

4D-CTA・4D-MRA医療画像に基づく 瘤壁脆弱部位のAI推定と頭部模型の臨床応用

プロジェクト
責任者

大阪大学大学院情報科学研究科 情報基礎数学専攻

教授 杉山 由恵

プロジェクト概要

【テーマ名】4D-CTA・4D-MRA医療画像に基づく瘤壁脆弱部位のAI推定と頭部模型の臨床応用

【対象疾患】脳動脈瘤

【特許情報】国内出願済み(4件)・PCT出願(2024年までに4件)

【技術の特徴】 研究開発代表者は、4D-CTA・4D-MRA画像データを利用することで、開頭手術無しに“瘤壁の菲薄部位をAIで推定すること”の技術を有する(図2, 3参照)。更に、同技術を活用し、AI推定情報付与型シリコン瘤を造作出来る。現在、同技術を活用して《脳+全脳血管+頭蓋骨+AI推定情報付与型シリコン瘤》の合体模型を「安価」に造作するプロトコルの確立を目指している。この際、「脳」と「全脳血管」が“人体を精緻に模擬すること”を重視している。同シリコン瘤は着脱式で造作されるため、患者は同シリコン瘤を手にとることで「脳動脈瘤の進行程度」を容易に理解出来る。



図1：「頭部模型」及び「脳血管模型」

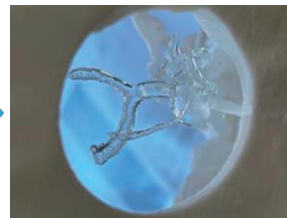


図2：頭蓋骨開口部から見えるシリコン瘤

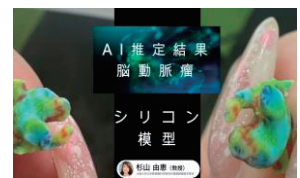


図3：AI推定結果を描画したシリコン瘤(全体径：1cm・瘤径：4mm)

【効果効能】 医師は本研究開発で造作する模型を利用して“術前試技”を実施出来る。患者は脳動脈瘤の進行程度を、模型を手にとることで容易に理解出来る。付随して、以下の効能効果を期待できる。

《医師・患者》

- ★【安心】 模型を用いて手術前に予行練習をする事で医師が安心して手術に臨むことが出来る。
- ★【理解】 医師が患者に、手術の安全性や危険性をわかりやすく伝えることが出来る。
- ★【納得:1】 患者が家庭で、“医師の説明”を明確に家族に伝えることが出来る。
- ★【納得:2】 患者が自らの病態の理解を深めることで、選択した治療法の良し悪しを納得出来る。

《人間ドッグ受診者の方々》

- ★【観察】 血管性状・形状の経年変化を観察することで、くも膜下出血発症者数が低減する。
- 【市場性】 脳動脈保有者は国内だけで350万人と推定される。国内外の脳ドッグ受診者への展開が期待出来る。
- 【開発における課題】 コストカットした安価な造作材料の選定及び高精緻造作のプロトコル開発
- 【希望する企業連携の内容】 共同開発

対象疾患:脳動脈瘤

特許情報:国内出願済み(4件)・PCT出願(2024年までに4件)

技術の特徴:脳動脈瘤を含む全脳血管と脳を合体させた頭部シリコン模型

市場性、開発における課題:コストカットした安価な造作材料の選定及び高精緻造作のプロトコル開発

希望する企業連携の内容:共同開発

過硝酸を用いた新規殺菌装置の開発

プロジェクト
責任者

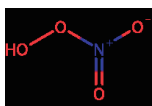
大阪大学大学院工学研究科 環境エネルギー工学専攻

准教授 北野 勝久

プロジェクト概要

過硝酸による殺菌

活性酸素種の1つであり過酸化化物であり反応性が高い



日本語名	過硝酸、ペルオキシ硝酸
英語名	Peroxynitric acid (PNA)
化学式	HNO_4 (HOONO_2)
CAS番号	26404-66-0

古くから存在は知られているが、不安定なため応用は皆無

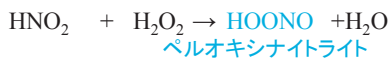
過硝酸を殺菌に利用する論文や特許は過去に無く世界初のオンリーワン技術[1]

特許
『殺菌方法、殺菌用剤、および殺菌液の製造装置』
日本国特許第6,087,029号、米、英、独、伊、仏、西で登録済
【請求項1】 化学反応によって得られた過硝酸(HOONO_2)を含む液体を、pH4.8以下の酸性条件下で、殺菌対象に適用する、ことを特徴とする殺菌方法。

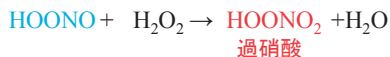
[1] S. Ikawa, A. Tani, Y. Nakashima, K. Kitano, Journal of Physics D: Applied Physics, 405401(2016).

化学合成法

試薬を混ぜるだけで合成可能[2]



※低温&低pH条件は必須



[2] F. Raschig, Angewandte Chemie, 17, 1419 (1904).

用途(量や濃度)に応じた合成装置を提供可能

過硝酸連続合成装置

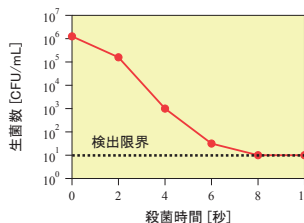
低温下で薬液を混合するだけであり装置コストは低



※1Mの過硝酸を合成可

芽胞液の短時間殺菌

生菌数の変化(過硝酸6.5mMで35°C)



実験手順

- 1 枯草菌の芽胞液と過硝酸を混合
- 2 (殺菌処理)
- 3 培地を混合し殺菌活性を消去
- 4 コロニーカウント法により生菌数評価

D値(菌数を1桁低下させる時間)が1.1秒と世界最高レベル

過硝酸の濃度

殺菌剤は為害性が出るよりも低い濃度で利用する必要がある。過酸化水素3%はオキシドールとして消毒剤に用いられるが、10%オーダーになると化学熱傷を起こし、90%オーダーでは爆発の危険性がある。

	過硝酸濃度	H_2O_2 相当濃度
化学合成原液	1,000 mM	10,000 %
医療機器滅菌	~10 mM	100 %
生体消毒	~2 mM	20 %
芽胞菌の殺菌実験	~1 mM	10 %
大腸菌液の殺菌実験	~0.02 mM	0.2 %

殺菌剤は殺菌力と毒性の比が重要

動物を用いた安全性試験

	急性経口毒性試験	皮膚刺激性試験
実験動物種	ラット	ウサギ
準拠ガイドライン	OECD TG420	OECD TG404
実験写真		

100mMの過硝酸(1,000%相当の H_2O_2)で問題無く、滅菌レベルの殺菌力を生体へ適用可

素材適合性試験

様々な素材で耐久試験
殺菌、洗浄、乾燥工程を~1000回

SUS、Oリング、医療機器部品等へのダメージ無

排水基準

分解生成物は硝酸性窒素だが、相対的に低濃度

機器滅菌の濃度だと排水基準値以下で問題無

他殺菌剤との比較

枯草菌の芽胞液に対するCT値(濃度×接触時間)

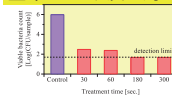
	過硝酸溶液 1M HOONO_2	オキシドール 3% H_2O_2	アンチホルミン 6% NaClO	過酢酸溶液 6% $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$
殺菌力	3300	1	9.6	400
コスト [円/L]	1100	1200	28000	27000
コスト [円/L/殺菌力]	0.33	1200	2900	68

過酢酸等と異なり過硝酸溶液は無臭 ※原価に電気代やpHバッファー代等が入っていないが、大量使用時はさらにコスト低減可

桁違いに高い殺菌力(過酸化水素10,000%相当)ならび低コストを実現可能
次亜塩素酸に比べ夾雑物耐性は約40倍であり、実使用においても有効な殺菌力

皮膚汚染モデル(ブタ皮)の消毒

栄養細胞(黄色ブドウ球菌)の無菌化は簡単のため、芽胞(枯草菌)を塗布したブタ皮に対して過硝酸溶液をスプレー噴射



消毒剤有効性の評価基準は ~2LogR

動物実験で安全性が確認された濃度の消毒薬で、皮膚汚染モデルにおける芽胞の無菌化に成功したのは世界初

世界初の殺菌剤である過硝酸は、安全性と殺菌力の比に優れ、生体消毒から医療機器滅菌まで様々な応用が考えられます。基本特許は国内外で権利化済みです。現在、複数の企業が参画する過硝酸応用研究開発コンソーシアム (<http://www.ppl.eng.osaka-u.ac.jp/pna/>) を構築しており、新規参画企業を募集中です。

切除時の温度上昇を抑制するダイヤモンドバー

プロジェクト
責任者

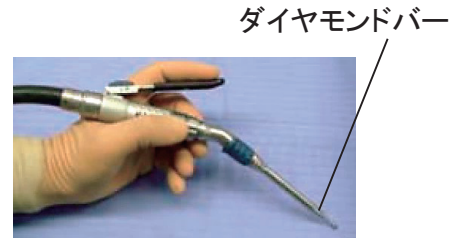
大阪大学大学院工学研究科

助教 佐竹 うらら

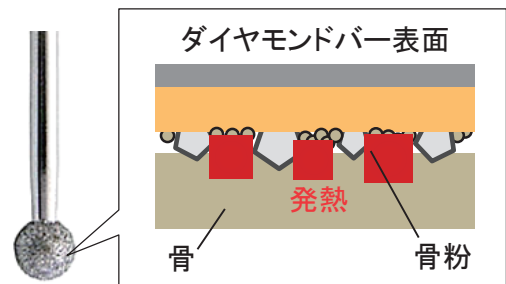
プロジェクト概要

ダイヤモンドバーは、外科手術において、骨を切除する際に頻繁に用いられる医療機器である。しかし、切除時にダイヤモンドバー表面の温度上昇が避けられず、骨癒合遅延が生じるのみならず、骨周囲の神経や組織に熱損傷が生じるといった問題がある。冷却水の供給により温度上昇の抑制が図られているが効果は不十分である。

本研究では、切除中にダイヤモンドバー表面に付着した骨粉が温度上昇の原因であるという知見にもとづき、表面に酸化チタンやフッ素系材料といった骨粉の付着抑制に有効な表面処理を施した新たなダイヤモンドバーを開発した。そして、既存のバーに比べて温度上昇を抑制できることを確認した。



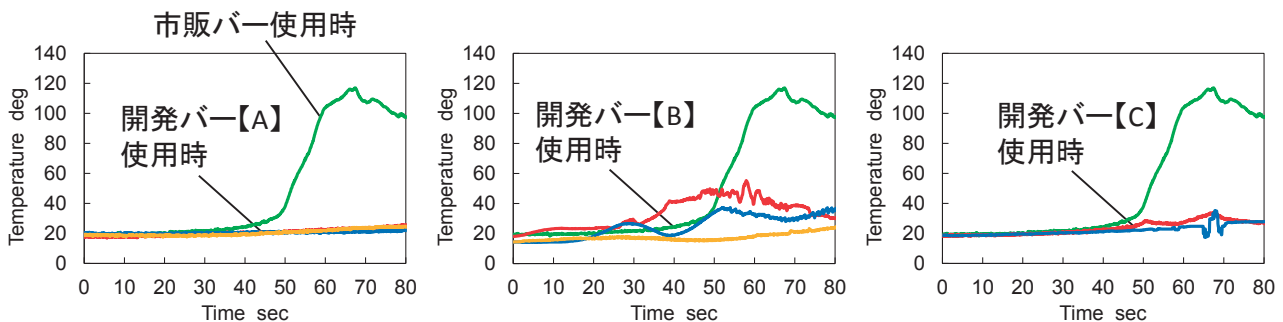
(串田剛俊: 整形外科 SURGICAL TECHNIQUE, 2, 3(2012), 319)



開発したダイヤモンドバー

- 【A】 PTFE粉末をフッ素コーティング剤により固着させたバー
- 【B】 CF_3 基による自己集積化単分子膜を形成したバー
- 【C】 TiO_2 粉末をめっきにより共析させたバー

骨切除実験結果 ウシ大腿骨の切除中における骨の温度推移



おもな用途：

整形外科、脳神経外科、歯科口腔外科、耳鼻咽喉科、形成外科の分野における骨や歯の切除（特に、脊椎脊髄疾患の外科治療において多く使用される）

多次元局在化学情報に基づく疾病状態の可視化技術

プロジェクト
責任者

大阪大学大学院理学研究科 物理学専攻

准教授 大塚 洋一

プロジェクト概要

【背景】

生体組織の「分子群の局在」を高精細かつ網羅的に可視化し、健康状態を反映する特徴量を抽出する技術は、生命現象の理解の礎として、また、病気の究明・予知・予防の高度化に極めて重要である。

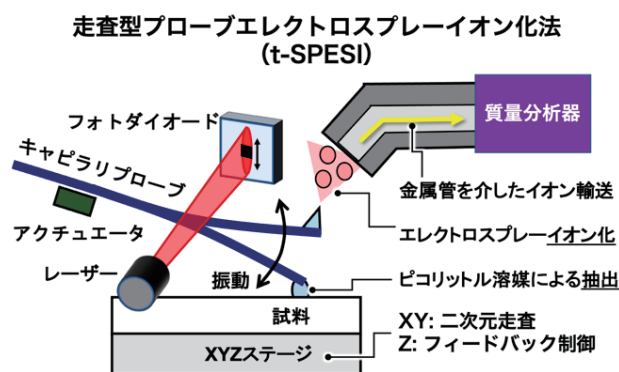
【目的】

1：ピコリットル液体を活用する質量分析イメージング法を用いて、ヒト疾患組織に内在する化学成分群の分布を可視化する。

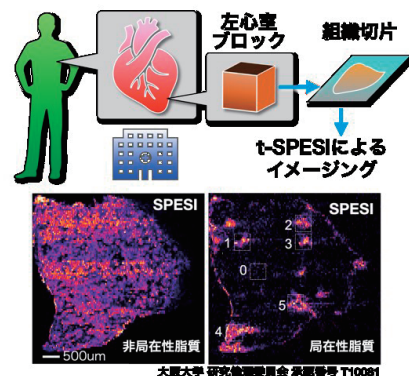
2：化学成分群の強度情報と位置情報からなる多次元化学分布情報に基づいて、疾病状態や健康状態を識別・理解するための客観的評価基準を得る。

【研究成果】

「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, tapping-mode scanning probe electrospray ionization)」は、振動するキャピラリプローブを介して、ピコリットルの帯電溶媒を試料に断続的に付与することで、生体試料に含まれる化学成分の局所抽出とイオン化を迅速に行うことができる。これまでに計測システムの高機能化を図り、現在では高質量分解能の質量分析装置とt-SPESIを接続した計測システムが稼働している。本計測システムを用いて、ヒト拡張型心筋症組織を計測した結果、トリアシルグリセロール（中性脂質）と推定される複数の脂質成分が組織内に局在することを見だし、脂質の種類とそれらの分布を精密に計測できることを示した。今後は検体数を増やして検証を進める。このように、従来の染色法では捉えきれない、疾患組織に内在する化学成分分布の計測・解析技術は、高度診断のための情報提供に繋がることが期待される。



拡張型心筋症 心臓組織の質量分析イメージング



- ・対象疾患：ヒト拡張型心筋症（国内5万人、世界380万人）など
- ・特許：日本特許5955032、5955033、欧州特許EP 73317、中国特許CN104285275B、米国特許9287099、9269557、9252004、9190257、9058966、8957370、8710436
- ・技術の特徴：ピコ体積溶媒による高速抽出イオン化
- ・希望する企業連携の内容：共同・ライセンスアウト

低侵襲・精密医療の実現に資するラマン分光学的生体組織検知法の創出

プロジェクト
責任者

大阪大学 先導的学際研究機構 フォトニクス生命工学研究部門

准教授 熊本 康昭

プロジェクト概要

ラマン分光法は、細胞や組織にレーザー光を照射し発生するラマン散乱光を測定・解析するだけで、対象を前処理することなく状態や種類により鑑別できる。しかし、ラマン散乱光は微弱であり、空間解析では長い時間を要するため、医療分野への応用は進んでいない。本研究では生体組織を迅速にラマンマッピングできる分光分析法を開発する。開発手法は、従来のラマンマッピング分光分析法とは違い、検査対象となる全領域を一括で測定する。光は検査対象となる領域にのみ照射するため、非検査対象領域への不要な光照射に伴う光毒性や測定精度の低下を回避する。

開発手法を発展させ、手術中に発生しうる重要組織の損傷や病変組織の取り残しの回避、手術時間の短縮を可能にする医療機器の実現を目指す。これにより、患者の術後QOLの向上、医師の精神的・身体的負担軽減などの医療課題解決に貢献する。

現在の開発段階は基礎研究～非臨床試験段階にあり、特許はラマンマッピングの方法及び装置に関するものと、可搬プローブ化に関するものをそれぞれ2022年1月国内(2023年1月PCT)と、2023年7月国内に出願済である。

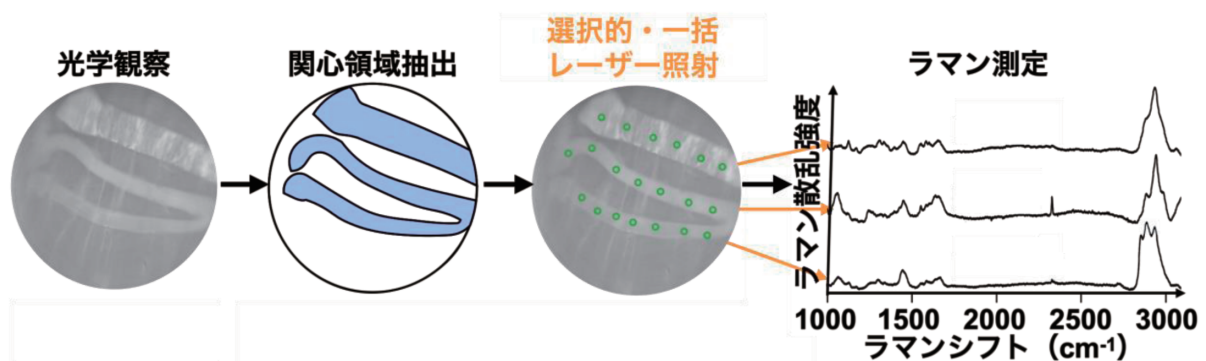


図1: 開発するラマンマッピング技術の概略

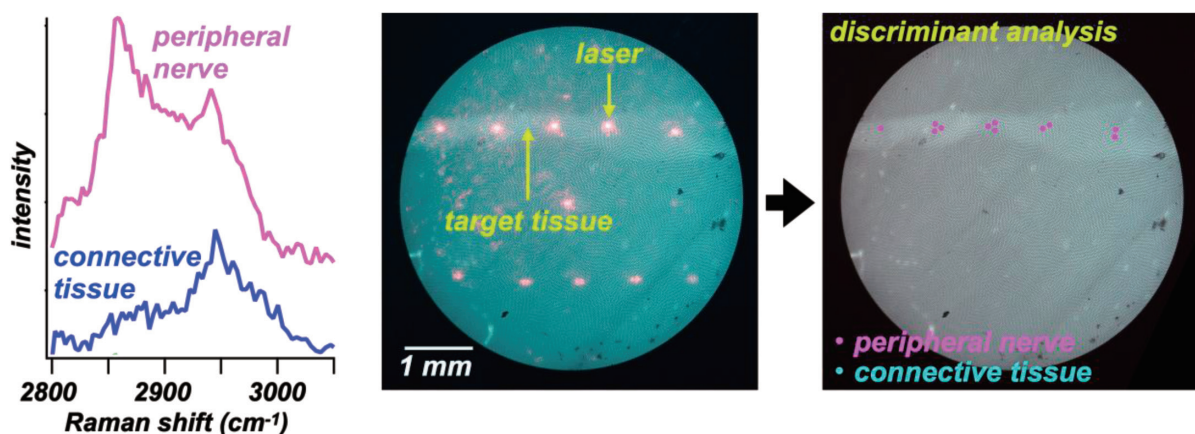


図2: 開発中の機器による神経検知の結果

簡易迅速なチップPCRを利用した腸内細菌計測と健康意識向上システムの創出

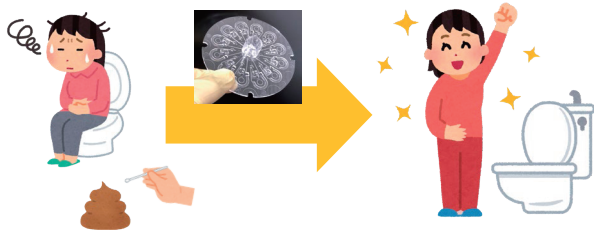
プロジェクト
責任者

大阪大学 先導的学際研究機構 フォトニクス生命工学研究部門

特任准教授 齋藤 真人

プロジェクト概要

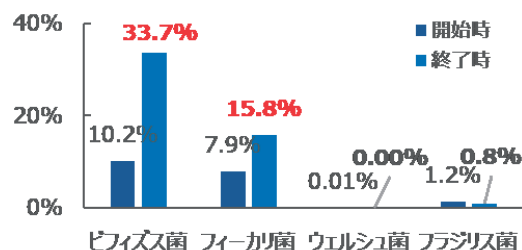
目指す社会実装案



腸内細菌叢の重要性について一般においても注目が高まっています。しかし、その計測にはハードルが高いままです。そこで、独自の遠心熱対流DNA検出技術を基に、ヒト常在菌比率をユーザーへ即時提供可能なシステムの構築に取り組んでいます。これにより、食改善など健康のための行動変容を促すことを目指しています。

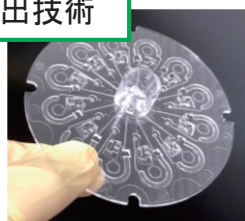
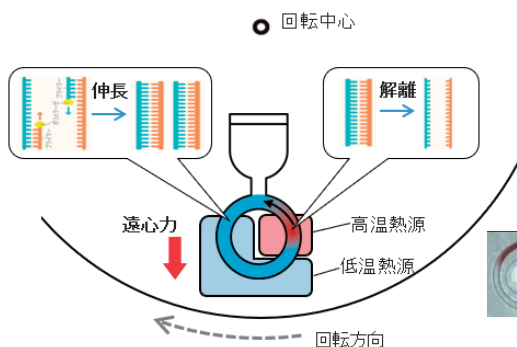
プロトタイプによるPoC実施(46名、2019年)

食物繊維食品と発酵食品の摂取前後の便を計測
ビフィズス菌、乳酸菌、フェリカス菌、フィーカリ菌、
クロストジウム菌、フラジリス菌、ウェルシュ菌

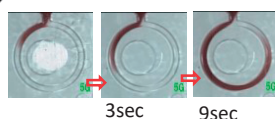


便の計測から善玉菌が増加し、悪玉菌が減少。また、アンケート結果から、調子の改善や食事・健康意識の変化を引き出す可能性を示唆も。

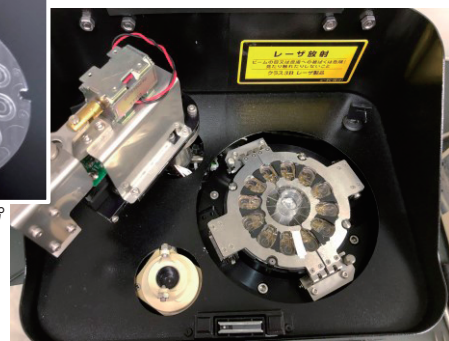
遠心熱対流による簡便迅速な細菌DNA検出技術



試作流路チップ



3sec 9sec



回転温調計測装置プロト機 (A4シートサイズ)

出口へ向けての
進捗状況

プロト機を作製し、便検体よりモデル菌の比率計測を可能にしている
腸内細菌と健康との関係を調査し、ヘルスケアサポート手法の確立を目指す

対象疾患: 腸内細菌計測による健康増進・予防目的

特許情報: JP第5967611号、EP:3045523、US:10946384、US:10493416、JP:6714277、EU:3141592、他

技術の特徴: ヒト便より直接的に簡便迅速に核酸増幅検出が可能。腸内細菌だけでなく、感染症や衛生関係、疾患関連のSNP検出などへの展開も可能。

市場性、開発における課題: 共同研究開発パートナーとして、より小型な回転温調装置の開発に向けた試作会社様、腸内環境改善に向けた食品関連企業様を探しています。

軽量・長時間動作が可能な無線脳波計測デバイス実現に向けた技術開発

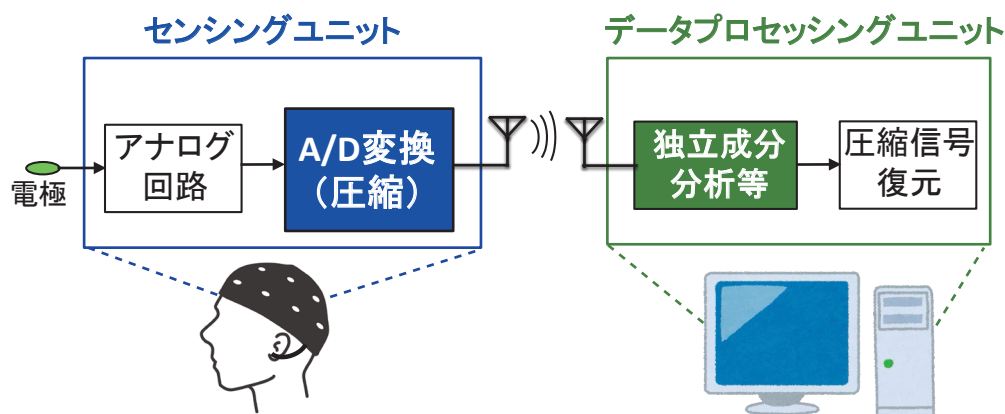
プロジェクト
責任者

大阪大学大学院工学研究科 電気電子情報通信工学専攻

准教授 兼本 大輔

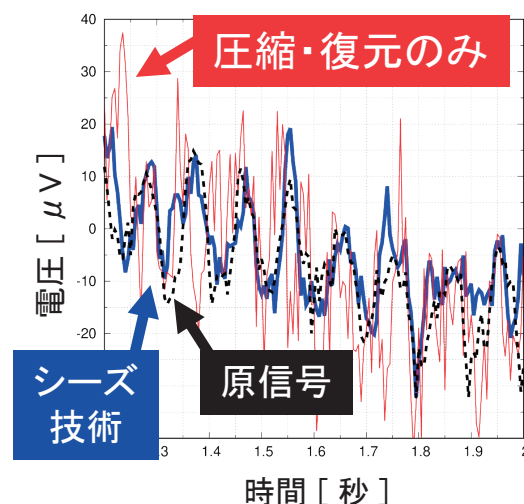
プロジェクト概要

脳波計測は、脳炎、てんかん発作、睡眠障害、アルツハイマー型認知症等、脳を由来とする様々な病気の診断等に活用できる。そこで無線型脳波計の有用性に着目し、多くの研究開発が行われている。本プロジェクトでは、上記のニーズを背景に、圧縮センシングを活用し、軽量・長時間動作が可能な「使いやすい無線脳波計測デバイス」の実現を目指した技術開発を行っている。



圧縮センシングを用いると、信号を圧縮しながらサンプリングを行い、回路で扱う情報量を削減出来るため、「回路の低消費電力化」が可能になる。これは搭載バッテリーサイズの小型化や長時間動作に繋がる。ただし、一般的な圧縮センシング手法では、外乱混入に脆弱であり復元精度が悪化する等の課題に悩まされてきた。

そこで兼本らは、例えば、独立成分分析やK-SVD法などを活用した新技術を開発し、復元精度の改善や更なる高圧縮化の実現を目指し研究を行っている。右図は提案シーズ技術を活用した成果例であり、外乱が混入しても、信号を高精度に復元出来ることを示している。



【対象疾患】 脳に関する様々な病気

【特許情報】 発明者: 兼本大輔, 勝俣駿 発明名称: 信号計測システム、計測信号処理装置及びプログラム
出願番号: 特願2020-13805 出願日: 令和2年1月30日

【市場性、開発における課題】 高齢化が進む日本では脳疾患患者数の増加が問題となっており、提案技術の重要性はますます高まると考えられる。

体液中キラルアミノ酸による尿路性器癌鑑別を目的とした新規診断法の確立

プロジェクト
責任者

大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学講座 (泌尿器科学)

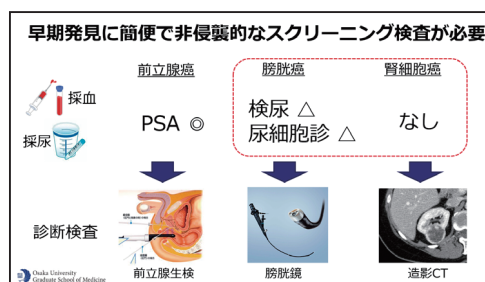
講師 河嶋 厚成

プロジェクト概要

●尿路上皮癌を含む尿路性器癌患者の鑑別診断の重要性

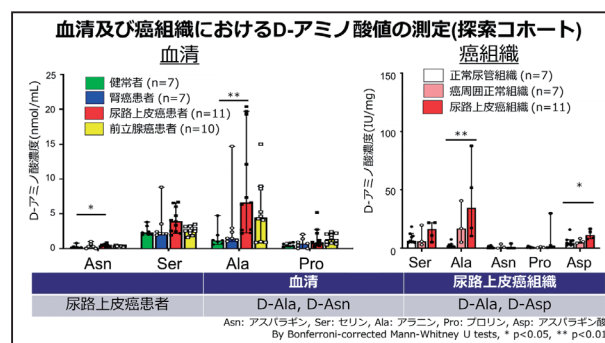
近年、高齢者社会により増加傾向にある尿路性器癌（前立腺癌・尿路上皮癌・腎細胞癌）患者さんの予後改善のために、早期発見・早期治療が重要なカギとなります。

しかし、尿路上皮癌や腎細胞癌では、前立腺癌での特異的腫瘍マーカーであるPSAのような簡便で、診断能の高い血液診断マーカーは現存せず、その開発が重要です。我々は、これまでにL-アミノ酸の鏡像体であり、ヒト生体内では生理活性を有しないと考えられてきたD-アミノ酸が、尿路性器癌の新規診断マーカーとなりうるか検討を行ってきました。



【癌組織・血液に共通して高発現するD-アミノ酸】

探索コホートとして、健常者、尿路上皮癌患者、腎細胞癌患者、前立腺癌患者からの癌組織、血清内D-アミノ酸濃度を比較検討したところ、右図に示すように尿路上皮癌患者の血清ではD-アラニン、D-アスパラギンが、癌組織内では、D-アラニン、D-アスパラギン酸がそれぞれ高発現していることを見出しました。癌組織内で高発現するD-アラニンならびにD-アスパラギン酸は癌細胞株に対して増殖能、浸潤能、遊走能を上昇させ、癌細胞に対してプラスの働きを有することが示されました。



【腫瘍診断薬としてのD-アミノ酸の可能性】

次に、血液内に高発現するD-アラニン、D-アスパラギンを用いて、尿路上皮癌の血液診断薬としての可能性を評価しました。その結果独立した計357サンプルからなる3コホートにおいて共通して高い診断能を示すことができました（左図）。また尿とのサンプル間比較や腎細胞癌との鑑別診断が可能となるかの検討も行った上で、血液D-アミノ酸を用いた尿路性器癌鑑別診断薬の開発に成功し、特許出願するに至り、臨床応用に取り組んでいます。

	探索コホート (n=35)	評価コホート1 (n=254)	評価コホート2 (n=69)
尿路上皮癌患者数	n=11	n=92	n=21
対照患者数	健常者 n=7 腎細胞癌 n=7 前立腺癌 n=10	健常者 n=60 腎細胞癌 n=98 腎良性腫瘍 n=4	健常者 n=16 腎細胞癌 n=32
尿路上皮癌診断能 (AUC)	0.784	0.851	0.853
尿路上皮癌診断			
感度	90.9%	78.4%	89.5%
特異度	66.7%	79.3%	68.0%
Youden's index	0.5758	0.5774	0.5747
自然尿細胞診			
感度	データなし	データなし	50%
特異度	データなし	データなし	100%

対象疾患：尿路上皮癌、腎細胞癌

特許情報：特願2023-036041

技術の特徴：現存しない血液を用いた尿路性器癌鑑別診断薬

市場性、開発における課題：多施設共同研究による市場開発

希望する企業連携の内容：ライセンスアウト

ホウ素中性子捕捉療法 (BNCT) の治療効果をリアルタイム計測するSPECT装置の開発とその高度化研究

プロジェクト
責任者

大阪大学大学院工学研究科 環境エネルギー工学専攻

教授 村田 勲

プロジェクト概要

ホウ素中性子捕捉療法(BNCT)は、世界で普及が望まれている新しいがん治療法である。しかし、その治療効果を治療中(中性子照射中)に知ることは困難であることが知られている。日本中性子捕捉療法学会では、ホウ素の中性子反応に伴い放出される即発ガンマ線(478keV)をSPECT的に計測することで、その場観察することが提案されているが、その技術の実現は難しい。通常のSPECTと異なり、BNCTは診断ではなく治療だからである。具体的には、**①治療に使うPrimary放射線は中性子であり、Secondary放射線である非常に強度が弱いガンマ線を精度よく計測する必要がある。**しかも、**②治療においては、様々な制約が存在するため、X線CTやMRIなどの診断とは異なり、計測機器を360°動かすことができない。**以上のことから、高精度測定をすることは極めて難しいとされている。技術的困難性は非常に高いが、日本が世界を主導している加速器BNCTが治験通過した今、その治療効果をその場観察できる装置(BNCT-SPECT)の実用化を進めることが急務となっている。

開発状況(上記の問題に対する解)

- ①下記の科研費のサポートにより、下の2つの表に示す通り、世界で初めてBNCT臨床医が示す性能(空間分解能5mm、精度5%)に到達する設計を実現した。
・基盤研究(B) 22360405 (2010年～2014年)、代表「BNCTのための治療効果リアルタイム測定用SPECT装置の開発研究」
・基盤研究(B) 15H04242 (2015年～2019年)、代表「BNCTのためのホウ素濃度比(T/N:腫瘍・正常細胞比)リアルタイム測定手法開発」
- ②「孫正義育英財団」の援助により、限定された撮像角度でも、Bayes推定法を用いることにより画像再構成ができることを確認した。H. Inamoto et al., "A New Image Reconstruction Technique with Limited View-angle Projection Data for BNCT-SPECT" 2020 IEEE NSS MIC, Boston, USA, M-08-149 (2020).
- ③精度のさらなる向上のため、同時計数、非同時計数、Veto検出器を同時使用した、S/N比向上化を進めた。(特願 2022-210091「BNCT治療効果リアルタイム計測用SPECT装置」)
- ④2023年度は、経産省のサポートにより、プロトタイプ用のSPECT装置の開発を進めた。また同時に、実際の装置のデータから画像を再構成するシステムの開発も進めた。これらについては、名古屋大学の加速器BNCT装置により実証実験を実施する予定。

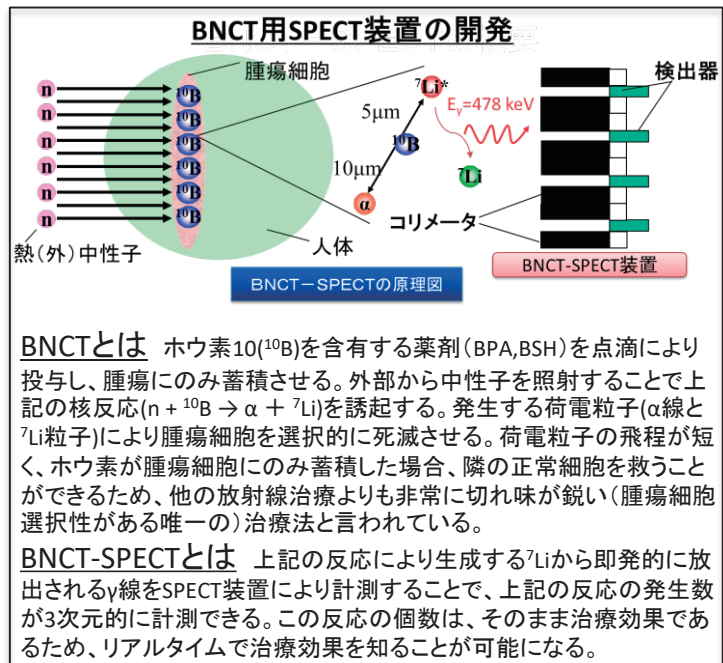


Table Design examples of SPECT for BNCT in the world.

Author	Institute	Year	Detector element		
			Material	Size	Material
Kobayashi, T.	Kyoto University	2000	CdTe	(not mentioned)	Tungsten
Ishikawa, M.	Hiroshima University	2001	BGO	5 mm Φ x 5 cm	Heavy metal
Minsky, D.M.	San Martin University	2011	LaBr ₃	1 in x 1 in ϕ	Lead
Hales, B.	Tokyo Institute of Technology	2017	CZT	1 x 1 x 1 cm	Lead
I. Kanno	Kyoto University	2019	TlBr	0.5x0.5x1cm	Tungsten
Murata, I.*1	Osaka University	2019	GAGG	3.5 x 3.5 x 30 mm	Tungsten

*1 From the present result, *2 From detector pitch

Design item	Design result
Scintillator	Material: GAGG(Ce)
	Dimensions: 3.5 x 3.5 x 30 mm ³
	Material: Tungsten
Collimator	Hole pitch: 4.0 mm
	Hole diameter: 3.5 mm
	Length: 26 cm
Design goal item	Performance (Goal)
Statistical accuracy	4.4 % (5 %)
Spatial resolution	5.1 mm (5 mm)

←BNCT-SPECTの設計結果と性能。下記論文から引用。
I. Murata et al., "Design of SPECT for BNCT to measure local boron dose with GAGG scintillator", Applied Radiation and Isotopes, **181**, 110056 (2022).

↑IAEAが編纂中の加速器BNCT設計指針(BNCT用SPECT装置)(2021年)から抜粋。

BNCTは現在、加速器中性子源を用いた加速器BNCTの普及が進められている(以前は原子炉を使用していた)。特に日本は、世界をリードしており、5つの加速器BNCTプロジェクトが動いている。我々のグループもその一つである。加速器BNCTは、小型で安価であり、各県に1台以上の設置が見込まれる。つまりそれに必要なBNCT-SPECT装置は、日本で50台程度、世界では少なくともその10~100倍の市場があると考えられる。我々は、基礎研究を終え、プロトタイプの製作を行っている。今後パートナー企業と実機の製作を行っていきたいと考えている。

矯正歯科治療におけるレントゲン画像自動認識および顔形態予測AIシステムの開発

プロジェクト
責任者

大阪大学歯学部附属病院 矯正科

講師 谷川 千尋

プロジェクト概要

従来、矯正歯科治療後の顔変化の予測は、頭部X線規格写真(セファログラム)に写し出された矯正前の患者の硬組織(歯骨格)と軟組織(筋肉及び皮膚)のプロファイルに基づいて行われている。二次元のセファロ画像上で硬組織を移動させると、それに追従して軟組織も比例して移動する等の画像処理表示を行うことで、治療後の側貌を可視化してシミュレーションするソフトウェアが普及している。しかし、そういったソフトウェアは誤った前提をもとに成り立っているものも存在するため、右表の通り精度が悪いモデルである。

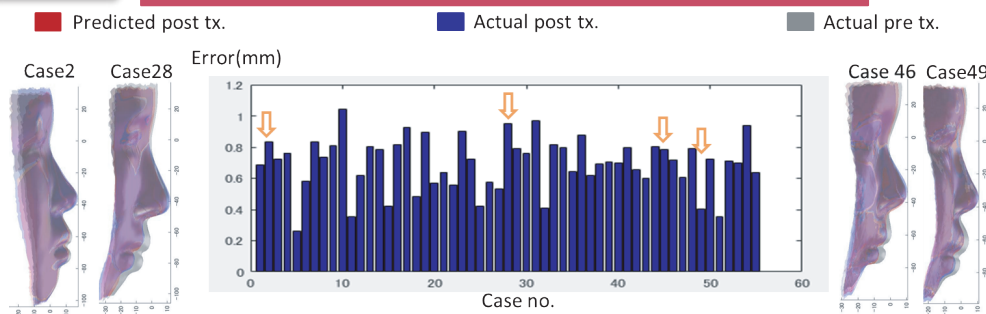
従来の2Dソフト

部位	決定係数 R ²	非常に低い
上唇と上顎前歯	0.28	
下唇と下顎前歯	0.40	

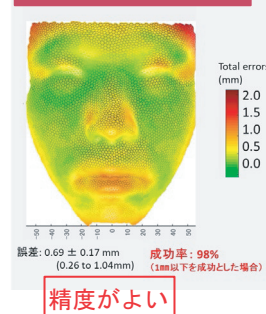
本プロジェクトの目的は科学的根拠に基づいた正確なシミュレーション、三次元シミュレーションすることであり、その実現のため顔へのメッシュフィッティング、AIによる推定を行った。

結果

それぞれのケースの誤差



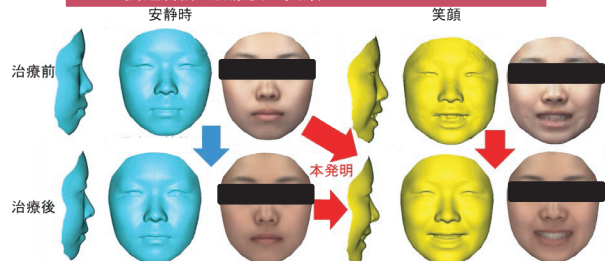
誤差



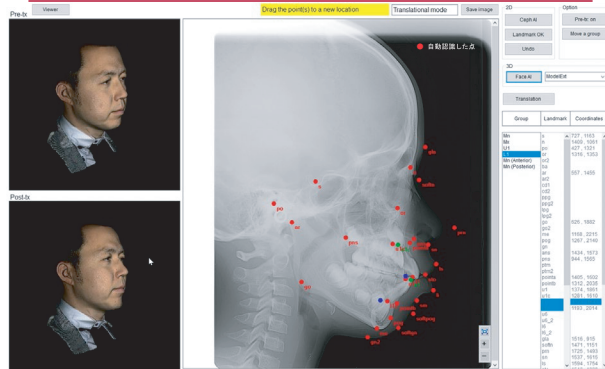
実用化

患者は見た目の変化を最も気にしている。治療後の顔の形態の変化をシミュレーションする方法について過去に報告はなかったが、本システムで実現している。

関連特許 治療後の笑顔のシミュレーション



関連特許 セファロの自動認識+軟組織シミュレーションソフト



セファロ写真から自動でランドマークを識別するAIと軟組織のシミュレーションを行う。

主要な対象疾患

不正咬合・顎変形症

対象疾患患者数

国内6,000,000人 世界42,000,000人

特許出願

PCT出願済み

関連研究掲載・受賞

- Scientific reports (*Sci Rep* 11, 15853(2021))
- 2018年日本矯正歯科学会優秀発表賞
- INNOVATINO AWARD FOR EXCELLENCE IN ORTHODONTICS RESEARCH (2019)

頭蓋骨の三次元表面形態の異常をカラーマップとして視覚化する医療機器の開発

プロジェクト
責任者

大阪大学歯学部附属病院 矯正科

講師 谷川 千尋

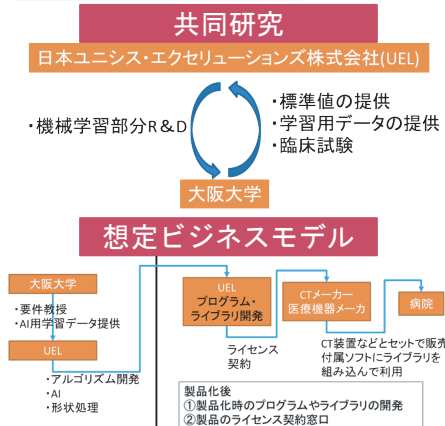
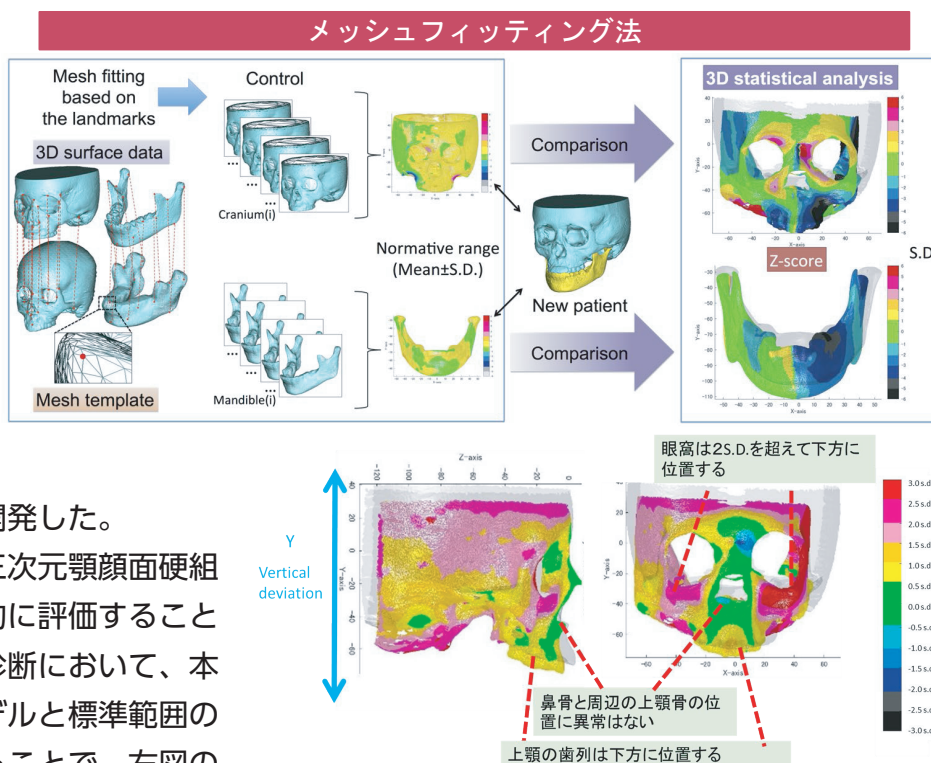
プロジェクト概要

近年、X線断層撮影（CT）画像が顎顔面頭蓋形態の計測方法として用いられつつあるが、そこから点と点の距離を抽出し標準範囲と比較するところに留まっている。これを背景に、我々は三次元を三次元のまま計測するメッシュフィッティング法を開発した。

これによって患者の三次元顎顔面硬組織形態を客観的・視覚的に評価することが可能となる。例えば診断において、本方法で得られる相同モデルと標準範囲のデータと照らし合わせることで、右図のように差が±1 s.d.以上となるような差の大きい異常な部分が分かりやすく表示されている。手術では、診断で異常を認めた部位を正常範囲まで移動させればよい。

しかし、これを汎用化する上で、メッシュフィッティング法を行う上で重要な解剖学的特徴点（ランドマーク）の手動入力の煩雑さがボトルネックとなっている。本プロジェクトは日本ユニシス・エクセリューションズ株式会社（UEL）と共同研究で機械学習によってこの問題を解決して、医療機器の開発を目指すものである。

ランドマーク自動抽出が可能となれば、右図のように標準範囲のデータと合わせて「頭の形・顔の形の客観的評価システム」として販売可能であると期待している。



- ・共同研究 日本ユニシス・エクセリューションズ株式会社（UEL）
- ・特許出願 特願2019-163518（2019/9/9出願）
- ・対象 矯正歯科治療患者/睡眠関連疾患/内分泌系疾患/形成外科的疾患
- ・市場性 標準範囲のデータと合わせて「頭の形・顔の形の客観的評価システム」として販売可能

歯の自己修復能を誘導するペプチドを応用した歯科用覆髄材の開発

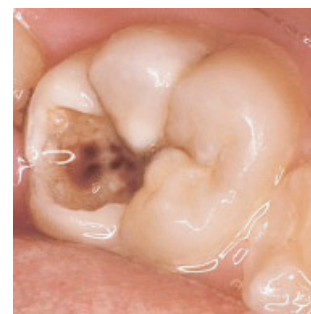
プロジェクト
責任者

大阪大学歯学部附属病院 保存科

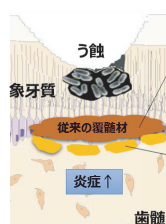
講師 高橋 雄介

プロジェクト概要

う蝕（むし歯）は現在でも世界中で蔓延している感染症であり、進行すると歯髄を除去する治療が行われることが多い。歯髄を喪失すると歯の寿命は短くなるため、歯髄保存を目指し覆髄材が用いられるが、現在の臨床における覆髄の成功率は60%程度で、その原因は現在用いられている覆髄材が生体の創傷治癒機転に基づくものではなく、硬組織形成に必要なカルシウム徐放を主目的とした材料であることに起因する。われわれはこれまで歯髄創傷治癒メカニズムの解明を目指した研究を展開し、歯髄の自己修復を促進するタンパク質の同定に成功した。本プロジェクトでは、同定されたタンパク質の中から機能配列を含むペプチド構造を決定し、歯の自己修復を促進するペプチドを用いた覆髄材を開発し、覆髄法の成功率向上を目指すものである。

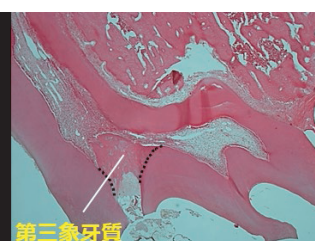
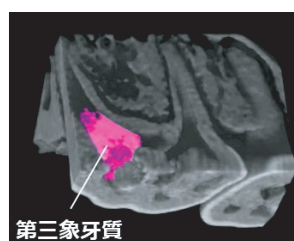


4千万人の国民が要治療う蝕を有している



現在使用される覆髄材（CaOH, MTA等）
：Ca, Pなどの供給源としての材料

- ・炎症を惹起することで治癒を期待
- ・直接覆髄成功率は60%程度
- ・菲薄で欠損の多い第三象牙質形成



Protein S100A7を用いて覆髄後、良質な第三象牙質が形成（左：μCT像、右：HE染色像）

現在用いられる覆髄材では限界がある

現在使用されている覆髄材は、硬組織誘導を主目的とした無機物（Ca, Pなど）で構成され、成功率には限界がある（左上図）が、われわれが発見した歯髄の自己修復を促進するProtein S100A7を用いると、大量に良質な硬組織形成が認められ（右上図）、そのタンパク質由来の機能ペプチドを用いることで、覆髄の成功率の向上はもとより、安全性が高く、安価な生物学的作用を発揮する覆髄材の開発につながると考えられる（右図）。現在、すでに機能ペプチドの同定に成功し、製品化に向けて最適化を実施中である。



機能ペプチド覆髄材
：歯髄の創傷治癒を促進する機能

- ・歯髄独自の創傷治癒過程に着眼
- ・歯髄の修復を促進する物質の応用
- ・厚く、無欠損の第三象牙質を誘導
- ・覆髄成功率の上昇へ

歯髄創傷治癒機転に基づいたペプチド覆髄材を用いることで、成功率の大幅な上昇が可能に

う蝕（むし歯）治療における、歯髄の創傷治癒を促進するペプチドを用いた覆髄材の開発を目的とする。ペプチドに関する基本特許は出願済み、ペプチドの構造の最適化に向けて検証実験中。これまでに歯髄への生物学的作用を持つ覆髄材は存在せず、日本のみならず欧米において特にニーズが高いと考えられる。まずは企業と共同研究というスタイルで連携を開始し、上市の目途が立てば安全性試験などの実施、治験などに展開予定。

不妊治療効率向上を目的とした低侵襲子宮着床能判定装置の開発

プロジェクト
責任者

大阪大学大学院医学系研究科 産科学婦人科学

教授 木村 正

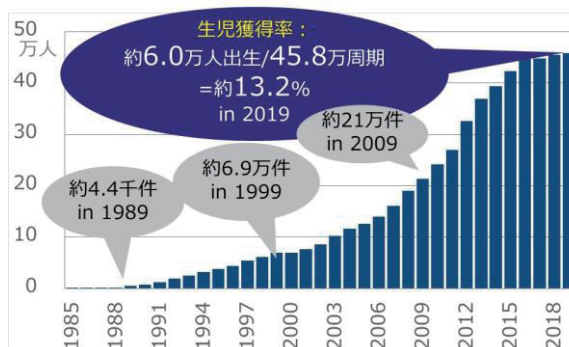
プロジェクト概要

生殖補助医療の需要は年々増加傾向にあるが、その治療効率は充分とはいえない。

日本における年間総出生児数に対する
生殖補助医療治療により出生した児の割合 (%)
(1985-2019) 日本産科婦人科学会登録・調査小委員会
国立社会保障・人口問題研究所「人口統計資料集」、厚生労働省「人口動態統計」



日本における生殖補助医療
年間治療周期数 (万件/年) (1985-2019) 日本産科婦人科学会登録・調査小委員会



現在の不妊治療の治療効率を向上させるためには、
現在ブラックボックスである受け入れ側の子宮の着床能を月経周期ごとに前方視的に評価し、
その月経周期ごとの治療方針に反映させなければならない。
これまでそのような装置はなかった。

有限なもの(受精卵)を
有効に使う(子宮に移植)のために…
子宮の受け入れ能がよい周期をさがす装置

製品イメージ

申請区分	改良医療機器
クラス分類	クラスII (管理医療機器)



基礎研究において発見した知見をもとに装置を
開発し、動物モデルを用いた非臨床POC、臨床研究にてヒトでの安全性の確認とPOCを確認した。

リバランス通知によりPMDA独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の承認取得
(2023年1月)。

対象疾患：不妊症（生殖補助医療治療を受ける女性）
特許情報：WO/2012/070569, PCT/JP2011/076900, 特願2014-067934, PCT/JP2015/001708,
US 15/129 783
技術の特徴：月経周期ごとに低侵襲に子宮の着床能を前方視的に評価する医療機器

ワイヤレス植込み型ブレインマシンインターフェースによる運動・意思伝達再建

プロジェクト
責任者

大阪大学大学院医学系研究科 脳機能診断再建学共同研究講座

特任教授 平田 雅之

プロジェクト概要



ブレイン・マシン・インターフェース (BMI) とは脳信号から運動や意思疎通の内容を読み取り、ロボットアームや意思伝達装置をコントロールする技術で、身体障害者の障害された機能を代替する技術として期待されています。本シーズでは、私共が研究開発してきた、脳の表面において電極から計測する正確な脳波（頭蓋内脳波）を用いたワイヤレス植込み型BMI装置の治験を行い、企業へ導出することを目指します。

これまでに有線装置の臨床研究を行い、重症ALS患者に対してリアルタイムロボット制御に成功するとともに、ワイヤレス体内埋込装置を開発し、非臨床試験を完了しました。令和6年度にはワイヤレス植込み装置を用いた検証治験を開始する計画です。



これまで、日本光電工業株式会社、株式会社村田製作所と共同研究にて開発を進め、本装置の製造販売を目指すベンチャー会社株式会社JiMEDを設立し、技術移転・企業化を進めています。

対象疾患：筋萎縮性側索硬化症、筋ジストロフィー、脊髄損傷等

特許情報：取得5件、公開1件、出願7件 PCT2件、米国4件、欧州2件、国内5件

技術の特徴：参入障壁の高い革新的体内植込み医療機器を国産で実用化し、高い付加価値と持続性のある収益性を確保する

革新的オンライン管理型心臓リハビリテーションシステムの研究開発

プロジェクト
責任者

大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科学

教授 坂田 泰史、特任研究員 谷口 達典

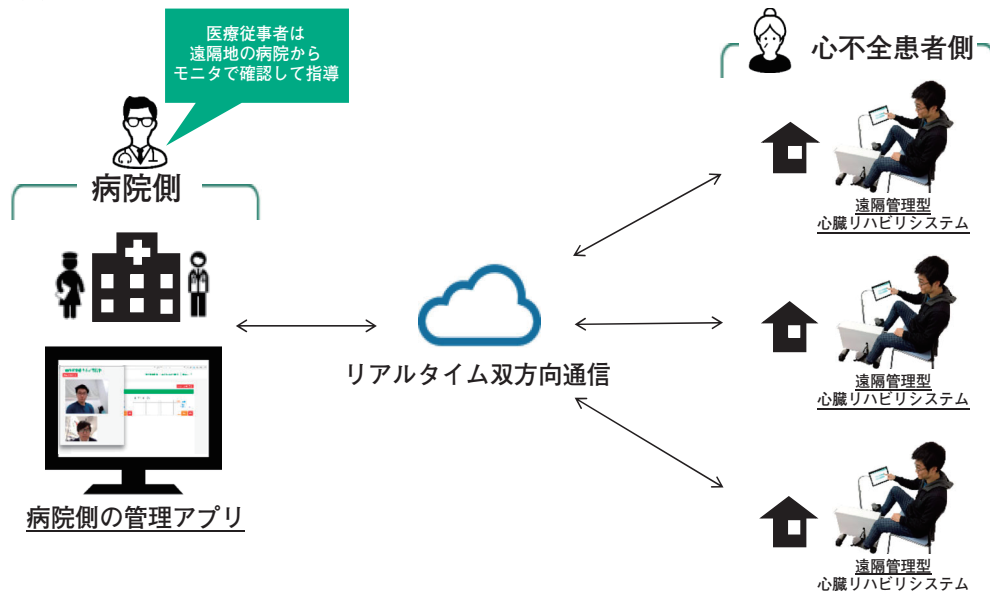
プロジェクト概要

日本における心不全患者数は120万人以上と推定されており、高齢者に多い疾患であることから今後もさらなる増加が見込まれている。心不全の大きな問題点としては再入院率が高いことが挙げられ、日本では5人に2人が1年以内に再入院を経験する。心臓リハビリテーションを継続的に行い、患者の心肺機能を改善することが再入院率を下げるために有効であることが報告されているが、通院下での心臓リハビリテーションを実施できている患者はわずか1割未満に留まっているのが現状である。その主な理由として、患者が高齢であるが故に頻回の通院が難しいことが挙げられる。

本研究開発では、患者宅に機器を設置し、医療施設から遠隔管理下で心臓リハビリテーションを行うことができるシステムを開発する。これが実現することにより、最終的に患者は自宅での有効かつ効率的なリハビリテーションが可能となり、今後増加する心不全患者の健康寿命の延伸、QOLの向上、再入院率低下が期待される。

本研究開発は、大阪大学の医療機器開発のアントレプレナーを育成するジャパン・バイオデザインフェローシッププログラムを通して、医療現場の観察・ニーズ探索、ニーズの評価・選択、コンセプト創出、ビジネスモデル検証等を実施した後に開始された。プログラム終了後、さらに臨床・事業化の視点での検証、ならびにプロトタイプ作成・検証等を実施し、試作第一号機を完成させた。現在すでに、この一次試作機を用いたフィジビリティスタディなどを行い、本機器を用いた在宅心臓リハビリテーションの実施可能性、安全性、実施継続率を検証を終えている。

2019年度のAMEDに採択後、薬事申請に向けた治験を開始させており、社会実装に向けての準備が進んでいる。



対象疾患：慢性心不全

知財：特許出願2件

市場性：心不全患者は推定120万人以上で増加傾向。市場規模は4428億円。同様のニーズがあるアメリカにおける患者数及び市場は約5倍である。さらに運動療法の効果が認められている他疾患、透析患者（32万人）、高血圧（1010万人）、糖尿病（316万人）、慢性閉塞性肺疾患（530万人）、うつ病（111万人）への応用、それに伴う市場拡大の可能性あり。

企業との役割分担：大学発ベンチャー企業である「株式会社リモハブ」と共同研究を進めている。