

26PB-am068S

ケモカイン受容体 CCR4 の欠損はメラノーマ担癌モデルマウスの病態を増悪させる

○高橋 周平¹, 松尾 一彦¹, 小山 篤¹, 西脇 敬二¹, 義江 修², 中山 隆志¹ (¹近畿大薬,
²近畿大医)

ケモカイン受容体 CCR4 は腫瘍免疫の抑制に関わる制御性 T 細胞 (Treg) と腫瘍免疫の活性化に寄与する Th17 細胞の主要な遊走制御因子である。近年、Treg 除去による腫瘍免疫の活性化を目的とした CCR4 アンタゴニストによる新たながん治療が注目されているが、CCR4 は Treg のみならず Th17 にも発現することが報告されている。そこで本研究では、マウスメラノーマをモデルに、抗腫瘍免疫応答における CCR4 の役割について検討した。

CCR4 欠損マウス (CCR4-KO) および野生型マウス (WT) にマウスメラノーマ細胞株 B16-F10 を皮内接種し、経日的に腫瘍体積を測定したところ、CCR4-KO では WT より腫瘍増殖が速いことが判明した。また、腫瘍組織においては、Treg ならびに Th17 の割合に差は認められなかったが、CTL の割合が CCR4-KO で減少することが明らかとなった。一方で、CTL 誘導の場である所属リンパ節では、CCR4-KO において CTL ならびに Th17 の割合が有意に減少した。さらに、担癌 CCR4-KO の所属リンパ節では CCR4 陽性 Th17 と CCL22 陽性樹状細胞のクラスター形成が顕著に減少したことから、所属リンパ節において Th17 は CCR4 を介して CCL22 を産生する樹状細胞と相互作用し、増殖することが示された。

以上より、メラノーマに対する腫瘍免疫応答において CCR4 は Treg よりもむしろ Th17 に寄与し、Th17 の増殖、さらにそれに続く CTL 誘導を促進することによって腫瘍免疫の活性化に関与することを明らかとした。これらの結果は、現在治験が行われている CCR4 阻害薬を用いた Treg 除去療法は、必ずしも腫瘍免疫の活性化にはつながらず、危険性を伴う可能性があることを示している。