

**医学奨励賞 2023 –がん領域–**
**研究成果報告書（追加助成） <概要>**

<b>現 所 属</b>	金沢大学医薬保健研究域医学系 免疫学
<b>氏 名</b>	山野 友義
<b>研究テーマ</b>	人工ナノ粒子によるがん免疫増強法の開発
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。</li> <li>● 構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果等 1 ページにまとめること。 (図表、写真等の貼付を含む)</li> </ul>	
<p><b>【研究目的】</b></p> <p>がんは先進国の死因の多くを占め、有効な治療法の開発は喫緊の課題である。近年、免疫チェックポイント阻害剤が著しい成果を上げているが、奏効率が未だ 30-40%に留まる点や、自己免疫疾患などの副作用が発症する点が問題となっている。本研究では、細胞から分泌される膜小胞であるエクソソームをプラットフォームとし、特定の抗原に反応する細胞のみを標的とする「人工抗原提示小胞（AP-EV）」を開発することで、副作用を抑えつつ強力な抗腫瘍効果を発揮する新規がん免疫療法の確立を目的とした。</p> <p><b>【研究手法】</b></p> <p>テトラスパンニン（CD9, CD81） MFG-E8 とのキメラタンパク質を作製し、抗原-MHC 複合体（pMHC）、補助刺激因子（CD80）、およびサイトカイン（IL-2）をエクソソーム上に同時発現させる基盤技術を用いて改変エクソソーム（AP-EV）を作製した。ヒト臨床応用を見据えたヒト化 AP-EV（hAP-EV）の構築においては、ヒトがん抗原 NY-ESO1 ペプチドを採用した。機能検証のため、ヒト HLA-A0201 陽性ドナー由来の末梢血単核細胞（PBMC）に NY-ESO-1 特異的 TCR を導入した実験系を構築し、細胞活性化、サイトカイン産生、および細胞増殖能を解析した。</p> <p><b>【研究成果：ヒト化 AP-EV の構築と検証の成功】</b></p> <p>本助成による研究の結果、ヒト臨床応用へ向けた hAP-EV の構築および機能検証に成功した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● ヒト抗原特異的細胞の直接活性化：作製した hAP-EV は、ヒト NY-ESO-1 特異的 T 細胞において、シグナルの指標となる Nur77 の発現を速やかに誘導した。</li> <li>● 活性化マーカーおよびエフェクター機能の確認：hAP-EV 刺激により、活性化マーカーの上昇、およびグランザイム B の産生が有意に誘導されることを確認した。</li> <li>● 抗原特異的細胞の選択的拡大： hAP-EV はヒト NY-ESO-1 特異的 T 細胞特異的細胞の細胞数を特異的に増加させた。</li> <li>● 機能強化モダリティの開発：接着分子 ICAMI を hAP-EV に搭載することで、標的細胞の活性化効率をさらに向上させることに成功した。</li> <li>● マウスモデルでの抗腫瘍効果：マウス AP-EV を用いた実験では、腫瘍微小環境における疲弊細胞の減少を確認し、抗 PD-1 抗体との併用により既存腫瘍に対して極めて強力な抗腫瘍効果を示すことを証明した。</li> </ul> <p>以上の結果により、hAP-EV は次世代のがん免疫療法として高いポテンシャルを持つことが示された。</p>	

**医学奨励賞 2023 –がん領域–**
**研究成果報告書（追加助成）＜発表実績/予定一覧＞**

<b>現 所 属</b>	金沢大学医薬保健研究域医学系 免疫学
<b>氏 名</b>	山野友義
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。</li> <li>● 欄が足りない場合は増やして記入すること。</li> </ul>	
<b>1. 論文発表実績</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 掲載年次順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成交付後のものに限る。</li> <li>● 論文の PDF を添付すること。</li> <li>● 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年（西暦）、査読の有無について記入すること。なお、著者名は省略せず全てを記入し、自分の名前に<u>下線</u>を引くこと。</li> <li>● 国内外雑誌を問わない。</li> <li>● 印刷中は in press と記入し、投稿中の論文および学会のアブストラクトは含めないこと。</li> </ul>	
1	Shota Imai, Naoto Nishida, Kanto Nagamori, Toan Van Le, Iriya Fujitsuka, Makie Ueda, <b><u>Tomoyoshi Yamano</u>★</b> , and Rikinari Hanayama★. Induction of antigen-specific regulatory T cells by engineered extracellular vesicles. <i>Drug Delivery</i> , In press, 2026. (査読有) ★Corresponding author.
2	Ryouken Kimura, <b><u>Tomoyoshi Yamanof</u>★</b> , Uryo Onishi, Xiabing Lyu, Kanto Nagamori, Toan Van Le, Mitsutoshi Nakada, and Rikinari Hanayama★. Selective Expansion and Differentiation of Antigen-Specific CD4 <sup>+</sup> T-Helper Cells by Engineered Extracellular Vesicles. <i>Drug Delivery</i> , 32(1), 2509969–2509969, 2025. (査読有) †Equal contribution. ★Corresponding author.
3	Xiabing Lyu, <b><u>Tomoyoshi Yamanof</u>★</b> , Kanto Nagamori, Shota Imai, Toan Van Le, Dilireba Bolidong, Makie Ueda, Shota Warashina, Hidefumi Mukai, Seigo Hayashi, Kazutaka Matoba, Taito Nishino, and Rikinari Hanayama★. Direct Delivery of Immune Modulators to Tumour-Infiltrating Lymphocytes Using Engineered Extracellular Vesicles. <i>Journal of Extracellular Vesicles</i> , 14(4), e70035–e70035, 2025. (査読有) †Equal contribution. ★Corresponding author.
4	
5	
6	
7	



様式 4-3②

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"><li>● 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成交付後のものに限る。</li><li>● 発表学会名、発表者名、演題を記入すること。</li><li>● アブストラクト、プログラム等の PDF を添付すること。</li><li>● 国内外を問わない。</li></ul>		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2025 年 11 月 3 日	第 98 回日本生化学会大会 山野 友義 改変エクソソームを用いた免疫制御
2		
3		
4		
5		
6		
3. 投稿、発表予定（投稿中の論文も含める）		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		
4		
5		
6		