

臨床検査アップデート3 Up date

# CD30

た まる じゅん いち  
田 丸 淳 一  
Jun-ichi TAMARU

## はじめに

CD30 は 1982 年に独国 Kiel 大学の研究グループによって発見された分子である<sup>1)</sup>。この分子は Hodgkin リンパ腫に罹患した症例の病変から樹立された培養細胞株 L428 をマウスに免疫して得られたモノクローナル抗体 (Ki-1) が認識する膜蛋白であり、当時、Hodgkin リンパ腫の腫瘍細胞である Hodgkin/Reed-Sternberg (HRS) 細胞に特異的に発現することが証明され、Hodgkin リンパ腫の診断に有用であるとして注目された。最近では、Hodgkin リンパ腫以外の血液系腫瘍や、非血液系腫瘍でもその発現が認められるものが確認されており、抗 CD30 抗体療法の発展とともに、腫瘍細胞における CD30 発現の免疫組織化学染色での証明が本年度新規に保険収載されたことで話題となった。

## I. CD30 分子

1992 年には、CD30 分子のクローニングが行われ、染色体 1p36 にコードされた TNF receptor superfamily member の一つで、120kDa の type 1 膜貫通性蛋白であることが明らかにされた<sup>7,8)</sup>。細胞外に 6 つの cysteine-rich pseudo-repeat motifs を有し、細胞質末端には NF $\kappa$ B の活性化を仲介するいくつかの TRAF-binding sequences を有する (図 1)<sup>9)</sup>。CD30 の細胞外ドメインは他の TNF receptor superfamily member と似た遺伝子配列を有するが、細胞内ドメインには death domain を認めず他のメンバーとの相同性は乏しい。しかし、TRAF2 の degradation や TNFR1 を介して apoptosis 刺激を誘導することが証

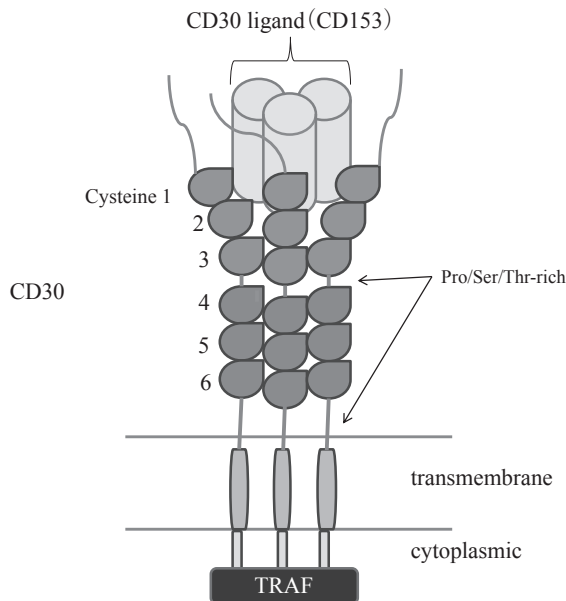


図 1 CD30/CD30L 分子

活性型においては CD30 も CD30L も自己集合して非共有結合性の三量体を形成する。

明されている<sup>10)</sup>。apoptosis 誘導に加えて、CD30 は I $\kappa$ B のリン酸化によって NF $\kappa$ B を活性化し、サイトカイン分泌とともに炎症の調整、細胞の生存や増殖の促進などの cellular context に依存する幅広い生物学的効果を持っている (図 2)<sup>11)</sup>。そのリガンド、CD30L (CD153) は TNF superfamily に属し、染色体 9q33 にマップされた 26kDa の type II 膜貫通性蛋白である<sup>12)</sup>。CD30L は休止リンパ球、活性化 B リンパ球および T リンパ球、単球、顆粒球、NK 細胞などに発現している<sup>13)</sup>。健常人における CD30 と CD30L の正確な機能はいまだよくわかっていないようであるが、その原因のひとつに、CD30 や CD30L 遺伝子の mutation は人の疾患と関係しないことがあげられよう。ただし、CD30 と CD30L のシグナリング

埼玉医科大学総合医療センター病理部  
(病理診断科)  
〒350-8550 埼玉県川越市鴨田1981番地

Department of Pathology, Saitama Medical Center,  
Saitama Medical University.  
(1981 Kamoda, Kawagoe-shi, Saitama)

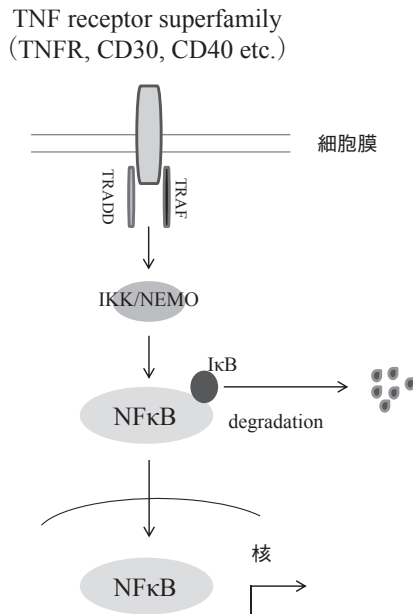


図2 TNF receptor superfamilyのNFκB活性化経路。シグナルはIκBのリン酸化によってNFκBの活性化、すなわち核への移行をもたらす。

はT細胞応答、生存、effector cell function 同様にB細胞の class-switch DNA recombination 調節や抗体産生などの免疫調節に関与していることが証明されている<sup>14)</sup>。CD30<sup>-/-</sup>のマウスの研究ではCD30シグナリングはthymocyteのnegative selectionに重要であることが疑われたが、後の研究ではCD30の欠如はnegative selectionに効果のないことが証明されている<sup>15)</sup>。マウスの研究ではCD30は自己寛容や、CD30欠如、CD8陽性T細胞を仲介する瘰癧氏島細胞の完全な破壊と急速な糖尿病発生の証明後に、自己免疫疾患の病因に役割を演じるであろうことが示された<sup>16, 17)</sup>。CD30L/CD30 signalingがTh1やTh2細胞応答、そしてそれらが関与する疾患に関与することが示されている。さらに、CD153<sup>-/-</sup>マウスモデルにて、CD30/CD30Lの相互作用はCD4+T-cellを仲介するGVHDを調節することが示されている<sup>18)</sup>。さらに、CD30/CD30L相互作用はCD30+制御性T cellによって仲介されるallograft rejectionの抑制に重要であるようである<sup>19)</sup>。

## II. CD30 発現

CD30は、健常人では活性化リンパ球にその発現が知られている<sup>15)</sup>。さらに、EBV、HCV、HIVやHTLV-1などのウイルスに感染した細胞にもその発現は認め

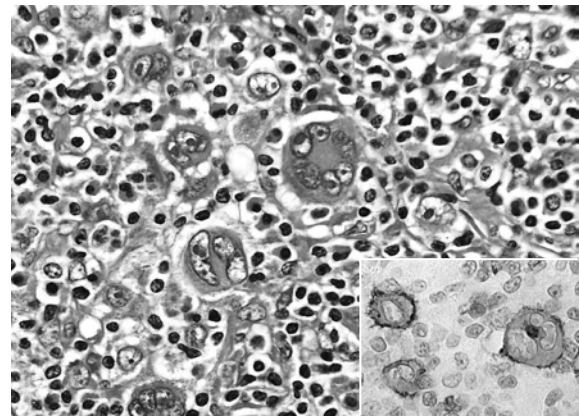


写真1 Hodgkinリンパ腫

リンパ球、好酸球、組織球など多彩な炎症細胞を背景に大型のHodgkin/Reed-Sternberg細胞が増生。Inset; 抗CD30抗体を用いた免疫組織化学染色にてHodgkin/Reed-Sternberg細胞の細胞膜やGolgi野に陽性像を認める。

られる。血液系悪性腫瘍ではHodgkinリンパ腫や未分化大細胞性リンパ腫(ALCL)の腫瘍細胞で強く発現している(写真1)。なお、Hodgkinリンパ腫はHRS細胞がB細胞のクローナルな増殖であることが証明されたことから、2001年に刊行されたWHO分類において、それまで慣れ親しんだHodgkin病からHodgkinリンパ腫へと名称変更された<sup>16)</sup>。また、この分子の発見者の一人である独国のHarald Steinは、Ki-1分子は非腫瘍性の活性化したリンパ球に発現し、Hodgkinリンパ腫以外にもその強い発現をみるリンパ腫の存在を証明し、そのリンパ腫はKi-1リンパ腫とも呼ばれた<sup>17)</sup>。この疾患が現在のALCLである。当初、ALCLは腫瘍細胞の形質発現によってT細胞型、B細胞型そしてnull細胞型に分けられていたが、現在では細胞傷害性T細胞の腫瘍として認識されており、染色体異常にともなってALKの発現を認めるALK-positive ALCLと、その発現の証明されないALK-negative ALCLにわけられている<sup>18)</sup>。なお、B細胞型はdiffuse large B-cell lymphoma, anaplastic variantとして除外された。これら代表的腫瘍以外にも、CD30発現は縦隔原発大細胞型B細胞リンパ腫(primary mediastinal large B-cell lymphoma; PMLBCL)などいくつかのびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)、末梢性T細胞リンパ腫、皮膚原発CD30陽性リンパ増殖性疾患、菌状息肉症(mycosis fungoides)、EBV関連リンパ増殖性疾患などでも認められている。さらに、最近では腸症関連Tリンパ腫type 1、成人T細胞性白血病/リンパ腫(ATLL)、

HHV-8 陽性原発性滲出液リンパ腫 (PEL)、systemic mastocytosis、mast cell leukemia などでも証明されている<sup>18)</sup>。血液系以外の腫瘍では、胚細胞腫瘍の胎児性癌や甲状腺癌でその発現が報告されている<sup>19)</sup>。

### Ⅲ. CD30 標的モノクローナル抗体療法

CD30 の発現は非腫瘍細胞では限られており、monoclonal 抗体療法の標的としては適した分子であると考えられる。1992 年、Burnangelo Falini らによるヨーロッパの研究グループは CD30 (Ber-H2) monoclonal 抗体の *in vivo* の効果を証明した。そして、放射線標識した Ber H2 抗体は特異的に HRS 細胞と結合することを見出したが、6 症例の検索において抗腫瘍効果は検出されなかった<sup>20)</sup>。次いで、type 1 ribosome-inactivating protein である saporin (SO6) に Ber H2 を共有結合させ cytotoxic agent の担体としてマウス抗 CD30 抗体 (Ber-H2) を使用した戦略が試された。進行期難治性 Hodgkin リンパ腫 4 症例がこの immunotoxin で治療され、うち 3 症例が一時的ではあったが、明らかに腫瘍の縮小を呈した。しかしながら、すべての症例において、マウス抗体や toxin に対してヒト抗体が形成されてしまった<sup>21)</sup>。

Falini らが最初に試みた “naked monoclonal antibodies” を用いた戦略においては、第一世代のものは期待はずれであった。それは抗原結合能の乏しさ、effector cell の活性化に効果がないこと、soluble CD30 によって中和されることなどに由来すると推測される。第二世代として抗原結合能を改善し、Fc $\gamma$ 受容体 III A 親和性を増したヒト化抗体がいくつか考案され、臨床研究 Phase I へと進められた<sup>22)</sup>。また、“bispecific monoclonal antibodies” を用いた bispecific TandAb antibody、AFM13 が考案された。それは Hodgkin リンパ腫の腫瘍細胞に発現する CD30 および NK 細胞に発現する CD16A の両方を標的としたものであり、前臨床研究では NK cell の関与をともなった抗腫瘍活性が証明され、Phase I 研究に進められた<sup>23)</sup>。“radiolabeled antibodies” を用いたものとして、マウス CD30 monoclonal antibody に iodine-131 をラベルした radioimmunoconjugate での試験が行われ、21 例中 6 例に反応がみられたが、重篤な血液毒性のために中止となった<sup>24)</sup>。このようにさまざまな方法が試され CD30 に対する

抗体療法の可能性が認識され、これらの事象が今日の治療の 1 つとして注目されている brentuximab vedotin の発展の礎となったのである。

brentuximab vedotin は antibody-drug conjugate (ADC) で、monomethyl auristatin E (MMAE) を結合したキメラ型抗 CD30 抗体である。MMAE は自然生成物 dolastin 10 の合成アナログで、微小管 (tubulin) 阻害薬として機能する。なお、微小管は、細胞分裂に重要な役割を担うたんぱく質で、MMAE はその微小管を阻害することで細胞分裂を停止させ、細胞の増殖を抑制させる。この薬剤は CD30 を腫瘍細胞表面に発現する Hodgkin リンパ腫や ALCL の再発・難治例に対する有効性が極めて高いことが臨床試験で確認され<sup>25)</sup>、2011 年 8 月 19 日に米国食品医薬品局 (FDA) に承認された。本邦においても再発・難治 Hodgkin リンパ腫と ALCL に対して、2014 年 1 月に厚生労働省より承認され、実診療現場における期待が高まっている。

CD30 に対する理解は Hodgkin 病にはじまり、さらにさまざまな悪性疾患における発現が認識されてきており、今後、CD30 に対する分子標的治療は再発・難治 Hodgkin リンパ腫や ALCL のみならず他の腫瘍にも拡大されることが予想される。

### おわりに

CD30 発現腫瘍に対するモノクローナル抗体を用いた治療戦略が進み、1 つの ADC の開発が実を結んだ。発展した治療の背景には、その適応を的確に判断することの重要性があることは言うまでもない。特に、抗体療法の場合は標的細胞に目的とする分子の発現を確認することが必要である。最近では、血液系腫瘍においては、腫瘍か否かの判断のみならず、腫瘍細胞の cell lineage の決定や亜型の推測にフローサイトメーターを用いた表面マーカー検索は必須になってきている。ところが、Hodgkin リンパ腫では、その腫瘍細胞である HRS 細胞をこの検査では検出できないことが経験上知られている。おそらくは腫瘍細胞の絶対数の少なさや、腫瘍細胞があまりに大きく、脆弱性を有する為ではないかと推測される。したがって、CD30 が HRS 細胞に実際に発現しているかどうかの認識には免疫組織化学染色法が最適な手段となっている。そのような背景が



保険収載に大きく寄与したと思われる。

ただし、実際の保険診療においては以下の点に留意が必要である。すなわち、CD30は、HQリンカー〔ロシュダイアグノステイクスが特許を持つ免疫組織化学染色の測定原理に用いられるHQ(ヒドロキシキノキサリン)を標識させた二次抗体〕を用いた免疫組織化学染色法により、悪性リンパ腫の診断補助を目的として病理標本作製を行った場合に保険算定する。という内容である。

## 文 献

- 1) Schwab U, Stein H, Gerdes J, et al. Production of a monoclonal antibody specific for Hodgkin and Sternberg-Reed cells of Hodgkin's disease and a subset of normal lymphoid cells. *Nature*. 1982 ; **299**(5878) : 65-67.
- 2) Dürkop H, Latza U, Hummel M, et al. Molecular cloning and expression of a new member of the nerve growth factor receptor family that is characteristic for Hodgkin's disease. *Cell*. 1992 ; **68**(3) : 421-427.
- 3) Fonatsch C, Latza U, Dürkop H, et al. Assignment of the human CD30(Ki-1) gene to 1p36. *Genomics*. 1992 ; **14**(3) : 825-826.
- 4) Duckett CS, Gedrich RW, Gilfillan MC, et al. Induction of nuclear factor kappaB by the CD30 receptor is mediated by TRAF1 and TRAF2. *Mol Cell Biol*. 1997 ; **17**(3) : 1535-1542.
- 5) Duckett CS, Thompson CB. CD30-dependent degradation of TRAF2 ; implications for negative regulation of TRAF signaling and the control of cell survival. *Genes Dev*. 1997 ; **11**(21) : 2810-2821.
- 6) Mir SS, Richter BW, Duckett CS. Differentiation effects of CD30 activation in anaplastic large cell lymphoma and Hodgkin disease cells. *Blood*. 2000 ; **96**(13) : 4307-4312.
- 7) Smith CA, Gruss HJ, Davis T, et al. CD30 antigen, a marker for Hodgkin's lymphoma, is a receptor whose ligand defines an emerging family of cytokines with homology to TNF. *Cell*. 1993 ; **73**(7) : 1349-1360.
- 8) Younes A, Consoli U, Zhao S, et al. CD30 ligand is expressed on resting normal and malignant human B lymphocytes. *Br J Haematol*. 1996 ; **93**(3) : 569-571.
- 9) Bowen MA, Lee RK, Miragliotta G, et al. Structure and expression of murine CD30 and its role in cytokine production. *J Immunol*. 1996 ; **156**(2) : 442-449.
- 10) DeYoung AL, Duramad O, Winoto A. The TNF receptor family member CD30 is not essential for negative selection. *J Immunol*. 2000 ; **165**(11) : 6170-6173.
- 11) Kurts C, Carbone FR, Krummel MF, et al. Signaling through CD30 protects against autoimmune diabetes mediated by CD8 T cells. *Nature*. 1999, **398**(6725) : 341-344.
- 12) Gaspal FM, Kim MY, McConnell FM, et al. Mice deficient in OX40 and CD30 signals lack memory antibody responses because of deficient CD4 T cell memory. *J Immunol*. 2005 ; **174**(7) : 3891-3896.
- 13) Blazar BR, Levy RB, Mak TW, et al. CD30/CD30 ligand (CD153) interaction regulates CD4+ T cell-mediated graft-versus-host disease. *J Immunol*. 2004 ; **173**(5) : 2933-2941.
- 14) Dai Z, Li Q, Wang Y, et al. CD4+ CD25+ regulatory T cells suppress allograft rejection mediated by memory CD8+ T cells via a CD30-dependent mechanism. *J Clin Invest*. 2004 ; **113**(2) : 310-317.
- 15) Stein H, Gerdes J, Schwab U, et al. "Identification of Hodgkin and Sternberg-Reed cells as a unique cell type derived from a newly-detected small-cell population". *International Journal of Cancer*. 1982 ; **30**(4) : 445-459.
- 16) Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al eds. World health organization classification of tumours, pathology & genetics, tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press, Lyon, 2001
- 17) Stein H, Mason DY, Gerdes J, et al. The expression of the Hodgkin's disease associated antigen Ki-1 in reactive and neoplastic lymphoid tissue : evidence that Reed-Sternberg cells and histiocytic malignancies are derived from activated lymphoid cells. *Blood*. 1985 ; **66**(4) : 848-858.
- 18) Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al eds. World health organization classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press, Lyon, 2008
- 19) Trovato M, Villari D, Ruggeri RM, et al. Expression of CD30 ligand and CD30 receptor in normal thyroid and benign and malignant thyroid nodules. *Thyroid*. July 2001, **11**(7) : 621-628
- 20) Falini B, Flenghi L, Fedeli L, et al. In vitro targeting of Hodgkin and Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease with monoclonal antibody Ber-H2(CD30) : immunohistological evidence. *Br J Haematol*. 1992 ; **82**(1) : 38-45.
- 21) Falini B, Bolognesi A, Flenghi L, et al. Response of refractory Hodgkin's disease to monoclonal anti-CD30 immunotoxin. *Lancet*. 1992 ; **339**(8803) : 1195-1196.
- 22) Kumar A, Blum KA, Fung HC, et al. A phase 1 dose-escalation study of XmAb® 2513 in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol*. 2015 ; **168**(6) : 902-904.
- 23) Reusch U, Burkhardt C, Fucek I, et al. A novel tetravalent bispecific TandAb(CD30/CD16A) efficiently recruits NK cells for the lysis of CD30+ tumor cells. *MAbs*. 2014 ; **6**(3) : 728-739.
- 24) Schnell R, Dietlein M, Staak JO, et al. Treatment of refractory Hodgkin's lymphoma patients with an iodine-131-labeled murine anti-CD30 monoclonal antibody. *J Clin Oncol*. 2005 ; **23**(21) : 4669-4678.
- 25) Younes A, Bartlett NL, Leonard JP, Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. *N Engl J Med*. 2010 ; **363**(19) : 1812-1821.