

大腸癌患者のiPS細胞より樹立した樹状細胞を用いて  
自己の大腸癌細胞に対する*in vitro*での  
ワクチン効果を初めて確認

Mar/09/2022 *Scientific Reports* プレスリリース

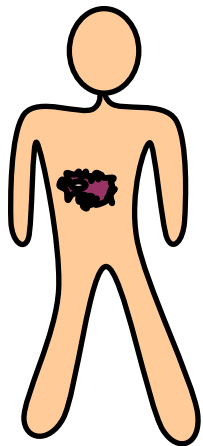


和歌山県立医科大学 外科学第2講座

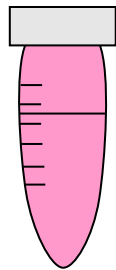
山上裕機 尾島敏康 丸岡慎平

# 樹状細胞がんワクチン療法の治療戦略

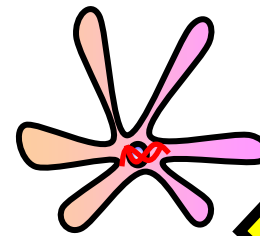
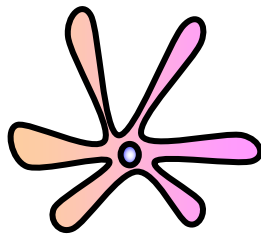
がん患者



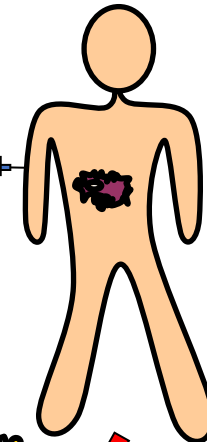
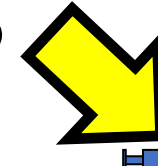
末梢血より  
樹状細胞誘導



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

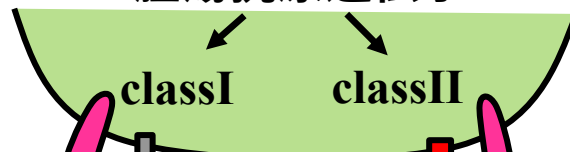


所属リンパ節

腫瘍抗原遺伝子

class I

class II



CD80/86 ↑

CD80/86 ↑

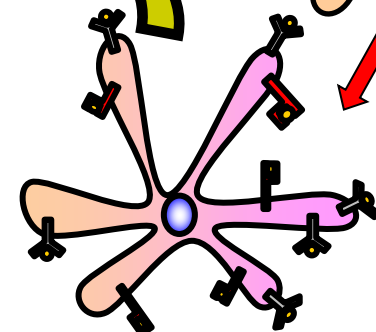
CD28

CD28

help



細胞傷害性  
Tリンパ球



Iwamoto Ojima Yamaue et al. *Int J Cancer* 2014

Kitadani Ojima Yamaue et al. *Sci Rep* 2018

# 樹状細胞がんワクチン療法の問題点

- ✓ 患者から樹状細胞を得るために大量の末梢血採血を採取する必要がある。もしくは高価かつ侵襲を伴うアフレーシスが必要である。

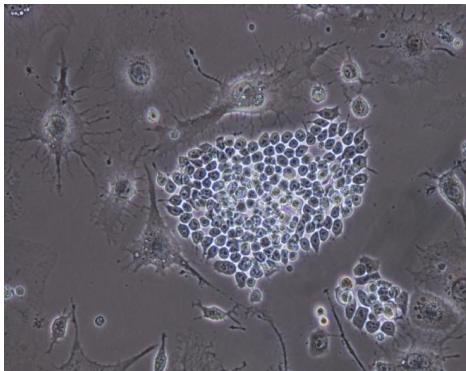
*Clin Cancer Res.* 2016

- ✓ がん患者から採取した樹状細胞は成熟化による成熟能が低くサイトカイン産性能も低い。

*Int J Mol Sci.* 2013

- ✓ がん患者から誘導した樹状細胞は抗原提示能が低く、制御性T細胞を誘導し、癌免疫抑制に働く。

*Oncoimmunology.* 2015

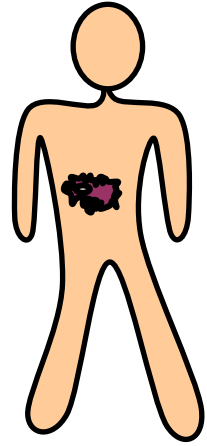


これらの問題を解決するため、安定した機能と数の樹状細胞が供給できる新規ツールとして***iPS細胞***に着目した。

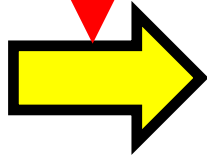


# iPS細胞由来樹状細胞ワクチン療法の治療戦略

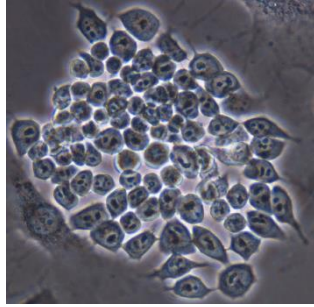
がん患者



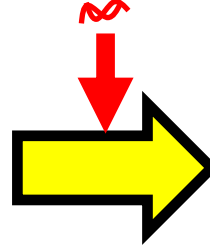
山中因子



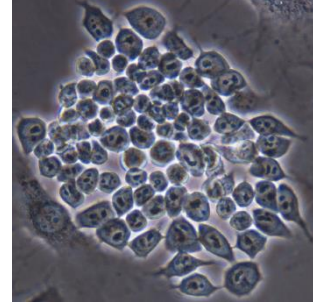
iPS 細胞



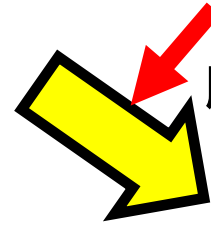
腫瘍抗原  
遺伝子



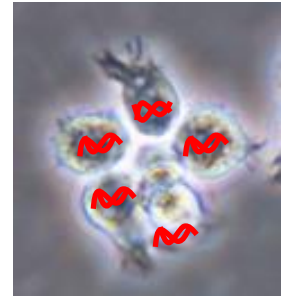
腫瘍抗原発現iPS



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

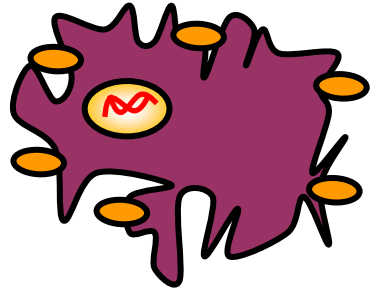


遊走



所属リンパ節

腫瘍抗原を発現している腫瘍細胞



腫瘍抗原

class I

class II

CD80/86↑

CD80/86↑

CD28

CD28

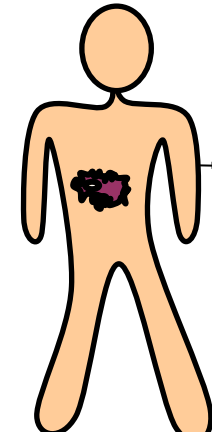
help

CD8+  
T細胞

CD4+  
T細胞

細胞傷害性  
Tリンパ球

ワクチン



# 大腸癌患者のiPS細胞より樹立した樹状細胞を用いて自己の大腸癌細胞に対する*in vitro*でのワクチン効果を初めて確認

**scientific** reports

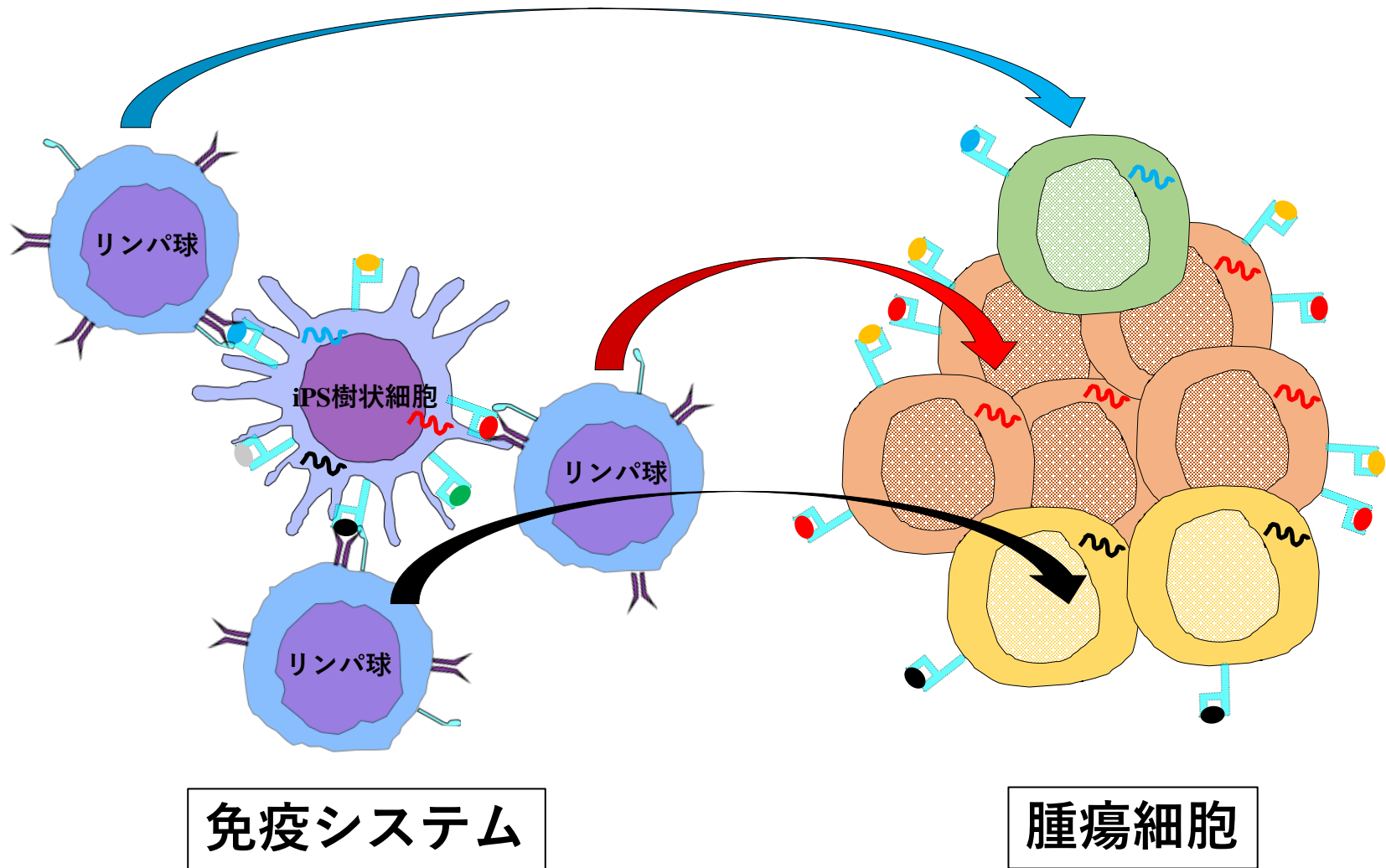
 Check for updates

OPEN

Tumor RNA transfected DCs derived from iPS cells elicit cytotoxicity against cancer cells induced from colorectal cancer patients *in vitro*

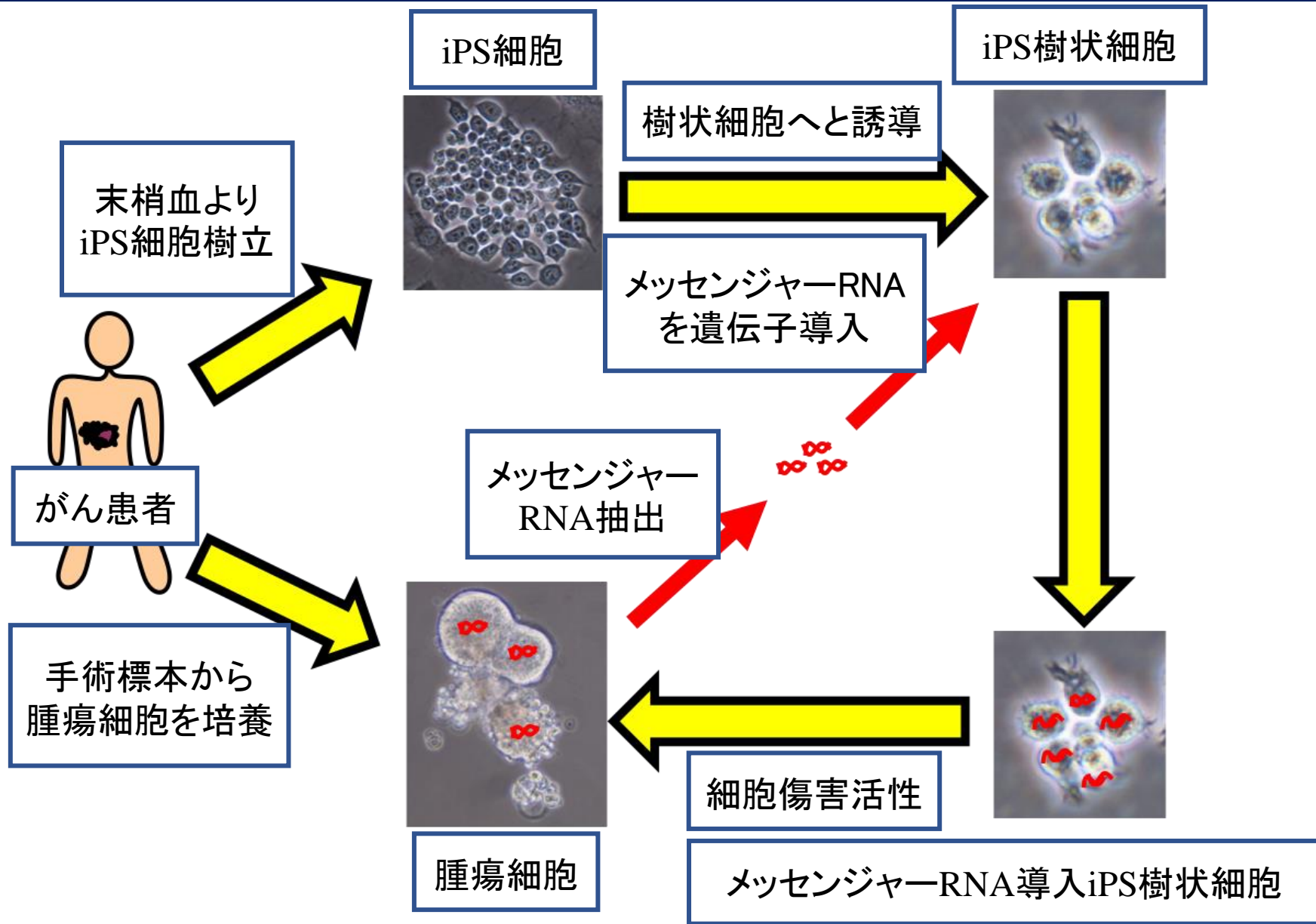
Shimpei Maruoka, Toshiyasu Ojima<sup>✉</sup>, Hiromitsu Iwamoto, Junya Kitadani, Hiroataka Tabata, Shinta Tominaga, Masahiro Katsuda, Keiji Hayata, Akihiro Takeuchi & Hiroki Yamaue

# 腫瘍由来メッセンジャーRNA導入iPS樹状細胞ワクチン

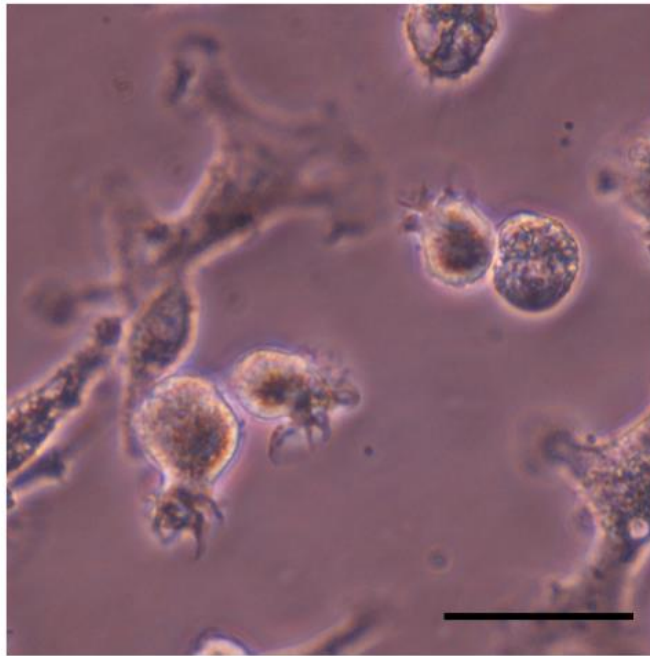


- 複数の腫瘍抗原をターゲットとしたiPS樹状細胞ワクチンを開発することで、強力な抗腫瘍効果を発揮できる臨床応用可能な新規治療に繋がる

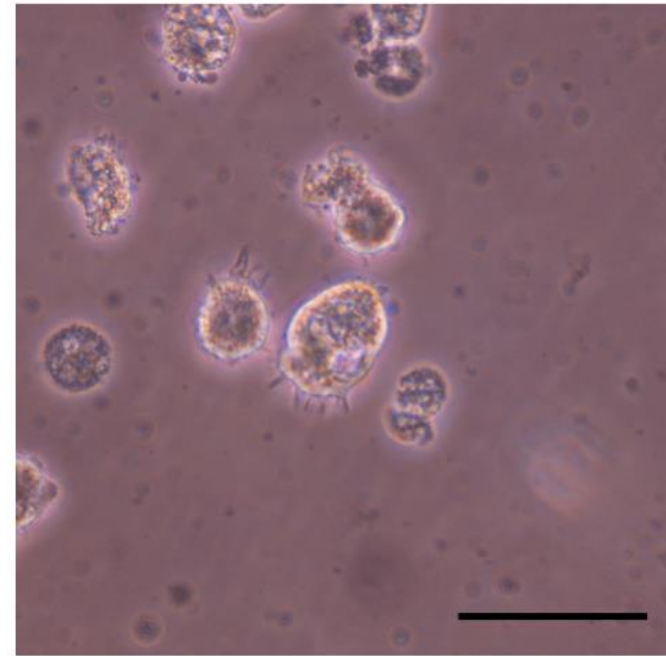
# 腫瘍由来メッセンジャーRNA導入iPS樹状細胞ワクチン



# 大腸癌患者よりiPS樹状細胞を樹立



末梢血由来の樹状細胞



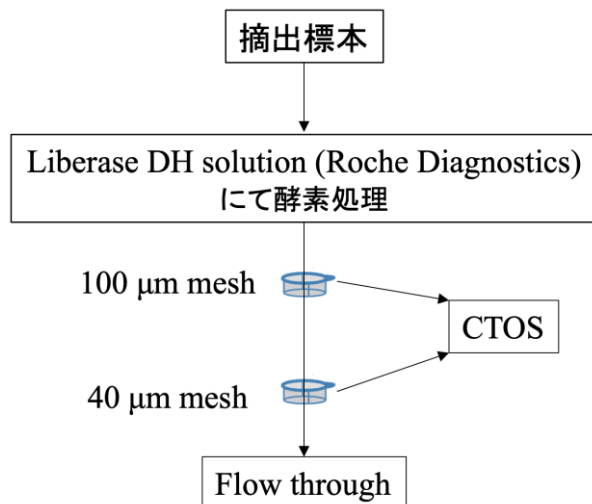
Scale bars = 20  $\mu$ m

iPS細胞由来樹状細胞



# 大腸癌患者の手術摘出標本より自己腫瘍細胞を培養

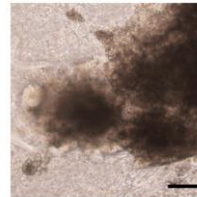
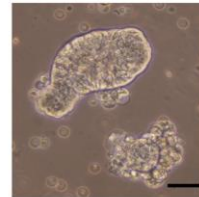
Case	Age	Gender	Tumor site	TNM UICC 8th	Stage UICC 8th	Pathological diagnosis	HLA	serum CEA ng/mL
1	70	M	S	T3N0M0	IIA	tub2	A*02:01 A*02:06	19.7
2	70	M	T	T1N0M0	I	tub1	A*02:01 -	2.8
3	60	M	Ra	T3N0M0	IIA	tub2	A*02:06 A*24:02	1.5



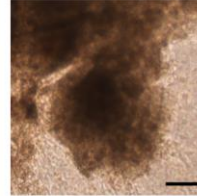
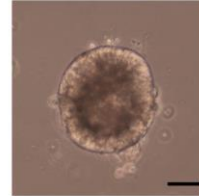
浮遊培養

3D培養

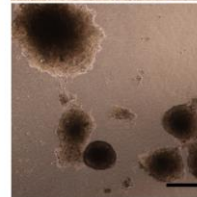
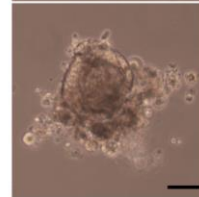
Case 1



Case 2

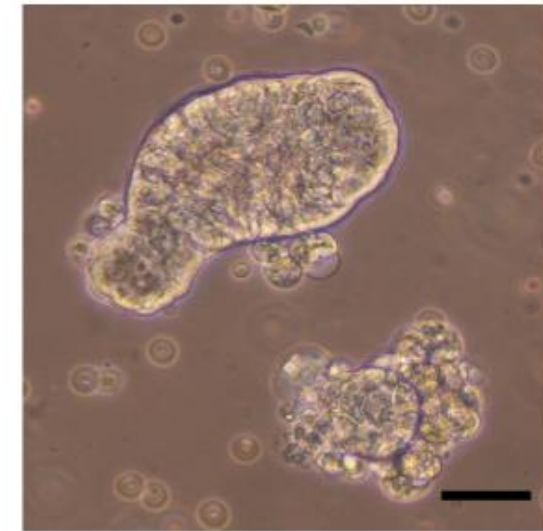


Case 3



Scale bar = 100 μm

Scale bar = 40 μm



Scale bar = 100 μm

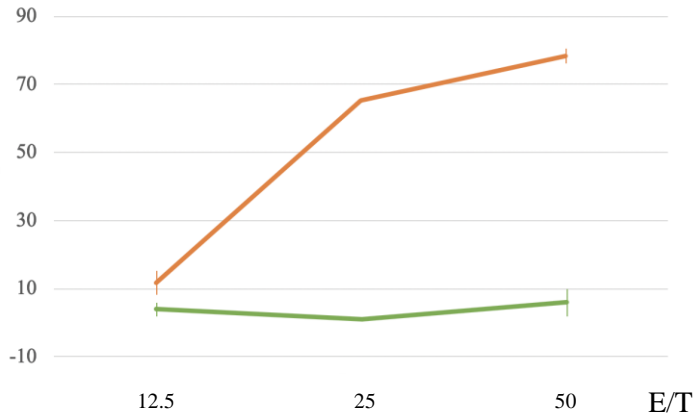
Kondo J et al. *PNAS*. 2011;108:6235-40.

*in vitro* 培養が可能

腫瘍細胞を培養

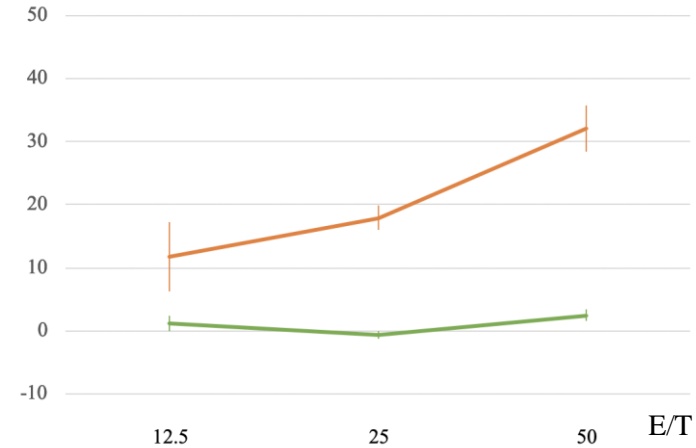
# 腫瘍由来メッセンジャーRNA導入iPS樹状細胞は自己腫瘍特異的な細胞傷害活性を有するキラーT細胞を誘導

細胞傷害活性



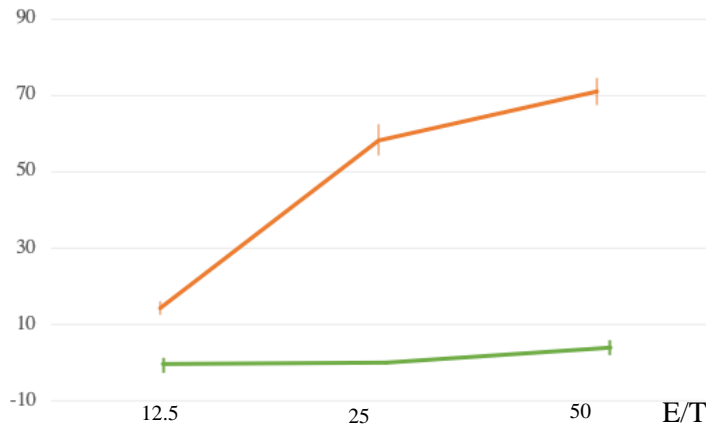
症例 1

細胞傷害活性



症例 2

細胞傷害活性

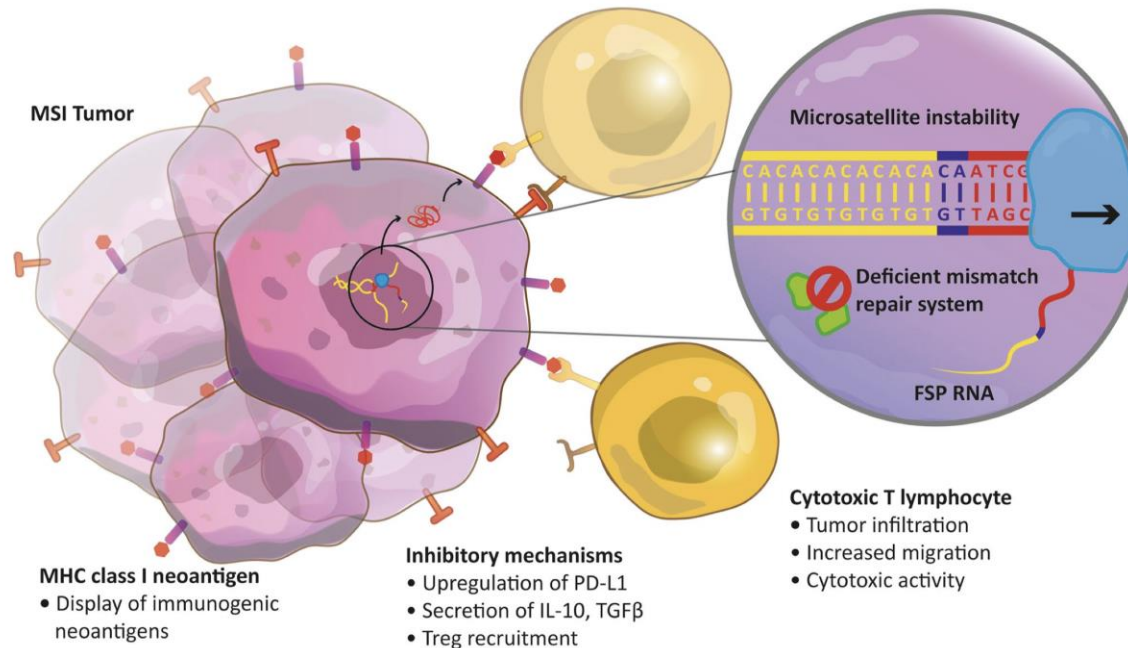


症例 3

- 腫瘍由来メッセンジャーRNA導入
- コントロールメッセンジャーRNA導入

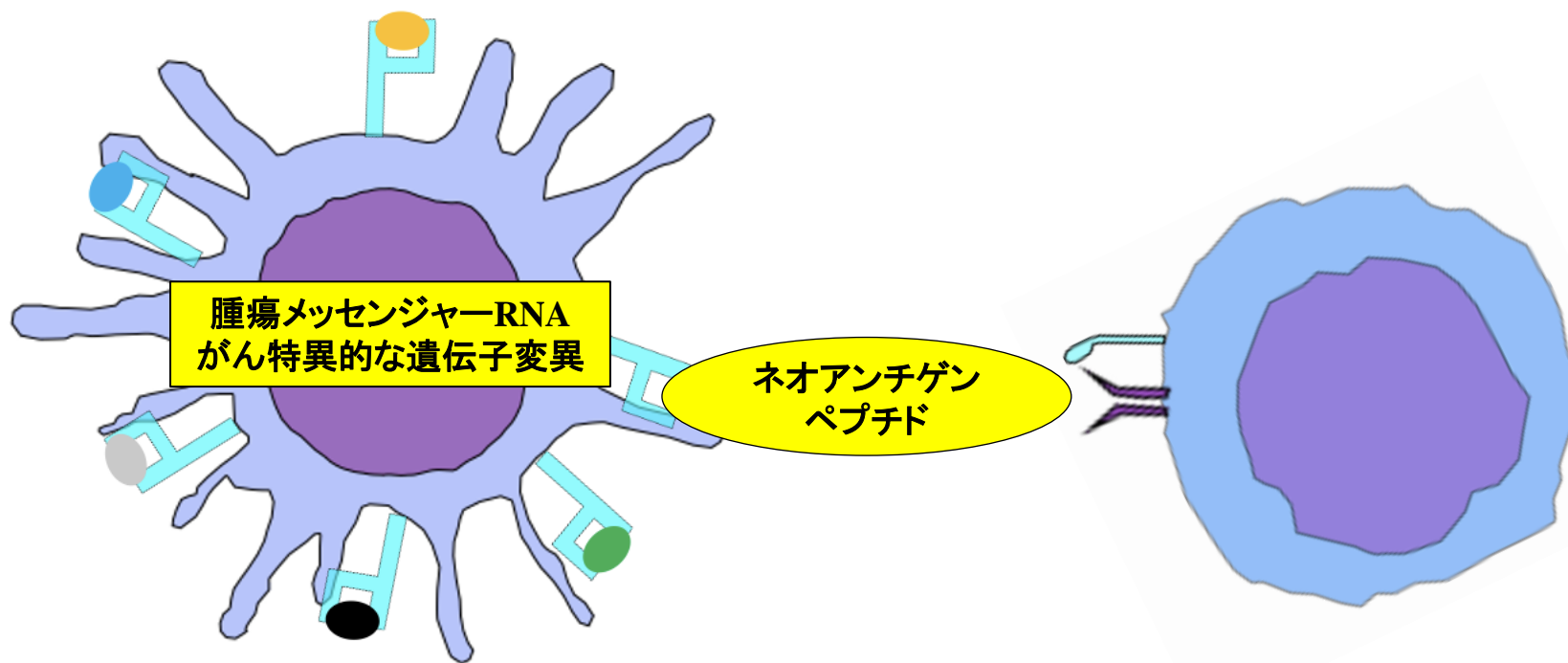
# ネオアンチゲン (Neoantigen) とは

がん細胞に特異的な遺伝子変異の結果生じる抗原  
正常の細胞には発現しておらず高い免疫原性を持つ



ネオアンチゲンが豊富な腫瘍は免疫システムに認識されやすいため、免疫チェックポイント阻害剤の奏効率が高い

# 腫瘍メッセンジャーRNAを導入したiPS樹状細胞は ネオアンチゲンに特異的なキラーT細胞を誘導できる？



腫瘍メッセンジャーRNAを導入したiPS樹状細胞

キラーT細胞

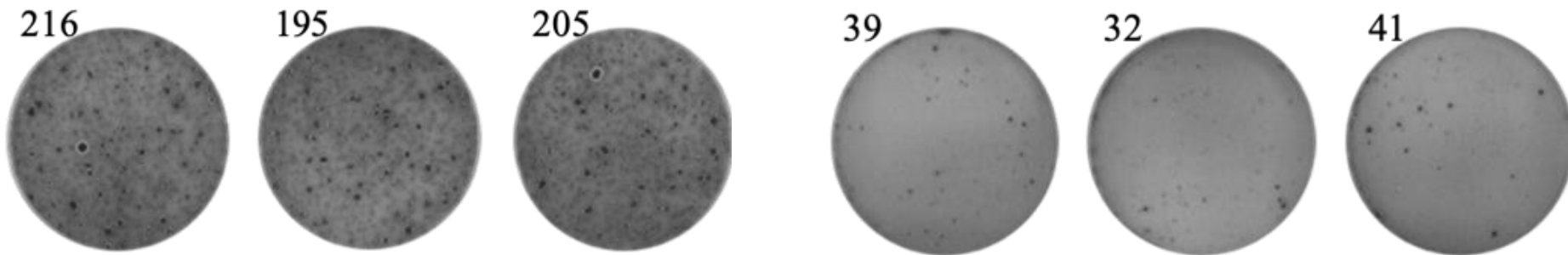
腫瘍全体のメッセンジャーRNAには、がん特異的な遺伝子変異が反映されているため、メッセンジャーRNA導入iPS細胞はネオアンチゲン変異ペプチドを提示することで、ネオアンチゲンに特異的な免疫応答を発揮できる可能性がある。



# 腫瘍メッセンジャーRNAを導入したiPS樹状細胞は ネオアンチゲンに特異的なキラーT細胞を誘導できる

ネオアンチゲン STT3A に対してエリスポットアッセイで  
特異的な免疫応答を認めた。

No. 9 neoantigen  
STT3A p.Arg300Gln QQFEVLFQSV



ペプチド

腫瘍メッセンジャーRNA導入  
iPS樹状細胞

iPS樹状細胞に腫瘍由来メッセンジャーRNAを導入し、リンパ球を刺激することで、腫瘍特異的なキラーT細胞が誘導できることを大腸癌患者を用いて立証した。

このワクチンシステムは腫瘍のネオアンチゲンを認識可能であった。



免疫チェックポイント阻害剤との複合ワクチン  
免疫システムのブレーキの解除とともに、免疫アクセルの賦活が期待され、ブレークスルーとなりうるワクチンシステムである。

# 将来展望

## 患者由来iPS細胞を駆使した個別のiPS樹状細胞 ワクチン療法 (テーラーメイドがんワクチン療法)

