

令和 5 年 4 月 21 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H02874

研究課題名(和文) 機能性小分子・タンパク質ペアを利用したがん蛍光イメージングの新技术

研究課題名(英文) Novel methods of fluorescence cancer imaging by utilizing combination of functional small molecules and proteins

研究代表者

小嶋 良輔 (Kojima, Ryosuke)

東京大学・大学院医学系研究科(医学部)・准教授

研究者番号：10808059

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、がん表面抗原をactivatableに検出する蛍光プローブの開発(課題1)、生体直交性を有する蛍光プローブ・レポーター酵素ペアを利用した新規がんイメージング手法の開発(課題2)を遂行した。前者に関しては、チオール反応性蛍光団と、システインを導入した抗原認識タンパク質の反応を基盤とした、新たなプローブ設計原理を確立した。後者に関しては、D-フコースを有するプローブと糖加水分解酵素Td2F2を目的のペアとして確立した。さらに活性を大幅に向上させた高機能性Td2F2変異体を開発した。両課題において、開発したシステムを活用することで、ターゲットのがん細胞を明瞭に可視化することに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究成果は、表面抗原を標的とした新たながん蛍光イメージング技術を提供するものであり、今後可視化可能な抗原のレパートリーが増えていけば、様々ながん種を低バックグラウンドで可視化できるものと期待され、医療応用も視野にはいると考えられる。

また、課題1に関しては、チオールとチオール反応性の蛍光団の反応性を精密に制御することで、抗原を検出する全く新しいプローブデザイン戦略を構築したという点において基礎化学的にも価値が高い。課題2に関しては、利用する基質をプロドラッグなどに変更することで、選択的がん殺傷にも応用できる可能性も秘めており、このような疾患治療の方向への展開も期待できる。

研究成果の概要(英文)： In this study, we worked on 2 projects; the development of a new class of fluorogenic probes for antigens, and the development of a novel cancer imaging method using bio-orthogonal fluorescent probe-reporter enzyme pairs. For the former, we established a new probe design principle based on the reaction between a thiol-reactive fluorescent probe and an antigen-recognizing protein site-specifically incorporated with cysteine. For the latter, a fluorescence probe bearing D-fucose and the glycosidase Td2F2 were established as the objective pair. Furthermore, a Td2F2 mutant with significantly improved activity was developed. In both projects, the target cancer cells were successfully visualized clearly by utilizing the developed systems.

研究分野：ケミカルバイオロジー/合成生物学

キーワード：蛍光プローブ がん 機能性タンパク質 機能性小分子

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

現時点で最も確実ながん治療はその外科的切除であるが、目視で微小ながんを完全に除去することは難しく、再発の原因となっている。ここで、がんを認識して初めて蛍光を発する”activatable”なプローブによってがん部位を鮮明に可視化できれば、病変部位を完全に切除することが可能になると考えられる。申請者が所属する研究室を中心に、これまでにがん部位でのみ高い酵素活性により代謝されて初めてシグナルを発する様々な蛍光プローブ群が開発され、ヒト臨床検体を含むがん組織を高い T/N 比 (Tumor/Non-tumor ratio) で数分以内に可視化することが可能になってきた。しかしながら、がん種によってその性質は極めて多様であり、がん部位特異的な酵素活性を見いだせない場合も多い。そこで、別の戦略として、特別な酵素活性を持たないがんの表面抗原の存在を蛍光小分子でラベル化した抗体などを用いて可視化する試みも行われてきている。しかしながら、既存の手法は迅速性、シグナル強度、バックグラウンド蛍光など様々な面において、それぞれ課題を抱えていた。

2. 研究の目的

上述の背景を受け、本研究では① がん表面の抗原に結合して迅速かつ大きな activation を示す蛍光プローブの開発 (以下研究課題 1) ② Bio-orthogonal な蛍光プローブと、これを代謝するレポーター酵素ペアを利用した、新規がんイメージング手法の開発(以下研究課題 2)、を二本柱として、これまで可視化が難しかった様々ながんを鮮明に可視化する技術の開発を目指した。

3. 研究の方法

研究課題 1: シリルローダミン(SiR)やシリルピロニン(SiP)といった蛍光団が、生理的条件下でグルタチオンなどの SH 基を持つ分子と可逆的に反応することで共役が切断され、無色・無蛍光となることが当研究室において見出されている^{1,2}。我々は、この現象を抗原認識に伴って発蛍光する蛍光プローブの創出に応用することを目指した。すなわち、抗原認識タンパク質の抗原認識部位の近傍にシステイン (Cys) を導入し、更にこのタンパク質の別の部位からリンカーを伸長してチオール(SH) reactive な蛍光団を導入することで、蛍光団が抗原認識タンパク質上で、Cys の側鎖の SH 基と反応して、可視領域の吸収・蛍光が消失するように設計した。さらに、このように設計したプローブにおいて、蛍光団と SH 基の反応が可逆であることを生かし、抗原認識タンパク質と抗原の結合によって蛍光団の SH 基へのアクセスが阻害されると、蛍光団と SH 基の平衡反応が解離方向に移動し、吸収・蛍光が回復するようにプローブ構造を最適化することを試みた。Cys と蛍光団の反応性を精密に制御する必要性から、抗原認識タンパク質として、元来 Cys を持たない DARPIn を採用して研究を行った。

研究課題 2: 本課題では、抗原認識タンパク質にレポーター酵素を結合しておき、ここにこの酵素で代謝される蛍光プローブを適用することで、がんの鮮明な可視化を狙った。ここで、高い T/N 比でのイメージングを達成するためには、蛍光プローブと正常組織の反応を可能な限り低減する必要がある。しかしながら、既存のレポーター基質で bio-orthogonality が担保されたものはほとんどない。そこで、本研究では、生体内の酵素で代謝されない bioorthogonal な蛍光プローブと、それを活性化可能な酵素のペアを見出し、さらにこのレポーター酵素を engineering することで、①野生型酵素と比較して非常に高い活性 ②がん細胞内の酸性環境環境で活性化される といった高機能を付与することを試み、得られた変異体を用いて、がん細胞のみが鮮明に可視化される系を構築することを目指した。

4. 研究成果

研究課題 1: まず、GFP をモデル抗原とした検討を行った。GFP に結合する DARPIn の様々な場所に Cys を導入した DARPIn mutant を用意し、これと SiP の conjugate のライブラリーを作製した。ここに GFP を添加した際の SiP の蛍光強度を指標にスクリーニングを行った。結果、GFP に結合するだけで 16 倍もの蛍光上昇を示すプローブを見出した。GFP 添加前後での吸収・蛍光を測定したところ、GFP 添加によって、吸収・蛍光がともに大きく増大していることが確認され、プローブが設計通りに機能していることが強く示唆された。GFP と結合した後のプローブの蛍光は、Cys を導入していない DARPIn に導入した SiP と同程度まで回復しており、十分な輝度を示すことが明らかとなった。さらに、導入した Cys によるダイマー形成を抑制するため、プローブを還元剤であらかじめ処理しておくことで、GFP 添加後の蛍光の伸びを 25 倍まで引き上げることができることも見出した。

プローブ設計の POC が取得できたため、がん表面抗原である EpCAM に対するプローブ開発に取り掛かった。GFP プローブを作製した際と同様に、EpCAM に結合する DARPIn の様々な場所に Cys を導入した DARPIn mutant を用意し、これと SiP の conjugate のライブラリーを作製した。ここに Epcam の可溶性細胞外ドメインを添加した際の SiP の蛍光強度を指標にスクリーニングを行った。前述の還元剤処理と合わせ、EpCAM に結合するだけで、12 倍の蛍光

上昇を示すプローブを見出すことに成功した。本プローブを用いて、EpCAM を強制発現した Hela 細胞、EpCAM を高発現するがん細胞株である Capan-1 細胞 (すい臓がん由来)、Caco-2 細胞(直腸がん由来)を、洗浄なしで、鮮明に可視化することに成功した。担がんマウスモデルで作製した腫瘍の ex vivo 検出にも成功しており、今後 in vivo imaging や臨床検体の可視化を試みつつ、近日中の論文投稿を予定している。

研究課題 2: 当研究室で独自に開発されてきた、ロドール誘導体 HMRef に異なる種類の糖を結合したプローブライブラリー³ を、マウスモデルと組織ライセートに適用することで、 β -D-Fucose (以下 D-Fuc)をはじめとする複数種の糖を有するプローブ群が、endogenous な酵素によってほとんど代謝されないことを見出した。さらに、これらのプローブを活性化できる酵素を探索した結果、メタゲノム由来の glycosidase である Td2F2 が、HMRef-D-Fuc を加水分解できることを見出した。Td2F2 を、がん細胞上に発現する galectin に結合する avidin や、HER2 に結合する Trastuzumab に結合し、これを HMRef-D-Fuc と併用したところ、ターゲット抗原を発現するがん細胞を選択的に可視化できることを見出した。しかしながら、HMRef-D-Fuc と野生型(WT)の Td2F2 の反応は、汎用されるレポーター酵素である β -Galactosidase と HMRef- β -Gal と比較して遅いという問題があった。そこで、Td2F2 を directed evolution によって進化させることを試みた。Td2F2 活性の一細胞レベルでの検出を可能とする新規プローブ SPiDER-D-Fuc を開発し、これを Td2F2 の mutant library を発現する大腸菌に適用することで、高活性の Td2F2 変異体を発現する大腸菌を FACS で単離する手法を確立した。これにより、WT よりも大幅に活性が上昇した Td2F2 変異体を取得することに成功した。本酵素を、がん抗原を認識する抗体や nanobody に融合して用いることで、生細胞イメージングや、担がんマウスモデルを用いた in vivo imaging において、ターゲットのがん細胞を、低バックグラウンドで、非常に明るく可視化できることを見出した。また、directed evolution の過程で、酸性 pH で活性が大幅に上昇した Td2F2 変異体の取得にも成功した。本 mutant を用いることで、がん細胞に取り込まれなかった酵素由来のバックグラウンドシグナルをさらに低減することができることも期待され、現在検討を進めている。これらの内容について、近日中の論文投稿を予定している。

参考文献:

1. Morozumi, A. et al. Spontaneously Blinking Fluorophores Based on Nucleophilic Addition/Dissociation of Intracellular Glutathione for Live-Cell Super-resolution Imaging. *J. Am. Chem. Soc.* 142, 9625–9633 (2020).
2. Umezawa, K., Yoshida, M., Kamiya, M., Yamasoba, T. & Urano, Y. Rational design of reversible fluorescent probes for live-cell imaging and quantification of fast glutathione dynamics. *Nat. Chem.* 9, 279–286 (2017).
3. Fujita, K. et al. Rapid and Accurate Visualization of Breast Tumors with a Fluorescent Probe Targeting α -Mannosidase 2C1. *ACS Cent. Sci.* 6, 2217–2227 (2020).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14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 Koda Kinuko, Keller Sascha, Kojima Ryosuke, Kamiya Mako, Urano Yasuteru	4. 巻 94
2. 論文標題 Measuring the pH of Acidic Vesicles in Live Cells with an Optimized Fluorescence Lifetime Imaging Probe	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Analytical Chemistry	6. 最初と最後の頁 11264 ~ 11271
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.analchem.2c01840	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 Kawatani Minoru, Spratt Spencer J., Fujioka Hiroyoshi, Shou Jingwen, Misawa Yoshihiro, Kojima Ryosuke, Urano Yasuteru, Ozeki Yasuyuki, Kamiya Mako	4. 巻 18
2. 論文標題 9 Cyano 10 telluriumpyronin Derivatives as Red light activatable Raman Probes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemistry An Asian Journal	6. 最初と最後の頁 e202201086
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/asia.202201086	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 Yoshida Daisuke, Kamiya Mako, Kawashima Shun, Yoshioka Takafusa, Hino Haruaki, Abe Atsuki, Fujita Kyohei, Kojima Ryosuke, Shinozaki-Ushiku Aya, Urano Yasuteru, Nakajima Jun	4. 巻 13
2. 論文標題 Rapid imaging of thymoma and thymic carcinoma with a fluorogenic probe targeting - glutamyltranspeptidase	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 3757
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-023-30753-2	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 Kawashima Shun, Yoshida Daisuke, Yoshioka Takafusa, Ogasawara Akira, Fujita Kyohei, Yanagiya Masahiro, Nagano Masaaki, Konoeda Chihiro, Hino Haruaki, Kitano Kentaro, Sato Masaaki, Hino Rumi, Kojima Ryosuke, Komatsu Toru, Kamiya Mako, Urano Yasuteru, Nakajima Jun	4. 巻 12
2. 論文標題 Rapid imaging of lung cancer using a red fluorescent probe to detect dipeptidyl peptidase 4 and puromycin-sensitive aminopeptidase activities	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 9100
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-12665-9	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 Hiroki Kashima, Mako Kamiya, Fumiaki Obata, Ryosuke Kojima, Shotaro Nakano, Masayuki Miura, Yasuteru Urano	4. 巻 57
2. 論文標題 Photoactivatable fluorophores for durable labelling of individual cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 5802-5805
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D1CC01488A	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 Yugo Kuriki, Takafusa Yoshioka, Mako Kamiya, Toru Komatsu, Hiroyuki Takamaru, Kyohei Fujita, Hirohisa Iwaki, Aika Nanjo, Yuki Akagi, Kohei Takeshita, Haruaki Hino, Rumi Hino, Ryosuke Kojima, Tasuku Ueno, Kenjiro Hanaoka, Seiichiro Abe, Yutaka Saito, Jun Nakajima, Yasuteru Urano	4. 巻 in press
2. 論文標題 Development of a fluorescent probe library enabling efficient screening of tumour-imaging probes based on discovery of biomarker enzymatic activities	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemical Science	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D1SC06889J	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 Yasunori Okamoto, Ryosuke Kojima	4. 巻 2312
2. 論文標題 Intracellular Unnatural Catalysis Enabled by an Artificial Metalloenzyme	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Methods in Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 287-300
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-0716-1441-9_17	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 Tachibana Ryo, Kamiya Mako, Morozumi Akihiko, Miyazaki Yoshiyuki, Fujioka Hiroyoshi, Nanjo Aika, Kojima Ryosuke, Komatsu Toru, Ueno Tasuku, Hanaoka Kenjiro, Yoshihara Toshitada, Tobita Seiji, Urano Yasuteru	4. 巻 56
2. 論文標題 Design of spontaneously blinking fluorophores for live-cell super-resolution imaging based on quantum-chemical calculations	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 13173 ~ 13176
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D0CC05126H	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 Fujita Kyohhei, Kamiya Mako, Yoshioka Takafusa, Ogasawara Akira, Hino Rumi, Kojima Ryosuke, Ueo Hiroaki, Urano Yasuteru	4. 巻 6
2. 論文標題 Rapid and Accurate Visualization of Breast Tumors with a Fluorescent Probe Targeting Mannosidase 2C1	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ACS Central Science	6. 最初と最後の頁 2217 ~ 2227
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscentsci.0c01189	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 Morozumi Akihiko, Kamiya Mako, Uno Shin-nosuke, Umezawa Keitaro, Kojima Ryosuke, Yoshihara Toshitada, Tobita Seiji, Urano Yasuteru	4. 巻 142
2. 論文標題 Spontaneously Blinking Fluorophores Based on Nucleophilic Addition/Dissociation of Intracellular Glutathione for Live-Cell Super-resolution Imaging	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 20701-20707
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.0c00451	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 Kawashima Shun, Yoshioka Takafusa, Hino Haruaki, Kitano Kentaro, Nagayama Kazuhiro, Sato Masaaki, Kojima Ryosuke, Kamiya Mako, Urano Yasuteru, Nakajima Jun	4. 巻 68
2. 論文標題 ?-glutamyl hydroxymethyl rhodamine green fluorescence as a prognostic indicator for lung cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 General Thoracic and Cardiovascular Surgery	6. 最初と最後の頁 1418 ~ 1424
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11748-020-01395-2	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 Obara Rui, Kamiya Mako, Tanaka Yoko, Abe Atsuki, Kojima Ryosuke, Kawaguchi Tokuichi, Sugawara Minoru, Takahashi Akiko, Noda Tetsuo, Urano Yasuteru	4. 巻 133
2. 論文標題 Glutamyltranspeptidase (GGT) Activatable Fluorescence Probe for Durable Tumor Imaging	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie	6. 最初と最後の頁 2153 ~ 2157
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ange.202013265	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 Fujioka Hiroyoshi, Shou Jingwen, Kojima Ryosuke, Urano Yasuteru, Ozeki Yasuyuki, Kamiya Mako	4. 巻 142
2. 論文標題 Multicolor Activatable Raman Probes for Simultaneous Detection of Plural Enzyme Activities	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 20701 ~ 20707
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.0c09200	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 Iwaki Hirohisa, Kamiya Mako, Kawatani Minoru, Kojima Ryosuke, Yamasoba Tatsuya, Urano Yasuteru	4. 巻 93
2. 論文標題 Fluorescence Probes for Imaging Basic Carboxypeptidase Activity in Living Cells with High Intracellular Retention	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Analytical Chemistry	6. 最初と最後の頁 3470 ~ 3476
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.analchem.0c04793	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14件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 小嶋良輔
2. 発表標題 機能性タンパク質と小分子の複合的利用による抗原可視化の新技术
3. 学会等名 第74回日本電気泳動学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 清家直樹、小嶋良輔、浦野泰照
2. 発表標題 抗原認識タンパク質上に導入した蛍光団のスピロ環化制御による新規抗原検出法の開発
3. 学会等名 日本薬学会 第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 王子儀、小嶋良輔、藤田恭平、浦野泰照
2. 発表標題 Bio-orthogonalな蛍光プローブ・改変酵素ペアを活用したがんイメージングの新手法
3. 学会等名 日本ケミカルバイオロジー学会 第16回年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 王子儀、小嶋良輔、藤田恭平、浦野泰照
2. 発表標題 高感度・低バックグラウンドながんイメージングを可能とするbio-orthogonalな蛍光プローブ・改変レポーター酵素ペア
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小嶋良輔
2. 発表標題 新たな先端医療創製を目指したものづくり ~機能性小分子の開発から、細胞機能の自在プログラミングまで~
3. 学会等名 MPUFセミナー（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中館眞美子、小嶋良輔、浦野泰照
2. 発表標題 抗原結合を検知する新規activatable型蛍光プローブの開発
3. 学会等名 日本ケミカルバイオロジー学会 第15回年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小嶋良輔、中館眞美子、王子儀、浦野泰照
2. 発表標題 機能的タンパク質・小分子の協奏利用による新規がん蛍光イメージング技術の開発
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 王子儀、小嶋良輔、浦野泰照
2. 発表標題 生体直交性を有する蛍光プローブ・改変酵素ペアを用いた新規がんイメージング手法の開発
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Wang Ziyi, Ryosuke Kojima, Yasuteru Urano
2. 発表標題 Development of a Novel Bio-orthogonal Probe - Reporter Enzyme Pair for Fluorescence Cancer Imaging
3. 学会等名 第14回日本分子イメージング学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小嶋良輔
2. 発表標題 スーパー細細胞をつくる
3. 学会等名 8th Scienc-ome (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小嶋良輔
2. 発表標題 Designer Cellを用いた新たな疾患治療システムとその設計原理
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小嶋良輔
2. 発表標題 HFSPを用いたスイス留学と、帰国後の研究立ち上げの事例
3. 学会等名 RA協議会2020（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小嶋良輔
2. 発表標題 バーコード化EVが可能とするEV研究の新展開
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小嶋良輔
2. 発表標題 “異分野融合”を形にするには何が必要なのだろうか ~SXRをミッション脱出のためのプロジェクト考案だけで終わらせないために~
3. 学会等名 The 1st Scienc-ome XR Innovation Hub（招待講演）
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Ryosuke Kojima	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Springer Nature	5. 総ページ数 330
3. 書名 Methods in Molecular Biology, Mammalian Cell Engineering	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 特殊な活性を持つ α -Glucosidase Td2F2の変異体	発明者 小嶋良輔・王子儀・ 浦野泰照	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、63/313747 (米国仮出願)	出願年 2022年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計0件

〔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
---------	---------