

## 共同から共創へ

大竹 尚登 (東京工業大学未来産業技術研究所 所長)

「私たちは協力するために生まれついたのであって、互いに邪魔しあうのは自然に反することである」——およそ1,850年前に記されたこの哲人皇帝の言葉は、個人だけではなく、組織に対しても、協力することの必然性を訴えかけているように感じます。

さて、異なる分野・組織の協力体として、2016年4月に文部科学省ネットワーク型共同利用・共同研究拠点の1つとして認定された「生体医歯工学共同研究拠点」は、4年間の活動を経てこの2021年度が第1期の最終年度となります。本拠点は、東京医科歯科大学生体材料工学研究所、東京工業大学未来産業技術研究所、広島大学ナノデバイス・バイオ融合科学研究所、及び静岡大学電子工学研究所が、新学術領域としての生体医歯工学を旗印にネットワークを形成し、それぞれの特徴を生かしつつ共同で研究を進め、今号の記事にも紹介されているように、多くの優れた研究成果を挙げてきました。そして、この最終年度も、未来に繋がる234件の研究課題が採択となり、共同研究がスタートしています。昨年から続くコロナ禍の中で、今年度は脱コロナ禍を目指す研究も9件含まれており、本拠点として、今解決の求められている社会課題

に迅速に対応する姿勢が明確に表れているのも特徴です。

そして本拠点は、今年2月に、多くの共同研究者の皆様や学術界、産業界の応援を受けて第II期の申請を行いました。申請の幹は、これまで培ってきた生体医歯工学にcyber physical systemを結合した研究を推進し、その研究の果実を社会と医療に還元するものであり、同時に研究者の育成にもより強い光をあてています。こうした新融合研究領域を進展させ、その領域の将来を担う研究者を育成していくのに際して求められるのは、それぞれの研究アイデアに共感する場を提供し、俯瞰的なマネジメントでその共感を育て「共創」していく姿勢だと思っています。本年度もそしてその先も、本拠点を多くの皆様に活用していただき、今後ともご指導ご鞭撻を賜りますよう、よろしくお願い申し上げます。



## 若手研究者紹介

### 生体用AuCuAl基形状記憶合金の開発

東京工業大学未来産業技術研究所 兼  
東京医科歯科大学生体材料研究所 助教  
海瀬 晃 先生



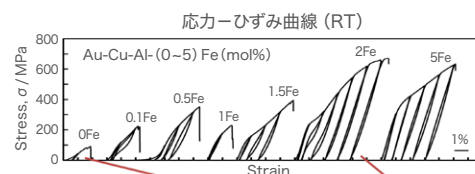
現在、動脈瘤の塞栓用コイルや心臓の狭窄血管拡張用のステントには、Ti-Ni形状記憶合金が広く使われていますが、レントゲン造影性が低く、Niアレルギーの懸念があることから、これに代わる合金の開発が望まれています。海瀬先生は、レントゲン造影性も生体適合性も高いAuCuAl合金に着目しましたが、Alの比率を高めると体温付近で形状記憶効果を示すようになるものの、引っ張ったときに破断しやすくなる（延性が落ちる）という問題がありました。

結晶粒を小さくし、粒界の形状を複雑にすれば破断しにくくなる考えた海瀬先生はFeを少量添加してみました。合金の溶解→加工→熱処理というプロセスの間のできるFeのクラスターが、粒界の移動を抑えて複雑な形状にすると予想したのです。予想通り、Feを0.1mol%加えただけでも延性は大きく改善され、2mol%では600MPaの応力に耐えて7%も伸びることが確かめられました。また、AuCuAl合金はもともとβ相ですが、粒界上にα相を形成させるというアイデアによっても、延性は向上しました。

ただし、ステントなどのワイヤーは10-20μmと非常に細いため、

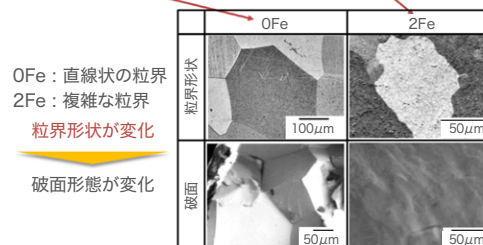
含まれる結晶粒の数は少なく、個々の結晶粒の方位がワイヤー全体の機械的強度に大きく影響します。そこで海瀬先生は、1辺が約20μmの単結晶角柱を作製して変態ひずみを測定し、方位を選べば医療用に十分な値をもつことを明らかにしました。さらに、生体模擬環境で良好な耐食性を示すことも、別の実験で確かめました。

すでに、他大学やメーカーとの共同研究により、生体適合性の確認やワイヤー製造プロセスの検討も進めている一方、先生自身は、AuCuAl基合金の特性発現メカニズムをさらに追求しており、当拠点の枠組みを生かしてよりよい合金の実現を目指す考えです。



#### Fe添加の効果

グラフから、Feを添加すると大きな応力に耐え（縦軸方向）、大きく伸びる（横軸方向）ことがわかる。写真から、粒界と破面の形が変化していることがわかる。



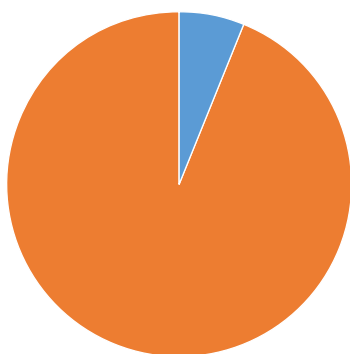
## 2021年度の公募状況

当拠点では、4大学が、拠点内の共同研究だけでなく、それぞれ国内外の大学、研究機関、企業との共同研究を行っています。2021年度は4大学の合計で応募が241件あり、このうち226件が拠点外の研究機関からの応募でした。海外からの応募が33件（約14%）もあったことは、当拠点の研究レベルの高さの表れと考えられます。最終年度にもかかわらず、新規の応募も26件（約11%）あり、共同研究への期待が大きいことがうかがえます。

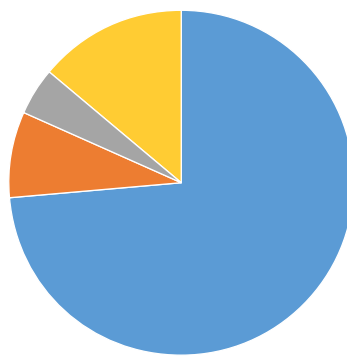
大学別応募状況

	新規	継続	合計
東京工業大学	3	61	64
静岡大学	16	61	77
広島大学	2	43	45
東京医科歯科大学	5	50	55
合計	26	215	241

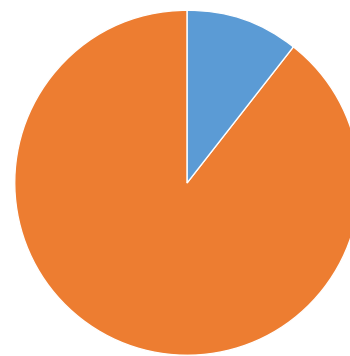
拠点4大学内での共同研究と拠点外との共同研究の割合



共同研究申請元の構成

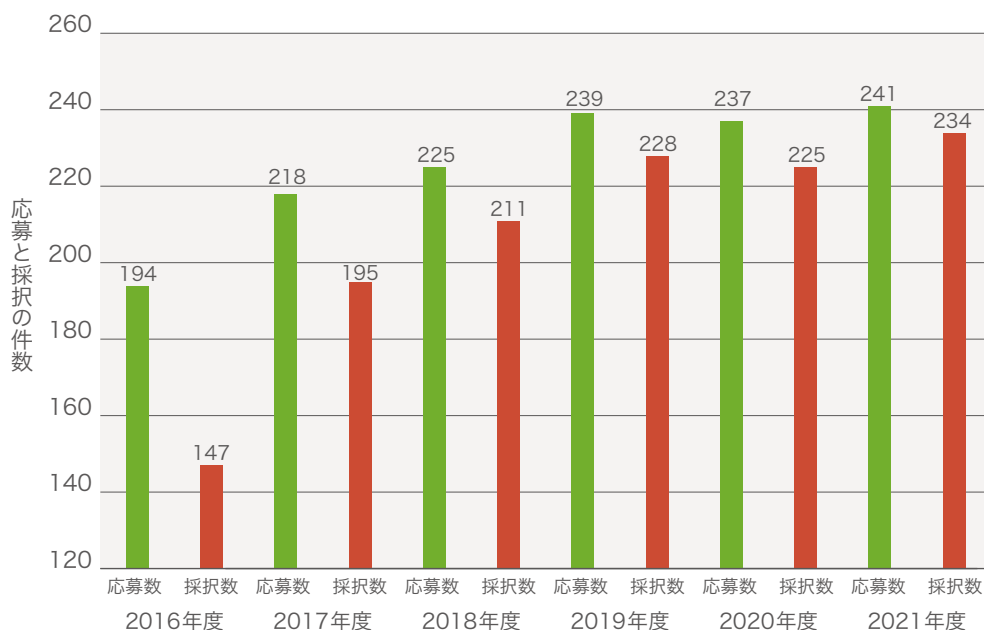


新規と継続の割合



## 応募・採択件数の推移

拠点の活動開始以来、応募件数、採択件数ともに伸び続け、今年度はどちらも過去最大件数となりました。長年の活動を通じて共同研究の枠組みと意義が広く理解されたこともあって、採択率も過去最高となりました。複数年にわたって継続されてきた課題では大きな成果が上がると期待される一方、新規採択課題では、コロナ関連など機動的な成果が期待されます。



## 01 グルコース応答性ゲルと中空糸を組み合わせた人工膵臓デバイス

### 背景

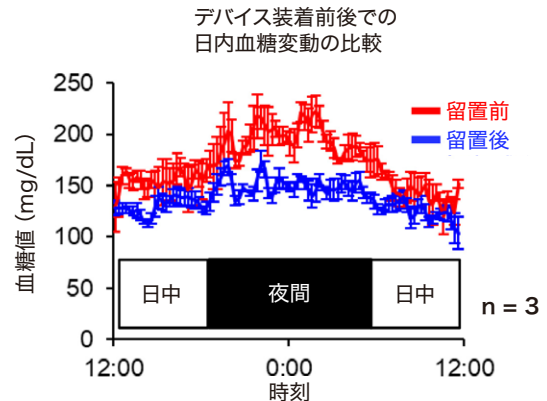
糖尿病治療においてインスリンポンプの普及が進んでいますが、患者さんの身体的・心理的負担や装置の補正・メンテナンスの必要性、医療経済上の問題など多くの課題があります。

### 技術内容

グルコース応答性ゲルと血液透析用中空糸を組み合わせた、非機械型かつ完全合成型（生体由来材料を用いない方式）の人工膵臓デバイスを開発しました。糖尿病モデルラットの皮下に留置したこのデバイスは、1週間以上にわたって糖代謝を良好に制御しました。さらに、平均血糖値を正常化するのみならず、低血糖を引き起こすことなく、日内変動指標を大幅に改善することを確認しました。

### 展開

このデバイスが実用化されれば、長期的な血糖管理、低血糖の回避、患者負担の軽減が可能となります。また、機械型よりも安価なため、2型糖尿病への適用や、発展途上国などへの普及も期待されます。



	留置前	留置後
平均血糖値	171.1 ± 35.4	137.3 ± 19.1
M値	16.6 ± 16.0	3.9 ± 3.9

※M値；血糖日内変動の指標

A. Matsumoto et. al., *Commun. Biol.* 2020, 3, 313.

糖尿病モデルラットを用いた実験の結果

## 02 複合組織の再生にむけた超分子バイオマテリアルの新たな可能性

### 背景

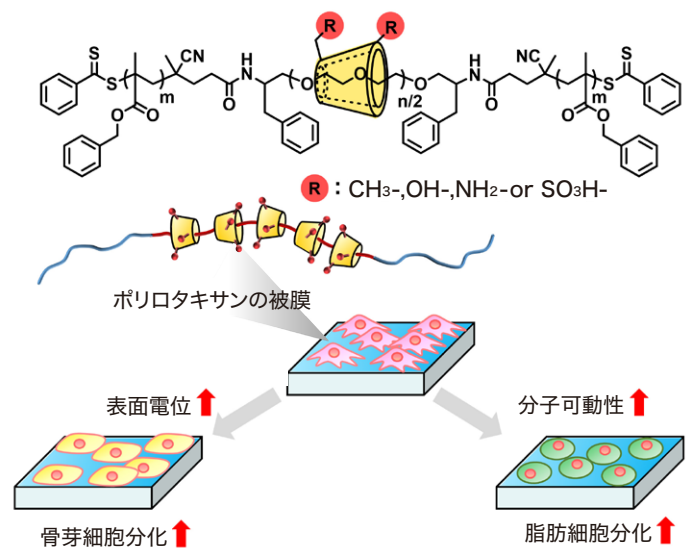
数珠のような構造をもった超分子「ポリロタキサン」を活用した細胞接着材料を開発し、環状分子の動きやすさを調節することで間葉系幹細胞の分化システムを調節できることを明らかにしていました。

### 技術内容

様々な官能基をつけたポリロタキサンでプラスチック製培養器材の表面を被覆することに成功しました。これらの表面上で間葉系幹細胞を分化させる実験を行ったところ、表面の分子が動きやすい場合に脂肪細胞に分化しやすく、表面の負電荷が大きい場合に骨芽細胞に分化しやすいことがわかりました。驚くべきことに、硫酸基をつけた場合、骨芽細胞と脂肪細胞の両系統への分化が促されました。

### 展開

これまで骨芽細胞と脂肪細胞への分化に適した材料は相反する性質を示すと報告されてきましたが、開発した表面は両系統への分化が可能なることから、硬組織と軟組織を含む複合組織を再生・修復する足場となることが期待されます。



異なる細胞系統への分化を同一表面で促進



## 01 眼内内視鏡保持ロボットシステムEyeExplorerの開発

## 背景

網膜ガラス体手術は、眼内内視鏡を挿入して観察しながら行うことが多いですが、術者が内視鏡を操作すると、両手で手術を行えないという問題がありました。

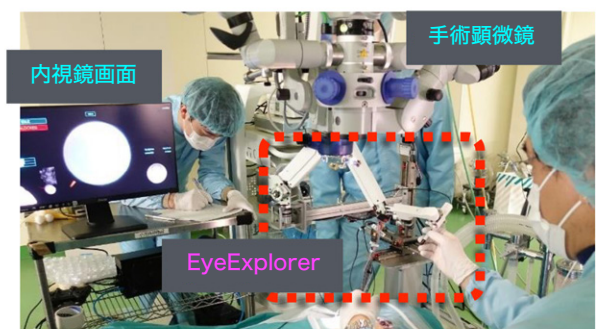
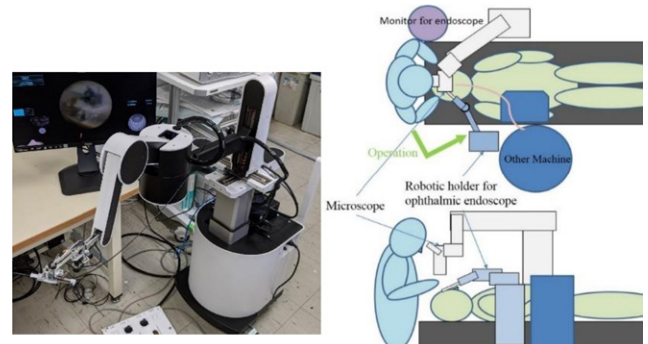
## 技術内容

術者の第三の手となり、眼内に挿入する内視鏡などを保持、操作するロボットシステム「Eye Explorer」を開発し、医療ロボットメーカーで製品化を進めています。特徴は以下の通りです。

- 安全性、操作性、正確性を考慮したアーム構造
- 緊急抜去機能の実現
- 小型赤外線ステレオカメラによる眼球位置姿勢計測
- 内視鏡画像による眼内空間マップの構築、提示

## 展開

眼内内視鏡を用いた両手で手術が可能になります。さらに、眼内内視鏡の適用範囲拡大や、新しい術式の開発につながることを期待され、眼科領域における医工連携を促進します。



## 02 振動型マイクロエネルギーハーベスタのための微細着磁技術の開発

## 背景

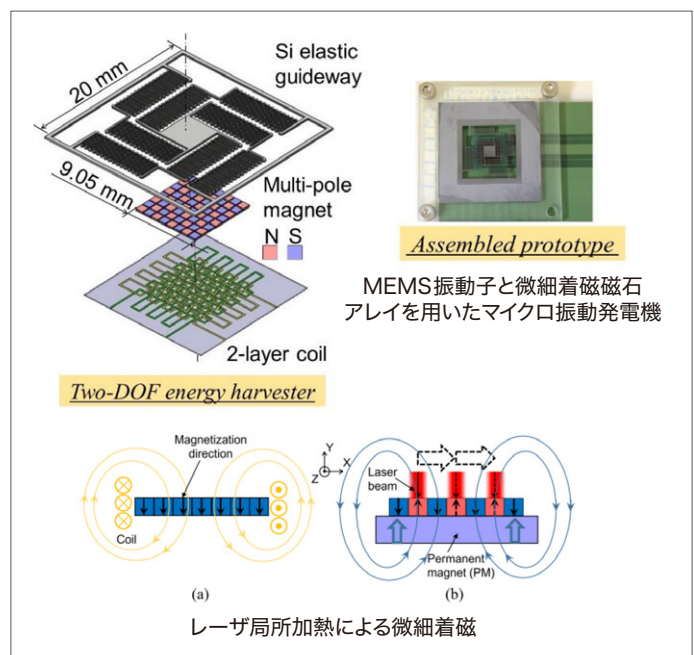
ウェアラブルセンサーなどにより個人の生体情報を絶えず計測・無線伝送するためには、電力供給が必要であり、人の振動で高効率に発電する小形のエネルギーハーベスタ（振動発電機）が求められています。

## 技術内容

小形の電磁式発電機を実現するには、振動子に用いるネオジム磁石に、きわめて狭ピッチでNSが反転する多極の磁極を構成する技術が必要です。本研究では、パルスレーザー堆積法によるネオジム磁石厚膜に、レーザー局所加熱法により、微細交番着磁やハルバツハ配列着磁を実現する新しい方法を開発。さらに、MEMS技術を用いて微細着磁磁石アレイを組み込んだマイクロエネルギーハーベスタを製作し、有効性を確認しました。

## 展開

微細着磁ネオジム磁石はアクチュエーターへの応用も可能なため、エネルギーハーベスタとアクチュエーターの両方について、TDK（株）、フランス国立科学センター Institut Néelと、それぞれ共同研究を行っています。



振動型マイクロエネルギーハーベスタ

## 01 機械学習を用いたリアルタイム大腸がん内視鏡診断支援システム

## 背景

大腸内視鏡画像による診断は、医師の経験や技量に左右されることがあるため、診断のサポートが求められています。

## 技術内容

大腸NBI (Narrow Band Imaging) 拡大内視鏡画像データをもとに、AI (機械学習) で病変の進行度を定量化し、医師に提示することで、診断をサポートするシステムを構築しました。このシステムをLSIに実装することにより、Full-HD全画面 (1920×1080画素) において、リアルタイム (30fps) での16領域同時認識を実現しました。このシステムによる病変の識別結果 (広島大学所見分類による) は、病理組織学診断結果、内視鏡専門医による診断結果とそれぞれ約90%以上の一致を達成しました。

## 展開

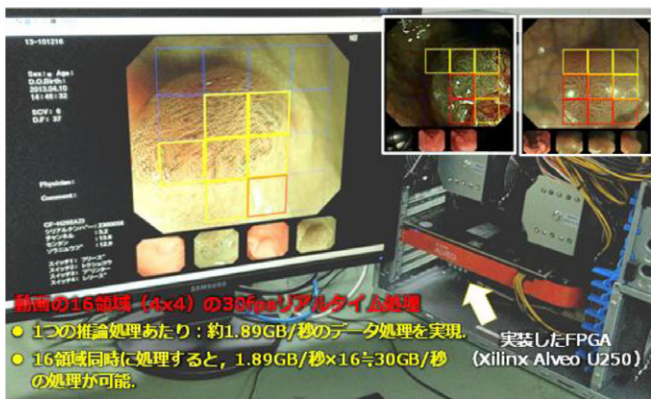
医療機関の協力による実証試験、さらに、システムの承認を目指します。一方で、広島大学所見分類以外の分類にも適用可能な支援システムを開発しています。

▶ 詳しくはこちら

<https://qr.paps.jp/kQT10>, <https://bit.ly/3qSX0qc>



(a) プロトタイプシステムでの大腸NBI拡大内視鏡画像の診断支援の様子 (左: 227×227画素領域、右: 454×454画素領域)



(b) ハードウェアとソフトウェアによる協調設計により、FPGA上へシステムを実装し、リアルタイムでの16領域同時認識を実現

プロトタイプシステムによる診断支援

## 01 極限時間分解撮像デバイスとその応用開拓

### 背景

極限的な高時間分解能をもつ撮像デバイスの実現は、蛍光寿命イメージングをはじめ、生命科学、医学・医療分野に新たな価値をもたらすと期待されています。

### 技術内容 / 展開

「ハイブリッドカスケード光電荷変調素子」という新原理の素子の試作に成功し(図1)、8タップ型光電荷変調素子を用いた7窓短パルスTOF (Time Of Flight) 画像計測で100klx相当の背景光存在下の1~11.5mにおいて<5cm (<0.5%) という高い分解能を得るなど、その有用性を実証しました。また、本研究のラテラル電界制御電荷変調 (LEFM) 時間分解撮像デバイスを蛍光寿命イメージング (FLIM) に適用し、蛍光色素を用いた細胞の局所温度分布イメージングに成功しました(図2)。さらに、光電荷変調素子を用いた間接TOF撮像デバイスによる距離分解能の最高記録を更新しました( $\sigma = 64\mu\text{m}$ 、図3)。

### 展開

開発した極限時間分解撮像デバイスは、微小な半導体素子であり、先端科学計測、産業計測にも貢献するものです。

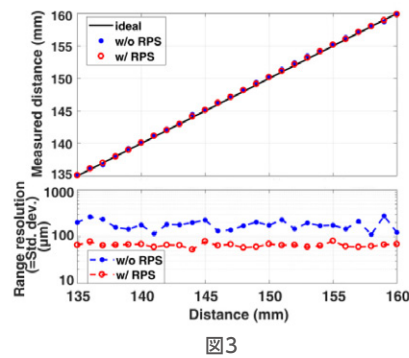
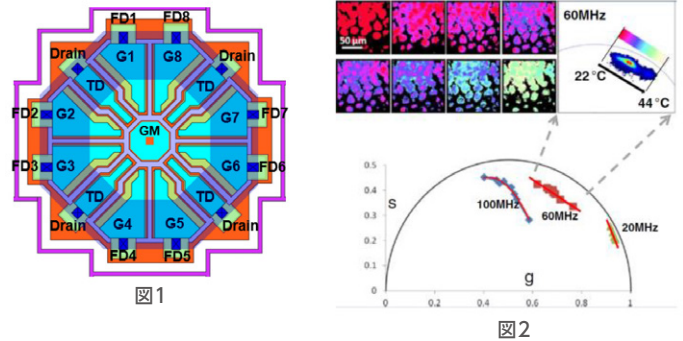


図3 新規時間分解撮像デバイスの原理と性能

## 02 電子流体効果を利用した新原理シリコンデバイスの創成

### 背景

現在のトランジスタは電流増幅のために電力を必要としますが、その電力が発熱の原因となっており、コンピュータの高性能化を阻害する根源的な問題となっています。

### 技術内容

電子が水のようにふるまう状態(電子流体)をナノメートルスケールの微細シリコン上で実現し、この流体にアスピレーター原理を適用することで、電力供給なしに電流を増幅できる新原理デバイスを作成しました。従来のトランジスタでは、トランジスタ通過直後に電子がエネルギーを失って発熱する(図1(a))のに対し、新原理デバイスでは、トランジスタから流れ出た電子が付加端子から電子を引き込んで増幅することができ、熱もほとんど発生しません(図1(b)、図2)。

### 展開

将来の超低消費電力デバイスの実現につながるものと期待されます。

▶ 詳しくはこちら

<https://doi.org/10.1038/s41467-018-07278-8>

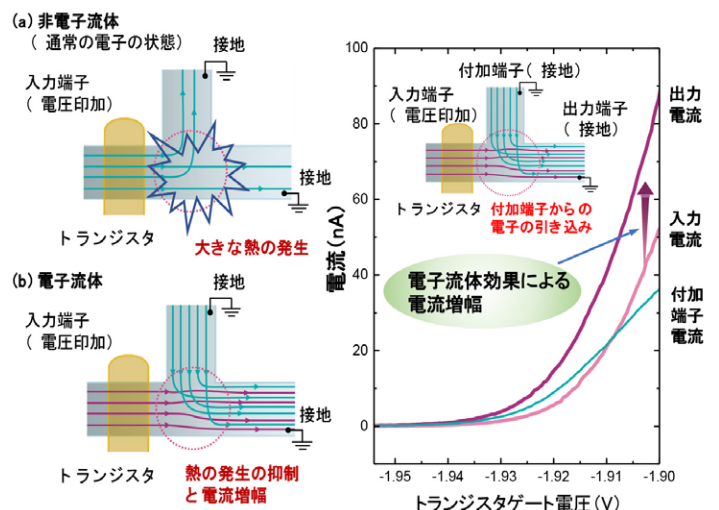


図1: 非電子流体と電子流体の比較

図2: 電子流体を利用した電流増幅

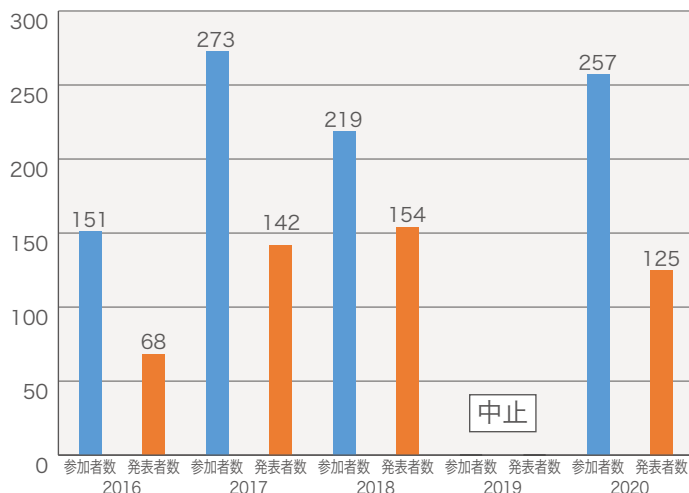


## 2020年度成果報告会

2021年3月5日に当拠点の成果報告会を開催しました。2019年度はコロナ禍のために中止となりましたが、今回はオンラインで開催しました。口頭発表セッションではZoom Webinarを用い、ポスター発表では、少人数でバーチャルに密な議論ができるZoomブレイクアウトルームを試用しました。

幹事校である東京医科歯科大学生体材料工学研究所の影近所長の開会挨拶の後、ポスター発表125件、招待講演8件が行われ、最後に次回の幹事校である東京工業大学未来産業技術研究所の大竹所長から閉会の辞を賜りました。参加者は合計257名となり、グラフに示すようにbefore covid-19とほぼ同等の参加状況となりました。

ブレイクアウトルームを初めて使用される参加者も多かったため、割り当てられたポスタールームへ自動的に入室する処理を採用しましたが、当惑された発表者が少なからずいた模様でした。しかし、5回のポスターセッションが進むにつれて、使い方に慣れてきた様子でした。口頭発表では、水酸アパタイト、ガラクト脂質から生体モニタリング向けのフレキシブルデバイス、細胞解析デバイス、乳癌検出向けレーダーLSI技術、SiC半導体の幅広い応用、さらには新規糖尿病治療法、新しい肺機能評価法が紹介され、生体材料、デバイス、医療と幅広い学術分野にまたがる生体医歯工学の俯瞰的な発表となりました。



## ネットワーク拠点間の緩やかな連携

生体医歯工学共同研究拠点は、2018年3月22日に物質・デバイス領域共同研究拠点、及び放射線災害・医科学研究拠点と三拠点の連携・協力の推進に関する協定書に調印、協定を締結しました。2020年度は、2021年2月9日にオンライン形式で開催された放射線災害・医科学研究拠点のワークショップで本拠点の影近所長が「生体医歯工学共同研究拠点の紹介と東京医科歯科大学における医薬化学研究」と題し、当拠点の概要と先端研究を紹介しました。



今後の活動予定 (最新情報は拠点HPでご確認ください。)

- 2021年9月～10月 医歯工連携セミナー (Web開催、東京医科歯科大学、東京工業大学、広島大学、静岡大学)
- 2021年8月 若手研究者向け拠点実習会 (広島大学、東京医科歯科大学)
- 2021年12月2日、3日 第6回拠点国際シンポジウム (静岡大学)
- 2022年3月 第6回拠点成果報告会 (東京工業大学)

生体医歯工学共同研究拠点ニュースレター vol.7

編集・発行 | 生体医歯工学共同研究拠点事務局  
(東京医科歯科大学生体材料工学研究所総務係内)  
〒101-0062 東京都千代田区神田駿河台2-3-10  
TEL: 03-5280-8059 FAX: 03-5280-8001

E-mail : [rcbio.adm@tmd.ac.jp](mailto:rcbio.adm@tmd.ac.jp)  
<https://www.tmd.ac.jp/ibbc/index.html>

2021年06月発行