

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 27 年 10 月 3 日現在

機関番号：84420

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2012～2014

課題番号：24680093

研究課題名(和文)二重特異性抗体を用いた次世代がん間質標的医薬の開発

研究課題名(英文)Creation of a new drug with a bispecific antibody against mesenchymal tissue

## 研究代表者

鎌田 春彦(Kamada, Haruhiko)

独立行政法人医薬基盤研究所・創薬基盤研究部・サブプロジェクトリーダー

研究者番号：00324509

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 20,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、当研究室にて独自に同定した乳がん特異的な創薬ターゲットであるEphrin Receptor A10と活性化T-cellの表面抗原CD3を標的とした新規BsAbの構築を目指した。CHO-S細胞に我々独自に作製したtandem型BsAb発現ベクター遺伝子を遺伝子導入した後、培養上清中のBsAbの抗体の抗原に対する結合性を評価した結果、両抗原に対する結合性を示すとともに、EphA10発現細胞株に対して抗体依存的な細胞傷害性を示した。また、in vivoにおける抗腫瘍効果についてもEphA10抗原の発現に依存した細胞死が誘導されたことから、本BsAbの抗医薬としての有用性が示された。

研究成果の概要(英文)：In our efforts to develop a new bispecific monoclonal antibody drug against breast cancer, we attempted to generate a tandem single-chain variable fragment (taFv) targeting both the T-cell CD3 antigen and Ephrin receptor A10 (EphA10), which were previously identified as breast cancer novel biomarker proteins. We constructed the taFv (EphA10/CD3) expression vector that contain two single chain Fv (scFv) joined by linker. The taFv was expressed transiently and verified for identity by Western blot analysis. By flow cytometry analysis, each monomer and dimer bound both antigens EphA10 and CD3. The taFvs showed highly cytotoxicity specifically against EphA10 over-expression cancer cell line. Most notably, the cytotoxicity of taFv dimer was higher than taFv monomer at low Effector/Target ratio and low concentration. This taFv (EphA10/CD3) could induce EphA10 specific cytotoxicity. And also, this BsAb showed the therapeutic effects against EphA10-expressing tumor cells in vivo.

研究分野：タンパク質工学

キーワード：分子標的治療 二重特異性抗体 乳がん CD3 EphA10

## 1. 研究開始当初の背景

がんの種類や進行度によらず共通して発現するがん特異的分子は、夢の抗がん剤を開発可能な創薬ターゲットとして期待される。このような創薬ターゲットの探索に向け、様々なアプローチが展開されているものの、実際に広い抗がんスペクトルを持ち、かつ治療効果に優れた抗がん剤の開発は殆ど進んでいない。その理由として、

1. がん細胞は多様であり、がん細胞自身の解析から共通した分子の探索は難しい
2. がんが発現する分子の多くは、がん細胞のみでなく正常細胞にも発現している
3. 一般的にがん特異的に発現しているとされる分子の発現量は微量である
4. 微量な発現しかみられない分子に対する抗体医薬は ADCC, CDC 等の活性が相対的に弱い傾向にある

などが挙げられる。

一方で、発症者の多い肺がんや大腸がんなど、いわゆる固形がんでは、その増殖や成長の足場となる血管・リンパ管等の間質組織ががんの形質を規定しており、腫瘍血管には、がん共通して発現する創薬ターゲットが存在する可能性があるとして期待されている。さらに腫瘍血管などのがん間質組織研究の結果から、がん細胞と血管との相互作用が、がんの進展メカニズムに関与していることなども明らかとされつつある。しかし、がんの進展を制御する分子メカニズムは複雑・多様であり、腫瘍血管を含むがん間質組織を標的にした治療法・診断法は殆ど実用化されていない。

我々はこれまで、プロテオミクスとタンパク質工学のアプローチを融合させた独自の的方法論「抗体プロテオミクス技術」を利用して、がん細胞で高発現する分子のタンパク質レベルでの網羅的解析を行い、がんに関連するタンパク質を迅速かつ効率よく絞り込むことに成功してきた。

この「抗体プロテオミクス技術」とは、二次元電気泳動法をベースとしたプロテオーム解析により、がん細胞で発現変動しているタンパク質を網羅的に同定する見出された数十種類の候補タンパク質に対するモノクローナル抗体 (Mab) をファージ抗体ライブラリの技術を駆使することで *in vitro* で迅速かつ網羅的に取得する

取得したモノクローナル抗体を利用して疾患組織が搭載された組織マイクロアレイに対する免疫染色を実施し、標的となる抗原を高速に絞り込む

という3つの過程を達成する独自の的方法である。我々はこれまでに、この抗体プロテオミクス技術を用いて、乳がん関連タンパク質を探索し、有用な創薬ターゲット候補タンパク質の一つとして、Ephrin receptor A10 (EphA10)を見出してきた。EphA10 は、約200症例の発現プロファイルの結果、乳がん

の50%で共通して発現が認められ、正常組織では精巢のみで発現が認められる分子であった。

EphA10 は、Ephrin レセプターファミリー分子の一つであり、リガンドとして Ephrin A3, A4, A5 などが知られている。Ephrin レセプターおよびそのリガンドである Ephrin は膜型タンパク質として発現し、その一部は、可溶型として存在することが知られている。最近の研究から、Ephrin レセプターファミリーが正常ならびにがん組織の間質細胞に発現していることが報告され、がんの転移に深く関連する分子であることが明らかになりつつある (Nat Cell Biol, 2010)。また、腫瘍細胞の浸潤が、Ephrin レセプターファミリーのプロファイルによって規定されている可能性が示唆されており、これら Ephrin レセプターの発現と間質組織との関連性に注目が集まっている。さらに、Ephrin レセプターは、細胞の運動性に関わる Rho Kinase の活性制御と関連することが報告されていることから、転移がんなどの難治性がんの治療薬開発に向け、創薬ターゲットへの展開に期待が寄せられている。

## 2. 研究の目的

そこで本研究では、より効果の高い抗体医薬の創製に向け、より微量のがん抗原に対しても抗腫瘍効果が期待される次世代のがん標的治療薬の開発を目指し、腫瘍細胞近傍で、抗がん活性の中心を担う細胞の一つである CD3 陽性細胞を活性可能な二重特異性抗体を作製し、その有効性を検討した。候補分子の一つとして申請者が独自のプロテオミクス技術により見出した EphA10 は、上述した様に、がん組織に特異的に発現する分子であることから、バイオマーカーとしての応用が期待されるのみならず、抗体医薬品のシーズとしても有用であると考えられる。本研究では、上記の知見を踏まえて、がん組織特異的に発現するタンパク質に対する次世代の抗体医薬品開発の可能性を探るものであり、我が国発の創薬を目指した研究として位置づけられる。

## 3. 研究の方法

### 2種類の taFv 型 BsAb 発現ベクターの構築

既に構築済みである scFv (anti-EphA10: IgG anti-CD3: IgG)発現ベクターを鋳型に、各 scFv を Short Linker: G<sub>4</sub>S で連結した taFv 型 BsAb 発現ベクターを構築した。なお、精製用の His タグが抗原認識時の BsAb の活性に影響するかを評価するため、N 末端から順に anti-EphA10 scFv + Short Linker + anti-CD3 scFv + His tag を配置した taFv (EphA10/CD3\*) と N 末端から順に anti-CD3 scFv + Short Linker + anti-EphA10 scFv + His tag を配置した taFv (EphA10\*/CD3) を調製した (なお、His タグが融合された抗体ドメインを区別す

るために\*を追記した)。

さらに、コントロールの BsAb として、EphA10 の代わりに His タグを認識する抗体を挿入した taFv (His/CD3\*), taFv (His\*/CD3)も同様に構築した。

まず、鋳型 DNA (pET20b (+) anti-EphA10 scFv, pET20b (+) anti-CD3 scFv, pET15b anti-His scFv)と各プライマーを組み合わせた 1<sup>st</sup> PCR を行った後、増幅した DNA 断片を鋳型に、2<sup>nd</sup> PCR を行うことで、各 taFv の遺伝子配列を合成した。なお、哺乳類発現系における組換えタンパク質の分泌発現に適したシグナルペプチド (Mouse Ig leader sequence: GWSLILLFLV AVATGVHS)を N 末端側に挿入できるようにプライマーを設計した。次いで、合成した taFv 遺伝子に含まれる 2 か所の制限酵素サイト (HindIII, NotI)を切断し、哺乳類発現系に適した CMV プロモーターを含む pcDNA3.1 (+) ベクター (Invitrogen; Life Technologies)に挿入した。Ligation 後のベクターは、コンピテントセル TOP10 を用いてモノクローン化し、精製したプラスミドの DNA 配列を Sequence 解析により確認した。

#### 哺乳類発現系を利用した taFv 型 BsAb の調製

調製した 4 種類の taFv 型 BsAb 発現ベクター (EphA10/CD3, His/CD3)は、哺乳類発現細胞株 Expi293F にトランスフェクションし、一過性発現による組換えタンパク質の調製を行った。なお、発現ベクターを導入するためのトランスフェクションの手順ならびに組換えタンパク質を発現させるまでの培養操作は、製造元のプロトコルに準じた。

まず、HiSpeed Plasmid Kits を用いて発現ベクターの調製を行った後、300 µg の DNA (発現ベクター)ならびに Expifectamin 試薬をそれぞれ Opti-MEM I に懸濁し、5 min 静置した。次に、DNA 溶液とトランスフェクション試薬を含む溶液を混合し、室温で 25 30 min 反応させた。DNA-Expifectamin 混合液は、3 x 10<sup>6</sup> cells/mL の Expi293F 細胞を含む三角フラスコに添加後、37 °C, 8% CO<sub>2</sub> 供給下のインキュベーターで振とう培養を行った。試薬を添加してから 16~18 hr 培養後、キットに含まれるエンハンサー試薬を添加し、さらに 1 week 培養を行った。その後、遠心操作により回収した上清画分は、IMAC による粗精製を行い、目的タンパク質が溶出された画分を回収し、ゲルろ過クロマトグラフィーによる最終精製を行った。各 taFv 型 BsAb の精製度は、SDS-PAGE ならびに Western blot により評価した。

#### フローサイトメトリーによる taFv の結合活性評価

調製した 4 種類の taFv: taFv (EphA10/CD3\*), taFv (EphA10\*/CD3), taFv (His/CD3\*), taFv (His\*/CD3)を用い

て、フローサイトメトリーによる結合活性評価を行った。フローサイトメトリーは、上記で記載した方法に準じた。なお、各抗体サンプルは、ゲルろ過クロマトグラフィーにより精製した monomer および dimer を使用した (5~6 µg/サンプル)。

#### LDH release assay による taFv の細胞傷害活性評価

調製した 4 種類の taFv を用いて、ターゲットとなるがん細胞に対する特異的な傷害活性を発揮し得るか評価を試みた。ターゲットとなる 2 種類のがん細胞 (MDA-MB-435<sup>EphA10</sup> (+), MDA-MB-435 (-))をそれぞれ 96 ウェルプレート (Nunc: 5 x 10<sup>3</sup> cells/well)に添加し、37 °C, 5% CO<sub>2</sub> 供給下のインキュベーターで培養した (Day 1)。細胞を播種したプレートを 24 hr 培養後、健常人から採取した新鮮末梢血から、Lymphoprep tube を用いてエフェクター細胞としての末梢血単核球 (PBMC)の調製を行い、各抗体サンプル (taFv (EphA10/CD3), コントロール taFv (His/CD3), コントロール IgG)をプレートに加えた (Day 2)。なお、エフェクター細胞である PBMC は、ターゲットであるがん細胞に対して、E/T=2.5 および 5 となるように添加した。その後 2 日間インキュベートし、死細胞から上清中に放出された LDH 量を測定し、各抗体の細胞傷害率を算出した (Day 4)。

#### ゼノグラフトモデルマウスを用いた in vivo における抗腫瘍効果の比較

ターゲット細胞である MDA-MB-435<sup>EphA10</sup> (10<sup>6</sup> cells/mouse)とエフェクター細胞として PBMC (10<sup>6</sup> cells/mouse)を E/T = 1 となるように混合し、免疫不全マウス (BALB/c nu/nu, 5 週齢, ; 日本 SLC)の皮下に移植した。次いで、taFv (EphA10\*/CD3) dimer, taFv (His\*/CD3) dimer ならびにコントロール IgG (anti-EphA10 IgG, anti-CD3 IgG)を移植日から 4 日間連続で尾静脈に投与し (1, 10 µg/mouse)、腫瘍径を継続的に測定した。

なお、腫瘍体積は、以下の計算式により算出した。

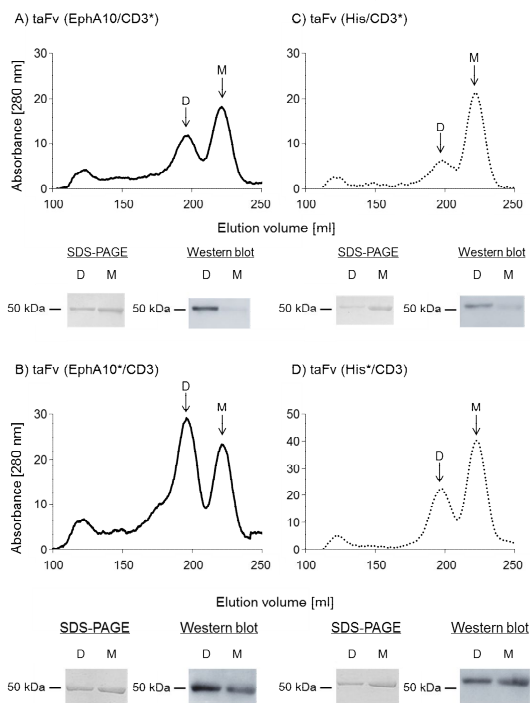
$$\text{Tumor Volume (mm}^3\text{)} = (\text{width}^2 \times \text{length}) / 2.$$

## 4. 研究成果

より高親和性の IgG 由来の anti-CD3 抗体をもとに、taFv 型 BsAb の創製を試みた。その際、調製した scFv の分子量 (25 30 kDa)と比較し、taFv (EphA10/CD3)の理論分子量は、およそ 53 kDa となり、大腸菌発現系では収量の低下が予想されたため、新たに哺乳類発現系を利用した調製法の確立を目指した。

EphA10/CD3 を標的とする taFv (EphA10/CD3)に加え、コントロールとして

His/CD3 を標的とする taFv (His/CD3) の調製を試みた。その際、精製に用いる His タグが BsAb の活性に影響する可能性を考慮し、各 scFv の配置が異なる 4 種類の発現ベクターの構築を行い、哺乳類発現系を利用して組換えタンパク質の調製を実施した。



**Fig. 1. Gel filtration chromatography profiles of each BsAb:** A) taFv (EphA10/CD3\*), B) taFv (EphA10\*/CD3) and C) taFv (His/CD3\*), D) taFv (His\*/CD3) which were purified with IMAC. Abbreviations: D is dimer, M is monomer.

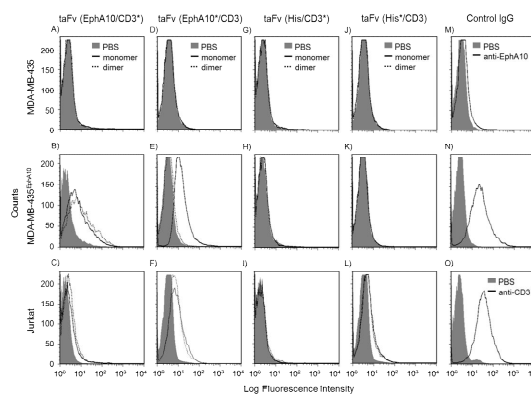
Expi293F に発現ベクターを導入し、培養上清中に分泌される目的タンパク質の発現量を Western blot により評価したところ、十分な発現が認められた。そこで、ラージスケールでの調製を行い、回収した上清画分を用いて IMAC による粗精製を実施した結果、4 種類の taFv はいずれも 2 つのピークが観察され、各画分を用いた SDS-PAGE と Western blot において、BsAb の理論分子量 (53 kDa) 近辺に均一なバンドがみられた (Fig. 1)。

また、ゲルろ過クロマトグラフィーに使用したカラムの検量線をもとに各溶出タンパク質の分子量を算出したところ、溶出時間が早いタンパク質 (左) は、溶出時間が遅いタンパク質 (右) のおよそ 2 倍の分子量であることが判明したため、今回調製した 4 種類の taFv 型 BsAb は、いずれも monomer (M) に加え、dimer (D) を形成することが示された。そこで次に、monomer に加え dimer を含めた比較検討を行うことで、EphA10/CD3 を標的とする taFv 型 BsAb の活性を評価することにした。

精製の His タグによる影響、ならびに monomer と dimer との物性の違いという 2 つの観点にもとづき、調製した 4 種類の taFv 型 BsAb の in vitro における結合活性と細胞傷害活性の比較検討を行うことで、EphA10/CD3 を標的とする taFv

(EphA10/CD3) の有用性について評価した。

調製したターゲット抗原およびタグが融合されるドメインの異なる 4 種類の taFv: taFv (EphA10/CD3\*), taFv (EphA10\*/CD3), taFv (His/CD3\*), taFv (His\*/CD3) の monomer, dimer を用いて、各標的抗原に対する結合活性をフローサイトメトリーにより評価した。その結果、anti-CD3 抗体側に His タグを融合した taFv (EphA10/CD3\*) は、コントロールである IgG と比較し、やや結合力の低下がみられたものの、monomer ならびに dimer とともに両抗原に対する結合活性が保持されていることを確認できた (Fig. 2 A-C)。



**Fig. 2. Binding activities of monomeric and dimeric taFvs:** taFv (EphA10/CD3\*) (A, B, C), taFv (EphA10\*/CD3) (D, E, F), taFv (His/CD3\*) (G, H, I), taFv (His\*/CD3) (J, K, L), control full IgG (anti-EphA10, anti-CD3) (M, N, O).

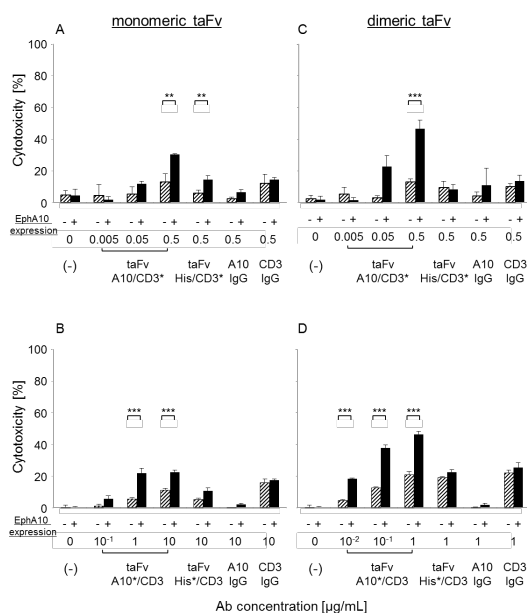
一方、anti-EphA10 抗体側に His タグを融合した taFv (EphA10\*/CD3) においては、monomer の両抗原に対する結合活性が保持されていることは確認できたものの、dimer の EphA10 抗原に対する結合活性は本検討では認められなかった (Fig. 2 D-F)。

一方、コントロールとして調製した taFv (His/CD3) の結合活性を比較したところ、anti-CD3 抗体側に His タグを融合した taFv (His/CD3\*) では、CD3 抗原に対する結合活性がほとんど検出できなかったのに対し、anti-EphA10 抗体側に His タグを融合した taFv (His\*/CD3) においては、monomer, dimer とともに CD3 抗原に対する結合活性が保持されていることを確認できた (Fig. 2 G-L)。

以上の結果から、今回調製した BsAb の多くは、適切な結合活性が保持されていることが示されたものの、一部の BsAb に関しては、結合活性の検出感度が低下するケースも生じた。これはおそらく、立体構造的に C 末端側に融合した His タグと検出抗体 (二次抗体) 間の結合が阻害されてしまったことが原因となった可能性が高い。

調製した 4 種類の taFv 型 BsAb の in vitro における細胞傷害活性を、ターゲット細胞である EphA10 高発現がん細胞株 MDA-MB-435<sup>EphA10</sup> (+) とその親株 MDA-MB-435 (-) を用いて検討した。エフェ

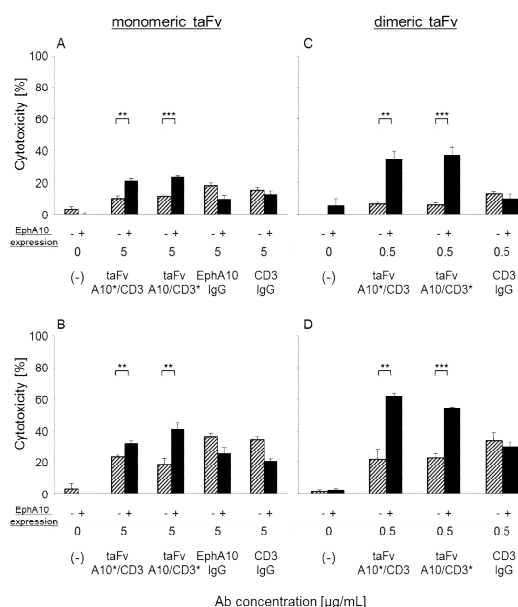
クター細胞である PBMC と各抗体サンプルを反応させた際に、死細胞から放出される LDH 量を指標に各抗体の細胞傷害活性について評価した結果、taFv (EphA10\*/CD3), taFv (EphA10/CD3\*)は、monomer, dimerともに EphA10 高発現がん細胞株に対する特異的な傷害活性を誘導できることが示された (Fig. 3)。さらに、dose-response を比較すると、dimer においては、低濃度領域でも高い傷害率を示したことから、monomer よりも強い傷害作用を發揮し得ることが判明した。



**Fig. 3. *In vitro* cytotoxicities of each taFv against MDA-MB-435<sup>EphA10</sup> (+) and parental (-) cells.** The left panels are monomeric taFv (A, B) and the right panels are dimeric taFv (C, D). (\*\*\*:  $P < 0.001$ , \*\*:  $P < 0.01$ ).

一方、コントロールである IgG ならびに taFv (His\*/CD3), taFv (His/CD3\*) では、EphA10 抗原に対する特異的な細胞傷害活性は誘導されなかった。

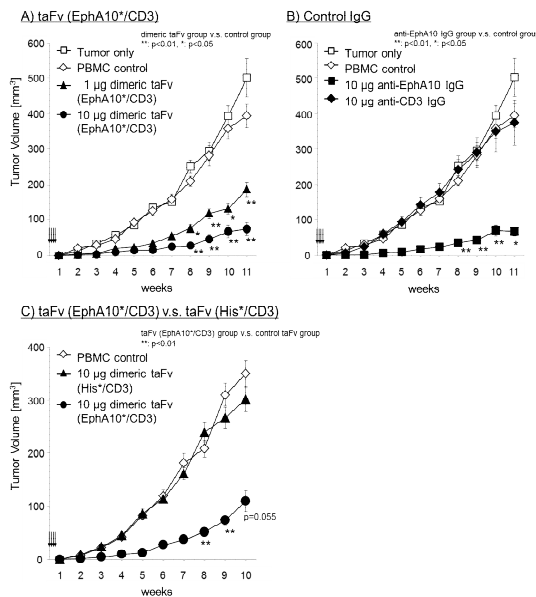
さらに、taFv (EphA10\*/CD3) と taFv (EphA10/CD3\*) の傷害活性を比較したところ、monomer, dimer ともに同程度の細胞傷害活性を發揮することが認められたため、His タグの影響はほとんどないことが判明した (Fig. 4)。従って、今回調製した BsAb はいずれも、両抗原に対する適切な結合活性を保持できている可能性が高いことが示された。



**Fig. 4. *In vitro* cytotoxicities of taFv (EphA10\*/CD3) and taFv<sub>EphA10</sub> (EphA10/CD3\*) against MDA-MB-435<sup>(+)</sup> and parental (-) cells.** The left panels are monomeric taFv (A, B) and the right panels are dimeric taFv (C, D). (\*\*\*:  $P < 0.001$ , \*\*:  $P < 0.01$ ).

*In vitro* における taFv 型 BsAb (EphA10/CD3) の機能については実証できたものの、より確実な有用性を示すためには、*in vivo* における抗腫瘍効果を發揮できる分子であることを証明する必要がある。そこで、*in vitro* においてより強力な傷害活性を發揮した taFv (EphA10\*/CD3) dimer に着目し、ゼノグラフトモデルマウスを用いて、*in vivo* における抗腫瘍活性について評価を試みた。本研究では、EphA10/CD3 を標的とする本抗体の *in vivo* における POC の検証に向けた first trial として、がん細胞と PBMC を皮下に移植した直後に抗体を投与することで、腫瘍生着時の治療効果について評価が可能なゼノグラフトモデル (early-stage) を採用し、BsAb の抗腫瘍効果を評価した。

抗がん剤としての抗体医薬の抗腫瘍活性を検討するために early-stage のゼノグラフトモデルマウスを用いて、*in vivo* における taFv (EphA10\*/CD3) dimer の抗腫瘍効果を評価した。その結果、taFv (EphA10\*/CD3) dimer は、濃度依存的に優れた抗腫瘍効果を發揮することが示された (Fig. 5 A)。また、同時にコントロール IgG の効果についても評価したところ、anti-EphA10 IgG に関しては、taFv (EphA10\*/CD3) dimer と同程度の優れた抗腫瘍活性が認められ、anti-CD3 IgG では治療効果は示されなかった (Fig. 5 B)。今回使用した BALBc nu/nu マウスにおいては、NK 細胞が存在していることから、ADCC 活性を含む作用メカニズムにより、anti-EphA10 IgG の優れた抗腫瘍効果が示されたと考えられる。



**Fig. 5. Dose-dependent effect of dimeric taFv (EphA10\*/CD3) in BALB/c nu/nu mice.** Each mouse ( $n=6$ ) was inoculated subcutaneously with a mixture of  $10^6$  MDA-MB-435 cells and  $10^6$  human PBMC at E/T ratio of 1 and the indicated doses of dimeric taFv (EphA10\*/CD3) were administered intravenously on study days 0 to 3 (arrows). Asterisks label readings that were statistically significant (unpaired Student's T-test) from the Ab treated group and the untreated group (\*\*:  $P<0.01$ , \*:  $P<0.05$ ).

さらに、コントロール taFv (His\*/CD3) dimer では、抗腫瘍活性が認められなかったことから、今回調製した taFv (EphA10\*/CD3) dimer は、in vivo においても標的となる EphA10 抗原特異的な抗腫瘍活性を発揮できることが明らかとなり、次世代の抗体医薬となり得る候補分子としての有用性を示すことに成功した (Fig. 5 C)。

今後は、taFv とは異なる分子フォーマットとして開発が進められている Diabody: Db フォーマットならびに single-chain Diabody: scDb フォーマットをもとに複数の BsAb (EphA10/CD3) を創製し、調製した taFv (EphA10/CD3) との機能評価を通じて、抗腫瘍活性の増強が期待できる分子フォーマットの最適化を試みたいと考えている。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計1件)

**Kamada H.**, Taki S, Nagano K, Inoue M, Ando D, Mukai Y, Higashisaka K, Yoshioka Y, Tsutsumi Y, Tsunoda S., Generation and characterization of a bispecific diabody targeting both EPH receptor A10 and CD3. *Biochem Biophys Res Commun.* 456(4): 908-912 (2015)

〔学会発表〕(計6件)

瀧慎太郎、鎌田春彦、井上雅己、前田祐香、長野一也、向洋平、堤康央、角田慎一、乳がんタンパク質 EphA10 を標的とした tandemFv 型 bispecific 抗体の開発、第 29

回日本 DDS 学会学術集会、京都(京都)、2013 年 7 月

瀧慎太郎、鎌田春彦、井上雅己、長野一也、向洋平、堤康央、角田慎一、EphA10 と CD3 を認識する新規 Bispecific 抗体 EphA10/CD3 の創製と T 細胞活性化に関する考察、日本薬学会第 134 年会、熊本(熊本)、2014 年 3 月

鎌田春彦、EphA10 を創薬ターゲットとした tandem scFv 型 Bispecific 抗体の新規乳がん治療法の開発、新学術領域「がん研究分野の特性等を踏まえた研究支援活動」公開シンポジウム、東京(東京)、2014 年 1 月

瀧慎太郎、鎌田春彦、井上雅己、長野一也、向洋平、堤康央、角田慎一、難治性乳がんをターゲットとする Bispecific 抗体 (EphA10/CD3) の創製、第 18 回日本がん分子標的治療学会学術集会、仙台(宮城)、2014 年 6 月

瀧慎太郎、鎌田春彦、長野一也、向洋平、堤康央、角田慎一、抗腫瘍活性の向上に向けた Bispecific 抗体の最適化、第 13 回次世代を担う若手ファーマバイオフォーラム 2014、富山(富山)、2014 年 9 月

Taki S., **Kamada H.**, Inoue M., Nagano K., Mukai Y., Tsutsumi Y., Tsunoda S., Optimization of bispecific antibody targeting CD3 and EphA10 as a bio-drug candidate against breast cancer, The 19<sup>th</sup> IFCR-ISCC, Tokyo (Tokyo), 2014 年 12 月

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計1件)

角田慎一、鎌田春彦「二重特異性抗体及び医薬組成物」特願 2013-033677

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.nibio.go.jp/bio-r/index.htm>

## 6. 研究組織

(1) 研究代表者

独立行政法人医薬基盤研究所・創薬基盤研究部・バイオ創薬プロジェクト サブプロジェクトリーダー

鎌田 春彦 (KAMADA HARUHIKO)

研究者番号：00324509

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし