

令和 2 年 6 月 1 日現在

機関番号：16201

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2016～2019

課題番号：16H06077

研究課題名（和文）臓器をシングルセルに3次元分解する空間分画技術の創出

研究課題名（英文）Development of 3D spatial dissection of an organ at single cell resolution

研究代表者

寺尾 京平 (Terao, Kyohei)

香川大学・創造工学部・准教授

研究者番号：80467448

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 18,900,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、臓器を微小サイズに物理的に分割し、空間情報を保持したまま回収・解析をすることを旨とする。シリコンナノ加工によって作製したナノメートルからマイクロメートルサイズの刃状構造体（ブレード）をアレイに配置した微細デバイスを、臓器サンプルに押圧することで、臓器を1細胞サイズに空間情報を保持した状態で一括分割する。本課題において、臓器分割のシステムを構築し、モデル生物の臓器（マウス脳）の物理分割を行い、本提案原理の実証を行った。また、臓器分画は定量網羅的計測のための前処理操作の位置付けであることから、実際の応用に繋げるために、分画後の計測に向けた回収法に関する要素技術を開発した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

臓器を物理的に大量の微小領域に一括分割する空間分画技術が達成されることにより、これまで扱うことの難しかった臓器内部の微小な1細胞領域を個別に扱うことを可能となり、臓器内の細胞・生体分子の不均一分布・臓器構造・細胞間のネットワークの解明に繋がる。したがって本技術は、基礎的な生物学分野だけでなく疾患の理解にも資することが期待される。本課題で開発を進めた技術は、臓器を一回の操作で大量の断片に空間情報を保持した状態で分割することを旨とするものであり、サンプル回収技術と解析技術を組み合わせることで、従来法では困難な網羅的な臓器内1細胞解析の達成に近づくと考えられる。

研究成果の概要（英文）：This research aims to develop a methodology for spatial dissection of biological organs at single cell resolution to realize biosampling of single cells with spatial information. The device we developed has an array of the blades of nanometer~micrometer width to cut and pixelize an organ sample. In the project, spatial dissection system have been developed as a component attached to a conventional microscope. We demonstrated spatial dissection using a mouse brain slice as a model sample, and analyse its transcriptomics information. We also developed techniques to collect dissected sample with high throughput, employing 3D fabrication of microfluidic device.

研究分野：マイクロ・ナノ工学

キーワード：シングルセル解析 細胞操作 微細加工技術

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

臓器は多様な細胞から成る3次元構造である。構成要素である細胞に「どのような分子が含まれており、どのように臓器内に空間的に分布しているか」を知ることは、医学・生物学上の極めて重要な課題である。しかし、臓器内の細胞を集団で扱う現在の生化学的手法では平均化された情報しか得られない。また光学的手法は1細胞を観察できるが、形態観察が主であり、定量性・網羅性に欠ける。臓器内の1細胞区画をレーザーでピックアップして回収・計測する方法ではスループットが低く、またスライスした組織切片の2次元情報しか扱うことができない。これらの課題から、臓器における生体分子の3次元的な空間分布を、1細胞レベルの分解能で定量計測する実験技術は現在存在していない。

それに対して、代表者は、一細胞を物理的に複数の領域に切断し分割する技術を開発し、シングルセル空間分画と名付けた。その過程で、分割する領域を大面積し、さらに3次元的に分割することで、これまで扱うことの難しかった立体臓器組織を1細胞群に空間的に分解するという着想に至った(図1)。これによりこれまでアプローチできなかった臓器を構成する細胞群を個別・網羅的に扱うことを可能にし、「臓器内生体分子3次元マップ」を作成する。研究開発当初は同様のアプローチは限られていたが、近年急速に空間情報と網羅解析の統合を目的とした研究や製品化が進展しており、本技術領域が高い注目を集めるようになってきている。

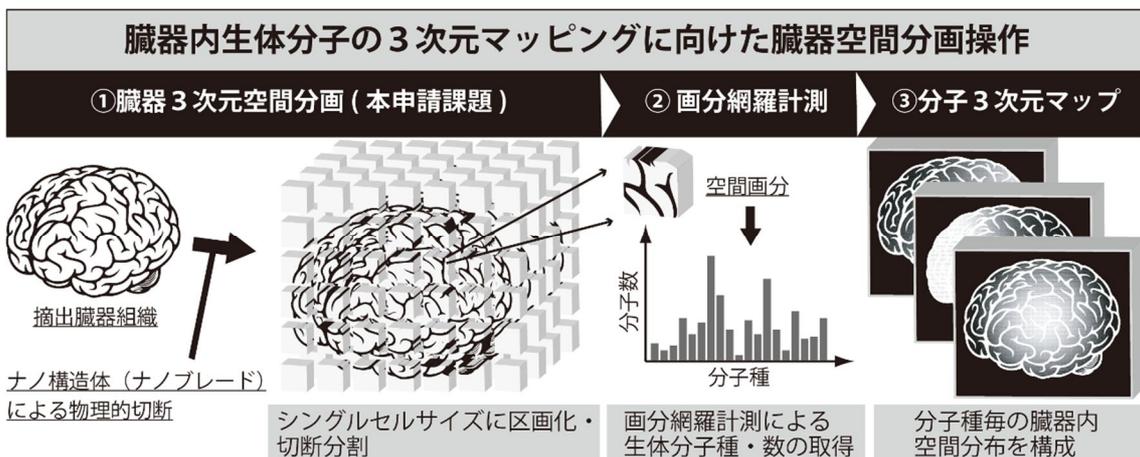


図1. 3次元臓器空間分画技術が実現する臓器内細胞・分子分布の計測

2. 研究の目的

本研究では、シリコンナノ加工によって作製したナノメートルからマイクロメートルサイズの刃状構造体(ブレード)をアレイに配置した微細デバイスを、生体から抽出した3次元臓器サンプルに押圧することで、臓器を1細胞サイズに空間情報を保持した状態で一括分割する。さらにそれを繰り返す方式によって、3次元組織をデバイス基板内に区画化して回収することを計画した。臓器変形を最小にして確実な切断を実現するため電極付ブレードとすることで電界集中現象を利用し、「電気メス」のように区画化とスライス化の分画操作を行う方法や、ブレード部の先端を鋭利化することで切断を容易にする手法などの検討を進めることを計画した。サンプルには学術研究に頻繁に用いられるマウスの脳および腎臓を用いる。既に開発済みの分画用プロトタイプデバイスは細胞一個を複数の領域に区画化する極めて微小なものであるが、そのデバイス・機構を臓器用にスケールアップすることで、臓器を切断・区画化する。研究期間に、臓器空間分画技術の基礎となる原理の実証まで到達することを目標とした。また、デバイス内に回収した画分内に含まれる生体分子、特に転写産物RNAの種類と量を測定するためのアプローチを検討することとした。

臓器を物理的に大量の微小領域に一括分割する空間分画技術により、これまで扱うことの難しかった臓器内部の微小な1細胞領域を個別に扱うことを可能になれば、臓器内の細胞・生体分子の不均一分布・臓器構造・細胞間のネットワークの解明に繋がる。同様の発想はレーザーマイクロダイセクション等の微小サンプル回収技術にも見られるが、熟練したスキルと長時間の作業が必要であり、臓器内部の細胞を全て網羅的に扱うことは現実的ではない。また、近年急速に発展しているSpatial Transcriptomicsにおいては解析できる対象が特定のRNA種に限られるなどの課題がある。本技術は臓器を一回の操作で大量の断片に空間情報を保持した状態で分割することを目指すものであり、サンプル回収技術と解析技術を組み合わせることで、網羅的な臓器内1細胞解析に繋がると考えられる。

3. 研究の方法

研究期間内に、臓器空間分画技術によって、モデル生物の臓器(マウス脳・腎臓)の物理分割を行い、イメージングにより簡易評価することで、本提案原理の実証まで達成することを目標に取り組んだ。一方で、臓器分画は定量網羅的計測のための前処理操作の位置付けであることから、実際の応用に繋げるために、分画後の計測に向けた操作法の開発にも並行して取り組んだ。具体

的には以下の要素技術の開発を行った。研究を進める過程で当初研究計画では実現困難と見込まれたものについてはアプローチを変更し、目標達成のため適宜修正を行った。

(1) 臓器用空間分画デバイスの製作：超高精度電子線描画装置・マスクレス露光装置と ICP-RIE 装置を利用したシリコンナノプロセスにより、100~10,000 nm サイズの幅を持つ刃状構造(ナノ・マイクロブレード)を有した空間分画デバイスを作製した。物理的な切断によって、マウス脳や腎臓組織のスライスについて1細胞レベルの空間分布を一度に得るため、1区画が最小で1辺20 μm 角程度の格子となっており、それが最大で20 mm×20 mmの領域にアレイ状に並ぶ構造を設計した。実使用に向け、様々なターゲットサイズに合わせたブレードアレイデバイスを作製し、それに適合したデバイス固定治具を開発した。また、シミュレーションによりデバイス部のたわみなどの変形について評価した。

(2) 切断機構の開発：押圧時に空間分画デバイスを臓器に確実にコンタクトさせるために、ゲルを支持基板にコートした柔軟で、かつ支持基板自体が破壊しない強度を持つ臓器サンプル保持担体を作製した。実験の結果、ブレードや臓器の移動のため、押圧だけでは、細胞が単純変形するのみで切断出来ない場合があることが実験から明らかとなった。そこで、ブレード先端部に金電極を形成することで、パルス電圧印加による膜破壊を誘導し、確実な垂直切断操作を実現する方法や、ブレード先端部をテーパ状に加工し先端部を鋭利化することを行った。また、細胞や周囲溶液の残留を防止するためのブレードデバイスのコーティングについても試験した。それらを統合し、実験室で一般に用いられる顕微鏡にアドオンで設置できるプロトタイプシステムを構築した。

(3) モデル臓器による実証とイメージング：使用する臓器サンプルは、サイズや硬さの面で比較的扱いが容易、かつ研究ターゲットとしても重要なマウスの脳と腎臓に設定した。まずは、臓器をマイクロスライサー等の既存の方法で薄片化した凍結切片サンプルに対して、1細胞のサイズに2次元的に分割した。(2)で開発したシステムを利用し、臓器断片の回収を試みた。網羅的な一括回収は困難であったことから、試験的にガラス細管を利用した逐次溶液吐出と回収手法を採用し原理実証に利用した。本プロトタイプは通常の倒立顕微鏡に設置されていることから、分画・回収の際、その場観察しながら位置決めや区画と臓器位置の同定が可能である。

(4) 臓器分画の3次元化に向けた基礎検討：切断分割する対象を2次元的な小切片から3次元的な臓器に発展させる。臓器の変形や移動精度等の困難な課題が見込まれることから、ゲルに包埋した臓器サンプル切片群を作製し、それを一括で切断する手法を採用した。その際のゲル切断条件について様々なブレードデバイスで試験を行った。また、サンプルの一括回収に向けた取り組みとして、マイクロ流路が接続されたブレードアレイデバイスをステンレス微細加工により作製した。

4. 研究成果

それぞれの研究課題に関して具体的な成果を以下に示す。

(1) 臓器用空間分画デバイスの製作：分画デバイスについては計画通り作製する事が出来、最小で約200nm幅のブレードの形成にも成功した(図2)。一方で、細胞回収実験を行った際に、壁面にターゲット細胞が接着する課題が生じた。この課題に対しては、デバイス表面に疎水性高分子をコーティングし、疎水化処理を行うことで、この課題の解決を試みた。表面コーティングしたブレードアレイデバイスを用いて細胞回収実験を行った結果、デバイスの隔壁に細胞が接着することなく、区画内の93%の細胞の回収に成功した。

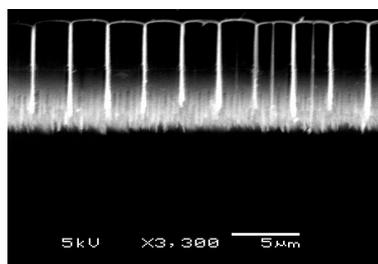


図2. ナノブレードデバイス(ブレード幅200 nm)

(2) 切断機構の開発：サンプルを保持するゲル基板と臓器分画を実施するための押圧機構を開発した。押圧機構はブレードアレイデバイスのサイズに応じて着脱可能であり、市販の倒立顕微鏡に設置可能なコンパクトなものが実現された(図3)。ブレードによる確実な切断を促進するために、当初電極を作製し、電圧印加によって切断することを試みたが、実証実験では臓器への熱ダメージが大きく、また十分な切断結果が得られなかったことから、より物理的に切断しやすくする構造の作製へとシフトした。当初の手法では、ブレードの先端が平坦であったことから、鋭利化することを考え、シリコンのエッチングプロセスを考案し、先端を従来の半分程度に鋭利化したデバイスを作製することに成功した。具体的には、鋭利化プロセスの、保護膜としてフォトレジストや酸化膜を検討した。酸化膜を保護膜としてデバイス作製を行った結果、ブレード幅

の設計値 15 μm において、先端幅 $4.6 \pm 0.19 \mu\text{m}$ の鋭利化デバイスの作製に成功し、設計値に対して最大で 13.8 μm の鋭利化に成功した。プロセス条件の検討を進めることで、さらなる先端の鋭利化が可能になると考えられる。



図3 . 顕微鏡に設置した細胞分画装置

(3) モデル臓器による実証：まず、比較的回収が容易なスケールのデバイス（区画 100, 200 μm 角）のデバイスについて、培養細胞に対して空間分画を行い、分画した細胞群を複数の区画から回収し、qPCR を用いて内部標準遺伝子の発現定量解析を行うことで、複数の区画から細胞群の回収が可能であることを示した。次にこれらの発現定量結果から、各条件のそれぞれの内部標準遺伝子における、1 細胞当たりの発現量を算出し比較した結果、本手法で回収した細胞は発現定量解析において、区画ごとの空間特異的な細胞の発現状態が得られる可能性が示された。

続いて、マウス脳の凍結切片サンプルに対して、空間分画実験を試行した（図4）。マウス脳を観察しながら 6 点のサンプルを回収し、qPCR および次世代シーケンサーによる遺伝子発現解析を実施した。結果として、RNA 転写産物の検出は可能であったが、ターゲット分子の分解が比較的多く進んでいた。これは回収時に溶液を吐出し、ウェットな環境で時間をかけて作業をしたことが原因と考えられる。したがって、臓器からサンプルを回収する上では溶液中での操作を短時間で実施することが求められる。また、試行的に一つ一つの区画からサンプルを逐次回収する手法を採用したことも原因と考えられることから、一括でサンプルを回収する技術の必要性が明確になった。

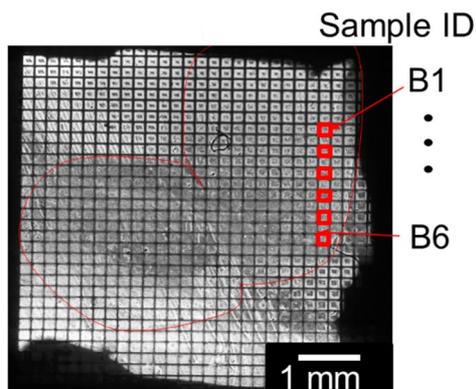


図4 . マウス脳スライスの空間分画

(4) 臓器分画の3次元化に向けた基礎検討：臓器を3次元的に分割する方式として、ゲルに包埋した臓器サンプルをゲルごと空間分画し、ゲルに固定された臓器サンプルを回収する手法を検討した。3次元的な臓器をそのまま扱うことは臓器変形の課題もあり困難と考えられたことから、切片化した臓器を扱うこととした。まず、鋭利化したブレードの機能を調査するために、様々なゲルシートの分画実験を行った。硬度の異なるゲルに対してブレードデバイスを押圧し、鋭利化されていないデバイスと比較した。その結果、鋭利化デバイスにおいてはより硬度の高いゲルの分画が可能であり、鋭利化の効果が確認された。この結果から鋭利化デバイスを用いることで、生体組織の切断・区画化を行い、ゲルに固定された状態で分画したターゲット画分を回収できる可能性を示した。

また、画分回収について、逐次回収はスループットが限られることから、いくつかの一括回収手法を考案し、検討を進めた。そのうちの一つを紹介する。マイクロブレードアレイに囲まれた開口部である画分に対して、それぞれに独立したマイクロ流路が接続された、流路一体型のブレードアレイデバイスを開発した。分画された臓器サンプルは、各流路を通じて回収もしくは、溶液吐出によって、別容器に排出することができる機構となっている。

プロトタイプとして、ステンレス積層による作製法を考案し、48 開口とそれぞれに 3 次元の独立のマイクロ流路が接続されたブレードアレイデバイスを作製することに成功した (図 5)。流路一体型ブレードアレイデバイスの開発において、加工性と耐薬性に優れた厚さ 50 μm と 100 μm の 2 種の SUS304 ステンレス薄板に対してフォトリソグラフィによって貫通型流路構造を形成し、50 μm ステンレス薄板の区画層と交互に積層、拡散接合する積層技術によって開口アレイを形成した。これによって、流路層の流路数増加と積層枚数増加により狭間隔開口アレイの 2 次元的な拡張を容易に達成することが可能である。本デバイスを用いた臓器分画には到達していないが、各流路からの独立コントロールされた溶液吐出・吸引が可能であることを示しており、今後、臓器分画への利用が期待される。

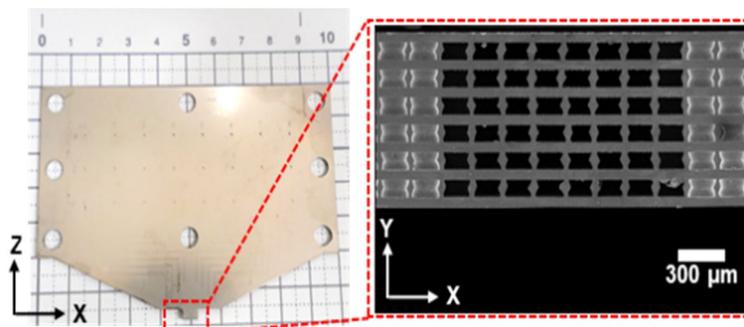


図 5 3次元独立微細流路を有したマイクロブレードアレイデバイス

以上のように、臓器の空間分画技術の実現を目的として、様々な要素技術の開発と、培養細胞およびマウス脳スライスによる実証実験に取り組んだ。様々な課題が明らかになり、当初計画から修正せざるを得ない状況であった一方で、それを解決するためのアプローチを考案し、新たな技術シーズが生まれてきたことから、研究期間に十分に進展したと考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 田尾 祐一、福田 健太、高尾 英邦、下川 房男、寺尾 京平	4. 巻 137
2. 論文標題 液性細胞間相互作用観察に向けたマイクロ流体デバイスの開発	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 電気学会論文誌. E, センサ・マイクロマシン部門誌	6. 最初と最後の頁 128 ~ 133
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1541/ieejsmas.137.128	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 Dohi Daiki, Hirano Ken, Terao Kyohei	4. 巻 14
2. 論文標題 Molecular ring toss of circular BAC DNA using micropillar array for single-molecule studies	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biomicrofluidics	6. 最初と最後の頁 014115 ~ 014115
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1063/1.5142666	査読の有無 無
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25件（うち招待講演 1件/うち国際学会 11件）

1. 発表者名 Kyohei Terao, Hamizah Cognart, Jean Louis Viovy, Catherine Villard
2. 発表標題 Cancer cell deformation and recovery within microvascular in vitro constriction model
3. 学会等名 Cancer Cell on Chip (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 塩見太郎, 平藤衛, 石塚裕己, 高尾英邦, 下川房男, 寺尾京平
2. 発表標題 生体試料の空間分画を実現するSi ブレードアレイデバイスの開発
3. 学会等名 化学とマイクロ・ナノシステム学会第38回研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 神谷昌吾, 石塚裕己, 高尾英邦, 下川房男, 寺尾京平
2. 発表標題 吸引吐出開口アレイを有する積層型マイクロ流体プローブの開発
3. 学会等名 電気学会第35回「センサ・マイクロマシンと応用システム」シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Taro Shiomu, Mamoru Hirafuji, Hiroki Ishiduka, Hidekuni Takao, Fusao Shimokawa, and Kyohei Terao
2. 発表標題 Spatial Dissection of Biosamples using Si Blade Array Device
3. 学会等名 22th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences (MicroTAS2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 増田晃士; 高尾英邦; 下川房男; 寺尾京平
2. 発表標題 Laser-Manipulated Microtool with Enzyme-Functionalized Surface for On Site Molecular Processing
3. 学会等名 21th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences (MicroTAS2017) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 田尾祐一; 高尾英邦; 下川房男; 中野大介; 寺尾京平
2. 発表標題 マイクロ流体デバイスによる敗血症に伴う腎微小環境変化の解析
3. 学会等名 ConBio2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 塩見太郎; 香川大地; 高尾英邦; 下川房男; 寺尾京平
2. 発表標題 空間分解能を有した臓器解析の実現に向けた Si ブレードアレイの開発
3. 学会等名 ConBio2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 増田晃士; 高尾英邦; 下川房男; 寺尾京平
2. 発表標題 酵素機能を融合した光駆動分子加工ツールの開発
3. 学会等名 第34回「センサ・マイクロマシンと応用システム」シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 塩見太郎; 香川大地; 高尾英邦; 下川房男; 寺尾京平
2. 発表標題 臓器解析の実現に向けた貫通孔Siブレードアレイデバイスの開発
3. 学会等名 第34回「センサ・マイクロマシンと応用システム」シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 神谷昌吾; 高尾英邦; 下川房男; 寺尾京平
2. 発表標題 自己組織化DNAナノワイヤの直径と配列の制御に向けたプロセス検討
3. 学会等名 第34回「センサ・マイクロマシンと応用システム」シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 土肥大輝; 平野研; 寺尾京平
2. 発表標題 環状DNA1分子トラップデバイスを利用した分子ダイナミクスの計測
3. 学会等名 第34回「センサ・マイクロマシンと応用システム」シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 TERAO Kyohei; IMAI Keisuke; SUZUKI Takaaki; TAKAO Hidekuni; SHIMOKAWA Fusao; MATSUOKA Satoru; KOTERA Hidetoshi
2. 発表標題 Microfluidic Chemical Stimulation for Imaging Inter/Intracellular Response
3. 学会等名 Flow17 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 K. Terao, S. Kondo, N. Miyanishi, H. Takao, F. Shimokawa
2. 発表標題 Electrokinetic-assisted SPR sensing with Kretschmann configuration
3. 学会等名 Pittcon 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 D. Kagawa, M. Kusumoto, Y. Takemura, H. Takao, F. Shimokawa, K. Terao
2. 発表標題 NANOBLADE ARRAY FOR SPATIAL DISSECTION OF SINGLE CELLS AND TISSUES
3. 学会等名 30th IEEE International Conference on Micro Electro Mechanical Systems (IEEE MEMS2017) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 R. Inukai, H. Takao, F. Shimokawa, K. Terao
2. 発表標題 ON-SITE MANIPULATION OF SINGLE DNA MOLECULES USING OPTICALLY-DRIVEN MICROCHOPSTICKS
3. 学会等名 30th IEEE International Conference on Micro Electro Mechanical Systems (IEEE MEMS2017) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 R. Inukai, C. Masuda, H. Takao, F. Shimokawa, H. Oana, M. Washizu, K. Terao
2. 発表標題 DEVELOPMENT OF OPTICALLY-DRIVEN MICROCHOPSTICKS FOR MANIPULATING SINGLE CHROMOSOMAL DNA MOLECULES
3. 学会等名 International Conference on Single Cell Research 2016 (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 D. Dohi, K. Hirano, K. Terao
2. 発表標題 Molecular Quoits in Microfluidic Channel for Imaging Dynamics of Single Circular DNA Molecules
3. 学会等名 20th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences (MicroTAS 2016) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 土肥大輝, 平野研, 寺尾京平
2. 発表標題 マイクロピラー構造を用いた環状 DNA 一分子トラップ技術の開発
3. 学会等名 2016年度 第40回静電気学会全国大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 田尾祐一, 福田健太, 高尾英邦, 下川房男, 寺尾京平
2. 発表標題 液性細胞間相互作用観察に向けたマイクロ流体デバイスの開発
3. 学会等名 平成28年電気学会E部門総合研究会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 土肥大輝, 平野研, 寺尾京平
2. 発表標題 環状DNAの一分子動態観察に向けたマイクロ流体デバイスの開発
3. 学会等名 平成28年電気学会E部門総合研究会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Shogo Kamiya, Koki Takahashi, Hidekuni Takao, Fusao Shimokawa, Kyohei Terao
2. 発表標題 STAINLESS MICROFLUIDIC PROBE WITH 2D-ARRAY MICROAPERTURES
3. 学会等名 MicroTAS2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 塩見 太郎, 平藤 衛, 高尾 英邦, 下川 房男, 寺尾 京平
2. 発表標題 空間分解能を有した生体解析の実現に向けた Si ブレードアレイデバイスの開発
3. 学会等名 第20回計測自動制御学会システムインテグレーション部門講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井上 遼太郎、黒田 寛人、高尾 英邦、下川 房男、寺尾 京平
2. 発表標題 細胞内物質局在解析を目的とする Si ナノブレードアレイデバイスの作製
3. 学会等名 第20回計測自動制御学会システムインテグレーション部門講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kyohei Terao, Hamizah Cognart, Jean-Louis Viovy, and Catherine Villard
2. 発表標題 MICROVASCULAR IN VITRO CONSTRICTION MODEL FOR IMAGING CANCER CELL DAMAGE AND RECOVERY
3. 学会等名 MicroTAS2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 寺尾 京平、Cognart Hamizah、Viovy Jean Louis、Villard Catherine
2. 発表標題 in vitro 血管微小狭窄モデルによるがん細胞動態解析
3. 学会等名 第20回計測自動制御学会システムインテグレーション部門講演会 (招待講演)
4. 発表年 2019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