

令和 6 年 6 月 14 日現在

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20H02543

研究課題名（和文）細胞小器官の炭素固定戦略を模倣するコンファインド酵素反応システムの創製と応用

研究課題名（英文）Confined enzyme reaction systems mimicking carbon-fixation strategy of cell organelles

研究代表者

吉本 誠（Yoshimoto, Makoto）

山口大学・大学院創成科学研究科・教授

研究者番号：80322246

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 11,800,000円

研究成果の概要（和文）：二酸化炭素ガスを炭素源、ホスフォエノールピルビン酸カルボキシラーゼを酵素触媒として、炭素固定反応プロセスを構築した。遊離状態のカルボキシラーゼは、気液二相流場において、気液界面への吸着等により、ほとんど触媒活性を示さなかった。一方、酵素をポリスチレン粒子の粗表面に固定化して用いると、気泡共存下において気液界面と酵素の接触が抑制され、酵素が安定に機能することを見出した。これらに基づき、二酸化炭素含有ガスを連続通気させた外部循環式エアリフト型気泡塔において、固定化カルボキシラーゼを触媒としてホスフォエノールピルビン酸に炭素を付加する反応を進行させた。また、触媒に再利用性があることも明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

エネルギー消費を抑制しながら、二酸化炭素を有効利用する技術の開発は、低炭素社会の実現に向けて有効なアプローチである。常温・常圧において炭素固定反応を触媒する酵素の機能を、実用的な反応器において安定に利用できれば、上述の観点から意義が大きい。二酸化炭素がガス状で反応器に供給される場合、気液界面における酵素の失活が問題となる。本研究では、ポリスチレン粒子に結合させた酵素が、気泡群が共存する反応器において、二酸化炭素ガスを原料とした炭素固定反応を安定に促進することを見出した。また、触媒粒子は反応器から回収して次の反応に再利用できるため、実用的にも優れたプロセスを構築できる。

研究成果の概要（英文）：A carbon-fixation process was developed using phosphoenolpyruvate carboxylase as an enzyme catalyst and carbon dioxide gas as a carbon source. Free carboxylase exhibited little catalytic activity in gas-liquid two-phase flow because of the adsorption of the enzyme to gas-liquid interface. On the other hand, carboxylase, which was immobilized onto the rough surface of polystyrene beads could function in the presence of bubbles because of the interaction of the enzyme with the gas-liquid interface was depressed. Based on the above findings, the reaction, in which carboxylation of phosphoenolpyruvate was catalyzed by the immobilized carboxylase beads, was induced using an external loop airlift bubble column operated with carbon dioxide-containing gas. It was also demonstrated that the catalyst beads were reusable.

研究分野：生物化学工学

キーワード：酵素反応 炭素固定 気泡塔バイオリアクター 固定化酵素 気液二相流

1. 研究開始当初の背景

エネルギー消費を抑制しながら、気相の二酸化炭素を固定あるいは化学的に有効利用する技術の開発は、脱・低酸素社会の実現に向けて重要となっている。生細胞では、大気中の二酸化炭素を生命活動に必要な有機化合物に変換する複雑な酵素反応系が、細胞小器官(カルボキソーム)の微小な閉鎖空間(コンファインドシステム)において構築されている。このような細胞が進化の過程で獲得した酵素反応システムでは、二酸化炭素の取り込みや水和を伴う酵素反応が空間・機能的に高度に制御されている。二酸化炭素の吸収・変換に関する細胞小器官の機能の一部を抽出して生体外で構築するとともに、触媒反応プロセスとして安定的に機能させる技術(バイオプロセス)を開発できれば、学術的・社会的な意義が大きい。

2. 研究の目的

本研究の目的は、二酸化炭素を原料のひとつとして、常温・常圧下において有機物に炭素を付加する酵素反応系が組み込まれたコンファインド触媒反応システムを構築することである。まず、二酸化炭素ガスを連続供給可能な反応器において、上述の触媒システムを安定に機能させるための技術開発を行う。具体的には、二酸化炭素変換反応に参与する酵素(カルボキシラーゼ)をポリマー粒子へ共有結合を介して複合化させる。次に、二酸化炭素ガスを連続通気することにより反応場の流動を誘起できる外部循環式エアリフト型気泡塔において、触媒粒子の特性と性能を評価する。さらに、気泡塔の反応操作条件が炭素固定反応速度に及ぼす影響を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 固定化カルボキシラーゼ粒子の調製

カルボキシ基が表面修飾された直径約 3.2 mm のポリスチレン粒子(Polysciences 社製)を MES 緩衝液 (pH = 5.5) で洗浄後、活性化剤を加えて 25 で 10 min 回転混合させた。活性化粒子の懸濁液に Phosphoenolpyruvate carboxylase (PEPC) を溶解させたホウ酸緩衝液 (pH = 7.5) を加え、25 で 3 h 反応させた。反応後、PEPC が固定化された粒子 (PEPC-PSB, 図 1) をリン酸カリウム緩衝液 (pH = 7.0) で洗浄した。PEPC-PSB の酵素活性は、3.1 mM Phosphoenolpyruvate (PEP) と 19.4 mM 炭酸ナトリウムを基質として、25 において PEPC 触媒下で生成したオキサロ酢酸 (OAA) が、Malate dehydrogenase (MDH) 反応で消費された際の補酵素の酸化還元状態の変化に基づいて決定した。

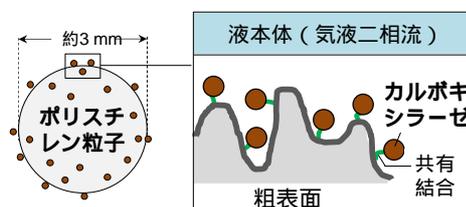


図 1 ホスホエノールピルビン酸カルボキシラーゼ(PEPC)を固定化した粗表面をもつポリスチレン粒子を気液二相流に懸濁した際の概念図

(2) 気泡塔反応器を用いた炭素付加触媒反応操作

加圧ガス (10 % CO₂ + 90% N₂ の混合ガス or 100% CO₂ ガス) をガス空塔速度 $U_G = 0.99$ cm/s でガラス製外部循環式エアリフト型気泡塔に通気して、3.1 or 6.2 mM PEP を溶解させた 10 mL の反応液を入れた。さらに 20 個の PEPC-PSB を入れて懸濁させ、CO₂ 由来の炭素を PEP へ付加させる反応を 25 で 5 h 進行させた。一定時間毎に反応液を分取して、反応液中において生成・蓄積した OAA 濃度を測定した。比較のため、遊離 PEPC を触媒として上述の反応操作を行った。さらに、PEPC 反応に及ぼす気泡の効果を明らかにするために、20 mL ガラス瓶中において CO₂ を飽和させたリン酸カリウム緩衝液を用いて、上述の条件で攪拌しながら反応を進行させた。反応操作後、反応液から PEPC-PSB を回収して、緩衝液で洗浄後、触媒として再利用するために 4 で保存した。

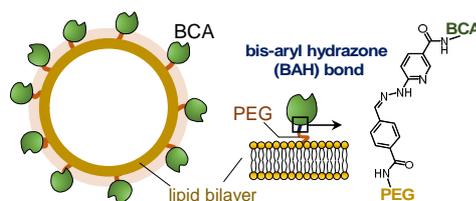


図 2. BAH 結合を介してリポソームに結合させた BCA の概念図

(3) Bis-aryl hydrazone (BAH) 結合を用いたリポソームへの炭酸脱水酵素(BCA)の複合化

末端にアミノ基をもつポリエチレングリコール (PEG) 修飾された脂質を含有する脂質二分子膜小胞 (リポソーム) を調製して、Succinimidyl 4-

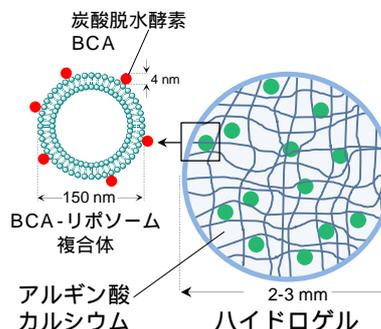


図 3. アルギン酸カルシウムハイドロゲルを担体とする炭酸脱水酵素(BCA) - リポソーム複合体の包括固定化に関する概念図

formylbenzoate (S-4FB)を結合させ、liposome-4FBを精製した。また、BCAに Succinimidyl 6-hydrazinonicotinate acetonehydrazone (S-HyNic)を結合させ、精製後 BCA-HyNicを得た。上述の操作は、0.1 M リン酸ナトリウム緩衝液(pH = 7.2)中で行った。Liposome-4FBとBCA-HyNicを混合して、1.15 M NaCl 共存下、BAH 結合の形成を 354 nm の吸光度に基づき追跡しながら liposome-BAH-BCA(図 2)を得た。リポソームに結合しなかった BCA-HyNic と BCA は遠心限外ろ過により分離除去した。BCA 活性は、*p*-nitrophenyl acetate(*p*-NA)を基質として測定した。

(4) リポソームのコンファインドシステムへの異種酵素の複合化

カルボキシ含有脂質とポリエチレングリコール修飾脂質を含有するリポソームを水和・凍結融解・Extrusion 法により調製した。乾燥脂質膜を水和する際に、Catalase (CAT)を溶解させた緩衝液を用いることにより、CAT をリポソーム内水相に封入させた。このリポソームの表面に、Superoxide dismutase (SOD)を共有結合させた。遊離状態の CAT, SOD は各段階でゲルクロマトグラフィーによりリポソームから分離除去した。SOD 活性は、Xanthine oxidase 反応で生成させたスーパーオキシドアニオンの不均化速度に基づき評価した。CAT 活性は、過酸化水素分解反応に基づいて評価した。

(5) ハイドロゲルへの酵素の包括固定化

カルボキシ基含有リポソームに炭酸脱水酵素 (BCA)を共有結合させた。得られた BCA-リポソーム複合体を Tris-HCl 緩衝液(pH = 9.0) 中で 3 wt% アルギン酸溶液中に懸濁した。この懸濁液を 0.4 M 塩化カルシウムを溶解させた Tris-HCl 緩衝液(pH = 7.5)に滴下することにより、BCA-リポソーム複合体を包括させたアルギン酸カルシウムハイドロゲル粒子(図 3)を調製した。

4. 研究成果

(1) 気泡群共存下における固定化カルボキシラーゼ粒子の触媒性能

外部循環式エアリフト型気泡塔は、ガス通気のみで、機械的攪拌を行うことなく、気相(気泡群)、液相、固相(固定化酵素粒子)を均一に混合攪拌できる。100% CO₂ ガスを通気した気泡塔において、20 個の PEPC-PSB を触媒とした PEP への炭素付加反応の経時変化を図 4 に示す。PEP に CO₂ 由来の炭素が付加した OAA の濃度が反応操作時間とともに増加していることから、気泡塔内において、PEPC-PSB の活性が安定に発現していることがわかる(F. Tanaka and M. Yoshimoto, *Ind. Eng. Chem. Res.*, 2023, 62, 8621-8634)。一方、遊離 PEPC を触媒として PEP への炭素付加反応を気泡塔において行った場合、OAA の蓄積はほとんど認められなかった(図 4)。気泡が存在しない静止液系では遊離 PEPC 活性が発現した。10% CO₂ ガスで操作した気泡塔内における遊離 PEPC 活性を図 5 に示す。10 min の間に PEPC 活性が著しく低下している。気泡塔反応器では、遊離 PEPC が気泡群の気液界面に吸着することが主要因と考えられる。PEPC-PSB の場合、気泡群への PEPC の吸着が効果的に抑制され、気泡塔内で活性が安定に発現すると考えられる。

(2) 固定化カルボキシラーゼ粒子の再利用性

PEPC の固定化担体として採用したポリスチレン粒子は、物理的に強固で直径約 3.2 mm と反応液から容易に分離回収できる。PEPC-PSB の実用性を調べるために、PEPC-PSB を 4 で保存した。保存中、3 回の気泡塔を反応器とした長時間炭素固定反応操作を行った。PEPC 残存活性と保存時間の関係を図 6 に示す。保存初期に活性が増大する現象は、他の PEPC-PSB 調製時にも確認された。粒子表面上における PEPC の構造状態が関係しているものと推定される。保存 13 日の間に合

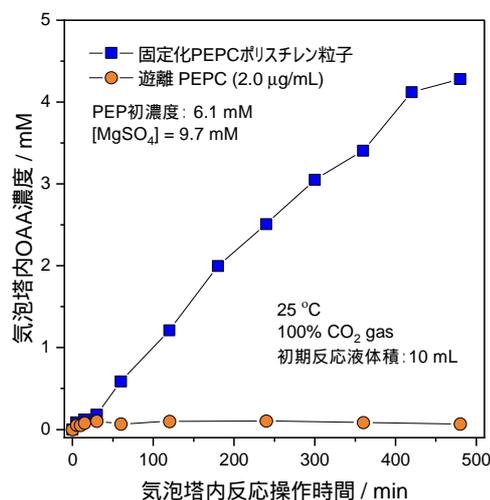


図 4. 100% CO₂ ガスを通気することにより運転した外部循環式エアリフト型気泡塔内における PEPC-PSB を触媒とした PEP への炭素付加反応(生成 OAA 濃度)の経時変化。比較のため、遊離 PEPC を同一の反応操作条件で触媒としたときの OAA 濃度の変化を示している。

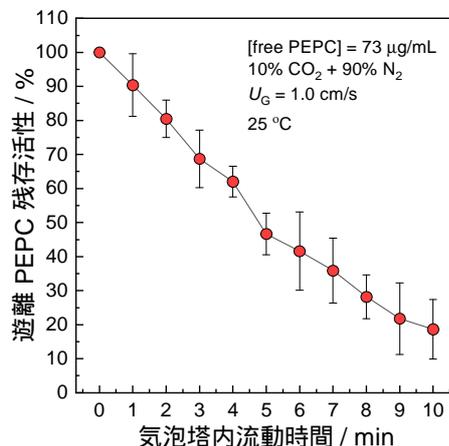


図 5. 外部循環式エアリフト型気泡塔内における遊離 PEPC 活性の安定性 (PEP 非共存下)。

計 1080 min の気泡塔反応操作に PEPC-PSB を使用しても初期状態以上の活性が維持された (図 6)。保存 30 日時における残存 PEPC 活性は初期の 66%であった。これらの結果から、PEPC-PSB は、長期間の保存、気泡塔反応器における反応操作、反応液からの分離・洗浄の各過程において十分な安定性をもつことが示された。

(3) リポソームに結合させた炭酸脱水酵素 (BCA) の特性

Bis-aryl hydrazone (BAH) 結合は 354 nm の吸光度に基づいて定量できる。Liposome-4FB と BCA-HyNic を混合した際の、紫外可視吸収スペクトルの経時変化を図 7 に示す。354 nm 付近の吸光度が時間の経過とともに増大しており、安定なコロイド分散系を維持した状態で BAH 結合の形成が進行していることがわかる。リポソームに結合させた BCA は *p*-NA に対する触媒活性を示し、遊離 BCA と類似の高次構造を有していた。また、二酸化炭素の水和反応を促進する活性も有していた (H. Nagata, M. Yoshimoto and P. Walde, *ACS Omega*, **2023**, *8*, 18637-18652)。

(4) リポソームへの異種酸化酵素の固定化

本研究では、コンファインドシステムとして、脂質二分子膜ベシクル (リポソーム) をコロイド状の担体として用いて、リポソームへの炭素固定酵素反応系の構築を進めた。この過程で、モデル酵素として、Superoxide dismutase (SOD) と Catalase (CAT) をリポソームの表面と内水相にそれぞれ閉じ込め、SOD/CAT による活性酸素種 (スーパーオキシドアニオンと過酸化水素) の逐次的な不均化反応に適用した (M. Iwasaki and M. Yoshimoto, *Langmuir*, **2021**, *37*, 10624-10635)。この触媒系では、各酵素の基質や中間生成物に対する脂質膜移動の影響を考慮して、異種酵素がリポソーム内に最適に配置されている。具体的には、液本体で発生させたスーパーオキシドアニオンの不均化を触媒するためには、リポソームの表面に SOD を結合させる必要があることを、リポソーム内水相に閉じ込めた SOD との反応性の比較に基づき明らかにした。一方、CAT はリポソーム内において、SOD 反応で生成した過酸化水素を逐次的に分解した。リポソーム内水相に酵素を閉じ込めることにより、気液二相流中において気液界面と酵素の接触が抑制され、酵素活性が安定化される可能性がある。

(5) アルギン酸カルシウムハイドロゲルへの炭酸脱水酵素 (BCA) の固定化

BCA を、酵素活性を維持した状態でカルボキシ基をもつリポソーム表面に共有結合させた。BCA-リポソーム複合体を、BCA の基質に対する拡散抵抗が小さいアルギン酸カルシウムゲル粒子に包括固定化した。リポソームに複合化されていない BCA 分子は、アルギン酸カルシウムゲルから液本体に容易に漏出したが、BCA-リポソーム複合体は、ゲルからの漏出が抑制された。これは、BCA-リポソーム複合体 (直径 100-200 nm) は、BCA に比べて著しく大きなサイズをもち、ゲルマトリックスに安定に保持されるためと考えられる。BCA-リポソーム複合体を包括したハイドロゲル粒子を充填したカラムを用いて、*p*-NA の加水分解を触媒する流通式反応器を操作した (J. Moriyama and M. Yoshimoto, *ACS Omega*, **2021**, *6*, 6368-6378)。一方、調製したハイドロゲル粒子は、水相における繰り返し利用時の物理的強度が十分でなく、気泡塔内の気液二相流場にお

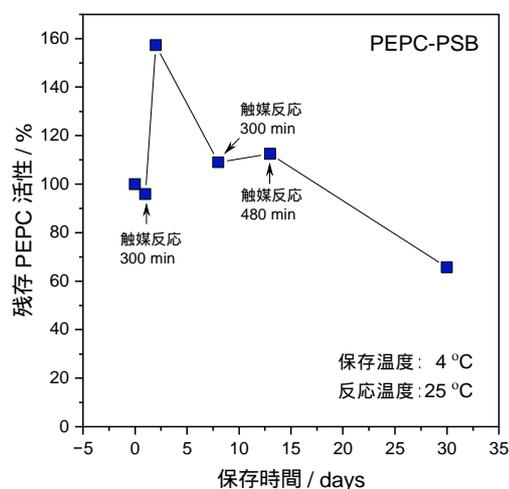


図 6. PEPC を固定化したポリスチレン粒子 (PPC-PSB) の 4 における保存安定性。保存期間中、3 回の気泡塔反応操作に触媒として使用した。各反応操作 (25 , 初期体積 10 mL) の初期条件は次のとおりである。1 回目反応 (保存 1 日): [PEP] = 3.1 mM, pH = 7.5, 2 回目反応 (保存 8 日): [PEP] = 3.1 mM, pH = 8.0, 3 回目反応 (保存 13 日): [PEP] = 6.2 mM, pH = 8.0 .

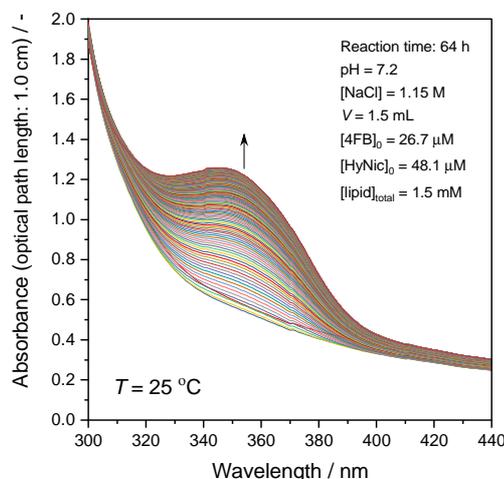


図 7. Liposome-4FB と BCA-HyNic を混合した際の UV/vis 吸収スペクトルの経時変化

ける反応操作への適用性は低いと判断した。

本研究では、粗表面をもつポリスチレン粒子に共有結合を介して固定化した PEPC が、気泡群を伴う流動場において高い安定性を示すことを見出した。この粒子は、物理的強度が高く、反応液からの分離回収が容易なため、実用性が高い。研究当初は、気液界面への酵素の吸着を抑制するために、リボソームへ酵素を閉じ込めるアプローチが有用と考えたが、上述の知見に基づき、本研究では、PEPC を固定化したポリスチレン粒子(PEPC-PSB)を気泡塔内において炭素付加反応の触媒として採用した。

以上のように、本研究では、PEPC-PSB を触媒粒子、外部循環式エアリフト型気泡塔を気液接触型反応器として、気相の二酸化炭素を炭素源とする PEP への炭素付加反応操作を行った。反応原料である二酸化炭素を含有するガスの供給により、反応器内が混合・攪拌される気泡塔は、省エネルギー的であり、触媒粒子は保存・再利用が可能であった。課題として、反応器液相基準の PEPC 濃度が比較的低いことが挙げられる。この点を克服できれば、PEPC-PSB を用いた実用的な酵素的炭素付加反応操作が実現すると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6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 Makoto Yoshimoto	4. 巻 46
2. 論文標題 Gas-Liquid Flow-Induced Characteristics of Dispersed Liposome-Based Particles	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Chem. Eng. Technol.	6. 最初と最後の頁 1741-1755
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ceat.202300063	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 Hikaru Nagata, Makoto Yoshimoto and Peter Walde	4. 巻 未定
2. 論文標題 Preparation and Catalytic Properties of Carbonic Anhydrase Conjugated to Liposomes through a Bis-Aryl Hydrazone Bond	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 ACS Omega	6. 最初と最後の頁 未定
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsomega.3c00551	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 該当する
1. 著者名 Fumiya Tanaka and Makoto Yoshimoto	4. 巻 62
2. 論文標題 Immobilized Phosphoenolpyruvate Carboxylase Beads for Catalytic Carboxylation in Carbon Dioxide-Containing Gas - Liquid Flow	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Ind. Eng. Chem. Res.	6. 最初と最後の頁 8621-8634
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.iecr.3c00715	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 Masataka Iwasaki and Makoto Yoshimoto	4. 巻 37
2. 論文標題 Confinement of metalloenzymes in PEGylated liposomes to formulate colloidal catalysts for antioxidant cascade	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Langmuir	6. 最初と最後の頁 10624-10635
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.langmuir.1c02042	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 Junshi Moriyama and Makoto Yoshimoto	4. 巻 6
2. 論文標題 Efficient entrapment of carbonic anhydrase in alginate hydrogels using liposomes for continuous-flow catalytic reactions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ACS Omega	6. 最初と最後の頁 6368-6378
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsomega.0c06299	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 吉本誠	4. 巻 46
2. 論文標題 リボソームの脂質膜と微小液滴を用いる酵素反応システムの調製法と特徴	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 膜	6. 最初と最後の頁 78-83
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5360/membrane.46.78	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16件(うち招待講演 2件/うち国際学会 2件)

1. 発表者名 岡野真也, 吉本誠
2. 発表標題 リボソームに内包されたウレアーゼの触媒活性と安定性
3. 学会等名 日本膜学会第44年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高橋友也, 高橋あづさ, 吉本則子, 吉本誠
2. 発表標題 脂質膜にPEGを介して結合させたパパインの構造と活性
3. 学会等名 日本膜学会第44年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 穂本皓太, 吉本誠
2. 発表標題 脂質膜上の α -ガラクトシダーゼとグルコース脱水素酵素によるラクトース検出反応
3. 学会等名 化学工学会第53回秋季大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田中郁弥, 吉本誠
2. 発表標題 固定化カルボキシラーゼ粒子を懸濁させた気泡塔を用いる二酸化炭素固定反応操作
3. 学会等名 化学工学会第53回秋季大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Makoto Yoshimoto
2. 発表標題 Gas-liquid flow-induced characteristics of dispersed synthetic bioparticles
3. 学会等名 4th International Symposium on Multiscale Multiphase Process Engineering (MMPE) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Makoto Yoshimoto, Masataka Iwasaki
2. 発表標題 Effects of temperature and superficial gas velocity on the stability of pre- and post-PEGylated liposomes in a bubble column
3. 学会等名 4th International Symposium on Multiscale Multiphase Process Engineering (MMPE) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田中郁弥, 吉本誠
2. 発表標題 固定化カルボキシラーゼの活性と再利用性に及ぼす気液二相流の影響
3. 学会等名 化学工学会第88年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 岩崎正晃, 吉本誠
2. 発表標題 活性炭素種を不均化する二酸化炭素固定化コロイド粒子の調製と特性
3. 学会等名 化学工学会第52回秋季大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高橋あづさ, 永易佑都, 高橋友也, 吉本則子, 吉本誠
2. 発表標題 パバイン固定化リポソームの調製とタンパク質分解反応への応用
3. 学会等名 化学工学会関西大会2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hikaru Nagata, Makoto Yoshimoto and Peter Walde
2. 発表標題 Covalent immobilization of carbonic anhydrase onto lipid membranes through bisaryl hydrazone bond
3. 学会等名 Membrane Symposium 2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 森山純史, 吉本誠
2. 発表標題 炭酸脱水酵素 - リポソーム複合体を包括させたゲル粒子の調製と二酸化炭素吸収への応用
3. 学会等名 化学工学会第51回秋季大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 吉本誠
2. 発表標題 リン脂質ベシクルの膜機能に及ぼす高分子鎖修飾と気泡の効果
3. 学会等名 化学工学会第51回秋季大会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 永易佑都, 吉本誠
2. 発表標題 プロテアーゼを共有結合させた脂質ベシクルの調製に及ぼす反応条件の影響
3. 学会等名 膜シンポジウム2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岩崎正亮, 吉本誠
2. 発表標題 リポソームへのPEG化脂質の挿入が脂質膜の安定性と気泡との相互作用に及ぼす影響
3. 学会等名 膜シンポジウム2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岩崎正晃, 吉本誠
2. 発表標題 リボソーム内に封入された酵素の触媒特性に及ぼす脂質膜外表面へのPEG鎖導入の影響
3. 学会等名 化学工学会中国四国支部広島大会2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 森山純史, 吉本誠
2. 発表標題 ゲル粒子に包括させた炭酸脱水酵素 - リボソーム複合体の特性と連続反応器への応用
3. 学会等名 化学工学会中国四国支部広島大会2020
4. 発表年 2020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

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		
スイス	スイス連邦工科大学 (ETH-Zurich)		