

平成 30 年 5 月 30 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H02319

研究課題名(和文)汎用的な一細胞アレイ化・画像解析・選別回収システムの構築と応用

研究課題名(英文)Development and its applications of a versatile system for single cell array, imaging analysis and selective cell collection

研究代表者

長棟 輝行(Nagamune, Teruyuki)

東京大学・大学院工学系研究科(工学部)・教授

研究者番号：20124373

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 34,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、高密度一細胞アレイ化技術、光照射細胞遊離技術、膜受容体の部位特異的蛍光色素標識技術を基盤としたハイスループットかつ大規模な一細胞の画像解析・受容体動態のタイムラプス解析と細胞選別・回収のためのプラットフォームを構築し、広範な細胞工学分野へ応用した。光分解性および非分解性のPEG脂質を組み合わせた新規な光活性化PEG脂質を開発し、これを用いた超高密度一細胞アレイ作製、異種細胞の同時パターンニング、血中循環細胞の選択的な固定、回収に成功した。また、細胞外からの刺激によって誘起される浮遊細胞の膜受容体の細胞内動態観察技術、シミュレーション技術を開発し、新たな創薬スクリーニング系を構築した。

研究成果の概要(英文)：In this study, we constructed a versatile platform for a high throughput and massive single cell imaging, time-lapse analysis of intracellular receptor dynamics and selective collection of target cells based on technologies such as high-density single array technology, photo-induced cell release technology and site-specific fluorescent labeling method, and applied this platform to broad field of cell engineering. We developed a new photoactivatable PEG-lipid by combining photo-cleavable and non-cleavable PEG-lipids, and succeeded in the fabrication of ultra-high density single cell array, the simultaneous patterning of various type of cells and selective immobilization and collection of circulating tumor cells. Furthermore, we developed monitoring and simulation technologies for intracellular dynamics of membrane receptor of non-adherent cells, which is induced by stimuli from outside of cells, and constructed a novel drug screening system based on these technologies.

研究分野：バイオテクノロジー、細胞工学

キーワード：高密度一細胞アレイ 光選択的一細胞固定化 光選択的一細胞回収 受容体の細胞内動態解析 受容体の細胞内動態シミュレーション 受容体刺激による細胞動態解析

1. 研究開始当初の背景

近年、細胞表面の特定のバイオマーカーの発現だけを指標にした細胞評価・選別・回収法に対し、細胞形態、細胞内分子動態や細胞運動性なども含めた多角的な解析や時系列解析(タイムラプス解析)によって評価・選別・回収を行う方法が求められている。すなわち、個々の細胞を多角的に詳細解析した後、目的の細胞だけを識別・選別・回収できるような新しい技術プラットフォームが求められている。例えば、血液中を循環するわずかな個数のがん細胞(CTC)の選別・分離・回収と各CTC細胞の遺伝子変異解析や、免疫細胞療法で用いられる抗原活性化T細胞・樹状細胞、iPS細胞等の多能性幹細胞や組織幹細胞を細胞源とした再生医療用分化細胞の多角的解析に基づく選別・回収など、一細胞毎の表現型解析や細胞機能のタイムラプス解析により、数万~数百万個の動物細胞集団から目的の細胞を迅速・正確に判別し、分離・回収する技術が細胞工学の広い分野で求められている。既存のフローサイトメトリー法は、数十万を越える細胞集団の各細胞表面のバイオマーカーを蛍光標識抗体でラベルし、その蛍光強度を一細胞毎に解析してハイスループットに目的細胞を回収することができる。しかし、バックグラウンド蛍光強度が高い擬陽性細胞も回収してしまう、画像情報解析やタイムラプス解析ができないなどの問題点がある。

このように、血球系細胞、CTC細胞などの浮遊性細胞および組織由来の接着依存性細胞の双方に適用することが可能で、数十万個を越える細胞集団の個々の細胞について、一細胞レベルで画像情報に基づく多角的な解析やタイムラプス解析を行い、目的の細胞にダメージを与えることなくハイスループットに細胞回収できる技術・システムの構築は未だ実現されていなかった。

2. 研究の目的

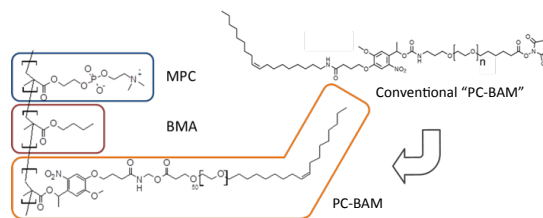
本研究では、一細胞アレイ化技術、一細胞選択的回収技術、膜受容体の部位特異的蛍光色素標識技術を基盤として、浮遊性細胞、接着依存性細胞のいずれにも適用可能なハイスループットかつ大規模な一細胞の画像解析・受容体動態のタイムラプス解析と細胞選別・回収のための汎用的なプラットフォームを構築し、広範な細胞工学分野へ応用することを目的とした。

3. 研究の方法

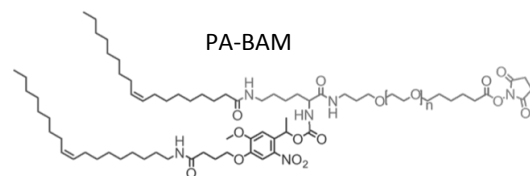
これまで、BSAやコラーゲンなどの蛋白質を物理的に吸着させたガラス基板表面を光分解性PEG-脂質(PC-BAM)で化学修飾した基

板を用いて高密度一細胞アレイマイクロ流路チップを作製していた。その問題点として、高精度にアレイパターンを作製するためにコンタクト露光用のフォトマスクを基板表面に接触させると、PC-BAM表面が基板から剥離するケースが見られた。さらに、光照射によって細胞を基板上から遊離させる際に、非特異的に基板に強く吸着して遊離しない、また、遊離させるためマイクロ流路の流速を高くすると光照射していない部分に固定化されている細胞も遊離してしまい、光照射選択的な細胞回収が困難になる場合も見られた。

このような問題を解決するために、ガラス基板上で安定な親水性膜を形成するMPC(2-methacryloyloxyethyl-phosphoryl-choline)とメタクリル酸ブチル(BMA)との共重合体であるMPCポリマーに光分解性PEG-脂質を導入した光分解性PEG-脂質ポリマー(MPC・BMA・PC-BAM)を合成した。



また、光分解性と非分解性のPEG-脂質を組み合わせて、光照射部位選択的に細胞固定化能を発現する新規光活性化PEG-脂質(PA-BAM)を合成した。



(1) 新規PEG-脂質修飾基板を用いた高密度一細胞アレイの作製、CTC細胞の選別・分離・回収、マルチ細胞の同時パターンニング技術などの開発

0.1%(w/v)のMPC・BMA・PC-BAM(各モノマー比4:7:1)のMeOH溶液を、スライドガラス上に塗布し、MilliQ水で洗浄後、風乾をさせた。その後、マイクロ流路を組み立て、 4.3×10^6 cells/mLに調整したカルセイン染色Ba/F3細胞を播種し、30分間静置した。次に、非固定化細胞を洗浄除去し、その後、光照射条件を0, 1.5, 3.0 J/cm²と変え、マイクロシリンジポンプを用いて3分間27~432 mL/hの流速条件で固定化されている細胞に対して剪断応力を負荷し、蛍光顕微鏡にて細胞の残存率を評価した。

コラーゲンコートしたガラス基板をPA-BAM修飾し、フォトマスク(光透過部分のスポット径8 μm、スポット間隔6 μm、スポ

ット密度：1.6mm x 1.6mm に 12996 のスポット) を用い 365 nm の紫外光 (2.0 J/cm^2) によるコンタクト露光を行い、カルセイン染色 Ba/F3 細胞を播種し、30 分間静置した後に未固定の細胞を洗い流し、アレイ状に固定化された細胞を蛍光顕微鏡にて観察し、高密度一細胞アレイの固定化率を評価した。

PA-BAM 修飾ガラス基板の応用として、複数種類の細胞をそれぞれ一細胞単位で任意の位置に配置する技術、新たなガンマーカーとして注目されている血中の CTC 細胞の単離技術の開発を行った。複数種類の細胞としては様々な蛍光色素で染色した Ba/F3 細胞を準備し、PA-BAM 修飾ガラス基板の特定の位置に光照射、特定の蛍光色素修飾細胞の播種、洗浄による非固定化細胞の除去という一連の操作を繰り返して、複数種類の細胞の共パターンニングを行った。CTC 細胞の単離は、坦ガンマウスから採取した末梢血中の赤血球除去画分に蛍光標識抗 EpCAM 抗体を添加して CTC を選択的に蛍光標識した後、これを PA-BAM 修飾ガラス基板表面に播種し、蛍光顕微鏡観察により検出した蛍光標識 CTC 細胞のみに光照射し固定化した。その後、基板表面を穏やかに洗浄して固定化されていない蛍光未標識の白血球画分を除去し、CTC 細胞のマイクロ流路内での選別・単離を試みた。

(2) 受容体動態のタイムラプス解析に基づく創薬スクリーニング用プラットフォームの構築

プロトン応答性受容体である G2A、OGR1 及び炎症性リガンド Leukotriene B4 (LTB4) 応答性受容体 BLT1 の細胞外ドメインの N 末端側に、酵素 Sortase が認識するペプチドタグ LPETG₅-HA を導入した組み換え受容体を細胞膜上に発現する Ba/F3 細胞を構築した。これらの細胞をアレイ化した PC-BAM 修飾ガラス基板上に固定化し、Sortase を用いて各組み換え受容体の N 末端部位特異的に蛍光色素修飾をした。次に pH あるいはリガンド LTB4 濃度をステップ的に変化させ、走査型レーザー共焦点顕微鏡によって蛍光標識された受容体の細胞内動態のタイムラプス観察を行った。さらに、細胞を細胞膜領域と細胞内領域の 2 つの領域に分割し、それぞれの領域の受容体濃度の時間変化に着目した受容体の細胞内動態をシミュレーションする 2 コンパートメントモデルを構築し、観察結果との比較を行った。

4. 研究成果

(1) 新規 PEG-脂質修飾基板を用いた高密度一細胞アレイの作製、CTC 細胞の選別・分離・回収、マルチ細胞の同時パターンニング技術などの開発

従来の BSA 吸着ガラス基板に PC-BAM を修飾した場合には、 3 J/cm^2 の光強度で光照射した領域の細胞を全て剥離させるためには 130 mL/h (線流速 7.2 cm/sec) 以上の流速が必要であり、この流速条件下では光照射していない領域の細胞の 5% 程度が剥離するため、光照射した部分の細胞だけを液流速による剪断力で選択的に剥離させ回収することは困難であった。一方、MPC・BMA・PC-BAM をコートしたガラス基板の場合には、図 1 に示すように、光照射しない領域に固定化された細胞は、マイクロチャネル流路内の流速が 300 mL/h (線流速 16.6 cm/sec) 以下の範囲では基板上に固定化された細胞の剥離はほとんど見られなかった。一方、 1.5 J/cm^2 、 3 J/cm^2 の光強度で光照射した領域の細胞は、それぞれ 130 mL/h (線流速 7.2 cm/sec)、 80 mL/h (線流速 4.4 cm/sec) 以上の流速でほぼ全ての固定化された細胞が剥離することが明らかとなった。すなわち、MPC・BMA・PC-BAM をコートしたガラス基板を用いた場合には、光照射によって脂質部分が切断された親水性の MPC・BMA・PEG 表面が細胞のガラス基板に対する非特異的な吸着を抑制する結果、より低い流速条件で基板上に固定化された細胞を光照射部位選択的に剥離させ、回収することが可能となった。

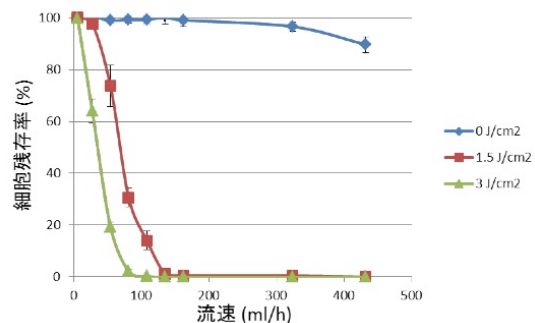


図 1 基板上の細胞残存率に及ぼす照射強度、流速の影響

光照射部位のみに細胞を固定化することを可能とする PA-BAM 修飾コラーゲン吸着ガラス基板を用いて、高密度一細胞アレイの製作を試みた。図 2-A に示すように、カルセイン染色した浮遊性細胞 Ba/F3 を極めて高密度 ($5.1 \times 10^5 \text{ cells/cm}^2$, $1.6 \text{ mm} \times 1.6 \text{ mm}$ 中の 12996 グリッド上の一細胞固定化数 11145 個、一細胞固定化率約 86%) に一細胞アレイ化することに成功した。また、接着依存性 HEK293Ts 細胞は遊走性が高いため、グリッド上に固定化後にグリッド上から動いてしまう細胞も見られ、一細胞固定化率は Ba/F3 細胞より低いものの、 $1.7 \times 10^5 \text{ cells/cm}^2$ の高密度一細胞アレイを作製することに成功した (図 2-B)。

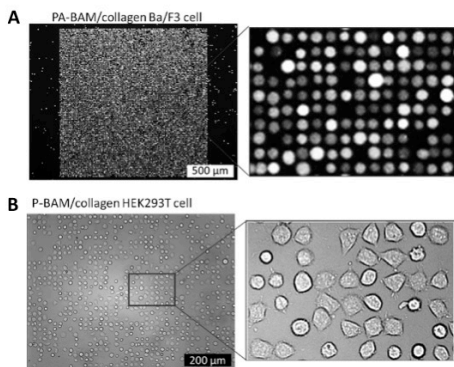


図2 高密度一細胞アレイ: (A) 浮遊性細胞、
(B) 接着依存性細胞

PA-BAM 修飾ガラス基板上で複数種類の蛍光色素修飾 Ba/F3 細胞の共パターンニングを行った。図3に示すように7種類の蛍光色素修飾 Ba/F3 細胞を照射した特定の場所にパターンニングすることに成功した。

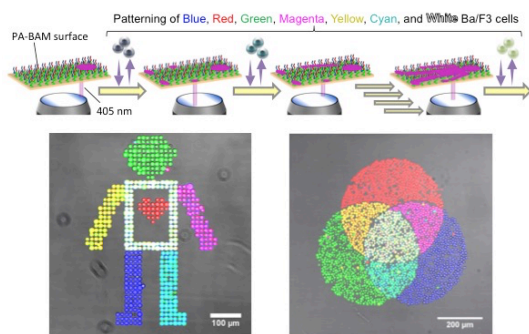


図3 複数種類の蛍光色素修飾 Ba/F3 細胞の
パターンニング

CTC 細胞のマイクロ流路内での選別・単離を試みた結果を図4に示す。多数の白血球の中に僅かに含まれる青色蛍光標識抗 EpCAM 抗体が結合した CTC 細胞を顕微鏡観察により選別し (図4-A)、CTC 細胞を選択的に照射して基板上に固定化後、周囲の多くの白血球を洗浄除去することによって CTC 細胞の単離に成功した (図4-B)。この方法を用いることによって、単一の CTC 細胞のみならず複数の CTC 細胞が凝集した CTC 細胞塊も選別・単離することも可能であった。

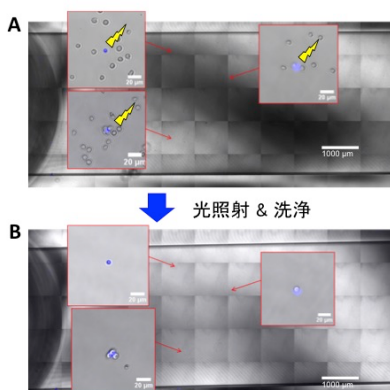


図4 血液白血球画分からの CTC 細胞の選別・単離

(2) 受容体動態のタイムラプス解析に基づく創薬スクリーニング用プラットフォームの構築

細胞膜上で蛍光色素修飾したプロトン応答性受容体 G2A、OGR1 及び LTB4 応答性受容体 BLT1 のプロトンやリガンド LTB4 の濃度変化後の時間的な細胞内動態を、細胞膜領域と細胞内領域それぞれの蛍光強度の時間変化の測定結果を、それぞれ図5, 6, 7に示す。G2A、OGR1 はプロトン濃度の減少 (pH の弱塩基性化) に伴って細胞膜領域から細胞内領域に移行し、プロトン濃度の増加 (pH の弱酸性化) に伴って細胞内領域から細胞膜領域に還流することが明らかとなった。一方、BLT1 の場合にはリガンド濃度上昇に伴って細胞膜領域の BLT1 量は減少し、細胞内領域の BLT1 量は増加するものの、その変化量は G2A、OGR1 と比較して僅かであった (図7)。

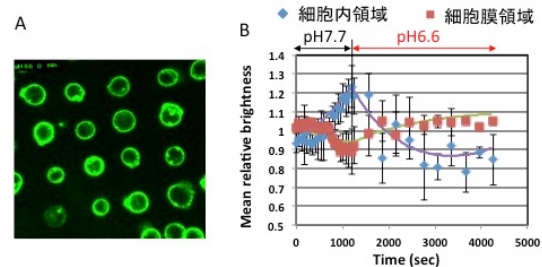


図5 細胞外 pH 変化にตอบสนองした G2A の細胞内動態

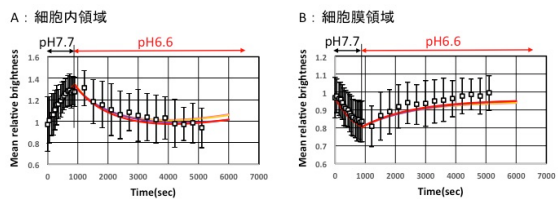


図6 細胞外 pH 変化にตอบสนองした ODR1 の細胞内動態

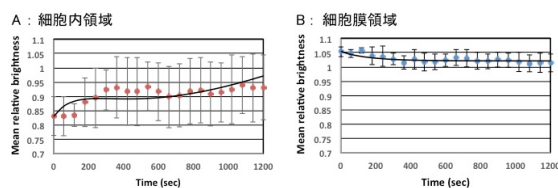


図7 細胞外 LTB4 濃度増加にตอบสนองした BLT1 の
細胞内動態

また、2コンパートメントモデルを用いたシミュレーション結果を図5~図7の各実線で示す。シミュレーション結果と測定結果の二乗誤差の和が最小となるようにモデル中の GPCR の細胞内移行速度定数、細胞膜への還流速度定数を求めた結果、G2A は弱酸性、弱塩基性のいずれの環境下でもこれらの速度定数は変化しないのに対して、OGR1 の場合には弱塩基性環境下では弱酸性環境下と比較して細胞内移行速度定数、細胞膜への還流速度定数がともに約2倍と大きくなることを明らかにした。一方、BLT1 では LTB4 刺激

後の細胞膜上の BLT1 量の減少は僅かであるが、BLT1 の細胞内移行速度定数、細胞膜への還流速度定数は G2A、OGR1 と比較して数倍大きな値であった。これは、BLT1 がリガンドの濃度勾配を検知するためにリガンドが解離した BLT1 の細胞膜へのターンオーバーを速くし、細胞膜上のリガンド未結合の BLT1 濃度を高く保つ必要が有るためと考察される。

これまで、GPCR に対する薬剤の候補物質は、GPCR に対する結合性の有無や受容体からのシグナルの活性化や阻害などの作用の有無などを評価基準としてスクリーニングされてきた。本技術の開発によって受容体の細胞内動態のタイムラプス解析に基づく新規の創薬スクリーニング用プラットフォームを構築することができた。

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 9 件)

1. Nakanishi, Y., Tan, M., Ichiki, T., Yoshihara, J., Maekawa, N., Takenoshita, I., Yanagida, K., Yamahira, S., Yamaguchi, S., Nagamune, T., Yokomizo, T., Shimizu, T. and Nakamura M., "Stepwise phosphorylation of leukotriene B₄ receptor 1 defines cellular responses to leukotriene B₄", *Science Signaling*, in press (査読あり)
2. Tan, M., Yamaguchi, S., Nakamura, M., Nagamune, T., "Real-time monitoring of pH-dependent intracellular trafficking of ovarian cancer G protein-coupled receptor 1 in living leukocytes", *J. Biosci. Bioeng.*, in press. doi: 10.1016/j.jbiosc.2018.03.012 (査読あり)
3. Saka, K., Lai, C. Y., Nojima, M., Kawahara, M., Otsu, M., Nakauchi, H., Nagamune, T., "Dissection of signaling events downstream of the c-Mpl receptor in murine hematopoietic stem cells via motif-engineered chimeric receptors", *Stem Cell Rev. Rep.* **14**, 101–109 (2018). doi: 10.1007/s12015-017-9768-7 (査読あり)
4. Izuta, S., Yamaguchi, S., Misawa, R., Yamahira, S., Tan, M., Kawahara, M., Suzuki, T., Takagi, T., Sato, K., Nakamura, M., Nagamune, T., Okamoto, A., "Microfluidic preparation of anchored cell membrane sheets for in vitro analyses and manipulation of the cytoplasmic face", *Sci. Rep.* **7**, 14962 (2017). doi: 10.1038/s41598-017-14737-7 (査読あり)
5. Nakabayashi, H., Kawahara, M., Nagamune, T., "Cell-surface expression levels are important for fine-tuning the performance of receptor tyrosine kinase-based signalobodies", *Biotechnol. J.* **12**, 1700441 (2017). doi: 10.1002/biot.201700441 (査読あり)
6. Tan, M., Yamaguchi, S., Yamahira, S., Nakamura, M. and Nagamune, T., "Quantitative image cytometry for analyzing intracellular

trafficking of G protein-coupled receptors on a chemical-trapping single cell array", *Lab Chip*, **17**, 1933-1938 (2017). doi: 10.1039/C7LC00198C (査読あり)

7. Termtanasombat, M., Mitsuno, H., Misawa, N., Yamahira, S., Sakurai, T., Yamaguchi, S., Nagamune, T. and Kanzaki, R., "Cell-based odorant sensor array for odor discrimination based on insect odorant receptors", *J. Chem. Ecol.*, **42**, 716-724 (2016). doi: 10.1007/s10886-016-0726-7 (査読あり)
8. Nakabayashi, H., Aoyama, S., Kawahara, M., Nagamune, T., "Differentiation signalobody: demonstration of antigen-dependent osteoclast differentiation from a progenitor cell line", *J. Biosci. Bioeng.*, **122**, 357–363 (2016). doi: 10.1016/j.jbiosc.2016.02.010 (査読あり) doi: 10.1002/bit.25858 (査読あり)
9. 山口哲志、山平真也、長棟輝行、"光応答性を用いた 1 細胞アレイ技術"、*生物工学会誌*, **94** (9)、547-550 (2016) https://www.sbj.or.jp/wp-content/uploads/file/sbj/9409/9409_tokushu_5.pdf (査読あり)

[学会発表] (計 19 件)

1. 山口哲志, 談 莫東, 山平真也, 中村元直, 長棟 輝行, 「ポリエチレングリコール脂質表面上での定量的なイメージサイトメトリー」、化学工学会第 83 年会、平成 30 年 3 月 13 日、関西大学千里山キャンパス (大阪府・吹田市)
2. 中宿優太, 山平真也, 山口哲志, 金野智浩、石原一彦, 長棟輝行, 「一細胞回収を指向した新規光分解性 PEG 脂質共重合体の開発」、第 69 回日本生物工学会大会、平成 29 年 9 月 14 日、早稲田大学西早稲田キャンパス (東京都・新宿区)
3. Teruyuki Nagamune, Shinya Yamahira, Satoshi Yamaguchi, "Dynamic micro-patterning and sorting technology for single cell analysis", The 13th Asian Congress on Biotechnology, 2017.7.25, Kohn Kaen (Thailand)
4. Teruyuki Nagamune, Shinya Yamahira, Satoshi Yamaguchi, "Platform for dynamic micro-patterning of mammalian cells and its applications", 2017 Tsinghua-Todai Joint Workshop for Frontiers in Bioengineering and Biomedical Engineering, 2017. 4.14, Beijing (China)
5. Teruyuki Nagamune, "Platform for dynamic micro-patterning and sorting of mammalian cells and its applications", 2017 KSBB Spring Meeting and International Symposium, 2017. 4. 6, Gyeongju (Korea)
6. 三澤龍志, 山平真也, 山口哲志, 長棟輝行, 「二本鎖脂質-PEG 表面における特異な脂質-脂質膜間相互作用」、化学工学会第 82 年会、平成 29 年 3 月 7 日、芝浦工業大学豊洲キャンパス (東京都・江東区)

7. 山平真也, 山口哲志, 長棟輝行, 「ケージド PEG 脂質表面を用いた複数種細胞光配置技術の開発」、日本バイオマテリアル学会シンポジウム、平成 28 年 11 月 21 日、福岡国際会議場 (福岡県・博多市)

8. Ryuji Misawa, Shinya Yamahira, Satoshi Yamaguchi, Teruyuki Nagamune, “Novel photo-responsive PEG lipid for multiple cell types patterning and cell recovery”, International Conference on Single Cell Research 2016, 平成 28 年 11 月 17 日、東京大学本郷キャンパス (東京都・文京区)

9. Teruyuki Nagamune, “Dynamic micro-patterning and sorting of mammalian cells on photo-cleavable PEG-lipid modified surface”, IBS 2016, 2016.10.25, Melbourne (Australia)

10. 山平真也, 山口哲志, 長棟輝行, 「PEG 脂質のケーシングによる細胞のマルチパターンニング」、化学とマイクロ・ナノシステム学会第 34 回研究会、平成 28 年 9 月 7 日、幕張メッセ (千葉県・千葉市)

11. 山平真也, 山口哲志, 長棟輝行, 「Turn on 型 PEG 脂質表面の開発と複数種細胞の光配置技術」、日本化学会第 96 春季年会、平成 28 年 3 月 27 日、同志社大学京田辺キャンパス (京都府・京田辺市)

12. 山平真也, 山口哲志, 長棟輝行, 「光活性化 PEG 脂質の開発と、複数種細胞の光配置技術」、化学工学会第 81 年会、平成 28 年 3 月 14 日、関西大学千里山キャンパス (大阪府・吹田市)

13. 三澤龍志, 山平真也, 山口哲志, 長棟輝行, 「新規光応答性 PEG 脂質を用いた多種細胞パターンニング及び細胞回収」、化学工学会第 81 年会、平成 28 年 3 月 13 日、関西大学千里山キャンパス (大阪府・吹田市)

14. Shinya Yamahira, Satoshi Yamaguchi, Masahiro Kawahara, Teruyuki Nagamune, “Collagen surfaces modified with photocleavable polyethylen glycol-lipid for versatile single-cell array available for both non-adherent and adherent cells”, 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, 2015.12.18, Honolulu (USA)

15. Moutong Tan, Shinya Yamahira, Satoshi Yamaguchi, Masahiro Kawahara, Motonao Nakamura, Teruyuki Nagamune, “Development of the image cytometry method to analyze G-protein coupled receptor kinetics in the cell”, 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, 2015.12.18, Honolulu (USA)

16. 談 莫東, 山口哲志, 山平真也, 中村元直, 長棟輝行, 「細胞アレイを用いた pH 応答性 GPCR の細胞内動態解析」、第 67 回日本生物工学会大会、平成 27 年 10 月 26 日、城山観光ホテル (鹿児島県・鹿児島市)

17. Shinya Yamahira, Satoshi Yamaguchi, Masahiro Kawahara, Teruyuki Nagamune,

“Single cell array on photo-cleavable PEG-lipid surface for high-throughput cell imaging analysis”, The 21st Symposium of Young Asian Biochemical Engineers' Community, 2015.10.16, Chuncheon (Korea)

18. 河原正浩, 中林秀人, 青山幸恵子, 沈 鐘楚子, 長棟輝行, 「キメラ受容体を用いた細胞分化誘導の低コスト化」、化学工学会第 47 回秋季大会、平成 27 年 9 月 11 日、北海道大学キャンパス (北海道・札幌市)

19. 談 莫東, 山口哲志, 山平真也, 中村元直, 長棟輝行, 「細胞アレイを用いた pH 応答性 GPCR の細胞内動態解析」、日本生物工学会セルプロセッシング計測評価研究部会第 7 回若手研究部会、平成 27 年 7 月 10 日、名古屋大学東山キャンパス (愛知県・名古屋市)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 1 件)

名称: 脂質膜含有物を固定化するため化合物、当該化合物で修飾された基材、及当該基材上に脂質含有物をパターンニングする方法及び脂質膜含有物を当該基材上で単離する方法
発明者: 長棟輝行、山口哲志、山平真也
権利者: 国立大学法人 東京大学

種類: 特許

番号: 特願 2017-509496

出願年月日: 2016-03-11

国内外の別: 国内、国外 (2016-10-06, W02016158327A1)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

長棟 輝行 (NAGAMUNE, Teruyuki)
東京大学・大学院工学系研究科・教授
研究者番号: 20124373

(2) 研究分担者

河原 正浩 (KAWAHARA, Masahiro)
東京大学・大学院工学系研究科・准教授
研究者番号: 50345097

(3) 連携研究者

大津 真 (OHTSU, Makoto)
東京大学・医科学研究所・准教授
研究者番号: 30361330

山口哲志 (YAMAGUCHI, Satoshi)
東京大学・先端科学技術研究センター
・講師
研究者番号: 80398106

中村元直 (NAKAMURA, Motonao)
岡山理科大学・理学部・教授
研究者番号: 40431762