

平成 23 年 6 月 6 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2009～2010

課題番号：21791244

研究課題名 (和文) マウス IL-23 アデノウィルスベクター導入樹状細胞を用いた癌免疫療法の開発

研究課題名 (英文) Development of cancer immunotherapy using dendritic cells genetically modified to express Interleukin-23

研究代表者

佐藤 まりも (SATO MARIMO)

東京大学・医科学研究所・助教

研究者番号：50401253

研究成果の概要 (和文)：マウス interleukin-23(IL-23)遺伝子発現アデノウィルスベクター導入樹状細胞(DC)の抗腫瘍効果について検証するために、マウスの組換えアデノウィルスベクター(ファイバー：RGD)(Ad-IL23)を作製した。作製した Ad-IL23 を、マウスの骨髄細胞より誘導した未熟 DC に遠心法で遺伝子導入し、Ad-IL23 導入 DC を作製した。担がんマウスモデルで Ad-IL23 導入 DC の抗腫瘍効果を検討したところ、腫瘍抑制効果が認められた。

研究成果の概要 (英文)：

I investigated whether bone marrow-derived dendritic cells (BM-DCs) adenovirally transduced with genes encoding murine IL-23 have therapeutic benefits for antitumor immunotherapy. This strategy designed to deliver genetically modified DCs to tumor sites is associated with systemic and therapeutic antitumor immunity and could be an alternative approach to those using delivery of DCs loaded with defined tumor antigens. These results support the clinical development of IL-23 gene-modified DCs in patients with cancer.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2010年度	1,600,000	480,000	2,080,000
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：腫瘍免疫学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・外科学一般

キーワード：インターロイキン-23、樹状細胞、アデノウィルスベクター、癌免疫療法、遺伝子治療

1. 研究開始当初の背景

IL-23 の全身投与による高い抗腫瘍効果に着目し、DC からの産生される IL-23 による抗腫瘍免疫応答を想定したマウス IL-23 遺伝子発現アデノウィルスベクター導入 DC の機能的役割を明らかにするため、本研究を計画した。

2. 研究の目的

マウス IL-23 遺伝子発現アデノウィルスベ

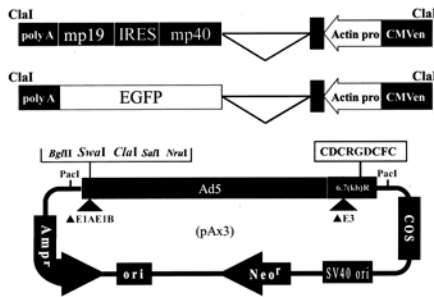
クターを作製し、マウス IL-23 遺伝子発現アデノウィルスベクター導入 DC を用いて研究を進め、その腫瘍免疫における有用性を明らかにし、最終的にはマウス IL-23 遺伝子発現アデノウィルスベクター導入 DC を用いた癌特異的 DC ワクチンを臨床試験へトランスレーションすることを目指す。

3. 研究の方法

マウス IL-23 遺伝子発現アデノウィルスベ

ター導入樹状細胞(DC)の抗腫瘍効果について検証するために、マウスの組換えアデノウイルスベクター(ファイバー: RGD)を作製した(図 1)。

図 1

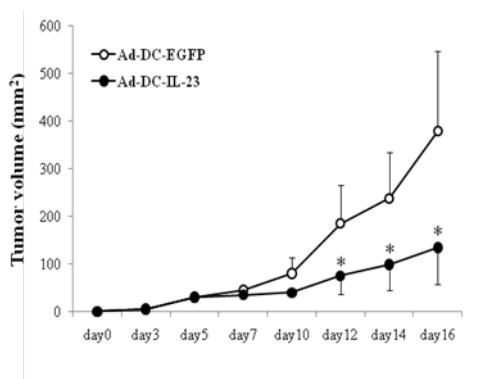


作製したマウス IL-23 遺伝子発現アデノウイルスベクターを、マウスの骨髄細胞より、GM-CSF と IL-4 を用いて 7 日間培養した未熟 DC に、2,000×g、2 時間(37°C)の遠心法で遺伝子導入を行い、マウス IL-23 遺伝子発現アデノウイルスベクター導入 DC を作製した。

4. 研究成果

コントロールには EGFP 遺伝子発現アデノウイルスベクター導入 DC を用いた。導入効率、IL-23 産生能の検討を行い、適切な MOI を決定した後、マウス固形がん(MCA205、MC38 など)を移植した担がんマウスモデルで、マウス IL-23 遺伝子発現アデノウイルスベクター導入 DC の抗腫瘍効果について検討したところ、コントロール群と比較して、有意な腫瘍抑制効果が認められた(図 2)。

(図 2)



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 3 件)

1. Toshiyuki Baba*, Marimo Sato-Matsushita* (*Contributed equally) , Akira Kanamoto, Akihiko Itoh, Naoki Oyaizu, Yusuke Inoue, Yutaka Kawakami, Hideaki Tahara, Phase I clinical trial of the vaccination for the patients with metastatic melanoma using gp100-derived epitope peptide restricted to HLA-A*2402. *Journal of Translational Medicine*, 8:84, 2010.
2. Hideaki Tahara, Marimo Sato, Magdalena Thurin, Ena Wang, Lisa H Butterfield, Mary L Disis, Bernard A Fox, Peter P Lee, Jon M Wigginton, Stefan Ambs, Yasunori Akutsu, Damien Chaussabel, Yuichiro Doki, Yoshihiko Hirohashi, Kohzoh Imai, James Jacobson, Masahisa Jinushi, Akira Kanamoto, Mohammed Kashani-Sabet, Kazunori Kato, Yutaka Kawakami, John M Kirkwood, Michael T Lotze, Hisahiro Matsubara, Kiminori Nakamura, Hiroyoshi Nishikawa, Zoltan Pos, Raj Puri, Antoni Ribas, Noriyuki Sato, Hiroshi Shiku, Howard Streicher, David F Stroncek, Hiroya Takeuchi, Minoru Toyota, Hisashi Wada, Tomonori Yaguchi, Yingdong Zhao, and Francesco M Marincola, Emerging concepts in biomarker discovery; The US-Japan Workshop on Immunological Molecular Markers in Oncology. *J Translational Med.*7:45, 2009.

3. Masahisa Jinushi, Marimo Sato, Akira Kanamoto, Akihiko Itoh¹, Shigenori Nagai, Shigeo Koyasu, Glenn Dranoff, and Hideaki Tahara, Milk Fat Globule EGF-8 Blockade Triggers Tumor Destruction through Coordinated Cell-Autonomous and Immune-Mediated Mechanisms. *J Exp Med*, 206:1317-26, 2009.

[学会発表] (計 9 件)

1. Marimo Sato, Kimiyasu Yoneyama, Takafumi Nakamura, Hisako Katano, Yuko Kitagawa and Hideaki Tahara. Induction of systemic and therapeutic antitumor immunity using dendritic cells genetically modified to express IL-23, 第 69 回日本癌学会学術総会、2010 年 9 月、大阪
2. Marimo Sato, Kimiyasu Yoneyama, Takafumi Nakamura, Yuko Kitagawa and Hideaki Tahara, Induction of systemic and therapeutic antitumor immunity using intratumoral injection of bone-marrow derived dendritic cells genetically modified to express IL-23, 第 14 回基盤的癌免疫研究会総会、2010 年 7 月、熊本
3. Marimo Sato, Kimiyasu Yoneyama, Yuko Kitagawa and Hideaki Tahara, Induction of antitumor effects using intratumoral injection of bone-marrow derived dendritic cells

genetically modified to express IL-23, 第 20 回日本樹状細胞研究会総会、2010 年 6 月、新潟

4. 米山公康、佐藤まりも、金本彰、伊藤精彦、田原秀晃, IL-23 併用投与による DNA ワクチンの臨床応用への検討, 第 110 回日本外科学会定期学術集会、2010 年 4 月、名古屋
5. Kimiyasu Yoneyama, Marimo Sato, Masahisa Jinushi, Yuko Kitagawa and Hideaki Tahara, Antigen-specific antitumor effects of DNA vaccine are significantly enhanced with systemic administration of IL-23, 第 39 回日本免疫学会学術集会、2009 年 12 月、大阪
6. Marimo Sato, Akira Kanamoto, Masahisa Jinushi, Hisako Katano, Kimiyasu Yoneyama, Akihiko Itoh and Hideaki Tahara, Cancer vaccine against malignant melanoma using monocyte derived dendritic cells stimulated with OK-432 and PGE₂, 第 68 回日本癌学会学術総会、2009 年 10 月、横浜
7. Masahisa Jinushi, Marimo Sato, Akira Kanamoto, Akihiko Itoh and Hideaki Tahara, In situ antitumor immunotherapy with blockade of MFG-E8 and chemotherapy against solid and hematological tumors, 第 68 回日本癌学会学術総会、2009 年 10 月、横浜

8. Marimo Sato, Akira Kanamoto,
Masahisa Jinushi, Hisako Katano,
Kimiyasu Yoneyama, Akihiko Itoh
and Hideaki Tahara, Clinical
dendritic cell therapy using OK-432
and prostaglandin E₂ (Phase I
study), 第 19 回日本樹状細胞研究会
総会、2009 年 7 月、淡路

9. Marimo Sato, Akira Kanamoto,
Masahisa Jinushi, Hisako Katano,
Kimiyasu Yoneyama, Akihiko Itoh
and Hideaki Tahara, Cancer
immunotherapy using
monocyte-derived DCs stimulated
with OK-432 and prostaglandin E₂
pulsed with gp100 epitope peptide
in malignant melanoma, 第 13 回基
盤的癌免疫研究会総会、2009 年 6 月、
小倉

〔図書〕 (計 1 件)

1. 佐藤まりも, 田原秀晃, 第 20 章 細胞療
法における GMP 化—樹状細胞を例とし
て—, 『がん免疫療法—実用化へのチャ
レンジ—』, 2010, 査読無 pp.223-232

〔産業財産権〕

- 出願状況 (計 0 件)
- 取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/sur+trans/sur+be/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

佐藤 まりも (SATO MARIMO)
東京大学・医科学研究所・助教
研究者番号 : 21791244