

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 9 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25251016

研究課題名(和文)ATP合成酵素の次世代1分子生物物理

研究課題名(英文)Next-generation single-molecule biophysics on ATP synthase

## 研究代表者

野地 博行 (Noji, Hiroyuki)

東京大学・工学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：00343111

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 36,200,000円

研究成果の概要(和文)：F1-ATPaseの分子機構に関し大きな進展があった。細胞内制御に係わる阻害状態への遷移する機構の解明に加え、加水分解とリン酸解離の角度が異なることを明らかとした。また、ATPのリン酸部部分との相互作用がトルクに直接寄与することを明らかにした。ナノロッドの異方性散乱を用いた超高速1分子計測技術を確立し、F1に加えキネシンの新しい反応中間体を発見することに成功した。また、超微小リアクタを脂質二重膜でシールした膜チャンバー技術を開発し、1分子のATP合成酵素のプロトン輸送活性測定に成功した。以上の通り、ATP合成酵素に関する根源的理解を進め、普遍的な新しい1分子計測技術を確立した。

研究成果の概要(英文)：This project made two major achievements. The first is elucidation of molecular mechanism of F1-ATPase. The second is the development of novel single-molecule measurement techniques. The achievements in the first category include the elucidation of self-inactivation of F1-ATPase that is physiologically relevant. In collaboration with theorists, we revealed that angles for hydrolysis and inorganic phosphate release are different that have been thought to be the same. We also revealed the interaction of F1 with phosphate group of ATP directly leads torque generation. The novel single-molecule techniques developed in this project are nanorod imaging with ultra high spatiotemporal resolution and arrayed lipid bilayer chamber system (ALBiCs). Both of novel techniques were proved to be very powerful to bring new findings that have been not accessible with previous single molecule techniques.

研究分野：1分子生物物理

キーワード：1分子生物物理 ナノバイオ ATP合成酵素 生体エネルギー マイクロチャンバー

## 1. 研究開始当初の背景

ATP合成酵素のF1-ATPaseは分子モーターとして最も解析が進んでおり理解が深まったモデル蛋白質となった。しかし、反応スキームの完全解明には至っていない。特に、ATP加水分解後のリン酸解離が重要なトルク発生ステップであると予想されているにもかかわらず、回転のどの角度でリン酸が解離するのか対立するモデルが提出されており決着が待たれる。リン酸解離に加え、ATP結合ステップが大きなトルク発生ステップであると考えられていたが、その具体的な分子的描像を描くには至っていない。これらの問題を解決するには、徹底的な分子遺伝学アプローチや新しい光学システムの構築に加えて、新しいデータ解析技術を動員する必要がある。

また、ATP合成酵素を構成するFoに至っては、その1分子ダイナミクスの基本的特性すら分かっていない。これは、これまでの1分子研究が取り扱い容易な可溶性蛋白質に集中しており、膜タンパク質に関しては非常に技術的ハードルが高かったことにある。特にATP合成酵素は、単に膜に埋まっているだけではなく、その上下に非常に大きなプロトンの電気化学ポテンシャルを形成させる必要があり、既存のnanodiscやsupported membrane法ではこれを達成できない。膜輸送体に適した新しい技術体系が必要となっている。

## 2. 研究の目的

本研究は、上記の課題を克服・達成するため、新しい1分子計測技術を自ら開発しながらATP合成酵素の駆動原理を解明することを目的とした。具体的には主に以下の項目に取り組んだ。

- ① F1-ATPaseの駆動原理解明；「F1-ATPaseを理解する」ことの定義はおそらく研究者によって異なると思われる。しかし、回転と反応の反応スキームの完全解明と、力発生にかかわる分子間相互作用を明らかにすることは、「共通理解」のために最低必要条件である。そこで、変異導入、1分子解析に加えて、他の理論化学やデータマイニング技術の専門家と連携しながら現在の技術を総動員して原理解明に取り組んだ。また、これと並行して、これまでの「回転計測」だけではなく、実際にトルクを発生しているトルク発生部位の構造変化の直接計測技術も開発した。
- ② ATP合成酵素(FoF1複合体)の1分子計測のための新しい方法論の確立；supported membrane法を改良して膜電位を与えることが可能な方法と、我々が得意としてきたマイクロチャンバー技術を活用した膜技術を開発する

こととした。

## 3. 研究の方法

- ①. F1-ATPaseの駆動原理解明
  - ①.1. 反応スキーム解明①；F1-ATPaseは自発的にADP阻害状態と呼ばれる不活性状態に陥る。細胞内で無駄にATPを消費しないための自己制御機構と考えられている。以前の研究で、このADP阻害状態に陥ったF1は、1分子操作技術で前に強制回転させることで活性型に戻ることができることを見いだしている(PNAS 2005)。一方で、力学的操作によって逆に不活性化しているように見える現象が散見されていた。このメカニズムを詳細に解析することでこの現象の系統的な解析を行い、不活性状態への移行メカニズムを探った。
  - ①.2. 反応スキーム解明②；F1の回転ダイナミクスの基本は「ステップ」と「停止」状態の繰り返しである。ステップサイズや停止時間の分布解析から様々な知見を得てきた。一方で、統計力学的手法やデータマイニング技術を動員することで、1分子FRETデータに埋もれている情報をあぶり出すデータ解析技術が発展している。そこで、我々はその方面の第一人者である北大の小松崎博士とLi博士と共同で、これまでのF11分子回転データの再解析を行った。
  - ①.3. トルク発生メカニズム①；これまでの研究から、F1のトルク発生にはATP結合ステップが重要であることが明らかとなっている(Nat. Chem. 2011)。そこで、ATPの化学構造のうち、どの部分がトルク発生に重要であるかを探るため、ATPのリボース環とリン酸に分けてその役割を解析した。リボース環の役割に関してはUTPと塩基そのものが無いribose triphosphate (RTP)を用いて1分子回転実験を行った。リン酸基に関してはF1側のリン酸基に配位している正電荷アミノ酸のAla変異体を用いて解析した。
  - ①.4. トルク発生メカニズム②；これまでの1分子計測では回転子の回転運動しか見ておらず、トルクを発生するβの構造変化そのものは計測していなかった。そこで、βにナノロッドを接続しその運動を高速に計測する系を構築することとした。
- ②. ATP合成酵素(FoF1複合体)の1分子計測のための新しい方法論の確立
  - ②.1. supported membrane法；再構成リボソームを基に基板上にsupported membraneを展開し、ここに膜電位を発生させる系を開発した。具体的にはcaged-protonを局所的にuncageさせ、

それに伴う回転観察を行う系を開発した。

- ②.2. アレイ型膜チャンバーシステム (ALBiCs)法; 後述する通り、2.1 の supported membrane 法は 1 分子回転系と適合性に優れるが、膜にかかっている膜電位の値が不明である。そこで、膜電位を定義することができる系を確立するために、我々が独自に開発した超微小マイクロデバイス技術を転用した脂質膜チャンバーシステムを開発した。まずは、このシステムが ATP 合成酵素研究に適しているかを確認するために、pH 感受性色素を用いた ATP 合成酵素による ATP 加水分解に伴うプロトン輸送活性の 1 分子計測を行った。

#### 4. 研究成果

##### ①. F1-ATPase の駆動原理解明

①.1. 反応スキーム解明①; 1 分子操作によって起こる F1-ATPase の ADP 阻害状態への移行確率を、操作角度と操作時間をパラメータとして測定した結果、F1 は加水分解の待ち角度で長時間停止すると、その角度では本来解離しない無機リン酸が解離してしまうことで阻害状態に陥ることが見いだされた。これは、リン酸解離に伴って発生するトルクを本来の角度で出力することができないことと連動していると解釈された (Nat. Comm. 2014)。

①.2. 反応スキーム解明②; F1 の回転ダイナミクスにおける「停止」状態のうち、「既に結合している ATP の加水分解待ち」状態にある F1 の状態解析を、最新のデータマイニング手法を用いて解析したところ、これまでの単純なアルゴリズムでは検出されなかった小さな 10 度程度の運動が起こっていることを見いだした。停止状態におけるブローグの回転ゆらぎの幅は SD で 15 度程度あるためこれまで見過ごされてきたが、多数のデータを解析することで発見された。この小さな回転の発生頻度などを詳細に解析することで、この運動がリン酸解離に伴うものであることが強く示唆された (Nat. Comm. 2015)。

①.3. トルク発生メカニズム①; UTP や塩基そのものが無い ribose triphosphate (RTP) を用いた 1 分子回転実験を行ったところ、UTP, RTP の順に結合速度定数 (kcat/Km) が 100 倍、1000 倍と低下することが分かった。しかし驚いたことに、ステップ回転そのものの速度は ATP 回転と同じで、トルク発生すなわちエネルギー変換そのものは影響を受けていないことが分かった (Biophysical. J. 2014)。一方、F1 側のリン酸基に配位している正電荷アミノ

酸の Ala 変異体を用いて回転計測の結果は、kcat, kcat/Km いずれも顕著に低下し、発生するトルクも大きく損なわれた。これらの結果は、ATP のアデニン環とリン酸基いずれも速度論的な役割は大きい、エネルギー変換の根幹に関わっているのはリン酸基との相互作用であることが明確となった。(JBC 2014)

①.4. トルク発生メカニズム②; ナノロッドの「向き」を高速イメージングするために、意図的に焦点から外れた像を解析する defocus 法を開発した。ナノロッドは、散乱する光に異方性がある。焦点があった像はほぼ当方的な Point-spread-function の像を与えるが、defocus 像は異方性のために大きく非対称な像を与える。この得られた像を解析することで向きを決定することができる。我々は 10 μ 秒の時間分解能で、数度の誤差しかない計測技術を開発した (Anal. Chem. 2015)。さらに、この手法を β の構造変化の計測に応用している。これまでの測定結果では、β は ATP 結合、ADP 解離、そして Pi 解離に伴う大きな構造変化を示している。しかも、いずれもブラウン運動的な拡散ではなく一方向性の強いパワーstroke 型の運動が計測されている。また、このナノロッドの計測は、リニアモーター分子であるキネシンの計測に有効であることが示された。共同研究者の富重らによって、この手法を用いて新しい中間体の発見にも成功した (Nat. Chem. 2015)。

②. ATP 合成酵素 (FoF1 複合体) の 1 分子計測のための新しい方法論の確立

②.1. supported membrane 法; ATP 合成酵素を再構成した supported membrane を用意し、膜下側のみで caged-proton を uncage させたところ、ATP 合成時の回転計測に初めて成功した (Nat. Comm. 2013)。この時の回転は、Fo モーターの構造を反映させた 10 回対称性ではなく、F1 の構造を反映した 3 回対称性を示した。このことから、ATP 合成時において、速度論的な律速段階は Fo 側ではなく、F1 側にあることが示された。

②.2. アレイ型膜チャンバーシステム (ALBiCs)法; 大きさ数マイクロン、体積数フェムトリットルで均一な大きさのリアクターを脂質二重膜でシールしたチャンバーアレイ (Arrayed Lipid Bilayer Chambers: ALBiC) の開発に成功した (Nat. Comm. 2014)。形成された脂質二重膜が膜タンパク質にとっても機能しうるものであることを示すため、能動的トランスポーターとして ATP 合成酵素を再構成したところ、

ATP 添加時にのみチャンバー内部が酸性化する様子が観察された。さらに再構成する ATP 合成酵素の分子数を下げることによって確率的に 1 分子を再構成させたところ、確率的な酸性化が観察され、能動的トランスポーターとしては初めて 1 分子単位の定量計測に成功した。我々はこのシステムをより汎用性の高いものにするため、非対称膜を形成する ALBiC システムや(Sci. Rep. 2014)、体積が数十アットリットルしか無い超小形の ALBiC システム (Sci. Rep. 2015)に加えて、電位を与えるもの (IEEE transactions on nanotechnology 2015)や、膜の上下ともマイクロチャンバーとなったシステム (Lab on a chip 2016) の開発にも成功した。

## 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 31 件)

- ①R Watanabe, N Soga, and H Noji, Novel Nano-Device to Measure Voltage-Driven Membrane Transporter Activity, (2015) IEEE TRANSACTIONS ON NANOTECHNOLOGY, 15, 70-73, DOI:10.1109/TNANO.2015.2498167.
- ② Obayashi Y, Iino R, Noji H, A single-molecule digital enzyme assay using alkaline phosphatase with a coumarin-based fluorogenic substrate, (2015) Analyst, 140, 5065-5073, DOI: 10.1039/C5AN00714C.
- ③Hayashi R, Sasaki K, Nakamura S, Kudo S, Inoue Y, Noji H, Hayashi K, Giant Acceleration of diffusion observed in a single-molecule experiment on F1-ATPase, (2015) Physical Review letters, 114, 248101.
- ④ Soga N, Watanabe R and Noji H, Attolitre-sized lipid bilayer chamber array for rapid detection of single transporters, (2015) Scientific Reports, 5, 11025, doi:10.1038/srep11025.
- ⑤Fujita H, Esaki T, Masujima T, Soo H Kim, Noji H and Watanabe MT, Comprehensive chemical secretory measurement of single cell trapped in micro-droplet array with mass spectrometry, (2015) RSC Adv, 5, 16968-16971, DOI: 10.1039/C4RA12021C.
- ⑥Yukawa A, Watanabe R and Noji H, Effects of an ATP analogue, adenosine 5'-[ $\alpha$ -thio]triphosphate, on F1-ATPase rotary catalysis, torque generation, and inhibited intermediated formation, (2015) Biochem Biophys Res Commun, 458, 515-519, doi: 10.1016/j.bbrc.2015.01.146.
- ⑦Enoki S, Iino R, Niitani Y, Minagawa Y, Tomishige M and Noji H, High-speed angle-resolved imaging of single gold nanorod with microsecond temporal resolution and one-degree angle precision, (2015) Analytical Chemistry, 87, 2079-2086, DOI: 10.1021/ac502408c.
- ⑧Watanabe R, Koyasu K, You H, Tanigawara M and Noji H, Torque transmission mechanism via DELSEED loop of F1-ATPase, (2015) Biophysical Journal, 108, 1144-1152, doi: 10.1016/j.bpj.2015.01.017.
- ⑨Yukawa A, Iino R, Watanabe R, Hayashi S and Noji H, Key Chemical Factors of Arginine Finger Catalysis of F1-ATPase Clarified by an Unnatural Amino Acid Mutation, (2014) Biochemistry, 54, 472-480.
- ⑩Watanabe R, Soga N, Yamanaka T and Noji H, High-throughput formation of lipid bilayer membrane arrays with an asymmetric lipid composition. (2014) Scientific Reports, 4:7076, 1-6 .
- ⑪Ueno H, Minagawa Y, Hara M, Rahman S, Yamato I, Muneyuki E, Noji H, Murata T and Iino R, Torque generation of Enterococcus hirae V-ATPase. (2014) J Biol Chem, 289, 31212-31223.
- ⑫Watanabe R, Minagawa Y and Noji H, Thermodynamic analysis of F1-ATPase rotary catalysis using high-speed imaging, (2014) Protein Science, 23, 1773-1779.
- ⑬Yaginuma H, Kawai S, Tabata KV, Tomiyama K, Kakizuka A, Komatsuzaki T, Noji H and Imamura H, Diversity in ATP concentrations in a single bacterial cell population revealed by quantitative single-cell imaging. (2014) Scientific Reports, 4:6522, 1-7.
- ⑭Watanabe R, Soga N, Fujita D, Tabata KV, Yamauchi L, Kim SH, Asanuma D, Kamiya M, Urano Y, Suga H and Noji H, Arrayed Lipid Bilayer Chambers Allow Single-Molecule Analysis of Membrane Transporter Activity, (2014) Nature Communications, 5:4519, 1-8.
- ⑮Watanabe R, Matsukage Y, Yukawa A, Tabata KV and Noji H, Robustness of the Rotary Catalysis Mechanism of F1-ATPase, (2014) J Biol Chem, 289, 19331-19340.
- ⑯Ikeda T, Tsukahara T, Iino R, Takeuchi M and Noji H, Motion Capture and

Manipulation of Single Synthetic Molecular Rotors by Optical Microscopy, (2014) *Angew. Chem. Int. Ed.*, 53, 10082 - 10085, "Journal Back Cover", "Hot Paper" and "Newspaper"

⑰ Ikeda T, Iino R and Noji H, Real-Time Fluorescence Visualization of Slow Tautomerization of Single Free-Base Phthalocyanines under Ambient Conditions, (2014) *Chem. Commun.*, 50, 9443-9446, "Journal Cover".

⑱ Arai HC, Yukawa A, Iwatate JR, Kamiya M, Watanabe R, Urano Y and Noji H, Torque generation mechanism of F1-ATPase upon NTP binding, (2014) *Biophys J*, 107, 156-164.

⑲ Kishikawa J, Seino A, Nakanishi A, Esma Tirtom N, Noji H, Yokoyama K, Hayashi K, F-subunit reinforces torque generation in V-ATPase, (2014) *European Biophysics Journal*, 43, 415-422.

⑳ Watanabe R and Noji H, Timing of inorganic phosphate release modulates the catalytic activity of ATP-driven rotary motor protein, (2014) *Nature Communications*, 5:3486, 1-7.

㉑ Tanaka T, Nagashima K, Inagaki N, Kioka H, Takashima S, Fukuoka H, Noji H, Kakizuka A and Imamura H, Glucose-stimulated single pancreatic islets sustain increased cytosolic ATP levels during initial Ca<sup>2+</sup> influx and subsequent Ca<sup>2+</sup> oscillations, (2013) *J Biol Chem*, 289, 2205-2216.

㉒ Watanabe R and Noji H, Characterization of the temperature-sensitive reaction of F1-ATPase by using single molecule manipulation, (2014) *Scientific Reports*, 4, 4962\_1-6.

㉓ Shibafuji Y, Nakamura A, Uchihashi T, Sugimoto N, Fukuda S, Watanabe H, Samejima M, Ando T, Noji H, Koivula A, Igarashi K and Iino R, Single-molecule imaging analysis of elementary reaction steps of *Trichoderma Reesei* cellobiohydrolase I (Cel7A) hydrolyzing crystalline cellulose I $\alpha$  and IIII, (2014) *J Biol Chem*, 289, 14056-14065. ㉔ Kim SH, He X, Kaneda S, Kawada J, Fourmy D, Noji H and Fujii T, Quantifying genetically inserted fluorescent protein in single iPS cells to monitor Nanog expression using electroactive microchamber arrays, (2013) *Lab on a Chip*, 14, 730-736.

㉕ Kioka H, Kato H, Fujikawa M, Tsukamoto O, Suzuki T, Imamura H, Nakano A, Higo S, Yamazaki S, Matsuzaki T, Tkafuji K, Asanuma H, Asakura M, Minamino T, Shintani

Y, Yoshida M, Noji H, Kitakaze M, Komuro I, Asano Y and Takashima S, Evaluation of intra-mitochondrial ATP levels identifies G0/G1 switch gene 2 as a positive regulator of oxidative phosphorylation, (2013) *PNAS*, 111, 273-278.

㉖ Watanabe R, Hayashi K, Ueno H and Noji H, Catalysis-enhancement via rotary fluctuation of F1-ATPase, (2013) *Biophys. J*, 105, 2385-2391.

㉗ Minagawa Y, Ueno H, Hara M, Ishizuka-Katsura Y, Ohsawa N, Terada T, Shirouzu M, Yokoyama S, Yamato I, Muneyuki E, Noji H, Murata T and Iino R, Basic properties of rotary dynamics of the molecular motor *Enterococcus hirae* V1-ATPase, (2013) *J. Biol. Chem*, 288, 45, 32700-32707.

㉘ Okuno D, Nishiyama M and Noji H, Single molecule analysis of the rotation of F1-ATPase under high hydrostatic pressure, (2013) *Biophysical Journal*, 105, 1635-1642.

㉙ Toei M and Noji H, Single-molecule analysis of FoF1-ATP synthase inhibited by N,N-dicyclohexylcarbodiimide, (2013) *J Biol Chem*, 288, 25717-25726.

㉚ Tsuyama T, Kishikawa J, Han YW, Harada Y, Tsubouchi A, Noji H, Kakizuka A, Yokoyama K, Uemura T, Imamura H, In vivo fluorescent ATP imaging of *Drosophila melanogaster* and *Caenorhabditis elegans* by using a genetically encoded fluorescent ATP biosensor optimized for low temperatures, (2013) *Anal Chem*, 85, 7889-7896.

㉛ Watanabe R, Tabata KV, Iino R, Ueno H, Iwamoto M, Oiki S, Noji H, Biased Brownian stepping rotation of FoF1-ATP synthase driven by proton motive force, (2013) *Nature Communications*, 4, Article number:1631.

[学会発表] (計 16 件)

① Noji H, Single molecule analysis of transporter protein with arrayed lipid bilayer chamber, Pacific Chem, (Hawaii, US) 2015/12/18

② Noji H, Redesigning of F1-ATPase, Pacific Chem, (Hawaii, US) 2015/12/15

③ Noji H, Single molecule biophysics of ATP synthase and digitalization revolution of bioassay, POSTECH seminar, POSTECH (Pohang University of Science and Technology, Korea) 2015/9/24

④ Noji H, Single-molecule biophysics of ATP synthase, 2014 International Biophysics Congress (IUPAB2014), Brisbane Convention & Exhibition Centre (Brisbane, Australia), 2014/8/7. (Keynote lecture),

⑤ Noji H, Arrayed Lipid Bilayer Chamber for single-molecule analysis of transporters, European Bioenergetics Conference (EBEC2014), Faculdade de Ciências (Lisbon, Portugal), 2014/7/13.

⑥ Noji H, Single-Molecule Digital ELISA and Prospects of its Applications, World Lecture Series on Micro/Nanofluidics, Keio University (Kanagawa, Japan), 2014/7/2.

⑦ Noji H, Torque generation mechanism of F1-ATPase, Tokyo ATPase Workshop (TAW), The University of Tokyo (Tokyo, Japan), 2014/6/2

⑧ Noji H, Recent advances of Single molecule biophysics of ATP synthase, The 8th International Conference on Advanced Materials and Device (ICAMD2013), Ramada Plaza Jeju Hotel (Korea), 2013/12/12

⑨ Noji H, Novel single-molecule systems to monitor the rotary dynamics and proton-pumping of FoF1-ATP synthase, ITALY IN JAPAN 2013 WORKSHOP (Methods for the investigation of ion transport machinery in biological Membranes), Istituto Italiano di Cultura (Tokyo JAPAN), 2013/10/16

⑩ Noji H, Single-molecule digital counting with femtoliter chamber array, International Symposium on Nanomedicine Molecular Science 2013 (NMMS2013), The University of Tokyo (JAPAN), 2013/10/9

⑪ Noji H, Torque-generation mechanism of F1-ATPase, The 13th KIAS Conference on Protein Structure and Function, Seoul (Korea), 2013/9/27

⑫ Noji H, Single-Molecule counting of biomolecules with femtoliter dropret chamber array, The 17th International Conference on Solid-State Sensors, Actuators and Microsystems, Barcelona International Convention Centre (Barcelona Spain), 2013/6/17.

⑬ Noji H, Single molecule biophysics of ATP synthase', Single Molecule Workshop. National Taichung University. 2013/4/12

⑭ Noji H, Single-Molecule Technology, Single-Molecule Biophysical Chemistry Workshop, Taipei (Taiwan), 2013/4/11.

⑮ Noji H, Single-Molecule Biophysics of

ATP synthase, Single-Molecule Biophysical Chemistry Workshop, Taipei (Taiwan), 2013/4/11.

⑯ Noji H, Femtoliter chamber array for digital ELISA and single cell analysis. Workshop on Technologies for Single Cell Analysis. Hitachi Research Institute (Tokyo, Japan). 2013/4/4

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称 :  
発明者 :  
権利者 :  
種類 :  
番号 :  
出願年月日 :  
国内外の別 :

○取得状況 (計 2 件)

名称 : 検出装置及び検出方法  
発明者 : 野地博行、金秀炫、飯野亮太、太田淳、徳田崇、笹川清隆、野田俊彦  
権利者 : 国立大学法人 東京大学  
種類 : 海外特許  
番号 : PCT/JP2013/073147  
取得年月日 : 2013-8-29  
国内外の別 : 外国

名称 : 高密度微小チャンバーアレイおよびその製造方法  
発明者 : 野地博行、渡邊力也、菅裕明、藤田大士  
権利者 : 国立大学法人 東京大学  
種類 : 特許  
番号 : 特願 2013-171493  
取得年月日 : 2013-8-21  
国内外の別 : 国内

[その他]

ホームページ  
<http://www.nojilab.t.u-tokyo.ac.jp/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

野地 博行 (NOJI, Hiroyuki )  
東京大学・大学院工学系研究科・教授  
研究者番号 : 00343111