

平成 27 年 4 月 30 日現在

機関番号：11101

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24550090

研究課題名(和文) 生体試料のマイクロスケール電気泳動分析における双極電極を利用した高感度化技法の開発

研究課題名(英文) Development of Highly-sensitive Analytical Technique Using Bipolar Electrodes in Microchip Electrophoresis of Biomolecules

研究代表者

北川 文彦 (Fumihiko, Kitagawa)

弘前大学・理工学研究科・准教授

研究者番号：20362452

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,400,000円

研究成果の概要(和文)：キャピラリー電気泳動(CE)およびマイクロチップ電気泳動(MCE)において、分離カラム内に作製した双極電極を利用し、試料を濃縮してから電気泳動分離を行うオンライン試料濃縮技術を開発した。試料を直線状チャンネル全体に満たし、チャンネル両端に正極性の電圧を30秒以上印加してから電圧の極性を反転させると、双極電極近傍で試料成分が50～300倍に濃縮された。アミノ酸、タンパク質、糖などのラベル化に汎用されるアニオン性・カチオン性蛍光色素やタンパク質混合試料の濃縮・分離にも成功した。

研究成果の概要(英文)：In this study, to increase the detection sensitivity in capillary electrophoresis (CE) and microchip electrophoresis (MCE), a novel and simple on-line sample preconcentration based on a modified dynamic pH junction technique in a bipolar electrode embedded single "straight" channel was developed. It was found that a very high pH zone with a short band width formed around the bipolar electrode only by switching the polarity of the separation voltage applied both ends of the straight microchannel. As a typical result, a 50～300-fold increases in the sensitivity for fluorescent dyes were obtained. Proposed technique was successfully applied to the analysis of labeling dyes for biomolecules and the separation of protein mixtures.

研究分野：分析化学

キーワード：分析科学 マイクロ・ナノデバイス

1. 研究開始当初の背景

近年のオミクス分析の進展に伴い、キャピラリー電気泳動 (CE) およびマイクロチップ電気泳動 (MCE) に代表されるミクロスケール電気泳動による生体成分分析の高性能化・高感度化は益々重要な課題となっている。特に CE や MCE においては、検出感度の不足が微量な生体試料の分析において問題となることが多く、高感度化を実現するための様々なオンライン試料濃縮技術が開発されてきた。しかし、弱酸性・弱塩基性の解離基を有するペプチドなどの生体成分のオンライン濃縮法においては、どの手法も一長一短を有しており、濃縮効率と分離性能や分析操作性のトレードオフとなることが多く、改良の余地を残している。なかでも、ダイナミック pH ジャンクションと呼ばれる試料マトリクスと泳動液の pH 差を利用して濃縮を行う技法は、理論的にはイオン性生体試料の濃縮・分離に最適な手法であると考えられ、特に質量分析 (MS) 検出と結合した CE-MS への適用が期待されるものの、目的成分を強酸もしくは強塩基性の試料マトリクスに溶解する必要があるため、実分析への適用はあまりなされていないのが現状である。そこで本研究では、このダイナミック pH ジャンクションの欠点を改良し、簡便な操作でペプチドや生体内代謝物などの濃縮および CE・MCE 分離を実現できる手法を開発するため、双極電極 (bipolar electrode) を利用することを着想した。

電場中におかれた金属は、分極して双極電極として働くことが知られている。CE において、双極電極を挿入したキャピラリー内で試料成分の濃縮が起きることが報告されており、水の電解にともなう pH 変動に起因する現象ではないかと考えられていたが、詳細は明らかとなっていない (Wei, W. et al. Anal. Chem. 2002, 74, 934-940)。最近 MCE において、チャンネル内に設置された双極電極近傍に形成される不均一な電場強度分布を利用したオンライン試料濃縮法が Crooks らの研究グループにより報告されている (Dhopeswarkar, R. et al. J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 10480-10481)、pH 変動は濃縮に影響しないものとされている。我々の研究グループでは、分離チャンネル内に白金電極を設置したマイクロチップを作製し、双極電極近傍における濃縮現象について検討したところ、不均一な電場強度分布が濃縮に与える影響は少なく、双極電極での水の電解による pH 変動に起因していることが示唆された。さらに、双極電極を有するチャンネルに電圧を印加した後、電圧極性を反転させると、双極電極近傍に極めて狭い pH の高いゾーン (pH > 10) が形成し、陽極側へ泳動することがチャンネル内の pH イメージングから初めて明らかとなった。この現象は学術的にも非常に興味深く、局所的に pH の異なるゾーンを分離チャンネル内に形成できる点でも有用であると考

えられる。そこで本研究では、キャピラリーやチャンネル内に双極電極を作製し、電圧極性反転に伴う局所的な pH 変動を利用したオンライン試料濃縮法を開発することにより、特にペプチドなどの生体成分を対象とした CE・MCE 分析の高感度化を目的とした。

2. 研究の目的

本研究では CE および MCE において、分離カラム内に作製した双極電極を利用し、ペプチドや生体内代謝物などの生体試料を極めて効率的に濃縮してから電気泳動分離を行うオンライン試料濃縮技術を開発する。我々が見出した双極電極近傍における局所的な pH 変動を利用することで、キャピラリーやマイクロチャンネル全体に注入した試料溶液を電圧極性の反転だけで簡便に濃縮する技術の確立を目指した。

金属電極を固定化した直線状チャンネルを作製し、ペプチドなどの試料溶液をチャンネル全体に満たした後、両端に電圧を印加すると、電場中に置かれた金属は分極して、双極電極になると考えられる (図 1)。ここで電圧極性を反転させると、水の電気分解により幅が狭く、pH の高いゾーンが形成し、陽極側へ泳動する。この pH の高いゾーンにおいて、試料成分はアニオンとなるのに対し、弱酸性～中性付近の試料マトリクス中では、ペプチドはカチオンとなるため、泳動速度の差が生じ、pH 境界面で試料が濃縮されるものと期待される。高 pH 溶液が陽極側へと泳動する間に拡散によりゾーンが広がり、中和によって pH が低下すると濃縮が終了し、ゾーン電気泳動による分離が開始されるものと予想される。

本法の特徴として、キャピラリーもしくは直線状のマイクロチャンネル内の一部に金属電極を固定化し、試料溶液を全量注入した後に、電圧を印加・極性を反転するだけで試料の濃縮・分離が実現できるため、試料溶液や pH の異なる溶液をバンドとして注入する操作を省略することが可能となる点が挙げら

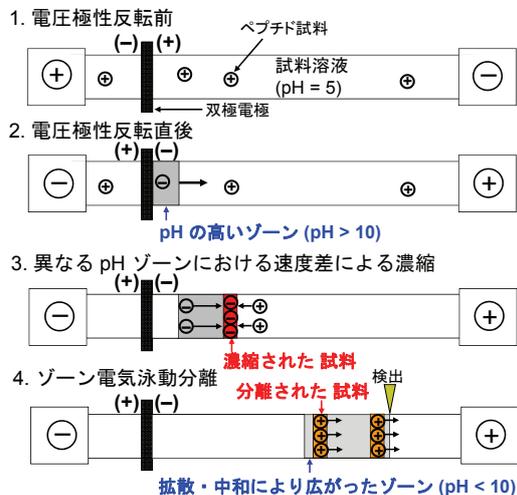


図 1. 双極電極を利用した試料濃縮法

れる。特に MCE に適用することにより、分析操作の大幅な簡略化を実現でき、電氣的試料注入操作不要の簡易分析デバイスとしての発展が大きく期待される。さらに、試料成分を強酸や強塩基の試料マトリクスに溶解する必要がなくなり、双極電極近傍で生成したゾーンによって濃縮される間しか強酸・強塩基の影響を受けないため、酸や塩基に不安定な生体成分の濃縮も可能となり、従来のダイナミック pH ジャンクションの欠点を大幅に改善できるものと考えられる。

### 3. 研究の方法

双極電極を有するキャピラリーおよび直線状マイクロチャンネルにおけるオンライン試料濃縮法の開発においては、濃縮機構の解明および分析条件の検討を通して、分離の高性能化と検出の高感度化を図った。この目的にあたり、金属電極の埋め込みが容易なポリジメチルシロキサン (PDMS) 製マイクロチップを作製し、濃縮・分離デバイスとして利用した。

#### (1) 濃縮機構の解明

本手法における濃縮現象の解明にあたり、印加電圧の極性反転時に生じる双極電極近傍の pH 変動について、その機構を明らかにすることは重要である。印加電圧、泳動液の塩濃度、双極電極の幅や材質などが pH 変動ゾーンの形成や濃縮に及ぼす影響を調査した。pH 変動ゾーンの生成機構検証と並行して、濃縮および分離機構の解明を行った。MCE 分析における蛍光イメージングならびに pH イメージングを用いることで、濃縮・分離過程、濃縮効率や分離性能に影響を及ぼす因子について検討を行った。

#### (2) CE への応用

本手法の CE への適用においては、分離キャピラリー内への双極電極への固定化な

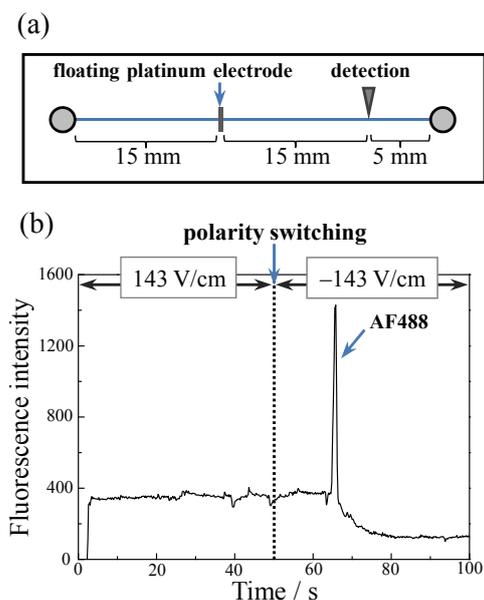


図 2. 極性反転による蛍光色素の濃縮

らびに気泡発生を抑制が鍵となる。そこで、金属電極をキャピラリー内に導入・固定化する種々の方法について検討を行い、CE 分析に利用可能な双極電極を有するキャピラリーの作製を目指した。さらに、双極電極からの気泡発生の影響を最小限にするための泳動液の選択についても検討を行った。

#### (3) MCE への応用

マイクロチャンネル内への双極電極の固定化について、自己接着性を有する PDMS 基板への金属薄膜の埋め込みによりデバイスを作製した。作製したデバイスにおいて、種々の界面活性剤やポリマーを添加した泳動液の使用ならびに真空乾燥法による修飾ポリマーの表面固定化を適用し、電気浸透流 (EOF) および試料成分の吸着を抑制した。

双極電極を利用する生体成分の濃縮・MCE 分離においては、試料マトリクスの塩濃度、塩の種類、pH、添加剤に加え、印加する電場強度や極性反転時間などが濃縮・分離性能を決定するものと予想され、これらの因子について最適化を行った。試料としては、アミノ酸、タンパク質、糖などのラベル化に汎用されるアニオン性ならびにカチオン性蛍光色素を標準試料に用い、さらに蛍光ラベル化したタンパク質の濃縮・分離についても検討を行った。

### 4. 研究成果

#### (1) 濃縮機構の解明

濃縮機構の解明を目指して、pH 変動ゾーンの形成に及ぼす因子について検討を行った。直線状チャンネルを有するマイクロチップを作製し、白金薄膜をチャンネル内に設置することで双極電極集積チップとした。蛍光試料 (AlexaFluor 488 (AF488)) を直線状チャンネル全体に満たし、チャンネル両端に正極性の電圧を 30 秒以上印加してから電圧の極性を反転させると、双極電極から陽極側において試料成分が濃縮され、濃縮率は 300 倍に達した (図 2)。pH 指示薬である SNARF-4F を用いてチャンネル内の pH を測定したところ、電圧極性反転後に白金電極近傍で pH の高いゾーンが形成され、陽極へ向かって移動していく様子が観察された (図 3)。このことから、極性反転後に双極電極近傍で局所的に形成された pH の高いゾーンと泳動液との境界面において試料の泳動速度が変化し、その速度差により試料が濃縮されたものと考えられる。なお、極性を反転させずに、一定電圧を印加し続け

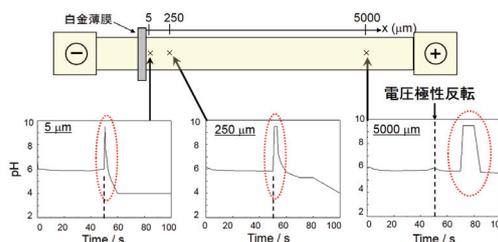


図 3. 極性反転時のチャンネル内 pH 変化

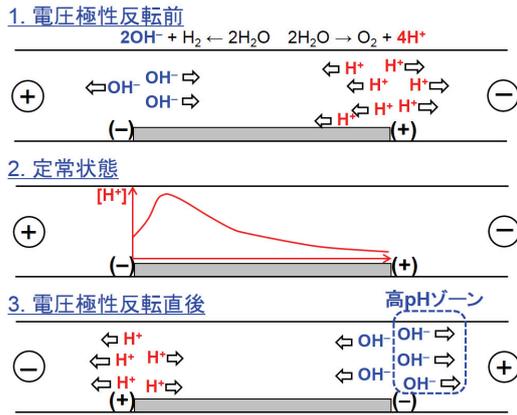


図 4. 高 pH ゾーン生成機構

た場合でも、電圧印加直後に高い pH ゾーンが形成するが、pH の増加量は極性反転時に比べて少なく、わずかに濃縮されたゾーンがブロードなピークとして観測されるのみであったことから、極性反転が本濃縮法に不可欠な因子であることが明らかとなった。

MCE において直線状チャネルに種々の金属材料からなる双極電極を集積したチップを作製し、極性反転濃縮を行ったところ、白金・金・アルミニウム・銅すべての電極材料でも試料が濃縮された。銅のような金属でも濃縮が達成されたことから、白金などの貴金属特有の触媒作用が双極電極近傍での高い pH ゾーン生成に寄与する可能性は否定され、双極電極は電気分解の場として機能していると考えられる。また、印加電圧はさほど濃縮に影響を及ぼさないことから、電場強度ではなく pH 変化が影響しているものと考えられる。さらに、高压電源の特性から極性反転時に一時的に高電圧がかかり、そのため幅の狭い高 pH ゾーンが形成した可能性も考えられたが、電圧の切り替え時に一度電圧をゼロにしてから極性を反転させても、濃縮が進行したことからその可能性は否定された。以上の検討から、高い pH ゾーンが生成する機構を図 4 のように考察した。電圧極性反転前は水の電気分解により  $\text{H}^+$  と  $\text{OH}^-$  が生成し、電極上で生成したイオン種は双極電極の電場に引かれ移動する。このときイオン種の生成量は電気分解の化学量論から  $\text{H}^+ > \text{OH}^-$  となるため、定常状態では双極電極の陰極側に  $\text{H}^+$  濃度の高いゾーンと低いゾーンの分布が生成する。ここで電圧極性を反転すると、 $\text{H}^+$  の欠乏していたゾーンで  $\text{OH}^-$  の生成が起きるため、残っていた  $\text{H}^+$  による中和の影響が少なく、高い pH ゾーンが形成される。すなわち、水の電気分解時の  $\text{H}^+$  と  $\text{OH}^-$  の生成量の違いに起因した双極電極上における  $\text{H}^+$  濃度の不均一分布の生成ならびに電圧極性反転時の  $\text{H}^+$  欠乏ゾーンで  $\text{OH}^-$  の大量生成が、幅の狭い高 pH ゾーンの生成に寄与していることが示唆された。

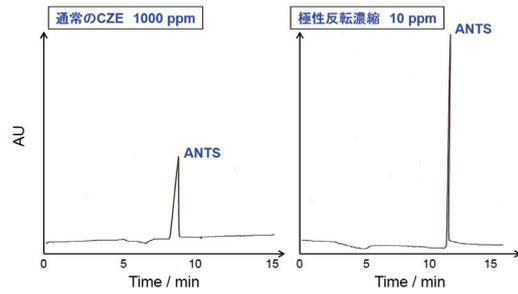


図 5. CE における極性反転濃縮

### (2) CE への応用

本法を CE に適用するため、金属細線のキャピラリー内への挿入について検討を行った。はじめにキャピラリーを切断し、切断部に白金線 (直径 30  $\mu\text{m}$ ) を挿入後、熱収縮チューブによる接合を試みたが、白金線をよく固定化することができなかった。そこで、白金線をキャピラリー末端から挿入し、泳動液の注入流速の制御により位置を調節する方法と、キャピラリーを切断してニッケル微粒子接着剤を内部に塗布後、熱収縮チューブにより接合する方法の 2 つが有効であることがわかった。

次に双極電極から発生する気泡の抑制について検討を行ったところ、1.0% 2-Hydroxyethyl cellulose (HEC, MW 250,000) を含む 10 mM ギ酸 (pH 2.95) 泳動液で最も高い電圧 (8 kV) を印加できることが確認された。この泳動液を用いて、糖のラベル化剤として用いられる 8-Aminonaphthalene-1,3,6-Trisulfonic Acid (ANTS) の濃縮を行った。ニッケル微粒子キャピラリーでは比較的高い電圧を印加でき、濃縮率は 268 倍に達した (図 5) もの、キャピラリーの劣化が早く、分析の再現性に劣っていた。一方、白金線を挿入したキャピラリーでは、ニッケル固定化キャピラリーと比較して低い電圧しか印加できず、濃縮率は 66 倍と低くなってしまったが、分析の再現性は向上することがわかった。金属細線を挿入したキャピラリーを用いた極性反転法により ANTS の濃縮が達成されたことから、糖鎖などの生体試料の高感度 CE 分析に本手法を利用できることが示された。

### (3) MCE への応用

幅 100  $\mu\text{m}$ 、深さ 50  $\mu\text{m}$  の直線状チャネルを有するポリジメチルシロキサン (PDMS) 製マイクロチップを作製し、白金薄膜 (幅 ~100  $\mu\text{m}$ 、厚さ 2.5  $\mu\text{m}$ ) を分離チャネル内に設置することで双極電極集積チップとした。EOF と試料吸着抑制のために 0.03% methyl cellulose (MC, MW 88,000) と 0.25% dodecyl- $\beta$ -D-maltoside を添加したウラン溶液を試料として、直線状のチャネル全体に満たし、チャネル両端に正極性の電圧を 30 秒以上印加してから電圧の極性を反転させると、白金

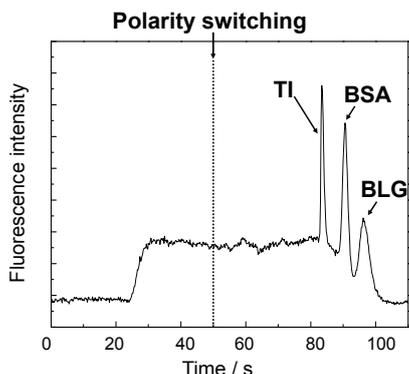


図 6. MCE におけるタンパク質の濃縮

双極電極から陽極側においてウラニンが鋭く高いピークとして検出されたことから、作製した双極電極集積チップにおいて極性反転を利用したオンライン試料濃縮を達成できることが確認された。同様に APTS と AF488 についても濃縮ピークが観測され、アミノ酸、タンパク質、糖などのラベル化によく用いられるアニオン性蛍光色素の濃縮による高感度化を達成できた。さらに本手法をタンパク質の分析に応用したところ、チャンネル全体に混合試料を注入してから電圧印加・極性反転させるだけで、AF488 でラベルしたタンパク質 3 種 ( $\beta$ -lactoglobulin (BLG), trypsin inhibitor (TI), bovine serum albumin (BSA)) の濃縮・分離に成功した。したがって、双極電極の利用により、直線状チャンネル全体に試料を注入して電圧極性を反転するだけで、生体成分を濃縮・MCE 分離できることが示された。

以上の検討により、極性反転による濃縮効果が確認されたが、低い分析再現性が問題となっていた。これは、泳動液と試料に添加した MC と dodecyl- $\beta$ -D-maltoside による EOF 抑制の安定性に問題があると考え、新規に開発した表面ポリマー修飾法である真空乾燥法の適用について検討を行った。真空乾燥法は、チャンネルに対してポリビニルアルコール (PVA) のような EOF を抑制する修飾ポリマーの水溶液を充填し、そのまま 10 分間ほどの真空乾燥を行うだけで、耐久性に優れた修飾層を固定化できる技術であり、安定性・再現性の高い EOF が得られるだけでなく、従来法では低かった修飾の歩留まりを 90% 以上に向上できる点でも優れている。双極電極を固定化したチャンネルにおいて PVA を真空乾燥修飾したところ、EOF の抑制ならびに極性反転に伴う濃縮を達成できることが確認されたが、ウラニンの濃縮率は 20 倍にとどまり、ピーク検出の再現性も 30% 程度であった。そこで、さらに EOF を抑制するため、試料と泳動液に動的修飾ポリマーとしてヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) を添加して分析を行ったところ、ピーク検出の再現性が 90% 以上に向上し、アニオン性蛍光色素であるウラニンと APTS のベースライン分離ならびに最大で 50 倍の濃縮率を達成

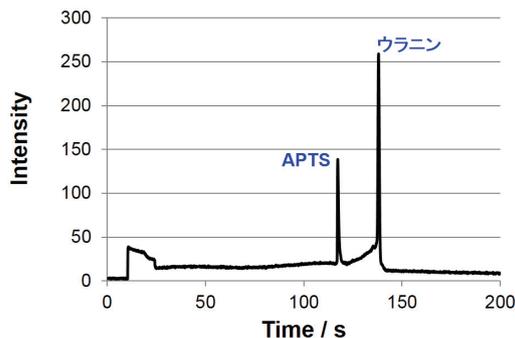


図 7. 真空乾燥 PVA 修飾チップにおけるアニオン性蛍光色素の極性反転濃縮

した。泳動時間の相対標準偏差も 3.1~5.6% と良好であった。

一方、カチオン性のローダミン類を標準試料として同様の分析を行ったところ、チャンネルへの PVA 修飾ならびに泳動液への HPMC の添加を行わず、速い EOF 条件下でローダミン類 3 種の濃縮ピークが検出された。以上の結果より、本手法では弱酸・弱塩基部位を有するアニオン種ならびにカチオン種を簡単に濃縮して分離できることが明らかとなった。今後、簡易バイオ分析ツールへの発展や質量分析検出と結合、さらにはカチオン・アニオン種の一斉分析デバイスなどへの応用が期待される。

##### 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 10 件)

- ① Kitagawa, F.; Nojiri, M.; Sueyoshi, K.; Otsuka, K.: Sensitivity Enhancement by Sweeping via Borate Complexation in Capillary Electrophoretic Analysis of Glycoproteins, *Chromatography*, **2014**, *35*, 125-129. (査読あり)
- ② Fukushima, Y.; Naito, T.; Sueyoshi, K.; Kubo, T.; Kitagawa, F.; Otsuka, K.: Quantitative Ligand Immobilization Using Alginate Hydrogel Formed in a Capillary; Application for On-line Affinity Concentration, *Anal. Chem.*, **2014**, *86*, 5977-5982. (査読あり)
- ③ Kitagawa, F.; Otsuka, K.: Recent applications of on-line sample preconcentration techniques in capillary electrophoresis, *J. Chromatogr. A.*, **2014**, *1335*, 43-60. (査読あり)
- ④ Kawai, T.; Ueda, M.; Fukushima, Y.; Sueyoshi, K.; Kitagawa, F.; Otsuka, K.: Toward 10,000-fold Sensitivity Improvement of Oligosaccharides in Capillary Electrophoresis Using Large-volume Sample Stacking and Field-amplified Sample Injection, *Electrophoresis*, **2013**, *34*, 2303-2310. (査読あり)
- ⑤ Sueyoshi, K.; Kitagawa, F.; Otsuka, K.: Effect of a Low-conductivity Zone on Stacking Using Reverse Migrating Micelles in Microchip Electrophoresis, *Anal. Sci.*, **2013**, *29*, 133-138.

(査読あり)

⑥ Kitagawa, F.; Kawai, T.; Otsuka, K.: On-line sample preconcentration by large volume sample stacking with an electroosmotic flow pump (LVSEP) in microscale electrophoresis, *Anal. Sci.*, **2013**, 29, 1129-1139. (査読あり)

⑦ Sueyoshi, K.; Koino, H.; Kitagawa, F.; Otsuka, K.: Sensitive Enantioseparation by Transient Trapping-Cyclodextrin Electrokinetic Chromatography, *J. Chromatogr. A*, **2012**, 1269, 366-371. (査読あり)

⑧ Kawai, T.; Ito, J.; Sueyoshi, K.; Kitagawa, F.; Otsuka, K.: Electrophoretic Analysis of Cations Using Large-volume Sample Stacking with an Electroosmotic Flow Pump Using Capillaries Coated with Neutral and Cationic Polymers, *J. Chromatogr. A*, **2012**, 1267, 65-73. (査読あり)

⑨ Kawai, T.; Koino, H.; Sueyoshi, K.; Kitagawa, F.; Otsuka, K.: Highly Sensitive Chiral Analysis in Capillary Electrophoresis with Large-volume Sample Stacking with an Electroosmotic Flow Pump, *J. Chromatogr. A*, **2012**, 1246, 28-34. (査読あり)

⑩ Kawai, T.; Watanabe, M.; Sueyoshi, K.; Kitagawa, F.; Otsuka, K.: Highly Sensitive Oligosaccharide Analysis in Capillary Electrophoresis Using Large-volume Sample Stacking with an Electroosmotic Flow Pump, *J. Chromatogr. A*, **2012**, 1232, 52-58. (査読あり)

[学会発表] (計 13 件)

① 北川文彦: 生体試料の高感度分析を目指した簡易操作型電気泳動チップの開発, 第 25 回クロマトグラフィー科学会議, 京都大学桂キャンパス, 京都; 2014 年 12 月 10-12 日.

② 北川文彦: 生体試料の高感度分析を目指した簡易操作型電気泳動チップの開発, 第 34 回キャピラリー電気泳動シンポジウム (SCE2014), 京都大学桂キャンパス, 京都; 2014 年 12 月 9-11 日.

③ Fumihiko Kitagawa: Development of Simplified-operation Electrophoresis Chips for Highly-sensitive Analysis of Biomolecules, 14th Asia-Pacific International Symposium on Microscale Separations and Analysis (APCE2014), Kyoto University at Katsura, Kyoto, Japan; December 7-10, 2014.

④ 北川文彦: 簡易操作型電気泳動チップによる生体試料の高感度分析, 第 49 回氷雪セミナー, かんぼの宿小樽, 北海道; 2014 年 1 月 11-12 日. (依頼講演)

⑤ 北川文彦: 生体試料の高感度分析を目指した簡易操作型電気泳動チップの開発, 分析化学と化学分析の青森フォーラム 2013, 弘前大学文京町キャンパス, 弘前, 青森; 2013 年 11 月 28 日. (依頼講演)

⑥ Mami Oketani: DEVELOPMENT OF ELECTROSPRAY IONIZATION INTERFACE-INTEGRATED MICROCHIP FOR MASS SPECTROMETRIC DETECTION IN

ELECTROPHORESIS, MicroTAS 2013, Messe Freiburg, Freiburg, Germany; October 27-31 2013.

⑦ Koji Otsuka: High Performance Microscale Electrophoresis for Bioanalysis, The International Symposium on Interdisciplinary Research and Education on Medical Device Developments (IREMD), Hirosaki University, Aomori, Japan; September 12-13 2013. (Invited)

⑧ 北川文彦: ナノバイオ分析への応用を目指した簡易操作型電気泳動チップの開発, 日本材料学会ナノ材料部門委員会講演会, 京都大学桂キャンパス, 京都; 2012 年 11 月 26 日. (依頼講演)

⑨ 北川文彦: 双極電極集積マイクロチャンネルにおけるタンパク質のオンライン試料濃縮, 第 23 回クロマトグラフィー科学会議, 長良川国際会議場, 岐阜; 2012 年 11 月 14-16 日.

⑩ 北川文彦: 双極電極集積マイクロチップにおけるオンライン試料濃縮法の開発, 第 32 回キャピラリー電気泳動シンポジウム (SCE2012), 産業技術総合研究所関西センター, 池田, 大阪; 2012 年 11 月 7-9 日.

⑪ 北川文彦: 電極集積マイクロチップにおけるオンライン試料濃縮法の開発, 日本分析化学会第 61 年会, 金沢大学角間キャンパス, 金沢, 石川; 2012 年 9 月 19-21 日.

⑫ 北川文彦: 生体試料の高感度分析を目指した簡易操作型電気泳動チップの開発, 平成 24 年度化学系学協会東北大会, 秋田大学手形キャンパス, 秋田; 2012 年 9 月 15-16 日. (依頼講演)

⑬ 北川文彦: 双極電極集積マイクロチャンネルにおけるタンパク質のオンライン試料濃縮, みちのく分析科学シンポジウム 2012, 山形大学工学部, 米沢, 山形; 2012 年 7 月 21 日.

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称: マイクロチャンネル内表面の真空乾燥ポリマー修飾方法

発明者: 大塚浩二, 末吉健志, 堀祐輔, 北川文彦

権利者: 国立大学法人京都大学

種類: G01N 33/53

番号: 特願 2014- 69677

出願年月日: 平成 26 年 3 月 28 日

国内外の別: 国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

北川 文彦 (KITAGAWA FUMIHIKO)

弘前大学・大学院理工学研究科・准教授

研究者番号: 20362452

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし