

Targeted depletion of TRBV9⁺ T cells as immunotherapy in a patient with ankylosing spondylitis

Received: 22 June 2023

Accepted: 26 September 2023

Published online: 23 October 2023

 Check for updates

Olga V. Britanova ^{1,2,11}, Kseniia R. Lupyr^{1,3,11}, Dmitry B. Staroverov^{1,2,11}, Irina A. Shagina^{1,2,11}, Alexey A. Aleksandrov⁴, Yakov Y. Ustyugov⁴, Dmitry V. Somov¹, Alesia Klimenko¹, Nadejda A. Shostak¹, Ivan V. Zvyagin^{1,2}, Alexey V. Stepanov ², Ekaterina M. Merzlyak^{1,2}, Alexey N. Davydov^{5,6}, Mark Izraelson⁶, Evgeniy S. Egorov^{2,9}, Ekaterina A. Bogdanova¹, Anna K. Vladimirova⁴, Pavel A. Iakovlev⁴, Denis A. Fedorenko⁷, Roman A. Ivanov⁴, Veronika I. Skvortsova^{1,10}, Sergey Lukyanov^{1,2} & Dmitry M. Chudakov ^{1,2,5,8} 

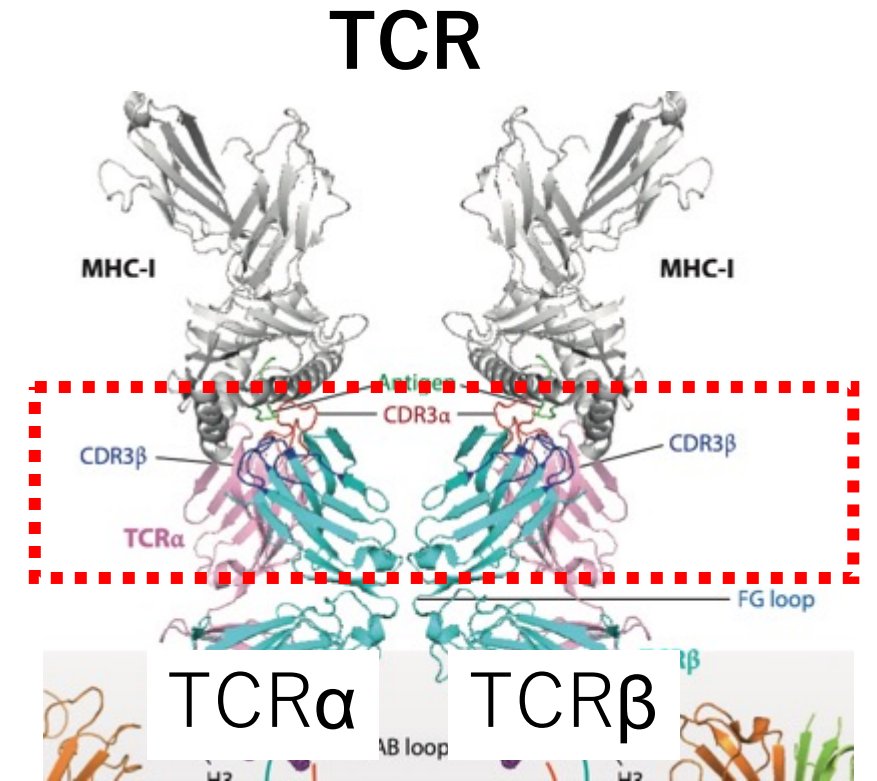
Britanova OV, Lupyr KR, Staroverov DB, et al. Nat Med. 2023 Nov;29(11):2731-6.

膠原病ジャーナルクラブ 2024/2/13

田口 宏和

背景

- CDR3はTCRの可変部領域を構成するアミノ酸配列の一つで、TCRの多様性に重要な部分(右図)¹.
- TCR β がASの発症と関連しており、AS患者では健常人と比較して特定のT細胞のTCR β CDR3 motifが増加²⁻⁴.
- TCR β variable(TRBV)は塩基配列により30種類に分類される.
- TRBV(TCR beta variable)9遺伝子配列を持つT細胞は全T細胞の4%のみ⁵で、枯渇させても強い免疫抑制は来しないと推測される.
- 特定のTCR遺伝子配列をもつT細胞を枯渇させることの有効性と安全性が示唆されている(T1DM, T細胞性腫瘍などの動物モデル).



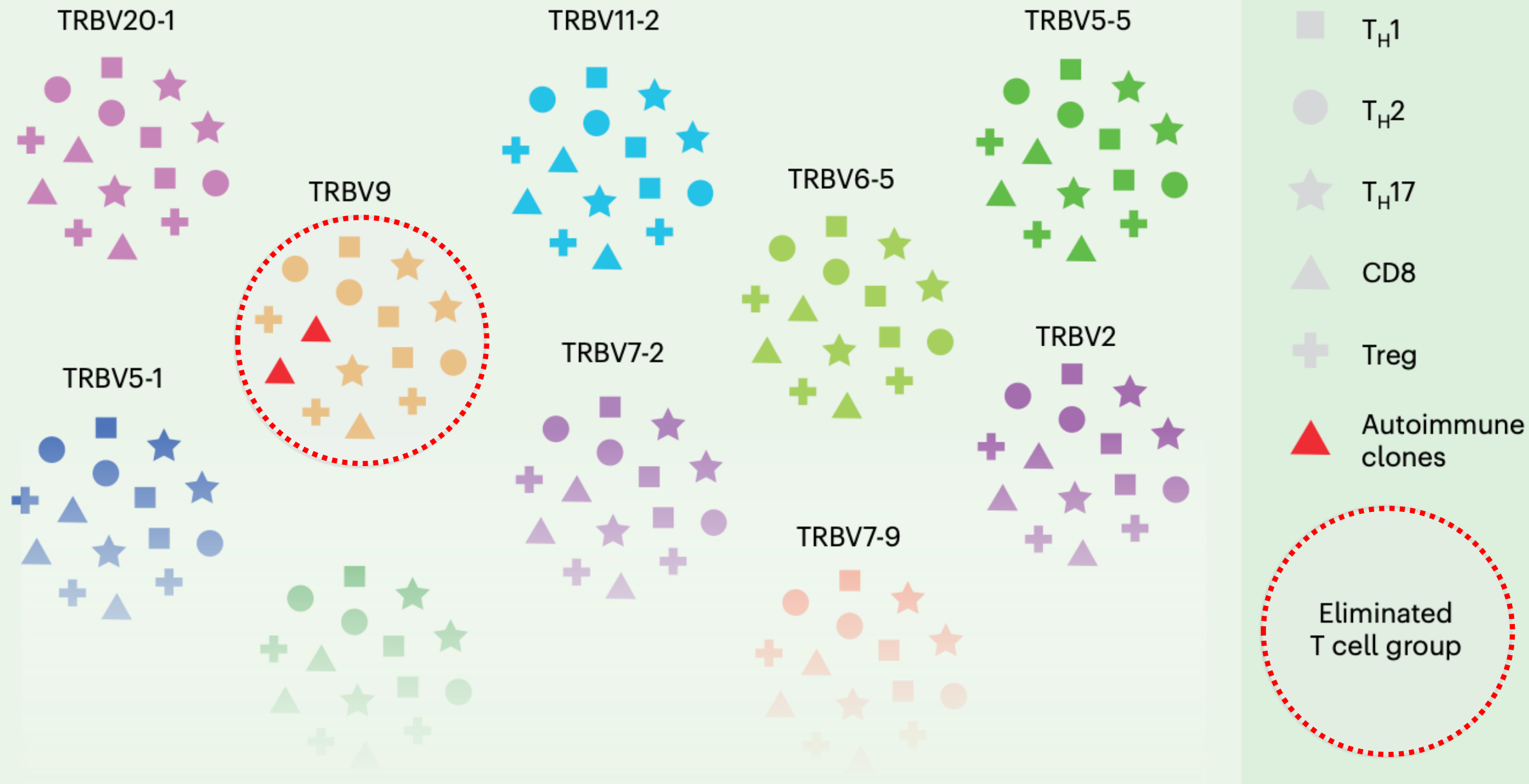
1. Alcover A, et al. Annu Rev Immunol. 2018;36:103.
2. Faham M, et al. Arthritis Rheumatol. 2017;69:774.
3. Komech EA, et al. Rheumatology (Oxford). 2018;57:1097.
4. May E, et al. Tissue Antigens. 2002;60:299.
5. Putintseva EV, et al. Front Immunol. 2013;4:463.

Discovery of T Cell Receptor β Motifs Specific to HLA-B27-Positive Ankylosing Spondylitis by Deep Repertoire Sequence Analysis

- HLA-B27陽性ASで増加している特定のmotifを調べることを目的.
- AS 234, 対照 227検体(SLE174, HC19など)の末梢血PBMCを使用.
- Sequenceを行い, まず既知の50motif→6に絞り込み.
- training setとvalidation setを用いて独自にAS関連motifを7700万→11個に絞り込み.
- さらに複数回のvalidation cohortを行い, その中から重複度の高いmotifを13個抽出.

Motif, sequence, or combination	Motif	B27+AS	B27+Control	<i>P</i> *
pC	pC	0.16	0	0.0019
pD	pD	0.19	0	0.15
CASSVGYYSTDTQYF	pF	0	0	1
dC	dC	0.44	0.4	0.12
dD	dD	0.33	0.3	0.082
dE	dE	0.33	0.3	0.38
dF	dF	0.38	0.4	0.15
SGTSGSGTDT	dH	0.19	0.3	0.48
RGDRAETQYF	dI	0.14	0.1	0.34
TRBV28__TRBJ1-2__SSSPLNY	dJ	0.13	0	0.58
ARASGSSYNE	dK	0.14	0.1	0.48
cA	cA	0.57	0.2	<0.0001
cB	cB	0.11	0	0.097

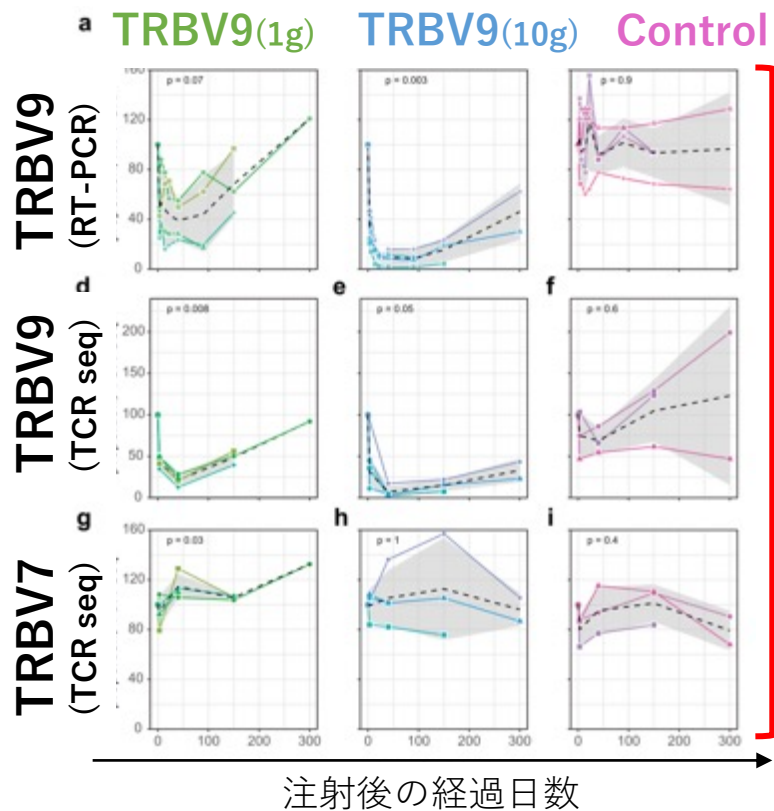
- 特定のmotifがB27+ASで増加.
- さらに別の検証からはmotifの増加はHLAに関係なくある.

c

正常T細胞をスペアし, クローン性拡大した自己反応性T細胞のみ除去可能

動物実験

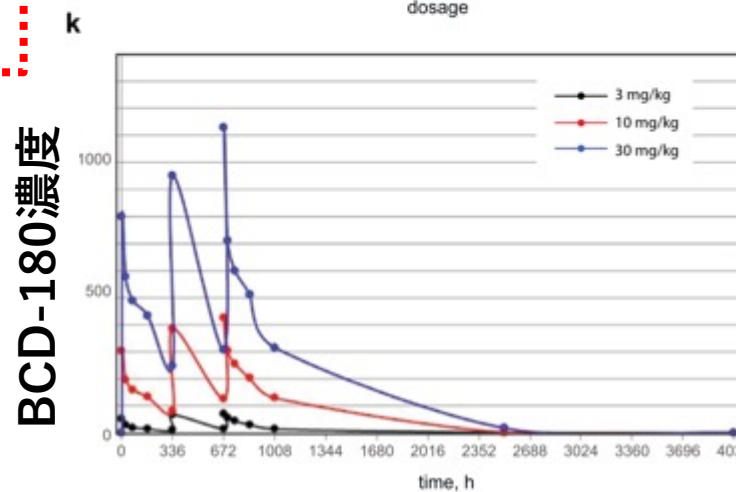
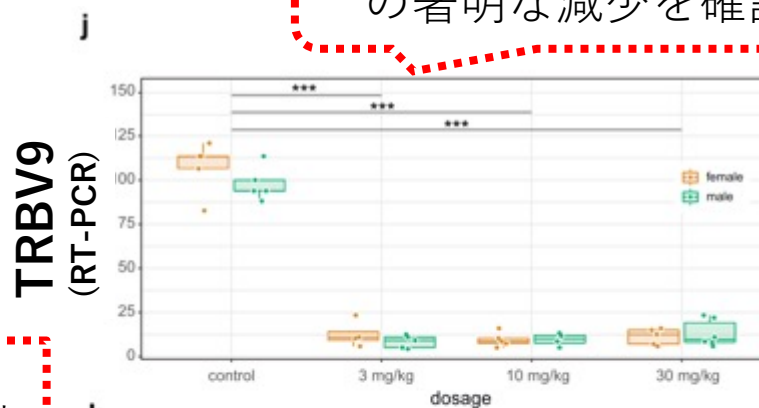
- 抗TRBV9モノクローナル抗体(BCD-180)またはControl(ヒトIgG)をアカゲザルに静脈投与.
- 用量依存性に末血TRBV9+T細胞が減少(左図). 10mg ivではTRBV9+T細胞の枯渇は90日間持続.
- 複数の用量で更に詳細に解析(右図).



*点線: mean, 灰色: SD

用量依存性に
TRBV9+T細胞が減少

21日後にTRBV9+T細胞
の著明な減少を確認.

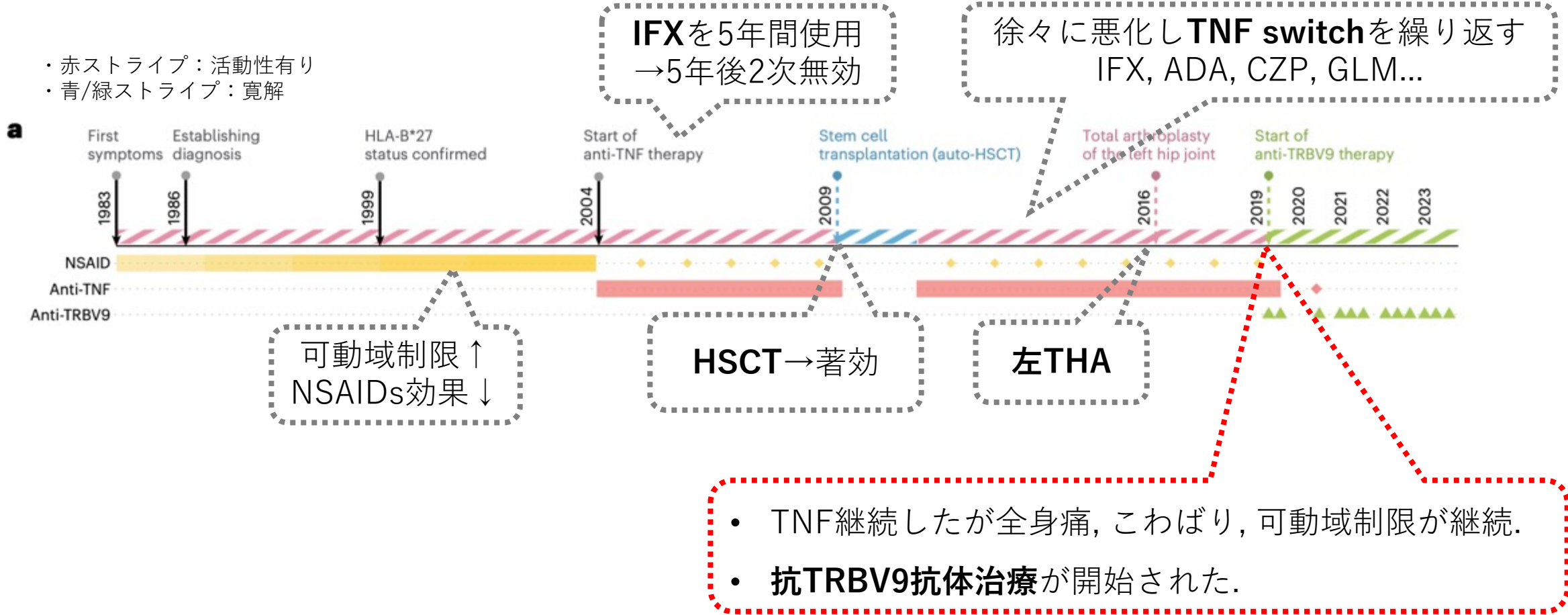


用量依存性に
AUC, 最大濃度 ↑

$t^{1/2}$ (日): 3mg/kg(9 ± 3.8), 10mg/kg(12.9 ± 7), 30mg/kg(13.2 ± 7.2)

症例

- 1963年生まれの男性, 20歳のときに発症(症状記載なし)して, 1986年に強直性脊椎炎と診断.
- 1999年にGrade 3の両側仙腸関節炎, HLA-B27陽性を確認.



方法と評価項目

前投薬：PSL 120mg iv, オンダンセトロン 8mg iv, クロロピラミン 20mg im, パラセタモール 1000mg po.
点滴中に軽度の倦怠感, 嘔気, 一過性の高血圧を認めたが, GCの副作用と判断された。

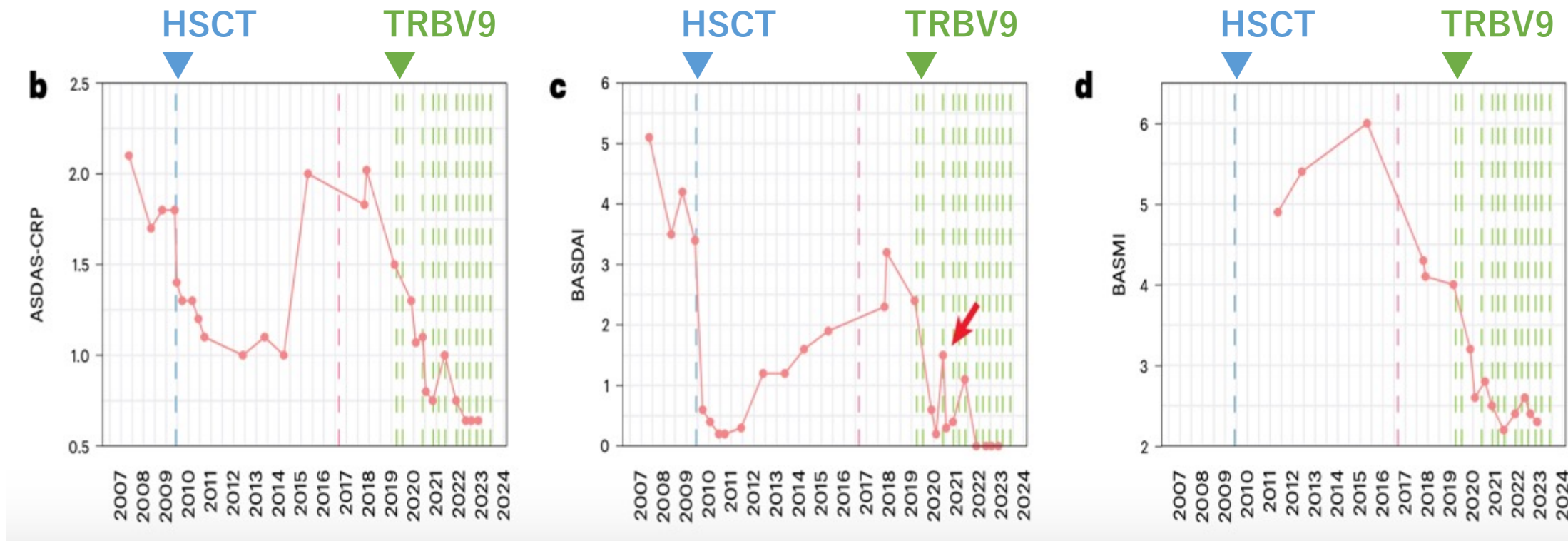
■ 抗TRBV9抗体の投与

- 初回: 2019年3月27日に抗TRBV9抗体 60mgを静注(前投薬あり).
- 2回目: 2019年7月に寛解は持続していたが, さらに2回目の投与を120mgで施行. 副作用はなし.
- 3回目: 2020年3月に倦怠感, 上肢痛, 胸背部直筋のこわばりあり. 2020年5月に3回目の投与を160mgで施行.
- 4回目以降: 以後4ヶ月に1回, 320-500mgの投与で継続.

■ 評価項目

- 活動性指標(ASDAS-CRP, BASDAI, BASMI), 腰椎屈曲, 頸椎回転, Fingertip to floor distance(指先-床), Chin to sternum distance(顎-胸骨), 胸郭の拡張.
- X線の進行はmodified Stoke ankylosing spondylitis spine score (mSASSS)で確認.
- TCR β repertoireはRNA抽出→ kitを用いてTRBV9のTCR β cDNAを合成.
- TRBV9, TRBV7定量はそれぞれに特異的なprimerを用いて, RT-PCR法で確認.

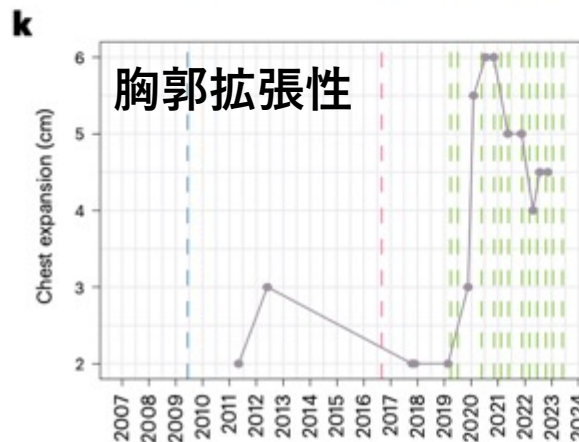
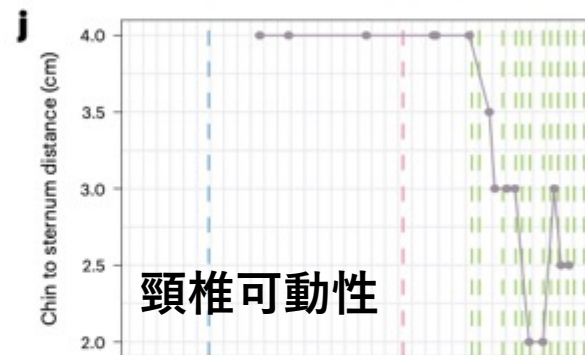
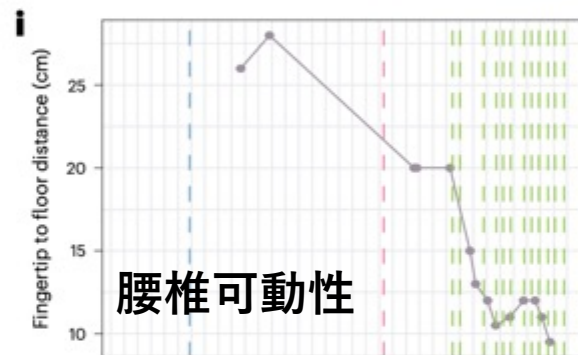
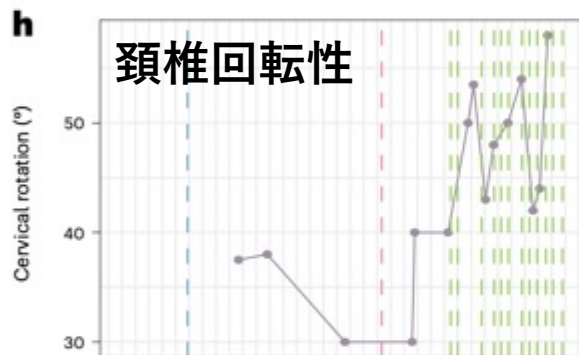
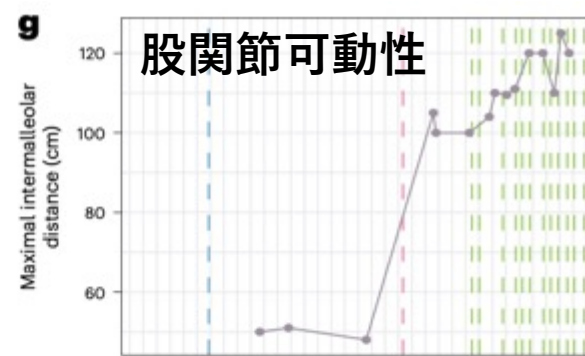
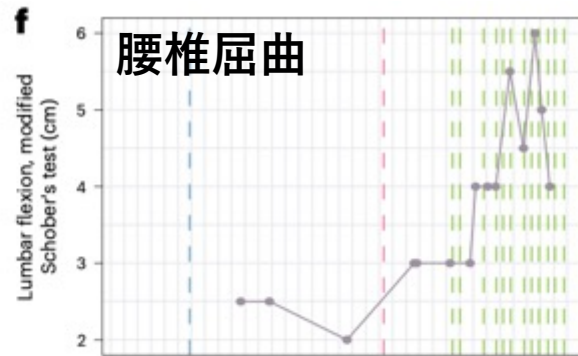
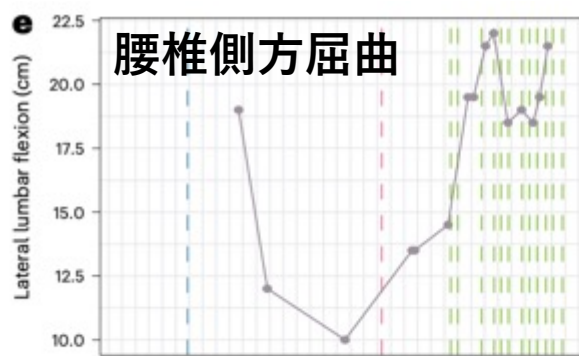
結果1: 活動性指標は改善する



赤矢印: 2020年3月の再燃(3回目の投与前)

- ASDAS-CRP, BASDAI, BASMIはすべて改善.
- 2020年3月の再燃時には各指標は悪化している.

結果2: 可動性の改善



- 椎体全体の可動性改善を得た.
- TRBV9抗体の維持投与によって可動域の改善は維持されている.

2007 2008 2009 2010 2011 2012 2013 2014 2015 2016 2017 2018 2019 2020 2021 2022 2023 2024

2007 2008 2009 2010 2011 2012 2013 2014 2015 2016 2017 2018 2019 2020 2021 2022 2023 2024

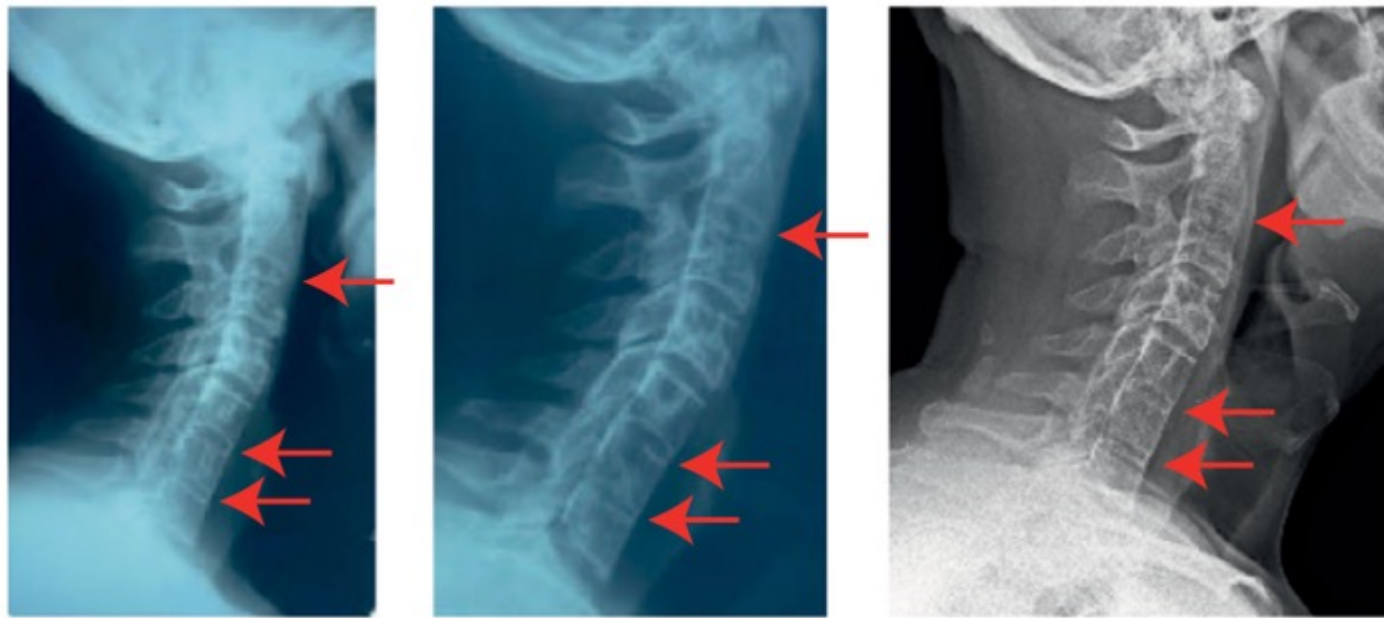
腰椎(2016→2022)

特に変化なし



頸椎(2016→2019→2022)

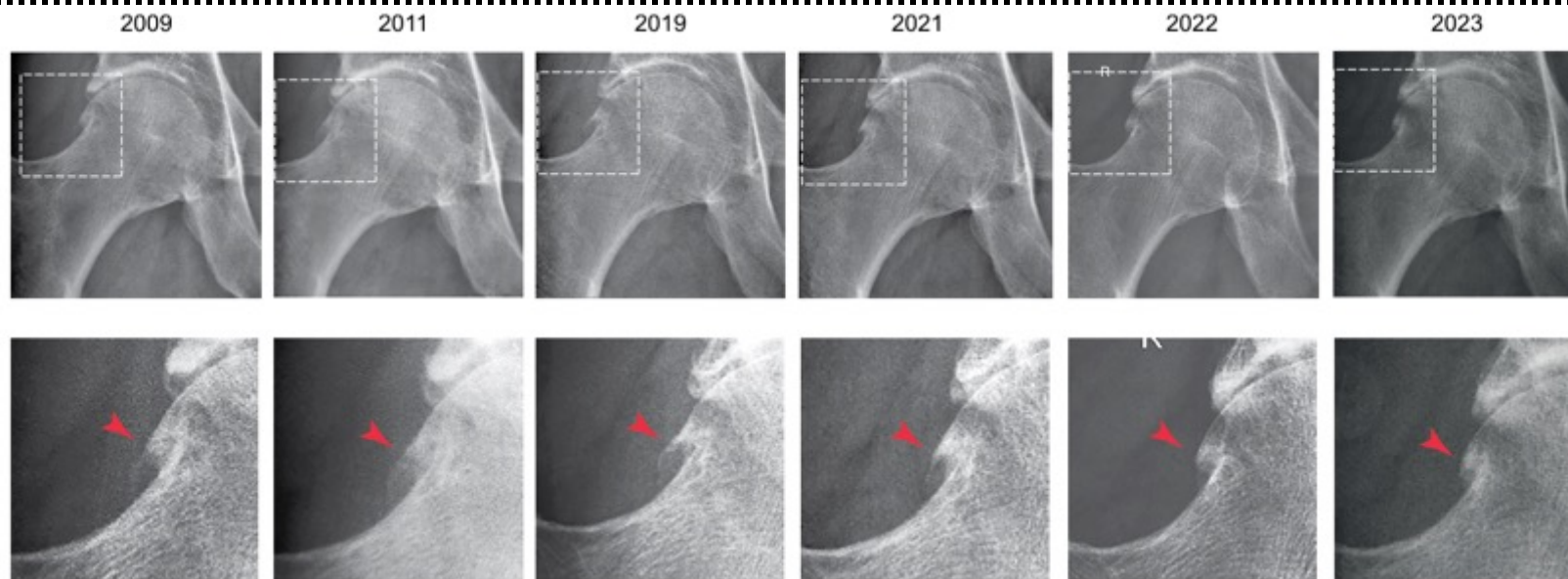
強直悪化の停止



股関節

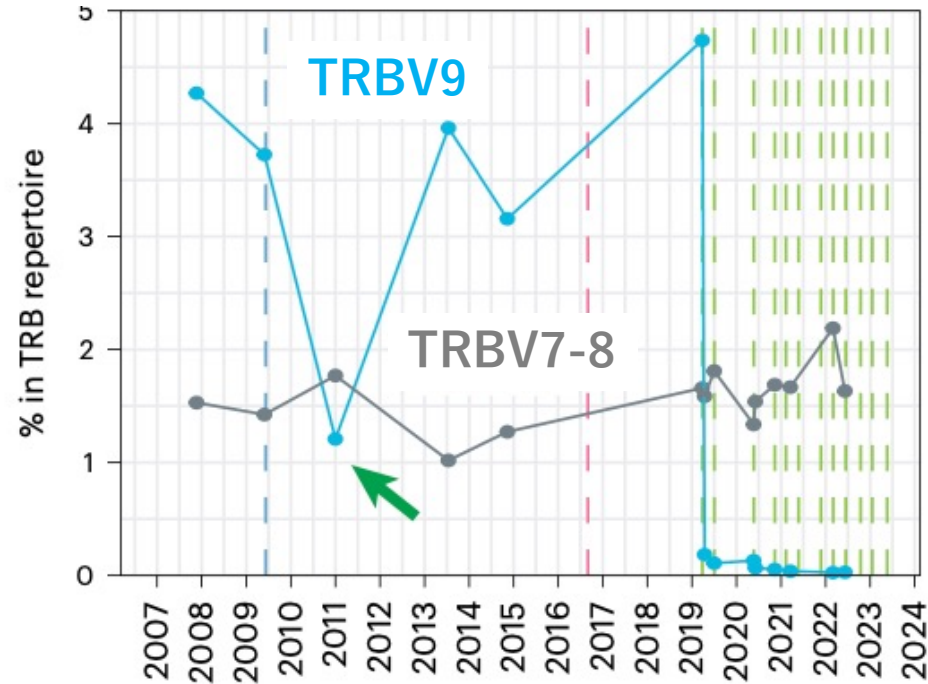
-2019: 骨棘↑, 関節面不整化↑

2019-: 緩やかに骨棘↓

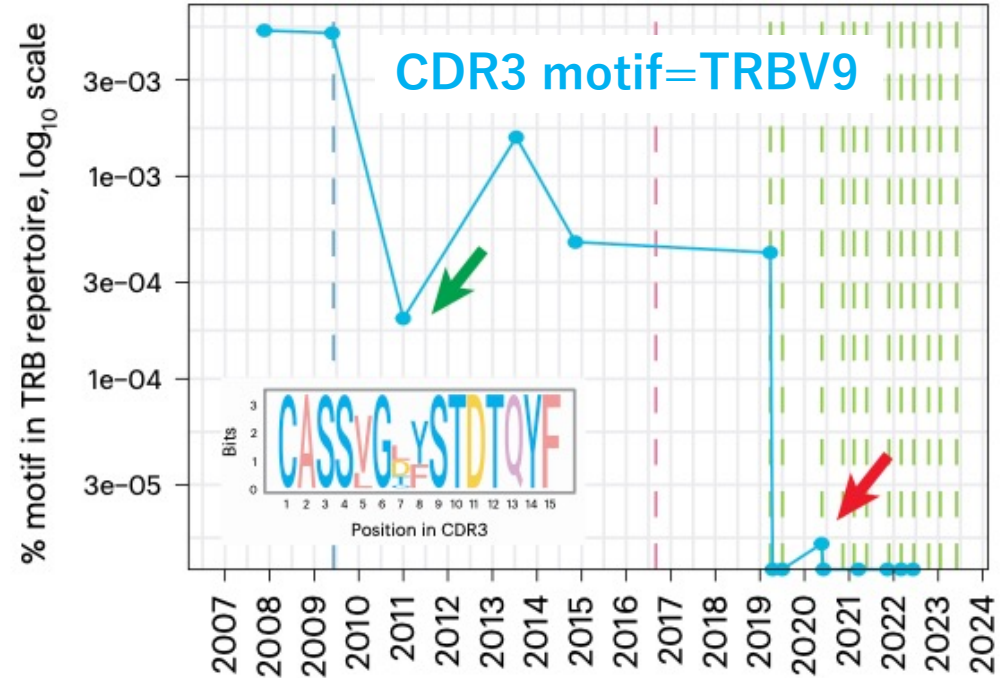


結果3: TRBV9⁺T細胞は消失する

PBMCでのTRBV9, 7⁺T細胞の割合



TCRβ全体におけるAS関連 CDR3motifの割合

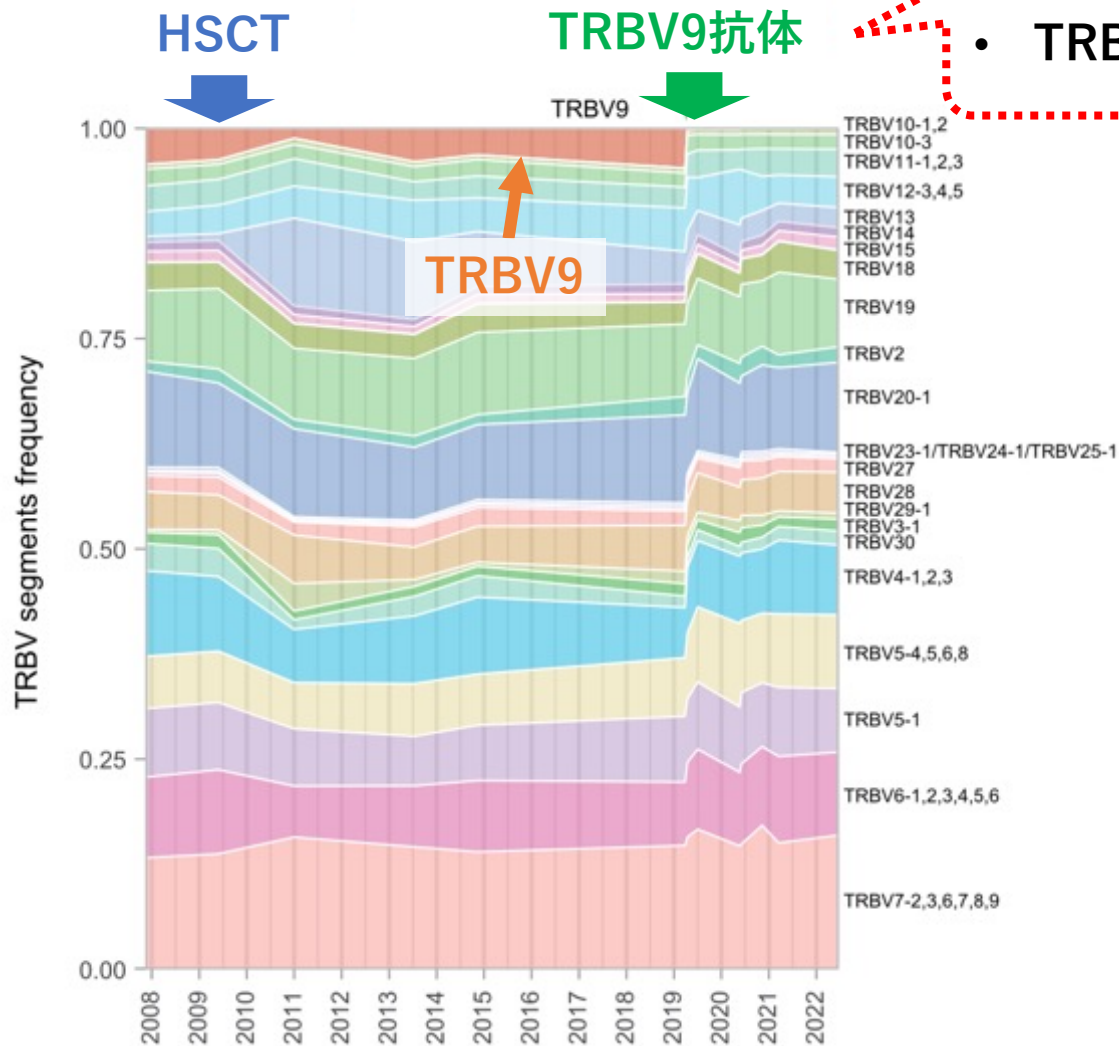


緑矢印: HSCT後のCDR3 motif低下. 赤矢印: 2020年3月の再燃(3回目の投与前)

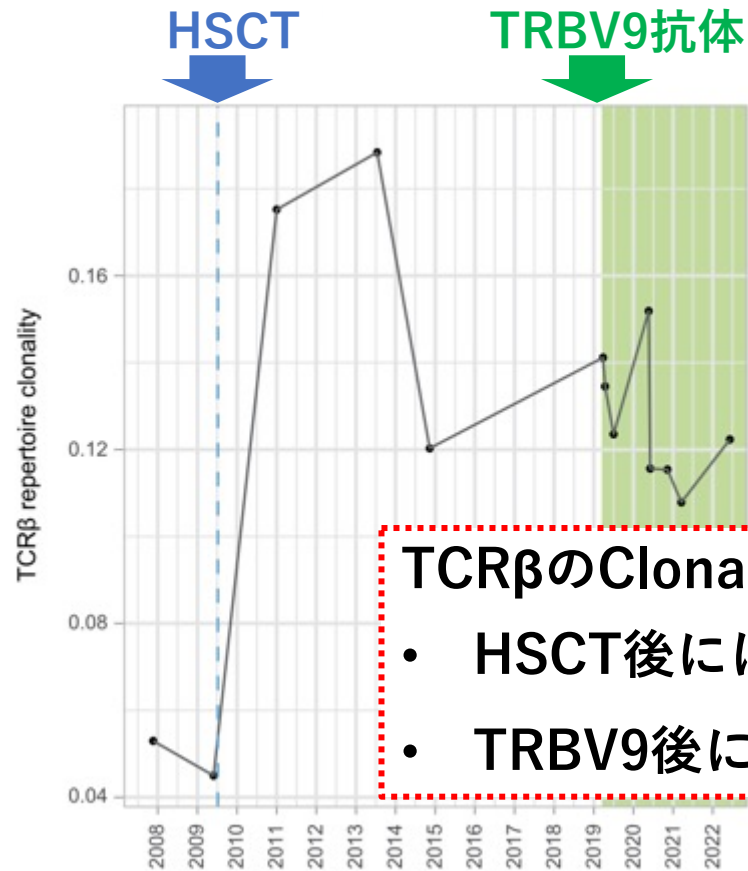
- 末梢血中のTRBV9⁺T細胞/CDR3 motifは抗TRVB9抗体投与後消失.
- 2020年3月の再燃時にはTRBV9⁺T細胞の上昇を伴わず, CDR3 motifの上昇を確認.

結果4: 抗TRBV9抗体はTRBV9の他segmentへ影響しない

各時点でのTRBV9の各segmentの割合



- TRBV9はaHSCT, TRBV9療法後に低下.



Discussion

- 抗TRBV9抗体療法の実現可能性, 忍容性, 有効性が示唆された.
 - T細胞の枯渇を確認, 症状などの指標の改善を確認, 有害事象なし.
- 治療10ヵ月後に部分的に再発し, 同時に末血T細胞で病原性TCR β CDR3 motifが再び出現
→ASにおけるTCR β CDR3 motifの原因的役割が支持された.
- 本症例はTRBV9を標的とした治療であったが, 今後, 患者のクローナリティに合わせたTRBVの他のセグメントやTRAV(TCR α)を標的とした治療が可能になるかもしれない.

Discussion

- 現在ASを対象とした抗TRBV9抗体療法の第2相試験が進行中.

ClinicalTrials.gov

[Go to the classic website](#)

[Find Studies](#) ▾ [Study Basics](#) ▾ [Submit Studies](#) ▾ [Data and API](#) ▾ [Policy](#) ▾ [About](#) ▾

[My Saved Studies \(1\)](#) →

[Home](#) > [Search Results](#) > Study Record



The U.S. government does not review or approve the safety and science of all studies listed on this website.

Read our full [disclaimer](#) for details.



ACTIVE, NOT RECRUITING ⓘ

Study of the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of BCD-180 in Patients With Axial Spondyloarthritis (ELEFTA)

ClinicalTrials.gov ID ⓘ NCT05445076

Sponsor ⓘ Biocad

Information provided by ⓘ Biocad (Responsible Party)

Last Update Posted ⓘ 2023-04-18