

研究テーマ番号	IPSN224011
研究・発明のタイトル	ヒト制御性単球に対する阻害薬を用いた癌治療法
研究分野	創薬、癌領域、癌転移
<p>1) 研究・発明の概要</p> <p>2) 成果概要</p>	<p>1) 発明者らは、炎症後期のマウス骨髄で産生が増加し、末梢組織に移動する Ym1⁺制御性単球を見出している。Ym1⁺制御性単球の除去マウスでは腸炎に伴う体重減少や組織修復が遅延することから、同単球が炎症抑制と組織修復を促進することを明らかにした。また、担癌マウスを用いた研究で、Ym1 陽性制御性単球が癌の転移を促進することを見出した。したがって、制御性単球が有する免疫調節および組織修復機能は、様々な炎症疾患や癌の治療標的として有望である。臨床応用を進めるには、マウス制御性単球に相当するヒトのカウンターパートを明らかにし、その産生機構を解明する必要がある。しかしながら、ヒトには Ym1 の相同遺伝子が保存されていないため、Ym1 発現を指標とした解析がこれまでできなかった。今回、発明者らは、マウス Ym1⁺制御性単球に相当するヒトのカウンターパートを同定し、同単球の性状を詳細に解析した。同単球の増殖や活性化を調節する薬剤は、癌転移や炎症、組織修復などの病態に対する治療薬として期待される。</p> <p>2) 【ヒト制御性単球の同定】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ヒト制御性単球の探索に繋がる情報を得るため、マウス Ym1⁺制御性単球の分化経路や表面マーカーを解析し、制御性単球が単球の性質を有しながら、好中球の表面マーカーの一部を発現していることをつきとめた。この好中球との類似性を手掛かりにして、好中球マーカーを発現する単球サブセットを探索した結果、CD14⁺単球が CXCR1 の発現レベルの異なる 2 つのクラスターに分類できることを明らかにした。そこで、健康人末梢血から採取した 4 種の単球（CXCR1⁺CD14⁺単球、CXCR1⁻CD14⁺単球、CD14⁺CD16⁺単球、CD16⁺単球）ならびに好中球の全遺伝子発現を解析した結果、CXCR1⁺単球が遺伝子レベルで好中球と類似することがわかった。 ・また、健康人末梢血から CXCR1⁺CD14⁺単球と CXCR1⁻CD14⁺単球を分取し、同じドナーから得た T 細胞と共培養したところ、CXCR1⁺CD14⁺単球に T 細胞増殖抑制能を認めた。 ・さらに、肝動脈化学塞栓術 (TACE) により広範な肝組織傷害を惹起した癌患者の末梢血において、CD14⁺単球中に占める CXCR1⁺CD14⁺単球の割合が有意に増加し、マウス制御性単球と同様の挙動を示すことがわかった。この結果は、ヒト CXCR1⁺CD14⁺単球がマウス制御性単球のカウンターパートに相当することを強く支持する。本発明はこれらの知見に基づきなされたものである。 <p>【ヒト制御性単球に対する調節薬】</p>

<p>3) 適用分野・目標</p> <p>4) 今後の研究予定</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・これまで、M2 マクロファージや骨髄由来抑制型細胞 (MDSC) など、癌患者で増加して免疫抑制に関与すると考えられる細胞に対して多くの研究がなされてきたが、免疫抑制細胞に選択的に発現する表面分子を同定できないことが律速となり、抑制型マクロファージを標的とした治療応用はほとんど進んでいなかった。今回、発明者らは、CXCR1 という表面マーカーを用いて、免疫抑制能を有するヒト単球を初めて同定した。このことは、免疫調節および組織修復機能を有し、癌の治療標的として有望なマウス制御性単球に相当するヒト単球亜集団を同定したことを意味する。例えば、マトリックスメタロプロテアーゼ MMP-9 やストレスタンパク質として知られる分泌型糖タンパク質 Lcn2 はマウス制御性単球が産生する癌転移促進因子であるが、ヒト制御性単球も同様に MMP-9 や Lcn2 を産生する。 ・ヒト制御性単球は、その T細胞増殖抑制機能を介して、癌の増殖を促進している可能性があると考えられる。 ・マウス Ym1+Ly6C⁺単球は CD88 や CD157 を発現しないが、Ym1+Ly6C⁺単球においては特異的な表面マーカーである。マウスの CD88 や CD157 に相当するヒト分子としては、CXCR1、CD66a、CD66b、CD66c、CD66e が挙げられる。これらのマーカーは、癌治療後に制御性単球の細胞表面で発現が上昇することがわかっている。 ・また、マウス制御性単球の遊走に関わるケモカイン受容体は CXCR4 であるが、ヒト制御性単球の遊走に関わる可能性のあるケモカイン受容体は CXCR1 である。CXCR1 は、サイトカイン IL-8 の受容体として作用する。 ・したがって、上述の分子を治療標的としたアンタゴニスト、例えば、中和抗体や阻害剤を投与して制御性単球の活性を阻害することで、癌の進展を阻害できる可能性が示唆される。 <p>3) 制御性単球に対する薬剤としては、MMP-9、Lcn2、CXCR1、CD66a、CD66b、CD66c、CD66e に対するアンタゴニスト、例えば、中和抗体や阻害剤が考えられる。これらの薬剤が制御性単球そのものの機能や増殖、あるいは制御性単球が産生する生理活性タンパク質の機能や活性を阻害することで、癌転移などの病態を改善できると考える。</p> <p>4) CXCR1⁺CD14⁺単球に対して有望な薬剤の選定など</p>
<p>希望する提携の種類</p>	<p>本件に係る医薬の研究開発に関心のある企業との共同研究を希望する。</p>
<p>特許出願の有無</p>	<p>出願済み</p>
<p>関連特許出願の有無</p>	<p>無</p>
<p>発表の有無</p>	<p>無</p>
<p>共同研究の有無</p>	<p>無</p>

註：本資料は知的財産戦略ネットワーク（株）が全ての権利を有しており、本目的外の使用を禁ずる。