

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2010.03.019

CCR4 与肿瘤的关系及其临床意义

顾筱莉 综述; 欧周罗, 邵志敏 审阅 (复旦大学肿瘤医院 乳腺癌研究所, 上海 200032)

[摘要] CCR4 是 CC 趋化因子受体 (CC chemokine receptor, CCR) 家族中的一员, 主要表达于多种淋巴细胞。其高亲和力配体为胸腺和活化调节的趋化因子 (thymus and activation regulated chemokine, TARC/CCL17) 及巨噬细胞衍生的趋化因子 (macrophage-derived chemokine, MDC/CCL22/STCP-1)。CCR4 主要通过 CCR4⁺ Treg 细胞及 CCR4⁺ Th2 细胞发挥免疫效应。CCR4 的高表达与多种血液系统肿瘤以及恶性实体瘤的浸润和预后相关, 其机制为 Treg 细胞表面的 CCR4 通过与其配体 TARC、MDC 的结合趋化 Treg 细胞, 引起免疫逃逸, 从而导致不良临床后果。多种恶性肿瘤转移模型的研究进一步揭示了 CCR4 与恶性肿瘤转移之间的关系。抗 CCR4 嵌合型单克隆抗体 KM2760 的研究已进入 II 期临床试验阶段, 阻断 TARC/MDC-CCR4 信号通路, 有可能成为恶性肿瘤分子靶向治疗的新策略。

[关键词] CC 趋化因子受体-4 (CCR4); 胸腺和活化调节的趋化因子 (TARC); 巨噬细胞衍生的趋化因子 (MDC); 肿瘤

[中图分类号] R730.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2010)03-0339-05

Involvement of CCR4 in tumor and its clinical significance

GU Xiao-li, OU Zhou-luo, SHAO Zhi-min (Breast Cancer Institute, Tumor Hospital of Fudan University, Shanghai 200032, China)

[Abstract] CCR4, a member of CCR (CC chemokine receptor) family, is expressed in many kinds of lymphocytes. Its high affinity ligands include thymus, activation regulated chemokine (TARC/CCL17) and macrophage-derived chemokine (MDC/CCL22/STCP-1). CCR4 exerts its immune activities by CCR4⁺ Treg cells and CCR4⁺ Th2 cells. High expression of CCR4 is associated with infiltration and prognosis of many hematological and solid malignancies; the binding of CCR4 with its ligands TARC and MDC in Treg cells may be responsible for the chemotaxis of Treg cells, the resulting immune tolerance and worse clinical outcomes. The researches of malignant tumor metastatic models further revealed the relationship between CCR4 expression and metastasis of malignant solid tumors. The study of KW-0761, a defucosylated humanized anti-CCR4 antibody, has already been in the phase II clinical trial. Therefore, blockage TARC/MDC-CCR4 signal pathway might be a novel therapy strategy for malignant tumors.

[Key words] CC chemokine receptor-4 (CCR4); thymus and activation regulated chemokine (TARC); macrophage-derived chemokine (MDC); neoplasms

[Chin J Cancer Biother, 2010, 17(3): 339-343]

CC 趋化因子受体 4 (CC chemokine receptor 4, CCR4) 又称 CC-CKR4、CKR4、CMKBR4、ChemR13、K5-5 等, 是 1995 年由 Power 等^[1] 从嗜中性粒细胞株 KU812 所克隆出的一种趋化因子受体, 属于 CC 趋化因子受体 (CCR) 家族, 含有 360 个氨基酸残基, 定位于 3 号染色体 p24-p21.3 区域。CCR4 为 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体, 主要表达于各种淋巴细胞和组织, 它的已知高亲和力配体为胸腺和活化调节的趋化因子 (thymus and activation regulated chemokine, TARC/CCL17) 及巨噬细胞衍生的趋化因子 (macrophage-derived chemokine, MDC/CCL22/STCP-1)。近年来通过药理学实验证实: 趋化素样因子-1 (chemokine-like faotor 1, CKLF-1) 为其新的

配体^[2]。CCR4 及其配体的结合不仅在多种炎症性疾病中发挥重要作用, 而且与多种恶性肿瘤的生物学行为、转移机制也密切相关。

1 CCR4 及其配体 TARC、MDC 的表达与免疫效应

TARC 和 MDC 均表达于 16 号染色体 q13 区

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (No. 30570695); 国家重大科学研究计划 (No. 2006CB910501)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 30570695), and the National Key Science Research Program of China (No. 2006CB910501)

[作者简介] 顾筱莉 (1982 -) 女, 上海市人, 硕士生, 主要从事趋化因子在乳腺癌中的作用、机制及相关药物的研究

[通信作者] 欧周罗 (OU Zhou-luo, corresponding author), E-mail: ouzhouluo@yahoo.com.cn

域,共享 37% 相同的氨基酸序列^[3]。TARC 主要表达于胸腺,也表达于其他组织如肺、结肠、小肠等,由树突状细胞、内皮细胞、角质形成细胞、成纤维细胞等分泌。MDC 主要来源于巨噬细胞和单核细胞趋化的树突状细胞,在正常胸腺组织中高表达,在肺、脾组织中也少量表达。CCR4 则在 T 细胞、NK 细胞、单核细胞、嗜酸性粒细胞表面均有表达。由于 T 细胞在免疫反应中起着核心的作用,目前关于 CCR4 的研究多集中于 CCR4 与 T 细胞的关系上。在 T 细胞中,CCR4 主要表达于 CD4⁺CD25⁺Treg 和 Th2 细胞表面,具有不同的功能,因此可将 CCR4 分为两类:CCR4⁺Treg 细胞和 CCR4⁺Th2 细胞^[4]。

浸润在肿瘤周围的淋巴细胞不仅有效应性 T 细胞,而且有大量的调节性 T 细胞即 Treg 细胞,其中主要是 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞。Woo 等^[5]最早从肺癌患者外周血中分离出 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞,并发现其与肿瘤免疫密切相关,Levings 等^[6]继而在胃癌中证实。后续研究^[7]进一步表明,胰腺癌、肝癌、结肠直肠癌、淋巴瘤、卵巢癌、乳腺癌等恶性肿瘤患者外周血及肿瘤组织中存在大量 Treg 细胞集聚现象,并呈现抗原特异性,可抑制针对特定肿瘤的 T 细胞免疫反应,加速肿瘤生长,从而降低患者的生存率。Treg 细胞数量的升高往往与肿瘤患者较差的预后密切相关。而 CCR4 表达于 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞表面,是 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞的特征之一,其通过同配体 TARC 和 MDC 的结合,可以特异性地趋化 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞的聚集和浸润,从而影响肿瘤的生物行为。因此 CCR4 同其配体的结合很可能是 Treg 细胞诱导免疫耐受的必要条件之一,也是肿瘤微环境中 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞聚集的发生机制之一。CCR4 的表达受 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞表面特异性标志 FOXP3 基因的调控,FOXP3 通过调控 CD4 和 CD25 的表达,可以上调 CCR4 的表达。

另一表达 CCR4 的重要细胞为 Th2 细胞,成人外周血中有不到 20% 的效应 T 细胞表达 CCR4,而这其中大多数的 Th2 细胞均表达,因此 CCR4 又被称为 Th2 型趋化因子受体。Th2 效应性 T 细胞的聚集也是通过 CCR4 与其 TARC、MDC 配体的结合所诱导的。目前已在自身免疫性疾病、炎症、肝移植等疾病中证实了 CCR4⁺Th2 细胞的大量浸润,并且 Th2/Th1 细胞的极化可能同炎症、移植免疫排斥等过程密切相关^[8]。

2 CCR4 及其配体与血液系统肿瘤的关系

正是鉴于 CCR4 的表达与 T 细胞之间的特殊相

关性,最早对于 CCR4 和恶性肿瘤关系的研究主要是针对成人 T 细胞性白血病/淋巴瘤,进而扩展到其他血液系统肿瘤的研究。目前已有的研究^[9-11]已经证实,CCR4 的表达同多种血液系统肿瘤的浸润、不良预后等生物学行为密切相关。

2.1 成人 T 细胞性白血病/淋巴瘤

Yoshie 等^[12]通过研究发现,24 名 ATLL 患者外周血单核细胞中有 22 人存在 CCR4 的表达。此后 Ishida 等^[13]发现,103 例成人 T 细胞性白血病/淋巴瘤(adult T-cell leukaemia/lymphoma, ATLL)患者的组织活检中,88.3% (91/103) 患者的肿瘤细胞表达 CCR4。CCR4 阳性的患者皮肤浸润发生率高于 CCR4 阴性的患者。RT-PCR 分析证实,浸润部位中只在皮肤组织中可检测到 TARC 或 MDC。由此可推断 ATLL 肿瘤细胞的高亲皮肤性是由 CCR4 同其配体 TARC、MDC 的结合所介导的。因此,可以认为由肿瘤细胞分泌的 TARC 和 MDC 创造了肿瘤免疫逃逸的微环境,趋化了 CCR4⁺Treg 细胞的聚集。Weihsrauch^[14]等研究指出,TARC、MDC 高水平患者的生存期较短,TARC 为 ATLL 的独立预后因素。尽管 TARC 和 MDC 的表达具有相关性,但 MDC 未被证实同预后相关。FOXP3 作为 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞的特异性表面标志,在 ATLL 肿瘤细胞同样检测到其表达,因而认为 ATLL 肿瘤细胞往往为 CD4⁺CD25⁺CCR4⁺FOXP3⁺Treg 亚型。肿瘤细胞是否行使 Treg 细胞功能,目前仍未有定论。Shimauchi 等^[15]针对 ATLL 的研究提示其可能执行部分 Treg 细胞功能,至少并不发挥刺激自体 CD8 效应 T 细胞的功能。

2.2 其他血液系统肿瘤

Ishida 等^[16]针对 169 例非特异性 T 细胞性白血病/淋巴瘤 (PTCL) 及 NK 细胞白血病/淋巴瘤 (ANKL) 进行的研究中,同样检测到 CCR4 的表达。其中,成血管免疫细胞淋巴瘤中 CCR4 表达的概率为 34.8%,蕈肉芽肿(罕见的皮肤 T 细胞非霍奇金淋巴瘤)中有 41.2% 表达,间变性大细胞淋巴瘤中有 66.7% 表达,非特异性外周 T 细胞淋巴瘤中有 38.0% 表达;并且 CCR4 的表达同样被证实为 PTCL 的独立预后因素。Asano 等^[17]亦证实 PTCL 中 CCR4 的表达达 34%。而 CCR4 的表达如何对 ATLL、PTCL 的预后产生影响,目前尚未有明确解释。Yang 等^[18]在 B 细胞性白血病/淋巴瘤的研究中,也检测到 CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺Treg 亚型 T 细胞,认为 B 淋巴细胞可通过表达 MDC 而引起 CCR4⁺Treg 细胞的聚集。Van den Berg 等^[19]则提

出霍奇金淋巴瘤细胞表达 TARC,大多数霍奇金淋巴瘤的镜影细胞(Read-Sternberg cell, R-S)表达 TARC 和 MDC,这同样被认为是霍奇金淋巴瘤 R-S 细胞周围大量 Th2 细胞渗出的原因。而 TARC 和 MDC 的高表达也同霍奇金淋巴瘤的不良预后相关。Ishida 等^[20]的研究发现,霍奇金淋巴瘤细胞诱导的迁移性 CD4⁺CCR4⁺细胞对 T 细胞受体(TCR)刺激低应答,并且抑制自体环境的 CD4⁺效应 T 细胞的活化和增殖。受侵犯的淋巴结中,霍奇金淋巴瘤细胞周围伴有大量的同时表达 CCR4 和 FOXP3 的淋巴细胞,提示霍奇金淋巴瘤细胞诱导的 Treg 细胞迁移可能为肿瘤细胞躲避宿主免疫反应创造了条件。

3 CCR4 及其配体与实体瘤的关系

Curiel 等^[21]在对 104 例未接受治疗的在上皮性卵巢癌研究中,证实卵巢癌肿瘤细胞和腹水巨噬细胞高表达 MDC,而 MDC 和 CCR4 的结合诱导了 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞向肿瘤实质细胞和腹水的大量迁移和趋化。CD4⁺CD25⁺Treg 细胞行使 Treg 细胞功能,通过表达细胞内细胞毒 T 淋巴细胞抗原-4(CTLA-4)、糖皮质激素诱导的肿瘤坏死因子受体(GITR)以及 FOXP3,从而抑制肿瘤相关抗原特异性 T 细胞免疫反应,上述机制在卵巢癌逃逸免疫反应的过程中起到了重要的作用。临床研究进一步证实,肿瘤相关 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞的表达增加了卵巢癌的死亡风险,降低了患者生存期。

Lee 等^[22]运用半定量 RT-PCR,测得在 SNU1、SNU5、SNU16、SNU216、SNU484 等 8 个胃癌细胞系中,共有 6 个细胞系表达 CCR4。免疫荧光染色显示,肿瘤细胞和炎症细胞特别是单核细胞均表达 CCR4,而在正常胃组织上皮中并未发现 CCR4 的表达,有 17.0%(128/753)的胃癌患者的免疫组织化学分析显示其 CCR4 表达呈阳性。同时,CCR4⁺同 CCR4⁻的胃癌患者在大体分型、侵袭深度、淋巴结转移、病理分期、复发、总体生存期这些方面的差异均具有统计学意义。Mizukami 等^[23]则发现,胃癌患者肿瘤局部 MDC、TARC 的表达与 FOXP3⁺Treg 细胞呈正相关,且明显较正常胃黏膜组织高表达;该研究进一步证实了 MDC、TARC 能够诱导 Treg 细胞向肿瘤迁移,并且在肿瘤的早期阶段就出现局部的聚集。

Liyanage 等^[24]在乳腺癌患者外周血及淋巴结浸润中证实了 Treg 细胞的高浸润,且证实了其通过 IFN- γ 的增生和分泌而对肿瘤相关抗原免疫逃逸。Bates 等^[25]针对 237 例浸润性乳腺癌及 62 例导管原位癌的研究发现,浸润性乳腺癌的 FOXP3⁺Treg

细胞较导管原位癌要高;而检测到 FOXP3⁺Treg 细胞的导管原位癌与未能检测到其聚集的导管原位癌相比,缩短了无病生存期和总生存期。Gobert 等^[26]证实了乳腺癌原发肿瘤部位及肿瘤细胞周围淋巴浸润中的 CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺Treg 细胞聚集是通过 MDC 同其配体 CCR4 相结合所介导的,且同样证实了肿瘤周围淋巴浸润中关于乳腺癌 FOXP3⁺Treg 细胞的浸润同乳腺癌患者的高危复发和死亡相关。

虽然 CCR4 通过同配体 TARC、MDC 的结合趋化 Treg 细胞聚集引起免疫逃逸,导致不良临床后果,且已在卵巢癌、胃癌、乳腺癌中被证实,但关于肺癌和大肠癌 TARC 及 MDC 的两项相关研究则得出了不同的结论。Nakanishi 等^[27]通过对 40 例成人肺癌的研究发现,肺癌组织高表达 MDC,其表达受到肿瘤微环境内不同炎性因子刺激的影响,其表达同 TARC 的表达并无相关性,由此推断尽管 TARC 和 MDC 两者都为 CCR4 的配体,但是发挥作用的方式可能不同。值得注意的是,研究结果还提示 MDC 的表达同延长无病生存期及肿瘤术后降低复发风险具有相关性。Kanagawa 等^[28]针对 CT26 结肠癌的荷瘤小鼠的类似相关研究证实,进行 TARC 基因的诱导,可以有效地诱导肿瘤的衰退,同时增强局部特异性免疫反应;其发生机制可能与 TARC 引起肿瘤局部巨噬细胞和 CD8⁺效应 T 细胞的大量浸润有关。

可见,CCR4 及其配体 TARC、MDC 均在肿瘤免疫中发挥着重要作用,其结合不仅趋化了 Treg 细胞诱导免疫逃逸,而 TARC 和 MDC 也可能通过其他途径发挥免疫及炎性细胞趋化作用。同时,其受到肿瘤微环境内其他细胞因子的影响,并且可能同肿瘤抗原本身的多样性相关。

4 CCR4 与恶性肿瘤转移的关系

肿瘤细胞总是转移至特定的远距离器官,提示器官微环境对转移瘤细胞的定位和增殖有重要作用。因此,关于趋化因子在器官特异性转移中作用的研究备受重视。Olkhanud 等^[29]通过利用小鼠乳腺癌高转移模型(4T1)的研究指出,肺转移只是一部分 CCR4⁺肿瘤细胞的特征性表现。其机制为原发部位肿瘤细胞一方面表达 CCR4,另一方面远程激活了肺内 TARC 和 MDC 的表达。由于 TARC 和 MDC 同 CCR4 的结合聚集从而促使肿瘤细胞和免疫细胞向肺内转移。然而,仅靠 CCR4 介导的趋化作用还不足以造成转移,因为肺内的肿瘤细胞会被自然杀伤细胞(NK 细胞)杀伤。肺转移需要 CCR4⁺Treg 细胞通过 β -半乳糖苷结合蛋白来参与有效的

NK 细胞灭活, 事实上剔除 Treg 细胞的 4T1.2 乳腺癌负荷小鼠并不发生肺转移。通过 TARC 与毒素融合除去 CCR4⁺ Treg 细胞, 可以达到预防肺转移的目的。Mailloux 等^[30]针对乳腺癌肺转移的研究发现肺转移中高表达的 MDC 并不是来源于肺肿瘤细胞, 也不受正常上皮细胞控制, 而可能是肿瘤微环境中的上皮细胞所分泌, 并且可能依赖于 NK 细胞。免疫荧光技术则显示肿瘤周围 NK 细胞的增多同 FOXP3⁺ 细胞的浸润具有相关性。CCR4 诱导转移的机制, 也已由 Nakamura 等^[31]针对破骨细胞分化因子诱导的破骨细胞样细胞株 (RAW2647) 以及人肺癌细胞株 SBC-5 的研究中证实。该研究发现在破骨细胞分化因子的刺激下, RAW2647 细胞株以及小鼠骨髓细胞中衍生的类破骨细胞中 MDC 高表达, 且将人肺癌细胞 SBL-5 注射入消除了 NK 细胞的严重免疫缺陷 scid 小鼠, 出现了肺转移。骨转移部位处的免疫组化则在非常接近的区域证实了耐酒石酸碱性磷酸酶阳性的破骨细胞表达 MDC, 而 SBL-5 细胞表达 CCR4, 因此可以认为分化的破骨细胞通过持续表达 MDC, 并通过蛋白激酶 B 和细胞外信号调节激酶蛋白的磷酸化而刺激 CCR4⁺ 的肺癌细胞发生骨转移。

5 CCR4 拮抗剂及单克隆抗体的研究进展

2,4-二氨基喹啉及其类似物可作为 CCR4 的拮抗剂抑制趋化反应, 将 N-环庚基-6,7-二甲氧基-2-喹啉-4-氨基中的环庚胺用 p-氯苯胺代替, 得到的化合物称之为 8C, 具有在体内抑制 MDC 所诱导的炎性趋化反应的效应, 同时采用 3D 模型模拟了 8C 化合物同 CCR4 的结合^[32]。KM2760 是抗 CCR4 嵌合型单克隆抗体, 可与 CCR4 特异性结合, 通过增强免疫球蛋白上的可结晶片段 (FC 片段) 同效应细胞表面的 FC γ 受体的亲和力来加强抗体依赖细胞介导的细胞毒性作用 (ADCC)。KM2760 诱导的 ADCC 作用依赖于细胞表面 CCR4 的表达。KM2760 同样降低外周血单核细胞 FOXP3 mRNA 的表达^[33], 日本已在 CCR4⁺ 的 ATLL 的受试者中完成了 KM2760 的 I 期临床试验, 并准备进入 II 期临床阶段。而目前去岩藻糖化抗 CCR4 单抗 KW-0761 经过针对 ATLL 及 PTCL 治疗的 I 期临床安全性验证后^[34], 已进入 II 期临床阶段 (No. NCT00920790)。因此, 阻断 TARC/MDC-CCR4 通路, 可能成为恶性肿瘤分子靶向治疗的新靶点。

6 结 语

CCR4 是一种重要的趋化因子受体, 虽然其在

肿瘤微环境中的表达调控、新配体 CKLF-1 的作用等方面仍有待于进一步研究, 但 CCR4 作为 T 细胞的表面标志, 通过与其配体 TARC/MDC 的结合, 借助免疫逃逸机制在恶性肿瘤不良生物学行为尤其是转移中可能发挥重要作用。因此, 进一步开展 TARC/MDC-CCR4 生物轴的研究可望为恶性肿瘤的靶向治疗开辟新的途径。

[参 考 文 献]

- [1] Power CA, Meyer A, Nemeth K, Bacon KB, Hoogewerf AJ, Proudfoot AE, et al. Molecular-cloning and functional expression of a novel CC-chemokine receptor cDNA from a human basophilic cell-line [J]. *J Biol Chem*, 1995, 270 (33): 19495-19500.
- [2] Wang Y, Zhang Y, Yang X, Han W, Liu Y, Xu Q, et al. Chemokine-like factor 1 is a functional ligand for CC chemokine receptor 4 (CCR4) [J]. *Life Sci*, 2006, 78(6): 614-621.
- [3] Imai T, Chantry D, Raport CJ, Wood CL, Nishimura M, Godiska R, et al. Macrophage-derived chemokine is a functional ligand for the CC chemokine receptor 4 [J]. *J Biol Chem*, 1998, 273(3): 1764-1768.
- [4] Ishida T, Ueda R. CCR4 as a novel molecular target for immunotherapy of cancer [J]. *Cancer Sci*, 2006, 97(11): 1139-1146.
- [5] Woo EY, Yeh H, Chu CS, Schleinger K, Carroll RG, Riley JL, et al. Regulatory T cells from lung cancer patients directly inhibit autologous T cell proliferation [J]. *J Immunol*, 2002, 168(9): 4272-4276.
- [6] Levings MK, Sangregorio R, Sartirana C, Moschin AL, Battaglia M, Orban PC, et al. Human CD25(+) CD4(+) T suppressor cell clones produce transforming growth factor beta, but not interleukin 10, and are distinct from type 1 T regulatory cells [J]. *J Exp Med*, 2002, 196(10): 1335-1346.
- [7] Ghiringhelli F, Larmonier N, Schmitt E, Parcellier A, Cathelin D, Garrido C, et al. CD4(+) CD25(+) regulatory T cells suppress tumor immunity but are sensitive to cyclophosphamide which allows immunotherapy of established tumors to be curative [J]. *Eur J Immunol*, 2004, 34(2): 336-344.
- [8] Zhai Y, Ghobrial RM, Busuttill RW, Kupiec-Weglinski JW. Th1 and Th2 cytokines in organ transplantation: Paradigm lost [J]. *Crit Rev Immunol*, 1999, 19(2): 155-172.
- [9] Ohshima K, Karube K, Kawano R, Tsuchiya T, Suefuji H, Yamaguchi T, et al. Classification of distinct subtypes of peripheral T-cell lymphoma unspecified, identified by chemokine and chemokine receptor expression: Analysis of prognosis [J]. *Int J Oncol*, 2004, 25(3): 605-613.
- [10] Ishida T, Iida S, Akatsuka Y, Ishii T, Miyazaki M, Komatsu H, et al. The CC chemokine receptor 4 as a novel specific molecular target for immunotherapy in adult T-cell leukemia/lymphoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(22): 7529-7539.
- [11] Ménétrier-Caux C, Gobert M, Caux C. Differences in tumor regulatory T-cell localization and activation status impact patient outcome [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(20): 7895-7898.
- [12] Yoshie O, Fujisawa R, Nakayama T, Harasawa H, Tago H, Izawa

- D, et al. Frequent expression of CCR4 in adult T-cell leukemia and human T-cell leukemia virus type 1-transformed T cells [J]. *Blood*, 2002, 99(5): 1505-1511.
- [13] Ishida T, Utsunomiya A, Iida S, Inagaki H, Takatsuka Y, Kusumoto S, et al. Clinical significance of CCR4 expression in adult T-cell leukemia/lymphoma: Its close association with skin involvement and unfavorable outcome [J]. *Clin Cancer Res*, 2003, 9(10): 3625-3634.
- [14] Weihrauch MR, Manzke O, Beyer M, Haverkamp H, Diehl V, Bohlen H, et al. Elevated serum levels of CC thymus and activation-related chemokine (TARC) in primary Hodgkin's disease: Potential for a prognostic factor [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(13): 5516-5519.
- [15] Shimauchi T, Kabashima K, Tokura Y. Adult T-cell leukemia/lymphoma cells from blood and skin tumors express cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4 and Foxp3 but lack suppressor activity toward autologous CD8(+) T cells [J]. *Cancer Sci*, 2008, 99(1): 98-106.
- [16] Ishida T, Inagaki H, Utsunomiya A, Takatsuka Y, Komatsu H, Iida S, et al. CXC chemokine receptor 3 and CC chemokine receptor 4 expression in T-cell and NK-cell lymphomas with special reference to clinicopathological significance for peripheral T-cell lymphoma, unspecified [J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(16): 5494-5500.
- [17] Asano N, Suzuki R, Ohshima K, Kagami Y, Ishida F, Yoshino T, et al. Linkage of expression of chemokine receptors (CXCR3 and CCR4) and cytotoxic molecules in peripheral T cell lymphoma, not otherwise specified and ALK-negative anaplastic large cell lymphoma [J]. *Int J Hematol*, 2010, 91(3): 426-435.
- [18] Yang ZZ, Novak AJ, Stenson MJ, Witzig TE, Ansell SM. Intratumoral CD4(+)CD25(+) regulatory T-cell-mediated suppression of infiltrating CD4(+) T cells in B-cell non-Hodgkin lymphoma [J]. *Blood*, 2006, 107(9): 3639-3646.
- [19] van den Berg A, Visser L, Poppema S. High expression of the CC chemokine TARC in Reed-Sternberg cells. A possible explanation for the characteristic T-cell infiltrate in Hodgkin's lymphoma [J]. *Am J Pathol*, 1999, 154(6): 1685-1691.
- [20] Ishida T, Ishii T, Inagaki A, Yano H, Komatsu H, Iida S, et al. Specific recruitment of CC chemokine receptor 4-positive regulatory T cells in Hodgkin lymphoma fosters immune privilege [J]. *Cancer Res*, 2006, 66(11): 5716-5722.
- [21] Curiel TJ, Coukos G, Zou L, Alvarez X, Cheng P, Mottram P, et al. Specific recruitment of regulatory T cells in ovarian carcinoma fosters immune privilege and predicts reduced survival [J]. *Nat Med*, 2004, 10(9): 942-949.
- [22] Lee JH, Cho YS, Lee JY, Kook MC, Park JW, Nam BH, et al. The chemokine receptor CCR4 is expressed and associated with a poor prognosis in patients with gastric cancer [J]. *Ann Surg*, 2009, 249(6): 933-941.
- [23] Mizukami Y, Kono K, Kawaguchi Y, Akaike H, Kamimura K, Sugai H, et al. CCL17 and CCL22 chemokines within tumor microenvironment are related to accumulation of Foxp3(+) regulatory T cells in gastric cancer [J]. *Int J Cancer*, 2008, 122(10): 2286-2293.
- [24] Liyanage UK, Moore TT, Joo HG, Tanaka Y, Herrmann V, Doherty G, et al. Prevalence of regulatory T cells is increased in peripheral blood and tumor microenvironment of patients with pancreas or breast adenocarcinoma [J]. *J Immunol*, 2002, 169(5): 2756-2761.
- [25] Bates GJ, Fox SB, Han C, Leek RD, Garcia JF, Harris AL, et al. Quantification of regulatory T cells enables the identification of high-risk breast cancer patients and those at risk of late relapse [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(34): 5373-5380.
- [26] Gobert M, Treilleux I, Bendriss-Vermare N, Bachelot T, Goddard-Leon S, Arfi V, et al. Regulatory T cells recruited through CCL22/CCR4 are selectively activated in lymphoid infiltrates surrounding primary breast tumors and lead to an adverse clinical outcome [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(5): 2000-2009.
- [27] Nakanishi T, Imaizumi K, Hasegawa Y, Kawabe T, Hashimoto N, Okamoto M, et al. Expression of macrophage-derived chemokine (MDC)/CCL22 in human lung cancer [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2006, 55(11): 1320-1329.
- [28] Kanagawa N, Niwa M, Hatanaka Y, Tani Y, Nakagawa S, Fujita T, et al. CC-chemokine ligand 17 gene therapy induces tumor regression through augmentation of tumor-infiltrating immune cells in a murine model of preexisting CT26 colon carcinoma [J]. *Int J Cancer*, 2007, 121(9): 2013-2022.
- [29] Olkhanud PB, Baatar D, Bodogai M, Hakim F, Gress R, Anderson RL, et al. Breast cancer lung metastasis requires expression of chemokine receptor CCR4 and regulatory T cells [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(14): 5996-6004.
- [30] Mailloux AW, Young MR. NK-dependent increases in CCL22 secretion selectively recruits regulatory T cells to the tumor microenvironment [J]. *J Immunol*, 2009, 182(5): 2753-2765.
- [31] Nakamura ES, Koizumi K, Kobayashi M, Saitoh Y, Arita Y, Nakayama T, et al. RANKL-induced CCL22/macrophage-derived chemokine produced from osteoclasts potentially promotes the bone metastasis of lung cancer expressing its receptor CCR4 [J]. *Clin Exp Metastasis*, 2006, 23(1): 9-18.
- [32] Yokoyama K, Ishikawa N, Igarashi S, Kawano N, Hattori K, Miyazaki T, et al. Discovery of potent CCR4 antagonists: Synthesis and structure-activity relationship study of 2,4-diaminoquinazolines [J]. *Bioorg Med Chem*, 2008, 16(14): 7021-7032.
- [33] Ito A, Ishida T, Utsunomiya A, Sato F, Mori F, Yano H, et al. Defucosylated anti-CCR4 monoclonal antibody exerts potent ADCC against primary ATLL cells mediated by autologous human immune cells in NOD/Shi-scid, IL-2R gamma(null) mice *in vivo* [J]. *J Immunol*, 2009, 183(7): 4782-4791.
- [34] Yamamoto K, Utsunomiya A, Tobinai K, Tsukasaki K, Uike N, Uozumi K, et al. Phase I study of KW-0761, a defucosylated humanized anti-CCR4 antibody, in relapse patients with adult T-cell leukemia-lymphoma and peripheral T-cell lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(9): 1591-1598.

[收稿日期] 2009 - 12 - 18

[修回日期] 2010 - 03 - 28

[本文编辑] 韩丹