

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 22 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25750172

研究課題名(和文) Effect of the size of ligand-conjugated nanocarriers on their accumulation and therapeutic effect in solid tumors

研究課題名(英文) Effect of the size of ligand-conjugated nanocarriers on their accumulation and therapeutic effect in solid tumors

研究代表者

Cabral Horacio (Cabral, Horacio)

東京大学・工学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：10533911

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：様々な粒径をもつ高分子ミセルを調整し、腫瘍細胞に過剰発現しているインテグリンを標的するcRGDを表面に結合した(cRGD/m)。30-50nmのcRGD/mは脳腫瘍モデルにおいて腫瘍の成長を抑制したが、70-100nmのcRGD/mは効果を示さなかった。腫瘍への集積を調べると、30-50nmのcRGD/mは約8%だが、70-100nmのcRGD/mは2%に満たなかった。顕微鏡観察をすると、30nmのcRGD/mは腫瘍内で血管から溢出し深部へ浸透するが、70nmのcRGD/mは血管から溢出できなかったことが示され、この能動輸送メカニズムはナノ粒子のサイズに依存することが分かった。

研究成果の概要(英文)：The aim was to evaluate the size effect of ligand-installed nanomedicines in their ability to target solid tumors. Drug-loaded micelles having 30-, 50-, 70- and 100-nm diameter were prepared, and conjugated with cyclic-RGD (cRGD) peptide for targeting of tumors overexpressing avb3 and avb5 integrins. cRGD-installed micelles (cRGD/m) showed comparable stability and drug release rates. The in vitro activity of cRGD/m against monolayer culture of glioma U87-MG cells showed that all cRGD/m had comparable cytotoxicity. In vivo, 30- and 50-nm cRGD/m suppressed the growth of U87-MG xenografts, while larger cRGD/m failed to show antitumor activity. Tumor accumulation was around 8% of injected dose per gram of tissue for 30- and 50-nm cRGD/m, whereas larger cRGD/m were lower than 2%. In vivo CLSM showed cRGD/m with 30-nm penetrated into U87-MG tumors, whereas 70-nm cRGD/m did not extravasate, indicating a size-mediated active transport mechanism.

研究分野：ナノメヂン

キーワード：ドラッグデリバリーセル グリオーマ 環状RGDペプチド ナノ粒子のサイズ アクティブターゲティング 高分子ミセル

### 1. 研究開始当初の背景

がん治療を標的とするドラッグデリバリーシステム(DDS)においては、EPR 効果を利用して制がん剤内包ナノ粒子をがんへと集積させる手法が主要となっている。しかしながら、脳腫瘍治療などに於いては blood-brain tumor barrier (BBTB) と呼ばれる障壁が薬剤の集積を妨げるため、EPR 効果のみに基づく DDS では十分な抗腫瘍効果が得られないことが問題となっており、新たな DDS 戦略の開発が急務となっていた。このような課題に対する解決策としては、(i)リガンド導入によるアクティブターゲティング、および(ii)サイズ制御による集積性の向上が考えられる。しかしながら、リガンド導入率とミセルの粒径の関係性やその相乗効果によって得られる腫瘍浸透性への影響については、当時、まだ研究が進んでいない領域であった。そこで本研究では、DDS キャリアとしてリガンド分子を導入した制がん剤内包ミセルを調整すると共にそれらの粒径の違いによる抗腫瘍効果について比較・検討を行った。

### 2. 研究の目的

本研究の目標は、リガンドを導入した制がん剤内包高分子ミセルのサイズが、その固形がんへのターゲティング能に対して及ぼす影響を評価することであった。

### 3. 研究の方法

ミセルを構成する共重合体の合成は  $N_3$ -PEG-NH<sub>2</sub> をマクロ開始剤とした *N*-carboxy anhydride of  $\gamma$ -benzyl L-glutamate の重合と、続く末端基の変換、脱保護、マレイミド基の導入の 4 ステップを経て最終目的物である末端マレイミド poly(ethylene glycol)-*b*-poly(glutamic acid) を得た。次に DACHPt と得られた末端マレイミド poly(ethylene glycol)-*b*-poly(glutamic acid) と末端未修飾の poly(ethylene glycol)-*b*-poly(glutamic acid) を任意の割合で混ぜ合わせることによって、マレイミド導入率の異なる前駆体ミセルを形成させた。その際、マレイミド官能基を有した poly(ethylene glycol)-*b*-poly(glutamic acid)、poly(glutamic acid) の単体重合体、(1,2-diaminocyclohexane) platinum(II) を混ぜあわせることによって調製し、ミセルのサイズを 30nm、50nm、70nm、100nm に制御した。最後にチオール残基を有する環状 RGD をマイケル付加反応を用いてミセル表層へ結合させ、20%の割合で環状 RGD を導入した DACHPt 内包ミセルを調整した。

得られたミセルの物性は <sup>1</sup>H NMR、動的光散乱、ICP-MS にて評価した。) 環状 RGD を導入した高分子ミセルの脳腫瘍細胞に対する取込量と細胞毒性の評価

上記で調整したサイズの異なるミセルをヒトグリオーマ細胞株 (U87MG) に対して

播種し、1-24 時間後の細胞取込量を ICP-MS と共焦点レーザー顕微鏡によって評価した。

さらに、U87MG 細胞を皮下へ移植した実験モデルマウスを準備し、各ミセルの腫瘍増殖抑制効果について評価した。また、*in vivo* 共焦点レーザー顕微鏡と蛍光ラベル化したミセルを用いて、ミセルの血流から腫瘍への移行性について観察した。

### 4. 研究成果

100nm 以下のナノキャリアにおいて、そのサイズは血管からの溢出性や固形がん深部への浸透性において限定因子となり、透過性の低いがんに対する腫瘍集積性や抗腫瘍効果に影響を及ぼすことが示されてきた。血管透過と腫瘍浸透の過程においてリガンド搭載ナノキャリアのサイズの効果を究明することで、優れた抗腫瘍効果をもつ、効果的なリガンド搭載長期滞留型薬剤キャリアのデザインが可能となる。

そこで、現在臨床試験中である (NC-4016、ナノキャリア) 制がん剤 DACHPt を内包した高分子ミセルが用いることを考えた。この DACHPt 内包ミセルは、ポリグルタミン酸ホモ重合体を加えることにより、精密なサイズ制御が可能である (H. Cabral et al. Nat Nanotech (2011))。本研究では、我々は 30、50、70、100nm の粒径を持つ高分子ミセルを調製し、リガンドを搭載して、その浸透性を評価した (図 1)。ミセルは走査型電子顕微鏡によって、サイズ分布の分散が小さいことが確認された (図 1)。

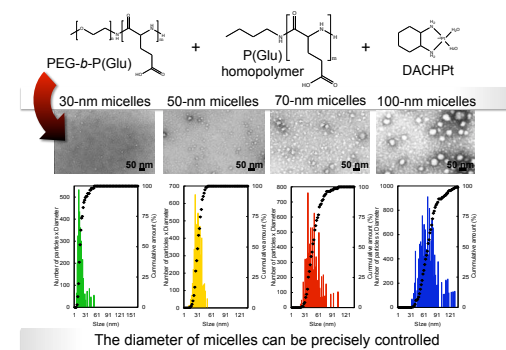


図 1. 様々なサイズをもつ DACHPt 内包ミセルはポリグルタミン酸ホモ重合体を PEG-*b*-ポリグルタミン酸と DACHPt の混合物に加えることで調整された。ミセルのサイズは TEM によって測定した。

我々はこのミセルのリガンドが搭載されていないものを用いて、U87-MG 細胞から作られたグリオーマモデルに対する *in vivo* の効果を調べた。この U87-MG 腫瘍は脳腫瘍の中でもっとも透過性が低く (図 2、右図)、これは血液脳腫瘍関門 (BBTB) の存在によるものであることが知られている。さらに、我々はこの腫瘍モデルがペリサイトで囲まれた血

管を誘導し、ミセル型ナノキャリアの溢出を抑えていることも報告した(Y. Miura, H. Cabral K. Kataoka, et al. ACS Nano (2013)). 我々の実験結果により、リガンドの搭載されていないミセルはU87-MG異種移植片に対して全く抗腫瘍効果を示すことが出来ないことが示された(図2、左図)。これらの結果と腫瘍への集積性が低いこと(図略)から、U87-MGモデルの透過性が低いことが確認された。

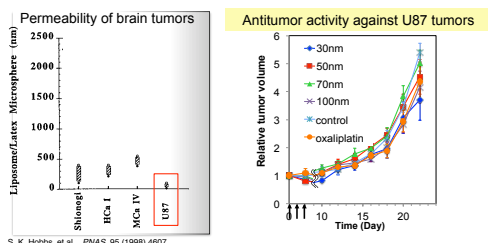


図2. 左図：脳腫瘍の浸透性。本研究では、その低い透過性と血液脳腫瘍関門の存在から、U87-MG グリオーマが標的として選ばれた。右図：異なるサイズの DACHPt 内包ミセルの U87 異種移植片に対する抗腫瘍効果。ミセルは第0日、2日、4日の三回、DACHPt ベースで 3 mg/kg の投与量で投与され、フリーの薬剤(オキサリプラチン)は 8 mg/kg で投与された(最大耐性量)(黒矢印)。

そこで、我々は環状 RGD(cRGD)ペプチドをリガンドとして用いることを考えた。このペプチドは、固形がんに対して選択的にナノキャリアの浸透性が高まることが報告されている(E Ruoslahti, SN. Bhatia, MJ. Sailor, J. Cell Biol. (2010)). cRGD ペプチドはがん細胞や腫瘍新生血管に過剰発現している  $\alpha v \beta 3$  や  $\alpha v \beta 5$  インテグリンを標的することが可能である。ミセルは、マレイミド官能化 PEG-b-ポリグルタミン酸(Mal-PEG-P(Glu))ブロック共重合体と DACHPt を用いて調製され、ミセルのサイズはグルタミン酸のホモ重合体を加えることにより制御した(図3)。

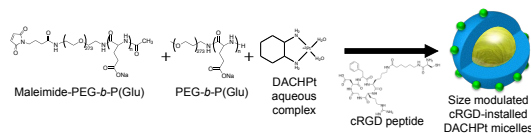


図3. サイズを調整された cRGD 搭載 DACHPt 内包ミセルの調製

その結果、30、50、70、100nm の粒径をもつ高分子ミセルが得られた。これらのミセルを様々な導入率で cRGD と結合し、その薬物動態を調べた。40%以上の cRGD が導入されたミセルは血中から速やかに排出され肝臓に集まることが示された。20%の cRGD が導入されたミセルはリガンドのないミセルと同等の薬物動態を示し、ミセルへのペプチドの導入はミセルのステルス性に影響を及ぼさないことが確認された(Y. Miura,

H. Cabral K. Kataoka, et al. ACS Nano (2013)). しかしながら、20%の cRGD をもつミセルは依然として  $\alpha v \beta 3$  や  $\alpha v \beta 5$  インテグリンを過剰発現するがん細胞を選択的に標的することができることが示された。

サイズを調整された cRGD 導入 DACHPt ミセル(cRGD/m)は PBS 中にて同等の安定性、薬物放出性を示しており、このミセルの活性の違いはサイズによる効果と関係していると考えられる。実際に、*in vitro* での単層培養の U87-MG 細胞に対するミセルの活性を調べると、cRGD/m は同等の *in vitro* 細胞毒性を示しており、cRGD を持たないミセルの 10 倍毒性が高く、フリーの薬剤(オキサリプラチン)と同等であった。しかしながら、スフェロイド培養においては、30nm と 50nm の粒径をもつ cRGD/m は 70nm と 100nm の粒径をもつ cRGD/m よりも成長を抑える効果が高いことが示された。*in vitro* 共焦点レーザー走査型顕微鏡により、30nm と 50nm の cRGD/m はスフェロイドの深部に浸透することが可能であり、70nm と 100nm のミセルは外縁に留まることがわかった(図略)。

*in vitro* でのミセル評価の後、我々は U87-MG 異種移植片に対するミセルの抗腫瘍効果の評価を行った。まず、我々は U87-MG ルシフェラーゼ発現株(U87-MG-luc)を用いてマウスの脳に同所モデルを作成した。移植から 5 日間後に、30nm のサイズの DACHPt 内包リガンドなしミセル、cRAD 導入ミセル(ノンターゲティング制御群)、cRGD 導入ミセルを投与した。結果として、cRGD 導入ミセルのみががんの成長を抑制することが示された(図4)。

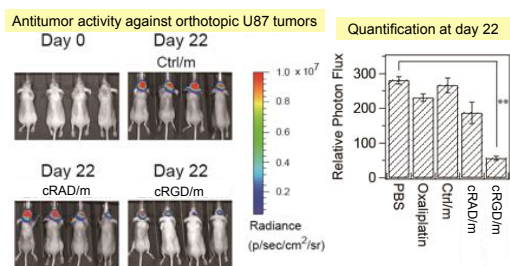


図4. 30nm の粒径をもつリガンドなしの DACHPt 内包ミセル、cRAD ペプチド搭載 DACHPt 内包ミセル(ノンターゲティング制御群)、cRGD ペプチド搭載 DACHPt 内包ミセルの抗腫瘍効果。ミセルは第0日、2日、4日の三回、DACHPt ベースで 3 mg/kg の投与量で投与された。左図：第0日、第22日の生体発光シグナル。右図：第22日のシグナルの定量値。

さらに、30、50、70、100nm の粒径をもつ cRGD/m の U87-MG 異種移植片に対する抗腫瘍効果の評価した。すると、30nm、50nm の cRGD/m は U87-MG 異種移植片の成長を抑える一方で、70nm、100nm の cRGD/m やリガンドなしのミセルは抗腫瘍効果を示



すことができないことが分かった(図 5、左)。

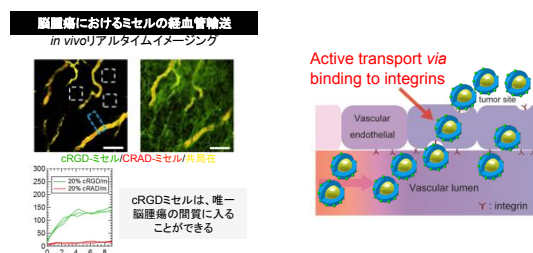


図 6. Dylight 488 で標識した 30nm の cRGD/m(緑)と Alexa 647 で標識した 30nm の cRAD ミセル(赤)を同時投与し、腫瘍内の微小分布を in vivo 共焦点レーザー走査型顕微鏡によって追跡した。ミセルは腫瘍血管内において検知された(黄、左図)。5 時間後、cRGD ペプチドを表面に搭載したミセルのみが U87 腫瘍内に浸透することができ(緑、左図)、能動輸送のメカニズムが示唆された。シグナルを定量することにより、cRGD/m が徐々に浸透していることが示された(緑線、左図)。これらの結果により、cRGD/m の能動輸送メカニズムが示唆された(右図)。

がんへの集積性を調べると、30nm、50nm の cRGD/m は約 8% (ID /g of tissue) が U87-MG 腫瘍に集積する一方で、70nm、100nm、リガンドなしのミセルは 2%に満たないことが分かった(図 5、右)。

集積のメカニズムは in vivo 走査型電子顕微鏡と蛍光標識したミセルを用いて検証された。Dylight 488 で標識した 30nm の cRGD/m と Alexa 647 で標識した 30nm の cRAD ミセルを同時投与し、腫瘍血管内のミセルを観察した(図 6、黄色)。5 時間後には、表面に cRGD ペプチドをもつミセルのみが U87 腫瘍に浸透でき(図 5、緑)、その能動輸送のメカニズムが示された。さらに、30nm と 70nm の粒径をもつ cRGD/m を用いて同様の実験を行うことで、30nm のミセルのみが溢出して U87-MG 腫瘍内に浸透し、70nm の cRGD/m は溢出できないことが示され、この能動輸送メカニズムはサイズに依存していることが示された。

これらの結果により、リガンド搭載ナノキャリアによる、透過性の低い腫瘍においても効率的な腫瘍浸透性をもつ新たな治療戦略の開発が可能となり、患者の延命や疾患管理を向上するための効果的な治療法へと繋がることができると考えられる。

##### 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 14 件)

1) H. Cabral, J. Makino, Y. Matsumoto, P. Mi, H. Wu, T. Nomoto, K. Toh, N.

Yamada, Y. Higuchi, S. Konishi, M. R. Kano, H. Nishihara, Y. Miura, N. Nishiyama, K. Kataoka, Systemic targeting of lymph node metastasis through the blood vascular system by using size-controlled nanocarriers. *ACS Nano* 9 (5) 4957-4967 (2015). DOI: 10.1021/nn5070259. [査読有]

2) F. Pittella, H. Cabral, Y. Maeda, P. Mi, S. Watanabe, H. Takemoto, H.J. Kim, N. Nishiyama, K. Miyata, K. Kataoka. Systemic siRNA delivery to spontaneous pancreatic tumor model in transgenic mice by pegylated calcium phosphate hybrid micelles. *J. Control. Release* 178, 18-24 (2014).

3) “Multicompartment micelles with adjustable degree of pegylation for efficient in vivo photodynamic therapy” H. Cabral, A.H.E. Muller, K. Kataoka et al. (3rd of 13 authors) *ACS Nano* (referee reading) 8, 1161-1172 (2014).

4) J. -Y. Ahn, Y. Miura, N. Yamada, T. Chida, X. Liu, A. Kim, R. Sato, R. Tsumura, Y. Koga, M. Yasunaga, N. Nishiyama, Y. Matsumura, H. Cabral, K. Kataoka, Antibody fragment-conjugated polymeric micelles incorporating platinum drugs for targeted therapy of pancreatic cancer. *Biomaterials* 39 23-30 (2015). DOI: 10.1016/j.biomaterials. 2014.10.069. [査読有]

5) H.-C. Yen, H. Cabral, P. Mi, K. Toh, Y. Matsumoto, X. Liu, H. Koori, A. Kim, K. Miyazaki, Y. Miura, N. Nishiyama, K. Kataoka, Light-induced cytosolic activation of reduction-sensitive camptothecin-loaded polymeric micelles for spatiotemporally controlled in vivo chemotherapy. *ACS Nano* 8 (11) 11591-11602 (2014). DOI: 10.1021/nn504836s. [査読有]

6) H. Wu, H. Cabral, K. Toh, P. Mi, Y.-C. Chen, Y. Matsumoto, N. Yamada, X. Liu, H. Kinoh, Y. Miura, M. R. Kano, H. Nishihara, N. Nishiyama, K. Kataoka, Polymeric micelles loaded with platinum anticancer drugs target preangiogenic micrometastatic niches associated with inflammation. *J. Control. Release* 189 1-10 (2014). DOI: 10.1016/j.jconrel.2014.06.018. [査読有]

7) P. Mi, D. Kokuryo, H. Cabral, M. Kumagai, T. Nomoto, I. Aoki, Y. Terada, A. Kishimura, N. Nishiyama, K. Kataoka. Hydrothermally synthesized PEGylated calcium phosphate nanoparticles incorporating Gd-DTPA for contrast enhanced MRI diagnosis of

- solid tumors. *J. Control. Release* 174 (2014) 63-71 [査読有]
- 8) S. Quader, H. Cabral, Y. Mochida, T. Ishii, X. Liu, K. Toh, H. Kinoh, Y. Miura, N. Nishiyama, K. Kataoka, Selective intracellular delivery of proteasome inhibitors through pH-sensitive polymeric micelles directed to efficient antitumor therapy. *J. Control. Release* 188 67-77 (2014). DOI: 10.1016/j.jconrel.2014.05.048. [査読有]
  - 9) Y. Mochida, H. Cabral, Y. Miura, F. Albertini, S. Fukushima, K. Osada, N. Nishiyama, K. Kataoka, Bundled assembly of helical nanostructures in polymeric micelles loaded with platinum drugs enhancing therapeutic efficiency against pancreatic tumor. *ACS Nano* 8 (7) 6724-6738 (2014). DOI: 10.1021/nn500498t. [査読有]
  - 10) Y. Miura, T. Takenaka, K. Toh, S. Wu, H. Nishihara, M. R. Kano, Y. Ino, T. Nomoto, Y. Matsumoto, H. Koyama, H. Cabral, N. Nishiyama, K. Kataoka, Cyclic RGD-linked polymeric micelles for targeted delivery of platinum anticancer drugs to glioblastoma through the blood-brain tumor barrier. *ACS Nano* 7 (10) 8583-8592 (2013). DOI: 10.1021/nn402662d. [査読有]
  - 11) S. Deshayes, H. Cabral, T. Ishii, Y. Miura, S. Kobayashi, T. Yamashita, A. Matsumoto, Y. Miyahara, N. Nishiyama, K. Kataoka, Phenylboronic acid-installed polymeric micelles for targeting sialylated epitopes in solid tumors. *J. Am. Chem. Soc.* 135 (41) 15501-15507 (2013). DOI: 10.1021/ja406406h. [査読有]
  - 12) H. Chen, L. Xiao, Y. Anraku, P. Mi, X. Liu, H. Cabral, A. Inoue, T. Nomoto, A. Kishimura, N. Nishiyama, and K. Kataoka, Polyion complex vesicles for photo-induced intracellular delivery of amphiphilic photosensitizer. *J. Am. Chem. Soc.* 136, 157-163 (2013). [査読有]
  - 13) P. Mi, H. Cabral, D. Kokuryo, M. Rafi, Y. Terada, I. Aoki, T. Saga, I. Takehiko, N. Nishiyama, K. Kataoka. Gd-DTPA-loaded polymer-metal complex micelles with high relaxivity for MR cancer imaging. *Biomaterials* 34, 492-500 (2013). [査読有]
  - 14) H. Cabral, M. Murakami, H. Hojo, N. Nishiyama, U-i. Chung, K. Kataoka, Targeted therapy of spontaneous murine pancreatic and prevents peritoneal metastasis. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A* 110, 11397-11402 (2013) [査読有]
- [学会発表] (計 10 件)
- 1) H. Cabral, "Targeting Intractable Cancer and Metastasis by using Supramolecular Nanodevices", NanoDDS 2014, Chapel Hill, NC. USA 2014/10/6-8. Invited speaker
  - 2) J. -Y. Ahn, N. Yamada, A. Kim, T. Chida, Y. Miura, H. Cabral, Y. Matsumura, N. Nishiyama, K. Kataoka, "Development of a specific targeting system for pancreatic tumors utilizing antibody conjugated Pt-loaded micelles", 41st Annual Meeting & Exposition of the Controlled Release Society, The Hilton Chicago, Chicago, Illinois, USA, July 13, 2014.
  - 3) H.-C. Yen, H. Cabral, H. Koori, Y. Miura, P. Mi, A. Kim, N. Nishiyama, K. Kataoka, "Development of a glutathione sensitive polymeric micelles for the delivery of camptothecin to solid tumors", 41st Annual Meeting & Exposition of the Controlled Release Society, The Hilton Chicago, Chicago, Illinois, USA, July 13, 2014.
  - 4) J. Makino, H. Cabral, Y. Miura, Y. Matsumoto, H. Kinoh, N. Nishiyama, K. Kataoka, "Systemic targeting of lymph node metastasis by controlled design of drug-loaded polymeric micelles", 12th International Nanomedicine and Drug Delivery Symposium (NanoDDS'14), UNC Eshelman School of Pharmacy and Duke University, North Carolina, USA, October 7, 2014.
  - 5) H. Wu, H. Cabral, K. Toh, P. Mi, Y. Matsumoto, J. -Y. Ahn, H. Kinoh, N. Nishiyama, Y. Miura, K. Kataoka, "Polymeric micelles loaded with platinum anticancer drugs target preangiogenic micrometastatic niches associated with inflammation", The 10th International Polymer Conference IPC2014, International Congress Center, Tsukuba, Ibaraki, December 3, 2014.
  - 6) 三浦裕, H. Cabral, J. -Y. Ahn, M. Wang, 牧野惇, H. Wu, 鈴木利洋, 田辺亜弥, 西山伸宏, 片岡一則, "高分子ミセル表層へのリガンド導入方法の開発と難治がん治療への展開", 第 63 回高分子討論会、長崎大学文教キャンパス、長崎市、長崎県、2014 年 9 月 25 日
  - 7) 水野和恵, H. Cabral, 三浦裕, 西原広史, 毛利普美, 西山伸宏, 片岡一則, "X 線照射後の腫瘍における白金製剤含有高分子ミセルの集積性の変化" 日本放射線腫瘍学会第 27 回学術大会、パシフィコ横浜、

- 横浜市、神奈川県、2014年12月13日
- 8) M. Wang, Y. Miura, H. Cabral, N. Nishiyama, H. Saya K. Kataoka, "Targeting cancer stem cells with platinum anti-cancer drug-incorporated polymeric micelles", European Cancer Congress 2013, Avenue E. Mounier 83B-1200 Brussels, Belgium, September 28, 2013.
- 9) M. Wang, 三浦裕, H. Cabral, 西山伸宏、片岡一則、"Targeting cancer stem cells with platinum anti-cancer drug-incorporated polymeric micelles"、第29回日本DDS学会学術集会、京都テルサ、京都市、京都府、2013年7月4日
- 10) Y. Miura, A Jooyeon, N. Yamada, M. Wang, T. Chida, H. Cabral, N. Nishiyama, K. Kataoka, "Inhibition of tumor growth by ligand-mediated drug delivery systems", Nanobio FIRST International Symposium between Sweden and Japan Achieving medical innovation by nanobio Bench to Bedside, Bedside to Bench, Ito Hall, Ito International Research Center, The University of Tokyo, Tokyo, March 5, 2013.

〔図書〕(計0件)

なし

〔産業財産権〕

○出願状況(計2件)

名称：エピルピシン複合化ブロック共重合体と、ABCトランスポーター阻害剤を含むミセル、及び当該ミセルを含む癌又は耐性癌、転移癌の治療に適用可能な医薬組成物

発明者：喜納宏昭、片岡一則、H. Cabral、三浦裕、福島重人、西山伸宏、千田司  
権利者：国立大学法人東京大学、興和株式会社

種類：特許権

番号：特願2014-163989

出願年月日：2014年8月11日

国内外の別：国内

名称：高分子ナノ粒子複合体、及びそれを含むMRI造影用組成物

発明者：片岡一則、西山伸宏、H. Cabral、P. Mi、岸村顕広、青木伊知男、國領大介、佐賀恒夫  
権利者：国立大学法人東京大学、独立行政法人放射線医学総合研究所

種類：特許権

番号：PCT/JP2014/072664

出願年月日：2014年8月22日

国内外の別：国外

〔その他〕

ホームページ：東京大学片岡研究室

<http://www.bmw.t.u-tokyo.ac.jp/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

カブラル オラシオ (CABRAL, Horacio)

東京大学・大学院工学系研究科・准教授

研究者番号：10533911

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし