

(平成 27 年度募集) 第 28 回助成研究 ◆中間報告書 (8 件)

[一般発展型]

(2) 医療福祉機器関連分野

研究テーマ 「安心・安全なプラズマ医療の提供に向けたプラズマ照射培地製造法の至適化」

研究責任者 岐阜薬科大学 教授

足立哲夫 adachi@gifu-pu.ac.jp

共同研究者 1 NU エコ・エンジニアリング 代表取締役

加納浩之

共同研究者 2 岐阜薬科大学 准教授

原 宏和

共同研究者 3 岐阜薬科大学 助教

神谷哲朗

研究目的

オーロラや雷といった自然現象を発生させるプラズマは、原子や分子が電離してできる電荷を帯びた粒子を含む「物質の第 4 状態」であり、アーク放電、集積回路製造 (情報通信機器、家電)、薄膜合成、光源、空気清浄など主に理工学の分野に応用されてきた。しかし、近年、大気圧下で非平衡低温プラズマを発生させ、生体組織や細胞に照射することが可能になり、止血、皮膚・創傷治療、がん治療など「プラズマの医療への応用」が一気に拡大してきた。しかも、細胞や組織に直にプラズマを照射するのではなく、予めプラズマを照射して製造した培地 (plasma-activated medium, PAM) を細胞や組織に負荷する間接法の有効性が報告されてきた。申請者は科研費新学術領域「プラズマ医療科学の創成」研究に参画し、その中で、プラズマ照射の最終的な臨床の場への応用を想定した場合、事業所にて PAM を製造・保管し、必要に応じての医療施設に供給・患者への適応が可能な間接法の方が「より安心・安全な医療の提供」に繋がると判断し、PAM の有効性を明らかにする研究を進め、PAM 負荷に対する細胞応答シグナリングについての研究成果を発表してきた。

①プラズマ照射条件決定

PAM 調製用の培地としては、Sigma-Aldrich 社 Dulbecco' s modified Eagle' s medium (DMEM) を用いた。プラズマ照射装置として共同研究者・加納浩之が開発した NU-Global PN-120 を使い、アルゴンガス流量は 2 standard liters/min とした。

がん治療に向けた実験に使う PAM の場合、35 mm culture dish に DMEM を 6 mL 入れ、プラズマ照射時間を 3 分とした。

創傷治癒への応用に向けた実験に使う PAM (mild PAM) の場合は、60 mm culture dish に DMEM を 4 mL 入れ、プラズマ照射時間を 2 分とした。

②プラズマ照射培地の安定性

PAM 調製後に -80°C で保存した場合、がん細胞傷害活性は安定に保存されることが判明した。

③がん治療への応用に向けた基礎実験

PAM をがん細胞に負荷した場合、細胞死（アポトーシス）を誘導することはすでに報告している。本研究では、この作用を増強させる手段としてヒストン脱アセチル化酵素阻害剤の併用の可能性を検討した。ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤はクロマチン構造を弛緩させることで、がん放射線療法の効果を増大させることが報告されている。本研究ではヒストン脱アセチル化酵素阻害剤としてトリコスタチン A (TSA) またはバルプロ酸 (VPA) を用い、A549 肺胞基底上皮がん細胞をこれら試薬で 12 時間処理した後、PAM を負荷した場合のアポトーシス誘導の変化を測定した。その結果、TSA は 0.1 から 1 μ M の範囲で、VPA は 0.2 から 2 mM の範囲で PAM の効果を有意に増強した。次にヒストン脱アセチル化酵素阻害剤併用効果のメカニズムについて検討した結果、これらの試薬は、PAM による DNA 切断を有意に増強することが判明した (TUNEL 法、 γ H2AX Western blotting、PARP-1 活性細胞免疫染色法にて測定)。また、PARP-1 活性化により誘導される ATP 枯渇や細胞内へのカルシウム流入を著しく亢進した。一方、ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤の併用は損傷 DNA 修復因子である Rad51、Ku70、Ku80 の mRNA 発現を有意に低下させた。以上の結果より、ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤の併用は PAM による DNA 傷害を増幅することでがん細胞死誘導作用を増強させることが判明した。

④創傷治癒への応用に向けた基礎実験

PAM 負荷はがん細胞死を誘導するが、一方で、緩和な条件で調製した PAM (mild PAM) は細胞増殖作用を有すること報告されている。本研究では、正常細胞を mild PAM にて処理することで強いストレスに対する抵抗性 (プレコンディショニング効果) が獲得される可能性を検討した。正常ヒト皮膚線維芽細胞を用い、mild PAM 負荷やストレス負荷の条件について検討した結果、皮膚線維芽細胞を mild PAM にて 6 時間処理した後、一端、培地を細胞培養用 10%FCS 添加 DMEM 培地に交換し 18 時間培養した後、強いストレスとして 500 μ M H_2O_2 を 4 時間負荷し細胞保護活性を評価することとした。その結果、mild PAM にて処理した線維芽細胞は 500 μ M H_2O_2 に起因する細胞傷害に対して抵抗性を示すことが判明したため、引き続き、そのメカニズム解明を目指す。

研究テーマ 「 血管数理モデルによる内皮機能評価技術の開発 」

研究責任者	所属機関名	愛知県立大学		
	官職又は役職	副学長・情報科学部教授		
	氏名	神山 斉己	メールアドレス	
		kamiyama@ist.aichi-pu.ac.jp		
共同研究者	所属機関名	大阪市立大学	関西学院大学	(株) ユネクス
	官職又は役職	准教授	特任助教	代表取締役
	氏名	竹本 恭彦	山崎 陽一	益田 博之

研究内容説明

心疾患や脳梗塞などの循環器系疾患は、日本人死因の第二位を占めている。こうした疾患の発症原因は、動脈硬化症であることが知られている。動脈硬化症は、加齢に伴って進行することが知られているが、喫煙や肥満などの生活習慣も大きく関係するため、その兆候を早期発見し生活習慣を改善することで循環器系疾患による死亡を減らすことが期待される。

動脈硬化症の初期段階では、血管内皮細胞による機能低下が起こるとされ、このフェーズならば内皮機能の回復の可能性がある。内皮機能の一つに、血流によるズリ応力に反応して一酸化窒素を放出し、血管中膜平滑筋を弛緩させ、血管を拡張させる役割がある。現在、内皮機能の評価方法として、FMD（血流依存性血管拡張）検査が普及しつつある。FMD 検査は、5 分間の血流停止前後の上腕動脈系の変化割合を指標とするものであり、駆血状態からの開放によって生じる血流の増加現象に伴う FMD 反応を計測している。一方、血管が備え持つ血流状態を自律的に保持するため調整機能は、血管壁を構成する内皮細胞や平滑筋細胞による物理的刺激のメカノトランスダクション、生体物質による生体シグナル信号伝達、生理信号の機械的応答への変換といった時間的にもダイナミックな過程や機構によって実現される、「線のシステム」である。

したがって、FMD 反応にはシステム全体の特性が影響しており、一酸化窒素の作用しない血管外膜や血管周辺組織の影響も受けた反応であるため、内皮機能を正確に評価できない可能性がある。こうした問題を解決するため、拍動ごとの血圧変化と血管壁の厚み変化から FMD 反応時における内中膜領域の血管弾性率を実験的に推定する方法が提案されている。一方、血管弾性率の変化は脈波伝播速度に影響することも知られている。こうした知見は、FMD 反応時の血流動態を解析することで血管弾性率の情報を取得できる可能性を示唆している。そこで本年度は、FMD 反応時の拍動波形を記録・分析し、数理モデル解析を行うことで血管弾性率をコンピュータ推定する手法の確立を進めた。そのため、血管をマルチセグメントで表現した血流モデルに血管の動態機序を加えた新しい血管数理モデルの開発も行った。

提案手法の妥当性を確認するため、FMD 反応時の血圧波形を記録し、数理モデルで上腕部から末梢部までの血管壁パラメータを推定した結果、FMD 反応時の血圧波形の再現に成功した。この結果は、FMD 反応時の血圧波形から血管壁状態を推測できること、すなわち、熟練手技が要求される超音波計測による血管径の直接計測なしに、血管壁の状態をコンピュータ推定できる可能性を意味するものである。今後、数理モデルに未導入の小動脈や細動脈を組み込み、末梢部からの反射波を含めたモデルへと精密化を図ると共に、血管弾性率の低下具合と内皮機能に関する臨床的な知見との比較や実験を進め、新しい内皮機能評価技術の確立を進める必要がある。

研究テーマ 「身体装着型駆動装置による運動機能の回復訓練」

研究責任者 所属機関名 豊橋技術科学大学

官職又は役職 特任准教授

氏名 三枝 亮 メールアドレス ryos@ieee.org

共同研究者 所属機関名 株式会社 ASTI

官職又は役職 技術開発部長

氏名 原 一隆

研究内容説明

本研究は、身体に装着して運動機能の回復訓練を支援するための駆動原理を考案し、試作機を用いて臨床現場での有効性を検証することが目的である。脳卒中などの脳血管疾患により身体部位が麻痺した場合、継続的にリハビリ訓練を行うことが機能回復のために重要であるが、従来型のリハビリ訓練装置は院内で理学療法士等が操作して訓練指導する状況を想定している場合が多く、リハビリの回数や時間を十分に確保することは困難であった。

本研究では、患者が入院中や退院以降においても自室等で継続的にリハビリ訓練を実施できるような訓練装置の開発を試みる。提案する訓練装置は、支援対象とする手指動作を日常生活で最も基本的な把持や握みの動作に絞り、これらの動作を少ないモータ自由度で効果的に誘導する駆動原理を考案した。更に、対象とするリハビリ動作を手指単体の屈伸動作から物に対する把持動作に発展させた。

初年度に開発した手指リハビリ装置の全体図を図1に示す。手指リハビリ装置は3軸モータとワイヤフレームによる駆動インタフェース、モータ駆動を制御し電源を供給する制御電源ユニット、健側手指の動作を計測するセンサ、これらを統合制御する計算ユニットにより構成され、健側から患側に手指動作を転写することで屈伸動作のリハビリ訓練が実現される。手指リハビリ装置によるプリシェイピングと対象物への把持動作を図2に示す。人が物を把持する際は、対象物への到達動作時に閉じた指を開いて対象物を包むような指姿勢を取る。本装置では手首位置の距離センサで対象物への距離を取得し駆動制御することで、プリシェイピングや対象物の把持動作を実現した。その際の対象物までの距離と駆動指令を図3に示す。

次年度は、臨床現場での検証実験と本装置の実用化研究を行い、患者が個人単位で所有してリハビリ訓練可能な小型・低価格で安全性や耐久性の高い実用機的设计開発を目標とする。

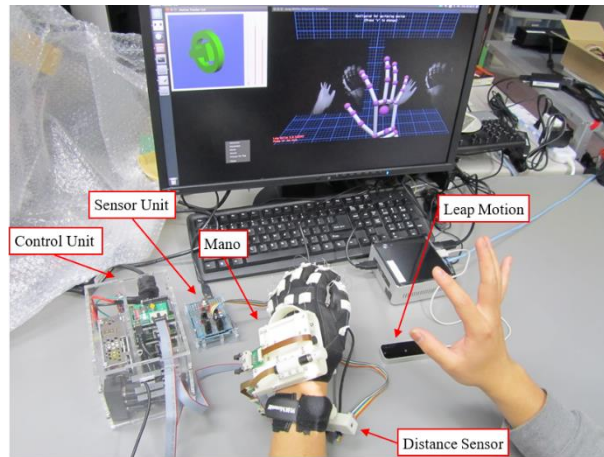


図1 手指リハビリ装置

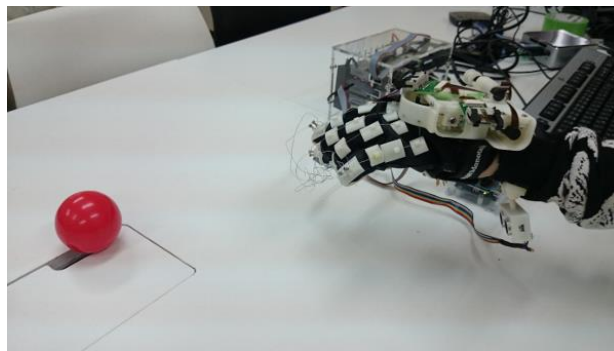


図2 対象物へのプリシェイピングと把持動作

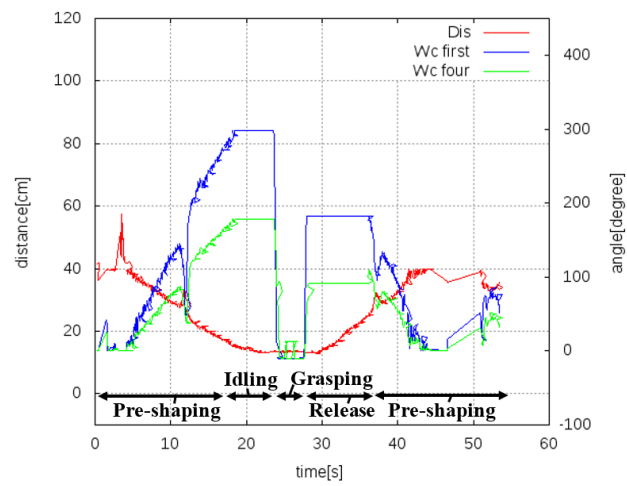


図3 対象物までの距離と駆動指令

(3) 材料関連分野

研究テーマ 「シンコナルカロイドーペプチドハイブリッド型高分子不斉触媒材料の開発」

研究責任者 所属機関名 豊橋技術科学大学

官職又は役職 助手

氏名 藤澤 郁英 メールアドレス ifujisawa@ens.tut.ac.jp

共同研究者 所属機関名 豊橋技術科学大学

官職又は役職 教授

氏名 伊津野 真一

所属機関名 黒金化成株式会社

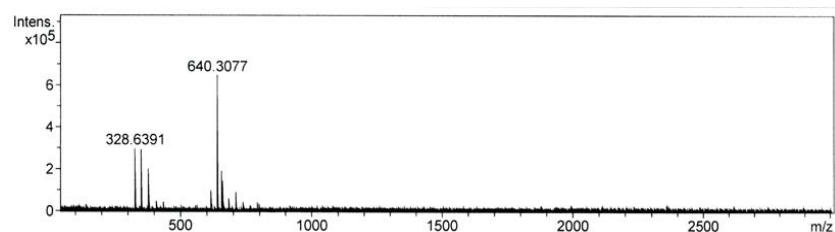
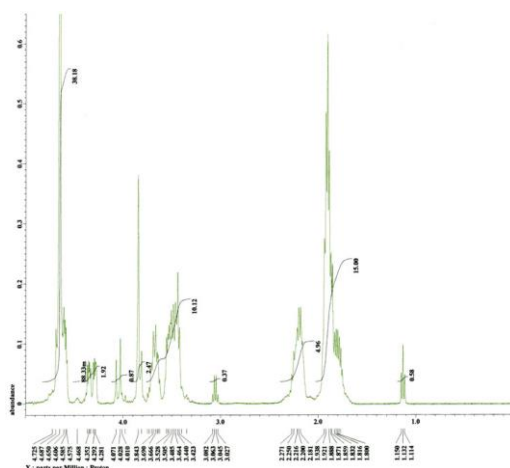
官職又は役職 研究部長

氏名 小黒 聡

研究内容説明

シンコナルカロイドーペプチドハイブリッド型高分子不斉触媒を合成するために、ペプチド合成・精製と反応に適切なシンコナルカロイド不斉触媒の検討を行った。

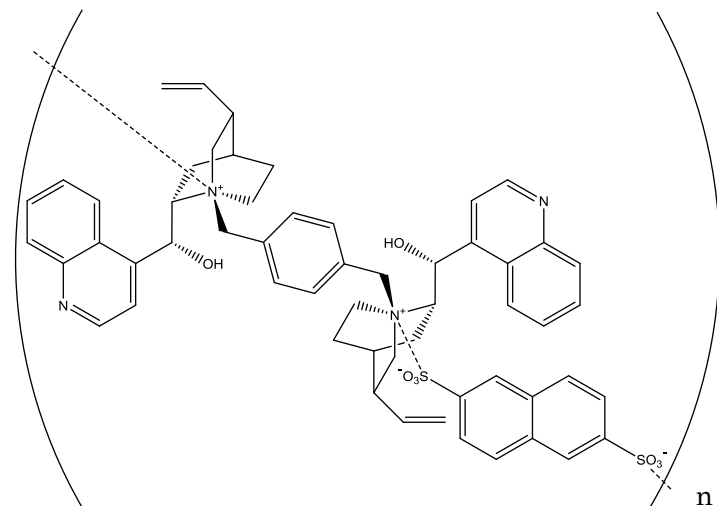
ペプチド合成装置(MultiPep CF)を使用し、配列 GPPGPPP のペプチドを合成した。HPLC カラム (Sepax HP-18)により精製した。NMR (左下図) と ESI-MS (右下図) により、微量の溶媒が含まれているが、目的のペプチドが高純度で合成できたことを確認した。収率は良い時で 40%であった。予想よりも低い収率であったが、原因が装置の不具合と判明したので、部品交換を行い修理したので、次回からは収率も改善されると思われる。



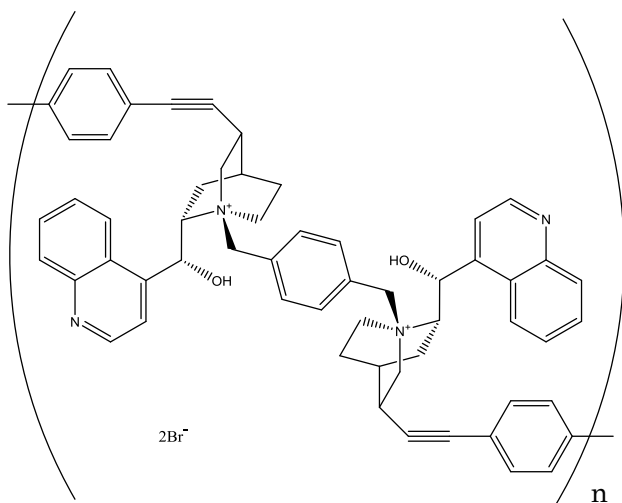
どのようなシンコナルカロイド不斉触媒を高分子化すれば良いかを検討するために、論文 (S.Lou, N. Cuniere, B.-N. Su, and L. A. Hobson, *Org. Biomol. Chem.* 2013, **11**, 6796-6805) を参考にして、既存のシンコナルカロイド不斉触媒を用いて反応を行った。イオン結合型ポリマー A、共有結合型ポリマー B、9-メチルアントラセニルシンコニジン四級アンモニウム塩 C を触媒に用いて不斉合成反応 I を行い、HPLC キラルカラム(CHIRALPAK AD-RH)により、光学純度を測定した。ポリマーA では e. e. が 8%の生成物が得られ、ポリマーB では反応の進行が見られ

なかった。四級アンモニウム塩 C では e. e. が 35%の生成物が得られた。触媒 C をポリマー（合成混合比 ジビニルベンゼン:スチレン:スチレンスルホン酸 = 20:50:30）とイオン結合させて、不斉合成反応 II を行った。反応後の NMR より、触媒反応は進んでいないことが分かった。

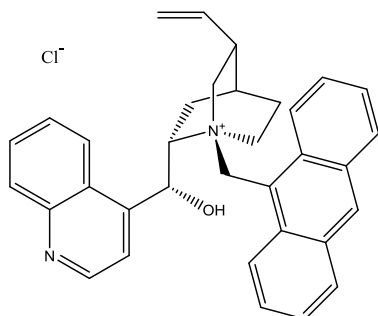
イオン結合型ポリマー A



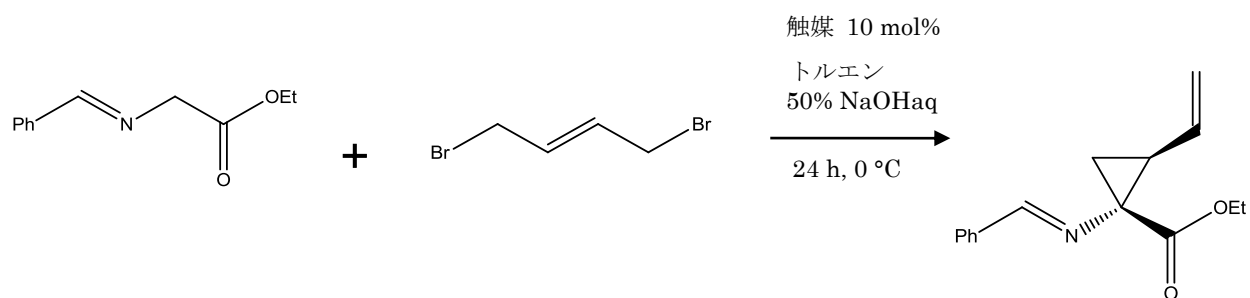
共有結合型ポリマー B



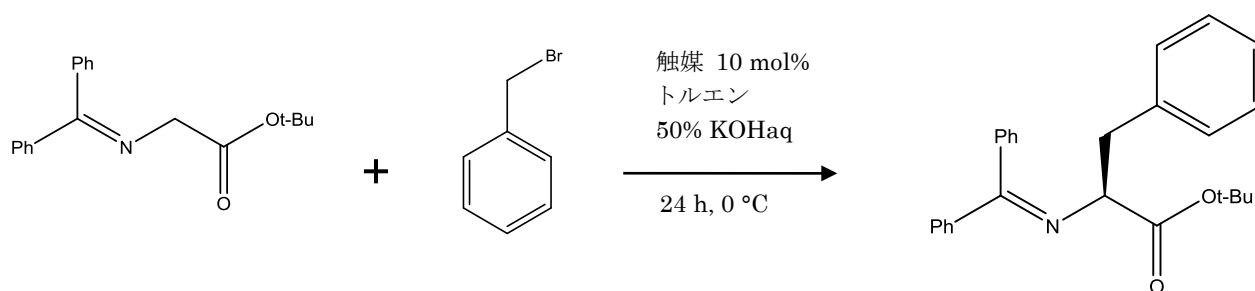
9-メチルアントラセニルシンコニジン四級アンモニウム塩 C



不斉合成反応 I



不斉合成反応 II



今回検討した反応系では、条件が少し異なると反応が進まず、また期待した光学純度の生成物を得ることができなかった。このため、他の反応系を検討する予定である。その後に、合成したペプチドとシンコナルカロイド不斉触媒を結合させ、不斉触媒活性の有無を調査する予定である。

(4) 電子情報関連分野

研究テーマ	「920MHz を用いた交差点安全支援システムの研究開発」		
研究責任者	所属機関名	愛知工科大学	
	官職又は役職	教授	
	氏名	宇野新太郎	メールアドレス uno-shin@aut.ac.jp
共同研究者	所属機関名	NEC エンジニアリング株式会社	
	官職又は役職	部内部長	
	氏名	栗岡千立	
共同研究者	所属機関名	アイチシステム株式会社	
	官職又は役職	代表取締役	
	氏名	中戸與三郎	

研究内容説明

1. プロトコル検討&ソフト開発

プロトコル検討は研究責任者が行った。具体的には、920MHz 車載器が、デバイス検索により、920MHz 路側器を検索し、RSSI 値の一番高いものが2回連続して同一であれば、かつそのRSSI 値が-80dBm 以上であれば、その路側器を選択する。次に920MHz 車載器から920MHz 路側器に対し、交差点に進入したことを表す交差点進入データを送信する。920MHz 路側器はパケットリレー方式で次の920MHz 路側器に送信し、最終的には交差点に設置されている920MHz 管制器に対して、交差点進入データが送信される。920MHz 管制器は交差点に進入しているすべての車載器に対し、920MHz 路側器を経由して、交差点進入データを送信する。交差点進入データを受けとった920MHz 車載器は接続されている表示画面に他車が接近していることを表示する。なお、交差点通過の場合には3か所進入した道路とは異なる920MHz 路側器を920MHz 車載器が観測した場合、交差点通過と判断するようにしている。言語としては、920MHz 路側器、920MHz 車載器はC#で作成した。920MHz 通信モジュールは共同研究先であるNECエンジニアリング(株)から優先的に提供していただいた。

2. 室内&実証実験

簡単な室内実験後に、実際に2017年1月に、愛知県高浜市において、実証実験を行った。実際見通しの悪い十字路交差点3方向で合計10か所に交差点(交差点には920MHz 管制器を配置)から25m ずつ離れたところに920MHz 路側器(アンテナ高1.0m)を配置し、2か所から10回車を近づけた。その結果、8回、交差点から130m ぐらい手前で他車接近の表示を車載器につながれたPC上で行うことができた。なお、不成功についての部分は、障害物の影響と再送処理の不安定さが原因と考えられ、2017年度に引き続き検討していく予定である。今回の成果は国際学会World ITS Congress2017に投稿した。

2. 商用化開発

小型化・降雨対策については、共同研究先であるアイチシステム(株)と検討、試作を行った。8ビットマイコンを使い小型化し、920MHz 路側器、920MHz 管制器は、プラスチックケースに収容した。なお、現在ソフトウェアは搭載していないので、2017年度は実際に開発したソフトウェアをマイコンに搭載する予定である。また、車載器表示についても、2017年度にはスマートフォン

で表示できるように改修していく。

3. 商用化実証実験

2017年度において、マイコン化が完了し、スマートフォン表示ができた後に、小型化された920MHz 車載器、920MHz 路側器を用いて商用化実証実験を行っていく予定である。

研究テーマ 「 機械部品に特化した三次元モデルの形状類似検索 」

研究責任者	所属機関名	国立大学法人 豊橋技術科学大学		
	官職又は役職	助教		
	氏名	立間 淳司	メールアドレス	tatsuma@cs.tut.ac.jp
共同研究者	所属機関名	アイコクアルファ株式会社		
	官職又は役職	シニアマネージャー		
	氏名	東野 千春		

研究内容説明

研究は、おおよそ計画通りに進行している。

①特徴抽出手法研究では、これまでの研究で開発していた MRLBP 法の検索性能・実行速度の検証を共同研究機関で行った。結果として、実際の機械部品三次元モデルを対象とした場合でも、検索性能・実行速度に問題はなく、開発中の検索システムに組み込まれることとなった。また、今後の需要を見越して、色情報が付与された三次元モデルの類似検索にも取り組み、Volumetric Spiral Scan Order 法を考案した。これは、情報処理学会論文誌に掲載予定である。

②高速化手法研究では、主にスケッチ画像からの三次元モデル検索の高速化を進めた。スケッチ画像は、利用者が物体をどの視点から描くか不明であるため、あらゆる視点に対応した三次元モデルの特徴量を用意する必要がある。そのため、検索インデックスが大きくなってしまう。共同研究機関において、現状の手法のパラメータを調整した結果、視点数などをある程度減少させても、実用に耐えうる可能性が見られた。これをうけて、さらなるパラメータ調整と高速化手法の検討を進めている。

③多様な検索質問への対応技術開発については、①の進行が早まったことから、計画よりも早く着手した。主な対象は、スケッチ画像を検索質問とした場合である。②とも関連するが、検索インデックスのサイズが大きくなる問題があり、パラメータを調整して特徴量の大きさを削減することが考えられるが、検索性能は低下してしまう。これを補うため、ランキングスコア（特徴量間の類似度）計算を工夫することを考えた。スパースコーディング技術の再構成誤差の最小化の概念と、多様体学習の非線形構造の解析とを応用した、ランキングスコア計算手法を考案した。検索性能の向上が確認できたため、特許出願と学会発表を行った。今後は、実システムへの組み込みを検討したい。

④研究成果発表については、情報処理学会論文誌への投稿、電子情報通信学会の総合大会への参加などを行った。今後も研究成果が得られた場合は、適宜、学会などで発表したい。

研究テーマ	「180 度画角の周辺画像まで認識可能な歪低減レンズと 高精度画像処理技術の開発」		
研究責任者	所属機関名	中部大学 工学部	ロボット理工学科
	官職又は役職	教授	
	氏名	藤吉 弘亘	メールアドレス： hf@cs.chubu.ac.jp
共同研究者	所属機関名	(株)トヨタテック	光学技術センター 開発技術部
	官職又は役職	部長	
	氏名	位高 光俊	

研究内容説明

本研究は、レンズ設計製造の技術を保有するトヨタテックと、画像処理技術を保有する中部大学藤吉研究室の特徴を組み合わせ、歪みが低減されたレンズと高精度画像処理認識技術を開発することで、いままでにない広範囲な画像からの認識技術を確立し、車載カメラや監視カメラ、及びドローンやロボットの目として広く応用される製品の技術開発を目指している。

以下に、本研究1年目に実施した内容と2年目の計画を記載する。

① レンズ設計

トヨタテックで設計試作した、120度の画角でほぼ周辺の歪を無くした広角レンズ(特願2015-024322)は、広角で歪の無いという特徴を最大限に活かすため更なる広角化が望まれている。しかし、内部に特殊な形状のレンズを用いており設計の難易度や製造の観点で課題が有る。

そこで1年目には概略設計として、課題である特殊な形状のレンズを用いない設計や、更に広範囲の画像を得る事ができる画角125度の設計(PCT - JP2016 - 073281)などを実施した。

2年目には、更なる広角化と下記認識技術分野に合わせた詳細設計後にレンズ製作を行う。

③ 画像認識アルゴリズムの開発

歪のある広角レンズで取得した画像を修正する画像処理技術は世の中に多く出ているが、トヨタテック保有技術である120度の画角でほぼ周辺の歪を無くした広角レンズ(特願2015-024322)に適した画像処理、画像認識技術の研究が少ない。また今までに、歪の少ないレンズによる顔認識、人認識による検出優位性の報告をしており(SSII2015「立体射影型超広角レンズを用いた物体検出の優位性」)、本開発では認識技術分野を決定しレンズに適したアルゴリズムの開発を行う。

そこで1年目には、レンズの特徴を大きく活かすことのできる認識技術分野を検討するためにブレインストーミングを実施した。

認識技術分野の対象として、天井に設置した際の人物照合や距離画像でのトラッキングなどが候補に挙げられる。

2年目には認識技術分野を決定し、歪を低減したレンズに適したアルゴリズムの開発に着手する。

(6) ハイテクノロジー-関連分野

研究テーマ	「作物栽培環境制御のための遅延蛍光を用いた新規光合成活性測定システムの構築」		
研究責任者	所属機関名	静岡大学学術院	農学領域
	官職又は役職	教授	
	氏名	本橋 令子	メールアドレス motohashi.reiko@shizuoka.ac.jp
共同研究者	所属機関名	浜松ホトニクス株式会社	中央研究所 第8研究室
	官職又は役職	部員	
	氏名	竹内彩乃	
所属機関名	浜松ホトニクス株式会社	中央研究所	第8研究室
	官職又は役職	専任部員	
	氏名	勝又政和	
所属機関名	静岡大学学術院	農学領域	
	官職又は役職	准教授	
	氏名	切岩祥和	

研究内容説明

①葉緑体タンパク質破壊株のキネティクスデータの網羅的取得

PMX6100（浜松ホトニクス（株））を使用し、励起時間 30 秒，測定時間 120 秒，励起波長 700nm の測定条件で、1384 葉緑体タンパク質破壊株のキネティクスデータを網羅的取得し、18 の遅延蛍光変異体を単離した。18 の遅延蛍光変異体のキネティクスタイプは 3 タイプに別れ、一番多いタイプは PSI cyclic electron transport に変異が生じたタイプ 1 であった。既に 3/4 のスクリーニングが終了した。さらに多様な遅延蛍光変異体を単離するために、強光（通常の 2 倍の光量）下でも遅延蛍光変異体の探索を開始し、通常光で単離された変異体以外に、強光特異的な変異体も単離する事ができた。

②測定条件のモデル化

シロイヌナズナの遅延蛍光のキネティクスデータ（120 秒間）が時間経過により 3 つの成分（初期減衰、中央減衰、遅い時期の減衰）にわけられ、それぞれの領域が示す光合成反応が上記 1 のスクリーニング実験で得られた変異体と原因遺伝子の情報から明確になり、測定条件のモデル化がほぼ完成した。

③施設栽培現場における作物の遅延発光測定検証

養分欠乏条件下でケールを栽培し、葉菜類における遅延蛍光の測定によって得られる情報が栄養診断への利用に役立つかどうか検討した。養分欠乏（-N 区，-P 区，-K 区，-Fe 区）の葉を用いて、PMX6100（浜松ホトニクス（株））を使用し、遅延蛍光を測定（励起時間 30 秒，測定時間 150 秒，励起波長 700nm の条件）した。-N 区，-P 区，-Fe 区では明らかな生育の遅れや欠乏症状特有

の葉色の違いが見られ、-N 区では対照区と比べ 1~10 秒の間で減衰が速く、10 秒以後の減衰が遅くなった。-P 区では 10 秒以後に減衰が速くなった。-Fe 区では対照区と比べ処理 1 週間後から 10-150s の間で速くなった。養分欠乏によって遅延蛍光強度の減衰速度が変化し、減衰曲線の波形に違いが見られ、欠乏処理の進行に伴う遅延蛍光の変化が外観では判断できない早い段階においても確認され、養分欠乏の影響を早期に診断できる可能性がある。