

所属	薬学部医療薬学科化学療法学研究室	氏名	中山 隆志
----	------------------	----	-------

課題名	ケモカイン系を標的とした免疫機能を増強する医療基盤技術の構築		
研究分担者	氏名	所属	職位
	松尾 一彦	薬学部医療薬学科化学療法学研究室	講師
	原 雄大	薬学部医療薬学科化学療法学研究室	助教

## 研究概要

ヒトの身体には、細菌やウイルスといった外部から侵入してきた異物や、体内の異常細胞であるがん細胞などを排除しようとする免疫機能が備わっている。運動機能や認知機能等と同様に、この免疫機能も高齢になると低下していくため、高齢者では感染症やがんのリスクが増加する。

ケモカインは、生体内における種々の細胞の遊走を制御するサイトカインの一群であり、主にリンパ球などの免疫細胞の移動に関わっていることから、免疫応答の誘導に重要な役割を果たしている。本研究では、ケモカインを利用した免疫細胞の遊走制御を介し、炎症やがんなどの種々の疾患に対する予防法および治療法を開発することを目的としている。

## 研究成果

## 1. 高活性型 XCL1 が腫瘍微小環境に与える影響

細胞障害性 T 細胞 (CTL) は、がん細胞の実質的な排除を担う免疫担当細胞である。これまでに我々は、高活性型ケモカイン XCL1 を作製し、これをアジュバントとして用いることで、CTL 誘導に優れた CD103 陽性樹状細胞の集積性および CTL 誘導が向上することを明らかとしている (Matsuo et al., *Front. Immunol.*, 2018)。また、腫瘍およびその周囲には、免疫細胞をはじめとする様々な細胞から構成される腫瘍微小環境が形成されており、腫瘍の成長をサポートすることが知られている。この腫瘍微小環境の主成分である免疫細胞のレベルは、患者の生存率と相関することが知られており、腫瘍微小環境の改善が、癌治療にとって重要である。今回、高活性型 XCL1 の投与が、腫瘍微小環境に与える影響について検討した。腫瘍内において、IFN- $\gamma$  を産生する CTL の浸潤が促進した。一方、腫瘍排除に抑制的に働く骨髄由来抑制細胞は減少していた。また、抗腫瘍活性を有する NK 細胞、免疫抑制に関わる制御性 T 細胞の浸潤に変化はみられなかった。以上より、高活性型 XCL1 処置は、腫瘍微小環境を改善し、抗腫瘍活性を示す可能性が考えられた。

## 2. 乾癬におけるケモカイン受容体 CCR4 の関与

乾癬は、皮膚の紅斑、鱗屑、表皮の過形成を特徴とする慢性の自己免疫疾患である。長らく乾癬は、Th1 細胞が関与する Th1 疾患であると言われてきたが、近年別のヘルパー T 細胞である Th17 細胞が発症に関与する Th17 疾患であると考えられるようになった。Th17 細胞にはケモカイン受容体 CCR4 が発現しているが、乾癬の発症における CCR4 の役割については未だ明らかとなっていない。今回、CCR4 を欠損した (CCR4 KO) マウスを用い、イミキモド誘発乾癬モデルマウスを作製することで、乾癬の発症における CCR4 の役割について検討した。野生型マウスでは、乾癬病態の特徴である表皮の肥厚、紅斑、および鱗屑、病変部への Th17 細胞の浸潤、IL-17 や IL-22、STAT3 等の乾癬の発症・増悪に関わっている分子の発現量の増加が認められた。一方、CCR4 KO マウスでは、それらが有意に減弱していた。同様の結果は、選択的 CCR4 阻害薬の投与によっても得られた。また、乾癬モデルマウスの所属リンパ節において、樹状細胞が CCR4 のリガンドである CCL22 を発現し、その周囲に Th17 細胞が集積することを見出した。これは、CCR4 が Th17 細胞の増殖に関与すると考えられる。以上より、CCR4 は、Th17 細胞の増殖を介して、乾癬の発症において重要な役割を果たしている可能性が考えられた。

## 研究発表

## 学術論文

1. Kamei M, Matsuo K, Imanishi H, Hara Y, Quen YS, Kamiyama F, Oiso N, Kawada A, Okada N, Nakayama T. Transcutaneous immunization with a highly active form of XCL1 as a vaccine adjuvant using a hydrophilic

- gel patch elicits long-term CD8+ T cell responses. *J. Pharmacol. Sci.*, 143, 182-187, 2020.
2. Yamamoto S, Matsuo K, Sakai S, Mishima I, Hara Y, Oiso N, Kawada A, Yoshie O, Nakayama T. P2X receptor agonist enhances tumor-specific CTL responses through CD70+ DC-mediated Th17 induction. *Int. Immunol.*, 33, 49-55, 2021.
  3. Okita K, Hara Y, Okura H, Hayashi H, Sasaki Y, Masuko S, Kitadai E, Masuko K, Yoshimoto S, Hayashi N, Sugiura R, Endo Y, Okazaki S, Arai S, Yoshioka T, Matsumoto T, Makino Y, Komiyama H, Sakamoto K, Masuko T. Antitumor effects of novel mAbs against cationic amino acid transporter 1 (CAT1) on human CRC with amplified CAT1 gene. *Cancer Sci.*, 112, 563-574, 2021.
  4. Okano J, Nakae Y, Nakagawa T, Katagi M, Terashima T, Nagakubo D, Nakayama T, Yoshie O, Suzuki Y, Kojima H. A novel role for bone marrow-derived cells to recover damaged keratinocytes from radiation-induced injury. *Sci. Rep.*, 11, 5653, 2021.
  5. Sakai R, Ito M, Komai K, Iizuka-Koga M, Matsuo K, Nakayama T, Yoshie O, Amano K, Nishimasu H, Nureki O, Kubo M, Yoshimura A. Kidney GATA3 + regulatory T cells play roles in the convalescence stage after antibody-mediated renal injury. *Cell. Mol. Immunol.*, in press.
  6. Matsuo K, Kitahata K, Kaibori Y, Arima Y, Iwama A, Ito M, Hara Y, Nagakubo D, Quan YS, Kamiyama F, Oiso N, Kawada A, Yoshie O, Nakayama T. CCR4 involvement in expansion of Th17 cells in a mouse model of psoriasis. *J. Invest. Dermatol.*, in press.

#### 学会発表

1. 亀井 萌百, 松尾 一彦, 原 雄大, 義江 修, 中山 隆志「高活性型XCL1による局在制御システムを応用したがんワクチンアジュバントの創製」第36回日本DDS学会学術集会 2020年8月28-29日(神戸)
2. 長尾 遥佳, 松尾 一彦, 眞田 翔士, 原 雄大, 義江 修, 中山 隆志「ケモカイン受容体 CCR4 は制御性 T 細胞を介して食物アレルギーを抑制する」第70回日本薬学会関西支部大会 2020年10月10日(立命館大)
3. 原 雄大, 松尾一彦, 義江 修, 中山隆志「気管支喘息におけるケモカイン CCL28 の役割」第138回日本薬理学会近畿部会 2020年11月14日(東大阪)
4. 本澤 龍菜, 松尾 一彦, 原 雄大, 中山 隆志「ケモカイン受容体 CCR4 は関節リウマチ病態の増悪に寄与する」第138回日本薬理学会近畿部会 2020年11月14日(東大阪)
5. 須佐美 陽子, 新聞 凧, 西川 莉央, 松尾 一彦, 原 雄大, 中山 隆志「抗炎症作用を有する新規アスコルビン酸誘導体 DDH-1 のアトピー性皮膚炎病態における改善効果」第138回日本薬理学会近畿部会 2020年11月14日(東大阪)
6. 長尾 遥佳, 松尾 一彦, 眞田 翔士, 原 雄大, 義江 修, 中山 隆志「ケモカイン受容体 CCR4 の欠損が食物アレルギー様症状に与える影響」第138回日本薬理学会近畿部会 2020年11月14日(東大阪)
7. 北畑 孝祐, 松尾 一彦, 海堀 祐一郎, 長久保 大輔, 義江 修, 中山 隆志「乾癬モデルマウスにおける Th17 細胞増幅に対する CCR4 の寄与」日本薬学会第141年会 2021年3月26-29日(広島)
8. 大月 真由子, 亀井 萌百, 松尾 一彦, 今西 遥香, 原 雄大, 権 英淑, 神山 文男, 岡田 直貴, 中山 隆志「高活性型ケモカイン XCL1 の経皮ワクチンシステムへの応用によるメモリーCTL 誘導効率の増強」日本薬学会第141年会 2021年3月26-29日(広島)
9. 本澤 龍菜, 松尾 一彦, 原 雄大, 中山 隆志「ケモカイン受容体 CCR4 の関節リウマチ発症および増悪における役割」日本薬学会第141年会 2021年3月26-29日(広島)