

ユビキチン-プロテアソーム系を応用したiPS細胞由来 の樹状細胞がんワクチンの開発に成功

Apr/09/2023 Gene Therapy プレスリリース

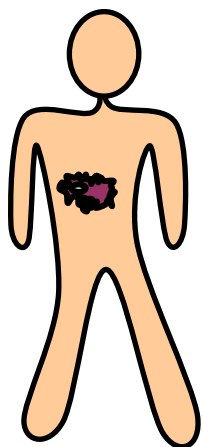


和歌山県立医科大学 外科学第2講座

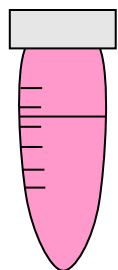
尾島敏康 富永信太

樹状細胞がんワクチン療法の治療戦略

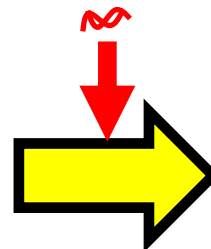
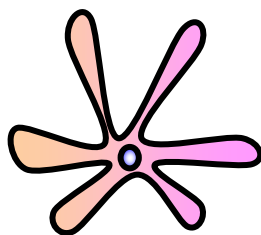
がん患者



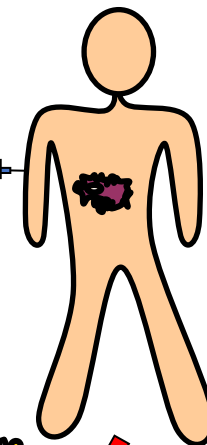
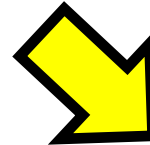
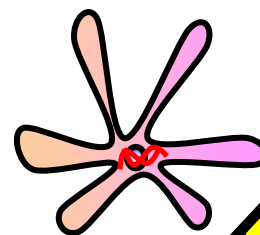
末梢血より
樹状細胞誘導



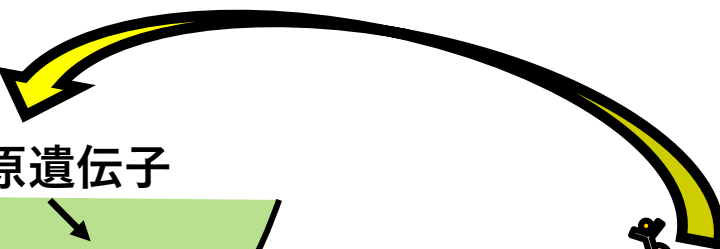
腫瘍抗原遺伝子導入



ワクチン



樹状細胞がリンパ節へ遊走



所属リンパ節

腫瘍抗原遺伝子

class I

class II



腫瘍細胞

腫瘍抗原を発現している

CD80/86 ↑

CD80/86 ↑

CD28

CD28

help



細胞傷害性
Tリンパ球

Iwamoto Ojima et al. *Int J Cancer* 2014

Kitadani Ojima et al. *Sci Rep* 2018

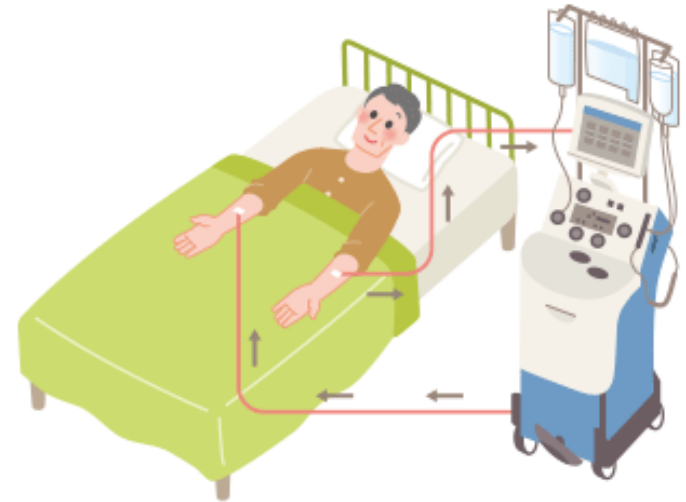
Maruoka Ojima et al. *Sci Rep* 2022

樹状細胞がんワクチン療法の問題点

- 患者の負担

複数回の透析を要する.

Katsuda M et al. *Trials*. 2019



- 樹状細胞の質

担癌患者から誘導した樹状細胞は成熟能が低く, 抗原提示能, 遊走能も低い.

Poschke I et al. *Cancer Immunol Immunother*. 2012

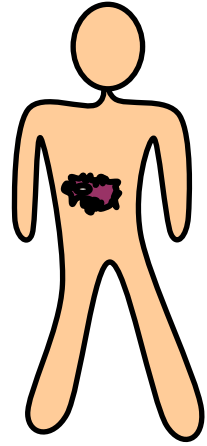
担癌患者から誘導した樹状細胞は制御性T細胞を誘導し, 癌免疫抑制に働く.

Verronese E et al. *Oncoimmunology*. 2015

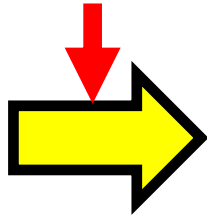
これらの問題を解決するため, **安定した数と機能の樹状細胞**が供給できる新規ツールとして**induced pluripotent stem cells (iPS細胞)**に着目した.

iPS細胞由来樹状細胞ワクチン療法の治療戦略

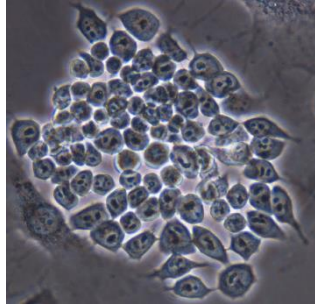
がん患者



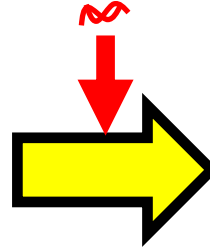
山中因子



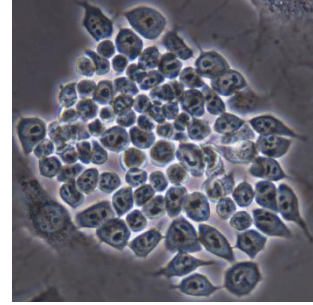
iPS 細胞



腫瘍抗原
遺伝子

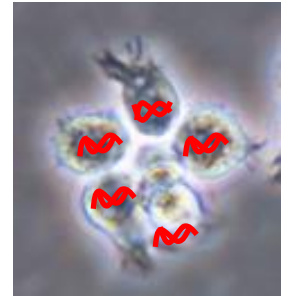
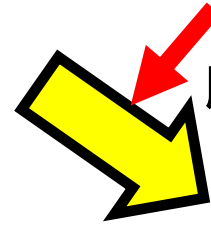


腫瘍抗原発現iPS



樹状細胞へと
分化誘導

腫瘍抗原遺伝子
発現iPS細胞
由来樹状細胞

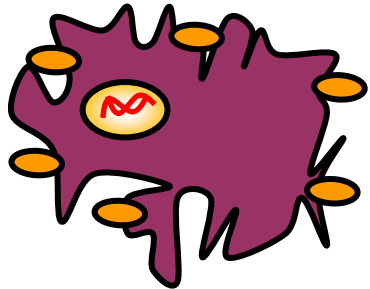


遊走



所属リンパ節

腫瘍抗原



class I

class II

CD80/86↑

CD80/86↑

CD28

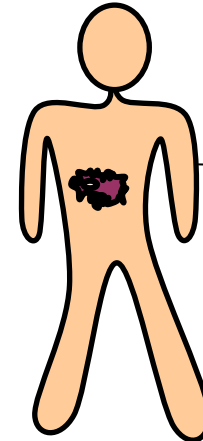
CD28

help



細胞傷害性
Tリンパ球

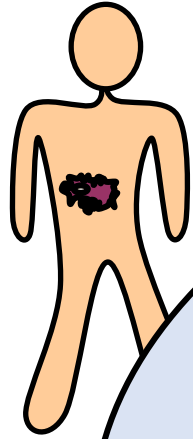
ワクチン



腫瘍抗原を発現している腫瘍細胞

iPS細胞由来樹状細胞ワクチン療法の治療戦略

がん患者



山中因子



iPS 細胞

腫瘍抗原
遺伝子

腫瘍抗原発現iPS

樹状細胞へと
分化誘導

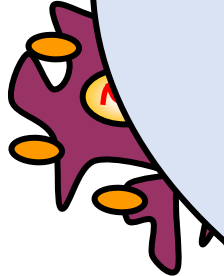
腫瘍抗原
細胞

現在まで臨床応用には至っていない。



さらに強力にがん細胞を破壊する
ワクチン戦略が必要である。

腫瘍細胞



細胞傷害性
Tリンパ球

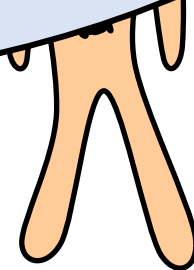
CD28

help

CD8+
T細胞

CD4+
T細胞

ワクチン



ユビキチン-プロテアソーム系を 応用したiPS細胞由来の樹状細胞 がんワクチンの開発に成功

Gene Therapy

www.nature.com/gt

ARTICLE

Check for updates

Induced pluripotent stem cell-derived dendritic cell vaccine therapy genetically modified on the ubiquitin-proteasome system

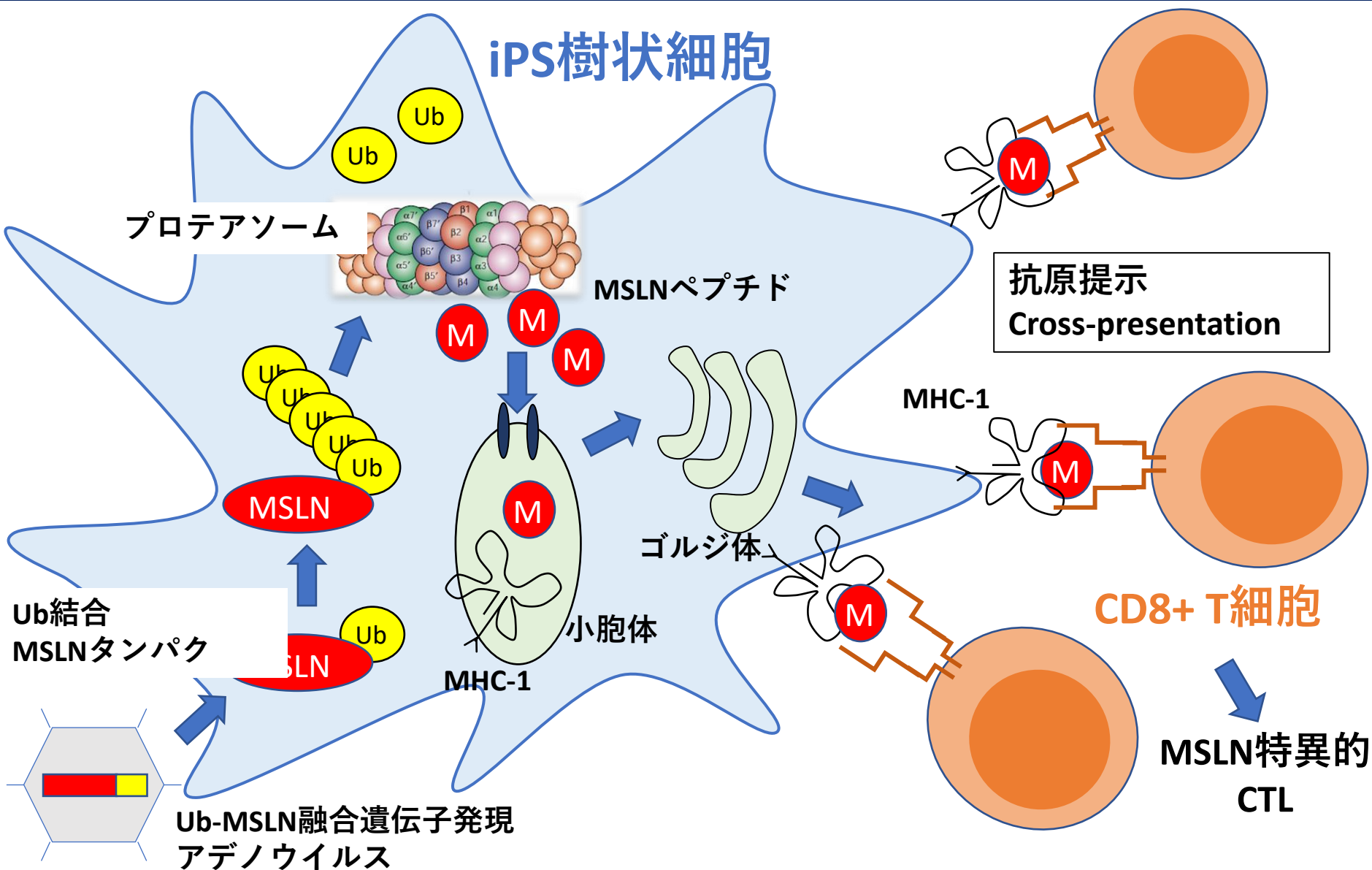
Shinta Tominaga¹, Toshiyasu Ojima^{1,2}, Motoki Miyazawa¹, Hiromitsu Iwamoto¹, Junya Kitadani¹, Shimpei Maruoka¹, Keiji Hayata¹ and Hiroki Yamaue¹

© The Author(s), under exclusive licence to Springer Nature Limited 2023

We previously reported that dendritic cells (DCs) transduced with the full-length tumor-associated antigen (TAA) gene induced TAA-specific cytotoxic T lymphocytes (CTLs) to elicit antitumor responses. To overcome the issue of quantity and quality of DCs required for DC vaccine therapy, we focused on induced pluripotent stem cells (iPSCs) as a new tool for obtaining DCs and reported efficacy of iPSCs-derived DCs (iPSDCs). However, in clinical application of iPSDC vaccine therapy, further enhancement of the antitumor effect is necessary. In this study, we targeted mesothelin (MSLN) as a potentially useful TAA, and focused on the ubiquitin-proteasome system to enhance antigen-presenting ability of iPSDCs. The CTLs induced by iPSDCs transduced with MSLN gene (iPSDCs-MSLN) from healthy donors showed cytotoxic activity against autologous lymphoblastoid cells (LCLs) expressing MSLN (LCLs-MSLN). The CTLs induced by iPSDCs transduced ubiquitin-MSLN fusion gene exhibited higher cytotoxic activity against LCLs-MSLN than the CTLs induced by iPSDCs-MSLN. The current study was designed that peripheral T-cell tolerance to MSLN could be overcome by the immunization of genetically modified iPSDCs simultaneously expressing ubiquitin and MSLN, leading to a strong cytotoxicity against tumors endogenously expressing MSLN. Therefore, this strategy may be promising for clinical application as an effective cancer vaccine therapy.

Gene Therapy; <https://doi.org/10.1038/s41434-023-00388-z>

ユビキチン-プロテアソーム系を応用した iPS樹状細胞がんワクチン療法の開発



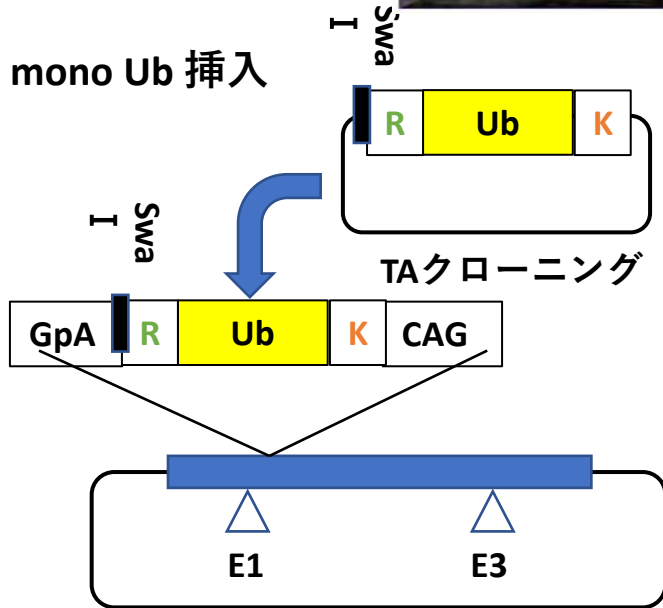
ユビキチン遺伝子-腫瘍抗原遺伝子を連結した 遺伝子ベクターの開発



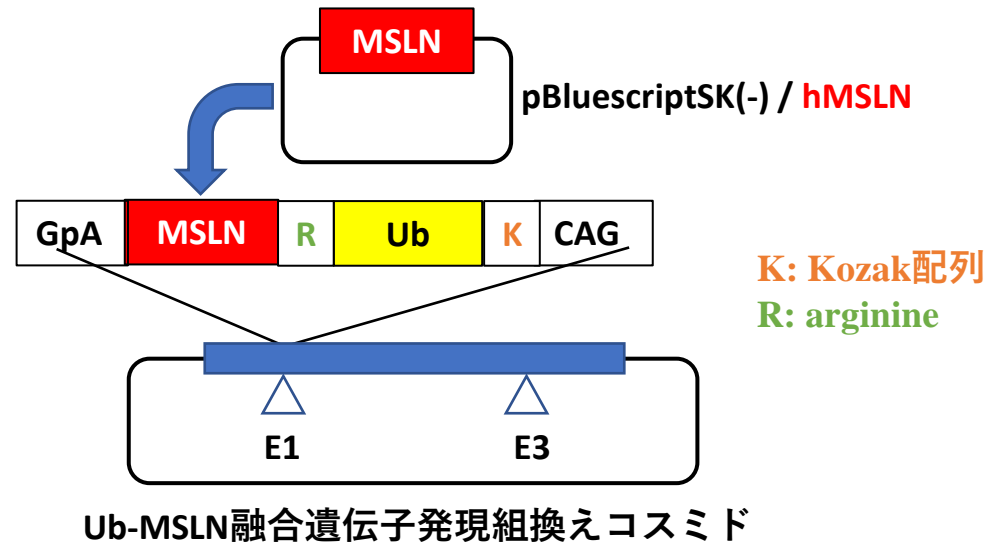
mono Ub 228 bp primer 含め 270 bp

Ladder 状に polyUb 検出される

① mono Ub 挿入



② hMSLN 挿入

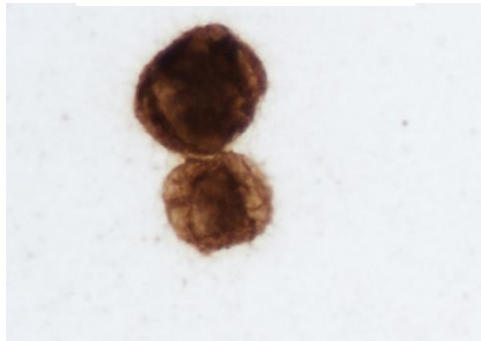


K: Kozak 配列
R: arginine

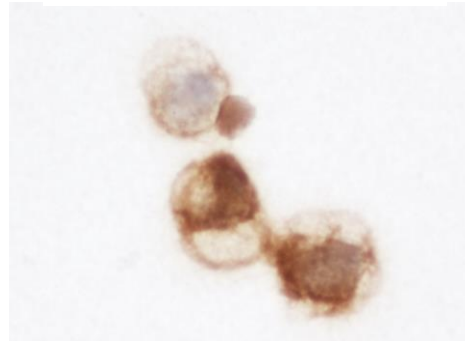
ユビキチン遺伝子を付加することで樹状細胞での プロテアソーム系を介したタンパク分解が更新する

免疫染色

iPSC-MSLN

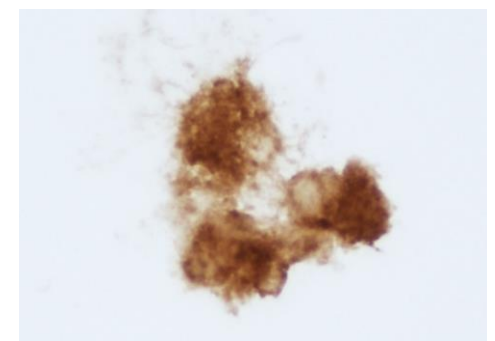


iPSC-UbMSLN



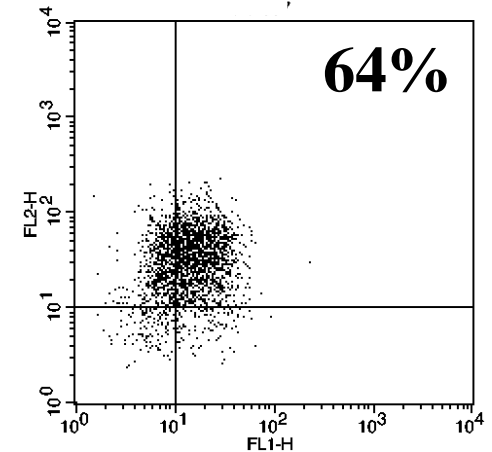
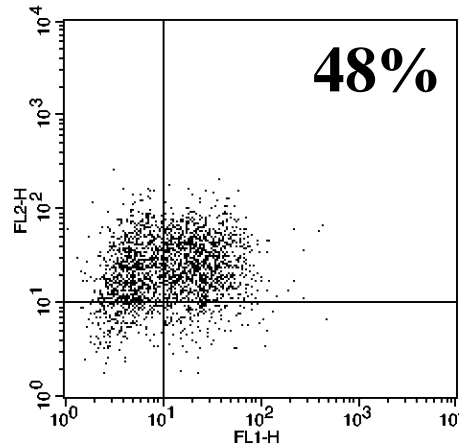
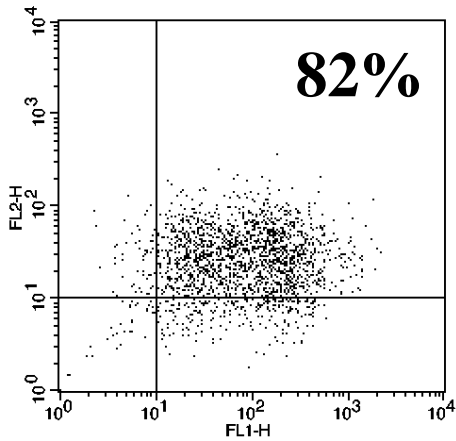
プロテアソーム阻害薬
MG132で処理

iPSC-UbMSLN



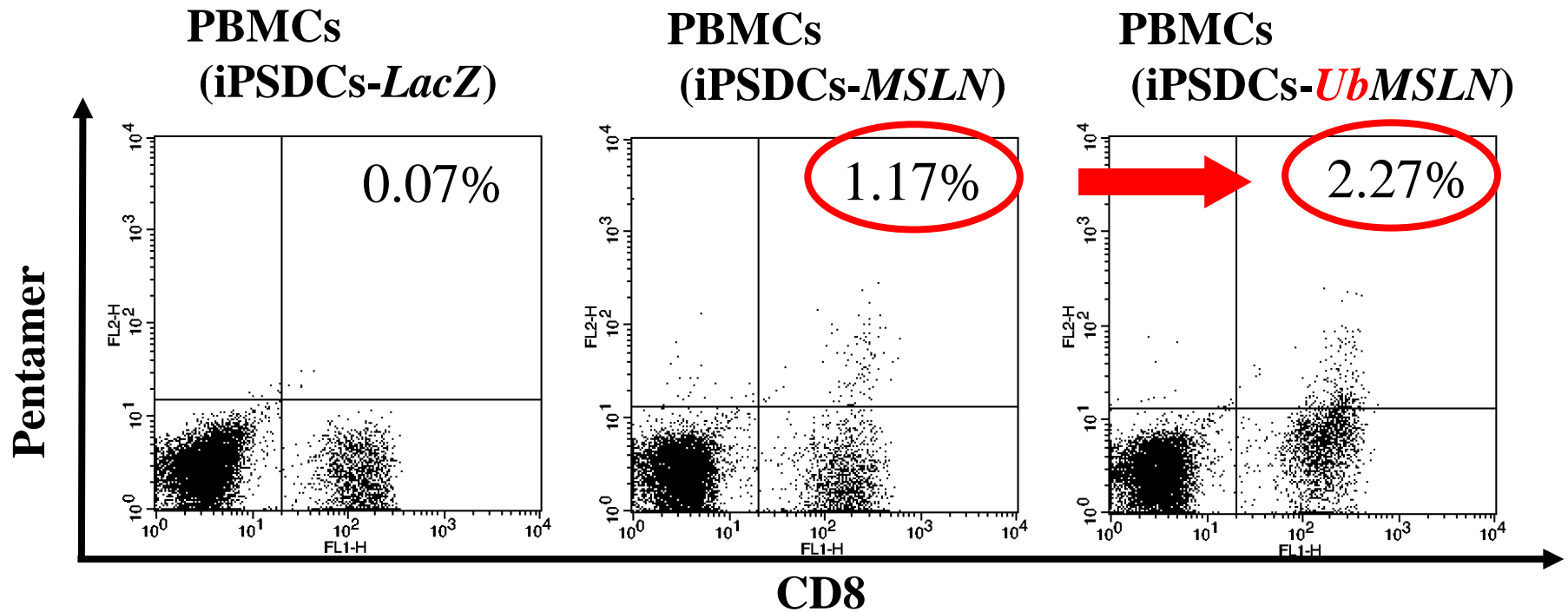
FACS

CD11c

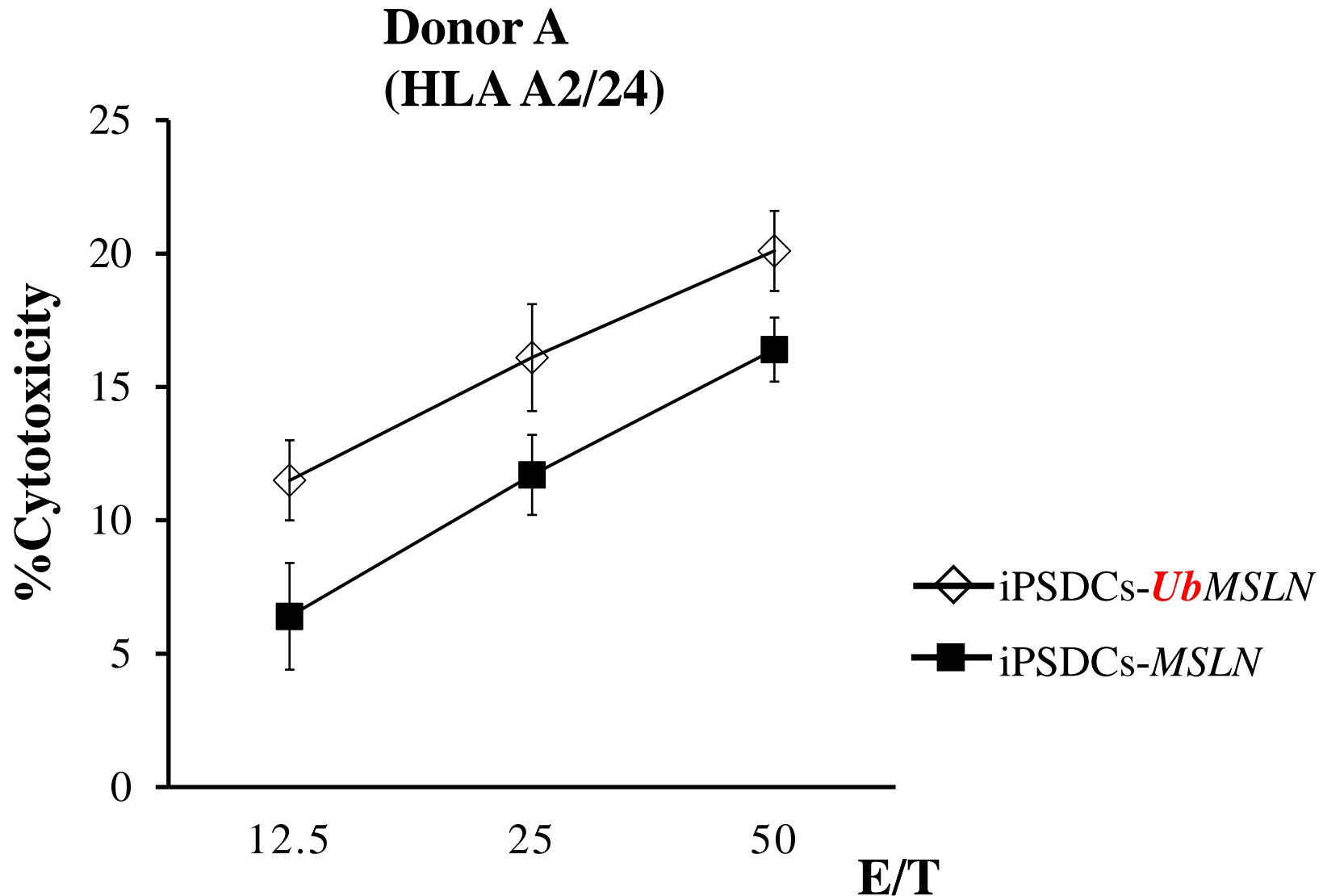


MSLN

ユビキチン遺伝子を付加したiPS樹状細胞は がん細胞を攻撃するリンパ球を増加させる



ユビキチン遺伝子を付加したiPS樹状細胞は がん細胞を攻撃するリンパ球を増加させる



ユビキチン遺伝子と腫瘍抗原遺伝子を連結した遺伝子ベクターを用いてiPS樹状細胞に遺伝子導入すると、樹状細胞内のプロテアソーム系を介した腫瘍抗原蛋白分解が更新した。

ユビキチン遺伝子を付加したiPS樹状細胞は腫瘍抗原遺伝子単独導入した樹状細胞と比較して、強力な抗腫瘍効果を認めた。



強力な抗腫瘍効果を目的としたiPS細胞由来樹状細胞がんワクチン療法の開発において、有用なストラテジーとなる。

iPS細胞より分化成熟した細胞のプロテアソーム系を初めて修飾した日本再生医療研究において画期的な研究成果である。

ユビキチン-プロテアソーム系を応用した iPS樹状細胞がんワクチン療法の臨床応用

