

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和元年9月15日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2014～2017

課題番号：26709062

研究課題名(和文)収縮力測定可能な骨格筋組織チップの創製と筋萎縮モデルへの応用

研究課題名(英文)Development of in vitro skeletal muscle tissue models and their application as atrophy models for drug development

研究代表者

清水 一憲 (Shimizu, Kazunori)

名古屋大学・工学研究科・准教授

研究者番号：70402500

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 18,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、筋萎縮の予防薬や治療薬を探索するための細胞アッセイ技術を開発した。収縮力測定マイクロデバイス上に三次元培養筋組織を搭載した骨格筋組織チップとその周辺技術(培養制御、変位計測)を開発し、マイクロデバイス上の筋組織に萎縮を誘導した筋萎縮モデルチップの開発を行った。具体的には、マウスやヒト由来の骨格筋細胞を用いて、電気刺激に応答して収縮する三次元組織を構築することに成功した。それらの組織の培地に化合物を添加することで、筋萎縮関連の遺伝子が高発現し、収縮力が有意に低下することを見出した。さらに、収縮力の低下を抑制する物質の探索が可能であることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

超高齢化社会では筋萎縮やそれに続く筋収縮力低下が社会問題になると予想され、それらを予防・改善する新薬の開発が求められている。従来は筋萎縮モデルとして後肢懸垂マウス(尾を糸で釣り上げたままにし、前肢だけで生活させるようにしたマウス)が頻用されるが、種差などからモデルとして不十分であり、動物愛護の観点からも、これに替わる新たなモデルの開発が必要である。それに対し、本研究では培養筋細胞を用いて、筋萎縮モデルを構築し、スループット性高く、抗筋萎縮薬の探索に活用可能な技術を構築した。

研究成果の概要(英文)：In this study, we developed cell assay technology for muscle atrophy. We developed a skeletal muscle tissue chip with a 3D muscle tissue on a microdevice and developed a muscle atrophy model by inducing atrophy to it. Specifically, we succeeded in constructing a three-dimensional tissue that contracts in response to electrical stimulation using mouse and human skeletal muscle cells. We found that the muscle atrophy-related genes were highly expressed and their contractile power significantly decreased by adding the compound to the culture medium of those tissues. Furthermore, we showed that the developed muscle atrophy model was capable of searching for substances that suppress the decrease in contractile force.

研究分野：生物工学

キーワード：バイオマイクロデバイス 骨格筋細胞 電気刺激 筋萎縮

### 1. 研究開始当初の背景

(1) 臓器/組織チップは、細胞周囲の環境をうまく制御して臓器/組織特異的な機能を再現した細胞培養マイクロデバイスであり、薬効評価試験における新技術として非常に期待が大きい[1]。我々は、これまでに骨格筋組織チップの開発を進めてきた[2-4]。筋組織の最も重要な機能は収縮して力を発生することであるため、筋組織チップには収縮力測定機能が不可欠である[5]。この観点から一連の研究を進め、例えば、シリコン製片持ち梁デバイスを開発し、単一の培養筋細胞の収縮力測定に世界で初めて成功した[2]。

(2) 超高齢化社会では筋萎縮やそれに続く筋収縮力低下が社会問題になると予想され、それらを予防・改善する新薬の開発が求められている。従来は筋萎縮モデルとして後肢懸垂マウス(尾を糸で釣り上げたままにし、前肢だけで生活させるようにしたマウス)が頻用されるが、種差などからモデルとして不十分であり、動物愛護の観点からも、これに替わる新たなモデルの開発が必要である。

(3) 我々は培養骨格筋細胞を用いた筋萎縮モデルを構築できる可能性を示してきた。組織工学的に構築した培養筋組織に電気刺激を負荷し、その電気刺激を停止すると一部の筋萎縮関連遺伝子の発現が誘導され、筋収縮力が低下することを見出した[6]。他にも薬剤添加や弛緩刺激により、培養筋細胞に筋萎縮を誘導できることが報告されている。このように、培養条件を制御することで、培養筋細胞を用いて、より生体に類似した筋萎縮モデルの構築が可能になると期待される。

### 2. 研究の目的

本研究では、これまでに開発してきた技術を基にし、収縮力測定マイクロデバイス上に三次元培養筋組織を搭載した骨格筋組織チップとその周辺技術(培養制御、変位計測)を開発する。さらに、マイクロデバイス上の筋組織に萎縮を誘導した筋萎縮モデルチップの開発を行い、筋萎縮に対する新薬開発の基盤技術を確立する。

### 3. 研究の方法

#### (1) 細胞培養

マウス筋芽細胞 C2C12 は、37 °C、5% CO<sub>2</sub>条件下のインキュベーター内にて培養した。増殖培地は 10% Fetal Bovine Serum (FBS)、1% Penicillin-Streptomycine (PS) を含む Dulbecco's Modified Eagle Medium high glucose (DMEM) であり、培地交換は毎日行った。ヒト骨格筋細胞 SkMC (Human Skeletal Muscle Cell, Promo Cell) も C2C12 と同様に 37 °C、5% CO<sub>2</sub>条件下のインキュベーター内にて培養した。増殖培地は Skeletal Muscle Cell Growth Medium (Promo Cell) であり、培地交換は 1 日おきに行った。6 日間増殖培養後、C2C12

と同様にして細胞をフラスコから剥がし、回収した。

#### (2) 三次元筋組織の構築

デバイスを plate の 1 well に 1 個ずつ固定した。UV 下で 1 時間滅菌し、2% pluronic 溶液で表面処理をした。筋組織の作製には 2.0×10<sup>6</sup> cells/ml の細胞を懸濁した Fibrinogen from bovine plasma、Matrigel、Thrombin の混合ゲル溶液を用いた。デバイスに上記の溶液を入れ、2 日間増殖培養し、その後分化培地に変更した。分化培地は 2% 馬血清 (以下 HS)、1% PS を含む DMEM であり、培地量はそれぞれ 6well plate では 7 ml、96 well plate では 200 μl とした。また培地中には 2.0 mg/ml の 6-Amino capuroic Acid を加えた。SkMC の分化培地として 2% HS、1% PS、1 μg/ml の Recombinant Human IGF-1 を含む DMEM を使用した。

#### (3) 収縮力測定

分化培地培養 4 日目から 1 日おきに筋組織に電気刺激を与えた。使用した装置は C-PACE (C-Pace 100, IonOptix Million MA, USA) で、35 mm dish 用電極 (C-CLD6WACN, IonOptix)、あるいは本研究で開発した 96 well plate 用電極を用いて、電気刺激 (電圧 20 V、周波数 30 Hz、パルス持続時間 2 ms) をかけた。正立顕微鏡 (BX53F, OLYMPUS, Japan) を用いて筋組織の動きを観察し、電気刺激をかける直前とかけた後の画像を取得し、ImageJ を使用して、2 枚の画像間から筋組織の収縮距離を測定し、収縮力を算出した。

#### (4) 薬剤処理

Dexamethasone (Dex) は以下のように添加した。エタノールで 20 mM に希釈後、濃度が 100 μM になるよう分化培地に添加した。control には同量のエタノールを添加した。Lovastatin (Lov) は以下のように添加した。エタノールで 20 mM に希釈後、濃度が 100 μM になるよう分化培地で調製した。control には同量のエタノールを添加した。TNF-α は以下のように添加した。分化培地に 10 μg/ml に希釈後、200 ng/ml になるようにサンプルの分化培地に添加した。control は通常の培地である。

#### (5) qRT-PCR

qRT-PCR には、THUNDERBIRD SYBR qPCR Mix と Eco Real-Time PCR system を用いた。使用したプライマー配列は表 1 に示す。

表 1 Primers

Atrogin-1	Forward	GGCGGACGGCTGGAA
	Reverse	CAGATTCTCTTACTGTATACCTCTGT
MuRF-1	Forward	ACGAGAAGAAGAGCGAGCTG
	Reverse	CTTGACACTTGAGAGGAAGG
β-actin	Forward	CGTTGACATCCGTAAGACCTC
	Reverse	AGCCACCGATCCACACAGA

#### (6) ウェスタンブロッティング

使用した抗体は、Fast-Myosin Heavy Chain (FMHC, AB91506, Abcam) と GAPDH (14C10-#2118S, CST)、Goat Anti-Mouse IgG H&L (HRP) (ab97023, Abcam)、Goat Anti-Rabbit IgG H&L (HRP) (ab97051, Abcam) である。Amersham ECL Select Western Blotting Detection Reagent Sample kit でシグナル検出を行い、ImageJ で定量化した。

#### (7) 蛍光免疫染色

抗  $\alpha$ -actinin マウス IgG 抗体 (A7811-2ML, Sigma-Aldrich)、CFTM488A goat anti-mouse IgG(H+L), highly cross-adsorbed, 2 mg/mL (20018, BIOTIUM) を用いて、蛍光顕微鏡 (BZ-X700, KEYENCE) を用いて蛍光写真を撮影した。

### 4. 研究成果

#### (1) マイクロデバイス上での筋組織構築

筋収縮力測定マイクロデバイス上で筋組織の作製を行った。筋組織は自己組織化により、増殖培養 1 日目で円柱上部まで浮上した。また分化誘導を行ってから、経過日数における筋組織の収縮力を測定した (図 1)。分化 3 日目から  $6.6 \pm 2.2 \mu\text{N}$  の収縮力が観察され、分化 8 日目には  $77.5 \pm 11.1 \mu\text{N}$  まで増加した。分化培養 6 日目の筋組織は  $57.5 \pm 12.8 \mu\text{N}$  の収縮力で観察しやすく、十分に安定した収縮力が得られた。今後の実験では 2 日間の増殖培養、及び 6 日間の分化培養によって作製した筋組織を使用することに決定した。

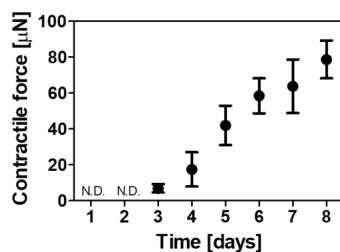
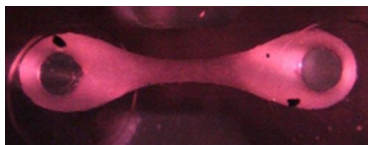


図 1 デバイス上で構築した筋組織 (上) とその収縮力の経時変化 (下)

#### (2) 薬剤添加による筋収縮力への影響

筋萎縮モデルを作製するための条件検討を行った。2 日間の増殖培養、及び 6 日間の分化培養によって作製したデバイス上の筋組織に、平面培養細胞や in vivo で筋萎縮効果が報告されている Dexamethasone (Dex) を 0, 50, 100, 200  $\mu\text{M}$ 、TNF- $\alpha$  を 0, 100, 200, 400 ng/ml 及び Lovastatin を 0, 50, 100, 200  $\mu\text{M}$  の濃度で添加し 48 時間後に収縮力の変化を確認した。Control を 1 として収縮力換算値を求

めたところ、Dex 100  $\mu\text{M}$  が  $0.48 \pm 0.05$ 、200  $\mu\text{M}$  が  $0.15 \pm 0.05$  となり、それぞれ収縮力が Control の 48% 及び 15% に低下した (図 2A)。また 50  $\mu\text{M}$  Lovastatin では  $0.06 \pm 0.02$  と、Control の 6% にまで収縮力が大幅に低下した。一方、TNF- $\alpha$  では変化が見られなかった。これらの結果から、以降の実験では 100  $\mu\text{M}$  Dex を用いることにした。

100  $\mu\text{M}$  Dex 添加後に収縮力へ影響が出始める時間を調べた。Control を 1 として収縮力換算値を求めたところ、添加 24 時間後に  $0.58 \pm 0.08$ 、48 時間後には  $0.24 \pm 0.03$  となり、収縮力低下が誘導された (図 2B)。

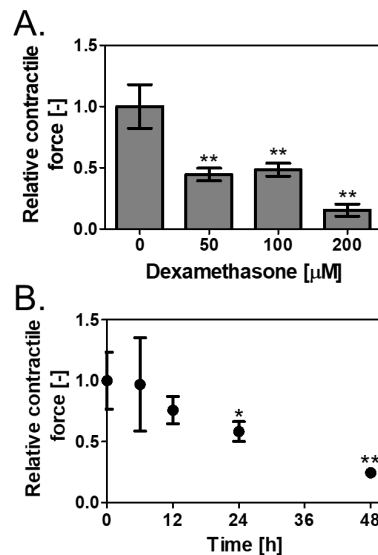


図 2 Dex 処理による収縮力変化

A. 濃度による影響、B. 時間による影響

#### (3) 薬剤添加筋組織の評価

平面培養した筋細胞を用いたこれまでの研究で Dex 添加により、タンパク質を分解するユビキチンリガーゼ、Atrogin-1、筋特異的 RING-Finger タンパク質 (MuRF-1) の発現が増加すると知られている。そこで 2 日間の増殖培養、及び 6 日間の分化培養によって作製したデバイス上の筋組織へ 100  $\mu\text{M}$  Dex を添加し、24 時間後に qPCR にてこれらの遺伝子発現を確認した。Control と比較すると、Dex 添加によって Atrogin-1 は 6.2 倍、MuRF-1 は 2.6 倍に発現量が増加した (図 3)。

Dex 添加によって Atrogin-1、MuRF-1 の発現増加を確認したため、筋タンパク分解経路が促進されていることが予想された。よって筋タンパク質である Fast-Myosin Heavy Chain (FMHC) の発現量をウェスタンブロッティングにて確認した。Control を 1 としたところ、Dex 添加 24 時間後では FMHC の発現量が 0.52 となり、Control の半分程度タンパク発現量が減少していた。この結果から、Dex 添加によりユビキチン-プロテアソーム系のタンパク分解が起こっていることが示唆された。

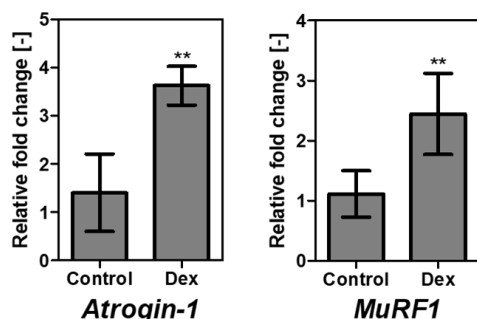


図3 Dex 処理した筋組織における遺伝子発現変化

#### (4) 筋収縮力回復効果の検証

Dex 添加による筋萎縮モデルの作製に成功したことが示唆されたことから、このモデルが薬剤スクリーニングに応用可能かを調べるため、収縮力の回復を検証する実験を行った。収縮力回復薬剤には IGF-1 を選択した。IGF-1 は筋タンパク量増加及び筋萎縮関連遺伝子発現の減少などの効果が示されている。そこで 2 日間の増殖培養、及び 6 日間の分化培養によって作製したデバイス上の筋組織に、100  $\mu$ M Dex を添加させ、24 時間後に 8 ng/ml IGF-1 を添加し、その 24 時間後に収縮力の測定を行った (図 4)。薬剤添加前の Control を 1 として収縮力換算値を求めたところ、Dex 添加のみが  $0.23 \pm 0.07$  で、Dex と IGF-1 を共に添加した群は  $0.42 \pm 0.1$  となった。このことから、IGF-1 の添加で収縮力の低下が抑制されることが分かった。しかし、予想に反して IGF-1 添加のみでは収縮力の増加が有意に見られることはなかった。既報では、6 日間 100 ng/ml IGF-1 を含む分化培地で筋組織を培養することや、25 ng/ml IGF-1 を細胞混合ゲル溶液に直接混ぜ込むことで、Control (0 ng/ml) と比較し、大きく収縮力が増加することが報告されている。この違いの原因は 2 つ考えられる。1 つ目は、本研究では IGF-1 の添加時間が 24 時間と短かったことや、低濃度 (8 ng/ml) であったことが原因で、IGF-1 添加のみで収縮力の増加が見られなかったということである。2 つ目は増殖細胞ではなく、完全に分化した細胞だったため、IGF-1 の効果がそれほど顕著ではなかったという可能性である。今後さらなる見当は必要であるが、Dex を添加し、強制的に萎縮を誘導することで、正常筋モデルよりも短時間で高感度なスクリーニングが可能であることを示唆している。図 4 のように、IGF-1 添加による筋萎縮モデルの収縮力低下抑制を確認したことから、組織内の状態を筋萎縮関連遺伝子の発現にて検証した。Atrogin-1 及び MuRF-1 の発現を定量したところ、Dex のみでは Atrogin-1 は  $3.83 \pm 0.39$ 、MuRF-1 は  $2.79 \pm 0.68$  であったのに対して、Dex と IGF-1 を両方添加すると、Atrogin-1 は  $2.89 \pm 0.20$ 、MuRF-1 は  $1.61 \pm 0.33$  となった。Dex のみと比較してそれぞれ発現が有意に減少しており、萎縮の誘導を抑制したと考えられる。

さらに新規化合物として、ペプチドによる筋萎縮モデルの筋収縮力低下抑制効果を検証した。使用したペプチドは 15 残基であり、平面培養した筋細胞の萎縮を防ぐとの報告がある配列である。その結果、0.14 mg/mL で処理した条件で、Dex による筋力低下を抑制する傾向が観察された。今後、ペプチドの配列改変を行うことで、より効果の高い配列を探索可能であると考えられる。

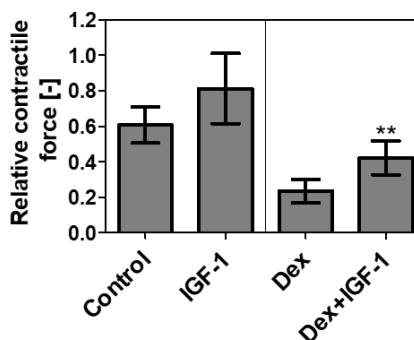


図4 Dex 処理した筋組織の収縮力に対する IGF-1 添加の効果

#### (5) 実用化に向けた開発

最後に、実用化に向けて、これまでに開発した 6 ウェルプレートフォーマットシステムを基盤に、96 ウェルプレートフォーマットシステムの開発とヒト骨格筋細胞への応用を行った。多条件化に向けて、96 ウェルプレートに対応したデバイスと電極をそれぞれ開発した。6 ウェルプレート対応デバイスの形状を元に、いくつかのデザインを検討した結果、XY 方向にそれぞれ 65% に縮小した最適形状を見出した。電極は、96 ウェルプレートの一列分である 8 ウェルに対応するように設計した (図 5)。これらを開発したことで、培地の使用量や評価したい候補化合物の使用量を大幅に低減することが可能になり、薬剤評価システムとしての基盤が完成した。これまでの実験では、マウス由来 C2C12 を用いていた。そこでヒト由来骨格筋細胞でも組織化や萎縮誘導が可能かどうかを検証した。開発したデバイスにヒト骨格筋細胞で組織を形成し、一定期間分化培養後、電気刺激を負荷した。その結果、電気刺激に応答して収縮することが明らかになった (図 6)。さらに Dex や Lov, TNF $\alpha$  を添加すると収縮力が有意に低下することが明らかになった (図 6)。

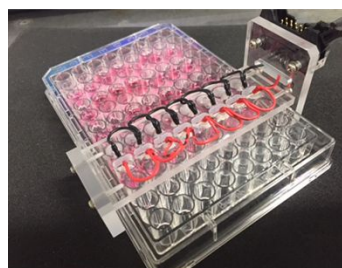


図5 開発した 96 ウェルプレートフォーマット対応システム



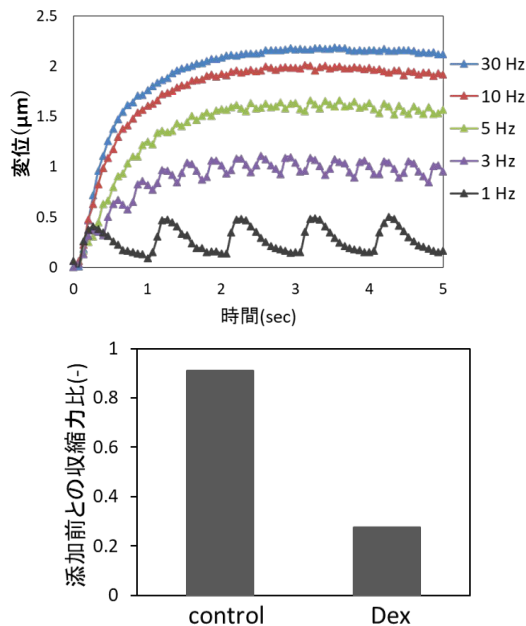


図6 ヒト筋組織の電気刺激応答(上)と  
Dexによる収縮力低下(下)

以上のように、本研究では6、96ウェルプレートフォーマットの収縮力測定システムを開発し、それを用いて、マウスやヒト骨格筋細胞から構築した三次元筋組織が筋萎縮モデルとして有効であることを示した。本研究で開発した技術は、筋萎縮に対する新薬開発の基盤技術となると期待される。

#### <引用文献>

Huh, D., Hamilton, G.A., Ingber, DE., From 3D cell culture to organs-on-chips, Trends in Cell Biology, 21, 745-754, 2011

Shimizu, K., Sasaki, H., Hida, H., Fujita, H., Obinata, K., Shikida, M., Nagamori, E., Assembly of skeletal muscle cells on a Si-MEMS device and their generative force measurement, Biomedical Microdevices, 12, 247-252, 2010

Fujita, H., Shimizu, K., Nagamori, E., Novel method for measuring active tension generation by C2C12 myotube using UV-crosslinked collagen film, Biotechnology and Bioengineering, 106, 482-489, 2010

Shimizu, K., Araki, H., Sakata, K., Tonomura, W., Hashida, M., Konishi, S., Microfluidic devices for construction of contractile skeletal muscle microtissues, Journal of Bioscience and Bioengineering, 119, 212-216, 2015

Shimizu, K., Fujita, H., Nagamori, E., Evaluation systems of generated forces of skeletal muscle cell-based bio-actuators, Journal of Bioscience and Bioengineering, 115, 115-121, 2013

Fujita, H., Hirano, M., Shimizu, K., Nagamori, E., Rapid decrease in active tension generated by C2C12 myotubes after termination of artificial exercise, Journal of Muscle Research and Cell Motility, 31, 279-288, 2010

#### 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2件)

清水一憲、骨格筋組織培養用マイクロ流体チップの開発、バイオサイエンスとインダストリー、査読無、74、224 - 225、2016

Shimizu Kazunori, Genma Riho, Gotou Yuuki, Nagasaka Sumire, Honda Hiroyuki, Three-Dimensional Culture Model of Skeletal Muscle Tissue with Atrophy Induced by Dexamethasone, 査読有, Bioengineering, 4, 56, 2017, DOI: 10.3390/bioengineering4020056

〔学会発表〕(計25件)

山本修平、大河内美奈、清水一憲、本多裕之、磁気細胞パターンングを用いた細胞の配置制御による異種細胞間相互作用解析モデルの構築、Symposium on New Technology for Cell-based Drug Assay、2015年1月13日(火)

Shimizu, K., Yamamoto, S., Okochi, M., Honda, H.: Analysis of Cell-Cell Interactions Using Magnetite Nanoparticles and Magnetic Force, 7th International Symposium on Microchemistry and Microsystems, Kyoto, Japan 8-10 Jun (2015)

Shimizu, K., Yamamoto, S., Okochi, M., Honda, H.、Magnetic Micropatterning of Different Types of Cells for Analysing Their Interactions, BMES2015、Tampa, Florida, USA、7-10 Oct (2015)

Yamamoto, S., Shimizu, K., Okochi, M., Honda, H. Magnetic Force-based Cellular Micropatterning for Analysis of Cell-cell Interactions, Asian Congress on Biotechnology 2015 (ACB2015), Kuala Lumpur, Malaysia 15-19 Nov (2015)

山本 修平、清水 一憲、森 英樹、原 正之、本多 裕之、磁気細胞パターンング法を用いた神経幹細胞と筋管細胞の相互作用解析モデルの構築、第67回日本生物工学会大会2015年10月26日(月)

清水一憲、骨格筋組織オンチップの開発、名古屋大学 予防早期医療創成センター 第5回ワークショップ2015年8月5日

清水 一憲、本多裕之、動く微小骨格筋組織を搭載したマイクロ流体チップの開発、名古屋大学 予防早期医療創成センター 第5回ワークショップ2015年8月5日

清水一憲、物理刺激と機能評価のためのパ

イオマイクロデバイス、第2回豊田理研特定  
課題研究 講演会 2016年1月6日

清水一憲、マイクロデバイスを用いた培養  
骨格細胞の力計測 スマートバイオエンジニ  
アリング研究会 2016年5月20日(金)

清水一憲、本多裕之、骨格筋細胞・組織の  
オンチップ培養技術の開発と応用、化学工学  
会第48回秋季大会 2016年9月6日(火)

弦間里歩、清水一憲、後藤友規、本多裕之、  
筋収縮力測定マイクロデバイスの開発と筋  
萎縮モデルへの応用、第68回日本生物工学  
会大会 2016年9月29日(木)

弦間里歩、清水一憲、後藤友規、本多裕之、  
収縮力測定可能な3次元細胞培養デバイスを  
用いた筋萎縮モデルの開発 Symposium on  
New Technology for Cell-based Drug Assay 2017  
年1月31日

清水一憲、医薬品開発への応用を目指した  
骨格筋細胞の培養・評価技術の開発 第51  
回東海化学工業会賞記念講演会 2016年5月  
18日(水)

Kazunori Shimizu, In vitro tissue models using  
microscale technologies for drug development,  
1st KICChE-SCEJ joint symposium, 2016 KICChE  
Autumn meeting, 2016/10/20

清水一憲、神経筋疾患に対する創薬のため  
の細胞アッセイデバイスの開発、第5回豊田  
理研特定課題研究 研究会&講演会 2017年1  
月8日

清水一憲、弦間里歩、後藤友規、本多裕  
之、三次元筋組織を用いたオンチップ筋萎縮  
モデルの開発、名古屋大学 予防早期医療創  
成センター 第6回ワークショップ 2017年1  
月23日

Shimizu, K., Genma, R., Goto, Y., Nagasaka,  
S., Honda, H. Fabrication of in vitro skeletal  
muscle atrophy model for drug screening、  
Biofabrication 2017、2017年

清水一憲、マイクロ・ナノテクノロジーを  
用いた細胞培養法の開発と応用 第64回 創  
薬科学セミナー、2017年

Kazunori Shimizu、Applications of  
Microdevices in Biomedical/Biological  
Engineering Tissue Microfabrication Lab  
Seminar、2017年

清水一憲、マイクロ・ナノ技術を利用した  
細胞培養法の開発と応用、日本生物工学会中  
部支部例会、2017年

⑳ Kazunori Shimizu、Biomicrodevices for in  
vitro skeletal muscle cell-based assays Young  
Asian Biological Engineers' Community  
(YABEC 2017)、2017年

㉑ 清水一憲、弦間里歩、後藤友規、長坂す  
みれ、本多裕之、筋萎縮モデルの収縮力を指  
標とした薬剤評価系の開発名古屋大学 予  
防早期医療創成センター 第7回ワークショ  
ップ、2018年

㉒ 清水一憲、本多裕之、創薬応用を目指した  
骨格筋細胞培養マイクロデバイスの開発第  
69回日本生物工学会大会、2017年

㉓ 長坂すみれ、清水一憲、弦間里歩、後藤友  
規、本多裕之、3次元筋萎縮モデルの収縮力  
を指標とした薬剤評価系の開発化学工学会  
第49回秋季大会、2017年

㉔ 大隅早紀、清水一憲、吉原賢、本多裕之、  
ヒト3次元筋萎縮モデルを搭載した96ウェ  
ルプレートフォーマット収縮力評価系の開  
発、第70回日本生物工学会大会、2018年

〔その他〕  
ホームページ等  
名古屋大学大学院工学研究科 生命分子工  
学専攻 本多研究室ホームページ  
<http://www.nubio.nagoya-u.ac.jp/proc/index.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

清水一憲 (SHIMIZU, Kazunori)  
名古屋大学・大学院工学研究科・准教授  
研究者番号：70402500