

新規肝疾患病態指標マーカーの簡易測定系開発
成松 久 産業技術総合研究所・糖鎖医工学研究センター長

研究要旨：新規肝疾患病態指標マーカーを以下のように探索、測定系開発、および有効性検証したので報告する。(1) 培養肝がん細胞培地及び肝がん患者血清の分析から選別された候補糖タンパク質（コード名 H1-12: WFA⁺-CSF1R）について、測定系を整え、課題 2 の実用化研究における臨床機関研究分担者によって準備された患者試料を用いて有効性検証を行った。(2) AFP 非産生肝がん細胞群に相関するレクチンを選別し、肝がん細胞培養液より、このレクチンに結合する糖タンパク質を捕集し、同定した。健常肝臓、肝がんでの発現などの情報を収集して統計解析し、検証するマーカー候補を選別し、小規模検証した。(3) 肝がん組織標本（切片）を用い、病巣微小領域のグライコームをレクチンアレイ分析でプロファイルして、がん性糖鎖に関連するレクチンを選別し、これを用いて組織染色を実施した。(4) 肝線維化マーカー WFA⁺-M2BP の測定標準品とするリコンビナントタンパク質に結合している糖鎖構造を分析し、WFA 結合性構造（LacdiNAc）の存在が確認された。

A. 研究目的

現在肝がんは早期発見できれば 5 年生存率が 6 割を超えているが、肝がんマーカー AFP、AFP-L3、PIVKA-II による早期がん検出の正診率は 7-8 割に留まり、高価な CT、MRI、超音波機器を駆使しているのが現状である。申請者らは生体における各種糖タンパク質は、それを生成する組織・細胞の分化度や障害の程度により、結合している糖鎖の構造が異なることを、各種糖鎖関連解析技術を開発することで明らかにしてきた。さらに肝臓については、肝がんの発症リスクと関連する肝線維化の程度を反映する複数の糖タンパク質と新規肝がん血清マーカーになりうる糖タンパク質候補を見出してきた。本課題では、後者の新規マーカー候補（先行候補 H1-12）について、迅速、簡便かつ安価な測定法を確立し、臨床的有效性を検証すること、および並行して、異なる新しい用途に適用可能な新

規肝がんマーカー候補の探索、および正当性検証を行うことを目的とする。さらに、課題 2 において有効性検証の進められているマーカー糖タンパク質（WFA⁺-M2BP）の糖鎖構造を同定し、原理検証の一助とする。

B. 研究方法

(1) 肝がんマーカー候補糖タンパク質の測定系の確立、正当性検証：肝がん細胞株の培養液および HCC 患者血清より、がん性糖鎖変化を示した糖鎖マーカー候補分子を探索し、その中から、レクチンクロマトグラフィー、免疫組織学的解析、レクチンアレイ解析等の糖鎖解析技術を応用し、血清マーカー候補分子 H1-12（CSF1R）を絞り込んだ。この分子に対する抗体とレクチン（WFA）とのサンドイッチ ELISA 系を構築し、適切に肝生検・病理診断された HCV 感染肝炎・肝硬変および肝細胞が

ん患者の血清（150 検体程度）を対象に小規模な有効性検証を行った。また、肝臓の組織切片を、CSF1R 分子に対する抗体およびレクチンで免疫蛍光組織染色した。なお、この検証に用いた全ての血清サンプルと組織サンプルの収集と使用については、インフォームドコンセントにより患者（試料提供者）からの同意が得られている。またすべての試料の使用は、サンプル収集機関および研究実施機関の各倫理審査委員会で承認されている。

(2) 新規肝がんマーカーの探索：分化度や AFP 生産性の異なる複数種の肝がん細胞株の培養液および膜画分をレクチンマイクロアレイ法で分析し、得られた糖鎖プロファイルに基づき、AFP 産生の低い細胞株群に相関するレクチンを選択し、このレクチンに結合する糖タンパク質を系統的に同定した。さらに同定された糖タンパク質プロファイルの比較から、AFP 非産生肝がんのマーカー候補を分類整理して絞り込んだ。次に絞り込んだマーカー候補から公共データベースの DNA マイクロアレイデータを利用し、データマイニングし、候補分子を絞り込んだ。さらに統計解析の結果、糖鎖修飾部位の数、文献情報等を利用して正当性検証を進める際の順位付けを行った。並行して、培地より当該レクチンで糖タンパク質を捕集し、SDS ゲル電気泳動で分離後、顕著に観察された結合タンパク質を質量分析により同定した。抗体が取得可能であるものについては正当性検証を進めた。

(3) 肝細胞がん症例組織標本のレクチンアレイ解析：肝細胞がんと線維化部位を判別可能なマーカーを探索するため、ウイルス性肝炎を背景に持つ肝がん患者の組織で、同一組織標本中にがん部位と線維化部位の両方を含むパラフィンブロックを北海道大学より供与頂いた。ま

た、非ウイルス性肝がん患者のがん部と非がん部の凍結組織を北海道大学と九州大学より供与頂いた。これらの組織ブロックから組織切片を作製してレーザーマイクロダイセクションを活用した解析に用いた。ホイルコートスライドへ 5 μm 厚薄切組織をマウントし、脱パラフィン処理後、レーザーマイクロダイセクション法により、がん部および非がん部肝実質細胞領域を 1mm² の領域ずつ単離した。得られた組織片を 1.5 mL 容マイクロチューブへ移し、松田らの手法にしたがって前処理してタンパク質溶液を得た。Cy3 標識後、一部をレクチンアレイ解析に用いた。シグナル取得後、画像解析ソフトにより数値化し、データを規格化後、GraphPad Prism5 により統計解析し、対応ありの 2 群比較により $P < 0.05$ を示すレクチンを選別し、がんを見分けるレクチン候補分子とした。レクチン候補の有用性は肝がん患者組織切片を用いたレクチン組織染色により確認した。脱パラフィン処理した組織切片に対し、最適濃度に希釈したビオチン化レクチンを添加し、洗浄後、Alexa488 標識ストレプトアビジンを加え、蛍光顕微鏡を用いて観察した。

(4) マーカータンパク質の糖鎖解析：肝線維化の糖鎖バイオマーカーとして開発している M2BP について、その自動測定におけるキャリアプラントして利用するリコンビナント M2BP の糖鎖構造を質量分析により分析した。このマーカーの検出には糖鎖プローブとしてレクチン WFA が用いられているので、このレクチンによって M2BP 由来の糖ペプチドを捕集し、それぞれの糖鎖の構造解析を行った。

C. 研究結果

(1) 肝がんマーカー候補糖タンパク質 WFA⁺-CSF1R の測定系の確立、正当性検証：肝生検・病理診断された HCV 感染肝炎・肝硬

変および肝細胞がん患者の血清（約 150 検体）を対象に小規模な有効性検証を行った。統計解析の結果、(i) 肝硬変患者群では、肝細胞がんを発症した患者群と非がん患者群との間に有意差が認められない事、(ii) 肝硬変患者群では、予後予測が可能である可能性を示した（詳細については分担研究者・名古屋市立大学・田中靖人の項を参照）。マーカーの臨床上的有用性については今後の検討を要する。免疫蛍光染色の結果からは、CSF1R 分子とレクチンの認識する糖鎖エピトープの局在が明らかとなった。

(2) 新規肝がんマーカーの探索：AFP 産生の低い細胞株 3 種、および高い株 3 種の培養上清を準備し、AFP 低産生細胞株群に相関するレクチンを用いて、これに結合する糖タンパク質を同定した。具体的には、各培地のタンパク質を還元アルキル化の後、トリプシン消化し、得られたペプチド混合物から当該レクチンに結合する糖ペプチド群を捕集し、これをそれぞれ IGOT-LC/MS 法で同定した。AFP 低産生群からはのべ 364 種、高産生群からは 517 種の糖タンパク質が同定された。これらを比較した結果、低産生群でのみ検出されたタンパク質が 83 種見出された。

IGOT-LC/MS 法により AFP 非産生株群から同定された 364 タンパク質について、候補分子を絞り込み、さらに解析を進める為の優先順位付けを行った。これらの解析には公共のデータベースの情報・糖鎖関連情報を利用し、データマイニングの手法により行った。また、培養上清から糖タンパク質の状態でレクチン捕集し、捕集画分をゲル電気泳動した。検出されたバンドのうち、主要なタンパク質 7 つを同定した。うち 1 つについては培養上清および血清からのエンリッチ方法を確立し、抗体オーバーレイレクチンアレイにより比較糖鎖プロファイリ

ングを実施した。その結果、培養上清および血清中に素材する党外候補分子は、同定の際捕集に用いたレクチンとの反応性を示すことを確認した。

(3) 肝細胞がん症例組織標本のレクチンアレイ解析：レクチンアレイ解析技術を肝がん細胞表層に超微量で存在する糖タンパク質の比較糖鎖解析に応用した。まずウイルス性肝炎を背景に持つ肝がん患者ホルマリン固定組織標本 7 例分に対し、がん部・非がん部をそれぞれ 49 カ所で解析を行ったところ、がん部でシグナルが上昇するレクチンシグナルを 10 種以上取得した。次に、非ウイルス感染肝がん患者 8 症例のがん部 20 カ所、非がん部 19 カ所を用いて同様の解析を行い、さらには結節内結節を呈するがんが出現した肝がん患者 24 症例の組織標本からがん部 46 カ所、非がん部 24 カ所を単離し、解析した結果も加え、統計解析を行ったところ、ある 1 つのレクチン（レクチン X とする）のシグナルが共通してがん部で上昇することが判明した。レクチンプローブを用いた組織標本の蛍光染色により、レクチン X へ結合する糖タンパク質は、がん細胞のある部位に局在していることが判明した。

(4) マーカータンパク質の糖鎖解析：リコンビナント M2BP は、抗体カラムを用いた親和性クロマトグラフィーで精製し、還元アルキル化の後、トリプシンで消化した。生じたペプチド混合物から親水性クロマトグラフィーで糖ペプチドを精製した後、WFA カラムに供した。このレクチンカラムに結合する糖ペプチドと結合しないものに分離し、それぞれを LC/MS で分析した。その結果、M2BP に存在する 7 カ所の糖鎖付加部位にはすべて糖鎖が結合しており、WFA 結合糖ペプチドのほとんどには、N,N-diacetyllactosamine (LacdiNAc) 構

造をもつことが予想される組成の糖鎖が結合していた。

D. 考察

- (1) マーカー候補分子 WFA⁺-CSF1R は肝硬変の予後予測血清マーカーとなる可能性を示した。その一方、臨床的な有用性については他の指標との比較を行うなど慎重な検討を必要とする。今後は課題 2 の多施設研究での検討を通し、肝臓組織における分子の発現と病態との関連性を明らかにする必要がある。
- (2) 新規肝がんマーカーの探索：AFP 低産生細胞株群から 350 種ほどの糖タンパク質候補が検出され、バイオインフォマティクスにより正当性検証の優先順位を算出した。有望な分子から、少数の臨床検体を用いて解析を進めてきたが、さらに詳細な検討を必要とすると思われる。また並行してタンパク質レベルの解析で同定されたタンパク質についても検証を進めていく必要がある。
- (3) 肝細胞がん症例組織標本のレクチンアレイ解析：本実験は、薄切組織標本の特定領域を単離し、レクチンアレイ解析するシステムの検証として、がん部特異的なレクチンを選抜した初めての例であった。選抜されたレクチンの肝細胞がん細胞特異的な染色性はこれまで報告がない。結節内結節型肝細胞がん症例の結果から、レクチン X は分化度が低い方が染色性が強い可能性が示唆されている。今後、肝がん早期発見のためのマーカーを探索するのに有効なレクチンを見出すためには、今回のような分化度の異なるがんが共存する症例の分析数を増やして行く必要がある。
- (4) マーカータンパク質の糖鎖解析：キャリブ兰特として有効なりコンビナント M2BP には

LacdiNAc 糖鎖が付加しているものであった。これは、WFA の既報の特異性に合致するものであり、キャリブ兰特として適当であることが支持される。次いで、肝がん細胞及び肝疾患患者に由来する WFA 結合性 M2BP の糖鎖構造解析に興味もたれる。

E. 結論

- (1) 新規肝がんマーカー候補分子 WFA⁺-CSF1R は肝硬変患者の予後予測マーカーである可能性が示された。
- (2) AFP 低産生肝がん細胞株より同定した多くのマーカー候補からデータマイニングにより有望な候補分子を絞り込む事ができた。
- (3) 肝臓の背景によらず、がんの出現に伴い結合シグナルが上昇するレクチンを見いだすことに成功した。
- (4) 肝線維化マーカー分析装置のキャリブ兰特分子は LDN 含有糖鎖を持ち、WFA と反応していると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Toshima T, Shirabe K, Ikegami T, Yoshizumi T, **Kuno A, Togayachi A**, Gotoh M, **Narimatsu H**, Korenaga M, Mizokami M, Nishie A, Aishima S, Maehara Y. A novel serum marker, glycosylated Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2 binding protein (WFA⁺-M2BP), for assessing liver fibrosis. J Gastroenterol. 2014 Mar; In press.
- 2) Ocho M, **Togayachi A**, Iio E, **Kaji H, Kuno A**, Sogabe M, Korenaga M, Gotoh M, Tanaka Y, Ikehara Y, Mizokami M,

- Narimatsu H.** Application of a glycoproteomics-based biomarker development method: alteration in glycan structure on colony stimulating factor 1 receptor as a possible glycobiomarker candidate for evaluation of liver cirrhosis. *J Proteome Res.* 2014 Jan; 13 (3):1428-1437.
- 3) Tan B, Matsuda A, Zhang Y, **Kuno A**, **Narimatsu H.** Multilectin-assisted fractionation for improved single-dot tissue glycome profiling in clinical glycoproteomics. *Mol Biosyst.* 2013 Dec; 10 (2):201-205.
 - 4) **Kuno A**, **Sato T**, Shimazaki H, Unno S, Saitou K, Kiyohara K, Sogabe M, Tsuruno C, Takahama Y, Ikehara Y, **Narimatsu H.** Reconstruction of a robust glycodiagnostic agent supported by multiple lectin-assisted glycan profiling. *PROTEOMICS Clin Appl.* 2013 Oct; 7 (9-10):642-647.
 - 5) **Kaji H**, Ocho M, **Togayachi A**, **Kuno A**, Sogabe M, Ohkura T, Nozaki H, Angata T, Chiba Y, Ozaki H, Hirabayashi J, Tanaka Y, Mizokami M, Ikehara Y, **Narimatsu H.** Glycoproteomic Discovery of Serological Biomarker Candidates for HCV/HBV Infection-Associated Liver Fibrosis and Hepatocellular Carcinoma. *J Proteome Res.* 2013 Jun; 12 (6):2630-2640.
 - 6) **Kuno A**, Ikehara Y, Tanaka Y, Ito K, Matsuda A, Sekiya S, Hige S, Sakamoto M, Kage M, Mizokami M, **Narimatsu H.** A serum “sweet-doughnut” protein facilitates fibrosis evaluation and therapy assessment in patients with viral hepatitis. *Sci Rep.* 2013 Jan; 3:1065 (Article number).
 - 7) Du D, Zhu X, **Kuno A**, Matsuda A, Tsuruno C, Yu D, Zhang Y, Ikehara Y, Tanaka Y, Zhang X, **Narimatsu H.** Comparison of LecT-Hepa and FibroScan for assessment of liver fibrosis in hepatitis B virus infected patients with different ALT levels. *Clin Chim Acta.* 2012 Nov; 413 (21-22):1796-1799.
 - 8) Ito K, **Kuno A**, Ikehara Y, Sugiyama M, Saito H, Aoki Y, Matsui T, Imamura M, Korenaga M, Murata K, Masaki N, Tanaka Y, Hige S, Izumi N, Kurosaki M, Nishiguchi S, Sakamoto M, Kage M, **Narimatsu H**, Mizokami M. LecT-hepa, a glyco-marker derived from multiple lectins, as a predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients. *Hepatology.* 2012 Oct; 56 (4):1448-1456.
 - 9) **Kuno A**, Ikehara Y, Tanaka Y, Saito K, Ito K, Tsuruno C, Nagai S, Takahama Y, Mizokami M, Hirabayashi J, **Narimatsu H.** LecT-Hepa: A triplex lectin-antibody sandwich immuneassay for estimating the progression dynamics of liver fibrosis assisted by a bedside clinical chemistry analyzer and an automated pretreatment machine. *Clin Chim Acta.* 2011 Sep; 412 (19-20):1767-1772.
- 2. 学会発表**
- 1) **Narimatsu H.** Development Strategy of Glyco-biomarkers aiming Clinical Diagnosis: A Case of Liver Fibrosis Marker 27th International Carbohydrate Symposium (ICS27) 2014.01.15.

- Bangalore, India. 招待 (Invited Speaker).
- 2) Iio E, Tanaka Y, Watanabe T, Ikehara Y, Ocho M, **Togayachi A**, **Kuno A**, Gotoh M, Joh T, Mizokami M, **Narimatsu H**. A new liver fibrosis marker WFA⁺-H1-12 is useful for an evaluation of the prognosis in liver cirrhosis patients. The 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. 2013.11.01-05. Washington, DC.
 - 3) **Kuno A**. It's coming to the end: Development of glyco-diagnostic kit for evaluating liver fibrosis Asian Communications of Glycobiology and Glycotechnology (5th ACGG) 2013.10.16. Kohn Kaen, Thailand. 一般 (OR2).
 - 4) **久野 敦**. 緩行性疾患評価マーカーの開発 BioJapan 2013 2013.10.09. パシフィコ横浜. 依頼.
 - 5) **梶 裕之**. 糖鎖マーカーの探索と検証を推進するグライコプロテオミクス技術 BioJapan 2013 2013.10.09. パシフィコ横浜. 依頼.
 - 6) **Narimatsu H**. A Success in a Diagnosis Kit for Liver Fibrosis Using Multiple Novel Technologies of Glycoproteomics. - グライコプロテオミクス研究の基盤技術開発とその応用 HUPO 12th Annual World Congress (日本プロテオーム学会賞 受賞講演) 2013.09.18. パシフィコ横浜. 招待 (受賞講演) (J-HUPO Award Lecture (JHA-A-02)).
 - 7) **Kaji H**, Tomioka A, Shikanai T, **Narimatsu H**. Assignment by Duplex-LC/MS Analyses HUPO 12th Annual World Congress 2013.09.17. パシフィコ横浜. Invited (PS29-S-03).
 - 8) **Kuno A**. Development of quantitative glyco-indices for hepatic diseases HUPO 12th Annual World Congress 2013.09.17. パシフィコ横浜. 依頼 (Luncheon Seminar 10).
 - 9) **成松 久**. Development of basic tools for glycoscience and their application to cancer diagnosis 北大 リーディングセミナー 2013.07.26. 北海道大学. 依頼.
 - 10) **Kaji H**. Dissociation-independent method to assign glycopeptide signals in LC/MS data 4th AOMSC & 10th TSMS Annual Conference 2013.07.12. Taipei, Taiwan. 招待 (IL-14.1).
 - 11) **Kuno A**. Glycome mapping of mouse tissue samples by means of lectin microarray 第3回 比較発生糖鎖生物学とその医工学の応用に関する日本・オーストリア2国間セミナー 2013.07.02. (独) 理化学研究所 和光研究所 鈴木梅太郎記念ホール. 依頼.
 - 12) **Narimatsu H**. Development of Basic Tools For Glycoscience And Their Application In Clinical Diagnosis 日本組織培養学会 第86回大会 2013.05.31. 産総研 つくばセンター 共用講堂. 招待.
 - 13) **成松 久**. 糖鎖研究の基盤開発からバイオマーカーの実用化、そして国際動向、特にアジア戦略について. 平成23年度 第11回産総研・産技連 LS-BT 合同研究発表会. 2012.01.31. 産総研つくばセンター共用講堂.
 - 14) **成松 久**. 疾患特異的バイオマーカーとしての糖鎖 (糖鎖をつかう). KAST 教育講座: 糖鎖科学・糖鎖工学の基礎から応用 ~ 糖鎖

- を知る、見る、創る、使う～. 2012.01.25. かながわサイエンスパーク (KSP) (川崎市).
- 15) **久野 敦**, 池原 譲, 田中 靖人, 溝上 雅史, **成松 久**. 新規糖タンパク質マーカーを用いた肝線維化迅速評価系の開発. 第39回日本肝臓学会西部会. 2011.12.09. 岡山.
 - 16) **成松 久**. 糖鎖科学の基盤技術開発と、それを利用した肝線維化マーカー、および肝がん、胆管癌マーカーの開発. 日東紡セミナー. 2011.11.26. 東京.
 - 17) 伊藤 清顕, **久野 敦**, 池原 譲, 田中 靖人, **成松 久**, 溝上 雅史. EVALUATION OF NEW GLYCO-MARKER USING MULTIPLE LECTINS AS PREDICTOR OF LIVER FIBROSIS IN CHRONIC LIVER DISEASES PATIENTS. The Liver Meeting 2011. 2011.11.04. サンフランシスコ.
 - 18) **久野 敦**, 池原 譲, 田中 靖人, 伊藤 清顕, 溝上 雅史, 平林 淳, **成松 久**. LecT-Hepa: a triplex lectin-antibody sandwich automated immunoassay for estimating the progression dynamics of liver fibrosis. The Liver Meeting 2011. 2011.11.04. サンフランシスコ.
 - 19) **Narimatsu H.** Clinical Implementation of a Glycoprotein Biomarker for Estimating the Progression of Liver Fibrosis Dynamics. The 3rd ACGG Conference. 2011.10.28. Shanghai, China.
 - 20) **榎谷内 晶**, ほか. グライコプロテオミクス技術による疾患糖鎖バイオマーカーの探索と開発. 産総研オープンラボ. 2011.10.14. 産業技術総合研究所つくばセンター.
 - 21) **久野 敦**. 肝臓・胆管疾患マーカー開発に鑑みるレクチンアレイの実力. 産総研オープンラボ. 2011.10.14. 産業技術総合研究所つくばセンター.
 - 22) **成松 久**. 糖鎖疾患バイオマーカー探索の戦略と肝線維化マーカー開発の成功. 日本臨床検査自動化学会 第43回大会. 2011.10.08. パシフィコ横浜.
 - 23) **久野 敦**. グライコプロテオミクスを基軸とした肝線維化レベル定量評価系開発戦略. 第6回糖鎖産業技術フォーラム. 2011.10.05. パシフィコ横浜.
 - 24) **成松 久**. 肝線維化、肝臓癌糖鎖バイオマーカーの中日共同研究. 第70回日本癌学会学術総会. 2011.10.04. 名古屋国際会議場.
 - 25) 雄長 誠, **成松 久**ほか. 肝細胞がん糖鎖マーカーの探索と検証. 第70回日本癌学会学術総会. 2011.10.03-05. 名古屋国際会議場.
 - 26) 雄長 誠, **成松 久**ほか. 肝細胞がんの血清糖鎖バイオマーカーの開発. 第31回日本分子腫瘍マーカー研究会. 2011.10.02. 名古屋国際会議場.
 - 27) **Narimatsu H.** GLYCOPROTEOMICS APPROACH TOWARD DISCOVERY OF GLYCOBIOMARKERS. Human Glycomics/Proteome Initiative (HUPO 2011 10th World Congress). 2011.09.05. Geneva, Switzerland.
 - 28) **久野 敦**, 池原 譲, 田中 靖人, 溝上 雅史, **成松 久**. Clinical implementation of a fibrosis-related glycoprotein biomarker. JHUPO サテライトシンポジウム. 2011.07.30. 新潟.
 - 29) **Narimatsu H.** Development of diagnosis kit for liver fibrosis and liver cancer. The 2011 Glycobiology Gordon Research Conference. 2011.05.09. Lucca, Italy.
 - 30) **成松 久**. グライコプロテオミクス技術を駆使したバイオマーカー探索. 臨床応用を目指した最前線セミナーPart.12. 2011.04.27. 品川コクヨホール.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

1) 肝線維化マーカーに関する特許

登録：3件（日本 特許第 5031928 号
（2012.7.6）、特 5441280（2013.12.27）および
米国 8623608（2014.1.7））

他 5 か国へ出願中

糖タンパク質の測定方法、肝疾患の検査方法、
糖タンパク質量用試薬および肝疾患病態指
標糖鎖マーカー糖タンパク質。成松 久、池原
譲、久野 敦、曾我部 万紀、田中 靖人、溝上 雅
史、伊藤 清顕、松原 俊介、鶴野 親是、高浜 洋
一、香川 孝司、永井 慎也。

2) 糖鎖解析装置に関する特許

登録：1件（米国 8597576 （2013.12.03））

糖鎖アイソフォーム検出方法及び糖鎖アイソ
フォーム検出装置。成松 久 ほか。

3) 糖タンパク質検出方法・装置に関する特許

出願：1件（PCT/JP2013/071653

（2013.8.9））

糖タンパク質検出方法・装置に関する特許。

成松 久、久野 敦、池原 譲、橋本 康弘、城谷
圭朗、奈良 清光、苅谷 慶喜、星 京香。

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし