

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 5 月 23 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(A)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19H00852

研究課題名（和文）1分子化学反応の網羅的解析法の開発

研究課題名（英文）Development of Comprehensive Analysis Method of Single-Molecule Chemical Reactions

研究代表者

谷口 正輝（Taniguchi, Masateru）

大阪大学・産業科学研究所・教授

研究者番号：40362628

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 34,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、溶液中の1分子間で生じる1分子化学反応で生成される分子種を調べることが目的とした。反応物と生成物を1分子で高精度に識別するため、1分子の電子状態を読み出す量子力学的な電流による計測と機械学習を融合した1分子識別法を開発した。本識別法を用いて、溶液中の複数分子種の高精度識別と、夾雑物中のターゲット分子種の高精度識別に成功した。さらに、異なる比率で2種類の分子が混合した溶液の計測において、分子種とともに分子種の存在比を決定する定量解析が可能であることを実証した。また、2分子会合体の計測により、複数の分子間相互作用が存在することを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

予測しなかった分子が、世の中を変える材料になることがある。1分子化学反応で生じる分子種を調べること、予測できない分子種を発見できる可能性がある。本研究では、事前予測できない革新的な機能を持つ分子種を効率的に探索する手法として、1分子の抵抗を電流で計測する1分子計測法と機械学習が融合した1分子識別法を開発した。本手法は、溶液中の1分子間の化学反応における反応物と生成物を調べることが可能である。フラスコの化学では生成率が低く見出せなかった分子種を発見は、新たな化学反応経路の発見が期待される。

研究成果の概要（英文）：In this study, we investigate the molecular species produced in single-molecule chemical reactions, occurring among single molecules in a solution. To precisely identify the reactants and products, a single molecule identification method was developed by combining measurements using quantum mechanical currents that read out the electronic state of a single molecule and machine learning. Using this identification method, we successfully identified multiple and target molecular species in solution and impurities, respectively, with high precision. Furthermore, quantitative analysis was demonstrated through the determination of the molecular species and existence ratio of the molecular species in solutions with two types of molecules that were mixed at different ratios. In addition, the existence of multiple intermolecular interactions was shown via the measurement of bimolecular aggregates.

研究分野：1分子科学

キーワード：1分子化学反応 1分子科学 1分子解析法 機械学習 マルチフィジックス

1. 研究開始当初の背景

申請者は、1分子を流れるトンネル電流計測により、DNA・RNAの塩基配列決定やペプチドのアミノ酸の配列決定を世界で初めて実現し、1分子識別法を開発するとともに、1分子科学の研究で世界を先導してきた。従来、この1分子識別法は、1分子に対応する電流パルスの最大電流値と電流持続時間のヒストグラムに基づく解析法を用いてきたが、80%程度の低い1分子識別精度が世界共通の大きな課題となっていた。申請者は、ヒストグラムに基づく解析法は1分子から得られる情報を平均化し、1分子計測にも関わらず1分子の情報を見ていないことに気が付いた。また、分子と電極の電子状態、分子のダイナミクス、および1分子の電気伝導を組合わせたマルチフィジックスシミュレーションにより、1つの電流パルス形状には、1分子の構造、電子状態、電荷、およびダイナミクスの情報が含まれることを見出した。これらの発見により、1つの電流パルス形状から1分子の情報を抽出する機械学習と、マルチフィジックスシミュレーションを融合したパルス解析法を開発し、塩基分子では99%以上の高い1分子識別精度を実現した。電流パルス解析法と1分子識別法が融合した高精度1分子識別法の識別能は、アミノ酸分子の1個のプロトン付加・脱離反応までも識別できることを見出した。この発見は、高精度1分子識別法を用いることで、1分子の化学反応を直接観察できることを示していた。

2. 研究の目的

本研究では、1分子化学反応を網羅的に解析する手法を開発し、1分子化学反応の学理を構築する。AとBが反応して、C、D、Eが生成される化学反応を例にすると、電極に接続された反応物Aと反応物B、および化学反応により生成されるC、D、およびEの1分子電気伝導度が異なるため、電流計測により、電極に接続された反応物と生成物の識別を行う。具体的には、マルチフィジックスシミュレーションと機械学習が融合した電流パルス解析法に、1分子識別法を融合させた高精度1分子識別法を確立する。さらに、電極に接続された1分子に、反応分子を高い確率で衝突させる1分子衝突法を開発し、高精度1分子識別法と1分子衝突法を融合することで、1分子化学反応の網羅的解析法を開発する。得られる1分子化学反応の反応経路を量子化学計算により明らかにし、1分子化学反応論を構築する。

3. 研究の方法

電流パルスのマルチフィジックスシミュレーションと機械学習を融合させた1電流パルス解析法に、1分子識別法を融合させることで、電極に接続された1分子を高精度で識別する高精度1分子識別法を確立し、1分子化学反応を網羅的に解析する手法を開発した。1分子化学反応の網羅的解析法の開発では、機械学習のデータベースには無い未知の分子、つまりフラスコの化学では見逃されている、あるいは得られない分子を識別する方法の開発が課題である。この課題を解決するために、フラスコの化学で合成される反応物と生成物の1分子計測を行い、電流パルスの機械学習により、反応物と生成物のデータベースを作成した。また、得られる電流パルスのマルチフィジックスシミュレーションを行い、電流パルスの性質を物理・化学的に解析し、電流パルスの形状を決定する物性パラメータを解明した。さらに、得られる物性パラメータを元に、高精度で分子種を識別できる機械学習の特徴量を決定した。

もう一つの課題は、溶液中の夾雑物の存在である。現実の1分子化学反応では、反応物と生成物に加え、反応物に含まれる不純物やイオンなどの夾雑物が存在する。これらの夾雑物も、反応物と生成物と同様に、電流時間波形を与えるため、識別精度を低下させるノイズの原因となる。従って、夾雑物中の目的分子を識別する方法の開発が必須となる。これまでの研究では、夾雑物の除去、あるいは目的分子の選択的抽出等の物理的な方法が開発されてきたが、本研究では、これまで開発してきたPU(Positive and Unlabeled)分類に基づく機械学習を発展させることで、夾雑物中の目的分子を分類する方法を開発した。

本研究で用いた1分子計測法には、微細加工技術で作製した金属細線を、機械的に破断してナノギャップ電極を作製する機械的破断接合を用いた(図1)。この計測手法は、電極間距離を0.1 nmの精度で制御することができる。また、溶液中に存在するイオンに起因する電流ノイズを低減するため、金属細線を絶縁体である酸化シリコンで被膜し、金属細線の破断面のみが水溶液に接するナノギャップ電極を用いた。さらに、計測データのサンプリング速度を1MHzまで向上させ、得られる電流時間波形の時間分解能を向上させた計測システムを開発した。

4. 研究成果

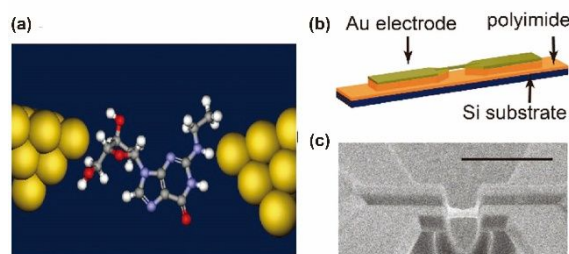


図1. (a)1分子計測の模式図。(b)ナノギャップを作る金属細線の模式図。(c)ナノギャップ電極の走査電子顕微鏡像。スケールバーは、1μmを示す。

(1)機械的破断接合法を用いて、1 分子におけるプロトン付加・脱離反応を観測するため、L-リシンの1分子コンダクタンスのpH依存性を計測した。L-リシンは、pHに依存して、+2、+1、0、-1 価の状態となり、pH=1 と pH=7 では、+2 価と 0 価の存在比率が、それぞれ、100%となる。pH=7 の1分子コンダクタンスは、pH=1 より大きくなり、pH=1 の1分子コンダクタンスは、0.00001G (G:量子化コンダクタンス) 以下であった。1分子のプロトン付加・脱離反応による1分子コンダクタンスの変化は観察されたが、1分子コンダクタンスが小さく、また多数の電流ノイズ波形のため、1分子コンダクタンスを決定し、1つの電流 時間波形で、1分子種を決定するのが困難であった。この課題を解決するため、L-リシンと同様に、小さい1分子コンダクタンスを持つ

と予測されるドーパミン、セロトニン、ノルアドレナリンの3種の分子をテスト分子として、電流ノイズを除去する機械学習を用いた解析法の検討を行った。3種の1分子計測から得られた電流 時間波形は、多数の電流ノイズ波形を示した。3種の分子の1分子コンダクタンスは同程度であり、1分子コンダクタンスのヒストグラムから、3種の分子を識別することは困難であった。そこで、電流ノイズ波形を学習し、1分子の波形と電流ノイズ波形を含む波形データから、1分子の波形のみを抽出するPositive Unlabeled(PU)法を用いて、個々の1分子の波形を学習した。電流ノイズ波形は、1分子計測と同じ条件下、溶媒のみの計測で得た。その結果、1つの電流 時間波形で、3種の1分子を平均52%の精度で識別できた。3種を識別できない時の精度が33%であるため、3種の分子を有意に識別できることが分かった(図2)。

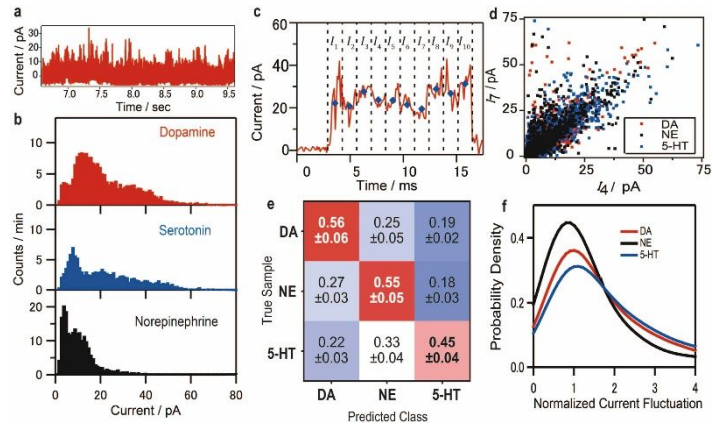


図2. (a)ドーパミンの電流 時間プロファイル。バイアス電圧は、0.1Vであった。(b)ドーパミン(DA)、セロトニン(5-HT)、およびノルアドレナリン(NE)の1つの電流 時間波形におけるピーク電流値のヒストグラム。(c)ドーパミンの電流 時間波形のベクトル表示法。1つの電流 時間波形を時間軸に10等分することで、1波形をベクトルとして記述する。(d)特徴量とする電流の2次元分布。(e)1つの電流 時間波形を用いた3分子識別の混同行列。(f)3分子の規格化された電流揺らぎの確率密度。

(2) N²-ethyl-2'-dG(N²-Et-dG)は、グアニン(dG)がアセトアルデヒドと反応し、その後、還元されることで生成され、食道がんの発生と関係が指摘されている環境物質として知られている。反応物であるdGと生成物であるN²-Et-dGを対象にして、トンネル電流による1分子コンダクタンスの計測を行い、得られるトンネル電流 時間波形データを機械学習した。各分子の計測から得られる波形データは、1分子に由来する波形とノイズ波形から構成される。ノイズ波形のみを含む溶媒の計測と学習を行い、Positive Unlabeled(PU)法を用いて、計測データからノイズ成分を除去した。これら2分子の1つのトンネル電流 時間波形を用いた識別精度をF値で見積もったところ、平均で77%であった。この精度は、20個以上のトンネル電流 時間波形を用いると99%の精度で識別できることを示している。実際の化学反応の収率は100%ではないため、N²-Et-dGとdGの混合物が反応後に得られると期待される。そこで、N²-Et-dG:dG=3:1、1:3の混合溶液の1分子コンダクタンス計測とトンネル電流-時間波形の機械学習を行い、どちらの分子種に分類されるかを検討した。3:1混合溶液は70%の割合でN²-Et-dGに分類され、1:3混合溶液は80%の割合でdGに分類された。さらに、ナノギャップ電極間に、反応物を効果的に輸送する手法として、ナノギャップ電極、ナノ流路、および電気泳動電極を融合したナノ構造を開発した。色素標識したナノ粒子とDNAを用いて、電気泳動による流動ダイナミクスを顕微鏡観察で調べたところ、約50 μm/sから300 μm/sの速度で流動することが明らかとなった。さらに、電気泳動の電界強度を増加させることで、1分子検出頻度が上昇するものの、検出頻度は印加電圧1.2Vで飽和することを見出した。

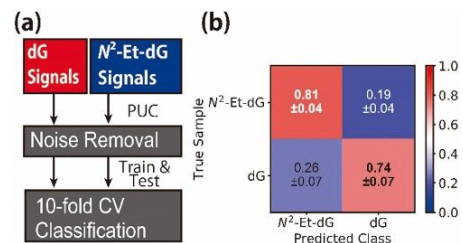


図3.(a)1分子計測で得られる電流-時間波形の機械学習プロセス。(b)N²-Et-dGとdGの1分子識別の混同行列。

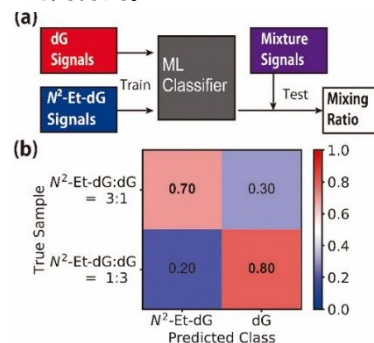


図4.(a)分子の混同比率を求める機械学習プロセス。(b)比率の異なるN²-Et-dGとdGの1分子識別の混同行列。

電圧1.2Vで飽和することを見出した。

(3) 昨年度、開発したナノギャップ電極、ナノ流路、および電気泳動電極を融合させたナノ構造を用いて、反応物をナノギャップ電極間に効率的に輸送するナノデバイスの開発を行なった。開発したデバイスを用いて、電気泳動力に加え、電気浸透流、温度勾配、およびイオン濃度勾配を用いて、ナノ空間内で分子輸送する流動ダイナミクスを実験的に調べた。特に、小さなエネルギーの駆動力はブラウン運動との競争により、反応物間の低い衝突確率が予測されるため、高い方向指向性を持つ駆動力の最適化条件を探索した。一方、分子輸送の駆動力に起因する電流ノイズは、量子力学的なトンネル電流とは原理的に干渉しないものの、計測で得られる電流ノイズの原因となるため、トンネル電流だけを抽出する解析法として、1分子コンダクタンスを量子ゲートで記述する手法を開発した。昨年度、グアニン分子の1分子コンダクタンスを量子ゲートで記述することで、トンネル電流成分のみを抽出し、量子コンピュータで計算することに成功した。本手法を、反応物と生成物の1分子識別に成功したグアニンとアセトアルデヒドの化学反応に適用し、量子ゲート法による解析を行った。この解析は、1分子間の相互作用の多様性解析が重要であることを示唆した。1分子間相互作用を1分子計測法で調べるため、塩基分子をゲスト、塩基認識分子をホストとするホスト-ゲスト相互作用を調べた(論文投稿中)。塩基分子、塩基認識分子、およびホスト-ゲスト会合体の1分子コンダクタンスを計測し、1分子コンダクタンス時間波形の機械学習を行った。ホスト-ゲスト会合体計測で得られた1分子電気伝導度時間波形をクラスタリングした結果、会合構造が、ゲスト種に依存し、複数の会合構造が存在することが示唆された。また、機械学習と量子化学計算で得られた会合体構造には、当初予測できなかった構造が含まれることを明らかにした。

<引用文献>

Yuki Komoto, Takahito Ohshiro, Takeshi Yoshida, Etsuko Tarusawa, Takeshi Yagi, Takashi Washio, Masateru Taniguchi, Time-resolved Neurotransmitter Detection in Mouse Brain Tissue Using an Artificial Intelligence-nanogap, *Sci. Rep.*, 10, 2020, 11244

Yuki Komoto, Takahito Ohshiro, Masateru Taniguchi, Detection of Alcohol-Associated Cancer Marker by Single-Molecule Quantum Sequencing, *Chem. Commun.*, 56, 2020, 14299-14302

Takahito Ohshiro, Yuki Komoto, Masateru Taniguchi, Single-Molecule Counting of Nucleotide by Electrophoresis with Nanochannel-Integrated Nano-Gap Devices, *Micromachines*, 11, 2020, 982

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計32件（うち査読付論文 32件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Liu Bo, Yokota Kazumichi, Komoto Yuki, Tsutsui Makusu, Taniguchi Masateru	4. 巻 12
2. 論文標題 Thermally activated charge transport in carbon atom chains	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nanoscale	6. 最初と最後の頁 11001 ~ 11007
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d0nr01827a	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 Kishimoto Shohei, Murayama Sanae, Tsutsui Makusu, Taniguchi Masateru	4. 巻 5
2. 論文標題 Crucial Role of Out-of-Pore Resistance on Temporal Response of Ionic Current in Nanopore Sensors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ACS Sensors	6. 最初と最後の頁 1597 ~ 1603
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acssensors.0c00014	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 Matsuda Rintaro, Ryuzaki Sou, Okamoto Koichi, Arima Yusuke, Tsutsui Makusu, Taniguchi Masateru, Tamada Kaoru	4. 巻 127
2. 論文標題 Finite-difference time-domain simulations of inverted cone-shaped plasmonic nanopore structures	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Applied Physics	6. 最初と最後の頁 243109 ~ 243109
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1063/5.0010418	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 Komoto Yuki, Ohshiro Takahito, Yoshida Takeshi, Tarusawa Etsuko, Yagi Takeshi, Washio Takashi, Taniguchi Masateru	4. 巻 10
2. 論文標題 Time-resolved neurotransmitter detection in mouse brain tissue using an artificial intelligence-nanogap	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 11244(1~7)
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-68236-3	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 Leong Iat Wai, Tsutsui Makusu, Murayama Sanae, He Yuhui, Taniguchi Masateru	4. 巻 124
2. 論文標題 Electroosmosis-Driven Nanofluidic Diodes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Physical Chemistry B	6. 最初と最後の頁 7086 ~ 7092
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jpccb.0c04677	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 Liu Bo, Murayama Sanae, Komoto Yuki, Tsutsui Makusu, Taniguchi Masateru	4. 巻 11
2. 論文標題 Dissecting Time-Evolved Conductance Behavior of Single Molecule Junctions by Nonparametric Machine Learning	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Physical Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 6567 ~ 6572
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jpcllett.0c01948	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 Ryuzaki Sou, Matsuda Rintaro, Taniguchi Masateru	4. 巻 11
2. 論文標題 Pore Structures for High-Throughput Nanopore Devices	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Micromachines	6. 最初と最後の頁 893 ~ 893
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/mi111100893	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 Furuhata Takafumi, Komoto Yuki, Ohshiro Takahito, Taniguchi Masateru, Ueki Ryosuke, Sando Shinsuke	4. 巻 11
2. 論文標題 Key aurophilic motif for robust quantum-tunneling-based characterization of a nucleoside analogue marker	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemical Science	6. 最初と最後の頁 10135 ~ 10142
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d0sc03946b	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 Ohshiro Takahito, Komoto Yuki, Taniguchi Masateru	4. 巻 11
2. 論文標題 Single-Molecule Counting of Nucleotide by Electrophoresis with Nanochannel-Integrated Nano-Gap Devices	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Micromachines	6. 最初と最後の頁 982 ~ 982
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/mi111110982	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 Leong Iat Wai, Tsutsui Makusu, Murayama Sanae, Hayashida Tomoki, He Yuhui, Taniguchi Masateru	4. 巻 12
2. 論文標題 Quasi-Stable Salt Gradient and Resistive Switching in Solid-State Nanopores	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ACS Applied Materials & Interfaces	6. 最初と最後の頁 52175 ~ 52181
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsami.0c15538	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 Komoto Yuki, Ohshiro Takahito, Taniguchi Masateru	4. 巻 56
2. 論文標題 Detection of an alcohol-associated cancer marker by single-molecule quantum sequencing	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 14299 ~ 14302
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d0cc05914e	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 Yoshida Takeshi, Washio Takashi, Ohshiro Takahito, Taniguchi Masateru	4. 巻 25
2. 論文標題 Classification from positive and unlabeled data based on likelihood invariance for measurement	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Intelligent Data Analysis	6. 最初と最後の頁 57 ~ 79
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3233/IDA-194980	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 KOMOTO Yuki, OHSHIRO Takahito, TANIGUCHI Masateru	4. 巻 37
2. 論文標題 Length Discrimination of Homo-oligomeric Nucleic Acids with Single-molecule Measurement	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Analytical Sciences	6. 最初と最後の頁 513 ~ 518
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2116/analsci.20SCP13	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 Tsutsui Makusu, Yokota Kazumichi, Nakada Tomoko, Arima Akihide, Tonomura Wataru, Taniguchi Masateru, Washio Takashi, Kawai Tomoji	4. 巻 11
2. 論文標題 Electric field interference and bimodal particle translocation in nano-integrated multipores	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nanoscale	6. 最初と最後の頁 7547 ~ 7553
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/c8nr08632j	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 Tsutsui Makusu, Yokota Kazumichi, Nakada Tomoko, Arima Akihide, Tonomura Wataru, Taniguchi Masateru, Washio Takashi, Kawai Tomoji	4. 巻 11
2. 論文標題 Silicon substrate effects on ionic current blockade in solid-state nanopores	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nanoscale	6. 最初と最後の頁 4190 ~ 4197
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/c8nr09042d	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 Furuhata Takafumi, Ohshiro Takahito, Akimoto Gaku, Ueki Ryosuke, Taniguchi Masateru, Sando Shinsuke	4. 巻 13
2. 論文標題 Highly Conductive Nucleotide Analogue Facilitates Base-Calling in Quantum-Tunneling-Based DNA Sequencing	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ACS Nano	6. 最初と最後の頁 5028 ~ 5035
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsnano.9b01250	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 Tonomura Wataru, Tsutsui Makusu, Arima Akihideo, Yokota Kazumichi, Taniguchi Masateru, Washio Takashi, Kawai Tomoji	4. 巻 19
2. 論文標題 High-throughput single-particle detections using a dual-height-channel-integrated pore	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Lab on a Chip	6. 最初と最後の頁 1352 ~ 1358
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/c8lc01371c	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 Arima Akihideo, Tsutsui Makusu, Taniguchi Masateru	4. 巻 17
2. 論文標題 Volume discrimination of nanoparticles via electrical trapping using nanopores	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Nanobiotechnology	6. 最初と最後の頁 40(1) ~ 40(6)
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12951-019-0471-5	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 Tsutsui Makusu, Yokota Kazumichi, Yoshida Takeshi, Hotehama Chie, Kowada Hiroe, Esaki Yuko, Taniguchi Masateru, Washio Takashi, Kawai Tomoji	4. 巻 4
2. 論文標題 Identifying Single Particles in Air Using a 3D-Integrated Solid-State Pore	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ACS Sensors	6. 最初と最後の頁 748 ~ 755
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acssensors.9b00113	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 Ohshiro Takahito, Komoto Yuuki, Konno Masamitsu, Koseki Jun, Asai Ayumu, Ishii Hideshi, Taniguchi Masateru	4. 巻 9
2. 論文標題 Direct Analysis of Incorporation of an Anticancer Drug into DNA at Single-Molecule Resolution	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 3886(1) ~ 3886(6)
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-40504-x	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 Tsutsui Makusu, Yokota Kazumichi, Nakada Tomoko, Arima Akihide, Tonomura Wataru, Taniguchi Masateru, Washio Takashi, Kawai Tomoji	4. 巻 11
2. 論文標題 Electric field interference and bimodal particle translocation in nano-integrated multipores	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nanoscale	6. 最初と最後の頁 7547 ~ 7553
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/c8nr08632j	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 Furuhata Takafumi, Ohshiro Takahito, Akimoto Gaku, Ueki Ryosuke, Taniguchi Masateru, Sando Shinsuke	4. 巻 13
2. 論文標題 Highly Conductive Nucleotide Analogue Facilitates Base-Calling in Quantum-Tunneling-Based DNA Sequencing	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ACS Nano	6. 最初と最後の頁 5028 ~ 5035
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsnano.9b01250	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 Taniguchi Masateru	4. 巻 21
2. 論文標題 Paving the way to single-molecule chemistry through molecular electronics	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Physical Chemistry Chemical Physics	6. 最初と最後の頁 9641 ~ 9650
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/c9cp00264b	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 Taniguchi Masateru, Ohshiro Takahito, Komoto Yuki, Takaai Takayuki, Yoshida Takeshi, Washio Takashi	4. 巻 123
2. 論文標題 High-Precision Single-Molecule Identification Based on Single-Molecule Information within a Noisy Matrix	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Physical Chemistry C	6. 最初と最後の頁 15867 ~ 15873
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jpcc.9b03908	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 Leong Iat Wai, Tsutsui Makusu, Nakada Tomoko, Taniguchi Masateru, Washio Takashi, Kawai Tomoji	4. 巻 4
2. 論文標題 Back-Side Polymer-Coated Solid-State Nanopore Sensors	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ACS Omega	6. 最初と最後の頁 12561 ~ 12566
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsomega.9b00946	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 Furuhata Takafumi, Ohshiro Takahito, Izuhara Yuichi, Suzuki Tomoaki, Ueki Ryosuke, Taniguchi Masateru, Sando Shinsuke	4. 巻 21
2. 論文標題 Chemical Labeling Assisted Detection of Nucleobase Modifications by Quantum Tunneling Based Single Molecule Sensing	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ChemBioChem	6. 最初と最後の頁 335 ~ 339
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cbic.201900422	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 Hayashida Tomoki, Yokota Kazumichi, Murayama Sanae, Arima Akihide, Tsutsui Makusu, Taniguchi Masateru	4. 巻 12
2. 論文標題 Tailoring Dielectric Surface Charge via Atomic Layer Thickness	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ACS Applied Materials & Interfaces	6. 最初と最後の頁 5025 ~ 5030
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsami.9b18444	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 TANIGUCHI Masateru	4. 巻 36
2. 論文標題 Analysis Method of the Ion Current-Time Waveform Obtained from Low Aspect Ratio Solid-state Nanopores	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Analytical Sciences	6. 最初と最後の頁 161 ~ 175
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2116/analsci.19R009	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12件（うち招待講演 5件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 谷口 正輝
2. 発表標題 AIナノポアを用いた細菌・ウイルス検査法
3. 学会等名 アカデミア臨床開発Update~感染症 永遠の戦い~（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大城敬人、小本祐貴、今野雅允、浅井歩、石井秀治、谷口正輝
2. 発表標題 大腸がんマイクロRNA修飾塩基のエピトーク単分子検出
3. 学会等名 第81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 梁逸偉、筒井真楠、谷口正輝
2. 発表標題 固体ナノポアにおける非対称イオン輸送
3. 学会等名 第81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 大城敬人、今野雅允、浅井歩、小本祐貴、石井秀治、谷口正輝
2. 発表標題 マイクロRNAエピトーク単分子検出法の開発
3. 学会等名 第69回日本分析化学会 第69年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 神田拓人、小本祐貴、筒井真楠、谷口正輝
2. 発表標題 単分子計測における接合破断時ナノギャップ電極間距離変化の定量的評価
3. 学会等名 日本化学会 第101春季年会(2021)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岸本匠平、筒井真楠、谷口正輝
2. 発表標題 コルターカウンターのダイナミクス
3. 学会等名 2021年 第68回 応用物理学会春季学術講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Masateru Taniguchi
2. 発表標題 Single-Molecule Science, DNA Sequencing, Nanotechnology
3. 学会等名 SAKURA SUMMIT 桜サミット(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masateru Taniguchi
2. 発表標題 Single-molecule Quantum Sequencer for Healthy Life Expectancy
3. 学会等名 EM-NANO2019(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masateru Taniguchi
2. 発表標題 Artificial Intelligence-Nanopore for Infection Control
3. 学会等名 MATERIALS RESEARCH MEETING 2019 Materials Innovation for Sustainable Development Goals (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 Masateru Taniguchi, Takahito Ohshiro (Editor Manabu Tokeshi)	4. 発行年 2019年
2. 出版社 Springer, Singapore	5. 総ページ数 382
3. 書名 Applications of Microfluidic Systems in Biology and Medicine	

〔産業財産権〕

〔その他〕

研究室ホームページ http://www.bionano.sanken.osaka-u.ac.jp/
--

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