

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

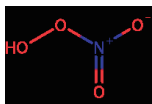
大阪大学大学院工学研究科 環境エネルギー工学専攻

准教授 北野 勝久

プロジェクト概要

過硝酸による殺菌

活性窒素種の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

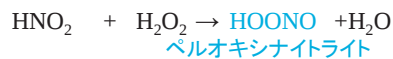
古くから存在は知られているが、不安定なため応用は皆無

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]『殺菌方法、殺菌用製剤、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と特徴とする殺菌方法。

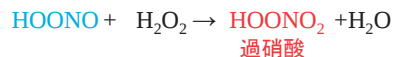
[1] S. Ikawa, A. Tani, Y. Nakashima, K. Kitano, Journal of Physics D: Applied Physics, 405401(2016).

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

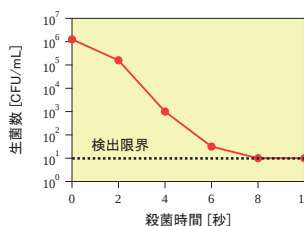
過硝酸連続合成装置

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℃)



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

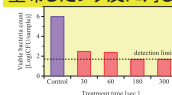
他殺菌剤との比較

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。

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。

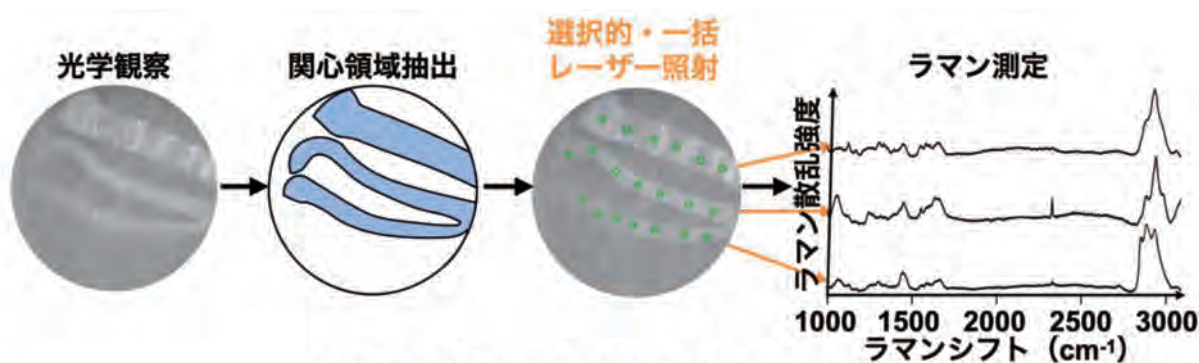


図1：開発するラマンマッピング技術の概略

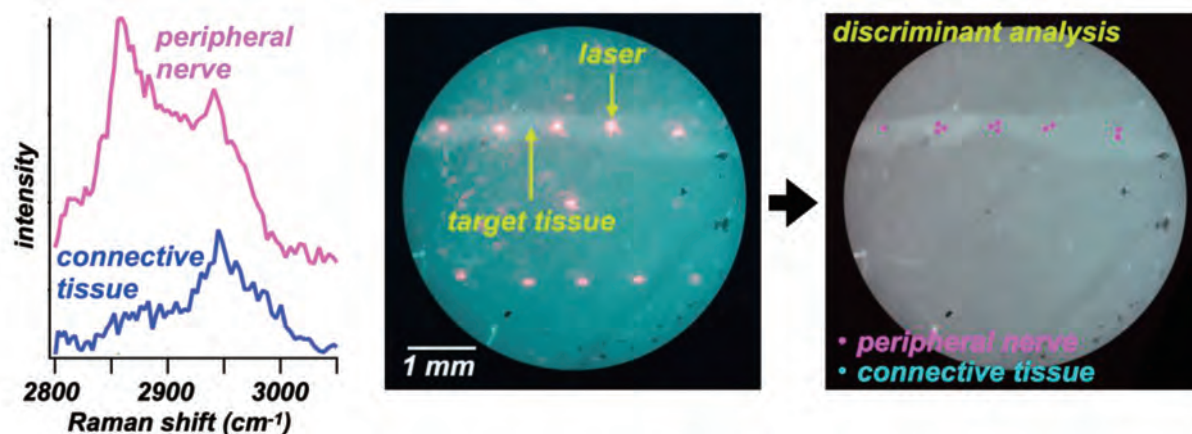


図2：開発中の機器による神経検知の結果

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

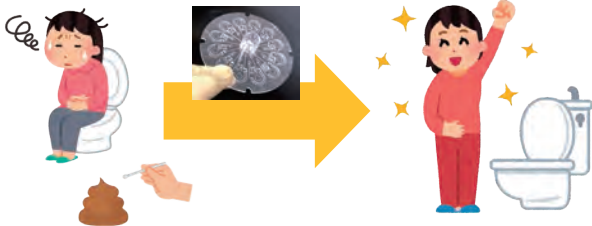
プロジェクト
責任者

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

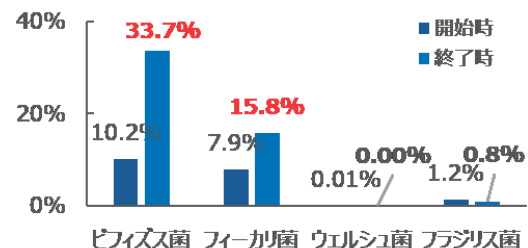
目指す社会実装案



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。

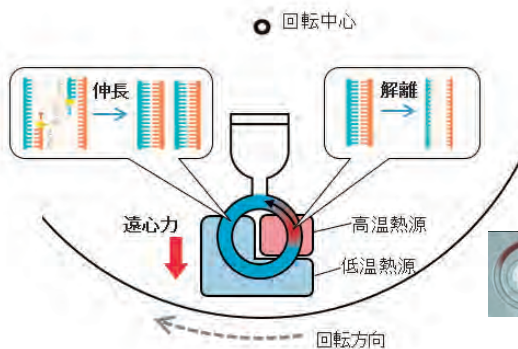
プロトタイプによるPoC実施(46名、2019年)

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、
クロストロジウム菌、フラジリス菌、ウェルシュ菌

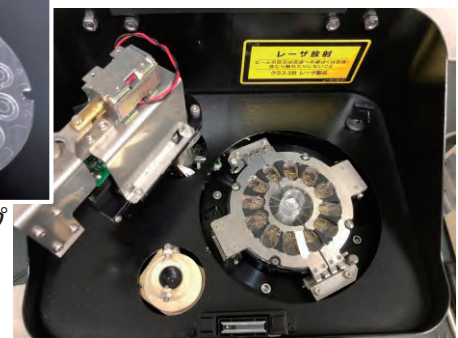
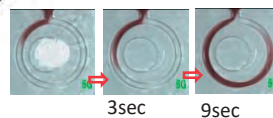


便の計測から善玉菌が増加し、悪玉菌が減少。
また、アンケート結果から、調子の改善や食事・
健康意識の変化を引き出す可能性を示唆も。

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



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。

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）

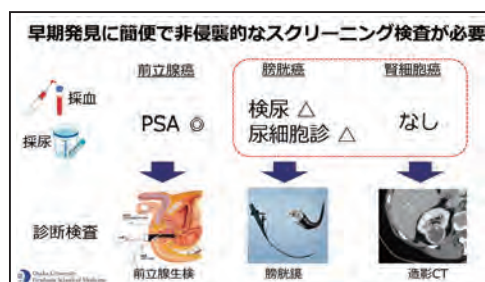
講師 河嶋 厚成

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

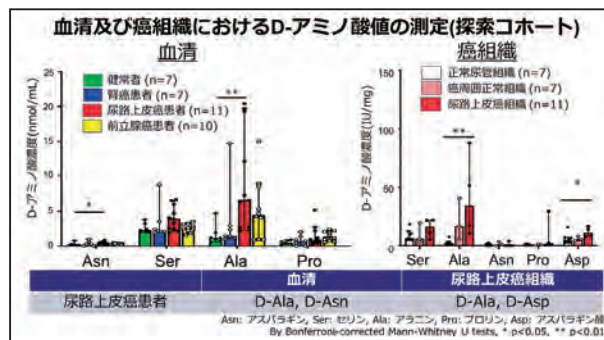
近年、高齢者社会により増加傾向にある尿路性器癌（前立腺癌・尿路上皮癌・腎細胞癌）患者さんの予後改善のために、早期発見・早期治療が重要なカギとなります。

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。

血清D-アスパラギンを用いた尿路上皮癌診断能の可能性				
	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 腎臓良性腫瘍 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。

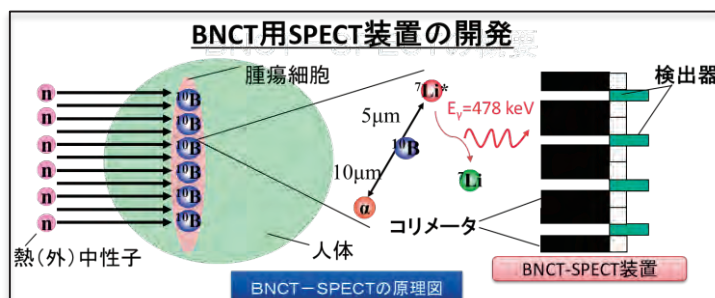
・基盤研究(B) 22360405 (2010年～2014年)、代表「BNCTのための治療効果リアルタイム測定用SPECT装置の開発研究」

・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。



BNCTとは ホウ素 ^{10}B を含有する薬剤(BPA,BSH)を点滴により投与し、腫瘍にのみ蓄積させる。外部から中性子を照射することで上記の核反応($n + ^{10}\text{B} \rightarrow \alpha + ^7\text{Li}$)を誘起する。発生する荷電粒子(α 線と ^7Li 粒子)により腫瘍細胞を選択的に死滅させる。荷電粒子の飛程が短く、ホウ素が腫瘍細胞にのみ蓄積した場合、隣の正常細胞を救うことができるため、他の放射線治療よりも非常に切れ味が鋭い(腫瘍細胞選択性がある唯一の)治療法と言われている。

BNCT-SPECTとは 上記の反応により生成する ^7Li から即発的に放出される γ 線をSPECT装置により計測することで、上記の反応の発生数が3次元的に計測できる。この反応の個数は、そのまま治療効果であるため、リアルタイムで治療効果を知ることが可能になる。

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

Table 6 Design result and performance.		
Design item	Design result	
Scintillator	Material	GAGG(Ce)
	Dimensions	3.5 x 3.5 x 30 mm ³
	Material	Tungsten
	Hole pitch	4.0 mm
Collimator	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。

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

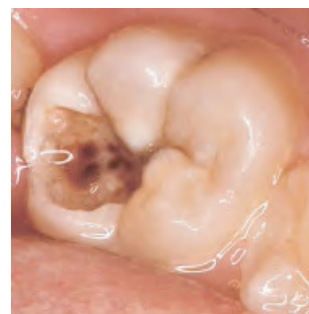
プロジェクト
責任者

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法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。

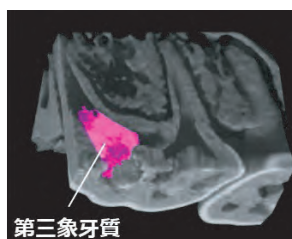


4千万人の国民が要治療う蝕を有している

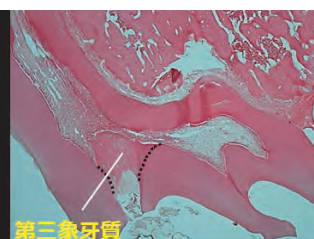


現在使用される覆髄材（CaOH, MTA等）
：Ca, Pなどの供給源としての材料

- ・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



第三象牙質

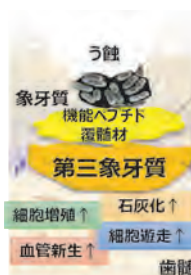


第三象牙質

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。

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、脳の表面に於いた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

骨加工用ロボットアームの開発

プロジェクト
責任者

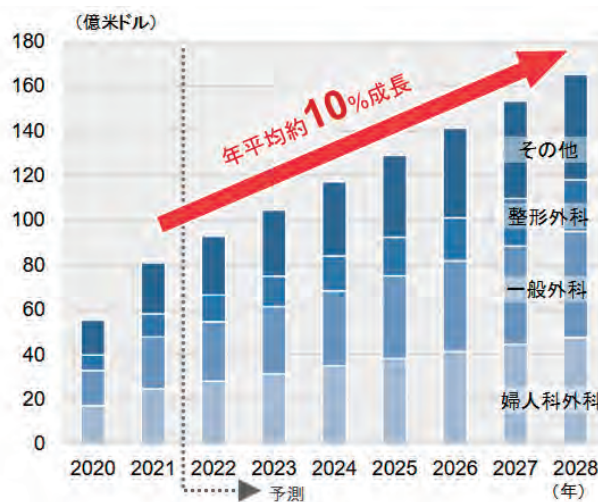
大阪大学医学系研究科 器官制御外科学整形外科

講師 藤森 孝人

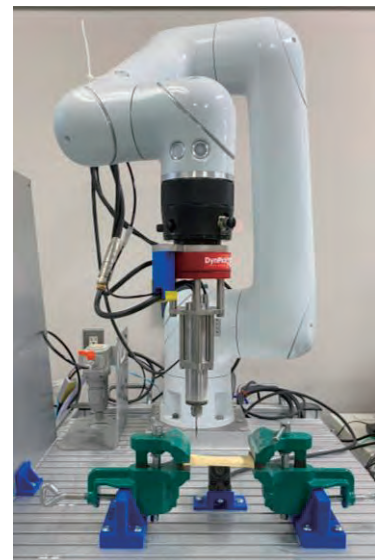
プロジェクト概要

骨の穴あけ、掘削、切除などは、基本的な手技であるが、手ぶれなどにより周りの組織（神経や血管）を損傷することがある。近年、ロボット技術が、従来の手作業よりメリットがあると認識され始めた。ロボット手術の世界的な普及と保険適応の拡大に伴い、手術支援ロボットの需要は高まっていくと期待されている。

手術支援ロボットの市場規模



Inkwood Research



開発中のロボット

本研究では、産業ロボットをベースとして、骨の加工を自動化するAI制御ロボットを開発している。

【効果効能】 迅速、簡単、安全な骨切除

【原理】 カセンサー情報を時系列モデルで解析することで、加工終了のタイミングを予測するAIモデルを構築している。

対象疾患：腰部脊柱管狭窄症 頸髄症 変形性関節症 四肢骨折

特許情報：国内出願済み

技術の特徴：多種のセンサー情報をAIで統合処理

希望する企業連携の内容：第一種製造販売業取得企業との連携