

平成 29 年 5 月 25 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2012～2016

課題番号：24226019

研究課題名(和文) 生体分子の油状ナノ分散化技術を利用した低侵襲性経皮ワクチンの創製

研究課題名(英文) Creation of Transdermal Drug Delivery Systems Using Solid-in-oil Nano-dispersion Technique

研究代表者

後藤 雅宏 (Goto, Masahiro)

九州大学・工学研究院・教授

研究者番号：10211921

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 121,800,000円

研究成果の概要(和文)：痛みを伴わない非侵襲性の経皮デリバリーシステムが、従来の注射に変わる薬物投与方法として注目されている。本研究では、簡便で高効率な経皮吸収を可能にする新たな経皮デリバリー技術、Solid-in-oil(S/O)ナノ分散技術を開発した。皮膚は、外敵から身を守るため大きなバリア機能を有している。このため、タンパク質などの薬物を皮膚から投与することは困難であると考えられていた。しかし、このS/O技術を用いれば、タンパク質やペプチドが皮膚から浸透することが示された。この新技术を利用して、がんの経皮ワクチンと花粉症の経皮ワクチンが創製可能であることを示し、その効果をマウスを用いた動物試験によって実証した。

研究成果の概要(英文)：Transdermal drug delivery is receiving a growing concern to alternate conventional drug administration techniques such as oral administration or needle-stick based administration methods. In this project, we proposed a patch system based on a solid-in-oil nanodispersion technique as a simple and efficient delivery method of drugs, especially protein and peptide vaccines, through the skin. The skin is an attractive route for vaccination, because there are many immune cells. We developed the solid-in-oil nanodispersion technique to deliver pharmaceutical bioactives efficiently through the skin. Solid-in-oil nanodispersions are nanosized drug carriers designed to overcome the skin barrier. Drug administration using a patch is user-friendly, and can improve patient compliance. Protein and peptide antigen drugs were efficiently delivered across the intact skin using the solid-in-oil nanodispersions. The technique is potent transcutaneous immunization method without needles.

研究分野：生物化学工学、化学工学、創薬工学

キーワード：経皮ワクチン DDS 経皮吸収 がんワクチン 花粉症ワクチン ナノ粒子 薬物キャリア 経皮免疫

### 1. 研究開始当初の背景

経皮免疫法とはウイルスなどの抗原を皮膚から投与し、体内の抗原特異的な免疫力を増強・記憶させ、以後その病気にかかりにくくする“塗り薬型のワクチン療法”である。これまでの成果によって、ワクチンは特定感染症に対する最も有効かつ経済的な予防策であることが認識されている。しかしながら、ワクチン投与は、これまで注射によってのみ行われている。

その最大の障壁は、表皮最外層の角層によるバリア機能にある。角質層(厚さ約 15  $\mu\text{m}$ )は死細胞から成る疎水性の高い多層膜で、外因性物質の皮膚浸透において最も高いバリア能を示す。一方でワクチンに用いられる抗原は、ほとんどがタンパク質などの親水性高分子であるため、角層の通過は困難であることが知られていた。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、生体分子の油状ナノ分散化技術 Solid-in-Oil (S/O 技術) を利用し、今まで注射でしか投与できなかったワクチンを塗り薬として投与できる“塗り薬型ワクチン(経皮免疫システム)”を創製することである。我々はこれまでに、S/O 技術を利用して生体分子の皮膚浸透性の向上に成功したので、この技術を利用して高効率な経皮免疫システムを構築し、人類の健康と福祉に貢献することを目的とする。

### 3. 研究の方法

図1に本研究によって経皮免疫が達成されるまでの概念図を示す。我々は高効率な経皮免疫システムの達成には、次の3点が重要であると考えた。

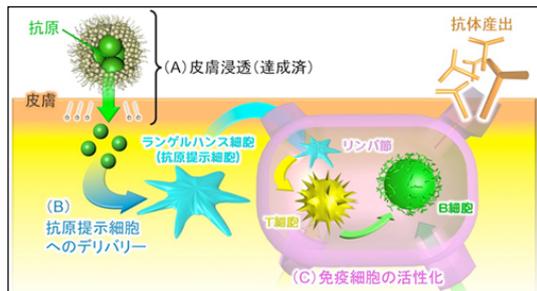


図1. 経皮免疫機構

- (1) 抗原が角層を効率よく通過できること (A)。
- (2) 抗原が効率よくランゲルハンス細胞へ取り込まれること (B)。
- (3) 抗原取り込み後にリンパ節中の免疫細胞が活性化されること (C)

S/O ナノコーティング技術によって、(1)の抗原が角層を通過することは既に示されている。したがって、その程度をいかに向上させるかに主題をおいて取り組んだ。さらに、本研究では抗原が表皮に浸透した後の過程において、後者の2点を達成可能な新しい経皮免疫システムの創製に挑戦した。(2)の目

的を達成するために、角層通過後、表皮で壊れやすいようなS/Oキャリアの製剤設計を行い(2)を達成することを試みた。(3)においては、リンパ球中のT細胞やB細胞を活性化する物質(アジュバント)が報告されている。そこで(2)で調製するキャリアは疎水性の物質でも親水性の物質でも自由に封入することが可能であるという特徴を生かし、有効なアジュバントの添加によって(3)の効率向上を試みた。最後に、上記で得られた最適キャリアを用い、実際に小動物試験において、がん免疫、花粉症免疫治療の効果を検証した。

### 4. 研究成果

#### (1) S/O 技術による抗原キャリアの最適化

本研究で開発したSolid-in-Oil (S/O) 技術を用いてタンパク質抗原に利用することで、経皮投与でワクチン接種が可能であることが示唆されたが、本研究では、さらにワクチン効率を注射レベルまで高めるため薬物キャリアの最適設計を行った。

ワクチンのモデル化合物として、報告例の多い卵白由来アルブミン (Ovalbumin, OVA) を用いることとした。OVA は分子量が約 45 kDa、等電点 5 の糖タンパク質である。界面活性剤として、炭素鎖 12 から 22 までの様々な脂肪酸から構成されるシヨ糖脂肪酸エステルを選択し、S/O ナノ粒子の調製を試みた結果、シヨ糖ラウリン酸 (12:0)、シヨ糖オレイン酸 (18:1)、シヨ糖エルカ酸 (22:1) の3種の界面活性剤を用いた場合に、安定なナノ粒子が得られることが確認された。さらに、得られたS/O ナノ粒子からのOVAの徐放性を調査した結果、界面活性剤の炭素鎖が短くなるにつれ、徐放能が上がることを判明した。

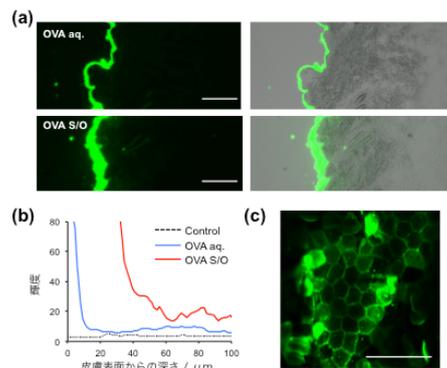


図2. マウス皮膚への蛍光修飾OVAの浸透性。(a) 皮膚切片像、(b) 蛍光強度プロット、(c) 皮膚浸透経路。OVA aq.: OVA 水溶液、OVA S/O: OVA 内包 S/O 製剤。Bars: 100  $\mu\text{m}$ 。

同時に行ったブタ (Yukatan micropig, YMP) 皮膚片を用いた浸透試験、および、マウス皮膚の蛍光顕微鏡観察の結果 (図2)、S/O 粒子に内包された OVA が皮膚内部へと浸透していくことが明らかとなった。つまり、皮膚中における S/O ナノ粒子からの OVA の速やかな放出が、OVA の皮膚中への浸透量向上に影響を与え、延いては抗原特異的な免疫応答の誘導を促進すると考えられる。

## (2) S/O 製剤による経皮がんワクチンの開発

がんワクチンは、がんを発現するがん抗原を投与することでがん細胞を特異的に殺傷する細胞障害性 T 細胞を活性化し、がんの予防・治療法である。体内の免疫システムを利用することで、副作用や転移・再発の危険性が少なく、悪性腫瘍に対しても効果を示す治療法として期待されている。

がん抗原として、まずモデルの OVA を用いた検証実験を行った。OVA 内包 S/O 製剤を調製し、マウス両耳耳部に一週間おきに計二回、経皮投与を行った。最終免疫から一週間後、OVA 発現がん細胞である E.G7-OVA 細胞をマウス背部に皮下接種し、腫瘍成長を評価した。投与した OVA に対する免疫が誘起されていれば、E.G7-OVA が発現する OVA を目印として抗腫瘍免疫が働き、腫瘍成長が抑制されるはずである。

結果、非免疫化マウス (Control) では腫瘍体積の著しい増加が確認されたが、免疫化マウスでは増加が有意に抑制されていることが明らかとなった (図 3a)。この腫瘍成長の抑制は、同量の抗原を皮下投与した場合 (Injection) と比べ、S/O 製剤を経皮投与した場合 (S/O) に同等以上であり、S/O 製剤を用いた免疫化が経皮がんワクチンに有効であることが示された。

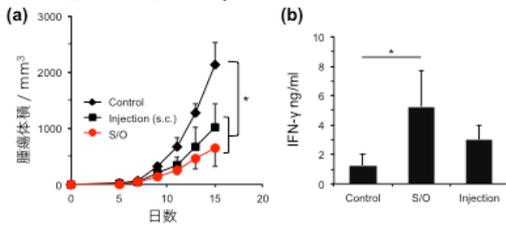


図 3. モデルがん抗原 OVA 免疫化によるマウスの抗腫瘍効果. (a) 腫瘍成長抑制効果 および (b) 免疫化マウスから採取した脾臓細胞から産出されたサイトカイン. Control: 未処理, Injection: OVA 水溶液の皮下投与, S/O: S/O 製剤の経皮投与. データは (a) 5-6 匹, (b) 3-4 匹のマウスの平均値と標準偏差である。\* $p < 0.05$ .

体内の免疫は細胞性免疫 (Th1 型) と液性免疫 (Th2 型) に大別されるが、がん免疫においては細胞性免疫 (Th1 型) を活性化することが重要である。誘導された免疫種の同定のため、免疫化マウスから採取した脾細胞を培養しサイトカイン産生量を調査した。S/O 製剤を用いて免疫化を行ったマウスにおいて Th1 型の指標となるサイトカイン IFN- $\gamma$  産生が増加していることが示され、S/O 製剤はがん免疫に有効とされる細胞性免疫を顕著に高めることができると示唆された (図 3b)。

腫瘍形成前に免疫化を行う「予防」だけでなく、腫瘍形成後に免疫化を行う「治療」効果を示す製剤開発のため、免疫効果の向上を目指し、アジュバントと呼ばれる免疫賦活剤の添加効果を検証した。アジュバントの中でも、Toll 様受容体と呼ばれる免疫細胞に発現する受容体に対するリガンドを検討に用いた。親水性アジュバントであるオリゴヌクレ

オチド (CpG) 及び疎水性アジュバント R848 を、それぞれ S/O ナノ粒子内部と外部油状基材に添加した S/O 製剤、S/O-CpG と S/O-R848 を調製した。予め E.G7-OVA がん細胞を接種し腫瘍形成させた担がんマウスに、経皮免疫化を行った。結果、S/O-R848 を用いた場合に、アジュバント非添加の S/O と比較して顕著な腫瘍成長の抑制が認められ、油状分散製剤である S/O には疎水性アジュバントの添加が有効であることが確認された (図 4a)。免疫化により生存期間の延長も認められた (図 4b)。すなわち、適切なアジュバント添加により免疫効果を増強することで、がんの治療も可能であることが示された。

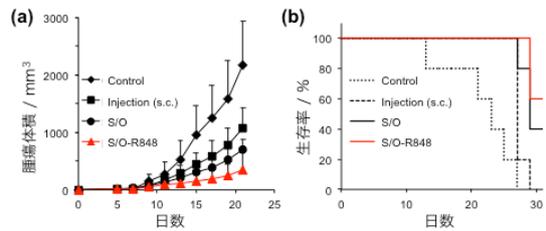


図 4. アジュバント含有 S/O 製剤を用いたがん治療. (a) 腫瘍成長抑制効果 および (b) マウス生存率の向上. Control: 未処理, Injection: 皮下投与, S/O: S/O 製剤の経皮投与, S/O-R848: R-848 含有 S/O 製剤の経皮投与. データは 5 匹のマウスの平均値と標準偏差である。

免疫細胞に特異的に働きかけるアジュバント以外にも、皮膚中へ浸透する抗原絶対量を向上させることで、免疫効果の増強が見込まれる。そこで経皮吸収促進剤として疎水性イオン液体 (IL) を添加した S/O 製剤、S/O-IL を開発した。用いた IL は長鎖アルキル基を有しており、皮膚最外層の角層を構成する脂質の結晶構造を部分的に乱すことでバリア機能を減じ、抗原の皮膚浸透性が向上すると期待した (図 5a)。実際に YMP 皮膚を用いた in vitro 実験では、IL 添加により抗原の浸透量が 1.3-1.6 倍程度向上した (図 5b)。

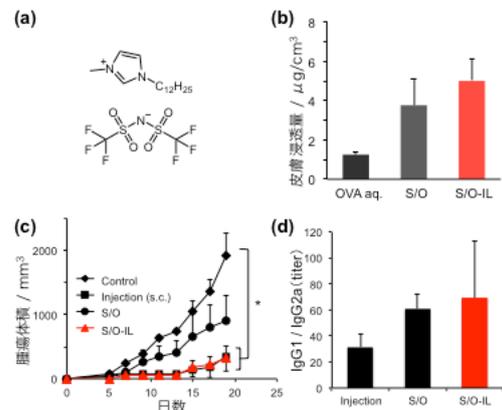


図 5. (a) 用いたイオン液体 (IL) の化学構造、(b) 各製剤を用いた抗原 OVA の皮膚浸透性、(c) マウスを用いた腫瘍成長抑制効果 および (d) 免疫バランス評価. (b) OVA aq.: OVA 水溶液, S/O: S/O 製剤, S/O-IL: IL 含有 S/O 製剤. データは 3 枚のブタ皮膚を用いた平均値と標準誤差. (c) Control: 未処理, Injection: OVA 水溶液の皮下投与, S/O: S/O 製剤の経皮投与, S/O-IL: IL 含有 S/O 製剤の経皮投与. データは 4-5 匹のマウスの平均値と標準誤差。\* $p < 0.05$ .

さらに S/O-IL を用いて経皮免疫化を行ったマウスでは、腫瘍成長の抑制が通常の S/O 製剤と比較して劇的に向上した (図 5c)。免疫化マウス血清中の OVA 特異的抗体産生を定量すると、S/O-IL を用いて経皮免疫化を行ったマウスでは、OVA 特異的抗体産生が増大していることが明らかとなった。免疫バランス (液性免疫/細胞性免疫のバランス) の変化は殆ど認められなかった (図 5d)。すなわち、IL を添加して OVA の皮膚浸透性を向上させると、体内の免疫バランスを変化させることなく免疫を増強できることが示された。

以上より、S/O 製剤ががんワクチンとして有効であることが示された。続いて、実在がんに対する有効性を検証するため、皮膚がんの一種であるメラノーマを用いた検討を行った。抗原として、がん化した細胞組織のみに発現するメラノーマの分化抗原ペプチド TRP-2 を用いた。調製した S/O 製剤により同様にマウスに経皮免疫化を行った後、メラノーマ細胞 B16F10 をマウス背部に播種した。結果、モデル抗原 OVA を用いた際と同様に、免疫化を行ったマウスにおいて腫瘍成長の抑制が認められた。この抑制効果は、アジュバントとして R848 を添加した S/O 製剤を用いたときに顕著であり、実在がんに対しても本免疫システムが有効に機能する可能性が示唆された (図 6)。

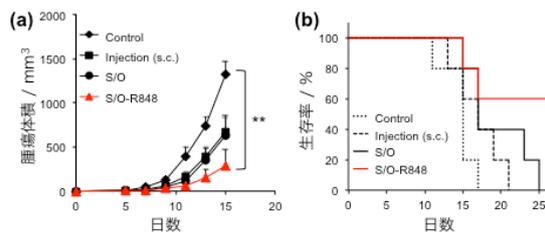


図 6. メラノーマがん抗原 TRP-2 免疫化によるマウスの抗腫瘍効果. (a) 腫瘍成長抑制効果 および (b) マウス生存率の向上. Control: 未処理, Injection: OVA 水溶液の皮下投与, S/O: S/O 製剤の経皮投与, S/O-R848: R-848 含有 S/O 製剤の経皮投与. データは 5-6 匹のマウスの平均値と標準偏差である。\* $p < 0.01$ .

### (3) スギ花粉症治療のための経皮ワクチン開発

スギ花粉症などのアレルギー疾患に対する治療法としては、現在、薬物により症状を緩和させる対症療法が一般的である。一方で、アレルゲンをワクチンとして用いる免疫療法 (減感作療法) は、唯一の根本的治療法であることから、抜本的な体質改善や治療効果に期待が寄せられている。特にアレルゲン分子から一部のアミノ酸配列を取り出した T 細胞エピトープワクチンを用いる免疫療法は、治療中に重篤な副作用を起こす恐れがないため、その実用化が待たれている。

スギ花粉中には 2 種類のアレルゲン分子 (Cry j 1 および Cry j 2) が特定されており、さらに 7 個所のアミノ酸配列がヒトの T 細胞に

認識されるエピトープとして報告されている。本研究では、この 7 個のエピトープをトリアルギニンリンカーを介して連結させたペプチド 7CrpR を、E. coli を用いて産生した。得られた 7CrpR をシヨ糖ラウリン酸 (L195) に内包させた S/O 製剤を調製した。

YMP 皮膚を用いた浸透性試験の結果では、S/O 製剤を用いた場合、リン酸緩衝生理食塩水溶液に比べて 7CrpR の皮膚浸透量が 5 倍に向上したことが示された。

続いて、スギ花粉症モデルマウスへの投与実験を行った。7CrpR を封入した S/O 製剤を 1 週間に 1 回、3 週間にわたり花粉症モデルマウスへ経皮投与した。また、コントロールとして、7CrpR のリン酸緩衝生理食塩水溶液を貼付剤にして同様に投与した (図 7)。

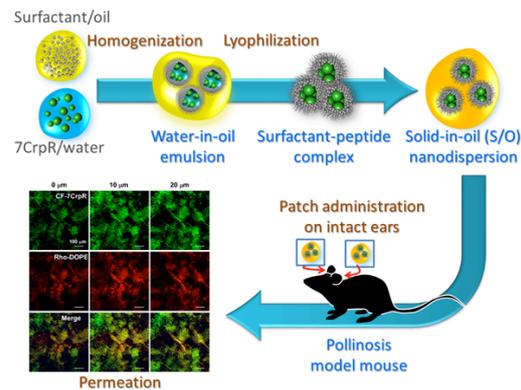


図 7. T 細胞エピトープワクチン投与による、スギ花粉症モデルマウス治療実験の概念図。

その結果、S/O 製剤を投与されたモデルマウス血清中の総 IgE 値の減少が確認され (図 8a)、抗原特異的 IgE 値がコントロールマウスに比べて有意に減少した (図 8b)。このことから、注射による皮下投与には及ばないものの、S/O に封入したスギ花粉症の T 細胞エピトープワクチンがマウス皮膚から効率よく皮下へ浸透し、効果を発揮したことが推察された。

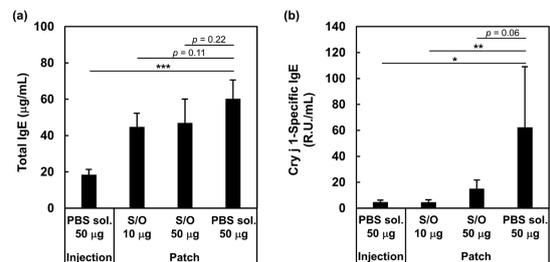


図 8. エピトープワクチン投与による、スギ花粉症モデルマウス血清中の抗体値の変化. (a) 総 IgE 値 および (b) 抗原特異的 IgE 値.

データは 4-6 匹のマウスの平均値と標準偏差である。\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.0001$

アレルギーを発症した患者の体内では、健康者に比べて免疫反応が液性免疫 (Th2 型) 優位になっていることが知られており、細胞性免疫 (Th1 型) を活性化することで、アレルギー反応を生じにくい体質に戻ることが

できると考えられる。そこで、Th1 型免疫を誘導することが知られている免疫賦活剤 R848 (Resiquimod; 図 9a) を 7CrpR と同時に S/O 製剤に添加することで、より効果的な免疫療法製剤の開発を試みた。少量のエタノールに溶解させた R848 は、水にもイソプロピルミリスチン酸にも溶解させることが可能であるが、S/O ナノ粒子の中に封入した場合と、外の油状基剤に添加した場合は、製剤からの放出挙動に違いがあることが明らかとなった。また、S/O ナノ粒子がある場合、ない場合に比べて R848 はより緩やかに放出されたことから、長期にわたる継続的な投与が可能となると期待できた(図 9b)。

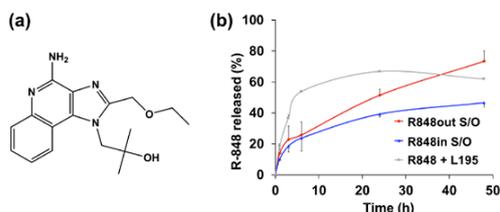


図 9. (a) R848 (Resiquimod) の化学構造 および (b) S/O 製剤からの放出挙動. R848 は S/O ナノ粒子の外側 (R848out) または中側 (R848in) に添加した. また、コントロールとして R848 と界面活性剤 L195 を油状基剤に溶解させたものを用いた。

続いて、R848 と 7CrpR を含む S/O 製剤をスギ花粉症モデルマウスに経皮投与した結果、マウス血清中の総 IgE 値、抗原特異的 IgE 値、抗原特異的 IgG2a 値の全てがコントロールマウスに比べて減少したことから、免疫反応全体を抑制できたことが示唆された。さらに、Th1 型および Th2 型免疫の指標となる抗体値の比率を求めた結果、免疫バランスが細胞性免疫優位になったことが明らかとなり、スギ花粉症治療に効果的であることが示された (図 10)。

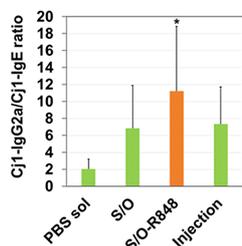


図 10. エピトープワクチン投与による、スギ花粉症モデルマウス血清中の抗体値比率の変化. データは 6 匹のマウスの平均値と標準偏差である。\* $p < 0.05$

体内の腸管免疫を利用したスギ花粉症の免疫療法の既報では、7 種類の T 細胞エピトープペプチドを連結させた方が高いアレルギー改善効果が示された。しかし、皮膚からの薬物投与では分子の大きさが皮膚内への浸透性の低下に大きく影響を与えることから、連結していないペプチド 7 種の混合物を経皮投与することで、より効果的なワクチン

として使用することを試みた。

12-19 残基のアミノ酸からなる T 細胞エピトープペプチド 7 種を等モルで混合し、S/O 製剤に封入した。得られた S/O 製剤をスギ花粉症モデルマウスに投与した結果、免疫賦活剤を添加していないにもかかわらず、注射による皮下投与と同程度の IgE 値抑制効果が確認された。さらに、花粉症特有の鼻掻き行動の頻度も減少したことから、スギ花粉症が緩和されたことが強く示唆された。

さらに、IFN- $\gamma$ 、IL-4、IL-10 および IL-13 の 4 種のサイトカイン値を調べたところ、S/O 製剤を経皮投与したマウスでは、全てのサイトカイン値がコントロールマウスに比べて減少していることが判明し、経皮免疫が Th2 型免疫のみならず、Th1 型免疫と制御性 T 細胞も抑制している可能性が示された (図 11)。

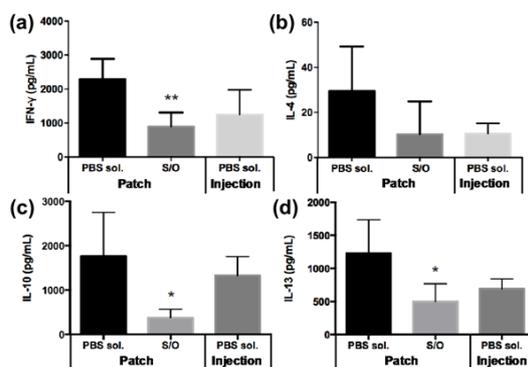


図 11. 経皮ワクチン投与による各種サイトカイン値の変動. (a) IFN- $\gamma$ 、(b) IL-4、(c) IL-10 および (d) IL-13 の全てが減少した。データは 4 匹のマウスの平均値と標準偏差である。\* $p < 0.05$ 、\*\* $p < 0.01$

S/O 製剤を用いたスギ花粉症免疫製剤の経皮投与により、花粉症の症状が緩和される可能性が見いだされた。今後は、どのような免疫細胞が関与しているかの解明が、より効果的な経皮免疫製剤の開発に不可欠な課題である。さらに、経皮ワクチン機能の向上を達成し、臨床試験への橋渡しを行いたいと考えている。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 26 件) 全て査読有

1. M. Kitaoka, N. Kamiya, M. Goto et al., Transcutaneous pollinosis immunotherapy using a solid-in-oil nano dispersion system carrying T cell epitope peptide and R848, *Bioeng. & Transl. Medicine*, 2.101-108(2017). DOI 10.1002/btm2.10048
2. M. Kitaoka, R. Wakabayashi, N. Kamiya, M. Goto, Solid-in-oil nanodispersions for transdermal drug delivery systems, *Biotechnol. J.*, 11, 1375-85 (2016). DOI 10.1002/biot.201600081

3. Y. Hirakawa, R. Wakabayashi, N. Kamiya, M. Goto, Transcutaneous immunization against cancer using a solid-in-oil nanodispersion, *Med. Chem. Commun.*, 6, 1387-1392 (2015).  
DOI: 10.1039/c5md00168d
4. A. Tanaka, Y. Fukuoka, M. Goto, T. Maruyama, Cancer-cell death induced by the intracellular self-assembly of an enzyme-responsive supramolecular gelator. *J. Am. Chem. Soc.*, 137 (2), 770-775 (2015).  
DOI: 10.1021/ja510156v
5. M. Kitaoka, A. Naritomi, N. Kamiya, M. Goto, Transdermal immunization using solid-in-oil nanodispersion with CpG oligodeoxynucleotide adjuvants, *Pharm. Res.*, 32, 1486-1492 (2015).  
DOI 10.1007/s11095-014-1554-5
6. R. Wakabayashi, R. Ishiyama, N. Kamiya, M. Goto, A novel surface-coated nanocarrier for efficient encapsulation and delivery of camptothecin to cells, *Med. Chem. Commun.*, 5, 1515-1519 (2014).  
10.1039/C4MD00179F
7. M. Kitaoka, Y. Tahara, N. Kamiya, M. Goto, Sucrose laurate-enhanced transcutaneous immunization with a solid-in-oil nanodispersion, *Med. Chem. Commun.*, 5 (1), 20-24 (2014).  
10.1039/C3MD00164D
8. M. Kitaoka, K. Imamura, Y. Tahara, N. Kamiya, M. Goto, Needle-free immunization using a solid-in-oil nanodispersion enhanced by a skin-permeable oligoarginine peptide, *Int. J. Pharm.*, 458(2), 334-339 (2013).  
doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.10.006

[学会発表] (計 108 件)

1. 後藤雅宏, 注射に変わる痛みのない非侵襲性経皮ワクチンの創製-花粉症治療を例として-, 第6回予防早期医療創成ワークショップ, 2017年1月23日, 名古屋
2. M. Goto, Solid-in-Oil (S/O) Nanodispersions for Transdermal Cancer Immunotherapy, AICHE Annual Meeting, 2016年11月15日, サンフランシスコ (米国)
3. M. Goto, Solid-in-Oil Nano-carrier for Transdermal Cancer Immunotherapy, AFOB Summer Symposium, 2016年8月18日, 青島 (中国)
4. 後藤雅宏, S/O 技術による経皮吸収促進とワクチン創製, 日本薬学会第135年会, 2015年3月28日, 神戸

5. 後藤雅宏, S/O 技術による経皮吸収促進と経皮免疫応用の可能性, 薬剤学会, 2014年1月25日, 東京
6. M. Goto, Nanocoating Drug Carrier for Immunization of Cancer Treatment, Asian Conference of Biotechnology, 2013年12月10日, ニューデリー (インド)
7. M. Goto, Nanodispersion of Pharmaceutical Ingredients for Transdermal Drug Delivery Systems, INCHEM TOKYO, 2013年10月31日, 東京
8. 後藤雅宏, 油状ナノ分散化技術を用いる経皮デリバリーシステムと経皮免疫, 第29回日本DDS学会, 2013年7月4日, 京都

[図書] (計 4 件)

1. M. Kitaoka, M. Goto, Transcutaneous Immunization Using Nano-sized Drug Carriers, Nanomaterials in Pharmacology, Chapter 18, pp.349-368, Humana Press (2016)
2. 後藤雅宏 「Solid-in-Oilキャリア」, 機能性DDSキャリアの製剤設計, p55-62, シーエムシー出版 (2014)

[その他]

ホームページ等

九州大学次世代経皮吸収研究センター

[http://www.bioeng.cstm.kyushu-u.ac.jp/ksu\\_re\\_center/index.html](http://www.bioeng.cstm.kyushu-u.ac.jp/ksu_re_center/index.html)

## 6. 研究組織

(1) 研究代表者

後藤 雅宏 (GOTO Masahiro)  
九州大学・工学研究院・教授  
研究者番号: 10211921

(2) 研究分担者

神谷 典穂 (KAMIYA Noriho)  
九州大学・工学研究院・教授  
研究者番号: 50302766

若林 里衣 (WAKABAYASHI Rie)  
九州大学・工学研究院・助教  
研究者番号: 50302766

(3) 連携研究者

久保田 富生子 (KUBOTA Fukiko)  
九州大学・工学研究院・助教  
研究者番号: 60294899

(4) 研究協力者

北岡 桃子 (KITAOKA Momoko)  
田原 義朗 (TAHARA Yoshiro)