

# KU-SMART Project

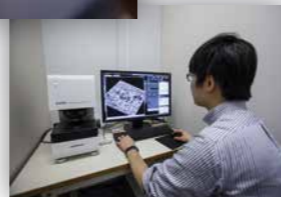
## 研究成果紹介

今日の超高齢社会に必要な医療は、治療と診断における患者さんの肉体的・精神的・経済的負担を軽減することです。このため、侵襲の程度が低い（低侵襲）治療と診断を実現する医療機器の開発が喫緊の課題です。現在の医療は、手術時の開口部を小さくしたり、投薬の量や回数を減らしたりする方向へと進んでいます。こうした低侵襲または非侵襲の治療を実現する医療機器を使用することによって、治療中はもちろん患者さんの予後のQOL（Quality of Life）を向上させることができます。本事業では、まさにこのような医療器材と医療システムの開発を目指しています。

一方、わが国では、医療機器のほとんどを輸入に頼っていることが医療費総額を押し上げる一因となっており、“メイド・イン・ジャパン”の医療機器の開発が望まれています。

このような背景から、関西大学では本事業を2016年度に始動し、大阪医科大学と強固な医工連携体制を築き、現場の臨床医からのニーズに基づいて、医療用の材料・システムを開発し、国際競争力のある医療機器として製品化し、臨床現場（人＝患者と医師）に届ける研究を進めてきました。

次ページからは、プロジェクトメンバーの5年間の研究活動およびその成果をご紹介します。



研究テーマ

### ゲイストラックを用いた医療診断システム

システム理工学部 機械工学科 教授

小谷 賢太郎  
KOTANI Kentaro



緑内障は日本人の中途失明の主要因で、患者数はおよそ200万人いると言われています。緑内障は視神経が障害を受けて徐々に視野が狭くなっていく疾患ですが、早期発見のために必要な視野計測装置は、大型で眼科の暗室で視能訓練士の指示のもと検査しなければなりません。また、検査方法も特に高齢者にとっては負担を要するもので、場合によっては正確さを損なうことになり、改善が望まれています。我々の研究室では関西大学内にあるベンチャー企業である株式会社ケーラボとの共同で、ゲイストラック（視線の動き）をとらえることで、医療分野に貢献できるゲイストラック原理開発を進めています。

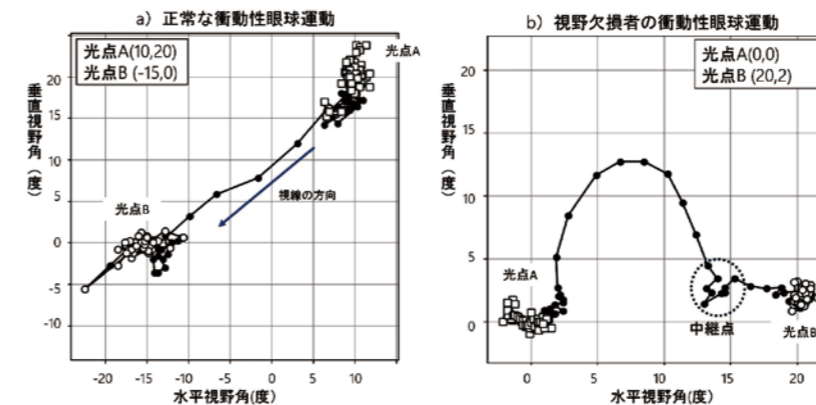
現在では当初の目的であった小型視野計の開発を進展させ、主に2種類の計測システムを開発しようとしています。第1に装置装着時の頭部バランス改善のため、視線計測のためのセンサを配置したゴーグルタイプの計測システムを開発しようとしています。この方法ならば、緑内障に限らず、ゲイズデータを用いて認知症などの中枢神経疾患による機能障害を検出することも可能であると考え、医療診断の応用を目指しています。特に中枢神経系の疾患のタイプにより、どのような視線情報を生起させる視覚的な刺激を提示すればよいかといった、疾患と提示刺激の関係を世界中の研究者がここ数年で見出してきました。



フェイス電極（眼電信号を検出する電極をマスク上に配置したもの）

例えば、サックード課題と呼ばれる、2つのターゲットを交互に点滅させることにより生じる視線の跳躍運動の特性から、軽度認知障害やアルツハイマー型認知症のスクリーニングができると報告されており、我々はこのような検査課題をソフトウェアとして視線計測装置に組み込むことで、多様な障害を検出できるシステムに進化させようとしています。

もう一つは、これまで検査点が平面に配置されてしまうことや、光学系の限界により、計測できる視野のサイズが十分ではなかったことを改善するため、VR空間を表示させ、空間上に配置された検査点を視認するときの目の動きにより視野を計測する仕組みを開発しようとしています。視野計測をVR化することにより、全方位に検査点を立体的に表示できることから、懸案であった課題が一つクリアにされたと考えています。実際のシステムはほぼ完成し、現在では適切に視野が検出できるか評価するフェーズに入っています。



正常な眼球運動と視野欠損者の眼球運動が光点間を移動する際の移動軌跡の違い

- 1) 小谷賢太郎, 吉川遼太, 田村俊樹, 朝尾隆文, 杉山哲也, 植木麻理, 小島祥太, 柴田真帆, 池田恒彦, 電気学会論文誌C編, 131巻9号, 1577-1586, 2011.
- 2) 小谷賢太郎 他, 視野検査システム. 特許第5421146号.
- 3) 小谷賢太郎 他, 視野検査システム. 特開2018-149061.

研究テーマ

## 細胞外マトリクスタンパク質の模倣を戦略とした機能性医療デバイス表面の構築

化学生命工学部 化学・物質工学科 准教授

柿木 佐知朗  
KAKINOKI Sachiro

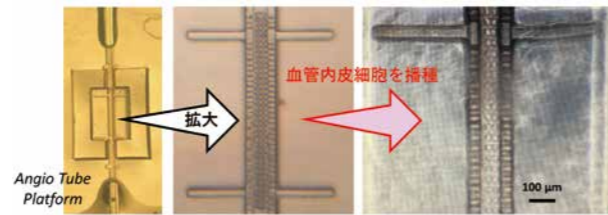
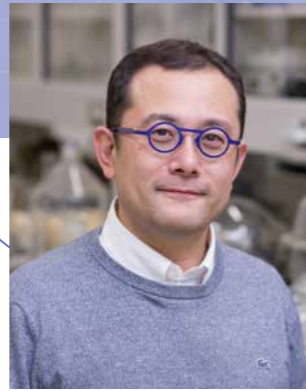


図2. MEMS技術でマイクロ流路内に血管内皮細胞を播種する様子 (Angio Tubeの作製)

結果も得ています (図 1A・論文投稿中)。一方、コラーゲンの大部分を占める構造骨格部位は、細胞と活性部位との相互作用を邪魔しないことから、細胞に機能しないことが予想されます。この仮説のもと、コラーゲンの構造骨格部位を単純化したオリゴペプチドを設計し、それを修飾した表面が優れたタンパク質非吸着性と細胞非接着性を示すことも明らかとなりました (図 1B)<sup>1)</sup>。現在、両機能性表面の人工血管などの循環器系デバイスへの応用を共同研究で進めています。

他にも、生体外での微小ヒト組織モデルの構築 (Organ-on-a-chip) にも関心を寄せています。2019年に留学したトロント大学生体医工学研究所の Prof. Milica Radisic の研究室では、MEMS 技術で作製したマイクロ流路内に毛細血管様構造を構築し、その周囲で血管網を持つ微小組織を作製することに挑んでいます。"Angio Chip" や "Angio Tube" と名付けられており、毛細血管網を自由にデザインできることが最大の特徴で、拍動心筋組織モデルでの心筋梗塞の再現や癌転移モデルなどの作製に成功しています (図 2)<sup>2)</sup>。留学中は、このシステムを活用した臓器様構造体の作製とその中で幹細胞を用いた微小複合組織の作製に取り組みました。COVID-19 パンデミックの影響で早期帰国を余儀なくされましたが、マイクロ流路の基材となる生体親和性エラストマーの合成と MEMS 技術の基礎を学びました。今後は、本学で Organ-on-a-chip 診断デバイスの研究を立ち上げたいと考えています。

1) Y. Noguchi, Y. Iwasaki, M. Ueda, S. Kakinoki, *J. Mat. Chem. B*, 8, 2233 (2020).  
2) B.F.L. Lai, R.X.Z. Lu, L.D. Huyer, S. Kakinoki, J. Yazbeck, E.Y. Wang, Q. Wu, B. Zhang, M. Radisic, *Nat. Protoc.* In press.

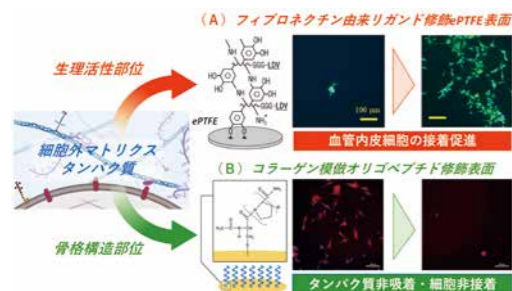


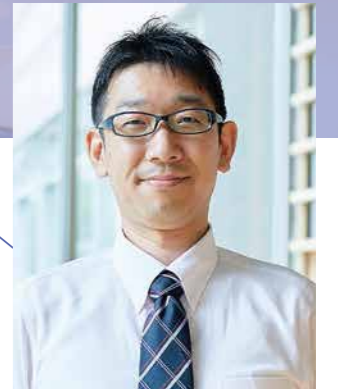
図1. 細胞外マトリクスタンパク質の活性部位や構造骨格部位を模倣した機能性表面の構築

研究テーマ

## 細胞内に薬を届けるスマートソフトナノ粒子の創製

化学生命工学部 化学・物質工学科 准教授

河村 暁文  
KAWAMURA Akifumi



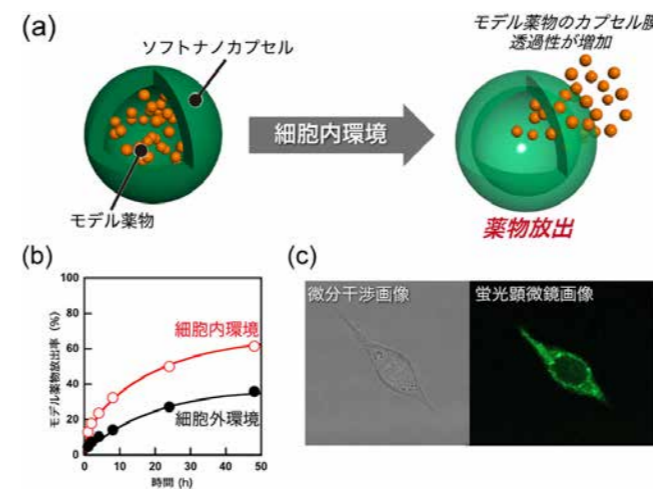
必要な時に、必要な場所で、必要な量だけ薬物を作用させることにより、最大の薬効と最小の副作用とを両立するドラッグデリバリーシステム (DDS) が注目を集めています。がんなどの腫瘍組織周辺では、血管が物質を透過しやすくなっています。そのため、ナノサイズの DDS キャリアを用いることにより、がん細胞のみに薬物 (抗がん剤) を届けることができ、副作用を最小限に抑制することができます。最近では、抗がん剤などの低分子医薬に加え、タンパク質や RNA などの生体高分子を薬として用いるバイオ医薬が、次世代の医薬品として期待されています。これらは、細胞内で機能させることが必須であるために、いかに効率良く細胞内に届けるかが重要になってきます。

細胞内をターゲットとした DDS の実現に向けて、高分子化学と界面化学とを融合することにより、新しい DDS キャリアの創出に挑戦しています。特に、「乳化」という技術に着目して研究を進めています。「乳化」は身近にある技術で、ホイップクリームやバター、マヨネーズなども乳化を利用した製品です。ポリマーの原料 (モノマー: 油) と水とを乳化させて調製した「O/W エマルション」というものを用いてポリマーを合成する

ことにより、簡単にナノサイズのソフトナノ粒子を作ることができます。この技術を利用して、pH に応答するモノマーと細胞内環境において切断される架橋剤、生体適合性に優れた架橋剤とを用いてナノサイズのゲル微粒子を合成しました。このゲル微粒子は、その内部に疎水性の抗がん剤を保持でき、酸性かつ還元環境に応答して大きく膨潤することにより、内包した抗がん剤を放出しました。また、細胞へのダメージが比較的小さく、細胞内に取り込まれることもわかりました。このように、抗がん剤を細胞内に送り届けるための DDS キャリアとして有望であることが示されました。最近では、細胞の中で細かく分解されるような設計に変更して、次世代のバイオ医薬品であるオリゴ核酸の細胞内導入に挑戦しています。

また、油の中に水滴が分散している「W/O エマルション」の界面において、生体適合性に優れ、かつ水にも油にも溶解するモノマーと、細胞内環境において切断される架橋剤とを重合させることにより、水にも油にも分散できるソフトナノカプセルの調製にも成功しています。このソフトナノカプセルは、バイオ医薬などの水に溶ける薬物を効率良く内封することができるわかりました。また、細胞内の環境に応答して、カプセル膜の薬物透過性が向上することも明らかにしました。さらに、このソフトナノカプセルは毒性が低く、細胞に取り込まれました。このような結果から、開発したソフトナノカプセルはバイオ医薬の細胞内デリバリーに非常に有望であることがわかりました。現在は、ソフトナノカプセルの中にバイオ医薬となるタンパク質や核酸を封入して、バイオ医薬を細胞に届けるための DDS キャリアとしての応用について研究を進めています。

H. Nakaura, A. Kawamura, T. Miyata, *Langmuir*, 35, 1413-1420 (2019).



(a)細胞内で薬物を放出するソフトナノカプセルの模式図  
(b)細胞内環境での薬物放出の促進  
(c)緑色の蛍光色素で着色したソフトナノカプセルを取り込んだ細胞の顕微鏡写真

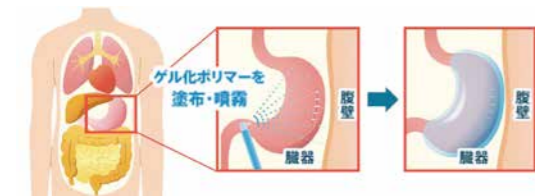
研究テーマ

温度応答型生分解性インジェクタブルポリマーを用いた癒着防止材の開発

腹部の外科的手術の際には、術部と腹膜間での癒着が頻発します。最近では、侵襲度を低くするため、内視鏡手術が増えています。現在使用されている癒着防止材は膜状で、内視鏡手術下での使用が困難です。開発したポリマー水溶液は、室温では液体で、注射器などで簡単に体内に注入でき、体温まで温められると、ゲル状に固まるためインジェクタブルポリマー (IP) として利用できます。この IP は体内で分解・吸収され、その時間を自在に調節可能です。この IP を手術部にカテーテルなどで打ち込み、ゲル状の膜を

形成させることで、癒着防止材として使用できることを動物実験で確認しています。現在、臨床応用を目指した検討を進めています。

- 1) Y. Yoshizaki, T. Nagata, S. Fujiwara, S. Takai, D. Jin, A. Kuzuya, Y. Ohya, *ACS Appl. Bio Mater.* (2021).
- 2) 大矢裕一, 吉田泰之, 川原佳祐, 高橋明裕, 葛谷明紀. 温度応答性を有する生分解性ポリマー組成物及びその製造方法. 特許第6522391号.



インジェクタブルポリマーを用いた内視鏡下で使える癒着防止材



化学生命工学部  
化学・物質工学科 教授

大矢 裕一  
OHYA Yuichi

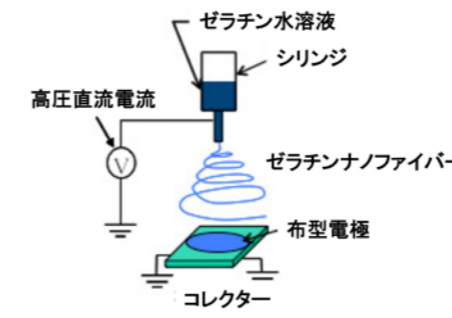
研究テーマ

布型電極の接着性向上における天然高分子塗布条件の検討

金属銀をベースにした生体情報計測センサー用布型電極は皮膚への装着時に違和感があること、接着性が低いことなどの問題点を抱えています。そこで、本研究室で開発したゼラチンナノファイバーを皮膚との

接触を強化する材料として布型電極にハイブリットし、ゼラチンナノファイバーの有用性を評価しています。布型電極を長時間装着した際の発汗による影響を最小にするために、ゼラチンナノファイバーの耐水性の制御を検討し、布型電極へのゼラチンナノファイバーのハイブリット方法の確立を検討しており、将来的には in vivo 実験による有効性の確認をして実用を目指しています。

T. Chaochai, Y. Imai, T. Furuike, H. Tamura, *Fibers*, 4, 2-13 (2016).



ゼラチンナノファイバーをハイブリットした布型電極の作製



化学生命工学部  
化学・物質工学科 教授

田村 裕  
TAMURA Hiroshi

研究テーマ

骨治療に資するポリマー医薬の創出

人口の高齢化にともない運動器の問題は顕在化するため、運動器疾患治療に関わる研究開発の重要性が益々高まっています。本研究では骨組織の正常化に資するポリマー医薬の創出を目指し、骨の無機成分 (アパタイト) に高い親和性を示すポリリン酸エステル (PPE) を合成しました。PPE が骨芽細胞の分化を促進し、破骨細胞の分化を抑制することを認め、PPE による骨リモデリング制御の可能性を示しました。また、PPE が in vivo においても骨指向性を示すことを明らかにしました。PPE はタンパク質や薬剤との複合化も容易に行うことができ、骨治療の効果を高める担体としても期待されます。



尾静脈投与されたポリリン酸エステル (PPE) の骨への沈着

1) A. Otaka, K. Kiyono, Y. Iwasaki, *Materialia* 15, 100977, (2021)  
2) Y. Iwasaki, A. Yokota, A. Otaka, N. Inoue, A. Yamaguchi, T. Yoshitomi, K. Yoshimoto, M. Neo, *Biomater. Sci.* 6, 91-95 (2018).



化学生命工学部  
化学・物質工学科 教授

岩崎 泰彦  
IWASAKI Yasuhiko

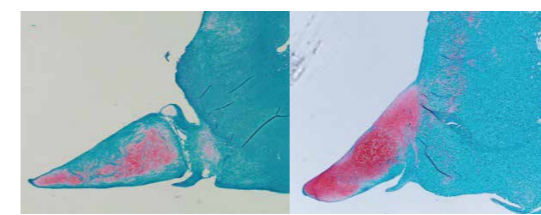
研究テーマ

ペプチド水ゲルを用いた膝半月板の再生

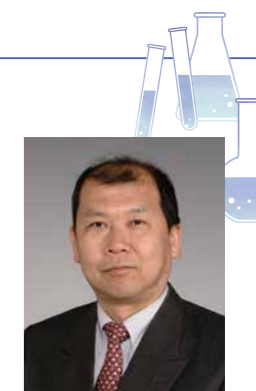
アミノ酸が連なったペプチドの自己組織化を利用して、細胞と親和性の高いゼリー状 (水ゲル) の化合物を設計して合成しました。水ゲルの強度をコントロールすることで、膝の半月板再生用の足場を作製しました。膝の半月板を損傷したウサギにこの水ゲルを注入して再生の様子を確認したところ、水ゲルを入れなかった膝に比べて顕著に半月板の再生が観察できました。水ゲルを

注入することにより、損傷した半月板の周りの組織から細胞が欠損部位に入り込んで再生していると考えられます。今後は、半月板の色々な損傷モデルについて検討する予定です。

平野義明 他. 関節疾患治療用の医薬組成物及びその製造方法. 特願2019-094073  
N. Okuno, S. Otsuki, Y. Hirano, M. Neo, et. al., *J. Orthop. Res.*, 39, 165-176 (2021).



水ゲルなし 水ゲル注入  
半月板の再生の様子



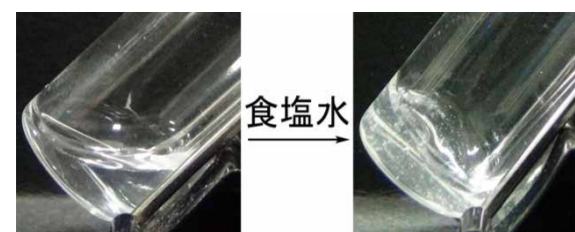
化学生命工学部  
化学・物質工学科 教授

平野 義明  
HIRANO Yoshiaki

研究テーマ

「細胞を育てる」DNA ヒドロゲル材料の開発

食塩を含む液体に触れると瞬時に固化するヒドロゲル材料を、「からだにやさしい」DNA とポリエチレングリコールだけを組み合わせで開発しました。細胞実験や動物実験の結果、できあがったヒドロゲル材料もやはり「からだにやさしい」ことが確かめられています。患部に薬物を届けるための媒体として期待できるほか、自己修復性や、DNA 配列を読み取ることができるインテリジェント性などの優れた特性をいくつも有しており、医療分野以外にも用途は広がりそうです。



一般のDNAヒドロゲルとは比較にならないほど大量につくることができるのも利点の一つです

1) 葛谷明紀, 大矢裕一. ゲル素材およびその製造方法. 特許第6584868号.  
2) S. Tanaka, K. Wakabayashi, K. Fukushima, S. Yukami, R. Maezawa, Y. Takeda, K. Tatsumi, Y. Ohya, A. Kuzuya, *Chem Asian J.*, 12, 2388-2392 (2017).



化学生命工学部  
化学・物質工学科 教授

葛谷 明紀  
KUZUYA Akinori

研究テーマ

イオン性天然多糖を用いた高分子電解質複合ゲルの調製



アルギン酸とキトサンから形成されたPECゲル

高分子電解質複合体 (PEC) は、一般にアニオン性とカチオン性の高分子を混合することで形成されます。PEC の形成には各々の高分子がもつ様々な分子間力が関係しており、複合体の形成過程において架橋剤を必要としないため、生物学や医学分野での使用に適している素材であるといえます。本研究では、天然多糖であるアニオン性高分子のアルギン酸とカチオン性高分子のキトサンを用いることにより、様々な強度の PEC ゲルの調製を試みています。

D. Komoto, T. Furuike, H. Tamura, *Int. J. Biol. Macromol.*, 126, 54-59 (2019).



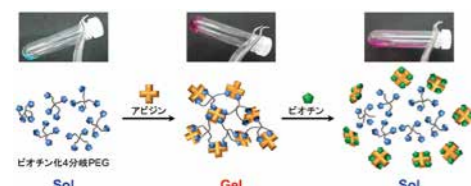
化学生命工学部  
化学・物質工学科 教授

古池 哲也  
FURUIKE Tetsuya

研究テーマ

動的架橋を利用したスマートバイオマテリアルの設計と医療応用

抗原抗体結合などの分子複合体を可逆架橋（動的架橋）として利用することにより、特定の分子を検出して体積変化する分子応答性ゲルや液体状態から固体状態へ変化する分子応答性ゾルーゲル相転移ポリマーを設計しました。さらに、光・温度や光・分子などの二重刺激に応答性するゾルーゲル相転移ポリマーも設計し、そのゲルの表面や内部での細胞培養によって細胞挙動を制御できることもわかってきました。また、分子応答性ポリマーとセンサーシステムとの複合により、高感度で標的分子を検出できるバイオセンサーも設計しました。付随的に、動的架橋として高分子鎖の絡み合いを利用すると、壊れないタフなゲルが設計できることも明らかにしました。



ビオチン化四岐分岐ポリマーのアビジンに応答したゾルーゲル相転移挙動

1) C. Norioka, K. Okita, M. Mukada, A. Kawamura, T. Miyata, *Polym. Chem.*, 8, 6378-6385 (2017).  
2) C. Norioka, Y. Inamoto, C. Hajime, A. Kawamura, T. Miyata, *NPG Asia Materials*, in press.



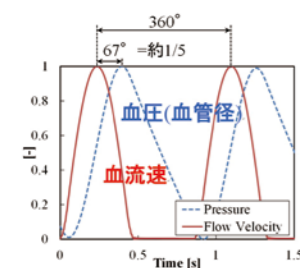
化学生命工学部  
化学・物質工学科 教授

宮田 隆志  
MIYATA Takashi

研究テーマ

肺高血圧症の非侵襲診断技術の研究

肺高血圧症は肺動脈内の血圧が高くなり、肺へ血液を送る心臓の右心室に負担がかかり、全身の血液循環が悪化する病気です。その原因が血管閉塞か心室中隔欠損かを判断する必要があります。機械工学分野における音響学の専門知識を活用し、血圧と血流速の位相情報から血管の閉塞度を診断する手法を提案し、心臓カテーテルを用いる方法で15症例中13症例の診断が可能となりました。超音波エコー装置を使用して血圧を血管径で代替する非侵襲手法を研究したところ、新たな課題として血管の揺動運動の影響を除去する必要が生じました。除去アルゴリズムでは6症例中4症例の診断が可能となりましたが、更なる除去アルゴリズムの高度化が必要です。



血圧（血管径）と血流速の位相差の概念図

宇津野秀夫, 根本慎太郎. 診断支援装置及びコンピュータプログラム. 特許第6484787号



システム理工学部  
機械工学科 教授

宇津野 秀夫  
UTSUNO Hideo

研究テーマ

マイクロ波を用いた非接触による心機能診断方法の開発

私たちの研究グループでは、Wi-Fiや携帯電話と同じような身体に安全な電波を用いて、身体に一切触れることなくリモートで身体の様子を観察し、健康状態やストレスの変化を捉える新しいシステムを開発しています。このKUMPのプロジェクトでは、近年世界的に大きな問題になっている心不全について、その治療や治療後の状態を評価するのに効果的とされる右心系の情報を取得するため、この開発中のシステムを改良し適用する試みを大阪医科大学と共同で行っています。これらの技術開発によって、将来はカテーテルに代表される血管内や心臓内に装置を入れるような、身体への負担の大きい治療・診断をしなくて済むようになって考えています。



開発中のシステムによる内頸静脈圧 (JVP) の観察の様子

星賀正明, 鈴木哲, データ解析装置, 静脈波モニタ装置, 方法およびプログラム. 特許第6668063号



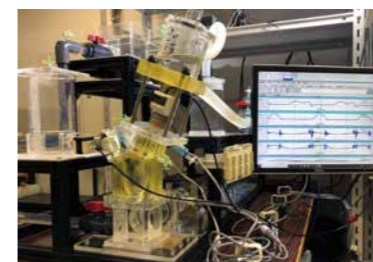
システム理工学部  
機械工学科 准教授

鈴木 哲  
SUZUKI Satoshi

研究テーマ

力学的視点からの人工臓器開発や疾患発症メカニズムの解明

私達のグループでは、機械工学つまり力学的視点から人工心臓弁や人工血管といった人工臓器の開発に携わっています。それらを実用化するには、材料の開発だけでなく、その材料を使った形状設計や人工臓器としての性能や耐久性や力学的な強度などを評価する必要があります。しかし、必ずしも動物実験が最適な手段ではないことから、私達は動物実験に置き換わる生体外実験を、生体外実験装置を作製することで行うと共に、機械工学で積み重ねられてきた力学理論を使った数理モデルを使うことで、設計最適化や性能や耐久性の定量評価を行っています。また、これらの取り組みを応用することで、例えば肝臓や脾臓から腸に流れる消化液の流れを数理モデル化したり、サプリメント服用による効果を生体組織の物性値変化として捕らえようとする試みも行っています。



人工心臓弁の性能評価に使う生体外実験装置

中島, 田地川 勉, 日本機械学会関西支部学生会卒研講演会, (2021.3)  
青木, 田地川, 福澤, 日本機械学会関西支部総会講演会, (2021.3)

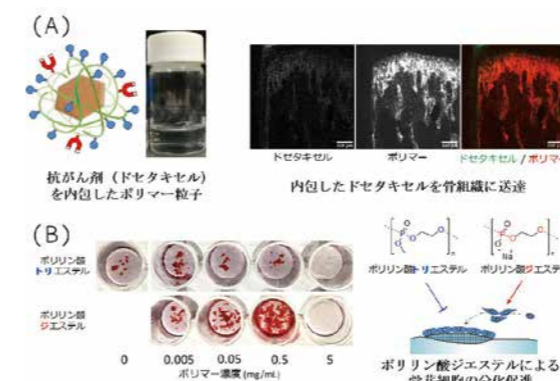


システム理工学部  
機械工学科 准教授

田地川 勉  
TAJIKAWA Tsutomu

研究テーマ

骨関連疾患の治療を目指したポリマー医薬の創製



骨関連疾患治療を目指したポリマー医薬の例

- (A)骨に抗がん剤を届けるポリマー
  - (B)骨芽細胞分化に作用して骨造成を促すポリマー
- 図は参考文献1,2より改変

1) A. Otaka, K. Kiyono, Y. Iwasaki, *Materialia*, 15, 100977, (2021).  
2) A. Otaka, T. Yamaguchi, R. Saisho, T. Hiraga (Matsumoto Dental University), Y. Iwasaki, *J. Biomed. Mater. Res. A*, 108, 2090-2099 (2020).

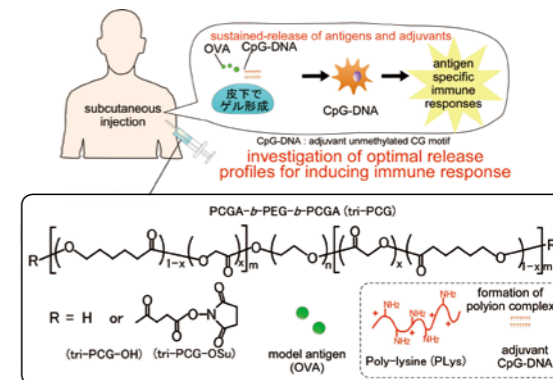


先端科学技術推進機構 特別任用助教  
(現所属：国立循環器病研究センター)

大高 晋之  
OTAKA Akihisa

研究テーマ

温度応答型生分解性インジェクタブルポリマーの免疫ワクチンへの応用



抗原とアジュバントの放出速度を制御するインジェクタブルポリマーの概要

Y. Yoshizaki, H. Yamamoto, A. Kuzuya, Y. Ohya, *ACS Symp. Ser.*, 1350, 35-45 (2020.5).



先端科学技術推進機構 特別任用助教  
(現所属：東北大学)

能崎 優太  
YOSHIZAKI Yuta

..... 2020年度の学会発表等の業績は、p.30~p.47に掲載しております .....