

令和 2 年 9 月 12 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04009

研究課題名（和文）免疫制御可能な機能性ペプチドの網羅的創製と創薬展開

研究課題名（英文）Development of peptides that target immune cells and their application for therapy of immune-related diseases

研究代表者

吉岡 靖雄 (Yoshioka, Yasuo)

大阪大学・微生物病研究所・特任准教授（常勤）

研究者番号：00392308

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 14,000,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、免疫機能を活性化もしくは抑制可能な、独自の機能性ペプチドおよび送達担体を駆使し、「感染症（特にインフルエンザウイルス）に対する新規ワクチン開発」および「アレルギー疾患を根治可能な治療薬開発」を目指すものである。本成果は、近未来的に、様々な疾患に対する創薬基盤技術となり得るものであり、国内外を問わず、特徴的かつ重要な研究課題と位置付けられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で見出された成果は、新型コロナウイルスを含めた、様々な感染症に対するワクチン開発における基盤技術・情報になり得るものである。また、花粉症を初めとするアレルギー疾患に対する新規治療薬の開発に向けた貴重な情報を提供するものと期待される。さらに、ワクチンや治療薬の開発のみならず、薬物送達学や医療薬学における基礎研究の進展にも貢献し得るものであり、社会的意義も高いと考えられる。

研究成果の概要（英文）：In the present project, we will develop drug delivery system and immunomodulating peptides that bind to specific DC subsets to induce either immune activation or immunotolerance. In addition, we will identify potential applications of these systems in therapeutic strategies for infectious diseases and immune-associated diseases.

研究分野：医療薬学

キーワード：機能性ペプチド 送達担体 ワクチン

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。

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

「科学技術イノベーション総合戦略 2016」において、「新型インフルエンザを含む新興・再興感染症に対するワクチン開発」が重点課題として挙げられている。即ち、感染症に起因する肺炎が本邦における死亡率3位であると共に、昨今の新型コロナウイルスの猛威、新型インフルエンザのパンデミックを鑑みても、感染症は未だ圧倒的脅威であり、最善で最強の予防手段であるワクチンの開発が国家的急務となっている。一方で、花粉症といったアレルギー疾患や自己免疫疾患など、自己もしくは非自己の抗原に対して免疫機能が異常活性化する免疫疾患の多くは、未だ、有効な根本的治療法に乏しい現状にある。例えば、スギ花粉症の有病率は全国で20%を超えるとの報告もあり、国民病の代表例と言えよう。そのため、一般的な免疫抑制剤とは異なり、疾患の原因となる特定の抗原（例えばスギ花粉）に対してのみ免疫抑制（免疫寛容と呼ばれる）を誘導し得る新規治療法の開発が世界的に待望されている。従って、免疫活性化および免疫寛容を人為的に誘導することで、特定の免疫機能を正負に制御可能な治療法の開発が、医療薬学における最重要課題といっても過言ではない。

T細胞やB細胞などの様々な免疫細胞により維持される免疫系において、樹状細胞は、免疫応答誘導の観点で最も重要な役割を担っている。樹状細胞は異物である抗原を取込んだ後、微生物由来分子などからの外来刺激を感知したうえで、免疫を活性化もしくは抑制すべきかの情報をT・B細胞に伝達する。そのため、ワクチン開発およびアレルギー疾患治療法の開発に向けて、抗原特異的な免疫活性化および免疫寛容を人為的に誘導するためには、(1)目的抗原を樹状細胞に効率的に送達すると共に、(2)目的とする免疫応答を活性化もしくは抑制可能な免疫賦活化剤（アジュバント）や免疫寛容誘導剤の開発が必要不可欠となる。しかし現状では、抗原蛋白質・ペプチドを単独で投与しても、免疫応答の場であるリンパ節への移行性に乏しく、樹状細胞にも殆ど取込まれないため、免疫活性化も免疫寛容も全く誘導されないという致命的欠点を有する水酸化アルミニウムが、数十年前から現在まで、アジュバントの主流であることから明らかなように、アジュバントの開発研究は未だ遅々として進んでいない（効果的なアジュバントの不足）。さらに、免疫寛容誘導剤に至っては、全く存在しておらず、免疫寛容を人為的に誘導するのは極めて困難な現状にある（免疫寛容誘導剤の欠如）。

### 2. 研究の目的

本申請研究では、免疫機能を正負に制御可能な、独自開発した機能性ペプチドおよび送達担体を用い、「感染症に対する新規ワクチン開発」および「アレルギー疾患を根治可能な新規免疫寛容誘導法の開発」を図ると共に、これらの免疫制御メカニズムを解明する。具体的には、1)インフルエンザウイルスに対するワクチン開発を最終目標に、感染防御に重要となる抗体サブタイプを解析すると共に、2)得られた情報を基に、独自の送達担体を用いて、新たなインフルエンザワクチンの開発を図った。さらに、3)独自の機能性ペプチドを用いて、ワクチンへの応用可能性を検討すると共に、アレルギー疾患への適用をも見据えた応用研究を推進した。また、4)腹腔B細胞に選択的に結合し得る機能性ペプチドを見出し、特性評価を図った。

### 3. 研究の方法

#### インフルエンザウイルスに対するワクチン開発に資する基盤研究

HAワクチンとして A/Cal/7/2009 (H1N1) 株由来 HA ワクチン (Cal 株 HA) 感染ウイルスとして A/PR/8/34 (H1N1) 株 (PR8) アジュバントとして水酸化アルミニウム (Alum) および Toll 様受容体 9 リガンドの合成リガンドである CpG 核酸を用いた。

#### 核酸アジュバントを効率的に送達可能なアジュバント送達担体の開発

1,2-dioleoyl-3-trimethylammonium-propane, 1,2-dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphocholine, cholesterol, N-(carbonyl-methoxypolyethyleneglycol 2000)-1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine を 50:19.5:30:0.5 の比率で CpG 核酸と混合し、脂質ナノ粒子 (LNP) に CpG を封入した LNP-CpG を作製した。

#### ワクチン開発に資する機能性ペプチドの開発

7 アミノ酸からなる 10 億種類のランダムペプチドを表面提示した T7 ファージライブラリを用い、樹状細胞選択的に結合するファージクローンをスクリーニングした。その後、抗原ペプチドとの融合ペプチドをマウスに免疫し、抗原特異的免疫応答を評価した。

#### 免疫寛容を誘導可能な機能性ペプチドの取得に向けた基礎研究

上記と同様に T7 ファージライブラリを用いて得られたペプチドを、ビオチン化標識し、アビジン蛋白質との複合体をマウスに免疫した後、抗原特異的免疫応答を評価した。

### 4. 研究成果

#### インフルエンザウイルスに対するワクチン開発に資する基盤研究

インフルエンザワクチンにおいて、ワクチン株と流行株の抗原性が異なった場合、十分なワクチ

ン効果を期待できない。そのため、同一亜型内でワクチン株と抗原性の異なる株に対して、交差反応性を示すワクチンの開発が期待されている。一方で、ワクチン開発の際、アジュバントによる免疫原性の増強については様々な知見が得られているにも関わらず、アジュバントの違いによる交差反応性の違いは十分に検討されていない現状にある。そこで我々は、インフルエンザワクチンとして使用されている HA ワクチンを用い、アジュバントがワクチンの交差反応性に及ぼす影響を検討した。C57BL/6 マウスの皮下に Cal 株 HA とアジュバントを共投与した後、血清を回収し、ワクチン抗原である Cal 株 HA に対する特異的抗体価を測定した。その結果、CpG 共投与群では、Cal 株 HA 単独投与群と比較して有意な IgG の上昇、特に IgG2 の著しい上昇が認められた。一方で、Alum 共投与群では、IgG2 ではなく IgG1 の上昇が確認された。同様に、PR8 に対する特異的抗体価を測定したところ、Alum 共投与群、CpG 共投与群ともに同程度の IgG が検出されたものの、ワクチン抗原と抗原性が異なるため非常に低い抗体価であった。また Cal 株 HA 特異的抗体価と同様に、Alum 共投与群では IgG1、CpG 共投与群では IgG2 の上昇が認められた。さらに MDCK 細胞を用いて、PR8 に対する中和抗体価を測定したところ、Alum 共投与群、CpG 共投与群の血清からは共に中和抗体は検出されず、非中和型の抗体であることが示唆された。次に、Cal 株 HA とアジュバントを免疫した後、PR8 を致死量で感染させ、生存率および体重推移を観察した。その結果、Alum 共投与群と CpG 共投与群で同程度の PR8 特異的 IgG が検出された一方で、CpG 共投与群でのみ生存率の上昇および体重減少の抑制が認められた。そこで、CpG 共投与により産生される抗体の交差反応性を評価する目的で、CpG 共投与群の血清を回収し、未処理マウスに移入後、PR8 を感染させた。その結果、未処理マウスの血清を移入した群に比べ、CpG 共投与群の血清を移入した群で生存期間の延長が認められた。そこで感染防御メカニズム解明の一環として、抗体依存性細胞障害 (ADCC) の関与を評価した。クロドネートリポソームを経肺投与することで肺胞マクロファージを枯渇させ、感染防御能に与える影響を評価した。その結果、CpG 共投与群において、クロドネートリポソーム投与により感染防御能が減少したことから、肺胞マクロファージと非中和型 IgG2 を介した ADCC がヘテロローガスな感染防御において重要であることが示唆された。次に、抗体のサブクラスが混在することで感染防御に与える影響を評価する目的で、CpG 共投与群由来の血清 (CpG 血清) と Alum 共投与群由来の血清 (Alum 血清) を混合し、混合血清中の PR8 特異的 IgG2c 抗体価を測定した。その結果、Alum 血清が高濃度になるにつれ、CpG 血清由来 IgG2c の PR8 に対する結合が阻害され、検出可能な抗体価の減少が認められた。次に、in vivo でも同様の阻害を評価するため、CpG 血清と Alum 血清を混合し、PR8 と共に経鼻投与した。その結果、Alum 血清を高濃度で混合している群では、Alum 血清非混合群に比べ、体重減少および生存率の低下が認められた。以上の結果より、CpG 核酸をアジュバントに用いることで、非中和型 IgG2c の産生が上昇し、肺胞マクロファージによる ADCC によって、ヘテロローガスな感染に交差反応性を示すことが明らかとなった。また、IgG1 が混在することで、IgG2c による感染防御が阻害されたことから、IgG2 のみを産生上昇させるアジュバントがヘテロローガスな感染には有用であると考えられた。

#### 核酸アジュバントを効率的に送達可能なアジュバント送達担体の開発

一般的に、Toll 様受容体 9 リガンドである A タイプ CpG 核酸 (CpG) は、形質細胞様樹状細胞 (pDC) に作用することで、Th1 型免疫を誘導し、IgG2 抗体の産生を促進可能であり、新たなワクチンアジュバントとして期待されている。上述した通り、抗原特異的 IgG2 を選択的に誘導可能なことから、インフルエンザワクチンにおけるアジュバントとしても有望であると考えられる。一方で、核酸分解酵素に易分解性であり、リンパ節への移行能に乏しいことから、安全性を保持しつつ有効性を向上可能なアジュバント送達キャリアの開発が待望されている。本研究では、CpG のアジュバント効果向上を目的として、脂質ナノ粒子 (LNP) に CpG を封入した LNP-CpG を作製し、SV と共投与することで、アジュバント送達キャリアとしての LNP の有用性を評価した。まず、骨髄由来樹状細胞に LNP-CpG または CpG を添加し、培養上清中のサイトカインおよび樹状細胞上の副刺激分子発現を指標として、樹状細胞活性化能を評価した。その結果、LNP-CpG を添加することにより、CpG に比べて、IFN- $\alpha$  と IL-12 p40 の有意な産生が認められ、副刺激分子の発現も有意に上昇した。また、マウスに LNP-CpG または CpG を投与したところ、LNP-CpG 投与により、所属リンパ節中 pDC における副刺激分子の有意な発現上昇が認められた。以上の結果から、LNP-CpG は、in vitro、in vivo いずれにおいても効率的に樹状細胞を活性化可能なことが示された。次に、樹状細胞の活性化が T 細胞応答に与える影響を評価するため、Cal 株由来 SV と LNP-CpG、CpG または水酸化アルミニウム塩 (Alum) を共投与した後、脾臓細胞を SV で再刺激した。その結果、CpG または Alum 共投与群に比べて、LNP-CpG 共投与群で、Th1 型サイトカインである IFN- $\alpha$  の有意な産生が認められた。また、Th2 型サイトカインである IL-13 の産生は、Alum 共投与群で有意に認められたものの、LNP-CpG および CpG 共投与群では認められなかった。以上より、LNP-CpG 共投与により、Th1 型免疫が効率的に誘導可能なことが示された。次に、これらマウスの血漿中抗体価を評価した。Cal 株由来 SV 特異的抗体価とヘテロ株である PR8 ウイルス特異的抗体価は、同様の傾向を示し、IgG1 が Alum 共投与群で上昇し、IgG2c は LNP-CpG 共投与群で有意に産生が認められた。次に、産生抗体の中和活性を評価したところ、免疫株と同一の Cal 株ウイルスに対しては、全ての免疫群で中和活性が観察された一方で、ヘテロ株の PR8 ウイルスに対しては、いずれの免疫群も中和活性を示さなかった。従って、ヘテロ株に対して、LNP-CpG 共投与群では非中和型 IgG2c が、Alum 共投与群では非中和型 IgG1 が誘導されていることが示さ

れた。そこでワクチン後、Cal 株ウイルスを感染させたところ、非免疫群は 10 日目までに全匹死亡したのに対し、免疫群は全ての群で感染を完全に防御した。さらに、ヘテロ株の PR8 ウイルスを感染させたところ、CpG 共投与群や Alum 共投与群では生存率の向上には繋がらなかった一方で、LNP-CpG 共投与群では体重減少の抑制と生存率の有意な上昇が認められた。以上の結果より、LNP-CpG は、非中和型 IgG2 抗体による感染防御効果を促進することで、SV の感染防御能を拡大可能であることが示された。

#### ワクチン開発に資する機能性ペプチドの開発

これまで、抗原の樹状細胞への効率的な送達を目指し、様々な抗原送達システムの開発が世界中で進められてきた。例えば、リポソームなどの粒子状物質が細胞に取り込まれやすいことから、正電荷リポソームなど、多くの粒子状物質が抗原送達キャリアとして基礎研究レベルで有用性が評価されてきた。しかし、細胞傷害性を示す粒子状物質が多いこと、作製が極めて煩雑であること、十分な効果を発揮可能な送達キャリアに乏しいこと、多くの場合、高価であることなどから、数十年に渡る基礎研究にも関わらず、臨床展開されるには至っていない。そのため、効果・安全性に優れることは勿論のこと、より簡便かつ低コストな抗原送達キャリアの開発、即ち、感染症対策に資する基盤技術の開発が喫緊の課題となっている。本観点から、樹状細胞選択的に結合する抗体やペプチドを抗原送達キャリアに用いようとする試みがなされてきた。例えば、樹状細胞に高発現する DEC205 に対する抗体に抗原を付与することで、ワクチン効果を増強できる報告などもなされている。しかし、ヒト由来抗体であっても、ヒトに投与した場合に、投与した抗体に対する抗体が産生されることも報告されており、抗体を抗原送達キャリアとして使用する際には、副反応に関する詳細な検討が必要と考えられる。そのため、ペプチドを抗原送達キャリアに使用する試みも考えられているものの、樹状細胞に強く結合するペプチドを取得する方法論の欠如などから、未だ、有望なペプチドが報告されていない現状にある。そこで本研究では、7 アミノ酸からなる約 10 億種類 (20<sup>7</sup> 種類) のペプチドを表面提示したランダムペプチド提示ファージライブラリを用い、樹状細胞選択的に結合することで、抗原を樹状細胞に効率的に送達可能な機能性ペプチドの創製とワクチンへの展開を試みた。本研究では、ファージライブラリを骨髓由来樹状細胞と混合し、樹状細胞選択的に結合したファージクローンを回収した。その結果、約 40 クローンについて、樹状細胞に結合し得ることが明らかとなった。さらに、種々スクリーニングを実施することで、1 種類の機能性ペプチドに焦点を絞って解析した。なお、他のプロジェクトでは、肺炎球菌に対するワクチン開発を念頭に解析を進めており、本研究では、ペプチド抗原を用いて有用性を評価した。本検討では、ニワトリ卵白アルブミン (OVA) の MHC クラス 2 エピトープペプチド (OVA ペプチド) を抗原として用いた。OVA ペプチドは、MHC クラス 2 エピトープペプチドであると共に、マウスに投与した場合、OVA ペプチドに対する抗体も産生されることが知られている。そこで、OVA ペプチドと機能性ペプチドとの融合ペプチドを化学合成し実験に供した。OVA ペプチドもしくは融合ペプチドをマウスに 2 回皮下投与した後、血中の OVA もしくは OVA ペプチド特異的抗体価を ELISA により評価した。その結果、OVA ペプチドは、アジュバントである CpG 核酸と共に投与した場合においても、全く抗体産生を誘導することはできなかった。一方で、融合ペプチドについては、アジュバントを用いなくとも、OVA ペプチドもしくは OVA 特異的 IgG を強く産生することが判明した。また、融合ペプチドと機能性ペプチドを共投与した場合、融合ペプチドによる抗体産生が有意に抑制された。即ち、本機能性ペプチドは、サイトカイン産生などを誘導することで免疫応答を誘導しているわけではなく、抗原を樹状細胞に送達することで免疫誘導していることが示された。以上の結果から、本機能性ペプチドは、アジュバントを加えなくとも強力な免疫応答を誘導可能であり、新たな抗原送達キャリアになり得ることが示された。

#### 免疫寛容を誘導可能な機能性ペプチドの取得に向けた基礎研究

我々はこれまで、上述した機能性ペプチドとは異なるモチーフを有する機能性ペプチド (FL2-13) の同定に成功している。本ペプチドは、ファージ表面提示法を用い、骨髓由来樹状細胞に結合するペプチドをスクリーニングする過程で得られたものであり、7 アミノ酸から構成されている。これまで、FL2-13 をファージ表面に提示した状態において、樹状細胞に結合することを明らかにしているものの、詳細な機能解析には至っていなかった。そこで本研究では、FL2-13 を活用した免疫制御技術の開発を試みた。まず、FL2-13 の樹状細胞への結合を再評価した。FL2-13 を提示したファージクローンは、pDC 画分と CD11b<sup>-</sup> DC 画分への結合が認められたものの、いずれの樹状細胞画分に対しても、結合性は弱い傾向にあった。次に、人工合成した FL2-13 を用いて、骨髓由来樹状細胞への結合性を評価した。その結果、いずれの樹状細胞画分に対しても、FL2-13 の結合は認められなかったことから、FL2-13 の樹状細胞への結合力は極めて乏しいことが示唆された。一方で、脾細胞から回収した樹状細胞に対して、FL2-13 を提示したファージクローンの結合性を評価したところ、pDC への結合は認められず、CD11b<sup>+</sup> cDC および CD11b<sup>-</sup> cDC 画分において、わずかに結合が認められた。また、B 細胞および T 細胞への結合は認められなかった。次に、FL2-13 の抗原送達キャリアとしての有用性を評価するため、アビジン蛋白質にビオチン化ペプチドを融合した融合蛋白質をマウスに投与し、血漿中のアビジン特異的抗体価を評価した。その結果、アジュバント非存在下において、アビジン蛋白質に比べて、融合蛋白質投与により、アビジン特異的 total IgG は有意に減少した。また、アジュバントを共投与した場合にお

いても、アビジン特異的な total IgG の上昇は認められなかった。以上の結果から、FL2-13 は樹状細胞に結合するものの、抗原特異的抗体価を上昇させることはできず、抗原送達キャリアとしての有用性は乏しいと考えられた。そこで、融合蛋白質をマウスに1回もしくは2回皮下投与した後、アビジン蛋白質をアジュバントと共に皮下投与し、アビジン蛋白質に対する抗体産生を評価した。その結果、融合蛋白質を事前に投与していた群において、アビジン蛋白質とアジュバントの共投与による抗体産生が顕著に抑制されることが確認できた。事前に、アビジン蛋白質単独を投与していた群においては、事前処理をしない群と同等もしくはそれ以上にアビジン蛋白質に対する抗体産生が増強することも示された。以上の検討から、FL2-13 と抗原との複合体を事前に投与することで、その後、抗原特異的免疫応答を誘導しても抑制されることが確認された。一方で、アビジン蛋白質以外の抗原を用いて種々検討を試みたが、同様の結果を得ることができず、汎用性を含めて、詳細な解析が必要と考えられた。最後に、FL2-13 の新たな活用性を見出すため、樹状細胞以外の細胞への結合を再評価した。そこで、腹腔細胞を回収し、FL2-13 の結合性を観察した。その結果、FL2-13 は、B-2 細胞および B-1a、B-1b 細胞へ顕著に結合することが判明した。一方で、腹腔マクロファージや T 細胞、好酸球への結合は認められなかった。次に、マウスの脾臓を回収し、脾臓中 B 細胞に対する FL2-13 の結合性を、B-2 細胞と B-1 細胞に分けて評価した。その結果、腹腔 B 細胞とは異なり、脾臓の B-2、B-1 細胞に対して、FL2-13 は、わずかな結合性しか示さなかった。以上の結果から、FL2-13 は腹腔 B 細胞特異的に結合性を有することが明らかとなった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Yamamoto Yasuyuki, Tamiya Shigeyuki, Shibuya Meito, Nakase Ikuhiko, Yoshioka Yasuo	4. 巻 512
2. 論文標題 Peptides with the multibasic cleavage site of the hemagglutinin from highly pathogenic influenza viruses act as cell-penetrating via binding to heparan sulfate and neuropilins	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 453 ~ 459
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.03.068	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shirai Seiki, Shibuya Meito, Kawai Atsushi, Tamiya Shigeyuki, Munakata Lisa, Omata Daiki, Suzuki Ryo, Aoshi Taiki, Yoshioka Yasuo	4. 巻 10
2. 論文標題 Lipid Nanoparticles Potentiate CpG-Oligodeoxynucleotide-Based Vaccine for Influenza Virus	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2019.03018	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shibuya Meito, Aoshi Taiki, Kuroda Etushi, Yoshioka Yasuo	4. 巻 -
2. 論文標題 Murine cross-reactive non-neutralizing polyclonal IgG1 antibodies induced by influenza vaccine inhibit the cross-protective effect of IgG2 against heterologous virus in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Virology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/JVI.00323-20	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 4件／うち国際学会 1件）

1. 発表者名 吉岡靖雄
2. 発表標題 感染症対策に資する新規ワクチン開発に向けて
3. 学会等名 第26回大阪母子医療センターシンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉岡靖雄
2. 発表標題 DDSを活用した感染症に対する最適ワクチンの創成
3. 学会等名 第2回 臨床医学および免疫学に基づく生体適合性高分子の合成と医用材料設計（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉岡 靖雄
2. 発表標題 感染症ワクチンの創成に資する
3. 学会等名 日本薬学会第138年会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kazuki Misato, Yuki Kanai, Taiki Aoshi, Yasuo Yoshioka
2. 発表標題 Vaccine adjuvant effects of dendritic cell-targeting peptides
3. 学会等名 第 11 回次世代アジュバント研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 三里 一貴, 金井 優紀, 青枝 大貴, 野中 元裕, 福田 道子, 吉岡 靖雄
2. 発表標題 フェージ表面提示法による新規樹状細胞標的化ペプチドの創製とワクチンへの応用
3. 学会等名 第33回日本DDS学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Seiki Shirai, Kazuki Misato, Taiki Aoshi, Yasuo Yoshioka
2. 発表標題 Development of dendritic cell-targeting peptides that induce antigen-specific immune tolerance
3. 学会等名 第46回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yasuo Yoshioka
2. 発表標題 Immuno-modulating peptides for vaccine development
3. 学会等名 第16回あわじしま感染症・免疫フォーラム（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	黒田 悦史 (Kuroda Etsushi)  (10299604)	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所・医薬基盤研究所 ワクチン・アジュバント研究センター・プロジェクトリーダー  (84420)	
研究分担者	青枝 大貴 (Aoshi Taiki)  (10324344)	大阪大学・微生物病研究所・特任准教授（常勤）  (14401)	
研究分担者	小山 正平 (Koyama Shohei)  (80767559)	大阪大学・医学系研究科・助教  (14401)	