

平成 28 年 5 月 31 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25870310

研究課題名(和文) センシング用生体分子のナノレベル整列化技術の開発

研究課題名(英文) Development of techniques for the oriented immobilization of bio-sensing molecules

研究代表者

飯嶋 益巳 (IIJIMA, MASUMI)

大阪大学・産業科学研究所・特任助教

研究者番号：40390728

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、研究代表者らがこれまでに開発したバイオセンシング表面で抗体をクラスター化及び整列化できるバイオナノカプセル(ZZ-BNC)足場技術を応用展開し、抗体以外のセンシング分子(Fc融合レセプター)をクラスター化及び整列化して、ヒト・リガンドの検出感度、リガンド結合能、アフィニティーを著しく上昇できる新しい技術開発に成功した。本研究結果により、ZZ-BNCは様々なセンシング用生体分子をナノレベルでクラスター化及び整列化し、従来の各種バイオセンシング技術を高感度化・高機能化できるユニークな足場分子であることが示された。

研究成果の概要(英文)：A bio-nanocapsule (BNC) of ~30 nm that displays a tandem form of the protein A-derived immunoglobulin G (IgG) Fc-binding Z domains (designated as ZZ-BNC) has been developed for both clustering and oriented immobilization of IgGs on the solid phase of immunosensors. In this study, we applied ZZ-BNC-scaffold for both clustering and oriented immobilization of not only IgGs but also various biosensing molecules (Fc-fused receptors). We then found that ZZ-BNC could significantly enhance the sensitivity, ligand-binding capacity, and affinity of biosensors. Thus, ZZ-BNC is a unique scaffold for various biosensing molecules on biosensor surface, which could improve various biosensing technologies in a clustering and oriented immobilization manner.

研究分野：ナノバイオテクノロジー

キーワード：バイオナノカプセル バイオセンサー バイオセンシング 分子整列化 ナノバイオ

1. 研究開始当初の背景

抗体と抗原、糖鎖とレクチン、DNA と核酸結合タンパク質、リガンドとレセプター等の生体分子間相互作用を特異的に検出する「バイオセンサー」は、健康状態の診断、食品や環境安全性の評価、生体認証等、生命科学領域において極めて重要である。一般に「バイオセンサー」は、基板上に生体分子(例：抗体)を固定化し、試料に含まれる対象物(例：抗原)との相互作用を、重量の変化、プラズモン共鳴やエバネッセント波の発生等に基づき、電気信号に変換して測定する。通常、基板(主に金)上への生体分子(特に抗体(IgG))の固定化は下記の方法が主流である。① 疎水結合、イオン結合、金属結合等；② 金基板表面のチオール基(SH基)と、生体分子表面のSH基と反応させる [RAO SV. et al. *Mikrochim. Acta.* 128 (1998) 127-143]；③ 自己組織化単分子膜(SAM)の片方の末端を金基板表面に固定し、他方のSAM末端を生体分子と結合させる [Wink. Th. et al. *Analyst* 122 (1997) 43R-50R]；④ 抗体分子のFc部位に特異的に結合する *Staphylococcus aureus* の Protein A を、金基板に直接、またはSAM(クロスリンカー)を形成した後結合させ、その後、抗体を結合させる [Schmid AH. et al. *Sens. Actuators B Chem.* 113 (2006) 297-303]；⑤ 抗体をペプシンで消化して Fab フラグメント化し、その末端側に残る SH 基を、上記に記載した SAM 末端の SH 基と反応させる [Nakanishi K. et al. *Anal. Chem.* 68 (1996) 1695-1700]。

まず、①～③は、基板上の生体分子の方向性がランダムなため、立体障害等により対象物の認識能を十分に引き出すことができない。そのため、バイオセンサーの感度を高めるには、生体分子の方向性を一定に保った状態でナノ粒子や基板の表面に提示する「生体分子(特に抗体)の整列化」技術の開発が重要と考えられている [Lu B. et al. *Analyst* 121 (1996) 29R-32R]。また、これらの原理を利用した④～⑤は、生体分子が比較的整列化され、バイオセンサーの機能向上に貢献したが、固定する生体分子(特に抗体)に対して化学修飾を行うため、生体分子の劣化が問題として残っている。また、Fab 化出来ない抗体の存在や、Protein A の方向性が完全でないことに起因する「不完全な整列化」など、「完全な生体分子の整列化」を達成するためには、未だ多くの課題が残されていた。

そこで我々は、上記の課題を克服するために、B 型肝炎ウイルス表面抗原タンパク質(HBsAgL タンパク質)を酵母で過剰発現することにより、酵母小胞体膜由来リポソームに同タンパク質が約 120 分子埋め込まれて形成される、耐熱性、耐酸・アルカリ性、界面活性化剤耐性に優れている直径約 30 nm の中空ナノ粒子・バイオナノカプセル(BNC) [黒田ら、*J. Biol. Chem.* 267 (1992), 1953-1961]

の N 末端領域の一部を、Protein A 由来の IgG-Fc 結合部位(ZZ ドメイン)に置換した ZZ-BNC (図 1 中央)を開発し、以下の能力を有することを見出した。

(1) 抗体分子のクラスター化 (図 1(1)) :

1) ELISA 法、ウェスタンブロット法において、酵素標識二次抗体-ZZ-BNC 複合体を用いることで、固相化抗原の高感度検出を可能にした [飯嶋ら、*Anal. Biochem.* 396 (2010) 257-261]。

(2) 抗体分子の整列化 (図 1(2)) :

1) 水晶発振子微量天秤法(QCM)及び表面プラズモン共鳴法(SPR)のセンサー基板に ZZ-BNC を固定して抗体を提示(整列化)することで、抗原の高感度検出を可能にした [飯嶋ら、*Biomaterials* 32 (2011) 1455-1464]。

2) 高速原子間力顕微鏡を用いた動画解析により、ZZ-BNC 上の IgG は非常に強い力で繋ぎ止められ、ブラウン運動により自由に動く事で抗原とアクセスしやすいことを見出し、ZZ-BNC は抗体の整列化の足場として働くことを実証した [飯嶋ら、*Sci. Rep.* 2 (2012) ]。

3) 各種蛍光免疫法において、蛍光標識 ZZ-BNC を用いることで、同一動物種由来の一次抗体の複数同時使用ならびに複数抗原の高感度同時検出を可能にした [飯嶋ら、*Biomaterials* 32 (2011) 9011-9020]。

(3) 固相上に整列化された抗体分子の検出 (図 1(3)) :

1) サンドイッチ免疫アッセイにおいて、ZZ-BNC を用いることで、同一動物種由来の固相抗体及び検出抗体を用いた抗原検出を可能にした [飯嶋ら、*Analyst* 138 (2013) 3470-3477]。

以上より、ZZ-BNC は、抗体のクラスター化と整列化を同時に達成する「足場」となり、各種免疫アッセイや免疫センサーを高機能化すると共に、抗体分子の整列化度合いを評価するプローブとして有効であることを明らかにした。

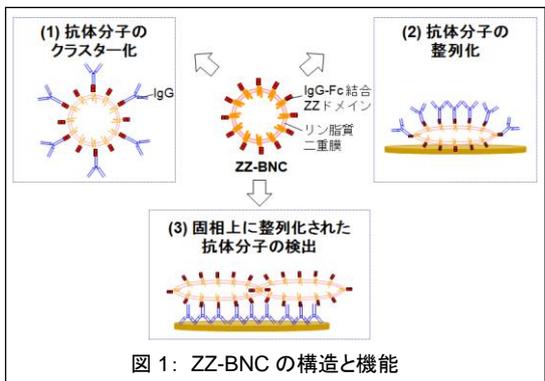


図 1: ZZ-BNC の構造と機能

2. 研究の目的

本研究は、ZZ-BNC 足場技術を基盤とし、バイオセンサー全般の飛躍的な機能向上を図るための新しい技術開発を目的とした。

(1) 新規 Protein G 及び Protein L 由来 IgG

結合ドメイン提示型 BNC を用いた抗体整列化技術の開発:

現行の ZZ-BNC は、Protein A 由来 IgG-Fc 結合 ZZ ドメインを提示しているため、一部の動物種の IgG しか結合できない点や、IgG 保持力が弱いことが課題であった。そこで、ほとんどの種類の IgG に対し強い親和性を有する Protein G 及び IgG 以外の抗体群 (IgM, IgA, IgE 等) にも結合できる Protein L の抗体結合ドメインを有する BNC の開発を目指した。

(2) ZZ-BNC を用いた様々な生体分子の整列化技術の開発:

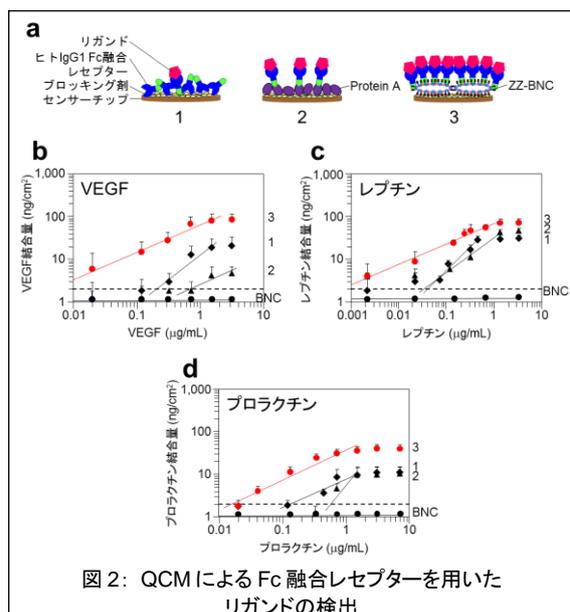
抗体以外の生体分子間相互作用分子 (リガンドとレセプター (R)、レクチンと糖鎖、DNA と核酸結合タンパク質等) を遺伝子組換え技術または化学架橋剤などを用いて Fc 部分と融合させ、ZZ-BNC を足場としたナノレベルでの生体分子整列化技術を開発し、各種バイオセンサーの性能を飛躍的に高めることを目指した。

(3) ZZ-BNC による分子整列化技術を用いた新規脂質平面分子膜の開発:

ZZ-BNC は、粒子構造を保持してセンサー基板に結合し (高さ約 18 nm)、抗体分子を整列化することが示されたが、SPR、エリプソメトリー等の検出系では、基板表面から高さ数 nm 以内で生体分子間相互作用が引き起こされる必要がある。そこで、ZZ-BNC を基板上で平面脂質膜化し、センシング分子をナノレベルで整列化可能な新規脂質平面分子膜の開発を目指した。

### 3. 研究の方法

(1) 新規 Protein G 及び Protein L 由来 IgG 結合ドメイン提示型 BNC を用いた抗体整列化技術の開発:



Protein G 及び Protein L の抗体結合ドメインをコードする遺伝子を人工合成し、ZZ-BNC 発現ベクター (pGLD-ZZ50) の ZZ ドメインをコードする遺伝子と置換した後、酵母を形質転換し、Protein L 及び Protein G 由来 BNC (LG-BNC) 及び Protein L 由来 BNC (LL-BNC) を作製した。そこで、ZZ-BNC では結合力が弱いあるいは結合しない抗体 (Mouse IgG1, Rat total IgG, Human IgG3, Human total IgM) との結合能を測定した。

(2) ZZ-BNC を用いた様々な生体分子の整列化技術の開発:

QCM 及び SPR のセンサーチップに ZZ-BNC を固定した後、ヒト IgG1-Fc 融合レセプター (血管内皮増殖因子 (VEGF) R、レプチン R、プロラクチン R) を固定化し、各リガンド (VEGF、レプチン、プロラクチン) の検出感度、リガンド結合能及びアフィニティを測定した。更に、酵素標識リガンド結合アッセイにおいて、イムノプレートに ZZ-BNC を固定した後、ヒト IgG1-Fc 融合レプチン R を固定化して、ビオチン化レプチンをアビジン-ビオチン化西洋ワサビペルオキシダーゼ (HRP) 検出法を用いて測定した。

(3) ZZ-BNC による分子整列化技術を用いた新規脂質平面分子膜の開発:

リポソーム融合法 [鄭ら、*J. Control. Release.* 126 (2008) 255-264] に基づき、金基板上にアニオン性リポソームを用いて脂質平面膜を作製した後 ZZ-BNC を添加し、AFM を用いて形状を観察した。

### 4. 研究成果

(1) 新規 Protein G 及び Protein L 由来 IgG 結合ドメイン提示型 BNC を用いた抗体整列化技術の開発:

Protein G 及び Protein L 由来 BNC (LG-BNC) 及び Protein L 由来 BNC (LL-BNC) の発現ベクターを作製し、酵母を形質転換して新規に LG-BNC 及び LL-BNC を作製した。そこで、ZZ-BNC では結合力が弱いあるいは結合しない抗体との結合能を測定した結果、ZZ-, LG-又は LL-L タンパク質 1 分子に対して、Mouse IgG1 : ZZ-L 約 0.03, LG-L 約 0.15, LL-L 約 0.17 分子; Rat total IgG : ZZ-L 約 0.05, LG-L 約 0.44, LL-L 約 0.30 分子; Human IgG3 : ZZ-L 約 0.01, LG-L 約 0.32, LL-L 約 0.32 分子; Human total IgM : ZZ-L 約 0.13, LG-L 約 0.39, LL-L 約 0.28 分子が結合することを見出し、LG-BNC 及び LL-BNC の優位性を示した。本研究成果は、[立松ら、*Acta Biomater.* 35 (2016) 238-247] において論文発表を行った。なお、引き続き両粒子を用いたイムノセンサーの高感度化について検討を進めている。

(2) ZZ-BNC を用いた様々な生体分子の整列

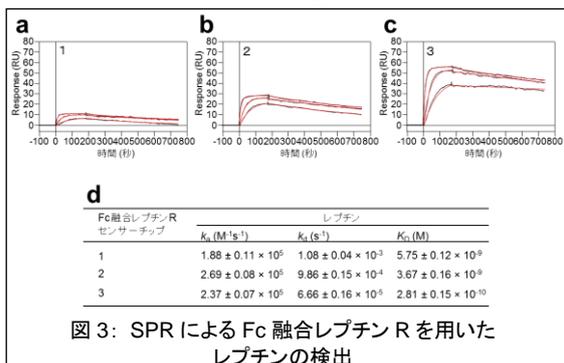
化技術の開発:

1) QCM バイオセンサーの高感度化:

ヒト IgG1-Fc 融合レセプター (VEGFR、レプチン R、プロラクチン R) を、QCM のセンサーチップに直接(図 2a-1) 又は Protein A を介して(図 2a-2) 又は ZZ-BNC を介して(図 2a-3) 固定化し、各リガンド (VEGF (図 2b)、レプチン (図 2c)、プロラクチン (図 2d)) の検出感度とリガンド結合能を測定した。その結果、すべての Fc 融合レセプター-リガンドの組み合わせにおいて ZZ-BNC 法はリガンドの検出感度を著しく上昇することを見出した (VEGF (図 2b), ZZ-BNC 法: 約 0.005  $\mu\text{g/mL}$ , 直接法: 約 0.222 (ZZ-BNC 法は約 46 分の 1 の濃度で検出可能=約 46 倍の高感度化), Protein A 法: 0.791 (約 156 倍); レプチン (図 2c), ZZ-BNC 法: 約 0.001  $\mu\text{g/mL}$ , 直接法: 約 0.042 (約 42 倍), Protein A 法: 約 0.037 (約 37 倍); プロラクチン (図 2d), ZZ-BNC 法: 約 0.018  $\mu\text{g/mL}$ , 直接法: 約 0.159 (約 9 倍), Protein A 法: 約 0.568 (約 32 倍))。また、ZZ-BNC 法はリガンド結合能も上昇することを見出した (VEGF (図 2b), ZZ-BNC 法: 約 85.2  $\text{ng/cm}^2$ , 直接法: 約 19.2 (ZZ-BNC 法は約 4.4 倍結合能が上昇), Protein A 法: 約 4.8 (約 17.8 倍); レプチン (図 2c), ZZ-BNC 法: 約 74.4  $\text{ng/cm}^2$ , 直接法: 約 29.4 (約 2.5 倍), Protein A 法: 約 47.4 (約 1.6 倍); プロラクチン (図 2d), ZZ-BNC 法: 36.6  $\text{ng/cm}^2$ , 直接法: 約 9.0 (約 4.1 倍), Protein A 法: 約 9.6 (約 3.8 倍))。更に、各 Fc 融合レセプター 1 分子に対するリガンドの結合能は、VEGF, ZZ-BNC 法: 約 2.06 分子, 直接法: 約 0.20 (ZZ-BNC は約 10 倍上昇), Protein A 法 0.01 以下 (測定外); レプチン, ZZ-BNC 法: 約 3.85 分子, 直接法: 約 0.4 (約 10 倍), Protein A 法: 約 1.47 (約 3 倍); プロラクチン, ZZ-BNC 法: 約 0.58 分子, 直接法: 約 0.12 (約 5 倍), Protein A 法: 約 0.34 (約 2 倍) であることを明らかにした。

2) SPR バイオセンサーの高感度化

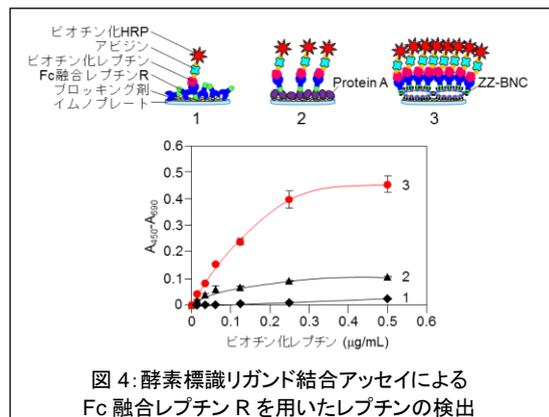
Fc 融合レプチン R を、SPR のセンサーチップに直接 (図 2a-1) 又は Protein A を介して (図 2a-2) 又は ZZ-BNC を介して (図 2a-3) 固定化し、レプチンの結合能とアフィニティーを測定した。その結果、QCM と同様に SPR



においても ZZ-BNC はレプチンの結合能を上昇することを見出した (ZZ-BNC 法: 約 53.2 resonance units (図 3c), 直接法: 約 10.7 (ZZ-BNC は約 5 倍結合能が上昇, 図 3a), Protein A 法 約 26.8 (約 2 倍, 図 3b)。更にアフィニティーは、直接法  $5.75 \pm 0.12 \text{ nM}$ 、Protein A 法  $3.67 \pm 0.16 \text{ nM}$  に対して、ZZ-BNC 法は  $0.281 \pm 0.015 \text{ nM}$  に上昇することを見出した。この時、結合速度定数 ( $k_a$ ) は 3 つの方法でほぼ同等だが、解離速度定数 ( $k_d$ ) は ZZ-BNC 法ではゆっくりと解離したことから (図 3d)、ZZ-BNC が Fc 融合レセプターを整列化して近接の立体障害を改善し、リガンド結合を強固にしていることが示唆された。

3) 酵素標識リガンド結合アッセイの高感度化

Fc 融合レプチン R を、免疫プレートに直接 (図 4-1) 又は Protein A を介して (図 4-2) 又は ZZ-BNC を介して (図 4-3) 固定化し、ビオチン化レプチンの検出感度を測定した。その結果、0.1  $\mu\text{g/mL}$  における吸光度 (A450-A690) は、ZZ-BNC 法: 約 0.200 と比べて、直説法: 約 0.003 (約 67 倍), Protein A 法: 約 0.067 (約 3 倍) 上昇することを見出した (図 4 下)。



以上の結果から、ZZ-BNC は様々なバイオセンサーの固相上で Fc 融合レセプターをクラスター化及び整列化し、リガンド検出を著しく高感度化できることを明らかにした。本研究成果は、[飯嶋ら、*Biotechnol. J.* (2016) 印刷中]において論文発表を行った。なお、引き続き ZZ-BNC を用いたレクチンと糖鎖、DNA と核酸結合タンパク質等の様々な生体分子間相互作用の高感度化技術の開発について検討を進めている。

(3) ZZ-BNC による分子整列化技術を用いた新規脂質平面分子膜の開発:

金基板上にアニオン性リポソームを用いて脂質平面膜を作製した後、ZZ-BNC を添加し、AFM を用いて形状を観察した結果、ZZ-BNC のみと比べて、脂質平面膜上の ZZ-BNC は高さが減少したことから、脂質平面膜と融合していることが示唆された。引き

続き ZZ-BNC を脂質平面分子膜に展開する方法について検討を進めている。

5. 主な発表論文等 (研究代表者には下線)

[雑誌論文] (計 18 件)

- ① Iijima, M., et al. (他 4 名) Bio-nanocapsule-based scaffold improves the sensitivity and ligand-binding capacity of mammalian receptors on the sensor chip. *Biotechnology journal, in press.* (2016). DOI: 10.1002/biot.201500443 (査読有)
- ② Ito, J., et al. (6 名中 3 番目) RBM20 and RBM24 cooperatively promote the expression of short ENH splice variants. *FEBS Letters, in press.* (2016). (査読有)
- ③ Liu, Q., et al. (11 名中 6 番目) Mutational analysis of hepatitis B virus pre-S1 (9-24) fusogenic peptide. *BBRC*, 474, 406-412, (2016). DOI:10.1016/j.bbrc.2016.04.125. (査読有)
- ④ Nakatani, M., et al. (7 名中 4 番目) Scaffold protein Enigma Homolog 1 overcomes the repression of myogenesis activation by Inhibitor of DNA binding 2. *BBRC*, 474, 413-420, (2016). DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.04.119. (査読有)
- ⑤ Tatematsu, K., et al. (6 名中 2 番目) Bio-nanocapsules displaying various immunoglobulins as an active targeting-based drug delivery system. *Acta Biomaterialia*, 35, 238-247, (2016). DOI: 10.1016/j.actbio.2016.02.010. (査読有)
- ⑥ Yoshimoto, N., et al. (8 名中 4 番目) Cytokine-dependent activation of the JAK-STAT pathway in *Saccharomyces cerevisiae*. *Biotechnology and Bioengineering*, (2016). DOI: 10.1002/bit.25948. (査読有)
- ⑦ Takahashi, K., et al. (7 名中 3 番目) Mapping the heparin-binding site of the osteoinductive protein NELL1 by site-directed mutagenesis. *FEBS Letters*, 589 (24 Pt B), 4026-4032, (2015). DOI: 10.1016/j.febslet.2015.11.032. (査読有)
- ⑧ Ito, J., et al. (6 名中 2 番目) Scaffold protein Enigma Homolog activates CREB whereas a short splice variant prevents CREB activation in cardiomyocytes. *Cellular Signalling*, 27, 2425-2433, (2015). DOI: 10.1016/j.cellsig.2015.09.007. (査読有)
- ⑨ Liu, Q., et al. (11 名中 4 番目) Virosomes of hepatitis B virus envelope L proteins containing doxorubicin: synergistic enhancement of human liver-specific anti-tumor growth activity by radiotherapy. *International Journal of Nanomedicine*, 10, 4159-4172, (2015). DOI: 10.2147/IJN.S84295. (査読有)
- ⑩ Somiya, M., et al. (8 名中 4 番目) Interacellular trafficking of bio-nanocapsule-liposome complex: identification of fusogenic activity in the pre-S1 region of hepatitis B virus surface antigen L protein. *Journal of Controlled Release*, 212, 10-18, (2015). DOI:10.1016/j.jconrel.2015.06.012. (査読有)
- ⑪ Somiya, M., et al. (8 名中 6 番目) One-step scalable preparation method for non-cationic liposomes with high siRNA content. *International Journal of Pharmaceutics*, 490, 316-323, (2015). DOI: 10.1016/j.ijpharm.2015.05.072. (査読有)
- ⑫ Yoshimoto, N., et al. (9 名中 3 番目) High-throughput de novo screening of receptor agonists with an automated single-cell analysis and isolation system. *Scientific Reports*, 4, 4242 (2014). DOI:10.1038/srep04242. (査読有)
- ⑬ Nakamura, Y., et al. (9 名中 4 番目) Oligomerization-induced conformational change in the C-terminal region of NELL1 is necessary for the efficient mediation of murine MC3T3-E1 cell adhesion and spreading. *Journal of Biological Chemistry*, 289, 9781-9794, (2014). DOI:10.1074/jbc.M113.507020. (査読有)
- ⑭ Iijima, M., et al. (他 4 名) Nanocapsule-based probe for evaluating the orientation of antibodies immobilized on a solid phase. *Analyst*, 138, 3470-3477, (2013). DOI:10.1039/C3AN00481C. (査読有)
- ⑮ Miyata, T., et al. (9 名中 6 番目) A bio-nanocapsule containing envelope (E) protein domain III of Japanese encephalitis virus (JEV) protects mice against lethal JEV infection. *Microbiology and Immunology, Accepted*. DOI:10.1111/j.1348-0421.12055. (査読有)
- ⑯ Iijima, M., et al. (他 4 名) Bio-nanocapsules for signal enhancement of alkaline phosphatase-linked immunosorbent assays. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 77, 843-846, (2013). DOI:http://dx.doi.org/10.1271/bbb.12076 0. (査読有)
- ⑰ Yoshimoto, N., et al. (14 名中 5 番目) An automated system for high-throughput single cell-based breeding. *Scientific Reports*, 3, 1191, (2013).

DOI:10.1038/srep01191. (査読有)

- ⑱ Kida, A., et al. (6 名中 2 番目) Cell surface-fluorescence immunosorbent assay for real-time detection of hybridomas with efficient antibody secretion at the single-cell level. *Analytical Chemistry*, 85, 1753-1759, (2013). DOI:10.1021/ac303067k. (査読有)

[学会発表] (計 8 件)

- ① Iijima, M. Bio-nanocapsule-based Scaffold for Biosensing Techniques: A Clustering and Oriented Immobilization of Sensing Molecules. *The 19th SANKEN International Symposium, The Institute of Scientific and Industrial Research (ISIR), Osaka University, December 7-9, 2015, Osaka, Japan*
- ② 飯嶋益巳「バイオナノカプセル足場分子を用いたセンシング分子整列化技術の受容体リガンド検出への応用」、第 67 回日本生物工学会大会、2015 年 10 月 26-28 日、鹿児島
- ③ Iijima, M. Bio-nanocapsule scaffold for oriented immobilization and clustering of sensing molecules on biosensor surfaces. *4th International Conference on Bio-Sensing Technology*, May 10-13, 2015, Lisbon, Portugal
- ④ 飯嶋益巳「バイオナノカプセル足場技術によるバイオセンサー表面のセンシング分子精密整列化およびクラスター化」、第 8 回バイオ関連化学シンポジウム、2014 年 9 月 11-13 日、岡山
- ⑤ Iijima, M. Bio-nanocapsule scaffold for oriented immobilization and clustering of sensing molecules on biosensor surfaces. *Biosensors2014*, May 27-31, 2014, Melbourne, Australia
- ⑥ 飯嶋益巳「バイオナノカプセルを用いたセンシング分子整列化技術の開発」、名古屋大学予防早期医療創成センター 第 4 回ワークショップ、2014 年 1 月 29 日、名古屋
- ⑦ 飯嶋益巳「バイオセンサー表面でセンシング分子を精密整列化するバイオナノカプセル」、第 7 回バイオ関連化学シンポジウム、2013 年 9 月 27-29 日、名古屋
- ⑧ Iijima, M. Bio-nanocapsules for optimizing nanostructure of biosensor surface. *3rd International Conference on Bio-Sensing Technology*, May 15-18, 2013, Sitges, Spain

[図書] (計 2 件)

- ① 飯嶋益巳、黒田俊一：DDS キャリア作製プロトコル集 (2015) (丸山一雄 監修) CMC 出版 (東京) 第 4 章 4.3 バイオナ

ノカプセル

- ② 飯嶋益巳、黒田俊一：バイオナノカプセルを用いたセンシング分子整列化技術によるバイオセンシングの高感度化、*生物工学会誌*, vol. 93, No. 5, 248-258 (2015).

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称：センシング基板及びそれを用いたリガンドの測定方法

発明者：黒田俊一、飯嶋益巳

権利者：同上

種類：特許

番号：特願 2014-064090

出願年月日：2014 年 3 月 26 日

国内外の別：国内

[その他]

○ホームページ

1. <http://www.sanken.osaka-u.ac.jp/labs/smb/index.html>

2. <http://beacle.com/japanese/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

飯嶋 益巳 (IIJIMA, Masumi)

大阪大学・産業科学研究所・特任助教

研究者番号：40390728