

## 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

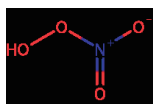
大阪大学大学院工学研究科 環境エネルギー工学専攻

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	$\text{HNO}_4$ ( $\text{HOONO}_2$ )
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

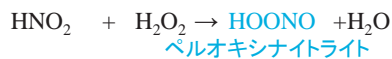
過硝酸を殺菌に利用する論文や特許は過去に無く世界初のオンリーワン技術[1]

**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( $\text{HOONO}_2$ )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。

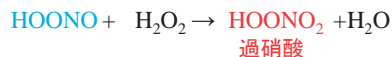
[1] S. Ikawa, A. Tani, Y. Nakashima, K. Kitano, Journal of Physics D: Applied Physics, 405401 (2016).

#### 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

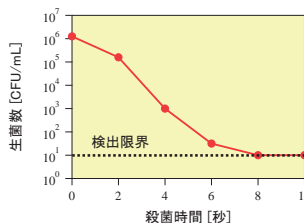


過硝酸連続合成装置  
低温下で薬液を混合するだけで装置コストは低

※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	$\text{H}_2\text{O}_2$ 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 $\text{H}_2\text{O}_2$ )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)

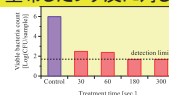
	過硝酸溶液 1M $\text{HOONO}_2$	オキシドール 3% $\text{H}_2\text{O}_2$	アンチホルミン 6% $\text{NaClO}$	過酢酸溶液 6% $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$
殺菌力	3300	1	9.6	400
コスト [円/L]	1100	1200	28000	27000
コスト [円/L/殺菌力]	0.33	1200	2900	68

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。

## 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)

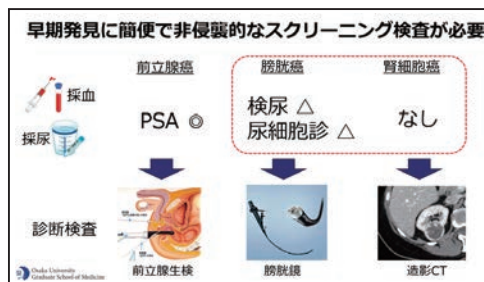
講師 河嶋 厚成

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

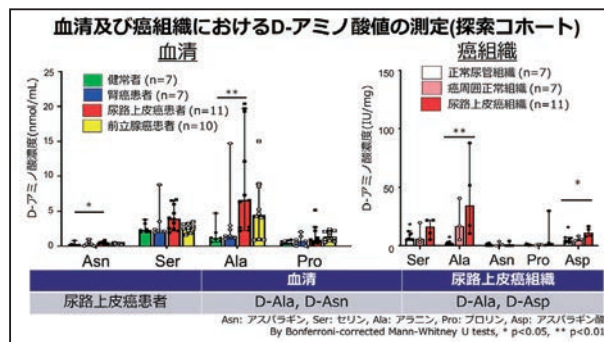
近年、高齢者社会により増加傾向にある尿路性器癌（前立腺癌・尿路上皮癌・腎細胞癌）患者さんの予後改善のために、早期発見・早期治療が重要なカギとなります。

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

## 骨加工用ロボットアームの開発

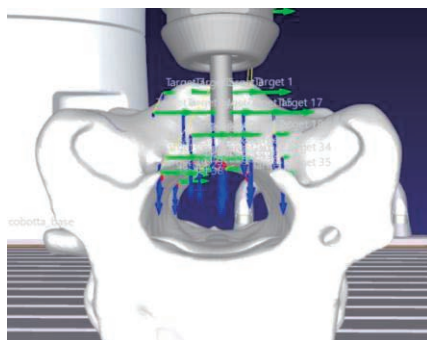
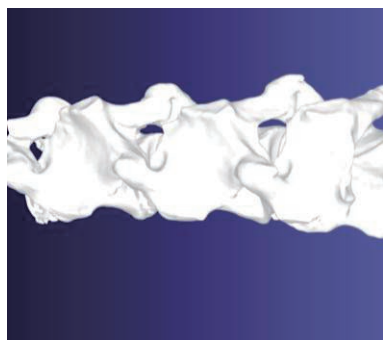
プロジェクト  
責任者

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今後も増加が見込まれる。



CT画像からCADを作成



シミュレーションソフトによる掘削シミュレーション



実機の動作ナビゲーション等、様々なデータを収集し制御

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】** 安全かつ迅速な骨切除の実現、および手技の標準化

**【原理】** NDI Lyraトラッキングシステム、力覚センサーやモーター電圧値などの時系列データをAIが解析し、骨の切削状況をリアルタイムに推論。ROS2 (RoboOperatingSystem2) で制御されたロボットアームをフィードバック制御する。

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

## 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

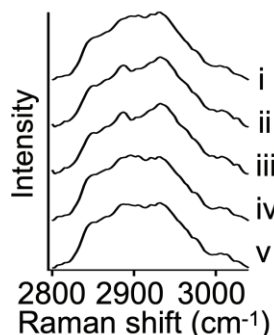
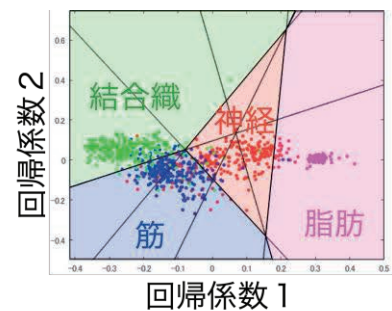
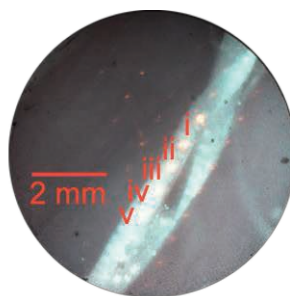
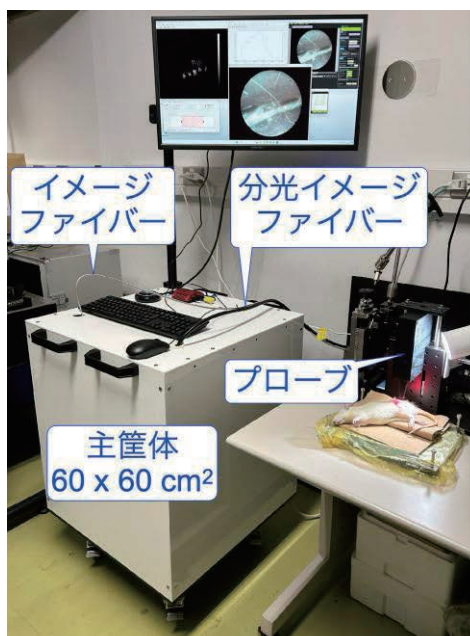
准教授 熊本 康昭

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。まずは、目視による判別が難しい末梢神経の術中検知を目指し、生きたラットやイヌ、およびヒト臨床検体などを対象とし、神経検知性能の評価を実施している。

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（2024年7月米欧移行）と、2023年7月国内（2024年6月PCT）に出願済である。



		判別	
		神経	非神経
解剖	神経	48	4
	非神経	7	155

図.開発機器（左）を用いた末梢神経多点同時ラマン分光計測（中）による神経/非神経の判別（右）

## 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

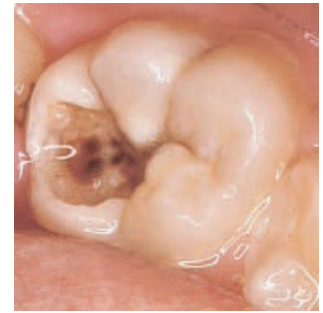
プロジェクト  
責任者

大阪大学歯学部附属病院 保存科

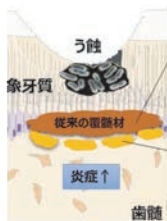
講師 高橋 雄介

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。

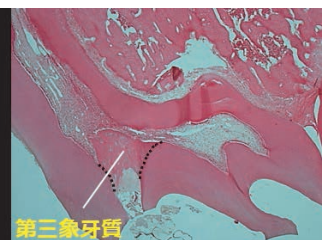
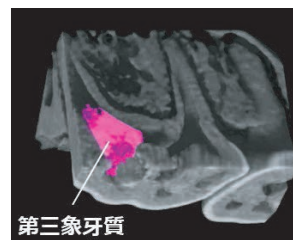


4千万人の国民が要治療う蝕を有している



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。

## 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7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