

サルコペニアを有する高齢 2 型糖尿病患者の歩行解析 Gait Analysis of Elderly Type 2 Diabetic Patients with Sarcopenia

土田和可子^{*1}, 小林俊博^{*2}, 眞鍋朋誉^{*2}, 稲井卓真^{*1}, 木戸康平^{*1}, 工藤将馬^{*1}, 吉村崇史^{*2},
佐伯岳信^{*2}, 福長健作^{*2}, 井町仁美^{*2}, 村尾孝児^{*2}, 藤本雅大^{*1}
Wakako Tsuchida^{*1}, Toshihiro Kobayashi^{*2}, Tomotaka Manabe^{*2}, Takuma Inai^{*1}, Kohei Kido^{*1}, Shoma
Kudo^{*1}, Takafumi Yoshimura^{*2}, Takanobu Saheki^{*2}, Kensaku Fukunaga^{*2}, Hitomi Imachi^{*2},
Koji Murao^{*2}, Masahiro Fujimoto^{*1}

※¹ 国立研究開発法人産業技術総合研究所(産総研), 高松市林町 2217-14、※² 香川大学医学部附属病院, 木田郡三木町池戸 1750-1

^{*1}National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST), 2217-14 Hayashi-cho, Takamatsu,

^{*2}Kagawa University Hospital, 1750-1 Ikenobe, Miki-cho, Kita-gun

1. はじめに

高齢者において、サルコペニア（筋肉量の減少）は日常生活の質を大きく低下させ、歩行能力にも深刻な影響を及ぼすことが知られている⁽¹⁾。特に、2型糖尿病患者では、インスリン抵抗性の影響により筋肉の異常が進行しやすく、サルコペニアのリスクが高まる傾向にある⁽²⁾。その結果、歩行速度やバランス能力が低下し、転倒リスクが増加することで、日常生活の自立度を低下させる要因となる。しかし、サルコペニアの診断は、筋肉量の評価が主体であり、機能的な観点からの解析は十分に考慮されておらず、また、診断には専門的な設備や時間が必要であり、日常の臨床現場で簡便に評価することが難しいのが現状である。

そこで、我々は香川大学医学部附属病院内分泌代謝内科との共同研究として、臨床場面で簡便に評価できる歩行に着目し、サルコペニアを有する高齢 2 型糖尿病患者における歩行特徴を解析する取り組みを行っている。今回は、その取り組みの成果の一部について紹介する。

2. 計測方法

対象は、香川大学医学部附属病院に外来通院している高齢 2 型糖尿病患者とし、基本情報、握力、体組成を収集し、サルコペニアの有無を評価し、さらに対象者には産総研に所望してもらい、光学式モーションキャプチャー装置等を用いて歩行動作を計測した（図 1）。

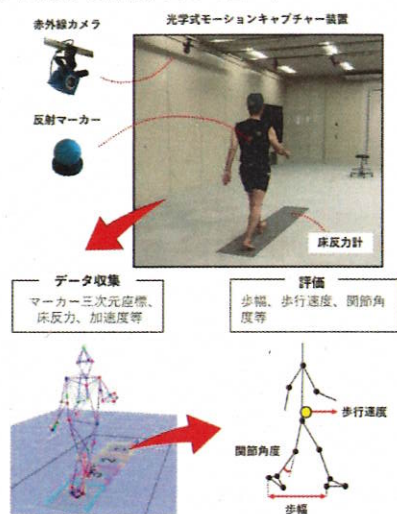


図 1. 産総研四国センターでの身体動作の計測と評価

3. 結果

非サルコペニア群に比べ、サルコペニア群では有意な歩行速度の低下が確認された。さらに、1 歩行周期において、骨盤の回旋可動範囲、足関節の屈曲伸展会可動範囲が減少していることが明らかになった（図 2）。

4. 考察と今後の展望

サルコペニアを来した患者では、歩行中の各関節を制動するための筋力が不足するため、歩行中の各関節の可動範囲を狭めている可能性がある。特に、骨盤や足関節の可動範囲が減少することで、歩行速度が低下している可能性がある。これらがサルコペニアを有する高齢 2 型糖尿病患者を簡便に評価できる指標となる可能性がある。日常の臨床現場における実用化を見据え、装置の小型化や計測手法の簡便化に向けた検討を行い、より多様な患者群を対象にした研究を通じて、評価指標の精度をさらに高める取り組みを行っていく。

5. 参考文献

- (1) LK Chen, J Woo, P Assantachai, *et al.* Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 Consensus update on sarcopenia diagnosis and treatment, *J Am Med Dir Assoc*, Vol. 21, No. 3, pp. 300–307 (2020).
- (2) J Mesinovic, A Zengin, B De Courten, *et al.* Sarcopenia and type 2 diabetes mellitus: a bidirectional relationship, *Diabetes Metab Syndr Obes*, Vol. 12, No. Jul 8, pp. 1057-1072 (2019).

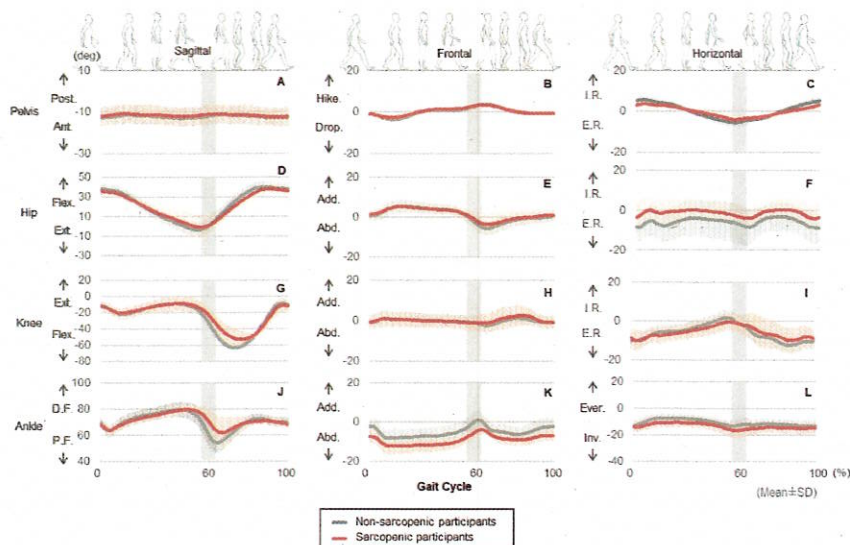


図 2. 歩行周期における各関節運動波形

超音波診断の高度化を目指した音速測定技術の開発

Development of a Speed-of-Sound Measurement Technique for Advanced Ultrasound Diagnosis

新田尚隆^{*1}, 疋島啓吾^{*1}, 津村遼介^{*1}, 葭仲潔^{*1}

Naotaka NITTA^{*1}, Keigo HIKISHIMA^{*1}, Ryosuke TSUMURA^{*1}, Kiyoshi YOSHINAKA^{*1}

^{*1} 国立研究開発法人産業技術総合研究所(産総研), つくば市東 1-1-1 中央事業所 6 群

^{*1} National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST), AIST Tsukuba 6, 1-1-1 Higashi, Tsukuba

1. はじめに

生体内を伝搬する超音波の伝搬速度(音速)は, 組織の種類や疾病状態によって異なることが知られ, 高精度に測定できれば疾病の早期発見等に有用なバイオマーカーとなる。腹部診断においては, 肝臓及び肝硬変に至る肝線維化の初期ステージまたは脂肪化ステージを鑑別するマーカーとして, 軟骨診断では水分量の評価指標として期待されている。従来の超音波診断と同様の手技により音速測定を可能とするには, 手持型プローブを用いた高精度な音速測定法が必要である。それゆえ我々は, 手持型プローブから得られる後方散乱波を用いた新たな音速測定法を開発を進めている⁽¹⁾⁽²⁾。

2. 音速測定法

Fig. 1 に, 音速測定の方法を示す。超音波診断では生体内において音速を決定するための距離測定が行えない強い制約があるため, 組織内でマーカーとなる強散乱点を探索後に平面波を送信し, リニアアレイプローブ上の全素子で受信した後方散乱波 $\{e_i\}$ ($i = 1 \sim N$; N は全素子数) の波面が水平に揃う遅延時間 $\{\tau_i\}$ を探索することにより音速を決定する。強散乱点が存在しない場合は全開口で集束波を送信し, 焦点で擬似点散乱波を発生させてから音速測定を行う。

3. 精度評価

Fig. 2 は, 5 通りの寒天濃度 (1.3, 1.7, 2.1, 2.8, 3.4 wt%) と 5 通りのグリセリン濃度 (0, 10, 20, 30, 40 wt%) を組み合わせて 21 通りに音速を変えたファントムに対する測定結果を示す。横軸はレーザー変位計で測定した距離をもとに求めた音速参照値, 縦軸は本手法による音速測定値を示す。両者はよく一致し, 高精度な音速測定が可能であった。

4. 実組織への適用

4.1 肝臓

実組織への適用性評価の一例として, 摘出した鶏肝臓を用

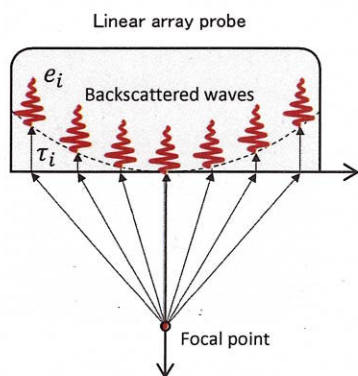


Fig. 1

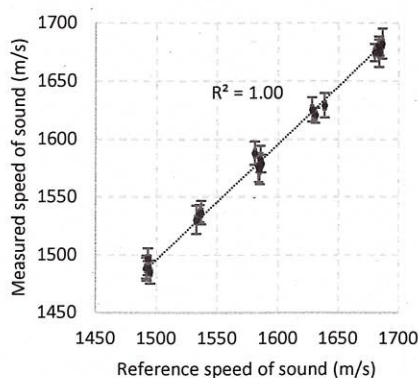


Fig. 2

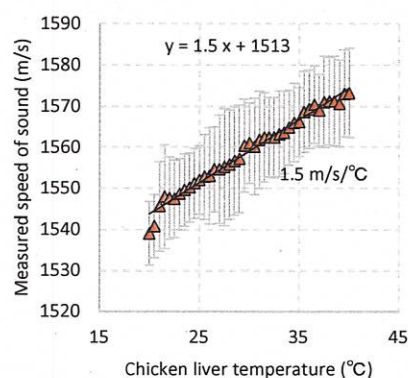


Fig. 3

いた ex vivo 評価を行った。寒天で固定した鶏肝臓を湯せんで加温し, 肝臓内部に挿入した熱電対の指示値が 20°C から 40°C に到達する期間で温度の記録とともに後方散乱波データを取得して, 経時的に音速測定を行った。

Fig. 3 は, 鶏肝臓内部の連続的な温度変化に対する音速測定値の変化をプロットした結果である。肝臓内部の連続的な温度上昇によって音速も徐々に増加する様子が捉えられている。この勾配は 1.5 m/s/°C と推定された。生体組織における 1°C あたりの音速変化は 1~2 m/s であることが知られており, この知見によく一致した。

4.2 軟骨

摘出したブタ軟骨を直方体形に成形し, 軟骨下骨を模擬する吸音板上に設置した。2 節の方法に基づき, 吸音板上に焦点を持つ集束波を送信し, 発生した擬似点散乱波を Fig. 1 のように受信して音速測定を行った。その結果, 本実験で用いたブタ軟骨の音速値は 1633 m/s となり, レーザー変位計で測定した距離をもとに求めた音速参照値と一致した。

5. まとめ

開発した音速測定法は実組織にも適用でき, 高精度かつ高感度な音速測定が可能であった。今後はモデル動物等を用いた in vivo 評価を行いたい。

6. 参考文献

- (1) N. Nitta, et al. Ex vivo evaluation of the sensitivity of modified average speed of sound estimation method, *Jpn. J. Appl. Phys.*, Vol. 62, SJ1055 (2023).
- (2) N. Nitta, et al. Preliminary study on cartilage tissue evaluation based on longitudinal and shear wave speeds, *Jpn. J. Appl. Phys.*, Vol. 63, 03SP67 (2024).

手指機能訓練器の新規開発

渡部 岳^{*1,2}, 清水如代^{*1,3}, 竹原慧^{*1,2}, 野口裕史^{*3,4}, 羽田康司^{*1,3}

※¹ 筑波大学附属病院, つくば市天久保 2-1-1、※² 筑波大学大学院人間総合科学学術院, つくば市天王台 1-1-1、※³ 筑波大学医学医療系, つくば市天王台 1-1-1、※⁴ つくば臨床医学研究開発機構, つくば市天久保 2-1-1

1. 緒言

上肢機能障害は脳卒中や脊髄障害など様々な原因で生じるが、ADLやQOLに大きく影響する^{1,2}。これらの疾患に伴う上肢機能障害患者のリハビリテーションは、起立や歩行などの基本動作や代償によるADL獲得を含む幅広い範囲に及ぶため、障害された上肢に対する訓練が不十分になることがしばしばある。我々はTHK株式会社と共同で、よりよい上肢機能訓練のための手指機能訓練機器を新規開発している。

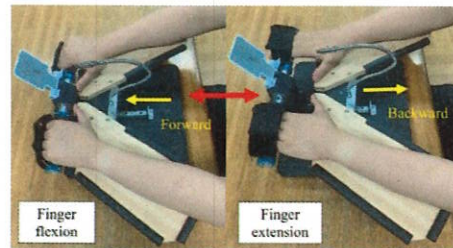


Fig.2 Exercise with a SHINI.

2. 機器紹介

手指機能訓練器 Synchronized Hand-exercise Interface for Neurorehabilitation and Innovation, SHINIはハンドル、手指固定用のベルト、腕置台、親指ホルダーで構成されている(Fig.1)。この機器の特徴は、健側或いは両側の肩関節・肘関節の屈曲伸展で腕置台を前後に動かすことで駆動し、左右の手指が協調した形で手指の屈曲・伸展のトレーニングを実施する点である(Fig.2)

Number	Age	Sex	Disease	Affected Side	Feasibility
1	56	Female	Spastic hemiplegia secondary to childhood encephalitis	Right	Feasible*
2	26	Female	Thermal crush injury of the right hand	Right	Feasible
3	74	Male	Central cord syndrome(post-operative)	Left	Feasible
4	64	Male	Trigger finger of the index, middle, and ring finger(post-operative)	Left	Feasible
5	50	Female	Stroke	Left	Feasible*
6	39	Male	Brain hemorrhage	Left	Unfeasible
7	75	Male	Cervical spondylotic myelopathy (post-operative)	Both	Feasible*

*: with assistance

Table 1. Participants and the result of the feasibility study.

3. 臨床研究

様々な疾患に伴う上肢機能障害患者7名(脳卒中含む脳疾患3名、脊髄障害2名、骨関節疾患1名、外傷1名)を対象に、機器の実施可能性を評価し、機器の改良に向けたアンケートを実施した。6名で実施可能であったが、その内の3名は訓練中にハンドルから手指が逸脱し、再固定等の介助を要した。実施不可能だった1名は、麻痺側の手指と前腕の固定性が不足したことで麻痺側上肢が機器から逸脱してしまい訓練が困難だった(Table1)。訓練後の患者へのアンケート、リハビリの療法士の評価で機器の改良に向けた意見を収集した。手指や前腕の固定性の改善やハンドルの太さ、親指ホルダーの位置、腕置台等の調節性の必要性に関する意見等が挙がった(Fig.3)。

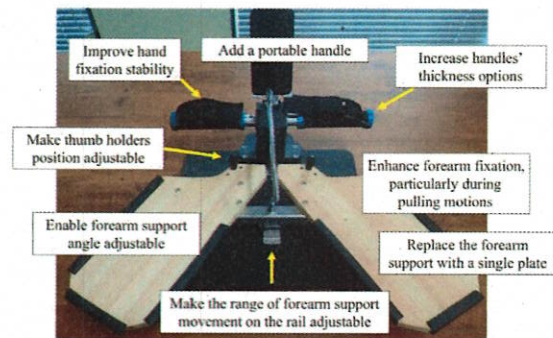


Fig.3 Suggestions for improvement of SHINI derived from the study

5. 今後の展望

現在、実施可能性試験で得られた意見を基に機器の改良に取り組んでいる。今後、改良機の実施可能性を評価や、脳卒中患者を対象にした有効性の評価を行う予定である。また、長期的にはモーションセンサー等での実施回数のカウントやゲーミフィケーションなど、使用者のモチベーションを上げる要素を追加することを検討している。

4. 図・表

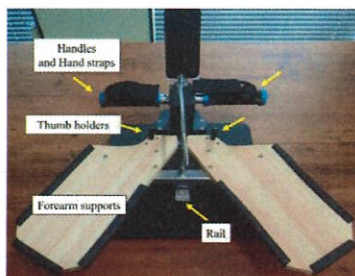


Fig.1 A novel hand-exercise device, SHINI.

5. 参考文献

1. M Franceschini, F L Porta, M Agosti et al. Is health-related quality of life of stroke patients influenced by neurological impairments at one year after stroke? Eur J Phys Rehabil Med Vol.46, No.3, pp.389-99 (2010)
2. G J Snoek, M J IJzerman, H J Hermens et al. Survey of the needs of patients with spinal cord injury: impact and priority for improvement in hand function in tetraplegics. Spinal Cord, Vol.42, No.9, pp.526-32 (2004)

When Technology Meets Food Education

Socheata TRY^{*1}, Win Lei Thwe^{*1}

^{*1} University of Tsukuba, 1-1-1 Tennodai, Tsukuba, Ibaraki

Abstract

This research explores the potential of gamification to improve dietary habits in Cambodia through an innovative educational game, FeedME. Targeting children and their parents, the game provides visual and interactive information about the health impacts of common foods on specific body parts. The study's objectives include enhancing public awareness of healthy eating and fostering long-term positive dietary behaviors. Preliminary fieldwork revealed low consumption of fruits and vegetables, driven by limited knowledge and absence of structured food education. Leveraging Cambodia's high smartphone penetration, FeedME offers a sustainable and scalable intervention for diverse socio-cultural contexts. The anticipated outcomes include improved awareness of food health benefits, long-term behavior changes, and reduced diet-related diseases.

1. Introduction

Cambodia faces increasing rates of non-communicable diseases (NCDs) ⁽¹⁾, particularly among younger populations, linked to poor dietary habits. Despite school meal programs and other initiatives, gaps in food education persist, particularly in rural areas. Traditional education methods are resource-intensive and less sustainable. Gamification offers a novel, cost-effective approach to food education, utilizing the widespread availability of smartphones to address dietary disparities and improve public health outcomes.

2. Methods

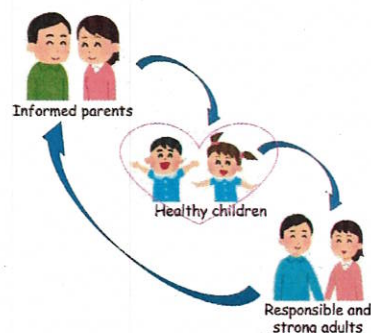
The project employs a user-centered design process, integrating findings from field interviews and literature reviews. The game, *FeedME*, provides simple yet impactful educational content using visual illustrations to depict the effects of food on the body. Targeting both children and parents, the game includes interactive features and a personalized avatar system to enhance engagement. Pilot testing will evaluate its impact on knowledge retention and dietary behavior

changes.



3. Expected Results and Significance

FeedME is expected to improve dietary awareness and behaviors among Cambodian children and parents, contributing to reduced NCD prevalence. By promoting fruit and vegetable consumption and reducing sugary beverage intake, the game aligns with global health efforts. Its scalable and adaptable design ensures applicability across various cultural settings, potentially serving as a model for gamified educational interventions worldwide.



4. References

- (1) UNDP. (2020, November 19). Prevention and control of noncommunicable diseases in Cambodia. UNDP. <https://www.undp.org/cambodia/publications/prevention-and-control-noncommunicable-diseases-cambodia>

ダイナペニアと手段的日常生活動作 (IADL) の関連性の検討

Investigation of relationship between dynapenia and instrumental activities of daily living (IADL)

高橋万桜^{*1*2}, 菊池敏弘^{*3}, 大東智洋^{*4}, 橋本幸一^{*2*5}Mao TAKAHASHI^{*1*2}, Toshihiro KIKUCHI^{*3}, Tomohiro OHIGASHI^{*4}, Koichi HASHIMOTO^{*2*5}

^{*1} 筑波大学大学院人間総合科学学術院フロンティア医科学学位プログラム、^{*2} 筑波大学医学医療系 橋渡し・臨床研究学、^{*3} 株式会社ヘルスケアエイド、^{*4} 東京理科大学工学部情報工学科、^{*5} 筑波大学つくば臨床医学研究開発機構

^{*1} Frontier Medical Sciences Degree Program, Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba, ^{*2} Department of Clinical and Translational Research Methodology, Institute of Medicine, University of Tsukuba, ^{*3} Health Care Aid, Inc., ^{*4} Faculty of Engineering Department of Information and Computer Technology, Tokyo University of Science, ^{*5} Tsukuba Clinical Research and Development Organization, University of Tsukuba

1. はじめに

2008年、加齢による筋肉量減少と定義されるサルコペニアと区別して、加齢による筋力低下を示すダイナペニアという概念が提唱された⁽¹⁾。地域での自立した生活を営むために必要な手段的日常生活動作(IADL)はサルコペニアとの関連が報告されている⁽²⁾が、「Frenchay Activities Index: FAI」で評価した IADL とダイナペニアとの関連を示した報告はない。本研究では、サルコペニアよりもダイナペニアが身体機能や IADL と関連するという仮説を検証し、在宅高齢者におけるダイナペニア評価の必要性、FAI の妥当性について考察することを目的とする。

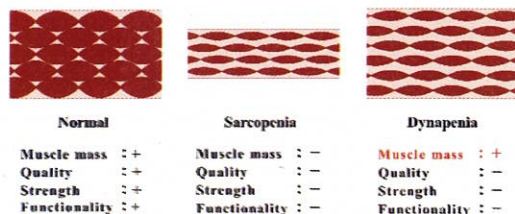


Fig. 1: Muscle image of sarcopenia and dynapenia

2. 方法

2.1 被験者の募集

被験者の募集は、茨城県筑西市での広告媒体、筑西市に所在する株式会社ヘルスケアエイドの利用者への直接募集で行った。

2.2 評価

身体機能測定は、形態測定、筋肉量、等尺性膝伸展力、握力、6m 歩行速度、片脚立位、TUG テスト、ロコモティブシンドローム (LS) テスト⁽³⁾を実施した。筋肉量は生体電気インピーダンス分析 (BIA) 法で測定した。IADL の評価は FAI を使用した。FAI は各 3 点満点の全 15 項目、最高 45 点で得点が高いほど高活動であることを示す。

サルコペニアは AWGS⁽⁴⁾で提示されたカットオフ値を参照し、筋肉量の減少と筋機能の低下 (身体能力の低下や筋力の低下) の両方の存在と定義した。ダイナペニアは、筋肉量は正常にもかかわらず筋力が低下している状態と定義した。Manini らによるアルゴリズム⁽⁵⁾に基づいて SMI と等尺性膝伸展力を用いて判定した。

2.3 統計解析

一元配置分散分析 (ANOVA) と Kruskal-Wallis 検定を使用して、正常群、サルコペニア群、ダイナペニア群の 3 群の結

果を比較した。Student の t 検定を用いて、サルコペニアおよびダイナペニアの 2 群比較、FAI スコアの標準値で分けた 2 群比較を行った。Firth のロジスティック回帰分析を用いて、サルコペニア、ダイナペニア、FAI の関連因子を検討した。

3. 結果

本研究は目標症例 300 例であるが、現時点で測定結果が得られた男性 9 名、女性 66 名、計 75 名の被験者のデータを解析した。女性被験者においてサルコペニア群は 11 名、ダイナペニア群は 14 名であった。

身体機能項目と FAI はサルコペニア群で低下している傾向にあったが、ダイナペニア群はほとんどの項目で低下はみられなかった。従属変数を FAI < 標準値としたロジスティック回帰分析においては、オッズ比がサルコペニアは 2.34 (95%CL 0.38-14.20, p=0.352)、ダイナペニアは 0.83 (95%CL 0.20-3.15, p=0.784) であった。

ダイナペニアの筋力評価を等尺性膝伸展力から握力に置き換えて診断した群での解析結果では、身体機能と FAI スコアはダイナペニア群が有意に低い傾向にあった。

4. 考察

サルコペニアは FAI スコアとの関連が示唆されたが、ダイナペニアは関連性が示されなかった。しかし、握力を用いて判定したダイナペニア群では、仮説通りの結果が得られたことから、ダイナペニアの筋力評価には握力の方が適している可能性が示唆された。しかし、例数が少ない影響で、十分な検討ができなかったことから、今後は目標被験者数に向けて研究を継続し、再検討していく必要がある。また、今回の FAI 測定は自問式回答であることから十分に理解せずに回答された可能性がある。今後は項目ごとに説明を入れ、職業等の背景情報も併せて聴取することで可能な限り正確な測定を進めて行く必要がある。

5. 参考文献

1. Clark, B. C. & Manini, T. M. Sarcopenia ≠ Dynapenia. The Journals of Gerontology: Series A 63, 2008, 829-834.
2. Tanimoto, Y. et al. Association between sarcopenia and higher-level functional capacity in daily living in community-dwelling elderly subjects in Japan. Arch Gerontol Geriatr 55, 2012, e9-e13.
3. ロコモ度テスト | ロコモ ONLINE | 日本整形外科学会公式 (<https://locomo-joa.jp/check/test/>)
4. Chen, L. K. et al. Sarcopenia in Asia: Consensus Report of the Asian Working Group for Sarcopenia. J Am Med Dir Assoc 15, 2014, 95-101.
5. Manini, T. M. & Clark, B. C. Dynapenia and Aging: An Update. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 67A, 2011, 28.

甘草を含んだ漢方薬による副作用の検討

Investigation of side effects of Chinese herbal medicine containing licorice

飯生泰功^{*1,3} 郭靖宇^{*1,3} 嶋田沙織^{*2} 本間真人^{*2,4} 橋本幸一^{*3,5}Yasunori IINO^{*1,3}, Jinglyu GUO^{*1,3}, Saori SHIMADA^{*2}, Masato HONMA^{*2,4}, Koichi HASHIMOTO^{*3,5}

^{*1} 筑波大学大学院人間総合科学研究群フロンティア医科学学位プログラム ^{*2} 筑波大学附属病院薬剤部 ^{*3} 筑波大学医学医療系橋渡し・臨床研究学 ^{*4} 筑波大学医学医療系臨床薬剤学 ^{*5} つくば臨床医学研究開発機構 (T-CReDO)

^{*1}Frontier Medical Sciences Degree Program, Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba, ^{*2}Department of Pharmacy, University of Tsukuba Hospital, ^{*3}Department of Clinical and Translational Research Methodology, Institute of Medicine, University of Tsukuba, ^{*4}Department of Pharmaceutical Sciences, Institute of Medicine, University of Tsukuba, ^{*5} Tsukuba Clinical Research and Development Organization University of Tsukuba

1. 背景・目的

漢方薬は世界的に健康志向の高まりを背景に需要が増加しており⁽¹⁾、甘草(主成分グリチルリチン)は漢方薬の74%に含まれる。しかし、その長期服用による安全性や副作用のリスクは未解明な点が多い。本研究では、芍薬甘草湯やグリチルリチン経口・静注製剤の副作用プロファイルと比較した。また、グリチルリチン含有医薬品が引き起こす副作用(偽アルドステロン症、低カリウム血症、横紋筋融解症、アナフィラキシー)⁽²⁾のリスク要因を検討した。

2. 方法

データベースは独立行政法人医薬品医療機器総合機構(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency: 以下PMDA)より提供されている「医薬品副作用データベース」(Japanese Adverse Drug Event Report database: 以下JADER)を用いて、2004年4月から2023年6月までに報告されているグリチルリチン含有医薬品(漢方: 芍薬甘草湯・グリチルリチン内服/注射: 以下GL(po)/(iv))の副作用データを収集した。解析ソフトウェアはR 4.4.1を用いた。副作用症例数の報告オッズ比(Reporting Odds Ratio: 以下ROR)、95%信頼区間(C Confidence Interval: 以下CI)、カイニ乗検定を行った。

3. 結果

JADER 全副作用件数 1,470,822 件のうち、被疑薬としてグリチルリチン含有医薬品計 2,308 件を抽出した。2,308 件の内訳は芍薬甘草湯 1,198 件/GL(po)(iv)は 1,110 件であった。芍薬甘草湯は低カリウム血症、GL(po)は偽アルドステロン症、GL(iv)はアナフィラキシーショックの報告件数が最も多かった。また、芍薬甘草湯及び GL(po)(iv)の何れにおいても、偽アルドステロン症の ROR が最も高かった。芍薬甘草湯及び GL(po)では、横紋筋融解症及びミオパシーの ROR も高かった。

4. 考察

芍薬甘草湯及び GL(po)では電解質バランスや筋組織に対して影響を与える可能性がある。グリチルリチンが代謝されて産生されるグリチルリチン酸が、コルチゾールをコルチゾンに変換する酵素である 11 β -ヒドロキシステロイド脱水素酵素 2 型を阻害することにより、鉱質コルチコイド作用が体内の電解質代謝に強く作用すると考えられる。GL(iv)では急速な血中濃度の上昇を引き起こし、アナフィラキシーショックを引き起こすと考えられる。さらに、フォレストプロット回帰分析を行い、年齢、投与期間、併用薬等の他のリスク

因子の検討結果も報告する予定である。

Table 1 Shakuyaku-kanzo-to side effects ROR · CI · P.value

Side effects	All medicines		Shakuyaku-kanzo-to		ROR	CI	χ^2 test P,value
	N	(%)	N	(%)			
Hypokalemia	3958	0.27	254	21.2	18.05	[15.79-20.63]	<0.001
Pseudo hyperaldosteronism	605	0.04	191	15.94	86.72	[73.31-102.58]	<0.001
Rhabdomyolysis	7700	0.52	101	8.43	3.42	[2.8-4.18]	<0.001
Interstitial lung disease	39785	2.7	57	4.76	0.71	[0.27-0.45]	0.03
Myopathy	360	0.02	26	2.17	18.47	[12.38-27.55]	<0.001

Table 2 Glycyrrhizic acid side effects (po) ROR · CI · P.value

Side effects	All medicines		GL(po)		ROR	CI	χ^2 test P,value
	N	(%)	N	(%)			
Pseudo hyperaldosteronism	605	0.04	127	23.5	279.7	[225.78-346.54]	<0.001
Hypokalemia	3958	0.27	113	20.9	36.58	[29.66-45.11]	<0.001
Rhabdomyolysis	7700	0.52	44	8.13	6.26	[4.6-8.53]	<0.001
Myopathy	360	0.02	12	2.22	34.78	[19.44-62.2]	<0.001
Hepatic dysfunction	12191	0.83	12	2.22	1.00	[0.57-1.78]	<0.001

Table 3 Glycyrrhizic acid side effects (iv) ROR · CI · P.value

Side effects	All medicines		GL(iv)		ROR	CI	χ^2 test P,value
	N	(%)	N	(%)			
Anaphylactic shock	17261	1.17	56	12.8	4.59	[3.46-6.07]	<0.001
Hypokalemia	3958	0.27	26	5.94	8.82	[5.93-13.13]	<0.001
Shock	5581	0.38	25	5.71	5.98	[3.99-8.97]	<0.001
Pseudo hyperaldosteronism	605	0.04	23	5.25	50.99	[33.25-78.17]	<0.001
Abnormal liver function	20907	1.42	12	2.74	0.72	[0.41-1.28]	0.66

5. 参考文献

- [1] Chuang C-Y, Chung H-Y, Uehara C, Taira M, Takeda O, Nagashima Y, et al. A survey of Japanese people's attitude to and experience of Kampo medicines. *Traditional & Kampo Medicine.*; 10(1):35-43(2023).
[2] Kageyama, J, & Nakamura, M. "Licorice-induced pseudoaldosteronism: A review." *Journal of Dermatology*, 42(9), 879-885 (2015).

全血抗酸化能測定法の特徴と実施例

Assay for Measuring Total Antioxidant Capacity in Whole Blood

孫略^{*1}
Lue Sun^{*1}

^{*1} 国立研究開発法人産業技術総合研究所(産総研),つくば市東 1-1-1

^{*1} National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST), 1-1-1 Higashi, Tsukuba

1. 背景

ほとんどの生物は酸素を利用してエネルギーを産生しているわけだが、その過程で反応性の高い活性酸素種(ROS)を作り出す。ROSが目的としないタンパク質やDNAに酸素分子がくっついてしまうと、その構造や機能に異常が生じ、生体に好ましくない状況となる。

そこで、生体内にはROSの消去や、酸素が結合した異常タンパク質やDNAから酸素を取り除く作用を持つ分子を蓄えており、これらを抗酸化物質と呼ぶ。代表的なものに、ビタミンCやグルタチオンなどがある。抗酸化物質がROSを消去する能力を抗酸化能と呼ぶ。

抗酸化能は健康状態をモニタリングする一つの指標となると考えられるわけだが、どこの抗酸化能をどうやって測定するか、またそれがどのように健康状態や疾患と関連するか、ということは難しい学問である。

ヒトの抗酸化能を測定する方法はいくつか存在するが、入手可能な方法の多くが血漿または血清の抗酸化能を測定する方法であり、血液成分の約半分を占める血球を含む“全血”の抗酸化能を測定する方法はない。

2. 本研究の目的

石田(i)と佐藤(S)らによって開発されたi-STrap法は全血中で脂質ラジカルを発生させ、その消去能を指標とした全血抗酸化測定法である。本研究では臨床研究と動物実験を通して、その特性評価を行った。

3. i-STrapの臨床的特徴

心臓カテーテル検査を行う患者(10例)から血液を頂戴し、i-STrapと年齢/身長/体重や各種血液指標との関連を評価した。i-STrapで測定した抗酸化能と年齢/身長/体重との相関は無かった。対象の年齢が全体的に高めで、年齢の幅が狭かった可能性は考えられる。

その他、代表的な結果としては、①炎症性マーカーであるMCP-1と相関し、炎症が高いほど、抗酸化能が低くなった。②脂質性の抗酸化物質であるビタミンEが多いほど、抗酸化能が増加した。③(体に良いとされる)不飽和脂肪酸である、ジホモ-γ-リノレン酸、ドコサヘキサエン酸、アラキドン酸が高くなるほど、抗酸化能が増加した。④水溶性のビタミンCとは相関が無かった。

4. i-STrapの動物実験の実績

①高齢マウスと若齢マウスの比較では、高齢マウスで抗酸化能が低下していた。②室温31°Cで飼育されたマウス(エンリッチメント環境)は通常飼育(26°C)マウスより抗酸化能が高かった。その他、放射線被ばく、炎症、担癌は抗酸化能が低下する要因であることが分かった。

5. 結語

臨床研究と動物実験の結果から、i-STrap法は健康状態を数値化する手法の一つであると考えられ、特に脂質成分を反映していることが示唆された。

また例えば、放射線被ばくによる抗酸化の低下は血清/血漿を指標とする測定法では検出できず、従来の血清/血漿を指標とする測定法とは一線を画した手法といえる。

初代豚肺胞マクロファージ (SAM) の代替法としての不死化豚肺由来単核貪食 (IPLuM) 細胞を用いた豚繁殖・呼吸障害症候群ウイルス (PRRSV) 培養法の検討

平松香葉恵*1, 竹之内敬人*2, 大橋誠一*1

*1 国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構 動物衛生研究部門, つくば市観音台 3-1-5

*2 国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構 生物機能利用研究部門, つくば市大わし 1-2

1. はじめに

豚繁殖・呼吸障害症候群(PRRS)は、PRRS ウイルス(PRRSV)感染によって引き起こされる、母豚の流産と子豚の呼吸器疾患を特徴とする豚の病気である。国内の PRRS に関わる臨床症状による損失額は年間 280 億円と推定されており⁽¹⁾、国内の養豚業界に大きな損失を与えている。

PRRSV は大きく遺伝子型で PRRSV-1 と PRRSV-2 に分けられている。どちらの PRRSV も主な標的細胞は肺胞マクロファージおよび肺血管内マクロファージと考えられている。現在、感染豚からの PRRSV の分離・培養には主に初代豚肺胞マクロファージ(SAM)が使用されている。しかし、SAM は豚の肺胞洗浄液から回収するため、アニマルウェルフェアの問題や個体により得られる細胞数や PRRSV に対する感受性の差があることが課題である。

そこで我々は当機構で作出した不死化豚肺由来単核貪食 (IPLuM)細胞が SAM の代替ツールとなるか否かを検討した。特に PRRSV のレセプターの一つであると考えられているマクロファージの表面マーカーである CD163 の発現に注目した PRRSV の増殖を調べたので報告する。

2. 方法

- ① 作出した IPLuM 細胞のマクロファージ表面マーカーの検出および機能解析を行った⁽²⁾。
- ② Dexamethasone (DEX)添加による CD163 発現の確認を免疫染色法で行った。
- ③ 3つの条件(SAM、IPLuM 細胞、IPLuM 細胞+DEX)で PRRSV の増殖をリアルタイム PCR 法によるウイルス遺伝子の定量により比較した。

3. 結果および考察

- ① IPLuM 細胞はマクロファージの表面マーカー(Iba1、CD172a、CD203a、CD163)を発現していた。また、pHrodo 標識大腸菌死菌の取り込みを指標とした貪食能を有し、リポ多糖(LPS)で刺激することにより成熟型 IL-1 β の産生が確認された。このことより、IPLuM 細胞はマクロファージの表現型および機能を保持しており、SAM と同等であることが示唆された。
- ② IPLuM 細胞培養時に DEX を加えることで CD163 の発現が増加した(Fig.1)。CD163 はヘモグロビン-ハプトグロビン複合体のスカベンジャー受容体であり、炎症性(M2)マクロファージのマーカーの一つとして知られている⁽³⁾。ステロイド系抗炎症薬である DEX を豚不死化腎臓由来マクロファージ(IPKM)に加えることで CD163 の発現を増強することが既に報告されており⁽⁴⁾、IPLuM 細胞でも同様の傾向がみられることが分かった。
- ③ IPLuM 細胞を DEX 処理後に PRRSV に感染させるとウイルス増殖の指標である細胞変性効果(CPE)が明確に確認され、SAMやDEX未処理 IPLuM 細胞で PRRSV を増殖する時よりもコピー数が 100 倍以上増加した(Fig.2)。これは、PRRSV のレセプターの一つである

CD163 の発現細胞を増加させることにより、PRRSV の IPLuM 細胞への感染機会が高まり、かつ、M2 マクロファージが増加することで貪食能を抑えたことによるものではないかと推察した。

今回は PRRSV-2 の増殖を検討した。今後は PRRSV-1 の増殖も確認し、実際に野外材料を用いて SAM と IPLuM 細胞の分離効率を比較し、国内に存在する PRRSV の特性解析につなげていきたい。

4. 図・表

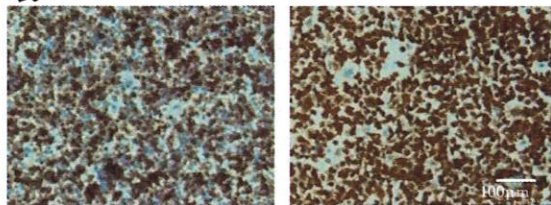


Fig. 1 : Effect of DEX on CD163 expression in IPLuM cells (brown). (left) No treatment (right) treated with DEX (100ng/ μ l).

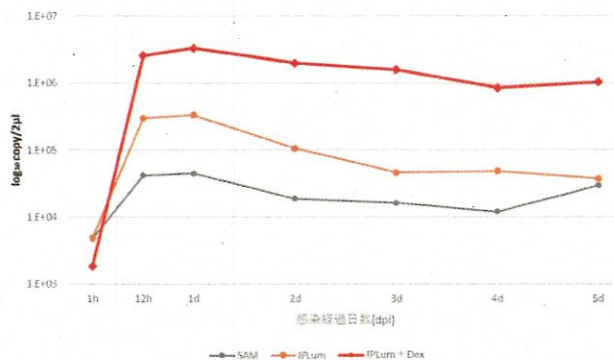


Fig. 2 : The virus titer was plotted over time to generate growth curve of PRRSV-2(EDRD-1 strain).

5. 参考文献

- (1) 山根逸郎, 日本の豚繁殖・呼吸障害症候群(PRRS)による経済的被害の現状, 日本獣医師会雑誌, Vol. 63, pp.413-416 (2010).
- (2) T Takenouchi, K Masujin, S Suzuki, et al. Establishment and characterization of the immortalized porcine lung-derived mononuclear phagocyte cell line, *Frontiers in Veterinary Science*, Vol. 9(2022)
- (3) Jian Ming Hu, Kai Liu, Ji Hong Liu, et al. CD163 as a marker of M2 macrophage, contribute to predict aggressiveness and prognosis of Kazakh esophageal squamous cell carcinoma, *Oncotarget*, Vol. 8, (No. 13), pp: 21526-21538(2017)
- (4) T Takenouchi, T Morozumi, E Wada, et al. Dexamethasone enhances CD163 expression in porcine IPKM immortalized macrophages, *In Vitro Cellular & Developmental Biology - Animal*, Vol.57, pp:10-16(2021)

The Restorative Power of Sleep on Neural Plasticity: Biological and AI Perspectives

Nadin Mohamed^{*1}, Kazumasa Horie^{*1}, Robert W Greene^{*2}, Kaspar E. Vogt^{*1}

^{*1}University of Tsukuba, ^{*2} University of TEXAS

1. Introduction

Cortical excitatory synapses enable persistent, bidirectional modification through long-term potentiation (LTP) and long-term depression (LTD), which are crucial for memory and skill acquisition⁽¹⁾. Our study builds on previous electrophysiological work from our laboratory suggesting sleep is essential to replenish the brain's capacity for LTP. We conducted a behavioral experiment where 4 hours of sleep deprivation (SD) prior to learning impaired motor learning in mice during a forelimb reaching task, despite similar task attempts by both SD and control groups. This highlights the critical role of sleep in restoring neural plasticity and learning ability.

Additionally, simulating sleep-like states in spiking neural networks (SNNs) reduces catastrophic forgetting and enhances learning⁽²⁾. Using a C++ reinforcement learning model, we are planning to explore how sleep impacts learning challenges in artificial neural networks (ANNs), aiming to uncover its role in maintaining neural homeostasis and optimizing learning in both biological and artificial systems.

2. Method

2.1. Food Deprivation:

We used the reaching task as a model for motor learning. Mice were kept under food deprivation throughout the experiment. After two days, their body weight stabilized at approximately 90% of their original weight as it seems in fig. 1.

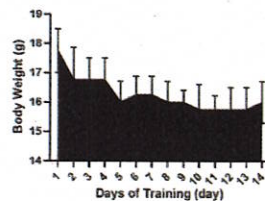


Fig. 1.

2.2. Shaping:

A shaping period of 3 to 5 days was implemented to determine the dominant paw and acclimatize the mouse with the training cage as it seems in fig. 2.

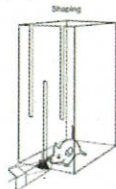


Fig. 2.

2.3. Training:

Two groups of mice start training using their dominant paw (D) under control sleep (CS) condition to establish baseline learning capability. Following to that, training was shifted to the non-dominant paw (ND), with one group of mice continuing under CS condition while the other group underwent 4 hours of SD prior to each training session. The training consider to be finished when the rate of success reach the Plato.

3. Results:

3.1. Sleep Deprivation has a significant effect on reducing learning abilities.

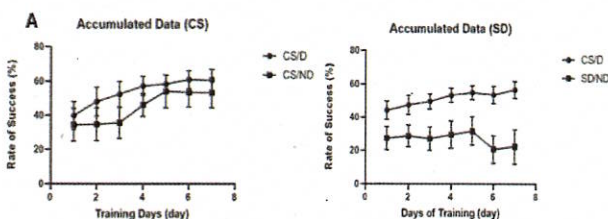


Fig. 3.

3.2 Recovery Sleep Restore the learning ability.

With 6 mice recovery sleep (RS) was able to return the learning ability that affected by SD

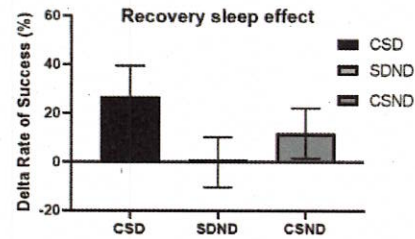


Fig. 4.

3.3 Sleep/SD has on/off effect on learning but not retrieval.

The mice struggled in learning (encoding), then making progress after RS until they reached the Plato (Sleep/on effect), followed by SD which had no effect on retrieval.

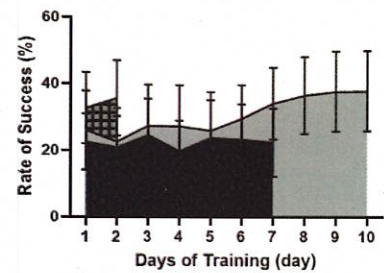


Fig. 5.

3.4. Sleep Deprivation: Impaired Learning or Fatigue-Driven Performance?

Both CS and SD groups made a close numbers of total reaching attempts, suggesting that SD didn't affect their excitability by affecting the acquisition.

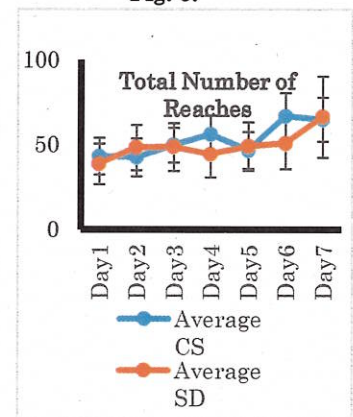


Fig. 6.

4. References

- 1- Ho-Jeong Kim, Tien Thuy Phan, Keunhyung Lee, Jeong Sook Kim, Sang-Yeong Lee, Jung Moo Lee, Jongrok Do, Doyun Lee, Sung-Phil Kim, Kyu Pil Lee, Jinhyoung Park, C. Justin Lee, Joo Min Park, Long-lasting forms of plasticity through patterned ultrasound-induced brainwave entrainment, Science Advances, 10, 8, (2024).
- 2- Golden R, Delanois JE, Sanda P, Bazhenov M, Sleep prevents catastrophic forgetting in spiking neural networks by forming a joint synaptic weight representation. PLoS Comput Biol 18(11): e1010628 (2022).

対話要約における ChatGPT プロンプトエンジニアリング手法の確立

Exploring ChatGPT Prompt Engineering Methods in Dialogue Summarization

上野信太郎^{*1}, 野上晶弘^{*1}, 葭仲潔^{*1}, 坂本哲二^{*2}, 塚澤航^{*2}, 本間久雄^{*2}, 中田幹穂^{*2},
古田能裕^{*2}, 武田俊一^{*2}

Shintaro Ueno^{*1}, Akihiro Nogami^{*1}, Kiyoshi Yoshinaka^{*1}, Tetsuji Sakamoto^{*2}, Wataru Sakaizawa^{*2},
Hisao Honma^{*2}, Mikiho Nakata^{*2}, Takahiro Furuta^{*2}, Shunichi Takeda^{*2}

※¹ 東邦ホールディングス-産総研 ユニバーサルメディカルアクセス社会実装技術連携研究ラボ, 国立研究開発法人産業技術総合研究所 (産総研) つくば市並木 1-2-1 ※² 東邦ホールディングス株式会社 東京都中央区八重洲 2-2-1 東京ミッドタウン八重洲 八重洲セントラルタワー9階

^{*1} TOHO HOLDINGS-AIST Universal Medical Access Cooperative Research Laboratory, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST) 1-2-1 Namiki, Tsukuba ^{*2} TOHO HOLDINGS CO., LTD. 9F Yaesu Central Tower, Tokyo Midtown Yaesu, 2-2-1 Yaesu, Chuo-ku, Tokyo

1. 概要

東邦ホールディングスの医薬品卸売業を担う東邦薬品のコールセンターは、医療機関からの医薬品在庫・納期の問い合わせに対応し、患者への確実な供給を支援している。医薬品流通不安定化で問い合わせが増加し、特に対応記録作成に負荷が掛かっている。課題として手入力による作業時間増大と、オペレーター間での作成時間と内容の差がある。本研究では既存の音声認識テキストデータを活用し、OpenAI 社の ChatGPT により対応記録を作成した。最適なプロンプトエンジニアリング手法が確立出来たことで、業務効率向上と記録品質の均一化が実現出来ることが分かった。

2. はじめに

東邦薬品コールセンター業務では、対応後の記録作成に多大な時間を要している。記録は対応内容を、端的かつ必要情報を集約して作成しなくてはならない。2023 年度には約 30 万件の対応記録があり、1 件あたりの作成に平均 2 分を要している。また、経験年数や個人の能力により、記録の品質および作成時間にばらつきが生じている。

ChatGPT をはじめとした生成 AI は文章の要約に優れているが、単純に音声認識テキストデータを入力し、生成 AI に「要約をお願いします」と言った簡単な指示だけでは求める結果にはならない。そこで、本研究では求める結果に対し、様々な制約条件を設定するプロンプトエンジニアリングを用い、要約の最適化手法の確立を目的とする。

3. 方法

今回の実験では音声テキストデータと ChatGPT の 4.0o mini モデルを使用した。検証は、プロンプトエンジニアリングがあるかないか要約結果の対比、従来手法との要約時間の比較、そして 93 件の音声認識テキストデータを、プロンプトエンジニアリングを用いて要約結果を出力し、オペレーターに実際の対話との整合性を確認した。

4. 結果

試行錯誤を行った結果、プロンプトエンジニアリング手法が確立した。

まず、ChatGPT に役割を設定したことで、特定の視点に基づいて、焦点の絞られた要約を得ることが出来た。

また、音声認識テキストデータの背景を説明したことで、ChatGPT が緻密に情報の取捨選択が出来た。

そして、出力要素を明確に指定したことで、タイトル、用件内容、商品名といった重要情報が抽出出来た。以下に要素

ごとに設定した明確な条件を示す。

タイトルは、音声認識テキストデータから判断し、例示から選択する設定とした。例示は、類似表現もあるため、ニュアンスの違いも説明した。音声認識テキストデータにおいて例示がない場合は ChatGPT が判断し、タイトルをつけることで、適切な要約を得ることが出来た。

用件内容は主に要約文字数制限や、商品名を要約から削除する設定としたことで、端的な要約を得ることが出来た。また事実を要約する設定としたことで、音声認識テキストデータに無い内容は生成しない要約結果を得ることが出来た。そして、音声認識テキストデータにおける重要用語の抽出を設定したことで、記録の必須用語を要約に含めることが出来た。

商品名の出力において、規格と数量を含めた情報を音声認識テキストデータから過不足なく抽出する設定とし、商品情報の正確な記録が可能となった。

プロンプトエンジニアリングがあるかないか要約結果の対比は、ある場合は端的かつ必要情報が構造化された要約であった。一方ない場合は、文章形式の非構造化の要約であり、対応記録として求める結果は得られなかった。

従来手法との要約時間の比較では、オペレーターは 1 件あたり平均 2 分弱手入力をしていることに対して、ChatGPT の要約時間は、通信環境にもよるが約 10 秒と従来の手入力と比べて約 12 倍の処理速度向上があった。

音声認識テキストデータ 93 件の要約結果と実際の対話との整合性をオペレーターに確認したところ、ChatGPT の要約結果は 82 件 (88.5%) の整合性があった。不整合の 11 件のうち 9 件は音声認識自体の精度に起因するものであった。

5. まとめと今後の課題

本研究では、東邦薬品コールセンターにおける対応記録作成業務の効率化を目的として、ChatGPT プロンプトエンジニアリング手法の確立を行った。プロンプトエンジニアリングには、ChatGPT への役割付与と背景説明による適切な情報選択の実現、必要要素 (タイトル、用件内容、商品名) の指定、各要素への条件設定 (例示タイトルの選択基準、用件内容の文字数制限や重要用語、商品情報抽出など) が重要ということが分かった。それらにより、要約結果から端的に情報を素早く確認でき、要約内容も実際の対話と整合性が 8 割以上取れた。

今後の課題として、クレーム対応などの場合は詳細な状況を記録として残すため、端的に要約するプロンプトエンジニアリングでは不十分な場合があった。状況説明用のプロンプトエンジニアリングを確立し、使い分けていく必要がある。

AIST 歩行データベースを用いたヒトの歩行姿勢解析に関する取り組み

Human gait analysis using AIST Gait Database

工藤将馬^{*1}, 稲井卓真^{*1}, 土田和可子^{*1}, 藤本雅大^{*1}
Shoma KUDO^{*1}, Takuma INAI^{*1}, Wakako TSUCHIDA^{*1}, Masahiro FUJIMOTO^{*1}

^{*1} 国立研究開発法人産業技術総合研究所(産総研), 香川県高松市林町 2217-14

^{*1}National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST), 2217-14 Hayashi-cho, Takamatsu, Kagawa

1. はじめに

ヒトの歩行動作は、身長や体重などの身体特性や筋機能などの影響を受け、その影響は歩行中の姿勢に顕在化する⁽¹⁾。このことから、歩行姿勢の解析を通じて個人の運動機能を評価し、この機能低下の早期発見に繋げるためのモデル開発が多方面で進められている。しかし、モデルの構築に必要な詳細かつ高精度な歩行動作データを大規模に取得することは容易ではなく、これが上記の取り組みを遂行する上での課題となっている。

一方、我々はこれまでに日本人男女 300 名以上の 20 代から 70 代を対象に歩行動作中の運動学的データ（関節角度、関節モーメント、地面反力など）を、3次元動作解析システムを用いて収集し、それらをデータベース化する取り組みを進めてきた (AIST 歩行 DB)⁽²⁾。このデータベースを活用し、歩行中の姿勢評価やそれに関連する関節への負荷や筋力発揮特性を評価する取り組みも進めている。本発表では、この一連の取り組みとその成果の一部について紹介する。

2. 方法

主成分分析を用いて日本人の歩行中の姿勢を構成する主な特徴を解明し、クラスター分析によってその特徴を持った姿勢が幾つものパターンに分類されるのかを調査した。解析には 20 代から 70 代の男女の歩行中の関節角度データを AIST 歩行 DB から抽出したものをを用いた。分類された各クラスターの特性（年齢、性別など）や、抽出した主成分を用いて再構築した歩行動作から、歩行姿勢の特徴とそのタイプを評価した。

3. 結果および考察

歩行姿勢は 4 つのクラスターに分類された (Fig. 1)。クラスター 1 および 2 は、男性のサンプル数が女性よりも多く、他のクラスターと比較して骨盤が後傾し、股関節が外転した歩行姿勢を示した。一方、クラスター 4 では、女性のサンプル数が男性よりも多く、骨盤が前傾し、股関節が内転した歩行姿勢を示した。クラスター 3 における男女のサンプル数はほぼ同数で、他のクラスターの歩行姿勢の平均的な特徴を示した。

各クラスターの平均年齢は、クラスター 1 が 48 歳、クラスター 2 が 51 歳、クラスター 3 が 42 歳、クラスター 4 が 54 歳であった。クラスター 3 では 20 から 40 代のサンプル数が多い傾向が見られたが、他のクラスターでは年齢によるサンプル数の偏りは見られなかった。

以上の結果から、日本人の歩行動作は 4 つの姿勢タイプに分類され、その分類には生物学的な性別が影響を及ぼすことが示唆された。また、その影響は骨盤および股関節の動きに現れることが明らかになった。

4. 今後の展望

今回報告した関節運動のみならず、歩行中の姿勢が関節に生じる負荷や筋の活動に及ぼす影響などを評価することに組み込む計画を立てている。

5. 参考文献

- (1) Ong, Geijtenbeek, Hicks, et al., Predicting gait adaptations due to ankle plantarflexor muscle weakness and contracture using physics-based musculoskeletal simulations, *PLoS Computational Biology*, 15, 10, 2019.
- (2) Kobayashi, Hida, Nakajima, et al., AIST Gait Database 2019. <https://unit.aist.go.jp/harc/ExPART/GDB2019.html>

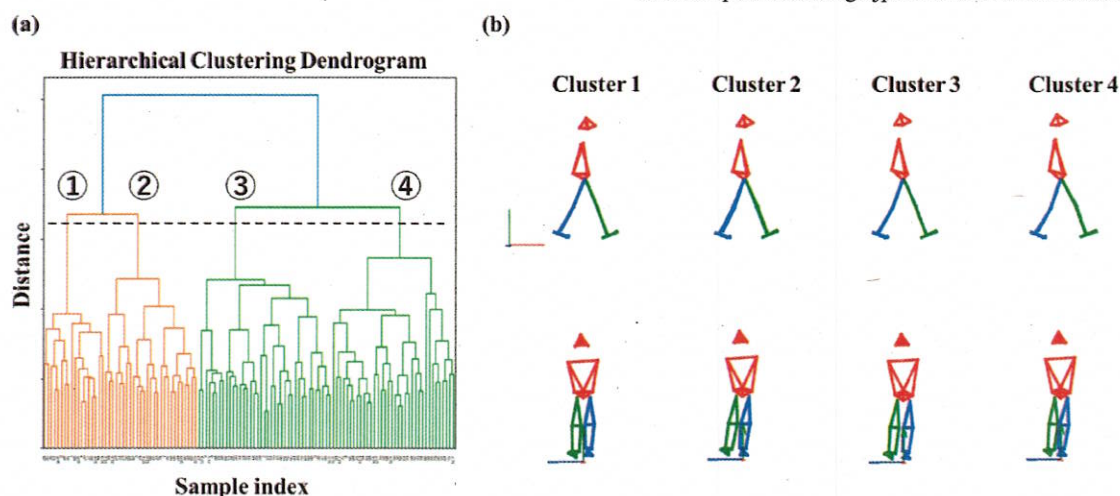


Fig. 1: (a) Clustering dendrogram of 120 walking patterns and (b) corresponding stick figure diagrams

ナノ解像度 3D バイオプリンティング：未踏の生体模倣精度への挑戦

Nano-Resolution 3D Bioprinting: Pioneering Unmatched Fidelity in Biofabrication

平野 研^{*1}
Ken HIRANO^{*1}

^{※1} 国立研究開発法人産業技術総合研究所(産総研) 四国センター, 香川県高松市林町 2217-14

^{*1} National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST), 2217-14 Hayashi-cho, Takamatsu

1. はじめに

産総研・四国センターでは、バイオデバイス微細加工プラットフォームを有しており、イエロークリーンルーム内の微細加工装置群やシミュレーションソフトを保有し、バイオ融合に特化したデバイス開発を推進している。当該プラットフォームに、日本で唯一、世界で初めてとなるナノ解像度 3D バイオプリンタを導入した。装置の希少性ゆえ、四国センターからのご紹介となり、また導入されたばかりという時期もあり、公開できるデータに限りがある点についてお許し頂ければ幸いである。

従来の 3D バイオプリンティング技術は解像度や精度の限界により、微細な組織構造や複雑な生体構造を 3 次元的にリアルに再現することが困難であった。ナノ解像度 3D バイオプリンティングは、サブミクロンの精度で造形を可能にし、これまで実現できなかった高精細な生体模倣を達成する技術である。本技術は、将来的には患者の CT データを活用した個別化医療への応用を含め、組織工学や再生医療の新たな可能性を拓くものと期待される。さらに、ハイドロゲルを用いた造形手法の開発により、従来のレジン材料では実現が困難であった柔軟な生体模倣も実現可能である。これらの技術ポテンシャルにより、医工連携の新たな展開につなげることを期待している。

2. 技術の概要と従来技術との比較

ナノ解像度 3D バイオプリンティングは、2 光子重合技術により最小 200nm のスポット光照射でレジンを精密に硬化させ、リアルな 3 次元構造を実現する技術である。従来の 3D バイオプリンティングでは、数十ミクロン単位の解像度が限界であり、微小な毛細血管網や細胞外マトリクスのような精密な構造の再現が難しかった。本技術はナノメートル単位での構造制御を可能とし、生体組織のリアルな模倣において革新的な breakthrough をもたらすことが期待される。

具体的には、微小な毛細血管網や細胞外マトリクスといった、これまで再現が困難とされてきた精密な生体構造を、前例のない精度で再現することが可能となる。CT データ等の汎用 3 次元データを活用することで、生体組織のリバースエンジニアリングや、患者個々に最適化された治療支援への道を開くものと期待されている。従来の技術的制約を超越し、医療技術の新たな可能性を示唆する、まさに革新的なアプローチとなることが期待される。

3. ナノ解像度 3D バイオプリンティングのメリット

本技術の最大の特徴は、ハイドロゲル材料を駆使することで、柔軟性と精密性を高次元で両立させた点にあるとも言える。生体適合性に優れた革新的な材料により、従来のレジン材料では到底実現不可能だった高度な生体模倣を可能にする。組織工学、ドラッグデリバリーシステム (DDS)、次世代 organ-on-chip 開発において、これまでになかった新たな可能性を切り開くものとして期待される。

最小 200nm という驚異的な解像度は、従来技術の限界を完全に打破し、微細な生体構造を精密に再現することで、実際の生体内環境により近い、これまでになかったリアルなモデルを提供可能となる。医療デバイスや組織工学の精度を飛躍的に向上させ、医学研究における新たな展開も期待される。患者の CT データを活用することで、実際の検体試料が得にくい希少疾患の再現や個別的な解剖学的構造の再現により、オーダーメイドのインプラントやデバイス設計の可能性も大きく広がると考えられる。

4. 造形例と医療応用の可能性

具体的な造形例として、200 μ m 四方のマイクロ産総研四国センターを示す(現在公知にできるものに限りがあるため、この例でお許し戴きたい)。極小の箇所でも 1 ミクロン以下の高精度かつ高精細に造形することに成功した。この技術レベルは、人工血管や臓器組織などにおいて、これまで実現できなかった高精細な生体模倣を達成する技術であると言える。次世代の精密医療や創薬研究において、様々なアプリケーションを展開させるポテンシャルを有していると考えられる。

また、ハイドロゲル材料の特性を最大限に活用することで、柔軟性と精密性を両立した革新的な組織モデルや organ-on-chip (MPS デバイス) の作製が可能となる。薬剤効果の評価や細胞機能の研究において、これまでにならぬほど生理的条件に近い環境を提供し、高精度な技術基盤として期待される。生体適合性に優れた材料特性により、将来的な移植医療や再生医療への応用も視野に入れることができるかもしれない。

5. 医工共創への貢献

医療と工学の融合を深化させるこの技術は、ナノ精度での造形精度により、従来は想像すらできなかった生体模倣の精度向上が今後期待される。創薬や病態解明において、これまでにならぬリアルな生体環境モデルを提供し、医学研究の新たな展開を切り開く可能性があると考えられる。

大学や医療機関との密接な共同研究を通じて、研究開発を加速させ、医療現場の潜在的なニーズに応える革新的な医療技術の創出を目指していきたいと考えている。

6. 未来への展望

今後は、さらに高度な構造再現技術と革新的な材料開発を進め、ナノ解像度 3D バイオプリンティング技術の医療現場での応用領域を拡大することを目指す。患者一人一人の CT データを活用した高度にパーソナライズされたデバイス開発により、精密外科や再生医療の分野などに新たな治療研究へ貢献する未来を目指したい。

また、高度な臓器モデル構築に向けた継続的な取り組みを通じて、医療の高度化と効率化に革新的に貢献の一助となることを期待される。人工臓器や再生組織の作製、がん治療における次世代ドラッグデリバリーシステムの開発、そして究極的には個別化医療の実現など、幅広い医療分野での応用が期待されると考えられる。

心不全に対する新規治療における新規電極カテーテルの開発 —従来の電極カテーテルとの比較—

The development of new electrode catheters for innovative treatments of heart failure, in comparison with traditional electrode catheters.

東野望*¹, 平谷大吾*², 村越信行*², 町野毅*^{2*3}

Nozomi TONO*¹, Daigo HIRAYA*², Nobuyuki MURAKOSHI*², Takeshi MACHINO*^{2*3}

*¹ 筑波大学大学院人間総合科学学術院, つくば市天王台 1-1-1, *² 筑波大学医学医療系循環器内科, つくば市天王台 1-1-1, *³ 筑波大学つくば臨床医学研究機構, つくば市天王台 1-1-1,

*¹ Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba, 1-1-1 tennoudai, tsukuba, *² Department of Cardiology, Institute of Medicine, University of Tsukuba, 1-1-1 tennoudai, tsukuba, *³ Tsukuba Clinical Research and Development Organization, 1-1-1 tennoudai, tsukuba,

1. 背景と目的

虚血性心疾患は世界で最も死亡率の高い疾患であり、心不全を誘導する進行性の疾患である。日本においても、死因の第2位として心疾患が挙げられ、そのうち約40%が心不全である。しかし、心不全患者に対する根本的な治療法は心臓移植のみである¹。そこで、心拍出量の直接的な改善、幅広い医療機関で低侵襲に投与可能な方法、一般医療化を目指した製造コストの大幅な削減を満たす新規治療法が必要とされている。これらの課題を解決することを目指して「心臓線維芽細胞を用いた自家細胞 (VCF)」と「VCF専用マッピング兼投与カテーテル」を組み合わせた慢性虚血性心不全患者に対する First-in-Human 治験が行われている。VCFを正確な位置に投与するために、カテーテルを用いた3Dマッピングが使用される。カテーテル型電極によって測定した心腔内の電位情報や位置情報をもとに3Dマッピングを行い、これにより心臓を電気解剖学的に表すことで、瘢痕領域の把握が可能になる。

本研究では心臓3Dマッピング用カテーテルとしての特徴を、VCF専用カテーテルと既存カテーテル (HD-grid) とで比較し、HD-gridに対してVCF専用カテーテルのマッピング精度と効率性について検討する。

2. 方法

心筋梗塞を作成したブタ心不全モデルを用いて非臨床試験を実施した。ここでは新規心臓用カテーテル型電極の3Dマッピング精度を検証するために、同じブタに対してHD-gridを用いた場合と新規心臓用カテーテル型電極を用いた場合の3Dマッピングの特徴を比較した。比較項目として、次の6項目を用いた。①マッピング時間、②マッピングポイント数 (採用)、③マッピングポイント数 (総数)、④左室表面積、⑤低電位領域、⑥瘢痕領域。①の時間は、呼吸動悸終了からマッピング終了までの時間とした。また、全ての試験において、同じ1人の操作者によって実施された。

3. 結果

合計21頭のブタ心不全モデルを用いた非臨床試験を実施し、解析を行った。マッピング時間は、VCF専用カテーテルの方が有意に短く、左室表面積と低電位面積はVCF専用

カテーテルの方が有意に大きかった (Table1)。左室表面積では、2つのカテーテルによる測定結果の一致性が低かった (Fig. 1. a)。一方で、低電位面積と瘢痕面積みられた (Fig. 1. b. c)。

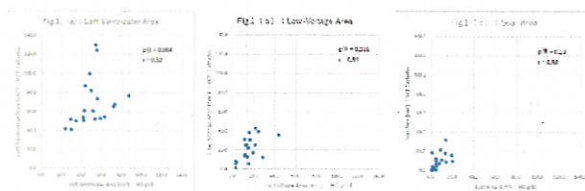
4. 考察

VCF専用カテーテルの方が短い時間で効率よくマッピングを実施できることが示された。本研究は術者1人で実施されたため、術者を増やし、同様な結果が得られるか検討する必要がある。また、左室表面積測定は、1頭のブタで外れ値が確認された。この要因として、VCF専用カテーテルによるマッピングで左室前壁の構築が不完全であった可能性が考えられる。大動脈経路でカテーテルを挿入した際、左室前壁には解剖学的に接触が難しいことがあり、カテーテルの形状や柔軟性の影響が考えられた。一方で、瘢痕面積測定は類似した結果を得られたため、VCF細胞部位の把握は可能であることが示唆された。

Table 1 : Summary of significant differences between catheters

	HD-grid	VCF Catheter	p-value
Left Ventricular Area (cm ²)	Mean: 50.39 ± 3.50	Mean: 68.83 ± 5.60	0.004
Low-Voltage Area (cm ²)	Mean: 15.04 ± 2.08	Mean: 20.95 ± 2.69	0.016
Scar Area (cm ²)	Mean: 6.25 ± 1.35	Mean: 8.68 ± 1.85	0.13
Mapping Time (s)	Mean: 495.57 ± 28.59	Mean: 404.24 ± 21.40	0.003

Fig. 1 : Correlation between catheters



5. 参考文献

1. Sato, Y. et al. Developing Multidisciplinary Management of Heart Failure in the Super-Aging Society of Japan. *Circ. J.* 88, 2-9 (2024).



JST COI-NEXT つくばデジタルバイオ国際拠点

科学技術振興機構 (JST) 共創の場形成支援プログラム
平成24年度採択プロジェクト

(バイオ分野・本格的)

つくば地区に拠点があることの強み

世界最大級のバイオリソース
国際的に卓越した生命科学研究所と
人工知能研究の拠点

スーパーサイエンスシティに
認定されたつくば市との連携

筑波研究学園都市
150以上の研究機関

首都圏や国際空港への
良好なアクセス

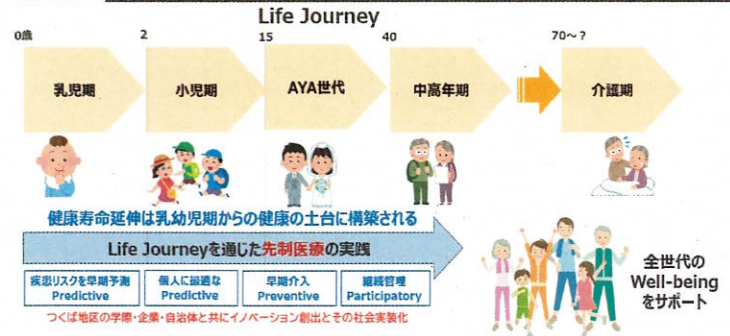


つくば地区をコアとする、バイオリソースとデジタルAI技術を駆使した
産・官・学・民連携による学際研究の“共創の場形成”プロジェクト

拠点ビジョン

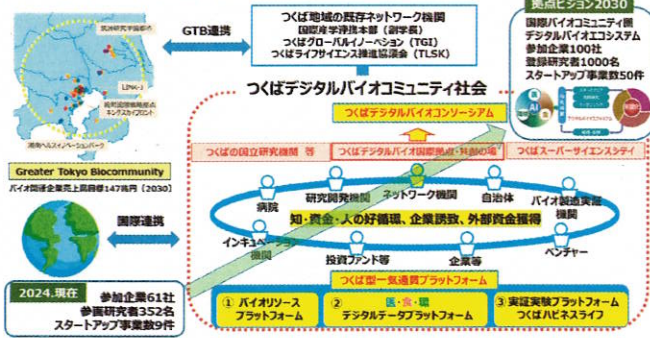
拠点
ビジョン

つくばを中核とするバイオリソースとデジタル技術を駆使した学際研究により、
全世代の国民のWell-beingをサポートする社会の実現



つくばデジタルバイオコミュニティ社会の形成

会員企業と本拠点の研究機関との強い連携のもとに、“つくば型一気通貫研究プラットフォーム”を利用しながら、
企業ニーズに合致した製品・サービス開発に必要なデータ駆動型バイオ研究を実施して、新たなイノベーションの
産業化を支援するエコシステムの構築を目的としています。



一気通貫研究プラットフォーム

先進的な新製剤・サービスの研究開発から社会実装までに必要な3つのプラットフォームを一気通貫で提供
①研究に必要なリソースへのリーチ ②先端AI技術を用いたデータ解析・バイオ機能評価系 ③開発品のPOC検証試験



つくば地区のバイオリソース/デジタルプラットフォーム

Summary of biological resources and digital platforms in the Tsukuba region, including lists of institutions and data types.

つくばパーソナルヘルスデータ連携統合プラットフォームの構築

Summary of the Tsukuba Personal Health Data Interoperability Platform, including data integration and management details.

つくば市民参加型の疫学調査及び介入研究フィールド

Summary of citizen-participatory epidemiological surveys and intervention research fields, including survey details and data usage.

フレイル予防によるwell-beingな社会の実現に向けて

Summary of efforts to prevent frailty and improve well-being, including background, survey results, and intervention strategies.

単一病院データを活用した研究開発 Research and Development Utilizing Single-Hospital Data

島田憲佑^{*1}, 町野毅^{*1}, 野口裕史^{*1}, 増田典之^{*1}, 松田高明^{*1}, 古城公佑^{*1}, 渡邊真哉^{*1},
鞍馬岳吏^{*1}, 久米慶太郎^{*2}, 矢野貴大^{*2}, 植田裕史^{*3}, 井口竜太^{*4}, 岩上将夫^{*4},
讃岐勝^{*5}, 田宮菜奈子^{*4}, 橋本幸一^{*1}

Kensuke SHIMADA^{*1}, Takeshi MACHINO^{*1}, Hiroshi NOGUCHI^{*1}, Noriyuki MASUDA^{*1}, Takaaki MATSUDA^{*1}, Kosuke KOJO^{*1}, Shinya WATANABE^{*1}, Keitaro KUME^{*2}, Takahiro YANO^{*2}, Hiroshi UEDA^{*3}, Ryota INOKUCHI^{*4}, Masao IWAGAMI^{*4}, Masaru SANUKI^{*5}, Nanako TAMIYA^{*4}, Koichi HASHIMOTO^{*1}

^{*1} 筑波大学つくば臨床医学研究開発機構 (T-CReDO), つくば市天久保 2-1-1; ^{*2} 筑波大学サイバーメディシン研究センター, つくば市天王台 1-1-1; ^{*3} 筑波大学附属病院麻酔科, つくば市天久保 2-1-1; ^{*4} 筑波大学医学医療系ヘルスサービスリサーチ分野, つくば市天王台 1-1-1; ^{*5} 筑波大学医学医療系医学数理情報学研究室, つくば市天王台 1-1-1

^{*1} University of Tsukuba, Tsukuba Clinical Research & Development Organization, 2-1-1 Amakubo, Tsukuba;
^{*2} University of Tsukuba, Center for Cyber Medicine Research, 1-1-1 Tennodai, Tsukuba; ^{*3} University of Tsukuba Hospital, Department of Anesthesiology, 2-1-1 Amakubo, Tsukuba; ^{*4} University of Tsukuba, Department of Health Services Research, 1-1-1 Tennodai, Tsukuba; ^{*5} University of Tsukuba, Laboratory of Mathematical Informatics in Medicine, 1-1-1 Tennodai, Tsukuba

1. 背景

近年, 医学領域において大規模データベースを活用した研究開発が盛んに行われている。これらの大規模データベースは症例数が豊富である利点があるが, 匿名化の過程などを経てデータの粒度が荒くなる欠点がある。このことが, 臨床現場の具体的な疑問に答えたり, 詳細な情報を利用した AI モデル等の開発を行ったりする際に問題となることがある。

一方で, 単一病院から直接得られるデータは粒度の細かい情報を含んでいるが, 単一病院内でも多くの異なる部門システムにデータが分散されている。そこで我々は, 筑波大学附属病院内の各部門で分散されたデータを統合し, 研究開発へ応用可能なデータセットを整備した。この単一病院データセットの利活用が進みつつあるため, データセットの概要と実際の研究開発への応用に関して情報を共有する。

2. 筑波大学附属病院周術期データセットの概要

筑波大学附属病院では年間約 1 万件の手術が施行されており, まずはその手術データを活用するために手術患者を対象とした周術期 (手術およびその前後の期間) データセットを作成した (Fig. 1)。

Integration of Data Fragmented by Departmental Systems

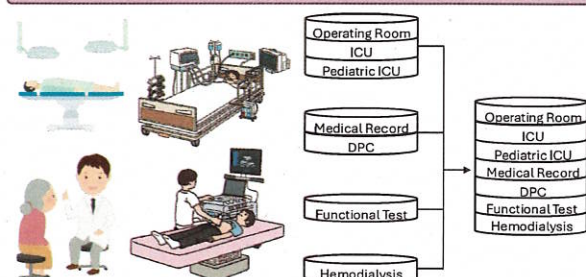


Fig. 1 Integration of Fragmented Data at the University of Tsukuba Hospital (Abbreviations: ICU, Intensive Care Unit; DPC, diagnosis procedure combination)

本データセットは 2012 年度から 2022 年度までに筑波大学附属病院で手術を受けた約 7 万件の手術のデータ (例: 1 分おきのバイタルサインデータ) とそれに紐づいた種々の部門システム (例: 集中治療室のデータ, 血液検査, 機能検査 [呼吸機能検査, 心エコーなど]) からなる二次利用可能なデータセットである。研究開発事例を以下に紹介する。

3. 研究開発応用

施設内におけるシンプルな例では, COVID-19 感染症対策として院内で手技の一部を感染症予防のために変更した。その合併症への影響について, 本データセットを利用して評価を行った⁽¹⁾。その他, 介入研究実施前の合併症発生率や高リスク層特定のための準備としての研究など (UMIN 試験 ID: UMIN000054658, UMIN000055630), 多彩な研究に用いられている。また, Amazon・NVIDIA・ワシントン大学・筑波大学における Cross-Pacific AI Initiative においても, 公募に採択された場合は AI モデル構築のためのデータとして提供される予定である。

施設外でのデータの活用に関しても現在進行中であり, 国内他施設において作成された AI モデルのバリデーションデータとしてのデータ提供や, 国際的な医療機器関連データベースへの国内初のデータ提供などに向けて準備している。

4. 結語

単一病院データは一般的な多施設データではアクセスできない詳細な情報にアクセスすることが可能であるため, 臨床現場の具体的な疑問に答える研究の実施や実臨床に則したモデルの開発などにおいて有用であると考えられる。

5. 参考文献

(1) Shimada K, Goshō M, Ohigashi T, et al. Risk of postoperative pneumonia after extubation with the positive pressure versus normal pressure technique: a single-center retrospective observational study, *J Anesth*, online ahead of print (2024).