

令和 6 年 6 月 25 日現在

機関番号：12608

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21H01960

研究課題名(和文) ナノワイヤに基づく細胞外小胞の層別化法の創出と疾病診断への展開

研究課題名(英文) A nanowire-based method for the stratification of extracellular vesicles and its application to disease diagnosis.

研究代表者

安井 隆雄 (Yasui, Takao)

東京工業大学・生命理工学院・教授

研究者番号：00630584

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：細胞外小胞は、内部に遺伝子を制御するmicroRNA等の核酸が、表面に様々な膜タンパク質が存在しており、細胞間や個体間、生体システム全体の情報伝搬物質の役割を果たしていることが知られている。本研究は、ナノワイヤによる細胞外小胞の捕捉技術とmicroRNA解析技術を進展させ、系統的に捕捉する細胞外小胞の機能に基づいた層別化 “細胞外小胞の網羅的層別化とそれら細胞外小胞のmicroRNA機能解析” を着想し、細胞外小胞に基づく疾病診断への展開を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、細胞外小胞の網羅的捕捉技術に層別化技術を付与し、既存技術の “一部の細胞外小胞の層別化” では見出すことが限定的であった、細胞外小胞の学理探求と疾病診断への展開を行うことを目的とした。その特徴的な成果として、がん患者の血清を用いて細胞外小胞の層別化とそこに内包されるmicroRNAの機能解析を行ったところ、細胞外小胞に内包されるmicroRNAは発がん性microRNAであることが明らかとなり、細胞外小胞microRNAによるがん早期検知技術へと繋がる成果が得られた。

研究成果の概要(英文)：Extracellular vesicles are known to contain nucleic acids, such as microRNAs, that regulate genes internally, as well as various membrane proteins on their surface. They act as carriers of information between cells and individuals, propagating signals throughout biological systems. This study advances the technology for capturing extracellular vesicles using nanowires and analyzing microRNAs. It proposes the concept of "comprehensive stratification of extracellular vesicles and microRNA function analysis," which involves function-based stratification of systematically captured extracellular vesicles. By systematically varying the parameters of the nanowires, stratification was achieved based on the physical, chemical, and biological characteristics of the extracellular vesicles. This approach was developed into a method for disease diagnosis based on extracellular vesicle analysis.

研究分野：生命化学

キーワード：細胞外小胞 ナノワイヤ 膜タンパク質 microRNA

1. 研究開始当初の背景

細胞外小胞は、内部情報として生命の微調整役として機能する microRNA 等の核酸が、表面情報として様々な膜タンパク質や脂質二重膜・糖鎖が存在しており、細胞間や個体間、生体システム全体の情報伝搬物質の役割を果たしていることが知られている。特に、がんに関連する生物学的な生命現象においては、「細胞外小胞による臓器特異的ながん転移ニッチ形成 (Ref. *Nature*, 2015, 527, 329)」「細胞外小胞によるがん細胞の休眠状態誘導 (Ref. *Sci. Signaling*, 2014, 7, ra63)」「細胞外小胞による脳血管門破壊 (Ref. *Nat. Commun.*, 2015, 6, 6716)」「細胞外小胞による正常細胞がん化 (Ref. *Cancer Cell*, 2014, 26, 707)」と様々な関与が報告されている。これら研究においては、がん細胞の情報伝搬物質である細胞外小胞が、血液循環を介して受容細胞内へ取り込まれ、内包される microRNA が機能し、細胞外小胞に惹起される生体応答が生じていると考えられている。当該研究では、細胞株から超遠心法による細胞外小胞の回収を行い、受容細胞への取り込みによる機能確認と標的 microRNA の探索が行われてきた。しかし、細胞外小胞の大きさ (40-200 nm) に起因する従来技術の捕捉効率の低さ (~30%) や、捕捉効率の低さに起因する数種の microRNA の pathway 解析により、一部の細胞外小胞集団に基づく研究が先行しており、細胞外小胞集団全体を対象とする網羅的な層別化とその機能解明について本質的に理解が遅れている。本研究は、これまでに開発した、ナノ空間制御による細胞外小胞の網羅的捕捉技術と microRNA の pathway 解析技術を進展させ、系統的に捕捉する細胞外小胞の機能に基づいた層別化 “細胞外小胞の網羅的層別化とそれら細胞外小胞の microRNA 機能解析” を着想した。

2. 研究の目的

本研究では、網羅的捕捉技術に層別化技術を付与し、既存技術の “一部の細胞外小胞の層別化” では見出すことが限定的であった、細胞外小胞の学理探求と疾病診断への展開を行うことを目的とした。細胞から放出される細胞外小胞は、あらゆる細胞の様々な背景情報を表面物質や内包物質に反映させており、既存技術の “一部の細胞外小胞の層別化と機能解析” では細胞外小胞の学術的な理解は限定的であった。細胞外小胞は、細胞内の由来に基づき、エクソソーム、マイクロベシクル、アポトーシス小体などと分類される (Ref. *J. Cell Biol.*, 2013, 200, 373)。エクソソームに microRNA が存在することが発見 (Ref. *Nat. Cell Biol.*, 2007, 9, 654) されて以降、多くの研究者がエクソソーム内に存在する機能性 microRNA の探索に注力している。その一方で、外部情報に基づく層別化の研究は、既存技術の捕捉効率の低さにより進展が大きく遅れている。本提案では、細胞外小胞の層別化と内包 microRNA の機能解析による相関解析を推進させるべく、世界トップレベルな申請者独自の網羅的捕捉技術 (99%以上) に層別化技術を付与し、内部・表面の情報に基づく細胞外小胞の学術的理解を深化させることへ挑んだ。

本研究においては、細胞外小胞の物理・化学・生物学的なパラメータに則って層別化を推進することを第一の目的とした。物理的な層別化として、ナノワイヤへの酸化物の成膜厚を変化させることにより、ナノワイヤの間に生成されるナノワイヤ空間の大きさを系統的に変化させ、大きさによる層別化を行った。また、化学的な層別化として、網羅的捕捉を達成した酸化亜鉛のナノワイヤの表面に様々な酸化物を成膜することにより、ナノワイヤ表面の等電点を系統的に変化させ、表面電荷による層別化を行った。さらに生物学的な層別化として、ナノワイヤ表面へのタンパク質吸着とその後の酸化物成膜により、ナノワイヤの表面にタンパク質の凹凸形状を作成し、凹凸形状によるタンパク質の有無による層別化を行った。それぞれの層別化で得られた細胞外小胞を脱離させ、ゼータ電位計測による細胞外小胞の表面電位、クライオ電顕やナノ粒子トラッキング解析法による細胞外小胞の大きさ、質量分析や抗原抗体反応による CD9, CD63, CD81 などの膜タンパク質の有無、などの細胞外小胞に由来する外部情報の解析を行った。そして、内部情報の解析としては、次世代シーケンサによる内包 microRNA 種の解析や、それぞれの microRNA 番号に基づいた pathway 解析を行った。細胞外小胞の層別化情報と、外部情報や内部情報の相関解析を行い、これまで未踏であった “層別化する細胞外小胞の学理に基づく疾病診断への展開” に取り組むことを第二の目的とした。

3. 研究の方法

本研究では、下記の研究課題【1-3】に従い、マイクロ流路中に作製するナノワイヤの大きさ・表面・形状を系統的に変化させ、細胞外小胞の物理・化学・生物学的なパラメータに則る層別化を実施した。その後【4】microRNA の pathway 解析を進め、細胞外小胞に基づく疾病診断へと展開した。

【1. 物理的パラメータ：サイズに基づく細胞外小胞の層別化】

物理的パラメータとして、細胞外小胞のサイズに基づく層別化を行った。この層別化では、ナノワイヤの大きさ (直径など) を系統的に変化させることを実施した。ナノワイヤの大きさの系統的な変化には、原子層堆積装置を用いた。原子層堆積装置は、反応室への有機金属原料と酸化剤

の交互供給と表面反応を利用して成膜する装置であり、数 nm の超薄膜を正確に堆積させることが可能な装置である。また、優れた膜厚制御と均質性に加え、アスペクト比の高い構造に対しても形状に沿った成膜によって三次元構造を作製することができる。この原子層堆積装置の成膜サイクル数を制御することで、表面の膜厚を原子層レベルで制御し、ナノワイヤ間隔の制御によるサイズ分級を行った。このサイズ分級では、ナノワイヤ間隔へ入り込むことが可能な細胞外小胞のサイズによる層別化を実施した。

【2. 化学的パラメータ：表面電荷に基づく細胞外小胞の層別化】

化学的パラメータとして、細胞外小胞の表面電荷に基づく層別化を行った。この層別化では、ナノワイヤの表面電荷（酸化物の種類など）を系統的に変化させることで実施した。ナノワイヤの表面電荷の系統的な変化には、上述でも用いた、原子層堆積装置を用いた。原子層堆積装置により、網羅的捕捉を達成してきた酸化亜鉛ナノワイヤを基盤とし、表面に異なる酸化物を成膜することで酸化物の等電点に基づく分級を行った。各種酸化物は固有の等電点を持つことが知られている。その等電点の性質を利用し、 SiO_2 や Al_2O_3 、 TiO_2 などの酸化物を原子層堆積装置により成膜した。また、 $\text{ZnO}/\text{Al}_2\text{O}_3$ などのコアシェル形状のナノワイヤをアニーリングにして、 Zn-Al-O 系などの混合酸化物ナノワイヤも作成し、様々な表面電荷を持つナノワイヤによる細胞外小胞の表面電荷による層別化を実施した。

【3. 生物的パラメータ：タンパク質の凹凸表面に基づく細胞外小胞の層別化】

生物的パラメータとして、細胞外小胞のタンパク質の凹凸表面に基づく層別化を行った。この層別化では、ナノワイヤの表面にタンパク質の凹凸がフィットする表面を作製することで実施した。ナノワイヤの表面への凹凸構造の作製には、上述でも用いた、原子層堆積装置を用いた。原子層堆積装置では、酸化物表面と生体物質表面への成膜様式に差が生じる。その性質を利用し、ナノワイヤへのタンパク質吸着と、その後の原子層堆積装置による成膜と成膜後のタンパク質脱離にて、ナノワイヤへの凹凸構造の作製を行った。このナノワイヤ表面の凹凸構造を用い、細胞外小胞の凹凸構造による層別化を実施した。

【4. microRNA 解析】

細胞外小胞の内部情報の解析としては、次世代シーケンサによる内包 microRNA 種の解析を行った。ナノワイヤによって細胞外小胞を捕捉した後に、**lysis buffer** を導入し、細胞外小胞に含まれる microRNA を抽出した。抽出した microRNA を精製し、その後、ライブラリ調製を行った。ライブラリ調製後には、次世代シーケンサ解析を実施し、様々な microRNA 番号が含まれる解析データを得た。そして、それぞれの microRNA 番号に基づいた pathway 解析を行った。上述の【1-3】による細胞外小胞の層別化情報と、各種 microRNA の内部情報の相関解析を行い、細胞外小胞に基づく疾病診断へと展開した。

4. 研究成果

本研究では、上述の研究課題【1-3】に従って、ナノワイヤのパラメータを系統的に変化させ、細胞外小胞の物理・化学・生物的なパラメータに則る層別化を実施した。その後に【4】microRNA の pathway 解析を進めた。さらに、細胞外小胞に基づく疾病診断への展開も行った。

【1. 物理的パラメータ：サイズに基づく細胞外小胞の層別化】

原子層堆積装置のサイクル数を変化させ、 ZnO/SiO_2 のコアシェルナノワイヤの直径を変化させることに成功した。例えば、原子層堆積装置のサイクル数を 10 サイクル、25 サイクル、50 サイクル、100 サイクル、200 サイクルと変化させると、平板における膜厚は~1 nm、~3 nm、~5 nm、~10 nm、~20 nm と変化する。この条件をナノワイヤへ適応すると、直径 90 nm のナノワイヤは、直径が 90 nm から 110 nm まで変化的ことが確認された。このサイクル数の変化と膜厚の変化は線形の関係性があり、400 サイクルと変化させれば、40 nm の成膜が可能であった。これら条件を用い、ナノワイヤ間隔の制御を達成した。その後、ナノワイヤ間隔を制御したナノワイヤ基板にマイクロ流路を貼り合わせたナノワイヤデバイスを作製した。細胞外小胞は、細胞培養上清から超遠心処理を行って回収した濃度既知の細胞外小胞を準備した。細胞外小胞の評価には、サイズ分布だけでなく、細胞外小胞に発現する膜タンパク質も用いた。

【2. 化学的パラメータ：表面電荷に基づく細胞外小胞の層別化】

原子層堆積装置を用いて、 ZnO/SiO_2 や ZnO/TiO_2 、 $\text{ZnO}/\text{Al}_2\text{O}_3$ のコアシェルナノワイヤを作成し、表面電位を系統的に変えることに成功した。次に、ナノワイヤと細胞外小胞の表面電荷の作用のみに着目すべく、テフロンを素材とする固定具にナノワイヤを作製した Si 基板を固定した。その際には、ナノワイヤの部分のみが溶液と接触するように、テフロン製の O リングも用いた。pH=7 の条件下で、ナノワイヤ表面が正から負に帯電するように、 ZnO 、 ZnO/TiO_2 、 ZnO/SiO_2 の 3 つのナノワイヤを用いた。テフロン治具に固定された 3 つのナノワイヤ (ZnO 、 ZnO/TiO_2 、 ZnO/SiO_2) へ、細胞培養上清から超遠心処理を行って回収した濃度既知の細胞外小胞を含む溶液を 1 mL 滴下し、12 時間の捕捉後に未捕捉の細胞外小胞の濃度・サイズ分布の計測を行った。表面が正に帯電する ZnO ナノワイヤがこの 3 種 (ZnO 、 ZnO/TiO_2 、 ZnO/SiO_2) では最も捕捉効率が優れていることを明らかになり、それぞれの表面電荷に応じて捕捉される細胞外小胞のサイズ分布があることも示された (図 1)。

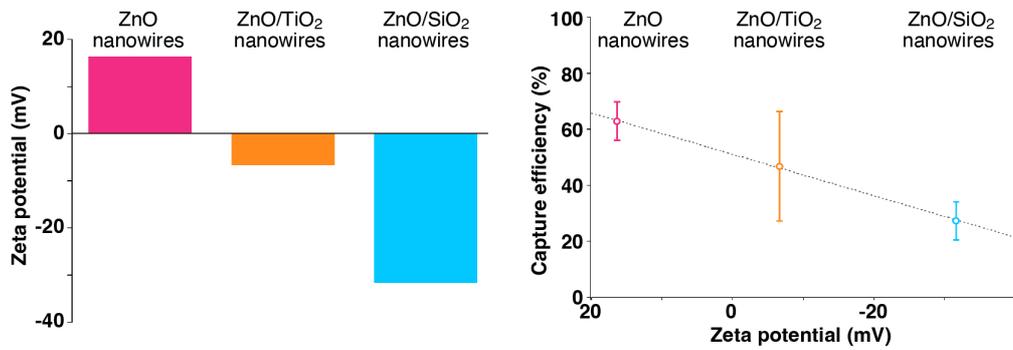


図 1 : (左) ZnO、ZnO/TiO₂、ZnO/SiO₂ ナノワイヤのゼータ電位 (右) ZnO、ZnO/TiO₂、ZnO/SiO₂ ナノワイヤのゼータ電位と細胞外小胞の捕捉効率

また、化学的パラメータとして、表面電荷だけではなく、ナノワイヤの結晶構造が捕捉効率に及ぼす影響にも着手した。X 線回折や、高分解能の透過型電子顕微鏡像・電子回折像の結果より、ZnO ナノワイヤの結晶成長時におけるアンモニア添加と成長時間変化が、ZnO ナノワイヤの結晶構造に特徴的な wurtzite のピークに、zinc blende のピークが混在することを明らかとした。その後、細胞培養上清から超遠心処理を行って回収した濃度既知の細胞外小胞を用いて、wurtzite 結晶構造のみの ZnO ナノワイヤと wurtzite と zinc blende の結晶構造が混在する ZnO ナノワイヤにおける細胞外小胞の捕捉効率を評価した。従来の wurtzite 結晶構造のみの ZnO ナノワイヤに対して、wurtzite と zinc blende の結晶構造が混在する ZnO ナノワイヤでは、後者のナノワイヤの方が 1 本あたりの細胞外小胞の捕捉効率が高く、また、捕捉する細胞外小胞のサイズ分布も異なった (図 2)。

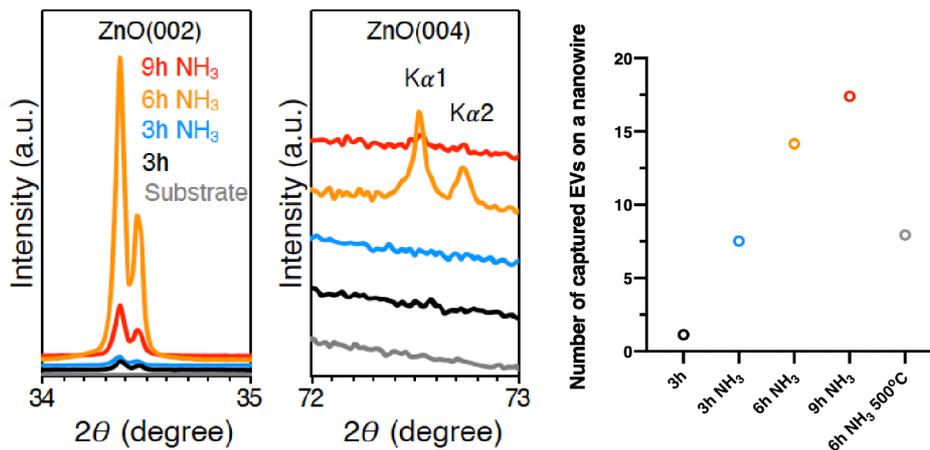


図 2 : (左) X 線回折 (右) 1 本あたりの捕捉された細胞外小胞の個数

さらに、ZnO ナノワイヤと ZnO/Al₂O₃ のコアシェルナノワイヤでの捕捉する細胞外小胞の分布を調べた。ZnO/Al₂O₃ のコアシェルナノワイヤの方が捕捉効率に優れ、さらに、ナノワイヤで捕捉する細胞外小胞の濃度は、膜タンパク質 CD63 の蛍光強度と線形の関係性を持つことが明らかとなった。このナノワイヤをウェルプレートの底面に作製し、細胞外小胞の捕捉と細胞外小胞の膜タンパク質の検出を同時に行うオールインワンプラットフォームを開発した。このオールインワンプラットフォームとプレートリーダー検出器を用いて、脳腫瘍組織 (オルガノイド) を培養して得られる細胞外小胞を解析した。CD63 が濃度と線形の関係性を持つことより、CD31/CD63 の膜タンパク質の発現量比が、オルガノイドが形成される細胞とオルガノイドが形成されない細胞では、異なることが明らかとなった。次に、オールインワンプラットフォームに脳腫瘍患者の尿と非がん患者の尿を 10 滴導入し、細胞外小胞に由来する膜タンパク質 CD31/CD63 の発現量比を計測した。オルガノイドと同様に、脳腫瘍患者と非がん患者では、CD31/CD63 の発現量比が異なることが明らかとなり、尿中の細胞外小胞が脳腫瘍のバイオマーカーとして実用化される可能性が示された (図 3)。

【3. 生物学的パラメータ：タンパク質の凹凸表面に基づく細胞外小胞の層別化】

原子層堆積装置を用いて、タンパク質の凹凸表面をナノワイヤ表面に作製し、凹凸表面による層別化に成功した。作製したナノワイヤにタンパク質を吸着させ、多層構造で吸着している物資を取り除くために溶媒による洗浄を行った。その後、原子層堆積装置によりタンパク質の形状が残るような成膜を行った。最後にタンパク質を取り除き、タンパク質の凹凸構造をナノワイヤ表面に作製した。原子層堆積装置は上述の通りにサイクル数を変えることで、成膜厚を変えることが可能である。そのため、吸着させる細胞外小胞やタンパク質によって最適な成膜厚を条件検討により見出した。また、洗浄に用いる溶媒を変えることで、凹凸構造よりも小さいタンパク質が吸

着する“誤認識”を取り除く条件も見出した。最終的には、血清中の目的物質を選択的に捕捉することを示すことに成功した。

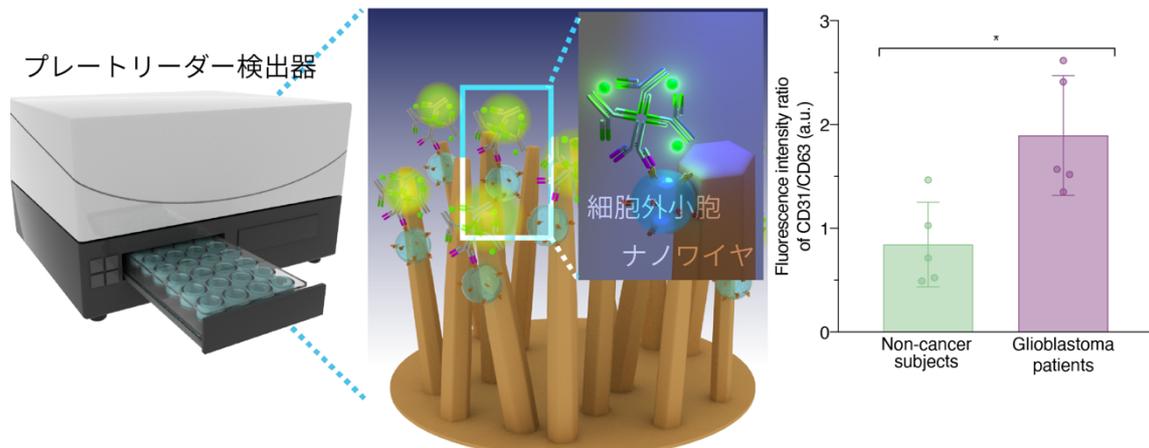


図 3：(左) オールインワンプラットフォームとプレートリーダー検出器による細胞外小胞の捕捉と膜タンパク質の検出(右) 脳腫瘍患者と非がん患者の尿を用いた CD31/CD63 の発現量比の比較 (*, $p < 0.05$)

【4. microRNA 解析】

捕捉した細胞外小胞から細胞外小胞 microRNA の選択抽出を行った。血清や尿などの体液中では細胞外小胞に内包されない microRNA が存在しており、それら microRNA を取り除くことが細胞外小胞の層別化に基づく疾病診には重要である。細胞外小胞に内包されない microRNA を効率的に取り除くため、赤外分光法と分子動力学シミュレーションを駆使して、細胞外小胞や microRNA がどのようにナノワイヤと結合しているかを確認した。その結果、細胞外小胞は脂質二重膜を介して、microRNA は塩基のアミノ基を介して、ZnO ナノワイヤに水素結合していることが明らかとなった。また、細胞外小胞と microRNA はそれぞれ水素結合サイトの多さに違いがあることも明らかとなり、ナノワイヤに熱を印加すれば、microRNA は熱によって脱離され、細胞外小胞は熱によって脱離されにくいことが明らかとなった (図 4)。

卵巣がん患者の血清を用いて細胞外小胞の層別化とそこに内包される microRNA の機能解析を行った。ZnO ナノワイヤを用い、ZnO ナノワイヤによって層別化される細胞外小胞の捕捉を行った。卵巣がん患者の血清を ZnO ナノワイヤデバイスへ導入すると、水素結合によって細胞外小胞と microRNA をそれぞれ捕捉することが確認された。その後、熱を印加しつつ溶媒を導入し、細胞外小胞に内包されない microRNA を脱離・回収した。最後に Lysis buffer をナノワイヤデバイスに導入し、細胞外小胞に内包される microRNA を抽出・回収した。脱離した細胞外小胞に内包されない microRNA や、抽出した細胞外小胞に内包される microRNA を精製し、ライブラリ調製を行った。ライブラリ調製後に、次世代シーケンサ解析を実施し、様々な microRNA 番号が含まれる解析データを得た。それぞれの microRNA 番号に基づいた pathway 解析を行ったところ、細胞外小胞に内包される microRNA は発がん性 microRNA であり、細胞外小胞に内包されない microRNA はがん抑制性 microRNA であることが明らかとなった (図 4)。

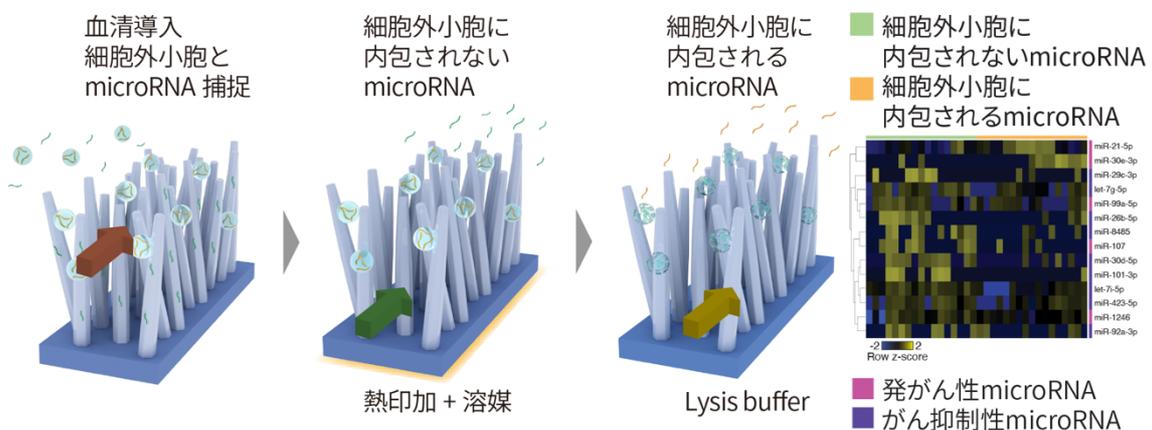


図 4：(左) 細胞外小胞 microRNA の選択脱離・回収と抽出・回収 (右) 脱離した細胞外小胞に内包されない microRNA や、抽出した細胞外小胞に内包される microRNA の次世代シーケンスによる回析データ

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 12件／うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Yokoi Akira, Ukai Mayu, Yasui Takao, Inokuma Yasuhide, Hyeon-Deuk Kim, et al.	4. 巻 9
2. 論文標題 Identifying high-grade serous ovarian carcinoma-specific extracellular vesicles by polyketone-coated nanowires	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Science Advances	6. 最初と最後の頁 eade6958
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1126/sciadv.ade6958	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 該当する
1. 著者名 Zhu Zetao, Yasui Takao, Zhao Xixi, Liu Quanli, Morita Shu, Li Yan, Yonezu Akira, Nagashima Kazuki, Takahashi Tsunaki, Osada Minoru, Matsuda Ryotaro, Yanagida Takeshi, Baba Yoshinobu	4. 巻 15
2. 論文標題 Engineering Interface Defects and Interdiffusion at the Degenerate Conductive In2O3/Al2O3 Interface for Stable Electrodes in a Saline Solution	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 ACS Applied Materials & Interfaces	6. 最初と最後の頁 36866 ~ 36876
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acsmi.3c03603	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 該当する
1. 著者名 Takahashi Hiromi, Yasui Takao, Hirano Masaki, Shinjo Keiko, Miyazaki Yusuke, Shinoda Wataru, Hasegawa Takeshi, Natsume Atsushi, Kitano Yotaro, Ida Mikiko, Zhang Min, Shimada Taisuke, Paisrisarn Piyawan, Zhu Zetao, Ohka Fumiharu, Aoki Kosuke, Rahong Sakon, Nagashima Kazuki, Yanagida Takeshi, Baba Yoshinobu	4. 巻 234
2. 論文標題 Mutation detection of urinary cell-free DNA via catch-and-release isolation on nanowires for liquid biopsy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biosensors and Bioelectronics	6. 最初と最後の頁 115318 ~ 115318
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bios.2023.115318	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 該当する
1. 著者名 Yokoi Akira, Yoshida Kosuke, Koga Hirotaka, Kitagawa Masami, Nagao Yukari, Iida Mikiko, Kawaguchi Shota, Zhang Min, Nakayama Jun, Yamamoto Yusuke, Baba Yoshinobu, Kajiyama Hiroaki, Yasui Takao	4. 巻 14
2. 論文標題 Spatial exosome analysis using cellulose nanofiber sheets reveals the location heterogeneity of extracellular vesicles	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 6915
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-023-42593-9	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 該当する

1. 著者名 Sittthisuwanakul Kannika, Sukthai Ratchanon, Zhu Zetao, Nagashima Kazuki, Chattrairat Kunanon, Phanthanawiboon Supraanee, Klamchuen Annop, Rahong Sakon, Baba Yoshinobu, Yasui Takao	4. 巻 254
2. 論文標題 Urinary dengue NS1 detection on Au-decorated ZnO nanowire platform	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Biosensors and Bioelectronics	6. 最初と最後の頁 116218 ~ 116218
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bios.2024.116218	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 該当する

1. 著者名 Chattrairat Kunanon, Yokoi Akira, Zhang Min, Iida Mikiko, Yoshida Kosuke, Kitagawa Masami, Niwa Ayuka, Maeki Masatoshi, Hasegawa Takeshi, Yokoyama Takeshi, Tanaka Yoshikazu, Miyazaki Yusuke, Shinoda Wataru, Tokeshi Manabu, Nagashima Kazuki, Yanagida Takeshi, Kajiyama Hiroaki, Baba Yoshinobu, Yasui Takao	4. 巻 2
2. 論文標題 Discrimination of extracellular miRNA sources for the identification of tumor-related functions based on nanowire thermofluidics	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Device	6. 最初と最後の頁 100363 ~ 100363
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.device.2024.100363	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 該当する

1. 著者名 Jirayupat Chaianut, Nagashima Kazuki, Hosomi Takuro, Takahashi Tsunaki, Samransuksamer Benjarong, Hanai Yosuke, Nakao Atsuo, Nakatani Masaya, Liu Jiangyang, Zhang Guozhu, Tanaka Wataru, Kanai Masaki, Yasui Takao, Baba Yoshinobu, Yanagida Takeshi	4. 巻 58
2. 論文標題 Breath odor-based individual authentication by an artificial olfactory sensor system and machine learning	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 6377 ~ 6380
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d1cc06384g	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 該当する

1. 著者名 Takahashi Kazuki, Chida Shunsuke, Suwatthanarak Thanawat, Iida Mikiko, Zhang Min, Fukuyama Mao, Maeki Masatoshi, Ishida Akihiko, Tani Hirofumi, Yasui Takao, Baba Yoshinobu, Hibara Akihiko, Okochi Mina, Tokeshi Manabu	4. 巻 22
2. 論文標題 Non-competitive fluorescence polarization immunosensing for CD9 detection using a peptide as a tracer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Lab on a Chip	6. 最初と最後の頁 2971 ~ 2977
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d2lc00224h	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 該当する

1. 著者名 Chattrairat Kunanon, Yasui Takao, Suzuki Shunsuke, Natsume Atsushi, Nagashima Kazuki, Iida Mikiko, Zhang Min, Shimada Taisuke, Kato Akira, Aoki Kosuke, Ohka Fumiharu, Yamazaki Shintaro, Yanagida Takeshi, Baba Yoshinobu	4. 巻 17
2. 論文標題 All-in-One Nanowire Assay System for Capture and Analysis of Extracellular Vesicles from an ex Vivo Brain Tumor Model	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 ACS Nano	6. 最初と最後の頁 2235 ~ 2244
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsnano.2c08526	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 該当する

1. 著者名 Paisrisarn Piyawan, Yasui Takao, Zhu Zetao, Klamchuen Annop, Kasamechonchung Panita, Wutikhun Tuksadon, Yordsri Visittapong, Baba Yoshinobu	4. 巻 14
2. 論文標題 Tailoring ZnO nanowire crystallinity and morphology for label-free capturing of extracellular vesicles	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nanoscale	6. 最初と最後の頁 4484 ~ 4494
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d1nr07237d	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 該当する

1. 著者名 Yasui Takao, Paisrisarn Piyawan, Yanagida Takeshi, Konakade Yuki, Nakamura Yuta, Nagashima Kazuki, Musa Marina, Thiodorus Ivan Adiyasa, Takahashi Hiromi, Naganawa Tsuyoshi, Shimada Taisuke, Kaji Noritada, Ochiya Takahiro, Kawai Tomoji, Baba Yoshinobu	4. 巻 194
2. 論文標題 Molecular profiling of extracellular vesicles via charge-based capture using oxide nanowire microfluidics	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biosensors and Bioelectronics	6. 最初と最後の頁 113589 ~ 113589
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bios.2021.113589	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 該当する

1. 著者名 Takahashi Hiromi, Yasui Takao, Klamchuen Annop, Khemasiri Narathon, Wuthikhun Tuksadon, Paisrisarn Piyawan, Shinjo Keiko, Kitano Yotaro, Aoki Kosuke, Natsume Atsushi, Rahong Sakon, Baba Yoshinobu	4. 巻 11
2. 論文標題 Annealed ZnO/Al ₂ O ₃ Core-Shell Nanowire as a Platform to Capture RNA in Blood Plasma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nanomaterials	6. 最初と最後の頁 1768 ~ 1768
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nano11071768	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 該当する

〔学会発表〕 計17件（うち招待講演 17件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 安井隆雄
2. 発表標題 リキッドバイオプシーと病気の予兆
3. 学会等名 第15回予兆学研究会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 安井隆雄
2. 発表標題 ナノデバイスを使った細胞外小胞の解析によるリキッドバイオプシーへの展開
3. 学会等名 日本分析化学会第71年会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 安井隆雄
2. 発表標題 大気中のバイオエアロゾルの濃縮・検出
3. 学会等名 第5回「匂いセンシングセミナー」（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 安井隆雄
2. 発表標題 リキッドバイオプシーに向けた細胞外小胞の新規解析方法
3. 学会等名 第42回日本分子腫瘍マーカー研究会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 安井隆雄
2. 発表標題 微小炎症由来のエクソソームを捕捉し高感度に検出する量子マイクロデバイスの開発
3. 学会等名 2022年度 生理学研究所 共同利用研究研究会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 安井隆雄
2. 発表標題 ナノデバイスによる細胞外小胞の包括的解析
3. 学会等名 第9回日本細胞外小胞学会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Takao Yasui
2. 発表標題 Liquid biopsy using oxide nanowire microfluidics to address previously-unattainable analytical methods for biomolecules
3. 学会等名 ICPAC KK 2022（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 安井隆雄
2. 発表標題 細胞外小胞の網羅的捕捉と機械的解析による miRNA 分泌経路の解明
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会年会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 安井隆雄
2. 発表標題 臨床検体を用いたエクソソーム由来のmiRNAの解析
3. 学会等名 藤田医科大学医学部 消化器内科大学院セミナー（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 安井隆雄
2. 発表標題 ナノデバイスによる細胞外小胞研究のフロンティア開拓
3. 学会等名 RC-52 第70 回 バイオ・マイクロ・ナノテク研究会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 安井隆雄
2. 発表標題 ナノワイヤアレイによる細胞外小胞のデジタル解析
3. 学会等名 令和5年電気学会全国大会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Takao Yasui
2. 発表標題 Nanowire devices for extracellular vesicle analysis
3. 学会等名 Biomedical Engineering Challenges toward Intractable Diseases（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Takao Yasui
2. 発表標題 Urine potential for cancer detection and localization
3. 学会等名 PacifiChem2021 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 安井隆雄
2. 発表標題 細胞外小胞のリキッドバイオプシーへの展開
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takao Yasui
2. 発表標題 Nanowire microfluidics for early disease diagnosis
3. 学会等名 STT47 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 安井隆雄
2. 発表標題 リキッドバイオプシーにおける尿中microRNAの可能性
3. 学会等名 第41回日本分子腫瘍マーカー研究会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 安井隆雄
2. 発表標題 尿リキッドバイオプシーにむけたナノデバイスの開発
3. 学会等名 電気学会令和3年度E部門総合研究会（招待講演）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 佐久間 一郎、秋吉 一成、津本 浩平	4. 発行年 2022年
2. 出版社 エヌ・ティー・エス	5. 総ページ数 544
3. 書名 医用工学ハンドブック	

1. 著者名 馬場嘉信、柳田 剛、加地範匡	4. 発行年 2021年
2. 出版社 シーエムシー出版	5. 総ページ数 244
3. 書名 AI・ナノ・量子による超高感度・迅速バイオセンシング	

〔出願〕 計3件

産業財産権の名称 微小液滴を形成する方法	発明者 安井隆雄, 馬場嘉信	権利者 名古屋大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2022-151862	出願年 2022年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 脂質ナノ粒子を融合する方法	発明者 安井隆雄, 馬場嘉信	権利者 名古屋大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2022-168904	出願年 2022年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 生体分子の抽出方法	発明者 安井隆雄, 馬場嘉信, 篠田涉, 夏目敦至	権利者 名古屋大学
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2021/034207	出願年 2021年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計0件

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

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