

22H-pm03S

制御性 T 細胞を標的としたワクチンアジュバントの開発

○東山 慎太郎¹, 松尾 一彦¹, 山本 真也¹, 長久保 大輔², 義江 修^{3,4}, 中山 隆志¹ (近畿大薬,² 姫路獨協大薬,³ 近畿大医,⁴ The Health and Kampo Institute)

【背景・目的】制御性 T 細胞 (Treg) は過剰な免疫応答を抑制する一方で、ワクチンによる免疫誘導をも抑制することが知られている。我々は、ケモカイン受容体 CCR4 が Treg に選択的に発現することに着目し、CCR4 阻害剤を用いて Treg の遊走を阻害することでワクチン効果を増強するアジュバントの開発を進めている。今回は、ヒトおよびマウスに特異的な CCR4 阻害剤である Compound 22 を用いて、その細胞傷害性 T 細胞 (CTL) 誘導能および抗腫瘍効果、ならびにメカニズム解析を行った。

【方法・結果・考察】まず、OVA (1 μg) を筋肉内投与後、筋肉組織に浸潤した CD11b+CD11c-マクロファージが CCR4 リガンドである CCL22 を産生することを免疫組織染色により明らかにした。その後、フローサイトメトリー解析により、CCR4 を発現する Treg が筋肉組織へと遊走し、この Treg の遊走は Compound 22 の併用によって有意に抑制されることを明らかにした。また、Compound 22 の併用投与により、OVA を貪食した樹状細胞の活性化マーカー CD40 と CD86、およびリンパ節への遊走に関わる CCR7 の発現上昇が認められ、所属リンパ節へと遊走する樹状細胞の数が増大した。さらに、Compound 22 の併用投与は、OVA 特異的 Th1、Th2、CTL の誘導を促進し、OVA 発現腫瘍に対する有意な抗腫瘍効果を示した。以上の結果より、CCR4 は抗原特異的免疫応答において免疫チェックポイント分子としての役割を果たし、CCR4 阻害剤は Treg の筋肉組織への遊走阻害を介して、樹状細胞の活性化およびリンパ節への遊走を促進することで抗原特異的免疫応答を増強することを明らかにした。