

# 教育研究活動報告書

## 第2号

(令和3年度～令和5年度)

静岡大学大学院光医工学研究科 浜松医科大学大学院医学系研究科

共同教育課程(博士課程)光医工学共同専攻



目次

1. 緒言 .....	1
2. 教育研究活動 .....	3
3. 教員別活動報告	
・基礎光医工学部門.....	7
・応用光医工学部門.....	27

資料編

1. 入学状況 .....	50
2. 主指導博士課程学生の学術論文・学会発表.....	50
・学術論文	
・国際会議発表件数	
・国内会議発表件数	
3. 学位論文.....	51

## 1. 緒言

### 令和5年度光医工学共同専攻協議会

議長 岩下 寿秀（浜松医科大学）

副議長 原 和彦（静岡大学）

2018年4月にスタートした、静岡大学と浜松医科大学との共同教育課程(博士課程)「光医工学共同専攻」は、本年3月をもって開設から6年が経過いたしました。本専攻は、規模は小さいながらも、その教育課程は卓抜しており、静岡大学と浜松医科大学の特色を融合して新しい学術領域を生み出すものであります。学生自身の研究分野の専門性に偏ることなく、医学・工学両面からの観点、基礎・応用両面からの観点で多面性をもって指導が行われています。この中で、静岡大学は、特に静岡大学の強みである「光・電子工学分野」における専門知識の修得、研究力・応用力の養成に、また浜松医科大学は、特に浜松医科大学の強みである世界でも最先端の「光医学」に関する専門知識の修得、技能・俯瞰力の養成に携わっています。

これらハイレベルの知識および研究力の修得に加えて、高い研究倫理・医療倫理観を涵養し、また医療現場の課題やニーズを把握するための場として、浜松医科大学附属病院という環境を活用できることも本共同専攻の優れた特徴です。このような環境において医療機器開発、関連共同研究に参画することにより、新しい医療技術の研究開発を推進できる人材の育成を可能としています。

さらに、本共同専攻では、工学系の素養をもつ学生が医学・生命科学系の学修を行い、医学系の素養をもつ学生が工学系の学修を行うことで、異なる学術的背景をもつ者同士が共同作業に取り組み、医学と工学を結びつけるコミュニケーション能力が養われるとともに、革新的な独創性も養われると期待されます。

本専攻の入学定員は8名(静岡大学5名、浜松医科大3名)です。修士課程を修了した日本人学生、医療機関・企業・公的機関等に職を有する社会人、世界各国からの留学生を広く受け入れています。この3年間は、早期修了等の他、入学前既修得単位の認定等の特に社会人学生の修学環境を向上させるための制度の導入も進めてまいりました。2024年3月までに、16名が博士(光医工学)の学位を取得し、光医工学関連分野で活躍しています。これは、学生自身の努力に負うことは言うまでもありませんが、本専攻の教育課程が期待通り機能するとともに光医工学研究が進展した結果と捉えることができます。

本報告書は、主に2021-2023年度の本専攻における教育と研究の活動を取りまとめたものです。皆様にはご一読いただき、忌憚のないご意見をご教示いただければ幸いです。今後も、地域および国際社会の期待に応えるため、独創的な教育・研究で世界における「光医工学」を牽引し、21世紀が抱える健康、医療、福祉の諸問題を解決し、人類の健康に貢献できる人材の育成に取り組んでまいります。引き続き、ご指導、ご鞭撻のほどを宜しくお願い申し上げます。

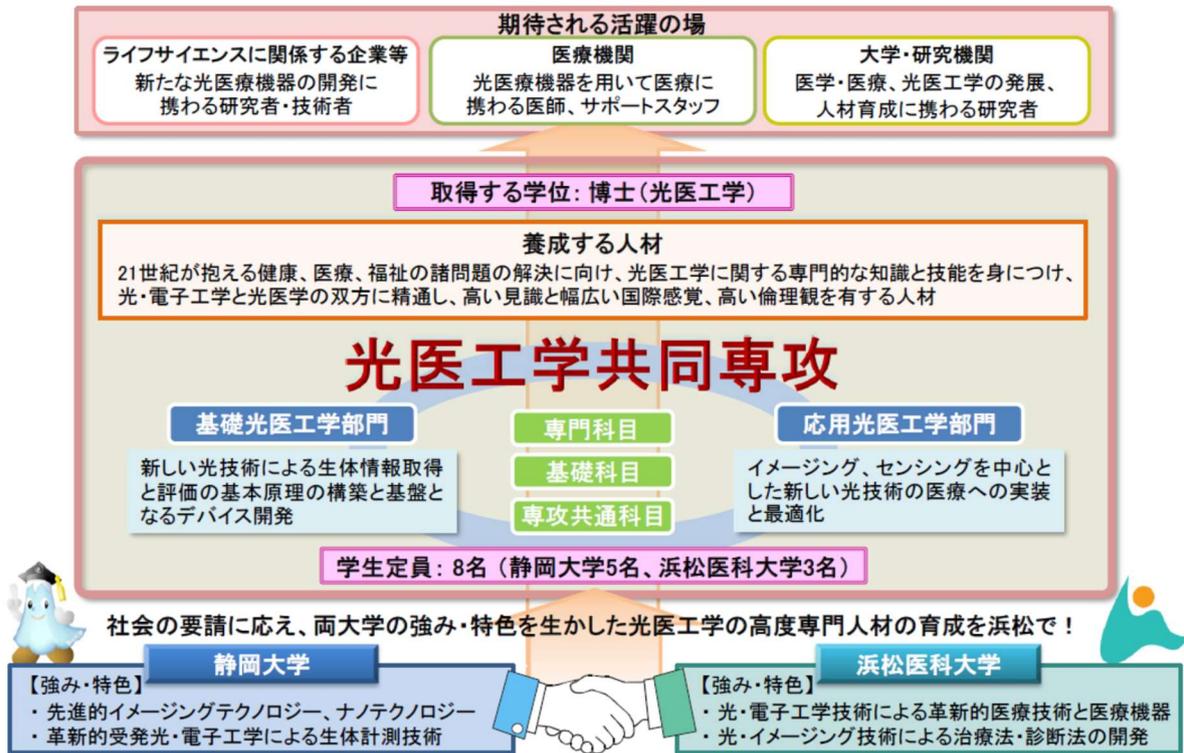


図1 光医工学共同専攻の概要



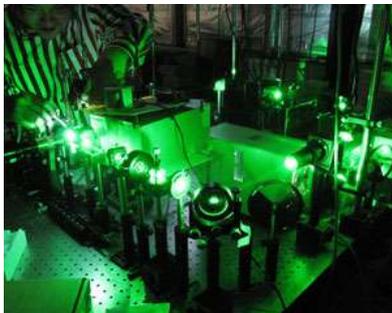
静岡大学

世界最先端のイメージングデバイスの開発  
(イメージセンサウェアの評価装置)



浜松医科大学

光技術を活用した新しい  
手術用立体内視鏡の開発



静岡大学

超解像バイオイメージングの実験



浜松医科大学

近赤外光トモグラフィ:  
光による生体断層イメージング

図2 世界最先端の研究分野

## 2. 教育研究活動

### (1) 教育目標

本専攻が養成を目指しているのは、21世紀が抱える健康、医療、福祉の諸問題の解決に向け、光医工学に関する専門的な知識と技能を身につけ、光・電子工学と光医学の双方に精通し、高い見識と幅広い国際感覚、高い倫理観を有する人材である。この目的の達成のために、静岡大学の強みである光・電子工学の先端研究の環境・実績と、浜松医科大学の強みである光医学(光技術を応用した医学研究)の環境・実績を、学生・教員・研究レベルで融合して教育課程を展開する。

### (2) 教育プログラム

教育課程の特徴は、次のようにまとめられる。

#### (i) 静岡大学の光・電子工学と浜松医科大学の光医学を融合した世界最先端の研究分野

静岡大学は先進的イメージングテクノロジーやナノテクノロジー、革新的受発光・電子工学による生体計測技術等の研究成果を、浜松医科大学は光・電子工学技術による革新的医療技術と医療機器開発、光・イメージング技術による治療法・診断法の開発等の研究成果を蓄積してきた。学生は、両大学のこれらの強みを融合した分野の研究に携わる。

#### (ii) 光医工学の研究開発拠点を活用した人的・技術的交流

静岡大学の電子工学研究所および光創起イノベーション研究拠点棟、浜松医科大学の光先端医学教育研究センターおよび医工連携拠点棟に居室を置いて教育・研究が行われる。このことにより、これらの拠点で活動する企業の研究者、工学系・医学系の大学研究者等との積極的な人的交流が可能となると共に、技術指導も受けることができる。

#### (iii) 実際の医療現場に繋がる研究環境

浜松医科大学医学部附属病院等でのフィールドワークにより、医療現場と医療機器の現状を学ぶことができる。また、浜松医科大学医学部附属病院等は医療機器開発企業との共同研究を促進しているため、学生は、指導教員の指導のもとこのような医療機器開発や関連の共同研究に参画する機会を得られる。

表 1 に、開講する科目の構成と修了に必要な単位数を示す。この中には、上述の医療現場でのフィールドワークをはじめとする両大学乗り入れの授業が設けられている他、両大の研究拠点における大学および企業の研究者・技術者との異分野人的交流など、学生にとって魅力的な学習・研究環境を提供している。標準修了年限は3年であるが、研究業績が条件を満たせば最短1年で学位取得が可能である(早期修了)。また、関連分野の企業や医療機関からの社会人学生に対する配慮として、夕刻からの授業開講、長期履修、遠隔講義、入学前既修得単位の認定などの各制度を設けている。

表 1 科目の構成

科目区分	修了要件の単位数	内容
専攻共通科目	4 単位以上	関連の法規範の知識などの専門科目よりも広い学術・技術領域において光医工学の研究者に求められる素養を修得する講義形式の科目の他、研究インターンシップを開設する。
基礎科目（選択必修）	4 単位	専門科目を履修するための基盤となる知識を修得する科目、医工学分野の全ての研究者が修得すべき倫理観を涵養する科目を開設する。
専門科目	4 単位以上	光・電子工学及び医学の基本的な知識の修得と医療現場のニーズの把握を目的とした講義形式の科目および「特別演習」、「特別研究」を開設する。
光医用センシング ・画像科学科目 光医用デバイス ・機器工学科目 特別演習・特別研究 (必修)	10 単位	
計	24 単位以上	

### (3) 教員組織

両大の専任 23 名と、兼担、学外の兼任を含めた 90 名余の教員・研究者が教育研究に参画している(2023 年度)。専任教員は、本専攻に設置された次の 2 部門に、それぞれの研究教育分野に応じて配置されている。

#### ○基礎光医工学部門

新しい光技術での生体情報取得と評価の基本原理の構築、および基盤となるデバイス開発を目指した部門であり、ナノデバイス、ナノフォトニクス、受発光デバイス、テラヘルツ分光、近赤外イメージング、多光子顕微鏡、超解像顕微鏡等を中心に教育・研究を遂行する教員が配置されている。

#### ○応用光医工学部門

イメージング、センシングを中心とした新しい光技術の医療への実装と最適化を目指した部門であり、イメージングセンサ、放射線イメージング、ナノ操作、光生体計測、新規イメージング手法による診断、イメージング技術を活用した治療機器の開発等を中心に教育・研究を遂行する教員が配置されている。

### (4) 教育の成果

#### (i) 学位記授与

学位論文の参考論文(査読つき英文論文、筆頭著者)が1篇以上掲載または受理されていることが学位申請の資格基準である。審査委員は、両大学の教員で構成されている。2021～2023 年度には、16 名の学生に学位を授与した。修了者の学位論文題目を資料編「3. 学位論文」に記す。

#### (ii) 特別演習(フィールドワーク)

工学系出身の学生は浜松医科大学附属病院と学内関連施設で、最先端の医療機器を用いる手術の見学や医用画像判読などを体験し、医学系出身の学生は静岡大学の専任教員のラボで装置開発やそのための基礎実験に参加し、フィールドワークの全日程終了後に学生と教員による意見交換会を設けた。意見交換会で、学生は以下について発表した。

- ① 全体的な感想・意見
- ② 医療現場/工学研究室から出された課題もしくは医療現場/工学研究室へ提案したい事項(両方も可)
- ③ 2のためにすべきこと
- ④ 次年度以降への希望事項など

全体的な感想・意見の例として、手術室を見学した学生は、医療機器が多すぎることに驚き(図2)、また、電気コードが多数床に置かれていることは危険ですぐに対応が必要であるという意見が出された。静岡大学のラボを見学した学生からは、ものつくりの材料に実際に触れることができ、機器開発の発想の限界点を実感したという感想があり、他の学生からも様々な感想・意見が出された。この特別演習は、学生が異分野を体験するだけでなく、教員にも feedback があり、本共同専攻の主旨にマッチする代表的な科目の一つである。

#### (iii)医工学概論 A・B

医工学概論 A・B は、一年次の選択必須科目で、工学系出身の学生には医学の基礎を、医学系出身の学生には、光・電子工学の基礎学力を身に付けさせることを目的としている。医工学概論 A では、医学で理解しておく必要がある、解剖学、生理学、病理学、感染症学、臨床医学の専門用語、知識、考え方を学び、基本的な疾患概念を理解し、さらに医療分野における検査法・診断法について学ぶ。医工学概論 B では、光学、量子力学、電子材料・デバイス、計測の基本事項について学び、さらに医学・医療機器開発における光・電子工学技術の動向・課題・ニーズなどについても把握する。これらの科目は、医工融合の研究や業務に携わる学生にとって非常に有用であった。

#### (iv)医療研究概論

一年次の必修科目で、医療・医療機器開発研究に不可欠の医療倫理と医療安全について理解することを目的としている。この講義の1コマで倫理に関する e-learning を光医工学専攻の全学生が受講することにしており、全員受講済みであることは特記すべきことである。

#### (5)研究の成果

「3. 教員別活動報告」にて報告

#### (6)今後の展望

本専攻のグローバル化、キャリア支援を含む学生の支援の充実を図る。国際感覚をもつ人材育成は、本専攻の重要な目標の一つである。そのための取組の1つとして、浜松ホトニクス(株)の支援により年2回のペースで開催している最先端の海外研究者が主宰するセミナー(Journal Club)への参加を推奨している。このセミナーでは、光医工学の最先端科学技術をテーマとした討論を行うと共に、世界標準の指導法を経験する機会を博士課程学生に提供している。さらに今後

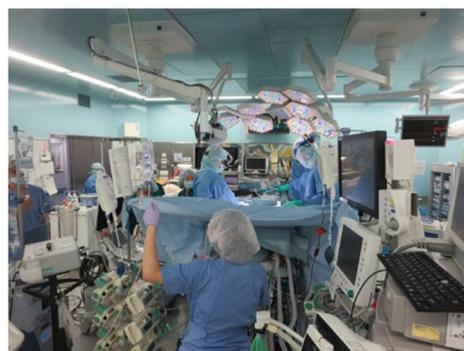


図3. 見学時の手術室風景

は、海外機関での「研究インターンシップ」への参加も促したい。また、一般コースの修了生の就職はこれまで順調に推移しているが、留学生数が増加しつつあることも踏まえキャリア支援の充実も重要である。これらの実施については、次年度からは JST「次世代研究者挑戦的プログラム (SPRING)」の枠組みも活用する。

## 深紫外～可視光エレクトロニクス用新規機能性材料の薄膜形成と応用



教授 原 和彦 (HARA Kazuhiko)  
専門分野： 結晶工学、半導体工学、光物性  
e-mail address: hara.kazuhiko@shizuoka.ac.jp  
homepage: <http://www.rie.shizuoka.ac.jp/japan/intro/in8.html>

### 【 研究室組織 】

教 員：原 和彦

### 【 研究目標 】

各種波長の光源を始めとする発光デバイスの高性能化と次世代電子デバイス創出のための基盤技術開発を目的とし、優れた特性と特徴をもつ新しい発光材料の作製、およびこれらの光物性の解明、デバイス応用に関する研究に取り組んでいる。半導体ナノテクノロジーやナノフォトリクスなど、異なる分野の概念の導入による材料の高機能化や、独自の試料作製プロセスの開発を研究の方針とし、主に次の研究テーマに取り組んでいる。

- ・ヘルスケア分野を含む新しい光源応用を目指した発光材料の開発
- ・照明、検出器用高機能蛍光薄膜の開発

### 【 主な研究成果 】

#### (1) 六方晶 BN の減圧化学気相成長と深紫外光源の開発

近年、六方晶窒化ホウ素 (h-BN) は、高品質な単結晶試料が深紫外域において高効率な励起子発光を示すことから、深紫外域の発光材料としても注目されている。さらに、グラファイトや MoS<sub>2</sub> などの遷移金属カルコゲナイドに類似した層状の結晶構造と優れた電気絶縁性から、2次元材料電子デバイス用の基板や絶縁層材料としても期待されている。これらの応用を実現する上で、大面積で高品質な h-BN 薄膜を得ることは重要である。我々は、h-BN の良質な薄膜を高速で作製するために、BCl<sub>3</sub> と NH<sub>3</sub> を原料とする CVD と結晶の高品質化に取り組んでいる。この材料から得られる波長 215 nm の狭線幅の自由励起子発光は、人体に無害な紫外殺菌用途としても重要である。

我々の薄膜成長法は、サファイア基板上に明瞭な自由励起子発光を示す薄膜が得られる現時点で唯一の手法である。さらに、膜特性の基板面方位依存性から a 面が成長の低温化に適していること、詳細な発光評価から直接遷移型のグラファイト型積層の BN を含むことなどを明らかにした。(Appl. Phys. Lett. 120, 231904 (2022) (Featured Article))

#### (2) ナノ粒子分散半導体薄膜の開発

発光特性の向上と新たな機能付加を目的とした新しいタイプの発光材料の開発を目指した研究である。近年、新しい蛍光体材料として半導体ナノ粒子が注目されている。ナノ粒子の発光は、スペクトル幅が狭く、バルクと比較して発光効率が高いなどの特長がある。凝集しやすいという課題があるが、これを解決し、同時にキャリアの挙動制御による機能発現を目指して、バンドギャップの大きな半導体中(バリア層)にバンドギャップの小さいナノ粒子(量子ドット)を分散させたナノ粒子分散半導体薄膜を提案した。この新蛍光体は、高速シンチレータなどへの応用が期待される。

これまでに、量子ドット材料として ZnO、バリア層材料として (Zn, Mg)O 混晶または  $\alpha$ -Ga<sub>2</sub>O<sub>3</sub> を採用し、独自のミスト化学気相法を用いて薄膜作製に取り組んできた。これらのうち、ZnO ナノ粒子分散 Ga<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 薄膜では、 $\alpha$  相を維持し、同時にナノ粒子由来の発光を示す試料が得られた。次

いで、その構造評価と化学分析から、ZnO ナノ粒子が Ga<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 薄膜中に存在することを確認した。  
(Outstanding Poster Paper Award, 30th IDW, 2023)

#### 【 今後の展開 】

作製手法の改善、条件の最適化から試料の高品質化を通じて、目的とする応用への展開を図る。  
h-BN 薄膜については、現在残留不純物の低減が課題となっているが、これを解決し 215 nm にシャープな発光を示すという特徴を活かしたフラットパネル型の殺菌用深紫外光源などへの開発に結びつけたい。ナノ粒子分散半導体薄膜については、この材料構造に期待される量子効果を生かした新たな応用への展開を図る。

#### 【 学術論文・著書 】

- 1) K. Hara, T. Oishi, S. Ota, R. Aoike, Y. Takahashi, A. Takemura, H. Kominami, "Low-pressure chemical vapor deposition of hexagonal boron nitride on a-plane sapphire using BCl<sub>3</sub> as a boron source," Phys. Stat. Sol. B 2400037 (2024).
  - 2) J. Dona, S. Harish, K. Hara and M. Navaneethan, "Metal-assisted growth of MoS<sub>2</sub> nanosheets on carbon fabric with enhanced electrical conductivity for self-powered wearable thermoelectric application," J. Mater. Sci.: Materials in Electronics 34, 1538 (2023).
  - 3) J. Iwata, M. Sakai, A. Syouji, K. Hara, T. Kouno, "Thickness dependence on wavelength range of random laser in ultrathin ZnO crystals grown by mist-CVD on c-plane sapphire substrate", J. Phys. Soc. Jpn. 92, 064710 (2023).
  - 4) S. F. Chichibu, K. Shima, K. Kikuchi, N. Umehara, K. Takiguchi, Y. Ishitani, and K. Hara, "Recombination dynamics of indirect excitons in hexagonal BN epilayers containing polytypic segments grown by chemical vapor deposition using carbon-free precursors," Appl. Phys. Lett. 120, 231904 (2022).
  - 5) N. Umehara, T. Adachi, A. Masuda, T. Kouno, H. Kominami, K. Hara, "Room-temperature intrinsic excitonic luminescence from a hexagonal boron nitride thin film grown on a sapphire substrate by low-pressure chemical vapor deposition using BCl<sub>3</sub> as a boron source," Jpn. J. Appl. Phys. 60, 075502 (2021).
- 他 13 件

#### 【 国際会議発表件数 】

- 1) K. Hara, T. Oishi, S. Ota, R. Aoike, Y. Takahashi, A. Takemura, H. Kominami, "Low-Pressure Chemical Vapor Deposition of Hexagonal Boron Nitride on a-Plane Sapphire," 14th International Conference on Nitride Semiconductors (Fukuoka, 2023.11.13) など 計 15 件

#### 【 国内学会発表件数 】

応用物理学会、発光型／非発光型ディスプレイ合同研究会など 計 29 件

#### 【 招待講演件数 】

- 1) K. Hara, "Low-pressure CVD of hexagonal BN films for application to DUV light emitters," 5th International Conference on Nano Electronics Research and Education (Labuan Bajo, Indonesia, 2023.7.31) 他 3 件

#### 【 受賞・表彰 】

- 1) K. Tanaka, T. Okutsu, T. Nara, T. Yagasaki, T. Kouno, H. Kominami, K. Hara, "Fabrication of (Zn,Mg)O thin films dispersed with ZnO nanocrystals by mist CVD for phosphor applications", Outstanding Poster Paper Award (The 30th International Display Workshops, Niigata, Dec., 2023)

## プローブ顕微鏡開発、ナノ操作

教授 岩田 太 (IWATA Futoshi)  
専門分野: 精密機器開発、ナノ計測、ナノ操作  
e-mail address: iwata.futoshi@shizuoka.ac.jp  
homepage: <https://www.shizuoka.ac.jp/nanomechatronics/>



### 【 研究室組織 】

教 員 : 岩田 太

### 【 研究目標 】

我々は、計測・位置決め、加工、マニピュレーションなどナノスケールでのエンジニアリングを目指した走査型プローブ顕微鏡 (SPM) 技術開発について主に取組んでいる。位置決め技術が優れた SPM をベースに材料表面や生体試料のナノスケールでの様々な物性のイメージングやマニピュレーションといった操作技術、ナノピペットプローブを用いた局所プラズマ照射による微細加工法の開発などを展開している。その他、レーザートラップ (光ピンセット) を用いたマイクロスケールでのアディティブマニファクチャリングの開発にも取り組んでいる。

### 【 主な研究成果 】

#### (1) 原子間力顕微鏡を用いたナノマニピュレータの開発

高速原子間力顕微鏡による動画を観察しながら測定できる新しいナノマニピュレータを開発し、カーボンナノチューブのマニピュレーションを行った。

#### (2) 光マニピュレータによるナノ微粒子局所堆積法の開発

光マニピュレータと電気泳動堆積法を組み合わせたナノ材料の局所的堆積による立体形状の開発において局所加熱しながら堆積する微細加工法を開発した。

#### (3) 走査型イオン伝導顕微鏡の新規計測法および新規微細加工法の開発

液中で試料表面の帯電分布を測定する測定手法を開発し、その測定法を改善した。検出部分の応答特性を改善して、測定時間の短縮を実現した。

#### (4) ナノピペットプローブ顕微鏡による大気圧プラズマジェット (APPJ) 微細加工法の開発

サブミクロンの先端開口径から APPJ 照射可能な SPM 微細加工機を開発した。

### 【 学術論文・著書等 】 原著論文(査読有)

- [1] H. Kawasaki, T. Hariyama, I. Kosugi, S. Meguro, F. Iwata, K. Shimizu, Y. Magata, and T. Iwashita, "Human induced pluripotent stem cells are resistant to human cytomegalovirus infection primarily at the attachment level due to the reduced expression of cell-surface heparan sulfate", *J. Virol.* 98:e01278-23 (2024)
- [2] Y. Yoshimoto, K. Nakazawa, M. Ishikawa, A. Ono, and F. Iwata, "In-process sintering of Au nanoparticles deposited in laser-assisted electrophoretic deposition", *Opt. Express* 31/25, 41726-41739 (2023)
- [3] K. Nakazawa, T. Tsukamoto, and F. Iwata, "Scanning ion conductance microscope with a capacitance compensated current source amplifier", *Rev. Sci. Instrum.* 94/7, 073705 (2023)
- [4] T. Tomita, K. Nakazawa, T. Hiraoka, Y. Otsuka, K. Nakamura, and F. Iwata, "In-process monitoring of atmospheric pressure plasma jet etching by a confocal laser displacement sensor", *Microsys. Technol.* 29, 1107-1116 (2023)
- [5] R. S. Singh, K. Takagi, T. Aoki, J. H. Moon, Y. Neo, F. Iwata, H. Mimura and D. Moraru, "Precise Deposition of Carbon Nanotube Bundles by Inkjet-Printing on a CMOS-Compatible Platform", *Materials* 15/14, (2022) 4935
- [6] A. Viswan, A. Yamagishi, M. Hoshi, Y. Furuhashi, Y. Kato, N. Makimoto, T. Takeshita, T. Kobayashi, F. Iwata, M. Kimura, T. Yoshizumi and C. Nakamura, "Microneedle Array-Assisted, Direct Delivery of Genome-Editing Proteins Into Plant Tissue", *Front. Plant Sci.* 13, (2022) 878059

- [7] K. Nakazawa, K. Fukazawa, T. Uruma, G. Hashiguchi, and F. Iwata, "Imaging of an electret film fabricated on a micro-machined energy harvester by a Kelvin probe force microscope" IEEE Trans. Instrum. Meas. 71, (2022) 4501907 (7p)
- [8] S. Yamamoto, K. Nakazawa, A. Ogino and F. Iwata, "Sub-micrometer plasma-enhanced chemical vapor deposition using an atmospheric pressure plasma jet localized by a nanopipette scanning probe microscope", J. Micromech. Microeng. 32, (2022)015006 (10p) IF.1.881
- [9] T. Ushiki, F. Iwata, M. Nakajima and Y. Mizutani, "Comparison of scanning ion-conductance microscopy with scanning electron microscopy for imaging the surface topography of cells and tissues", Bioanalytical Reviews. Springer, Berlin, Heidelberg. (Books)(2021) 1-18,
- [10] S. Toda, K. Nakazawa, A. Ogino, M. Shimomura and F. Iwata, "Micromachining of polymers using atmospheric pressure inductively coupled helium plasma localized by a scanning nanopipette probe microscope", J. Micromech. Microeng. 31/6 (2021) 065008 (10p)
- [11] F. Iwata, T. Shirasawa, Y. Mizutani, and T. Ushiki, "Scanning Ion-Conductance Microscopy With a Double-Barreled Nanopipette for Topographic Imaging of Charged Chromosomes", Microscopy 70 (2021) 423-435
- [12] T. Ushiki, K. Ishizaki, Y. Mizutani, M. Nakajima, and F. Iwata, "Scanning ion conductance microscopy of isolated metaphase chromosomes in a liquid environment", Chromosome Res. 29 (2021) 95–106
- [13] K. Nakazawa, S. Ozawa, and F. Iwata, "Additive Manufacturing of Metal Micro-ring and Tube by Laser-Assisted Electrophoretic Deposition with Laguerre–Gaussian Beam" Nanomanufacturing and Metrology 4 (2021) 271-277
- [14] Y. Otsuka, B. Kamihoriuchi, A. Takeuchi, F. Iwata, S. Tortorella, and T. Matsumoto, "High spatial resolution multimodal imaging by tapping-mode scanning probe electrospray ionization with feedback control", Anal. Chem. 93 (2021) 2263-2272

#### 【 著書 】

- ・T. Ushiki, F. Iwata, M. Nakajima and Y. Mizutani, Scanning Ion Conductance Microscopy, Editors: Tilman E. Schäffer, Springer, Berlin, Heidelberg. (2021.10), pp.187-204

#### 【 特許等 】

- ・中澤 謙太、岩田 太, 出願人 国立大学法人静岡大学 出願日令和 5 年 2 月 24 日特願 2023-027515, エッチング装置及びエッチング方法

#### 【 国際会議発 】

- [1] N. Fukuzawa, H. Inomata, T. Nagata, H. Kawasaki, K. Nakazawa, and F. Iwata, "Improved image acquisition time of scanning ion conductance microscopy and dynamic observation of Listeria monocytogenes infection on Caco-2 cells", ICSM31, 2023.12.07-08 その他 14 件

#### 【 国内学会発表 】

- [1] 服部 俊大, 三輪 有平, 平井 信充, 岩田 太, "走査型イオン伝導顕微鏡を用いたバイオフィルムの可視化", 日本顕微鏡学会 SPM 研究会 2023, 2024. 02. 22 (北海道大学・エンレイソウ) その他 21 件

#### 【 招待講演 】

- 岩田 太, ナノピペットを用いたプローブ顕微鏡の展開 ～イオン伝導顕微鏡およびプラズマジェット SPM の開発とバイオ応用への展望～, 日本顕微鏡学会バイオ SPM 研究会 2023. 02. 19-20 その他 6 件

#### 【 受賞・表彰 】

- [1] 2023 年日本表面真空学会学術講演会, "Evaluation of strength and crystallinity of structures fabricated by laser-assisted electrophoretic deposition" 講演奨励賞 (吉元 裕貴) 2023. 12  
その他 7 件

## 光ナノサイエンス

教授 川田 善正 (KAWATA Yoshimasa)  
専門分野： 光物理、光応用計測、光情報処理  
e-mail address: kawata@eng.shizuoka.ac.jp  
homepage: <https://optsci.eng.shizuoka.ac.jp/>



### 【 研究室組織 】

教 員：川田 善正  
博士課程：2021年度 D2（3名）、D3（1名）  
2022年度 D3（3名）

### 【 研究目標 】

我々は、光応用計測を基盤として光を用いた微小物体の計測、加工、制御に関する研究を行っている。レーザー光と物質の相互作用の解明、多光子過程による高分解能顕微鏡の開発などを行っている。当面の研究目標を以下に列記する。

- (1) バイオ試料観察のための電子励起高分解能光学顕微鏡の開発
- (2) 高分解能イオンイメージングシステムの開発
- (3) 深紫外域プラズモンによる蛍光の高感度励起
- (4) 多光子過程を利用したワイドギャップ半導体材料の内部欠陥観察および制御
- (5) 光伝導性基板を用いた光制御可能な電気泳動法の開発
- (6) 多光子過程による 3次元微細構造の作製

### 【 主な研究成果 】

#### (1) バイオ試料観察のための電子励起高分解能光学顕微鏡の開発

電子線励起による生きた生物細胞を高分解能に観察可能な手法を開発し、実験による検証を進めている。生きた生物細胞の動態を通常の光学顕微鏡の分解能を超える分解能で観察することに成功した。本システムでは、真空と大気圧を蛍光薄膜で分離し試料を大気圧側に配置するため、生きた生物細胞の高分解能観察が可能となる。本システムにより、細胞の動態観察を行い、有効性の検証を進めている。

#### (2) 高分解能イオンイメージングシステムの開発

電子線励起高分解能光学顕微鏡システムの応用として、超高分解能でイオン分布をイメージング可能な顕微鏡システムの開発を進めている。本システムでは、電子先励起高分解能顕微鏡システムにおいて、真空と大気圧を分離する薄膜にイオン感応膜を用いたシステムである。イオン感応膜上のイオン分布で生じる電荷分布を、電子線照射によって生じるキャリア電流によって検出する。キャリアの形成に収束電子線を用いるため、ナノ領域でのキャリア生成を行うことができ、高い空間分解能を実現することができる。これは、CMOS 構造を利用したイオンイメージングシス

テムに対する大きな優位点と考えている。開発したシステムを用いて、イオン分布の高分解能イメージング、実時間イメージングを検証した。

### （3）深紫外プラズモンによる蛍光の高感度励起

表面プラズモンを深紫外領域に展開し、生物試料を高効率および高感度に励起する手法を提案した。表面プラズモンはこれまで近赤外から赤色光の領域で広く用いられてきたが、深紫外域で用いることができなかった。これは深紫外域ではプラズモン励起に利用できる金属がなかったためである。我々はアルミニウムが深紫外領域で適切な材料であることを発見し、数値シミュレーションおよび基礎実験によりその有効性を確認した。また、実際に生物細胞の蛍光励起に応用し、高感度および高効率で蛍光を励起可能であることを確認した。

### 【 今後の展開 】

我々は、上記のように光応用計測を基盤として光を用いた微小物体の計測、加工、制御に関する研究を行っている。レーザー光と物質の相互作用の解明、多光子過程による高分解能顕微鏡の開発などを進めている。今後展開としては、産業応用を目指して、我々の開発した手法の応用展開を検討していきたい。とくに電子顕微鏡と光学顕微鏡との融合による高分解能顕微鏡の開発を検討して行く予定である。

### 【 学術論文・著書 】

- 1) Kei Hosomi, Wataru Inami, Yoshimasa Kawata, “Surface morphologies, chemical compositions and luminescent properties of ZnO thin films flattened by ion milling procedure,” Results in Surfaces and Interfaces, Vol.11, 100105, (2023). 査読あり
- 2) Hikaru Fujiwara, Ryosuke Norizuki, Sota Miura, Sho Kano, Teruya Tanaka, Wataru Inami, Yoshimasa Kawata, Takumi Chikada, “The effects of heavy-ion irradiation on electrical properties and hydrogen isotope permeation behavior of ceramic coatings,” Fusion Engineering and Design, Vol. 19, 113509, (2023). 査読あり

### 【 特許等 】

- 1) 紫外線検出器、小野 篤史、川田 善正、居波 涉、特願 2023-192445、2023年11月

### 【 国際会議発表件数 】

Yoshimasa Kawata, “High Resolution Imaging of Ion-Distribution with Electron Beam Excitation”, International Conference on Nanoscience and Nanotechnology (ICONN-2021), 他

### 【 国内学会発表件数 】

応用物理学会、日本光学会年次学術講演会、レーザー学会学術講演会、他

## 光化学の医学および生命科学への応用

教授 平川 和貴 (HIRAKAWA Kazutaka)  
専門分野： 光化学、物理化学、生物分子科学、ナノ材料科学  
e-mail address: hirakawa.kazutaka@shizuoka.ac.jp  
homepage: <https://wwp.shizuoka.ac.jp/hirakawa/>



### 【 研究室組織 】

教 員：平川 和貴

### 【 研究目標 】

主に、がんを低侵襲かつ低コストで治療できる光線力学的療法の治療効果向上を目的とした研究を行なっている。従来の課題を解決するため、治療原理の根本的見直しを続け、酸素に依存しない電子移動光増感剤を開発している。さらに、がん組織がわずかに酸性であることを利用した光増感剤の活性制御に挑戦している。また、光増感剤を自己会合体とすることで活性を抑制し、ターゲットとなるタンパク質等の生体高分子を認識すると活性が回復する原理も取り入れている。がん治療の他、光毒性防護における生命の進化を明らかにすることを目標として、ビタミンの誘導体や植物由来の色素において、光毒性抑制作用のメカニズムを研究している。この他、貴金属ナノ粒子の自発的複合化現象の解明を行っている。さらに調製した新規貴金属ナノ粒子の触媒への応用も研究している。現在の主な研究目標を以下に列記する。

- (1) 酸素に依存しないがん光線力学的療法用光増感剤の開発
- (2) がん組織選択的に作用する光増感剤の開発
- (3) DNA や RNA を選択的に不活化する光増感剤の開発
- (4) 光殺菌（抗菌光線力学的療法）におけるメカニズムの解明
- (5) 生体内光増感物質が示す光毒性に対する防護機構の解明（生命における分子進化の解明）
- (6) 貴金属ナノ粒子の自発的複合化現象の解明と触媒への応用

### 【 主な研究成果 】

#### (1) 光増感剤の活性制御 1：pH を利用した活性制御

副作用なく、がんを選択的に治療できる光増感剤を開発する目的で、ポルフィリンを中心に励起状態の失活と回復に基づく活性の OFF→ON 制御を研究してきた。これまでに引き続き、弱酸性条件でほぼ完全に活性制御（OFF→ON）する研究を推進した。さらに次の項目(2)のメカニズムと同時に用いることにより、二重のスイッチで制御可能となる光増感剤を開発した。

#### (2) 光増感剤の活性制御 2：会合体形成とターゲット認識による活性制御

がん治療用光増感剤候補として、上記の研究でポルフィリンの P(V) 錯体を用いている。ポルフィリンの P(V) 錯体は、低酸素条件でも電子移動で生体分子を酸化損傷できる。また、水溶性と疎水性を併せもつため、これを利用し、ポルフィリン P(V) 錯体の自己会合（活性 OFF 状態）とタンパク質認識（脱会合して活性 ON）を利用して活性制御ができる。当該年度は、pH の変化でプロトン化による水溶性向上を利用し、励起状態の OFF→ON 制御に脱会合による制御を加えることでさらに精密な OFF→ON 制御に成功した。

#### (3) 水溶性フタロシアニンやコロールによる生体分子酸化損傷機構の解明

光化学的ながん治療には、主にポルフィリンを用いた光酸化ダメージを原理とする光線力学的療法の他、がん細胞のレセプターを物理的に破壊する過程をトリガーとする光免疫療法が実用化されている。最近保険収載となった光免疫療法では、抗体を結合したフタロシアニンが光増感剤に用いられている。当該年度は、水溶性のカチオン性フタロシアニンの作用機序を明らかにした。また、ポルフィリンやフタロシアニンと異なり、非対称の構造をもつ類似化合物の水溶性コロールを同様に評価した。コロールは、速やかに光分解するため、ポルフィリンやフタロシアニンよりも光化学的治療における副作用が起こりにくい可能性を見出した。

#### (4) マンガンポルフィリンの光化学的および電気化学的物性の評価

ポルフィリンの多くは、芳香環を対称の部位に結合することで安定化しているが、芳香環ではなく、アルキル基を結合した珍しいポルフィリンを共同研究者から入手できた。そのマンガン錯体の光化学的および電気化学的性質におけるアルキル基の効果を明らかにした。

#### (5) 葉酸および植物由来色素の光毒性防護効果

がんの代謝拮抗剤で葉酸の類似体であるメソトレキサートや植物由来色素であるベルベリン、パルマチンは、光励起状態を効果的に失活することで光毒性を防いでいる。そのメカニズムを分子構造の視点から探求した。

#### (6) 貴金属ナノ粒子の自発的複合化と応用

銀ナノ粒子と金/白金のコア-シェル型二元ナノ粒子の自発的複合化で三元ナノ粒子が生成することを明らかにした。この三元ナノ粒子を用いて、過酸化水素の分解やベンゼン誘導体の酸化還元反応における触媒作用を評価した。

#### 【 今後の展開 】

がんの光線力学的療法の研究では、低酸素状態でも活性を維持できる電子移動光増感剤を中心に研究を進める。引き続き、これまでに成功した自己会合と解離、pH変化による電子ドナーのプロトン化を利用した活性制御を応用し、がん組織選択的に作用可能な光増感剤を開発する。特に、わずかなpHの差を利用し、分子内電子移動と自己会合状態の制御を同時に行うことで鋭敏に活性が変わる光増感剤の開発を目指す。また、光毒性防護における分子進化、新たな多元貴金属ナノ粒子の調製と触媒活性評価の研究を同時進行する。

#### 【 学術論文・著書 】

- 1) Kazutaka Hirakawa, Naoki Kishimoto, Yoshinobu Nishimura, Yuko Ibuki, Masaaki Fuki, Shigetoshi Okazaki, "Protein photodamaging activity and photocytotoxic effect of an axial-connecting phosphorus(V)porphyrin trimer", *Chemical Research in Toxicology*, 36, 1622–1630 (2023).
- 2) Kazutaka Hirakawa, Mikiho Ito, and Shigetoshi Okazaki, "Activity control of electron transfer-photosensitizer P(V)porphyrin through self-association", *日本レーザー医学会誌*, 44, 53-61 (2023).
- 3) Keisuke Santo, Kentaro Uchida, Keisuke Fujimoto, Toshiyasu Inuzuka, Kazutaka Hirakawa, Tetsuya Sengoku, and Masaki Takahashi, Synthesis of highly emissive fluorophores based on multiply stacked anthracene arrangement, *European journal of Organic Chemistry*, e202201479 (2023).
- 4) Kazutaka Hirakawa, Ayano Katayama, Shinya Yamaoka, Takahisa Ikeue, and Shigetoshi Okazaki, "Photosensitized protein damage by water-soluble phthalocyanine zinc(II) and gallium(III) complexes through electron transfer and singlet oxygen production", *Chemical Physics Letters*, 802, 139764, (2022).
- 5) Kazutaka Hirakawa, Mami Yoshida, Toru Hirano, Jotaro Nakazaki, and Hiroshi Segawa, "Photosensitized protein damage by diethyleneglycoxyP(V)tetrakis(*p*-*n*-butoxyphenyl)porphyrin through electron transfer: activity control through self-aggregation and dissociation", *Photochemistry and Photobiology*, 98, 434-441 (2022).
- 6) Shinya Yamaoka, Shigetoshi Okazaki, and Kazutaka Hirakawa, "Activity control of pH-responsive photosensitizer bis(6-quinolinoxy)P(V)tetrakis(4-chlorophenyl)porphyrin through intramolecular electron transfer", *Chemical Physics Letters*, 788, 139285 (2022).

他7編

#### 【 国際会議発表件数 】

The 31st International Conference on Photochemistryなど 計5件

#### 【 国内学会発表件数 】

日本化学会春季年会など 計33件

#### 【 招待講演件数 】

第32回日本光線力学学会学術講演会など 計6件

## 創薬を指向したケミカルバイオロジー研究

准教授 鳴海 哲夫 (NARUMI Tetsuo)  
専門分野： 医薬品化学、有機合成化学、ペプチド化学  
e-mail address: narumi.tetsuo@shizuoka.ac.jp  
homepage: <https://www.shizuoka.ac.jp/tenarumi/>



### 【 研究室組織 】

教 員：鳴海 哲夫

博士課程：2023 年度 D1 (2 名)

### 【 研究目標 】

我々は、独創性の高い分子設計技術、拡張性のある有機合成技術を基盤として、創薬を指向した生理活性分子や機能性分子の創製研究を中心に、有機合成における新たな方法論の開拓や創薬を指向した実用的反応の開発、そしてこれらを応用したケミカルバイオロジー研究を展開している。当面の目標を以下に列記する。

- (1) ペプチド・タンパク質の機能制御を目指したペプチドミメティックの創製
- (2) 生命科学研究に資する化学ツールの開発と応用
- (3) HIV や HBV、 HCV を標的とする創薬研究
- (4) 新規アゾリウム塩の創製と有機分子触媒としての応用

### 【 主な研究成果 】

#### (1) 主鎖改変を基盤とする化学的に安定なヒト 2 型 NMR 受容体選択的アゴニストの創製

ペプチド結合をクロロアルケン骨格に置換したクロロアルケン型ペプチド結合等価体は、中分子創薬において重要な生物学的等価体である。本研究では、ペプチド性ヒト 2 型 NMR 受容体選択的アゴニスト CPN-116 の課題である Dap 側鎖アミノ基に起因する分子内アシル転位による自己分解性を解決すべく、転位するペプチド結合をクロロアルケン骨格に置換したクロロアルケン型 CPN-116 を合成し、安定性・生物活性を精査した。その結果、クロロアルケン型 CPN-116 は、化学的安定性が向上し、生体内条件において全く分解しないことが明らかになった。さらにクロロアルケン型 CPN-116 は、天然型と同等の 2 型 NMR 受容体アゴニスト活性ならびに選択性を示すことを見出した。

#### (2) ペプチド性 HBV カプシド集合阻害剤の創製

B 型肝炎は、HBV が肝臓に感染し、肝硬変や肝細胞癌へ進展するウイルス性感染症である。現在の抗ウイルス療法では HBV を完全に排除することが難しく、新たな作用機序を持つ阻害剤の創製求められている。これまでに我々は、B 型肝炎 (HBV) 創薬の重要な創薬標的である HBV カプシドをターゲットとして、中分子ペプチドを基盤とする創薬研究を行い、HBV カプシドの構成タンパク質であるコアタンパク質のフラグメントライブラリーから、マイクロモラーオーダーで HBV カプシド形成を阻害する 2 種のシードペプチドを見出している。本研究では、これらシードペプチドの構造解析、MD 計算による結合様式の解明、GLS4 耐性を持つ変異タンパク質による阻害活性評価を行なった。さらに、アラニンスキャニング法による責任アミノ酸を

同定し、それら知見をもとに環状ペプチドに構造展開することで、約 10 倍強い阻害活性を示す環状ペプチドを複数見出すことに成功した。

### 【 3】ペプチド性 HBV カプシド集合阻害剤の創製

新たな作用機序を有する抗 HCV 薬の創出を目指し、ウイルス粒子形成に重要な HCV 非構造タンパク質 NS2 とシグナルペプチダーゼ複合サブユニット 1 (SPCS1) の複合体形成を阻害するタンパク質間相互作用阻害剤の創製研究を実施した。化合物ライブラリーから NS2-SPCS1 複合体形成を顕著に阻害する化合物として見出された E667 (EC50 ; 8.87 · M) を 3 フラグメント (ユニット A、B、C) に分割し各フラグメントを構造展開し、これまでに 220 種以上の類縁体について感染細胞系で抗 HCV 活性を評価した。この中の最上位化合物 HIK21-004 は EC50 値 = 0.43 · M、EC90 値 = 1.05 · M の抗 HCV 活性を示した。化合物のマウス血中安定性、体内動態解析から、E667 はどの投与ルートにおいても血中、肝臓中レベルは投与後速やかに消失した。感染マウスでの抗 HCV 活性評価に先立ち体内安定性評価による選抜を行い、高 HCV 阻害活性類縁体の 1 種 HIK4-025 は E667 と異なり血中、肝臓中とも EC90 値レベルが維持されることが明らかになった

### 【 今後の展開 】

我々は有機合成化学・ペプチド化学・計算化学を駆使した分子科学研究を展開し、さまざまな難治性疾患を標的とした実践的な創薬研究に力を注いでいる。分子のチカラを最大限に引き出し、さらに深化させることで、人類の健康と福祉に有機化学で貢献していきたい。

### 【 学術論文・著書 】

- 1) Reon Takeuchi, Junko Fujimoto, Yoshinori Taguchi, Ryuji Ide, Ryuji Kyan, Kohei Sato, Nobuyuki Mase, Masaru Yokoyama, Shigeyoshi Harada, Tetsuo Narumi (2024) Late-Stage Derivatization of Oleanolic Acid-Based Anti-HIV-1 Compounds. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 72: 330-335.
- 2) Tetsuo Narumi, Daichi Toyama, Junko Fujimoto, Ryuji Kyan, Kohei Sato, Kenji Mori, James T. Pearson, Nobuyuki Mase, Kentaro Takayama (2024) Amide-to-Chloroalkene Substitution for Overcoming Intramolecular Acyl Transfer Challenges in Hexapeptidic Neuromedin U Receptor 2 Agonists. *Chemical Communications* 60: 3563-3566.

### 【 国際会議発表件数 】

- ・ RICT2023 (57th International Conference of Medicinal Chemistry) など 1 2 計

### 【 国内学会発表件数 】

- ・ 日本薬学会第 144 年会 (横浜) など 2 6 2 件

### 【 招待講演件数 】

- ・ 東京医科歯科大学生体材料工学研究所第 259 回 IBB セミナー など 1 1 件

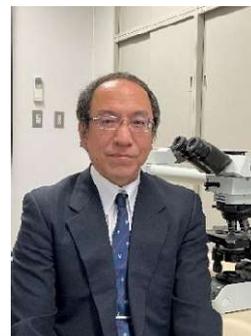
## 線維化およびウイルス感染の実験病理学と外科病理・細胞診領域の AI 開発

教授 岩下 寿秀 (IWASHITA Toshihide)

専門分野：実験病理、人体病理

e-mail: toshiiwa@hama-med.ac.jp

homepage: <https://www.hama-med.ac.jp/education/fac-med/dept/regenerative-infect-pathol/index.html>



### 【 研究室組織 】

教 員：岩下寿秀（教授）、小杉伊三夫（准教授）、目黒史織（助教）、榎本泰典（助教）

博士課程：2021 年度 D1（1名）、D3（1名）

2022 年度 D2（1名）

2023 年度 D1（1名）、D3（1名）

### 【 研究目標 】

#### （1）筋線維芽細胞の characterization

炎症および線維化の過程で出現する筋線維芽細胞は、臓器の線維化（肺線維症、肝硬変など）において非常に重要な役割を果たしている。FACS を用いて筋線維芽細胞を純化する方法を開発し、筋線維芽細胞の性格を明らかにする研究を行う。

#### （2）肺・胸膜線維症の機序と創薬

間質性肺疾患における難治病態である、肺胞や胸膜の線維化をターゲットに、各種トランスジェニックマウスや肺胞オルガノイド培養法、(シングルセル)RNA シーケンスといった技術を用いて、その機序の解明を目指す。また、siRNA や化合物ライブラリーを活用し、本症の新規治療薬の探索に挑む。

#### （3）マウスサイトメガロウイルスによる発育期マウス脳および肺における感染動態

非神経細胞とは異なる神経細胞特異的な e1-pro 活性化機構が MCMV の神経病原性に関わると推測される。e1-pro-EGFP を組み込んだ MCMV を作製し、発育期大脳及び培養神経細胞における実際のウイルス感染で神経細胞と非神経細胞における e1-pro 活性の発現を検討する。

#### （4）外科病理学

生検や手術、剖検で採取された外科材料を用い、病理診断を通じて、特に婦人科系疾患について、免疫組織化学的手法、電子顕微鏡での観察、FISH 法など病理学の特徴を生かした解析方法を取り入れながら、組織～細胞～分子～遺伝子レベルでの病態解明を行う。

#### （5）病理・細胞診領域の AI 開発

最先端の AI 技術を応用して、病理組織や細胞診検体から画像解析を行い、疾患の診断、進行度の評価、標本スクリーニングの自動化に挑む。この研究は、診断の正確性を高めるだけでなく、病理医や細胞検査士の負担を軽減し、医療現場における効率性を大幅に向上させることを目指す。

### 【 主な研究成果 】

（1）肺胞オルガノイド培養と呼ばれる新しい細胞培養技術を使って培養皿上にミニ肺胞を再現し、肺線維症が発症する最も初期の現象を解明することに成功しました。本研究成果は、肺線維症の代表疾患であり、効果的な治療法の乏しい難治性の特発性肺線維症 (IPF) の病態解明や、新たな治療薬の開発に貢献するものと期待されます。

(2) 半教師あり学習と呼ばれる AI の学習手法を用いて、通常の 1/10 程度の学習データであっても高性能な AI を開発しました。顕微鏡の対物 10 倍に相当する画像データを用いることで、従来技術と比べて迅速な診断が可能になり、実臨床への導入が期待されます。

#### 【 今後の展開 】

- (1) II 型肺胞上皮細胞での TGF $\beta$  ポジティブフィードバックの成立が肺線維症の中心的機構であることが示されました。これは IPF の病態形成における上皮の重要性とこれに対する治療の可能性を示したものであり、IPF の新たな治療薬の探索に貢献するものと期待されます。
- (2) 今回開発した AI は、子宮頸部 LBC 標本に特化したものであり、実臨床での利用に向けては、さらなる評価が必要です。今後は、AI が判定した結果に対して、細胞検査士や病理医が確認を行うことで、AI と人間の判断を組み合わせた診断システムの構築が期待されます。

#### 【 学術論文・著書 】

- 1) Kawasaki Hideya, Hariyama Takahiko, Kosugi Isao et al. Human induced pluripotent stem cells are resistant to human cytomegalovirus infection primarily at the attachment level due to the reduced expression of cell-surface heparan sulfate. *J Virol.* 2024 98(3):e0127823.
- 2) Miura Katsutoshi, Iwashita Toshihide. Observations of amyloid breakdown by proteases over time using scanning acoustic microscopy. *Sci Rep.* 13(1):20642.
- 3) Enomoto Yasunori, Katsura Hiroaki, Fujimura Takashi et al. Autocrine TGF- $\beta$ -positive feedback in profibrotic AT2-lineage cells plays a crucial role in non-inflammatory lung fibrogenesis. *Nat Commun.* 2023 14(1):4956.
- 4) Kurita Yuki, Meguro Shiori, Tsuyama Naoko et al. Accurate deep learning model using semi-supervised learning and Noisy Student for cervical cancer screening in low magnification images. *PLOS ONE* 2023 18(5):e0285996.
- 5) Yamada S, Itoh T, Ikegami T et al. Association between human papillomavirus particle production and the severity of recurrent respiratory papillomatosis. *Sci Rep.* 2023 13(1):5514.
- 6) Itoh T, Yamada S, Ohta I et al. Identifying Active Progeny Virus Particles in Formalin-Fixed, Paraffin-Embedded Sections Using Correlative Light and Scanning Electron Microscopy. *Lab Invest.* 2023 103(1):100020. 他 14 件

#### 【 新聞報道等 】

- 1) 子宮頸部細胞診標本を迅速に診断する AI の開発  
日本の研究.com (WEB) (2023/5/26)、医療 NEWS (WEB) (2023/5/29)、マイナビニュース (WEB) (2023/5/29)、BIGLOBE ニュース (WEB) (2023/5/29)、m3.com (WEB) (2023/5/31)
- 2) 肺線維症発症の中心的機構を発見ー特発性肺線維症の治療へ光ー  
Tii 生命科学 (WEB) (2023/9/4)、日本の研究.com (WEB) (2023/9/4)、医療 NEWS (WEB) (2023/9/4)

## 光・超音波生体計測・イメージングとその応用

教授 大川 晋平 (OKAWA Shinpei)

専門分野： 生体計測工学

e-mail address: okawa@hama-med.ac.jp

homepage: <https://www.hama-med.ac.jp/about-us/mechanism-fig/pmperc/impr/biomed-instrum-meas/index.html>



### 【 研究室組織 】

教 員：大川 晋平、田村 和輝

博士課程：2022 年度 D1 (1 名)

2023 年度 D1 (1 名)、D2 (1 名)

### 【 研究目標 】

#### (1) 光・光音響を用いた非侵襲生体機能イメージングとその応用の開発

拡散光・蛍光・光音響トモグラフィでは、生体表面で照射した光が生体内を伝播し、生体表面に達した光や、生体内部で励起された蛍光や超音波を非侵襲で測定し、生体内の光伝播現象のシミュレーションを用い、生体組織内での光の散乱と吸収を考慮して画像再構成することによって、脳やがんなどの生体深部組織情報の可視化と定量化を可能にする。拡散光トモグラフィによって空間分解能と定量性が向上し、深さ方向の情報が得られることによって、従来の機能的近赤外分光法による脳機能に関する知見をさらに深める。蛍光・光音響トモグラフィによって生きたままの個体中の情報を得ることで疾患のメカニズムの解明、新たな診断・治療法の開発、創薬等に貢献する。

#### (2) 光と超音波を用いた顕微鏡による細胞・組織の機械物性の定量的イメージング

細胞・組織を高空間分解能で画像化する超音波顕微鏡を用いて取得した信号を解析し、音響インピーダンス等の機械物性値を計測して、組織の状態を定量的に評価するアルゴリズム等を開発する。また、超音波顕微鏡の計測原理を光計測におきかえ、高空間分解能かつ非接触での測定を実現することを目指している。顕微的な機械物性を指標とした定量評価の応用がさらに広がることを目指す。

### 【 主な研究成果 】

#### (1) 周波数領域光音響測定システムの構築

近赤外光レーザーダイオード(波長 785、805 nm、ヘモグロビンを対象とした多波長計測)の光強度を強度変調して光吸収体に同じ周波数の光音響を発生させ、超音波トランスデューサとロックインアンプで光音響を測定するシステムを構築した。励起光強度の振幅変調と周波数領域信号処理を組み合わせて信号雑音比の向上を試みた。浜松医科大学の医学部学生を対象とした基礎配属にこのシステムを用いた。

#### (2) 拡散光トモグラフィ画像再構成アルゴリズムの研究

近赤外光を生体に照射して、生体内を伝播した光を表面で測定して生体内のヘモグロビン濃度分布を画像再構成する拡散光トモグラフィの画像再構成アルゴリズムに関してこれまでの研究を調査し、総説論文として Applied Science に掲載された。また、時間分解測定の波形形状をもとに画像再構成を行うアルゴリズムを構築し、ヒト頭部の層構造と光学特性値を模した円柱状の媒体の吸収係数(ヘモグロビン濃度)変化を画像再構成するシミュレーションを行い、日本光学会年次学術大会 Optics & Photonics Japan 2023 において発表した。

#### (3) 光と超音波を用いた生体機械物性の定量的測定

光を用いて超音波を励起し、光学干渉計によって超音波を測定するシステムを用いて、音響インピーダンスなどの機械物性を計測する方法について研究開発を進め、その成果を The 44th Symposium on Ultrasonic Electronics 等の国際会議にて発表した。また、超音波顕微

鏡を用いて脂肪肝の音速への影響等を研究し、IEEE International Ultrasonics Symposium 等の国際会議や、Ultrasound in Medicine & Biology 等の論文誌に掲載された。

#### 【 今後の展開 】

光と超音波を用いた生体計測技術の開発と高度化を進める。光によって超音波の励起と検出を行う顕微鏡によって非接触で高い空間分解能を有する画像を取得し、音速や音響インピーダンスを測定する技術の開発を進める。また、近赤外拡散光や光音響を用いた非侵襲生体イメージング技術をマウス等の小動物に用いて、血流や組織の硬さの変化を伴う炎症性疾患等のイメージングを行う。光に超音波等を組み合わせて、細胞、組織から、臓器、個体までの機能をマルチスケールで定量的にイメージング・計測し、医学・医療に新しい情報を提供する方法について研究開発を行っていく。

#### 【 学術論文・著書 】

- 1) 田村和輝, 小さい物にこそレーザ超音波 -光学計測を用いた微小領域の振動計測-, 日本音響学会誌 80 巻 2 号, pp. 65-73, 2024.
- 2) Kenji Yoshida, Masaaki Omura, Kazuki Tamura, Shinnosuke Hirata, Tadashi Yamaguchi, "Detection of individual microbubbles by burst-wave-aided contrast-enhanced active Doppler ultrasonography," IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control. Vol. 71, pp. 380 – 394, 2024.
- 3) Kazuki Tamura, Kazuyo Ito, Riwa Kishimoto, Kenji Yoshida, Takashi Kishimoto, Takayuki Obata, Tadashi Yamaguchi, "The effect of steatosis on shear-wave velocity and viscoelastic properties related to liver fibrosis progression in rat models," Ultrasound Med. Biol. Vol. 50, pp. 592 – 599, 2024
- 4) Kiguna Sei Okawa, Takeshi Hirasawa, Shinpei Okawa, Masanori Fujita, Miya Ishihara, "Real-time fetal monitoring using photoacoustic measurement of placental oxygen saturation in a rabbit hypoxia model," Placenta, Vol. 146, 110-119, 2024.
- 5) Shinpei Okawa, Yoko Hoshi, "A Review of Image Reconstruction Algorithms for Diffuse Optical Tomography," Appl. Sci. Vol. 13, 5016, 2023.
- 6) Yuki Ujihara, Kazuki Tamura, Shohei Mori, Shinnosuke Hirata, Kenji Yoshida, Hitoshi Maruyama, Tadashi Yamaguchi, "Improved robustness of multi-component analysis in amplitude envelope statistics using plane waves," Jpn. J. Appl. Phys. Vol. 62, SJ1043, 2023.
- 7) Kazuki Tamura, Kazuyo Ito, Sachiko Yoshida, Jonathan Mamou, Katsutoshi Miura, Seiji Yamamoto, "Alteration of speed-of-sound by fixatives and tissue processing methods in scanning acoustic microscopy," Front. Phys. Vol. 11, 060296, 2023.
- 8) Hiroaki Ikematsu, Miya Ishihara, Shinpei Okawa, Tatsunori Minamide, Tomohiro Mitsui, Takeshi Kuwata, Masaaki Ito, Takahiro Kinoshita, Takeo Fujita, Tomonori Yano, Toshihiko Omori, Satoshi Ozawa, Dai Murakoshi, Kaku Irisawa, Atsushi Ochiai, "Photoacoustic imaging of fresh human surgically and endoscopically resected gastrointestinal specimens," DEN Open Vol. 2, e28, 2021.

他 3 件

#### 【 国際会議発表件数 】

- 1) Kazuki Tamura, Shinpei Okawa, "Fully Optic Characterization of Acoustic Impedance Implementable in Conventional Optical Microscope," Acoustics 23, 2023.

など 計 4 件

#### 【 国内学会発表件数 】

- ・ 日本光学会年次学術講演会 Optics & Photonics Japan 2023

#### 【 招待講演件数 】

- 1) 筑波大学計算科学研究センター 計算メディカルサイエンス ワークショップ 2022 (2022. 10. 28)

#### 【 受賞・表彰 】

- ・ 田村和輝, "光を使って硬さを測る新次元イメージング法開発," 第 4 回静岡テックプラングランプリ (2022. 11. 26) 最優秀賞受賞

## マスイメージング・空間オミクスの開発と 医工学応用

教授 瀬藤 光利 (SETOU Mitsutoshi)  
専門分野: 老化  
e-mail address: setou@hama-med.ac.jp  
homepage: <https://www.hama-med.ac.jp/mt/setou/ja/>



### 【 研究室組織 】

教 員: 瀬藤 光利  
博士課程: 2023 年度 D1 (1 名)

### 【 研究目標 】

マスイメージング・空間オミクス技術を用いた神経変性疾患治療薬開発のトランスレーショナルリサーチを目指す。試料表面に対して質量分析を2次元スキャンするマスイメージング技術を用いて、生体組織に含まれる生体分子および薬物の空間分布情報を取得するための技術の高度化を進めている。我々が治療標的の重要分子として発見した UBL3 やそれと相互作用する分子群を中心に行う遺伝子工学実験・細胞工学実験に加え、神経変性疾患モデル動物やヒト死後脳組織を用いた空間オミクス計測から治療標的分子の探索およびシーズ開発を進める。

### 【 主な研究成果 】

#### (1) マスイメージングの開発

米国、ドイツに並ぶアジアのグローバルデモ拠点として選出され、マスイメージングの手法の標準化に取り組んできた(図1)。先端研究基盤共用促進事業に採択され(平成28~令和2年度、令和3~令和7年度)、ブルカー社、日本ウォーターズ、株式会社島津製作所、浜松ホトニクス株式会社、株式会社プレッパーズとの共同研究の成果を基にマスイメージングの共用利用を促進してきた。令和3年度からはAMEDの支援のもと、製薬企業とも連携をとり、生体組織におけるタンパク質や人工核酸のマスイメージング技術の高度化に関する成果を得ている。

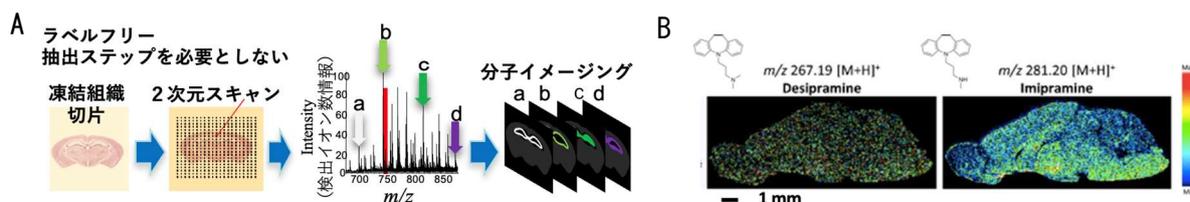


図1 マスイメージング・空間オミクス (A) マスイメージングの原理 (B) 抗うつ薬を投与したマウスを用いたマスイメージング(脳組織)

#### (2) 神経変性疾患治療薬の開発

UBL3が細胞外小胞へのタンパク質輸送に関わる新規タンパク質翻訳後修飾因子であることを発見し(Ageta et al. NatCommun, 2018)、UBL3ノックアウト(Ub13-K0)マウスや疾患モデルマウスの解析から、UBL3が神経変性疾患の病態に抑制的に働く知見を見出している。蛍光タンパク質を使ったタンパク質相互作用のアッセイ系を構築し、UBL3と相互作用する分子やその相互作用を制御する薬物やタンパク質について報告している。

### 【 今後の展開 】

マスイメージング技術を用いて神経変性疾患に関与する脂質・生体代謝物・ペプチド・タンパク質の空間マルチオミクス解析を進め、治療薬標的分子の開発を進める。特に、UBL3およびUBL3に相互作用する分子に着目し、それらの分子に作用する薬剤を探索するハイスループットスクリ

ーニングを構築する。そこで得られた薬剤の効果を評価するための動物を用いた生体イメージング技術の開発を進める。

【 学術論文・著書 】

- 1) Yan J, Zhang H, Tomochika Y, Chen B, Ping Y, Islam MS, Aramaki S, Sato T, Nagashima Y, Nakamura T, Kahyo T, Kaneda D, Ogawa K, Yoshida M, Setou M. UBL3 Interaction with  $\alpha$ -Synuclein Is Downregulated by Silencing MGST3. *Biomedicines*.11(9):2491.2023.
- 2) Chen B, Hasan MM, Zhang H, Zhai Q, Waliullah ASM, Ping Y, Zhang C, Oyama S, Mimi MA, Tomochika Y, Nagashima Y, Nakamura T, Kahyo T, Ogawa K, Kaneda D, Yoshida M, Setou M. UBL3 Interacts with Alpha-Synuclein in Cells and the Interaction Is Downregulated by the EGFR Pathway Inhibitor Osimertinib. *Biomedicines*.11(6):1685.2023.
- 3) Mamun MA, Rahman MM, Sakamoto T, Islam A, Oyama S, Nabi MM, Sato T, Kahyo T, Takahashi Y, Setou M. Detection of Distinct Distributions of Acetaminophen and Acetaminophen-Cysteine in Kidneys up to 10  $\mu$ m Resolution and Identification of a Novel Acetaminophen Metabolite Using an AP-MALDI Imaging Mass Microscope. *J Am Soc Mass Spectrom*. 34(7):1491-1500.2023.
- 4) Zhang C, Kikushima K, Endo M, Kahyo T, Horikawa M, Matsudaira T, Tanaka T, Takanashi Y, Sato T, Takahashi Y, Xu L, Takayama N, Islam A, Mamun MA, Ozawa T, Setou M. Imaging and Manipulation of Plasma Membrane Fatty Acid Clusters Using TOF-SIMS Combined Optogenetics. *Cells*. 12(1):10.2022.
- 5) Islam A, Sakamoto T, Zhai Q, Rahman MM, Mamun MA, Takahashi Y, Kahyo T, Setou M. Application of AP-MALDI Imaging Mass Microscope for the Rapid Mapping of Imipramine, Chloroquine, and Their Metabolites in the Kidney and Brain of Wild-Type Mice. *Pharmaceuticals (Basel)*. 15(11):1314.2022.
- 6) Islam A, Takeyama E, Nabi MM, Zhai Q, Fukushima M, Watanabe N, Al Mamun M, Kikushima K, Kahyo T, Setou M. Stress upregulates 2-arachidonoylglycerol levels in the hypothalamus, midbrain, and hindbrain, and it is sustained by green nut oil supplementation in SAMP8 mice revealed by DESI-MSI. *Biochem Biophys Res Commun*.609:9-14.2022.

他 4 3 件

【 国際会議発表件数 】

14th International Symposium on Atomic Level Characterizations for New Materials and Devices '22

【 国内学会発表件数 】

FUJITA ブレインサイエンスセミナー、第 17 回骨免疫ワークショップなど 計 1 2 件

【 招待講演件数 】 計 9 件

- 1) FUJITA ブレインサイエンスセミナー (2023. 12. 15)
- 2) 第 17 回骨免疫ワークショップ (2023. 12. 5)
- 3) 日本薬物動態学会第 38 回年会、第 23 回シトクロム P450 国際会議国際合同大会 (2023. 9. 25)
- 4) 14th International Symposium on Atomic Level Characterizations for New Materials and Devices '22 (2022. 10. 18)
- 5) 第 70 回質量分析総合討論会 (2022. 6. 23)

【 新聞報道等 】 計 1 0 件

- 1) excite ニュース (2022. 3. 24) 「DHA や EPA の摂取が老化予防因子を増加させる、浜松医大などがマウスで確認」

## 核医学技術を活用した分子病態イメージング研究

教授 間賀田 泰寛 (MAGATA Yasuhiro)

専門分野： 核薬学、分子イメージング学

e-mail address: ymagata@hama-med.ac.jp

homepage: <https://www.hama-med.ac.jp/about-us/mechanism-fig/pmperc/impr/mol-imaging/index.html>



### 【 研究室組織 】

教 員：間賀田 泰寛、鈴木 千恵（光医学総合研究所助教）

博士課程：2022 年度 D1（1 名）

2023 年度 D2（1 名）

### 【 研究目標 】

#### （1）新規インビボイメージングプローブの創成

生体内各臓器組織の機能や疾患状態での分子レベルの変化を、体を傷つけることなく非侵襲的に画像化する技術が分子イメージングであるが、そのためには対象とする分子や機能に対して特異的に反応するイメージングプローブが必要である。当研究室では光と同様に電磁波の一種である放射線を活用し、PET（Positron Emission Computed Tomography）に代表される核医学技術により画像化するイメージングプローブの開発を目指す。

#### （2）インビボイメージング技術を活用した創薬・創医療機器開発支援

上記のようにして開発した新規イメージングプローブや既存のイメージングプローブを活用し、MRI（Magnetic Resonance Imaging）やX線CTなどのインビボイメージング技術をPET等と組み合わせて創薬・創医療機器開発を支援するとともに、新しい評価法の開発を目指す。出来るだけ定量的かつ簡便に評価するため、コンピューター支援など工学技術との融合が必要となる。

### 【 主な研究成果 】

#### （1）オキシトシン受容体イメージングプローブの開発

脳内オキシトシン受容体に対する PET 用イメージングプローブの開発を進めている。イメージングプローブは治療薬と異なりイメージングターゲット以外への結合が少ないことで、イメージングターゲットと結合放射能量のコントラストが付いて画像化される。オキシトシン受容体はバソプレシン受容体と相同性が近いことが知られており、高い選択性が求められる。そこで、これまでに報告されているオキシトシン受容体刺激薬の化学構造を参考として、いくつかの候補化合物を選択し非放射性化合物の薬理活性を評価することで化学構造を決定した。PET 用核種である C-11 により放射性標識体を合成し、サルを用いたイメージング研究を実施し、所期の通り高い親和性と選択性を有する最適化合物を得ることに成功した。

#### （2）無麻酔ラット脳機能評価法の確立と糖代謝能の簡便な評価法の開発

動物用 PET 装置を用いてラット脳機能イメージング評価を行うためには通常麻酔下で動物を鎮静させて検討を行う。脳機能によっては麻酔薬の影響を受けることから、無麻酔での実験が望ましいが、負荷を与えることなく無麻酔下での検討を行う事が困難であった。そこで、動物を伸縮性の低いテント生地で覆い、慣れさせることで PET 撮像に必要な 45 分間程度鎮静化させて定量的 PET 脳機能評価をすることができた。さらに、侵襲的な動脈採血をすることなく半定量的脳糖代謝能を評価できる手法を確立した。

#### （3）点鼻による薬物脳内移行量の評価法の確立

脳内へ薬物を移行させるためには血液脳関門を薬物を透過させて脳内へ移行させる方法が一般的であるが、すべての薬物で適用可能なわけではない。そのため、近年では点鼻により脳

脳内へ薬物を移行させる方法が注目されている。そこで、実際に点鼻する手法や部位の影響、脳内移行量を PET を用いて評価する手法を確立した。その結果、臭部領域に選択的に点鼻投与することで、本来血液脳関門を移行しない薬物を脳内へ移行させることができることを示せた。移行可能物質の制限や移行メカニズムについては今後さらに解明する必要がある。

#### 【 今後の展開 】

近年多くの生体内機能や分子のインビボイメージングが可能となっているが、生体の機能や病態理解にはまだまだ多くのイメージング評価が必要であり、そのために必要なイメージングプローブの開発が待たれている。さらにこれらイメージングプローブや他のイメージング技術を用いた生体機能評価法の確立が必要な状況である。合目的な開発が前提であるが、ニーズに応える開発を進めるとともに、新規技術を開発することで新たなニーズを掘り起こすことも期待される。新規技術の開発を推進するとともに、新たな学問領域の掘り起こしを進めていく必要がある。

#### 【 学術論文・著書 】

- 1) Sugi T, Inubushi T, Ohno T, Onishi Y, Isobe T, Shigematsu T, Hanai S, Okada Y, Takahashi R, Tawara Y, Suzuki C, Kanno T, Magata Y, Fujishima I, Yoshikawa E, Ouchi Y. Neural substrates of cough control during coughing. *Sci Rep.* 8;14(1):758, 2024.
- 2) Sasaki K, Fukakusa S, Torikai Y, Suzuki C, Sonohata I, Kawahata T, Magata Y, Kawai K, Haruta S. Effective nose-to-brain drug delivery using a combination system targeting the olfactory region in monkeys. *J Control Release.* 359:384-399, 2023.
- 3) Suzuki C, Sakai T, Magata Y. Reduced P-glycoprotein recognition of a radioiodine-labeled phosphonium cation by stilbenylation for mitochondrial membrane potential based-imaging. *Bioorg Med Chem.* 15;84:117260, 2023.
- 4) Nakahashi S, Imai H, Shimojo N, Magata Y, Einama T, Hayakawa M, Wada T, Morimoto Y, Gando S. Effects of the Prone Position on Regional Neutrophilic Lung Inflammation According to 18F-FDG PET in an Experimental Ventilator-Induced Lung Injury Model. *Shock.* 57(2):298-308, 2022.
- 5) Suzuki M, Katayama T, Suzuki C, Nakajima K, Magata Y, Ogawa M. Uptake of nicotinic acetylcholine receptor imaging agent is reduced in the pro-inflammatory macrophage. *Nucl Med Biol.* 102-103:45-55, 2021.
- 6) Suzuki C, Han S, Kesavamoorthy G, Kosugi M, Araki K, Harada N, Kanazawa M, Tsukada H, Magata Y, Ouchi Y. Differences in in vitro microglial accumulation of the energy metabolism tracers [18F]FDG and [18F]BCPP-EF during LPS- and IL4 stimulation. *Sci Rep.* 11(1):13200, 2021.
- 7) Suzuki C, Kosugi M, Magata Y. Conscious rat PET imaging with soft immobilization for quantitation of brain functions: comprehensive assessment of anesthesia effects on cerebral blood flow and metabolism. *EJNMMI Res.* 11(1):46, 2021. 他6件

#### 【 国際会議発表件数 】

- 1) Chie Suzuki, Kimie Kobayashi, Yasuhiro Magata. Radiosynthesis and preliminary evaluation of a novel PET probe for neuronal complement C3 activation imaging. 25th International Symposium on Radiopharmaceutical Sciences., Hawaii, 2023.5.22-26.
- 2) Chie Suzuki, Mutsumi Kosugi, Kaori Araki, Masahiko Hirata, Takashi Temma, Yasuhiro Magata. Development of a novel Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase (EGFR-TK) PET probe for personalized medicine. 11th China-Japan-Korea Joint Seminar on Radiopharmaceutical Chemistry. (online) 2021.11.12.など 計5件

#### 【 国内学会発表件数 】

- ・ 第 66 回日本脳循環代謝学会学術集会など 計7件

#### 【 招待講演件数 】

- 1) 第 63 回日本核医学会学術総会 (2023. 11. 13)
- 2) 日本分子イメージング学会第 17 回総会・学術集会 (2023. 6. 8)

## 3次元イメージングによる中枢神経血管リモデリング解析、ガイダンス因子による神経病態解明

教授 山岸 覚 (YAMAGISHI Satoru)  
専門分野：中枢神経、神経疾患、3次元イメージング  
e-mail address: yamagish@hama-med.ac.jp  
homepage: <https://www.hama-med.ac.jp/about-us/mechanism-fig/pmperc/impr/optical-neuro/index.html>



### 【 研究室組織 】

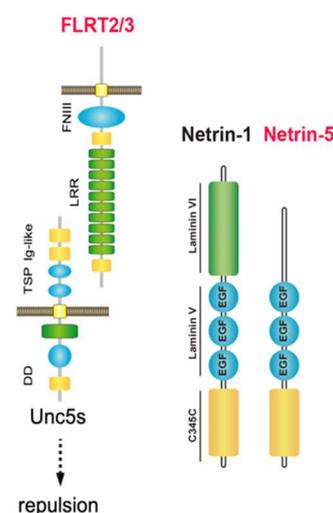
教 員：山岸 覚

### 【 研究目標 】

- (1) 脊髄損傷の病態解明と治療に向けた基礎研究  
脊髄損傷後に形成されるグリア瘢痕や血管のリモデリングに注目し、その分子病態解明や新たな治療法の開発を目指す。
- (2) 神経軸索ガイダンス分子に関する研究  
FLRT ファミリーやその他の神経軸索ガイダンス因子に注目し、脳梗塞や脊髄損傷における機能解明を実施する。
- (3) 自閉症関連遺伝子の研究  
革新的な治療法のない自閉症に対する病態解明を試み、セロトニンに注目した治療法開発につなげる研究を目指す。
- (4) 脳梗塞における病態解析と治療に向けた基礎研究  
脳梗塞や脳損傷時の病態解析やグリア瘢痕形成メカニズムを探り、神経再生を促し病態回復・治療法の開発を目指す。
- (5) 光イメージングを用いた中枢神経における血管・リンパ管研究  
中枢神経系における血管リモデリングやドレナージシステムに注目し、そのメカニズムを明らかにするとともに、ドレナージ不全が病因の1つと考えられているアルツハイマー病などの病態解明・治療法開発を目指す。

### 【 主な研究成果 】

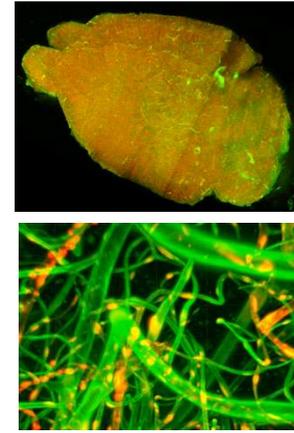
- (1) 神経軸索ガイダンス分子に関する研究  
我々はこれまで、神経軸索ガイダンス分子をキーワードとして神経発生や神経新生、病態に関わる機能を研究してきた。特にFLRT ファミリーがUnc5 受容体に結合し、大脳皮質形成における反発因子としての機能を見出した。最近では、FLRT2 が脊髄損傷におけるグリア瘢痕形成に関わっていること（業績1）、腫瘍形成や転移にも関わっていることも見出し報告した（業績2）。当研究室で見出した分子としては、新規 Netrin ファミリーである Netrin-5 が挙げられる。脳室下帯から生じる神経新生や吻側移動流の形成に関与していることを見出し、以前報告した。
- (2) 神経変性におけるミトコンドリア活性研究  
アミロイド沈着を伴う早期老化マウス（SAMP10 マウス）を用いて脳内ミトコンドリア活性を測定したところ、生後15週齢というまだ比較的若い段階から脳内ミトコンドリア活性が低下していることを見出した。一方で、エネルギー産生に必要なコンポーネントである ATPase の発現レベルは一過的に高くなっていることを見出し、その機能不全が窺えられた（業績3）。



### 【 今後の展開 】

我々は、イメージングを駆使してマクロレベルからミクロレベルまでの解析を実施し、中枢神経系に関連した基礎研究に注力している。特定の遺伝子発現が蛍光で可視化できる遺伝子改変マウスや、血管・リンパ管ネットワークを可視化するマウスを用いて、損傷時における経時的变化を組織学的に解析している。特に、共焦点顕微鏡やライトシート顕微鏡などを用い、透明化組織の3次元イメージングでの解析を得意としている。

3次元イメージング方法の更なる改良やイメージングデータと空間トランスクリプトーム解析を組み合わせ、中枢神経損傷、神経変性疾患や精神疾患の病態解明に迫りたいと思っており、3次元の超微形態観察によるシナプス病変の解明にもチャレンジする。また、これらの疾患に対する新しい治療法開発も目指していく。



### 【 学術論文・著書 】

- 1) Li J, Shinoda Y, Ogawa S, Ikegaya S, Li S, Matsuyama Y, Sato K, Yamagishi S\*: “Expression of FLRT2 in Postnatal Central Nervous System Development and After Spinal Cord Injury”. *Front Mol Neurosci*, 14, 756264, 2021.
- 2) Ando T, Tai-Nagara I, Sugiura Y, Kusumoto D, Okabayashi K, Kido Y, Sato K, Saya H, Navankasattusas S, Li DY, Suematsu M, Kitagawa Y, Seiradake E, Yamagishi S\*, Kubota Y\* (\*contribution equally): “Tumor-specific inter-endothelial adhesion mediated by FLRT2 facilitates cancer aggressiveness.”, *J Clin Invest.*, 132, e153626. 2022.
- 3) Yamagishi S, Iga Y, Ikegaya S, Kakiuchi T, Ohba H, Nishiyama S, Fukomoto D, Kanazawa M, Harada N, Tsukada H, Sato K, Ouchi Y\*. “In vivo alterations of mitochondrial activity and amyloidosis in early-stage senescence-accelerated mice: a positron emission tomography study”. *J Neuroinflammation*, 18, 288, 2021.
- 4) Yamagishi S\*, Bando Y, Sato K: “Involvement of netrins and their receptors in neuronal migration in the cerebral cortex”, *Front Cell Dev Biol*, 8:590009, 2021. 他6件

### 【 国際会議発表件数 】

- 1) Satoru Yamagishi, “Functional analysis of novel axon guidance molecules”, Ringberg meeting, Germany (2023.5.19).
- 2) Satoru Yamagishi, Shuo Li, Juntan Li, Yibo Han, Yashuang Ping, Hideyuki Arima, Kohji Sato, Yukihiro Matsuyama, “Inhibition of glial scar formation after spinal cord injury in Noggin conditional knockout mice and by anti-Noggin antibody treatment” Society for Neuroscience, Washington DC, USA (2023.11.13).

### 【 国内学会発表件数 】

・日本解剖学会、日本脳科学会など 計7件

### 【 招待講演件数 】

- 1) 筑波大学第5回神経科学先端セミナー講師 (2021.11.8)
- 2) FUJITA ブレインサイエンスセミナー講師 (2021.11.11)
- 3) 第15回超領域研究会／第3回静岡県三大学連携シンポジウム (2021.11.19)
- 4) 浜松医科大学大学院講義「光量子技術と抗加齢医学」講師 (2023.1.18)
- 5) 浜松医科シンポジウム (2023.3.1)
- 6) The 20th Kyungpook-Hamamatsu Joint Symposium, Plenary lecture, Daegu, Korea (2023.9.12)
- 7) Fujita International Symposium on Brain Science 2023 (2023.11.26)
- 8) 藤田医科大学地域中核・特色ある研究大学合同シンポジウム (2024.2.22)

## 電子線励起アシスト超解像顕微鏡の開発

教授 居波 渉 (INAMI Wataru)  
専門分野： 光応用計測、顕微計測  
e-mail address: inami.wataru@shizuoka.ac.jp



### 【 研究室組織 】

教 員：居波 渉、川田 善正(大学院工学領域教授)、中村 篤志(大学院工学領域准教授)  
博士課程： 2023 年度 D2 (1名)

### 【 研究目標 】

我々の研究目標は、超高分解能な顕微鏡を開発することである。そして、細胞の分子、たんぱく質、イオンなどを、時間的・空間的に観察し、生体機能の解明に貢献する。また、細胞を収束電子線で刺激し、細胞を制御する手法を開発する。当面の研究目標を以下に列記する。

- (1) 電子線励起アシスト顕微鏡の蛍光薄膜の発光強度の増強
- (2) 電子線励起アシスト顕微鏡のラマン分光へ応用
- (3) 電子線による細胞刺激法の開発
- (4) 高空間分解能イオン顕微鏡の開発

### 【 主な研究成果 】

#### (1) 高空間分解能イオン顕微鏡の開発

細胞内外のイオン濃度は、電気化学的勾配を形成し、神経信号伝達、筋肉の収縮、物質の輸送などにおいて重要な役割を果たす。そのため本顕微鏡によりイオン濃度分布測定することで、医療、生物工学、神経科学などを発展させることができる。ここでは、数ナノメートルに収束した電子線で局所領域のイオン濃度を測定する。SiN/SiO<sub>2</sub>/Si 構造のイオンセンサー基板を作製した。空乏状態のイオンセンサー基板上にイオンが結合することで、空乏層の厚みが増加する。電子線を照射し発生した電流を測定することで空乏層の厚みの変化を測定する。これより、イオン濃度を測定する。電子線を2次元に走査することでイオン濃度分布像を得る。

#### (2) 電子線励起アシスト顕微鏡における蛍光薄膜の発光強度の増強

電子線励起アシスト超解像顕微鏡で用いる極薄蛍光体薄膜の発光強度は、画像の取得速度や信号雑音比の向上などにおいて重要である。今回は蛍光薄膜に金属ナノ粒子を導入することで高輝度化を目指した。金属ナノ粒子のプラズモン共鳴により、発光強度が増強する可能性がある。原子層堆積法 (ALD) と真空蒸着法を用いて、Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>/ZnO/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> のヘテロ構造に金属ナノ粒子を加えた。ZnO は電子線照射により明るく発光する層である。Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 層に Ag ナノ粒子を組み込むと、積分 CL 強度が約 20 倍増加した。

### 【 今後の展開 】

高空間分解能イオン顕微鏡の開発に関しては、生細胞のイオン濃度分布の測定を行い、問題点

を明らかにし、装置を改良する。さらに、高い空間分解能を得るために、SiN/SiO<sub>2</sub>/Si 構造のイオンセンサー基板の Si 層をより薄くする。Si 層を薄くすることで、Si 層内での電子線スポットサイズの増大による空間分解能が低下を防ぐことができる。

電子線励起アシスト顕微鏡において更なる高い空間分解能と高い発光強度を実現するため、導入する金属ナノ粒子のサイズや分散度を検討し、最適な値を導く。そして、高分解能、高感度、高フレームレートの超解像顕微鏡を実現する。また、超解像ラマン顕微鏡への応用も行う。

#### 【 学術論文・著書 】

- 1) Maciej Kretkowski, Junya Katai, Hiroyuki Futamata, Wataru Inami, Yoshimasa Kawata, "Vacuum Gripper-Based Practical Method of Gentle Deposition of Living Cells and Its Filter Substrates onto SiN Films for Electron Beam Irradiation Experiments," Recent Advances in Technology Research and Education, pp. 185-193 (2024). 査読あり
- 2) Kei Hosomi, Wataru Inami, Yoshimasa Kawata, "Surface morphologies, chemical compositions and luminescent properties of ZnO thin films flattened by ion milling procedure," Results in Surfaces and Interfaces, Vol.11, 100105, (2023). 査読あり
- 3) Hikaru Fujiwara, Ryosuke Norizuki, Sota Miura, Sho Kano, Teruya Tanaka, Wataru Inami, Yoshimasa Kawata, Takumi Chikada, "The effects of heavy-ion irradiation on electrical properties and hydrogen isotope permeation behavior of ceramic coatings," Fusion Engineering and Design, Vol. 19, 113509, (2023). 査読あり

#### 【 特許等 】

- 1) 紫外線検出器, 小野 篤史, 川田 善正, 居波 涉, 特願 2023-192445, 2023 年 11 月

#### 【 国際会議発表件数 】

- 1) W. Inami, S. Shimmura, K. Nii and Y. Kawata, "Observation of metabolic acidification of Escherichia coli by electron-beam addressable potentiometric sensor," Focus on microscopy 2024, (2024.3.24-27).  
など 計 14 件

#### 【 国内学会発表件数 】

応用物理学会、日本光学会年次学術講演会、レーザー学会学術講演会、など計 17 件

#### 【招待講演件数】

- 1) 2023 年 日本表面真空学会学術講演会 (2023. 11. 1)

## 表面波を用いたセンサ・アクチュエータの研究



教授 近藤 淳 (KONDOH Jun)

専門分野： 表面波動エレクトロニクス、超音波工学、センサ工学

e-mail address: kondoh.jun@shizuoka.ac.jp

homepage: <https://www.shizuoka.ac.jp/kondoh-lab/>

### 【 研究室組織 】

教 員：近藤 淳

博士課程：鄭家亘 創造 D2 (1名)

### 【 研究目標 】

我々の研究室では「新しいイノベーションを創造し、その研究成果の社会への還元すること」を目的とし、これを実現するために「1、研究成果の実用化、2、新しい機能素子の開発」を目標として研究活動を行っている。1はこれまで得られた成果の実用化であり、現在の研究テーマでは弾性表面波 (SAW) センサを用いた液体の濃度計測法の開発が相当する。2はこれまでに研究室で培われてきた様々な技術を基に新しい機能素子を開発することである。具体的には、一つの基板上に液滴搬送・混合・温度制御・計測を集積化したマイクロ流体システム、局在表面プラズモンセンサ (LSPR)、ワイヤレス弾性表面波センサおよび電界と弾性波の相互作用の研究である。

### 【 主な研究成果 】

- (1) 弾性表面波 (SAW) デバイス上に作成した局在表面プラズモン共鳴 (LSPR) センサへ与える音響流の影響について検討した。その結果、キャビテーションによる気泡生成が LSPR センサ応答の不安定性の原因である事を明らかにした。また、この対策は脱気水の使用や溶存空気が少ない 40 度に保った水を利用すればいいことを明らかにした。
- (2) SAW デバイスとジオホンを組み合わせて両端固定梁の損傷有無評価に畳み込みニューラルネットワーク (CNN) の適用を試みた。測定結果から抽出した周波数に対する時間応答を 1 次元画像データとして取り扱う事により CNN により高正解率で損傷の有無を評価できることを明らかにした。しかし、教師あり機械学習である CNN を用いる場合、教師データが必要となる。しかし、すべての橋梁に対して健全な状態の教師データを取得することは困難である。このため、実応用のためには教師なし機械学習の方が適していると考えている。
- (3) SAW デバイスの高性能化のため、圧電結晶と圧電結晶を接合した構造や、圧電結晶と絶縁体の接合構造の研究・開発が盛んである。フィルタ等への応用を目的として研究が進められているこれらの接合構造がセンサに対しても有効かどうかを調べるため有限要素法解析を行った。36YX-LiTaO<sub>3</sub> と 36Y90X-Quartz をそれぞれセンサ基板として用いると、前者はセンサ上の電氣的特性変化に対して、後者はセンサ上への質量負荷に対して高感度となる。この両者を接合した 36YX-LiTaO<sub>3</sub>/36Y90X-Quartz 構造は、Quartz と同等の質量負荷効果に対する感度を

もち、かつ電气的特性変化に対して最も高感度となることを明らかにすることができた。

(4) SAW センサの小型測定装置開発として、これまで発振回路を用いた発振周波数法、位相と振幅測定用 IC チップを用いた方法など様々試してきた。一方、近年、安価な小型ベクトルネットワークアナライザ(VNA)が市販されている。そこで、小型 VNA が SAW センサ応答評価に利用できるか検証した。測定結果を数値解析解と比較することにより、小型 VNA が測定に利用できることを明らかにした。

(5) LSPR センサのための金微粒子作製方法として従来の熱アニーリングと急冷法に加えて、高出力レーザーダイオードによるレーザーアニーリングを試みた。その結果、良好な金微粒子が作製できることが分かった。

#### 【学術論文】

1. Teguh Firmansyah, Supriyanto Praptodiyono, Imamul Muttakin, Ken Paramayudha, Syah Alam, Teguh Handoyo, Dian Rusdiyanto, Mudrik Alaydrus, Habib Nurseha Anggradinata, Tomy Abuzairi, Gunawan Wibisono, and Jun Kondoh, “Multifunctional Glass Microfluidic Microwave Sensor Attenuator for Detection of Permittivity and Conductivity with Device Protection,” IEEE Sensors J., vol. 24, pp. 4574-4585 (2024).
2. Teguh Handoyo, Teguh Firmansyah, Jun Kondoh, “The quality factor enhancement on gold nanoparticles film for localized surface plasmonic resonance chip sensor,” e-Prime - Advances in Electrical Engineering, Electronics and Energy, vol. 7, 100466 (2023).
3. Teguh Firmansyah, Supriyanto Praptodiyono, Jaka Permana, Syah Alam, Toto Supriyanto, Ken Paramayudha, Yuyu Wahyu, Mudrik Alaydrus, Jun Kondoh, “Modeling of quasi-tapered microstrip antenna based on expansion-exponential tapered method and its application for wideband MIMO structure,” Int. J. Electron. Commun. (AEÜ), vol. 169, 154745 (2023).
4. Chia-Hsuan Cheng, Hiromi Yatsuda, Mikihiko Goto, Jun Kondoh, Szu-Heng Liu and, Robert Y. L. Wang, “Application of Shear Horizontal Surface Acoustic Wave (SH-SAW) Immunosensor in Point-of-Care Diagnosis,” biosensors, vol. 13, No. 6, 605 (2023).

#### 【国際会議発表件数】

・ Joint Conference of the IEEE International Frequency Control Symposium and the European Frequency and Time Forum, held with ATF, the Asia-Pacific Workshop on Time and Frequency など計 13 件

#### 【国内学会発表件数】

・ The 44th Symposium on Ultrasonic Electronics など計 16 件

## テラヘルツレーザー分光スペクトル測定とその応用



教授 佐々木 哲朗 (SASAKI Tetsuo)  
専門分野： 分光計測、結晶成長、製剤、半導体工学  
e-mail address: sasaki.tetsuo@shizuoka.ac.jp  
homepage: <http://www.rie.shizuoka.ac.jp/~thz/>

### 【 研究室組織 】

教 員：佐々木 哲朗、大塚 誠（電子工学研究所特任教授）  
研究員：小林 祥子（電子工学研究所研究補佐員）  
博士課程：2021年度 D3（1名）  
            2022年度 D1（1名）  
            2023年度 D2（1名）

### 【 研究目標 】

高強度・簡便・安価なテラヘルツレーザー光源を実現し、分光スペクトル測定や分光イメージング測定による医薬品検査装置や病理診断装置等への展開を目指す。特に、高い周波数精度と分解能を持つテラヘルツレーザー分光スペクトル測定を用いて、有機・無機分子結晶の成分分析、結晶形識別、結晶性評価や分子振動解析ツール、更に廃棄プラスチックの高度識別等に用いる。

### 【 主な研究成果 】

#### （1）医薬品中微量不純物定量評価法の開発と製造プロセスモニタリングツールへの応用

高い周波数精度を持つテラヘルツレーザー分光測定装置を粉末医薬品結晶に適用し、不純物が混入する際の分光スペクトル吸収線の周波数シフトを精密に計測することで、ppm オーダーで定量することができることを示した。この装置を用いて、固体中でQ値が1,000を超える非常に鋭い吸収線を検出し、非常に高感度性能を示す共振センサとして利用することで、従来法では検出が難しかった構造異性体や光学異性体などの微量混入不純物の検出に対する有用性を実証し、医薬品製造におけるPATモニタリングツールとして期待できることを示した。

#### （2）テラヘルツデータベースの公開とテラヘルツ帯分子振動帰属解明

テラヘルツ分光測定を医薬品検査等に実用する際に必須となるスペクトルデータベースを構築した (<https://rie.shizuoka.ac.jp/~thz/database/>)。現在までに公開されているデータ数は700種類を超えた。このデータベースは室温から低温までの温度依存性スペクトルが含まれているので、絶対零度で計算される量子力学計算の結果と照合して分子振動帰属解明に有用である。今年度は特にXRDでは識別が難しい結晶中のフッ素原子と水酸基の識別に成功した。

#### （3）廃棄プラスチックの高度識別

世界的に問題となっている廃棄プラスチックの処分について、識別の精度を上げてリサイクルすることが求められている。紫外・可視、近赤外、中赤外、遠赤外及びテラヘルツ周波数帯域における超広帯域分光測定を実施し、高精度・迅速識別を実現できる周波数帯域を見出した。今後この周波数帯域分光測定を利用した分別装置を開発し、廃棄物処理現場において利用できるシステムを開発する。

#### 【 今後の展開 】

有機分子・無機分子結晶の高精度評価装置を独自に構築し、新規的計測法の発明・開発を進めてきた。今後はこれらの装置及び手法について、主に医薬分野での実用化を進めると共に、結晶成長技術にフィードバックして完全結晶を実現し、有機半導体等の分野でも応用展開を図る。

#### 【 学術論文・著書 】

- 1) Chunjie Shen, Feng Zhang, Tetsuo Sasaki, Chaolu Eerdun, Michitoshi Hayashi, Houng-wei Wang, Keisuke Tominaga, Miriding Mutailipu and Shilie Pan, "Where do the Fluorine Atoms Go in the Inorganic-oxide Fluorinations? A Fluorooxoborate Illustration under the Terahertz Light", *Angewandte Chemie International Edition*, 63, (2024) e202319121.
- 2) Makoto Otsuka, Tokiro Ogata, Yusuke Hattori & Tetsuo Sasaki, "Evaluation of the effect of granule size of raw tableting materials on critical quality attributes of tablets during the continuous tablet manufacturing process using near-infrared spectroscopy", *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 49 (2023) p. 692-702.
- 3) Yuta Otsuka, Besim Ben-Nissan, Hiroshi Kono, Tetsuo Sasaki, Masafumi Kikuchi, "Mechanochemical synthesis and characterization of strontium substituted apatite for biomedical application", *Open Ceramics*, 16 (2023) 100459.

ほか 1 件

#### 【 著書・解説・特集等 】

- 1) 田邊匡生、佐々木哲朗、劉庭秀、眞子岳、大窪和明、「プラスチックのリサイクルと再生材の改質技術」第 3 章, 第 2 節「廃プラスチックの識別、選別技術」技術情報協会, ISBN : 978-4-86798-010-1.
- 2) 佐々木哲朗、田邊匡生、劉庭秀、眞子岳、大窪和明、「リサイクル材・バイオマス複合プラスチックの技術と仕組」第 2 章, 第 2 節「テラヘルツ波を用いた廃プラスチック識別」, サイエンス & テクノロジー (S&T) , ISBN : 978-4-907002-99-2.
- 3) 佐々木哲朗、田邊匡生、劉庭秀、眞子岳、大窪和明「テラヘルツ波による廃プラスチック高度識別装置の開発」、オプトロニクス、2023 年 6 月号 p. 89-93.

ほか 1 件

#### 【 国際会議発表件数 】

- 1) (Invited)Tetsuo Sasaki, Tomoaki Sakamoto, Makoto Otsuka, "Terahertz laser spectrometer and its applications", JSPS Core-to-Core Program First Symposium of "Asian Research Network for Terahertz Molecular Science", Takigawa Memorial Hall, Kobe University, Kobe, Japan, March 14 - 16, 2024

ほか 1 0 件

#### 【 国内学会発表件数 】

- 1) (招待) 佐々木哲朗「プラスチックリサイクルに必要な添加剤識別」日本金属学会研究会、マテリアルリサイクルを加速する材料科学の課題、2023 年 6 月 30 日 (金)、仙台国際センター

ほか 2 3 件

## 近赤外分光法による光生体計測

教授 庭山 雅嗣 (NIWAYAMA Masatsugu)  
専門分野： 生体医工学、光生体計測、近赤外分光法  
e-mail address: niwayama.masatsugu@shizuoka.ac.jp  
homepage: <https://wpp.shizuoka.ac.jp/niwayama/>



### 【 研究室組織 】

教 員：庭山 雅嗣

### 【 研究目標 】

我々は、近赤外分光法を用いた光生体計測技術・治療技術の基礎から応用までの研究を行なっている。医療や生理学研究の現場でのニーズに基づいて、演算法や装置を新たに開発し、幅広く適用できるようにしながら、「正確度」と「利便性」、「安全性」を向上させることを主要な研究目標としている。

- (1) 組織オキシメータ等の光吸収体濃度計測の高精度化と実用化
- (2) 超小型プローブによる多様な光計測法の開発
- (3) 光免疫治療の安全性に関わる研究
- (4) パルス光での治療やイメージングの安全性や効果の研究

### 【 主な研究成果 】

#### (1) 超小型組織オキシメータの開発と実用化

定量性、携帯性、利便性の良い近赤外分光組織酸素計測装置を企業及び浜松医大と連携して開発した。AMED 事業では腸組織、文科省エコシステム事業では胃組織を対象とした実用化研究を推進し、そのフォローアップやさらなる高度化を進めている。プロトタイプ機の試作、ファントム実験での検証、誤差要因に関する光伝播解析を行い、高精度化につながるアルゴリズムの検討を行い、皮膚に関する定量精度の向上を達成することができた。

#### (2) 光免疫治療における光熱動態解析と安全性の検討

光免疫治療では抗体付色素を癌組織と結合させ、近赤外光を照射することで癌細胞膜だけを選択的に破壊する手法であるが数十 mW レベルのレーザーを用いるため、より安全な治療法へと発展させるために低温熱傷などの危険性を定量的に明らかにする必要がある。また、より効果的な照射法で効率が良く患者負担の少ない手法も必要とされる。そこで、我々は光伝播解析により微小領域ごとの熱吸収エネルギーを詳細に検討できるソフトウェアを開発し、複雑な生体モデルにおける各領域の熱的影響を解析した。それらの結果から、限界となる深さやより深部の癌組織をターゲットとするための条件を検討した。これらの解析は安全で効果的な治療条件を明らかにして新たな照射法を開発するうえで有用な知見となりうる。

#### (3) 低出力レーザー治療・光イメージングにおける光熱動態解析と安全性の検討

低出力レーザー治療や光イメージングにおいて、比較的強い強度のパルス光が用いられ、より効果的な治療や深部のイメージングを行う場合に安全性と効果の両立が求められている。そこで、多様なモデルでの光熱動態解析と模擬実験を行った。表皮における吸収と温度上昇が顕著であったが、表皮からの熱拡散と血液の吸収によって真皮深部も熱傷に注意する必要があることが示され、瘡蓋がある場合には特に温度上昇が大きいことも明らかになった。

### 【 今後の展開 】

我々は上記のように光生体計測・治療技術の基礎研究から応用・実用化まで行っており、医大と企業の協力を得て、医療機器の開発を継続している。今後いくつかの国の事業や多施設共同研究を進めるとともにそこから明らかになる問題点の工学的解決にも注力する。また、科研費の研究を含む基礎研究に関して新たな手法開発と高精度化、利便性向上を重点的に推し進め、医学・生理学面でのニーズを意識しながら健康管理や診断・治療に役立つ手法を確立していきたい。

### 【 学術論文 】

- 1) D. X. Lioe, Y. Fukushi, M. Hakamata, M. Niwayama, K. Mars, K. Yasutomi, K. Kagawa, S. Yamamoto, S. Kawahito, “A CMOS Lock-In Pixel Image Sensor With Multisimultaneous Gate for Time-Resolved Near-Infrared Spectroscopy”, IEEE Transactions on Electron Devices, 1-7 (2023)
- 2) K. Mizukoshi, Y. Hamanaka, M. Niwayama, “Investigation of oxygen saturation in regions of skin by near infrared spectroscopy”, Skin Research and Technology, 28, 5, 695-702 (2022)
- 3) N. Unno, K. Inuzuka, N. Yamamoto, M. Sano, K. Katahashi, T. Kayama, T. Yata, Y. Yamanaka, H. Tsuyuki, Y. Endo, N. Ishikawa, E. Naruse, M. Niwayama, H. Takeuchi, “The Patency of Tibial/Peroneal Arteries Affects the Increment of Regional Tissue Saturation of Oxygen in Each Angiosome after Supercial Femoral Artery Revascularization”, Annals of Vascular Diseases, Vol. 15, No. 1, pp. 14-21 (2022)
- 4) M. Niwayama and N. Unno, “Tissue Oximeter with Selectable Measurement Depth Using Spatially Resolved Near-Infrared Spectroscopy,” Sensors, Vol. 21, No. 16, pp. 5573 01–11 (2021)
- 5) S. Takagi, R. Kime, N. Murase, M. Niwayama, S. Sakamoto, and T. Katsumura, “Skeletal Muscle Deoxygenation and Its Relationship to Aerobic Capacity During Early and Late Stages of Aging,” Advances in experimental medicine and biology, Vol. 1269, pp. 77–82 (2021)
- 6) N. Unno, K. Inuzuka, M. Sano, M. Niwayama, E. Naruse, and H. Takeuchi, “Real-time Assessment of Tissue Oxygenation in Each Angiosome During Endovascular Therapy for Chronic Limb-threatening Ischemia Patients Using a Novel Oximeter TOE-20,” Journal of Vascular Surgery Cases and Innovative Techniques, Vol. 21, pp. 00129:1–5 (2021)

### 【 著書 】

- 1) M. Niwayama, Biomedical Engineering, Jenny Stanford Publishing, Chapter 8, pp. 133–149 (2021), ISBN: 9789814877633

### 【 国際会議発表件数 】

- 1) H. Nakata, M. Niwayama, “Photothermal analysis and monitoring method in low-level near-infrared light therapy,” Inter-academia 2023 (Hamamatsu, 2023.9.28)
  - 2) K. Yamashita, M. Niwayama, “Photothermal dynamics analysis of layered tissues for bioimaging using high-intensity pulsed light,” Inter-academia 2023 (Hamamatsu, 2023.9.28)
- など 計 3 件

### 【 国内学会発表件数 】

・ Opics & Photonics Japan、医用近赤外線分光法研究会など 計 16 件

### 【 招待講演件数 】

- 1) 第 25 回日本光脳機能イメージング学会学術集会 (2024. 3. 2)
- 2) 第 31 回日本赤外線学会研究発表会 (2022. 11. 7)

## 計算イメージング・三次元計測

准教授 臼杵 深 (USUKI Shin)  
専門分野： 光工学、計測情報処理  
e-mail address: usuki@shizuoka.ac.jp  
homepage: <https://mc2-lab.com/profile/usuki/>



### 【 研究室組織 】

教 員：臼杵 深

### 【 研究目標 】

計算イメージング技術の一つであるライトフィールドと三次元構造化照明による超解像技術を高度に融合することによって、全く新しい三次元光学顕微鏡を開発し、マイクロ加工、リソグラフィ、3D プリンタ等により生産された超精密部品の立体形状を高速かつ高い空間分解能で計測するための基盤技術を確立することを目標とする。本研究により、次世代の超精密部品の生産加工現場において、ナノ・マイクロ形状モデルを高速に生成することが可能となるため、外観検査や欠陥検査と共に計算機シミュレーションによるインライン機能評価が実現する。

### 【 主な研究成果 】

#### (1) 画素ずらしに基づいたライトフィールド顕微鏡の高分解能化

生物試料の三次元計測のために、画素ずらしに基づいたライトフィールド顕微鏡の高分解能化を行った。一方で画素ずらし回数が増えることによりモーションアーティファクトの影響が大きくなることが確認された。そこで、画素ずらし回数（画像枚数）と空間分解能の関係を調査して画素ずらし回数の最適化を行った。また、線虫 *C. elegans* の蛍光ライトフィールド顕微鏡観察を行い、高分解能化により神経細胞をより鮮明にとらえることができた。

#### (2) 結像型-非結像型複合ライトフィールドイメージングシステムの開発

神経細胞の三次元計測のために、ライトフィールド顕微鏡の高分解能化について研究開発を行った。ライトフィールド顕微鏡はマイクロレンズアレイとイメージセンサの配置関係を変えることによって三次元計測における空間分解能と被写界深度を調整することができる。本研究では非結像型で被写界深度特化型の 1f システムと結像型で空間分解能特化型の ba システムを組み合わせた複合システムの開発を行った。本システムにより線虫 *C. elegans* の神経細胞の三次元計測に最適化した空間分解能 3 $\mu$ m および被写界深度 50 $\mu$ m を同時に実現した。

#### (3) ライトフィールド顕微鏡と構造化照明顕微法の組み合わせ

構造化照明顕微法をライトフィールド顕微鏡に導入することで、たった1度の超解像化によって3次元情報を超解像化する手法について検討した。シミュレーションにより50倍0.42開口数の対物レンズ、直径0.3 $\mu$ m粒子に対して構造化照明顕微法を導入するのが超解像化において最も効果が表れることを示し、実際の実験環境でも超解像化を確認した。マイクロレンズイメージの超解像化では、線虫のシナプスを想定した直径0.2 $\mu$ m粒子の観察において、超解像前では分離不可能であった2粒子を超解像によって分離することに成功した。また、物体深度40 $\mu$ mから80 $\mu$ mの範囲において、各セクションで直径1 $\mu$ mの蛍光粒子の半値幅計測を行った結果、すべてのセクションで分解能の向上を確認した。

#### 【 今後の展開 】

光パターンニング手法は例えば、光加工分野においてはフォトリソグラフィーやレーザー微細加工、光計測分野においてはパターン投影法や構造化照明顕微法、光操作分野では光ピンセットやオプトジェネティクス、といったように様々な最先端光分野で利用可能である。ただし、一般的には分解能（パターンニング性能）とスピード（パターンニング効率）がトレードオフの関係となっており、新規光パターンニング技術開発が急務である。そこで本研究では、高速かつ高分解能な光パターンニングを実現するための近接場位相共役レンズの開発に取り組む。

#### 【 学術論文・著書 】

- 1) Jun Ito and Shin Usuki, Measurement and Control of Body Pressure Towards Smart Bed System, International Journal of Automation Technology, Vol.18, No.1, pp.104-111, 2024.  
<https://doi.org/10.20965/ijat.2024.p0104>
- 2) 臼杵深, 三次元顕微計測に基づいたマイクロ形状モデリング, 光学, Vol. 51, No. 12, pp. 512-516, 2022.  
他 7 件

#### 【 国際会議発表件数 】

- 1) Keichi Kuwae, Shin Usuki, Tadatashi Sekine and Kenjiro T. Miura, Super-resolution and Optical Phase Retrieval using Ptychographic Structured Illumination Microscopy, THE 15th INTERNATIONAL SYMPOSIUM OF MEASUREMENT TECHNOLOGY AND INTELLIGENT INSTRUMENTS, 2023.
- 2) Reiji Yagi, Shin Usuki, Kenjiro T. Miura, Tadatashi Sekine, Takuma Sugi, A new light-field microscope system for high-resolution 3D bio-imaging, The 9th International Conference of Asian Society for Precision Engineering and Nanotechnology (ASPEN 2022), 2022.など 計 10 件

#### 【 国内学会発表件数 】

- ・ 精密工学会学術講演会など 計 37 件

## ヒトの生理機能の計測・解析

講師 沖田 善光 (OKITA Yoshimitsu)  
専門分野： 生体医工学、生理人類学  
e-mail address: okita.yoshimitsu@shizuoka.ac.jp



### 【 研究室組織 】

教 員：沖田 善光  
博士課程：D1（3名）

### 【 研究目標 】

当研究室では、ヒトの生理機能に関する計測システムの構築から解析ソフトの開発まで行い、現在、その計測・解析システムを用いて機能性食品などのヒトによる生理機能の評価研究を行っている。今後、あらゆる産業(例えば、ストレスを低減するための装置の開発等)から医学診断の広い範囲にわたり応用できるヒトの計測・解析システムの開発研究を進める。当面の研究目標を以下に列記する。

- (1) 機能性食品によるヒトの生理機能の計測・解析システムに関する基礎的研究
- (2) 機能性食品によるヒトのストレス計測・解析に関する研究
- (3) 脳のワーキングメモリーに関する基礎的研究
- (4) 疲労からくるストレス計測・解析に関する研究

### 【 主な研究成果 】

#### (1) LSTM ニューラルネットワークを用いた機能性食品摂取前後の脳波における眼球アーチファクト低減法の検討

近年、脳波を用いて GABA 等の機能性食品の中枢神経活動への影響が報告されている。脳波を使用した研究では、体動、眼球運動等の生体信号のアーチファクトを低減するさまざまな手法が報告されている。機能性食品に含まれる微量な成分を調べるには、それらの影響を除去する必要がある。本研究では、LSTM ニューラルネットワーク(LSTMN)を用いて脳波から眼球アーチファクトを低減するように学習させ、その学習させた LSTMN を用いて、GABA 摂取前後の眼球アーチファクトの低減効果を検討した。その結果、時間の特徴での学習では、全ての信号対雑音比で約 2 倍のノイズ低減を示した。さらに、時間一周波数の特徴での学習(STFT)では、時間の特徴での学習と比べて約 10 %のノイズ低減の向上を示した。LSTMN を用いて、GABA 摂取前後の脳波の眼球アーチファクトを低減可能であることが示唆された。

### 【 今後の展開 】

当研究室では、上記のようにヒトの生理機能の計測・解析ソフトの開発を行い、新しい分子生物学的な測定手法を取り入れて、機能性食品によるヒトのミクロな生理機能(リン脂質、DNA レベルの損傷、抗酸化作用の測定等)とマクロな生理機能(中枢神経系・自律神経系の測定などによる脳波、心拍変動性、脈波伝播時間、血圧等)を統合して評価できる研究を目指している。当面の今後の研

究展開としては、固相酵素免疫検定法（ELISA 法: Enzyme-linked immuno-sorbent assay）などの測定方法及びヒトの SNPs による分析方法を組み合わせるリアルタイムにヒトの生理機能の計測・解析を行う計画である。

【 国際・国内学会発表件数 】

- ・ 日本栄養・食糧学会            3 件
- ・ 日本心身医学会                2 件
- ・ 日本デジタルゲーム学会       1 件

## 虚血性中枢神経障害防止に資する術中モニタリング法の開発



教授 椎谷 紀彦 (SHIYA Norihiko)

専門分野： 心臓血管外科学

### 【 研究室組織 】

教 員：椎谷 紀彦

博士課程：2022 年度 D3 (1 名)

2023 年度 D3 (1 名)

### 【 研究目標 】

心臓大血管外科手術に伴う虚血性脳・脊髄障害は、患者の生活の質のみならず、生命予後も悪化させる重篤な合併症である。臨床的には、その解決を目指して、近赤外分光法を用いる脳局所酸素飽和度モニターや、神経電気生理学的モニタリングが広く行われている。しかし脊髄虚血の分野では、近赤外分光法による脊髄酸素飽和度の直接モニタリングは、脊髄の解剖学的特性から限界を有する。また、神経電気生理学的な脊髄虚血障害のモニタリング法としては、経頭蓋電気刺激による運動誘発電位が普及しているが、偽陽性が多く、麻酔法や環境に影響されるなどの問題点を有する。本研究では、これらの問題を解決しうる新しいモニタリング法を確立することを目標とする。

具体的には、現在までに以下の研究に取り組んでいる。

- (1) 経食道脊髄電気刺激による運動誘発電位モニタリング法の確立
- (2) 脊髄側副血流量と相関するとされる脊柱起立筋酸素飽和度の近赤外分光法によるモニタリング法の確立
- (3) 神経電気生理学的なモニタリングと近赤外分光法による脊柱起立筋酸素飽和度の比較

### 【 主な研究成果 】

#### (1) 経食道脊髄電気刺激による運動誘発電位モニタリング法の確立

神経電気生理学的な脊髄虚血モニタリング法として最も汎用されている、経頭蓋電気刺激による運動誘発電位は、感受性と反応速度に優れるが、外的因子の影響を強く受けるため特異性が低い。これを解決するため、脳内シナプスを介さずに運動路を刺激できる経食道脊髄電気刺激法を着想した。まず動物実験でその実現可能性・安全性・経頭蓋刺激と比較しての麻酔薬耐性を検討した(欧州心臓胸部外科学会 2014 Hans Borst award 受賞、EJCTS 2015 掲載)。さらに、脊髄虚血モデルにおいて、経頭蓋刺激より反応が迅速、かつ特異性が高い事を示したが、上肢運動が過大である問題点も指摘した(米国胸部外科学会 2015、JTCVS 2016 掲載)。この問題点を解決するため、それまでの食道単極刺激から、双極刺激へ変更し、胸髄刺激が可能であることを示した(米国胸部外科学会 2017、JTCVS techniques 2020 掲載)。これらの成果をもとに、臨床研究を実施し、特異性が経頭蓋刺激より良好であることを臨床例でも確認した(欧州心臓胸部外科学会 2019、EJCTS 2020 掲載)。現在、AEDのご支援を得て、医師主導治験を実施中である。

#### (2) 脊髄側副血流量の指標としての脊柱起立筋酸素飽和度の近赤外分光法によるモニタリング法の確立

脊髄酸素飽和度を経皮的に近赤外分光法を用いてモニタリングする試みは、2000年代中ごろから行われてきた。しかし、脊柱管内に体軸に沿って細長く存在するという、脊髄の解剖学的特性から、本当に脊髄酸素飽和度をモニタリングできているのか否かが確認できないという問

題点を有し、普及しなかった。近年、虚血性脊髄障害防止における側副血流維持の重要性が再認識され、脊柱起立筋は、側副血流の重要な供給源であるとの理解が広まった。これに伴い、近赤外分光法で確実に評価可能な、脊髄起立筋の酸素飽和度をモニタリングする試みが行われている。しかし、近赤外分光法では絶対値での評価は困難であり、その変化をどのように解釈するのかは全く不明である。そこで、臨床経験を蓄積するため、多施設共同研究を開始した。現在、症例エントリー中である。

### (3) 神経電気生理学的なモニタリングと近赤外分光法による脊柱起立筋酸素飽和度の比較

(2)の研究では、近赤外分光法のデータと神経学的予後との相関を見るしか評価法がないため、脊髄障害発生率(数%)に応じた多数の症例が必要である。一方で、運動誘発電位モニタリング結果との比較検討では、両者のリアルタイムの変化の相関を見ることで、より少ない症例でも知見を得ることが可能である。こちらは多施設共同研究と並行して、認可医療機器を用いた結果の後方視的観察研究として実施中である。

#### 【今後の展開】

- (1)に関しては、医師主導治験を実施中である。
- (2)に関しては、医師主導多施設共同臨床試験を継続する。
- (3)に関しては、認可医療機器を用いる観察研究を継続中である。

#### 【学術論文・著書】

- 1) Tsuda K, Washiyama N, Hirano M, Shiyya N. A simple method of functional posterior leaflet height reduction with the loop technique to avoid systolic anterior motion. JTCVS Tech. 2023 Oct 18;22:197-199.
- 2) Shiyya N, Washiyama N, Takahashi D, Tsuda K, Ohashi Y, Natsume K. Internal circular suture annuloplasty for aortic valve repair. Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2024 Mar;72(3):202-205.
- 3) Ogino H, Iida O, Akutsu K, Chiba Y, Hayashi H, Ishibashi-Ueda H, Kaji S, Kato M, Komori K, Matsuda H, Minatoya K, Morisaki H, Ohki T, Saiki Y, Shigematsu K, Shiyya N, Shimizu H, Azuma N, Higami H, Ichihashi S, Iwahashi T, Kamiya K, Katsumata T, Kawaharada N, Kinoshita Y, Matsumoto T, Miyamoto S, Morisaki T, Morota T, Nanto K, Nishibe T, Okada K, Orihashi K, Tazaki J, Toma M, Tsukube T, Uchida K, Ueda T, Usui A, Yamanaka K, Yamauchi H, Yoshioka K, Kimura T, Miyata T, Okita Y, Ono M, Ueda Y; Japanese Circulation Society, the Japanese Society for Cardiovascular Surgery, the Japanese Association for Thoracic Surgery and the Japanese Society for Vascular Surgery Joint Working Group. JCS/JSCVS/JATS/JSVS 2020 Guideline on Diagnosis and Treatment of Aortic Aneurysm and Aortic Dissection. Circ J. 2023 Sep 25;87(10):1410-1621.
- 4) Sasaki K, Kunihara T, Suzuki S, Matsumiya G, Fukuda H, Shiyya N, Koyama T, Komiya T, Yaku H, Shiose A, Usui A, Kobayashi J, Ishii Y, Tanji M, Misumi H, Ohtsuka T, Yoshimura N, Hiramatsu Y, Nitta T. Multicenter Study of Surgical Ablation for Atrial Fibrillation in Aortic Valve Replacement. ASAIO J. 2023 May 1;69(5):483-489.
- 5) Shiyya N, Washiyama N, Takahashi D, Tsuda K, Ohashi Y, Natsume K, Hirano M, Takeuchi Y. Patency of separate tube grafts for intercostal artery reconstruction: Size and length matter. Eur J Cardiothorac Surg. 2023 May 2;63(5):ezad023.
- 6) Takanashi Y, Kahyo T, Hayakawa T, Sekihara K, Kawase A, Kondo M, Kitamoto T, Takahashi Y, Sato T, Sugimura H, Shiyya N, Setou M, Funai K. Lipid biomarkers that reflect postoperative recurrence risk in lung cancer patients who smoke: a case-control study. Lipids Health Dis. 2023 Jan 28;22(1):15.
- 7) Kunihara T, Shingu Y, Wakasa S, Shiyya N, Gando S. Impact of Steroid on Macrophage Migration Inhibitory Factor During and After Cardiopulmonary Bypass. ASAIO J. 2023 Apr 1;69(4):391-395.
- 8) Kunihara T, Shingu Y, Wakasa S, Sugiki H, Kamikubo Y, Shiyya N, Matsui Y. Blood flow characteristics of the bilateral internal thoracic artery: implications of optimal graft configuration for coronary artery bypass grafting to maximize blood supply. Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2023 Oct;71(10):552-560.
- 9) Funai K, Kawase A, Takanashi Y, Mizuno K, Shiyya N. Improved complete portal 4-port robotic lobectomy for lung cancer: Hamamatsu Method KAI. J Thorac Dis. 2023 Mar 31;15(3):1482-1485.

- 10) Aramaki S, Tsuge S, Islam A, Eto F, Sakamoto T, Oyama S, Li W, Zhang C, Yamaguchi S, Takatsuka D, Hosokawa Y, Waliullah ASM, Takahashi Y, Kikushima K, Sato T, Koizumi K, Ogura H, Kahyo T, Baba S, Shiyya N, Sugimura H, Nakamura K, Setou M. Lipidomics-based tissue heterogeneity in specimens of luminal breast cancer revealed by clustering analysis of mass spectrometry imaging: A preliminary study. PLoS One. 2023 May 10;18(5):e0283155.
- 11) Yamashita T, Takanashi Y, Uebayashi A, Oka M, Mizuno K, Kawase A, Oyama S, Kitamoto T, Kondo M, Omori S, Tao H, Takahashi Y, Sakamoto T, Kahyo T, Sugimura H, Setou M, Shiyya N, Funai K. Lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma difficult for immunohistochemical diagnosis can be distinguished by lipid profile. Sci Rep. 2023 Jul 26;13(1):12092.

## パーキンソン病の歩行改善スマートグラスの開発 アルツハイマー病バイオマーカー測定法の開発

教授 長島 優 (NAGASHIMA Yu)

専門分野： 脳神経内科学、振動分光学

e-mail address: yunaga@hama-med.ac.jp

homepage: <https://www.hama-med.ac.jp/about-us/mechanism-fig/pmperc/impr/biomed-photo-eng/index.html>



### 【 研究室組織 】

教 員：長島 優

研 究 員：張 弛（特任研究員）

### 【 研究目標 】

(1) 奇異性歩行を誘発してパーキンソン病患者の歩行障害を改善するスマートグラスの開発  
パーキンソン病のすくみ足症状は、歩き始めの第一歩が出にくくなる疾患特有の症状であり、転倒・骨折の原因となり患者を寝たきりに導く臨床的に大きな問題である。このすくみ足症状について、地面に描かれた目印に反応して改善する奇異性歩行という症候が知られており、拡張現実表示した目印によりこの奇異性歩行を誘発して患者の歩行障害を改善するスマートグラスの開発を目指している。

(2) アルツハイマー病バイオマーカー測定法の開発

アルツハイマー病は、初の疾患修飾薬であるレカネマブが認可され、患者に投与が始まる中、正しい診断を少ない侵襲で・より早期に・安価に行うための血液バイオマーカーの開発が求められている。血液バイオマーカーの候補であるアミロイド $\beta$ を高感度に測定するために、抗原抗体反応をフォトニック結晶センサーを組み合わせた測定手法の開発を目指している。

### 【 主な研究成果 】

(1) スマートグラスによる歩行中の患者の眼球運動測定

奇異性歩行を誘発する拡張現実表示の歩行障害改善効果を評価するためには、患者が歩行中に実際に目印を視認しているかどうか確認することが必要である。実際には、歩行中の患者の視線は固定されておらず、様々な方向を向くため、この確認はリアルタイムに行う必要がある。本研究では開発中の眼鏡型ウェアラブル装置において、赤外線カメラの画像を用いてリアルタイムに眼球運動測定を行うシステムを開発した。また測定した眼球運動の情報を、拡張現実表示の位置情報および別途記録・録画した歩行中の視野映像と空間的に統合し、患者が実際に拡張現実表示を視認していたかどうかを評価できるソフトウェアを開発した。

(2) バイオマーカー測定のためのアルツハイマー病患者検体の前処理方法の開発

一般に、疾患バイオマーカータンパク質の濃度の測定には、抗原抗体反応が用いられる。アルツハイマー病バイオマーカーである Amyloid  $\beta$  や tau といったタンパク質の濃度を、血液や髄液などの患者由来検体中で測定することで、アルツハイマー病の診断や病勢評価を行うことができる。しかし、これらのバイオマーカータンパク質は凝集しやすい性質を持ち、患者由来検体の凍結保存に用いられるガラスや樹脂製の容器に吸着したり、患者検体中のほかの分子に結合して抗原性を失ったりする。そのため、検体を長期間凍結保存すると経時的に測定値が低下していく問題点が知られている。この問題を回避するために、SDS(ドデシル硫酸ナトリウム)等の界面活性剤の溶液で患者由来検体を前処理することにより、アルツハイマー病バイオマーカータンパク質の保存容器への吸着や患者検体中のほかの分子との結合を

解除し、長期保存や頻回の凍結・融解の後にも、抗原抗体反応を用いたバイオマーカータンパク質定量法の測定値の低下を回避することができる新規の検体前処理方法を開発した。

これにより、従来の試料管理方法よりもバイオマーカー濃度の測定値の再現性を向上させ、より正確なアルツハイマー病診断・病勢評価を実現できると期待される。本手法については、2022年11月11日に特許申請を行った(特願 2022-180733)。

#### 【今後の展開】

パーキンソン病患者の歩行障害を改善するスマートグラスの開発においては、実患者に開発装置を装着してもらって歩行試験を行い、すくみ足症状改善の効果を評価してゆく。また、患者が目印を視認することが効果を生み出していることを、歩行中の眼球運動を実測することで確認する。

アルツハイマー病バイオマーカー測定のための検体前処理方法については、別途開発している抗原抗体反応を用いたフォトニック結晶センサーと組み合わせて、血液検体による高感度測定を実現するための基礎的な技術開発を進めて行く。

#### 【学術論文・著書】

- 1) Shimizu T, Nagashima Y, Matsukawa T, Mitsutake A, Kawai M, Horiuchi Y, Yokoyama K, Takaoka K, Kurihara Y, Toyama K, Sakuishi K, Kurokawa M, Toda T, "Rare Co-occurrence of Spinal Cord Hemorrhage from Radiation-induced Cavernous Hemangioma and Classical Hodgkin Lymphoma Post-transplant Lymphoproliferative Disorder" Intern Med 2024 Feb 26, doi: 10.2169/internalmedicine. 2898-23.
- 2) Kikuchi JK, Nagashima Y, Mano T, Ishiura H, Hayashi T, Shimizu J, Matsukawa T, Ichikawa Y, Takahashi Y, Karino S, Kanbayashi T, Kira J, Goto J, Tsuji S, "Cerebellar Ataxia as a Common Clinical Presentation Associated with DNMT1 p.Y511H and a Review of the Literature" J Mol Neurosci, 2021 Sep;71(9):1796-1801.
- 3) Mitsutake A, Nagashima Y, Mori H, Sawamura H, Toda T, "Paracentral homonymous hemianopic scotoma caused by anterior choroidal artery infarction" QJM. 2021 Oct 7;114(6):417-418.

他4件

#### 【国際会議発表件数】

- 1) Nagashima Y, Label-free visualization of abnormal lipid accumulation in muscle fibers from inclusion body myositis patients" The 19th Conference of Peace through Mind / Brain Science (Hamamatsu, Japan, 2023).

#### 【国内学会発表件数】

・日本神経化学会、日本生体医工学会、日本赤外線学会など 計12件

#### 【招待講演件数】

- 1) 静岡大学・浜松医科大学 第1回医・工・情報の異分野連携シンポジウム(2022. 12. 1)
- 2) 浜松医科大学医療DXシンポジウム(2022. 5. 26) 他2件

## 高精度放射線治療の技術開発、放射線治療の 予後因子の解明



教授 中村 和正 (NAKAMURA Katsumasa)

専門分野： 放射線腫瘍学

e-mail address: nakam@hama-med.ac.jp

homepage: <https://www.hama-med.ac.jp/education/fac-med/dept/radiation-oncol/index.html>

### 【 研究室組織 】

教 員：中村 和正

博士課程：2021 年度 D2 (1名) D3 (1名)

2022 年度 D2 (1名) D3 (2名)

2023 年度 D3 (2名)

### 【 研究目標 】

光の一種である X 線やガンマ線等を用いる放射線治療は、近年、様々な治療法が開発され、大きく進歩している。X 線を用いる外部照射では、画像誘導放射線治療、強度変調放射線治療、表面誘導放射線治療などの高精度照射技術が普及し、ターゲットに局限した照射が可能となっている。しかし、正確な放射線治療を実施するためには、機器の精度だけではなく、患者を如何に固定するか、ターゲットの呼吸性移動をどのように制御するかなどが重要となる。また、核医学治療においては、診断と治療を融合した Theranotics が提唱されるとともに様々な薬剤が開発されており、今後大きく発展すると考えられている。本研究室では、実際の臨床の現場で役立つ技術を開発することを目的とし、主に次の研究テーマに取り組んでいる。

- (1) 外部照射の固定精度を向上させるための固定具開発
- (2) 呼吸性移動を抑えるための腹部圧迫モニタ開発
- (3) 高感度サーモグラフィーによる血管外漏出早期検出の研究
- (4) 人工知能を使った予後予測法の開発
- (5) 放射線治療実空間座標化に関する実用化研究

### 【 主な研究成果 】

#### (1) 外部照射の固定精度を向上させるための固定具開発

頭部や頭頸部の腫瘍の治療は、熱可塑性シェルにより頭部を固定して実施される。しかし、これまで、Carbon plate を使った Body frame、三層強下段ボールを使った Body frame、分離型の Body frame を開発してきた。現在、分離型の Body frame は、トモセラピーによる全身照射の固定具としても有用性を発揮している。また、上顎洞腫瘍や舌癌などに対する放射線治療では、口腔内の一部を照射野から外すためスペーサーがしばしば用いられるが、歯科用印象剤等で施設独自に作成されることが多い。我々は、産学官連携・医工連携の制度を利用し固定精度を向上させるためのマウスピースを開発し、実用化した。

#### (2) 呼吸性移動を抑えるための腹部圧迫モニタ開発

肺腫瘍などの呼吸によって位置が移動する病変を照射する場合にはしばしば横隔膜の動きを制限するために、腹部圧迫法が用いられる。実際には、腹部圧迫用の板で抑えたり、熱可塑性シェルやベルトと腹壁の間にタオルなどを詰め込んで腹部を圧迫したりして、呼吸移動を制限している。ただ、腹部圧迫はどの程度の力で抑えているかがわからず、タオルなどを詰めるだけでは十分圧迫しにくいという欠点があった。これらの欠点を克服するために、エアバッグ、固定板、送気用チューブ、およびデジタル圧力モニタを有する腹部圧迫用のエアバックシステ

ムを開発した。正常ボランティア5名にて、エアバックシステムの有無にて cineMRI を撮影し、横隔膜、腎臓等の呼吸性移動を測定した。本研究により、エアバックシステムは効率的に呼吸性移動を抑えることができることが明らかとなった。

### (3) 高感度サーモグラフィーによる血管外漏出早期検出の研究

われわれは、高感度サーモグラフィーが、注射剤漏出の検出に有用であることを明らかとした。0.04℃の高い温度分解能を持つ赤外線サーモグラフィー Optris® PI 450 (Optris 社、ドイツ) を用い、核医学検査時の注射剤注入を行う患者を対象とし、倫理委員会の承認を経て、注射剤の注入による皮膚温度変化を観察した。23 例中 21 例に注射液の注入とともに静脈の描出が可能であった。この結果をベースに描出装置の製品化を目指している。

### (4) 人工知能を使った予後予測法の開発

厚労省科学研究費「ビッグデータからの機械学習による前立腺癌小線源療法 of 予後予測法の開発と均てん化への応用」により、AI による放射線治療の予後予測法の研究開発を行った。今後、子宮頸癌等の予後予測の研究を計画している。

### (5) 放射線治療実空間座標化に関する実用化研究

超高精度ワイドエリア三次元測定機により、簡便に放射線治療実空間をマイクロレベルにて座標化し、放射線治療の精度向上を目指している。

### 【 今後の展開 】

上記研究を進めていき、光・放射線を利用した先進的診断治療法の開発を進める。

### 【 学術論文・著書 】

- 1) Li W, Zhang C, Aramaki S, Xu L, Tsuge S, Sakamoto T, Mamun MA, Islam A, Hayakawa T, Takanashi Y, Dubail M, Konishi K, Sato T, Kahyo T, Fouillade C, Nakamura K, Setou M. Lipid Polyunsaturated Fatty Acid Chains in Mouse Kidneys Were Increased within 5 min of a Single High Dose Whole Body Irradiation. *Int J Mol Sci.* 2023;24:12439.
- 2) Inagaki K, Amano Y, Tani S, Nakamura K. Development of an automated interpretation system for urine test strips using feature detection and color comparison processing in images taken using a smartphone, *Journal of Nursing Science and Engineering* 11, 20-27, 2023
- 3) Aramaki S, Tsuge S, Islam A, Eto F, Sakamoto T, Oyama S, Li W, Zhang C, Yamaguchi S, Takatsuka D, Hosokawa Y, Waliullah ASM, Takahashi Y, Kikushima K, Sato T, Koizumi K, Ogura H, Kahyo T, Baba S, Shiiya N, Sugimura H, Nakamura K, Setou M. Lipidomics-based tissue heterogeneity in specimens of luminal breast cancer revealed by clustering analysis of mass spectrometry imaging: A preliminary study. *PLoS One* 18:e0283155, 2023.
- 4) Wenxin Li, Kenta Konishi, Keiichi Ohira, Masanori Hirata, Kohei Wakabayashi, Shuhei Aramaki, Masataka Sakamoto, Katsumasa Nakamura. Development of a novel airbag system of abdominal compression for reducing respiratory motion: preliminary results in healthy volunteers. *J Radiat Res.*63, 699-705, 2022
- 5) Sakamoto M, Konishi K, Ohira K, Hirata M, Wakabayashi K, Aramaki S, Kokubo R, Nakamura K. A newly developed patient fixation system using a dedicated mouthpiece and dental impression materials for head and neck radiotherapy: A preliminary study. *J Radiat Res* 63, 749-757, 2022.

他 2 6 件

### 【 招待講演件数 】

- 1) 日本放射線腫瘍学会第 36 回学術大会 (2023. 11. 30-12. 2)
  - 2) International Symposium on Development of Radiotheranostics in Fukushima (2023. 1. 28-29)
- など 2 4 件

## 甲状腺がん診断のための時間依存光輸送方程式に基づく拡散光トモグラフィの開発



教授 星 詳子 (HOSHI Yoko)  
専門分野： 生体医用光学、小児神経学、認知脳科学  
e-mail address: yhoshi@hama-med.ac.jp  
homepage: <https://hamamed-bpxi.jp/>

### 【 研究室組織 】

教 員：星 詳子

### 【 研究目標 】

X線CT、MRI、PET、USCT（超音波断層画像）など、医用生体イメージング技術の進歩は目覚ましく、医療の向上に大きく貢献している。しかし、X線・ $\gamma$ 線による被ばくの問題があり、また、計測室までの患者の搬送やMRIの強力な磁場などに関連した医療事故は生じうる。USCTはベッドサイドでの計測が可能であるが、頭蓋骨に覆われた脳を描出することができず、また、超音波からグルコースやタンパク質など生化学的情報を得ることは難しい。一方、近赤外線を用いる拡散光トモグラフィ (diffuse optical tomography: DOT) は、完全に非侵襲・低拘束でベッドサイドにおいて連続計測・繰り返し計測が可能で、第5のモダリティとして期待されている。当研究室では、時間領域計測 (time-domain near-infrared spectroscopy: TD-NIRS) 装置を用いて時間依存光輸送方程式 (radiative transfer equation: RTE) に基づくDOTを開発し、その実用化を目指している。そのために、まず、世界初となるDOTによるヒト甲状腺の画像再構成に関する研究と、光伝搬シミュレーションに必要な生体光学特性値の *in situ* 計測を行っている。また、近赤外光を用いる神経機能イメージング研究 (functional NIRS: fNIRS 研究) と脳循環代謝研究も進めている。

### 【 主な研究成果 】

#### (1) 輻射輸送計算に基づく頸部光伝播シミュレーション

甲状腺は表在臓器であるため近赤外光による計測は可能であるが、ヒト頸部の構造は複雑で光伝播シミュレーションは非常に難しい。また、気管内での光伝播ならびに気管壁における光の屈折・反射の記述にはRTEが必要である。しかし、輻射輸送計算は、計算量・計算時間は膨大であるため、これまでRTEの近似式である光拡散方程式 (photon diffusion equation: PDE) が用いられてきた。上記の問題を回避するために、有限要素グリッドモデルを必要最小限のサイズとし、気管に入った光が組織に戻ることはないという条件でPDEを解いて画像再構成を行い、甲状腺の酸素飽和度分布を求めることはできた。しかし、実際の位置よりやや腹側にずれて甲状腺は再構成され、RTEを用いる必要性が再認識された (2020年度学位論文)。

宇宙物理学分野では、銀河の誕生過程を解明するために、赤外線などの観測から星の分布を求めているが、DOT画像再構成と同様に、RTEを数値的に解いてガス雲内の光の伝播をシミュレーションし、その結果と観測データを比較することで星々の分布を描き出している。宇宙物理学分野におけるRTEの数値解法の研究は20年以上の実績を持ち、RTEの数値解法は著しく進歩している。そこで、筑波大学宇宙物理学と共同研究を実施し、DOT用のRTE計算コードを開発し、頸部光伝播を正確かつ短時間でシミュレーションするのに成功した (学術論文1)。

#### (2) RTEと機械学習による画像再構成

近年は機械学習、特に深層学習が画像再構成にブレイクスルーをもたらすと期待されている。輻射輸送計算で教師データを作成し、Long Short-Term Memoryを用いて数値ファントム内にある吸収体の二次元画像再構成に成功した (学術論文2)。

### (3) fNIRS 研究：行動制御に必要なルール選択の小児期における神経機構解明

成人では前頭前野全体が賦活したのに対して、小児では右の背外側前頭前野に局限していることを明らかにした。これが、どのようなメカニズムによるのかを検討中である(学術論文3)。

### (4) TD-NIRS による精神科領域研究

TD-NIRS は脳内ヘモグロビン量(脳血液量を反映)を定量計測することができる。統合失調症では、安静時に前頭部で脳血液量の減少を認めたと、大うつ病性障害では健常者と差はなかった。TD-NIRS による統合失調症と大うつ病性障害の鑑別診断の可能性が示唆された(学術論文4)。

### 【今後の展開】

計算コードの改良と、筑波大学が保有しているスーパーコンピュータを導入して計算の高速化を図る。また、逆問題解析には、深層学習とX線CTで開発された圧縮センシング法など最新の方法を取り入れて、高速・高精度画像再構成アルゴリズムを構築してDOTの実用化を目指す。

### 【学術論文・著書】

- 1) Yajima H, Abe M, Umemura M, Takamizu Y, Hoshi Y. TRINITY: a three-dimensional time-dependent radiative transfer code for in-vivo near-infrared imaging. J. Quant. Spectrosc. Radiat. Transf. 277: 107958, 2022.
- 2) Takamizu Y, Umemura M, Yajima H, Abe M, Hoshi Y. Deep learning of diffuse optical tomography based on time-domain radiative transfer equation. Appl. Sci. 12: 12511, 2022.
- 3) Harada T, Iwabuchi T, Senju A, Nakayasu C, Nakahara R, Tsuchiya K. Hoshi Y. Neural mechanisms underlying rule selection based on response evaluation: a near-infrared spectroscopy study. Sci. Rep. 12, 20696, 2022.
- 4) Shinba T, Karuya N, Matsuda S, Arai M, Itokawa M, Hoshi Y. Near-infrared time-resolved spectroscopy shows anterior prefrontal blood volume reduction in schizophrenia but not in major depressive disorder. Sensors 22, 1594, 2022.
- 5) 生体ひかりイメージング 基礎と応用. 星詳子, 山田幸生(監修) 2021, NTS, 東京.  
第4章 光学特性値計測法と光学特性値データ 6節(各種組織の光学特性値データ); 第5章 拡散光スペクトロスコーピ(DOS) 1節(組織酸素モニタ), 2節3項(神経血管カップリング), 3節(DOSの課題); 第6章 拡散光トモグラフィ(DOT) 1節(DOT概論), 4節(DOTの応用例)

### 【解説・特集等】

- 1) 星詳子. 近赤外線を用いたヒト生体機能イメージング技術の開発と応用. 光技術コンタクト 59, 33-41, 2021.
- 2) 星詳子. 近赤外線による生体機能計測. 光アライアンス, 33, 52-56, 2022.

### 【国際会議発表】

- 1) Hoshi Y. Clinical near-infrared spectroscopy and imaging. MOC2021, Hamamatsu, Japan [2021/09/26] invited (on-line)

### 【国内学会発表】

- 1) 星詳子. 頭頸部 NIROT (近赤外光トモグラフィ): 画像再構成法の現状と課題. 筑波大学計算メディカルサイエンス 2021 [2021/09/06] 招待 (on-line)
- 2) 長田京太, 高田一樹, 町田学, 星詳子, 香川景一郎. 短パルスストライプ光照明を用いた時空間周波数領域イメージングによる生体表層と深部の同時計測の基礎. 情報センシング研究会. [2021/06/30] (on-line)
- 3) 原田妙子, 岩淵俊樹, 中安智香子, 中原竜治, 千住淳, 土屋賢治, 星詳子. 小児の応答判断の事前評価に基づくルール選択の神経機構の解明に向けて-機能的近赤外分光法(fNIRS)による検討-. 第24回日本ヒト脳機能マッピング学会. アクトシティ, 浜松 [2022/02/28]

【招待講演件数】 2件

## 全自動脊椎手術ロボットの開発 脊椎手術の視覚化・数値化の基礎研究

教授 三宅 秀明 (MIYAKE Hideaki)  
専門分野： 泌尿器科悪性腫瘍学、ロボット支援手術



### 【 研究室組織 】

教 員：三宅 秀明

### 【 研究目標 】

労働者の働き方改革が進められる中、医師の働き方改革も持続可能な社会システムの維持という観点から重要視されている。外科系医師の減少の一因として、長時間の手術及びそれに関わる業務が挙げられている。CMOS センサを用いた高精細内視鏡、センシングの優れたロボットアーム、CAE/CAM 制御の精密な骨切削など光学と工学を医学に活かした全自動脊椎ロボットの開発を目標に開発チーム作りを進め、その基礎となる手術の視覚化や数値化を実施している。

- (1) 骨切削・研削の数値化
- (2) ロボットを用いた骨研削用 CAM ソフトの開発
- (3) ロボット用ナビゲーションシステムの開発
- (4) 模擬手術（腰椎）環境の整備
- (5) AR 手術シミュレーションシステムの開発
- (6) 有限要素法を用いた低侵襲脊椎手術法の効果の検証

### 【 主な研究成果 】

#### (1) 骨切削・研削の数値化

(4) で整備した模擬手術環境（ファルマバレーセンター支援事業）で直線と円筒を内視鏡システム下に、工具先端の動力を 3 軸 1000Hz で記録することに成功した。骨研削の数値化により、ロボットシステム開発における安全機構開発に貢献する技術となる。（下記学術論文 1）また、静岡大学工学部機械工学科（酒井・静研究室、金属切削）と共に、工具先端のデザインを改良し、製品化に向けた取り組みを進めた（A-SAP 支援事業）。

#### (2) ロボットを用いた骨研削用 CAM ソフトの開発

患者 CT-DICOM データから 3D-STL ファイルを作成、骨研削範囲をどのような経路で加工するかを作成するソフトを開発した（静岡県産業振興財団支援事業）。これにより、術者の術前戦略がそのまま、シミュレーションとして反映され、術前検討の精密な修正が可能になった。

#### (5) AR 手術シミュレーションシステムの開発

ヘッドマウントディスプレイ内に手術室、各種モニター、ナビゲーションなどが再現され、ハプティクスデバイスで骨の加工が練習できる教育システムの開発を実施している（ものづくりネットワーク沖縄との共同研究）。2024 年 10 月完成予定。

### 【 今後の展開 】

論文・学会でのデータ開示に伴い、連携の拡大が進み、目標実現の強化を図れるチーム作りが進んだ。今後は、ロボット手術システムの前臨床試験に備えた RS 相談を PMDA と進め、保険収載を学会に働きかけ、臨床試験に耐えうる体制整備を整える。

【 学術論文・著書 】

- 1) Kitahama Y, Shizuka H, Nakano Y, Ohara Y, Muto J, Tsuchida S, Motoyama D, Miyake H, Sakai K : Advancements and Challenges in Robot-Assisted Bone Processing in Neurosurgical Procedures. *Neurospine*. 2024;21(1):97-103.
- 2) Kitahama Y, Shizuka H, Kimura R, Suzuki T, Ohara Y, Miyake H, Sakai K: Fluid Lubrication and Cooling Effects in Diamond Grinding of Human Iliac Bone. *Medicina (Kaunas)* 57: 71, 2021.
- 3) Kitahama Y, Ohashi H, Namba H, Sakai K, Shizuka H, Miyake H: Finite element method for nerve root decompression in minimally invasive endoscopic spinal surgery. *Asian J Endosc Surg*.10.1111/ases.12879, 2020.
- 4) Tamura K, Matsushita Y, Watanabe H, Motoyama D, Ito T, Sugiyama T, Otsuka A, Miyake H: Corticosteroids alleviate adverse events associated with enzalutamide in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Mol clin oncol* 12: 495-500, 2020.
- 5) Otsuka A, Watanabe K, Matsushita Y, Watanabe H, Tamura K, Motoyama D, Ito T, Sugiyama T, Miyake H: Predictive factors for persistence of preoperative overactive bladder symptoms after transvaginal mesh surgery in women with pelvic organ prolapse. *LUTS* 12: 167-172, 2020.
- 6) Tamura K, Matsushita Y, Watanabe H, Motoyama D, Ito T, Sugiyama T, Otsuka A, Miyake H: Feasibility of the ACL (albumin, C-reactive protein and lactate dehydrogenase) model as a novel prognostic tool in patients with metastatic renal cell carcinoma previously receiving first-line targeted therapy. *Urol. oncol*. 28: 6.e9-6.e16, 2020.
- 7) Uemura M, Tomita Y, Miyake H, Hatakeyama S, Kanayama H, Numakura K, Takagi T, Kato T, Eto M, Obara W, Uemura H, Choueiri TK, Motzer RJ, Fujii Y, Kamei Y, Umeyama Y, di Pietro Alessandra, Oya M: Avelumab plus axitinib vs sunitinib for advanced renal cell carcinoma: Japanese subgroup analysis from JAVELIN Renal 101. *Cancer science* 111: 907-923, 2020.
- 8) Ito T, Tamura K, Otsuka A, Shinbo H, Takada S, Kurita Y, Miyake H: Development of a Complete En-Bloc Technique with Direct Bladder Neck Incision: A Newly Modified Approach for Holmium Laser Enucleation of the Prostate. *J. Endourol*. 33: 835-840, 2019.
- 9) Miyake H: Cytoreductive nephrectomy following treatment with anti-vascular endothelial growth factor-targeted agents: is it surgically safe? *Ann. Transl. Med*. 7: S347, 2019.
- 10) Miyake H, Matsushita Y, Watanabe H, Tamura K, Motoyama D, Ito T, Sugiyama T, Otsuka A: Comparative assessment of prognostic outcomes between first-generation antiandrogens and novel androgen-receptor-axis-targeted agents in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *Int J Clin Oncol* 24: 842-847, 2019.
- 11) Kanao K, Ito T, Takahara K, Ando R, Yasui T, Shiroki R, Miyake H, Sumitomo M: Prostate-specific antigen response patterns during cabazitaxel therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Jpn. J. Clin. Oncol*. 49: 1043-1048, 2019.

他 4 3 件

【 国際会議発表件数 】

- 1) WFNS SPINE-INS-AESC-FUJITA BANTANE 2018, October 26, 2018, Indonesia 1 件

【 国内学会発表件数 】

- ・ 日本内視鏡外科学会、日本脊髄外科学会、日本泌尿器科学会など 4 6 件

# 資料編

## 1. 入学状況

### 令和3年度

大学名	一般	社会人	外国人	合計
静岡大学	2	1	0	3
浜松医科大学	0	1	0	1

### 令和4年度

大学名	一般	社会人	外国人	合計
静岡大学	1	2	0	3
浜松医科大学	1	0	1	2

### 令和5年度

大学名	一般	社会人	外国人	合計
静岡大学	3	0	1	4
浜松医科大学	0	1	3	4

## 2. 主指導博士課程学生の学術論文・学会発表(令和3年度～令和5年度)

大学名	学術論文	国際会議発表件数	国内会議発表件数	計
静岡大学	1	5	14	20
浜松医科大学	6	0	7	13
計	7	5	21	33

### 3. 学位論文

#### 令和3年度

大学名	著者	論文題目	学位授与年月日
静岡大学	石原 聡恵	分光学的手法による医薬品結晶転移の過程解析 (Process Analysis of Pharmaceutical Crystal Transition by Spectroscopic Method)	2022/3/17
静岡大学	新井 清久	電子線励起高分解能イオンイメージングシステムの開発 (High Resolution Ion-Imaging System with Electron Beam Excitation)	2022/3/17
浜松医科大学	Nitty Skariah Mathews	Pre-administration of a carboxypeptidase inhibitor enhances tPA-induced thrombolysis in mouse microthrombi:evidence from intravital imaging analysis	2022/3/14
浜松医科大学	瀧川 宗一	対象に制御された機能的電気刺激による複数の把持姿勢の誘発に関する研究 (Study of Induction of Multiple Grasping Postures by Contralaterally Controlled Functional Electrical Stimulation)	2022/3/14

#### 令和4年度

大学名	著者	論文題目	学位授与年月日
静岡大学	田中 朝陽	対象に制御された機能的電気刺激による複数の把持姿勢の誘発に関する研究 (Study of Induction of Multiple Grasping Postures by Contralaterally Controlled Functional Electrical Stimulation)	2023/3/23
静岡大学	森澤 洋文	深紫外表面プラズモン励起のための金属ナノ周期構造の最適化と光電子放出への応用 (Optimization of periodic metal nanostructures for deep UV surface plasmon excitation and its application to photoelectron emission)	2023/3/23
静岡大学	毛利 隆人	非水系生体等超音波ファントム材料を目指したポリウレタンゲルの合成 (Synthesis of Polyurethane Gels for Non-aqueous Bioequivalent Ultrasound Phantom Materials)	2023/3/23
浜松医科大学	坂本 昌隆	放射線治療用マウスピースの開発と画像誘導放射線治療を用いた患者ポジショニング精度評価に関する研究 (Research on the Development of Mouthpieces for Radiotherapy and Evaluation of Patient Positioning Accuracy by Image-Guided Radiotherapy)	2023/3/16

## 令和5年度

大学名	著者	論文題目	学位授与年月日
静岡大学	加瀬 裕貴	三次元 X 線 CT による内部構造の空間表現 (Spatial representation of internal structures by 3D X-ray CT)	2024/3/21
浜松医科大学	稲垣 圭吾	スマートフォンで撮影した画像の特徴検出と色比較処理を用いた尿 検査用試験紙の自動判定システムの開発 (Development of an automated interpretation system for urine test strips using feature detection and color comparison processing in images taken using a smartphone)	2024/3/13