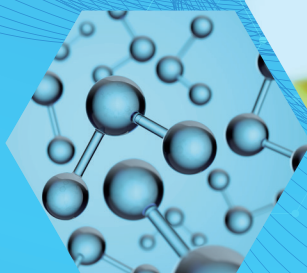
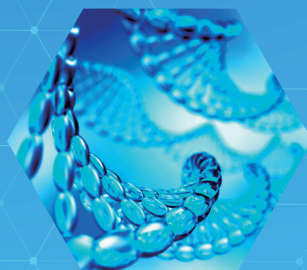


昭和大学 研究シーズ集・ニーズ集

2023



昭和大学

SHOWA
University

昭和大学保有 特許一覽

※ 2023.6.1 現在

No.	発明名称	特許番号	国	発明者名	共同出願先
医学部					
1	人工皮膚の製造方法	5651856	日本	加王 文祥	
2	水晶体嚢保持器具	4370371	日本	谷口 重雄	
		8038684	米国		
3	半月板再生用材料及び半月板再生用材料の作製方法	6338259	日本	稲垣 克記 上條竜太郎 須澤 徹夫	
4	マイクロカプセル化した免疫隔離膜内臓器細胞の凍結保存方法、マイクロカプセル化免疫隔離膜内臓器細胞～(以下省略) ※	7553612	米国	青木 武士	
5	画像解析装置及び画像解析方法	6824868	日本	三澤 将史 森 悠一 工藤 進英	サイバネットシステム(株)
6	画像処理装置及び画像処理方法	6059271	日本	森 悠一 三澤 将史 工藤 進英	サイバネットシステム(株)
7	小腸内視鏡練習模型	5065525	日本	遠藤 豊	(株)高研
8	内視鏡的検査方法	7951075	米国	井上 晴洋	オリンパスメディカルシステムズ(株)
9	皮膚および毛髪の黒化促進剤、その黒化促進剤を含む黒化促進用外用剤および黒化促進用飲食品	5956107	日本	久光 正 藤原 博士	フジケミカル(株)
		6163235	日本		
		6163235	日本		
		6286602	日本		
		6495493	日本		

歯学部					
10	歯科用インプラント及び表面処理方法	69588745	日本	馬場 一美 岩佐 文則 秋山 友里 大澤 昂史 三田 稔 大嶋 瑤子	
11	歯科用超音波洗浄装置、及びその使用方法	6454839	日本	山本 松男 滝口 尚 尾関 雅彦	
12	歯科用超音波洗浄装置、超音波による歯又は義歯の洗浄方法	9700394	米国	山本 松男	
13	メタンビスホスホン酸又は薬学的に許容され得るその塩を有効成分とする骨形成促進剤	5655179	日本	鈴木 恵子	
		2340841	欧州(英国、フランス、ドイツ)		
14	流水式超音波口腔洗浄装置、及び流水式超音波口腔洗浄方法	9579174	米国	山本 松男	
		10-1495472	韓国		
15	ウォータージェット噴射ノズル、ウォータージェット噴射装置、ウォータージェットを用いた洗浄方法および胃壁洗浄装置	2815777	欧州(イギリス、ドイツ、フランス)	山本 松男	東北大学
16	エナメル質石灰化促進材セット	5653638	日本	宮崎 隆 柴田 陽 田中 玲奈	(株)松風

昭和大学保有 特許一覧

※ 2023.6.1 現在

No.	発明名称	特許番号	国	発明者名	共同出願先
17	計測方法及び計測装置	6488501	日本	浜口 宏夫 安藤 正浩 山本 松男 中村 紫野	株式会社 分光科学研究所
18	口腔洗浄装置および口腔洗浄方法	6093928	日本	山本 松男 滝口 尚	東北大学
19	生体情報検出装置およびその製造方法	7097569	日本	榎 宏太郎	セイコーホールディング ス株式会社
20	歯ざりり防止装置、クライアント端末、 及びサーバー	6634567	日本	馬場 一美 中村 浩崇	株式会社スカイネット

薬学部

21	アポートシス誘導剤	4843127	日本	中谷 一泰	
22	PAC 1 受容体拮抗薬を用いた鎮痛薬	11365194	米国	合田 浩明	鹿児島大学 富山大学
		3689870	欧州		
23	新規スチルベン誘導体	6520019	日本	福原 潔	慶応義塾大学 樋口明弘、坪田一男
24	アルツハイマー病治療薬	5441052	日本	本田 一男 野部 浩司	(株)ゼリア新薬

保健医療学部

25	足裏における感覚閾値の測定装置、 および測定方法	5419048	日本	佐藤 満	産業技術総合研究所
26	糖尿病性末梢神経障害の評価装置、 およびその方法	5909748	日本	佐藤 満	産業総合研究所 飛鳥電機工業(株) 高橋紀代
		2589543	ロシア		
		2281560	中国		
		HK1209608	香港		
		354837	インド		
		2898834	欧州 (ドイツ、フランス、イギリス)		
27	皮膚感覚の評価装置、 および皮膚感覚の評価方法	6049224	日本	佐藤 満	産業総合研究所 飛鳥電機工業(株) 高橋紀代

富士吉田教育部

28	携帯型補聴器用除湿ケース	6478028	日本	稲垣 昌博	
29	微生物のスクリーニング方法及びスク リーニング装置	6581171	日本	山本 雅人	
				稲垣 昌博 荒田 悟	



Sambe Takehiko

2020年に「昭和大学研究シーズ集」を創刊しました。2022年より研究シーズだけでなく、臨床現場からのニーズおよび昭和大学で保有している知的財産権や特許の内容を掲載する「昭和大学研究シーズ・ニーズ集」にリニューアルいたしました。2023年度は、さらに多くの研究者からの研究シーズを集めております。この昭和大学研究シーズ・ニーズ集をご覧いただき産学連携活動、アカデミア同士の共同研究活動が促進されることを期待しております。

昭和大学統括研究推進センター
センター長

三邊 武彦

この度3回目の発刊になる2023年昭和大学研究シーズ・ニーズ集をお届けします。今回も、医系総合大学である昭和大学だからこそユニークな発想・着眼点からの研究シーズ・ニーズを数多く掲載することができました。掲載されました研究シーズ・ニーズが、近い将来、社会に実装され、医療に貢献できることを期待しています。

企業やアカデミアの皆様におかれましては、ご関心のある領域の研究からご覧いただければ幸いです。シーズ集に掲載されている研究者のご紹介も可能ですので、お気軽に統括研究推進センターまでお問い合わせください。心よりお待ちしております。

昭和大学統括研究推進センター
副センター長

肥田 典子



Hida Noriko

ブドウのワイン加工残渣の有効利用 生理学講座 生体制御学部門 / 統括研究推進センター 講師 塚田 愛	06
携帯型補聴器用除湿ケースの開発と応用 薬理学講座 医科薬理部門 客員教授 稲垣 昌博	07
アニサキスアレルギーを検出可能な醤油など調味料の開発 内科学講座 呼吸器アレルギー内科学部門 准教授 鈴木慎太郎	08
がん進化論に基づいたがん免疫療法効果増強因子の探索 内科学講座 腫瘍内科部門 教授 角田 卓也	09
消化器癌における術中リアルタイムがん診断自動解析システムの新規開発 外科学講座 消化器一般外科学部門 教授 青木 武士	10
膵手術後脂肪性肝障害発症と腸内細菌叢との関連 外科学講座 消化器一般外科部門 教授 田中 邦哉	11
肝表層血管の AI 診断による肝腫瘍解析システムの開発 外科学講座 消化器一般外科部門 講師 松田 和広	12
膵固有常在細菌叢と腸内細菌 周術期合併症との関連性の解析 外科学講座 消化器一般外科学部門 助教 平井 隆仁	13
機械実習・深層学習を用いた胎児超音波検査システムの開発 産婦人科学講座 准教授 松岡 隆	14
腸内微生物叢を標的としたうつ病の新規治療法の開発 精神医学講座 准教授 真田 建史	15
脳 MRI 画像を解析する AI の開発 放射線医学講座 放射線治療学部門 准教授 村上 幸三	16
人工知能とビックデータによる大腸疾患の診療体系の変革 昭和大学横浜市北部病院 消化器センター センター長・特任教授 工藤 進英	17
三次元立体構造解析・モデルマウスを用いた SJS/TEN 治療薬の開発 昭和大学横浜市北部病院 皮膚科 教授 渡辺 秀晃	18
胃食道逆流症に対する内視鏡的噴門粘膜切除術 昭和大学江東豊洲病院 消化器センター 特任教授、センター長 井上 晴洋	19
振動刺激を利用した睡眠時ブラキシズム抑制装置の開発 歯科補綴学講座 教授 馬場 一美	20
歯科用インプラント及び表面処理方法 歯科補綴学講座 歯科補綴学部門 助教 三田 稔	21
インプラント周囲炎を治療する口腔清掃器の開発 歯科保存学 歯周病学部門 教授 山本 松男	22
オーラルフレイル自動画像診断支援ソフトウェアの開発 口腔病態診断科学講座 歯科放射線医学部門 講師 松田 幸子	23
インプラント周囲炎の発生機序の解明と治療方法の確立 インプラント歯科学講座 准教授 宗像 源博	24
磁性アタッチメントを用いたインプラント安定度測定 インプラント歯科学講座 講師 佐藤 大輔	25
食事介助における嚥下情報の可視化が与える影響 口腔健康管理学講座 口腔機能リハビリテーション医学部門 講師 伊原 良明	26
アミロイドβを創薬標的としたアルツハイマー病治療薬の開発 基礎薬学講座 医薬化学部門 教授 福原 潔	27

昭和大学
ニーズ集
N E E D S

内在性ストレス反応惹起型癌治療戦略の提案 基礎薬学講座 腫瘍細胞生物学部門 教授 柴沼 質子	28
糖尿病合併症に対する新たな治療薬の創成に向けて 基礎医療薬学講座 薬理学部門 准教授 柴田 佳太	29
小児が散剤を服用しやすくするための剤形の工夫 臨床薬学講座 臨床研究開発部門 准教授 肥田 典子	30
放射線防護重装眼鏡の開発 大学院保健医療学研究科 診療放射線領域 教授 加藤 京一	31
馬介在療法による身体的効果及び精神的効果についての調査 保健医療学部作業療法学科 講師 千賀浩太郎	32
赤外吸収による生体ガスの分類 富士吉田教育部 教授 山本 雅人	33
がん免疫微小環境への免疫学的アプローチによるがん治療の開発 臨床薬理研究所 臨床免疫腫瘍学部門 教授 吉村 清	34
がん免疫療法における BM の探索及び新規治療法の開発 臨床薬理研究所 臨床腫瘍診断学講座 教授 和田 聡	35
生体試料ならびに生体のラベルフリーリアルタイム評価技術の開発 先端がん治療研究所 准教授 伊藤 寛晃	36
EGFR チロシンキナーゼ阻害剤への獲得耐性細胞株の樹立とその機序の解析 先端がん治療研究所 准教授 山岡 利光	37
より迅速・簡単に急変予備群患者を抽出したい!! 昭和大学横浜市北部病院 医療安全管理室 准教授 若村 邦彦	38
予防接種時の痛みへの前処置 昭和大学江東豊洲病院小児内科 講師 松橋 一彦	38
日本における感染症予防のためのアプリ作成の提案 昭和大学江東豊洲病院小児内科 講師 松橋 一彦	39
転落事故防止を強化した医療施設用小児ベッド作成の提案 昭和大学江東豊洲病院こどもセンター 助教 唐渡 諒	39
訪問歯科医療の遠隔診断と被災者の身元鑑定が難しい インプラント歯科学講座 准教授 宗像 源博	40
小児の多様なニーズに対応可能な服薬補助ゼリーの開発 臨床薬学講座 臨床研究開発学部門 准教授 肥田 典子	40
服薬がみえる錠剤シート 病院薬剤学講座 准教授 黒沢 雅広	41
医療者もクライアントの人生を追体験するためのバッテリー リハビリテーション学科作業療法専攻 講師 古賀 誠	41
衛生的でズレない 検査用枕の紙シート（枕）が欲しい 昭和大学病院 主査 加藤 隼人	42
輸液ポンプ使用時にセット内に発生した気泡除去簡便化 昭和大学病院 臨床工学室 主事 鈴木 完	42
加圧バッグに利便性を求めています 昭和大学横浜市北部病院 臨床工学室 主査 大貫 洸	43
寝台で指を挟んでしまう（安全管理） 昭和大学藤が丘病院 放射線技術部 主査 金子 福和	43

ブドウのワイン加工残渣の有効利用

キーワード •SDGs •ワイン加工残渣 •抗酸化 •美白 •サプリメント



医学部

生理学講座 生体制御学部門 / 統括研究推進センター 講師

塚田 愛 Mana TSUKADA Ph.D.

本シーズの内容や、それに関する特許などの情報について

ブドウのワイン加工残渣は電子授受能が極めて高く、カテキンやポリフェノールといった既存流通原料よりも抗酸化活性の指標であるヒドロキシラジカル消去能が群を抜いて高かった(図1; Tsukada M, et al. PLoS One. 2016)。

酸化ストレスが原因または関連があるとされる疾患のうち、関節リウマチ、日焼け、精神的ストレス等の動物モデルに対するワイン残渣の効果を検証した。関節リウマチモデルラットに投与したところ、鎮痛作用ならびに炎症性サイトカインの産生抑制作用が認められた。日焼けモデルマウスに投与したところ、UV照射によるメラニンの産生、赤み(皮膚の炎症)の誘発が抑制され、日焼けからの回復も促進された(図2)。また、精神的ストレス(社会的孤立ストレス)モデルラットに投与したところ、ストレスによるイライラ(攻撃行動)が抑制され、ストレス誘発に関与する視床下部オレキシンの分泌が抑制された。

これらの効果の作用機序の一端に、抗酸化活性が関与しているのではないかと考え、検証を続けている。

さらに、ワイン加工残渣の独自製法について特許出願を準備している。ワイン加工残渣原料は、これまでの効果をさらに増強する傾向が得られている。

図1

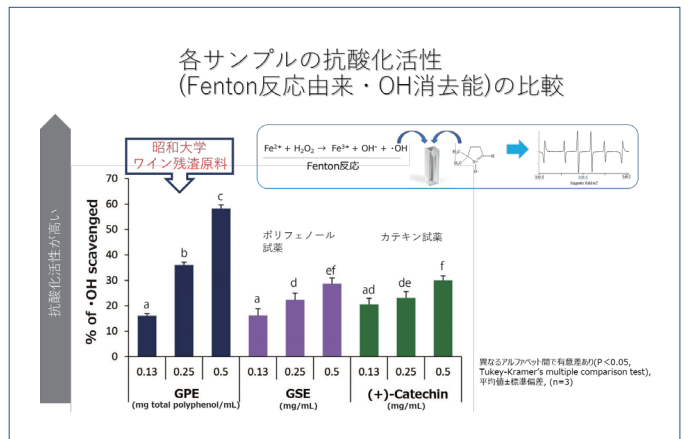
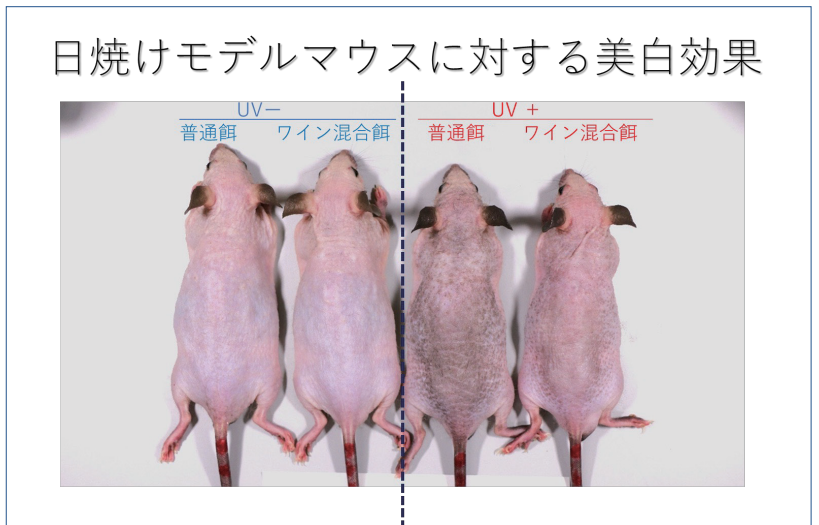


図2



想定される産業への応用

当該研究者は化粧品業界で10商品を超えるサプリメント等の食品開発の経験がある。ワイン残渣は、コストや流通形態についても既に検証段階にある原料である。最終商品の配合比率を想定し、コスト面でも現実的な濃度で実験を実施している。市場のポリフェノール原料よりも格段にコスト安になる。現在は経口投与の(サプリメントを想定した)実験を実施しており、臨床研究の準備も進めている。今後は外用の(化粧品原料)実験を実施することも可能である。更に受注者プライベートブランド等のOEMサプリメントの開発も可能である。

携帯型補聴器用除湿ケースの開発と応用

キーワード

・補聴器ケース ・除湿 ・携帯性 ・無電化

医学部

薬理学講座 医科薬理部門 客員教授

稲垣 昌博 Masahiro INAGAKI, Ph.D.



本シーズの内容や、それに関する特許などの情報について

補聴器は1台約10～60万円と高価であり、その耐用年数は4～5年と言われている。補聴器の故障原因の約半数は湿気によるもので、内部回路の腐食等によって生じるものである。また、湿気による金属酸化によりチューニングのずれが生じる原因となり、聴覚障害者にとっては頭痛や耳鳴りなどを引き起こすなどの影響を及ぼす可能性がある。通常、補聴器を安定的に使用するためには、2ヶ月に1回は補聴器販売店でのメンテナンスが推奨されており、簡易型真空乾燥機による補聴器内部の除湿が行われている。しかし、高齢者にとっては補聴器販売店へ足を運ぶことは容易ではなく、各家庭での除湿メンテナンスが望まれていた。そこで、本補聴器ケースは高齢者でも簡便に扱え、携帯性に優れ、電気を必要としない「携帯型補聴器用除湿ケース」の開発を行った (Fig. 1)。乾燥システム (脱気)、サイズ、開閉性、気密性、耐久性を検討し、なるべく高齢者や手指の不自由な方でも簡単に扱える構造に仕上げた。本体の構造は、部品点数を少なくし、組み立てを簡易にし、低圧除湿の為の操作もポンピング部をプッシュするだけで簡単操作となっている。また、補聴器用の空気電池は低圧操作により電池消耗を起こす可能性がある為、ケース内は低圧パートと常圧パートに分離されている (Fig. 2)。この「携帯型補聴器用除湿ケース」は、携帯性に優れ、電源を必要とせず、就寝時や保管時に効率良く補聴器の湿気を除去が出来るため、補聴器の品質の維持と寿命を延ばすことが可能となる。

(Fig. 1)



(Fig. 2)



想定される
産業への
応用

「携帯型補聴器用除湿ケース」を特化した目的で作成したが、ケース内は低圧パートと常圧パートに分離されている点と低圧除湿が可能であることに着目し検討した。携帯性に優れ、電源を必要とせず、就寝時や保管時に効率良く補聴器の湿気を除去が出来るため、補聴器の品質の維持と寿命を延ばすことが可能となる。このような特性を生かし、ケース内を使用目的に合わせて変更するにはゴム製の中ケースの変更により可能であり、さらに採算性を鑑み外ケースの変更も可能と思われる。

- ・低圧除湿を目的に補聴器以外にワイヤレスイヤホン、SIMカードを始めとするコンピュータ関連品の保管・携帯にも可能性が見いだせると思われる。
- ・今後は補聴器が電池式だけではなく、夜間充電による補聴器タイプにも対応可能な外部電源との接続を検討することも可能と思われる。
- ・本ケースを20～30%大型化して空気電池チェッカーを組み込むことで、老人施設での補聴器を使用する入所者の方への適切な対応が可能となる。

アニサキスアレルギーを検出可能な醤油など調味料の開発

キーワード ●アニサキスアレルギー ●アニサキス症 ●アナフィラキシー ●醤油 ●食物除去 ●除去解除



医学部

内科学講座 呼吸器アレルギー内科学部門 准教授

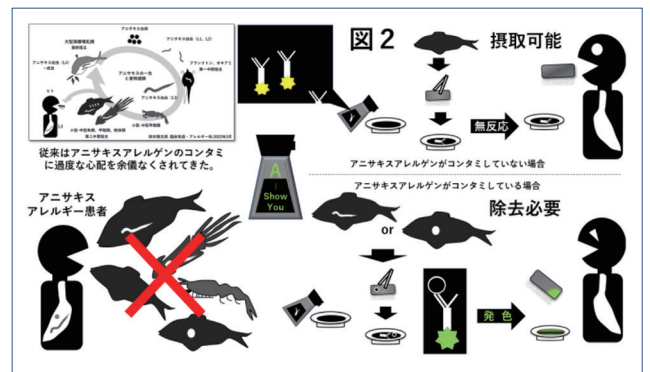
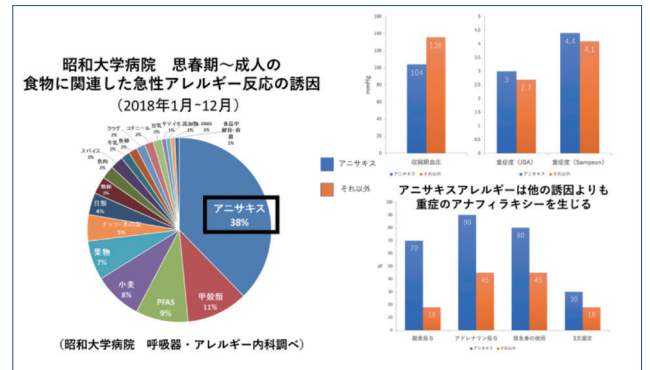
鈴木慎太郎 Shintaro SUZUKI M.D., Ph.D

本シーズの内容や、それに関する特許などの情報について

アニサキスアレルギーは魚介類に寄生するアニサキスのアレルギーにより生じる即時型アレルギーを介した病態であり、重症の症状であるアナフィラキシーを生じることも多々ある。国内施設の調査では思春期以降成人の食物(関連)アレルギーの誘因で最頻のもののひとつである(図1)。耐熱性や耐消化性を示すアレルギーもあり、一度アニサキスアレルギーを発症すると魚介類の摂取が困難になり、食のQOLが低下する。アニサキスのアレルギーを含む、アニサキス虫体、虫卵、ES(分泌物)がどの食べ物に含まれているかどうかを調べる術は限定的であり、ブラックライト(紫外線照射)や非破壊検査(X線)などで生きているアニサキス幼虫を視覚的に検出するほかない。つまり、それ以外の成分やアレルギーを検出することは日常生活では不可能であり、汚染されているリスクが高い魚介類の摂取を広く制限するほかないのが現状である。

また、発症した後にどのくらいのアレルギーを摂取すれば症状が誘発されるのかを調べる経口負荷試験も倫理面、衛生面の問題からアニサキスそのものを使用することは出来ないため、上述の魚介類の除去は長期にわたり、食のQOLは低下することが大きな問題である。また、アニサキスに関連する健康被害が拡大することで、発症していなくても魚介類を忌避する国民が存在する可能性も否定できない。

そこで、多くの国民が魚介類を摂取する際に使用する醤油にアニサキスアレルギーをキャプチャーする抗体を組み込むことで、目の前の食材にアニサキスアレルギーがコンタミしていないかどうかを摂取前に検知できる商品が開発できないか、というアイデアを想起した。アニサキスアレルギー対応醤油(仮商品名:A-醤油(え~しょうゆ))プロジェクトである。



想定される産業への応用

A-醤油を浸した、ないしは散布した食品にアニサキスアレルギーがコンタミしている場合、蛍光色素の発色により醤油が蛍光発色する。これまで厳格にあらゆる魚介類を回避していたアニサキスアレルギー患者でも発色した箇所のみを除去し、発色していない部分を摂取することが可能になる(図2)。まずは、実験段階でアニサキスアレルギー、とくにアナフィラキシーショックなど重症のアレルギー症状と関連するアレルギーコンポーネントの抽出・精製と、その分子構造や遺伝子配列をもとにリコンビナント・アニサキスアレルギーを生成できる技術が必要である。予算面での充たがれば、上記のプロセスは日本国内の水産系大学、研究機関で実施可能である。つぎに人体の健康に影響を及ぼさないキャプチャー抗体の設計・作製する技術を有する企業・研究機関の協力が求められる。In vitroの実験系、動物実験を経て、健康者、アニサキスアレルギー患者での臨床試験を行い、人体に安全な検査試薬を兼ねた食品製造・販売の認可を目指す。分子生物学、材料科学、食品化学の面から、本邦の研究機関や食品企業の有する技術を集結すればクリア可能な課題と考える。また、ヒトへの臨床試験に関しては、患者のリクルートは年を通じて500名程度の患者が受診する当施設で行うことが可能であり、臨床試験に関しては関連する本学の臨床薬理研究所の協力の下、円滑に実施することが可能である。<社会への貢献>

近年、国民の魚介類摂取量は減る一方、生の魚介類(寿司ネタ、刺身)に関しては若者を中心に摂取機会が増えているデータが示されている。また、海外住民、インバウンド旅行者にも寿司や刺身の需要は増えており、かつて日本への旅行者におけるソバアレルギーが問題視されたことと同様に外国人のアニサキスアレルギーが世界的な問題になることを予想している。大豆製の醤油の主要な製造国である日本からアニサキスアレルギーの対策が可能な醤油製品が開発・販売されるメリットやインパクトは大きく、大きな市場がある商品となることが予想される。世界に先駆けて日本がリードすべき研究、商品開発分野であると考えている。

がん進化論に基づいたがん免疫療法効果増強因子の探索

▶ キーワード ●がん進化論 ●がん免疫療法 ●免疫チェックポイント阻害剤 ●遺伝子解析 ●選択的スプライシング



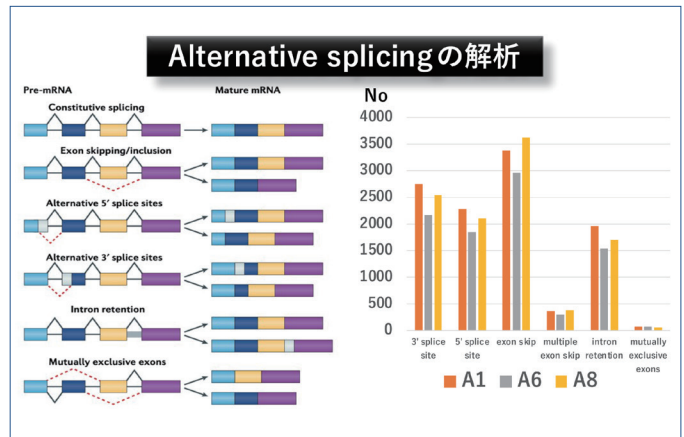
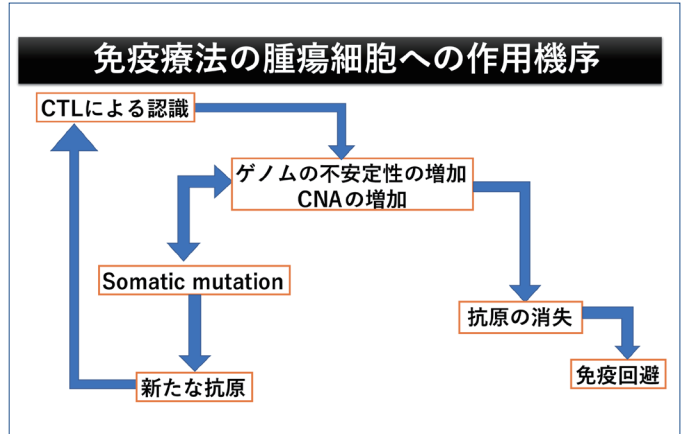
医学部

内科学講座 腫瘍内科部門 教授

角田 卓也 Takuya TSUNODA M.D., Ph.D.

本シーズの内容や、それに関する特許などの情報について

免疫チェックポイント阻害剤(ICI)を中心としたがん免疫療法は、がん薬物療法のみならずがん治療全体に大きなインパクトを与え、まさにパラダイムシフトを起していると言っても過言ではない。しかし、がん免疫療法が奏功するのは20%程度に留まり限定的である。この要因にがん細胞自身が主に細胞障害性T細胞(CTL)による抗腫瘍免疫ストレスから逃れる免疫逃避機構がある。このストレスからの回避はがん進化論に基づいており、遺伝子を変異させることで環境の変化に対応することと同一である。しかし、進化の過程で起こる遺伝子変化と治療ストレスで起こる遺伝子変化は時間的にあまりにもかけ離れており、これまでこの現象に関する科学的な説明がなされていなかった。我々は選択的スプライシング(Alternative Splicing; AS)が、がん免疫療法を含めがん細胞にとって治療ストレスからの回避に関与していることを明らかにした。抗腫瘍免疫ストレスにより“DNA修復遺伝子群”や“telomerase関係遺伝子”に集中してASが起きることが判明した。すなわち、がん細胞は治療ストレスにより遺伝子修復能力を低下させ、不死化を促進することで生き残る、ストレスに耐性を持ったがん細胞を生み出すことが分かった。この手法に基づき抗腫瘍免疫のストレスから逃れるための責任となる新規遺伝子を数多く同定した。また、これらの遺伝子由来の抗原は新規がんワクチン療法の標的となる有望なneoantigenを多く有することがbioinformatics解析で明らかとなり、ICIとの併用による新規がん免疫療法の開発に強く寄与すると考えられる。



想定される
産業への
応用

いまや免疫チェックポイント阻害剤(ICI)はがん薬物療法の主役と言っても過言ではない。しかし、ICIの特筆すべき治療効果である“カンガルーテール現象”と言われる長期生存者は20%程度に過ぎないのが現状である。ICIと各種の併用療法も必ずしも“テール”を押し上げるものではない。そこで、がん進化論の概念から導き出した選択的スプライシング(Alternative Splicing; AS)による治療ストレス回避機構を詳細に解析することで同定した新規遺伝子を標的とした治療法を開発することで、ICIの治療効果を飛躍的に上げることができると考える。さらに、AS由来新規neoantigenとICIを併用することで、“テール”を押し上げる全く新しいがん免疫療法の開発に繋がると言える。このことは、ICIと中心としたがん免疫療法によりたとえ進行がんでも薬物療法だけで完治が期待できる異次元の治療法に繋がり、がん治療においてもパラダイムシフトが期待できる。

消化器癌における術中リアルタイムがん診断自動解析システムの新規開発

▶ キーワード • 術中リアルタイムがん診断法 • 共焦点レーザー内視鏡 • ガン自動診断解析システム



医学部

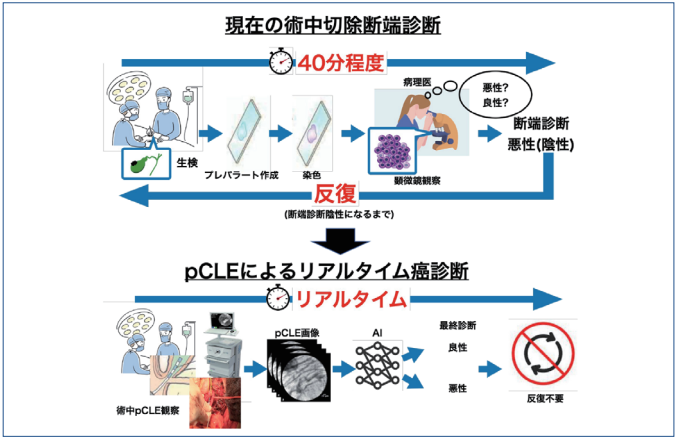
外科学講座 消化器一般外科学部門 教授
青木 武士 Takeshi AOKI M.D., Ph.D

本シーズの内容や、それに関する特許などの情報について

研究の背景

術前がん診断は医療技術の進歩により診断精度の向上を認める一方、手術前に良悪性の診断がつかない場合や手術中に切除断端診断を補助する場合は術中迅速病理診断が推奨され、この診断に基づき臓器切除範囲が決定される。迅速病理診断は時間的制約や凍結処理の二次的変化による診断の困難性・切片の限定的検索範囲から、迅速診断の結果が最終病理診断と異なることがあり、根治性を保つ手術施行に克服すべき課題となる。本研究は、消化器がんにおいて細胞レベルでの観察が可能である共焦点レーザー内視鏡を用いた術中リアルタイムがん診断法を構築し、さらに細胞・組織形態情報を基盤としたがん自動診断解析システムの開発を目標とする。

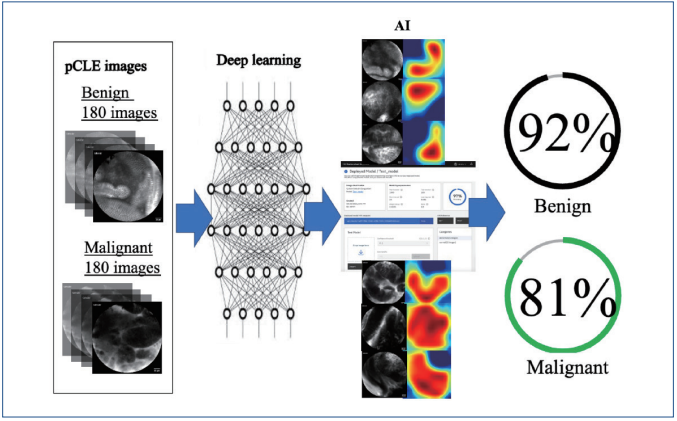
図1



研究の概要

共焦点レーザー内視鏡 (Confocallaserendomicroscopy; pCLE) は、リアルタイムで顕微鏡レベルの拡大観察が可能である。術中にpCLEを使用することで、術中迅速病理診断の質的向上が期待されている。本研究では、消化器癌においてpCLEを用いた術中リアルタイムがん診断法の確立とがん自動診断解析システムの開発を目的とする(図1)。手術摘出標本の観察と術中リアルタイム臓器観察を実施し、生体組織イメージングの有用性や安全性の評価を行なった。pCLEにて観察した癌部の粘膜上皮細胞が不規則な構造を持ち、H-E所見と類似していることが確認され、pCLEを用いた術中リアルタイム診断は迅速病理診断を補完する可能性が示唆された。次に、そのpCLE画像を人工知能(Artificial intelligence: AI)を組み合わせ、術中リアルタイムがん診断の可能性を検討した。AI開発ツールのMaximo Visual Inspection (IBM社)を導入し、正常・悪性診断予測モデルを構築した。テストデータを用いて正常・悪性診断を行った結果、悪性所見の正答率は81.3%、正常所見の正答率は92.0%であった。(図2)

図2



想定される産業への応用

わが国では病理医不足が深刻なため、手術中の良悪性診断や切除断端診断に必要な術中迅速診断ができないことがあり、患者の生命予後・術後QOLを低下させる危険性がある。病理医が常駐する施設でも病理診断結果を待つ必要があるため、患者と執刀医の負担になっており、依然として術中迅速病理診断が最終病理診断と乖離していることが問題になっている。本研究により、術中リアルタイムがん診断法が確立するとともに、細胞・組織形態情報を基盤としたがん自動診断解析システムが構築されることで、病理医不足の問題や迅速組織診の難解さを和らげることが可能となり、がん治療の根治性に寄与すると考える。さらには、術中リアルタイム診断による、より正確な診断により根治性を担保しつつ必要最小限の医療を提供することにより、従来は切除していた臓器の温存など手術侵襲が低減され、患者QOLの向上へと繋がる。また、医療を必要最低限とすることによって合併症の低減などの効果をもたらし、医療費の削減などにも寄与できるものとする。

膵手術後脂肪性肝障害発症と腸内細菌叢との関連

▶ キーワード ●膵手術 ●脂肪性肝障害 ●腸内細菌叢 ●メタゲノム解析

医学部

外科学講座 消化器一般外科部門 教授

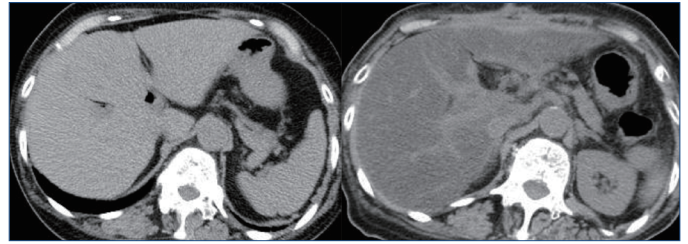
田中 邦哉 Kuniya TANAKA M.D., PhD

本シーズの内容や、それに関する特許などの情報について

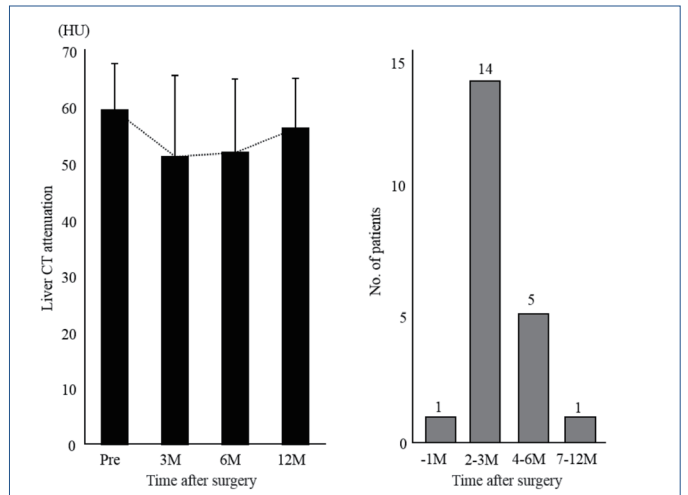
膵臓癌に対する膵切除術とくに膵頭十二指腸切除術あるいは膵全摘術では、術後に脂肪性肝障害 (NAFLD) の発症が問題視されており、NAFLD発症例では適切な治療介入を行わないと長期的に肝不全に移行し生命を脅かすリスクがある。膵臓癌術後NAFLD発症機序はいまだ十分解明されていないが、膵外分泌機能低下に伴う吸収障害がその一因とされ膵酵素薬による補充療法で対応されているのが現状である。一方で補充療法が無効な症例あるいは補充療法を全く必要とせずNAFLDも発症しない症例も存在し単一な原因では説明が付かない事が多い。

近年、腸内細菌叢の遺伝子を網羅的に解析するメタゲノム解析が登場し、消化管手術に伴う細菌叢変化や、特定疾患に特徴的な腸内環境が明らかにされており、体重の増減などにも腸内細菌叢が関与していることが判明している。膵臓癌手術のうち膵頭十二指腸切除術あるいは膵全摘術は膵切除を行う以外に、膵管あるいは胆管と空腸を直接吻合したり、胃-空腸吻合や空腸-空腸吻合といった複雑な消化管再建が必要な手術であり、術後にダイナミックに腸内細菌叢が変化している事が予想される。この中で一定の細菌叢変化群においてNAFLDが惹起されている可能性が高いと考えた。

本研究では膵臓癌手術後のNAFLDの発症機序の一因に腸内細菌叢の変化が関与していると仮定し、手術前後のメタゲノム解析による口腔内・腸内細菌叢の変化とNAFLD発症の関連を明らかにし、さらにNAFLD発症の予測が可能な細菌叢パネルを作成することを目的とする。



写真のように膵臓手術に伴い肝臓のCT値は術前から術後で大きく変化している。術後は肝実質のCT値が低下し黒く描出され、肝実質ではない肝内脈管構造のみが白いままで描出されている (上写真)。



写真のように膵臓手術に伴い肝臓のCT値は術前から術後で大きく変化している。術後は肝実質のCT値が低下し黒く描出され、肝実質ではない肝内脈管構造のみが白いままで描出されている (上写真)。

想定される
産業への
応用

製品化という点ではやや難しい研究内容ではあるが、現在、脂肪肝を含むNAFLDは成人病の一つとして膵臓手術以外にも注目されている疾患である。糖尿病や肥満と関連する成人病としてのNAFLDの発症機序は膵臓癌術後NAFLDと異なる可能性は高いが同様のメタゲノム解析によるアプローチを応用することで病態を明らかにし得る可能性がある。

昨今の肝細胞癌の発症は一昔前のウイルス性肝炎などをベースとした肝疾患からではなくNAFLD由来の肝疾患の発症が極めて高率となっている。したがってNAFLDの発症機序の解明は膵臓癌手術後に限らず広い医学領域で重要な問題と位置づけられつつある。このような観点から、本研究の成果が社会的に貢献できる可能性は高いと予想する。

肝表層血管のAI診断による肝腫瘍解析システムの開発

▶ キーワード •術中ナビゲーション •Narrow-band imaging •腫瘍診断解析システム •腹腔鏡下肝切除



医学部

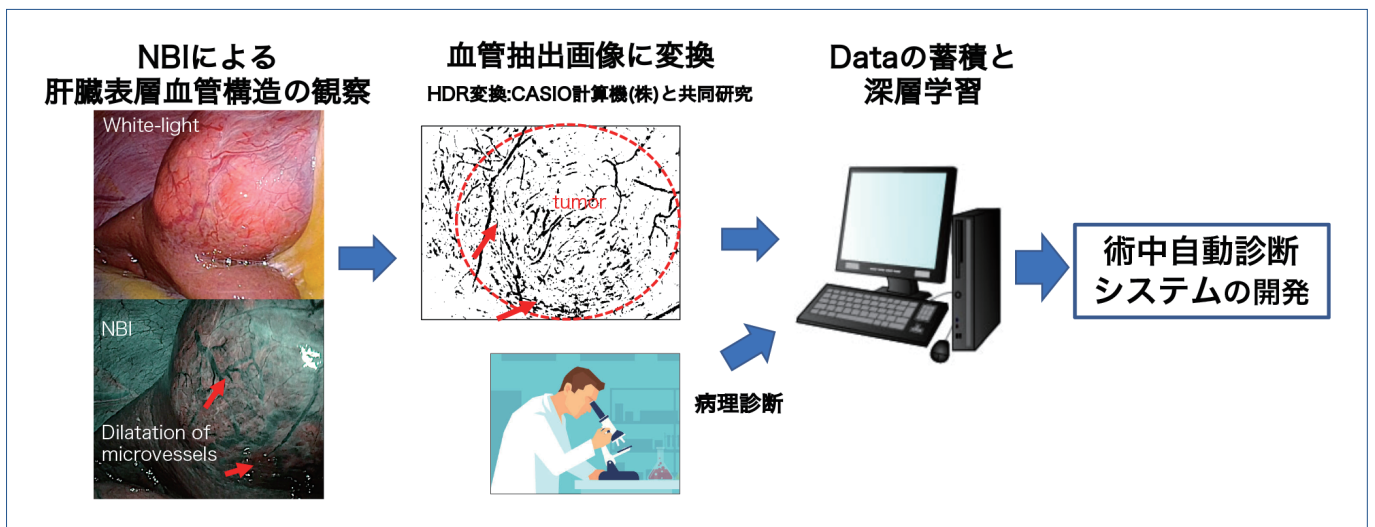
外科学講座 消化器一般外科部門 講師

松田 和広 Kazuhiro MATSUDA M.D., Ph.D

本シーズの内容や、それに関する特許などの情報について

腹腔鏡下肝切除術は低侵襲手術として急速に普及し発展を遂げているが、術中の腫瘍同定やその質的診断に難渋する場合がある。腹腔鏡手術の欠点とされる視野の制限・触覚の欠落がその原因であり、開腹手術と同等の安全性・根治性を獲得するためには、それらを補う新たな診断技術の開発が求められている。

肝腫瘍を詳細に観察する中で、腫瘍の良悪性に応じて肝表層の微小血管構造には変化があり、狭帯域光観察 (Narrow band imaging; NBI) を用いることで明瞭に観察可能であることに着目した。癌は周囲血管を増生する特性を有するため、血管走行を観察することで肝腫瘍の良・悪性診断が可能となると考えられる。本研究は、NBIにて肝表層血管走行と肝腫瘍との関連性を評価し、悪性腫瘍新規診断法の確立を目的とする。また、得られた血管走行の特徴を抽出し、病理診断結果と併せてPCに蓄積し、人工知能 (AI) に学習させることでリアルタイム自動診断システムの実現を目指す。肝表層血管走行による新たな腫瘍診断法が確立されることで、術中腫瘍診断の精度向上に大きく寄与すると考えられ、安全かつ確実な手術を提供する上で貢献度は高いと考えられる。



想定される
産業への
応用

本研究により、肝表層血管走行による新たなリアルタイム腫瘍診断法が確立するとともに、腫瘍の良悪性自動診断解析システムが構築されることで、がんの根治性、患者QOLの向上、さらには医療費の削減などにも寄与できるものと考えられる。

膵固有常在細菌叢と腸内細菌 周術期合併症との関連性の解析

キーワード ●マイクロバイーム ●膵切除術 ●周術期合併症 ●腸内細菌叢 ●次世代シーケンサー

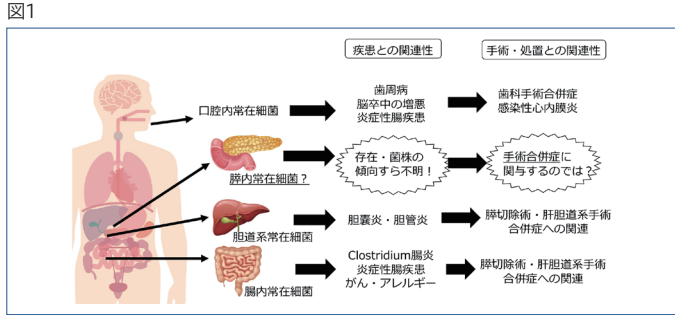


医学部

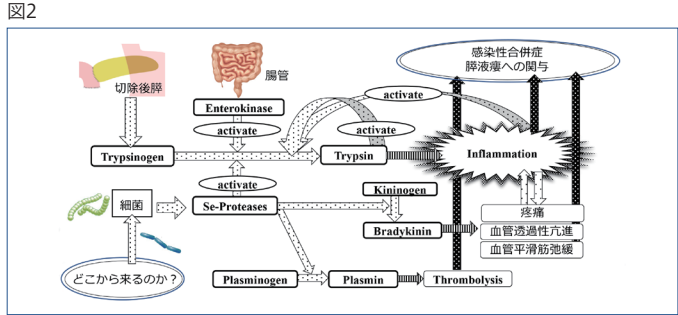
外科学講座 消化器一般外科部門 助教
平井 隆仁 Takahito HIRAI M.D., Ph.D

本シーズの内容や、それに関する特許などの情報について

膵切除後の膵液漏は合併症率20-50%、在院死亡率2.8%と未だに高率である。膵臓はTrypsin、Elastaseなどのタンパク質分解酵素を産生し、術部に影響を及ぼす。一度膵液瘻を発生すると難治性であり、生命に危険が及ぶことしばしば経験する。膵液は従来無菌的と言われてきたが、近年、Nature誌において膵腫瘍内のMalassezia属の存在が腫瘍学的予後を増悪させる傾向があることを発表(Aykut, et al. Nature.2019)され、これまでpHが高くタンパク質分解酵素を含むために無菌的と言われていた膵臓にも固有の細菌叢が存在することが示唆された。我々はこれまで、術後3日目のドレーン培養から菌が検出された場合、術後感染性合併症率が増加することを発表してきた。近年、次世代シーケンサーによるゲノム解析が進み、腸内常在細菌叢と自己免疫疾患などの種々の疾患との研究が次々と発表されている。腸内細菌の正常細菌叢は多く研究されており、肝胆道系にも細菌叢があることは知られているが、膵臓の固有の常在細菌叢が存在するかどうかに関する研究はごくわずかである(図2)。上記から、本研究では、膵内細菌叢が存在するのか、さらに、腸内細菌叢と一致するのか、そして合併症に関与するのかという疑問を明らかにすることを目的とする。そこで本研究は膵切除検体および便検体の網羅的な細菌のゲノム解析を行い、特定の膵内細菌、腸内細菌が膵液瘻発症に関連するかを明らかにする。これらの成果は、膵液瘻の予測因子となるだけでなく、特定の細菌やその代謝産物に着目した膵液瘻の新規治療法開発に波及する。



①膵正常組織内の細菌の存在と菌株の同定のため、膵切除組織と膵管チューブ検体のゲノム解析を行い明らかにする。
 ②膵正常組織の細菌叢と腸管細菌叢が一致、関与するかを明らかにする。
 ③膵・腸管細菌叢を解析し、ドレーン排液から検出される菌と、合併症との関与を明らかにする。
 膵切除検体、術後膵液検体、便検体を用いて、次世代シーケンサーを用いた菌叢解析を行う。アウトカムとして術後ドレーン検体、合併症が発生した場合は検出された菌株について培養調査を行う。なお他に患者特異的データ(身長、体重、Amylaseをはじめとする膵酵素の値、腫瘍学的データなど)、予後に関するデータは、これまで当院で手術時にルーチンで収集を行っているため、これらを用いた解析をさらに追加する。主要アウトカムは合併症の発生と、短期的予後である。



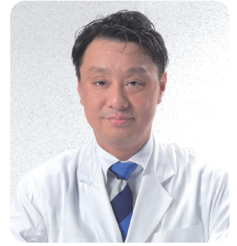
① 手術による切除検体及び、術後膵液を用いた常在細菌叢の解明
 本研究で必要となる検体は手術で採取される。教室では定期的に膵十二指腸切除術が行われており、評価の対象となる検体は定期的に供給される(約40検体以上/年)。術中膵組織の切り出し、膵液の採取は原則として申請者本人が行い、冷凍保存する。その後、16SリボソームRNA遺伝子を標的とした次世代シーケンサーによるメタゲノム解析を行う。
 ② 術後ドレーン培養検体のDNA/RNA測定
 術後の合併症、データの収集、ドレーン培養等はこれまで行っている通り継続して行い、さらにドレーン培養で得られた菌株のDNA/RNAをRT-PCR法を用いて評価する。①と②を評価し、因果関係を解析する。本研究の特色・独創性
 ① 膵内・口腔内の常在細菌叢及び、膵腫瘍組織については研究が進んでいるが、無菌的と言われてきた膵正常組織の常在細菌の存在を検討した研究はほとんどないこと。
 ② 培養では検出不可能な部位の細菌について、膵臓の切除検体を用いてゲノム解析を行うことで検出する試みは、膵組織にはほとんど行われていないこと。
 ③ 膵液及び膵組織は採取が困難であり、研究のための検体として用いるためには膵胆道内視鏡など、患者に侵襲を与える処置が必要になるが、本研究では膵切除検体を主に用いるというコンセプトで、研究として被験者に侵襲を与えず、確実な検体を得られること。
 ④ 本研究ではあわせて腸内細菌叢との関連性を検討するが、腸内細菌叢も膵内細菌叢も、手術成功率との関連性はまだ検討されていないこと。

想定される産業への応用

膵臓は従来よりpHが高く、タンパク質分解酵素を有するため無菌的と言われてきた。しかしながら、腸管に操作を加えない術式であっても、腸内細菌が合併症に関与することはこれまででも指摘されていた。本研究はこのような外科医の臨床的な疑問を解決するとともに、膵切除術における合併症に苦しむ患者さんを救う橋頭堡になる可能性がある。また、腸内や口腔内の常在細菌叢は、潰瘍性大腸炎や心筋梗塞などの、一見無関係に見える疾患との関わりが指摘されている。本研究では膵正常組織を対象とするが、膵臓に固有の菌叢があるのか、腸内細菌との関連性があるのかを検討する研究はほとんど例がない。これは膵切除術の合併症に関わるだけでなく、膵癌を始めとして、様々の疾患との関連性についても研究が進む可能性があり、発展性を持った研究であると考えられる。
 本研究により膵癌や膵切除後合併症をはじめとして、慢性膵炎などの膵疾患に対する治療シーズとなる。また本研究の大元は膵切除部位の細菌感染と壊死などから膵液瘻が悪化するメカニズムを解明し、それらを防ぎ膵液瘻を減少させるものなので、針糸やドレーンなどの手術材料等の開発につながる可能性がある。

機械実習・深層学習を用いた胎児超音波検査システムの開発

キーワード 人工知能 深層学習 胎児心増長音波検査 自動部位検出 一次スクリーニング



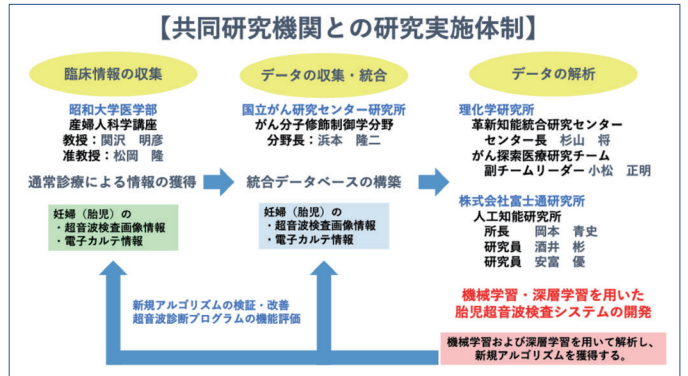
医学部

産婦人科学講座 准教授

松岡 隆 Ryu MATSUOKA M.D., Ph.D.

本シーズの内容や、それに関する特許などの情報について

わが国における出生児の予後規定因子は先天性形態異常であり、中でも先天性心疾患が最も多く、発生率は約1%を占めている。胎児超音波検査での検出率は施設、検査者、システムでバラツキが多く、天性心疾患はハイリスクのみならずローリスクからも何処でも誰でも行う事が出来る効率的な一次スクリーニング開発が求められている。我々、昭和大学医学部産婦人科学講座は国立がんセンター、理化学研究所と富士通Japanと共同で、人工知能を用いた胎児心臓超音波検査システムの開発を行っている。使用している技術は動画に描出される超音波画像をリアルタイムに心臓の各部位を検出するAI技術であり、「異常判別プログラム、異常判別方法および異常判別装置」「検査支援プログラム、検査支援方法および検査支援装置」として特許を出願している。



ARMSの実際：胃噴門部の粘膜を垂全周に切除したところ。内視鏡は胃内で反転視野となっている。

正常胎児心臓スイープ動画
AI自動部位検知デモ（キャプチャー画面）

検出部位	確信度
2_心室中隔	19%
3_右心室	74%
4_三尖弁	28%
5_左心室	48%
6_左心室	20%
7_肺動脈	13%
8_左心室	31%
10_上行大動脈	35%

目指すCHDスクリーニングシステム

- × 機器依存性
- × 検査者依存性
- 遠隔地
- 学習・性能向上

昭和大 国立研究開発法人 国立がん研究センター National Cancer Center Japan 理化学研究所 FUJITSU

想定される産業への応用

一次スクリーニングは広く行われる必要があり、その検出能力の良否が二次スクリーニングにあたる、つまり診断の可否へと繋がる。良質な胎児心臓超音波検査施行には、検査者の経験と技術が求められるが、わが国の全妊娠に対して良質な検査を提供する人的医療資源は足りていない。そこで、我々の開発しているシステムを用いることで、超音波検査の基本的技術さえあれば、誰でも胎児先天性心疾患の一次スクリーニングが可能となる。また、従来、超音波機器はそれぞれに機能（アプリ）をもっており、機器間の差別化を打ち出しているが、本システムはクラウドサービスによりシステムを提供すること機器依存性をなくすだけでなく、地域依存性もなくすることができる。これにより、ネットワークなどの条件さえ揃えば、都会地方のみならず、離島に於いても胎児心臓超音波スクリーニング検査の提供を可能にする。今、我々が考えている本システムの社会実装はわが国の先天性心疾患の一次スクリーニングの地域差をなくし、全体の診断率向上、ひいては新生児予後改善に寄与すると考えている。

腸内微生物叢を標的としたうつ病の新規治療法の開発

キーワード ●腸内微生物叢 ●腸内細菌 ●腸内真菌 ●Lactobacillus ●うつ病



医学部

精神医学講座 准教授

真田 建史 Kenji SANADA M.D., Ph.D.

本シーズの内容や、それに関する特許などの情報について

我々はうつ病患者を対象として、腸内微生物叢を標的とした、新規治療法の開発を目指して、研究を行っている。具体的には、以下の通りである。

1. Chronic social defeat stress (CSDS)マウスを用いた腸内微生物叢の特徴および腸脳連関の機序の解明に関する研究

- ▶ ストレス感受性群において、腸内で *Lactobacillus johnsonii* が有意に減少、うつ病様行動との相関もみとめた (図1)
- ▶ ストレスにより、腸管内の $\gamma\delta$ T細胞が増加、脳の髄膜に集積した
- ▶ これらの仲介分子として、 $\gamma\delta$ T細胞上の Dectin-1が同定された

Zhu X, Sakamoto S, ..., Sanada K, Calabresi PA, Kamiya A. Dectin-1 signaling on colonic $\gamma\delta$ T cells promotes psychosocial stress responses. *Nat Immunol.* 2023. <https://doi.org/10.1038/s41590-023-01447-8>

2. うつ病患者と健常者を対象とした腸内微生物叢の特徴に関する研究

- ▶ うつ病患者において、うつおよび不安症状の評価尺度と *Lactobacillus* が負の相関をみとめた (図1)

3. うつ病患者と健常者を対象とした脳機能イメージングによる腸脳連関の解明に関する研究

- ▶ 上記1, 2. の結果を踏まえ、脳機能イメージング (安静時と課題賦活fMRI) を用いて、*Lactobacillus*の相対的存在量と辺縁系との関連を検討する (図2)

図1

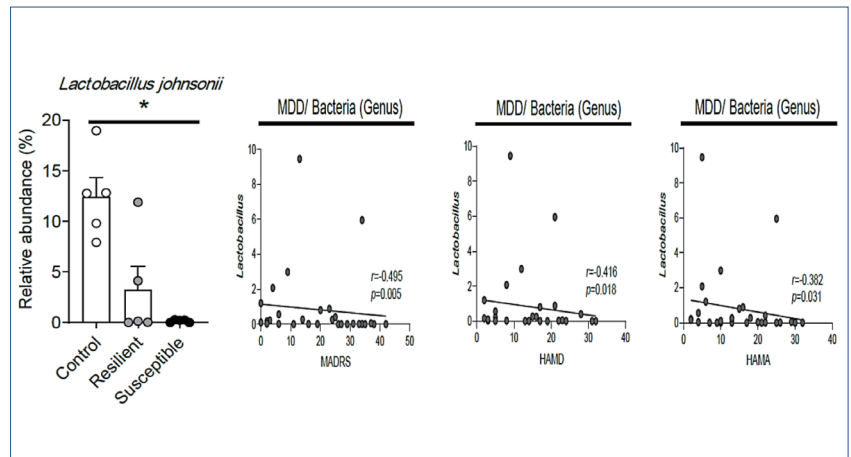
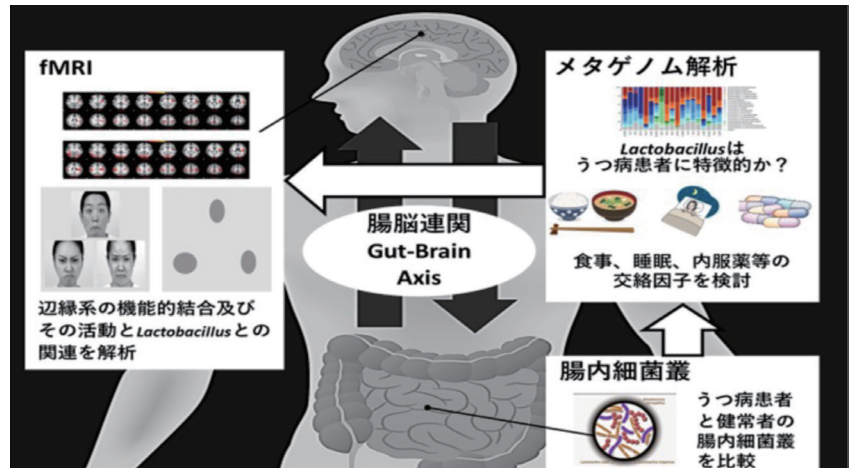


図2



研究の特徴・PRポイント

トランスレーショナルな視点からうつ病の精神病理に迫った研究を行っている。これまでの結果から、*Lactobacillus*がうつ病と関連しており、今後プロバイオティクスとして、抗うつ効果や抗不安効果が期待される。また、Dectin-1受容体のリガンドであるpachymanがうつ病の治療標的となる可能性がある。

連携先

プロバイオティクスの可能性を模索している企業
腸内微生物叢を標的とした抗うつ薬の創薬を模索している製薬企業

希望する共同研究

プロバイオティクスの研究開発を行っている研究機関や企業

想定される
産業への
応用

脳MRI画像を解析するAIの開発

キーワード • 脳MRI • 放射線治療 • 4次元解析 • 深層学習 • 画像からの質的診断

医学部

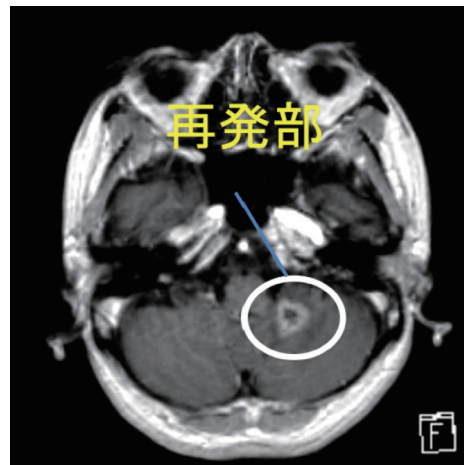
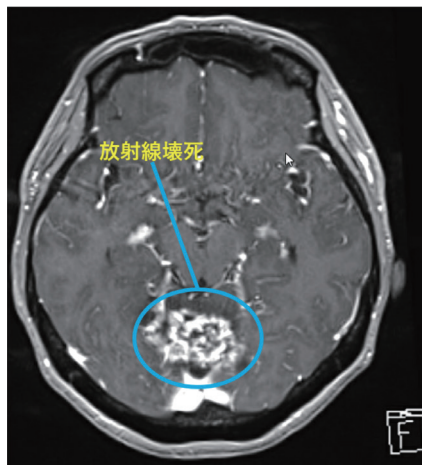
放射線医学講座 放射線治療学部門 准教授

村上 幸三 Kouzou MURAKAMI M.D., Ph.D



本シーズの内容や、それに関する特許などの情報について

脳腫瘍患者にとってその治療は生活の質に関わる重大事項である。その治療方法として放射線治療があるのだが、放射線治療の方法にも脳全体的に放射線を照射する全脳照射と腫瘍だけにピンポイントに照射する定位放射線治療の二通りの方法がある。放射線治療を行うと腫瘍は80%前後の確率で制御できるが、再発や放射線壊死という脳梗塞のような現象が、放射線が強く当たることが原因で、1年後に10～30%の確率で起こる。再発または放射線壊死が発症した場合の治療は、再発なら再度放射線治療を行い、放射線壊死なら経過観察を行う。そのため鑑別が重要になるのだが、この鑑別が非常に難しい。現況では、メチオニンPETという保険適応外の検査を行うことで60～80%の可能性で鑑別できるとなっている。また、放射線壊死と診断された場合は、その通りである確率が非常に高い。しかしながら、再発と診断されることの方が多く、この場合は真の再発であるかどうかの判断は難しい。そのため、更に経過観察を行うケースが多い。再発した症例の中には追加の放射線治療で良くなることもあれば、手術をすることで良くなることもあるので、この治療選択に苦慮することも多い。現在、化学療法の発達により転移性脳腫瘍患者の治療選択は非常に重要となっている。このような状況の中で再発または放射線壊死の鑑別は、非常に重要な意味を持つと言える。その鑑別を、今までの治療経験を基に深層学習させることで判断の一助とできれば、大きな価値を生むものと考ええる。



想定される
産業への
応用

現代は2人に1人ががんになり、3人に1人ががんで亡くなる。つまり2人に1人は脳腫瘍になりうるといえる。脳腫瘍は麻痺の原因や認知症の原因となり得る病態であり、また治療を行うにも化学療法で使用する多くの薬剤が治療効果を発揮できない領域である。このため放射線治療が必要になることが多い。しかしその治療後再発は、治療継続を諦める根拠の一つとなっているのが現況である。一部のガンナイフ治療医など、転移性脳腫瘍を専門に扱っている医師達以外にとっては、終末期医療に切り替えるきっかけとなってしまう。適切な治療を施すことで制御可能となり、その後も継続的にがん治療を受け続けることができる患者は決して少なくない。適切な治療選択のためにも、数少ない転移性脳腫瘍の専門家達以外の鑑別方法を構築することは、がん患者にとって福音となり得る。この試みが製品化されれば、対象患者は日本だけでも下記の通りと予測される。

肺がん患者 約12万人(2019年) 転移性脳腫瘍の割合は約10% よって1万2千人が対象となりうる。

乳癌患者 約9万7千人(2019年) 転移性脳腫瘍の割合は約10%(剖検例では30%)と考えると約1万人が対象となりうる。

人工知能とビックデータによる大腸疾患の診療体系の変革

▶ キーワード •人工知能 •AI •大腸癌 •大腸内視鏡 •内視鏡治療

医学部

昭和大学横浜市北部病院 消化器センター センター長・特任教授

工藤 進英 Shin-ei KUDO M.D., Ph.D.



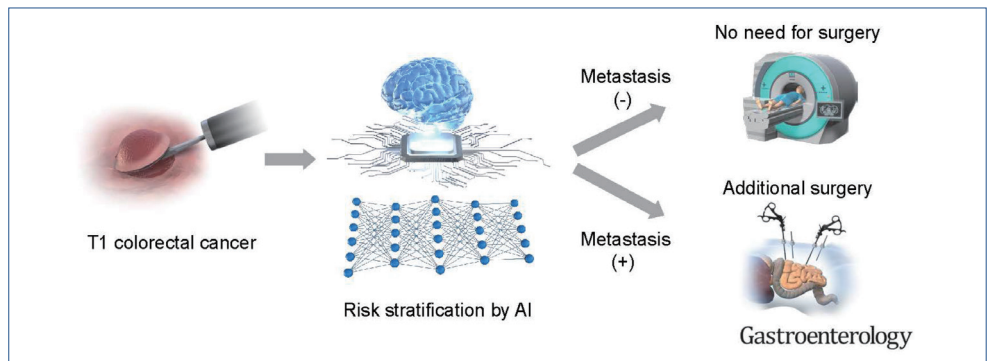
本シーズの内容や、それに関する特許などの情報について

大腸がんは殆どの先進国に於いて死亡率上位を占め、世界的にも効果的な対策が求められている。大腸内視鏡で早期がんや腫瘍性ポリープを切除することで大腸がんによる死亡を大幅(53-68%)に減らせることが知られている。しかしながら、トレーニングを積んだ専門医ですら、大腸内視鏡診断を行うのは、長い期間のトレーニングが必要であった。このような大腸内視鏡診断の課題をクリアすることを目的とし、名古屋大学大学院情報学研究科の森健策研究室及びサイバネットシステム(株)と連携して内視鏡画像を解析し、AIを2013年より研究・開発を行った。その後、現在までに4種類のAI搭載大腸内視鏡診断支援ソフトウェアの4機種が薬機法承認(承認番号: 23000BZX00372000・30200BZX00021000・30200BZX00235000・30200BZX00136000)を取得し、内視鏡最大手のオリンパス社より販売をしている。

現在は人工知能とビックデータを用いて大腸疾患の診療体系の変革を目指し、大腸癌の内視鏡診断分野を超えて、リンパ節転移予測、潰瘍性大腸炎の診療、病理診断、内視鏡治療などへの展開を行っている。

Kudo SE, Ichimasa K, Villard B, Mori Y, Misawa M, Saito S, Hotta K, Saito Y, Matsuda T, Yamada K, Mitani T, Ohtsuka K, Chino A, Ide D, Imai K, Kishida Y, Nakamura K, Saiki Y, Tanaka M, Hoteya S, Yamashita S, Kinugasa Y, Fukuda M, Kudo T, Miyachi H, Ishida F, Itoh H, Oda M, Mori K. Artificial Intelligence System to Determine Risk of T1 Colorectal Cancer Metastasis to Lymph Node. *Gastroenterology*. 2021 Mar;160(4):1075-1084.e2.

病変を見つけ ⇒ 腫瘍かどうか判断し ⇒ 癌かどうかを鑑別	潰瘍性大腸炎の鑑別
EndoBRAIN®-EYE コンピュータ検出支援による病変の検出 2020年 1月 薬事承認 2020年 8月 発売開始	EndoBRAIN®-UC コンピュータ診断支援による潰瘍性大腸炎の鑑別 Active: 組織学活動 2% Healing: 組織学寛解 98% Active: 組織学活動 Healing: 組織学寛解 2020年 4月 薬事承認 2021年 2月 発売開始
EndoBRAIN® コンピュータ診断支援による腫瘍/非腫瘍の鑑別 Non-neoplastic: 8% Neoplastic: 92% Non-neoplastic: 非腫瘍性病変 Neoplastic: 腫瘍性病変 2018年12月 薬事承認 2019年 3月 発売開始	
EndoBRAIN®-Plus コンピュータ診断支援による癌の鑑別 Non-neoplastic: 0.1% Adenoma: 0.3% Invasive Cancer: 99% Adenoma: 腺腫・粘膜内癌 Invasive Cancer: 浸潤癌 2020年 7月 薬事承認 2021年 2月 発売開始	



想定される産業への応用

当研究室で開発した各種、人工知能を用いることで、①医療者の労働負担の軽減・教育の効率化、②治療の最適化(個別化治療)、③患者教育、④患者の受診促進などへの寄与が期待できる。医療機関で使用する、医療機器・医療用ソフトウェアとしての製品化、ホームページでの公開やデジタル治療・診断用アプリへの応用が期待される。大腸がんを始めとした大腸疾患の早期診断・適正治療に貢献することが期待される。

三次元立体構造解析・モデルマウスを用いたSJS/TEN治療薬の開発

キーワード •重症型薬疹 •Stevens-Johnson症候群 •中毒性表皮壊死症 •三次元立体構造解析 •in silico



医学部

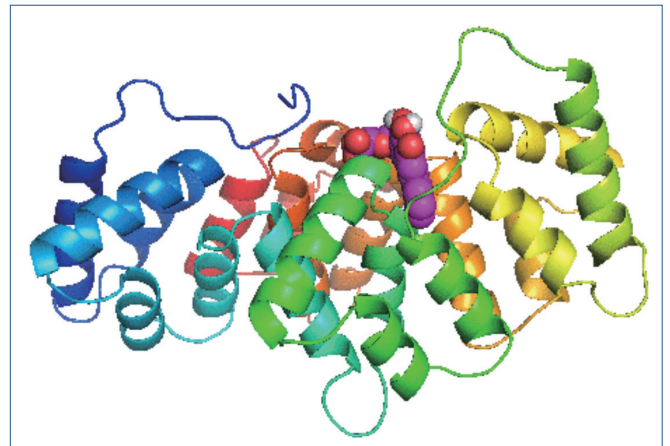
昭和大学横浜市北部病院 皮膚科 教授

渡辺 秀晃 Hideaki WATANABE M.D., Ph.D

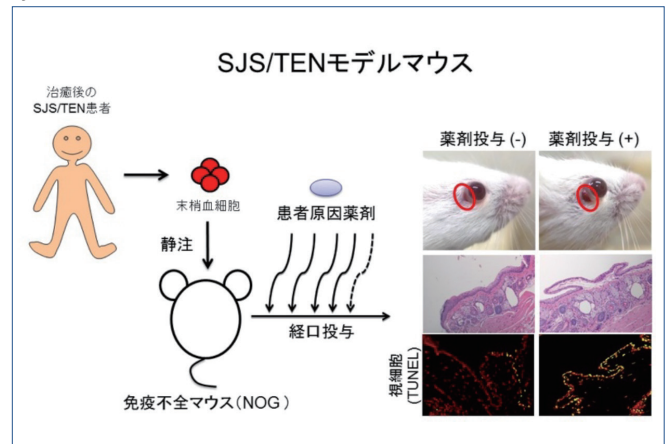
本シーズの内容や、それに関する特許などの情報について

本研究の目的は、SJS/TENの表皮細胞壊死を阻害する薬剤を同定することである。これまでSJS/TEN治療にはステロイド全身投与、血漿交換療法、ヒト免疫グロブリン大量静注療法が実臨床で使用されているがされているが臨床効果が限定的であり、基礎疾患に糖尿病がある場合などステロイド全身投与が施行しにくいなどの問題点がある。最近、表皮細胞死は特定の受容体 (formyl peptide receptor 1: FPR1) とそのリガンド (annexin A1) の相互作用によるシグナル伝達で誘導されることが明らかになり、このSJS/TENの細胞死はプログラムされた細胞死、ネクロトーシスであることが示されている。そこで本研究では、表皮壊死を誘導するAnnexin A1に着目し、コンピューターを用いた三次元立体構造解析を行うことで、FPR1単独構造およびFPR1とAnnexin A1の結合モデルを詳細に検討し、結合を阻害する薬剤を新規に開発することとした。候補薬剤を見出した後は、SJS/TEN cell line を用いて候補薬剤が表皮細胞の壊死を抑制するか検討し、更にSJS/TENモデルマウスにその候補薬剤を投与することで症状の軽減の有無を確認する。

三次元立体構造解析を用いた候補薬剤 (紫色) とFPR1の結合様式



SJS/TENモデルマウスを用い阻害薬の効果判定



想定される
産業への
応用

FPR1とAnnexin A1を標的とした検討は薬疹の治療薬開発ではこれまで行われていない。本研究で目的の薬剤が発見できれば、SJS/TENで生じる表皮壊死を阻害する事ができ、最終的には創薬、さらには医療費の削減に寄与することが期待できると考えられる。

胃食道逆流症に対する内視鏡的噴門粘膜切除術

▶ キーワード • GERD • ARMS • 内視鏡的逆流防止術 • 内視鏡的噴門粘膜切除術

医学部

昭和大学江東豊洲病院 消化器センター 特任教授、センター長

井上 晴洋 Haruhiro INOUE M.D., Ph.D.

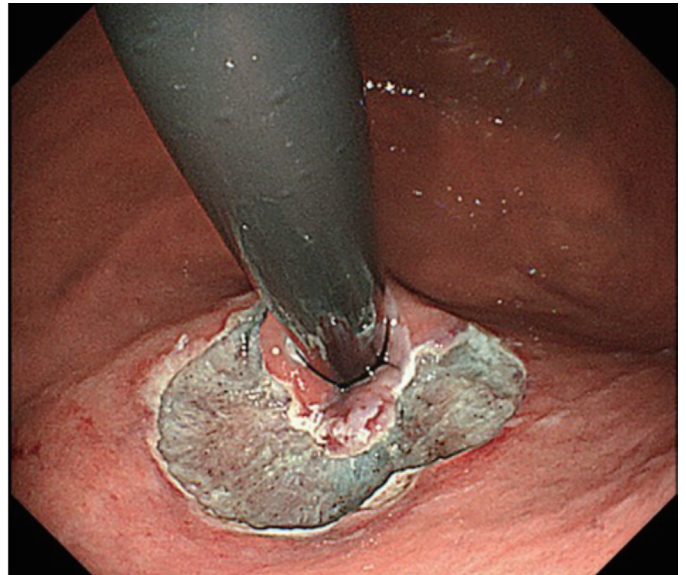


本シーズの内容や、それに関する特許などの情報について

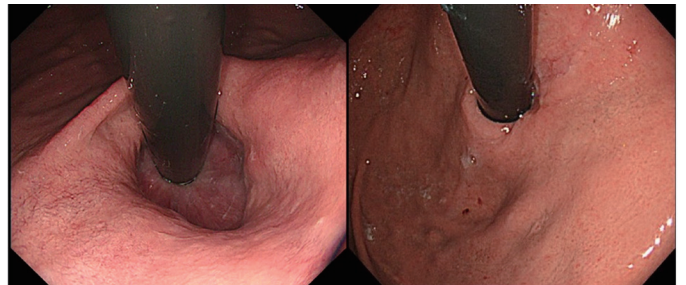
米国の手技特許について

特許は物に対して認定されます。これは世界共通です。さらに米国では、物に対する特許に加えて、手術手技や治療手技の技術に対する特許を取得することができます。これは、特許権により、金銭的な利益をえるというより、他の者により、自分たちの手技が排除されるのをブロックするために獲得します。

逆流性食道炎 (GERD) は通常は薬で治療しますが、薬に抵抗する GERD に対しては、これまで外科手術 (腹腔鏡下 Nissen や Toupet 手術) が適応されてきました。この薬治療と外科治療の間を埋めるのが、内視鏡的逆流防止術 (EARTH: Endoscopic AntiReflux Therapy) となりますが、これまでは効果が一時的であることが問題でした。それを解決したのが、逆流防止粘膜切除術 (ARMS: AntiReflux MucoSecotmy という手法です。潰瘍はどの治癒過程において、瘢痕収縮します。そのときの収縮の力を応用して、噴門粘膜唇をしっかりとさせようというものです。この ARMS の手法で、米国における手技特許を取得しております。その後、さらに発展し逆流防止粘膜焼灼術 (AntiReflux Mucosal Ablation) へと展開しております。



ARMS の実際: 胃噴門部の粘膜を垂全周に切除したところ。内視鏡は胃内で反転視野となっている。



治療前後の噴門。
左は、治療前で噴門は開いている。右は治療の2か月後で噴門は閉じている。

想定される
産業への
応用

内視鏡治療 ARMS は既に存在する市販の治療器具の組み合わせで施行することができます。したがって、ARMS 専用の器具というのは特に必要ありません。

社会貢献についてですが、これまで難治性逆流性食道炎に対する治療は、薬が功を奏しない場合、外科手術となっておりましたが、そこを外科手術に較べると低侵襲な内視鏡治療でおこなうことができ、GERD 患者さんにとっては大きな朗報となると考えられます。

振動刺激を利用した睡眠時ブラキシズム抑制装置の開発

キーワード • 睡眠時ブラキシズム • バイオフィードバック • オクルーザルスプリント

歯学部

歯科補綴学講座 教授

馬場 一美 Kazuyoshi BABA D.D.S., Ph.D.



本シーズの内容や、それに関する特許などの情報について

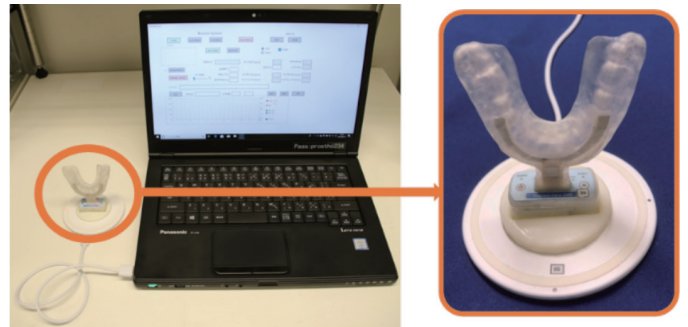
睡眠時ブラキシズム(以下SB)とは、睡眠障害国際分類第3版では睡眠関連運動異常症に分類される、いわゆる睡眠中の「歯ぎしり」や「食いしばり」で、歯の摩耗や破折、補綴装置の破損、顎関節症の増悪などの原因となり得る。SBに対して一般的にはスプリント療法(就寝中のマウスピース装着)が選択されるが、SBの減弱効果は一時的であり、完全に抑制することはできない。SBの発生に応じて音・電気・振動などの刺激を生体にフィードバックするバイオフィードバック療法の有効性も報告されているが、実用化に至っているものは少ない。そこで我々は、音によって睡眠を妨げるリスクが少ない、振動刺激フィードバックに着目した。歯の摩耗防止というスプリントの利点を活かしつつ従来のスプリントのような使用感を目指し、スプリント内に包埋した感圧フィルム(ピエゾフィルム)でSBを検出して記録し、検出されたイベントをトリガーとして振動刺激を歯列に与える装置を開発し改良を重ねてきた(特許取得、図1)。この装置を用いることで、前述したスプリントによる一時的なSB抑制効果が失われた後も、睡眠を妨げることなくSBを約半分程度まで継続的に抑制できることが我々の最新の研究から明らかになっている(Ohara H et al. Sleep Breath. 2022)。また、この装置に記録されたデータをBluetoothによりコンピューターに送信し、波形解析することでSBの定量的評価が可能である(図2)。

特許番号：特許第6634567号、発明名称：歯ぎしり防止装置、クライアント端末、及びサーバー

図1



図2



想定される
産業への
応用

SBの確定診断には睡眠ポリグラフ(PSG)検査の実施が望ましいが、時間的・経済的コストの観点から日常歯科臨床で実施されることはない。近年、歯科臨床では小型のワイヤレス筋電計がSB診断に導入されているが、歯列にかかる負荷を数値化することはできない。我々の開発した装置は、振動刺激フィードバックによるSB抑制を目的としているが、この装置に包埋されているピエゾフィルムはスプリント咬合面に加わるひずみを検出して咬合力加速度を数値化できるという特徴がある。つまり、スプリント本来の歯列保護効果が期待できるだけでなく、振動刺激の付与の有無を切り替えることで、SB抑制装置としてだけでなく、診断のためのSB検出装置としても機能させることが可能であると考えられる。また将来、装置とモバイルデバイスのアプリケーションを連携させ、データをクラウドサーバーに保管することで、そのSB増減データを歯科医師が参照して患者のSB管理を行うオンライン診療システムを構築することも可能であると考えている。SBの適切な診断と管理により、SBに関連する歯科疾患を予防することで国民の口腔健康の維持に貢献するとともに、医療費の削減に繋がることが期待される。

歯科用インプラント及び表面処理方法

キーワード • 歯科用インプラント • Ce-TZP/Al₂O₃ • 表面処理 • 骨結合能 • 軟組織封鎖性

歯学部

歯科補綴学講座 歯科補綴学部門 助教

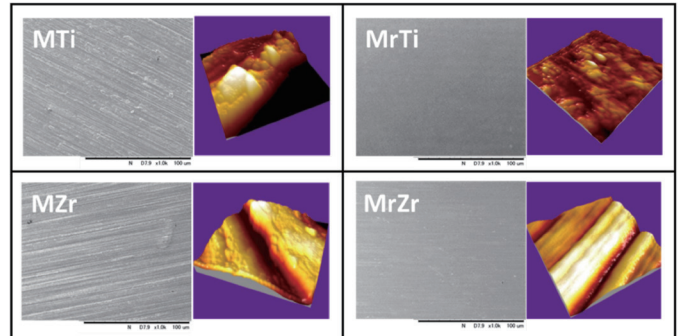
三田 稔 Minoru SANDA D.D.S., Ph.D



本シーズの内容や、それに関する特許などの情報について

我々はセリア安定型ジルコニア (Ce-TZP/Al₂O₃) の歯科用インプラントへの応用・開発を行なっている。従来インプラント材料としてチタンおよびチタン合金が用いられてきたが、非金属材料への需要からイットリア安定型ジルコニア製の歯科用インプラントが実用化されつつある。我々が扱うセリア安定型ジルコニアは、従前のイットリア安定型ジルコニアと比較して約2倍の強靱性をもつ。さらにイットリア安定型ジルコニアは水熱環境下での劣化が懸念されるが、セリア安定型ジルコニアはその点においても優れた物質安定性を有する。さらに、各結晶粒内で相互にナノサイズの粒子を分散させた双方向ナノ複合化を達成し、強度と靱性を両立したことから、歯科用インプラント材料への応用が期待されている。

機械的に優れるセリア安定型ジルコニアを歯科用インプラント材料へ応用するにあたり、予後に影響を与える骨結合能および軟組織封鎖性は重要な評価項目であり、さらに表面処理法の違いによる影響を評価することにより最適な表面性状の検索を行った。まず骨結合能について評価を行ったが、その際特殊な酸処理をセリア安定型ジルコニア表面に施したところ特殊なナノ構造を示し、チタンと比較して1.6倍骨結合能が高いことが分かった。続いてヒト歯肉線維芽細胞との親和性を観察したところ、鏡面研磨をすることで高い親和性と機械的付着力を得られることが分かった。これらの研究結果からセリア安定型ジルコニア製歯科用インプラントの骨結合および軟組織の付着に適した表面性状を同定し、これらをシームレスに保有するジルコニアインプラントの特許を取得した。



SEMおよびAFMによるTiおよびCe-TZP/Al₂O₃の表面粗さ、プロファイルの特性
右：SEM 左：AFM



ラット大腿骨に埋入したTi, Ce-TZP/Al₂O₃のマイクロCT像

【発明の名称】 歯科用インプラント及び表面処理方法「特許第 69588745 号 JP2021083752A」

想定される
産業への
応用

より高い骨結合能に加え、上皮接着による強固なシーリングを有するインプラント体の開発により、我々が現在取り組んでいるインプラント治療の長期安定と難症例の克服に寄与するものと考えます。また歯科用インプラント材料として現在最も広く用いられている材料は金属チタンであり、良好な治療成績を示してきたが、その金属色による審美性の問題や感受性実験からそのアレルギーの問題などが課題である。本研究で使用するセリア安定型ジルコニアのインプラントが製品化されれば、チタンへのアレルギーを有する患者に対してもインプラント治療を行えることや、生体安定性・審美性・骨伝導能・上皮接着能をより向上させる可能性がある。

インプラント周囲炎を治療する口腔清掃器の開発

キーワード ●超音波 ●粒子加速度 ●バイオフィーム ●インプラント ●歯科治療



歯学部

歯科保存学 歯周病学部門 教授
山本 松男 Matsuo YAMAMOTO D.D.S., Ph.D

本シーズの内容や、それに関する特許などの情報について

1. 微細な凹凸部に入り込んだ歯垢の除去

流水式超音波洗浄装置の原理は、流水に付与した超音波エネルギーにより水分子が加速され(粒子加速度)、物質表面から汚れを剥離させることである。周波数が高いほど効果があり、付着力の弱い微細な汚れの剥離に有効である。加速度は周波数の倍数の2乗に比例して大きくなり、波長も小さくなり、より微細な汚れに対して有効になる。また、本技術は「特許登録番号第2521730号」「超音波洗浄装置」において権利化している技術である。この原理をもとに生体硬組織表面の微生物除去に最適な装置の開発すすめてきた。

2. 薬物を使用しない

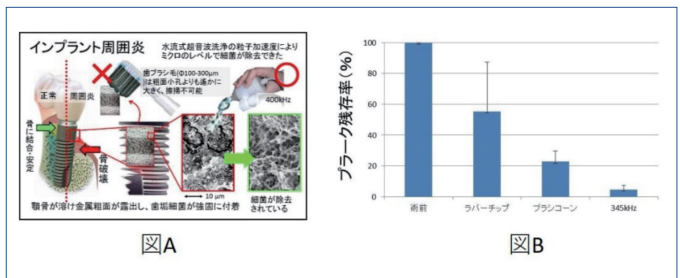
競合製品となる歯面清掃器は、重炭酸ナトリウムやグリシンのパウダーを必要とするが、本装置は水道水もしくは生理的食塩水のみを使用するという点で、生体や環境にも負荷が小さく、かつ運用コストがかからない。

3. 除去面や表面を傷つけない

超音波スケーラーのような金属や樹脂チップを接触させて歯垢を除去する装置は、チップにより除去面を傷つけてしまう。傷痕には歯垢が付着しやすく、結果としてインプラント周囲炎を再発しやすくしてしまう。本装置は流水による接触のため、インプラント表面を傷つけることなくバイオフィームのみを除去できる。

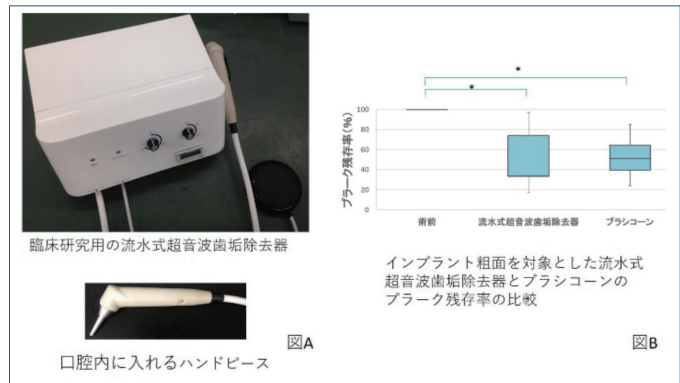
以上のことから【発明の名称】流水式超音波口腔洗浄装置、及び流水式超音波口腔洗浄方法「特許第5786166号WO2013012021A1」で特許を取得している。

図1



流水式超音波洗浄技術を利用してインプラント周囲に付着したブラーク除去を目的とした口腔治療器の研究開発をする(上図A)。そこでまずは、試作機(345kHz)を用いて、有効性(歯垢除去性能)と安全性(生体安全性)の評価を非臨床試験にておこなった。その結果、試作機は、チタン試験片上に形成されたヒト口腔由来のブラーク残存率を有意に減少させ、その効果は、ブラシコロンよりも高い結果となった(上図B)。また、ミニブタの口腔内を用いた安全性試験の結果、試作機によって超音波流水を作用させた歯肉や歯面に火傷や出血などの有害作用は観察されなかった。

図2



臨床研究用の流水式超音波歯垢除去器の開発
 次に量産モデル機(臨床研究用装置)の作製し(上図A)、粗面構造のインプラント体に付着したブラークが除去できるかを評価した。その結果、インプラント体に装着させた粗面加工されたアパットメントに付着したブラークは、流水式超音波歯垢除去器の超音波作用により、ブラーク残存率を術前と比べて有意に減少させ、ブラシコロンと比べても残存率が低いことが確認されている(上図B)。

想定される
産業への
応用

インプラント植立手術は、国内30歳以上の成人において50人に1~2人が受けているほど一般的な歯科治療に成長し、インプラント関連製品の市場規模はここ数年で320億円(海外は約10倍)にも成長した。一方で、インプラント埋入患者が増加する中、インプラントの機能後5年でインプラント周囲炎が28%、5~10年で28~54%も発症していると報告がある。インプラント周囲炎はインプラント体表面に歯垢細菌が付着感染し、生じた炎症により周囲骨組織が破壊される疾患である。治療では、超音波スケーラーで歯垢除去をするが、インプラント体表面は数十μmオーダーの小孔で形成されているため、微細レベルの効率的除去は困難で国内外で喫緊の課題である。そこで本製品化の目的としては、国内外問わず、インプラント周囲炎の予防および治療を可能とする歯科用医療機器の開発を行い、インプラントメンテナンス機器のスタンダード製品として定着させることである。事業申請としては、「歯科用多目的超音波治療器(クラスII)」の改良医療機器が対象と考えられる。

オーラルフレイル自動画像診断支援ソフトウェアの開発

▶ キーワード •オーラルフレイル •スクリーニング •自動診断ソフトウェア •パノラマエックス線写真

歯学部

口腔病態診断科学講座 歯科放射線医学部門 講師

松田 幸子 Yukiko MATSUDA D.D.S., Ph.D.

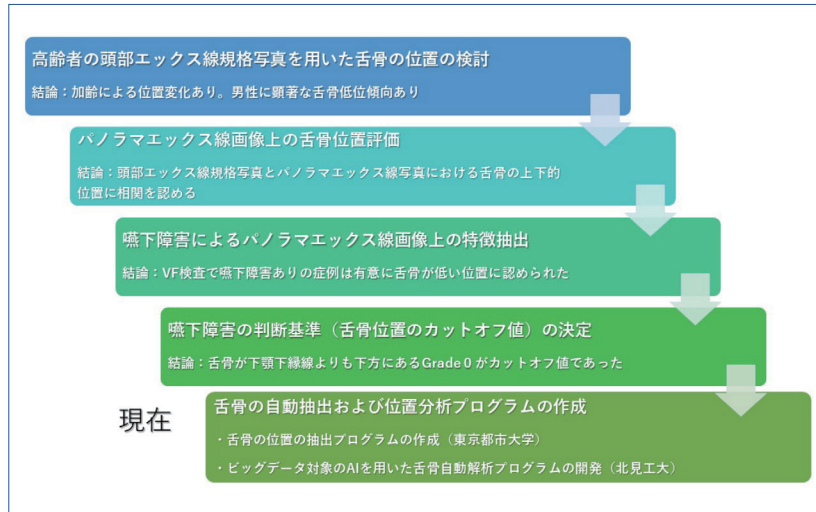


本シーズの内容や、それに関する特許などの情報について

サルコペニアや、フレイルは、要介護状態に至る重要な要因として位置づけられている。フレイルの初期段階に、口腔機能の低下、オーラルフレイル期がある。オーラルフレイル期には食べこぼし、わずかのむせ、噛めない食品の増加などの変化があり、身体面のフレイル期の前段階として位置づけられている。オーラルフレイル期を早期に発見し対策することでフレイル期への移行を遅らせられると考える。

オーラルフレイルを早期に検出するための簡便な評価方法を確立することを目的とした。パノラマエックス線写真での評価を検討した。パノラマエックス線写真は、歯科治療で比較的撮影されることの多い画像検査である。研究の全体の流れを図1に、これまでの研究成果を参考文献図2に示す。まず頭部エックス線規格写真を用いて舌骨の位置について検討した。嚥下障害のない人を対象とした分析では、舌骨の上下的な位置が男性の特に高齢者で低いことが明らかとなった。次に頭部エックス線規格写真と、パノラマエックス線写真上での舌骨の見え方の関連を評価し、関連性があることを確認したのち、嚥下障害の有無とパノラマエックス線画像上の舌の大きさ、舌骨の位置の違いについて検討した。嚥下障害の有無は嚥下造影検査による判定を用いた。嚥下障害があると舌骨が有意に低い位置に認められた。さらに本結果を踏まえてAI分析で用いるために必要なカットオフ値についての検討を行った。カットオフ値は、下顎下縁線よりも舌骨が低い位置にあるGrade0となった。現在は、東京都市大学の田口らと舌骨の自動位置評価プログラムを、北見工業大学の早川らとスクリーニングとしてのAIプログラムを開発中である。

図1



参考文献：

- 1) Matsuda, Y.; Ito, E.; Kimura, Y.; Araki, K. Hyoid bone position related to gender and aging using lateral cephalometric radiographs. *Orthod. Waves* 2018, 77, 226–231.
- 2) Kuroda, M.; Matsuda, Y.; Ito, E.; Araki, K. Potential of panoramic radiography as a screening method for oral hypofunction in the evaluation of hyoid bone position. *Showa Univ. J. Med. Sci.* 2019, 31, 227–235.
- 3) Ito, E.; Matsuda, Y.; Kuroda, M.; Araki, K. A novel dysphagia screening method using panoramic radiography. *Showa Univ. J. Med. Sci.* 2021, 33, 74–81.
- 4) Matsuda, Y.; Ito, E.; Kuroda, M.; Araki, K. A Basic Study for Predicting Dysphagia in Panoramic X-ray Images Using Artificial Intelligence (AI)-Part 1: Determining Evaluation Factors and Cutoff Levels. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Apr 9;19(8):4529. doi: 10.3390/ijerph19084529. PMID: 35457398; PMCID: PMC9025257.

想定される
産業への
応用

東京都市大学の田口らとの開発で、パノラマエックス線画像を診療用のモニタ上に表示する際に、ボタン一つで舌骨の位置のグレードを表示できる製品を作成したい。舌骨が低位置であることをアラート表示できるようになれば、歯科医師や衛生士などに対し、歯科治療時における誤嚥リスクが高いことについての注意喚起につながると考える。さらに患者自身のエックス線画像を用いて視覚的に嚥下障害のリスクについて、説明できれば、患者のフレイルに関する認識も高まり、フレイルのトレーニングに対するモチベーションも上げることができると考える。

また、過去に歯科医院や病院において撮影されたパノラマエックス線画像から、舌骨位置の分析評価が可能になれば、オーラルフレイルのスクリーニングができるようになると思う。将来的にビッグデータを用いた分析が可能になれば、北見工業大学の早川らと開発中のAIプログラムを用いて解析することで疫学的な分析にも貢献できると考える。

インプラント周囲炎の発生機序の解明と治療方法の確立

キーワード インプラント周囲炎 ・インプラント周囲骨吸収 ・生物学的幅径 ・Micro-gap ・Micro-leakage

歯学部

インプラント歯科学講座 准教授

宗像 源博 Motohiro MUNAKATA D.D.S., Ph.D



本シーズの内容や、それに関する特許などの情報について

口腔インプラント治療を通じてメンテナンス時における臨床的トラブルに多く遭遇する中で、一般的な歯周炎とは異なる様相のインプラント周囲炎は、インプラントの構造の問題であると捉え疑問に感じていた。構造上の観点から、上部構造のアクセスホールから浸潤した細菌のインプラント-アバットメント接合部からの微小漏洩 (Microleakage) を検証し、その際の炎症性細胞浸潤および周囲骨の評価をすることでインプラント周囲炎の真の発症原因と機序を解明し、予防法および治療法を確立することを目的としている。

本研究は、インプラント体の構造のインプラント-アバットメント接合部に注目し細菌の微小漏洩を明らかにすることで、アクセスホールを封鎖する材料を検討することであり、今までこれらを網羅した研究成果発表はなく、独創的である。インプラント周囲炎を予防することができる構造体および材料を開発することは、超高齢者における健康寿命を延長することができる画期的なことである。

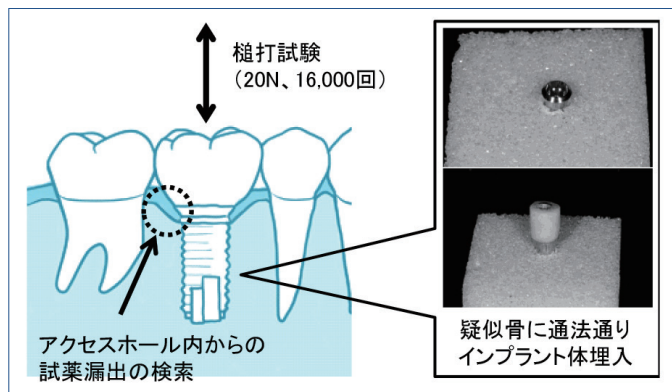
①アクセスホールからの微小漏洩 (Microleakage) の解明

インプラント周囲炎を惹起するのは細菌であることは現時点での予備研究で明らかにされており、その侵入経路をインプラント構造体の観点から考察する。そのために、アクセスホールからの微小漏洩に関して、機能時を想定してアクセスホール内の試薬がインプラント-アバットメント間の微小間隙 (Microgap) から周囲骨への漏出経路を明らかにする。

②Microleakageを生じさせないアクセスホール封鎖材料および封鎖法の解明

構造的な原因により明らかにされたMicroleakageの経路および考察から最も適したアクセスホール封鎖材料および封鎖法を検討する。

③臨床研究の実施によるインプラント周囲炎の予防法と治療法の解明



想定される
産業への
応用

現在日本におけるインプラント治療は、年間250億円を超える歯科医療最大のマーケティングになっている反面、ソフトの面やハードの面で大きく海外より出遅れている部分も大きいです。さらに、日本特有の超高齢社会におけるインプラントの貢献は高いことが期待されている一方で、国内のインプラントメーカーが非常に少なく開発が遅れていることも事実であります。本研究により世界的な疾患の治療方法の開発がおこなえると考えております。

磁性アタッチメントを用いたインプラント安定度測定

キーワード インプラント • 共鳴振動周波数解析 (Resonance Frequency Analysis: RFA) • インプラント安定指数 (Implant Stability Quotient: ISQ) • オッセオインテグレーション • 初期固定

歯学部

インプラント歯科学講座 講師

佐藤 大輔 Daisuke SATO D.D.S., Ph.D



本シリーズの内容や、それに関する特許などの情報について

適切なインプラント補綴装置の装着時期の判断には、治癒期間の経時的なインプラント体の安定度の評価が重要である。現在、インプラント体の安定度の経時的測定に、共鳴振動周波数解析(RFA)装置が広く用いられている(図1)。RFAは侵襲性の低い測定方法ではあるが、測定の都度、インプラント体に取り付けられているヒーリングキャップを外し、専用のパーツをネジ止めする必要がある。このヒーリングキャップの着脱や、インプラント体に対する回転方向への負荷は、オッセオインテグレーションの獲得に悪影響を与える可能性がある。そこで本研究では、可撤性義歯に用いられる磁性アタッチメントの仕組みを応用した極めて侵襲度の低い方法でRFAを行い、補綴装置装着時期の診断のため手術後経時的に何回でも簡単にインプラント体の安定度を測定できるシステムを確立することを目的としている。本研究では、埋入後治癒期間中にヒーリングキャップを外さずにインプラント体の安定度の測定を行うために、磁性アタッチメントを応用することを着想した。磁性ステンレス鋼を上部に有するヒーリングキャップを手術時にインプラント体に装着し、底面に固定用磁石構造体を有する新規測定パーツを用いてRFA装置による測定を行う方法である(図2)。磁性ヒーリングキャップを介する様式に変更することで、ヒーリングキャップの着脱が無く、インプラント体に回転方向の負荷を与える可能性を排除した方法となっている。

図1

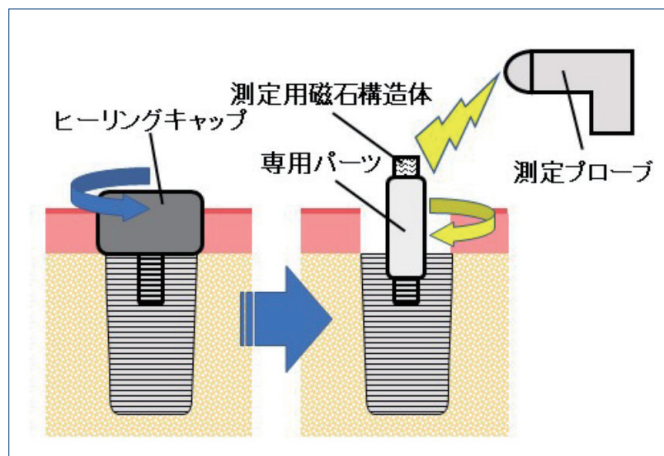
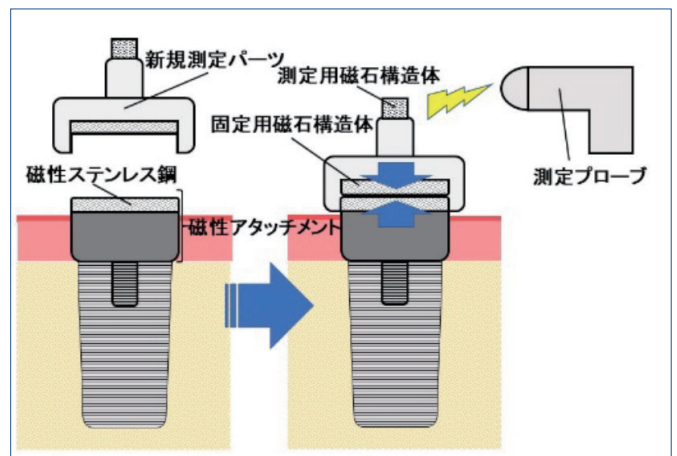


図2



想定される
産業への
応用

このシステムは、簡略でインプラント体に回転方向の負荷を与えないため、確立することができれば、患者と術者の双方の負担を軽減することができ、インプラント治療の成功に極めて有益なものとなると考えられる。さらに、本研究は将来的には完全に粘膜に被覆された状態のインプラント体の安定度の測定や、補綴装置内に測定用磁石構造体を埋め込むことで、固定スクリューの緩みを発見する等の発展の可能性を持っている。

食事介助における嚥下情報の可視化が与える影響

キーワード • 摂食嚥下障害 • 食事介助 • 要介護高齢 • 嚥下音

歯学部

口腔健康管理学講座 口腔機能リハビリテーション医学部門 講師

伊原 良明 Yoshiaki IHARA D.D.S., Ph.D



本シーズの内容や、それに関する特許などの情報について

本研究の概要は“食事介助時において嚥下タイミングを可視化することにより適切なペースングで食事介助を行うことを可能とし、窒息事故や誤嚥を予防し、同時に介護職員の食時事的介護負担の軽減を獲得すること”である。

具体的な調査項目として以下の事項について明らかにする。(I) 嚥下タイミングの可視化した情報が食事介助のペースングに与える影響。(II) 嚥下タイミングの可視化した情報が食事時間に与える影響。(III) 嚥下タイミングの可視化した情報が食事時のムセの回数に与える影響。以上の項目から食事介助時に介護者及び、被介護者において嚥下タイミングの可視化した情報がどのような影響を与えるのかについて明らかとする。嚥下タイミングの可視化には頸部装着型嚥下機能計測機器GOKURIを使用しており、本研究自体では特許の申請は行っていない。

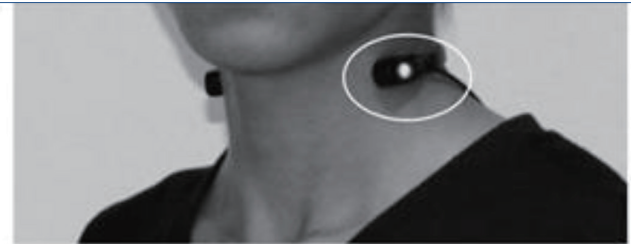


Fig.1: 頸部に装着したGOKURI
白円で示した部分のLEDの色が変わることにより、嚥下運動及びムセを表す。



Fig.2: 画面上での情報
専用のアプリを使用し、
嚥下回数、嚥下時間など
情報の表示、記録が可能である。

想定される
産業への
応用

本研究から得られる知見は高齢者施設などにおける食事介助での介護者の負担を減らすのみではなく、より安全な食事介助の方法を確立するうえで非常に有用な知見が得られるものである。また、本研究の成果から安全な食事介助を行うための、患者ごとの適切な食事介助のペースングをモニターする機器の開発につながるものと考えられる。

アミロイドβを創薬標的としたアルツハイマー病治療薬の開発

キーワード •アルツハイマー病 •アミロイドβ •アミロイド仮説 •凝集阻害



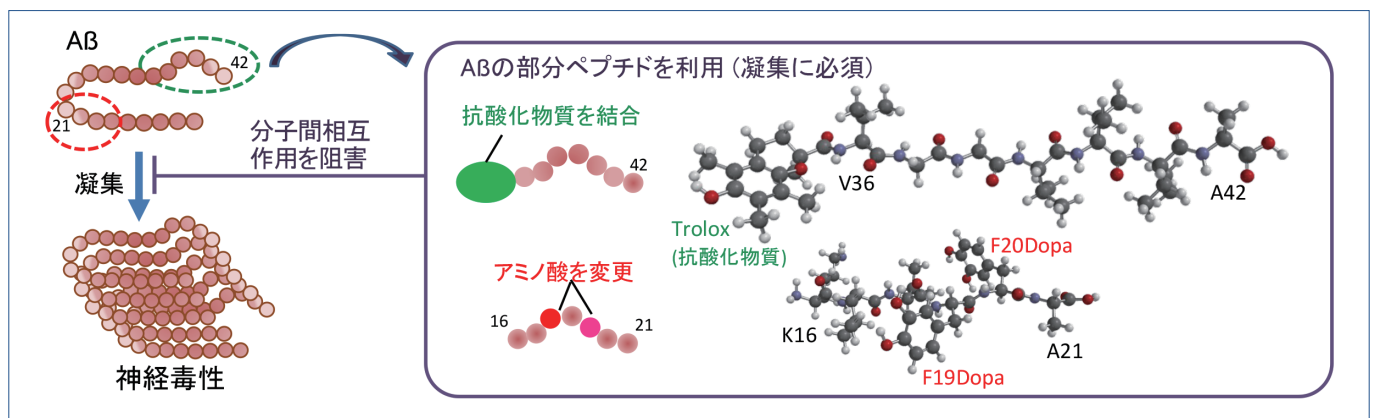
薬学部

基礎薬学講座 医薬化学部門 教授

福原 潔 Kiyoshi FUKUHARA, Ph.D

本シーズの内容や、それに関する特許などの情報について

アルツハイマー病 (AD) は、記憶を司る脳の海馬の周辺から萎縮が始まる進行性の認知症である。現在使われているAD治療薬は、症状改善効果はあるものの根本的な治療効果はない。ADの病理学的な特徴としては、アミロイドβペプチド (Aβ) の凝集・蓄積に起因する老人斑の形成と神経細胞死が挙げられる。Aβ形成阻害療法、Aβ生成阻害療法、アミロイドに対する免疫療法などの開発が行われているが、いまだ臨床応用には至っていない。我々はADの根本的な治療薬を目指して、Aβの凝集に起因する神経細胞毒性を創薬標的としたペプチド医薬品の開発を行なっている。Aβは分子間相互作用によって凝集反応が進行するが、最近、Aβのアミノ酸配列のなかでどの部分が凝集に重要な役割を担っているのかが明らかになってきた。本研究ではAβに対して特異的な親和性を有するアミノ酸配列に着目し、このペプチドを化学修飾することで強力なAβ凝集阻害物質が開発できると考えた。42個のアミノ酸から成るAβ42は、40個のアミノ酸から成るAβ40と比べて高い凝集性と強力な神経細胞毒性を有している。そこでAβ42に特徴的なC末端部分のアミノ酸配列に、天然のフェノール性抗酸化物質を導入した化合物を合成した。本化合物はAβの凝集を強力に抑制するとともに、Aβによる神経細胞内の酸化ストレスを軽減して細胞毒性を大きく低下させた。現在、さらに強力な活性と生体内での安定性・脳への移行性の向上を目指して、Aβの凝集に関係する様々なペプチドに、同様の化学修飾やアミノ酸の修飾・変更を行った化合物の設計・合成を行なっている。



想定される
産業への
応用

アミロイドの蓄積病理は疾患発症の10年以上先んじて認められることから、Aβの凝集を脳内で強力に抑制する物質を開発できれば、AD治療薬だけでなく発症を根本的に抑制できる予防薬に結び付く可能性がある。また、Aβ42は凝集時に特徴的な三次元構造をとるが、近年この三次元構造の形成に重要な分子内アミノ酸の相互作用が明らかとなり、本研究ではこの相互作用に関わるアミノ酸配列を創薬標的とした凝集阻害物質の開発も行っている。さらに、Aβに対して高い親和性を有するペプチドを利用したAβ切断活性化化合物の開発を計画している。このように、Aβのドラッグビリティに着目した本研究は、AD治療薬における新しい概念をもたらすと同時にAD発症機構の解明にも繋がる可能性があり、創薬分野への波及効果は極めて高い。

内在性ストレス反応惹起型癌治療戦略の提案

▶ キーワード • 腫瘍形成関連ストレス • HMGA2転写調節因子 • FOXM1/BMYB転写因子複合体 • 肝細胞癌 • 膵臓癌



薬学部

基礎薬学講座 腫瘍細胞生物学部門 教授

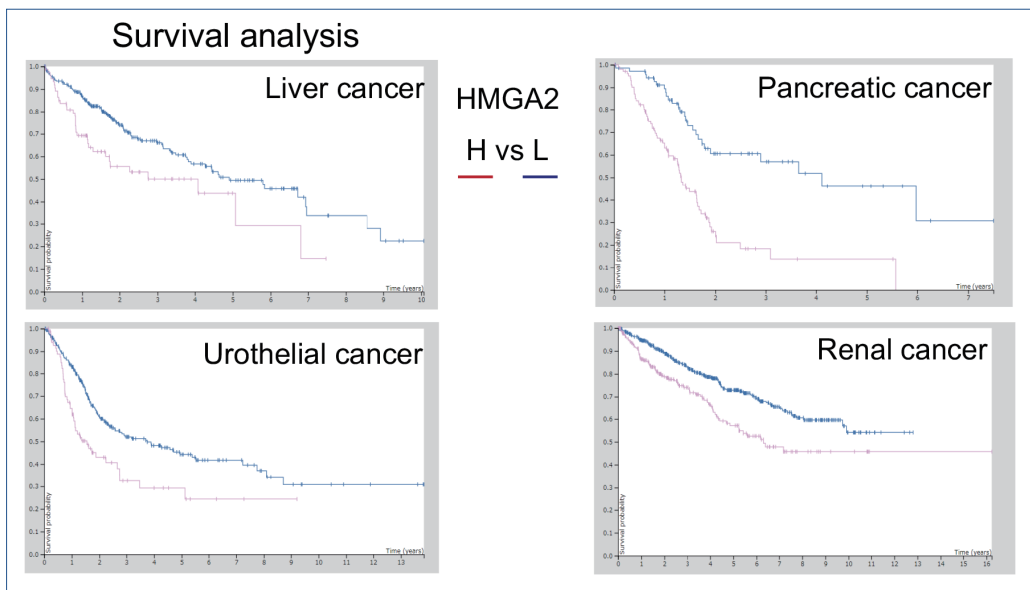
柴沼 質子 Motoko SHIBANUMA Ph.D

本シーズの内容や、それに関する特許などの情報について

癌細胞は、その旺盛な増殖能の代償として、代謝、酸化、タンパク質毒性ストレスなど、様々な腫瘍形成関連ストレス (oncogenesis-associated cellular stresses) を抱えることになり、それらへの対応を迫られる。中でも、様々なストレス下では、p21Cip1に代表されるサイクリン依存性キナーゼ阻害因子 (CKI) が誘導されて細胞周期が停止するが、癌細胞は、増殖能を維持し続けるために、このCKIによる増殖停止機構を回避するシステムを獲得しなければならない。逆に、それを阻害することが出来れば、本来のストレス反応が惹起されて癌細胞は自発的に増殖を停止すると考えられる。

本研究室では、ミトコンドリアストレスを中心に、以上のようなストレス誘導性増殖停止機構に対する癌細胞の克服機構を解析してきた。その結果、ストレス下で誘導されるCKIsの発現をFOXM1/BMYB転写複合体、HMGA2転写調節因子が抑制し、癌細胞の増殖能維持に働いていることを見出した。具体的には、FOXM1、HMGA2をノックダウンすると、肝細胞癌、膵臓癌、膀胱癌由来の細胞内でCKIsの発現が上昇して老化様形質が誘導され、これら癌細胞が非可逆的に増殖を停止した。FOXM1、HMGA2はともに様々な腫瘍で高発現している癌遺伝子であり、発現レベルは患者の予後ともよく相関している。

殆どの癌細胞はなんらかのストレス下におかれており、両遺伝子は、幅広い癌腫の細胞内で増殖停止の回避に働いている可能性が高い。標的としてその機能を阻害し、癌細胞に老化様の増殖停止を自発的に誘導する抗悪性薬の開発を実現したいと考えている。



The human protein atlasより

想定される
産業への
応用

FOXM1、HMGA2は、ともに核内に存在して主に遺伝子の転写を調節することで癌化を促進しており、その機能は他の転写因子やDNAとの相互作用によって発揮される。従って、キナーゼ阻害剤のように分子内の酵素活性を阻害するのではなく、他の分子との相互作用を阻害するようなタイプの薬物を創製する必要がある。また、細胞膜、核膜透過性でなければならず、それらの条件を満たすことが可能なペプチド医薬、または、発現そのものを低下させる核酸 (siRNAなど) 医薬の開発を想定している。

HMGA2については、標的とすべきドメインの絞り込みを行っており、結晶構造も報告されているので、薬物の設計も比較的容易なのではないかと推測している。また、HMGA2は胎児性抗原であり、成人の正常組織で殆ど発現していない。一方で、多くの癌腫の半数近く (肝細胞癌の場合、56%)、肝細胞癌以外でも、膵臓癌、膀胱癌で高発現しており、その機能阻害薬が創製できれば、臓器横断的、且つ副作用の少ない癌治療薬として、多大なる貢献が期待できる。

糖尿病合併症に対する新たな治療薬の創成に向けて

キーワード • 糖尿病 • 腎症 • 網膜症 • 神経障害 • SMTPs

薬学部

基礎医療薬学講座 薬理学部門 准教授

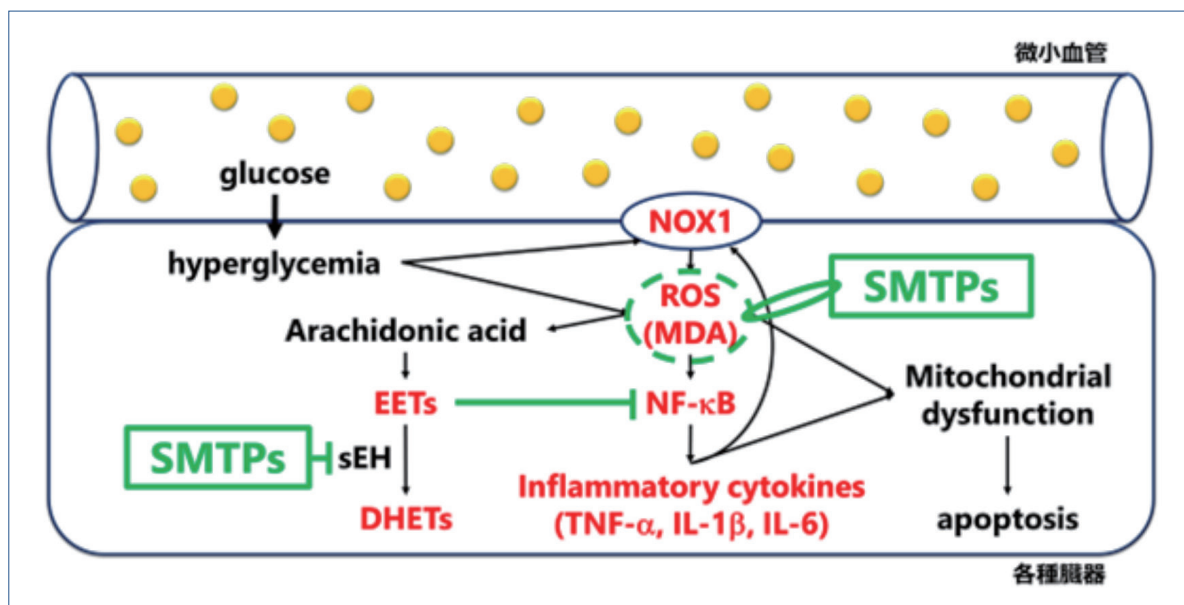
柴田 佳太 Keita SHIBATA ph.D.



本シーズの内容や、それに関する特許などの情報について

我々が使用している真菌由来天然物 Stachybotrys Microspora Triprenyl Phenols (SMTPs) のうち、いくつかのSMTPsは血栓溶解作用、抗炎症作用および抗酸化作用を有しており、これまで脳梗塞や急性腎障害に対する有効性を報告してきた。現在、糖尿病合併症（神経障害、網膜症、腎症）モデル動物を用い、真菌由来天然物 Stachybotrys Microspora Triprenyl Phenols (SMTPs) のいずれが、糖尿病合併症に対して効果が認められるかを検討している。すでにいくつかの候補物質が見出されており、これまでの報告を基に図1のようなメカニズムに着目し、各種臓器のタンパク質変化を中心に解析を行っている。また、各種培養細胞を用い、in vitro の観点からも作用メカニズムの解析を行っている。

特許：薬剤及び該薬剤を用いて糖尿病合併症を治療又は予防する方法、特開WO2020/184691



想定される
産業への
応用

すでにベンチャー企業と連携しており、糖尿病合併症治療薬を臨床現場へ送り出すことを目指している。糖尿病は代表的な生活習慣病のひとつであり、脳・心血管疾患などを引き起こす要因となることから、これまで多様な血糖降下薬が世界中で開発されてきた。しかし、糖尿病に伴い発症する三大合併症（腎症、網膜症、神経障害）に関する検討は遅れており、有効な治療法や治療薬は存在していない。糖尿病性腎症が悪化することで透析を受けることとなり、糖尿病網膜症が悪化することで失明し、糖尿病性神経障害が悪化することで手足が麻痺するなど、生活に支障をきたすものばかりであることから、糖尿病合併症治療薬が臨床現場に届けられることによって、世界中の人々に多大な貢献ができると考えている。

小児が散剤を服用しやすくするための剤形の工夫

キーワード • ミニタブレット • 院内製剤 • 生物学的同等性 • 服薬アドヒアランス • 小児臨床薬理

薬学部

臨床薬学講座 臨床研究開発学部門 准教授

肥田 典子 Noriko HIDA M.D., Ph.D



本シーズの内容や、それに関する特許などの情報について

製薬企業から供給される医薬品は含量や剤型が一定の規格である。小児科領域では、子供たちの発達・発育に合わせて剤形を選択しているが、錠剤をつぶしたり、カプセルを外すなどの加工が必要となることが多く、既存の剤形では、多様化したニーズに対応することができないという問題点がある。また、薬の不快な味、ざらつき、量の多さなどが原因で「服薬拒否」があることも、保護者や看護者を悩ませている。

医療機関では、薬剤師が患者の病状にあわせて剤形を変更したり、医薬品原料から薬剤を調整して、院内製剤を調整することが可能である。当研究室では、昭和大学薬学部基礎医療薬学講座薬剤部門と連携し、散剤からミニタブレット（直径2～3mm）への剤形変更に取り組んでいる。ミニタブレットは小児が内服しやすく、味のマスキングが可能という利点がある。

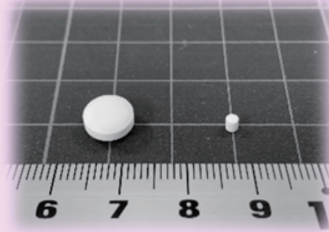
一例として、アスピリンミニタブレットを紹介する。アスピリンは、川崎病の小児に血栓形成予防目的で長期間服用が必要な薬である。よく処方されるが、味とざらつきが原因と考えられる服薬拒否の事例が看護師・医師・保護者から多数報告されている。我々の研究チームでは、アスピリンミニタブレットの臨床応用を目指し、基礎的検討から臨床研究まで実施してきた。製剤に関する基礎的検討はミニタブレットの品質の担保するほか、健康成人を対象とした生物学的同等性に関する評価の臨床研究の結果は実臨床での使用に向けての基礎的資料となる。

当研究室に併設の昭和大学臨床薬理研究所では、剤形変更後の医薬品が期待される薬効を発揮できるか推定するための臨床試験を実施できるフィールドがあり、それを活かした研究活動を行っている。



ミニタブレットを服用する新生児

The Journal of Clinical Pharmacology
2018, 58(S10)S26-S35より引用



一般的な錠剤とミニタブレット

左) 新ピオフェルミン®S錠(直径8mm)
右) ミニタブレット(直径2mm)



本研究で使用する打錠機
昭和大学病院 薬剤部に保有

想定される
産業への
応用

ミニタブレットへの剤形変更は他の治療薬にも応用が可能であり、特に散剤を服用できない小児の薬物治療が各段にスムーズになることが期待されている。我々の研究チームでは、6か月～8歳の小児にミニタブレットが受容可能であることを臨床研究で確認している(Pharmaceutics. 2022 Jan 15;14(1):198.、Journal of Drug Delivery Science and Technology 70 (2022) 103154)。

ミニタブレットは口腔内で容易に崩壊せず、原薬の味をマスキング可能な上、発達の段階に応じて投与量調整が可能である。前述のアスピリンミニタブレットの小児科での臨床応用は2022年より開始している。患者一人ひとりにあわせた剤形の選択は患者の治療選択肢を増すだけでなく、服薬アドヒアランスの向上も期待されることから、今後の小児医療に大きく貢献すると確信している。

放射線防護重装眼鏡の開発

キーワード

放射線被ばく ・ 水晶体防護 ・ 放射線被ばく低減 ・ 放射線白内障 ・ 放射線防護眼鏡

保健医療
学部

大学院保健医療学研究科 診療放射線領域 教授

加藤 京一 Kyoichi KATO R.T.,Ph.D



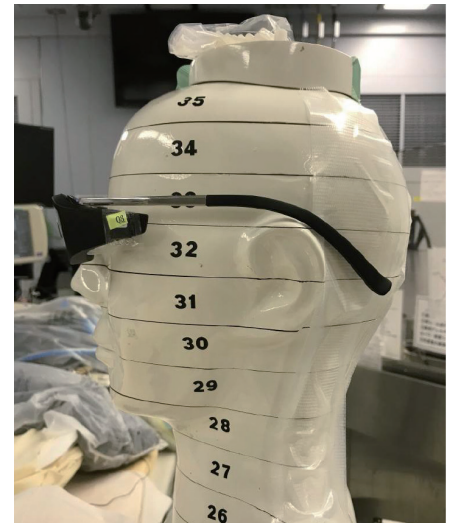
本シーズの内容や、それに関する特許などの情報について

背景として、ICRP が2011年に疫学調査結果として、1990年および2007年に勧告した水晶体の混濁及び視覚障害のしきい線量（それぞれ5 Gy および8 Gy）が過小評価であるとし、水晶体のしきい線量を0.5mSvに改める発表を出し、これに伴い、水晶体等価線量限度を、「5年間の平均が20mSv/年を超えず、いかなる1年間においても50 mSvを超えないようにすべきである」ことが示された。

本研究の概要は、これまでの放射線防護眼鏡を改良し、新JIS規格（JIS T 61331-3）対応放射線防護眼鏡（重装）の開発を目指す。

■高い防護性能で医療従事者の眼を守る

近年増加傾向にあるIVR治療は、X線透視下でカテーテルや針を用いて外科的手術なしに、低侵襲に治療する最先端の治療法。IVR治療を行う医療従事者は、患者の体やX線管から発する散乱線によって被ばくする。特に、眼の水晶体が被ばくすると内側の細胞に異常が起こり、その変形した細胞によって白濁が生じ白内障へと進行する。そのため、より一層の防護性能を持つ製品で医療従事者を守る必要がある。

想定される
産業への
応用

■業界最高レベル（正面0.88mmPb,側面0.50 mmPb）の含鉛ガラスレンズを持つ放射線防護眼鏡を開発する。高密度に鉛を含有させたガラスレンズにより、鉛当量0.88mmPbという業界最高レベルの実現を目指す。また、フレームにも鉛塗装を施し、側面や下面からの散乱線においても最高レベルの防護が期待できる。

■長時間の作業に集中できるフィット感を実現

医療の現場では、長時間にわたって作業をすることを考慮し、フレーム素材に超軽量・超弾性に優れたβチタンを採用し、また後頭部まで覆うことができるロングテンプル式のフレームにより、フィット感を向上させ、加えて、テンプル幅を調整できるため一人ひとりに合わせたフィット感の向上を目指す。また、シリコン製エアークッションで作成されたノーズパッドにより、重量感を軽減し、掛け心地を追求する。

■IVR治療を行う術者の水晶体への放射線被ばくを低減し、放射線白内障の発生率を低減させられる可能性がある。

馬介在療法による身体的効果及び精神的効果についての調査

キーワード ●動物介在療法 ●馬介在療法 ●乗馬



保健医療
学部

保健医療学部作業療法学科 講師

千賀浩太郎 Kotaro SENGA M.S.,OTR

本シーズの内容や、それに関する特許などの情報について

馬介在活動及び療法 (Equine-assisted Activity and Therapy 以下, EAAT) に関して, 脳性麻痺時に対する筋緊張調整や、体幹やバランス反応の促進といった身体的効果や, 馬と接することによって癒されるといった精神的効果を経験するが、その報告は少ない。

筆者らは、EAATを利用する児童の保護者に対する質問紙調査を行い、EAAT後に保護者が認識した変化として、「身体機能面・動作能力の向上」、「馬や動物・自然に対する好意的な反応の向上」、「認知・心理発達面・コミュニケーションの向上」、「乗馬に関する動作や理解の向上」、「余暇活動の獲得」、「身体・精神面両方の成長」の6つのカテゴリに分類された。(1) (2)

今後は、上記で述べた項目に関して、より詳細な検証を行っていくための評価方法を検討中である。

参考文献：

- (1) 千賀浩太郎, 鈴木久義. 2019. 馬介在活動及び療法に参加する児童を持つ保護者の期待—混合研究法を通しての検討—. 動物介在療育・療法学雑誌, 10, 1-11.
- (2) 千賀浩太郎, 鈴木久義, 長島潤, 渡部喬之. 2021. 馬介在活動及び療法後に保護者が認識した参加者の変化—質問紙調査：混合研究法を通しての検討—. 動物介在療育・療法学雑誌, 12, 9-22.

表1「保護者が認識した「乗馬及び馬に関連する活動を開始してからの児童の変化」 n=107

同一記録単位群	記録単位数(%)	カテゴリ名	記録単位数(%)
1-1 身体機能面の向上	31 (29.0)	1. 身体機能面・動作能力の向上	40 (37.4)
1-2 動作能力の向上	9 (8.4)		
2-1 馬や動物・自然に対する好意的な反応の向上	25 (23.5)	2. 馬や動物・自然に対する好意的な反応の向上	25 (23.5)
3-1 あいさつ・コミュニケーション・表情の向上	13 (12.1)	3. 認知・心理発達面・コミュニケーションの向上	24 (22.4)
3-2 心理・発達面の向上	11 (10.3)		
4-1 乗馬動作や乗馬の理解の向上	14 (13.1)	4. 乗馬に関する動作や理解の向上	14 (13.1)
5-1 余暇活動の獲得	3 (2.8)	5. 余暇活動の獲得	3 (2.8)
6-1 身体・精神面両方の成長	1 (0.9)	6. 身体・精神面両方の成長	1 (0.9)

EAAT場面①騎乗



場面②えさやり



想定される
産業への
応用

馬介在療法による効果を明らかにすることで、馬が介在する療法や活動を広く普及させていきたい。

赤外吸収による生体ガスの分類

▶ キーワード ・周辺空気からの菌種判別 ・呼気からの菌種判別の可能性 ・動物飼育ケージ内の床敷き周辺空気の赤外吸収スペクトル解析 ・周辺空気モニターによる人間の健康管理の可能性 ・赤外光を用いた家庭内ヘルスマーターの基礎



富士吉田
教育部

富士吉田教育部 教授

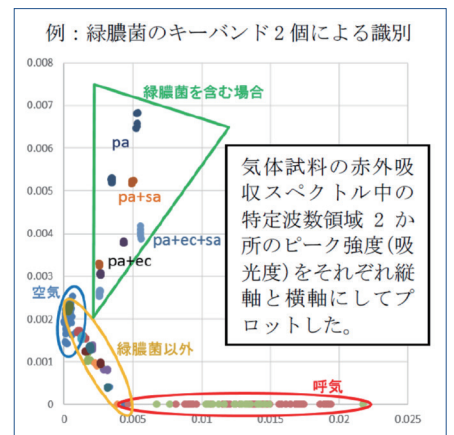
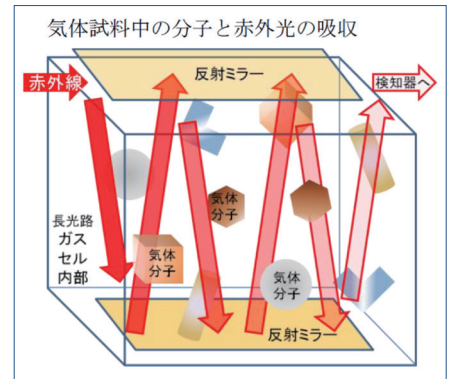
山本 雅人 Masato YAMAMOTO, Ph.D

本シーズの内容や、それに関する特許などの情報について

病気や健康状態の指標として用いられるバイオマーカーは、これまで多くの場合、特定の分子種として示されてきた。本研究では、生体ガスを含む気体試料を多様な条件で得て、高分解能赤外吸収スペクトル測定し、蓄積してきた。これらを解析した結果、赤外線領域の複数の特定波長での吸収の度合いから、生体ガス源の特徴をある程度の詳細さで判別できることがわかってきた。つまり、バイオマーカー分子を特定せずに、ガス源周辺空気の赤外吸収から、「におい」と似た特徴的な情報が、非接触で簡便に得られつつある。その結果、周辺空気から菌種を判別する方法について特許(1)を取得し、論文(2-3)でも報告した。さらに、歯周病などヒトの病気と関わる兆候の早期検出の可能性についても現在調査中である。

赤外線レーザーや近赤外LEDなどの開発により、赤外～近赤外領域でも目的の波長での光源が得られつつある。これらを用いれば高感度常時モニターが任意のオープンスペースで可能になり、応用の可能性が家庭を含む社会全体に広がる。

- (1) 山本雅人、稲垣昌博、荒田悟、「微生物のスクリーニング方法及びスクリーニング装置」、特許第6581171号、登録日：2019年9月6日
- (2) Hidehiko Honda, Masato Yamamoto, Satoru Arata, Hirokazu Kobayashi, Masahiro Inagaki, Decision tree-based identification of Staphylococcus aureus via infrared spectral analysis of ambient gas. Analytical and Bioanalytical Chemistry, 414, 1049–1059 (2022). <https://doi.org/10.1007/s00216-021-03729-2>
- (3) Masato Yamamoto, Satoru Arata, Kunihiro Fukuchi, Hidehiko Honda, Hirokazu Kobayashi, Masahiro Inagaki, Classification of gases around Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter baumannii by infrared spectroscopy. Journal of Microbiological Methods, 196, 106474-106481, (2022). ISSN 0167-7012, <https://doi.org/10.1016/j.mimet.2022.106474>.



想定される
産業への
応用

呼気や皮膚ガス、唾液や排泄物周辺におう気体など、ヒト周辺の空気に含まれる、健康と関わる潜在的な情報が引き出せるようになれば、以下のような応用が実現するかもしれない。

- ・患者さんのために → 感染症の原因菌をその場で知ることができれば、適切な抗生物質で即時に対処でき、病理検査で確定するまでに進行する症状悪化や耐性菌の出現が防げる可能性が高くなる。
- ・臨床の現場の安全のために → 病院や福祉施設などで耐性菌出現が早期にわかる環境モニタリングを超高感度で常時実施できるようになるかもしれない。
- ・社会全体のために → 病気やその予兆に対応するキーバンド情報が見出されることで、赤外線を使って分子レベルの情報に基づいた新しいヘルスマーターを提案できる可能性がある。例えばトイレの便器に設置すれば、腸内細菌バランスの変化が日々確認できるようになるだろう。こうした赤外線ヘルスマーターが一般化できれば、健康寿命の延伸だけでなく、予防医学や社会保障費の低減などにも貢献できると考えられる。

がん免疫微小環境への免疫学的アプローチによるがん治療の開発

キーワード •T細胞 •NKG2D •腸内細菌 •がん免疫療法 •免疫チェックポイント阻害剤



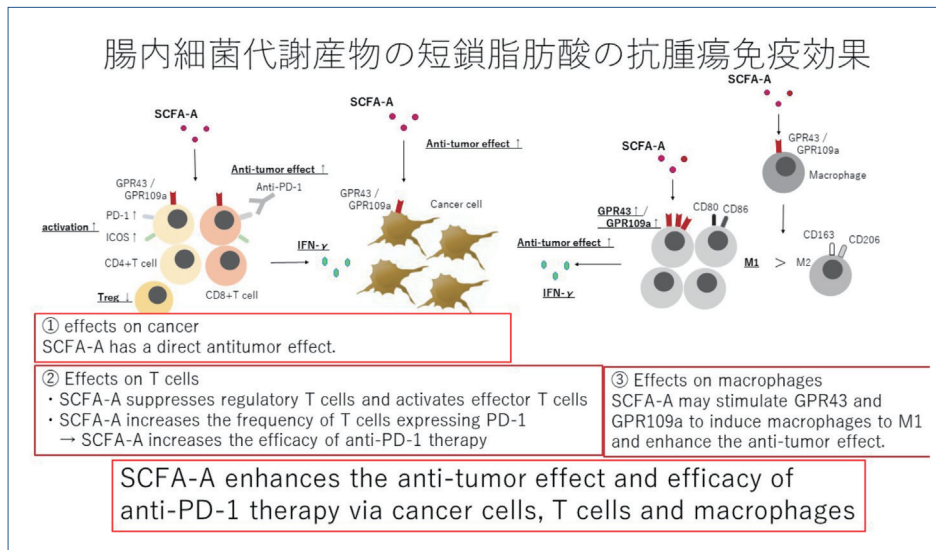
研究所

臨床薬理研究所 臨床免疫腫瘍学部門 教授

吉村 清 Kiyoshi YOSHIMURA

本シーズの内容や、それに関する特許などの情報について

免疫チェックポイント阻害剤 (ICI) は、がん治療の潮流を変えた。現在、様々ながん種、ステージ、さらには化学療法や分子標的療法との併用を含め急速な適応拡大に対して、がん治療の屋台骨になりつつあるといっても過言ではない。我々は、がん微小環境に影響に免疫学的に強いインパクトを与える因子に注目し、その機能解明を介して、ICIの効果最大化や、ICIが無効ながんに対する新規治療開発を行っている。特に、1) 腸内細菌とその代謝産物を用いた新規がん免疫療法の開発、2) NKG2D陽性T細胞を用いた免疫療法の開発を行っている。腸内細菌代謝産物を用いた治療法の開発としては、短鎖脂肪酸 (SCFA) を用いたがん免疫の活性化を試みた。全種類のSCFAに関して、がん細胞とT細胞に対する活性化と増殖抑制への影響を個々に検索し、免疫活性に強い影響を与え、かつ腫瘍への増殖抑制を促すSCFAとしてSCFA-Aに注目して癌・免疫細胞に対する作用を明らかにした。腸内細菌叢のがん微小環境に対する我々の研究により、課題とされるICI治療の有効性の改善が期待できることから、がん免疫療法の創薬、新規治療の開発につながると考えている。新たな免疫チェックポイントとは違う機序で免疫環境を大きく変える分子を用いた免疫療法の開発としてT細胞とNK細胞に発現するNKG2Dに着目し、免疫細胞が抗腫瘍効果を発揮するマスター分子であることを見出している。その一方でこの働きをリガンド側が可溶性リガンドを出すことで阻害することを見出している。これらの新規治療開発の対象疾患は、幅広く臓器横断的な側面があるため、希少がんや、原発不明がん、造血器腫瘍対しても対象となる。これらの治療法開発で生じる成果の中で、カプセルによる製剤化、抗体治療による抗体そのものが特許のシーズになる予定である。



想定される産業への応用

上記による予想成果産物は、単独で新規治療となる。その一方で、ICIとの複合療法としても強力な候補となりうるため、現在、肺がん、食道がん、胃がん、腎がん、膀胱がん、など多くの固形がんで使用されているICIの治療不応な患者、つまりICIの適応の約8割の患者がこの新規治療開発の対象となる。これは、製薬会社や事業者との共同開発を円滑に進める出口戦略として有利な条件である。さらに、がん患者の高齢化に伴い、薬物療法の中で化学療法の相対的地位の低下と、免疫療法の地位上昇が起きている中で、免疫療法の新規提案としては、超高額で、かつ固形がんに対して有効性が明確とならず不透明な方向に開発が進む他の候補が存在する中で、相対的に、安価で現実的で実用的な治療薬となる可能性が高く、マーケットのすそ野が広いと、国内開発も可能であり、B to Bマーケティング戦略的にも、患者重視の社会的意義からも、重要性が非常に高いと考えられる。

がん免疫療法におけるBMの探索及び新規治療法の開発

キーワード ●がん ●免疫療法 ●糖鎖 ●バイオマーカー ●免疫チェックポイント



研究所

臨床薬理研究所 臨床腫瘍診断学講座 教授

和田 聡 Satoshi WADA, M.D., Ph.D.

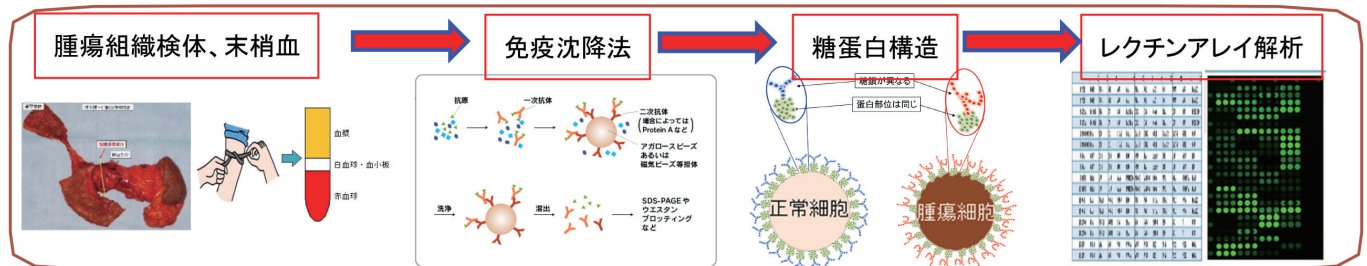
本シーズの内容や、それに関する特許などの情報について

我々はこれまでに固形がんの予後に関わる重要な分子を同定して報告してきた。これまでの研究結果よりそれらの分子は蛋白レベルでは腫瘍特異性がそれなりに高い事が判明したが、特異度は100%ではない。我々はそれらを標的とした診断・治療の開発を行うにあたり究極の腫瘍特異性を求め、第三の生命鎖である糖鎖に着目して研究を行っている。また、がん免疫療法におけるバイオマーカーの探索研究では、特定の糖鎖修飾を持つ糖蛋白が免疫チェックポイント阻害剤の臨床効果を予測する可能性があることを見出した。

我々が同定した固形がんの根幹に関わる重要な分子の糖鎖修飾について解析する。

- ① 患者腫瘍組織及び末梢血を用いて、同定した分子“A/B/C”及び免疫チェックポイント分子を免疫沈降法にて分離する。
- ② 分離した特定分子を96種類のレクチン解析が可能なレクチンアレイにて解析を行う。
- ③ レクチンアレイにて同定した腫瘍特異性の高いレクチンを治療薬として応用する。また診断においては、幾つかの腫瘍特異性の高いレクチンを組み合わせたレクチンパネルを作製する。
- ④ 患者検体を用いて、同定した腫瘍特異性の高いレクチン及びレクチンパネルの有用性を検証する。

以上より、昭和大学発の新規診断法・治療法を開発して臨床応用へと発展させる。



想定される
産業への
応用

- ・我々が同定した特定蛋白におけるがん患者特異的糖鎖修飾の探索は、分泌蛋白における診断薬への応用、がん細胞発現による治療薬への応用が期待される。
- ・免疫チェックポイント分子における糖鎖修飾の解析では、効果予測バイオマーカーの探索のみならず、新しいがん免疫治療薬の開発へと発展する可能性を秘めている。
- ・作製した莫大なデータバンク及び検体バンクを使用する事が可能である。

生体試料ならびに生体のラベルフリーリアルタイム評価技術の開発

キーワード • 超早期がん診断 • がん微小転移 • 循環がん細胞 • ラマン分光法 • リアルタイム生体評価



研究所

先端がん治療研究所 准教授

伊藤 寛晃 Hiroaki ITO M.D., Ph.D

本シーズの内容や、それに関する特許などの情報について

目的

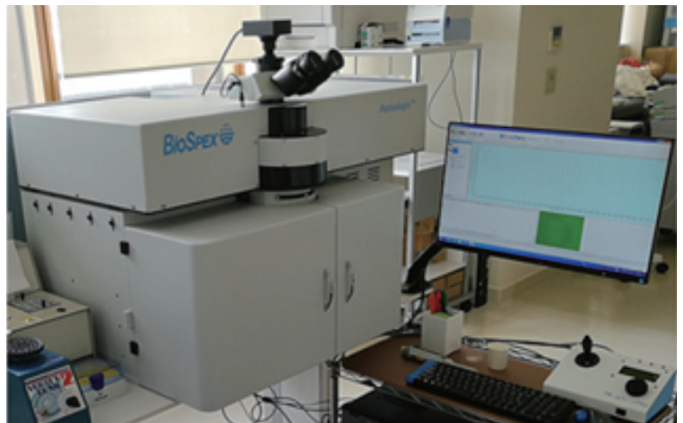
本研究の目的は、分光法を応用して生体試料や生体そのものを質的に評価し、リキッドバイオプシーによる超早期がん診断技術、リアルタイム生体評価技術、プレジジョンメディスンのための最適治療選択技術などを確立することである。

シーズの内容

わたしは、消化器外科医としてがん治療に邁進するとともに、がん微小転移に関する研究を続けてきた。近年はラマン分光法の生体への応用に挑んでおり、独自の工夫を加えた顕微ラマン装置を開発し、血清、尿、生細胞、食道・胃・大腸などの生組織のラベルフリー迅速評価に成功するなど、世界をリードする研究成果を挙げている。

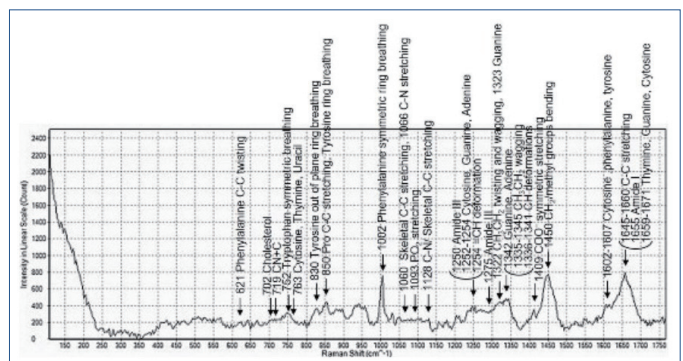
体液試料では、患者さんの血清や尿のラマンスペクトルデータの機械学習により、胃がん・大腸がんでそれぞれR2 0.99以上の高精度がん予測モデルの構築に成功している。

組織では、食道・胃・大腸がんの治療による切除標本（生組織）から、前処理を行わずに分子情報を取得し、のちの病理組織診断とほぼ同等の精度でがん病変部を識別できた。



知的財産・論文・学会発表など

- ・特許第7129732号(特願 2021-546966)、発明の名称「血清試料検査装置、及び血清試料の検査方法」
- ・Raman spectroscopic evaluation of human serum using metal plate and 785- and 1064-nm excitation lasers. Hiroaki Ito, et al. PLOS ONE. 2019 Feb 15;14(2):e0211986. DOI: 10.1371/journal.pone.0211986 など



想定される
産業への
応用

本技術により、液体・固体を問わず生体試料のラベルフリー迅速評価が可能である。血液や尿を用いて低侵襲のリキッドバイオプシーが可能であり、画期的な超早期がん診断技術となる可能性がある。生体組織については、これまでの形態学的評価に分子情報による新たな質的情報を付加できる次世代新技術に成長する可能性がある。理論的には生体（皮膚、口腔粘膜、気管、消化管）そのもののリアルタイム評価が可能であり、検査中や手術中の迅速診断にも応用可能である。

EGFR チロシンキナーゼ阻害剤への獲得耐性細胞株の樹立とその機序の解析

▶ キーワード •細胞株 •肺癌 •分子標的治療薬 •獲得耐性



研究所

先端がん治療研究所 准教授

山岡 利光 Toshimitsu YAMAOKA M.D., Ph.D

本シーズの内容や、それに関する特許などの情報について

肺癌は癌死因の1位であり、予後不良疾患である。肺癌患者の中で、肺腺癌は約50-60%を占め最も多い。日本人では、この肺腺癌の約半数にEGFR遺伝子変異が検出され、肺癌全体の約30%になる。EGFR遺伝子変異が検出された肺癌症例は、約70-80%の割合でEGFRチロシンキナーゼ阻害剤(EGFR-TKI: ゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブ、オシメルチニブ)が効奏する。しかし、多くが10-18ヶ月で再発し2年程度で次の治療が必要になることから、EGFR-TKIに対する耐性化が大きな問題となっている。そこで、EGFR遺伝子変異をもつ肺腺癌細胞株のPC-9を用いて様々なEGFR-TKIに対する耐性を獲得した細胞株を作成し、その耐性を克服する新たな治療戦略を検討し報告している(Mol Cancer Ther. 2016;15(12):3040-3054, Mol Cancer Res. 2017;15(7):915-928, Mol Cancer Ther. 2019;18(1):112-126, Cells. 2022 ; 14;11(14):2201)。EGFR-TKI治療の耐性機序としてMETやIGF1Rへのバイパスシグナルが臨床的にも報告されている。これを反映させた肺癌細胞株を樹立し所有している。さらにEGFR-T790M遺伝子変異やSHP2-T507K遺伝子変異によりEGFR-TKI耐性を付与された細胞株。さらには、EGFRやKRASの遺伝子増幅によりEGFR-TKI耐性を獲得した細胞株を所有し提供することが可能である。これらの新規に樹立された細胞株を用いて薬剤開発に必要な前臨床的な検討に利用することが可能である。

Molecular Cancer Therapeutics

Highlights

January 2019 • Volume 18 • Number 1 Selected Articles from This Issue

Acquired third-generation EGFR-TKI resistance mechanisms

Nakatani *et al.*, _____ Page 112

Nakatani and colleagues aimed to identify novel resistance mechanisms to third-generation EGFR TKIs by establishing acquired resistance in afatinib-resistant lung adenocarcinoma cells carrying the exon 19 deletion/T790M mutation in EGFR. A significant KRAS amplification was observed in two osimertinib-resistant cell lines. In the first cell line, osimertinib resistance was not attenuated after osimertinib withdrawal for two months. In the second, sensitivity to osimertinib was restored after two months of osimertinib withdrawal; this effect involved EGFR and GRB2/SOS1 complex activation. Overall, the identified heterogeneous acquired resistance mechanism to third-generation EGFR TKIs will aid development of novel cancer treatment strategies.

想定される
産業への
応用

肺癌に対する薬剤治療の分野では、殺細胞性抗がん剤に加え、分子標的治療薬や免疫チェックポイント阻害剤の登場という大きなパラダイムシフトが起こった。しかしながら、1次治療の耐性化とそれに続く2次治療以降の治療薬の開発は、大きな課題である。有効な治療が継続的に受けられる治療環境を準備するためにも多種多様な阻害剤の登場が期待されている。薬剤開発の前臨床的な段階において臨床的なモデルを反映した細胞株を利用する意義は大きい。新たな薬剤開発に資するツールを提供できると期待される。

より迅速・簡単に急変予備群患者を抽出したい!!

▶ キーワード ●早期警告スコア(NEWS: National Early Warning Score) ●急性期充実体制加算 ●院内迅速体制システム(RRS: Rapid Response System) ●バイタル測定 ●看護師の負担軽減



医学部

昭和大学横浜市北部病院 医療安全管理室 准教授

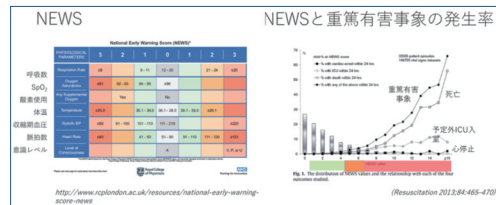
若村 邦彦 Kunihiko WAKAMURA

現場での現状・問題点

RRS(Rapid Response System)は、急変の前兆を早期に拾い上げ、医療を介入することで、予期せぬ急変を未然に防ぐシステムで、導入する医療施設が増えている。NEWS(National Early Warning Score)は、①意識状態②酸素投与の有無③呼吸数④SpO2⑤体温⑥血圧⑦心拍数をスコア化したもので、点数が高いほど急変のリスクも高くなり、RRSの起動基準に利用されている。しかし、これら7項目を測定するためには、複数の医療機器が必要で、瞬時に評価が必要な急変予備群を検出するには、煩雑で時間を要する。

産業界へ期待すること、要望

これらの医療機器をよりコンパクトに携帯しやすくし、NEWSのスコアリングや電子カルテへの転送を可能にする新たな医療器具を開発したい。また、小児や認知症患者でも外れない安全なデザインを作成し、あらゆる患者に対して、持続モニタリングも可能にしたい。この医療器具を開発することで、NEWSの評価を行う看護師の負担を軽減でき、急性期充実体制加算の必須条件である、RRSの構築の敷居を低くするものとする。



予防接種時の痛みへの前処置

▶ キーワード ●予防接種 ●疼痛軽減 ●安全性

医学部

昭和大学江東豊洲病院小児内科 講師

松橋 一彦 Kazuhiko MATSUHASI

現場での現状・問題点

現在接種可能な予防接種の種類も増えており、投与方法は皮下注射・筋肉注射がある。ともに接種時の痛みに対して苦手意識がある人が多くいる。そのため接種前もしくは接種後に痛みの軽減を望むニーズは多いと考えられる。

産業界へ期待すること、要望

予防接種前もしくは接種後に、接種部位に疼痛緩和目的の処置を行う方法があれば望ましい。その方法は安全であり、かつ簡便・安価である必要がある。



接種部位への処置を行うことによって、接種疼痛を軽減させる。ワクチンの接種部位は通常の上腕

日本における感染症予防のためのアプリ作成の提案

▶ キーワード • アプリ • 感染症対策 • 地域別

医学部

昭和大学江東豊洲病院小児内科 講師

松橋 一彦 Kazuhiko MATSUHASI

現場での現状・問題点

日本はいわゆる島国であり、各地域ごとに頻度が高い感染症が存在する(例:北海道のエキノコックス症、八重山諸島のレプトスピラ症等)。また今後は海外からの人流の増加に伴いインバウンド感染症数の増加も予想される。しかし日本国内での移動先においては、海外旅行ほど感染症の発症予防には注意を払っていない。そのため国内でも予期せぬ感染症の発症やアウトブレイクの可能性がある。

産業界へ期待すること、要望

問題の解決方法としては、日本国内の移動先やその周辺地域で注意すべき感染症が簡便に検索できるツールがあれば望ましいと考えられる。あわせてその感染症の予防策とも同時に把握できる仕組みがあれば更に望ましい。期待される効果として、一般的にあまり知られていなかった感染症の発症者数の減少が期待できる。



転落事故防止を強化した医療施設用小児ベッド作成の提案

▶ キーワード • 転落 • ベッド • 小児

医学部

昭和大学江東豊洲病院こどもセンター 助教

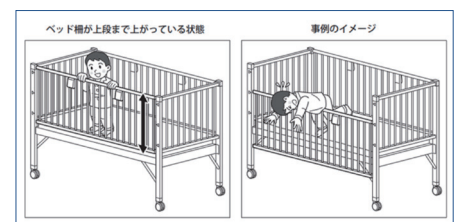
唐渡 諒 Ryo KARATO

現場での現状・問題点

医療施設用小児ベッドは転落防止柵を設けており、上段・中段・下段の高さに手動で変えることができる。そのため保護者および医療従事者が小児から目を離す際は柵の高さを上げるよう啓発しているが転落事故の報告が毎年あり、改善がみられていない(公益財団法人日本医療機能評価機構より2019年2件、2020年2件、2021年3件)。また転落事故後の合併症(出血や骨折)の報告もある。

産業界へ期待すること、要望

転落事故防止を強化した医療施設用小児ベッドはニーズがあり、転落による医療事故を減らし、合併症による追加の医療費を削減することが期待される。



訪問歯科医療の遠隔診断と被災者の身元鑑定が難しい

▶ キーワード • 訪問歯科医療 • 遠隔診断 • 身元鑑別 • 被災者

歯学部

インプラント歯科学講座 准教授

宗像 源博 Motohiro MUNAKATA



現場での現状・問題点

超高齢社会の進行に伴い、歯科においては訪問歯科医療による健康長寿の延伸が求められている。しかし、ベットサイドでの診療を必要とする患者が多いため、画像診断のみで口腔内の状況や疾患の鑑別が図れるシステムの構築が求められている。さらに、東日本大震災に代表される被災者の身元確認では、人海戦術による口腔内の記録のみでの鑑別が行われており、身元鑑別のデータ化がなされていないのが現状である。

産業界へ期待すること、要望

画像診断のみで口腔内の状況や疾患の鑑別が図れる歯科画像データ識別ソフトの開発とその応用による被災者の身元鑑別システムの構築を一緒に行っていただける企業を探しております。



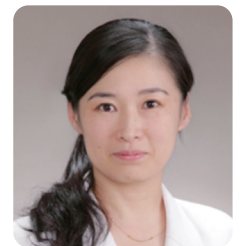
小児の多様なニーズに対応可能な服薬補助ゼリーの開発

▶ キーワード • 小児薬物治療 • 味覚 • 嗅覚 • マスキング • 服薬補助

薬学部

臨床薬学講座 臨床研究開発学部門 准教授

肥田 典子 Noriko HIDA



現場での現状・問題点

現在市場に流通している小児向けの服薬補助ゼリーは香料や甘味料を用いているがバリエーションが少ない。小児科から処方される医薬品（散剤）にも香料や甘味料が使用されており、医薬品の味と服薬補助ゼリーの味がぶつかってしまい、服用をさらに難しくしている。小児の味覚は多様性に富んでおり、少数の特定の味を受け入れることは難しい。

産業界へ期待すること、要望

様々な制約がある中での開発となるため、味覚や嗅覚のマスキングの技術を本ニーズに応用したい。医薬品業界のみでなく、食品メーカーにも是非参画いただきたい。乳幼児では、食物アレルギーを有する者も多く、アレルギー物質（特定原材料とそれに準ずるもの）が不使用であることが望ましいため、使用できる原材料が限定されているが、子どもたちが治療に積極的に参加できるような服薬補助ゼリーの開発にご協力いただきたい。



医療者もクライアントの人生を追体験するためのバッテリー

服薬がみえる錠剤シート

▶ キーワード • 医薬品適正使用 • 薬物乱用防止 • 覚醒剤原料 • リスデキサンフェタミン • モニタリング

薬学部

病院薬剤学講座 准教授

黒沢 雅広 Masahiro KUROSAWA

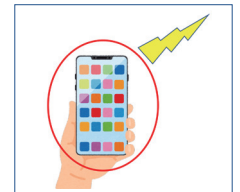
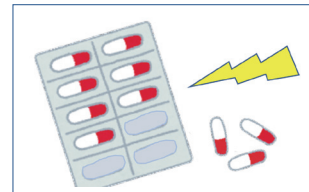


現場での現状・問題点

注意欠如・多動症 (ADHD) の治療薬であるリスデキサンフェタミンは、覚醒剤に指定されているd-アンフェタミンのプロドラッグであり覚醒剤原料に分類されている。本剤は、小児期ADHDへの適応のみを持つが、国外では成人の適応があり、また国内でも小児期に使用していた症例に限っては、成人後の服用も可能である。本剤は、「ADHD適正流通管理システム」上で一定の管理がなされているが、調剤後、自宅での服用実態については知る由もない。

産業界へ期待すること、要望

戦後、日本軍が保有していた覚醒剤「ヒロポン® (メタンフェタミン)」が市場に解放されたことで、日本では覚醒剤の乱用が社会問題になった。そして現在でも、芸能人関係者の薬物乱用が報道されており、社会の関心も高い。ADHD治療に用いられるリスデキサンフェタミンは、れっきとした覚醒剤であることから、現在の「ADHD適正流通管理システム」では防ぐことのできない乱用のリスクをICT技術を用いることで回避することを強く望む。



医療者もクライアントの人生を追体験するためのバッテリー

▶ キーワード • クライアント中心 • 追体験 • 人間作業モデル • ナラティブ・アプローチ • 人生グラフ

保健医療学部

リハビリテーション学科作業療法専攻 講師

古賀 誠 Makoto KOGA



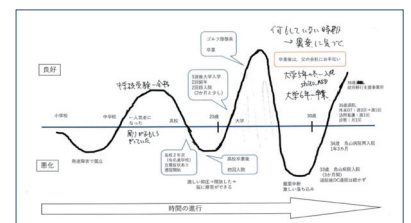
現場での現状・問題点

リハビリテーションは「全人間的復権」という意味が含まれる。我々は、クライアントが望む生活に向けて、その人自身を理解することが必要である。作業遂行歴面接第2版を活用すれば、クライアントの生活史を評価して、最終的にナラティブスローブを完成することができる。その人生の追体験によって望む生活が浮き彫りとなり、治療の指針となる。現在は紙面で行われていることから、評価終了と評価の共有まで長い時間を要している。

産業界へ期待すること、要望

作業遂行歴面接第2版は、作業療法業界でも使用する人は限られる。評価終了まで時間を要する、煩雑さが使いにくさに繋がっていると考えられる。

作業療法士のみならず、全ての医療者がタブレット端末で使用できる簡便さが達成されれば、新人の医療者であっても、何を目的に話をし、その結末をどこにするか、クライアントのこれまでの人生の理解に役立ち、クライアント中心の医療が展開できる。



衛生的でズレない 検査用枕の紙シート(枕)が欲しい

キーワード • 紙シート • 動かない • 衛生的

附属病院

昭和大学病院 主査

加藤 隼斗 Hayato KATO



現場での現状・問題点

検査室で寝台に臥位で寝てもらう際に使用する枕には紙シート敷いて使用している。枕に敷く紙シートはズレやすく、患者様の体位変換を行うと動いてしまい、動いてしまうと枕が不潔になりやすく、不衛生になってしまう。また、患者様も紙シートがズレたことが気になってしまう、我々スタッフも紙シートを直す手間が発生してしまい、検査効率が低下する。紙シートは患者毎に交換するため、交換も楽に行いたい。

産業界へ期待すること、要望

紙シートが動かなければ衛生的な検査を行うことができるため、それを可能にする紙シートの開発を望む。開発を行うことができれば他の病院でも使用することができ、患者様により良い医療を提供することができる。

紙シート通常時



紙シートがズレてしまう



輸液ポンプ使用時にセット内に発生した気泡除去簡便化

キーワード • 輸液ポンプ • 輸液セット内の気泡 • 駆動熱 • 気泡除去

附属病院

昭和大学病院 臨床工学室 主事

鈴木 完 Hiroshi SUZUKI

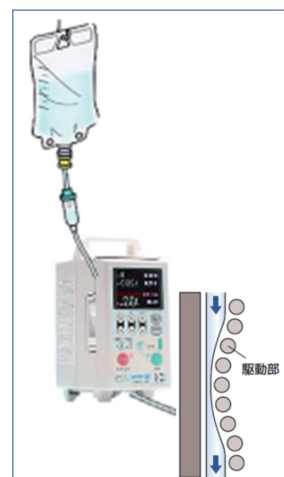


現場での現状・問題点

輸液ポンプを使用している際に、輸液ルート内に駆動部(フィンガー部)で発生した熱により気泡が発生し、「気泡警報」が発生する。現状はルートをはじいたり、ペンを使用して気泡を点滴筒へあげている。

産業界へ期待すること、要望

この輸液セット内に発生した気泡を簡便に点滴筒へ除去できる治具などがあれば、気泡除去にかかる手技時間の短縮になり患者様の看護時間が増えることになる。



加圧バッグに利便性を求めています

▶ キーワード •加圧バッグ •観血的血圧測定法

附属病院

昭和大学横浜市北部病院 臨床工学室 主査

大貫 洸 Hikaru ONUKI

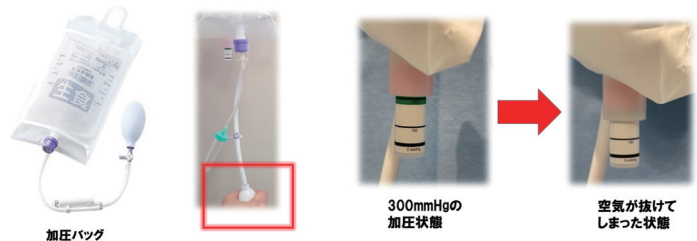


現場での現状・問題点

血圧測定の中には直接血管のルート挿入する観血的血圧測定法がある。その際、ルート先端が血液の凝固により閉塞しないよう持続的に輸液を流す必要がある。輸液の投与は、圧力値を電気信号に変換するトランスデューサを介して投与する関係で、輸液に300mmHgほどの加圧をかけることで投与ができる。この加圧には加圧バッグを使用するが、バッグ内への送気の負担や輸液バック内容量が減少することによる減圧が問題となっている。

産業界へ期待すること、要望

医療機器の発展などにより高度医療が進む一方、医療業界での人手不足は課題の一つとして挙げられる。その為、業務の効率化に役立つための取り組みは必要不可欠であり、医療現場で抱えている様々なニーズの解決は医療業界の一助となる。医工連携を通じたアイデア発信の場は貴重な機会であり、現場で生まれたアイデアを形に変えるため、産業界の皆様とも協力し合い、医療の質向上に向けた開発が進められることを期待する。



寝台で指を挟んでしまう(安全管理)

▶ キーワード •隙間に指を挟む可能性がある •常時使用 •直接身体、手が触れる

附属病院

昭和大学藤が丘病院 放射線技術部 主査

金子 福和 Norikazu KANEKO

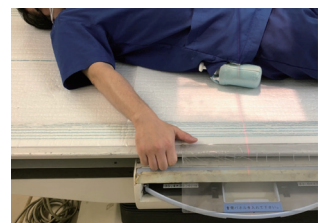


現場での現状・問題点

X線撮影に使用している患者撮影用の寝台は、様々な撮影、様々な患者に対応するため、寝たままでも撮影ができる。しかし、ベッドを動かすと寝台がゆれるので、患者は無意識に縁を握ってしまう。寝台は支柱部分とベッドの縁が干渉する仕様になっている。よって無意識に縁を握っていた指と寝台と支柱部分で挟む可能性があり、危険で問題がある。

産業界へ期待すること、要望

寝台の機能、動きを制限することなく指等を挟まないようにする附属品を開発して頂きたい。衛生的で、清掃可能なものであって欲しい。各寝台メーカーに対応可能なものを一緒に作成で来たら望ましい。





昭和大学
SHOWA University

