ウェアラブル生体計測デバイスの開発 フレキシブル有機薄膜電子回路技術の活用

植村 隆文 UEMURA Takafumi

大阪大学産業科学研究所 特任准教授





図1 フレキシブル有機薄膜電子回路技術を活用した生体計測回路



図2 フレキシブル心電計測シート を活用したワイヤレス心電計測

健康寿命の延伸のため、いわゆる「未病」状態を早期に発見する事が重要とされており、日常的な健康管理を目的としたスマートウォッチ等の利用が活発になっています。しかし、現状のウェアラブルデバイスで計測可能な生体情報はいまだ限定的であり、より多くの情報を、より手軽に、そして日常的に計測可能なデバイスの開発が望まれています。我々はこれまでに、フレキシブル有機電子回路技術を利用した世界最薄・最軽量のノイズ除去機能を有する低ノイズ心電計測シートの開発に成功しました(図1,2)。このようなフレキシブル・軽量・低ノイズ性といった特徴は、日常的な生体計測において重要なデバイス性能です。また、今後より多くの生体情報の計測を目指し、脳波・心電などの生体電位信号だけではなく、人の心身状態をより直接的に反映する汗、涙、間質液中の生体代謝物濃度を連続計測するためのデバイス開発を行っています。

キーワード

有機半導体、フレキシブルエレクトロニクス、ウェアラブル、バイオセンサ

応用分野

生体計測技術、デジタルヘル スケア、遠隔医療、IoTセンサ







[研究の先に見据えるビジョン]健康で豊かに暮らせる未来社会の実現

時間と場所を選ばず、人々が手軽に活用できるウェアラブル・ヘルスケアデバイスを実現する事により、日常的な健康管理と、医療との間に存在するギャップを埋め、人々が健康で豊かに暮らせる未来社会の実現に向けて研究開発を進めて参ります。

~ よりヒトに近い ~ 「超軽量・薄膜ウェアラブル」デバイス





生体情報の「さりげない」常時計測を実現し 「健康で豊かに暮らせる未来社会」の実現を目指す

細胞内の化学状態の変調を捉える質量分析 イメージング技術の開発とヒト疾患への応用

大塚 洋一 OTSUKA Yoichi

大阪大学大学院理学研究科 准教授



科学的根拠に基づく病気の究明・予知・予防の高度化のためには、生命活動に伴う細胞内の化学状態の変調を詳細に捉える技術が重要です。「質量分析イメージング」は、試料に含まれる多様な成分を抽出・イオン化し、複数の化学成分の分布を一度の計測で捉える技術として期待されています。しかし高空間分解能のイメージングには、試料の微小な凹凸形状や、試料を保持するための基板の傾きによる、抽出・イオン化への影響を抑制する技術が求められていました。

そこで私たちは、独自の抽出イオン化法 (t-SPESI) に、新たに開発したプローブの振動

計測技術とフィードバック制御技術を組み込み(図1)、表面が平坦ではない実試料計測の安定化を図りました。それによって高精細の質量分析イメージングと表面形状イメー

ジングの同時計測を実現し、ヒト心臓疾患組織中の脂質成分群の多様な分布形態の可視化にも成功しています。

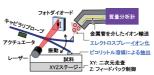


図1 タッピングモード走査型プローブエレク トロスプレーイオン化法 (t-SPESI) の模式図

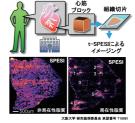


図2 t-SPESIによるヒト心臓疾患 組織の質量分析イメージング

キーワード

質量分析イメージング、タッピングモード走査型プローブエレクトロスプレーイオン化法(t-SPESI)

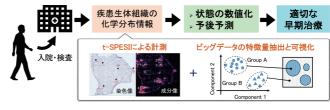
応用分野

多次元化学分布情報計測と特 徴量の抽出法、病態解明、診 断技術

「研究の先に見据えるビジョン」疾病情報の可視化による適切な早期治療の実現

生体組織切片に前処理を施すことなく、高空間分解能でイメージングする本技術は、疾患組織の多 彩な化学情報の可視化に有効です。今後はヒト疾患組織を対象として、多次元化学分布情報計測と

特徴量の抽出法の研究を進めることで、病態解明への貢献や診断技術への応用、更には適切な早期治療の実現につなげていきたいと考えています。



質量分析イメージングによる疾病情報の可視化と医療への応用

脳とこころの仕組みの解明に挑む

FASTによるマルチスケール脳解析

笠井 淳司

大阪大学大学院薬学研究科 准教授



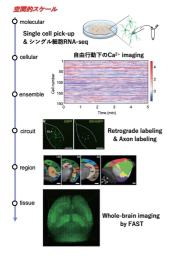


図1 マルチスケールな視点から脳を解析 するツールを開発/確立

精神疾患の患者数は年々増加していますが、現状では有効な治療法が少なく患者の治療満足度は高くありません。一方、大手製薬企業は精神疾患研究から撤退しており、新たな治療法の開発研究の推進が強く求められます。こうした背景のもと、我々は脳全体を高速・高精細に観察するイメージング装置(FAST)を開発してきました。げっ歯類脳の神経細胞、神経回路、脳領野などのレベルから霊長類脳まで、マルチスケール脳解析(図1)を可能とするFASTを用いて、様々な精神疾患モデル脳の解析に取り組んでいます。一連の研究を進める中で、マウス脳の活動の網羅的解析により、ストレスによって生じる不安を制御する小数の細胞集団を発見しました。この成果が、ストレスが関与する精神疾患(不安障害やうつ病等)の発症機序解明や治療法開発につながることを期待します。

キーワード

脳情報動態、マルチスケール脳、 精神疾患、イメージング技術

応用分野

精神疾患治療、原因療法、創





[研究の先に見据えるビジョン] 融合研究による精神疾患治療のイノベーション

私の専門分野は薬理学ですが、上述の通り、イメージング開発など、種々の異分野融合研究を推進し、新しい技術を開発してきました。そうした経験や技術を活かし、創発的研究支援事業においては、対症療法しか選択肢がない発達障害治療において、特に自閉スペクトラム症(ASD)の胎児医療を実現するための道筋を示し、根本的な治療(原因療法)を可能にするための研究に取り組んでいます。この研究は、精神疾患治療のイノベーションを目指すものです。例えば、ASD児童の水難事故は正常児の160倍にもなりますが、ASDの治療法開発は、そのような非感染症による早期死亡を減らすことを始め、QOLの向上や障害調整生命年を指標にした社会負担の軽減にも貢献できると考えています。

量子技術

常在細菌叢から紐解く病気と健康

鎌田 信彦 KAMADA Nobuhiko

大阪大学免疫学フロンティア研究センター 特任教授



人間を含む多くの生物には、消化管や皮膚、口腔といった粘膜・体表組織に100兆個にもおよぶ共生細菌が住み着き、"メタオーガニズム"として存在しています。共生細菌は出生後すぐに定着し、宿主の成長とともに成熟化し、宿主と一生離れることなく共存します。共生細菌は宿主の正常な成長や健康維持に密接に関与する一方で、その乱れは様々な疾患のリスクに繋がることも分かってきました(図1上)。私たちは消化管の病気に関わる"悪玉菌"や、逆に免疫機能を強化したり、病原細菌と競合する"善玉菌"の同定・機能解析を行っています(図1下)。特に新生児期に特異的に存在する有益

菌に着目しています。現在は新生児期陽内細菌が、成人期陽内細菌によって引き起こされる炎症性疾患のリスクを低減させることを動物モデルを用いて発見し、疾患抑制に関わる新生児期特異的細菌の同定やその疾患抑制メカニズムについて研究しています。

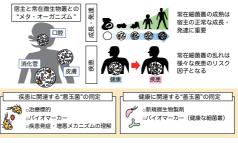


図1 共生微生物はヒトの健康を規定する重要な因子である

キーワード

腸内細菌、口腔細菌、微生物製

応用分野

消化器疾患、アレルギー疾患、 癌、生活習慣病

「研究の先に見据えるビジョン」共生細菌の最適化による健康長寿社会の実現

"病は気から"と言われますが、近年の研究では腸内細菌と精神疾患の関連も強く示唆されています。すなわち、"病は腸内細菌から"と言い換えることもできるかも知れません。腸内細菌をはじめとする共生細菌を整えることにより、病を防ぎ・健康長寿社会を実現することを目指しています。また、細菌叢は宿主の成長と共に大きく構成が変化するように、『最適な』細菌構成は宿主のライフステージ、ライフスタイルによって異なります。例えば、アスリートが最大限のパフォーマンスを発揮するための細菌叢と、通常に生活に必要なエネルギーを維持するための細菌叢は大きく異なります。将来的には各個人の目的にあった共生細菌の最適化を可能にしたいです。

マテリアル

腸管における多細胞相互作用機構の解明 炎症性腸疾患の根治療法の実現に向けて

香山 尚子

大阪大学高等共創研究院 准教授



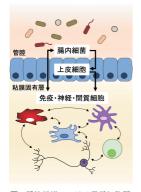


図1 腸管組織における異種細胞間 相互作用の乱れは多様な疾患の発症・病態形成に関与する

大腸や小腸といった腸管組織は、腸内細菌が生息する管腔と免疫細胞が局在する粘膜固有層が、単層の上皮細胞により隔でられています(図1)。腸管粘膜に慢性の炎症が生じる炎症性腸疾患(IBD)は、潰瘍性大腸炎とクローン病に大別され、世界的に患者数が急増しています。IBDは「遺伝的素因」に加え、粘膜免疫の異常と腸内細菌や食事成分などの腸内環境因子が複雑に絡み合い発症する病気です。私たちは「上皮細胞・免疫細胞・腸内細菌・間葉系細胞」の4者による異種細胞間相互作用が腸管恒常性維持・炎症制御機構に関与している可能性を見出しました。現在は、IBDの根本的な治療法の開発のために、IBD患者の遺伝子情報をもとに異種細胞間相互作用機構の破綻機序の解明を行うとともに、in vitro における腸管組織再構築システムの確立を進めており、これまで困難とされてきたIBD個別治療の飛躍的向上につながることが期待されます。

キーワード

粘膜免疫、炎症性腸疾患、腸内 細菌、獲得免疫、腸管組織、間 質細胞

応用分野

腸管恒常性維持機構に関する 研究技術開発、炎症性腸疾患 の発症原因の解明、IBD個別 治療法(薬)の開発





[研究の先に見据えるビジョン]多様なヒト炎症性疾患の病態解明や新規治療法への貢献

IBDの経過は、寛解を維持するために継続的な内科治療を必要とし、長期にわたる治療の過程で大腸癌を合併するリスクが高くなります。腸管組織は、上皮細胞、全身の60%の免疫細胞と50%の末梢神経が存在する場であり、腸管環境因子の組成変化が多様な疾患発症・病態形成に深く関わることが示唆されています。私たちは、健康な腸が維持されるために必要な多様な細胞種による相互作用の仕組みを解明するとともに、生体外で腸内細菌とヒト腸管細胞の相互作用解析が可能なGuton-a Chipシステムを開発し、創薬研究への新規技術提供につなげることを目指しています。さらに、IBDのみならず腸管免疫系や腸内細菌叢の異常が関与する関節リウマチ、多発性硬化症などの病態解明、新規治療法(薬)の標的分子・細胞の同定につながる分子基盤提供に貢献することを目指しています。

海洋

万病の元である「肥満症」を撲滅する 免疫系と代謝系のクロストークに着目して

木村 哲也 KIMURA Tetsuya

大阪大学免疫学フロンティア研究センター 特任助教(常勤)



肥満症患者では生活習慣病や心血管疾患、睡眠時無呼吸症候群、変形性膝関節症など様々な疾患の発症リスクが増大します(図1)。肥満症により多くの人の命と健康が失われ、労働生産性も低下します。McKinsey Global Institute の試算によると、肥満に起因する経済的損失は世界で毎年200兆円に及びます。肥満者は今後さらに増加し、2030年には世界人口の半数がBMI 25を超えると予測されています。一方、肥満を解消する有効かつ安全な治療薬は存在せず、食事療法と運動療法が今でも主な治療です。

私の研究では、免疫系が活性化すると血糖値や血中脂質濃度に明らかな影響が出る事実に基づき、免疫系と脂質代謝系の新たな相互作用を解明し、鍵となる分子を発見し

て、肥満治療に応用 したいと考えています。世界中で蔓延 している肥満症を解 決できる、全く新し い治療薬のシーズ発 見に挑みます。

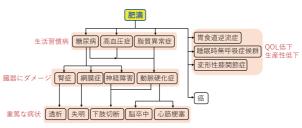


図1 肥満症により生活習慣病のリスクが高まり、臓器が傷害され、重篤な疾患に至る

3 ##£### -₩\-



キーワード

肥満症、脂質代謝、マクロファージ、免疫系と代謝系の相 互作用

応用分野

生活習慣病を防ぐ新規治療薬 の開発、栄養素を介した免疫 系の人為的操作

[研究の先に見据えるビジョン] 肥満症ゼロの世界をめざして

動物は太古の昔から飢餓に耐えて生き延び、進化の過程で栄養素を体に蓄える機構が発達しました。 人類の生活も20世紀まで飢餓と隣り合わせでしたが、先人の努力と発明によって、豊富な食料が安 定的に供給されるようになりました。21世紀は飽食の時代となり、すでに米国では国民の4割が BMI 30以上です。先進国の中で最も肥満者が少ない我が国でも、成人男性の3割はBMI 25以上です。 今や飢餓で亡くなる人よりも、肥満の合併症で命を落とす人のほうが多いほど、世界全体で肥満が 蔓延しています。

意志の力だけで食事をセーブし体重を減らすことは難しく、その生活を数年以上ずっと維持することはさらに困難です。本研究の成果が、安全かつ効果の高い肥満症治療薬につながり、世界全体で肥満症を治せるようになり、世界中の人が健康を取り戻すことを夢見ています。

量子技術

日常生活 IoT モニタリングに基づく 健康リスクの予測と制御

中村 亨

NAKAMURA Toru

大阪大学大学院基礎工学研究科 特任教授



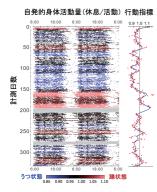


図1 超長期身体活動モニタリングに基づく双極性障害患者の連続的・客観的病態把握と病相遷移時期の検知

ICT/IoTの発展・普及により、日常生活下における個人の行動や生理、心理、周辺環境データを、長期間にわたり経時的・連続的に計測できるようになりつつあります。しかし、このような健康関連ビッグデータから有用情報を抽出し、発症予測や個人適応的な治療・介入へと発展・展開する科学的方法論の確立には至っていません。我々は、日常生活下におけるIoT計測に基づく、心身の状態把握、変調・不調の早期検知、先制的制御(予測的に疾患発症や重症化を避けるための誘導・指導を行う「制御」)に関する研究を行っています。これまで、様々な精神疾患や発達障害のIoT計測による客観的評価、さらには、双極性障害患者の身体活動データを連続的に計測し、病態遷移兆候の把握に繋がるその動力学的特性を明らかにしました(図1)。これらは精神疾患の客観的診断や発症予測などにつながると期待されます。

キーワード

IoT、健康情報学、健康リスク、 未病、行動変容

応用分野

心身の健康、疾患発症予測、 ウェルビーイング



[研究の先に見据えるビジョン] 健康リスク制御による次世代 AIoT 健康医療

IoTによる大規模な健康関連データと人工知能、あるは数理モデリング等を用いることにより、個人の日々の健康状態や疾患発症に関わる健康リスク(未病状態)が高精度に推定・予測することが可能になると考えています。

さらに、心身の不調や変調の検知に基づく、個人にとって適切で効果的な発症回避方法や治療などの先制かつ自動的な制御(予測的に疾患発症や重症化を避けるための誘導・指導を行う「制御」)への展開も期待されています。このような次世代AIOT(AI + IoT)健康医療の時代の到来を見据えた基盤技術の開発を目指しています。

「いま、ここで」歩行者を助ける 情報基盤技術の開発

古川 正紘

FURUKAWA Masahiro

大阪大学大学院情報科学研究科 准教授



なぜ予測が必要か

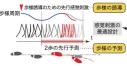


図1 2歩先の歩行運動を予測する

ことで歩行誘導を可能にする







図2 錯覚を用いた歩行誘導による 交通整理

です。また、初めて訪れる場所では多くの歩行者がスマホ の地図アプリや道案内アプリに頼っています。このような 「歩行者の混雑」や「道に迷う」といった課題に対して私 は、歩行のために使われている感覚に錯覚を生じさせ、歩 く方向を誘導することで、意識させることなく「いま、こ こで | 歩行者を助けるための情報基盤技術の開発に取り組 みました。錯覚を生じさせることで歩行者の歩いていく方 向を誘導する場合、感覚を提示した瞬間から2歩程度効果が 生じないことが知られていました。そこで私は歩行状態の2 歩先の予測技術として機械学習を用いた手法を構築し、遅

都心部の駅のホームでは歩行者の渋滞や衝突が発生しがち

延なく歩行誘導を行うための技術基盤を構築しました(図 1)。今後は公共空間の交通整理を目的とした実証実験を重 ね(図2)、歩行誘導効果の実証と、提案した方法の社会実装

-⁄м/•̀







キーワード

歩行誘導、人流制御、群衆流、 人流モデル、錯覚インタフェー ス

を促していきたいと考えています。

応用分野

公共交通インフラ、歩行障害、 疲労の局所集中防止、商業施 設の導線設計、潜在的市場規 模の予測

[研究の先に見据えるビジョン] 予測と誘導が「価値ある体験」を生む社会

ヒトの意識下で実行される運動から意図を汲み取り将来の行動を予測することで、長期短期によら ずヒトに意識されることなく、情報基盤技術が機能し浸透した社会が実現できると考えます。特に、

本人が気づくことなく健康的な生活が提供される ような革新的な予防的医療サービスや、知らない ことに気づく間もなく間をうまく読むことが可能 な予測技術により、先行して必要な情報が提供さ れ行動を促すことができれば(図3)、人間の知 的活動の質向上につながります。



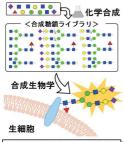
図3 当人が意識することなく先行して行動を促す技術

合成糖鎖を用いた細胞表層グリココードの解読と利用 世界を牽引する化学合成技術を基盤に

真鍋 良幸 MANABE Yoshiyuki

大阪大学大学院理学研究科 助教





合成糖鎖を細胞上に再構成し、 グリココードを解読 ⇒ 糖鎖医薬の実現

図1 合成生物学的手法による糖鎖 機能の解明と利用 細胞の表層は糖鎖で覆われており、外界との相互作用を通じて、感染症、免疫応答、シグナル伝達など、多くの生命現象に関与しています。しかし、糖鎖は多様かつ不均一な構造を持ち、しかも、その構造に直接的に干渉する技術の開発が遅れているため、機能解析・制御はほとんど進んでおらず、医薬等への応用も限られています。

そこで我々の研究グループは、合成生物学的アプローチから、細胞表層の糖鎖情報(グリココード)を読み解き、利用する研究を進めています(図1)。代表的な糖鎖であるN-グリカンの化学合成で世界をリードしてきた技術を基盤として、まずは他に類を見ない規模の合成糖鎖ライブラリを構築します。それらの合成糖鎖を生細胞の細胞表層に自在に導入することで、構造ごとの糖鎖機能の解析を可能とし、さらにはその制御を実現します。将来的には、これらの革新的技術を糖鎖医薬として社会実装することを目指します。

キーワード

糖鎖、グリココード、ケミカルバイオロジー、有機合成化学、天然物化学

応用分野

糖鎖医薬、創薬、薬物送達システム(DDS)





[研究の先に見据えるビジョン]糖鎖医薬開発への扉を開く

多くの疾患は恒常性(外部の環境変化に対して生体の状態を一定に保つ性質)の乱れが原因となっていますが、糖鎖はその維持に重要な役割を果たしています。私は、細胞表層のグリココードの理解と制御が進めば、がんや免疫疾患、神経疾患などの疾患における恒常性の乱れを正常な状態へと戻すことが可能になると考えています。このような前例のないアプローチによって、新たな概念での革新的な医薬品開発につながることが期待されます。また近年、新たな創薬モダリティとして注目を集めている細胞医薬(iPS細胞を用いた再生医療、患者のT細胞を用いたCAR-T免疫療法など)に対しても、大きな貢献が期待できます。細胞は糖鎖で覆われているにもかかわらず、現状の細胞医薬の研究において、糖鎖は置き去りにされた状態です。糖鎖に着目することで、細胞医薬を飛躍的に高機能化できると考えています。この研究を通して、糖鎖医薬開発への扉を開くことを目指します。

アレルギー性疾患の病態メカニズムの包括的理解 アレルギーの無い時代を目指して

本村 泰隆

MOTOMURA Yasutaka

大阪大学大学院医学系研究科 准教授





図1 抗原特異的免疫応答(花粉など)と抗原非特異的免疫応答(大 気汚染、寒冷など)

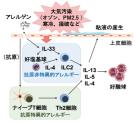


図2 環境因子に応答した2型自然 リンパ球(ILC2)による、抗原認 識を介さないアレルギー反応 アレルギー患者数は増加の一途をたどり、今では2人に1人が何らかのアレルギーを持つほど深刻化しています。遺伝要因のみならず、近代化に伴う環境汚染や生活環境の変化も要因となることがわかってきましたが、その発症機序にはまだ不明なことが多く、現在の医療では対症療法にとどまっています(図1)。我々の研究室で発見した2型自然リンパ球(ILC2)という新しい免疫細胞は、抗原依存的にアレルギー性炎症を誘導するT細胞だけでは理解が困難なストレスや寒冷刺激、薬剤等によるアレルギーにおける役割が注目されています(図2)。わたしはこのILC2を含む自然免疫細胞がアレルゲンに対する感受性を亢進するメカニズムを明らかにしました。ここで見出した抗原非特異的なIgEが「アレルギー体質」規定因子であるという仮説のもと、環境因子に依存した抗原非特異的免疫応答によるアレルギー病態のメカニズムを解明するための研究を行っています。

キーワード

2型自然リンパ球、ILC2、抗原非 特異的免疫応答、環境要因、ア レルギーマーチ

応用分野

アレルギーの根治的治療・予防、「アレルギー体質」の理解

3 #ATOAL: 一人人◆

[研究の先に見据えるビジョン] アレルギー性疾患を「治せる・予防できる」時代へ

アレルギーになりやすい状態を指す「アレルギー体質」という言葉が一般的に使われていますが、「体質」は概念として経験的に存在しても、これまで科学的根拠をもって説明できませんでした。ILC2を通じて「アレルギー体質」の形成機序を解明することによって、アレルギーを根治的治療できる疾患へと転換し、さらには発症を未然に防ぐ時代へとパラダイムシフトを起こします。

アレルギー治療

対症療法

ステロイド薬 抗ヒスタミン剤 生物学製剤 減感作療法

これまで

アレルギー体質の理解

これから

アレルギー発症リスクを予想

アレルギー性疾患の早期に 治療介入する新しい治療法・ 予防法の開発

アレルギーを予防する

量子技術

宇宙

経肺圧(Lung stress)の可視化で挑む ARDSの個別化医療

吉田 健史

YOSHIDA Takeshi

大阪大学大学院医学系研究科 特任講師





図1 Lung stress mapping による肺障害リ スク領域の可視化(高いlung stress-経肺 圧が人工呼吸器関連肺傷害を引き起こす)

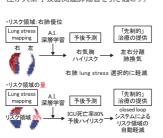


図2 肺傷害リスク領域の「部位・パターン」 「量 | 評価からの個別化医療の提供)

ARDS(急性呼吸促迫症候群)は、新型コロナウイルス肺 炎を含む重症肺炎などから発症しますが、約20年間そ の院内死亡率は低下していません。どのような病態・ 肺形態であれ、人工呼吸器関連肺傷害リスクを評価せ ずに画一的人工呼吸管理が行われてきたためです。そ こで我々は、食道内圧データを用いる肺生理学と、肺 CT画像データを用いる画像解析学との融合による斬 新なアプローチで、全肺領域に存在する Lung stress の 膨大な情報を小領域に分けて可視化させる技術 - Lung stress mappingの確立に取り組んでいます(図1)。これ を使えば、肺傷害リスク領域の「量|及び「部位・パ ターン | を評価・可視化できるようになります(図2)。 さらに人工知能を用いて、肺傷害リスク領域の評価か ら予後予測を行うことで、リスク大の患者群を抽出し、 「先制的」個別化医療の提供を可能にします。

キーワード

ARDS、急性呼吸不全、人工呼 吸管理、Lung stress、肺傷害

応用分野

人工呼吸器の開発、個別化医









「研究の先に見据えるビジョン」人工呼吸管理を24時間365日自動で最適化

人工呼吸器関連肺傷害リスク領域の「部位・パターン」「量」を評価できる Lung stress mapping は、 様々な個別化医療と組み合わせることが可能であり、我々の予想をはるかに超える「爆発的」・「破 壊的しな効果を生み出すと思われます。

その一つとして、Lung stress mapping を搭載した次世代型人工呼吸器は、リスク領域自動軽減シス テムにより患者に提供する換気条件を24時間365日自動で最適化することで、「いつでも」「どこで も | 「だれでも | 個別化医療の提供が可能となります。「人工呼吸器管理は経験に基づく熟練の技 | という既成概念を破壊し、ARDS治療成績向上の革新的なブレイクスルーとなることが期待できま す。