

---

Active aging を支援するバイオメディカル工学の研究拠点  
-福島県の震災復興に貢献する医工連携研究-

---

平成 26 年度～平成 30 年度私立大学戦略的研究基盤形成支援事業

研 究 成 果 報 告 書

令和元年 5 月

学校法人名 日本大学

大学名 日本大学

研究組織名 大学院工学研究科

研究代表者 酒谷 薫

(日本大学工学部教授)

# 目次

[頁]

はじめに	4
研究成果報告書概要	5-124
課題別報告書	
<b>研究課題1(新しい予防医学システムの開発)</b>	
1-1: 脳と心の健康状態(ストレス、認知機能)を非侵襲的に評価、診断するシステムの開発 (酒谷薫、大山勝徳 他)	125-138
1-2: 健康データを管理、解析し、脳と心の健康状態を自動判定、管理する技術(酒谷薫、鳶田聡 他)	139-149
1-3: 災害に強い医療情報ネットワークの開発(見越大樹、竹中豊文)	150-160
1-4: 脳と心の健康障害(ストレス障害、認知症)に対する非薬物療法による予防・治療プログラムの 開発とその神経基盤の解明(酒谷薫 他)	161-163
1-5: 高齢者の外傷基準のための実験とコンピュータシミュレーション(西本哲也)	164-167
<b>研究課題2(人に優しい診断治療機器の開発)</b>	
<b>2-1: Active aging を支援する人にやさしい診断機器の開発</b>	
2-1-1: 術中の非侵襲的血流モニタリング装置の開発(酒谷薫 他)	168-169
2-1-2: CIGS イメージング装置による深部静脈血管の可視化(村山嘉延、酒谷薫 他)	173-175
2-1-3: 非接触モーションセンサーを用いたリハビリ支援システムの開発(酒谷薫 他)	170-172
2-1-4: テラヘルツ波を用いた超高感度・超高解像度バイオイメージングの研究開発(四方潤一)	176-193
2-1-5: 空気噴流を用いた柔軟物表面の硬軟や分布の計測システムの開発(横田理、長尾光雄)	194-201
2-1-6: 膝 OA の早期診断支援システムの開発(長尾光雄、横田理 他)	202-205
2-1-7: Haptic 技術を用いた診断治療機器の研究開発(尾股定夫)	206
<b>2-2: Active aging を支援する人にやさしい治療機器の開発</b>	
2-2-1: ハイパーサーミアによる脳腫瘍治療の研究開発(鋤野秀三、道山哲幸)	207-216
2-2-2: 生殖補助医療を支援する技術開発(村山嘉延)	217-221
2-2-3: 尿失禁防止弁の開発(遠藤拓 他)	222-227
<b>研究課題3(診断治療のための新規機能分子・測定法の開発)</b>	
<b>3-1: 診断・予防のための新規機能分子および測定法の開発</b>	
3-1-1: 遺伝子診断・疾患診断用蛍光プローブの研究(齋藤義雄)	228-229
3-1-2: アルツハイマー病や動脈硬化診断法の開発(春木満)	231-232
3-1-3: ラマン分光法による診断法の開発(田中裕之、沼田靖 他)	235-238
3-1-4: 糖鎖を含む疾病マーカー分子等の合成(小林厚志)	239-243
3-1-5: 次世代シーケンス解析を利用した呼吸器疾患の診断手法の開発(山岸賢司)	246

### 3-2: 治療への応用を目指した分子および新規医用材料の開発

3-2-1: 高血圧予防物質の探索(春木満 他)	232-233
3-2-2: 癌や脳疾患等に有効な薬剤の探索(春木満 他)	233-234
3-2-3: タンパク質分解系による細胞周期進行制御機構の解明(岸努)	247-249
3-2-4: 過活動膀胱の治療法の研究(山口脩 他)	250-253
3-2-5: 癌や脳疾患等に有効な生理活性物質の合成と改良(平野展孝)	254-255
3-2-6: 分子シミュレーション解析による新機能性分子の開発(山岸賢司)	244-245
3-2-7: ナノ粒子型医療デバイスの開発(石原務)	256-258
3-2-8: 脳腫瘍等への遺伝子送達用ポリマーの開発(春木満 他)	230-231
3-2-9: 新規医用シリコーンゴム材料の開発(根本修克、市川司 他)	259-260
3-2-10: 機能性骨修復材料の開発(内野智裕)	261-262

## はしがき

本プロジェクトでは、医工連携を基盤として、豊かな高齢化社会を築く Active aging を支援する新たな予防・診断・治療法を開発することを目的とした。そのために、高齢者に多い疾患を主な対象としており、高齢者の健康を維持増進することを目指した。そのなかで、特に脳や心の疾患では治療よりも重要となる診断と予防に力点をおいている。このような取り組みは、被災者の心の健康を診断し、健康を増進して活力を取り戻すことにより震災復興を促進することにもつながる。さらに、開発した技術を地場産業へ移転することにより地域経済を活性化し、福島県の震災復興にも寄与すると期待される。本研究では、次の3つの研究課題を設けている。研究課題1（新しい予防医学システムの開発）では、高齢者の健康状態（ストレス・認知機能）を診断して化粧品療法などの非薬物的な治療により健康の維持・増進を目指す。また、センサー技術と ICT を活用して高齢者の健康状態を遠隔でモニターしてコミュニティでの活動を支援するとともに、災害に強いネットワークシステムを構築する。さらに、急増する高齢者の交通事故による身体傷害メカニズムを解明し、その防止法を開発する。研究課題2（人に優しい診断治療機器の開発）では、テラヘルツ波イメージングによる診断、変形性膝関節症の診断、脳腫瘍の温熱療法、尿失禁防止弁など光、超音波、電磁波、磁力などの非侵襲的技術を用いた診断治療機器を開発する。研究課題3（診断治療のための新規機能分子・測定法の開発）では、蛍光分子やラマン分光法を用いた新規診断法、癌等の疾患の原因分子を標的とした医薬品、ナノ粒子等による薬剤送達技術、カテーテル用の医用材料など、高齢者に多い癌・高血圧・アルツハイマー病、過活動膀胱等の予防・診断・治療に役立つ技術を開発する。

本プロジェクトの課題1は脳神経医学、情報科学、バイオメカニクス、課題2は機械工学、電気電子工学、課題3は応用化学、生命化学のそれぞれ異なった方向からのアプローチにより、予防・ケア、診断、治療に関する技術を開発し、本プロジェクトはこれらを結集することにより Active aging の達成を目指した。本プロジェクトにより開発された「睡眠センサー」「電子排尿日誌」は実用化され、「一般血液生化学検査データによる軽度認知機能障害の診断」をはじめ実証実験や臨床試験が行われて実用化に近い段階にある成果や、学術的意義の高い知見も多く得られており、Active aging のための予防・診断・治療の研究基盤を形成することができたと考えている。今後さらに研究を継続・発展させることにより実用化につなげ、地域や震災復興にも貢献していきたいと考えている。

最後に、本プロジェクトに支援を賜りました、文部科学省、日本大学、ならびに関係の皆様には、厚く御礼申し上げます。また、研究に携わった多くの大学院・学部学生の皆様には、深く感謝申し上げますとともに、研究の過程で得られた知識・経験を活かし、社会で活躍されることを祈念いたします。

平成31年3月

研究代表者 酒谷 薫

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

**平成 26 年度～平成 30 年度「私立大学戦略的研究基盤形成支援事業」  
研究成果報告書概要**

- 1 学校法人名 日本大学                      2 大学名 日本大学
- 3 研究組織名 大学院工学研究科
- 4 プロジェクト所在地 福島県郡山市田村町徳定字中河原 1 番地
- 5 研究プロジェクト名 Active aging を支援するバイオメディカル工学の研究拠点  
-福島県の震災復興に貢献する医工連携研究-
- 6 研究観点 研究拠点を形成する研究

## 7 研究代表者

研究代表者名	所属部局名	職名
酒谷 薫	大学院工学研究科	教授

- 8 プロジェクト参加研究者数
- 37
- 名

- 9 該当審査区分
- 理工・情報
- 生物・医歯
- 人文・社会

## 10 研究プロジェクトに参加する主な研究者

研究者名	所属・職名	プロジェクトでの研究課題	プロジェクトでの役割
酒谷 薫	大学院工学 研究科・ 教授	Active aging を支援する新しい 予防医学システムの開発(課題 1)、Active aging を支援する人 に優しい診断治療機器の開発 (課題 2)	研究プロジェクト全体の研 究企画・総括、脳と心の障 害を診断する技術の開発 (課題 1)、術中モニタリン グ装置の開発(課題 2)
鳶田 聡	大学院工学 研究科・ 教授	Active aging を支援する新しい 予防医学システムの開発(課題 1)	脳と心の障害を診断する 技術の開発
西本哲也	大学院工学 研究科・ 教授	Active aging を支援する新しい 予防医学システムの開発(課題 1)	外傷基準のための実験と コンピュータシミュレーシ ョン
大山勝徳	工学部・准 教授	Active aging を支援する新しい 予防医学システムの開発(課題 1)	Deep Learning による予防 医学システムの開発
見越大樹	工学部・専 任講師	Active aging を支援する新しい 予防医学システムの開発(課題 1)	健康データ管理技術、医 療情報ネットワークの開発
村山嘉延	工学部・准 教授	Active aging を支援する人に優 しい診断治療機器の開発(課題 2)	課題 2 の研究企画・総括 ニードル型超音波凝固切 開装置の開発
鍬野秀三	大学院工学 研究科・	Active aging を支援する人に優 しい診断治療機器の開発(課題	ハイパーサーミアによる脳 腫瘍治療の研究開発

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

	教授	2)	
横田 理	大学院工学 研究科・ 教授	Active aging を支援する人に優 しい診断治療機器の開発(課題 2)	空気噴流を用いた柔軟物 表面の硬軟や分布の計測 システムの開発
長尾光雄	大学院工学 研究科・ 教授	Active aging を支援する人に優 しい診断治療機器の開発(課題 2)	膝 OA の早期診断支援シ ステムの開発
四方潤一	工学部・准 教授	Active aging を支援する人に優 しい診断治療機器の開発(課題 2)	テラヘルツ波を用いた超 高感度・超高解像度バイ オイメージングの研究開発
遠藤 拓	工学部・准 教授	Active aging を支援する人に優 しい診断治療機器の開発(課題 2)	尿失禁治療装置の研究
道山哲幸	工学部・助 教	Active aging を支援する人に優 しい診断治療機器の開発(課題 2)	ハイパーサーミアによる脳 腫瘍治療の研究開発
春木 満	大学院工学 研究科・ 教授	Active aging を支援する診断治 療のための新規機能分子・測 定法の開発(課題 3)	課題 3 の研究企画・総括 癌や脳疾患等に有効な薬 剤の開発
山口 脩	工学部・上 席研究員	Active aging を支援する診断治 療のための新規機能分子・測 定法の開発(課題 3)	過活動膀胱の治療法の研 究
田中裕之	大学院工学 研究科・ 教授	Active aging を支援する診断治 療のための新規機能分子・測 定法の開発(課題 3)	ラマン分光による診断法 の開発
根本修克	大学院工学 研究科・ 教授	Active aging を支援する診断治 療のための新規機能分子・測 定法の開発(課題 3)	新規医用シリコンゴム材 料の開発
齋藤義雄	工学部・准 教授	Active aging を支援する診断治 療のための新規機能分子・測 定法の開発(課題 3)	遺伝子診断・疾患診断用 蛍光プローブの研究
沼田 靖	大学院工学 研究科・ 教授	Active aging を支援する診断治 療のための新規機能分子・測 定法の開発(課題 3)	ラマン分光による診断法 の開発
内野智裕	工学部・准 教授	Active aging を支援する診断治 療のための新規機能分子・測 定法の開発(課題 3)	機能性骨修復材料の開発
岸 努	大学院工学 研究科・ 教授	Active aging を支援する診断治 療のための新規機能分子・測 定法の開発(課題 3)	癌細胞増殖抑制分子の探 索
小林厚志	工学部・准 教授	Active aging を支援する診断治 療のための新規機能分子・測 定法の開発(課題 3)	糖鎖を含む疾病マーカー 分子等の合成
平野展孝	工学部・准 教授	Active aging を支援する診断治 療のための新規機能分子・測 定法の開発(課題 3)	癌や脳疾患等に有効な生 理活性物質の合成と改良
石原 務	大学院工学 研究科・ 教授	Active aging を支援する診断治 療のための新規機能分子・測 定法の開発(課題 3)	ナノ粒子型医療デバイ スの開発

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

山岸賢司	工学部・専任講師	Active aging を支援する診断治療のための新規機能分子・測定法の開発(課題 3)	コンピュータによるドラッグデザイン
市川 司	工学部・助教	Active aging を支援する診断治療のための新規機能分子・測定法の開発(課題 3)	新規医用シリコーンゴム材料の開発
(共同研究機関等) 亀井 聡	医学部・教授	Active aging を支援する新しい予防医学システムの開発(課題 1)	臨床的実証研究(認知症の早期診断システム、ストレス評価システム)
福田 昇	総合科学研究所・教授	Active aging を支援する新しい予防医学システムの開発(課題 1)	臨床的実証研究(触診診断機器、筋硬度計など)
綱島 均	生産工学部・教授	Active aging を支援する新しい予防医学システムの開発(課題 1)	ストレス・認知症に対するニューロフィードバック法の開発
片山容一	湘南医療大学・保健医療学部教授	Active aging を支援する人に優しい診断治療機器の開発(課題 2)	臨床的実証研究(脳腫瘍術中モニタリング装置、テラヘルツ病理診断法など)
陳 文西	会津大学・教授	Active aging を支援する新しい予防医学システムの開発(課題 1)	ストレス関連生体情報計測法の開発
田平 武	順天堂大学・客員教授、日本大学・客員教授	Active aging を支援する新しい予防医学システムの開発(課題 1)	ストレス・認知症に対する非薬物療法に関する研究
橋田浩一	東京大学・教授	Active aging を支援する新しい予防医学システムの開発(課題 1)	健康データ管理技術、医療情報ネットワークの開発
山田幸生	電気通信大学・特任教授	Active aging を支援する新しい予防医学システムの開発(課題 1)	脳機能計測法(NIRS、TRS)の評価実験
Martin Wolf	チューリヒ大学(スイス)・教授	Active aging を支援する新しい予防医学システムの開発(課題 1)	国際共同研究(ストレス評価システムの開発と実証実験)
Angelo Compare	ベルガモ大学(イタリア)・教授	Active aging を支援する新しい予防医学システムの開発(課題 1)	国際共同研究(ストレス評価システムの開発と実証実験)
斎藤拓朗	福島県立医科大学・教授	Active aging を支援する人に優しい診断治療機器の開発(課題 2)	臨床的実証研究(ニードル型超音波切開装置)
錫谷達夫	福島県立医科大学・教授	Active aging を支援する診断治療のための新規機能分子・測定法の開発(課題 3)	臨床的実証研究(新規診断法、治療法の評価)

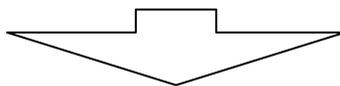
<研究者の変更状況(研究代表者を含む)>

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

旧

プロジェクトでの研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割

(変更の時期:平成26年4月1日)



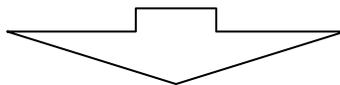
新

変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
工学部・准教授	工学部・教授	沼田 靖	ラマン分光による診断法の開発

旧

プロジェクトでの研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
Active aging を支援する人に優しい診断治療機器の開発(課題 2)	大学院工学研究科・教授	尾股 定夫	Haptic 技術を用いた診断治療機器の研究開発

(変更の時期:平成27年3月31日)



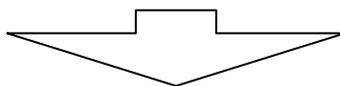
新

変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
削除			

旧

プロジェクトでの研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割

(変更の時期:平成27年4月1日)



新

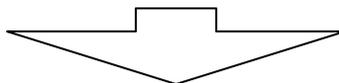
変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
	工学部・准教授	小林 厚志	糖鎖を含む疾病マーカー分子等の合成
工学部・准教授	工学部・教授	石原 務	ナノ粒子型医療デバイスの開発
医学部・教授	湘南医療大学・保健医療学部・教授	片山 容一	臨床的実証研究(脳腫瘍術中モニタリング装置, テラヘルツ病理診断法など)
大学院総合科学研究科・教授	総合科学研究所・教授	福田 昇	臨床的実証研究(触診診断機器, 筋高度計など)

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

旧

プロジェクトでの研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
Active aging を支援する新しい予防医学システムの開発 (課題 1)	大学院工学研究科・教授	竹中 豊文	健康データ管理技術, 医療情報ネットワークの 開発

(変更の時期:平成27年9月4日)



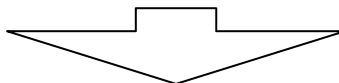
新

変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
削除			

旧

プロジェクトでの研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割

(変更の時期:平成28年4月1日)



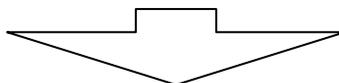
新

変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
	大学院工学研究科・教授	鳶田 聡	脳と心の障害を診断 する技術の開発
工学部・助教	工学部・専任講師	見越 大樹	健康データ管理技術, 医療情報ネットワ ークの開発
工学部・特任教授	工学部・上席研究員	山口 脩	過活動膀胱の治療法 の研究
工学部・助教	工学部・専任講師	山岸 賢司	コンピュータによるドラ ッグデザイン

旧

プロジェクトでの研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割

(変更の時期:平成29年4月1日)



新

変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
	工学部・准教授	内野 智裕	機能性骨修復材料の 開発

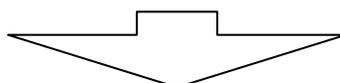
法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

	工学部・准教授	大山 勝徳	Deep Learning による 予防医学システムの 開発
--	---------	-------	--------------------------------------

旧

プロジェクトでの研究課題	所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割

(変更の時期:平成30年4月1日)



新

変更前の所属・職名	変更(就任)後の所属・職名	研究者氏名	プロジェクトでの役割
	工学部・助教	市川 司	新規医用シリコンゴム 材料の開発
工学部・准教授	工学部・教授	岸 努	癌細胞増殖抑制分子の 探索

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

### 11 研究の概要(※ 項目全体を10枚以内で作成)

#### (1) 研究プロジェクトの目的・意義及び計画の概要

本研究では、医工連携を基盤として、豊かな高齢化社会を築く Active aging を支援する新たな予防・診断・治療法を開発することを目的とする。そのために、高齢者に多い疾患を主な対象としており、高齢者の健康を維持増進することを目指す。そのなかで、特に脳や心の疾患では治療よりも重要となる診断と予防に力点をおいている。このような取り組みは、被災者の心の健康を診断し、健康を増進して活力を取り戻すことにより震災復興を促進することにもつながる。さらに、開発した技術を地場産業へ移転することにより地域経済を活性化し、福島県の震災復興にも寄与すると期待される。本研究では、次の3つの研究課題を設けている。

**研究課題1(新しい予防医学システムの開発)：**高齢者の健康状態を診断して非薬物的な治療により健康の維持・増進を目指す。また、センサー技術と ICT を活用して高齢者の健康状態を遠隔でモニターしてコミュニティでの活動を支援するとともに、災害に強いネットワークシステムを構築する。さらに、急増する高齢者の交通事故による身体傷害メカニズムを解明し、その防止法を開発する

**研究課題2(人に優しい診断治療機器の開発)：**光、超音波、電磁波、磁力などの非侵襲的技術を用いた診断治療機器を開発する。対象としては、脳腫瘍、変形性膝関節症、尿失禁など高齢者に多い疾患である。下記の2テーマをサブテーマとして設けている。

2-1: Active aging を支援する人にやさしい診断機器の開発

2-2: Active aging を支援する人にやさしい治療機器の開発

**研究課題3(診断治療のための新規機能分子・測定法の開発)：**蛍光分子やラマン分光法を用いた新規診断法、癌等の疾患の原因分子を標的とした医薬品、ナノ粒子等による薬剤送達技術、カテーテル用の医用材料など、高齢者に多い癌・高血圧・アルツハイマー病、過活動膀胱等の予防・診断・治療に役立つ技術を開発する。下記の2テーマをサブテーマとして設けている。

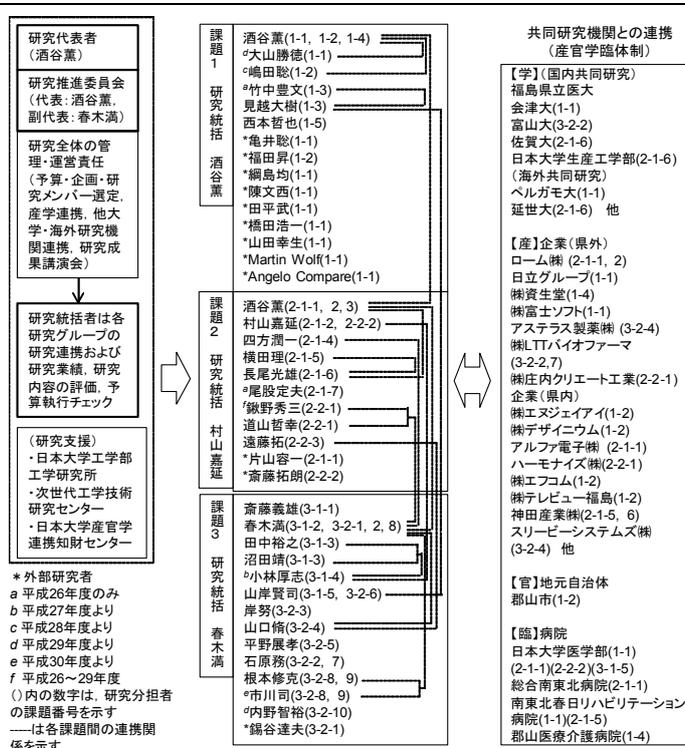
3-1: 診断・予防のための新規機能分子および測定法の開発

3-2: 治療への応用を目指した分子および新規医用材料の開発

尚、構想調査段階の計画からの変更点や新規課題の追加については、「(4)研究成果の概要」に記した。

#### (2) 研究組織

本研究プロジェクトの研究組織体制を右図に示す。研究代表者は研究全体の管理運営を担い、研究推進委員会で進捗状況の確認や成果の取りまとめ、方針の検討などを行ってプロジェクトを推進している。研究分担者は、3つの課題において研究統括のもと研究を行う体制となっており、役割分担は「10. 研究プロジェクトに参加する主な研究者」の通りである。本プロジェクトには、工学部の専任教員 25 名、外部からの参加者 12 名の計 37 名に加えて PD 3 名、大学院生 64 名が参加し、若手の育成にも努めている。各課題間の連携については、研究報告会に研究者全員が参加しディスカッションを行うとともに、材料や技術の提供など効果的に連携して研究が推進されている。工学部の研究者のうち 2 名(酒谷薫、山口脩)は医師でもあり、医工連携がスムーズに行われている。共同研究機関としては、国内外の大学との連携、病院との医工連携、県内外の企業との産学連携を積極的に行い、共同研究成果の論文・特許、医療介護機器の開発など多くの成果を得ている。さらに、郡山市とも連携して実証実験を実施している。研究支援については、研究費の管理、動物実験など支援スタッフを雇用し、知的財産管理は日本大学産学連携知財センターが行い、研究者が実験に専念しやすい環境をつくっている。尚、研究組織体制には各研究者(新たに加わった研究者も記載)によるプロジェクトの課題番号が付されている。



#### (3) 研究施設・設備等

文部科学省の私立大学学術高度化推進事業の選定を受けて、平成 14 年 4 月に設立された次世代工学技術研究センター(面積 1,715 m<sup>2</sup>、利用者数 約 50 名)が主要拠点として機能し、手術ができる動物実験室やCTスキャン等、研究施設・設備が整っている。本プロジェクトでは実験設備として、平成 26 年度に (1) 時間分解分光シ

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

システム、(2) THz イメージャ、(3) 3D プリンター、平成 27 年度に (4) 高速アミノ酸分析計を整備した。使用時間は (1) 約 350 時間 (2) 約 50 時間 (3) 約 100 時間 (4) 約 450 時間である。過去の私学助成またはそれ以外の補助金等で整備した質量分析計、コンフォーカルレーザー顕微鏡システム、光トポグラフィー装置、2 チャンネル式近赤外分光装置等も本プロジェクトの推進に活用している。

(4) 研究成果の概要 ※下記、13及び14に対応する成果には下線及び\*を付すこと。

本プロジェクトにより開発された「睡眠センサー」「電子排尿日誌」は実用化され、「一般血液生化学検査データによる軽度認知機能障害の診断」をはじめ実証実験や臨床試験が行われて実用化に近い段階にある成果も多く得られており、プロジェクト全体としてはかなり高い達成度を得られたと判断している。特に郡山市との連携により市内のモデル地区において遠隔見守りシステムの社会実装を行っており、健康長寿に貢献するとともに震災で未だ避難を強いられている被災者のケアにも役立つと期待される。さらに本システムに使用する機器は地元企業と共同開発しており、本システムを「郡山モデル」として全国展開することにより地元経済の発展につながると期待できる。従って、本プロジェクトは福島県の震災復興への寄与も十分期待できると考えている。

以下に各テーマの研究成果の概要について記載する。

研究課題1(新しい予防医学システムの開発)

1-1: 脳と心の健康状態(ストレス、認知機能)を非侵襲的に評価、診断するシステムの開発

・酒谷らは\*(1-1)、近赤外分光法(NIRS)を用いて計測した安静時脳血流変化よりストレス度を評価する新しいアルゴリズムを開発した。さらに、新しい自律神経機能評価法として、マイクロソフトの3次元カメラ(キネクト)により呼吸数を非接触で計測する方法やカフレス式血圧計を開発した。また、時間分解近赤外スペクトロスコピーにより計測した前頭前野の安静時ヘモグロビン濃度が認知機能(特にワーキングメモリー)と相関することを見出した。さらに、健康診断に用いる一般血液データから深層学習(Deep Learning)により認知機能を高精度で推定できるアルゴリズムを開発した(特許公開中:特開 2018-149168)。本法は、血液データのみを使用するため、新たな採血が必要なく、スマートフォンなどで認知機能障害を評価できる利点がある。現在、携帯キャリア会社と連携し、事業化に向けて準備を進めている。本成果は日本経済新聞に掲載(2017.05.17)されるなど注目を集めている。

・大山らは\*(1-1)、NIRSによる脳機能データを用いて適切なDeep Neural Network(DNN)を構築し、高齢者の認知機能障害を早期に発見するシステムを開発することを目指した。暗算課題における脳波と脳血流の同時計測を行い、自己組織化マップを用いて認知機能を評価した結果、主に $\alpha$ 波と $\beta$ 波のパワー比は脳活動の状態を表す一方で、脳血流の変化には数秒のラグがある代わりに、脳活動の左右差が定常的に得られることを考察した。さらに、Mini Mental State Examination(MMSE)テストによって認知機能を計測し、認知機能障害リスクを評価するためのDNNモデルによるクラス分類精度が91.5%であることを確認した。また、時間分解能NIRSで計測可能な光路長もまた重要な特徴量であることを考察した。

1-2: 健康データを管理、解析し、脳と心の健康状態を自動判定、管理する技術

・酒谷らは\*(1-2)、㈱エヌジェイアイと共同で、睡眠時の心拍数、呼吸数、体動、離床をピエゾ素子を用いて非接触で計測する睡眠センサーを開発し、平成29年3月に市販化した(商品名「安心ひつじ」、販売元㈱NJI)。さらに、㈱デザインウムと共同で、睡眠センサーに加えて電子式水道メータによる水道使用量をICTによりモニターする遠隔見守りシステムを開発した。さらに、郡山市と連携し、市内のモデル地区において本見守りシステムの実証実験を実施した。また、酒谷と鳥田らは、新しい在宅医療システムとして、NTTの次世代ネットワーク(NGN)を用いたビデオ画像による見守り支援システムを開発した(特許出願:特願 2016-061513)。

・鳥田らは\*(1-2)、ストレス耐性の向上や認知症の予防のためのセルフトレーニングとして前額部の脳血流の適切なコントロールを容易に継続して行える方法の確立を目指した。前額部の脳血流を近赤外分光法で計測する被験者実験を行い、映像視聴での情動誘導により脳血流を増加でき、映像提示型のゲームへの没頭により脳血流を減少できることを見出した。そして、これらを繰り返すことで結果的に脳血流を制御できる方法を提案し、実験により検証した。また、高齢者のヘルスケアに有望である登山を安全に行うためのモニタリング技術の確立を目指した。電極が装着された下着を用いることで登山活動を妨げることなく心拍数やストレス指標体を安定して計測できることが示され、行動中の高齢者の心身状態について効率よく見守りが行える方法を提案した。

1-3: 災害に強い医療情報ネットワークの開発

見越、竹中らは\*(1-3)、平時並びに緊急時の患者管理に必要な医療情報を共有化するプラットフォームを構築しICT技術を用いた健康管理を行うことを目指した。データ収集のため無線マルチホップ通信を用いたセンサネットワークを構築し、バッテリー駆動の端末の稼働時間を長くする手法を開発した。さらに、ネットワーク負荷を抑制しながら、送信元・宛先間において複数の経路の構築により災害時にも高い到達性を保障する手法を開発した。また、巡回端末を利用する事で効率的なデータ収集が行えるすれ違い通信によるデータ伝送法を用い、収集データ量及び巡回距離を考慮する事で、ストレージからのデータの溢れ及び巡回経路長を低減する方式を開発した。さらに、膨大なデータ量によるサーバの負荷の低減のために、エッジコンピューティングに着目して線形計画問題を解くことにより、エッジサーバの配置、データセンターの選択の最適化を行う手法を開発した。尚、竹中は平成27年9月に逝去したため見越のみで継続した。

1-4: 脳と心の健康障害(ストレス障害、認知症)に対する非薬物療法による予防・治療プログラムの開発とその神経基盤の解明

酒谷らは\*(1-4)、高齢女性に対する化粧療法は、ストレス緩和効果と認知機能向上効果があることを示し、TRSを用いて、化粧療法の効果には前頭前野が関与していることを明らかにした。また、NIRSを用いて、鍼灸

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

及び手話コーラスのストレス緩和効果には、前頭前野の左右活動バランスが関係することを見出した。

#### 1-5: 高齢者の外傷基準のための実験とコンピュータシミュレーション

西本らは\*(1-5)、若年層と比して高い割合であり高齢者では重症化しやすい外傷性頭部傷害の予防と低減を目指して、高齢者を模擬した脳萎縮型のコンピュータシミュレーションモデルを構築した。そのモデルを基に先行の屍体を用いた頭部衝撃実験を模擬し、若年者モデルと比較したところ、高齢者モデルのみ前頭部に高い圧力が誘起していたことを解明した。また、頭部傷害受傷時に外傷を重症化させる血液凝固障害を作成する動物実験モデルの開発を行った。動物実験モデルでは凝固障害を発生させる上で重要となる血小板数がヒトと同値な家兎を用いたモデルを前提として、死体の家兎を用いた In vitro 衝撃実験を実施したところ、頭蓋骨骨折を発生させずに脳傷害が誘起する内部ひずみエネルギーが 2.6J であることが明らかとなった。

#### 研究課題2(人に優しい診断治療機器の開発)

##### 2-1: Active aging を支援する人にやさしい診断機器の開発

###### 2-1-1: 術中の非侵襲的血流モニタリング装置の開発

酒谷らは\*(2-1-1)、超高感度・広帯域イメージセンサである CuInGaSe<sub>2</sub>(CIGS)を装着した血流イメージング装置をローム株式会社と共同開発し、動物実験(ラット、ブタ)及び脳外科手術における実証試験を行った。

※「位相シフト法を用いた術中モニタリング装置の開発」を予定していたが、担当者(尾股)が退職したため中断し、代わりに CIGS を装着した血流イメージング装置を開発した(ロームとの共同開発)。

###### 2-1-2: CIGS イメージング装置による深部静脈血管の可視化

村山、酒谷らは\*(2-1-2)、駆血前後の深部静脈コントラストの差が最も大きくなる波長とコントラストが低い波長との 2 波長画像を用いて静脈血管画像を強調表示した結果、コントラストを 45.7%上げることができた。

###### 2-1-3: 非接触モーションセンサーを用いたリハビリ支援システムの開発

酒谷らは\*(2-1-3)、非接触モーションセンサー(キネクト、マイクロソフト社製)を用いたリハビリ支援システムを開発し、実証実験を行った。本装置は、非接触で運動機能の定量化やゲーミフィケーションによるリハビリ意欲の向上が可能で、安価なため在宅リハビリに応用が期待されている。

###### 2-1-4: テラヘルツ波を用いた超高感度・超高解像度バイオイメージングの研究開発

四方らは\*(2-1-4)、テラヘルツ(THz)波による癌診断に関する基礎実験において、システムの自動制御による連続的な周波数掃引と THz 分光測定、および世界最高レベルの THz 波出力(50kW 以上)と周波数可変性 0.7~2.9THz を達成した。この結果 THz 波ビーム強度分布がシングルショットで計測可能となり、さらに、本計測系に試料位置の 2 次元制御機構を組み込み、0.2~0.4THz 領域での THz イメージングに成功した。また、超高解像度の THz イメージングへの応用が注目されている微小開口の周囲に円形回折格子を付した表面プラズモン共振器の動作を数値解析により予測し、周波数可変 THz 波光源を用いた透過測定により実証した。

###### 2-1-5: 空気噴流を用いた柔軟物表面の硬軟や分布の計測システムの開発

横田らは\*(2-1-5)、生体部位の粘弾性挙動の計測のために、空気を一定時間連続して柔軟物表面に吹き付けることで瞬時的な負荷と除荷による瞬間弾性変形の計測ができ、またその表面に発生したくぼみ変形をレーザー光で瞬時に計測できるとともに、その経時変化も簡単に取得できる試作機を作製した。この試作機は市販機では困難であった記憶現象を容易に検証でき、また粘弾性モデルを定性的に説明できた。さらに、クリープ負荷により得られた人肌ゲルとスライムのくぼみ深さを定式化でき、これらの結果を重ね合わせの原理を用いた繰返しステップ負荷の測定結果に適用した結果、理論値と実験値がほぼ一致した。さらに、繰返し正弦波荷重を吹き付けることで、くぼみ深さは安定した楕円のヒステリシスループが描かれた。また、ひずみエネルギー、損失エネルギー、弾性ひずみエネルギーを測定できた。

###### 2-1-6: 膝 OA の早期診断支援システムの開発

長尾らは\*(2-1-6)、変形性膝関節症(膝 OA)について、地域住民の予防や早期診断のために、可搬性、操作性、および結果がフィードバックできる計測診断支援システムの構成を提案し、膝関節に非侵襲で接着する小型軽量のセンサーを試作した。膝関節軟骨面性状の診断には、屈伸摺動によるメカニカル発信と性状が相関する点に着目し、これを工学的な知見で評価できる計測システムを提案した。臨床研究では、健常膝、高齢膝、および膝 OA 膝の 3 形態について 3ヶ所から膝関節の信号を取得した。3 形態 3ヶ所の違いが信号数に表れたので、診断の可能性が期待できる。被験者データは 100 名を超え、3 形態の信号数の差別化のために、オーバーオール信号からその特徴を抽出し、臨床知見と整合すれば信頼性の高い診断エビデンスの構築が見込めた。

###### 2-1-7: Haptic 技術を用いた診断治療機器の研究開発

尾股らは\*(2-1-7)、位相シフト法を用いて、精巣の弾性率を測定することによる造精機能評価用プローブ、再生血管評価用触覚プローブ、輸液流量計測用センサーなどの作成を行っている。

##### 2-2: Active aging を支援する人にやさしい治療機器の開発

###### 2-2-1: ハイパーサーミアによる脳腫瘍治療の研究開発

鎌野、道山らは\*(2-2-1)、癌の温熱療法に関する基礎研究を行った。一対の電極で加熱する従来法が適用できない脳腫瘍に対して分散型電極板を提案し、従来機器の電力の半分程度で頭頂の電極から脳表面を目標温度まで加熱できることを数値解析で明らかにした。また、従来装置では人体の前面と背面に電極を設置するため正常組織の過熱が問題であったので、同一面から加熱できるリング型電極を提案し、中心電極の直下で目標温度を大幅に超えていることが数値解析により示された。しかしながら、体内深部加温は不十分であるので、高周波伝搬が可能な円筒同軸型電極を提案し、加温範囲の拡大と深部加温の実現、加温に必要な入力電力を 1/5 に低減できることを示唆した。さらに、癌治療機器開発に必要となる RF から MW までの広帯域を模擬するフ

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

アントムについて、混合材料を用いて作成を試みた。実際の組織と比誘電率と導電率が良好に一致しており、熱特性として比熱の結果も良好であった。加えて、乳癌を直接加熱するマイクロ波同軸スロットアンテナに要求される優れたインピーダンス特性について数値解析し、放射効率の改善を試みた。乳房内の加温分布と提案のアンテナの周波数特性では、外径が同じ場合、中心導体が大きい方が特性インピーダンスの関係から特定の周波数で放射効率が増加し、結果的に加温分布も増大することが明らかになった。

#### 2-2-2: 生殖補助医療を支援する技術開発

村山らは\*(2-2-2)、受精卵の品質評価のための触覚センサーによる弾性率測定において、発生するエバネツセント超音波は胚盤胞到達率・胚盤胞細胞数とも負の影響を及ぼさないことを明らかにした。さらに、マウス単為発生卵を用いて体外成熟における硬度変化を調べた結果、卵丘細胞を裸化した卵子は透明帯硬化が起こらなかった。従って、卵操作のための裸化が卵成熟やそれに続く胚発生に影響を及ぼす危険性を考慮する必要があり、裸化後に体外成熟を行った卵子の品質を硬度により評価できる可能性が示唆された。また、性成熟した雌マウスの体内深部温度変動を測定し、5分～30分の非周期的な短期的変動成分の頻度分布から、性周期に応じた変化を推定できることを示した。※「ニードル型超音波凝固切開装置の開発」を予定していたが、体外受精など少子化高齢化社会に対応した生殖補助医療を支援する技術開発に方針を転換した。

#### 2-2-3: 尿失禁防止弁の開発

遠藤らは\*(2-2-3)、高齢者の尿失禁を防ぐ尿失禁防止弁の開発を目指し、磁石のみで駆動し長期使用可能な尿失禁防止弁として、回転磁石連結シート型人工括約筋を開発した。試作機を製作し、所望の動作をすることが分かった。更に、考案した人工括約筋で通常時に弁を閉じた状態で排尿反射やくしゃみなどによりどの位の圧力で弁が開いてしまうか圧力試験を行った結果、20kPa以上まで耐え、仕様を満すことができた。

#### 研究課題3(診断治療のための新規機能分子・測定法の開発)

##### 3-1: 診断・予防のための新規機能分子および測定法の開発

##### 3-1-1: 遺伝子診断・疾患診断用蛍光プローブの研究

齋藤らは\*(3-1-1)、高感度で標的 DNA 中の一塩基の違いを検出することを目指し、新規に合成した3位置換3-デアザプリンヌクレオシド、7位置換8-アザ-7-デアザ-2'-デオキシアデノシン誘導体を含む蛍光 DNA プローブの開発に成功した。これらのプローブは、対面塩基のチミンを蛍光波長変化で識別可能であることを明らかにした。加えて、ピレンの蛍光消光を利用してチミン塩基を非常にクリヤーに識別可能であるプローブの開発に成功した。また、細胞等の生体試料への応用をめざした、細胞膜透過型の新規 PNA モノマーの開発を行った。

##### 3-1-2: アルツハイマー病や動脈硬化診断法の開発

春木らは\*(3-1-2)、アルツハイマー病の予防を目指し、その原因であるアミロイドβペプチド(Aβ)凝集を阻害する化合物をいくつか新規に見出した。さらに、Aβを付加した金コロイドを用いたAβ凝集の検出法を開発し、15μM以上のAβ凝集を検出できることを示した。また、細胞に取り込まれるとRNase Hにより分解されて蛍光を発するアクチベータブル蛍光プローブを作成し、デキストランを付加したポリマーを用いた導入により、動脈硬化診断の指標となるマクロファージ細胞を検出できることを示した。※近赤外蛍光物質を結合した抗βアミロイド抗体による体外からの老人斑の光学的検出法を開発を予定していたが、抗体の投与が有害との報告があるため、βアミロイドの検出法や動脈硬化診断法の開発に方針を転換した

##### 3-1-3: ラマン分光法による診断法の開発

田中、沼田らは\*(3-1-3)、疾病関連分子の新たな分析方法の開発を目指し、これまでに開発してきたラマン分光法による定量分析法を用いて種々のアミノ酸の定量分析を行った。この方法と多変量解析を用いることで脂質であるオレイン酸とそのトランス体であるエライジン酸の同時定量、ビタミンCとその酸化剤の同時定量を行った。次にラマンスペクトルによる癌組織と通常組織の識別を試み、多数のスペクトルについて多変量解析の主成分分析の手法を用いることにより識別することに成功した。また、癌と通常組織における主成分のスペクトルの違いから癌に特有の振動ピークを明らかにすることに成功した。

##### 3-1-4: 糖鎖を含む疾病マーカー分子等の合成(新規追加課題)

小林らは\*(3-1-4)、老化に伴う細胞外多糖の変化を検出するためのモデル系として澱粉を用いるため、由来や添加物を変えることにより、乾燥速度が異なるなど様々な状態の澱粉を調製した。また、澱粉ゲルの微細構造の変化の検出を試み、澱粉ゲル中のホウ酸イオンの三配位と四配位について、ラマンスペクトルによる検出が可能であることを示した。さらに、硫黄原子等を含む糖脂質アナログ体であるチオグリコシドがUV領域において吸収を示すことを明らかにし、薬剤応用等への各種分析が容易になると期待される。また、糖の酵素合成経路の合理化に必要な酵素の性能評価のために、合成が簡単で水溶性の高いアルブチンを基質として用い、約60°C以下の低温にすることでBCA(ビシンコニン酸)法により検出できる可能性を示した。

※ラマン分光法による診断に糖鎖も対象とするため、新規メンバーとして小林を迎え、当該課題の担当とした。

##### 3-1-5: 次世代シーケンス解析を利用した呼吸器疾患の診断手法の開発(新規追加課題)

山岸らは\*(3-1-5)、次世代シーケンスにより解析されたエクソソーム中のRNAを解析するデータ解析手法を構築した。イントロンを跨ぐエクソン由来の塩基配列を持つリード配列を正しくマッピングし、遺伝子ごとに発現量を解析できるプロトコルにより、mRNAやnon-coding RNAを別々に扱うことが可能となり、汎用ソフトに比べ解析の自由度を大きく向上させることができた。また、構築した解析手法を4つの呼吸器疾患病態モデルマウスに適用した結果、病態モデルごとにクラスタリングすることができた。これにより、RNAの発現パターンから呼吸器疾患を診断するシステムに応用できる可能性が示唆された。

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

### 3-2: 治療への応用を目指した分子および新規医用材料の開発

#### 3-2-1: 高血圧予防物質の探索

春木らは\*(3-2-1)、クルクミンやジンゲロール誘導体などの生理活性物質が、食塩感受性高血圧で亢進している上皮性ナトリウムチャンネル (ENaC) の発現を抑制することを見出した。さらに、春木、山口らは\*(3-2-4)、水素水が食塩感受性高血圧を抑制できることをラットを用いた動物実験により示した。これらの化合物や水素水は、食塩感受性高血圧の予防・治療に有効であると期待される。

#### 3-2-2: 癌や脳疾患等に有効な薬剤の探索

石原、春木らは\*(3-2-2)、Active agingに役立つ新規薬剤開発を目指して既存薬物のライブラリーを用いたスクリーニングを行い、石原らはスーパーオキシドアニオンあるいは過酸化水素を消去する薬物を探索した結果、それぞれ1つずつ新規の抗酸化物質候補を発見した。春木らは\*(3-2-2)癌の生存に必要なDNA損傷修復酵素の活性を阻害する化合物の候補を見出し、脳腫瘍(グリオーマ)細胞に対する抗癌活性を確認した。また、B型肝炎ウイルスやHIVの逆転写酵素のRNase H活性を阻害する化合物をいくつか新規に見出した。

※当初予定していたペプチドライブラリーを用いた探索が不調であったため、既存薬物のライブラリーを用いた探索を行った。

#### 3-2-3: タンパク質分解系による細胞周期進行制御機構の解明

岸らは\*(3-2-3)、癌において破綻するS期開始の制御機構解明を目指して、転写因子Swi5の分解がS期開始や紡錘体チェックポイント、M期終了に重要であることを示した。また、S期開始の制御におけるCdc4の基質が、Swi5とSwi5が転写する因子でS期開始を誘導するCdkインヒビターSic1の二つであることを明らかにした。さらに、タンパク質の翻訳後修飾の一つであるスモ1化の新しい基質としてSsu4を同定し、そのスモ1化はM期からG1期における損傷修復に関与することが示唆された。また、細胞周期を制御するユビキチンリガーゼDma1の新規基質としてSdm1を見出した。上記研究を行う過程で、酵母で遺伝子破壊やエピトープタギングの際に用いる新しい遺伝子置換システムを開発した。

※当初予定していた癌細胞増殖抑制分子の探索はスクリーニング系の構築が不調であったため、癌の治療薬開発につながる細胞増殖の制御機構の基礎研究を行うこととした。

#### 3-2-4: 過活動膀胱の治療法の研究

山口らは\*(3-2-4)、シクロヘキサノン長鎖脂肪酸族アルコール(CLA)の投与による病態モデルラットの過活動膀胱発生の抑制効果、N-hexacosanolの投与による膀胱の神経線維減少の抑制効果を見出した。さらに、過活動膀胱が水素水の摂取によって予防できる可能性が示唆された。加えて、過活動膀胱診断に有用であり、自動記録可能なため負担が少ない電子排尿日誌システムを開発した(平成30年6月に市販化)。

#### 3-2-5: 癌や脳疾患等に有効な生理活性物質の合成と改良

平野らは\*(3-2-5)、植物バイオマス分解酵素複合体(セルロソーム)について酵素の複合体化の効果を解明し、その知見をもとに天然生理活性物質の微生物による効率的生産を目指した。セルロソームの骨格タンパク質を用いて植物色素フラビオリン生合成酵素を複合体化した場合、生合成量を約2倍増加させることに成功した。さらに、ウコンの生理活性物質クルクミンの生合成経路を対象に同様の実験を行った結果、複合体化によって合成量は改善されるものの、プラスミドに生合成経路を導入した場合の生合成量まで改善されなかったため、生合成酵素によって改善効果が異なることが示された。

#### 3-2-6: 分子シミュレーション解析による新機能性分子の開発

山岸らは\*(3-2-6)、アプタマー医薬品設計法の開発を目指して、RNAアプタマーと標的タンパク質との結合に重要な役割を持つ領域を特定し、アプタマーの特異的な結合メカニズムを明らかにした。さらにアプタマーの動的な構造変化を、分子動力学(MD)計算により解析し、化学修飾がアプタマーの構造に与える影響を解析した。これらの分子シミュレーション解析結果に基づいて、ヒト抗体に結合するRNAアプタマーを設計した。設計したアプタマーを実際に化学合成し、抗体に対する結合性が向上したことを確認した。

#### 3-2-7: ナノ粒子型医療デバイスの開発

石原らは\*(3-2-7)、副作用の低減や薬効の長期間持続を可能にするドラッグデリバリーシステム(DDS)を利用した医薬品開発を行っている。活性酸素を消去するスーパーオキシドジスムターゼにレシチンを修飾したPC-SODについて、細胞膜上の脂質ラフトに結合したPC-SODが、細胞が放出する活性酸素を抑制している機構を解明することに成功した。これは、PC-SODの対象疾患の選定やレシチン修飾タンパク質の設計の指標となる成果である。さらに、肝硬変の根治を目指し、肝星細胞へ特異的に薬物(セレコキシブ)を運搬できるナノ粒子型DDS製剤を開発した。このナノ粒子は、ヒト不死化肝星細胞株に特異的かつ顕著に取り込まれ、細胞のコラーゲン産生を抑制した。また、慢性動脈閉塞症治療を目指し、血中での薬物の担持安定性を制御した薬物キャリアの開発を行った。組成の異なる生分解性ポリマーを用いキャリア(ナノ粒子)を調製することで、血中での薬物放出速度を任意に変えられることが明らかになった。

#### 3-2-8: 脳腫瘍等への遺伝子送達用ポリマーの開発

春木、根本らは\*(3-2-8)、核酸医薬の細胞特異的な送達を目指し、アルキンを介してクリック反応により容易に細胞標的分子を付加できるカチオン性ポリシロキサン誘導体を開発した。これを用いて肝臓癌細胞や脳腫瘍細胞へDNA送達を行った結果、標的分子の付加によりDNAの取り込み効率を向上させることができた。

#### 3-2-9: 新規医用シリコーンゴム材料の開発

根本、市川らは\*(3-2-9)、医療用カテーテル材料として、さまざまなポリシロキサン誘導体および架橋体の合成について検討した。そのなかでも、双性イオン性基(スルホベタイン基)を導入したポリシロキサン誘導体を用い

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

て架橋体を作製した結果、前駆体においては均一な架橋体(シリコーンゴム)を得ることができたが、スルホペタイン基導入後では、均一な薄膜を得るまでには至らなかった。※当初予定していた血管カテーテルシステムの開発は担当者(尾股)が退職したため中断し、新規シリコーンゴム材料の開発を進めている。

### 3-2-10: 機能性骨修復材料の開発(新規課題)

内野らは\*(3-2-10)、必要時のみ有効成分を放出し、患部を早期に治療する骨修復材料の創製を試みた。生体骨の前駆体や、骨修復材料として埋入後吸収されるリン酸カルシウム化合物の粉末合成過程において、骨形成等に有効である Zn、Mg、Mn をなどの金属イオンを固体構造中へ固溶することに成功した。これらは、有効成分が初期バーストにより放出されず、材料の骨代謝による吸収・分解により放出制御される可能性を示す。さらに、上記化合物においてセメント及びセラミックスの作製に成功し、様々な形状でも材料として応用可能であることを示唆した。有効成分の放出においては、体内環境を模倣した溶液中で制御できることが示された。※新規医用材料の開発をさらに推進するため、新規メンバーとして内野を迎え、当該課題の担当とした。

#### <優れた成果が上がった点>

- ・酒谷らの開発した睡眠センサーは、郡山市のモデル地区で実証実験を行い、独居老人の睡眠時の呼吸・心拍数及び離床・体動を ICT により安定して遠隔モニタリングすることが実証され、平成 29 年 3 月市販化された。
- ・酒谷らの開発した認知症診断システムは、時間分解スペクトロスコピー(TRS)による前頭前野の安静時脳血流データと健康診断での一般血液検査データを用いて深層学習により認知機能を非侵襲的かつ簡便に評価することが可能であり、認知症や軽度認知障害(MCI)の早期発見が可能となると期待される(特許公開中:特開 2018-149168)。高齢者の認知機能障害は、生活習慣病を基礎とした動脈硬化性脳循環障害による認知障害にエネルギー代謝などの代謝障害が加わったことにより発症したものと考えられ、本法による認知機能障害の早期発見と食事運動療法を中心とした行動変容により生活習慣病と全身性代謝異常を予防・治療することにより、認知障害を予防できる可能性があると考えられる。
- ・大山らは、時間分解能 NIRS により高い精度で認知症リスクの早期発見が可能であることだけでなく、脳萎縮度に関わる間接的なパラメータとして光路長が有用であることを明らかにしたことにより、認知症リスクの簡易診断に応用できることが期待される。
- ・酒谷らは、NIRS を用いて認知症やストレスに対する非薬物療法(化粧療法、鍼灸、手話コーラス等)の生理学的メカニズムを初めて解明し、今後、医療施設外で地域住民の疾病予防に応用できることが期待される。
- ・鳶田らは、前額部の脳血流を容易に、再現性高く、持続的に制御できるセルフトレーニング方法を確立したので、前額部の脳血流の上昇は認知症の予防、低下はストレスの軽減を行う治療法として期待できる。
- ・見越らの開発したセンサネットワークを用いた無線マルチホップ通信は、IoT で不可欠な通信方式である。この方式を利用して故障に強いネットワークを構築することは、今後の IoT の発展に寄与できると期待される。
- ・西本らは、頭部傷害が重症化しやすい高齢者の頭部を模擬したモデルを開発し、その頭部内で衝撃時に特有の圧力が発生していることを解明した。
- ・四方らは、ピーク出力 kW 超の THz 波発生を実現した。これにより高速 THz イメージングへの応用展開が期待される。さらに、THz 帯表面プラズモン共振器について動作特性の解明を行い、高性能化に成功した。これにより、回折限界(100 $\mu$ m オーダ)を超える高解像 THz イメージングが可能となり、組織レベルから細胞レベルに達する THz イメージングへの応用展開が期待される。
- ・横田らの提案する測定方法は柔軟物の静的挙動と動的挙動の瞬時の負荷と除荷、および瞬時の変形が計測可能で、負荷と除荷の大小、ステップ負荷と正弦波負荷、単調と周期パターンなど試験条件を広く選択でき、プレートや測定ヘッドなどの治具が不要な点が優れている。また、本方法は、固体・液体に適用できること、粘着性や密着性のある粘弾性物質への計測も可能なことなどの特徴を有するので、生体部位への汎用的な測定方法として期待され、非接触、非侵襲、低負荷のため、患者への負担はかなり低減されることが予想される。
- ・長尾らは、自覚症状から診療が始まるため対処療法に重きを置いていた膝 OA の診療を、予防または早期診療に移行できる可能性を実証した。健常膝、高齢膝、膝 OA 膝のスクリーニングの可能性が見込め、院内外どこでも計測が可能になり、地域高齢者の予防や早期診断に貢献できる。
- ・鎌野、道山らの温熱療法に関する研究では、分散電極板により電極に集中する電波エネルギーを制御できたこと、電極を板から同軸型へ変更したことにより、電波伝搬が実現できたことが優れた点である。
- ・村山らは、体温変動の雑音成分を利用して性周期を推定する方法を見出したことにより、日々の体温変動だけでは見られない月経周期の変動が推測できている。このことは、ヒトにおいても基礎体温を測定しグラフ化した後に二層性が見られない場合にも、月経周期を推定できる可能性を示唆する。
- ・遠藤らが新しく考案した人工括約筋は構造が簡単であるため、大量生産すればこれまでの 1/100 以下のコストでの提供が可能となり、患者の負担は激減する。
- ・齋藤らが開発した DNA プローブは、いずれも標的 DNA 中の一塩基の変異を、蛍光発光波長の変化や蛍光消光により非常にクリアに識別できることが示された。特に 3 位置換 3-デアザプリンヌクレオシドは構造的にも既存の蛍光核酸塩基には見られない非常にユニークなものであり、オリジナリティーの高いプローブと言える。
- ・田中、沼田らは独自に開発したラマン分光法を用いた定量分析法により、種々のアミノ酸の定量に成功した。また、類似スペクトルを示す化合物に対して多変量解析が定量分析やスペクトルの分類に非常に有用であることを示した。さらに、癌と通常組織の分類には主成分分析が非常に有用で、癌診断に利用できることを示した。
- ・小林らは、細胞表層に存在する酸性官能基の化学的形態をラマンスペクトルで可視化できることを示し、今後は細胞の表層により近い状態の多糖類を用いて研究を行う道筋ができた。また、S-グリコシドの紫外吸収現象

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

の発見は、嵩高い発色団をつける必要の無い新しいプローブ糖脂質合成法の開発を可能にした。

- ・岸らは、独自の手法を用いてユビキチン化の新規標的タンパク質として Swi5、Sdm1、Smo1 化の新規標的蛋白質として Ssu4 の同定に成功した。標的蛋白質の機能解析に基づき、未知の制御機構の存在を見出した。
- ・山口らは、水素水を摂取することにより過活動膀胱の発生を予防できることを示し、さらに食塩感受性高血圧を改善することを明らかにした。これらの成果は水素を用いた予防医療の発展に寄与すると期待される。
- ・平野らは、細胞内で生合成酵素複合体を形成し、一部ポリケタイド化合物の生合成量の改善に成功した。
- ・石原らは、肝星細胞特異的に薬物を運搬できる薬物キャリアを作製できたため、対症療法しかない肝硬変に対し副作用が小さな新たな治療法を提供できると期待される。
- ・山岸らは、開発した「計算化学による新規 RNA アプタマー設計手法」を用いて、ヒト抗体 (IgG) の定常領域に特異的に結合する新規修飾 RNA アプタマーを設計することに成功し、実際に IgG に強く結合することを示した。
- ・春木、根本らの開発したカチオン性ポリシロキサン誘導体はクリック反応により容易に細胞標的分子を付加できるため、細胞特異的遺伝子送達に有用であることが示された。
- ・根本、市川らは、架橋反応にチオール-エンクリック反応を用いることで、空気下で容易に架橋体を得ることができ、新たなシリコンゴム材料の創製が可能であると考えられる。
- ・内野らはリン酸カルシウム構造中に有効成分である各種金属イオンを導入することができ、有効成分は体内環境においてその放出制御が可能であった。体内ではじめに起こるタンパク質吸着においても、それぞれの材料で、有効に吸着することが示唆された。

#### <課題となった点>

- ・酒谷らが開発した睡眠センサーを用いた遠隔見守りシステムは、異常が生じた場合のアラームをどのように使用者や家族に伝達するのか未だ検討中である。これを解決するために、地域包括ケア支援センターや開業医との連携の中でアラームの伝達法について検討する。
- ・在宅モニターシステムの各装置の連携が図れていない。今後、睡眠センサー等の見守り用センサーとビデオモニターを連動させ、センサーで異常が検出された場合はビデオシステムが作動するように開発する。
- ・酒谷らの一般血液生化学検査データによる軽度認知機能障害の診断では、コホートスタディによる予測精度の検証、様々な年齢層の症例を追加し深層学習のトレーニングを行うことによる予測精度の向上が課題である。現在、国内だけでなく中国及びイタリアの研究者と共同研究の準備を進めている。
- ・大山らによる深層学習を用いた認知機能診断は、サンプルデータサイズがおおよそ 200 であるため、深層学習アルゴリズムのメリットを上手く活かす為、さらなるデータ収集が必要である。また、軽度認知障害 (MCI) の症例について、血液項目や既往歴を参照して、追加検査することが診断手法の確立のために望まれる。
- ・篤田らによる脳血流制御の被験者は青年であり、高齢者への適用では、情動誘導の種別や適した映像コンテンツの検討が必要と考えられる。また、セルフトレーニングでリアルタイムの脳血流計測結果を分かりやすくフィードバックする方法も課題である。さらに、生体データの監視では山岳での通信手段の確保が課題である。
- ・西本らによる高齢者頭部モデルシミュレーション解析で課題となった点は、頭部に直衝撃が加わる場合にのみ限定されており、頭部がゆさぶられて回転衝撃が加わる衝撃力は考慮されていない点である。
- ・四方らは THz 波を用いた高感度な生体計測を目指しているが、THz 波は水を含む生体試料に対して減衰が大きい為、ダイナミックレンジの広い電界検出型の高感度 THz 波検出器の導入が課題である。また生体計測の高感度化と測定の見易化を図るためには、小型で移動可能な反射光学系の構築が課題である。
- ・横田らが開発している粘弾性測定は、透明な物質では測定が難しいことが課題である。
- ・長尾らの膝 OA 診断では、臨床現場の看護師、理学療法士、運動療法士でも容易に短時間で計測可能なシステム構成の要望がある。また、診断エビデンス策定のデータ蓄積が足りないため、臨床診断と計測システム診断との相関確度の信頼性を高め、特徴化や差別化する新たな信号解析や統計処理の開発が課題である。
- ・村山らの触覚センサーによる測定の際、インキュベーターから卵子を取り出し、測定用チャンバーに移して顕微鏡上に乗せる作業に手間取る場合に卵子の品質低下を引き起こすことが明らかになった。インキュベーターから取り出さず、また卵子に直接触れることなく卵子品質を評価する手法の開発が課題である。
- ・遠藤らが開発している尿失禁防止弁は、膀胱圧が 6kPa 以上にならないと開放状態にできないことが分かった。また、かなり低い膀胱圧 (0.3kPa 程度) にならないと途中で尿を止められないが、突発的な事故や避難の際には中断が必要な状況もあり得るので、今後は高圧力下でも弁を閉めることが可能な機構を考案していく。
- ・田中、沼田らによるラマン分光法を用いた定量分析法は感度が悪いので、低濃度の試料へ応用が課題である。また、がんの試料では測定の時間が非常に長くなり、実際の現場での適用はまだまだ困難である。
- ・小林らの糖鎖構造の検出法の開発では、ラマンスペクトルによる澱粉の状態変化を上手く捉えることができなかった。今後は、澱粉の状態変化を捉える事のできる分子の開発を行っていく予定である。
- ・山岸らの開発した「計算化学による新規 RNA アプタマー設計手法」は、ヒト抗体以外に対するアプタマー設計に展開し、本手法の汎用性を確立することが課題である。また、呼吸器疾患の診断手法の開発においては、実用化に向けて、ヒトの呼吸器疾患サンプルへの応用も進めていくことが必要不可欠である。
- ・石原らの開発している活性酸素消去剤の薬理効果評価に利用される細胞試験や動物試験は、必ずしも本来の疾患と同等でなく薬剤の有用性を判断するのを困難にしている。PC-SOD の評価では、細胞に人工的に活性酸素を産生させたが、細胞や刺激剤の種類を変えるなど多角的な評価を行う必要がある。
- ・平野らによるポリケタイドの微生物生産は、クルクミンでは生合成酵素の複合体化によって顕著な改善は見られなかったため、今後、本手法の汎用性について他の生合成経路でも検討する必要がある。

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

- ・春木、根本らが開発した遺伝子送達用ポリマーは、細胞への毒性低減、取り込み効率の向上が課題である。
- ・根本、市川らが開発しているシリコーンゴムの医療用カテーテル材料への応用には、架橋体への双性イオン性基(スルホベタイン基)の導入が必要である。また、架橋体の力学的特性や生体適合性の解明が課題となる。
- ・内野らが骨修復材料に用いたリン酸カルシウム化合物は、不安定なため実用化へは取扱いに課題を残した。

#### <自己評価の実施結果と対応状況>

本プロジェクトの自己評価体制として、①年度初めに参加者全員に前年度の研究成果の自己批評と当該年度の研究の具体的な目標を提出、②年度末の研究成果報告会における研究成果の厳しい議論を実施し、必要に応じて研究計画の見直しを行っている。課題1・2ではメンバー間で頻繁に意見交換を行い、課題3では、12月にも中間報告会を実施して研究の進捗状況をチェックしている。さらに、共通予算による機器購入について、研究の遂行に必要と認められ、成果が期待できるテーマに優先的に予算を配分している。本プロジェクトにより市販に至った「睡眠センサー」や「一般血液生化学検査データによる軽度認知機能障害の診断」をはじめ、実用化または実用化に近い段階にある成果も多く得られ、プロジェクト全体としてはかなり高い達成度を得られたと判断している。基礎研究の段階から始めたテーマについては、実用化には至らなかったものの、それぞれ研究は進展し実用化につながる有意義な成果が多く得られている。研究成果の公表も順調に行われ、競争的外部研究資金の獲得にもつながっており、総じて高い費用対効果が得られていると判断される。本プロジェクトは、郡山市との連携により「高齢者遠隔見守りシステム」の実証実験を行い、さらに本システムに使用する機器は地元企業と共同開発しており、効果的に産学官の連携を行っている。高齢者の健康増進や、被災者のケア・地元経済の発展を通じて福島県の震災復興への寄与も期待され、本プロジェクトは社会貢献度も高いと判断される。平成28年度の市民公開シンポジウム「ロハスの工学による健康長寿社会の実現を目指して」では、地域の高齢者にも参加していただき、コミュニティの活性化により脳と心の健康増進がはかられたとの意見を頂いている。研究成果報告会では郡山市や地元企業関係者、医療関係者なども出席し、研究の相談を受けるきっかけもなっている。さらに、産学官連携フォーラムへの参加などにより、産学連携も積極的に図っている。また、テレビや新聞などのマスコミにも積極的に情報を発信している。人材育成としてはPD3名が研究に従事し、うち1名(市川司)は教員として採用されている(平成30年度に助教として採用され、プロジェクトメンバーとして追加)。大学院生も64名が研究に参加し、学会発表等で表彰された者も多く、若手育成も順調に行われている。また、プロジェクトのメンバーは臨床工学技士課程や大学院生命応用化学専攻医療工学コースの医療工学関連科目を担当・分担しており、医学と工学両分野に通じるエンジニアの養成にも寄与している。以上より、本プロジェクトによりバイオメディカル工学の研究拠点を十分に形成できたと判断している。

#### <外部(第三者)評価の実施結果と対応状況>

年度末の研究成果報告会は公開で開催しており、外部の専門家や地元自治体関係者より意見をいただき、研究の進捗に反映させている。また、費用対効果や成果などについて、3年終了時点の成果を対象とし、外部評価委員として総合南東北病院口腔がん治療センター長 瀬戸院一 先生、千葉工業大学教授 坂本泰一 先生に評価をいただき、最終成果に向けた取り組みに反映させることとした。評価項目は、①研究体制について(研究プロジェクト遂行のための体制、研究者間の調整・連携の状況、外部資金、研究設備の整備・活用状況、研究支援体制等)、②社会貢献について(シンポジウム・講演会も含めた研究成果の公表状況、地域を中心とした連携・協力体制等)、③研究プロジェクトの進捗状況・研究成果について(研究計画の達成状況、これまでの研究成果等)、④その他(選定時「留意事項」への対応状況等)、⑤総合所見(問題点・今後の研究に期待することなども含めて)の5項目で実施した。その結果、①については概ね良好な評価を得ている。「研究テーマについて相互の関連が希薄な印象を受ける」との指摘があり、それぞれのテーマが様々なアプローチから予防・診断・治療に取組み Active aging を目指すなかで、連携による効果的な研究の進展や新たな研究展開を模索している(④に記載)。また、「機器の使用時間が少ないように見受けられ、今後のさらなる活用が望まれる」との指摘があった。他方、「本事業で購入した研究設備を活用して研究成果をあげている」とのコメントもあり、必要に応じて十分活用されていると認識しているが、プロジェクト後半ではさらなる活用が行われており、研究期間終了後も引き続き活用していきたい。②については大変高く評価されている。特に郡山市と連携して行っている「高齢者遠隔見守りシステムの実証実験」について、社会への貢献度が高いという評価を得ている。「プロジェクトの全貌が一望できるホームページが存在せず、作成することが望ましい」との指摘があり、最終年度に全体の研究概要・研究成果をまとめたホームページを作成した。③についても概ね良好な評価を得ている。「基礎的段階に留まっているテーマも散見される」「まだ成果が十分に得られていないテーマについては一層の推進が望まれる」との指摘・コメントがあり、実用化を目指す高い目標を掲げていたが、現実的ではなかった面があり反省点である。少しでも実用化に近づけるようそれぞれ鋭意研究進展に努め、その結果有意義な成果が多く得られている。④については、それぞれの課題が積極的に共同で研究プロジェクトを推進しようとしている点、連携がいくつか行われている点について評価されている。「課題3で開発した分子や技術を応用して、課題2の診断治療機器が開発されたり、課題2で開発された機器が課題1の予防医学システムの開発に利用されるなど、より有機的に共同研究開発がすすめられることを期待したい」「課題1～3の技術を結集した予防・診断・治療モデルの提示などがあればよいと思われる」とのコメントがあり、「留意事項への対応」に記載した。⑤総合所見としては、いずれの外部評価者からもプロジェクトの進捗は順調で十分な成果が得られているとの評価を頂いている。また、「各研究者の連携を強化して、プロジェクトの一体感が生まれるような体制の構築が望まれる」とのコメントがあった。プロジェクトのメンバーは様々な教育研究関連業務に従事しており、全員参加の会合を頻繁に実施するには至らなかったが、研究成果報告会で活発に議論を行うことにより、研究内容の相互理解が進み、研究の連携

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

にもつながったと考えている。また、対面打合せ、学内電話、メール等で連絡を取り合うことで補完している。しかしながら、必ずしも連携は十分でないと感じているので、今後の課題として連携の強化を模索したい。

#### <研究期間終了後の展望>

本プロジェクトでは、以上のように多くの研究成果が得られており、Active aging のための予防・診断・治療の研究基盤を形成することができたと考えている。今後さらに研究を継続・発展させることにより実用化につなげ、地域や震災復興にも貢献していきたいと考えている。以下に個々のテーマに関する今後の展望について述べる。

・酒谷らの一般血液生化学検査データによる認知症や軽度認知障害 (MCI) の早期診断については、中国とイタリアの研究グループと連携し、本法の概念実証(Proof of Concept)を実施する準備を進めている。

・大山らによる深層学習を用いた認知機能診断については、デジタルヘルスの Web サービス開発を通じて、企業関係者との連携を強め、より実践的なテストを行う。

・鳶田らによる脳血流コントロールトレーニングについては、遠隔でもメンタルヘルスケアサポートが受けられる e ラーニングシステムを開発し、在宅での実利用実験へと発展させたい。

・見越らによるセンサネットワークについては、開発した通信方式を無線機に実装して、性能評価を行う。データセンターの負荷低減については、無線機から収集したデータを利用して負荷耐性の実験を行うと共に、分散データベースの研究を行い、さらなる負荷低減を目指す。

・西本らは、コンピューターモデルではびまん性軸索損傷を引き起こす主な原因とされている回転衝撃型のシミュレーションを行うこと、動物実験では生きた動物を用いた実験を実施し、血液の凝固障害を発生させ、疾患を低減する新薬を開発することが今後の展望である。

・四方らは、本研究プロジェクトで基盤を得た周波数可変 THz イメージングシステムに反射光学系を導入し、生体分子溶液や生体組織の THz 分光イメージング、THz 断層画像計測への発展を目指す。また、THz 帯表面プラズモン共振器を開発させ、生体試料を対象とする高感度な THz 分光や超高解像 THz イメージングを目指す。

・横田らによる粘弾性測定については、面張力や表面張力の影響を考えた測定方法・測定装置を考案する。

・長尾らは、膝 OA 早期計測診断システムの構築に関わる開発を進めるために、臨床(整形外科、理学療法等)データの蓄積、診断確度を向上させるエビデンスの策定、および企業との共同研究を目指す。また、計測センサのワイヤレス化、データロガーと解析ソフトの再構築化、および準備時間短縮や操作性の向上、差別化する新たな解析アルゴリズムの再開発も目指す。

・鎌野、道山らは、精密人体モデルに対する円筒同軸型ハイパーサーミアの適性を評価する。また、企業との共同研究を進めており、マイクロ波発振器の試作機を計画している。今後は実機実験による加温評価を行う予定である。また従来機器では、医療従事者の電磁波影響を考慮しておらず、今後開発される装置は安全性の考慮が必須となる。これらを解決しつつ、最終目標として頭部加温分布の推定、頭部腫瘍の治療を研究する。

・村山らは、卵子に対して非侵襲に品質を評価する手法として、卵子透明帯の複屈折率を用いて未受精卵および受精卵の品質を評価する手法の開発を目指す。

・遠藤らの開発した尿失禁防止弁は、開放状態から圧迫状態、その逆の状態遷移に必要な圧力が期待されるレベルを満たせていない。今後は尿道巻きつけ部分の構造の改良等を行い、仕様を満たさせ実用化を目指す。

・齋藤らは、酵素耐性の期待できる PNA に新規蛍光核酸塩基を導入し、新規プローブ開発に取り組む予定である。

・田中・沼田らは、高感度の測定に向けて、表面増強ラマン(SERS)を用いた定量分析法の開発に取り組む予定である。また、実際の癌細胞について直接測定を試みる。

・春木らは、アクチベータブル蛍光プローブにより実際に血管内の動脈硬化プラークの検出を目指す。また、脳腫瘍細胞特異的にアンチセンス DNA 等の核酸医薬を送達することを目指す。また既承認薬や生薬ライブラリーを用いて得られた抗癌効果を有する化合物について、さらに種々の癌に対しての有効性を確認する。

・小林らは、細胞表面の模倣物質のラマンスペクトル測定が可能になったので、今後はグループ研究者である沼田、村山らと連携して、実際の細胞を用いて細胞表面の時空間解析を行う予定である。

・岸らは、Swi5、Sdm1 のユビキチン化、Ssu4 のスモ1化に基づく新しい細胞機能制御機構の提唱を目指す。また、Dma1 の標的蛋白質のスクリーニングを継続し、Dma1 に依存したユビキチン化が細胞周期制御にどのような役割を果たすか明らかにする。

・平野らによるポリケタイドの微生物生産は、汎用性について他の生合成経路でも検討する。

・石原らは、見出した新規抗酸化物質の薬理効果を動物実験により検証する。また、レシチン修飾の技術を他の既存タンパク質製剤に応用することで、新たなバイオペターの開発を試みる。

・山岸らは、本研究により蓄積した RNA の解析から「エクソソーム RNA データベース」の構築を目指す。これを活用することで、重症化の予知予測、早期診断のためのバイオマーカーの探索など、多方面での応用が期待できる。呼吸器疾患の診断手法の開発の実用化に向けて、ヒトの呼吸器疾患サンプルへの応用も進めていく。

・根本、市川らは、ポリシロキサンへの生体適合性を有する置換基の導入による新規医用材料創製を目指す。

・内野らは、各試料の細胞毒性・増殖評価を行い、結果が良好であれば実用化へ向けて動物実験等を進める。

#### <研究成果の副次的効果>

・酒谷らの開発した睡眠センサーは、独居老人の睡眠時の呼吸・心拍数及び離床・体動を ICT により安定して遠隔モニタリングすることが実証され、株式会社エヌジェイアイより平成 29 年 3 月市販化された。

・酒谷らの開発した認知症診断システムは、深層学習により認知機能を非侵襲的かつ簡便に評価することができ、認知症のスクリーニング検査に応用可能であり(特許公開中:特開 2018-149168)、企業(携帯キャリア)と連携し、本法を用いた認知症や軽度認知障害(MCI)の早期発見と早期介入による認知症予防プログラムの事業

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

化の準備を行っている。

・酒谷、鳥田らの独居老人や在宅医療での見守り支援方法(特許申請中:特願 2016-061513)は、実用化に向けて社会実装研究を行う予定である。

・酒谷らが株式会社デザインウムと共同開発しているキネクトを使用した在宅リハビリ用支援システムは、平成 26 年度ふくしま医療福祉機器開発事業費補助金(1000 万円)に採択され、現在、実用化を検討中である。

・鳥田らは、前額部の脳血流をコントロールするトレーニング方法において、上記の課題を解決し、それらの解決方法を特許出願するとともに e ラーニングサービスとして実用化することを目指す。

・見越らは、920Mhz 通信モジュールや XBee 通信モジュールを用いて実機実験を行っており、ネットワークが安定して稼働することが確認出来れば、実用化を行いたいと考えている。

・西本らは、高齢者に特有の圧力が衝撃時に誘起することを明らかにした。しかしながら現行の安全基準で用いられている頭部外傷評価指標では高齢者の特徴が加味されておらず、この成果によって、安全基準の修正を提案できるものと考えられる。また、血液凝固障害を誘起する動物実験モデルの開発が達成されたことにより、今後は凝固障害に対する新薬を開発する研究が実施されるものと期待できる。

・四方らが取り組んでいる THz 波による生体情報計測・処理は、次世代の小型・高性能の情報処理回路への主要技術としても注目されている表面電磁波(近接場)制御に新機軸を与えるものと考えられる。数値解析・実験実証を通じて生体計測に有効な THz 帯近接場素子設計が見出されれば、特許申請を行いたいと考えている。

・長尾らは、膝 OA 計測診断支援システム、信号解析に関わる特許は取得している。今後の研究において、診断エビデンス等の知見が知的財産に関わる場合は関連特許申請も考える。また、臨床関係者の評価と協力により活路が見出せれば企業化を目指す計画もある。

・鎌野、道山らは(株)庄内クリエイト工業(山形県)、ハーモナイズ(株)(福島県)との共同研究を進めており、「リング型電極板によるマイクロ波ハイパーサーミア装置の開発」を計画、現在進行中である。

・村山らは、体内深部温度の時系列データ解析を行い、雑音変動から性周期の推定を行った研究成果について特許出願した(「体温解析装置、体温解析プログラム及び体温解析方法」特願 2019-018929)。

・遠藤らの開発した新しい人工括約筋は特許出願済みであり、弁を閉めている状態を保持し、外部からの磁界によって弁を開放したい様々な状況に適用できる。

・山口らは排尿日誌システムの研究成果をもとに平成 27 年度ふくしま医療福祉機器開発事業費補助金(2500 万円)に採択され、臨床試験を終了し商品名「電子排尿日誌 Egg」として、平成 30 年 6 月より販売開始した。

・齋藤らが開発した DNA プローブは、従来法よりも発光波長変化がはるかに大きく、検出感度を大幅に向上させることが可能となったので、特許申請および遺伝子変異の診断試薬としての実用化を目指している。

・平野らのポリケタイドの微生物生産は、汎用性が確認できた場合、希少価値の高い生理活性物質や汎用化成品原料の微生物生産への応用が期待される。また、微生物への遺伝子組み込みに使用する TG1 インテグララーゼの特許に関して、企業からの問い合わせがあったため、実施が期待される。

・石原らが開発している PC-SOD は臨床試験も進行中であり上市できる可能性を含む。また、活性酸素は様々な疾患の原因となる物質であり、その消去剤は医薬品となる可能性を十分に秘める。

・山岸らが開発したヒト抗体の定常領域(Fc)に結合する2種類の新規修飾 RNA アプタマーは、高い結合親和性を獲得できただけでなく、「Fc 融合タンパク質の精製に利用できるアプタマー樹脂」として実用化の可能性があり、特許申請を行った。また、エクソソーム中の RNA を解析するデータ解析手法についても、「新規転写産物抽出装置、及び新規転写産物抽出プログラム」として特許申請を行っており、診断への実用化が期待される。

12 キーワード(当該研究内容をよく表していると思われるものを8項目以内で記載してください。)

- (1) 脳と心に見える化 (2) 高齢者遠隔見守りシステム (3) 脳疾患・脳外傷予防  
 (4) 認知症早期診断 (5) 電磁波・超音波による診断・治療 (6) 疾患関連分子の分析  
 (7) ドラッグデリバリー (8) 医薬品・医用材料開発

13 研究発表の状況(研究論文等公表状況。印刷中も含む。)

上記、11(4)に記載した研究成果に対応するものには\*を付すこと。

<雑誌論文>

《課題1》

【酒谷 薫】

(1) 著者名	論文標題			
Moriya M, Sakatani K.	Relation Between Asymmetry of Prefrontal Activity and Autonomic Nervous System in Post-stroke Patients with a Disorder of Consciousness.			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

Adv Exp Med Biol.	有	1072	平成 30 年	53-58
(2) 著者名	論文標題			
Sato Y, Komuro Y, Lin L, Tang Z, Hu L, Kadowaki S, Ugawa Y, Yamada Y, <u>Sakatani K.</u>	Differences in Tissue Oxygenation, Perfusion and Optical Properties in Brain Areas Affected by Stroke: A Time-Resolved NIRS Study.			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Adv Exp Med Biol.	有	1072	平成 30 年	63-67
(3) 著者名	論文標題			
<u>Oyama K, Hu L, Sakatani K.</u>	* (1-1) <u>Prediction of MMSE Score Using Time-Resolved Near-Infrared Spectroscopy.</u>			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Adv Exp Med Biol.	有	1072	平成 30 年	145-150
(4) 著者名	論文標題			
Komuro Y, Sato Y, Lin L, Tang Z, Hu L, <u>Sakatani K.</u>	Reliability of Wearable Two Channel CW-NIRS in Measurements of Brain Function.			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Adv Exp Med Biol.	有	1072	平成 30 年	301-305
(5) 著者名	論文標題			
Murayama Y, Sato Y, Hu L, Brugnera A, <u>Compare A, Sakatani K.</u>	* (1-1) <u>Relation Between Cognitive Function and Baseline Concentrations of Hemoglobin in Prefrontal Cortex of Elderly People Measured by Time-Resolved Near-Infrared Spectroscopy.</u>			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Adv Exp Med Biol.	有	977	平成 29 年	269-276.
(6) 著者名	論文標題			
Brugnera A, Zarbo C, Adorni R, Tasca GA, Rabboni M, Bondi E, <u>Compare A, Sakatani K.</u>	* (1-1) <u>Cortical and cardiovascular responses to acute stressors and their relations with psychological distress.</u>			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Int J Psychophysiol	有	114	平成 29 年	38-46.
(7) 著者名	論文標題			
Tang Z, Tamura T, Sekine M, Huang A, Chen W, Yoshida M, <u>Sakatani K, Kobayashi H, Kanaya S</u>	* (1-1) <u>A Chair-based Unobtrusive Cuffless Blood Pressure Monitoring System Based on Pulse Arrival Time.</u>			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
IEEE J Biomed Health Inform	有	21	平成 29 年	1194-1205
(8) 著者名	論文標題			
Matsumoto T, Fuchita Y, Ichikawa K, Fukuda Y, Takemura N, <u>Sakatani K</u>	* (1-1) <u>Gender and Age Analyses of NIRS/STAI Pearson Correlation Coefficients at Resting State.</u>			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Adv Exp Med Biol	有	876	平成 28 年	281-287
(9) 著者名	論文標題			
Machida A, Shirato M, Tanida M, Kanemaru C, Nagai S, <u>Sakatani K</u>	* (1-1) <u>Effects of Cosmetic Therapy on Cognitive Function in Elderly Women Evaluated by Time-Resolved Spectroscopy Study.</u>			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Adv Exp Med Biol	有	876	平成 28 年	289-295
(10) 著者名	論文標題			
<u>Sakatani K, Fujii M, Takemura N, Hirayama T</u>	* (1-1) <u>Effects of Acupuncture on Anxiety Levels and Prefrontal Cortex Activity Measured by Near-Infrared Spectroscopy: A Pilot Study.</u>			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Adv Exp Med Biol	有	876	平成 28 年	297-302
(11) 著者名	論文標題			
Takeda T, Konno M, Kawakami	* (1-1) <u>Influence of Pleasant and Unpleasant Auditory Stimuli on Cerebral</u>			

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

Y, Suzuki Y, Kawano Y, Nakajima K, Ozawa T, Ishigami K, Takemura N, <u>Sakatani K</u>	<u>Blood Flow and Physiological Changes in Normal Subjects.</u>			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Adv Exp Med Biol	有	876	平成 28 年	303-309
(12) 著者名	論文標題			
Itoh Y, Hine K, Miura H, Uetake T, Nakano M, Takemura N, <u>Sakatani K</u>	*(1-1) <u>Effect of the Antioxidant Supplement Pyrroloquinoline Quinone Disodium Salt (BioPQQ™) on Cognitive Functions.</u>			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Adv Exp Med Biol	有	876	平成 28 年	319-325
(13) 著者名	論文標題			
Konno M, Takeda T, Kawakami Y, Suzuki Y, Kawano Y, Nakajima K, Ozawa T, Ishigami K, Takemura N, <u>Sakatani K</u>	*(1-1) <u>Relationships Between Gum-Chewing and Stress.</u>			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Adv Exp Med Biol	有	876	平成 28 年	343-349
(14) 著者名	論文標題			
Adorni R, Gatti A, Brugnera A, <u>Sakatani K, Compare A</u>	*(1-1) <u>Could fNIRS Promote Neuroscience Approach in Clinical Psychology?</u>			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Front Psychol	有	30	平成 28 年	456
(15) 著者名	論文標題			
<u>Oyama K, Sakatani K</u>	*(1-1) <u>Temporal Comparison Between NIRS and EEG Signals During a Mental Arithmetic Task Evaluated with Self-Organizing Maps.</u>			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Adv Exp Med Biol	有	923	平成 28 年	223-229
(16) 著者名	論文標題			
Nakano M, Murayama Y, Hu L, Ikemoto K, Uetake T, <u>Sakatani K</u>	Effects of Antioxidant Supplements (BioPQQ™) on Cerebral Blood Flow and Oxygen Metabolism in the Prefrontal Cortex.			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Adv Exp Med Biol	有	923	平成 28 年	215-222
(17) 著者名	論文標題			
Murayama Y, Hu L, <u>Sakatani K</u>	*(1-1) <u>Relation Between Prefrontal Cortex Activity and Respiratory Rate During Mental Stress Tasks: A Near-Infrared Spectroscopic Study.</u>			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Adv Exp Med Biol	有	923	平成 28 年	209-214
(18) 著者名	論文標題			
Moriya M, Aoki C, <u>Sakatani K</u>	*(1-1) <u>Effects of Physical Exercise on Working Memory and Prefrontal Cortex Function in Post-Stroke Patients.</u>			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Adv Exp Med Biol	有	923	平成 28 年	203-208
(19) 著者名	論文標題			
Compare A, Brugnera A, Adorni R, <u>Sakatani K</u>	*(1-1) <u>Effects of Positive and Negative Mood Induction on the Prefrontal Cortex Activity Measured by Near Infrared Spectroscopy.</u>			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Adv Exp Med Biol	有	923	平成 28 年	151-157
(20) 著者名	論文標題			
Hirayama K, Oshima H, Yamashita A, <u>Sakatani K</u> , Yoshino A, Katayama Y	Neuroprotective effects of silymarin on ischemia-induced delayed neuronal cell death in rat hippocampus.			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Brain Res	有	1646	平成 28 年	297-303

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

(21) 著者名	論文標題			
酒谷 薫	*(1-1)次世代 NIRS－時間分解 NIRS (TRS)による脳循環と脳機能計測 (総説)			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Clinical Neuroscience	無	33	平成 27 年	716-718
(22) 著者名	論文標題			
Kutsuna N, Yamashita A, Eriguchi T, Oshima H, Suma T, Sakatani K, Yamamoto T, Yoshino A, Katayama Y.	*(1-1)Acute stress exposure preceding transient global brain ischemia exacerbates the decrease in cortical remodeling potential in the rat retrosplenial cortex.			
雑誌名	レフェリー	巻	発行年	ページ
Neurosci Res	有	78	平成 26 年	65-71
(23) 著者名	論文標題			
Soga T, Sakatani K, Yagi T, Kawamorita T, Yoshino A.	The relationship between hyperlactatemia and microcirculation in the thenar eminence as measured using near-infrared spectroscopy in patients with sepsis			
雑誌名	レフェリー	巻	発行年	ページ
Emerg Med J	有	31	平成 26 年	654-658
(24) 著者名	論文標題			
Igarashi T, Sakatani K, Shibuya T, Hirayama T, Yoshino A, Katayama Y.	Monitoring of filter patency during carotid artery stenting using near-infrared spectroscopy with high time-resolution.			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Adv Exp Med Biol	有	812	平成 26 年	325-331
(25) 著者名	論文標題			
Fukuda Y, Ishikawa W, Kanayama R, Matsumoto T, Takemura N, Sakatani K.	*(1-1)Bayesian prediction of anxiety level in aged people at rest using 2-channel NIRS data from prefrontal cortex.			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Adv Exp Med Biol	有	812	平成 26 年	303-308
(26) 著者名	論文標題			
Sakatani K, Tanida M, Hirao N, Takemura N.	*(1-1)Ginkobiloba extract improves working memory performance in middle-aged women: role of asymmetry of prefrontal cortex activity during a working memory task.			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Adv Exp Med Biol	有	812	平成 26 年	295-301
(27) 著者名	論文標題			
Kamiyama Y, Fujita Y, Fuchigami T, Kamiyama H, Takahashi S, Sakatani K	*(1-1)Asymmetrical changes in cerebral blood oxygenation induced by an active standing test in children with postural tachycardia syndrome.			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Adv Exp Med Biol	有	812	平成 26 年	271-278
(28) 著者名	論文標題			
Takemura N, Sakatani K, Yoshino A, Hirayama T, Katayama Y	*(1-1)Physiological mechanism of increase in deoxy-hemoglobin concentration during neuronal activation in patients with cerebral ischemia: a simulation study with the balloon model.			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Adv Exp Med Biol	有	812	平成 26 年	225-231
(29) 著者名	論文標題			
Kato T, Eriguchi T, Fujiwara N, Murata Y, Yoshino A, Sakatani K, Katayama Y	Effects of enriched environment on hippocampal neuronal cell death and neurogenesis in rat global ischemia.			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Adv Exp Med Biol	有	812	平成 26 年	203-208

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

## 【大山勝徳】

(1) 著者名	論文標題			
<u>Oyama K, Hu L, and Sakatani K</u>	* (1-1) Prediction of MMSE Score Using Time-Resolved Near-Infrared Spectroscopy			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Adv Exp Med Biol	有	1072	平成 30 年	145-150
(2) 著者名	論文標題			
<u>Oyama K, Sakatani K</u>	* (1-1) Temporal Comparison Between NIRS and EEG Signals During a Mental Arithmetic Task Evaluated with Self-Organizing Maps			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Adv Exp Med Biol	有	923	平成 28 年	223-229
(3) 著者名	論文標題			
<u>Oyama K, Sakatani K, Ming H., Chang C.K.</u>	* (1-1) Hierarchical Self-organizing Maps of NIRS and EEG Signals for Recognition of Brain States			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Lecture Notes in Computer Science	有	9677	平成 28 年	335-344

## 【畠田 聡】

(1) 著者名	論文標題			
畠田 聡	映像コミュニケーションによるスポーツスキルの獲得支援			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
映像情報メディア学会誌	無	70	平成 28 年	725-728
(2) 著者名	論文標題			
畠田 聡	映像を介したコミュニケーションでの協調学習による登山者の育成			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
日本登山文化学会論集	有	13	平成 28 年	43-50

## 【見越大樹・竹中豊文】

(1) 著者名	論文標題			
熊谷 正憲, 見越 大樹, 大山勝徳, 西園 敏弘	* (1-3) スマート畜産のための無線センサネットワークにおけるマルチパス設定メッセージ数の削減法			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
計測自動制御学会論文集	有	Vol.54, No.11	平成 30 年	pp.845-847
(2) 著者名	論文標題			
添田浩基, 見越 大樹, 大山勝徳, 西園 敏弘	数理計画法を用いたリアルタイム料金におけるスマートハウスの電力需給制御			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
電子情報通信学会論文誌 B	有	Vol. J100-B, No. 10	平成 29 年	pp.888-892
(3) 著者名	論文標題			
板倉重和, 見越大樹, 西園敏弘, 竹中豊文	* (1-3) センサネットワークにおけるエッジ探索型データ収集方式のためのエッジ決定メッセージ削減手法			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
電子情報通信学会論文誌 B	有	J99-B/ 6	平成 28 年	462-466
(4) 著者名	論文標題			
土屋佑典, 見越大樹, 上田清志, 竹中豊文	仮想ネットワーク割当におけるノード割当候補を用いた棄却率改善			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
電子情報通信学会論文誌 B	有	J99-B/ 5	平成 28 年	390-396
(5) 著者名	論文標題			

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

渡辺拓実, 見越大樹, 竹中豊文	*(1-3)移動シンクによる PARC を用いた無線センサネットワークの長寿命化			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
電子情報通信学会論文誌 B	有	J98-B/ 5	平成 27 年	442-447
(6) 著者名	論文標題			
大室陽貴, 見越大樹, 竹中豊文	耐故障性を備えたマルチレイヤネットワークの設計手法と評価			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
電子情報通信学会論文誌 B	有	J98-B/ 2	平成 27 年	122-131
(7) 著者名	論文標題			
深野 義人, 宮澤 由妃, 見越大樹, 井上 寿男, 丸岡 秀一郎, 黒田 和道, 権 寧博, 橋本 修, 山岸 賢司	次世代シーケンサーを用いた RNA-seq 解析手法の確立と呼吸器疾患症早期診断システムへの展開			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Journal of Computer Chemistry, Japan	有	Vol. 13/ No. 6	平成 27 年	332-334
(8) 著者名	論文標題			
宮澤 由妃, 深野 義人, 見越大樹, 井上 寿男, 丸岡 秀一郎, 黒田 和道, 権 寧博, 橋本 修, 山岸 賢司	NGS データ解析環境の導入と新規遺伝子候補の探索			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Journal of Computer Chemistry, Japan	有	Vol. 13/ No. 6	平成 26 年	310-311
(9) 著者名	論文標題			
見越 大樹, 深野 義人, 宮澤由妃, 山岸 賢司	RNA-seq に対する NGS データ解析プログラムの開発			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Journal of Computer Chemistry, Japan	有	Vol. 13/ No. 6	平成 26 年	299-300

## 【西本哲也】

(1) 著者名	論文標題			
西本哲也, 坪井昭典, 菊池厚躬, 杉浦隆次, 富永茂, 本村友一	*(1-5)前突シートベルト着用乗員の胸部骨折形態の解析			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
自動車技術会論文集	有	49 巻 6 号	平成 30 年	1273-1279
(2) 著者名	論文標題			
Ponte, G. and Nishimoto, T.	Development of a pedestrian injury prediction model for potential use in an Advanced Automated Crash Notification (AACN) system			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Journal of the Australasian College of Road Safety	有	29 巻 3 号	平成 30 年	50-57
(3) 著者名	論文標題			
西本哲也, 向川康介	二輪車対四輪車事故を対象とした二輪車乗員の傷害予測回帰モデルの構築			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
自動車技術会論文集	有	Vol.48, No.1	平成 29 年	103-109
(4) 著者名	論文標題			

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

T.Nishimoto, K. Mukaigawa, S. Tominaga, N. Lubbe, T. Kiuchi, T. Motomura, H. Matsumoto	*(1-5)Serious Injury Prediction Algorithm Based on Large-Scale Data and Under-Triage Control			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Accident Analysis and Prevention	有	Vol.98	平成 28 年	266-276
(5) 著者名	論文標題			
藤川達夫, 西本哲也, 浅野陽一, 神保浩之	*(1-5)ロボットによる轢過に起因した中足骨の骨折耐性の推定手法			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
日本ロボット学会誌	有	Vol.34, No. 7	平成 28 年	441-447
(6) 著者名	論文標題			
S. Yoshida, T. Hasegawa, S. Tominaga and T. Nishimoto	Development of injury prediction model for advanced automatic collision notification based on Japanese accident data			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
International Journal of Crashworthiness, Taylor & Francis	有		平成 28 年	1358-8265(print) 1754-2111(online)
(7) 著者名	論文標題			
西本哲也, 向川康介, 富永茂, 木内透	歩行者および自転車乗員保護のための AACN 傷害予測アルゴリズムの構築			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
自動車技術会論文集	有	Vol.46, No.6	平成 27 年	123-1129
(8) 著者名	論文標題			
富永茂, 西本哲也, 本村友一, 松本尚, ニルス ルベ, 木内透	日本の交通事故実態を反映した AACN 傷害予測アルゴリズムの研究			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
自動車技術会論文集	有	Vol.46, No.5	平成 27 年	925-930
(9) 著者名	論文標題			
西本哲也, 望月康廣	*(1-5)脳組織染色による脳実質の圧縮ひずみと細胞損傷の関係			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
日本機械学会論文集	有	81/822	平成 27 年	13-00729
(10) 著者名	論文標題			
向川康介, 西本哲也, 富永茂, 本村友一, 益子邦洋	日米傷害予測モデルの交通事故実態調査に基づく検証			
雑誌名	レフェリー有無	雑誌名	発行年	ページ
自動車技術会論文集	有	Vol.46, No.1	平成 27 年	127-132

## 【陳 文西】

(1) 著者名	論文標題			
Tang Z, Tamura T, Sekine M, Huang A, Chen W, Yoshida M, Sakatani K, Kobayashi H, Kanaya S	*(1-1)A Chair-based Unobtrusive Cuffless Blood Pressure Monitoring System Based on Pulse Arrival Time.			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
IEEE J Biomed Health Inform	有	21	平成 29 年	1194-1205

## 【Angelo Compare】

(1) 著者名	論文標題			
Murayama Y, Sato Y, Hu L, Brugnera A, Compare A, Sakatani K.	*(1-1)Relation Between Cognitive Function and Baseline Concentrations of Hemoglobin in Prefrontal Cortex of Elderly People Measured by Time-Resolved Near-Infrared Spectroscopy.			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Adv Exp Med Biol.	有	977	平成 29 年	269-276.

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

(2) 著者名	論文標題			
Brugnera A, Zarbo C, Adorni R, Tasca GA, Rabboni M, Bondi E, Compare A, Sakatani K	*(1-1) <u>Cortical and cardiovascular responses to acute stressors and their relations with psychological distress.</u>			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Int J Psychophysiol	有	114	平成 29 年	38-46
(3) 著者名	論文標題			
Adorni R, Gatti A, Brugnera A, Sakatani K, Compare A	*(1-1) <u>Could fNIRS Promote Neuroscience Approach in Clinical Psychology?</u>			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Front Psychol	有	30	平成 28 年	456
(4) 著者名	論文標題			
Compare A, Brugnera A, Adorni R, Sakatani K	*(1-1) <u>Effects of Positive and Negative Mood Induction on the Prefrontal Cortex Activity Measured by Near Infrared Spectroscopy.</u>			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Adv Exp Med Biol	有	923	平成 28 年	151-157

## 《課題2》

### 【村山嘉延】

(1) 著者名	論文標題			
Y. Murayama and O. A. Lindahl	*(2-2-2) <u>Sensitivity improvements of a resonance-based tactile sensor</u>			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Journal of Medical Engineering & Technology	有	41(2)	平成 28 年	131-140
(2) 著者名	論文標題			
S. Saito, Y.C. Lin, M.H. Tsai, C.S. Lin, Y. Murayama, R. Sato, K. K. Yokoyama	Emerging roles of hypoxia-inducible factors and reactive oxygen species in cancer and pluripotent stem cells			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Kaohsiung Journal of Medical Sciences	有	31(6)	平成 27 年	279-286
(3) 著者名	論文標題			
Y.C.Lin, Y. Murayama, K. Hashimoto, Y. Nakamura, C.S. Lin, K.K. Yokoyama, S. Saito	Role of tumor suppressor genes in the cancer-associated reprogramming of human induced pluripotent stem cells			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Stem Cell Research & Therapy	有	5(2)	平成 26 年	58 (Online Journal)

### 【四方潤一】

(1) 著者名	論文標題			
時実悠, 四方潤一, 瀧田佑馬, 南出泰亜	*(2-1-4) <u>斜入射テラヘルツ波を用いたブルズアイ構造共鳴ピークの角度依存分裂の観測</u>			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
レーザー研究	有	47	平成 31 年	52-55
(2) 著者名	論文標題			
Y. Takida, J. Shikata, K. Nawata, Y. Tokizane, Z. Han, M. Koyama, T. Notake, S. Hayashi, H. Minamide	Terahertz-wave parametric gain of stimulated polariton scattering			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Physical Review A	有	93	平成 28 年	043836-1-4
(3) 著者名	論文標題			

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

S. Hayashi, K. Nawata, T. Taira, J. Shikata, K. Kawase, H. Minamide	*(2-1-4) <u>Ultrabright continuously tunable terahertz-wave generation at room temperature</u>			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Scientific Reports	有	4	平成 26 年	5045

## 【横田 理】

(1) 著者名	論文標題			
長尾光雄, 山田悠人, 横田 理	*(2-1-5) <u>空気噴流による正弦波負荷下での柔軟物の動的粘弾性挙動</u>			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
日本材料強度学会誌	有	52	平成 30 年	3-9
(2) 著者名	論文標題			
山田悠人, 長尾光雄, 横田 理	*(2-1-5) <u>瞬間弾性変形および遅延弾性変形の簡易的な測定方法の提案</u>			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
表面 3 部門合同研究集会	無	NDI 資料 -30403	平成 29 年	9-24
(3) 著者名	論文標題			
横田 理, 長尾光雄, 中村知博	*(2-1-5) <u>繰り返し低負荷クリープ試験による柔軟物のくぼみ深さ特性</u>			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
圧力技術	有	53	平成 27 年	303-310
(4) 著者名	論文標題			
長尾光雄, 横田 理	*(2-1-6) <u>変形性膝関節症の早期予防を目指した診断支援システム用センサの開発</u>			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
地域ケアリング	有	17	平成 27 年	50-54
(5) 著者名	論文標題			
Mitsuo Nagao, Shin-ichi Konno, Young Ho Kim, Osamu Yokota	*(2-1-6) <u>Frequency Response in Bone Joint Acoustic Sensor Development</u>			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
International Journal of Health Care Engineering	有	23	平成 27 年	715-727
(6) 著者名	論文標題			
谷田部 幸太郎, 横田 理, 齋藤 明德, 長尾光雄, 神馬洋司	光透過式レプリカ法によるスクエアエンドミル加工面の粗さ測定に関する研究			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
日本機械学会論文集	有	81	平成 27 年	14-00204
(7) 著者名	論文標題			
横田 理, 中村知博, 長尾光雄	*(2-1-5) <u>柔軟物の表面に発生したくぼみの記憶現象の評価について</u>			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
表面 3 部門合同研究集会	無	NDI 資料 -30377	平成 26 年	27-32

## 【長尾光雄】

(1) 著者名	論文標題			
Shota Kiryu, Sofia W. Alisjahbana, Irene Alisjahbana, Mitsuo Nagao, Buntara S. Gan	*(2-1-6) <u>Free vibration of a Levy-type solution for plates based on two-variable Refined Plate Theory by using SEM</u>			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
The Seventh International Multi-Conference on Engineering and Technology Innovation 2018	有	21	平成 30 年	726-735

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

(IMETI2018)				
(2) 著者名	論文標題			
長尾光雄, 山田悠人, 横田 理	*(2-1-5)空気噴流による正弦波負荷下での柔軟物の動的粘弾性挙動			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
日本材料強度学会誌	有	52	平成 30 年	3-9
(3) 著者名	論文標題			
長尾光雄	*(2-1-6)直立二足歩行に進化した故の悩みと智慧			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
日本機械学会バイオエンジニアリング部門報	無		平成 30 年	6-9
(4) 著者名	論文標題			
Akinori Saito, Shiny Kato, Mitsuo Nagao	Supporting method of thin parts having curved surface			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
International Journal of Automation Technology	有	13	平成 31 年	92-100
(5) 著者名	論文標題			
Dageyong Choi, Soonjae Ahn, Jeseong Ryu, Mitsuo Nagao, Youngho Kim	*(2-1-6)Knee Acoustic Emission Characteristics of the Healthy and the Patients with Osteoarthritis Using Piezoelectric Sensor【表紙に採用】			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Sensors and Materials	有	30	平成 30 年	1629-1641
(6) 著者名	論文標題			
長尾光雄, 菊地達彦, キム ヨンホ, 見坐地 一人	*(2-1-6)膝関節可動域角度計の性能とバイオメカニクス			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
設計工学	無	53	平成 30 年	360-363
(7) 著者名	論文標題			
Eunkyong Choi, Isu Shin, Jongman Kim, Baekdong Cha, Jongsang Son, Mitsuo Nagao, Youngho Kim	*(2-1-6)Acoustic emission characteristics of the healthy and patients with anterior cruciate ligament reconstruction			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
The Proceedings of the Asian Pacific Conference on Biomechanics : emerging science and technology in biomechanics	有		平成 29 年	PS6-9, 327
(8) 著者名	論文標題			
Mitsuo Nagao, Youngho Kim	*(2-1-6)Prevention of Osteoarthritis in Middle-aged and Elderly People-Part2			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
12th-2016 Gangwon Medical Equipment Show	無		平成 28 年	1-4
(9) 著者名	論文標題			
谷田部 幸太郎, 石澤秀忠, 長尾光雄, 村垣善浩, 吉光喜太郎, 堀瀬友貴, 小林裕明	パネル組立工法による緊急災害時用簡易型 ER の開発と将来性			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
設計工学	無	50	平成 27 年	557-561
(10) 著者名	論文標題			
横田 理, 長尾光雄, 中村知博	*(2-1-5)繰り返し低負荷クリープ試験による柔軟物のくぼみ深さ特性			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
圧力技術	有	53	平成 27 年	303-310
(11) 著者名	論文標題			

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

長尾光雄, 横田 理	*(2-1-6)変形性膝関節症の早期予防を目指した診断支援システム用センサの開発			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
地域ケアリング	有	17	平成 27 年	50-54
(12) 著者名	論文標題			
Mitsuo Nagao, Youngho Kim	*(2-1-6)Prevention of Osteoarthritis in Middle-aged and Elderly People			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
11th-2015 Gangwon Medical Equipment Show	無		平成 27 年	1-4
(13) 著者名	論文標題			
Mitsuo Nagao, Shin-ichi Konno, Young Ho Kim, Osamu Yokota	*(2-1-6)Frequency Response in Bone Joint Acoustic Sensor Development			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
International Journal of Health Care Engineering	有	23	平成 27 年	715-727
(14) 著者名	論文標題			
谷田部 幸太郎, 横田 理, 齋藤 明德, 長尾光雄, 神馬洋司	光透過式レプリカ法によるスクエアエンドミル加工面の粗さ測定に関する研究			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
日本機械学会論文集	有	81	平成 27 年	14-00204

## 【鋏野秀三・道山哲幸】

(1) 著者名	論文標題			
Satoshi Otsu, Tetsuyuki Michiyama, Shuzo Kuwano	*(2-2-1)Body effect on SAR in the human eye close to metallic spectacles for plane-microwave exposure			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
IEICE Communications Express	有	6	平成 29 年	602-606
(2) 著者名	論文標題			
Takahiro Wakaki, Tetsuyuki Michiyama, Shuzo Kuwano	*(2-2-1)A new interstitial choke embedded antenna for microwave ablation			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
IEICE Communications Express	有	6	平成 29 年	435-438
(3) 著者名	論文標題			
Shuzo Kuwano, Keigo Nemoto, Tetsuyuki Michiyama	*(2-2-1)A new interstitial antenna for microwave ablation			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
IEICE Communications Express	有	6	平成 29 年	200-203
(4) 著者名	論文標題			
Shuzo Kuwano, Makoto Kobayashi, Tetsuyuki Michiyama	*(2-2-1)SAR analysis in the eye of human whole-body model for plane-microwave exposure			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
IEICE Communications Express	有	6	平成 29 年	172-176
(5) 著者名	論文標題			
Tetsuyuki Michiyama, Shuzo Kuwano	*(2-2-1)Heating analysis of a realistic human model for noninvasive hyperthermia using multi-electrode applicator			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
IEICE Communications Express	有	6	平成 29 年	148-153
(6) 著者名	著者名			

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

道山 哲幸, 鋤野 秀三	*(2-2-1)癌治療デバイス用乳房ファントムの開発			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
電子情報通信学会論文誌 C	有	J99-C	平成 28 年	458-459
(7) 著者名	論文標題			
Tetsuyuki Michiyama, Shuzo Kuwano	*(2-2-1)Simulation of Multi-electrode Heating for Hyperthermic Treatment of tissues			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
The Pacific Science Review A	有	16	平成 26 年	36-41
(8) 著者名	論文標題			
Shuzo Kuwano, Keigo Nemoto, Tetsuyuki Michiyama	*(2-2-1)A new interstitial antenna for microwave ablation			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
IEICE Communications Express	有	6	平成 29 年	435-438
(9) 著者名	論文標題			
Shuzo Kuwano, Makoto Kobayashi, Tetsuyuki Michiyama	*(2-2-1)SAR analysis in the eye of human whole-body model for plane-microwave exposure			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
IEICE Communications Express	有	6	平成 29 年	172-176
(10) 著者名	論文標題			
Tetsuyuki Michiyama, Shuzo Kuwano	*(2-2-1)Heating analysis of a realistic human model for noninvasive hyperthermia using multi-electrode applicator			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
IEICE Communications Express	有	6	平成 29 年	148-153
(11) 著者名	論文標題			
道山 哲幸, 鋤野 秀三	*(2-2-1)癌治療デバイス用乳房ファントムの開発			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
電子情報通信学会論文誌 C	有	J99-C	平成 28 年	458-459
(12) 著者名	論文標題			
Tetsuyuki Michiyama, Shuzo Kuwano	*(2-2-1)Simulation of Multi-electrode Heating for Hyperthermic Treatment of tissues			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
The Pacific Science Review A	有	16	平成 26 年	36-41

## 【遠藤 拓】

(1) 著者名	論文標題			
山内 飛輝, 遠藤 拓, 鈴木 良夫	MnIr/CoCr 交換結合膜における交換結合磁界 Hex の時間変化			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
日本磁気学会論文特集号	有	1	平成 29 年	20-25
(2) 著者名	論文標題			
宮嶋 利之, 遠藤 拓, 鈴木 良夫	磁界印加速度変化型磁気力一効果装置を用いた保磁力測定による熱安定性の評価			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
日本磁気学会論文特集号	有	1	平成 29 年	5-9
(3) 著者名	論文標題			
H. Endo, T. Nakayama, J. Sagar, G. V. Fernandez, A. Hirohata, K. O'Grady	Exchange Bias of Polycrystalline Heusler Alloy Thin Films			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Heusler Alloys	有	222	平成 27 年	445-461

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

(4) 著者名	論文標題			
A. Hirohata, J. Sagar, L. R. Fleet, H. Endo	POLYCRYSTALLINE CO-BASED FULL-HEUSLER-ALLOY FILMS FOR SPINTRONIC DEVICES			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Heusler Alloys	有	4/4	平成 26 年	1440021-1440026

## 【尾股定夫】

(1) 著者名	論文標題			
尾股定夫	*(2-1-7)位相シフト法を利用した次世代医療機器の開発と応用展開			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
次世代センサ	有	24/1	平成 26 年	2-9

## 【片山容一】

(1) 著者名	論文標題			
Kutsuna N, Yamashita A, Eriguchi T, Oshima H, Suma T, Sakatani K, Yamamoto T, Yoshino A, Katayama Y.	*(1-1)Acute stress exposure preceding transient global brain ischemia exacerbates the decrease in cortical remodeling potential in the rat retrosplenial cortex.			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Neurosci Res	有	78	平成 26 年	65-71
(2) 著者名	論文標題			
Takemura N, Sakatani K, Yoshino A, Hirayama T, Katayama Y	*(1-1)Physiological mechanism of increase in deoxy-hemoglobin concentration during neuronal activation in patients with cerebral ischemia: a simulation study with the balloon model.			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Adv Exp Med Biol	有	812	平成 26 年	225-231

## 《課題3》

## 【春木 満】

(1) 著者名	論文標題			
Shinoda, S., Kurosaki, M., Kokuzawa, T., Hirano, K., Takano, H., Ueda, K., Haruki, M., and Hirano, N.	Comparative Biochemical Analysis of Cellulosomes Isolated from Clostridium clariflavum DSM 19732 and Clostridium thermocellum ATCC 27405 Grown on Plant Biomass			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Applied Biochemistry and Biotechnology	有	994	平成 30 年	994-1010
(2) 著者名	論文標題			
市川 司, 春木 満, 根本修克	ポリシルアリーレンシロキサン誘導体を用いたシリコンゴム創製			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
日本ゴム協会誌	無	90	平成 29 年	354-358
(3) 著者名	論文標題			
Y. Kihara, R. Maeda, A. Imaizumi, T. Ichikawa, N. Nemoto, T. Ishihara, N. Hirano, M. Haruki	*(3-2-8)Alkyne-functionalized cationic polysiloxane polymers conjugated with targeting molecules by click reactions for DNA delivery			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Journal of Nanoscience and Nanotechnology	有	17	平成 29 年	5081-5089
(4) 著者名	論文標題			
Hirano, K., Kurosaki, M., Nihei, S., Hasegawa, H., Shinoda, S., Haruki, M., Hirano, N.	Enzymatic Diversity of the Clostridium thermocellum Cellulosome Is Crucial for the Degradation of Crystalline Cellulose and Plant Biomass			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

Scientific Reports	有	6	平成 28 年	35709
(5) 著者名	論文標題			
K. Hirano, S. Nihei, H. Hasegawa, M. Haruki, N. Hirano	Stoichiometric Assembly of the Cellulosome Generates Maximum Synergy for the Degradation of Crystalline Cellulose, as Revealed by In Vitro Reconstitution of the Clostridium thermocellum Cellulosome			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Appl. Environ. Microbiol.	有	81	平成 27 年	4756-4766
(6) 著者名	論文標題			
K.Ohtake, A. Yamaguchi, T. Mukai, H. Kashimura, N. Hirano, M. Haruki, S. Kohashi, K. Yamagishi, K. Murayama, Y. Tomabechi, T. Itagaki, R. Akasaka, M. Kawazoe, C. Takemoto, M. Shirouzu, S. Yokoyama, K. Sakamoto	Protein stabilization utilizing a redefined codon			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Appl. Environ. Microbiol.	有	5	平成 27 年	9762
(7) 著者名	論文標題			
吉田尚恵, 春木満, 山岸賢司	FMO法を用いた核内受容体 - リガンド間の相互作用解析—1アミノ酸変異がもたらす分子間相互作用への影響—			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Journal of Computer Chemistry, Japan	有	13/ 6	平成 26 年	305-307

## 【齋藤義雄】

(1) 著者名	論文標題			
T. Takeda, M. Yanagi, A. Suzuki, R. Katoh, Y. Saito	Synthesis of ethynylpyrene-modified 3-deaza-2'-deoxyguanosines as environmentally sensitive fluorescent nucleosides: target DNA-sequence detection via changes in the fluorescence wavelength (Selected as a "Front cover")			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Tetrahedron Lett.	有	60	平成 31 年	825-830
(2) 著者名	論文標題			
S. Cho, A. Ghorbani-Choghamarani, Y. Saito, R. H. E. Hudson	6-Phenylpyrrolocytidine: an intrinsically fluorescent, environmentally responsive nucleoside analogue			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Current Protocols in Nucleic Acid Chemistry	有		平成 31 年	1002
(3) 著者名	論文標題			
Y. Saito, R. H. E. Hudson	Base-modified fluorescent purine nucleosides and nucleotides for use in oligonucleotide probes			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
J. Photochem. Photobiol. C: Photochemistry Reviews	有	36	平成 30 年	48-73
(4) 著者名	論文標題			
M. Yanagi, A. Suzuki, R. H. E. Hudson, Y. Saito	A fluorescent 3,7-bis-(naphthalen-1-ylethynylated)-2'-deoxyadenosine analogue reports thymidine in complementary DNA by a large emission Stokes shift			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Org. Biomol. Chem.	有	16	平成 30 年	1496-1507
(5) 著者名	論文標題			
A. Suzuki, M. Yanagi, T. Takeda, R. H. E. Hudson, Y. Saito	The fluorescently responsive 3-(naphthalen-1-ylethynyl)-3-deaza-2'-deoxyguanosine discriminates cytidine via the DNA minor groove			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

<i>Org. Biomol. Chem.</i>	有	15	平成 29 年	7853-7859
(6) 著者名	論文標題			
T. Yamauchi, T. Takeda, M. Yanagi, N. Takahashi, A. Suzuki, Y. Saito	* (3-1-1) <u>C2-substituted 8-aza-7-deaza-2'-deoxyadenosines as environmentally sensitive fluorescent nucleosides for discriminating apurinic/apyrimidinic sites in DNA duplex</u>			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
<i>Tetrahedron Lett.</i>	有	58	平成 29 年	117-120
(7) 著者名	論文標題			
S. Siraiwa, A. Suzuki, R. Katoh, Y. Saito	* (3-1-1) <u>Design and synthesis of a novel fluorescent benzo[g]imidazo[4,5-c]quinoline nucleoside for monitoring base-pair-induced protonation with cytosine: distinguishing cytosine via changes in the intensity and wavelength of fluorescence</u>			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
<i>Org. Biomol. Chem.</i>	有	14	平成 28 年	3934-3942
(8) 著者名	論文標題			
A. Suzuki, R. Kozakai, T. Aso, I. Saito, T. Takeda, Y. Saito	* (3-1-1) <u>Design and synthesis of environmentally sensitive fluorescent 2-naphthylethynylated 2'-deoxyadenosines: detection of target DNA via changes in fluorescence intensity and wavelength</u>			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
<i>Bioorg. Med. Chem. Lett.</i>	有	26	平成 28 年	684-689
(9) 著者名	論文標題			
T. Aso, K. Saito, A. Suzuki, Y. Saito	* (3-1-1) <u>Synthesis and photophysical properties of pyrene-labeled 3-deaza-2'-deoxyadenosines comprising a non-<math>\pi</math>-conjugated linker: fluorescence quenching-based oligodeoxynucleotide probes for thymine identification</u>			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
<i>Org. Biomol. Chem.</i>	有	13	平成 27 年	10540-10547
(10) 著者名	論文標題			
A. Suzuki, M. Saito, R. Katoh, Y. Saito	* (3-1-1) <u>Synthesis of 8-aza-3,7-dideaza-2'-deoxyadenosines possessing a new adenosine skeleton as an environmentally sensitive fluorescent nucleoside for monitoring DNA minor groove</u>			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
<i>Org. Biomol. Chem.</i>	有	13	平成 27 年	7459-7468
(11) 著者名	論文標題			
Y. Saito, A. Suzuki, T. Yamauchi, I. Saito	* (3-1-1) <u>Design and synthesis of 7-naphthyl-8-aza-7-deaza-2'-deoxyadenosines as environmentally sensitive fluorescent nucleosides</u>			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
<i>Tetrahedron Lett.</i>	有	56	平成 27 年	3034-3038
(12) 著者名	論文標題			
A. Suzuki, I. Saito, Y. Saito	* (3-1-1) <u>Development of environmentally sensitive fluorescent 3-deaza-2'-deoxyadenosine derivatives and their applications to DNA probe</u>			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
<i>Photomed. Photobiol.</i>	無	36	平成 26 年	45-46
(13) 著者名	論文標題			
A. Suzuki, T. Yanaba, I. Saito, Y. Saito	* (3-1-1) <u>Molecular design of an environmentally sensitive fluorescent nucleoside, 3-deaza-2'-deoxyadenosine derivative: Distinguishing thymine by probing the DNA minor grooves</u>			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
<i>Chem. Bio. Chem.</i>	有	15	平成 26 年	1638-1644

## 【田中裕之・沼田 靖】

(1) 著者名	論文標題			
Yasushi Numata, Hayato Kobayashi, Norihiko Onami,	* (3-1-3) <u>Simultaneous determination of oleic and elaidic acids in their mixed solutions by Raman spectroscopy</u>			

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

Yuki Kasai, <u>Hiroyuki Tanaka</u> ,				
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Journal of Molecular Structure	有		平成 31 年	200-204
(2) 著者名	論文標題			
<u>Atsushi Kobayashi</u> , Nanami Kamizawa, Yuto Hoshino, Hiroshi Itoh <u>Yasushi Numata</u>	* (3-1-3) <u>Kinetic Analysis of Drying Process of Gelatinized Starch to Investigate the Effect of Boric Acid</u>			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
ECS Trans.	有	88	平成 30 年	3-8
(3) 著者名	論文標題			
<u>Yasushi Numata</u> , Maria Otsuka, Kenji Yamagishi, <u>Hiroyuki Tanaka</u>	* (3-1-3) <u>Quantitative Determination of Glycine, Alanine, Aspartic Acid, Glutamic Acid, Phenylalanine, and Tryptophan by Raman Spectroscopy</u>			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Analytical Letters	有	50	平成 29 年	651-662

## 【小林厚志】

(1) 著者名	論文標題			
<u>Atsushi Kobayashi</u> , Nanami Kamizawa, Yuto Hoshino, Hiroshi Itoh, and <u>Yasushi Numata</u>	* (3-1-4) <u>Kinetic Analysis of Drying Process of Gelatinized Starch to Investigate the Effect of Boric Acid</u>			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
ECS Transactions	有り	88	平成 30 年	3-8
(2) 著者名	論文標題			
小林厚志、星野優人、上沢七海、伊藤博	* (3-1-4) <u>澱粉のゲルに対するホウ砂の添加効果およびゲルの乾燥耐性評価</u>			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
高分子論文集	有り	75	平成 30 年	99-102
(3) 著者名	論文標題			
Hiroshi Itoh, Fabio Pichierri, <u>Atsushi Kobayashi</u>	* (3-1-4) <u>UV Absorption of n-Alkyl 1-thio-β-D-glucopyranosides and its Utilization in Chromatographic Separation【表紙に採用】</u>			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Tetrahedron Letters	有り	58	平成 29 年	3678-3680
著者名	論文標題			
(4) Shin-ichiro Shoda, <u>Atsushi Kobayashi</u> , Shiro Kobayashi	Production of Polymers by White Biotechnology			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
White Biotechnology for Sustainable Chemistry	有		平成 27 年	274-309
著者名	論文標題			
(5) Masato Noguchi, <u>Atsushi Kobayashi</u> , Shin-ichiro Shoda	The One-step Preparation of Sugar Oxazoline Enables the Synthesis of Glycoprotein Having a Definite Structure			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Trends in Glycoscience and Glycotechnology	有	27	平成 27 年	E35-E42

## 【山岸賢司】

(1) 著者名	論文標題			
R. Kajino, Y. Maeda, H. Yoshida, K. Yamagishi, Y. Ueno.	Synthesis and Biophysical Characterization of RNAs Containing (R)- and (S)-5'- C-Aminopropyl-2'- O-methyluridines.			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
J. Org. Chem.	有	84(6)	平成 31 年	3383-3404
(2) 著者名	論文標題			

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

A. Chandela, T. Watanabe, <u>K. Yamagishi</u> , Y. Ueno		Synthesis and characterization of small interfering RNAs with haloalkyl groups at their 3'-dangling ends.		
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Bioorg Med Chem.	有	27(7)	平成 31 年	1341-1349
(3) 著者名	論文標題			
K. Koizumi, Y. Maeda, T. Kano, H. Yoshida, T. Sakamoto, <u>K. Yamagishi</u> , Y. Ueno.		Synthesis of 4'-C-aminoalkyl-2'-O-methyl modified RNA and their biological properties		
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Bioorg Med Chem.	有	26(12)	平成 30 年	3521-3534
(4) 著者名	論文標題			
Y. Gon, S. Maruoka, T. Inoue, K. Kuroda, <u>K. Yamagishi</u> , Y. Kozu, S. Shikano, K. Soda, J. Lotvall, S. Hashimoto		*(3-1-5) <u>Selective release of miRNAs via extracellular vesicles is associated with house dust mite allergen-induced airway inflammation</u>		
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Clinical & Experimental Allergy	有	47(12)	平成 29 年	1586-1598
(5) 著者名	論文標題			
<u>Y. Numata</u> , M. Otsuka, <u>K. Yamagishi</u> , <u>H. Tanaka</u>		Quantitative Determination of Glycine, Alanine, Aspartic Acid, Glutamic Acid, Phenylalanine, and Tryptophan by Raman Spectroscopy.		
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Analytical Letters	有	50	平成 29 年	651-662
(6) 著者名	論文標題			
Y. Gon, S. Maruoka, T. Inoue, K. Mizumura, K. Kuroda, Y. Fukano, <u>K. Yamagishi</u> , E. Tsuboi, S. Hashimoto		Gene expression analysis in airway-secreting extracellular vesicles upon house dust mite exposure		
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Allergology International	有	65	平成 28 年	53-55
(7) 著者名	論文標題			
K. Ohtake, A. Yamaguchi, T. Mukai, H. Kashimura, <u>N. Hirano</u> , <u>M. Haruki</u> , S. Kohashi, <u>K. Yamagishi</u> , K. Murayama, Y. Tomabechi, T. Itagaki, R. Akasaka, M. Kawazoe, C. Takemoto, M. Shirouzu, S. Yokoyama, K. Sakamoto		Protein stabilization utilizing a redefined codon		
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Scientific Reports	有	5	平成 27 年	9762
(8) 著者名	論文標題			
Y. Fukano, Y. Miyazawa, T. Mikoshi, T. Inoue, S. Maruoka, K. Kuroda, Y. Gon, S. Hashimoto, <u>K. Yamagishi</u>		*(3-1-5) <u>RNA-Sequence Analysis by Next-Generation Sequencer for the Early Diagnosis of Respiratory Disease</u>		
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Journal of Computer Chemistry, Japan	有	13/ 6	平成 27 年	332-334
(9) 著者名	論文標題			
権寧博, 丸岡秀一郎, 黒田和道, <u>山岸賢司</u> , 橋本修		*(3-1-5) <u>創薬を視野に入れた呼吸器疾患の病態解明 -細胞外顆粒内 RNA 情報の臨床応用-</u>		
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
呼吸と循環(医学書院)	有	63	平成 27 年	541-546
(10) 著者名	論文標題			

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

吉田尚恵, 春木満, 山岸賢司	* (3-2-6) FMO 法を用いた核内受容体 - リガンド間の相互作用解析 - 1アミノ酸変異がもたらす分子間相互作用への影響 -			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
日本コンピュータ化学会誌	有	13/ 6	平成 26 年	305-307
(11) 著者名	論文標題			
Y. Miyazawa, Y. Fukano, T. Mikoshi, T. Inoue, S. Maruoka, K. Kuroda, Y. Gon, S. Hashimoto, K. Yamagishi	* (3-1-5) Establishment of Next-Generation Sequencer Data Analysis Methods and Exploration of Novel Gene Candidates			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Journal of Computer Chemistry, Japan	有	13/ 6	平成 26 年	310-311
(12) 著者名	論文標題			
見越大樹, 深野義人, 宮澤由妃, 山岸賢司	* (3-1-5) RNA-seq に対する NGS データ解析プログラムの開発			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
日本コンピュータ化学会誌	有	13/ 6	平成 26 年	299-301
(13) 著者名	論文標題			
J. Takanohashi, S. Kohashi, T. Ishikawa, K. Sakamoto, K. Yamagishi	* (3-2-6) Structural Stability of Halogenated Protein: Fragment Molecular Orbital Study			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Journal of Computer Chemistry, Japan	有	13/ 6	平成 26 年	308-309

## 【岸 努】

(1) 著者名	論文標題			
Nonaka, M., and Kishi, T	* (3-2-3) Marker-free insertion of a series of C-terminal epitopes based on the 50:50 method in <i>Saccharomyces cerevisiae</i>			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Journal of General and Applied Microbiology	有	64	平成 30 年	99-102
(2) 著者名	論文標題			
K. Nihei, T. Kishi	* (3-2-3) New plasmids for the disruption and repeated use of selection markers in <i>Saccharomyces cerevisiae</i>			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Journal of General and Applied Microbiology	有	63	平成 29 年	199-202
(3) 著者名	論文標題			
N. Ogawa, H. Hayashi, T. Kishi	* (3-2-3) Phosphorylation by Pho85 / CDK5 triggers degradation of the transcription factor Swi5 via the SCFCdc4 ubiquitin ligase			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Genes and Genetic System	無	91	平成 29 年	35
(4) 著者名	論文標題			
N. Watanabe, H. Hayashi, T. Kishi	* (3-2-3) CDK is involved in the regulation of spindle assembly checkpoint in <i>Saccharomyces</i>			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Genes and Genetic System	無	89	平成 27 年	332
(5) 著者名	論文標題			
H. Hayashi, T. Kishi	* (3-2-3) SCFCdc4-dependent degradation of Swi5 is confined within a narrow window in G1			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Genes and Genetic System	無	89	平成 27 年	332

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

## 【山口 脩】

(1) 著者名	論文標題			
<u>Yamaguchi O</u> , Ikeda Y, Ohkawa Y.	Phase III Study to Assess Long-Term (52-Week) Safety and Efficacy of Mirabegron, a $\beta(3)$ -Adrenoceptor Agonist, in Japanese Patients with Overactive Bladder.			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Low Urin Tract Symptoms	有	9	平成 29 年	38-45
(2) 著者名	論文標題			
<u>Yamaguchi O</u> , Uchida E, Higo N, Minami H, Kobayashi S, Sato H; Oxybutynin Patch Study Group.	Optimum Dose of Once-Daily Oxybutynin Patch in Japanese Patients with Overactive Bladder: A Randomized Double-Blind Trial Versus Placebo			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Low Urin Tract Symptoms.	有	8	平成 28 年	150-8
(3) 著者名	論文標題			
Fukasaku M, Kimura J, <u>Yamaguchi O</u>	Swelling-activated and arachidonic acid-induced currents are TREK-1 in rat bladder smooth muscle cells			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Fukushima J Med Sci.	有	62	平成 28 年	18-26
(4) 著者名	論文標題			
Goi Y, Tomiyama Y, Maruyama I, Tatemichi S, Maruyama K, Kobayashi M, Nomiya M, <u>Yamaguchi O</u> .	Silodosin, an $\alpha(1A)$ -Adrenoceptor Antagonist, May Ameliorate Ischemia-Induced Bladder Denervation and Detrusor Dysfunction by Improving Bladder Blood Flow			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Pharmacology	有	97	平成 28 年	161-70
(5) 著者名	論文標題			
Miyazaki N, <u>Yamaguchi O</u> , Nomiya M, Aikawa K, Kimura J	* (3-2-4) Preventive Effect of Hydrogen Water on the Development of Detrusor Overactivity in a Rat Model of Bladder Outlet Obstruction.			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
J Urol	有	195	平成 28 年	780-7
(6) 著者名	論文標題			
Takahashi S, Takei M, Nishizawa O, <u>Yamaguchi O</u> , Kato K, Gotoh M, Yoshimura Y, Takeyama M, Ozawa H, Shimada M, Yamanishi T, Yoshida M, Tomoe H, okoyama O, Koyama M.	Clinical Guideline for Female Lower Urinary Tract Symptoms			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Low Urin Tract Symptoms	有	8	平成 28 年	5-29
(7) 著者名	論文標題			
Goi Y, Tomiyama Y, Yokoyama A, Tatemichi S, Maruyama K, Kobayashi M, <u>Yamaguchi O</u> .	Effect of silodosin, a selective $\alpha(1A)$ -adrenoceptor antagonist, on voiding behavior and bladder blood flow in a rat model of bladder outlet obstruction			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Eur J Pharmacol	有	764	平成 27 年	489-96
(8) 著者名	論文標題			
<u>Yamaguchi O</u> , Kakizaki H, Homma Y, Igawa Y, Takeda M, Nishizawa O, Gotoh M, Yoshida M, Yokoyama O, Seki N, Okitsu A, Hamada T, Kobayashi A, Kuroishi K.	Safety and efficacy of mirabegron as 'add-on' therapy in patients with overactive bladder treated with solifenacin: a post-marketing, open-label study in Japan (MILAI study)			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
BJU Int	有	116	平成 27 年	612-22
(9) 著者名	論文標題			
Chapple CR, Osman NI, Birder L,	The underactive bladder: a new clinical concept?			

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

van Koeveringe GA, Oelke M, Nitti VW, Drake MJ, <u>Yamaguchi O</u> , Abrams P, Smith PP				
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Eur Urol	有	68	平成 27 年	351-3
(10) 著者名	論文標題			
Aikawa K, Kataoka M, Ogawa S, Akaihata H, Sato Y, Yabe M, Hata J, Koguchi T, Kojima Y, Shiragasawa C, Kobayashi T, <u>Yamaguchi O</u>				
Elucidation of the Pattern of the Onset of Male Lower Urinary Tract Symptoms Using Cluster Analysis: Efficacy of Tamsulosin in Each Symptom Group				
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Urology	有	86	平成 27 年	349-53
(11) 著者名	論文標題			
Kawashima Y, Kushida N, Kokubun S, Ogawa S, Shiomi H, Ishibashi K, Aikawa K, Ikegami K, Nomiya M, <u>Yamaguchi O</u>				
Possible effect of lysophosphatidic acid on cell proliferation and involvement of lysophosphatidic acid and lysophosphatidic acid receptors in mechanical stretch-induced mitogen-activated protein kinase				
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Int J Urol	有	22	平成 27 年	778-84
(12) 著者名	論文標題			
Yokoyama O, Yamaguchi A, Yoshida M, Yamanishi T, Ishizuka O, Seki N, Takahashi S, <u>Yamaguchi O</u> , Higo N, Minami H, Masegi Y.				
Once-daily oxybutynin patch improves nocturia and sleep quality in Japanese patients with overactive bladder: Post-hoc analysis of a phase III randomized clinical trial.				
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Int J Urol	有	22	平成 27 年	684-8
(13) 著者名	論文標題			
<u>Yamaguchi O</u> , Marui E, Igawa Y, Takeda M, Nishizawa O, Ikeda Y, Ohkawa S				
Efficacy and Safety of the Selective $\beta_3$ -Adrenoceptor Agonist Mirabegron in Japanese Patients with Overactive Bladder: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Finding Study.				
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Low Urin Tract Symptoms	有	7	平成 27 年	84-92
(14) 著者名	論文標題			
Akaihata H, Nomiya M, Hata J, Yabe M, Takahashi N, Haga N, Kushida N, Ishibashi K, Aikawa K, <u>Yamaguchi O</u>				
Pelvic arterial occlusive disease affects the RhoA/Rho-kinase pathway in bladder smooth muscle.				
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
J Urol	有	193	平成 27 年	706-13
(15) 著者名	論文標題			
Nomiya M, Andersson KE, <u>Yamaguchi O</u>				
Chronic bladder ischemia and oxidative stress: new pharmacotherapeutic targets for lower urinary tract symptoms				
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Int J Urol	有	22	平成 27 年	40-6
(16) 著者名	論文標題			
Yoshida M, <u>Yamaguchi O</u>				
Detrusor Underactivity: The Current Concept of the Pathophysiology.				
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Low Urin Tract Symptoms	有	6	平成 26 年	131-7
(17) 著者名	論文標題			
<u>Yamaguchi O</u> , Marui E, Kakizaki H, Homma Y, Igawa Y, Takeda M, Nishizawa O, Gotoh M, Yoshida M, Yokoyama O, Seki N, Ikeda Y, Ohkawa S				
Phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study of the $\beta_3$ -adrenoceptor agonist mirabegron, 50 mg once daily, in Japanese patients with overactive bladder				

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
BJU Int	有	113	平成 26 年	951-60
(18) 著者名	論文標題			
Yamaguchi O, Uchida E, Higo N, Minami H, Kobayashi S, Sato H; Oxybutynin Patch Study Group	Efficacy and safety of once-daily oxybutynin patch versus placebo and propiverine in Japanese patients with overactive bladder: A randomized double-blind trial			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Int J Urol	有	21	平成 26 年	586-93
(19) 著者名	論文標題			
Andersson KE, Nomiya M, Sawada N, Yamaguchi O	Pharmacological treatment of chronic pelvic ischemia.			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Ther Adv Urol	有	6	平成 26 年	105-14
(20) 著者名	論文標題			
Nomiya M, Yamaguchi O, Akaihata H, Hata J, Sawada N, Kojima Y, Andersson KE	Progressive vascular damage may lead to bladder underactivity in rats.			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
J Urol.	有	191	平成 26 年	1462-9

## 【平野展孝】

(1) 著者名	論文標題			
Shinoda, S., Kurosaki, M., Kokuzawa, T., Hirano, K., Takano, H., Ueda, K., Haruki, M., and Hirano, N.	*(3-2-5)Comparative Biochemical Analysis of Cellulosomes Isolated from Clostridium clariflavum DSM 19732 and Clostridium thermocellum ATCC 27405 Grown on Plant Biomass			
Applied Biochemistry and Biotechnology	有	10	平成 30 年	994-1010
(2) 著者名	論文標題			
Hirano, K., Kurosaki, M., Nihei, S., Hasegawa, H., Shinoda, S., Haruki, M., and Hirano, N.	*(3-2-5)Enzymatic Diversity of the Clostridium thermocellum Cellulosome Is Crucial for the Degradation of Crystalline Cellulose and Plant Biomass.			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Scientific Reports	有	6	平成 28 年	35709
(3) 著者名	論文標題			
Kihara, Y., Maeda, R., Imaizumi, A., Ichikawa, T., Nemoto, N., Ishihara, T., Hirano, N., and Haruki, M.	Alkyne-Functionalized Cationic Polysiloxane Polymers Conjugated with Targeting Molecules by Click Reactions for Targeted DNA Delivery.			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Journal of Nanoscience and Nanotechnology	有	17	平成 29 年	5081-5089
(4) 著者名	論文標題			
Hirano, K., Nihei, S., Hasegawa, H., Haruki, M., and Hirano, N.	*(3-2-5)Stoichiometric Assembly of the Cellulosome Generates Maximum Synergy for the Degradation of Crystalline Cellulose, as Revealed by In Vitro Reconstitution of the Clostridium thermocellum Cellulosome.			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Applied and Environmental Microbiology	有	81	平成 27 年	4756-4766
(5) 著者名	論文標題			
Ohtake, K., Yamaguchi, A., Mukai, T., Kashimura, H., Hirano, N., Haruki, M., Kohashi, S., Yamagishi, K., Murayama, K., Tomabeche, Y., Itagaki, T., Akasaka, R., Kawazoe, M.,	Protein Stabilization Utilizing a Redefined Codon.			

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

Takemoto C., Shirouzu, M., Yokoyama, S., and Sakamoto, K.				
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Scientific Reports	有	5	平成 27 年	9762
(6) 著者名	論文標題			
平野 展孝	*(3-2-5)駕籠に乗る人、担ぐ人、そのまた草鞋を作る人			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
生物工学会誌	有	92	平成 26 年	305

## 【石原 務】

(1) 著者名	論文標題			
Kaneko K, and <u>Ishihara T.</u>	*(3-2-7)Development of liver-specific ribavirin-loaded nanoparticles with reduced cytotoxicity			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Cogent Medicine	有	4	平成 29 年	1418133
(2) 著者名	論文標題			
Y. Kihara, R. Maeda, A. Imaizumi, T. Ichikawa, <u>N. Nemoto, T. Ishihara, N. Hirano, M. Haruki</u>	Alkyne-functionalized cationic polysiloxane polymers conjugated with targeting molecules by click reactions for DNA delivery			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Journal of Nanoscience and Nanotechnology	有	17	平成 29 年	5081-5089
(3) 著者名	論文標題			
<u>T. Ishihara, M. Shibui, T. Hoshi, T. Mizushima</u>	*(3-2-7)Scavenging of superoxide anions by lecithinized superoxide dismutase in HL-60 cells			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Molecular BioSystems	有	12	平成 28 年	274-282
(4) 著者名	論文標題			
T. Ishihara, E. Hayashi, S. Yamamoto, C. Kobayashi, Y. Tamura, R. Sawazaki, F. Tamura, K. Tahara, T. Kasahara, <u>T. Ishihara, M. Takenaga, K. Fukuda, T. Mizushima</u>	Encapsulation of beraprost sodium in nanoparticles: Analysis of sustained release properties, targeting abilities and pharmacological activities in animal models of pulmonary arterial hypertension.			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
J. Control. Release	有	197	平成 27 年	97-104
(5) 著者名	論文標題			
<u>T. Ishihara, K. Kaneko, T. Ishihara, T. Mizushima</u>	*(3-2-7)Development of biodegradable nanoparticles for liver-specific ribavirin delivery			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
J. Pharm. Sci.	有	103	平成 26 年	4005-4011
(6) 著者名	論文標題			
<u>T. Ishihara, S. Nara, T. Mizushima</u>	*(3-2-7)Interactions of Lecithinized Superoxide Dismutase with Serum Proteins and Cells.			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
J. Pharm. Sci.	有	103	平成 26 年	1987-1994

## 【根本修克・市川 司】

(1) 著者名	論文標題			
I. Nishizawa, H. Ajito, Y. Gonmori, R. Katoh, <u>T. Ichikawa, N. Nemoto</u>	Synthesis and characterization of poly(tetramethylsilylenesiloxane) derivatives with oligothiophene based moiety			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

Polymer	有	167	平成 31 年	93-101
(2) 著者名	論文標題			
S. Shingai, S. Miyata, K. Arai, T. Ichikawa, I. Kobayashi, N. Nemoto, M. Akimoto, Y. Kitagawa, K. Yoshioka	Influence of Heat Resistance of Precursor in Cathode Catalysts for Polymer Electrolyte Fuel Cell on Oxygen Reduction Activity			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Chem. Lett.	有	48	平成 31 年	152-155
(3) 著者名	論文標題			
S. Shingai, N. Wakuzawa, S. Miyata, I. Kobayashi, N. Nemoto, M. Akimoto, Y. Kitagawa, K. Umezu	Preparation and Activity Evaluation of Catalyst Using Metal Phthalocyanine for Polymer Electrolyte Fuel Cells			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Trans. Mater. Res. Soc. Jpn.	有	43	平成 30 年	237-240
(4) 著者名	論文標題			
市川 司, 春木 満, 根本 修克	* (3-2-9)ポリシルアリーレンシロキサン誘導体を用いたシリコーンゴム創製			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
日本ゴム協会誌	無	90	平成 29 年	354-358
(5) 著者名	論文標題			
Y. Kihara, R. Maeda, A. Imaizumi, T. Ichikawa, N. Nemoto, T. Ishihara, N. Hirano, M. Haruki	* (3-2-8)Alkyne-functionalized cationic polysiloxane polymers conjugated with targeting molecules by click reactions for DNA delivery			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
J. Nanosci. Nanotech.	有	17	平成 29 年	5081-5089
(6) 著者名	論文標題			
S. Ito, H. Sato, Y. Tasaki, K. Watanuki, N. Nemoto, M. Nakagawa	Enhanced durability to oxygen reactive ion etching by addition of synthesized bis(trimethylsilyl)phenyl- containing (meth)acrylates in ultraviolet nanoimprint lithography			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Jpn. J. Appl. Phys.	有	55	平成 28 年	06GM02-1-06GM02-7
(7) 著者名	論文標題			
T. Ichikawa, T. Wako, N. Nemoto	* (3-2-9)Synthesis of ionic liquid based on polysiloxane with quaternized imidazolium moiety			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Polym. Bull.	有	73	平成 28 年	1361-1371
(8) 著者名	論文標題			
T. Ichikawa, T. Wako, N. Nemoto	* (3-2-9)Synthesis of polysiloxane-based quaternized imidazolium salts with a hydroxy group at the end of alkyl groups			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
React. Funct. Polym.	有	99	平成 28 年	1-8
(9) 著者名	論文標題			
市川司, 根本修克	* (3-2-9)四級イミダゾリウム塩を有するポリシロキサンランダム共重合体の合成			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
高分子論文集	有	73	平成 28 年	116-123
(10) 著者名	論文標題			
A. Shiono, A. Hosaka, C. Watanebe, N. Teramae, N. Nemoto, H. Ohtani	Thermoanalytical characterization of polymers: A comparative study between thermogravimetry and evolved gas analysis using a temperature-programmable pyrolyzer			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Polym. Test.	有	42	平成 27 年	54-61

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

(11) 著者名	論文標題			
H. Hanamura, <u>N. Nemoto</u>	Synthesis and optical properties of poly(tetramethylsilarylenesiloxane) derivative bearing diphenylcyclopentadithiophene moiety			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
Polymer	有	55	平成 26 年	6672-6679
(12) 著者名	論文標題			
H. Hanamura, R. Hattori, R. Maruyama, <u>N. Nemoto</u>	Synthesis and characterization of poly(tetramethylsilarylenesiloxane) derivatives bearing benzodithiophene moieties			
雑誌名	レフェリー有無	巻	発行年	ページ
React. Funct. Polym.	有	84	平成 26 年	60-67

## &lt;図書&gt;

## 【酒谷 薫】

(1) 著者名	出版者		
岩城一郎、 <u>酒谷薫</u> 、 <u>村山嘉延</u> 、 <u>春木 満</u> ほか	日経 BP 社		
書名	発行年	総ページ数	
ロハス工学(* (1-1)「ロハスと健康」分担執筆)	平成 31 年	308	
(2) 著者名	出版者		
<u>酒谷 薫</u> 、 <u>大山勝徳</u> 、 <u>胡 莉珍</u>	(株)エヌ・ティ・エス		
書名	発行年	総ページ数	
* (1-1)アルツハイマー病：発症メカニズムと新規診断法・創薬・治療開発 “一般血液検査による認知症リスク判定法の開発”	平成 30 年	397	

## 【村山嘉延】

(1) 著者名	出版者		
岩城一郎、 <u>村山嘉延</u> 、 <u>酒谷薫</u> 、 <u>春木 満</u> ほか	日経 BP 社		
書名	発行年	総ページ数	
ロハス工学(「ロハスと電気・電子」分担執筆)	平成 31 年	308	

## 【横田 理・長尾光雄】

(1) 著者名	出版者		
<u>横田 理</u> 、 <u>長尾光雄</u>	(株)技術情報協会		
書名	発行年	総ページ数	
* (2-1-5, 6)生体情報センシングとヘルスケアの最新応用(分担執筆)	平成 29 年	550	

## 【春木 満】

(1) 著者名	出版者		
岩城一郎、 <u>春木 満</u> 、 <u>村山嘉延</u> 、 <u>酒谷薫</u> ほか	日経 BP 社		
書名	発行年	総ページ数	
ロハス工学(「ロハスと化学・バイオ」分担執筆)	平成 31 年	308	

## 【根本修克・市川 司】

(1) 著者名	出版者		
<u>市川 司</u> 、 <u>根本 修克</u>	株式会社 技術情報協会		
書名	発行年	総ページ数	

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

アダマンタン骨格を有するポリシロキサン誘導体の合成と熱物性(機能性モノマーの選び方・使い方 事例集 第4章 7節)	平成 29 年	236-246
---	---------	---------

## 【山岸賢司】

(1) 著者名	出版社		
山岸賢司・坂本泰一	株式会社 技術情報協会		
書名	発行年	総ページ数	
in silico 創薬におけるスクリーニングの高速化・高精度化技術 * (3-2-6) 第3節 In-silico を用いたタンパク質—アプタマーの相互作用解析と分子設計(分担執筆)	平成 29 年	540	

## 【内野智裕】

(1) 著者名	出版社		
内野智裕・小林以弦・沼田靖・根本修克・山岸賢司	オーム社		
書名	発行年	総ページ数	
化学現象から学ぶ化学の数学—基礎から応用まで—	平成 30 年	300	

## &lt;学会発表&gt;

## 《課題1》

## 【酒谷 薫】

(1) 発表者名	発表標題		
酒谷 薫	* (1-1) 深層学習法を用いた一般血液検査による認知症リスク判定法の開発		
学会名	開催地	発表年月	
第2回日本脳神経外科認知症学会	東京	平成 30 年 9 月	
(2) 発表者名	発表標題		
Sakatani K	Deep Learning-Based Assessment of Cognitive Dysfunction for Screening Test of Dementia		
学会名	開催地	発表年月	
Pan Pacific Neurosurgical Conference2018	Hawaii	平成 30 年 9 月	
(3) 発表者名	発表標題		
Oyama K, Hu L, Sakatani K.	* (1-1) Prediction of MMSE Score Using Time-Resolved Near-Infrared Spectroscopy.		
学会名	開催地	発表年月	
Annual Meeting of the International Society on Oxygen Transport to Tissue (ISOTT 2017)	Halle, Germany	平成 29 年 8 月	
(4) 発表者名	発表標題		
Sato Y, Komuro Y, Lin L, Tang Z, Hu L, Kadowaki S, Ugawa Y, Yamada Y, Sakatani K.	Differences in Tissue Oxygenation, Perfusion and Optical Properties in Brain Areas Affected by Stroke: A Time-Resolved NIRS Study.		
学会名	開催地	発表年月	
Annual Meeting of the International Society on Oxygen Transport to Tissue (ISOTT 2017)	Halle, Germany	平成 29 年 8 月	
(5) 発表者名	発表標題		
Moriya M, Sakatani K.	Relation Between Asymmetry of Prefrontal Activity and Autonomic Nervous System in Post-stroke Patients with a Disorder of Consciousness.		
学会名	開催地	発表年月	
Annual Meeting of the International Society on Oxygen Transport to Tissue (ISOTT 2017)	Halle, Germany	平成 29 年 8 月	
(6) 発表者名	発表標題		

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

酒谷 薫	*(1-2) ICTとAIを活用した次世代地域包括ケアシステムの開発		
学会名	開催地	発表年月	
東日本医工学会	郡山	平成 29 年 1 月	
(7) 発表者名	発表タイトル		
酒谷 薫	*(1-2) 医師は人工知能(AI)に職を奪われるか? :AIと統合医療による次世代地域包括ケアシステム		
学会名	開催地	発表年月	
日本統合医療学会	仙台	平成 28 年 12 月	
(8) 発表者名	発表タイトル		
K Sakatani	*(1-1) Development of Screening test of cognitive function in elderly people using time-resolved near-infrared spectroscopy		
学会名	開催地	発表年月	
BigHealth2016	会津若松	平成 28 年 10 月	
(9) 発表者名	発表タイトル		
酒谷 薫	*(1-1) 脳科学から見た未病:NIRSによる未病診断		
学会名	開催地	発表年月	
日本中医学会学術総会	東京	平成 28 年 9 月	
(10) 発表者名	発表タイトル		
K Sakatani, M Tanida	*(1-4) Effects of non-pharmacological therapies for mind and brain health evaluated by NIRS		
学会名	開催地	発表年月	
CME2016	宇都宮	平成 28 年 8 月	
(11) 発表者名	発表タイトル		
Y Murayama, Y Sato, L Hu, K Sakatani	*(1-1) Relation between cognitive function and baseline concentrations of hemoglobin in prefrontal cortex of elderly people measured by time-resolved near-infrared spectroscopy		
学会名	開催地	発表年月	
CME2016	宇都宮	平成 28 年 8 月	
(12) 発表者名	発表タイトル		
K Sakatani, M Tanida, M Okabe, K Tagai	*(1-4) Evaluation of pleasure-unpleasure induced by application of lipsticks using time-resolved near-infrared spectroscopy		
学会名	開催地	発表年月	
ISOTT2016	シカゴ(米国)	平成 28 年 7 月	
(13) 発表者名	発表タイトル		
Y Sato, Y Murayama, L Hu, M Okada, T Mori, A Brugnera, A Compare, K Sakatani	*(1-4) Effects of chorus with sign language on anxiety levels and prefrontal cortex activity at rest measured by near-infrared spectroscopy		
学会名	開催地	発表年月	
ISOTT2016	シカゴ(米国)	平成 28 年 7 月	
(14) 発表者名	発表タイトル		
A. Brugnera, C. Zarbo, R. Adorni, A. Compare, and K. Sakatani	*(1-1) Increased right PFC activity during a stress task in adults with high levels of depressive and anxious symptoms: a pilot study		
学会名	開催地	発表年月	
ISOTT2016	シカゴ(米国)	平成 28 年 7 月	
(15) 発表者名	発表タイトル		
A. Brugnera, C. Zarbo, R. Adorni, A. Compare, and K. Sakatani	*(1-1) Cognitive tasks lead to an over-recruitment of frontal areas in elderly compared to younger adults: a NIRS study		
学会名	開催地	発表年月	
ISOTT2016	シカゴ(米国)	平成 28 年 7 月	
(16) 発表者名	発表タイトル		
Y Murayama, Y Sato, L Hu, A Brugnera, A Compare, K Sakatani	*(1-1) Relation between cognitive function and baseline concentrations of hemoglobin in prefrontal cortex of elderly people measured by time-resolved		

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

	near-infrared spectroscopy		
学会名	開催地	発表年月	
ISOTT2016	シカゴ(米国)	平成 28 年 7 月	
(17) 発表者名	発表標題		
M Moriya, <u>K Sakatani</u>	* (1-4) <u>Effects of motor imagery on cognitive function and prefrontal cortex activity in normal adults evaluated by NIRS</u>		
学会名	開催地	発表年月	
ISOTT2016	シカゴ(米国)	平成 28 年 7 月	
(18) 発表者名	発表標題		
酒谷 薫、村山優太、胡 利珍	* (1-1) <u>近赤外時間分解スペクトロスコープを用いた認知症バイオマーカーの研究開発</u>		
学会名	開催地	発表年月	
日本大学先端バイオフォーラム 2016	東京	平成 28 年 2 月	
(19) 発表者名	発表標題		
酒谷 薫、谷田正弘	* (1-4) <u>アロマセラピーのストレス緩和作用の神経生理学的メカニズム</u>		
学会名	開催地	発表年月	
日本大学先端バイオフォーラム 2016	横浜	平成 27 年 11 月	
(20) 発表者名	発表標題		
<u>A Compare</u> , <u>A Brugnera</u> , <u>R Adorni</u> , <u>K Sakatani</u>	* (1-1) <u>The role of the task in emotion evocation: a NIRS study</u>		
学会名	開催地	発表年月	
ISOTT2015	Huazhong(中国)	平成 27 年 7 月	
(21) 発表者名	発表標題		
K Ohyama, <u>K Sakatani</u>	* (1-1) <u>Correlation between NIRS and EEG Signals during Mental Arithmetic Task Evaluated by Self-Organizing Map</u>		
学会名	開催地	発表年月	
ISOTT2015	Huazhong(中国)	平成 27 年 7 月	
(22) 発表者名	発表標題		
M Nakano, Y Murayama, L Hu, K. Ikemoto, T. Uetake, <u>K Sakatani</u>	* (1-4) <u>Effects of antioxidant supplements (BioPQQ™) on cerebral blood flow and oxygen metabolism in the prefrontal cortex</u>		
学会名	開催地	発表年月	
ISOTT2015	Huazhong(中国)	平成 27 年 7 月	
(23) 発表者名	発表標題		
M Moriya, C Aoki, <u>K Sakatani</u>	* (1-4) <u>Effects of physical exercise on working memory and prefrontal cortex function in post-stroke patients</u>		
学会名	開催地	発表年月	
ISOTT2015	Huazhong(中国)	平成 27 年 7 月	
(24) 発表者名	発表標題		
Y Murayama, L Hu, <u>K Sakatani</u>	* (1-1) <u>Relation between prefrontal cortex activity and respiratory rate during mental stress tasks: near infrared spectroscopy study</u>		
学会名	開催地	発表年月	
ISOTT2015	Huazhong(中国)	平成 27 年 7 月	
(25) 発表者名	発表標題		
<u>K Sakatani</u> , <u>K Yanagisawa</u> , <u>H Tsunashima</u>	* (1-4) <u>BCI-based Concentration Exercise system for Training the Mind</u>		
学会名	開催地	発表年月	
CME2015	岡山	平成 27 年 6 月	
(26) 発表者名	発表標題		
酒谷 薫、谷田正弘	* (1-4) <u>高齢女性に対する化粧療法が情動と前頭前野に与える効果: NIRSを用いた脳機能研究</u>		

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

学会名	開催地	発表年月
人工知能学会	函館	平成 27 年 5 月
(27) 発表者名	発表標題	
酒谷 薫	*(1-2) <u>これからの医工連携事業:先端医療から先端介護へ</u>	
学会名	開催地	発表年月
横浜 IT クラスター交流会	横浜	平成 27 年 4 月
(28) 発表者名	発表標題	
酒谷 薫	*(1-2) <u>福島から始まるオープンデータの未来 ”脳のビッグデータ”</u>	
学会名	開催地	発表年月
スーパープレゼンテーション in Koriyama	郡山	平成 27 年 3 月
(29) 発表者名	発表標題	
酒谷 薫	*(1-1) <u>NIRS による感情とストレスの評価ー脳神経外科学と光量子脳工学からアプローチー</u>	
学会名	開催地	発表年月
コモンセンス知識と情動研究会	横浜	平成 26 年 11 月
(30) 発表者名	発表標題	
酒谷 薫	*(2-1-1) <u>脳外科領域におけるイメージングセンサーの現状と未来: CISG をつけた医療用イメージセンサー</u>	
学会名	開催地	発表年月
第 27 回マイクロプロセス・ナノテクノロジー国際会議	福岡	平成 26 年 11 月
(31) 発表者名	発表標題	
A Machida, M Shirato, M Tanida, C Kanemaru, S Nagai, <u>K Sakatani</u>	*(1-4) <u>Effects of cosmetic therapy on cognitive function in elderly women evaluated by time-resolved spectroscopy study</u>	
学会名	開催地	発表年月
ISOTT2014	London(英国)	平成 26 年 6 月
(32) 発表者名	発表標題	
<u>K Sakatani</u> , M Fujii, N Takemura, T Hirayama	*(1-4) <u>Effects of acupuncture on anxiety levels and prefrontal cortex activity measured by near-infrared spectroscopy: a pilot study</u>	
学会名	開催地	発表年月
ISOTT2014	London(英国)	平成 26 年 6 月
(33) 発表者名	発表標題	
T Matsumoto, Y Fuchita, K Ichikawa, Y Fukuda, N Takemura and <u>K Sakatani</u>	*(1-1) <u>Gender and Age Analyses of NIRS/STAI Pearson Correlation Coefficients at Resting State</u>	
学会名	開催地	発表年月
ISOTT2014	London(英国)	平成 26 年 6 月
(34) 発表者名	発表標題	
J Shi, M Tanida, <u>K Sakatani</u> , H Zuo	*(1-1) <u>Effects of aging on working memory performance and prefrontal cortex activity: A time-resolved spectroscopy</u>	
学会名	開催地	発表年月
ISOTT2014	London(英国)	平成 26 年 6 月

## 【大山勝徳】

(1) 発表者名	発表標題	
Rahman, L., and <u>Oyama, K.</u>	A Comparison of EEG and NIRS Biomarkers for Assessment of Depression Risk	
学会名	開催地	発表年月
2018 IEEE 42nd Annual Computer Software and Applications Conference (COMPSAC)	Tokyo, Japan	平成 30 年 7 月

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

(2) 発表者名	発表タイトル		
Rahman, L., and Oyama, K.	Long-Term Monitoring of NIRS and EEG Signals for Assessment of Daily Changes in Emotional Valence		
学会名	開催地	発表年月	
2018 IEEE International Conference on Cognitive Computing (ICCC)	San Francisco, USA	平成 30 年 7 月	

【**畠田 聡**】

(1) 発表者名	発表タイトル		
木村尚希、我妻直哉、 畠田聡、酒谷薫	*(1-2)映像活用の情動誘導と没頭による脳血流セルフトレーニングの検討		
学会名	開催地	発表年月	
電子情報通信学会 総合大会	東京	平成 31 年 3 月	
(2) 発表者名	発表タイトル		
伊関信之、蔭間達、畠田聡、酒 谷薫	*(1-2)映像を活用した情動誘導と集中作業による脳血流制御訓練の検討		
学会名	開催地	発表年月	
電子情報通信学会 総合大会	東京	平成 30 年 3 月	
(3) 発表者名	発表タイトル		
畠田聡、長谷川優希	*(1-2)安全支援のためのウェアラブルセンサを用いた登山活動のモニタリ ング		
学会名	開催地	発表年月	
電子情報通信学会研究会	那覇	平成 29 年 3 月	
(4) 発表者名	発表タイトル		
畠田聡、大越祐輔、佐藤丞、酒谷薫	*(1-2)情動誘導や集中作業を活用した脳血流制御訓練の試み		
学会名	開催地	発表年月	
電子情報通信学会 総合大会	名古屋	平成 29 年 3 月	
(5) 発表者名	発表タイトル		
畠田聡	ホワイトボードを活用した現場指導の共有を推進するためのコンテンツ生 成方法		
学会名	開催地	発表年月	
第 15 回情報科学技術フォーラム FIT2016	富山	平成 28 年 9 月	
(6) 発表者名	発表タイトル		
内田珠羽、畠田聡	加速度センサを用いたテニスサーブ映像の効率的な閲覧		
学会名	開催地	発表年月	
映像情報メディア学会 年次大会	三重	平成 28 年 9 月	
(7) 発表者名	発表タイトル		
畠田聡、菅野安紘	映像で集約した主観知の体系化と獲得支援		
学会名	開催地	発表年月	
教育システム情報学会 第 41 回全国大会	宇都宮	平成 28 年 8 月	
(8) 発表者名	発表タイトル		
真嶋由貴恵、畠田聡、石亀篤司、 前川泰子、柳川のり子、笹田友 恵	他施設との共有を前提とした臨床看護技術映像の簡易作成方法の提案と 検証		
学会名	開催地	発表年月	
教育システム情報学会 研究会	千葉	平成 28 年 5 月	
(9) 発表者名	発表タイトル		
伊津美孝子、真嶋由貴恵、畠田 聡、黒田順子	看護師長の役割課題解決能力を育成するための e ラーニングと課題		
学会名	開催地	発表年月	
第 10 回医療系 e ラーニング全国交流会	弘前	平成 27 年 12 月	

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

(10) 発表者名	発表標題		
眞田聡, 佐藤直樹, 小松直樹, 眞嶋由貴恵	看護実践知データベース構築のための技能映像の簡易生成法		
学会名	開催地	発表年月	
第 49 回日本生体医工学会東北支部大会	郡山	平成 27 年 11 月	
(11) 発表者名	発表標題		
眞田聡	映像と関連ワードの提示による実践知や経験知の効率的な集約		
学会名	開催地	発表年月	
教育システム情報学会 研究会	静岡	平成 27 年 9 月	
(12) 発表者名	発表標題		
眞田聡, 眞嶋由貴恵	感覚的な実践知の共有と伝承におけるオノマトペの効果		
学会名	開催地	発表年月	
電子情報通信学会技術報告 ET 研究会	習志野	平成 27 年 5 月	
(13) 発表者名	発表標題		
小南光平, 眞田聡	手のひら書きによる一人称視点映像への実時間アノテーション		
学会名	開催地	発表年月	
電子情報通信学会総合大会	草津	平成 27 年 3 月	
(14) 発表者名	発表標題		
Yukie Majima , Yasuko Maekawa , Satoshi Shimada , Takako Izumi	Refining Process of Nursing Skill Movie Manual by Peer Comments of Social Network System		
学会名	開催地	発表年月	
13th International Congress on Nursing Informatics	ジュネーブ	平成 26 年 6 月	

## 【見越大樹・竹中豊文】

(1) 発表者名	発表標題		
伊藤颯一郎, 見越大樹, 大山勝徳, 西園敏弘	* (1-3)エッジコンピューティングにおけるパケットフィルタリングのための ILP に基づくエッジサーバ配置方式		
学会名	開催地	発表年月	
電子情報通信学会NS研究会	沖縄	平成 31 年 3 月	
(2) 発表者名	発表標題		
門口卓弘, 見越大樹, 大山勝徳, 西園敏弘	分散キーバリュースタアの処理負荷軽減のための ID 割り当てとクエリ転送法		
学会名	開催地	発表年月	
電子情報通信学会NS研究会	沖縄	平成 31 年 3 月	
(3) 発表者名	発表標題		
沼田 悟, 見越大樹, 大山勝徳, 西園敏弘	ユーザの嗜好類似度を用いた P2P 型ライブ動画配信システム		
学会名	開催地	発表年月	
電子情報通信学会NS研究会	沖縄	平成 31 年 3 月	
(4) 発表者名	発表標題		
Toshifusa Sekizawa, Taiju Mikoshi, Masataka Nagura, Ryo Watanabe, Qian Chen	Probabilistic Position Estimation and Model Checking for Resource-Constrained IoT Devices		
学会名	開催地	発表年月	
The 8th International Workshop on Internet on Things: Privacy, Security and Trust	中国, 杭州	平成 30 年 7 月	
(5) 発表者名	発表標題		
Tokishi Morita, Katsunori Oyama, Taiju Mikoshi, Toshihiro Nishizono	Decision Making Support of UAV Path Planning for Efficient Sensing in Radiation Dose Mapping		

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

学会名	開催地	発表年月
2018 IEEE 42nd Annual Computer Software and Applications Conference	東京	平成 30 年 7 月
(6) 発表者名	発表標題	
田中直樹, 見越大樹, 大山勝徳, 西園敏弘	*(1-3)フェリー支援型 DTN における収集データ量を考慮した遺伝的アルゴリズムによるクラスタリング法	
学会名	開催地	発表年月
電子情報通信学会 NS 研究会	宮崎	平成 30 年 3 月
(7) 発表者名	発表標題	
島尻洋裕, 見越大樹, 大山勝徳, 西園敏弘	オープンフロースイッチを用いた分散キーバリュースタにおけるクエリルーティング法と性能評価	
学会名	開催地	発表年月
電子情報通信学会 NS 研究会	宮崎	平成 30 年 3 月
(8) 発表者名	発表標題	
熊谷正憲, 見越大樹, 大山勝徳, 西園敏弘	*(1-3)無線センサネットワークを用いたスマート畜産における家畜の移動性を考慮した高信頼データ転送法	
学会名	開催地	発表年月
電子情報通信学会 NS 研究会	宮崎	平成 30 年 3 月
(9) 発表者名	発表標題	
井上祐輔, 見越大樹, 大山勝徳, 西園敏弘	アメリバノードによるネットワーク分割を用いたマルチレイヤネットワーク設計法	
学会名	開催地	発表年月
情報処理学会東北支部研究会	福島	平成 30 年 2 月
(10) 発表者名	発表標題	
佐野裕樹, 見越大樹, 大山勝徳, 西園敏弘	クラウド構築ソフトウェアを用いた分散キーバリュースタの管理システムの設計	
学会名	開催地	発表年月
情報処理学会東北支部研究会	福島	平成 30 年 2 月
(11) 発表者名	発表標題	
熊谷正憲, 見越大樹, 大山勝徳, 西園敏弘	*(1-3)スマート畜産のための無線センサネットワークにおけるマルチパス設定メッセージ数の削減手法	
学会名	開催地	発表年月
電子情報通信学会	沖縄	平成 29 年 3 月
(12) 発表者名	発表標題	
添田浩基, 見越大樹, 大山勝徳, 西園敏弘	数理計画法を用いたスマートハウスの電力需給制御における収支評価	
学会名	開催地	発表年月
電子情報通信学会	沖縄	平成 29 年 3 月
(13) 発表者名	発表標題	
鈴木 旭, 見越大樹, 西園敏弘	*(1-3)センサネットワークにおける省電力クラスタリング手法の実装	
学会名	開催地	発表年月
電子情報通信学会	北海道	平成 28 年 9 月
(14) 発表者名	発表標題	
田中直樹, 見越大樹, 西園敏弘	*(1-3)6LowPAN/RPL を用いたスマートメータネットワーク長寿命化のためのシンク切替え方式	
学会名	開催地	発表年月
電子情報通信学会	北海道	平成 28 年 9 月
(15) 発表者名	発表標題	
板倉重和, 見越大樹, 西園敏弘, 竹中豊文	*(1-3)センサネットワークにおけるエッジ探索型データ収集方式のためのエッジ決定メッセージ削減手法	
学会名	開催地	発表年月

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

電子情報通信学会	宮崎	平成 28 年 3 月
(16)発表者名	発表標題	
熊谷正憲, 見越大樹, 西園敏弘, 竹中豊文	*(1-3)無線センサネットワークにおけるマルチパス構築メッセージ数削減手法	
学会名	開催地	発表年月
電子情報通信学会	宮崎	平成 28 年 3 月
(17)発表者名	発表標題	
土屋佑典, 見越大樹, 上田清志, 竹中豊文	仮想ネットワーク割当における残余資源量を考慮したノード割当候補による棄却率改善	
学会名	開催地	発表年月
電子情報通信学会	宮崎	平成 28 年 3 月
(18)発表者名	発表標題	
添田浩基, 見越大樹, 上田清志, 竹中豊文	スマートハウスにおける売電価格の変動を考慮した電力供給システムの最適化	
学会名	開催地	発表年月
情報処理学会	宮崎	平成 28 年 1 月
(19)発表者名	発表標題	
緑川和彩, 見越大樹, 上田清志, 竹中豊文	耐故障性を考慮したクラスターベース仮想ネットワークマッピング	
学会名	開催地	発表年月
情報処理学会	福島	平成 28 年 1 月
(20)発表者名	発表標題	
土屋佑典, 見越大樹, 上田清志, 竹中豊文	仮想ネットワーク割当におけるノード割当候補を用いた棄却率改善	
学会名	開催地	発表年月
電子情報通信学会	岩手	平成 27 年 9 月
(21)発表者名	発表標題	
見越大樹, 添田浩基, 大野琢睦, 菱沼大暉, 竹中豊文	スマートハウスにおける家電利用最適化システムの開発	
学会名	開催地	発表年月
電子情報通信学会	沖縄	平成 27 年 3 月
(22)発表者名	発表標題	
渡邊 充, 見越大樹, 竹中豊文	*(1-3)DTN における移動性の高いノードを利用した効率的なデータ検索方式	
学会名	開催地	発表年月
電子情報通信学会	沖縄	平成 27 年 3 月
(23)発表者名	発表標題	
板倉重和, 見越大樹, 竹中豊文	*(1-3)イベント駆動型センサネットワークにおけるエッジ探索型データ収集手法のためのエッジ検出メッセージ削減手法	
学会名	開催地	発表年月
電子情報通信学会	沖縄	平成 27 年 3 月
(24)発表者名	発表標題	
鈴木貴久, 見越大樹, 竹中豊文	セマンティック P2P ネットワークにおけるスモールワールド性を有する自己組織化アルゴリズム	
学会名	開催地	発表年月
電子情報通信学会	沖縄	平成 27 年 3 月
(25)発表者名	発表標題	
鈴木 遼, 見越大樹, 竹中豊文	P2P ネットワークにおけるキャッシング手法がヒット率と負荷特性に与える影響	
学会名	開催地	発表年月
電子情報通信学会	沖縄	平成 27 年 3 月
(26)発表者名	発表標題	

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

平 智彦, 見越大樹, 竹中豊文	ネットワーク縮退アルゴリズムを用いた ILP による大規模ネットワーク設計手法		
学会名	開催地	発表年月	
電子情報通信学会	沖縄	平成 27 年 3 月	
(27)発表者名	発表標題		
山際 一輝, 見越 大樹, 竹中豊文	耐故障性の向上を目的とした残余帯域を用いた複数経路構築手法		
学会名	開催地	発表年月	
電子情報通信学会	福島	平成 27 年 1 月	
(28)発表者名	発表標題		
見越大樹, 添田浩基, 大野琢睦, 菱沼大暉, 竹中豊文	マルチレイヤネットワーク設計問題におけるリングを用いた高精度高速計算手法		
学会名	開催地	発表年月	
自動制御連合講演会	群馬	平成 26 年 11 月	
(29)発表者名	発表標題		
渡辺拓実, 見越大樹, 竹中豊文	*(1-3)Lifetime Prolongation of PARC-based Wireless Sensor Networks by Mobile Sink Method		
学会名	開催地	発表年月	
Asia-Pacific Conference on Communications	タイ	平成 26 年 10 月	
(30)発表者名	発表標題		
見越大樹, 添田浩基, 高橋昂大, 竹中豊文	Improvement of Consumer Satisfaction Level by Energy Storage System in Smart Houses		
学会名	開催地	発表年月	
Asia-Pacific Conference on Communications	タイ	平成 26 年 10 月	

## 【西本哲也】

(1) 発表者名	発表標題		
大槻脩, 西本哲也, 菊池厚躬, 富永茂, 本村友一	シートベルト着用乗員の3次元画像に基づく胸部傷害の解析		
学会名	開催地	発表年月	
2018 年度自動車技術会関東支部学術講演会	国土館大学世田谷キャンパス	平成 31 年 3 月	
(2) 発表者名	発表標題		
植木俊介, 西本哲也, Giulio Ponte	赤池情報量基準 AIC を指標とした乗員傷害予測アルゴリズムの研究		
学会名	開催地	発表年月	
2018 年度自動車技術会関東支部学術講演会	国土館大学世田谷キャンパス	平成 31 年 3 月	
(3) 発表者名	発表標題		
五十嵐翔, 杉浦隆次, 西本哲也, 西形里絵, 藤川達夫	in vivo 衝撃試験による皮膚軟組織傷害とその耐性評価		
学会名	開催地	発表年月	
日本機械学会第 31 回バイオエンジニアリング講演会	郡山中央公民館	平成 30 年 12 月	
(4) 発表者名	発表標題		
黒瀬寿和, 西本哲也, 菊池厚躬, 富永茂, 本村友一	交通事故による胸腰椎骨折の骨折形態の解析		
学会名	開催地	発表年月	
日本機械学会第 31 回バイオエンジニアリング講演会	郡山中央公民館	平成 30 年 12 月	
(5) 発表者名	発表標題		
西本哲也	医工連携による交通事故実態の調査解析		
学会名	開催地	発表年月	

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

自動車技術会 2018 年秋季大会	名古屋国際会議場	平成 30 年 10 月
(6) 発表者名	発表標題	
黒瀬寿和, 菊池厚躬, 富永茂, 本村友一, 西本哲也	シートベルト着用乗員の前面衝突による脊椎骨折の分類	
学会名	開催地	発表年月
自動車技術会 2018 年秋季大会	名古屋国際会議場	平成 30 年 10 月
(7) 発表者名	発表標題	
植木俊介, 西本哲也, Giulio Ponte	走行速度を用いた最適な傷害予測モデルの開発法について	
学会名	開催地	発表年月
自動車技術会 2018 年秋季大会	名古屋国際会議場	平成 30 年 10 月
(8) 発表者名	発表標題	
下田剛, 菊池厚躬, 富永茂, 本村友一, 西本哲也	*(1-5)交通事故の再現による乗員傷害の解析	
学会名	開催地	発表年月
日本計算工学会第23回計算工学講演会	愛知県産業労働センター(ウインクあいち)	平成 30 年 6 月
(9) 発表者名	発表標題	
木内透, 石川博敏, 西本哲也	詳細事故事例調査による D-Call Net の試験運用事例の分析	
学会名	開催地	発表年月
自動車技術会 2018 年春季大会	パシフィコ横浜	平成 30 年 5 月
(10) 発表者名	発表標題	
小島巧, 西本哲也, 富永茂, 三好朋之, 神藤政一, 村松朋浩, 山本雅靖, 田島大嗣	EDR データを用いた傷害予測アルゴリズムの評価	
学会名	開催地	発表年月
自動車技術会 2018 年春季大会	パシフィコ横浜	平成 30 年 5 月
(11) 発表者名	発表標題	
原田康介, 西本哲也, 杉浦隆次	食用ブタを用いた小腸の力学特性とその時間影響に関する研究	
学会名	開催地	発表年月
2017 年度自動車技術会関東支部学術講演会	慶応義塾大学日吉キャンパス	平成 30 年 3 月
(12) 発表者名	発表標題	
植木俊介, 西本哲也, Giulio Ponte	交通事故における傷害予測のための最適リスクファクタ選定についての研究	
学会名	開催地	発表年月
2017 年度自動車技術会関東支部学術講演会	慶応義塾大学日吉キャンパス	平成 30 年 3 月
(13) 発表者名	発表標題	
下田剛, 西本哲也, 富永茂	*(1-5)車両挙動シミュレーションによる人体傷害の解析	
学会名	開催地	発表年月
2017 年度自動車技術会関東支部学術講演会	慶応義塾大学日吉キャンパス	平成 30 年 3 月
(14) 発表者名	発表標題	
鈴木基継, 西本哲也, 本村友一, 宇治橋貞幸	胸部および腹部への圧迫状態が肺活量に及ぼす影響	
学会名	開催地	発表年月
日本機械学会第 30 回バイオエンジニアリング講演会	京都大学	平成 29 年 12 月
(15) 発表者名	発表標題	

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

黒瀬寿和, 西本哲也, 本村友一	交通事故データに起因する腰椎骨折解析		
学会名	開催地	発表年月	
日本機械学会第 30 回バイオエンジニアリング講演会	京都大学	平成 29 年 12 月	
(16) 発表者名	発表標題		
坪井昭典, 西本哲也, 富永茂, 本村友一	医工連携による交通事故調査解析とその自動車安全への応用		
学会名	開催地	発表年月	
日本機械学会技術と社会部門講演会	日本工業大学	平成 29 年 12 月	
(17) 発表者名	発表標題		
西本哲也	傷害予測アルゴリズムによる状態別の傷害リスクカーブとその事故自動通報への適用		
学会名	開催地	発表年月	
自動車技術, Vol.71, No.12(2017), pp.52-58.			
(18) 発表者名	発表標題		
本村友一, 松本尚, 西本哲也, 益子邦洋, 石川博敏	D-Call Net(救急自動通報システム)の全国本運用に向けた取り組み		
学会名	開催地	発表年月	
第 26 回全国救急隊員シンポジウム	幕張メッセ	平成 29 年 11 月	
(19) 発表者名	発表標題		
本村友一, 松本尚, 益子邦洋, 石川博敏, 西本哲也	D-Call Net(救急自動通報システム)試験運用と課題		
学会名	開催地	発表年月	
第 24 回日本航空医療学会総会・学術集会	八戸グランドホテル	平成 29 年 11 月	
(20) 発表者名	発表標題		
本村友一, 松本尚, 鈴木基継, 西本哲也, 宇治橋貞幸	群集事故(胸腹部圧迫による外傷性窒息)のメカニズム解明に関する研究		
学会名	開催地	発表年月	
第 45 回日本救急医学会総会	リーガロイヤルホテル 大阪	平成 29 年 10 月	
(21) 発表者名	発表標題		
Fujikawa, T., Sugiura, T., Nishikata, R., and Nishimoto, T.	Critical Contact Pressure and Transferred Energy for Soft Tissue Injury by Blunt Impact in Human-Robot Interaction		
学会名	開催地	発表年月	
2017 17th International Conference on Control, Automation and Systems (IROS)	Ramada Plaza, Jeju, Korea	平成 29 年 10 月	
(22) 発表者名	発表標題		
Ponte, G. and Nishimoto, T.	Development of a pedestrian injury prediction model for potential use in an Advanced Automated Crash Notification system		
学会名	開催地	発表年月	
2017 Australasian Road Safety Conference	Crown Perth, Perth, Australia	平成 29 年 10 月	
(23) 発表者名	発表標題		
坪井昭典, 菊池厚躬, 富永茂, 本村友一, 西本哲也	前面衝突におけるシートベルト着用乗員の重傷胸腹部傷害の解析		
学会名	開催地	発表年月	
自動車技術会 2017 年秋季大会	グランキューブ大阪	平成 29 年 10 月	
(24) 発表者名	発表標題		
小島巧, 西本哲也	二輪車事故の傷害予測のためのリスクファクタの選定		
学会名	開催地	発表年月	
自動車技術会 2017 年秋季大会	グランキューブ大阪	平成 29 年 10 月	
(25) 発表者名	発表標題		

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

久保田和広, 西本哲也, 富永茂, 本村友一, 三好朋之	乗車位置別・衝突方向別・傷害部位別の傷害予測アルゴリズム Ver.2017の検証	
学会名	開催地	発表年月
自動車技術会 2017 年秋季大会	グランキューブ大阪	平成 29 年 10 月
(26) 発表者名	発表タイトル	
Fujikawa, T., Asano, Y., Nishimoto, T., and Nishikata, R	Static Fracture Tolerance of Human Metatarsal in Being Run Over by Robot	
学会名	開催地	発表年月
2017 IEEE/RSJ International Conference on Intelligent Robots and Systems (IROS)	Vancouver, BC, Canada	平成 29 年 9 月
(27) 発表者名	発表タイトル	
本村友一, 松本尚, 西本哲也, 石川博敏, 益子邦洋	交通事故工学データに基づくドクターヘリ出動～救急自動通報システム (D-Call Net) 開発と試験運用～	
学会名	開催地	発表年月
第 20 回日本臨床救急医学会総会・学術集会	東京ビックサイト	平成 29 年 5 月
(28) 発表者名	発表タイトル	
久保田和広, 西本哲也, 富永茂, 三好朋之	乗車位置別・衝突方向別・傷害部位別の傷害予測アルゴリズムの構築	
学会名	開催地	発表年月
自動車技術会 2017 年春季大会	パシフィコ横浜	平成 29 年 5 月
(29) 発表者名	発表タイトル	
坪井昭典, 西本哲也, 富永茂, 本村友一	CT データに基づくシートベルト着用乗員の胸部損傷の解析 (第2報)	
学会名	開催地	発表年月
自動車技術会 2017 年春季大会	パシフィコ横浜	平成 29 年 5 月
(30) 発表者名	発表タイトル	
西本哲也	事故自動通報システムのための我が国と世界の交通事故傷害予測アルゴリズム	
学会名	開催地	発表年月
自動車技術, Vol.71, No.4(2017), pp.52-58.		
(31) 発表者名	発表タイトル	
小島巧, 西本哲也	二輪車単独事故の傷害予測モデルについて	
学会名	開催地	発表年月
2016 年度自動車技術会関東支部学術講演会	日本大学理工学部駿河台キャンパス	平成 29 年 3 月
(32) 発表者名	発表タイトル	
内田雄祐, 坪井昭典, 西本哲也, 杉浦隆次(坪井代理発表)	食用ブタの腹部臓器の力学特性	
学会名	開催地	発表年月
2016 年度自動車技術会関東支部学術講演会	日本大学理工学部駿河台キャンパス	平成 29 年 3 月
(33) 発表者名	発表タイトル	
黒瀬寿和, 坪井昭典, 西本哲也, 本村友一(坪井代理発表)	交通事故実態調査データに基づく腹部傷害の解析	
学会名	開催地	発表年月
2016 年度自動車技術会関東支部学術講演会	日本大学理工学部駿河台キャンパス	平成 29 年 3 月
(34) 発表者名	発表タイトル	
望月康廣, 西本哲也, 本村友一, 宇治橋貞幸	女性の胸腹部圧迫耐性値に関する研究	
学会名	開催地	発表年月
日本機械学会第 29 回バイオエンジニアリング講演会	ウインクあいち	平成 29 年 1 月

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

(35)発表者名	発表標題		
坪井昭典, 西本哲也, 本村友一	高齢者シートベルト着用乗員の胸部損傷の解析		
学会名	開催地	発表年月	
日本機械学会第 29 回バイオエンジニアリング講演会	ウインクあいち	平成 29 年 1 月	
(36)発表者名	発表標題		
杉浦隆次, 西本哲也, 西形里絵, 藤川 達夫	皮膚・軟組織の衝撃傷害特性		
学会名	開催地	発表年月	
日本機械学会第 29 回バイオエンジニアリング講演会	ウインクあいち	平成 29 年 1 月	
(37)発表者名	発表標題		
鈴木光, 杉浦隆次, 西本哲也, 西形里絵, 藤川 達夫	骨折評価のためのヒト足部モデルによる轢過解析		
学会名	開催地	発表年月	
日本機械学会第 29 回バイオエンジニアリング講演会	ウインクあいち	平成 29 年 1 月	
(38)発表者名	発表標題		
望月康廣, 西本哲也, 本村友一, 宇治橋貞幸	女性の胸腹部圧迫耐性値に関する研究		
学会名	開催地	発表年月	
日本機械学会第 29 回バイオエンジニアリング講演会	ウインクあいち	平成 29 年 1 月	
(39)発表者名	発表標題		
望月康廣, 西本哲也, 本村友一, 宇治橋貞幸	群集事故災害予防に関するバイオメカニクス研究のアプローチ		
学会名	開催地	発表年月	
日本機械学会技術と社会部門講演会	宮城教育大学	平成 28 年 11 月	
(40)発表者名	発表標題		
坪井昭典, 杉浦隆次, 西本哲也	小中高校生への自動車技術の教育に関する活動とその効果		
学会名	開催地	発表年月	
日本機械学会技術と社会部門講演会	宮城教育大学	平成 28 年 11 月	
(41)発表者名	発表標題		
杉浦隆次, 西本哲也, 鈴木光, 西形里絵, 藤川達夫	*(1-5)轢過による中足骨の骨折耐性評価		
学会名	開催地	発表年月	
日本機械学会スポーツ工学・ヒューマンダイナミクス	山形テルサ	平成 28 年 11 月	
(42)発表者名	発表標題		
鈴木基継, 西本哲也, 本村友一, 宇治橋貞幸	*(1-5)胸部および腹部への圧迫が呼吸に及ぼす影響		
学会名	開催地	発表年月	
日本機械学会スポーツ工学・ヒューマンダイナミクス 2016	山形テルサ	平成 28 年 11 月	
(43)発表者名	発表標題		
西本哲也	医工連携による大学病院を中核とした交通事故の実態調査, 産学ポスターセッション		
学会名	開催地	発表年月	
自動車技術会 2016 年秋季大会	札幌コンベンションセンター	平成 28 年 10 月	
(44)発表者名	発表標題		
坪井昭典, 西本哲也, 富永茂, 本村友一	*(1-5)CT データに基づくシートベルト着用乗員の胸部損傷の解析		
学会名	開催地	発表年月	
自動車技術会 2016 年秋季大会	札幌コンベンションセンター	平成 28 年 10 月	

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

(45)発表者名	発表標題		
久保田和広, 西本哲也, 富永茂, 三好朋之	自動車乗員の早期治療・最適治療を目的とした傷害部位別アルゴリズムの構築		
学会名	開催地	発表年月	
自動車技術会 2016 年秋季大会	札幌コンベンションセンター	平成 28 年 10 月	
(46)発表者名	発表標題		
Nishimoto, T., Kubota, K., Ponte, G.	* (1-5) <u>Development of Algorithms to Predict Vehicle Occupant Injury Severity based on Data from the South Australian Traffic Accident Reporting System</u>		
学会名	開催地	発表年月	
2016 JSAE Annual Congress Proceedings (Autumn)	札幌	平成 28 年 10 月	
(47)発表者名	発表標題		
Dutschke, J. K., Anderson R. W. G., Sandos B., Finnie J. W., Manavis, J., Nishimoto, T., Morris, T. C., Wells, A. J., Turner, R., Vink, R	* (1-5) <u>A Biomechanical Model of Traumatic Contusion Injury Produced by Controlled Cerebrocrotical Indentation in Sheep</u>		
学会名	開催地	発表年月	
IRCOBI Conference 2016	Malaga, Spain	平成 28 年 9 月	
(48)発表者名	発表標題		
鈴木基継, 西本哲也, 本村友一, 宇治橋貞幸	群集事故を想定した胸腹部圧迫の呼吸変動に関する実験		
学会名	開催地	発表年月	
日本機械学会 2016 年度年次大会	九州大学	平成 28 年 9 月	
(49)発表者名	発表標題		
鈴木光, 杉浦隆次, 西本哲也	* (1-5) <u>脳萎縮を再現した高齢者頭部モデルによる衝撃解析</u>		
学会名	開催地	発表年月	
日本機械学会 2016 年度年次大会	九州大学	平成 28 年 9 月	
(50)発表者名	発表標題		
鈴木光, 杉浦隆次, 西本哲也, 西形里絵, 藤川達夫	* (1-5) <u>骨折評価のためのヒト足部モデルの開発</u>		
学会名	開催地	発表年月	
日本計算工学会第 21 回計算力学講演会	朱鷺メッセ新潟コンベンションセンター	平成 28 年 6 月	
(51)発表者名	発表標題		
久保田和広, 西本哲也, 富永茂, 木内透	運転席, 助手席, 後席別の傷害予測アルゴリズムの開発		
学会名	開催地	発表年月	
自動車技術会 2016 年春季大会	パシフィコ横浜	平成 28 年 5 月	
(52)発表者名	発表標題		
西本哲也, 向川康介	二輪車対四輪車事故のための傷害予測アルゴリズムの構築		
学会名	開催地	発表年月	
自動車技術会 2016 年春季大会	パシフィコ横浜	平成 28 年 5 月	
(53)発表者名	発表標題		
山野井崇紘, 西本哲也, 杉浦隆次, 望月康廣, 三池徹, 阪本雄一郎	* (1-5) <u>頭部衝撃時の脳細胞のマイクロ損傷解析</u>		
学会名	開催地	発表年月	
2016 年度自動車技術会関東支部学術講演会	東京都市大学世田谷キャンパス	平成 28 年 3 月	
(54)発表者名	発表標題		

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

久保田和広, 西本哲也	乗車位置別の傷害予測モデルの研究		
学会名	開催地	発表年月	
2016 年度自動車技術会関東支部学術講演会	東京都市大学世田谷 キャンパス	平成 28 年 3 月	
(55)発表者名	発表標題		
坪井昭典, 西本哲也, 本村友一	交通事故実態調査に基づく腹部傷害の解析		
学会名	開催地	発表年月	
2015 年度自動車技術会関東支部学術講演会	東京都市大学世田谷 キャンパス	平成 28 年 3 月	
(56)発表者名	発表標題		
三池徹, 阪本雄一郎, 西本哲也	*(1-5)頭部開頭衝撃実験で得られた生理的パラメータ変化と血栓形成能への影響		
学会名	開催地	発表年月	
第 39 回日本脳神経外傷学会	仙台国際センター	平成 28 年 2 月	
(57)発表者名	発表標題		
川田啓貴, 西本哲也, ジェフリー ドゥチュケ, ロバート アンダーソン	*(1-5)頭部衝撃の病理観察に基づくコンピュータ解析		
学会名	開催地	発表年月	
日本機械学会第 28 回バイオエンジニアリング講演会	東京工業大学	平成 28 年 1 月	
(58)発表者名	発表標題		
高波亮太, 西本哲也, Jonas A Pramudita, 本村友一, 宇治橋貞 幸	群集事故を想定した胸腹部圧迫実験解析		
学会名	開催地	発表年月	
日本機械学会第 28 回バイオエンジニアリング講演会	東京工業大学	平成 28 年 1 月	
(59)発表者名	発表標題		
杉浦隆次, 西本哲也, 西形里絵, 村上克彦, 藤川 達夫	*(1-5)ヒト足部の CT 撮影に基づく骨折評価に関する研究		
学会名	開催地	発表年月	
日本機械学会第 28 回バイオエンジニアリング講演会	東京工業大学	平成 28 年 1 月	
(60)発表者名	発表標題		
向川康介, 西本哲也, 富永茂, 服 部陽, 本村友一, 松本尚, 木内透	傷害予測アルゴリズムの三次救急指標に基づく検証		
学会名	開催地	発表年月	
自動車技術会 2015 年秋季大会	西日本総合展示場	平成 27 年 10 月	
(61)発表者名	発表標題		
Nishimoto, T., Mukaigawa, K., Ponte, G.	Development of an Algorithm to Predict Pedestrian Injury Severity based on Data from the South Australian Traffic Accident Reporting System		
学会名	開催地	発表年月	
2015 JSAE Annual Congress Proceedings (Autumn)	West Japan General Exhibitor Center	平成 27 年 10 月	
(62)発表者名	発表標題		
鈴木光, 杉浦隆次, 西本哲也, 渡 邊大	*(1-5)高齢者を想定した頭部有限要素モデルの開発		
学会名	開催地	発表年月	
日本機械学会 2015 年度年次大会	北海道大学	平成 27 年 9 月	
(63)発表者名	発表標題		
梅飛達, 杉浦隆次, 西本哲也, Jonas Aditya Pramudita, 本村友 一, 宇治橋貞幸	群集事故を想定した胸腹部の圧迫実験		
学会名	開催地	発表年月	

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

日本機械学会 2015 年度年次大会		北海道大学	平成 27 年 9 月
(64)発表者名	発表標題		
向川康介, 西本哲也, 富永茂, 服部陽, 本村友一, 松本尚	*(1-5)交通事故実態に基づく外傷センターへの搬送判断の解析		
学会名	開催地	発表年月	
日本機械学会 2015 年度年次大会	北海道大学	平成 27 年 9 月	
(65)発表者名	発表標題		
藤川達夫, 西本哲也, 浅野陽一, 神保浩之	*(1-5)ロボットによる轢過に起因した中足骨の骨折耐性の検討		
学会名	開催地	発表年月	
第 33 回日本ロボット学会学術講演会	東京電機大学	平成 27 年 9 月	
(66)発表者名	発表標題		
鈴木光, 西本哲也, 渡邊大	*(1-5)高齢者頭部モデルによる頭部衝撃解析		
学会名	開催地	発表年月	
日本計算工学会第 20 回計算力学講演会	つくば国際会議場	平成 27 年 6 月	
(67)発表者名	発表標題		
川田啓貴, 西本哲也, Robert Anderson	*(1-5)開頭型頭部衝撃実験の解析		
学会名	開催地	発表年月	
日本計算工学会第 20 回計算力学講演会	つくば国際会議場	平成 27 年 6 月	
(68)発表者名	発表標題		
西本哲也, 向川康介, 富永茂, 木内透,	歩行者および自転車乗員保護のための AACN 傷害予測アルゴリズムの構築		
学会名	開催地	発表年月	
自動車技術会 2015 年春季大会	パシフィコ横浜	平成 27 年 5 月	
(69)発表者名	発表標題		
向川康介, 西本哲也, 富永茂, 木内透	日本の交通事故実態を反映した AACN 傷害予測アルゴリズムの研究(第 2 報)		
学会名	開催地	発表年月	
自動車技術会 2015 年春季大会	パシフィコ横浜	平成 27 年 5 月	
(70)発表者名	発表標題		
鈴木光, 西本哲也, 渡邊大	*(1-5)交通事故傷害解析のための高齢者用頭部モデルの構築		
学会名	開催地	発表年月	
2014 年度自動車技術会関東支部学術講演会	千葉大学西千葉キャンパス	平成 27 年 3 月	
(71)発表者名	発表標題		
梅飛達, 西本哲也, 望月康廣, 阪本雄一郎	*(1-5)in vivo 開頭動物実験による傷害メカニズムの検討		
学会名	開催地	発表年月	
2014 年度自動車技術会関東支部学術講演会	千葉大学西千葉キャンパス	平成 27 年 3 月	
(72)発表者名	発表標題		
望月康廣, 西本哲也, 阪本雄一郎	*(1-5)開頭型頭部傷害動物実験モデルによる脳傷害の評価		
学会名	開催地	発表年月	
日本機械学会第 27 回バイオエンジニアリング講演会	朱鷺メッセ 新潟コンベンションセンター	平成 27 年 1 月	
(73)発表者名	発表標題		
高波亮太, 望月康廣, 西本哲也, Jonas A PRAMUDITA, 本村友一, 宇治橋貞幸	郡集事故の胸腹部圧迫を想定した呼吸動態の段階負荷実験		

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

学会名	開催地	発表年月
日本機械学会第27回バイオエンジニアリング講演会	朱鷺メッセ 新潟コンベンションセンター	平成27年1月
(74)発表者名	発表標題	
國井夕介, 西本哲也, 菊池厚躬, 富永茂, 本村友一	交通事故実態調査に基づくシートベルト着用者の胸腹部傷害に関する研究	
学会名	開催地	発表年月
日本機械学会第23回交通・物流部門大会	東京大学生産技術研究所	平成26年12月
(75)発表者名	発表標題	
向川康介, 西本哲也, 富永茂, Nils Lubbe, 木内透	交通事故マクロデータを用いた乗員傷害予測アルゴリズムの構築	
学会名	開催地	発表年月
日本機械学会第23回交通・物流部門大会	東京大学生産技術研究所	平成26年12月
(76)発表者名	発表標題	
西本哲也	医工連携による大学病院を中核とした交通事故の実態調査, 産学ポスターセッション	
学会名	開催地	発表年月
自動車技術会2014年秋季大会	仙台国際センター	平成26年10月
(77)発表者名	発表標題	
富永茂, 西本哲也, 本村友一, 松本尚, Nils Lubbe, 木内透	日本の交通事故実態を反映したAACN傷害予測アルゴリズムの研究	
学会名	開催地	発表年月
自動車技術会2014年秋季大会	仙台国際センター	平成26年10月
(78)発表者名	発表標題	
向川康介, 西本哲也, 富永茂, 本村友一, 松本尚	事故事例解析による傷害予測モデルの適用限界についての検討	
学会名	開催地	発表年月
自動車技術会2014年秋季大会	仙台国際センター	平成26年10月
(79)発表者名	発表標題	
車田和也, 西本哲也, 富永茂, 本村友一	*(1-5)自動車事故での脊椎損傷事例に関する解析	
学会名	開催地	発表年月
日本機械学会2014年度年次大会	東京電機大学	平成26年9月
(80)発表者名	発表標題	
川田啓貴, 西本哲也, Jeffrey Dutschke, Robert Anderson	*(1-5)頭部シミュレーションモデルの材料物性値に関する検討	
学会名	開催地	発表年月
日本機械学会2014年度年次大会	東京電機大学	平成26年9月
(81)発表者名	発表標題	
M. Suzuki, T. Nishimoto, J. A. Pramudita, T. Motomura and S. Ujihashi	Breathing Variations in Response to Thoracoabdominal Pressure	
学会名	開催地	発表年月
ICRASH 2014, 9 <sup>th</sup> International Crashworthiness Conference	Riverside Majestic Hotel, Kuching, Malaysia	平成26年8月
(82)発表者名	発表標題	
S. Yoshida, T. Hasegawa, S. Tominaga and T. Nishimoto	Development and validation of injury prediction model for advanced automatic collision notification based on Japanese accident data	
学会名	開催地	発表年月

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

ICRASH 2014, 9 <sup>th</sup> International Crashworthiness Conference	Riverside Majestic Hotel Kuching, Malaysia	平成 26 年 8 月
(83)発表者名	発表タイトル	
Y. Mochizuki, T. Nishimoto, J. A. Pramudita, T. Motomura, and S. Ujihashi	Animal Model of Compressive Asphyxia in Crowd Packing Accidents	
学会名	開催地	発表年月
ICRASH 2014, 9 <sup>th</sup> International Crashworthiness Conference	Riverside Majestic Hotel, Kuching, Malaysia	平成 26 年 8 月
(84)発表者名	発表タイトル	
渡邊大, 西本哲也, 大田京一郎	*(1-5)一般公開を目的とした衝撃解析用頭部ボクセルモデル有限要素モデルの開発	
学会名	開催地	発表年月
日本計算工学会第 19 回計算力学講演会	広島国際会議場	平成 26 年 6 月
(85)発表者名	発表タイトル	
向川康介, 西本哲也, 富永茂, 本村友一, 益子邦洋	*(1-5)日米傷害予測モデルの交通事故実態調査に基づく検証	
学会名	開催地	発表年月
自動車技術会 2014 年春季大会	パシフィコ横浜	平成 26 年 5 月

## 【網島 均】

(1) 発表者名	発表タイトル	
K Sakatani, K Yanagisawa, H Tsunashima	*(1-4) <u>BCI-based Concentration Exercise system for Training the Mind</u>	
学会名	開催地	発表年月
CME2015	岡山	平成 27 年 6 月

## 【Angelo Compare】

(1) 発表者名	発表タイトル	
Y Sato, Y Murayama, L Hu, M Okada, T Mori, A Brugnera, A Compare, K Sakatani	*(1-4) <u>Effects of chorus with sign language on anxiety levels and prefrontal cortex activity at rest measured by near-infrared spectroscopy</u>	
学会名	開催地	発表年月
ISOTT2016	シカゴ(米国)	平成 28 年 7 月
(2) 発表者名	発表タイトル	
A. Brugnera, C. Zarbo, R. Adorni, A. Compare, and K. Sakatani	*(1-1) <u>Increased right PFC activity during a stress task in adults with high levels of depressive and anxious symptoms: a pilot study</u>	
学会名	開催地	発表年月
ISOTT2016	シカゴ(米国)	平成 28 年 7 月
(3) 発表者名	発表タイトル	
A. Brugnera, C. Zarbo, R. Adorni, A. Compare, and K. Sakatani	*(1-1) <u>Cognitive tasks lead to an over-recruitment of frontal areas in elderly compared to younger adults: a NIRS study</u>	
学会名	開催地	発表年月
ISOTT2016	シカゴ(米国)	平成 28 年 7 月
(4) 発表者名	発表タイトル	
Y Murayama, Y Sato, L Hu, A Brugnera, A Compare, K Sakatani	*(1-1) <u>Relation between cognitive function and baseline concentrations of hemoglobin in prefrontal cortex of elderly people measured by time-resolved near-infrared spectroscopy</u>	
学会名	開催地	発表年月
ISOTT2016	シカゴ(米国)	平成 28 年 7 月
(5) 発表者名	発表タイトル	

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

A Compare, A Brugnera, R Adorni, K Sakatani	*(1-1) <u>The role of the task in emotion evocation: a NIRS study</u>	
学会名	開催地	発表年月
ISOTT2015	Huazhong(中国)	平成 27 年 7 月

《課題2》

【村山嘉延】

(1) 発表者名	発表標題	
村山嘉延	*(2-2-2)卵子の品質評価	
学会名	開催地	発表年月
第 52 回バイオサロン(日本機械学会)	郡山	平成 30 年 12 月
(2) 発表者名	発表標題	
Yoshinobu Murayama	*(2-2-2)The Potential Adverse and Enhancement Effect of Evanescent Ultrasound on Embryonic Development	
学会名	開催地	発表年月
BMES2018	アトランタ、米国	平成 30 年 10 月
(3) 発表者名	発表標題	
土肥祐太, 村山嘉延	*(2-2-2)ナノ粒子を用いたブラウン運動観測による培養温度の推定精度	
学会名	開催地	発表年月
第 50 回日本生体医工学会東北支部大会	仙台	平成 29 年 1 月
(4) 発表者名	発表標題	
長井光, 村山嘉延, 齋藤成夫	*(2-2-2)顕微鏡画像解析を用いた細胞生存率の測定	
学会名	開催地	発表年月
第 49 回日本生体医工学会東北支部大会	郡山	平成 27 年 11 月
(5) 発表者名	発表標題	
山根勇介, 村山嘉延	*(2-2-2)母胎温の経時計測に関する基礎的研究	
学会名	開催地	発表年月
第 49 回日本生体医工学会東北支部大会	郡山	平成 27 年 11 月
(6) 発表者名	発表標題	
服部浩太郎, 村山嘉延, 薄井英行, 前川拓滋, 眞砂紀之, 酒谷 薫	*(2-1-2)近赤外撮像による静脈血管の可視化に関する研究	
学会名	開催地	発表年月
第 49 回日本生体医工学会東北支部大会	郡山	平成 27 年 11 月
(7) 発表者名	発表標題	
黛高明, 村山嘉延, 山中修一郎, 横尾隆	*(2-2-2)超音波振動を利用したガラス針による膜穿刺力の軽減	
学会名	開催地	発表年月
第 49 回日本生体医工学会東北支部大会	郡山	平成 27 年 11 月
(8) 発表者名	発表標題	
黛高明, 村山嘉延, 山中修一郎	*(2-2-2)胎仔子宮外発生法における穿刺精度向上に関する研究	
学会名	開催地	発表年月
生体医工学シンポジウム 2015	岡山	平成 27 年 9 月
(9) 発表者名	発表標題	
長井光, 村山嘉延, 齋藤成夫	*(2-2-2)顕微鏡画像を用いて細胞生存率を制御する EP 法の開発に関する研究	
学会名	開催地	発表年月
生体医工学シンポジウム 2015	岡山	平成 27 年 9 月
(10) 発表者名	発表標題	

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

服部浩太郎, 村山嘉延, 薄井英行, 前川拓滋, 眞砂紀之, 酒谷薫	* (2-1-2)CIGS カメラを用いた反射光による静脈イメージングの可能性		
学会名	開催地	発表年月	
生体医工学シンポジウム 2015	岡山	平成 27 年 9 月	
(11) 発表者名	発表標題		
服部浩太郎, 村山嘉延	* (2-1-2)CIGS イメージセンサを用いた静脈血管の可視化に関する研究		
学会名	開催地	発表年月	
第 54 回日本生体医工学会大会	名古屋	平成 27 年 5 月	
(12) 発表者名	発表標題		
服部浩太郎, 村山嘉延, 薄井英行, 前川拓滋, 眞砂紀之, 酒谷薫	* (2-1-2)CIGS イメージセンサを用いた静脈血管の可視化に関する研究		
学会名	開催地	発表年月	
第 48 回日本生体医工学会東北支部大会	仙台	平成 26 年 12 月	
(13) 発表者名	発表標題		
布施貴志, 村山嘉延, 吉田謙太, 本田宏志	* (2-2-2)ニードル型超音波メスの定振動速度制御のための制動容量キャンセル法に関する研究		
学会名	開催地	発表年月	
第 48 回日本生体医工学会東北支部大会	仙台	平成 26 年 12 月	
(14) 発表者名	発表標題		
Yoshinobu Murayama	* (2-2-2)Novel Surgical Robotics or Sophisticated Manual Dexterity.		
学会名	開催地	発表年月	
26th International Conference of the Society for Medical Innovation and Technology	上海	平成 26 年 9 月	
(15) 発表者名	発表標題		
Kenta Yoshida, Yoshinobu Murayama, Takashi Fuse, Hiroshi Honda	* (2-2-2)Vibration Velocity Monitoring May improve Safety of Ultrasonic Surgery.		
学会名	開催地	発表年月	
26th International Conference of the Society for Medical Innovation and Technology	上海	平成 26 年 9 月	

## 【四方潤一】

(1) 発表者名	発表標題		
時実 悠, 四方潤一, 南出泰亜	* (2-1-4)表面プラズモン集光デバイスにおけるテラヘルツ波結合角度依存性の検討		
学会名	開催地	発表年月	
理研シンポジウム第 6 回光量子工学研究	和光	平成 30 年 11 月	
(2) 発表者名	発表標題		
四方潤一, 時実 悠, 南出泰亜	* (2-1-4)二重共鳴構造によるテラヘルツ波共振器デバイスの透過増強		
学会名	開催地	発表年月	
2018 年電子情報通信学会ソサイエティ大会	金沢	平成 30 年 9 月	
(3) 発表者名	発表標題		
時実 悠, 四方潤一, 瀧田佑馬, 南出泰亜	* (2-1-4)表面プラズモン共振器における伝搬テラヘルツ波結合角度依存性		
学会名	開催地	発表年月	
第 4 回理研 NICT 合同テラヘルツワークショップ	三鷹	平成 30 年 2 月	
(4) 発表者名	発表標題		
時実 悠, 四方潤一, 南出泰亜	* (2-1-4)表面プラズモン共振器におけるテラヘルツ波結合の周波数可変性		
学会名	開催地	発表年月	

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

理研シンポジウム第 5 回光量子工学研究	仙台	平成 29 年 11 月
(5) 発表者名	発表標題	
四方潤一, 時実 悠, 南出泰亜	*(2-1-4)表面波共鳴型テラヘルツ波制御デバイスの透過特性	
学会名	開催地	発表年月
2017 年電子情報通信学会ソサイエティ大会	東京	平成 29 年 9 月
(6) 発表者名	発表標題	
時実 悠, 四方潤一, 瀧田佑馬, 南出泰亜	*(2-1-4)表面プラズモン共振器デバイスにおけるテラヘルツ波結合に関する検討	
学会名	開催地	発表年月
第 78 回応用物理学会 秋季学術講演会	福岡	平成 29 年 9 月
(7) 発表者名	発表標題	
四方潤一, 芦間健太, 石塚友彰, 小玉貴大	*(2-1-4)通信波長帯光デバイスによる周波数可変連続テラヘルツ波発生	
学会名	開催地	発表年月
平成 28 年度日本表面科学会東北・北海道支部学術講演会	秋田	平成 29 年 3 月
(8) 発表者名	発表標題	
四方潤一, 青山博紀, 羽田悟, 渡邊篤知, 南出泰亜	*(2-1-4)パラメトリック発振による高出力周波数可変テラヘルツ波発生	
学会名	開催地	発表年月
2016 年電子情報通信学会エレクトロニクスソサイエティ大会	札幌	平成 28 年 9 月
(9) 発表者名	発表標題	
瀧田佑馬, 四方潤一, 縄田 耕二, 南出泰亜	高出力 THz 波発生に向けた MgO:LiNbO <sub>3</sub> 結晶のパラメトリック利得の測定	
学会名	開催地	発表年月
第 63 回応用物理学会春季学術講演会	横浜	平成 28 年 3 月
(10) 発表者名	発表標題	
瀧田佑馬, 四方潤一, 時実 悠, Han Zhengli, 小山美緒, 野竹孝志, 林伸一郎, 南出泰亜	高出力テラヘルツ波発生に向けたニオブ酸リチウム結晶のパラメトリック利得の測定	
学会名	開催地	発表年月
シンポジウム「テラヘルツ科学の最先端 II」	仙台	平成 27 年 11 月
(11) 発表者名	発表標題	
四方潤一	*(2-1-4)テラヘルツ波の発生と表面波共鳴を用いた制御	
学会名	開催地	発表年月
IEEE AP-S Tokyo Chapter ワークショップ	小山	平成 27 年 9 月
(12) 発表者名	発表標題	
Y. Takida, J. Shikata, K. Nawata, Y. Tokizane, Z. Han, M. Koyama, T. Notake, S. Hayashi, and H. Minamide	Gain Measurement of Stimulated Phonon-Polariton Scattering in MgO:LiNbO <sub>3</sub> for High-Peak-Power Terahertz-Wave Parametric Generation	
学会名	開催地	発表年月
第 76 回応用物理学会秋季学術講演会	名古屋	平成 27 年 9 月
(13) 発表者名	発表標題	
四方潤一, 齋藤大輔, 小林諒, 南出泰亜	*(2-1-4)表面電磁波共鳴を用いたテラヘルツ波制御	
学会名	開催地	発表年月
2015 年電子情報通信学会エレクトロニクスソサイエティ大会	仙台	平成 27 年 9 月

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

(14) 発表者名	発表標題		
四方潤一, 南出泰亜, 林伸一郎	*(2-1-4)表面微細構造によるテラヘルツ電磁波の制御		
学会名	開催地	発表年月	
平成 26 年度日本表面科学会東北・北海道支部学術講演会	札幌	平成 27 年 3 月	
(15) 発表者名	発表標題		
四方潤一	*(2-1-4)表面波共鳴を用いたテラヘルツ波の発生・制御		
学会名	開催地	発表年月	
IEEE MTT-S Kansai Chapter ワークショップ「電波領域へのプラズモニクスの拡張」	豊中	平成 26 年 8 月	
(16) 発表者名	発表標題		
四方潤一	非線形光学効果による単色テラヘルツ波		
学会名	開催地	発表年月	
平成 26 年度応用物理学会テラヘルツ電磁波技術研究会若手研究者サマースクール	木更津	平成 26 年 8 月	

## 【横田 理】

(1) 発表者名	発表標題		
山田 悠人, 長尾光雄, 横田 理	*(2-1-5)空気噴流を用いたヒステリシスループ法による動的粘弾性特性に関する 研究【優秀発表賞受賞】		
学会名	開催地	発表年月	
(公社)日本設計工学会東北支部	宮城県名取市	平成 30 年 11 月	
(2) 発表者名	発表標題		
山田 悠人, 長尾光雄, 横田 理	*(2-1-5)エアジェットによる柔軟物の動的粘弾性特性の研究		
学会名	開催地	発表年月	
(公社)日本設計工学会	東京都文京区	平成 30 年 5 月	
(3) 発表者名	発表標題		
菊地達彦, 長尾光雄, 見坐地一人, 横田理, キム ヨンホ	無線式骨関節音響センサの試作開発		
学会名	開催地	発表年月	
(公社)日本設計工学会	東京都文京区	平成 30 年 5 月	
(4) 発表者名	発表標題		
横田 理, 長尾光雄, 山田悠人, 菅原翔太	*(2-1-5)半透明平凸半球レンズを用いた生体部位探り棒の開発		
学会名	開催地	発表年月	
(公社)日本設計工学会四国支部	高知県香美市	平成 30 年 3 月	
(5) 発表者名	発表標題		
長尾光雄, 菊池達彦, 見坐地一人, 酒谷 薫, 平野雄三, 横田理, キム ヨンホ	膝関節音響センサを用いた膝関節屈伸信号を力学モデルから考察		
学会名	開催地	発表年月	
(公社)日本設計工学会四国支部	高知県香美市	平成 30 年 3 月	
(6) 発表者名	発表標題		
大久保 稜平, 広瀬貴章, 横田理, 長尾 光雄	*(2-1-5)レプリカ法による人肌の表面形状評価に関する研究		
学会名	開催地	発表年月	
(一社)日本機械学会東北学生会	福島県郡山市	平成 30 年 3 月	
(7) 発表者名	発表標題		
横田 理, 長尾光雄, 山田悠人	*(2-1-5)エアジェットによるステップ負荷を受ける柔軟物のくぼみ挙動		
学会名	開催地	発表年月	
(公社)精密工学会九州支部	熊本県熊本市	平成 29 年 12 月	

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

(8) 発表者名	発表標題		
山田悠人, 長尾光雄, 横田 理	*(2-1-5)空気噴流によるスキンケア製品の粘弾性特性の測定		
学会名	開催地	発表年月	
(公社)精密工学会東北支部	福島県郡山市	平成 29 年 10 月	
(9) 発表者名	発表標題		
菊地達彦, 長尾光雄, 横田 理, 見坐地 一人, キム ヨンホ	*(2-1-6)BJAS を用いた膝 OA 膝診断の力学的考察		
学会名	開催地	発表年月	
(公社)精密工学会東北支部	福島県郡山市	平成 29 年 10 月	
(10) 発表者名	発表標題		
横田 理, 長尾光雄, 高木智士	*(2-1-5)繰返しエアジェット下に現れる柔軟物のくぼみ特性		
学会名	開催地	発表年月	
(公社)日本材料学会	愛知県名古屋市	平成 29 年 3 月	
(11) 発表者名	発表標題		
横田 理, 長尾光雄	*(2-1-5)繰返しステップ負荷下に生じるくぼみ変形挙動		
学会名	開催地	発表年月	
(一社)日本機械学会	福岡県福岡市	平成 28 年 9 月	
(12) 発表者名	発表標題		
長尾光雄, 横田 理, キム ヨンホ	*(2-1-6)膝関節発信の推定に関する研究		
学会名	開催地	発表年月	
LIFE2016 / 日本機械学会福祉工学シンポジウム 2016, 第 32 回ライフサポート学会大会, 第 16 回日本 生活支援工学会大会	宮城県仙台市	平成 28 年 9 月	
(13) 発表者名	発表標題		
清水拓也, 横田 理, 長尾光雄, 齋藤明徳	*(2-1-5)柔軟物同士の接触面の増減による反射光の変化		
学会名	開催地	発表年月	
(一社)日本機械学会東北支部	宮城県仙台市	平成 28 年 3 月	
(14) 発表者名	発表標題		
長尾光雄, キム ヨンホ, 横田 理, 紺野慎一	*(2-1-6)膝 OA 予防診断を目指した BJAS の開発		
学会名	開催地	発表年月	
(公社)日本生体医工学会東北支部	福島県郡山市	平成 27 年 11 月	
(15) 発表者名	発表標題		
長尾光雄, 横田 理, キム ヨンホ	*(2-1-6)骨関節音響センサの試作開発		
学会名	開催地	発表年月	
(公社)日本設計工学会	千葉県船橋市	平成 27 年 5 月	
(16) 発表者名	発表標題		
長尾光雄, 紺野慎一, 横田 理, キム ヨンホ	*(2-1-6)骨関節音響センサ開発の基礎研究		
学会名	開催地	発表年月	
(一社)日本機械学会東北支部	宮城県仙台市	平成 27 年 3 月	
(17) 発表者名	発表標題		
齊藤拓希, 横田 理, 齋藤明徳, 長尾光雄, 神馬洋司, 谷田部 幸 太郎	*(2-1-5)レプリカ法による切削加工面の形状評価についての研究		
学会名	開催地	発表年月	
(一社)日本機械学会東北支部	宮城県仙台市	平成 27 年 3 月	
(18) 発表者名	発表標題		
馬淵隆弘, 横田 理, 長尾光雄	*(2-1-5)エアジェットによる脈波計測		
学会名	開催地	発表年月	

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

計測自動制御学会(幹事学会), 機械学会, システム制御, 情報学会, 電気学会, 化学工学会, 精密工学会, 日本航空宇宙学会	群馬県伊香保町	平成 26 年 11 月
(19) 発表者名	発表標題	
長尾光雄, 紺野慎一, 横田 理, キム ヨンホ	*(2-1-6)インパクト加振法による骨関節音響センサ(BJAS)の伝達特性試験	
学会名	開催地	発表年月
(公社)日本設計工学会	山形県米沢市	平成 26 年 10 月
(20) 発表者名	発表標題	
清水拓也, 横田 理, 長尾光雄	*(2-1-5)LED による反射像からの柔軟物の計測	
学会名	開催地	発表年月
(公社)日本設計工学会	山形県米沢市	平成 26 年 10 月
(21) 発表者名	発表標題	
中村知博, 長尾光雄, 横田 理	*(2-1-5)空気噴流試験による柔軟物の粘弾性に関する研究	
学会名	開催地	発表年月
共催 日本機械学会関東支部, 精密工学会, 茨城大学, 他協賛 5 団体	茨城県日立市	平成 26 年 9 月

## 【長尾光雄】

(1) 発表者名	発表標題	
長尾光雄, 菊地達彦, 見坐地 一人, 酒谷 薫, 平野雄三, キム ヨンホ	*(2-1-6)膝関節における屈伸の動力学的関節力; 表面 EMG と角速度から推測	
学会名	開催地	発表年月
(一社)日本機械学会, バイオエンジニアリング部門	福島県郡山市	平成 30 年 12 月
(2) 発表者名	発表標題	
菊地達彦, 長尾光雄, 見坐地 一人, 酒谷 薫, 平野雄三, キム ヨンホ	*(2-1-6)膝関節における屈伸の動力学的特性; 関節信号と表面 EMG から推測	
学会名	開催地	発表年月
(公社)日本設計工学会東北支部	宮城県名取市	平成 30 年 11 月
(3) 発表者名	発表標題	
長尾光雄, 菊地達彦, 見坐地 一人, 酒谷 薫, キム ヨンホ	*(2-1-6)膝関節屈伸の力学特性を大腿直筋の表面筋電図から推測	
学会名	開催地	発表年月
(公社)日本設計工学会	鳥取県鳥取市	平成 30 年 9 月
(4) 発表者名	発表標題	
長尾光雄, 菊地達彦, 見坐地 一人, 酒谷 薫, 平野雄三, キム ヨンホ	*(2-1-6)座位姿勢からの膝関節屈伸信号の計測	
学会名	開催地	発表年月
LIFE2018/第 18 回日本生活支援工学会大会, 日本機械学会福祉工学シンポジウム 2018, 第 34 回ライフサポート学会大会	東京都新宿区	平成 30 年 9 月
(5) 発表者名	発表標題	
菊地達彦, 長尾光雄, 見坐地 一人, 横田 理, キム ヨンホ	*(2-1-6)無線式骨関節音響センサの試作開発	
学会名	開催地	発表年月
(公社)日本設計工学会	東京都文京区	平成 30 年 5 月
(6) 発表者名	発表標題	
長尾光雄, 菊池達彦, 見坐地 一人	*(2-1-6)膝関節音響センサを用いた膝関節屈伸信号を力学モデルから考	

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

人, 酒谷 薫, 平野雄三, 横田理, キム ヨンホ	察		
学会名	開催地	発表年月	
(公社)日本設計工学会四国支部	高知県香美市	平成 30 年 3 月	
(7) 発表者名	発表標題		
菊地達彦, 長尾光雄, 横田理, 見坐地 一人, キム ヨンホ	*(2-1-6)BJAS を用いた膝 OA 膝診断の力学的考察		
学会名	開催地	発表年月	
(公社)精密工学会東北支部	福島県郡山市	平成 29 年 10 月	
(8) 発表者名	発表標題		
長尾光雄, 菊地達彦, キム ヨンホ, 見坐地 一人	*(2-1-6)膝関節可動域角度計の性能とバイオメカニクス		
学会名	開催地	発表年月	
(公社)日本設計工学会	愛媛県新居浜市	平成 29 年 10 月	
(9) 発表者名	発表標題		
長尾光雄, 菊地達彦, Kim Youngho, 見坐地 一人	*(2-1-6)BJAS により計測した膝関節屈伸信号の定量化		
学会名	開催地	発表年月	
LIFE2017/第 33 回ライフサポート学会大会, 第 17 回日本生活支援工学会大会, 日本機械学会福祉工学シンポジウム	東京都文京区	平成 29 年 9 月	
(10) 発表者名	発表標題		
長尾光雄, 横田理, Kim Youngho	*(2-1-6)膝関節発信の推定に関する研究		
学会名	開催地	発表年月	
LIFE2016/日本機械学会福祉工学シンポジウム 2016, 第 32 回ライフサポート学会大会, 第 16 回日本生活支援工学会大会	宮城県仙台市	平成 28 年 9 月	
(11) 発表者名	発表標題		
長尾光雄, Kim Youngho, 横田理, 紺野慎一	*(2-1-6)膝 OA 予防診断を目指した BJAS の開発		
学会名	開催地	発表年月	
(公社)日本生体医工学会東北支部	福島県郡山市	平成 27 年 11 月	
(12) 発表者名	発表標題		
長尾光雄, 横田理, キム ヨンホ	*(2-1-6)骨関節音響センサの試作開発		
学会名	開催地	発表年月	
(公社)日本設計工学会	千葉県船橋市	平成 27 年 5 月	
(13) 発表者名	発表標題		
長尾光雄, 紺野慎一, 横田理, キム ヨンホ	*(2-1-6)骨関節音響センサ開発の基礎研究		
学会名	開催地	発表年月	
(一社)日本機械学会東北支部	宮城県仙台市	平成 27 年 3 月	
(14) 発表者名	発表標題		
長尾光雄, 紺野慎一, 横田理, Kim Youngho	*(2-1-6)インパクト加振法による骨関節音響センサ(BJAS)の伝達特性試験		
学会名	開催地	発表年月	
(公社)日本設計工学会	山形県米沢市	平成 26 年 10 月	

## 【鍬野秀三・道山哲幸】

(1) 発表者名	発表標題		
道山哲幸	*(2-2-1)リング型電極板を用いた RF ハイパーサーミアの数値解析		

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

学会名	開催地	発表年月
日本ハイパーサーミア学会	福井	平成 30 年 9 月
(2) 発表者名	発表標題	
江尻康仁, 道山哲幸, 鍬野秀三	*(2-2-1)マイクロ波温熱療法の検証用乳房ファントムの改良	
学会名	開催地	発表年月
第 11 回日本電磁波エネルギー応用学会シンポジウム	名古屋	平成 29 年 11 月
(3) 発表者名	発表標題	
大津聡史, 道山哲幸, 鍬野秀三	*(2-2-1)数 GHz 帯平面波曝露による人体眼球内 SAR に及ぼすメガネの影響の全身モデル解析	
学会名	開催地	発表年月
2017 年電子情報通信学会通信学会総合大会	名古屋	平成 29 年 3 月
(4) 発表者名	発表標題	
伊藤佑紀, 道山哲幸, 鍬野秀三	*(2-2-1)腕近似モデルを用いた人体通信の電界型信号伝送の数値解析	
学会名	開催地	発表年月
2017 年電子情報通信学会通信学会総合大会	名古屋	平成 29 年 3 月
(5) 発表者名	発表標題	
道山哲幸, 鍬野秀三	*(2-2-1)RF 加温法による脳腫瘍治療のための分散電極	
学会名	開催地	発表年月
2016 年電子情報通信学会ソサイエティ大会	札幌	平成 28 年 9 月
(6) 発表者名	発表標題	
伊藤佑紀, 道山哲幸, 鍬野秀三	*(2-2-1)腕ファントムを用いた人体通信の電界型信号伝送の実験	
学会名	開催地	発表年月
2016 年電子情報通信学会ソサイエティ大会	札幌	平成 28 年 9 月
(7) 発表者名	発表標題	
道山哲幸, 鍬野秀三	*(2-2-1)分散電極法を用いた頭部ハイパーサーミアの加温解析	
学会名	開催地	発表年月
平成 28 年度電気関係学会東北支部連合大会	仙台	平成 28 年 8 月
(8) 発表者名	発表標題	
大津聡史, 道山哲幸, 鍬野秀三	*(2-2-1)平面波曝露による人体眼球内 SAR のメガネの影響	
学会名	開催地	発表年月
平成 28 年度電気関係学会東北支部連合大会	仙台	平成 28 年 8 月
(9) 発表者名	発表標題	
伊藤佑紀, 道山哲幸, 鍬野秀三	*(2-2-1)電界型人体通信における受信特性のファントム実験	
学会名	開催地	発表年月
平成 28 年度電気関係学会東北支部連合大会	仙台	平成 28 年 8 月
(10) 発表者名	発表標題	
柴田幸司, 小林正樹, 道山哲幸, 鍬野秀三	*(2-2-1)同軸フランジによる基準物質との比較式と電磁界解析を組み合わせた液体の複素誘電率測定法の基礎研究	
学会名	開催地	発表年月
電気学会 計測研究会	東京	平成 28 年 6 月
(11) 発表者名	発表標題	
鍬野秀三, 道山哲幸	*(2-2-1)数 GHz 帯平面波曝露による人体の開閉眼球内 SAR の全身モデル解析	
学会名	開催地	発表年月
2016 年電子情報通信学会総合大会	仙台	平成 28 年 3 月
(12) 発表者名	発表標題	
道山哲幸, 鍬野秀三	*(2-2-1)マイクロ波同軸スロットアンテナを用いた模擬乳癌の加熱実験	
学会名	開催地	発表年月
2016 年電子情報通信学会総合大会	仙台	平成 28 年 3 月
(13) 発表者名	発表標題	

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

伊藤佑紀, 道山哲幸, 鋤野秀三	*(2-2-1)癌治療用ドライファントムの開発と評価	
学会名	開催地	発表年月
電子情報通信学会 マイクロ波研究会	東京	平成 27 年 12 月
(14) 発表者名	発表標題	
道山哲幸, 鋤野秀三	*(2-2-1)乳癌加熱治療の検証を目的としたドライファントムの開発	
学会名	開催地	発表年月
2015 年電子情報通信学会通信学会ソサイエティ大会	仙台	平成 27 年 9 月
(15) 発表者名	発表標題	
若木貴尋, 道山哲幸, 鋤野秀三	*(2-2-1)針型マイクロ波同軸スロットアンテナによる乳「癌」治療のファントム実験	
学会名	開催地	発表年月
平成 27 年度電気関係学会東北支部連合大会	仙台	平成 27 年 8 月
(16) 発表者名	発表標題	
道山哲幸, 鋤野秀三	*(2-2-1)MHz 帯に適した極低含水ファントムの開発	
学会名	開催地	発表年月
平成 27 年度電気関係学会東北支部連合大会	仙台	平成 27 年 8 月
(17) 発表者名	発表標題	
若木貴尋, 道山哲幸, 鋤野秀三	*(2-2-1)チョーク埋込み型マイクロ波同軸スロットアンテナによる乳「癌」の加温特性の血流影響	
学会名	開催地	発表年月
2015 年電子情報通信学会総合大会	草津	平成 27 年 3 月
(18) 発表者名	発表標題	
道山哲幸, 鋤野秀三	*(2-2-1)炭素混合ファントムの複素誘電率温度依存性の計測	
学会名	開催地	発表年月
2015 年電子情報通信学会総合大会	草津	平成 27 年 3 月
(19) 発表者名	発表標題	
若木貴尋, 道山哲幸, 鋤野秀三	*(2-2-1)チョーク埋込み型マイクロ波同軸スロットアンテナによる乳「癌」の加温特性	
学会名	開催地	発表年月
2014 年電子情報通信学会通信学会ソサイエティ大会	徳島	平成 26 年 9 月
(20) 発表者名	発表標題	
道山哲幸, 鋤野秀三	*(2-2-1)斜め切削終端開放同軸プローブの切削角度に関する数値解析	
学会名	開催地	発表年月
平成 26 年度電気関係学会東北支部大会	米沢	平成 26 年 8 月
(21) 発表者名	発表標題	
若木貴尋, 道山哲幸, 鋤野秀三	*(2-2-1)チョーク埋込みマイクロ波同軸スロットアンテナによる肝臓「癌」の加温特性の血流効果	
学会名	開催地	発表年月
平成 26 年度電気関係学会東北支部大会	米沢	平成 26 年 8 月

## 【遠藤 拓】

(1) 発表者名	発表標題	
藤原 笙子, 遠藤 拓	マグネトロンスパッタにおけるターゲットの加工とその効果	
学会名	開催地	発表年月
応用物理学東北支部会第 73 回学術講演会	仙台	平成 30 年 12 月
(2) 発表者名	発表標題	
遠藤 陽允, 遠藤 拓	交換結合膜における NiCr 下地層及び IrMn 反強磁性層の結晶粒径制御	
学会名	開催地	発表年月
応用物理学東北支部会第 73 回学術講演会	仙台	平成 30 年 12 月

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

(3) 発表者名	発表タイトル		
善方 裕亮, 遠藤 拓, 鈴木 良夫	IrMn/CoCr 交換結合膜における NiCr 下地層の最適化		
学会名	開催地	発表年月	
応用物理学会東北支部第 71 回学術講演会	仙台	平成 28 年 12 月	
(4) 発表者名	発表タイトル		
宮嶋利之, 遠藤 拓, 鈴木 良夫	磁気カー効果を用いた保磁力及び残留保磁力の測定		
学会名	開催地	発表年月	
第 40 回日本磁気学会学術講演会	金沢	平成 28 年 9 月	
(5) 発表者名	発表タイトル		
山内 飛輝, 遠藤 拓, 鈴木 良夫	IrMn/CoCr 交換結合膜における交換結合磁界 Hex の時間変化		
学会名	開催地	発表年月	
第 40 回日本磁気学会学術講演会	金沢	平成 28 年 9 月	
(6) 発表者名	発表タイトル		
柴崎 達也, 鹿内 康熙, 遠藤 拓, 鈴木 良夫	*(2-2-3)回転磁石連結シート型人工括約筋における特性の向上		
学会名	開催地	発表年月	
平成 28 年東北地区若手研究者発表会	郡山	平成 28 年 3 月	
(7) 発表者名	発表タイトル		
谷代 成基, 涌井 友春, 遠藤 拓, 鈴木 良夫	*(2-2-3)回転磁石を用いた連結シート型括約筋の開発		
学会名	開催地	発表年月	
平成 27 年東北地区若手研究者発表会	郡山	平成 27 年 2 月	

## 【尾股定夫】

(1) 発表者名	発表タイトル		
遠藤湧紀, 春田峰雪, 尾股定夫	*(2-1-6)位相シフト法を用いた光センサによる基礎的研究		
学会名	開催地	発表年月	
第 31 回「センサ・マイクロマシンと応用システム」シンポジウム	松江	平成 26 年 10 月	
(2) 発表者名	発表タイトル		
川瀬駿佑, 菅藤 哲, 岩本晃明, 春田峰雪, 尾股定夫	*(2-1-6)造精機能評価用センサプローブ開発に関する研究		
学会名	開催地	発表年月	
第 31 回「センサ・マイクロマシンと応用システム」シンポジウム	松江	平成 26 年 10 月	
(3) 発表者名	発表タイトル		
藤原克樹, 尾股定夫	*(2-1-6)位相シフト法を用いた輸液ポンプ流量センサに関する基礎研究		
学会名	開催地	発表年月	
第 31 回「センサ・マイクロマシンと応用システム」シンポジウム	松江	平成 26 年 10 月	
(4) 発表者名	発表タイトル		
尾股定夫	*(2-1-6)カフ無し連続血圧計の開発と遠隔医療への展開		
学会名	開催地	発表年月	
第 53 回日本生体医工学会大会	仙台	平成 26 年 6 月	
(5) 発表者名	発表タイトル		
尾股定夫	*(2-1-6)カフ無し連続血圧計の開発とウェアラブルデバイスへの応用展開		
学会名	開催地	発表年月	
第 3 回フレキシブル医療 IT 研究会	東京	平成 26 年 6 月	

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

《課題3》

【春木 満】

(1) 発表者名	発表標題		
Ryouta Fujiwara, <u>Nobutaka Hirano</u> , <u>Mitsuru Haruki</u>	Amplification of RNA signal by iterated target-induced cleavage of fluorescent probes by intracellular RNase H activity		
学会名	開催地	発表年月	
平成 30 年度化学系学協会東北大会	秋田	平成 30 年 9 月	
(2) 発表者名	発表標題		
Hikaru Nakzato, Zenya Itoh, Yoshihiko Kihara, <u>Tukasa Ichikawa</u> , <u>Nobukatsu Nemoto</u> , <u>Nobutaka Hirano</u> , <u>Mitsuru Haruki</u>	* (3-1-2)Detection of amyloid- $\beta$ peptides using colloidal gold particles formed by sulfhydrylated polysiloxane polymers conjugated with amyloid- $\beta$ peptides		
学会名	開催地	発表年月	
平成 30 年度化学系学協会東北大会	秋田	平成 30 年 9 月	
(3) 発表者名	発表標題		
Takuya Endo, Hibiki Yamadera, Saimon Karaki, Shohei Yoshida, Yoshihiko Kihara, Yoshihiro Noda, <u>Nobutaka Hirano</u> , <u>Mitsuru Haruki</u>	* (3-2-1)Suppression of epithelial sodium channel gene expression by <u>polyphenols</u>		
学会名	開催地	発表年月	
平成 30 年度化学系学協会東北大会	秋田	平成 30 年 9 月	
(4) 発表者名	発表標題		
Mei Mukaida, <u>Nobutaka Hirano</u> , <u>Mitsuru Haruki</u>	* (3-2-2)Screening of inhibitors for RNaseH activity of hepatitis B virus reverse transcriptase		
学会名	開催地	発表年月	
平成 30 年度化学系学協会東北大会	秋田	平成 30 年 9 月	
(5) 発表者名	発表標題		
遠藤 拓弥, 吉田 昌平, 宮崎 希, 池上 健太郎, 山口 脩, <u>平野 展孝</u> , <u>春木 満</u>	* (3-1-2)水素水による食塩感受性高血圧予防効果の解析		
学会名	開催地	発表年月	
第 8 回日本分子状水素医学生物学会大会	東京	平成 30 年 8 月	
(6) 発表者名	発表標題		
吉越健輔, 石澤崇昭, 篠田優, 平野勝紹, 鮎信学, <u>春木満</u> , <u>平野展孝</u>	大腸菌ゲノムに遺伝子導入された人工的な代謝酵素複合体によるクルクミンの生産		
学会名	開催地	発表年月	
2018 年度日本農芸化学会	名古屋	平成 30 年 3 月	
(7) 発表者名	発表標題		
<u>春木 満</u>	ランダム変異導入による大腸菌アセチルエステラーゼの活性向上		
学会名	開催地	発表年月	
2017 年度 日本生物工学会北日本支部福島シンポジウム	福島	平成 29 年 12 月	
(8) 発表者名	発表標題		
前田 莉穂, 木原 慶彦, <u>市川 司</u> , <u>根本 修克</u> , <u>石原 務</u> , <u>平野 展孝</u> , <u>春木 満</u>	* (3-2-8)Enhancement of DNA Delivery to Glioma Cells by Conjugation of EGFR-Binding Peptides to Cationic Polysiloxane Polymers		
学会名	開催地	発表年月	
平成 29 年度化学系学協会東北大会	盛岡	平成 29 年 9 月	
(9) 発表者名	発表標題		
山寺飛弥貴, 遠藤 拓弥, 藤田 恭平, 矢吹 凌一, 木原 慶彦, 野田 吉弘, <u>平野 展孝</u> , <u>春木 満</u>	* (3-2-1)Suppression of epithelial sodium channel gene expression by <u>bioactive compounds</u>		

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

学会名	開催地	発表年月
平成 29 年度化学系学協会東北大会	盛岡	平成 29 年 9 月
(10) 発表者名	発表標題	
中里 光, 木原 慶彦, 平野 展孝, 春木 満	* (3-2-2)Screening of oxidized purine nucleotide hydrolyzing enzyme MTH1 inhibitors	
学会名	開催地	発表年月
平成 29 年度化学系学協会東北大会	盛岡	平成 29 年 9 月
(11) 発表者名	発表標題	
今泉 梓, 木原 慶彦, 市川 司, 根本 修克, 平野 展孝, 春木 満	* (3-1-2)Detection of macrophage cells by RNase H activity-dependent activatable fluorescence probe	
学会名	開催地	発表年月
平成 29 年度化学系学協会東北大会	盛岡	平成 29 年 9 月
(12) 発表者名	発表標題	
吉越健輔, 石澤崇昭, 篠田 優, 平野勝紹, 鮎 信学, 春木 満, 平野展孝	人工的な代謝酵素複合体のゲノム遺伝子導入によるポリケチド化合物の微生物生産	
学会名	開催地	発表年月
日本農芸化学会 2017 年度大会	京都	平成 29 年 3 月
(13) 発表者名	発表標題	
伊藤善哉, 木原慶彦, 市川 司, 根本修克, 平野展孝, 春木 満	* (3-1-2)Development of detection methods for aggregation of amyloid-peptide using fluorescence depolarization methods / colloidal gold particles	
学会名	開催地	発表年月
平成 28 年度化学系学協会東北大会	いわき	平成 28 年 9 月
(14) 発表者名	発表標題	
今泉 梓, 木原慶彦, 市川 司, 根本修克, 平野展孝, 春木 満	* (3-1-2)Development of activatable fluorescence probe by intracellular RNase H activity	
学会名	開催地	発表年月
平成 28 年度化学系学協会東北大会	いわき	平成 28 年 9 月
(15) 発表者名	発表標題	
山寺飛弥貴, 大野滉平, 木原慶彦, 野田吉弘, 平野展孝, 春木 満	* (3-2-1)Gingerol 誘導体による上皮型ナトリウムチャンネル発現抑制効果の解析	
学会名	開催地	発表年月
日本ケミカルバイオロジー学会第 11 回年会	京都	平成 28 年 6 月
(16) 発表者名	発表標題	
前田莉穂, 木原慶彦, 市川 司, 根本修克, 石原 務, 平野展孝, 春木 満	* (3-2-8)クリック反応により EGFR 結合ペプチドを付加したカチオン性ポリシロキサンのポリマーによるグリオーマ細胞への DNA 送達	
学会名	開催地	発表年月
日本ケミカルバイオロジー学会第 11 回年会	京都	平成 28 年 6 月
(17) 発表者名	発表標題	
春木 満, 田中勇真, 中村隆造, 木原慶彦, 堀籠和人, 安達優太, 平野展孝	p38 MAP キナーゼ結合ペプチドによるリン酸化阻害効果の解析	
学会名	開催地	発表年月
平成 27 年度化学系学協会東北大会	弘前	平成 27 年 9 月
(18) 発表者名	発表標題	
木原慶彦, 市川 司, 根本修克, 石原 務, 平野展孝, 春木 満	* (3-2-8)Hepatocyte-targeted gene delivery with alkyne-functionalized cationic polysiloxane derivative	
学会名	開催地	発表年月
平成 27 年度化学系学協会東北大会	弘前	平成 27 年 9 月

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

(19) 発表者名	発表標題		
大竹和正, 山口純, 春木 満, 坂本健作	部位特異的多箇所へのハロゲン化チロシン導入によるタンパク質安定化法		
学会名	開催地	発表年月	
日本農芸化学会 2015 年度大会	岡山	平成 27 年 3 月	
(20) 発表者名	発表標題		
篠田 優, 本田紘樹, 草野大貴, 黒崎正浩, 平野勝紹, 春木 満, 平野展孝	Thermobifida fusca 由来糖質分解酵素から成る人工セルロソームによるバイオマス分解		
学会名	開催地	発表年月	
日本農芸化学会 2015 年度大会	岡山	平成 27 年 3 月	
(21) 発表者名	発表標題		
平野勝紹, 高橋祐介, 田中清志, 二瓶哲, 白澤智行, 長谷川裕樹, 篠田優, 春木 満, 平野展孝	Clostridium thermocellum 由来セルロソーム二次骨格の機能解析		
学会名	開催地	発表年月	
日本農芸化学会 2015 年度大会	岡山	平成 27 年 3 月	
(22) 発表者名	発表標題		
木原慶彦, 市川 司, 根本修克, 石原 務, 平野展孝, 春木 満	*(3-2-8)クリック反応によりガラクトースを付加したカチオン性ポリシロキサンを用いた肝臓癌特異的遺伝子デリバリー		
学会名	開催地	発表年月	
2014 高分子学会東北支部研究発表会	郡山	平成 26 年 11 月	
(23) 発表者名	発表標題		
小橋創介, 鷹嘴潤平, 石川岳志, 春木満, 坂本健作, 山岸賢司	非天然型アミノ酸の導入によるタンパク質の耐熱化メカニズムの解明		
学会名	開催地	発表年月	
生命医薬情報学連合大会	仙台	平成 26 年 10 月	
(24) 発表者名	発表標題		
吉田尚恵, 春木 満, 山岸賢司	FMO 法を用いた核内受容体 - リガンド間の相互作用解析		
学会名	開催地	発表年月	
日本コンピュータ化学会 2014 秋季年会	郡山	平成 26 年 10 月	
(25) 発表者名	発表標題		
齋藤晃彦, 加藤 涼, 木原慶彦, 渡辺克仁, 春木 満, 根本修克	芳香環上に双性イオン性基を有するポリシロキサン系マルチブロック共重合体の合成と物性		
学会名	開催地	発表年月	
平成 26 年度化学系学協会東北大会	米沢	平成 26 年 9 月	
(26) 発表者名	発表標題		
春木 満, 緑川尚人, 岡部諭典, 平野展孝	3 本鎖 DNA を利用したコンビナトリアル合成レセプターライブラリーの作成		
学会名	開催地	発表年月	
平成 26 年度化学系学協会東北大会	米沢	平成 26 年 9 月	
(27) 発表者名	発表標題		
春木 満, 木原慶彦, 堀籠和人, 安達優太, 平野展孝	ペプチドライブラリーを用いた NF-κB および p38 MAPK 結合ペプチドの探索		
学会名	開催地	発表年月	
第 66 回日本生物工学会大会	札幌	平成 26 年 9 月	
(28) 発表者名	発表標題		
齋藤晃彦, 加藤 涼, 木原慶彦, 湯澤拓也, 春木 満, 根本修克	芳香環上に置換基を有するポリ(テトラメチルシリアリーレンシロキサン)共重合体を用いたシリコーンゴム創製		
学会名	開催地	発表年月	
第 63 回高分子学会年次大会	名古屋	平成 26 年 5 月	

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

## 【齋藤義雄】

(1) 発表者名	発表標題		
柳昌樹、白岩昭吾、齋藤義雄	Development of a novel fluorescent benzo[g]imidazo[4,5-c] quinoline nucleoside for monitoring base-pair-induced protonation with cytosine 【優秀ポスター賞受賞】		
学会名	開催地	発表年月	
平成 30 年度化学系学協会東北大会	秋田	平成 30 年 9 月	
(2) 発表者名	発表標題		
柳昌樹、白岩昭吾、齋藤義雄	新規蛍光性ベンゾイミダゾキノリンヌクレオシドのデザインと光学特性		
学会名	開催地	発表年月	
2018年光化学討論会	西宮	平成 30 年 9 月	
(3) 発表者名	発表標題		
Y. Saito, S. Siraiwa, M. Yanagi	Development of fluorescent benzo[g]imidazo[4,5-c]quinoline nucleoside for monitoring base-pair-induced protonation with cytosine: Distinguishing cytosine <i>via</i> changes in fluorescence intensity and wavelength		
学会名	開催地	発表年月	
XXIII International Round Table on Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids	サンディエゴ	平成 30 年 8 月	
(4) 発表者名	発表標題		
M. Yanagi, T. Yamauchi, N. Nemoto, Y. Saito	Environmentally sensitive fluorescent purine nucleosides for discriminating AP sites in DNA duplex		
学会名	開催地	発表年月	
The 44 <sup>th</sup> International Symposium on Nucleic Acids Chemistry	東京	平成 29 年 11 月	
(5) 発表者名	発表標題		
柳昌樹、山内拓史、根本修克、齋藤義雄	* (3-1-1)新規蛍光性 8-アザ-7-デアザ-2'-デオキシアデノシン誘導体を用いた DNA 配列の識別		
学会名	開催地	発表年月	
2017年光化学討論会	仙台	平成 29 年 9 月	
(6) 発表者名	発表標題		
Y. Saito, M. Yanagi	Design and synthesis of C2-substituted 8-aza-7-deaza-2'- deoxyadenosines as environmentally sensitive fluorescent nucleosides		
学会名	開催地	発表年月	
254 <sup>th</sup> American Chemical Society National Meeting & Exposition	ワシントン DC	平成 29 年 8 月	
(7) 発表者名	発表標題		
武田拓也、阿相達也、齋藤義雄	* (3-1-1)蛍光消光を利用した 3-デアザアデニン骨格を含むチミン塩基識別 DNA プローブの開発		
学会名	開催地	発表年月	
日本化学会第97春季年会	横浜	平成 29 年 3 月	
(8) 発表者名	発表標題		
柳昌樹、山内拓史、武田拓也、齋藤義雄	* (3-1-1)8-アザ-7-デアザ-2'-デオキシアデノシン誘導体を含む環境感応型蛍光 DNA プローブの開発		
学会名	開催地	発表年月	
日本化学会第97春季年会	横浜	平成 29 年 3 月	
(9) 発表者名	発表標題		
Y. Saito, T. Takeda, T. Aso, M. Yanagi, N. Takahashi	* (3-1-1)Design of pyrene-labeled 3-deaza-2'-deoxyadenosines comprising a non- $\pi$ -conjugated linker: Novel fluorescence quenching-based oligodeoxynucleotide probes		
学会名	開催地	発表年月	

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

Asian Photochemistry Conference (APC) 2016		シンガポール	平成 28 年 12 月
(10) 発表者名	発表標題		
Y. Saito, T. Takeda, T. Aso, M. Yanagi, N. Takahashi	* (3-1-1) <u>Design of novel fluorescence quenching-based ODN probes for SNPs genotyping</u>		
学会名	開催地	発表年月	
The 43 <sup>rd</sup> International Symposium on Nucleic Acids Chemistry	熊本	平成 28 年 9 月	
(11) 発表者名	発表標題		
齋藤義雄	Synthesis and photophysical properties of environmentally sensitive fluorescent purine nucleosides		
学会名	開催地	発表年月	
平成 28 年度化学系学協会東北大会	いわき	平成 28 年 9 月	
(12) 発表者名	発表標題		
武田拓也、阿相達也、柳昌樹、高橋知希、齋藤義雄	* (3-1-1) <u>Synthesis of fluorescence quenching-based ODN probes for SNPs genotyping</u>		
学会名	開催地	発表年月	
平成 28 年度化学系学協会東北大会	いわき	平成 28 年 9 月	
(13) 発表者名	発表標題		
武田拓也、阿相達也、柳昌樹、高橋知希、齋藤義雄	* (3-1-1) <u>ピレンの蛍光消光を利用したチミン塩基識別プローブの開発</u>		
学会名	開催地	発表年月	
2016 年光化学討論会	東京	平成 28 年 9 月	
(14) 発表者名	発表標題		
Y. Saito, T. Aso, T. Takeda	* (3-1-1) <u>Design and synthesis of pyrene-labeled 3-deaza-2'-deoxyadenosine derivatives comprising a non-<math>\pi</math>-conjugated linker: distinction of thymine by fluorescence quenching</u>		
学会名	開催地	発表年月	
XXII International Round Table on Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids	Paris	平成 28 年 7 月	
(15) 発表者名	発表標題		
Y. Saito, A. Suzuki, M. Saito	* (3-1-1) <u>Design and synthesis of pyrene-labeled 3-deaza-2'-deoxyadenosine derivatives comprising a non-<math>\pi</math>-conjugated linker: distinction of thymine by fluorescence quenching</u>		
学会名	開催地	発表年月	
XXVIth IUPAC Symposium on Photochemistry	大阪	平成 28 年 4 月	
(16) 発表者名	発表標題		
鈴木梓、山内拓史、武田拓也、齋藤義雄	* (3-1-1) <u>8-アザ-3,7-ジデアザアデニン骨格を有する新規蛍光性ヌクレオシドの開発とチミン塩基識別プローブへの応用</u>		
学会名	開催地	発表年月	
日本化学会第 96 春季年会	京田辺	平成 28 年 3 月	
(17) 発表者名	発表標題		
A. Suzuki, Y. Saito	* (3-1-1) <u>Development of environmentally sensitive fluorescent 8-aza-7-deazapurine nucleosides forming stable Watson-Crick base pairs</u>		
学会名	開催地	発表年月	
The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2015 (PACIFICHEM).	Honolulu	平成 27 年 12 月	
(18) 発表者名	発表標題		
A. Suzuki, M. Saito, Y. Saito	* (3-1-1) <u>Development of an environmentally sensitive fluorescent nucleoside possessing 8-aza-3,7-dideazaadenine skeleton for monitoring DNA minor groove</u>		
学会名	開催地	発表年月	
The 42 <sup>nd</sup> International Symposium on Nucleic Acids Chemistry	姫路	平成 27 年 9 月	

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

(19) 発表者名	発表標題		
T. Takeda, A. Imaizumi, A. Suzuki, Y. Saito	* (3-1-1) <u>Synthesis and photophysical properties of C7-naphthylated 8-aza-7-deaza-2'-deoxyadenines as environmentally sensitive fluorescent nucleoside</u>		
学会名	開催地	発表年月	
The 42 <sup>nd</sup> International Symposium on Nucleic Acids Chemistry	姫路	平成 27 年 9 月	
(20) 発表者名	発表標題		
山内拓史、鈴木梓、齋藤義雄	* (3-1-1) <u>7-ナフチル-8-アザ-7-デアザ-2'-デオキシアデノシン誘導体を含む DNA プローブの合成</u>		
学会名	開催地	発表年月	
平成 27 年度化学系学協会東北大会	弘前	平成 27 年 9 月	
(21) 発表者名	発表標題		
鈴木梓、山内拓史、齋藤義雄	* (3-1-1) <u>8-アザ-7-デアザアデニンの 7 位にナフチル基を有する新規蛍光性核酸の光学特性</u>		
学会名	開催地	発表年月	
2015 年光化学討論会	大阪	平成 27 年 9 月	
(22) 発表者名	発表標題		
鈴木梓、齋藤未生、齋藤義雄	8-アザ-3,7-ジデアザアデニン骨格を有する環境感応型蛍光性ヌクレオシドの開発と DNA プローブへの応用		
学会名	開催地	発表年月	
2015 年光化学討論会	大阪	平成 27 年 9 月	
(23) 発表者名	発表標題		
鈴木梓、齋藤烈、齋藤義雄	* (3-1-1) <u>7 位にナフチル基を有する環境感応型蛍光性 8-アザ-7-デアザ-2'-デオキシアデノシンの開発とチミン塩基識別プローブへの応用</u>		
学会名	開催地	発表年月	
第 37 回日本光医学・光生物学会	宮崎	平成 27 年 7 月	
(24) 発表者名	発表標題		
Y. Saito, A. Suzuki	* (3-1-1) <u>Synthesis and photophysical properties of environmentally sensitive 7-naphthyl-8-aza-7-deaza-2'-deoxyadenosines</u>		
学会名	開催地	発表年月	
27 <sup>th</sup> International Conference on Photochemistry	Jeju	平成 27 年 7 月	
(25) 発表者名	発表標題		
Y. Saito	Design and synthesis of environmentally sensitive dual fluorescent nucleosides		
学会名	開催地	発表年月	
The 11th Korea-Japan Symposium on Frontier Photoscience	Jeju	平成 27 年 6 月	
(26) 発表者名	発表標題		
鈴木梓、阿相達也、齋藤烈、齋藤義雄	* (3-1-1) <u>環境感応型蛍光性 3-デアザ-2'-デオキシアデノシン誘導体の開発と塩基識別プローブへの応用</u>		
学会名	開催地	発表年月	
日本化学会第 95 春季年会	船橋	平成 27 年 3 月	
(27) 発表者名	発表標題		
A. Suzuki, T. Yanaba, I. Saito, Y. Saito	* (3-1-1) <u>Design of an environmentally sensitive fluorescent 3-deaza-2'-deoxyadenosine derivative: Detection of Thymine by probing the DNA minor groove</u>		
学会名	開催地	発表年月	
The 41 <sup>st</sup> International Symposium on Nucleic Acids Chemistry	北九州	平成 27 年 9 月	
(28) 発表者名	発表標題		
鈴木梓、築場匠、阿相達也、齋藤烈、齋藤義雄	* (3-1-1) <u>環境感応型蛍光性 3-デアザ-2'-デオキシアデノシン誘導体の開発と DNA プローブへの応用</u>		
学会名	開催地	発表年月	

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

2014 年光化学討論会	札幌	平成 26 年 10 月
(29) 発表者名	発表標題	
山内拓史、齋藤義雄	* (3-1-1)C7 位に蛍光発色団を導入した新規 8-アザ 7-デアザプリンヌクレオシドの合成と光学特性	
学会名	開催地	発表年月
平成 26 年度化学系学協会東北大会	米沢	平成 26 年 9 月
(30) 発表者名	発表標題	
白岩昭吾、鈴木梓、齋藤義雄	新規蛍光性多環ヌクレオシドの開発	
学会名	開催地	発表年月
平成 26 年度化学系学協会東北大会	米沢	平成 26 年 9 月
(31) 発表者名	発表標題	
五十嵐将、鈴木梓、齋藤義雄	ソルバトフルオロクロミックな性質を有するデアザプリンヌクレオシドの開発	
学会名	開催地	発表年月
平成 26 年度化学系学協会東北大会	米沢	平成 26 年 9 月
(32) 発表者名	発表標題	
阿相達也、鈴木梓、齋藤義雄	* (3-1-1)新規蛍光性 3-デアザ-2'-デオキシアデノシン誘導体の合成と DNA プローブの開発	
学会名	開催地	発表年月
平成 26 年度化学系学協会東北大会	米沢	平成 26 年 9 月
(33) 発表者名	発表標題	
山坂勇喜、齋藤義雄	環境感応型蛍光性 8-アザ-7-デアザプリン-2,6-ジアミン誘導体の開発	
学会名	開催地	発表年月
平成 26 年度化学系学協会東北大会	米沢	平成 26 年 9 月
(34) 発表者名	発表標題	
Y. Saito, A. Suzuki, T. Yanaba, I. Saito	* (3-1-1)Synthesis of an environmentally sensitive dual fluorescent 3-deaza -2'-deoxyadenosine derivative: distinction of thymine by probing microenvironmental changes in the DNA minor groove	
学会名	開催地	発表年月
XX International Round Table on Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids	Montreal	平成 26 年 8 月
(35) 発表者名	発表標題	
A. Suzuki, I. Saito, Y. Saito	* (3-1-1)Design and photophysical properties of environmentally sensitive fluorescent 8-aza-7-deaza -2'-deoxypurine nucleoside analogs	
学会名	開催地	発表年月
XX International Round Table on Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids	Montreal	平成 26 年 8 月
(36) 発表者名	発表標題	
鈴木梓、齋藤烈、齋藤義雄	* (3-1-1)ナフタレン含有環境感応型蛍光 3-デアザアデノシン誘導体の開発と一塩基識別プローブへの応用	
学会名	開催地	発表年月
第 36 回日本光医学・光生物学会	大阪	平成 26 年 7 月

## 【田中裕之・沼田 靖】

(1) 発表者名	発表標題	
Yasushi Numata, Hayato Kobayashi, Hiroyuki Tanaka	* (3-1-3)Simultaneous determination of oleic and elaidic acids by Raman spectroscopy with multivariate analysis	
学会名	開催地	発表年月
日本化学会春季年会	兵庫	平成 31 年 3 月
(2) 発表者名	発表標題	
Yuki Akama, Yasushi Numata,	* (3-1-3)Comparison of Raman spectra between normal and tumor tissues	

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

<u>Hiroyuki Tanaka</u>		
学会名	開催地	発表年月
化学系学協会東北大会	秋田	平成 30 年 9 月
(3) 発表者名	発表標題	
<u>Hirotooshi Furusawa, Yasushi Numata, Hiroyuki Tanaka</u>	* (3-1-3)Quantitative analysis of L-ascorbic and dehydroascorbic acids using Raman spectroscopy	
学会名	開催地	発表年月
化学系学協会東北大会	秋田	平成 30 年 9 月
(4) 発表者名	発表標題	
<u>Tomoki Nagasuzu, Yasushi Numata, Hiroyuki Tanaka</u>	SERS peak intensity change by aggregation of Au colloids.	
学会名	開催地	発表年月
化学系学協会東北大会	秋田	平成 30 年 9 月
(5) 発表者名	発表標題	
<u>長鈴 知樹, 沼田 靖, 田中 裕之</u>	金コロイドサイズがおよぼす SERS ピーク強度変化	
学会名	開催地	発表年月
分析化学会年会	仙台	平成 30 年 9 月
(6) 発表者名	発表標題	
<u>古澤 弘智, 沼田 靖, 田中 裕之</u>	* (3-1-3)ラマン分光法による還元型および酸化型ビタミン C の定量分析	
学会名	開催地	発表年月
分析化学会年会	仙台	平成 30 年 9 月
(7) 発表者名	発表標題	
<u>赤間 佑希, 沼田 靖, 田中 裕之</u>	* (3-1-3)胃の組織片を用いた通常および腫瘍組織におけるラマンスペクトルの比較	
学会名	開催地	発表年月
分析化学会年会	仙台	平成 30 年 9 月
(8) 発表者名	発表標題	
<u>Yasushi Numata, Hayato Kobayashi, Norihiko Onami, Yuki Kasai, Hiroyuki Tanaka</u>	* (3-1-3)Simultaneous determination of oleic and elaidic acids in their mixed solutions by Raman spectroscopy.	
学会名	開催地	発表年月
XXXXIV European Congress on Molecular Spectroscopy	Coimbra, Portugal	平成 30 年 8 月
(9) 発表者名	発表標題	
<u>長鈴 知樹・須田 華菜・沼田 靖・田中 裕之</u>	金コロイド凝集による SERS ピーク強度変化の追跡	
学会名	開催地	発表年月
分析化学討論会	山口	平成 30 年 5 月
(10) 発表者名	発表標題	
<u>赤間 佑希・小林 隼人・河野 武汰・沼田 靖・田中 裕之</u>	* (3-1-3)ヒト組織片を用いた通常および腫瘍組織におけるラマンスペクトルの比較	
学会名	開催地	発表年月
分析化学討論会	山口	平成 30 年 5 月
(11) 発表者名	発表標題	
<u>佐々木健太, 沼田靖, 田中裕之</u>	Quantitative analysis of alcohol-water solution by Raman spectroscopy	
学会名	開催地	発表年月

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

化学系学協会東北大会	盛岡	平成 29 年 9 月
(12) 発表者名	発表標題	
長鈴知樹、佐々木健太、 <u>沼田靖</u> 、 <u>田中裕之</u>	Development of Quantitative analysis method by Surface Enhanced Raman Scattering	
学会名	開催地	発表年月
化学系学協会東北大会	盛岡	平成 29 年 9 月
(13) 発表者名	発表標題	
小林隼人、 <u>沼田靖</u> 、 <u>田中裕之</u>	Quantitative analysis of phosphate aggregate using Raman spectroscopy	
学会名	開催地	発表年月
化学系学協会東北大会	盛岡	平成 29 年 9 月
(14) 発表者名	発表標題	
<u>沼田靖</u> 、赤間佑希、葛西佑紀、大波法彦、 <u>田中裕之</u>	* (3-1-3)Quantitative analysis of oleic and elaidic acids in there mixed solution by Raman spectroscopy	
学会名	開催地	発表年月
化学系学協会東北大会	盛岡	平成 29 年 9 月
(15) 発表者名	発表標題	
佐々木健太、 <u>沼田靖</u> 、 <u>田中裕之</u>	顕微ラマン分光装置を用いたアルコール水溶液の簡易定量分析	
学会名	開催地	発表年月
分析化学学会年会	東京	平成 29 年 9 月
(16) 発表者名	発表標題	
小林隼人、 <u>沼田靖</u> 、 <u>田中裕之</u>	多変量解析を用いた微量分析に向けたラマンスペクトル解析法の開発	
学会名	開催地	発表年月
分析化学学会年会	東京	平成 29 年 9 月
(17) 発表者名	発表標題	
長鈴 知樹、佐々木健太、 <u>沼田靖</u> 、 <u>田中裕之</u>	表面増強ラマン散乱による増強ピークの時間変化と安定性の追跡	
学会名	開催地	発表年月
分析化学学会年会	東京	平成 29 年 9 月
(18) 発表者名	発表標題	
<u>沼田 靖</u> 、月岡聖也、小林隼人、 <u>田中裕之</u>	* (3-1-3)食品廃棄物中に含まれる有用アミノ酸のラマン分光法による定量分析	
学会名	開催地	発表年月
食品化学工学会年会	藤沢	平成 29 年 8 月
(19) 発表者名	発表標題	
小林 隼人・津藤 圭佑・ <u>沼田靖</u> ・ <u>田中 裕之</u>	ラマン分光法によるリン酸会合体の定量分析	
学会名	開催地	発表年月
分析化学討論会	京都	平成 29 年 5 月
(20) 発表者名	発表標題	
長鈴 知樹・佐々木 健太・ <u>沼田靖</u> ・ <u>田中 裕之</u>	表面増強ラマン散乱を用いた定量分析法の開発	
学会名	開催地	発表年月
分析化学討論会	京都	平成 29 年 5 月
(21) 発表者名	発表標題	
<u>沼田 靖</u> 、赤間 佑希・大波 法彦・葛西 佑紀・ <u>田中 裕之</u>	* (3-1-3)ラマン分光法によるオレイン酸-エライジン酸混合溶液の定量分析	
学会名	開催地	発表年月
分析化学討論会	京都	平成 29 年 5 月

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

(22) 発表者名	発表標題		
月岡聖也, 沼田 靖, 田中 裕之	* (3-1-3)ラマン分光法による食品廃棄物から抽出された有用成分の定量		
学会名	開催地	発表年月	
分析化学会年会	札幌	平成 28 年 9 月	
(23) 発表者名	発表標題		
佐々木健太, 沼田 靖, 田中 裕之	* (3-1-3)顕微ラマン分光装置を用いた簡易定量分析法の開発		
学会名	開催地	発表年月	
分析化学会年会	札幌	平成 28 年 9 月	
(24) 発表者名	発表標題		
小林 隼人, 沼田 靖, 田中 裕之	* (3-1-3)ラマン分光法によるリン酸および種々のリン酸塩の定量分析		
学会名	開催地	発表年月	
分析化学会年会	札幌	平成 28 年 9 月	
(25) 発表者名	発表標題		
五十嵐弘樹, 沼田 靖, 田中 裕之	* (3-1-3)ラマン分光法を用いたN-アセチルノイラミン酸とその重合体の定量分析		
学会名	開催地	発表年月	
廃棄物資源循環学会	和歌山	平成 28 年 9 月	
(26) 発表者名	発表標題		
月岡聖也, 沼田 靖, 田中 裕之	* (3-1-3)Quantitative analysis method of Carnosine by Raman spectroscopy		
学会名	開催地	発表年月	
化学系学協会東北大会	いわき	平成 28 年 9 月	
(27) 発表者名	発表標題		
小林 隼人, 沼田 靖, 田中 裕之	* (3-1-3)Identification of phosphate aggregate by Raman spectroscopy		
学会名	開催地	発表年月	
化学系学協会東北大会	いわき	平成 28 年 9 月	
(28) 発表者名	発表標題		
杉沼 加奈子, 沼田 靖, 田中 裕之	* (3-1-3)Quantitative analysis of L-glutamic acid and amino butyric acid by Raman spectroscopy		
学会名	開催地	発表年月	
化学系学協会東北大会	いわき	平成 28 年 9 月	
(29) 発表者名	発表標題		
小林 和義, 沼田 靖, 田中 裕之	* (3-1-3)脂肪酸に対する新しいラマン分光定量法の応用		
学会名	開催地	発表年月	
化学系学協会東北大会	いわき	平成 28 年 9 月	
(30) 発表者名	発表標題		
菅野 洋希, 沼田 靖, 田中 裕之	* (3-1-3)乳糖及び構成糖似対する新しいラマン分光定量法の開発		
学会名	開催地	発表年月	
化学系学協会東北大会	いわき	平成 28 年 9 月	
(31) 発表者名	発表標題		
小林 和義, 沼田 靖, 田中 裕之	* (3-1-3)ラマン分光法による脂肪酸の定量分析法の開発		
学会名	開催地	発表年月	
食品科学工学会	名古屋	平成 28 年 8 月	
(32) 発表者名	発表標題		
菅野 洋希, 沼田 靖, 田中 裕之	* (3-1-3)ラマン分光法を用いた乳糖構成糖の定量分析への応用		
学会名	開催地	発表年月	
食品科学工学会	名古屋	平成 28 年 8 月	
(33) 発表者名	発表標題		
小林 和義, 沼田 靖, 田中 裕之	* (3-1-3)ラマン分光法を用いたフェルラ酸とγ-オリザノールの定量分析		

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

	法の開発	
学会名	開催地	発表年月
環境化学討論会	新潟	平成 28 年 6 月
(34) 発表者名	発表標題	
菅野 洋希, 沼田 靖, 田中 裕之	*(3-1-3)ラマン分光法を用いたラクトースおよび構成単糖の定量分析法の開発	
学会名	開催地	発表年月
環境化学討論会	新潟	平成 28 年 6 月
(35) 発表者名	発表標題	
月岡聖也, 沼田 靖, 田中 裕之	*(3-1-3)ラマン分光法によるスイカに含まれるシトルリンの定量分析	
学会名	開催地	発表年月
分析化学討論会	岐阜	平成 28 年 5 月
(36) 発表者名	発表標題	
佐々木健太, 沼田 靖, 田中 裕之	*(3-1-3)ラマン分光定量分析に用いる新しいデュアルセルの作製	
学会名	開催地	発表年月
分析化学討論会	岐阜	平成 28 年 5 月
(37) 発表者名	発表標題	
小林 隼人, 沼田 靖, 田中 裕之	*(3-1-3)ラマン分光法を用いた新たなリン酸イオン定量法の開発	
学会名	開催地	発表年月
分析化学討論会	岐阜	平成 28 年 5 月
(38) 発表者名	発表標題	
進藤 嵩史, 沼田 靖, 田中 裕之	*(3-1-3)ラマン分光法を用いた新たな定量分析方法の開発	
学会名	開催地	発表年月
分析化学年会	福岡	平成 27 年 9 月
(39) 発表者名	発表標題	
月岡 聖也, 沼田 靖, 田中 裕之	*(3-1-3)ラマン分光法による構造類似分子混合物の多変量解析を用いた定量分析【若手優秀ポスター賞受賞】	
学会名	開催地	発表年月
分析化学年会	福岡	平成 27 年 9 月
(40) 発表者名	発表標題	
清水 瞭, 沼田 靖, 田中 裕之	*(3-1-3)ラマン分光法による不飽和脂肪酸の紫外線劣化評価	
学会名	開催地	発表年月
廃棄物資源循環学会	福岡	平成 27 年 9 月
(41) 発表者名	発表標題	
五十嵐弘樹, 沼田 靖, 田中 裕之	*(3-1-3)ラマン分光法を用いたグルコースとグルコース立体異性体の定量分析	
学会名	開催地	発表年月
廃棄物資源循環学会	福岡	平成 27 年 9 月
(42) 発表者名	発表標題	
清水瞭, 沼田 靖, 田中 裕之	*(3-1-3)ラマン分光法による紫外線照射後のトランス脂肪酸の定量分析	
学会名	開催地	発表年月
化学系学協会東北大会	弘前	平成 27 年 9 月
(43) 発表者名	発表標題	
丹羽 元哉, 沼田 靖, 田中 裕之	*(3-1-3)ラマン分光法によるグルコースとそのエピマーの定量分析	
学会名	開催地	発表年月
化学系学協会東北大会	弘前	平成 27 年 9 月
(44) 発表者名	発表標題	
進藤 嵩史, 沼田 靖, 田中 裕之	*(3-1-3)ラマン分光法を用いた固体試料の定量分析法の開発	

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

学会名	開催地	発表年月
化学系学協会東北大会	弘前	平成 27 年 9 月
(45) 発表者名	発表標題	
安部 允基, 沼田 靖, 田中 裕之	*(3-1-3)ラマン分光法を用いた機能性ペプチドの定量分析法の開発	
学会名	開催地	発表年月
化学系学協会東北大会	弘前	平成 27 年 9 月
(46) 発表者名	発表標題	
月岡 聖也, 沼田 靖, 田中 裕之	*(3-1-3)近赤外レーザーを用いたラマンスペクトルによる定量分析法の開発	
学会名	開催地	発表年月
化学系学協会東北大会	弘前	平成 27 年 9 月
(47) 発表者名	発表標題	
沼田 靖, 磯部 将一, 吉田 恵美子, 田辺 裕康, 田中 裕之	*(3-1-3)メイラード反応の速度論的解釈	
学会名	開催地	発表年月
食品科学工学会	京都	平成 27 年 8 月
(48) 発表者名	発表標題	
清水 瞭, 沼田 靖, 田中 裕之	*(3-1-3)紫外線照射による不飽和脂肪酸のシス・トランス異性化反応	
学会名	開催地	発表年月
食品科学工学会	京都	平成 27 年 8 月
(49) 発表者名	発表標題	
清水 瞭, 沼田 靖, 田中 裕之	*(3-1-3)ラマン分光法を用いたシス・トランス脂肪酸混合溶液の定量分析の開発	
学会名	開催地	発表年月
環境化学討論会	札幌	平成 27 年 6 月
(50) 発表者名	発表標題	
月岡 聖也, 進藤 嵩史, 沼田 靖, 田中 裕之	*(3-1-3)ラマン分光法による食品アミノ酸の定量分析法の開発	
学会名	開催地	発表年月
分析化学討論会	甲府	平成 27 年 5 月
(51) 発表者名	発表標題	
進藤 嵩史, 沼田 靖, 田中 裕之	*(3-1-3)ダブルビームレーザーラマン分光法による定量法の開発	
学会名	開催地	発表年月
分析化学討論会	甲府	平成 27 年 5 月
(52) 発表者名	発表標題	
沼田 靖, 進藤 崇史, 田中 裕之	*(3-1-3)Development of simple quantitative analysis using Raman spectroscopy	
学会名	開催地	発表年月
日本化学会春季年会	船橋	平成 27 年 3 月
(53) 発表者名	発表標題	
板倉 誉樹, 沼田 靖, 奥山 克彦	ポリフェニルエチニレン化合物の基準振動解析	
学会名	開催地	発表年月
日本コンピュータ化学会	郡山	平成 26 年 10 月
(54) 発表者名	発表標題	
渡部 孝祐, 沼田 靖, 田中 裕之	*(3-1-3)ラマン分光法によるオリゴ糖の重量平均分子量の算出	
学会名	開催地	発表年月
廃棄物資源循環学会	広島	平成 26 年 9 月
(55) 発表者名	発表標題	
安部 允基, 沼田 靖, 田中 裕之	*(3-1-3)ラマン分光法を用いたアミノ酸重合体三成分系混合溶液の定量分析法の開発	

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

学会名	開催地	発表年月
廃棄物資源循環学会	広島	平成 26 年 9 月
(56) 発表者名	発表標題	
清水 瞭, 沼田 靖, 田中裕之	* (3-1-3)ラマン分光法を用いたシス型脂肪酸の定量分析の開発	
学会名	開催地	発表年月
廃棄物資源循環学会	広島	平成 26 年 9 月
(57) 発表者名	発表標題	
磯部 将一, 沼田 靖, 吉田 恵美子, 田辺 裕康, 田中 裕之	* (3-1-3)グルタミン酸とグルコースによるアミノカルボニル反応の反応次数と活性化エネルギーの決定	
学会名	開催地	発表年月
廃棄物資源循環学会	広島	平成 26 年 9 月
(58) 発表者名	発表標題	
進藤 嵩史, 沼田 靖, 田中 裕之	* (3-1-3)ラマン分光法を用いた固体試料の簡易定量法の開発	
学会名	開催地	発表年月
分析化学会年会	広島	平成 26 年 9 月
(59) 発表者名	発表標題	
清水 瞭, 沼田 靖, 田中裕之	* (3-1-3)ラマン分光法を用いた2成分系脂肪酸混合溶液の定量分析の開発	
学会名	開催地	発表年月
化学系学協会東北大会	山形	平成 26 年 9 月
(60) 発表者名	発表標題	
渡部 孝祐, 沼田 靖, 田中裕之	* (3-1-3)ラマン分光法によるオリゴ糖の定量分析法の開発	
学会名	開催地	発表年月
化学系学協会東北大会	山形	平成 26 年 9 月
(61) 発表者名	発表標題	
進藤 嵩史, 沼田 靖, 田中裕之	* (3-1-3)デュアルセルを用いたラマン分光法による新定量法の開発	
学会名	開催地	発表年月
化学系学協会東北大会	山形	平成 26 年 9 月
(62) 発表者名	発表標題	
清水 瞭, 沼田 靖, 田中裕之	* (3-1-3)ラマン分光法による不飽和脂肪酸の定量分析の開発	
学会名	開催地	発表年月
食品科学工学会	福岡	平成 26 年 8 月
(63) 発表者名	発表標題	
渡部 孝祐, 沼田 靖, 田中裕之	* (3-1-3)ラマン分光法による糖重合体重量平均分子量の測定	
学会名	開催地	発表年月
食品科学工学会	福岡	平成 26 年 8 月
(64) 発表者名	発表標題	
安部 允基, 沼田 靖, 田中裕之	* (3-1-3)ラマン分光法を用いた食品廃棄物中におけるタンパク質の定量分析法の開発	
学会名	開催地	発表年月
食品科学工学会	福岡	平成 26 年 8 月
(65) 発表者名	発表標題	
清水 瞭, 沼田 靖, 田中裕之	* (3-1-3)ラマン分光法を用いた脂肪酸の定量分析の開発	
学会名	開催地	発表年月
環境化学会	京都	平成 26 年 5 月
(66) 発表者名	発表標題	
渡部 孝祐, 沼田 靖, 田中裕之	* (3-1-3)ラマン分光法による水溶液中における糖類の重量平均分子量の測定	
学会名	開催地	発表年月

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

環境化学会	京都	平成 26 年 5 月
(67) 発表者名	発表標題	
安部 允基, 沼田 靖, 田中裕之	*(3-1-3)ラマン分光法を用いたオリゴペプチドの定量分析	
学会名	開催地	発表年月
環境化学会	京都	平成 26 年 5 月
(68) 発表者名	発表標題	
進藤 高史, 沼田 靖, 田中裕之	*(3-1-3)ラマン分光法による固体試料の定量分析法の開発	
学会名	開催地	発表年月
分析化学討論会	郡山	平成 26 年 5 月

## 【小林厚志】

(1) 発表者名	発表標題	
上沢 七海, 長崎 茜・松葉 豪・伊藤 博・沼田 靖・小林 厚志	$\alpha$ 化澱粉の挙動解析	
学会名	開催地	発表年月
2018 高分子学会東北支部研究発表会	盛岡	平成 30 年 9 月
(2) 発表者名	発表標題	
小林 厚志, 上沢 七海, 星野 優人, 伊藤 博, 沼田 靖	*(3-1-4)ホウ砂含有澱粉ゲルの乾燥耐性	
学会名	開催地	発表年月
第 67 回高分子討論会		平成 30 年 9 月
(3) 発表者名	発表標題	
伊藤 博, 小林 厚志, PICHIERRI Fabio	*(3-1-4)アルキルチオグリコシドの紫外吸収特性におけるアルキル鎖長とグリコン部位の影響	
学会名	開催地	発表年月
日本応用糖質科学会平成 30 年度大会(第 67 回)	秋田	平成 30 年 9 月
(4) 発表者名	発表標題	
上沢 七海, 星野 優人, 伊藤 博, 小林 厚志	*(3-1-4)ホウ砂含有澱粉ゲルの乾燥耐性	
学会名	開催地	発表年月
日本応用糖質科学会平成 30 年度大会(第 67 回)	秋田	平成 30 年 9 月
(5) 発表者名	発表標題	
Atsushi Kobayashi, Nanami Kamizawa, Yuto Hoshino, Hiroshi Itoh, and Yasushi Numata	*(3-1-4)Effect of Starch on the Equilibrium of Boric Acid	
学会名	開催地	発表年月
First International Conference on 4D Materials and Systems	米沢	平成 30 年 8 月
(6) 発表者名	発表標題	
上沢 七海, 星野 優人, 伊藤 博, 小林 厚志	*(3-1-4)ホウ砂含有糊化澱粉の乾燥の速度論的解析【優秀賞受賞】	
学会名	開催地	発表年月
平成 30 年度第 10 回日本応用糖質科学会東北支部講演会	米沢	平成 30 年 7 月
(7) 発表者名	発表標題	
小林 厚志	*(3-1-4)ホウ酸を活用する澱粉の状態変化解析	
学会名	開催地	発表年月
第 46 回東北地区高分子若手研究会夏季ゼミナール	米沢	平成 30 年 7 月
(8) 発表者名	発表標題	

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

上沢 七海, 星野 優人, 伊藤 博, 小林 厚志	* (3-1-4)ホウ砂含有澱粉ゲルの乾燥耐性	
学会名	開催地	発表年月
日本農芸化学会 2018 年度大会	名古屋	平成 30 年 3 月
(9) 発表者名	発表標題	
伊藤 博, 小林 厚志, PICHIERRI Fabio	* (3-1-4)アルキルチオグリコシドの紫外吸収特性におけるアルキル鎖長とグリコン部位の影響	
学会名	開催地	発表年月
日本農芸化学会 2018 年度大会	名古屋	平成 30 年 3 月
(10) 発表者名	発表標題	
磯井 友真, 荒川 史弥, 尾形 慎, 車田 研一, 伊藤 博, 小林 厚志, 山内 紀子	アルキル-β-D-チオグルコシドの単分散ポリマー粒子表面へのワンポット固定化	
学会名	開催地	発表年月
第 8 回福島地区 CE セミナー	郡山	平成 29 年 12 月
(11) 発表者名	発表標題	
鈴木大樹, 伊藤博, 小林厚志	* (3-1-4)還元糖定量法を用いる糖加水分解酵素の簡便な活性測定法の開発	
学会名	開催地	発表年月
2017 高分子学会東北支部研究発表会	米沢	平成 29 年 11 月
(12) 発表者名	発表標題	
上沢七海, 伊藤博, 小林厚志	双頭型ピリジニウム塩のアルギン酸ゲルの架橋剤としての評価	
学会名	開催地	発表年月
2017 高分子学会東北支部研究発表会	米沢	平成 29 年 11 月
(13) 発表者名	発表標題	
星野優人, 伊藤博, 小林厚志	* (3-1-4)Effect of oxoacids on the water-holding ability of starch gels	
学会名	開催地	発表年月
第 60 回高分子討論会	米沢	平成 29 年 11 月
(14) 発表者名	発表標題	
小林厚志	Rational design of reaction condition for the formation of glycosidic linkage catalyzed by glycosyl hydrolase: A case of α-amylase	
学会名	開催地	発表年月
平成 29 年度化学系学協会東北大会	盛岡	平成 29 年 9 月
(15) 発表者名	発表標題	
伊藤博, 小林厚志	Optimization of α-amylase-catalyzed maltooligosyl transfer reaction to various n-alkyl β-thio-glucosides	
学会名	開催地	発表年月
平成 29 年度化学系学協会東北大会	盛岡	平成 29 年 9 月
(16) 発表者名	発表標題	
鈴木大樹, 伊藤博, 小林厚志	A novel method for the detection of activity of glycosyl hydrolases by using synthetic glycosides having reducing activity	
学会名	開催地	発表年月
平成 29 年度化学系学協会東北大会	盛岡	平成 29 年 9 月
(17) 発表者名	発表標題	
星野優人, 伊藤博, 小林厚志	* (3-1-4)Evaluation of water-holding ability to starch gels containing oxoacid	
学会名	開催地	発表年月
平成 29 年度化学系学協会東北大会	盛岡	平成 29 年 9 月
(18) 発表者名	発表標題	
上沢七海, 伊藤博, 小林厚志	Complex formation between sodium alginate and n-Alkanediyl α,ω-bis(N-pyridinium bromide)	
学会名	開催地	発表年月
平成 29 年度化学系学協会東北大会	盛岡	平成 29 年 9 月

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

(19) 発表者名	発表標題		
伊藤博, 小林厚志	チオグリコシドを糖受容体とする $\alpha$ -アミラーゼによる効率的グリコシル化のための反応評価		
学会名	開催地	発表年月	
2017 年度日本応用糖質科学会大会	藤沢	平成 29 年 9 月	
(20) 発表者名	発表標題		
星野優人, 伊藤博, 小林厚志	*(3-1-4)オキソ酸イオン添加澱粉ゲルの特性解析		
学会名	開催地	発表年月	
2017 年度日本応用糖質科学会大会	藤沢	平成 29 年 9 月	
(21) 発表者名	発表標題		
伊藤博, 小林厚志	アルキルチオグリコシドを糖受容体とする酵素的配糖化反応の最適化		
学会名	開催地	発表年月	
2017 年度日本応用糖質科学会東北支部講演会	仙台	平成 29 年 7 月	
(22) 発表者名	発表標題		
鈴木大樹, 伊藤博, 小林厚志	還元糖の定量法に対するフェノール誘導体の影響		
学会名	開催地	発表年月	
2017 年度日本応用糖質科学会東北支部講演会	仙台	平成 29 年 7 月	
(23) 発表者名	発表標題		
星野優人, 伊藤博, 小林厚志	*(3-1-4)オキソ酸イオン添加による澱粉ゲルの物理特性への影響		
学会名	開催地	発表年月	
2017 年度日本応用糖質科学会東北支部講演会	仙台	平成 29 年 7 月	
(24) 発表者名	発表標題		
上沢七海, 伊藤博, 小林厚志	酸性多糖における双頭型ピリジニウム塩の架橋剤としての効果		
学会名	開催地	発表年月	
2017 年度日本応用糖質科学会東北支部講演会	仙台	平成 29 年 7 月	
(25) 発表者名	発表標題		
伊藤博, 小林厚志	アルキルグリコシドを糖受容体とする $\alpha$ -アミラーゼによる酵素的配糖化反応の最適化		
学会名	開催地	発表年月	
日本農芸化学会 2017 年度大会	京都	平成 29 年 3 月	
(26) 発表者名	発表標題		
星野優人, 上沢七海, 伊藤博, 小林厚志	*(3-1-4)澱粉のゲル化に対するオキソ酸の影響		
学会名	開催地	発表年月	
日本農芸化学会 2017 年度大会	京都	平成 29 年 3 月	
(27) 発表者名	発表標題		
鈴木大樹, 伊藤博, 小林厚志	BCA 法を用いる糖の定量に対するフェノール誘導体の影響		
学会名	開催地	発表年月	
日本化学会第 97 春期年会	横浜	平成 29 年 3 月	
(28) 発表者名	発表標題		
小林厚志	澱粉から始めるものづくり		
学会名	開催地	発表年月	
東北ポリマー懇話会	いわき	平成 29 年 3 月	
(29) 発表者名	発表標題		
伊藤博, 小林厚志	難水溶性糖脂質を糖受容体とする酵素的配糖化反応によるアルキルポリグリコシドの調製		
学会名	開催地	発表年月	
2016 高分子学会東北支部研究発表会	米沢	平成 28 年 11 月	
(30) 発表者名	発表標題		
星野優人, 伊藤博, 小林厚志	*(3-1-4)澱粉ゲルに対する Borax 添加によるゲル化抑制効果の検証		
学会名	開催地	発表年月	

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

2016 高分子学会東北支部研究発表会	米沢	平成 28 年 11 月
(31) 発表者名	発表標題	
星野優人, 伊藤博, <u>小林厚志</u>	*(3-1-4)澱粉の糊化・老化・ゲル化に対する各種ナトリウム塩の添加効果	
学会名	開催地	発表年月
第 65 回高分子討論会	横浜	平成 28 年 9 月
(32) 発表者名	発表標題	
伊藤博, <u>小林厚志</u>	酵素反応解析モデルを活用した疎水性アグリコン部位を有する配糖体への糖鎖導入法	
学会名	開催地	発表年月
2016 年度日本応用糖質科学会大会	福山	平成 28 年 9 月
(33) 発表者名	発表標題	
星野優人, 伊藤博, <u>小林厚志</u>	*(3-1-4)澱粉のゲル形成に対する各種塩基添加効果	
学会名	開催地	発表年月
2016 年度日本応用糖質科学会大会	福山	平成 28 年 9 月
(34) 発表者名	発表標題	
伊藤博, <u>小林厚志</u>	澱粉を原料とする高効率酵素的配糖化実現のための反応シミュレーション	
学会名	開催地	発表年月
平成 28 年度化学系学協会東北大会	いわき	平成 28 年 9 月
(35) 発表者名	発表標題	
鈴木大樹, 伊藤博, <u>小林厚志</u>	グルコース残基を認識する加水分解酵素の芳香族配糖体の基質特異性	
学会名	開催地	発表年月
平成 28 年度化学系学協会東北大会	いわき	平成 28 年 9 月
(36) 発表者名	発表標題	
星野優人, 伊藤博, <u>小林厚志</u>	*(3-1-4)澱粉ゲル形成に対する各種塩基の添加効果	
学会名	開催地	発表年月
平成 28 年度化学系学協会東北大会	いわき	平成 28 年 9 月
(37) 発表者名	発表標題	
伊藤博, <u>小林厚志</u>	酵素反応解析モデルを用いた反応予測により糖鎖の重合度を制御した糖脂質調製法	
学会名	開催地	発表年月
2016 年度日本応用糖質科学会東北支部講演会	盛岡	平成 28 年 7 月
(38) 発表者名	発表標題	
星野優人, 伊藤博, <u>小林厚志</u>	*(3-1-4)澱粉のゲル形成に対する Borax 添加効果	
学会名	開催地	発表年月
2016 年度日本応用糖質科学会東北支部講演会	盛岡	平成 28 年 7 月
(39) 発表者名	発表標題	
Ikuyo Makino, Yuji Yahagi, Takahiro Nakayama and <u>Atsushi Kobayashi</u>	Changes in the chemical ecology of blue-green algae during periods of active growth	
学会名	開催地	発表年月
The 16th World Lake Conference	Bali, Indonesia	平成 28 年 11 月
(40) 発表者名	発表標題	
<u>小林厚志</u>	*(3-1-4)生命現象を理解するための糖質材料の開発	
学会名	開催地	発表年月
平成 28 年度有機合成化学協会東北支部福島地区講演会	郡山	平成 28 年 7 月
(41) 発表者名	発表標題	
伊藤博・星野優人・鈴木大樹・ <u>小</u>	酵素反応解析モデルを活用した糖脂質混合液の効率的調製法	

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

林厚志		
学会名	開催地	発表年月
2016 年度日本農芸化学会年次大会	札幌	平成 28 年 3 月
(42) 発表者名	発表標題	
小林厚志	* (3-1-4)多糖とゲル-酵素反応基質としての高濃度多糖ゲル	
学会名	開催地	発表年月
ゲルワークショップ in 仙台	仙台	平成 27 年 9 月
(43) 発表者名	発表標題	
Atsushi Kobayashi	Enzymatic Synthesis of Glycoconjugates by Substrate Engineering	
学会名	開催地	発表年月
平成 27 年度化学系学協会東北大会	弘前	平成 27 年 9 月
(44) 発表者名	発表標題	
Atsushi Kobayashi	Enzymatic synthesis of glycolipid having oligosaccharides by utilizing the structural feature of amylose	
学会名	開催地	発表年月
Organic chemistry Symposium – Tohoku University	仙台	平成 27 年 6 月

## 【山岸賢司】

(1) 発表者名	発表標題	
石井清一郎・吉田尚恵・増川恵介・矢田部優貴・秋田一雅・猪股恵美礼・石川岳志・坂本泰一・山岸賢司	* (3-2-6)分子動力学計算による IgG アプタマーの構造特性の解析	
学会名	開催地	発表年月
日本化学会第 99 春季年会	神戸	平成31年3月
(2) 発表者名	発表標題	
矢田部優貴・吉田尚恵・関口 真裕・秋田一雅・猪股恵美礼・野村祐介・石川岳志・山岸賢司・坂本泰一	抗体に結合する化学修飾アプタマーの熱力学的解析	
学会名	開催地	発表年月
第 41 回日本分子生物学会年会	横浜	平成30年11月
(3) 発表者名	発表標題	
山岸賢司	分子シミュレーション解析を用いた生体分子の構造と機能の解明	
学会名	開催地	発表年月
第 1 回 SPERC 計算化学講演会 第 3 回岩手量子化学計算講演会	盛岡	平成30年11月
(4) 発表者名	発表標題	
渡邊妙子・吉田尚恵・武田伊織・小野洋一・中野善夫・山岸賢司	* (3-1-5)(3-2-6)ライフサイエンスデータベースを利活用したバイオインフォマティクス研究【最優秀ポスター賞受賞】	
学会名	開催地	発表年月
トーゴーの日 – バイオデータベース: つないで使う –	東京	平成30年10月
(5) 発表者名	発表標題	
武田伊織・山岸賢司	化学教育への展開を目指した分子構造 AR 表示システムの開発【優秀ポスター賞受賞】	
学会名	開催地	発表年月
化学系学協会東北大会	秋田	平成30年9月
(6) 発表者名	発表標題	
Hisae YOSHIDA, Takeshi ISHIKAWA, Taiichi SAKAMOTO,	* (3-1-5)(3-2-6)MECHANISM OF MOLECULAR RECOGNITION OF RNA APTAMER TO HUMAN IMMUNOGLOBULIN G	

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

Kenji YAMAGISHI		
学会名	開催地	発表年月
EFMC-ISMIC 2018	Ljubljana (Slovenia)	平成30年9月
(7) 発表者名	発表標題	
増川恵介・関口真裕・山岸賢司	* (3-2-6)RNA アプタマーと AML1 タンパク質の結合メカニズムに対する分子シミュレーション解析	
学会名	開催地	発表年月
日本化学会第 98 春季年会	船橋	平成30年3月
(8) 発表者名	発表標題	
山崎翔・関口真裕・山岸賢司	* (3-2-6)分子動力学計算による修飾核酸オリゴマーの立体構造解析	
学会名	開催地	発表年月
日本化学会第 98 春季年会	船橋	平成30年3月
(9) 発表者名	発表標題	
吉田 尚恵, 山岸 賢司, 都築 誠二	* (3-2-6)RNA アプタマーと標的タンパク質の分子間相互作用解析	
学会名	開催地	発表年月
SAT テクノロジー・ショーケース 2018	つくば	平成30年2月
(10) 発表者名	発表標題	
Hisae Yoshida, Masahiro Sekiguchi, Keisuke Masukawa, Sho Yamazaki, Emire Inomata, Kazumasa Akita, Takeshi Ishikawa, Taiichi Sakamoto, Kenji Yamagishi	* (3-2-6)Structure and Dynamics of RNA Aptamer to Human Immunoglobulin G【優秀発表賞 (Excellent Poster Award) 受賞】	
学会名	開催地	発表年月
CBI(情報計算化学生物)学会 2017 年大会	船堀	平成29年10月
(11) 発表者名	発表標題	
Hisae YOSHIDA, Masahiro SEKIGUCHI, Kazumasa AKITA, Emire INOMATA, Takeshi ISHIKAWA, Taiichi SAKAMOTO, Kenji YAMAGISHI	* (3-2-6)Theoretical study on the structure and dynamics of RNA aptamer to human immunoglobulin G【優秀ポスター賞受賞】	
学会名	開催地	発表年月
化学系学協会東北大会	盛岡	平成29年9月
(12) 発表者名	発表標題	
山岸賢司	* (3-2-6)生体分子系に対する分子シミュレーション解析	
学会名	開催地	発表年月
化学系学協会東北大会	盛岡	平成29年9月
(13) 発表者名	発表標題	
Hisae Yoshida, Masahiro Sekiguchi, Kazumasa Akita, Emire Inomata, Takeshi Ishikawa, Taiichi Sakamoto, Kenji Yamagishi	* (3-2-6)IN SILICO DESIGN OF RNA APTAMER TO HUMAN IMMUNOGLOBULIN G	
学会名	開催地	発表年月
EFMC-ASMC'17	Vienna (Austria)	平成29年9月
(14) 発表者名	発表標題	
吉田尚恵・関口真裕・秋田一雅・猪股恵美礼・野村祐介・石川岳志・坂本泰一・山岸賢司	* (3-2-6)分子シミュレーションを用いた RNA アプタマーの設計手法の開発【ポスター賞受賞】	
学会名	開催地	発表年月
第 17 回日本蛋白質科学会年会	仙台	平成29年6月
(15) 発表者名	発表標題	

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

関口真裕, 小野間優希, 吉田尚恵, 秋田一雅, 猪股恵美礼, 石川岳志, 坂本泰一, <u>山岸賢司</u>	*(3-2-6)分子動力学計算を用いた修飾 RNA アプタマーの構造解析		
学会名	開催地	発表年月	
日本核酸医薬学会第 2 回年会	東京	平成 28 年 11 月	
(16) 発表者名	発表標題		
<u>山岸賢司</u>	*(3-2-6)生体分子シミュレーションによるアプタマーの最適化		
学会名	開催地	発表年月	
CBI 学会 2016 年大会	船堀	平成 28 年 10 月	
(17) 発表者名	発表標題		
H. Yoshida, T. Fukaya, M. Sekiguchi, E. Inomata, K. Akita, T. Ishikawa, T. Sakamoto, <u>K. Yamagishi</u>	*(3-2-6)Molecular Simulation Analysis of RNA Aptamer to Human Immunoglobulin G 【最優秀発表賞 (Best Poster Award)受賞】		
学会名	開催地	発表年月	
Chem-Bio Informatics Society (CBI) Annual Meeting 2016	船堀	平成 28 年 10 月	
(18) 発表者名	発表標題		
八巻雷士, <u>山岸賢司</u>	AR 技術を用いた分子構造表示システムの開発と薬学教育への応用		
学会名	開催地	発表年月	
第 55 回日本薬学会東北支部大会	郡山	平成 28 年 9 月	
(19) 発表者名	発表標題		
関口真裕, 小野間優希, 深谷和紀, 八巻雷士, 吉田尚恵, 石川岳志, 秋田一雅, 猪股恵美礼, 坂本泰一, <u>山岸賢司</u>	*(3-2-6)修飾 RNA アプタマーに対する構造活性相関		
学会名	開催地	発表年月	
第 55 回日本薬学会東北支部大会	郡山	平成 28 年 9 月	
(20) 発表者名	発表標題		
吉田尚恵, 石川岳志, 小橋創介, 鷹嘴潤平, 春木満, 坂本健作, <u>山岸賢司</u>	ハロゲン原子の導入によるタンパク質の構造安定化メカニズムの解明		
学会名	開催地	発表年月	
第 16 回日本蛋白質科学会年会	博多	平成 28 年 6 月	
(21) 発表者名	発表標題		
吉田尚恵, 春木満, <u>山岸賢司</u>	ビタミン D 受容体のリガンド認識メカニズムの解明		
学会名	開催地	発表年月	
第 16 回日本蛋白質科学会年会	博多	平成 28 年 6 月	
(22) 発表者名	発表標題		
関口真裕, 吉田尚恵, 石川岳志, 宮川伸, 坂本泰一, <u>山岸賢司</u>	*(3-2-6)修飾 RNA アプタマーに対するコンフォメーション解析		
学会名	開催地	発表年月	
第 16 回日本蛋白質科学会年会	博多	平成 28 年 6 月	
(23) 発表者名	発表標題		
吉田尚恵, 関口真裕, 石川岳志, 宮川伸, 坂本泰一, <u>山岸賢司</u>	*(3-2-6)分子シミュレーションを利用した RNA アプタマーと標的タンパク質との結合メカニズムの解析		
学会名	開催地	発表年月	
日本化学会第 96 春季年会 2016	京都	平成 28 年 3 月	
(24) 発表者名	発表標題		
権寧博, 井上寿男, 深野義人, <u>山岸賢司</u> , 黒田和道, 曾田香織, 鹿野壮太郎, 水村賢司, 丸岡秀一	*(3-1-5)マウス喘息モデルにおける気道分泌型細胞外小胞 RNA の網羅的発現解析		

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

郎, 橋本修			
学会名	開催地	発表年月	
アレルギー・好酸球研究会 2015	東京	平成 27 年 10 月	
(25) 発表者名	発表標題		
K. Yamagishi, H. Yoshida, M. Haruki	Analysis of Interaction Between Mutant Vitamin D Receptor and Its Ligands: Fragment Molecular Orbital Study		
学会名	開催地	発表年月	
Frontiers in Medicinal Chemistry (FMC2015)	アントワープ	平成 27 年 9 月	
(26) 発表者名	発表標題		
権寧博, 丸岡秀一郎, 黒田和道, 山岸賢司, 曾田香織, 竹下郁子, 坪井絵莉子, 鹿野壮太郎, 橋本修	*(3-1-5)マウス喘息モデルを用いた気道分泌型 exosome の解析		
学会名	開催地	発表年月	
第 64 回日本アレルギー学会学術大会	東京	平成 27 年 5 月	
(27) 発表者名	発表標題		
井上寿男, 権寧博, 丸岡秀一郎, 鹿野壮太郎, 黒田和道, 山岸賢司, 曾田香織, 橋本修	*(3-1-5)マウス LPS 誘導性肺障害における BALF 中エクソソームの RNA 発現解析		
学会名	開催地	発表年月	
第 55 回日本呼吸器学会学術講演会	京都	平成 27 年 4 月	
(28) 発表者名	発表標題		
深野義人, 宮澤由妃, 河澄恭平, 山岸賢司	*(3-1-5)次世代シーケンサーのデータ解析システムの構築と応用		
平成 26 年度日本大学学長特別研究成果報告会-高齢化社会におけるインフルエンザ感染および重症化対策の総合的研究-公開シンポジウム	東京	平成 27 年 3 月	
(29) 発表者名	発表標題		
鷹鷲潤平, 小橋創介, 石川岳志, 坂本健作, 山岸賢司	ハロゲン原子導入によるタンパク質の構造安定化メカニズムの解明		
学会名	開催地	発表年月	
日本コンピュータ化学会 2014 秋季年会	郡山	平成 26 年 10 月	
(30) 発表者名	発表標題		
深野義人, 宮澤由妃, 見越大樹, 井上寿男, 丸岡秀一郎, 黒田和道, 権寧博, 橋本修, 山岸賢司	*(3-1-5)次世代シーケンサーを用いた RNA-seq 解析手法の確立と呼吸器疾患症早期診断システムへの展開 II		
学会名	開催地	発表年月	
日本コンピュータ化学会 2014 秋季年会	郡山	平成 26 年 10 月	
(31) 発表者名	発表標題		
吉田尚恵, 春木満, 山岸賢司	FMO 法を用いた核内受容体-リガンド間の相互作用解析		
学会名	開催地	発表年月	
日本コンピュータ化学会 2014 秋季年会	郡山	平成 26 年 10 月	
(32) 発表者名	発表標題		
宮澤由妃, 深野義人, 見越大樹, 井上寿男, 丸岡秀一郎, 黒田和道, 権寧博, 橋本修, 山岸賢司	*(3-1-5)NGS データ解析環境の導入と新規遺伝子候補の探索		
学会名	開催地	発表年月	
日本コンピュータ化学会 2014 秋季年会	郡山	平成 26 年 10 月	
(33) 発表者名	発表標題		
見越大樹, 深野義人, 宮澤由妃, 山岸賢司	*(3-1-5)RNA-seq に対する NGS データ解析プログラムの開発		
学会名	開催地	発表年月	

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

日本コンピュータ化学会 2014 秋季年会	郡山	平成 26 年 10 月
(34) 発表者名	発表標題	
S. Kohashi, J. Takanohashi, T. Ishikawa, H. Mitsuru, K. Sakamoto, K. Yamagishi	非天然型アミノ酸の導入によるタンパク質の耐熱化メカニズムの解明	
学会名	開催地	発表年月
生命医薬情報学連合大会 2014	仙台	平成 26 年 10 月
(35) 発表者名	発表標題	
深野義人, 宮澤由妃, 見越大樹, 井上寿男, 丸岡秀一郎, 黒田和道, 権寧博, 橋本修, 山岸賢司	*(3-1-5)次世代シーケンサーを用いた RNA-seq 解析手法の確立と呼吸器疾患早期診断システムへの展開	
学会名	開催地	発表年月
生命医薬情報学連合大会 2014	仙台	平成 26 年 10 月
(36) 発表者名	発表標題	
K. Ohtake, A. Yamaguchi, M. Haruki, K. Yamagishi, K. Murayama, M. Shirouzu, S. Yokoyama, K. Sakamoto	Multiple site-selective integrations of bulky halogenated tyrosines enhance protein stability	
学会名	開催地	発表年月
第 52 回日本生物物理学会年会	札幌	平成 26 年 9 月
(37) 発表者名	発表標題	
山岸賢司	高精度量子化学(QM)計算を用いた生体分子系への応用	
学会名	開催地	発表年月
第 3 回 RNA 工学セミナー(千葉工業大学)	船橋	平成 26 年 9 月
(38) 発表者名	発表標題	
井上寿男, 権寧博, 黒田和道, 山岸賢司, 鹿野壮太郎, 丸岡秀一郎, 坪井絵莉子, 曾田香織, 竹下郁子, 橋本修	*(3-1-5)マウス LPS 誘導性肺障害における気管支肺胞洗浄液中エクソソームの RNA 発現解析	
学会名	開催地	発表年月
第 6 回日本 RNAi 研究会・第 1 回細胞外小胞学会	広島	平成 26 年 8 月
(39) 発表者名	発表標題	
山岸賢司, 井上寿男, 黒田和道, 権寧博, 丸岡秀一郎, 曾田香織, 坪井絵莉子, 竹下郁子, 橋本修	*(3-1-5)エクソソームとバイオインフォマティクス情報を利用した呼吸器疾患診断システムの開発	
学会名	開催地	発表年月
平成 26 年度日本大学学部連携ポスターセッション	東京	平成 26 年 7 月

## 【岸 努】

(1) 発表者名	発表標題	
林宏樹, 小川直也, 岸 努	*(3-2-3) リン酸化に依存した転写因子 Swi5 の分解機構の解明	
学会名	開催地	発表年月
第 41 回日本分子生物学会	横浜	平成 30 年 12 月
(2) 発表者名	発表標題	
土門崇文, 岸 努	*(3-2-3) ユビキチンリガーゼ Dma1 の新規基質の同定	
学会名	開催地	発表年月
第 41 回日本分子生物学会	横浜	平成 30 年 12 月
(3) 発表者名	発表標題	
橋本雄太, 岸 努	*(3-2-3) DNA 損傷修復に関与する新しいスモ1化標的タンパク質の同定	
学会名	開催地	発表年月
第 41 回日本分子生物学会	横浜	平成 30 年 12 月
(4) 発表者名	発表標題	

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

Naoya Ogawa, Hiroki Hayashi, Tsutomu Kishi	* (3-2-3) <u>Phosphorylation that triggers the ubiquitin-dependent degradation of Swi5</u>	
学会名	開催地	発表年月
平成 30 年度化学系学協会東北大会	秋田	平成 30 年 9 月
(5) 発表者名	発表標題	
Takahiro Domon, Tsutomu Kishi	* (3-2-3) <u>Cellular Regulation by the ubiquitin ligase Dma1</u>	
学会名	開催地	発表年月
平成 30 年度化学系学協会東北大会	秋田	平成 30 年 9 月
(6) 発表者名	発表標題	
Hayashi Hiroki, Naoya Ogawa, Tsutomu Kishi	* (3-2-3) <u>細胞周期を制御する転写因子 Swi5 の分解機構の解明</u>	
学会名	開催地	発表年月
第 90 回日本遺伝学会	奈良	平成 30 年 9 月
(7) 発表者名	発表標題	
林 宏樹、岸 努	* (3-2-3) <u>S 期開始を制御するユビキチンリガーゼ SCF<sup>Cdc4</sup> の基質</u>	
学会名	開催地	発表年月
2017 年度生命科学系学会合同年次大会	神戸	平成 29 年 12 月
(8) 発表者名	発表標題	
Takahiro Domon, Tsutomu Kishi	* (3-2-3) <u>Identification of substrates for the ubiquitin ligase Dma1</u>	
学会名	開催地	発表年月
平成 29 年度化学系学協会東北大会	盛岡	平成 29 年 9 月
(9) 発表者名	発表標題	
Masamichi Nonaka, Tsutomu Kishi	* (3-2-3) <u>Marker-free insertion of a series of C-terminal epitopes based on the 50:50 method in <i>Saccharomyces cerevisiae</i></u>	
学会名	開催地	発表年月
平成 29 年度化学系学協会東北大会	盛岡	平成 29 年 9 月
(10) 発表者名	発表標題	
林 宏樹、岸 努	* (3-2-3) <u>Swi5 分解経路による S 期開始の制御</u>	
学会名	開催地	発表年月
第 89 回日本遺伝学会	岡山	平成 29 年 9 月
(11) 発表者名	発表標題	
小川直也, 林宏樹, 岸 努	* (3-2-3) <u>細胞周期 G1 期を制御する転写因子のユビキチン化機構の解明</u>	
学会名	開催地	発表年月
日本遺伝学会 2016 年度大会	三島	平成 28 年 9 月
(12) 発表者名	発表標題	
新井貴也, 田島裕人, 岸 努	* (3-2-3) <u>M 期終了を制御する Amn1 のユビキチン化機構の解明</u>	
学会名	開催地	発表年月
平成 28 年度化学系学協会東北大会	いわき	平成 28 年 9 月
(13) 発表者名	発表標題	
仁平健志郎, 橋本雄太, 岸 努	* (3-2-3) <u>遺伝子マーカーの再利用を可能とするシステムの開発</u>	
学会名	開催地	発表年月
平成 28 年度化学系学協会東北大会	いわき	平成 28 年 9 月
(14) 発表者名	発表標題	
小川直也, 林宏樹, 岸 努	* (3-2-3) <u>細胞周期 G1 期を制御する転写因子のユビキチン化機構の解明</u>	
学会名	開催地	発表年月
平成 28 年度化学系学協会東北大会	いわき	平成 28 年 9 月
(15) 発表者名	発表標題	
林宏樹, 岸 努	* (3-2-3) <u>Swi5 の分解による G1 期関連遺伝子の転写の不活性化</u>	

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

学会名	開催地	発表年月
平成 26 年度日本遺伝学会	長浜	平成 26 年 9 月
(16) 発表者名	発表標題	
渡邊奈緒, 林宏樹, 岸 努	*(3-2-3)CDK は紡錘体チェックポイントを制御する	
学会名	開催地	発表年月
平成 26 年度日本遺伝学会	長浜	平成 26 年 9 月
(17) 発表者名	発表標題	
高橋健一郎, 岸 努	*(3-2-3)DNA 損傷応答に関わる Mgs1 の SUMO 化修飾機構の解明	
学会名	開催地	発表年月
平成 26 年度化学系学協会東北大会	米沢	平成 26 年 9 月
(18) 発表者名	発表標題	
田島裕人, 岸 努	細胞周期 M 期終了を制御する Amn1 のユビキチン化機構の解明	
学会名	開催地	発表年月
平成 26 年度化学系学協会東北大会	米沢	平成 26 年 9 月
(19) 発表者名	発表標題	
奥彰太, 渡邊奈緒, 岸 努	*(3-2-3)CDK は紡錘体形成チェックポイントの制御に関与する	
学会名	開催地	発表年月
平成 26 年度化学系学協会東北大会	米沢	平成 26 年 9 月

## 【山口 脩】

(1) 発表者名	発表標題	
遠藤拓弥, 吉田昌平, 宮崎 希, 池上健太郎, 山口 脩, 平野展孝, 春木 満	*(3-2-1)水素水による食塩感受性高血圧予防効果の解析	
学会名	開催地	発表年月
第 8 回日本分子状水素医学生物学会大会	東京都	平成 30 年 8 月
(2) 発表者名	発表標題	
山口 脩	特別講演: 次世代へ繋げる排尿障害の研究	
学会名	開催地	発表年月
第 25 回日本排尿機能学会	名古屋	平成 30 年 9 月
(3) 発表者名	発表標題	
Osamu Yamaguchi	Overactive Bladder-Past, Present and Future	
学会名	開催地	発表年月
Taiwanese Urological Association (TUA) Annual Meeting	台湾	平成 28 年 8 月
(4) 発表者名	発表標題	
山口 脩	日本で誕生した世界初の OAB 治療薬	
学会名	開催地	発表年月
第 104 回日本泌尿器科学総会	仙台市	平成 28 年 4 月
(5) 発表者名	発表標題	
Nomiya M, Miyazaki N, Ikegami K, Yamaguchi O	Bladder overactivity may progress to bladder underactivity in a rat model of chronic bladder ischemia	
学会名	開催地	発表年月
International Continence Society (ICS)	カナダ	平成 27 年 10 月
(6) 発表者名	発表標題	
中山誠健, 山口 脩, 野宮正範, 大内 守, 柴田清孝	*(3-2-4)自動記録、診断および画像表示可能な電子排尿日誌の開発	
学会名	開催地	発表年月
第 22 回日本排尿機能学会	札幌市	平成 27 年 9 月
(7) 発表者名	発表標題	

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

野宮正範, <u>山口 脩</u>	LUTS - Common cause としての慢性膀胱虚血-		
学会名	開催地	発表年月	
第 22 回日本排尿機能学会	札幌市	平成 27 年 9 月	
(8) 発表者名	発表標題		
Masanori Nomiya, Nozomu Miyazaki, Kentaro Ikegami, Yuki Imai, <u>Osamu Yamaguchi</u>	Bladder overactivity may progress to bladder underactivity in a rat model of chronic bladder ischemia.		
学会名	開催地	発表年月	
10th Pan-Pacific Continence Society meeting	札幌市	平成 27 年 9 月	
(9) 発表者名	発表標題		
Masanori Nomiya, Nozomu Miyazaki, Kentaro Ikegami, Takahisa Noma, Yukio Hayashi, <u>Osamu Yamaguchi</u>	* (3-2-4)A neurotrophic agent, N-hexacosanol, prevents the development of bladder hyperactivity in a rat model of chronic bladder ischemia.		
学会名	開催地	発表年月	
American Urological Association (AUA)	アメリカ	平成 27 年 5 月	
(10) 発表者名	発表標題		
野宮正範、池上健太郎、宮崎希、 <u>山口 脩</u> 、林 勸生、野間崇央	* (3-2-4)膀胱過活動の発生は神経保護によって防止されるか？ —TAC-302 を用いた検討—		
学会名	開催地	発表年月	
第 103 回日本泌尿器科学総会	金沢市	平成 27 年 4 月	
(11) 発表者名	発表標題		
Masanori Nomiya, Nozomu Miyazaki, Kentaro Ikegami, Takahisa Noma, Yukio Hayashi, <u>Osamu Yamaguchi</u>	* (3-2-4)Does cyclohexenonic long-chain fatty alcohol (N-hexacosanol) prevent the development of bladder hyperactivity in a rat model of chronic bladder ischemia?		
学会名	開催地	発表年月	
9th Pan-Pacific Continence Society meeting	台湾	平成 26 年 9 月	
(12) 発表者名	発表標題		
野宮 正範、 <u>山口 脩</u> 、赤井畑 秀則、秦 淳也、小島 祥敬	慢性膀胱虚血による膀胱機能障害に対する新たな治療法の開発 — 動脈硬化性閉塞性変化を伴う慢性膀胱虚血ラットモデルを用いた検討 —		
学会名	開催地	発表年月	
第 27 回日本老年泌尿器科学会	山形市	平成 26 年 6 月	
(13) 発表者名	発表標題		
宮崎 希、相川 健、池上 憲太郎、野宮 正範、 <u>山口 脩</u> 、木村 純子	* (3-2-4)ラット下部尿路閉塞モデルにおける膀胱過活動に対する水素水の予防効果		
学会名	開催地	発表年月	
第 65 回日本薬理学会北部会	福島市	平成 26 年 6 月	
(14) 発表者名	発表標題		
宮崎 希、相川 健、池上 憲太郎、野宮 正範、木村 純子、 <u>山口 脩</u>	* (3-2-4)水素水はラットにおいて下部尿路閉塞に伴う膀胱過活動を予防する		
学会名	開催地	発表年月	
第 21 回日本排尿機能学会	岡山市	平成 26 年 6 月	

## 【平野展孝】

(1) 発表者名	発表標題		
Ryouta Fujiwara, <u>Nobutaka Hirano</u> , <u>Mitsuru Haruki</u>	Amplification of RNA signal by iterated target-induced cleavage of fluorescent probes by intracellular RNase H activity		
学会名	開催地	発表年月	
平成 30 年度化学系学協会東北大会	秋田	平成 30 年 9 月	
(2) 発表者名	発表標題		

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

Hikaru Nakzato, Zenya Itoh, Yoshihiko Kihara, <u>Tukasa Ichikawa</u> , <u>Nobukatsu Nemoto</u> , <u>Nobutaka Hirano</u> , <u>Mitsuru Haruki</u>	Detection of amyloid- $\beta$ peptides using colloidal gold particles formed by sulfhydrylated polysiloxane polymers conjugated with amyloid- $\beta$ peptides	
学会名	開催地	発表年月
平成 30 年度化学系学協会東北大会	秋田	平成 30 年 9 月
(3) 発表者名	発表標題	
Takuya Endo, Hibiki Yamadera, Saimon Karaki, Shohei Yoshida, Yoshihiko Kihara, Yoshihiro Noda, <u>Nobutaka Hirano</u> , <u>Mitsuru Haruki</u>	Suppression of epithelial sodium channel gene expression by polyphenols	
学会名	開催地	発表年月
平成 30 年度化学系学協会東北大会	秋田	平成 30 年 9 月
(4) 発表者名	発表標題	
Mukaida Mei, <u>Nobutaka Hirano</u> , <u>Mitsuru Haruki</u>	Screening of inhibitors for RNaseH activity of hepatitis B virus reverse transcriptase	
学会名	開催地	発表年月
平成 30 年度化学系学協会東北大会	秋田	平成 30 年 9 月
(5) 発表者名	発表標題	
遠藤 拓弥, 吉田 昌平, 宮崎 希, 池上 健太郎, <u>山口 脩</u> , <u>平野 展孝</u> , <u>春木 満</u>	水素水による食塩感受性高血圧予防効果の解析	
学会名	開催地	発表年月
第 8 回日本分子状水素医学生物学会大会	東京	平成 30 年 8 月
(6) 発表者名	発表標題	
吉越健輔, 石澤崇昭, 篠田優, 平野勝紹, 鮎信学, <u>春木満</u> , <u>平野展孝</u>	*(3-2-5)大腸菌ゲノムに遺伝子導入された人工的な代謝酵素複合体によるクルクミンの生産	
学会名	開催地	発表年月
2018 年度日本農芸化学会	名古屋	平成 30 年 3 月
(7) 発表者名	発表標題	
前田 莉穂, 木原 慶彦, <u>市川 司</u> , <u>根本 修克</u> , <u>石原 務</u> , <u>平野 展孝</u> , <u>春木 満</u>	Enhancement of DNA Delivery to Glioma Cells by Conjugation of EGFR-Binding Peptides to Cationic Polysiloxane Polymers	
学会名	開催地	発表年月
平成 29 年度化学系学協会東北大会	盛岡	平成 29 年 9 月
(8) 発表者名	発表標題	
山寺飛弥貴, 遠藤 拓弥, 藤田 恭平, 矢吹 凌一, 木原 慶彦, 野田 吉弘, <u>平野 展孝</u> , <u>春木 満</u>	Suppression of epithelial sodium channel gene expression by bioactive compounds	
学会名	開催地	発表年月
平成 29 年度化学系学協会東北大会	盛岡	平成 29 年 9 月
(9) 発表者名	発表標題	
中里 光, 木原 慶彦, <u>平野 展孝</u> , <u>春木 満</u>	Screening of oxidized purine nucleotide hydrolyzing enzyme MTH1 inhibitors	
学会名	開催地	発表年月
平成 29 年度化学系学協会東北大会	盛岡	平成 29 年 9 月
(10) 発表者名	発表標題	
今泉 梓, 木原 慶彦, <u>市川 司</u> , <u>根本 修克</u> , <u>平野 展孝</u> , <u>春木 満</u>	Detection of macrophage cells by RNase H activity-dependent activatable fluorescence probe	
学会名	開催地	発表年月
平成 29 年度化学系学協会東北大会	盛岡	平成 29 年 9 月
(11) 発表者名	発表標題	

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

吉越 健輔, 石澤 崇昭, 篠田 優, 平野 勝紹, 鮎 信学, 春木 満, 平野 展孝	* (3-2-5)人工的な代謝酵素複合体のゲノム遺伝子導入によるポリケチド化合物の微生物生産		
学会名	開催地	発表年月	
2017 年度日本農芸化学会	京都	平成 29 年 3 月	
(12) 発表者名	発表標題		
伊藤 善哉, 木原 慶彦, 市川 司, 根本 修克, 平野 展孝, 春木 満	Development of detection methods for aggregation of amyloid- $\beta$ peptide using fluorescence depolarization method/colloidal gold particles		
学会名	開催地	発表年月	
2016 年度化学系学協会東北大会	いわき	平成 28 年 9 月	
(13) 発表者名	発表標題		
今泉 梓, 木原 慶彦, 市川 司, 根本 修克, 平野 展孝, 春木 満	Development of activatable fluorescence probe by intracellular RNase H activity.		
学会名	開催地	発表年月	
2016 年度化学系学協会東北大会	いわき	平成 28 年 9 月	
(14) 発表者名	発表標題		
山寺 飛弥貴, 大野 滉平, 木原 慶彦, 野田 吉弘, 平野 展孝, 春木 満	Gingerol 誘導体による上皮型ナトリウムチャンネル発現抑制効果の解析		
学会名	開催地	発表年月	
第 11 回日本ケミカルバイオロジー学会	京都	平成 28 年 6 月	
(15) 発表者名	発表標題		
前田 莉穂, 木原 慶彦, 市川 司, 根本 修克, 石原 務, 平野 展孝, 春木 満	クリック反応により EGFR 結合ペプチドを付加したカチオン性ポリシロキサンポリマーによるグリオーマ細胞への DNA 送達		
学会名	開催地	発表年月	
第 11 回日本ケミカルバイオロジー学会	京都	平成 28 年 6 月	
(16) 発表者名	発表標題		
黒崎 正浩, 石澤 崇昭, 篠田 優, 平野 勝紹, 高野 初美, 上田 賢志, 春木 満, 平野 展孝	* (3-2-5)好熱嫌気性細菌 <i>Clostridium clariflavum</i> 由来セルロソームの機能解析		
学会名	開催地	発表年月	
第 38 回日本分子生物学会年会・第 88 回日本生化学会大会 合同大会	神戸	平成 27 年 12 月	
(17) 発表者名	発表標題		
篠田 優, 本田 紘樹, 黒崎 正浩, 白澤 智行, 平野 勝紹, 春木 満, 平野 展孝	好熱性セルラーゼ/ヘミセルラーゼ/ラッカーゼによるバイオマス分解酵素複合体の構築		
学会名	開催地	発表年月	
第 38 回日本分子生物学会年会・第 88 回日本生化学会大会 合同大会	神戸	平成 27 年 12 月	
(18) 発表者名	発表標題		
平野 勝紹, 那須 涼介, 田中 清志, 二瓶 哲, 篠田 優, 春木 満, 平野 展孝	* (3-2-5) <i>Clostridium thermocellum</i> セルロソームの試験管内再構成		
学会名	開催地	発表年月	
第 38 回日本分子生物学会年会・第 88 回日本生化学会大会 合同大会	神戸	平成 27 年 12 月	
(19) 発表者名	発表標題		
春木 満, 田中 勇真, 中村 隆造, 木原 慶彦, 堀籠 和人, 安達 優太, 平野 展孝	p38 MAP キナーゼ結合ペプチドによるリン酸化阻害効果の解析		
学会名	開催地	発表年月	

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

2015 年度化学系学協会東北大会	弘前	平成 27 年 9 月
(20) 発表者名	発表標題	
木原 慶彦, 市川 司, 根本 修克, 石原 務, 平野 展孝, 春木 満	Hepatocyte-targeted gene delivery with alkyne-functionalized cationic polysiloxane derivative	
学会名	開催地	発表年月
2015 年度化学系学協会東北大会	弘前	平成 27 年 9 月
(21) 発表者名	発表標題	
篠田 優, 本田 紘樹, 草野 大貴, 黒崎 正浩, 平野 勝紹, 春木 満, 平野 展孝	<i>Thermobifida fusca</i> 由来糖質分解酵素から成る人工セルロソームによるバイオマス分解	
学会名	開催地	発表年月
2015 年度日本農芸化学会	岡山	平成 27 年 3 月
(22) 発表者名	発表標題	
平野 勝紹, 高橋 祐介, 田中 清志, 二瓶 哲, 白澤 智行, 長谷川 裕樹, 篠田 優, 春木 満, 平野 展孝	*(3-2-5) <i>Clostridium thermocellum</i> 由来セルロソーム二次骨格の機能解析	
学会名	開催地	発表年月
2015 年度日本農芸化学会	岡山	平成 27 年 3 月
(23) 発表者名	発表標題	
木原 慶彦, 市川 司, 根本 修克, 石原 務, 平野 展孝, 春木 満	クリック反応によりガラクトースを付加したカチオン性ポリシロキサンを用いた肝臓癌特異的遺伝子デリバリー	
学会名	開催地	発表年月
2014 年度高分子学会東北支部研究発表会	郡山	平成 26 年 11 月
(24) 発表者名	発表標題	
春木 満, 緑川 尚人, 岡部 諭典, 平野 展孝	3 本鎖 DNA を利用したコンビナトリアル合成レセプターライブラリーの作成	
学会名	開催地	発表年月
2014 年度化学系学協会東北大会	米沢	平成 26 年 9 月
(25) 発表者名	発表標題	
平野 展孝	*(3-2-5)植物バイオマス分解酵素複合体の再構成	
学会名	開催地	発表年月
2014 年度化学系学協会東北大会	米沢	平成 26 年 9 月
(26) 発表者名	発表標題	
春木 満, 木原 慶彦, 堀籠 和人, 安達 優太, 平野 展孝	ペプチドライブラリーを用いた NF- $\kappa$ B 及び p38 MAPK 結合ペプチドの探索	
学会名	開催地	発表年月
2014 年度日本生物工学会	札幌	平成 26 年 9 月

## 【石原 務】

(1) 発表者名	発表標題	
宮下侑子, 佐藤佳純, 石原務	ポリ乳酸ナノ粒子の細胞内挙動解析	
学会名	開催地	学会名
第 67 回高分子討論会	札幌	平成 30 年 9 月
(2) 発表者名	発表標題	
吉田拓弥, 石川夏子, 水島徹, 石原務	*(3-2-7)ポリ乳酸をブレンドした脂質ナノ粒子の開発	
学会名	開催地	学会名
第 67 回高分子討論会	札幌	平成 30 年 9 月

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

(3) 発表者名	発表標題		
松本安平, 星貴也, 澁井美咲, 水島徹, 石原務	*(3-2-7)ホスファチジルコリンを化学修飾したタンパク質の合成とその活性評価		
学会名	開催地	学会名	
第 67 回高分子討論会	札幌	平成 30 年 9 月	
(4) 発表者名	発表標題		
齋藤菜美恵, 山下勇一, 石原務	*(3-2-7)肝星細胞へのターゲティングを目指したナノ粒子型薬物キャリアの開発		
学会名	開催地	学会名	
第 67 回高分子討論会	札幌	平成 30 年 9 月	
(5) 発表者名	発表標題		
山下勇一, 齋藤菜美恵, 石原務	*(3-2-7)肝星細胞特異的薬物デリバリーを目指した生分解性ナノ粒子の開発		
学会名	開催地	学会名	
第 66 回高分子学会年次大会	千葉	平成 29 年 5 月	
(6) 発表者名	発表標題		
佐藤佳純, 石原務	ポリカチオンを用いない核酸内包高分子ナノ粒子の開発		
学会名	開催地	発表年月	
2016 高分子学会東北支部研究発表会	山形	平成 28 年 11 月	
(7) 発表者名	発表標題		
前田莉穂, 木原慶彦, 市川司, 根本修克, 石原務, 平野展孝, 春木満	クリック反応により EGFR 結合ペプチドを付加したカチオン性ポリシロキサンポリマーによるグリオーマ細胞への DNA 送達		
学会名	開催地	発表年月	
日本ケミカルバイオロジー学会第 11 回年会	京都	平成 28 年 6 月	
(8) 発表者名	発表標題		
石原務	*(3-2-7)レシチンを修飾したタンパク医薬の開発		
学会名	開催地	発表年月	
2015 高分子学会東北支部研究発表会	秋田	平成 27 年 11 月	
(9) 発表者名	発表標題		
金子昂平, 石原務	*(3-2-7)肝指向性高分子ナノ粒子の開発		
学会名	開催地	発表年月	
第 64 回高分子学会討論会	仙台	平成 27 年 9 月	
(10) 発表者名	発表標題		
木原慶彦, 市川司, 根本修克, 石原務, 平野展孝, 春木満	Hepatocyte-targeted gene delivery with alkyne-functionalized cationic polysiloxane derivative		
学会名	開催地	発表年月	
平成 27 年度化学系学協会東北大会	弘前	平成 27 年 9 月	
(11) 発表者名	発表標題		
金子昂平, 石原務, 水島徹	*(3-2-7)肝炎治療を目指したりバビリン封入高分子ナノ粒子の開発		
学会名	開催地	発表年月	
第 31 回日本 DDS 学会	東京	平成 27 年 7 月	
(12) 発表者名	発表標題		
木原慶彦, 市川司, 根本修克, 石原務, 平野展孝, 春木満	クリック反応によりガラクトースを付加したカチオン性ポリシロキサンを用いた肝臓癌特異的遺伝子デリバリー		
学会名	開催地	発表年月	
2014 高分子学会東北支部研究発表会	郡山	平成 26 年 11 月	
(13) 発表者名	発表標題		
金子昂平, 石原務	*(3-2-7)肝炎治療を目指したりバビリン封入高分子ナノ粒子の開発		
学会名	開催地	発表年月	

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

平成 26 年度化学系学協会東北大会	米沢	平成 26 年 9 月
(14) 発表者名	発表標題	
石原務	*(3-2-7)薬物放出速度を制御可能な生分解性高分子ナノ粒子の開発	
学会名	開催地	発表年月
第 30 回日本 DDS 学会	東京	平成 26 年 7 月

## 【根本修克・市川 司】

(1) 発表者名	発表標題	
Shota Shingai, Shun Miyata, Kento Arai, Haruka Nakamura, <u>Tsukasa Ichikawa</u> , Izuru Kobayashi, <u>Nobukatsu Nemoto</u> , Yudai Kitagawa, Masaji Akimoto, Kazuto Umezu	Influence of Nitrogen Content and Hybrid Orbitals of Carbon in Cathode Catalysts for Polymer Electrolyte Fuel Cell on Oxygen Reduction Activity	
学会名	開催地	発表年月
The 12th SPSJ International Polymer Conference (IPC2018)	広島	平成 30 年 12 月
(2) 発表者名	発表標題	
Shun Miyata, Shota Shingai, Kento Arai, Haruka Nakamura, <u>Tsukasa Ichikawa</u> , Izuru Kobayashi, <u>Nobukatsu Nemoto</u> , Yudai Kitagawa, Masaji Akimoto, Kazuto Umezu	Electrochemical characteristics of decreased-platinum catalyst for polymer electrolyte fuel cell using poly metal phthalocyanine	
学会名	開催地	発表年月
The 12th SPSJ International Polymer Conference (IPC2018)	広島	平成 30 年 12 月
(3) 発表者名	発表標題	
Ibuki Nishizawa, Yuya Katayose, Ruri Okura, Yuzuki, Gonmori, <u>Tsukasa Ichikawa</u> , <u>Nobukatsu Nemoto</u>	Synthesis and properties of oligothiophene-based poly (tetramethylsilarylenesiloxane) derivatives	
学会名	開催地	発表年月
The 12th SPSJ International Polymer Conference (IPC2018)	広島	平成 30 年 12 月
(4) 発表者名	発表標題	
市川 司	*(3-2-9)ポリシロキサン系イオン液体の創製	
学会名	開催地	発表年月
電気化学会東北支部 第 31 回東北若手の会	郡山	平成 30 年 11 月
(5) 発表者名	発表標題	
宮田 峻・新貝 昇大・荒井 絢斗・中村 はる香・市川 司・小林 以弦・根本 修克・北川 雄大・秋本 雅史・梅津 一登	ポリ金属フタロシアニンを焼成することで得られる減白金触媒の電気化学特性の検討	
学会名	開催地	発表年月
2018 高分子学会東北支部研究発表会	盛岡	平成 30 年 11 月
(6) 発表者名	発表標題	
町田 和彦・市川 司・根本 修克・野口 剛	フルオロアルキル鎖を有する新規シロキサン系高分子の合成	
学会名	開催地	発表年月
2018 高分子学会東北支部研究発表会	盛岡	平成 30 年 11 月
(7) 発表者名	発表標題	
Hikaru Nakazato, Zenya Itoh, Yoshihiko Kihara, <u>Tsukasa Ichikawa</u> , <u>Nobukatsu Nemoto</u> ,	Detection of amyloid- $\beta$ peptides using colloidal gold particles formed by sulfhydrylated polysiloxane polymers conjugated with amyloid- $\beta$ peptides	

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

Nobutaka Hirano, Mitsuru Haruki		
学会名	開催地	発表年月
平成 30 年度化学系学協会東北大会	秋田	平成 30 年 9 月
(8) 発表者名	発表標題	
Kazuhiko Machida, Tsukasa Ichikawa, Nobukatsu Nemoto, Tsuyoshi Noguchi	Synthesis of Novel Siloxane-Based Polymers Having Fluoroalkyl Chains	
学会名	開催地	発表年月
平成 30 年度化学系学協会東北大会	秋田	平成 30 年 9 月
(9) 発表者名	発表標題	
Shun Miyata, Shota Shingai, Kento Arai, Haruka Nakamura, Tsukasa Ichikawa, Izuru Kobayashi, Nobukatsu Nemoto, Yudai Kitagawa, Masaji Akimoto, Kazuto Umezu	Electrochemical properties of decreased-platinum containing catalysts obtained by baking poly(metal phthalocyanine)	
学会名	開催地	発表年月
平成 30 年度化学系学協会東北大会	秋田	平成 30 年 9 月
(10) 発表者名	発表標題	
新貝 昇大・宮田 峻・荒井 絢斗・中村 はる香・市川 司・小林 以弦・根本 修克・北川 雄大・秋本 雅史・梅津 一登	固体高分子型燃料電池用カソード触媒の窒素含有量が酸素還元活性へ及ぼす影響	
学会名	開催地	発表年月
第 67 回高分子討論会	札幌	平成 30 年 9 月
(11) 発表者名	発表標題	
西澤 衣吹・片寄 裕也・大倉 瑠莉・権守 柚季・市川 司・根本 修克	オリゴチオフェン骨格を有するポリ(テトラメチルシリアリーレンシロキサン)誘導体の熱物性および光学特性	
学会名	開催地	発表年月
第 67 回高分子討論会	札幌	平成 30 年 9 月
(12) 発表者名	発表標題	
宮田 峻・涌澤 尚樹・新貝 昇大・小林 以弦・根本 修克・秋本 雅史・梅津 一登	異種金属担持型ポリ金属フタロシアニンの焼成により得られた炭素触媒の電気特性	
学会名	開催地	発表年月
第 67 回高分子学会年次大会	名古屋	平成 30 年 5 月
(13) 発表者名	発表標題	
町田 和彦・根本 修克・野口 剛	フルオロアルキル鎖を有する新規シロキサン系高分子の合成	
学会名	開催地	発表年月
第 67 回高分子学会年次大会	名古屋	平成 30 年 5 月
(14) 発表者名	発表標題	
片寄 裕也・市川 司・根本 修克	* (3-2-9)ペンダント型ポリシロキサン系イオン液体の合成	
学会名	開催地	発表年月
第 67 回高分子学会年次大会	名古屋	平成 30 年 5 月
(15) 発表者名	発表標題	
西澤 衣吹・味戸 宏樹・三嶋 亮仁・森平 真伍・根本 修克	複数のチオフェン骨格を有するポリ(シリアリーレンシロキサン)誘導体の合成とその物性	
学会名	開催地	発表年月
第 67 回高分子学会年次大会	名古屋	平成 30 年 5 月
(16) 発表者名	発表標題	

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

Nobukatsu NEMOTO		Development of Optical Functional Materials Based on Silicon-Containing Polymers	
学会名		開催地	発表年月
第 27 回日本 MRS 年次大会		横浜	平成 29 年 12 月
(17) 発表者名		発表標題	
Shota SHINGAI, Naoki WAKUZAWA, Shun MIYATA, Izuru KOBAYASHI, Nobukatsu NEMOTO, Masaji AKIMOTO, Kazuto UMEZU		Preparation and activity evaluation of catalyst using metal phthalocyanine for polymer electrolyte fuel cells	
学会名		開催地	発表年月
第 27 回日本 MRS 年次大会		横浜	平成 29 年 12 月
(18) 発表者名		発表標題	
Tsukasa ICHIKAWA, Yuya KATAYOSE, Nobukatsu NEMOTO		* (3-2-9) Cross-Linked Polymers Prepared from Polysiloxane-Based Ionic Liquids	
学会名		開催地	発表年月
第 27 回日本 MRS 年次大会		横浜	平成 29 年 12 月
(19) 発表者名		発表標題	
Ibuki NISHIZAWA, Hiroki AJITO, Ryoto MISHIMA, Shingo MORIHIRA, Nobukatsu NEMOTO		Synthesis and properties of poly(tetramethylsilylenesiloxane) derivatives with thienothiophene based moiety	
学会名		開催地	発表年月
第 27 回日本 MRS 年次大会		横浜	平成 29 年 12 月
(20) 発表者名		発表標題	
坂井 彩華・町田 和彦・伊東 駿也・熊谷 真莉・中川 勝・根本 修克		ケイ素含有アクリレートモノマーの合成と光ナノインプリントリソグラフィでのレジスト特性	
学会名		開催地	発表年月
2017 高分子学会東北支部研究発表会		米沢	平成 29 年 11 月
(21) 発表者名		発表標題	
新貝 昇大・涌澤 尚樹・宮田 峻・小林 以弦・根本 修克・秋本 雅史・梅津 一登		芳香族化合物を用いた固体高分子型燃料電池用カソード触媒の創製と電気化学特性	
学会名		開催地	発表年月
2017 高分子学会東北支部研究発表会		米沢	平成 29 年 11 月
(22) 発表者名		発表標題	
味戸 宏樹・西澤 衣吹・森平 真伍・三嶋 亮仁・根本 修克		ジチエノシロール骨格を基盤とするポリ(テトラメチルシリルアリーレンシロキサン)誘導体の合成とその物性	
学会名		開催地	発表年月
第 66 回高分子討論会		松山	平成 29 年 9 月
(23) 発表者名		発表標題	
涌澤 尚樹・新貝 昇大・宮田 峻・小林 以弦・根本 修克・秋本 雅史・梅津 一登		異種金属担持型ポリフタロシアニンの焼成および王水処理により得られる非白金触媒の電気化学特性の検討	
学会名		開催地	発表年月
第 66 回高分子討論会		松山	平成 29 年 9 月
(24) 発表者名		発表標題	
坂井 彩華・町田 和彦・伊東 駿也・熊谷 真莉・中川 勝・根本 修克		O <sub>2</sub> RIE 耐性に優れたケイ素含有光硬化性有機材料の合成およびリバーストーンプロセスへの応用	
学会名		開催地	発表年月
第 66 回高分子討論会		松山	平成 29 年 9 月
(25) 発表者名		発表標題	

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

市川 司・片寄 裕也・根本 修克	*(3-2-9)架橋点を有するポリシロキサン系イオン液体の合成および架橋反応		
学会名	開催地	発表年月	
第 66 回高分子討論会	松山	平成 29 年 9 月	
(26) 発表者名	発表標題		
Riho Maeda, Yoshihiko Kihara, Tsukasa Ichikawa, Nobukatsu Nemoto, Tsutomu Ishihara, Nobutaka Hirano, Mitsuru Haruki	Enhancement of DNA Delivery to Glioma Cells by Conjugation of EGFR-Biding Peptides to Cationic Polysiloxane Polymers		
学会名	開催地	発表年月	
平成 29 年度化学系学協会東北大会	盛岡	平成 29 年 9 月	
(27) 発表者名	発表標題		
Shota Shingai, Naoki Wakuzawa, Shun Miyata, Izuru Kobayashi, Nobukatsu Nemoto, Masaji Akimoto, Kazuto Umezu	Preparation and Activity Evaluation of Catalyst Using Metal Phthalocyanine for Polymer Electrolyte Fuel Cells		
学会名	開催地	発表年月	
平成 29 年度化学系学協会東北大会	盛岡	平成 29 年 9 月	
(28) 発表者名	発表標題		
Ibuki Nishizawa, Hiroki Ajito, Ryoto Mishima, Shingo Morihira, Nobukatsu Nemoto	Synthesis and properties of poly(tetramethylsilylenesiloxane) derivatives with thienothiophene based moiety		
学会名	開催地	発表年月	
平成 29 年度化学系学協会東北大会	盛岡	平成 29 年 9 月	
(29) 発表者名	発表標題		
Azusa Imaizumi, Yoshihiko Kihara, Tsukasa Ichikawa, Nobukatsu Nemoto, Nobutaka Hirano, Mitsuru Haruki	Detection of macrophage cells by RNase H activity-dependent activatable florescence probe		
学会名	開催地	発表年月	
平成 29 年度化学系学協会東北大会	盛岡	平成 29 年 9 月	
(30) 発表者名	発表標題		
市川 司・若生 剛史・小林 真子・根本 修克	*(3-2-9)ポリシロキサン系イオン液体を用いた架橋高分子の合成		
学会名	開催地	発表年月	
第 66 回高分子学会年次大会	千葉	平成 29 年 5 月	
(31) 発表者名	発表標題		
涌澤 尚樹・新貝 昇大・山崎 哲・中澤 和香・小林 以弦・根本 修克・秋本 雅史・梅津 一登	カーボンブラックを添加したコバルトフタロシアニン複合体の焼成および王水処理により得られる非白金触媒の電気化学特性の検討		
学会名	開催地	発表年月	
第 66 回高分子学会年次大会	千葉	平成 29 年 5 月	
(32) 発表者名	発表標題		
西澤 衣吹・味戸 宏樹・土屋 伊津季・根本 修克	オリゴチオフェン骨格を有するポリ(テトラメチルシリレンシロキサン)誘導体の合成とその物性		
学会名	開催地	発表年月	
第 66 回高分子学会年次大会	千葉	平成 29 年 5 月	
(33) 発表者名	発表標題		
新貝 昇大・涌澤 尚樹・山崎 哲・中澤 和香・小林 以弦・根本 修克・秋本 雅史・梅津 一登	固体高分子型燃料電池用金属担持型炭素触媒の創製と電気化学特性		
学会名	開催地	発表年月	
第 66 回高分子学会年次大会	千葉	平成 29 年 5 月	
(34) 発表者名	発表標題		

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

市川 司	* (3-2-9)ポリシロキサン系イオン液体の合成とその物性		
学会名	開催地	発表年月	
平成 28 年度東北地区先端高分子セミナー	上山	平成 29 年 3 月	
(35) 発表者名	発表標題		
Kimihito WATANUKI, Yuka YOSHIDA, Tsuyoshi NOGUCHI, Nobukatsu NEMOTO	Synthesis of Siloxane-Based Polymers Having Fluoroalkyl Groups and Investigation of Their Dry Etching Resistance		
学会名	開催地	発表年月	
第 26 回日本 MRS 年次大会	横浜	平成 28 年 12 月	
(36) 発表者名	発表標題		
味戸宏樹・西澤衣吹・土屋伊津季・根本修克	オリゴチオフェン骨格を基盤とするポリ(テトラメチルシリアリーレンシロキサン)誘導体の合成とその物性		
学会名	開催地	発表年月	
2016 高分子学会東北支部研究発表会	米沢	平成 28 年 11 月	
(37) 発表者名	発表標題		
大河原 直輝・歌丸 裕彬・市川 司・根本修克	* (3-2-9)芳香環上にスルホベタイン基および架橋点を有するポリ(テトラメチルシリアリーレンシロキサン)共重合体の合成		
学会名	開催地	発表年月	
平成 28 年度繊維学会秋季研究発表会	米沢	平成 28 年 9 月	
(38) 発表者名	発表標題		
市川 司・若生剛史・小林真子・根本修克	* (3-2-9)イミダゾリウム塩を有するポリシロキサン架橋体の合成		
学会名	開催地	発表年月	
第 65 回高分子討論会	横浜	平成 28 年 9 月	
(39) 発表者名	発表標題		
大河原直輝・歌丸裕彬・市川 司・根本修克	* (3-2-9)芳香環上にスルホベタイン基および架橋点を有するポリ(テトラメチルシリアリーレンシロキサン)共重合体の合成		
学会名	開催地	発表年月	
第 65 回高分子討論会	横浜	平成 28 年 9 月	
(40) 発表者名	発表標題		
味戸宏樹・西澤衣吹・土屋伊津季・根本修克	オリゴチオフェン骨格を基盤とするポリ(テトラメチルシリアリーレンシロキサン)誘導体の合成とその物性		
学会名	開催地	発表年月	
第 65 回高分子討論会	横浜	平成 28 年 9 月	
(41) 発表者名	発表標題		
Azusa Imaizumi, Yoshihiko Kihara, Tsukasa Ichikawa, Nobukatsu Nemoto, Nobutaka Hirano, Mitsuru Haruki	* (3-2-9)Development of activatable fluorescence probe by intracellular RNase H activity		
学会名	開催地	発表年月	
平成 28 年度化学系学協会東北大会	いわき	平成 28 年 9 月	
(42) 発表者名	発表標題		
Zenya Ito, Yoshihiko Kihara, Tsukasa Ichikawa, Nobukatsu Nemoto, Nobutaka Hirano, Mitsuru Haruki	* (3-2-9)Development of detection methods for aggregation of amyloid- $\beta$ peptide using fluorescence depolarization method / colloidal gold particles		
学会名	開催地	発表年月	
平成 28 年度化学系学協会東北大会	いわき	平成 28 年 9 月	
(43) 発表者名	発表標題		
味戸宏樹・花村仁嗣・根本修克	2,6-ジ-2-チエニル-4,4-ジフェニルシクロペンタジチオフェン骨格を有するポリ(テトラメチルシリアリーレンシロキサン)誘導体の合成とその物性		
学会名	開催地	発表年月	

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

第 65 回高分子学会年次大会	神戸	平成 28 年 5 月
(44) 発表者名	発表標題	
大河原直輝・佐藤文菜美・花村仁嗣・根本修克	* (3-2-9)スルホベタイン基を有するシリコン系ゴム材料の創製	
学会名	開催地	発表年月
第 65 回高分子学会年次大会	神戸	平成 28 年 5 月
(45) 発表者名	発表標題	
市川 司・若生剛史・涌澤尚樹・根本修克	* (3-2-9)架橋点を有するポリシロキサン系イオン液体の合成とその物性	
学会名	開催地	発表年月
第 65 回高分子学会年次大会	神戸	平成 28 年 5 月
(46) 発表者名	発表標題	
若生剛史・市川 司・涌澤尚樹・根本修克	* (3-2-9)異なるアルキル鎖長を有するポリシロキサン四級イミダゾリウム塩共重合体の合成	
学会名	開催地	発表年月
第 65 回高分子学会年次大会	神戸	平成 28 年 5 月
(47) 発表者名	発表標題	
若生剛史・市川 司・涌澤尚樹・根本修克	* (3-2-9)ペンダント基にイミダゾリウム塩を有するポリシロキサン系イオン液体の合成	
学会名	開催地	発表年月
2015 高分子学会東北支部研究発表会	秋田	平成 27 年 11 月
(48) 発表者名	発表標題	
市川 司・若生剛史・涌澤尚樹・根本修克	* (3-2-9)架橋点を有するポリシロキサン四級イミダゾリウム塩の合成	
学会名	開催地	発表年月
第 64 回高分子討論会	仙台	平成 27 年 9 月
(49) 発表者名	発表標題	
Nobukatsu Nemoto	* (3-2-9)Synthesis and application of poly(silylenesiloxane) derivatives	
学会名	開催地	発表年月
平成 27 年度化学系学協会東北大会	弘前	平成 27 年 9 月
(50) 発表者名	発表標題	
Yoshihiko Kihara, Tsukasa Ichikawa, Nobukatsu Nemoto, Tsutomu Ishihara, Nobutaka Hirano, Mitsuru Haruki	* (3-2-8)Hepatocyte-targeted gene delivery with alkyne-functionalized cationic polysiloxane derivative	
学会名	開催地	発表年月
平成 27 年度化学系学協会東北大会	弘前	平成 27 年 9 月
(51) 発表者名	発表標題	
若生剛史・市川 司・佐藤仁一・根本修克	* (3-2-9)オキシエチレン鎖を有するポリシロキサン四級イミダゾリウム塩共重合体の合成	
学会名	開催地	発表年月
第 64 回高分子学会年次大会	札幌	平成 27 年 5 月
(52) 発表者名	発表標題	
市川 司・若生剛史・根本修克	* (3-2-9)四級イミダゾリウム塩を有するポリシロキサンオリゴマーの合成	
学会名	開催地	発表年月
第 64 回高分子学会年次大会	札幌	平成 27 年 5 月
(53) 発表者名	発表標題	
花村仁嗣・根本修克	ベンゾチアアゾール骨格を有するポリ(シルアリーレンシロキサン)共重合体の合成とその物性	
学会名	開催地	発表年月
第 64 回高分子学会年次大会	札幌	平成 27 年 5 月
(54) 発表者名	発表標題	

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

服部龍一・花村仁嗣・根本修克	スピロ型複素環構造を有するポリ(テトラメチルシリアリーレンシロキサン)誘導体の合成とその物性【若手優秀発表賞受賞】	
学会名	開催地	発表年月
2014 高分子学会東北支部研究発表会	郡山	平成 26 年 11 月
(55) 発表者名	発表標題	
服部龍一・花村仁嗣・根本修克	スピロ(シクロペンタジチオフェン-4,9'-フルオレン)構造を有するポリ(テトラメチルシリアリーレンシロキサン)誘導体の合成とその物性	
学会名	開催地	発表年月
第 63 回高分子討論会	長崎	平成 26 年 9 月
(56) 発表者名	発表標題	
市川 司・若生剛史・根本修克	*(3-2-9)アルキル末端に水酸基を有するポリシロキサン四級イミダゾリウム塩共重合体の合成	
学会名	開催地	発表年月
第 63 回高分子討論会	長崎	平成 26 年 9 月
(57) 発表者名	発表標題	
斎藤晃彦・加藤涼・木原慶彦・渡辺克仁・春木満・根本修克	*(3-2-9)芳香環上に双性イオン性基を有するポリシロキサン系マルチブロック共重合体の合成と物性	
学会名	開催地	発表年月
平成 26 年度化学系学協会東北大会	米沢	平成 26 年 9 月
(58) 発表者名	発表標題	
花村仁嗣・根本修克	ベンゾチアジアゾール骨格を有するポリ(テトラメチルシリアリーレンシロキサン)誘導体の合成とその物性【優秀ポスター受賞】	
学会名	開催地	発表年月
平成 26 年度化学系学協会東北大会	米沢	平成 26 年 9 月
(59) 発表者名	発表標題	
市川 司・石井祐矢・児玉彩佳・佐久間健太・根本修克	*(3-2-9)アルキル末端に水酸基を有するポリシロキサン四級イミダゾリウム塩の合成	
学会名	開催地	発表年月
第 63 回高分子学会年次大会	名古屋	平成 26 年 5 月
(60) 発表者名	発表標題	
服部龍一・花村仁嗣・丸山 涼・根本修克	ベンゾ[2,1-b:3,4-b']ジチオフェン骨格を有するポリ(テトラメチルシリアリーレンシロキサン)誘導体の合成とその物性	
学会名	開催地	発表年月
第 63 回高分子学会年次大会	名古屋	平成 26 年 5 月
(61) 発表者名	発表標題	
齊藤晃彦・加藤 涼・木原慶彦・湯澤拓也・春木 満・根本修克	*(3-2-9)芳香環上に置換基を有するポリ(テトラメチルシリアリーレンシロキサン)共重合体を用いたシリコンゴム創製	
学会名	開催地	発表年月
第 63 回高分子学会年次大会	名古屋	平成 26 年 5 月
(62) 発表者名	発表標題	
花村仁嗣・根本修克	複素環構造を有するポリ(テトラメチルシリアリーレンシロキサン)誘導体の合成とその物性	
学会名	開催地	発表年月
第 63 回高分子学会年次大会	名古屋	平成 26 年 5 月

## 【内野智裕】

(1) 発表者名	発表標題	
戸田一希・内野智裕	*(3-2-10)Mn 導入骨類似組成アパタイトセメントの力学的評価	
学会名	開催地	発表年月
日本セラミックス協会 2019 年年会	東京	平成 31 年 3 月
(2) 発表者名	発表標題	
星野有香・内野智裕	*(3-2-10)リン酸ハカルシウムを用いた Zn 放出制御	

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

学会名	開催地	発表年月
日本セラミックス協会 2019 年年会	東京	平成 31 年 3 月
(3) 発表者名	発表タイトル	
船山太貴・渡邊彰・内野智裕	*(3-2-10)Zn 含有リン酸三カルシウムを用いたセメントの作製及び評価	
学会名	開催地	発表年月
平成 30 年度日本セラミックス協会東北北海道支部 研究発表会	郡山	平成 30 年 11 月
(4) 発表者名	発表タイトル	
星野有香・内野智裕	*(3-2-10)リン酸八カルシウム/アルギン酸複合体の作製及び評価	
学会名	開催地	発表年月
平成 30 年度日本セラミックス協会東北北海道支部 研究発表会	郡山	平成 30 年 11 月
(5) 発表者名	発表タイトル	
戸田一希・内野智裕	*(3-2-10)Mn 導入リン酸カルシウムセメントの作製及び評価	
学会名	開催地	発表年月
平成 30 年度日本セラミックス協会東北北海道支部 研究発表会	郡山	平成 30 年 11 月
(6) 発表者名	発表タイトル	
Tomohiro Uchino, Shota Un-no, Toshiyuki Susa, Yuto Chubachi	*(3-2-10)Biological Evaluation of Active Ingredient Controlled-Release Calcium Phosphate Cement	
学会名	開催地	発表年月
BIOCERAMICS 30	Nagoya	平成 30 年 10 月
(7) 発表者名	発表タイトル	
戸田一希・内野智裕	*(3-2-10)骨類似組成リン酸カルシウムセメントへの Mn 導入および評価	
学会名	開催地	発表年月
日本セラミックス協会第 31 回秋季シンポジウム	名古屋	平成 30 年 9 月
(8) 発表者名	発表タイトル	
船山太貴, 渡邊 彰, 内野智裕	*(3-2-10)Zn 含有リン酸カルシウムセラミックスのタンパク質吸着評価	
学会名	開催地	発表年月
平成 29 年度日本セラミックス協会東北北海道支部 研究発表会	仙台	平成 29 年 11 月
(9) 発表者名	発表タイトル	
内野智裕・叶野彰太・諏佐俊行・中 鉢裕斗	*(3-2-10)Mg 導入リン酸カルシウムセメントの作製及び評価	
学会名	開催地	発表年月
平成 29 年度日本セラミックス協会東北北海道支部 研究発表会	仙台	平成 29 年 11 月
(10) 発表者名	発表タイトル	
戸田一希, 内野智裕	*(3-2-10)Fe 導入非晶質リン酸カルシウムの合成および評価	
学会名	開催地	発表年月
2017 年度日本セラミックス協会東北北海道支部郡 山地区セミナー	郡山	平成 29 年 10 月
(11) 発表者名	発表タイトル	
星野有香, 内野智裕	*(3-2-10)Zn 及び炭酸含有リン酸八カルシウムの合成	
学会名	開催地	発表年月
2017 年度日本セラミックス協会東北北海道支部郡 山地区セミナー	郡山	平成 29 年 10 月
(12) 発表者名	発表タイトル	
船山太貴, 渡邊 彰, 内野智裕	*(3-2-10)Zn 導入リン酸カルシウム粉末のタンパク質吸着特性	
学会名	開催地	発表年月
2017 年度日本セラミックス協会東北北海道支部郡 山地区セミナー	郡山	平成 29 年 10 月

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

(13) 発表者名	発表標題		
内野智裕・倉上 岬・清水亮太	亜鉛導入骨類似セメントのタンパク質吸着挙動		
学会名	開催地	発表年月	
日本セラミックス協会第 30 回秋季シンポジウム	神戸	平成 29 年 9 月	
(14) 発表者名	発表標題		
Tomohiro Uchino, Toshiyuki Susa, and Yuto Chubachi	Fabrication and evaluation of active ingredient controlled-release calcium phosphate cement		
学会名	開催地	発表年月	
IUMRS-ICAM 2017	Kyoto	平成 29 年 8 月	
(15) 発表者名	発表標題		
Taiki Funayama, Akira Watanabe, and Tomohiro Uchino	Preparation and evaluation of Zn-containing tricalcium phosphate ceramics		
学会名	開催地	発表年月	
IUMRS-ICAM 2017	Kyoto	平成 29 年 8 月	

### <研究成果の公開状況> (上記以外)

#### シンポジウム・学会等の実施状況、インターネットでの公開状況等

※ホームページで公開している場合には、URL を記載してください。

#### <既に実施しているもの>

##### 【シンポジウム・報告会等】

- 平成 31 年 3 月 2 日 平成 30 年度私立大学戦略的研究基盤支援事業研究成果報告会(日本大学工学部)
- 平成 30 年 7 月 6 日 第 6 回健康医療福祉産業創生フォーラム「統合医療とまちづくり」(日本大学工学部)
- 平成 30 年 6 月 9 日 平成 29 年度私立大学戦略的研究基盤支援事業研究成果報告会(日本大学工学部)
- 平成 29 年 10 月 20 日 第 5 回健康医療福祉産業創生フォーラム「ロボットとAIなどの先端技術による健康長寿」(日本大学工学部)
- 平成 29 年 6 月 10 日 平成 28 年度私立大学戦略的研究基盤支援事業研究成果報告会(日本大学工学部)
- 平成 29 年 2 月 25 日 日本大学工学部 市民公開シンポジウム 第 6 回 ロハスの工学シンポジウム「ロハスの工学による健康長寿社会の実現」(日本大学工学部)
- 平成 28 年 12 月 9 日 第 4 回健康医療福祉産業創生フォーラム「明日の健康長寿社会を目指して～郡山モデルの実現～」(日本大学工学部)
- 平成 28 年 11 月 25 日 第 17 回 産・学・官連携フォーラム(日本大学工学部)
- 平成 28 年 10 月 26 日 CBI 学会 2016 年大会(東京)でフォーカストセッション「アプタマー創薬をめざした生体分子シミュレーションと構造生物学」のモデレーターを務め研究プロジェクトの一部を紹介(山岸)
- 平成 28 年 7 月 29 日 第 3 回健康医療福祉産業創生フォーラム「次世代ヘルスケアシステムによる健康・予防の実現に向けて～郡山のモデル推進について～」(日本大学工学部)
- 平成 28 年 6 月 4 日 平成 27 年度私立大学戦略的研究基盤支援事業研究成果報告会(日本大学工学部)
- 平成 27 年 11 月 25 日 第 16 回 産・学・官連携フォーラム(日本大学工学部)
- 平成 27 年 7 月 18 日 第 1 回健康医療福祉産業創生フォーラム「超高齢化社会の医療・介護はどうか? FUKUSHIMA 発の次世代ヘルスケアシステムを目指して」(日本大学工学部)
- 平成 27 年 6 月 6 日 平成 26 年度私立大学戦略的研究基盤支援事業研究成果報告会(日本大学工学部)

##### 【一般血液検査による認知症リスク判定法に関するセミナー】(酒谷 薫)(2-1-1)\*

- 認知症セミナー (上海、森茂診療所、2018 年 2 月 28 日及び 5 月 4 日)
- 福島県商工信用組合「十店会」セミナー(郡山市、福島県商工信用組合、2018 年 8 月 23 日)
- 統合医療研究所・ハケ岳 Lab.開設記念シンポジウム(郡山市、福島県商工信用組合、2018 年 8 月 23 日)
- 江東微生物研究所シンポジウム(郡山市、江東微生物研究所、2018 年 5 月 5 日)

##### 【ビデオセミナー】(酒谷 薫)(2-1-1)\*

- 地域コミュニティ協議会 2018 年 9 月 28 日

##### 【ミニセミナー】(長尾光雄)(2-1-6)\*

- (1)平成 31 年 2 月 27-28 日;佐賀大学理工学部-カーン准教授研究室,【テーマ】変形性膝関節症(膝 OA)早期診断を目指した計測システム構築に関する研究(単独)
- (2)平成 30 年 9 月 20-23 日;延世大学原州キャンパスバイオメディカル・エンジニアリング学科 Kim Lab.【テーマ】変形

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

性膝関節症の早期診断支援システムの開発, PFJF と TFJF; 静力学-動力学、関節力の推定(長尾光雄, 菊地達彦-院)

- (3)平成 28 年 10 月 8 日;延世大学校原州キャンパスバイオメディカル・エンジニアリング学科 Kim Lab.【テーマ】BJAS 計測信号の数値化の検討-その 3; 信号解析方法の手順と考え方-演習(単独)
- (4)平成 28 年 9 月 21-22 日;延世大学校原州キャンパスバイオメディカル・エンジニアリング学科 Kim Lab.【テーマ】BJAS 計測信号の数値化の検討-その 1-その 2; 信号解析方法の手順と考え方-演習及び試験(単独)
- (5)平成 28 年 8 月 16-17 日;延世大学校原州キャンパスバイオメディカル・エンジニアリング学科 Kim Lab.【テーマ】BJAS 計測信号の数値化の検討; 信号解析方法の手順と考え方-演習(単独)
- (6)平成 28 年 3 月 10-11 日;延世大学校原州キャンパスバイオメディカル・エンジニアリング学科 Kim Lab.【テーマ】BJAS 計測信号の数値化の検討; 信号解析方法の手順と考え方-演習及び試験(単独)
- (7)平成 27 年 9 月 7 日;延世大学校原州キャンパスバイオメディカル・エンジニアリング学科 Kim Lab.【テーマ】BJAS 計測信号の数値化の検討; 信号解析方法の手順と考え方-演習及び試験(単独)
- (8)平成 26 年 10 月 24 日; Wonju Medical Industry Techno Valley Hall. 【テーマ】医療機器世界市場のシェア拡大のための戦略について(単独)
- (9)平成 26 年 10 月 24 日; Wonju Medical Industry Techno Valley Hall. 【テーマ】日韓共同による医療福祉機器共同開発プラン(組織構成について), (単独)
- (10)平成 26 年 10 月 22 日;延世大学校原州キャンパスバイオメディカル・エンジニアリング学科 Kim Lab.【テーマ】BJAS による歩行および立位屈伸の試験結果報告(単独)

#### 【展示会出展】

(酒谷 薫)(2-1-1)\*

- (1)平成 26 年 11 月 12 日-15 日, ドイツ国際医療機器展示会(MEDICA)に CIGS センサによる血流血管イメージング装置を出品(ジュッセルドルフ, ドイツ)

(長尾光雄・横田 理)(2-1-5, 6)\*

- (2)平成 30 年 10 月 18-19 日, メディカルクリエーションふくしま 2018(第 14 回医療機器展示会), 膝関節等の音響センサ(BJAS)装置, 柔軟物の粘弾性特性評価試験装置, 福島県郡山市
- (3)平成 30 年 10 月 6-7 日, 第 4 回こおりやま産業博, 膝の健康診断, 福島県郡山市
- (4)平成 29 年 10 月 25-26 日, メディカルクリエーションふくしま 2017(第 13 回医療機器展示会), 骨関節音響センサ(BJAS)ならびに柔軟物の粘弾性特性評価試験装置, 福島県郡山市
- (5)平成 28 年 11 月 25-26 日, メディカルクリエーションふくしま 2016(第 12 回医療機器展示会), 変形性膝関節症(膝 OA)診断用音響センサの開発, 福島県郡山市
- (6)平成 28 年 9 月 22-23 日, 12<sup>th</sup>-2016 Gangwon Medical Equipment Show, Knee OA diagnosis support device BJAS sensor development, Wonju (Korea)
- (7)平成 27 年 11 月 11-12 日, メディカルクリエーションふくしま 2015(第 11 回医療機器展示会), 変形性膝関節症(膝 OA)診断用音響センサの開発, 福島県郡山市
- (8)平成 27 年 9 月 8-9 日, 11<sup>th</sup>-2015 Gangwon Medical Equipment Show, Knee OA diagnosis support device BJAS sensor development, Wonju (Korea)
- (9)平成 26 年 10 月 29-30 日, メディカルクリエーションふくしま 2014(第 10 回医療機器展示会), 変形性膝関節症(膝 OA)診断用音響センサの開発, 福島県郡山市
- (10)平成 26 年 10 月 24-25 日, 10<sup>th</sup>-2014 Gangwon Medical Equipment Show, Knee OA diagnosis support device BJAS sensor development, Wonju (Korea)
- (11)平成 26 年 10 月 4-5 日, こおりやま全市元気応援産業フェア 2014, 変形性関節症早期診断用 BJAS(骨関節音響用センサ)の試聴体験, 福島県郡山市

(平野展孝)(3-2-5)\*

- (1)平成 27 年 7 月 29 日-7 月 31 日, 第 10 回 再生可能エネルギー世界展示会 Renewable Energy 2015 Exhibition 「セルロース/ヘミセルロース/リグニン分解酵素群の集積・近接化による協働作用の創出」(JST ブース)(東京ビッグサイト)
- (2)平成 26 年 12 月 3-4 日, REIF ふくしま 2014「ふくしま復興・再生可能エネルギー産業フェア 2014」 「科学技術によるグリーン・イノベーションの創出と東日本大震災からの復興・再生に向けて」(JST ブース)(ビックパレットふくしま)
- (3)平成 26 年 7 月 30 日-8 月 1 日, 第 9 回 再生可能エネルギー世界展示会 Grand Renewable Energy 2014 Exhibition 「セルロース/ヘミセルロース/リグニン分解酵素群の集積・近接化による協働作用の創出」(JST ブース)(東京ビッグサイト)

(山岸賢司)

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

(1)平成 31 年 2 月 8 日, 第 1 回福島テックブラングランプリに分子構造 AR 表示システムを出展(福島県福島市)

【インターネットでの公開状況】

1. 工学部私立大学戦略的基盤形成支援事業成果報告サイト  
[https://www.ce.nihon-u.ac.jp/researchcenter/biomedical\\_engineering/](https://www.ce.nihon-u.ac.jp/researchcenter/biomedical_engineering/)
2. 工学部電気電子工学科統合生体医療工学研究室ホームページ  
<http://sakatani-lab.org/>
3. 工学部生命応用化学科生命分子工学研究室ホームページ  
<http://ch.ce.nihon-u.ac.jp/~haruki/index.html>
4. 工学部生命応用化学科酵素学研究室ホームページ  
<http://ch.ce.nihon-u.ac.jp/~hirano/index.html>

<これから実施する予定のもの>

なし

#### 14 その他の研究成果等

<外部資金獲得状況>(研究代表者)

本研究プロジェクトは、以下に示すように研究参画者による科研費などの外部資金獲得に貢献している。

・科学研究費

(平成 26 年度)

- (1) 酒谷薫 挑戦的萌芽研究「鍼灸によるストレス緩和作用の神経基盤の解明」 交付額:1,170,000 円
- (2) 西本哲也 基盤研究(B)「ヒト胸腹部の損傷メカニズムの解明による災害発生時の安全ガイドラインの作成」 交付額:7,930,000 円
- (3) 尾股定夫 基盤研究(B)「位相シフト法による走査型 Nano-Haptic(ナノ触覚)顕微鏡の開発」 交付額:8,840,000 円
- (4) 長尾光雄 基盤研究(C)「変形性膝関節症の早期防止を目指した診断支援システム用センサおよび計測装置の開発」 交付額:650,000 円
- (5) 鋤野秀三 基盤研究(C)「臓器内『癌』治療用マイクロ波アンテナの開発」 交付額:650,000 円
- (6) 四方潤一 基盤研究(C)「フィードバック制御型テラヘルツ波計測システムの研究」 交付額:2,080,000 円
- (7) 石原務 基盤研究(C)「ポリカチオン荷電性ポリマーを用いない多機能型核酸内包ポリプレックスの開発」 交付額:1,690,000 円
- (8) 齋藤義雄 基盤研究(C)「新規 pH 応答性蛍光核酸による高感度な DNA 一塩基識別法の開発」 交付額:1,690,000 円
- (9) 沼田靖 基盤研究(C)「高含水バイオマス変換プロセスにおけるダブルビームレーザーラマン定量技術の開発」 交付額:650,000 円
- (10) 根本修克 挑戦的萌芽研究「ナノスケールで金属を配置した固体高分子型燃料電池空気極用非貴金属担持炭素触媒創製」 交付額:1,430,000 円
- (11) 平野展孝 挑戦的萌芽研究「植物分解に適した遺伝子組換え嫌気性細菌の作出とバイオリファイナリーへの利用」 交付額:2,340,000 円

(平成 27 年度)

- (1) 酒谷薫 挑戦的萌芽研究「鍼灸によるストレス緩和作用の神経基盤の解明」 交付額:1,170,000 円
- (2) 西本哲也 基盤研究(B)「ヒト胸腹部の損傷メカニズムの解明による災害発生時の安全ガイドラインの作成」 交付額:5,720,000 円
- (3) 長尾光雄 基盤研究(C)「変形性膝関節症の早期防止を目指した診断支援システム用センサおよび計測装置の開発」 交付額:650,000 円
- (4) 四方潤一 基盤研究(C)「フィードバック制御型テラヘルツ波計測システムの研究」 交付額:1,820,000 円
- (5) 石原務 基盤研究(C)「ポリカチオン荷電性ポリマーを用いない多機能型核酸内包ポリプレックスの開発」 交付額:1,560,000 円
- (6) 齋藤義雄 基盤研究(C)「新規 pH 応答性蛍光核酸による高感度な DNA 一塩基識別法の開発」 交付額:1,560,000 円
- (7) 平野展孝 挑戦的萌芽研究「植物分解に適した遺伝子組換え嫌気性細菌の作出とバイオリファイナリーへの利用」 交付額:1,040,000 円

(平成 28 年度)

- (1) 西本哲也 基盤研究(B)「ヒト胸腹部の損傷メカニズムの解明による災害発生時の安全ガイドラインの作成」

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

<p>交付額:2,730,000 円</p> <p>(2) 平野展孝 基盤研究(B)「人工的な代謝酵素複合体(人工メタボロン)の構築と分子設計基盤の確立」 交付額:6,500,000 円</p> <p>(3) 鳶田聡 基盤研究(C)「登山におけるリスク管理手法を共創する映像型コミュニケーションシステムの開発」 交付額:910,000 円</p> <p>(4) 四方潤一 基盤研究(C)「フィードバック制御型テラヘルツ波計測システムの研究」 交付額 1,170,000 円</p> <p>(5) 石原務 基盤研究(C)「ポリカチオン荷電性ポリマーを用いない多機能型核酸内包ポリプレックスの開発」 交付額:1,560,000 円</p> <p>(6) 沼田靖 基盤研究(C)「ラマン分光による不飽和脂肪酸のシストランス異性化の反応機構解明」 交付額:1,170,000 円</p> <p>(7) 齋藤義雄 基盤研究(C)「発光モード変化で微細環境を識別する新規蛍光核酸の開発と遺伝子検出プローブへの応用」 交付額:1,820,000 円</p> <p>(8) 平野展孝 挑戦的萌芽研究「植物分解に適した遺伝子組換え嫌気性細菌の作出とバイオリファイナリーへの利用」 交付額:650,000 円</p> <p>(9) 山岸賢司 若手研究(B)「ハロゲン原子の導入によるタンパク質の構造安定化メカニズムの解明」 交付額:2,340,000 円</p> <p>(平成 29 年度)</p> <p>(1) 平野展孝 基盤研究(B)「人工的な代謝酵素複合体(人工メタボロン)の構築と分子設計基盤の確立」 交付額:4,940,000 円</p> <p>(2) 鳶田聡 基盤研究(C)「オープンラーニングによる登山ヒヤリハットからの実践知の発掘と共有」 交付額:1,820,000 円</p> <p>(3) 長尾光雄 基盤研究(C)「下肢バランス信号の解析による変形性膝関節症の早期診断法の開発」 交付額:3,900,000 円</p> <p>(4) 春木満 基盤研究(C)「RNase H を利用した mRNA の増幅的検出法の開発と薬剤スクリーニングへの応用」 交付額:1,560,000 円</p> <p>(5) 沼田靖 基盤研究(C)「ラマン分光による不飽和脂肪酸のシストランス異性化の反応機構解明」 交付額:3,120,000 円</p> <p>(6) 齋藤義雄 基盤研究(C)「発光モード変化で微細環境を識別する新規蛍光核酸の開発と遺伝子検出プローブへの応用」 交付額:1,430,000 円</p> <p>(7) 石原務 基盤研究(C)「レシチンの化学修飾により体内分布を制御した改良型バイオ医薬(バイオベター)の開発」 交付額:1,560,000 円</p> <p>(8) 大山勝徳 若手研究(B)「対話時の脳波と脳血流の同時計測による脳活動の状態と沈黙の関連性の解明」 交付額:910,000 円</p> <p>(9) 山岸賢司 若手研究(B)「ハロゲン原子の導入によるタンパク質の構造安定化メカニズムの解明」 交付額:1,560,000 円</p> <p>(平成 30 年度)</p> <p>(1) 平野展孝 基盤研究(B)「人工的な代謝酵素複合体(人工メタボロン)の構築と分子設計基盤の確立」 交付額:4,940,000 円</p> <p>(2) 鳶田聡 基盤研究(C)「オープンラーニングによる登山ヒヤリハットからの実践知の発掘と共有」 交付額:1,040,000 円</p> <p>(3) 長尾光雄 基盤研究(C)「下肢バランス信号の解析による変形性膝関節症の早期診断法の開発」 交付額:650,000 円</p> <p>(4) 村山嘉延 基盤研究(C)「透明帯(ZP)複屈折の定量イメージングによる未受精卵の品質診断」 交付額:2,210,000 円</p> <p>(5) 春木満 基盤研究(C)「RNase H を利用した mRNA の増幅的検出法の開発と薬剤スクリーニングへの応用」 交付額:1,560,000 円</p> <p>(6) 沼田靖 基盤研究(C)「ラマン分光による不飽和脂肪酸のシストランス異性化の反応機構解明」 交付額:650,000 円</p> <p>(7) 山岸賢司 基盤研究(C)「RNA アプタマーの分子認識メカニズムの解明」 交付額:1,820,000 円</p> <p>(8) 齋藤義雄 基盤研究(C)「発光モード変化で微細環境を識別する新規蛍光核酸の開発と遺伝子検出プローブへの応用」 交付額:1,430,000 円</p> <p>(9) 石原務 基盤研究(C)「レシチンの化学修飾により体内分布を制御した改良型バイオ医薬(バイオベター)の開発」 交付額:1,430,000 円</p> <p>(10) 根本修克 基盤研究(C)「フタロシアニン複合体の焼成による革新的な固体高分子型燃料電池空気極用触媒の創製」 交付額:1,300,000 円</p>
---

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

・その他競争的研究費

- (1) 山岸賢司 科学技術振興機構研究成果展開事業 地域産学バリュープログラム「計算化学手法による革新的な抗体精製用 RNA アプタマーの開発」総額:3,000,000 円(平成 29 年 12 月～平成 30 年 11 月)
- (2) 山岸賢司 科学技術振興機構研究成果展開事業マッチングプランナープログラム第 1 回探索試験「計算化学手法を用いた新規 RNA アプタマーの設計手法の開発」総額:1,700,000 円(平成 27 年 10 月～平成 28 年 9 月)
- (3) 山岸賢司 学内大型競争資金採択(日本大学学術研究助成金 社会実装研究:平成 31-32 年度)「計算化学手法を用いた新規 RNA アプタマーの設計手法の開発と応用」(交付額:13,790,000 円)

・共同研究費

- (1) 酒谷薫 ローム(株)「生体の血管・血流をICG蛍光にて観察するための光学的イメージング技術の研究」総額:2,000,000 円(平成 28 年 4 月 1 日～平成 29 年 3 月 31 日)
- (2) 酒谷薫 ローム(株)「CIGSイメージセンサを用いた先端的医療福祉機器技術の開発」総額:3,000,000 円(平成 27 年 4 月 1 日～平成 28 年 3 月 31 日)
- (3) 酒谷薫 (株)日立ハイテクノロジーズ「NIRSによるストレス・認知機能医療福祉機器の評価システムの研究開発」総額:200,000 円(平成 28 年 4 月 1 日～平成 29 年 3 月 31 日)
- (4) 酒谷薫 (株)デーエイチシー「中高齢者の能と心の健康増進に置ける遺伝子の役割」総額:1,000,000 円(平成 28 年 11 月 1 日～平成 29 年 10 月 31 日)
- (5) 山口脩 アステラス製薬(株)「様々な排尿障害ラットモデルにおける膀胱機能改善作用の検討」総額:5,500,000 円(平成 28 年 1 月 1 日～平成 28 年 12 月 31 日)
- (6) 長尾光雄 平成 27 年 1 月～3 月, (有)エム・ダブル・ティー;イカ内臓液粉末プラント 補助事業, 総額 500 万円, 分担研究
- (7) 四方潤一 平成 29 年度, 理化学研究所共同研究「ブルズアイ構造におけるプラズモン共鳴を用いた高効率テラヘルツ電磁波結合に向けた研究」, 総額 240 万円

・委託研究費

- (1) 酒谷薫 ローム(株)「生体の血管・血流を非侵襲的に観察するための光学的イメージング医療機器の開発・研究」総額:2,000,000 円(平成 27 年 4 月 1 日～平成 28 年 3 月 31 日)

・研究奨励寄付金

- (1) 酒谷薫 (株)エヌジェイアイ「ICTヘルスケア分野の研究開発の発展のため」総額:10,000,000 円(平成 29 年 4 月 1 日～平成 30 年 3 月 31 日)
- (2) 酒谷薫 メディネットインターナショナル(株) 総額:1,000,000 円(平成 29 年度)
- (3) 酒谷薫 太陽生命(株) 総額:5,500,000 円(平成 29 年度)
- (4) 酒谷薫 一般社団法人脳神経疾患研究所 総額:12,500,000 円(平成 27～29 年度)
- (5) 春木満 久光製薬(株)「廃用性膀胱収縮のメカニズムの解明」総額:500,000 円(平成 28 年 5 月 12 日～平成 29 年 3 月 31 日)

・補助金

- (1) 酒谷薫 郡山市 2025 年問題対策・高齢者見守りシステム実証実験事業(代表者)平成 28-30 年度、総額:5,841,000 円
- (2) 酒谷薫 NEDO 事業(代表者)「IoT を活用した新産業モデル創出基盤整備事業:IoT 活用による高齢者等の健康管理と認知症等の予防・改善につながるサービス創出に係る調査」平成 29 年度、総額:14,989,000 円
- (3) 長尾光雄 平成 30 年度補助金(公募), 福島県;東京オリンピック・パラリンピックで世界にアピールする医療福祉機器開発事業費補助金, 総額 2100 万円, 分担研究
- (4) 長尾光雄 平成 29 年度補助金(公募), 福島県;東京オリンピック・パラリンピックで世界にアピールする医療福祉機器開発事業費補助金, 総額 2800 万円, 分担研究
- (5) 長尾光雄 平成 28 年度 ふくしま医療福祉機器(救急・災害対応医療機器)開発事業費補助金, 福島県, 総額 1400 万円, 分担研究
- (6) 横田理・長尾光雄 平成 27 年度 ふくしま医療福祉機器(救急・災害対応医療機器)開発事業費補助金, 福

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

島県, 総額 1400 万円, 分担研究

- (7) 横田理・長尾光雄 平成 26 年度 ふくしま医療福祉機器(救急・災害対応医療機器)開発事業費補助金, 福島県, 総額 1400 万円, 分担研究

<他大学との共同研究>

・酒谷は, 以下の大学と共同研究を行っている。

- (1) ベルガモ大学(イタリア): NIRS によるストレス評価法開発(1-1)\*  
 (2) 福島県立医科大学心臓外科: 心血管外科領域における CIGS イメージセンサを用いた血流イメージング装置の臨床研究(2-1-1)\*  
 (3) 福島県立医科大学神経内科: TRS による脳機能計測に関する臨床研究(1-1)\*  
 (4) 東京歯科大学: 咬合不全による脳機能障害に関する臨床研究(1-1)\*  
 ・長尾, 横田(2-1-6)\* は以下のように国内外との共同研究を実施している。  
 (1)平成 29 年 9 月～継続中; 佐賀大学理工学部機械システム工学科, エムディ・ティ・アイ・カーン准教授  
 【内容】AE センサとの比較, 佐賀大学医学部との共同研究による臨床と工学知見の整合性及び診断エビデンスの検討  
 (2)平成 27 年 10 月～継続中; 日本大学生産工学部数理情報工学科, 見坐地 一人教授  
 【内容】筋骨格モデリング解析システム SIMM を用いて計測した信号の要因を下肢筋骨格系力学モデルから推測する, また改善策の検討。  
 (3)平成 26 年 4 月～継続中; 延世大学保健科学部バイオメディカルエンジニアリング学科, キム ヨンホ教授  
 【内容】バイオエンジニアリングの視点から信号解析とセンサ開発, 院生や学部生の研究テーマとして進めている。  
 ・春木(3-2-2)\* は富山大学和漢医薬学総合研究所の平成 28 年度探索研究プロジェクトに採択され, 生薬ライブラリーを用いた癌などの治療薬の探索についての共同研究を実施した(～平成 30 年 3 月)。

<医工連携>

- ・総合南東北病院: 脳神経外科領域における CIGS イメージセンサを用いた血流イメージング装置の臨床研究(2-1-1)\*  
 ・南東北春日リハビリテーション病院: TRS による認知症の早期診断法の開発(1-1)\*, 膝 OA の早期診断支援システムの開発(2-1-6)\*  
 ・郡山医療介護病院: 高齢女性に対する化粧療法の実証実験(1-4)\*

<企業との連携>

・酒谷は, 以下の企業と共同研究を行っている。

- (1) ローム: CIGS センサを用いた血流イメージング装置の開発(2-2-1)\*  
 (2) デザイニウム: 電子式水道メータによる遠隔見守りシステムの開発(1-2)\*  
 共同開発しているキネクトを使用した在宅リハビリ用支援システム(2-1-3)\* は, 平成 26 年度ふくしま医療福祉機器開発事業費補助金(1000 万円)に採択され, 現在, 実用化を検討中である。  
 (3) 浜松ホトニクス: ベルガモ大学との共同研究に対して(1-1)\*  
 (4) エフコム: ICT による高齢者遠隔見守りシステムの開発(1-2)\*  
 (5) 資生堂: 化粧療法の実施・評価(1-4)\*  
 (6) エヌジェイアイ: 睡眠センサ(安心ひつじ)の開発(1-2)\*  
 (7) 富士ソフト: ネットワークロボットを用いた認知機能評価法の開発(1-1)\*  
 (8) 日立ハイテクノロジーズ: 携帯型 NIRS を用いたストレス評価法の開発(1-1)  
 (9) デーエイチシー: 非薬物療法による認知症予防法の開発(1-4)\*  
 (10) ヒューマン: 認知症診断法の開発 (1-1)\*  
 (11) アルファ電子: CIGS イメージセンサを用いた血流イメージング装置の開発(2-1-1)\*  
 (12) テレビュー福島: ビデオモニターによる在宅医療システムの開発(1-2)\*  
 ・長尾, 横田(2-1-5, 6)\* は, 以下のように企業と共同で医療機器等の開発を行っている。  
 (1)2016.04-2017.03, 神田産業(株)、平成 26 年度ふくしま医療福祉機器開発補助事業「移動型 ER(緊急手術室)試作機の工学的総合検証」、ハニリアルボードとエッジガードの接着強度およびエッジガード接合強度試験。  
 (2)2016.01-2016.04, (有)エム・ダブル・ティー、油水分離・濃縮粉末化装置の工学的総合検証。  
 (3)2015.04-2016.03, 神田産業(株)、平成 26 年度ふくしま医療福祉機器開発補助事業「移動型 ER(緊急手術室)試作機の工学的総合検証」、ハニリアルパネル素材の強度試験。

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

(4)2015.01-2015.03、神田産業(株)、平成 26 年度ふくしま医療福祉機器開発補助事業「移動型 ER(緊急手術室)試作機の工学的総合検証」。

- ・春木、石原(3-2-2)\*は既存薬物ライブラリーを用いた癌などの治療薬の探索について平成 28 年度から LTT バイオファーマ社と共同研究開始。
- ・山口(3-2-4)\*は、平成 27 年度までアステラス製薬(株)により開設された寄付講座「排尿障害治療薬及び診断機器の開発」(2 億円/5 年)を担当し、平成 28 年度も共同研究として継続。
- ・山口(3-2-4)\*は、スリーピーシステムズ社と電子排尿日誌システムを共同開発し、平成 27 年度ふくしま医療福祉機器開発事業費補助金(2500 万円)を獲得した。
- ・石原(3-2-7)\*は、DDS の開発に関して LTT バイオファーマ社と共同研究。
- ・村山(2-2-2)\*は、アストロデザイン株式会社と、透過型レーザー顕微鏡を用いた透明帯複屈折率の定量測定についての共同研究を実施。
- ・村山(2-2-2)\*は、キューオーエル株式会社と、ウェアラブル機器による基礎体温計測と更年期管理についての共同研究を実施。
- ・道山(2-2-1)\*は、本プロジェクトをきっかけとして、(株)庄内クリエート工業(山形県)、ハーモナイズ(株)(福島県)との共同研究を進めており、「リング型電極板によるマイクロ波ハイパーサーミア装置の開発」を計画、現在進行中である。

#### <地元自治体との連携>

- ・郡山市との連携(1-2)\*:平成 28 年 1 月、日本大学工学部と郡山市は共同研究の協定を締結し、「高齢者見守りシステム実証実験」を実施している(平成 30 年 3 月まで)。

#### <テレビ報道>

(酒谷 薫)(1-2)\*

- (1)平成 28 年 1 月 22 日 福島テレビ(FTV)「郡山市週間トピックス」  
(郡山市高齢者見守り実証実験事業における小山田地区健康相談会の様子を放映)
- (2)平成 28 年 1 月 22 日 福島中央テレビ(FCT)「郡山市週間トピックス」  
(郡山市高齢者見守り実証実験事業における小山田地区健康相談会の様子を放映)
- (3)平成 28 年 1 月 20 日 テレビユー福島(TUF)「郡山市週間トピックス」  
(郡山市高齢者見守り実証実験事業における小山田地区健康相談会の様子を放映)
- (4)平成 28 年 1 月 17 日 福島放送(KFB) ふくしまスーパーJチャンネル内ニュース特集コーナー  
(郡山市高齢者見守り実証実験事業における小山田地区健康相談会の様子、実証実験協力者の自宅に実際に設置されているセンサ類の様子や協力者へのインタビューを放映)

#### <新聞報道>

(酒谷 薫)(1-1, 2, 4)\*

- (1)平成 29 年 6 月 10 日 福島民報「認知症の「前兆」早期発見 日大工学部 健診の血液検査で簡単に」
- (2)平成 29 年 5 月 17 日 日本経済新聞「日大工学部が簡易判定法 認知症の予防・抑制 期待」
- (3)平成 29 年 2 月 20 日 日本経済新聞「介護予防に IoT 活用 日大工学部、18 年度に実証実験 センサーで見守りなど」
- (4)平成 29 年 2 月 15 日 日本経済新聞「東北人の一計「先端技術と『お節介』で高齢者見守り」地域包括ケアモデルに」
- (5)平成 29 年 1 月 24 日 福島民報「健康増進へ意見交換 医用工学研究会 郡山で設立総会」
- (6)平成 28 年 11 月 15 日 福島民友「知の現場『脳機能測定で健康管理』」
- (7)平成 28 年 6 月 11 日 室蘭民放「認知症悪化をメイクで防ぐ 介護現場で『化粧療法』」
- (8)平成 28 年 6 月 11 日 岐阜新聞「『自分でメイク』認知症悪化防止 介護施設で化粧療法」
- (9)平成 28 年 6 月 11 日 徳島新聞「化粧療法で気分明るく」
- (10)平成 28 年 6 月 11 日 河北新聞「自分でメイク認知症悪化防ぐ」
- (11)平成 28 年 6 月 11 日 山陽新聞「化粧で認知症悪化防ぐ」
- (12)平成 28 年 6 月 11 日 信濃毎日新聞「認知症悪化メイクで防ぐ 介護施設で『化粧療法』脳を活性化」
- (13)平成 28 年 6 月 7 日 福島民報「中学生向け医工連携人材育成事業 医療の最前線中学生に紹介」
- (14)平成 28 年 6 月 6 日 福島民友「高齢者の予防医学で支援機器の開発紹介 日大工学部が研究報告」
- (15)平成 28 年 6 月 6 日 福島民報「医工連携の成果報告 日大工学部 武藤教授が講演」
- (16)平成 28 年 1 月 13 日 福島民報「高齢者見守りシステム実証実験 郡山市と日大工学部が協定」
- (17)平成 27 年 11 月 24 日 福島民報「次世代のヘルスケア産業探ろう」
- (18)平成 27 年 9 月 11 日 福島民友「高齢者の安否見守りシステム 産学官連携で実証実験」

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

- (19) 平成 27 年 7 月 20 日 福島民報「次世代ヘルスケアを提案 郡山でフォーラム」  
 (20) 平成 27 年 7 月 11 日 福島民報「18 日に健康医療福祉産業フォーラム」  
 (21) 平成 27 年 6 月 7 日 福島民報「医工連携研究の成果報告」  
 (平野展孝)(3-2-5)\*  
 (1) 平成 27 年 2 月 17 日 福島民友「環境、健康 活用図る」

<受賞>

本プロジェクトに参画する教員・大学院生が、各学会等において受賞している。

(教員)

1. 長尾光雄, (公社)日本設計工学会秋季講演優秀発表賞受賞  
「膝関節可動域角度計の性能とバイオメカニクス」(平成 30 年 5 月 26 日)(2-1-6)\*
2. 長尾光雄, (公社)日本設計工学会創立 50 周年記念表彰(設計の礎賞)受賞(平成 28 年 5 月 28 日)
3. 横田 理, 平成 27 年度日本学術振興会特別研究員等審査会専門委員(書面担当)表彰受賞

(大学院生)

1. (公社)日本設計工学会武藤栄次賞優秀学生賞受賞(大学院修士課程修了部門)  
菊地達彦, 指導教員 長尾光雄, 研究題目「変形性膝関節症早期診断支援システムの開発」(平成 31 年 3 月 25 日, 東京, )(2-1-6)\*
2. (公社)日本設計工学会東北支部研究発表講演会優秀発表賞受賞  
山田悠人, 長尾光雄, 横田 理「空気噴流を用いたヒステリシスループ法による動的粘弾性特性に関する研究」(平成 30 年 11 月 17 日, 名取)(2-1-5)\*
3. トーゴーの日 - バイオデータベース: つないで使う -, 最優秀ポスター賞受賞  
渡邊妙子, 吉田尚恵, 武田伊織, 小野洋一, 中野善夫, 山岸賢司, 「ライフサイエンスデータベースを利活用したバイオインフォマティクス研究」(平成 30 年 10 月 5 日, 東京)
4. 情報計算化学生物(CBI)学会 2017 年 優秀発表賞(Excellent Poster Award) 受賞  
H. YOSHIDA, M. SEKIGUCHI, K. MASUKAWA, S. YAMAZAKI, E. INOMATA, K. AKITA, T. ISHIKAWA, T. SAKAMOTO, K. YAMAGISHI, 「Structure and Dynamics of RNA Aptamer to Human Immunoglobulin G」(平成 29 年 10 月 3 日, 船堀)(3-2-6)\*
5. 平成 29 年化学系学協会東北大会 優秀ポスター賞受賞  
H. YOSHIDA, M. SEKIGUCHI, K. AKITA, E. INOMATA, T. ISHIKAWA, T. SAKAMOTO, K. YAMAGISHI, 「Theoretical study on the structure and dynamics of RNA aptamer to human immunoglobulin G」(平成 29 年 9 月 16 日, 盛岡)
6. 平成 30 年化学系学協会東北大会 優秀ポスター賞受賞  
武田伊織, 山岸賢司, 「化学教育への展開を目指した分子構造 AR 表示システムの開発」(平成 30 年 9 月 15 日, 秋田)
7. 平成 30 年度化学系学協会東北大会優秀ポスター賞受賞  
柳昌樹, 白岩昭吾, 齋藤義雄「Development of a novel fluorescent benzo[g]imidazo[4,5-c] quinoline nucleoside for monitoring base-pair-induced protonation with cytosine」(平成 30 年 9 月 15 日, 秋田)
8. 第 10 回日本応用糖質科学会東北支部会若手研究発表会優秀賞  
上沢七海, 星野優人, 伊藤博, 小林厚志「ホウ砂含有糊化澱粉の乾燥の速度論的解析」(平成 30 年 7 月 7 日, 米沢)(3-1-4)\*
9. 第 17 回日本蛋白質科学会年会 ポスター賞受賞  
吉田尚恵・関口真裕・秋田一雅・猪股恵美礼・野村祐介・石川岳志・坂本泰一・山岸賢司, 「分子シミュレーションを用いた RNA アプタマーの設計手法の開発」(平成 29 年 6 月 21 日, 仙台)
10. 情報計算化学生物(CBI)学会 2016 年最優秀発表賞(Best Poster Award) 受賞  
H. Yoshida, T. Fukaya, M. Sekiguchi, E. Inomata, K. Akita, T. Ishikawa, T. Sakamoto, K. Yamagishi, 「Molecular Simulation Analysis of RNA Aptamer to Human Immunoglobulin G」(平成 28 年 10 月 25 日, 船堀)(3-2-6)\*
11. 2016 年度日本応用糖質科学会大会ポスター賞受賞  
星野優人, 伊藤博, 小林厚志「澱粉のゲル形成に対する各種塩基添加効果」(平成 28 年 9 月 15 日, 福山)(3-1-4)\*
12. CME2016 Best Paper Award 受賞  
Y. Murayama, Y. Sato, L. Hu, K. Sakatani, 「Application of NIRS to Mind and Brain Health」(平成 28 年 8 月 4 日, 栃木)(1-1)\*
13. 日本分析学会第 64 回年会若手優秀ポスター賞受賞

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

月岡聖也, 沼田 靖, 田中裕之「ラマン分光法による構造類似分子混合物の多変量解析を用いた定量分析」(平成 27 年 9 月 9 日, 福岡)(3-1-3)\*

14. 2014 高分子学会東北支部研究発表会若手優秀発表賞受賞

服部龍一, 花村仁嗣, 根本修克「スピロ型複素環構造を有するポリ(テトラメチルシリアリーレンシロキサン)誘導体の合成とその物性」(平成 26 年 11 月 14 日, 郡山)

15. 平成 26 年度化学系学協会東北大会優秀ポスター受賞

花村仁嗣, 根本修克「ベンゾチアジアゾール骨格を有するポリ(テトラメチルシリアリーレンシロキサン)誘導体の合成とその物性」(平成 26 年 9 月 20 日, 米沢)

<特許取得状況>

- (1) 酒谷薫(ほか共願発明者4名有), 共願人: ローム(株), 光学的イメージング医療システム及びカメラ, 特開 2015-202316, 出願日:平成 26 年 4 月 16 日, 公開日:平成 27 年 11 月 16 日 (2-1-1)\*
- (2) 酒谷薫, 鳥田聡, 宗像忠夫, 遠隔患者支援システム, 特願:2016-061513, 出願日:平成 28 年 3 月 25 日 (1-2)\*
- (3) 酒谷薫, 松本隆, 認知症判定得点算出装置及びそのプログラム, 特願:2016-189484, 出願日:平成 28 年 9 月 28 日 (1-1)\*
- (4) 遠藤拓, 山口脩, 遠藤多恵子, 亀本順志, 我妻 優, 人工括約筋, 特開 2016-140457, 出願日:平成 27 年 1 月 30 日, 公開日:平成 28 年 8 月 8 日 (2-2-3)\*
- (5) 齋藤義雄, 横山祥太, 鈴木 梓, ウラシルヌクレオチド誘導体、ウラシルヌクレオチド誘導体及びポリヌクレオチド誘導体ならびにそれらを含むプローブ, 特開 2015-221769 (P2015-221769A), 出願日:平成 26 年 5 月 23 日, 公開日:平成 27 年 12 月 10 日 (3-1-1)\*
- (6) T. Mizushima, T. Ishihara, H. Liu, Nanoparticle containing prostaglandin I2 derivative, United State Patent, Patent No. US9161986B2, Date of Patent Oct. 20, 2015 (3-2-7)\*
- (7) 水島徹, 石原務, 劉紅星, プロスタグランジン I2 誘導体を含有するナノ粒子, 特許番号第 5780775 号, 登録日:平成 27 年 7 月 24 日 (3-2-7)\*
- (8) T. Ishihara, Y. Mizushima, A. Mizushima, Nanoparticles containing water-soluble non-peptide low-molecular weight drug, United State Patent, Patent No. US8916206B2, Date of Patent Dec. 23, 2014 (3-2-7)\*
- (9) 山岸賢司, 見越大樹, 権寧博, 橋本修, 新規転写産物抽出装置, 及び新規転写産物抽出プログラム, 特願 2015-192288, 出願日:平成 27 年 9 月 29 日 (3-1-5)\*
- (10) 山岸賢司, 関口真裕, 吉田尚恵, 野村祐介, 坂本泰一, 石川岳志, 核酸アダプター, 固相担体, ヒトIgG精製用カラム, 及びヒトIgGの精製方法, 特願 2017-02317, 出願日:平成 29 年 2 月 10 日 (3-2-6)\*
- (11) 村山嘉延, 体温解析装置, 体温解析プログラム及び体温解析方法, 特願 2019-018929, 出願日:平成 31 年 2 月 5 日(2-2-2)\*
- (12) 酒谷薫, 大山勝徳, 生体機能についての医学的検査の得点判定装置, 及びプログラム, 特開 2018-149168, 出願日:平成 29 年 3 月 14 日, 公開日:平成 30 年 9 月 27 日 (1-1)\*

<その他>

- (1) 平成 30 年 8 月;「Sensors and Materials」誌掲載論文の試作センサの写真が表紙に採用(長尾光雄)(2-1-6)\*  
Knee Acoustic Emission Characteristics of the Healthy and the Patients with Osteoarthritis Using Piezoelectric Sensor  
Dageong Choi, Soonjae Ahn, Jeseong Ryu, Mitsuo Nagao, Youngho Kim, Sensors and Materials (2018) 30, 1629-1641.
- (2) 平成 29 年 9 月;「Tetrahedron Letters」誌掲載論文の研究結果が表紙に採用(小林厚志)(3-1-4)\*  
UV absorption of n-alkyl 1-thio-β-D-glucopyranosides and its utilization in chromatographic separation  
Hiroshi Itoh, Fabio Pichierri, and Atsushi Kobayashi, Tetrahedron Letters (2017) 58, 368-3780.
- (3) 本プロジェクトに参画する大学院生(吉田尚恵 指導:山岸賢司)が, 平成 29 年度日本学術振興会特別研究員(DC1)に採用 (3-2-6)\*。
- (4) *Org. Biomol. Chem.*誌の“Hot article”に選出(齋藤義雄)(3-1-1)\*  
Design and synthesis of a novel fluorescent benzo[g]imidazo[4,5-c]quinoline nucleoside for monitoring base-pair-induced protonation with cytosine: distinguishing cytosine via changes in the intensity and wavelength of fluorescence.  
S. Siraiwa, A. Suzuki, R. Katoh, Y. Saito, *Org. Biomol. Chem.* (2016) 14, 3934-3942.  
“2016 Hot Articles in Organic and Biomolecular Chemistry”
- (5) *Applied and Environmental Microbiology* 誌の“Spotlight”に選出(平野展孝)(3-2-5)\*  
Stoichiometric Assembly of Cellulosome Generates Maximum Synergy for the Degradation of Crystalline

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

Cellulose, as Revealed by *In Vitro* Reconstitution of the *Clostridium thermocellum* Cellulosome.  
 Hirano, K., Nihei, S., Hasegawa, H., Haruki, M., and Hirano, N.  
*Appl. Environ. Microbiol.* (2015) 81, 4756–4766.  
 “Spotlight” of the Volume 81, Issue 14  
 “Articles of Significant Interest Selected from This Issue by the Editors”

## 15 「選定時」に付された留意事項とそれへの対応

### <「選定時」に付された留意事項>

大規模な組織の中、3テーマの関連性が不明確であり、プロジェクト全体の統一性があいまいであるので、その点に留意すること。

### <「選定時」に付された留意事項への対応>

本プロジェクトの課題1は脳神経医学、情報科学、バイオメカニクス、課題2は機械工学、電気電子工学、課題3は応用化学、生命化学のそれぞれ異なった方向からのアプローチにより、予防・ケア、診断、治療に関する技術を開発し、本プロジェクトはこれらを結集することにより Active aging の達成を目指すものである（図1参照）。例えば、アルツハイマー病は脳の虚血を引き起こす高血圧等の全身性の生活習慣病とも密接に関係しているので、課題1の「一般血液生化学検査データによる軽度認知機能障害の診断」によりそのリスクを判定する。そして課題1の非薬物療法、課題2のリハビリ支援システムを利用した運動療法による予防に加え、課題3のアミロイドβ凝集抑制化合物、高血圧予防効果を有する食品成分や水素水によって多面的に予防を行うことを検討している。さらに、課題1～3の技術を結集して図2のような予防・診断・治療モデルが想定される。

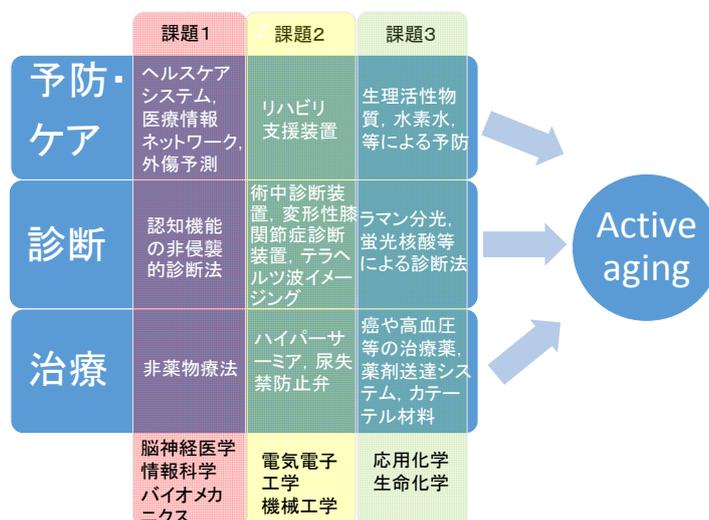


図1 本プロジェクトの課題間の関連

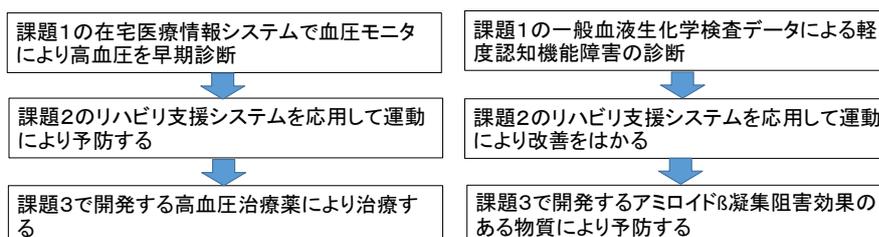


図2 課題1～3の技術を結集した予防・診断・治療モデル

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

また、各課題の達成のために、異なる専門分野間での材料や技術の提供などが必要であり、以下に示すように課題間で効果的に連携を行うことにより研究が推進され、成果が得られている。

- ・酒谷は非接触モーションセンサー（キネクト、マイクロソフト社製）を、課題1において呼吸数を非接触で計測する方法の開発に利用するとともに、課題2においてリハビリ支援システムの開発にも利用している。

- ・長尾、横田の変形性膝関節症の開発（課題2）においては、酒谷（課題1、2）が計測技術や臨床試験立案について協力している。

- ・尿失禁防止弁は、泌尿器科医師である山口（課題3）の協力のもとに遠藤（課題2）が試作品を設計・作成するなど共同で開発を進めており、山口は動物実験による評価も行っている。

- ・山岸（課題3）が進めている RNA シーケンシングによる診断法の開発では、見越（課題1）がデータ処理のためのプログラム作成を担当している。

以下に計画されていた連携については、研究期間内には実施に至らなかったが、今後も継続して実施を目指す。

- ・動脈硬化の術中モニタリング法の開発を目指し、春木（課題3）が近赤外蛍光を用いた動脈硬化プラーク検出法の開発を進めており、酒谷（課題2）が近赤外光イメージセンサ技術により生体内での評価を行う。

- ・脳腫瘍をハイパーサーミアによって治療することを目指し、春木（課題3）がグリオーマ細胞に集積する磁気微粒子の開発を進めており、鋤野・道山（課題2）が高周波発生装置により高周波を照射してグリオーマ細胞を死滅させる。

- ・四方（課題2）によるテラヘルツイメージング装置の開発では、観察に使用する癌細胞や正常細胞を春木（課題3）が提供する。

また、課題間の交流により、小林（課題3）と村山（課題2）は、細胞間に生じる現象を解明することにより新たな医用工学技術へと発展させることを目指した取り組みを計画している。具体的には、小林による細胞表層の模倣物質のラマンスペクトル測定が可能になったので、沼田（課題3）や村山（課題2）と連携して、実際の細胞を用いて細胞表層の時空間解析を行う予定である。今後「工学研究所プロジェクト」の「生物境界面の機能工学プロジェクト」として活動を行う。

#### <「中間評価時」に付された留意事項>

該当なし

#### <「中間評価時」に付された留意事項への対応>

該当なし

法人番号	131075
プロジェクト番号	S1411017

## 16 施設・装置・設備・研究費の支出状況(実績概要)

(千円)

年度・区分	支出額	内 訳						備考
		法人負担	私学助成	共同研究機関負担	受託研究等	寄付金	その他( )	
平成26年度	施設	0						
	装置	0						
	設備	26,677	11,639	15,038				
	研究費	35,500	19,959	15,541				
平成27年度	施設	0						
	装置	0						
	設備	17,172	5,753	11,419				
	研究費	45,800	27,140	18,660				
平成28年度	施設	0						
	装置	0						
	設備	0						
	研究費	50,017	33,144	16,873				
平成29年度	施設	0						
	装置	0						
	設備	0						
	研究費	50,000	29,981	20,019				
平成30年度	施設	0						
	装置	0						
	設備	0						
	研究費	50,000	35,570	14,430				
総額	施設	0	0	0	0	0	0	0
	装置	0	0	0	0	0	0	0
	設備	43,849	17,392	26,457	0	0	0	0
	研究費	231,317	145,794	85,523	0	0	0	0
総計	275,166	163,186	111,980	0	0	0	0	

法人番号

131075

17 施設・装置・設備の整備状況（私学助成を受けたものはすべて記載してください。）  
 《施設》（私学助成を受けていないものも含め、使用している施設をすべて記載してください。）（千円）

施設の名 称	整備年度	研究施設面積	研究室等数	使用者数	事業経費	補助金額	補助主体
次世代工学技術 研究センター	平成13年度	1715.15m <sup>2</sup>	18室	50名	509,500	254,750	私学助成

※ 私学助成による補助事業として行った新增築により、整備前と比較して増加した面積

0 m<sup>2</sup>

《装置・設備》（私学助成を受けていないものは、主なもののみを記載してください。）（千円）

装置・設備の名称	整備年度	型 番	台 数	稼働時間数	事業経費	補助金額	補助主体
<b>(研究装置)</b>							
動物実験システム	平成13年度	サブリナ他	1式	1094 h	237,300	118,650	私学助成
触覚センサー素子開発用UV コンフォーカルレーザー顕微鏡システム	平成13年度	IX70-4CH-UV Ar-HeNeGR他	1式	2189 h	48,339	24,496	私学助成
				h			
				h			
				h			
<b>(研究設備)</b>							
電界放射走査電子顕微鏡	平成13年度	JSM-6500	1式	2189 h	31,500	21,000	私学助成
触覚センサー素子開発用細胞培養システム	平成13年度	CCV-1900E他	1式	2189 h	9,996	6,664	私学助成
ドラフトチャンバー	平成13年度	DF-11AK	1式	2189 h	13,230	8,820	私学助成
ガスクロマトグラフ型質量分成計	平成21年度		1式	2189 h	19,950	13,300	私学助成
動物実験用撮影装置	平成21年度		1式	2189 h	9,900	6,600	私学助成
農は解析装置(光トポグラフィ)	平成22年度		1式	2189 h	37,000	24,666	私学助成
位相検波式THZ イメージシステム	平成26年度	LCTI-02	1式	50 h	6,955	4,290	私学助成
3Dプリンター	平成26年度	FOUTUS250mc	1式	100 h	9,980	4,738	私学助成
時間分解分光システム	平成26年度	TRS-21(2ch)	1式	350 h	9,742	6,010	私学助成
日立高速アミノ酸分析計	平成27年度	L-8900型	1式	450 h	17,172	11,419	私学助成
				h			
				h			
				h			
<b>(情報処理関係設備)</b>							
なし				h			
				h			
				h			
				h			
				h			

法人番号

131075

## 18 研究費の支出状況

(千円)

年 度	平成 26 年度		
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳	
		主 な 使 途	金 額
教 育 研 究 経 費 支 出			
消 耗 品 費	22,770	実験用材料・部品等	22,770
光 熱 水 費			
通 信 運 搬 費	1	送料	1
印 刷 製 本 費	137	研究広報	137
旅 費 交 通 費	889	研究情報収集	889
報 酬 ・ 委 託 料	1,920	研究補助報酬	117
賃 借 料	37	備品借用料	37
雑 費	816	学会参加費等	816
計	26,570		
ア ル バ イ ト 関 係 支 出			
人 件 費 支 出 (兼務職員)	2,210		2,210
教育研究経費支出			
計	2,210		
設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)			
教育研究用機器備品	4,920	実験・計測等	4,920
図 書			
計	4,920		
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出			
リサーチ・アシスタント			
ポスト・ドクター			
研究支援推進経費	1,800		1,800
計	1,800		

(千円)

年 度	平成 27 年度		
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳	
		主 な 使 途	金 額
教 育 研 究 経 費 支 出			
消 耗 品 費	19,852	実験用材料・部品等	19,852
光 熱 水 費			
通 信 運 搬 費	2	送料	2
印 刷 製 本 費	425	研究広報	425
旅 費 交 通 費	2,749	研究情報収集	2,749
報 酬 ・ 委 託 料	2,998	研究補助報酬	2,998
修 繕 費	155	装置修理	155
雑 費	244	学会参加費	244
( )			
計	26,425		
ア ル バ イ ト 関 係 支 出			
人 件 費 支 出 (兼務職員)	3,459		3,459
教育研究経費支出			
計	3,459		
設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)			
教育研究用機器備品	9,151	実験・計測等	9,151
図 書			
計	9,151		
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出			
リサーチ・アシスタント			
ポスト・ドクター	4,400		4,400
研究支援推進経費	2,365		2,365
計	6,765		

法人番号	131075
------	--------

(千円)

年 度	平成 28 年度		
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳	
		主 な 使 途	金 額
教 育 研 究 経 費 支 出			
消 耗 品 費	20,676	実験用材料・部品等	20,676
光 熱 水 費			
通 信 運 搬 費	27	送料	27
印 刷 製 本 費	446	研究広報	446
旅 費 交 通 費	2,198	研究情報収集	2,198
報 酬 ・ 委 託 料	1,119	研究補助報酬	1,119
修 繕 費	83	装置修理	83
雑 費	497	学会参加費	497
( )			
計	25,046		
ア ル バ イ ト 関 係 支 出			
人 件 費 支 出 (兼務職員)	4,474		4,474
教育研究経費支出			
計	4,474		
設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)			
教育研究用機器備品	9,094	実験・計測等	9,094
図 書			
計	9,094		
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出			
リサーチ・アシスタント			
ポスト・ドクター	4,800		4,800
研究支援推進経費	6,603		1,800
計	11,403		

(千円)

年 度	平成 29 年度		
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳	
		主 な 使 途	金 額
教 育 研 究 経 費 支 出			
消 耗 品 費	19,497	実験材料・部品等	19,497
光 熱 水 費			
通 信 運 搬 費	8	機器運搬費	8
印 刷 製 本 費	619	研究広報・報告書	619
旅 費 交 通 費	3,460	研究情報収集	3,460
報 酬 ・ 委 託 料	6,552	業務委託費	6,552
修 繕 費	454	修繕	454
(雑費)	613	学会参加	613
計	31,203		
ア ル バ イ ト 関 係 支 出			
人 件 費 支 出 (兼務職員)	4,721	実験補助・事務補助	4,721
教育研究経費支出			
計	4,721		
設 備 関 係 支 出(1個又は1組の価格が500万円未満のもの)			
教育研究用機器備品	8,652	研究用機器	8,652
図 書			
計	8,652		
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出			
リサーチ・アシスタント			
ポスト・ドクター	5,424	実験補助	3,624
研究支援推進経費		実験補助	1,800
計	5,424		

法人番号	131075
------	--------

(千円)

年 度	平成 30 年度		
小 科 目	支 出 額	積 算 内 訳	
		主 な 使 途	金 額
教 育 研 究 経 費 支 出			
消 耗 品 費	30,781	実験材料・部品等	30,781
光 熱 水 費			
通 信 運 搬 費	47	機器運搬費	47
印 刷 製 本 費	2,753	研究広報・報告書	2,753
旅 費 交 通 費	3,824	研究情報収集	3,824
報 酬 ・ 委 託 料	4,828	労務委託費	4,828
修 繕 費	1,890	修繕	1,890
損 害 保 険 料	21	損害保険料	21
( 雑 費 )	815	学会参加	815
計	44,959		
ア ル バ イ ト 関 係 支 出			
人 件 費 支 出 ( 兼 務 職 員 )	3,241	実験補助・事務補助	3,241
教育研究経費支出			
計	3,241		
設 備 関 係 支 出 ( 1 個 又 は 1 組 の 価 格 が 500 万 円 未 満 の も の )			
教育研究用機器備品			
図 書			
計	0		
研 究 ス タ ッ フ 関 係 支 出			
リサーチ・アシスタント			
ポスト・ドクター			1名学内専任助教に採択(平成30年4月1日付け)
研究支援推進経費	1,800		学内1人
計	1,800		学内1人

# Active aging を支援する新しい予防医学システムの開発

—高齢者の認知機能とストレスの非侵襲的評価法の研究開発—

酒谷 薫、村山優太、胡 莉珍

日大工・電気電子

高齢化社会の進展に伴い、認知症、老人性うつ病など高齢者特有の疾患が急増しており、Active aging を達成するためには高齢者の脳と心の障害を予防する技術は極めて重要である。そこで、脳と心の健康状態（ストレス、認知機能）を非侵襲的に評価、診断するシステムの開発を行った。

## 【1】時間分解近赤外スペクトロスコピー (TNIRS) による高齢者認知機能障害の評価法

今年度は、近赤外分光法の一つである時間分解分光法 (Time resolved Near Infrared Spectroscopy: 以下 TNIRS) を用いて、高齢者の認知機能障害の定量評価方法について検討した。TNIRS は、ピコ秒パルス光と光拡散方程式を用いて、安静時のヘモグロビン (Hb) 濃度の絶対値を計測することが可能である[1]。

### 1. 方法

対象は、脳外科外来患者 78 名 (男性 41 名 女性 37 名、平均  $71.5 \pm 10.7$  歳)。TNIRS 測定プローブは両側前額部に設置し、前頭前野の安静時ヘモグロビン (Hb) 濃度 ( $\mu\text{M/L}$ )、及び酸素飽和度 (%) を計測した (図 1)。

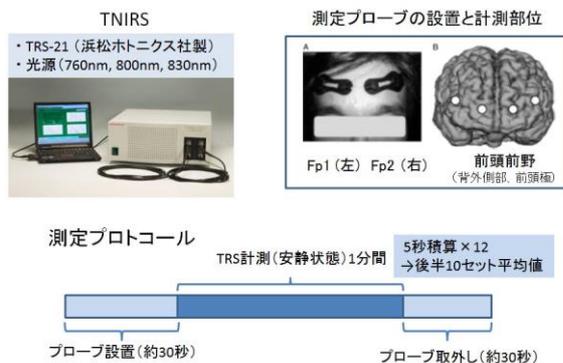


図 1 TNIRS による脳機能計測及び実験プロトコール

認知機能は、Mini Mental State Examination (MMSE) 及び作業記憶評価支援システム (タッチエム、ヒューマン社製) を用いて検討した。

### 2. 結果

被験者の平均 MMSE スコア (0~30) 及びタッチエムスコア (0~100) は、各々  $25.3 \pm 4.0$ 、 $41.3 \pm 22.1$  であった。被験者の年齢と MMSE 及びタッチエムスコアの間には有意の相関関係が認められた。さらに、MMSE とタッチエムスコアの間にも有意な相関関係が認められた (図 2)。

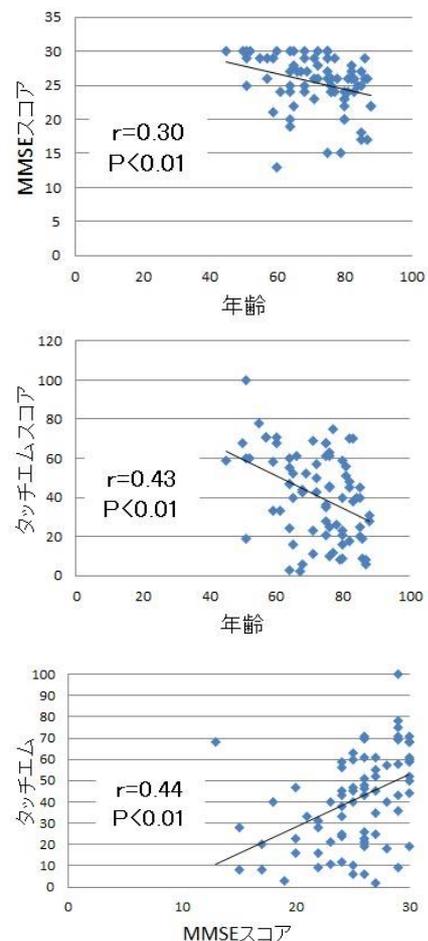


図 2 年齢と MMSE (上)、タッチエム (中) の関係及びタッチエムと MMSE の関係 (下)

TNIRS による安静時酸素化 Hb ( $r=0.26, p<0.02$ )、及び酸素飽和度 ( $r=0.23, p<0.05$ ) はタッチエムスコアと有意な正相関を認めた (図 3、4)。

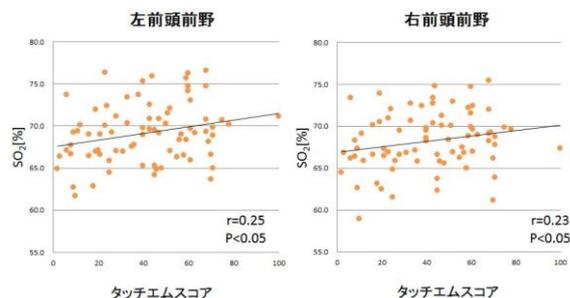


図 3 タッチエムスコアと左右前頭前野の安静時酸素飽和度の相関関係

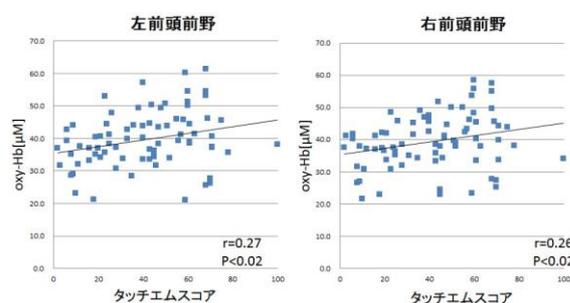


図 4 タッチエムスコアと左右前頭前野の安静時酸素化 Hb (oxy-Hb) 濃度の相関関係

一方、MMSE スコアと酸素飽和度 ( $r=0.23, p<0.05$ ) は有意の相関関係を認めたが (図 5)、Hb 濃度との間には認めなかった。

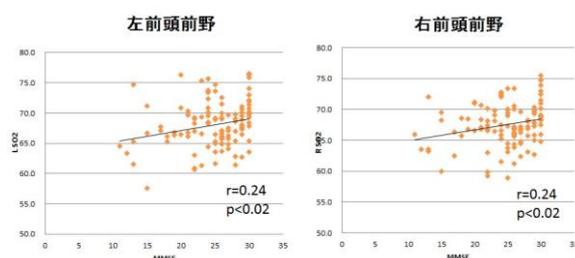


図 5 MMSE スコアと左右前頭前野の安静時酸素飽和度の相関関係

### 3. まとめ

本研究結果は、TNIRS による前頭前野の安静時 Hb 濃度計測が認知機能 (作業記憶) を客観的に評価できる可能性を示唆している。前頭前野の安静時酸素化 Hb 濃度は、作業記憶を評価するタッチエムスコアと有意の相関関係を示したが、MMSE スコアとは有意の相関関係を認めなかつ

た。作業記憶は前頭前野が重要な役割を果たしているが、MMSE は前頭前野以外に大脳皮質のさまざまな領域が関与しており、タッチエムと MMSE の機能局在の差異が相関関係に影響した可能性が示唆された。TNIRS は非侵襲的かつ簡便な計測法であり、高齢者の作業機能など、前頭前野が関与する認知機能障害の客観的評価法への応用が期待される。

## 【2】3D モーションキャプチャーと NIRS を用いたストレス評価法の研究開発

本研究では、NIRS と同時にゲーム用 3D モーションキャプチャーによる呼吸数の計測を行い、ストレスを与えた時の各パラメータの変化を調べ、ストレス状態の客観的評価を試みた。

### 1. 方法

NIRS に PocketNIRS(ダイナセンス社製)、3D モーションキャプチャーには Kinect (Microsoft 社製) を用いた。呼吸数測定に使用した Kinect のプログラムは、インターネット上に公開されているプログラムを改良し、実験に使用した [2]。図 6 に測定方法を示す。

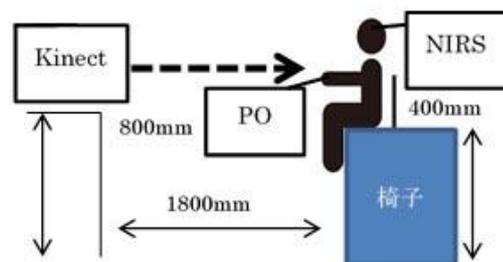


図 6 測定方法

被験者として男子学生 20 名 (平均  $21.7 \pm 0.6$  歳) を対象とした。被験者は Kinect センサーに対して正面を向くように座り、両側前額部に Pocket NIRS の測定プローブ、左手薬指にパルスオキシメータ (PO) を装着し、同時測定した。実験プロトコルは、安静 1 分→ストレス課題 1 分→安静 1 分とした。ストレス課題には、4 桁の引き算

(例:3058 から 29 を繰り返し引く) を行った。

NIRS によって得られたデータから脳内 Hb 濃度変化の左右前頭前野の優位性である LIA

(Laterality Index during Activation) を求めた。

LIA < 0 は左側優位、LIA > 0 は右側優位を表す。

踏算時変化量 = 踏算時の平均 - 安静時 (前) の平均

$$LIA = \frac{(CH1 \text{ 踏算時変化量} - CH2 \text{ 踏算時変化量})}{(CH1 \text{ 踏算時変化量} + CH2 \text{ 踏算時変化量})}$$

CH1 は右側、CH2 は左側である。

LIA と呼吸数の相関関係を図 7 に示す。標本相関係数  $r$  は 0.582、 $p < 0.02$  となり、有意な正相関関係が認められた。

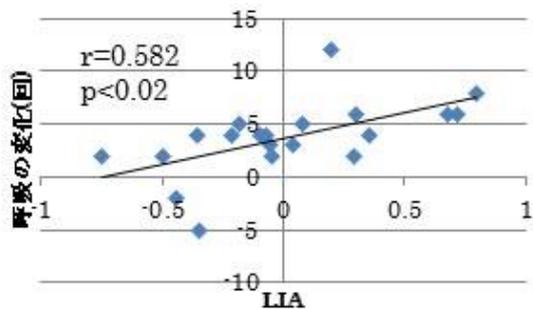


図 7 LIA と呼吸数の相関関係

### 3. まとめ

本結果は、ストレス課題によって右前頭前野が左前頭前野よりも強く活動する被験者ほど、呼吸数の上昇程度が大きいことを示している。この変化は、ストレス課題時の前頭前野の左右優位性と心拍変化の関係と一致している [2, 3]。キネクトによる呼吸数計測と NIRS 計測を組み合わせることに、ストレスに対する自律神経系と脳ストレスを簡便かつ客観的に評価できる可能性がある。

### 参考文献

- [1] 酒谷 薫 次世代 NIRS—時間分解 NIRS (TRS) による脳循環と脳機能計測 Clinical Neuroscience, 33:716-718, 2015
- [2] 酒谷 薫 :NIRS—基礎と臨床—, ストレスの評価, 161-163, 株式会社新興医学出版社, 2012
- [3] Sakatani K: Optical diagnosis of mental stress: review. Adv Exp Med Biol. 2012;737: 89-95

# 一般血液検査データによる認知症リスク判定法の開発

酒谷 薫<sup>1)</sup>, 大山 勝徳<sup>2)</sup>, 胡 莉珍<sup>3)</sup>

1) 日大工・電気電子 2) 日大工・情報 3) 日大・電気電子

## 【1. 緒論】

近年、アルツハイマー病 (AD) に対する新薬開発がとん挫し [1]、認知症に対する戦略は治療から発症予防に重点が置かれるようになってきた [2]。すなわち、認知症は進行してから治療を始めても効果が少なく、早期に認知機能障害を発見して発症を予防することが重要である。認知症の前段階である軽度認知機能障害 (Mild Cognitive Impairment, MCI) は、運動療法などの予防的介入により認知症の発症を遅らせたり、抑制できる可能性がある [3]。しかし、医療現場では、認知症は軽度から中等度のある程度進行してから診断される症例が多い。この原因の一つは、認知症のスクリーニング検査法に問題があると思われる。

一般に、認知症のスクリーニング検査にはミニメンタルステート検査 (MMSE) などの問診式の質問セットが使用される。MMSE は世界で最も多く使用される認知症スクリーニング検査である [4]。しかし、MMSE には次の欠点がある。第 1 に、医師と患者がマンツーマンで行うために人手と時間がかかり、マススクリーニング検査には不向きである。第 2 に、主観的検査法なので被験者の協力が必要である。第 3 に、視覚聴覚障害などの障害があると検査が困難である。

一方、MRI や PET などの画像診断法の認知症の診断精度は高いが、大規模な施設を要し検査時間や費用の面からもスクリーニング検査に不適である。また、アミロイドβ、タウなど AD に関連するたんぱく質 (バイオマーカー) を検出する検査法があるが、正確な検出には髄液採取が必要である [5]。最近、血液サンプルからこれらのバ

イオマーカーを検出する試みがあるが、未だ実用化の途上にある [6]。

我々は、新しいスクリーニング検査法の開発に向けて、全身状態の異常が認知機能に与える影響に着目した。すなわち、糖尿病、高血圧などの生活習慣病に加えて [7, 8]、栄養障害 [9]、貧血 [10]、肝機能障害 [9]、腎機能障害 [10] などの全身状態の異常が認知機能を障害し、認知症のリスクになるという報告が散見されるようになってきた。重要な点は、これらの全身状態の異常は、健康診断に使用する一般の血液生化学検査により評価できることである。このことは、一般血液生化学検査データより認知機能が推定できる可能性を示唆している。

本研究では、深層学習を応用して一般血液生化学検査データより認知機能障害が推定できるか検討した [11]。深層学習は、ヒト神経回路をモデルにした多層構造アルゴリズムを用いて自動的に特徴量を決定することができるため、従来の機械学習では解析が困難であった複雑なデータの解析が可能となった。現在、医学分野では画像診断などへの応用が急速に進んでいる [11]。

## 【2. 方法】

### 2.1 対象

対象は南東北春日リハビリテーション病院の入院患者 202 名とした。平均年齢は  $73.4 \pm 13.0$  歳 (男性 87 例, 女性 115 例) である。全症例のうち 191 例 (94.6%) は生活習慣病 (1 つ以上) の治療を受けており、139 例 (68.8%) は脳血管障害の既往を有していた。本研究は総合南東北病院の倫理委員会の審査を受け、患者もしくは家族から

書面にて承諾を得た。

## 2.2 認知機能の評価

認知機能障害の評価には MMSE を用いた。MMSE は 30 点満点の 11 の質問からなり、スコアの合計点数 (0~30 点) により認知機能障害の程度が評価される。本研究における被験者の MMSE の平均スコアは  $25.3 \pm 4.0$  (13~30 点) であった。カットオフ値は 23 以下 (認知症疑い) / 24 以上 (正常) とした。また、MMSE スコア 27~30 点 (正常)、24~26 点 (軽度認知障害、MCI)、21~23 点 (軽度認知症)、0~20 (中等度~重度認知症) の可能性とした[12]。

## 2.3 血液検査項目

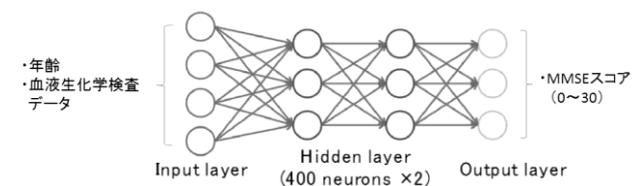
本研究に使用した血液検査項目は、全血算と一般生化学的検査項目を使用した。アミロイドβなどの特殊たんぱく質などは含まれていない。

## 2.4 データ解析

深層学習による認知機能障害の推定を行った。本研究では、深層学習にフィードフォワード型 Deep Neural Network (以下、DNN) を使用した (図 1) [13]。本法は、入力ユニット→隠れ層→出力ユニットのように単一方向へのみ信号が伝播する計算法である。隠れ層 (2 層以上) には入力層の各データに適切な重みを付けて和を取ったものが入力され、さらに入力されたデータに対して何らかの変換を行った後に出力する。出力が正解 (教師信号) に近づくように隠れ層のニューロンの重みが最適化されるように繰り返し学習していく (教師あり学習)。

本研究では、DNN により一般血液生化学データから認知機能の指標として MMSE スコアを予測できるか検討した。一般血液生化学検査データを入力層に入れ、MMSE スコア (0~30) を出力層に入れて教師信号とした。

図 1 フィードフォワード型 Deep Neural Network (DNN)



## 2.5 予測値の精度検証

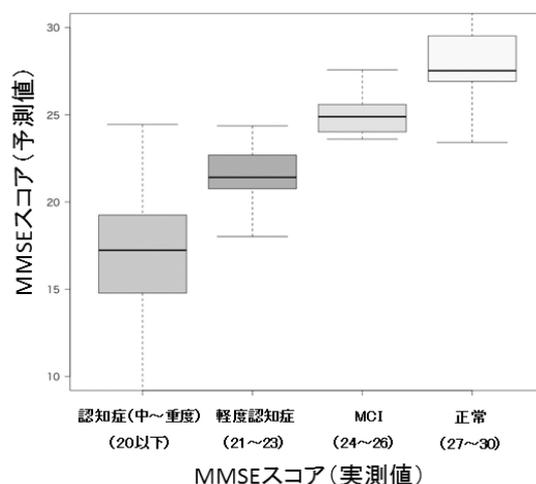
予測精度の検証には、leave-one-out cross-validation (一個抜き交差検証) を行った。すなわち、標本群 (202 例) から 1 つの症例を抜き出してテスト事例とし、残りを訓練事例 (201 例) とした。これを全事例が一回ずつテスト事例となるよう検証を繰り返した。次に、深層学習による MMSE の予測値と実測値の相関関係を検討した。

### 【3. 結果】

DNN を用いて年齢、血液検査データより MMSE スコアを推定し、MMSE スコアより認知機能障害の程度を評価した。表 1 に基づいて、認知機能障害は、正常:27~30、軽度認知機能障害 (MCI):24~26、早期認知症:21~23、中等度・重度認知症:20 以下と 4 クラスに分類した。

図 2 に MMSE スコアによる認知機能障害の 4 クラス分類の予測値 (縦軸) と実測値 (横軸) の関係を示す。

図 2 MMSE スコアによる認知機能障害クラス分類の予測値と実測値の関係



深層学習の入力層（年齢、血液検査データ）で MMSE 予測に対して、年齢が最も重要度が高かった。血液検査データではアルブミンは年齢の次に高い重要度を示していた。MMSE と有意の相関関係を示し、かつ高い重要度を示す項目は、貧血に関連する血液項目（赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、MCV）、Na であった。

#### 【4. 考察】

##### 4.1 深層学習による認知症スクリーニング検査の有用性

本研究結果は、深層学習を用いることにより、年齢と一般血液検査データから MMSE スコアを高精度で予測できることを示唆している。本法は、以下のような有用性があり、従来の認知症スクリーニング検査の欠点を補う新しいスクリーニング検査になる可能性がある。

- ① 健診データを用いるので、本検査のために新たに採血する必要がない。
- ② 問診の必要がなく、大人数のスクリーニング検査を短時間に行うことができる。
- ③ 被験者の協力を必要としない客観的データである。
- ④ 認知症関連物質を検出する特殊な検査法ではないので低価格に設定できる。

これらの有用性を生かすことにより、本スクリーニング検査は健康診断の一環（オプション）として認知症のリスク判定を系統的に行うことができる。また、本検査は採血を必要としないことから、スポーツジムやコンビニエンスストアなど医療施設外においても認知症のリスク判定を行うことができる。さらに、健診結果をスマートフォンなどに入力することにより認知症のリスク判定を行うことも可能となる。

##### 4.2 なぜ一般血液検査で認知機能を推定できるのか？

本研究では、深層学習により一般血液検査データ

から MMSE スコアで表される認知機能障害を高い精度で推定することができた。この理由について医学的な観点から考察する。

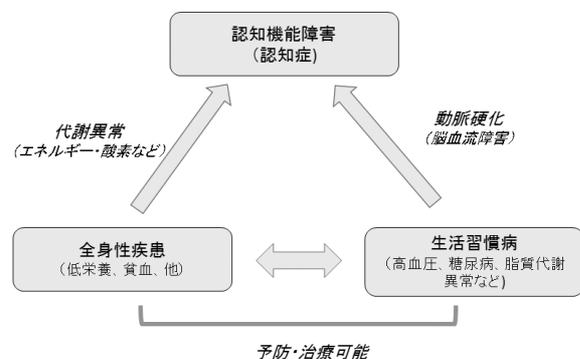
本研究の対象の大部分（94.6%）は生活習慣病の治療を受けている高齢者（73.4 ± 13.0 歳）であり、68.8%の症例は脳血管障害の既往を有していた。このことは、脳動脈硬化が進行していることを示唆している。近年、認知障害と認知症に対する脳血管の寄与が重視され、Vascular Cognitive Impairment (VCI) という概念が提案されている [14]。すなわち、VCI は従来の血管性認知症よりも幅広い概念であり、心原性塞栓症、アテローム動脈硬化症、虚血性、出血性、遺伝性などの病因の如何にかかわらず、脳血管疾患と関連したすべての認知障害に対して用いることが提唱されている。このことより、本研究における認知機能障害を示した大部分の症例は、VCI と思われる。

血液検査と MMSE の相関では、アルブミン及び A/G 比は MMSE スコアと正相関を示した。また、アルブミンは深層学習の予測でも高い重要度を示した。すなわち、栄養状態と認知機能には密接な関係があり、栄養状態が悪いほど認知機能が低下することを示唆している。Brooke らは認知症における栄養障害や体重低下は認知機能の低下と相関があることを報告しており、本研究結果はそれを支持している [9]。また、赤血球数、ヘモグロビン濃度は MMSE スコアと正相関を示した。これらの項目に加えて貧血の指標となるヘマトクリットや MCV は深層学習でも高い重要度を示した。これらの結果は貧血と認知機能には密接な関係があり [9]、貧血が高度なほど認知機能が低下することを示唆している。栄養状態や貧血は脳活動を支えるエネルギーと酸素供給と密接に関連しており、これらの代謝障害が認知機能を低下させると考えられる。

以上より、本研究における認知機能障害は、生

活習慣病を基礎とした動脈硬化性脳循環障害による認知障害（VCI）にエネルギーや酸素代謝などの代謝障害が加わったことにより発症したものと考えられる（図 4）。このように考えると、中年期に食事運動療法を中心とした行動変容により生活習慣病と全身性代謝異常を予防すれば、高齢期の認知障害は予防できる可能性がある。高齢者の認知障害の病理では AD と微小血管性脳障害が混在し、認知障害のリスクを高めている可能性が指摘されており [14]、中年期の行動変容は高齢期の AD の発症を抑える効果が期待できる。

図 4 全身性疾患としての高齢者認知障害



#### 参考文献

1. Honig LS, Vellas B, Woodward M, et al. Trial of Solanezumab for Mild Dementia Due to Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*. 2018;378:321-330.
2. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet*. 2017;390(10113):2673-2734.
3. Nickel F, Barth J, Kolominsky-Rabas PL. Health economic evaluations of non-pharmacological interventions for persons with dementia and their informal caregivers: a systematic review. *MC Geriatr*. 2018 9;18(1):69.
4. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR "Mini-mental state" A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiat Res* 1975;12: 189-198
5. Ritchie C, Smailagic N, Noel-Storr AH, et al. CSF tau and the CSF tau/ABeta ratio for the diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 22;3:CD010803.

6. Tatebe H, Kasai T, Ohmichi T, et al. Quantification of plasma phosphorylated tau to use as a biomarker for brain Alzheimer pathology: pilot case-control studies including patients with Alzheimer's disease and down syndrome. *Mol Neurodegener*. 2017;12:63.
7. 羽生春夫 生活習慣病と認知症 総説 日老医誌2013 ; 50 : 727—733
8. Qizilbash N, Gregson J, Johnson ME, et al. BMI and risk of dementia in two million people over two decades: a retrospective cohort study *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3:431-436.
9. Brooke J and Ojo O. Enteral nutrition in dementia: a systematic review. *Nutrients*. 2015 3;7:2456-68.
10. Schneider ALC, Jonassaint C, Sharrett AR, et al. Hemoglobin, Anemia, and Cognitive Function: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2016; 71: 772-779
11. 大江和彦 これからの医療における AI の活用と課題 *Jpn J Drug Inform* 2017; 19: N1-N3
12. Health Professional Guide to Memory Loss: Mini-Mental State Examination (MMSE) <http://www.cwhn.ca/en/HPmemoryMMSE>
13. Oyama K, Hu L, Sakatani K Prediction of MMSE score using time-resolved near-infrared spectroscopy. *Adv Exp Med Biol* 2018 (in press)
14. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al. Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia: A Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011; 42: 2672-2713.

# Active aging を支援する新しい予防医学システムの開発 — 深層学習を用いた一般血液生化学検査データによる MCI リスク判定法の開発 —

酒谷 薫<sup>1</sup>、大山勝徳<sup>2</sup>、胡 莉珍<sup>1</sup>

日大工・電気電子<sup>1</sup> 情報工学<sup>2</sup>

## 【背景・目的】

近年、認知症は分子レベルでの治療は困難であり、発症予防に重点が置かれるようになってきた[1, 2]。特に、認知症の前段階である軽度認知機能障害 (Mild Cognitive Impairment, MCI) は、適切な予防的介入により認知症の発症を抑制できる可能性が指摘されており、MCI の段階で診断されることが重要である[3]。

そこで、認知症の発症には生活習慣病などの全身的代謝異常が関与していることに着目し、全身的代謝異常を反映する一般血液生化学検査から認知障害を推定する方法を開発した [4]。認知機能はミニメンタルステート検査 (MMSE) で数値化し、深層学習 (フィードフォワード型 Deep Neural Network、以下 DNN) を使用して MMSE スコアを予測した。

## 【方法】

対象は南東北春日リハビリテーション病院 (福島県須賀川市) の入院患者 (n=202 名、平均年齢 73.4 ± 13.0 歳) である。全症例のうち 94.6% は生活習慣病の治療を受けており、68.8% は脳梗塞などの脳血管障害の既往を有していた。これらの症例を対象に血液検査データと認知機能の関係を学習させた (学習群)。また、脳血管障害の既往がなく、比較的健康的な高齢者 (n=39 例、62.0 ± 8.6 歳、テスト群) を用いて、アルゴリズムの予測精度の検証を行った。本臨床研究は総合南東北病院

の倫理委員会の審査を受け、患者もしくは家族から書面にて承諾を得た。

本研究に使用した血液検査項目を表 1 に示す。全血算に加えて一般的な生化学的検査項目を使用した。

表 1 血液検査項目

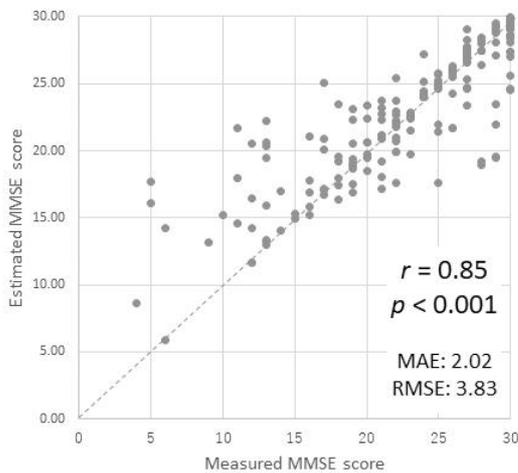
一般血液検査	一般生化学検査	
白血球数	総蛋白	尿素窒素
赤血球数	アルブミン	クレアチニン
ヘモグロビン濃度	A/G 比	Na
ヘマトクリット	AST (GOT)	K
MCV	ALT (GPT)	Cl
MCH	r-GTP	グルコース
MCHC	総コレステロール	HbA1c
血小板数	中性脂肪	CRP
	尿酸	

## 【結果】

DNN を用いて年齢、血液検査データより推定した MMSE スコアと実測した MMSE スコアの間には強い相関関係が認められた ( $r=0.85$ ,  $p<0.001$ ) (図 1)。また、MMSE スコアの 2 クラス分類 (正常  $\geq$  MMSE スコア 24、認知症疑い  $23 \leq$ ) の予測精度は、特異度 90%、感度 90% と高い診断精度が認められた。

テスト群の予測 MMSE スコア ( $27.6 \pm 2.2$ ) は、患者群の予測 MMSE スコア ( $23.0 \pm 6.3$ ) よりも

有意に高値であった ( $p < 0.05$ ) (図 2)。患者群では、予測 MMSE スコア ( $23.0 \pm 6.3$ ) と実測 MMSE スコア ( $23.0 \pm 6.3$ ) の平均値には有意差を認めなかったが ( $p > 0.05$ )。しかしながら、テスト群の予測 MMSE スコア ( $23.0 \pm 6.3$ ) は実測 MMSE



スコア ( $29.4 \pm 1.3$ ) よりも有意に低値を示した ( $p < 0.05$ )。

図 1 MMSE スコアの実測値 (横軸) と予測値 (縦軸) の相関関係

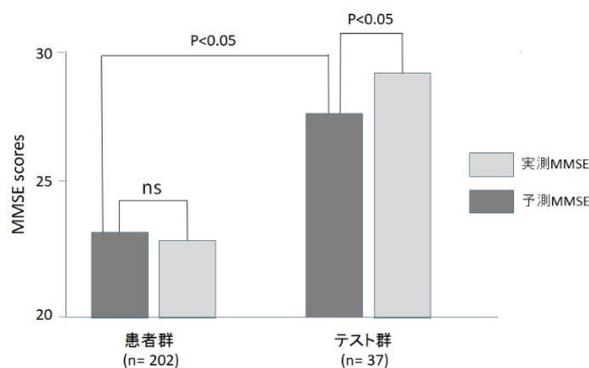


図 2 患者群及びテスト群における MMSE スコアの実測値と予測値

### 【考察】

本研究における被験者の認知機能障害は、生活習慣病を基礎とした動脈硬化性脳循環障害による認知障害 (県間性認知障害 : VCI) にエネルギー代謝、酸素代謝などの代謝障害が加わったことにより発症したものと考えられる (図 3)。このように生活習慣病と代謝異常を有する高齢者の認

知症は、中枢神経に限局した脳疾患ではなく全身性疾患としてとらえるべきと思われる。すなわち、食事運動療法を中心とした行動変容により生活習慣病と全身性代謝異常を予防すれば、認知障害は予防できる可能性があると考えられる。

高齢者にみられる認知障害の病理では AD と微小血管性脳障害が混在し、認知障害のリスクを高めている可能性が指摘されており [5]、早期の行動変容は高齢期の VCI のみならず AD の発症を抑える効果が期待できる。

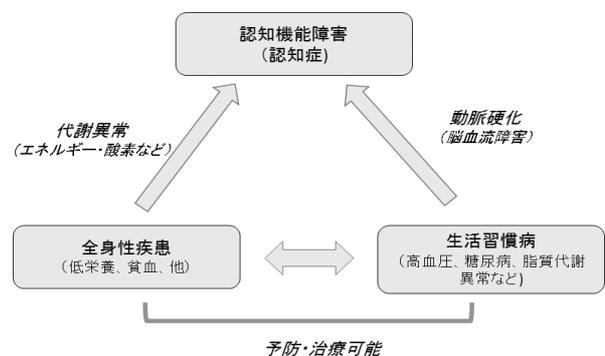


図 3 全身性疾患としての認知症

本スクリーニング検査により、認知症の初期もしくは前段階である MCI を捉えることができれば、運動食事療法を中心とした生活習慣の改善 (行動変容) や様々な認知症の予防的介入により認知症患者の増加を抑制できる可能性がある。近年、認知障害に対する鍼灸 [6]、アロマセラピー [7]、化粧療法 [8] など様々な非薬物療法が試みられている。これらの非薬物療法は、副作用がなく安全な治療法であり、また医療経済的にも有用と思われる。

### 【結論】

近年、アミロイド  $\beta$  をターゲットとした認知症治療薬の開発が相次いで失敗しており、認知症予防の重要性が指摘されている [1]。認知症の根本的な治療法が開発されるまでは、治療を目的とした薬物療法ではなく、早期発見と介入 (非薬物療法)

による認知障害の発症抑制が重要になると思われる。

### 参考文献

- [1] Honig LS, Vellas B, Woodward M, et al. Trial of Solanezumab for Mild Dementia Due to Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*. 2018;378:321-330.
- [2] Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet*. 2017;390(10113):2673-2734.
- [3] Nickel F, Barth J, Kolominsky-Rabas PL. Health economic evaluations of non-pharmacological interventions for persons with dementia and their informal caregivers: a systematic review. *MC Geriatr*. 2018;18(1):69.
- [4] 酒谷 薫、大山勝徳、胡 莉珍 一般血液検査データによる認知症リスク判定法の開発 アルツハイマー病：発症メカニズムと新規診断法・創薬・治療開発（監修 荒井平伊），東京、(株) エヌ・ティ・エス、pp. 167-174、2018
- [5] Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al. Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia: A Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011; 42: 2672-2713.
- [6] Jia Y, Zhang X, Yu J, Han J, Yu T, Shi J, Zhao L, Nie K. Acupuncture for patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a randomized controlled trial. *BMC Complement Altern Med*. 2017;17: 556.
- [7] Yoshiyama K, Arita H, Suzuki J. The Effect of Aroma Hand Massage Therapy for People with Dementia. *J Altern Complement Med*. 2015;21:759-765.
- [8] Machida A, Shirato M, Tanida M, Kanemaru C, Nagai S, Sakatani K. Effects of Cosmetic Therapy on Cognitive Function in Elderly Women Evaluated by Time-Resolved Spectroscopy Study. *Adv Exp Med Biol*. 2016;876:289-295.

# Deep Learning と時間分解近赤外スペクトロスコピーを用いた 予防医学システムの開発

大山 勝徳<sup>1)</sup>, 胡 莉珍<sup>2)</sup>, 酒谷 薫<sup>3)</sup>

1) 日大工・情報 2) 日大工・電気電子

## 【緒論】

本研究は、NIRS による脳機能データ及び血液検査データを用いて適切な Deep Neural Network (DNN) を構築し、高齢者の認知機能障害を早期に発見するシステムを開発することを目的とする。

本研究では最初に、Mini Mental State Examination (MMSE) テストによって認知機能を計測する。このテストは認知症スクリーニングテストのために精神状態を体系的に評価することに有用であることが知られている[1]。MMSE スコアは、30 点満点の中で、24 点以上を異常なし、18 点から 23 点までを軽度認知障害 (MCI)、17 点以下を認知症 (severe cognitive impairment) と分類している。数ある指標の中で MMSE は最も信頼され、世界中で使用されている。ただし、MMSE による認知機能スクリーニングテストは、テストの内容に対する被験者の誤解がないことを前提として実施される必要がある点、時間を要する点、そして MMSE スコア 24 点から 26 点の間に相当する被験者の異常なしと MCI を識別するときに感度が比較的低いことがおもな課題である。したがって本研究では、MMSE スコアの実測値を目的変数として、生体情報の分析結果から MMSE スコアに基づく効率的な認知機能を評価する方法を考察する。

生体情報の中でも、脳血流の変化量を求める近赤外分光法は簡易的な認知機能の計測に適し、最も被験者に負荷を与えないアプローチの 1 つとして有望である。本研究では過去に、暗算課題を

実施している最中の脳波と脳血流の同時計測を行い、自己組織化マップを用いて認知機能を評価した。その結果、主に  $\alpha$  波や  $\beta$  波の周波数領域を含むパワーは脳活動の状態をよく表す一方、酸素化ヘモグロビンの変化は脳波のパワーの変化と比べて数秒程度の遅延がある代わりに、脳活動の左右差が定常的に得られることがわかっている [2][3]。

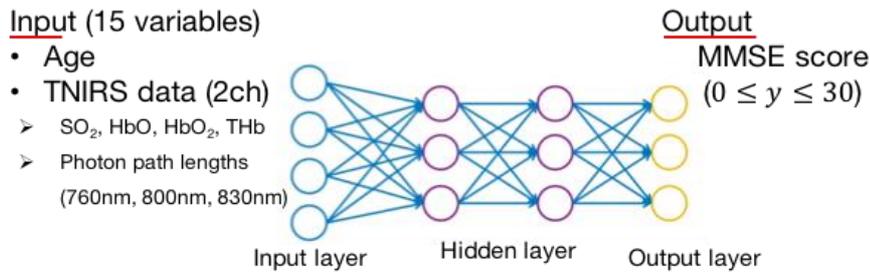
【時間分解近赤外スペクトロスコピー (TRS) による高齢者認知機能障害の評価法】

今回の分析に用いた生体情報は、近赤外分光法の一つである時間分解分光法 (Time Resolved near-infrared Spectroscopy: 以下 TRS) による計測結果である。TRS は、ピコ秒パルス光と光拡散方程式を用いて、安静時のヘモグロビン (Hb) 濃度の絶対値を計測することが可能である[4]。

対象は、脳外科外来患者 202 名 (男性 87 名 女性 115 名、平均  $73.4 \pm 13.0$  歳)。MMSE テストを実施した後に、TNS 測定プローブを両側前額部に配置し、前頭前野の安静時の酸素化ヘモグロビン (HbO<sub>2</sub>) 濃度 ( $\mu$ M)、脱酸素化ヘモグロビン (HbO) 濃度 ( $\mu$ M)、酸素飽和度 (SO<sub>2</sub>)、さらには近赤外線光の発光部から受光部までの光路長を計測した。

【Deep Neural Network による MMSE スコアの推定】

最初に、MMSE スコアを目的変数として、計測した TNIRS データそれぞれの項目の相関度を求めて、次に紹介する DNN による MMSE スコアの推定結果と比較する。今回の分析に用いた



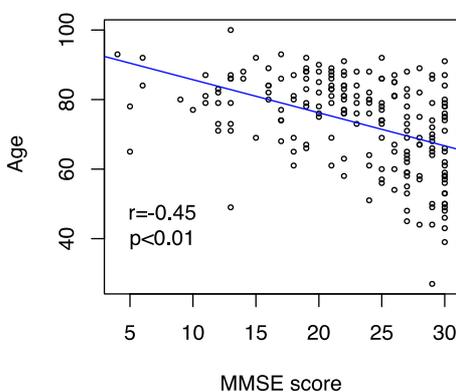
**Fig 1.** Structure of the deep neural network for the data analysis. Input vectors include age and TRS data on the left and right PFCs. The output vector is regression to estimate the MMSE score. The hidden layer contains no backward connections from downstream layers.

DNN は、Fig 1 のように、年齢を加え、2ch の TNIRS データ (SO<sub>2</sub>、HbO、HbO<sub>2</sub>、THb、PL1、PL2、PL3) を合わせた計 15 個の項目を説明変数としている。ここで、Photon path lengths (PLs) は光路長を表し、PL1 は 760nm 帯域の光路長、PL2 は 800nm 帯域の光路長、PL3 は 830nm 帯域の光路長を表す。今回使用した DNN のモデルは H2O プロジェクトの Deep Learning ライブラリ [5][6] を使用して実装したものである。隠れ層 (Hidden layer) は 2 層あり、各層に 400 個のニューロンユニットが配置されている。入力される説明変数から各ニューロンユニットに対する重み ( $\alpha = \sum_{i=1}^n w_i x_i + b$ ) を付けて、次の層のニューロンユニットに対する出力  $f(\alpha)$  を決めている。すなわち、関数  $f$  は非線形の活性化関数であり、バイアス  $b$  によりニューロンユニットの活性化の閾値を調整し、かつ、重み付けされた各入力  $x_i$  の

総和により  $f(\alpha)$  が決まる。重み  $w_i$  を決定するために、教師データとなる目的変数と推定値から求める平均二乗誤差を損失関数  $L(W, B | j)$  とし、 $L$  が最も低い重み  $w_i$  の組み合わせを求める。ここで  $W$  は  $j$  番目の層における重み  $w_i$  の組み合わせを表す集合を表し、もう一方の  $B$  は  $j$  番目の層におけるバイアスの組み合わせを表す。

#### 【MMSE スコアと各パラメータの相関】

相関分析の結果、被験者の年齢と MMSE スコアとの間に有意な相関関係 ( $r=-0.45$ 、 $p < 0.01$ ) が認められた (Fig 2)。次に、TNIRS による酸素飽和度と MMSE スコアとの間にも有意な相関関係 ( $r=0.38$ 、 $p < 0.01$ ) を認められた。このことから、年齢や酸素飽和度は MMSE スコアの推定に最も貢献する可能性が高い。以下、Table 1 は MMSE スコア 24 未満と MMSE スコア 24 以上の被験者のグループそれぞれの各検査項目における平均値を表す。



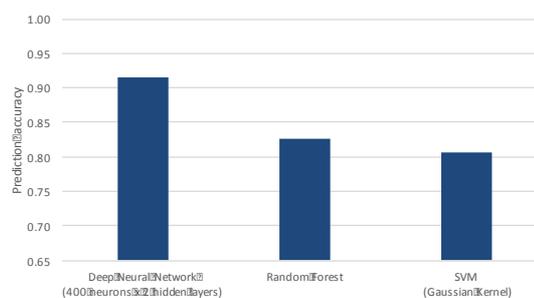
**Fig 2.** Relationship between MMSE score and age.

**Table 1.** Comparison of TRS parameters between normal subjects and subjects with impaired cognitive function.

		Normal (MMSE $\geq$ 24)	Impaired (MMSE $\leq$ 24)
Left	oxy-Hb	37.23	35.02
	deoxy-Hb	17.94	19.22
	total-Hb	55.17	54.24
	SO <sub>2</sub>	67.38	64.41
	Optical path length (761 nm)	19.02	19.38
	Optical path length (791 nm)	19.31	19.51
	Optical path length (836 nm)	17.97	18.14
	Right	oxy-Hb	39.41
deoxy-Hb		18.73	19.20
total-Hb		58.15	54.99
SO <sub>2</sub>		67.69	64.90
Optical path length (761 nm)		19.03	19.00
Optical path length (791 nm)		19.35	19.93
Optical path length (836 nm)		18.25	18.79

#### 【DNNによるクラス分類精度】

今回使用したDNNと他の代表的な機械学習手法(ランダムフォレスト、サポートベクターマシン)による識別結果との比較を行った結果、Fig 3のように、MMSEスコア24未満のクラスとMMSEスコア24以上のクラスの2分類においてはDNNの結果が91.5%の識別精度(accuracy)で最も高い。このとき、202個のサンプルデータで数時間以内に計算可能、かつ、検証結果の偏りが少なくなる方法として、Leave-one-out交差検証を用いた。他の機械学習手法については基本的なハイパーパラメータで実行しており、調整することにより少し改善する余地を残すが、15個の説明変数からなるTRSのデータにおいてDNNは比較的適している可能性が高い。今回構成したDNNは各ニューロンユニットについて50%のドロップアウト率とL1正則を適用し、過学習を考慮している。ただし、サンプルデータが脳外科外来患者に限られる点では、それ以外のデータを合わせて今後も評価する必要がある。

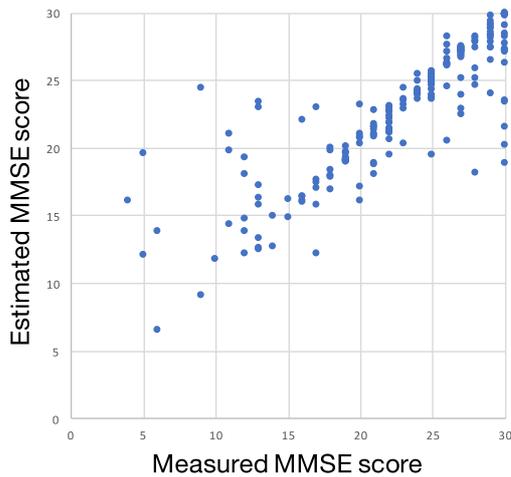


**Fig 3.** Comparison of classification accuracy by leave-one-out cross-validation (n=202). The DNN was tuned with 400 neurons in two hidden layers and a 50% dropout rate. The other machine learning algorithms were launched with basic hyper parameters, i.e., 500 trees and five variables tried at each split for the random forest and 0.1 of sigma 1 of cost C and for the SVM with Gaussian kernel function.

また特筆すべきこととして、PL1からPL3の光路長もまたMMSEスコアの推定に大きく貢献していることが分かった。前節のTable 1に見られるように、MMSEスコアに対する相関度に関する有意差は認められない代わりに、MMSEスコアの計測値に基づく異常なし(Normal)と認知症リスクあり(Impaired)の群間で平均値に大きな差がある。このことは頭蓋骨から大脳新皮質の距離が影響するため、脳萎縮の程度に関する間接的な影響も示唆している。

#### 【DNNによる推定スコア】

次に、DNNの出力を回帰の結果として使用し、そのまま出力を推定値とすると、Fig 4のように、MMSEテストによる計測結果とDNNによる推定結果の間に正の相関( $r=0.85$ ,  $p<0.01$ )が認められた。一方のRMS誤差(Root Mean Square error)は3.02であり、すなわち、推定値が標準分布に従うと仮定したとき $\pm 3.02$ のバラつきがあることに留意する必要がある。特に計測値が18未満の被験者について偽陰性になるパターンがあるため、その条件について今後検証の余地がある。



**Fig 4.** Correlation between measured and estimated MMSE scores ( $r = 0.85$ ,  $p < 0.01$ ).

#### 【まとめ】

本報告では、認知機能障害リスクを評価するためのDNNモデルによるクラス分類精度や推定スコアの特徴を考察した。今後の課題として、MMSEスコアの計測値と推定値の残差が大きいグループに関する分析をさらに進める必要がある。また、サンプルデータを増やしてDNNモデルのハイパーパラメータを調整することによる実用性を向上させる一方で、DNNによるクラス分類結果や推定結果の可読性のたる根拠を現場の病院関係者へ提示する方法を今後求めていきたい。

#### 参考文献

- [1] Tombaugh, TN, McIntyre, NJ (1992) The mini-mental state examination: a comprehensive review. *J Am Geriatr Soc* 40(9):922-935
- [2] Oyama, K., Sakatani, K. (2016) Temporal comparison between NIRS and EEG signals during a mental arithmetic task evaluated with self-organizing maps. *Adv Exp Med Biol* 923:223-229
- [3] Oyama, K., Sakatani, K., Ming, H., Chang, CK. (2016) Hierarchical Self-organizing Maps of NIRS and EEG Signals for Recognition of Brain States. *ICOST2016, LNCS 9677:335-344*
- [4] 酒谷 薫 (2015) 次世代 NIRS - 時間分解 NIRS (TRS) による脳循環と脳機能計測. *Clinical Neuroscience* 33:716-718
- [5] Candel, A., Lanford, J., LeDell, et al. (2017) Deep Learning with H2O. [https://h2o-release.s3.amazonaws.com/h2o/rel-slater/9/docs-website/h2o-docs/booklets/DeepLearning\\_Vignette.pdf](https://h2o-release.s3.amazonaws.com/h2o/rel-slater/9/docs-website/h2o-docs/booklets/DeepLearning_Vignette.pdf). Accessed August 2017
- [6] Reddy, Y. B. (2017) Classification and automatic recognition of objects using H2O package. *Proceedings of SPIE 10185, Cyber Sensing 101850F*

# IoT/BD/AI による次世代地域包括ケアシステムの開発

酒谷 薫, 佐藤 豊, 小室 有輝, 唐 尊一, 姜 琳琳, 胡 莉珍

日大工・電気電子

## 1. 背景

厚生労働省は、団塊の世代が75歳以上となる2025年を目途に、高齢者の尊厳の保持と自立生活の支援の目的のもとで、可能な限り住み慣れた地域で、自分らしい暮らしを人生の最期まで続けることができるよう、地域の包括的な支援・サービス提供体制（「地域包括ケアシステム」）の構築を推進している。我々は、IoT/BD/AIの先端技術を活用した地域包括ケアシステムを開発し、福島県郡山市のモデル地区で実証実験を行っている（2016年4月～）。本オーガナイズドセッションでは、我々が開発したシステム及び実証実験の途中結果について報告し、地域包括ケアシステムにおけるIoT/BD/AIの先端技術の有用性について検討する。

## 2 対象と方法

本研究は、日本大学工学部と郡山市との間の共同研究事業として、2016年4月より実施している。本研究は、総合南東北病院の臨床研究審査を経て実施した。

対象は、郡山市内のモデル地区における住民（30戸）である。全戸に、睡眠時の呼吸数、心拍数、体動、離床を圧電センサーにて非拘束でモニターできる睡眠センサーを設置した。また、1日の水道使用量を連続的にモニターするための電子水道メータを30戸の内10戸に設置した。

見守りシステム(水道センサー、ベッドセンサー)のデータは、住居内に設置したホームゲートウェイを介して、3G携帯電話回線網を経由しクラウド上で管理できるシステムを構成した(図1)。

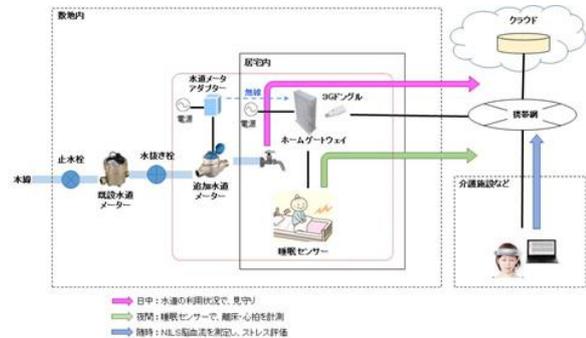


図1 データ通信設備 (概略図)

システムの全体像を図2に示す。ベッドセンサーと水道メータの2種類のデータを各家庭に設置されたホームゲートウェイで集約して3G携帯電話回線網を通じ、日大内に設置された中間サーバへ送信する。中間サーバでは各家庭から送られてきたデータをさらに集約してクラウドへ送信する。クラウド(AWS)上に蓄積されたデータをクライアントアプリケーションからの呼び出しに応じて適宜読み込み、加工し、アプリケーションへ送信する。



図2 システムの全体像

さらに、定期的(月1回程度)に公民館もしくは集会所にて、認知機能(Mini Mental State Examination: MMSE)、不安心理状態(State Trait Anxiety Inventory: STAI)を計測した。さらに、時間分解スペクトロスコピー(TNIRS)を用いて、安静時の両側前頭前野の脳機能を計測した。TNIRSの測定プローブは光源-検出器間距離を3cmとして両側前額部(前頭極及び背外側前頭前

野上) の頭皮に設置し, 両側前頭前野の安静時酸素化 Hb [ $\mu\text{M}$ ], 脱酸素化 Hb [ $\mu\text{M}$ ], 総 Hb [ $\mu\text{M}$ ], 及び Hb 酸素飽和度  $\text{SO}_2$  [%] を計測した。図 3 に公民館における脳機能測定を示す。



図 3 公民館における脳機能計測: 認知症テストの実施 (上段), TNIRS による脳機能計測 (下段)

なお, 認知症の早期診断アルゴリズムに関する研究開発は, 総合南東北病院系列の春日リハビリテーション病院の外来患者 142 名 (平均年齢  $72.6 \pm 12.0$  歳) と入院患者 149 名 (平均年齢  $73.4 \pm 12.9$  歳) の計 291 名を対象として行った。解析には, TNIRS のデータと MMSE スコアの関係を明らかにするため, スピアマンの順位相関係数による評価を行った。次に, 二項ロジスティック回帰分析による認知症スクリーニングの可能性を検討した。説明変数は TNIRS 測定データ, 年齢, 性別, 目的変数は, MMSE による MCI の閾値を 23/24 とし, MMSE スコア 24 以上を “0”, 23 以下を “1” とした。説明変数は変数増減法で定めた。

### 3. 結果

#### 3-1. 睡眠センサーと水道使用量の遠隔モニター

図 4A に睡眠センサーのデータを示す。本症例では, 午後 10 時頃から翌日の午前 6 時頃までの睡眠時の心拍数と呼吸数が連続的にモニターされている。心拍数は 70 回/分前後, 呼吸数は 20 回/分前後で推移しているのが分かる。途中で 3

回計測が途絶えているが, これはトイレに行った時に離床したものと思われる。図 4B の症例では, 離床による計測の中断は認められず, 熟睡していたものと思われる。図 4B は, 睡眠センサーと水道モニターを同時に行った症例である。就寝後は水道の使用がなくなり, その代わりに睡眠センサーが働き始め, 逆に起床後は睡眠センサーによるモニタリングが終了し, 水道を使用し始めるのがわかる。

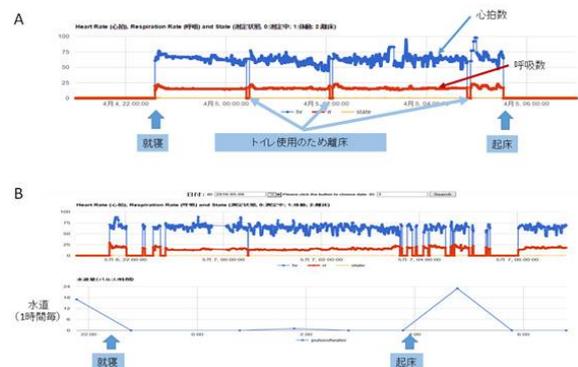


図 4 睡眠センサー, 水道使用量センサーのデータ例

#### 3-2. MMSE スコアと TNIRS パラメータの関係

MMSE スコアと TNIRS 測定によって得られた酸素化 Hb の間には, 弱い統計学的に優位な正相関が認められた (図 5A)。同様に, MMSE スコアと  $\text{SO}_2$  の間には, 弱い統計学的に優位な正相関が認められた (図 5B)。

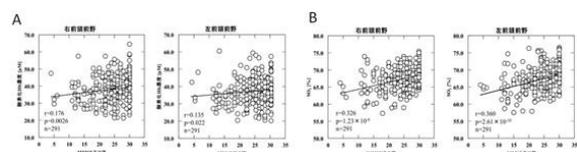


図 5 左右前頭前野の MMSE スコアと酸素化 Hb 濃度 (A) 及び酸素飽和度  $\text{SO}_2$  (B) の相関関係

#### 3-3. TNIRS パラメータによる認知機能の推定

年齢, 性別, 全ての TNIRS パラメータを投入し, 式 (1) に示す有意な回帰モデルを導出した。説明変数とされたのは, 年齢と左半球の Hb 酸素飽和度  $\text{SO}_2$  であり, 1% の有意水準で有意であった。導

出された回帰モデルによって推測された人数をまとめたものが表2である。

$$\log\left(\frac{p(MMSE=1)}{1-p(MMSE=1)}\right) = -0.089 \times [\text{年齢}] + 0.148 \times [\text{左半球 } SO_2] - 2.74$$

p(MMSE=1): MMSE スコアが 23 以下の確率  
… (1)

表 1. 二項ロジスティック回帰分析 推測結果

MMSE 実測値においてスコアが 23 以下であった認知症群 112 名の内、72 名を認知症群であると推測し、その割合を示す感度は 64.3%であった。MMSE 実測値においてスコアが 24 以上であった健常群 179 名の内、141 名を健常群であると推測し、その割合を示す特異度は 78.8%であった。全被験者 291 名の内、正しい群と推測された人数は 72+141=213 名で、その割合を示す判別確率は 73.2%であった。

#### 4. 考察

本研究は、一般家庭に睡眠センサーを設置することにより、非拘束で高齢者の睡眠時の呼吸数、心拍数、体動、離床を遠隔でモニターすることを示している。従来の我々の実験では高齢者施設において睡眠センサーの精度を検証していたが、一般家庭における検証は行われていなかった。さらに、水道センサーにより日中の水道使用量をモニターすることにより、日中も夜間も遠隔で見守ることができると思われる。このように IoT/BD/AI という先端技術を活用することにより、高齢者の健康状態を見守ることができ、さらに孤独死の防止も可能であることを示唆している。

MMSE スコアと TNIRS による前頭前野・安静時酸素化 Hb 濃度、 $SO_2$  は有意な正相関を認め、タッチ

エムスコアと TNIRS による前頭前野・安静時酸素化 Hb、総 Hb 濃度に関する有意な正相関を認めた。この結果は TNIRS 測定において前頭前野の脳血流量、及び脳血液量が多い患者ほど認知機能が高いことを示し、PET を用いた認知症に対する研究結果と一致した[4]。

TNIRS 測定データと年齢、性別から被験者を MMSE スコアが 24 以上の群と 23 以下の群のどちらに属するかを推測する検討において、感度 64.3%、特異度 78.8%で判別確率は 73.2%であった。

しかしながら、実際の認知症検査に応用するためには、さらに推測精度を向上させる必要がある。現在、Deep Learning を使用したアルゴリズムを開発しているが、一般血液データを加えることにより 90% 以上の判別確率で予測できることが明らかとなった(特許申請中)。これらの結果は、TNIRS により MCI が疑われる症例に対して、MRI などの精密検査を勧めるためのスクリーニング検査に使用できる可能性が示唆される。

#### 5. まとめ

本研究は、IoT/BD/AI による次世代地域包括ケアシステムを導入することにより、高齢者の健康状態を継続的にモニターでき、認知症や抑うつなどの高齢者に多い脳と心の疾患を早期に発見し、さらに孤独死を防止できる可能性を示唆している。IoT/BD/AI という先端技術による次世代地域包括ケアシステムは、人口減少を伴う少子高齢化社会において重要な役割を果たすと思われる。

#### 6. 参考文献

- [1] Adv.Exp.Med.Bio. 2016;876: 289-295.
- [2] Appl Opt. 1991;30: 4474-4476.
- [3] SPIE 2000; 4160: 204-210.
- [4] Arch Neurol. 2007;64: 1015-1020.
- [5] J Biomed Opt. 2014;19: 027005.

# マルチメディア情報を活用したヘルスケアサポートの検討 ～Part A 脳血流制御訓練、 Part B 登山活動の安全支援～

寫田 聡

日大工・電気電子

## 【緒論】

高齢化社会において健康寿命の延伸は重要なテーマである。平均寿命と健康寿命との差は最近でも10歳ほどあり、そのギャップは大きい。歳を重ねても質の高い生活が維持できる高齢社会が求められている。そのためには高齢者がまず健康で自立した生活を送れることが重要となる。

本研究では、メンタルヘルスケアをサポートする方法と、高齢者でも安心安全に心身の健康増進が行える環境の実現について検討する。メンタルヘルスの主要な課題であるストレス予防の一つに前額部の酸素化ヘモグロビン(Oxy-Hb)の濃度を制御する訓練方法がある。Part A では前額部のOxy-Hb濃度の制御をより簡易に行える訓練方法について述べる。心身の健康増進については登山活動が有望であるが、高齢者の事故が多く発生していることが問題となっている。Part B では、登山者の状態を常時モニタリングできるウェアラブルセンサを用いることで、安全で楽しく登山活動が実践できる環境の実現について述べる。

## Part A 映像を活用した脳血流制御訓練

(日大工学部 酒谷研究室との共同研究で実施)

### 1. 映像を活用した脳血流制御方法と課題

前額部のOxy-Hb濃度を意識的に変化させるのではなく、簡易な作業を行うことで結果的に制御できる方法を検討する。これまでに、映像視聴で「ワクワクする感情」を誘導させるとOxy-Hb濃度が上昇し、ドライブシミュレーションゲームでの没頭作業では低下する傾向を確認している[1]。しかしながら、人によっては、①ワクワクする感

情の誘導が困難、②人に合った映像の選定が困難、③レストの教示でリラックスすることが困難、④ドライブシミュレーションゲームで没頭することが困難になることの課題があった。

### 2. 改良方法

課題①と②に対しては、ワクワクする感情よりも低次の楽しい感情に変更し、笑っている映像で情動誘導することとする。課題③に対してはベースラインをレストでなく没頭作業とする。課題④については、没頭作業としてパズルゲームも追加する。以上の変更を行い、笑っている映像の視聴による楽しい感情の誘導と好みのゲームによる没頭作業を繰り返すことで前額部のOxy-Hbの濃度を増減させる訓練方法を実現する[2]。

### 3. 実験

#### 3.1 方法

没頭作業90秒、レスト30秒、情動誘導90秒、レスト30秒を5回繰り返す。最後に没頭作業90秒を行ってもらい、合計で、没頭作業6試行、情動誘導5試行、レスト10試行を測定する。情動誘導は笑っている映像を視聴して「楽しい」感情になるように自分をコントロールしてもらう。楽しいと意識できたら手を横に出すよう指示した。レストは頭や体を動かさずに閉眼でリラックスしてもらう。没頭作業は興味をもって持続できる簡易なゲームとして、ドライブシミュレーションかパズルのゲームを行う。各試行時の前額部の左部(CH1)と右部(CH2)のOxy-Hbを近赤外線分光法(NIRS)で計測した。被験者は21～22歳の男子大学生18人である。

#### 3.2 結果

ある被験者の計測結果を図1に示す。情動誘導では  $O_{xy}\text{-Hb}$  が増加し、没頭作業では減少していることが分かる。また、レスト区間での  $O_{xy}\text{-Hb}$  は没頭作業時よりも大きくなっているが、18人中14人が同じ傾向であった。

次に、没頭作業時の  $O_{xy}\text{-Hb}$  を基準として情動誘導時の  $O_{xy}\text{-Hb}$  を評価する。ゲーム区間に対しては、没頭していた開始後40秒から90秒までの50秒間の  $O_{xy}\text{-Hb}$  の平均値を「没頭  $O_{xy}\text{-Hb}$ 」、情動誘導区間に対してはサインが出されたときの5秒間隔の平均値を「情動  $O_{xy}\text{-Hb}$ 」として算出する。情動区間の前後の没頭作業区間の没頭  $O_{xy}\text{-Hb}$  の平均値を基準として情動  $O_{xy}\text{-Hb}$  を補正する。補正後の「情動  $O_{xy}\text{-Hb}$ 」は各被験者につき約30サンプルあるが、その平均値の95%信頼区間の下限が正となったのは18人中13人であった(72%)。但し、下限が負となった5人は、5回の情動誘導のうち、補正後の「情動  $O_{xy}\text{-Hb}$ 」が正になる試行が複数回あり、 $O_{xy}\text{-Hb}$  を上昇できた場合が必ずあった。

最後に、情動誘導で  $O_{xy}\text{-Hb}$  が上昇した13人について補正後の「情動  $O_{xy}\text{-Hb}$ 」の増減をCH1とCH2で比較した。その結果、図2に示す3通りの場合があった。同図(a)のようにCH1はCH2よりも有意に( $p < 0.05$ )大きい被験者が5人、CH2の方が有意に大きい被験者が5人、有意差がない被験者3人であった。楽しい感情に誘導した場合に左右の変化が被験者によりばらついた原因については今後の課題である。

#### 4. むすび

笑っている映像の視聴で楽しい感情を誘導することで  $O_{xy}\text{-Hb}$  の濃度を増加させ、ゲームへの没頭で抑制させることにより前頭葉前額部の  $O_{xy}\text{-Hb}$  をコントロールできることを確認した。今後は、長期間の訓練による効果を検証する。

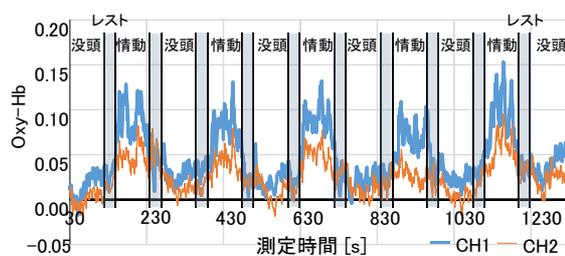


図1  $O_{xy}\text{-Hb}$  の計測結果の例

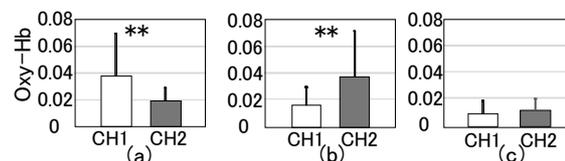


図2 補正後の情動  $O_{xy}\text{-Hb}$  のCH1とCH2の比較

## Part B 登山活動による健康増進

### 5. 支援方法

登山事故の主な要因は、道迷い、転倒、滑落、病気となっている。また、著者らが実施した一般の登山者を対象とした調査によると実践的な登山技術やリスクマネジメントのスキルが不足していた[3]。これらの事故要因への対策として行動中の心肺機能や運動機能のモニタリングを行い、行動中にアドバイスしたり、下山後の振り返りや今後の登山計画に活用したりできるようにする。道迷いについては位置情報の提示やナビゲーション、転倒・滑落については歩行指導を行う。高齢者の場合には、体力や自分の力量にあっていない登山経路の設定やペース配分、年齢や環境から起こる疲労や病気が原因と考えられる事故が多い。これらについては心肺機能やストレスなどの常時モニタリングで支援する[4]。

### 6. 登山活動のモニタリング方法

前述の支援を実現するために必要となる計測項目は以下になる。登山者の心肺機能を評価できる心電位、歩き方や活動量を評価できる加速度データ、現在位置や行動履歴を把握する位置情報、現場の状況が把握できる映像や画像情報が求められる。また、登山活動に悪い影響を及ぼさずに

常時モニタリングを行う必要がある。時間の点では、出発時のセッティングは簡易で行動中は操作不要としたい。装備の点からは、一般的な登山で利用されている装備を活用するか、計測のために特別な装備は用いる場合は大きさ、重量、数量の点で最小限としたい。運動の点からは、行動の妨げにならないこと、拘束感がないことが求められる。将来的にはリアルタイムに計測データをサーバに転送し、クラウドサービスとして展開することを考慮するとスマートフォンでコントロールできるセンサがよい。

このような要求条件を満足するセンサとして、ウェア（下着）に縫い込まれた電極で行動中の心電や心拍を計測できる生体センサ hitoe[5]を用いることとする。hitoe では心電位と加速度データが測定でき、胸に付けた小型のトランスミッタで各登山者が携帯するスマートフォンにリアルタイムにデータを転送できる。また、GPSにより移動経路が記録できるスマートフォンのアプリケーションと、登山の様子を画像や映像として記録するウェアラブルカメラを登山用ザックに装着する。計測環境を図3に示す。

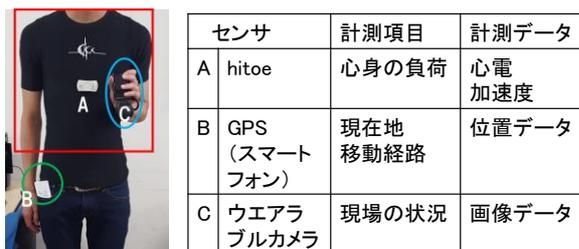


図3 計測環境

表1 計測した4回の登山活動

計測日	場所	登山者	行動時間
2017年9月	那須連峰 (標高1915m)	2名(22歳、56歳)	2.5時間
2017年11月	安積山 (標高1056m)	4名(68歳、68歳、 34歳、34歳)	4時間
2017年12月	金時山 (標高1212m)	2名(56歳、70歳)	4.5時間
2018年1月	那須連峰 (標高1915m)	2名(58歳、63歳)	5時間

## 7. 実験

### 7.1 計測内容

一般ルートの登山を対象として表1に示す4回の測定を行った。登山者は全員男性である。全ての登山において、全員が同じペースで行動し、最後尾の人がGPSでの位置計測とザックに固定したカメラで常時撮影した。各登山者は hitoe の下着を装着し、hitoeからのデータ受信のスマートフォンを所持することになる。

### 7.2 計測結果

#### (1) ユーザビリティ評価

hitoeの使用に関しては、セッティングは5分程度で行え通常の登山と同様にスムーズに出発することができた。登山行動中は何も操作することなく運用できた。9月と11月は暑くて発汗量が多く、12月と1月は冷え込んでいたが(氷点下10°以下)、このような条件でも問題なく計測できた。登山者にインタビューを行ったところ登山活動に支障を及ぼすことは全くなかった。

#### (2) 心電データの計測結果

心電データから算出した心拍の時間変化を図4に示す。同図において、右側には地図上に記載した移動経路と撮影画像を、左側には心拍と高度の出発後の時間変化を示している。心拍の時間変化から以下のことが確認できる。

(a) 上り坂ではすぐに上昇し、なだらか場所になると下降し、登山者間の相関が高い。登山活動は程よい負荷がかかり健康増進に向けた運動としては有効と言える。

(b) 行動全体での心拍数の最大値、および各時刻での心拍数は登山者により20~30bpmの差があり、ばらついている。個人に合った登山コースやペース配分などの支援が必要である。

(c) 4回の全ての計測において休憩中になっても心拍数が十分に低下しない登山者がいる。休憩時に安静の状態、外観では平常な状態であった。運動習慣の低い人は運動後の心拍数の低下が遅

いという報告もあるが、1回目の計測の登山者は大学内で運動した後はすぐに平常時に戻ったことを確認している。他の要因としては心の動揺が考えられる。

そこで、精神的な面での影響を検討するために休憩中の心拍変動からストレス値 LF/HF を算出した。その結果を表2に示す。区間1は登山開始前で、区間2から5は休憩していた。出発前の心拍数は全員が60~90bpmであった。休憩時は、登山者Aは70bpm程度であるが、登山者Bは120bpm、登山者Cは90bpm、登山者Dは100bpmと高い。同表より、登山者Bと登山者DはLF/HFが2以上の場合があり、ストレスが影響した可能性もある。

表2 休憩区間におけるLF/HF

区間	A(68歳)	B(68歳)	C(34歳)	D(34歳)
1(0-5分)	-	1.17	0.96	2.25
2(33-38分)	1.33	1.34	1.38	2.23
3(66-71分)	1.90	3.10	1.23	1.16
4(126-151分)	-	1.37	1.39	0.81
5(183-188分)	-	-	1.41	1.39

## 8. むすび

ウェア型の生体センサで心電位や加速度データを、スマートフォンのGPS機能で移動経路を、ウェアラブルカメラで現場の状況を計測するこ

とで登山者を支援する方法について検討した。夏、秋、冬に合計4回の登山活動を計測した結果、登山活動に影響を与えずに常時モニタリングを行えることがわかった。また、心電データから算出した心拍の時間的変動が登山者の支援に有効に活用できる可能性を確認した。今後は、登山者への具体的な支援機能について検討する。

### 【参考文献】

- (1) 畠田, 大越, 佐藤, 酒谷: 情動誘導や集中作業を活用した脳血流制御訓練の試み, 信学会総合大会 D-7-7, 2017.
- (2) 伊関, 蔣, 畠田, 酒谷: 映像を活用した情動誘導と集中作業による脳血流制御訓練の検討, 信学会総合大会 D-7-17, 2018.
- (3) 畠田, 長谷川: 安全支援のためのウェアラブルセンサを用いた登山活動のモニタリング, 信学会 LOIS 研究会, LOIS2017-93, pp. 129-134, 2018
- (4) 畠田聡: 登山の学びに関する実態調査と登山者の育成環境構築について, 登山白書 2017, 山と溪谷社, pp. 112-125, 2017
- (5) 高河原, 小野: 心拍計測ウェアの技術と応用例, 電気学会誌, Vol. 136, No. 3, pp. 139-142, 2016

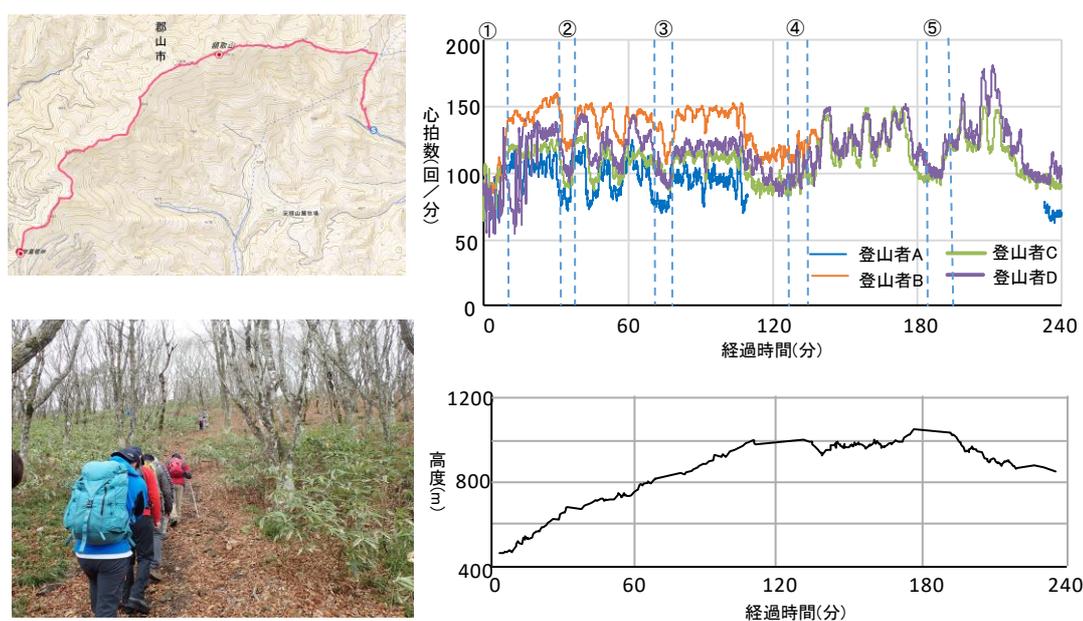


図4 安積山(2017年11月)の計測結果

# 映像活用型の情動誘導と没頭による脳血流のセルフコントロール方法

畠田 聡<sup>1)</sup>, 酒谷 薫<sup>1)</sup>

1) 日大工・電気電子

## 1. まえがき

近年、ストレスが原因の精神疾患患者数が増加し、社会的な問題になっている。ストレスを計測する方法として質問紙調査や自律神経の状態を心拍数で測定するなどがあるが、脳の活動を計測する方法も注目されている。一例として、前額部の左部と右部の酸素化ヘモグロビン（以下 Oxy-Hb と呼ぶ）濃度の違いからストレス耐性を評価できることが報告されている<sup>(1)</sup>。

ヘルスケアサポートを行うにはストレスの評価だけでなく、ストレス耐性を向上できるとよい。脳血流とストレスとの関係から、脳血流を自分で制御することができればストレス耐性を強化できることが期待される。このような考えから脳血流を意識的に変化させる訓練法についても検討されているが<sup>(2)</sup>、誰もが簡易に行えないことが課題である。本研究では映像を用いた簡易な作業を行うことで結果的に脳血流をコントロールできる方法について検討する。

## 2. 脳血流のコントロール方法

前額部の Oxy-Hb 濃度を意図的に増減させることは困難であるが、日常行っている行動の中で結果的に脳血流が変化していることは多い。本研究では、脳血流を変化させることを意識的に行うのではなく、簡易な作業を行うことで結果的に脳血流を制御できる方法を検討する。脳血流の制御に大きく寄与する行動として情動や没頭があげられる。日常的に容易に実現できる方法として、(1) 映像視聴による情動誘導と、(2) ドライブシミュレーションやパズルなどの映像提示型のゲームへの没頭に着目する。このような行動による脳血

流の変化を以下で検討する。

## 3. 脳血流変化の基礎実験

### 3.1 情動誘導による脳血流の変化

#### 3.1.1 実験方法

ラッセルの円環モデルの幸福・興奮に対応する「ワクワクする感情」を対象とし、映像視聴時に、その感情になるように自分をコントロールしたときの前額部の左(CH1)と右(CH2)の Oxy-Hb 濃度を NIRS（近赤外線分光法）で計測する<sup>(3)</sup>。被験者は 21～23 歳の男子大学生 4 人(A～D)である。

「レスト」を頭や体を動かさない閉眼での安静状態、「情動誘導」をワクワクする感情になる状態とし、レスト 90 秒、情動誘導 90 秒、レスト 90 秒、情動誘導 90 秒、レスト 90 秒の順で 1 試行とする。1 日に 2 試行の計測を行い、1 週間以上の間隔をあけて 2 回の計測を行った。1 回目の計測では、最初の試行では映像を視聴しないで情動誘導してもらい、30 分休憩後に行った次の試行では映像視聴による情動誘導とした。2 回目の計測では順番を入れ替えて、最初の試行では映像視聴で情動誘導してもらい、30 分休憩後の次の試行では映像視聴しないで情動誘導することとした。

情動誘導に用いる映像としてスポーツ、アトラクション、音楽ライブの映像を 1 本ずつ準備し、各被験者に情動誘導しやすい映像を選択してもらった。また、「ワクワクした感情」になったときには手を少しだけ動かすサインを出すよう指示した。各試行の最初に行うレスト 90 秒の前に頭部を上下に移動する動作を 3 回実施することと「ワクワクした感情」になったときの手を動かすサインを出してもらい、NIRS の動作確認と手

を動かすことで脳血流に変化が生じないことを確認したうえで計測を行うこととした。

### 3.1.2 実験結果

前額部の左部と右部の  $O_{xy}\text{-Hb}$  濃度の計測結果の例を図1に示す。同図から分かるように情動誘導した場合は前後のレストの区間に比べて CH2 (右部) の  $O_{xy}\text{-Hb}$  濃度が大きくなっている。CH1 (左部) の  $O_{xy}\text{-Hb}$  濃度もレスト区間より少し高いことが確認できる。

各試行の  $O_{xy}\text{-Hb}$  濃度の計測結果を次の方法で分析する。レスト区間の開始 45 秒後から 90 秒後の区間の平均値をレスト  $O_{xy}\text{-Hb}$  とする。情動誘導のサインが出た区間については 5 秒間隔で平均値を求め、これを情動区間の前後のレスト区間のレスト  $O_{xy}\text{-Hb}$  の平均値を基準とした値に変換する補正を行う。補正した情動区間の  $O_{xy}\text{-Hb}$  濃度を特徴量  $E\text{-}O_{xy}\text{Hb}$  とする。映像なしと映像ありで  $E\text{-}O_{xy}\text{Hb}$  比較した結果を図2に示す。同図より、1 回目と 2 回目の両方とも、映像ありの方が  $E\text{-}O_{xy}\text{Hb}$  が有意に大きくなっていることがわかる (T 検定で有意差あり,  $p < 0.05$ )。

## 3.2 没頭による脳血流の変化

### 3.2.1 実験方法

情動誘導の実験と同様の方法でドライブシミュレーションゲーム時の前額部の脳血流を測定する。被験者は 21~22 歳の男子大学生 5 人 (E~I) である。

「レスト」を頭や体を動かさない閉眼での安静状態とし、レスト 90 秒、ゲーム、レスト 90 秒、ゲーム、レスト 90 秒の順で 1 試行を計測する。ゲームの時間はコース 1 周とし、被験者によって異なるが、2 分程度であった。

1 日に 1 試行の計測を行い、1 週間以上の間隔をあけて 2 回の計測を行った。2 回の計測は全く同じ条件で行い、再現性があるかを検証するため

に実施した。被験者が作業に集中しているかの確認は、計測模様を記録した映像を振り返り、集中している時間帯を被験者に確認した。

### 3.2.2 実験結果

前額部の  $O_{xy}\text{-Hb}$  濃度の計測結果の例を図3に示す。同図からレスト区間に比べてゲーム区間の方が  $O_{xy}\text{-Hb}$  濃度が低いことが分かる。

各試行の  $O_{xy}\text{-Hb}$  濃度の計測結果を次の方法で分析する。レスト区間の開始 20 秒後から 70 秒後までの 50 秒間における 5 秒間隔の平均値をレスト  $O_{xy}\text{-Hb}$  とする。ゲーム区間については、ヒアリング結果から全員が没頭していたのは開始後 40 秒~90 秒の 50 秒間であったので、その 50 秒間の 5 秒間隔の平均値をゲーム  $O_{xy}\text{-Hb}$  とする。各試行からレスト  $O_{xy}\text{-Hb}$  とゲーム  $O_{xy}\text{-Hb}$  がそれぞれ 10 サンプル得られる。それらの平均と標準

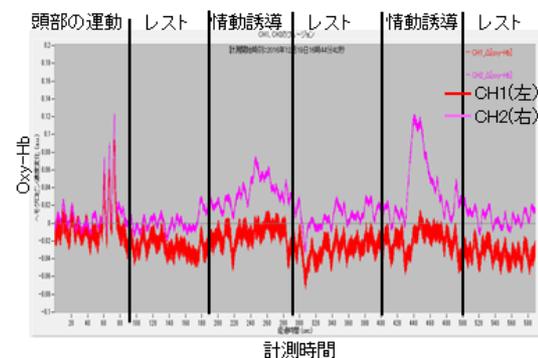


図1 情動誘導時の  $O_{xy}\text{-Hb}$  濃度の変化

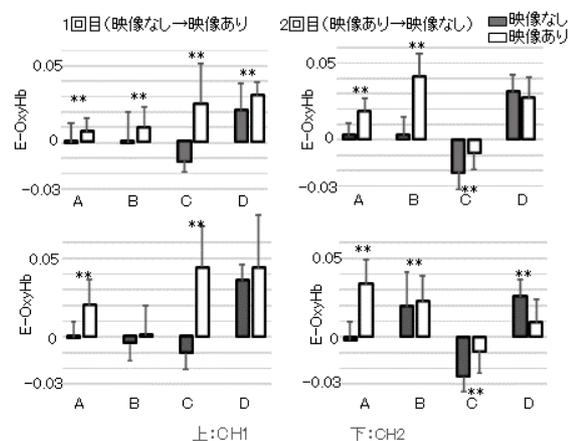


図2 情動誘導における映像活用の有効性

偏差を図4に示す。同図において被験者 E の 2 回目の計測は実施できなかったため記載していない。同図から、ゲームに没頭している時にはレスト区間よりも  $O_{xy}\text{-Hb}$  濃度が有意に低下していることが分かる (T 検定で有意差あり,  $p < 0.05$ )。

レストでは閉眼で頭や体を動かさないで安静しているよう指示しているが、前額部の  $O_{xy}\text{-Hb}$  濃度が変化しないようにするのは困難な被験者が多かった。一方、ゲームに没頭している場合には全被験者の  $O_{xy}\text{-Hb}$  濃度がレストより有意に低下した。ゲームを行うという具体的で明確な行動を指示することでこのような結果が得られたことから映像提示型ゲームへの没頭は脳血流を抑制させる行動として有効であるといえる。

#### 4 . セルフコントロール実験

##### 4.1 改善方法

脳血流変化の基礎実験では基本的には情動誘導と没頭で脳血流を増減させることができた。しかしながら、人によっては、①ワクワクする感情の誘導が困難、②人に合った映像の選定が困難、③ドライブシューミレーションゲームへの没頭が困難の問題が生じた。そこで、①と②に対しては、ワクワクする感情よりも低次の楽しい感情に変更し、笑っている映像で情動誘導することとする。③については、没頭するゲームにパズルゲームを追加する。以上の変更を行い、笑っている映像の視聴による楽しい感情の誘導と好みのゲームへの没頭を繰り返すことで前額部の  $O_{xy}\text{-Hb}$  濃度を増減させるセルフコントロールを実現する<sup>(4)</sup>。

##### 4.2 実験方法

没頭 90 秒, レスト 30 秒, 情動誘導 90 秒, レスト 30 秒を 3 回繰り返す。最後に没頭 90 秒を行ったときの前額部の左部と右部の  $O_{xy}\text{-Hb}$  濃度変化を NIRS で計測する。情動誘導は笑っている映像を視聴して「楽しい」感情になってもらい、レ

ストは頭や体を動かさずに閉眼でリラックス, 没頭はゲームを行う。各被験者に対して 1 週間ごとに測定し, 2 カ月間で 8 回の計測を行う。被験者は 21~23 歳の男子大学生 11 人で, 実験 1 と 2 とはすべて異なる。

#### 4.3 実験結果

##### 4.3.1 容易性の評価

図5に示す通り, 1 回目の計測から情動誘導では  $O_{xy}\text{-Hb}$  濃度が増加し, 没頭作業では減少している。8 回目も同様の傾向である。被験者 11 人のなかの 10 人が図5と類似した特性で, 残りの 1 人は 1 回目から 4 回目までは没頭, レスト, 情動誘導でほとんど変化しない結果であった。

11 人×8 回の合計 88 回の計測結果に対して, 情動誘導区間の  $O_{xy}\text{-Hb}$  濃度の平均値が没頭区間の平均値より増加したかを T 検定で確認した。前

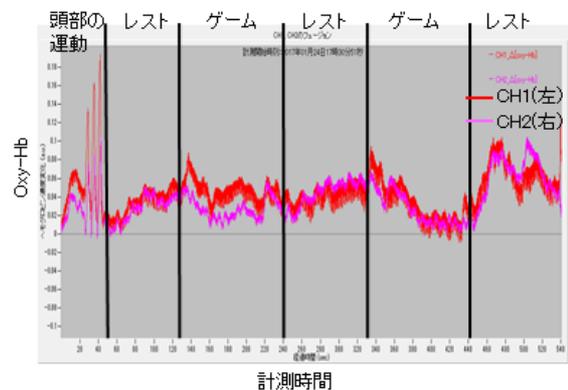


図3 ゲーム時の  $O_{xy}\text{-Hb}$  濃度の変化

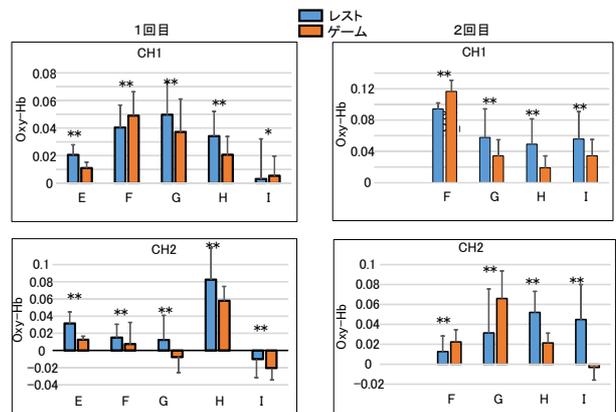


図4 ゲームとレストでの  $O_{xy}\text{-Hb}$  濃度の比較

額部の左部と右部のどちらかの Oxy-Hb 濃度が有意に増加した試行は 81 回で、全体の 92% と高く、多くの被験者が容易に増減をコントロールできた。4.3.2 再現性と学習効果の評価

情動誘導と没頭での Oxy-Hb 濃度の増減を次の特徴量  $\Delta oh(n)$  で評価する。

$$\Delta oh(n) = (\text{情動誘導区間の } n \text{ 番目の 5 秒平均}) - (\text{前後の没頭区間の小さい区間 50 秒の平均})$$

90 秒間の情動誘導から得られる 5 秒平均の大きい 5 点を選定し、1 回の計測から算出できる 15 個の  $\Delta oh(n)$  を用いる。情動誘導区間の Oxy-Hb 濃度の平均値が没頭区間より有意に増加した試行に対して  $\Delta oh$  を算出した結果を図 6 に示す。9 人は同図 (a) のパターンで、情動誘導で増加する再現性を確認できた。他の 2 人は (b) のパターンで、計測を重ねるにつれて  $\Delta oh$  が大きくなり、学習効果を確認できた。

また、1 回目から 8 回目までの計測毎に全被験者の  $\Delta oh$  の平均と標準偏差を求めた結果を図 7 に示す。同図より何回行っても再現すること、安定して脳血流を増減できていることが分かる。

## 5. むすび

メンタルヘルス改善の訓練への適用をねらいとして、脳血流をセルフコントロールする方法について検討した。映像視聴での情動誘導と映像提示型のゲームへの没頭を繰り返すことで前額部の脳血流を容易に、再現性高く、増加・抑制できることを検証した。今後はストレス抑制や認知症予防の訓練への適用方法を検討する。

### 【参考文献】

(1) Tanida M., et al. Relation between mental stress-induced prefrontal cortex activity and skin conditions: A near-infrared spectroscopy study, Brain Research, 1184 (12), 210-216, 2007.

(2) 柳澤, 綱島, 酒谷: 前頭前野を対象にしたニューロフィードバックトレーニングにおける NIRS 信号の評価手法の提案, 人間工学 51 (1), 42-51, 2015.

(3) 畠田, 大越, 佐藤, 酒谷: 情動誘導や集中作業を活用した脳血流制御訓練の試み, 信学会総合大会 D-7-7, 2017.

(4) 伊関, 蔭, 畠田, 酒谷: 映像を活用した情動誘導と集中作業による脳血流制御訓練の検討, 信学会総合大会 D-7-17, 2018.

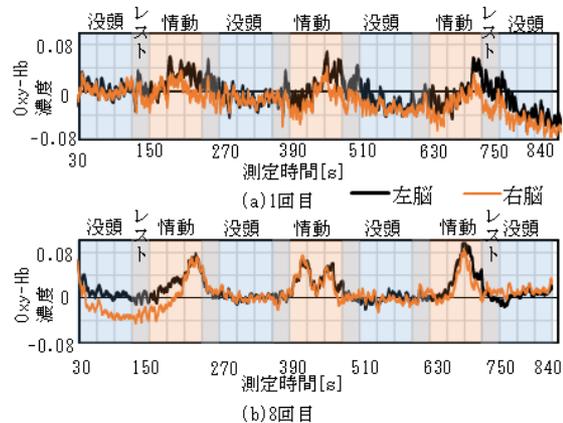


図 5 被験者 A の 1 回目と 8 回目の計測結果

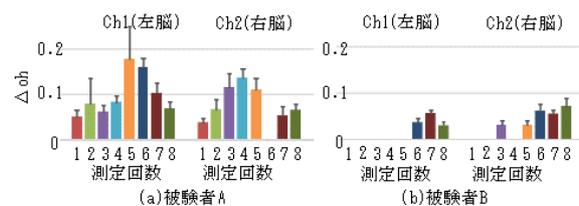


図 6 各被験者の計測回数による変動

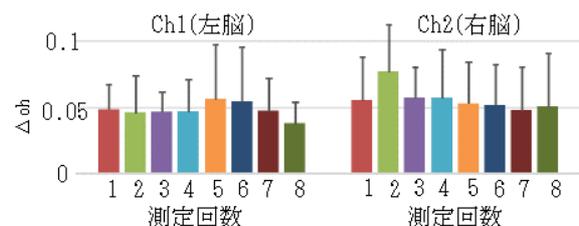


図 7  $\Delta oh$  の測定回数による変動 (全被験者の平均と標準偏差)

# 災害に強い医療情報ネットワークの開発

見越 大樹<sup>1)</sup>  
1) 日大工・情報

## 1 はじめに

近年、無線端末をマルチホップで接続することで、地理的に離れた無線端末間の通信を実現するマルチホップ無線ネットワークが注目されている。マルチホップ無線ネットワークは、端末間をマルチホップで中継することで目的地までデータを届けるため、災害時において通信インフラが断絶した場合においても通信が可能であり、耐故障性に対して優れたネットワークである。

我々は災害に強い医療情報ネットワークの実現のために、マルチホップ無線ネットワークを利用する。図1に想定するネットワーク形態を示す。集会所や家庭に血圧計などの医療機器と無線端末（ホームゲートウェイ）があり、医療機器にはBluetoothが搭載されている。ホームゲートウェイはBluetoothで医療機器から情報を受信して、インターネット上の情報管理サーバに情報を送信する。ホームゲートウェイから情報管理サーバへの接続は3つの形態を想定している。1つ目は光ネットワーク、2つ目はセルラーネットワーク、3つ目はマルチホップ無線ネットワークである。光ネットワークとセルラーネットワークは、通常時の接続形態であり、マルチホップ無線ネットワークは非常時の接続形態である。なお、光ネットワークとセルラーネットワークについては、既設の通信インフラを利用して接続される。一方、マルチホップ無線ネットワークについては、ネットワークを新たに開発する必要がある。

マルチホップ無線ネットワークの適用例としてセンサネットワーク [1][2] が注目されており、センサネットワークでは、無線通信機能を有したバッテリー駆動型センサ端末（以下、ノード）により、温度・湿度といった環境情報等をモニタリングする。我々は、センサネットワークにおける経路構築およびデータ収集手法を災害に強い医療情報ネットワークへ適用することを考えている。しかし、端末（以下、ノード）はバッテリーで駆動しているため、データ送受信時における消費電力を低減し、ネット

ワークの稼働時間を長くすることが重要な課題である。特に、マルチホップ通信を行うセンサネットワークでは、データ中継回数の多いノードほど、多くの電力が消費される。そのため、データ中継回数の削減を図れるクラスタリング手法 [1] が提案されている。

クラスタリング手法では、隣接ノード間でクラスタを形成し、クラスタ内の代表ノードであるクラスタヘッド（以下、CH）を決定する。CHは、クラスタ内のノードからセンサデータを収集し、CH間でマルチホップ通信を行い、シンク（基地局）にセンサデータを送信することで、センサネットワーク全体で消費される電力の低減を図っている。

クラスタリングの実現手法として、我々はこれまでにPARC (Power Aware Routing and Clustering scheme for wireless sensor networks)[2] を提案した。PARCでは、クラスタリングとルーチングを同時に行うことで、制御パケットによる消費電力の削減を図っている。残余電力量をメトリックに用いてCHの選択を行い、CHとシンク間の経路を定期的に再構築することにより、端末負荷の分散を図り、ネットワークの長寿命化を行っている。

しかし、PARCの評価は計算機シミュレータによる検証を行ったのみで、実機の無線デバイスを用いた評価は行っていない。このため、実機実験を行い実環境において利用可能な方式に改良する必要がある。

本稿では、PARCの紹介を行うと共に、実機を用いた通信実験の紹介を行う。

## 2 PARC

PARCは、CHをネットワーク内に均一に配置し、CH間の負荷分散を図るとともに、クラスタリングによるデータの集約によりデータ中継回数を削減し、消費電力の削減を図っている。以下に、PARCのクラスタリング・ルーチング手法を説明する。

### 2.1 クラスタリング・ルーチング手法

各ラウンド（クラスタリング構築周期）開始時、シンクは出力小の電波で、スレーブ制御パケットを送信する。スレーブ制御パケットには、シンクのノードIDが含まれている。スレーブ制御パケットを受信したノードは、シンクのスレーブノードとなり、電力の消費を抑えるため即座に送受信機の電源を切る。シンクは、出力小でスレーブ制御パケットを送信した後、即座に出力大でRREQ (RouteRequest) パケットを送信する。RREQには、送信元ノードID、parentID (転送元ノードID)、中継ホップ数、シーケンス番号が含まれている。RREQを受信したノードは、タイマをセットする。タイマ値は、

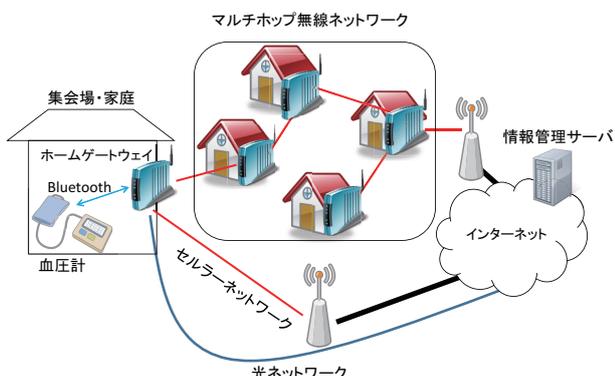


図1 想定するネットワーク形態

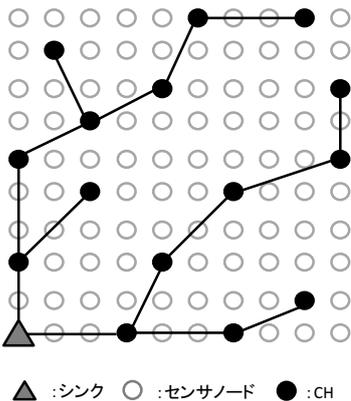


図2 PARCによって構築された経路

初期バッテリー量と自身の残余電力量の比率となる。このタイマが最初にタイムアウトしたノードがCHとなる。CHとなったノードは、シンクと同様にスレープ制御パッケージ、RREQを送信する。もしタイマ稼働中のノードが、CHとなったノードからの同一シーケンス番号のRREQを受信した場合、当該ノードは、RREQを送信したCHのスレープノードとなり、タイマをリセットする。また、同一シーケンス番号のRREQを複数受信した場合、最も早く受信したCHのスレープノードとなる。CHが、RREQをフラディングしてから一定時間経過後、同一シーケンス番号のRREQを再度受信しない場合、そのCHは外縁CHとなり、RREP (RouteREply) をシンクまで返送する。各CHは、自身の保持するparentIDノードにRREPを返送していくことにより、sinkから外縁CHまでの経路が構築される。また、PARCにおいて、一定周期ごとにクラスタの再構築を行うことで特定のノードに負荷が集中することを防いでいる。

図2に構築された経路を示す。シンクから各CHを繋いだツリー状のネットワークが構築される。また、CH周辺のセンサノードは近傍のCHへ自身のセンシングデータを送信する。

### 3 実機による通信実験

通信実験において、現段階では、機器の使用法の調査および簡易的なネットワークの構築まで完了している。以下に、通信機器の詳細および通信実験の詳細を述べる。

#### 3.1 実験機器

通信機器には、図3に示すDigi International社のXBee ZB RFモジュール(以下、XBeeモジュール)を用いた。XBeeモジュールは幅3cm、長さ4cm、高さ1cm(アンテナ部除く)の小型端末であり、2.4GHz及び900MHzの帯域にて通信が可能である。また、XBeeモジュールは16進数16桁で表現されるユニークなアドレスを保有する。XBeeモジュールはATコマンドと呼ばれるメッセージをシリアル通信により投入することで制御可能である。ATコマンドには、通信に使用するチャンネルの



図3 XBee ZB RF モジュール



図4 Arduino Uno



図5 XBeeモジュールとArduinoの連結形態

変更、自身のアドレスの取得、他端末へのデータの送信などが用意されている。また、XBeeモジュールはAPIモードと呼ばれるモードがあり、APIモードではATコマンドやデータの送信リクエストを各命令のフォーマットに従った形で投入することで命令が実行される。XBeeモジュールを制御するデバイスとして、AVRマイコンボードである図4のArduino Unoを用いた。図5に示すように、XBeeモジュールはArduino Unoと容易に連結が可能である。Arduino UnoからXBeeモジュールを制御するライブラリも用意されており、Arduinoに独自に開発したソフトウェアを実装することで、クラスタリングを行うセンサネットワークを構築可能となる。開発においてはC言語などの高級言語で開発が可能であるため、比較的容易に開発が可能である。

#### 3.2 ネットワーク構築方法

実験において、下記のコマンド及び手順を用いてクラスタリングを行い、ネットワークを構築した。

ATSH : 自身のアドレスの上位8桁を取得

ATSL : 自身のアドレスの下位8桁を取得

ATDB : 直前に受信した信号の電波強度であるRSSI値を取得

ネットワークを構築するために、図6のフォーマットにより構成される中継ノード探索メッセージを定義し

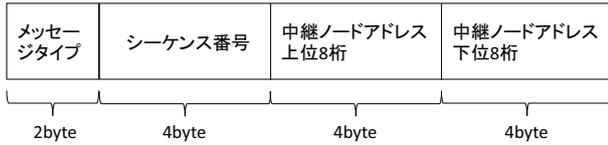


図 6 中継ノード探索メッセージフォーマット

た。メッセージタイプには、中継ノード探索メッセージを表す値であり、今回の実験においては 0x000B を設定した。シーケンス番号は処理を管理する通し番号であり 0x00000000~0xFFFFFFFF の値をとる。中継ノードアドレスには、ATSH や ATSL コマンドにより取得した値を用いる。実験において行ったネットワークの構築手順を以下に示す。

- 1) シンクが自身のアドレスを設定した中継ノード探索メッセージを送信。
  - 2) 中継ノード探索メッセージを受信したノードは、RSSI を基に以下の (a)-(c) の動作を行う。
    - (a) RSSI が閾値  $th_H$  以上：メッセージを送信したノードの子ノードに遷移。
    - (b) RSSI が閾値  $th_H$  未満かつ  $th_L$  以上：メッセージを送信したノードの子ノードかつ中継ノードに遷移。
    - (c) RSSI が閾値  $th_L$  未満：メッセージを廃棄。
- なお、閾値は  $th_H > th_L$  とする。すでに中継ノードに遷移済みのノードが古いシーケンス番号の中継ノード探索メッセージを受信した場合はメッセージを破棄する。
- 3) 中継ノードに遷移したノードは、自身のアドレスを設定した中継ノード探索メッセージを送信。
  - 4) 中継ノード探索メッセージを受信するノードがなくなるまで 2)~3) の動作を繰り返す。

### 3.3 通信実験

通信実験において、XBee モジュールを搭載させた Arduino Uno を配置し、ネットワークを構築した。11 台を直線状に配置した場合と、9 台を格子状の配置した場合の 2 通りで評価を行った。直線状、格子状のどちらの場合においても 2m 間隔で端末を配置した。なお、1 台をパソコンに有線接続し、シンクとして動作させた。

図 7 にクラスタの形成成功率を示す。クラスタ形成成功率は、形成されたクラスタにすべての端末が参加し、かつ、ネットワークに連結性がある場合は成功とし求めた。直線状配置の場合は 39 回、格子状配置の場合は 46 回クラスタ形成を行い評価した。直線状、格子状どちらの場合も 40% 以下の成功率となっており、低い結果となった。これは、電波環境の問題により電波を受信しにくい端末が存在したためだと考えられる。図 8 にデータ到達率を示す。データ到達率は 形成したクラスタを用いて端末がデータをシンクへ送信し、シンクへデータが

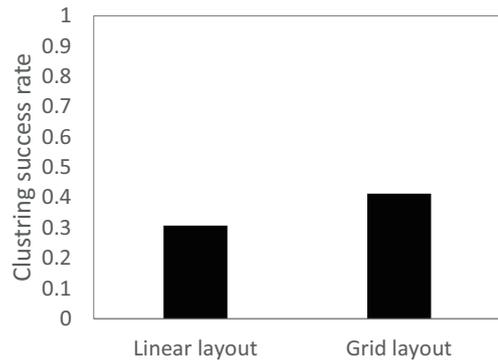


図 7 クラスタ形成成功率

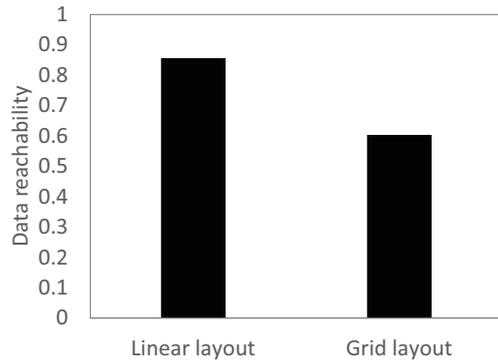


図 8 データ到達率

到達した端末の台数をもとに求めている。直線状配置では 87%、格子状配置では 60% のデータ到達率となっている。格子状配置では、隣接する端末台数が直線状配置と比較して多いため、電波干渉により到達率が劣化していると考えられる。この問題については、再送処理を実装することで解決可能である。

## 4 むすび

マルチホップ無線ネットワークの一つであるセンサネットワークを紹介すると共に、クラスタリング用いたデータ収集方式として PARC 方式を紹介した。実機を用いた実験を行い、ネットワークが構築の検証を行った。クラスタ形成率が劣化しているため、形成率を向上させる手法を検討する必要がある。データ送信に再送処理を実装する必要がある。また、今後は、端末数を 50 台程度に増やし検証を行う。

### 参考文献

- [1] K. Yanagihara, et. al. , "EACLE : Energy-Aware Clustering Scheme with Transmission Power Control for Sensor Networks," Wireless Personal Commun. , Vol. 40, No. 3, pp.401-415, Feb. 2007.
- [2] T. Mikoshi, et. al. , "PARC:Power Aware Routing and Clustering Scheme for Wireless Sensor Networks", IEICE Trans. Vol. E94-B, No. 12, pp.3471-3479.
- [3] 鈴木旭, 見越大樹, 西園敏弘, "センサネットワークにおける省電力クラスタリング手法の実装," 電子情報通信学会ソサイエティ大会, B-6-70, 2016 年 8 月.

# 災害に強いネットワークのための 巡回端末を用いたデータ収集法の開発

見越 大樹<sup>1)</sup>  
1) 日大工・情報

## 1 はじめに

近年、世界各地で地震や異常気象の影響による災害が多発しており、災害による通信インフラの途絶が懸念されている。東日本大震災では、津波や建物倒壊により通信ケーブルの切断や通信基地局の倒壊により、被災地域と連絡を取ることが困難となった地域が存在した [1][2]。通信インフラが利用できる地域では、主な安否確認方法として Google の避難所名簿共有サービス [3] が利用されていた。このサービスは避難所ごとの避難者名簿を作成するため、写真や氏名をメールでサービス担当者へ送る必要がある。しかし、通信インフラの機能が停止している地域ではこのサービスを利用することは困難である。そのため、通信インフラに依存しない代替ネットワークが求められている。

そこで、大幅な遅延や通信路途絶が予想されるような劣環境下においても通信を可能とする技術として DTN(Delay/Disruption/Disconnection Tolerant Network)[4][5] が注目を集めている。DTN では、スマートフォンなどの通信端末(ノード)が受信したデータをバッファに蓄積し、運搬しながら通信範囲内に通信可能なノードが存在した場合にデータを転送する。このように、各ノードがデータを蓄積・運搬・転送することで、通信インフラが途絶した環境において通信を実現する。

この DTN 技術を応用したシステムとして、フェリー支援型 DTN が提案されている [6][7]。フェリー支援型 DTN とは、メッセージフェリーと呼ばれる移動型ノードが各避難所に設置されたサーバに蓄積された安否情報などのメッセージを収集し、収集したメッセージを衛星通信などの外部とのアクセス回線を有する基地局へ運搬し転送することで、遠方までメッセージを転送することが可能となる技術である。現在、メッセージフェリーとして車両や UAV(Unmanned Aerial Vehicle) の利用が想定されている。特に UAV は、地震や津波などにより建物が倒壊した場合でも移動の制約を受けづらいため、東日本大震災のような激甚災害時には有効である。

フェリー支援型 DTN ではメッセージフェリーが各避難所のデータを収集し、基地局まで配送するため、各避難所から基地局までの配送遅延が重要となる。しかし、バッテリー駆動の UAV をメッセージフェリーとして利用する場合、長時間の飛行には適していないため、すべての避難所を一度の航行で巡回することは不可能である。また、収集経路中に積載ストレージ以上のデータを持つ避難所がある場合データを収集することが不可能となる。このため、冗長な経路を移動せず、データ量のばらつきを抑えた巡回経路の決定が重要な課題となる。

本稿では、メッセージフェリーの飛行可能距離やストレージ容量に制約がある中で配送遅延を抑え、収集データ量の分散を抑えるために遺伝的アルゴリズム

(GA:Genetic Algorithm) 用いた避難所のデータ量を考慮したクラスタリング法を提案する。また、数値計算評価により、提案方式により形成されたクラスタを配送遅延とクラスタ間のデータ量の分散を標準偏差を用いて評価する。

## 2 関連研究

通信路途絶地域の情報収集方法としてメッセージフェリーを利用した代替ネットワークに関する研究が行われている。本章では、DTN について紹介し、DTN を応用したフェリー支援型 DTN に関する研究 [8] を紹介する。

### 2.1 DTN

惑星通信に起源を持つ DTN は、大幅な遅延や通信路の途絶が頻発するような劣悪な環境下においても、任意のノード間通信を可能とすることを目的とした通信技術であり、災害時にも利用可能な通信手段として注目されている。現在主流である TCP/IP などの従来の通信技術は、エンドツーエンドが常時接続可能であることを前提としており、不安定なリンク状態を想定している DTN では、そのまま TCP/IP の技術を用いることは難しい。そのため、DTN ではノードがデータをバッファに保持・運搬し、遭遇した端末に対してデータを複製し、転送することで不安定なリンク状態でも任意のノード間通信を可能としている。現在、主な通信方式として Epidemic Routing が研究されている。Epidemic Routing とは、自らの電波範囲内に存在する通信可能な全てのノードに対して、自らが保持している全てのメッセージを複製し転送する手法である。そのため、ノードと接触するごとに保持するメッセージが感染的に拡散されていく。この手法は、ノードのバッファなどの資源が十分にある場合、最もデータが拡散される手法であるが、無制限にデータの複製と転送を繰り返すため、ネットワーク負荷が増大するという問題点がある。また、災害発生時は自宅や会社から近い避難所に避難することが考えられるため、離れた地域の避難所に避難している避難者との接触機会は少なくなり、データが宛先ノードの存在する地域まで拡散されない可能性が高くなる。

### 2.2 フェリー支援型 DTN

前述の Epidemic Routing では、データ数の増大や宛先までメッセージが拡散されない問題がある。この問題に対して、メッセージフェリーを広範囲に移動させデータ収集や配送を行うフェリー支援型 DTN が研究されている。文献 [8] ではクラスタごとのデータ発生率が異なる場合に、メッセージフェリーの巡回路の移動時間と平均配送遅延を抑えるために、巡回セールスマン問題とポーリングモデル型訪問順序を組み合わせたハイブリッド型訪問順序決定法を提案している。しかし、この方式では

メッセージフェリーのバッテリーやストレージ容量などの性能の部分は考慮されていない。

### 3 想定システム

本稿で対象とするシステム(図1)は、市単位を想定しており、地震などの大規模災害発生により広い範囲に渡り、通信ケーブルや携帯電話基地局のような通信インフラが損傷し、広範囲に渡って通信を行えない状態での運用を想定している。基地局とメッセージフェリーは1台ずつの構成である。具体的には、災害発生時、学校や公共施設のような指定避難所は自動的にサーバを立ち上げ、被災者は避難先のサーバに対し安否情報や現在位置、写真などを含めたメッセージを送信する。サーバに集められたメッセージは、UAVを用いて収集する。収集したメッセージは、県庁や市役所(基地局)のサーバに集め、衛星通信などの外部アクセス回線を利用して被災地外のサーバへアップロードする。これにより、被災地外であっても被災地内の家族や友人の安否確認をすることが可能となる。実際に確認することが可能な方法としてGoogleが提供するGoogleパーソンファインダーがある。Googleパーソンファインダーでは、電話番号や名前、年齢、性別、現在地などの情報の他にメッセージや写真を登録することが可能で、検索者は名前と電話番号で検索を行うことができる。また、収集された情報を元に避難所ごとの避難者リストを作成することができる。そのため、作成した避難者リストをUAVを用いて避難所間で共有することで、通信インフラが損傷したオフライン地域でも家族や友人の安否を確認することが可能となる。しかし、本稿が想定するシステムは、UAVをメッセージフェリーとするため飛行時間や積載ストレージ容量に制約が発生する。そのため、冗長な経路を移動せず、データ量のばらつきを抑えた巡回経路の決定が重要な課題となる。

### 4 提案方式

前章で述べた課題を解決するため、バッテリー持続時間内での飛行可能距離やストレージ容量といったメッセージフェリーの性能や避難所のデータ量を考慮した避難所のクラスタリング法を提案する。クラスタリングには遺伝的アルゴリズムを(GA:Genetic Algorithm)を用いる。本章では始めに、遺伝的アルゴリズムの概要について説明する。その後、遺伝的アルゴリズムに基づいたクラスタリング法を提案し、その手順について説明する。

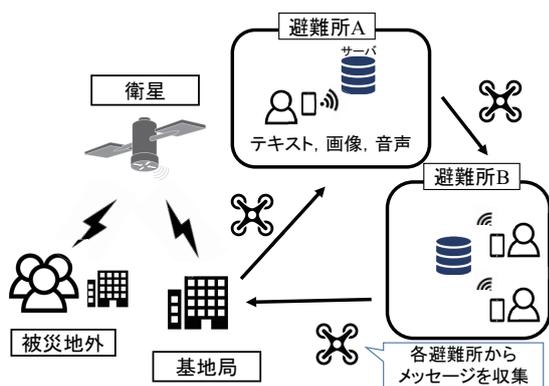


図1 想定システム

#### 4.1 遺伝的アルゴリズム

遺伝的アルゴリズムは、生物の進化原理をモデル化した最適化手法である。自然界では、環境に適応できない生物は淘汰され、適応する生物は生き残り子孫を増やしていく。遺伝的アルゴリズムはこの自然界の進化原理をモデル化し、与えられた問題において最も適応したもの、つまり評価関数に対して最適値を取る解を探索する方法である。解探索は、個体と呼ばれる解の集合に対し、評価、選択、交叉、突然変異と呼ばれる遺伝的オペレータを繰り返し行うことで実現する。

#### 4.2 遺伝的アルゴリズムに基づくクラスタリング法

##### [個体表現方法]

提案方式では、遺伝子を用いて各避難所がどのクラスタに属するかを表現した。各避難所に割り当てられた数字が所属クラスタを表現しており、同じ数字を持つ避難所は1つのクラスタとして扱う。

##### [遺伝的オペレータ]

##### 手順1: 初期集団の生成

解候補となる遺伝子長  $n$  の個体を  $\alpha$  個作成する。これを集団とし  $g = 1$  世代とする。各個体中の遺伝子の初期化は、ランダムな数字列を与える一般的な方法から、K-meansを用いて得られたクラスタリングの結果を初期値に与える方法に変更する。予備実験より、ランダムな数字列を与えた場合、解の探索範囲が広がり、局所解に陥ることがわかった。そのため、遺伝子の初期化にはデータ分類などに用いられるK-meansによって得られたクラスタリング結果を用いる。K-meansによって物理的な距離が近い避難所同士が同一のクラスタとなるためランダムに遺伝子を初期化する場合に比べ、局所解を回避することが期待できる。以下にK-meansのクラスタリング手順を説明する。

- (1) 任意の  $K$  個の初期クラスタ重心を適当に選択する。
- (2) 全ての避難所をランダムに(1)で選択したクラスタ重心に所属させる。
- (3) 各クラスタごとに新たに重心を計算し、全ての避難所は自身が最も近い重心に所属を変更する。
- (4) (2), (3)の処理をクラスタ重心の更新がなくなるまで継続する。

##### 手順2: 評価

手順1で生成した集団中の各個体を適応度関数を用いて評価する。適応度を計算する準備として、集団中から総巡回距離が最小となる  $d_{min}$  を計算により求める。総巡回距離の算出は、巡回セールスマン問題(TSP:Traveling Salesman Problem)をTSP-2opt法と呼ばれるTSPの近似解法で算出する。以下に、提案した適応度関数式(1)を示す。式(1)の適応度関数について説明を行う。適応度関数ではクラスタ数の逆数を与える。これにより、クラスタ数が多くなることを防ぐことが可能となるため、基地局への帰還回数の削減に繋がり、メッセージフェリーの総移動距離が伸びることを防ぐことができる。また、

クラスタ内のデータ量の合計を元に、クラスタ全体のデータ量の標準偏差を式 (2) で計算し、その逆数を与える。標準偏差を考慮することで、クラスタ間で一度の飛行で収集可能なメッセージ量を均一化するためである。その時、式 (3) により計算されるデータ量の最大値を分子に考慮することで、クラスタに含まれるデータ量を多くする。 $\delta$  は、適応度の重み付け係数であり、式 (4) により求められる相対誤差  $\epsilon$  が許容範囲上の場合に適応度を 1/10 する。これにより、メッセージフェリーの移動距離を抑え、データ量の分散を考慮したクラスタリングを可能とする。しかし、この適応度関数だけではメッセージフェリーの航続可能距離やストレージ容量を考慮していないため、メッセージフェリーの墜落やクラスタ内の避難者数増加によるストレージ溢れの可能性が考えられる。そのため、メッセージフェリーが一度の飛行で移動することが可能な距離より大きい場合やクラスタに含まれる避難者数が上限を超える場合に適応度を強制的に 0 とする。それにより、メッセージフェリーが一度の飛行で基地局からクラスタ内の避難所をすべて訪問することが可能なクラスタを選択可能となり、また収集するデータ量がストレージの容量を超えることを防ぐことが可能となる。

$$fit = \begin{cases} \frac{M_{\max}}{|N| \times S_m} \times \delta, & \text{if } d_i < D_{\max} \wedge m_i < C_{\max} \\ 0, & \text{otherwise} \end{cases} \quad (1)$$

$$S_m = \sqrt{\frac{1}{|N|} \sum_{i \in N} (m_i - \mu)^2} \quad (2)$$

$$M_{\max} = \max_{i \in N} m_i \quad (3)$$

$$\epsilon = \frac{d_i - d_{\min}}{d_{\min}} \quad (4)$$

$$\delta = \begin{cases} 1.0, & \epsilon < \phi \\ 0.1, & \text{otherwise} \end{cases} \quad (5)$$

$fit$  : 適応度

$N$  : クラスタ集合

$S_m$  : データ量の標準偏差

$M_{\max}$  : データ量の最大値

$m_i$  : クラスタ  $i$  内のデータ量

$d_i$  : クラスタ  $i$  の巡回距離

$\mu$  : クラスタ間のデータ量の平均

$D_{\max}$  : メッセージフェリーの最大移動可能距離

$C_{\max}$  : メッセージフェリーのストレージ容量

$d_{\min}$  : 集団中の個体の最小巡回距離

$\delta$  : 適応度の重み付け係数

$\epsilon$  : 相対誤差

$\phi$  : 相対誤差の許容範囲

### 手順 3 : 選択

選択では  $g$  世代個体から  $g+1$  世代個体を生成するため操作を行う。 $g$  世代の  $\alpha$  個の個体から適応度が高い上位 25% のエリート個体を選択し、 $g+1$  世代の個体とする。

また、 $g$  世代の  $\alpha$  個の個体からランダムに  $\alpha/4$  個選出し、 $g+1$  世代の個体とする。このように 25% のエリート個体を  $g+1$  世代に残すことで、手順 4 や手順 5 の処理によって遺伝子が壊れ適応度関数の値が著しく低下することを防ぐ。また、全体からランダムに選出することで解の多様性を保ち、局所解に陥ることを回避する。この操作のみでは、 $g+1$  世代に必要な個体数の半分しか生成できていないため、残りの個体は手順 4 の交叉によって生成する。

### 手順 4 : 交叉

交叉をするにあたり、親となる個体対を作成する必要がある。以下に個体対選択方法を示す。適応度が高い上位 50% の中から復元抽出で 1 個体ランダムに選出し親とする。他方の親個体の選択は、確率によって選出方法を変える。確率  $\lambda$  で、適応度が高い上位 50% の中から復元抽出で 1 個体ランダムに選出する。確率  $1-\lambda$  で、 $g$  世代個体からランダムに復元抽出で 1 個体選出する。以上の操作で選択した 2 個体を親とし、交叉を行う。一度の交叉で新たな個体が 2 個生成される。このため、交叉は  $\alpha/4$  回繰り返す。一様交叉を用いて子個体を作成し、生成された 2 個体は、 $g+1$  世代の個体とする。

### 手順 5 : 突然変異

手順 4 によって生成された個体の遺伝子に対し、すべての要素を独立に確率  $\beta$  で変化させる。突然変異は遺伝子の一部を変化させるため、集団中の遺伝子の多様性を図る働きがある。以上の手順 2~5 を任意に設定した  $g_{\max}$  世代数繰り返すことで最適解を探索する。

## 5 数値計算評価

本章では、提案方式によって生成されたクラスタについて、総巡回距離及び、クラスタ間のデータ量の分散、計算時間について評価を行う。配送遅延は総巡回距離に大きく影響するため、メッセージフェリーがすべての避難所を巡回するために必要な距離が短くなると、配送遅延も同様に短くなると定義する。そのため、メッセージフェリーの総巡回距離の比較を行う。今回は提案方式を評価するための簡易的な実験として K-means との比較を行う。以下に評価条件を示す。

### 5.1 評価条件

評価に使用する都市には、宮城県仙台市を用いる。避難所の配置は国土交通省国土政策局国土情報課 [10] により公開されている仙台市指定避難所 195 箇所を使用した。基地局は仙台市市役所とする。今回、すべての避難所は収容人数だけ避難者が避難していることを想定する。避難者は必ず 1 通メッセージを送信し、その時のメッセージサイズは、写真とテキストメッセージを合わせ 1Mbyte とする。メッセージフェリーは、UAV を想定する。UAV の性能は、速度 80km/h としバッテリー持続時間を 1 時間とした。また、積載するストレージサイズは 128Gbyte とする。

遺伝的アルゴリズムに関するパラメータは以下の通りである。各世代での個体数 400、適応度計算時に使用する相対誤差の許容値  $\phi$  は 0.25、突然変異確率は 0.5、終了条件は世代数 10,000 世代とする。遺伝子の初期化は、分割数  $K=11$  とした K-means で行う。 $K=11$  とした理

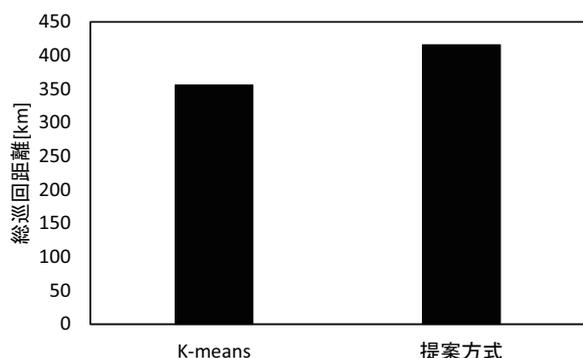


図2 メッセージフェリーの総移動距離

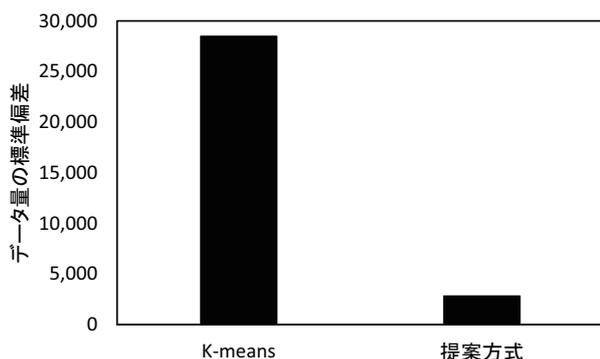


図3 クラスタ内のデータ量の標準偏差

由は、予備実験より  $K=10$  以下で計算した結果、解を得ることができなかったため、解を得ることができた最小の  $K$  を今回用いた。比較に用いる K-means の  $K$  の値も同様に  $K=11$  とする。以上の条件で計算した数値結果を以下に示す。

## 5.2 評価結果

K-means は 1 度の計算では、メッセージフェリーの性能を満たすクラスタを形成できないため、50 回実行した中で適応度関数の値が最も高いものを採用した。K-means と提案方式においてメッセージフェリーの総移動距離を図 2 に示す。提案方式のメッセージフェリーの総移動距離は、K-means に比べ約 60km 長い結果となった。提案方式のメッセージフェリーの総移動距離が K-means に比べ長くなるのは、K-means は避難所同士の距離の近さを考慮しているのに対し、提案方式は適応度関数でクラスタ間のデータ量の標準偏差を考慮しているため、距離が離れた避難所もクラスタに加えてしまい距離が長くなる。

図 3 に分割されたクラスタ内のデータ量の標準偏差について示す。提案方式は K-means に比べ約 1/10 程度の標準偏差の値となった。K-means は、避難所間の距離の近さのみを考慮しているため標準偏差の値は大きい値となった。それに対し提案方式は、適応度関数においてクラスタ内のデータ量の標準偏差を考慮したためクラスタ間でデータ量のばらつきが小さくなるという結果となった。

以上の結果から、提案方式はクラスタ間のデータ量の分散を抑えたクラスタを形成できる方式である。

## 6 むすび

本稿では、大規模災害時に通信インフラが使用できない状況において避難者が避難先の避難所から、被災地の外に生存確認などのメッセージを送信可能なシステムについて紹介し、メッセージフェリーに UAV を用いた際の問題点を示した。問題点を解決するため、バッテリー持続時間内の飛行可能距離やストレージといったメッセージフェリーの性能と避難所のデータ量を考慮した遺伝的アルゴリズムを用いたクラスタリング法を提案した。数値計算評価により、メッセージフェリーの総巡回距離は 60km ほど劣化したが、クラスタ間のデータ量の分散を約 1/10 程度に抑えることが可能なことを示した。今後は、クラスタ間のデータ量の分散を保ちつつ、メッセージフェリーの総巡回距離の短縮を図る方式を提案する。また、評価トポロジを変更し提案方式の有効領域を検証する。

## 参考文献

- [1] 東日本大震災における情報通信の状況, “平成 23 年版情報通信白書,” p2-11.
- [2] 能島暢呂, “東日本大震災におけるライフライン復旧概況 (時系列編),” 岐阜大学工学部社会基盤工学科, 2011.
- [3] 避難所名簿共有サービス, “<https://www.google.co.jp/intl/ja/crisisresponse/japanquake2011mganbare.html>”.
- [4] S. Farrell, V. Cahill, D. Geraghty, I. Humphreys, and P. Mc-Donald, “When TCP breaks: Delay and Disruption-tolerant networking,” in Proc. IEEE Internet Comput, vol 10, no.4, July/Aug. 2006, pp. 72-78.
- [5] V. Cerf, S. Burleigh, A. Hooke, L. Torgerson, R. Durst, K. Scott, K. Fall, and H. Weiss, “Delay Tolerant Networking Architecture,” REC4348 (Informational), April. 2007.
- [6] K. Fall, “A Delay-Tolerant Network Architecture for Challenged Internets,” in ACM SIGCOMM, August 2003.
- [7] K.H.Kabir, M.Sasabe, T.Takine, “Integer programming formulation for grouping clusters in ferry-assisted DTNs,” Proc.26th International Conference on Advanced Information Networking and Applications Workshops, pp.11251130, 2012.
- [8] 泉 芳明, 笹部 昌弘, 滝根 哲哉, “フェリー支援型 DTN におけるクラスタ間の近傍性を考慮した訪問順序決定方式,” 信学技法, NS2014-266 .
- [9] 加藤常員, “遺伝的アルゴリズムを用いた非階層的クラスタリング,” 情報処理学会論文誌, vol.37, no.11, p.1950-1959.
- [10] 国土交通省国土政策局国土情報課, “<http://nlftp.mlit.go.jp/ksj/index.html>”.

# 災害に強い医療情報ネットワークのための通信システム

見越 大樹<sup>1)</sup>  
1) 日大工・情報

## 1 はじめに

医師不足の問題に起因して、地域医療の疲弊が過疎地域において深刻な問題になってきており、ICTを活用した遠隔医療が期待されている。遠隔医療を実現するためには、安定した通信ネットワークを低コストで実現する必要がある。低コストなネットワークを実現するためには、専用の優先ネットワークを整備するのではなく、既設のネットワークインフラを利用する事が有効である。災害に強い安定したネットワークを実現するためには、無線ネットワークを利用することが有効である。

図1に想定するネットワーク形態を示す。集会所や家庭に血圧計などの医療機器と無線端末(ホームゲートウェイ)があり、医療機器にはBluetoothが搭載されている。ホームゲートウェイはBluetoothで医療機器から情報を受信して、インターネット上の情報管理サーバに情報を送信する。情報管理サーバはクラウド上に配置される。利用者のデータを処理せずサーバに送信する場合はデータ量が膨大となるため、サーバ及びネットワークの負荷が増大する。このため、ネットワークの入口(エッジ)でデータのフィルタリング・圧縮を実施する必要がある。エッジで一次処理を行うネットワークをエッジコンピューティングと呼ぶ(図2)。エッジコンピューティングでは、どのエッジで処理を行うか、どのデータセンタにサーバを配置するかが重要となる。

ホームゲートウェイから情報管理サーバへの接続は3つの形態を想定している。1つ目は光ネットワーク、2つ目はセルラーネットワーク、3つ目は近距離無線ネットワークである。光ネットワークとセルラーネットワークは、通常時の接続形態であり、近距離無線ネットワークは非常時の接続形態である。なお、光ネットワークとセルラーネットワークについては、既設の通信インフラを利用して接続される。一方、近距離無線ネットワークについては、ネットワークを新たに開発する必要がある。

このような背景のもと、エッジコンピューティングにおけるエッジサーバの割当方式、および、非常時の無線ネットワークについて研究を行った。

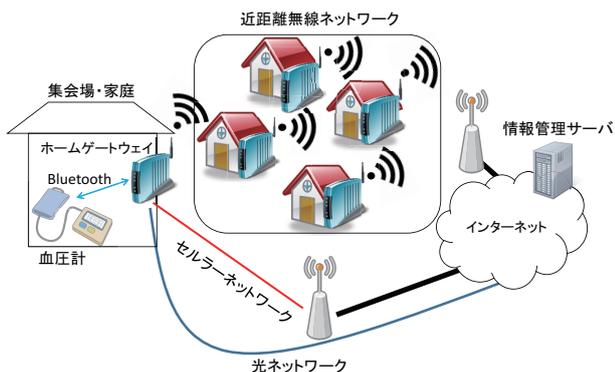


図1 想定するネットワーク形態

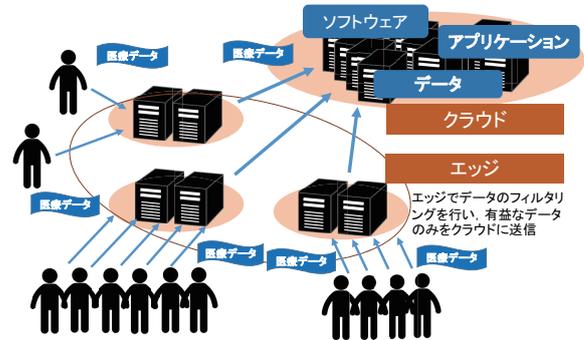


図2 エッジコンピューティング

## 2 エッジコンピューティング

医療情報ネットワークで収集する情報は利用者数に応じてデータ量が膨大な物となり、このようなビッグデータの活用には、膨大なデータを集約、分析する必要があり、分析環境はデータセンタ内に構築されるが、データの集約や分析処理において帯域や処理能力の不足による輻輳の発生が深刻となっている。この問題に対して、エッジコンピューティングにおいてユーザ近傍に配置されるエッジサーバでデータの形式変更やフィルタリングといった一次処理を行う試みが注目されている。ビッグデータの一次処理を行うエッジサーバをネットワーク上に配置する際には、データ伝送における使用帯域や遅延を考慮して配置先を決定する必要がある。この問題に対して我々は、エッジサーバ配置問題を使用物理資源と遅延時間を考慮した線形計画問題として定式化し、線形計画問題を解く事で、最適なエッジサーバ配置を決定する方式を提案した[1]。

### 2.1 エッジサーバ配置問題

エッジサーバ配置問題では、ビッグデータの一次処理及びアプリケーションを実行する処理サーバを効率的にネットワーク上へ配置する問題を扱う。従来研究では、帯域や処理量といった物理資源を考慮し、エッジサーバ及びデータ伝送用リンクを同時に割り当てる数理計画問題を提案している。しかし、この方式では遅延といったQoEやエッジサーバに対するユーザの割り当てなどが考慮されていない。これらの課題を解決するため、エッジサーバ配置問題を使用物理資源と遅延時間を考慮した線形計画問題(ILP: Integer Linear Programming)として定式化した[1]。

### 2.2 性能評価

提案方式の線形計画問題について、最適なエッジサーバ割り当てが行えているかを確認するための評価を行った。評価条件を以下に示す。評価に使用する物理ネットワークモデルとして、14ノード21リンクNSFNETモデルをベースとした28ノード35リンクのトポロジを用いた。シミュレーションにおける各パラメータは、ルー

タ数は 14, サービス数は 1, サービスのユーザー一人あたりのデータ量は 10, エッジサーバの配置コストは 20, エッジサーバの要求処理能力は 100, 遅延限界は 30, 各エッジサーバの処理可能データ量は 30, 物理ノードの初期処理量は 100, 物理リンクの初期帯域は 10000 であり, ユーザ数は 10 人, 各ユーザをランダムにトポロジ上に配置し最近傍のルータにデータを集約する. 実行環境は, Intel Core i7-6700 3.40GHz を用い, 主記憶は 64GB とし, OS は windows10 64bit バージョンを用いた. また ILP のソルバには CPLEX[2] を用いた.

### 2.3 実行結果

図 3 は提案方式の ILP の計算結果を図で示したものである. エッジサーバの割り当てにおいては, 経路遅延を優先し各ルータ近傍にエッジサーバを割り当てるとサーバの配置コストが増加, 配置コストを優先しサーバの割り当てを行うと経路遅延が増大する. その点において提案方式は, エッジサーバの台数と遅延のトレードオフを最適に行いエッジサーバを配置, 各ルータからエッジサーバ経由でデータセンタまでデータを送信するための経路を計算できていることが分かる.

図 4 はユーザ数の増加に伴う経路遅延の値を表しており, ユーザ数 10000 人の際の経路遅延を基に正規化を行っている. この図から, ユーザ数 14000 人から経路遅延が増加していることが分かる. これは収集するデータ量の増加に伴い, データ送信に使用する帯域を削減するために経路遅延よりも使用するリンク数の削減を優先, また使用されるリンクが集中した際, リンクの帯域幅を超える可能性がでるため, データが集中するリンクを迂回する経路を探索するためだと考えられる. 以上の結果から, 提案方式の ILP は与えられた条件下で物理ネットワーク資源, 経路遅延を抑えるエッジサーバ配置の配置先を計算できていると有効であるといえる.

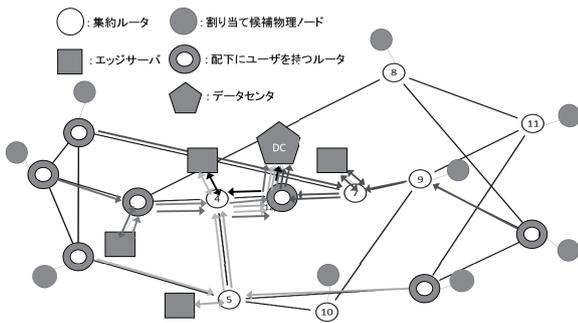


図 3 割当結果

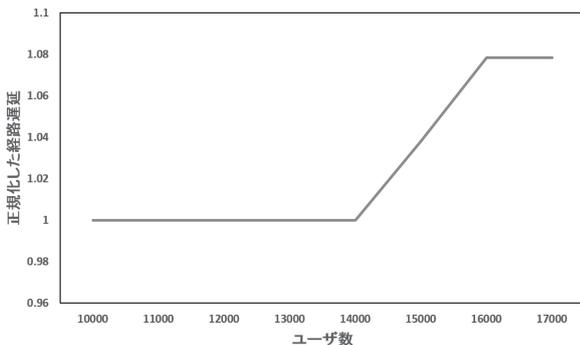


図 4 正規化した経路遅延

### 3 近距離無線ネットワーク

近距離無線ネットワークを利用した通信方式では, 無線端末がデータの中継を行うマルチホップ通信が一般的に利用されるが, 過疎地域においては通信端末の台数が少ないため通信可能範囲に他の端末が存在せず, マルチホップ通信が利用できない事が予想される. このため, 近距離無線通信を応用した通信方式である DTN(Delay/Disruption/Disconnection Tolerant Network)[3]に着目した. DTN では, スマートフォンなどの通信端末(ノード)が受信したデータをバッファに蓄積し, 運搬しながら通信範囲内に通信可能なノードが存在した場合にデータを転送する. このように, 各ノードがデータを蓄積・運搬・転送することで, 通信インフラが途絶した環境において通信を実現する.

#### 3.1 フェリー支援型 DTN

DTN 技術を応用したシステムとして, フェリー支援型 DTN が提案されている [4]. フェリー支援型 DTN とは, メッセージフェリーと呼ばれる移動型ノードが様々な場所に設置されたサーバに蓄積された情報を収集し, 収集した情報を外部とのアクセス回線を有する基地局へ運搬し転送することで, 遠方までメッセージを転送することが可能となる技術である. 現在, メッセージフェリーとして車両や UAV(Unmanned Aerial Vehicle) の利用が想定されている. 特に UAV は, 地震や津波などにより建物が倒壊した場合でも移動の制約を受けづらいため, 東日本大震災のような激甚災害時には有効である. フェリー支援型 DTN ではメッセージフェリーがデータを収集し, 基地局まで配送するため, 各収集箇所から基地局までの遅延が問題となる. バッテリー駆動の UAV をメッセージフェリーとして利用する場合, 長時間の飛行には適していないため, すべての収集箇所を一度の航行で巡回することは不可能である. また, 収集経路中に積載ストレージ以上のデータを持つサーバがある場合データを収集することが不可能となる. このため, 冗長な経路を移動せず, データ量のばらつきを抑えた巡回経路の決定が重要な課題となる. 文献 [5] では収集箇所をクラスターと呼ばれるグループに分け, クラスターごとのデータ発生率が異なる場合に, メッセージフェリーの巡回路の移動時間と平均配送遅延を抑えるために, 巡回セールスマン問題とポーリングモデル型訪問順序を組み合わせたハイブリッド型訪問順序決定法を提案している. しかし, この方式ではメッセージフェリーのバッテリーやストレージ容量などの性能の部分は考慮されていない.

この問題に対して我々は, メッセージフェリーの飛行可能距離やストレージ容量に制約がある中で配送遅延を抑え, 収集データ量の分散を抑えるために遺伝的アルゴリズム (GA:Genetic Algorithm) 用いた避難所のデータ量を考慮したクラスタリング法を提案した [6].

#### 3.2 想定システム

本稿で対象とするシステム (図 5) は, 市単位を想定しており, 地震などの大規模災害発生により広い範囲に渡り, 通信ケーブルや携帯電話基地局のような通信インフラが損傷し, 広範囲に渡って通信を行えない状態での運用を想定している. 基地局とメッセージフェリーは 1 台

ずつの構成であり、メッセージは、UAV を用いて収集する。収集したメッセージは、基地局のサーバに集め、衛星通信などの外部アクセス回線を利用してクラウド上のサーバへアップロードする。

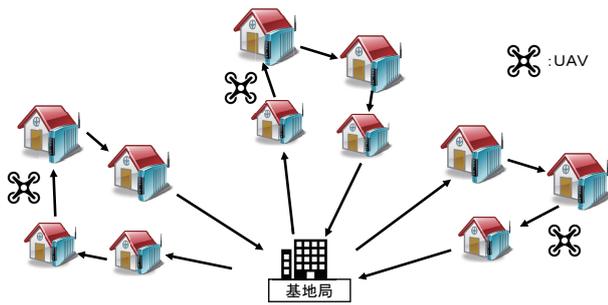


図5 想定システム

### 3.3 提案方式

前章で述べた課題を解決するため、バッテリー持続時間内の飛行可能距離やストレージ容量といったメッセージフェリーの性能やデータ量を考慮した収集箇所のクラスタリング法を提案した [6]。クラスタリングには遺伝的アルゴリズムを (GA:Genetic Algorithm) を用いる。遺伝的アルゴリズムは、生物の進化原理をモデル化した最適化手法である。自然界では、環境に適応できない生物は淘汰され、適応する生物は生き残り子孫を増やしていく。遺伝的アルゴリズムはこの自然界の進化原理をモデル化し、与えられた問題において最も適応したもの、つまり評価関数に対して最適値を取る解を探索する方法である。解探索は、個体と呼ばれる解の集合に対し、評価、選択、交叉、突然変異と呼ばれる遺伝的オペレータを繰り返し行うことで実現する。

### 3.4 数値計算評価

本章では、提案方式によって生成されたクラスタについて、総巡回距離及び、クラスタ間のデータ量の分散、計算時間について評価を行う。配送遅延は総巡回距離に大きく影響するため、メッセージフェリーがすべての収集箇所を巡回するために必要な距離が短くなると、配送遅延も同様に短くなると定義する。そのため、メッセージフェリーの総巡回距離の比較を行う。今回は提案方式を評価するための簡易的な実験として K-means との比較を行う。以下に評価条件を示す。

### 3.5 評価条件

評価に使用する都市には、宮城県仙台市を用いる。収集箇所の配置は国土交通省国土政策局国土情報課 [7] により公開されている仙台市指定避難所 195 箇所を使用した。基地局は仙台市市役所とする。1人当たり 1Mbyte のデータを発生させ、すべての収集箇所は収容人数に応じたデータ量が発生すると想定する。メッセージフェリーは、UAV を想定する。UAV の性能は、速度 80km/h としバッテリー持続時間を 1 時間とした。また、積載するストレージサイズは 128Gbyte とする。

遺伝的アルゴリズムに関するパラメータは以下の通りである。各世代での個体数 400、適応度計算時に使用する相対誤差の許容値  $\phi$  は 0.25、突然変異確率は 0.5、終了条件は世代数 10,000 世代とする。遺伝子の初期化は、

分割数  $K=11$  とした K-means で行う。  $K=11$  とした理由は、予備実験より  $K=10$  以下で計算した結果、解を得ることができなかったため、解を得ることができた最小の  $K$  を今回用いた。比較に用いる K-means の  $K$  の値も同様に  $K=11$  とする。以上の条件で計算した数値結果を以下に示す。

### 3.6 評価結果

K-means は 1 度の計算では、メッセージフェリーの性能を満たすクラスタを形成できないため、50 回実行した中で適応度関数の値が最も高いものを採用した。K-means と提案方式においてメッセージフェリーの総移動距離を図 6 に示す。提案方式のメッセージフェリーの総移動距離は、K-means に比べ約 60km 長い結果となった。提案方式のメッセージフェリーの総移動距離が K-means に比べ長くなるのは、K-means は収集箇所同士の距離の近さを考慮しているのに対し、提案方式は適応度関数でクラスタ間のデータ量の標準偏差を考慮しているため、距離が離れた収集箇所もクラスタに加えてしまい距離が長くなる。

図 7 に分割されたクラスタ内のデータ量の標準偏差について示す。提案方式は K-means に比べ約 1/10 程度の標準偏差の値となった。K-means は、収集箇所間の距離の近さのみを考慮しているため標準偏差の値は大きい値となった。それに対し提案方式は、適応度関数においてクラスタ内のデータ量の標準偏差を考慮したためクラスタ間でデータ量のばらつきが小さくなるという結果となった。

以上の結果から、提案方式はクラスタ間のデータ量の分散を抑えたクラスタを形成できる方式である。

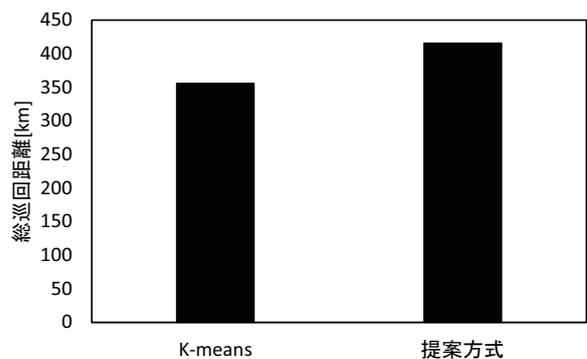


図6 メッセージフェリーの総移動距離

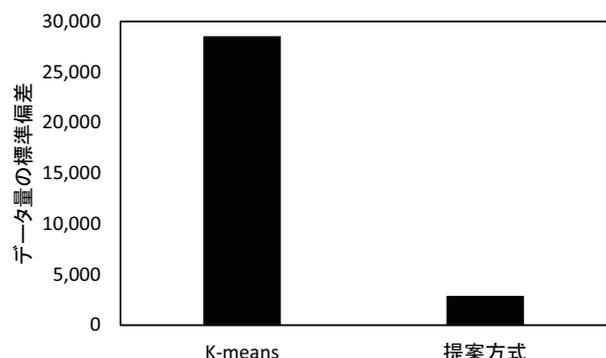


図7 クラスタ内のデータ量の標準偏差

#### 4 むすび

本稿では、災害に強い医療情報ネットワークのための通信システムの提案を行い、膨大の医療情報を処理するためのエッジコンピューティングを紹介すると共に、線形計画問題を用いたサーバ割当方式の提案を行った。また、非常時の通信方式として、近距離無線ネットワークとフェリー支援型 DTN を利用した通信方式の提案を行った。

エッジコンピューティングについては、提案した線形計画問題を解き性能を評価し、エッジサーバの配置および、各ルータからエッジサーバ経由でデータセンタまでデータを送信するための経路が正しく最適化されていることを確認すると共に、物理ネットワーク資源、経路遅延を抑えるエッジサーバ配置を計算可能である事を示した。フェリー支援型 DTN については、数値計算評価により、提案方式のメッセージフェリーの総巡回距離は 60km ほど劣化したが、クラスタ間のデータ量の分散を約 1/10 程度に抑えることが可能なことを示し、非常時のデータ収集方式として有効である事を示した。

#### 参考文献

- [1] 伊藤颯一郎, 見越大樹, 大山勝徳, 西園敏弘, “エッジコンピューティングにおけるパケットフィルタリングのための ILP に基づくエッジサーバ配置方式”, 信学技報, 2019 年 3 月
- [2] IBM ILOG CPLEX Optimizer, <http://www-01.ibm.com/software/integration/optimization/cplex-optimizer/>
- [3] S. Farrell, V. Cahill, D. Geraghty, I. Humphreys, and P. Mc-Donald, “When TCP breaks: Delay and Disruption-tolerant networking,” in Proc. IEEE Internet Comput, vol 10, no.4, July/Aug. 2006, pp. 72-78.
- [4] K. Fall, “A Delay-Tolerant Network Architecture for Challenged Internets,” in ACM SIGCOMM, August 2003.
- [5] 泉 芳明, 笹部 昌弘, 滝根 哲哉, “フェリー支援型 DTN におけるクラスタ間の近傍性を考慮した訪問順序決定方式,” 信学技法, NS2014-266 .
- [6] 田中直樹, 見越大樹, 大山勝徳, 西園敏弘, “フェリー支援型 DTN における収集データ量を考慮した遺伝的アルゴリズムによるクラスタリング法”, 信学技報 NS2017-187, pp.113-118, 2018 年 3 月
- [7] 国土交通省国土政策局国土情報課,  
“<http://nlftp.mlit.go.jp/ksj/index.html>”.

# Active aging を支援する新しい予防医学システムの開発

—非薬物療法による認知機能改善とストレス緩和効果—

酒谷 薫、村山優太、胡 莉珍

日大工・電気電子

高齢化社会の急速な進展に伴い、認知症や老人性うつ病など高齢者特有の精神神経疾患が急増しているが、医学的研究が進んでいる現在でも、これらの脳疾患を薬物療法により予防・根治することは出来ていない。一方、近年、運動療法やアロマセラピーなどの非薬物療法が認知症やうつ病に治療効果があるとの報告が散見されるようになった。我々の研究グループも運動療法 [1]、アロマセラピー [2]、鍼灸がストレスを緩和し [3]、認知機能を向上させる効果があることを報告してきた。本年度は、化粧療法及び手話コーラスの効果について検討した。

## 【1】 高齢女性の認知機能に対する化粧療法の効果

高齢化社会の進展に伴い、認知症が急増しているが、特に女性の高齢者人口に占める割合は高く、また認知症の発症率も高いため、女性に適した予防治療法を開発することは重要である。本年度は、高齢女性の認知機能に対する化粧の効果に着目し、その神経基盤を明らかにし、化粧療法を女性高齢者の脳機能活性化法として確立することを目的とした。化粧療法は、化粧の覚醒作用、疲労回復などの心理的効果を利用し、認知症などの精神的ケアを行う方法として臨床現場で高齢女性のケアのひとつとして実施されてきた。我々は、要介護の女性高齢者に対する化粧療法の長期的効果について認知機能検査 MMSE (Mini Mental State Examination) を用いて検討し、3ヶ月間のフォローアップ期間中に化粧療法を行わないコントロール群ではMMSEスコアは低下

したが化粧療法群では低下せず、化粧療法に認知症の予防効果が認められた。本年度は、時間分解近赤外分光法 (Time resolved Near Infrared Spectroscopy: 以下 TNIRS) による脳機能計測法を用いて、化粧療法の神経基盤について検討した [4]。

### 1. 方法

対象は、高齢女性 61 名 ( $82.2 \pm 6.3$  歳) : 軽度認知症 29 例 (MMSE  $24.1 \pm 3.8$ ) 及び中等度認知機能障害 ( $10.3 \pm 5.8$ )。TNIRS には、TRS-20 (浜松ホトニクス社製) を使用し、化粧療法 (約 50 分) の前後に両側前頭前野の安静時ヘモグロビン (Hb) 濃度を計測した。化粧療法中は測定プローブを前額部から外した。さらに、ストレスの指標として唾液中コーチゾールを化粧療法前後で計測した。

### 2. 結果

軽度障害例では、化粧療法により前頭前野の安静時酸素化 Hb 濃度が有意に上昇した (図 1)。興味深いことに、左側が右側よりも上昇程度が有意に大きかった。一方、中等度障害例では化粧療法による Hb 濃度変化は認めなかった。

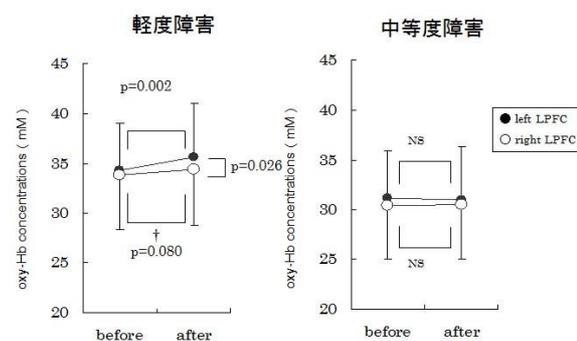


図 1 化粧療法による前頭前野の安静時酸素化 Hb 濃度の変化

ストレス指標となる唾液中のコーチゾール濃度は、軽度障害例、中等度障害例ともに、化粧療法後に有意に低下した（図2）。

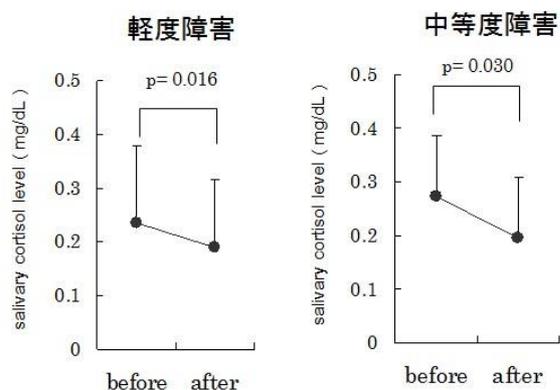


図2 化粧療法の唾液中コーチゾール濃度に対する影響

### 3. まとめ

本研究は、化粧療法により高齢女性の前頭前野の脳機能が活性化することを示唆している。特に、左側優位に上昇することは、**左前頭前野がポジティブな感情を司り、またストレス耐性が高い**という研究結果とも一致していると思われる [5]。また、中等度の認知機能障害例では化粧療法の前頭前野活動に対する効果が認められなかったことは、化粧療法の限界を示唆している上で重要である。

## 【2】手話コーラスによるストレス緩和効果

本研究では、手話コーラスのリラクゼーション効果に着目した。手話コーラスは歌に合わせて手話をするものでレクリエーションの一環として行われおり、また歌を歌いながら手話をすることによって高いリラックス効果が得られると期待されている。そこでNIRSを用いて手話コーラスによる脳血液中のHb濃度変化を測定することによって、手話コーラスの効果を脳機能測定の観点から検討した。

### 1. 方法

学生（男性19名 女性16名、平均21.1±1.05歳）

を対象とした。図3の実験プロトコルに従い、手話コーラス（40分）の前後においてSTAI（State-Trait Anxiety Inventory）による不安心理状態の計測及びNIRS計測を行った。

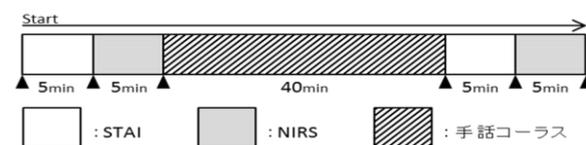


図3 実験プロトコル

本研究では、NIRSはPocketNIRS Duo（ダイナセンス社製）を使用した。NIRSから得たデータによって、安静時の脳内ヘモグロビン濃度変化の左右前頭前野の優位性であるLIR(Laterality Index at Rest)を求めた。

$$LIR = \frac{(\text{安静時右変動量} - \text{安静時左変動量})}{(\text{安静時右変動量} + \text{安静時左変動量})}$$

LIR<0は左側優位、LIR>0は右側優位を表す。

左側優位はリラックス状態、右側優位はストレス状態を示す [5]。

### 2. 結果

手話コーラス後ではSTAI-1（状態不安）は有意に減少した（p<0.01）。

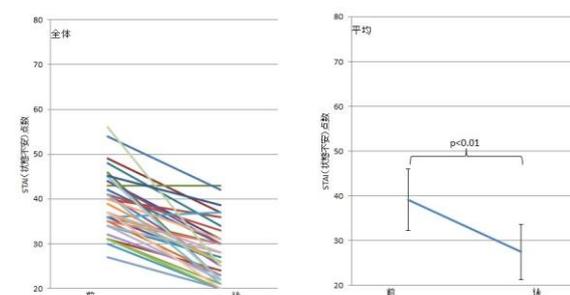


図4 手話コーラス前後のSTAI-1（状態不安）の変化 左：全症例の変化、右：平均値の変化

さらに手話コーラスを行うことにより、LIRが有意に減少した(p<0.03)（図5）。このことは、手話コーラス後には前頭前野の活動バランスが変化し、左側優位に変化していることを示している。一方、コントロール群（40分間、安静状態）では、STAI及びLIRともに有意に変化しなかった。

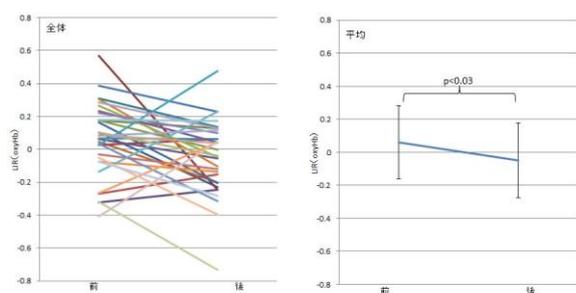


図5 手話コーラス前後のLIRの変化  
左：全症例の変化、右：平均値の変化

### 3. まとめ

手話コーラスのリラックス効果は、前頭前野の活動パターンを右優位から左優位へ変化させることによるものと推察される。手話コーラスは簡便で副作用もなく、新しい非薬物的ストレス緩和療法になる可能性があると考えられた。

### 参考文献

- [1] Tsujii T, et al. Acute effects of physical exercise on prefrontal cortex activity in older adults: a functional near-infrared spectroscopy study. *Adv Exp Med Biol.* 2013;765:293-8.
- [2] Tanida M, et al. Effects of fragrance administration on stress-induced prefrontal cortex activity and sebum secretion in the facial skin. *Neurosci Lett.* 2008 Feb 20;432(2):157-61.
- [3] Sakatani K, et al. Effects of Acupuncture on Anxiety Levels and Prefrontal Cortex Activity Measured by Near-Infrared Spectroscopy: A Pilot Study. *Adv Exp Med Biol.* 2016;876:297-302.
- [4] Machida A, et al. Effects of Cosmetic Therapy on Cognitive Function in Elderly Women Evaluated by Time-Resolved Spectroscopy Study. *Adv Exp Med Biol.* 2016;876:289-95.
- [5] Ishikawa W, et al. Correlation between asymmetry of spontaneous oscillation of hemodynamic changes in the prefrontal cortex and anxiety levels: a near-infrared spectroscopy study. *J Biomed Opt.* 2014 Feb;19(2):027005.

# 高齢者による脳萎縮を再現した頭部モデルによる衝撃シミュレーションと血液凝固傷害を誘発する頭部外傷動物実験モデルの開発

西本哲也<sup>1)</sup>

## 1) 日大工・機械

### 1. はじめに

外傷性頭部傷害は受傷者の生命を奪う危険性が高い外傷の1つである。近年、高齢化社会の進行に伴い高齢者の頭部傷害による死亡数は増加傾向にある。高齢者は加齢によって脳実質が萎縮した結果、頭部外傷時が重篤化しやすい傾向がある。頭部をはじめとする人体の衝撃解析には、人体の平均体格を再現したダミーや計算モデルが用いられることが多い。本研究では、高齢化による脳萎縮を再現した脳モデルを作成し、その検証として Nahum<sup>(1)</sup>らの PMHS による頭部の衝撃実験を再現した。

一方で、頭部傷害時に発生する血液の凝固障害は頭部傷害が重篤化するリスクが高まることが報告されている<sup>(2)</sup>。この現象を解明するために頭部傷害における血液の凝固障害を作成する動物実験モデルの開発が必要となるが、血液の凝固障害を誘発するためにはヒトと同様の血漿板を持つ動物の選定と、頭蓋骨骨折が発生しない衝撃を頭部に負荷することが必要不可欠である。そこで本研究では、上記の二点を満足する動物実験モデルを開発した。

### 2. 高齢者による脳萎縮を再現した頭部モデルによる衝撃シミュレーション

#### 2.1 高齢者頭部モデル

高齢者頭部モデルは20歳代若年健常者の頭部CT画像データ433枚でモデル構築を行った<sup>(3)</sup>。恒屋ら<sup>(4)</sup>の研究報告を基に断層面において脳実質の面積率を4.9%縮小させ、脳室の面積率を6.7%拡大させることで79.5歳の脳萎縮率を再現

した。図1に構築した高齢者頭部有限要素モデルを示す。頭部モデルは頭頂部から55.2mmの高さで断面をとっており、頭部の組織を皮膚、脂肪、筋肉、眼球、頭蓋骨、硬膜、大脳鎌、小脳テント、硬膜下腔、脳室、脳実質、延髄の12種類に分類を行った。

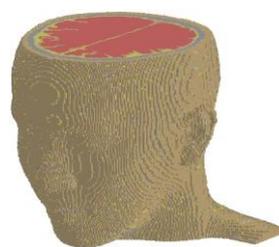


図1 高齢者頭部有限要素モデル

#### 2.2 頭部衝撃シミュレーション

構築した高齢者頭部モデルの検証として、Nahumら<sup>(1)</sup>が実施した頭部衝撃実験の再現シミュレーションを行った。実験では図2(a), (b)に示すように頭蓋骨の4箇所に穴を開け、頭蓋内壁に沿う形で圧力計を埋め込むことで頭蓋内の圧力を測定している。再現シミュレーションでは剛体設定したインパクトに強制速度を与えることで頭部衝撃を再現した。以上の条件を構築した高齢者と若年者の頭部モデルを用いてシミュレーションを行った。

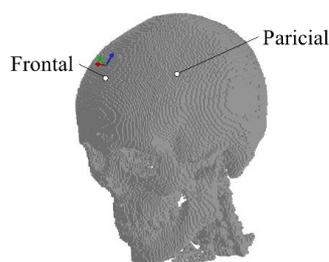


図2(a) 実験を基にした測定位置:前頭骨

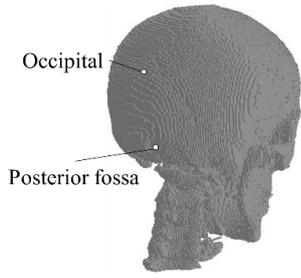
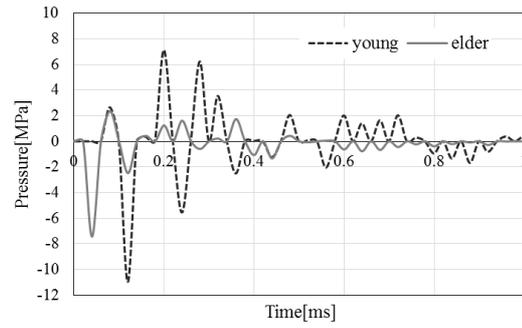


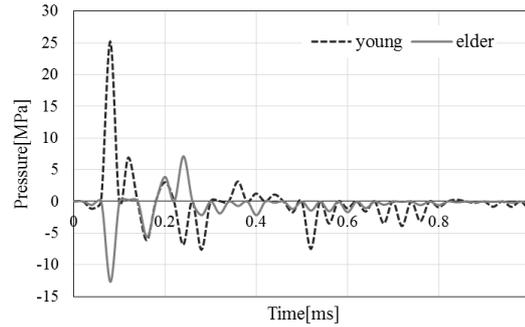
図 2 (b) 実験を基にした測定位置:後頭骨



(c) 後頭骨における頭蓋内圧

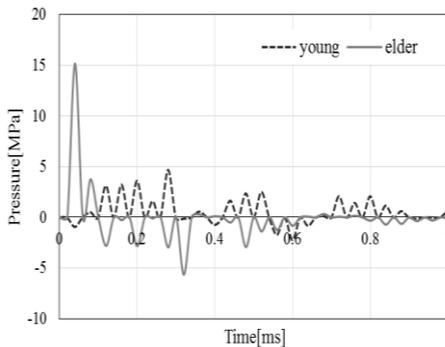
### 2.3 高齢者モデルと若年者モデルによる衝撃

図 3 に高齢者と若年者の頭部モデルにおける頭蓋内各位置での圧力の時刻歴を示す. グラフは横軸に時間 (ms), 縦軸に圧力 (MPa) をとり, (a) より前頭骨では高齢者モデルにおいて衝撃負荷直後に最大 15.2MPa の圧力が生じており, 若年者モデルの最大値 4.7MPa の約 3.2 倍の圧力を示した. 高齢者は頭部傷害が重傷化しやすいとされていることから衝撃時の頭蓋内圧も若年者に比べ高くなることが予想され, 本解析では衝撃負荷した前頭骨において高齢者頭部モデルが若年者頭部モデルに比べ高い圧力を示す結果となった.

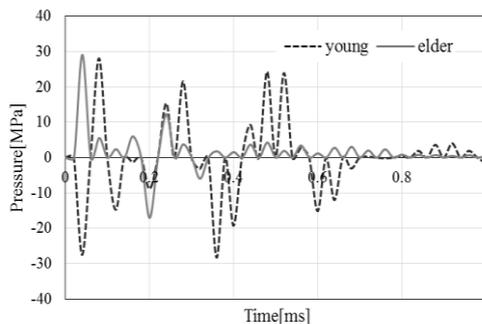


(d) 後頭蓋窩における頭蓋内圧

図 3 Nahum らの実験を再現した衝撃解析による頭蓋内圧



(a) 前頭骨における頭蓋内圧



(b) 側頭骨における頭蓋内圧

### 3. 血液凝固傷害を誘発する頭部外傷動物実験モデルの開発

#### 3.1 実験動物

外傷性凝固傷害は血小板の低下によって判断する. そのためヒトと同様の血小板を保有する供試体を用いなければならない. 図 4 に正常時におけるヒトを含めた各動物の血小板数を示す<sup>(5)</sup>. 図よりヒトに類似した血小板を保有する動物は家兎であることから本研究では家兎を供試体とした.

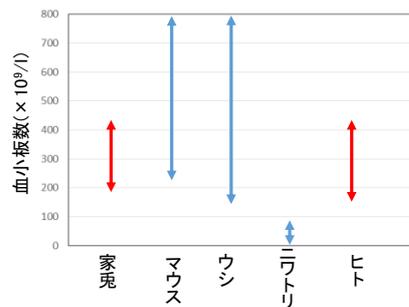


図 4 各種動物における正常値の血小板数

### 3.2 動物実験モデル

本研究では重錘の自由落下動物型実験モデルの marmarou model を参考に落錘型衝撃試験装置を試作した<sup>(6)</sup>。marmarou model では力学データが取得できないため、本装置は計測機器を装着させた衝撃試験装置とした。計測項目は衝撃荷重、衝撃加速度、供試体変位である。図5に落錘型衝撃試験装置の概略図を示す。

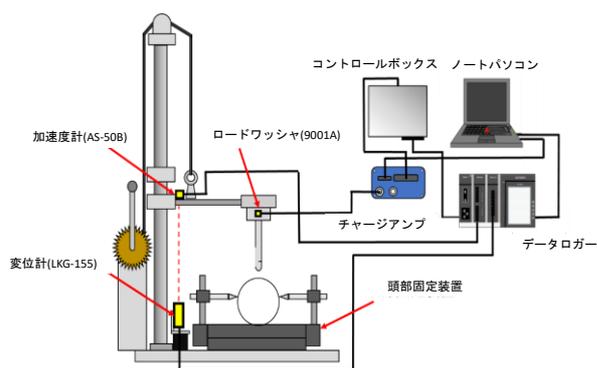


図5 動物実験モデル概略図

### 3.3 麻酔方法

家兔の麻酔に使用する動物実験用麻酔機(株式会社バイオマシナリー, TK-7)を図6に示す。麻酔方法は2種類あり、供試体を箱に入れて麻酔ガスを送り込む導入麻酔と、動物用マスクを装着し、持続的に麻酔状態を維持する維持麻酔がある。日本大学工学部動物実験倫理委員会における推奨麻酔濃度は維持麻酔 2%~5%, 導入麻酔 1%~3%であり、これを基準として麻酔を行うこととする。



図6 動物実験用麻酔機

### 3.4 動物実験モデルの検証

供試体は食用の死後ジャンボウサギ(系統:日本白色秋田改良種)を合計6頭使用した。実験前はあらかじめ供試体頭部の頭蓋骨を露出させた。家兎頭部固定装置に供試体頭部を固定し、落錘型衝撃試験装置を用いて衝撃試験を実施した。衝撃負荷後、頭蓋骨の骨折の有無を確認し、骨折が発生しなかった場合は同供試体で実験条件を変更し、連続実験を実施した。

### 3.5 実験結果

#### 3.5.1 in vitro 家兎頭部衝撃実験

本実験で得られた荷重、加速度、変位の力学波形データを示す。図7は理論エネルギー5J, 理論速度1.48m/s, インパクトΦ20mm, 頭蓋骨骨折が発生した実験結果である。①と②は実験時のインパクトと供試体の状態を示す。図6より①はインパクトが供試体頭蓋骨と衝突した瞬間, ②はインパクトが衝突後、圧入して最大荷重に達したときの瞬間である。

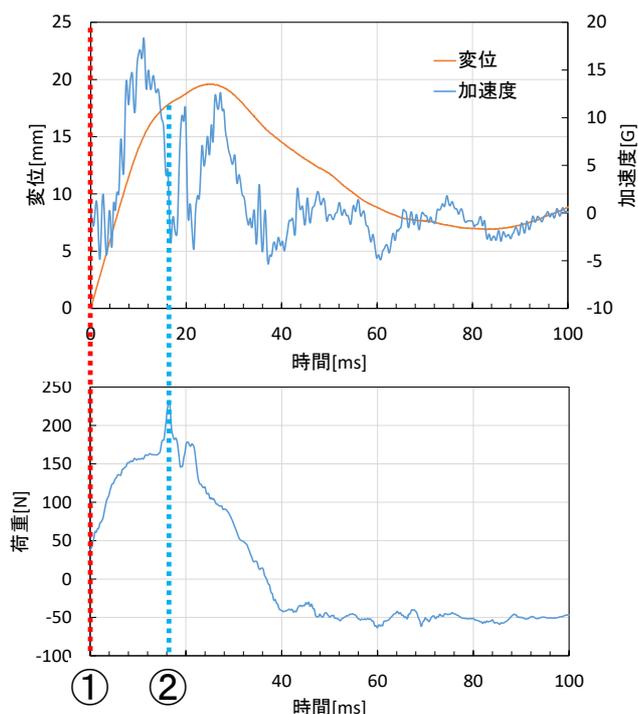


図7 実験結果

### 3.4.2 骨折耐性評価

頭蓋骨の変形時の荷重から骨折エネルギーを評価するために、落錘型衝撃試験装置から得られた荷重、加速度、変位より内部ひずみエネルギー  $U$  を算出した。内部ひずみエネルギー  $U$  は頭蓋骨の変形量と変形時に発生した荷重よりエネルギーを算出することで得られ、(3-1)式のように示すことができる。(3-1)式より  $F$  はインパクトの衝撃荷重、 $\delta_0$  は荷重が立ち上がる時の変位、 $\delta_m$  は最大荷重に達した時の変位である。

$$U = \int_{\delta_0}^{\delta_m} F d\delta \quad (3-1)$$

図8に各実験における内部ひずみエネルギーと理論速度の関係を示す。頭蓋骨骨折が発生した内部ひずみエネルギー 2.6J 以下のエネルギーでは頭蓋骨骨折が発生しなかった。このことから内部ひずみエネルギーが 2.6J 以下であると骨折が発生しない条件であると考えられる。

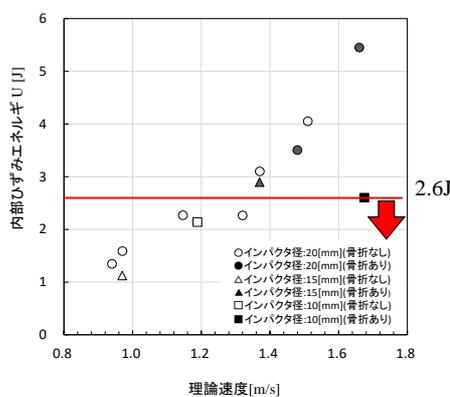


図8 骨折条件

### 4.おわりに

頭部傷害を主眼として、コンピューターシミュレーションモデルでは高齢者における脳萎縮を再現した頭部外傷の解析を行ない、動物実験では血液の凝固傷害を誘発する実験モデルの開発を実施した。その結果、コンピューターシミュレーションモデルによる解析では前頭骨で高齢者モ

デルにおいて圧力が高い値を示した。一方動物実験モデルでは、屍体による頭部衝撃 in vitro 実験を実施したところ、衝撃による内部ひずみエネルギーが 2.6J 以下の条件で骨折が発生しないことがわかった。今後はびまん性軸索損傷の主な原因となる回転型の衝撃試験を高齢者頭部モデルによって実施する他、動物実験では生きた状態の家兎を用いて実験を行う in vivo 衝撃試験を行い頭部傷害時に発生する血液の凝固傷害を解明する予定である。

### 文献

- (1) Alan M. Nahum, Randall Smith, and Carley C. Ward, "Intracranial Pressure Dynamics During Head Impact", SAE Technical Paper 770922, (1977), pp. 339-366.
- (2) Herbert JP, Guillotte AR, Hammer RD, Litofsky NS, Coagulopathy in the Setting of Mild Traumatic Brain Injury: Truths and Consequences. Brain Sciences, (2017), pp1-8
- (3) 鈴木光, 杉浦隆次, 西本哲也, 渡邊大, "高齢者を想定した頭部有限要素モデルの開発", 日本機械学会 2015 年度年次大会, (2015)
- (4) 恒屋昌一, 市村真由美, 金沢稔, 高橋進, 臼井永男, "高齢者の頭部 CT の二次元計測による脳に加齢変化と直立時重心動揺", 埼玉理学療法会誌, Vol. 4, (1996), pp. 14-19.
- (5) 水上利洋, 松本美喜子, 浜口行雄, 平井孝次, 動物の血液検査, 臨床化学, 30 巻, (2001), pp111-119
- (6) Marmarou A, Foda MA, van den Brink W, Campbell J, Kita H, Demetriadou K, A new model of diffuse brain injury in rats. Part I: Pathophysiology and biomechanics. Journal of Neurosurgery, (1994), pp291-300

# Active aging を支援する人に優しい診断治療機器の開発

—低侵襲術中モニタリング装置及びリハビリ支援装置の研究開発—

酒谷 薫<sup>1</sup>、村山嘉延<sup>1</sup>、村山優太<sup>1</sup>、宗像忠夫<sup>1</sup>、薄井英行<sup>1</sup>、山下紘正<sup>2</sup>、千葉敏雄<sup>2</sup>

<sup>1</sup>日大工・電気電子、<sup>2</sup>日大・総合科学研究所

## 【背景】

医療現場では医療診断の精度向上、スピードアップ、受診者の負担軽減が必要とされている。特に高齢者を対象とした診断治療では、低侵襲の“人に優しい”診断治療法が望まれている。そこで我々は、次の医療機器の研究開発を行った。

- ① 近赤外光による血管血流イメージング装置
- ② 3D モーションセンサーによるリハビリ支援装置
- ③ 超高解像度 8K カメラによる内視鏡

福島県の復興のため、これらの装置 (①, ②) は県外大手企業と共に県内中小企業との産学連携体制で実用化を進めている。

## 【1】 CIGS イメージセンサーを使用した近赤外光イメージング装置の研究開発

外科手術用顕微鏡には CCD カメラが使用されており、その材料固有の特性から ICG などの蛍光材を用いた生体観察時は手術室を暗くする必要がある。また、より長波長の光で生体内部を非侵襲で観察したいというニーズもあるが CCD カメラの感度では測定不能である。この不具合を解決するために、可視光から近赤外領域まで高感度で撮像可能であるローム㈱の CIGS イメージセンサー技術を活用した近赤外光イメージング装置を開発した。なお、本研究開発は、ローム㈱及びアルファ電子㈱ (福島県須賀川市本社) との産学連携体制で実施した。

### 1. 方法

1-1 CIGSイメージセンサー：CIGSは、銅・インジウム・ガリウム・セレンの化合物で、広い波長

領域で太陽光を吸収できる太陽電池用材料として利用されており、これをイメージセンサに用いると、広帯域 (400~1200nm) を受光できる利点がある (図1) [1,2]。

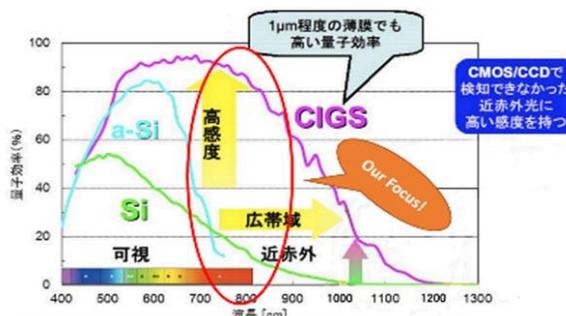


図1 CIGSイメージセンサーの波長特性  
縦軸：量子効率 (%) 横軸：波長 (nm)

### 1-2 近赤外光血管イメージング

本研究では CIGS センサを装着したカメラモジュール (ローム社製) を使用した。LED を用いて 4 波長 (760nm、805nm、950nm、1070nm) の近赤外光を皮膚表面に照射し、CIGS カメラモジュールにて反射光を撮像した (図2)。

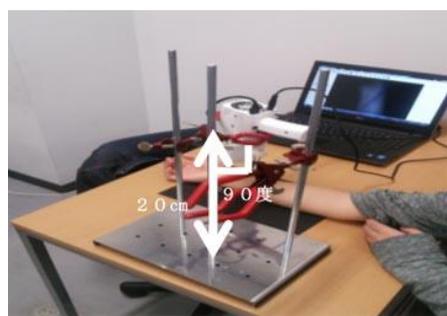


図2 CIGS カメラによる血管撮像実験

画像は専用ソフト (ローム社製) を用いて各波長での輝度値、輝度比を解析した。輝度比は最も太い静脈を横断する断面で算出した。

### 1-3 ICG 近赤外蛍光イメージング

インドシアニングリーン (ICG) は、血漿蛋白の

$\alpha$  リポタンパクと結合すると、近赤外光（波長 760nm 近傍）により励起され、蛍光（波長 845nm 近傍）を発生する。図 3 に ICG 吸光・蛍光スペクトルを示す[3, 4]。

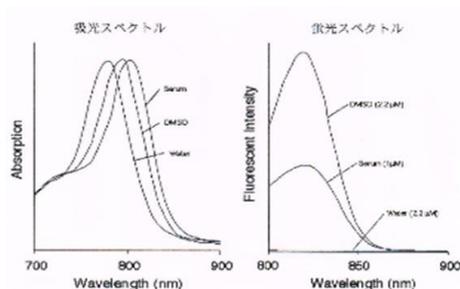


図 3 ICG の吸光スペクトル（左）と蛍光スペクトル（右）

静脈麻酔下のラットを開腹し、後大静脈から 5% 濃度の ICG 溶液を 0.05ml 注入し、その時の腹部臓器を撮像した。撮像には、光源（760nm の LED）及びハイパスフィルタ（800nm）を装着した CIGS カメラモジュールを使用した。

## 2. 結果

### 2-1 血管イメージング

図 4 に近赤外光を前腕部の手首に照射した撮影画像を示す。皮下静脈がイメージされているが、波長により明瞭度が異なるのが分かる。

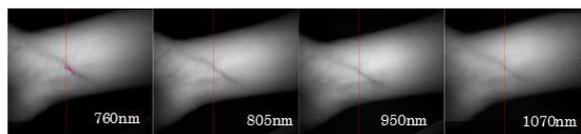


図 4 前腕部の皮下静脈のイメージングの差異（左より、760、805、950、1070nm）

図 5 は各波長における輝度値のラインプロファイルを示しているが、静脈部位で輝度値が低下しているのがわかる（矢印）。

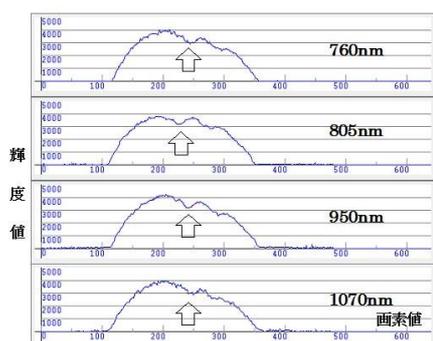


図 5 各波長におけるラインプロファイル輝度値は最も太い静脈を横断する断面で算出した（図 3 の赤線）。

図 5 では各波長における輝度値の低下程度が異なるため、波長ごとに輝度比を算出した。760 nm と 805nm、950 nm と 1070 nm の間には統計学的有意差 ( $p < 0.001$ ) を認めたと、805nm と 950 nm の間には認めなかった（図 6）。

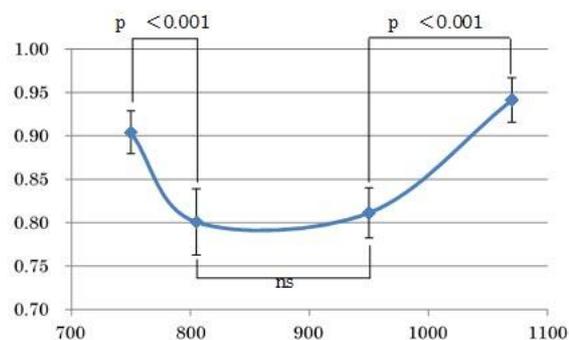


図 6 各波長の輝度比の比較  
横軸：波長（nm）縦軸：輝度比

## 3 まとめ

CIGS センサは、CCD カメラよりも近赤外光領域の感度が高く、比較的深部の血管・血流イメージングに適していると思われる。カメラのフォーカスによっても輝度比が変化するので、自動フォーカス機能が必要と考えられる。CIGS センサを用いることにより、脳外科手術における血流イメージングを非侵襲的に行える可能性があると考えられる。図 7 に脳動脈瘤クリッピング術における術中イメージングの一例を示す。



図 7 脳動脈瘤の血流一時遮断時の各波長における画像（総合南東北病院の協力による）

## 【2】 ゲーム用 3D モーションセンサーを用いたリハビリ支援装置の研究開発

リハビリにおける最も基本的な運動の一つに歩行訓練があり、施設では被訓練者の日々の機能改善状況を評価・記録しているが、自動的かつ定量的に評価することが難しいという課題がある。従来、3次元的に人間の動きを解析可能できるモーションキャプチャのようなシステムは非常に高コストかつ大型であったが、近年の技術革新によって、マイクロソフト社製キネクトのような小型かつ高性能なモーションセンサーが手軽に扱えるようになった。非接触で骨格認識や心拍測定等の機能が搭載されており、我々は、デザインウム㈱（本社福島県会津市）との産学連携でKinectを用いたリハビリ支援装置を開発した。

### 1. 方法

#### 1-1 開発目標

次の3項目である。

- ① 非接触の小型汎用センサーで低負担
- ② 運動や器具によらず定量的評価が可能
- ③ ゲーミフィケーション理論を導入し楽しくリハビリを継続できるソフトを設計

#### 1-2 システム構成

システム構成及び本システムを使用したときのイメージを図8に示す。市販のPCを使用し、狭いスペースでも運動機能を定量的かつ日接触で計測できる利点がある。



図8 システム構成及び利用イメージ

計測項目として、時間的指標(質的指標)として歩行速度 (m/秒)、遊脚期 (秒)、立脚期 (秒)、両脚支持時間 (秒)、歩行率 (step/分) など11項目を設定した。また、距離的・角度的指標(量的指標)として、歩幅 (m)、スライド長 (m)、股関節角度 (度) など4項目を設定した。

#### 1-3 測定精度検証

本システムの測定精度は、高精度の光学式モーションキャプチャであるVICONと比較した。図9に比較実験の様子を示す。



図9 VICONとの比較実験

### 2. 結果

歩行時の波形データを本システムとVICONで比較した(図10)。両波形は、Z軸、X軸、速度、ステップ検出と相似性は高かった。さらに、級内相関係数(ICC: Intraclass Correlation Coefficient)による信頼性評価では、ICCはほぼ0.8以上であり、本システムはVICONとほぼ同等の測定精度を有すると考えられた。

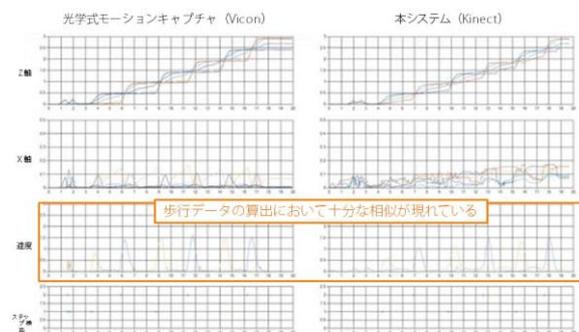


図10 歩行時の本システムとVICONの波形の比較

### 3. 今後の展開

本システムは、非接触で取得した骨格の3次元データを様々な訓練状況に対応して、リハビリの効果としての身体の機能改善を自動かつ定量的に評価できるシステムである。また、汎用機器を用いてコストとサイズを下げている、在宅や無床診療所など多くの施設で体系化されたリハビリを行うことを可能とし、医療介護サービスの効率化を図ることができるものと思われる（図11）。



図11 本システムを用いた医療介護サービス

リハビリや予防運動そのものの課題として、単調な繰り返し作業であり継続性に難があることが挙げられるが、ゲーミフィケーション理論を用いた演出やモチベーション設計によって克服し、リハビリ効果がより短期間で現れることを期待する。次の特徴を有するソフトを開発している。

(a) 体動に合わせて音が鳴る等の演出があり、段階的なモチベーション設計によって被訓練者が楽しく積極的に続けられる。

(b) 心拍やニューロフィードバックで被訓練者の状態に合わせて運動ペースが変化する

#### 【3】 8K 手術用顕微鏡システムの開発

8K カメラは日本で開発された映像技術である。現在のビデオシステムの中で最も高性能であり、約 3300 万画素の解像度をもつ。千葉ら（日大総合科学研究所）はこの技術を応用した 8K 内視鏡

システムを開発してきた。8K 内視鏡システムは、従来の内視鏡（ハイビジョン＝横方向の画素数がおおよそ 2000＝2K）と比べ縦 4 倍×横 4 倍の画素数を持つ内視鏡カメラを使用することで、16 倍高精細に観察可能である。本年度は、8K カメラの顕微鏡手術の実用性評価のため、動物実験による観察を行った（図 12）。

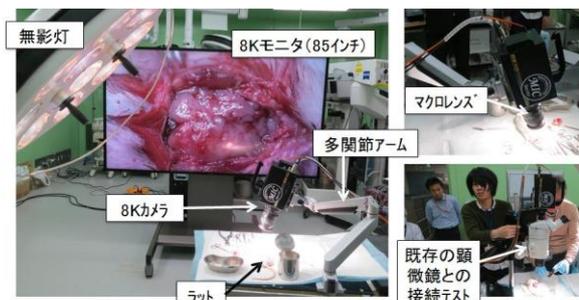


図 12 8K カメラによる顕微鏡手術の評価実験

#### 1. 方法

8K カメラ（JVC 製）を多関節アームに設置し、無影灯下にラットの腹部臓器を撮像した。ラット（♂、200 g）はペントバルビタール（30～40mg/kg）腹腔内投与により全身麻酔を実施した。動画像は 8K 専用 85 インチモニター（パナソニック社製）で観察した。

#### 2. 結果

本実験により、術野全体を俯瞰しながら、手術部位のみを画質を落とすことなくズーム表示が可能となり、高い安全性を担保できる新しい手術空間を得ることができると思われた。さらに今まで肉眼でも見えなかったものが見えるようになることで、重要組織の境界面や、微細な血管、神経、縫合糸までも見分けることができるようになり、患者にとってもダメージが少ない低侵襲外科手術も可能になると思われた。

#### 参考文献

[1] K. Sakurai, R. Hunger, R. Scheer, C. A. Kaufmann, A. Yamada, T. Baba, Y. Kimura, K. Matsubara, P. Fons, H. Nakanishi and S. Niki: Prog. Photovolt. Res. Appl.12 (2004)  
[2] K. Miyazaki, O. Matsushima, M. Moriwake, H. Takasu, S. Ishizuka, K. Sakurai, A. Yamada and S. Niki:Thin Solid Films517 (2008) 7.  
[3]酒谷 薫、柏酒雅貴、医用電子と生体工学 34: 26-32,

1996

[4] Sakatani K,et al. Journal of Neurosurgery 87:  
738-745, 1997

# CIGS イメージセンサを用いた静脈血管の可視化に関する研究

村山 嘉延、 酒谷 薫

日大工・電気電子

## 1. 序論

近赤外光は生体に対する透過性が高いことから、血管・血流のイメージングへの応用することで、静脈注射時の血管の可視化、酸素飽和量の可視化、透析に用いる内シャント形成後の血流検査、心臓手術におけるバイパス形成後の血流確認などが実現できると期待されている<sup>[1]</sup>。しかしながら、近赤外光の画像取得において従来の CCD/CMOS カメラでは十分な受光感度が得られずに、血流の可視化までは実現できていない。

一方で、ローム株式会社は、Cu（銅）、In（インジウム）、Se（セレン）、Ga（ガリウム）の化合物から構成された CIGS を用いて、CIGS イメージセンサを開発した。CIGS イメージセンサは従来の Si（シリコン）と比較して可視光～近赤外光領域までの広帯域で有意に高い感度を有しており、静脈や血流が可視化できるのではないかと期待されている<sup>[2]</sup>。

そこで本研究では、CIGS イメージセンサを用いて、前腕静脈部位が鮮明に可視化できるかどうか研究した。まず、波長毎に静脈および近傍皮膚組織部位の輝度値の比から輝度比を算出し、簡易的なスペクトル計測を行った。次に、異なる 2 波長で得られた画像から静脈の画像強調処理する手法について検討したので、結果を報告する。

## 2. 近赤外波長と静脈対皮膚輝度比の関係

### 2.1 実験方法

本実験では、近赤外分光装置などの高価な装置を用いて吸光度を測定する代わりに、静脈部位と静脈近傍の皮膚組織部位との輝度比を算出して簡易的なスペクトルを計測する手法を提案する。

図 1 に、CIGS イメージセンサを用いた撮影の様子を示す。ハロゲン光源を用いて前腕部位を照

射し、反射光を、光学フィルタ（エドモンド製；770nm, 780nm, 810nm, 830nm, 950nm, 1064nm, 1100nm の 7 種類）を通して CIGS イメージセンサ（ローム製）で撮影した。

CIGS イメージセンサのピント調整は、 $\lambda = 770\text{nm}$  撮影時に焦点が合うように、撮像距離とレンズフォーカスを調整し、以降一定とした。露出調整は、絞りを一定とし、露光時間を 16.6msec ( $\lambda = 770\text{nm} \sim 830\text{nm}$ )、41.0msec ( $\lambda = 950\text{nm}$  から 1100nm) の 2 段階に調節した。ハロゲン光源から CIGS イメージセンサに直接入射される光、および被写体以外からの反射光は、それぞれ遮光板および黒体放射板（被写体の下に敷く）を用いて除去した。

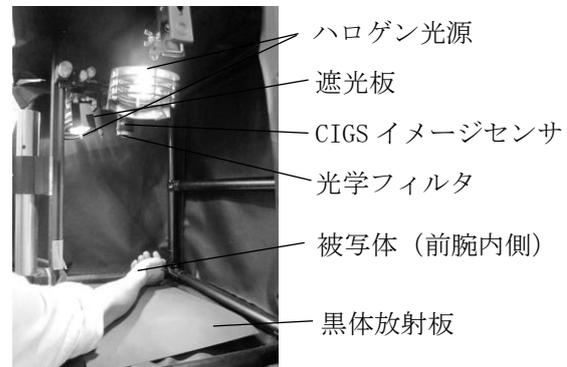


図 1. CIGS イメージセンサを用いた撮影の様子

被写体には、年齢 22～23 歳の男性 3 名 (A, B, C) の前腕内側を用いた。7 種類のフィルタ毎に 10 回撮影 (60fps) し、パーソナルコンピュータに保存した。撮像した画像から、静脈部位を含む ROI (サイズ 100×100) を抽出した。撮影した 10 枚の画像を平均し、CIGS イメージセンサの暗電流ノイズと、拍動による輝度の変化を低減した。CIGS イメージセンサの素子間感度誤差は、メディアンフィルタ (5×5) をかけて除去した。

静脈対皮膚輝度比の算出方法を以下に記す。前

述処理した画像から、血管部位(1点)と血管近傍部位(2点)の輝度値を測定し、式(1)を用いて輝度比を算出した。同様の輝度値を離れた10箇所から測定し、平均して光源のばらつきによる誤差を無くした。

$$\text{輝度比} = \frac{\text{静脈部位}}{\text{静脈近傍部位}} \dots\dots\dots (1)$$

## 2.2 実験結果

図2に、各フィルタ波長別に撮影した画像から、輝度値の平均が一定になるようにノーマライズした画像を示す。フィルタの波長が長くなるに伴い、950nmより長い波長では、CIGSセンサの受光感度が下がるために2.5倍長い時間露出しているため画像が粗くなり、加えて焦点距離が僅かに変化するために、静脈がぼやけて写っている様子が見てとれる。

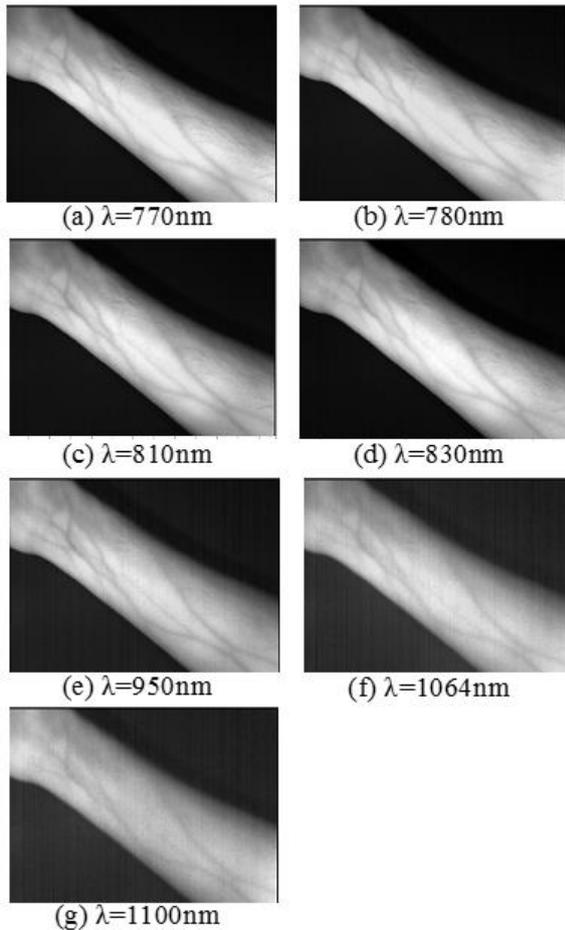


図2. 撮影画像

各被験者に対して、波長毎に測定した輝度比の

平均値を表1にまとめ、図3にグラフ表示した。全ての被験者通して、 $\lambda=770, 1064\text{nm}$  でほぼ同じ値を示し、 $\lambda=830\text{nm}$  で谷底となる凹型の特性が得られた。すなわち、 $\lambda=830\text{nm}$  において、最も静脈部位がコントラスト高く観察できる。

表1. 各波長に対する被験者毎輝度比

λ波長 (nm)	被験者		
	A	B	C
770	0.937±0.013	0.936±0.013	0.952±0.010
780	0.936±0.017	0.924±0.001	0.942±0.012
810	0.911±0.008	0.904±0.017	0.931±0.008
830	0.887±0.012	0.872±0.016	0.907±0.012
950	0.916±0.013	0.909±0.018	0.936±0.011
1064	0.947±0.011	0.932±0.008	0.942±0.010
1100	0.949±0.011	0.947±0.013	0.969±0.026

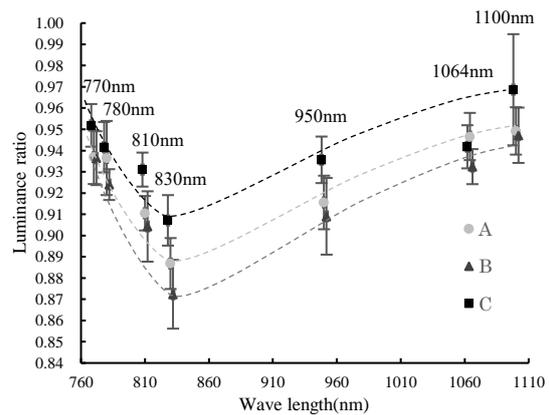


図3. 波長に対する輝度比 (被験者3名)

## 3. 画像演算による静脈血管の強調

### 3.1 実験方法

前節にて、 $\lambda=830\text{nm}$  を用いて最もコントラスト高く静脈が観察できる結果を得たが、本節では、さらに静脈を強調して画像表示する演算方法について検討する。

もっともコントラストが高かった $\lambda=830\text{nm}$ 、およびコントラストが低い輝度が高くピント調整されている $\lambda=770\text{nm}$ の2画像を用いて、差分を画像に強調表示させる方法を選択した。両波長の輝度比を算出した元データ(静脈部位と近傍の皮膚部位の輝度値)、および強調表示のための演

算のスキーム図を図 4 に示す。λ=770nm における輝度値を x, λ=830nm における輝度値を y とする。λ=770nm における輝度値 x は、静脈部位で 2899, 皮膚部位で 3095 であった。λ=830nm においては、それぞれ 2640, 2980 であった。まず、皮膚部位の輝度値が揃うように λ=770nm の輝度値を 0.963 倍する。(0.963 × x)。次に、λ=830nm の輝度値との差分を算出 (0.963 × x - y) 算出した差分を、さらに λ=830nm の値から引く (y - (0.963 × x - y)) ことで、より静脈部位が強調された画像を得る。

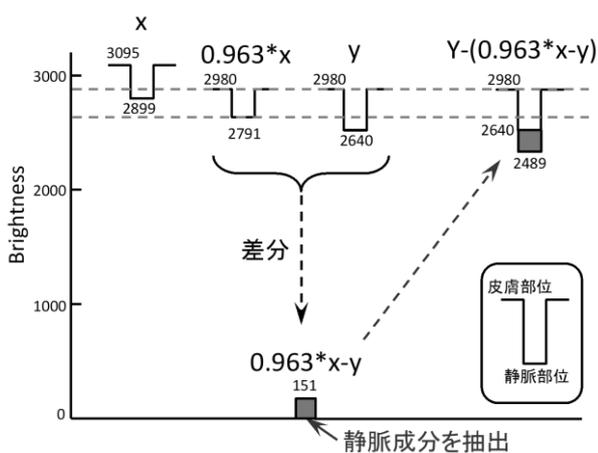


図 4. 画像演算のスキーム

### 3.2 実験結果

画像演算により静脈を強調した画像を図 5 に示す。図を見て分かるように、λ=830nm の撮影画像よりも、静脈血管が強調された。



図 5. 画像演算処理後の画像

## 4. まとめ

CIGS イメージセンサを用いて、ヒトの前腕内側部の静脈血管の撮影を行い、近赤外波長別に、静脈部位と静脈近傍の皮膚組織部位の輝度比を算出し、簡易的なスペクトルを計測した。輝度比が最も低い λ=830nm と輝度と輝度比が高い λ=770nm の撮影画像を用いて、画像演算によって、静脈血管の強調を行った。

CIGS イメージセンサを用いて各フィルタの波長別に撮影を行った結果、波長が長くなるに伴い、撮影画像の輝度が低下した。よって、輝度の高い撮影画像は静脈血管が見え易いことがわかった。輝度比を用いて、スペクトルを計測した結果、λ=830nm で最も輝度比が低いことから、静脈部位と静脈近傍の皮膚組織部位の輝度値の差が大きく、視覚によって静脈部位と皮膚組織部位の区別が可能だと考えた。

画像演算による静脈血管の強調化は、輝度と輝度比が高い λ=770nm と輝度比が最も低い λ=830nm の輝度値の差を増加させて静脈血管が視覚的に強調されることがわかった。

以上のことから、CIGS イメージセンサを用いて画像演算を行うことで、ヒト静脈血管の可視化の可能性が示された。

## 参考文献

- [1] 飛澤 直哉, 浪田 健, 加藤 裕次, 可視光と近赤外光による血管透視象同時観察システムの開発, 電子情報通信学会, pp. 147-152, 2011
- [2] Vladimir P. Zharov, Scott Ferguson, John F. Eidt, Paul, C. Howard, Louis M. Fink and Milton Waner, Infrared imaging of subcutaneous veins, Lasers, Surg. Med., vol34, no. 1, pp56-61, Jan. 2004.
- [3] 上村 健二, 橋本 賢介, 伊藤 ひとみ, カメラシステムにおける複合ぼやけ補正手法の検討, 映像情報メディア学会誌, Vol162, No. 11, pp. 1-7, 2008

# Active aging を支援する人に優しい診断治療機器の開発 — 生体計測用テラヘルツ波分光イメージングシステムの開発 —

四方 潤一

日大工・電気電子

## 【緒論】

光波・マイクロ波の中間周波数帯にあるテラヘルツ波 (THz 波) は、最近注目を集めつつある未開拓の電磁波である。THz 波は、生体に無害な低エネルギーの電磁波であるが、生体分子の識別能力をもち、特異な物質透過性をも有する。近年、THz 波を用いた DNA や癌組織等のラベルフリー検出等[1,2]の応用研究が報告され始めている。

我々は THz 波技術研究の黎明期より、レーザ・フォトニクス技術を用いた THz 波発生・検出とその制御に関する研究開発を行ってきた[3-7]。本プロジェクトでは人に優しい THz 波技術の医工学応用を目的として、先端のテラヘルツ光学と高度なエレクトロニクスを融合し、生体分光・イメージング機能を備えた小型・高性能の新しい診断治療機器の研究開発に挑む。

初年度である本年度は、顕微鏡・内視鏡応用にも適したフレキシブルな光ファイバ接続型で小型・省電力の連続 THz 波光源である UTC-PD (Uni-Traveling Carrier Photodiode [8]) に着目し、発生した THz 波の高感度検出を検討した。その結果、0.1~1.5THz 領域のテラヘルツ波発生・検出に成功し、THz 波イメージングの第一歩となる THz 波ビームプロファイルの計測に成功した。また、高輝度のパルス動作 THz 波光源については、従来の THz 波出力制約の要因を解明し、テーブルトップ型 THz 波光源で世界最高レベルの THz 波出力 (ピーク出力 > 50kW) に成功した [9-11]。

## 【連続テラヘルツ波発生の光学実験系】

図 1 に本研究で用いた THz 波光源と光学実験系の概要を示す。励起光源である UTC-PD ドライバは、1.5 $\mu\text{m}$  帯で広帯域に波長可変な DFB LD#1 (12ch の集積型 DFB 半導体レーザ) と波長固定の半導体レーザ DFB LD#2 を内蔵している。これらの 1.5 $\mu\text{m}$  帯レーザ光を合波し、光増幅器 (EDFA) を通して増幅し、高出力の 1.5 $\mu\text{m}$  帯 2 波長光を得る。これを UTC-PD に入力すると、2 波長光の差周波の周波数成分をもつ連続 THz 波が発生する。

本年度は、小型簡便な常温動作の焦電型検出器を用いて微弱な連続 THz 波を高感度に検出するため、熱雑音の少ない電子的な強度変調を用いて THz 波のロックイン検出を行った (図 1)。その際、可変減衰器 (VOA) に外部変調信号を入力して強度変調された 2 波長光を UTC-PD に入力し、THz 波に強度変調を与えた。また、UTC-PD からの THz 波出力に混じる 1.5 $\mu\text{m}$  帯 2 波長光をカットするため光学フィルタを挿入し、THz 波成分をレンズ集光して焦電型検出器に入射した。

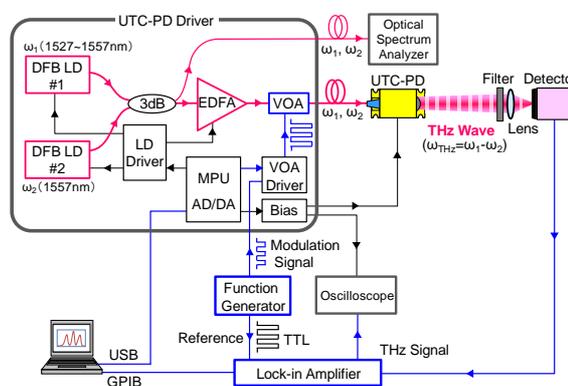


図 1 連続 THz 波光源と光学実験系

【1.5 $\mu\text{m}$  帯 2 波長励起光源の動作特性】

まず励起光源である UTC-PD ドライバの光出力特性を調べた。図 2 は光スペクトラムアナライザを用いて 1.5 $\mu\text{m}$  帯 2 波長光のスペクトルを測定したものであり、所望の周波数間隔 0.1~2THz の掃引を確認した。また、外部変調信号 (0~1V の矩形波) を入力した際の時間波形を InGaAs フォトダイオードにより観測した結果が図 3 である。これより消光比約-17dB が得られ、所望の光変調動作を確認した。

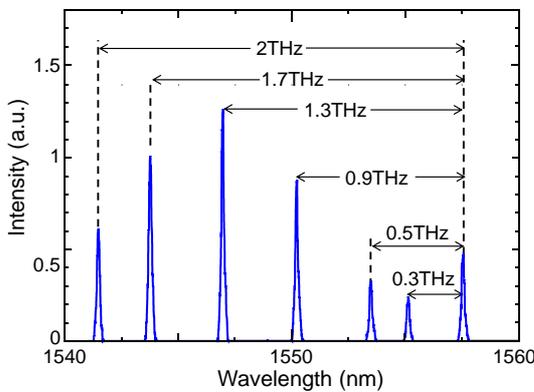


図 2 1.5 $\mu\text{m}$  帯 2 波長励起光のスペクトル

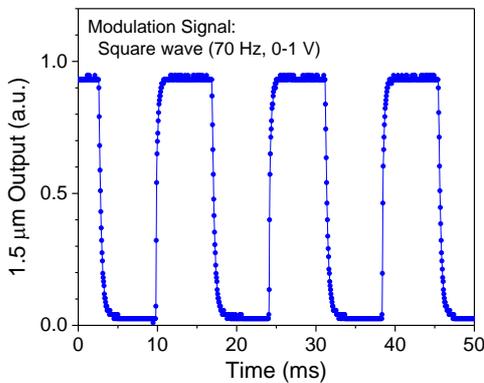


図 3 1.5 $\mu\text{m}$  帯 2 波長励起光の強度変調

【UTC-PD の動作特性】

強度変調した 1.5 $\mu\text{m}$  帯 2 波長光の入力に対する THz 波 (0.3THz) の出力特性を図 4 に示す。光入力を増加させると THz 波出力は光パワーの 2 乗に近い増加を示し、光入力が増加すると THz 波出力が飽和し始めることが分かった。そこで光入力を 12.5mW に固定し、THz 波の周波数

(=2 波長光の周波数間隔) を掃引した際の THz 波出力を図 5 に示す。これより、0.1~1.5THz の周波数領域において THz 波の検出に成功した。その際、UTC-PD からの THz 波出力は、0.3THz 付近において最大出力となることが分かった。

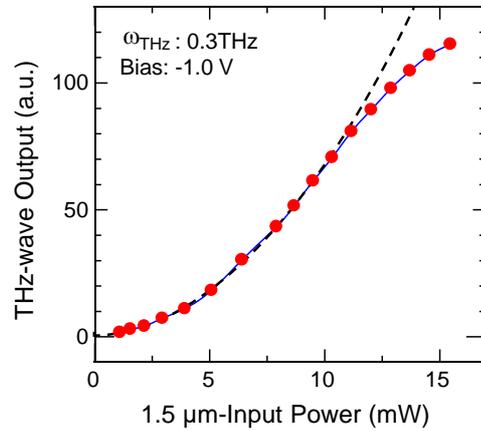


図 4 励起光入力-THz 波出力特性

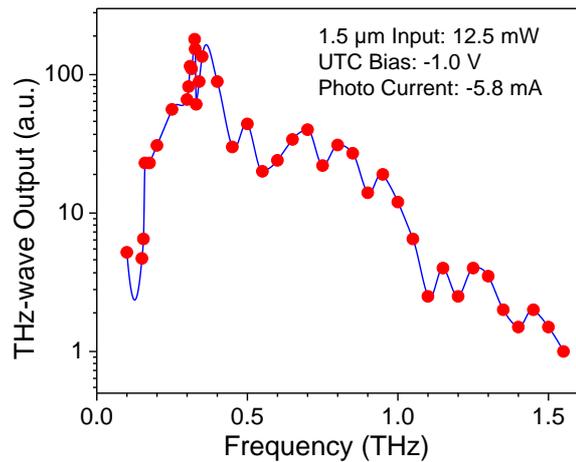


図 5 THz 波出力の周波数特性

さらに、THz 波イメージングの第一歩として、ナイフエッジ法による THz 波ビームプロファイルの自動計測を行った。実験では UTC-PD から出力される THz 波ビームの光軸に垂直にナイフエッジを設置し、その位置を 1 軸ステージで制御しつつ、ロックインアンプの出力を測定した。そこで得られた THz 波の積分強度を空間微分して得たビームプロファイルの例 (伝搬距離 100mm における横方向の THz 波強度分布) が図 6 である。これより、基礎となる 1 次元 THz 波イメー

ジングを達成できた。

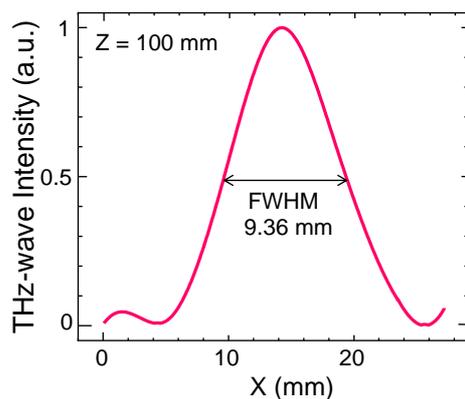


図6 THz波のビームプロファイル測定例

### 【パルス動作テラヘルツ波光源の高出力化】

一方、これまでから研究を進めてきたパルスレーザ励起の THz 光源である THz 波パラメトリック発生器 (TPG) [3-7]は、パルス動作ながら高輝度な THz 波を出力するため、THz カメラ等を用いて高速なシングルショット THz イメージングに適している。そこで本年度は、この TPG の高出力化についても検討した。

まず、これまで用いてきたナノ秒パルス動作の Nd:YAG レーザ (パルス幅 10~25ns) にて非線形光学結晶 (LiNbO<sub>3</sub> もしくは MgO:LiNbO<sub>3</sub>) をこれまで用いてきたパワーレベル (ピーク出力 1MW 程度) で励起すると、結晶内にブリルアン散乱を励起を引き起こし、レーザ光が逆戻りして THz 波出力を制約することを見出した[9-11]。

そこで、ブリルアン散乱の問題の解決法として、結晶内の音響フォノン寿命 (約 1.5ns) より短いパルス幅の励起レーザ (Nd:YAG マイクロチップレーザ、パルス幅 420ps) を使用し、光注入型の光学実験系 (図7) にて THz 波の出力特性を検討した。その結果、従来の 1~100W (ピークパワー) 程度の THz 波出力から飛躍的な出力向上が観測され、図8に示すように最大で 50kW (ピークパワー) 以上を達成し、0.7~3THz の広帯域な周波数可変域が得られた[9-11]。この TPG システ

ムはテーブルトップの小型 THz 波光源ながら、大規模施設である自由電子レーザ (ピーク出力~2kW) をも凌駕する世界最高レベルの THz 波出力が得られた。

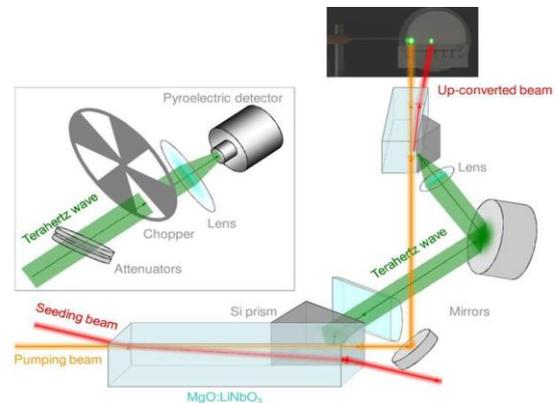


図7 パルス動作 TPG の光学実験系

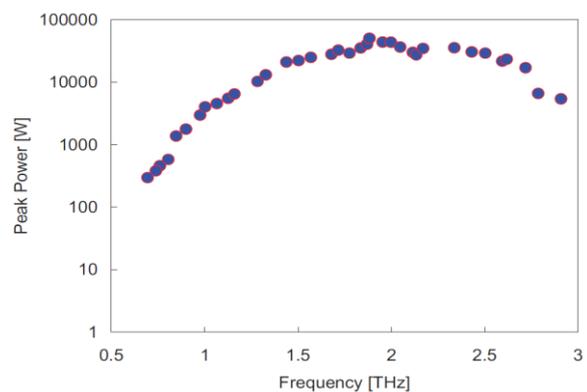


図8 THz波出力の周波数特性

### 【結論】

本年度は、常温検出器を用いて小型・省電力の UTC-PD からの連続 THz 波の検出に成功し、THz 波のビームプロファイル測定を行った。また、パルス動作 THz 波光源の大幅な出力向上を達成した。今後、本光源を用いて小型・移動可能な THz 波分光・イメージングシステムの構築を行い、生体材料等への応用展開をめざす。

### 参考文献

[1] M. Brucherseifer, M. Nagel, P. Haring Bolivar, H. Kurz, A. Bosserhoff, and R. Büttner, Appl. Phys.

- Lett. **77**, 4049 (2000).
- [2] P. Knobloch, C. Schildknecht, T. Kleine-Ostmann, M. Koch, S. Hoffmann, M. Hofmann, E. Rehberg, M. Sperlings, K. Donhuijsen, G. Hein, and K. Pierz, *Phys. Med. Biol.* **47**, 3875 (2002).
- [3] J. Shikata, M. Sato, T. Taniuchi, H. Ito, and K. Kawase, *Opt. Lett.* **24**, 202 (1999).
- [4] J. Shikata, K. Kawase, K. Karino, T. Taniuchi, and H. Ito, *IEEE Trans. Microwave Theory Tech.* **48**, 653 (2000).
- [5] J. Shikata, K. Kawase, and H. Ito, *Electron. Commun. Jpn.: Part 2* **86**, 52 (2003).
- [6] K. Ishihara, K. Ohashi, T. Ikari, H. Minamide, H. Yokoyama, J. Shikata, H. Ito, *Appl. Phys. Lett.* **89**, 201120 (2006).
- [7] H. Minamide, S. Hayashi, K. Nawata, T. Taira, J. Shikata, and K. Kawase, *J. Infrared, Millimeter, and Terahertz Waves* **35**, 25 (2013).
- [8] T. Ishibashi, S. Kodama, N. Shimizu, and T. Furuta, *Jpn. J. Appl. Phys.* **36**, 6263(1997).
- [9] S. Hayashi, K. Nawata, T. Taira, J. Shikata, K. Kawase, and H. Minamide, *Scientific Reports* **4**, 5045 (2014).
- [10] 四方潤一,平成 26 年度応用物理学会テラヘルツ電磁波技術研究会若手研究者サマースクール(招待講演), 木更津(2014).
- [11] 四方潤一,IEEE MTT-S Kansai Chapter ワークショップ(招待講演), 豊中(2014).

# Active aging を支援する人に優しい診断治療機器の開発 — 生体計測用テラヘルツ波分光イメージングシステムの開発 —

四方 潤一  
日大工・電気電子

## 【緒論】

人体に無害で非侵襲のテラヘルツ波 (THz 波) は、分子の識別能力をも有する未開拓の電磁波であり、医工学等の新分野への応用が期待されている。本プロジェクトでは、THz 波を用いた超高感度・超高解像度のバイオイメージングシステムの開発を目的とする。

本年度は、光ファイバ接続型で小型・省電力の連続動作のテラヘルツ波光源である UTC-PD (Uni-Traveling Carrier Photodiode [1]) を用いた THz 分光・イメージングシステムの構築を進め、基礎データを得ることに成功した。また、高出力パルス動作の TPO (THz-wave Parametric Oscillator [2-7]) の構成・光学調整により発振動作に成功し、THz 波発生の特徴を評価した。

## 【連続テラヘルツ波光源を用いた THz 分光・イメージング系の構築】

本研究で用いた THz 波光源と光学実験系の概要を図 1 に示す。UTC-PD から出力された微弱な THz 波を高感度に測定するため、THz 検出器に簡便な常温パイロディテクタを用いたロックイン検出系を構成した。UTC-PD には変調信号により強度変調した 2 波長励起光を入力し、UTC-PD からの THz 波出力に強度変調をかけ、THz 波のロックイン検出を行った。

実験ではまず、2 波長光のパワーを 13mW 付近に設定し、2 波長光周波数間隔の自動掃引を行った。その際、波長設定完了に同期したステータスモニタ信号と THz 波出力(ロックイン検出信号)

を取り込む LabVIEW 制御を行い、THz 波出力の自動計測を行った。その結果、0.2~1.5THz において周波数分解能 25GHz (=0.025THz) で THz 波出力特性の測定に成功し、THz 分光計測に必要な周波数掃引と THz 波出力測定を含む自動計測動作を確認した。これに基づき、固体参照試料を用いて THz 分光実験を行った結果、0.2~1.5THz 領域の THz 波分光計測 (周波数分解能 25GHz) にも成功した (図 2)。

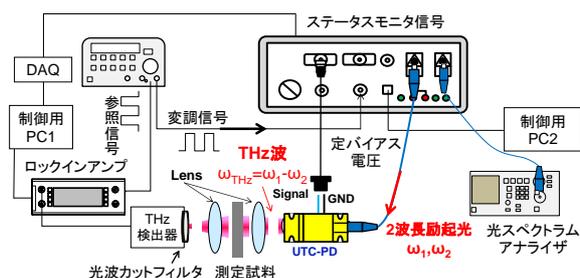


図 1 連続 THz 波光源の光学実験系

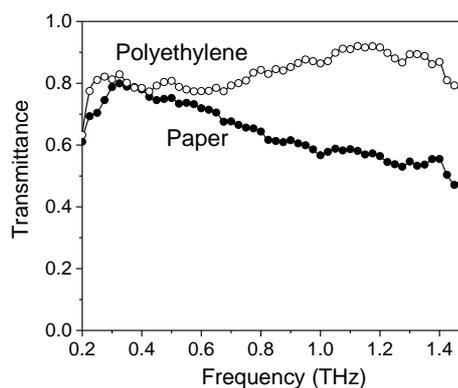


図 2 連続 THz 波光源を用いた分光測定例

さらに本システムに試料位置を走査する 2 次元可動ステージを追加して LabVIEW 制御を行い、固体参照試料(テストパターン)を用いて THz イメージング(1 次元透過配置)の基礎実験を行った結果が

図3である。回折理論から予測される THz 波周波数の上昇に伴った解像度向上が得られた。以上から THz 波分光・イメージングの双方の応用において基礎システムの正常動作を確認した。

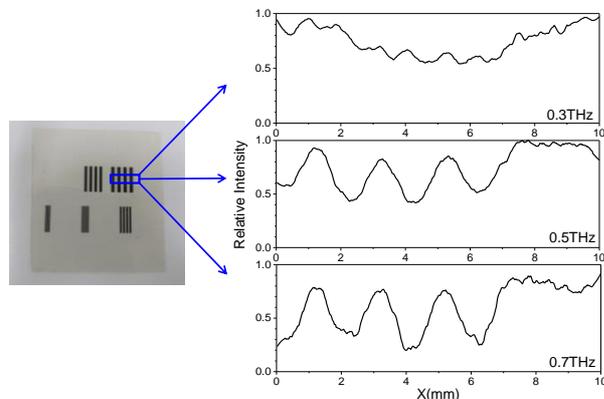


図3 連続 THz 波光源を用いた透過像測定例

【パルス動作テラヘルツ波光源の構成と基礎特性の評価】

パルスレーザ励起の THz 光源である TPO は、ナノ秒パルス動作で高輝度な THz 波出力が可能である。本年度は、所有する TPO 装置 (図4) に高反射率の光学ミラーを導入して共振器の Q 値を高めて高出力な THz 波発生を行い、常温パイロディテクタで THz 波検出することを目的として光学実験を進めた。

実験では Q スイッチ Nd : YAG レーザ (波長  $1.064\mu\text{m}$ 、パルス幅 25ns) をポンプ光として使い、発生するアイドラー光が同じ高さで周回するように共振器ミラーの精密な光学調整を行った (図4)。その結果、ポンプエネルギー 30mJ 付近でアイドラー発振を確認した。図5に示すように入射角  $\theta = 1.03 \sim 2.55^\circ$  で変化させた時、波長  $281 \sim 114\mu\text{m}$  (周波数  $1.0 \sim 2.6\text{THz}$ ) で THz 波発生を確認した。その際、1.5THz 付近の THz 波出力において、常温パイロディテクタが飽和するレベル (ピーク出力約 30W) を観測した。これは、UTC-PD からの連続 THz 波出力の 10 倍以上に相当する。

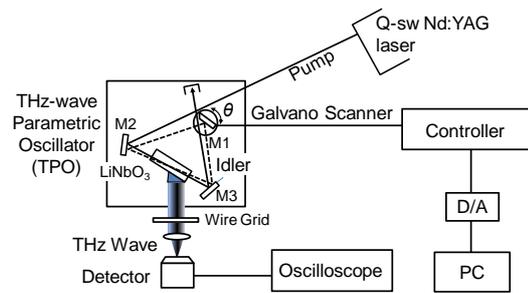


図4 パルス動作 TPO の光学実験系

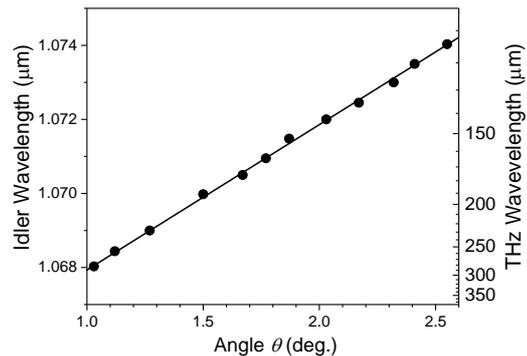


図5 パルス動作 TPO の角度同調特性

さらに、初年度に購入した THz 波イメージャ (NEC IRV-T0831) を用いて TPO からの THz 波ビームを計測した結果が図6である。これより、励起レーザ光のビーム形状を反映して THz 波もガウスビームに近い良好なビームプロファイルが得られていることが確認された。

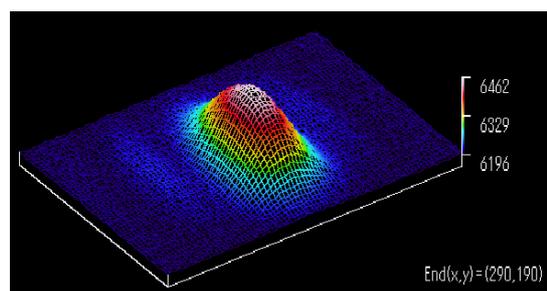


図6 出力された THz 波ビームの強度分布

### 【結論】

本年度は、連続 THz 波光源である UTC-PD を用いた THz 分光・イメージングの応用研究を進め、基礎データの取得に成功した。また、パルス動作 THz 波光源である TPO の構成と光学調整を行い、 $1.0 \sim 2.6\text{THz}$  で周波数可変な THz 波発生に

成功し、THz 波ビームプロファイルの測定にも成功した。今後はこれらの成果に基づいて THz 波分光・イメージングシステムを発展させ、その高感度化・高解像度化を進め、生体等への応用展開をめざす。

## 参考文献

- [1] T. Ishibashi, S. Kodama, N. Shimizu, and T. Furuta, *Jpn. J. Appl. Phys.* **36**, 6263(1997).
- [2] J. Shikata, M. Sato, T. Taniuchi, H. Ito, and K. Kawase, *Opt. Lett.* **24**, 202 (1999).
- [3] J. Shikata, K. Kawase, K. Karino, T. Taniuchi, and H. Ito, *IEEE Trans. Microwave Theory Tech.* **48**, 653 (2000).
- [4] J. Shikata, K. Kawase, and H. Ito, *Electron. Commun. Jpn.: Part 2* **86**, 52 (2003).
- [5] H. Minamide, S. Hayashi, K. Nawata, T. Taira, J. Shikata, and K. Kawase, *J. Infrared, Millimeter, and Terahertz Waves* **35**, 25 (2013).
- [6] S. Hayashi, K. Nawata, T. Taira, J. Shikata, K. Kawase, and H. Minamide, *Scientific Reports* **4**, 5045 (2014).
- [7] Y. Takida, J. Shikata, K. Nawata, Y. Tokizane, Z. Han, M. Koyama, T. Notake, S. Hayashi, and H. Minamide, *Phys. Rev. A* **93**, 043836 (2016).

# Active aging を支援する人に優しい診断治療機器の開発 — 生体計測用テラヘルツ波分光イメージングシステムの開発 —

四方 潤一  
日大工・電気電子

## 【緒論】

人体に無害で非侵襲のテラヘルツ波 (THz 波) は、分子の識別能力をも有する未開拓の電磁波であり、医工学等の新分野への応用が期待されている。本プロジェクトでは、THz 波を用いた超高感度・超高解像度のバイオイメージングシステムの開発を目的とする。

本年度は、光ファイバ接続型で小型・省電力の連続動作のテラヘルツ波光源である UTC-PD (Uni-Traveling Carrier Photodiode [1]) を用いた THz 波計測応用としてファブリ・ペロー干渉計による THz 波長の計測を行い、THz イメージング (2次元透過像計測) に成功した。また、高出力パルス動作の TPO (THz-wave Parametric Oscillator [2-5]) についてもファブリ・ペロー干渉計による THz 波長の計測を行い、さらに THz 分光計測にも成功した。

## 【連続テラヘルツ波の波長計測・イメージング実験】

UTC-PD から出力された微弱な THz 波を高感度に測定するため、THz 検出器に簡便な常温パイロディテクタを用いたロックイン検出系を構成した (図 1)。励起光の波長制御による THz 周波数設定と実際の THz 波周波数との関係を知るため、高比抵抗 Si ウェハを THz 波ミラーとするファブリ・ペロー干渉計 (図 2) を製作し、LabVIEW を用いた自動計測システムを構成して波長計測を行った。

図 3 は THz 波周波数を PC 上で 0.2~0.4THz に

設定したときの測定結果であり、設定周波数と測定周波数のよい一致を実験的に確認した。

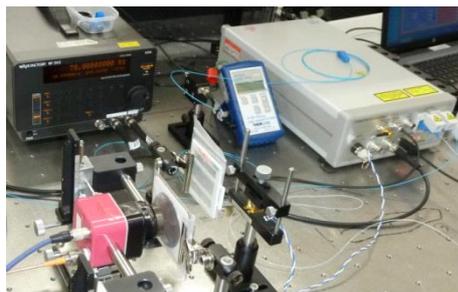


図 1 連続 THz 波光源 UTC-PD の光学実験系

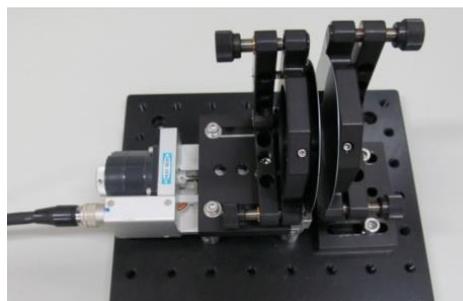


図 2 THz 帯ファブリ・ペロー干渉計

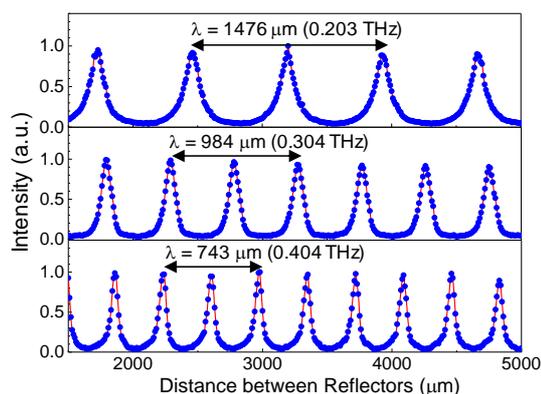


図 3 THz 波長の測定例

さらに本システムに 2 次元可動ステージを追加して LabVIEW 制御を行い、参照試料 (AgCl テストパターン) を用いて THz イメージング (2次元透過像) の実験を行った結果が図 4 である。回折理論から予

測されるように、THz 波周波数の上昇に伴って解像度の向上が観測され、THz 波イメージングシステムの正常動作を確認した。以上により、UTC-PD を用いた連続 THz 波による THz 波分光・イメージングシステムの基盤を確立した。

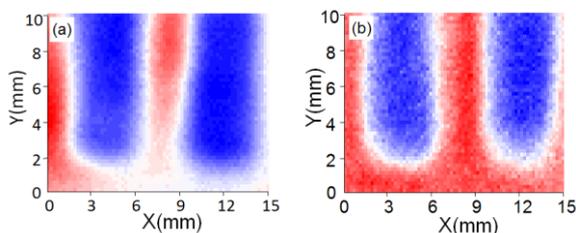


図4 種々の周波数を用いた THz イメージング例 (a) 0.2 THz (b) 0.3 THz

【テラヘルツ波パルスの波長計測と分光実験】

一方、昨年度までに高輝度なナノ秒 THz 波パルスが得られた TPO (図5) についても、THz 波計測の光学実験を進めた。まず TPO から出力された THz 波の波長を計測するため、ファブリ・ペロー干渉計 (図2) を用いた。その際、LabVIEW 自動計測システムにおいては、上記の連続 THz 波計測用から THz 波パルス計測用に変更したプログラム作成し、波長計測を行った。



図5 パルス動作 TPO の光学実験系

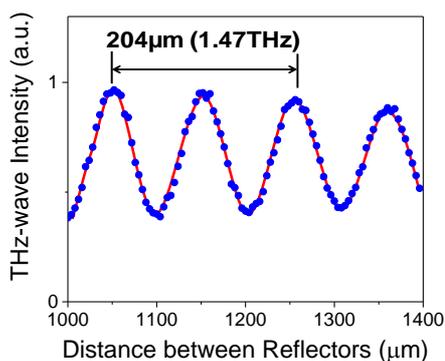


図6 パルス動作 TPO の波長測定例

励起レーザー光の入射角  $1.5^\circ$  において得られた測定結果が図6であり、THz 波長  $204\mu\text{m}$  ( $1.47\text{THz}$ ) を計測した。これより角度同調特性が位相整合条件と良く一致することが確認され、TPO の周波数掃引動作が高精度に行われていることを確認した。

これに基づき、TPO を THz 分光計測に応用した例が図7である。THz 波用光学フィルタ材料であるブラックポリプロピレンと紙を試料とする透過測定により、 $1.4\sim 1.8\text{THz}$  領域の透過スペクトルを得た。以上により、THz 波分光計測での正常動作を確認し、パルス動作 THz 光源である TPO を用いた THz 波分光システムの基盤を確立した。

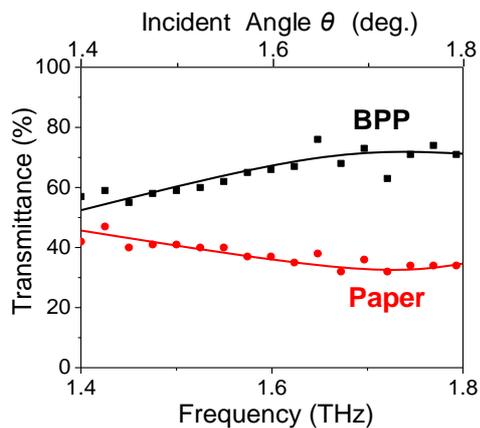


図7 TPO による THz 分光測定例

【結論】

本年度は、連続 THz 波光源である UTC-PD を用いた THz 波長計測・イメージングの応用研究を進め、基盤システムの構築に成功した。また、パルス動作 THz 波光源である TPO においても THz 波波長計測と THz 分光計測の応用研究を勧め、基盤システムの構築に成功した。これらの成果に基づき、今後は THz 波分光・イメージングシステムを生体計測に向けて発展させていく予定である。具体的には、連続 THz 波計測システムについては、高速変調制御による測定高速化をめざす。またパルス動作 THz 波計測システムについては、高速周波数可変動作・高出力特性を生

かした THz 断層画像計測を視野に入れ、生体計測に不可欠な反射光学系への発展をめざす。

### 参考文献

- [1] T. Ishibashi, S. Kodama, N. Shimizu, and T. Furuta, *Jpn. J. Appl. Phys.* **36**, 6263(1997).
- [2] J. Shikata, K. Kawase, K. Karino, T. Taniuchi, and H. Ito, *IEEE Trans. Microwave Theory Tech.* **48**, 653 (2000).
- [3] H. Minamide, S. Hayashi, K. Nawata, T. Taira, J. Shikata, and K. Kawase, *J. Infrared, Millimeter, and Terahertz Waves* **35**, 25 (2013).
- [4] S. Hayashi, K. Nawata, T. Taira, J. Shikata, K. Kawase, and H. Minamide, *Scientific Reports* **4**, 5045 (2014).
- [5] Y. Takida, J. Shikata, K. Nawata, Y. Tokizane, Z. Han, M. Koyama, T. Notake, S. Hayashi, and H. Minamide, *Phys. Rev. A* **93**, 043836 (2016).

# Active aging を支援する人に優しい診断治療機器の開発 — 生体計測用テラヘルツ波分光イメージングシステムの開発 —

四方 潤一  
日大工・電気電子

## 【緒論】

人体に無害で非侵襲のテラヘルツ波 (THz 波) は、分子の識別能力をも有する未開拓の電磁波であり、医工学等の新分野への応用が期待されている。本プロジェクトでは、THz 波を用いた超高感度・超高解像度のバイオイメージングシステムの開発を目的とする。

本年度は、光ファイバ接続型で小型・省電力の連続動作のテラヘルツ波光源である UTC-PD (Uni-Traveling Carrier Photodiode [1]) を用いた THz 波計測の高速化を目的として励起用半導体レーザー光の高速変調を行った。また、高出力パルス動作の TPO (THz-wave Parametric Oscillator [2-5]) について周波数掃引や光源の出力校正を含むシステムの自動制御化を行い、THz 分光の自動計測にも成功した。さらに、THz イメージングの高速化のため、ガルバノスキャナの自動制御によるビーム走査型イメージング計測システムを構築し、光イメージングにおいて測定時間の大幅な短縮化にも成功した。

## 【連続テラヘルツ波光源励起用半導体レーザーの高速変調実験】

図 1 は UTC-PD からの THz 波を高感度に測定するためのロックイン検出系である。励起半導体レーザー光に強度変調をかけて UTC-PD に入力すると THz 波に強度変調をかけることができる。その際、強度変調の速さ (変調周波数) がロックインアンプによる THz 波計測の迅速性を決める。

図 2(a)は従来用いてきた半導体光増幅器

(EDFA) の電流変調による半導体レーザー光の強度変調波形であり、EDFA の応答の遅さ ( $\sim 10$  ms) がボトルネックとなって 100 Hz 以上の強度変調が不可能であった。

そこで本年度は、3桁程度応答の速い ( $\sim 10\mu\text{s}$ ) 半導体レーザー (DFB-LD) の電流変調実験を行った。その結果、まず 10 kHz の変調で図 2(b)のように鋭い立上り・立下りを有する変調波形が得られた。さらに、変調周波数を 50~100 kHz に上げ

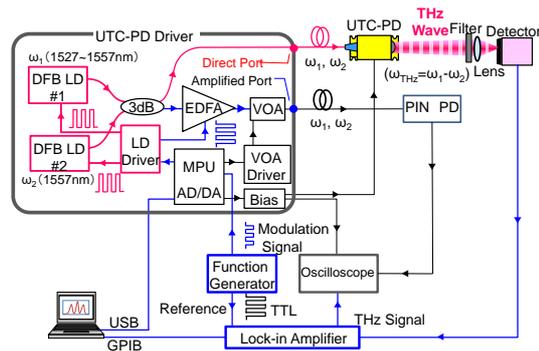


図 1 連続 THz 波光源 UTC-PD の光学実験系

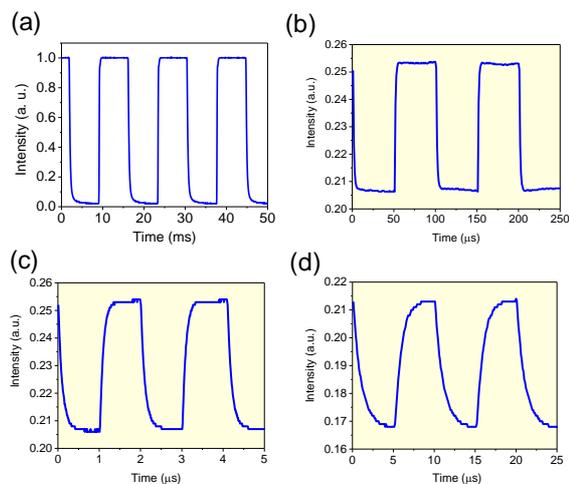


図 2 励起半導体レーザー光の強度変調波形 (a) 従来の低速変調 (70Hz) (b) 10 kHz 変調 (c) 50 kHz 変調 (d) 100 kHz 変調

ても、図 2(c)および図 2(d)のように、少し応答の遅れが出始めているものの、THz 波の強度変調に十分な光変調波形が得られた。これにより、THz 波計測の時間を飛躍的に（3桁レベルで）短縮化することに見通しを得た。

### 【テラヘルツ波パルス光源の自動制御とテラヘルツ分光実験】

高輝度なナノ秒 THz 波パルスを得て Hz 波分光計測にも成功している TPO（図 3）についても、周波数掃引や出力校正の自動化を含む THz 波自動計測システムの構築を進めた。

まず角度同調型の TPO において周波数掃引の要となるガルバノスキャナについて、偏向角の入力電圧依存性を精密に測定し、線形に近い特性（0.258deg/V）であることを明らかにした（図 4(a)）。さらに THz 波発生部の LiNbO<sub>3</sub> 結晶の位相整合角（角度同調特性）を計算し（図 4(b)）、上記の測定結果を自動制御プログラムに取り込み、THz 波の周波数掃引を自動化した。さらに、THz 波検出器（常温パイロ素子）からの出力信号を、ディジタ

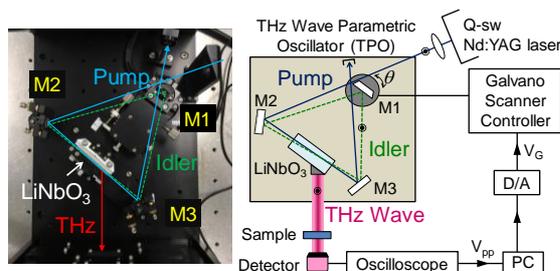


図 3 パルス動作 TPO の光学実験系

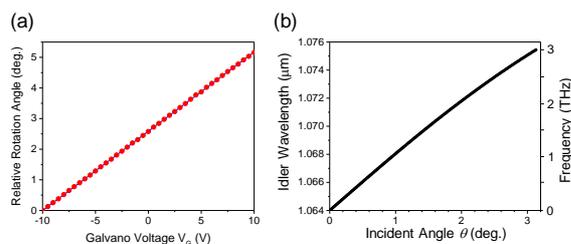


図 4 角度同調の基礎データ (a)ガルバノスキャナの電圧制御特性 (b) LiNbO<sub>3</sub> の位相整合角

ル・オシロスコープを通して PC に自動取込み制御プログラムを追加し、パルス間でばらつく THz 波出力の校正を自動で行える機能を実現した。

この自動制御プログラムを用いて THz 波出力の周波数依存性を自動計測した結果が図 5(a)である。1.2~2.0THz 領域で THz 波出力を連続的に計測することに成功し、1.5THz 付近で最大出力を得た。これにより、THz 分光計測に必要な周波数掃引と THz 波出力測定を含む自動計測動作を確認した。

これに基づき、参照試料（THz 波フィルタ材料：紙、および散乱体：布）を用いて THz 分光の自動計測を行った結果が図 5(b)である。測定データを図 5(a)の出力特性で規格化し、1.3~1.8THz 領域で連続的な透過スペクトルを得ることに成功した。

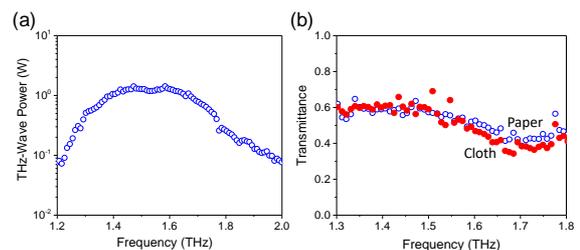


図 5 TPO の自動計測結果 (a) THz 波出力の周波数依存性 (b) THz 分光測定例

### 【ガルバノ制御高速イメージングシステムの構築】

これまでの THz 波イメージング応用では、試料走査型のシステムを用いてきたが、1 万画素（100 点×100 点）レベルの計測を行うと、計測時間に数時間を要する問題点があった。これを高速化するためには、ビーム走査型のシステムを構築することが必須である。しかし、THz 波領域で用いるビームスキャナには光波とは違った困難があり、THz 帯で透明でかつ、周波数依存性が少ないことが要求される。

そこで本年度は、この要求を満たすビームスキ

ャナとして2軸のガルバノスキャナに着目し、これを自動制御するシステムを構築した(図6)。

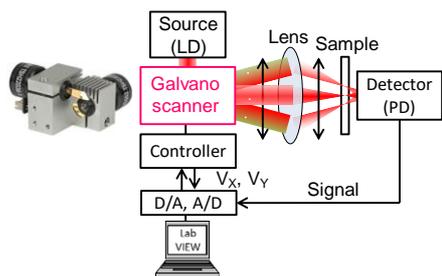


図6 ガルバノスキャナを用いたビーム走査型イメージングシステム

本システムは、光波領域でも使用できるため、本年度はまず半導体レーザを用いてその動作を評価した。まず1次元のビーム走査を行い、焦点位置付近のビーム径をナイフエッジ法により測定した結果が図7である。測定されたビーム径(23 $\mu\text{m}$ )は理論値(19 $\mu\text{m}$ )に近く、測定が妥当であることが確かめられた。

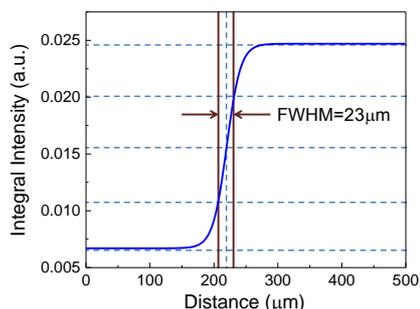


図7 ナイフエッジ法による最小ビーム径の測定結果

さらにこのシステムを2次元の透過イメージングに応用した例が図8である。測定では、ガラス基板上の金属パターン(図8左側)を測定試料に用い、ガラス基板を透過する光信号のマッピングを行った。得られた結果が図8(右側)であり、

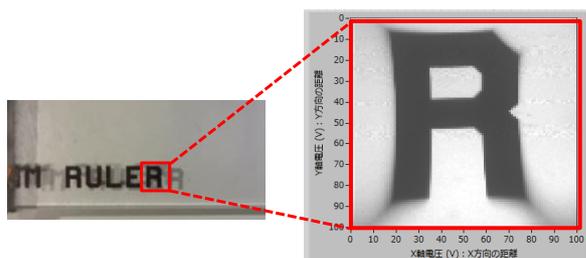


図8 ビーム走査型2次元イメージングの測定例

1万画素(100点 $\times$ 100点)の透過測定の所要時間は数分であり、従来の1/100以下の計測時間で鮮明な画像が得ることに成功した。

ただし、円弧状のビーム走査によるイメージングを反映して、画像の4隅付近は歪みが生じることが確かめられ、走査範囲が大きい場合には画像の補正が必要である。この補正機能を制御プログラムに付与し、高速THz波イメージングの実現を図っていく予定である。

### 【結論】

本年度は、連続THz波光源であるUTC-PDの高速変調の研究を進め、従来の100Hz以下の低速変調動作から、3桁高い100kHzまでの高速変調に成功した。また、パルス動作THz波光源であるTPOの周波数掃引と出力補正の機能を含めた完全自動化を行い、THz分光の自動計測に成功した。さらに、高速THz波イメージングに不可欠なビーム走査型イメージングシステムの基盤を構築し、システムの正常動作を確認した。これらに基づいて、実用性と高性能を兼ね備えたTHz生体計測の実現を目指して、システムを完成させていく予定である。

### 参考文献

- [1] T. Ishibashi, S. Kodama, N. Shimizu, and T. Furuta, Jpn. J. Appl. Phys. **36**, 6263(1997).
- [2] J. Shikata, K. Kawase, K. Karino, T. Taniuchi, and H. Ito, IEEE Trans. Microwave Theory Tech. **48**, 653 (2000).
- [3] H. Minamide, S. Hayashi, K. Nawata, T. Taira, J. Shikata, and K. Kawase, J. Infrared, Millimeter, and Terahertz Waves **35**, 25 (2013).
- [4] S. Hayashi, K. Nawata, T. Taira, J. Shikata, K. Kawase, and H. Minamide, Scientific Reports **4**, 5045 (2014).

- [5] Y. Takida, J. Shikata, K. Nawata, Y. Tokizane, Z. Han, M. Koyama, T. Notake, S. Hayashi, and H. Minamide, *Phys. Rev. A* **93**, 043836 (2016).

# Active aging を支援する人に優しい診断治療機器の開発 — 生体計測用テラヘルツ波分光イメージングシステムの開発 —

四方 潤一  
日大工・電気電子

## 【緒論】

人体に無害で非侵襲のテラヘルツ波 (THz 波) は、分子の識別能力をも有する未開拓の電磁波であり、医工学等の新分野への応用が期待されている。本プロジェクトでは、THz 波を用いた超高感度・超高解像度のバイオイメージングシステムの開発を目的とする。

本年度は、光ファイバ接続型で小型・省電力のテラヘルツ波光源である UTC-PD (Uni-Traveling Carrier Photodiode [1]) を用いた THz 波計測の高速化のため、1.5 $\mu\text{m}$  帯光変調器を導入して励起用半導体レーザ光の高速変調を検討した。また、前年度に構築したビーム走査型イメージング計測システムを THz 波計測に発展させるため、THz 波ビーム径に合わせた大口径のガルバノスキャナを導入し、システム動作の安定化を検討した。さらに高解像 THz イメージングに向け、極微細の THz 波ビームを生成する表面プラズモン共振器の数値解析・動作実証実験を検討した。

## 【連続テラヘルツ波光源励起用半導体レーザの高速変調実験】

UTC-PD から放射される連続 THz 波を高感度に測定するためには、THz 波に強度変調をかけてロックイン検出することが不可欠であり、UTC-PD に入力する 1.5 $\mu\text{m}$  帯 2 波長励起光に強度変調を与えればこれを達成できる。昨年度は DFB 半導体レーザ (DFB-LD) の電流変調を検討し、1.5 $\mu\text{m}$  帯 2 波長光に kHz オーダの強度変調に成功したが、消光比は最大で 1.8dB に留まっていた。

そこで本年度は、UTC-PD 光学系への 1.5 $\mu\text{m}$  帯動作光変調器 (BATi VOAP402HP-4455) 導入を検討した (図 1)。

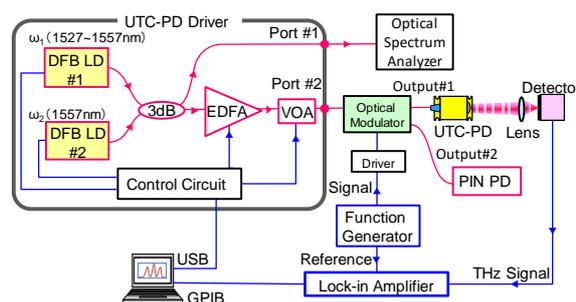


図 1 外部変調器を用いた UTC-PD の光学実験系

外部変調器の導入に先立ち、従来の低速変調 (光ファイバ増幅器の 70Hz 電流変調) を用いて UTC-PD からの THz 波出力を測定した結果、0.1~2THz 領域の THz 波の検出に成功し、ダイナミックレンジ約 30dB を得た (図 2)。

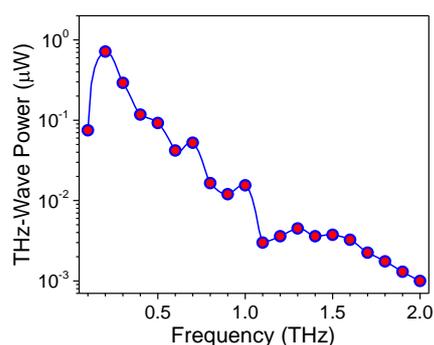


図 2 UTC-PD からの THz 波出力特性

次に光ファイバ・電気配線系および駆動回路の準備を行い、外部変調器を導入した UTC-PD 光学系を構築した (図 1)。1.5 $\mu\text{m}$  帯 2 波長光の出力を PIN フォトダイオードでモニタした結果、図 3 に示すように 100Hz~1kHz の変調周波数に

において高い消光比（約 13dB 以上）を得ることに成功した。これより、高速 THz 波検出への基盤を得た。

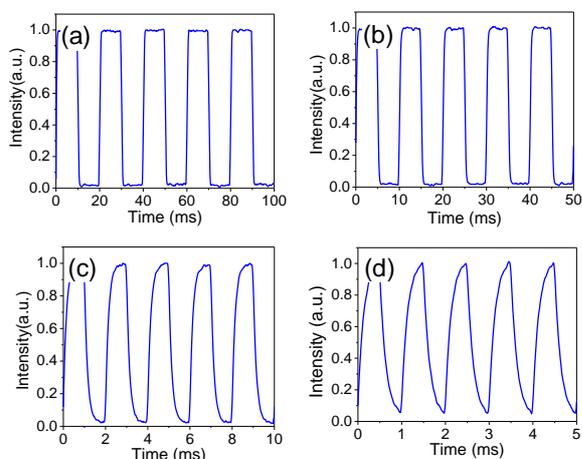


図 3 励起光の強度変調波形 (a) 変調周波数 50Hz  
(b) 100 Hz (c) 500 kHz (d) 1 kHz

【ガルバノ制御高速イメージングシステム】

THz 波イメージングの高速化には、ビーム走査型のイメージングが必須であり、昨年度は基礎システムを構築した。これを THz 波イメージングシステムへと発展させるため、本年度は THz 波ビーム径（10mm）に対応した大型ガルバノスキャナを導入し、光源（半導体レーザ）のビーム径を 10mm に調整してビーム走査型のイメージングシステムを構成した（図 4）。

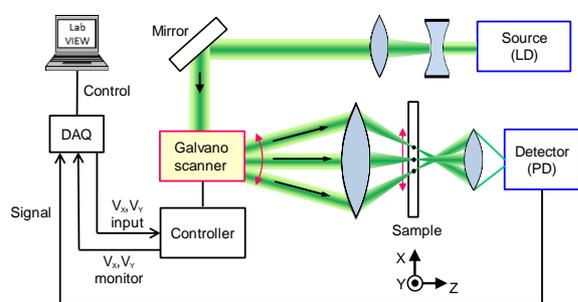


図 4 ガルバノスキャナを用いたビーム走査型イメージングシステム

これまで横（X 軸）方向のビーム走査に用いる制御電圧に鋸波形を使用していたが、原点復帰の

際に X 軸ミラーが振動し、横方向の画像の乱れにつながる事が分かった。そこで、図 5 に示すように画像取得（+X 方向）の走査では線形に電圧を増加させ、最大値に到達した後は正弦波形状の電圧を用いて緩やかに原点復帰することにより、X 軸ミラーの振動抑制を図った。

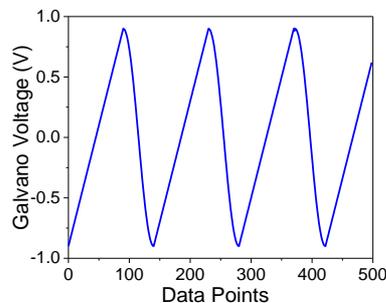


図 5 X 軸制御に用いた電圧波形

システム全体の動作確認を行うため、半導体レーザ光とテスト試料を用いた 2 次元透過イメージング測定を行った。ここでガルバノスキャナには X,Y 軸ともに 0.9~+0.9V の制御電圧を与え、2.5mm×2.5mm の領域でビーム走査を行った。図 6 は文字の付近で 90 点×60 点で測定した透過像であり、5 分以内の計測時間で像歪みの少ない安定した画像が得られた。このシステムにおいて、光源を THz 波光源に置き換え、光学素子を THz 波用のものに変更すればビーム走査型の高速 THz イメージングが可能となる。

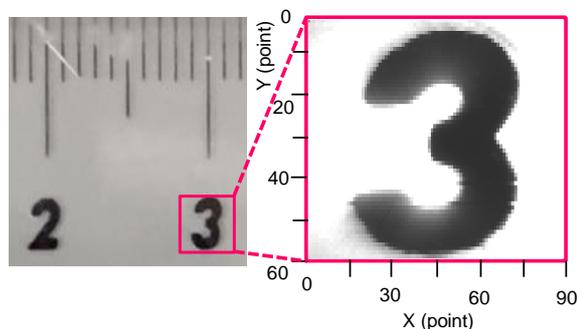


図 6 ビーム走査型 2 次元イメージングの測定例

【ガルバノ制御高速イメージングシステム】

微小開口の周囲に円形回折格子を付した表面プラズモン共振器は回折限界を超える極微細の

THz 波ビームを生成し、超高解像度の THz イメージングを実現する「THz 帯スーパーレンズ」としての応用が注目されている。我々は世界に先駆けて THz 帯の表面プラズモン共振器の開発に成功している[2, 3]。このデバイスは集束イオンビームで凹凸加工したステンレス基板に金薄膜を付して作製した。

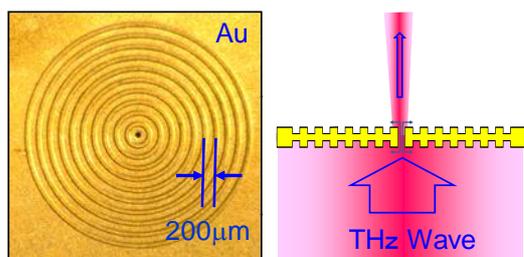


図7 THz 帯表面プラズモン共振器デバイス

図8は THz 帯表面プラズモン共振器を透過する THz 波 (1.5THz) の電磁場強度を解析した結果であり、開口付近での局所的な電場集中と微細な THz 波ビーム放射を確認した。その際、共振器面内で共振する表面プラズモンは、励振方向 (X 軸方向) に偏った部分的な領域での共振し、自由伝搬する THz 波の電場強度も X 軸方向に顕著であることを確かめた。さらに本共振器への THz 波入射角特性を解析し、有限の入射角において透過ピーク (共鳴周波数) がスプリットし、角度変化に応じて連続的にピーク位置がシフトする現象を新たに見出した。

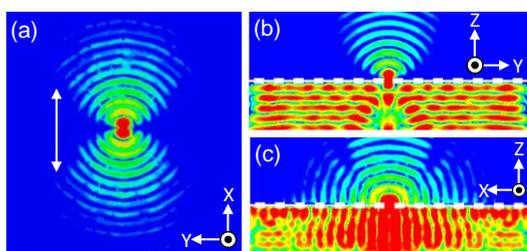


図8 デバイスを透過する THz 電磁場の解析結果

これを実証するため、これまでに開発してきた周波数可変 THz 波光源[4-7]を用いて THz 帯透過

スペクトルの入射角依存性を測定した結果、図9に示すように角度に依存したレベルスプリットを初めて観測することに成功した[8-10]。

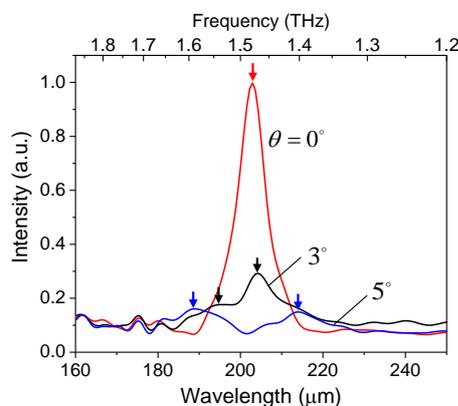


図9 THz 帯透過スペクトルの測定結果

### 【結論】

本年度は、THz 波光源である UTC-PD の高速変調の研究を進め、kHz オーダの高速変調と高い消光比を得た。また高速 THz 波イメージングに不可欠なビーム走査型イメージングシステムの基盤を構築し、システム動作の安定化を達成した。さらに高解像 THz イメージングに不可欠な THz 波ビーム制御デバイスの解析と動作実証実験にも成功した。以上の成果から、人体に無害で非侵襲な THz 波を用いた超高感度・超高解像度のバイオイメージングシステムの基盤を得た。

### 参考文献

- [1] T. Ishibashi, S. Kodama, N. Shimizu, and T. Furuta, Jpn. J. Appl. Phys. **36**, 6263(1997).
- [2] K. Ishihara, T. Ikari, H. Minamide, J. Shikata, K. Ohhashi, H. Yokoyama, and H. Ito, Jpn. J. Appl. Phys. **44**, L929 (2005).
- [3] K. Ishihara, K. Ohashi, T. Ikari, H. Minamide, H. Yokoyama, J. Shikata, and H. Ito, Appl. Phys. Lett. **89**, 201120 (2006).
- [4] J. Shikata, K. Kawase, K. Karino, T. Taniuchi, and H. Ito, IEEE Trans. Microwave Theory Tech.

**48**, 653 (2000).

- [5] H. Minamide, S. Hayashi, K. Nawata, T. Taira, J. Shikata, and K. Kawase, *J. Infrared, Millimeter, and Terahertz Waves* **35**, 25 (2013).
- [6] S. Hayashi, K. Nawata, T. Taira, J. Shikata, K. Kawase, and H. Minamide, *Scientific Reports* **4**, 5045 (2014).
- [7] Y. Takida, J. Shikata, K. Nawata, Y. Tokizane, Z. Han, M. Koyama, T. Notake, S. Hayashi, and H. Minamide, *Phys. Rev. A* **93**, 043836 (2016).
- [8] 四方潤一, 時実 悠, 南出泰丞, 電子情報通信学会ソサイエティ大会 (2018).
- [9] 時実 悠, 四方潤一, 南出泰丞, 理研シンポジウム第6回光量子工学研究 (2018).
- [10] 時実悠, 四方潤一, 瀧田佑馬, 南出泰丞, レーザー研究 **47** (2019), in press.

# 柔軟物に発生したくぼみ深さの重ね合わせの原理

○横田 理(日大工・機械)

長尾光雄(日大工・機械)

## 1. 緒言

プラスチックやゴムなどの高分子材料、腱や筋肉などの生体部位、寒天やゼラチンなどの加工食品の形状は、一様な負荷のもとで時間とともに変化していくクリープ現象、およびクリープ回復現象が現われるので、弾性的性質、粘性的性質、およびそれらを合わせ持つ粘弾性挙動が示される。これらの材料のクリープ挙動とその回復挙動の正確な評価には、瞬時的な負荷と除荷、および瞬時的な材料変形を計測できるシステムが必要になる。しかし、従来の試験方法は固体を負荷媒体として使用されているので、瞬時の負荷・除荷、また瞬時の変形を計測できない場合がある。特に非常に短時間での繰り返し負荷・除荷において、負荷直後、および除荷直後の局所的変形挙動を捉えることは、材料の物理的特性を知る上で重要である。<sup>1),2)</sup>

本装置は、空気を一定時間連続して吹き付ける方法で、柔軟物表面への負荷と除荷を瞬時に行うことができ、またその表面に発生したくぼみは半導体レーザ光で計測するので、くぼみの直径や深さの寸法および形状を瞬時に計測できる。しかし、空気噴流を利用して柔軟物表面に繰り返し負荷させたときのくぼみ深さのクリープ挙動とその回復挙動の繰り返し履歴や記憶現象を測定した例は、著者らの知る限りでは報告されていない。

ここでは、空気噴流による繰り返し試験での結果、くぼみ深さの挙動が異なるので、そのクリープおよびその回復挙動の重ね合わせの原理について調べた。

## 2. 測定原理および装置概要

柔軟物として使用したスライム表面に生成

されるくぼみ深さの測定原理と装置概要を図1に示す。空気噴流を柔軟物表面に吹き付けると、噴流圧力により表面は変形してへこむ。これを2次元形状記憶センサにより測定する。

## 3. 重ね合わせの原理

空気噴流を柔軟物表面に与えたとき、柔軟物表面にクリープ挙動およびクリープ回復挙

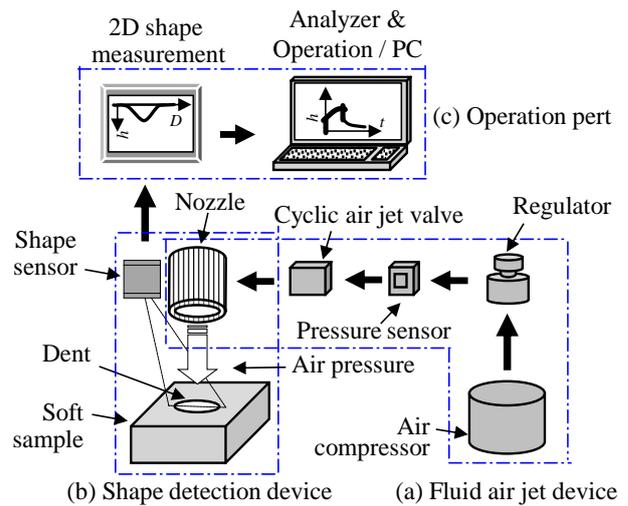


Fig.1 Measurement principle.

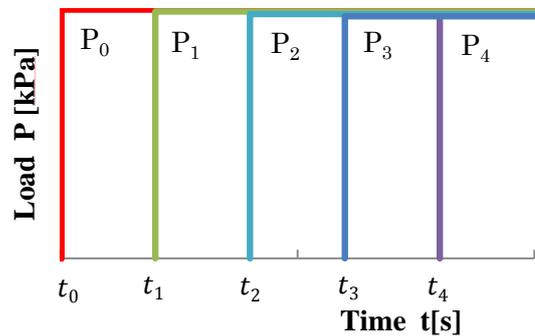


Fig.2 Applied load in time delay.

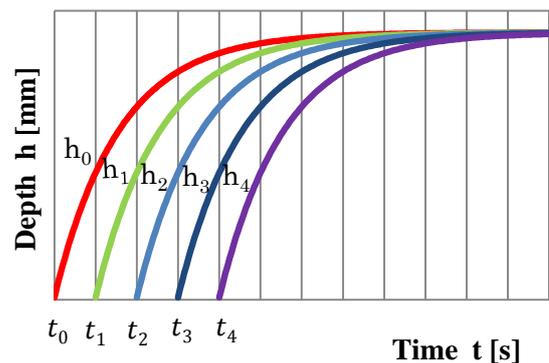


Fig.3 Dents depth curves by time delay.

動が現れるのが知られている<sup>1)</sup>。

時間遅れによる負荷パターンを図 2 に示す。空気噴流を測定開始時間  $t_0$  から柔軟物表面に  $P_0$  なる圧力を負荷し続ける。その後時間  $t_1$  経てから  $P_1$  なる圧力を負荷する。更に時間  $t_2, t_3, t_4$  後に、 $P_2, P_3, P_4$  なる圧力を負荷する。その結果、柔軟物表面には、図 3 に示すように、負荷時間  $t_0 \sim t_4$  に対応したくぼみ深さ曲線  $h_0 \sim h_4$  が現われる。

ここで、測定開始時間  $t_0$  から空気噴流  $P_0$  を吹き付け、時間  $t_1$  後に噴流を止める。これは、現象的には負荷を除いたことであるが、力学的には  $-P_0$  の荷重を加えたことである。更に時間  $t_2$  後に負荷、時間  $t_3$  に除荷、 $t_4$  後に負荷のように、繰返し試験を行う。その結果、繰返し負荷と除荷に対応したくぼみ曲線は、

$$h = h_0 - h_1 + h_2 - h_3 + h_4 \quad (1)$$

になり、図 4 に示すように、負荷時間  $t_0 \sim t_4$  に対応したくぼみ深さ曲線が現われる。

#### 4. 実験結果

図 5 にはクリープ試験および繰返し試験によるスライムのくぼみ深さの変化を示した。クリープ試験によるスライムのくぼみ深さ挙動は、約 100 秒まで単調増加し、その後収束する。そのときのくぼみ深さは 11.1 mm であった。クリープ曲線の実験式を式(2)で示す。

$$h = a(1 - e^{-bt}) + c \quad (2)$$

ここで、 $h$  はくぼみ深さ、 $t$  は負荷時間、 $a, b$ , 及び  $c$  は係数となる。図 5 の  $h$  は

$$h = 11.1(1 - e^{-0.0032t}) + 0.1 \quad (3)$$

式(3)は、スライムのもつ物性値である。このスライムに負荷時間と除荷時間を 10 秒間に設定すると、図 5 に示している実線が測定結果であるが、式(3)に負荷と除荷の時間を 10 秒として代入すると、重ね合わせの原理により破線で示した繰返し曲線が得られ、こ

れらはほぼ一致している。従って、柔軟物のクリープ挙動が知り得て、負荷された圧力と時間が既知であれば、柔軟物の繰返し特性を知ることができる。なお、図 5 の点線は繰返し挙動の包絡線を示す。

#### 5. 結言

スライムの測定値と計算値を比較した結果、以下の知見が得られた。

- (1) 空気噴流をスライム表面に吹き付けてクリープ曲線を求めることができる。
- (2) クリープ曲線は単調増加し、その後収束する。
- (3) 実験式を、重ね合わせの原理を用いて計算すると、測定値に近い値を求めることができる。

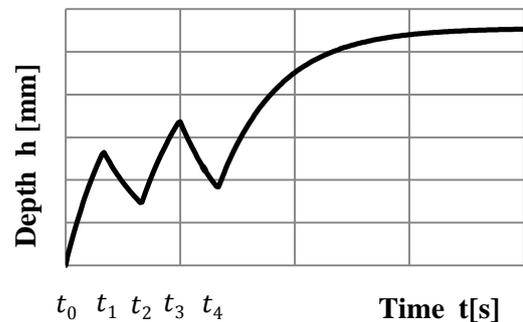


Fig.4 Cyclic curve of dents depth.

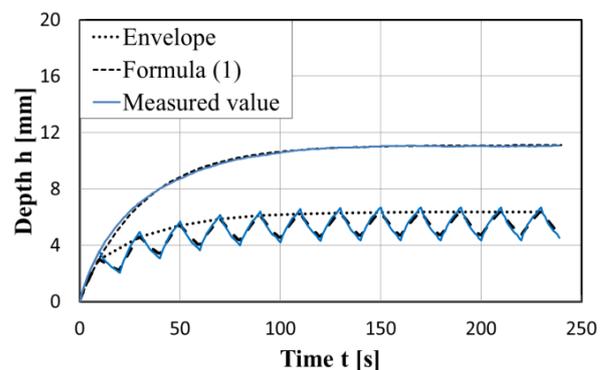


Fig.5 Comparison of measured value and formula.

#### 参考文献

- 1) 横田, 長尾, 中村, “繰返し低負荷クリープ試験による柔軟物のくぼみ深さ特性”, 圧力技術, Vol. 53, No. 6, pp. 303-310(2015)
- 2) 長尾, 望月, 西本, 横田, “空気噴流による柔軟物の粘弾性特性”, 日本機械学会論文集A編 Vol.79, No.802 (2012) pp.769-773.

# 柔軟物表面に現れたくぼみ変形の記憶現象に関する研究

○横田 理(日大工・機械)

長尾光雄(日大工・機械)

## 1. 緒言

一定の荷重のもとで、粘弾性体の変形が時間とともに変化していくクリープ現象、およびリラクゼーション現象あるいはクリープ回復現象は、弾性的性質、粘性的性質、およびそれらを合わせ持つ粘弾性性質を示す。材料のクリープ挙動とその回復挙動の正確な評価には、瞬時的な負荷と除荷のシステム、および材料変形を瞬時に計測できるシステムの構築が必要になる。しかし、従来の試験方法は固体を荷重媒体として使用されているので、瞬時の負荷・除荷、また瞬時の変形を計測できない場合がある。特に非常に短時間での繰り返し負荷・除荷において、負荷直後、および除荷直後の局所的変形挙動を捉えることは重要である。

本装置は、空気を一定時間連続して吹き付ける方法で、柔軟物表面への負荷と除荷を瞬時に行うことができ、またその表面に発生したくぼみは半導体レーザ光で計測するので、くぼみの直径や深さの寸法および形状を瞬時に計測できる。しかし、空気噴流を利用して柔軟物表面に繰り返し負荷させたときのくぼみ深さのクリープ挙動とその回復挙動の繰り返し履歴や記憶現象を測定した例は、著者らの知る限りでは報告されていない。

ここでは、空気噴流による繰り返し試験での結果、くぼみ深さの挙動が異なり、そのクリープおよびその回復挙動の記憶現象<sup>(1)</sup>について調べた。

## 2. 測定原理

柔軟物表面に発生したくぼみ深さの測定原理を図1に示す。柔軟物表面に空気噴流を吹き付けると、噴流圧力により柔軟物の表面は変形してへこむ。これを2次元形状記憶センサにより測定する。

## 3. 実験結果

図2には、人肌ゲル表面のくぼみ深さのクリープ挙動とその回復挙動を示す。負荷と除荷の保持時間は1 s、1サイクルを2秒とした波形である。

図2(a)は、繰り返し圧力を60 kPaと0 kPaに設

定した。くぼみ深さを示す図2(b)は、負荷サイクルに対応して、くぼみ深さは一定で、ほぼ同じ繰り返しパターンが得られた。しかし、負荷直後、および回復直後の波形は矩形波ではなく、非線形的な波形を示した。すなわち、人肌ゲルは、瞬間弾性変形と遅延弾性変形を併せ持つが、粘性流動は現われてない。図3には、負荷と除荷の繰り返し試験に対するスライムのくぼみ深さのクリープ

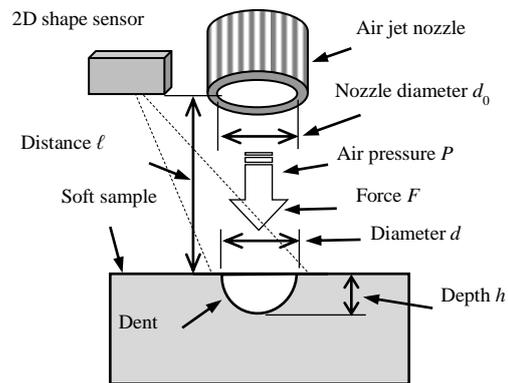
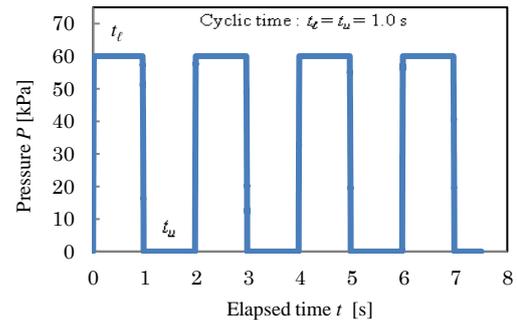
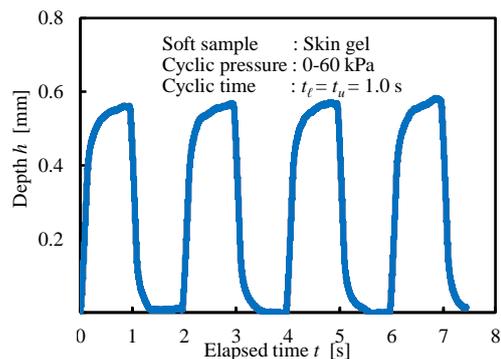


Fig.1 Measurement principle.



(a) Cyclic loading pattern at constant pressure.



(b) Creep and creep recovery of dent depth.

Fig.2 Viscoelasticity property obtained by cyclic loading pattern (Skin gel).

挙動とその回復挙動を示した。なお、スライムは比較的軟らかい柔軟物のため、矩形波の繰り返し負荷パターンを最大圧力 20 kPa、最小圧力 0 kPa として、負荷と除荷の時間を  $t_\ell = t_u = 1$  秒の場合を示した。このときのスライムは、人肌ゲルの場合とは異なり、繰り返し負荷されることによりくぼみ深さは増加するが、次第に飽和に達する傾向にある。すなわち、1 次サイクルで生成されたくぼみ深さは、2 次サイクルではさらに深くなり、3 次、4 次サイクルと繰り返しが行われると、その深さは徐々に深くなるので、スライムは瞬間弾性変形、遅延弾性変形、および粘性流動変形が明確に現われている。したがって、人肌ゲルとスライムでは、繰り返し負荷によるくぼみ深さの挙動は異なることが示された。

次に、静的粘弾性の測定は、粘弾性体に荷重を与え、その変形量を観測する形で行われる。ここで、くぼみ深さの記憶現象が成り立つには、次の 3 項目を証明することである。現在のくぼみ深さが大きくなるのは、(1) 初めに加えた圧力が大きいとき、(2) 負荷した時間が長いほど、(3) くぼみ変形を受けて、次のくぼみ変形を受けるまでに時間が短いほど、の 3 つの現象である。ノズル圧力を 20kPa 及び 40kPa として、20 秒間のエアジェットをスライム表面に吹き付けた後、直ちに 20 秒間の吹き付けを止める。そのときの結果を図 4 に示す。図 4 より、20kPa の場合よりも 40kPa の方がくぼみの深さ曲線は大きく現れている。20 秒間のクリープ負荷では、瞬時にくぼみは曲線 OA なる深さが生成され、その後くぼみは徐々に A から B のように深くなる。荷重を除去すると、その深さは B から C のように急激に減少し、その後くぼみは徐々に減少し、C から D のように変化する。現在のくぼみ深さが大きくなるのは、① 20kPa よりも 40kPa の方である。② 加えた時間は OA' よりも OB' の方が長いので、くぼみ深さ

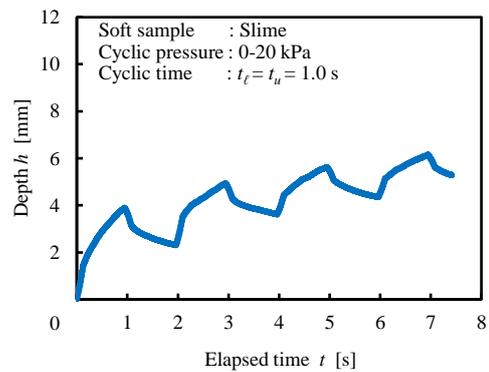


Fig.3 Viscoelasticity property obtained by cyclic step loading pattern (Slime).

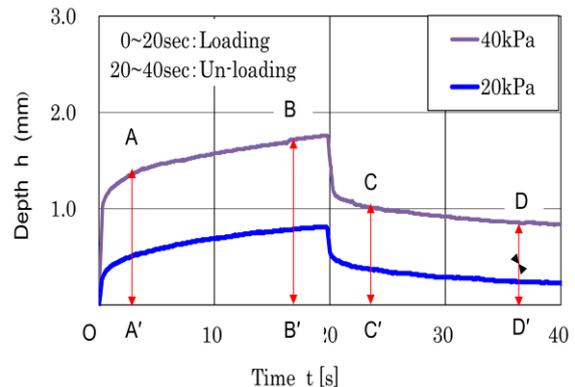


Fig.4 Viscoelasticity property obtained by monotonic step loading pattern (Slime).

は AA' よりも BB' の方が大きい。③以前に変形を受けたときから、次の変形を受けるまでに経過した時間、すなわち除荷し始めた 20 秒後からの時間経過が短いほどくぼみ深さは大きい。すなわち DD' よりも CC' の方がくぼみは深い。すなわち、①、②、および③より、スライムは記憶現象を検証できたが、人肌ゲルは記憶現象を有しない。なお、②と③の連続測定は、エアジェットにより瞬時の負荷・除荷が可能で、および瞬時のくぼみ計測が可能で、これが本装置の特長である。

#### 4. 結 言

- (1) スライムは記憶現象を有し、繰り返し数とともにくぼみ形状は大きくなる。
- (2) 人肌ゲルは記憶現象を有しない。

参考文献 (1) 横田, 長尾, 高木: 繰り返しエアジェット下に現れる柔軟物のくぼみ特性, 日本材料学会, 第 66 期学術講演会 (2017 年 5 月 28 日)

# 柔軟物表面に現れるくぼみ深さの動的粘弾性挙動に関する研究

横田 理<sup>1)</sup> 長尾光雄<sup>2)</sup>

1) 日大工・上席研究員 2) 日大工・機械

## 1. 緒 言

食品や化粧品のような柔軟物の測定は、静的あるいは動的に負荷（または変形）を与えることにより、それらの粘弾性挙動が調べられる。動的粘弾性の測定は、時間の経過とともに周期的に変化する荷重（またはひずみ）を与え、そのひずみ（または荷重）を計測することにより得られる。この方法は静的粘弾性測定と比較して、測定に要する時間が短いことに加え、与える負荷（ひずみ）が小さいことから、破損による物性の変化が起きにくいので、柔軟物への動的粘弾性測定が広く用いられている。しかし、現在用いられている粘弾性測定装置は、固体のプランジャを柔軟物に接触させることで負荷を行うため、柔軟物の粘着力や付着力により、測定が困難となる場合がある。さらには、柔軟物に合わせたプランジャを選択するので、測定条件を揃えることが難しい。

開発した試作機<sup>(1)</sup>では、負荷媒体は固体のプランジャではなく、空気噴流を用いて柔軟物表面にくぼみを生じさせ、そのくぼみ深さをレーザ変位センサにより測定する。ここでは、くぼみ深さ変化の動的粘弾性挙動を測定・評価したので報告する。

## 2. 動的粘弾性挙動の測定原理

動的粘弾性挙動の負荷を空気噴流  $F(t)$  で行い、それを式(1)のように柔軟物表面に吹き付ける。

$$F(t) = F_{\max} |\sin(\omega t)| \quad (1)$$

このときの柔軟物表面のくぼみ深さの時間的変化は、柔軟物が完全弾性体である場合には図1に、完全粘性体の場合には、図2のように  $\delta = 90[\text{deg}]$  の位相差の波形が示される。柔軟物が粘弾性体の場合のくぼみ深さは  $0 < \delta [\text{deg}] < 90$  の範囲内で波形が示される。このときのくぼみ深さの波形は、式(2)のように表される。

$$h(t) = h_{\max} |\sin(\omega t - \delta)| = |h_1 \sin(\omega t) - h_2 \cos(\omega t)| \quad (2)$$

$$h_1 = h_{\max} \cos \delta, \quad h_2 = h_{\max} \sin \delta$$

ここで、フックの法則が成り立つときの弾性率を複素弾性率  $E^*$  とし、複素数を  $i$  とする、

$$E^* = E' + iE'' \quad (3)$$

$E'$  [N/m] は貯蔵弾性率、 $E''$  [N/m] は損失弾性率であり、損失正接  $\tan \delta$  は式(4)、あるいは図3に示される。

$$E''/E' = \tan \delta \quad (4)$$

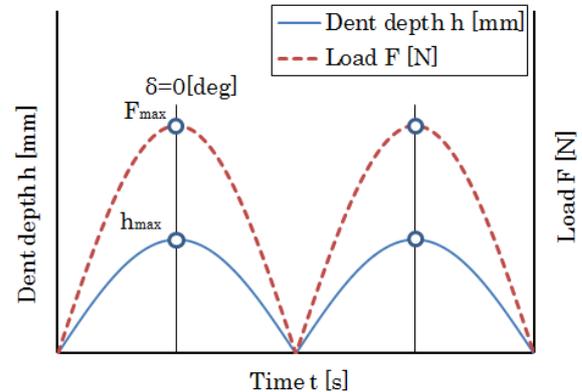


Fig.1 Relationship between dynamic load and dent depth for elastic body.

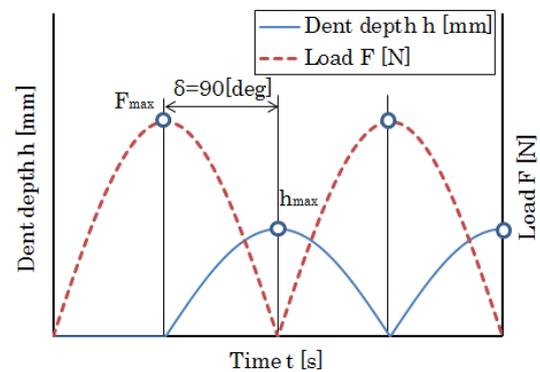


Fig.2 Relationship between dynamic load and dent depth for viscous body.

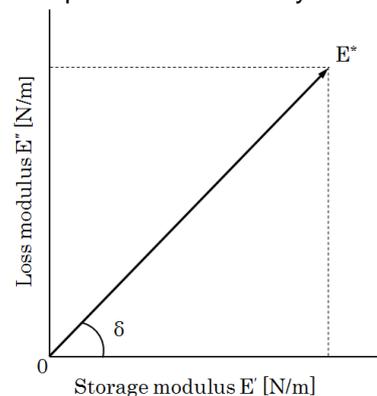


Fig.3 Relationship between storage modulus and loss modulus.

## 3. 実験装置および実験条件

図4には試作機の概略図を示す。圧縮空気をノズル先端から柔軟物に吹き付ける。柔軟物表面に生じたくぼみ深さ  $h$  [mm] は、変位センサ受光部で測定される。圧縮空気による荷重  $F$  [mN] は柔軟物下部のロードセルにより測定される。ノズル内径  $d = 2.5$  [mm]、

ノズル先端から柔軟物表面の距離 $l=15$ [mm]、ノズル圧 $P=0\sim 25$ [kPa]として、負荷・除荷サイクルは $t=0\sim 5$ [s]の範囲で圧力上昇、 $t=5\sim 10$ [s]の範囲で圧力低下させる。

#### 4. 実験結果および考察

寒天、絹豆腐、ウレタンゲル、および市販のハンドクリーム 2 種類（それぞれハンドクリーム A, B とする）の計 5 種類の柔軟物について、動的粘弾性特性の試験を行った。ここで、測定直前の試料の表面温度は室温と同じ $22\pm 2$ [ $^{\circ}\text{C}$ ]とした。

図 5 に寒天の荷重とくぼみ深さの時間変化を示す。1.5~2.0[s]における荷重の増加は、バルブが開いた際に、管路内の残留圧縮空気が噴き出すためであり、粘弾性特性の評価には影響しない。くぼみ深さは吹き付け開始から $t=5.1$ [s]まで増加し、それ以降は減少に転じる波形を示した。このとき $F_{\max}$ と $h_{\max}$ の位相差 $\delta$ は $2.4$ [deg]であった。

図 6 にはウレタンゲルの荷重とくぼみ深さの時間変化を示す。くぼみ深さは吹き付け開始から時間 $t=5.9$ [s]まで増加を続け、それ以降は減少に転じた。 $F_{\max}$ と $h_{\max}$ の位相差 $\delta$ は $21.3$ [deg]であった。ウレタンゲルは寒天に比べ、最大くぼみ深さ $h_{\max}$ が現れるのが遅いため、 $\delta$ の値が大きくなるので、柔軟物ごとに異なる波形が得られたことが分かる。

図 7 には、寒天、ウレタンゲル、絹豆腐、ハンドクリーム A、およびハンドクリーム B の貯蔵弾性率と損失弾性率の関係を示す。 $E'$ は、絹豆腐が最も大きく、次いでハンドクリーム B、ハンドクリーム A、寒天、ウレタンゲルの順であった。このことから、絹豆腐は最も硬く、ウレタンゲルは最も軟らかいと評価できる。 $E''$ は、ハンドクリーム A が最も大きく、次いでハンドクリーム B、絹豆腐、ウレタンゲル、寒天の順であるので、ハンドクリーム A は最も粘りが大きく、寒天は最も粘りが小さいと評価できる。 $\tan \delta$ については、ハンドクリーム A が最も大きく、次いでウレタンゲル、ハンドクリーム B、絹豆腐、寒天の順であった。これらのことから、ハンドクリーム A は最も粘性的な柔軟物であり、寒天は最も弾性的な柔軟物であると評価できる。

以上の結果より、空気噴流を利用した本試作機は、各種柔軟物の動的粘弾性挙動が評価できる。

#### 5. 結 言

- (1) 試作機による空気噴流で負荷するくぼみ深さの時間経過で、動的粘弾性特性が測定できる。
- (2) 5 種類の異なる柔軟物において、貯蔵弾性率、損失弾性率、及び損失正接が評価できた。

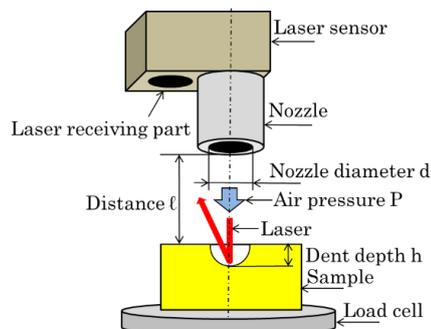


Fig.4 Measurement principle.

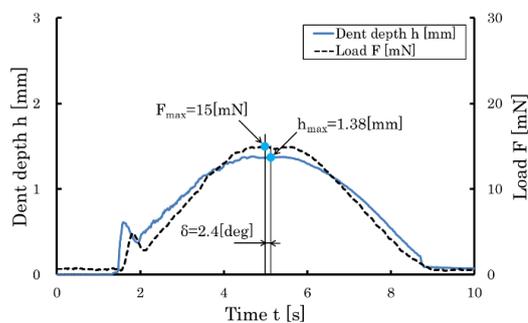


Fig.5 Variation of dent depth and load for time of agar.

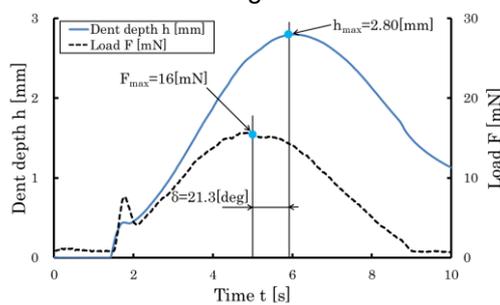


Fig.6 Variation of dent depth and load for time of urethane gel.

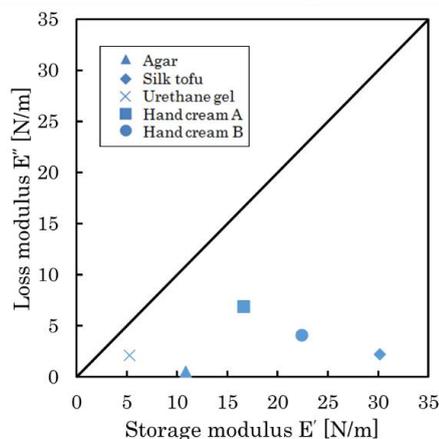


Fig.7 Relationship between storage modulus and loss modulus for each sample.

#### 参考文献

- (1) 横田 理: 特別講演「粘弾性評価における計測技術の展開」, 精密工学会東北支部, (2017年10月14日)

# 正弦波空気噴流による柔軟物のヒステリシスループ挙動

横田 理<sup>1)</sup> 長尾 光雄<sup>2)</sup>

1) 日大工・上席研究員 2) 日大工・機械

## 1 緒 言

塗り薬には、主としてクリーム、軟膏、ローションがある。軟膏は水分よりも油分が多く含まれているので、乾燥しやすい部位に適している。クリームは油分よりも水分が多く含まれているので、軟膏より伸びる性質があり、サラッとしている。またローションの主成分は水分であるので、薬液は拡がりやすい性質を有する。塗り薬の塗り心地、接着剤や塗料の塗布性など、製品の定量的評価方法として、粘弾性特性の試験は有効である。柔軟物の粘弾性の測定手法は応力、あるいはひずみを与え、その応答を測定する方法が一般的である。応力、あるいはひずみの与え方で静的測定と動的測定に大別される。動的測定は、与える応力あるいはひずみを周期的に変化させ、それに対する応答を計測するので、測定時間が短いこと、与える応力あるいはひずみが小さいことから広く用いられている。動的測定には、ずり測定と引張圧縮測定があるが、これらはプレートや測定ヘッドなどの治具を介しての測定となり、また柔軟物ごとに適切な治具を選択する必要があること、柔軟物表面の粘着性、または付着性により測定が困難となることなどの問題が挙げられる。

試作機<sup>1)</sup>は、負荷媒体として固体の治具ではなく、空気噴流を用いる。空気噴流による正弦片振り荷重を繰返し加え、柔軟物表面に生じたくぼみ深さの測定を行い、荷重とくぼみ深さのヒステリシスループ、ひずみエネルギーの評価を試みた。

## 2 正弦的荷重におけるくぼみ深さ変化

図 1 に示す正弦的に変化する片振り荷重を柔軟物表面に加えると、式(1)になる。

$$F = F_{\max}(1 + \sin\omega t) \quad (1)$$

柔軟物が粘弾性体である場合の波形は、くぼみ深さは荷重に対して  $0 < \delta [\text{deg}] < 90$  の範囲で位相ずれの波形を示すので、くぼみ深さは式(2)になる。

$$h = h_{\max}\{1 + \sin(\omega t - \delta)\} \quad (2)$$

式(1)と式(2)の時間  $t$  [s] を消去・整理すると、式(3)になる。

$$h_{\max}^2 x^2 - 2\cos\delta F_{\max} h_{\max} x y + F_{\max}^2 y^2 - (\sin\delta)^2 F_{\max}^2 h_{\max}^2 = 0 \quad (3)$$

ここで、 $x, y$  を式(4)、式(5)のように置換する。

$$x = F_{\max} - F \quad (4)$$

$$y = h_{\max} - h \quad (5)$$

式(3)は、式(6)を満たすので、楕円になる。

$$h_{\max}^2 F_{\max}^2 - (\cos\delta F_{\max} h_{\max})^2 > 0 \quad (6)$$

ここで、完全粘性体  $\delta=90[\text{deg}]$  では円、完全弾性体  $\delta=0[\text{deg}]$  では直線を示す。

図 2 の全ひずみエネルギー  $U$  [N·m]、損失エネルギー  $U_{\text{loss}}$  [N·m]、弾性ひずみエネルギー  $U_{\text{storage}}$  [N·m] すると

$$U = U_{\text{storage}} + U_{\text{loss}} \quad (7)$$

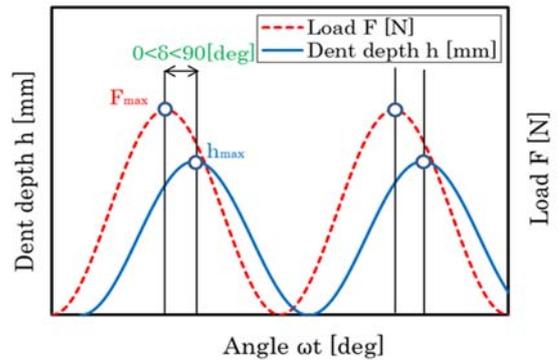


図 1 正弦的荷重におけるくぼみ深さ変化

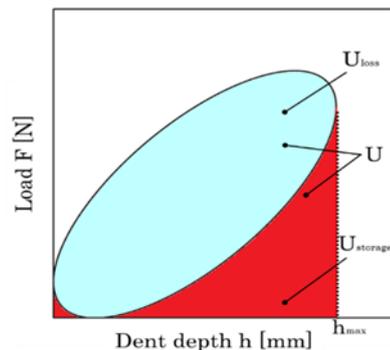


図 2 損失エネルギーと弾性ひずみエネルギー

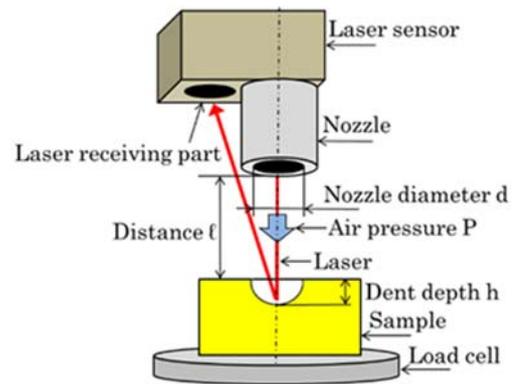


図 3 測定原理

### 3 測定原理および実験条件

図 3 には試作機の測定原理を示す。コンプレッサから供給された圧縮空気は、レギュレータおよび、圧力センサにより調整されて、ノズルを通して柔軟物に吹き付けられる。このとき、柔軟物の表面に生じたくぼみの深さ  $h$ [mm]を、レーザ変位計によって測定する。空気噴流によって生ずる荷重  $F$ [mN]は柔軟物下部に設置したロードセルによって測定される。ノズル口径  $d=2.5$ [mm]、ノズル先端から柔軟物表面の噴射距離 $l=15$ [mm]、ノズル内圧  $P=0\sim 20$ [kPa]、負荷・除荷サイクルを  $t=10$ [s]とした。なお負荷・除荷の繰返し数は 10 回とし、100[s]まで測定した。

### 4 実験結果および考察

本実験では、金属用補修剤、寒天、絹豆腐、および市販のハンドクリーム 2 種類（ハンドクリーム A、B とする）の計 5 種類の柔軟物の動的粘弾性特性を調べた。測定直前に各柔軟物の表面温度は室温と同じ  $22\pm 2$ [ $^{\circ}\text{C}$ ]とした。

図 4 にハンドクリーム A の荷重およびくぼみ深さの時間変化を示す。くぼみ深さは吹き付け開始直後から 6.5[s]にかけて大きく増加し、6.5~10.7[s]にかけて減少している。その後、くぼみ深さは増減を繰り返しながら徐々に最大くぼみ深さを増やしていくが、すべての測定時間を通して最大くぼみ深さの包絡線は増加傾向にあった。図 5 にハンドクリーム A の荷重とくぼみ深さの関係を示す。繰返し回数ごとに塑性変形が小さくなるためヒステリシスループの幅は狭くなり、楕円へと形状が近づいていく。しかしながら、完全な楕円にはならず、最大のくぼみ深さはループが描かれるごとに僅かに増加している。このように試作機による測定結果から、柔軟物ごとに異なるヒステリシスループを得ることもできた。なお、楕円の長短径と短半径の比率について定義する必要があると考える。

ヒステリシスループの面積より繰返し数ごとの損失エネルギーを求めた。図 6 に金属用補修剤、ハンドクリーム A、ハンドクリーム B、絹豆腐、寒天の繰返し数ごとの損失エネルギーを示す。1 回目の損失エネルギーはハンドクリーム A が最も大きく、続いて金属用補修剤、ハンドクリーム B、寒天、絹豆腐の順に小さくなった。2 回目以降ではいずれの材料も損失エネルギーは 1 回目より減少しているが、減少の割合は柔軟物ごとに異なった。2 回目以降の損失エネルギーの大きさは、金属用補修剤が最も大きく、続いてハンドクリーム A、ハンドクリーム B、絹豆腐、寒天の順に小さくなり、1 回目の結果とは異なる序列となった。繰返し数 3 回以上になると、それらの序列に変動はなく、損失エネルギーの値もほぼ一定であった。

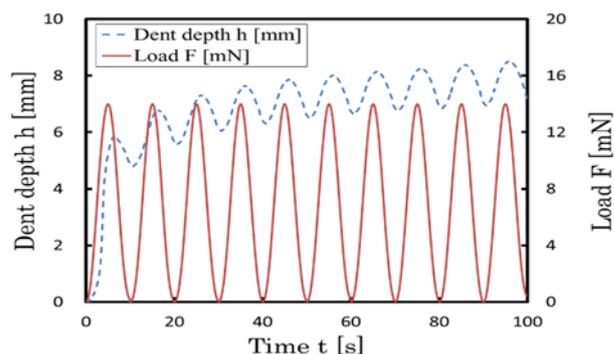


図 4 クリーム A における繰返しくぼみ変化

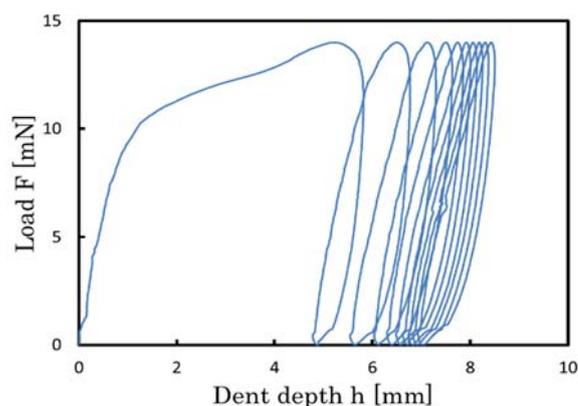


図 5 クリーム A におけるヒステリシスループ

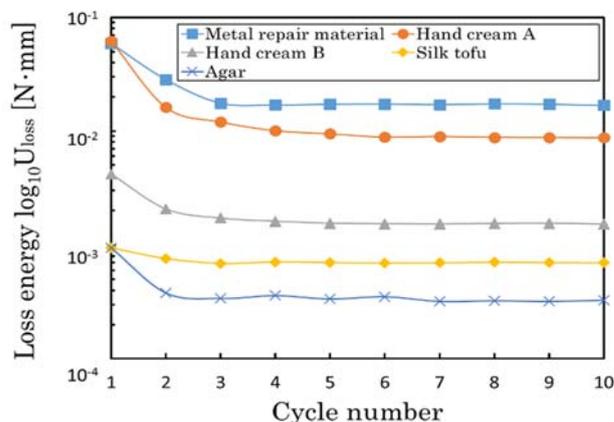


図 6 繰返し荷おける損失エネルギーの変化

### 5 結言

正弦波空気噴流による粘弾性体への測定結果を以下に示す。

- (1) 繰返し正弦波荷重を吹き付けることで、安定した楕円のヒステリシスループが描かれた。
- (2) 各種柔軟物の損失エネルギーも測定できた。

### 参考文献

- 1) 長尾, 山田, 横田: 空気噴流による正弦波負荷下での柔軟物の動的粘弾性挙動, 日本材料強度学会誌 52-1, pp. 3~9 (2018).

# 変形性膝関節症（膝 OA）早期診断を目指した計測支援システム構築に関する研究；センサと計測方法の開発

○長尾 光雄<sup>1)</sup>，酒谷 薫<sup>2)</sup>，横田 理<sup>3)</sup>

1) 日大工・機械 2) 日大工・電気電子 3) 日大工・上席研究員

## 【背景・目的】

人の健康寿命は健康志向，医療や福祉のサポートにより延伸傾向にある一方，これらに関わる予算増加対策は国家的重要な施策の柱に掲げられており，様々な策定により進められている<sup>1)2)</sup>。対策の基本は，自らの意志で二足歩行できる身体づくりであり，特に筋骨格系や神経系の維持は運動器系の自立には不可欠である。その中で酷使される膝関節は加齢や高齢になれば自然と変形しながら機能が衰退するため，下肢運動器系のダメージが大きく，歩行障害に陥るリスクが高くなる<sup>3)</sup>。運動機能症候群（ロコモティブシンドローム）に陥らず，歩行を維持するためにも，これらを早期から診断可能にする計測システムが望まれる。早期からの予防や機能回復は自立した歩行が見込めるため，財政的負担の軽減や生活の質（QOL）の向上にもなる。その代表的な変形性膝関節症（膝 OA）は後退性疾患のため，これの早期治療を目指した計測支援システムの構築を提案する<sup>4)5)</sup>。これには，非侵襲で無痛の小型センサ，診断用エビデンス分類の策定，および計測場所を選ばない計測システムの開発を目指した。

## 【早期診断計測支援システムの構想<sup>4)5)</sup>】

Fig.1 には，主に院外のどこの場所でも計測できる例である。骨関節音響センサ（Bone Joint Acoustic Sensor）<sup>6)</sup> は皮膚表面に貼り付けるため非侵襲無痛である。Fig.1 において，医師①は受診者②に各種センサ③を装着して，座位の姿勢から自動・荷重屈伸した信号を取得する。この信号パターンと症例データベースの信号パターン④と⑤により照合一致させ，問診等と総合して，医師は診断⑥を下す。これにより受診者は予防や早期治療が開始される構想である。この中で，研究対象は症例データベース①と④の信号パターンや数値化とつなぎ合わせる必要がある。そのためには，②の②に関わる信号をセンサ③を介して取得した信号に対して，特徴化，数値化，およびパターン化の手法を提案し，これを臨床研究で検証する必要がある。本研究において，第一には③による②と④に関わる屈伸信号の定量化，第二に

は屈伸時の膝関節周りと関節面に対する静力学と動力学のバイオメカニクス，第三には臨床研究から②の②に対応する③から④の特徴化とパターン化の可能性を試みた。成果報告では，次の3点を採り上げる。③による②と④に関わる屈伸信号の定量化，同じく屈伸時の膝関節周りの力学，②の②に対応する③から④を検討した臨床研究について述べる。

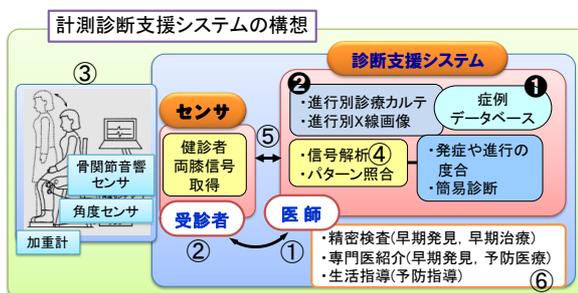


Fig.1 Configuration of measurement diagnosis support system for knee OA disease screening; ex, outside hospital.

## 【屈伸信号の数値化と特徴化<sup>7)</sup>】

膝関節面の摺動抵抗は摺動組織の変性や衰退で変わり，これをBIASは計測している。Fig.2 の下段に示す青色線 S が Fig.1 の③より得た屈伸の STFT 処理したタイムトレンド表示である。数値化の対象とする屈伸信号の取り出しは，網掛けの休止 Pause に対して太い赤色線の「しきい値 TH」で「排除」する方法である。それは休止域信号を用いて桃色破線の平均値 (Avg.) と標準偏差 (SD) から， $TH \geq Avg. + \alpha SD$  ( $\alpha=3$ ) で排除した。屈伸は上段に示す水色線の屈伸角度と同期させ，数値化の試みは次の休止域条件 (1) から (4) に TH を与え，最適な条件を検証した。(1) は伸展 Ext., (2) は屈曲 Flex., (3) は1回の屈伸，および (4) はすべての屈伸 All bend として，TH もこれと同様に与え，最適であった方法は (4) All bend であった。Fig.2 は (1) の伸展 Ext. の例であり，N 値は右縦軸として TH を超えた信号 S の積算した太い橙色線で示した。この N 値が摺動抵抗の大きさを代表すると推測した。

## 【膝関節面の力学<sup>8)9)</sup>】

(1) 静力学<sup>8)</sup> Fig.3 に示す膝蓋大腿関節力 PFJF と脛骨大腿関節力 TFJF を推定することは，膝蓋大腿関

節面 PFJC や脛骨大腿関節面 TFJC のストレス状態が推測できる。下肢膝関節周りの筋骨格系幾何学リンクモデルの重心  $B_c$  と  $B_f$  から、Fig.3 の  $\alpha_j$  周りに誘発される下肢伸展の力とモーメントは主に大腿四頭筋の張力  $T_f$  と膝蓋腱の張力  $T_t$  の合力 PFJF によって発生する。このとき、 $T_t$  により脛骨が大腿骨に押し付ける力 TFJF も

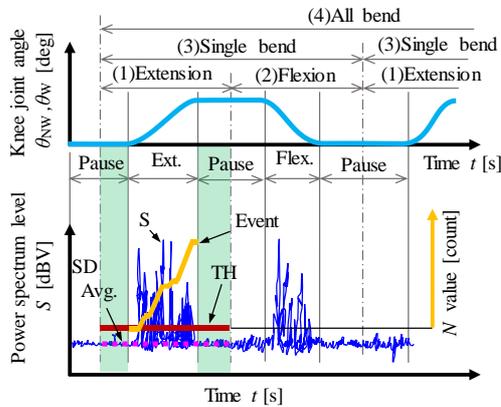


Fig.2 Digitization of the knee bending with the pause region as the threshold; ex, event count of knee extension.

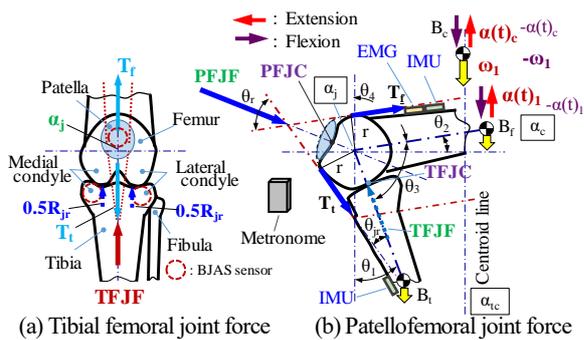


Fig.3 Mechanical model of PFJF and TFJF (left knee joint).

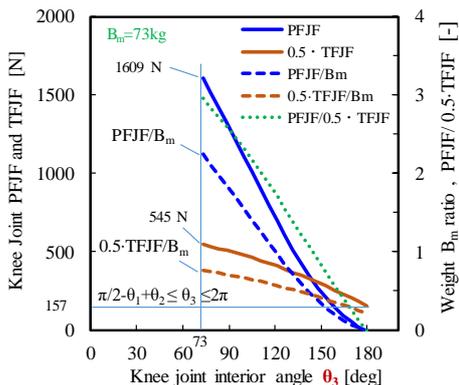


Fig.4 Knee angle and joint force of sit-to-stand.

Table 1 Relationship between PFJF and TFJF by knee joint internal angle  $\theta_3$ .

Item	Sit-to-stand		Deep bending	
	$\theta_3$ [deg]	$B_m$ ratio	$\theta_3$ [deg]	$B_m$ ratio
$\theta_3$ [deg]	73~180		29~180	
$\theta_f$ [deg]	55~162	73 [kg]	0.6~72	73 [kg]
PFJF <sub>max</sub> [N](a)	1609	2.2	3910	5.5
TFJF <sub>max</sub> [N]	1,080	1.5	1946	2.7
0.5·TFJF <sub>max</sub> [N](b)	545	0.8	973	1.2
(a) / (b)	3.0		4.0	

同時に発生し、この伸展は骨格筋の収縮によって誘発される。Fig.4と Table 1 には、体重  $B_m=73\text{kg}$  とした事例である。関節内角  $\theta_3=73\sim 180\text{deg}$  において、PFJF の最大値は  $\theta_3=73\text{deg}$  で 1609N、体重比は 2.2 倍になる。0.5TFJF の最大値も 545N で体重の 0.8 倍になる。立位の PFJF は 0.5TFJF の 3.0 倍以上の関節力が働く。深い屈曲  $\theta_3=29\text{deg}$  では、2.2 倍が 5.5 倍に達する。

(2) 動力学<sup>9)</sup> Fig.3 の大腿部と下腿部に付けた IMU の角速度  $\omega$  から加速度  $\alpha(t)$  を得て、重心  $B_c$  と  $B_f$  の慣性力より動力学  $T(t)$  を得て、二つの PFJF(t) と TFJF(t) を求め、これを体重比  $B_r$  として PF と TF で表し、微分時間、屈伸テンポ 30 と 60b/m、錘 20kg の有無による荷重屈伸の最大瞬発力を Table 2 で整理した。その中で錘なし、座位からの伸展、テンポ 30 と 60b/m の動力学  $B_{r(PF)}$  と静力学  $B_r$  を Fig.5 に示す。この図において、破線で示した静力学 PFJF の  $B_r=2.2$  倍は、伸展の微分時間 ARV100, ARV50, および 5ms のように短時間ほど衝撃的な力が初期に発生しており、テンポ 60 は 30 の 5.5~4.6 倍に達する。PFJC や TFJC に与えるメカニカルストレスを抑制するには、衝撃的な負荷を避ける行動や減量、および筋力の向上である。伸展 Ext.では屈曲 Fle.の 2~5 倍以上の瞬発力が働く。例えば、Ext\*2, テンポ 60 の  $B_{r(PF)}=95$  では 6,935kg が瞬間的に働く計算となる。

Table 2 Kinetic joint force,  $B_r$ :Weight ratio( $B_m=73\text{kg}$ ).

	Tenpo 30 b/m				Tenpo 60 b/m			
	No load		With load		No load		With load	
	$B_{r(PF)}$	$B_{r(TF)}$	$B_{r(PF)}$	$B_{r(TF)}$	$B_{r(PF)}$	$B_{r(TF)}$	$B_{r(PF)}$	$B_{r(TF)}$
Ext *1	24	8	20	6	117	39	209	45
Ext *2	11	2	15	4	61	16	95	26
Ext *3	9	2	13	3	41	11	60	16
Fle *1	14	5	19	7	28	10	53	18
Fle *2	6	2	8	2	19	5	35	10
Fle *3	5	2	7	2	16	4	25	7

Ext:Extension, Fle:Flexion  $B_{r(PF)}=PFJF(t)/B_m$  [kg/kg]  
 \*1:5ms  $B_{r(TF)}=TFJF(t)/B_m$  [kg/kg]  
 \*2:ARV50(50ms)  
 \*3:ARV100(100ms)

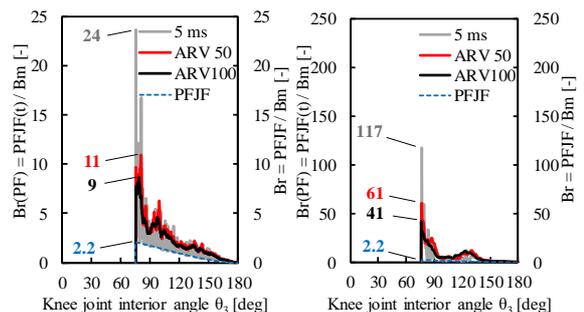


Fig.5 Knee joint dynamics of sit-to-stand; no weight 20 kg.

**【臨床研究】**

(1) **被験者** 当該病院臨床研究倫理委員会承認を得て膝関節信号計測にご協力いただいた実績数を Table 3 に示す。71 才代が約 40%，その前後が約 20% となり，71 才代前後は全体の約 80%であった。50 才代から膝関節を含む下肢に何らかの違和感を自覚し始めていることが分かる。

Table 3 Number of subjects in clinical research.

Sex	Num	Age								
		21~	31~	41~	51~	61~	71~	81~	91~	
Male	45	1	0	3	4	8	22	7	0	
Female	56	0	0	1	8	10	19	16	2	
Total	101	1	0	4	12	18	41	23	2	
	%	1.0	0	4.0	11.9	17.8	40.6	22.7	2.0	

(2) **膝関節の信号を N 値で表現** 健常，高齢，および膝 OA<sup>10</sup> の 3 タイプを想定した左膝関節の自動-No load と荷重-Loaded で屈伸した信号を N 値で表し，相対比較するために対象の総和 Total N=1951 で 3 タイプごとの①~③の比率 N<sub>sr</sub>[%]で標準化し，これを Fig.6 に示す。被験者の特徴について，健常は 24 才男性でスポーツ歴なし，高齢は 66 才女性で左股関節から脛脛外側に鈍痛あり，膝 OA は 83 才女性で進行が K-L グレード II 相当，両膝の膝蓋骨外側に痛みと腫れが有り，歩行では右側に杖を用いる。BJAS の計測部位は脛骨上端外側顆の①，内側顆の③，および膝蓋骨の②である。3 タイプの共通点は，関節力が増す荷重の N<sub>sr</sub> 値が高く膝 OA 膝は顕著である。Table 1 から②の PFJF は①と③の TFJF の約 3 倍高く，②の N<sub>sr</sub> 値も高齢膝で 9，膝 OA 膝で 24 と高値である。一方，健常膝の②は 3 であり①と③の N<sub>sr</sub> 値と変わらず低値であるため，PFJC の機能は他の 2 タイプより健全と推測する。膝 OA 膝の①の 19 は③の約 5 倍もあり，左右に偏りがある。これは，右膝関節痛による杖を使用するため，負荷が左膝関節側に偏り①の TFJC が衰退，若しくは X 脚が疑われる。

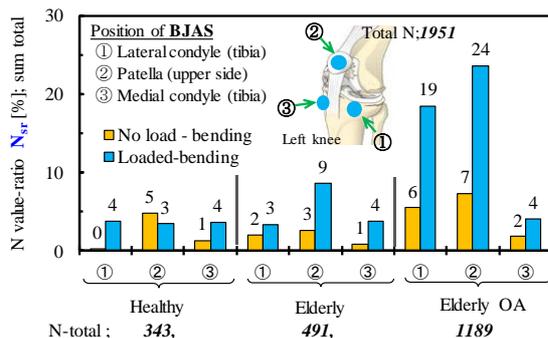


Fig.6 N<sub>sr</sub> value of 3 type left knee ; healthy, elderly and elderly knee OA, f=0.2 to 20 kHz.

(3) **診断しきい値の提案** 3 タイプを診断するしきい値は，荷重の N 値を基本とする。健常膝では②が①と③の 0.8~1.3 倍，また自動の 0.8~1.2 倍，さらに①と③が相互に 0.6~1.6 倍である。高齢膝も②が①と③の小さい N 値の 2.0~3.0 倍，また②は自動の 2.5~4.0 倍，さらに①が③の 1.5 倍以上では X 脚，反対に③が①の 1.5 倍以上では O 脚を疑う。膝 OA 膝でも②が①と③の小さい N 値の 3.0 倍以上，また②は自動の 3.0 倍以上，さらに①が③に対して，または③が①に対して 2.0 倍以上では X 脚や O 脚または下肢筋骨格系の歪み，若しくは筋力低下を疑う。

(4) **左右膝関節の差異** 膝関節左右の信号は固有の形態を示す。3 タイプの中で高齢膝を取り上げ，右膝関節は Fig.7(a)，左膝関節は Fig.6 の中央に示す。比較のため N<sub>sr</sub> は Fig.6 の総 N 値 1951 に対する比率で表示する。左下肢に痛みがあり，N<sub>sr</sub> 値も高値になった事例である。左右の差異は荷重の①と②で表れており，右関節は左関節に比べて N<sub>sr</sub> 値が低く関節面状態は良好と見られるが，左関節②の N<sub>sr</sub> 値が高いため PFJC 状態は右関節より衰退を認める。右関節の③は左関節③と同等であるが①と②より高値のため，脛骨内側の負荷が高くなる O 脚を疑う。このように，体幹や下肢筋骨格系の歪みによる TFJC 左右のストレスに差異が生まれ，これが①と③の関節面衰退の差異に進展したと推測する。

(5) **伸展と屈曲の差異** 次に座位からの自動と荷重について Fig.6 に示す高齢膝②の N<sub>sr</sub> 値が 3 と 9 に相当する屈伸 3 回の N<sub>r</sub> 値を Fig.7(b) に示し，膝蓋骨に作用する伸展と屈曲の関節力を推測する。N<sub>r</sub> は自動と荷重の総 N 値に対する各比率を表す。②の自動屈伸の負荷は，静力学から下腿の自重を引き戻す屈曲の負荷が下腿の自重伸展に比べて僅かに高い。屈曲 No load-Fle. の N<sub>r</sub> 値は，伸展 No load-Ext. の約 3 倍になり静力学と一致する。一方，荷重では Fig.5 より伸展初期の瞬発力が強く働くため，自動とは反対

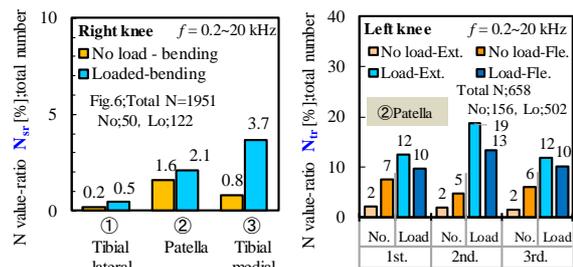


Fig.7 N<sub>sr</sub> value of elderly knee in Fig. 6; 66 years old, female.

に、荷重伸展 Load-Ext.が荷重屈曲 Load-Fle.の約 1.5 倍に達し動力学とも一致する。N 値には関節面状態とストレスの振る舞いが関わっている。

**(6) 周波数特性による信号の特徴化** Fig.6 の N 値はしきい値を超えた数のため、その比率による判別には意義はある。しかし、(2) で提案した条件に満たない被験者に対する診断精度を高める工夫が必要である。そこで信号の周波数特性に着目し、1/3 オクターブバンド分析した N 値で試みた。対象は Fig.6 の荷重屈伸した 3 タイプ②の 3 (N 値 68), 9 (N 値 168), および 24 (N 値 460) を分析して、これを総和 3936 の比率  $N_{sr}$  値として Fig.8 に示す。上位 3 番目までの  $\Delta f$  は、健常膝では 0.8~1.25kHz 帯、これに対して高齢膝は 1.6~2.5kHz 帯、膝 OA 膝は 1.0~1.6kHz 帯、および 6.3~8.0kHz 帯となる。このように 3 タイプの診断精度は、Fig.6 と Fig.8 で提示した手法と適切なしきい値、および問診等から向上する。

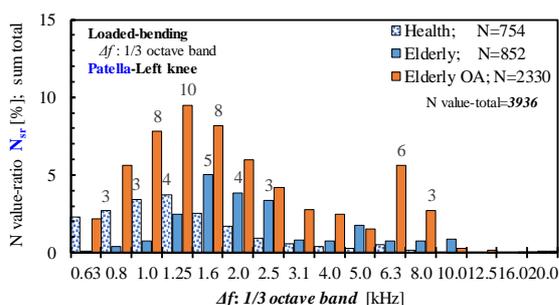


Fig.8  $N_{sr}$  value by 1/3 octave band analysis; 3 types of knee joint, left patella.

### 【早期診断計測支援システム実用化の道】

**(1) 活用する立場のニーズ** Fig.1 の構想において、①要精密検査是非のスクリーニング、および進展の診断が可能である。②院内外どこでも計測が可能であり場所の制限はない。③小型軽量で可搬性が良い。④受診者と計測者の負担が少ない。⑤問診項目には医師の要求も含まれ分かり易い設問である。

**(2) 診断精度向上のニーズ** これには、①臨床データを蓄積し、スクリーニングのしきい値精度を向上させるアルゴリズムの開発を進める。②N 値の抽出方法と医師の診断方法を標準化し、相互の整合精度を高める。③これには統計的な手法を進化させる。

**(3) 将来の展望** Fig.1 のデータベースが充実され、人工知能 AI を活用した迅速で精度の高い診断に発展進化する。その先には携帯端末や IoT を活用した早期診断計測が身近になり、トータル・ヘルスケアのチェック・システムへと進化する。これが国

の施策である地域包括ケアシステム制度とリンク連携しつつ、高齢者と共に持続可能な地域社会構築につながる。

**(4) アクティブエイジングと環境整備** 少子高齢化が進む地方の経済活動や人的活力を維持する要は、アクティブエイジングな高齢者が増えることである。そのためには、自立二足歩行の維持と向上が可能なトータル診断やトータル予防、誰もが気軽に楽しく活用できる諸々の環境整備が急がれる。

### 【謝辞】

平成 26 年度から平成 30 年度の期間には、次の方々のご助言とご協力により研究を推進することができた。臨床研究では平野雄三認定理学療法士(脳卒中)(南東北春日リハビリテーション病院)、計測やデータ整理では菊地達彦氏(日本大学大学院)や各年度の卒業研究生、力学モデルと解析では見坐地一人教授(生産工学部-数情報工学科)、統計データの解析ではキムヨンホ教授(延世大学-健康科学部)、この他に信号解析技術の助言をいただいた方々、ここに記して謝意を表する。

### 【文献】

- 1) 厚生科学審議会地域保健健康増進栄養部会, 次期国民健康づくり運動プラン策定専門委員会:「健康日本 21 (第 2 次) の推進に関する参考資料, ③高齢者の健康 (2012), 75.
- 2) 厚労省: 第三期医療費適正化計画 (2018~2023 年度) について, 医療費適正化基本方針, 概要.
- 3) 長尾: 直立二足歩行に進化した故の悩みと智慧, ニュースレター特集記事, 日本機械学会バイオエンジニアリング部門, No.47(2018.9), 6.
- 4) 日本大学:特許 No.5754689 号, 2015, (WO2011 / 096419, 2011).
- 5) 長尾: 変形性膝関節症の早期予防を目指した診断支援システム用センサの開発, 地域ケアリング, 臨時増刊号, 17-11, 北隆館(2015.10),50.
- 6) Nagao M.: Frequency Response in Bone Joint Acoustic Sensor Development, Techn. and Health Care,23(2015), 715.
- 7) 長尾: BJAS により計測した膝関節屈伸信号の定量化, LIFE2016(2017.9), 3E1-7.
- 8) Paul G.J.Maquet : Biomechanics of the Knee, Springer-Verlag (1984), 58.
- 9) 長尾: 膝関節における屈伸の動力学的関節力; 表面 EMG と角速度から推測, 日本機械学会第 31 回バイオエンジニアリング講演会, No.16-76 (2018.12),1B-21.
- 10) Dageyong C. : Knee Acoustic Emission Characteristics of the Healthy and the Patients with Osteoarthritis Using Piezoelectric Sensor, Sensors and Materials, 38-8(2018), 1629-1641.

# 造精機能評価用 Haptic プローブの開発

尾股定夫<sup>1)</sup>, 川瀬駿佑<sup>2)</sup>

1) 日大工・電気電子 2) 日大・大学院・電気電子

## 1. 序論

近年、少子高齢化は大きな社会問題となっているが、女性や男性の不妊症患者の増大も大きな問題となっている。特に、女性の不妊治療では顕微授精など対外受精技術の進歩によって年々注目されているが、男性不妊症患者も近年増加傾向にあり、不妊カップルの約半数は男性側に原因があるとされている。このような男性不妊症患者の5人に1人を占めている無精子症は、精管の閉塞による閉塞性無精子症と造精機能障害による非閉塞性無精子症に分類されるが、原因が全く異なるこれらの不妊症について、その特徴を正確に判別するには侵襲的検査を複数回実施する必要がある。

このような造精機能障害における精巣の弾性率は、一般に健常な精巣と比較して低いことが臨床的に知られている<sup>[1]</sup>。しかしながら初期検査として触診検査も行われるが主観的、且つ定性的な検査レベルにあり、定量的な診断が困難である。

そこで本研究室では、これまで触診に対応した新しい Haptic 技術の実現を目指し、ヒトの手のように軟組織の硬さをヤング率として算出する鉗子型の Haptic センサシステムの開発を行っている。本報告では位相シフト法による触覚センサ<sup>[4]</sup>を組み込んだプローブを新たに試作し、シリコーンゴム製睾丸モデルの計測事例より、臨床レベルに適用可能な Haptic プローブの有用性を評価した。

## 2. Haptic 技術の基本原則<sup>[2]</sup>

Fig. 1 には触診に対応した Haptic 特性を実現する為の位相シフト法の原理を示す。ここに提案する位相シフト法は触覚センサ、反転増幅器、位相補正回路により構成されている。センサからの出力信号の位相差を  $\theta_1$ 、位相補正回路から出力される信号の位相を  $\theta_2$  とすると式(1)の条件で発振する。また、負荷時のセンサからの出力信号の位相差は  $\Delta\theta_1$ 、位相補正回路からの出力される信号の位相差は  $\Delta\theta_2$  変化するので、式(2)の条件で発振する。従って、Fig. 2 のように位相の変化を周波数変化量 ( $\Delta f$ ) として検出できる。

$$\theta_1 + \theta_2 = 0 \quad (1)$$

$$(\theta_1 + \Delta\theta_1) + (\theta_2 + \Delta\theta_2) = 0 \quad (2)$$

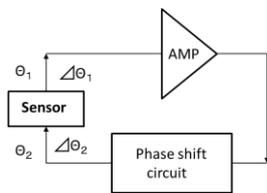


Fig. 1 位相シフト

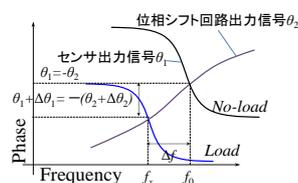


Fig. 2 周波数シフト

## 3. Haptic プローブの構成

Fig. 3 は試作した造精機能評価用 Haptic プローブの構成図を示す。円筒形 PZT(富士セラミックス社製 C-201 全長:15.0mm、直径:4.0mm)にガラス製接触子(球 直径:2.5mm)を接着しセンサプローブ内に固定した。センサ部の背面には圧力センサ(共和電業社製 PS-2KB)を固定し親指で押し込むタイプの機構とした。

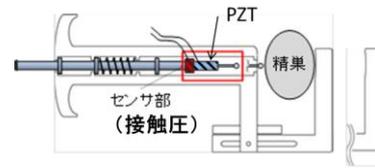


Fig.3 Haptic プローブ

## 4. 実験方法

較正により接触荷重 5gf とした時の周波数変化量を硬さに設定し、発振周波数 99.3kHz での駆動と同一の試料のヤング率を Haptic 特性とした。実際の手技計測法を Fig. 4 に示す。また、鉗子型プローブとの比較を行った。Fig. 5 に鉗子型プローブを示す。

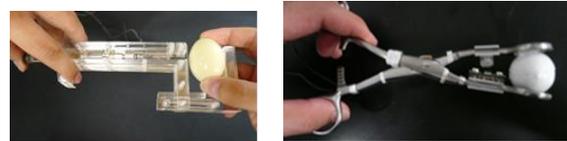


Fig.4 Haptic プローブ Fig.5 鉗子プローブ

## 5. 実験結果

試作したプローブは Haptic 型プローブも鉗子型プローブも硬さ測定は可能であるが、Haptic 型プローブは軟組織の硬さ測定に高い精度を示し、触診に対応した特性を示すことが確認された。

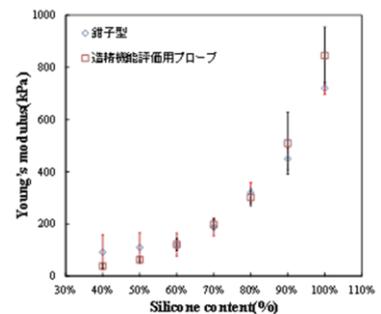


Fig.6 Hapticプローブの測定結果

## 参考文献

- [1] 熊本悦明, " 睾丸機能不全の臨床的研究", 日泌尿器会誌(1963), 54 巻, 11 号
- [2] 川瀬駿佑, 造精機能評価用センサの開発に関する基礎的研究, センサシンポジウム 2014

# 新しいマイクロ波アンテナを用いた乳「癌」治療

鎌野 秀三 道山 哲幸  
日大工・電気電子

## 1. まえがき

現在、癌の主な治療法(手術, 投薬, 放射線照射)は格段の進歩を遂げているが, その根治は一部を除いて困難である.

ところで, 癌細胞は熱に弱く, 42°C以上で死滅することが知られている. したがって, たくさんの癌温熱療法が研究されている. その一つとして, マイクロ波エネルギーを用いる短時間(数分)治療法は有力である[1]. しかし, 従来のアンテナの加温分布は細長く, 球状に近い初期の癌患部のみを選択的に加温できない欠点があった. そのため, アンテナ改良の研究開発が盛んであるが, それらは主に口腔部用である[2]. 筆者らは先に臓器内用として, 針先端部に工夫を施し, かつチョークを埋込んだ新しい同軸スロットアンテナを提案し, 肝臓癌への有効性を明らかにしてきた[3]~[5].

外国においては, 乳癌に対するマイクロ波治療法の臨床研究が低侵襲の特長のみならず乳房温存の観点から盛んである[6], [7]. しかし, 日本における研究は皆無である.

本報告では, 提案したチョーク埋込み型マイクロ波同軸スロットアンテナを用いた乳癌治療の可能性を考察している[8], [9].

## 2. 本論

提案のチョーク埋込み型同軸スロットアンテナの構造(中心縦(z-x)断面)を, 図1に示す. ただし, (a)は全体, (b)はチョーク部を表し, 針部は銅-セラミック(比誘電率 $\epsilon_1=9.8$ )の2層構造, 内外導体間はテフロン(比誘電率 $\epsilon_2=2.1$ )である. スロット幅をW, チョークの長さ調整長をそれぞれLとlで表す. 計算には, CST MW-Studio(電磁界解析;有限積分法, 熱解析;差分法)を用いた. 計算領域とその分割セル数はそれぞれ $x \times y \times z=40\text{mm} \times 40\text{mm} \times 60\text{mm}$ と約50万である. 電磁界の集中するアンテナ部位(先端やスロット端)のセルを小さく, かつ密にとった. 本法によるアンテナの電磁界解析精度は, 一般に良く用いられるFDTD(時間領域差分)法と同程度であることを確認している[10].

乳房内組織は主に脂肪と乳腺のため, 使用周波数 $f=2.45\text{GHz}$ におけるそれらの平均の比誘電率と導電率を $\epsilon_3=15.8$ と $\sigma_3=0.451\text{S/m}$ , 癌部のそれらを $\epsilon_4=53.4$ と $\sigma_4=1.84\text{S/m}$ とおいた. また, それらとアンテナ材料の熱定数(密度 $\rho$ , 比熱 $c$ , 熱伝導率 $\kappa$ , 代謝熱A)を, 表1に示す

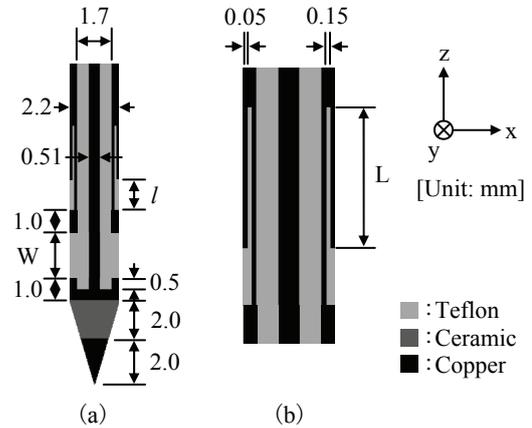


図1 提案のチョーク埋込み型アンテナの構造(中心縦断面); (a)全体, (b)チョーク部

表1 アンテナ材料と乳房(と癌)の熱定数

	$\rho$ [kg/m <sup>3</sup> ]	$c$ [J/kg·K]	$\kappa$ [W/m·K]	A [W/m <sup>3</sup> ]
Copper	8930	0.39	401	-
Teflon	2200	1.0	0.2	-
Ceramic	3800	0.88	25	-
Breast	1069	2279	0.306	350
Tumor	1182	3049	0.496	5500

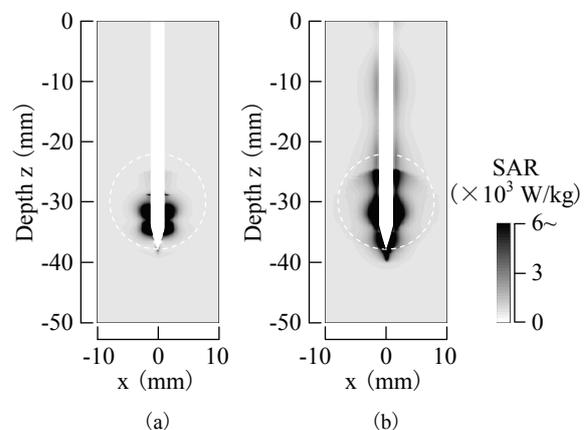


図2 乳房内のSAR分布(W=2mm, ○:癌部); チョーク:(a)有, (b)無,  $f=2.45\text{GHz}$ ,  $P=20\text{W}$

[11]. 今回の解析では、血流による冷却効果は考慮しない。

刺入アンテナ ( $W=2\text{mm}$ ) による中心縦 ( $z$ - $x$ ) 断面における乳房内のSAR(比吸収率)分布を、図2に示す。ただし、(a)と(b)はそれぞれチョーク ( $L=18\text{mm}$ ,  $l=3\text{mm}$ ) 有[4]と比較用の無(針部:全銅)の場合を表し、 $\odot$  (直径:16mm)印は癌部(中心:表面から30mm), 入力電力  $P=20\text{W}$ である。提案のアンテナの同軸方向SARは従来のアンテナのそれに比べて抑制されていることがわかる。

量的に見積もるため、アンテナ中心から  $x=2\text{mm}$ の $z$ 軸上のSAR特性を、図3に示す。ただし、実線と点線はそれぞれチョーク有と無の場合を表す。提案のアンテナのSARは癌部近傍 ( $z=-28\sim-36\text{mm}$ ) に集中している。

短時間治療の目安として、患部は $60^\circ\text{C}$ 以上と考える[1]。

図4は、図2に対応する乳房内の加温分布を示す。ただし、(a)と(b)はそれぞれ図2と同じようにチョーク有[3]と比較用の無の場合を表し、加温時間 $t=120\text{s}$ , 乳房温度 $T_b=37^\circ\text{C}$ , 外気温度 $T_a=37^\circ\text{C}$ , 空気の熱伝達率 $h=50\text{W}/\text{m}^2\cdot\text{K}$  [12]である。提案のアンテナは従来のそれに比べて癌部のみを選択的に加温(黒色 $\sim 60^\circ\text{C}$ 以上)し、特に給電側同軸方向への加温を抑制している。

詳細に考察するため、図3に対応する乳房内の加温特性を、図5に示す。ただし、実線と点線はそれぞれ図3と同じようにチョーク有と無の場合を表す。 $T=60^\circ\text{C}$ のとき、従来のアンテナに対する提案のアンテナの軸方向加温は40%ほど抑えられことがわかる。

### 3. むすび

先に提案したマイクロ波同軸スロットアンテナを用いて、乳癌の加温特性を数値解析した。その結果、軸方向の加温が従来のアンテナのそれよりも著しく抑制され、本アンテナは乳癌治療に優れていることを明らかにした。

今後は、解剖学的乳房モデルによる解析とファントム実験を行う予定である。

#### 【文献】

- [1] C. Brace: IEEE Pulse, pp.28-38, Sept./Oct. 2011.
- [2] K. Saito *et al.*: IEEE Trans., vol.MTT-54, no.8, pp. 3443-3449, Aug. 2006.
- [3] 若木 他: 信学ソ大(エレクトロニクス), C-2-95, Sept. 2013.
- [4] 若木 他: 信学総大(通信), B-1-168, Mar. 2014.
- [5] 若木 他: 電学東北支部連大, 1E01, Aug. 2014.
- [6] S. van Esser *et al.*: World J. Surg., vol.31, pp.2284-2292, 2007.
- [7] R. Shama *et al.*: Surg. Oncol. Clin. N. Am., vol.20, pp.317-339, Apr. 2011.
- [8] 若木 他: 信学ソ大(エレクトロニクス), B-1-89, Sept. 2014.
- [9] 若木 他: 信学総大(通信), B-1-127, Mar. 2015.

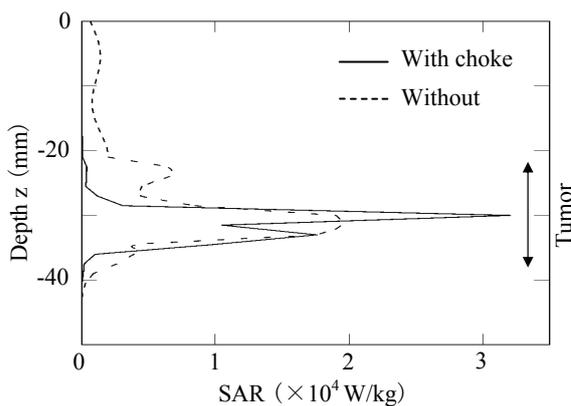


図3 乳房内のSAR特性 ( $W=2\text{mm}$ ,  $x=2\text{mm}$ );  $f=2.45\text{GHz}$ ,  $P=20\text{W}$

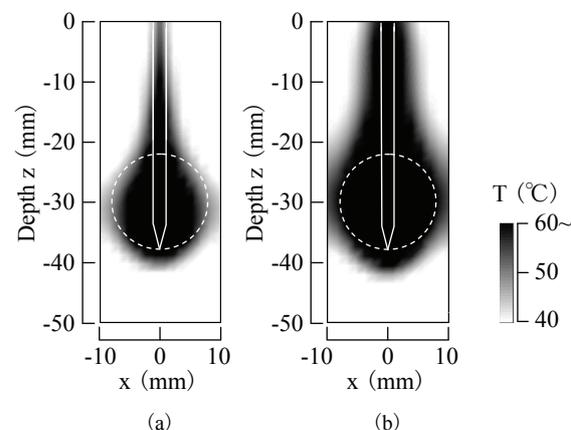


図4 乳房内の加温分布 ( $W=2\text{mm}$ ,  $t=120\text{s}$ ,  $\odot$ :癌部); チョーク:(a)有,(b)無,  $f=2.45\text{GHz}$ ,  $P=20\text{W}$

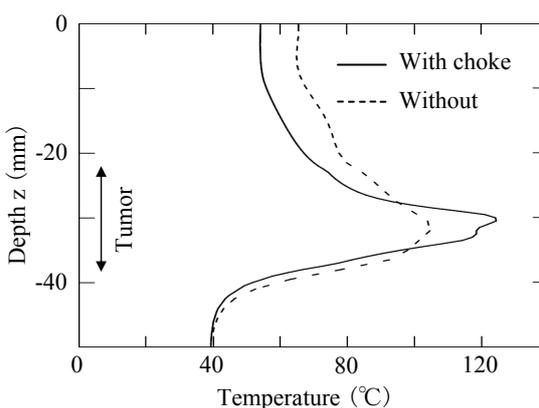


図5 乳房内の加温特性 ( $W=2\text{mm}$ ,  $t=120\text{s}$ ,  $x=2\text{mm}$ );  $f=2.45\text{GHz}$ ,  $P=20\text{W}$

- [10] 若木 他: 電学東北支部連大, 1D01, Aug. 2013.
- [11] M. Converse *et al.*: IEEE Trans., vol.MTT-54, no.5, pp.2169-2180, May 2006.
- [12] K. Saito *et al.*: IEICE Trans. Electron., vol.E86-C, pp.2482-2487, Dec. 2003.

# 分散型電極板を用いた頭部ハイパーサーミアの電磁界及び温度解析

道山哲幸, 鎌野秀三

日大工・電気電子

## 【緒論】

ラジオ波 (RF) を利用した非侵襲温熱治療 (ハイパーサーミア) は, 外科手術, 放射線, 抗癌剤を主とした治療の併用治療法として利用されている [1][2]. 発症する人体組織にかかわらず, 悪性腫瘍は 42.5°C 以上で死滅率が増加する. 現在では人体内部において, 比較的表面に近い癌の治療に用いられている. しかし, RF では骨に対して深達性が得られないため, 脳腫瘍の治療は報告されていない. 筆者らは正常細胞への過熱を抑制し, かつ深部まで加熱可能な分散型電極板 [3] の頭部応用を数値解析により検証している.

## 【本論】

図 1 に, 頭部モデルを示す. ただし, (a) は xz 平面, (b) は yz 平面である. 頂点に直径 40mm の電極板  $D_1$  を配置し, 対となる電極板  $D_2$  は直径 20mm で前後左右にそれぞれ分散して配置した. このとき, 4 枚の電極板  $D_2$  の総面積は, 電極板  $D_1$  と等しい. また, 電極板と頭部の間には, 隙間を充填し, かつ表面の火傷を低減するための

Bolus

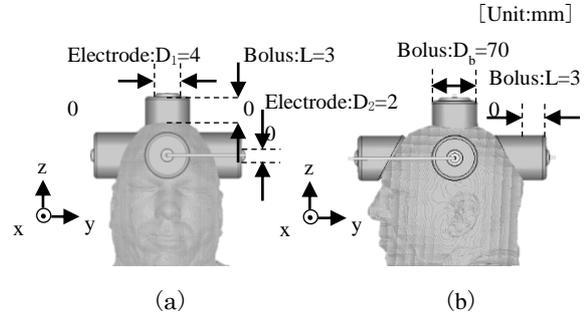


図 1 頭部モデル (a) xz 平面 (b) yz 平面

を設置した. なお, RF エネルギーは頭部組織に吸収され, 温度に変換される. その加温量は電力に依存する. そのため本研究では, 癌細胞を定義せずに温度分布を数値解析する. 有限積分法を計算手法とした MW-Studio を使用し, Specific Absorption Rate : SAR (W/kg) を発熱源として,

$$SAR = \frac{|J|^2}{2\rho\sigma} \quad (1)$$

で計算する. ただし,  $\sigma$ : 導電率,  $\rho$ : 密度,  $J$ : 電流密度である. また, 頭内部の温度上昇は,

$$\rho \cdot C_p \frac{\partial T}{\partial t} = K \cdot \nabla^2 T + \rho \cdot SAR - b(T - T_b) \quad (2)$$

表 1 各組織の電気特性 (f=8MHz) および熱特性 [4]

Tissue	$\epsilon$ (F/m)	$\sigma$ (S/m)	$\rho$ (kg/m <sup>3</sup> )	$C_p$ (kJ/°C·kg)	$K$ (W/m·°C)	$b$ (W/m <sup>3</sup> ·°C)	$T_b$ (W/m <sup>3</sup> )
Blood	352.38	1.08	1000	3.8	0.51	1.0×10 <sup>6</sup>	0
Bone	42.55	0.041	1850	1.3	0.41	3400	610
Brain	532	0.34	1030	3.7	1.13	40000	7100
Eye	255.51	0.79	1010	3.9	0.624	0	0
Fat	15.24	0.028	900	2.5	0.201	1700	300
Skin	426.50	0.17	1100	3.5	0.293	9100	1620
Lens	218.61	0.51	1050	3.7	0.4	0	0
Muscle	202.99	0.61	1040	3.5	0.53	2700	480

で計算する。ただし、 $C_p$ ,  $K$ ,  $T$ ,  $b$ , および  $T_b$  は生体組織の比熱, 熱伝導率, 組織温度, 血流による熱伝達係数, および血流温度である。

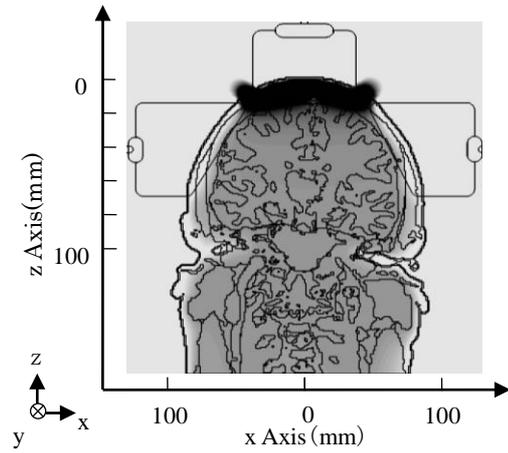
表 1 に, 数値解析に使用した各組織の電気特性および熱特性を示し, 得られた電磁界解析による温度分布を図 2 に示す。ただし, 周波数  $f=8\text{MHz}$ , 入力電力  $P=500\text{W}$ , 加熱時間  $t=3600\text{s}$  とし, (a) は  $xz$  平面, (b) は  $yz$  平面である。最大温度は頭部頂点 ( $Z=0\text{ mm}$ ) の位置で  $48^\circ\text{C}$  であり, 人体温度から  $12^\circ\text{C}$  上昇した。しかし, 頭部内組織で  $42^\circ\text{C}$  以上となる加温範囲は, 頂点から  $4\text{mm}$  ほどであった。頭蓋骨の影響から, 深達性を向上した分散電極板でも RF エネルギーは深達していないと推定する。範囲は Bolus の大きさに依存していることがわかった。一対の電極板で加温していた従来法 [2] では, 各電極板の周囲で発熱していた。これに対し, 分散電極板では, 電極板  $D_2$  の周囲には温度上昇がなく, 頭部頂点に設置した大型電極板による加熱ができることがわかる。

図 3 に, 図 2 の温度解析の経時変化を示す。 $Z=0\text{ mm}$  では, 加熱開始後 10 分から温度上昇率が減少し, 一定の値となっている。これは上昇する温度に対し Bolus による冷却効果によって平衡状態になったためである。つまり, 入力電力  $P$  と Bolus の冷却水温度や, Bolus の大きさによって温度上昇を調整できることを示している。

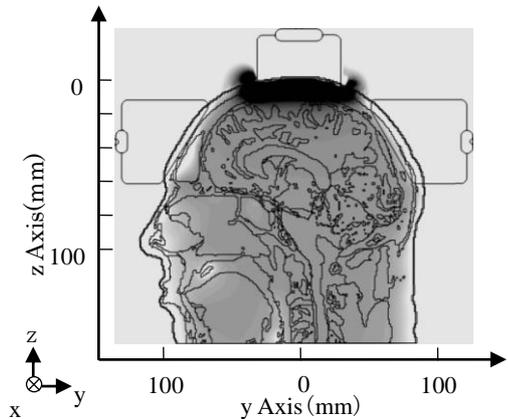
【むすび】

本研究では, 分散型電極板を用いた頭部ハイパーサーミアの温度変化を検討した。その結果, 頂点から  $4\text{ mm}$  までの脳腫瘍の治療ならば従来の加熱法よりも長時間加熱が期待できるが, 治療に関して現実的ではないことを明らかにした。

今後は, 電極板の大きさおよび配置の最適化だけでなく, 頭部加熱に適した周波数を検証するとともに, 頭蓋骨の一部に穴をあけた状態を検証する。



(a)



(b)

図 2 温度分布 (3600s) ( $f=8\text{MHz}$ ,  $P=500\text{W}$ )

(a)  $xz$  平面 (b)  $yz$  平面

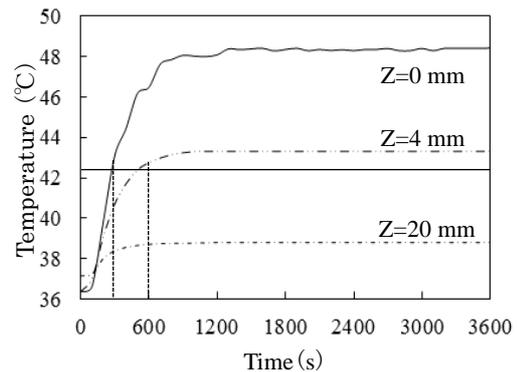


図 3 温度解析の経時変化 ( $f=8\text{MHz}$ ,  $P=500\text{W}$ )

【文献】

[1] 平岡 他.:Hyperthermia manual, 医療科学社, pp.145-237, 1999.  
 [2] T.Michiyama, et.al.: IEICE Trans. Commun., Vol.E92-B, pp.440-444, Feb. 2009.  
 [3] 道山 他.:第 30 回ハイパーサーミア学会大会要旨, p.22, Aug. 2013.  
 [4] C.Gabriel et.al.:Phys. Med. Biol. 41, pp.2251-2269, Nov.1996.

# 癌治療デバイスによる加温分布評価用の乳房ファントムの開発

道山哲幸, 鎌野秀三  
日大工・電気電子

## 【緒 論】

ラジオ波またはマイクロ波帯域のエネルギーを利用した癌の治療法には、ハイパーサーミアや凝固療法がある。外科手術や投薬治療よりも弱侵襲性の特長を有するが、治療範囲の推定及び制御の課題が残されたままである。特にハイパーサーミアでは治療時における患部の温度を連続的に測定する技術が確立されていない。

そこで、加温範囲とその温度を定量的に計測することを目的とした模擬人体（ファントム）[1]の開発を研究している。従来は、主に生理食塩水を媒質とした物が使用されており、電磁波の生体影響や人体が通信に及ぼす影響の検証において、数値解析と良好に一致する結果が得られている。しかし、加温実験への応用では、複素比誘電率の温度依存性および蒸発が問題となる。本報告ではマイクロ波による乳癌治療を想定し、乳房の極低含水ファントムを開発した[2]。その複素比誘電率と、比熱及び熱伝導率を検証する。

## 【本 論】

乳房は主に脂肪と複雑な乳腺で構成されているが、電磁波の波長に対し十分に小さいため、本報告では一様な組織とする。

そのファントムの組成を、表 1 に示す。媒質に Silicone oil (KE-106; 信越シリコーン) を用いる。さらに複素比誘電率の調整のために Graphite と BaTiO<sub>3</sub> を混合後、Resin Hardener (硬化剤) を入れて攪拌及び脱泡し、全体を硬化させる。Graphite と BaTiO<sub>3</sub> の球状粒は 5 ~ 20 μm (直径) と小さく、本ファントムの複素比誘電率の周波数特性に影響しない。またファントムはゴム状のため、凝固

表 1 乳房ファントムの組成

Material	Specific heat $c$ (J/g·°C)	Thermal conductivity $\kappa$ (W/m·°C)	Mixture ratio (%)
Silicone oil	1.5	0.15	55
Resin Hardener	1.5	1.5	5
Graphite	0.50	78-180	25
BaTiO <sub>3</sub>	0.50	6.0	15

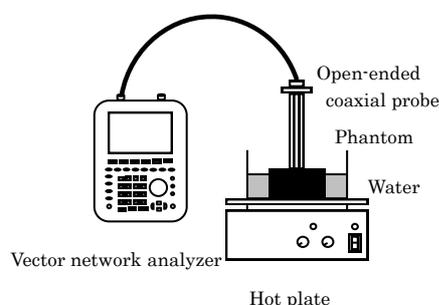


図 1 測定システム

療法用のアンテナや生体深部の複素比誘電率を測定するプローブの刺入は可能である。そこで乳房ファントムの複素比誘電率（比誘電率 $\epsilon_r$ 、導電率 $\sigma$ ）の測定には、ネットワークアナライザ (ZVH, R&S®) による反射法[3]を用いた。測定点はファントムの表面と内部（表面から 2cm）の 10 回平均である。

図 1 は、複素比誘電率の温度依存性の測定システムの概略を示す。

ファントムの複素比誘電率は、凝固療法で用いる周波数 ( $f=2.45\text{GHz}$ ) における複素比誘電率 ( $\epsilon_r=15.8$ ,  $\sigma=0.451(\text{S/m})$  [4]) である。

図 2 には参考のため周波数特性を、それぞれ示す。ただし、ファントムの温度  $t=21^\circ\text{C}$  (室温) である。2GHz 以上の $\epsilon_r$ と $\sigma$ のばらつきは小さく、2.45GHz におけるそれらの公称値との差異はそ

れぞれ 1.2%と 2.2%と十分に小さい。複素比誘電率の探索において、 $\epsilon_r$ と $\sigma$ の制御にはそれぞれ BaTiO<sub>3</sub>と Graphite が主を担っていることを確認した。

ファントムの温度依存性の測定では、上面以外を水に浸したファントムを、その底面からヒーターで加熱した (図 1 を参照)。測定点はファントム表面のみである。測定時の温度は加熱器の出力を調整し、上昇温度を一定にしている。

その結果を、図 3 に示す。ただし、 $f=2.45\text{GHz}$ 、加温温度  $t=21\sim 95^\circ\text{C}$  である。 $\epsilon_r$  は温度の上昇に伴ってほぼ直線的に減少し [4]、 $\sigma$  は  $60^\circ\text{C}$  以上でばらつきながら僅かに上昇した。これは BaTiO<sub>3</sub> のキュリー温度 ( $120^\circ\text{C}$ ) と Graphite の導電率温度依存性のためである。実験式は、最小二乗法により、

$$\epsilon_r = -0.0515t + 17.3 \quad (1)$$

$$\sigma = 7.36 \times 10^{-5} t^2 - 0.0104t + 0.651 \quad (2)$$

で表される。

マイクロ波凝固療法では、ファントムが  $60^\circ\text{C}$  以上の高温になるため、この特性を考慮した加温特性の解析が可能になる。ただし、乳房組織の温度依存性を含めた公称値は不明である。

提案したファントムの熱定数は、比熱  $c=1.3 \pm 0.1 \text{ J/g}\cdot^\circ\text{C}$  (公称値:  $3.5 \pm 0.5$ , 測定: 示差走査熱量法), 熱伝導率  $\kappa=0.61 \text{ W/m}\cdot^\circ\text{C}$  (公称値:  $0.5$ , 測定: 非定常熱線法) であった。前者の公称値との差異は大きい。複素比誘電率と熱定数の両者を満たしたものは現在も開発されていない。

#### 【むすび】

マイクロ波による乳癌治療を想定した実験のための極低含ファントムの開発を行った。その結果として、複素比誘電率の目標値と等価で、かつ刺入性と耐温性に優れたファントムを開発した。また、保存性にも優れており、実験の再現性検証

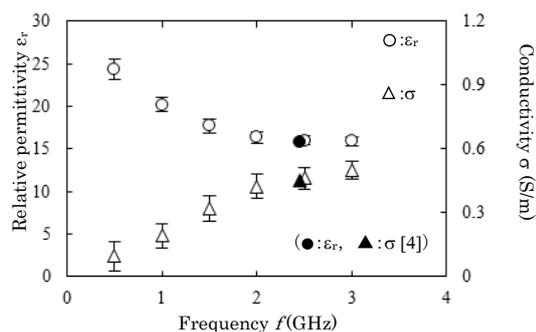


図 2 複素比誘電率の周波数特性

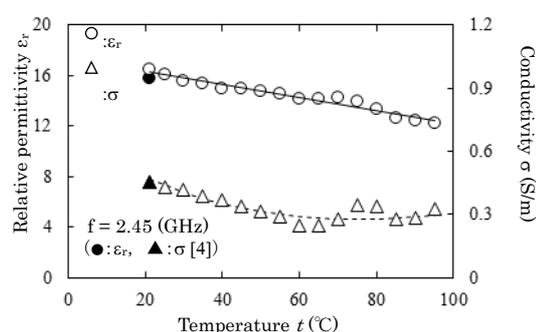


図 3 複素比誘電率の温度依存性

にも有効である。

高誘電体組織の極低含水ファントムの開発と、加熱実験用の電気特性と熱特性を模擬したファントムの実現が今後の課題である。

#### 【文献】

- [1] 伊藤公一, 河井寛記, 斎藤一幸, “生体等価ファントムの現状と今後の展望,” 信学論(B), vol.J85-B, no.5, pp.582-596, May 2002.
- [2] 道山哲幸, 二川佳央, 鍛野秀三, “癌治療デバイス用乳房ファントムの開発”. 信学論(C), vol.J99-C No.9, pp.458-459, Aug 2016.
- [3] M. Converse, E. J. Bond, B. D. Van Veen, and S. C. Hagness, “A Computational study of ultra-wideband versus narrowband microwave hyperthermia for breast cancer treatment,” IEEE Trans., vol.MTT- 54, no.5, pp.2169-2180, May 2006.
- [4] 道山哲幸, 二川佳央, 鍛野秀三, “刺入性の優れた終端開放同軸プローブによる半固体状媒質の複素誘電率測定,” 信学論(C), vol.J93-C, no.5, pp.167-174, May 2010.

# リング装荷型電極を用いたハイパーサーミアの温度解析

○道山 哲幸      鎌野 秀三  
(日大工・電気)

## 1. はじめに

現在のラジオ波(8MHz)によるハイパーサーミアは化学療法や放射線療法などと併用が可能であり、癌の進行度に関係なく頭部以外の部位で治療が可能である[1]. その手法は一对型の電極で人体ごと患部を挟み、人体を 42°C程度に加熱する. 加熱分布の制御として我々は先に、短径の電極を複数配置した分散電極法を提案している[2]. 大径電極の深部加熱を保持したまま、分散電極側の加熱の低減を数値解析で評価し、実用性を示唆した. しかし、脂肪の過熱抑制、浸透深度の向上、非侵襲温度測定法との併用など、多くの課題が解決されていない。

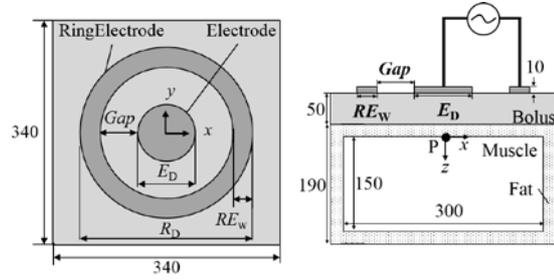
本研究ではこれらをすべて解決する可能性をもつ、リング装荷型電極を検証する。

## 2. 本 論

図 1 に、リング装荷型電極の概略図を示す。ただし、(a)は xy 面、(b)は zx 面 ( $y = 0$ )である。ファントム(筋肉(300mm×300mm×150mm)、脂肪(厚さ 20 mm 一定))の上部に中心電極(直径  $E_D$ )を配置し、その周りにリング電極幅  $RE_w$ 、を中心電極との間を間隔  $Gap$  で配置する。また、電極と脂肪の間には、Bolus (340mm × 340 mm × 50mm、温度  $T_B = 20^\circ\text{C}$ )を配置する。数値解析には、有限積分法のソフトウェア(MW-Studio : CST)を用いる。入力電力  $P_{in} = 1.0\text{kW}$ 、周波数  $f = 8\text{ MHz}$  とし、熱源となる比吸収率  $SAR$  は、

$$SAR = \frac{|J|^2}{2\rho\sigma} \quad (\text{W/kg}) \quad (1)$$

で求める。ただし、導電率  $\sigma$  [S/m]、密度  $\rho$  [kg/m<sup>3</sup>]、電流密度  $J$  [A/m<sup>2</sup>]である。温度は生体の熱輸送方程式：



(a) (b)  
図 1 リング装荷型電極の概略図  
(a) xy 面 (b) zx 面

表 1 電気特性( $f=8\text{MHz}$ )

組織	比誘電率 $\epsilon$	導電率 $\sigma$ [S/m]	組織密度 $\rho$ [kg/m <sup>3</sup> ]
脂肪	32.73	0.0508	911
筋肉	203.0	0.608	1090
Bolus	83	0.255	1000

表 2 熱特性[3]

組織	比熱 $C_p$ [kJ/°C·kg]	熱伝導率 $\kappa$ [W/m·°C]	血流 $T_b$ [°C]	血流係数 $b$ [W/m <sup>3</sup> ]
脂肪	2348	0.21	33	0.51
筋肉	3421	0.49	37	0.91
Bolus	PTC (20 °C)			

$$\rho \cdot C_p \frac{\partial T}{\partial t} = \kappa \cdot \nabla^2 T + \rho \cdot SAR - b(T - T_b) \quad (2)$$

で求める。ただし、比熱  $C_p$  [kJ/°C·kg]、熱伝導率  $\kappa$  [W/m·°C]、試料温度  $T$  °C、さらに人体の特徴を考慮して熱拡散率  $b$  [W/m<sup>3</sup>·°C]、及び血流係数  $T_b$  °Cを定める。

図 2 に、zx 面( $y = 0$ )の温度分布を示す。ただし、 $E_D = 60\text{ mm}$ 、 $RE_w = 20\text{ mm}$ 、 $t = 60\text{ min}$  とし、(a)は  $Gap = 39.1\text{ mm}$ 、(b)は  $Gap = 74.9\text{ mm}$  である。(a)において、P 点の温度は 46.8°C で 42.5°C に達している。さらに(b)では 55.8°C となり、(a)よりも高い。ファントムの表面から 42.5°C までの深度を

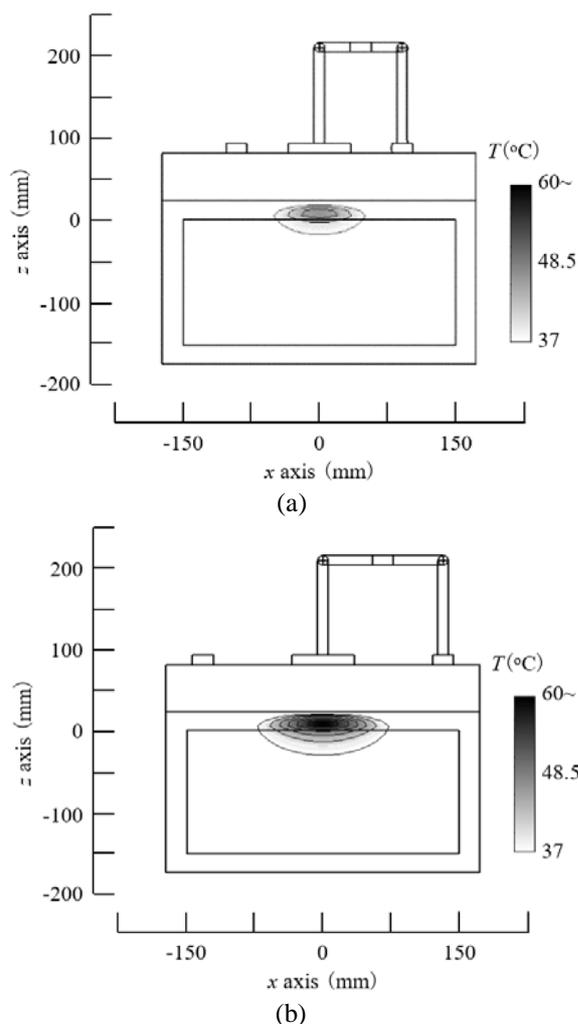


図2 温度分布 (zx 面、 $y=0$ ) ( $E_D = 60$  mm、 $RE_w = 20$  mm、 $f = 8$  MHz、 $P_{in} = 1.0$  kW、 $t = 60$  min)  
(a) Gap = 39.1 mm、(b) Gap = 74.9 mm

加熱深度と定義すると、(a)は 31 mm、(b)は 40 mm ほどであった。また、x 方向への加熱範囲を SAR が最大となる位置から半値となる距離と定義すると、(a)(b)で同じ範囲だった。中心電極の大きさが一定の場合、入力電力で x 方向への加熱範囲が調整できることを示唆している。よって、Gap で加熱範囲と加温量を調整できることがわかる。図 3 に、リング電極と中心電極の相関による温度特性を示す。中心電極とリング電極の面積比の関係は温度分布において反比例となっていることがわかる。図 4 に、P 点の温度上昇の経時変化を示す。ただし、解析条件は図 2 と同じである。Bolus の影響により開始 1~2 分ほど温度は上昇し

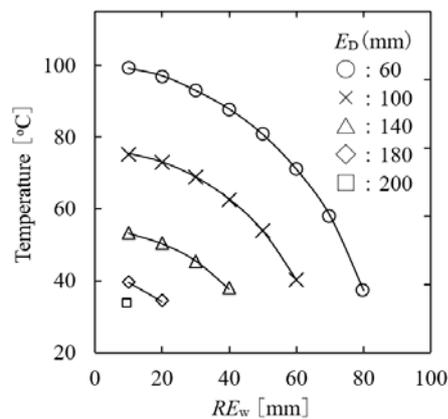


図3 リング電極と中心電極の相関による温度特性 ( $R_D = 230$  mm、 $f = 8$  MHz、 $P_{in} = 1.0$  kW、 $t = 60$  min)

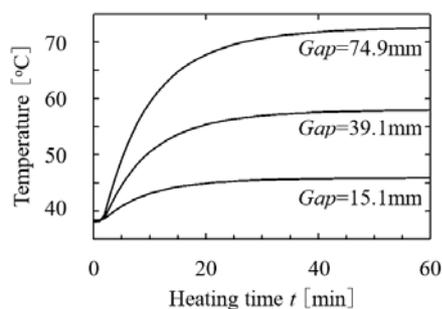


図4 P 点の温度上昇の経時変化 ( $E_D = 60$  mm、 $f = 8$  MHz、 $P_{in} = 1.0$  kW  $RE_w = 20$  mm)

ないが、10 分程度で目標温度に到達することがわかる。解析中は電気特性が変化しないため、必要電力、加温温度、温度上昇時間の関係を検証する必要がある。

### 3. むすび

本研究ではリング装荷型電極による加温分布を数値解析し、片側からの深部加温の実現を示唆した。組み合わせによって従来よりも入力電力を低減できることを示唆した。今後は電極サイズの最適化とマイクロ波による加温を検証する予定である。

#### 【文献】

- [1] 道山 他: 信学総大(通信)、B-4-16、Mar. 2015.
- [2] 道山 他: 平 29 東北連大、B-4-16、Aug. 2017.
- [3] IT'IS Database for thermal and electromagnetic parameters of biological tissues web site、<http://www.itis.ehtz.ch/virtual-population/tissueproperties/overview/>

# 円筒同軸型電極によるマイクロ波ハイパーサーミア

○道山 哲幸      鎌野 秀三

(日大工・電気)

## 1. はじめに

現在のラジオ波(RF)ハイパーサーミア(周波数  $f = 8\text{MHz}$ , 加温時間  $t = 60\text{min}$ )は、化学療法や放射線療法と併用される非侵襲治療法の一つである[1]。一対の同径あるいは大小電極で人体を挟み、RFを照射して患部を直接加温する。しかしながら、深部加温のために電極が大型になり、意図しない場所で加温されることがあった。さらに目標温度に達するために大電力を必要とし、医療従事者への電磁界影響が懸念されるなど、問題も多く残されていた。

我々は本プロジェクトにおいて、治療範囲の制御を目的とした分散電極法を提案し、頭部を含む生体深部の局所選択的加温の実現を試みている[2]。これにより大径電極の深部加温を保持し、分散電極側を低減するなど、選択的加温の改善を実現してきた。またこれを頭部に応用する検証を行い、脳腫瘍の治療の可能性を示唆した。しかしながら、従来の周波数では脂肪過熱が十分に解決できていない。

抜本的な改善のため、我々はリング型電極を提案した[3]。これは人体を挟まず、中心電極の径に依存した治療を実現した。しかしながら非侵襲温度測定は十分に考慮されていない。

本研究では、円筒同軸型電極を提案し、加温分布を検証する。

## 2. 本論

図1に数値解析のモデルと寸法を示す。ただし、(a)zx面、(b)はxy面 ( $z = 0$ )である。筋肉モデル ( $260\text{mm} \times 260\text{mm} \times 130\text{mm}$ )、脂肪モデル ( $20\text{mm}$ )の上部に中心円筒同軸  $D_1$ を配置し、外部円筒同軸の内径を  $209.7\text{mm}$ で配置する。また電極と脂肪の間には、Bolus ( $300\text{mm} \times 300\text{mm} \times 50\text{mm}$ 、温度  $T_{\text{Bolus}} = 15^\circ\text{C}$ )を配置する。入力電力  $P_{\text{in}} = 500\text{W}$ 、 $f = 430\text{MHz}$ とし、数値解析には、有限積分法

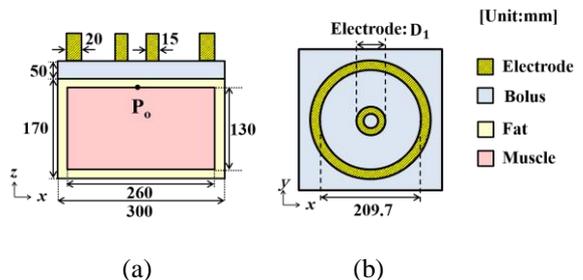


図1 Simulation model (a)xy-plane(center section), (b)zx-plane(top)

表1 Dielectric Property ( $f=430\text{MHz}$ ) [4]

model	Permittivity $\epsilon$	Conductivity $\sigma$ [S/m]	Density $\rho$ [kg/m <sup>3</sup> ]
Fat	5.56	0.042	911
Muscle	56.9	0.804	1041
Bolus	83	0.004	1000

表2 Thermal Property[4]

組織	比熱 $C_p$ [kJ/°C·kg]	熱伝導率 $\kappa$ [W/m·°C]	血流係数 $b$ [W/m <sup>3</sup> ]	血流温度 $T_b$ [°C]
脂肪	2348	0.21	0.51	33
筋肉	3421	0.49	0.91	37
Bolus	15 °C(一定)			

(MW-Studio : Dassault Systems)を使用した。加温のための熱源である比吸収率  $SAR$  は、

$$SAR = \frac{|J|^2}{2\rho\sigma} \quad [\text{W/kg}] \quad (1)$$

で計算する。ただし、導電率  $\sigma$ 、密度  $\rho$ 、電流密度  $J$  である。さらに温度は生体の熱輸送方程式として、

$$\rho \cdot C_p \frac{\partial T}{\partial t} = \kappa \cdot \nabla^2 T + \rho \cdot SAR - b(T - T_b) \quad (2)$$

で算出する。ただし、比熱  $C_p$ 、熱伝導率  $\kappa$ 、各組織の温度  $T$  である。なお、本モデルは生体の特徴を考慮して及び血流温度  $T_b$ 、血流係数  $b$  とする。

表1および表2はそれぞれ組織の電気特性およ

び熱特性を示す[4]。ただし、Bolus はインピーダンスマッチングと過熱抑制のため、水(15°C一定)を用いる。

図2にzx-planeの温度分布を示す。ただし、(a)は提案型( $f = 430\text{MHz}$ )、(b)は従来型( $f = 8\text{MHz}$ )である。それぞれ位置  $P_0$  の温度( $t = 60\text{min}$ )は、(a)で  $T = 77.0^\circ\text{C}$ 、(b)で  $T = 44.1^\circ\text{C}$  となった。提案型において、加温範囲は円筒同軸の外径程に広がっており、かつ筋肉モデルの中心まで加温されている。これに対し、従来型は中心電極の直径に依存しており、加温範囲も筋肉と脂肪の境界に集中している。

図3に  $P_{in}$  に対する加温特性を示す。ただし、中心の円筒同軸の直径を変えており、その他の解析条件は図2と同様である。その結果  $t = 60\text{min}$  の温度は提案型の  $P_{in}=100\text{W}$  のとき目標温度  $42.5^\circ\text{C}$  に達しており、従来型の  $500\text{W}$  と等しい。

図4に経時変化に対する加温特性を示す。ただし、解析条件は図2と同様である。提案型では5分ほどで  $P_0$  の温度が  $42.5^\circ\text{C}$  に達している。これに対し、従来型では12分後に目標に達しており、治療時間が短縮できる。

### 3. むすび

本研究では円筒同軸型電極を提案し、 $430\text{MHz}$  を用いた加温を検証した。その結果、従来型に比べ、加温範囲の拡大、深部加温の実現、入力電力の低減を示唆した。中心電極を同軸形状にしたことにより、最大加温位置の非侵襲温度測定が容易になることを示した。また、医療従事者に対する電磁波エネルギーの生体影響を低減することが可能になる。

今後は、精密人体モデルでの解析を検証し、実機の試作を計画する。さらに治療中の電磁界環境の評価を実験的に行う予定である。

#### 【文献】

- [1] 平岡 他: Hyperthermia manual, 医療科学社, 1999.
- [2] 道山 他: 信学総大(通信), B-4-16, Mar. 2015.
- [3] 道山 他: 平 29 東北連大, B-4-16, Aug. 2017.
- [4] IT'IS Database for thermal and electromagnetic parameters of biological tissues web site, <http://www.itis.ethz.ch/virtual-population/tissueproperties/overview/>

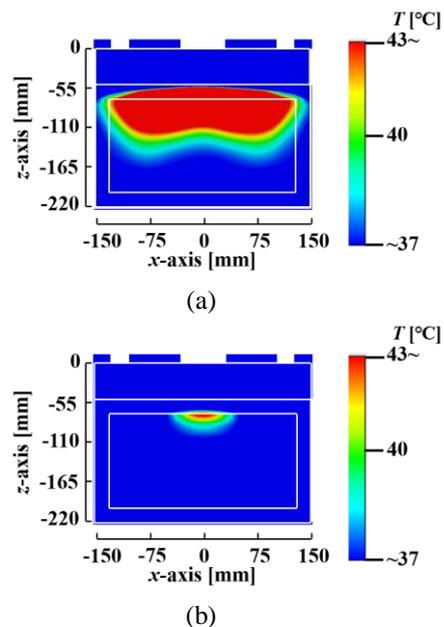


図2 Thermal distribution (zx-plane,  $y=0$ ) (a) proposed, (b) conventional ( $D_1 = 60\text{mm}$ ,  $P_{in} = 500\text{W}$ ,  $t = 60\text{min}$ )

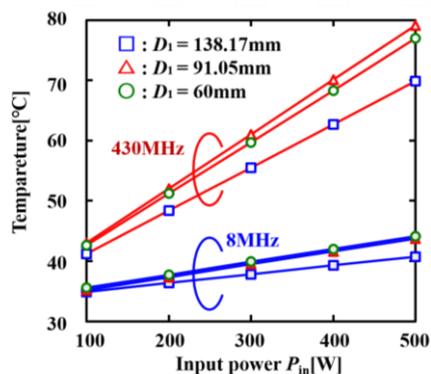


図3 Input power vs. temperature of  $P_0$  (a) proposed, (b) Conventional ( $D_1 = 60\text{mm}$ , ( $P_{in} = 500\text{W}$ ,  $t = 60\text{min}$ )

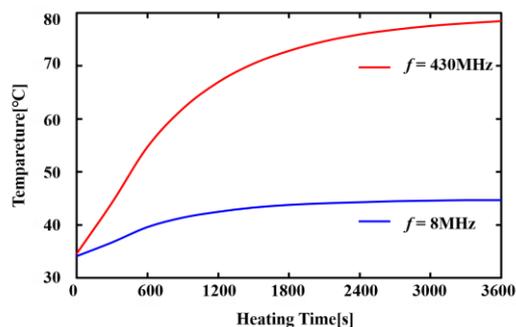


図4 Heating time vs. temperature of  $P_0$  ( $D_1 = 60\text{mm}$ ,  $P_{in} = 500\text{W}$ )

#### 【謝辞】

研究に協力頂いた株式会社庄内クリエイト工業の小田秀一氏、村上拓也氏に感謝する。

# エバネッセント超音波振動が卵子の品質に与える影響

村山嘉延<sup>1)</sup>

## 1) 日大工・電気電子

### 1. はじめに

日本生殖医学会ガイドラインによると、ヒト生殖補助医療（ART）において受精卵移植を行う場合には、体外受精した受精卵（胚）からひとつだけ良質な胚を選ぶ必要がある。良好な胚を選ぶにあたり、現状では、胚の分割スピードや形態評価などによる、主観的な評価法が用いられているが、いずれも術者の主観的判断であり、工学的手法を取り入れた客観的定量化評価法に期待が寄せられている。一方で、私はこれまで、MTSを用いて受精前後の卵子透明帯の弾性率変化を客観的に数値化することにより、卵の品質評価が可能であるとの成果を得ている。MTSの安全性については、これまでにマウスをモデルとし、行動学的異常・形態異常を含めた5世代継代繁殖試験や、産仔の染色体検査などの、最も肝心な産仔安全性試験を行ってきたが、異常は認めていない。しかし、MTS技術をヒトARTに応用するにあたり、さらに胚発生への安全性を確かめる必要がある。

MTSによる弾性率測定は超音波共振子を用いた接触インピーダンス測定を原理としており、100kHz前後の周波数で微弱に超音波振動するガラス針の先端を卵子に対して接触させる。超音波の波長より十分に小さな接触面積からの音波伝搬により、卵子透明帯表層にエバネッセント超音波が発生すると考えられており、エバネッセント超音波は伝搬距離に応じて急速に減少する。超音波卵子に変形は無く機械的な損傷は無いと考えられるが、それでもエバネッセント超音波振動による細胞の成長における影響は明らかにされていない。

そこで、MTS透明帯弾性率測定が胚発生に及ぼす影響について、マウス体外受精胚を用い検討した。胚発生におけるMTSの安全性試験を行うため、MTS測定が胚発生に影響を与えると思われる、以下の二つの点について着目した。

- ①ガラス針の接触、超音波暴露などのMTSそのものと、温度・外気暴露時間・培養液等の測定環境の変化
- ②エバネッセント超音波の影響があるならば、どの発育ステージにおいて影響を受けやすいのか以上について、胚盤胞の品質評価法の1つである胚盤胞到達率と胚盤胞平均細胞数を指標として、安全性を検討した。

### 2. 実験方法

実験区：MTSの接触や超音波暴露が胚発生に影響を及ぼすのか検討するため、MTS測定時に、チャンパー内に投入した複数の卵を、MTSを接触させる測定群と、MTSを接触させない擬似測定群の2つに分け調査した。他の条件は同一とした。MTS測定はMII（MetaphaseII）期、（第二減数分裂中期）、PN期（前核期）、2cell期（2細胞期）、CM期（桑実胚期）の各ステージで1回ずつ行い、MTS測定区、PN測定区、2cell測定区、CM測定区とした。通常の媒精・培養したものをコントロールとした。

チャンパー作成：容器に透明シリコン：KE-106（信越化学工業株式会社）100gを量り取り、シンナー：CAT-RG 10gを加え攪拌した。裏面に型紙を貼り付け、5mmの厚さに印をつけた10cmシャーレに分注し、固まるまで数日間静置した。シリコンを型どおりに切り抜き、MTS挿入口が直線状に並び、かつ開口部が最小になるよう、シリコナイズして撥水加工したスライドガラスに載せ、上からカバーガラスを載せた。オートクレーブもしくはEOGガス滅菌を施した後に使用した。

MTS測定：測定は既法に従い行った。卵測定の前に、ヤング率の換算式を求めるために4, 6, 8%濃度のゼラチン（SIGMA G2625）の測定を行い、校正を行った。図1にMTSによりエバネッセント超音波を照射している様子を示す。圧電セラミクの超音波駆動電圧は100mV程度と小さく、ガラス針先端の振動や細胞内粒子の振動攪拌などは観察されない。



図1. MTSによるエバネッセント超音波暴露

精子調整：成熟雄マウスを頸椎脱臼により安楽死させ、エタノール消毒の後、下腹部を切開し、精巣上体尾部を取り出した。精巣上体尾部に眼科バサミにて数箇所切り込みを入れ、精子を精子用

メディウム（媒精培地と同一）200  $\mu$ l ドロップ中に懸濁させ、2時間前培養した。その後、血球計算盤（THOMA）を用いて、精子懸濁液を最終濃度が  $2 \times 10^5$ /ml となるように200  $\mu$ l の媒精用ドロップに調整した。

卵子採取・媒精：6～8週例BDF1雌マウスにPMSG（妊馬血清性性腺刺激ホルモン：SIGMA G4877）（10IU）を投与し、48時間後にhCG（ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン：SIGMA C0684）（5IU）を投与して過排卵処理を行った。MII測定用卵は、hCG投与15時間後に頸椎脱臼にて雌マウスを安楽死させ、エタノール消毒後に腹部を切開し、卵管を取り出した。シャーレ中のミネラルオイル（REPROLINE 451202）下にて1ml針付シリンジ（TOP）を用いて膨大部を裂き、卵・卵丘細胞複合体（cumulus oocyte complex：COC）を採取したのちに、ヒアルロニダーゼ（SIGMA H4272）を用いて卵丘細胞を除去した。MTS測定後に20  $\mu$ l TYHドロップへ移し媒精を行った。他の卵はhCG投与17時間後に採取し、精子調整済みの媒精用ドロップに移し媒精した。

発生・培養：媒精6時間後、ピペッティングにて卵丘細胞を除去し、第2極体もしくは2前核を有するものを受精卵（PN）とし、受精を確認した。その後、初期胚培養用メディウムに移し替え、測定もしくは継続培養した。培養は37.0°C、5%CO<sub>2</sub> in air、湿度飽和条件下のCO<sub>2</sub>インキュベーターで行った。媒精48時間後に後期胚培養用メディウムに移し替え、媒精96時間後に胚盤胞到達したものの数を算出し、106時間後にヘキスト染色（Hoechst 33342）を行い、総細胞数をカウントした。

培養液：精子調整及び媒精にはTYH（株式会社三菱化学ヤトロン）を用い、初期発生培地にはI-2メディウム、後期発生培地にはI-3メディウムを用いた。

### 3. 実験結果

各区における胚盤胞到達率は、MII測定区において46.3%（19/41）、MII擬似測定区において38.9%（15/35）、MIIコントロールにおいて38.9%（7/18）、PN測定区において86.0%（43/50）、PN擬似測定区において78.0%（39/50）、2cell測定区において85.0%（34/40）、2cell擬似測定区において70.0%（28/40）、CM測定区において97.8%（44/45）、CM擬似測定区において77.8%（35/45）、コントロールにおいて84.4%（130/154）であった。

平均細胞数 $\pm$ S.D.（n）は、MII測定区において60.7 $\pm$ 21.8（20）、MII擬似測定区において58.7 $\pm$ 11.7（9）、MIIコントロールにおいて74.3 $\pm$ 22.0（7）、PN測定区において61.3 $\pm$ 17.8（40）、PN擬似測定区において59.1 $\pm$ 17.7（36）、2cell測定

区において50.3 $\pm$ 13.4（27）、2cell擬似測定区において51.8 $\pm$ 12.6（26）、CM測定区において72.1 $\pm$ 24.2（37）、CM擬似測定区において76.1 $\pm$ 28.1（31）、コントロールにおいて98.8 $\pm$ 35.3（110）であった。

胚盤胞到達率において、CM群にのみ測定群と擬似測定群の間に有意差が見られ、測定群のほうが高い結果となった。また、CM測定区とコントロールの間に有意差が見られ、CM測定区のほうが高い結果となった。異なったステージ間での有意差はなかった。胚盤胞平均細胞数において、すべての測定ステージにおいて、測定群と、擬似測定群との間に有意差はみられなかった。しかし、すべての測定ステージにおいて、測定群・擬似測定群ともにコントロール区よりも平均細胞数が有意に少ない結果となった。また、平均細胞数は、すべてのステージ区においても有意に異なり、2cell区において最も低い結果となった。

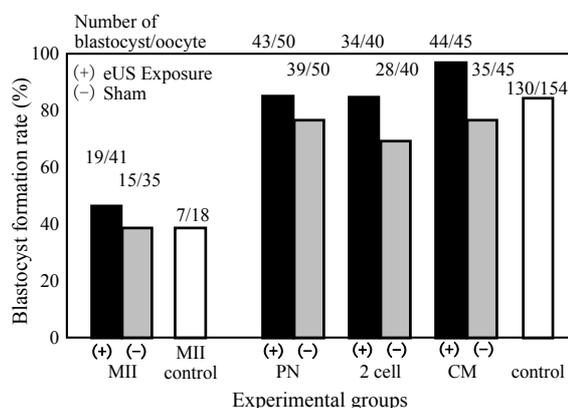


図2. MTS測定群、擬似測定群、コントロール群における胚盤胞到達率

### 4. まとめ

MTS接触やエバネッセント超音波暴露による胚発生への負の影響は、胚盤胞到達率・胚盤胞細胞数ともに認められなかった。面白いことに、MII期およびCM期においては、MTSによるエバネッセント超音波振動に暴露した方が、コントロール群に比べて胚盤胞到達率が1.19倍、1.16倍と高い結果を得た。エバネッセント超音波暴露が卵子の成長において何かしら良い影響を与えているとすると非常に興味深い。

しかし、コントロールと比較して、測定群・擬似測定群ともに胚盤胞細胞数が少なかったことは、MTS測定作業に伴う外気への暴露や温度などの環境変化が原因である可能性がある。その影響は2cell期卵において顕著であった。よって、MTS測定を行うにあたり、測定時の卵を取り巻く環境を適した状態に改善することが、MTSの安全性をさらに高めるためにも重要であると考えられる。

# 卵子成熟が ZP 弾性率および卵子品質に与える影響

村山嘉延<sup>1)</sup>

1) 日大工・電気電子

## 1. はじめに

未成熟卵子を体外で排卵状態まで培養する体外成熟 (in vitro maturation: IVM) 技術は、マウスにおいて卵成熟ならびにそれに続く発生のメカニズムの解明に用いられる。加えて本来個体形成に寄与しない未成熟卵からも卵子を得ることが可能となるので、ヒト不妊治療への応用も期待される。しかし、不十分な IVM は、受精能、活性化能、胚発生、妊娠率、胎子の分娩時体重、流産率等様々な影響を及ぼす。卵子が正常に成熟したかを判断するとき、核の成熟はその形態から容易に判断することができるが、細胞質の成熟を顕微鏡下で観察することはできない。卵子成熟の指標となるものの一つに、卵子-卵丘細胞複合体 (cumulus-oocyte complex: COCs) の形態評価があるが、卵操作のために卵丘細胞を剥離した後に IVM を行った卵子は、さらにその成熟を判断することが困難となる。卵子の周りを取り囲んでいる卵丘細胞は、卵子の細胞質成熟をコントロールし、その機能が排卵を誘起し、かつ受精に際しても重要な役割を果たす。しかし、未成熟卵子である GV 卵子に、核置換および精子や遺伝子の細胞質内注入といったマイクロマニピュレーションを行う際には、卵丘細胞が操作の妨げとなるので、卵丘細胞を剥ぐことは避けられない。卵丘細胞を裸化した GV 卵子は、卵成熟や、それに続く胚発生に影響を及ぼす危険性を考慮する必要がある。そこで本実験では、マイクロタクトイルセンサ (MTS) を用い、マウス単為発生卵の発生過程および IVM における成熟過程における硬度変化を明らかにすることを目的とした。

## 2. 実験方法と結果

### 【未成熟卵子の採卵および体外成熟】

供試動物は、BDF1 系雌マウス 7~8 週令を用いた。未成熟な卵核期 (germinal vesicle: GV) の卵子は、10IU の妊馬血清性腺刺激ホルモン (pregnant mare's serum gonadotropin: PMSG) を腹腔内投与 46~48 時間後、Hepes 緩衝  $\alpha$ MEM 中で卵巣から卵胞を 27G の注射針でかきさくことにより採取した。実験には、実体顕微鏡下で卵丘細胞が緊密に付着し、卵細胞質の均一な卵丘-卵子複合体 (cumulus-oocyte complexes: COCs) のみを用いた (図 3-2-1)。IVM 過程で MTS 測定を行った未成熟卵子の COCs は、測定の妨げとなるので、採卵直後に 0.1% ヒアルロニ

ダーゼ添加  $\alpha$ MEM により卵丘細胞を裸化し、3mg/ml BSA 添加  $\alpha$ MEM 培地中で 37°C、5% CO<sub>2</sub>、95%air の条件下で培養をおこなった。成熟過程で MTS 測定を行わなかった卵子については、COCs のまま同条件下で IVM を行った。

### 【体内成熟卵子の採取、人為的活性化、体外成熟】

第 2 減数分裂中期 (metaphase II: MII) の卵子は、PMSG 10IU を供試マウスに腹腔内投与 48 時間後にヒト絨毛性性腺刺激ホルモン (human chorionic gonadotropin: hCG) 5IU を投与することにより得た。hCG 投与 12~18 時間後に卵管膨大部より採卵した COCs (図 9) は M2 で洗浄後、0.1% ヒアルロニダーゼ添加 M2 により卵丘細胞を裸化した。得られた卵子は洗浄後 10mM SrCl<sub>2</sub>、5 $\mu$ g/ml サイトカラシン B (CB) 添加 Ca<sup>2+</sup>-free KSOM で 2.5 時間、5 $\mu$ g/ml CB 添加 KSOM で 3.5 時間、計 6 時間人為的活性化処理を行った。

処理後の卵子は、実体顕微鏡下で前核形成を確認することにより活性化状況を調べた。このとき、2 前核 1 極体 (2PN1PB) が観察された卵子のみを活性化卵とし、KSOM 中で 37°C、5% CO<sub>2</sub>、95%air の条件下で発生培養を行った。

### 【実験 1】人為的活性化と ZP 弾性

塩化ストロンチウムを用いて人為的活性化処理を施したマウス卵子の単為発生における弾性率の変化を調べた。卵子および胚は MII、前核期 (pronuclei: PN)、2 cell、および桑実胚 (compaction morula: CM) の各発生ステージにおいて弾性率を測定した。測定した結果を図 1 に示す。活性化にともない、PN 期には有意に弾性率が増加した。

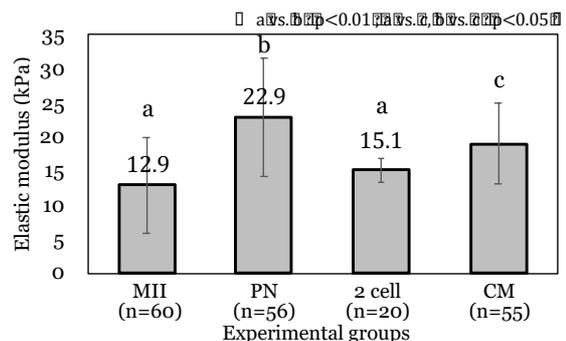


図 1. 人為的活性化と ZP 弾性

【実験 2】 裸化卵子の体外成熟過程における ZP 弾性率変化

マウス裸化卵子の体外成熟およびそれに続く単為発生の各ステージにおいて弾性率を測定した。COCs は、0.1%ヒアルロニダーゼ添加  $\alpha$ MEM により卵丘細胞を裸化し、3mg/ml BSA 添加  $\alpha$ MEM 培地中で 37°C、5% CO<sub>2</sub>、95%air の条件下で体外培養 (IVM) をおこなった。GV 期から、卵核胞崩壊 (germinal vesicle breakdown : GVBD)、第 1 減数分裂中期 (metaphase I : M I)、第 1 減数分裂後期 (anaphase I : A I) - 終期 (telophase I : T I)、および MII までの各成熟過程における弾性率の測定は、IVM 過程でそれぞれ行った。ステージが明確ではない卵子は、測定後 Hoechst33342 で核を染色することにより減数分裂のステージを調べた。測定した結果を図 2 に示す。マウス卵子の弾性率は、卵子成熟過程において有意に減少した。

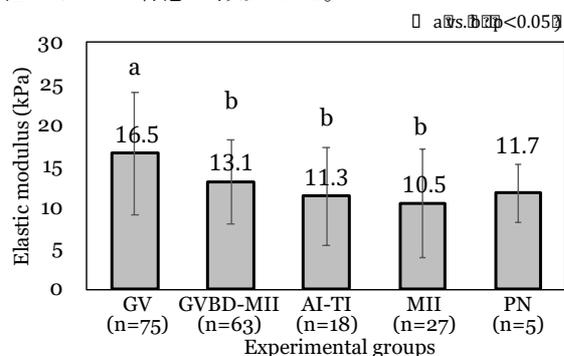


図 2. 裸化卵子の体外成熟過程における ZP 弾性率変化

【実験 3】 卵丘細胞の付着状態と ZP 弾性

マウス卵子の GV 卵子採卵時における卵丘細胞の付着状態が違う卵子の硬さを調べた。未成熟卵子に付着している卵丘細胞の状態に応じて、卵丘細胞が緊密に接着しているもの (+)、卵丘細胞が一部剥離しているもの ( $\pm$ )、および卵丘細胞の付着が殆ど見られないもの (-) の 3 区に分けて測定した。測定した結果を図 3 に示す。

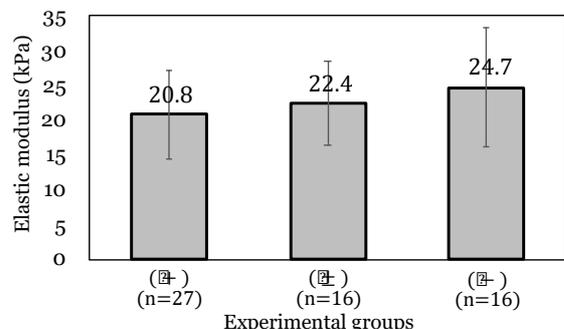


図 3. 卵丘細胞の付着状態と ZP 弾性

採卵時の卵丘細胞付着状態による GV 卵子の硬さによる統計学的な差は見られなかったが、卵

丘細胞の付着が悪い状態であるほど、ZP 弾性率が高い傾向を示した。

【実験 4】 体内および体外成熟卵の ZP 弾性

マウス卵子の成熟の違いによる MII 卵子の硬さの違いを調べた。過剰排卵処理によって得られた体内成熟 (*in vivo*) 由来卵子および GV 期に採卵し、体外成熟 (*in vitro*) 由来卵子を、ヒアルロニダーゼ処理後に硬度測定を行った。測定した結果を図 4 に示す。

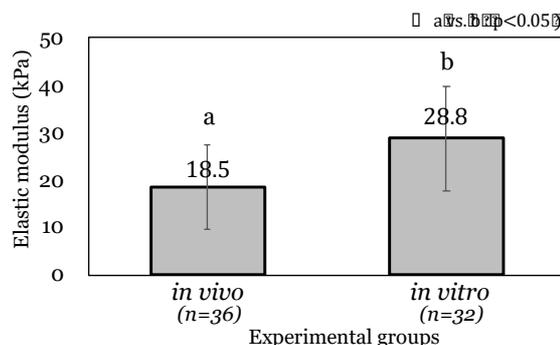


図 4. 体内および体外成熟卵の ZP 弾性

3. まとめ

本実験において、ストロンチウムを用いて活性化処理を施したマウス卵子は、通常受精と同じように透明帯硬化が起きているという結果を得た。しかしながら、卵丘細胞を裸化して IVM を行った卵子は、形態学的に成熟卵と同様であっても、同様に活性化処理をおこなっても透明帯硬化が起こらなかった。このことから、卵丘細胞裸化卵子の IVM では、細胞質ならびに透明帯の成熟が不十分なのではないかと考えられる。実験 2 においては、卵成熟に伴い卵子硬度が軟化するということが力学的に明らかになったが、実験 3 において卵丘細胞の付着が弱い細胞ほど ZP 硬化の傾向がみられたことから、成熟による ZP 軟化が不純分であったか、あるいは表層顆粒の分泌が起こり ZP 硬化した可能性が考えられる。最後に、*in vivo* 成熟した卵子透明帯の弾性率が 18.5kPa まで軟化したのに対し、*in vitro* 成熟した卵子透明帯は 28.8kPa であり有意に高い結果を得た。

本研究の結果から、卵丘細胞を裸化した GV 卵子は、卵成熟や、それに続く胚発生に影響を及ぼす危険性を考慮する必要があると同時に、卵子成熟の過程が受精後の受精卵品質に影響を及ぼす可能性があることが示唆された。

加えて、卵子の成熟度を判断するときに、核の成熟は形態学的に判断できるが、細胞質の成熟を顕微鏡下で観察することはできない。本研究結果は卵操作のために卵丘細胞を剥離した後に IVM を行った卵子の品質を評価できる可能性を示唆している。

# 体内深部温度の非周期変動成分解析

村山嘉延<sup>1)</sup>

1) 日大工・電気電子

## 1. はじめに

ヒト生殖補助医療や家畜繁殖の場では、受精した卵子を5日間ほど体外で培養して母胎に移植される。体外培養の温度環境は世界的に同じく37°C一定の静置であり、培養環境の変化によるストレスは最小限である方が良いとされているが、それでもなお、母胎 (*in vivo*) における受精卵の発育に比べると劣る<sup>1)</sup>。

37°C一定の静置培養が最も良い環境であるかどうかは未だ解明されておらず、そもそも①ヒトの平均的な体内深部温度は37°Cより高く、②概日周期、生理周期と共に周期的に変化している。③培養温度を37°C一定とする根拠となる論文は、これまでに1983年(ウシ)と1988年(マウス)の2報しかない。ヒトでも同様に37°Cに静置して培養すべきであるとする根拠は明確に示されておらず、経験的に蓄積されたノウハウであると言える。加えて、④肝心な妊娠初期の母胎温変化を詳細に調べられたことはない。

最近になり、受精卵培養に卵管内の物理刺激環境を再現させる方法が試みられ、培養液を揺らしたり、卵管内の受精卵移動速度により受けるシェアーストレスを再現することで、有意に発育度(胚盤胞到達度)が向上したとの報告が得られている。すなわち、「培養環境の変化によるストレスは最小限である方が良い」考えは否定された。

そこで、「受精卵本来の培養環境にみられる母胎温変化を模倣した方が、発育度が良いはずである」という仮説を立てて解明を試みる。本研究では、母胎温の時系列解析を行う予備試験として、実験動物を用いて体内深部温度を計測し、得られた時系列データに対して、周期の測定、フーリエ近似およびU分布を用いた解析を行ったのでその結果を報告する。

## 2. 実験方法および結果

4週齢雌マウスに対し、三種混合麻酔薬を腹腔内投与した後、腹側から開腹して超小型温度ロガー(DST nanoT, 6mm径×17mm長)を留置した。2日間の回復期間を経て、測定期間は10日間、測定間隔は

1分刻みとした。飼養環境の明暗周期は12時間間隔とした。まず、得られた時系列データに対して自己相関コレログラムを作成して周期を求めたところ、24.0時間に最も高い相関を得た(図1)。

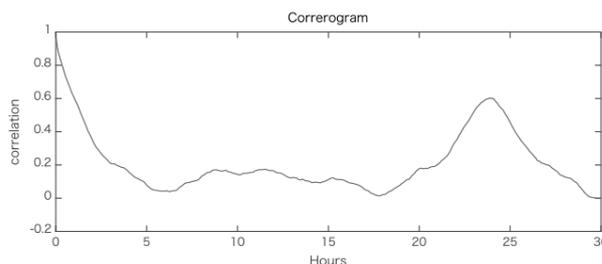


図1. コレログラム

トレンド成分および周期成分を求めるために(1)式に示すフーリエ級数展開を行った(図2)。平均体温は37.45°C、最も高い相関を示したのは2次のcos成分で-0.21(°C)であった。

$$f(x) = a_0 + \sum_{n=1}^{10} \left( a_n \cos \frac{2\pi n t}{24} + b_n \sin \frac{2\pi n t}{24} \right) \dots \dots (1)$$

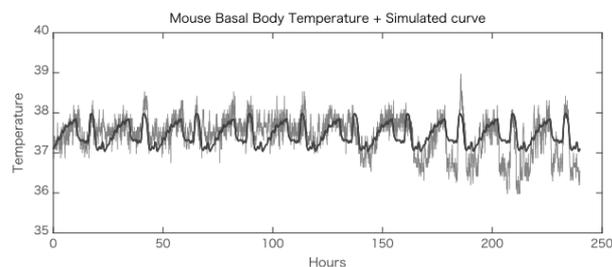


図2. フーリエ級数による近似(灰色の曲線が体内深部温度、黒色がフーリエ近似曲線を示す)

最後に、雑音成分について検討した。5分おきの雑音成分はべき乗分布に従い、べき乗分布の傾きもまた周期的に変動して概日リズムよりも長い間隔(4.7日)で増減を繰り返した(図3)。

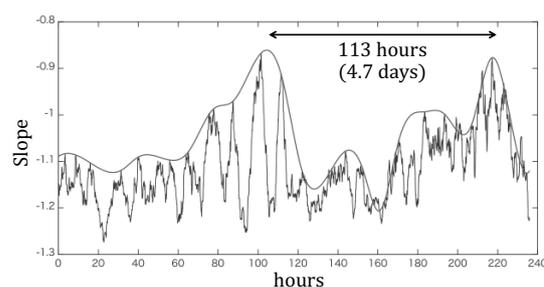


図3. べき乗分布の傾きは4.7日の周期を示した

# 尿失禁治療装置の開発

遠藤 拓<sup>1)</sup>, 山口 脩<sup>2)</sup>

1) 日大工・電気, 2) 日大工・生命

## 【緒論】

平成 26 年度に尿失禁防止のための人工括約筋を考案し、特許出願をした<sup>[1]</sup>。尿道周囲に巻いたシートを回転磁石で引っ張ることにより、尿道を圧迫し、尿を止め、尿失禁を防止するという原理である。この原理に基づく試作機を作製し、体の外から永久磁石を使って体内にある回転磁石を用いた人工括約筋尿を動作させ、尿を止めておく通常状態と排尿状態の 2 つの状態に変化させることができた。

通常、これらの状態遷移中には尿道から圧力がかかっている。そのため今回、状態遷移が可能な尿道圧力を調べたので報告する。

## 【回転磁石連結シート型人工括約筋の動作原理】

図 1 に回転磁石を用いた連結シート型人工括約筋の動作原理図を示す。尿道に巻くシートにはシートの長さ方向、つまり尿道の周方向にワイヤーが貫通しており、その先が回転磁石の回転軸に取り付けられている。回転磁石は互いに対面状態である時が静磁氣的に安定状態であるため、ワイヤーを引きながら回転する。ワイヤーが引っ張られることにより、尿道に巻かれたシートは縮むことになる。シートには厚さが他よりも極端に薄い部分を設けているため、この部分が変形して尿道を周方向から均一的に締め付けることになる。これが通常状態で図 1 中の左側の (a) の状態である。この際、くしゃみなどの突発的な尿道圧力変化があっても回転磁石の吸引力により、対面状態を保つことができるため、尿漏れを起こさずに済む。

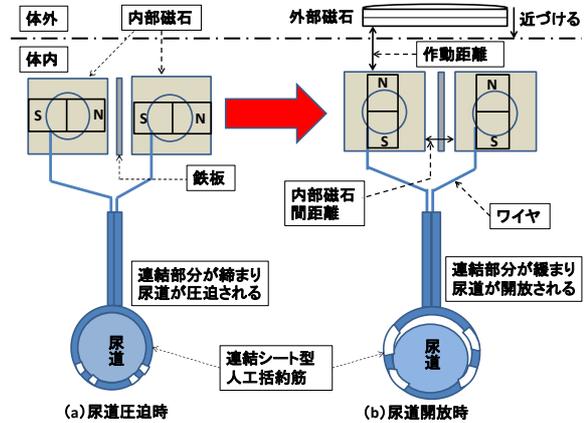


図 1 回転磁石シート型人工括約筋の動作

排尿時には (b) のように、体の外から外部磁石を近づけ、回転磁石の一方の極 (図では N 極) を引き付け、2 つの磁石を回転させる。これにより、ワイヤーが緩み、尿道が開放され、排尿可能となる。排尿終了後、外部磁石を遠ざける、もしくは外部磁石の極性を反対にすれば、回転磁石が対面状態に戻るよう回転し、ワイヤーが引っ張られることになり、尿道が圧迫され、(a) の状態に戻る。

外部磁石を近づけ、回転磁石が回転する距離を作用距離と呼び、皮膚、脂肪等を考慮し、30 [mm] を最低仕様条件とした。この作用距離は 2 つの回転磁石 (体外の外部磁石に対して、内部磁石と名付ける) の間の距離、内部磁石間距離を離すことで作用距離を長くすることができる。しかし、内部磁石間距離が長すぎると対面状態において尿道を締め付けておく力が弱くなってしまふ。内部磁石間距離に対して、1 [N] の力でワイヤーを引いても対面状態を保てるか耐久試験を行った。実

表 1 内部磁石間距離に対する作用距離と耐久試験動作範囲

鉄板の種類	内部磁石間距離 (mm)									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
φ 4mm			○	○	○	○	○	○	○	○
φ 5mm			○	○	○	○	○	○	○	○
φ 6mm				○	○	○	○	○	○	○

際に使用する際には、作動距離と耐久試験の両方の仕様を満たす必要がある。これまでの研究で、内部磁石間に内部磁石と同じ直径で 1 [mm] 厚の鉄板を挟むと良いことが分かったため、鉄板を挟んだ状態で内部磁石間距離に対する作動距離および耐久試験の仕様を満たすかを調べた。表 1 に 3 種類 ( $\phi 4$  [mm],  $\phi 5$  [mm],  $\phi 6$  [mm]) の内部磁石に対して内部磁石間距離を変化させながら仕様を満たすか調べた結果を示す。網掛けが耐久試験を満たす範囲を表しており、○が作動距離の仕様を満たす範囲を表している。両方の仕様を満たすのは内部磁石が  $\phi 5$  [mm] のとき、内部磁石間距離が 3 [mm] 4 [mm] の時であることが分かった。

### 【圧力測定結果と考察】

通常時において、くしゃみなどの突発的な尿道圧力の変化に対して、尿道を締め付け続けなければ尿漏れを起こしてしまう。図 2 のように疑似尿道に見立てた風船に注射器から圧力をかけ、連結シートが緩んでしまう圧力を測定した。その結果、今回の注射器から与えることができる最大の圧力である 13 [Pa] まで尿道が解放することはなかった。このことから、突発的な尿道圧力の変化でも尿漏れを防ぐことができることが分かった。

次に、外部磁石を近づけ、連結シートを開放状態にした後、尿道の圧力を上げていき、連結シートが緩む圧力を測定した。内部磁石間距離を 3 [mm] と 4 [mm] の 2 種類で 10 回測定した。平均がそれぞれ 6.8 [kPa], 6.6 [kPa] となり、6 [kPa] 台であった。開放を開始する圧力が高く、力むなどして、膀胱圧力を上げないと排尿できない可能性がある。そのため、開放開始圧力を下げる工夫を施す必要がある。

最後に、排尿後に尿を止める動作での圧力測定を行った。疑似尿道に圧力を加えたまま、外部磁石を反転して、尿道を締め付ける動作をさせ、連結シートが所望の動作をするか測定した。表 2(a) に内部磁石間距離が 3 [mm] の場合の結果、表 2(b) が 4 [mm] の場合の結果を示す。表中の“○”は所望の動作をしたことを表し、“△”は動いたが完全に締め付けることができなかったことを表し、“×”が全く動作しなかったことを表している。内部磁石間距離 3 [mm], 4 [mm] とともに、

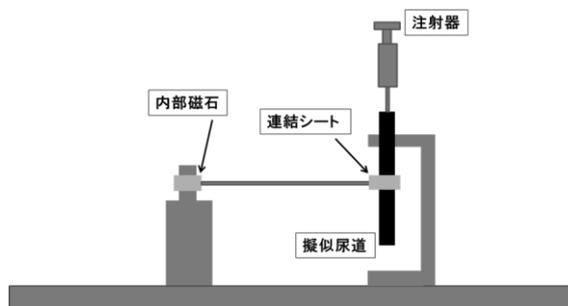


図 2 圧力測定装置の概略図

表 2 圧力印可状態での尿道締め付け実験

(a) 内部磁石間距離 3 [mm]

回数	圧力 [kPa]					
	0	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5
1	○	○	○	○	△	×
2	○	○	○	○	○	×
3	○	○	○	○	△	×
4	○	○	○	○	△	×
5	○	○	○	○	△	×
6	○	○	○	○	△	×
7	○	○	○	○	△	×
8	○	○	○	○	△	×
9	○	○	○	○	△	×
10	○	○	○	○	△	×

(b) 内部磁石間距離 4 [mm]

回数	圧力 [kPa]					
	0	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5
1	○	○	○	○	△	×
2	○	○	○	○	○	×
3	○	○	○	○	△	×
4	○	○	○	○	△	×
5	○	○	○	○	○	×
6	○	○	○	○	△	×
7	○	○	○	○	△	×
8	○	○	○	○	○	×
9	○	○	○	○	△	×
10	○	○	○	○	△	×

尿道に 0.4 [kPa] 以上の圧力がかかっていると尿道を締め付けることができなかった。通常の尿道圧は 1 [kPa] 程度であるため、このままでは尿を止めることができないことになる。今後、1 [kPa] 以上の圧力下でも締め付けられるような工夫をしていく必要がある。

### 参考文献

- [1] 発明の名称:人工括約筋, 発明者:遠藤 拓, 山口 脩, 遠藤 多恵子, 亀本 順志, 我妻 優, 出願日:平成 27 年 1 月 30 日, 特許出願公開番号:特開 2016-140457, 公開日:平成 28 年 8 月 8 日.

# 尿失禁治療装置の開発

遠藤 拓<sup>1)</sup>, 山口 脩<sup>2)</sup>

1) 日大工・電気電子 2) 日大工・生命応用

## 【緒論】

加齢や事故などにより、尿道括約筋が正常な動作が出来なくなる場合がある。重度な場合は、人工括約筋の埋め込み手術となる。市販の人工括約筋は尿道に巻いたカフにポンプで液体を流して圧迫し、カフの液体をリザーバに戻すことで尿道を緩和している。このため、ポンプの電池を交換するための手術も必要となり、患者の負担は大きい。

そこで、本研究では体外からの磁石で体内の磁石を駆動することにより、半永久的に使用できる人工括約筋を考案した<sup>[1]</sup>。図1に動作原理を示す。尿道の周りに三層構造(図2参照)をしたシートを巻きつけ、その一部を一層のシートだけになるようにしておく。2層目を通してあるワイヤーが引かれることにより、一層だけの部分が変形し、隣のシートを連結する。これにより、シート自体が短くなり、尿道を周囲から圧迫することができる仕組みである。ワイヤーの先は回転する2つの磁石の回転軸に取り付けられており、通常は内部磁石が対面状態で固定化され、ワイヤーを牽引している状態となる(図1(a)参照)。次に排尿時の説明をする。図1(b)のように、体の外から外部磁石を近づけ、内部磁石を回転させる。2つの磁石は平行状態となり、その回転により、ワイヤーが伸ばされた状態となる。これにより、連結シートの間の一層部分が引き伸ばされ、尿道の圧

迫を解き、排尿可能となる。

昨年の研究では通常状態でのくしゃみなどによる急激な圧力変化にどこまで耐えられるか、尿道に圧力がかかっていない状態でも尿道を開放できるか、逆に尿道に圧力がかかっている状態でも尿道を圧迫することができるか、の3つの状態での圧力測定を行った。それぞれ、平常時での耐久圧力の実験、低圧力下での開放実験、高圧力下での圧迫実験と呼ぶ。昨年の実験では2つ目及び3つ目の圧力下での動作において、所望の値が得られなかった。そこで、連結シートの改良を行い、再度3つの圧力測定を行ったので報告する。

## 【改良した連結シート】

図2に従来の連結シートとその破損個所の図を示す。シートの中を通っているワイヤーはシートの中央で玉止めされている。濃い色の部分は3層構造であり、白い部分は1層のみの部分である。

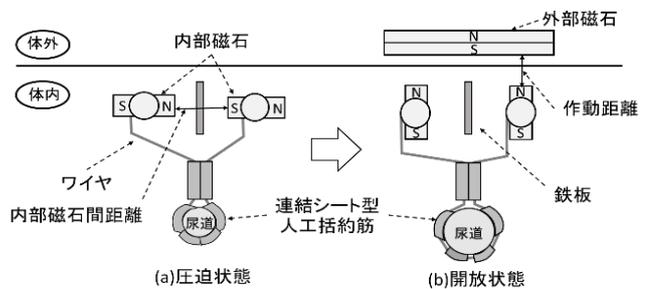


図1 連結シート型人工括約筋の動作原理

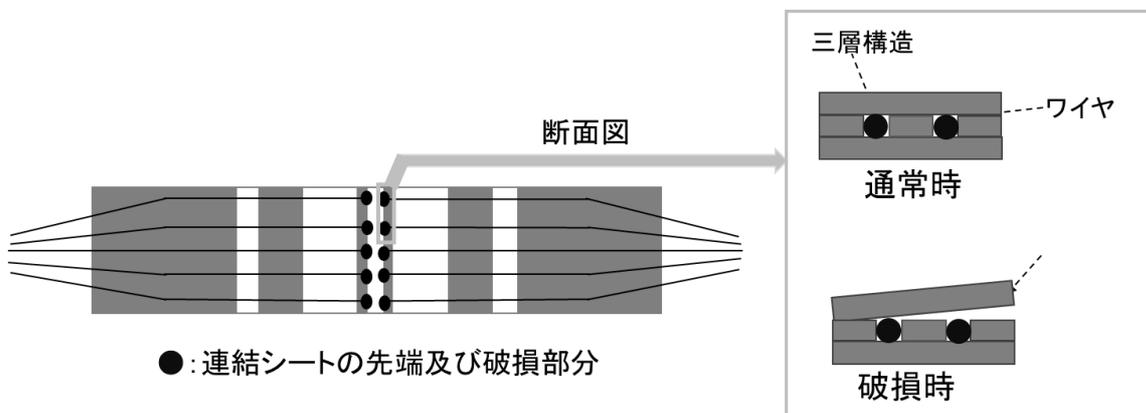


図2 従来の連結シートとその破損個所

ここで、ワイヤーが左右に引っ張られることによって白い部分に変形し、濃い部分が隣同士で連結する。ここで問題が起こった。右の四角枠のように3層構造が玉止めによって破壊され、剥離してしまった。そこで、ワイヤーを一本にし、玉止めによる破壊を防いだ。このままでは連結しないため、玉止めしていた部分とワイヤーを接着した。これにより、高い圧力をかけても連結シートが破損しなくなった。

### 【結果及び考察】

平常時での耐久圧力の実験を行った。内部磁石を対面状態にして、尿道を圧迫状態にした後、疑似尿道に圧力を印可して、どこまで耐えられるかを測定した。玉止め型では10回測定の平均で14.2 kPaまで耐え、ワイヤー一本型では倍近くの28.0 kPaまで耐えることができた。このため、くしゃみなどの突発的な膀胱圧上昇でも尿道の圧迫状態は維持できることが分かった。

次に低圧力下での開放実験を行った。尿意を催していなくとも外部磁石によって尿道を開放できるようにするには、尿道の圧力が2kPa以下でも開放動作ができることが望まれる。測定の結果を表1に示す。平均で6.6 kPaの圧力をかけなければ、開放動作が始まらず、2kPaには程遠い結果となってしまった。昨年の玉止め型の結果も平均が6.6 kPaであったことから、一本型にしたことによる効果は無かったと言える。

最後に高圧力下での圧迫実験を行った。これは、排尿中に尿を止めなければならない事態に陥った時に、確実に尿を止められるかの確認実験である。目標としては5kPaの圧力下でも閉まって欲しい。表2に測定結果を示す。目標の1/10の圧力である0.5kPaの圧力下でも動作に支障が出て、“△”という評価となってしまった。

今後は、開放における圧力の低下と圧迫における圧力の上昇を目指し、連結シートを改良していく予定である。

### 【結論】

連結シートを改良し、動作時の破損がない新しい人工括約筋を作製することができた。この新しい人工括約筋において、圧力下で3つの動作の確認を行った。一つ目は、通常時における突発的な

圧力上昇への耐久圧力である。従来型の約2倍の圧力まで耐えることができた。2つ目は低圧力下での開放圧力測定である。結果は6 kPaとなり、従来と変わらない値であった。しかも、目標の2 kPaにも届かなかった。最後が高圧力下での圧迫圧力測定である。目標の5kPaの1/10である0.5kPaでも動作に不安があることが分かった。今後は、連結シートを改良して、それぞれの目標圧力に近付ける予定である。

表1 低圧力下での開放実験結果

測定回数	圧力[kPa]
1	5.4
2	7.4
3	6.6
4	6.6
5	6.3
6	6.5
7	7.1
8	6.7
9	6.6
10	7.1
平均	6.6

表2 高圧力下での圧迫実験結果

測定回数	圧力[kPa]					
	0	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5
1	○	○	○	○	△	△
2	○	○	○	○	○	△
3	○	○	○	○	△	△
4	○	○	○	○	△	△
5	○	○	○	○	△	△
6	○	○	○	○	△	△
7	○	○	○	○	○	△
8	○	○	○	○	△	△
9	○	○	○	○	△	△
10	○	○	○	○	△	△

### 参考文献

- [1] 発明の名称:人工括約筋, 発明者:遠藤拓, 山口脩, 遠藤多恵子, 亀本順志, 我妻優, 出願日:平成27年1月30日, 特許出願公開番号:特開2016-140457, 公開日:平成28年8月8日.

# 回転磁石型人工括約筋の改良

遠藤 拓<sup>1)</sup>, 山口 脩<sup>2)</sup>

1) 日大工・電気電子 2) 日大工・生命応用

## 【緒論】

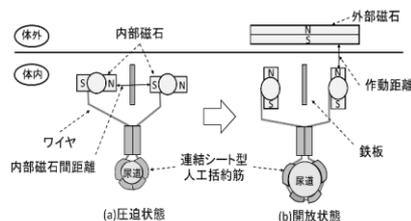
加齢や事故などにより括約筋の機能が弱まり、尿失禁をしてしまう患者が日本で 300 万人とも 400 万人とも言われている。このうち重度の場合には体内に人工括約筋を埋め込み、ポンプなどの機械で排尿を補助している。従来の人工括約筋はポンプを駆動させる電池を年一回交換する手術を行わなければならない、負担が大きかった。そこで本研究室では磁石を用いて半永久的に使用できる人工括約筋の提案をしてきた。最近では、図 1 に示したように、尿道の周りを周方向に移動して尿道を圧迫・緩和する、回転磁石連結シート型人工括約筋<sup>[1]</sup>を作製し、圧迫・開放の動作を確認した。

## 【回転磁石連結シート型人工括約筋の動作原理】

図 1 に回転磁石連結シート型人工括約筋の動作原理を示す。体内には尿道の周りを 3 層構造のシートが巻いてある。このシートの中層に紐が通っており、一部が最下層 1 枚のみになる箇所がある。紐が引っ張られることにより最下層のみの部分が折れ曲がり、隣り合う 3 層部分が連結する。これにより尿道を周囲から圧迫し尿を止めておく仕組みである。これらの引っ張り力は体内に留置している 2 つの内部磁石の回転により実現する。内部磁石は互いに対面状態となるように回転する。この際、紐を軸に巻きつけながら回転させれば、尿道を圧迫する状態とすることができる。次に排尿時の動作を説明する。(b) のように体の外から外部磁石を内部磁石を引き付ける方向で近付ける。内部磁石は紐を緩めながら回転するため、尿道の圧迫をとりて開放状態となり、排尿ができる。最後に、外部磁石の極性を変えれば(磁石を反対にすれば)内部磁石は対面状態に戻り、その後外部磁石を外しても対面状態を保持するのである。

これまでの研究で、連結シートが破損してしまう、尿道に圧力がかかっている状態で排尿を止める、膀胱圧が上がっていない状態で尿道を開放するといった、緊急事態での動作に不備があることが分かった。これらの状態に遷移するためには連結シートが尿道の表面を滑らないとしないが、実際は連結シートと尿道の摩擦が大きく、滑らかに動かないことが動作不備の原因と考えた。そこで今回は、連結シートではなく液体を管に通して、それが膨らむことによって尿道を圧迫する仕組みを考えたい。

図 1 連結シート型人工括約筋の動作原理



## 【回転磁石型人工括約筋の改良】

連結シート型括約筋はシートと尿道の間の摩擦が問題であった。そこで、シートの中を液体が通る経路を作製し、それが膨らむことによって尿道を圧迫させることを考えた。作製した括約筋の写真を図 2 に示す。連結シート型と同様、尿道に巻きつけるため、シートの横方向が尿道の周方向、縦が尿道の長さ方向となる。尿道を周囲から圧迫するにはシートの横方向に経路があれば良いのだが、一ヶ所で抑えることにより、尿道の血流障害がおこることを懸念し、複数回蛇行するような経路を考えたい。写真の B の部分に注目して欲しい。作製したシートは 2 種類ある。6 回蛇行するものを 6 流路型 (a) と呼び、その倍の 3 回蛇行するものを 3 流路型 (b) と呼ぶことにする。この B の流路へ液体を送り込むのは A の部分の膨らみである。この部分を潰すと液体が B の部分に送られ、B の部分が膨らむという仕組みである。ここで、A, B 両部分以外が膨らむのは効率が悪い。そこで、

途中の部分には厚めのフィルムを貼り、A部分の変形分が全てB部分の変形に使われるような工夫をした。

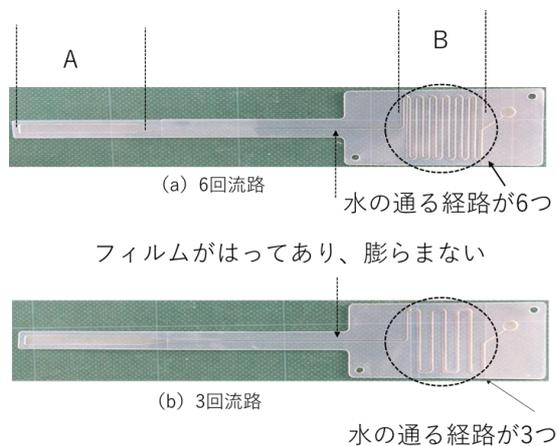


図2 流路型人工括約筋

次にA部分を押す機構を説明する。磁石を用いてポンプ機能を実現するには、シートのA部分を磁石と磁性体で挟む形式が簡単である。Aの左端から右端に向かって押すようにすれば効率よくB部分へ液体を送ることができる。そこで、図3のようにこれまで通りの回転磁石の機構はそのままにして、回転磁石の外周の一部に磁性体を配置し、それらの間にシートのA部分を挟むようにした。また、磁性体にはバネ性を持たせた。これにより対面状態（通常状態(a)）の時、磁性体は引き付けられ易く、平行状態（排尿(b)）の時は引き付け難くなる。通常状態では尿道からの圧力があっても通常状態を保持しなければならず、排尿時にはB部分の液体がA部分へ戻ってこなければならないためである。

### 【結果及び考察】

3回流路のシートに赤色に染色した水を注入したところ2.8[m l]まで入った。その後、A部分を指で押したところ、フィルムを貼った部分は膨らまず、B部分が膨らんだ。しかし、目で見て膨らみが分かるほどではなく、反射光が変化した程度であった。入れた水の量が少なすぎたため

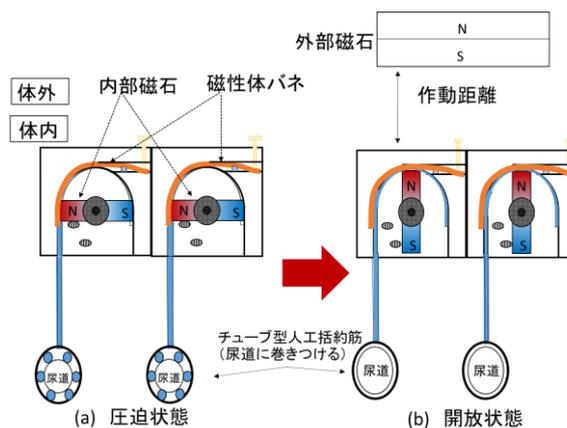


図3 回転磁石型ポンプの構成図

と考えている。回転磁石を用いたポンプを作製した。磁性体バネとして、0.08[mm]と0.15[mm]の2種類を用いて、外部磁石を近付けたときの作動距離測定の実験を行った。外部磁石として小さい順に $\phi 23[mm] \times 25[mm]$ 、 $30[mm] \times 30[mm] \times 20[mm]$ 、

$\phi 50[mm] \times 10[mm]$ の3種類を使った。結果を表1に示す。作動距離の目標は30[mm]とする。0.08[mm]では $\phi 50[mm] \times 10[mm]$ の一番大きな磁石の時に32.7[mm]と仕様を満たした。0.15[mm]では一番磁石の他に $30[mm] \times 30[mm] \times 20[mm]$ の磁石でも仕様を満たした。しかし、一番小さな磁石ではどちらも仕様を満たすことができなかった。携帯することを考えると外部磁石はなるべく小さい方が好ましい。従って、更なる工夫が必要である。

巻きつけ部分、回転磁石部分のそれぞれが動作することは確認できたが、組み合わせて所望の動作をするかは、まだ確かめていない。今後確認をし、動作に不備がある場合は改善していく予定である。

表1 作動距離測定結果

	バネ0.08mm	バネ0.15mm
$\Phi 23 \times 25\text{mm}$	15.7mm	19.6mm
$30 \times 30 \times 20\text{mm}$	28.7mm	30.6mm
$\Phi 50 \times 10\text{mm}$	32.7mm	34.6mm

参考文献

[1] 発明の名称：人工括約筋，発明者：遠藤拓，山口脩，遠藤多恵子，亀本順志，我妻優，出願日：平成27年1月30日，特許出願公開番号：特開2016-140457，公開日：平成28年8月8日。

近年、周辺の微細環境変化に呼応して蛍光強度、波長を変化させる様々な環境応型蛍光核酸が報告されている。環境応型蛍光核酸を導入したプローブが実現すれば、DNA や RNA などの核酸の検出や SNPs タイピングのみならず、核酸の構造変化のモニタリング、生体内での RNA の分子イメージングなど様々な分野への応用が可能となる。このようなことから我々は、環境応型蛍光核酸の開発を行い、蛍光 DNA プローブへの応用についての検討を行ってきた。特に、DNA の二重鎖形成時の構造変化や一塩基変異が生じた際の微細な環境変化に着目し、環境応型蛍光核酸塩基を用いた遺伝子検出ツール・手法の開発に取り組んできた。

これまでに我々は、オリゴ DNA 鎖に導入されたある種の蛍光性核酸が、標的 DNA と二重鎖になった時にのみ、極性環境変化を識別して発光する現象を見出し、その性質を応用して、特定の核酸塩基と塩基対を形成した時にのみ発光を発する蛍光性核酸塩基を発表している。しかしながら、この種の蛍光核酸塩基は、発光波長が約 400 nm 前後と短いことや、シグナルとノイズの比 (S/N 比) が不十分なこと、蛍光強度が変化するのみで発光波長はシフトしないことなどから、高感度で一塩基の違いを検出できなかった。そのため、さらに高機能化された蛍光核酸の開発が求められていた。この5年間の研究を通して、極性、粘性、pH などの蛍光核酸塩基周辺の様々な微細な環境変化に応じて蛍光強度や波長を鋭敏に変化させる環境応型蛍光核酸塩基の開発を行った。

### 1) 新規 3 位置換 3-デアザプリンヌクレオシドの開発

我々はこれまでに、粘度環境変化に伴って分子の平面-ねじれ構造が変化し、それに伴って波長の短い LE 発光と波長の長い ICT 発光の 2 種類の発光が切り替わる新しい環境応型蛍光核酸塩基の開発に成功している。この修飾塩基を含むオリゴデオキシヌクレオチド鎖は、マッチであるチミンと水素結合を形成した際に、DNA メジャーグループに突き出された蛍光色素部位が、ねじれ構造になることで LE 発光を示すことが明らかになっている。したがって、相補鎖側の相手塩基のマッチ-ミスマッチの違いによって、発光モードが切り替わることで、より鋭敏に発光波長を変化させて識別することができる遺伝子プローブとして有用である。そこで、LE 発光と ICT 発光の 2 種類の発光を示す新たな蛍光核酸のデザインを行い、DNA 二重鎖形成時に溝の

幅が狭いマイナーグループの環境をモニターできるような 3 位置換 3-デアザプリンヌクレオシドの開発を行った (Fig. 1)。

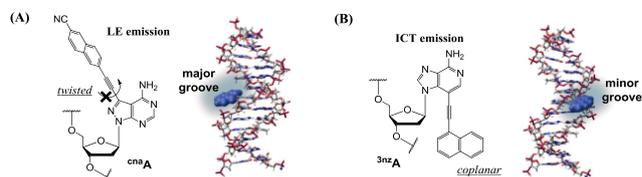


Figure 1. Structure of (A: previous work) 8-aza-7-deaza-2'-deoxyadenosine derivative **8nzA**, and (B: this work) 3-deaza-2'-deoxyadenosine derivative **3nzA**.

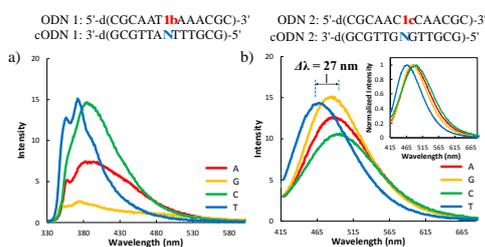
新たに開発した **3nzA** を含む ODN プローブは、相補鎖の相手塩基がマッチとなるチミンの場合にのみ ICT 由来の発光が観測され、発光波長変化で対面塩基の識別を行うことに成功した。また、二重鎖形成時に修飾塩基の近傍に GC 塩基対が存在するような配列でも蛍光消光を受けないことが確認でき、プローブとして有用であることがわかった。

### 2) 新規 7 位置換 8-アザ-7-デアザ-2'-デオキシアデノシン誘導体の開発

DNA 二重鎖のマイナーグループの環境をモニタリング可能な 3 位置換 3-デアザプリンヌクレオシドと同様のコンセプトに基づき、DNA 二重鎖のメジャーグループの環境をモニタリングすることが可能であると考えられる 7 位置換 8-アザ-7-デアザ-2'-デオキシアデノシン誘導体の開発を行った。

合成により得られた蛍光ヌクレオシドモノマーに対して極性環境の異なる様々な溶媒中で蛍光スペクトルを測定した結果、ナフトレン部位に置換基を含まない化合物では、溶媒の極性変化に伴う発光波長変化がそれほど見られないのに対して、置換基を導入した場合には、発光波長変化が大きくなることがわかった。特に、2-ナフトニトリルを含む化合物と 1-ナフトルアミンを含む化合物は、より優れたソルバトクロミックな光学特性を示すことがわかった。続いて、これらのヌクレオシドのホスホロアミダイトユニットを合成し、DNA 自動合成機により ODN 鎖へ導入した。合成した ODN 鎖を相補鎖とハイブリダイズさせ、 $T_m$  測定を行った結果、対面塩基がチミン以外では、 $T_m$  値の大きな低下がみられた。従って、今回開発した 7 位にナフトル基を有する 8-アザ-7-デアザ-2'-デオキシアデノシン誘導体は、チミン塩基とのみワトソン-クリック型の塩基対を形成することが確認できた。さらに蛍光スペクトルの測定を行ったところ、対面塩基がチミンの場合にのみ、発光波長の短波長シフトがみられた。以上の

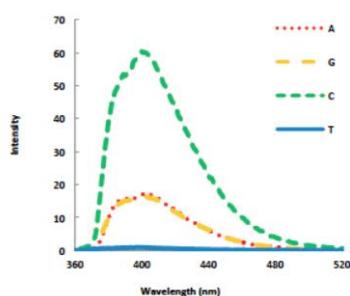
結果から新規7位置換 8-アザ-7-デアザ-2'-デオキシアデノシン誘導体を含む ODN プローブは対面塩基のチミンを蛍光波長変化で識別可能なことが明らかとなった (Fig. 2)。



**Figure 2.** Fluorescence spectra of (a) 2.5  $\mu$ M ODN 1 hybridized with 2.5  $\mu$ M cODN 1 (N = A, G, C, or T) and (b) 2.5  $\mu$ M ODN 2 hybridized with 2.5  $\mu$ M cODN 2 (N = A, G, C, or T) (50 mM sodium phosphate, 0.1 M sodium chloride, pH 7.0, r.t.). Inset: Normalized fluorescence spectra.

### 3) ピレンの蛍光消光を利用したチミン塩基識別プローブの開発

続いて、新たに、蛍光消光を利用することで高感度で対面塩基 (チミン塩基) を識別できる新規蛍光核酸塩基の開発を行った。本研究で開発した、非 $\pi$ 共役系リンカーを有するピレン含有3デアザ-2'-デオキシアデノシン **Py3zA** は、オリゴデオキシヌクレオチド (ODN) 鎖に導入して相補鎖とハイブリダイズさせた際に、**Py3zA** の対面塩基がミスマッチの時に強い蛍光発光を示すことがわかった。それに対して、対面塩基がマッチとなるチミン塩基の場合には、ピレンの蛍光発光が強く消光されることがわかった。この性質を利用することで、対面のチミン塩基を非常にクリアに識別可能であることがわかった。



**Figure 3.** Fluorescence spectra of 2.5  $\mu$ M ODN1(**Py3zA**) hybridized with 2.5  $\mu$ M cODN1 (N = A, G, C, T) (50 mM sodium phosphate, 0.1M sodium chloride, pH 7.0, r.t.).

実際にプローブ鎖を標的 DNA とハイブリダイズさせて蛍光スペクトルを測定したところ、プローブ鎖単独の場合、あるいは対面塩基がミスマッチ (A, G あるいは C) の場合には、ピレンの強い蛍光発光が観察されたのに対して、対面塩基がマッチとなるチミン塩基の場合には、強い蛍光消光が確認された (Fig. 3)。さらに、この蛍光消光は、**Py3zA** の前後の塩基配列に制限されないこともわかった。このようなプローブは、核酸の微細構造解析や遺伝子診断のためのツールとしての利用が

期待される。

### 4) 新規プローブへ応用可能な PNA モノマーの開発

天然の DNA や RNA は生体内においてヌクレアーゼなどの酵素によって容易に分解されてしまうためプローブを作成するには、酵素分解されないような工夫を施す必要があるが、非天然の構造を有する PNA は、酵素に耐性であり、細胞に対して用いるプローブとして応用しやすい。また、PNA には DNA や RNA に存在するようなリン酸部位の電荷が存在しないため、相補鎖とハイブリダイズする際の安定性に対する塩濃度の影響が少ないということが知られている。さらには、リン酸部位の負電荷が存在しないために静電反発の影響が小さく、PNA/DNA の 2 重鎖は DNA/DNA の 2 重鎖よりも強い結合を形成することが知られている。しかしながら、PNA を実際にプローブとして利用しようと考え、いくつかの問題点があることが知られている。その代表的なものの一つとして、溶解性の悪さが挙げられる。PNA は、その非イオン性の構造のために、水溶液中で凝集してしまい溶解性が低下してしまうことがしばしば見られる。また、それに伴って同様の理由により細胞膜透過性も低下し、細胞への導入が困難なケースもしばしば見受けられる。そこで、PNA に親水性置換基を導入した新規 PNA モノマー **Upeg1** を合成し、それを導入した PNA 鎖を作成して、その特性、特に細胞膜透過性についての評価を行った。

未修飾の PNA 鎖 (unmodified PNA) と、親水性基を含む **Upeg1** を 1 ユニット含む PNA1 (**Upeg1**)、ならびに **Upeg1** を 3 ユニット導入された PNA3 (**Upeg1**) を作成し、HPLC により、精製を行った後、標的 DNA 鎖とハイブリダイズさせて融解温度を測定し、さらに CD スペクトルを測定した。その結果、ピリミジン塩基の 5 位にかさ高い親水性ユニットを導入しても二重鎖形成能にほとんど影響を与えないことが分かった。また、HPLC の保持時間の比較により細胞膜透過性についての評価を行った結果、ユニット数を増やすことにより、細胞膜透過性が向上することが示唆された。これらの親水性基を導入した PNA 鎖と新規環境感応型蛍光 PNA を組み合わせることで、酵素耐性を有するプローブが開発できると考えられる。

【参考文献】 Y. Saito, A. Suzuki, T. Yamauchi, I. Saito, *Tetrahedron Lett., Memorial Symposium-in-Print for Harry Wasserman*, 2015, 56, 3034-3038.

# 治療・予防・診断を目指した分子の開発

春木 満, 根本 修克, 市川 司

日大工・生命

## 1. 研究の目的

Active aging を達成するうえで、癌や脳疾患・高血圧など高齢化に伴って増加する疾患や、B型肝炎など完治の困難なウイルス性感染症の予防・治療は重要な課題である。そこで、このような疾患に対して、治療薬や予防・診断法の開発を目指している。

## 2. ポリシロキサン誘導体による DNA の細胞へのターゲティング

核酸医薬は従来治療が困難である疾患に有効な医薬品として期待されているが、体内での分解を防ぎ、標的細胞にのみに選択的に送達するための効率的なキャリアの開発が課題となっている。我々は、ポリシロキサンを基盤とし、アルキンを有するイミダゾール誘導体により四級化を行ったカチオン性両親媒性ポリマー (PI<sub>m</sub>) を開発しており (図 1)<sup>1)</sup>、これにクリック反応によりターゲティング分子を付加し、目的細胞に特異的に核酸を送達することを目指している。

まず、肝細胞に特異的なガラクトースをクリックケミストリーにより付加した PI<sub>m</sub>-lac を用いて DNA 複合体を作製し、ルシフェラーゼアッセイにより細胞への取り込みを調べた。その結果、PI<sub>m</sub>-lac を用いた場合、肝細胞由来の HepG2 細胞へは PI<sub>m</sub> を用いた場合に比べて約 30 倍多く取り

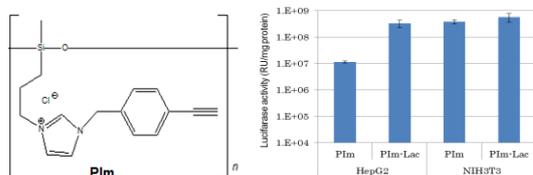


図 1 Lactose を付加した PI<sub>m</sub> による DNA 導入効率の解析

込みがみられたが、NIH313 細胞ではこのような差は見られなかった (図 1)。したがって、PI<sub>m</sub>-lac により HepG2 細胞へ特異的に核酸を送達できることが示された<sup>2)</sup>。

次に、グリオーマ細胞への核酸送達を目指した。脳腫瘍のうちでも特に悪性度が高いグリオーマには効果的な治療法がなく、その開発が求められている。グリオーマに薬剤を特異的に送達することは、その手段のひとつとして期待されている。さらに、グリオーマ細胞 (U87-MG) 表面に発現している上皮成長因子受容体 (EGFR) を標的とし、EGFR に特異的に結合するペプチド (GE-11) を連結した PI<sub>m</sub> を用いてグリオーマ細胞特異的遺伝子送達を行っている。しかしながら、PI<sub>m</sub> は合成収率が悪く、再現性良く良好な品質の標品を得ることが困難であったため、新たな誘導体 (PI<sub>m</sub>2) の合成を行った。GE-11 ペプチドを PI<sub>m</sub>2 に付加してグリオーマ細胞への DNA の取り込みを調べたところ、PI<sub>m</sub> に比べて約 10 倍多く取り込まれた (図 2)。しかしながら、PI<sub>m</sub>2 は PI<sub>m</sub> に比べて細胞への取り込み効率は 100 倍程度低くなっていた。その原因として、DNA との結合が弱いこと

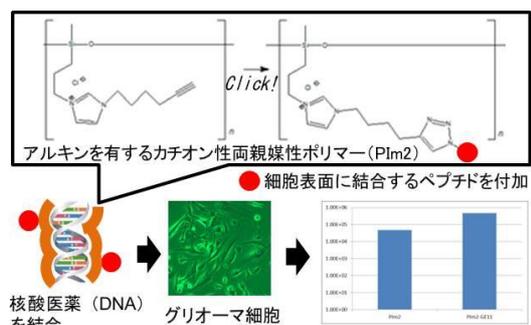


図 2 EGFR 結合ペプチドを付加した PI<sub>m</sub>2 によるグリオーマ細胞への DNA の送達

や、細胞毒性が高いことが考えられる。このような性質を改善するためには、側鎖にフェニル基を導入するなどの方法が考えられる。また、細胞への取り込み効率を高めるために、連結するペプチドの種類を多くすることも検討している。

### 3. 細胞内における RNase H 分解を利用したアクチベータブル蛍光プローブの開発

癌組織や動脈硬化プラークなどの病変部を可視化して識別することは、疾患の診断や外科的切除での取り残し防止のために重要である。蛍光分子を用いて検出する場合、患部以外に残存するバックグラウンドの蛍光が検出の妨害となる。そこで、遊離の状態では蛍光を生じず、患部に取り込まれた場合のみ蛍光を発するアクチベータブル蛍光プローブが有用と期待される。本研究では、細胞内の RNase H により分解されることで蛍光を発するアクチベータブル蛍光プローブの開発を目指した。5' -fluorescein ラベルした RNA と 3' -quencher (BHQ1) ラベルした DNA を用いて molecular beacon 型 DNA/RNA ヘテロ二重鎖を調製し、lipofectamine により RAW264 マクロファージ細胞に導入したところ、細胞内に蛍光が検出された。したがって、細胞内の RNase H により RNA 鎖が分解されたことにより fluorescein が遊離し、蛍光を発したと考えられる。次に、動脈硬化プラークに浸潤しているマクロファージに選択的にプローブを取り込ませることにより、動脈硬化を診断することを目指した。そのために、マ

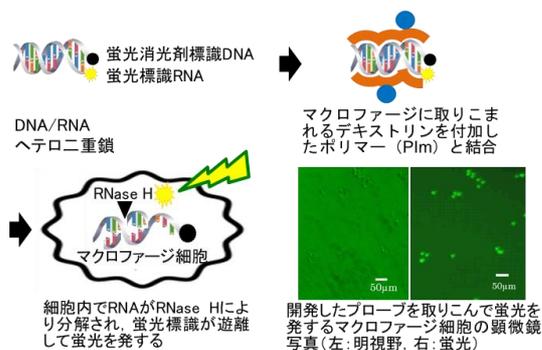


図3 DNA/RNA ヘテロ二重鎖蛍光プローブの RAW264 マクロファージ細胞への取り込み

クロファージに取り込まれるデキストランを付加した PIm2 (PIm2Dex) を作成した。PIm2Dex を用いてプローブをマクロファージ細胞に取り込ませることにより蛍光を生じ、マクロファージ細胞を検出できることが示された (図3)。

### 4. アミロイドβペプチド凝集の検出法の開発

#### (1) 金コロイドを用いたアミロイド凝集検出法の開発

アルツハイマー病は脳内でアミロイド・ペプチド (Aβ) が凝集して老人斑 (アミロイド斑) として沈着し、やがて神経細胞が死滅することから、アルツハイマー病は Aβが原因というアミロイド仮説が有力となっている。現在アルツハイマー病の効果的な治療法はなく、進行を抑制する効果のある薬しかないことから、早期発見・早期診断が大切となっている。そのような診断法の開発を目指し、Aβを付加した金コロイドの作成を行うために、アルキンおよびチオールを導入したカチオン性ポリシロキサン誘導体 PIm-SH の合成を行った (図4)。アジド化した Aβ を PIm-SH にアルキンを介してクリック反応により結合し、HAuCl<sub>4</sub>を加えた後、NaBH<sub>4</sub> で還元することにより金コロイドを作製した。作製した金コロイドおよび Aβを添加した金コロイドを図4に示す。15 μM 以上の濃度になるよう Aβの凝集を加えた結果、凝集を確認した。これは、金コロイドに付加した Aβと添

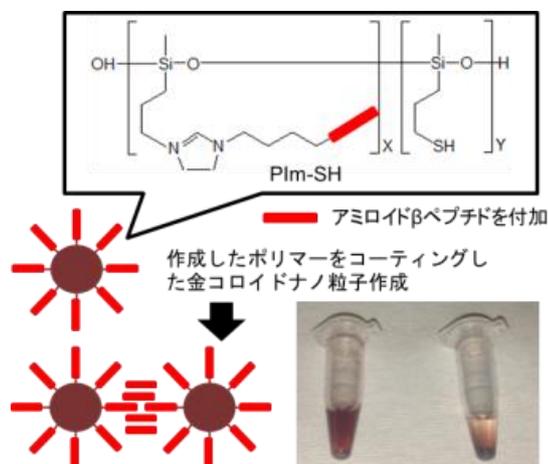


図4 PIm-SH を用いて作製した金コロイドによるアミロイドβペプチドの検出

加した A $\beta$ が凝集することで生じたと考えられる。抗 A $\beta$ 抗体を結合した金コロイドにより A $\beta$ の凝集を検出した報告があるが、検出できる A $\beta$ の凝集の濃度は本研究と同程度であり、本研究で作製した金コロイドは高価な抗体を使用しないのでコスト面で優れていると考えている。

## (2) 蛍光偏光解消法を用いたアミロイド凝集検出法の開発

アミロイド  $\beta$  ペプチド (A $\beta$ 12-28) および fluorescein ラベルした A $\beta$ 12-28 をモル比 10:1 の割合で hexafluoroisopropanol (HFIP) に溶解した後真空乾燥し、最終濃度 20  $\mu$ M となるように 10% HFIP を含む 50 mM リン酸ナトリウム緩衝液 (pH 7.1) に溶解し、同緩衝液に懸濁した A $\beta$ 12-28 を最終濃度 2  $\mu$ M になるように加えて蛍光偏光解消度を測定した。その結果、継時的に偏光度の増大がみられ (図 5)、これは A $\beta$ の凝集によると考えられる。偏光度が上昇した後、アミロイド凝集を解消させる効果が報告されているクルクミンを最終濃度 37  $\mu$ M となるように加えると偏光度の減少がみられ、凝集の解消が観測できたと考えられる。これを利用してアミロイド凝集を抑制する化合物の探索を生薬および生薬由来化合物ライブラリーを用いて行った。その結果、Dimethylesculetin, Sennoside A, Aucubin などの化合物が顕著にアミロイド凝集を抑制することを初めて見出した (図 5)。これらの化合物は

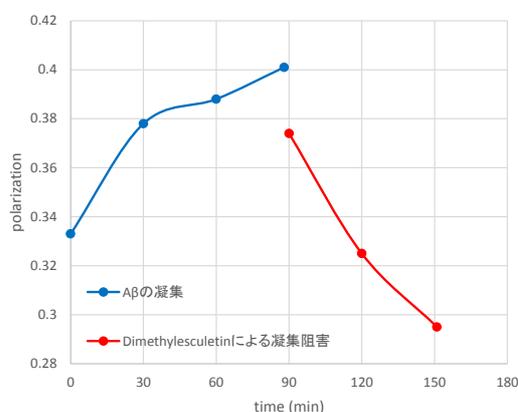


図5 A $\beta$ 凝集による蛍光偏光度の経時変化と Dimethylesculetin による凝集阻害

アルツハイマー病の予防に有効である可能性が期待される。

## 5. ポリフェノール類による上皮型ナトリウムチャンネルの発現抑制効果の解析

腎臓細胞に存在する上皮性ナトリウムトランスポーター (ENaC) の過剰発現は食塩感受性高血圧の原因となる。ENaC の mRNA の合成を抑えることが出来れば、食塩感受性高血圧の予防に効果があると期待される。ENaC は  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  のサブユニットからなり、3つのサブユニットを全部抑制できるほうが高い効果を示すと期待される。フラボノイドの一種である Quercetin は、 $\alpha$  ENaC 発現抑制効果が報告されているが、 $\beta$  ENaC および  $\gamma$  ENaC 発現も抑制されるかは興味深い。そこで、Gingerol 誘導体や他のポリフェノール類による  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  ENaC 発現抑制効果を解析した。解析は、アフリカツメガエル腎臓由来 A6 細胞に浸透圧ショックを与えることにより ENaC を発現誘導し、リアルタイム PCR を用いて ENaC mRNA を定量することにより行った。

その結果、S 体および R 体 Gingerol 誘導体、Curcumin, Piceatannol, Zingerone, Quercetin に  $\beta$ ,  $\gamma$  ENaC 発現抑制効果がみられた (図 6)。低浸透圧ショックにより p38 MAP キナーゼの活性化が引き起こされ  $\beta$  ENaC 遺伝子、 $\gamma$  ENaC 遺伝子の転写が促進されることが報告されている<sup>3)</sup>。今回効果を示した化合物は Tyrosine と構造に類似

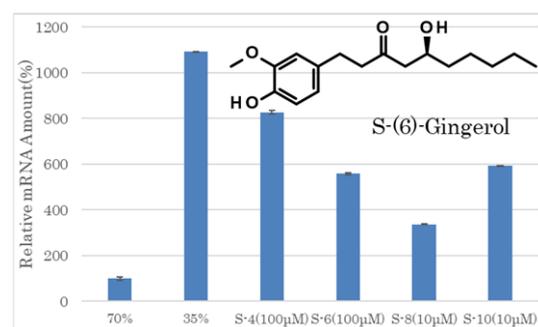


図6 S体 Gingerol 誘導体による  $\beta$ ENaC 発現抑制効果

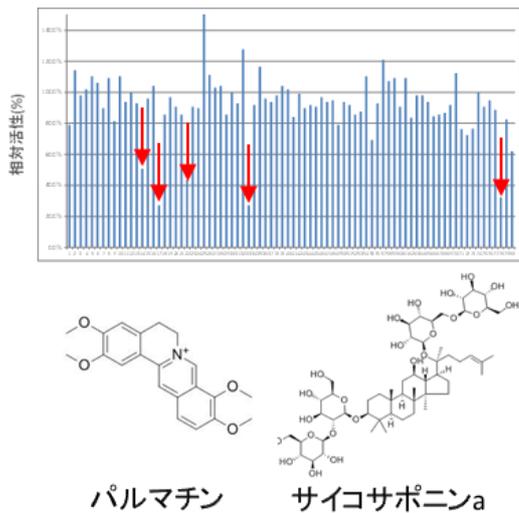


図7 MTH1 を阻害する生薬由来化合物のスクリーニング結果 (上) と MTH1, HBV RNase H を阻害する生薬由来化合物の例 (下)

性があるため、p38MAPK による Tyrosine のリン酸化を阻害し、 $\beta$ ,  $\gamma$ -ENaC 遺伝子の転写が抑制されたと考えられる。

## 6. 既承認薬ライブラリーを用いた新規薬効探索

LTT バイオファーマ社との共同研究により 1241 種の既承認薬ライブラリー、富山大学和漢医薬学総合研究所の探索研究プロジェクトにより生薬エキス (120 種)、生薬成分化合物ライブラリー (96 種)、および漢方方剤エキス (42 種) の提供を受けた。これらのライブラリーを用いて、酸化ヌクレオチド分解酵素 MTH1 及び B 型肝炎ウイルス逆転写酵素 RNase H 阻害剤の探索を行った。

### (1) MTH1 阻害剤の探索

癌細胞は酸化ストレスを多く受けるため、酸化されたヌクレオチドを分解する MTH1 の発現が上昇する。MTH1 の活性を阻害すると癌細胞を死滅させることができ、普遍的な抗癌剤となると期待されている。そこで、MTH1 の活性を阻害する化合物の探索を目的とした。MTH1 の活性は、基質として dGTP を用い、その分解により生じるピロリン酸を発色させて検出した。化合物を 0.1 mM の濃度で加え、生薬由来化合物についてスクリーニングを行った。これまで既承認薬ライブラリーの化合物については 8 種について顕著な活性の

阻害がみられた。そのうち 1 種については 1.3  $\mu$ M で 50% の活性を阻害した。また、脳腫瘍 (グリオーマ) 細胞に対する抗癌活性を確認し、1 種については 100  $\mu$ M において正常細胞には毒性を示さず、グリオーマに細胞のみに顕著な毒性を示した。生薬由来化合物についてはバイカリン、ベルベリン、カピラリシン、硝酸デヒドロコリダリン、塩化パルマチンに 50% 以上の阻害がみられた (図 7)。次に、生薬エキスを 0.2 mg/mL の濃度になるように加えた場合の結果、オウバクにおいて 50% 以上の阻害が見られた。ベルベリン、デヒドロコリダリン、パルマチンは構造式が類似しており、ともに阻害活性を有することは順当といえる。また、パルマチンを含むオウバクにも阻害活性がみられたこととも合致する。漢方方剤エキスについては 0.2 mg/mL の濃度で加えてスクリーニングを行い、黄蓮解毒湯、半夏白朮天麻湯について 50% 以上の阻害がみられた。

### (2) B 型肝炎ウイルスおよび HIV 逆転写酵素 RNase H 阻害剤の探索

B 型肝炎ウイルス (HBV) の増殖に必須である逆転写酵素の RNase H 活性を阻害することにより、ウイルスの増殖を抑える薬剤の探索を目的とした。RNase H の活性は、基質として molecular beacon 型 DNA/RNA ヘテロ二重鎖を用い、その分解により生じる蛍光により検出した。既承認薬ライブラリーの化合物を 0.1 mM の濃度で加え、これまで 400 種類の化合物についてスクリーニングを行った。このうち 6 種について、顕著な活性の阻害がみられた。これらの化合物については、さらに詳しい解析を行う予定である。生薬由来化合物の化合物を 0.1 mM の濃度で加えた結果、Alisol A, Astragaloside IV, Ginsenoside-Rb1, Ginsenoside-Rc, Ginsenoside-Rd, Icariin, Saikosaponin a, Saikosaponin b2, Saikosaponin c, Saikosaponin d, Timosaponin A-III に顕著な

阻害がみられた。これらの化合物は Icariin を除きトリテルペノイドまたはステロイド骨格を有しており、このような構造が RNase H の活性阻害に必要と考えられる。また、Alisol A, Astragaloside IV, Saikosaponin には B 型肝炎ウイルス増殖抑制効果が報告されており、本研究によりその阻害効果は逆転写酵素の RNase H 活性の阻害によることが示唆される。また、Ginsenoside Rb1, Rc, Rd, Icariin については HBV 増殖抑制効果は報告されておらず、本研究により初めて HBV 逆転写酵素の RNase H 活性を阻害することが示された。

HBV RNase H は、HIV RNase H 阻害剤に感受性であると報告されている。そこで、HIV RNase H に対しても同様に生薬由来化合物ライブラリーによるスクリーニングを行った。その結果、Alkannin, Baicalein, Bisdemethoxycurcumin, Bufalin, Curcumin, Demethoxycurcumin, (-)-Epigallocatechin Gallate, Hirsutine, (Z)-Ligustilide, Sennoside B, Shikonin に顕著な阻害がみられた。このうち、Baicalein, (-)-Epigallocatechin Gallate, Sennoside B, Shikonin については、HIV RNase H を阻害するこ

とが既に報告または予測されている。Curcumin は HIV 逆転写酵素を阻害すると報告されており、本研究によりその阻害効果は逆転写酵素の RNase H 活性の阻害によることが示唆される。Hirsutine, (Z)-Ligustilide については HIV 増殖抑制効果は報告されておらず、本研究により初めて HIV 逆転写酵素の RNase H 活性を阻害することが示された。これらの化合物は、すべて HBV RNase H を阻害する化合物とは異なっており、本研究の結果からは HBV RNase H は、HIV RNase H 阻害剤に必ずしも感受性ではないと考えられる。

#### 【謝辞】

本研究は LTT バイオファーマ社との共同研究として、また平成 28 年度富山大学和漢医薬学総合研究所の共同利用・共同研究助成を受けて行われました。ここに感謝の意を表します。

#### 【参考文献】

- 1) Kihara, Y., Ichikawa, T., Abe, S., Nemoto, N., Ishihara, T., Hirano, N., and Haruki, M., *Polym. J.*, 46, 175-183 (2014).
- 2) Kihara, Y., Maeda, R., Imaizumi, A., Ichikawa, T., Nemoto, N., Ishihara, T., Hirano, N., and Haruki, M., *J. Nanosci., Nanotech.*, 17, 5081-5089 (2017)
- 3) 新里直美, 丸中良典, 大豆たん白質研究, 9, 147-152 (2006).

私立大学戦略的研究基盤形成支援事業・報告  
 ラマン分光法による診断法の開発  
 田中 裕之・沼田 靖・小林 厚志 (日大工・生命)

【序論】

ラマン分光法は赤外線吸収スペクトル (IR) と同様に、分子の振動準位の情報を得ることができる (Figure 1)。

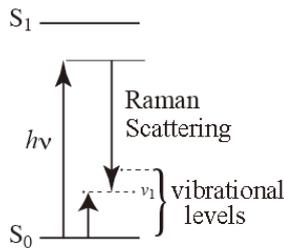


Fig. 1 Energy diagram of Raman scattering.

ラマン分光法の利点として、①分子の散乱現象を利用するため、どんな分子・相にも適応可能である。②水のピークが大きく現れないため、水溶液でも利用可能である。③励起光にレーザーを用いるため、高分解能である。そのため、分子の構造や定性分析によく用いられてきた。しかし、散乱現象を利用するため入射光の強度にラマン強度は依存する。そのため、定量分析にはあまり用いられてこなかった。これまでの研究において、入射光強度や基準試料のラマン強度に対する試料のラマン強度比が濃度に比例することを見だし、種々の系に応用してきた。

本プロジェクトにおいて、我々のグループでは疾病関連物質の定量分析をラマン分光法で行うことを目標とした。この研究で、アミノ酸や脂質、糖のラマンスペクトルから強度比が濃度に比例することを見いだした。また、通常細胞とがん細胞のラマンスペクトルを比較し、がん特有のピークを見つけることについても研究を行なった。

(1) アミノ酸

アミノ酸の定量分析には高速液体クロマトグラフィ (HPLC) が広く用いられている。この方法は非常に高感度で再現性が良いという利点があるが、アミノ酸は発色団をもっていないものが多いので、カラムによる分離の前または後に誘導體化を行い、検出する必要がある。そのため、分離することなしに、アミノ酸混合溶液を同時定量できる方法を開発することが本研究の目的である。本研究ではラマン分光法をアミノ酸水溶液の定量分析に応用することを試みた。この研究におい

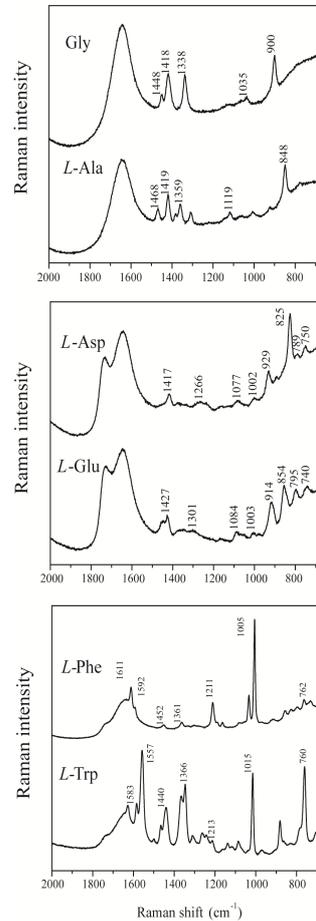


Fig. 2 Raman spectra of amino acids.

て、L-アラニン、L-グルタミン酸、L-アスパラギン酸、L-フェニルアラニンおよびL-トリプトファン の 6 種のアミノ酸およびそれらアミノ酸混合溶液における定量分析結果を報告する。

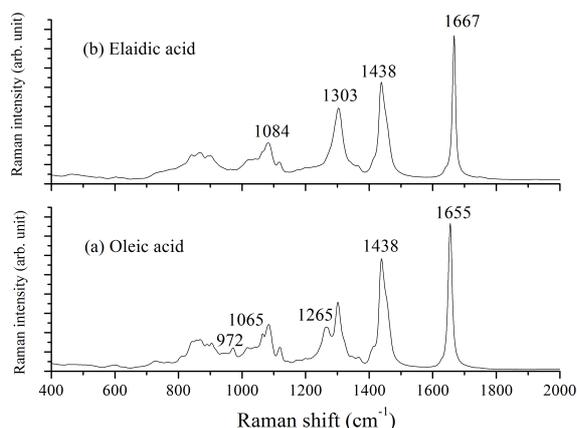
Figure 2 にアミノ酸のラマンスペクトルを示す。同じ振動モードであっても置換基の違いにより、ラマンピークが異なることがわかる。種々の濃度に対して各分子の特有のラマンピーク強度比をプロットすることにより検量線を得た。その検量線は良い直線性を示し、ラマン分光法により、定量分析が可能であることを示した。

(2) 脂肪酸

脂肪酸はカルボキシ基を持つ鎖状炭化水素である。食品中などに含まれ、細胞膜の生成や活動の際のエネルギー源に使われるなど、人間が生命活動を行う上で重要な成分である。脂肪酸は二重結合を持たない飽和脂肪酸と二重結合を持つ不

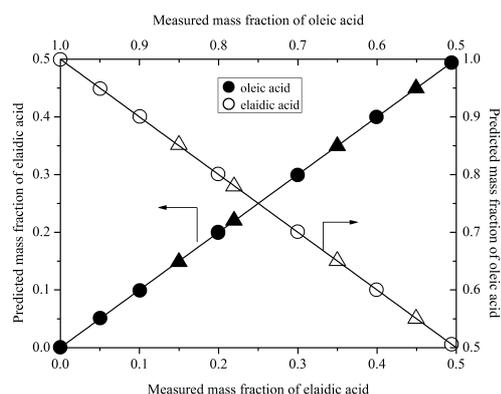
飽和脂肪酸に分類でき、さらに不飽和脂肪酸は二重結合を構成する炭素に結合する水素の向きによってシス脂肪酸とトランス脂肪酸に分類される。天然に存在する不飽和脂肪酸はほとんど *cis* 体であるが、マーガリンやショートニングなどの固形油を製造する際の水素添加過程でシス体からトランス体が生成されることがある。このトランス脂肪酸は血中の悪玉コレステロール増加、善玉コレステロール減少を招き、動脈硬化をはじめとする心筋梗塞や脳梗塞などの様々な疾患を引き起こすといった人体への悪影響がある。このことから食品に含まれるトランス脂肪酸の量の表示が義務付けられたり、トランス脂肪酸が食品中に入らないようにしたりする試みが行われている。そのため、製造現場で使用できる定量分析法が必要となる。そこで、本研究では、*cis* 体のオレイン酸と *trans* 体のエライジン酸のラマン分光法による同時定量を行なった。

Figure 3 に (a)オレイン酸と(b) エライジン酸のラマンスペクトルを示す。エライジン酸の融点は 45°Cなので、加熱して溶かしてすぐにスペクトルの測定を行なった。オレイン酸の目立ったピークは 1655, 1438, 1300, 1265, 1065, and 972  $\text{cm}^{-1}$  であった。このスペクトルはいくつかのピークを除いてエライジン酸 (Fig. 3b) のスペクトルとよく似ていた。



**Fig. 3 Raman spectra of (a) oleic and (b) elaidic acids.**

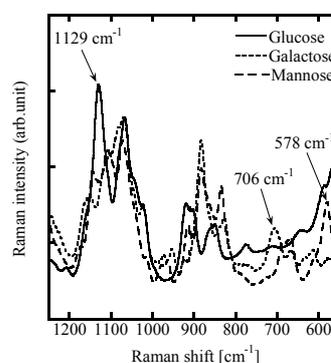
種々の既知濃度の試料のスペクトルを二階微分し、多変量解析の PLS 回帰を用いて、実際の濃度に対する予想値が一致するようなモデルを作った (Figure 4 の黒丸と白丸)。そのモデルを使って定量した結果は、実際の濃度とよく一致していることが示された。(Figure 4 の三角の記号)



**Fig. 4 PLS calibration curves.**

### (3) 糖

糖の構造による振動準位の違いを知るためにラマンスペクトルを測定した。Figure 5 にグルコース、ガラクトースおよびマンノースのラマンスペクトルを示す。



**Fig. 5 Raman spectra of glucose, galactose, and Mannose.**

ヒドロキシ基が異なるだけで大きなスペクトル変化が観測された。各糖固有のピーク (グルコース、ガラクトースおよびマンノースはそれぞれ、1129, 578, 706  $\text{cm}^{-1}$ ) を用いて検量線を作成したところ濃度に対してラマン強度比は比例することが分かった。

### (4) スイカ中のシトルリンの定量

近年、食品廃棄物の量が増加し、大きな問題になってきている。リサイクルの方法として、堆肥化が最も行われているが、もっと付加価値のあるものにすることができれば、さらにリサイクルを進められると考えられる。そのため種々の有用成分を廃棄物から抽出する試みがなされてきた。本研究では、生命活動に有用なアミノ酸を抽出し、再利用しようと考えた。本実験で注目したアミノ酸は、スイカの果皮に含まれている *L*-シトルリンである。アミノ酸を廃棄物から抽出する際、抽出過程で連続的な濃度管理が必要なため、高含水

中で、その場測定が可能なラマン分光法を用いて定量分析を試みた。

Figure 6 にシトルリンのラマンスペクトルを示す。

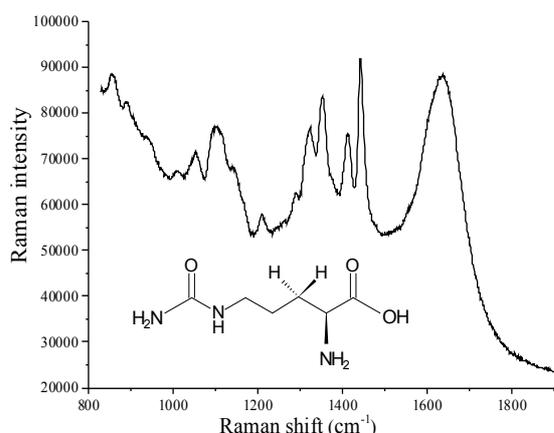


Fig. 6 Raman spectrum of L-citrulline.

いくつかのピークが現れているが、最も強度の大きなピーク ( $1443\text{ cm}^{-1}$ ) を用いて、定量することにした。これはシトルリンの H-C-H の変角振動と帰属された。一方、 $1640\text{ cm}^{-1}$  にブロードに現れているピークは水の変角振動と帰属された。希薄溶液では、水の濃度は一定と考えられるので、このピーク強度に対するシトルリンのピーク強度を求めて、定量を行った。濃度に対して、ラマン強度比をプロットしたところ、非常に良い直線関係が得られた。この検量線を用いて、スイカから抽出されたシトルリンの濃度を決定したところ  $2.231 \times 10^{-2}\text{ mol/L}$  と求められた。同じ試料を高速液体クロマトグラフィで定量したところ  $2.255 \times 10^{-2}\text{ mol/L}$  となり二つの方法で求めた濃度はよく一致した。このことから、ラマン分光法は食品から抽出される有用成分の定量に利用できることが示された。

### (5) がんと通常細胞におけるラマンスペクトルの違い

がんは 通常の細胞から発生した増殖を制御できない異常な細胞である。そこで、通常細胞と異常細胞の間で、どのような構造変化が起こるか興味をもった。この情報はがんの早期発見や治療に大いに役に立つと考えられる。本研究では通常細胞とがん細胞の組織片のラマンスペクトルを測定し、ピーク位置の違いや強度の違いについて調べた。

通常細胞とがん細胞は Bio-Chain 社製のヒト成人正常組織切片スライドおよびヒト成人腫瘍組織のパラフィン組織切片スライドを用いた。パラフィンをキシレンで除去したのち、ラマンスペクトルを測定した。

Figure 7 に通常細胞とがん細胞のラマンスペク

トルを示す。通常細胞 (Normal) は黒線で、がん細胞 (Tumor) は赤線で表している。

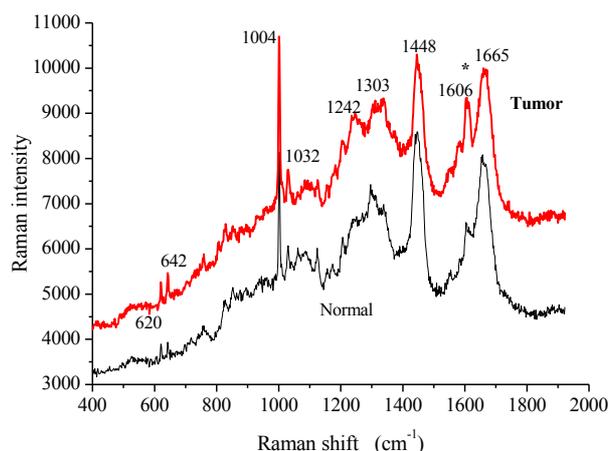


Fig. 7 Raman spectra of normal and tumor tissues.

一見すると、これら二つのスペクトルの差はあまりないように見える。特にがんになると新たに現れてくるピークは観測されなかった。しかしながら、 $1606\text{ cm}^{-1}$  のバンドの強度ががん細胞の方が通常細胞よりかなり大きくなっていることが見てとれる。

これらのスペクトルは組織の 1 点で測定したスペクトルであるので、たまたま強度に差が出た可能性もある。そこで次に各組織の 30 点の箇所

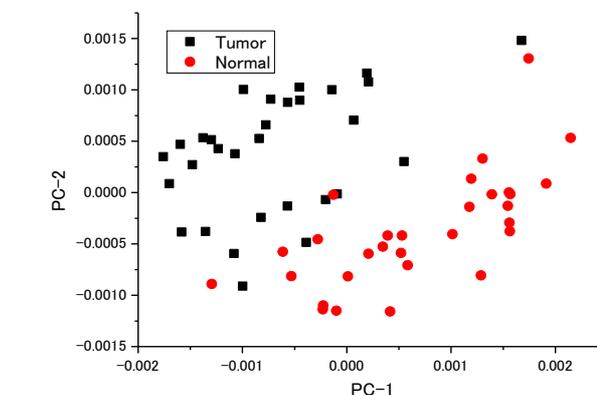


Figure 8 Score plot for PC1 vs PC2.

Figure 8 に主成分 1 に対する主成分 2 をプロットしたスコアプロットを示す。赤丸で表した通常細胞とがん細胞 (黒四角) を比べると、主成分 1 (PC1) の大きい方が赤丸が多く、PC2 の大きい方に黒四角が多いのが見てとれる。これは通常細胞は主成分 1 に、がん細胞は主成分 2 に関係しているといえる。そこで、Figure 9 に主成分 1 および 2 のローディングプロットを示す。

主成分 1 のローディングプロットは、主成分 1 に関連するスペクトルを示している。主成分 2 のローディングプロットと主成分 1 を比較する

と Fig. 7 のラマンスペクトルで予想した通り、 $1606\text{ cm}^{-1}$  のバンドの強度が大きく異なることがわかる。これはがん細胞ではこの  $1606\text{ cm}^{-1}$  のバンドが増加していることを示している。また、他に、 $1582\text{ cm}^{-1}$ ,  $1340\text{ cm}^{-1}$ ,  $1000\text{ cm}^{-1}$  のバンドが増加し、 $1050\text{ cm}^{-1}$ ,  $950\text{ cm}^{-1}$  の領域の強度が下がっていることもわかる。これらの振動の帰属を行い、表 1 に示す。

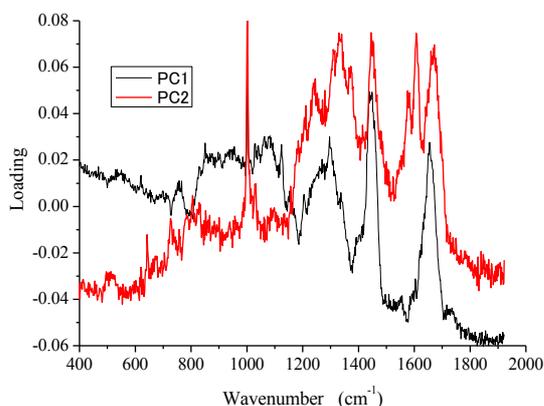


Fig.9 Loading spectra of PC1 and PC2.

Table 1 Assignments of Raman peaks.

Raman shift (cm <sup>-1</sup> )	Assignments
1000	Symmetric CC aromatic ring breathing
1340	CH <sub>2</sub> Deformation of Adenine
1582	C—C stretching, C—H bending
1606	CO stretching, C=C bending of Phenylalanine or Tryptophan

まだなぜこれらのピークが増大するかはわからないが、主に芳香族化合物のピークが顕著に現れてくるといふ傾向があることがわかった。

## 平成 29 年度の活動

### 学会発表

#### 1. 分析化学討論会（京都）

小林, 沼田, 田中「ラマン分光法によるリン酸会合体の定量分析」

長鈴, 沼田, 田中「表面増強ラマン散乱を用いた定量分析法の開発」

沼田, 赤間, 田中他「ラマン分光法によるオレイン酸-エライジン酸混合溶液の定量分析」

#### 2. 分析化学年会（東京）

小林, 沼田, 田中「多変量解析を用いた微量分析に向けたラマンスペクトル解析法の開発」

長鈴, 沼田, 田中「表面増強ラマン散乱による増強ピークの時間変化と安定性の追跡」

佐々木, 沼田, 田中「顕微ラマン分光装置を用いたアルコール水溶液の簡易定量分析」

#### 3. 食品科学工学会（日本大学生物資源）

沼田, 月岡, 小林, 田中食品廃棄物中に含まれる有用アミノ酸のラマン分光法による定量分析

### 投稿論文

Numata, Otsuka, Yamagishi, Tanaka, Quantitative Determination of Glycine, Alanine, Aspartic Acid, Glutamic Acid, Phenylalanine, and Tryptophan by Raman Spectroscopy.” *Analytical Letters*, **50**(4) 651-662 (2017).

### 平成 30 年度

#### 1. 分析化学討論会（山口）

赤間, 小林, 河野, 沼田, 田中 「ヒト組織片を用いた通常および腫瘍組織におけるラマンスペクトルの比較」

長鈴, 須田, 沼田, 田中 「金コロイド凝集による SERS ピーク強度変化の追跡」

#### 2. European Congress on Molecular Spectroscopy, Coimbra, Portugal

Numata, *et al.*, “Simultaneous determination of elaidic and oleic acid in their mixed solution.”

#### 3. 分析化学学会年会（仙台）

赤間, 沼田, 田中「胃の組織片を用いた通常および腫瘍組織におけるラマンスペクトルの比較」

長鈴, 沼田, 田中「金コロイドサイズがおよぼす SERS ピーク強度変化」

古澤, 沼田, 田中「ラマン分光法による還元型および酸化型ビタミン C の定量分析」

#### 4. 化学系学協会東北大会（秋田）

赤間, 長鈴, 古澤, 発表 3 件

投稿中および準備中論文

(1) Numata, Shinohara, Tanaka, “Quantitative analysis of ethanol-methanol-water ternary solutions using Raman spectroscopy”, *Spectroscopy Letters*, submitted.

(2) Numata\*, Kobayashi, Oonami, Kasai, Hiroyuki Tanaka, “Simultaneous determination of oleic and elaidic acids in their mixed solution by Raman spectroscopy” *J. Molecular Structure*, submitted.

(3) Numata, Tsukioka, Tanaka, “Quantitative analysis of citrulline in watermelon rind by Raman spectroscopy”, *Food Control*, 準備中

私立大学戦略的研究基盤形成支援事業・報告  
ラマン分光法による診断法の開発  
糖質化学的手法を活用するラマン分光法による診断法の開発  
小林 厚志(日大工・生命)

緒言

生物は時間の経過とともに老化する。これは、生物は誕生してから分子レベルでの不可逆的な変化を重ねていくためである。その分子レベルでの変化が視認可能、または、生化学検査などにより顕在化する前に、個体毎にその老化のレベルを知ることは健康寿命を延ばす上で必要なことである。分子レベルでの変化の観察は、個体への影響を考えると非破壊的な方法であることが望ましい。そこで本研究では、非破壊的な手段で分子の変化を追跡可能なラマン分光法に焦点を当て、生体内分子の変化を観察する方法の開発を目指した。そのモデル系として細胞外に豊富に存在する糖質を採用し、①多糖類である澱粉の状態変化の観察(ラマン分光法による多糖類の構造解析)および②糖脂質の酵素合成に適した酵素のハイスループットな検出法(酵素反応産物の効率的検出法/新規酵素探索のための酵素活性測定法の開発)について検討したので報告する。

1. ラマン分光法による多糖類の構造解析

当グループではこれまでに、澱粉のゲル化に対するオキソ酸イオンの影響について検討してきた。特に影響の大きかったホウ酸イオン(ホウ酸イオン源として四ホウ酸ナトリウムを用いた)の影響について詳細に検討したところ、添加効果が澱粉の構成成分によって異なることが分かった。直鎖状のアミロースを主成分とする可溶性澱粉ではゲル形成能の低下が、分岐構造を有するアミロペクチンを主成分とする天然型澱粉ではゲル形成能の向上が見られた(Figure 1)。さらにこれら澱粉ゲルの保水能に対するホウ酸イオンの添加効果を調べるために、加温条件下(100℃)での重量

減少を測定したところ、可溶性澱粉ではその影響が見られなかったが、トウモロコシ澱粉では重量減少速度が小さくなった(Figure 2)。以上のことにより、澱粉の種類によりホウ酸イオンの存在形態が異なることを予想した。

最近、これらゲル中におけるホウ酸イオンの存在形態を調べるために、ラマン分光法による解析を始めた。ホウ酸イオンは中性付近では三配位が優勢であり、高塩基性条件下では四配位のホウ酸イオンになる(Figure 3)。

まず、0.10 M ホウ砂水溶液のラマンスペクトルを測定した。870-880  $\text{cm}^{-1}$  が三配位ホウ酸で、740-750  $\text{cm}^{-1}$  が四配位ホウ酸イオンである(Figure 4)。Figure 5 に 10 wt%の澱粉-ホウ砂溶液混合物のラマンスペクトルを示す。ホウ砂水溶液の pH は 7(青), 9(赤), 10(緑), 11(紫)に調製したものをを用いた。パレイシヨ澱粉と可溶性澱粉を比較してみたが、スペクトルに大きな違いは見られなかった。今後は引き続き、様々な澱粉とホウ砂の混合物に対してラマンスペクトルを測定することにより、澱粉構造の微細な構造の変化を捉える事を目標とする。

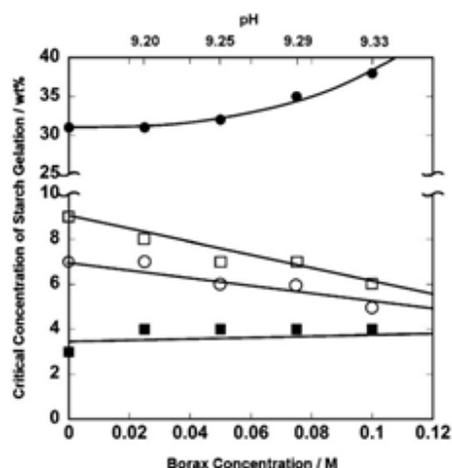


Figure 1 澱粉のゲル化に必要な最少濃度に対するホウ砂の添加効果

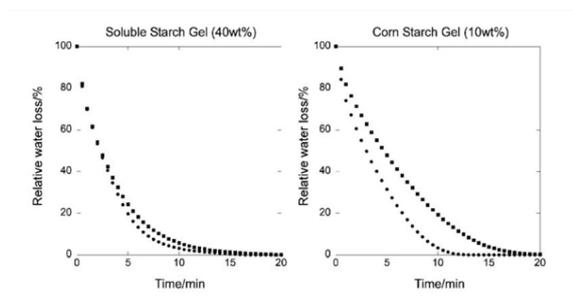


Figure 2 100 °Cにおける澱粉ゲルの水分量変化

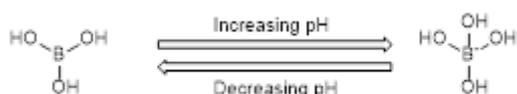


Figure 3 ホウ酸の水溶液中での平衡

## 2. 酵素反応産物の効率的検出法

生理活性を示す生体分子の一つに糖脂質がある。これまでに、糖脂質の合成研究は多くなされており、多種多様な糖脂質の合成が達成されている。糖脂質等が薬剤などに用いられる場合には、天然の構造体と同じものを用いるよりも部分的に構造を変えていることが多く、特に安定性向上のために、Figure 6 に示すような本来酸素原子が存在する部位を硫黄原子に置換したアナログ体を用いることがある。例えば酵素的に分解されるのを防ぐためである。

このような化合物は安定性に優れているために利用価値は高いが、定量を行うための紫外可視領域に吸収が見られないため、各種解析のための吸光光度計の活用は難しいとされてきた。最近、我々のグループでは、このようなチオグリコシドが UV 領域において吸収を示すことを明らかにした。この事実を活用して、HPLC においてチオグリコシドの選択的検出可能性について確認したところ、Figure 7 に示すような結果を得た。赤線で示すクロマトグラムは UV 検出によるものであり、チオグリコシドの吸収のみ確認され、黒線で示す

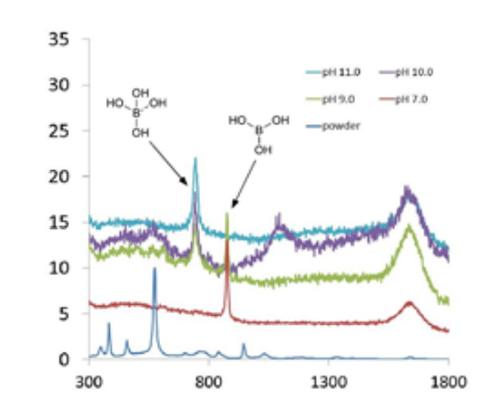


Figure 4 ホウ砂水溶液のラマンスペクトル

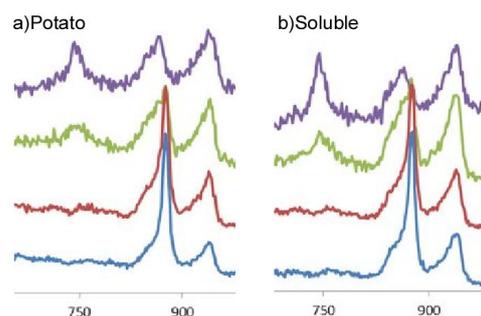


Figure 5 10wt%澱粉-ホウ砂溶液混合物のラマンスペクトル

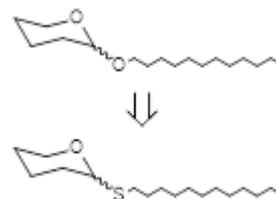


Figure 6 O-グリコシドとS-グリコシドの構造

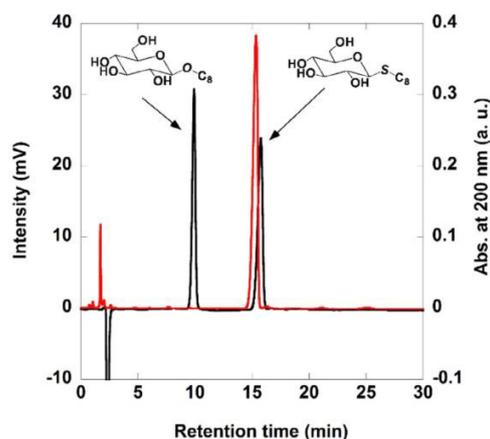


Figure 7 逆相 HPLC による O-グリコシドと S-グリコシドの分離と検出

クロマトグラフは RI 検出によるものであり、両グリコシドが検出された。現在、この現象の普遍性を検証するために、グルコース以外の糖のチオグリコシド体の UV 吸収について検証しているところである。

### 3. 新規酵素探索のための酵素活性測定法の開発

糖鎖の化学合成においては、常に立体及び位置選択性の問題が生じる。従って、合理的な反応経路の選択は非常に重要である。その反応経路を合理化するために、しばしば酵素触媒の選抜の必要性が生じることがある。従って、酵素の性能評価をするアッセイ系の構築は重要である。我々のグループでは、合成が簡単で水溶性の高い人工基質であるアルブチン (Figure 8) に着目し、これを活用するアッセイ系の構築を計画した。遊離したヒドロキノンの還元力の測定法の活用が有力であるものの、同時に生成するグルコースの還元力も検出される。従って、ヒドロキノンのみ選択的に検出可能な方法を用いる必要がある。

まず、還元糖の代表的な検出法の一つである、BCA (ビスンコニン酸) 法 (Figure 9) を用いることとした。通常は反応温度 90 °C で行うが、より低い温度にすることによりグルコースとヒドロキノンの還元力に差が生じると仮定して温度の効果の検証を行った。

Figure 10 に還元性物質による BCA 試薬の発色に対する温度の影響に関するグラフを示す。グルコースにおいては、約 60 °C を境目として、それより低い温度ではほとんど発色を示さなかった。一方、*p*-hydroquinone においては、発色の度合いは温度の影響を受けるものの、0 °C 付近においても発色を確認することができた。 $\alpha$ -アルブチンは 90 °C を境目として発色の度合いは低下したものの、若干の発色を示した。従って、温度を下げるだけでは基質による還元力の影響を受けるため、他の要因

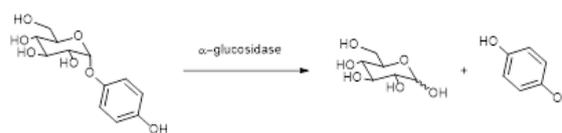


Figure 8  $\alpha$ -グルコシダーゼによるアルブチンの加水分解反応

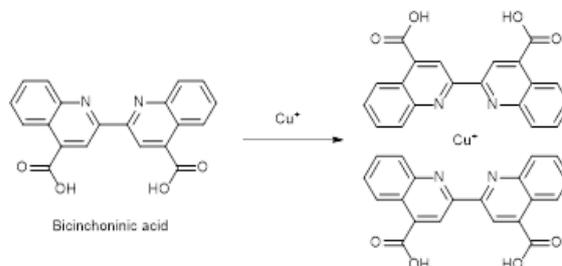


Figure 9 BCA 法の発色原理

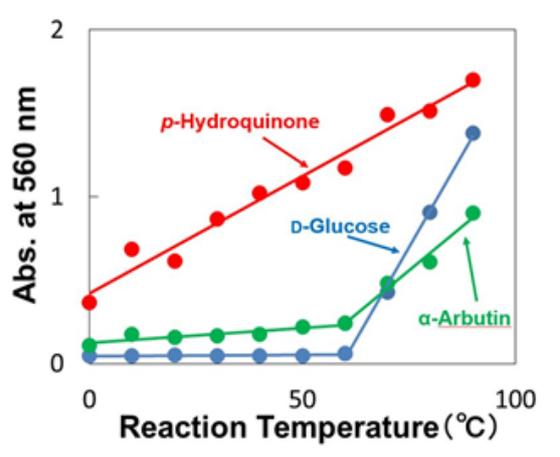


Figure 10 各種還元性物質の BCA 法による発色に対する反応温度の影響

を変更することにより発色の選択性を向上させる必要がある。

### 平成 29 年度の活動

#### 投稿論文

- (1) UV Absorption of *n*-Alkyl 1-thio- $\beta$ -D-glucopyranosides and its Utilization in Chromatographic Separation, Hiroshi Ito, Fabio Pichierri, Atsushi Kobayashi, *Tetrahedron Letters*, **58**, 3678-3680 (2017)

#### 学会発表

日本農芸化学会 2018 年度大会 3 月 15 日-18 日 名城大

- (1) ホウ砂含有澱粉ゲルの乾燥耐性、上沢七海, 星野優人, 伊藤博, 小林厚志
- (2) アルキルチオグリコシドの紫外吸収特性におけるアルキル鎖長とグリコン部位の影響、伊藤博<sup>1</sup>, 小林厚志<sup>1</sup>, PICHIERRI Fabio<sup>2</sup> (<sup>1</sup>日大工, <sup>2</sup>東北大院工)

**第8回福島地区 CE セミナー 12月16日 日本大学工学部**

- (3) アルキル-β-D-チオグリコシドの単分散ポリマー粒子表面へのワンポット固定化、磯井友真<sup>1</sup>, 荒川史弥<sup>1</sup>, 尾形慎<sup>1</sup>, 車田研一<sup>1</sup>, 伊藤博<sup>2</sup>, 小林厚志<sup>2</sup>, 山内紀子<sup>1</sup> (<sup>1</sup>福島高専, <sup>2</sup>日大工)

**第60回日本大学工学部学術講演会 12月9日 日本大学工学部**

- (4) チオグリコシドの UV 吸収特性を活かした酵素的配糖化産物の効率的な分析手法、伊藤博, 小林厚志
- (5) アルブチンを基質とする酵素活性測定法の開発、鈴木大樹, 伊藤博, 小林厚志
- (6) ホウ酸含有澱粉ゲルの保水能に対する pH の影響、星野優人, 伊藤博, 小林厚志
- (7) 双頭型ピリジニウム塩を用いるアルギン酸のゲル化、上沢七海, 伊藤博, 小林厚志

**2017 高分子学会東北支部研究発表会 11月9日-10日 山形大学米沢キャンパス**

- (8) 還元糖定量法を用いる糖加水分解酵素の簡便な活性測定法の開発、鈴木大樹, 伊藤博, 小林厚志
- (9) 双頭型ピリジニウム塩のアルギン酸ゲルの架橋剤としての評価、上沢七海, 伊藤博, 小林厚志

**第60回高分子討論会 9月20日-22日 愛媛大学**

- (10) Effect of oxoacids on the water-holding ability of starch gels、星野優人, 伊藤博, 小林厚志

**平成29年度化学系学協会東北大会 9月16日-17日 岩手大学理工学部**

- (11) Rational design of reaction condition for the formation of glycosidic linkage catalyzed by glycosyl hydrolase: A case of α-amylase、小林厚志 (依頼講演)

- (12) Optimization of α-amylase-catalyzed maltooligosyl transfer reaction to various *n*-alkyl β-thio-glucosides、伊藤博, 小林厚志

- (13) A novel method for the detection of activity of glycosyl hydrolases by using synthetic glycosides having reducing activity、鈴木大樹, 伊藤博, 小林厚志

- (14) Evaluation of water-holding ability to starch gels containing oxoacid、星野優人, 伊藤博, 小林厚志

- (15) Complex formation between sodium alginate and *n*-Alkanediyl α,ω-bis(*N*-pyridinium bromide)、上沢七海, 伊藤博, 小林厚志

**2017 年度日本応用糖質科学会大会 9月6日-8日 日本大学湘南キャンパス**

- (16) チオグリコシドを糖受容体とする α-アミラーゼによる効率的グリコシル化のための反応評価、伊藤博, 小林厚志

- (17) オキソ酸イオン添加澱粉ゲルの特性解析 星野優人, 伊藤博, 小林厚志

**2017 年度日本応用糖質科学会東北支部講演会 7月15日 東北大学青葉山キャンパス**

- (18) アルキルチオグリコシドを糖受容体とする酵素的配糖化反応の最適化、伊藤博, 小林厚志

- (19) 還元糖の定量法に対するフェノール誘導体の影響、鈴木大樹, 伊藤博, 小林厚志

- (20) オキソ酸イオン添加による澱粉ゲルの物理特性への影響、星野優人, 伊藤博, 小林厚志

- (21) 酸性多糖における双頭型ピリジニウム塩の架橋剤としての効果、上沢七海, 伊藤博, 小林厚志

**平成30年度  
投稿論文及び準備中論文**

- (1) 澱粉のゲルに対するホウ砂の添加効果およびゲルの乾燥耐性評価、小林厚志、星野優人、上沢七海、伊藤博、高分子論文集, **75**, 99-102 (2018)
- (2) Kinetic Analysis of Drying Process of Gelatinized Starch to Investigate the Effect of Boric Acid. Atsushi Kobayashi, Nanami Kamizawa, Yuto Hoshino, Hiroshi Itoh, and Yasushi Numata, *ECS Transactions, in press*
- (3) Effect of pH on the drying process of the gelatinized starch containing boric acid at 100 °C. Atsushi Kobayashi, Nanami Kamizawa, Yuto Hoshino, Hiroshi Itoh, and Yasushi Numata, *Journal of the Electrochemical Society, manuscript in preparation*
- (4) Effect of the structure of alkylthioglycosides on UV absorption property and elucidation of the UV absorption mechanism. Hiroshi Ito, Fabio Pichierri, Atsushi Kobayashi, *Tetrahedron Letters, manuscript in preparation*

#### 学会発表

2018 高分子学会東北支部研究発表会 11月15日-16日 岩手大学理工学部

- (1)  $\alpha$ 化澱粉の挙動解析, 上沢七海, 長崎 茜・松葉 豪・伊藤 博・沼田 靖・小林 厚志  
第 67 回高分子討論会 9月12日-14日 北海道大学 札幌キャンパス
- (2) ホウ砂含有澱粉ゲルの乾燥耐性, 小林厚志, 上沢七海, 星野優人, 伊藤博, 沼田靖  
日本応用糖質科学会平成 30 年度大会(第 67 回)  
9月10日-12日 秋田県立大学生物資源学部
- (3) アルキルチオグリコシドの紫外吸収特性におけるアルキル鎖長とグリコン部位の影響, 伊藤博<sup>1</sup>, 小林厚志<sup>1</sup>, PICHIERRI Fabio<sup>2</sup> (1 日大工, 2 東北大院工)
- (4) ホウ砂含有澱粉ゲルの乾燥耐性, 上沢七海, 星野優人, 伊藤博, 小林厚志

First International Conference on 4D Materials and Systems 8月26日-30日 山形大学工学部

- (5) Effect of Starch on the Equilibrium of Boric Acid, Atsushi Kobayashi, Nanami Kamizawa, Yuto Hoshino, Hiroshi Itoh, and Yasushi Numata

平成 30 年度第 10 回日本応用糖質科学会東北支部講演会 7月7日 山形大学工学部

- (6) ホウ砂含有澱粉ゲルの乾燥耐性, 上沢七海, 星野優人, 伊藤博, 小林厚志  
第 46 回東北地区高分子若手研究会夏季ゼミナール 7月6日-7日 山形市黒沢温泉「悠湯の郷 ゆさ」
- (7) ホウ酸を活用する澱粉の状態変化解析, 小林厚志 (招待講演)

# バイオインフォマティクスを基盤としたライフサイエンス研究

山岸賢司

日大工・生命応用化学

## 【緒論】

近年、急速に向上しているコンピュータの処理能力と、新たな理論やアルゴリズムの開発を背景に、生体高分子の構造やその機能を高精度にコンピュータ上でシミュレートすることが可能となってきている。さらに、ゲノム配列をはじめとする大量の実験データの解析においても、コンピュータを用いた解析は欠かせないものとなってきている。情報技術を基盤とするバイオインフォマティクスは、医学・薬学をはじめとする生命化学分野において、実用的な研究ツールの一つとして認識されつつある。本研究では、研究課題3「診断治療のための新機能分子・測定法の開発」に対して、バイオインフォマティクスを基盤として、以下の研究を行った。

## テーマ1. 分子シミュレーション解析による新機能性分子の開発

RNAアプタマーは、一本鎖の核酸分子であり、標的分子に対して抗体と同等の高い親和性と特異性を持つ。一方で、抗原性を示さない点や、化学合成によって安価に製造できる点、乾燥状態で安定に保存できる点など、抗体にはない特性を有している。このことから、RNAアプタマーは、抗体医薬に続く次世代技術として、医薬品分野や診断薬分野など、Active agingを支援する新機能性分子として開発が進むものと期待されている。

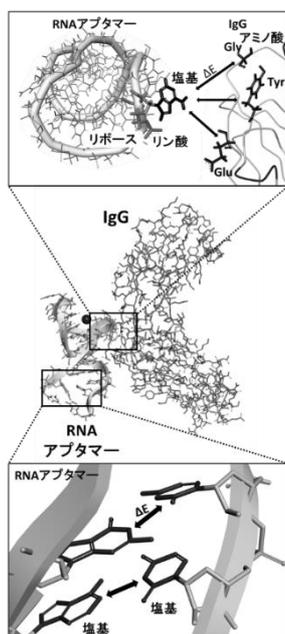


図1. アプタマーとヒト抗体との相互作用解析

RNAアプタマーを実用化するためには、塩基配列を決定するだけでなく、生体内での酵素耐性を得るために、各塩基に対して高度に化学修飾することが必須である。どのような修飾をどこに入れるかは経験と勘に頼っており、多くの時間と費用が必要である。このプロセスの効率化が、新規RNAアプタマーの開発における大きな課題となっている。本研究は、計算化学を用いてアプタマーとタンパク質との結合力を予測する手法を確立し、論理的根拠に基づいたアプタマー設計指針を確立することを目指した。

## (i) 化学修飾がアプタマーの構造に与える影響

分子動力学(MD)シミュレーションを用い、ヒト抗体(IgG)に対する結合性の異なる複数のアプタマーに対して300ナノ秒[ns]間の経時的な動的挙動を解析した。アプタマーが平衡化構造に達した後、どれだけ構造の揺らぎがあるか解析するため、アプタマー構造全体の平均二乗偏差(RMSD)を算出し、その分散を用いた。図2には、フッ素修飾した塩基の数が異なる4つのアプタマーに対して解析した結果を示した。その結果、構造の揺らぎが小さいほど、ヒト抗体への結合活性が高いことが明らかとなった。

	apt. 1	apt. 2	apt. 3	apt. 4
	<pre>           G A A                           C - G A 15                           fC - G                           fU - A                           G                           fU 5 G                           G - fC 20                           A - fU                           G - fC                           G - fC                           A                           5' 3'                     </pre>	<pre>           g a a                           c - G a 15                           fU - a                           G                           fU 5 G                           G - fC 20                           A - fU                           g - c                           g - c                           A                           5' 3'                     </pre>	<pre>           a a a                           c - G a 15                           fU - a                           G                           G 6 U                           G - fC 20                           A - fU                           g - c                           g - c                           A                           5' 3'                     </pre>	<pre>           G A A                           C - G A 15                           C - G                           C U - A                           G                           G 5 U                           G - fC 20                           A - fU                           G - C                           G - C                           A                           5' 3'                     </pre>
結合活性	+	+	-	-
2'-Fの個数	9	4	3	0
RMSDの分散	0.53	0.86	1.29	2.17

図2. アプタマーの配列とMD計算から解析した構造の揺らぎ

また、塩基リボースへのフッ素置換も、構造の揺らぎを抑えることが明らかとなった。

### (ii) アプタマーの分子内相互作用の解析

アプタマーの立体構造は、塩基間の相互作用が大きく関与している。そのため、アプタマーを構成するすべての塩基-塩基間の相互作用エネルギーを算出した (図 3)。

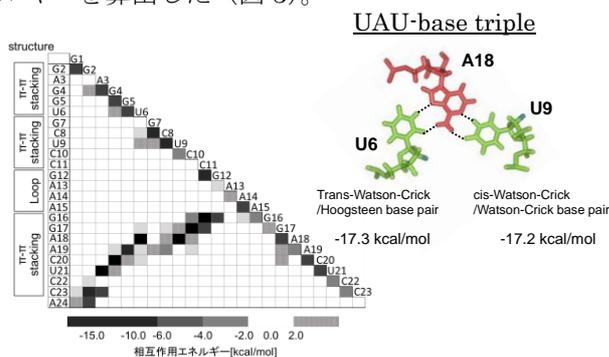


図 3. 塩基-塩基間の相互作用エネルギーマップ

塩基対を形成している部位は強い安定化相互作用を形成している。A18はU6、およびU9の2箇所の塩基に対して強い安定化相互作用を示した。これはA18がU6、およびU9と UAU-base triple を形成していることに由来する。また、隣り合う塩基どうしは、 $\pi$ - $\pi$ スタッキング相互作用の形成により、ファンデルワールス相互作用により安定化している。このように、量子化学計算を行うことで、相互作用を定量的に評価することができた。

### (iii) アプタマーの立体構造変化と標的タンパク質との結合性

ヒト抗体との結合領域(G4-C8, A19-U21)に着目し、その構造変化を平均二乗偏差(RMSD)により比較した(図 4)。RMSDは値が大きいほど結晶構造からのずれが大きいことを表す。その結果、RMSDの揺らぎが一定になる平衡状態(30 ns以降)において、平均の値が apt. 2は3.1Å, apt. 3は4.9Åとなり、IgGに対して結合する apt. 2のRMSDは、結合しない apt. 3よりも小さいことが示された。このことから、結合領域の変化を抑制し結晶構造に近い状態に保持できれば、結合性の向上が可能だと考えられる。

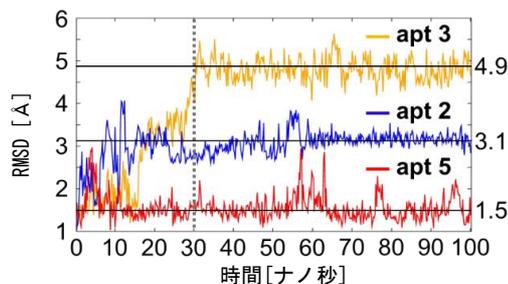


図 4. 結合領域の経時的RMSD変化

### (iv) 計算化学によるアプタマー設計とウェット実験による活性評価

(i), (ii)および(iii)の解析結果から、アプタマーの標的分子への結合性をより高めるためには、構造変化を抑制するような修飾基である LNA (Locked Nucleic Acid)の導入が最適であると判断した(図 5a)。apt. 2において、結合領域の構造変化を抑制することができるLNAの修飾位置を計算化学的に検討したところ、18番目のアデニン(A18)が有効であると推測した(図 5b)。そこで、A18にLNAを導入したアプタマー(apt. 5)に対して、同様に100ナノ秒[ns]間の経時的な動的挙動を解析し、結合領域のRMSDを算出した(図 4)。その結果、A18に対するLNA修飾によって、アプタマーの結合領域を結晶構造に近い状態に維持できることが明らかとなった。

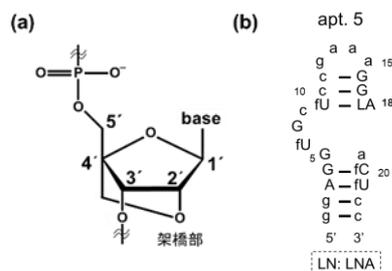


図 5. (a) LNAの架橋構造, (b) apt. 5の塩基配列

そこで、計算化学による分子設計に基づき、A18にLNAを修飾したアプタマーの化学合成を行い、ヒト抗体に対する結合活性( $K_D$ 値)を表面プラズモン共鳴(SPR)法により測定した結果 apt. 2の $K_D$ 値が26.0 [nM]であるのに対し、apt. 5の $K_D$ 値は9.8 [nM]になり、結合性が向上した。以上より、計算化学を用いて、効率的なアプタマー設計を行うことに成功した(特許出願)。

## テーマ 2: 次世代シーケンス解析を利用した呼吸器疾患の診断手法の開発

インフルエンザをはじめとする呼吸器疾患は、高齢者の死亡原因の上位に位置し、重症化する前に容易に診断できる手法の確立は Active ageing に大きく貢献する。そこで、血液中のエクソソーム内の RNA の発現量の増減を利用し、呼吸器疾患を早期に診断するシステムの開発を行った。

### (i) RNA-seq データ解析プロトコルの構築

次世代シーケンスにより解析されたエクソソーム中の RNA を、2つのマッピングソフトウェアを有機的に組み合わせることで、参照ゲノム配列に正しくマッピングする手法を構築した。HTSeq を用いて、各遺伝子にマッピングされたリード配列をカウントし、遺伝子ごとにマッピングされたリードの数を比較、有意差 p 値および q 値を、それぞれの病態モデルごとに分けて DESeq を用いて算出した。この q 値が 0.1 未満の遺伝子を発現変動遺伝子と判断するよう設計した。参照ゲノム配列と遺伝子情報は、Ensembl の mm10 version78 を使用した(図 6)。

### (ii) マウス呼吸器疾患病態モデルへの応用

呼吸器疾患の病態モデルマウスに対して、次世代シーケンサーにより塩基配列を決定した。決定した塩基配列は、構築した RNA-seq データ解析プロトコルを用いて処理し、病態モデルごとに RNA の発現量が変動する遺伝子を特定した。その結果、肺炎モデルでは、約 30,000 個の遺伝子の中から 24 個の発現変動遺伝子を特定することができた。他の呼吸器疾患病態モデルでは、イン

フルエンザ感染モデルは 13 個、気管支喘息モデルは 52 個の遺伝子を特定した。

次に、発現変動遺伝子の発現量を入力因子としたクラスター解析を行い、各病態モデルマウスの発現パターンの類似性を解析した。発現変動遺伝子が特定できなかった慢性閉塞性肺疾患モデルについては、q 値の上位 20 個の遺伝子を入力因子として採用した。その結果、解析に用いたすべてのサンプルで、病態モデルごとにクラスタリングすることができた(図 7)。また、上記解析に使用していない肺炎病態モデルと正常モデルの

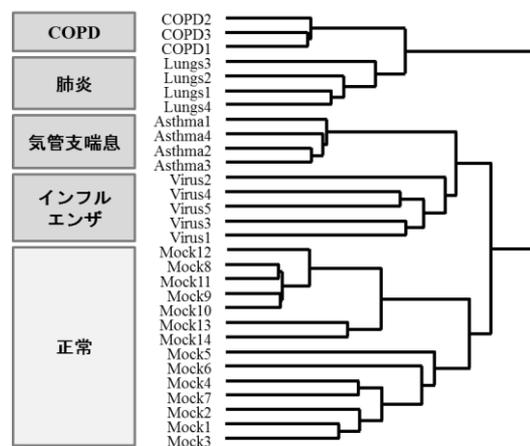
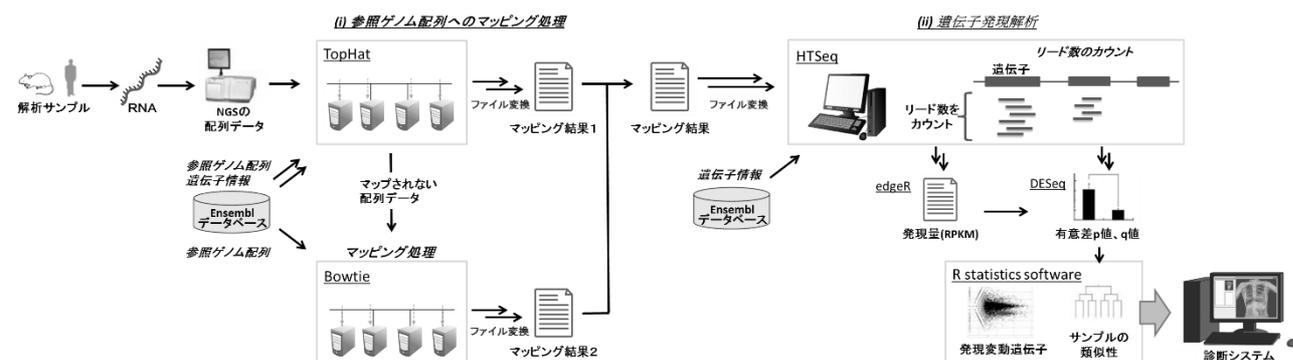


図 7. 遺伝子発現パターンを利用したクラスター解析による病態モデルの分類

合計 6 個体のマウスを病態未知のモデルマウスとし、RNA の発現パターンがどの疾患モデルと類似しているか解析した。その結果、肺炎モデルと正常モデルともに、同じ病態と近い階層にクラスタリングすることができた。

以上の結果から、RNA 発現パターンを利用することで、呼吸器疾患を診断するシステムに応用可能であることが示唆された。



# タンパク質分解系による細胞周期進行制御機構の解明

岸 努

日大工・生命

## 緒言

細胞の分裂は、細胞周期と呼ばれる精緻に制御された一連の過程を経て起こる。様々なタンパク質からなるネットワークによって支えられているため、その制御メカニズムは未解明な点が多い。多くのがん細胞は細胞周期制御が破綻した結果引き起こされることを鑑みると、細胞周期の未知の制御機構の解明は、生物学的にも医学的にも重要である。

細胞周期制御においてタンパク質のユビキチン化に依存した選択的分解が着目されている。特に S 期開始においては、ユビキチンリガーゼ SCF<sup>Cdc4</sup> が必須の役割を果たす。このことは、何らかのタンパク質がユビキチン化・分解されることにより S 期開始が誘導されることを意味している。私たちはこれまでに、SCF<sup>Cdc4</sup> によるユビキチン化・分解の標的タンパク質の一つとして G1 期に機能する遺伝子群の転写因子 Swi5 を明らかにしている。そこで本研究は S 期開始における Swi5 のユビキチン化・分解の役割を解明することを目的として開始した。その結果、Swi5 が適切にユビキチン化・分解されることが S 期開始だけでなく、G1 期の進行、染色体分離の制御にも重要であることを明らかにした (図1)。

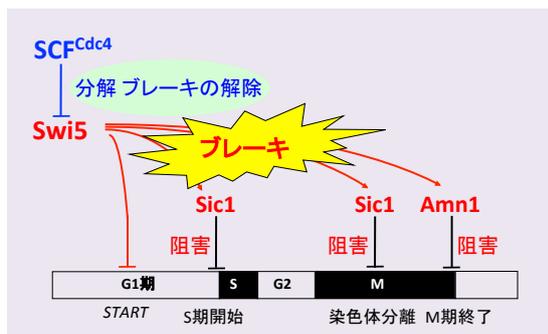


図1 Swi5の分解による細胞周期制御

## (1) S 期開始の制御における SCF<sup>Cdc4</sup> の標的タンパク質は Swi5 と Sic1 である

S 期の進行は S-CDK (S 期サイクリン-サイクリン依存キナーゼ複合体) が制御する。G1 期には S-CDK の阻害因子である Sic1 が発現している。これまで S 期開始には、Sic1 が SCF<sup>Cdc4</sup> によってユビキチン化・分解されることが必須であると考えられてきた。しかし近年、酵母およびヒトの系において、Sic1 (ヒトでは p27) の分解は必ずしも必須ではないことが報告されている。すなわち、ユビキチン化に必須のリン酸化部位をアラニン置換することにより安定化した Sic1-9P0 を発現する細胞は、G1 期が長くなるものの S 期を開始することができる。私たちが同定した SCF<sup>Cdc4</sup> の標的タンパク質である Swi5 は Sic1 の転写因子であるので、S 期開始の制御における SCF<sup>Cdc4</sup> の標的タンパク質は Swi5 と Sic1 であるという作業仮説を立て検証した。

まず SCF<sup>Cdc4</sup> によるユビキチン化・分解を受けずに安定化する安定化型 Swi5-ST12A を作製した。具体的には、Swi5 のリン酸化がユビキチン化に必須であるので、12ヶ所のリン酸化部位をアラニンに置換した。実際にこの Swi5-ST12A が安定化することを確認した。染色体上の SWI5 を SWI5-ST12A に置き換えた SWI5-ST12A 株は S 期を開始することはできたが G1 期が著しく長くなった。さらに SWI5-ST12A と SIC1-9P0 を内在性プロモーターから発現する細胞は致死となった。以上の結果は、S 期開始を適切に行うには SCF<sup>Cdc4</sup> による Swi5 と Sic1 の二つのタンパク質のユビキチン化・分解することが必須であ

ること、一方のみがユビキチン化・分解される場合には S 期を開始することはできるが著しく遅延することを示している。すなわち、S 期開始の制御において SCF<sup>Cdc4</sup> による Sic1 の量的制御が必須であること、そしてこの制御は、まず第一に Swi5 の分解を介した Sic1 の発現調節と、第二に Sic1 の分解の二つで行なわれていることを明らかにした (図2)。

次に Swi5 のユビキチン化・分解がどのようにプログラムされているか検討した。Sic1 のユビキチン化・分解が G1 後期に行われるのに対して Swi5 の分解は G1 初期に行われるので、Swi5 と Sic1 のユビキチン化・分解を誘導するシグナルは別のはずである。実際 Sic1 ユビキチン化・分解に必要な G1/S サイクリンは、Swi5 のユビキチン化・分解に関与しないことを確認した。そこで Swi5 のユビキチン化・分解に必要なキナーゼのスクリーニングを行なった。Swi5 はリン酸化部位が多いため、リン酸化部位とキナーゼの対応関係を電気泳動における泳動度で見出すことは困難であった。そこで GFP を融合した Swi5 (Swi5-GFP) の安定性を野生株とキナーゼ欠損株を用いて比較した。

蛍光顕微鏡を用いて Swi5-GFP が核に移行してから分解消失するまでをタイムラプス観察した結果、野生株における半減期は約 5 分であった。次に酵母キナーゼの破壊株コレクションを用いて、それぞれの株における Swi5-GFP の半減期を測定した。その結果、3 種のキナーゼ破壊株において半減期が野生株と比べて長くなった。そのうちの 하나가 CDK の一つである *PHO85* であった。Pho85 のサイクリンサブユニットである Pcl2 と Pcl9 の破壊株でも Swi5-GFP は安定化した。したがって、核に移行した Swi5 をフィードバックにより分解するプログラムが存在する

ことがわかった。しかし *pho85* 欠損株における Swi5 の安定化は Swi5-ST12A に及ばなかった。したがって、Swi5 の分解は複数のシグナルによって調節されていることが示唆される (図2)。この点において、スクリーニングで同定した他の二つのキナーゼの関与とその生理的な意味の解明が重要である。

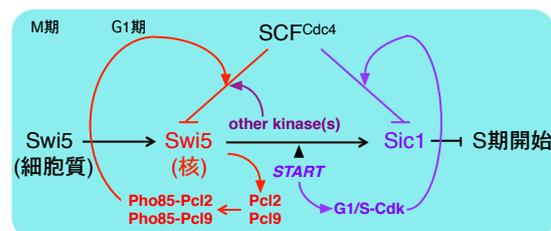


図2 S期開始を制御する2つの調節回路

## (2) Swi5 の分解の S 期開始制御以外の役割

### (2-1) Swi5 の分解による G1 期の進行制御

細胞分裂を終えた G1 期の細胞が新しい細胞周期に入るためには細胞の大きさが閾値に達しているかチェックする *START* と呼ばれる制御ポイントを通過しなければならない。*START* を通過すると新しい細胞周期に入り出芽を開始する。Swi5-ST12A-GFP を用いて細胞周期マーカー遺伝子の発現を調べたところ、Swi5 の分解が出芽開始の制御に関与することを見出した。

出芽酵母では、娘細胞は母細胞より出芽開始が遅れる。これは出芽酵母が不等分裂を行い、分裂により生じた娘細胞は母細胞より小さいためである。Swi5-ST12A を発現する細胞で出芽開始において以下の異常を観察した。出芽開始は母細胞と娘細胞ともに著しく遅延した。この時、娘細胞は母細胞とほぼ同時に出芽を開始し、いずれも Swi5-ST12A-GFP の消失に依存した。以上の結果は、出芽形成開始に Swi5 が適切に分解されることが重要であることを示している。Swi5 が

STARTの活性化を阻害する可能性と出芽形成を直接阻害する可能性の二つが考えられる。どちらの可能性が正しいかについては、STARTを直接活性化するG1サイクリンおよびG1/Sサイクリンの発現が*SWI5-ST12A*株において阻害されているか調べることによって判定できる。もしSwi5がSTART通過を阻害するのであれば、ヒトにおけるSwi5の分解は新しい抗がん剤の標的となり得る。

## (2-2) Swi5の分解による染色体分離の制御

染色体の分離を正確に遂行するためには全ての染色体が染色体分配装置である紡錘体と結合することが必須である。この結合を監視するのが紡錘体チェックポイントである。Swi5の活性を厳密にコントロールすることができない細胞は、紡錘体チェックポイントが活性化状態となり、染色体分離が阻害されることを見出した(図3)。

まずSwi5の細胞質局在に必要な3箇所のセリン・スレオニン残基をアラニンに置換することによって細胞周期に依らず安定化型Swi5を核に局在するSwi5-NLST8Aを作製した。

間接蛍光法を用いて核と紡錘体を構成するチューブリンを観察したところ、M期にSwi5-NLST8Aを強制発現すると染色体分離が阻害された。この阻害は紡錘体チェックポイントに依存した。*sic1*破壊株およびM期サイクリンを過剰発現する細胞では染色体分離の阻害は観察されなかった。これまでM期の進行にM-CDKが必須であることがわかっていたが、M-CDKの一つの機能として染色体分離を制御することを本研究で明らかにした。そして核移行とユビキチン化・分解によるSwi5の活性制御はM-CDKが適切に活性化するために重要であることを明らかにした。

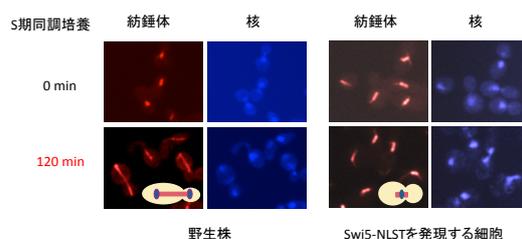


図3 Swi5の分解は染色体分離に重要である

M-CDKが紡錘体チェックポイントを介して染色体分離を制御する仕組みについては今後の課題である。染色体と紡錘体の結合が正常に起きるためにはM-CDK活性が必要であるか、あるいは一度活性化した紡錘体チェックポイントを解除することができないかの二つの可能性が考えられる。

## 考察

Swi5の分解が、G1期、S期開始、染色体分離を適切に遂行するために重要であることがわかった。また、すでにSwi5の分解が、M期終了を制御するMEN経路(Mitotic Exit Network)の阻害因子でSwi5に依存して転写されるAmn1の発現抑制を介してM期終了を制御することを明らかにしている。したがってSwi5は、G1期に細胞周期の進行にブレーキをかけることによりG1期を安定に維持する役割を果たしていると考えられる(図1)。新しい細胞周期の進行のためにそのブレーキを解除するのがSCF<sup>Cdc4</sup>に依存したSwi5の分解であると言える。

本研究を行う過程で、酵母で遺伝子破壊やエピトープタグgingの際に用いる新しいリソースを開発した。これについては以下の論文で発表した。

K. Nihei and T. Kishi: *J. Gen. Appl. Micorbiol.* **64**. 99-102 (2018)

M. Nonaka and T. Kishi: *J. Gen. Appl. Micorbiol.* **63**. 199-202 (2017)

# 過活動膀胱等の治療法の研究

山口 脩, 野宮正範, 池上憲太郎, 宮崎 希, 今井祐樹, 春木 満  
日大工・生命

## 1. はじめに

前立腺肥大症は中高年男性の代表的な排尿障害である。本疾患では肥大前立腺が下部尿路を閉塞するため、排尿困難に加えて頻尿や尿意切迫感のような過活動膀胱(Overactive Bladder: OABと略)の症状が出現し、生活の質(QOL)を著しく損ってしまう。そのため、過活動膀胱の治療・予防法の開発は重要である。本研究ではTAC-302 および水素水による過活動膀胱の改善効果について報告する。また、尿産生停止により膀胱が使用されなくなった場合に萎縮を起こすメカニズムの検討も行った。さらに、水素水による食塩感受性高血圧の改善効果についても報告する。

## 2. TAC-302 による OAB 改善効果

TAC-302 は熱帯地方で切り傷の治療に使われていた植物から抽出されたシクロヘキセノン長鎖アルコールで、神経突起伸長作用、神経修復作用および神経保護作用をもつ化合物である。過活動膀胱を有する患者の膀胱では部分的に神経脱落(partial denervation)が起こっていることから、OABの発生とdenervationの関連性が指摘されてきた。そこで、ラット慢性膀胱虚血(chronic bladder ischemia: CBI)モデルを用いて、TAC-302がその神経保護および修復効果により膀胱過活動の発生を防止できるか検討した。また、TAC-302の膀胱壁内神経に対する保護効果を形態学的および機能的側面から検証した。さらに、作用機序の解明を目指し、神経成長と修復に関与するとされているNGFおよびGhrelinの発現についても検討した。

### 【対象と方法】

16週齢雄性ラットを対照群8匹, CBI群12匹, CBI+TAC-302投与(CBI-TAC)群11匹に分けて検討した。対照群は、無処置普通食で飼育。CBI群は、両側腸骨内皮傷害後、高コレステロール食で飼育。CBI-TAC群は、両側腸骨動脈内皮傷害後、TAC-302(0.1%)混餌高コレステロール食で飼育した。8週後、覚醒非拘束下に膀胱内圧測定を行った後、摘出膀胱の平滑筋条片を用いた等尺性

張力実験および膀胱と腸骨動脈の組織学的評価、PCP9.5(非特異的神経マーカー)を用いた神経染色、ELISA法によるNGFの発現、定量的RT-PCRによるGhrelinの発現を解析した。Achの放出量は、膀胱切片をオルガンバス中に懸垂し、マイクロダイアリシス法によって測定した。また、胃におけるGhrelin mRNAの発現もTAC-302投与群で測定し、非投与群と比較した。

### 【結果】

体重・膀胱重量は群間に差を認めなかった。CBIとCBI-TAC群の腸骨動脈は、血管壁肥厚を伴う動脈閉塞性変化を呈し、動脈壁の厚さは、CBIとCBI-TAC群間で有意差を認めなかった。膀胱内圧測定では、対照群に比べ、CBI群の排尿間隔は著明に短縮し、膀胱容量と一回排尿量の有意な減少を示した(図1)。一方、CBI-TAC群では、この排尿間隔の短縮と膀胱容量の減少が有意に改善した(図1)。経壁神経電気刺激に対する収縮反応性は、対照群に比べてCBI群で有意に低下し、CBI-TAC群では、この収縮反応性の低下が有意に抑制された(図2)。膀胱のCGRPおよび

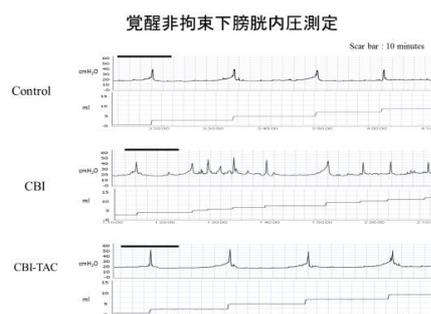


図1 膀胱内圧測定結果

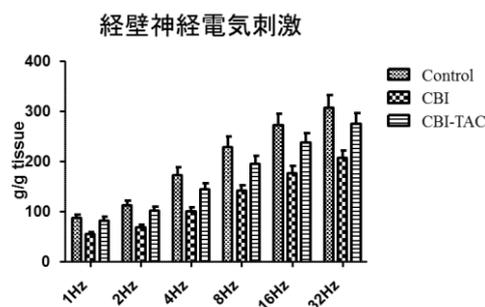


図2 経壁神経電気刺激に対する収縮反応性

Substance P (SP)陽性神経はCBI群で減少したが、これらの神経の減少はTAC-302によって抑えられた(図3)。Ach放出量はCBI群で有意に減少した。一方、TAC-302投与はAchの放出量をコントロールと同程度に維持した(図4)。NGFの発現は、CBI群とCBI+TAC-302群では有意差がなかった(図5)。膀胱および胃におけるGhrelin mRNAの発現量は、TAC-302投与の投与によっても変化を示さなかった(図6)。

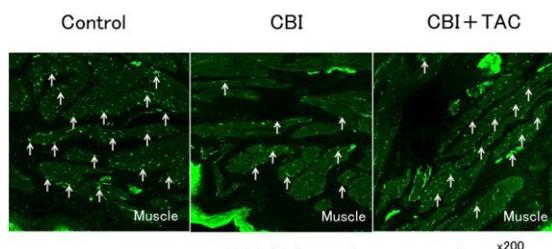


図3 PGP9.5陽性神経(矢印で示す)

【考察】

TAC-302の予防投与は、CBIラットの膀胱過活動の発生を防止した。また、TAC-302はCBI群における求心性神経の減少、および経壁電気刺激による遠心性神経を介する縮反応の低下も抑えた。以上の所見は、遠心性および求心性神経を含めて膀胱支配神経の保護が、膀胱過活動の発生予防に繋がることを示唆している。

TAC-302の投与がCBIにおけるPGP9.5陽性神経の減少を抑えると共に、Achの放出量も正常レ

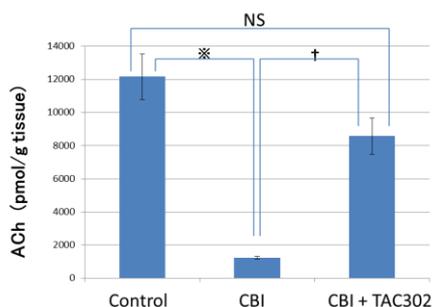


図4 Achの放出量

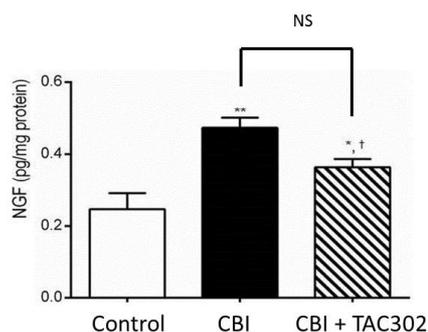


図5 NGFの発現

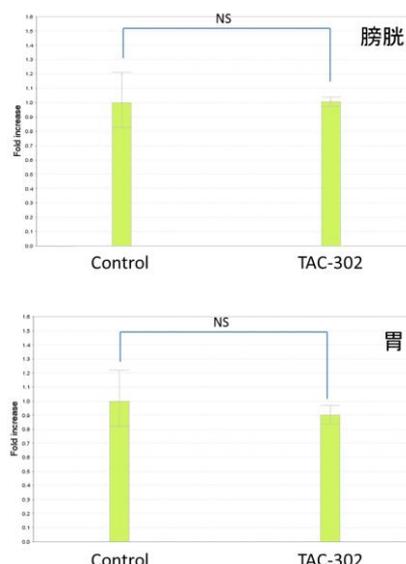


図6 膀胱及び胃におけるGhrelin mRNAの発現

レベル近くまで維持したことから、TAC-302は遠心性および求心性神経を含めた膀胱壁内神経に対する保護効果を有することが明らかとなった。この作用機序としてNGFやGhrelinの関与を検討したが、TAC-302の投与は膀胱および胃において両者の発現を促進しなかった。このように、TAC-302には明らかに神経保護作用があるにもかかわらず、その作用機序には未知の部分が多く解明に向けた更なる研究が必要である。

3. 水素水によるOABの改善効果

下部尿路閉塞によるOABの発症には、膀胱の慢性虚血と酸化ストレスが関与すると考えられている。そこで、優れた抗酸化作用を有し、近年様々な疾患予防効果が報告されている水素水(H<sub>2</sub>-Water)に着目し、水素水の摂取によるOAB改善効果および、その分子メカニズムを検討した。

下部尿路閉塞(BOO)ラットに水素水(HW)を4週間与え、通常水(OW)を与えた群およびSham群(コントロール群)と比較した。通常水を与えた下部尿路閉塞ラット(BOO+OW)では、排尿間隔が短縮すると共に、残尿量の増加と排尿効率の低下が観察された(図7)。一方、水素水を摂取させた群(BOO+HW)では、排尿間隔がほぼ正常に戻り、排尿効率も残尿量の減少に伴い上昇した(図7)。

膀胱組織中の酸化ストレスマーカー(8-OHdGとMDA)は、通常水を与えた群(BOO+OW)で著しい上昇を示した(図8)。また、膀胱求心性神経の感受性を高めるNGFの発現も亢進していた。ところが、水素水を与えた群(BOO+HW)では、8-OHdGおよびMDAの上昇が抑えられNGFの発現も低下した(図8)。

以上のように、下部尿路閉塞ラットにおいて、

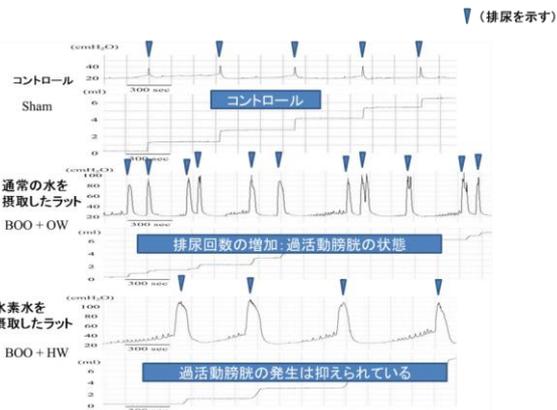


図7 水素水による過活動膀胱の症状の改善

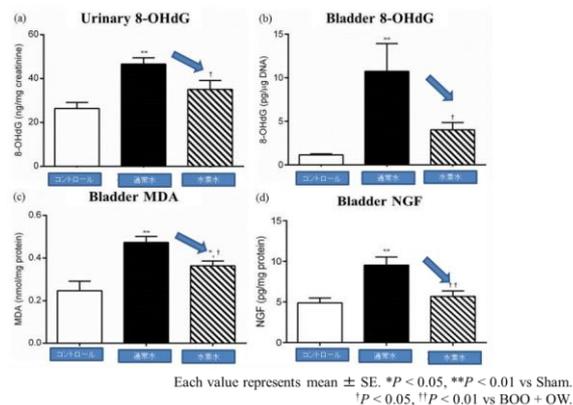


図8 水素水による酸化ストレスマーカーの減少

水素水の摂取はその抗酸化作用によって OAB の発生のみならず排出障害の悪化も抑えることが明らかとなり、今後臨床への応用が期待される。

#### 4. 廃用性膀胱萎縮のメカニズム

腎不全などで尿産生が行われなくなり膀胱に尿が輸送されなくなると、膀胱は尿を貯め排出するという本来の活動を停止する。このように活動が停止した膀胱は廃用性萎縮を起こすことが知られている。ところが、腎移植によって尿産生が再開しても進行した膀胱萎縮は回復しないことが多く、移植医療における問題の一つになっている。本研究では、タンパク質を分解する機序の中で、ユビキチン・プロテアソーム径路に着目し、廃用性膀胱萎縮の機序を検討した。

##### 【対象と方法】

雄 SD ラットに両側尿管を膀胱から遊離し背部に開口固定する尿路変更を行い、尿が膀胱に輸送されない廃用膀胱モデルを作成した。類似の sham 手術を行ったラットをコントロールとした。尿路変更後、1日目、2日目、3日目および7日目で膀胱を摘出し、膀胱重量測定後に凍結保存した。尿路変更後に萎縮を誘導する蛋白質を調べるため、蛋白分解系として MuRF-1 と Atrogin-1、アポトーシス系として Bcl-2 のそれ

ぞれの発現を定量的 RT-PCR により解析した。

##### 【結果】

膀胱重量は、尿路変更後1日目から減少し始め、7日目で約30%の有意の減少を示した(図9)。MuRF-1 は、尿路変更後の1日目から有意に上昇し、2日目に最大となり、3日目まで有意の上昇を維持し、以後7日目まで徐々に減少した(図10)。Atrogin-1 も同様に、1日目から有意に上昇し、2日目に最大となり、3日目まで高値を維持し、7日目で sham と同レベルまで減少した(図10)。Bcl-2 については、2日目から上昇傾向を示したが、有意の変化は認められなかった。

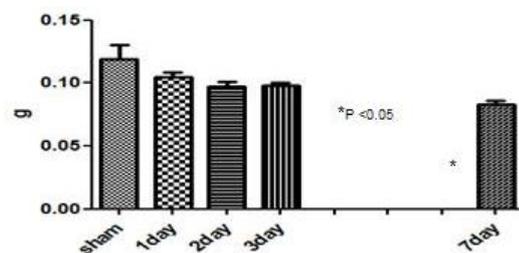


図9 尿路変更後の膀胱重量の推移

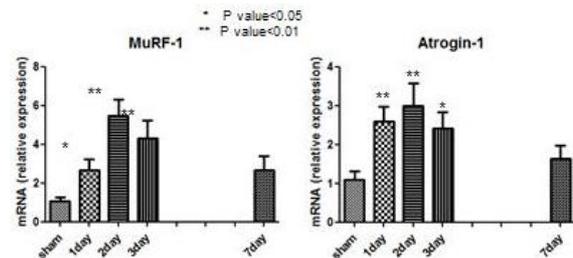


図10 尿路変更後のユビキチンリガーゼの発現

##### 【考察】

運動不足や寝たきりの状態が続くと筋肉が萎縮することは良く知られている。平滑筋臓器である膀胱も使われなくなると廃用性萎縮を起こすが、今回の実験で膀胱重量が尿路変更後1週目で有意に減少(約3割の減少)したことは、膀胱の廃用性萎縮がかなり早い時期から始まることを示している。さらに、尿路変更後3日以内に、ユビキチン化を誘導する酵素である MuRF-1 と Atrogin-1 の発現(mRNA)が増大していることが明らかとなった。したがって、廃用性膀胱萎縮の機序として、MuRF も Atrogin も筋特異的なリガーゼであるから、両者が膀胱平滑筋を構成するタンパク質と結合、ユビキチン化を誘導し、ユビキチン・プロテオソーム径路による分解が進行しているものと思われる。今後、蛋白質のユビキチン化を防ぐ食品や薬剤の開発は、廃用性膀胱萎縮のみならず老化による筋萎

縮（サルコペニア）の予防に役立つことが期待される。

### 5. 水素水による食塩感受性高血圧の予防効果

食塩感受性高血圧は日本国内において、高血圧患者全体の4割を占める。血圧調節には $\text{Na}^+$ が重要な役割を果たしており、腎臓遠位尿細管細胞の上皮型ナトリウムチャンネル（ENaC）を介して尿からの再吸収が行われることにより人体の電解質濃度を一定に保っている。食塩感受性高血圧では、ENaCによる $\text{Na}^+$ 再吸収が増進することによって血圧の上昇が引き起こされる。

本研究では Dahl salt sensitive rat (DSS ラット) を用いて  $\text{H}_2$  水摂取による食塩感受性高血圧に対する抑制効果を検討した。また、水素水による ENaC 遺伝子の転写抑制効果の解析を行った。また、血圧制御因子である with-no-lysine kinase 4 (WNK4) は ENaC の発現を抑制することが報告されているので、WNK4 の発現についても解析した。

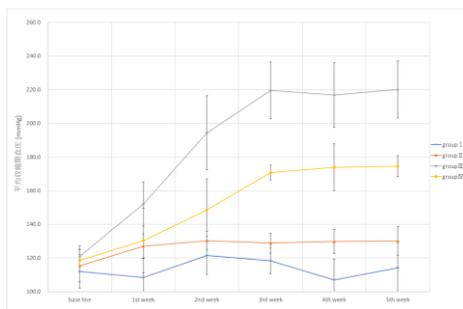


図 11 収縮期血圧の推移

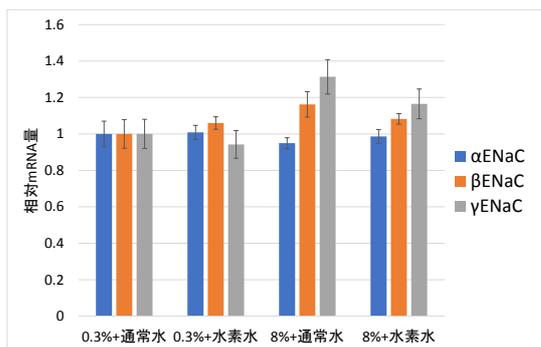


図 12 ENaC の発現

### 【方法】

8週令のDSSラットを4群に分けて、ベースライン(0週)、1週目、2週目、3週目、4週目および5週目に、収縮期血圧を測定した。血圧の測定は非観血的測定法であるTail-Cuff法を用いた。I群には0.3%の低食塩食と普通水(水道水)、II群には低食塩食と $\text{H}_2$ 水、III群には8%の高食塩食と普通水、IV群には高食塩食と $\text{H}_2$ 水をそれぞれ

与えた。III群では、2週間前より予防投与ということでの $\text{H}_2$ 水の飲水を開始した。個体数はI群4頭、II群6頭、III群6頭およびIV群6頭である。各群のラットは5週目の血圧測定後に安楽死させ、腎臓を摘出した。腎臓の髄質からRNAを抽出し、逆転写反応により得られたcDNAを用いてリアルタイムPCRを行い、合成量が一定の $\beta$ -ActinとENaC- $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ サブユニットの増幅曲線を比較して相対的なmRNA量を求めた。また、WNK4の発現量についても同様の方法で解析した。

### 【結果】

低食塩食を与えたI群とII群は、普通水および水素水の摂取でも血圧の上昇が見られず、5週間を通じて安定した値を示した。高食塩食と普通水を与えたIII群では、血圧は1週目から上昇を開始し、3週以降は約220 mmHgの最大値を維持した。高食塩食と水素水を与えたIV群では、血圧上昇が著明に抑制され、1週目以降からIII群とIV群の間に有意差が生じた(図11)。ENaC mRNA量については、ENaC  $\alpha$  の発現は各群で変化を示さなかった。ENaC  $\beta$  と ENaC  $\gamma$  の発現は高食塩食と普通水を与えたIII群でそれぞれ増加した。一方、高食塩食と水素水を与えたIV群では、ENaC  $\beta$  と ENaC  $\gamma$  の発現量の平均値はIII群のENaC  $\beta$  と ENaC  $\gamma$  より減少したが、それぞれの発現量に両群間で有意差を認めなかった(図12)。WNK4のmRNA量は、低食塩食を与えた場合は普通水摂取と水素水摂取で差がみられなかった。高食塩食を与えた場合には、水素水を摂取したIV群の方が普通水を摂取したIII群よりも約1.3倍の増加を示し、III群の発現量との間には有意差がみられた。

### 【考察】

本研究から、高食塩食でDSSラットに発生する高血圧は、水素水の摂取により抑制されることが明らかとなった。また、水素水の食塩感受性高血圧に対する抑制効果の機序を解るため、ENaCとWNK4発現量を解析した。水素水および普通水を摂取した群を比較すると、ENaCは減少傾向を示したが、両群間に有意差は認められなかった。一方、WNK4発現には有意差がみられた。

これらの遺伝子発現を解析した時期は、血圧上昇が頭打ちになる高食塩食摂取開始から5週目に限られていたので、水素水によるENaC発現抑制効果はもっと早い時期に現れていた可能性がある。ENaCやWNK4の発現については、高食塩食摂取から早期における解析も含め、今後の検討を要する。

# ポリケタイド合成酵素の蛋白質工学とゲノム工学

平野 展孝  
日大工・生命

## 【背景・目的】

植物由来ポリケタイドには、ウコンのクルクミンや、ブドウのレスベラトロールなど、抗腫瘍作用や抗酸化作用など様々な生理活性を持つものが存在する。近年、バイオテクノロジー分野では、これらの生理活性物質の誘導体を、遺伝子工学が容易な大腸菌で生産する手法が注目されている。しかし、従来から用いられる大腸菌プラスミド DNA への遺伝子導入法では、導入鎖長に限界があるため、多種類の生合成遺伝子が関与する生合成系への適応が困難である。そこで本研究では、長鎖 DNA が導入可能な大腸菌ゲノム DNA へ生合成経路を遺伝子導入することで、効率的なポリケタイド生産を可能にする手法の開発を行った。

## 【方法】

大腸菌ゲノムへの遺伝子導入には、放線菌ファージ TG1 由来部位特異的組換え酵素 (TG1 ファージ・インテグラーゼ) を用いた<sup>1,2)</sup>。ファージ・インテグラーゼは、ファージ感染時に、ファージゲノムの宿主細菌ゲノムへの組み込みを触媒する酵素である<sup>3)</sup>。しかし、遺伝子導入した生合成経路のゲノム発現時では、プラスミド発現時と比較して、遺伝子発現量が大きく低下し、生合成量も大きく低下する場合が多い。本研究では、放線菌のフラビオリン (赤色色素) とウコンのクルクミン (抗腫瘍作用) の生合成系 (図 1) を対象に、生合成酵素を人工的に複合体化することで、生合成反応を効率良く進行させ、生合成量を向上させる手法の開発を試みた。

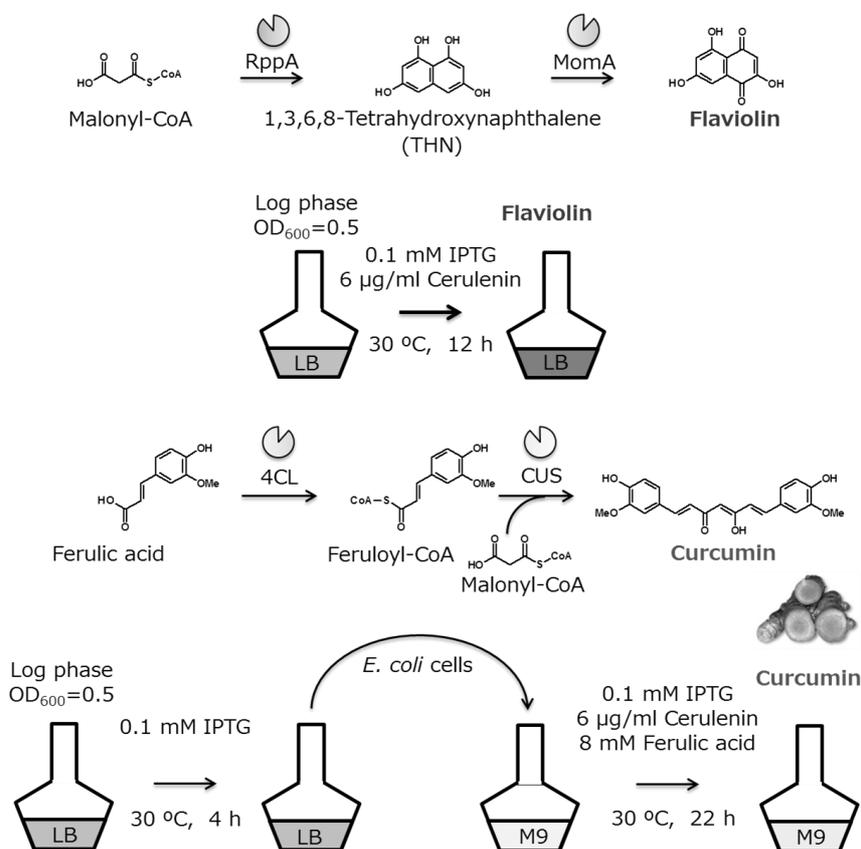


図 1. 大腸菌でのポリケタイド生合成 (フラビオリン生合成系・クルクミン生合成系)

## 【結果】

生合成酵素の人工的な複合体化には、植物バイオマス分解酵素複合体（セルロソーム複合体）の形成機構を用いた<sup>47)</sup>。フラビオリン生合成系で比較した場合、ゲノム発現時では、プラスミド発現時と比較して、酵素発現量は1/5、生合成量は1/2に低下した。次に、生合成酵素を複合体化した場合、酵素発現量は1/5のままであるが、生合成量はプラスミド発現時と同等まで回復した（図2）。また、クルクミン生合成系のゲノム発現時においても、生合成酵素の複合体化によって生合成量は改善したが、フラビオリン生合成系と比べて改善効果が弱いため、同じポリケチド生合成系であっても、複合体化した際の改善効果に違いが生じることが示唆された。酵素複合体化による生合成量の改善効果は、フラビオリン生合成系では顕著な効果が見られたが、クルクミン生合成系では顕著な効果は確認されなかった。

今後、ブドウのレスベラトロール（抗酸化作用）の生合成系を対象に、本手法の汎用性を検討する予定である。また今後は、ポリケチド生合成系に限らず、更に多様な有用物質の生合成経路に対して、本手法の汎用性を検討してゆく予定である。

## 【引用文献】

1. Hirano, N. *et al. Appl. Microbiol. Biotechnol.* (2011) 89, 1877-1884.
2. Muroi, T. *et al. Appl. Microbiol. Biotechnol.* (2013) 97, 4039-4048.
3. Hirano, N. *et al. Appl. Microbiol. Biotechnol.* (2011) 92, 227-239.
4. Hirano, N. *et al. FEMS Microbiol. Lett.* (2013) 344, 25-30.
5. Hirano, K. *et al. Appl. Environ. Microbiol.* (2015) 81, 4756-4766.
6. Hirano, K. *et al. Sci. Rep.* (2016) 6, 35709.
7. Shinoda, S. *et al. Appl. Biochem. Biotechnol.* (2018) DOI: 10.1007/s12010-018-2864-6.

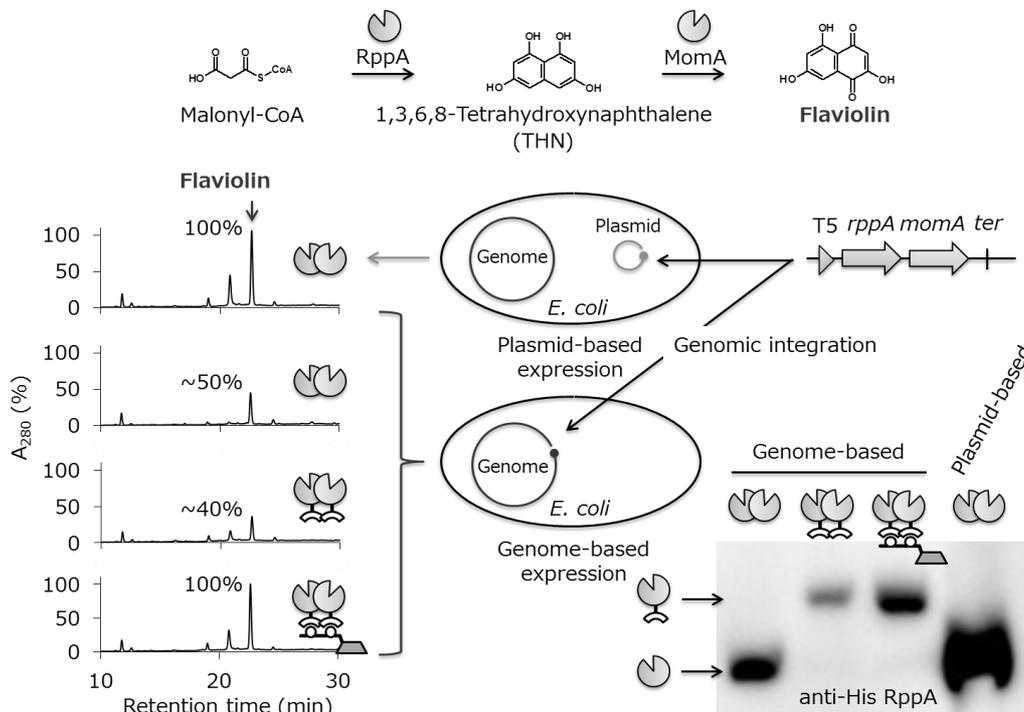


図2. 生合成酵素の複合体化による生合成量改善効果（フラビオリン生合成系）

※大量発現プロモーター（T5）で構築した生合成経路を大腸菌ゲノムへ導入した場合、プラスミド発現時に比べて酵素発現量は~1/5、生合成量は<1/2に減少する。一方、短鎖のセルロソーム骨格（酵素2個結合）で複合体化した場合、酵素発現量は~1/5のままであるが、生合成量はプラスミド発現時と同等まで回復する。結果として、生合成酵素を人工的に複合体化することで、ゲノム発現時であっても生合成量は維持される。

# DDS 医薬の創製

石原 務  
日大工・生命

## 【緒論】

将来迎えるであろう超高齢化社会では、健康寿命を延伸することが重要な課題である。そのためには、健康管理/疾病予防はもちろん疾病発症後でも患者の生活の質を向上させる必要がある。薬物療法の一つであるドラッグデリバリーシステム(DDS)の技術を利用すると、体内の病変部位にのみ薬物を届け副作用を軽減させたり、一度の投与で薬効を長期間持続させ入院の回避や通院頻度の低下を可能にする。そこで我々は、工学的な見地から「患者にやさしい DDS 医薬品」の開発を試みた。本報告では、i) 肝硬変治療のための薬物キャリア(ナノ粒子)、ii) ホスファチジルコリンを化学修飾したタンパク質製剤、iii) 慢性動脈閉塞症治療のための脂質ナノ粒子製剤、iv) 遺伝子治療のための機能性ポリ乳酸ナノ粒子の四つの創薬研究の成果を記した。

## 【肝硬変治療のためのナノ粒子製剤】

肝星細胞は、肝炎が慢性化すると活性化され過剰にコラーゲン線維を産生する。その結果、肝臓が線維化され肝硬変へと進行する。現在のところ肝硬変の根治療法はないが、動物試験ではコラーゲン産生を抑制すると肝硬変の病態が改善されたとの報告がある。抗線維化効果が示唆されている薬物としてセレコキシブなどがあげられるが、全身に分布してしまい肝星細胞にのみ集積させることはできない。そこで本研究では、肝星細胞へ特異的に薬物を運搬できるナノ粒子型 DDS 製剤の開発を目的とした。肝星細胞に発現している血小板由来増殖因子受容体(PDGF 受容体)のリ

ガンド分子である環状ペプチド(pPB)をナノ粒子の表面に修飾した。また、ナノ粒子のコア部に生分解性高分子を用い長期薬効持続のための薬物徐放機能を付与した(図1)。

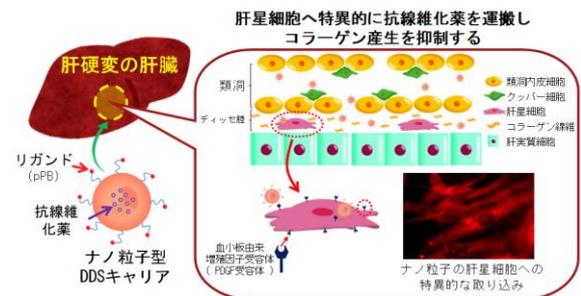


図1 肝星細胞への特異的薬物デリバリー

蛍光修飾ナノ粒子を作製しその TWNT-1 細胞(ヒト不死化肝星細胞株)への取り込み評価を行ったところ、pPB を修飾していないナノ粒子に比べ、pPB 修飾ナノ粒子では顕著に取り込まれた。また、その取り込みは過剰の pPB により抑制された。次に、セレコキシブにより誘導される TWNT-1 細胞の細胞死を評価したところ、pPB 未修飾ナノ粒子では細胞死がみられなかったが、pPB 修飾ナノ粒子では細胞死が確認できた。これは、ナノ粒子が pPB を介し選択的に細胞内に取り込まれセレコキシブを放出したためと考えられる。そこでさらに、TWNT-1 細胞のコラーゲン産生量を測定したところ、pPB 修飾ナノ粒子でのみコラーゲン産生が抑制された。よって、細胞内へ送達するセレコキシブ量を調整することで、細胞死を誘導せずコラーゲン産生を抑制できることがわかった。以上から、pPB 修飾ナノ粒子は肝星細胞へ特異的に抗線維化薬を運搬しコラーゲン産生を抑制できるキャリアとして期待できる。

## 【ホスファチジルコリンを化学修飾したタンパク質製剤】

近年、タンパク質を有効成分としたバイオ医薬品が数多く開発されている。その中には、遺伝子工学的あるいは化学的な修飾を施したものが存在する。現在、ホスファチジルコリン(PC)を修飾剤として用いたスーパーオキシドジスムターゼ(SOD)製剤が研究されている。これまでに、PC化したSOD(PC-SOD)では、細胞親和性と血中滞留性が增大することや、活性酸素の過剰発現を起因とする様々な疾患モデル動物で薬理活性が高まることが報告されている。しかしながら、その詳細なメカニズムは未だ解明されていない。そこで、本研究ではPC-SODの生体成分との相互作用や *in vitro* での活性酸素消去能を検討した。

Cu, Zn-SOD に蛍光色素をラベル後、活性エステルを有するPC誘導体を反応させPC-SODをえた。電気泳動による解析の結果、PC-SODは血清中のアルブミンなどと複合体を形成することがわかった。また、PC-SODはSODより細胞に顕著に取り込まれ、阻害試験からその経路が脂質ラフトを介したエンドサイトーシスであることが示唆された。PC-SODの $O_2^-$ 消去能を解析したところ、PC-SODはSODの約17%の消去能しかないことがわかった。さらに、HL-60細胞(ヒト前骨髄性白血病由来細胞株)が細胞外に産生する $O_2^-$ の定量を行った。培地中にSODあるいはPC-SODを添加し測定したところ、SODとPC-SODはほぼ同等の消去能を示した。一方、細胞とSODあるいはPC-SODをインキュベート後細胞を洗浄し測定したところ、SODはほとんど $O_2^-$ を消去しなかったがPC-SODでは濃度依存的に顕著に消去できた。これは、細胞表面に結合したPC-SODが $O_2^-$ を消去する役割を担ったためと考えられる。以上より、酵素活性が低下するにもかかわらずPC-SODがSODよりも高い薬理効果を示すのは、PC-SODが細

胞膜上に結合し細胞外に産生される $O_2^-$ を効果的に消去したためと考えられる。

## 【慢性動脈閉塞症治療のための脂質ナノ粒子製剤】

リピッドエマルジョンとは、大豆油をレシチンで乳化した脂肪微粒子であり、血管拡張作用のあるプロスタグランジンE1(PGE1)のキャリアとして既に慢性動脈閉塞症治療で臨床利用されている。しかし、リピッドエマルジョンは薬物担持安定性が低く血中投与後すぐにPGE1が油相から遊離してしまう。一方、我々は既にポリ乳酸(PLA)からなるポリマーナノ粒子を開発してきた。このナノ粒子に封入した薬物は血中でほとんど遊離しないが、担持安定性が高すぎ疾患の種類によっては十分な薬効をえられないこともある。そこで本研究では、リピッドエマルジョンより安定に、かつポリマーナノ粒子より容易に薬物を放出できる新しい脂質ナノ粒子の開発を目指した(図2)。

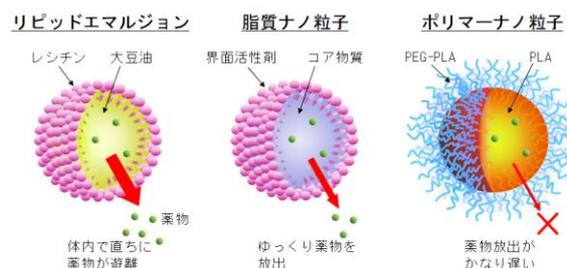


図2 様々な薬物放出速度の粒子製剤

ナノ粒子は、薬物としてPGE1のプロドラッグのAS013を、また界面活性剤として様々な両親媒性のブロック共重合体を用い溶媒留去法により調製した。しかしながら、50%血清中でのナノ粒子の薬物担持安定性は、ブロック共重合体の組成に依らずリピッドエマルジョンと大きな相違はみられなかった。そこで次に、トリラウリン、大豆油、PLAの3種のコア物質あるいはそれらを組み合わせることで調製したナノ粒子の薬物担持安定性

を評価した。その結果、大豆油と PLA を混合した脂質ナノ粒子では、大豆油と PLA の混合比を変えることで薬物担持安定性を任意に制御できることがわかった。特に、約 20%重量の PLA を混合したナノ粒子は、リピッドエマルジョンとポリマーナノ粒子の中間の薬物担持安定性を示すことが明らかになった (図 3)。さらに、この脂質ナノ粒子をラットに静脈注射したところ、リピッドエマルジョンより高い血中滞留性を示した。

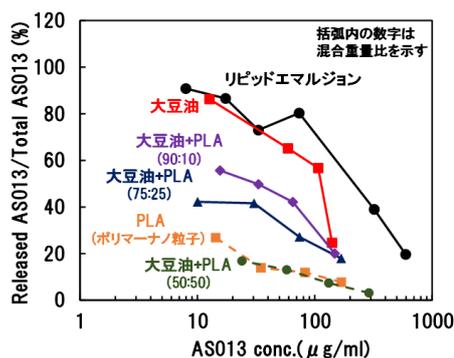


図 3 様々な粒子の ASO13 担持安定性

#### 【遺伝子治療のための機能性ポリ乳酸ナノ粒子】

遺伝子治療の実現には、核酸分子を標的組織に集積させ効率よく細胞内の核や細胞質に運搬するキャリアが必要とされる。ポリエチレングリコール (PEG) 鎖で表面を被覆したキャリアは、血中投与後 EPR 効果により腫瘍組織や炎症部位に集積することが知られる。しかしながら、集積後は却って PEG 鎖の存在が細胞内への移行の妨げになってしまう。一方、エンドサイトーシスで細胞に取り込まれたキャリアは、エンドソームから細胞質内に核酸を運搬し遊離しなければならない。本研究では、これら二つの課題つまり「PEG ジレンマ」と「エンドソーム脱出」を克服すべく、PLA からなる機能性ナノ粒子の調製を試みた (図 4)。

PLA と PEG のブロック共重合体 (PLA-b-PEG) から調製したナノ粒子の細胞への取り込みを観察したところ、PEG 含量が多いナノ粒子ほど取り込

みは減少した。また、あらかじめナノ粒子を PBS 中でインキュベートした後細胞への取り込みを観察すると、インキュベート時間に依存し取り込みが増大した。これは、インキュベーションに伴い PLA-b-PEG の PLA が加水分解され PEG 鎖が粒子表面から遊離したためと考えられる。この結果は、時間依存的にナノ粒子の細胞への親和性を制御できることを示唆している。一方、PEG とポリグルタミン酸のグラフト共重合体 (PLG-g-PEG) あるいはブロック共重合体 (PLG-b-PEG) を血液に添加すると溶血がみられたことから、これら共重合体は膜破壊能を有していることがわかった。これらを修飾したナノ粒子の細胞内挙動を蛍光顕微鏡で観察したところ、PLG-g-PEG を用いたグラフト型ナノ粒子では、ややぼやけた蛍光が観察できた (図 4)。これは、エンドソーム内での PLA の加水分解に伴い、PLG-g-PEG がナノ粒子から遊離しエンドソーム膜を破壊したためと考えられる。

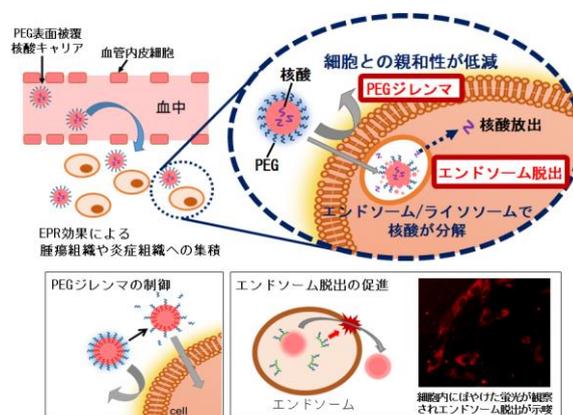


図 4 細胞質への核酸デリバリー

# 次世代高機能血管カテーテルシステムの開発

根本修克<sup>1)</sup>, 春木 満<sup>1)</sup>, 市川 司<sup>1)</sup>

1) 日大工・生命

## 【緒論】

Haptic 技術を血管カテーテルに応用することにより、血管壁の硬さを計測することができ、安全なカテーテル操作が可能となる。また、脳血栓治療用 Ni-Ti ガイトドワイヤー (Chameleon Wirer) を使用することにより、血栓除去の可能性が認められた。本研究課題では、これらを組み合わせた次世代高機能血管カテーテルシステムを開発することを目的としている。また、脳血管疾患の治療に用いられるカテーテルでは、バルーンの膨張・収縮時に穿孔が生じることや、潤滑性コーティングが剥離するといったことが問題となっており、より高い耐穿刺性や潤滑性の保持能を有する材質が求められている。

一方、ポリシロキサンは主鎖がシロキサン結合 (Si-O 結合) からなるポリマーであり、代表的なポリマーがポリジメチルシロキサン (PDMS) である。PDMS は、柔軟性、疎水性、耐熱性、ガス透過性、化学的・生理学的不活性といった特性を有し、周辺組織との癒着や炎症を起こさず、抗血栓性にも優れていることから、ポリウレタンと共に医療用カテーテルの代表的な素材として利用されている。しかしながら、PDMS を原料とするシリコーン製カテーテルは、柔軟性が高すぎることからハンドリングが難しくなることや、同種・異種材料との相互作用が弱いため、材料表面にハイドロゲルなどの他材料をコーティングすることが困難であるといった問題がある。そこで我々は、高極性のスルホベタイン基に注目した。スルホベタイン基は親水性を示す双性イオン性基で、水溶液中で周囲の水分子の構造を乱だしくく、人体における幅広い pH 領域においてもそのイオン構造を保持することができることから、生体材料に利用可能な置換基として研究されている。そこで、極性の高いスルホベタイン基をポリシロキサンに導入することで、シリコーンゴム材料に適度な柔軟性と材料間の強い相互作用を付与できるものと考えられる。

以上の背景から本研究では、同種あるいは異種高分子材料との相互作用を付与し、接着性などの加工性を向上させるために、双性イオン性基であるスルホベタイン基を有するシリコーンゴム創製について検討することを目的とした。

## 【実験および結果】

### 1. ポリ (シルアリーレンシロキサン) 誘導体を用いたシリコーンゴム創製

ポリシロキサンの主鎖に芳香環を導入したポリ (シルアリーレンシロキサン) 誘導体の代表的なポリマーが、ポリ (テトラメチル-1,4-シルフェニレンシロキサン) (PTMS) であり、PTMS のフェニレン基上に置換基や官能基を導入することにより、諸物性を変化させることが可能である。そこで、PTMS のフェニレン基上にスルホベタイン基を導入したポリ (テトラメチル-1,4-シルフェニレンシロキサン) 誘導体と、架橋点としてビニル基を有するポリ (ジメチルシロキサン-*ran*-メチルビニルシロキサン) (PDMS-MVS) を用いたマルチブロック共重合体を合成し、空気下で効率よく架橋可能なチオール-エンクリック反応を用いて、新規シリコーンゴム材料の創製について検討した。

図 1 に示すように、三級アミン部位を有するマルチブロック共重合体 CP1 と、CP1 の四級化反応により得られたスルホベタイン基を有するマルチブロック共重合体 CP2 合成した後に、CP1 および CP2 のチオール-エンクリック反応を行った。その結果、Cross-Linked CP1 は、図 2 (a) に示すようなチューブ状のゴム状物質となり、折り曲げると破断することなく、図 2 (b) のような状態となった。その後、放置すると元の形状に戻ることから、得られたシリコーンゴムは適度な堅さを有しているものと推察される。一方で、Cross-Linked CP2 では、材料の凝集が起きてしまい、加工が困難となった。そこで、高分子反応

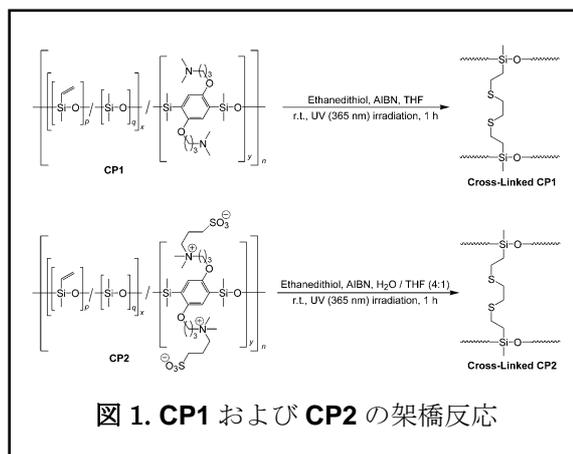


図 1. CP1 および CP2 の架橋反応

を用いて **CP1** の架橋体表面にスルホベタイン基を導入することで、物性の改善が可能であると考えられる。

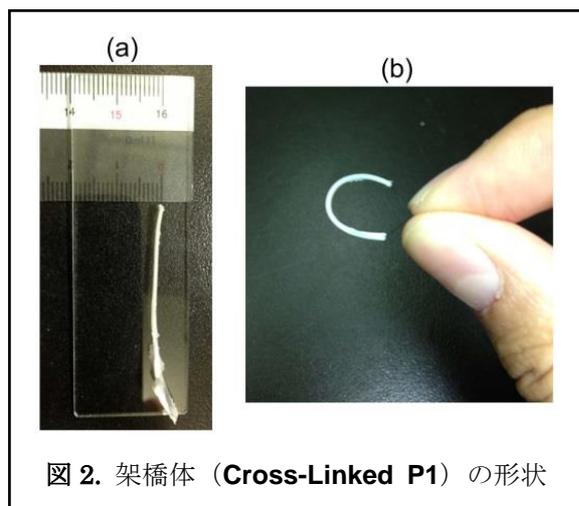


図 2. 架橋体 (**Cross-Linked P1**) の形状

## 2. 架橋点を有するポリシロキサン誘導体およびスルホベタイン誘導体を用いたシリコーンゴム創製

図 3 に示すように、スルホベタインメタクリレート (**SB1**)、架橋剤である 3,6-ジオキサ-1,8-オクタンジチオール (**DODT**) および開始剤である 2,2-ジメトキシ-2-フェニルアセトフェノン (**DMPA**) を用いて、**PDMS-MVS** のチオール-エンクリック反応を行い、新規シリコーンゴム材料の創製について検討した。

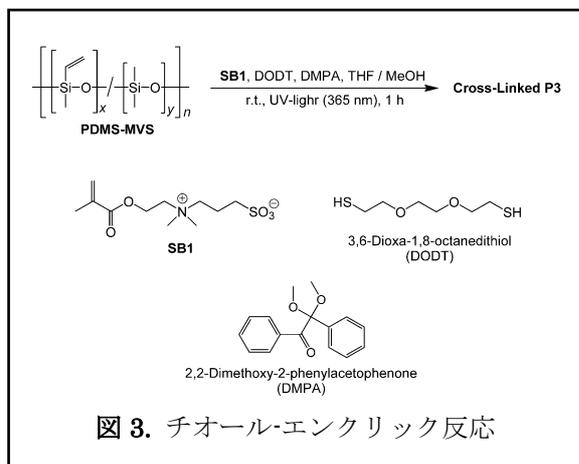


図 3. チオール-エンクリック反応

**PDMS-MVS** のチオール-エンクリック反応を行うことにより得られた **Cross-Linked P3** は、図 4 に示すような不均一な架橋体となった。これは **SB1** が汎用有機溶媒に対して溶解性が乏しいためと考えられる。そこで、薄膜状で均一な架橋体を得るためには、スルホベタイン化合物の溶解性を向上させる必要がある。

次に、架橋体表面にスルホベタイン基が存在していることを確認するために、水の接触角測定を行った (図 5)。その結果、**PDMS-MVS** のみの架橋体 (**Cross-Linked PDMS-MVS**) では、水の接



図 4. 架橋体 (**Cross-Linked P3**) の形状

触角  $\theta$  が  $100^\circ$  であったことに対し、**SB1** を用いた **Cross-Linked P3** では、水の接触角  $\theta$  が  $86.7^\circ$  であったことから、**Cross-Linked P3** の表面には、親水性基であるスルホベタイン基の存在が示唆された。

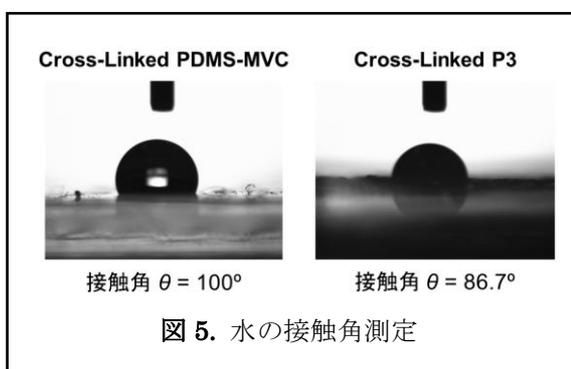


図 5. 水の接触角測定

### 【研究業績】

- 1) 市川 司, 根本 修克, アダマンタン骨格を有するポリシロキサン誘導体の合成と熱物性 (機能性モノマーの選び方・使い方 事例集), 株式会社 技術情報協会, 第 4 章, 7 節, 236-246 (2017).
- 2) 市川 司, 春木 満, 根本 修克, ポリ (シラリレンシロキサン) 誘導体を用いたシリコーンゴム創製, 日本ゴム協会誌, 90, 354-358 (2017).
- 3) T. Ichikawa, T. Wako, N. Nemoto, Synthesis of ionic liquid based on polysiloxane with quaternized imidazolium moiety, *Polym. Bull.* 73, 1361-1371 (2016).
- 4) T. Ichikawa, T. Wako, N. Nemoto, Synthesis of polysiloxane based quaternized imidazolium salts with a hydroxy group at the end of alkyl groups, *React. Funct. Polym.* 99, 1-8 (2016).
- 5) 市川 司, 根本 修克, 四級イミダゾリウム塩を有するポリシロキサンランダム共重合体の合成, 高分子論文集, 73, 116-123 (2016).

# 機能性骨修復材料の開発

内野智裕

日大工・生命

## 【緒論】

病気や怪我で骨が損傷し自然治癒が困難な場合、損傷部位の補填が行われる。補填の方法には、自身の骨を移植する自家骨移植、他者から骨を移植する他家骨移植および人工材料を移植する人工骨移植がある。それぞれの移植数は拒絶反応のリスクから自家骨移植が最多である一方、人工骨移植は供給量に制限が無い場合、症状、個体差に応じて機能を付与することなどが試みられている。生体骨の無機主成分は水酸アパタイト (HAp:  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ) に類似した結晶性の低い化合物である。化学量論の HAp において  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{PO}_4^{3-}$ , 及び  $\text{OH}^-$  は様々なイオンで置換可能である。各イオンが骨修復および骨疾患に効果のあるイオンに置換できれば、この人工材料を埋入後、骨代謝に応答した有効成分放出制御可能な材料として期待できる。

非晶質リン酸カルシウム (ACP) は、生体骨の主成分である低結晶性 HAp 前駆物質として知られ、体温付近で徐々に低結晶性アパタイト (LHAp) へ結晶化する。ACP 合成において有効成分を固溶できれば、結晶化の際アパタイト結晶構造中にも固溶し、骨代謝に応答した有効成分放出制御可能な材料が得られると期待される。特に ACP は  $4^\circ\text{C}$  付近の低温での合成に適し、薬剤を含む有効成分の導入に効果的である。これら有効成分を導入した ACP を出発物質として粉末を合成できれば、骨類似 LHAp 組成で骨と結合し体内で代謝される。分担者らは ACP 合成の際、Zn, Sr, Mg などを導入して金属イオン導入粉末を合成し評価してきた。このセメントは骨吸収環境において放

出し、通常および骨形成環境において Zn など骨形成に有効な金属イオン放出を抑制することを明らかにした。本研究では、ACP に体内において骨形成のみならず酵素活性および機能維持に必須の Mg の導入を試みセメントを作製し評価した。

## 【実験方法】

Ca/P = 1.00 (モル比)となるように同濃度の  $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  水溶液および  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  水溶液を混合し、 $4^\circ\text{C}$  に冷却したリン酸/カルシウム水溶液を調製した。一方  $4^\circ\text{C}$  に保持した NaOH 水溶液を攪拌しながら、冷却したリン酸/カルシウム水溶液を pH10.5 になるまで滴下した。析出物をろ別、凍結乾燥し試料粉末を得た (CP)。 $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  を、(Ca+Mg)/P = 1.00(モル比)、Ca に対して Mg の導入量が 1, 10 mol%となるように  $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  水溶液に混合し、この混合水溶液を  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  水溶液と Ca/P=1.00 となるよう混合した。CP 合成と同様に滴下、析出物ろ別、凍結乾燥し試料粉末を得た (1MgCP, 10MgCP)。得られたそれぞれの粉体に  $\text{H}_3\text{PO}_4$  水溶液を加えて練合し、ペーストを調製した。それぞれのペーストを円柱状の型に流し込んで成形し、 $40^\circ\text{C}$  に保持してセメント試料を得た (CPce, 1gCPce, 10MgCPce)。得られた粉末およびセメントの結晶相を調べ、元素分析を行った。硬化前後の試料の特性を XRD, FT-IR, 圧縮試験により評価した。骨形成および骨代謝環境を模倣した擬似体液 (SBF) または酢酸緩衝液 (AcBu) に試料セメント浸漬し Mg 放出挙動を調べ、骨修復材料埋入直後試料表面で起こるされるタンパク質吸着評価を、牛血清アルブミン (BSA) を用

いて行った。

### 【結果と考察】

合成した試料粉末はいずれも XRD 図においてピークを検出せず、非晶質であった。Mg を導入した MgCP, および 10MgCP の Mg 含有量は、導入と同程度であった。XRD 図において結晶性のピークを検出しなかったことから、Mg を導入した試料は ACP 構造に固溶していると推察される。セメント試料の XRD 図はいずれも HAp に帰属された (Fig. 1)。各ピークはブロードなピークで LHAp 構造であると推察される。FT-IR より、粉末、セメントいずれの試料も  $\text{CO}_3^{2-}$  に帰属される吸収を検出した。LHAp 構造で、Mg および  $\text{CO}_3^{2-}$  を構造中に含有していたことから、作製した試料は Mg 含有骨類似組成セメントである。セメント試料は取扱いに十分な強度を有し Mg 導入によ

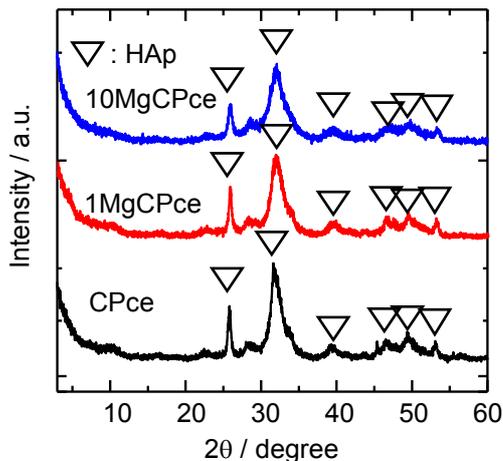


Fig. 1 セメント試料の XRD 図

り圧縮強度が増大し、生体内の海綿骨と同等の強度であった。Mg 導入セメントはその導入量によらず骨代謝環境に交互に浸漬することにより、骨吸収環境 (酢酸緩衝液 AcBu 中) で Mg を放出し、骨形成環境 (擬似体液 SBF 中) において Mg 放出が抑制された (Fig. 2, 3)。Mg 導入により放出を制御することができ、Mg 放出の際、試料崩壊することなく溶出した (Fig. 4)。BSA 吸着試験において 24 時間以内で BSA 吸着挙動を示した。

作製したセメント試料は埋入初期にタンパク質吸着を抑制することなく、骨代謝サイクルに入り、要事に Mg を放出する機能性骨修復材料として期待される。

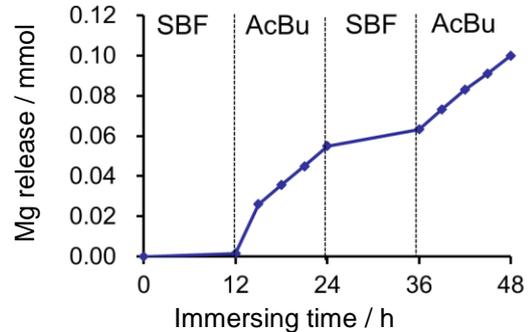


Fig. 2 10MgCPce の Mg 放出挙動

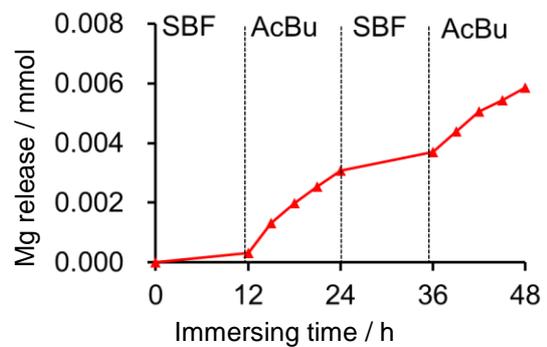


Fig. 3 1MgCPce の Mg 放出挙動

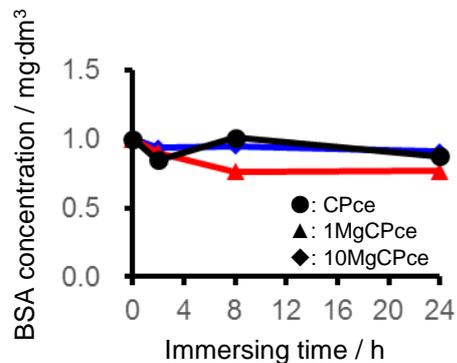


Fig. 4 セメント試料の BSA 吸着挙動

### 【まとめ】

本研究で合成した Mg 導入 ACP 粉末は、ACP 中への Mg 導入量を制御することができ、セメント試料は埋入後、タンパク質を吸着し骨代謝に応じて Mg を放出する新規骨修復材料として期待される。