様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

平成 ２７ 年　 ６ 月 １５ 日現在

機関番号：１３６０１
研究種目：基盤研究(C)
研究期間：2012～2014
課題番号：２４５０１３３０

研究課題名（和文）形質細胞様キラー樹状細胞の製造技術に関する研究

研究課題名（英文）The new technology to generate dendritic cells with natural killer cell activity

研究代表者
下平　滋隆（SHIMODAIRA, Shigetaka）

信州大学・学術研究院医学系（医学部附属病院）・准教授

研究者番号：８０３４５７５１

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　3,000,000円

研究成果の概要（和文）：能動免疫療法である樹状細胞療法はあらゆる癌に適用されるが，自家の単球由来で作製される成熟型の樹状細胞と腫瘍抗原によりがんワクチンとして機能する。臨床応用では樹状細胞作製技術，腫瘍抗原の選択，免疫モニタリング法の確立，抗がん剤や放射線治療との最適化が重要となる。既評価の作製法とは異なるインターフェロンを用いた新規の樹状細胞作製技術を構築した。こうした成果は本邦のがん免疫療法に発展に寄与すると考える。

研究成果の概要（英文）：Dendritic cell (DC)-based immunotherapy has been developed against various types of cancers as an active immunotherapy. Cancer vaccination therapies with autologous monocyte-derived mature DCs are principally attributed to the presence of tumor-associated antigens.
The following issues for clinical use may be raised: 1) Manufacturing of DCs; 2) Peptides that target cancer-associated antigens for any cancer patient; 3) Quality of immunological analyses as proof of concept; and 4) Optimization of DC vaccines as add-ons to chemotherapeutic drugs and/or radiotherapy. Different from the conventional adherent system for GM-CSF and IL-4, the new technology has been progressed to generate DCs induced by interferon (IFN) with natural killer cell activity (killer-DC). This would contribute to the development of future cancer vaccination technology in Japan.

研究分野：がん免疫療法

キーワード：樹状細胞　キラー活性　がん免疫療法　インターフェロン　G-CSF

１．研究開始当初の背景

樹状細胞 dendritic cell (DC)および腫瘍抗原ペプチドを用いたがんワクチン療法は，標準治療と組み合わせた第４のがん治療として期待されるが，治療用樹状細胞の加工技術と最適な腫瘍抗原の選択，臨床的な効能としてのバイオマーカーの評価法の確立は課題であった。DC には大きく二つのサブタイプが存在し，優れた抗原提示能を示す myeloid DC (mDC)と，ウイルス感染に応答し大量の IFN-αを産生する plasmacytoid DC (pDC)に分けられる。Granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) と interleukin-4 (IL-4)を用いて単球を培養して得られる IL-4-DC (mDC に属する)の作製法は古典的に確立され，臨床研究に用いられている。マウスにおいては，mDC と pDC の特徴を合わせ持つ Interferon-producing Killer DC (IKDC)が報告されている。NK 細胞と DC の表現系を示し，がん細胞を直接攻撃する細胞傷害性を有することから，高い抗腫瘍効果を示すと考えられている。細胞傷害性を示すヒトの DC では，GM-CSF interferon-α (IFNα) または IL-15 を用いて，単球を培養して得られる DC の報告がある。未成熟 IL-4-DC の成熟化を促す LPS や，本邦で抗悪性腫瘍剤として用いられている OK432（A 群溶血性連鎖球菌の弱毒の自然変異株（Su 株）をペニシリンで処理した製剤）の刺激により，細胞傷害性を誘導することが確認されている。

ヒトの DC ワクチン作製において，IL-4-DC の培養系とは異なる作製工程を開発し，細胞傷害性を有する新規の DC[を用いた免疫療法として，癌治療，癌再発予防，放射線被爆による発癌予防から感染症治療につながると期待されている。

２．研究の目的

近年，抗 PD-L1 抗体，抗 CTLA-4 抗体に代表される免疫チェックポイント阻害薬および遺伝子改変型 T 細胞療法の登場により，がん免疫療法は大きな発展を遂げている。一方で特異的能動免疫療法の一つに DC ワクチン療法がある。優れた抗原提示能を示す DC とがん抗原ペプチドを用いた DC ワクチン療法は，がん抗原に特異的な細胞傷害性 T 細胞 (CTL)を誘導し，免疫記憶される特徴がある。したがって，がんの進行抑制と再発予防に効果があり，放射線療法や化学療法，免疫チェックポイント阻害薬との相乗効果が期待される。

本研究の目的は，臨床において実用化できる細胞傷害性を有する樹状細胞（killer-DC）ワクチンの加工技術を開発することである。1）細胞傷害活性の最も強い高品質な killer-DC ワクチンの作製技術を確立する。2）発がんモデル動物を適用した前臨床試験により有効性および安全性を確認する。3）臨床応用に向けて新規の killer-DC ワクチンの最適な作製プロセスを明らかにする。また，臨床応用を前提とした killer-DC ワクチンの機能解析法として，抗原提示能の評価系を構築，キラー活性評価法の標準化，簡便にして高感度で特異的な一連の機能解析法を確立する必要がある。

３．研究の方法

(1) DC 作製法：先進医療として実施している DC および腫瘍抗原ペプチドを用いたがんワクチン療法の適格患者においてインフォームド・コンセントを得て，成分採血(アフェレーシス)より採取した末梢血単核球 (Peripheral Blood Mononuclear Cells: PBMC)を原料とし，GM-CSF と IL-4 を用いた接着法の培養により得られる未成熟 IL-4-DC に OK432，prostaglandin E2 (PGE2)を用いて成熟化した IL-4-OK-DC を作製した(信州大学医学部医倫理審査番号: 2107)。
一方で，PBMC から CD14 マイクロビーズ (Miltenyi Biotec)で純化した単球(純度 95%以上の純度)を用いて，非接着性の培養皿 HydroCell (CellSeed)を適用し，IFN α と GM-CSF 存在下で３日間の培養で得られる未成熟な killer-DC と，未成熟な killer-DC から OK432，PGE2 で１日培養してあらえる成熟化した killer-DC を作製した。
以下の(2)-(5)の解析を行った(信州大学医学部医倫理委員会承認臨床研究 承認番号：2107)。

(2) 細胞傷害性試験：慢性骨髄性白血病株 K562 (ATCC)，あるいはヒト膵臓癌由来細胞株 MIA PaCa2 (RIKEN BRC)を用いて，5×10^5 の DC (Effector)と CFSE で染色したがん細胞 (Target)を E:T = 50:1 の割合で混合し，37°C，18 時間反応させ，PI 染色によりフローサイトメーター（FACS）を用いて死細胞の検出を行った。

(3) DC 表現系の解析：作製した DC 用いて，FITC または PE で付加された抗体 CD11c, CD80, CD86 and HLA-ABC (BD Pharmingen), CD14, CD40, CD83 and HLA-DR (eBioscience), CD197 (R&D Systems)で染色を行った。NK 細胞の表現系の指標には APC-conjugated CD56 (BD Pharmingen)を用いた。FACS CantoII (BD Bioscience)を用いて解析した。

(4) 抗原提示能：HLA-A*02:01 のがん患者から作製した DC と，末梢血リンパ球を用いて，in vitro CTL 誘導を行った。合成ペプチド MART-1, 26-35 A27L (ELAGIGILTV)を DC に混合して 37°C で１時間パルスし DC を調製した。IL-2 (Shionogi), IL-7 (R&D Systems), IL-15 (PeproTech)を添加培地として，DC と末梢血リンパ球を 1:10 で混合し，3－5 日間の培養を行った。回収した細胞を T-select HLA-A*02:01 MART-1 tetramer-ELAGIGILTV-PE (MBL)で染色し，MART-1 特異的な CTL の検出を行った。

(5)　発がんモデル動物を適用した前臨床試験：ヒト膵臓癌細胞株(Mia Paca2)を用いた担癌モデルマウス（NOD.CB17-Prkdcscid/J）を作製する予備試験を行い（信州大学動物実験計画承認，　承認番号 No. 250052），腫瘍増殖曲線により Mia Paca2 接種後 7 日目から作製キラーDC ワクチンを投与とした。MiaPaCa-2 を NOD.CB17-Prkdcscid/J マウスの腹部皮下に移植後，killer-DC 投与群および無処置群を対照として，それぞれ 1 群を 10 匹に設定した。1 回 1×E6 細胞のキラーDC ワクチンをマウスの腋窩部，鼠径部の皮下に投与し，投与間隔は毎週とした。本学動物実験等実施規程に従い，人道的に腫瘍径 2cm をエンドポイントとした前向き本試験を実施した（信州大学動物実験計画承認，　承認番号 No. 250078）。ワクチンの抗腫瘍効果を判定するために，腫瘍体積の増減，生存割合，完遂率を評価項目として，3～5 週間を観察期間とした。観察期間終了後，全ての動物は炭酸ガス吸入により安楽死処置し，腫瘍の摘出を行なった。

４．研究成果

(1)　IL-4-DC の製造工程：IL-4-DC を用いた「樹状細胞及び腫瘍抗原を用いたがんワクチン療法（先進医療 A，公知番号 26）」の細胞作製工程では，DC 数は成分採血で回収される原料の単球数に依存しているが，後方視的評価により，喫煙者では疾患を問わず作製効率が低下することを明らかにした。また，抗がん剤治療の経過で使用される G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor：顆粒球コロニー刺激因子）が，DC 作製数に有意な影響を与えていたことが判った。そこで接着因子の DNA マイクロアレイの検討（信州大学医学部医遺伝子解析倫理委員会，承認番号 303）により，成分採血の 16～18 時間前に低用量 G-CSF (Filgrastim 75μg)を投与することにより，単球数は 1.5 倍に増加，単球の Matrix metalloproteinase-9 （MMP-9）を増幅させ，接着法による IL-4-DC の作製数および CD83 など HLA 関連機能分子を高める薬効があった。さらに後方視的な臨床評価により成分採血 16～18 時間前に低用量 G-CSF（Filgrastim 75μg）が投与された群では非投与群に比較して，WT1 を腫瘍抗原とする特異的能動免疫の誘導割合が，それぞれ 70 例中 28 例（40%）および 25 例中 5 例（20%）と有意に高かった。MMP-9 高発現の DC ワクチンの投与は，臨床的に特異的能動免疫の誘導性（獲得性）が高い効能を認め，G-CSF を用いた樹状細胞の調製方法（国際出願番号：PCT/JP2014/053676 国際出願日 17.02.2014，優先日 15.02.201)の PCT 出願が受理された。

(2)　Killer-DC の製造工程：Killer-DC は，非接着法による培養系において，従来の 7 日間から 4 日間に培養期間が短縮でき，収率および生細胞率も IL-4-DC より改善した(**図 1**)。

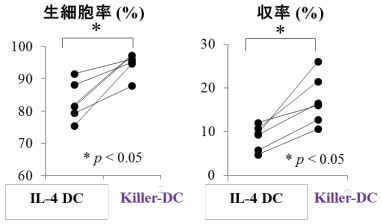

図1　生細胞率と収率

K562 を標的とした細胞傷害活性(killer 活性)として natural killer(NK)細胞を 100%とした場合，30%の機能を有する killer-DC の調製方法を構築するため，医薬品 IFNα製剤の中で至適な IFNα（peginterferon alfa-2b 製剤）を見出した。killer 活性は NK 細胞マーカーの一つである CD56 抗原と相関しており，免疫賦活剤である OK-432 を用いて成熟型 DC に改変すると，さらに killer 活性は増強した。古典的な接着法による IL-4-DC の killer 活性は 5%未満であった（**図 2**）。IFNαおよび GM-CSF の至適サイトカイン濃度を確定させ，免疫賦活剤（OK-432）との最適化を検証し，作製工程を決めた（**図 3**）。

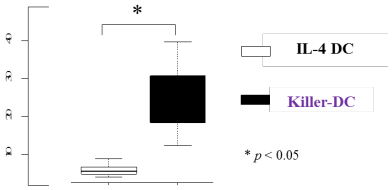

図2　がん細胞に対する細胞傷害活性 (%)

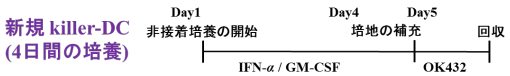

図3　新規killer-DCの培養行程

(3)　FACS 分析では，樹状細胞マーカーの表現系を調べた結果，共刺激分子 CD40，CD80，CD86，また HLA-DR の発現は，OK432 刺激を加えた場合，増強していた。一方，　CD83 及び CD197 の発現は極めて低値であった。OK432 刺激による CD14，CD11c，HLA-A,B,C の発現に大きな変動は認められなかった。killer 活性は CD56 と相関していた（**図 4**）。

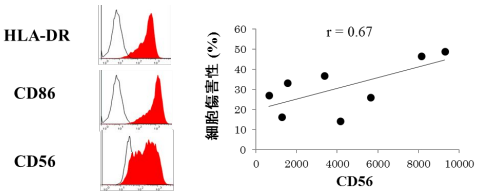

図4　Killer-DCの細胞表現形質

(4)　共刺激分子の発現増強を認めたことから，MART-1 抗原を用いた in vitro CTL 誘導試験により抗原提示能の評価を行った。HLA-A*02:01 MART-1 に特異的な CTL 誘導を調べたところ，誘導開始前と比較し，killer-DC との共培養において CD3 及び CD8 陽性細胞中に，1.9%の CTL の誘導を示したのに対して，killer-DC は 4.9%に上昇し，約 2.6 倍の増加を認めた。**図 5** は同一検体から作製された IL-4-DC と killer-DC との比較例を示す。同等な抗原提示能があることが分かった。

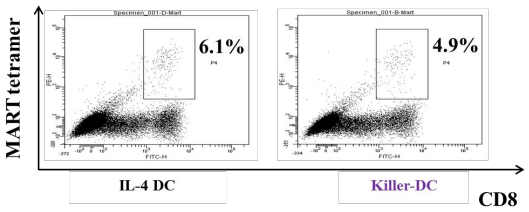

図5　抗原提示能

以上の成果に基づき，非接着法により単球からの DC 改変率は有意に向上し，生細胞率も改善した新規性，進歩性に基づき，特許出願（特願 2015-53804）を行った。また，日本再生医療学会総会において，「再生医療等の安全性の確保等に関する法律に対応した樹状細胞製剤の評価に関する検討」として提示した。

(5)　発がんモデル動物を適用した前臨床試験:無処置群と比較して，killer-DC ワクチン投与群では第 3 週目の時点で有意に腫瘍増殖を抑制することが判った。ワクチン投与累計 5～7 回において，動物に目立つ異常は認めなかった事から，ワクチン自体の安全性を支持する有用な結果が得られた。

（今後の推進方法）

総括に至っていない発がんモデル動物における病理学的な評価・分析を継続している。

平成 26 年 11 月 25 日施行の「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」に対応して，治療用製剤として開発した killer-DC ワクチンを臨床研究に提供するために，成分採血で回収された単核球から単球を精製する細胞培養容器の開発，培地を最適化するための非臨床試験を継続的に行う。国産の容器および培地を適用した killer-DC ワクチンの製品標準を定め，第 3 種認定再生医療等委員会の審査を経て厚生局への届出，ヒトの安全性試験として第 I 相臨床試験に備える。

蓄積された知見および産業財産権に基づき，「医薬品，医療機器等の品質，有効性及び安全性の確保等に関する法律」の早期承認制度により，産官学連携を推進して医薬品化を視野により安価な治療製剤として薬事承認あるいは医療機器の追加効能承認を得ることを目標とする。

５．主な発表論文等

（研究代表者，研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計１５件）

① Sakai K, Shimodaira S, Maejima S, Udagawa N, Sano K, Higuchi Y, Koya T, Ochiai T, Koide M, Uehara S, Nakamura M, Sugiyama H, Yonemitsu Y, Okamoto M, Hongo K. Dendritic cell-based immunotherapy targeting Wilms' Tumor 1 (WT1) in patients with relapsed malignant glioma. J Neurosurg.(査読有) 2015,（in press）.

② 樋口由美子，小屋照継，湯沢美紀，山岡直子，水野由美子，吉澤清司，高橋香織，曽根田美樹，堀内香与，平林耕一，齋藤章治，小林孝至，下平滋隆： WT1 ペプチドパルス樹状細胞療法後に検出された WT1 特異的細胞傷害性 T 細胞. 日本輸血・細胞治療学会誌.(査読有) 2015,（in press).

③ Shimodaira S, Higuchi Y, Koya T, Kobayashi T, Yanagisawa R, Hirabayashi K, Ito K, Koizumi T, Maejima S, Udagawa N. Smoking influences the yield of dendritic cells for cancer immunotherapy. Pharmaceut Reg Affairs.（査読有）2015, 4:1. http://dx.doi.org/10.4172/2167-7689.1000133

④ Saito S, Yanagisawa R, Yoshikawa K, Higuchi Y, Koya T, Yoshizawa K, Tanaka M, Sakashita K, Kobayashi T, Kurata T, Hirabayashi K, Nakazawa Y, Shiohara M, Yonemitsu Y, Okamoto M, Sugiyama S, Koike K, Shimodaira S. Safety and tolerability of allogeneic dendritic cell vaccination with induction of WT1-specific T cells in a pediatric donor and pediatric patient with relapsed leukemia: A case report and review of the literature. Cytotherapy.（査読有）2015, 17:330-5. doi: 10.1016/j.jcyt.2014.10.003.

⑤ Kobayashi M, Sakabe T, Chiba A, Nakajima A, Okamoto M, Shimodaira S, Yonemitsu Y, Shibamoto Y, Suzuki N, Nagaya M. Therapeutic effect of intratumoral injections of dendritic cells for locally recurrent gastric cancer: a case report. World J Surg Oncol.（査読有）2014, 12:390. doi: 10.1186/1477-7819-12-390.

⑥ Kobayashi M, Chiba A, Izawa H, Yanagida E, Okamoto M, Shimodaira S, Yonemitsu Y, Shibamoto Y, Suzuki N, Nagaya M; The DC-vaccine study group at the Japan Society of Innovative Cell Therapy (J-SICT). The feasibility and clinical

effects of dendritic cell-based immunotherapy targeting synthesized peptides for recurrent ovarian cancer. J Ovarian Res. (査読有) 2014, 7:48. doi: 10.1186/1757-2215-7-48.

⑦ Koido S, Homma S, Okamoto M, Takakura K, Mori M, Yoshizaki S, Tsukinaga S, Odahara S, Koyama S, Imazu H, Uchiyama K, Kajihara M, Arakawa H, Misawa T, Toyama Y, Yanagisawa S, Ikegami M, Kan S, Hayashi K, Komita H, Kamata Y, Ito M, Ishidao T, Yusa S, Shimodaira S, Gong J, Sugiyama H, Ohkusa T, Tajiri H. Treatment with chemotherapy and dendritic cells pulsed with multiple Wilms' tumor 1 (WT1)-specific MHC class I/II-restricted epitopes for pancreatic cancer. Clin Cancer Res. (査読有) 2014, 20:4228-39. doi: 10.1158/1078-0432.

⑧ Kobayashi M, Shimodaira S, Nagai K, Ogasawara M, Takahashi H, Abe H, Tanii M, Okamoto M, Tsujitani S, Yusa S, Ishidao T, Kishimoto J, Shibamoto Y, Nagaya M, Yonemitsu Y; DC Vaccine Study Group at the Japan Society of Innovative Cell Therapy (J-SICT). Prognostic factors related to add-on dendritic cell vaccines on patients with inoperable pancreatic cancer receiving chemotherapy: a multicenter analysis. Cancer Immunol Immunother. (査読有) 2014, 63:797-806. doi: 10.1007/s00262-014-1554-7.

⑨ Kobayashi M, Sakabe T, Abe H, Tanii M, Takahashi H, Chiba A, Yanagida E, Shibamoto Y, Ogasawara M, Tsujitani S, Koido S, Nagai K, Shimodaira S, Okamoto M, Yonemitsu Y, Suzuki N, Nagaya M; DC-vaccine study group at the Japan Society of Innovative Cell Therapy (J-SICT). Dendritic cell-based immunotherapy targeting synthesized peptides for advanced biliary tract cancer. J Gastrointest Surg. (査読有) 2013, 17:1609-17. doi: 10.1007/s11605-013-2286-2.

⑩ Tano T, Okamoto M, Kan S, Bando T, Goda H, Nakashiro K, Shimodaira S, Koido S, Homma S, Fujita T, Sato M, Yamashita N, Hamakawa H, Kawakami Y. Immunochemoradiotherapy for patients with oral squamous cell carcinoma: augmentation of OK-432-induced helper T cell 1 response by 5-FU and X-ray irradiation. Neoplasia. (査読有) 2013, 15:805-14.

⑪ Tano T, Okamoto M, Kan S, Nakashiro K, Shimodaira S, Koido S, Homma S, Sato M, Fujita T, Kawakami Y, Hamakawa H. Prognostic impact of expression of Bcl-2 and Bax genes in circulating immune cells derived from patients with head and neck carcinoma. Neoplasia. (査読有) 2013, 15:305-14.

⑫ Takahashi H, Okamoto M, Shimodaira S, Tsujitani S, Nagaya M, Ishidao T, Kishimoto J, Yonemitsu Y; DC-vaccine study group at the Japan Society of Innovative Cell Therapy (J-SICT). Impact of dendritic cell vaccines pulsed with Wilms' tumour-1 peptide antigen on the survival of patients with advanced non-small cell lung cancers. Eur J Cancer. (査読有) 2013, 49:852-9. doi: 10.1016/j.ejca.2012.11.005.

⑬ 下平滋隆：外科医のための癌免疫療法-基礎と臨床　臨床編：信州大学における取り組み. 臨床外科 (査読無), 2013, 第68： 941-947.

⑭ Tano T, Okamoto M, Kan S, Nakashiro K, Shimodaira S, Yamashita N, Kawakami Y, Hamakawa H. Growth inhibition and apoptosis by an active component of OK-432, a streptococcal agent, via Toll-like receptor 4 in human head and neck cancer cell lines. Oral Oncol. (査読有) 2012, 48:678-85. doi: 10.1016/j.oraloncology.2012.02.005.

⑮ Kimura Y, Tsukada J, Tomoda T, Takahashi H, Imai K, Shimamura K, Sunamura M, Yonemitsu Y, Shimodaira S, Koido S, Homma S, Okamoto M. Clinical and immunologic evaluation of dendritic cell-based immunotherapy in combination with gemcitabine and/or S-1 in patients with advanced pancreatic carcinoma. Pancreas. (査読有) 2012, 41:195-205. doi: 10.1097/MPA.0b013e31822398c6.

〔学会発表〕（計９件）

① Shigetaka Shimodaira ： Dendritic cell-based Cancer Immunotherapy. 3rd International Conference on Hematology& Blood Disorders（招待講演）, 2015 年 11 月 2-4 日, Atlanta, USA 【発表確定】

② 湯沢美紀，樋口由美子，小屋照継，水野由美子，山岡直子，曽根田美樹，堀内香与，平林耕一，小林孝至，下平滋隆：新規がん免疫細胞製剤の確立に向けた検討. 第 63 回 日本輸血・細胞治療学会総会，2015 年 5 月 30 日，東京

③ 樋口由美子，小屋照継，湯沢美紀，山岡直子, 水野由美子, 吉澤清司, 高橋香織，曽根田美樹，堀内香与，平林耕一，齋藤章治，小林孝至，下平滋隆：樹状細胞ワクチン療法後の免疫モニタリングにお

いて，高い頻度に抗原特異的細胞傷害性T 細胞が検出された膵癌の症例．第 63 回 日本輸血・細胞治療学会総会，2015 年 5 月 30 日，東京

④ 小屋照継，樋口由美子，湯沢美紀，水野由美子，山岡直子，曽根田美樹，堀内香与，平林耕一，小林孝至，下平滋隆：再生医療等の安全性の確保等に関する法律に対応した樹状細胞製剤の評価に関する検討．日本再生医療学会総会，2014 年 3 月 21，横浜

⑤ 下平滋隆：樹状細胞及び腫瘍抗原ペプチドを用いたがんワクチン療法．第 62 回日本輸血・細胞治療学会総会，2014 年 5 月 17 日，奈良

⑥ 樋口由美子，高橋香織，吉澤清司，小屋照継，川久保雅友，下平滋隆：空路搬送に伴うＸ線検査がWT1ペプチドに及ぼす影響．第 62 回 日本輸血・細胞治療学会総会，2014 年 5 月 16 日，奈良

⑦ 下平 滋隆: 将来の樹状細胞及び腫瘍抗原ペプチドを用いたがんワクチン療法．第 51 回癌治療学会学術集会(招待講演)，2013 年 10 月 24 日，京都

⑧ Shigetaka Shimodaira: Cancer treatment with dendritic cells for patients visited from Kuwait. The Forum of the Japan-UAE Joint Meeting for Cooperative promotion of Life Science（招待講演），2013 年 4 月 13 日，Tokyo，Japan

⑨ Shigetaka Shimodaira: Harvesting the seeds of translational research: A clinical trial of dendritic cell based vaccination. 12th International Symposium on dendritic cells（招待講演），2012 年 10 月 09 日，Daegu，Korea

〔産業財産権〕

○出願状況（計７件）

① 名称：IFN を用いた非接着培養による樹状細胞の調製方法
発明者：下平滋隆，小屋照継
権利者：国立大学法人信州大学
種類：特許
特許出願番号：特願 2015-53804
国内外の別：国内

② 名称：G-CSF を用いた樹状細胞の調製方法
発明者：下平滋隆，樋口由美子，小屋照継
権利者：国立大学法人信州大学
種類：特許
国際出願番号：PCT/JP2014/053676
出願年月日：国際出願日 17.02.2014，優先日 15.02.2013
国内外の別：国外

③ 名称：分離装置
発明者：下平滋隆
権利者：国立大学法人信州大学
種類：特許
番号：13/849,045
出願年月日：2013 年 03 月 22 日
国内外の別：国外

④ 名称：血液成分分離装置
発明者：下平滋隆
権利者：国立大学法人信州大学
種類：特許
番号：13/849,116
出願年月日：2013 年 03 月 22 日
国内外の別：国外

⑤ 名称：G-CSF を用いた樹状細胞の調製方法
発明者：下平滋隆，樋口由美子，小屋 照継
権利者：国立大学法人信州大学
種類：特許
番号：特願 2012-028118
出願年月日：2013 年 02 月 15 日
国内外の別：国内

⑥ 名称：分離装置
発明者：下平滋隆
権利者：国立大学法人信州大学
種類：特許
番号：特願 2012-086514
出願年月日：2012 年 04 月 05 日
国内外の別：国内

⑦ 名称：分離装置
発明者：下平滋隆
権利者：国立大学法人信州大学
種類：特許
番号：特願 2012-086515
出願年月日：2012 年 04 月 05 日
国内外の別：国内

〔その他〕

ホームページ等
信州大学 学術情報オンラインシステム SOAR
http://www.shinshu-u.ac.jp/soar/

６．研究組織

(1)研究代表者

下平　滋隆（SHIMODAIRA，Shigetaka）
信州大学・学術研究院医学系（医学部附属病院）・准教授
研究者番号：８０３４５７５１

(3)連携研究者

西村　孝司（NISHIMURA，Takashi）
北海道大学・遺伝子病制御研究所・教授
研究者番号：３０１４３００１