

MEK 阻害剤を用いた造血幹細胞移植後免疫抑制の最適化

進藤岳郎

京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科

【研究の背景】

同種造血幹細胞移植は難治性造血器腫瘍に治癒をもたらし得る魅力的治療法だが、移植片対宿主病 (Graft-versus-host disease: GVHD) を抑制しつつ、抗腫瘍免疫 (Graft-versus-Tumor: GVT 効果) や抗ウイルス免疫を温存する戦略は未確立である。実際、強力な免疫抑制が GVT 効果や感染免疫の減弱による造血器腫瘍の再発や日和見感染症を来すことは多く、臨床現場の大きなアンメットニーズとなっている。

T 細胞はその機能分化段階により、naïve/central memory/effector memory の各サブセットに分類される。GVHD を惹起するのはドナー由来 naïve および central memory T 細胞の宿主抗原に対するアロ反応で、抗腫瘍免疫・抗ウイルス免疫を担うのはドナー由来 effector memory T 細胞とされる。申請者は、細胞内 MAPK 経路の一つである RAS/MEK/ERK 経路は naïve および central memory T 細胞でのみ選択的に活性化されるが、effector memory T 細胞では活性化されないことを見出した (Shindo, *Blood* 2013)。よって MEK 阻害剤で本経路を遮断すれば、前二者を選択的に抑制し、後者を温存できると考えた。実際 MEK 阻害剤トラメチニブはマウス骨髄移植モデルで GVHD を選択的に抑制する一方、GVT 効果を温存した (Itamura, Shindo, *JCI Insight* 2016)。

【目 的】

第一にヒトリンパ球をマウスに輸注する xenogenic GVHD モデルに MEK 阻害剤を投与し、その効果と毒性について解析する。第二に造血幹細胞移植患者末梢血を用いた臨床研究を行い、ヒト GVHD の診断と治療効果判定に有用なバイオマーカーの抽出を行う。両者の結果を統合し、ヒトの難治性 GVHD 患者に MEK 阻害剤を投与する臨床試験をデザインする。

【方 法】

- 1) 超高度免疫不全マウス (リンパ球欠損マウス) にヒトリンパ球を輸注し、異種移植による GVHD モデルを作成する。本モデルに MEK 阻害剤トラメチニブを経口投与し、GVHD 抑制効果を検証する。
- 2) 同種造血幹細胞移植を受けた患者から経時的に末梢血を採取し、T 細胞における ERK1/2 蛋白のリン酸化レベルをフローサイトメトリーで解析する。

【結 果】

- 1) 系を確立して実験を繰り返し、データを集積した。トラメチニブの抗 GVHD 作用に加え、マウス体内におけるヒトリンパ球の体内動態と免疫系に与える作用や毒性について、検証中である。
- 2) 移植患者の末梢血を用いて、CD4 および CD8 陽性 T 細胞における ERK1/2 のリン酸化レベルを解析した。GVHD の有無、さらに治療効果との相関性を解析中である。

【考 察】

本研究により、MEK 阻害剤の異種 GVHD に対する治療効果に加え、毒性を含めたヒト細胞への作用を *in vivo* で精細に観察できる。すなわち MEK 阻害剤がヒト細胞の宿主への生着を妨げることなく GVHD を抑制するか、検証できる。またヒト造血幹細胞移植患者における臨床研究で、ERK1/2 のリン酸化レベルが GVHD の発症および治療効果と相関するか、検証できる。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

本研究は第一に異種移植による GVHD に対する MEK 阻害剤の効果をみるもので、その毒性の検証も含めて、臨床応用への一助となると考えられる。またヒト造血幹細胞移植患者における臨床研究で、GVHD の発症と治療効果をモニターできるバイオマーカーを抽出できれば、MEK 阻害剤の臨床応用にあたって大いに有用であるだけでなく、悩むことの多い GVHD の診断に一石を投じることができる。これらの結果によっては、いずれもヒト造血幹細胞移植で MEK 阻害剤の投与を行う臨床試験においてその安全性と治療効果を担保する論拠となり得る。

【参考・引用文献】（* Corresponding author）

1. **Shindo T***, Kitauro K, Ureshino H, Kamachi K, Miyahara M, Doi K, Watanabe T, Sueoka E, Shin-I T, Suzuki R, Kimura S. “Deep sequencing of the T cell receptor visualizes reconstitution of T cell immunity in mogamulizumab-treated adult T cell leukemia.” *Oncoimmunology*, in press
抗 CCR4 抗体モガムリズマブの投与を受けた成人 T 細胞白血病 (Adult T cell leukemia: ATL) における TCR レパトア解析により、治療の奏功と免疫再構築の関係性を明らかにした。
2. Itamura H, **Shindo T***, Tawara I, Kubota Y, Kariya R, Okada S, Komanduri KV, Kimura S. “The MEK inhibitor trametinib separates murine Graft-versus-Host Disease from Graft-versus-Tumor Effects.” *JCI Insight* 1 (10): e86331, 2016
MEK 阻害剤トラメチニブによる GVHD の抑制と GVT 効果の温存を初めて示した。
3. Ureshino H, **Shindo T***, Nishikawa H, Watanabe N, Watanabe E, Satoh N, Kitauro K, Kitamura H, Doi K, Nagase K, Kimura H, Samukawa M, Kusunoki S, Miyahara M, Shin-I T, Suzuki R, Sakaguchi S, Kimura S. “Effector regulatory T cells reflect the equilibrium between antitumor immunity and autoimmunity in adult T cell leukemia.” *Cancer Immunol Res* 4 (8); 644–9, 2016
ATL 症例における TCR レパトア解析により、effector 型の制御性 T 細胞の臨床的意義を示した。
4. **Shindo T**, Kim TK, Benjamin CL, Wieder ED, Levy RB, Komanduri KV. “MEK inhibitors selectively suppress alloreactivity and graft-versus-host disease in a memory stage-dependent manner.” *Blood* 121 (23): 4617–26, 2013 (Plenary Paper with associated editorial)
MEK 阻害剤の GVHD 抑制能を最初に示した論文で、本研究の理論的基盤。
5. Goto H, Kojima Y, Matsuda K, Kariya R, Taura M, Kuwahara K, Nagai H, Katano H, and *Okada S. “Efficacy of anti-CD47 antibody-mediated phagocytosis with macrophages against primary effusion lymphoma.” *Eur J Cancer* 50 (10):1836–1846, 2014
免疫不全マウスを用いた異種移植モデルの論文で、本実験ではこのモデルを参考にした。