

令和 2 年 6 月 4 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16H02091

研究課題名(和文) がん超早期診断・予防のためのがん特異的エクソソーム超高精度解析デバイス

研究課題名(英文) Exosome analysis device for cancer early diagnosis

研究代表者

馬場 嘉信 (Baba, Yoshinobu)

名古屋大学・工学研究科・教授

研究者番号：30183916

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 33,300,000円

研究成果の概要(和文)：細胞外小胞であるエクソソームは、がんの発生・増殖・転移において極めて重要な役割を果たしていることが最近明らかになった。さらに、従来の血中マーカーより極めて大きい情報量を有し、次世代がん診断マーカーとして大きな期待が集まっている。本研究では、ナノ空間の特性を生かすことで、がん特異的エクソソームを超高精度に迅速解析できるデバイスの開発を行い、従来の数十倍以上の高速化と正確さを兼ね備えたがん超早期診断・予防システムの実現を目指した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来、血液中のエクソソームの抽出には、10時間以上を要する煩雑な操作が必須であり、血液1 mL中に100億個以上存在するエクソソームから、がん特異的エクソソームを識別・分離しエクソソームのがん特異的サイズと分子を検出することが極めて困難であった。本デバイスは、サイズ解析によるがん細胞由来エクソソーム判定とがん特異的分子情報によるがん種の同定を同時に達成し、がん発症・転移の超早期診断・予防システムの実現の加速と医学・がん研究の発展に貢献する。

研究成果の概要(英文)：Exosomes are extracellular vesicles and play an important role for cancer tumorigenesis, cancer progression, and cancer metastasis. And, exosomes have more information than conventional blood biomarkers. Recently, researchers expected exosomes as the next-generation cancer diagnosis biomarkers. In this research, we proposed a device to demonstrate rapid and precise analysis of cancer specific exosomes using nanospace unique features. And furthermore, we had a goal to aim for cancer diagnosis system, which could achieve higher speed and more accurate diagnosis than conventional systems.

研究分野：1分子イメージング・ナノ計測

キーワード：ナノバイオデバイス ナノポア計測 がん超早期診断・予防 エクソソーム

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

がん細胞とその周辺細胞の密接な関係は、従来、サイトカインなどで説明されてきた。しかし、その極めて複雑な関係は、複数種の分子では説明できず、新たな細胞間情報伝達物質が探索されていた。最近、サイトカイン等の分子のみならず、直径 100 nm 程度の細胞外小胞であるエクソソームが、がん細胞と周辺細胞との情報交換において極めて重要な役割を果たしている (*Nat. Med.*, 2012, 18, 883) ことが解明され、エクソソームが、がんの発生・増殖・転移において極めて重要な役割を果たしていることが明確となってきた。エクソソーム解析は、NIH ロードマップ (*Science*, 2014, 345, 274)において、がん細胞間情報伝達の基礎研究のみならず、がん発症機構解明、がん超早期診断、がん転移診断、がん転移予防やがん治療薬開発に結実するものと強く期待されている。

エクソソームの基礎研究は国内外で進められ、がん発症・転移等に関連するエクソソームはがん特異的分子を有する上にサイズが変化し (*Nature*, 2015, 523, 7559; *Nat. Commun.*, 2014, 5, 3591)、血液・尿・唾液等あらゆる体液に存在することから、がんの次世代診断マーカーとして大きく期待されている。しかし、血液中のエクソソームを抽出するには、大型装置を用いて、長時間を要する煩雑な操作が必要であり、血液 1 mL 中に 100 億個以上存在するエクソソームから、がん特異的エクソソームを識別・分離することに加えてエクソソームのがん特異的分子の高感度検出とがん化により異なるエクソソームのサイズを精密計測することが極めて困難であり、臨床応用が期待されながら、これまで実現することが困難であった。

申請者は、ナノ空間の特性を生かした超高性能生体分子解析デバイス (*Nature Biotech.*, 2004, 22, 337; *ACS Nano*, 2011, 5, 7775; *ACS Nano*, 2013, 7, 3029; *Sci. Rep.*, 2014, 4, 5252; *Sci. Rep.*, 2015, 5, 10584; *Nano Lett.*, 2015, 15, 3445)、体液中エクソソームの特性解析 (*Nat. Commun.*, 2014, 5, 3591; *Nat. Commun.*, 2015, 6, 6716)の研究を進めてきた。本研究においては、これまでの研究成果を発展させることにより、体液中のがん特異的なエクソソームを超高精度・迅速解析できるデバイスを開発し、がん発症・転移の超早期診断・予防診断へと展開した。本研究成果は、がん発症・転移機構解明、がん発症・転移診断に加え、がん転移予防・がん治療薬開発に大きな波及効果をもたらすと考えられた。

### 2. 研究の目的

ナノデバイスを用い、体液中のがん特異的なエクソソームの解析のために、

- (1)多層グラフェンナノワイヤによるがん特異的なエクソソームの捕集と量子ドット標識化
  - (2)ナノワイヤ加熱による量子ドット標識化エクソソームの脱離
  - (3)ナノポアチャネルによる脱離エクソソームのサイズ・がん特異的表面分子の解析
- を融合する一体化デバイスを開発する。本デバイスにより、血液 1 mL 中に 100 億個以上あるエクソソームから、がん特異的エクソソームを識別・分離するとともに、単一エクソソームレベルでサイズ・がん特異的表面分子を超高精度解析し、従来の数十倍以上の高速化と正確さを兼ね備えたがん超早期診断・予防システムを実現する。

本研究の独創的な点は、ナノ構造でしか成し得ない体液中のがん特異的なエクソソームの精密識別・分離に加えて単一エクソソームレベルで、がん特異的なエクソソームサイズと表面分子を超高精度解析できる方法を、ナノワイヤ・ナノポアチャネルを融合・一体化したデバイスにより創出するとともに、臨床応用可能な新規システムを開発するところにある。従来、血液中のエクソソームの抽出には、10 時間以上を要する煩雑な操作が必須であり、血液 1 mL 中に 100 億個以上存在するエクソソームから、がん特異的エクソソームを識別・分離しエクソソームのがん特異的サイズと分子を検出することが極めて困難であった。本研究で実現するデバイスは、多層グラフェンナノワイヤによるがん特異的なエクソソームの超高精度識別、ナノワイヤ加熱によるエクソソーム迅速分離、ナノポアチャネルによるエクソソームのサイズ(電流値)・がん特異的表面分子(蛍光)の同時計測を可能にすることで、がん特異的エクソソームの超高精度解析を可能にするところが大きな特色である。本デバイスは、サイズ解析によるがん細胞由来エクソソーム判定とがん特異的分子情報によるがん種(肺がん、乳がん、膵臓がん等)の同定を同時に達成する。本成果は、がん発症・転移の超早期診断・予防システムの実現を加速し、医学・がん研究の発展に貢献する。

### 3. 研究の方法

がんの超早期診断・予防を可能にするがん特異的エクソソーム解析デバイス開発のために、研究代表者と名大・九大分担・連携研究者を中心に、ナノワイヤ・ナノポアチャネルを融合し、

- (1)多層グラフェンナノワイヤによるがん特異的なエクソソームの捕集と量子ドット標識化
  - (2)ナノワイヤ加熱による量子ドット標識化エクソソームの脱離
  - (3)ナノポアチャネルによる脱離エクソソームのサイズ・表面分子の解析
- を進める。さらに、名大・九大・国立がん研究センター連携研究者を含む参画研究者全員で、開発される要素技術の集積化デバイスの試作を行い、がん特異的エクソソーム解析を進めると共に、バイオマーカーへの臨床応用を進めることで、がん発症・転移の超早期診断・予防システムを構築する。

- (1)多層グラフェンナノワイヤを用いたがん特異的エクソソームの捕集の検証

多層グラフェンナノワイヤを用いたがん特異的エクソソームの捕集は、作製する多層グラフ

エン構造体に量子ドット付き抗体(がん特異的表面分子を認識)を表面修飾することで達成する。多層グラフェンナノワイヤは、生体分子分離用に既に開発したナノワイヤ構造体(*ACS Nano*, 2013, 7, 3029; *Sci. Rep.*, 2014, 4, 5252; *Sci. Rep.*, 2015, 5, 10584)上に、カーボンスパッタリング法、あるいは、電子線蒸着法により堆積させることで作製する。作製する多層グラフェンナノワイヤの物性評価には、電子顕微鏡(SEM/STEM/TEM)法や X 線回折法を用いる。その後、多層グラフェンに量子ドット付き抗体の物理的修飾を行う。これまでに、グラフェンに蛍光物質が吸着すると消光する現象が報告されている(*Small*, 2012, 8, 977)。その現象に基づき、ここでは、量子ドット付き抗体が物理的修飾により、蛍光が OFF になることの確認を蛍光顕微鏡にて行う。この手法により望ましい結果が得られない場合は、グラフェン層を厚くすることや、量子ドットに代わる蛍光物質を用いる等をして、蛍光の ON/OFF の確認をする。抗体の表面修飾と蛍光の ON/OFF を確認した後は、エクソソームの捕集を行う。がん特異的エクソソームの捕集においては、申請者は既に予備研究成果を得ており、その知見に基づき、エクソソームの捕集とそれに伴うエクソソームの蛍光標識化を行う。

#### (2) ナノポアチャンネルによるエクソソームのサイズ解析

ナノポアチャンネルによるエクソソームのサイズ解析では、横型ナノポアであるナノポアチャンネルとブリッジ回路を用いて、エクソソームのサイズ解析を行う。申請者は既に縦型ナノポアを用いることで、がんによるエクソソームのサイズ変化(がん: 58 nm; 正常:46 nm)の計測を実証した。その得られた知見を基に、ナノポアチャンネル(横型ナノポア)でも同様の計測結果が得られるかの実証を行う。縦型ナノポアは蛍光計測と電流計測を同期させることは技術的に困難であるため、横型ナノポアであるナノポアチャンネルが来年度以降の蛍光・電流計測の同時計測には必要不可欠である。ナノポアチャンネルでエクソソームの蛍光計測を行うために十分な流路長を確保すると、長くなった流路長に応じてポア部分の抵抗値が上昇し、エクソソーム導入による抵抗値の微小な変化量が読み取ることができない。そのため、本研究課題では、計測部はブリッジ回路を用いた計測系を開発する。ブリッジ回路では、釣り合いのとれた回路間において流れ込む電流値を計測するため、理論的には、大きな電圧を印加することによる S/N 比の増強が可能となる見込みである。

#### (3) ナノワイヤ加熱によるエクソソーム脱離とそれに伴う蛍光回復の検証

多層グラフェンナノワイヤ上の量子ドット付き抗体によってエクソソームを捕集した後、電圧を印加してナノワイヤを加熱して量子ドット付き抗体を脱離することで、エクソソームの脱離を達成する。また、抗体がグラフェンより脱離することで、量子ドットの蛍光回復の確認も行う。ナノワイヤ加熱による物理的に吸着した抗体の脱離では、抗体を失活させることが無い加熱温度と加熱時間の条件検討を行う。加熱温度と加熱時間は、印加する電圧の大きさと電圧印加時間にて調整する。抗体を失活すること無く脱離ができた後は、エクソソームの表面分子に応じて抗体の種類を変える。例えば膵臓がんでは、そのエクソソームのがん特異的な表面分子として、表面プロテオグリカンのグリピカン 1 が発現していることが知られている(*Nature*, 2015, 523, 177)。膵臓がん由来エクソソームの捕集・脱離には、グリピカン 1 の抗体を用いて行う予定である。

#### (4) ナノポアチャンネルによるエクソソームのがん特異的サイズ解析・表面分子計測

上述にて研究開発するナノポアチャンネルによる電流計測系を倒立顕微鏡下に設置することで、蛍光・電流の同時計測系を開発し、ナノポアチャンネルによるエクソソームのがん特異的サイズ解析・表面分子計測を実施する。計測するエクソソームは上述の(3)において、脱離したエクソソームをナノポアチャンネルに通すことで、量子ドット由来の蛍光とエクソソームのサイズ計測を行う。抗体の種類に応じて、量子ドットの蛍光色を 400-700 nm まで変えることで、複数種のがん特異的表面分子を同時に計測し、計測される量子ドットの蛍光とエクソソームサイズの相関を取る。

#### (5) ナノワイヤ・ナノポアチャンネルを融合した一体化デバイスの開発と臨床応用

(1)~(4)において研究開発する要素技術の集積化デバイスの試作を行う。そして、集積化デバイスを用いて、国立がん研究センター連携研究者と協力し臨床応用を開始する。集積化デバイスにおいては、低侵襲性の診断法である「liquid biopsy」を可能にするため、さまざまな体液(血液・尿・唾液・涙)に含まれているエクソソームのサイズと表面分子の計測を進める。エクソソームの解析において、得られる蛍光計測の色により、がんの種類(肺がん、乳がん、膵臓がん等)を同定し、得られるサイズ解析情報から、正常細胞由来かがん細胞由来かを判定することが可能となる。最終的には、100 億個中の 1 個のがん特異的エクソソーム解析を従来の数十倍以上の速度で実現し、がんの超早期診断・予防を達成する。

## 4. 研究成果

[平成 28 年度]

平成 28 年度は、ナノワイヤを用いたがん特異的エクソソームの捕集デバイスの開発を行い、個々の技術の性能評価を行った。ナノワイヤを用いたがん特異的エクソソームの捕集は、作製したナノワイヤ構造体に蛍光標識化抗体(がん特異的表面分子を認識)を表面修飾することで達成した。この際には、作製したナノワイヤの配向性や直径、面方位などが抗体の表面修飾に及ぼす影響の評価を行った。また、生体分子分離用に既に開発したナノワイヤ構造体 (*ACS Nano*, 2013, 7, 3029; *Sci. Rep.*, 2014, 4, 5252; *Sci. Rep.*, 2015, 5, 10584) 上に酸化グラフェンを吸着させること

で、酸化グラフェンナノワイヤの作製に成功した。作製した酸化グラフェンナノワイヤの物性評価には、電子顕微鏡(SEM/STEM/TEM)法や X 線回折法を用いた。その後、酸化グラフェンナノワイヤに蛍光標識化抗体の物理的修飾を行った。酸化グラフェンの特性(*Small*, 2012, 8, 977)により、修飾後に蛍光分子の蛍光強度が減少することが確認された。また、蛍光標識化抗体を酸化グラフェンナノワイヤから脱離することによって蛍光分子の蛍光強度が回復することも確認された。これら結果より、蛍光標識化抗体を用いて、蛍光の ON/OFF の概念実証を行うことに成功した。さらに、酸化グラフェンナノワイヤに修飾した蛍光標識化抗体によるエクソソームの捕集と、抗体の脱離によるエクソソームの回収にも成功した。

[平成 29 年度]

平成 29 年度は、縦型ナノポアと横型ナノポアであるナノポアチャネルによるエクソソームのサイズ解析と同時(蛍光・電流)計測を行った。縦型ナノポアを用いることで、がんによるエクソソームの分布サイズの平均値変化(がん: 58 nm; 正常:46 nm)の計測を実証した。透過型電子顕微鏡によって観察したがんによるエクソソームの分布サイズの平均値変化も同時に行い、ナノポア計測と透過型電子顕微鏡計測との相関が確認された。これらの得られた知見を基に、ナノポアチャネル(横型ナノポア)でも同様の計測結果が得られるかの実証を行った。ナノポアチャネルでエクソソームの蛍光計測を行うために十分な流路長を確保すると、長くなった流路長に応じてポア部分の抵抗値が上昇し、ナノ粒子による抵抗値の微小な変化量が読み取ることができなかったため、計測部はブリッジ回路を用いた電流計測系を開発した。ブリッジ回路では、釣り合いのとれた回路間において流れ込む電流値を計測するため、マイクロ流路によってナノ粒子を検出することが可能である。理論的・実験的検討の結果、大きな電圧を印加することによる S/N 比の増強が可能であることが確認され、従来のポア感度(ポア体積/サンプル体積<100)を大幅に上昇させること(ポア感度/サンプル体積<10000)に成功した。最後に蛍光・電流計測の同時計測を実証した。従来の縦型ナノポアは蛍光計測と電流計測を同期させることは技術的に困難であったが、今回開発したナノポアチャネル(横型ナノポア)では蛍光・電流計測の同時計測が容易であることが確認され、ナノ粒子の同時計測を実証した。

[平成 30 年度]

平成 30 年度は、ナノワイヤ上にエクソソームを捕集した後、ナノワイヤへの様々な外部因子導入とエクソソーム脱離の相関解析を行い、エクソソーム脱離を達成した。外部因子としては、

- (1) 電圧印加によるナノワイヤ加熱
- (2) 溶媒交換による溶液中のナノワイヤ表面状態変化
- (3) ナノワイヤ表面修飾と加熱・溶媒交換による修飾分子の脱離

の 3 種類を試した。(1)の電圧印加によるナノワイヤ加熱では、電極表面にエクソソームが分散している溶媒が接触すると電気分解が生じ、ナノワイヤの加熱が十分でなくなることが明らかとなったために、電極表面が溶媒と接触しないような表面被膜技術の開発を行った。また、効率的なナノワイヤ加熱のために電極材料となる金属種の選定も行った。さらに、効率よくナノワイヤを加熱するために電極パターンの最適化を達成した。(2)の溶媒交換による溶液中のナノワイヤ表面状態変化では、陽イオン・陰イオンのイオン強度を段階的に変化させることで、脱離量を制御することに成功した。その際、流量も脱離に影響を及ぼすことが確認され、流量とイオン強度の制御により脱離量制御を達成した。(3) ナノワイヤ表面修飾と加熱・溶媒交換による修飾分子の脱離では、表面修飾する分子の種類を段階的に変化させることで、どの分子が最も強く相互作用するかを明らかとした。また、pMAIRS 計測を行うことで、その分子とナノワイヤとの結合様式を明らかにすることに成功した。明らかになった結合様式を基盤とし、溶媒交換によるエクソソームの効率的な脱離を達成した。これら(1)~(3)の脱離検討を行った後に、平成 29 年度までに達成したポアデバイスとナノワイヤデバイスとの集積化を行った。集積化したデバイスを用いて、エクソソーム捕捉 エクソソーム脱離 エクソソーム検出の 1 連の流れの検討を行った。

[平成 31 年度・令和元年度]

本年度は、前年度までに研究開発した要素技術の集積化デバイスの試作を行った。これまでの研究成果に基づき、集積化デバイスの構成要素はエクソソーム捕捉用のナノワイヤ、エクソソーム脱離用のマイクロヒーター、エクソソーム検出用の横型ナノポアである。集積化デバイス作製のためのプロセス最適化は平成 30 年度に完了しており、横型ナノポアの入り口にナノワイヤを、そのナノワイヤの裏面にマイクロヒーターを配置している。最初にエクソソーム捕捉用ナノワイヤを用いて、目的とする体液中のエクソソームを捕捉・回収した。次に、エクソソーム脱離用溶媒を導入し、エクソソーム脱離用のマイクロヒーターを加熱することで、ナノワイヤ上に捕集したエクソソームを脱離した。最後に、脱離したエクソソームを外部電場や送液、自己拡散により横型ナノポアへ導き、横型ナノポアによるエクソソームの検出とエクソソームの電流情報を取得した。本操作により、捕捉するエクソソームと検出するエクソソームの相関解析を可能とした。その後、集積化デバイスを用いて、国立がん研究センターの連携研究者や名古屋大学医学部の連携研究者と協力し、臨床研究を開始した。集積化デバイスを用いた臨床応用研究においては、低侵襲性の診断法である「liquid biopsy」を可能にするため、さまざまな体液(血液・尿・唾液・

涙)に含まれているエクソソームのサイズ、表面分子、あるいは内包される microRNA の計測を進めた。エクソソームの解析において、得られる定量・定性情報により、がんの種類(肺がん、乳がん、膵臓がん等)を同定し、得られる解析情報から、正常細胞由来かがん細胞由来かの判定を行った。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 13件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Onoshima Daisuke, Yukawa Hiroshi, Baba Yoshinobu	4. 巻 7
2. 論文標題 Nanobiodevices for Cancer Diagnostics and Stem Cell Therapeutics	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Applications of Microfluidic Systems in Biology and Medicine	6. 最初と最後の頁 275 ~ 300
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-981-13-6229-3_10	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 湯川博, 馬場嘉信	4. 巻 70
2. 論文標題 量子ナノ材料による移植幹細胞in vivo蛍光イメージングと再生医療	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 化学工業	6. 最初と最後の頁 234 ~ 240
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Serag M. F. Aikeremu A. Tsukamoto R, Piwonski H., Abadi M., Kaji N., Dwyer J. R., Baba Y., Habuchi S.	4. 巻 13(7)
2. 論文標題 Geometry-Based Self-Assembly of Histone-DNA Nanostructures at Single-Nucleotide Resolution	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Acs Nano	6. 最初と最後の頁 8155, 8168
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsnano.9b03259	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 M. Sano, N. Kaji, Q. Wu, T. Naito, T. Yasui, M. Taniguchi, T. Kawai, Y. Baba	4. 巻 9
2. 論文標題 Quantitative evaluation of dielectric breakdown of silicon micro- and nanofluidic devices for electrophoretic transport of a single DNA molecule	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Micromachines	6. 最初と最後の頁 180
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/mi9040180,	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 D. Onoshima, Y. Hattori, H. Yukawa, K. Ishikawa, M. Hori, Y. Baba	4. 巻 10
2. 論文標題 Cell Deposition Microchip with Micropipette Control over Liquid Interface Motion, Cell Medicine	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Medicine	6. 最初と最後の頁 1-5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/2155179017733152,	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 H. Yukawa	4. 巻 8
2. 論文標題 Imaging of angiogenesis of human umbilical vein endothelial cells by uptake of exosomes secreted from hepatocellular carcinoma cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 6765
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-24563-0	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 安井隆雄	4. 巻 43
2. 論文標題 酸化ナノワイヤを使って尿からがんを診断する	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 名古屋大学工学研究科情報誌 PRESS e	6. 最初と最後の頁 8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 安井隆雄	4. 巻 543
2. 論文標題 尿1mL中のマイクロRNAから、がんの有無特定	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 コンバーテック	6. 最初と最後の頁 6-10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Yasui T.	4. 巻 2
2. 論文標題 Using zinc oxide nanowires to identify cancer from microRNA found in 1 mL of urine	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Convertech international	6. 最初と最後の頁 54-59
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 小野島大介 笠間敏博、馬場嘉信	4. 巻 24
2. 論文標題 ラブオンチップの最前線	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 CSJカレントレビュー	6. 最初と最後の頁 78,83
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Yasui T., Yanagida T., Ito S., Konakade Y., Takeshita D., Naganawa T., Nagashima K., Shimada T., Kaji N., Nakamura Y., Thiodorus I.A., He Y., Rahong S., Kanai M., Yukawa H., Ochiya T., Kawai T., Baba Y.	4. 巻 3
2. 論文標題 Unveiling massive numbers of cancer-related urinary-microRNA candidates via nanowires	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Science Advances	6. 最初と最後の頁 e1701133
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciadv.1701133	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 安井隆雄、加地範匡、馬場嘉信	4. 巻 68
2. 論文標題 尿を使った疾病診断を目指したナノワイヤ空間の創製	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 化学工業	6. 最初と最後の頁 768,772
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Wu Q., Kaji N., Yasui T., Rahong S., Yanagida T., Kanai M., Nagashima K., Tokeshi M., Kawai T., Baba Y.	4. 巻 7
2. 論文標題 A millisecond micro-RNA separation technique by a hybrid structure of nanopillars and nanoslits	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 43877,43883
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/srep43877	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 Yasui T., Ogawa K., Kaji N., Nilsson M., Ajiri T., Tokeshi M., Horiike Y., Baba Y	4. 巻 6
2. 論文標題 Label-free detection of real-time DNA amplification using a nanofluidic diffraction grating	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 31642,31649
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/srep31642	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48件 (うち招待講演 29件 / うち国際学会 16件)

1. 発表者名 馬場嘉信
2. 発表標題 ナノバイオデバイスとAIが拓く未来医療
3. 学会等名 日本薬剤学会34年会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 馬場嘉信
2. 発表標題 ナノバイオデバイスとAIが拓く未来医療・創薬
3. 学会等名 平成31年度公開講座「先端を行く連合創薬医療情報研究科」創薬を支える究極のものづくり (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 馬場嘉信
2. 発表標題 ナノバイオデバイスとAIが拓くSociety5.0 超スマート社会
3. 学会等名 東京大学大学院工学系研究科 医工学概論
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Y. Baba
2. 発表標題 Nanobiodevices, Quantum Technology, and AI for Future Healthcare
3. 学会等名 DICP 70th Anniversary Conference & 52th DICP Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 馬場嘉信
2. 発表標題 ナノテクノロジーと人工知能が健康を守る
3. 学会等名 愛知県立豊田北高等学校 出前授業
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 馬場嘉信
2. 発表標題 ナノテクノロジーからナノ・AI・バイオデバイスへ
3. 学会等名 川合知二先生瑞宝中綬章 学術講演会 川合コンファレンス (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 K. Aoki, H. Yukawa, D. Onoshima, S. Yamazaki, N. Kihara, R. Koguchi, K. Takahashi, H. Odaka, K. Ishikawa, M. Hori, Y. Baba
2. 発表標題 Efficient Isolation of exosomes Derived from Stem Cells using Porous Glass Filter
3. 学会等名 5th Tissue Engineering and Regenerative Medicine International Society World Congress - 2018 Kyoto, Japan (5th TERMIS-WC) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Y. Baba
2. 発表標題 Nanobiodevices and AI for Future Healthcare
3. 学会等名 The 45th anniversary Celebration of the Diplomatic Establishment between Vietnam and Japan (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Y. Baba
2. 発表標題 Nanobiodevices and AI for Future Healthcare
3. 学会等名 1st ASEAN-Japan International Conference on Innovative Biology, Medicine and Engineering in Vietnam (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Horiuchi Masafumi, Yasui Takao, Yanagida Takeshi, Nagashima Kazuki, Baba Yashinobu
2. 発表標題 SELECTIVE MOLECULAR RECOGNITION USING MOLECULAR FINGERPRINTED NANOWIRES
3. 学会等名 The 22th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 公文優花, 湯川博, 小野島大介, 馬場嘉信
2. 発表標題 幹細胞由来エクソソームイメージングと再生医療への展開
3. 学会等名 第49回中部化学関係学協会支部連合秋季大会 (名古屋)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 青木啓太, 湯川博, 小野島大介, 山崎秀司, 木原直人, 小口亮平, 高橋久美子, 小高秀文, 石川健治, 堀勝, 馬場嘉信
2. 発表標題 早期がん診断に向けたエクソソーム高効率分離ガラスデバイス
3. 学会等名 第34回日本DDS学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 青木啓太, 湯川博, 小野島大介, 山崎秀司, 木原直人, 小口亮平, 高橋久美子, 小高秀文, 石川健治, 堀勝, 馬場嘉信
2. 発表標題 早期がん診断に向けたナノ多孔質ガラスフィルターによる細胞外小胞高速分離
3. 学会等名 化学とマイクロ・ナノシステム学会 第38回研究会 (38th CHEMINAS)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 青木啓太, 湯川博, 小野島大介, 山崎秀司, 木原直人, 小口亮平, 高橋久美子, 小高秀文, 石川健治, 堀勝, 馬場嘉信
2. 発表標題 早期がん診断に向けた多孔質ガラスによるエクソソーム迅速分離法の開発
3. 学会等名 第49回中部化学関係学協会支部連合秋季大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 馬場嘉信
2. 発表標題 ナノバイオデバイスとAIが拓く次世代医療・ヘルスケア
3. 学会等名 日本分析化学会 北陸地区講演会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 堀内雅文, 安井隆雄, 柳田剛, 長島一樹, 馬場嘉信
2. 発表標題 ナノワイヤ表面での錆化分子認識手法の開発
3. 学会等名 化学とマイクロナノシステム学会 第38回研究会(38th CHEMINAS)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 堀内雅文, 安井隆雄, 柳田剛, 長島一樹, 馬場嘉信
2. 発表標題 分子認識ナノワイヤを用いたアニリンの選択的捕捉
3. 学会等名 第49回中部化学関係学協会支部連合秋季大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 公文優花, 湯川博, 小野島大介, 馬場嘉信
2. 発表標題 幹細胞由来エクソソームイメージングと再生医療への展開
3. 学会等名 第18回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 武藤健悟, 小野島大介, 青木啓太, 湯川博, 馬場嘉信
2. 発表標題 エクソソーム成分のラマン分光分析デバイスの開発
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会さきがけ
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 長縄 豪, 安井 隆雄, 柳田 剛, 加地 範匡, 長島 一樹, 馬場嘉信
2. 発表標題 酸化ナノワイヤデバイスを用いた尿中microRNA解析
3. 学会等名 日本化学会第98春季年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 加地範匡, 安井隆雄, 馬場嘉信
2. 発表標題 マイクロ流体デバイスによる1細菌・1細胞解析
3. 学会等名 日本化学会第98春季年会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 馬場嘉信
2. 発表標題 ナノバイオデバイスとAIが拓くSociety 5.0:超スマート社会
3. 学会等名 バイオインダストリー協会 ヘルスケア研究会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yasui T. (研究協力者)
2. 発表標題 Nanowire devices for bio- and medical-applications
3. 学会等名 Special guest lecture at KMITL (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Baba Y.
2. 発表標題 Nanobiodevices for Ultrafast DNA Sequencing, Cancer Theranostics, and iPS Cell-Based Regenerative Medicine
3. 学会等名 The 14th US-Japan Symposium on Drug Delivery Systems (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Baba Y.
2. 発表標題 Nanobiodevices and AI for Society 5.0: Super Smart Society
3. 学会等名 Shungkyunkwan University-Nagoya University Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 加地範匡, 安井隆雄, 小野島大介, 湯川博, 馬場嘉信
2. 発表標題 ナノバイオデバイスとAIが拓く次世代DNAシーケンス
3. 学会等名 第37回キャピラリー電気泳動シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中村宥太, 安井隆雄, 柳田剛, 加地範匡, 金井真樹, 長島一樹, 川合知二, 馬場嘉信
2. 発表標題 ナノワイヤを用いた細胞外小胞体の細分化と特性解析
3. 学会等名 第37回キャピラリー電気泳動シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 安井隆雄 (研究協力者)
2. 発表標題 尿中microRNA解析を目指したナノデバイスの創製
3. 学会等名 名古屋市立大学若手イブニングセミナー (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 安井隆雄 (研究協力者)
2. 発表標題 ナノ空間制御とバイオ分析法
3. 学会等名 SCE2017 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 馬場嘉信
2. 発表標題 ナノバイオデバイスとAIが拓くSociety 5.0:超スマート社会
3. 学会等名 名古屋大学VBLシンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2017年



1. 発表者名 馬場嘉信
2. 発表標題 ナノバイオデバイスとAIが拓くSociety 5.0:超スマート社会
3. 学会等名 静電気学会シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 馬場嘉信
2. 発表標題 ナノバイオデバイスとAIが拓く超スマート社会と健康長寿社会
3. 学会等名 金沢大学大学院自然科学研究科物質化学専攻 理学談話会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Baba Y.
2. 発表標題 Nanobiodevices and AI for Society 5.0: Super Smart Society
3. 学会等名 Micro Total Analysis Systems 2017 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 馬場嘉信
2. 発表標題 ナノバイオデバイスに基づくがん診断・治療融合
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Nakamura Y., Yasui T., Yanagida T., Kaji N., Kanai M., Nagashima K., Kawai T., Yoshinobu Baba
2. 発表標題 Nanowires for Collecting Extracellular vesicles Inducing Cancer Progression
3. 学会等名 Royal Society of Chemistry-Tokyo International Conference 2017 (RSC-TIC2017) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Y.Baba
2. 発表標題 Nanobiodevices for Society 5.0
3. 学会等名 NyNA 2017 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 馬場嘉信
2. 発表標題 ナノバイオデバイスが拓く超スマート社会と健康長寿社会
3. 学会等名 第20回 国際福祉健康産業展 ウェルフェア2017 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 I. A. Thiodorus, N. Kaji, T. Yasui, Y. Baba
2. 発表標題 A zinc oxide nanowires devices for extracellular vesicles isolation and purification
3. 学会等名 Micro Total Analysis Systems 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 N. Kaji, Y. Hattori, H. Yasaki, T. Yasui, Y. Baba
2. 発表標題 Extracellular vesicles separation by electroosmotic flow-driven deterministic lateral displacement in nanopillar chips
3. 学会等名 Micro Total Analysis Systems 2017 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 T. Naganawa, T. Yasui, T. Yanagida, N. Kaji, M. Kanai, K. Nagashima, H. Yukawa, T. Kawai, Y. Baba
2. 発表標題 Nanowires enabling cancer diagnosis from 1 mL urine
3. 学会等名 Micro Total Analysis Systems 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中村宥太;安井隆雄;柳田剛;加地範匡;金井真樹;長島一樹;川合知二;馬場嘉信
2. 発表標題 ナノワイヤによる細胞の異常増殖を促す細胞外小胞体の捕捉
3. 学会等名 日本化学会第97春季年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 馬場嘉信
2. 発表標題 分子夾雑に基づく新規機能性分子を活用したがん細胞・細胞外小胞解析デバイス
3. 学会等名 日本化学会第97春季年会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 長縄豪, 安井隆雄, 柳田剛, 加地範匡, 金井真樹, 長島一樹, 川合知二, 馬場嘉信
2. 発表標題 PDMS埋め込み型ナノワイヤデバイスによる尿中細胞外小胞体の捕捉と早期がん診断への応用
3. 学会等名 日本化学会第97春季年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 馬場嘉信
2. 発表標題 コアシェルナノワイヤによる体液中の細胞外小胞内マイクロRNAの高速解析
3. 学会等名 日本学術振興会第116委員会(招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Baba Y.
2. 発表標題 Nanobiodevice-based Electrophoretic Separations of Single Biomolecule, Exosome, and Cell for Medical Innovations
3. 学会等名 American Electrophoresis Society(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Baba Y.
2. 発表標題 Nanobiodevice-based Separations of Single Biomolecule, Exosome, and Cell for Medical Innovations
3. 学会等名 The 23rd International Symposium on Electro- and Liquid-phase Separation Techniques (ITP 2016)(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 馬場嘉信
2. 発表標題 私たちの遺伝子を調べ健康を守る最先端化学
3. 学会等名 化学グランプリ 二次選考会 (招待講演)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Baba Y.
2. 発表標題 Nanobiodevices for Ultrafast DNA Sequencing, Cancer Diagnosis/Therapy, and iPS Cell-Based Regenerative Medicine
3. 学会等名 Annual Meeting of Analytical Chemistry Society of Taiwan
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計4件

1. 著者名 安井隆雄, 湯川博, 馬場嘉信,	4. 発行年 2017年
2. 出版社 医薬ジャーナル社	5. 総ページ数 196
3. 書名 miRNA検出測定用ツールの最新の成果. miRNAの最新知識 ~基礎領域から診断・治療応用まで~	

1. 著者名 安井隆雄, 小野島大介, 湯川博, 馬場嘉信	4. 発行年 2017年
2. 出版社 シーエムシー出版	5. 総ページ数 288
3. 書名 ナノバイオデバイスによる体液中エクソソーム解析. リキッドバイオプシー 体液中腫瘍マーカーの検出・解析技術	

1. 著者名 馬場嘉信, 川合知二	4. 発行年 2016年
2. 出版社 化学同人	5. 総ページ数 7
3. 書名 CSJカレントレビュー23 先端計測：研究を支える機器開発, 日本化学会編	

1. 著者名 Kaji N., Takao Y., Tokeshi M., Baba Y.	4. 発行年 2017年
2. 出版社 RSC Publishing	5. 総ページ数 23
3. 書名 Nanofluidics : Edition 2	

〔出願〕 計5件

産業財産権の名称 電気測定用チップ、及びサンプルの測定方法	発明者 馬場嘉信, 加地範匡, 安井隆雄	権利者 名古屋大学
産業財産権の種類、番号 特許、2019-235981	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 サンプル分離方法およびサンプル分離用デバイス	発明者 加地範匡, 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、2019-239849	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 細胞の機能を変化させる方法	発明者 安井隆雄, 夏目敦至, 馬場嘉信	権利者 名古屋大学
産業財産権の種類、番号 特許、2020-036925	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 miRNAの抽出方法、および、miRNAの解析方法	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、2018-203527	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 マイクロRNAを含む体液抽出物	発明者 安井隆雄、馬場嘉 信、竹下大貴	権利者 名古屋大学
産業財産権の種類、番号 特許、2018-248924	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

名古屋大学大学院工学研究科 生命分子工学専攻 馬場研究室ホームページ  
<https://www.chembio.nagoya-u.ac.jp/labhp/bioana11/>

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	龍崎 奏  (Ryuzaki Sou)  (60625333)	九州大学・先導物質化学研究所・助教    (17102)	