
浜松医科大学 研究シーズ集2022

浜松医科大学

研究シーズ集



2022

光学式硬さ顕微鏡の開発

非接触な硬さ情報の収集

硬さ情報: 特定の対象を標識する必要がない
非接触: サンプルに影響を及ぼしにくい

再生医療 (右図)

- ・培養環境を汚染せずに新たな細胞情報を収集
- ・細胞の活性などを評価

発酵食品や機能性植物

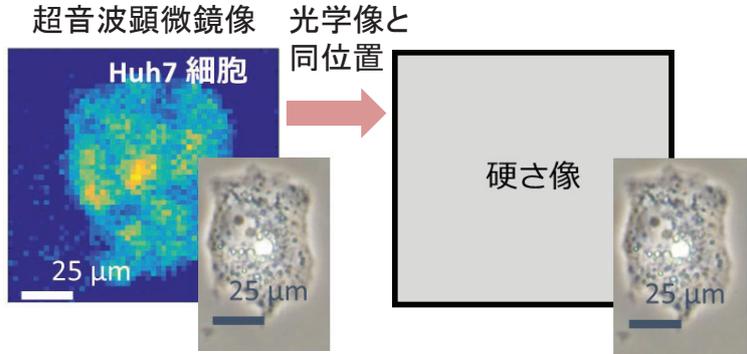
- ・成果物の状態を容器外から計測・評価

材料開発

- ・特殊な溶媒中や封入されたサンプルの物性計測



光学顕微鏡で硬さを計測できれば



硬さ計測と光学像取得が別の装置
→ラグが発生する

硬さ計測と光学像取得が同じ装置
→ラグが発生なし

全光学式硬さ顕微鏡

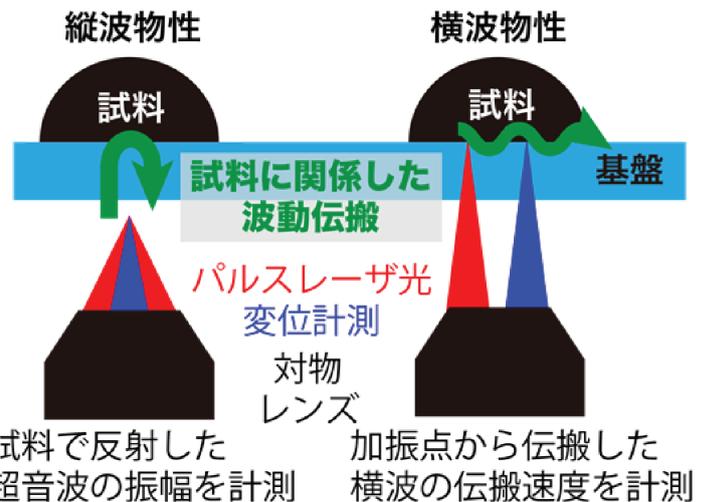
光学的に弾性波を制御・計測して試料を加振し、変位を計測することで試料の硬さを計測する顕微鏡

加振: 音波の励起

- ・パルスレーザーで基盤の熱膨張発生 (光音響効果)

変位計測: 伝搬した波動の計測

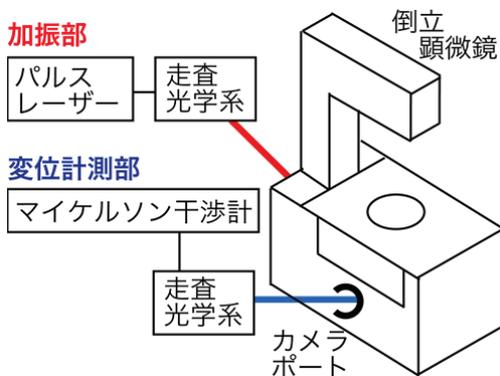
- ・光干渉計を用いて試料の変位計測
- ・振幅や位相遅れから硬さを計測



実現形態

- ・市販の光学顕微鏡に装置を追加して構築
- ・共焦点レーザー顕微鏡のように顕微鏡の一つの機能として利用されることを期待

振動加振や変位計測の個々の技術開発を実施中
2022/9では硬さ計測には至っていない



産学連携で期待すること

- ・長期間安定した光学計測を行うための装置構築に関する技術協力
- ・動物細胞以外の応用先の開拓

お問合せ先

国立大学法人 浜松医科大学
産学連携・知財活用推進センター

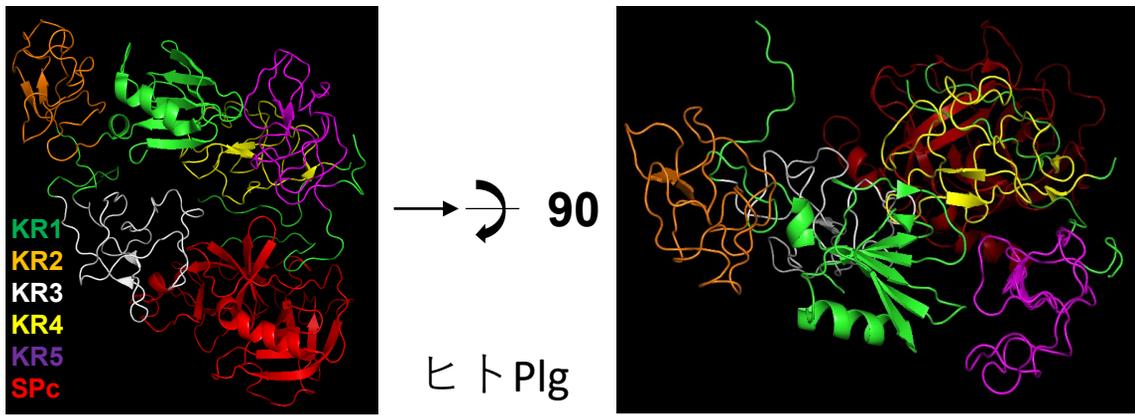
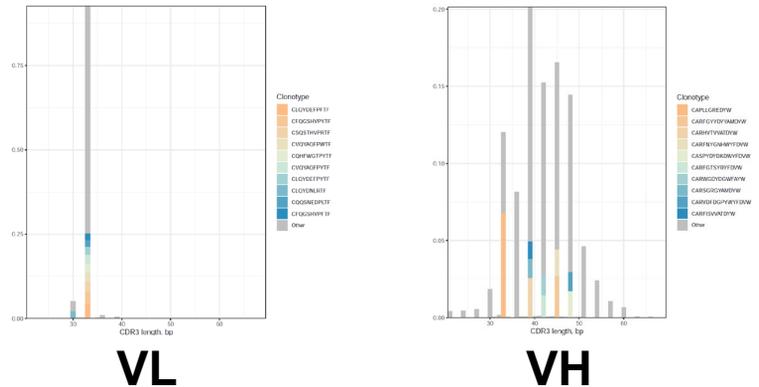
〒431-3192 静岡県浜松市東区半田山一丁目20番1号
TEL: 053-435-2230・2681 FAX: 053-435-2433
e-mail: amanoy@hama-med.ac.jp itos@hama-med.ac.jp



抗体作成の迅速化と簡略化技術

私たちは抗体の**重鎖(VH)**と**軽鎖(VL)**の可変領域を個別に発現させて動的に再結合する手法を開発しました。

VHとVLを個別に解析し、離散数学処理を施すことで抗原に対する候補となる組み合わせを迅速に検討可能。



KR4を認識する完全抗体から**VH_{KR4}**と**VL_{KR4}**を分離発現
KR5を認識する完全抗体から**VH_{KR5}**と**VL_{KR5}**を分離発現
 各々の**VH**と**VL**を動的結合することでヒトPIgを検出することが出来るのみでなく、**VH_{KR5}**と**VL_{KR4}**で検出できた。

抗体の親和性向上の迅速省化
2価抗体の作成を戦略的に実施
キット化により抗体取得費用と納期を低減

お問合せ先

国立大学法人 浜松医科大学
産学連携・知財活用推進センター

〒431-3192 静岡県浜松市東区半田山一丁目20番1号
 TEL: 053-435-2230・2681 FAX: 053-435-2433
 e-mail: amanoy@hama-med.ac.jp itos@hama-med.ac.jp



新しい気管支喘息の治療標的を発見: CD109分子とアレルギー

背景・目的

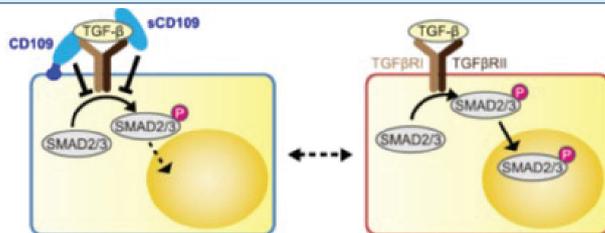
- 気管支喘息の有病率は約10%であり、年々増加傾向にあります。
- 特に、種々の治療を行ってもコントロール困難な**重症喘息の克服は喫緊の臨床課題**です。
- IL-5, IL-4R, IgE等を標的とした抗体製剤が開発され日常臨床でも使用可能な状況です。しかし、「**どの薬剤を使用すれば良いのか?**」、「**期待された効果が得られない!!**」ことは日常です。



- 複雑なアレルギー病態の**単一分子を抑えるだけでは克服できない!**
- アレルギー病態の元となる上流の細胞、つまりは「**樹状細胞を制御できる治療薬**」の開発が望まれています。

CD109分子とは?

CD109分子は細胞表面に存在する糖タンパクで、TGF-β受容体に結合して、TGF-βを負に調整します。

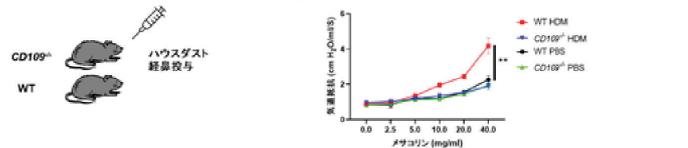


Shinji Mii, et al. Pathol Int. (2019)

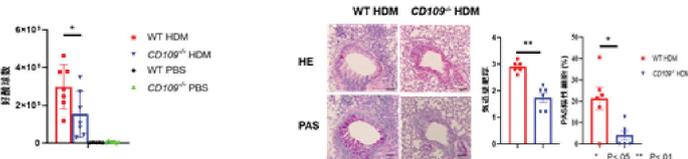
研究成果

CD109^{-/-}マウスは好酸球性気道炎症が減弱している

- 1) WTとCD109^{-/-}マウスにハウスダストを経鼻投与
- 2) 気道過敏性低下

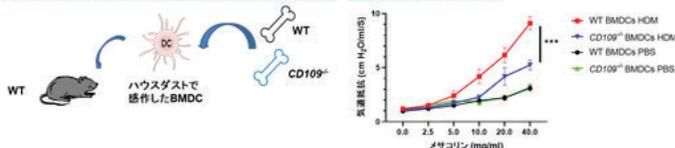


- 3) 好酸球性炎症低下

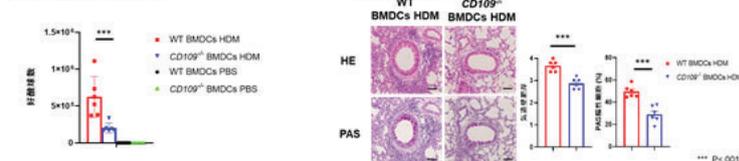


CD109^{-/-}樹状細胞の移入で好酸球性気道炎症の減弱が再現

- 1) WTに骨髄由来樹状細胞(BMDC)を移入する
- 2) 気道過敏性低下

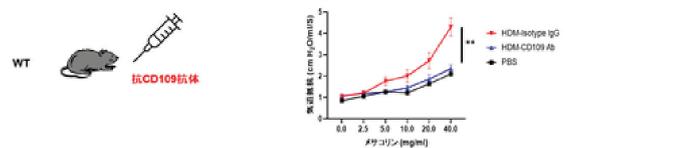


- 3) 好酸球性炎症低下

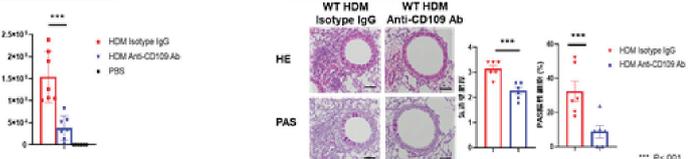


抗CD109抗体は好酸球性気道炎症を減弱させる

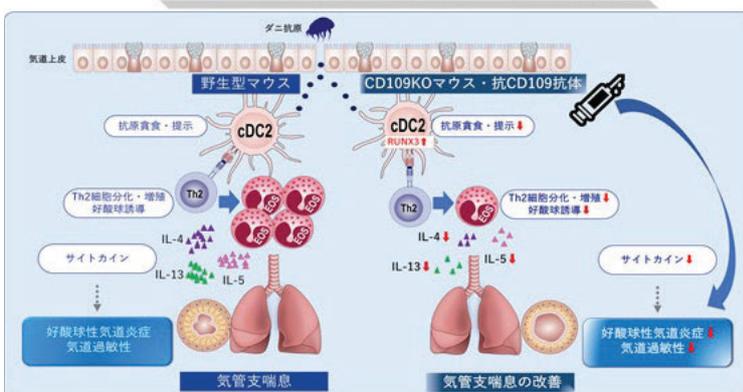
- 1) WTの喘息モデルに抗CD109抗体を投与
- 2) 気道過敏性低下



- 3) 好酸球性炎症低下



CD109を介した気管支喘息の制御機構



本研究の特色

- CD109分子は「**樹状細胞依存性**」に、気管支喘息の病態に関わっていることが明らかになりました。
- 既存の治療薬と異なり、免疫カスケードのより上流に位置する「**樹状細胞を標的**」としています。
- 「**抗CD109抗体治療**」は、気管支喘息をはじめアレルギー疾患の新たな治療薬となりうる可能性が示唆されました。

お問合せ先

国立大学法人 浜松医科大学
産学連携・知財活用推進センター

〒431-3192 静岡県浜松市東区半田山一丁目20番1号
TEL: 053-435-2230・2681 FAX: 053-435-2433
e-mail: amanoy@hama-med.ac.jp itos@hama-med.ac.jp

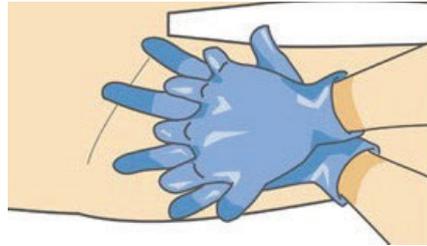
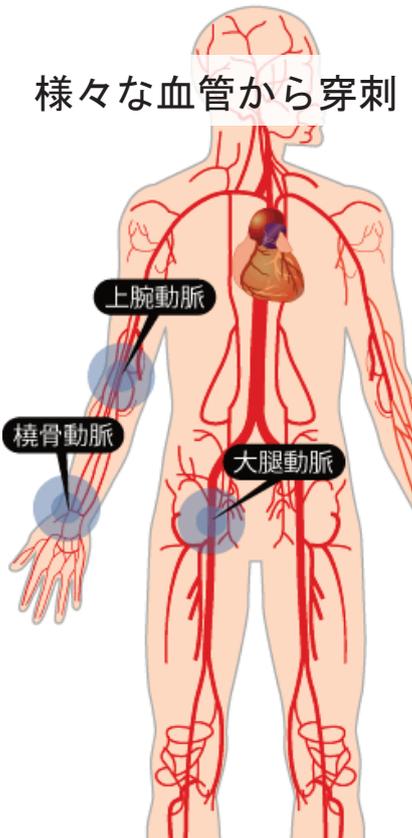


圧迫止血アタッチメント及びそれを用いた 超音波止血モニタリング

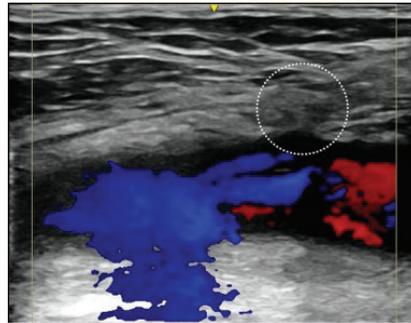
血管内治療は低侵襲のはずだが、
穿刺部合併症(出血)は克服すべき課題である

血管内治療(循環器内科・脳神経外科・放射線科)を
施行する全ての医師のストレス軽減のために簡便かつ
効果的な道具を開発したい

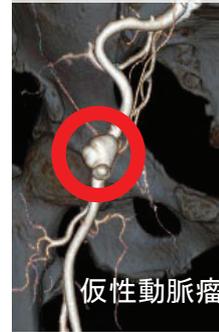
様々な血管から穿刺



止血機器は存在するものの
用手圧迫止血がやはり重要



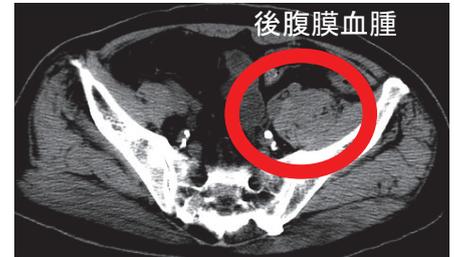
止血困難例



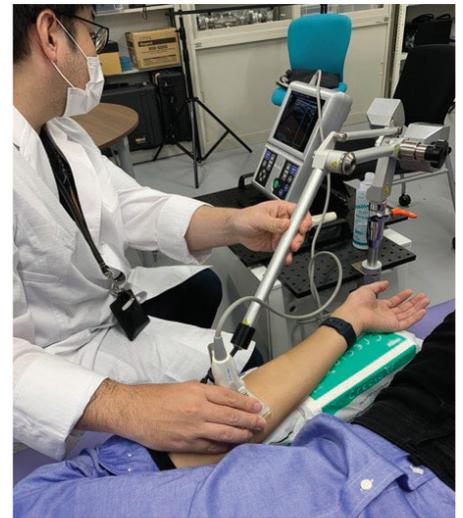
仮性動脈瘤



血管閉塞



後腹膜血腫



エコーにて止血を確認、血管の血流をモニタリング



アームによる固定、
アタッチメントにより止血中、
術者は手を離すことが可能であり、
負担軽減

お問合せ先

国立大学法人 浜松医科大学
産学連携・知財活用推進センター

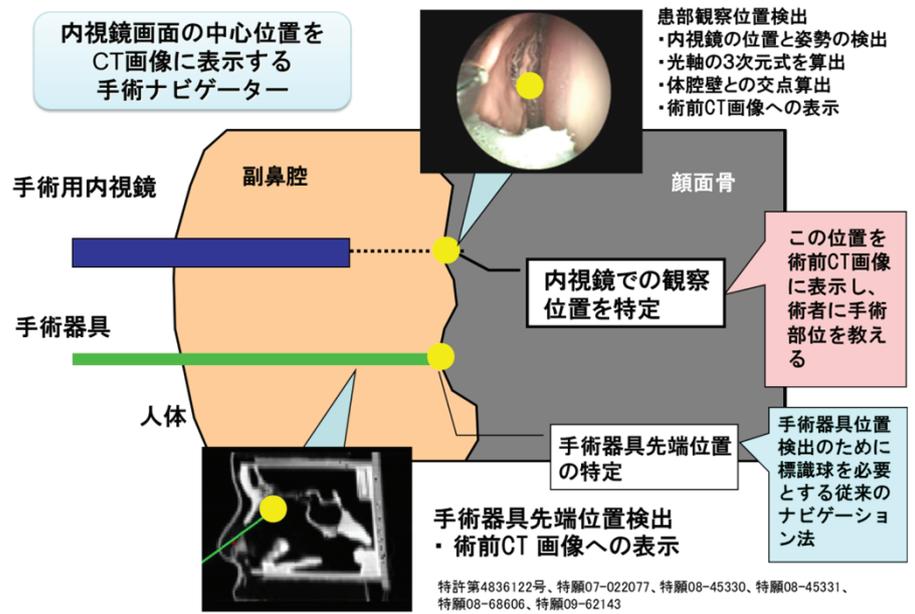
〒431-3192 静岡県浜松市東区半田山一丁目20番1号
TEL: 053-435-2230・2681 FAX: 053-435-2433
e-mail: amanoy@hama-med.ac.jp itos@hama-med.ac.jp



高性能光学式3D形状計測スキャナによる インテリジェント内視鏡手術ナビゲーター

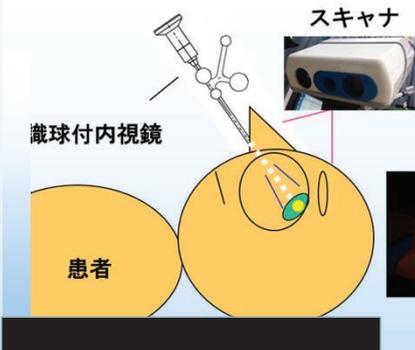
患者の動きに追従して内視鏡画面の中心位置をCT
 に表示する世界初の機能を実現

橋渡し研究加速ネットワークプログラム成果



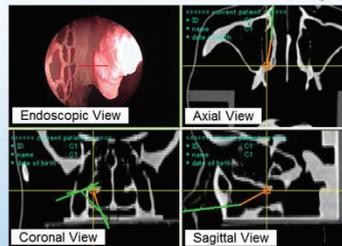
- スキャナで体外に出ている内視鏡(術前にキャリブレーション済)の位置を計測 → 内視鏡光軸(半直線)の式を算出
- 同時に患者顔面の表面形状も計測

スキャナで患者顔面の表面3次元形状を計測 → 術前CT画像の表面形状と照合し位置合わせし同じ座標に載せる



- 光軸と、術前CTから作成したポリゴンデータの副鼻腔壁との交点(すなわち内視鏡画面の中心)を算出 → 内視鏡で観察している場所をモニタの術前CT画像に表示
- 同時に患者の動きを検知し位置合わせを補正(患者の動きに追従)する

内視鏡画面の中心位置を術前CT画像に表示



特徴

- 患者に標識付ヘッドギアなどを付けなくても患者の動きに追従
- 内視鏡画面の中心位置をナビ画面に表示(標識球のないあらゆる器具を自由に使って手術可能)
- 術者が内視鏡の動きを止めると、術者がナビが必要という意図を感知し、自動的にナビゲーションするインテリジェント機能

WO2007/091464 [US(12/278954), EP(1982650A1)]

お問い合わせ先

国立大学法人 浜松医科大学
 産学連携・知財活用推進センター

〒431-3192 静岡県浜松市東区半田山一丁目20番1号
 TEL: 053-435-2230・2681 FAX: 053-435-2433
 e-mail: amanov@hama-med.ac.jp itos@hama-med.ac.jp



人工股関節置換手術支援システムの研究開発

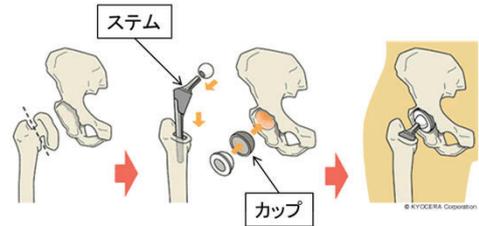
研究の背景

- ☆ 急速な高齢化により、人工股関節手術の件数は増加傾向
- ☆ 約10年間でおよそ2倍(2013年度で5万3千件以上)
(榑矢野経済研究所 資料による)



人工股関節置換手術とは

変形性股関節症や関節リュウマチ、大腿骨頭壊死などにより変形した関節を、金属やセラミック、ポリエチレンなどでできた人工股関節に入れ替える



- ☆インプラント
- 大腿骨 ⇒ ステム
- 骨盤(寛骨臼) ⇒ カップ

⇒ 問題も抱えている

人工股関節手術の問題点

- ☆ 手術中の重要指標(骨盤) → 患者の姿勢で変化
→ 術前検討の正確な再現が難しい
⇒ 高練度の医師による経験と勘に頼る場合が多い。

人工股関節置換手術後の不良発生

- ☆ 手術器具の費用的な問題
→ 設備費用が高価(数千万円)
- ☆ 侵襲性の問題
→ 患部以外の切開を要する

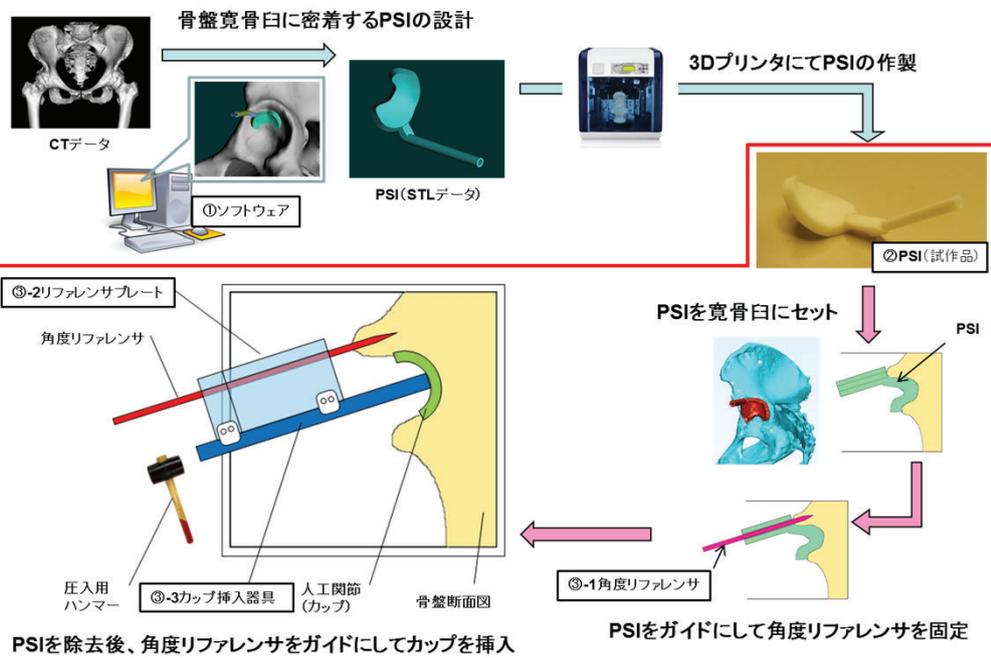
☆カップの埋め込み手術

カップの埋め込み位置と角度が、手術の成否の鍵

- 術前に、レントゲンやCTなどで
当該骨の状態を分析
- 挿入する人工股関節の選択
- 挿入位置と角度などを決定



本システムの概要



お問合せ先



国立大学法人 浜松医科大学
産学連携・知財活用推進センター

〒431-3192
静岡県浜松市東区半田山一丁目20番1号
TEL: 053-435-2230・2681
FAX: 053-435-2433
e-mail: amanov@hama-med.ac.jp
itos@hama-med.ac.jp

糖鎖が関連する新規シグナル伝達機構を 応用した精子運動能の活性化

～ 作用機序を利用した精子活性化の方法～

研究概要

精子尾部に着目し、**糖鎖分解酵素**と**サイトカイン**との併用により精子の直線的運動能を活性化させた。精子の直線的運動能があがると、受精効率だけではなく、**良胚ができやすい**と考えられる。

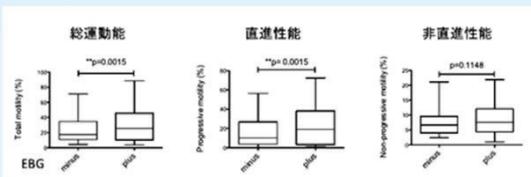
- ・2002年に不妊治療を受けた患者数は約47万人、不妊症の患者数は230万人いるとされ、がん患者数よりも多い。
- ・保険適用外の生殖補助医療は、(1)人工受精(1回あたり平均治療費1万円)、(2)体外受精(1回あたり平均治療費30万円)、(3)顕微受精(1回あたり平均治療費40万円)で、2004年度実績で、(1)6.7万人、(2)5万人、(3)3万人となり、患者個人の負担がかなり大きい上に、人工受精の成功率は数%程と言われ、経済的、精神的負担が重い。
- ・これまでに、精子活性化剤として、金属キレート剤や抗酸化剤等が他者から報告され、一部臨床にも利用されているが、経験的な試薬でなく、作用機序を解明した上での薬剤がもためられている。



1. ヒト精子尾部の糖鎖の影響

(1) 糖鎖分解酵素 (EBG) 処理の結果

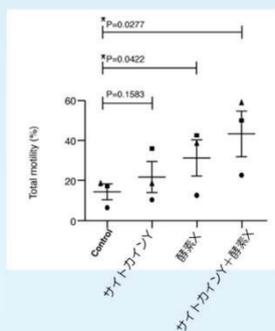
我々は以前、ヒト精子尾部が多量の糖鎖でおおわれ、尾部表面への抗体の結合を妨げていることを見出した(Hatakeyama et al., J. Urol. 2008)が、ヒト精子尾部の糖鎖を除く目的で、生きているヒト精子にエンド-βガラクトシダーゼ(以下「EBG」と略)という糖分解酵素で処理をしたところ、精子の運動能が増強する事を発見した。



直進性の運動能が、EBG処理によって増強した。

2. EGB処理とFGFの影響

精子尾部の細胞膜表面にはFGFの受容体が発現していることからFGFによる刺激を検討

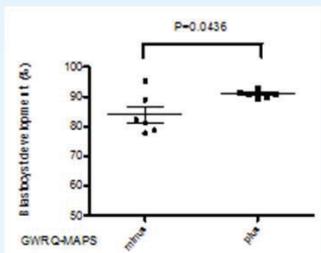


コントロール(無処理)と比較し、EBGとFGFで処理した精子の直進運動能は10～60%亢進した。



抗FGFR抗体によるヒト精子尾部の免疫染色。頭部全体と尾部の表面が染色された。

(2) 運動性の高い精子による受精について



マウス卵を使った人工受精の実験では、運動性の高い精子による受精は、受精卵も活性化し良胚ができやすい事が示されている(Hatakeyama et al., J. Urology, 2008., Sugihara et al. PNAS, 2007.)。従って、我々が最近発見したEBGとFGFの添加実験で、精子運動能が亢進したことは、この方法で質の高い初期胚を作り出せる可能性が高い。

3. メカニズム

精子尾部の細胞膜表面にはFGF受容体が発現しているが、FGFは精液由来の糖鎖が精子尾部に付着しているため、リガンドであるFGFが結合できない。糖鎖をEBGで分解するとFGFが結合し、FGF受容体のチロシンリン酸化が亢進し、cyclic AMPのレベルが上昇、calcium influxが起こった。

EBG処理とFGF添加は精子運動能へのシグナル伝達を亢進し精子の運動能が亢進する。

本研究成果のポイント

- 精子尾部が糖鎖に覆われていることを見出し、さらに、FGF受容体が精子活性化に重要であることを見出した。
- 精子運動能が亢進するメカニズムを解明済
- EBGは本研究グループがユニークに開発したものである。

期待される用途

- 体外受精
- 胚移植(IVF-ET)
- 家畜保存

産業界に期待すること

- GMP gradeのEBGの大量生産
- 精子活性化キットの開発技術
- 臨床研究や共同開発
- 大型動物での全臨床試験実証

知的財産権

- 精子活性化剤およびそれを用いた活性化方法
出願番号：PCT/JP2013/005538 (2013.9.19 出願)

お問合せ先

国立大学法人 浜松医科大学

産学連携・知財活用推進センター

〒431-3192 静岡県浜松市東区半田山一丁目20番1号

TEL: 053-435-2230・2681 FAX: 053-435-2433

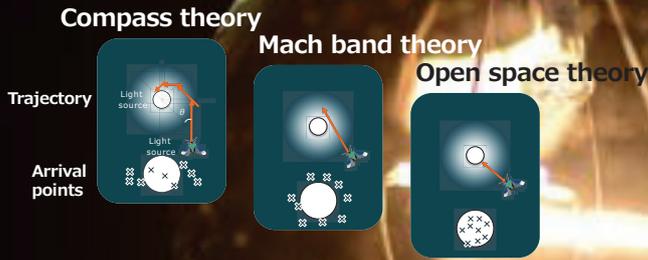
e-mail: amanoy@hama-med.ac.jp itos@hama-med.ac.jp

Development of a New LED Light Trap Based **Visual Edge Effect** as Behavioral Mechanism of **Insect Phototaxis**

Mantaro Hironaka¹ and Takahiko Hariyama²

¹ Ishikawa Prefectural University

² Hamamatsu University School of Medicine



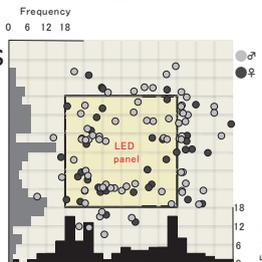
▼ A Moth into the Flame

- There are three major theories that explain the behavior of insects attracted to light (phototaxis), but we have not been able to determine which of them is correct.
- These hypotheses can be tested by analyzing the flight trajectory and arrival points of the insects.

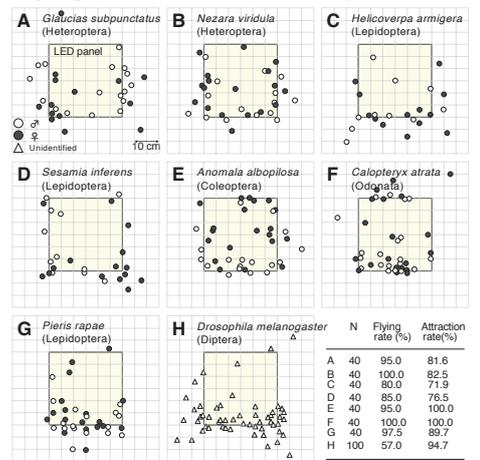
▼ Attraction to the Edges of LED

- We examined the phototactic behavior and arrival points toward LED panels, mainly of agricultural pests in the dark room.
- All species were strongly attracted to the boundary between the light emitting area and the background (visual edge). This is a new discovery that does not conform to any of three theories.

Arrival points of stink bug, *Plautia stali*



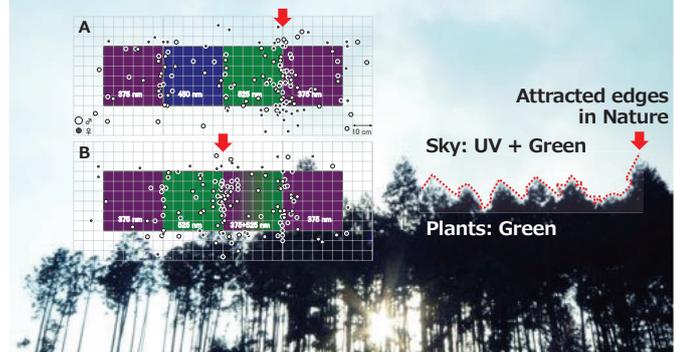
Arrival points of 8 species of insects flying toward a white LED panel



▼ Visual Edges in Nature

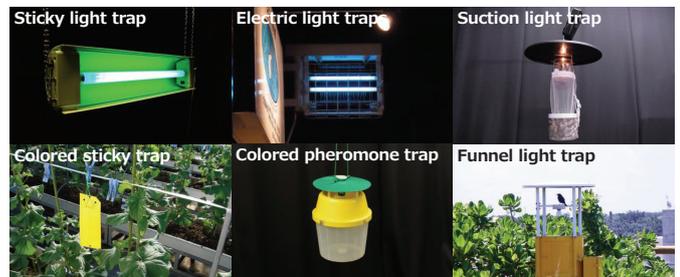
- Why do they go to the edge of the light source?
- The insects in flight are looking for plants as landing sites. We assume that flying insects had acquired an innate ability to land on the edge that is created between the sky and the plants in the natural environment.
- As an indication of this, We experimentally confirmed that phototactic insects preferred the ultraviolet and green "color edges" more than the "light/dark" edges.

Arrival points of *P. stali* for edges between different colors

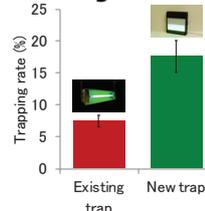


▼ Development of New Light Traps

- Although various types of visual-based insect traps already exist, all of them are based on the premise that the insects are attracted in the center of the light, i.e., the light emitting and reflecting surfaces, and therefore, often fail to catch the insects.
- We applied for a patent for light traps with an emphasis on the UV and green edges, and developed a new product for food factory with an insect protection company. In May 2018, the new product (ESCO LED641) was launched.



Trapping efficiencies of two types of light traps for 1h in *Drosophila melanogaster*



▼ Patents

- Uozu, Y., T. Hariyama and M. Hironaka, "Luminous apparatus", US10,352,527 B2, July 16, 2019.
- Uozu, Y., T. Hariyama and M. Hironaka, "Light emitting device", JP6384005B2, Sept. 5, 2018.
- Hariyama, T. and M. Hironaka, "Attraction device, insect-capturing apparatus and insect-capturing method", US10,051,851 B2, Aug. 21, 2018.
- Hariyama, T. and M. Hironaka, "Attracting device, insect trapping device, and insect trapping method", JP5773374B2, Sept. 2, 2015.

ESCO LED641 捕虫器

2色の光によるエッジ効果で誘引効率アップ
紫外光が中心に発光するLED光源
LED光源の寿命が長い特徴あり

昆虫走光性の解明とその応用としての害虫駆除技術

Elucidation of positive phototaxis in insects and the pest control as it's application .

研究の背景

これまでの
昆虫の走光性の理解

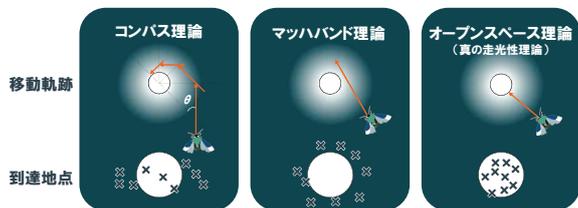
- コンパス理論
- マッハバンド理論
- オープンスペース理論

新観な走光性の理解



●エッジ仮説

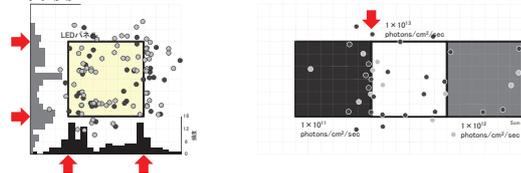
弘中満太郎特任助教（現、石川県立大学准教授）との研究の中で、これまでの昆虫走光性現象の矛盾が明らかになった



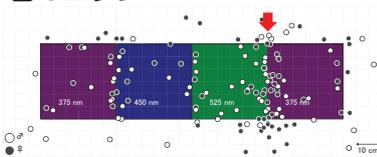
それぞれの理論が示す移動軌跡と到達地点は、実際の観察結果と異なる

虫は光に向かうのではなく、エッジに向かう

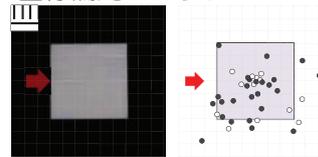
明暗のエッジへの定位



色のエッジ

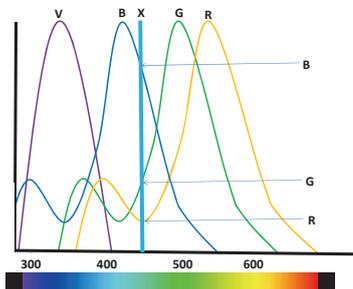


直線偏光のエッジ

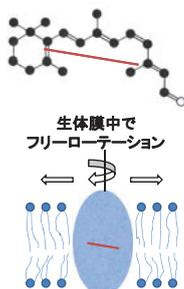


- (1) 本技術は、昆虫の本能行動に基づくもので、永遠に同じ結果が得られる。
- (2) 近年のLED技術との融合で、安定で省エネの器材の作成が可能。
- (3) 本技術は、他の照明存在下でも、誘虫灯としての機能を発揮。
- (4) 本技術は、閉鎖空間で顕著な効果を示す。また、開放空間でも使用可能。

昆虫の優れた視覚



視物質発色団
(ビタミンAアルデヒド)



生体膜が筒状(Microvilli)になっているので、直線偏光受容

ほとんどすべての昆虫は直線偏光受容能をもつ

エッジ仮説

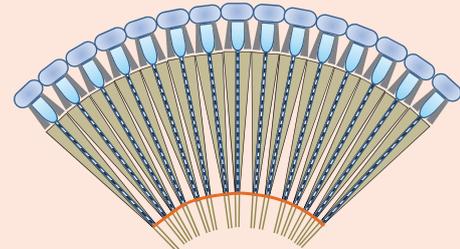
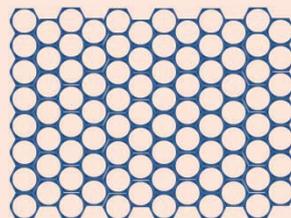
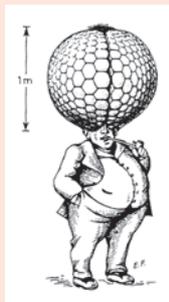
・この現象は、飛翔昆虫が着陸する場所を探す本能行動として進化の中で獲得したものではないだろうか。森と空が織りなすエッジに向かう行動が野外で観察される。

- ・昆虫は紫外線帯域から長波長帯域まで光受容が可能。また、別々の視細胞に別々の視物質が含まれているので、色弁別能もヒトより高い。
- ・昆虫の眼の構造から、直線偏光受容能をもつ。

複眼はエッジを良く弁別

産業界に期待すること

- ・本技術は、発光体および反射材の両方で機能を発揮します。
- ・発光および反射器材としてのエッジ法の開発研究を展開できる企業との共同研究を希望します。



・昆虫の複眼は解像度（視力）はヒトに劣るが、エッジ（空間分解能）や色を弁別する能力は非常に優れている。

知的財産権

- 特許第5926842号、特許第5773374号、EP 2759198
CN ZL201280044597.9、US14/345,703

お問合せ先

国立大学法人 浜松医科大学
産学連携・知財活用推進センター

〒431-3192 静岡県浜松市東区半田山一丁目20番1号
TEL : 053-435-2230・2681 FAX : 053-435-2433
e-mail : amanov@hama-med.ac.jp itos@hama-med.ac.jp

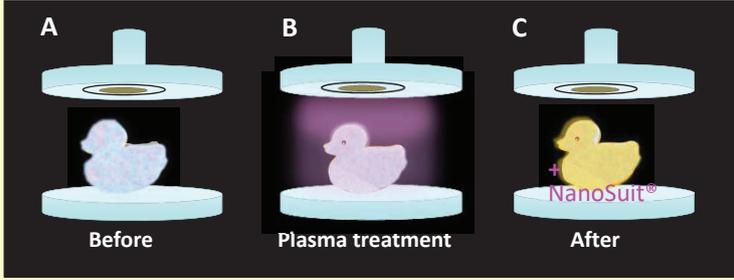


ナノスーツ法による パラフィン病理切片のCLEM観察

生物が濡れたまま・生きたまま電子顕微鏡で見れます！！

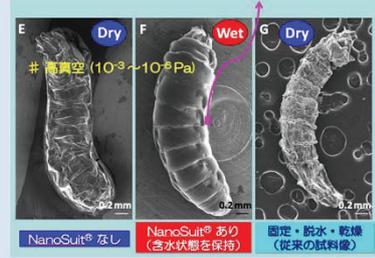
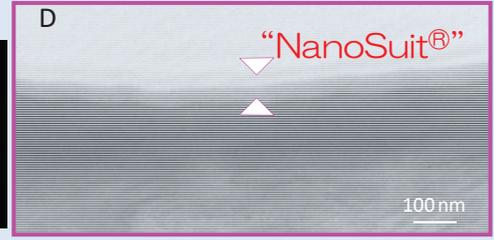
～ NanoSuit®法とは～

原理：私たちは、生物が体表にもつ粘性物質にプラズマや電子線を照射すると（下図A～C）、高真空下でも生命維持が可能な重合薄膜（NanoSuit®）が形成されることを発見しました（下図C、右図D拡大図・矢頭間）。

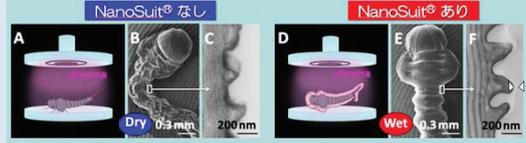


生きた生物を高真空環境にさらすと脱水・脱気されしわくちゃになってしまいますが（右図E）、NanoSuit®法を用いるとほぼすべての生物試料で、高真空下において含水状態を保ちながら超微細構造を観察することができます（右図F）。

またその画像は、これまでの化学固定・脱水・乾燥による試料作成法で観察されたもの（右図G）と大きく異なります。

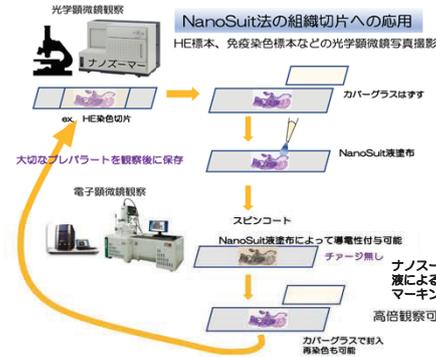


NanoSuit®溶液で成膜し生命維持可能に

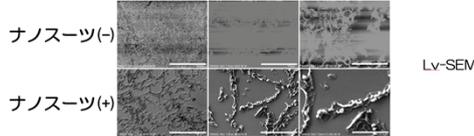


ポウフラをそのまま電子顕微鏡に入ると脱水・脱気されますが（図B, C）、NanoSuit®を形成させると高真空下で生命維持が可能になります（図E, F）。

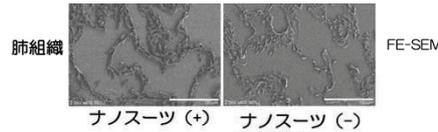
組織標本観察手受 （光学顕微鏡と電子顕微鏡の併用： 観察後に最保存も可能）



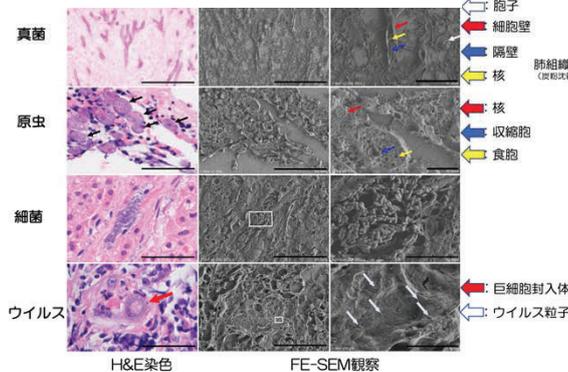
ナノスーツによるチャージ軽減効果



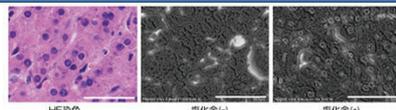
含水状態でより立体的な3-D像



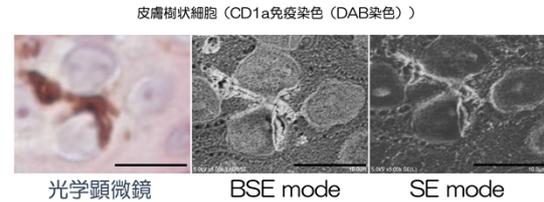
光学・電子顕微鏡によるNanoSuit法 病原体観察（CLEM法）



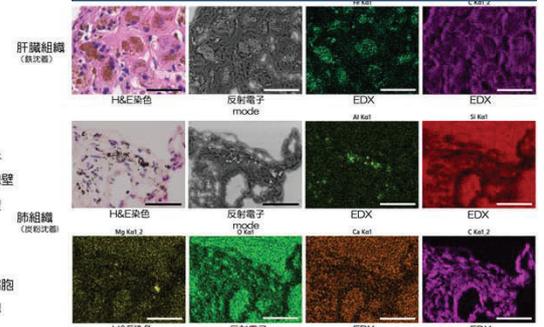
塩化金による核染色



DAB染色部位のCLEM観察



ナノスーツ法によるパラフィン切片 元素分析

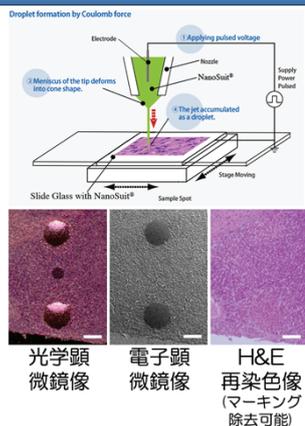


ナノスーツ法を用いることで金属元素は勿論、Cなどの軽元素の同定も可能

想定される用途と可能性

- 光学顕微鏡とSEM顕微鏡で同一部位を簡便に観察
- SEM観察後にH&E標本をもとの状態にもどす
- 病原体などをSEMで高倍率での観察
- 含水組織の微細構造を観察
- SEM観察における細胞核の同定
- DAB染色部位のSEMでの部位特定
- タンパク発現量の定量
- パラフィン組織切片の元素分析

微量液滴装置によるナノスーツ液を 用いたマーキング



お問合せ先

国立大学法人 浜松医科大学
産学連携・知財活用推進センター

〒431-3192 静岡県浜松市東区半田山一丁目20番1号
TEL : 053-435-2230・2681 FAX : 053-435-2433
e-mail : amanoy@hama-med.ac.jp itos@hama-med.ac.jp



香料組成物

発明の内容

“新生児の良い匂い”は癒される。新生児の匂いを科学的に分析し調合、ヒトに癒しの影響を与えることができる香料の作出を発想した。従来技術として化学物質を配合した“赤ちゃんの匂いの香水”が販売されているが“赤ちゃんの匂いのイメージに似せた香水”であり、ヒト脳の情報処理系に影響を与えることは期待できない。

新生児が大人に向かって健全な心地よい感覚を促すフェロモンの匂いを発していることを生物学的・医学的に証明することにより、“新生児のもつ癒し系の匂いの科学的な分析結果に忠実な香料”は従来技術を革新する。

考えられる用途

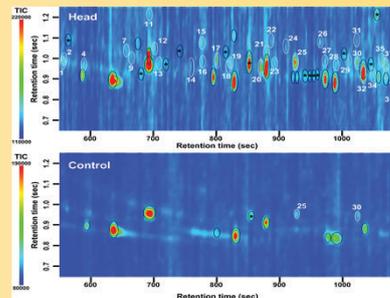
- 食品、化粧品
- 二次的に香料を添加した生活雑貨、衣料、玩具など

本発明の香料組成物は、そのまま、あるいは、各種溶剤で希釈した状態で、さらには、液状基材、ミスト基材、ゲル基材、固体基材、紙、繊維、カプセル等と組み合わせた状態で、化粧品、飲食品、インキ、描画材等に配合することができる。

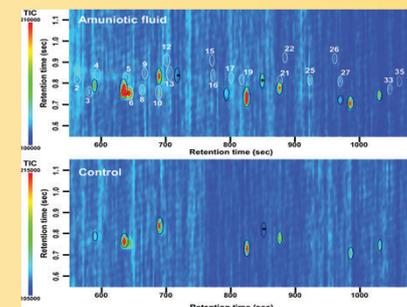
始原的オラリティ研究 においを用いた新生児主体の「共在感・ケア情動発現」の解明 非侵襲、ストレスフリーの匂い採取とGCxGC-MSによる化学分析



頭の匂い



羊水の匂い



生得的な「におい」による
初期コミュニケーション



お問合せ先

国立大学法人 浜松医科大学
産学連携・知財活用推進センター

〒431-3192 静岡県浜松市東区半田山一丁目20番1号
TEL : 053-435-2230・2681 FAX : 053-435-2433
e-mail : amanoy@hama-med.ac.jp itos@hama-med.ac.jp



メラノーマの薬物療法	
治療薬	問題点
抗がん剤	薬剤抵抗性
免疫チェックポイント阻害薬	自己免疫疾患の発症
分子標的薬	種々の副作用、薬剤耐性
インターフェロン製剤	製造中止予定

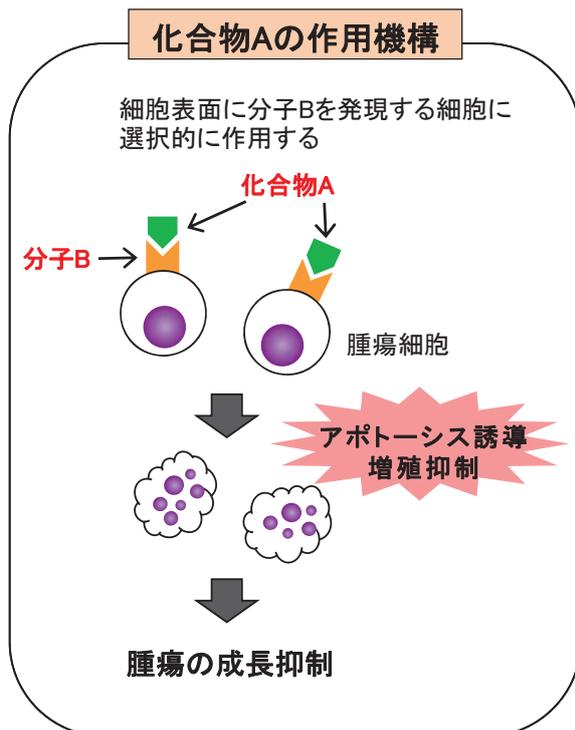


新規治療薬開発の必要性



化合物Aのアポトーシス誘導作用を利用した新規治療薬の開発

2020年9月 特許出願済み



化合物Aの皮膚癌治療薬としての優位性

- ① 分子Bを発現する細胞に選択的に効果を発揮する
→ 副反応の軽減
- ② 局所投与が有効
→ 副反応の軽減
- ③ 生物学的製剤と比較して製造コストを抑えることができる

作業中の心理状態の評価

基礎フェーズ | 応用フェーズ | 実用化フェーズ

特許：特願2021-035752, 作業時心理状態評価方法及び装置、並びに作業自体の楽しさの評価方法及び装置

浜松医科大学 大星 有美、福司 康子、田村 和輝、山本 清二

ここに注目!! ~光を用いて簡単に感性を計測、作業中の楽しさを可視化~

前頭部の脳活動を近赤外分光法 (NIRS) で計測し、作業時の心理状態(楽しさ等)を測定する。NIRSの簡便さを活かし、特殊な制限を加えることなく自然に近い状態で行う作業中の心理状態や作業自体の楽しさを客観的に評価可能。

【用途】 作業やリハビリ負荷の定量的評価、商品およびその販売戦略の客観的評価 など



〈研究代表者〉
山本 清二
 浜松医科大学 理事(教育・産学連携担当) 副学長
 〈研究室紹介〉
 浜松医科大学 光先端医学教育研究センター
 フォトリソグラフィ工学研究部イノベーション光医学研究室
 わたしたちにとってのイノベーションとは、一般的によくいわれる「新しい技術発明」という狭い意味ではなく、「新しいアイデアから社会的意義のある新たな価値を創造し、社会的に大きな変化をもたらす幅広い変革」を意味しています。光・電子技術を活用した基礎研究と応用研究を行い、新しいアイデアから医学的意義のある価値を創り出していきたいと考えています。



脳の活動はfMRI、PET、脳波計、NIRSなどを用いて計測することができ、これらの装置を使って“感性”をリアルタイムに計測する技術が開発されています。それぞれの装置には利点と欠点があります。fMRIは高い空間分解能で脳機能を三次元的に計測することのできる脳機能研究の標準的なツールですが、装置が巨大で強い磁場が発生します。また、PETは神経活動に伴う血流の変化を高感度に検出可能ですが、装置が巨大であることに加えて放射性薬剤を注射する必要があります。つまり作業に制限が加わり、自然な状態で感性を計測することはできません。脳波はfMRIとPETに比べて簡単に測れる装置も登場していますが、電気的ノイズに弱いため測定を行える環境には制限があります。

NIRSは操作が簡便で非侵襲であり、被験者を拘束したり体位を制限したりする必要がなく、日常生活に近い状態で作業中の脳機能が測定できる利点があります。また電気的ノイズに強い特徴を持つため、最近では携帯型の装置も開発されています。浜松医科大学では光を用いた医療技術の研究開発を推進しており、NIRSを用いて非侵襲的に筋肉や脳の血流を測るといった技術を発展させて、脳活動を計測して感性を可視化する研究を進めています。



図1 NIRS計測の様子

3 すべての人に健康と福祉を

9 産業と技術革新の基盤をつくろう

研究の前提となる知見

近赤外線は光の一種ですが、生体内での吸収率が少なく骨や皮膚をある程度通過するため生体内部の計測に用いることができます。近赤外分光法 (NIRS : Near Infrared Spectroscopy) とは、波長700 ~ 900 nmの近赤外光を身体表面から体内に向けて照射し、透過し反射してきた光を検出・解析することで血流量や血液中のヘモグロビンを測定する技術です。酸素と結合したオキシヘモグロビンと、酸素を手放したデオキシヘモグロビンの吸光特性の違いを利用することで組織酸素飽和度の測定が可能で、既に医療や健康管理に活用されています。NIRSには代表的な計測方法が二つあります。(図2) 連続光 (Continuous Wave: CW) 計測は、入射光に対して検出光の強度を計測する単純な方式なのでウェアラブルな装置も開発され市販されています。一定の近赤外光を照射し続ける方式であるため、皮下の浅いところを通して戻ってきた光を多く検出する特徴をもつことから、感性計測のために頭蓋骨の内にある脳の血流を測定するのに最適とは言えません。一方で時間分解 (Time resolved spectroscopy: TRS) 計測ではナノ秒以下の極めて短時間だけ近赤外光を照射する仕組みで、検出される光強度と時間的な広がり取得できる特徴があり、CW法よりも深い位置かつ局所的な位置の血流情報を計測することができます。

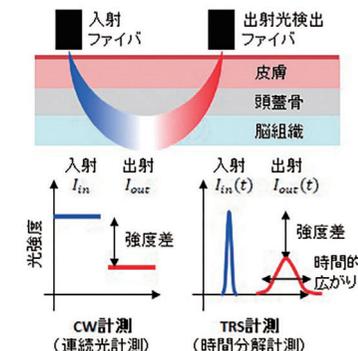


図2: NIRSの計測方式の比較

感性計測の実験デザインと結果

fMRIを使った事前実験で、感性との関係が知られている大脳の前頭極 (頭部の前方、額の下にある脳) を計測しました。この脳部位の働きはまだ詳しく解明されていませんが、次のような実験で血流量変化の差を確認し、“感性計測のための窓”としての役割が示唆されました。事前にfMRIで確認した前頭極の活動部位は皮膚から2cm程度の深さにあり、この位置の活動を取得できるように4チャンネルのTRS計測システム (浜松ホトニクス株式会社、浜松市) を使用しました。(図3) TRS計測システムと額に装着したプローブを光ファイバーで繋ぎます。



図3: TRS計測システム 浜松ホトニクス株式会社 (浜松市)

《実験1：感情変化と前頭極》液晶ディスプレイを用いて被験者に対して画像を提示します。画像提示の順序を図4に示します。Introductionでは画像をみて感情を想起してもらうための説明、imaginationでは感情を想起するための画像を提示します。このとき、提示する画像はポジティブ (快)・ニュートラル (中立)・ネガティブ (不快) の3種類のどれかの感情を意図した画像とその感情が誰の視点であるかを示す画像を提示します (図4)。画像の例を挙げると、Introductionとして「寝るとき・・・」という説明に続いて、imaginationとして「暖かい布団の中でぬくぬくします! (ポジティブ)」、「収納から布団を出して布団を敷いた (ニュートラル)」、「激しい頭痛に襲われて眠れません・・・ (ネガティブ) の3種類のうちのどれかの画像とともに視点を示す画像が提示され、自分のこと又は他人のこととして想像してもらいます。画像提示前から提示後にかけてTRS計測を実施し、感情変化を伴わない計算課題 (コントロール) と比較しました。35人の被験者を対象に実験を行ったところ、感情の変化を伴う想像をしている時に、前頭極の血流が増加することがわかりました。

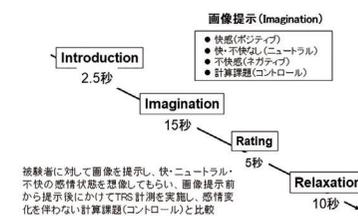


図4: NIRSによる前頭極活動計測

《実験2：創造的作業と前頭極》ヒトは単純作業に比して創作作業を行う時のほうが意欲的に取り組む傾向がありますが、創作活動時と単純作業時の脳血流変化の差異は明らかではありません。そこで、楽しみを喚起する創作作業（感情の変化を伴う作業）を行うことによって前頭極の脳活動が高まるという仮説を検証するために、ねじを用いた玩具「ねじブロック（橋本螺子株式会社）」を使用して課題（イヌ）（図5）を作る創作作業と、ねじの留め外しを繰り返す単純作業における作業中の前頭極脳血流をTRSシステムにて計測し比較しました。

23 人の実験の結果、創作作業では血流が増加し、単純作業では横ばいか、やや減少ぎみになるという結果が得られました（図6）。実験後に実施した主観評価（Visual Analog Scale: VAS）と脳血流を比較すると、楽しさや覚醒度などのポジティブな指標と脳血流には関係があることがわかりました。（図7）

これらの実験から、NIRS特にTRS法を用いることで、作業時の心理状態（楽しさ、意欲など）の測定することで、作業自体の楽しさの客観評価が可能になることが示唆されました。

研究の今後

NIRSを用いて血流を測るアイデアはすでに様々な試みがなされていますが、感情に伴う脳活動を測定するのは新しい挑戦です。前頭極は比較的測定しやすい額の直下に突き出た位置にあり、NIRSで測るのに最も適した部位だと言えます。

今後、前頭極の働きを解明する研究と、TRS法による脳血流測定技術の開発を並行して進展させていきたいと考えています。

本研究ではこれまでのところ、倫理面を考慮して強いネガティブ感情を抱く実験は行っていません。脳血流は感情が動く時に増加すると考えられるため、血流増加＝ポジティブ感情とは限りませんが、感情の種類は表情の解析などの技術を併用しNIRSで感情の動く大きさを測定することで、細やかな評価・可視化が可能だと考えています。



図5：ねじブロック（橋本螺子株式会社）

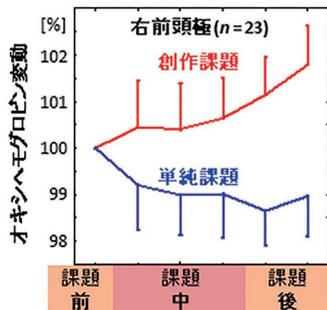


図6: 脳血流変化

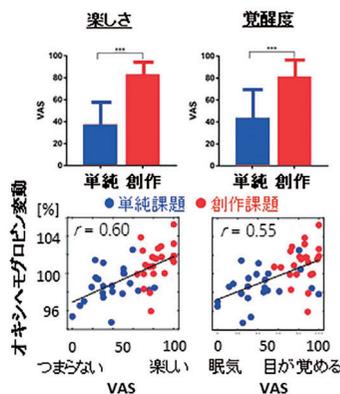


図7: 実験の感想と血流の関係

社会実装に向けて

「ねじブロック」の実験で示されたように作業中の楽しさや覚醒度を血流変化量で数値化することができます。ヘアバンド型やメガネ型のウェアラブル装置が開発されれば、より多様な環境での測定が可能となりますが、現状の装置でも大きな移動を必要としない作業であれば、被験者の動きや思考を妨げることなく測定することが可能です。

統合解析パッケージには脳活動を測定・可視化するツールがいくつかありますが、光を用いるNIRSだからこそ測定可能な環境も多いと考えています。

●リハビリテーションで

高齢者、特に認知症を抱える人の作業療法は意思疎通が難しく、意欲的に取り組むことができるリハビリプログラムを見つけるのが難しいことがあります。本人が好き嫌いを表明しない（できない）場合でも、脳血流を測ることでその人に適したプログラムを客観的に選択することができるようになります。気軽に繰り返し測ることができるため、その日の気分にあわせたプログラム選択にも役立つでしょう。

●小児科・精神科などの医療で

言葉で好き嫌いや感情を表現できない乳幼児の脳血流を測定することで、医療、育成などに役立つことができます。精神科領域でも診断や治療への応用が期待できます。

●製造業の現場で

楽しく意欲的に取り組める作業手順や作業環境、得意な作業、好きな作業の個人差を測定して、適材適所で客観的な人員配置に役立つでしょう。

また、ウェアラブル装置による常時測定が可能になれば、意欲や覚醒度の低下を察知して、事故の回避、適切な作業スケジュールづくりに役立つでしょう。技術訓練などにおいても、意欲を持続しやすいメニューの開発に活用できます。

●商品・サービスの開発に

新しい商品やサービスを消費者モニターに評価してもらう際、主観評価とともにNIRSで脳血流を測定することで、感情の変化の大きさを数値化・可視化することができます。総合評価だけでなく、商品やサービスのどの部分に興味を感じたのかも可視化することが可能です。

●娯楽やエンタメの評価に

測定装置を装着したまま映画を視聴したり、イベントに参加したり、テーマパークのアトラクションを体験したりすることで、どの場面で感情が大きく変化したのか経時的に評価することが可能となります。



リハビリテーションでの利用（イメージphoto）



小児科等での利用（イメージphoto）



製造業の現場での利用（イメージphoto）



商品・サービス開発における利用（イメージphoto）