

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6457434号
(P6457434)

(45) 発行日 平成31年1月23日(2019. 1. 23)

(24) 登録日 平成30年12月28日(2018. 12. 28)

(51) Int.Cl.	F I
C 1 2 M 1/34 (2006.01)	C 1 2 M 1/34 A
C 1 2 M 1/00 (2006.01)	C 1 2 M 1/00 A

請求項の数 10 (全 10 頁)

(21) 出願番号	特願2016-104036 (P2016-104036)	(73) 特許権者	510056353
(22) 出願日	平成28年5月25日(2016. 5. 25)		コリア・ユニバーシティ・リサーチ・アンド・ビジネス・ファウンデーション
(62) 分割の表示	特願2014-538717 (P2014-538717) の分割		大韓民国・ソウル・136-701・ソンブク・グ・アナンドン・5ガ・1
原出願日	平成24年10月29日(2012. 10. 29)	(74) 代理人	100108453
(65) 公開番号	特開2016-146851 (P2016-146851A)		弁理士 村山 靖彦
(43) 公開日	平成28年8月18日(2016. 8. 18)	(74) 代理人	100110364
審査請求日	平成28年6月24日(2016. 6. 24)		弁理士 実広 信哉
(31) 優先権主張番号	10-2011-0111302	(72) 発明者	ソク・チュン
(32) 優先日	平成23年10月28日(2011. 10. 28)		大韓民国・ソウル・120-733・ソダムン・グ・ヨンフイードン・(番地なし)
(33) 優先権主張国	韓国 (KR)		・ヨンフイ・デウー・アパートメント・107-402

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】細胞培養アッセイ

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

基板と；

前記基板の内部中央に沿って形成され、少なくとも1つ以上が連続的に配置され、内部にはスキャフォールドが流動するスキャフォールドチャンネルと；

前記スキャフォールドチャンネルの両側または一側にそれぞれ形成され、内部には細胞が流動する微細流体チャンネルと；を含み、

前記微細流体チャンネル及びスキャフォールドチャンネルの境界部の天井面には、前記スキャフォールドが微細流体チャンネルに漏出されることを防止するための漏出防止部が形成され、

前記漏出防止部は、前記スキャフォールドチャンネル及び微細流体チャンネルの高さの20～80%を占めるように構成され、

前記漏出防止部は、前記スキャフォールドチャンネルと前記微細流体チャンネルとが接する長手方向の境界部に連続的に設けられることを特徴とする、細胞培養アッセイデバイス。

【請求項 2】

前記微細流体チャンネル及びスキャフォールドチャンネルの上部は、半円形よりなり、半円形の上部は、互いに当接し、境界部に前記漏出防止部が形成されることを特徴とする、請求項1に記載の細胞培養アッセイデバイス。

【請求項 3】

前記漏出防止部は、先端がとがっていて、両側が曲面形状を有する断面を有することを特徴とする、請求項1に記載の細胞培養アッセイデバイス。

10

20

【請求項 4】

前記漏出防止部は、先端がラウンド状に形成されることを特徴とする、請求項 1 に記載の細胞培養アッセイデバイス。

【請求項 5】

前記漏出防止部は、先端が四角形状の断面を有するように形成されることを特徴とする、請求項 1 に記載の細胞培養アッセイデバイス。

【請求項 6】

前記スキャフォールドチャネル及び微細流体チャネルは、互いに交互に繰り返して配置されることを特徴とする、請求項 1 に記載の細胞培養アッセイデバイス。

【請求項 7】

前記微細流体チャネルの両端部は、前記スキャフォールドチャネルから離れる方向に延長することを特徴とする、請求項 1 に記載の細胞培養アッセイデバイス。

【請求項 8】

前記スキャフォールドは、流体形態で注入されてゲル化するか、または硬化する物質よりなることを特徴とする、請求項 1 に記載の細胞培養アッセイデバイス。

【請求項 9】

前記スキャフォールドは、アルジネート (Alginate)、コラーゲン (Collagen)、ペプチド (Peptide)、フィブリン (Fibrin)、ヒアルロン酸 (Hyaluronic Acid)、アガロース (Agarose)、PHEMA (Polyhydroxyethylmethacrylate)、PVA (Polyvinyl alcohol)、PEG (Poly(ethylene glycol))、PEO (Poly(ethylene oxide))、PEGDA (Polyethylene glycol diacrylate)、ゼラチン (Gelatin)、マトリゲル (Matrigel)、PLLA (poly(L-lactic acid))、カルボキシメチルセルロース (Carboxymethylcellulose)、SAP、PHEMA-MMA、デキストラン (Dextran)、キトサン (Chitosan) のうちいずれか 1 つの材質または、これらのうち 2 つ以上が混合された材質よりなることを特徴とする、請求項 1 に記載の細胞培養アッセイデバイス。

【請求項 10】

前記細胞培養アッセイデバイスは、スキャフォールドチャネル間に固定するための柱アレイを含まないことを特徴とする、請求項 1 に記載の細胞培養アッセイデバイス。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、細胞培養アッセイに関し、より詳細には、量産が容易であり、細胞の培養過程をさらに正確に観察することができる構造を有する細胞培養アッセイに関する。

【背景技術】

【0002】

細胞移動 (cell migration) とは、多様な物理、化学、生物学的刺激によって生物または個々の細胞が移動することを意味し、AIDS、病菌、バクテリアなどの感染、動脈硬化、関節炎、歯周炎、乾癬、癌、多発性硬化症、男性不妊、石綿中毒、オゾン中毒など人体内部の多様な疾病や生物学的現象に深く関連されている。

【0003】

しかし、従来の細胞移動評価アッセイは、大部分が 2 次元細胞移動を対象とし、細胞が底に這うことを観察するしかなかった。この場合、実際の細胞は、3 次元で存在するので、実際現象とは異なる結果を示す場合が多かった。

【0004】

3 次元細胞移動や、組織形成、形態変化、細胞分化などを分析するアッセイは、海外で開発されたことがあるが、細胞を特定条件に露出させるか、生物内部に起きる実際の 3 次元移動を模写するには限界が多かったうえ、実験結果を効果的に評価し、数値化すること

10

20

30

40

50

ができない問題があった。

【0005】

ここで、微細流体チャネルの間に細胞外基質（ECM）を成すスキャフォールドを導入する場合、微細流体技術の長所をすべて維持しながら細胞移動及び形態変化、組織形成、細胞分化などの評価環境で細胞の反応を3次元で模写することができるという長所がある。

【0006】

このような長所を反映した従来技術として、特許文献1がある。この従来技術は、微細流体チャネルの間に細胞外基質（ECM）のうち1つであるコラーゲン（collagen）スキャフォールドを導入し、血管の新生を3次元で模写することに成功し、血管内皮細胞と癌細胞の反応、肝細胞と血管内皮細胞の反応、神経細胞の反応研究結果を含んでいる。

10

【0007】

ここで、微細流体技術は、細胞周辺に微細環境を与えることができ、細胞のリアルタイム観察及び反応の正確な定量化が可能であり、使用される細胞や試料の量を減らすことができ、多様な実験条件を評価することができるという長所がある。

【0008】

また、スキャフォールドを統合する技術は、細胞を3次元で誘導することができ、スキャフォールドの内部、両側など多様な方向を利用して細胞を培養することができ、多様な細胞を一度に培養が可能であり、これを利用して細胞の相互作用に対する研究が可能であり、細胞とスキャフォールド自体の相互作用の研究が可能であり、医療用物質を開発するのに活用が可能である。さらに、ナノ物質、薬物、タンパク質を含む多様な物質が細胞に及ぶ影響を3次元で評価することができる。

20

【0009】

しかし、従来技術による微細流体プラットフォームは、スキャフォールドのチャネル間の固定のために数十～数百μmサイズの柱アレイが必要であり、柱がない場合、スキャフォールドがチャネルに漏れることができ、活用が不可能である問題点がある。参照として、スキャフォールドは、大部分、液体の形態でチャネル内の特定位置に注入された後、固くなり、このように注入されたスキャフォールドを固くなる前に特定位置に閉じ込めるために柱が必要である。

【0010】

30

しかし、前述した微細流体プラットフォームは、スキャフォールドの漏出を防止する柱に起因して細胞が反応する面積に制限が生じ、量産に深刻な問題がある。また、観察過程で柱が続いて見えて、定量化を妨害する要因になり、細胞がスキャフォールドよりは柱と優先的に反応する核心的な問題がある。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0011】

【特許文献1】国際公開第2009/126524号

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

40

【0012】

したがって、本発明の目的は、前述したような従来技術の問題点を解決するためになされたもので、細胞がスキャフォールドと優先的に反応せず、これと同時にスキャフォールドチャネルの間に固定が可能な構造を有する細胞培養アッセイを提供することにある。

【0013】

本発明が解決しようとする技術的課題は、上記で言及した技術的課題に制限されず、言及されない他の技術的課題は、下記の記載から本発明の属する技術分野における通常の知識を有する者に明確に理解されることができる。

【課題を解決するための手段】

【0014】

50

上記目的を達成するために、本発明の態様によれば、本発明は、基板と；前記基板の内部中央に沿って形成され、少なくとも1つ以上が連続的に配置され、内部には、スキヤフォールドが流動するスキヤフォールドチャネルと；前記スキヤフォールドチャネルの両側または一側にそれぞれ形成され、内部には細胞が流動する微細流体チャネルと；を含み、前記微細流体チャネル及びスキヤフォールドチャネルの境界部の天井面及び底面のうち少なくともいずれか1つには、前記スキヤフォールドが微細流体チャネルに漏出されることを防止するための漏出防止部が形成されることを特徴とする。

【0015】

前記微細流体チャネル及びスキヤフォールドチャネルの上部は、半円形よりなり、半円形の上部は、互いに当接し、境界部に前記漏出防止部が形成されることを特徴とする。

10

【0016】

前記漏出防止部は、先端が尖っていて、両側が曲面形状を有する断面を有することを特徴とする。

【0017】

前記漏出防止部は、先端がラウンド状に形成されることを特徴とする。

【0018】

前記漏出防止部は、先端が四角形状の断面を有するように形成されることを特徴とする。

【0019】

前記漏出防止部は、前記スキヤフォールドチャネル及び微細流体チャネルの高さの5～95%を占めるように形成されることを特徴とする。

20

【0020】

前記スキヤフォールドチャネル及び微細流体チャネルは、互いに交互に繰り返して配置されることを特徴とする。

【0021】

前記微細流体チャネルの両端部は、前記スキヤフォールドチャネルから離れる方向に延長されることを特徴とする。

【発明の効果】

【0022】

本発明によれば、スキヤフォールドチャネルと微細流体チャネルの境界部の天井面または底面に漏出防止部が延長するようにすることによって、細胞が他の構造物と先に反応しないようにして、細胞培養の観察及び反応時に正確な定量化が可能であり、細胞の相互作用に対する研究が可能であるという効果がある。

30

【0023】

また、スキヤフォールドチャネルと微細流体チャネルを多様な構造で配置することによって、多様な細胞を同時に観察し、実験期間を短縮することができるという効果がある。

【図面の簡単な説明】

【0024】

【図1】図1は、本発明の一実施形態による細胞培養アッセイを示す平面図である。

【図2】図2は、図1の線I-Iに沿う断面図である。

40

【図3a】図3aは、本発明の一実施形態による細胞培養アッセイにスキヤフォールドが注入されて固くなることを示す例示図である。

【図3b】図3bは、本発明の一実施形態による細胞培養アッセイにスキヤフォールドが注入されて固くなることを示す例示図である。

【図4】図4は、本発明による細胞培養アッセイのチャネル形状の他の例を示す断面図である。

【図5】図5は、本発明による細胞培養アッセイのチャネル形状の他の例を示す断面図である。

【図6a】図6aは、本発明の一実施形態による細胞培養アッセイにスキヤフォールドが注入される過程を示す斜視図である。

50

【図 6 b】図 6 b は、本発明の一実施形態による細胞培養アッセイにスキャフォールドが注入される過程を示す斜視図である。

【図 6 c】図 6 c は、本発明の一実施形態による細胞培養アッセイにスキャフォールドが注入される過程を示す斜視図である。

【図 7 a】図 7 a は、本発明による細胞培養アッセイのチャンネル構造の他の例を示す断面斜視図である。

【図 7 b】図 7 b は、本発明による細胞培養アッセイのチャンネル構造の他の例を示す断面斜視図である。

【図 8】図 8 は、従来の細胞培養アッセイにおいての細胞培養状態を示す写真である。

【図 9】図 9 は、本発明による細胞培養アッセイにおいての細胞培養状態を示す写真である。

10

【発明を実施するための形態】

【0025】

以下では、本発明による細胞培養アッセイの一実施形態を添付の図面を参照して詳細に説明する。

【0026】

図 1 は、本発明の一実施形態による細胞培養アッセイを示す平面図であり、図 2 は、図 1 の線 I - I による断面図である。

【0027】

同図に示されたように、略直方体形状の基板 10 にスキャフォールドチャンネル 20 及び微細流体チャンネル 30 がそれぞれ形成される。基板 10 は、或る物質の微小流量の輸送が可能な微細流体構造を具現することができる素材で製造されることができる。

20

【0028】

細胞が流入される微細流体チャンネル 30 は、基板 10 において両側に位置し、その間には、スキャフォールドチャンネル 20 が配置される。以下で説明するが、スキャフォールドチャンネル 20 は、微細流体チャンネル 30 の間に多数個が連続して配置されてもよい。

【0029】

スキャフォールドチャンネル 20 は、基板 10 の中央を横切って一直線に設置される。スキャフォールドチャンネル 20 の前端（上流）には、スキャフォールド流入口 22 が形成され、後端（下流）には、スキャフォールド流出口 24 がそれぞれ形成される。また、微細流体チャンネル 30 の前端及び後端には、それぞれ微細流体流入口 32 及び微細流体流出口 34 が形成される。

30

【0030】

本実施形態において、スキャフォールドチャンネル 20 には、スキャフォールド 50（図 3 a 参照）が流動するようになり、細胞外基質（ECM）を成すスキャフォールド 50 を通じて微細流体技術の長所をすべて維持しながら、細胞移動評価過程で細胞の 3 次元反応を模写することができる。このようなスキャフォールド 50 は、スキャフォールドチャンネル 20 の内部で流動しなければならないし、微細流体チャンネル 30 の側に漏出されてはならない。また、スキャフォールド 50 は、液体形態としてスキャフォールドチャンネル 20 内の特定位置に注入された後に固くなる。

40

【0031】

本実施形態において、スキャフォールド 50 は、流体形態で注入され、固体化またはゲル（Gel）化するか、硬化するか、粘度が高くなるか、またはパイプ形態になる物質よりすることができる。スキャフォールド 50 を固体化するときには、熱を加えるか、化学的に混合するか、一定時間以上保持するか、または光（特に紫外線）を加えるなどの方法がある。そして、固体化またはゲル化するスキャフォールド 50 としては、アルジネート（Alginate）、コラーゲン（Collagen）、ペプチド（Peptide）、フィブリン（Fibrin）、ヒアルロン酸（Hyaluronic Acid）、アガロース（Agarose）、PEG など多様な材質があり、その他、ハイドロゲル、一般ゲル、アガロースゲル、組織、タンパク質、実際のマトリックス材質などを多様に活用するこ

50

とができる。また、スキャフォールド50は、細胞や、細胞塊、生体組織など生体で直接抽出した物質またはその混合物質よりなることができる。

【0032】

ここで、従来のように、スキャフォールド50を柱アレイを通じて特定位置に閉じ込める場合、細胞がスキャフォールド50より柱アレイと優先的に反応する問題があり、本実施形態では、スキャフォールドチャンネル20と微細流体チャンネル30とが会う境界部に漏出防止部40を設けることによって、これを解決しようとした。すなわち従来の柱アレイを除去し、スキャフォールドチャンネル20と微細流体チャンネル30との境界部の天井面または底面に所定長さだけ漏出防止部40が延長するように形成したものである。

【0033】

このように漏出防止部40が形成された状態でスキャフォールド50が注入される過程が図3a及び図3bに示されている。これを参照すれば、最初にスキャフォールド50がスキャフォールドチャンネル20に流入されれば、図3aのように、スキャフォールド50自体の凝集力に起因して両側が内側に凹設される形状を有することができ、時間が経過すれば、スキャフォールド50が両側に広がりながら図3bのように凸設される形状を有することができる。この形状は、チャンネルの表面接触角によって異なり、特定形態で操作が可能である。このような過程でスキャフォールド50は、漏出防止部40との表面張力によって微細流体チャンネル30に漏出されることが防止されることができる。

【0034】

一方、漏出防止部40は、前述したように、スキャフォールドチャンネル20と微細流体チャンネル30との境界部の天井面または底面に形成されることができ、図2では、天井面に形成されたものと図示した。最も好ましくは、図2のように、漏出防止部40が先端がとがっていて、両側面が曲面形状である断面を有することが好ましい。これは、スキャフォールドチャンネル20と微細流体チャンネル30の上部を半円形で形成し、互いに当接するように配置すれば、形状具現が可能である。

【0035】

但し、実際に本基板10を製造する過程で先端が図2のように尖ったように形成されず、図4のように、ラウンド状に形成されてもよい。また、図5のように、漏出防止部40は、四角形状の断面を有するように形成されてもよい。

【0036】

結果的に、以上で説明した漏出防止部40は、スキャフォールドチャンネル20と微細流体チャンネル30の境界部の天井面または底面から所定長さだけ延長すればよく、その形状には、特別な制限がない。

【0037】

また、漏出防止部40は、スキャフォールドチャンネル20及び微細流体チャンネル30の高さの5～95%を占めるように形成されることができる。この場合、漏出防止部40がスキャフォールドチャンネル20及び微細流体チャンネル30の高さの5%未満に形成されれば、毛細管現象(capillarity)が維持されにくいし、95%超過に形成されれば、薬物/分子の円滑な伝達が難しい問題点があり得る。例えば、漏出防止部40は、スキャフォールドチャンネル20及び微細流体チャンネル30の高さの20～80%、30～70%、40～60%など多様な範囲下で形成されることができる。

【0038】

一方、微細流体チャンネル30は、両端部がそれぞれ図1のようにスキャフォールドチャンネル20から離れる方向やその他多様な方法で延長する。このように形成されることによって、実質的にスキャフォールド50と流体は、上流と下流との間で会う。そして、スキャフォールドチャンネル20の内部、両側など多様な方向を利用して細胞を培養することができ、多様な細胞を一度に培養することができる。また、これを利用して細胞の相互作用に対する研究が可能であり、細胞とスキャフォールド自体の相互作用の研究が可能であり、医療用物質を開発するのに活用が可能である。

【0039】

一方、図 6 a ~ 図 6 c には、本発明の一実施形態による細胞培養アッセイにスキャフォールドが注入される過程を示す斜視図が示されている。

【 0 0 4 0 】

同図に示されたように、スキャフォールド 5 0 は、スキャフォールド流入口 2 2 を通じて流入され、スキャフォールドチャンネル 2 0 に沿って流動する。そして、スキャフォールド 5 0 は、図 6 c に示されたように流入されても、漏出防止部 4 0 によって微細流体チャンネル 3 0 の側に漏出されることなく、スキャフォールドチャンネル 2 0 上に固定されることができる。

【 0 0 4 1 】

次に、図 7 a 及び図 7 b には、本発明による細胞培養アッセイのチャンネル構造の他の例を示す断面斜視図が示されている。

10

【 0 0 4 2 】

同図に示されたように、細胞培養アッセイのスキャフォールドチャンネル 2 0 及び微細流体チャンネル 3 0 は、多様な形態で配置されることができる。前述した実施形態において、図 2 を参照すれば、微細流体チャンネル 3 0 が両側に配置され、その間に 1 つのスキャフォールドチャンネル 2 0 が配置されている。

【 0 0 4 3 】

しかし、スキャフォールドチャンネル 2 0 及び微細流体チャンネル 3 0 の配置は、必ず前述した実施形態に限定されるものではなく、図 4 のように、多数個のスキャフォールドチャンネル 2 0 が連続的に配置されてもよく、図 5 のように、スキャフォールドチャンネル 2 0 及び微細流体チャンネル 3 0 は、互いに交互に繰り返して配置されてもよい。このように多様に配置されることによって、多様な種類の細胞培養を同時に確認することができるという長所がある。

20

【 0 0 4 4 】

以下では、図 8 及び図 9 を参照して従来と本発明の細胞培養の実施形態を写真を通じて比較する。

【 0 0 4 5 】

図 8 は、従来の細胞培養アッセイを通じて血管内皮細胞を培養したことを示す図である。図 8 で、黄色で表示した部分を見れば、従来、柱アレイ及び壁面に沿って血管内皮細胞が成長することを確認することができる。すなわち、細胞が反応する面積に制限が生じ、観察過程でも柱が見えて、定量化を妨害し、細胞が柱アレイと先に反応する問題がある。また、赤色で表示した部分は、細胞と細胞、細胞とゲル、化学的要因 (c h e m i c a l f a c t o r s) などとの相互作用を見るために広くなれば良いが、表面張力を維持するには、さらに広くなることが困難である問題がある。

30

【 0 0 4 6 】

一方、図 9 を参照すれば、血管内皮細胞が安定的に成長することを確認することができる。したがって、本発明による細胞培養アッセイによれば、細胞と細胞、細胞とゲル、化学的要因による相互作用を観察しやすく、基板の製作が容易であるという長所がある。

【 0 0 4 7 】

また、図 8 及び図 9 では、血管内皮細胞を例として挙げて説明したが、本発明による細胞培養アッセイは、血管内皮細胞を含めた多様な細胞に使用することができることは当然である。

40

【 0 0 4 8 】

なお、以上で説明した細胞培養アッセイは、多様な環境条件での細胞移動評価に使用されることが一般的であるが、新薬開発、癌、アルツハイマーなどの疾病モデル構築、組織及び臓器モデル構築、生物環境模写、毒性評価、薬物評価、汚染物評価、タンパク質及びその他物質評価、生体適合性評価、幹細胞研究など多様な用途に活用が可能である。

【 0 0 4 9 】

本発明の権利範囲は、前述した実施形態に限定されず、請求範囲に記載した内容により定義され、本発明の技術分野における通常の知識を有する者が請求範囲に記載した権利範囲内で多様な変形と改作を行うことができることは自明である。

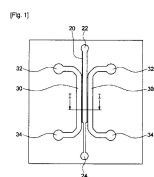
50

【符号の説明】

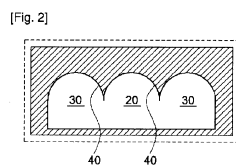
【 0 0 5 0 】

- 1 0 基板
- 2 0 スキャフォールドチャネル
- 2 2 スキャフォールド流入口
- 2 4 スキャフォールド流出口
- 3 0 微細流体チャネル
- 3 2 微細流体流入口
- 3 4 微細流体流出口
- 4 0 漏出防止部
- 5 0 スキャフォールド

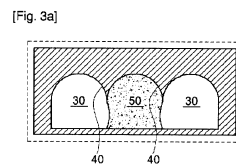
【図 1】



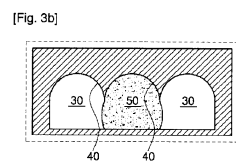
【図 2】



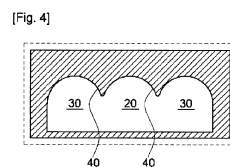
【図 3 a】



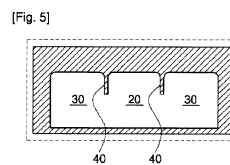
【図 3 b】



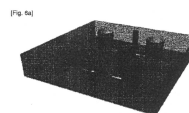
【図 4】



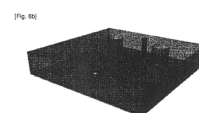
【図 5】



【図 6 a】

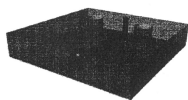


【図 6 b】



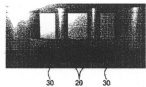
【図 6 c】

(Fig. 6c)



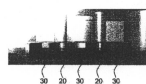
【図 7 a】

(Fig. 7a)



【図 7 b】

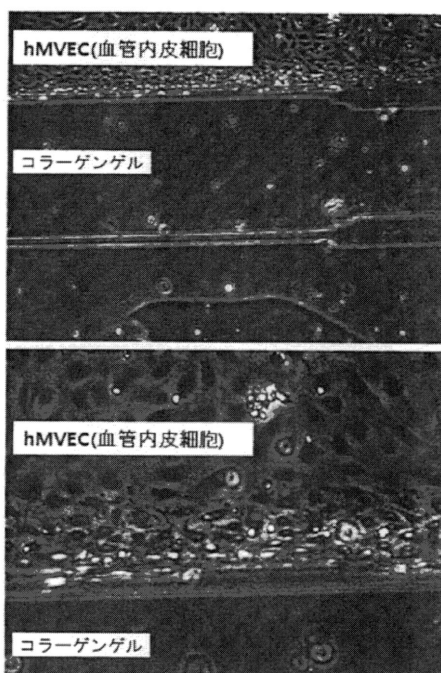
(Fig. 7b)



【図 8】



【図 9】



フロントページの続き

- (72)発明者 セ・ウォーン・ハン
大韓民国・ギョンギ - ド・463 - 400・ソンナム - シ・ブンダン - グ・サンピョン - ドン・(番地なし)・ポーンソン・シンミジュ・アパートメント・122 - 401
- (72)発明者 ヨー・ジン・シン
大韓民国・ソウル・122 - 873・ユンピョン - グ・スサク - ドン・30 - 1・ドン - ヤン・ハ
ウス・209
- (72)発明者 ジェ・ヨン・ピュン
大韓民国・ソウル・136 - 858・ソンブク - グ・ジョンガム - ドン・7 - 36・302

審査官 田中 耕一郎

- (56)参考文献 米国特許出願公開第2007/0099294 (US, A1)
特開2006 - 071494 (JP, A)
特開2002 - 329511 (JP, A)
特表2011 - 516079 (JP, A)
特表2008 - 519598 (JP, A)
国際公開第2012/050981 (WO, A1)
特表2013 - 538582 (JP, A)
特表2014 - 530635 (JP, A)
S.Chung, et al., Lab on a Chip, First published online 31 Oct 2008, 9, pp269-275
G.S.Jeong, et al., Biomed Microdevices, Apr.2011, 13, pp717-723

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C12M 1/00 - C12M 3/00
PubMed