

Re:ORDIST

Organization for Research and Development of Innovative Science and Technology



CONTENTS

INTERVIEW

Pick up research ————— P.1

医療検査技術への応用が期待される「慣性集束現象」の画期的研究成果

システム理工学部 物理・応用物理学科
教授 関 眞佐子

NEXT RESEARCHER ! ————— P.6

化学生命工学部 化学・物質工学科 助教 郭 昊軒

Cross ————— P.9

歯科パノラマX線写真を用いた石灰化の自動検出システムを開発

システム理工学部 電気電子情報工学科
教授

棟安 実治

産学官連携コーディネーター
(先端科学技術推進機構担当)

池谷 章

研究員図鑑 ————— P.13

化学生命工学部 化学・物質工学科 准教授 河村 暁文

“動脈硬化のシグナル”



Pick up research



医療検査技術への応用が期待される 「慣性集束現象」の画期的研究成果

身体への負担を軽減して癌の早期発見や治療効果を判定できる「リキッドバイオブシー」が近年、注目を集めています。この検査技術では、ターゲットとなる極めて微量な細胞などの浮遊粒子を、いかに効率よく集めるかが大きな課題となります。関眞佐子教授は、独自開発した新たな装置を用い、実験とシミュレーションの両面から研究を進め、より精密な浮遊粒子の分布を得ることを可能にしました。この成果は、リキッドバイオブシー技術の発展に大きく貢献するものとして期待されています。

せき まさこ
関 眞佐子

システム理工学部
物理・応用物理学 教授

— 2022年9月2日付の科学新聞に「微細管内の浮遊粒子 挙動を高精度計測」との見出しで、関先生の研究成果が紹介されています。この研究について、お教えいただけますか。

研究の端緒となっている物理現象は、報告した研究者にちなんで「Segre-Silberberg 効果」、あるいは慣性由来の揚力により生じる現象であるため「慣性集束現象」と呼ばれているものです。

まっすぐな円管や矩形管内の層流（規則正しく運動している流体）では、その中に浮遊する粒子は流れに乗ってまっすぐに流れていくと予想されます。しかし実際の粒子は、管径に比して十分小さな粒子でない限り、横方向にも移動して下流断面で特定の位置を通過します。これは、粒子が周囲の流体から流れに対し垂直方向の力（揚力）を受けるために生じる現象で、円管内流れ中の粒子が下流断面で管径の約0.6倍の半径をもつ環状に集束することが、今から60年ほど前に初めて報告されました。

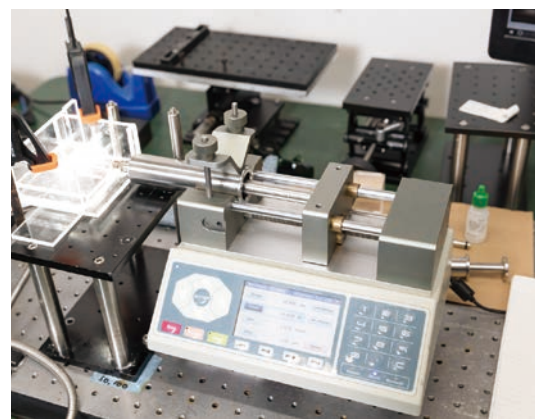
近年、微小流体分野（マイクロフレイディクス）の研究が盛んになると、矩形断面をもつ流路では粒子の集束位置は、正方形管の各辺中央付近の4

点や長方形管の長辺の中央付近の2点など、断面内の数点となることがわかりました。

そして集束位置や集束するまでの距離が浮遊粒子の大きさ、変形性などの物性や形状に依存して変化することから、この現象を血球などの浮遊粒子の分離・選別に応用する研究が現在、世界中で盛んに行われるようになっていきます。

私たちがまず行ったのは、管の中を流れる粒子を管の正面から観察する計測装置の開発です。従来の計測では流路を横方向から観察するため、奥行き方向の計測精度が悪く、断面内の粒子位置が正確には分からないという弱点がありました。そこで私たちは、管出口正面に対物レンズをつけた高速度カメラを設置して、管出口の少し上流断面を撮影することにしました。これにより、断面内における粒子個々の位置が正確に計測できるようになったのです。

この正面撮影の方法により、管内流れ中の剛体球粒子の粒子集束位置が粒子径や流速により様々に変化することが明らかになりました。剛体球粒子とは、形状が球で、変形しない粒子です。流体力学では、粒子と流体の相互作用を研究する際に最初に用いられます。浮遊粒子は、流体の粘性や流動性な

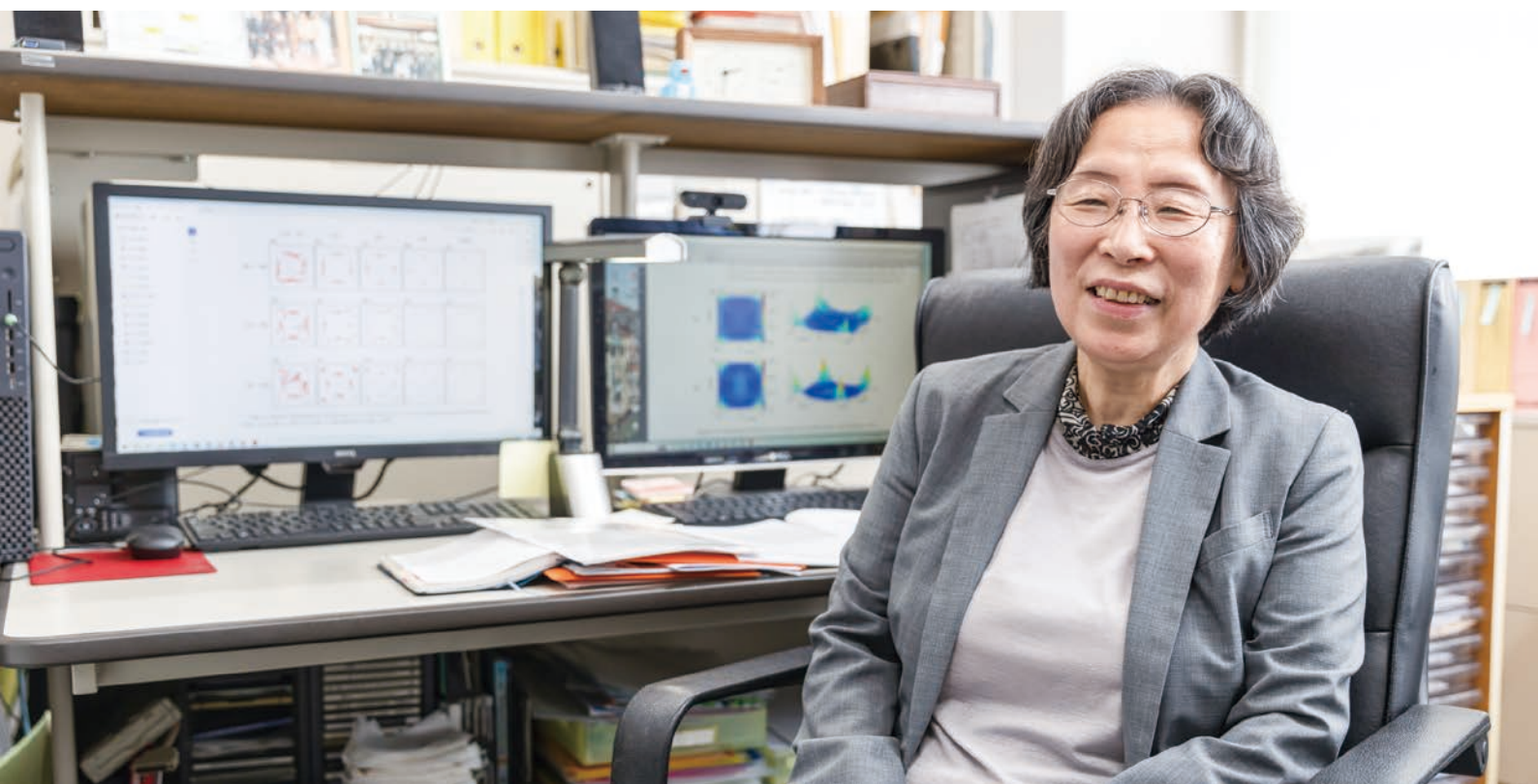


慣性集束現象の実験装置（流れの駆動部）

どの特性や熱伝導や拡散などの熱輸送特性にも影響を与えます。

— 粒子の位置を正確に把握することが、医療分野などの先端技術開発にとって重要になる、と考えられたのですね。

慣性集束現象では、集束位置や集束するまでの距離が浮遊粒子の大きさ、変形性などの物性や形状に依存して変化します。慣性集束現象を利用する細胞分離手法は流体力のみを利用しているため大掛かりな装置が不要、手軽で安価で、連続的な運用が可能です。加えて細胞への負荷も小さいことから、医療分野等で有望な手法として期待され、リキッドバイオブシーなど



の分野で一部実用化もされています。

リキッドバイオプシーは、血液や尿などの液体検体から腫瘍由来のDNAやRNAを抽出し、遺伝子異常やタンパク質の変化を調べる検査です。生検よりも患者への負担が少なく、繰り返し検査を行うことができるため、がんの早期発見や治療効果の判定に役立ちます。しかし、がん組織から血液中に遊離した循環腫瘍細胞（CTC）の数が極めて少ないため、その検出・分離には非常に高度な技術が必要となります。慣性集束現象を利用した細胞分離は、細胞の大きさ、変形性、形状などに依存して管下流断面における集束位置や集束するまでの距離が異なることを利用するものです。従って、浮遊粒子の集束位置や集束するまでの様子を正確に知る必要があります。すなわち、管内を流れる粒子個々の位置を正確に計測することが重要となるわけです。

—— 血管内のどの位置に集めたい粒子が集まるか。また、どのように流れを制御すれば、血管内の特定の位置に集めたい粒子を集められるか。先生はそのような先端技術の基礎となる研究を進めておられるわけですね。

はい。慣性集束現象は、粒子を浮遊させる媒質の性質によっても影響を受けます。特に、生体細胞の場合、高分子溶液に浮遊させる場合が多いので媒質が粘弾性を持ちます。従って、浮遊粒子の大きさや変形性といった粒子の特徴だけでなく、媒質の粘弾性が慣性集束現象にどのような影響を与えるかを明らかにすることが重要となるのです。

現在、さまざまな細胞に対する試行的な流路設計のもとで多数の実験が行われていますが、個別の理解にとどまっており、統一的な理解にまでは至っていません。また数値シミュレーションにおいても、さまざまなモデルを用いた多くの数値解析が行われていますが、実験とのつながりに欠け、十分な理解には至っていないのが現状です。試行

錯誤的な流路設計から脱却するためには、実験と数値シミュレーションを対応付けることにより原理を明らかにして、慣性集束現象を浮遊粒子と媒質を特徴づけるパラメータを用いて統一的に記述できるようになることが求められています。

そこで私たちの研究室では、細胞分離を目指すマイクロ流体デバイス設計のための基礎研究として、一様な断面をもつ直管内流れにおける慣性集束現象を、実験と数値シミュレーションの両分野で研究しています。

実験では、流路出口正面から高速カメラで撮影を行うことにより、断面内の粒子分布を正確に計測します。数値シミュレーションでは独自の計算プログラムを開発して、粒子に働く揚力や粒子軌道の計算を行います。これらを総合して、流速や粒子の大きさ、変形性、形状、媒質の粘弾性などが粒子集束現象に与える影響を調べています。

実験と数値シミュレーションの両面か

ら研究を進めることによって、実験に相当するパラメータで数値シミュレーションを行い、実験結果を再現することで、その現象の背後にある物理を明らかにするわけです。実施できるパラメータ範囲は限られているだけでなく、実験では得るのが困難な情報も少なくありません。これらを数値シミュレーションで補うことにより、直管における慣性集束現象の体系的理解を目指しています。

—— これまでの研究によって解明された事象、成果などについてお教えいただけますか。

成果としてはまず、円管流れ中の慣性集束現象について、さまざまな粒子サイズや流速（レイノルズ数＝流体の慣性力と粘性力の比を表す無次元数）に対して実験と数値シミュレーションを行った結果、環状の粒子集束に加え、2重の環状に集束するパラメータ領域が存在することを示したことが挙げられます。

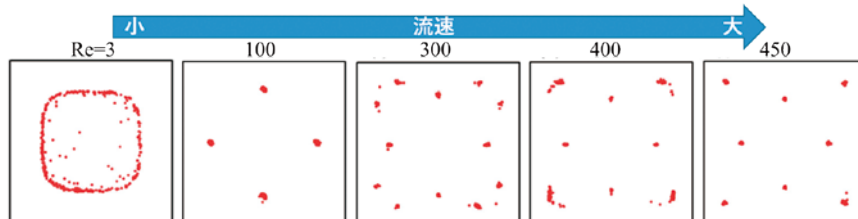
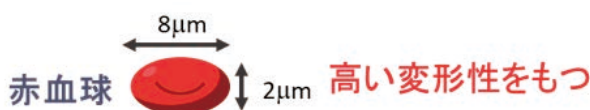


図1 剛体球粒子の集束パターンの変化



■ ヒト赤血球の断面内分布

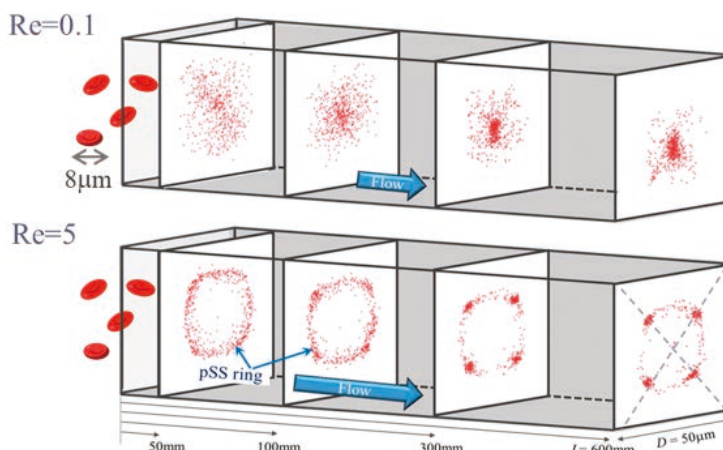
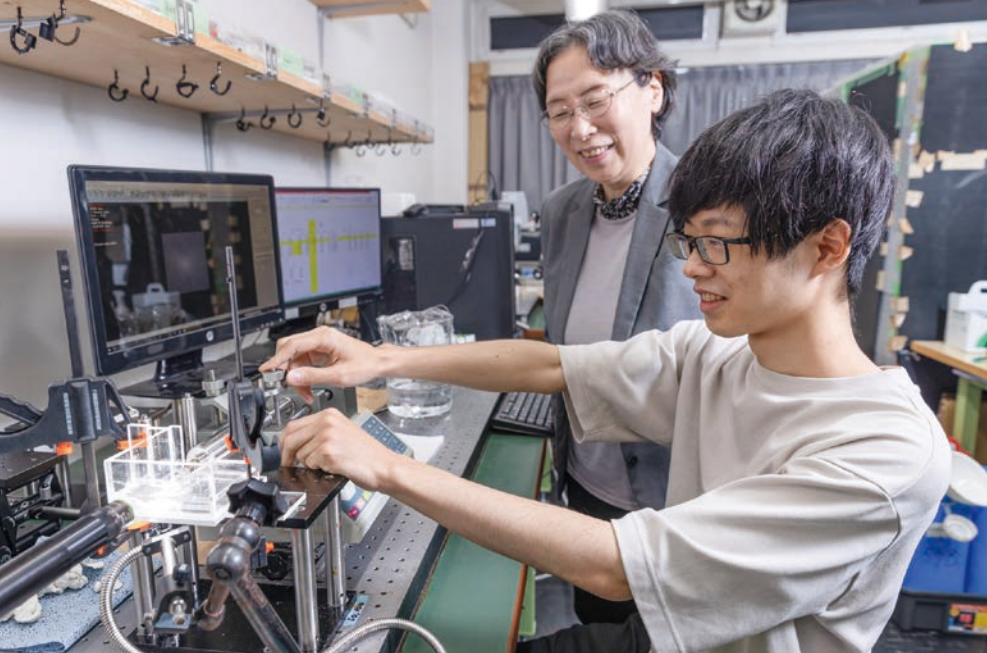


図2 赤血球の慣性集束現象



また、ニュートン流体中の剛体粒子の慣性集束現象について実験と数値シミュレーションを行い、特に正方形管内流れに対して図1に示すようなさまざまな粒子集束パターンが存在とパラメータ依存性を示すことができました。さらに、医薬品や化粧品などにも用いられる生体適合性高分子の希薄水溶液を媒質として実験と数値シミュレーションを行い、両者の粒子集束パターンはおおよそ良い一致を示すこと、つまり粘弾性流体中の慣性集束現象をパラメータにより整理できることを確認しました。

そしてこれらの成果を踏まえ、浮遊粒子としてヒト赤血球を用いた実験を行い、正方形管流れ中で流速が少し大きくなると、赤血球が対角線上の4点に集中することを初めて示しました(図2)。同じ条件の場合、剛体粒子では断面の各辺中央付近の4点に集束するのに対し、変形性をもつヒドロゲル

微粒子(水で膨潤した高分子ネットワークでできた微粒子)は赤血球と同様の集束パターンを示しました。これは対角線上への集束には浮遊粒子の変形性が大きく効いていることを示しています。このことは薬剤により変形性を劣化させた赤血球を用いた実験でも確認できました。現在のマイクロ流体デバイスでは、生体細胞の大きさによる分離が主流となっていますが、細胞の変形性による分離という新たな可能性が見えてきたと言えるでしょう。

— これらの発見や成果を得ることができた最大の要因は何でしょう。

何といっても発想の転換ならぬ「視点の転換」ですね。これまで横から見ていた慣性集束現象を正面から見た。その結果、これまで誰も見たことのなかった微粒子の振る舞いが見えてきた、ということです。研究室の学生たちにも

「世界でまだ、誰もやったことのない実験だから、どんな現象を見ても、どんな結果が得られても、あなたたちは世界で最初にそれを知ることができるんですよ」と言ってます。学生たちの多くはキョトンとしてますが(笑)。私自身は、やはりワクワクしますね。私たち基礎研究に携わる者にとって、sense of wonderは研究の原動力です。未知の現象に出会いたい、その原理を探究したいという思い、そして研究の成果が、たとえば優れたリキッドバイオプシーの開発につながり、多くの方々の生命を救うことに寄与できればという使命感は、研究において車の両輪と言えるのかもしれない。

もう一つ、この研究の独創性として挙げられるのは管の長さです。この研究では最大600mmの長さの微小管(管径50 μ mに対して12,000倍の長さ)を用いて実験を行った結果、通常の研究で用いられる20~30mm以下の短い管では得られないわずかな差異を計測することができました。大きさが数ミクロンという小さな変形粒子の変形性の程度を計測することは極めて困難です。また、600mmの微小管を用いた実験により、剛体球粒子を血漿(血液の液体成分)中に浮遊させて微小管に流すと、弾性をもたない流体中の慣性集束パターンとわずかな差異が見られることがわかりました。この差異は、血漿に含まれる高分子の存在によって生じる弾性によるものと考えられます。これまで血漿の弾性は伸長流れ(ある

Column

これは2023年、日本バイオレオロジー学会からいただいた「岡小天賞」のメダルです。

バイオレオロジー、聞きなれない言葉かもしれませんがね。レオロジーは「物質の流動と変形の科学」といった意味を持ちます。バイオは生物学(biology)に関連する意味を持つ接頭辞です。ですからバイオレオロジーは「生体や生体を構成する物質の流動と変形の科学」と定義できるかと思います。岡小天先生は強電解質理論、高分子物質の物性、血液の流動的特性など多岐にわたる研究で大きな業績をあげられた、我が国の物性物理学・バイオレオロジーの先駆者の1人です。

実は岡先生は、国立循環器病研究センター(当時：国立循環器病センター)研究所の初代所長も務めておられました。私がセンターに奉職した年の秋に退任されたので、その薫陶に触れる機会は、わずか半年ほどでした。それでも血液に関わる研究業績で、岡先生の名を冠した賞をいただけたことには「縁」を感じますし、研究者冥利に尽きると感謝しています。



方向に伸び、それと直交する方向に収縮する流れ)でのみ観察されてきましたが、伸長流れ以外で初めて血漿の弾性の影響を実証することができたのです。

——先生が探究しておられる流体物理学という学問分野は、文字どおり「流れるものの原理」を追究するものですね。その応用範囲も随分広いものかと思いますが、こういった経緯で血液という流体の研究に取り組まれることになったのですか。

私が進学した京都大学の理学部は、入学してから何を専攻するかを選択できるようになっていました。物理、化学、数学、何を選んでもいいのです。その中で何となく最も興味がわいた物理学を専攻することにしました。当時、物理の分野では目に見えないもの、たとえば量子力学なんかが人気だったようですが、私は自分の目で物(もの)の理(ことわり)を確かめられる研究がしたいと考え、流体物理学の研究室に所属しました。指導してくださったのは、流体力学、中でも乱流研究の第一人者、巽友正教授です。ですから私の研究のスタート地点は乱流だったわけです。

ところが、修士課程を修了して博士課程に進学してからわずか2か月後、巽先生から「国立循環器病センター

が研究職を必要としているが、どうですか」と、お話をいただいたのです。当時は経済が低迷していて、大学にもいわゆるポストдокが沢山いましたから、職を得られて、しかも流体物理の専門性を生かして研究できるというのは、とても魅力的なお話でしたね。

——そして国立循環器病研究センターで、「血液」と出会うわけですね。

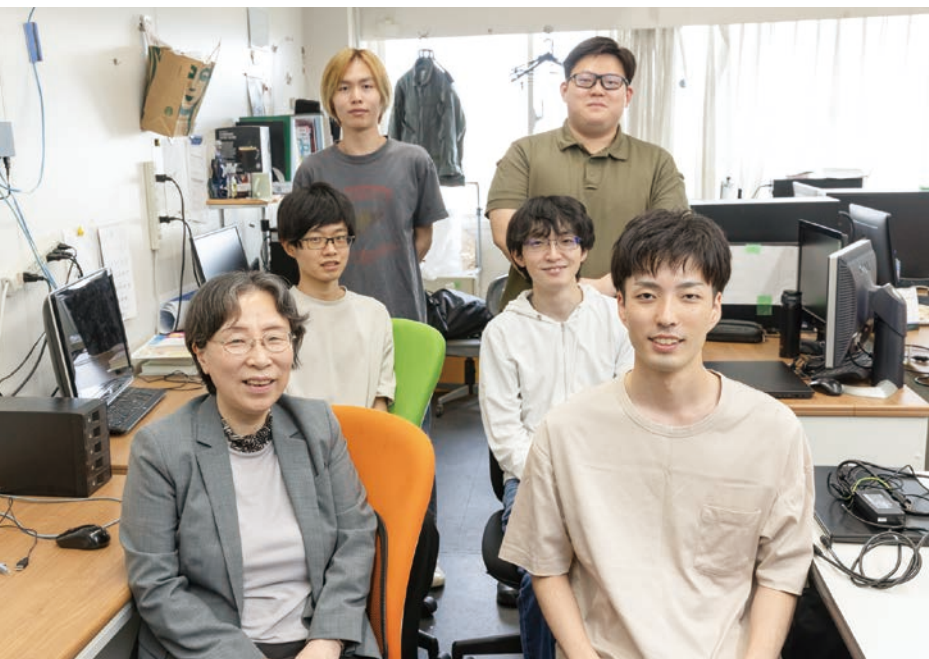
ええ。私が配属されたのは「微小循環研究室」で、血管のうちでも細動静脈や毛細血管が主な研究対象でした。毛細血管は、動脈から分岐して末梢に至る細い血管で、直径は8~20 μm 程度、赤血球がやっと通れるくらいの細さですから赤血球一つひとつの動きを正確につかむための研究に取り組みました。

国立循環器病研究センターで血管、血液、赤血球をはじめとする血管内の粒子の概略をつかめたこと、また医療技術に関する一定の知見を得られたことは、その後の研究にも非常に役立っていると感じます。たとえば関西大学に奉職してから取り組んだ赤血球と血小板に関する研究などもその一例です。赤血球の直径は約8 μm 、血小板の直径は約2 μm です。赤血球は血液中で約45%の体積を占める最も一般的な細胞で、酸素を全身に運搬する役割を担っています。血小板は赤血球よりも小さく、出血したときに血液を凝固さ

せて止血し、血管壁の近くに集まって血管壁の損傷を修復します。なぜ血小板は好都合に血管壁の近くに集まるのか。私は実験と数値シミュレーションによって、赤血球との物理的な相互作用によって血小板が血管壁近くに集まることを突き止めたりもしました。

——流体物理学は気象予報から航空機や車の設計、あるいはコロナ禍における咳飛沫の拡散予想にいたるまで、実に幅広い分野で応用されているイメージがあります。最後になりますが、医療・血液分野以外で、関先生が流体物理学を用いた研究に取り組まれた事例をお聞かせください。

研究の中核はやはり、血液ということになりますが、それ以外にも幾つか、毛色の違う研究に取り組んだこともあります。意外と思われるかもしれませんが、槍投げの投槍の解析とか…。私の研究室に入ってきた学生さんの一人が槍投げの選手だったんですよ。それで、槍をより遠くまで投げるにはどうすればいいのか、ということで風洞実験、映像解析や数値シミュレーションを行いました。さらにそれがきっかけとなったのか、野球部のピッチャーの投球の回転と空気抵抗の解析などもさせていただきました。こうした研究テーマと出会えたのは、関西大学に奉職した「ご褒美」かもしれませんね(笑)。



PROFILE

関 眞佐子 SUGIHARA-SEKI Masako

ご自身の研究者としての歩みを振り返り、関先生は「研究を始めた頃と今とは、まさに隔世の感がありますね」と言われます。「私が論文を書くために最初に購入したのはタイプライターでした。論文を送るのも航空郵便。メールでやりとりをするようになったのは、研究者になって10年以上経ってからでしょうか。コンピュータの驚異的な進歩を身をもって実感しています。何しろコンピュータ(その頃は電子計算機と呼んでいました)を使い始めた頃は、カードにプログラムをパンチしていましたから(笑)。今は情報だってすぐに手に入る時代です。しかしだからこそ、立ち止まって考えることを忘れてはいけない、と自戒しています。

NEXT RESEARCHER!



郭 昊軒
GUO Haoxuan

化学生命工学部
化学・物質工学科
助教

“人工光合成システム”を 「日用品」に進化させるために

1 関西大学に着任されたのはいつですか？

2017年です。

2 研究する上でのモットーは何ですか？

「実験の再現性を取る」と「常に前向き」です。

3 研究のテーマは何ですか？

持続可能社会を実現する上で太陽エネルギーの有効利用は重要課題であり、太陽光で水を水素と酸素に効率よく分解することができれば、クリーンなエネルギーの生産ができます。これを実現するため、有機高分子を用いた人工光合成システムの研究開発を行っています。

4 今の研究テーマを研究するきっかけは何ですか？

太陽光エネルギーを利用した、新たなエネルギー源の創出は現在の課題であり、多くの研究が行われています。現在太陽電池の研究は多数存在します。一方、太陽光エネルギーを化学エネルギーに変換する人工光合成の研究は、太陽電池ほど多くありません。人工光合成システムへの応用可能な様々な分子設計に基づいた高分子の開発を図るといった着想に至りました。



5 研究が進み成果が出たら、どのようなことが期待できますか？

水は電気分解によって水素と酸素に分解させることは簡単ですが、それでは「電気エネルギー」を消費してしまいます。人工光合成の研究が進み成果が出たら、「太陽光」、「水」、「粉（光触媒）」の三つで水素を作り出すことが期待できます。

6 現在の研究を進める上での課題は何ですか？

広く普及・利用されるためには、人工光合成システムは「展示品」から「日用品」にならなくてはなりません。そのために、よりエネルギー変換効率を高める材料の開発や、工業的に利益も見込めるシステムづくりが急務となります。

7 5年後の研究進捗目標を教えてください。

5年後に一部の問題を解決し、開発している材料が人工光合成の実用化に結びついて欲しいと思います。そのために、研究室の範囲でできる基礎的な検証は可能な限り進めて行くつもりです。



先端機構 News & Topics

第28回 関西大学 先端科学技術 シンポジウムを 開催しました。

関西大学・大阪医科薬科大学
医工薬連環科学教育研究機構 研究発表会
および関大メディカルポリマーシンポジウム
を同時開催いたしました。

受賞者紹介



土木学会海岸工学委員会 海岸工学論文奨励賞
受賞

環境都市工学部 安田 誠宏 教授

研究テーマ 「高潮・高波同時生起実験に基づく越波量に及ぼす
潮位変動の影響の検討」



Japan Society for Simulation Technology,
JSST2023 Outstanding Presentation Award
受賞

システム理工学部 濱田 昌司 教授

研究テーマ 「Effects of lung model specifications on calcu-
lated electric field around the heart when
using AED」



公益財団法人日本デザイン振興会 2023年度
グッドデザイン賞 受賞

環境都市工学部 木下 光 教授

研究テーマ 「瓦・壁材／白釉薬瓦・瓦シャモット壁」

メインテーマ

「AI時代の研究と教育」

【開催日】 2024年1月25日(木)、26日(金)

【会場】 関西大学千里山キャンパス100周年記念会館

【参加者数】 1003名 (2日間)

招待講演18件 一般講演40件 ポスター発表96件

関西大学先端科学技術シンポジウムは、先端科学技術推進機
構で取り組む研究の1年間の成果を取りまとめ、広く社会、企業、
産業界に発表する場として毎年開催しています。

今回は4年ぶりに対面開催とし、一部講演はオンラインでも
実施いたしました。メインテーマは「AI時代の研究と教育」
とし、特別講演では、九州大学 名誉教授であり、2025年に開
学予定のZEN 大学学長就任予定者である若山正人氏を迎え「AI
時代の研究と人材育成」をテーマにご講演いただきました。

次回は、2025年1月下旬の開催を予定しています。

「世界で最も影響力のある研究者トップ2%」に 本機構より15名の研究者がランクインしました！

スタンフォード大学とエルゼビアが発表している世界のトッ
プ2%の科学者を特定する包括的なリストであり、本機構か
ら15名の研究者がランクインしました。

■「単年」(single recent year)の区分

- | | |
|----------|-----------|
| システム理工学部 | 化学生命工学部 |
| 松島 恭治 教授 | 岩崎 泰彦 教授 |
| 環境都市工学部 | 大洞 康嗣 教授 |
| 田中 俊輔 教授 | 川崎 英也 教授 |
| | 田村 裕 名誉教授 |
| | 宮田 隆志 教授 |

■「生涯」(career-long)の区分

- | | |
|----------|-----------|
| システム理工学部 | 化学生命工学部 |
| 新井 泰彦 教授 | 石川 正司 教授 |
| 新宮原正三 教授 | 岩崎 泰彦 教授 |
| 田實 佳郎 教授 | 大洞 康嗣 教授 |
| 松島 恭治 教授 | 大矢 裕一 教授 |
| 環境都市工学部 | 川崎 英也 教授 |
| 田中 俊輔 教授 | 幸塚 広光 教授 |
| | 坂口 聡 教授 |
| | 三田 文雄 教授 |
| | 田村 裕 名誉教授 |
| | 宮田 隆志 教授 |

講演会等 開催報告

第67回 N（新物質・機能素子・生産技術）研究部門別発表会（2023年10月27日）

テーマ：「合成化学の視点からみた医薬品開発プロセスの魅力と挑戦～大学での研究と企業の研究の違い～」

本講演会では一般的なプロセス化学の概要と中外製薬におけるプロセス開発の実例を通してその魅力を伝えました。また、異なる立場や環境下で開発した生物活性物質の創製過程について、アカデミアの利点と絡めた内容でご紹介しました。

「医薬品開発におけるプロセス化学の役割と魅力について」

中外製薬株式会社 製薬技術本部製薬研究部プロセス化学 4Gグループマネージャー
木村 昌寛 氏



「創薬プロセスにおけるアカデミアの融通自在性の利点」

東京薬科大学薬学部 医療衛生薬学科 准教授
青山 洋史 氏



第68回 B（生命・人間・ロボティクス）研究部門別発表会（2024年1月15日）

テーマ：「合理的な分子設計を基盤とする創薬化学研究への挑戦と実践」

「バイオベンチャーにおける低分子創薬」

カルナバイオサイエンス株式会社 取締役・チーフサイエンティフィックオフィサー
澤 匡明 氏

本講演では、創薬事業の立ち上げから、創薬パイプラインの構築・導出に至る経緯や苦労話に触れつつ、少数精鋭による実際の創薬研究開発についてご紹介いただきました。

「DXで目指す創薬イノベーション」

京都大学大学院医学研究科 教授 奥野 恭史 氏

本講演では、奥野先生が取り組む具体的な事例を紹介し、創薬におけるデジタルトランスフォーメーション（DX）の必要性や展望についてお話しいただきました。



第69回 N（新物質・機能素子・生産技術）研究部門別発表会（2023年12月8日）

テーマ：「生体分子を自在に操る：分子サイバネティクス研究の最前線」

複数の機能性分子をシステム化する「分子ロボティクス」の研究分野は、リボソーム内に封入した分子モーターをDNA分子で制御する「アメーバ型分子ロボット」として結実。さらにこれらを多細胞化し、複数の分子システムを連携させることで、化学の原理で駆動する「分子知能」を構築することをめざす「分子サイバネティクス」領域が立ち上がっています。本研究会では、領域を代表する研究者による最新の研究事例をご紹介しました。

「分子設計ペプチドによる生体機能制御」

鳥取大学大学院工学系研究科 教授 松浦 和則 氏



第70回 N（新物質・機能素子・生産技術）研究部門別発表会（2023年12月7日）

テーマ：「バイオマテリアルテクノロジーを活用した細胞の機能操作」

細胞の形態や形質を人為的に制御できるようになれば、生体をも凌駕する人工臓器や再生医療（細胞治療・組織工学）の具現化に大きく近づきます。マルチモーダルな細胞や生体に対抗するための一つの戦略ツールとして、多様なバイオマテリアルテクノロジーの研究が進んでいます。本発表会では、その根幹要素となる細胞とマテリアルもしくは細胞と細胞の間で起こる相互作用を制御するためのバイオマテリアルテクノロジーをご紹介しました。

「細胞融合を誘発できる高分子バイオマテリアルの研究開発」

産業技術総合研究所 細胞分子工学研究部門 上級主任研究員
寺村 裕治 氏



外国語による特別講演会（2023年9月12日）

"Numerically assisted novel material solutions leading to non-pharmacological thrombogenicity risk reduction dedicated to cardiac support chamber families"

Prof. Roman Major
Institute of Metallurgy and Materials Science
Polish Academy of Sciences

Cross

歯科パノラマX線写真を用いた 石灰化の自動検出システムを開発 突然死の予兆である動脈硬化の早期発見で予防医学に貢献

むねやす みつじ
棟安 実治
システム理工学部
電気電子情報工学科
教授（画像処理工学研究室）



いけたに あきら
池谷 章
産学官連携
コーディネーター
(先端科学技術推進機構担当)



歯科医が石灰化を発見し、 早期治療につなげる仕組みとは

池谷：棟安先生は、画像処理の技術をベースに社会のニーズに合致した幅広い研究に取り組んでおられます。その一つとして長年継続されているのが、歯科パノラマX線写真を活用し、動脈硬化の兆候とされる石灰化領域を自動検出するシステムの研究開発です。近年のAI技術の進化とともに、この研究は大きく進展し、開発されているシステムの精度が飛躍的に向上しているそうですね。まずは、この研究の背景や目的についてお聞かせください。

棟安：歯医者を受診すると、レントゲン写真を撮影されることがありますよね。これは歯や顎骨の状態を歯科医が知るためのもので、歯科パノラマX線写真と呼ばれます。口の周囲全体を撮影するので、画像の中に頸動脈の像も含まれるのですが、実は頸動脈は動脈硬化が発生しやすい部位であることが知られています。動脈硬化は日本人の突然死の大部分を占める心卒中や脳卒中の予兆であるにもかかわらず、自覚症状がほとんどないことから自ら医科へ受診する機会が少ないことが問題となっています。

動脈硬化は血管内の傷にコレステ

ロールが沈着することによって生じます。これが進行すると石灰化と呼ばれる石のようなものになり、歯科パノラマX線写真に写り込むようになるのです。私たちはこのことを利用して、歯科パノラマX線写真から石灰化の有無を診断し、石灰化が見つければ歯科医から患者さんに医科への受診を促すことで予防医学に貢献できるのではないかと考えたのもと、この研究に取り組んできました。

池谷：頸動脈の石灰化は動脈硬化のシグナルといえるのですよね。歯科パノラマX線写真に石灰化はどのように写るのでしょうか？

棟安：石灰化は歯科パノラマX線写真上で白い影として写ります。これを見ればよいわけですが、歯科パノラマX線写真には骨など多数の物体が写り込んでいますので、歯科医が見つめるのは困難なんです。歯科検診などの機会を利用して動脈硬化の兆候をいち早く発見し、医科への受診のきっかけをつくるためには、歯科医の補助となる高精度なシステムの開発が欠かせないと考えています。

池谷：歯科パノラマX線写真に写る石灰化について、識別が難しい理由を詳しく教えてください。

棟安：その理由は大きく3つあると

考えています。一つ目は先ほどお話しした、歯科パノラマX線写真は様々な大きさの骨や歯などが写り込んだ非常に複雑な画像であること、二つ目は石灰化領域の形や大きさ、明るさに明確な特徴がないこと、三つ目は写真全体に対して石灰化の領域が非常に小さいことです。

研究を始めた当初は、周囲と比べて時の明るさ・丸みのある形状を特徴と捉え、これらの特徴を持つ領域を検出する手法の開発に取り組みましたが、曖昧な手がかりしかないので、検出に必要な特徴量を決定することが難しく、検出精度の向上が困難でした。これ以上やりようがないと諦めかけていた時期もあったのですが、深層学習の技術が浸透してきた2017年、藁にもすがる思いで石灰化の特徴そのものも学習するという、すべてを学習にゆだねる深層学習を用いた手法を導入してみました。

深層学習の導入によって 検出精度が飛躍的に向上

池谷：深層学習を取り入れたことが、この研究が大きく進展するきっかけになったそうですね。

棟安：そうですね。まず手始めとして、入力画像から物体の位置と種類を検出するYOLOv3という物体検出器を学習に適用してみると、特徴量を用いる手法と比べて断然良い結果が簡単に出てきました。ただ、この方法では石灰化の詳細な形状は検出できないため、性能の向上に限界がありました。そこで、物体の正確な形状の認識精度を向上させるため、画像の画素一つひとつにラベル付けして物体の種類と形状を認識する「セマンティックセグメンテーション」という手法を適用しました。これにより検出精度は大幅に向上しましたが、さらなる精度向上に向けていくつか改善点も見えてきました。

池谷：医療目的に使用するシステムは、極めて高い検出精度を確保していることが不可欠です。具体的にどのような改善点が浮上し、それらをどのような手法で解決されたのでしょうか？

棟安：まず検出器の構造の問題として、セマンティックセグメンテー

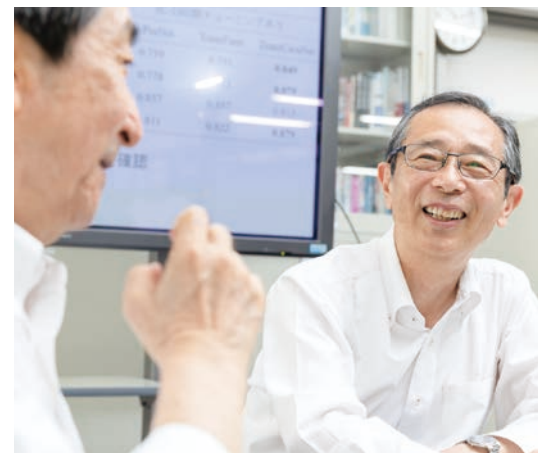
ション単体では人為的に決定するパラメータの導入が避けられません。そこでセマンティックセグメンテーションモデルに深層学習を用いた識別器を組み合わせ、自動検出アルゴリズムによる新たな検出手法を考案しました。この検出器では、前処理によって検出に必要な部分を切り出した歯科パノラマX線写真をセグメンテーションモデルに入力すると、石灰化領域の位置を示す確率付きラベルを付与された画像が出力されます。その画像を識別器に入力することで石灰化領域の有無が判定されるのです。つまり、最終的な判断を畳み込みニューラルネットワーク(CNN)が行うことで、より精度の高い検出が可能になります。

次に、歯科パノラマX線写真は頸動脈付近に石灰化があるという大域的な情報を持っていますが、こうした大域的な位置関係の情報を効果的に活用できていないこと、また画像全体に対して石灰化領域が小さいため識別が難しいという二つの問題を解決するため、セマンティックセグメンテーションのための「TransCaraNet」という新たなモデルを開発しました。このモデルでは、大域的な特徴を捉えることに優れた「Transformer」と局所的な特徴量の抽出が得意なCNNを併用し、双方の特徴を効果的に捉えることを可能としました。加えて、対象物体が非常に小さい脳腫瘍のセグメンテーションに用いられる「CaraNet」も導入したことで、石灰化領域の正確な境界を予測することも可能になりました。

さらに、医用画像は一般的にデータ量が少なく、石灰化のデータセットも同様の問題を抱えています。Transformerの事前学習によって得られる大域的な情報は石灰化の有無と直接関係がないので、石灰化のない健常者データを用いて学習を行うことが可能です。そこで健常者データを有効活用する方法として、入力画像のパッチをランダムにマスクし、元画像を復元できるよう学習させる「Masked Autoencoder (MAE)」をTransformerの事前学習に適用することで、問題を解決しました。

そしてもう一つ、学習の問題とし

てセマンティックセグメンテーションタスクと識別タスクで有効なデータセットが異なることが挙げられます。セマンティックセグメンテーションタスクの形状情報の学習では、石灰化がある非健常者データのみを使うことが有効であり、健常者データは形状情報の学習を劣化させる場合があります。一方、識別タスクでは石灰化の有無について学習するため、両者を十分に含むデータで学習することが有効です。各タスクを最適化することはトレードオフとなる



ので、検出器全体の学習方法として、Multi Task Learning (MTL) 手法を適用し、性質の異なるタスクの同時最適化を可能としました。

こうした新たな手法で実験した結果、深層学習の導入前は25%に留まっていた石灰化検出の正確性が85%にまで上昇しました。医学の検査としてはそれほど悪くないレベルに達していると考えています。これまで非常に苦労してきたので感慨深いですね。

池谷：ご苦労の甲斐あってこそその素晴らしい成果です。少ないデータをいかに有効活用するかということは、医用画像を用いる研究において特に重要なテーマだと思います。

棟安：その通りです。データの問題は深層学習による医用画像の解析に共通の課題であり、私たちは少ないデータを有効活用するために様々なアプローチを試みています。その一つが、敵対的トレーニングを用いた方法です。知覚できないほどの微小なノイズを画像に付与することで、ネットワークの誤判断を引き起こす

「敵対的摂動」というものがあり、これを使うと画像そのものはあまり変わらないけど、ネットワークにとっては違うものというデータを生成することができます。これらを使ってトレーニングを行うことにより、識別精度の向上につなげようと研究を進めています。精度向上のために、より効果的なノイズをいかに与えるのがこの研究の一つのポイントであり、画像生成AIなども使って石灰化の擬似画像を使ったアプローチにも取り組んでいます。

これまでの実験から、366枚のデータを使った学習が491枚による学習の結果に匹敵し、1.3倍のデータ数での学習に値する効果が得られるという結果が得られました。つまり、データ数を30%“水増しできる”ということです。今後も少ないデータによる学習でより高い精度を出すため、データを強化する方法をさらに追究していきます。

また近年普及しつつある、複雑な学習が必要なロボットビジョンでもデータに関して同様の問題を抱えています。深層学習の分野そのものにインパクトを与え得る研究として、できるだけ広い視点から取り組むことを心がけています。

世界的に稀有な研究であることが継続への原動力に

池谷：このような研究を始めたきっかけについて教えてくださいませんか？

棟安：歯科パノラマX線写真に石灰化が写るといのは過去に論文が

いくつか出されていました。それを見られた松本歯科大学の田口明先生から、2004年頃に「石灰化を自動検出するための研究を始めたい」というお話をいただいたんです。そこから共同研究をスタートしました。

研究当初は利用できる画像データが10枚くらいしかなかったんですが、データが少ないからこそ、それなりの検出精度をあげることができました（笑）。その成功体験から、研究を続けることで高精度なシステムが開発できるんじゃないかという思いが芽生えてきて、それが研究を継続していく原動力になりました。画像データは全て内田啓一先生（松本歯科大学）から提供いただいており、今ではデータのストックは1,000枚を超えるまでになりました。深層学習を適用できるようになったのもデータの蓄積があったからこそで、松本歯科大学の先生方のご尽力に深く感謝しています。

池谷：この研究のどこにやりがいを感じていますか？

棟安：この研究では対象とする病気が深刻なものであるにもかかわらず、歯科パノラマX線写真のデータがオープンになっていないこともあってか、世界的に見ても私たち以外に取り組んでいる研究者はほとんどいません。世界的に稀有な研究であるところにやりがいを感じていますし、そこに価値があると思っています。

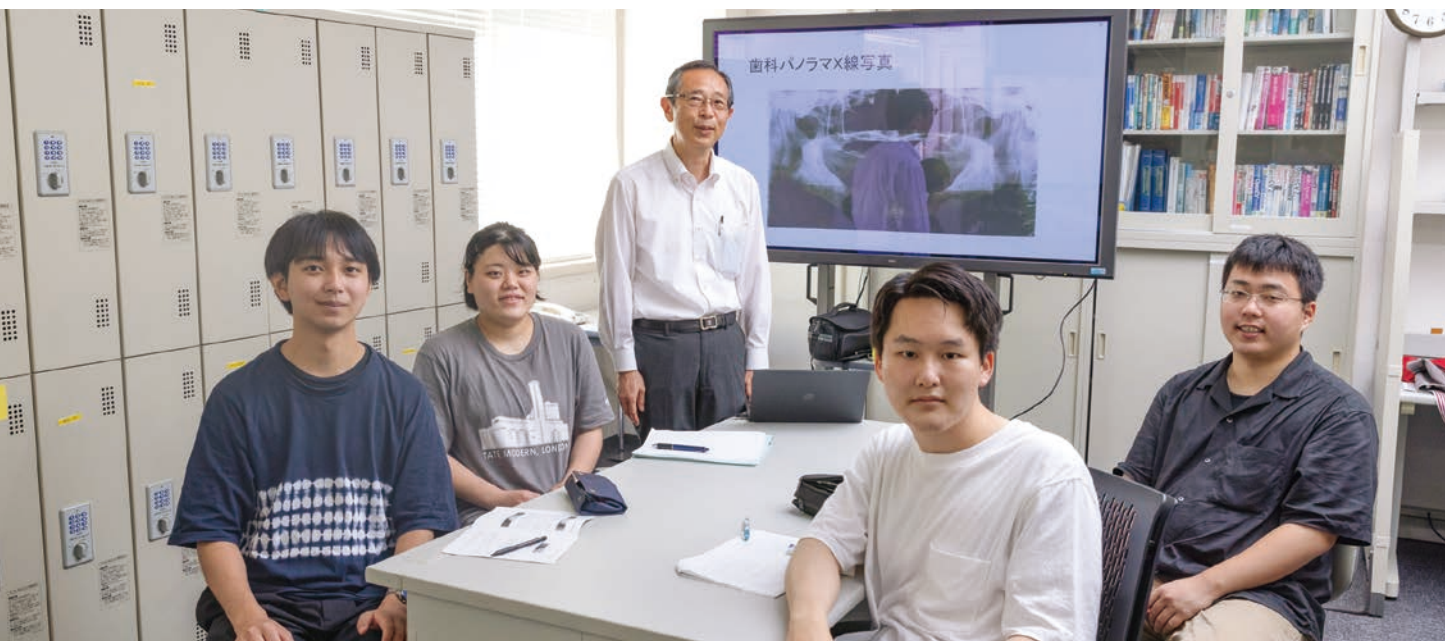
池谷：では最後に、今後の展望を教えてください。

棟安：将来的には現在の歯科パノラマX線写真の撮影装置に、オブショ

ンのような形で石灰化の自動検出システムを搭載することを目指しています。石灰化領域の検出が保険適用になれば、予防医療の一つとして患者さんに負担をかけることなく実施することが可能になります。現段階では85%程度の正確性で検出が可能になりましたが、さらに精度を向上させたいと思っています。100%は難しくとも95%は目指したいですね。また実用化を考えると、ソフトウェアの規模の削減も課題です。歯科で日常的に使われるものとして大規模で高価な装置を導入することは現実的ではありません。正確性を維持しつつ、PCで実行できるようチューニングしていくことにも取り組んでいきたいです。

対談を終えて

棟安先生のお話をお伺いして、社会のニーズを捉えた非常に面白い研究だなと思いました。超高齢化社会を迎える中、病気を早期発見し医療費の削減などにつなげる予防医学への貢献を目指す本研究は、社会的意義が非常に大きいものです。また世界的にあまり例のない研究であることから、関西大学として本研究をさらにアピールしていきたいという思いが強くなりました。もちろん歯医者さんにとっても、このシステムを導入することは差別化の一つの手段としてメリットは大きいと思います。今後の実用化に向けた研究の進展を期待しております。



関西大学科学技術振興会 TOPICS

関西大学科学技術振興会は、先端科学技術推進機構と本会会員の発展・向上を目的とし、関西大学における研究活動とその成果を広く産業界に紹介し、新産業創出などの科学技術の発展に寄与しています。

2023年度第3回研究会 企業見学会を開催 9月22日(金)

グローバル経済や情報テクノロジーの高度化など、企業経営を取り巻く環境は大きく変化しています。2023年度の第3回研究会は、新しいビジネスの芽を育て、事業の多角化で成長を続ける企業2社（大日本印刷株式会社と凸版印刷株式会社）を訪問しました。9月後半とは思えぬ残暑の厳しい中、27名の方にご参加いただきました。創業から100年を超える2社の革新的な技術の説明に、皆さま熱心に耳を傾けておられました。



大日本印刷株式会社での見学の様子



凸版印刷株式会社での見学の様子

※2023年10月1日より TOPPAN ホールディングス(株) に社名変更されました。

2023年度 第4回研究会を関西大学 梅田キャンパス「KANDAI Me RISE」にて開催 11月18日(土)

2023年度の第4回研究会は関西大学梅田キャンパスにて、総勢24名で開催いたしました。

冒頭、西村会長、先端科学技術推進機構長 鶴田浩章先生から開催のご挨拶をいただきました。

本研究会では、新たに会員になられた3社の企業紹介及び初の試みとなる産学官連携コーディネーターの方々より専門分野をご紹介いただき、今後ますますの振興会の維持発展に協力していける環境づくりを模索していきたいとお話いただきました。

研究会のあとは忘年会を開催し、会員やコーディネーターを含め交流を深めました。



西村会長からのご挨拶（梅田キャンパスにて）



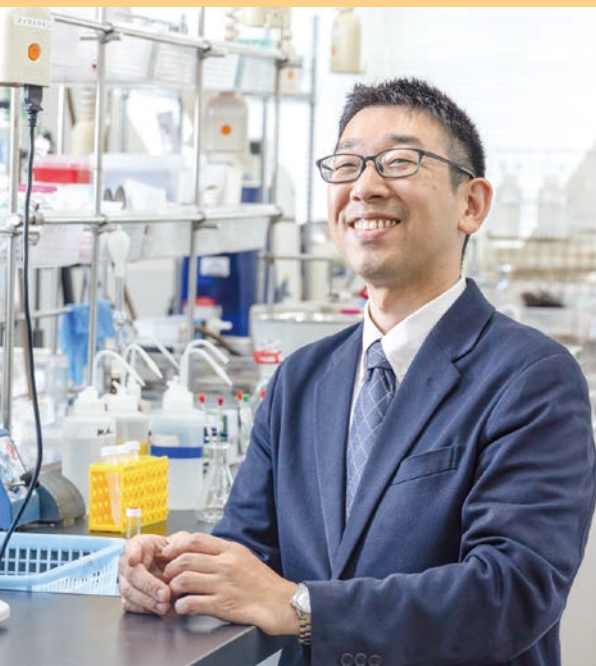
会員企業様より事業紹介をいただきました

関西大学科学技術振興会の詳細はホームページに掲載中です！ぜひアクセスしてください！ ▶▶▶



研究員図鑑

—— 研究員による寄稿



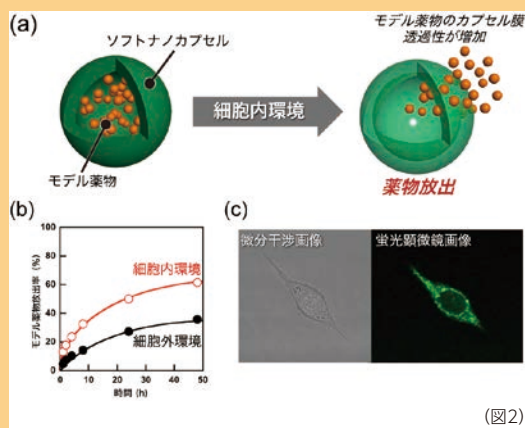
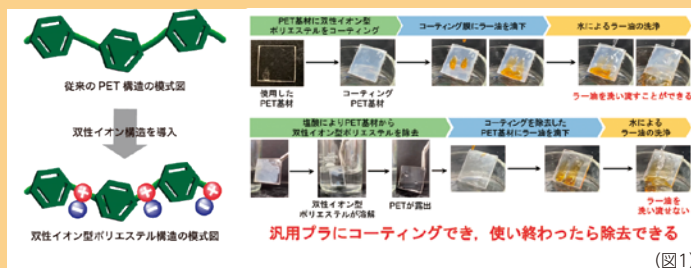
河村 暁文 KAWAMURA Akifumi
化学生命工学部 化学・物質工学科 准教授

あらゆる物質には、「表面・界面」が存在します。ノーベル物理学賞受賞者の Wolfgang Ernst Pauli が「固体は神が創りたもうたが、表面は悪魔がつくった」と述べたように、物質の表面・界面を理解して、その性質をコントロールすることは非常に複雑で困難です。しかし、「悪魔のささやき」ともいわれるように悪魔がつくったからこそ非常に魅力的です。生体の界面を理解し、これを高分子材料設計に応用することにより、生体内で機能するバイオマテリアルや生物と共存できるサステイナブルなプラスチックの創出に取り組んでいます。細胞膜は、リン脂質という正電荷と負電荷を併せ持つ化合物から構成されています。このような正電荷と負電荷とを併せ持つ構造は双性イオン構造とよばれ、双性イオン構造が導入された高分子は、タンパク質吸着を抑制したり、油をはじいたりするようになります。そこで、汎用プラスチックであるポリエチレンテレフタレート（PET）に細胞膜類似の構造を導入し

医療、環境にも貢献。 機能性高分子材料の探究者。

れを除去できることがわかりました（図1）。双性イオン型ポリエステルの実用化に向けては、機械強度や成形加工性、透明性の向上など、まだまだ超えなければいけないハードルがたくさんありますが、学生さん達と一緒に試行錯誤しながら研究に取り組んでいます。

「界面・表面」の制御を利用して、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）に応用可能な薬物キャリアの創出にも取り組んでいます。DDS キャリアの創出にむけて、「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。高分子の原料（モノマー：油）を水中で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高分子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、抗がん剤や核酸医薬を細胞内に送達できる DDS キャリアの創出に挑戦しています。特に、細胞の中で細かく分解されて医薬が DDS キャリアからすみやかに放出されるような DDS キャリアの創出に取り組んでおり、オリゴ核酸など次世代のバイオ医薬品の実用化に貢献できるよう研究に取り組んでいます。



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、生体適合性に優れた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ことがわかりました。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（図2）。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、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答について研究を進めています。

Profile

● 関西大学に着任されたのはいつですか？

2011年3月から先端科学技術推進機構のポスドクトラルフェローとして勤務し、2012年4月に化学生命工学科の助教として着任しました。

● 研究する上でのモットーは何ですか？

フットワークは軽く、思い立ったらすぐ実行！そして最大限に楽しむ。

● 研究者としての夢、自分自身に期待することは？

医療や環境分野をはじめとして、SDGsゴールの達成に貢献できるような新しい機能性高分子材料を創り出すことを目指して研究に取り組んでいます。自分の子どもたちに、「この製品には、お父さんが新しく創った高分子が使われているよ」と言いたいなぁと思っています。

● どんな子供時代でしたか？

「怖いもの知らず」でさまざまなことに挑戦して、失敗を繰り返していました。

● どんな学生時代でしたか？

学生実験が終わっても帰ろうとせず、担当の教員と雑談を続けていました。研究室配属前なのに学内の講演会に参加して、懇親会にも参加している。それなのに成績は悪い。そのおかげか、どの先生からも顔と名前を覚えてもらっていました。

● 研究者を目指したきっかけは？

小学生の頃から理科がとても好きで、何か壊れたら分解してみても直るかどうか試してみたいのがきっかけでしょうか？伝記をたくさん読みましたが、エジソンや北里柴三郎など理科系の研究者の伝記を好んで読んでいました。このような背景から、小学生の頃から大きくなったら博士になりたいと思っていました。

● 好きな書籍は？

JALの機内誌SKYWARDに載っている浅田次郎さんのエッセイをまとめた、「つばさよつばさ」、「アイムファイン」などが好きです。

● その書籍が好きな理由は？

時にはばかばかしい内容で、時には風刺に富んだ内容で、時には勉強になる内容で、さまざまな気づきを与えてくれるからです。飛行機に乗るときはまずこれから読み始めます。「考える葦」（「見果てぬ花」に収録）に書かれていた「多くの人が物思う時間を掌の中の小さなロボットに奪われてしまった。」という1文は深く心に残っています。物思う時間、すなわち創造するための想像する時間を自ら掌のロボット（スマホ）に吸い取られて、自らの成長ひいては社会や科学技術の進化を妨げているのでは、と危惧するようになりました。

● 尊敬する人物は？

レーシングドライバーの佐藤琢磨選手です。

● なぜその人物を尊敬する？

「No attack, No chance」をモットーにされており、どんどん困難に立ち向かっていき、そして素晴らしい成果を生み出す。そのアグレッシブな姿勢を尊敬しています。F1では日本人で2人目の3位表彰台にのっていますし、インディ500では日本人初の2度の優勝を果たしています。私の目標である新しい機能性材料を創出するためには、このような姿勢は不可欠であり、佐藤琢磨選手のようなアグレッシブさと失敗を恐れない強い気持ちを持ち続けたいといけないうえと日々思っています。

● 日課にしていることは？

カロリー計算です。コロナが落ち着いてから勢いよく体重が増えてきたので、カロリー計算をして少しでも体重増加を抑えようとしています。カロリー『制限』や積極的な運動はしていません。

出身は兵庫県尼崎市ですが、私の両親が愛知、静岡出身なので、いわゆるコテコテの関西人ではありません。よく「やさしい関西弁」といわれます。ルーチンワークとなってしまう日常が好きではなく、旅行や出張などで国内外を問わずさまざまな場所を訪れることが大好きです。その土地の空気を感じて、名所を訪れて、そしてその土地の食べものやお酒を楽しみます。国内で印象深いのは長野県の上田市です。上田市は、上田合戦で徳川家康の軍勢を退けた真田家の上田城がありますし、信州サーモンや山賊焼き、多くの地酒やクラフトビールなど、食べものやお酒を十二分に楽しむことができます。国内にはまだまだ訪れたことがない場所がたくさんあり、新たな出会いや気づきを楽しみにしています。また、学術研究員でアメリカに留学した際には、アメリカのクラフトビールにはまり、たくさんあるクラフトビールを買ってくるだけでなく醸造所に併設されたレストランで料理と一緒にクラフトビール楽しみました。日本に帰国後も、国内外のクラフトビールを探して楽しんでいきます。研究も同じですが、「未知との遭遇」を求めて、日々楽しんでいきます。





Editor's note

本号のPick up researchでは、関先生の慣性収束現象研究を紹介しました。近年注目を集めている、微量の低侵襲性液体サンプルからがんなどの疾患を診断するリキッドバイオプシーに流体物理学の観点から取り組まれ、流路出口を正面から観測する発想により独創的な技術へと展開した経緯を興味深く読ませていただきました。また、先生の研究者としてのバックグラウンドや研究哲学も大変勉強になり、研究者を志す学生にも読ませたい内容となっております。

NEXT RESEARCHER!では、郭先生に夢のエネルギー技術である人工光合成を中心に語っていただきました。人類喫緊の課題であるGXの決定打にもなりうるものであり、実用化が期待されます。Crossでは、棟安先生に深層学習と歯科パノラマX線写真を組み合わせた動脈硬化早期発見技術の経緯と今後の展望について、池谷コーディネーターと対談していただきました。一見動脈硬化と関係なさそうな歯医者でのレントゲン写真に着目され、AI技術を組み合わせることで高い正確性で診断できる技術へと展開されました。世界的にも稀有な技術であり、関西大学の技術力をアピールする推進力としても期待されます。研究員図鑑では河村先生にご登場いただきました。ご専門である機能性高分子材料のみならず、先生の趣味や生い立ちも軽妙に語ってくださいました。

引き続き機構研究員の興味深い情報を発信していきますので、是非とも毎号熟読していただくとともに、感想をお寄せください。今後ともRe:ORDISTをよろしくお願いいたします。

Re:ORDIST

Vol.49 No.2

2024

関西大学先端科学技術推進機構
先端機構ニュース 通巻第178号

2024年3月14日発行

発行者：関西大学先端科学技術推進機構

大阪府吹田市山手町3-3-35

TEL：06-6368-1178

E-mail：sentan@ml.kandai.jp

Web：www.kansai-u.ac.jp/ordist

