

令和 2 年 5 月 29 日現在

機関番号：24403

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K01394

研究課題名(和文) 微生物抗原を担持したエクソソームによる抗腫瘍免疫治療および感染予防の新戦略

研究課題名(英文) A novel strategy for a cancer immunotherapy and infectious disease treatment using microbial antigen-presenting exosomes

研究代表者

小山 義之 (Koyama, Yoshiyuki)

大阪府立大学・生命環境科学研究科・客員研究員

研究者番号：00162090

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：我々は抗原性の高い結核菌抗原、ESAT-6の遺伝子を腫瘍に投与して「人工ネオ抗原」として発現させることで、自然免疫が活性化され、続いて抗腫瘍細胞性免疫が誘導されて著しい抗腫瘍効果が得られることを見いだした。

これらの応答は、ESAT-6を発現した腫瘍細胞が分泌する「ESAT-6エピトープ提示エクソソーム」(ESAT-Ex)が媒介すると考えた。そこで、培養細胞でESAT-Exを調製し担癌マウスに投与してみたところ顕著な腫瘍増殖抑制が観察された。さらに、培養樹状細胞をex vivoでESAT-Exによって活性化し、樹状細胞のみを患者に戻すより安全な治療法を新たに考案しその効果を確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

腫瘍抗原の免疫原性の低さがガン免疫治療の大きな障壁となっている。本研究は、抗原性の高い微生物抗原を人工ネオ抗原として導入し、この障壁を克服する新たな戦略を提供する。

本研究で創製するエクソソーム製剤はウイルス等を含まない安全な生物製剤である。また、より安全なシステムとして、培養樹状細胞を本エクソソーム製剤で活性化し、樹状細胞のみを患者に戻す新たな治療法を考案しその効果を確認した。さらに同システムは感染症治療にも有効な細胞性免疫活性化機能を持つことを確認した。これらの知見は行き詰まったガン免疫治療を大きく推進させるブレイクスルーとなり、感染症の新しい治療法を提示して国民の福祉、健康に貢献する。

研究成果の概要(英文)：We have developed a novel "artificial neoantigen strategy", where we transformed the tumor cells with a gene encoding for a highly antigenic microbial antigen to induce the protein as an "artificial neoantigen". In vivo transfection with the gene for Mycobacterium tuberculosis antigen, ESAT-6 into tumor cells resulted in a significant inhibition of tumor growth in mice and dogs by both the early innate and following adaptive cellular immune responses.

Transfected tumor cells would secrete exosomes presenting ESAT-6 epitopes (ESAT-Ex). ESAT-Ex would most likely mediate these immune responses. Then we prepared ESAT-Ex from the cultured tumor cells which had been transfected with DNA expressing ESAT-6. Injection of ESAT-Ex into tumor-bearing mice evidently suppressed the tumor growth. Dendritic cells (DCs) were effectively stimulated by ESAT-Ex, and the cultured DCs treated with the exosomes exhibited significantly improved antitumor activity in tumor-bearing mice.

研究分野：複合領域

キーワード：エクソソーム 人工ネオ抗原 結核菌抗原 抗腫瘍免疫 細胞性免疫 感染症

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

がんは世界各国で毎年死因の上位を占める人類の大きな脅威の一つであり、治療薬などの目覚ましい進歩にもかかわらず生存率の著明な改善には至っていない。近年、外科治療、化学療法、放射線治療に続く第四の治療法として免疫療法が広く行われるようになり、一部の症例では高い効果が報告されている。しかし一般にその奏効率は低く、大きな注目を集めている免疫チェックポイント阻害薬を用いた治療においても一定の奏効率は得られているが、効果の全く無い症例も数多い。

免疫システムが有効に働くためには、攻撃のターゲットとなる抗原の存在が必須である。がん免疫治療においては腫瘍関連抗原 (TAAs) が免疫ターゲットの候補となる。TAAs には正常組織にも存在するシェアド抗原と、がん細胞の遺伝子異常に由来するがん特有のネオ抗原の二種類がある。シェアド抗原は一般に免疫原性が低く、樹状細胞に外来危険信号として認識されず、抗腫瘍免疫を誘導しにくい。そのためがん免疫治療が高い効果を表すためには、免疫細胞に「デンジャー・シグナル (危険信号)」として認識されるネオ抗原の存在が必須であることが明らかになってきた。しかし、がん患者の約 70% は腫瘍細胞がネオ抗原を持たず、抗腫瘍免疫が誘導されにくい。ネオ抗原を持たない、抗原性の弱い腫瘍に対する治療法の開発ががん免疫治療の非常に重要な課題である。

一方我々は、TAAs の低免疫原性、樹状細胞を成熟させる能力の低さを克服するための新しい抗腫瘍戦略として、「人工ネオ抗原遺伝子療法」を開拓し、報告してきた。

その基本となったのは、腫瘍組織内で高い遺伝子発現を示す DNA 複合体の開発である。先行する研究において我々は、酸性多糖で DNA 複合体を被覆して副作用を低減させ (J Control Release, 112, 382 (2006)、J Drug Targeting, 16, 276 (2008))、さらに、特殊な条件下で調製し凍結乾燥することによって極微細 (直径約 70 nm) な DNA 複合体の濃厚液を得ることに初めて成功し、生体内で、特に腫瘍組織内での高い遺伝子発現を達成した (Biomaterials, 31, 2912 (2010)、Pharmaceutics, 7, 152 (2015))。さらにこれらの三元複合体は高い発現が長期持続する (J. Pharm. Sci. 103, 179 (2014))。この技術を利用して、GM-CSF や IL-2 をコードした DNA の複合体を担癌モデルマウスに投与したところ、ほぼ 100% のマウスが完治するという非常に高い抗腫瘍効果が得られた (Biomaterials, 31, 2912 (2010)、Oncol. Lett, 3, 387 (2012)、J. Gene Medicine, 14, 120 (2012)、Pharmaceutics, 7, 152 (2015))。しかしイヌを対象とした動物臨床研究において、サイトカイン遺伝子だけでは必ずしも十分な効果は認められなかった。

原発性の腫瘍細胞の TAAs は上述のように抗原性が低く、サイトカイン遺伝子だけでは抗腫瘍免疫を惹起するのに不十分であり、樹状細胞を成熟させるには「デンジャー・シグナル」の存在が必要であると考えた。そこで、抗原性の高い微生物抗原の遺伝子を腫瘍細胞に導入し、「人工ネオ抗原」として発現させる戦略を考案した。結核菌の抗原タンパク、ESAT-6 の遺伝子を担癌モデルマウスに投与し、人工的なネオ抗原として発現させたところ、ESAT-6 遺伝子はサイトカイン遺伝子同等以上の非常に優れた治療効果を示し、抗腫瘍免疫治療における「デンジャー・シグナル」の重要性、有効性が確認された (図 1 (a)) (Pharmaceutics, 7, 165 (2015))。さらに、ESAT-6 遺伝子の導入はイヌを対象とした動物臨床研究においても著しい臨床効果を示した (図 1 (b))。

我々は、そのメカニズムを考察し、以下の仮説を立てた。すなわち、微生物抗原、ESAT-6 の遺伝子を導入した腫瘍細胞は細胞内で ESAT-6 タンパクを合成し、内因性抗原としてそのエピトープを MHC クラス I 分子とともに細胞表面に提示する。これらの細胞が分泌するエクソソームは ESAT-6 エピトープを、TAAs とともに提示している。このエクソソームを捕食した抗原提示細胞が、ESAT-6 を「外来危険信号」として認識して成熟し、ESAT-6、並びに同時に捕食した TAAs を提示して、

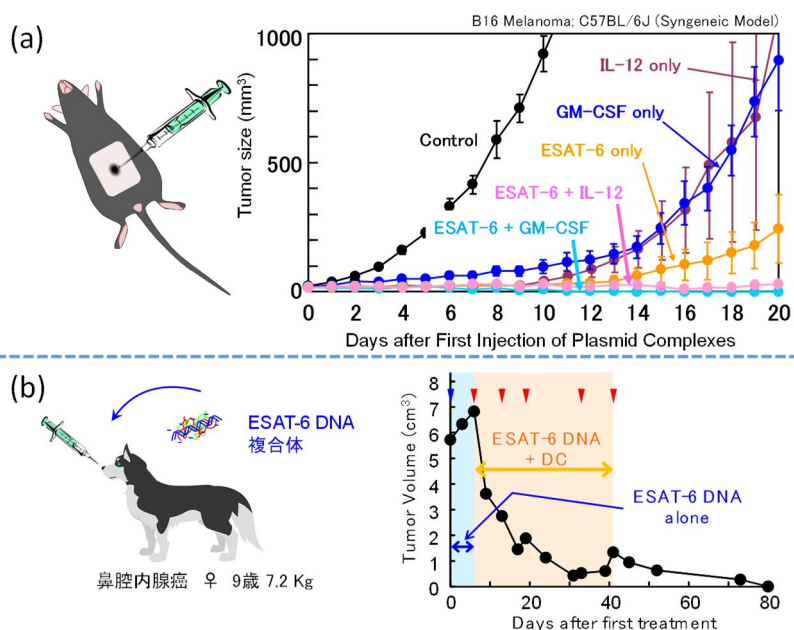


図 1. デンジャーシグナル遺伝子の抗腫瘍効果：(a) 完全寛解した担癌モデルマウス；(b) 腫瘍が退縮したイヌ (動物臨床)

細胞傷害性 T 細胞 (CTL) をクロスプライムし、抗腫瘍免疫を強く惹起する、という機序である (図 2)。

本仮説が正しければ、リスクの高い DNA 自体を生体に投与しなくても、ex vivo で腫瘍細胞に ESAT-6 遺伝子を導入して培養することで微生物抗原と腫瘍抗原の両者を提示したエクソソームを調製することができ、そのエクソソームの投与は生体への遺伝子の直接導入と同等以上の高い抗腫瘍効果を導くと期待される。

そこで、培養メラノーマ細胞に ESAT-6 遺伝子を導入して発現させ、分泌したエクソソームを

単離して担癌モデルマウスに投与してみた。予備的な実験において、ESAT-6 エピトープ提示エクソソームは顕著な腫瘍増殖抑制効果を示すことが観察され、この仮説の妥当性が認められた。

また、ESAT-6 エピトープ提示エクソソームは、結核菌に対しても細胞性免疫を誘導することが予想され、このような微生物抗原提示エクソソームの、感染症予防・治療への適応が期待された。

一方 2007 年にエクソソームが分泌細胞由来の mRNA や microRNA を内包することが報告されて以来、エクソソームをガンの診断や核酸医薬のキャリアーとして用いる研究が広く行われている。特に、腫瘍細胞から放出されたエクソソームは腫瘍関連抗原 (TAAs) を持つことから、エクソソームを用いた抗腫瘍免疫の導入が様々な研究グループによって試行された。しかし、TAAs は一般に免疫原性が低いため、腫瘍細胞由来エクソソーム単独では未成熟樹状細胞を活性化する効果は低かった。

## 2. 研究の目的

本研究の最終的な目的は、臨床応用可能な「微生物抗原提示エクソソーム・ワクチン製剤」の開発である。我々はすでに、結核菌抗原の遺伝子を導入した腫瘍細胞から調製した「結核菌抗原提示エクソソーム」が、担癌マウスにおいて高い抗腫瘍効果を示すことを確認した。本研究では、様々な条件で微生物抗原提示エクソソームを調製し、高い抗腫瘍効果を持つ安全なエクソソーム製剤の調製手法を確立してそのメカニズムを明らかにするとともに、安全性を確認しヒトへの臨床応用の可能な新しいガン治療のストラテジーを構築することを目的とした。

また、並行して、微生物抗原提示エクソソームの投与による当該微生物に対する感染予防・治療の効果についても検証を行う。

## 3. 研究の方法

### (1) エクソソームの調製と解析

細胞への結核菌タンパク抗原、ESAT-6 の遺伝子導入は、ESAT-6 をコードしたプラスミド DNA、ポリエチレンジアミンからなる二元複合体、または、それにコンドロイチン硫酸を加えて調製した三元複合体を用いて行った。培養 B16 メラノーマ細胞にプラスミド複合体を加えて三日間培養し、上澄みから ESAT-6 エピトープを提示したエクソソーム (ESAT-Ex) を Total Exosome Isolation 試薬、または 10% の PEG 溶液を用いて単離した。

比較対象として、ESAT-6 の遺伝子を導入していないインタクトな B16 細胞から ESAT-6 エピトープを持たないエクソソーム、Naive Ex を調製した。

エクソソームの定量は EXOCET Exosome Quantitation Assay Kit により行った。また、総タンパク量、アセチルコリンエステラーゼ活性も同時に測定した。ESAT-6 エピトープの提示量は抗 ESAT-6 抗体を用いた ELISA 法により評価した。

### (2) エクソソームによる抗腫瘍免疫の活性化

ESAT-Ex、または Naive Ex を健常マウスの足底に 10 日間隔で二回投与した。さらに 10 日後、ひざ裏リンパ節からリンパ球を採取して B16 細胞と共培養し、IFN- $\gamma$  の分泌、および取り込んだ [ $^3\text{H}$ ]-チミジンを定量した。

### (3) エクソソームによる樹状細胞の活性化

マウス骨髄細胞から分化誘導した培養樹状細胞に ESAT-Ex、または Naive Ex を加え、CD80、

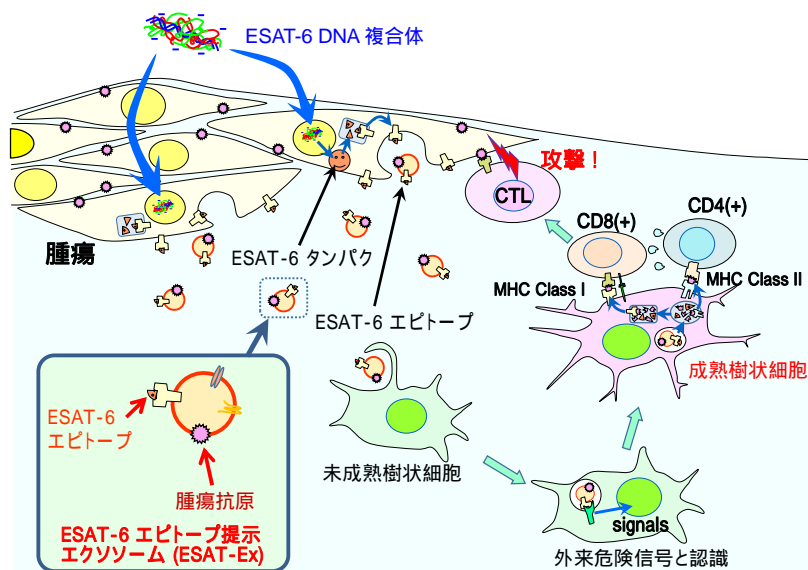


図 2. 人工ネオアンティジェン提示エクソソームの抗腫瘍免疫活性化のメカニズム

CD86、および IFN- $\gamma$  の発現量の変化をフローサイトメーターで評価した。

#### (4) エクソソームの抗腫瘍効果

B16 細胞を移植した同系坦癌モデルマウスに各エクソソームを腫瘍内投与し、その抗腫瘍効果を調べた。

#### (5) エクソソームで活性化した培養樹状細胞の抗腫瘍効果

培養樹状細胞にエクソソームを加え、一晚インキュベート後樹状細胞を単離して同系坦癌モデルマウスに投与し、その抗腫瘍効果を検討した。

#### (6) エクソソームによる抗結核菌免疫の活性化

各エクソソームを投与したマウスのひざ裏リンパ節から(2)と同様にリンパ球を採取し、1  $\mu$ g の ESAT-6 タンパクを含む QuantiFERON-TB Gold blood collection tube に加えて一晚インキュベートし、IFN- $\gamma$  の分泌を定量した。

### 4. 研究成果

抗原性の高い結核菌抗原、ESAT-6 の遺伝子をコードしたプラスミド DNA を合成し、ポリカチオン、酸性多糖との三元複合体を調製して *in vitro* で B16 メラノーマ細胞に導入した。三日間培養後、分泌されたエクソソームを上澄みから単離した。ここで DNA 三元複合体を用いたのは、これらの三元複合体は細胞毒性が低く(Pharmaceutics, 7, 165 (2015))、さらに長期にわたって遺伝子の高発現を導く性質があり(J. Pharm. Sci. 103, 179 (2014))、遺伝子導入した細胞からのエクソソーム調製的手段として有用であると考えたためである。

遺伝子導入した細胞が分泌したエクソソームは抗 ESAT-6 抗体との結合性を示し、その表面に ESAT-6 エピトープを持つことが確認された。得られたエクソソームを定量、解析し、プラスミド DNA / ポリエチレンイミン / コンドロイチン硫酸からなる三元複合体を用いることで、従来の DNA / ポリエチレンイミン二元複合体よりも ESAT-6 エピトープ提示量の高いエクソソームが効率よく大量に得られることが見いだされた。

これらの ESAT-6 エピトープ提示エクソソーム(ESAT-Ex)が、親細胞である B16 細胞に対する細胞性免疫を惹起するか調べてみた。ESAT-Ex を健常マウスの足底に投与した。二回投与後、ひざ裏リンパ節からリンパ球を採取し、B16 細胞と共培養した。すると、リンパ球は、B16 細胞のまわりに高度に集積した。そして、高レベルの IFN- $\gamma$  の分泌、チミジンの取り込みを示し、B16 細胞の抗原に対する細胞性免疫が惹起されたことが確認された。

比較対象として、ESAT-6 エピトープを持たないエクソソーム、Naive Ex を単離調製し、同様に評価したところ、危険信号としての人工ネオエピトープを持たないこのエクソソームは、同じ B16 細胞由来であり TAA s を持つにも関わらず抗腫瘍免疫を全く誘導しなかった。

続いて、ESAT-Ex の抗腫瘍効果を調べた。B16 細胞を移植した同系坦癌モデルマウスに ESAT-Ex を投与したところ、図 3 に示したように「人工 Neopeptide」として ESAT-6 エピトープを持つ ESAT-Ex には著しい腫瘍増殖抑制効果が認められた。一方、「人工 Neopeptide」を持たない Naive Ex は抗腫瘍効果を示さなかった。

ESAT-6 エピトープ提示エクソソームが確かに樹状細胞を活性化、成熟させるかを確認するために、培養樹状細胞に ESAT-Ex を加え、一晚~三晩培養した。すると、Naive Ex を加えた樹状細胞に変化は見られなかったが、

ESAT-Ex で刺激した樹状細胞では CD80、CD86、ならびに IL-12 などの発現が向上し、エクソソーム上に提示された ESAT-6 エピトープによって樹状細胞が刺激を受け、成熟することが確認された。

さらに、より安全性が高く、臨床応用の可能性が高い治療システムとして、培養樹状細胞を *ex vivo* で ESAT-Ex によって活性化し、樹状細胞のみを患者に投与する新たな治療法を考案し、その可能性を検討した。

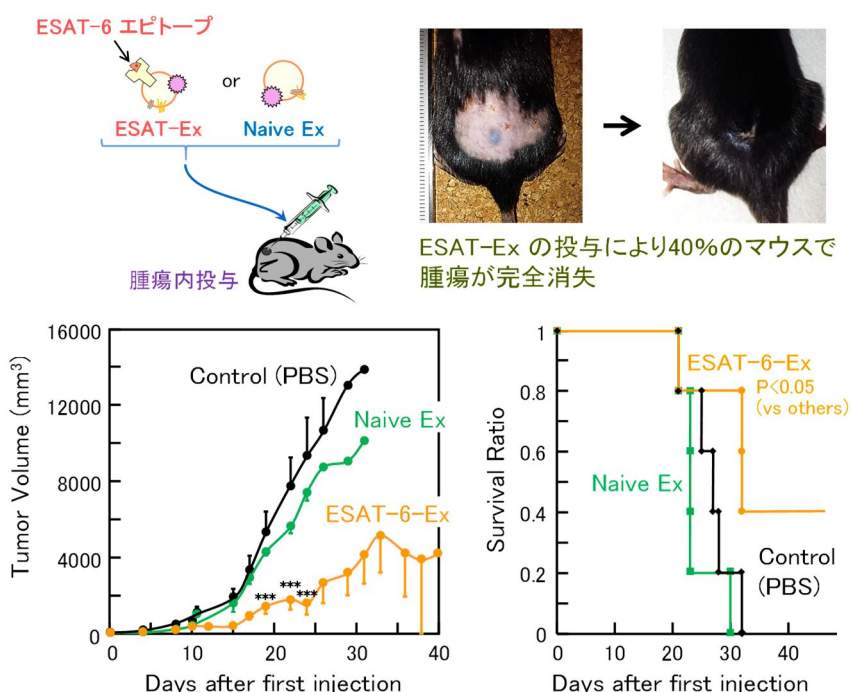


図 3. 人工ネオアンティジェン提示エクソソームの抗腫瘍効果

マウスの骨髄細胞由来の培養樹状細胞に ESAT-Ex、または 比較対象として Naive Ex を加えて一晩処理後、樹状細胞を単離して担癌マウスに投与した。すると、Naive Ex で処理した樹状細胞は全く抗腫瘍効果を示さなかったのに対して、ESAT-6 エピトープを提示した ESAT-Ex で処理した樹状細胞は、エクソソーム直接投与と同等の顕著な抗腫瘍効果を示した(図4)。

一方、ESAT-6 エピトープ提示エクソソームは、結核菌抗原である ESAT-6 タンパクに対しても免疫を誘導し、結核菌感染症に対しても効果を持つと期待される。特に、MHC Class I 上に提示された結核菌抗原エピトープは、細胞性獲得免疫を誘導し、現在有効な防御手段のない潜在性結核の再活性化を防ぐ新しいタイプのワクチンとして期待される。

ESAT-Ex が抗結核菌抗原細胞性免疫を惹起する効果を持つか検証するために以下の実験を行った。抗腫瘍免疫の実験と同様に、足底部に ESAT-Ex を投与したマウスからリンパ節を採取した。リンパ球を単離して ESAT-6 タンパクと一晩インキュベートし、上澄みを解析したところ、有意に高レベルの IFN- $\gamma$  の分泌が認められ(図5)このような抗原提示エクソソームは当該微生物に対する細胞性免疫を惹起し、感染症治療に対する新しい免疫治療の手法として有効であることが示唆された。

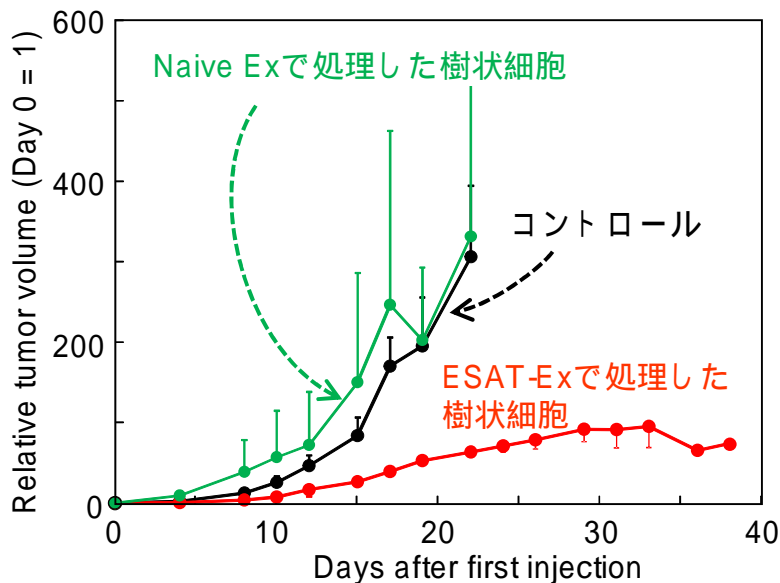


図4. 人工ネオアンチゲン提示エクソソームにより活性化した樹状細胞の抗腫瘍効果

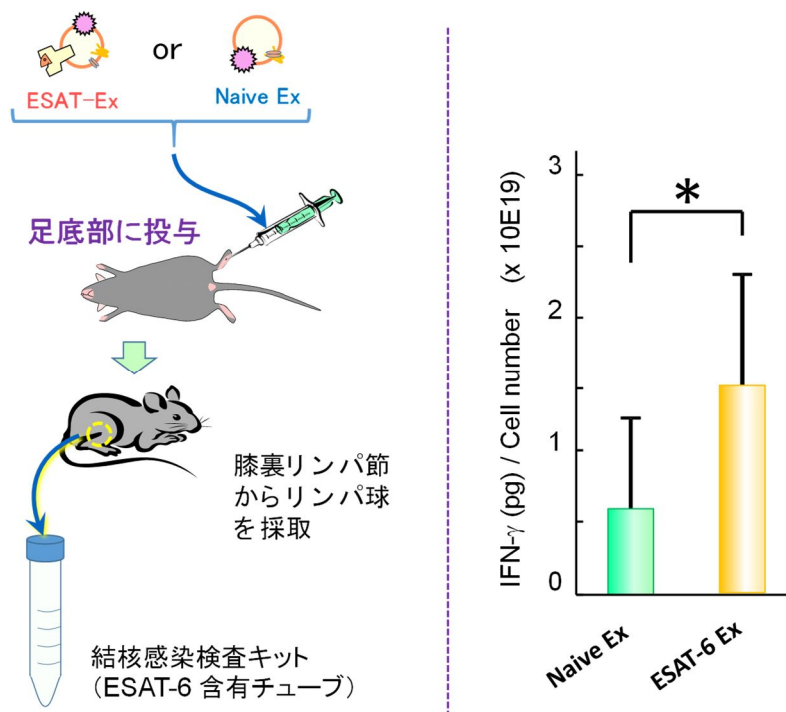


図5. 結核菌抗原エピトープ提示エクソソームによる抗結核菌細胞性免疫導入効果

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Takahiro Ushigusa, Yoshiyuki Koyama, Tomoko Ito, Kenichi Watanabe, James K. Chambers, Aya Hasegawa, Kazuyuki Uchida, Ryoji Kanegi, Shingo Hatoya, Toshio Inaba, Kikuya Sugiura	4. 巻 80
2. 論文標題 Innate immunity mediated by dendritic cells/macrophages plays a central role in the early period in tumor treatment using gene of Mycobacterium tuberculosis antigen	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Veterinary Medical Science	6. 最初と最後の頁 190-196
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1292/jvms.17-0466	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Yoshiyuki Koyama, Tomoko Ito, Aya Hasegawa, Masazumi Eriguchi, Toshio Inaba, Takahiro Ushigusa, Kikuya Sugiura	4. 巻 38
2. 論文標題 Exosomes derived from tumor cells genetically modified to express Mycobacterium tuberculosis antigen: a novel vaccine for cancer therapy	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Biotechnology Letters	6. 最初と最後の頁 1857 - 1866
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10529-016-2185-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計21件（うち招待講演 1件/うち国際学会 4件）

1. 発表者名 Yoshiyuki Koyama, Kikuya Sugiura, Aya Hasegawa, Wakana Ouchi, Toshio Inaba, Masazumi Eriguchi, Tomoko Ito
2. 発表標題 "Artificial neoantigen"-transfection induced significant inhibition of tumor growth by eliciting innate immunity in the early period in tumor treatment
3. 学会等名 遺伝子・デリバリー研究会第19回シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tomoko Ito, Kikuya Sugiura, Aya Hasegawa, Wakana Ouchi, Toshio Inaba, Masazumi Eriguchi, Yoshiyuki Koyama
2. 発表標題 Preparation of "artificial neoepitope"-presenting exosomes and their ability to stimulate antitumor immunity
3. 学会等名 遺伝子・デリバリー研究会第19回シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshiyuki Koyama, Tomoko Ito, Masazumi Eriguchi, Aya Hasegawa, Wakana Ouchi, Toshio Inaba, Kikuya Sugiura
2. 発表標題 Mechanism of antitumor immunity activation by "artificial neoantigen"-presenting exosomes
3. 学会等名 ISEV2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小山義之、伊藤智子、杉浦喜久弥、大内若菜、長谷川綾、稲葉俊夫、江里口正純
2. 発表標題 「人工ネオエピトープ」提示エクソソームの調製と抗腫瘍ワクチンへの応用
3. 学会等名 第35回日本DDS学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊藤智子、杉浦喜久弥、大内若菜、長谷川綾、稲葉俊夫、江里口正純、小山義之
2. 発表標題 エクソソームを用いた抗原提示細胞への結核菌抗原エピトープ/MHC Class I分子複合体の送達とその抗腫瘍免疫誘導効果
3. 学会等名 第35回日本DDS学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshiyuki Koyama, Tomoko Ito, Masazumi Eriguchi, Aya Hasegawa, Wakana Ouchi, Toshio Inaba, Kikuya Sugiura
2. 発表標題 Antitumour immune activation by "artificial neoantigen"-presenting exosomes derived from the genetically modified cells Wakana Ouchi, Toshio Inaba, Kikuya Sugiura
3. 学会等名 European Society of Gene and Cell Therapy 27th annual congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tomoko Ito, Masazumi Eriguchi, Aya Hasegawa, Wakana Ouchi, Toshio Inaba, Kikuya Sugiura, Yoshiyuki Koyama
2. 発表標題 Development of "Artificial neoepitope"-presenting exosomes for novel cancer immunotherapy
3. 学会等名 European Society of Gene and Cell Therapy 27th annual congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小山義之、伊藤智子、江里口正純、長谷川綾、大内若菜、稲葉俊夫、杉浦喜久弥
2. 発表標題 「人工ネオエピトープ」提示エクソソームによる抗腫瘍免疫活性化のメカニズム
3. 学会等名 第5回日本細胞外小胞学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大内若菜、牛草貴博、小山義之、伊藤智子、渡邊謙一、James K. CHAMBERS、内田和幸、金城綾二、鳩谷晋吾、稲葉俊夫、杉浦喜久弥
2. 発表標題 ESAT-6 DNA導入による腫瘍治療効果の免疫組織化学的解析
3. 学会等名 第161回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小山義之、伊藤智子、長谷川綾、大内若菜、稲葉俊夫、江里口正純、杉浦喜久弥
2. 発表標題 結核菌抗原を「人工ネオアンティジェン」として提示したエクソソームによる抗腫瘍免疫活性化のメカニズム
3. 学会等名 第16回日本免疫治療学研究会学術集会
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 小山義之
2. 発表標題 「人工ネオエピトープ」を提示したエクソソームを用いたガン免疫治療 免疫治療の新たなブレイクスルーを目指してー
3. 学会等名 ヒトと伴侶動物の比較医学研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小山義之、伊藤智子、長谷川綾、杉浦喜久弥、稲葉俊夫、江里口正純
2. 発表標題 人工Neoantigenによる樹状細胞治療の効果改善
3. 学会等名 遺伝子・デリバリー研究会第17回シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小山義之、伊藤智子、江里口正純、長谷川綾、稲葉俊夫、杉浦喜久弥
2. 発表標題 「人工ネオエピトープ」提示エクソソームによる樹状細胞の活性化と抗腫瘍効果の向上
3. 学会等名 第4回日本細胞外小胞学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Tomoko Ito, Kikuya Sugiura, Aya Hasegawa, Toshio Inaba, Masazumi Eriguchi, Yoshiyuki Koyama
2. 発表標題 Artificial neoepitope-presenting exosomes derived from the cells genetically modified to express Mycobacterium tuberculosis antigen as cellular immunity adjuvants
3. 学会等名 the 25th Anniversary Congress of the European Society for Gene and Cell Therapy
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yoshiyuki Koyama, Tomoko Ito, Masazumi Eriguchi, Aya Hasegawa, Toshio Inaba, Kikuya Sugiura
2. 発表標題 Dendritic cell activation induced by Artificial neoepitope-presenting exosomes derived from the genetically modified cells
3. 学会等名 the 25th Anniversary Congress of the European Society for Gene and Cell Therapy
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小山義之、伊藤智子、長谷川綾、杉浦喜久弥、稲葉俊夫、江里口正純
2. 発表標題 「人工Neoantigen」遺伝子を導入した細胞由来のエクソソームを用いた抗腫瘍免疫治療
3. 学会等名 第15回日本免疫治療学研究会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Koyama Yoshiyuki, Ito Tomoko, Eriguchi Masazumi, Hasegawa Aya, Inaba Toshio, Sugiura Kikuya
2. 発表標題 "Artificial neoepitope"- bearing exosomes derived from tumor cells being genetically modified to express Mycobacterium tuberculosis antigen: a novel vaccine for cancer therapy
3. 学会等名 5th Annual Meeting of the International Society for Extracellular Vesicles (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 小山義之、伊藤智子、長谷川綾、杉浦喜久弥、稲葉俊夫、江里口正純
2. 発表標題 人工Neoepitopeを担持したエクソソームを用いた抗腫瘍免疫治療
3. 学会等名 第16回遺伝子・デリバリー研究会シンポジウム
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 小山義之、伊藤智子、長谷川綾、杉浦 喜久弥、稲葉俊夫、江里口正純
2. 発表標題 「人工ネオエピトープ」を担持した腫瘍由来エクソソームによるガン免疫治療
3. 学会等名 第3回日本細胞外小胞学会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Yoshiyuki Koyama, Tomoko Ito, Kikuya Sugiura, Toshio Inaba
2. 発表標題 "Artificial neoepitope"-bearing exosomes as novel vaccine for cancer immunotherapy
3. 学会等名 第45回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 小山 義之、伊藤 智子、長谷川 綾、杉浦 喜久弥、稲葉 俊夫、江里口 正純
2. 発表標題 「人工Neoantigen」遺伝子を導入した細胞由来のエクソソームを用いた抗腫瘍免疫治療
3. 学会等名 第14回日本免疫治療学研究会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 免疫治療システム	発明者 小山 義之	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2016-219198	出願年 2016年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

6. 研究組織	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------	---------------------------	-----------------------	----