

令和元年6月20日現在

機関番号：14401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2018

課題番号：16K15160

研究課題名(和文) CAR-T細胞療法の最適化に資するCARの構造/機能関連解析システムの構築

研究課題名(英文) Construction of structure/function relationship analysis system of CAR contributing to optimization of CAR-T cell therapy

研究代表者

岡田 直貴 (OKADA, NAOKI)

大阪大学・薬学研究科・教授

研究者番号：90312123

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：キメラ抗原受容体(CAR)の構造は抗原認識領域(ARD)、ヒンジ領域(HD)、膜貫通領域(TMD)、シグナル伝達領域(STD)の4つに区分される。4領域を様々な方法で改変した各種CAR構造体を発現させたマウスT細胞においてCAR構造活性相関を解析した。ARDのCDR-graftingはCARの膜発現効率を著しく改善できた。また、HDは翻訳後修飾によりCARの膜発現の様式や安定性のみならず抗原刺激応答性にも影響することが明らかとなった。さらに、CARへの2個目のSTD追加による機能付加には、各STDとHD/TMDとの組み合わせやSTDの膜近傍電荷について最適化を図る必要性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究が目指すCARの構造活性相関に関する体系的な基礎情報の集積によって、これまでは経験則に基づきつつも半ば闇雲に構築されてきたCARの設計思想に有効性増強や副作用低減のための構造情報を導入することが可能となる。すなわち、本研究成果はCAR機能のチューニング(構造改変によるCARシグナル強度の調節)をも考慮した最適なCAR-T細胞の創製に活かされるとともに、科学的・理論的根拠に基づいたCAR設計・創製技術の開発へとつながることが期待される。

研究成果の概要(英文)：The structure of the chimeric antigen receptor (CAR) is divided into following four parts: antigen recognition domain (ARD), hinge domain (HD), transmembrane domain (TMD), and signal transduction domain (STD). The CAR structure-activity relationship was analyzed in mouse T cells in which each CAR construct in which 4 regions were variously modified. CDR-grafting in ARD could significantly improve membrane expression efficiency of CAR. By post-translational modification, HD affected not only the mode and stability of membrane expression of CAR but also the antigen-stimulation responsiveness. Moreover, the function addition of CAR by the insertion of a 2nd STD required optimizing the combination of each STD and HD/TMD, or the near-membrane charge of STD.

研究分野：腫瘍免疫学

キーワード：キメラ抗原受容体 構造/活性相関 細胞療法

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

細胞傷害性 T 細胞 (CTL) を用いた養子免疫療法は、がん患者から採取した CD8⁺ T 細胞をがん抗原ペプチドや腫瘍細胞などで刺激することでがん特異的 CTL として増幅・活性化し、再び患者に移入する免疫細胞療法である。本療法は、原発がんの退縮のみならず転移や再発の抑制にも効果を発揮し、かつ正常組織への副作用がほとんどない理想的ながん治療戦略として大きな期待を集めてきた。しかしながら、免疫系が抑制されているがん患者からは治療に十分な数の CTL を分化誘導することが困難であったり、患者に再移入した CTL の腫瘍組織集積性が乏しかったりすることが臨床効果を制限する大きな要因となっている。このような CTL 養子免疫療法をとりまく問題を打破すべく、遺伝子工学的手法を駆使することによって任意の抗原を標的とするキメラ抗原受容体 (CAR) を発現させた T (CAR-T) 細胞の創製と、それらを用いた次世代養子免疫療法の開発が世界的に活発に進められている。

2. 研究の目的

CAR は、モノクローナル抗体由来の一本鎖抗体 (scFv) と T 細胞活性化シグナル伝達ドメインをタンデムに結合させた人工受容体であり、細胞外ドメインである scFv が標的抗原と結合することで T 細胞に傷害活性をはじめとする種々の機能を誘発することができる。CAR-T 細胞療法は従来の CTL 養子免疫療法とは異なり、CAR 遺伝子導入によって抗原特異性を付与するため、患者のすべての T 細胞をエフェクター細胞として利用することができる。また、抗体は T 細胞受容体と比較して標的分子に対する特異性と結合親和性に優れており、従来の養子免疫療法で問題とされてきた移入 CTL の低い腫瘍集積性という問題も克服できることが期待される。しかし、CAR-T 細胞療法研究の歴史は浅いため、機能発現に最適な CAR の構造や標的分子に関する情報は乏しく、CAR-T 細胞の機能や体内動態に関する解析も進んでいない。そこで本研究では、CAR の構造と機能との連関を解析するために有用な基盤技術・手法の確立に取り組み、それらを用いて CAR-T 細胞療法の有効性・安全性の理論的根拠となる基礎情報の集積を図った。

3. 研究の方法

図1に示すように CAR の構造は抗原認識領域 (ARD)、ヒンジ領域 (HD)、膜貫通領域 (TMD)、シグナル伝達領域 (STD) の4つに区分され、各領域の構造改変が CAR の「標的分子への親和性・特異性」、「シグナル伝達効率・強度」、「シグナルの種類」を規定する要因となることは想像に難くない。これらの4領域を様々な改変した各種 CAR 構造体を作製し、それらをレトロウイルスベクターにより遺伝子導入することで調製したマウス CAR-T 細胞における CAR 発現プロファイル、抗原親和性、抗原特異的増殖活性、抗原特異的サイトカイン分泌能、抗原特異的細胞傷害活性、などを比較解析した。

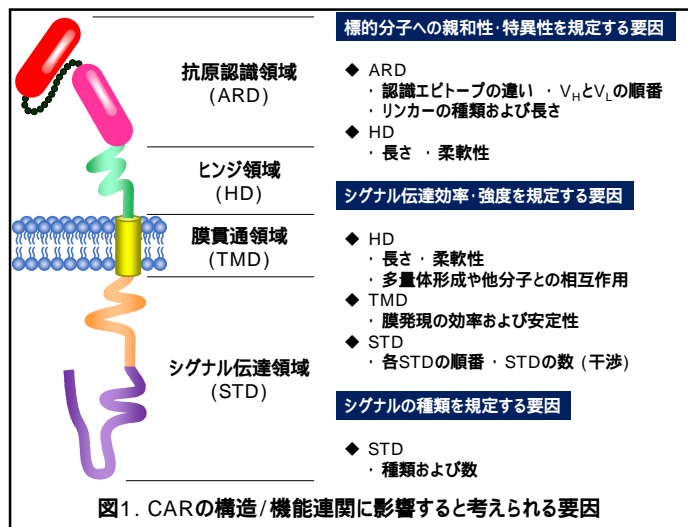


図1. CARの構造/機能連関に影響すると考えられる要因

4. 研究成果

(1) ARD 改変 CAR の構造活性相関解析

ファージ表面提示法により同一抗原に特異的な4つの scFv clone を単離し、それぞれを ARD に有する CAR を設計・構築した。これら CAR の中には、T 細胞膜上に発現して抗原特異的結合能を有する構造体を1つ含んだが、T 細胞膜上に発現するものの抗原結合親和性が非常に乏しい構造体や、膜への発現効率が低く細胞内での凝集が認められる構造体が存在した。CAR の scFv に対して、可変領域 (VH、VL) をつなぐリンカーの長さ・種類の変更、VH と VL の順序入替、フレームワーク改変 (CDR-grafting)、を行い、scFv 構造改変が及ぼす CAR の発現強度と抗原結合親和性への影響について検討したところ、
、
については CAR の膜発現強度および抗原結合性に影響を与えず、また細胞傷害活性誘導能に関しても大きな差異を認めなかった。一方、
の改変はフレームワーク配列の選択が必要であるものの、難発現性を示した CAR の膜発現効率を著しく改善させることが可能であった。本成果は CAR-T 細胞療法への応用に有望な scFv を取得したとしても CAR として T 細胞膜上に発現させることができずに開発を断念してきたケースへの打開策になりうると考えられる。さらに現在、scFv の抗原特異性・親和性を保持しつつ T 細胞膜上に発現させられる CAR 設計方法の確立を推し進めている。

(2) HD 改変 CAR の構造活性相関解析

抗原特異的 scFv に CD28 由来 HD/TMD と CD3 ζ 由来 STD をタンデムにつないだ第一世代 CAR を基本構造体とし、CD28 由来 HD に含まれるシステインをアラニンに置換した CAR 改変体を構築

した。これら2種類のCARのマウスT細胞における発現強度は同等であり、基本構造体ではジスルフィド結合を介した細胞膜上での複合体形成が認められたが、アラニン置換体ではその複合体形成が阻害された。基本構造体と比較してアラニン置換体を発現させたCAR-T細胞の抗原特異的細胞傷害活性に大きな変化は認められなかった。また、Western blottingにおけるCAR単量体バンドは、脱糖鎖酵素処理によって低分子量側にシフトしたことから、CAR分子は糖鎖修飾を受けていることが判明した。現在、CARのジスルフィド結合を介した複合体形成に寄与する膜タンパク質の同定と、糖鎖修飾部位のアミノ酸残基を置換したCAR改変体の発現・機能解析を進めており、CAR翻訳後修飾とCARシグナル伝達効率との関連を明らかにしたいと考えている。

(3) TMD改変CARの構造活性相関解析

抗原特異的scFvにCD3 ζ 由来HD/TMD/STDをタンデムにつないだ第一世代CARを基本構造体とし、CD4、CD8 α 、あるいはCD28由来HD/TMDに置換した3種類の第一世代CAR構造改変体を作製した。T細胞膜上におけるCARの発現強度ならびに発現安定性はCD8 α あるいはCD28由来のTMDを用いることで高まることが判明した。これらCAR構造改変体を発現させたCAR-T細胞の抗原特異的な増殖活性・サイトカイン分泌能・細胞傷害活性はそれぞれのCAR発現レベルに応じて増減する傾向を示したが、なかには同等のCAR発現レベル(CD28由来HD/TMD CARとCD8 α 由来HD/TMD CAR)を示すにもかかわらずCAR-T細胞機能に明らかな差異を認めるケースもあった。したがって、CARのHD/TMDは膜発現の様式や安定性のみならず抗原刺激への応答性にも影響することが明らかとなった。

(4) STD改変CARの構造活性相関解析

抗原特異的scFvにCD28由来HD/TMDとCD3 ζ 由来STDをタンデムに連結した第一世代CARを基本構造として、CD28、CD278、CD27、CD134、あるいはCD137由来STDを2nd STDとして追加挿入した第二世代CARを構築した。2nd STDを挿入した各種第二世代CARのT細胞膜上における発現レベルは、第一世代CARと比較して低下傾向を示し、特にCD137由来STDを挿入した第二世代CARの膜発現レベルは著しく低下した。CD137由来STDの挿入がCARの膜発現機構に及ぼす影響を検証すべく各種構造改変体を作製して一連の検討を進めた結果、CD8 α 由来HD/TMDへの置換やCD137由来STDの細胞膜近傍配列の欠損が発現レベルの増強に有効であることが明らかとなった。この結果は、2nd STD追加によるCARの構造改変においては、HD/TMDとの組み合わせやSTD内の細胞膜近傍の電荷が、CAR分子の膜移行効率や膜発現安定性に寄与する可能性を示しており、今後、膜近傍領域の電荷とCARの膜発現強度との関係について詳細に解析する予定である。各種STD改変第二世代CAR-T細胞の傷害活性は、第一世代CAR-T細胞と比較して、挿入した2nd STDがCD28ファミリー分子(CD28、CD278)の場合は増大し、TNF受容体スーパーファミリー分子(CD27、CD134、CD137)の場合には低下した。CD28ファミリー分子由来STDの追加による傷害活性増強は、共刺激シグナルがCD3 ζ シグナルを増幅したものと推察され、TNF受容体スーパーファミリー分子由来STDの挿入に伴う傷害活性低下は、2nd STDのアダプター分子との立体障害によりCD3 ζ シグナル入力(ZAP70の結合)が阻害されたためと考えられた。そこで現在、CARへの2nd STD追加挿入とCAR-T細胞機能変化との関連を明らかにすべく、これら各種第二世代CAR-T細胞の抗原刺激に伴う1st STD(CD3 ζ 由来STD)および2nd STDのシグナル伝達活性をWestern blottingにより解析を進めている。また、各種2nd STDのアダプター分子結合領域をアミノ酸置換したCAR改変体を作製し、それぞれを発現させたCAR-T細胞の機能ならびにシグナル伝達活性についても解析を進めている。

本研究により、CARへのSTD追加によってCAR-T細胞に期待した通りの機能を付与するためには、まず各STDとHD/TMDとの組み合わせやSTDの膜近傍電荷について最適化を図りCARを安定に膜発現させる必要があり、さらに各STDのシグナル伝達活性を十分に発揮させるためにアダプター分子の結合に立体障害を伴わないCAR設計法の確立が望まれることが示された。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計4件)

1. 藤原健人, 岡田直貴: 遺伝子改変T細胞療法の開発状況: *PHARMSTAGE* 18: 32-36 (2018): 査読無
DOI: なし
2. 藤原健人, 岡田直貴: 難治性固形がんに対する腫瘍血管傷害性CAR-T細胞療法の開発: *Drug Delivery System* 32: 184-191 (2017): 査読無
DOI: なし
3. Kanako Inoo, Ryo Inagaki, Kento Fujiwara, Shigemi Sasawatari, Takashi Kamigaki, Shinsaku Nakagawa, Naoki Okada: Immunological quality and performance of tumor vessel-targeting CAR-T cells prepared by mRNA-EP for clinical research: *Mol. Ther. Oncolytics* 3: 16024 (2016): 査読有
DOI: 10.1038/mto.2016.24
4. Hotaka Kusabuka, Kento Fujiwara, Yusuke Tokunaga, Sachiko Hirobe, Shinsaku Nakagawa,

Naoki Okada: Highly efficient gene transfer using a retroviral vector into murine T cells for preclinical chimeric antigen receptor-expressing T cell therapy: *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 473: 73-79 (2016): 査読有
DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.03.054

〔学会発表〕(計38件)

1. 藤原健人, 升谷美月, 立花雅史, 岡田直貴: CARの細胞外領域に適した scFv 構築法の確立に向けた基礎的検討: 第23回日本がん免疫学会総会 [高知県 (高知市), 2019年8月21-23日]
2. 藤原健人, 升谷美月, 立花雅史, 岡田直貴: キメラ抗原受容体の scFv 構造と膜発現強度との関連解析: 第19回日本蛋白質科学会年会 / 第71回日本細胞生物学会大会 合同年次大会 [兵庫県 (神戸市), 2019年6月24-26日]
3. 升谷美月, 藤原健人, 鎌田春彦, 立花雅史, 岡田直貴: ファージライブラリ由来 scFv clone を用いたキメラ抗原受容体の構造最適化検討: 日本薬学会第139年会 [千葉県 (千葉市), 2019年3月21-23日]
4. 我喜屋良行, 藤原健人, 竹中 聡, 濱田健一郎, 王谷英達, 中井 翔, 安田直弘, 立花雅史, 岡田直貴: 抗 VEGFR2 CAR-T 細胞療法の in vitro 安全性・有効性評価系の構築: 日本薬学会第139年会 [千葉県 (千葉市), 2019年3月21-23日]
5. 今枝啓輔, 藤原健人, 鎌田春彦, 立花雅史, 岡田直貴: CAR-T 細胞機能に及ぼす CAR 翻訳後修飾の影響: 日本薬学会第139年会 [千葉県 (千葉市), 2019年3月21-23日]
6. 重松知樹, 藤原健人, 立花雅史, 岡田直貴: PD-L1/PD-1 シグナル阻害能を付与した抗がん T 細胞医薬の創製と機能解析: 日本薬学会第139年会 [千葉県 (千葉市), 2019年3月21-23日]
7. 北裏将樹, 藤原健人, 立花雅史, 岡田直貴: CAR のシグナル伝達領域改変による CAR-T 細胞機能制御に関する基礎的検討: 日本薬学会第139年会 [千葉県 (千葉市), 2019年3月21-23日]
8. 藤原健人, 我喜屋良行, 笹渡繁巳, 神垣 隆, 立花雅史, 岡田直貴: 腫瘍血管傷害型 CAR-T 細胞医薬の品質・性能規格化に向けた基礎的検討: 日本薬学会第139年会 [千葉県 (千葉市), 2019年3月21-23日]
9. 我喜屋良行, 藤原健人, 富山 舞, 笹渡繁巳, 竹中 聡, 神垣 隆, 岡田直貴: 肉腫に対する腫瘍血管傷害型 CAR-T 細胞療法の開発: 第16回日本免疫治療学会学術集会 [東京都 (文京区), 2019年2月23日]
10. Kazuki Shigematsu, Kento Fujiwara, Masashi Tachibana, Naoki Okada: Creation of T cell medicine capable of avoiding functional depression due to PD-L1/PD-1 signaling: 第47回日本免疫学会学術総会 [福岡県 (福岡市), 2018年12月10-12日]
11. Masaki Kitaura, Kento Fujiwara, Masashi Tachibana, Naoki Okada: Structure-activity correlation analysis by using 2nd-generation CARs with modified of signal transduction domain: 第77回日本癌学会学術総会 [大阪府 (大阪市), 2018年9月27-29日]
12. Kento Fujiwara, Masashi Tachibana, Naoki Okada: Structure-activity correlation analysis by using 1st-generation CARs with modified of hinge/transmembrane domain: 第77回日本癌学会学術総会 [大阪府 (大阪市), 2018年9月27-29日]
13. 北裏将樹, 藤原健人, 立花雅史, 岡田直貴: 細胞内シグナル伝達領域を改変した各種第二世代 CAR の T 細胞における発現・機能比較: 第22回日本がん免疫学会総会 [岡山県 (岡山市), 2018年8月1-3日]
14. 藤原健人, 今枝啓輔, 立花雅史, 岡田直貴: ヒンジ・膜貫通領域を改変した各種第一世代 CAR の T 細胞における発現・機能比較: 第22回日本がん免疫学会総会 [岡山県 (岡山市), 2018年8月1-3日]
15. 今枝啓輔, 藤原健人, 立花雅史, 岡田直貴: 各種構造改変キメラ抗原受容体の T 細胞膜上での存在状態に関する検討: 第34回日本 DDS 学会学術集会 [長崎県 (長崎市), 2018年6月21-22日]
16. 重松知樹, 藤原健人, 立花雅史, 岡田直貴: PD-L1/PD-1 シグナルによる機能不全を回避できる T 細胞医薬の創製と機能解析: 第34回日本 DDS 学会学術集会 [長崎県 (長崎市), 2018年6月21-22日]
17. 北裏将樹, 藤原健人, 常井彩加, 今枝啓輔, 立花雅史, 岡田直貴: CAR のシグナル伝達領域改変による CAR-T 細胞機能制御に関する基礎的検討: 日本薬学会第138年会 [石川県 (金沢市), 2018年3月26-28日]
18. 藤原健人, 常井彩加, 北裏将樹, 今枝啓輔, 立花雅史, 岡田直貴: CAR のヒンジ・膜貫通領域改変による CAR-T 細胞機能制御に関する基礎的検討: 日本薬学会第138年会 [石川県 (金沢市), 2018年3月26-28日]
19. 重松知樹, 藤原健人, 立花雅史, 岡田直貴: 免疫抑制性シグナル回避能を付与した T 細胞医薬の創製と機能解析: 日本薬学会第138年会 [石川県 (金沢市), 2018年3月26-28日]

20. 神垣 隆, 藤原健人, 富山 舞, 笹渡繁巳, 岡田直貴: エレクトロポレーション法を用いた腫瘍血管を標的とした mRNA-engineered T 細胞療法の開発: 第 17 回日本再生医療学会学術集会 [神奈川県 (横浜市), 2018 年 3 月 21-23 日]
21. 富山 舞, 藤原健人, 笹渡繁巳, 神垣 隆, 岡田直貴: mRNA エレクトロポレーションにより作製した腫瘍新生血管傷害性 CAR-T 細胞の開発: 第 15 回日本免疫治療学研究会学術集会 [東京都 (文京区), 2018 年 2 月 17 日]
22. Kento Fujiwara, Shigemi Sasawatari, Takashi Kamigaki, Masashi Tachibana, Naoki Okada: Immunological quality and performance of tumor vessel-targeting CAR-T cells prepared by mRNA-EP for clinical research: 第 46 回日本免疫学会学術総会 [宮城県 (仙台市), 2017 年 12 月 12-14 日]
23. 常井彩加, 藤原健人, 北裏将樹, 重松知樹, 立花雅史, 岡田直貴: キメラ抗原受容体を発現させた T 細胞の抗原特異的傷害活性の比較検討: 第 67 回日本薬学会近畿支部総会・大会 [兵庫県 (神戸市), 2017 年 10 月 14 日]
24. 岡田直貴: キメラ抗原受容体 (CAR) 発現 T 細胞を用いたがん免疫療法: R-GIRO からだ活性化総合科学技術研究拠点シンポジウム [滋賀県 (草津市), 2017 年 9 月 25 日]
25. Kento Fujiwara, Masashi Tachibana, Naoki Okada: Analysis of CAR structure-activity relationship by using CAR variants with modifications of hinge and transmembrane domains: 第 76 回日本癌学会学術総会 [神奈川県 (横浜市), 2017 年 9 月 28-30 日]
26. 神垣 隆, 藤原健人, 笹渡繁巳, 富山 舞, 三木健次, 岡田直貴: エレクトロポレーション法を用いた腫瘍血管を標的とした mRNA-engineered T 細胞療法の開発: 第 72 回日本消化器外科学会総会 [石川県 (金沢市), 2017 年 7 月 20-22 日]
27. 藤原健人, 稲垣 涼, 笹渡繁巳, 神垣 隆, 岡田直貴: mRNA エレクトロポレーション法により作製した腫瘍血管標的化ヒト CAR-T 細胞の品質・機能評価: 第 33 回日本 DDS 学会学術集会 [京都府 (京都市), 2017 年 7 月 6-7 日]
28. 藤原健人, 笹渡繁巳, 富山 舞, 神垣 隆, 岡田直貴: 腫瘍血管を標的とする mRNA-engineered ヒト CAR-T 細胞の性能・品質評価: 第 21 回日本がん免疫学会総会 [千葉県 (千葉市), 2017 年 6 月 28-30 日]
29. 岡田直貴: 固形がんに対する CAR-T 細胞療法の開発: 日本薬剤学会第 32 年会 [埼玉県 (さいたま市), 2017 年 5 月 11-13 日]
30. 藤原健人, 重松知樹, 大仲萌加, 立花雅史, 中川晋作, 岡田直貴: CAR の構造改変による CAR-T 細胞医薬の機能調節: 日本薬剤学会第 32 年会 [埼玉県 (さいたま市), 2017 年 5 月 11-13 日]
31. 藤原健人, 大仲萌加, 重松知樹, 立花雅史, 中川晋作, 岡田直貴: CAR-T 細胞療法の最適化につながる CAR の構造/活性相関解析: 日本薬学会第 137 年会 [宮城県 (仙台市), 2017 年 3 月 25-27 日]
32. 笹渡繁巳, 藤原健人, 神垣 隆, 中川晋作, 岡田直貴: mRNA エレクトロポレーションにより作製した腫瘍新生血管傷害性 CAR-T 細胞の性能および品質: 第 14 回日本免疫治療学研究会学術集会 [東京都 (文京区), 2017 年 2 月 11 日]
33. Kento Fujiwara, Masashi Tachibana, Shinsaku Nakagawa, Naoki Okada: Expression and functional analysis of VEGFR2-specific chimeric antigen receptor with various structural modification: 第 45 回日本免疫学会学術総会 [沖縄県 (宜野湾市), 2016 年 12 月 5-7 日]
34. Kento Fujiwara, Ryo Inagaki, Shigemi Sasawatari, Takashi Kamigaki, Shinsaku Nakagawa, Naoki Okada: Performance and quality of tumor vessel-redirecting CAR-T cells prepared by mRNA electroporation for clinical research: 第 75 回日本癌学会学術総会 [神奈川県 (横浜市), 2016 年 10 月 6-8 日]
35. 藤原健人, 常井彩加, 立花雅史, 中川晋作, 岡田直貴: CAR-T 細胞療法の最適化を志向した CAR の構造/活性相関解析: 第 15 回次世代を担う若手ファーマ・バイオフォーラム 2016 [大阪府 (吹田市), 2016 年 9 月 10-11 日]
36. 藤原健人, 常井彩加, 中川晋作, 岡田直貴: 構造改変キメラ抗原受容体のマウス T 細胞における発現・機能解析: 第 20 回日本がん免疫学会総会 [大阪府 (大阪市), 2016 年 7 月 27-29 日]
37. 藤原健人, 常井彩加, 中川晋作, 岡田直貴: 各種構造改変キメラ抗原受容体を発現させたマウス T 細胞の機能比較: 第 32 回日本 DDS 学会学術集会 [静岡県 (静岡市), 2016 年 6 月 30 日-7 月 1 日]
38. 藤原健人, 稲生佳菜子, 稲垣 涼, 笹渡繁巳, 神垣 隆, 中川晋作, 岡田直貴: mRNA 導入法により作製したヒト CAR-T 細胞の細胞医薬としての品質・機能評価: 日本薬剤学会第 31 年会 [岐阜県 (岐阜市), 2016 年 5 月 19-21 日]

[図書](計 0 件)

[産業財産権]

出願状況(計 2 件)

名称：キメラ抗原受容体、及びその利用
発明者：岡田直貴，中川晋作，神垣 隆，笹渡繁巳
権利者：同上
種類：特許
番号：106115500
出願年：2017 年
国内外の別：国外

名称：キメラ抗原受容体、及びその利用
発明者：岡田直貴，中川晋作，神垣 隆，笹渡繁巳
権利者：同上
種類：特許
番号：PCT/JP2017/017456
出願年：2017 年
国内外の別：国外

取得状況（計 0 件）

〔その他〕
ホームページ等
該当なし

6 . 研究組織

(1)研究分担者
なし

(2)研究協力者
研究協力者氏名：藤原健人
ローマ字氏名：Kento Fujiwara

研究協力者氏名：常井彩加
ローマ字氏名：Ayaka Tsunei

研究協力者氏名：北裏将樹
ローマ字氏名：Masaki Kitaura

研究協力者氏名：重松知樹
ローマ字氏名：Kazuki Shigematsu

研究協力者氏名：今枝啓輔
ローマ字氏名：Keisuke Imaeda

研究協力者氏名：升谷美月
ローマ字氏名：Mitsuki Masutani

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。