

環境センサ型ウイルス監視ネットワークシステムの構築の研究

研究代表者	河原敏男	中部大学	工学部電子情報工学科	教授
共同研究者	玉田敦子	中部大学	人文学部共通教育科	准教授

1 はじめに

カーボンナノチューブ[1, 2]やグラフェン[3-5]等のナノカーボン材料は、本質的にナノサイズであること、及び、卓説した物性値を持つことから、次世代の半導体材料として期待されている。そのため、CNT の発見後の応用と結びついた研究開発の急速な発展は当然のことであった。その応用は、ナノサイズのトランジスタ、バイオセンサ、LSI の配線等多岐にわたる。そして、高感度ガスセンサー[6]、標識なしのバイオセンサが開発され[7, 8]、また、p 型と n 型の制御も可能となった[9, 10]。さらには、本来低温でのみ動作する単電子トランジスタの室温動作も可能であることが実デバイスで示された[11, 12]。一方、ナノサイズであるがゆえに大きなノイズが存在する CNT に対して、ノイズ増強型のデバイス動作や[13-15]、その制御性も実験的に明らかにされるなど[16, 17]、ナノデバイスの特徴を活かした数多くの新規な応用が提案されてきた。

CNT の卓説した物性値の起源はカーボンの 2 次元シートに由来し、これは、ナノカーボン材料に共通である。そのため、カーボンの 2 次元シートを単離する研究がすすめられ、高配向熱分解黒鉛(HOPG)の剥離からカーボンの 2 次元シートであるグラフェンが単離され、さらに、電界効果特性が報告されたのが 2004 年であった[3]。そして、卓越した特性をデバイス応用しようと激しい開発競争が行われている[18, 19]。デバイス応用では、制御された位置に材料を成長させる必要があり、化学気相成長法(CVD)等の成長法が検討され[20]、現在では、銅触媒が有用であることが知られている[21]。ただし、銅は金属であるため、半導体デバイスで用いるためには、銅触媒で成長させたグラフェン層を転写法で絶縁基板に移す必要があり、品質低下のために応用が制限されている。そこで、半導体デバイス応用のために、Ni 触媒下面に成長させて表面金属層をエッチングするプロセス等の転写を避ける各種のプロセスが提案されている[22]。

カーボンナノウォール(CNW)は、数層のグラフェンから構成されるナノカーボン材料であり[23]、その単層の極限がグラフェンであるため、層数や結晶品質の制御によりグラフェンと同等の特性を示すことが期待されている。CNW は触媒なしに成長が可能のため[24]、半導体プロセスと整合性が良く、発見当初からその形状を活かした応用が検討されてきた。例えば、ナノ構造体のテンプレートや燃料電池の触媒のサポートなどが提案されている。また、半導体デバイス応用を想定すると、品質の向上やキャリアの制御が重要であり、水素プロセスや窒素ドーピング等が試みられている。しかし、触媒を用いないため位置制御が困難であり、電界効果トランジスタ(FET)構造の作製上の問題となっていた。我々は、自己組織化プロセスを用いて CNW を配列成長させることに成功し、さらなる成長条件の探索を進めている[25-28]。

さて、周知のように、インフルエンザは、公衆衛生上[29-31]の大きな問題である。A 型インフルエンザウイルスは Orthomyxoviridae 科に属しているが、RNA ウイルスであるため、感染する宿主範囲[32, 33]が容易に変化する可能性がある。例えば、高病原性鳥インフルエンザの H5N1 型の感染性の変化が遺伝子工学を用いて研究されている[34]。そこで、我々は、A 型インフルエンザウイルスの変化を常にチェックしなければならないため、高感度のセンサーシステムが求められている。

我々は、ナノカーボン素子の応用として高感度バイオセンサ開発を目指している。特に、鳥インフルエンザウイルスのヒト適応性の獲得を特異的に検出するセンサ開発を行っている。現在、2 つの鳥インフルエンザ(H5N1、H7N9 亜型)のヒト感染事例が社会的問題となり、遺伝子変異によるパンデミック発生の可能性が世界規模で懸念されている。そのため、当該ウイルスのヒト適応性監視技術の開発が渴望されているが、現在までにその開発・実用化は進んでいない。ヒト適応性変異は、唯一、ヒト喉の受容体シアロ糖鎖結合性により検出でき[35-37]、その感度向上により世界規模の迅速監視が可能な実用的監視体制が築かれる。その中で、ナノカーボン材料は次世代半導体の候補であると共に、液中で安定な表面構造を持ち、高感度バイオセンサとしても卓越した性能を持つ。ナノカーボン材料表面をウイルス受容体シアロ糖鎖疑似分子で修飾した電子デバイスを開発することで[38]、鳥ウイルスのヒト適応性獲得を短時間に目視的に捉えるバイオセンサ開発とシステム化を行っている。

本論文では、糖鎖プローブの最適化を目指して、糖鎖反応性の比較基準の構築のための各種プロセス依存

性をまとめた後、展開手法の比較を行った結果を述べる。ここでは、糖鎖中のアミノ基による結合、ウシ血清アルブミン(BSA)固定化による結合、高分子鎖による結合等の手法について比較した。また、センサーネットワーク構築のための人工知能(AI)技術応用を目指したウイルス定量化のための画像解析についても述べる。次に、グラフェンデバイスへの応用と脂質の制御として、糖脂質の反応性の解析と脂質の膜融合を用いた分布制御を述べた後、デバイス材料の特性の改良について述べる。最後に、日仏連携構築に関して NPO 非営利組織「SOS médecin」等の調査結果をまとめて、感染症医療への貢献を議論する。

2 結果と議論

2-1 糖鎖プローブの分布制御

糖鎖プローブの最適化において、まず、反応系の条件を整えて比較する必要がある。そこで、各プロセスの条件依存性(反応時間、分子濃度等)を酵素結合抗体免疫測定法(ELISA)により調べて、糖鎖の反応性の比較基準を構築した。プレートには、UVプレート: Corning® Universal-BIND™ Plate, COSTER 2504, MAXISORP: イムノプレート F96 平底マキシソープ, Thermo 442404、ブロッキングレスプレート: ELISA用プレート(ブロッキングレスタイプ)、住友ベークライト株式会社 BS-X7310を用いた。まず、ウイルスとの反応時間を1時間から24時間まで変化させてELISAにより評価を行い、1時間でも糖鎖に対する特異性が見えるものの、12時間程度で特異反応による吸光度が大きくなり(図1)、一方、24時間の反応ではバックグラウンドが増加するため、12時間の反応時間が最適と分かった。そして、ウイルス濃度を変化させて実験を行うことで、ウイルス量が多すぎない場合には吸光度でウイルス量を見積もれることが分かった。

一例として、HAタンパク質及びインフルエンザウイルスと糖鎖の反応を調べた結果を述べる。まず、糖鎖分子を1000~15.6 ng/ml(シアロ糖鎖ポリマー)、1433~22.53 pg/ml(SGP)の濃度でプレート上に展開した後、ヒトおよび鳥由来ウイルスとして各々A/California/07/2009(H1N1)、A/mallard/Hokkaido/24/2009(H5N1)を8HAUの濃度で滴下するか、ウイルスタンパク質としてヒトウイルスH1HAおよび鳥ウイルスH5HA

を500 ng/mlの濃度で滴下した後、ウイルスの抗体および発色分子を結合させ分光光度計で結合量を見積もった。図2にシアロ糖鎖ポリマー[39]とヒト型、鳥型ウイルスの反応に対する吸光度を示す。図2で赤線はヒト型受容体、青線は鳥型受容体への結合性を示す。鳥型、ヒト型に応じて、反応性が高い糖鎖の配位が異なることが分かった。以上の結果から、糖鎖の反応性の比較基準を構築できたと言える。

さて、シアロ糖鎖ポリマーでは、シアロラクトサミンが高分子の側鎖に結合していて、分散性が良いと思われる。そこで、シアリルラクトースとシアロ糖鎖ポリマーのウイルスとの反応性に関して赤血球凝集阻害活性により調べた。その結果、鳥型のウイルスに対して同程度の阻害効果を持つのに対し、ヒト型ではシア

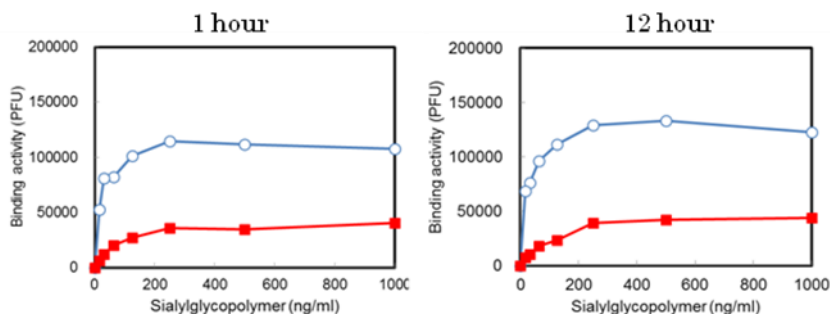


図1: A/mallard/Hokkaido/24/2009 (H5N1)に対する糖鎖の反応. 反応時間は1 hと12 hを示した。

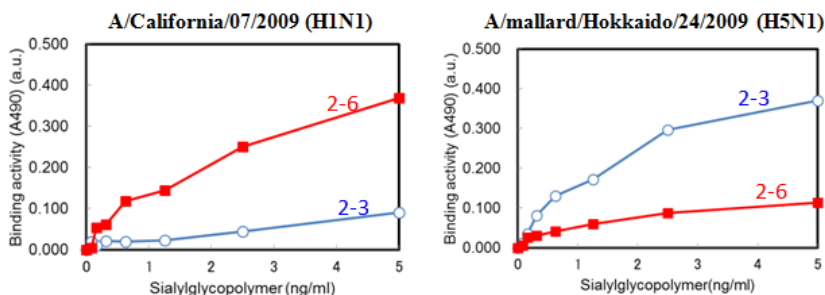


図2: ヒト型、鳥型ウイルスとシアロ糖鎖ポリマーの反応

ロ糖鎖の配位が異なることが分かった。以上の結果から、糖鎖の反応性の比較基準を構築できたと言える。

さて、シアロ糖鎖ポリマーでは、シアロラクトサミンが高分子の側鎖に結合していて、分散性が良いと思われる。そこで、シアリルラクトースとシアロ糖鎖ポリマーのウイルスとの反応性に関して赤血球凝集阻害活性により調べた。その結果、鳥型のウイルスに対して同程度の阻害効果を持つのに対し、ヒト型ではシア

リラクトースの阻害効果が弱かった(図 3)。これは、ヒト型糖鎖では傘型の配置でウイルスと結合するため、適度のスペースが必要であり、高分子鎖が糖鎖を分散させるのに有効であることを示している。

そこで、糖鎖プローブ構造の最適化のため、展開手法の比較を行った。基板との吸着力が弱いと洗浄プロセスにより展開分子の減少が起こることも考慮して、ここでは、糖鎖中のアミノ基による結合、ウシ血清アルブミン(BSA)固定化による結合、高分子鎖による結合、および、脂質の膜融合を用いる手法について比較した結果を述べる。

シアリルラクトースのアミノ基を用いた展開に関して原子間力顕微鏡(AFM)で観察すると、展開状態は高さが1 nm以下程度とそろった状態にあるが(図 4)、ウイルスとの反応を調べると反応性が検出できなかった。そこで、BSA 固定化により展開してウイルスとの反応を光学的に検出したところ、

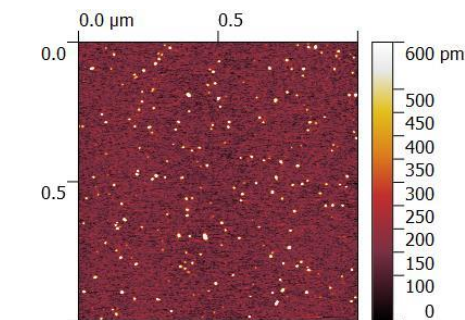


図 4：シアリルラクトースの AFM 像

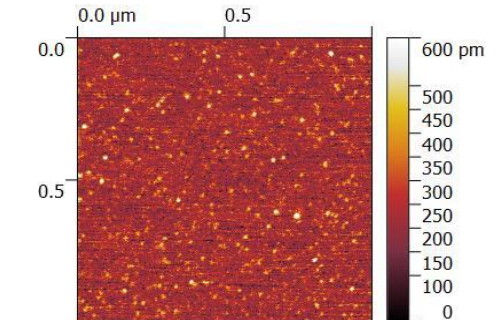


図 5：高分子固定化糖鎖の AFM 像

ウイルスの感染性に応じた特異的反応性を示した。この場合、BSA が基板への吸着サイトとして働いていると考えられる。

高分子鎖を用いた展開でも同様にウイルスとの選択的結合を検出できた。この場合、AFM 像から、高さが 0.6 nm 程度でそろっていることが分かった(図 5)。つまり、高分子鎖で基板に吸着し、側鎖のみがプローブとして配置された状態であるということである。また、その結果、結合性のゆらぎが少なく比較的安定したプローブとなっている。

次に、糖鎖を 2 本鎖でシアル酸を持つ Sialylglycopeptide (SGP)に変更して糖鎖プローブの評価を進めた。SGP では、アミノ基が多いためアミノ基による展開でもウイルスとの反応性が検出可能であった(図 6)。

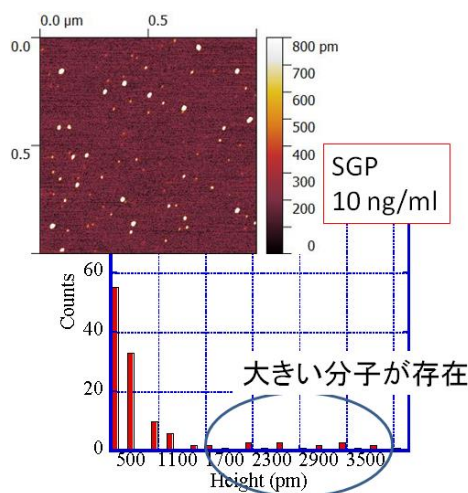


図 7：SGP の AFM 像

また、反応性が高いデータも得られ、プローブとして適当であると思われる。しかし、高分子鎖を用いた

プローブに比べて反応性のゆらぎが大きい。また、AFM 像からも高さの分布が見られた(図 7)。

そこで、固定化手法の改良として BSA 固定化による糖鎖の展開状態の違いを AFM により調べた結果について述べる。BSA に固定化した SGP では、糖鎖の数に比べて BSA の数が少なくなるため展開された BSA の密度は減少するが、局所的に糖鎖濃度の高い状態が達成される。図 8 (a)に示すように、100 ng/mL の濃

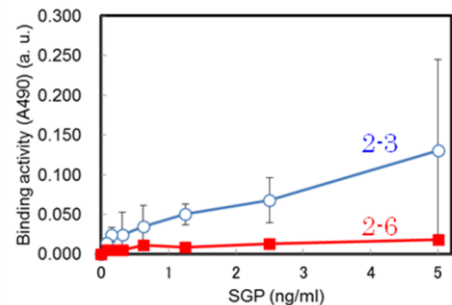


図 6：SGP の鳥ウイルスとの反応

度では 3 nm 程度の少数の粒が観測され、一部に凝集体と思われる大きな粒が観測された。濃度を 10 倍にすると、図 8 (b) に示すように、BSA と思われる小さい粒の数が増大し、

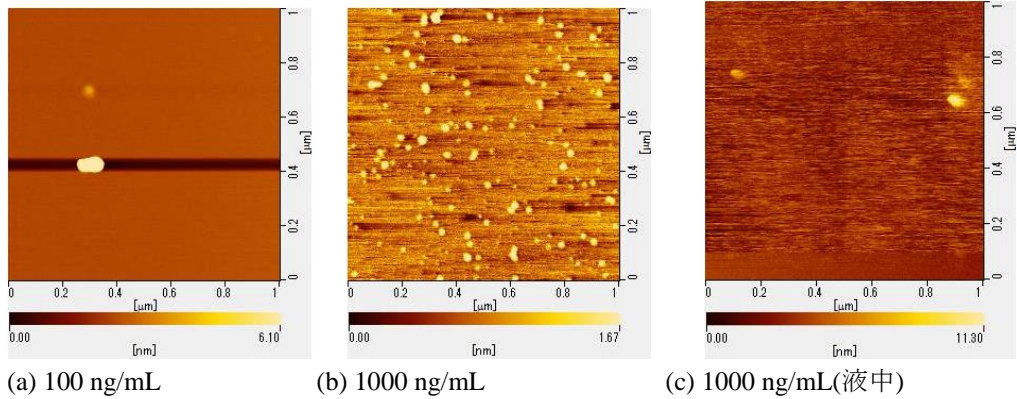


図 8 : BSA 固定化糖鎖の AFM 観察像

また、一部に大きな粒も観測されたが、その数は少なかった。AFM で観測された BSA には糖鎖が修飾されていると思われるが大気中観察では BSA のみと同程度の高さ (3 nm) で観測された。次に液中で観察したところ (図 8 (c))、高さが 6~9 nm と分布を持った小さい粒が観測され、これは液中で BSA 上の糖鎖が揺らいでいる状態と考えられる。また、ELISA によりウイルスとの反応性を評価したが、図 9 に示すように比較的安定していた。今後ウイルスとの反応性を実空間で調べて最適化を進める予定である。

一方、ウイルスと細胞や糖鎖の結合に関して、微小な信号を解析しなければならないため、多数の感染実験から結合性を評価する必要がある。解析効率の向上により大電流化の要件の緩和が期待されるため、機械学習によるウイルス結合量の評価を進めている。264 個の試料を準備し、バックグラウンド信号の処理を検討し、A/D 変換のウィンドウを変化させてデータの取り込みを試みた。特に、ウイルスとの反応性を調べるにあたり、反応評価実験に使用するウイルスの的確な定量が重要である。すなわち、常に細胞感染による定量化を行うことと、反応実験中にも定量ラインを組み込んで同時実験を行うことでエラーが減少して正確に比べることができる。細胞感染による定量化では細胞が死滅したプラークをカウントすることで行うが、正確な読み取りには経験を要する。そこで、人工知能(AI)による定量化を目指して、プラーク写真の画像解析による定量化を検討した。

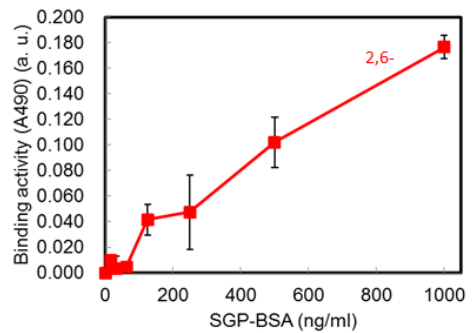


図 9 : BSA 固定化 SGP の ELISA

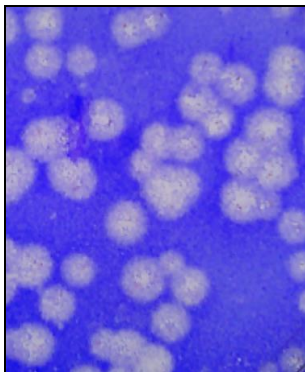


図 10 : ウイルスのプラークの例

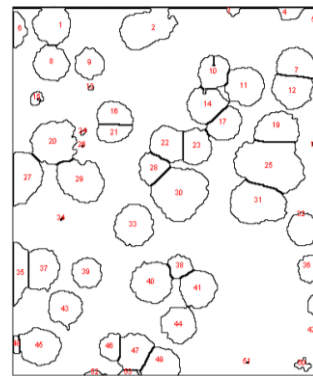


図 11 : 画像処理の一例。数字はカウンティング

図 10 に一例を示すウイルスのプラーク写真を用いて画像処理を検討した結果を述べる。色調変化処理を行った後、画像解析によるプラークをカウントしたところ、この場合は 53 個であった (図 11)。また、一つのプラークを分割して多くカウントしてしまうものに対しては膨張処理が適していることがわかった。さらに、

小さいものを除外するための閾値を機械学習により設定することでより正確なカウンティングが可能になると思われる。ここで開発した AI を各種条件のインフルエンザウイルスに適用して定量化の精度を上げていきたい。

2-2 グラフェンデバイスへの応用と脂質の制御

我々は細胞表面を模擬することでウイルス検出の高感度化を目指

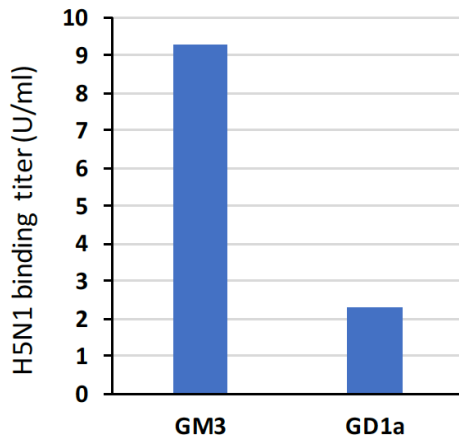


図 13：糖脂質 GM3, GD1a へのインフルエンザウイルス H5N1 の結合 (ELISA)

を ELISA にて調べた結果の一例を図 13 に示す。この結果からシアル酸が多い GD1a よりシアル酸が一つしかない GM3 の方がより結合力があることが分かった。これは HA

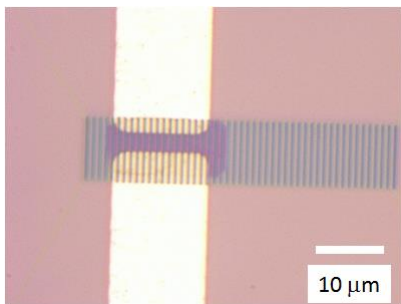
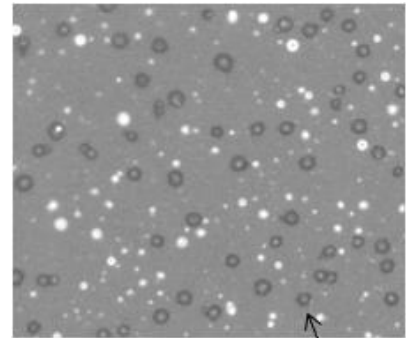


図 14：酸素プラズマで処理されたチャネル

抗原との結合にはシアル酸の数ではなく、他の糖鎖と脂質を含めた糖脂質全体との結合として理解すべきことを示唆している。今後、糖鎖の種類依存性や反応場所の特定等から構造の最適化を行っていく予定である。糖鎖プローブの制御と合わせてデバイス特性の改良も行っている。FET 構造を用いたインフルエンザウイルスとの反応性評価では、ディラック点に 32.6 mV のシフトが見られ、選択的反応を検出できた。デバイス特性の改良として、2 次元材料の成長制御による高性能化を図るとともに [40-42]、デバイスプロセスからの改良として、プラズマプロセスによる電気抵抗の低減を検討した [28]。図 14 に光学顕微鏡で観察したチャネルの一例を示すが、プラズマ CVD で成長させたナノカーボンチャネルに対して酸素プラズマで処理を行った結果、配列化されたチャネルが暗い領域として見えている。ゲートのリーク電流を測定すると、プラズマ処理の前後で図 15 (a) から図 15 (b) のよ

しているが、細胞表面が脂質から構築されていることを活かして、脂質の展開によるデバイス開発を行っている。そこで、PC(ホスファチジルコリン)、PE(ホスファチジルエタノールアミン)、コレステロールから人工的に平面膜を作成し、そこに、マウスから採取した脂質を膜融合させることで糖鎖のドメイン構造を作製した。その結果、GM3 をもつ領域の展開が反応時間や反応温度等で制御できることが分かった。例えば、反応時間とともにドメイン成長が起こっていることが分かった (図 12)。一方、ウシ脳由来の糖脂質とインフルエンザ H5N1 (A/mallard/Hokkaido/24/2009) との結合性



GM3 only mice由来細胞からの生体膜のドメイン

図 12：脂質の展開状態 (40 分融合) の蛍光顕微鏡像

糖鎖プローブの制御と合わせてデバイス特性の改良も行っている。FET 構造を用いたインフルエンザウイルスとの反応性評価では、ディラック点に 32.6 mV のシフトが見られ、選択的反応を検出できた。デバイス特性の改良として、2 次元材料の成長制御による高性能化を図るとともに [40-42]、デバイスプロセスからの改良として、プラズマプロセスによる電気抵抗の低減を検討した [28]。図 14 に光学顕微鏡で観察したチャネルの一例を示すが、プラズマ CVD で成長させたナノカーボンチャネルに対して酸素プラズマで処理を行った結果、配列化されたチャネルが暗い領域として見えている。ゲートのリーク電流を測定すると、プラズマ処理の前後で図 15 (a) から図 15 (b) のよ

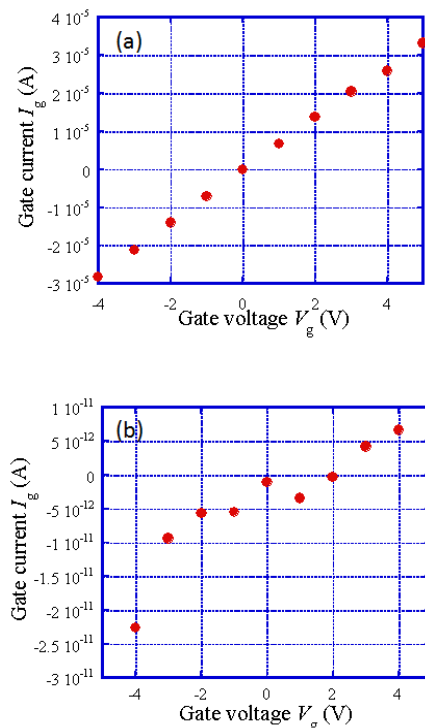


図 15：酸素プラズマによるゲートリーク電流の変化、(a) 処理前、(b) 処理後

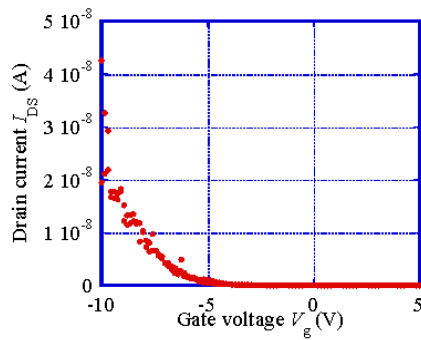


図 16 : FET の伝達特性

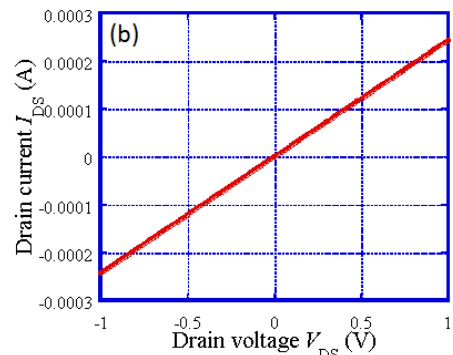
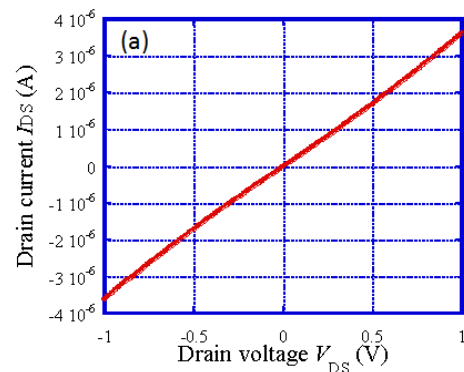


図 17 : 水素プラズマ処理による FET の出力特性の変化、(a) 処理前、(b) 処理後

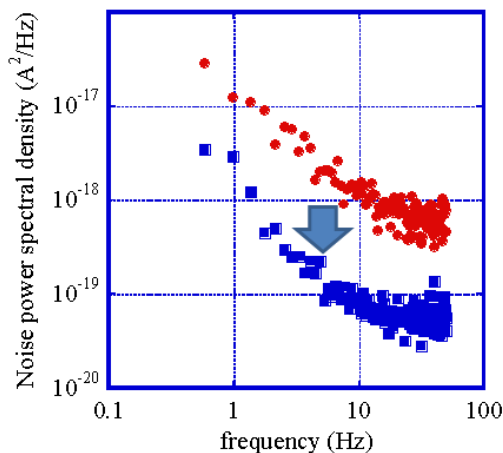


図 18 : デバイスのノイズスペクトルの水素プラズマ処理による変化

に 1/3 に低減できることもわかった。プラズマ処理後の FET の伝達特性を図 16 に示すが、p 型特性を示すトランジスタとなっている。ただし、酸素プラズマは電極の密着性に影響を与えるため、水素プラズマによるエッチングを検討した。その結果、エッチングによりドレイン・ソース間の電流電圧特性が図 17(a) から図 17(b) のように変化し、プラズマ処理によりドレイン電流が増加することがわかった。これは、検出電流の増大を可能とする。プラズマプロセスは特に電極界面での欠陥を減少させていると考えられ、ノイズスペクトルによる解析から(図 18)、1/f 型のノイズの強度の減少も観測された[28]。

日仏連携構築としては、NPO 非営利組織「SOS médecin」を中心に調査した。この組織は、無線により 365 日 24 時間、電話で自宅に往診を依頼できる緊急時医療を提供している。加盟医師は 1000 名、年間利用数は 80 万件以上であり、現地の感染症医療に大きな貢献をしている。遠隔で感染情報を収集できるセンサーネットワークの導入について引き続き情報交換を行い、必要な性能要件を検討し、開発システムとの比較を行っていく予定である。

3 まとめ

本研究ではセンサーネットワークを目指して、インフルエンザウイルスに対する超高感度センサを開発し、そのデータ処理方法を確立・システム化する。そこで、効率的な検出のための糖鎖プローブの分布制御を行った。まず、各プロセスの条件依存性を調べて、糖鎖の反応性の比較基準を構築した。そして、糖鎖プローブ構造の最適化のため、展開手法の比較を行った。基板との吸着力が弱いと洗浄プロセスにより展開分子の減少が起こることも考慮して、ここでは、糖鎖中のアミノ基による結合、BSA 固定化による結合、高分子鎖による結合、および、脂質の膜融合を用いる手法について比較した。シアリルラクトースのアミノ基を用いた展開に関して、展開状態は高さが 1 nm 以下程度とそろった状態にあるが、ウイルスとの反応性が検出でき

なかった。そこで、BSA 固定化により展開すると、ウイルスの感染性に応じた特異的反応性を示した。高分子鎖を用いた展開でも同様にウイルスとの選択的結合を検出できた。高分子鎖で基板に吸着し、側鎖のみがプローブとして配置された状態であることがわかり、結合性のゆらぎが少なく比較的安定したプローブとなっていた。次に、SGP の評価を行った。SGP では、アミノ基による展開でもウイルスとの反応性が検出可能であり、反応性が高いデータも得られた。しかし、高分子鎖を用いたプローブに比べて反応性のゆらぎが大きかった。一方、ウイルスと細胞や糖鎖の結合に関して、微小な信号を解析しなければならないため、多数の感染実験から結合性を評価する必要がある。解析効率の向上により大電流化の要件の緩和が期待されるため、反応評価実験に使用するウイルスのブランク写真の画像解析による定量化も検討した。糖鎖プローブの制御と合わせてデバイス特性の改良も行った。FET 構造を用いたインフルエンザウイルスとの反応性評価では、ディラック点に 32.6 mV のシフトが見られ、選択的応答を検出できた。デバイス特性の改良として、2 次元材料の成長制御による高性能化を図るとともに、デバイスプロセスからの改良として、プラズマプロセスによる電気抵抗の低減が可能であることを述べた。今後、日仏連携構築を活かして、遠隔で感染情報を収集できるセンサーネットワークの導入について必要な性能要件を検討し、開発システムとの比較を行っていく予定である。

【参考文献】

- [1] S. Iijima and T. Ichihashi: "Single-shell carbon nanotubes of 1-nm diameter," *Nature*, Vol. 363, 603-605 (1993)
- [2] M. S. Dresselhaus, G. Dresselhaus, and P. C. Eklund: *Science of Fullerenes and Carbon Nanotubes* (Academic Press, New York, 1996)
- [3] K. S. Novoselov, A. K. Geim, S. V. Morozov, D. Jiang, Y. Zhang, S. V. Dubonos, I. V. Grigorieva, and A. A. Firsov: "Electric Field Effect in Atomically Thin Carbon Films," *Science*, Vol. 306, 666-669 (2004)
- [4] A. K. Geim: "Graphene: Status and Prospects," *Science*, Vol. 324, 1530-1534 (2009)
- [5] M. S. Fuhrer, C. N. Lau, and A. H. MacDonald: "Graphene: Materially Better Carbon," *MRS Bull.*, Vol. 35, 289-295 (2010)
- [6] W. Wongwiriyanpan, S. Honda, H. Konishi, T. Mizuta, T. Ikuno, T. Ito, T. Maekawa, K. Suzuki, H. Ishikawa, K. Oura, and M. Katayama: "Single-Walled Carbon Nanotube Thin-Film Sensor for Ultrasensitive Gas Detection," *Jpn. J. Appl. Phys.*, Vol. 44, L482-L484 (2005)
- [7] K. Maehashi, T. Katsura, K. Matsumoto, K. Kerman, Y. Takamura, and E. Tamiya: "Label-Free Protein Biosensor Based on Aptamer-Modified Carbon Nanotube Field-Effect Transistors," *Anal. Chem.*, Vol. 79, 782-787 (2007)
- [8] K. Maehashi, K. Matsumoto, Y. Takamura and E. Tamiya: "Aptamer-Based Label-Free Immunosensors Using Carbon Nanotube Field-Effect Transistors," *Electroanalysis*, Vol. 21, 1285-1290 (2009)
- [9] D. Kaminishi, H. Ozaki, Y. Ohno, K. Maehashi, K. Inoue, K. Matsumoto, Y. Seri, A. Masuda, and H. Matsumura: "Air-stable n-type carbon nanotube field-effect transistors with Si₃N₄ passivation films fabricated by catalytic chemical vapor deposition," *Appl. Phys. Lett.*, Vol. 86, 113115 (2005)
- [10] K. Maehashi, Y. Ohno, K. Inoue, K. Matsumoto, T. Niki, and H. Matsumura: "Electrical characterization of carbon nanotube field-effect transistors with SiN_x passivation films deposited by catalytic chemical vapor deposition," *Appl. Phys. Lett.*, Vol. 92, 183111 (2008)
- [11] K. Maehashi, H. Ozaki, Y. Ohno, K. Inoue, K. Matsumoto, S. Seki, and S. Tagawa: "Formation of single quantum dot in single-walled carbon nanotube channel using focused-ion-beam technique," *Appl. Phys. Lett.*, Vol. 90, 023103 (2007)
- [12] Y. Ohno, Y. Asai, K. Maehashi, K. Inoue, and K. Matsumoto: "Room-temperature-operating carbon nanotube single-hole transistors with significantly small gate and tunnel capacitances," *Appl. Phys. Lett.*, Vol. 94, 053112 (2009)

- [13] T. Kawahara, S. Yamaguchi, K. Maehashi, Y. Ohno, K. Matsumoto, and T. Kawai: "Robust Noise Modulation of Nonlinearity in Carbon Nanotube Field-Effect Transistors," *Jpn. J. Appl. Phys.*, Vol. 49, 02BD11 (2010)
- [14] T. Kawahara, S. Yamaguchi, K. Maehashi, Y. Ohno, K. Matsumoto, and T. Kawai: "Cobalt Nano Particle Size Dependence of Noise Modulations in Relation to Nonlinearity," *e-J. Surf. Sci. Nanotech.*, Vol. 8, 115-120 (2010)
- [15] T. Kawahara, S. Yamaguchi, Y. Ohno, K. Maehashi, K. Matsumoto, S. Mizutani, K. Iataka: "Diameter dependence of 1/f noise in carbon nanotube field effect transistors using noise spectroscopy," *Appl. Surf. Sci.*, Vol. 267, 101-105 (2013)
- [16] T. Kawahara, S. Yamaguchi, K. Maehashi, Y. Ohno, K. Matsumoto, S. Mizutani: "Gate voltage control of stochastic resonance in carbon nanotube field effect transistors," *IEEE Conf. Proc.: 2011 21st Int. Conf. Noise and Fluctuations (ICNF)*, 364-367 (2011)
- [17] T. Kawahara, S. Yamaguchi, Y. Ohno, K. Maehashi, K. Matsumoto, K. Itaka: "Gate voltage dependence of 1/f noise in carbon nanotubes with the different metal contacts," *IEEE Conf. Proc.: 2013 22nd Int. Conf. Noise and Fluctuations (ICNF)*, doi: 10.1109/ICNF.2013.6578970 (2013)
- [18] K. S. Novoselov, V. I. Fal'ko, L. Colombo, P. R. Gellert, M. G. Schwab, and K. Kim: "A roadmap for graphene," *Nature*, Vol. 490, 192-200 (2012)
- [19] F. Schwierz: "Graphene transistors," *Nat. Nanotechnol.*, Vol. 5, 487-496 (2010)
- [20] L. V. Nang and E. Kim: "Low-temperature synthesis of graphene on Fe₂O₃ using inductively coupled plasma chemical vapor deposition," *Mater. Lett.*, Vol. 92, 437-439 (2013)
- [21] X. Li, W. Cai, J. An, S. Kim, J. Nah, D. Yang, R. Piner, A. Velamakanni, I. Jung, E. Tutuc, S. K. Banerjee, L. Colombo, and R. S. Ruoff: "Large-Area Synthesis of High-Quality and Uniform Graphene Films on Copper Foils," *Science*, Vol. 324, 1312-1314 (2009)
- [22] Y. Wu, K. A. Jenkins, A. V. Garcia, D. B. Farmer, Y. Zhu, A. A. Bol, C. Dimitrakopoulos, W. Zhu, F. Xia, P. Avouris, and Y. Lin: "State-of-the-Art Graphene High-Frequency Electronics," *Nano Lett.*, Vol. 12, 3062-3067 (2012)
- [23] Y. Wu, P. Qiao, T. Chong, and Z. Shen: "Carbon Nanowalls Grown by Microwave Plasma Enhanced Chemical Vapor Deposition," *Adv. Mater.*, Vol. 14, 64-67 (2002)
- [24] K. Tanaka, M. Yoshimura, A. Okamoto, and K. Ueda: "Growth of Carbon Nanowalls on a SiO₂ Substrate by Microwave Plasma-Enhanced Chemical Vapor Deposition," *Jpn. J. Appl. Phys.*, Vol. 44, 2074-2076 (2005)
- [25] T. Kawahara, S. Yamaguchi, Y. Ohno, K. Maehashi, K. Matsumoto, K. Okamoto, R. Utsunomiya, and T. Matsuba: "Carbon Nanowall Field Effect Transistors Using a Self-Aligned Growth Process," *e-J. Surf. Sci. Nanotech.*, Vol. 12, 225-229 (2014)
- [26] T. Kawahara, S. Yamaguchi, Y. Ohno, K. Maehashi, K. Matsumoto, K. Okamoto, R. Utsunomiya, T. Matsuba, Y. Matsuoka, and M. Yoshimura: "Raman spectral mapping of self-aligned carbon nanowalls," *Jpn. J. Appl. Phys.*, Vol. 53, 05FD10 (2014)
- [27] T. Kawahara, Y. Ohno, K. Maehashi, K. Matsumoto, K. Okamoto, R. Utsunomiya, and T. Matsuba: "Noise Spectroscopy of Self-aligned Carbon Nanowalls," *IEEE Conf. Proc.: 2015 23rd Int. Conf. Noise and Fluctuations (ICNF)*, 108-111 (2015)
- [28] T. Kawahara, S. K. Rupesh, Y. Ohno, K. Maehashi, K. Matsumoto, K. Okamoto, R. Utsunomiya, T. Matsuba, "Effects of the plasma process for self-aligned nanocarbon field-effect transistors," *IEEE Conf. Proc.: 2017 24rd Int. Conf. Noise and Fluctuations (ICNF)*, DOI: 10.1109/ICNF.2017.7985984 (2017)
- [29] H. Heesterbeek, R. M. Anderson, V. Andreasen, S. Bansal, D. D. Angelis, C. Dye, K. T. D. Eames, W. J. Edmunds, S. D. W. Frost, S. Funk, T. D. Hollingsworth, T. House, V. Isham, P. Klepac, J. Lessler, J. O. Lloyd-Smith, C. J. E. Metcalf, D. Mollison, L. Pellis, J. R. C. Pulliam, M. G. Roberts, C. Viboud, and Isaac Newton Institute IDD Collaboration: "Modeling infectious disease dynamics in the complex landscape of global health," *Science*, Vol. 347, aaa4339 (2015)

- [30] P. C. Soema, R. Kompier, J. P. Amorij, and G. F. Kersten: “Current and next generation influenza vaccines: Formulation and production strategies,” *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, Vol. 94, 251-263 (2015)
- [31] P. S. Pillai, R. D. Molony, K. Martinod, H. Dong, I. K. Pang, M. C. Tal, A. G. Solis, P. Bielecki, S. Mohanty, M. Trentalange, R. J. Homer, R. A. Flavell, D. D. Wagner, R. R. Montgomery, A. C. Shaw, P. Staeheli, and A. Iwasaki: “Mx1 reveals innate pathways to antiviral resistance and lethal influenza disease,” *Science*, Vol. 352, 463-466 (2016)
- [32] A. J. W. Te Velthuis and E. Fodor: “Influenza virus RNA polymerase: insights into the mechanisms of viral RNA synthesis,” *Nat. Rev. Microbiol.*, Vol. 14, 479-493 (2016)
- [33] S. Yamada, Y. Suzuki, T. Suzuki, M. Q. Le, C. A. Nidom, Y. Sakai-Tagawa, Y. Muramoto, M. Ito, M. Kiso, T. Horimoto, K. Shinya, T. Sawada, M. Kiso, T. Usui, T. Murata, Y. Lin, A. Hay, L. F. Haire, D. J. Stevens, R. J. Russell, S. J. Gamblin, J. J. Skehel, and Y. Kawaoka: “Haemagglutinin mutations responsible for the binding of H5N1 influenza A viruses to human-type receptors,” *Nature*, Vol. 444, 378-382 (2006)
- [34] M. Imai, T. Watanabe, M. Hatta, S. C. Das, M. Ozawa, K. Shinya, G. Zhong, A. Hanson, H. Katsura, S. Watanabe, C. Li, E. Kawakami, S. Yamada, M. Kiso, Y. Suzuki, E. A. Maher, G. Neumann, and Y. Kawaoka: “Experimental adaptation of an influenza H5 haemagglutinin (HA) confers respiratory droplet transmission to a reassortant H5 HA/H1N1 virus in ferrets,” *Nature*, Vol. 486, 420-428 (2012)
- [35] T. Ito, Y. Suzuki, T. Suzuki, A. Takada, T. Horimoto, K. Wells, H. Kida, K. Otsuki, M. Kiso, H. Ishida, and Y. Kawaoka: “Recognition of N-glycolylneuraminic acid linked to galactose by the alpha2,3 linkage is associated with intestinal replication of influenza A virus in ducks,” *J. Virol.*, Vol. 74, 9300-9305 (2000)
- [36] Y. Suzuki, T. Ito, T. Suzuki, R. E. Jr. Holland, T. M. Chambers, M. Kiso, H. Ishida, and Y. Kawaoka: “Sialic acid species as a determinant of the host range of influenza A viruses,” *J. Virol.*, Vol. 74, 11825-11831 (2000)
- [37] A. Chandrasekaran, A. Srinivasan, R. Raman, K. Viswanathan, S. Raguram, T. M. Tumpey, V. Sasisekharan, and R. Sasisekharan: “Glycan topology determines human adaptation of avian H5N1 virus hemagglutinin,” *Nat. Biotechnology*, Vol. 26, 107-113 (2008)
- [38] T. Kawahara, H. Hiramatsu, Y. Suzuki, S. Nakakita, Y. Ohno, K. Maehashi, K. Matsumoto, K. Okamoto, T. Matsuba, R. Utsunomiya, “Development of Nano-Carbon Biosensors Using Glycan for Host Range Detection of Influenza Virus,” *Condens. Matter*, Vol. 1, 7 (2016)
- [39] K. Totani, T. Kubota, T. Kuroda, T. Murata, K. I. Hidari, T. Suzuki, Y. Suzuki, K. Kobayashi, H. Ashida, K. Yamamoto, and T. Usui: “Chemoenzymatic synthesis and application of glycopolymers containing multivalent sialyloligosaccharides with a poly(L-glutamic acid) backbone for inhibition of infection by influenza viruses,” *Glycobiology*, Vol. 13, 315-326 (2003)
- [40] R. Papon, K. P. Sharma, R. D. Mahayavanshi, S. Sharma, R. Vishwakarma, M. S. Rosmi, T. Kawahara, J. Cline, G. Kalita, M. Tanemura, “CuNi binary alloy catalyst for growth of nitrogen-doped graphene by low pressure chemical vapor deposition,” *Phys. Status Solidi Rapid Res. Lett.*, Vol. 10, 749-752 (2016)
- [41] R. D. Mahayavanshi, G. Kalita, K. P. Sharma, M. Kondo, T. Dewa, T. Kawahara, M. Tanemura, “Synthesis of MoS₂ ribbons and their branched structures by chemical vapor deposition in sulfur enriched environment,” *Appl. Surf. Sci.*, Vol. 409, 396-402 (2017)

〈発表資料〉

題名	掲載誌・学会名等	発表年月
Synthesis of MoS ₂ ribbons and their branched structures by chemical vapor deposition in sulfur enriched environment	Appl. Surf. Sci.	2017年7月
Effects of the plasma process for self-aligned nanocarbon field-effect transistors	IEEE Conf. Proc.: 2017 24rd Int. Conf. Noise and Fluctuations (ICNF)	2017年7月
Encapsulation of transition metal dichalcogenides crystals with room temperature plasma deposited carbonaceous films	RSC Adv.	2017年8月
カーボンナノウォール FET のプラズマプロセスの電極ノイズへの影響	第37回表面科学学術講演会・第58回真空に関する連合講演会	2017年8月
Low temperature wafer-scale synthesis of boron-nitride film by surface wave assisted microwave plasma chemical vapor deposition	第78回応用物理学会秋季学術講演会	2017年9月
インフルエンザバイオセンサー開発のための糖鎖分子の比較	第78回応用物理学会秋季学術講演会	2017年9月
細胞表面環境を模したグラフェン FET によるインフルエンザウイルス検出	第78回応用物理学会秋季学術講演会	2017年9月
Therapeutic effects of edible brown alga <i>Undaria pinnatifida</i> (wakame) in the mice infected with herpes simplex virus	21st ICN (International Congress of Nutrition)	2017年10月
A novel α -glucan from an edible mushroom, <i>Grifola frondosa</i> (Maitake), exerts the therapeutic effects on influenza A virus infection	21st ICN (International Congress of Nutrition)	2017年10月
Sugar Chains Modified Nano-carbon Bio-sensors for Host Range Detection of Influenza Viruses	2017 International Symposium on Micro-NanoMechatronics and Human Science	2017年12月
グラフェン FET 上でのインフルエンザウイルス/抗体結合のウレアーゼ反応による検出	第65回応用物理学会春季学術講演会	2018年3月
多チャンネルグラフェン FET によるインフルエンザウイルス検出	第65回応用物理学会春季学術講演会	2018年3月
マイクロウェルと複合化したグラフェントランジスタを用いたインフルエンザウイルスのヒト感染性と亜型の鑑別	第65回応用物理学会春季学術講演会	2018年3月
抗ライノウイルス抗体価の経時的変化に及ぼす納豆菌・納豆の影響	日本薬学会第138年会	2018年3月
納豆菌及び納豆のマウスノロウイルス増殖抑制効果	日本薬学会第138年会	2018年3月