

薬機法とガイドライン対応の医療機器 ソフト開発を支援する SCCToolKit

医療機器ソフトウェアで迅速な医工連携を推進する

- 医用画像・HDTV映像処理を中心とする、OpenCVベースの画像処理ライブラリ
- オープンソース（MITライセンス）＋臨床研究支援のライセンス
- GHS開発ガイドライン準拠・法定文書ひな形を提供

関連技術分野：医療デバイス、ヘルスケア、生活支援

連携先業種：医療・福祉業、製造業（電気機器）、製造業（精密機器）

研究のねらい

医薬品医療機器等法（薬機法）では単体ソフトウェアが新たに規制の対象となりました。汎用のスマートフォンやパソコン(PC)が医療機器に「変身」すると、従来のハードウェア込みの医療機器と比較して破壊的な価格で製品供給が可能になる一方、法規制への対応で求められる技術水準や、汎用PC等を活用するコツは明らかではありませんでした。

SCCToolKitは、医用画像・映像処理を中心とするソフトウェア開発キットです。ソースコードはオープンソースで公開、そして添付文書ひな形、リスクマネジメント文書、開発履歴文書等の法定文書を開示します。

研究内容

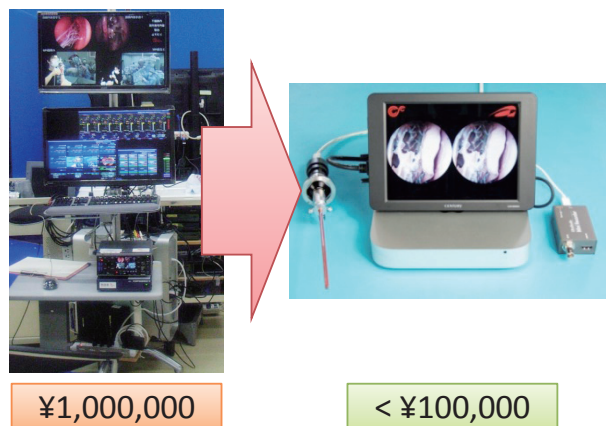
- ・ SCCToolKitは、OpenCVとQtを拡張した画像処理ライブラリです。サンプルプログラムとして内視鏡ビデオ映像プロセッサ等が含まれています。
- ・ HDTV映像キャプチャ機器に対応しています。
- ・ 内視鏡、エコー等の映像、CT、MRI等の医用画像・映像処理が主なアプリケーションです。
- ・ 「安価・簡単・実時間性」HDTV映像取得から表示まで0.1秒の遅れ時間を達成しています。
- ・ Mac(OS X)対応（Windows対応版公開予定）
- ・ スマートフォン連携機能（iOS, Android対応予定）



SCCToolKitにシステム構築例

連携可能な技術・知財

- ・ SCCToolKitは、MITライセンスによるフリーオープンソースとして公開しています。
<http://scc.pj.aist.go.jp>
- ・ 薬機法・GHSガイドラインに基づく法定・要求文書（添付文書ひな形、リスクマネジメント・開発履歴文書等）
- ・ 「ヘルスソフトウェアの開発に関する基本的考え方」「GHS開発ガイドライン」に準拠したソフト開発
- ・ 医療機器開発支援ネットワーク：SCCToolKitを含む臨床研究、医工連携のアレンジ、技術、法規制対応等の相談



SCCToolKitによる「価格破壊」例

■ 研究担当：鎮西 清行（ちんぜい きよゆき）

■ 所属：健康工学研究部門

■ 連絡先：life-liaison-ml@aist.go.jp

● 研究拠点
つくば

低コスト医療診断を実現する、紙・フィルム・テープチップ

「どこでも」「だれでも」「簡単に」医療診断

- 紙と両面テープを使い、わずか3円でマイクロ流路チップを作製
- 電力や煩雑な操作が不要で、免疫学的測定法への展開が可能
- 医療施設が整っていない発展途上国や緊急時でも手軽に検査が可能

関連技術分野：ヘルスケア、バイオマーカー、医療デバイス、診断

連携先業種：製造業（パルプ・紙）、製造業（医薬品）、製造業（化学）

研究のねらい

微量の試験液でバイオ・化学分析を行うマイクロ流路チップは、費用、耐久性、使い易さが実用化の障害になっています。紙と両面テープで作製する本チップは、発展途上国でも手が届く費用で作製できます。従来の医療用検査紙とは異なり、半導体製造技術で作製する高度なマイクロ流路チップ（ガラス・プラスチック製）と同等の精度・感度が得られるため、偽陽性・偽陰性の問題を大きく低減できます。本チップが普及すれば、血液中の各種バイオマーカーやHIV等の感染症に対するその場診断・早期発見、新薬の開発に対し、飛躍的な迅速化・効率化が期待できます。

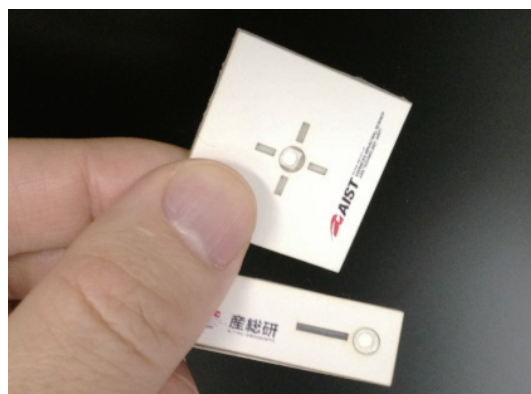
研究内容

一滴の血液と展開液を滴下するだけで血漿成分（回収率：60-80%、抽出時間：30-90秒）が抽出され、血中試料を迅速に検出できる、簡便・超安価なマイクロ流路チップを開発しました。殆どの医療用検査紙は、紙片の変色・発光で判定を行います。本チップは透明シート上にクリアに結果が表れるため、精度・感度に優れています。

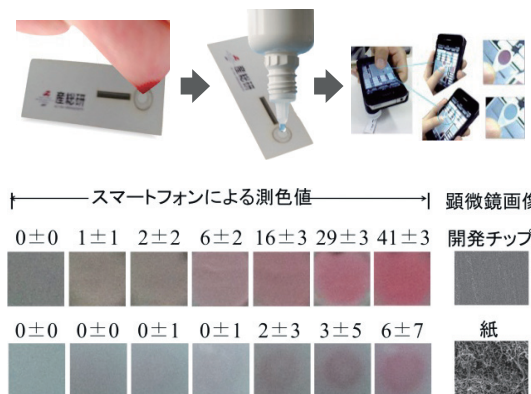
現場で、簡便、迅速、安価（血球分離操作不要、送液装置不要、インキュベート時の乾燥が大きく低減、1~3円/チップ）に検知する事をめざし、多様なニーズに対応したマイクロ流路チップの作製に成功しました。

連携可能な技術・知財

- ・全血からマイクロ流路を用いて計測する技術
- ・水質や動植物の健康状態などを現場で簡易にモニタリングする技術
- ・簡便で低コストな検査チップの作製技術
- ・WO/2014/051033(2014/04/03)



紙・フィルム・テープチップ



紙・フィルム・テープチップの使い方と色の濃淡をスマートフォンで判読

- 研究担当：瀧脇 雄介
- 所属：健康工学研究部門
- 連絡先：life-liaison-ml@aist.go.jp

●研究拠点
四国

臨床診断応用と一細胞機能解析を可能にする細胞チップ

目的の細胞を一細胞レベルで検出・解析できる技術

- 数百万個の細胞から標的細胞を検出する技術
- 多重染色が容易で、一細胞レベルでの検出が可能
- 標的細胞を回収して、遺伝子解析が可能

関連技術分野： バイオマーカー、医療デバイス、診断
連携先業種： 製造業（医薬品）、医療・福祉業

研究のねらい

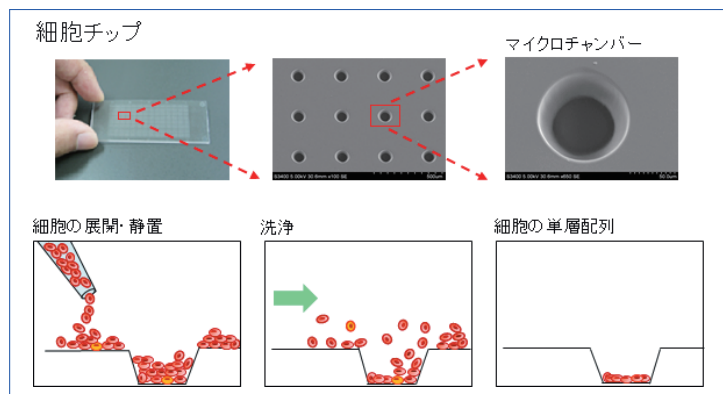
全血中に存在し各種疾患に関連する標的細胞を、一細胞レベルで正確に検出・解析することを目標にプラスチック製マイクロチップ基板上に2万個以上のマイクロチャンバー（直径105 μm、深さ50 μm）を付与した細胞チップを作製しました。数百万個の細胞を一枚の細胞チップ上で単層配列させて、核や細胞膜発現タンパク質の多重染色を行うことで、目的の細胞を正確に検出できます。さらにマイクロチャンバーから目的の細胞を回収して遺伝子解析を行うことも可能です。

研究内容

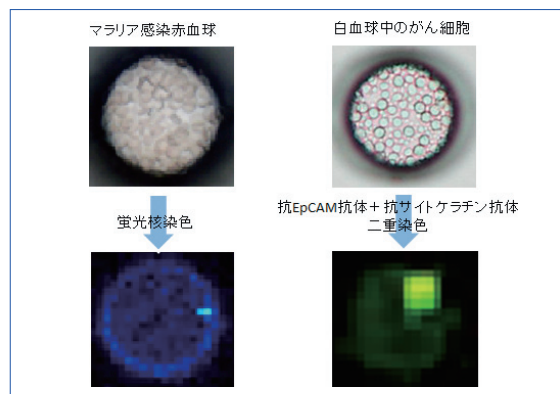
細胞チップ表面に細胞を展開・静置することで細胞は重層しますが、表面洗浄により余剰細胞は除かれてマイクロチャンバー底にのみ細胞は定量的に単層配列されます。この際に核染色や膜タンパク質の多重染色を行うと、目的の細胞が一細胞レベルで検出されます。臨床検査への応用として、赤血球に原虫が寄生するマラリアでは核染色、循環がん細胞では複数の上皮マーカー染色により従来法に比べて超高感度あるいは正確な検出が可能になります。さらに、目的細胞はマイクロキャピラリーを用いた回収が容易で、遺伝子解析が可能になります。

連携可能な技術・知財

- ・細胞診断
- ・細胞機能解析
- ・WO/2010/027003 (2010/03/11)、US20110189723 (2011/08/04)、EP2336348 (2011/06/22)
- ・PLoS One e13179 (2010), PLoS One e32370 (2012)
- ・本研究の一部は、厚労省科学研究費委託費「医療機器開発推進研究事業（平成26年度～平成28年度）」により行われたものです。



細胞チップの構造と細胞の配列



各種染色による診断応用

- 研究担当：片岡 正俊
- 所属：健康工学研究部門
- 連絡先：life-liaison-ml@aist.go.jp

●研究拠点
四国

個別化医療社会を実現するゲノム異常の検出技術

ゲノム異常の高速・高精度検出技術

- トランスポゾンやウィルスゲノムの挿入を検出する技術
- DNAメチル化異常などエピゲノム異常を検出する技術
- 検体に含まれる一部の細胞のゲノム異常でも検出できる技術

関連技術分野：臨床、バイオインフォマティクス、ゲノム情報

連携先業種：情報・通信業、医療・福祉業

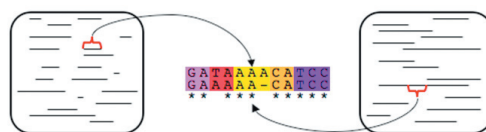
研究のねらい

がんなどの臨床シーケンシングデータの急速な増加に伴う新産業ニーズに応えるために、独自の技術シーズを臨床配列データ解析に基づくゲノム異常の検出に適用するための技術開発をします。点突然変異、融合遺伝子などの染色体再編、DNAメチル化異常を正確に検出する技術、ゲノム挿入、低発現のスプライシング異常を正確に検出する技術の開発などを経て、最終的には検体中の一部の細胞にしか含まれないゲノム異常の検出技術を開発し、個人ゲノム情報に基づく臨床及び健康維持用の遺伝子検査・解析産業の創出に結びつけます。

研究内容

独自の類似配列検索技術をベースに、確率モデルの拡張と計算アルゴリズムに工夫を加えることにより、トランスポゾンやウィルスゲノムの挿入、繰り返し配列の長短異常、発現レベルの低い異常スプライシング、DNAメチル化異常などのエピゲノム異常、検体中の一部の細胞のみ（腫瘍と周辺組織が両方含まれている検体中のがん細胞など）に見られる突然変異など疾病に関する様々なゲノム異常の高速・高精度な検出技術を開発します。

LAST Since 2008



<http://last.cbrc.jp/>

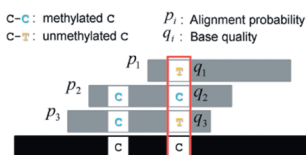
- Finds and aligns similar regions
- Huge data OK
- Low similarity OK
- DNA-protein with frameshifts OK
- Long or short sequences OK
- Split or spliced alignment OK
- Biased sequences OK
 - E.g. malaria: 80% A+T
 - E.g. bisulfite-converted
- Per-column probabilities
- Can use sequence quality data

独自の高精度類似配列検索技術

連携可能な技術・知財

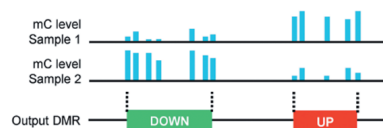
- ・高精度配列アラインメント技術 LAST
- ・高精度DNAメチル化変化検出技術 Bisulfighter
- ・ゲノム構造変異情報の解析
- ・エピゲノム情報の解析

➤ Bisulfighter: Bisulfite-Seq データ解析パイプライン



機能1: Bisulfite-Seq リードのマッピングとDNAメチル化率の推定

LAST を応用した高感度かつ偽陽性の少ないマッピング



機能2: サンプル間の比較によるメチル化変化領域の検出

新規統計モデルにより高精度な変化検出を実現

[Saito et al, Nucleic Acids Res, 2014]

独自のDNAメチル化検出技術

- 研究担当：Paul Horton（ポール ホートン）／光山 統泰／Martin Frith（マーティン フリス）／齋藤 裕
- 所属：創薬基盤研究部門
- 連絡先：life-liaison-ml@aist.go.jp

●研究拠点
臨海副都心

糖鎖変化を指標とする疾患バイオマーカー探索技術

がんの発症・進展や生活習慣病など緩行性疾患の進行を評価可能に

- 組織標本微小領域の糖鎖プロファイルから疾患特異度の高い糖鎖変化を検出
- 疾患関連糖鎖をもつバイオマーカー糖タンパク質のプロープを同時に選択
- 質量分析により候補タンパク質を同定、発見し、サンドイッチ検出系を構築

関連技術分野：糖鎖、バイオマーカー
連携先業種：製造業（医薬品／精密機器／その他製品）

研究のねらい

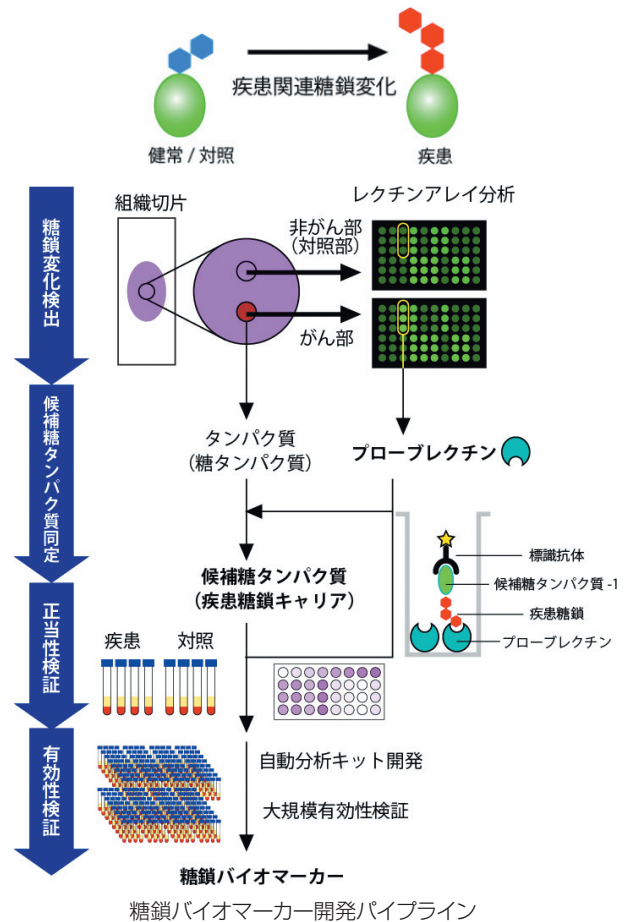
がんの発症や進展などの診断に有効なバイオマーカーは臨床的要求性が高いですが、プロテオミクスによって疾患特異的タンパク質を探索する方法で実用化に結びつけるのは困難な状況が続いています。また、線維化など緩行性疾患を評価するマーカーは存在していませんでした。そこで、疾患による細胞変化に伴って糖鎖構造が変化することに着目し、これを指標とする糖鎖バイオマーカーの開発戦略を立て、実施した結果、肝がんの発症リスクと相関の高い肝線維化マーカーの実用化に成功しました。この戦略で種々のマーカーを開発すれば、患者QOLの改善、医療費の削減、創薬の促進が達成されます。

研究内容

糖鎖バイオマーカーの探索は右図のパイプラインに沿って進められます。はじめに、患者組織標本や体液を用いて、糖鎖が変化しているかをレクチンアレイにより分析します。変化が検出されると、その変化を顕著に反映するプロープとしてのレクチンも選択できます。この疾患型糖鎖を持つタンパク質は質量分析を用いたグライコプロテオミクス技術によって同定し、構造検証します。次いで、抗体-レクチンサンドイッチ分析系を構築して分析し、臨床的有效性が予想できたら、自動分析キットを開発し、大規模臨床研究を経て、体外診断薬として、製造販売承認、保険収載を目指します。

連携可能な技術・知財

- ・アレイ分析技術: Nat Methods 2(2005)851
Mol Cell Proteomics 8(2009)99
- ・MS同定技術: Nat Biotech 21(2003)667
- ・探索戦略: FEBS J 277(2010)95
- ・胆管がん: Hepatology 52(2010)174
- ・肝線維化: Sci Rep 3(2013)1065
- ・肝がん: J Proteome Res 12(2013)2630
Hepatology 60(2014)1563
- ・肝硬変: J Proteome Res 13(2014)1428
- ・卵巣がん: J Proteome Res 13(2014)1624
- ・肺がん: J Proteome Res 13(2014)4705



■研究担当：梶 裕之／久野 敦／佐藤 隆／梶谷内 晶（とがやち あきら）
 ■所属：創薬基盤研究部門
 ■連絡先：life-liaison-ml@aist.go.jp

●研究拠点
つくば

マルチモーダルバイオイメージング用ナノ材料造影剤

生体ナノ計測研究グループ

研究のねらい

- マルチモーダル画像診断は、モダリティのメリットを最大限に生かし、様々な疾患の高精度検出を可能にする。そして近年生物医学的用途への開発が進められている。
- 本研究は、単一分子から生体レベルで使用可能な MRI と蛍光画像の組み合わせ用の造影剤として、生体適合性があり安全なナノ材料を提供することを目的としている。
- 生体適合性がある安全な MRI と蛍光画像造影剤は、有害な放射線を介さずに腫瘍など疾病の高精度検出に有益である。

新規技術の概要と特長

新規機能的リガンド分子使用により、MRI と NIR 蛍光画像用途のバイオコンジュゲートナノ粒子造影剤を準備完了状態にする。リガンドは配位錯体を基にした MRI と蛍光造影剤の生成だけではなく、マルチモーダルナノ粒子中への小分子、近赤外蛍光量子ドット、および量子クラスターの補充を可能にする。ペプチド類やタンパク質のような生体分子が抱合された状態で、これらのナノ粒子は生体での効率的な単一分子検出、細胞ラベリング、細胞内輸送、およびマルチモーダル画像処理のような応用が可能になる。さらに、ナノ粒子からの一重項酸素の発生を最大限に活用し、細胞を用いた光線力学的療法への応用に向け開発する。加えて、マルチモーダルナノ粒子の表面に補充された新規リガンドは、撮像応用後にナノ粒子の緩やかな分解および腎排せつを可能にする。

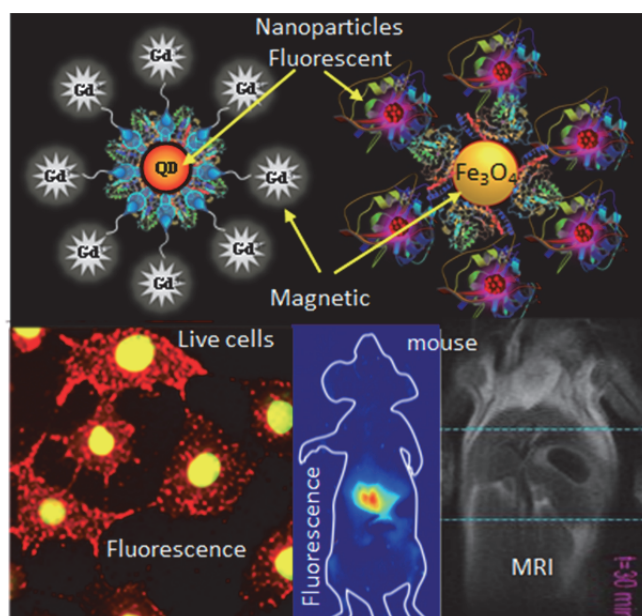


図. マルチモーダルナノ粒子 (上)、蛍光と MRI 画像 (下)

期待される連携・応用分野

- ・ 蛍光および磁気分子とナノ材料の開発
- ・ MRI および蛍光画像用バイオコンジュゲート造影剤の提供
- ・ 単一分子蛍光分光および顕微鏡検出

関連特許および文献

- ・ S. Yamashita, M. Hamada, S. Nakanishi, H. Saito *et al.* *Angew. Chem. Int. Ed.* 54, 3892-3896 (2015).
- ・ E. S. Shibu, S. Sugino, K. Ono, H. Saito *et al.* *Angew. Chem. Int. Ed.* 52, 10559-10563 (2013).
- ・ E. S. Shibu, K. Ono, S. Sugino, A. Nishioka, A. Yasuda, Y. Shigeri *et al.* *ACS Nano* 7, 9851-9859 (2013).

物理刺激応答を評価するための金属ナノ粒子合成と評価技術

セラノスティックデバイス研究グループ

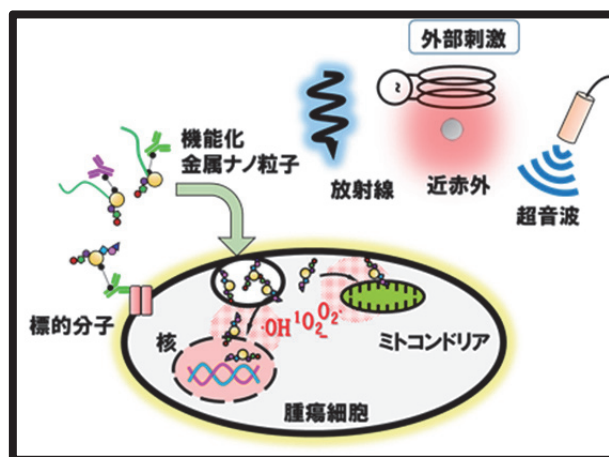
研究のねらい

- 金属ナノ粒子の生物学、環境、光電子工学応用が急速に進むなか、ナノ粒子コロイドと外部エネルギー伝達解析及び物理化学特性評価が不可欠となっている。
- 金属ナノ粒子を光、超音波、放射線等で励起した時発生する熱、振動、電子が生体分子に与える影響を、共通の基準で比較できる試験系と評価技術を構築する。
- 金属ナノ粒子の高精度特性評価によって、異なる合成方法や機能化修飾ナノ粒子の物理刺激に対する応答を、共通のプラットフォームで比較できるようになる。

新規技術の概要と特長

金属ナノ粒子に光、超音波、放射線等を照射したときに起きる物理化学反応（熱、振動、電子発生）が、タンパク質、脂質、核酸等の生体分子に与える影響評価においては、物理化学特性（サイズ、電荷、接合分子等）が不均質で、条件によって細胞送達率が大きく変化する実験系では、物理刺激に対する応答を正確に比較できないことが課題であった。

金ナノ粒子がX線を吸収し、光電子やAuger電子を発生することによって、活性酸素発生が促進されることを見出した。また、金コロイドを腫瘍細胞培地に投与後、X線を照射したところ、細胞損傷が増強される増感効果が見られた。このような金属ナノ粒子の物理化学及び生化学特性の高精度評価技術を開発し、金属ナノ粒子機能化の最適化を進めている。本研究では、X線、MRI、超音波で生体機能をイメージングする分子造影剤診断と、これらの物理刺激に応答する金属ナノ粒子増感剤による治療を、シームレスにつなぐセラノスティック技術の構築を目指している。



金ナノ粒子の細胞内導入と外部刺激

期待される連携・応用分野

- ・ がん治療（光線力学療法、温熱療法等）、バイオマーカー検出等の医療応用
- ・ 太陽電池の増感、有害ガスの分解低減、環境浄化等の省エネ環境技術応用
- ・ 質量分析等の理化学機器の高感度化

関連特許および文献

- ・ X線治療用増感剤（特 5182858）出願日 2007/12/26
- ・ X線治療用助剤（特願 2006-325323）出願日 2006/12/01
- ・ Misawa, M et al, J., Nanomedicine, 7(5), pp. 604-14, 2011.

集束超音波治療のための超小型トランスデューサの開発

■ 研究担当：葭仲潔

k.yoshinaka@aist.go.jp

■ ヒューマンライフテクノロジー研究部門 治療支援技術グループ

■ 連携担当：小高正人 rp-life_ol-ml@aist.go.jp

研究のポイント・応用先

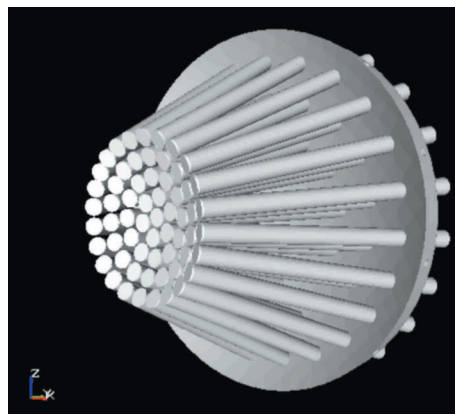
- ベッドサイド超音波治療装置を実現する超小型強力超音波トランスデューサの開発
- 体表や肋骨形状に合わせた自由な素子配置およびチャンネル数の柔軟な対応
- 超音波画像素子及び HIFU 素子を融合したハイブリッド USgHIFU のような革新的装置の開発

研究のねらい

強力集束超音波（HIFU：High Intensity Focused Ultrasound）による治療は、切らずに治療する新世代の治療機器として期待されています。また、薬剤や素材と超音波を併用するエネルギー治療デバイスとしても注目を集めています。しかし、これらの研究を開始するには素子や増幅器の設計など、様々な困難を伴います。そこで本研究では超小型アンプ内蔵型多素子モジュールの開発を行い、超音波治療に関する基礎・応用研究のための研究開発プラットフォームの構築を目指しています。

研究内容

素子の駆動に必要な小型アンプの設計、ならびに治療部位に特化した素子配置の検討、超小型モジュールトランスデューサ形状デザインなどを行い、使いやすい超音波モジュールトランスデューサの研究開発に取り組んでいます。同時に、超音波トランスデューサ評価系の構築や、超音波造影剤など薬剤を併用したコンビネーション医療における、超音波エネルギー照射シーケンスの効果検証等も行っています。また、超音波画像素子と HIFU 素子を面上に自由に配置したハイブリッド超音波ガイド下 HIFU (US g HIFU) のデザイン等も検討しています。

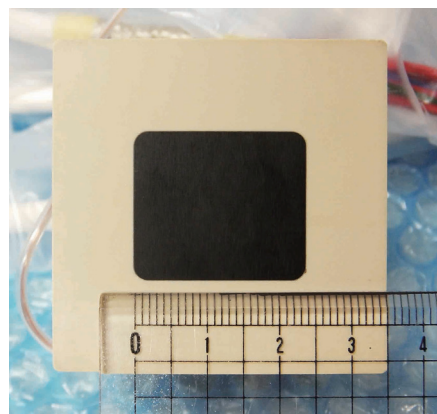


モジュールトランスデューサのイメージ図

連携可能な技術・知財

- 超音波音場に関する各種計測ならびに解析
- 超音波トランスデューサの設計・評価
- 超音波と超音波造影剤・超音波反斜吸収体との相互作用に関する計測・解析

謝辞：本研究の一部は、産総研-東京大学・工学系 TR 連携のもと、日本学術振興会科学研究費助成事業 24246035 等の助成を受けたことを付記し、謝意を表します。



試作 1 号機 (matrix array module)

非接触駆動を実現する血液適合性に優れた動圧浮上遠心血液ポンプ

人工臓器研究グループ

研究のねらい

- 心臓手術時や手術後の数時間から数日使用可能な従来の補助循環ポンプから、埋込型人工心臓を適用するまでの数ヶ月使用可能な長期補助循環ポンプが必要とされています。
- 従来の補助循環ポンプは、短期使用が前提である接触式の軸受を採用しているため、軸受の摩耗や、軸受部での溶血や血栓形成などの血液適合性に課題が残っています。
- 非接触軸受である動圧軸受を血液ポンプに応用することで、ポンプ内の羽根車を非接触で回転駆動させ、長期耐久性と優れた血液適合性を持つ補助循環ポンプを実現することが出来ます。

新規技術の概要と特長

開発した動圧浮上遠心血液ポンプは、長期耐久性と優れた血液適合性を実現することを目的に、非接触式軸受である動圧軸受を採用しています。動圧軸受とは、羽根車とケーシング間の狭くなる軸受隙間に流体が入り込むことで生じる局所圧を利用して羽根車を浮上させる軸受です。開発ポンプでは、羽根車の上面と下面、内周面の3箇所

に動圧軸受を採用しています。産総研で開発した動圧浮上遠心血液ポンプの特長は、羽根車に作用する力のバランスを釣り合わせるポンプ形状とすることで、産業用の動圧軸受の軸受隙間数 μm に比べて、非常に大きい軸受隙間 $150\mu\text{m}$ 以上を実現することができることです。血液ポンプにおいて、血液適合性に重要な軸受隙間を広げることにより、アクリル製の試作血液ポンプを使用して、市販血液ポンプよりも優れた血液適合性と、1ヶ月の非接触駆動を確認することが出来ました。

期待される連携・応用分野

- ・ 非接触駆動可能な遠心血液ポンプや透析ポンプ
- ・ 摩耗粉を発生しない産業用ポンプ
- ・ 食品、培養液や薬液の輸送用ポンプ

関連特許および文献

- ・ 特開 2013-213413; 遠心血液ポンプ
- ・ 特開 2008-104664; 遠心血液ポンプ
- ・ Kosaka R 他、Artif Organs、38(9)、733-740(2014)

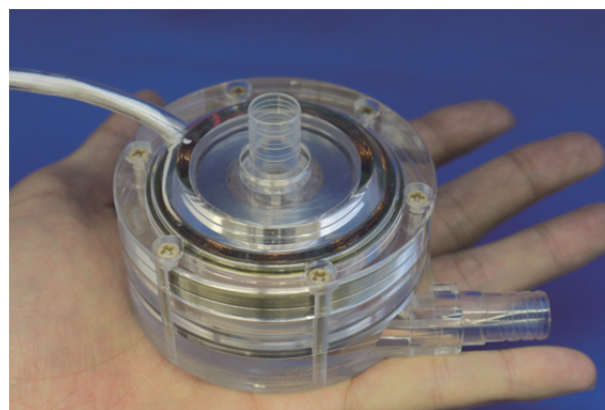


図1 開発した動圧浮上遠心血液ポンプ

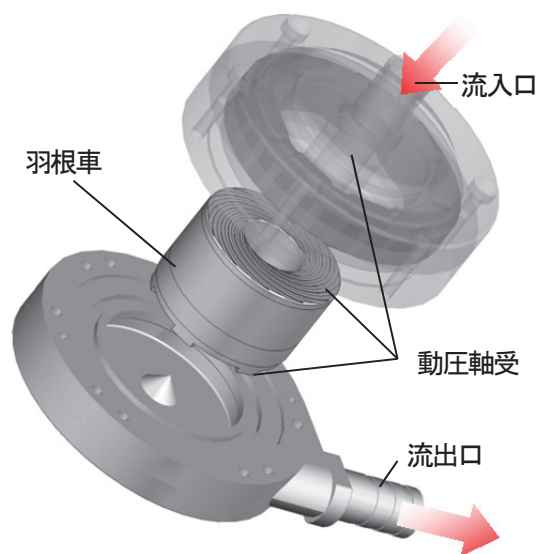


図2 動圧浮上遠心血液ポンプの内部構造

循環器系医療デバイスの開発期間を劇的に短縮する流体力学解析・血液適合性評価

循環器系医療デバイスに不可欠な最適流体設計を迅速に

- 数値流体力学と実験流体力学を駆使した精度の高い流れ解析
- 血液適合性（血液凝固や血球破壊）や耐久性を迅速に評価
- 循環器系医療デバイスを最適設計・評価する技術パッケージを提案

関連技術分野：医療デバイス、人工臓器、血液レオロジー
連携先業種：製造業（精密機器）

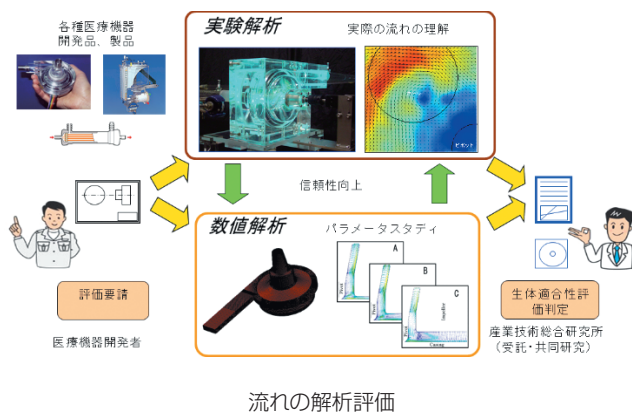
研究のねらい

循環器系医療デバイスの開発には、流体性能と血液適合性の設計と検証に多くの費用と期間が必要です。従来、血液適合性評価は、動物実験に頼らざるを得ませんでした。ところが、現在では、流れ解析や動物実験を代替するベンチ試験によって開発期間の短縮化が可能になりました。私たちは、数値流体力学解析と内部流れの可視化実験、血液凝固と血球破壊のベンチ実験、さらには長期耐久性試験により、動物実験を代替する迅速かつ高い信頼性のある最適流体設計を支援します。

研究内容

私たちは、数値流体力学解析、解析の最終検証に必要な流れの可視化実験、動物血を用いた血球破壊試験や血液凝固試験、および耐久性試験など、体外循環ポンプを開発する上で必須となる種々評価試験法を確立し、その評価結果が生体で再現することを確認しました。これら評価試験結果を元に、体外循環ポンプの迅速かつ高い信頼性のある最適流体設計を実現しました。

これらの最適流体設計を活用して、種々の循環器系医療デバイスの開発・製品化とその承認申請に必要な試験データの提供にも実績を挙げています。

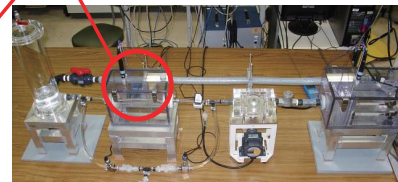


連携可能な技術・知財

- ・人工心臓および体外循環ポンプの開発における血栓形成リスクの可視化 可視化情報 33 (2013)pp.127-132
- ・血液回路内の流れの可視化定量解析
- ・動物実験を代替する血液凝固・血球破壊評価試験
- ・血流を模擬した拍動流下の耐久性試験
- ・医療機器開発支援ネットワーク：流体解析、血液適合性評価を含む医工連携のアレンジ、技術、法規制対応等の相談



血液適合性評価



耐久性評価

■研究担当：西田 正浩／丸山 修
 ■所属：健康工学研究部門
 ■連絡先：life-liaison-ml@aist.go.jp

●研究拠点
 つくば

循環器デバイスの血栓生成を検出する血液凝固検出光センサ

リアルタイムで血栓を検出し、血栓梗塞症を未然に防ぐ

- 可視・近赤外光による非侵襲計測
- 循環器系デバイス使用患者の血液凝固管理が可能
- 小型・安価な開発が可能

関連技術分野：医療デバイス、計測技術

連携先業種：製造業（精密機器）、製造業（電気機器）、医療・福祉業

研究のねらい

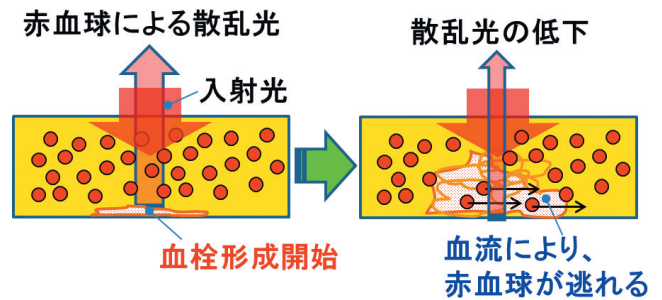
本研究は、循環器系デバイス深部の微細な血栓形成を血液回路の外からリアルタイムに光学的に検出する技術開発です。心疾患は国内死因の第2位であり、心疾患患者の救命に使用される心肺補助装置では、血栓や過剰な抗凝固薬投与による出血の問題が全体の約30%を占めています。血液の凝固を常時監視することで、製品に関連する重篤な合併症の減少、心疾患救命率向上に貢献します。

研究内容

我々は、血栓に含まれる赤血球の量は、周囲血液と異なることを明らかにしました。この差を近赤外光を用いて検出することで、循環器系デバイス深部の血栓をリアルタイムかつ血液回路の外側から検知することに成功しました。

現在、血栓検出に最適な、安価で小型な血栓検出センサを開発中です。

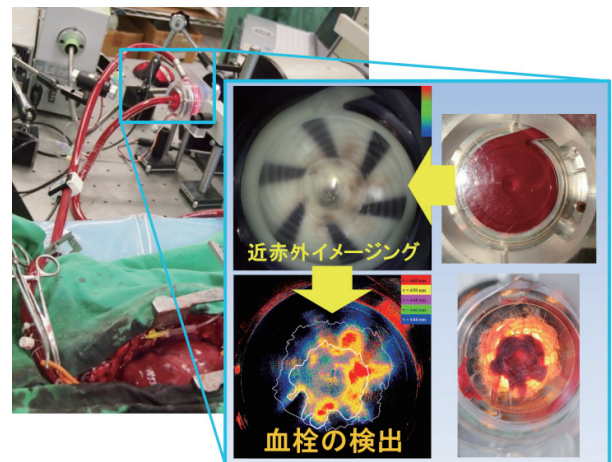
本技術は、デバイスに組み込んで使用することも、既存の血液回路の外側に装着して用いることも可能です。



光による血栓検出の原理

連携可能な技術・知財

- ・ Artificial Organs 2014, 38(9):733-740
- ・ 特開2015-11010(2015/01/19)
- ・ 医療機器開発支援ネットワーク：血液適合性評価を含む医工連携のアレンジ、技術、法規制対応等の相談



血液ポンプ内の血栓検出

- 研究担当：迫田 大輔／丸山 修
- 所属：健康工学研究部門
- 連絡先：life-liaison-ml@aist.go.jp

●研究拠点
つくば

ヒトES細胞による各種検証を実現する幹細胞制御技術

新規生理活性物質のハイスループットアッセイ系を提供

- グローバルスタンダードである「ヒトES細胞」も用いた各種評価技術
- 多様な培養技術、オミクス解析をノウハウとして蓄積
- 画像取得の自動化により、ハイスループットな解析系

関連技術分野：再生医療、幹細胞、バイオマーカー

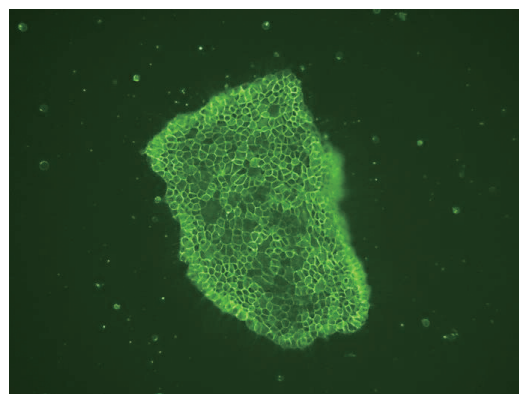
連携先業種：製造業（化学）、製造業（医薬品）、医療・福祉業

研究のねらい

ヒトES細胞は、iPS細胞と共に体を構成するすべての細胞に分化できる能力（多能性）とほぼ無限に増殖する能力を持ち合わせているため、再生医療に応用できる有用な幹細胞源として期待されています。特に欧米では「iPS細胞ではなくES細胞が主に使われる研究開発局面」も多々あります。産総研では、再生医療支援、創薬支援を目指し、医薬品や化学物質の毒性、代謝、効能等の検査にiPS細胞のみならずES細胞も用いて、総合的に各種検証を進める体制を整えています。

研究内容

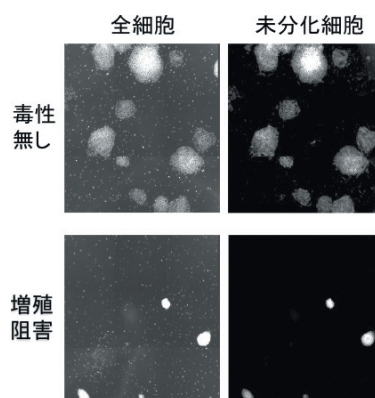
我々は、ヒトES/iPS細胞およびそれらからの誘導細胞の各種培養技術・分化技術・解析技術を有しています（上図は生きたままES/iPS細胞を染色するプローブで染色したヒトES細胞）。特に世界的には広く使用されているにも関わらず、国内では使用しにくいヒトES細胞をiPS細胞と同様に使用出来ます。例えばこれらの系を用いて、ヒトES/iPS細胞の生育に影響するタンパク質のスクリーニングを行った結果、生育を阻害するタンパク質候補を得ることに成功しています（下図）。



産総研で開発のプローブAiLecS1で染色したヒトES細胞

連携可能な技術・知財

- ・ヒトES/iPS細胞の増殖性への影響の評価による、培養添加剤、培養皿コート剤等の開発
- ・ヒトES/iPS細胞の増殖・分化変化解析による新規低分子化合物等の活性評価
- ・BBRC 431(2013) 524
- ・本研究の一部は、和光純薬工業株式会社との共同研究（平成24年度～平成26年度）により行われたものです。



ヒトiPS幹細胞の増殖性を指標にした培養容器コート剤の評価

■研究担当：伊藤 弓弦／小沼 泰子
 ■所属：創薬基盤研究部門
 ■連絡先：life-liaison-ml@aist.go.jp

●研究拠点
 つくば

全く新しい細胞操作を実現する ナノニードルアレイ技術

ナノ針状材料によって細胞の解析・操作を行う新技術

- 直径200 nmのナノニードルによるダメージのない挿入操作
- ナノニードルアレイ表面を抗体修飾することによって細胞分離が可能
- ナノニードルアレイ表面に吸着させた分子の高効率導入が可能

関連技術分野：再生医療、幹細胞、創薬

連携先業種：製造業（医薬品）、製造業（化学）

研究のねらい

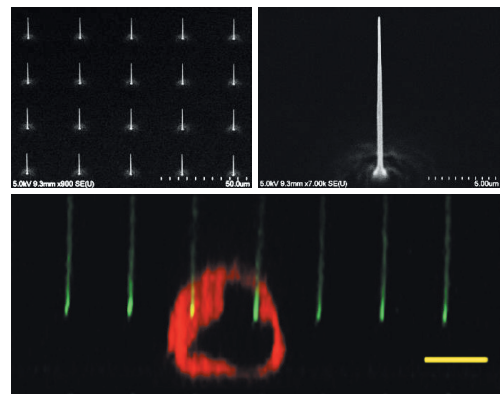
培養細胞、特にiPS細胞を初めとする幹細胞を用いた再生医療や創薬は近年注目を集めています。私達は、直径200 nm、長さ20 μ mのナノニードルを用いて細胞にダメージを与えることなく生きた細胞の内部を解析するあるいは操作する技術を開発しています。本技術では、シリコンチップ上にナノニードルを数万本配列したナノニードルアレイを用いて、大量の細胞を同時に操作することに成功しました。本技術を用いて細胞の改変や分離操作を行い、有用な細胞を提供することにより、ライフサイエンス、医療、創薬に貢献します。

研究内容

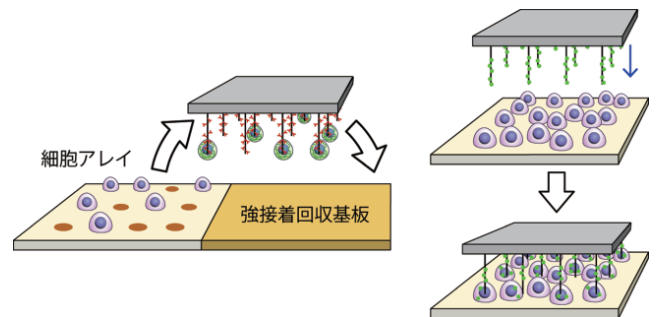
微細加工技術により、5 mm角のシリコン基板上に、直径200 nm、長さ20 μ mのナノニードルが数万本配列したナノニードルアレイと細胞への挿入動作を行う装置を開発しました。ナノニードルの間隔は10～50 μ mで任意の配列に設計することが出来ます。同一座標に細胞が配列した細胞アレイを作製する方法を確立し、抗体修飾ナノニードルアレイを用いて機械的に細胞を釣り上げ、分離を行う全く新しいソーティング技術を開発しました。また、ナノニードル表面にDNAやタンパク質を吸着させ、細胞に高効率に導入することに成功しました。

連携可能な技術・知財

- ・ナノニードルアレイの制御技術
- ・ナノニードルアレイの修飾技術
- ・特許第5504535号(2014/03/28)
- ・WO/2011/111740(2011/09/15)
- ・Biosens. Bioelectron. 31(1) (2011) 323-329
- ・本技術は、JSPS最先端・次世代研究開発支援プログラム「ナノニードルアレイを用いた革新的細胞分離解析技術の開発（平成23年2月～平成26年度）」により開発されたものです。



ナノニードルアレイのSEM像と細胞挿入の共焦点顕微鏡像



ナノニードルアレイによる細胞分離と物質導入

■研究担当：中村 史

■所 属：バイオメディカル研究部門

■連絡先：life-liaison-ml@aist.go.jp

●研究拠点
つくば

再生軟骨組織の全数品質評価を実現する弾性率測定装置

再生軟骨組織を破壊せず、弾性率を瞬時に測定

- 再生軟骨組織の弾性率を非接触かつ実時間で測定
- 再生軟骨組織の製造ラインにおける全数品質評価が可能
- 再生医療等製品の開発における高効率化にも貢献

関連技術分野：再生医療、品質管理、非破壊計測
連携先業種：製造業（その他製品）、医療・福祉業

研究のねらい

再生医療においては、移植される再生医療材料や再生組織の力学特性を把握しておくことが必要不可欠です。再生医療材料や再生組織は無二の材料または組織であるため、非破壊・非接触で測定可能な方法が求められています。そこで本研究では再生軟骨を対象とし、その足場材料や培養組織の製造ラインでも使えるように、超音波を利用した非接触式の弾性率測定装置を開発しました。本技術では実時間測定も可能となるために全数品質評価を実現でき、再生医療等製品の開発における高効率化にも貢献することが期待されます。

研究内容

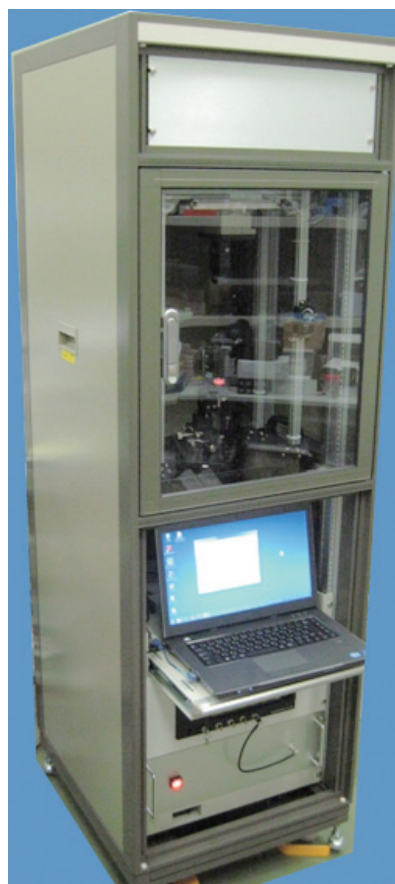
一般に弾性率を得るには、力と変位の関係が必要です。本研究では、この力の発生に超音波を利用し、変位の計測にLDV（レーザードップラー速度計）を利用します。超音波を再生軟骨組織に加えてそのときの変位信号を計測し、必要な信号処理及び校正を経て、弾性率が算出されます。

写真は、試作した弾性率測定装置です。試料皿の上に、測定対象となる試料を置くだけで弾性率が算出されるような構成としています。超音波発振や変位データの取得から、弾性率の算出やその経時変化のモニタリングに至るまで、PCを用いた処理を行います。

軟骨模擬材料や実際の再生軟骨組織（動物実験において培養、摘出されたもの）等を用いた実験を行い、本試作装置の有効性を確認しています。

連携可能な技術・知財

- ・再生医療用材料等の力学特性に対する超音波解析
- ・Jpn. J. Appl. Phys. 51(7) (2012) 07GF15
- ・Jpn. J. Appl. Phys. 52(7) (2013) 07HF24
- ・本研究の一部は、いばらき医工連携推進事業（平成24年度）により行われたものです。



非接触・実時間弾性率測定装置（試作）

- 研究担当：新田 尚隆
- 所属：健康工学研究部門
- 連絡先：life-liaison-ml@aist.go.jp

●研究拠点
つくば

多様で柔軟な再生医療用細胞の培養加工を実現する無菌接続技術

ユニバーサルな細胞培養加工システムを構築する

- 各種細胞培養加工装置を無菌的に脱着できる接続装置を開発
- 多様な細胞培養加工操作への柔軟な対応が可能
- 無菌接続装置の国際標準化による再生医療の普及化・産業化の促進

関連技術分野：再生医療、無菌接続、アイソレータ
連携先業種：製造業（医薬品）、製造業（精密機器）

研究のねらい

再生医療等製品は滅菌ができないため、無菌操作法に基づく製造システムの構築が必要です。また、製造プロセスは煩雑で多くの装置を使用し、数週間から数カ月と長期であることが多く、厳密な無菌性の維持が課題でした。本研究では、汚染源である作業員から製品を隔離するアイソレータシステムを基礎とし、培養細胞・組織を培養加工する複数の装置同士を無菌的かつユニバーサルに組み合わせ・脱着することが可能な無菌接続装置を開発しました。無菌接続技術・装置に関連する国際標準化を進めており、製品のグローバル展開に貢献します。

研究内容

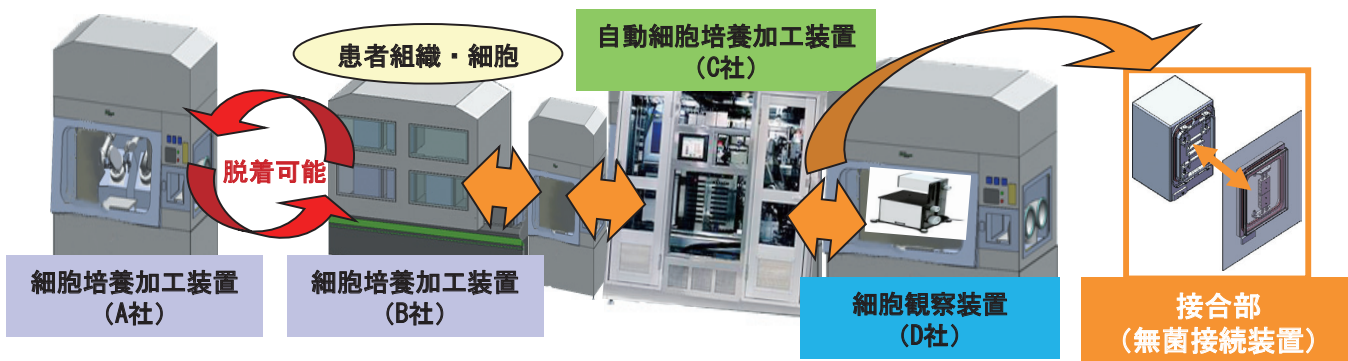
本技術により、無菌環境を維持した状態で種々の細胞培養加工装置の脱着が実現し、再生医療等製品の多様化が可能になります。この無菌接続装置を介して国内各企業の関連装置を自由に無菌的に脱着することができるようになり、ユニバーサルな細胞製造システム、流通ネットワークを構築することができます。

現在、ISO/TC 198（ヘルスケア製品の滅菌）/WG 9（無菌操作）において、関係各国のコンセンサスを踏まえた本技術に関する規格文書の作成を進めています。これにより細胞製造システムの国際市場における優位性を確保します。

また、医療機器開発ガイドライン等に沿った製品開発の技術協力も可能です。

連携可能な技術・知財

- ・ヒト細胞培養加工装置設計ガイドライン
- ・除染バスボックス設計ガイドライン
- ・無菌接続インターフェース設計ガイドライン
- ・医療機器開発支援ネットワーク：医工連携のアレンジ、技術、法規制対応等の相談
- ・本研究の一部は、「戦略的国際標準化加速事業/国際標準共同研究開発事業：多様な再生医療製品の製造に対応可能な除染接続手段に関する標準化（平成22年度～平成24年度）」により行われたものです。



複数・多種類の細胞培養加工装置間の無菌的な脱着を可能とする無菌接続装置

■研究担当：廣瀬 志弘
 ■所属：健康工学研究部門
 ■連絡先：life-liaison-ml@aist.go.jp

●研究拠点
 つくば

超臨界 CO₂ を用いた 微細発泡ポリ乳酸の作成

■ 研究担当：中山敦好／川崎典起

a.nakayama@aist.go.jp

■ 健康工学研究部門 生体分子創製研究グループ

■ 連携担当：達吉郎 y-tatsu@aist.go.jp／小高正人 rp-life_ol-ml@aist.go.jp

研究のポイント・応用先

- 温暖化係数の高いガスを使いません
- 100 μ m 前後の均一な微細セルからなるポリ乳酸発泡体が得られます
- 医療用生分解性スキャホールドの他、断熱材や食品用トレイにも期待

研究のねらい

プラスチック成形産業では発泡成形の高精度化・微細化のニーズが高まる一方、環境問題や資源問題への対応のため、発泡剤や原料の脱フロン化、低炭素社会の実現が要求されています。これらの要求を同時に解決し、社会ニーズに適切させるために、現状代替フロン等が使われている発泡押出成形において、ポリ乳酸を CO₂ により発泡可能とする押出発泡技術を高度化し、低コストで発泡セルがそろったポリ乳酸新素材を生産しうる連続発泡成形技術を開発しています。そのために、装置からのアプローチと添加剤による発泡成形品の機能化について研究を進めています。

研究内容

CO₂ はブタン等の炭化水素あるいは代替フロンに比べて地球温暖化係数が小さく、また安全なことからニーズが高まっています。その臨界温度と圧力は約 31 $^{\circ}$ C、7.4MPa であり、押し出し成形機内でこの条件を達成し、急激に圧力解放させて微細発泡ポリ乳酸を得ます。高発泡させるためには発泡時に結晶化しない方が好ましいですが、そうした発泡体の耐熱性は低いため、実用性のある成形品とするためには高度な結晶化制御が必要です。また、超臨界法での成形では化学発泡剤等は使わないため、成形品に余計な成分が含まれず、生分解性医療材料用としても期待されます。

連携可能な技術・知財

- ポリ乳酸の微細発泡技術
- ポリ乳酸誘導体やステレオコンプレックスなどの合成、物性評価、生分解性評価技術
- 特開 2011-080048 (2010/09/09 出願)「ポリ乳酸樹脂組成」

謝辞：本研究の一部は、2012 年度戦略的基盤技術高度化支援事業（サポイン）の補助による滋賀県東北部工業技術センターと（株）プラステコとの共同研究の成果です。



図1 超臨界押し出し成形機



図2 微細発泡ポリ乳酸

骨伝導を利用した コミュニケーション・ツールの開発

■ 研究担当：中川誠司

s-nakagawa@aist.go.jp

■ 健康工学研究部門 暮らし情報工学研究グループ

■ 連携担当：達吉郎 y-tatsu@aist.go.jp / 小高正人 rp-life_ol-ml@aist.go.jp

研究のポイント・応用先

- 骨伝導の伝搬特性、知覚特性、神経生理メカニズムの科学的解明
- 世界に先駆けた骨導超音波知覚の解明と新型補聴器への応用
- 強大騒音下でも使用可能なマイクロホンやスマートホンへも応用可能

研究のねらい

高齢化社会の進展に伴う難聴者の増加や生活スタイルの多様化に伴って、新しい補聴機器やオーディオ機器の開発の必要性が生じてきました。骨伝導には外耳道（耳穴）を塞がない、騒音に強い、耐水性が高いという利点があり、新しいタイプの補聴機器やオーディオ機器への応用が期待されますが、骨伝導のメカニズムは決して単純ではありません。世界最高レベルの骨伝導解析技術（伝搬特性解析、知覚特性解析、神経生理メカニズム解析）やノウハウを駆使して、様々な用途に最適化された新しい骨伝導機器の開発に取り組んでいます。

研究内容

骨伝導スピーカにはイヤホンの様に耳の穴を塞がないため周囲環境音が知覚しやすい、骨伝導マイクロホンには強大騒音下でも高 S/N 比の信号を得ることができるという特長があります。さらに、骨伝導で呈示された超音波（骨導超音波）には、最重度難聴者にも知覚されるという驚くべき特性があります。産総研では世界最高レベルの骨伝導解析技術やノウハウを駆使して、これらの骨伝導の特長を生かしたスピーカ、マイクロホン、スマートホンなどの生活音響機器、補聴器や耳鳴緩和装置などの福祉機器の応用開発を進めています。

連携可能な技術・知財

- 骨伝導スピーカやマイクロホンの性能評価技術
- 骨伝導音の頭部・体内伝搬過程の推定技術
- ヒトの感覚・知覚・認知に係る心理特性や神経生理メカニズムの評価技術
- 特許第 4078429 号（2004/03/30 出願）「音声情報伝達装置」
- 特許第 4019143 号（2003/03/11 出願）「振動子保持構造」 など

謝辞：本研究の一部は最先端・次世代研究開発支援プログラム、NEDO 産業技術研究助成、および日本学術振興会科学研究費補助金を受けて実施されたものです。



骨導超音波補聴器（試作器）



骨伝導スマートホン

健康長寿を実現する 腸管免疫活性化技術

腸管から全身へ - 自然免疫をコントロールする

- 経口免疫寛容を増強する粘膜アジュバントの開発
- 自然免疫を制御できる高機能食品の開発
- 腸管免疫機構の変化に即した年齢別機能性成分の開発

関連技術分野：ヘルスケア、創薬、食品、腸内フローラ、免疫

連携先業種：製造業（食料品）、製造業（医薬品）

研究のねらい

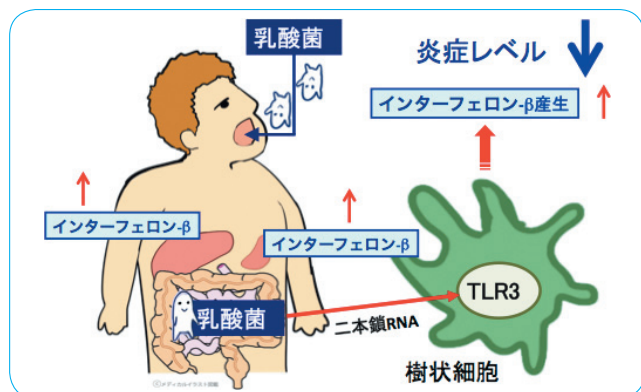
我が国では高齢化が進み炎症性疾患や生活習慣病も急増しています。今後、腸管の免疫を活性化する有用なプロバイオティクス(人体に有益な作用をもたらす微生物成分・代謝産物)等を「機能性食品成分」や、「臨床面における免疫修飾創薬」に活用する研究開発を、食品や製薬メーカーと共同して展開していきます。医食同源のエッセンスである「食品免疫効果」を食生活、医療へ幅広く活用することにより、健康で豊かな暮らしの実現が可能となります。新生児から高齢者まで、ライフステージに合わせた免疫力と健康の育て方を提案し応援します。

研究内容

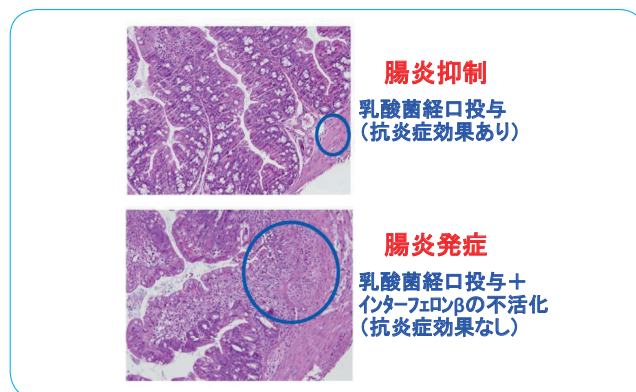
腸管は外来の細菌や抗原と接する場、常在細菌と共生する場です。そのため免疫細胞の7割が腸に存在し、免疫の恒常性と健康を保っています。特に小腸は多くの免疫細胞が集積する免疫応答の場であり、そのため食物成分や腸内細菌によって小腸免疫機能を活性化することは健康の維持・増進に直結します。我々は、乳酸菌特有の免疫活性化メカニズムやそれに関わる菌の成分について初めて明らかにしました。またこのような腸管発の抗炎症メカニズムが全身にも及ぶことを、様々な疾患モデルを用いて示しつつあります。

連携可能な技術・知財

- ・消化管免疫細胞、制御性T細胞の解析
- ・炎症性疾患モデル動物を用いた経口剤・食物成分の免疫賦活機能の評価
- ・代謝プロファイリングによる免疫力評価
- ・特許第5630749号(2014/10/17)
- ・Immunity 38: 1187-97 (2013).
- ・本研究の一部は、生物系特定産業技術研究支援センターによるイノベーション創出基礎的研究推進事業および企業共同研究により行われています。



乳酸菌は免疫細胞のToll様受容体を介してインターフェロン-βの産生を誘導し炎症を抑制



- 研究担当：辻 典子
- 所属：バイオメディカル研究部門
- 連絡先：life-liaison-ml@aist.go.jp

●研究拠点
つくば

睡眠を改善する食品素材

ヒトへの外挿が可能な睡眠障害モデルマウスの作製に成功

- 遺伝子改変を伴わない精神的ストレス負荷による慢性的な睡眠障害モデル動物
- 睡眠障害やうつ病などの精神疾患のバイオマーカーの開発
- 睡眠を改善する機能性食品成分や薬剤リード化合物の開発

関連技術分野：食品、創薬、バイオマーカー
連携先業種：製造業（食料品）、製造業（医薬品）

研究のねらい

社会の24時間化や高齢化に伴い、我が国では、国民の5人に1人が睡眠に不満を感じているといわれています。睡眠障害は、うつ病や神経症などの精神疾患のみならず、肥満や糖尿病、高血圧などの生活習慣病の発症とも深くかかわりがあり、大きな社会問題となっています。我々は、ヒトの睡眠障害への外挿が可能なモデル動物の作製に成功しており、睡眠障害や関連疾患の発症メカニズムの解明とともに、睡眠障害の診断技術の開発や睡眠を改善するための機能性食品や新薬のもととなるリード化合物の開発を目指した研究を行っています。

研究内容

我々は、遺伝子改変を伴わないヒトへの外挿が可能な睡眠障害モデルマウスを作製しました。本睡眠障害モデルマウスは、活動期における活動量の低下と睡眠時間帯における過活動の特徴とし、睡眠・覚醒リズムの消失や、深睡眠の減少、睡眠の断片化などが数か月間にわたって持続します。ヒトの不眠症患者で認められるような過食やうつ傾向、糖代謝異常なども観察されます。睡眠障害関連疾患の発症メカニズムの解明のみならず、睡眠障害のバイオマーカー開発や、睡眠を改善する機能性食品素材の開発などで実績を上げています。

連携可能な技術・知財

- ・ 睡眠改善を目指した機能性食品素材の開発
- ・ 時間栄養学研究
- ・ 新薬のもととなるリード化合物の探索
- ・ PLoS One. 2013;8(1):e55452.
- ・ Biochem Biophys Res Commun. 2014; 450(1): 880-4.
- ・ Biol Pharm Bull. 2014;37(8):1422-7.

睡眠を改善するための機能性食品素材の開発

社会の24時間化
 ◆ 昼夜(明暗リズム)の乱れ
 ◆ 不規則な食生活

体内時計

生体リズムの積極的操作

QOLの向上

機能性食品・サプリメント
 医薬品リード化合物
 シフトワークの効率化
 時差ぼけの改善
 食育・時間栄養学

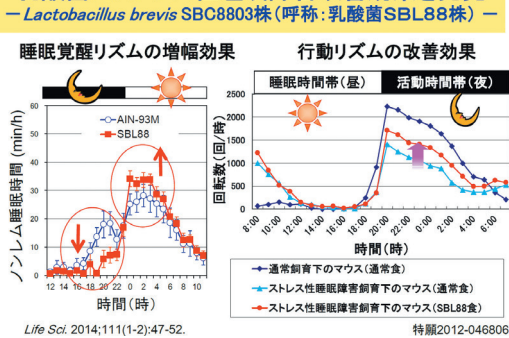
神経細胞を用いたリアルタイム体内時計測定システム

ストレス性睡眠障害モデルマウス

産総研における時間栄養学研究

サッポロビール株式会社・産総研 プレス発表 2012年7月24日

乳酸菌にストレス性睡眠障害改善効果を発見



睡眠改善食品素材の開発事例

- 研究担当：大石 勝隆
- 所属：バイオメディカル研究部門
- 連絡先：life-liaison-ml@aist.go.jp

メタボリックシンドローム予防・改善のための植物成分評価解析技術

食用植物の健康維持物質を利用する

- メタボリックシンドロームに対する健康食品の開発
- アディポネクチン量の増強による2型糖尿病の予防・改善
- 健康維持のための機能性食品および医薬品原料の開発

関連技術分野：ヘルスケア、創薬

連携先業種：製造業（医薬品）、製造業（食料品）

研究のねらい

生活習慣病は、厚生労働省の報告では毎日のよくない生活習慣の積み重ねによって引き起こされる病気であり、日本人の3の2の人がかかっています。内臓脂肪蓄積を伴う糖尿病や高脂血症および動脈硬化症等のメタボリックシンドローム（生活習慣病の一つ）が急増しており、その対策が社会問題になっています。そこで現在、血糖降下、脂肪低下作用を有する機能性食品の開発が求められています。アディポネクチン産生増進物質による血糖降下作用、PAI-1とTNF- α 産生抑制物質による血栓形成抑制作用、脂肪低下作用を有する機能性食品に係わる研究開発を行っています。

研究内容

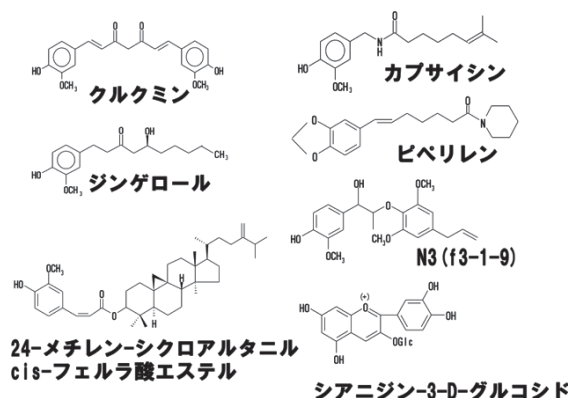
これまでに食用植物のエタノール抽出物や分離化合物について、マウス、ラットおよびヒト細胞を用いてアディポネクチン産生増進物質、PAI-1およびTNF- α 産生抑制物質を探索してきました。その中で、ウコン、唐辛子、胡椒、紫黒米等の食用植物からアディポネクチン産生増進物質およびTNF- α 産生抑制物質を明らかにしました。また、ナツメグ成分や生姜成分にPAI-1産生抑制作用があることが認められました。さらにアディポネクチン産生増進およびTNF- α 産生抑制作用を増強するために、試験化合物間の相乗効果をあきらかにしました。



解析対象とした食用植物

連携可能な技術・知財

- ・食用植物からメタボリックシンドロームの予防・改善に効果のある物質の分離、構造解析
- ・動物細胞から動物個体を用いたアディポカイン産生調節物質の評価・解析
- ・特許第4863327号(2011/11/18)
- ・特許第5004153号(2012/06/01)
- ・特許第5207341号(2013/03/01)



上記の植物からのアディポカイン産生調節物質

- 研究担当：河野 泰広
- 所属：バイオメディカル研究部門
- 連絡先：life-liaison-ml@aist.go.jp

●研究拠点
つくば

ウイルス・細菌をその場で検知する超高速遺伝子検査システム

病原体の早期発見により命を守るツールを開発

- 小型なモバイルシステムにより、屋外でもウイルス・細菌検査が可能
- マイクロ流路により遺伝子増幅反応を10倍以上高速化し、約6分で細菌検出
- 特定の病原性ウイルス・細菌についてのみ特異的かつ超高感度に検出可能

関連技術分野：医療デバイス、環境計測

連携先業種：製造業（食品品）、医療・福祉業、農林水産業

研究のねらい

ウイルスや細菌をターゲットとした遺伝子検査において広く利用される定量ポリメラーゼ連鎖反応法 (Polymerase Chain Reaction : qPCR) は、従来1~2時間を要し、迅速検査の妨げとなっていました。qPCRに必要なサーマルサイクルを微小流体デバイス化することで、どこでも様々な細菌を約6分（ウイルスは15分以内）で遺伝子を高感度に検出できる持ち運び型の検査システムを開発しました。これにより、医療現場における感染症の即日診断や、食品中に存在する病原性微生物などの迅速な現場検査に向けた研究開発に取り組んでいます。

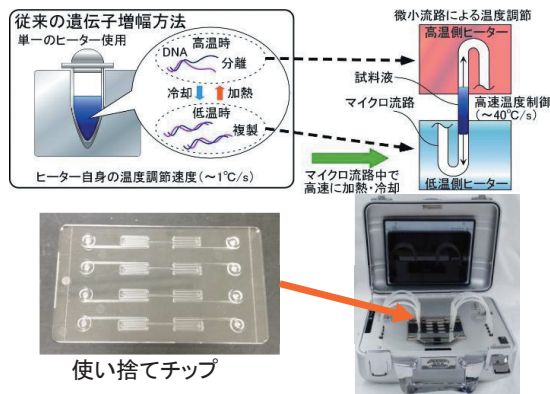
研究内容

一般的なqPCR法では熱容量の大きなペルチェヒーターを用いるため、遺伝子増幅に必要なサーマルサイクルの高速化が困難でした。

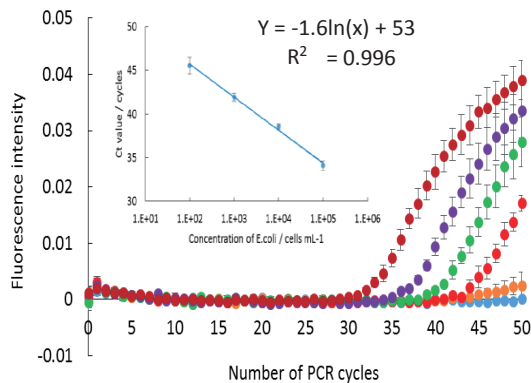
本システムではqPCR法に必要な2種類の温度に合わせ、一定温度に制御された2本のヒーター上を、マイクロ流路を通じて交互に流れながら試料を温度変化させる方式で、サンプル溶液のみを加熱冷却し、試料溶液以外の容器やヒーター等、熱容量の大きな外部装置の温度変化が一切なく、理論上最速のサーマルサイクルを実現しました。また、同時に蛍光検出することで、遺伝子の定量も可能です。

連携可能な技術・知財

- ・ 食品および日用品の製品出荷時微生物限度試験の代替
- ・ バイオテロ対策のセンサ技術
- ・ 結核菌、HIV、エボラウイルス、口蹄疫、デング熱ウイルス等、各種病原性微生物の現場検査
- ・ 核酸増幅装置、核酸増幅方法及び核酸増幅用チップ
- ・ 本研究の一部は、経済産業省の「戦略的基盤技術高度化支援事業（サポイン事業）（平成23年度～平成24年度）」により行われたものです。



超高速遺伝子検査システム



研究担当：永井 秀典

所属：健康工学研究部門

連絡先：life-liaison-ml@aist.go.jp

● 研究拠点
関西

緊張ストレスを可視化する 唾液NO代謝物バイオセンサ技術

唾液1滴で緊張ストレスを可視化する「ものさし」技術

- センサ材料の設計研究により高性能バイオセンサを開発
- 唾液一滴10秒計測：プロトタイプを開発
- 誰でも手軽に唾液を用いたストレス計測評価が期待

関連技術分野：センサ、ヘルスケア、非侵襲計測、バイオマーカー
連携先業種：製造業（電気機器）、製造業（化学）、医療・福祉業

研究のねらい

ストレスは心の病の未病状態であり、早期に原因を避けることにより心の健康を取り戻すことができます。初期のストレス応答は緊張状態が継続することから、自律神経系応答の異常を早期に計測できるデバイス開発が待望されています。我々は唾液中に分泌される一酸化窒素(NO)に注目し、その代謝物を手軽に計測できるバイオセンサを、材料から研究開発し、数万円で作製可能なプロトタイプを開発しました。この「ものさし」を用い、人間工学実験、ストレス臨床研究の基礎データを積み重ねて、心の未病状態の計測評価を目指しています。

研究内容

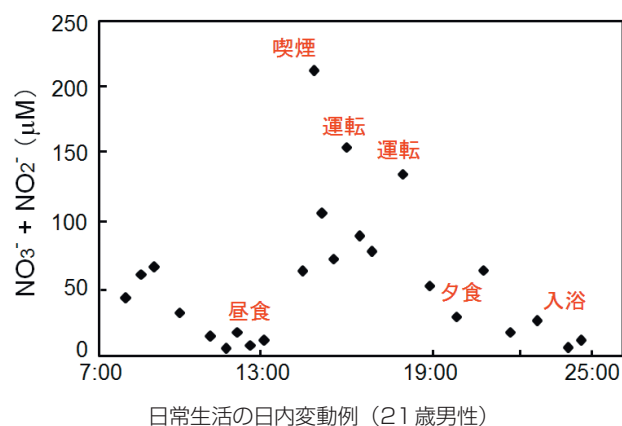
NOは血管拡張因子として知られ、生体内で速やかに代謝され、代謝物の硝酸、亜硝酸イオン合計量が臨床化学的な指標となります。新鮮唾液では、桁違いに多く存在する硝酸イオンが対象になります。

本バイオセンサ膜は、①人工レセプタに材料設計した硝酸イオン対化合物、②高選択性を発現する高誘電率の材料設計した液膜溶媒、③プラスチック膜化のための生体適合性ポリマから構成されます。

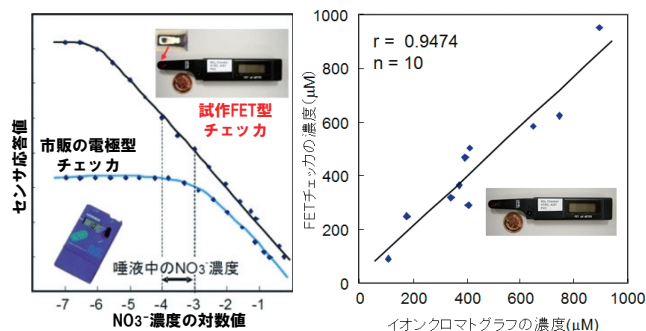
開発したバイオセンサ膜を用いてプロトタイプを作製したところ、唾液試料を一滴滴下するだけで、手軽に唾液NO代謝物計測を実現しました。

連携可能な技術・知財

- ・ストレス科学、循環器疾患、口腔疾患等の人間工学・臨床研究用バイオセンサ技術
- ・バイオマーカー計測用バイオセンサ・バイオチップの研究開発
- ・特許第4013033号(2007/09/21)
- ・日薬理誌. 141 (2013) 296
- ・本研究の一部は、神戸大学との共同研究、大阪工業大学、近畿職業能力開発大学校、日本分析専門学校との研究連携で行われたものです。



日常生活の日内変動例 (21歳男性)



センサ特性とイオンクロマト値相関

- 研究担当：脇田 慎一
- 所属：健康工学研究部門
- 連絡先：life-liaison-ml@aist.go.jp

●研究拠点
四国

生体防御系プロファイリング技術による創薬・臨床診断

生体防御系を解析し、体の状態をモニタリングする

- 血液中の抗体を網羅的にプロファイリングする技術の開発
- 抗体の種類と疾患等の関連情報をデータベース化する
- 抗体プロファイリングを創薬、治療評価、再生医療、健康診断に利用する

関連技術分野：臨床、ヘルスケア、再生医療、創薬
連携先業種：製造業（医薬品）、医療・福祉業

研究のねらい

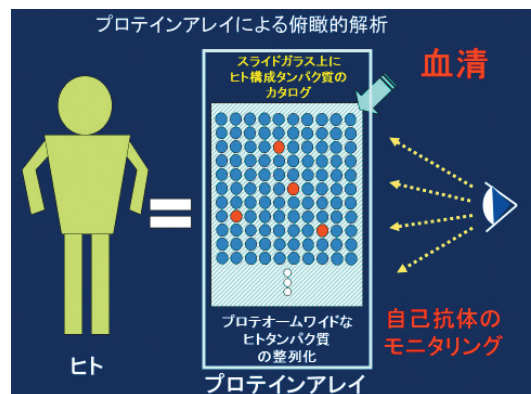
生体防御系である抗体は外来の抗原だけでなく、疾患による異常なタンパク質の産生や放出に伴って、自己のタンパク質に対しても抗体を産生することが知られています。生体の異常に敏感に応答する抗体を網羅的に検出することにより、これまでにない診断技術の開発ができます。我々は世界最大のヒトタンパク質発現リソースおよび網羅的タンパク質合成技術を開発しており、これをもとに各種プロテインアレイを開発しています。これらを用いることで世界最先端の抗体プロファイリングが可能になり、臨床診断、薬効評価、移植免疫等に応用できます。

研究内容

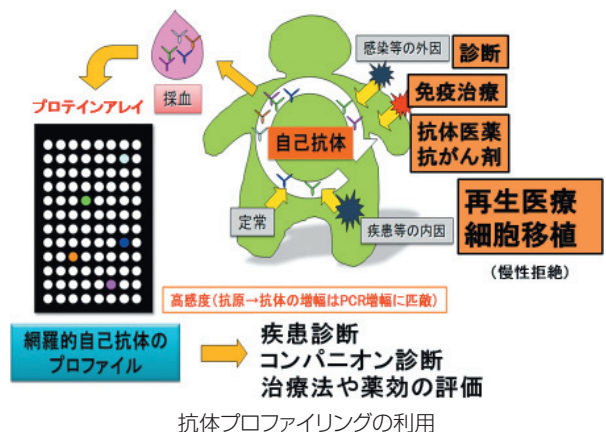
ヒトタンパク質 18,000種類以上をアレイ基板の上にスポットし、タンパク質合成時の未変性状態でアレイ基板に結合させるオリジナル技術を開発し、世界最大の抗原タンパク質を搭載したプロテインアレイを作製しています。一方で、1次構造のタンパク質をアレイ化した不溶性プロテインアレイも開発しています。各種のプロテインアレイを用いた抗体プロファイリングによって、疾患診断、がん免疫治療の評価、抗がん剤評価、抗体医薬の評価、再生医療における移植免疫のモニタリングなどへの応用を試みています。

連携可能な技術・知財

- ・疾患マーカー探索、がん免疫治療（がんワクチン、樹状細胞療法、PD-1などの免疫応答調節）の評価、抗がん剤評価、抗体医薬評価、再生医療・移植免疫のモニタリングなど抗体プロファイリングに関する研究
- ・Nature Methods. 5 (2008) 1011
- ・Nature Communications, 5 (2014) 5081



抗体プロファイリング技術



抗体プロファイリングの利用

■研究担当：五島 直樹
 ■所 属：創薬分子プロファイリング研究センター
 ■連絡先：life-liaison-ml@aist.go.jp

●研究拠点
 臨海副都心

脳疾患治療等の細胞病態及びブレイクバイオマーカー

科学的知見に基づいた薬と診断法を治療現場に届ける

- モデル動物・モデル細胞の開発とそれらの病態解析系による創薬支援
- バイオマーカー検出系の開発と精神神経疾患診断への応用
- 高感度短時間を実現するバイオマーカー検出機器の治療現場への導入

関連技術分野：創薬、ヘルスケア、脳疾患、バイオマーカー

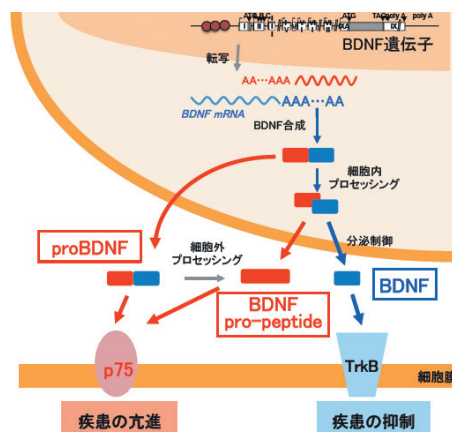
連携先業種：製造業（医薬品）、製造業（精密機器）

研究のねらい

うつ病認知症をはじめとする精神神経疾患は、社会の高度化に反して患者数が増加しており治療法の開発が急務となっています。我々は、精神神経疾患に関係する重要分子、脳由来神経栄養因子BDNFについて、疾患を抑制および亢進するBDNFの3つの亜型を発見し（下図）、それらの量比、作用バランス、一塩基多型val66metの影響などの評価系、モデル動物・モデル細胞の開発、臨床試料を用いたバイオマーカー測定系を構築し、精神神経疾患等の重大疾患の創薬および治療診断の開発支援を目指しています。

研究内容

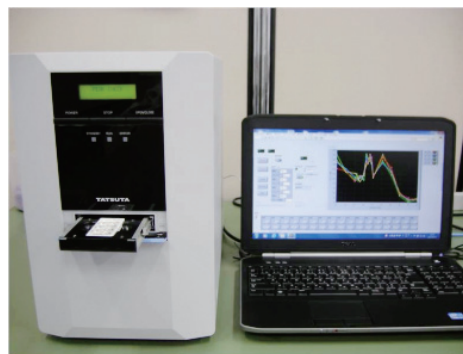
精神神経疾患等の重大疾患の創薬支援と診断機器の開発まで幅広く行っています。医療を意識した臨床医との共同研究、本研究成果の癌治療への応用も始めています。BDNFの3つの亜型分子は生理作用と発現時期もそれぞれ異なるため、創薬研究、新薬の評価研究などに発展させたいと考えています。新規診断法への応用展開では、光学的原理に基づいた診断機器開発を進めています。つまり、医療現場に客観的診断法の導入を目指しています。



BDNFの3分子モデル proBDNF, BDNF pro-peptide, BDNFの作用バランスと疾患に注目

連携可能な技術・知財

- ・特許第4457216号(2010/02/19)
- ・特許第5414012号(2013/11/22)
- ・Cell, 112, 257-269 (2003)
- ・J. Cell Biol., 196, 775-788 (2012)
- ・本研究の一部は、科学技術振興機構・戦略的創造研究推進事業の「BDNF機能障害仮説に基づいた難治性うつ病の診断・治療法の創出（平成20年度～平成25年度）」により行われたものです。



高速・高感度・小型化された精神神経疾患血中バイオマーカー診断装置

■研究担当：小島 正己

■所属：バイオメディカル研究部門

■連絡先：life-liaison-ml@aist.go.jp

●研究拠点
関西

分泌型ルシフェラーゼによるハイスループットレポーターアッセイ技術

生きた細胞の情報を簡便且つ精度よく知る技術

- 細胞の外で遺伝子発現の情報を連続的に知る技術
- 分泌型ウミホタルルシフェラーゼは産総研の発光プローブ
- 創薬スクリーニング、毒性評価のハイスループット化を可能とする技術

関連技術分野：創薬、スクリーニング、環境リスク評価、化学物質管理

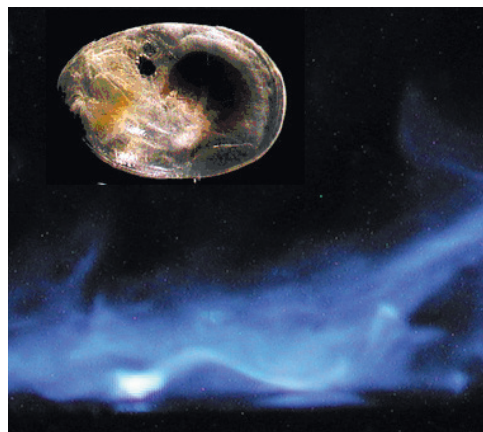
連携先業種：製造業（医薬品）、製造業（化学）、サービス業

研究のねらい

新しい薬の開発、化学物質の安全性の確認、また環境中のPM2.5などの影響を評価する手法として、従来の動物実験法から細胞を用いた手法へと大きくシフトしつつあります。また、細胞内の情報をより正確、且つ簡便に探る手法としてルシフェラーゼを用いたレポーターアッセイが注目されています。我々は分泌能を持つウミホタルの発光に注目し、ルシフェラーゼ遺伝子の知財化、基質ルシフェリンの合成、ハイスループットアッセイ法を開発してきました。本アッセイ系を用いることで細胞の情報を簡便且つ精度よく、さらには経時的に評価する技術を開発しています。

研究内容

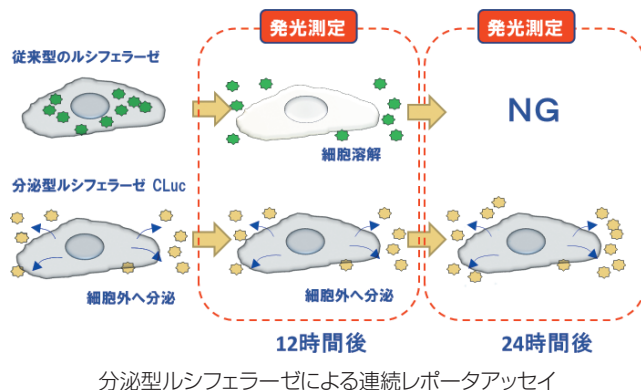
ウミホタルは日本沿岸に棲息する発光生物の一つで、その最大の特徴はルシフェラーゼが細胞外に分泌される点です。例えばウミホタルルシフェラーゼ遺伝子をレポーターアッセイに用いれば、培養液の発光活性を測定することで対象となる遺伝子の発現量を連続的に評価できます。我々はルシフェラーゼ遺伝子及び発光基質合成法、さらにハイスループットアッセイ法の試薬組成等を知財化しました。本システムを活用することで創薬や毒性評価の対象となる細胞内の遺伝子の変動を細胞を壊すことなく、連続的に評価することが可能になります。



ウミホタルの発光

連携可能な技術・知財

- ・大気汚染物質の有害性を細胞の機能の変化をベースに評価・解析
- ・開発したナノ物質や化合物の生体への影響を短時間に評価
- ・特許第4484429号(2010/04/02)
- ・特許第4849540号(2011/10/28)
- ・*Biotechniques*, 42, 290-292, 2007
- ・*Expert Opinion Drug Discovery* 5, 835-849, 2010



分泌型ルシフェラーゼによる連続レポーターアッセイ

■研究担当：近江谷 克裕
 ■所属：バイオメディカル研究部門
 ■連絡先：life-liaison-ml@aist.go.jp

●研究拠点
 つくば

生物発光レポーターを利用したセルベースアッセイシステム

高精度なセルベースアッセイシステム

- 発光レポーターにより遺伝子発現等の細胞内情報をリアルタイムで検出
- 複数の細胞内情報を同時に検出するセルベースアッセイシステム
- 創薬スクリーニング・食品機能性評価・毒性評価等への応用

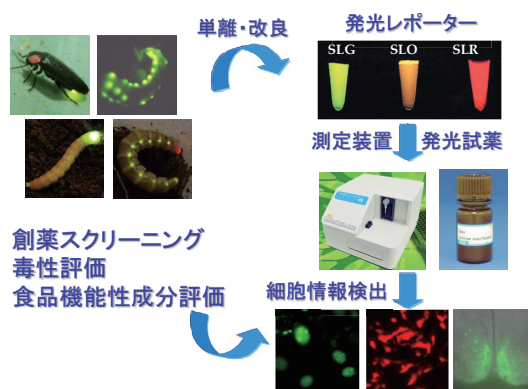
関連技術分野：創薬、食品、毒性評価
連携先業種：製造業（医薬品／食料品／化学）

研究のねらい

発光レポーターであるルシフェラーゼを用いたセルベースアッセイは、遺伝子発現をはじめとする様々な細胞内情報を定量的に測定するための解析ツールとして汎用されています。私達は、これまで独自に開発した生物発光レポーター群を活用し、従来よりも効率的且つ高精度に創薬スクリーニング、食品機能性評価、リスク評価が可能なセルベースアッセイシステムの構築を目指しています。

研究内容

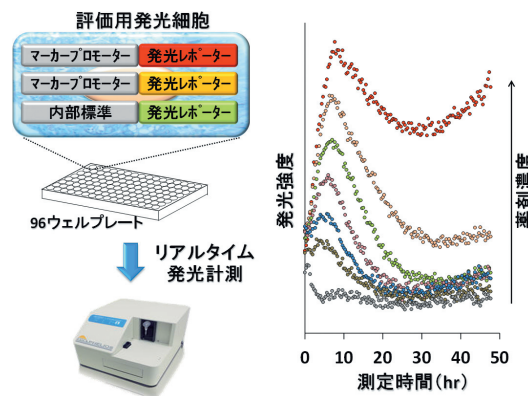
独自に開発した生物発光レポーターと、鳥取大学医学部が開発した人工染色体ベクターの技術を融合し、従来のセルベースアッセイシステムよりも効率的且つ高精度に細胞応答を検出できるシステムを構築しました。具体的には、生体リズム遺伝子発現や炎症応答反応などを始めとする様々な細胞応答を、96ウェルプレートを用い、リアルタイムに計測することに成功しました。現在、構築したシステムを利用し、種々のセルベースアッセイを実施しています。



発光レポーターによる細胞情報検出

連携可能な技術・知財

- ・薬効、食品機能、化学物質毒性等の評価
- ・機能性評価用発光細胞作製、発光検出装置開発
- ・特許第4385135号(2009/10/09)、US7572629(2009/08/11)、DE602004030104(2010/12/30)、CN1784496(2010/08/25)、FR1621634(2010/11/17)、GB1621634(2010/11/17)
- ・特許第5164085号(2012/12/28)、US8383797(2013/2/26)



発光細胞を用いたリアルタイム発光計測

■研究担当：中島 芳浩
 ■所属：健康工学研究部門
 ■連絡先：life-liaison-ml@aist.go.jp

●研究拠点
四国

ビッグデータからの知識発見を実現する情報解析技術

ビッグデータの解析結果に統計的な保証を与える新手法

- 超高次元ビッグデータからの発見に潜む誤発見を抑える
- 統計的に有意な組み合わせ相乗効果の発見が可能
- 転写因子の組合せ解析や、全ゲノム関連解析 (GWAS) への応用

関連技術分野：ビッグデータ、ゲノム情報、脳計測
連携先業種：農林水産業、情報・通信業、医療・福祉業

研究のねらい

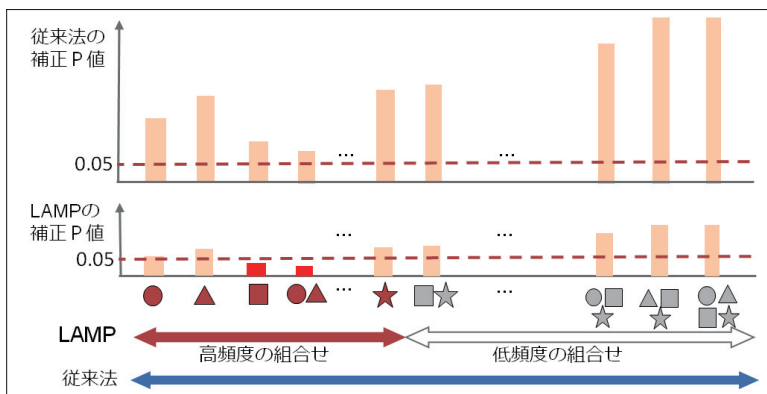
ビッグデータの解析ではデータを増やすと発見が減るというジレンマが存在します。また、データを大きくせずとも解析の高度化により同様に発見が減るジレンマも生じます。これらの現象により費用をかけてデータを取っても、優秀なエンジニアによる高度な解析を行っても、科学的発見や実应用到に結びつきにくい問題点がありました。本研究では、この問題の背景として統計解析で必須となる多重検定法がビッグデータ解析に即していないことを見出し、改良しました。さらに、すべての組み合わせを探索して相乗効果を発見できる超高速手法を開発しました。

研究内容

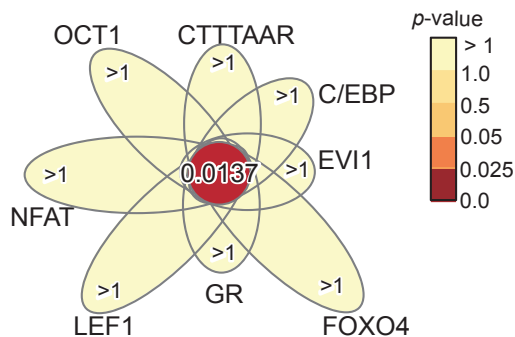
相乗効果の統計的有意性をビッグデータから発見できる、世界初の手法を開発しました。超高次元なビッグデータの統計解析を行うと、しばしば有意な結果が見つからないことがあります。その原因として、検定数の増加に伴って生じる誤発見を一定水準に保つため行われる多重検定補正の近似が甘いことを見出し、高精度な近似を超高速に実現する手法を開発しました。生命科学の遺伝子制御因子発見問題に応用することで、乳がん細胞で8つの転写因子が組み合わせられて働くとの示唆を得ました。また、GWASへ適用し複数のSNPが疾患に関わるとの示唆を得た事例があり、薬の飲み合わせの解析も期待できます。

連携可能な技術・知財

- ・ 全ゲノム関連解析 (GWAS) の統計解析
- ・ 転写因子による遺伝子制御の解析
- ・ 薬の飲み合わせによる副作用の発見
- ・ 脳機能画像解析
- ・ アンケート項目の解析
- ・ Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 100 (2013) 12996
- ・ In Proc. of IEEE BIMB 2013. (2013)153



LAMPによる多重検定



8つの転写因子の組合せ事例

■ 研究担当：瀬々 潤
 ■ 所属：創薬基盤研究部門
 ■ 連絡先：life-liaison-ml@aist.go.jp

● 研究拠点
 臨海副都心

個人ゲノム情報の活用を実現する 秘匿検索技術

プライバシーを保護しながらゲノムデータベースを検索

- ユーザー側とデータベース側が互いに情報を開示せずに検索可能
- クエリを暗号化したまま検索結果を計算
- 加法準同型暗号を効果的に用いることによって実用的な時間で検索が可能

関連技術分野：ゲノム情報、バイオインフォマティクス、プライバシー保護

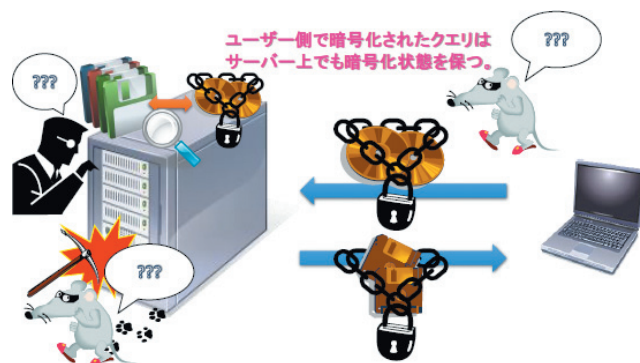
連携先業種：製造業（医薬品）、医療・福祉業

研究のねらい

個人ゲノムの情報解析は、疾病因子の発見や遺伝子診断技術の向上など、医療産業の発展に大きく寄与すると期待されています。その一方で、個人ゲノムにはドナーのプライバシーに関する情報が多く含まれているため、情報解析に従事可能な研究者がごく少数に限られるなど、データの利用に大きな制限が設けられるケースがほとんどです。そこで我々は、データの中身を隠しながら検索を行うことのできる「秘匿検索」の研究に取り組み、ゲノム情報の利用とプライバシー保護を両立させる技術の開発を目指しています。

研究内容

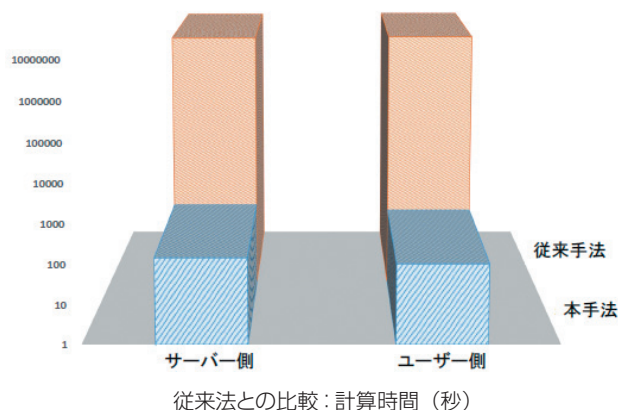
データベース中から類似するフィンガープリントを発見する秘匿検索技術を開発しました。フィンガープリントとは、データの特徴を表現したビットベクトルのことです。ゲノムデータを目的に沿った方法でフィンガープリントに変換すれば、ゲノム検索に応用できます。本研究では、加法準同型暗号を利用して、クエリを暗号化したままフィンガープリントの類似性を計算します。一般的には、暗号化したまま複雑な計算を行うと莫大な計算時間が必要になるのですが、アルゴリズムの工夫により、実用的な時間で大規模な検索を行うことができます。



暗号化したままの検索

連携可能な技術・知財

- ・フィンガープリントによる秘匿検索
- ・遺伝子多型データベースの秘匿検索
- ・WO/2013/038698(2013/03/21)
- ・本研究の一部は、JSTの戦略的国際科学技術協力推進事業「個別化医療を実現するプライバシー保護ゲノム情報解析」により行われたものです。



■研究担当：清水 佳奈／縫田 光司／花岡 悟一郎
 ■所属：創薬基盤研究部門／情報技術研究部門
 ■連絡先：life-liaison-ml@aist.go.jp

●研究拠点
臨海副都心

抗体医薬品やワクチンの迅速大量生産を可能にする新規遺伝子発現技術

高コストで時間がかかるバイオ医薬品やワクチンの製造の課題を解決

- 遺伝子の入手からバイオ医薬品の生産までを、一ヶ月以内に実現
- 抗体医薬品や緊急用ワクチンなど動物細胞で作るすべてのバイオ医薬品に適用可
- 二重特異性抗体の生産や遺伝子治療など、次世代医療技術を切り開く技術です

関連技術分野：創薬、遺伝子組換え、バイオ医薬

連携先業種：製造業（医薬品）、医療・福祉業

研究のねらい

抗体などのバイオ医薬品は、2014年には世界の医薬品売り上げトップ10の品目のうち7品目を占めるまでに成長し、2015年には売り上げの50%、一兆円を超える市場に成長すると予想されています。一方で、低分子化合物を主力としてきた我が国の製薬産業はバイオ医薬品に関しては大きく遅れを取っており、その挽回が大きな課題となっています。産総研が提供する技術を使えば、これまで多大な労力と長期間が必要だったバイオ医薬品製造に使うプラットフォームの作製を、一ヶ月という短時間で簡単に実現することができます。

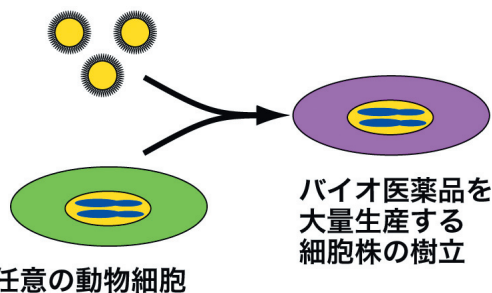
研究内容

バイオ医薬品として使われるタンパク質の多くは、遺伝子を搭載したDNAを動物細胞に導入して製造されています。この基本原理は40年間ほとんど変わっていませんが、実際には大変な労力が必要です。産総研では、DNAのかわりにRNAという分子を使って、さまざまな動物細胞で持続的に遺伝子を発現する系の開発に世界で初めて成功しました。この技術を使えば、二重特異性抗体などの新規医薬品の生産や新型インフルエンザ・ワクチンの生産など、従来は困難だったバイオ医薬品の製造も非常に容易になります。

連携可能な技術・知財

- ・ ステルス型RNAベクターを使った超高効率バイオ医薬品製造技術
- ・ 特許第4936482号(2012/03/02)
- ・ J. Biol. Chem. 286 (2011) 4760
- ・ 本研究の一部は、医薬基盤研究所からの受託研究「抗体医薬品等のバイオ医薬品の合理的開発のための医薬品開発支援技術の確立を目指した研究」（平成22年度～26年度）により行われたものです。

産総研が開発したステルス型RNAベクター



ステルス型RNAベクターによるバイオ医薬品製造の原理

- ・ 抗体医薬品
 - 二重特異性抗体なども可能
- ・ 緊急に必要なワクチン材料
 - 新型インフルエンザ・SARS
- ・ 稀少疾患治療用酵素
 - ライソゾーム病治療薬
- ・ 血友病やガンの遺伝子治療
- ・ iPS細胞の作製・再生医療

ステルス型RNAベクターの応用例

- 研究担当：中西 真人／佐野 将之
- 所属：創薬基盤研究部門
- 連絡先：life-liaison-ml@aist.go.jp

● 研究拠点
つくば

培養細胞による工業ナノ粒子の有害性評価技術

生活環境制御研究グループ

研究のねらい

- 工業ナノ粒子は、日焼け止めや触媒などに利用されている重要な工業材料であるが、粒子径の小ささから、有害性が懸念されている。しかし現在のところ標準となる有害性評価系が無い。
- 動物実験の縮小が推進される中、培養細胞を用いた、信頼性のあるナノ粒子の有害性評価系を提案する。炎症誘発性と酸化ストレス負荷に焦点を絞り、培養細胞での評価を行う。
- 本技術では、国際標準（ISO）化を目指す技術を含む、総合的な有害性評価を行う。急性毒性については動物試験の結果との相関性も確認しており、製品の管理に役立つ。

新規技術の概要と特長

ナノ粒子（1～100nmの直径を持つ粒子）は、有害性が懸念されており、製品として生産・販売を行うためには、有害性評価のデータが求められる。しかし、従来の化学物質とは異なり、ナノ粒子には国際的なコンセンサスを得た標準的な評価方法が存在しない。従来の化学物質と同様の手法は、時として人為的影響を招く場合がありナノ粒子には適さないという報告がある。ナノ粒子の有効利用のためには、人為的影響を排除した信頼性のある正確な評価方法によって、データを取得する必要がある。本技術は、細胞試験のためのナノ粒子培地分散液の調製と、ナノ粒子の細胞影響メカニズムに基づいた総合的な細胞影響評価によって、動物試験の結果ともリンクした正確な評価技術を提供する。下記考慮すべきナノ粒子の細胞影響メカニズムを把握しつつ、細胞毒性、炎症誘発性、酸化ストレス負荷等の影響評価を行い、ナノ粒子の生体に対する有害性を評価する。

- ・ ナノ粒子はタンパク質等を吸着しやすい。
- ・ ナノ粒子は金属イオンを溶出する場合がある。
- ・ 分散液の状態は細胞毒性評価に影響する。
- ・ ナノ粒子は細胞内に取り込まれる。

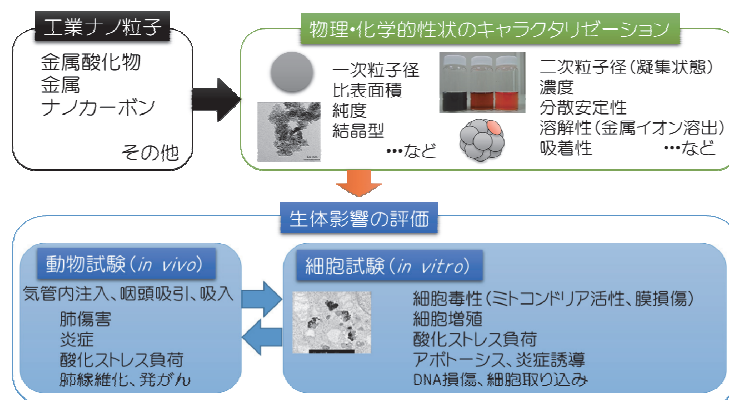


図. 工業ナノ粒子の細胞による影響評価の概要

期待される連携・応用分野

- ・ 安価で迅速なナノ粒子の有害性評価と管理
- ・ ナノ粒子の細胞影響メカニズムの解析に基づく新規材料の開発
- ・ 細胞を用いた有害性評価系の開発

関連特許および文献

- ・ 特開 2012-029683 ; ナノ炭素材料の細胞培養液中分散方法
- ・ Horie M., et al., *Metallomics*, 4(4) 350-360 (2012).
- ・ Horie M., et al., *Chem. Res. Toxicol.*, 25(3), 605-619 (2012).

生体材料のマルチモダリティ計測評価

- 研究担当：林和彦 / 三澤雅樹 / 白崎芳夫 / 新田尚隆 / 小阪亮 / 兵藤行志 / 本間一弘
k.hayashi@aist.go.jp
- ヒューマンライフテクノロジー研究部門 高機能生体材料グループ / 医用計測技術グループ
- 連携担当：本間一弘 k.homma@aist.go.jp / 池田喜一 rp-life_ol-ml@aist.go.jp

研究のポイント

- 再生医療産業の育成（生体材料、製造・管理・保存装置など）
- 再生医療技術の高度化
- 高齢者 QOL 向上及び介護に係る負担の低減

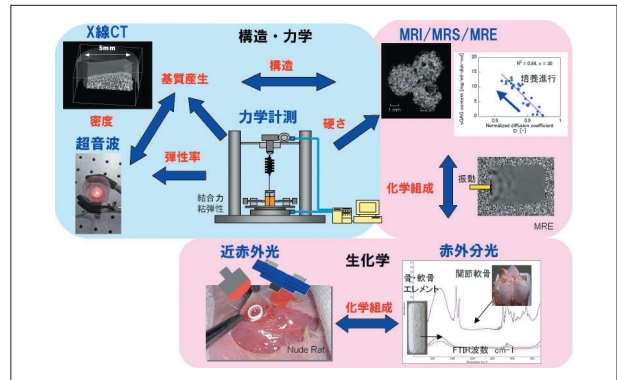
研究のねらい

X線、超音波、MRI、赤外分光などの非侵襲計測モダリティを相補的に用いて、再生骨および再生軟骨の成熟度を計測する技術を確立し、再生医療機器の製造プロセス、移植段階、移植後の体内変化の有効性評価法として標準化して臨床導入を目指します。評価項目は「組織構造、生化学特性、力学特性」で、これらを再生医療関連企業の製品評価、製造販売承認申請における評価法として提案し、製品製造と販売の迅速化に寄与します。また、医療機関で再生医療が実施される場合の基準となり、再生医療を享受する患者さんの QOL 向上に役立ちます。

研究内容

X線、MRI、超音波、近赤外光などの非侵襲計測技術を使って、移植前後における骨・軟骨の粘弾性特性、エレメント間の接合強度、再生軟骨基質生成量、移植母床との癒合強度等の経時変化など、再生組織成熟度の指標となるパラメータを非侵襲的に経時的に評価することができます。

この評価法を用いて、産業化に必要となる再生医療製品の構造、力学、生化学的性能の有効性を、共通の基準で比較できるようになるため、開発および製造販売承認申請の効率化などに寄与することが期待されます。

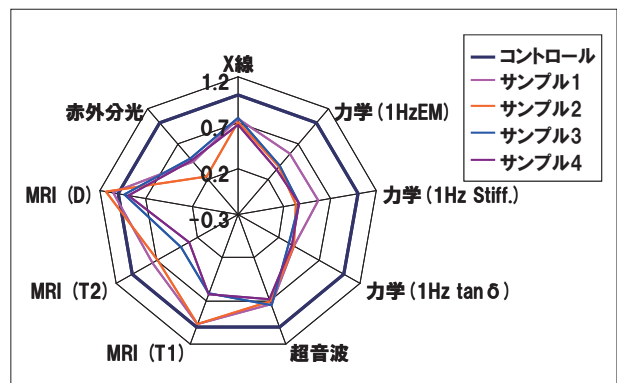


再生骨・再生軟骨の計測関連

連携可能な技術・知財

- 生体材料力学特性の非侵襲超音波計測
- 多孔体内部流れの速度および圧力分布解析
- 出願特許：2008-154789「核磁気共鳴イメージング装置」、2009-066584「X線画像検査装置」、2010-003600「低侵襲血管新生計測装置」ほか
- 標準化提案：ISO 150/TC7 MRIによる再生軟骨の有効性評価（2010～）

謝辞：本研究の一部は新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）の「三次元複合臓器構造体開発事業（H18-21）」により実施されました。



各種計測法による再生軟骨の成熟度構成

光学顕微鏡下の非接触3次元マイクロ操作とその自動化技術

光学顕微鏡下の3次元空間で自由自在に対象を動かす

- 光トラップ技術で、複数の対象物を同時かつ3次元的に精密操作
- 球形以外の微小物の捕捉と操作も実現（光多点クランプ、光てこ）
- 動的微粒子アレイの作成等、閉鎖環境で接触型マイクロ操作を補完かつ凌駕

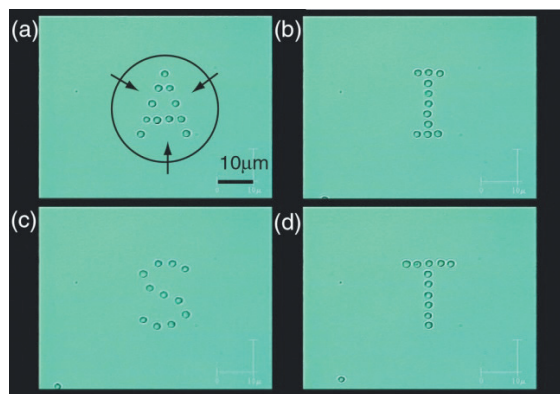
関連技術分野：MEMS、光ピンセット、細胞精密操作
連携先業種：製造業（精密機器／医薬品／その他製品）

研究のねらい

光学顕微鏡下のマイクロ操作技術として、光ピンセットが良く知られています。多くの微小物は非球状の形状をしています。光ピンセットで安定して操作できるのは球形に限られていました。また、細胞操作などではルーチンワークとして多数の試料を処理することが必要ですが、熟練者の手作業に頼っているのが現状です。我々は、光トラップ技術と高度自動化技術の融合により、ハードとソフトの両面での汎用的非接触マイクロ操作技術の開発と、開発した基盤技術の多様な分野への応用展開をめざして研究を推進しています。

研究内容

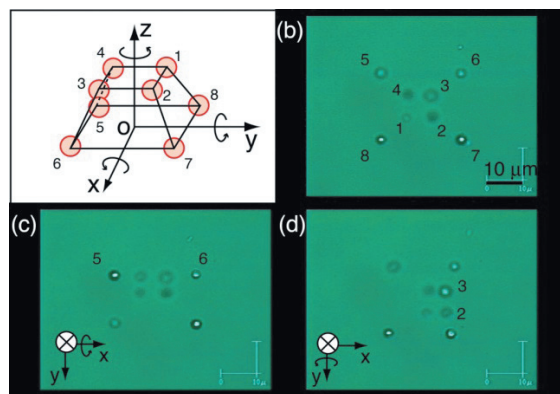
光学顕微鏡下で、サブ～数十 μm の微小物を非接触操作できる光ピンセットは、マイクロデバイス中などの閉鎖環境での操作も可能であるため、非常に強力なマイクロ操作ツールです。我々は、画像処理による形状認識技術とレーザービームの時分割走査により、非球状な微小物を自動的に認識・捕捉し、安定して操作できる「光多点クランプ法」や、自動的に「動的微粒子アレイ」を作るアルゴリズムを開発しました。また、時分割走査で複数の光ピンセットを3次元的に生成・制御できる光学系も開発しています。



動的微粒子アレイ (YouTube 産総研チャンネル)

連携可能な技術・知財

- ・3次元多点光ピンセット光学系に関する技術
- ・微粒子アレイ、細胞操作に関する技術
- ・特許第5516928号(2014/04/11)
- ・特開2013-235122(2013/11/21)
- ・J.Opt., 15(2), 2013
- ・本研究の一部は、JSPS 科研費 (17560241、20560250、24560318) の助成および科学技術振興機構のH20FY シーズ発掘試験「高密度微粒子配列の光ピンセットによる自動生成」により行われたものです。



6面体頂点で捕捉された微粒子の3次元回転

■研究担当：田中 芳夫
 ■所属：健康工学研究部門
 ■連絡先：life-liaison-ml@aist.go.jp

●研究拠点
 四国

レーザー光圧を使ったマルチ細胞ソーター

多種類の細胞を無菌状態かつコンタミなしで一度に分離・回収

- 従来では得られなかった分離・回収数の性能を実証
- レーザー光圧とマイクロ流体チップにより装置の小型化が可能
- 無菌状態かつコンタミなしでのiPS細胞等の高精度分離精製技術として期待

関連技術分野：再生医療、幹細胞、創薬

連携先業種：医療・福祉業、製薬業（医薬品）、製造業（その他製品）

研究のねらい

細胞を個々に判別し、選り分けて回収する細胞ソーター（セルソーター）は、がん細胞診断、再生医療、医薬品開発など、基礎研究から臨床検査まで広く用いられています。

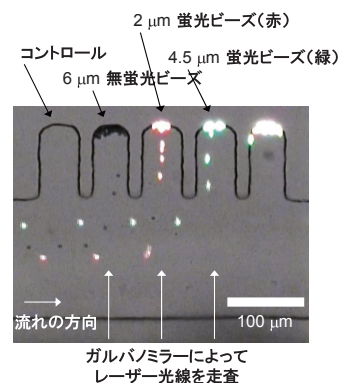
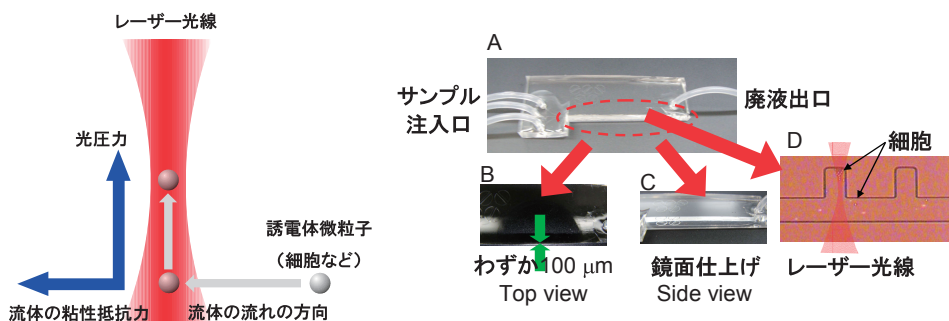
従来の技術に代わって、レーザーの光圧力とマイクロ流体チップを用いた、新しいセルソーター技術を開発しています。この技術は、従来法では不可能だった多種類の細胞を一度に選り分けることができ、装置の小型化とともに低価格化が可能であり、医療・研究機器としてさらなる普及と医療サービス等への貢献が期待されます。

研究内容

マイクロからナノメートルの大きさの微粒子（細胞など）をレーザー焦点に引きつける光圧力を利用して、分離・回収したい目的の細胞のみを微小流路中で運動方向を変えることで分離・回収することができます。微細加工技術で作製された密閉のマイクロ流体チップを用いているため、回収場所を高度に並列化・集積化することで、従来技術よりはるかに多種類の細胞を一度に無菌かつコンタミなしで分離・回収できます。また、細胞に限らず誘電体微粒子であれば分離・回収できるため、医療・生命科学以外分野でも広く応用できます。

連携可能な技術・知財

・特許第4512686号(2010/05/21)



レーザー光圧力とマイクロ流体チップによるマルチソーティングの原理と実証例

- 研究担当：平野 研
- 所属：健康工学研究部門
- 連絡先：life-liaison-ml@aist.go.jp

●研究拠点
四国

バイオインダストリーの高度化を実現するヒト型汎用ロボット技術

ヒトを超える精度と再現性でライフサイエンス研究の高度化を実現

- 煩雑で複雑な、バイオ関連作業をヒト型汎用ロボットにより自動化
- 熟練者より高い精度と熟練者のコツの見える化の実現
- 全てのバイオ関連作業に応用が可能で、人は創造的研究に専念

関連技術分野：創薬、再生医療、ロボット
連携先業種：製造業（医薬品／化学／食料品）

研究のねらい

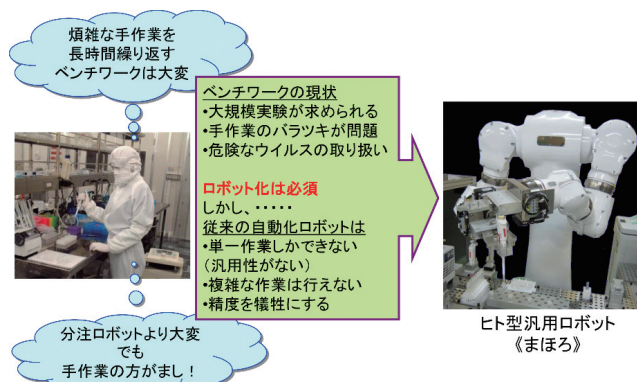
バイオ関連の技術の進歩とともに、実験の作業内容は多岐に渡り、かつ大規模化しています。また、解析技術の高度化に伴い実験スケールは微量多検体化しています。そのため、ロボット化は必須となりますが、従来の自動化機器は単純な作業しか行えず、かつ熟練者よりも精度が低く、完全な自動化は困難です。そこで、ヒト型汎用ロボットで、人間が行う作業をそっくり再現する事が可能であるロボット技術を応用し、研究者が誰でも使えるシステム(Easy to Use)を目指して、ライフサイエンスを高度化することがねらいです。

研究内容

ヒト型汎用ロボットを最適化し、汎用バイオ作業用の実験プラットフォームを構築しています。

従来、熟練した技術者が無意識に行っていた作業の「コツ」があります。この「コツ」を数値化することで、より精度および再現性の高いバイオの実験データをハイスループットに生み出せるヒト型汎用ロボットシステムを追求しています。また、研究者が誰でも使えるために、インターフェースシステムも開発しています。

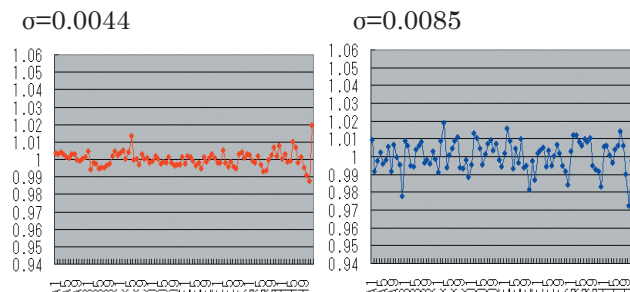
ライフサイエンスの高度化のため、ロボットが必需品となる世界を目指しています。



ヒト型汎用ロボットによるバイオ関連作業の自動化

連携可能な技術・知財

- ・サンプル前処理等のルーチン作業
- ・創薬スクリーニング全般システム
- ・標準化が求められる、前臨床・臨床検査全般
- ・バイオハザード実験（インフルエンザ、エイズウイルス等を扱う実験）
- ・被曝の恐れがある、放射性同位元素を用いる実験
- ・爆発等の危険が伴う有機合成実験
- ・真空下、高温／低温下での実験



ヒト型汎用ロボット 熟練したテクニシャン

遺伝子増幅実験における人間との作業精度の比較

■研究担当：夏目 徹
 ■所属：創薬分子プロファイリング研究センター
 ■連絡先：life-liaison-ml@aist.go.jp

●研究拠点
 臨海副都心