

令和 5 年 6 月 9 日現在

機関番号：24405

研究種目：国際共同研究加速基金（国際共同研究強化(B)）

研究期間：2019～2022

課題番号：19KK0129

研究課題名（和文）1細胞情報の二次元化による細胞内分子計数

研究課題名（英文）Cellular molecular counting through two-dimensionalization of single-cell information

研究代表者

許岩（Xu, Yan）

大阪公立大学・大学院工学研究科・准教授

研究者番号：90593898

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 14,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、我々日本側研究者の独自のナノ流体デバイス技術およびナノ物質輸送理論などに基づいて、北米・アジアの研究グループとの共同研究を通じて、「1細胞内標的生体分子の収集」という研究代表者が提案した1細胞情報の二次元化におけるボトルネック的な課題に取り組んだ。具体的には、1細胞内標的生体分子の収集のためのナノ粒子の細胞内送達技術の開発と理論の構築を行った。また、1細胞情報の二次元化に向けた標的生体分子の1分子捕捉と検出に成功した。さらに、細胞情報の二次元化に向けたナノ粒子操作自由度の向上などの課題に取り組んだ。本研究を通じて提案の1細胞情報の二次元化技術の創出を加速させた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本国際共同研究で開発した技術と得た知見は、将来的には1細胞生体分子情報源の構築ソリューションとして活用され、大規模なデータを解析できるスーパーコンピュータやビッグデータ、人工知能技術と融合することで、細胞レベルだけでなく組織レベルや個人レベルにも応用することが期待される。これにより、生命科学と情報科学の間に橋を築き、生命科学だけでなく情報科学の革新ももたらすことが期待され、広範な領域において学術的・科学技術的・社会的な波及効果が大きいと考えられる。

研究成果の概要（英文）：In this study, we addressed the bottleneck challenge in the two-dimensionalization of single-cell information, as proposed by the principal investigator, through collaborative research with research groups in North America and Asia, based on our unique nanofluidic device technology and nano-substance transport theory. We developed the technology for intracellular delivery of nanoparticles for the collection of target biomolecules within a single cell and constructed the corresponding theoretical framework. Additionally, we achieved the single-molecule capture and detection of target biomolecules for the two-dimensionalization of single-cell information. Furthermore, we tackled challenges such as improving the manipulation capabilities of nanoparticles for the two-dimensionalization of cellular information. This study accelerated the development of the proposed technology for the two-dimensionalization of single-cell information.

研究分野：ナノ流体デバイス工学

キーワード：ナノ流体デバイス、アプタマー、生体分子捕捉、1分子、分子動力学シミュレーション、細胞膜透過性、ナノ粒子、光ピンセット

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

精密かつ系統的、網羅的に健康を理解し疾患を個人レベルで最適な診断、観察、治療するためには、1細胞レベルで人体の包括的な生体分子情報が求められる。しかし、既存技術では1細胞分子情報の全容が抽出できない。そこで、我々は独自のナノ流体デバイス技術に基づいて、1細胞の生体分子情報を容易に高精度・ハイスループットで抽出できる「1細胞情報の二次元化」戦略を提案した。

2. 研究の目的

本研究の目的は、我々日本側研究者の独自のナノ流体デバイス技術およびナノ物質輸送理論などに基づいて、北米・アジアの研究グループとの共同研究を通じて、「1細胞内標的生体分子の収集」という研究代表者が提案した1細胞情報の二次元化におけるボトルネック的な課題を解決し、1細胞の分子情報を容易に高精度かつハイスループットで抽出できる1細胞情報の二次元化技術の創出を加速させることである。

3. 研究の方法

本研究が開始したわずか3ヶ月後に新型コロナウイルスのパンデミックが発生した。そのため、ほぼ全研究期間を通じて、海外の共同研究先への出張が制限され、海外共同研究先に出向いて共同研究を行うことができない状況であった。研究期間中、将来の見通しが不透明な中、様々な困難を事前に想定し、研究申請時に提案した研究方法や推進方針などを調整した。実際の状況に合わせて工夫をしながら、海外の共同研究先の先生方からの助言と指導を積極的に受けながら共同研究のやり方を考案し、研究を進めた。具体的には、1細胞内標的生体分子の収集のためのナノ粒子の細胞内送達技術の開発と理論の構築、1細胞情報の二次元化に向けた標的生体分子の1分子捕捉と検出、ナノ粒子操作自由度の向上などの課題に取り組んだ。実験と理論の両側面で試行錯誤を行い、最適な条件を明らかにし、提案手法を理論と技術の両面から開拓した。

4. 研究成果

(1) 1細胞内標的生体分子の収集のためのナノ粒子の細胞内送達技術の探索

細胞情報の二次元化におけるボトルネックとなっている課題である1細胞内標的生体分子の収集を解決するために、研究代表者は2019年12月末から2020年1月初まで中国に直接出向き、本研究の海外共同研究先の中国チームのChang教授が開発した3Dナノ電気穿孔法を習得し、Chang教授の研究室で細胞内へ大量のナノ粒子(量子ドット)の瞬時注入手法の構築を探索した。3Dナノ電気穿孔法を用いて量子ドットを細胞内送達するための条件出す実験を行い、関連操作条件をある程度で明らかにした。明らかにした条件の下で量子ドットの細胞内への効率的な送達に成功した。

(2) 1細胞内標的生体分子の収集のためのナノ粒子の細胞内送達理論の構築

分子動力学シミュレーションを用いて、細胞膜(リン脂質2重膜)に電場を印可した際に起こる電気穿孔現象を解析し、1細胞内に標的生体分子を収集するためのナノ粒子の細胞内送達理論を構築した。まず、サイズが19nm四方で、両性イオン性と負帯電性のリン脂質分子と、溶媒分子から構成される計算系を構築し、粗視化分子動力学法を計算方法に用いてシミュレーションモデルを構築した(Figure 1a)。その結果、ある強度以上の電場を印可した際に、親水性の膜貫通孔が生成する現象を計算することに成功した(Figure 1b)。さらに、生成した膜貫通孔の投影面積を定量化し、印可膜電位と膜貫通孔の関係性を明らかにした(Figure 1c)。次に、ナノ粒子の粒子径が電場印可時の細胞膜透過性に与える影響について解析した。粒子径が3.9nmから7.5nmのナノ粒子を対象とした。その結果、7.5nmの粒子でもナノ粒子の膜透過が見られ、同時に膜の自己修復も起こることが分かった。そして、ナノ粒子の粒子径と修飾分子鎖長が粒子の膜透過性に及ぼす影響を解析した。コアとなる金ナノ粒子のサイズおよび修飾分子(アルカンチオール)の炭素鎖長が異なる9種類の粒子を対象とした。その結果、コアとなる金ナノ粒子のサイズが小さい粒子は炭素鎖が長いほど膜透過性が低下する一方、コアサイズが大きい粒子の場合は膜透過性は炭素鎖の影響を受けなかった(Figure 2)。これは、コアサイズが小さく粒子表面の曲率が大きいほど、アルカンチオール単分子膜の構造が乱雑となり、これによって細胞膜のリン脂質分子が粒子表面の単分子膜と絡みやすくなることが要因であった。また、より実際の細胞膜に近い複数成分で構成されるリン脂質膜に着目して、分子動力学シミュレーションを行った。具体的には、膜の剛性を増大させる重要な構成分子であるコレステロールを含む脂質2重膜を対象とし、ナノ粒子の膜透過挙動を分子動力学シミュレーションを用いて解析した。その結果、コレステロール含有膜は膜全体の平均的剛性は高いにも関わらず、ナノ粒子の透過性は高いこと

が分かった (Figure 3)。これは、粒子と膜の接触界面における局所的なコレステロール濃度低下と膜の局所的剛性の低下が要因であった。

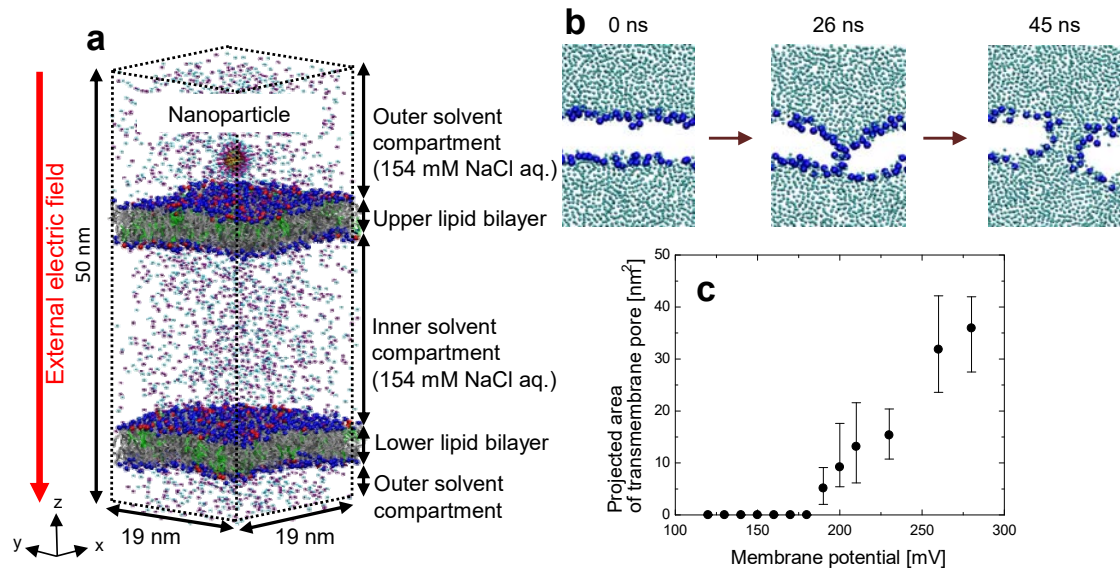


Figure 1. (a) Simulation system used in this study. (b) Molecular dynamics of transmembrane pore formation by applying electric field. (c) Transmembrane pore area as a function of externally applied electric potential.

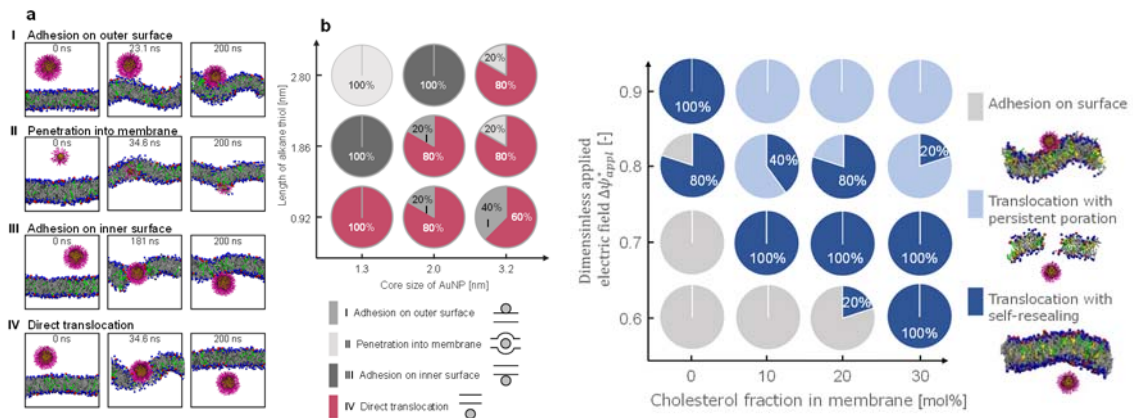


Figure 2. Typical nanoparticle behaviors (mode I to IV). (b) Occurrence probability of four modes of nanoparticle behaviors as functions of length of ligands on nanoparticle and size of nanoparticle.

Figure 3. Occurrence probability of three modes of nanoparticle behaviors as functions

(3) 細胞情報の二次元化に向けた標的生体分子の1分子捕捉と検出

細胞情報の二次元化におけるボトルネックとなっている課題である1細胞内標的生体分子の収集を解決するために、本研究の海外共同研究先の米国チームのWang教授が得意とする核酸アプタマー技術に着目した。アプタマーは、抗体に代わる生体分子認識が可能なバイオマテリアルであり、目標生体分子のみを特異的に認識し生体分子情報を収集するために働けることが考えられる。Wang教授の助言と指導を受けながら、ナノ流路内におけるアプタマーのナノバイオ界面配列(Nanofluidic Aptamer Nanoarray, NANAと命名)の構築に取り組んだ。研究代表者の独自の技術であるNano-in-Nano集積化技術^[1-3]とアプタマーテクノロジーを組み合わせ、Nanofluidic Aptamer Nanoarrayの開発に世界に先駆けて成功した(Figure 4)。具体的には、Nano-in-Nano金ナノパターンを有するナノ流路内で、特別に分子設計をされたアプタマー分子(Figure 4e)を分子自己組織化させて、高密度(0.112 mm²あたり16,000ドット)のNanofluidic Aptamer Nanoarrayを形成した(Figure 4a, Figure 5a, b)。形成したNanofluidic Aptamer Nanoarrayは、最適化されたナノ流体条件下で、目標タンパク質(例:PDGF-BB)を特異的に捕捉し、均一な標的タンパク質のナノアレイを形成する高い能力を示しました(Figure 4b, Figure 5c)。さらに、ポアソン分布に従って、1細胞内の生体分子濃度と同じレベルの通常濃度の目標タンパク質分子(例:

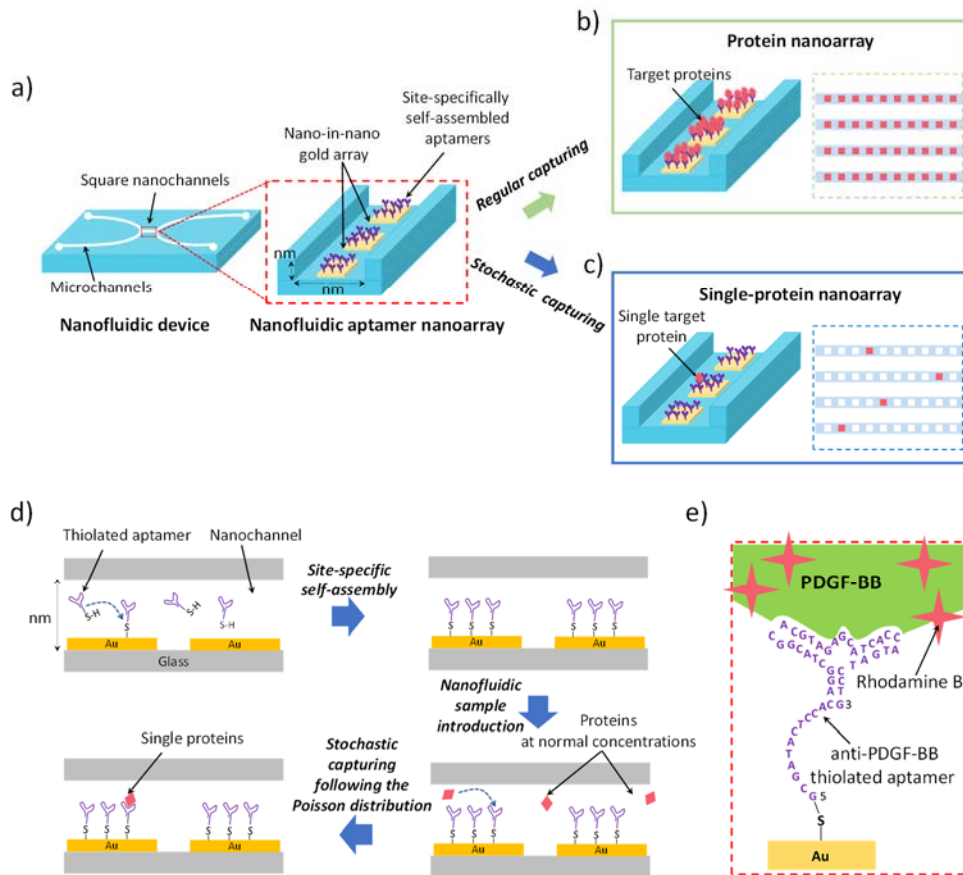


Figure 4. Conceptual drawings of a) nanofluidic aptamer nanoarray for b) protein capturing in square nanochannels, enabling c) readily addressable stochastic capturing of single target proteins at normal concentrations following Poisson statistics via d) a nanofluidic protocol based on site-specific molecular self-assembly of e) a thiolated aptamer (anti-PDGF-BB thiolated aptamer) capable of specific binding to target proteins (PDGF-BB).

PDGF-BB) を確率論的に 1 分子で捕捉、検出できることを明らかにした (Figure 4c-e、Figure 6)。これにより、本研究の核心的な課題である 1 細胞分子情報の 2 次元展開と標的の生体分子の計数の Proof-of-Concept ができた。また、Nanofluidic Aptamer Nanoarray による単一タンパク質ナノアレイは、従来の画像処理ツールや新しい人工知能 (AI) 画像認識技術とシームレスに協力し、単一タンパク質の捕捉を迅速に認識および索引付けする可能性だけでなく、将来的には超解像度蛍光顕微鏡と協力して通常濃度条件下で単一タンパク質上の機能サイトの異質性を探索する可能性が提供できる可能性を秘めている。この成果はナノ・マイクロ科学の総合トップジャーナル *Small* に発表された (DOI: 10.1002/sml.202301013)。

(4) 細胞情報の二次元化に向けた 1 分子捕捉・検出の新たな手法の創出
標的の生体分子の収集の新たな手法を考案するため、ナノ加工のパラメーター

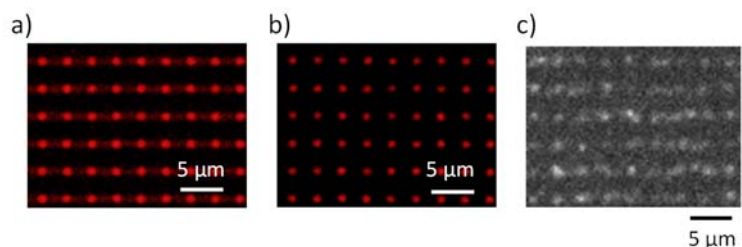


Figure 5. Epi-illumination bright-field color image of square nanochannels with nano-in-nano gold array a) before and b) after site-specific self-assembly of anti-PDGF-BB thiolated aptamers; c) fluorescence of protein nanoarray by capturing RhB-PDGF-BB molecules on nanofluidic aptamer nanoarray.

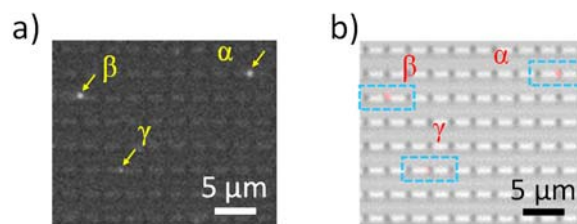


Figure 6. a) Fluorescence image and c) merged image of fluorescence and bright-field images of single RhB-PDGF-BB molecules (α , β , and γ) captured in the nanofluidic aptamer array

検討実験を行い、極限ナノ流路構造の加工技術を確立した。この極限ナノ加工技術を用いて極微小の金ナノギャップをナノ流路内に作製することに成功した。この超微小の金ナノギャップを利用して表面増強ラマン散乱 (SERS) により 1 分子情報を収集、検出する可能性を試した。今後、ナノ流体デバイスを用いた SERS が確立できれば、1 細胞内標的生体分子の収集の新たな手法になることが期待される。

(5) 細胞情報の二次元化に向けたナノ粒子操作自由度の向上

生体分子情報収集の高効率化の実現に向けて、ナノ粒子の操作の自由度を向上することを目的とし、ホログラフィック光ピンセットに着目した。これまで光ピンセットの研究経験に基づいて、ナノ流体デバイスにおけるホログラフィック光ピンセットによる複数粒子の光操作の原理の解明に取り組んだ。ナノ流体の流れ速度が粒子の光操作の性能を大きく影響することが明らかになった。そして、ナノ流体環境がナノ粒子の光ピンセット操作にどのように影響するかを明らかにした。これにより、ナノ流体デバイス内でのナノ粒子操作の自由度を向上させた。

(6) 細胞情報の二次元化に関わる過程の解明

分子情報の 2 次元展開に向けて、ナノ粒子および細胞に関わるナノ生体物質がどのようにナノ流体デバイス中で捕捉されるかを、高感度イメージングを用いて調べた。得られたリアルタイムの追跡データを解析することで、その過程を明らかにした。

(7) 細胞操作

細胞周りの環境の局在を人為的に制御することにより、細胞の移動方向の制御を達成した。また、細胞とその周囲 ECM の空間パターンを制御することにより、細胞行動に対する細胞-ECM 間の相互作用の影響を実験・理論の両方から解析を行った。これにより、細胞の行動を恣意的な方向へと制御する仕組みが見出された。さらに、CUBE 型の培養器内でオルガノイドに特定因子の濃度勾配を与える「Gradient-in-CUBE システム」を開発した。本システムを用いて、iPS 細胞塊から、恣意的な方向に神経外胚葉と中胚葉の分子マーカーが局在するオルガノイドを作製に成功した。作製したオルガノイドは、与えた濃度勾配の方向を見失うことなく解析が可能であり、オルガノイド培養から体軸方向付与・解析までシームレスな実験ワークフローを確立した。関連成果は、今後、細胞の自然環境を保持ながら 1 細胞操作の実現に役に立つ。

以上の研究成果から、新型コロナウイルスのパンデミックにより海外の共同研究先に出向くことができない状況の中で、北米とアジアの研究グループとの共同研究を行う方法を工夫しながら、本研究の目的である「1 細胞情報の二次元化」戦略の確立におけるボトルネックとなる課題の解決の主要な部分を実現した。本研究の成果は、生命科学に限らず情報科学にも革新をもたらすことが期待され、幅広い領域において学術的、科学技術的、社会的な波及効果をもたらすことが期待されます。

<引用文献>

- [1] Xu Y., Matsumoto N., Wu Q., Shimatani Y., Kawata H. Site-specific nanopatterning of functional metallic and molecular arbitrary features in nanofluidic channels. *Lab on a Chip*, 2015, 15, 1989-1993.
- [2] Xu Y., Xu B., An integrated glass nanofluidic device enabling in situ electrokinetic probing of water confined in a single nanochannel under pressure-driven flow conditions. *Small*, 2015, 11, 6165-6171.
- [3] Xu Y., Shinomiya M., Harada A., Soft matter-regulated active nanovalves locally self-assembled in femtoliter nanofluidic channels, *Advanced Materials*, 2016, 28, 2209-2216.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 14件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Sumire Fukuda, Yan Xu	4. 巻 10(14)
2. 論文標題 A biomimetic anti-biofouling coating in nanofluidic channels	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Materials Chemistry B	6. 最初と最後の頁 2481-2489
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D1TB02627E	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 Sasikarn Seetasang, Yan Xu	4. 巻 10
2. 論文標題 Recent progress and perspectives in applications of 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine polymers in biodevices at small scales	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Materials Chemistry B	6. 最初と最後の頁 10555-10561
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D1TB02675E	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 Hiroto Kawagishi, Shuichi Kawamata, Yan Xu	4. 巻 21
2. 論文標題 Fabrication of nanoscale gas liquid interfaces in hydrophilic/hydrophobic nanopatterned nanofluidic channels	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nano Letters	6. 最初と最後の頁 10555-10561
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.nanolett.1c02871	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 Hiroki Kamai, Yan Xu	4. 巻 12(7)
2. 論文標題 Fabrication of Ultranarrow Nanochannels with Ultrasmall Nanocomponents in Glass Substrates	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Micromachines	6. 最初と最後の頁 775
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/mi12070775	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 Jinbin Yang, Yan Xu	4. 巻 33
2. 論文標題 Nanofluidics for sub-single cellular studies: nascent progress, critical technologies, and future perspectives	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chinese Chemical Letters	6. 最初と最後の頁 1236-1244
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ccllet.2021.09.066	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 Yutaka Kazoe , Yan Xu	4. 巻 12(4)
2. 論文標題 Advances in Nanofluidics	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Micromachines	6. 最初と最後の頁 427
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/mi12040427	査読の有無 無
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 Atsushi Takano, Isabel Koh, Masaya Hagiwara	4. 巻 13(2)
2. 論文標題 3D Culture Platform for Enabling Large-Scale Imaging and Control of Cell Distribution into Complex Shapes by Combining 3D Printing with a Cube Device	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Micromachines	6. 最初と最後の頁 156
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/mi13020156	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 Masaya Hagiwara, Hisataka Maruyama, Masakazu Akiyama, Isabel Koh, Fumihito Arai	4. 巻 4
2. 論文標題 Weakening of resistance force by cell-ECM interactions regulate cell migration directionality and pattern formation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 808
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-021-02350-4	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 J. Yang, H. Kamai, Y. Wang, Y. Xu	4. 巻 なし
2. 論文標題 Aptamer-Based Nanofluidics for the Molecular Detection in Ultra-Small Volume.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Proceedings of Micro Total Analysis Systems	6. 最初と最後の頁 354-355
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 該当する

1. 著者名 H. Kamai, Y. Xu	4. 巻 なし
2. 論文標題 Fabrication of Sub-40-Nanometer Nano-in-Nano Structures in Nanofluidic Channels	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Proceedings of Micro Total Analysis Systems	6. 最初と最後の頁 366-367
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 H. Kawagishi, S. Kawamata, Y. Xu	4. 巻 なし
2. 論文標題 Generation of Nanometer-Scale Geometrical Gas-Liquid Interfaces in Hydrophilic/Hydrophobic Patterned Nanochannels.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Proceedings of Micro Total Analysis Systems	6. 最初と最後の頁 190-191
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 M. Hagiwara, H. Maruyama, M. Akiyama, I. Koh, F. Arai	4. 巻 Preprint
2. 論文標題 Physical Interaction of Cells with ECM Weakens the Resistance Force and Regulates the Directionality of Collective Cell Migration and Pattern Formation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 SSRN Electronic Journal	6. 最初と最後の頁 1-40
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2139/ssrn.3782003	査読の有無 無
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 Y. Ikeda, H. Nakamura, S. Ohsaki, S. Watano	4. 巻 in press
2. 論文標題 Direct translocation of a negatively charged nanoparticle across a negatively charged model cell membrane	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Physical Chemistry Chemical Physics	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D0CP06278B	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 仲村英也	4. 巻 57
2. 論文標題 微弱な電場印加によるナノ粒子の細胞膜透過	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 粉体工学会誌	6. 最初と最後の頁 25-30
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4164/sptj.57.25	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 Asuka Yamaguchi, Masakazu Akiyama, Ikuhiko Nakase and Masaya Hagiwara	4. 巻 1
2. 論文標題 In vitro-in silico interface platform: bridging the gap between experiment and theory by information system to elucidate cellular behavior system	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Proceedings of MicroTAS 2019	6. 最初と最後の頁 340-341
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 Yang J., Kamai H., Wang Y., Xu Y.	4. 巻 19
2. 論文標題 Nanofluidic aptamer nanoarray to enable stochastic capture of single proteins at normal concentrations	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Small	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/smll.202301013	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 Yang J., Kamai H., Xu Y.	4. 巻 in press
2. 論文標題 A simple chemical method to nondestructively regenerate functional nanochannels for single-molecule studies	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Sensors and Actuators B: Chemical	6. 最初と最後の頁 134106
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.snb.2023.134106	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26件 (うち招待講演 9件 / うち国際学会 10件)

1. 発表者名 Yan, Xu
2. 発表標題 Nanofluidic Optical Manipulation
3. 学会等名 International Symposium on Microfluidics and BioMEMS (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 許岩
2. 発表標題 ナノ流体デバイスが拓く新しい化学
3. 学会等名 第41回キャピラリー電気泳動シンポジウム (SCE2021) - 限界を打破する新技術 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 許岩
2. 発表標題 ナノ流体デバイスが拓く新しい物質化学
3. 学会等名 九州大学先端物質化学研究所セミナー (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中宗玄, 早崎芳夫, 佐々木雄太, 許岩
2. 発表標題 ナノ流体デバイスにおける単一ナノ粒子の光圧操作のハイスループット化
3. 学会等名 日本分析化学会第70年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 許岩
2. 発表標題 高分子によるナノ流体デバイスの高機能化
3. 学会等名 第70回高分子討論会(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 許岩
2. 発表標題 ナノ化学システム工学グループの紹介
3. 学会等名 第127回テクノラボツアー『化学製品の製造プロセスの開発研究の最前線』
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中宗玄, 早崎芳夫, 佐々木雄太, 許岩
2. 発表標題 ナノ流体デバイスにおけるホログラフィック光圧構築とナノ粒子の操作
3. 学会等名 化学とマイクロ・ナノシステム学会第42回研究会(CHEMINAS43)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Akane Mizooku, Hideya Nakamura, Shuji Ohsaki, Satoru Watano
2. 発表標題 Effect of the surface properties of thiol-modified gold nanoparticles on translocation across lipid bilayer
3. 学会等名 The 8th Asian Particle Technology Symposium (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takumi Okamura, Hideya Nakamura, Ryuji Kawano, Mikiyohi Sato, Shuji Ohsaki, Satoru Watano
2. 発表標題 Enhancement of cell membrane permeability by utilizing weak external electric field with charged nanoparticles
3. 学会等名 The 8th Asian Particle Technology Symposium (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 仲村 英也, 池田 曜子, 大崎 修司, 綿野 哲
2. 発表標題 負帯電性ナノ粒子の細胞膜透過の分子動力学解析
3. 学会等名 粉体工学会2021年度春期研究発表会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 溝奥 朱音, 仲村 英也, 大崎 修司, 綿野 哲
2. 発表標題 アルカンチオール修飾金ナノ粒子の粒子物性が細胞膜透過に及ぼす影響
3. 学会等名 第72回コロイドおよび界面化学討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田嶋 将也, 仲村 英也, 大崎 修司, 綿野 哲
2. 発表標題 ナノ粒子の細胞膜透過現象におけるコレステロールの影響
3. 学会等名 第24回化学工学会学生発表会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 仲村 英也
2. 発表標題 微弱な電場印加によってナノ粒子が細胞膜を透過する現象：分子動力学シミュレーションによる解析
3. 学会等名 日本薬学会第142年会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 許岩
2. 発表標題 Nanofluidics for New Chemistry, Biology, and Materials Science(Tentative)
3. 学会等名 第137回分析技術研究会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 釜井弘樹, 許岩
2. 発表標題 超微細Nano-in-Nano構造を駆使したNanofuidic SERS検出
3. 学会等名 化学とマイクロ・ナノシステム学会第42回研究会(Cheminas 42)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 川岸啓人, 川又修一, 許岩
2. 発表標題 ナノ流路内親水/疎水ナノパターンによる気液ナノ界面の形成と応用
3. 学会等名 化学とマイクロ・ナノシステム学会第42回研究会 (Cheminas 42)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 J. Yang, H. Kamai, Y. Wang, Y. Xu
2. 発表標題 Aptamer-Based Nanofluidics for the Molecular Detection in Ultra-Small Volume
3. 学会等名 The 24rd International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences, (MicroTAS2020) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 H. Kamai, Y. Xu
2. 発表標題 Fabrication of Sub-40-Nanometer Nano-in-Nano Structures in Nanofluidic Channels
3. 学会等名 The 24rd International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences, (MicroTAS2020) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 H. Kawagishi, S. Kawamata, Y. Xu
2. 発表標題 Generation of Nanometer-Scale Geometric Gas-Liquid Interfaces in Hydrophilic/Hydrophobic Patterned Nanochannels.
3. 学会等名 The 24rd International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences, (MicroTAS2020) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 秋原将也、Koh Isabel、高野温
2. 発表標題 三次元細胞動態計測・制御が可能なオルガノイド培養プラットフォーム
3. 学会等名 化学とマイクロ・ナノシステム学会第42回研究会 (Cheminas 42)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡村 拓海, 仲村 英也, 大崎 修司, 綿野 哲
2. 発表標題 ナノ粒子と微弱な電場印加を利用した細胞膜透過性の向上
3. 学会等名 化学工学会第51回秋季大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 溝奥 朱音, 仲村 英也, 大崎 修司, 綿野 哲
2. 発表標題 アルカンチオール修飾金ナノ粒子の粒子設計と細胞膜透過との関係
3. 学会等名 化学工学会第86年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Y.Xu
2. 発表標題 Nanofluidics for New Chemistry, Biology, and Materials Science.
3. 学会等名 Invited Seminar at The University of Tokyo(Tokyo, Japan) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Y.Xu
2. 発表標題 Pioneering Nanofluidics for New Chemistry, Biology, and Materials Science.
3. 学会等名 Invited Seminar at Beijing Advanced Innovation Center for Biomedical Engineering (Beijing, China) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hideya Nakamura, Kyohei Sezawa, Masataka Hata, Shuji Ohsaki, Satoru Watano
2. 発表標題 Direct translocation of nanoparticle across model cell membrane by nanoparticle-induced local enhancement of membrane potential
3. 学会等名 OKINAWA COLLOIDS 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Asuka Yamaguchi, Masakazu Akiyama, Ikuhiko Nakase and Masaya Hagiwara
2. 発表標題 In vitro-in silico interface platform: bridging the gap between experiment and theory by information system to elucidate cellular behavior system
3. 学会等名 The 23rd International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences (microTAS 2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計7件

1. 著者名 Jinbin Yang, Yan Xu	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Springer, Cham	5. 総ページ数 312
3. 書名 Nano-in-Nano Integration Technology for Advanced Fabrication of Functional Nanofluidic Devices, in "Advanced MEMS/NEMS Fabrication and Sensors", pp111-132	

1. 著者名 Jinbin Yang, Yan Xu	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Elsevier	5. 総ページ数 462
3. 書名 Principles and applications of the nano-in-nano integration for multidisciplinary nanofluidics, In " Multidisciplinary Microfluidic and Nanofluidic Lab-on-a-Chip: Principles and Applications, pp407-428	

1. 著者名 Yiyang Dong, Sai Wang, Lianhui Zhao, Jinbin Yang, Yan Xu	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Springer, Singapore	5. 総ページ数 462
3. 書名 Some frontier technologies for aptamers in medical applications, In "Aptamers for Medical Applications. From Diagnosis to Therapeutics", pp375-403	

1. 著者名 Y. Xu	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Taylor & Francis (CRC Press)	5. 総ページ数 488
3. 書名 Beyond Phenomena: Functionalization of Nanofluidics Based on Nano-in-Nano Integration Technology, in ' 21st Century Nanoscience - A Handbook, Exotic Nanostructures and Quantum Systems (Volume Five) ', pp13-1-13-18	

1. 著者名 Xu Y., Takai M., Ishihara K.	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Elsevier	5. 総ページ数 636
3. 書名 Functional coatings for lab-on-a-chip systems based on phospholipid polymers, in 'Handbook of Modern Coating Technologies. Applications and Development ', pp555-595	

1. 著者名 Dong Y., Wang S., Zhao L., Yang J., Xu Y.	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Springer Nature	5. 総ページ数 475
3. 書名 Some frontier technologies for aptamers in medical applications in 'Aptamers for Medical Applications. From Diagnosis to Therapeutics'	

1. 著者名 Yutaka Kazoe, Kenji Sueyoshi, Sakikarn Seetasang, Yan Xu	4. 発行年 2023年
2. 出版社 Springer Nature	5. 総ページ数 504
3. 書名 Nanofluidic Technologies for Drug Screening and Drug Delivery in 'Nano- and Microfabrication Techniques in Drug Delivery: Recent Developments and Future Prospects', pp365-418	

〔産業財産権〕

〔その他〕

研究室HP http://www.chemeng.osakafu-u.ac.jp/group8/index.html
--

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	仲村 英也 (Nakamura Hideya) (00584426)	大阪公立大学・大学院工学研究科 ・准教授 (24405)	

6. 研究組織（つづき）

	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	萩原 将也 (Hagiwara Masaya) (00705056)	国立研究開発法人理化学研究所・開拓研究本部・理研白眉研究チームリーダー (82401)	

	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
研究協力者	楊 錦斌 (Yang Jinbin)	大阪府立大学・大学院工学研究科・博士後期課程学生 (24405)	
研究協力者	釜井 弘樹 (Kamai Hiroki)	大阪府立大学・大学院工学研究科・博士前期課程学生 (24405)	
研究協力者	田中 宗玄 (Tanaka Muneharu)	大阪府立大学・大学院工学研究科・博士前期課程学生 (24405)	
研究協力者	玉素甫 艾山 (Yusufu Aishan)	大阪公立大学・大学院工学研究科・博士研究生 (24405)	
研究協力者	川岸 啓人 (Kawagishi Hiroto)	大阪府立大学・大学院工学研究科・博士後期課程学生 (24405)	

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