

平成 30 年 4 月 26 日現在

機関番号：24403

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H03024

研究課題名(和文) 免疫誘導機能の統合による高活性抗原ナノキャリアの創製と免疫治療への展開

研究課題名(英文) Fabrication of highly active antigen nanocarriers by integration of immunity-inducing functions and their application to cancer immunotherapy

研究代表者

弓場 英司 (YUBA, Eiji)

大阪府立大学・工学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：80582296

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、細胞内へ抗原を送達するための機能性分子・免疫細胞を活性化する機能性分子・免疫抑制を解除するための機能分子を、がん抗原封入リポソームに多重集積化したナノキャリアシステムを構築した。免疫療法に必要な合目的機能分子の集積・統合化によって、抗原特異的免疫が強力に誘導され、担がんモデルマウスの腫瘍が縮退するほど強力な治療効果が得られたことから、本ナノキャリアシステムは、がん免疫療法用の免疫誘導システムとして有用である。

研究成果の概要(英文)：In this study, we developed cancer antigen-loaded liposome-based nanocarrier systems integrated functional molecules for intracellular antigen delivery, activation of immune cells and cancel of immunosuppression. Integration of purposeful functional molecules for cancer immunotherapy to liposomes achieved the induction of antigen-specific immune responses and highly cancer therapeutic effect on tumor-bearing mice models. Therefore, these nanocarrier systems are promising as immunity-inducing systems for cancer immunotherapy.

研究分野：生体関連高分子、ドラッグデリバリーシステム、免疫誘導システム

キーワード：リポソーム、がん免疫療法、pH応答性高分子、アジュバント、免疫抑制解除、がん抗原ペプチド、がんワクチン、細胞傷害性Tリンパ球

### 1. 研究開始当初の背景

患者本人の免疫を活性化することで治療効果を得る「がん免疫療法」は、副作用の少ない次世代がん治療として注目を集めている。がん免疫療法では、免疫反応を統御する樹状細胞などの抗原提示細胞にがん抗原(ペプチド・タンパク質)を認識させ、直接がん細胞の排除を担う細胞傷害性 T 細胞(CTL)や、免疫を活性化するヘルパー T 細胞などのエフェクター細胞を効果的に誘導する必要がある。また、臨床で見られるがんは免疫抑制的な環境を形成しており、免疫に認識されにくいことが治療における大きな障壁となっている。

したがって、がん免疫療法の実現には、がんの目印となる抗原の合理的なデザイン、抗原を免疫担当細胞に効果的に導入する機能、免疫担当細胞を活性化する機能、がんの免疫抑制環境を解除する機能など、多くの合目的機能を兼ね備え、それらが相乗的に作用する免疫誘導システムの構築が必要不可欠である。しかし、このような多機能性を同時に、かつ高いレベルで実現する免疫誘導システムについての総括的な研究は行われていない。

研究代表者らはこれまで、上記の機能のうち、細胞内デリバリー機能を持つ pH 応答性高分子と、免疫細胞を活性化する機能性分子を、脂質ナノベシクル(リポソーム)に多重集積化した高性能抗原キャリアについて研究を推進してきた。pH 応答性高分子を修飾したリポソームは細胞内に取り込まれた後、エンドソームの弱酸性環境で膜融合し、サイトゾルに抗原を導入することができる。このリポソームにモデル抗原オボアルブミン(OVA)を封入し、担がんマウスに皮下投与すると、腫瘍体積が著しく減少し、ほぼ全てのマウスで腫瘍が完全に消滅した。これは、このリポソームが樹状細胞のサイトゾルにモデル抗原をデリバリーし、抗原特異的な CTL を誘導した結果である。さらに、免疫細胞を活性化する機能を持つカチオン性脂質をリポソームに組み込むことで、がん免疫誘導機能を高めることにも成功している。

### 2. 研究の目的

以上の背景と研究実績を踏まえ、本研究では、がん免疫療法の実現に必要な合目的機能を高性能化すると同時に、それらを多重集積化した高活性抗原ナノキャリアを設計した(図1)。具体的には、従来の細胞内デリバリー機能・免疫活性化機能をさらに高度化するとともに、免疫抑制環境を解除する機能分子の組み込み、さらに、がん特異的な抗原ペプチドの同定とその組み込みを行った。

このように、従来の成果を踏まえ、機能分子の導入が容易なリポソームをプラットフォームにして、pH 応答性高分子・免疫活性化分子・免疫抑制環境解除分子・がん抗原を集積・統合化することで、強力ながん免疫を

誘導する革新的な抗原キャリアシステムが創製できると考えられる。

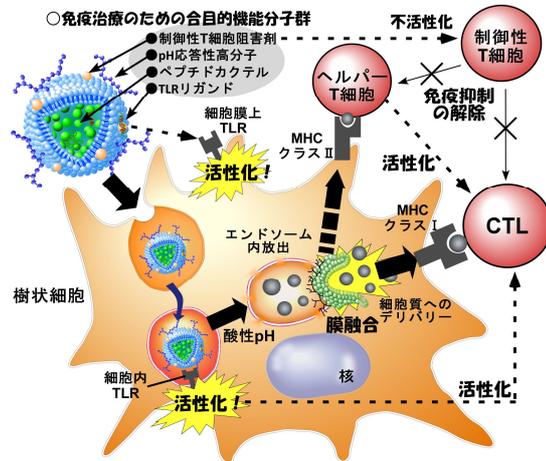


図1 合目的機能を多重集積化した高活性抗原ナノキャリアシステム。

### 3. 研究の方法

#### (1) pH 応答性高分子の構造最適化

様々な主鎖(ビニルポリマー, ポリグリンドール, 多糖)と、様々なカルボン酸ユニットを持つ pH 応答性高分子の合成は、対応するビニルモノマーの重合, またはジカルボン酸無水物を用いたエステル化反応により行った。また、リポソームへの固定化のために長鎖アルキル基を 5~10% 導入した。化合物の同定は NMR により行った。合成した各種高分子を、蛍光色素を封入したりリポソームに添加し、pH を変化させることでその pH 応答性と脂質膜との相互作用を調べた。また、各高分子をマウス樹状細胞株 DC2.4 細胞の培養液に添加し、所定時間後に培養液に分泌されたサイトカインを ELISA 法により測定することでそのアジュバント作用を調べた。また各種高分子を固定化したりリポソームの DC2.4 細胞による取り込み、細胞内への抗原デリバリー機能を調べ、pH 応答性高分子構造の最適化を行った。

#### (2) アジュバント分子の集積化

Toll 様受容体リガンドであるモノホスホリルリピド A, CpG-DNA や、カチオン性脂質、-ガラクトシルセラミドなどのアジュバント分子を静電相互作用または疎水性相互作用によりリポソームに組み込み、in vitro, in vivo 免疫誘導能に及ぼす効果を調べた。

#### (3) In vivo 免疫誘導と免疫療法への展開

モデル抗原 OVA やその抗原エピートペプチド, または抗原提示分子(MHC)結合性ペプチド解析・予測法により同定した抗原ペプチドを封入したりリポソームをマウスに皮下投与して、抗原特異的な T 細胞の誘導に及ぼす高分子構造, アジュバント分子組み込みの影響を調べた。また、E.G7-OVA 細胞を接種して腫瘍を形成させたマウスに、リポソーム皮下投与して、腫瘍の成長をモニターした。また、TGF-β 受容体阻害剤を包埋したりリポソームを併用投与してその効果について検証した。

#### 4. 研究成果

##### (1) 得られた研究成果

様々な主鎖、カルボン酸ユニットを持つ pH 応答性高分子の合成を行い、その pH 応答特性を調べたところ、カルボキシ基の隣に疎水的な構造を持つ高分子ほど、弱酸性 pH 領域で脂質膜を強く不安定化することがわかった。またこれらの高分子を樹状細胞株に添加してサイトカインの産生能を調べると、カルボン酸ユニットの導入によって、元の高分子よりもサイトカインの産生が増加し、樹状細胞を活性化するアジュバント作用を高められることがわかった。アジュバント作用は主鎖によっても変化し、デキストランよりも、真菌由来の多糖であるカードランやマンナンを主鎖とする高分子の方が、樹状細胞を強く活性化した(図2)。これは、樹状細胞上の糖認識受容体との相互作用が細胞の活性化に重要であることを示している。また、デキストランにより疎水的なカルボン酸ユニットを導入したところ、サイトカインの産生能が100倍以上増加した。したがって、疎水的な構造による樹状細胞との相互作用も、細胞の活性化に重要であることが示された。

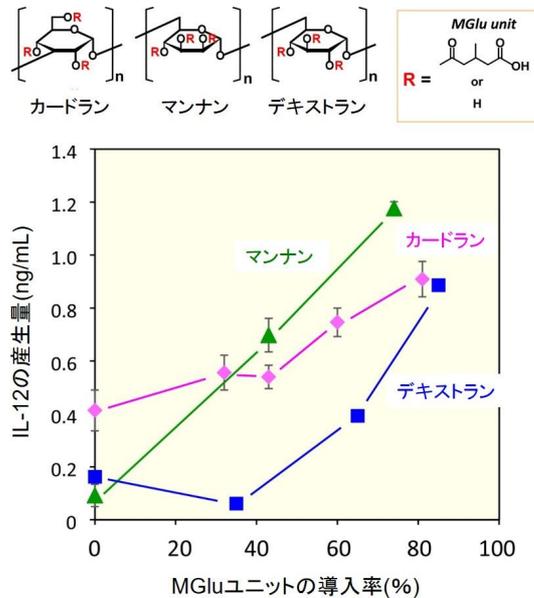


図2 pH 応答性多糖誘導体で処理した樹状細胞によるサイトカインの産生。

これらの多糖誘導体を修飾したリポソームは、樹状細胞に効果的に取り込まれ、封入したモデル抗原タンパク質をサイトゾルに導入したことから(図3)、アジュバント作用と抗原デリバリー機能を併せ持つ多機能性抗原キャリアであると言える。

また、カチオン性脂質を含む pH 応答性高分子修飾リポソームに、Toll 様受容体のリガンドである CpG-DNA を組み込んだところ、カチオン性脂質との静電相互作用により CpG-DNA のリポソームへの結合量は30倍以上となり、このリポソームで処理した樹状細胞はカチオン性脂質・CpG-DNA の相乗作用で強力に活性化された。また、カチオン性脂

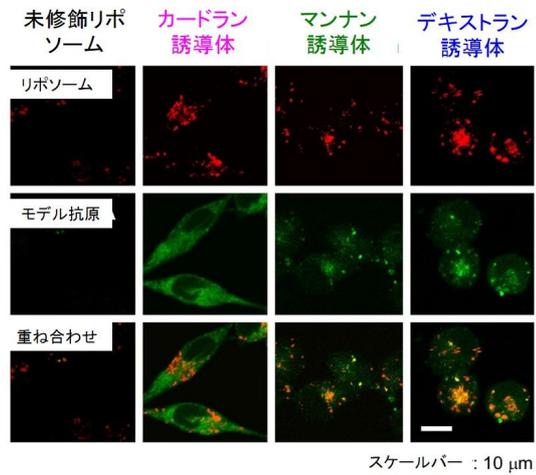


図3 pH 応答性多糖誘導体修飾リポソームによるモデル抗原のサイトゾルデリバリー。

質を含むリポソームに pH 応答性カードランを修飾したところ、樹状細胞からのサイトカイン産生能が80倍以上に増加し、非常に強力なアジュバント作用を持つことが明らかとなった。

OVA 発現がん細胞を接種したマウスに各種リポソームを皮下投与したところ腫瘍が縮退した。これは生体内で樹状細胞にリポソームが取り込まれ、サイトゾル内に抗原をデリバリーした結果、OVA 特異的な CTL が誘導され、OVA 発現がん細胞が効果的に殺傷されたことを意味している。また、上述した各種アジュバント分子の組み込みによってその抗腫瘍効果を高めることにも成功した。しかし、ある割合で腫瘍の再成長が確認された。この原因として、マウス体内で強力な免疫が誘導されることで、それを抑制しようとする免疫抑制機構がはたらいたことが考えられる。そこで、免疫抑制に関わる TGF-シグ

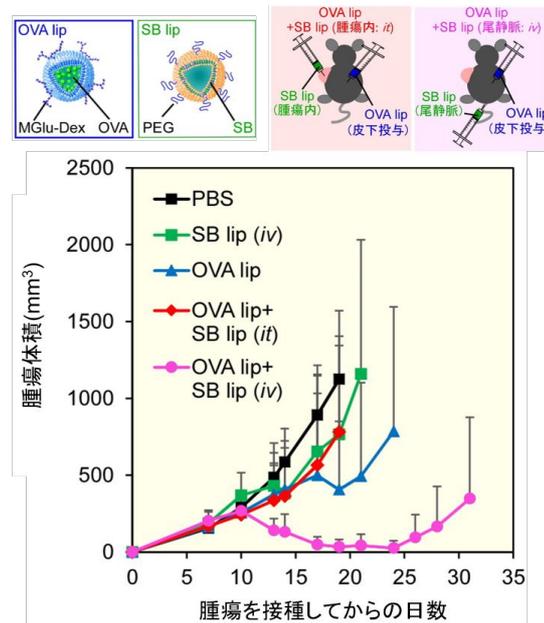


図4 pH 応答性多糖誘導体修飾リポソームと免疫抑制解除薬包埋リポソームの併用によるがん治療効果。

ナルの阻害剤を包埋したりポソームとの併用を検討した。抗原を封入した pH 応答性高分子修飾リポソームを皮下投与し、TGF- $\beta$  シグナル阻害剤を包埋したりポソームを尾静脈投与したところ、それぞれの単独投与では得られない、きわめて強力な抗腫瘍効果が確認された(図4)。一方、免疫抑制環境が形成されていると考えられる腫瘍へ TGF- $\beta$  シグナル阻害剤を包埋したりポソームを直接投与した場合は、併用していない場合に比べて有意な増強効果は確認されなかった。これは、全身の免疫抑制状態の解除が、高い抗腫瘍免疫の誘導に必要であることを示唆する結果である。

モデル抗原以外にも、膀胱がん、肝細胞がん、頭頸部がん由来のヒト抗原ペプチドを封入した pH 応答性高分子修飾リポソームを用いることで、ヒト樹状細胞における抗原特異的免疫応答の誘導に成功している。

以上、本研究では、抗原を封入した pH 応答性高分子修飾リポソーム、アジュバント分子、免疫抑制解除分子の併用によって、がん免疫を強力に誘導するための抗原キャリアシステムのデザインを明らかにした。

## (2) 得られた成果の国内外における位置づけとインパクト

本研究では、pH 応答性高分子修飾リポソームをベースにして、抗原デリバリー機能の強化、免疫活性化分子の多重化、がんの免疫抑制環境解除機能の導入、がん特異的抗原ペプチドのデザインとその複合化を行うことで、強力ながん免疫を誘導できるナノキャリアシステムを構築した。このように、一つのキャリア内になんがん免疫療法に必要な機能を集積・統合化し、強力ながん免疫を誘導する、というアプローチは世界的にも類例を見ない非常にユニークな発想であり、従来の抗原デリバリーシステムとは一線を画するものである。このような抗原デリバリーシステムにより、非常に高い免疫誘導機能を持つ治療システムが実現でき、がんや難治性疾患に対する免疫療法の確立に大きく寄与できる。したがって、本研究の完成によって安全性が高く、しかも有効な先進医療の確立に貢献できることが、本研究の最も大きな意義である。

## (3) 今後の展望

今後は、抗原デリバリーシステムのさらなる高性能化を図ると共に、その免疫誘導メカニズムを明らかにすることで、抗原キャリアの新たな分子設計につなげる。さらに、本システムの実用化を目指して、がん抗原ペプチドとヒト腫瘍モデルマウスを用いた免疫誘導システムの構築を検討していく。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 29 件)

1. S. Okazaki, T. Iwasaki, E. Yuba, S. Watarai, Evaluation of pH-sensitive fusogenic

polymer-modified liposomes co-loaded with antigen and  $\alpha$ -galactosylceramide as an anti-tumor vaccine, *J. Vet. Med. Sci.*, 査読有, 80, 197-204 (2018). DOI: 10.1292/jvms.17-0491.

2. E. Yuba, A. Yamaguchi, Y. Yoshizaki, A. Harada, K. Kono, Bioactive polysaccharide-based pH-sensitive polymers for cytoplasmic delivery of antigen and activation of antigen-specific immunity, *Biomaterials*, 査読有, 120, 32-45 (2017). DOI: 10.1016/j.biomaterials.2016.12.021

3. E. Yuba, Liposome-based immunity-inducing systems for cancer immunotherapy, *Molecular Immunology*, 査読有, in press. DOI: 10.1016/j.molimm.2017.11.001

4. E. Yuba, S. Uesugi, M. Miyazaki, Y. Kado, A. Harada, K. Kono, Development of pH-sensitive dextran derivatives with strong adjuvant function and their application to antigen delivery, *Membranes*, 査読有, 7, 41 (2017). DOI: 10.3390/membranes7030041

5. Y. Yoshizaki, E. Yuba, N. Sakaguchi, K. Koiwai, A. Harada, K. Kono, pH-sensitive polymer-modified liposome-based immunity-inducing system: effects of inclusion of cationic lipid and CpG-DNA, *Biomaterials*, 査読有, 141, 272-283 (2017). DOI: 10.1016/j.biomaterials.2017.07.001

6. E. Yuba, S. Uesugi, Y. Yoshizaki, A. Harada, K. Kono, Potentiation of cancer immunity-inducing effect by pH-sensitive polysaccharide-modified liposomes with combination of TGF- $\beta$  type I receptor inhibitor-embedded liposomes, *Med. Res. Arch.*, 査読有, 5 (2017). DOI: 10.18103/mra.v5i5.1243

7. T. Karashima, K. Udaka, M. Niimura, K. Suzuki, H. Osakabe, T. Shimamoto, S. Fukata, K. Inoue, N. Kuroda, M. Seiki, T. Shuin, Therapy with transcutaneous administration of imiquimod combined with oral administration of sorafenib suppresses renal cell carcinoma growing in an orthotopic mouse model. *Oncol. Lett.*, 査読有, 14, 1162-1166 (2017). Doi: 10.3892/ol.2017.6235.

8. M. A. Sayem, Y. Tomita, A. Yuno, M. Hirayama, A. Irie, H. Tsukamoto, S. Senju, E. Yuba, T. Yoshikawa, K. Kono, T. Nakatsura, Y. Nishimura, Identification of glypican-3-derived long peptides activating both CD8+ and CD4+ T-cells; prolonged overall survival in cancer patients with Th cell response, *OncoImmunology*, 査読有, 5, e1062209 (2016). DOI: 10.1080/2162402X.2015.1062209

9. M. Hirayama, Y. Tomita, A. Yuno, H. Tsukamoto, S. Senju, Y. Imamura, M. A. Sayem, A. Irie, Y. Yoshitake, D. Fukuma, M.

- Shinohara, A. Hamada, H. Jono, E. Yuba, K. Kono, K. Yoshida, T. Tsunoda, H. Nakayama, Y. Nishimura, An oncofetal antigen, IMP-3-derived long peptides induce immune responses of both helper T cells and CTLs, *OncoImmunology*, 査読有, 5, e1123368 (2016). DOI: 10.1080/2162402X.2015.1123368
10. E. Yuba, Design of pH-sensitive polymer-modified liposomes for antigen delivery and their application in cancer immunotherapy, *Polymer Journal*, 査読有, 48, 761-771 (2016). DOI:10.1038/pj.2016.31
  11. Y. Yoshizaki, E. Yuba, T. Komatsu, K. Udaka, A. Harada, K. Kono, Improvement of peptide-based tumor immunotherapy using pH-sensitive fusogenic polymer-modified liposomes, *Molecules*, 査読有, 21, 1284 (2016). DOI: 10.3390/molecules21101284
  12. E. Yuba, Y. Kanda, Y. Yoshizaki, R. Teranishi, A. Harada, K. Sugiura, T. Izawa, J. Yamate, N. Sakaguchi, K. Koiwai, K. Kono, pH-Sensitive polymer-liposome-based antigen delivery systems potentiated with interferon- $\gamma$  gene lipoplex for efficient cancer immunotherapy, *Biomaterials*, 査読有, 67, 214-224 (2015). DOI: 10.1016/j.biomaterials.2015.07.031
- 〔学会発表〕(計 64 件)
1. E. Yuba, A. Yamaguchi, S. Uesugi, A. Harada, K. Kono, pH-Responsive polysaccharide-modified liposomes for antigen delivery and induction of immune responses, 255<sup>th</sup> ACS National Meeting & Expositions (2018).
  2. E. Yuba, A. Yamaguchi, A. Harada, K. Kono, pH-sensitive polysaccharides-based immunity-inducing systems, 第66回高分子学会年次大会 (2017).
  3. H. Matsui, S. Hazama, K. Tamada, K. Udaka, Y. Koki, T. Uematsu, H. Arima, H. Furukawa, T. Miyakawa, S. Doi, M. Nakajima, M. Kitahara, S. Kanekiyo, Y. Tokumitsu, M. Iida, Y. Tokuhisa, K. Sakamoto, N. Suzuki, S. Takeda, S. Yamamoto, S. Yoshino, T. Ueno, H. Nagano, A phase I study of novel multi-HLA binding peptides and a new combination of immune adjuvants against solid tumors, ASCO (2017).
  4. Y. Kawasaki, K. Udaka, T. Ueba, Novel WT1 peptide vaccination for newly diagnosed malignant gliomas, The 36<sup>th</sup> Sapporo International cancer Symposium (2017).
  5. 弓場英司, 能崎優太, 原田敦史, 宇高恵子, 西村泰治, 河野健司, pH応答性多糖修飾リポソームの抗原ペプチドデリバリーキャリアとしての機能, 第33回日本DDS学会学術集会 (2017).
  6. 弓場英司, 山口彩加, 上杉慎也, 原田敦史, 河野健司, 抗原送達・免疫誘導のためのpH応答性多糖修飾リポソームの設計, 第66回高分子討論会 (2017).
  7. E. Yuba, pH-Responsive polysaccharide-modified liposomes for intracellular drug delivery, 13<sup>th</sup> IUPAC International Conference NMS-XIII (2017).
  8. 宇高恵子, 腫瘍に対するT細胞戦略, 第65回NPO法人日本口腔科学会中国・四国地方部会 (2017).
  9. T. Shimizu, T. Komatsu, K. Udaka, Construction of a TAP deficient HLA class I-binding assay system with the use of CRISPR/Cas9 system, 第46回日本免疫学会学術集会 (2017).
  10. K. Udaka, M. Kasai, A. Kawaguchi, R. Kamijima, S. Matsuzaki, K. Suzuki, M. Yamamoto, S. Sano, S. Shirotake, Topical application of nano-sized, bactericidal polymer particles ameliorates hapten-induced dermatitis, 日本研究皮膚科学会第42回年次学術大会・総会 (2017).
  11. Y. Yoshizaki, E. Yuba, N. Sakaguchi, K. Koiwai, A. Harada, K. Kono, Effect of CpG-DNA inclusion in pH-sensitive polymer-liposome vaccines on their immune-inducing activities, 10<sup>th</sup> World Biomaterials Congress (2016).
  12. 弓場英司, 上杉慎也, 原田敦史, 河野健司, TGF- $\beta$ 受容体阻害剤包埋リポソームの併用によるpH応答性多糖修飾リポソームのがん免疫誘導機能の増強, 第65回高分子学会年次大会 (2016).
  13. 弓場英司, 機能性高分子の表面修飾による細胞特異的リポソームDDSの設計, 粉体工学会第52回夏期シンポジウム (2016).
  14. 宇高恵子, 木岐淳, 西森功, 西原利治, 小松利広, 西岡千恵, 鈴木勝英, 血管内皮細胞のHLAクラスII発現は, T細胞浸潤及び腓腫瘍に対する傷害活性と関連する, 第8回血液疾患免疫療法学会 (2016).
  15. 弓場英司, 上杉慎也, 原田敦史, 河野健司, カルボキシ基導入多糖修飾リポソームのpH応答性・抗原デリバリー機能に及ぼす側鎖構造の影響, 第65回高分子討論会 (2016).
  16. E. Yuba, Y. Kanda, A. Harada, K. Kono, Simultaneous delivery system of antigenic protein and cytokine gene using hybrid complexes of pH-sensitive polymer-modified liposome and lipoplex, 4<sup>th</sup> Symposium on Innovative Polymers for Controlled Delivery (2016).
  17. E. Yuba, K. Kono, Liposome engineering for efficient cancer immunotherapy, 12<sup>th</sup> IUPAC International Conference NMS-XII (2016).
  18. E. Yuba, A. Yamaguchi, A. Harada, K. Kono, Preparation of polysaccharide derivatives

- having pH-sensitivity and immune activation function, *Biomaterials International*2016 (2016).
19. 宇高恵子, がん免疫療法の開発戦略-抗原提示の視点から-, 日本臨床麻酔学会第36回大会 (2016).
  20. 門柚奈, 弓場英司, 坂口奈央樹, 小岩井一倫, 原田敦史, 河野健司, カードラン誘導体修飾リポソームの免疫誘導活性に及ぼすカチオン性脂質導入の効果, 日本バイオマテリアル学会シンポジウム2016 (2016).
  21. E. Yuba, S. Uesugi, A. Harada, K. Kono, Development of effective immune-inducing system using pH-sensitive polysaccharide-modified liposomes and TGF- $\beta$  signal inhibitor-embedded liposomes, 3rd International Conference on Biomaterials Science in Tokyo (2016).
  22. Y. Yoshizaki, E. Yuba, N. Sakaguchi, K. Koiwai, A. Harada, K. Kono, pH-Sensitive polymer-modified liposome-based immunity inducing system: the effect of inclusion of cationic lipid and CpG-DNA, 3rd International Conference on Biomaterials Science in Tokyo (2016).
  23. E. Yuba, Y. Kanda, A. Harada, K. Kono, Simultaneous delivery system of antigenic protein and cytokine gene based on pH-sensitive polymer-modified liposomes for induction of antigen-specific immune responses, 42<sup>nd</sup> Controlled Release Society Annual Meeting & Exposition (2016).
  24. E. Yuba, Design of functional polymer-modified liposomes for antigen delivery and their application to cancer immunotherapy, 第64回高分子学会年次大会 (2015).
  25. 弓場英司, 山口彩加, 原田敦史, 河野健司, pH応答機能と生理活性を持つ多糖誘導体修飾リポソームの作製とがん免疫治療への応用, 第31回日本DDS学会 (2015).
  26. E. Yuba, A. Yamaguchi, A. Harada, K. Kono, Bioactive polysaccharide-based pH-sensitive polymers for cytoplasmic delivery of antigen and activation of antigen-specific immunity, PACIFICHEM2015 (2015).
  27. Y. Yoshizaki, E. Yuba, N. Sakaguchi, K. Koiwai, A. Harada, K. Kono, Multiple adjuvant molecules-incorporated pH-sensitive polymer-modified liposomes for efficient activation and induction of antigen-specific immunity, PACIFICHEM2015 (2015).
  28. K. Udaka, T. Komatsu, Y. Ichikawa, S. Kuroe, Presentation of tumor antigens in the context of MHC class II molecules by the endothelial cells in solid tumors grown in vivo, International Conference of Cancer Immunotherapy and Macrophages 2015 (2015).
  29. 小松利広, 宇高恵子, 血管内皮細胞による腫瘍細胞の取り込みに関わる opsonin 活性について, 第14回四国免疫フォーラム (2015).
  30. K. Udaka, R. Kasajima, S. Chi, N. Arima, T. Komatsu, HLA class II-binding peptides exhibit more promiscuous binding to allomorphs than the HLA class I-binding peptides, 第44回日本免疫学会学術集会 (2015).
- 〔図書〕(計4件)
1. 弓場英司, 河野健司, シーエムシー, DDS キャリア作製プロトコル集, pp. 42-52 (2015).
  2. 弓場英司, 技術情報協会, DDS 先端技術の製剤への応用開発, pp. 270-282 (2017).
- 〔産業財産権〕  
出願状況(計2件)
- 名称: 正電荷脂質と多糖誘導体を含む微粒子担体  
発明者: 弓場英司, 河野健司, 門柚奈, 小岩井一倫, 坂口奈央樹  
権利者: 公立大学法人大阪府立大学, テルモ株式会社  
種類: 特許  
番号: 特願 2016-214408  
出願年月日: 2016年11月1日  
国内外の別: 国内
- 取得状況(計2件)
- 名称: HLA-binding peptide, and DNA fragment and recombinant vector coding for said HLA-binding peptide  
発明者: Tomoya Miyakawa, Keiko Udaka  
権利者: NEC Corp., Kochi University  
種類: 特許  
番号: EP 2333060, US 9,353,151 B2  
取得年月日: 2016年5月25日(EP) 2016年5月31日(US)  
国内外の別: 外国
- 〔その他〕  
ホームページ等  
<http://www2.chem.osakafu-u.ac.jp/ohka/ohka9/index.htm>
6. 研究組織
- (1)研究代表者  
弓場 英司 (YUBA, Eiji)  
大阪府立大学・大学院工学研究科・准教授  
研究者番号: 80582296
  - (2)研究分担者  
宇高 恵子 (UDAKA, Keiko)  
高知大学・教育研究部医療学系基礎医学部門・教授  
研究者番号: 40263066