

From Understanding Lysosome Fusion in Astrocytes to Treating Prostate Cancer by Personalized Electrofused Dendritic-Tumour Cell Immunohybridomas

Robert Zorec^{1,2}

¹Laboratory of Cell Engineering, Celica Biomedical, Slovenia.

²Institute of Pathophysiology, Faculty of Medicine,
University of Ljubljana, Slovenia.



November 29, 2024 (Fri) 16:00-17:00

Shinryoku Memorial Hall A / 神緑会館記念ホールA

Our lab focuses on how subcellular vesicle trafficking and fusion with the plasma membrane contribute to disease, aiming to translate these insights into therapies for neurological disorders and cancer. We study antigen presentation, particularly the fusion of lysosomes with the plasma membrane to present antigens complexed with MHC II molecules to immune cells.

In the first part of this lecture, we explore how adrenergic regulation affects astrocyte function in neurodegenerative diseases. Loss of noradrenaline-producing locus coeruleus neurons impairs astrocyte functions like growth, morphology, glycolysis, and antigen presentation via lysosomes. We use membrane capacitance measurements to study vesicle fusion in reactive astrocytes.

In the second part, we address impaired antigen presentation in cancer. Tumor cells often evade immune surveillance, so we use electrofusion to create autologous tumor-dendritic cell immunohybridomas (aHyCs) with enhanced immunostimulatory capacity. We applied this approach in a clinical trial for patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC). Results showed the aHyC vaccine is safe, feasible, and modulates the immune response by reducing pro-metastatic NK cells, with patient survival inversely correlated to changes in these cells.

In conclusion, the aHyC vaccine offers a personalized, cell-based therapy for CRPC and holds potential for treating other solid tumors.

アストロサイトにおけるリソソーム融合の理解から、個別化電気融合樹状細胞-腫瘍細胞免疫ハイブリドーマによる前立腺がん治療へ

私たちの研究室は、細胞内小器官の小胞輸送とその細胞膜との融合がどのように病気に寄与するかを解明し、これらの知見を神経疾患やがんの治療法に応用することを目指しています。私たちは抗原提示のメカニズム、特にリソソームと細胞膜の融合を通じて、MHC II 分子と複合体を形成した抗原が免疫細胞に提示されるプロセスを研究しています。

この講義の第一部では、神経変性疾患におけるアドレナリン調節がアストロサイトの機能に与える影響について探ります。ノルアドレナリンを分泌する青斑核ニューロンの喪失により、アストロサイトの成長、形態、解糖作用、リソソームを介した抗原提示などの機能が障害されます。私たちは、反応性アストロサイトにおける小胞融合を研究するために膜容量測定を使用しています。

第二部では、がんにおける抗原提示の障害について取り上げます。がん細胞は免疫監視を回避することが多いため、私たちはエレクトロフュージョン技術を用いて、免疫刺激能を高めた自家腫瘍樹状細胞免疫ハイブリドーマ (aHyC) を作成しています。このアプローチを去勢抵抗性前立腺癌 (CRPC) の患者を対象にした臨床試験で適用しました。結果として、aHyCワクチンは安全で実行可能であり、転移促進型NK細胞を減少させることによって免疫反応を調節することが示され、患者の生存はこれらの細胞の変化と逆相関していることが確認されました。

結論として、aHyCワクチンはCRPC患者に対する個別化された細胞ベースの治療法を提供し、他の固形腫瘍の治療にも可能性を秘めています。

世話人； 森田光洋（理学研究科 内線6636）

Contact; Mitsuhiro Morita (Graduate School of Science, Ext 6636)