

令和 5 年 9 月 18 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(A)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19H00854

研究課題名（和文）難治癌バイオマーカー同定のためのエクソソーム自動センシングアレイシステムの開発

研究課題名（英文）Development of an automated exosome sensing array system for identification of refractory cancer biomarkers

研究代表者

竹内 俊文（Takeuchi, Toshifumi）

神戸大学・産官学連携本部・学術研究員

研究者番号：70179612

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 29,900,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、癌との関連で注目のエクソソームを前処理不要で迅速・簡に自動測定が可能な「エクソソーム自動分析システム」を開発して、難治癌組織由来エクソソームが、正常細胞由来エクソソームと識別可能かどうか、難治癌の早期発見のためのバイオマーカーとしてエクソソームが使用できるかどうかを検討した。その結果、癌組織由来のエクソソームの詳細な解析で、癌の状態が推定できることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、これまで生検や放射線を用いる画像診断などの侵襲的な検査法の代替となるリキッドバイオプシーを開発するための基礎研究であり、迅速で簡便な非侵襲検査法を医療現場に提供することで、難治癌の早期発見・早期治療に貢献する。その結果、国民の健康寿命は延伸し、QOLが向上することから、本研究の成果は、だれでも健康で安心して暮らせる社会の実現の一助となる。

研究成果の概要（英文）：In this study, we developed an "automated exosome analysis system" that enables rapid and simple automated measurement of exosomes, which have attracted attention because of their association with cancer, without the need for pretreatment. We investigated whether exosomes derived from refractory cancer tissue can be distinguished from normal cell-derived exosomes and whether they can be used as biomarkers for the early detection of refractory cancer. The results suggest that detailed analysis of cancer tissue-derived exosomes can be used to estimate cancer status.

研究分野：生体機能関連化学

キーワード：エクソソーム 難治がん バイオマーカー リキッドバイオプシー 分子インプリンティング

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 1. 研究開始当初の背景

### 新たな癌のバイオマーカー候補：エクソソーム

最近、細胞から放出される 30~150 nm 程度の大きさをもつ脂質二重膜小胞エクソソームが、癌と深い関連を有すると報告された (図 1)。エクソソームは、生体内のあらゆる細胞から放出されており、細胞間の情報伝達を担うと言われている (*Nature* 2015, 527, 329)。癌細胞においては、増殖・進展・転移に深く関与することが報告され、新たな癌のバイオマーカーとして注目されている (*J. Hematol. Oncol.* 2017, 10, 175)。

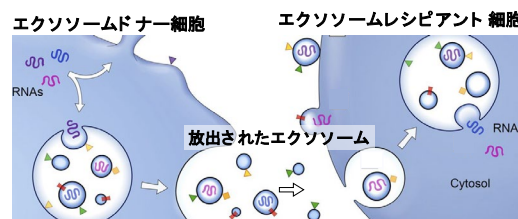


図 1 エクソソームの細胞間コミュニケーション

### 現状のエクソソーム検出の問題点

#### (1) 精製法の問題点

現在エクソソームは、主に超遠心法により取得され、エクソソーム量は、エクソソーム総タンパク質量を基準にしている。詳細なプロファイリングをすることなしに実験に供されるため、実験者によって異なる結果が得られる場合が少なくない。インタクトのエクソソームを用いたエクソソーム同定法の開発が望まれている。

#### (2) ELISA・Western Blotting の問題点

現在、エクソソームの同定には、エクソソームマーカーと呼ばれる膜タンパク質、CD9、CD81、CD63 などに対する酵素免疫測定法 (ELISA) や Western Blotting などが用いられているが、操作ステップが多く、前処理 (超遠心精製) も含めると数時間かかることから、同等の選択性と感度をもつ、前処理なしの迅速エクソソーム同定法の開発が望まれている。

#### (3) エクソソーム内のマイクロ RNA (miRNA) 解析の問題点

miRNA は、18~25 塩基からなる RNA で、細胞の癌化に関与していることが知られている。エクソソーム内には miRNA が存在することから、エクソソーム miRNA は、癌のバイオマーカーとして期待されている。すでに、優れた研究成果が報告されており、期待は大きいですが、miRNA は、迅速に同定が行えず、前処理も必要なため煩雑である。癌および miRNA の多様性を考えると、多くの miRNA に対する分析が必要であることなど、有力なエクソソームの同定法と思われるが、問題も多い。

#### (4) エクソソームのプロテオーム解析の問題点

エクソソームのプロテオーム解析で、癌の検知をしようとする試みがある。タンパク質レベルで正確にエクソソームを同定できる大変有用な方法であるが、装置が高価で操作が煩雑なことと、やはり超遠心などの前処理が必要で、広範な範囲で適用可能な迅速同定法とは言いがたい。

#### (5) エクソソームのサイズと機能に関する情報の欠如

エクソソームのサイズは 30 nm~150 nm 程度と幅があり、形状も均一ではない。エクソソームのサイズと機能を同時に分析できることは、エクソソームのサブクラス分類として重要であることから、迅速なサイズと機能の解析法が望まれる。しかしエクソソームのサイズ分離は密度勾配超遠心法など複雑な方法を必要とすることから容易ではなく、今後の研究が望まれる領域である。

### これらの問題を解決するために申請者らが提案する方法論

本研究では、これらの問題解決のために、破碎していないインタクトのエクソソームの「サイズ」および「膜タンパク質組成」を簡便・迅速に測定できる方法の開発を模索した。最近、我々は、分子鋳型重合 (分子インプリンティングとも呼ぶ) の後に形成された認識空間内のみを化学修飾するポストインプリンティング修飾法 (PIM) に世界で初めて成功し (*Angew. Chem. Int. Ed.* 2014; *JACS* 2009)、肝臓疾患バイオマーカータンパク質  $\alpha$ -フェトプロテインの検出限界を従来よりも 100 倍以上向上させ、検出限界 14 pM を実現した (*Angew. Chem. Int. Ed.* 2016)。そこで、この方法をエクソソームに適用し、サイズが規定されたエクソソーム結合空孔を作製し、PIM により、膜タンパク質を認識する「抗体」と、結合を可視化するための「レポーター分子」をエクソソーム結合空孔内のみ導入することで、「サイズ」および「膜タンパク質組成」を簡便・迅速に測定できるセンシングチップの開発に着手した。

## 2. 研究の目的

本研究は、エクソソームが、難治癌に対するバイオマーカーとなることを実証し、予後不良な難治癌である膵癌やスキルス胃癌をモデルとして、難治癌エクソソームセンシングシステムを構築する。すなわち、難治癌の早期発見、診断、転移予測、治療効果の評価が可能な、エクソソームをバイオマーカーとする新たな難治癌リキッドバイオプシー体外診断システムを確立するための道筋をつけることを目指す。

## 3. 研究の方法

### (1) CAF および正常線維芽細胞 (NF) 株の樹立

膵癌やスキルス胃癌手術標本を用い、担癌部位および非癌部位をそれぞれ初代培養し、癌細胞、CAF および NF 細胞株を樹立する。

### (2) CAF および NF 由来エクソソームの表面タンパク質解析

細胞培養・エクソソーム精製およびドットブロッキングを行う。

### (3) エクソソームセンサアレイチップを用いたエクソソームセンシングシステム開発

エクソソームを簡便・迅速・選択的に検出するために、我々が開発したポストインプリンティング修飾・鋳型重合法と免疫測定法を融合させて、エクソソームの膜タンパク質を認識し蛍光変化するエクソソームセンサアレイチップを設計・開発し、自動分注ロボットと蛍光イメージング検出器を組み合わせたエクソソームセンシングシステムを開発する。

### (4) CAF および NF 由来エクソソームの検出

抗 CD9 抗体を導入したエクソソームセンシングチップを用いて CAF および NF 由来エクソソーム吸着実験を行う。ネガティブコントロールとして、抗体を導入していないチップでも吸着実験を行う。

## 4. 研究成果

本研究では、エクソソームセンシングチップは、CAF 由来エクソソームと NF 由来エクソソームを識別可能であることが示唆された。再提出を予定していることから、詳細は、再提出の際記述する。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計30件（うち査読付論文 30件／うち国際共著 6件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Sunayama, H., Takeuchi, T.: Sunayama, H., Takeuchi, T.	4. 巻 413
2. 論文標題 Protein-imprinted polymer films prepared via cavity-selective multi-step post-imprinting modifications for highly selective protein recognition	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Anal. Bioanal. Chem.	6. 最初と最後の頁 6183-6189
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00216-021-03386-5	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 Sunayama, H., Takeuchi, T.	4. 巻 42
2. 論文標題 Multi-Functional Nanocavities Fabricated Using Molecular Imprinting and Post-Imprinting Modifications for Efficient Biomarker Detection	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chromatography	6. 最初と最後の頁 73-81
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.15583/jpchrom.2021.011	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Sunayama, H., Takamiya, K., Takano, E. Horikawa, R., Kitayama, Y., Takeuchi, T.	4. 巻 94
2. 論文標題 Simultaneous detection of two tumor marker proteins using dual-colored signaling molecularly imprinted polymers prepared via multi-step post-Imprinting modifications	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bull. Chem. Soc. Jpn.	6. 最初と最後の頁 525-531
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1246/bcsj.20200254	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 Tsutsumi, K., Sunayama, H., Kitayama, H., Takano, E., Nakamachi, Y., Sasaki, R., Takeuchi, T.	4. 巻 1
2. 論文標題 Fluorescent Signaling of Molecularly Imprinted Nanogels Prepared via Postimprinting Modifications for Specific Protein Detection	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Adv. NanoBiomed Res.	6. 最初と最後の頁 2000079
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/anbr.202000079	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 Cheubong, C., Takano, E., Kitayama, Y., Sunayama, H., Minamoto, K., Takeuchi, R., Furutani, S., Takeuchi, T.	4. 巻 172
2. 論文標題 Molecularly imprinted polymer nanogel-based fluorescence sensing of pork contamination in halal meat extracts	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biosens. Bioelectron.	6. 最初と最後の頁 112775
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bios.2020.112775	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 該当する

1. 著者名 Kasashima H, Duran A, Martinez-Ordonez A, Nakanishi Y, Kinoshita H, Linares JF, Reina-Campos M, Kudo Y, L'Hermitte A, Yashiro M, Ohira M, Bao F, Tauriello DVF, Batlle E, Diaz-Meco MT, Moscat J.	4. 巻 56
2. 論文標題 Stromal SOX2 Upregulation Promotes Tumorigenesis through the Generation of a SFRP1/2-Expressing Cancer-Associated Fibroblast Population	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Dev Cell.	6. 最初と最後の頁 95-110
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.devcel.2020.10.014	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 該当する

1. 著者名 Nagahama A, Yashiro M, Kawashima T, Nakajo K, Morisako H, Uda T, Naito K, Ichinose T, Ohata K, Goto T.	4. 巻 41
2. 論文標題 Combination of p53 and Ki67 as a Promising Predictor of Postoperative Recurrence of Meningioma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Anticancer Res.	6. 最初と最後の頁 203-210
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.14766	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 Kushiyama S, Yashiro M, Togano S, Kuroda K, Yamamoto Y, Yamauchi M, Sumi T, Kaneda H, Kawaguchi T, Kato M, Tagami M, Oebisu N, Hoshi M, Kimura K, Kubo S, Muguruma K, Takashima T, Ohira M,	4. 巻 14
2. 論文標題 Clinicopathologic significance of TROP2 and phospho-TROP2 in gastric cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Mol. Clin. Oncol.	6. 最初と最後の頁 105
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/mco.2021.2267	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 Yashiro M, Hasegawa T, Yamamoto Y, Tsujio G, Nishimura S, Y, Sera T, Sugimoto A, Kushiyama S, Kasashima H, Fukuka T, Sakurai K, Toyokawa T, Kubo N, Ohira M.	4. 巻 62
2. 論文標題 Asporin expression on stromal cells and/or cancer cells might be a useful prognostic marker in patients with diffuse-type gastric cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Eur. Surg. Res.	6. 最初と最後の頁 53-60
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000515458	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 Sugimoto A, Okuno T, Tsujio G, Sera T1, Yamamoto Y, Maruo K, Kushiyama S, Nishimura S, Kuroda K, Togano S, Miki Y, Yoshii M, Tamura T, Toyokawa T, Tanaka H, Muguruma K, Ohira M, Yashiro M.	4. 巻 13
2. 論文標題 Clinicopathologic Significance of Tks5 Expression of Peritoneal Mesothelial Cells in Gastric Cancer Patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0253702
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0253702	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 Tomoya Nagasue, Takeha Shinohara, Seiju Hasegawa, Kohei Imura, Keiko Tawa	4. 巻 30
2. 論文標題 Nanoantenna effect dependent on the center structure of Bull 's eye-type plasmonic chip	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Opt. Express	6. 最初と最後の頁 7526-7538
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1364/OE.452468	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 Saeki, T., Takano, E., Sunayama, H., Kamon, Y., Horikawa, R., Kitayama, Y., Takeuchi, T.	4. 巻 8
2. 論文標題 Signalling molecular recognition nanocavities with multiple functional groups prepared by molecular imprinting and sequential post-imprinting modifications for prostate cancer biomarker glycoprotein detection	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J. Mater. Chem. B	6. 最初と最後の頁 7987-7993
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D0TB00685H	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 Inubushi, S., Kawaguchi, H., Mizumoto, S., Kuniyama, T., Baba, M., Kitayama, Y., Takeuchi, T., Hoffman, R. M., Sasaki, R.	4. 巻 40
2. 論文標題 Oncogenic miRNAs identified in tear exosomes from metastatic breast cancer patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Anticancer Res.	6. 最初と最後の頁 3091-3096
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.14290	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 該当する

1. 著者名 Cheubong, C., Yoshida, A., Mizukawa, Y., Hayakawa, N., Takai, M., Morishita, T., Kitayama, Y., Sunayama, H., Takeuchi, T.	4. 巻 92
2. 論文標題 Molecularly imprinted nanogels capable of porcine serum albumin detection in raw meat extract for halal food control	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Anal. Chem.	6. 最初と最後の頁 6401-6407
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.analchem.9b05499	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 該当する

1. 著者名 1Toyokawa T, Muguruma K, Yoshii M, Tamura T, Sakurai K, Kubo N, Tanaka H, Lee S, Yashiro M, Ohira M.	4. 巻 20
2. 論文標題 Clinical significance of prognostic inflammation-based and/or nutritional markers in patients with stage III gastric cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Cancer	6. 最初と最後の頁 517
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12885-020-07010-0	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 Sootome H, Fujita H, Ito K, Ochiwa H, Fujioka Y, Ito K, Miura A, Sagara T, Ito S, Ohsawa H, Otsuki S, Funabashi K, Yashiro M, Matsuo K, Yonekura K, Hirai H.	4. 巻 80
2. 論文標題 Futibatinib Is a Novel Irreversible FGFR 1-4 Inhibitor That Shows Selective Antitumor Activity against FGFR-Deregulated Tumors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Res.	6. 最初と最後の頁 4986?4997
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/0008-5472.CAN-19-2568	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 Nishimura S, Yashiro M, Sera T, Yamamoto Y, Kushitani Y, Sugimoto A, Kushiyama S, Togano S, Kuroda K, Okuno T, Murakami Y, Ohira M.	4. 巻 41
2. 論文標題 Serine threonine kinase 11/liver kinase B1 mutation in sporadic scirrhus-type gastric cancer cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Carcinogenesis	6. 最初と最後の頁 1616-1623
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/carcin/bgaa031	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 Moyano-Galceran L, Pietila EA, Turunen SP, Corvigno S, Hjerpe E, Bulanova D, Joneborg U, Alkasalias T, Miki Y, Yashiro M, Chernenko A, Jukonen J, Singh M, Dahlstrand H, Carlson JW, Lehti K.	4. 巻 12
2. 論文標題 Adaptive RSK-EphA2-GPRC5A signaling switch triggers chemotherapy resistance in ovarian cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 EMBO Mol Med.	6. 最初と最後の頁 e11177
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/emmm.201911177	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 該当する

1. 著者名 Miki Y, Yashiro M, Moyano-Galceran L, Sugimoto A, Ohira M, Lehti K.	4. 巻 10
2. 論文標題 Crosstalk Between Cancer Associated Fibroblasts and Cancer Cells in Scirrhus Type Gastric Cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Front. Oncol.	6. 最初と最後の頁 568557
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fonc.2020.568557	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 該当する

1. 著者名 Kuroda K, Yashiro M, Miki Y, Sera T, Yamamoto Y, Sugimoto A, Nishimura S, Kushiyama S, Togano S, Okuno T, Ohira M.	4. 巻 111
2. 論文標題 Circulating tumor cells with FGFR2 expression might be useful to identify patients with existing FGFR2-overexpressing tumor	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Sci.	6. 最初と最後の頁 4500-4509
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14654	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 Kogure A, Naito Y, Yamamoto Y, Yashiro M, Kiyono T, Yanagihara K, Hirakawa K, Ochiya T.	4. 巻 15
2. 論文標題 Cancer cells with high-metastatic potential promote a glycolytic shift in activated fibroblasts	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0234613
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0234613	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 Miki Y, Yashiro M, Kuroda K, Okuno T, Togano S, Masuda G, Kasashima H, Ohira M.	4. 巻 10
2. 論文標題 Circulating CEA-positive and EpCAM-negative tumor cells might be a predictive biomarker for recurrence in patients with gastric cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Med.	6. 最初と最後の頁 521-528
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cam4.3616	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 Sasaki Y, Takagane K, Konno T, Itoh G, Kuriyama S, Yanagihara K, Yashiro M, Yamada S, Murakami S, Tanaka M.	4. 巻 112
2. 論文標題 Expression of asporin reprograms cancer cells to acquire resistance to oxidative stress	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Sci.	6. 最初と最後の頁 1251-1261
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14794	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 Yashiro M, Kinoshita H, Tsujio G, Fukuoka T, Yamamoto Y, Sera T, Sugimoto A, Nishimura S, Kushiya S, Togano S, Kuroda K, Toyokawa T, Ohira M.	4. 巻 21
2. 論文標題 SDF1alpha/CXCR4 axis may be associated with the malignant progression of gastric cancer in the hypoxic tumor microenvironment	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 OncoL Lett.	6. 最初と最後の頁 38
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2020.12299	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 Yashiro M, Kuroda K, Masuda G, Okuno T, Miki Y, Yamamoto Y, Sera T, Sugimoto A, Kushiyama S, Nishimura S, Togano S, Ohira M.	4. 巻 11
2. 論文標題 Clinical difference between fibroblast growth factor receptor 2 subclass, type IIIb and type IIIc, in gastric cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sci. Rep.	6. 最初と最後の頁 4698
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-84107-x	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 Nishimura S, Sugimoto A, Kushiyama S, Togano S, Kuroda K, Yamamoto Y, Yamauchi M, Sumi T, Kaneda H, Kawaguchi T, Kato M, Tagami M, Oebisu N, Hoshi M, Kimura K, Kubo S, Muguruma K, Takashima T, Ohira M, Yashiro M,	4. 巻 16
2. 論文標題 Clinical benefit for clinical sequencing using cancer panel testing	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0247090
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0247090	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 Hinako Chida, Keiko Tawa	4. 巻 20
2. 論文標題 Microscopic Study on Excitation and Emission Enhancement by the Plasmon Mode on a Plasmonic Chip	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sensors	6. 最初と最後の頁 6415
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/s20226415	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 Yuki Omura, Yuki Matsubayashi, Tatsunori Kishimoto, Suguru N. Kudoh, Chie Hosokawa, Keiko Tawa	4. 巻 124
2. 論文標題 Two-photon-excited Emission of Quantum Dot with a Plasmonic chip	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J. Phys. Chem. C	6. 最初と最後の頁 16076-16082
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jpcc.0c00826	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 3. Makiko Yoshida, Hinako Chida, Fukiko Kimura, Shohei Yamamura, Keiko Tawa	4. 巻 11
2. 論文標題 Multi-Color Enhanced Fluorescence Imaging of a Breast Cancer Cell with a Hole-Arrayed Plasmonic Chip	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Micromachines	6. 最初と最後の頁 604
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/mi11060604	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 Takeuchi, T., Mori, K., Sunayama, H., Takano, E., Kitayama, Y., Shimizu, T., Hirose, Y., Inubushi, S., Sasaki, R., Tanino, H.	4. 巻 142
2. 論文標題 Antibody-conjugated signaling nanocavities fabricated by dynamic molding for detecting cancers using small extracellular vesicle markers from tears	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 6617-6624
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.9b13874	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35件 (うち招待講演 7件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 Y. Kitayama, N. Hayakawa, A. Yoshida, K. Kiguchi, K. Igarashi, Y. Matsumoto, Y. Nishimura, H. Akasaka, R. Sasaki, T. Takeuchi
2. 発表標題 Molecularly imprinted polymer nanogels for drug delivery application
3. 学会等名 The 2021 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 竹内俊文
2. 発表標題 がん関連細胞外小胞の非破壊高速センシング
3. 学会等名 生物化学的測定研究会第26回学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 竹内俊文
2. 発表標題 涙液中細胞外小胞をバイオマーカ として乳がん検出の可能性
3. 学会等名 第29回日本乳癌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 竹内俊文
2. 発表標題 乳がん関連細胞外小胞の非破壊センシング ナノバイオテクノロジー×乳がん検診
3. 学会等名 第31回日本乳癌検診学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 砂山博文、竹内俊文
2. 発表標題 生体分子集積ナノ界面による高感度細胞外小胞センシング
3. 学会等名 第70回高分子討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 砂山博文、大下梓紗、竹内俊文
2. 発表標題 可逆結合を利用した協同的分子認識空間の創製と抗生物質蛍光センシング
3. 学会等名 第32回クロマトグラフィー科学会議
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 砂山博文、Chehasan Cheubong、高野恵里、竹内俊文
2. 発表標題 蛍光シグナリングタンパク質認識ナノ材料の創製と食品分析
3. 学会等名 第69回応用物理学会春季講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 砂山博文、Chehasan Cheubong、高野恵里、竹内俊文
2. 発表標題 ハラルチェックのための高感度タンパク質インプリントセンシング材料の創製
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 水谷幸慈、砂山博文、竹内俊文、田和 圭子
2. 発表標題 プラズモニクチップにおける光化学反応促進と蛍光増強
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 堀尾祥平、水谷幸慈、砂山博文、竹内俊文、田和 圭子
2. 発表標題 Bull's eye型プラズモニクチップによる光化学反応促進のバイオ応用
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 水谷幸慈、砂山博文、竹内俊文、田和圭子
2. 発表標題 プラズモニクチップ上での光反応促進による高感度蛍光検出
3. 学会等名 2021年光化学討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 竹内俊文
2. 発表標題 分子インプリント材料によるバイオマーカーセンシング
3. 学会等名 センサ&IoTコンソーシアム公開シンポジウム2020(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 砂山博文、竹内俊文
2. 発表標題 細胞外小胞超高感度センシングナノプラットフォームの創製
3. 学会等名 第80回分析化学討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 森貴翔、清水拓、砂山博文、竹内俊文
2. 発表標題 分子認識ポリマーナノ空孔を利用した超高感度細胞外小胞センシング
3. 学会等名 第69回高分子学会年次大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 砂山博文、竹内俊文
2. 発表標題 2級アミンモノマーを用いたタンパク質センシング材料の開発
3. 学会等名 分析化学会第69年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 砂山博文、佐伯哲郎、高野恵里、北山雄己哉、竹内俊文
2. 発表標題 分子インプリントナノ空間選択的多段階化学修飾による高感度バイオマーカーセンシング材料の開発
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 広瀬柚月 砂山博文、高野恵里、竹内俊文
2. 発表標題 抗体融合インプリントポリマーナノ薄膜による超高感度細胞外小胞蛍光センシング
3. 学会等名 第80回分析化学討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高井美奈子、高野恵里、砂山博文、北山雄己哉、竹内俊文
2. 発表標題 超高感度細胞外小胞認識アプタマー融合ポリマーナノ空孔の創製
3. 学会等名 第69回高分子学会年次大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高野恵里、志村宜明、鶴島善久、砂山博文、竹内俊文
2. 発表標題 ピベットチップ型センシングシステムによるバイオマーカーの高感度検出
3. 学会等名 日本分析化学会第69年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 水谷幸慈、砂山博文、竹内俊文、田和 圭子
2. 発表標題 プラズモニクチップによる局所的な光反応促進
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤本 絵里、田和 圭子
2. 発表標題 Bull 's eyeプラズモニクチップによる単一エキソソーム2色蛍光顕微鏡イメージング
3. 学会等名 第82回応用物理学会秋季学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Toshifumi Takeuchi
2. 発表標題 Pretreatment-free platforms for the fluorescence detection of intact exosomes fabricated by molecular imprinting and post-imprinting modifications
3. 学会等名 The 10th The International Conference on Molecular Electronics and Bioelectronics (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 Eri Fujimoto, Kisho Mori, Toshifumi Takeuchi, Mana Toma, Keiko Tawa
2. 発表標題 Fluorescence imaging of a single exosome by a plasmonic chip
3. 学会等名 The 10th The International Conference on Molecular Electronics and Bioelectronics (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Toshifumi Takeuchi
2. 発表標題 Antibody-Conjugated Signaling Nanocavities for Rapid Detection of Cancer-Related Intact Exosomes Prepared by Novel Chemical Nanoprocessing
3. 学会等名 32nd International Microprocesses and Nanotechnology Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Eri Fujimoto, Kisho Mori, Toshifumi Takeuchi and Keiko Tawa
2. 発表標題 Fluorescence Imaging of a Single Exosome with a Bull's eye-type Plasmonic Chip Under the Upright Microscope
3. 学会等名 32nd International Microprocesses and Nanotechnology Conference (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森 貴翔, 清水 拓, 砂山 博文, 高野 恵里, 北山 雄己哉, 竹内 俊文
2. 発表標題 細胞外小胞の超高感度センシングのための機能性分子集積ナノ界面の創製
3. 学会等名 第67回応用物理学会春季学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 竹内俊文・森 貴翔・清水 拓・高野恵里・砂山博文・北山雄己哉・犬伏祥子・佐々木良平・谷野裕一
2. 発表標題 インタクトエクソソームの超高感度・高速計測のための分子インプリント・抗体ハイブリッドセンシングシステム
3. 学会等名 第6回 日本細胞外小胞学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 清水 拓・森 貴翔・砂山 博文・高野 恵里・北山 雄己哉・竹内 俊文
2. 発表標題 シリカナノ粒子を鋳型としたエクソソームセンシング空孔のイメージング
3. 学会等名 第68回高分子討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 清水 拓、森 貴翔、砂山 博文、高野 恵里、北山 雄己哉、竹内 俊文
2. 発表標題 鋳型シリカナノ粒子により形成されたエクソソーム認識空孔イメージング
3. 学会等名 第80回応用物理学会 秋季学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤本 絵里、森 貴翔、高野 恵理、北山 雄己哉、竹内 俊文、田和 圭子
2. 発表標題 単一エクソソーム検出のためのプラズモニクチップ蛍光顕微鏡イメージング
3. 学会等名 第80回応用物理学会 秋季学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森 貴翔, 清水 拓, 片山 航, 源 和晃, 高野 恵里, 砂山 博文, 北山 雄己哉, 竹内 俊文
2. 発表標題 がん診断のための高感度で前処理不用なインタクトエクソソームセンシング
3. 学会等名 第71回日本生物工学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 竹内 俊文
2. 発表標題 抗体と分子インプリント人工材料を融合したエクソソームの超高感度分析プラットフォーム
3. 学会等名 日本分析化学会 第68年会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森貴翔・広瀬柚月・清水拓・高野恵里・北山雄己哉・砂山博文・竹内俊文
2. 発表標題 インタクトエクソソームを標的とした抗体融合分子インプリントセンシングチップによる乳がんの高速検知
3. 学会等名 第13回バイオ関連化学シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森貴翔・片山航・清水拓・源和晃・高野恵里・北山雄己哉・竹内俊文
2. 発表標題 インタクトエクソソームの高感度蛍光検出によるがん診断を志向した抗体/分子インプリントポリマーハイブリッド材料の創製
3. 学会等名 第68回高分子学会年次大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森 貴翔・片山航・清水拓・源和晃・高野恵里・北山雄巳哉・竹内俊文
2. 発表標題 がん診断を志向した抗体融合分子インプリントポリマーによるインタクトエクソソームの高感度蛍光センシング
3. 学会等名 第79回分析化学討論会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔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
研究分担者	南 秀人 (Minami Hideto) (20283872)	神戸大学・工学研究科・教授  (14501)	
研究分担者	八代 正和 (Yashiro Masakazu) (60305638)	大阪市立大学・大学院医学研究科・准教授  (24402)	
研究分担者	田和 圭子 (Tawa Keiko) (80344109)	関西学院大学・生命環境学部・教授  (34504)	
研究分担者	砂山 博文 (Sunayama Hirobumi) (60706464)	神戸大学・工学研究科・特命准教授  (14501)	

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
---------	---------