

抗がん活性の強い樹状細胞へ がん抗原ペプチドを選択的に送達させる 新規抗がんワクチンの開発

和歌山県立医科大学

外科学第2講座

学内助教 水本有紀

准教授 勝田将裕、 教授 山上 裕機

先端医学研究所 生体調節機構研究部

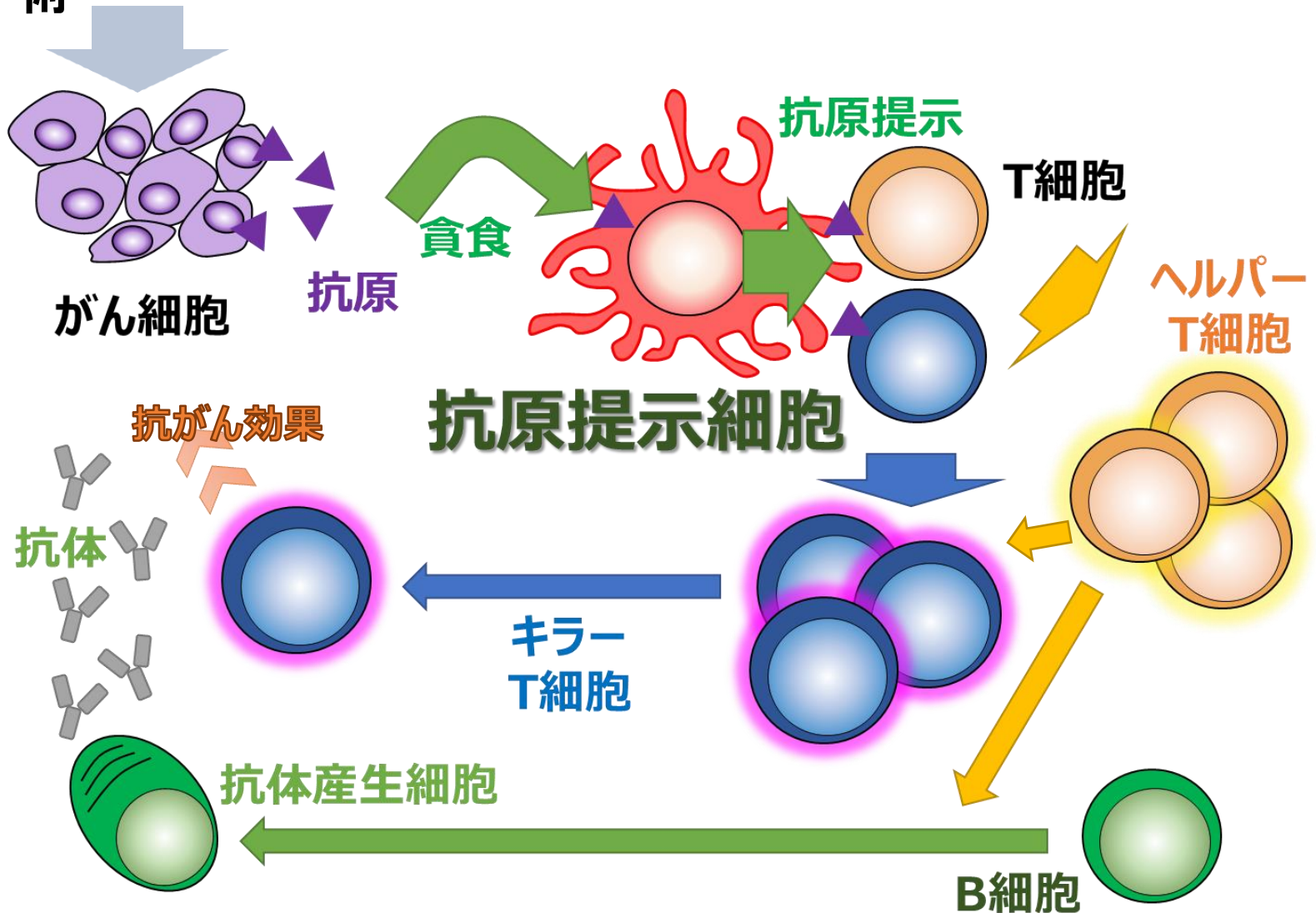
教授 改正恒康

がんの主な治療方法

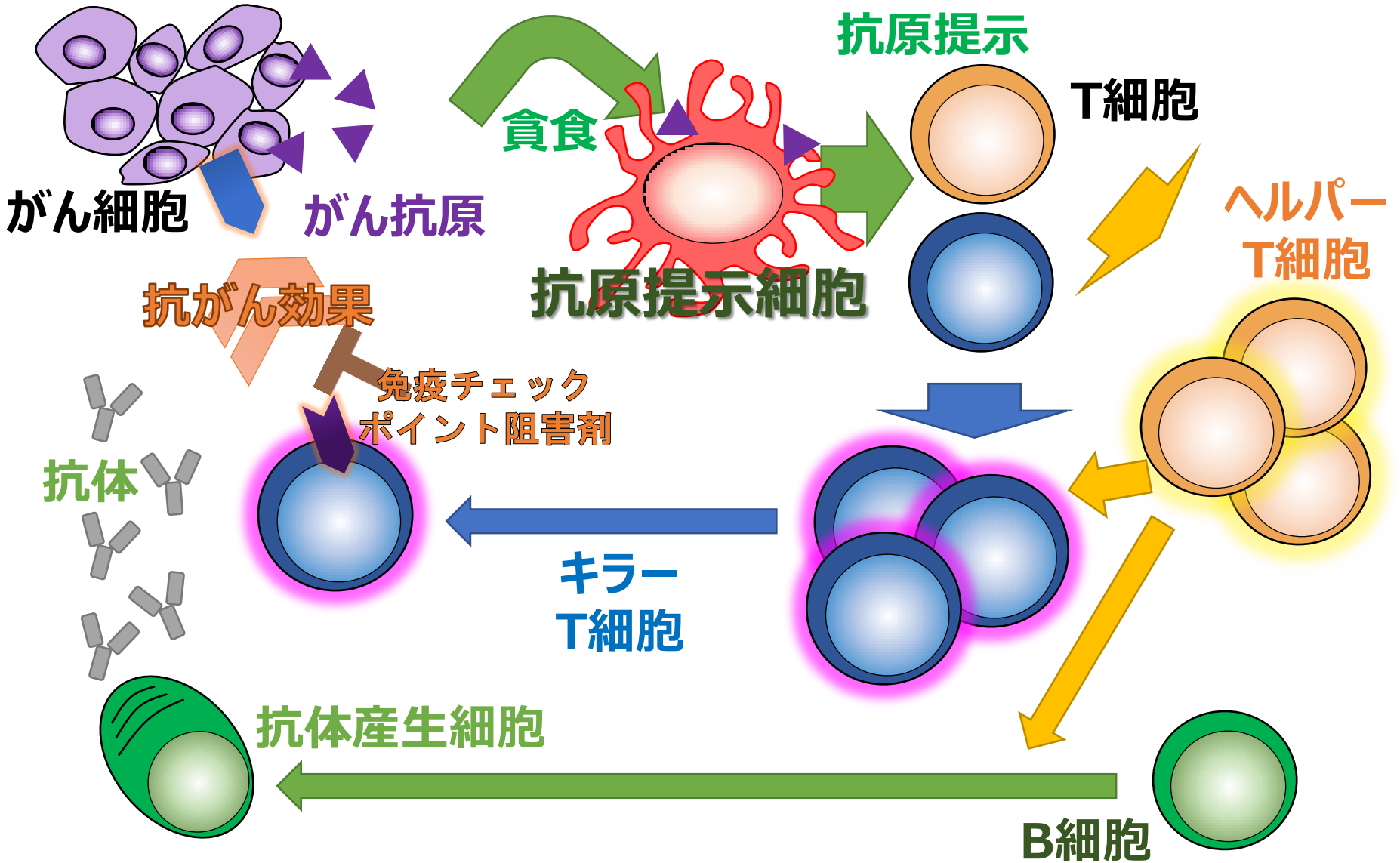
化学療法(抗がん剤)
放射線治療
手術

がん免疫療法

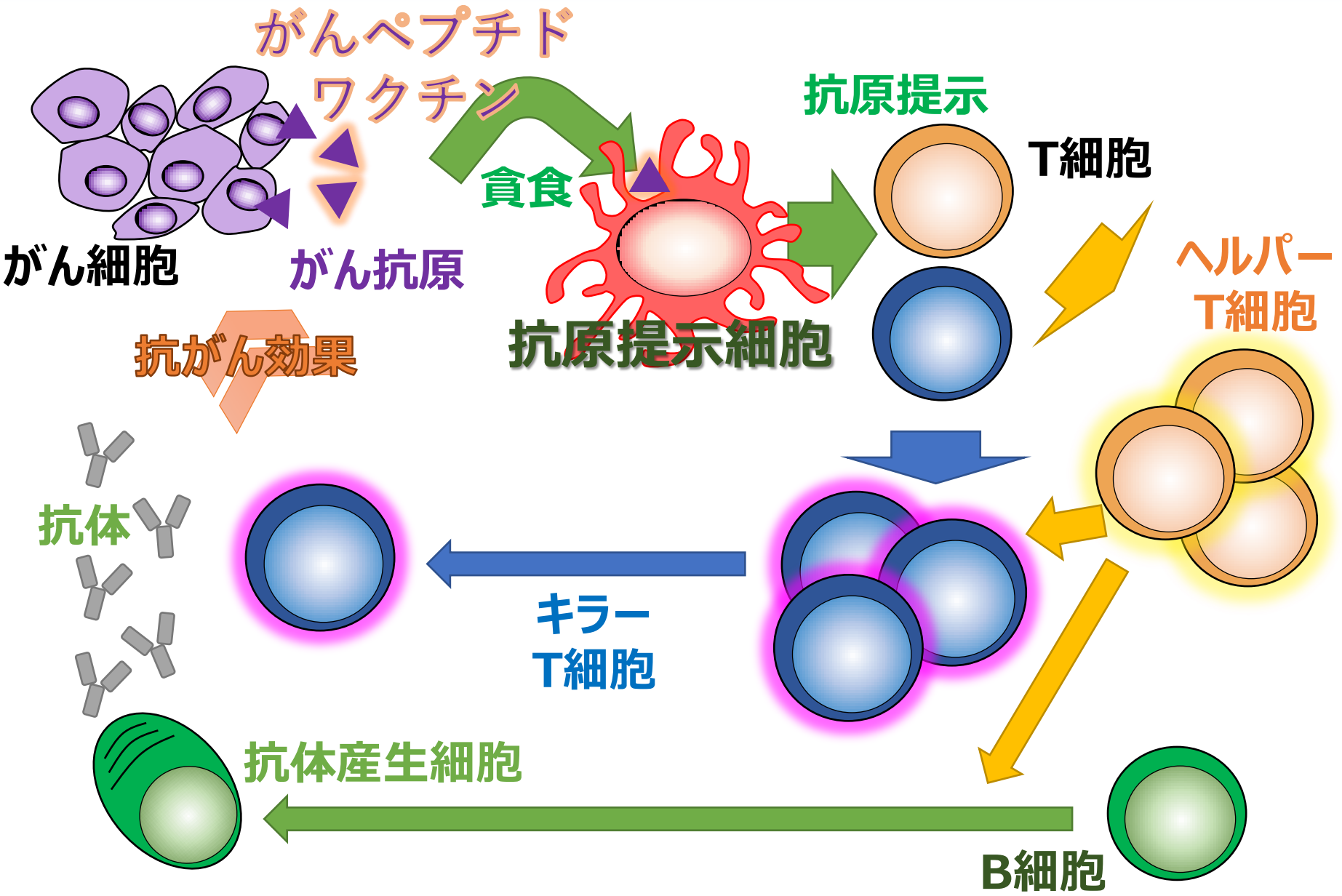
免疫細胞を活性化して
がん細胞を攻撃する



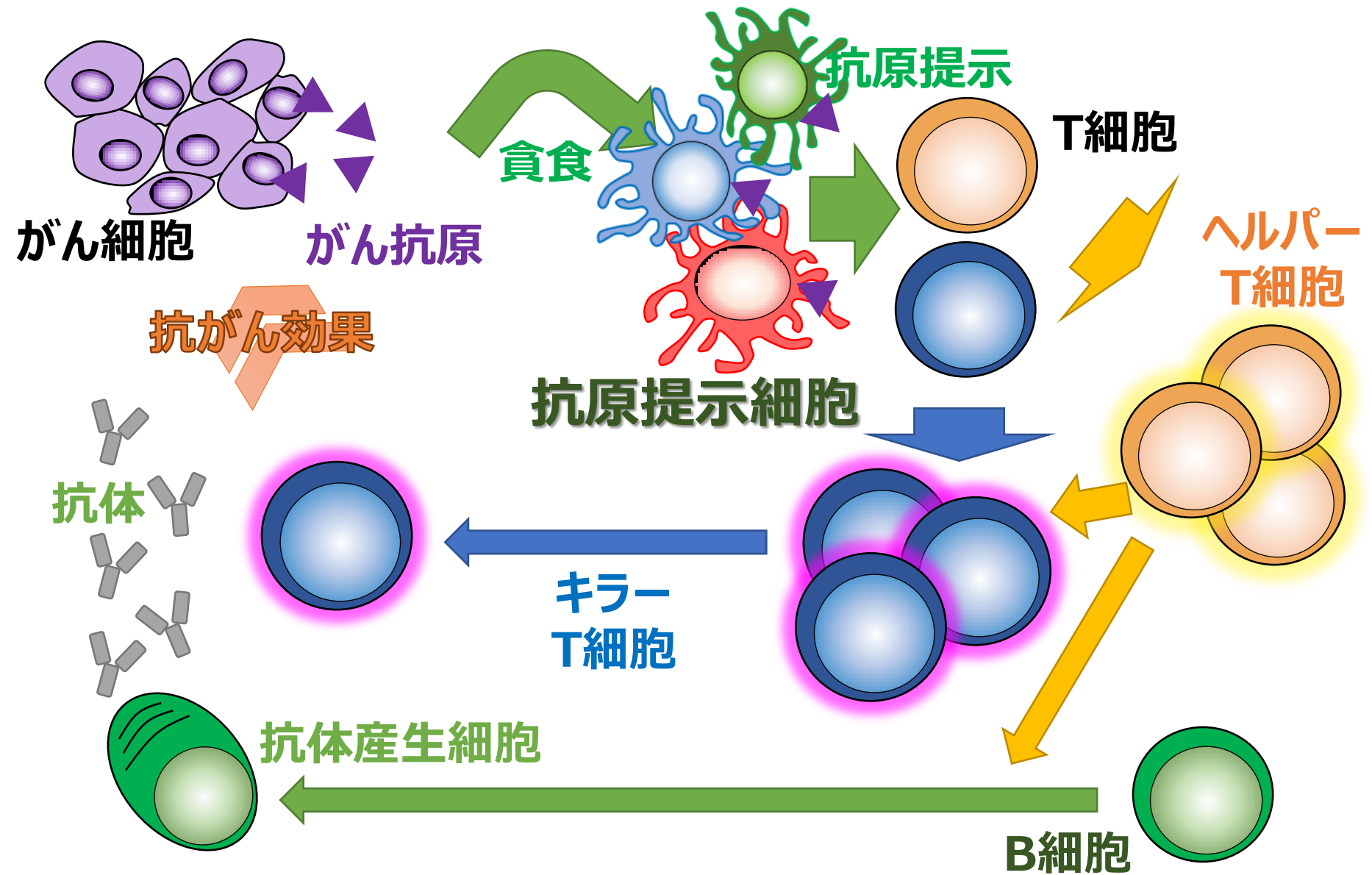
がんに対する免疫療法



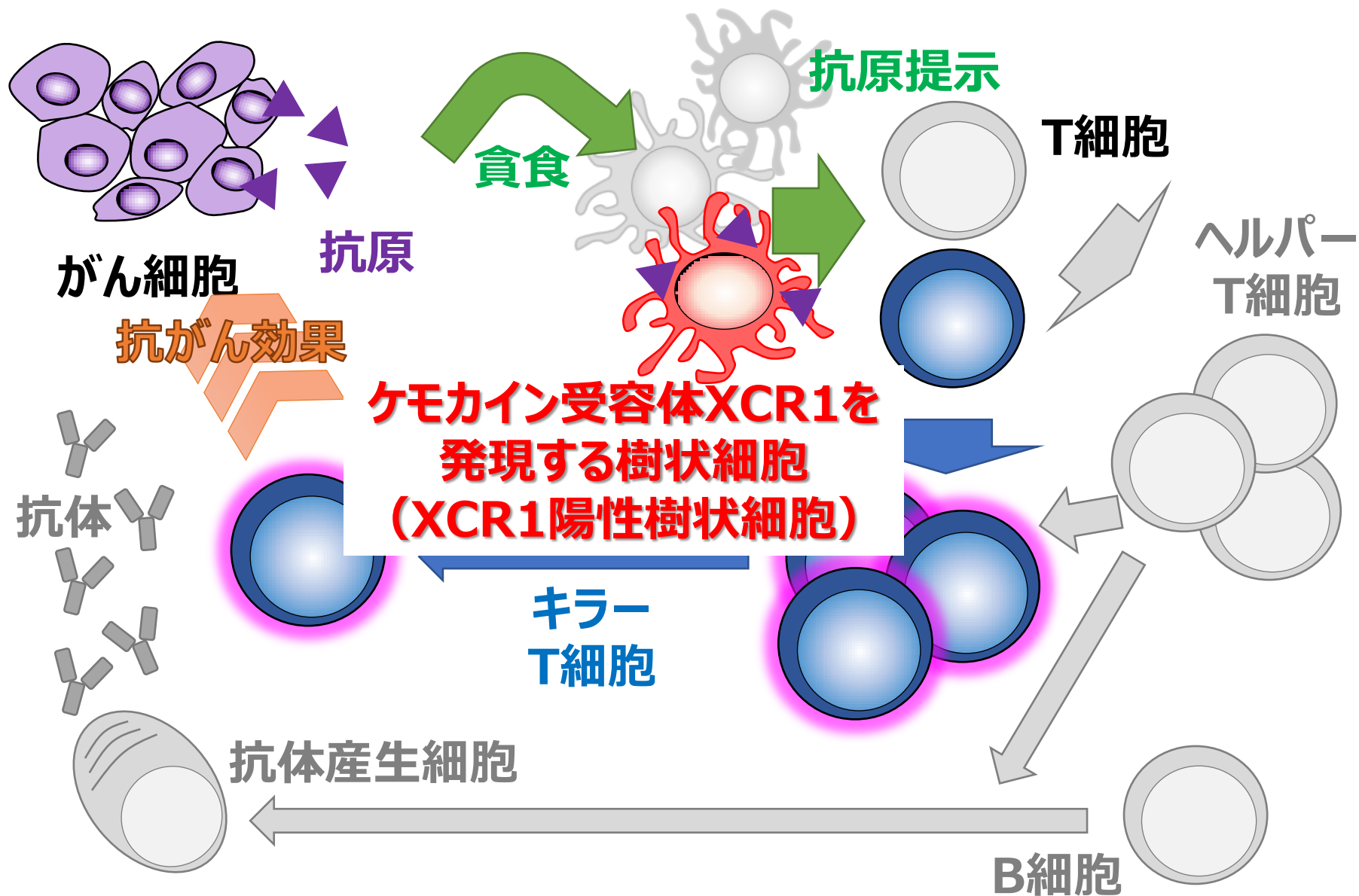
がんに対する免疫療法



抗原提示細胞は様々な細胞集団から成り立ち 役割分担をしている



抗原提示細胞は様々な細胞集団から成り立ち 役割分担をしている



XCR1陽性樹状細胞をターゲットとした新規がんワクチン

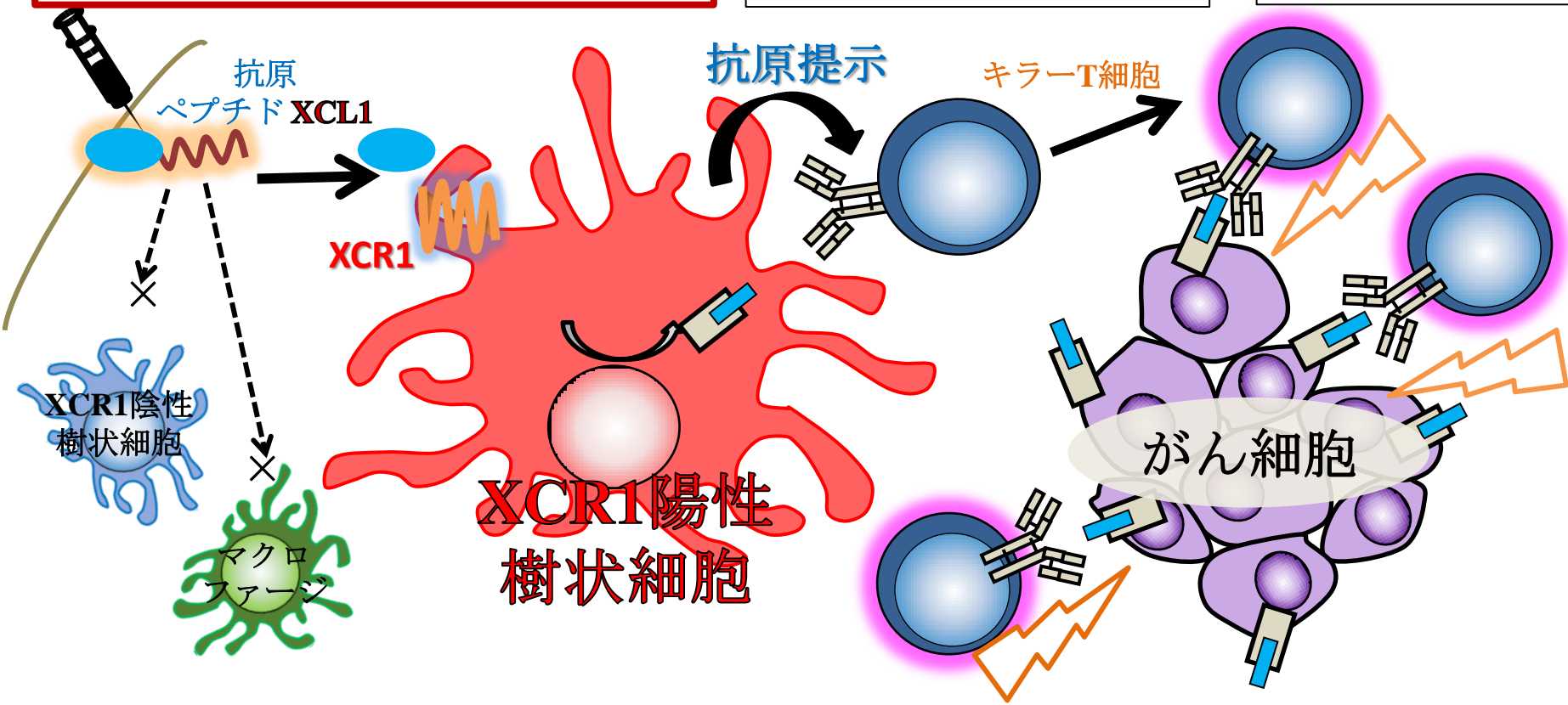
XCL1抗原ペプチド
連結ワクチン



抗原ペプチドを選択的に
XCR1陽性樹状細胞に送達

キラーT細胞を
誘導

がん細胞を
攻撃



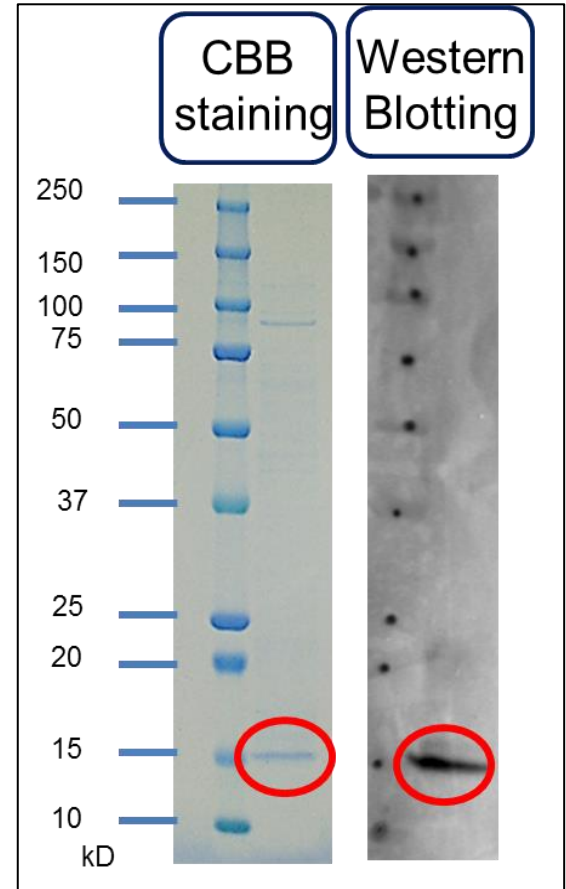
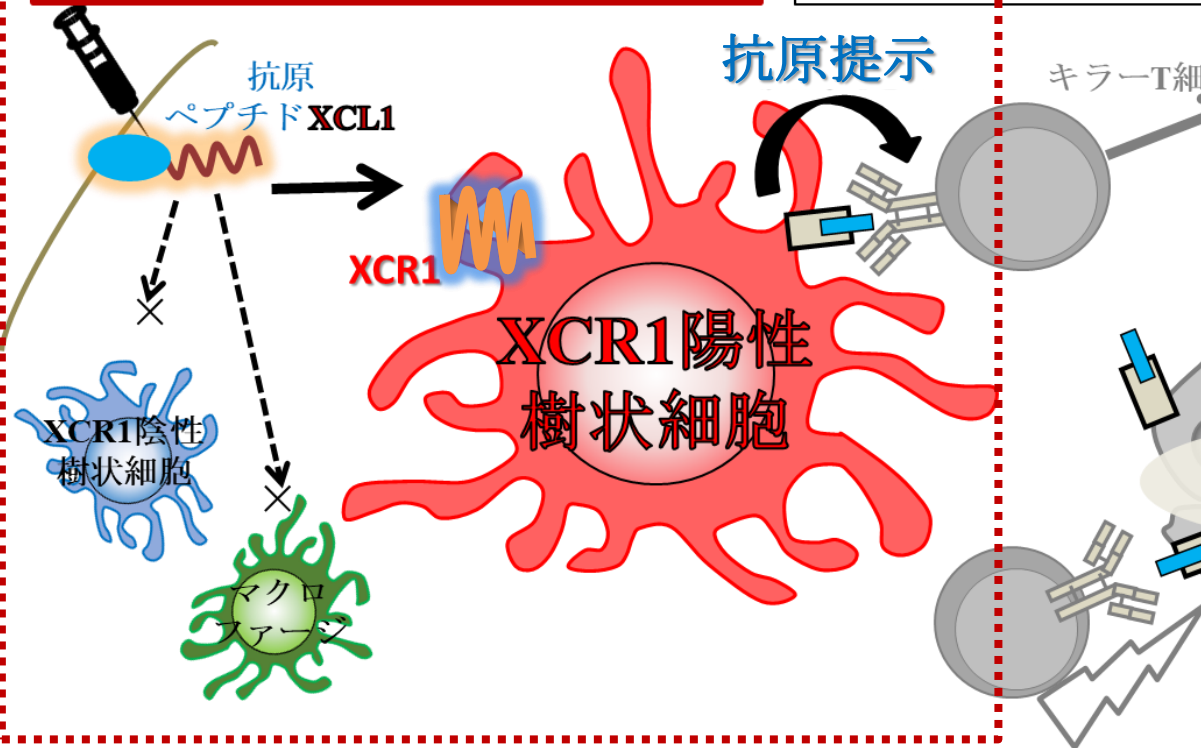
1. XCL1抗原ペプチド連結ワクチンの作成とそのXCR1陽性樹状細胞への送達

XCL1抗原ペプチド
連結ワクチン



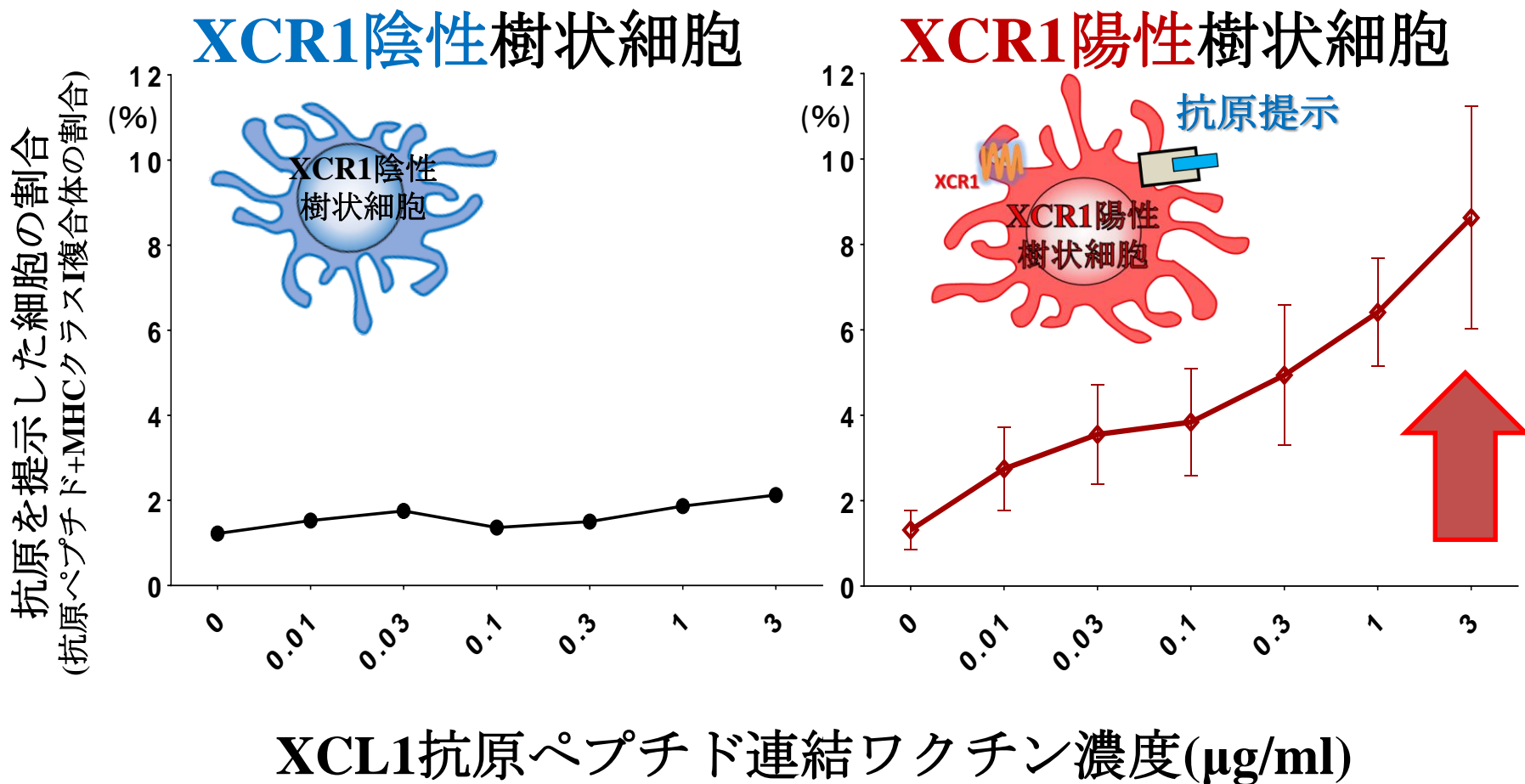
抗原ペプチドを選択的に
XCR1陽性樹状細胞に送達

キラーT細胞を
誘導



XCL1抗原ペプチド連結ワクチンは XCR1陽性樹状細胞へ選択的に送達され 抗原提示された

野生型マウス

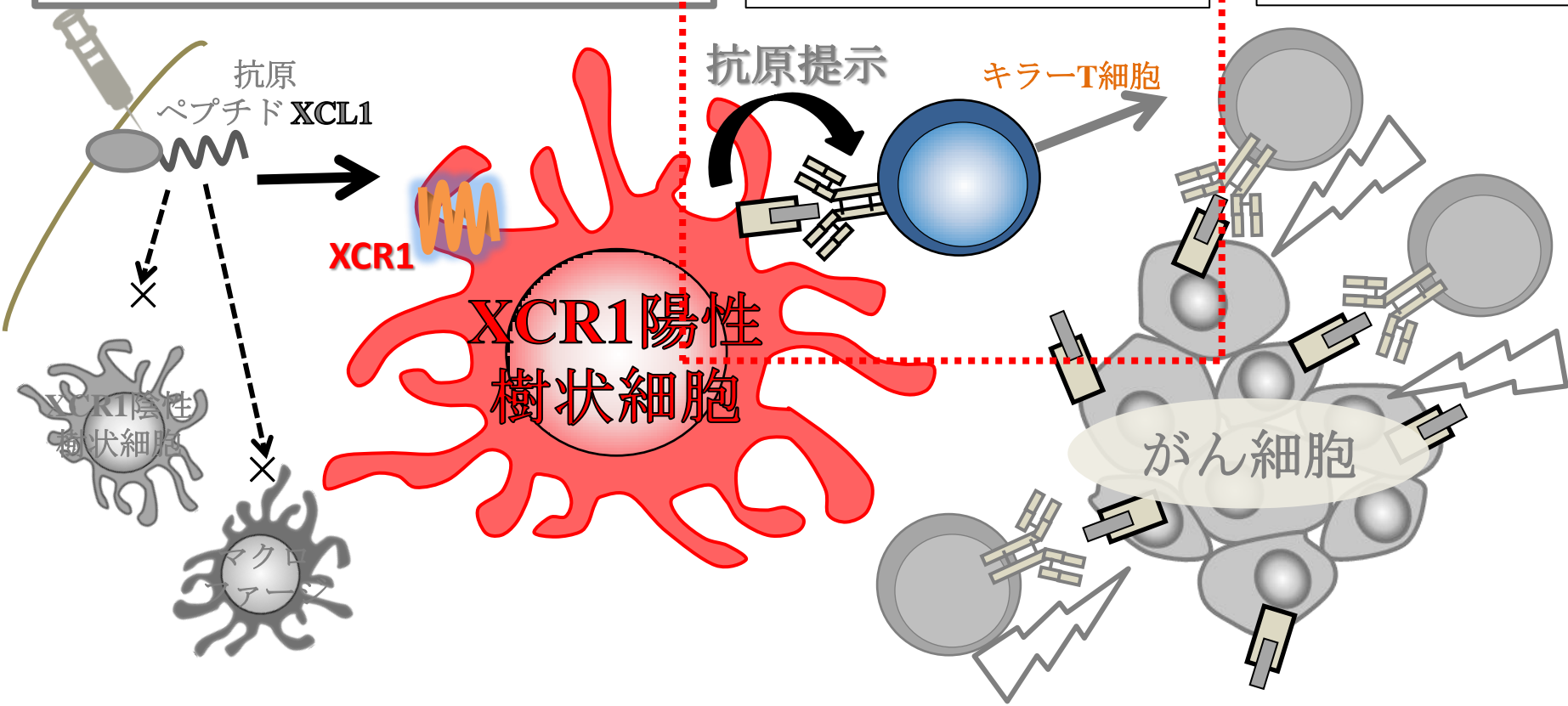


2.XCL1抗原ペプチド連結ワクチンによる 効率的な抗原特異的キラーT細胞の誘導

抗原ペプチドを選択的に
XCR1陽性樹状細胞に送達

キラーT細胞を
誘導

がん細胞を
攻撃



XCL1抗原ペプチド連結ワクチン投与により 著明な抗原特異的キラーT細胞の活性化が 誘導された

0日目



ワクチン

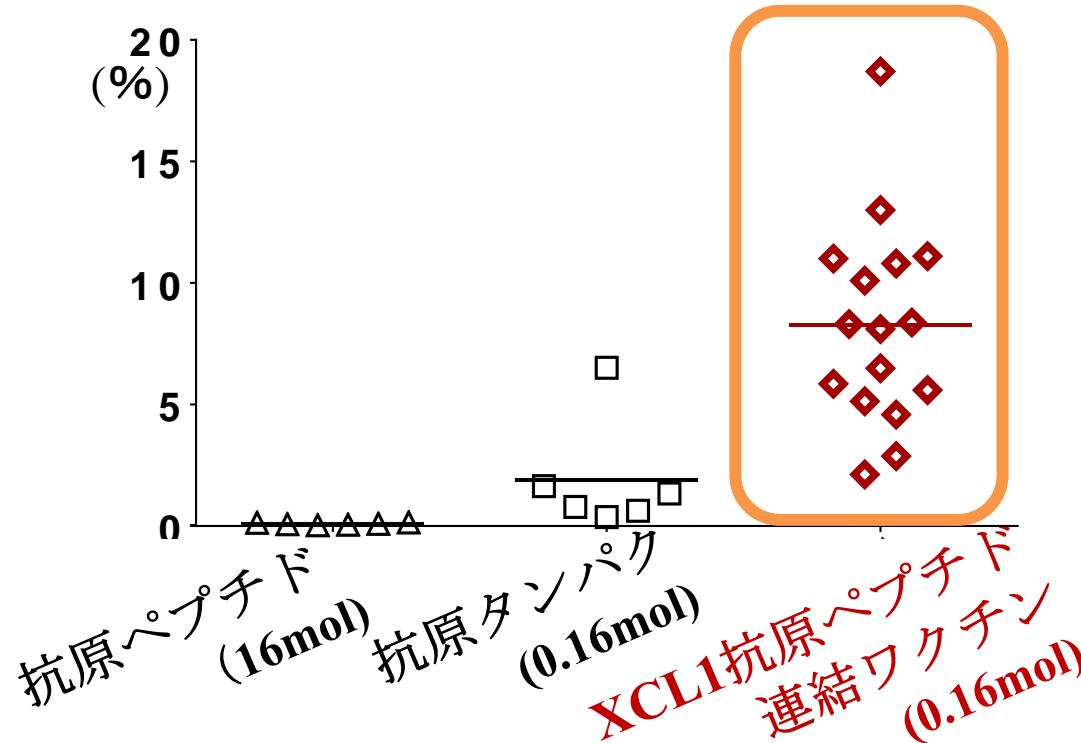
7日目に脾臓細胞を採取



(脾臓細胞の採取)

+免疫賦活剤 (二本鎖RNA)
〔皮下へ投与〕

抗原特異的キラーT細胞の活性化
(インターフェロンガンマの産生細胞の割合)



XCL1抗原ペプチド連結ワクチン投与による 抗原特異的キラーT細胞の誘導は XCR1欠損マウスで著明に低下した

0日目

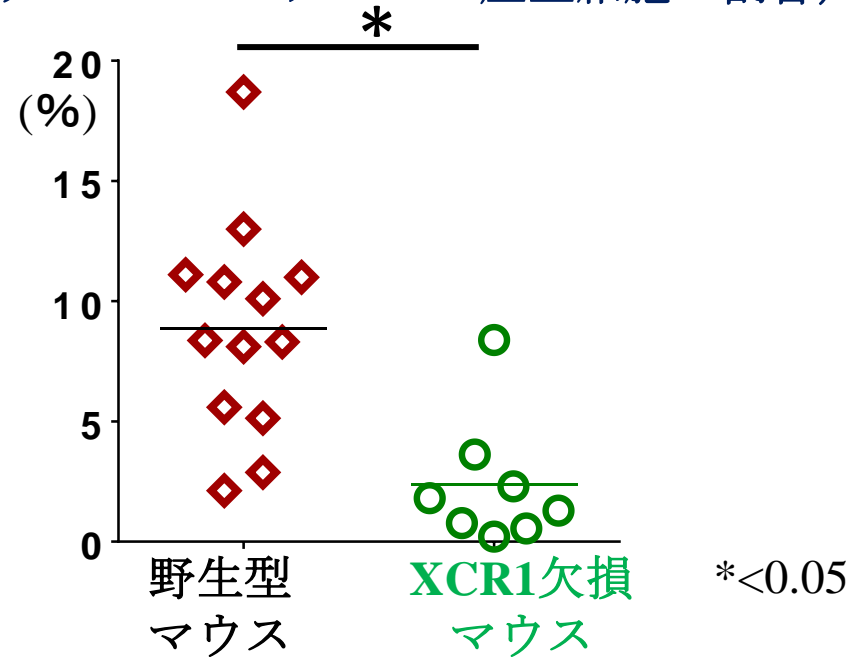


7日目に脾臓細胞を採取



+免疫賦活剤 (二本鎖RNA)
〔皮下へ投与〕

抗原特異的キラーT細胞の活性化
(インターフェロンガンマの産生細胞の割合)

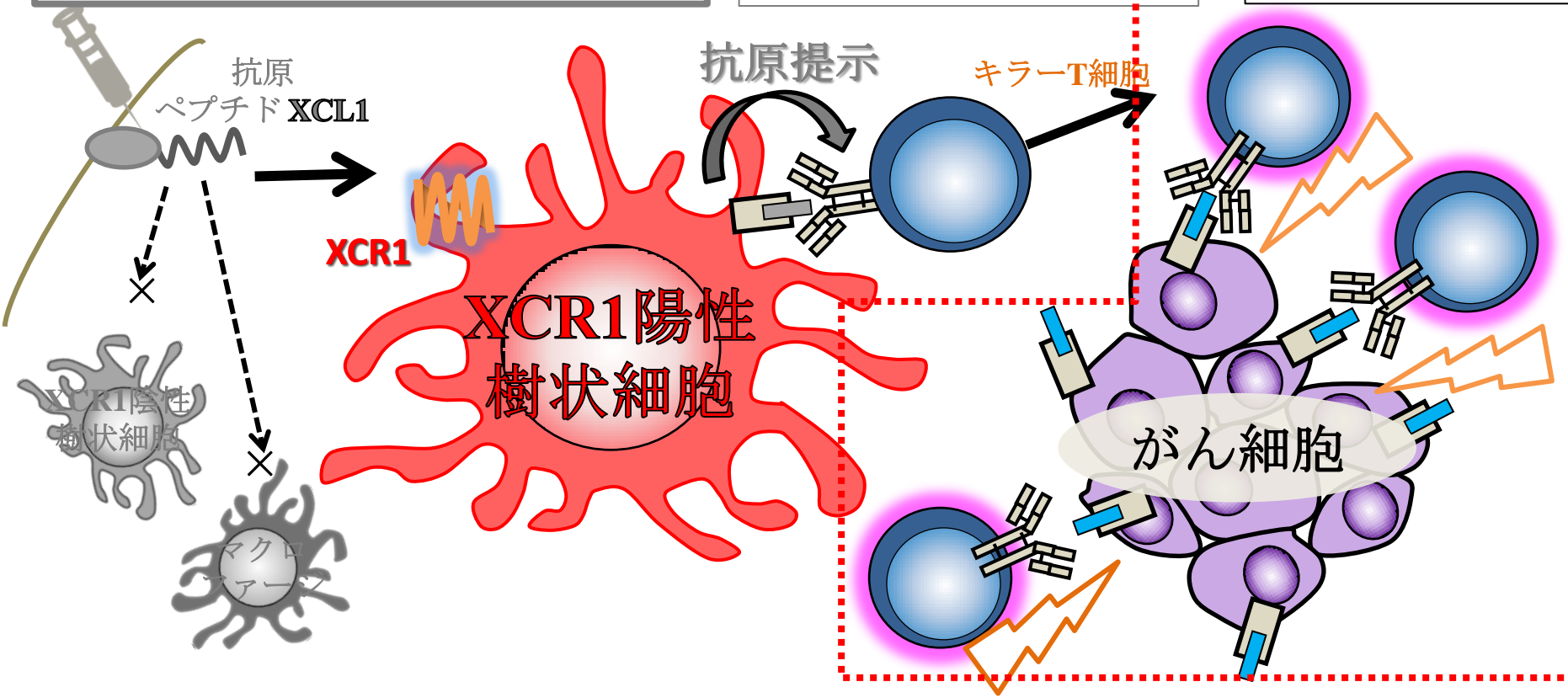


3.XCL1抗原ペプチド連結ワクチンの抗がん効果

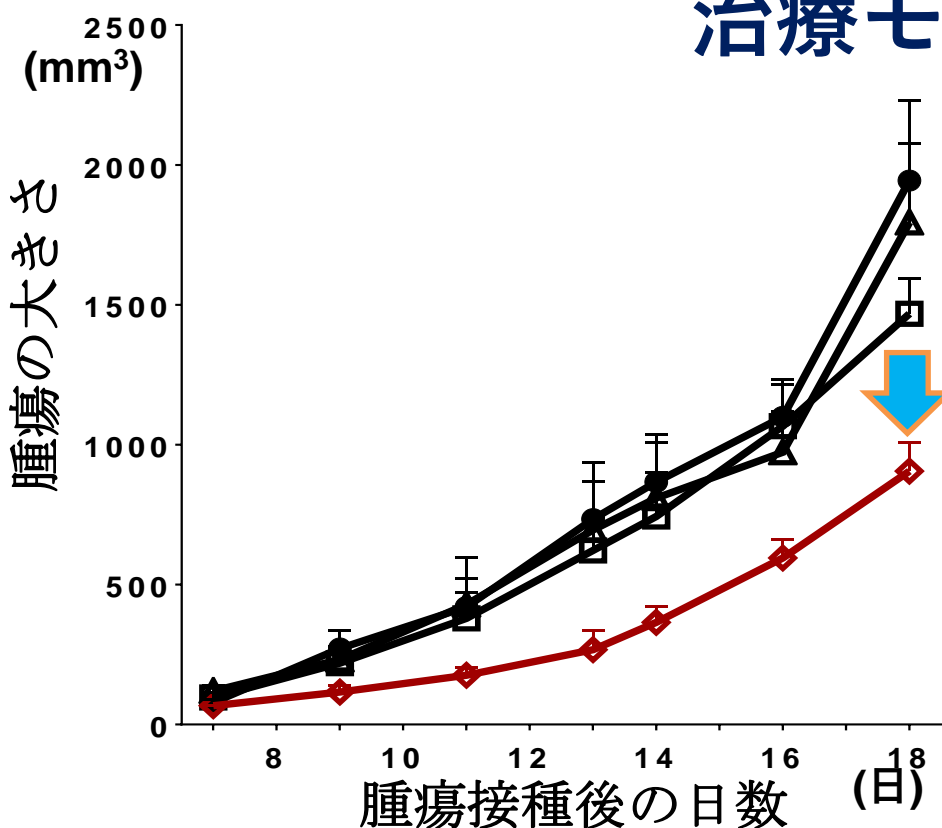
抗原ペプチドを選択的にXCR1陽性樹状細胞に送達

キラーT細胞を誘導

がん細胞を攻撃



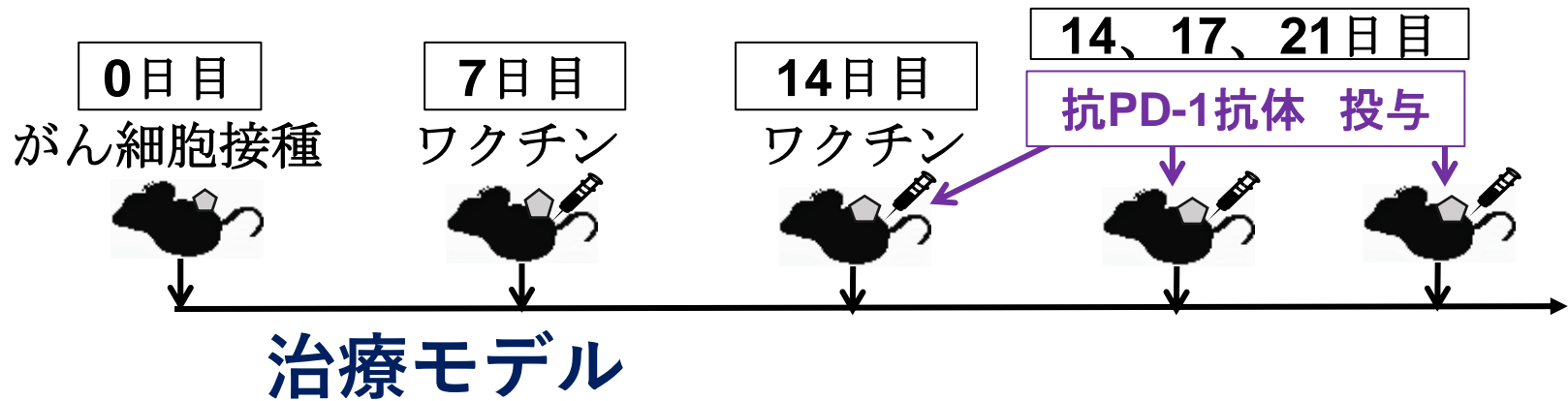
担がんマウスへのXCL1抗原ペプチド連結ワクチンの投与により治療的効果が認められた



- 生理的食塩水のみ (コントロール)
- ▲ 抗原ペプチド (16mol/マウス)
- 抗原タンパク (0.16mol/マウス)
- ◆ XCL1抗原ペプチド連結ワクチン (0.16mol/マウス)

* < 0.05

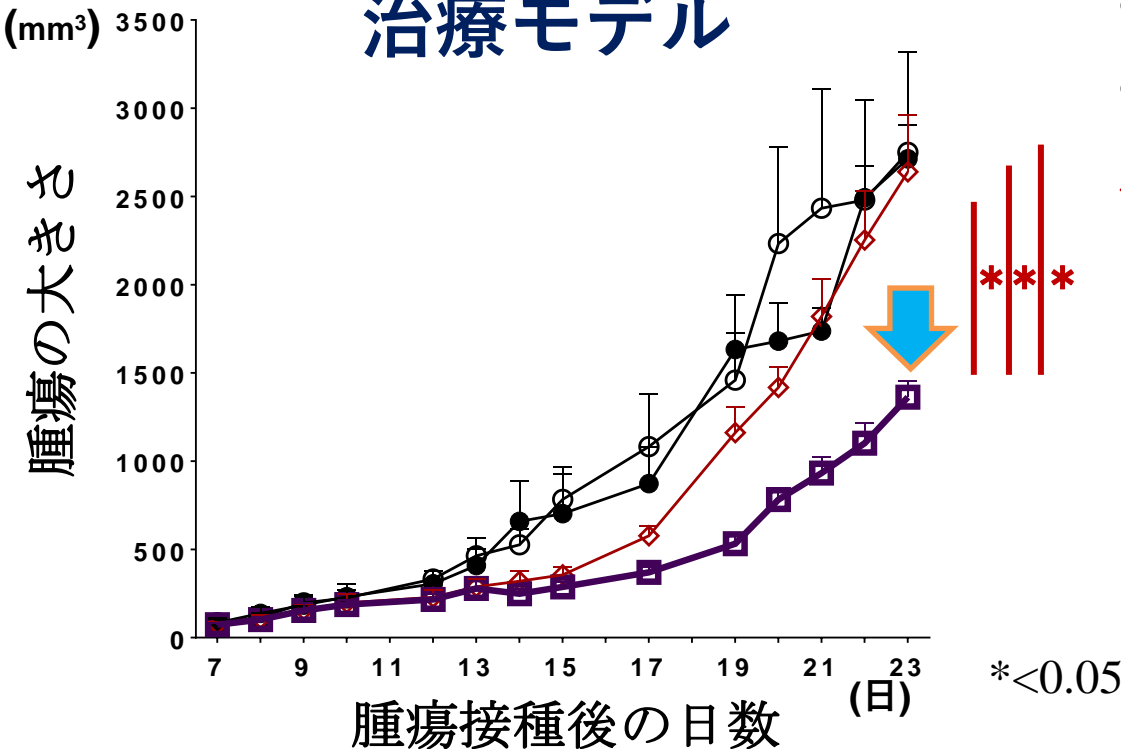
4.XCL1抗原ペプチド連結ワクチンの 免疫チェックポイント阻害剤との併用効果



XCL1抗原ペプチド連結ワクチンは 免疫チェックポイント阻害剤との併用で より強力な抗がん効果を示した



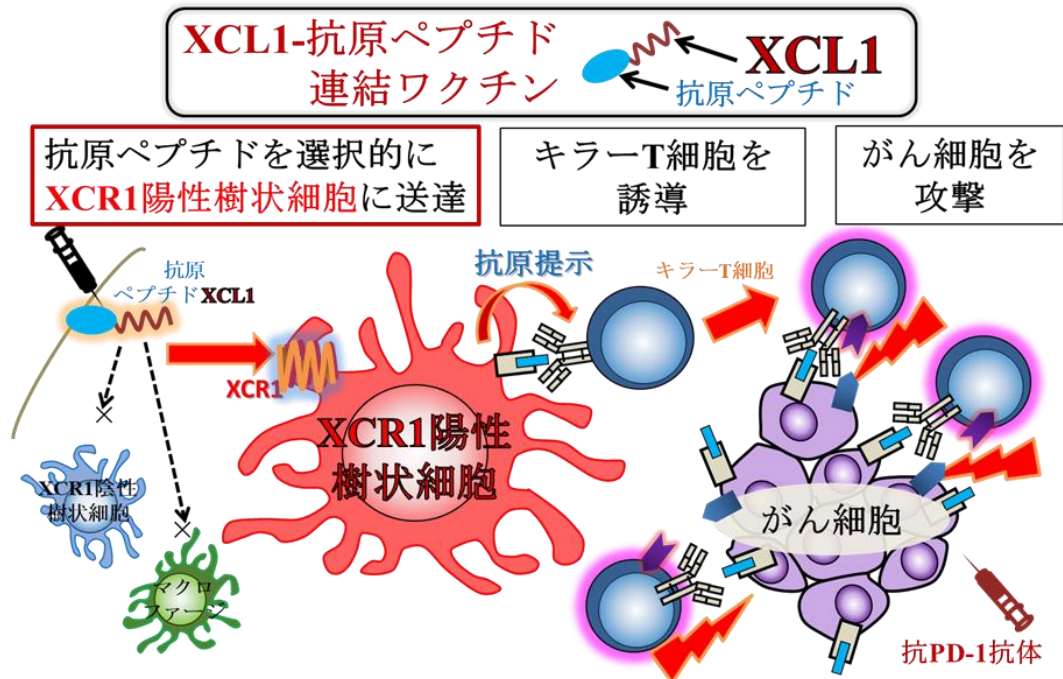
治療モデル



- 生理的食塩水のみ (コントロール)
- 抗PD-1抗体
- ◇ XCL1抗原ペプチド連結ワクチン
- XCL1抗原ペプチド連結ワクチン + 抗PD-1抗体

本研究のまとめ

- 1)がん抗原ペプチドをケモカインXCL1と連結させたワクチン (XCL1抗原ペプチド連結ワクチン) を投与することにより、がん抗原ペプチドを XCR1陽性樹状細胞へ選択的に送達し、抗原特異的キラーT細胞の活性化と共に強力な抗がん効果を誘導することができた。
- 2)XCL1抗原ペプチド連結ワクチンと抗PD-1抗体を併用投与することにより、抗がん効果を相乗的に高めることができた。



本研究の成果（論文発表）



ARTICLE

Translational Therapeutics

Anticancer effects of chemokine-directed antigen delivery to a cross-presenting dendritic cell subset with immune checkpoint blockade

Yuki Mizumoto¹, Hiroaki Hemmi², Masahiro Katsuda¹, Motoki Miyazawa¹, Yuji Kitahata¹, Atsushi Miyamoto¹, Mikihiro Nakamori¹, Toshiyasu Ojima¹, Kenji Matsuda¹, Masaki Nakamura¹, Keiji Hayata¹, Yuri Fukuda-Ohta², Masanaka Sugiyama³, Tomokazu Ohta², Takashi Orimo², Soichiro Okura², Izumi Sasaki², Koji Tamada⁴, Hiroki Yamaue¹ and Tsuneyasu Kaisho²

British Journal of Cancer <https://doi.org/10.1038/s41416-020-0757-2>

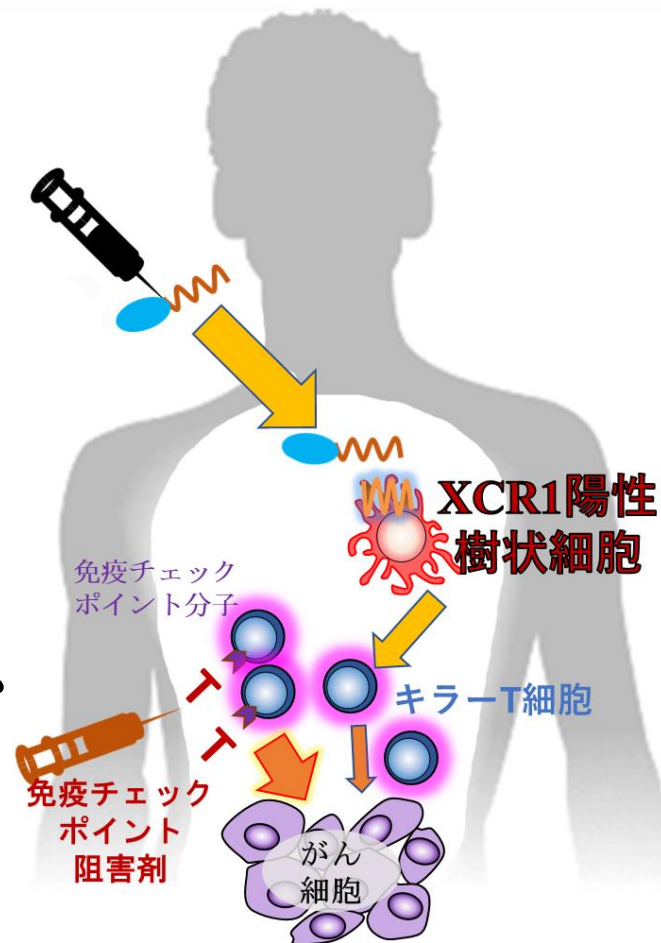
2020年2月18日 国際誌British Journal of Cancer(電子版)に掲載された。

波及効果

・XCR1陽性樹状細胞はヒトにも存在し、キラーT細胞の誘導、免疫チェックポイント阻害剤の抗がん作用にも関与していることがわかってきた。

今後様々ながん抗原を用いてヒトXCL1を介してヒトXCR1陽性樹状細胞に送達させることにより、有望ながん免疫療法の開発が進むことが期待される。

**XCL1抗原ペプチド
連結ワクチン**



謝辞

和歌山県立医科大学

先端医学研究所

生体調節機構研究部

邊見 弘明

大田(福田)有里

大田 友和

折茂 貴是

大倉 聡一郎

佐々木 泉

改正 恒康

国立がん研究センター

中央病院

杉山 正伸

和歌山県立医科大学

外科学第2教室

勝田将裕

宮澤基樹

北畑裕司

宮本篤

中森幹人

尾島敏康

早田啓治

山上裕機

山口大学 大学院医学研究科

免疫学講座

玉田耕史