

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 5 月 22 日現在

機関番号：12601

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2011～2015

課題番号：23107002

研究課題名（和文）細胞内分子機能のナノイメージングと機能のモデル解析

研究課題名（英文）Imaging of molecular functions in cells with nanometer accuracy and constructing models to explain them

研究代表者

樋口 秀男 (Higuchi, Hideo)

東京大学・大学院理学系研究科（理学部）・教授

研究者番号：90165093

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 69,000,000円

研究成果の概要（和文）：我々は、細胞内やマウス体内で起こる生命現象を1分子・1粒子・1細胞を高時空間分解能で観察し機能の解明を行った。マウス耳介に腫瘍化したがん細胞のイメージングや好中球の動く様子を、マウスを傷つけることなく高時空間分解能でイメージングした。観察像の結果、腫瘍からがん細胞が突起していることや好中球内の小胞は非常に活発に運動していることが明らかとなった。また、がん細胞の損傷度を定量化するために、細胞の位相差像を取得し各画素の光強度揺らぎから細胞内の運動を計測した。この計測結果は、これまでに行われた染色の結果とよく一致したことから、揺らぎ法を用いて細胞損傷を継続的に定量化することが可能となった。

研究成果の概要（英文）：We took in vivo and in vitro images of single molecules and particles in mice and culture cells to understand the function of molecules. In vivo imaging, we images neutrophil labeled with quantum dots and cancer cells expressing tubulin-GFP in mouse auricles by spinning confocal microscope. The individual cancer cells, neutrophils and vesicles transporting in the neutrophil in mice were clear observed even at high spatiotemporal resolution of ~10ms and ~10nm. The speed of vesicle transport was much higher than that in purified cells. To understand the damage of cancer cells quantitatively for cancer therapy, we took the phase contrast images of cancer cells and analyzed the intensity fluctuation (standard deviation of intensity) of each pixels in images. The magnitude of the fluctuation decreased with progress of cell damages. Long term observation of the fluctuation is available to detect the cell damage.

研究分野：生物物理学

キーワード：1分子 1粒子 細胞 運動 マウス

## 1. 研究開始当初の背景

細胞内分子機能の理解は、過去 15 年間の蛍光蛋白質観察と分子生物学の進展によって劇的に深まった。しかしながら、分子生物学や蛍光蛋白質は個々の分子を観察するのではないため、分子反応や機能を直接的に理解することはできない。一方、組換え蛍光蛋白質の登場とほぼ時を同じくして分子機能を直接的に観察する 1 分子ナノ精度の計測が登場した。この方法の登場によって、精製された実験系においてモーター蛋白質などの 1 分子運動、ATP 加水分解反応、分子内構造変化などが明らかにされた。さらに近年蛍光性ナノ粒子 (CdSe やダイヤモンド) の登場により、高輝度で長時間の蛍光観察が可能となり、細胞内の分子位置を正確に測定できるようになった。この粒子を利用して、マウス内でも 1 分子の位置を追跡できるようになった。しかしながら、これらの技術、すなわち蛍光蛋白質、分子生物学、1 分子計測、蛍光性ナノ粒子を組み合わせて、細胞内の分子反応を観察する研究はほとんどない。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、背景で述べた近年の技術革新を取り入れ、さらに新しい方法を開発して、培養細胞やマウス細胞内のナノメートル領域の分子や小器官の反応を 1 分子・1 粒子レベルの高精度で測定することである。併せて、細胞実験と関連する精製した分子を用いた実験も行い、分子、細胞、マウスの異なる階層間の理解をつなぐ。

## 3. 研究の方法

### (1) 精製分子研究

#### ミオシン数分子の力測定

ウサギより精製したミオシンについてイオン強度を下げてフィラメント化を行った。アクチン線維の一端にポリスチレンビーズを結合し、ビーズのレーザートラップを行った。アクチンフィラメントとミオシンフィラメント内のミオシン分子とを相互作用させた。変位や力は 4 分割センサーを用いて測定を行った。得られた変位に対して、ステップ上の変位を見つけるために、ステップファインディングプログラムに掛けて、ステップの大きさや時間を求めた。

ミオシン 1 分子の動態を直接とらえるためにミオシン制御軽鎖を大腸菌で発現させたピオチンタグ入り制御軽鎖と入れ替え、そこにアビジンコーティングした金コロイド粒子 ( $\Phi 20\text{-}30\text{nm}$ ) を結合させ、その散乱像を高速度カメラで撮影した (10000 フレーム/秒)。

### (2) 細胞研究

#### がん細胞の損傷度の定量化の新しい方法の開発

細胞の損傷度を非侵襲で計測する新しい方法を開発し、細胞の損傷を定量的に評価した。

がん細胞等をガラスボトムディッシュに接着し、顕微鏡ステージに取り付けた保温器にいい、細胞を位相差顕微鏡にて観察した。ベシクルなどの細胞内小器官の運動と細胞の元気が関係していることが我々の研究で明らかになったので、細胞の損傷度についてはその運動に関連する物理量を観察した。ベシクルが動けば光強度が変化することから、各ピクセルの強度揺らぎ (強度の二乗平均の根) の解析を行った。この光ゆらぎ解析法においてどのような時間領域や撮影時間が最適であるかを調べ、最適な条件で揺らぎを測定した。

#### 心筋細胞の振動の高速撮影

従来の心筋細胞の筋節撮影の画像取得レートは 33frames/sec であり心筋の振動周波数 8 Hz に近かったために、波形の詳細が明らかではなかった。そこで、我々は、画像取得レートを 500 frames/sec に大幅に上げ、かつ筋節長の位置精度も非常に高く 5nm (25 frame/sec なら 1nm) となるように装置を改良した。

ラット心筋細胞を単離し、GFP- $\alpha$  アクチンをトランスフェクションする。これをガラスボトムディッシュに接着し、顕微鏡ステージに取り付けられた保温器に取り付け、温度を一定に保った。心筋の温度を上げるため、1550nm の水の吸収があるレーザーを用いて、温度ジャンプを行った。この心筋細胞に 488nm のレーザー光を照射して、蛍光画像を得る。高速画像を得るために、レーザーを直径 20 $\mu\text{m}$  程度に絞りこみ、さらに、高速 EMCCD を用いて画像の取得を行う。

#### PAR1 発現細胞の PAR1 を 3 次元的観察

乳がん細胞 KPL4 細胞に PAR1-GFP を発現させた KPL4-PAR1-GFP 細胞株を作成した。その細胞に対するモノクローナル抗体に量子ドットを結合した。この細胞をガラスボトムチャンバーの表面に接着し、顕微鏡ステージ上の保温器の 532nm レーザーにて量子ドットを励起した。3 次元的に蛍光像を観察するために、2 つの異なる焦点面における画像を取得した。この 2 枚の画像の光強度をもとに深さ方向の位置を計算で求めた。

### (3) マウス研究

#### 非侵襲イメージング

これまでの *in vivo* イメージングでは、腫瘍部を切開して、癌腫瘍表面近くを観察できた。しかしながら、切開をすると、出血や免疫細胞の活性化などが起こり、生きたままの姿を観察する事は困難である。そこで、非侵襲で観察できる装置システムの改良と観察法の工夫をおこなった。明るくするため、倍率を下げ、レーザーの集光度および強度を上げた。血量が見えるように、青い光の透過像を得られるようにした。観察法として、約 200 $\mu\text{m}$  の厚さしかない耳をえらび、蛍光を発

する毛の脱毛をした。がん細胞をラベルするためにターゲットとする細胞に対する抗体-量子ドット複合体を尾静脈注射した。

マウス腫瘍内がん細胞の非侵襲 in vivo イメージングを行うために、厚さが 150 ~ 200 $\mu\text{m}$  と薄いマウスの耳介に腫瘍の作成を行った。がん細胞を入れた細い注射針の扱いを改良することで、耳介内に所定の量の培養がん細胞を入れることができるようになり、腫瘍が効率よくできるようになった。

腫瘍として KPL4-EB1-GFP, U87MG, MDA-MB-231(WT),MDA-MB-231-GFP-tub, MDA-MB-231-EB1-GFP の計 5 株における接種細胞数の検討を行った。その結果、ある一定以上の接種細胞数があれば高確率 (100%) でゼノグラフトモデルが作製できるとの結果が得られた。このマウス耳介内悪性腫瘍の非侵襲イメージングを行う。

#### 4. 研究成果

##### (1)精製分子研究

##### ミオシン少数分子の力発生と分子運動の直接計測

ミオシンフィラメントにアクチン線維を相互作用させて、ミオシン分子集合体の発する力を解析すると、30pN 前後の大きな力を発生していることがわかった。さらにステップ状に変化する力波形が観測され、特に高負荷におけるステップ状の力発生は、ミオシン 1 分子では不可能であり、複数の分子が同期して力発生する協同的な特性を示唆する結果であった。そこでシミュレーションモデルを構築し、ミオシン分子間の力発生が同期するメカニズムについて検討した。実験データを再現するようにパラメータを推定した結果、低負荷から高負荷にかけて同期して力発生するミオシン分子数が増加する特性がみえてきた。力発生の同期現象を起こす因子として、負荷依存的に力発生状態の遷移率が変化する特性が重要であることがわかった。またパワーストロークとよばれる構造変化による力発生が 2 段階あると、1 段階の場合に比べ同期する確率が上がることも判明した。

このシミュレーションモデルをもとに、サルコメア構造内でのアクチンの変位を予測した。その結果、等尺性収縮 (サルコメア長一定) においてでも、その内部にあるアクチンは揺らいでいることが予測された。

ミオシン少数分子個々の運動を観察するために、ミオシン分子に金ナノ粒子を標識し、その散乱像を高速カメラで計測する方法を開発し、ミオシン分子の動態を直接計測した。まず、無負荷で自由に動くアクチンと相互作用中のミオシン 1 分子の動態を計測したところ、平均 15 nm 程度ミオシンがアクチンと相互作用しながら移動する様子を 1 分子レベルで初めて捉えることに成功した。この結果から、ミオシンは構造変化による力発生後直ちにアクチンから解離するのではなく、しばらく結合していることが見えてきた。

これは既存の筋収縮メカニズムでは予想されないものであり、新しい収縮メカニズム提唱につながる興味深い結果であった。

##### (2)細胞研究

##### がん細胞の損傷度の定量化

我々は、脳の悪性腫瘍からライン化された細胞 (Brain tumorstem cells, BTSCs) の紫外線や IR700 に対する耐性を調べた。がん幹細胞と幹細胞ではない腫瘍細胞 U87 に紫外線 (280nm) を 10 分照射した後に、幹細胞に結合した量子ドット EGFR の細胞膜上の運動を追跡した。その結果、がん幹細胞の EGFR の膜上の運動は、照射前とほとんど変化しなかった。それに対して、幹細胞ではない U87 では、膜上の運動は大きく阻害された (遅くなった)。これらのことから、がん幹細胞が、紫外線に対する耐性があることが明らかとなった。さらに、がん幹細胞耐性について調べるもう一つの方法として、赤色 (700nm) の蛍光を発するとともに、活性酸素を発生する蛍光色素 IR700 を利用した。この IR700 にごがん幹細胞特有の細胞膜タンパク質 (CD133) に対する抗体を結合した。この IR700 と抗体との複合体をごがん幹細胞と反応させた後、赤色 (645nm) で照射を行った結果、5 分程度の照射によって、がん幹細胞がネクローシスを起こすことが明らかとなった。この方法を用いれば、選択的にターゲットとする細胞を死滅させることができると期待される。この IR700 の照射によって小胞運動が遅くなることを指標として、細胞の活性化を定量的に評価できる新しい方法、すなわち、細胞の位相差像を撮影し、約 500nm x 500nm の面積内の強度ゆらぎの時系列を独自のプログラムにより解析を行った。その結果、接着がん細胞においては、揺らぎが時間とともに減少したのに対して、がん幹細胞においては、むしろ揺らぎが大きくなった。この揺らぎ減少は、モータータンパク質の不活性化と関係することが確認できた。一方、揺らぎが大きくなったのは、細胞がブレッキングを起こしたことで、細胞内の自由空間が変化したためであると考えた。これらの結果より、細胞の損傷の程度を光揺らぎ値から定量的に測定できることが明らかとなった。

##### 心筋細胞の振動観察とモデル解析

心筋の振動運動の分子メカニズムの解明を目指しているが、筋節内部には分子が密集しているため、個々の分子の挙動を観察するのは困難であり、その成功例の報告も無い。そこで、我々は、ネズミ (Rat) 心筋細胞内の収縮系単位である筋節の長さ変化を測定するために、筋節の仕切りに GFP を発現させ、蛍光顕微鏡観察を行った。心筋細胞の温度を 37 から ~40 に上昇させたところ、驚いたことに、筋節が高速に振動することを発見した。

得られた画像の振動波形の詳細を調べたところ、振動の振幅を大きく変化(約6倍)させたにもかかわらず、振動数は、8Hzと一定に保たれた。振動の最小振幅は約30nm(最大振幅~200nm)しかなく、モーター分子のサイズに近いことから分子の挙動を反映していると考察できる。このように、振動数一定、振幅の顕著な変化、最小振幅30nmがどのような分子動態によって生み出されているのか明らかにするために、モーター分子の化学力学反応シミュレーションを行った。振動の起源は、モーター分子(ミオシン)の可逆的構造変化との関係が示唆された。分子数の時間変化と振幅の幅が打ち消しあうために、振動数が一定となることも明らかとなった。

### PAR-1のエンドサイトーシス過程の3Dイメージング

がん化を誘発する膜タンパク質 PAR-1 (Protease activated receptor 1) を過剰発現した培養細胞内がどのようにして、膜タンパク質を細胞内に取り込むのか、その過程の追跡をおこなった。PAR-1は、スロンピンやMMP1といった分解酵素によって、アミノ酸の一部が切断されることで活性化した。細胞膜上の PAR-1 のエンドサイトーシス速度とスロンピンによるカスケードの活性化とに関連があるかをしらべるために、3次元的位置検出を行った。PAR-1 に対するモノクローナル抗体に量子ドットを結合して、PAR-1 の位置を検出した。量子ドット 抗体複合体を細胞と反応させてから、約2時間後には、細胞上の量子ドットの半数が細胞内に取り込まれることが判明した。さらに詳しく調べるために、3次元的位置を数nm精度で検出できる装置を用いて、PAR-1 がどのようにエンドサイトーシスするのかを明らかにした。約150秒の位置追跡によって、エンドサイトーシスする PAR1、膜表面上を動くだけの PAR1 そして、膜の中から外に向かうエンドサイトーシスとは逆方向の運動が見られた。膜の中から外に向かう PAR-1 は、一度エンドサイトーシスした小胞が舞い戻ってきたのか、あるいは、リサイクリングの途中を見ているのかのいずれかであろうと考えた。

### (3)マウス研究

#### 非侵襲 in vivo がん細胞・白血球(好中球)のイメージング

白血球の中でも運動能が高い好中球の運動を観察するために、好中球の膜タンパク質に多粒子化量子ドットを結合することで、血管中の好中球をより鮮明に観察できる実験系を構築した。また、耳に刺激剤を塗りクロファージを誘発したところ、貪食した量子ドットの詰まった小胞の運動を観察する事ができ、小胞の位置を15nm精度で追跡することができた。

細胞運動の詳細も観察でき、仮足が急速に

伸びたのち、細胞体が仮足の方法に動き出した。好中球が生体内を動くメカニズムが解った。小胞の動きを詳細に調べた結果、小胞はしばらく動いて止まるといった「stop and go」様式で動いていることが明らかとなった。

がん組織・細胞の非侵襲 in vivo イメージングにおいて、従来の研究では、1枚の画像を取得するために数秒を要していたが、この速度では、速い反応を追うことが困難である。我々は、ニポウ板式の共焦点顕微鏡を利用することで、GFPを発現した乳がん細胞である MDA-MB-231 細胞を高時間分解能で観察するために装置の改良を行った。レーザーが長時間がん組織に照射しないようにシャッターをとりつけ、また、励起強度を素早く上げる工夫を行った。また、励起光で照射する面積をこれまでの半分程度に減らし、励起強度を上げた。これらの工夫によって、皮膚の表面から100マイクロメートルの深さにある単一細胞を0.1秒の露光時間で動画撮影することが可能となった。

非侵襲 in vivo イメージングの時間分解能を従来よりも上げることに成功した。実験では、細胞質内のチューブリンにGFP、核に蛍光強度が高いRFP (Red Fluorescent Protein: HcRed1)が発現するよう2重に蛍光ラベルしたヒト乳がん細胞を作出し、免疫不全マウスの耳介内に接種後、非侵襲において in vivo イメージングを行い、単一細胞のGFP蛍光およびRFP蛍光を11ミリ秒の露光時間で撮影できた。その際、がん細胞の接種箇所を極力、皮膚の直下とし、血流が遮断されない程度の圧力でマウス耳介を顕微鏡ステージに水平に圧着するなど、皮膚表面からの深さを浅くするよう工夫を施した。これらのことにより、従来よりも露光時間が短く、かつ鮮明な像を撮影することができた。

### 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8件)(すべて査読あり)

Takumi Washio, Seine A. Shintani, Hideo Higuchi and Toshiaki Hisada. Analysis of spontaneous oscillations for a three state power stroke model. Physical Review E. 95, 022411(2017.2). 10.1103/PhysRevE.95.022411  
Sakuma M, Kita S, Higuchi H. Quantitative evaluation of malignant gliomas damage induced by photoactivation of IR700 dye. Sci Technol Adv Mater. 22:473-482 (2016.8). 10.1080/14686996.2016.1205936  
Kohsuke Gonda, Minoru Miyashita, Hideo Higuchi, Hiroshi Tada, Tomonobu M Watanabe, Mika Watanabe, Takanori Ishida, Noriaki

Ohuchi. Predictive diagnosis of the risk of breast cancer recurrence after surgery by single-particle quantum dot imaging. *Scientific Reports* 5, 14322, (2015.9) 10.1038/srep14322  
Chikako Shingyoji, Izumi Nakano, Yuichi Inoue and Hideo Higuchi. Dynein arms are strain-sensitive direction-switching force generators. *Cytoskeleton* 72:388-401 (2015.8). 10.1002/cm.21232

Ryoma Nakao, Kenji Kikushima, Hideo Higuchi, Nozomu Obana, Nobuhiko Nomura, Bai DongYing, Makoto Ohnishi, and Hidenobu Senpuku. Novel Approach for Purification and Selective Capture of Membrane Vesicles of Periodontopathic Bacteria, *Porphyromonas gingivalis*. *PLoS One*. 9:1-11 (2014.5). 10.1371/journal.pone.0095137

Yasuhiro Suzuki, Chandra Nath Roy, Warunya Promjunyaku, Hiroyasu Hatakeyama, Kohsuke Gonda, Junji Imamura, Biju Vasudevan Pillai, Noriaki Ohuchi, Makoto Kanzaki, Hideo Higuchi, and Mitsuo Kaku. Single quantum dot tracking reveals that an individual multivalent 2 HIV-1 Tat-protein transduction domain can activate machinery for 3 lateral transport and endocytosis. *Mol. Cell Biol.* 33: 3039-3049 (2013). 10.1128/MCB.01717-12

Kenji Kikushima, Sayaka Kita and Hideo Higuchi A non-invasive imaging for the in vivo tracking of high-speed vesicle transport in mouse neutrophils. *Scientific reports* 3:1913 (2013) 10.1038/srep01913

Junji Imamura, Yasuhiro Suzuki, Kohsuke Gonda, Chandra Nath Roy, Hiroyuki Gatanaga, Noriaki Ohuchi and Hideo Higuchi. Single Particle Tracking Confirms That Multivalent Tat Protein Transduction Domain-induced Heparan Sulfate Proteoglycan Cross-linkage Activates Rac1 for Internalization *J. Biol. Chem.* 286: 10581-10592 (2011). 10.1074/jbc.M110.187450

[学会発表](計 18 件)

Hideo Higuchi. Cooperative force generation by muscle myosin molecules interacting with actin filaments. *International Symposium on Universal Biology* (2016.11.28-29) 東京大学 (東京都文京区)

Hideo Higuchi, Motoshi Kaya, Takumi Washio, Seine Shintani. Cooperative force generation by muscle myosin molecules interacting with actin filaments. *KIAS Protein Science Seoul Korea* (2016.9.22-24)

Hideo Higuchi: Motility of motor proteins, myosin, kinesin and dynein. *Cooperation in Physics Workshop: LMU-UT* (2016.2.29-3.1) 東京大学 (東京都文京区)

Hideo Higuchi Noninvasive in-vivo imaging of neutrophil and tumor cells in mouse auricles. *PacificChem Hawaii USA* (2015.12.14-20)

Hideo Higuchi In vivo and In vitro imaging to elucidate the dynamic function of cells “Toward Medical Biophysics” 3rd International Nanomedicine Symposium. (2015.11.25-26) 東京大学 (東京都文京区)

Hideo Higuchi Motility of motor proteins, myosin, kinesin and dynein. *Cooperation in Physics Workshop: LMU-UT* (2016.2.29-3.1) 東京大学 (東京都文京区)

Hideo Higuchi Noninvasive in-vivo imaging of neutrophil and tumor cells in mouse auricles. *PacificChem Hawaii USA* (2016.12.14-20)

Hideo Higuchi, Kenji Kikushima and Sayaka Kita. Noninvasive in vivo imaging of neutrophil and tumor in mouse auricles. 8th Internal Symposium on Nanomedicine (Matsushima) (2014.12.7)

Hideo Higuchi. Single molecule motility and vesicle transport in purified system, cells and mice. 8th Internal Symposium on Nanomedicine. (2014.12.6) (Matsuyama)

Hideo Higuchi. Single molecule biophysics towards “in vivo”. *Cooperation in Physics Workshop: Todai-LMU* (Munich, Germany) (2014.10.27)

Hideo Higuchi, Kenji Kikushima and Sayaka Kita Noninvasive in vivo imaging of neutrophil and tumor in mouse auricles. A3 Foresight Symposium on Nanomedicine. (Sendai) (2014.9.2)

Hideo Higuchi, Kenji Kikushima and Sayaka Kita. Biophysics toward noninvasive imaging. *International Symposium on Nanomedicine molecular Science.* (Nagoya) (2014.1.13-15)

Hideo Higuchi, Kenji Kikushima and Sayaka Kita “Noninvasive in vivo

imaging of neutrophil and tumor in mouse auricles” *Molecules* view The International Symposium on Multi-Scale Muscle Mechanics. Kitakyusyu Fukuoka (2013.11.7)

Hideo Higuchi, Kenji Kikushima, Sayaka Kita: Noninvasive in vivo imaging of neutrophil and tumor in mouse auricles. Dynein 2013 International Work-shop, Kobe, (2013.11.1-4).

Higuchi H and T. Nomura. “Understanding of hierarchy in muscle contraction.” The international Symposium on multi-scale muscle mechanics. Session Moderator. Yokohama (2013.3)

Higuchi H., Kikushima K., and Kita S. Single molecule biophysics toward in vivo. 2nd Tokyo U-Korea U Joint Symposium. Soul, Korea (2013.3)

Higuchi H., Kikushima K., and Kita S. Single molecule biophysics toward in vivo. The 4th Taiwan-Japan Symposium on Nanomedicine. Taipei (2013.1)

Higuchi H. and M Kaya Single molecule biophysics in a in vivo and in vitro. Japan-Taiwan joint symposium. Kyoto. (2012. 2)

〔図書〕(計 8 件)

新谷正嶺,戸次直明,福田紀男,石渡信一, 樋口秀男. 心筋細胞に備わった昇温誘起の高速サルコメア振動 第 8 回森和英記念計算科学研究会 34 - 37 (2016)

樋口 秀男 「普遍生物学」生物物学会誌 巻頭言 55,285(2015.12)

樋口秀男,多田隈尚史 分担執筆 「12 章 細胞内での運動」 化学同人「1 分子生物学」 石渡信一,原田慶恵編 (2014)

樋口秀男,権田幸祐 「量子ドットを用いたがん細胞の単一分子イメージング」 分担執筆 NTS 出版 バイオマテリアル 478 481 (2012)

Toyoshima Y. and H. Higuchi “Motile and Enzymatic properties of native dynein molecules” Handbook of Dynein. K. Hirose and LA Amos ed. Pan Stanford Publishing. 123-144 (2012)

茅元司 樋口秀男 「筋肉の巧みな収縮メカニズム」鳥居薬品 感染・炎症・免疫 42,116 123, (2012)

樋口秀男 「マウス個体内の 1 分子計測」東京化学同人 現代化学 488, 2011

樋口秀男 「ナノバイオ」東京理科大学 理大科学フォーラム 8,19-24 2011

〔産業財産権〕

○出願状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

○取得状況(計 1 件)

名称：共焦点顕微鏡画像システム  
発明者：樋口秀男,下澤東吾  
権利者：国立大学法人東京大学  
種類：特許  
番号：2013-167654  
取得年月日：2013年8月29日  
国内外の別：国内

〔その他〕

ホームページ

<http://bp.phys.s.u-tokyo.ac.jp/higuchipro/>

教育活動

1.樋口秀男 講義「がんを知り,がんを治す」沼津西高校生約 80 名 (東大) (2016.10.17).

2.樋口秀男 講義「傷を治す白血球と分子の活躍」沼津西高校生約 40 名 (東大) (2015.10.19).

3.樋口秀男 講義「傷を治す白血球と分子の活躍」沼津西高校生約 90 名 (東大) (2014.10.20).

4.樋口秀男「細胞の謎をさぐる」東大理学部 高校生のための夏休み講座 2013 (東大) (2013.7.25)

6.研究組織

(1)研究代表者

樋口 秀男 (HIGUCHI,Hideo)  
東京大学・大学院理学系研究科・教授  
研究者番号：90165093

(2)研究分担者

茅 元司 (Kaya, Motoshi)  
東京大学・大学院理学系研究科・助教  
研究者番号：00422098