

機関番号：13802
 研究種目：基盤研究（B）
 研究期間：2008～2010
 課題番号：20390125
 研究課題名（和文） 抗結核ワクチンの新戦略：潜伏感染、再燃を制御するワクチンの研究
 研究課題名（英文） A novel tuberculosis vaccine strategy to regulate the latent infection and resuscitation of *Mycobacterium tuberculosis*
 研究代表者
 小出 幸夫 (KOIDE YUKIO)
 浜松医科大学・医学部・理事
 研究者番号：30126809

研究成果の概要（和文）：結核菌が潜伏期特異的に発現する蛋白質群（DosR 蛋白質群および Rpf 蛋白質群）についてマウスで免疫原性を検討し、C57BL/6 および BALB/c の両系統において T 細胞応答を誘導できる抗原を 7 種類、同じく抗体産生を誘導できる抗原を 3 種類同定した。樹状細胞による抗原の取り込みを促進する新規ワクチン技術として、糖鎖被覆リポソームおよび分子融合型ワクチン（熱ショック蛋白質 70 またはケモカイン MIP-1 α と結核防御抗原との融合分子）を開発した。

研究成果の概要（英文）：Immunogenicity against latency-associated proteins of *Mycobacterium tuberculosis* (DosR and resuscitation promoting factor (Rpf) proteins) was investigated using C57BL/6 and BALB/c mice. Seven and three antigens were found to induce T cell responses and antibody production in both strains, respectively. Oligomannose-coated liposomes and chimeric-molecule vaccines utilizing fusion proteins of a tuberculosis antigen and heat shock protein 70 or a chemokine (MIP-1 α) were established as new technologies to facilitate the antigen uptake by dendritic cells.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	7,000,000	2,100,000	9,100,000
2009年度	5,500,000	1,650,000	7,150,000
2010年度	2,100,000	630,000	2,730,000
年度			
年度			
総計	14,600,000	4,380,000	18,980,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・細菌学（含真菌学）

キーワード：ワクチン、結核菌、潜伏期、再燃

1. 研究開始当初の背景

結核に対するワクチンとしては、生菌ワクチンである BCG が現在も用いられている。しかし、BCG の乳幼児粟粒結核に対する有効性は確認されているが、その成人肺結核に対する防御効果は否定的であり、BCG の効果を凌駕あるいは補完する新規ワクチンの開発が急務とされている。

2. 研究の目的

結核菌は約 4,000 の遺伝子を保有するが、増殖期に発現する遺伝子と潜伏期に発現する遺伝子は異なることが知られている。成人結核のほとんどが内因性再燃に起因することから、潜伏期の結核菌を標的としたワクチンを開発することにより、成人の肺結核の発症を予防できる可能性がある。そこで、本研究では潜伏期の結核菌が発現する DosR regulon 蛋白（48 種）や結核菌の再活性化に関与する resuscitation promoting factor (Rpf)

蛋白（5種）等を標的として、結核菌の再燃を抑制する新規ワクチンの開発を計画した。本研究は、BCGを初回免疫に、抗潜伏期ワクチンを追加免疫に用いることにより、成人の肺結核をも制御できるワクチン戦略を構築することを目的としており、①候補抗原の同定と②新規ワクチン技術の開発を両軸として研究を行う。

3. 研究の方法

(1) 休眠期結核菌関連抗原を標的としたDNAワクチンの作製と免疫効果の検討

結核菌ゲノム情報に基づき、DosR regulon 蛋白および Rfp 蛋白をコードする遺伝子をPCRによって単離し、哺乳類細胞用の発現ベクターである pCI に挿入して、DNA ワクチン・ライブラリーを作成した。また、それと平行して目的遺伝子を pET28b ベクターに挿入し、大腸菌発現系によって目的蛋白質を調製した。

遺伝子銃を用いて、作成した DNA ワクチンでマウス (BALB/c および C57BL/6) を免疫 (2 µg/匹、2週間隔で3回) した。最終免疫の2週間後、免疫マウスの脾細胞を対応する組換え蛋白質で 37°C、48 時間刺激し、培養上清中の IFN-γ 産生を指標として、免疫の効果を検討した。

(2) 新しい免疫方法の開発

① オリゴマンノース被覆リポソーム (OML) : Ovalbumin (OVA) を封入した OML で C57BL/6 マウスを免疫 (2週間隔で腹腔内注射、3回) し、その抗原特異的免疫誘導能を検討した。免疫マウスの脾細胞を H-2K^b 拘束性 (257-264 番目のアミノ酸) または H-2A^b 拘束性 (323-339 番目のアミノ酸) の OVA ペプチドで刺激して、その免疫誘導効率を非免疫マウスおよび OML 非被覆リポソーム封入 OVA で免疫したマウスと比較した。また、免疫マウスに OVA 遺伝子導入 EL4 細胞 (EG.7-OVA) と EL4 を接種し、マウスの生存を観察した。さらに C57BL/6 マウスを EL4 lysate を封入した OML で免疫し、EL4 特異的な抗腫瘍活性が誘導できるか検討した。(東海大学・小島/産総研・池原との共同研究)

② Heat shock protein (HSP) 70 との分子融合ワクチン: 結核防御抗原である MPT51 と HSP70 の融合分子をコードする遺伝子を pCI に挿入し、遺伝子銃を用いて BALB/c および C57BL/6 マウスを免疫した。最終免疫の2週間後、マウスの脾細胞を既に同定した MPT51 由来抗原ペプチドで刺激し、IFN-γ 産生を指標にして抗原特異的な T 細胞応答を検討した。抗原ペプチドとして、MPT51₂₄₋₃₂ (H2-D^d 拘束性) および MPT51₁₇₁₋₁₉₀ (H2-A^b 拘束性) をそれぞれ BALB/c (CD8⁺ T 細胞応答) および C57BL/6 (CD4⁺ T 細胞応答) の脾細胞刺激に使用した。さらに (i) HSP70 の全長、(ii) N

末端側、(iii) C 末端側と MPT51 を融合させた3種類の遺伝子を構築して同様の解析を行い、増強活性の存在する部位を検討した。

③ Macrophage inflammatory protein (MIP) -1α との分子融合ワクチン: MPT51 と MIP-1α の融合分子をコードする遺伝子を構築し、②と同様に、その免疫増強効果を検討した。

4. 研究成果

(1) 潜伏期結核菌関連抗原を標的としたDNAワクチンの作製と免疫効果の検討

2系統のマウスを用いて候補抗原の免疫原性について検討し、T細胞応答および抗体産生について以下の結果を得た(下表参照)。

表1 スクリーニング結果

	C57BL/6		BALB/c	
	T細胞	抗体	T細胞	抗体
Rv0079	○○	未解析	○×	○○
Rv0080	××	××	××	○○
Rv0081	○○	未解析	××	○○
Rv0569	××	未解析	××	未解析
Rv0571c	××	××	○×	××
Rv0572c	××	××	××	××
Rv0574c	××	××	××	××
Rv1734c	××	××	××	××
Rv1738	××	××	○○	○○
Rv1996	××	××	××	××
Rv1998c	○○	××	○○	○○
Rv2005c	××	××	××	××
Rv2007c	××	××	××	××
Rv2028c	××	××	××	××
Rv2029c	××	○○	××	○○
Rv2030c	××	××	××	××
Rv2031c	○○	未解析	○○	○○
Rv2032	○○	××	○○	××
Rv2623	○○	未解析	○○	○○
Rv2624c	○○	未解析	○×	○○
Rv2626c	××	○○	○○	○○
Rv2628	××	××	○○	××
Rv2629	××	××	××	××
Rv2630	××	××	××	××
Rv2631	××	××	××	××
Rv3126c	××	未解析	××	未解析
Rv3127	○○	××	××	○○
Rv3129	××	××	××	××
Rv3131	××	××	○×	○×
Rv3132c	○○	○○	○○	○○
Rv3133c	××	未解析	××	未解析
Rv3134c	××	××	××	××

各群マウス2匹ずつについて検討した。

各シンボルは個体の結果を示す(○:陽性 ×:陰性)。

① T細胞応答を惹起できた抗原群（下線は両系統で陽性のものを示す）

1) C57BL/6 (9/32 種類) : Rv0079, Rv0081, Rv1998c, Rv2031c, Rv2032, RV2623, Rv2624c, Rv3127, Rv3132c

2) BALB/c (12/32 種類) : Rv0079, Rv0571c, Rv1738, Rv1998c, Rv2031c, Rv2032, RV2623, Rv2624c, Rv2626c, Rv2628, Rv3131, Rv3132c

② 抗体産生を惹起できた抗原群（同上）

1) C57BL/6 (3/21 種類) : Rv2029, Rv2626c, Rv3132c

2) BALB/c (13/26 種類) : Rv0079, Rv0080, Rv0081, Rv1738, Rv1998c, Rv2029, Rv2031c, Rv2623, RV2624, Rv2626c, Rv3127, Rv3131c, Rv3132c (同上)

□ T細胞応答／抗体産生の両方が惹起できた抗原群（同上）

1) C57BL/6 : Rv3132c

2) BALB/c : Rv0079, Rv1738, Rv1998c, Rv2031c, Rv2623, Rv2624, Rv2626, Rv3132c

これ迄の解析から、Rv3132c は両系統で T細胞応答と抗体産生を誘導できることが明らかとなった。現在、Rv3132c を用いてマウスでの予防／治療実験を行うとともに、これらの抗原群に対するヒトの免疫応答についても検討中である。

(2) 新しい免疫方法の開発

① オリゴマンノース被覆リポソーム : OML に封入した OVA は、非封入 OVA の約 1/50 量で効率良く細胞性免疫応答を誘導し、アジュバントを特に必要としなかった。加えて、OVA を封入した OML で免疫したマウスは、OVA 陽性腫瘍 (EG.7-OVA) を抗原特異的に拒絶した。また、免疫原性の弱い腫瘍 (EL4) の lysate を封入した OML でマウスを免疫すると、EL4 特異的な免疫応答が効率良く誘導された。

② HSP70 との分子融合ワクチン : HSP70 と MPT51 の融合タンパクで免疫したマウスでは、MPT51 単独で免疫したマウスと比較して、CD4⁺ T細胞による抗原特異的な IFN- γ 産生の増強が見られた。また、HSP70 の C 末端側に免疫増強活性があることが明らかとなった。

③ MIP-1 α との分子融合ワクチン : MIP-1 α と MPT51 の融合タンパクで免疫したマウスでは、MPT51 単独で免疫したマウスと比較して、CD8⁺ T細胞による抗原特異的な IFN- γ 産生の増強が見られた。

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 35 件)

1. 瀬戸真太郎, 辻村邦夫, 小出幸夫 : 結核菌ファゴソームの成熟阻害機構. 化学療法の領域 (印刷中) 査読無

2. 瀬戸真太郎, 辻村邦夫, 小出幸夫 : 結核菌の細胞内寄生メカニズム. 日本臨床 (印刷中) 査読無

3. Seto S, Tsujimura K, Koide Y: Rab GTPases regulating phagosome maturation are differentially recruited to mycobacterial phagosomes. *Traffic* 12: 407-420, 2011. 査読有

4. Uto T, Tsujimura K, Uchijima M, Seto S, Nagata T, Suda T, Chida K, Nakamura H, Koide Y: A novel vaccine strategy to induce mycobacterial antigen-specific Th1 responses by utilizing the C-terminal domain of Heat Shock Protein 70. *FEMS Immunol Med Microbiol* 61: 189-196, 2011. 査読有

5. Yokoyama N, Ikehara Y, Tiwananthagorn W, Ota N, Igarashi I, Kojima N, Taguchi O, Tsujimura K: Differences in CD4⁺CD25⁺ regulatory T cell-depletion between *Babesia microti* and *Babesia rodhaini* infections in mice. *J Protozool Res* 20: 20-30, 2010. 査読有

6. Yamamura Y, Seto S, Uchijima M, Hozumi H, Nagata T, Tsujimura K, Koide Y: Immunogenicity of dormancy-related antigens of *Mycobacterium tuberculosis* in DNA-vaccinated mice. *Procedia Vaccinology* 3: 19-26, 2010. 査読有

7. Nagata T, Koide Y: Induction of specific CD8 T cells against intracellular bacteria by CD8 T-cell-oriented immunization approaches. *J. Biomed. Biotechnol.* 764542, 2010. 査読有

8. 永田 年, 小出幸夫 : 結核菌に対する T細胞誘導ワクチンの試み. 日本細菌学雑誌 65: 309-324, 2010. 査読無

9. 辻村邦夫, 小出幸夫 : 結核菌抗原認識と T細胞免疫. 結核 85: 509-514, 2010. 査読無

10. Eweda G, Suzuki D, Nagata T, Tsujimura K, Koide Y: Identification of murine T-cell epitopes on low-molecular-mass secreted proteins (CFP11, CFP17, and TB18.5) of *Mycobacterium tuberculosis*. *Vaccine* 28: 4616-4625, 2010. 査読有

11. Seto S, Matsumoto S, Tsujimura K, Koide Y: Differential recruitment of CD63 and Rab7-interacting-lysosomal-protein to phagosomes containing *Mycobacterium tuberculosis* in macrophages. *Microbiol Immunol* 54: 170-174, 2010. 査読有

12. Mitsui S, Torii K, Fukui H, Tsujimura K, Maeda A, Nose M, Nagatsu A, Mizukami H, Morita A: The herbal medicine compound falcariindiol from *Notopterygii Rhizoma* suppresses dendritic cell maturation. *J*

- Pharmacol Exp Ther 333: 954-960, 2010. 査読有
13. Wang L-X, Nagata T, Tsujimura K, Uchijima M, Seto S, Koide Y: Identification of HLA-DR4-restricted T-cell epitope on MPT51 protein, a major secretory protein derived from *Mycobacterium tuberculosis* using MPT51 overlapping peptides screening and DNA vaccination. *Vaccine* 28: 2026-2031, 2010. 査読有
 14. Suzuki D, Nagata T, Eweda G, Matsumoto S, Matsumoto M, Tsujimura K, Koide Y: Characterization of murine T-cell epitopes on mycobacterial DNA-binding protein 1 (MDP1) using DNA vaccination. *Vaccine* 28: 2020-2025, 2010. 査読有
 15. Ichikawa T, Kageyama Y, Kobayashi H, Kato N, Tsujimura K, Koide Y: Etanercept treatment reduces the serum levels of interleukin-15 and interferon-gamma inducible protein-10 in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 30: 725-730, 2010. 査読有
 16. Enomoto M, Goto H, Tomono Y, Kasahara K, Tsujimura K, Kiyono T, Inagaki M: A novel positive feedback loop between Cyclin-dependent kinase 1 (CDK1) and CHK1 in the nucleus during the G2/M transition. *J Biol Chem* 284: 34223-34230, 2009. 査読有
 17. Tsujimura K, Ikehara Y, Nagata T, Koide Y, Kojima N: Induction of anti-tumor immune responses with oligomannose-coated liposomes targeting to peritoneal macrophages. *Procedia Vaccinology* 1: 127-134, 2009. 査読有
 18. Seto S, Matsumoto S, Ohta I, Tsujimura K, Koide Y: Dissection of Rab7 localization on *Mycobacterium tuberculosis* phagosome. *Biochem Biophys Res Commun* 387: 272-277, 2009. 査読有
 19. Ozawa Y, Suda T, Nagata T, Hashimoto D, Nakamura Y, Enomoto N, Inui N, Koide Y, Nakamura H, Chida K: Mucosal vaccine using CTL epitope-pulsed dendritic cell confers protection for intracellular pathogen. *Am J Respir Cell Mol Biol* 41: 440-448, 2009. 査読有
 20. Kamei M, Nannya Y, Torikai H, Kawase T, Taura K, Inamoto Y, Takahashi T, Yazaki M, Morishima S, Tsujimura K, Miyamura K, Ito T, Togari H, Riddell SR, Kodera Y, Morishima Y, Takahashi T, Kuzushima K, Ogawa S, Akatsuka Y: HapMap scanning of novel human minor histocompatibility antigens. *Blood* 113: 5041-5048, 2009. 査読有
 21. Aoshi T, Carrero JA, Konjufca V, Koide Y, Unanue ER, Miller MJ: The cellular niche of *Lesteria monocytogenes* infection changes rapidly in the spleen. *Eur J Immunol* 39: 417-425, 2009. 査読有
 22. Aoshi T, Zinselmeyer BH, Konjufca V, Lynch JN, Zhang X, Koide Y, Miller MJ: Bacterial entry to the splenic white pulp initiates antigen presentation to CD8⁺ T cells. *Immunity* 29: 476-486, 2008. 査読有
 23. Uchijima M, Nagata T, Koide Y: Chemokine receptor-mediated delivery of mycobacterial MPT51 protein efficiently induces antigen-specific T-cell responses. *Vaccine* 26: 5165-5169, 2008. 査読有
 24. Nagata T, Aoshi T, Uchijima M, Koide Y: In vivo hierarchy of individual T-cell epitope-specific helper T-cell subset against an intracellular bacterium. *Vaccine* 26: 5123-5127, 2008. 査読有
 25. Hashimoto D, Nagata T, Uchijima M, Seto S, Suda T, Chida K, Miyoshi H, Nakamura H, Koide Y: Intratracheal administration of third-generation lentivirus vector encoding MPT51 from *Mycobacterium tuberculosis* induces specific CD8⁺ T-cell responses in the lung. *Vaccine* 26: 5095-5100, 2008. 査読有
 26. Aoshi T, Nagata T, Suzuki M, Uchijima M, Hashimoto D, Rafiei A, Suda T, Chida K, Koide Y: Identification of an HLA-A*0201-restricted T-cell epitope on the MPT51 protein, a major secreted protein derived from *Mycobacterium tuberculosis*, by MPT51 overlapping peptide screening. *Infect Immun* 76: 1565-1571, 2008. 査読有
 27. Namangala B, Yokoyama N, Ikehara Y, Taguchi O, Tsujimura K, Sugimoto C, Inoue N: Effect of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cell-depletion on acute lethal infection of mice with *Trypanosoma congolense*. *J Vet Med Sci* 70: 751-759, 2008. 査読有
 28. Demachi-Okamura A, Ito Y, Akatsuka Y, Tsujimura K, Morishima Y, Takahashi T, Kuzushima K: Epstein-Barr virus nuclear antigen 1-specific CD4⁺ T cells directly kill Epstein-Barr virus-carrying natural killer and T cells. *Cancer Sci* 99: 1633-1642, 2008. 査読有
 29. Shimato S, Natsume A, Wakabayashi T, Tsujimura K, Nakahara N, Ishii J, Ito M, Akatsuka Y, Kuzushima K, Yoshida J: Identification of a human leukocyte antigen-A24-restricted T-cell epitope derived from interleukin-13 receptor α 2 chain, a glioma-associated antigen. *J Neurosurg* 109: 117-122, 2008. 査読有

30. Isomura I, Shintani Y, Yasuda Y, Tsujimura K, Morita A: Induction of regulatory dendritic cells by topical application of NF- κ B decoy oligodeoxynucleotides. *Immunol Lett* 119: 49-56, 2008. 査読有
 31. Kojima N, Biao L, Nakayama T, Ishii M, Ikehara Y, Tsujimura K: Oligomannose-coated liposomes as a therapeutic antigen-delivery and an adjuvant vehicle for induction of in vivo tumor immunity. *J Control Release* 129: 26-32, 2008. 査読有
 32. Hara M, Nakanishi H, Tsujimura K, Matsui M, Yatabe Y, Manabe T, Tatematsu M: Interleukin-2 potentiation of cetuximab antitumor activity for epidermal growth factor receptor-overexpressing gastric cancer xenografts through antibody-dependent cellular cytotoxicity. *Cancer Sci* 99: 1471-1478, 2008. 査読有
 33. Natsume A, Wakabayashi T, Tsujimura K, Shimato S, Ito M, Kuzushima K, Kondo Y, Sekido Y, Kawatsura H, Narita Y, Yoshida J: The DNA demethylating agent 5-aza-2'-deoxycytidine activates NY-ESO-1 antigenicity in orthotopic human glioma. *Int J Cancer* 122: 2542-2553, 2008. 査読有
 34. Kawase T, Nanya Y, Torikai H, Yamamoto G, Onizuka M, Morishima S, Tsujimura K, Miyamura K, Kodera Y, Morishima Y, Takahashi T, Kuzushima K, Ogawa S, Akatsuka Y: Identification of human minor histocompatibility antigens based on genetic association with highly parallel genotyping of pooled DNA. *Blood* 111: 3286-3294, 2008. 査読有
 35. Ikehara Y, Shiuchi N, Kabata-Ikehara S, Nakanishi H, Yokoyama N, Takagi H, Nagata T, Koide Y, Kuzushima K, Takahashi T, Tsujimura K, Kojima N: Effective induction of anti-tumor immune responses with oligomannose-coated liposome targeting to intraperitoneal phagocytic cells. *Cancer Lett* 260: 137-145, 2008. 査読有
- [学会発表] (計 3 9 件)
1. Tsujimura K, Yamamura Y, Hozumi H, Seto S, Uchijima M, Koide Y: Immunogenicity of latency-associated antigens of *Mycobacterium tuberculosis* in DNA-vaccinated mice. The 10th Kyungpook-Hamamatsu Joint Medical Symposium. 2010. 浜松
 2. Seto S, Tsujimura K, Koide Y: Proteomic analysis revealed the interaction of endoplasmic reticulum with the phagosomes containing *Mycobacterium tuberculosis* in macrophages. The 10th Kyungpook-Hamamatsu Joint Medical Symposium. 2010. 浜松
 3. Yamamura Y, Seto S, Uchijima M, Tsujimura K, Koide Y: Immune responses against dormancy-associated antigens of *Mycobacterium tuberculosis* in DNA-vaccinated mice. 45th US-Japan Conference on Tuberculosis and Leprosy. 2010. Cambridge/USA
 4. Koide Y, Seto S, Tsujimura K: Proteomic analysis reveals the interaction of endoplasmic reticulum with the phagosome containing *Mycobacterium tuberculosis*. 45th US-Japan Conference on Tuberculosis and Leprosy. 2010. Cambridge/USA
 5. Eweda G, Suzuki D, Nagata T, Tsujimura K, Koide Y: Identification of murine T-cell epitopes on low-molecular-mass secreted proteins (CFP11, CFP17, and TB18.5) of *Mycobacterium tuberculosis* with DNA immunization. DNA vaccine 2010. 2010. New Orleans/USA
 6. Yamamura Y, Seto S, Uchijima M, Hodumi H, Nagata T, Tsujimura K, Koide Y: Immunogenicity of dormancy-related antigens of *Mycobacterium tuberculosis* in DNA-vaccinated mice. DNA vaccine 2010. 2010. New Orleans/USA
 7. Uto T, Uchijima M, Seto S, Nagata T, Suda T, Chida K, Nakamura H, Tsujimura K, Koide Y: Genetic fusion of heat-shock protein 70 to a mycobacterial antigen enhances the antigen-specific T cell responses. Vaccine 3rd Global Congress. 2009. Singapore/Republic of Singapore
 8. Seto S, Koide Y: Alternative localization of Rab GTPases to phagosome containing *Mycobacterium tuberculosis* in inhibition of phagolysosome biogenesis. 44th US-Japan Conference on Tuberculosis and Leprosy. 2009. 福岡
 9. Ikehara Y, Ikehara SK, Yokoyama N, Kuzushima K, Takahashi T, Kojima N, Tsujimura K: Cancer vaccine delivery using oligomannose coated liposomes. AACR 100th Annual Meeting. 2009. Denver/USA
 10. Seto S, Koide Y: *Mycobacterium tuberculosis* modulates the network of Rab GTPases in attenuation of phagosome maturation. Keystone symposium. 2009. Keystone/USA
 11. Goto H, Enomoto M, Tomono Y, Kasahara K, Ikegami Y, Tsujimura K, Kiyono T, Inagaki M: Chk1 phosphorylation by Cyclin-dependent kinase 1 promotes mitotic entry. 48th Annual Meeting of the American

Society for Cell Biology. 2008. San Francisco/USA

12. Nagata T, Wang L-X, Koide Y: Identification of HLA-DR4-restricted T-cell epitope on MPT51 protein, a major secreted protein derived from *Mycobacterium tuberculosis* using MPT51 overlapping peptides screening. DNA Vaccines 2008, 2008. Las Vegas/USA
13. Suzuki D, Nagata T, Matsumoto S, Koide Y: Characterization of murine T-cell epitopes on mycobacterial DNA-binding protein 1 (MDP1). DNA Vaccines 2008, 2008. Las Vegas/USA
14. Tsujimura K, Ikehara Y, Nagata T, Koide Y, Kojima N: Effective induction of anti-tumor immune responses with oligomannose-coated liposomes targeting to intraperitoneal macrophages. Vaccine 2nd Global Congress. 2008. Boston/USA
15. Seto S, Koide Y: *Mycobacterium tuberculosis* modulates the network of Rab GTPases to inhibit phagolysosome biogenesis in macrophage. 第8回あわじ感染症・免疫フォーラム. 2008. 淡路
16. Seto S, Koide Y: Live *Mycobacterium tuberculosis* inhibits phagolysosome biogenesis in macrophages by modulating localization of Rab GTPase proteins on its phagosomes. 43rd US-Japan conference on tuberculosis and leprosy. 2008. Baltimore/USA
17. Natsume A, Wakabayashi T, Shimato S, Tsujimura K, Kuzushima K, Yoshida J: The DNA demethylating agent 5-aza-2'-deoxycytidine induces the expression of cancer-testis antigens in human gliomas: epigenetic target for tumor immunotherapy. The 17th International Conference on Brain Tumor Research and Therapy. 2008. 函館

[図書] (計1件)

1. Nagata T, Koide Y: Chapter 15. Anti-infective vaccine strategies. Handbook of *Listeria monocytogenes*. CRC Press. pp.449-480, 2008.

[産業財産権]

○出願状況 (計2件)

名称 : Liposome composition for immune induction
発明者 : Kojima N, Ikehara Y, Tsujimura K
権利者 : Tokai University Educational system, Aichi Prefecture
種類 : 特許
番号 : CA 2634038 (PCT/JP2006/306483)
出願年月日 : 平成20年6月12日

国内外の別 : 国外

名称 : Liposome composition for immune induction
発明者 : Kojima N, Ikehara Y, Tsujimura K
権利者 : Tokai University Educational system, Aichi Prefecture
種類 : 特許
番号 : 11/909,912 (PCT/JP2006/306483)
出願年月日 : 平成21年5月29日
国内外の別 : 国外

○取得状況 (計1件)

名称 : Liposome composition for immune induction
発明者 : Kojima N, Ikehara Y, Tsujimura K
権利者 : Tokai University Educational system, Aichi Prefecture
種類 : 特許
番号 : EA 012618 (PCT/JP2006/306483)
取得年月日 : 平成21年10月30日
国内外の別 : 国外

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小出 幸夫 (KOIDE YUKIO)
浜松医科大学・医学部・理事
研究者番号 : 30126809

(2) 研究分担者

永田 年 (NAGATA TOSHI)
浜松医科大学・医学部・教授

研究者番号 : 90275024

辻村 邦夫 (TSUJIMURA KUNIO)
浜松医科大学・医学部・准教授

研究者番号 : 10227407

内嶋 雅人 (UCHIJIMA MASATO)
浜松医科大学・医学部・助教

研究者番号 : 20252174

瀬戸 真太郎 (SETO SHINTARO)
浜松医科大学・医学部・助教

研究者番号 : 50383203

千田 金吾 (CHIDA KINGO)
浜松医科大学・医学部・准教授

研究者番号 : 40197611

須田 隆文 (SUDA TAKAFUMI)
浜松医科大学・医学部・助教

研究者番号 : 30291397

加藤 秀樹 (KATO HIDEKI)
浜松医科大学・医学部・准教授

研究者番号 : 30142053

(3) 連携研究者