

令和 3 年 6 月 23 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H04017

研究課題名(和文) 生理活性タンパク質の細胞内移送の新機軸

研究課題名(英文) New approaches for intracellular delivery of bioactive proteins

研究代表者

二木 史朗 (Shiroh, Futaki)

京都大学・化学研究所・教授

研究者番号：50199402

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 35,000,000円

研究成果の概要(和文)：抗体をはじめとするタンパク質は医薬品としての大きな可能性を有しているが、親水性が高く細胞膜を透過しないので、細胞内の疾病関連因子の活性調節に用いることは出来なかった。研究代表者らは、以前にこれを可能とするL17Eペプチドの作製に成功している。本研究では、L17Eの改良と新規ペプチドの開発を通して、L17Eの10倍以上の効率で細胞内にタンパク質を送達出来るペプチドの開発に成功した。また、新規マクロピノサイトーシス誘導ペプチドSN21ならびにその誘導體P4Aを見出し、溶血ペプチドL15とのコンジュゲーションにより、抗体やタンパク質等の高効率細胞内送達を達成した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

更なる導入効率の向上や導入法の検討により、疾病に関連する細胞機能の異常とその修復に関する糸口を明らかにする新しい手法の開発が期待される。さらにこの原理に従い、新しい治療法に結びつく可能性もある。また、効率的な細胞内送達を可能にする細胞の取込機序に関する知見も得られた。

研究成果の概要(英文)：Considerable research efforts have been dedicated to the delivery of antibodies and other proteins having therapeutic potentials to cell interiors. However, there were certain rooms for improvement in the efficacy. Our laboratory developed a delivery peptide L17E capable of delivering antibodies into cells. In this study, we made structure-activity-relationship analyses of L17E to improve the efficacy. New delivery peptides were developed having ability of stimulating cellular uptake. Eventually, peptides having more than 10-fold delivery efficacy compared with L17E were developed. We found a potent macropinocytosis-inducing peptide SN21 and the analog P4A. Successful intracellular delivery of antibodies and other biomacromolecules was attained using the conjugates of these peptides with the LK15 membrane-lytic peptide.

研究分野：生体機能化学

キーワード：抗体 細胞 薬物送達

1. 研究開始当初の背景

近年、医療分野においてバイオ医薬品の重要性は非常に大きなものとなった。例えば抗体は究極の分子標的医薬として、これまで治療方法がなかった疾病の治療に大きな威力を発揮している。一方で、現時点で市販されている抗体医薬は、全て細胞膜上の受容体や細胞外の病態関連因子を標的とするものである。細胞内には、例えば、がん関連タンパク質など、多くの抗がん薬の標的が存在する。抗体を細胞内に効率的に導入し、細胞内標的の働きを調節することが可能であれば、抗体医薬の適用範囲は一層拡大すると期待される。抗体に限らず、バイオ医薬品は一般に細胞膜透過性を有しないため、効率的な細胞内送達法の開発は、新しい医薬品・医療の開発という観点から大きな波及効果を与える。これらの手法は、細胞生物学、ケミカルバイオロジーなどの基礎研究分野においても非常に重要な手段となり、関連研究を加速する。

細胞内を標的とするバイオ医薬品を実現するためには、(i)標的とする組織・細胞への送達と、(ii)標的細胞内(サイトゾル)への送達という二つの送達面の問題点を解決する必要がある。一般にバイオ高分子は細胞の飲食作用であるエンドサイトーシスにより細胞内に取り込まれるが、活性を発揮するためには、エンドソーム(=膜小胞)内に保持されたバイオ高分子がサイトゾルに移行する必要がある。この所謂「エンドソーム脱出」を促進するために数多くのペプチドや高分子が開発されてきたが、研究代表者が調べた限りでは、抗体サイズのタンパク質のエンドソーム脱出を容易に行えるほどの高い効率を示すものは見当たらなかった。

そこで、研究代表者は、クモ毒由来の溶血ペプチドに改変を加え、エンドソーム膜を効果的に不安定化し、抗体などのバイオ高分子の細胞内移行を促進するペプチド L17E を開発した(Nature Chem. 2017)。L17E を用いて細胞内に導入された抗体(IgG)によって、細胞内のタンパク質の標的化や、シグナル伝達の制御が可能であった。これらの成果は画期的なものといえるが、研究開始当時は多量のペプチドと抗体が必要である。医療応用を見据えた際にはモデル細胞および動物を用いた広範囲に及ぶ実験が必要になることに加え、モノクローナル抗体の高価さを考えると L17E の 1/100~1/10 程度の抗体量で同程度の活性を得ることが望まれる。これを達成することで、抗体の細胞内送達の適用例数を大きく増やすことが可能となり、医療応用のみならず、細胞生物学の基礎研究にも大きなインパクトを与えられた。

2. 研究の目的

そこで、本研究では、(i)L17E の構造の改変、ならびに(ii)抗体との細胞への投与法の検討を通じて、抗体の細胞内導入効率の向上ならびに使用量の低減をはかるとともに、その応用性の例示として、(iii)がん関連タンパク質 KRAS を例にとり、抗体の細胞内導入による関連タンパク質との相互作用調節を行うことを目的とした。

3. 研究の方法

- 1) L17E のエンドソーム不安定化の分子的、生理的機序の精査と活性向上
- 2) 抗体との複合体形成法の開発
- 3) 新規抗体・タンパク質の細胞内送達系の開発
- 4) KRAS 関連抗体の細胞内導入とシグナル調節を例とする送達系の有用性の立証の検討を通して目的の達成を目指した。

4. 研究成果

1) L17E のエンドソーム不安定化の分子的、生理的機序の精査と活性向上

(i) L17E の細胞膜透過促進機序を詳細に検討した結果、L17E は、エネルギー依存的、かつエンドサイトーシスの極めて初期段階に生理活性タンパク質や抗体を細胞内に送達できることを見出した。その機序として、L17E により細胞膜の波打ち状態が誘起され、この波打ち膜へのペプチドの相互作用により、一過的に細胞膜構造が攪乱される結果、生理活性タンパク質や抗体の細胞内への移送が達成されることが示唆された。この機序は、従来考えられてきた、エネルギー非依存的な直接膜透過や、内部の pH 低下を伴う成熟エンドソームからの脱出とは異なる新規概念に基づくものであると考えられた (Akishiba ら, Mol. Pharm. 2019)。

(ii) L17E の類縁体 L17E/Q21E ペプチドの二量体を用いることにより、L17E の 1/8 の濃度で L17E と同程度あるいはそれ以上の効率での細胞への抗体の送達が可能であった (Nomura ら, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2020)。

(iii) L17E 中の塩基性および疎水性のアミノ酸の数や位置に変異を加えたペプチドを構築し、細胞内送達を高めるペプチドの構造要因に関して情報を得るとともに活性向上を図った。この結果得られた HAad ペプチド(IWLTKALKFLGKAAAKAXAKQXLSKL-amide, X = L-2-aminoadipic acid (Aad); Sakamoto ら, Angew. Chem. Int. Ed. 2020)では、L17E 配列中の 2 種のアミノ酸を置換することにより、L17E でみられるエンドサイトーシスの初期段階とともに、成熟したエンドソームか

らの抗体のサイトゾルへの移行が促進され、送達効率は L17E の 1.5-2 倍に向上することが分かった。HAad を用いて、より効果的な抗体などの細胞内送達が達成されたのみならず、マウスの脳室内にタンパク質を導入可能であることを示した。さらに、HAad 中のリシンをホモアルギニンに変換することで、HAad とは異なる特性を有する送達ペプチド HAad-hR が開発された (Sakamoto ら, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2021)。

(iv) HAad の末端に脂肪族のアシル基やピレンブチリル基などの膜へのアンカー分子を導入することで、一層効果的な送達が可能になることを見出した。特にピレンブチリル基を用いることで、使用するペプチド濃度は 1/20 に、抗体量も L17E を用いた場合の 1/10 以下にすることが出来た (Sakamoto ら, Bioconjug. Chem. 2021)。

(v) 両親媒性の塩基性ペプチドにグルタミン酸を導入することにより、L17E と同様の効果が期待できるかを調べるために、ポネリシン-W3 およびメリチンへの Glu の導入位置と活性について検討した。細胞アッセイ、生物物理学的解析、分子動力学シミュレーションにより、Glu をらせん構造の疎水面と親水面の境界に配置した類縁体は、Glu をその面内に配置した類縁体よりも優れた性能を示すことがわかった。その結果、ヘリカル構造の疎水面と親水面の境界に Glu を配置した類縁体は、その面内に Glu を配置したものよりも優れた性能を示すことがわかった (Tamemoto ら, Mol. Pharm. 2020)。

(vi) 同様の方法で δ -ヘモリシン、chrysopsin-1 に基盤をおく細胞導入ペプチドを創出した (Yu ら, Pept. Sci. 2020)。L17E や HAad を用いるアプローチでは、これらのペプチドと共有結合させることなく単に混合することにより目的のタンパク質やペプチドの細胞導入を達成していたが、本研究で開発した細胞導入ペプチドにより、目的のタンパク質やペプチドとの共有結合体の細胞内導入が可能となり、in vivo 応用への展開の布石として位置づけられた。

(vii) さらに、9 アミノ酸からなる塩基性両親媒性の R6W3 ペプチド (RRWRRWRR-amide) が、細胞膜に曲率を誘導し、エンドサイトーシスを促進することを見出した (Masuda ら, Bioconjug. Chem. 2020)。

2) 抗体との複合体形成法の開発

抗体 (IgG) の Fc 領域に親和性を示すペプチドと L17E の 3 量体 FcB(L17E)₃ を調製した。Alexa488 標識 IgG と混和したところ、液滴が形成され、液滴と細胞が接することで著明な Alexa488 標識 IgG の細胞内流入が観察された (Iwata ら, Angew. Chem. Int. Ed. 印刷中)。また、Alexa488 標識 IgG のみならず、負荷電を増やした緑色蛍光タンパク質 (-30)GFP や、(-30)GFP と細胞内タンパク質を認識するナノボディとの融合タンパク質も効果的に細胞内に導入可能であることが明らかとなった。液滴を利用した細胞内送達法として大きな将来の発展が期待される結果と考えている。

3) 新規抗体・タンパク質の細胞内送達系の開発

新規マクロピノサイトーシス誘導ペプチド SN21 (KPVSLSYRCPCRFFESHVARA-amide) を開発し、このペプチドとエンドソーム溶解ペプチド LK15 (KLLKLLLKLLLKLLK-amide) とのコンジュゲートを用いて、抗体などのタンパク質や、siRNA、プラスミドなどの細胞内への効率的送達が可能であることを示した。SN21 の構造活性相関により、より高いマクロピノサイトーシス誘導能をもつ 8 アミノ酸ペプチド P4A (YRCACRFF-amide) を見出した。このペプチド中のシステインの活性発現における重要性を示すと共に、LK15 ペプチドとのコンジュゲート LK15-P4A を用いて効率的な細胞内送達が可能であることを示した (Arafiles ら, Bioconjug. Chem. 2020; Arafiles ら, Angew. Chem. Int. Ed. 2021)。

4) KRAS 関連抗体の細胞内導入とシグナル調節を例とする送達系の有用性の立証

抗 KRAS 抗体を 2) の FcB(L17E)₃ を用いるアプローチより細胞内に高効率で導入出来た。また、細胞内の KRAS と局在が一致した。シグナル伝達の調節に関しては現在検討中である。

以上により、当初目標はほぼ達成された。これらの結果をもとに、現在、抗体の in vivo 送達を目指した研究を行っている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Iwata Takahiro, Hirose Hisaaki, Sakamoto Kentarou, Hirai Yusuke, Arafiles Jan Vincent V., Akishiba Misao, Imanishi Miki, Futaki Shiroh	4. 巻 -
2. 論文標題 Liquid droplet formation and facile cytosolic translocation of IgG in the presence of attenuated cationic amphiphilic lytic peptides	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 in press.
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/anie.202105527	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 Sakamoto Kentarou, Michibata Junya, Hirai Yusuke, Ide Akiko, Ikitoh Asuka, Takatani-Nakase Tomoka, Futaki Shiroh	4. 巻 32
2. 論文標題 Potentiating the Membrane Interaction of an Attenuated Cationic Amphiphilic Lytic Peptide for Intracellular Protein Delivery by Anchoring with Pyrene Moiety	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bioconjugate Chemistry	6. 最初と最後の頁 950 ~ 957
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acs.bioconjchem.1c00101	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 Sakamoto Kentarou, Akishiba Misao, Iwata Takahiro, Arafiles Jan Vincent V., Imanishi Miki, Futaki Shiroh	4. 巻 40
2. 論文標題 Use of homoarginine to obtain attenuated cationic membrane lytic peptides	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 127925 ~ 127925
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bmcl.2021.127925	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 Arafiles Jan Vincent V., Hirose Hisaaki, Hirai Yusuke, Kuriyama Masashi, Sakyiamah Maxwell Mamfe, Nomura Wataru, Sonomura Kazuhiro, Imanishi Miki, Otaka Akira, Tamamura Hirokazu, Futaki Shiroh	4. 巻 60
2. 論文標題 Discovery of a Macropinocytosis Inducing Peptide Potentiated by Medium Mediated Intramolecular Disulfide Formation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 11928 ~ 11936
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/anie.202016754	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 Sakamoto Kentarou, Akishiba Misao, Iwata Takahiro, Murata Kazuya, Mizuno Seiya, Kawano Kenichi, Imanishi Miki, Sugiyama Fumihiro, Futaki Shiroh	4. 巻 59
2. 論文標題 Optimizing Charge Switching in Membrane Lytic Peptides for Endosomal Release of Biomacromolecules	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 19990 ~ 19998
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.202005887	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 Nomura Yohei, Sakamoto Kentarou, Akishiba Misao, Iwata Takahiro, Hirose Hisaaki, Futaki Shiroh	4. 巻 30
2. 論文標題 Improved cytosolic delivery of macromolecules through dimerization of attenuated lytic peptides	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 127362 ~ 127362
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmcl.2020.127362	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 Tamemoto Naoki, Akishiba Misao, Sakamoto Kentarou, Kawano Kenichi, Noguchi Hiroshi, Futaki Shiroh	4. 巻 17
2. 論文標題 Rational Design Principles of Attenuated Cationic Lytic Peptides for Intracellular Delivery of Biomacromolecules	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 2175 ~ 2185
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.molpharmaceut.0c00312	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 Arafiles Jan Vincent V., Hirose Hisaaki, Akishiba Misao, Tsuji Shogo, Imanishi Miki, Futaki Shiroh	4. 巻 31
2. 論文標題 Stimulating Macropinocytosis for Intracellular Nucleic Acid and Protein Delivery: A Combined Strategy with Membrane-Lytic Peptides To Facilitate Endosomal Escape	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bioconjugate Chemistry	6. 最初と最後の頁 547 ~ 553
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.bioconjchem.0c00064	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 Yu Hao Hsin, Sakamoto Kentarou, Akishiba Misao, Tamemoto Naoki, Hirose Hisaaki, Nakase Ikuhiko, Imanishi Miki, Madani Fatemeh, Gr?slund Astrid, Futaki Shiroh	4. 巻 112
2. 論文標題 Conversion of cationic amphiphilic lytic peptides to cell penetration peptides	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Peptide Science	6. 最初と最後の頁 e24144 ~ e24144
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/pep2.24144	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 該当する

1. 著者名 Futaki Shiroh, Arafiles Jan Vincent V., Hirose Hisaaki	4. 巻 49
2. 論文標題 Peptide-assisted Intracellular Delivery of Biomacromolecules	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 1088 ~ 1094
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/cl.200392	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Futaki Shiroh	4. 巻 78
2. 論文標題 Design and Creation of Functional Membrane-Interacting Peptides	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Synthetic Organic Chemistry, Japan	6. 最初と最後の頁 1058 ~ 1065
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5059/yukigoseikyokaishi.78.1058	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Akishiba Misao, Futaki Shiroh	4. 巻 16
2. 論文標題 Inducible Membrane Permeabilization by Attenuated Lytic Peptides: A New Concept for Accessing Cell Interiors through Ruffled Membranes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecular Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 2540 ~ 2548
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.molpharmaceut.9b00156	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 Azuma Yusuke, Imai Haruka, Kawaguchi Yoshimasa, Nakase Ikuhiko, Kimura Hiroshi, Futaki Shiroh	4. 巻 57
2. 論文標題 Modular Redesign of a Cationic Lytic Peptide To Promote the Endosomal Escape of Biomacromolecules	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 12771 ~ 12774
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.201807534	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19件 (うち招待講演 18件 / うち国際学会 13件)

1. 発表者名 Shiroh Futaki
2. 発表標題 Attenuated cationic lytic peptides for intracellular delivery
3. 学会等名 CRS 2020 Annual Meeting & Exposition (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 二木史朗
2. 発表標題 ペプチド・タンパク質の細胞内送達
3. 学会等名 有機合成化学協会「ニューモダリティと有機合成化学」研究部会第3回勉強会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 二木史朗
2. 発表標題 生体膜を標的とする機能性ペプチドと細胞応答
3. 学会等名 FBC特別シンポジウム2020 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 二木史朗
2. 発表標題 抗体・機能性タンパク質の細胞内送達に向けて
3. 学会等名 理研 星薬科大学 東北大学大学院薬学研究科シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shiroh Futaki
2. 発表標題 Cytosolic Delivery of Biomacromolecules
3. 学会等名 18th Akabori Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 二木史朗
2. 発表標題 抗体・機能性タンパク質の細胞内送達に向けて
3. 学会等名 (一財)バイオインダストリー協会 創薬モダリティ基盤研究会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shiroh Futaki
2. 発表標題 Redesigning Cationic Lytic Peptides to Promote the Delivery of Biomacromolecules into Cell Interiors
3. 学会等名 26th American Peptide Symposium/11th International Peptide Symposium (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shiroh Futaki
2. 発表標題 Modulating Lipid Packing of Cell Membranes for the Access to Cell Interiors
3. 学会等名 Chemistry and Biology of Peptides 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shiroh Fuaki
2. 発表標題 Redesigning cationic lytic peptides to promote the delivery of biomacromolecules into cell interiors
3. 学会等名 ACS Fall 2019 National Meeting & Exposition (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shiroh Futaki
2. 発表標題 Peptide-based approaches for delivering exogenous molecules into cells
3. 学会等名 Hungarian Academy of Sciences (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 二木史朗
2. 発表標題 生体膜を標的とする機能性ペプチド：分子設計と作用機序
3. 学会等名 日本薬学会第140年会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 二木史朗
2. 発表標題 ペプチドを用いた生理活性分子の細胞内送達
3. 学会等名 日本ケミカルバイオロジー学会第13回年会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shiroh Futaki
2. 発表標題 Peptide-mediated Delivery of Biomacromolecules into Cells
3. 学会等名 22th Korean Peptide Protein Society (KPPS) Symposium（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shiroh Futaki
2. 発表標題 Cytosolic Delivery of Biomacromolecules
3. 学会等名 15th Chinese International Peptide Symposium（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shiroh Futaki
2. 発表標題 Peptide-mediated Delivery of Biomacromolecules into Cells
3. 学会等名 Frontiers in Delivery of Therapeutics（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shiroh Futaki
2. 発表標題 Peptide-mediated delivery of antibodies and bioactive proteins into cells
3. 学会等名 2018 MDO/JSSX in Kanazawa (日本薬物動態学会第33回年会/MDO国際合同学会) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shiroh Futaki
2. 発表標題 Lipid-sensitive amphiphilic peptides for intracellular delivery of biomacromolecules
3. 学会等名 8th Peptide Engineering Meeting (PEM8-2018) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shiroh Futaki
2. 発表標題 Lipid-sensitive amphiphilic peptides for intracellular delivery of biomacromolecules
3. 学会等名 10th International Peptide Symposium/55th Japanese Peptide Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shiroh Futaki
2. 発表標題 Cytosolic Delivery of Biomacromolecules
3. 学会等名 7th Indian Peptide Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 細胞質送達ペプチド	発明者 二木史朗、ジャン・ ヴィンセント・アラ フィレス、秋柴美沙	権利者 国立大学法人京 都大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-139068	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 細胞質送達ペプチド	発明者 二木史朗、坂本健太 郎、秋柴美沙穂	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2018/11406	出願年 2018年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計0件

〔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
連携 研究者	河野 健一 (Kawano Kenichi) (70732874)	京都大学・化学研究所・助教 (14301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
スウェーデン	ストックホルム大学			