

産学共創プラットフォーム 共同研究推進プログラム（OPERA）

終了報告書（公開版）

研究領域名称	生理学的データ統合システムの構築による生体埋込型・装着型デバイス開発基盤の創出	
共創コンソーシアム名称	埋込型・装着型デバイス共創コンソーシアム	
幹事機関	信州大学	
プロジェクト担当組織	学術研究・産学官連携推進機構	
領域統括	氏名	齋藤 直人
	所属機関	信州大学
	部署	先鋭領域融合研究群バイオメディカル研究所
	役職	所長、教授
コンソーシアム HP	https://www.shinshu-u.ac.jp/project/shinshu-opera/	

令和4年5月31日

目次

エグゼクティブサマリー	3
1 技術・システム革新シナリオ	5
2 研究領域及びキーテクノロジー	8
3 共創コンソーシアム	11
3.1 産学共同研究における費用負担の適正化・管理業務の高度化	11
3.2 共創コンソーシアムにおける知的財産の取り扱いルールの方針	13
3.3 人材育成についての方針	16
3.4 機関連携・協力体制についての方針	19
3.5 参画機関の管理方針	22
4 プロジェクト終了後の継続的な発展に向けた取組について	24
5 研究開発の状況	27
5.1 研究開発課題 1 「人工内耳電極の生体内安定性と薬剤徐放電極の開発および有効性に関する基礎的研究」	28
5.2 研究開発課題 2 「合併症が無く長期駆動安定な埋込型人工補助心臓の研究開発」	32
5.3 研究開発課題 3 「装着型超小型酸素濃縮器システム構築および使用者負担低減検証」	43
5.4 研究開発課題 4 「バイタルサイン組み込み型装着型デバイス研究」	56
5.5 研究開発課題 5 「機能性細胞を用いた生体適合性担体の探索および製造システムに関する研究」	58
5.6 研究開発課題 6 「小型軽量・高効率・安全な弾性エネルギー貯蔵材料の基礎研究」	64
5.7 研究開発課題 7 「高機能装着型呼吸・唾液センシングデバイスの基礎研究」	73
5.8 研究開発課題 8 「心臓植込み型ペーシングデバイスにおける双方向性遠隔モニタリングシステムの確立」	88
5.9 研究開発課題 9 「生理学的データ統合システムの構築」	94
5.10 研究開発課題 10 「弱代謝性糖類を利用した生体内におけるガン細胞の増殖を抑制する新規バイオデバイスの設計及び再生医療用細胞の利便性向上のための細胞維持技術開発」	97
5.11 研究開発課題 11 「医療用ウェアラブル発汗計の研究開発」	100
6 非競争領域からの展開（活動実績）	102
7 社会実装に向けたロードマップ	103
8 領域統括によるプロジェクト総括と今後の展望	105
9 特殊用語等の説明	107

エグゼクティブサマリー

1. 研究領域の進捗(表 1)

1-1. 生理学的データ統合システムの構築

生理学的データ統合システムが提供するサービスを、医療情報を検索可能なキーワード検索ツールボックス(TB)、生体安全性情報が検索可能な承認審査支援 TB、製造販売後調査を支援する患者レジストリ情報管理システムと短期中長期目標を設定し、システムを構築した。令和 2 年度に信州大学バイオメディカル研究所に「ビッグデータ室」を新設し、研究開発及び自立化の体制を整えた。ビッグデータ室が事業主体となって協調領域の中核となるシステム運用と更新を担う。最終年度にシステムの利用規約等を整備し、システム運用を開始した。並行して情報通信や AI 企業等との協業可能性を探索しており、プロジェクト終了後の機能強化やサービス拡大を目指す。

1-2. 研究開発体制の構築と研究開発成果

参画機関が一堂に会する研究・コンソーシアム運営会議を年 4 回実施し、研究進捗及び成果の共有を図った。参画機関内の秘密保持を担保しつつ自由闊達な討論ができる研究合宿(金沢・群馬)を行い、課題間の研究連携・協力を促進した。5 年間で民間資金総額約 6.2 億円を成し、11 件の研究開発課題を実施した。COVID-19 の影響もあり、研究開発体制の変更等あったが、概ね計画通り進み、論文 113 件、特許 12 件、プロトタイプ 10 件、実用化 5 件、ベンチャー 2 件を創出した。課題 1 人工内耳の研究は先進医療の承認を受け治験を開始し、課題 2 補助人工心臓の研究では、中国及び米国で治験実績を得るなど実用化に向け着実に前進した。課題 3、4、10、11 では各デバイスのプロタイプが完成し、性能及び安全性評価に進んでいる。課題 1、4、6、7 を始め国際的な学術研究による基礎研究成果も多数創出した。

2. 埋込型・装着型デバイス共創コンソーシアムの体制整備と産学連携システム改革(表 1)

参画機関とのコンソーシアムを形成し、規約による新規参画・中途脱退の方針策定、秘密情報の取扱い、コンソーシアム知財ルール、研究データの管理指針等を定め、組織対組織の大型産学共同研究の実施体制を整えた。研究・コンソーシアム運営会議を年 4 回実施し、議決事項の審議と報告事項を共有した。プラットフォーム運営会議を計 106 回実施し、領域統括を中心に年間計画や各部門の進捗管理を行った。

企業との組織的な協議の下、共同研究の間接経費 30%以上(平成 30 年以降 13 件 12 社)を成した。さらに、信州大学において間接経費の一部を本プロジェクトに配分する「プロジェクト推進費」を設定し、産学連携マネジメント増強と自立化に向けた活動や研究力強化に活用した。

産学共同で博士課程人材を育成・生活支援する「アドバンスト・リサーチ・アシスタント(ARA)制度」を本プロジェクトで制定し、延べ 9 名採用した。うち 1 名は、博士課程修了後、ベンチャーを起業して本プロジェクトに参画しており、人材の好循環が生まれた。他にも大学院生等が総勢 77 名が参加した。信州大学大学院総合医理工学研究科の生命医工学専攻に新学域「生体適合システム学」を創成し、学問としての基盤を構築し、高度人材育成を図った。

3. プロジェクト終了後の継続的な発展に向けた取組み

信州大学等のアカデミアが先導した「生理学的データ統合システム」は、医療機器開発時の有効性・安全性情報の検索から製造販売後調査までを一体的に支援でき、今後の超高齢社会を支える改革として、医療機器産業の裾野を広げ、多数の有用な生体埋込型・装着型デバイスの創出が期待できる。この革新的メリットを活かしたコンソーシアム会員向け運用を、信州大学を中心に進めると共に、情報通信や AI 企業等との協業による機能強化やサービス拡大も目指す。

生理学的データ統合システムとコンソーシアムが確立を目指す「生体適合システム学」の一体化により、学問体系を構築し、科学的根拠と産業への適応性を両立した生体安全性・有用性の体

系化・標準化を目指す。信州が医療機器安全性評価の基盤拠点となることにより、日本の医療機器開発が加速し、これにより一生涯自立して生活できる社会実現に貢献する。

組織対組織の産学共同研究を企画・運営・成果創出できるマネジメント人材の育成機能や、産学共同で博士課程人材を育成・生活支援するARA制度は、今後のイノベーションエコシステムの構築に必要不可欠であり、プロジェクト終了後も組織的に拡大・発展させる。

本プロジェクトのマネジメントを担った信州大学学術研究・産学官連携推進機構では、当該成果を基に大型産学共同研究の実施機能を強化する組織改組を来年度行う。研究力強化→外部資金導入増→間接経費による経営力強化→研究力強化の好循環サイクルを拡大し、大学経営を盤石化する。



<図1 生理学的データ統合システムの構築>

<表1 進捗状況と自己評価>

目標・計画	主な活動 (特筆すべき研究開発成果、新しい仕組みの構築)	自己評価 (計画通り、変更等)
研究領域の進捗 (1)生理学的データ統合システムの構築 a.サービス目標とシステム開発 b.システムの自立化方針	a.医療機器の安全性評価を観点に開発から販売までを一体的に支援するサービスとして、キーワード検索Tool Box(TB)、承認支援TBを期間内にリリースし、長期目標としていた患者レジストリ情報管理システムは実証研究に進んだ。 b.信州大学バイオメディカル研究所にビッグデータ室を設置し、システム開発と運用体制を整え、コンソーシアム会員へリリースを開始した。	a.計画より進んだ b.計画より進んだ
(2)研究開発体制構築と研究開発成果 a.研究開発体制構築 b.研究開発の成果 c.研究開発課題間の連携	a.研究・コンソーシアム運営会議及び研究合宿(金沢・群馬)を開催し、研究開発課題間及び要素技術間の相乗効果を高めた。 b.11件の研究開発課題を実施し、論文113件、発表200件、特許出願12件、プロトタイプ10件、実用化5件、ベンチャー2件を創出した。 c.本システムの実証研究として課題の臨床研究への活用を開始。課題4の大学院生が修了後起業し課題3に参加するなど知の循環が生まれた。各課題に共通する技術的課題を研究会等で共有し、研究にフィードバックした。	a.計画通り b.民間資金総額約6.2億円を達成 c.計画より進んだ
共創コンソーシアムの体制整備と産学連携システム改革 a.共創コンソーシアム整備 b.共同研究の費用負担の適正化、管理業務の高度化 c.博士課程学生等の共同研究への参画の仕組み	a.参画機関とのコンソーシアムを形成し、コンソーシアムの最高決定会議となる研究・コンソーシアム運営会議と、5部門の委員会、プロジェクト運営事務局を整備した。規約による新規参画・中途脱退の方針策定、秘密情報の取扱い、コンソーシアム知財ルール、研究データの管理指針等を定め、組織対組織の大型産学共同研究の実施体制を整えた。PMDAや各省庁、業界団体等とも連携・協力体制を得た。 b.信州大学との共同研究13件12社の間接経費の30%を実現した。 c.産学共同で博士課程人材を育成・生活支援する「アドバンスド・リサーチ・アシスタント(ARA)制度」を制定し、延べ9名採用した。うち1名は、博士課程修了後、ベンチャーを起業して本プロジェクトに参画しており、人材の好循環が生まれた。他にも大学院生等77名が参加した。	a.計画通り b.計画より進んだ c.計画より進んだ
プロジェクト終了後の継続的な発展に向けた取組み a.プロジェクト終了後の継続的な発展方針 b.成果の組織的な定着と新たな取組み	a.協調領域の中核となるシステムを活用したサービス運用を信州大学中心に進めると共に、情報通信企業等との協業可能性の探索により、終了後の機能強化やサービス拡大を目指す。 b.本プロジェクトにより、大型産学共同研究における各種ノウハウ蓄積やマネジメント人材の育成が進み、地方大学型の組織対組織の大型産学共同研究の企画・運営・成果創出が可能となった。	a.計画通り b.計画より進んだ

1 技術・システム革新シナリオ

生体埋込型・装着型デバイスなどの医療機器は、これまで個々の研究機関や企業によって開発が進められ、得られた知見は組織の中のみで共有・蓄積されてきた。そのため、類似機器の開発においてもゼロベースからの積み重ねが必要となり、時間や費用などコストがかかっていた。

そこで、治療系医療機器開発を先導している企業・研究機関がコンソーシアムを形成し、先端医療機器の研究開発を行うと共に、研究機関・審査機関・企業等有する医療機器開発に関わる多種多様な情報を一つのプラットフォームに集約・AI解析する「生理学的データ統合システム」を構築し、日本の医療機器開発の加速と先進的医療機器の創出を促し、より安全な医療機器を誰もが使用できる未来を目指し取り組んできた。

医療機器開発と薬事承認取得においては、医療機器の安全性評価（製品に内在するハザードを特定し、特定したハザードのリスク分析と、リスクコントロール）を行う必要があり、医療機器の承認審査の観点になっている。この安全性評価に関する情報を、共通的・基盤的な情報として本システムに集約・体系化し、承認審査経験が少ない中小企業や参入企業や、承認審査経験を有する医療機器メーカー等にとっても、新規医療機器開発に参照可能な情報として提供する。

医療機器関連企業を対象にニーズ調査や市場調査では、医療機器の承認審査経験を有している企業と、経験が浅い企業、また、企業規模によってリスクマネジメントにかけられるリソースとその課題は異なると考え、医療機器の承認審査の経験と企業規模で大別した(図2)。対象群ごとの課題を把握し、医療機器の開発・承認審査の時間やコスト増になっている課題の特定と、本サービスが提供し得る価値「医療機器の開発・承認審査時間の短縮」の仮説検証の判断材料を得ることを目的に調査を実施した。

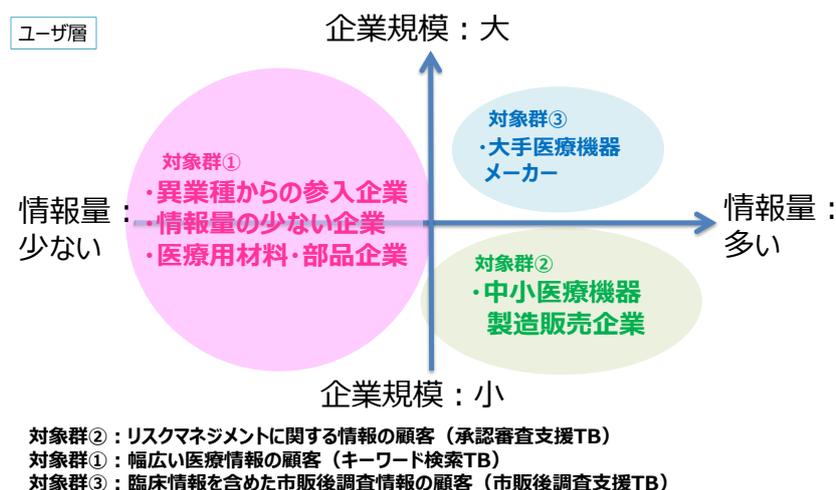


図2 ユーザ層の設定

企業へのヒアリング及び各種調査を経て、システムを利用して構築するサービス／ツールボックスを医療機器の開発フェーズに沿って3つに設定した。

①キーワード検索ツールボックス [短期目標]：医療機器の開発・製品化に必要となる生体安全性情報をカテゴライズし、キーワードにて検索可能な情報検索ツールボックス。

- ・データ収集の実施：医療機器の回収情報、論文や学会等のガイドライン、業界団体のヒヤリハット情報などを約7万件追加収集。著作権等を考慮し文書登録を行った。
- ・検索機能の追加と登録文書のカテゴリ整備
プロトタイプを参画機関に試してもらい、利用者の意見をフィードバックし改良を行った。



②承認審査支援ツールボックス [中期目標]：収集した安全性情報を、独自で開発するAIが解析し、薬事審査の観点である「ハザード」「リスク」「リスクコントロール」に分別、それぞれのつながりを視覚的に表示するツールボックス。

- ・学習文書のデータ加工と学習モデル作成・評価
これまで8分野の文書を収集しアノテーション作業及び結果の検証を行い、学習済みモデルの予測結果の尺度とするF値0.7を達成した。
- ・アノテーション・ガイドライン作成と標準作業手順書作成調査の実施



③市販後調査・適応拡大支援ツールボックス（患者レジストリ情報管理システム） [長期目標]：医療機器の市販後調査のために、患者レジストリ情報を簡便に入力・収集することができるツールボックス。

- ・プロトタイプを作成し、参画機関から改良点などの意見を募り、インターフェースの改良を行った
- ・Active Learning Systemの設計・構築（図12）

市販後調査・適応拡大支援ツールボックスの一つとして医療機器のマニュアルや手技トレーニングが閲覧可能なActive Learning Systemの作成を行った。

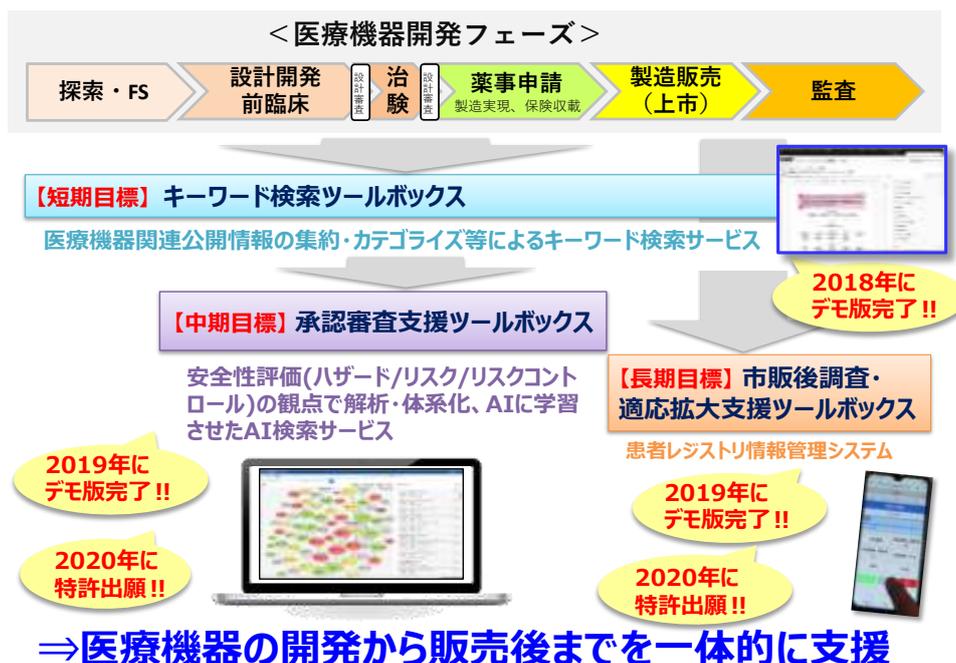


図3 生理学的データ統合システムを活用したサービス目標

今後は、データ収集、解析を継続して対応できる分野を増やすとともに、医療機器開発の知見・ノウハウを集約したこの情報サービスを医療機器クラスに合わせて企業に提供し、日本の医療機器開発が進むようサポートしていく。

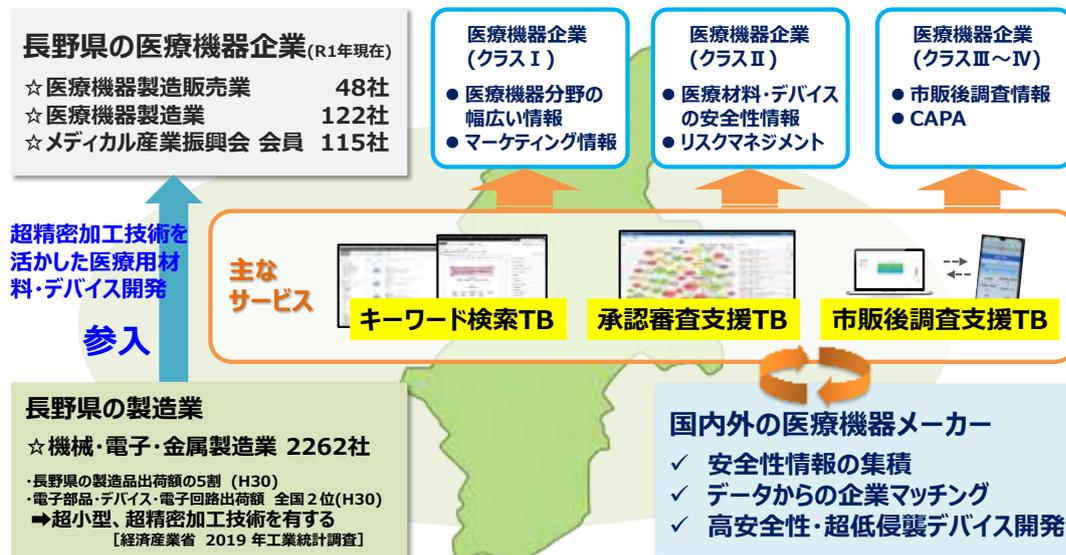
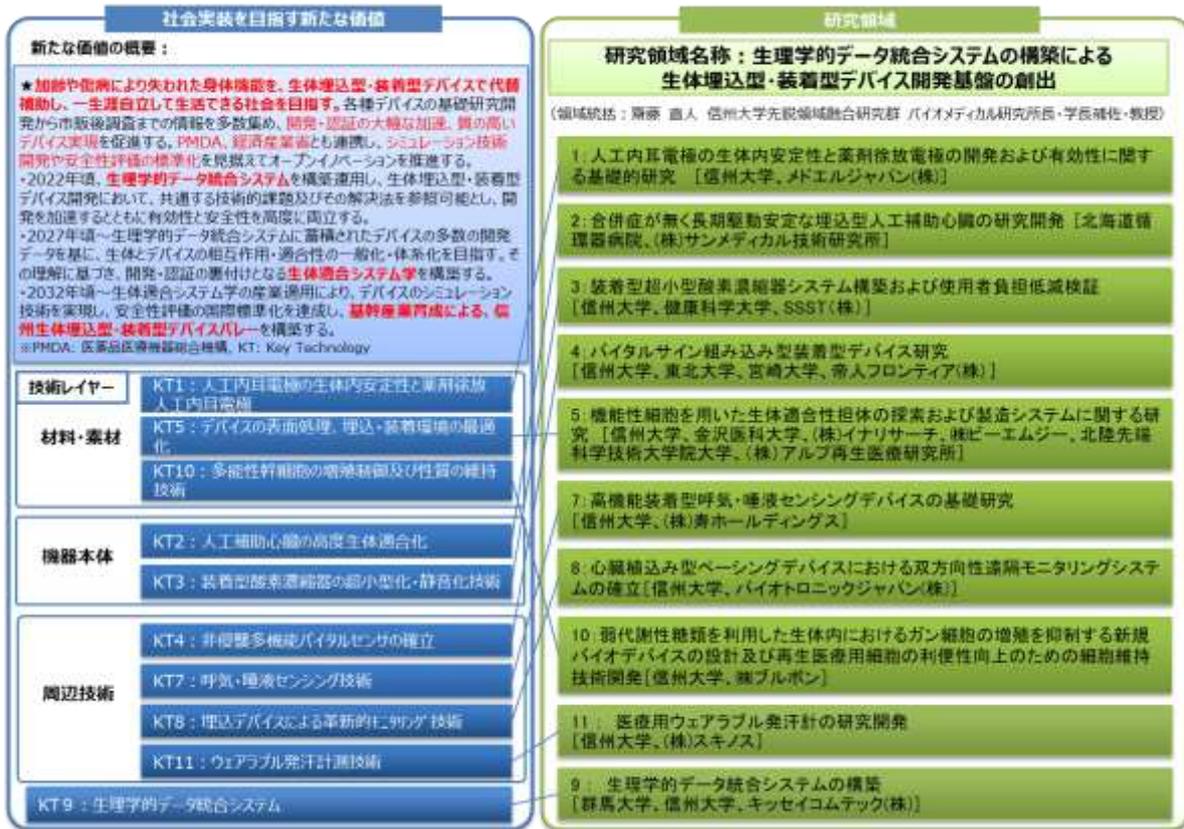


図4 長野県の医療機器企業へのサービス提供例

2 研究領域及びキーテクノロジー

【研究領域構成図】幹事機関：信州大学



2022年3月31日時点

○生体埋込型・装着型デバイスシステム基幹産業育成に向けたキーテクノロジーおよび研究開発課題一覧

【生理学的データ統合システムの構築】

キーテクノロジー9：生理学的データ統合システム

データ統合システム構築部門（リーダー：浅尾高行、群馬大学数理データ科学教育研究センター教授（専門：医療ビッグデータシステムの開発）を配置し、AI 教師データ分析・登録・評価等の調査や AI システムの導入検証等を調査費や間接経費で実施

研究開発課題9：生理学的データ統合システムの構築

[群馬大学、信州大学、キッセイコムテック（株）]

【生体埋込型・装着型デバイス要素技術】

技術レイヤー：材料・素材

キーテクノロジー1：人工内耳電極の生体内安定性と薬剤徐放人工内耳電極

研究開発課題1：薬剤徐放電極の開発および有効性に関する基礎的研究

[信州大学、メドエルジャパン(株)]

キーテクノロジー5：デバイスの表面処理、埋込・装着環境の最適化

研究開発課題5：機能性細胞を用いた生体適合性担体の探索および製造システムに関する研究

[信州大学、金沢医科大学、北陸先端科学技術大学院大学、(株)イナリサーチ、(株)ビーエムジ一、(株)アルプ再生医療研究所]

キーテクノロジー10：多能性幹細胞の増殖制御及び性質の維持技術

研究開発課題10：弱代謝性糖類を利用した生体内におけるガン細胞の増殖を抑制する新規バイオデバイスの設計及び再生医療用細胞の利便性向上のための細胞維持技術開発

[信州大学、(株)ブルボン]

技術レイヤー：部材・モジュール

キーテクノロジー6：生体エネルギーストレージ・変換技術

研究開発課題6：小型軽量・高効率・安全な弾性エネルギーストレージ材料の基礎研究

[信州大学、諏訪東京理科大学]

技術レイヤー：機器本体

キーテクノロジー2：人工補助心臓の高度生体適合化

研究開発課題2：合併症が無く長期駆動安定な埋込型人工補助心臓の研究開発

[北海道循環器病院、(株)サンメディカル技術研究所]

キーテクノロジー3：装着型酸素濃縮器の超小型化・静音化技術

研究開発課題3：装着型超小型酸素濃縮器システム構築および使用者負担低減検証

[信州大学、健康科学大学、SSST(株)]

技術レイヤー：周辺技術

キーテクノロジー4：非侵襲多機能バイタルセンサ

研究開発課題4：バイタルセンサ組込型・装着型デバイス研究

[信州大学、東北大学、宮崎大学、帝人フロンティア(株)]

キーテクノロジー7：呼気・唾液センシング技術

研究開発課題7：高機能装着型呼気・唾液センシングデバイスの基礎研究

[信州大学、(株)寿ホールディングス]

キーテクノロジー8：埋込デバイスによる革新的モニタリング技術

研究開発課題8：心臓植込み型ペースングデバイスにおける双方向性遠隔モニタリングシステムの確立

[信州大学、バイオトロニック・ジャパン(株)]

キーテクノロジー11：医療用ウェアラブル発汗計測技術

研究開発課題11：医療用ウェアラブル発汗計の研究開発

[信州大学、(株)スキノス]

○研究開発課題に共通的な基盤技術と課題間の連携及びシナジー（図5）

埋込型・装着型デバイスの要素技術には、技術レイヤーや医療分野ごとに共通的な基盤技術があり、研究開発課題間の連携により技術課題の解決に取り組んだ。材料・素材の再生医療分野では、がんのゲノム診断やバイオデバイスが共通的な基盤技術であり、間葉系幹細胞を用いた再生医療技術として、分解性ポリマーハイドロゲルの細胞足場材料を人工内耳に適用させる可能性等を探索した。部材・モジュールの生体エネルギーストレージ・変換技術は、生体適合エネルギーストレージを基盤技術としており、全ての課題に共通する課題として、各課題の医療の立場から医用エネルギー貯蔵の材料開発にフィードバックを行った。周辺技術では、ユーザ用に操作性や使い勝手のよいインターフェイス（GUI）にするための課題を共有した。

コンソーシアム活動で研究開発課題間の連携等を促進する仕組みとして、研究・コンソーシアム運営会議及び研究合宿（金沢・群馬）を開催し、各課題の研究進捗や技術課題等を共有し、自由闊達な討論ができる場を設定した。これにより、課題間の連携等が促進し、課題4の大学院生が博士課程修了後にベンチャーを起業し、課題3に企業として参加するなど知の循環が生まれた。

・研究領域、研究開発課題の設定の見直し

平成30年には、再生医療を視野に入れ、材料・素材に新たに、多能性幹細胞の増殖制御及び性質の維持技術（KT10）のキーテクノロジーを追加した。また、生理学的データ統合システムに関連して、自然言語処理のプログラミングやAI構築環境の開発要素が必要となったため、生理学的データ統合システム構築のキーテクノロジー9を追加した。平成31年には、周辺技術にセンサを増やし、医療用ウェアラブル発汗計測技術（KT11）を追加した。令和2年は、COVID-19の影響もあり、研究開発課題の体制変更があったが、11件のキーテクノロジーは変更なく進めた。

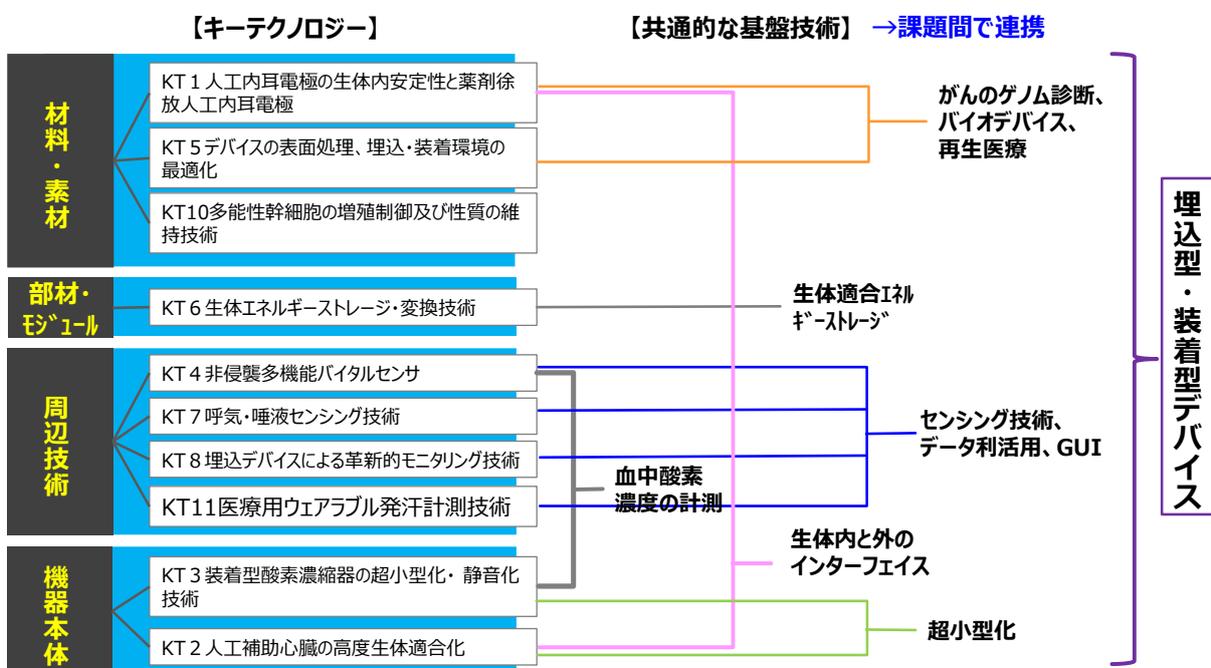


図5 研究開発課題に共通的な基盤技術と課題間の連携及びシナジー

3 共創コンソーシアム

3.1 産学共同研究における費用負担の適正化・管理業務の高度化

3.1.1 構築した仕組みの概要及び運用状況

「平成 28 年 11 月 30 日 産学官連携による共同研究強化のためのガイドライン（イノベーション促進産学官対話会議事務局）」を鑑み、当プラットフォームにおいて展開する共同研究テーマは、信州大学、東北大学、北海道循環器病院、諏訪東京理科大学のいずれの大学等においても組織対組織の共同研究として取り扱っている。各機関の、研究・産学官連携支援本部と企業との組織的な協議の結果、民間企業から提供される資金は、原則として大学と企業との共同研究契約あるいは受託研究契約に基づく、共同研究費あるいは受託研究費として大学に納入することとした。一方で、本事業開始前に既に寄附金での研究費納入で企業と合意していた案件については、平成 29 年度はそのまま寄附金で実施とし、平成 30 年度以降は共同研究費への転換を進めることとした。共同研究の場合は共同研究契約書において、寄附金の場合は覚書にて、研究目標やそれに基づく研究費管理を始め、成果管理、秘密情報管理等を個別に定めた。

「平成 27 年 12 月 28 日 本格的な産学連携による共同研究の拡大に向けた費用負担の在り方について（イノベーション実現のための財源多様化検討会）」報告書や、信州大学、東北大学、北海道循環器病院、金沢医科大学、諏訪東京理科大学における多様な産学官連携関連の経験やノウハウ等を鑑みて、各機関では共同研究費の積算根拠（費用の見える化：目的、目標、スケジュール、消耗品や分析費用等を具体化した研究計画の策定。工数やエフォート換算した教員や URA 等の人件費計上。間接経費は工数等に応じた光熱水費や諸経費等「積算方式」、「アワーレート方式」、「共通単価設定方式」を検討）を明確化した上で、大学側から企業に対して共同研究プロポーザルを提案し、大型共同研究を獲得する仕組みを本事業開始前に構築済みである。

3.1.2 得られた効果

実際に信州大学において本事業関連で新規に契約締結した共同研究では、企業側との組織的な協議の結果、6 社 6 件の共同研究契約について平成 29 年度から間接経費 30%を成した（通常は間接経費 10%）。更に平成 30 年度からは 12 社 13 件について間接経費 30%以上を達成している。

同様に、本事業に参画する東北大学、北海道循環器病院、金沢医科大学、諏訪東京理科大学においても、組織対組織の協議により、本事業の共同研究について費用負担の適正化を図った。

さらに信州大学では本事業担当 URA を配置し、コスト管理、進捗管理、知財管理等を適宜行うと共に、組織的に本事業全体のプロジェクト管理を行う等、共同研究の管理業務の高度化を図った。

平成 30 年度から、信州大学において間接経費の一部を OPERA プロジェクトに配分する「プロジェクト推進費」を設定した。民間資金の間接経費は、交渉等により本学規定分を超えた間接経費分のみ、プロジェクト推進費に配分し、競争的資金の間接経費は本部・部局・プロジェクト推進費で均等割りに配分することで、プロジェクト運営を強化した。

3.1.3 今後の課題、プロジェクト終了後の運用方針

本プロジェクトにより、大型産学共同研究における各種ノウハウ蓄積やマネジメント人材の育成が進み、地方大学型の組織対組織の大型産学共同研究の企画・運営・成果創出が可能となった。本プロジェクトのマネジメントを担った信州大学学術研究・産学官連携推進機構では、当該成果を基に大型産学共同研究の実施機能を強化する組織改組を令和4年度行う。研究力強化→外部資金導入増→間接経費による経営力強化→研究力強化の好循環サイクルを拡大し、大学経営を盤石化する。

加えて、参画大学においても産学連携担当部署等との産学共同研究のマネジメントに関する情報交換を行っていき、共同研究における費用負担の適正化の仕組みづくりの構築と強化を図っていく。

3.2 共創コンソーシアムにおける知的財産の取り扱いルールの方針

3.2.1 構築した仕組みの概要及び運用状況

「平成 28 年 11 月 30 日 産学官連携による共同研究強化のためのガイドライン（イノベーション促進産学官対話会議事務局）」を鑑み、平成 29 年 10 月より本事業における知的財産の取り扱いルールを下記の様に定めた。また、信州大学以外の大学と企業とで実施される共同研究テーマについても、各機関の規定の上で、原則として下記ルールを遵守した（「信州大学」と記載された部分を、東北大学、北海道循環器病院、金沢医科大学、諏訪東京理科大学の各機関名に置き換える）。

<プロジェクト実施期間中の知財取り扱い方針>

以下の 3 つのフェーズに分け知財を取り扱う。

☆フェーズ 1：特許出願前の研究成果（知的財産）については、各共同研究チーム内における情報共有にとどめ、共同研究チーム間の情報共有は実施しない。バックグラウンド特許は、各共同研究チーム内で必要に応じて無償あるいは適切な実施料で実施許諾する。

☆フェーズ 2：特許出願を行った研究成果（知的財産）は、基本的にプラットフォーム内で情報共有する。プラットフォーム内でライセンスを希望する他企業等があれば、共同出願人の間で協議の上、ライセンスも可能。

☆フェーズ 3：各共同研究テーマでの取り決めにより、特許出願後一定期間経過した研究成果は一般に公開できるものとする。

※フェーズ 1 およびフェーズ 2 において、研究成果を公開する場合は関係者の協議によりその可否および内容を決定する。

<知財の出願や実施> 各共同研究の成果としての知財は、以下の 3 パターンの何れかを、関係者間の協議により決定し、出願、維持する。

☆パターン 1：共同研究成果として生じた基礎的知見等に係る知財

大学が自己予算で単独出願する。発明に寄与した企業には、譲渡対価として例えば 10 年間無償ライセンスを設定する。また、他のプラットフォーム参画企業が希望すれば有償ライセンスする。

☆パターン 2：共同研究成果として生じた、製品化に近い応用的知見等に係る知財

本プラットフォーム事業の延長線上で、製品化に近い部分の知財については、企業側が単独で出願し、発明に寄与した大学には出願前譲渡の対価を支払う。

☆パターン 3：上記パターン 1、2 で関係者間協議が折り合わない場合や、判断がつかない場合等成果への貢献度を勘案した持ち分で大学と企業の共同出願とする。関連費用も原則として持ち分に応じて負担する。信州大学は自己の知財の持ち分に関して、知財共有者の事前の了解の上、プラットフォームの他参画機関への実施許諾を行う。信州大学は不実施補償を要求しない。

信州大学が実施許諾する知財の実施費用は、知財の質および実施しようとする側が支出した共同研究費等の額により決定する。

<プロジェクト終了後の取り扱い方針> 信州大学は自己の知財の持ち分に関して、知財共有者の事前了解の上、プラットフォーム参加機関等の実施希望者へ実施許諾（有償・無償）する。また、知財以外の秘密情報の取り扱いルールについても参加全機関で合意に達している。

<特許法 35 条 3 項への対応：機関で事前に定めれば、特許を受ける権利が生じたときから機関帰

属となること>

信州大学では、特許を受ける権利（発明）が生じた時から機関帰属となる方式は、現状では未採用としている。理由は、既存の発明が生じた段階では発明者に帰属する制度で特段の問題がなく、研究者等の十分な理解が得られ、浸透するには、時期尚早と判断しているため。また、特に本事業においては、クロスアポイントメント制度を積極的に活用する予定であり、研究者の所属機関が複数ある。発明が生じた場合は、その帰属先の判断に十分な検討が必要となるが、その際、自動的に機関帰属になる方式は極めて運用しにくいものと推測している。

ただし、長期的にみて、上述の研究者の理解推進策や、クロスアポイントメント制度運用上の問題点の簡便な解決策等が見いだされた際は、採用する可能性もある。

3.2.2 得られた効果

平成 30 年度には本コンソーシアムの知財戦略部門にて、上述の知的財産の取り扱いルールや、秘密情報の取り扱いルールを明文化した規程を作成し、各機関から、出願や登録があった知財を早期に知財戦略部門宛に届出する仕組みの運用を開始した。

幹事機関と参画機関とで、埋込型・装着型デバイス共創コンソーシアムの規約及び知的財産取扱ルールに同意し、コア会員として本コンソーシアムの運営・活動に参画することに同意する同意書と、秘密情報等の取扱いに関する合意書を締結した。これにより、研究・コンソーシアム運営会議及び研究会では、各研究開発課題から論文発表前の研究成果や参画企業の秘匿情報等を共有し、より踏み込んだ研究ディスカッションがなされている。

また、フォアグラウンド知財及び参画機関が有するバックグラウンド知財を届出することにより、コンソーシアム内で公開及び共有できるように仕組みを整備中で、研究・コンソーシアム運営会議で共有した。これによりコンソーシアム内での早期のライセンス等を促す。

コンソーシアムで産学連携の共同研究を進めるにあたって、関係者の基本的責務や研究記録の記載及び保存、保管に関する注意事項を明記した研究活動に関する指針を示し、研究データ管理届出書を提出する仕組みを整えた。これにより、共同研究活動における研究管理の明確化を図った。

生理学的データ統合システムを活用したサービス開発においては、ソフトウェア開発や、教師データの作成、教師データを活用したプログラム構築等を実施しており、ビジネスモデルを具体化していく段階で、これらシステムの知財等を整理し、コア技術等の権利化などを専門家の協力を得て進めた。生理学的データ統合システムに関する知財は、知的財産取扱いルール「IV. フォアグラウンド知財の帰属及び特許出願等について（2）製品化に近い応用的知見等に係る知的財産」に基づいて、OPERA 事業の幹事機関であり且つ本コンソーシアムの運営事務局を担う信州大学に集約した。

3.2.3 今後の課題、プロジェクト終了後の運用方針

プロジェクト終了後も、コンソーシアム活動を継続し、知財の共有及び活用を促進していく。また、特許化した共同研究成果に限らず、各研究開発課題の研究成果や非公開情報を共有する機会を設け、多分野が参画するコンソーシアムの利点を活かしていく。

生理学的データ統合システムの価値を高めていくには、データの質・量が重要であり、企業等が有する安全性情報に関する非公開情報の収集、解析を進める。そのため、企業等に安心してデ

ータを提供頂くために、提供データの取扱いや管理方針、特典等を定めたデータ提供規約や契約書等を整備する。

3.3 人材育成についての方針

3.3.1 構築した仕組みの概要及び運用状況

本プラットフォームは平成 28 年 4 月に設置した信州大学大学院総合理工学系研究科生命医工学専攻（医学部、理学部、工学部、農学部、繊維学部に属していた医工学系研究者を結集し、まさに学部横断型で設置した「医工連携大学院」）を基盤として実施している。平成 30 年度には、医学部卒業生（医師）も加わり一体となった博士課程（総合医理工学研究科生命医工学専攻）が誕生した。本専攻には上記学問分野だけでなく文系も含めた関連分野（医療経済、医療マネジメントなど）が含まれ、新しい医療機器やシステムの開発を目指して、多分野の専門教員が集結している。また、「生命医工学専攻」に所属する教員（本プロジェクトに関係する整形外科・心臓血管外科・脳神経外科・循環器内科・歯科口腔外科・再生医科学など）と関連する企業が参加している。信州大学病院も貴重な教育の場となり、例えば理工学系の学生に医療の現場を体験させる「病院インターンシップ」を、既にカリキュラムに入れている。

このため、本プロジェクトは、修士課程の総合理工学研究科「生命医工学専攻」及び博士課程の総合医理工学研究科「生命医工学専攻」と一体化して推進し、直接的に大学院教育に反映させる。

本専攻の大学院生は、「生体適合システム学」が真の新学域にまで成長していく過程を、実体験しながら学んでいく。当然、プロジェクトで雇用されるアドバンスト・リサーチ・アシスタント（ARA、下頁）の多くは本専攻に所属する。オープンイノベーションを掲げる本コンソーシアムは、大学院生にとって自分の研究課題だけでなく、異分野・多企業の開発過程を目の当たりにすることができる理想的な教育環境を提供する。修了後は、本専攻で学んだ貴重な経験を活かし、大学・研究機関・企業の研究者・技術者などとなり、今後急速に進展する生体埋込型・装着型デバイス開発を国際的に牽引する人材になることが期待できる。

また、我が国の医療機器の承認審査を掌る PMDA の審査官が本プロジェクトの生理学的データ統合システムに構築に参加する。これにより PMDA の相談や審査においても活用することができる「新規医療機器のハザードを設定するシミュレーション技術」を、PMDA と一体となって開発する。本プロジェクトに参加して頂く PMDA の審査官にとっても最適な教育・人材育成の場になり、一般大学院生と協働することによるシナジー効果は計り知れないと考える。

平成 30 年度開設の博士課程「生命医工学専攻」内に新学域である「生体適合システム学講座」が立ち上がった。そこで、本格的な教育・人材育成の体制を構築した。この新学域には本学教員だけでなく、新学域を推進するために必要な専門教員を、外部からクロスアポイントメント制度などを活用して招聘することとした。関連する他大学・企業・PMDA・省庁関係者などにも多数参画して頂いた。

<学生の RA としての雇用> 本コンソーシアムで雇用するリサーチアシスタント(RA)には、「アドバンスト・リサーチ・アシスタント (ARA)」の名称を付与し、通常の RA よりも給与面で優遇 (ARA 給与 25 万円/月：エフォートにより変動) する。平成 29 年度に ARA 制度構築を完了しており、平成 30 年 2 月から募集を開始し、同 4 月から採用されている。

ARA として養成する人材像は、以下 3 点を掲げている。

- ①研究者・技術者としての研究推進力を有し、優れたリーダーシップを発揮する人材
- ②専門研究領域のみならず幅広い知見・ノウハウを活用して課題の解決に当たる人材
- ③科学技術の成果を社会的価値につなげる志をもち、ステークホルダー及び専門家等と協力して

研究開発及び研究成果の社会実装に当たる人材

ARA は、学内公募制で選抜試験を設けて選定する。選抜試験の内容は、学業成績に加え、語学力、知的財産等に関する知識、リーダー力（ファシリテーション能力や調整力を含む）等を書面と面接選考で評価する。

対象者は、博士課程在学学生、及び博士課程進学を前提としている修士課程学生とする。審査には ARA 人件費の原資となる共同研究費を支出した企業関係者も加わり、企業の視点でも評価する。

ARA は信州大学と雇用契約を締結するため、信州大学職員と同様に営業秘密管理や知財管理の責務や責任を負う。一方で、大学院生であることを第一とし、継続的に学術論文の創出が可能であることは ARA 雇用契約等で明記し担保する。ARA として採用されていた大学院生が、企業や大学等に就職する際は、秘密保持義務は課すが、それ以上の制約等は特になく、自身の将来像にあった就職先に自由に就職できることを ARA 雇用契約等に明記する。

なお、通常の RA も、本共創コンソーシアムと RA 本人の双方合意があれば、コンソーシアム活動に参加できるものとした。

<人材の流動化> 平成 30 年度から、産学共創プラットフォームに参加する ARA は、定期的開催する「研究・コンソーシアム運営会議」において、全参画機関からの出席者に対して、研究進捗・成果発表を行う。これにより優秀な大学院生の企業等へのリクルートも可能にする。また、本学大学院の関連講義を参画機関に公開し、企業等での人材育成に活用いただくとともに、社会人博士課程への入学を促した。

さらに、クロスアポイントメント制度を活用して、大学と企業、大学間等の人事交流、人材の流動を活発化する。クロスアポイントメント制度や招へい研究者制度で着任した国内外の大学研究者や企業研究者による大学院生等への教育も実施した。

3.3.2 得られた効果

産学共同で博士課程人材を育成・生活支援する「アドバンスト・リサーチ・アシスタント (ARA) 制度」を本プロジェクトで制定し、延べ 9 名採用した。うち 1 名は、博士課程修了後、ベンチャーを起業して本プロジェクトに参画しており、人材の好循環が生まれた。他にも大学院生等総数 77 名が参加した。

ARA 学生は、研究・コンソーシアム運営会議で、年度始めに研究開発テーマへの貢献等を発表し、年度末には研究活動及び成果報告を行うことで研究進捗の確認のみならず、多様な研究者・企業と議論することで、科学的価値及び社会的価値の観点から幅広い知見を得ている。本プロジェクトに参画する大学生院生等においても、産学共同研究における研究議論や学部・大学を超えた交流に参加できている。

信州大学大学院総合医理工学研究科の生命医工学専攻に新学域「生体適合システム学」を設置し、生体とバイオマテリアルを探求し、両者の相互作用や・適合性の解析などを行う高度人材の育成を図った。

3.3.3 今後の課題、プロジェクト終了後の運用方針

「生理学的データ統合システム」を中核とした新学域「生体適合システム学」の基盤を創成したことから、生体埋込型・装着型デバイス開発等に係る高度人材が、大学や産業界で育成される。組織対組織の産学共同研究を企画・運営・成果創出できるマネジメント人材の育成機能や、産学共同で博士課程人材を育成・生活支援するARA制度は、今後のイノベーションエコシステムの構築に必要不可欠であり、プロジェクト終了後も組織的に拡大・発展させる。

○ 参画学生の状況

- ・ OPERA 全実施期間の参画学生総数： 77 名
- ・ 進路状況内訳
 - ①進学： 18 名
 - ②就職（アカデミア）： 11 名
 - ③就職（OPERAの参画企業）： 10 名
 - ④就職（その他）： 38 名

3.4 機関連携・協力体制についての方針

3.4.1 構築した仕組みの概要及び運用状況

<国際連携による人材集積> 本共創コンソーシアムに参画する信州大学の研究者の多くは、信州大学先鋭領域融合研究群に属する。先鋭領域融合研究群では、海外大学と連携協定を締結するのみならず、クロスアポイントメント制度を活用して、海外大学所属研究者を「招へい研究者」として、一定期間、本学にて教育・研究に従事させる制度を運用している。平成28年度は27名の海外研究者が、述べ42ターム招へいされた。そこで、本共創コンソーシアムにおいては当該「招へい研究者」制度を利用して、招へい研究者自身を始め、招へい研究者の海外所属大学研究室の大学院生や、若手研究者等を本共創コンソーシアムに参画させていった。

同制度で集積した人材は研究開発のみならず、教員発令を行い大学院等の教育にも従事頂く。教育活動に対する人事評価については、本学はもとより、出向元の機関でも評価されるよう契約時に配慮する。同制度適用人材には研究ノート記載を徹底し、当人材が成した発明の帰属について明確にした。

国際連携促進のため、海外の医療機器展に信州大学が毎年一定のスペースを確保し、コンソーシアム参画機関に出展の機会を提供していく。欧州や米国、アジア等の世界の医療機器研究機関及び産業団体等との連携・協力体制を築き、開発に関する情報収集を行うとともに、実用化・製品化を視野に入れたパートナーの探索を行い、市場展開を見据えた協力体制の構築を図った。

<国内の機関間連携による人材集積>

省庁関連、医療機器開発支援機関及び医療産業団体との連携を進め、本共創コンソーシアムの研究開発及び実用化を支援した。また、本共創コンソーシアム活動の意義を周知するとともに、サブコア会員の参画と、事業化を目指す生理学的データ統合システムへの協力を得た。

研究・コンソーシアム運営会議（年4回）を幹事機関である信州大学の施設で3回、残り1回はコンソーシアム参画大学のいずれかで、2日間の研究合宿を行う事としている。合宿では研究開発における課題の共有や他の参画機関研究者と意見交換を行い、分野の枠を超えた人材交流を実現し研究開発の加速を促進する。また、他大学の事務担当者同士の交流も同時に図り、スムーズなコンソーシアム運営体制を整えた。

<機器・施設の利用計画・共用計画>

信州大学では基盤研究支援センター (<http://kikiweb2.shinshu-u.ac.jp/index.html>)の機器分析部門設置機器や動物実験施設等を、既に共同研究先の企業に使用開放している。さらに共同利用化機器としても、文部科学省ナノテクプラットフォーム事業の補助を受けた「信州大学ナノテクプラットフォーム（材料分析機器の共用化）」 (<http://www.shinshu-u.ac.jp/institution/icst/nano/>)、JST 地域産学官共同研究拠点整備事業他の補助を受けた「信州メディカルシーズ拠点（55種の医学分析機器の共用化）」 (http://www.shinshu-u.ac.jp/project/medical_seeds/)があるため、これらを本事業でも効果的に活用した。

また、本事業に参画する各研究者が常駐する信州大学の松本、上田、長野キャンパスには、文部科学省・地域科学技術実証拠点整備事業を始めとして文部科学省や経済産業省の補助により計8棟のインキュベーション施設が稼働しており、材料関連の試作装置、スケールアップ試験等の装置や、多数のレンタルラボが整備されている。これらの装置やレンタルラボも、本事業での研究開発で効果的に活用した。

3.4.2 得られた効果

<国際連携による人材集積>

大学の制度を利用し、海外研究者を定期的に招へいた。2019年3月には第1回国際シンポジウムの開催が実現し、香港理工大学、デンマーク工科大学、東北大学、信州大学の教授に講演頂いた。講演は全て英語で行われ、県内外から約110名の参加者があった。また、研究開発課題6では、本プロジェクトの研究開発に参加している学生とアメリカの有力大学学部生とで3週間の共同実験を行い、彼らの研究志向を高めるとともに国際的感覚の醸成を促した。

補助人工心臓の研究開発を行う研究課題2では、2018年より中国での多施設臨床治験を開始しており、現地医療関係者、研究者との密な連携が行われている。この他、8カ国での国際共同研究への参加や、台湾・高雄大学との研究プロジェクトの発足など国際連携の取り組みが拡大している。

<国内の機関間連携による人材集積>

- ・生理学的エータ統合システムへの専門家の参画

埋込型デバイス開発及び製品化を行っている民間企業の人材を本学の教授に採用した。現在はシステム構築のためのリスクマネジメント、特に生体安全性の教師データ作成と材料研究に従事している。

- ・信州 OPERA アドバイザー

令和元年に、外部有識者に本共創コンソーシアムに関与頂く仕組みを構築した。具体的には、本事業の、(1)埋込型・装着型デバイスの研究開発に関する事、(2)生理学的データ統合システムの構築に関する事、(3)生理学的データ統合システムを活用した事業化に関する事、(4)その他信州 OPERA の運営に関し必要な事項に関する事について、信州大学の職員以外の者で、専門的な知識や経験を有する者から指導及び助言等を得る「信州 OPERA アドバイザー制度」を制定した。現時点で、機関・団体の専門人材5名を信州 OPERA アドバイザーに委嘱し、活動に参画頂いた。

- ・連携機関・団体

連携・協力内容	機関・団体名
生理学的データ統合システム構築	<ul style="list-style-type: none"> ・医薬品医療機器総合機構(PMDA) ・特許庁 審査第二部 医療機器 ・経済産業省技術環境局国際標準課 ・(一財)日本規格協会 ・医療系ベンチャー・トータルサポート (MEDISO)
新たな民間企業の参画、市場展開等	<ul style="list-style-type: none"> ・経済産業省 商務情報政策局医療・福祉機器産業室 ・経済産業省 関東経済産業局
長野県内の産官金の各機関との連携	<ul style="list-style-type: none"> 「長野県産学官連携協議会」を設置 ・長野県「信州医療機器事業化開発センター」 ・長野県テクノ財団

	<ul style="list-style-type: none"> ・長野県経営者協会 ・八十二銀行等
--	--

<機器・施設の利用計画・共用計画>

共同利用機器やインキュベーション施設を本事業でも積極的に活用できるよう、周知や支援を進めた。さらに計8棟のインキュベーション施設と併せて、各キャンパスでは会員数100～200機関以上の産学官連携コンソーシアムを形成しており、本事業との連携を図った。

3.4.3 今後の課題、プロジェクト終了後の運用方針

<国内外の産業団体及び関係省庁等との連携による人材の集積>

本プロジェクトで構築した関係省庁、医療機器開発支援機関及び医療産業団体等の連携・協力体制を維持し、生理学的データ統合システムを活用した自立化を推進した。また、信州大学や参画大学での医療分野における研究開発の実用化、事業化の推進や、大型産学共同研究による研究力強化に対し、外部人材のネットワーク等を活用した。

<機器・施設の利用計画・共用計画>

計8棟のインキュベーション施設と併せて、各キャンパスでは会員数100～200機関以上の産学官連携コンソーシアムを形成しているため、本コンソーシアムとの連携を図っていく。共同利用機器やインキュベーション施設を本事業でも積極的に活用できるよう、引き続き、周知や支援を進める。

3.5 参画機関の管理方針

3.5.1 構築した仕組みの概要及び運用状況

<新たな民間企業及び大学等をプロジェクトに呼び込むためのプロモーション活動>

経済産業省医療・福祉機器産業室や、経済産業省関東経済産業局と連携して企業訪問を継続する。また、参画候補機関の発掘のため、本プラットフォームのホームページを構築し、積極的にコンソーシアムの情報を発信する (<https://www.shinshu-u.ac.jp/project/shinshu-opera/>)。その他、国内外の研究成果発表や、医療関連企業が参画する国内外展示会、医療分野の産業団体との交流の機会を増やし、本コンソーシアムの意義や活動を周知し、新規テーマアップを促していく。

<中途脱退を想定した参画機関の管理方針>

コンソーシアム規約に、本コンソーシアムの組織、新規加入及び脱退等を定め、秘密情報等の取扱いを定めた秘密情報等取扱合意書、コンソーシアムの知的財産取扱いルールと共に、参画機関の管理方針についてコンソーシアム内で共有する。知的財産の取り扱いについては、事業終了後の取り扱い方針を準用する。

3.5.2 得られた効果

<新たな民間企業及び大学等をプロジェクトに呼び込むためのプロモーション活動>

新たな民間企業等へのプロモーション活動を実施した結果、キッセイコムテック株式会社と信州大学及び群馬大学との共同研究、株式会社ブルボンと信州大学との共同研究により、新規課題として平成30年度から参画することとなった。また、同年度に、研究開発課題5に、北陸先端科学技術大学院大学と株式会社ビーエムジーとの共同研究が参画することとなった。これにより、7大学14企業となった。

イノベーション・ジャパン、ドイツCOMPAMEDの展示会や、本プラットフォーム主催の公開シンポジウムの開催はじめ、医療機器関連団体の会合や関連学会等で、本事業の取り組みを積極的に発信し、引き続き、新規研究テーマアップの可能性を探索した。

平成30年度より、コンソーシアムの自立化に向けて、新たな会員の募集を開始した。新たな会員を「サブコア会員」とし、将来的にはコンソーシアムへの加入に際し会費を頂き、コンソーシアム活動を通しての情報取収や・ネットワーク構築の支援、生理学的データ統合システムを活用した医療機器開発・承認へ有用なサービスを有償で提供する。医療機器メーカー、医療機器開発関連企業や、異分野からの新規参入企業等の参画・関与によりコンソーシアムの拡大を図った。

<中途脱退を想定した参画機関の管理方針>

コンソーシアム規約を整備し、新規加入及び中途脱退等について届出をいただき、研究・コンソーシアム運営会議で議決を諮る仕組みを整え、第4回研究・コンソーシアム運営会議(9/7)より適用している。

3.5.3 今後の課題、プロジェクト終了後の運用方針

国内外の展示会等に継続して参加し、本プロジェクトの意義及び取組みを医療機器産業団体・企業等へ周知していき、コンソーシアムの拡大を図っていく。また、異業種からの参入企業等を束ねている組織団体等との交流の機会を持ち、裾野を広げていく。これらの産業団体・企業等を支援する自治体や関連行政とも協力を得ていく。

生理学的データ統合システムに情報・データを収集、解析するために、医療機器の開発・製品化を行っている企業や研究機関等へコンタクトを取り、情報・データを集めていく。併せて、医療機器開発・製品化にあたっての課題収集を行い、ニーズ把握を行う。

生体安全性評価の基準化・標準化に向けて、厚生労働省や経済産業省等の関係機関との意見交換を継続的に行い、国際基準及び JIS 等の基準とのリンケージや、科学的根拠に基づく評価基準の整備に資する情報・データ解析を行っていく。また、科学的根拠に基づく評価基準の整備にあたっては、各医療機器分野の学会や専門家等との連携・協力を要するため、参画機関の協力の下、関連学会や専門家等との連携・協力を得ていく。これら活動を通して、研究会の実施や研究テーマアップの可能性も探索する。

4 プロジェクト終了後の継続的な発展に向けた取組について

プロジェクト終了後においても、産学共創プラットフォームで確立した組織対組織の産学連携の仕組み（新たな研究開発環境・研究会開発体制・人材育成システム等）を一体的に推進、拡充するとともに、大学内及び参画機関に波及させる。

信州大学バイオメディカル研究所ビッグデータ室を事業主体とした自立化(令和3年度更新)：

本プロジェクト期間内に信州大学バイオメディカル研究所ビッグデータ室を事業主体として生理学的データ統合システムを活用したサービス運用を開始した。信州大学等のアカデミアが先導した「生理学的データ統合システム」は、医療機器開発時の有効性・安全性情報の検索から製造販売後調査までを一体的に支援でき、今後の超高齢社会を支える改革として、医療機器産業の裾野を広げ、多数の有用な生体埋込型・装着型デバイスの創出が期待できる。この革新的メリットを活かしたコンソーシアム会員向けの運用を信州大学を中心に進めると共に、情報通信やAI企業等との協業による機能強化やサービス拡大を目指す。ユーザ（医療機器関連企業、異業種からの参入企業、審査機関、関係省庁等）との対話を密に行いビジネス戦略を立てる。サービス開発においては、大学運用で完結せず、既に医療情報データベースを有する機関・団体等と、双方のリソースを活用してビジネスパートナーとして連携を図る（図6）。

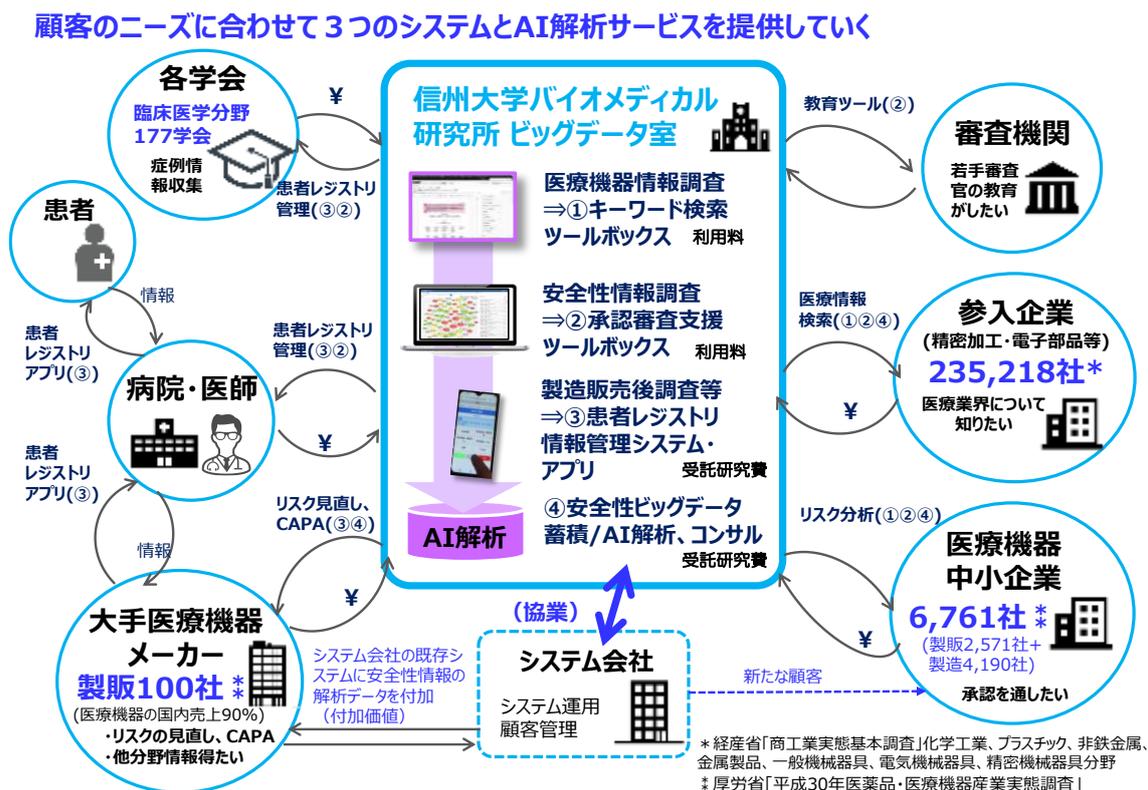


図6 生理学的データ統合システムのサービスによる顧客価値連鎖分析

プラットフォームの拡大：新たな企業、研究機関、研究者等の参画を促進するため、経済産業省商務情報政策局ヘルスケア産業課医療・福祉機器産業室始め関係省庁、医療機器産業団体（日本医療機器産業連合会、日本医療機器テクノロジー協会等）や医療機器開発支援機関（医療機器セン

ター、ふくしま医療機器産業推進機構など)の連携・協力を得て参画企業数を増やしていく。

生理学的データ統合システムへの生体埋込型・装着型デバイスの研究開発情報の集約を拡大するとともに、研究開発成果を核としてコア技術(基盤の特許)を確立し、参画企業にとって魅力ある基盤の特許ポートフォリオの構築を推進する。さらに、プラットフォーム参画にインセンティブを与える生理学的データ統合システム使用权及び特許権のライセンス方針を策定推進し継続運用する。加えて、生理学的データ統合システムへのアクセス権をプラットフォーム外に有償で提供し、プラットフォームの研究開発や活動の原資とすることも想定する。本プラットフォームに参画する多業種(IT関連、商社、サービス、材料メーカー、医療機器メーカー等)との産産連携による、サプライチェーン構築・開発期間短縮・コスト低減等を推進する(図7)。産学連携や産産連携のルールや参加形態等を参画企業のニーズを踏まえ、柔軟な見直しによる参画ベネフィットの最大化を行う。

人材集積：新学域「生体適合システム学」をコアに、イノベーション、新産業創出の源泉となる研究開発を継続・拡大する。大学における研究開発において、本プラットフォームに資する内容か否かを審査の上、上記埋込型・装着型デバイスの開発基盤の使用を可能とし、基礎研究を含む研究開発における圧倒的な競争優位性を付与することで、海外をはじめとした著名研究者の集約を進める。この取り組みには、先鋭領域研究群において実施中の海外特別研究者招へい制度を活用し、本プラットフォームにおける卓越研究者の集約、研究テーマの新規開拓等を継続する。研究テーマの新規開拓においては、関連する既学会・研究者等を巻き込み、研究セッションや研究会等を企画・実施するなどにより集積を図っていく。本事業ホームページによる情報発信、展示会への積極的な出展、既存の産学官連携コンソーシアムの活用を継続・拡大する。

プロジェクト終了後においてもコンソーシアムを継続・発展させる



コンソーシアムで構築した国産医療機器研究・開発基盤を活かし
すべての人に健康と福祉を届ける

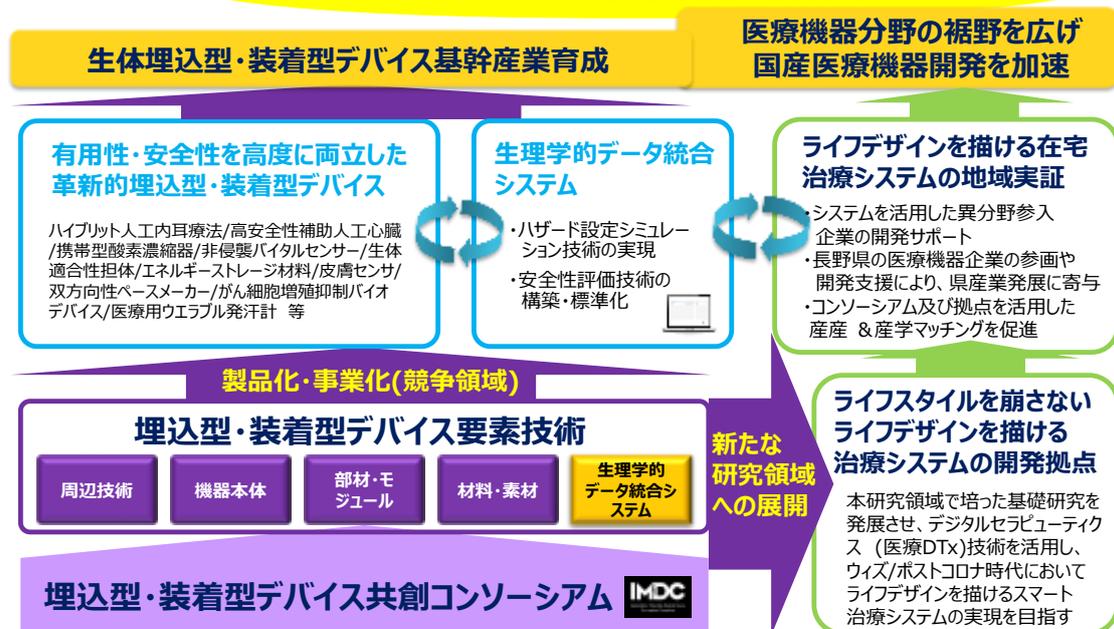


図7 プロジェクト終了後の継続的な発展に向けた取り組み

○研究開発費（委託研究費及び民間資金）の推移

[単位：千円]

		2017年度	2018年度	2019年度	2020年度	2021年度
委託 研究 費	調査推進費*	20,000	35,000	20,000	20,000	20,000
	研究開発費	89,348	130,000	116,750	145,470	124,048
民間 資金	共同研究費等(a)	81,348	122,500	125,750	150,188	125,830
	リソース提供計(b)	8,000	7,500			
	民間資金総額 (X) = (a) + (b)	89,348	130,000	125,750	150,188	125,830

*調査推進費はマッチングファンドの対象外

5 研究開発の状況

○研究開発課題一覧

- ① 研究開発課題 1：人工内耳電極の生体内安定性と薬剤徐放人工内耳電極
(信州大学、メドエルジャパン株式会社) (実施期間：H29年10月～R4年3月)
- ② 研究開発課題 2：合併症が無く長期駆動安定な埋込型人工補助心臓の研究開発
(北海道循環器病院 先進医療研究所、サンメディカル技術研究所)
(実施期間：H29年10月～R4年3月)
- ③ 研究開発課題 3：装着型超小型酸素濃縮器システム構築および使用者負担低減検証
(信州大学、健康科学大学、株式会社コガネイ) (実施期間：H29年10月～R4年3月)
- ④ 研究開発課題 4：バイタルサイン組み込み型装着型デバイス研究
(信州大学、東北大学流体科学研究所、宮崎大学、長野計器株式会社、帝人フロンティア株式会社、株式会社デサント) (実施期間：H29年10月～R4年3月)
- ⑤ 研究開発課題 5：機能性細胞を用いた生体適合性担体の探索および製造システムに関する研究
(信州大学、金沢医科大学、野村メディカルデバイス株式会社、株式会社イナリサーチ、株式会社アルプ再生医療研究所) (実施期間：H29年10月～R4年3月)
- ⑥ 研究開発課題 6：小型軽量・高効率・安全な弾性エネルギーストレージ材料の基礎研究
(信州大学、諏訪東京理科大学、アクティブ株式会社)
(実施期間：H29年10月～R4年3月)
- ⑦ 研究開発課題 7：高機能装着型呼吸・唾液センシングデバイスの基礎研究
(信州大学、株式会社寿ホールディングス) (実施期間：H29年10月～R4年3月)
- ⑧ 研究開発課題 8：心臓植込み型ペーシングデバイスにおける双方向性遠隔モニタリングシステムの確立
(信州大学、バイオトロニック・ジャパン株式会社)
(実施期間：H29年10月～R4年3月)
- ⑨ 研究開発課題 9：生理学的データ統合システムの構築
(群馬大学、信州大学、キッセイコムテック株式会社)
(H30年4月～R4年3月)
- ⑩ 研究開発課題 10：弱代謝性糖類を利用した生体内におけるガン細胞の増殖を抑制する新規バイオデバイスの設計及び再生医療用細胞の利便性向上のための細胞維持技術開発
(信州大学、株式会社ブルボン) (H30年8月～R4年3月)
- ⑪ 研究開発課題 11：医療用ウェアラブル発汗計の研究開発
(信州大学、株式会社スキノス) (H31年12月～R4年3月)

5.1 研究開発課題 1 「人工内耳電極の生体内安定性と薬剤徐放電極の開発および有効性に関する基礎的研究」

キーテクノロジー	人工内耳電極の生体内安定性と薬剤徐放人工内耳電極
研究開発テーマ	人工内耳電極の生体内安定性と薬剤徐放電極の開発および有効性に関する基礎的研究
課題代表者	宇佐美 真一 信州大学学術研究院 医学系 特任教授
実施期間	平成 29 年 10 月～令和 4 年 3 月
共同研究機関	信州大学、メドエルジャパン株式会社

5.1.1 マイルストーンと達成状況

課題番号	MS番号	マイルストーン内容	達成状況
課題 1-1	MS1-1	デキサメタゾン徐放電極（試作品）の開発	・デキサメタゾン徐放電極に関しては、研究初年度にモルモットへの埋め込み実験を行い、有用性を確認した。
課題 1-2	MS1-2	薬剤徐放作用を持つ人工内耳電極からの薬剤徐放動態を解明する。また、遺伝子発現変化を指標に通常の人工内耳電極との比較を行う。	・デキサメタゾン徐放電極に関しては、モルモットへの埋め込み実験を行い、cDNA マイクロアレイ法により遺伝子発現変化を解析し、TNF- α などの遺伝子発現変化を抑制する効果があることを明らかにした。 ・人工内耳と遺伝子治療のハイブリッド治療法の確立を目的にモデル動物の作出を行った。
課題 1-3	MS1-3	薬剤徐放作用を持つ人工内耳電極の有用性に関する検討を行い、短期および長期の有効性を評価する。	・人工内耳と遺伝子治療のハイブリッド治療法の確立を目的にモデル動物へのウイルスベクター投与実験を行うことができた。
課題 1-4	MS1-4	人工聴覚器装用者の遺伝子解析（各年度 100 例）	・海外 9 拠点との国際共同研究体制で人工内耳装用患者とその家族の遺伝子解析を行い、400 例の遺伝子解析を実施し、約 50%の症例の原因遺伝子変異を同定することができた。
	MS1-5	人工聴覚器装用者の原因遺伝子と装用効果の相関に関する検討	・日本人難聴患者の主要な難聴の原因遺伝子に関して、原因遺伝子毎の人工内耳の装用効果を取りまとめて論文報告した。また、残存聴力の温存に

	MS1-7	オーダーメイドのリハビリテーションプログラムの検討	難聴の原因が影響することを明らかにし論文として報告を行った。 ・難聴の原因の違いが、人工内耳装用直後の発達および学童期の言語発達に影響を及ぼすことを明らかにした。
課題 1-5	MS1-6	人工内耳装用患者の術後人工内耳装用効果の収集（各年度 30 例）	・人工内耳装用患者の症例登録を行い、術前および術後の人工内耳装用効果の情報収集を行った。
課題 1-6	MS1-8	新しい人工聴覚器の臨床応用に関する研究	・新しい人工聴覚器である Bone Bridge の臨床研究を実施し 2 名に BoneBridge を用いその有効性を明らかにした。 ・一側性難聴に対する人工中耳の臨床研究を実施し、4 名に VSB を用いその有効性を明らかにした。 ・「一側性高度感音難聴に対する人工内耳挿入術」に関してプロトコルの倫理委員会承認を得て、先進医療の承認を得て臨床研究を開始した。

5.1.2 最終目標に対する成果の詳細

- ・デキサメタゾン徐放電極に関しては、研究初年度に試作品を用いてモルモットへの埋め込み実験を行い、その有用性を確認するとともに、TNF- α などの遺伝子発現を抑制する効果があるなどの遺伝子発現変化を確認することができた。また、2020年6月よりオーストリア本社で臨床試験（CIDEX 試験）が開始された（ClinicalTrials.gov: NCT04450290）。
- ・デキサメタゾン以外に人工内耳を高度化する方法として、神経栄養因子や遺伝子治療など、他の薬剤・治療手法と人工内耳を組み合わせたハイブリッド治療法の創生に向けて研究を行なった。具体的には、日本人難聴患者より見出された遺伝子変異と同一の変異を有する難聴モデルマウス（2系統）をCRISPR-Cas9系を用いて作成するとともに、聴力の経過を長期に観察した。また、遺伝子治療用ウイルスベクターの作成と動物での評価を実施した。
- ・人工内耳の装用効果に影響を及ぼす因子に関する研究として、海外9拠点（ベルギー、スペイン、ドイツ、スウェーデン、ポーランド、オーストラリア、サウジアラビア、米国、アルゼンチン）との国際共同研究体制で人工内耳装用患者とその家族の遺伝子解析

を行い、400例の遺伝子解析を実施し、約50%の症例の原因遺伝子変異を同定することができた。

- ・残存聴力活用型人工内耳装用患者の遺伝子解析を行い、内耳有毛細胞の聴毛の構成因子（*CDH23*、*MYO7A*、*MYO15A* 遺伝子など）が原因の難聴患者群では、その他の原因の難聴患者群と比較して、術後の残存聴力温存成績が良好であることを明らかにすることができた（Yoshimura et al., 2020）。
- ・国内の共同研究施設との連携により、人工内耳装用児（304例）の人工内耳装用の言語発達に関する調査を行い、難聴の原因により人工内耳の効果が異なることを明らかにした（Nishio et al., 2022）。
- ・人工内耳装用効果を計測するための、日本語聴取評価手法（iPad ソフトウェア）を開発するとともに、難聴患者 459 人、健聴コントロール 77 人のデータを取得し、検査手法の標準化を実施した。（Nishio et al., 2020）
- ・「一側性高度感音難聴に対する人工内耳挿入術」に関してプロトコルの倫理委員会承認を得て、先進医療として申請を行い、令和3年1月15日開催の第111回先進医療技術審査部会にて承認を得た。また、令和3年3月4日に開催された第97回先進医療会議にて先進医療として承認を受け、実際に臨床試験を開始することができた。

5.1.3 プロジェクト終了後の活動方針

・デキサメタゾン徐放電極に関しては、現在、オーストリア本社で臨床応用を目指した治験（CIDEX 試験）を実施中であり、今後日本も臨床試験に参加する予定である。

・遺伝子治療と人工内耳を組み合わせたハイブリッド治療法に関しては、日本人難聴患者より見出された遺伝子変異と同一の変異を有する難聴モデル動物（2系統）の作成、遺伝子治療用ウイルスの作成と評価を進めた。今後、モデルマウスへのハイブリッド治療研究を進め、有効性・安全性のエビデンスを得る計画である。

・現在利用されている人工内耳の装用効果に影響を及ぼす因子に関する研究として、海外9拠点との国際共同研究体制で人工内耳装用患者とその家族の遺伝子解析を進め約50%に原因遺伝子変異を同定することができた。現在、論文として報告する準備を行なっている。

・原因遺伝子の違いにより残存聴力の温存成績が異なることを明らかにすることができた。今後、さらに多くの症例で検討を行うことで、より確実なエビデンスを構築するとともに、実際の臨床（特に原因診断に応じた人工内耳機器の使い分けや、オーダーメイドのリハビリテーション等）にフィードバックしていく計画である。

・人工内耳装用患者の遺伝学的検査に関しては、本研究で得られた成果を保険診療に還元するこ

とで診断率向上が可能であるため、保険診療検査のアップデートを目指して BML 社と準備を実施している。

・先進医療「一側性高度難聴に対する人工内耳挿入術」に関しては先進医療会議での承認を得て、先進医療を開始することができた。最終評価が人工内耳装用開始後 12 ヶ月であるため、最終結果が出揃うまでに 2 年程度時間を要するが、臨床応用に向けて順調に進捗していると考えられる。

5.1.4 その他

特記無し

5.2 研究開発課題 2 「合併症が無く長期駆動安定な埋込型人工補助心臓の研究開発」

キーテクノロジー	人工補助心臓の高度生体適合化
研究開発テーマ	合併症が無く長期駆動安定な埋込型人工補助心臓の研究開発
課題代表者	山崎 健二 北海道循環器病院 先進医療研究所 所長
実施期間	平成 29 年 10 月～令和 4 年 3 月
共同研究機関	北海道循環器病院、(株) サンメディカル技術研究所

5.2.1 マイルストーンと達成状況

課題番号	MS番号	マイルストーン内容	達成状況
課題 2-1	MS2-1	市販後データ分析研究と設計方針、構想案及び開発計画の決定	市販後データ分析より、2018 年 4 月開発計画書を制定した。
	MS2-2 ~2-7	脳血管障害の発生率を装着後 360 日時点で 10%以下を達成する改良型人工血管の基礎技術確立	新製品を上市したが、目標として 10%以下は未達となっている。米国治験の推進・データ分析を継続していく。
課題 2-2	MS2-3	市販後データ分析研究と設計方針、構想案及び開発計画の策定	市販後データ解析より皮膚貫通部の感染防止策を取り纏め、2018 年 5 月開発計画書を制定した。
課題 2-2	MS2-4	感染障害の発生率を装着後 360 日時点で 10%以下を達成するドライブライン及びその皮膚貫通部の基礎技術確立	これまでの動物実験結果より、改良ドライブライン・皮膚ボタンの構造決定、2021 年 3 月プロトタイプ機完成をもって基礎技術を確立した。
課題 2-2	MS2-8	生体安全性試験の推進及び In-vivo 試験推進による感染防止の効果確認	2度の動物実験結果より、感染防止策として一定の効果を得ることが確認できたことより基礎評価を完了。
課題 2-3	MS2-5	市販後データ分析研究と設計方針、構想案及び開発計画の決定	メカニカルシール摺動抵抗を低減することで安定駆動を図ることとし、2018 年 7 月開発計画書を制定
課題 2-3	MS2-6	5 年以上にわたり長期安定駆動の翼支持機構と制御系の基礎技術確立	テクスチャー構造の新メカニカルシール構造が実使用に耐えうるか動物実験よりロバストネス、特性維持などのデータ収集を完了した。

5.2.2 最終目標に対する成果の詳細

研究開発課題2：合併症が無く長期駆動安定な埋込型人工補助心臓の研究開発

埋込デバイスの循環器等生体との相互作用を解明し、低侵襲化することで長期安定化を担保することは負担の大きな再手術を回避出来、また患者のQOL改善においても極めて重要である。

その為に、植込み型補助人工心臓(VAD)の主要な有害事象である脳神経障害、感染症及び装置の不具合について装着後の発生率を改善し、人工補助心臓の高度生体適合化を目標に研究開発を行った。またその成果を実臨床に反映し、さらには海外展開・臨床治験を実施した。

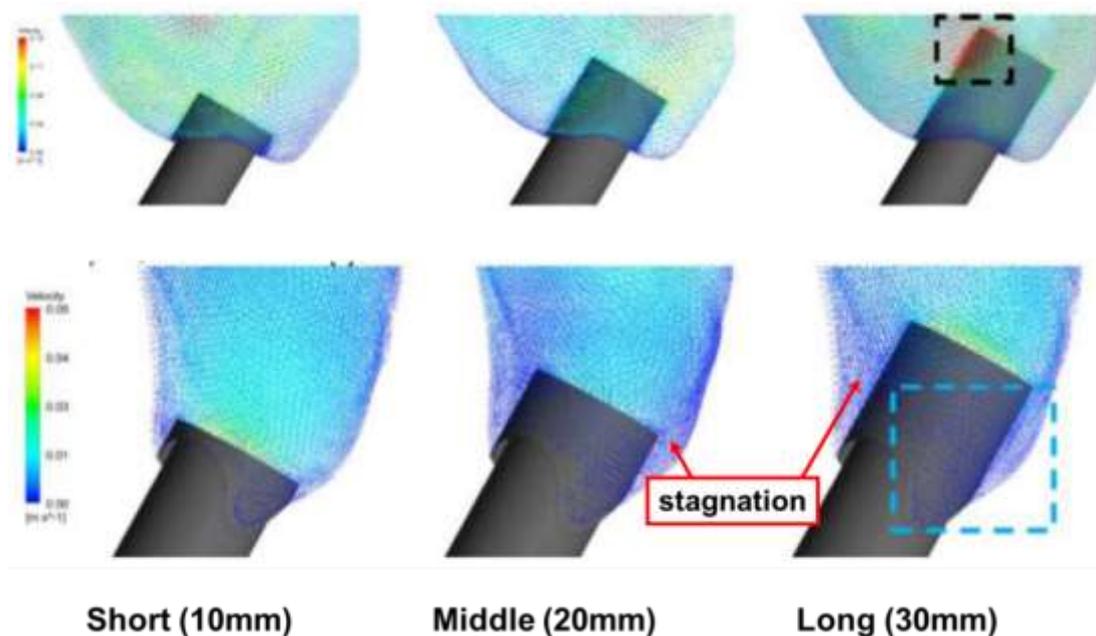
補助人工心臓の3大有害事象は、①血栓塞栓症(特に脳血管障害)、②感染症(特に駆動ケーブル皮膚貫通部)、③装置故障(EVAHEARTにおいては回転軸の血液シール機構)である。これらの課題解決に関する研究成果と、それらを世界展開して行った臨床治験について述べる。

課題2-1 血栓形成と飛散を抑制する送脱血管及び人工血管に関わる研究開発

①新型脱血管の開発

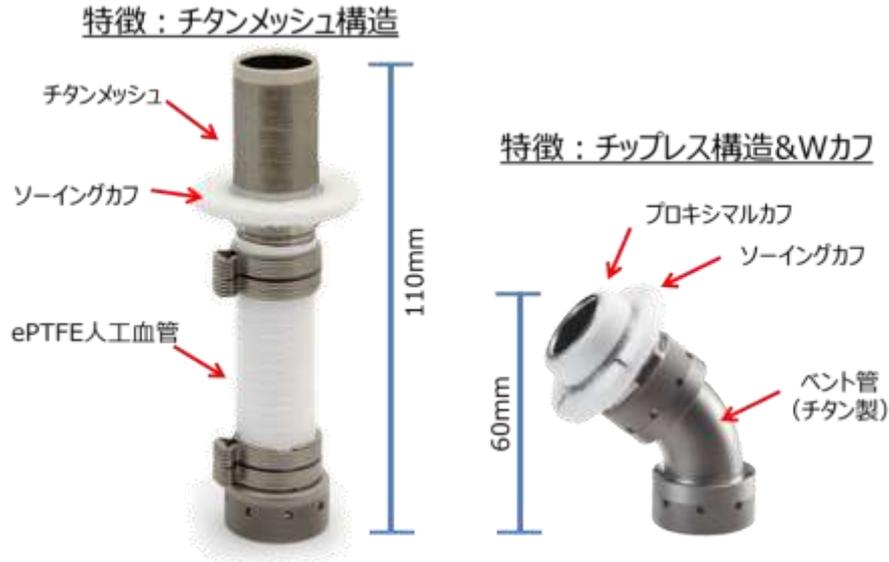
補助人工心臓において血栓形成のリスクが最も高い部位は、左心室から血液を引出す脱血管周囲であり、これは研究者・臨床医間の一致する見解である。

流体解析研究の結果、左心室に挿入する脱血管の長さは、長いほど脱血管と左室内壁との間の血液鬱滞が悪化することが判明した。



また左室内の旋回血流解析では、従来の左室内に突出する脱血管の場合(下図右)、旋回流が脱血管に衝突し乱流が発生するのに対し、左室内に脱血管が突出しないチップレスカニュレ(下図左)では左室内の旋回流が良好に維持され左室内における血栓形成のリスクが解消されると推測された。

これらのシュミレーション結果から、左室内血栓形成リスクをほぼ解決できるチップレスカニュレを開発した。標準化した逢着手技で再現性をもってこのコンセプトを実現できるデザイン：ダブルカフチップレスカニュレ(DCT)を製品化した(下図右)。



このチップレスカニユレでは単に左室内の血液鬱滞領域を消失するだけでなく、血液ポンプの様々な解剖学的フィッティング状況下において、従来のカニユレでは位置異常により脱血管が左室内壁に片当りし脱血障害をリスクがあったが、DCT カニユレでは位置異常が起きても脱血障害をきたさないメリットもある。



これまでの脱血管で起こりうる位置異常

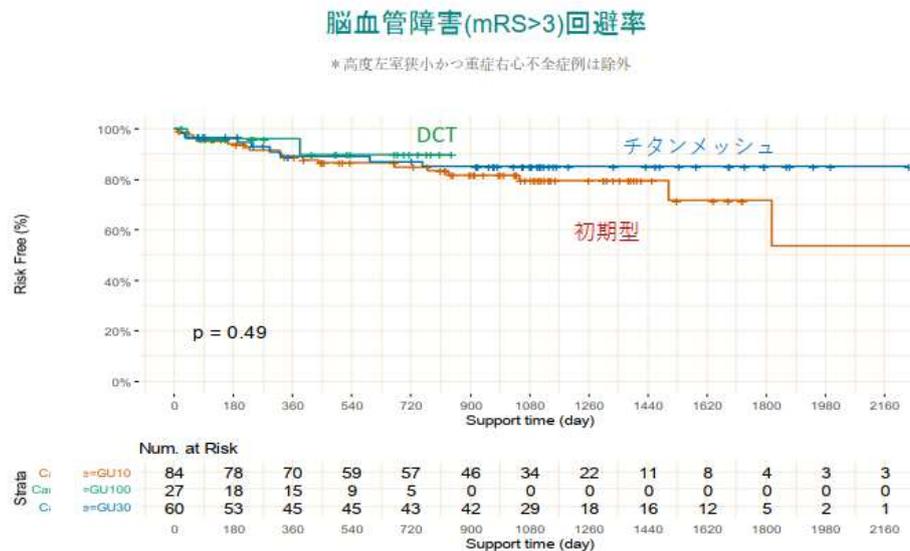


新規脱血管(DCTカニユレ)の左室心尖部へのフィッティング

DCT カニユレの複数の慢性動物実験では、植込み後 2 カ月時点の評価においてプロキシマルカフの良好な内皮化を認め、左室心尖部に血栓は認められなかった（下図）。



これら In-vitro, In-vivo の実験データを取り纏め、PMDA に一部変更申請を行い、ダブルカフチップレスカニューレは製品化され、2018 年 10 月薬事承認を得、同年 11 月には保険収載された。



ダブルカフチップレスカニューレ上市後の脳血管障害 (mRS>3) 回避率は、2 年時点で 90%となっている。本邦では DCT カニューレ症例が主に INTERMACS profile Level 1, 2 (最も重症度が高いカテゴリ) に適応されていることを考慮すれば比較的良好な成績と思われる。

米国において治験実施され心臓移植に到達した DCT カニューレ症例では、プロキシマルカフの良好な内皮化が認められ、左室心尖部に血栓形成は無いことが確認された (下図)。



現在米国で多施設無作為比較臨床治験 COMPETENCE (EVAHEART 2 vs HeartMate 3) が進行しており、今後これらのデータ分析・効果検証を継続していく。

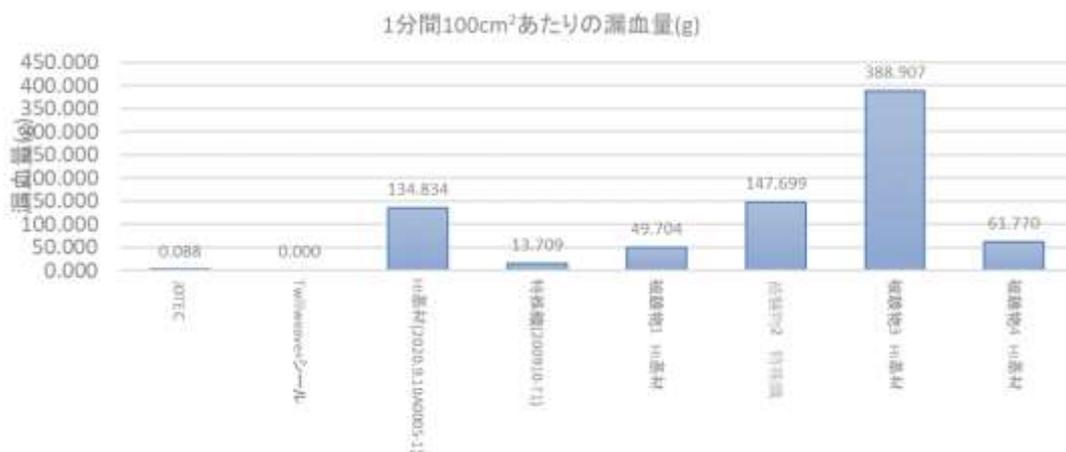
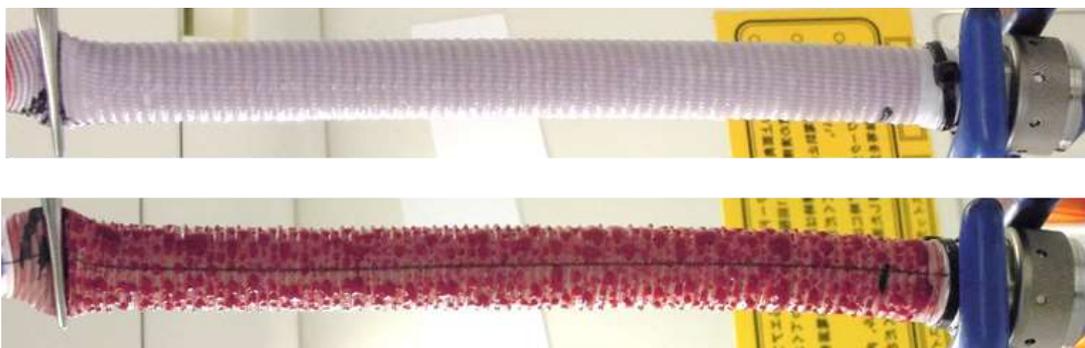
②送血管 (人工血管) の開発

従来は ePTFE 人工血管を用いていたが、材質が固めで縫合時のハンドリングが良くなく、また

針孔からの出血や、術後の血漿漏出が問題となっていた。そこでポリエステル製人工血管を用いた送血グラフトセットを開発した。



またポリエステルグラフトにおいて血漿漏出を防止するため、従来はプレクロッティングやゼラチン塗布など生物由来のシールド製剤を用いる必要があった。我々は極細繊維を緻密に織る方法で、生物由来のシールド材を用いずに血漿漏洩を僅少にする技術を開発・試作しており、臨床使用可能なレベルの試作品ができている（下図上段）。



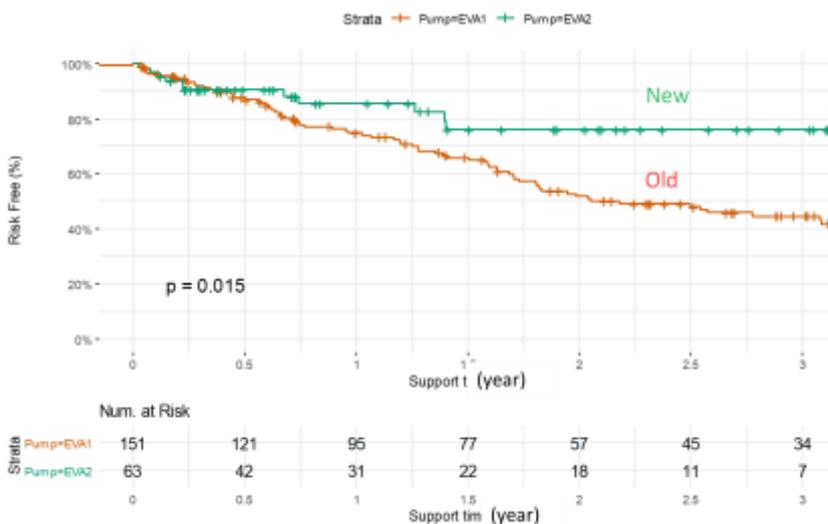
課題 2-2 感染経路であるドライブラインとその皮膚貫通部における感染防止の研究開発

①装置の小型化・ドライブラインの細径化・フレキシブル化

感染症は補助人工心臓における最も重大な合併症である。特に体内ポンプにエネルギー送電するドライブラインの皮膚貫通部は最も感染リスクが高い部位である。また装置の小型化も装置感染のリスク軽減に有益である。我々はポンプの羽根車、血液チャンバーは全く同一の設計で、モータの高効率化、ねじ止め→レーザー溶接による肉薄化により EVAHEART 2 では 37.6%の小型化を実現した（下図上段）。またドライブラインの耐久性は維持したままで 36.7%の細径化、フレキシブル化を実現した（下図下段）。EVAHEART2 血液ポンプセット（細径化ドライブライン含む）は、2017年11月薬事承認、2018年1月保険収載された。



臨床導入後のケーブル感染回避曲線を次に示す。



植込み後 3 年の時点での感染回避率は、旧型と比較し新型では 45%→75%と大幅に改善した。

②皮膚ボタンの開発

さらなる感染防止の向上のため、理想的な皮膚貫通部インターフェイスとして皮膚ボタンの開発研究を行った。コンセプトとしては、皮下組織と強固に癒着する多孔構造を持ち、外力が加わっても貫通部組織の剥離を回避できるようストレインリリーフ機能を持った構造体である。

- ・実験動物（ミニブタ ゲッチンゲン種）の飼育・管理に長けた民間実験施設を開拓、
これまでに2度の長期植込み実験（Non-GLP 60日実験）を行い評価技術を確立した。
- ・無菌バリアシステム完全性試験の実施、皮膚ボタン用包装設計を完了
- ・皮膚ボタン構造設計完了、前臨床試験機の製品仕様を確定
- ・前臨床試験機としての皮膚ボタン構造設計をFix、プロトタイプ-3完了をもって開発完了している。

課題 2-3 血液侵入を抑えるシール機能と安定駆動する回転翼支持機構及び周辺技術の研究開発

EVAHEART では回転翼支持機構・血液シール機構としてメカニカルシールを用いている。現行のシール機構（シリコンカーバイド SiC/カーボングラファイト C）では10年を超える長期耐久性を持っている。しかしながらシール摺動面の潤滑膜に血漿タンパクが浸入・熱変性凝着が起きた場合、摺動抵抗が上昇し、消費エネルギー増大や回転挙動不安定化を起こすことがある。この問題を解決するために、メカニカルシール部に侵入するタンパク質を熱変性させず、吸着するテクスチャー構造を施した SiC メカニカルシールの安定した表面修飾条件を探索し、最適条件確立を目標に東北大学足立研究室と共同で開発研究を行った。その結果、レーザー誘起微細周期構造（LIPSS）が有望であることを見出した。

- ・テクスチャー構造を施した新メカニカルシール構造が長期試験に渡る実使用に耐えうるか
動物実験よりテクスチャー構造のロバストネス、特性維持などのデータを収集することができた。

5.2.3 プロジェクト終了後の活動方針

現時点で神経機能障害・感染症発生率共に改善を認めているが、正確な評価は米国で実施中の多施設無作為比較臨床試験 COMPETENCE Trial の結果で判定することとなる。今後もさらなる血栓形成リスクを排除した新型の血液ポンプ、送脱血管の研究を継続していく。

◇プロジェクト終了後の活動方針

- ・皮膚ボタン、前臨床試験の推進～米国治験投入
- ・次世代型血液ポンプ・送脱血管の研究継続～製品化
- ・次世代向けメカニカルシール構造要素開発の継続、長期動物実験

前頁の研究開発課題については北海道循環器病院 – (株)サンメディカル技術研究所で共同研究を継続することで、神経機能障害・感染症発生率の低減化を図る。

- ・次世代型血液ポンプ・送脱血管の研究・製品化
遠隔モニタリングシステムに対応した次世代型 EVAHEART を研究開発テーマとして推進していく。

5.2.4 その他

補助人工心臓 EVAHEART の世界展開について

「どんなに良い医療機器を作っても、それが国内に留まるならば治療のデファクトスタンダードとはなり得ない。いずれ世界展開されたデバイスに淘汰されてしまう。逆に本当に有用なデバイスであるならば、必ず世界に通用するはずである。そのようなデバイスでなければ開発する意義はない。」

この理念から我々は EVAHEART の世界展開に注力してきた。

中でもとりわけ重要なのは、巨大な人口を有し先行する植込み型補助人工心臓の存在しない中国、そして長年にわたり補助人工心臓治療を先導し世界最大の実施症例数を誇る米国である。

①中国における EVAHEART 臨床治験

近年中国の医療レベルは急速に向上したが、重症心不全に対する植込み型補助人工心臓に関しては、一つも薬事承認されたデバイスは存在しなかった。2016 年中国の医科大学からの要請もあり、中国で EVAHEART の臨床治験計画がスタートした。2016 年 6 月に中国革新型医療機器第 1 号に認定され、2017 年 8 月には治験主幹事となる中国医学科学院阜外医院の使節団が来日し、様々な研修・トレーニングに参加した。中国の医療機器試験センターにて性能試験・安全性試験・長期耐久性試験を行うと同時に、中国国立循環器病センターにて EVAHEART 慢性動物実験を実施した。十分な試験結果と、子牛を用いた実験において 1.5 年を超える長期生存（世界最長記録）を得た（下図）。



多施設臨床治験は中国医学科学院阜外医院が中心となり、华中科技大学同济医学院附属协和医院（武汉协和医院）、福建医科大学附属协和医院的 3 施設で実施した。

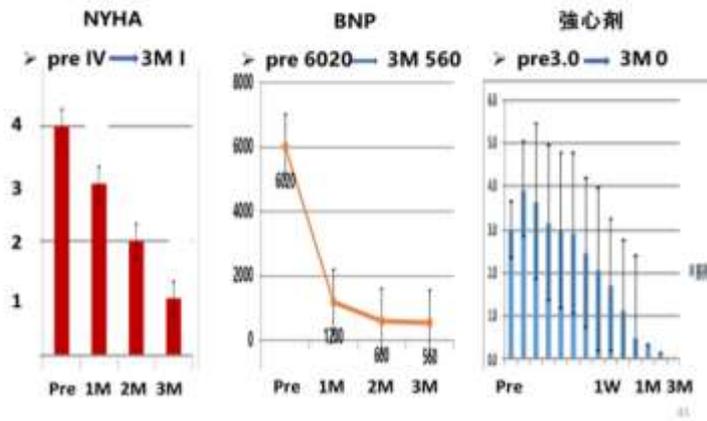
全 14 症例の治験にて 90 日時点の評価ポイントで全例生存退院できており、心不全重症度は全例 NYHA class VI→class I へ改善した（下図上段・下段）。有害事象は肺炎 1 例、出血再開胸 1 例のみであった。

これらの良好な治験結果により 2019 年 8 月薬事承認を得ることができた。

中国EVAHEART治験14例の患者さんの様子



中国 EVAHEART 治験結果 (n=14)



中国 EVAHEART 治験結果(n=14)

全例生存・退院

有害事象

• 脳血管障害(disabling: ischemic or hemorrhagic)	0
• 装置感染 (cable, pump pocket, sepsis)	0
• 消化管出血	0
• 装置血栓症	0
• 装置故障	0
• 溶血	0
• 右室補助装置の使用	0
• 大動脈弁逆流	0
• 肺炎	1
• 出血再開胸	1

②米国における多施設無作為比較臨床試験 COMPETENCE

米国は世界で最も補助人工心臓治療の盛んな国である。歴史的に様々な種類の補助人工心臓が臨床応用されてきたが、現在磁気浮上型遠心ポンプである HeartMate 3 一強の状況となっている。我々は、OPERA 研究開発事業を通じて EVAHEART の生体適合性を高める様々な研究成果を結集し、米国治験に投入することとした。システム構成は、EVAHEART 2 + DCT カニュレ+新型小型コントローラ C03 である（下図）。

US COMPETENCE TRIAL: EVAHEART® 2 SYSTEM

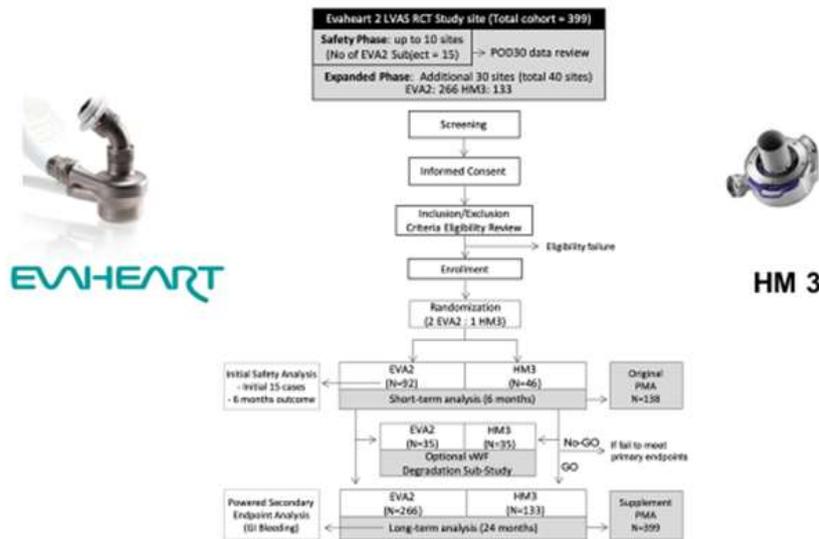


新しい治療機器の有効性・安全性のエビデンスを確立するのに最も信頼される方法は、RCT: multicenter randomized control study（多施設無作為比較臨床治験）である。EVAHEART 2 と HeartMate 3 の RCT: COMPETENCE Trial を策定した（下図）。

EVAHEART 2 COMPETENCE Trial: US Study Protocol

Prospective Multi-Center Randomized Study for Evaluating the EVAHEART®2 Left Ventricular Assist System

Primary endpoint: survival free of disabling stroke, severe RVF. Secondary endpoint: GIB



全 399 症例の治験を行うが、EVAHEART 2 : HeartMate 3 を無作為に 2 : 1 で割付、short-term 6 カ月、long-term 24 カ月時点で安全性・有効性を評価する。Primary endpoint は、6 カ月、24 カ月時点での生存、かつ disabling stroke free, 及び severe RV failure free であること。Secondary endpoint としては、6 カ月、24 カ月時点での QOL, 6MWT, NYHA classification, re-operation, rehospitalization, adverse events, device malfunction を評価する。

Adverse Events の中では特に GI bleeding に focus を当てると共に、vWF の解析を行うこととした。Safety Cohort で 15 症例を行いレビューの後、Full Cohort で 399 例実施することとなっている。

2021 年 11 月現在、14 施設が治験参加を表明し、治験契約が締結されている。治験参加施設は、University of Luis Ville (National PI: Mark Slaughter)

St. Vincent Hospital, Indianapolis

Baylor Scott & White, Dallas

Methodist San Antonio Hospital

University of Florida

University of Tufts, Boston

University of Virginia

Penn State University

University of Wisconsin

Texas Heart Institute

Temple University

Atrium Health HF clinic

University of Washington

University of Maryland

である。Full Cohort では全 40 施設まで拡大予定である。

現在までに 13 症例 (EVAHEART2: 9 症例, HM3: 4 症例) が治験実施されており、順調に経過しており、2022 年 3 月までに Safety Cohort 15 症例を完了した。

5.3 研究開発課題 3 「装着型超小型酸素濃縮器システム構築および使

用者負担低減検証」

キーテクノロジー	装着型酸素濃縮器の超小型化・静音化技術
研究開発テーマ	装着型超小型酸素濃縮器システム構築および使用者負担低減検証
課題代表者	齋藤 直人 信州大学 先鋭領域融合研究群バイオメディカル研究所 所長/教授
実施期間	平成 29 年 10 月～令和 4 年 3 月
共同研究機関	信州大学、SSST（株）

5.3.1 マイルストーンと達成状況

課題番号	MS 番号	マイルストーン内容	達成状況
課題 3-1	MS3-1	コンプレッサの重量 400g 以下	自宅内生活用の本体ユニットと移動時用の携帯ユニットを組み合わせ使用当初の予定から携帯ユニットのみ開発するように株式会社コガネイの方針が変更され、携帯ユニットのみで睡眠時に対応できるよう連続供給設定を追加したことでコンプレッサの重量 400g 以下という本課題は達成できなかった。
課題 3-2	MS3-2	携帯ユニットの総重量 1750g 以下（駆動用バッテリーの重量は含まない）	課題 3-1 と同様に携帯ユニットのみで睡眠時に対応できるよう連続供給設定を追加したことで携帯ユニット 1,750 g という目標は未達成だが、携帯ユニットのみで自宅内生活から移動まで可能なシステムが完成した。
課題 3-3	MS3-3	システムの運転音 本体ユニット使用時 30dB 以下、携帯ユニット使用時 45dB 以下	携帯ユニットと据え置き型の本体ユニット間の結合機構設計完了し試作機も完成したが、携帯ユニットのみ開発するように株式会社コガネイの方針が変更されたため、本体と携帯ユニットのシステム化は終了した。静音化については周波数解析を行い、特定の周波数にターゲットを絞った対策を行い、遮音材によって最高 8dB の静音化を実現した。
課題 3-4	MS3-4	酸素流量 本体ユニット使用時 0.5～2L/分、携帯ユニット使用時 0.5～2L/分相当（呼吸同調）	携帯ユニットの最大 28.5ml/1 呼吸程度（2L/分）という酸素供給性能の効果について人工肺を用いた基礎研究

			で検討し、携帯ユニット試作3号機が完成し本課題は達成した。
課題3-5	MS3-5	携帯ユニット、本体ユニット、チョッキ型装着用具の満足度 70%以上	臨床研究によって運動時低酸素血症に対する効果および使用時の負担軽減効果が明らかになり本課題は達成した。
課題3-6	MS3-6	術後リハビリテーション患者 20名評価	術後リハビリテーション患者ではなく健常者 5 例を対象に開発した酸素濃縮器の使用実験を行った結果、安全性が確認され、さらなる健常者による評価は研究代表医師により不要と判断され計画変更し本課題は達成した。
課題3-7	MS3-7	呼吸器障害患者 20 名評価	運動負荷試験による運動時低酸素血症に対する効果や実際の使用感の検証は終了したが、在宅での使用実験を現在実施中である。
課題3-8	MS3-8	システムの改善完了	課題 3-7 と並行して進行中であるため、宅での使用実験の結果によるフィードバックにより本課題 3-8 は達成される予定である。
課題3-9	MS3-9	赤外線による重炭酸イオン検出の基礎実験	近赤外分光器を用いて、水溶液中の重炭酸イオンの検出を試みた。その結果、重炭酸イオンの高濃度と低濃度におけるスペクトルに違いが確認された。

5.3.2 最終目標に対する成果の詳細

① 今年度までに得られた成果

課題 3-1. 携帯ユニット部品の軽量化静音化

携帯型酸素濃縮器 (portable oxygen concentrator ; 以下 POC) における置運転音の静音対策として、周波数解析を行い、特定の周波数にターゲットを絞った対策を行い、遮音材によって最高 8dB の静音化を実現 (図 1)。主な騒音源である各部位においても当初より静音対策によって約 70% の静音効果が得られた (表 1)。軽量化に関しての課題は POC 本体の目標重量 400g から 15g 超えている点であり、原因は臨床研究の結果をもとに吐出量を増加させたことによるコンプレッサの重量化であった。この結果をもとに従来機に比べ軽量化された POC 試作機 (図 2) が完成したが、自宅内生活用の本体ユニットと移動時用の POC を組み合わせて使用する当初の予定から POC のみを開発するように株式会社コガネイの方針が変更された。本変更に伴い POC のみで睡眠時に対応できるよう連続供給設定を追加したことでコンプレッサの重量 400g 以下という目標は達成できなかったが、POC のみで自宅内生活から移動まで可能な POC 試作 3 号機が完成した。その後、2021 年 3 月に株式会社コガネイは本研究課題から脱退し、開発した POC 試作 3 号機等については今後コガネイ社内で開発・販売時期を検討することとなった。

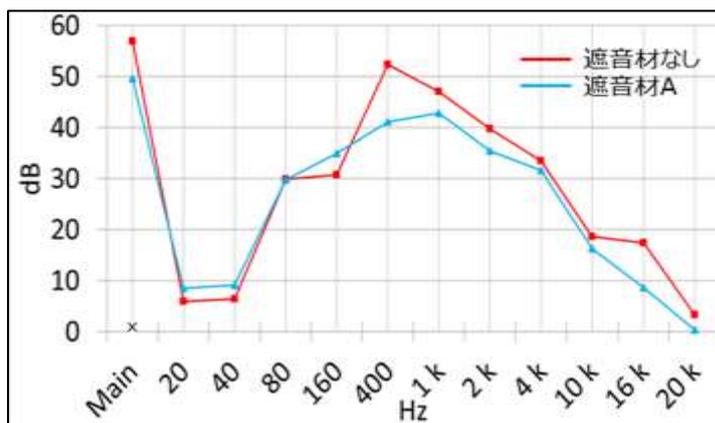


図 1. 運転音の解析による特定周波数への遮音



図 2. POC 試作機

表 1. 各部位別における静音対策の結果

1	2 当初	3 静音対策
4 電磁弁	5 50dB	6 35dB
7 コンプレッサユニット	8 68dB	9 49dB

課題 3-2. 携帯ユニットのシステム構成

コガネイ社のシミュレーション技術を活用し、圧縮気体の流路および窒素吸着筒ユニットの最適化設計をおこなったことで小型軽量してもなお効率的な酸素供給が可能となった（図 3、図 4）。しかし、課題 3-1 と同様に POC のみで睡眠時に対応できるように連続供給設定を追加したことで POC の 1,750 g という目標は未達成だが、POC のみで自宅内生活から移動まで可能なシステムが完成した。

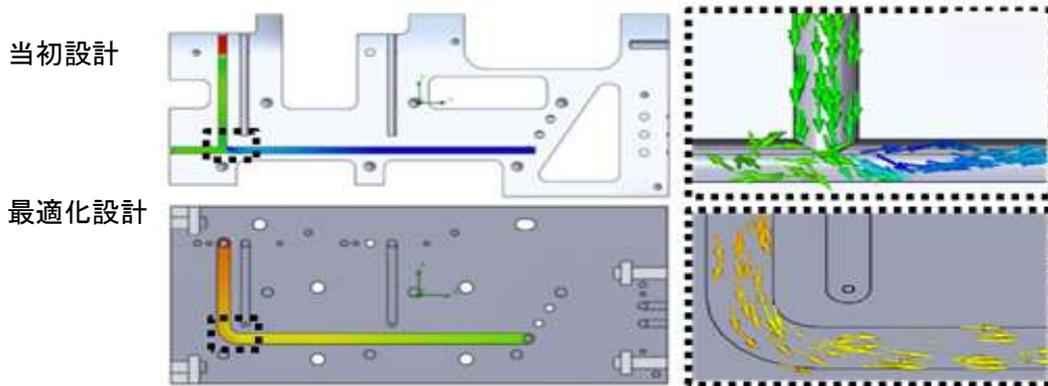


図 3. 流路の最適化設計例

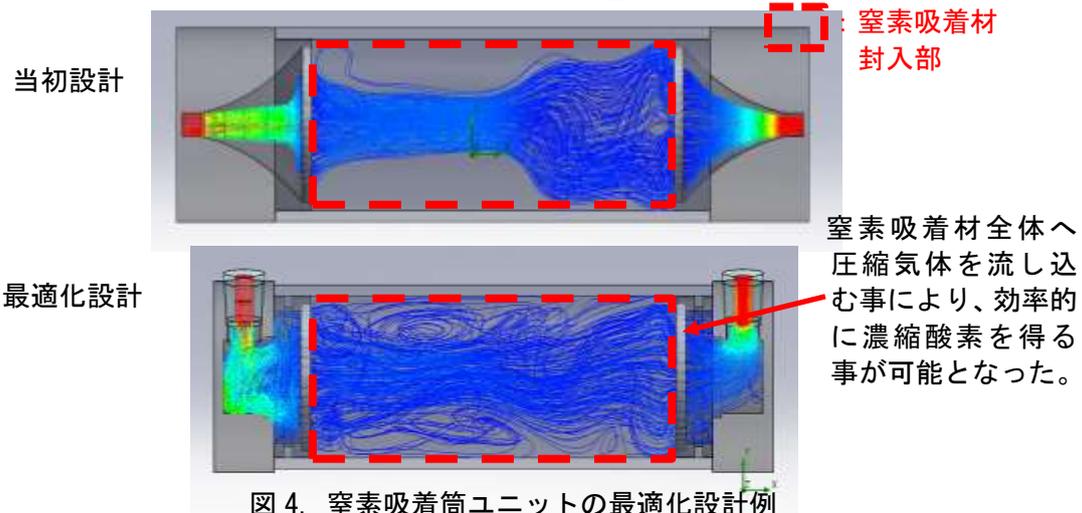


図 4. 窒素吸着筒ユニットの最適化設計例

課題 3-3. 本体と携帯ユニットのシステム化

当初 POC と据え置き型の本体の酸素濃縮器をそれぞれ別のユニットとして開発し、組み合わせて使用することを予定していた（図 5）。しかし、株式会社コガネイの方針変更により POC のみを開発することとなり、本課題 3-3 は中止となった。



図 5. POC と本体ユニットの設計案

課題 3-4. システムの性能評価

呼吸数や一回換気量が増加した一定条件下での従来の POC と POC 試作機の性能を比較するために人工肺モデルを用いた基礎的検討を実施した。

方法：ASL5000 (IngMar Medical 社, アメリカ) という人工肺モデルに鼻カニューラの先端部を接続し POC から酸素供給を行わせた (図 6)。その後、呼吸数を増加、一回換気量を増加、呼吸数および一回換気量とともに増加させたそれぞれの条件下で従来の POC と POC 試作機を用いて 1 分間呼吸を行い、終了前 10 秒間の人工肺内で測定される吸入酸素濃度 (FiO_2) を比較した。



図 6. 人工肺モデル (左) と専用の鼻カニューラ接続 (右)

結果：呼吸数および一回換気量が小さい条件下で POC 間の FiO_2 差が大きくなるため、低呼吸時の酸素吐出量および吐出される酸素濃度が POC 間で異なる可能性が示された (図 7)。この結果をもとに改良し携帯ユニット試作 3 号機が完成した。

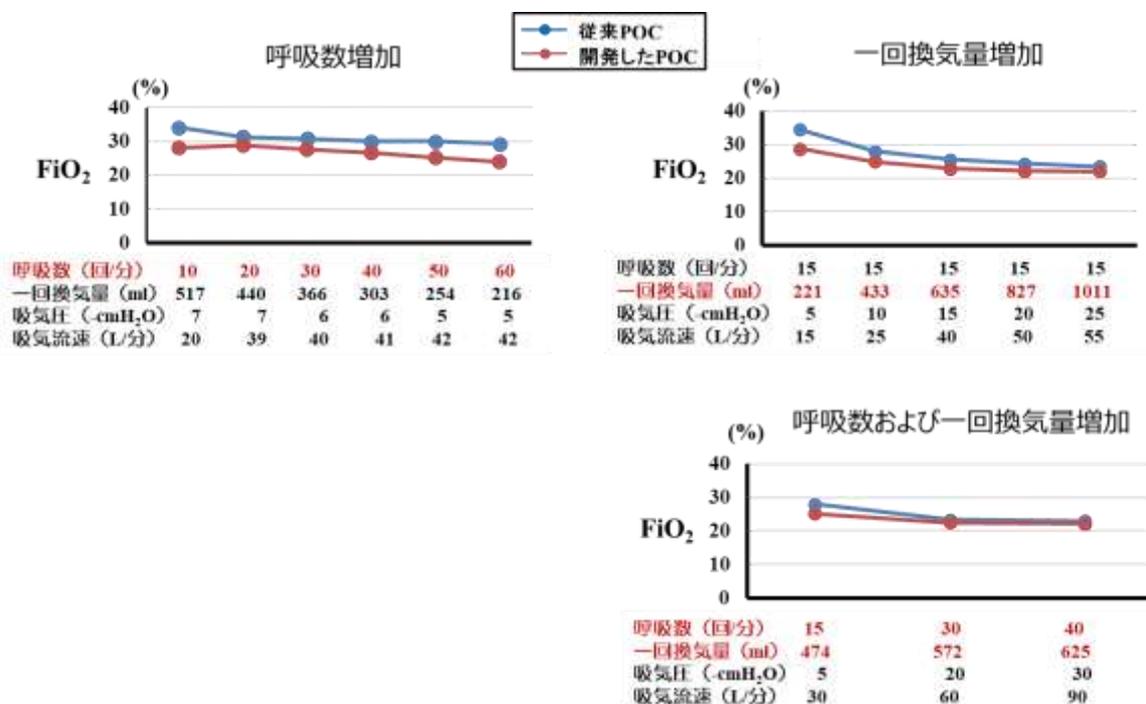


図 7. 呼吸数および一回換気量を増加させた条件下での POC 性能比較

課題 3-5. 使用者負担の劇的低減

【背負うという装着方法の負担・使用感の検証】

リュックタイプ装着具の試作品を呼吸器疾患患者 32 名や医療者 68 名に体験してもらいアンケート調査で使用感を調査した結果、約 80%で「使いたい」という回答が得られた（表 2）。そのため、リュックで背負うタイプの装着方法に決定した。

表 2. 使用感のアンケート結果

慢性呼吸器疾患患者 (32名)	背負うという使い方	良い 27 名
	重さ	我慢できる 17 名
	この機器を使いたい	使いたい 26 名
医療者 (68名)	背負うという使い方	良い 62 名
	重さ	我慢できる 26 名
	患者に使いたい	使いたい 54 名



【実際の歩行における使用感の検証】

小型軽量化され背負って装着する POC 試作 2 号機の使用者負担軽減効果を検証するため、運動誘発性低酸素血症を有する慢性呼吸器疾患 16 例を対象に POC 試作 2 号機と従来機（従来機）を用いてそれぞれ 6 分間歩行試験をおこない、歩行後に質問紙を用いてアンケート調査をおこない POC 試作 2 号機と従来機間の使用感を比較した。質問紙は携帯型酸素濃縮器の重さや歩きやすさ等の使用感に関する全 6 問であり、質問に対してはそれぞれ点数が小さいほど使いやすいという肯定感を表す 5 段階の感覚尺度で回答された。その結果、合計点は試作 2 号機で 17.6 ± 0.8 、従来機で 20.5 ± 0.6 であり、対象者は従来機に比べて POC 試作 2 号機が使いやすいと感じる傾向が明らかになった（表 3）。また、従来機に比べて POC 試作 2 号機で歩行距離が延長する傾向も示された（図 8）。

表 3. 歩行試験後のアンケート調査によって従来機と POC 試作 2 号機の使用感を比較した結果

	①歩きやすさ	②呼吸快適さ	③重さ	④大きさ	⑤運びやすさ	⑥必要時には使いたい	合計
従来機	3.3±0.2	3.0±0.1	3.9±0.1	3.5±0.1	3.3±0.2	3.5 ±0.2	20.5±0.6
試作2号機	2.6±0.3	2.7±0.1	3.8±0.2	3.3±0.1	2.7±0.2	2.5±0.3	17.6±0.8

*注：表中の値は小さいほど肯定（使いやすい）を表す。 平均±SE

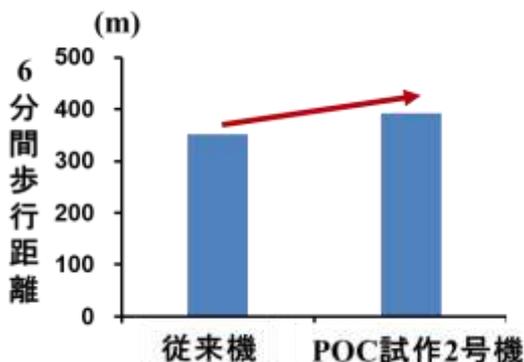


図 8. POC 間の 6 分間歩行距離の比較

課題 3-6. 術後リハビリ患者による評価

健常者 5 例における検証実験により安全性が確認された、健常者による評価は研究代表医師により不要と判断され計画変更し達成した。

課題 3-7. 呼吸器障害患者による評価

【運動時低酸素血症に対する効果検証】

開発した POC 試作 1 号機と従来機の比較研究を行った結果、途中経過の時点で開発中の酸素濃縮器は治療効果が劣っていることが明らかになった。そのため原因を分析した上で改良した POC 試作 2 号機で改めて比較した結果、従来機と POC 試作 2 号機で同等の治療効果が得られた。以下に詳細を示す。

対象：運動時に体内酸素量（SpO₂）が 90%以下になる慢性閉塞性肺疾患、間質性肺炎、気管支喘息の患者および健常人を対象とした。

方法：トレッドミルまたはエルゴメーターを用いた運動負荷試験、6 分間歩行試験または漸増歩行試験の順で対象者の可能な方法を選択した（図 9）。選択した運動負荷試験を①室内気、②POC 試作機による酸素吸入、③従来機による酸素吸入の 3 条件でおこない、運動中の体内酸素量（SpO₂）を比較した。



図 9. 運動負荷試験の選択

結果：POC 試作 1 号機では、運動時の最高および最低 SpO₂ は従来機との間で約 1-2%の差を示した（表 4）。この SpO₂ 差を改善させるために一回あたりの吐出量を 17ml から 28.5ml に改良した POC 試作 2 号機を用いて改めて従来機と比較した。その結果、POC 試作 2 号機と従来機の最高および最低 SpO₂ 差は 1%未満となり同程度となった（表 5）。

本研究成果は日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌に掲載された（参考資料参照）。

表 4. POC 試作 1 号機の酸素濃縮器と従来機の濃縮器との比較

条件①-③	①室内気	②開発中濃縮器	③従来機の濃縮器	効果差 (③-②)
最高 SpO ₂ , %	94.2±0.7	95.0±0.8	96.3±0.5	-1.4±0.5
最低 SpO ₂ , %	89.6±1.4	90.3±1.3	91.8±1.0	-1.8±0.6

表 5. POC 試作 2 号機の酸素濃縮器と従来の濃縮器との比較

条件①-③	①室内気	②開発中濃縮器	③従来の濃縮器	効果差 (③-②)
最高 SpO ₂ , %	93.4±0.7	95.2±0.6	95.4±0.5	-0.2±0.6
最低 SpO ₂ , %	85.8±1.1	88.6±0.9	89.4±0.7	-0.8±0.9

【在宅での慢性呼吸器疾患に対する効果検証】

他社が同様の POC を開発・販売したこともあり共同研究企業の株式会社コガネイは本研究課題を脱退し、今までの研究成果をもとに今後も POC 販売および医療機器開発に取り組む方針となった。そのため、信州大学では株式会社フィリップス・ジャパンのシンプリゴーミニ®（大きさ 23.9×21.1×9.1cm、重さ 2.3 kg）を代替機として、背負って装着する可能な小型軽量化された POC が実際に在宅での患者の QOL・身体活動量を向上させるかを検討した。すでに酸素濃縮器を使用している 2 名を含む慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者および特発性肺線維症（IPF）患者の 4 名を対象に、4 週間の観察期間と小型軽量化された POC を用いて生活する 4 週間の介入期間の身体活動量および期間終了時の運動耐容能および QOL を比較した。その結果、COPD 患者においては小型軽量化された POC によって身体活動量、運動耐容能、QOL は改善を示す可能性が示された。一方、IPF 患者では労作時低酸素が顕著であり、酸素療法の介入で改善を示したにも関わらず有効性が示されなかった。以下に詳細を示す。

対象：COPD 患者 2 名、IPF 患者 2 名の合計 4 名で、各疾患 1 名は新規の酸素療法の導入で、他の 2 名はすでに他社の酸素濃縮器を自宅で使用していた。

方法：呼吸機能や運動耐容能の評価といったベースライン検査終了後、観察期間として介入前の 4 週間の身体活動量を評価した。観察期間の最終日に運動耐容能および QOL の評価を実施した。その後、対象者は小型軽量化された POC であるシンプリゴーミニ®を用いて酸素吸入を行い介入期間として 4 週間生活し、観察期間と同様の評価を介入期間中および最終日に実施し、それらの結果を介入前後で比較した。身体活動量の評価には 3 軸加速度計（HJA-750C Active style Pro、株式会社オムロン、東京）、QOL の評価には各疾患専用の SGRQ-C および SGRQ-I をそれぞれ用いた。

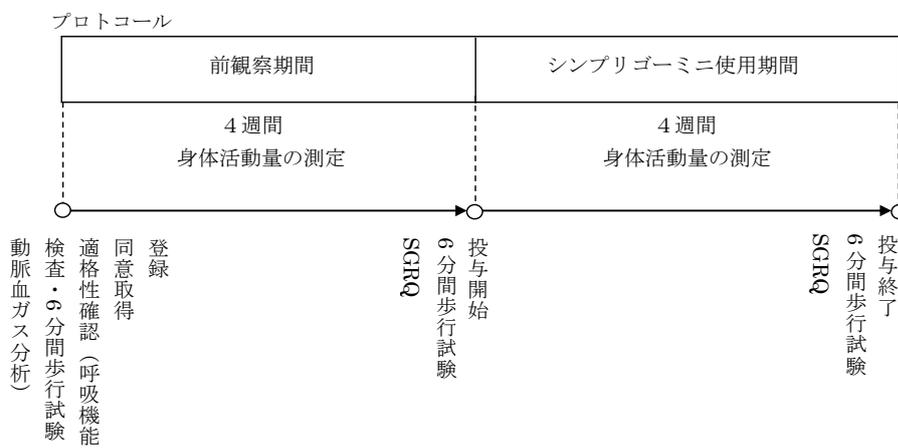


図 10. 研究プロトコール

結果：対象者の基本属性を表 5、運動耐容能および身体活動量の結果を表 6 に示した。6 分間歩行距離は COPD 患者の B と D で改善を認めたと IPF 患者の A と C では改善効果は認められなかった。身体活動量は観察期間において A、B、D のいずれも立位以上の活動はほとんど実施されていなかった。介入の結果、6 分間歩行試験と同様に COPD である患者 B と D で身体活動量の改善を認めた。表 7 に示した SGRQ の結果については、Total score は、COPD 患者の B と D で減少し、QOL の改善を認めた。サブ項目においては、症状は A 以外で改善、Activity は B、D で改善、impact は B、C、D で顕著に改善した。

表 5. 対象者の基本属性

患者	A	B	C	D
疾患名	IPF	COPD	IPF	COPD
導入方法	新規	新規	切り替え	切り替え
年齢	76	69	71	79
性別	男性	男性	男性	男性
酸素流量	2L/分相当	2L/分相当	3L/分相当	2L/分相当

表 6. 6 分間歩行試験および身体活動量評価の結果

患者	酸素投与あるいは切り替え前				酸素投与あるいは切り替え後			
	A	B	C	D	A	B	C	D
6 分間歩行試験								
6 分間歩行距離, m	237	201	343.6	385	120	213	313	401
最低 SpO ₂ , %	89	90	83	82	93	88	85	80
最高脈拍数, 回/分	100	80	88	89	96	90	109	126
最高 BS score	7	5	3	5	5	9	4	4
身体活動量評価								
平均生活活動カロリー, kcal	161.9	275.9	358.2	158.5	93.8	377.8	244.4	191.1
平均歩数合計, 歩	538	130	2595	358	93	541	2752	605
座位～軽い家事, 分	47	65	135	46	18	98	100	63
立位での家事, 分	6.6	13.3	45.9	8	3	20	21	13
軽いウォーキング・ジョギング, 分	1.4	1.3	12.6	2	1	2	2	3
ランニング・スクワット, 分	0.3	0.1	3.3	1	0	0	0	1

表 7. SGRQ スコアの結果

患者	酸素投与あるいは切り替え前				酸素投与あるいは切り替え後			
	A	B	C	D	A	B	C	D
total score	83.9	84.5	45.8	63.1	83.9	61.2	46	50.5
Symptom	100	89	43.9	66.4	100	70.9	73	68
activity	81.5	100	40.4	75.8	81.5	84.5	40.4	59.3
impact	79.8	73.8	50.6	54.4	79.8	44.1	39	39.3

課題 3-8 評価結果に基づくシステムの最適化
開発分野への臨床研究結果のフィードバック

先述した課題 3-7 の臨床研究の結果等をコガネイ本社で定期的に報告し、POC からの酸素吐出力や今後開発方針について話し合った（図 11）。その結果、在宅での呼吸器疾患患者の睡眠時に対応するように連続供給設定を追加する方針となり、POC 試作 3 号機が完成した（図 12）。



図 11. コガネイでの臨床研究フィードバック



	試作2号機	試作3号機
大きさ	190 x 60 x 200mm	230 x 160 x 250mm
重さ	1850g	4400g
酸素供給設定	連続設定なし、 同調0.5~2L/分相当	連続1L、 同調1~3L/分相当

図 12. コガネイでの臨床研究フィードバック

課題 3-9 赤外線による重炭酸イオン検出の基礎実験

赤外光を用いて血中二酸化炭素濃度を測定するための基礎的な検討として、近赤外分光法を用いて炭酸水素ナトリウム水溶液中の重炭酸イオンの検出を試みた。その結果、図 13 のように水溶液の質量パーセント濃度と光強度に定性的な関係が確認された。

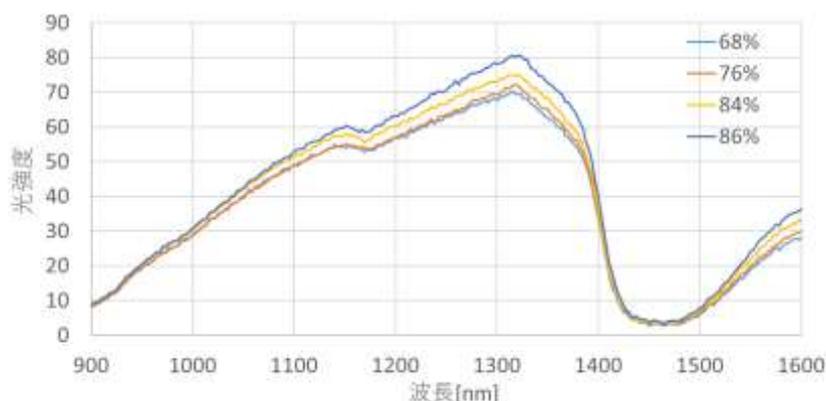


図 13. 炭酸水素ナトリウム水溶液から得られたスペクトル

次に、実際の血液を想定し、馬脱繊維血液に近赤外光を照射し、吸光度に変化があるかを検証した。実験の様子を図 14 に示す。外乱光の影響を低減させるために積分球を 3D プリンターを使って治具を作製し、測定部分を覆っている。測定部分の内部のアルミ板上に馬織血を適化し、表 8 のように時間経過に伴う測定を試みた。これによって、血液の酸化による二酸化炭素濃度上昇を測定できるか確認することを目的とした。

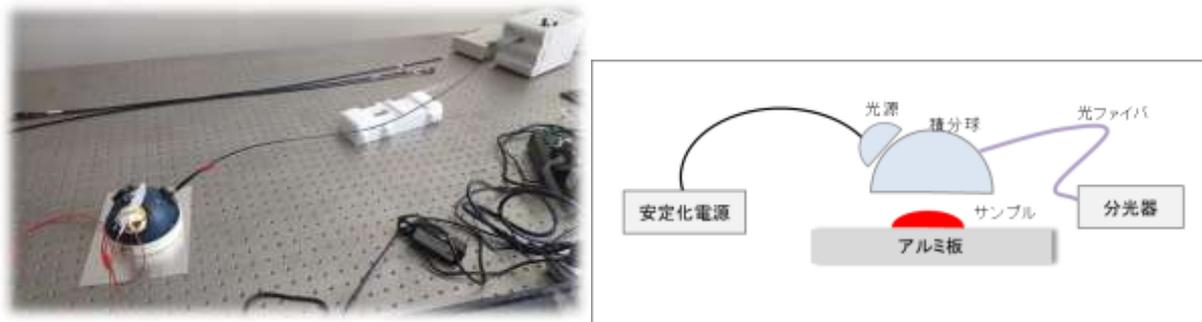


図 14. 実験の様子とその模式図

表 8 測定する資料の条件

No.	試料
1	血液
2	血液(20分放置)
3	血液(30分放置)
4	血液(40分放置)
5	血液(60分放置)
6	乾固血液 (アルミ板上に1月放置、乾燥)
7	同上

得られたスペクトルの一例を図 15 に示す。本実験ではスペクトルの吸光度と血液の時間経過の間に定性的な関係は見られなかった。これは水分の影響が大きいと考えられる。この影響を低減するために水をリファレンスとして実験を行うことや、使用する光源および検出器の波長を変更の必要が明らかになった。

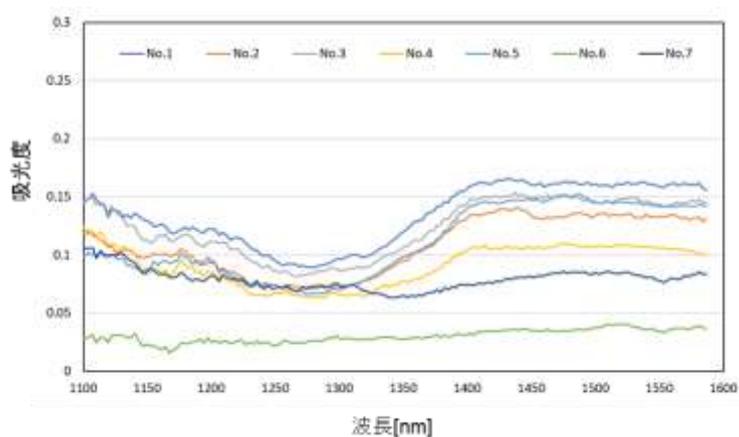


図 15. 馬脱繊維血液の時間経過に伴うスペクトル

5.3.3 プロジェクト終了後の活動方針

OPERA 終了時点の見込み

- ・在宅酸素療法中および在宅酸素療法の適応ではない慢性呼吸器疾患患者に対する背負って装着可能な POC の QOL、身体活動量、低酸素血症の改善効果を明らかにする。
- ・ CO2 センサーの改良版を開発し、臨床研究の前段階である基礎研究を終了させる。

OPERA 終了後の方針

- ・背負って装着可能な POC を用いた在宅酸素療法の方法およびシステムを構築する。
- ・開発した血中 CO2 濃度センサーの医療機器認証を獲得するとともに小型で安価な血中 CO2 濃度センサーを開発する。
- ・POC と血中 CO2 濃度センサーといったウェアラブルデバイスとを組み合わせることで、新しい医学的な知見を得る。

5.3.4 その他

【論文】

- ・ 川内 翔平、藤本 圭作：小型軽量化を目指し開発した携帯型酸素濃縮器. 日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌. 2021. vol29. no3. p 89-95.

【学会発表】

- ・ 川内 翔平、藤本圭作：小型軽量化された携帯型酸素濃縮器の使用感に関する検討. 第 31 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会、香川県（ハイブリット開催）、2021 年 11 月.
- ・ 川内翔平、藤本圭作：小型軽量化された携帯型酸素濃縮器の使用感に関する検討. 日本呼吸ケア・リハビリテーション学会 甲信越支部 第 6 回学術集会、山梨県（ハイブリット開催）. 2021 年 6 月.
- ・ Shohei Kawachi、Keisaku Fujimoto、Sano Mahoko: A newly developed ultra-small portable oxygen concentrator with equivalent efficacy to the conventional device. 第 30 回 欧州呼吸器学会（ERS）、オーストリア（オンライン開催）、2020 年 9 月.
- ・ 川内 翔平、藤本 圭作：小型・軽量化を目的とした携帯型酸素濃縮装置の開発. 第 57 回日本リハビリテーション医学会学術集会、京都府（オンライン開催）、2020 年 8 月.
- ・ 佐野 真帆子、黒田 千佳、川内 翔平、藤本 圭作、大村 雄厚：軽量化を目的とした携帯用酸素濃縮装置の開発. 第 29 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会、千葉県、2019 年 11 月.
- ・ 川内 翔平、藤本 圭作：慢性呼吸器疾患と運動時低酸素血症に対する新たに開発された装着型超小型酸素濃縮器の効果. 第 5 回 日本呼吸ケア・リハビリテーション学会 甲信越支部学術集会、長野県、2019 年 7 月.

【若手研究者向けに実施した支援】

- ・ 本研究課題のアドバンスドリサーチアシスタント（ARA）であった博士課程学生の川内翔平氏は本研究活動等を通して令和 3 年度の成績優秀学生に選ばれ学費が一部免除された。

また、同学生は令和3年4月に信州大学大学院総合医理工学研究科の首席代表として卒業し、私立大学に助教として就職した。

- 本研究課題に参画していた修士課程学生の佐野真帆子氏は本研究活動等を通してとして共同研究先であった株式会社コガネイへ就職した。

OPERAのアドバンスドリサーチアシスタント（ARA）であった博士課程学生の千野駿氏は研究活動等を通してSSST株式会社を設立した。その後、本研究課題に参画した。

5.4 研究開発課題4 「バイタルサイン組み込み型装着型デバイス研究」

キーテクノロジー	非侵襲多機能バイタルセンサの確立
研究開発テーマ	バイタルサイン組み込み型装着型デバイス研究
課題代表者	児山 祥平 信州大学 国際ファイバー工学研究拠点 助教
実施期間	平成 29 年 10 月～令和 3 年 3 月
共同研究機関	信州大学、東北大学流体科学研究所、宮崎大学、帝人フロンティア（株）

5.4.1 マイルストーンと達成状況

課題番号	MS番号	マイルストーン内容	達成状況
課題4-1	MS4-1	装着型デバイスの実装に向けたセンサ部の最適化および身体動作時の測定信号のノイズ除去方法の検討	生体への最適設置圧力値から繊維製品を設置する際の巻き付け比率が明確になった。また、センサに緩衝材を付加することで再現性が向上することも確認した。
課題4-2	MS4-2 ~4-3	実験用血流モデルのセットアップおよびシミュレーションプログラムの構築	血流モデル実験にて流体圧力と FBG センサ信号の関係性を明確にし、血圧算出の原理を明確にした。また、DL にて血糖値算出モデルを構築。
課題4-3	MS4-4	波長傾斜フィルタの設計および小型 FBG センサプロトタイプの開発	小型化かつ生体に装着可能なバイタルサインセンサ計測システムとしてプロトタイプが完成。計測された脈波信号の S/N 比の十分な精度であることを確認した。
課題4-4	MS4-6	デバイスの繊維製品への実装方法および各種バイタルサインセンサの測定精度の検証	手首部に FBG センサを装着可能なリボン状繊維製品を設計開発した。その際、作製時の破断防止、着脱時の利便性を高めることに成功した。
課題4-5	MS4-7	スポーツ場面におけるデバイス装着型ウェア・ギアの開発および検証	腹部や胸部へ FBG センサを装着して各ひずみ信号から呼吸数計測が可能であることが判明した。

5.4.2 最終目標に対する成果の詳細

小型かつ無線通信・バッテリー駆動する FBG インテロゲータを独自開発したことで、ウェアラブル型の測定システムが開発できた。このシステムの FBG センサを手首の脈動点に設置すると橈骨動脈のひずみ信号が計測され、信号の振幅値と収縮期血圧値が関連しており、信号形状の変化から血糖値が算出できることも示された。一方で、FBG センサの装着方法により信号形状が影響する

ことが示され、装着方法を統一化すべく繊維製品内に FBG センサを挿入して手首の周囲長に対して一定割合の長さで巻き付けることで再現性が得られることも示された。以上のように装着型のマルチバイタルサイン測定センサシステムのプロトタイプとしての開発が達成された。

5.4.3 プロジェクト終了後の活動方針

現状では 20 代の被験者データで構築された検量線により血糖値が算出されているが、高齢者など血管年齢により脈波波形が異なるデータでバイタルサインを算出した際、算出誤差が大きくなると予測される。バイタルサインの算出精度の向上にむけて健常者だけでなく高血圧や糖尿病患者など普段から血圧計や血糖値計を使用する方のデータを収集する。信州大学附属病院の外来患者に対する被験者実験を継続すると共に、長野県内の病院や診療所などで大規模な被験者実験を実施する予定である。

5.4.4 その他

2019 年 3 月 1 日に長野県内において「International Symposium of Wearable Systems for the Healthcare Clothing Environment -1st Shinshu OPERA International Symposium-」と題した国際シンポジウムを開催し、2019 年 11 月 18 日～11 月 21 日にドイツ国デュッセルドルフにおいて世界最大の医療機器の展示会である「MEDICA/COMPAMED2019」に出展した。また、繊維学会誌の 2019 年 75 巻 12 号において本課題がテーマの特集号が掲載された。

5.5 研究開発課題 5 「機能性細胞を用いた生体適合性担体の探索および製造システムに関する研究」

キーテクノロジー	デバイスの表面処理、埋込・装着環境の最適化
研究開発テーマ	機能性細胞を用いた生体適合性担体の探索および製造システムに関する研究
課題代表者	下平滋隆 信州大学医学部附属病院 先端細胞治療センター 特任教授
実施期間	平成 29 年 10 月～令和 4 年 3 月
共同研究機関	信州大学、金沢医科大学、北陸先端科学技術大学院大学、株式会社イナリサーチ、株式会社ビーエムジー、株式会社アルプ再生医療研究所

5.5.1 マイルストーンと達成状況

課題番号	MS番号	マイルストーン内容	達成状況
課題 5-1	MS5-1	機能性細胞の生体適合性担体の同定。生体適合性担体の薬理評価のデータベース化。	機能性細胞のキラー樹状細胞および脂肪幹細胞の高品質を維持可能な生体適合性担体の同定に成功した。
課題 5-2	MS5-2	機能性細胞と生体適合性担体の高親和性を達成する部材の選定。機能性細胞自身の埋込による機能性細胞の高定着手法の確立。	機能性細胞の生細胞率を維持可能な分解性ハイドロゲル部材を選定した。
課題 5-3	MS5-3	iPS 細胞および脂肪幹細胞の保存方法の確立。 機能性細胞の分化誘導系の構築。 製造から搬送、埋込までを生体適合性担体を活用したシステム化の構築。	中空糸モジュールを使用した培養基礎試験のデータを基に、機能性細胞の分化誘導および培養する自動化装置を設計した。
課題 5-3	MS5-4	キラー樹状細胞から iPS 細胞を作成し、再度、iPS 細胞からキラー樹状細胞への分化誘導可能な培養条件の確立。	樹状細胞の原料となる白血病細胞株 MUTZ-3 を用いた誘導系を構築した。
課題 5-4	MS5-5	iPS 細胞より作製した幹細胞を機能性細胞等定着担体とともに動物に移植し、有用性及び安全性の検討と確立。	iPS 細胞由来心筋細胞の生着に最適なラミニンを同定し、このラミニンを用いた細胞生着と安全性を確認できた。
課題 5-5	MS5-6	分解性ポリマーハイドロゲルによる細胞足場材料の設計。	分解性ポリマーハイドロゲルの分解メカニズムを解明し、間葉系幹細胞の接着、増殖性を確認した。
課題 5-6	MS5-7	がん及びウイルス抗原と生体定着担体の機能性細胞との最適化。	機能性細胞（IFN-樹状細胞）の製造工程を作成し、担体機能を最適化させるための非臨床試験を実施した。

課題 5-7	MS5-8	集積された機能性細胞の製造技術に基づき、生体適合性担体として最適化させ、臨床上重要となる再生医療技術のPOCを確保。	機能性細胞（IFN-樹状細胞）を担体として、ネオアンチゲンがんワクチンの臨床研究及び細胞搬送を伴う実臨床に適用した。
-----------	-------	--	--

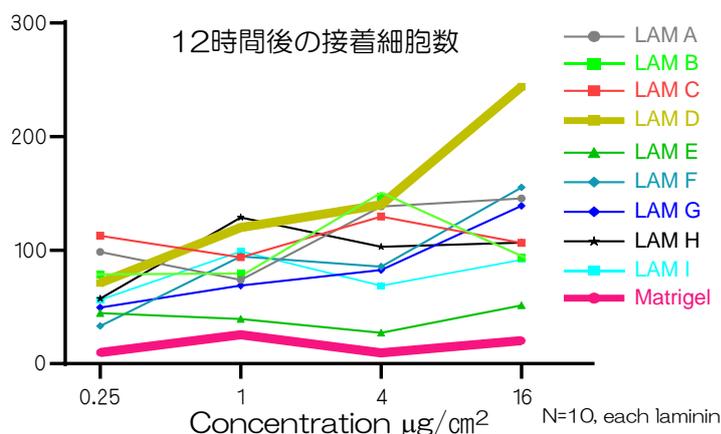
5.5.2 最終目標に対する成果の詳細

課題 5-5

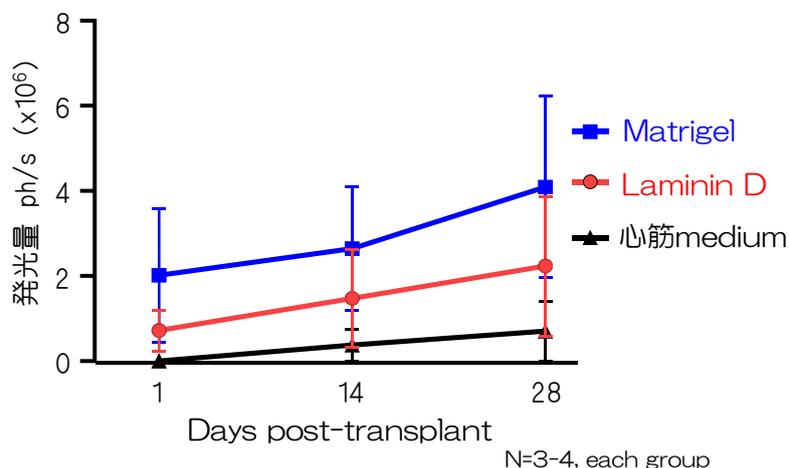
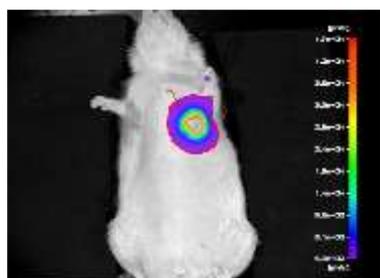
【信州大学・イナリサーチ】

多能性幹細胞を用いた心筋再生において、動物実験においては移植心筋細胞の生着向上のために、マトリゲルとともに心筋細胞を移植する手法が用いられている。しかし、マウス腫瘍細胞から抽出されるマトリゲルの臨床応用は困難であることから、新たな細胞外マトリックスによる移植法の開発が必要である。

私たちはマトリゲルおよび細胞外マトリックスの主要構成成分であるラミニンに着目した。ラミニンには15種類のアイソフォームが存在するため、まずヒトiPS細胞由来心筋細胞に親和性の高いアイソフォームを同定するために、in vitroにおける細胞接着 assay を行い、最適なラミニン（Lam D；下図）を同定した。



このラミニンとヒトiPS細胞由来心筋細胞を移植し、in vivo 発光イメージング（下図左）でグラフト生着を確認したところ、移植4週間後においても、移植心筋の生着が確認された（下図右）。



移植 28 日後の組織学的評価においても細胞の生着が確認され、腫瘍形成は見られず、安全性にも問題ないことが確認できた。

課題 5-6

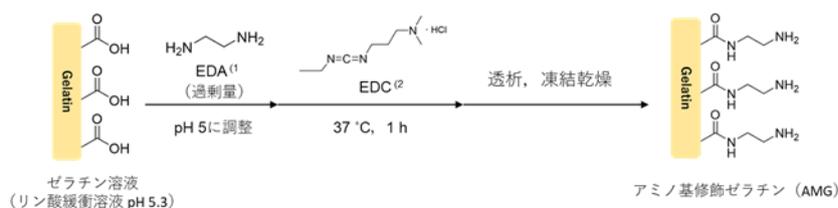
【北陸先端科学技術大学院大学・ピーエムジー】

実施期間中の具体的な研究開発内容

酸化デキストラン溶液とポリアミン溶液の混合により、組織接着性の高いハイドロゲルの形成が起こることを利用し、細胞親和性を高めることでゲル内およびゲル上で幹細胞の増殖機能化が可能な分解性ハイドロゲル足場材料を開発する。

骨、軟骨、血管、乳房、および肝臓などの欠損組織や臓器は 3 次元構造を持っている。従って、骨髄由来間葉系幹細胞、脂肪由来間葉系幹細胞、さらに iPS 細胞から分化誘導した幹細胞などが増殖し組織や臓器を構築する期間、その組織や臓器の形状を確保する必要がある。そこで、様々な生体分解吸収性素材を用いて用途に適応した足場を提供する。

間葉系幹細胞を再生医療応用のためのモデル細胞とし、酸化デキストランとアミノ化ゼラチンにより物性を調整されたゲル上およびゲル内での培養を目指した。低い細胞毒性、高い細胞増殖性を維持したままゲル化時間をより短くするために、ゲル化剤の分子設計を行った結果、ゼラチンへのアミノ基の導入率およびデキストランの酸化度により、細胞毒性、ゲル化時間、ゲルの強度を制御することが可能となった。具体的には、合成したアミノ化ゼラチン【Scheme 1】とアルデヒド導入デキストラン混合ゲルの弾性率を、アミノ化率およびアルデヒド導入率により 0.1kPa から 10kPa の範囲で制御可能とした【Fig. 1】。間葉系幹細胞のゲル中での三次元培養の様子を Fig. 2 に示す。コントロールとして、アミノ化ゼラチンの代わりにポリリジンを用いたゲルでは細胞が死滅したのに対し、酸化デキストラン-アミノ化ゼラチンゲルでは細胞が良好に増殖している様子が見られた。このシッフ塩基を架橋点とするゲルは生体内で分解する事が分かっており、架橋点であるシッフ塩基がメイラード反応を介して転移反応を起こすことにより主鎖が分解するという新たなメカニズムを明らかとした。



Scheme 1. Aminated gelatin synthesis

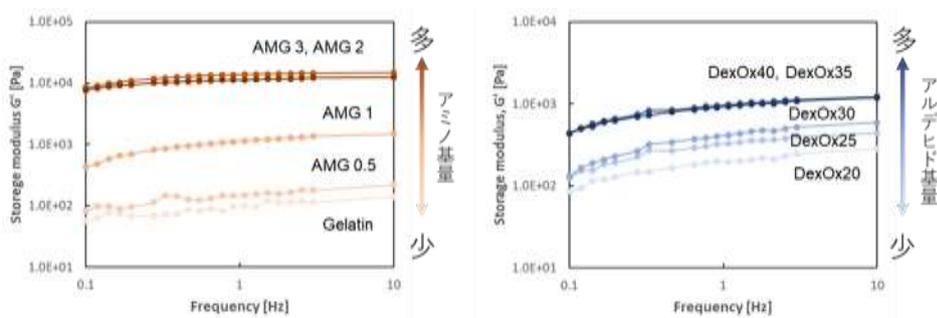


Fig. 1 Storage moduli of various hydrogels.

3D cell culture

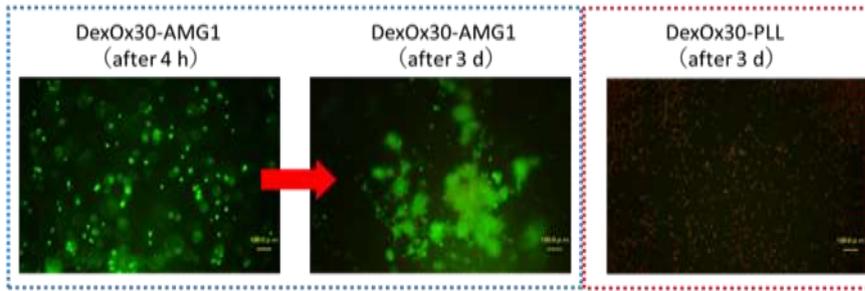


Fig.2 MSC 3D culture in the hydrogel. Cells in Dex-gelatin was higher than Dex-poly-lysine hydrogel.

課題 5-7

【金沢医科大学・アルプ再生医療研究所】

機能性細胞としてがん抗原の担体として、樹状細胞を ex vivo で作製する技術は、単球から IL-4 と GM-CSF を用いて加工されてきたが、IFN- α と GM-CSF を用いた技術に血小板溶解物 HPL を用いることで樹状細胞 (DC) の純度、抗原提示能及び貪食・分解能が高度な機能性細胞の加工法を新たに開発した【図 1】。

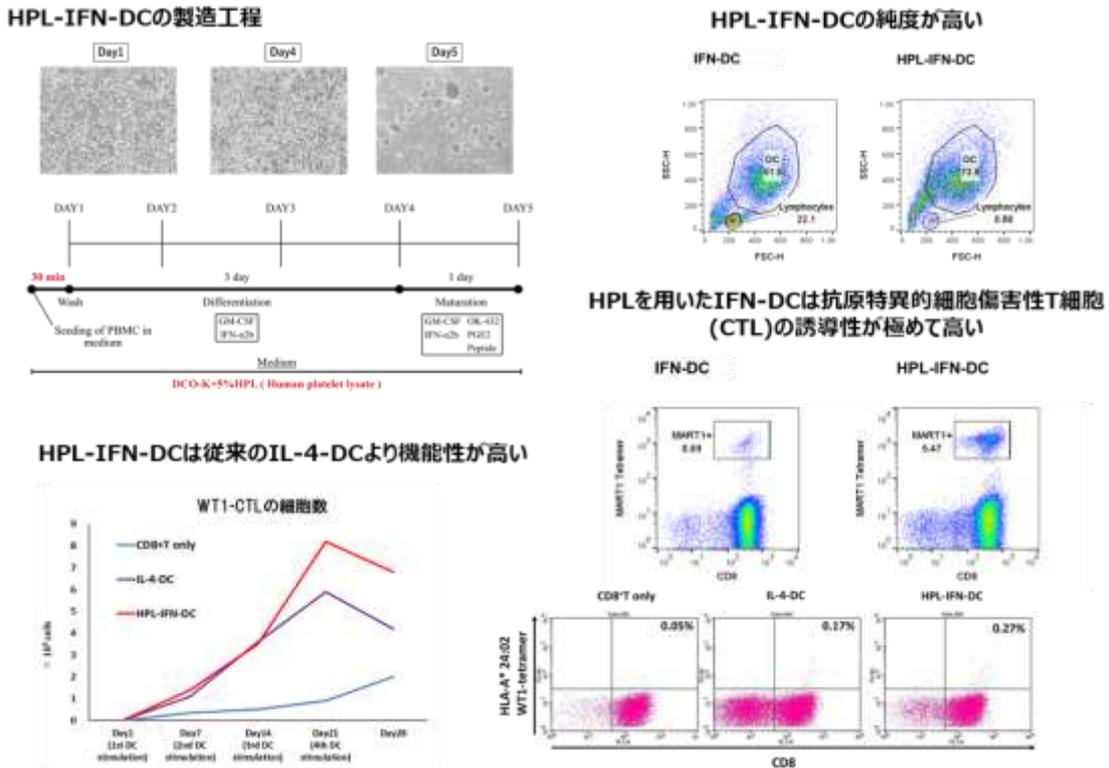


図 1. 血小板溶解物 (HPL) を用いた IFN 樹状細胞 (DC) の製造法の確立

アカデミアの再生医療センターを稼働させ、WT1 を標的としたがんワクチンの臨床研究や治療 (受託製造) の加工物として提供する一方、がんゲノム診断によるネオアンチゲンを標的とした個別医療に対応できる基盤を構築した。

I. 知財の名称

特許第 6334810 号 発明の名称 IFN を用いた非接着培養による樹状細胞の調製方法/出願番号 特願 2017-506580/出願日 平成 28 年 3 月 16 日/登録日 平成 30 年 5 月 11 日

特許第 6343755 号 発明の名称 G-CSF を用いた樹状細胞の調製方法/出願番号 特願 2015-500336/
出願日 平成 26 年 2 月 17 日/登録日 平成 30 年 6 月 1 日

血小板溶解物を用いた樹状細胞の調製法. 下平滋隆, 小屋照継, 坂本卓弥, 碓美紗. 出願番号:
特願 2020-184317 (2020 年 11 月 4 日) (金沢医科大学・アルプ再生医療研究所)

Ⅱ. 株式会社アルプ再生医療研究所が信州大学発ベンチャー企業に認定
(称号記) 認定番号 第 15 号 令和 3 年 1 月 22 日

Ⅲ. 臨床研究実施計画 (再生医療等提供計画書)

第三種再生/jRCTc040200005/WT1 ペプチドパルス IFN 樹状細胞ワクチン療法/2020 年 04 月 23 日
(公開)/認定再生医療等委員会 (2021 年 11 月 10 日) 変更申請

第三種再生/jRCTc040210109/ネオアンチゲン-抗原提示細胞がんワクチン療法の安全性試験/2021
年 12 月 02 日 (公開)/認定再生医療等委員会 (2021 年 11 月 10 日) 新規申請

3 例+3 例の安全性試験開始した

※ 埋込型・装着型デバイス共創コンソーシアムへの寄与: 患者レジストリー情報管理システムを
適用した。

5.5.3 プロジェクト終了後の活動方針

課題 5-5

【信州大学・イナリサーチ】

ラット心筋梗塞モデルにおいて、ヒト iPS 細胞由来心筋細胞をラミニンと同時に投与することにより、マトリゲルと同等またはそれ以上に心筋グラフトが生着することを確認する。さらに大動物においてもこの移植法の有効性・安全性を確認し、臨床応用を目指す。

課題 5-6

【北陸先端科学技術大学院大学・ビーエムジー】

より毒性の低い材料設計を進めることで、間葉系幹細胞を用いた再生医療技術として、分解性ポリマーハイドロゲルによる細胞足場材料の適用を検討する。

課題 5-7

【金沢医科大学・アルプ再生医療研究所】

ネオアンチゲンがんワクチンの安全性試験を踏まえ、患者申出療養制度に従った申請、保険導入を目的とした臨床試験を実施する。また、台湾高雄医学大学との国際共同研究を実施するために国際共同研究に係る MOU 締結し、技術導出する準備を進める。

ネオアンチゲンがんワクチン製造の SOP を自動培養工程に書き換え、品質試験及び免疫モニタリング検査等の再生医療に係る特殊検査をアルプ再生医療研究所に委託する。

5.5.4 その他

【北陸先端科学技術大学院大学・ビーエムジー】

ゲル分解メカニズムの論文を北陸先端科学技術大学院大学・ビーエムジーの共同出版として行った。

【金沢医科大学・アルプ再生医療研究所】

HPL-IFN-樹状細胞に関するデータは、金沢医科大学大学院医学研究科 再生医療学社会人大学院生の学位論文として報告し、その調製法について、アルプ再生医療研究所と共同出願した。
HPL-IFN-樹状細胞ワクチンを用いた臨床研究及び治療提供において、埋込型・装着型デバイス共創コンソーシアムへの寄与として、患者レジストリー情報管理システムを適用した。

5.6 研究開発課題6 「小型軽量・高効率・安全な弾性エネルギーストレージ材料の基礎研究」

キーテクノロジー	生体エネルギーストレージ・変換技術
研究開発テーマ	小型軽量・高効率・安全な弾性エネルギーストレージ材料の基礎研究
課題代表者	金子 克美 信州大学 先鋭材料研究所 教授
実施期間	平成29年10月～令和4年3月
共同研究機関	信州大学、公立諏訪東京理科大学

5.6.1 マイルストーンと達成状況

課題番号	MS番号	マイルストーン内容	達成状況
課題6	MS6-1	マイクロメートル長さのカーボンナノチューブ間の融着技術の開発	SWCNT ロープ試料の作製方法、捻じりによる貯蔵重量エネルギー密度の動的測定方法を確立し、物質Tを添加した SWCNT ロープで最良の結果を得た。
課題6	MS6-2	カーボンナノチューブの強い相互作用による接合技術の開発	SWCNT 濃厚インクの凍結乾燥により SWCNT の絡み合いを固定化する手法、物質Sやクロスリンカー分子AによりSWCNT間を架橋してSWCNT間の相互作用を強化するロープ試料作製手法を確立した。
課題6	MS6-3	メートル長さのカーボンナノチューブファイバー創製技術の開発	SWCNT 濃厚インクから、各種凝固液中で長尺の SWCNT ファイバーを作製する wet spinning 法を開発した。
課題6	MS6-4	貯蔵エネルギー取り出し機構の開発	作製した SWCNT ばねを動力源とした移動体を製作し走らせることに成功した。エネルギー再生利用率は20%まで向上した。
課題6	MS6-5	人間の運動からエネルギー貯蔵機構の開発	課題6-4で試作した SWCNT ばね動力車を改良してエネルギー貯蔵デバイスの設計と試作を行っている。この課題は令和4年度以降に達成される見通しである。

5.6.2 最終目標に対する成果の詳細

生体埋込型・装着型デバイスには、人工心臓や酸素濃縮器等外部からのエネルギーを必要とするものが多数ある。また今後生体埋込型・装着型デバイスも IoT システムに取り込まれることが予想され、その際にエネルギーの供給が重要な課題となる。このエネルギー源として、四肢や体幹等の運動エネルギーを蓄積し、必要な時に必要な部位で出力する生体エネルギーストレージ・変換デバイスが必要である。このエネルギー供給デバイスが小型軽量・高効率・安全であるほど、人体への負担が少なく、安心してエネルギーの供給を受けることができる。このためには従来の技術の延長線上にある電池あるいはスーパーキャパシターによるエネルギー貯蔵・供給ではこの要件を満たすことができない。

カーボンナノチューブの持つ優れた物理的・化学的特性を利用して、電池あるいはスーパーキャパシターをはるかに凌ぐ能力を有しながら、小型軽量・高効率・安全なエネルギー貯蔵デバイスとそのエネルギーを活用できるカーボンナノチューブ捻れバネエネルギー貯蔵デバイスを構築する。重さあたりエネルギー貯蔵量がリチウムイオン電池の3倍以上でありながら、引っ張り強さ1 GPa、ヤング率5 GPa以上の機械的な強度と特性を持つデバイスを開発する。このカーボンナノチューブ捻れバネエネルギー貯蔵デバイスを応用して、人体の諸運動によるエネルギーの貯蔵・有効活用が可能なデバイスに発展させるための、基礎的必要事項の把握を開始する。新エネルギー貯蔵機構デバイス創製は令和2年、装着型デバイスのプロトタイプ開発は令和4年、生体埋め込み型はそれ以後になる。そのために生体埋め込み型にするために継続研究する課題を明確にしておく。本研究の技術的な課題は、センチメートルあるいはメートル長さのカーボンナノチューブがないため、(1)マイクロメートル長さのカーボンナノチューブ間の融着技術の開発、(2)カーボンナノチューブの強い相互作用による接合技術の開発、(3)メートル長さのカーボンナノチューブファイバー創製技術の開発、(4)貯蔵エネルギー取り出し機構の開発、(5)人間の運動からの貯蔵機構の開発、がある。研究開発は主として信州大学と公立諏訪東京理科大学が行う。以下、研究課題ごとの成果の詳細を記す。

課題 6-1 マイクロメートル長さのカーボンナノチューブ間の融着技術の開発

本研究課題を遂行する上で、糸状の単層カーボンナノチューブ (SWCNT) ロープ試料が必要不可欠である。化学蒸着法 (CVD) により生成された直径 1.5 nm の eDIPS SWCNT (名城ナノカーボン製) を用いることで、燃糸作成法によって図 1 に示すようにロープ長 10 cm の試料を再現性よく作成できるようになった。また、貯蔵エネルギー測定方法を図 2 に示すように、捻りにより発生するトルクを連続的に測定できるように変更し、より正確に測定可能な動的な手法に変更した。これらの改良により SWCNT に貯蔵できる重量エネルギー量が図 3 に示すように増大し、昨年までは測定成功割合が 5% 未満あったが、測定成功率が 20% を超えるように改善された。その貯蔵エネルギーも Li イオン電池の 1.5 倍から 2 倍に達するようになった。

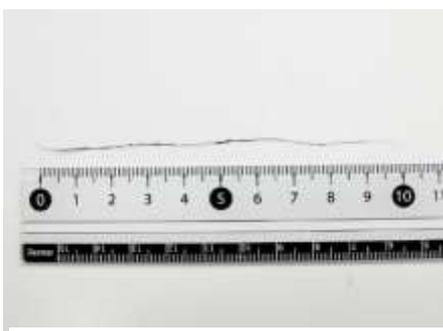


図 1. 10cm 長さの SWCNT ロープ

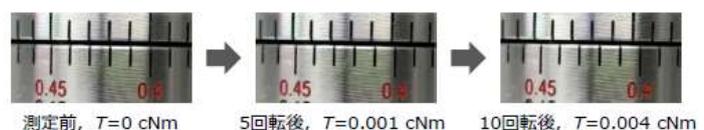


図 2. 機械的捻り測定のトルクゲージ回転の様子

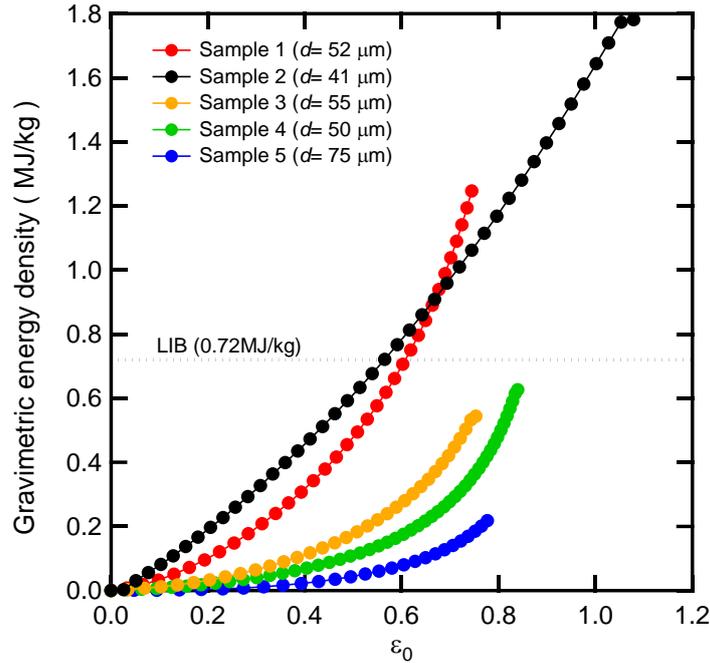


図 3. SWCNT ロープの捻りの程度と重量あたりの貯蔵エネルギー

もう一つのアプローチとして高濃度 SWCNT インクから SWCNT ベルトを作成する方法を進めた。3本ロール法による混練などにより粘性測定も再現性良く行えるようになってきている。また、図 4 に示すスクリーン印刷法による SWCNT 膜の幅の制御などの技術的改良を行った。これらの手法を生かして、図 5 にあるように 10cm 四方の SWCNT 膜創製を容易にした。この手法を用いると SWCNT 膜の複層化が容易にでき、SWCNT 間の絡み合いを強化することにも期待ができる。



図 4. スクリーン印刷による SWCNT ベルトの作製

これらの SWCNT ロープ・ベルトを強化するためレーザー照射による SWCNT の融着技術の開発を行った。不活性ガス流通下あるいは真空中におけるレーザーสキャン装置を構築(図 6)し、光温度計により 3500 K 程度の加熱が可能であることを確認したが、試料作製の効率が悪く照射の効果も認められなかったためこれ以上の開発を断念した。それに代わる手法として、物質 C 添加が SWCNT ロープ強化に有効であることを見出した。





図 5. SWCNT 膜の創製法手順（上図）と SWCNT 複層膜の概念図（下図）



図 6. 構築したレーザー照射装置

さらに、SWCNT ロープに物質 T を添加した試料を作製したところ、重量エネルギー密度は最良の値を得た。さらに、物質 T を溶解させる溶媒を様々試み、最適な溶媒を見出した。

課題 6-2 カーボンナノチューブの強い相互作用による接合技術の開発

SWCNT の直径を 1.5 nm にしたことにより、SWCNT ロープの創製が極めて有効になった。そのような事実にもとづき、SWCNT 間の絡み合いを強める方向の検討を行った。ひとつは SWCNT の濃厚インクを凍結乾燥する方法で絡み合いを固定化して、SWCNT 間の相互作用を強化する検討を行った。図 7 にはもとの SWCNT と凍結乾燥処理後の SWCNT の高分解能透過電子顕微鏡写真を示す。もとの SWCNT では太さ 30 nm 程度のバンドルであるが、凍結乾燥すると、バンドルの太さが細くなり平均で 19 nm となる。更に重要なことは細いバンドルが互いに曲がっており、絡み合いが強い構造をとっていることがわかる。図 8 には 77 K での窒素吸着等温線を示す。分散剤を除いた凍結乾燥処理した SWCNT の窒素吸着量は処理なしのものより、窒素吸着量が著しく大きい。また、脱着等温線が低い相対圧まで吸着等温線と重ならない低圧ヒステリシスが著しい。この低圧ヒステリシスは 0.5 nm 程度以下の細孔があると見られる。これらのことから、凍結乾燥処理によって SWCNT は新たな絡み合いを生じ、その絡み合い単位間は 0.5 nm 程度の近接距離をとっているところがあることがわかる。この凍結乾燥処理試料によって SWCNT ロープを作成して、エネルギー貯蔵能力を評価することに期待が持てる。

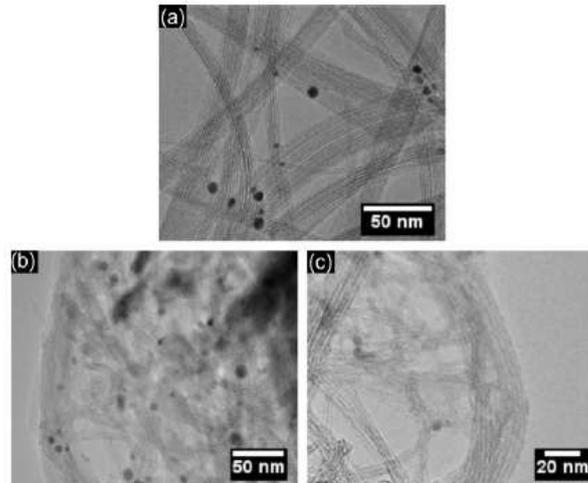


図 7. SWCNT のバンドル(a)と凍結乾燥処理した (b)、(c) 試料の TEM 写真

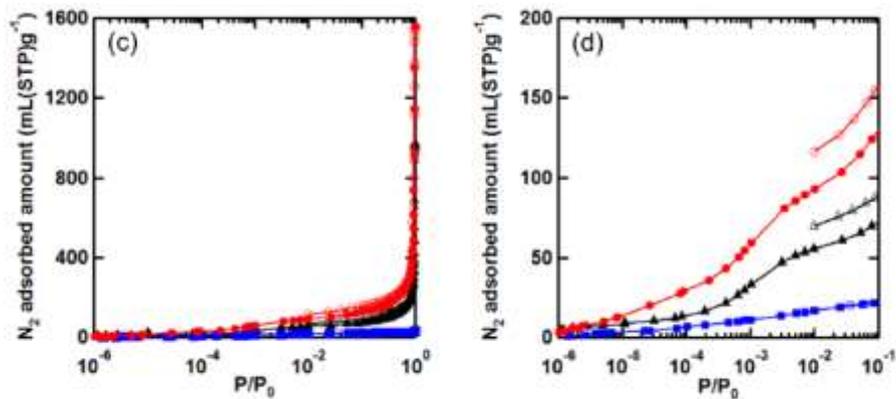


図 8. SWCNT の 77 K での窒素吸着等温線

黒：処理なし、赤：凍結乾燥処理後に分散剤を除去、青：凍結乾燥後の分散剤除去なし

さらに、物質 S やクロスリンカー分子による SWCNT 間の架橋を試みた。SWCNT に物質 S を様々な量添加し 300 °C で加熱したところ、Raman スペクトル (図 9) に新たな結合に帰属されるピークが現れ、図 10 に示すように貯蔵される重量エネルギー密度は向上した。

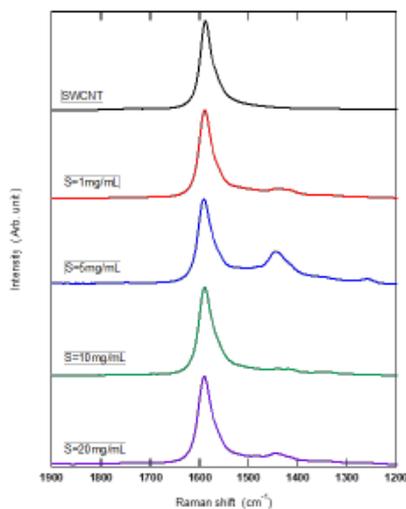


図 9. 物質 S 反応 SWCNT の Raman スペクトル

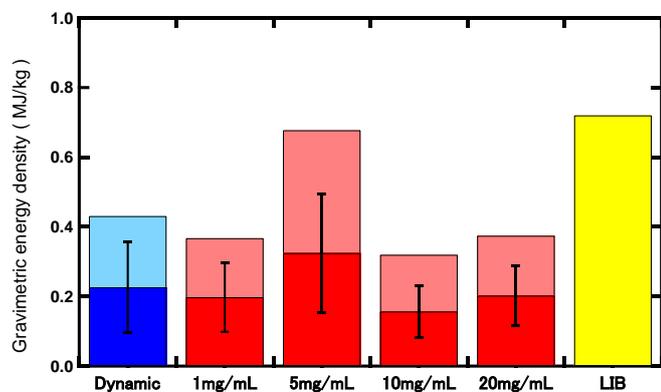


図 10. 重量エネルギー密度と物質 S 濃度との関係

クロスリンカー分子 A により架橋 SWCNT ロープ試料を作製し、貯蔵重量エネルギー密度を測定したところ、図 11 に示すように、回転数（ひずみ ϵ ）は格段に改善し、重量エネルギー密度も一部改善された。今後、クロスリンカー分子 A の架橋量を最適にすることで、重量エネルギー密度の改善が見込まれる。

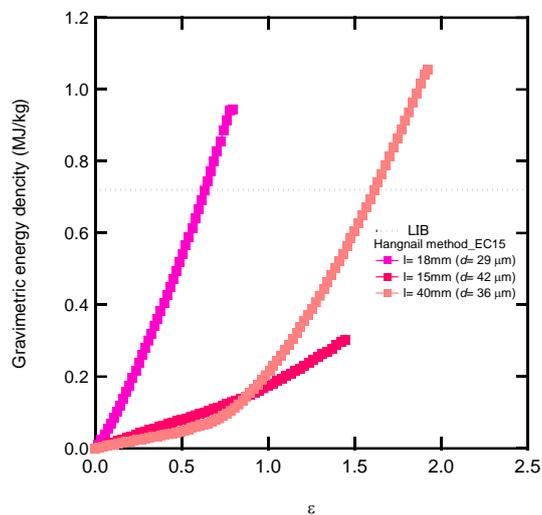


図 11. 重量エネルギー密度と
クロスリンカー分子 A 量との関係

エネルギーを貯蔵した SWCNT 捻れバネの時間および繰り返しエネルギー貯蔵の安定性を評価したところ、自己放エネルギーはほとんど見られず、その後のエネルギー再生率は 26%であった。さらに、捻じり（蓄エネルギー）と逆方向への捻じり（放エネルギー）を繰り返し行った試験では、10 回までは安定してエネルギーを貯蔵できる媒体であることが確認できた。現在 100 回までの繰り返し安定性を確認済みである。

課題 6-3 メートル長さのカーボンナノチューブファイバー創製技術の開発

本研究成果である SWCNT インクを用いて、図 12 に示すように各種凝固液中で長尺の SWCNT ファイバー作製する wet spinning 法を開発した。図 13 にはこれまでよりも長尺の SWCNT ファイバーを作製することに成功した様子を示している。様々な種類の凝固液を試した結果ヘキサノールが一番ファイバーを作りやすいことがわかった。SWCNT 懸濁液の SWCNT 濃度を変えてファイバーを作製し SEM 観察（図 14）を行ったところ、SWCNT がシート構造を形成し、ファイバーの長さ方向に配向していることが分かった。課題 6-1 および 6-2 で開発したカーボンナノチューブ間の融着技術や接合技術を応用して連続紡糸可能な wet spinning 法で m 長の SWCNT ファイバーの作成が可能となる。

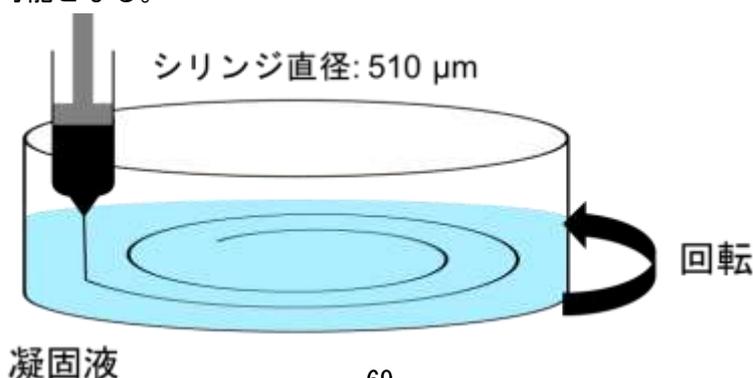


図 12. Wet spinning 法

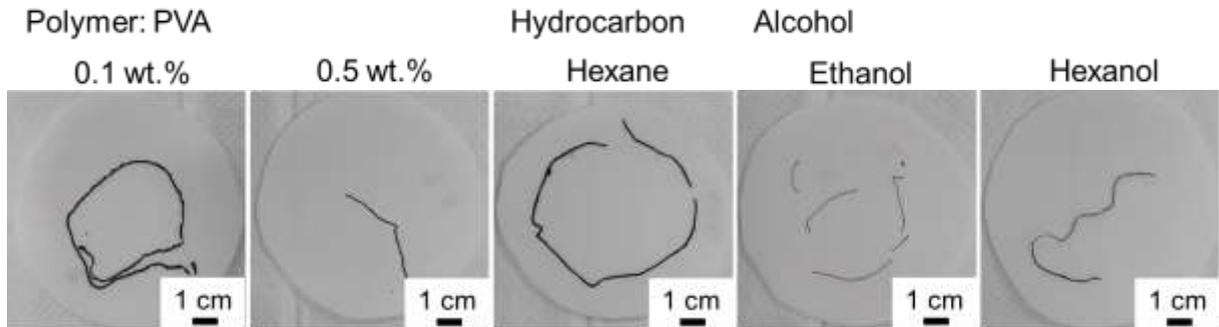


図 13. 乾燥後の SWCNT ファイバーの写真

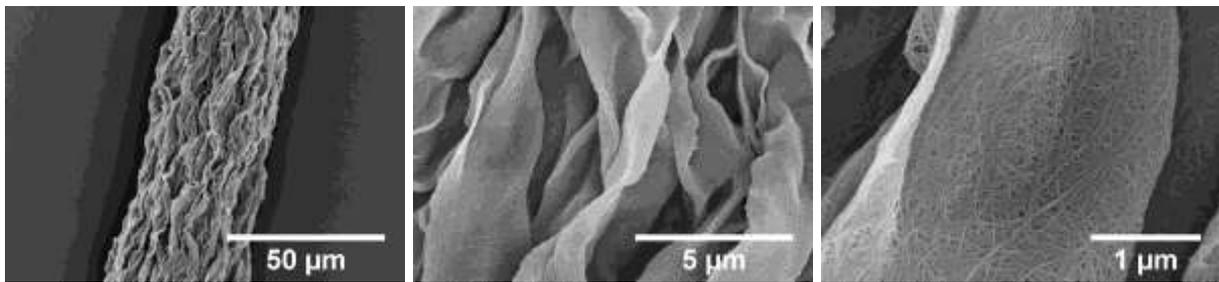


図 14. SWCNT ファイバーの FE-SEM 写真

課題 6-4 貯蔵エネルギー取り出し機構の開発

作製した物質 T 添加 SWCNT ばねを用いて、初歩的なデバイスである糸巻車の作製を試みた。これは、貯蔵した機械的エネルギーを他の形態のエネルギーに変換することなく効率的に機械的エネルギーとして利用できる。糸巻車を走らせることに成功したので、図 15 に示すような物質 T-SWCNT ばね動力車を作製した。図 16 に示すように、物質 T-SWCNT ばねに蓄えた機械的エネルギーだけで移動体を走らせることに成功した。動力車の運動エネルギーからエネルギー再生利用率を計算したところ 1%程度であったが、現在、摩擦の影響が少なくなる車輪の動きのみから検討したところ 20%まで向上した。

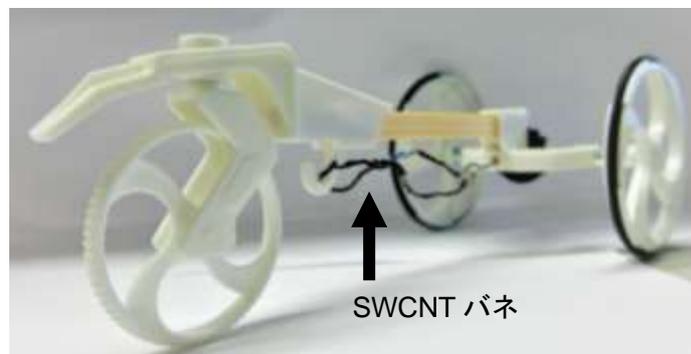


図 15. SWCNT バネ動力車

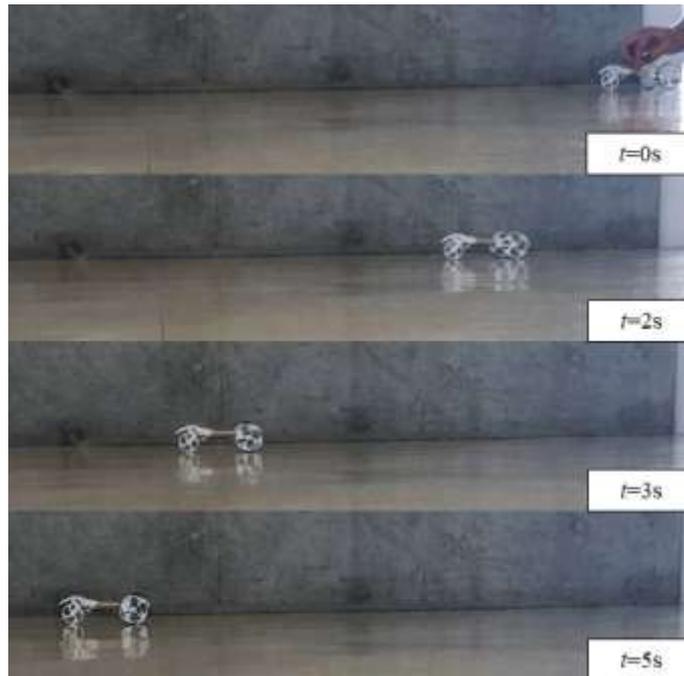


図 16. SWCNT バネ動力車走行の様子

課題 6-5 人間の運動からエネルギー貯蔵機構の開発

人間の通常の運動を回転運動に変換し、SWCNT 捻じれバネに捻れを起しエネルギーを貯めることが可能かを調べる。現在、課題 6-4 で試作した SWCNT ばね動力車を改良して貯蔵デバイスの設計と試作を行っているところである（図 17）。この課題は令和 4 年度に達成される見通しである。

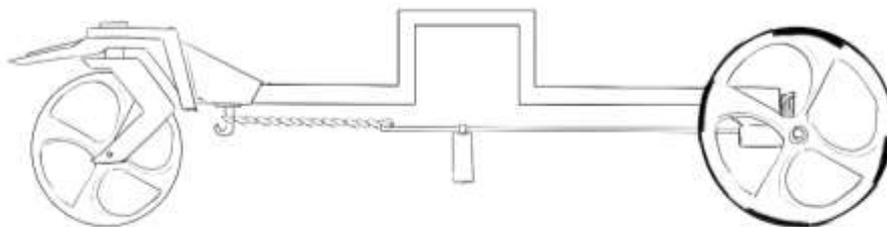


図 17. SWCNT 捻じれバネに機械的エネルギーを貯める動力車

本課題の目標である Li イオン電池と比較して 3 倍程度まで、重量エネルギー密度の貯蔵量を得られるようになった。また、エネルギーの再生利用率は最大で 26% であった。SWCNT 捻れバネのエネルギー貯蔵能力は、現時点で Li イオン電池と同等であると言える。しかし、エネルギー貯蔵デバイスとして競合するものは Li イオン電池及びスーパーキャパシターがあるが、SWCNT 捻れバネエネルギー貯蔵デバイスは、格段の安全性、軽量性、省スペース性を備えており圧倒的に有利である。SWCNT 捻りバネは、人間の運動をエネルギーとして貯蔵する軽量の非化学”電池”である。大容量化の問題を解決しなければならないが、差し当たって補助的な電源としての可能性があり、体内に埋め込んでも有害物質の浸みだしの恐れがなく、人の動きで半永久的に“充電(エネルギー貯蔵)”できるメリットがある。これらの方向性は、本プロジェクトに参加する中でより明確となってきた。さらに、SWCNT 捻りバネの優位性は、エネルギー貯蔵時の自己放エネルギーの少なさからも示唆された。本研究課題を通して、SWCNT 捻りバネの基礎物性のかなりの部分を明らかにすることができた。

ここで開発するデバイスは高齢化社会における人の支援はもとより、再生可能エネルギー全ての貯蔵とその活用、車等移動を伴う物体のエネルギー貯蔵への活用等、あらゆる用途に応用が広がる。さらには産業における動力のうち有効活用できていないエネルギーの貯蔵及び活用へ適用ができるので産業構造に大きな影響を与え、省エネルギーの面からは二酸化炭素削減には画期的効果を及ぼす。このように本技術は新エネルギー革命に近い変革を社会に引き起こし、人類への恩恵は極めて大きい。

5.6.3 プロジェクト終了後の活動方針

課題 6-1, 6-2, 6-3 に関しては、概ね順調に進展し、重量エネルギー密度が Li イオン電池の 3 倍以上という目標は達成した。一方で、再生利用率を考慮するとエネルギー貯蔵媒体としての能力は Li イオン電池と同等である。今後、再現性の問題と再生利用率の改良を達成する。

題 6-4, 6-5 に関しては、共同研究先の企業の緊急状況により、OPERA 終了時点での CNT 捻れバネエネルギー貯蔵デバイスを構築、実装デバイスの作製の見込みは難しい。しかしながら、初歩的なデバイスは作製でき、目標としていた人体の諸運動によるエネルギーの貯蔵・有効活用が可能なデバイスに発展させるための、基礎的必要事項の多くは把握できたものとする。

本課題を通じた新しい展開として、CNT 捻れバネデバイスの機械エネルギー—熱エネルギー変換デバイスとしての研究・応用の道も開けた。

信州大学と公立諏訪東京理科大学の共同研究として、研究継続を考えている。2021 年度終了時点での最終目標である CNT 捻れバネエネルギー貯蔵デバイスの構築は達成は困難であるが、少し遅れて研究目標を達成する予定である。科研費等の新たな予算獲得を目指す。

5.6.4 その他

- ・本課題を共同研究している理論研究者の D. Tomanek 教授 (Michigan State Univ. USA) とウェブにおける研究交流を実施した。
 - ・炭素科学の基本コース, シリーズ講演 (大学院学生および若手研究者むけ) 元大学教授の 2 名
 - ・国内の第一線の研究者の招聘 9 名
 - ・海外研究者の招聘 9 名
 - ・大学院修士課程学生について、2019 年にはアメリカの有力大学学部学生と 3 週間共同実験
- SWCNT 捻りゴムデバイスは、人間の運動をエネルギーとして貯蔵する軽量電池である。大容量化の問題を解決しなければならないが、差し当たって補助的な電源として例えば、課題 2, 課題 3, 課題 4 などと連携可能と考える。

5.7 研究開発課題7 「高機能装着型呼気・唾液センシングデバイスの基礎研究」

キーテクノロジー	呼気・唾液センシング技術
研究開発テーマ	高機能装着型呼気・唾液センシングデバイスの基礎研究
課題代表者	金子 克美 信州大学 先鋭材料研究所 教授
実施期間	平成29年10月～令和4年3月
共同研究機関	信州大学、(株)寿ホールディングス

5.7.1 マイルストーンと達成状況

課題番号	MS番号	マイルストーン内容	達成状況
課題7-1	MS7-1	機能化グラフェン膜の創製	目標としていた機能を有する膜の創製に成功した
課題7-2	MS7-2	制御したナノ窓付与法の開発	ナノ窓付与の条件を絞り込み、技術開発を行った
課題7-3	MS7-3	空気中成分気体の選択的ナノ窓の設計とナノ窓創製法の開発	一定条件下において選択的ナノ窓の創生方法の開発を行った
課題7-4	MS7-4	グラフェンベース高選択的CO ₂ 高感度センサの開発	CO ₂ 高感度センサの開発に成功した
課題7-5	MS7-5	ナノ窓付きグラフェンでの水蒸気検出	水蒸気検出に成功した
課題7-6	MS7-6	CO ₂ 皮膚センのプロトタイプ作製	センサのプロトタイプを完成させた

5.7.2 最終目標に対する成果の詳細

非侵襲条件下で体内の健康状態を簡便にかつ高感度で診断する有望な方法の一つが皮膚からの重要気体のセンシングである。皮膚センサ技術が高度に進歩すると、日常的に各個人レベルでの健康指標が得られ、現在体温測定だけによっている、健康モニタリングが皮膚センサでも可能となる。皮膚ガスと健康状態の相関性が将来明らかになるにつれ、各個人の日常的な健康指標データベースができていく。そのデータベースにより、よりの確な医学的診断も可能となる。このようなことから、高感度で簡便な皮膚ガスセンサの開発の重要性は極めて大きい。皮膚から放出される気体の数は極めて多いが、中でも重要な気体は酸素、二酸化炭素および水蒸気である。ここで皮膚からの酸素は肺および心臓の活動状況を反映しているとみられるが、大気中に21%も含まれるために、皮膚からの酸素検出は相当に困難である。一方、二酸化炭素は体内の酸素状態を一義的に反映している。また、体内からの二酸化炭素量は呼吸不全および糖尿病の状態をモニタリングするために、極めて重要であり、より簡便・高感度

の二酸化炭素モニタリングが求められている。二酸化炭素の大気中の濃度は約 400 ppm であり、酸素に比べて低濃度である。このために二酸化炭素皮膚センサの開発は酸素皮膚センサに比べると、開発できる可能性が高い。そのうえ重要性も極めて高い。水蒸気も当然ながら体内の活動状況と健康状態に密接に関係しており、水蒸気皮膚センサの開発も、非侵襲診断法あるいは日常的な健康モニタセンサとして必須である。

このような観点から、本プロジェクトの最終目標としては、単一炭素層構造で電気伝導性が高いグラフェン構造体をベースにして、1)簡便かつ高感度の二酸化炭素皮膚センサの開発、2)高感度水蒸気皮膚センサの開発、がある。また、この最終目標への到達のために、3)グラフェン材料の気体との関わりとしてナノ窓の創製とナノ窓の機能、4)細孔性グラフェンの創製と機能の理解などの、グラフェンの基幹的な構造と特性の理解を実施した。

1)高感度の単層カーボンナノチューブ二酸化炭素皮膚センサ

呼気中には約 5 %の二酸化炭素が含まれている。5 分間に皮膚から放出される二酸化炭素は 20–30 ppm の微量である(D. A. Carlson et al, J. Med. Entomology, 1992, 29, 164)。現状では二酸化炭素を溶液中でイオン化する電気化学的方法が一般的である。具体的には電極を耳たぶにとりつけ、加温かつ圧着状態で測定するために、非侵襲の方法とはいえ被測定者にとって負担が大きい。また、手術中のモニタリングに呼気中の二酸化炭素測定がなされているが、これも皮膚センサで代替できれば、患者の負担は極めて低減される。これら以外にも、医療用に血流中の二酸化炭素測定は本質的に必須事項である。従って、まずは無理のない身体の部位で皮膚からの二酸化炭素が連続的に測定できると、医療には大きなメリットである。先に述べてように在宅にての健康指標としての二酸化炭素測定も可能となる。

1.1) 二酸化炭素選択反応性を有する N 物質をドーブした単層カーボンナノチューブによるセンサ作製

単層カーボンナノチューブ(SWCNT)はグラフェン1枚からなる円筒型物質であり、SWCNT は高い電気伝導性と高い機械的強度が特徴である。ロープ状の構造を持つことから、捩じれ、曲げなどが可能で、ソフトなデバイス開発に適している。そこで SWCNT を用いて、二酸化炭素センサを作製した。二酸化炭素への選択的感应性を有するN物質を SWCNT に表面ドーブすると SWCNT の電気伝導度を増加させる(図1)。フレキシブルで高感度なセンサとするために、伸張性とフレキシブルさに優れた PDMS 膜にこの SWCNT を埋め込んだ。この時に被気体が十分に高速で透過できるように、数百 mm の細孔を PDMS 膜中に作り、その細孔壁に SWCNT を均一に埋めこむようにした。このようにして、N 物質をドーブした SWCNT が十分に迅速に皮膚からの二酸化炭素に被ばくできるようにした。また、PDMS を伸張すること

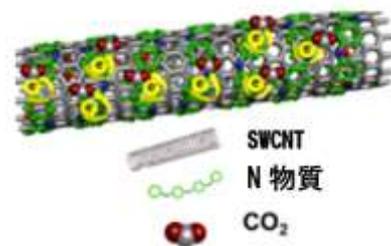


図1. N 物質を吸着ドーブした SWCNT

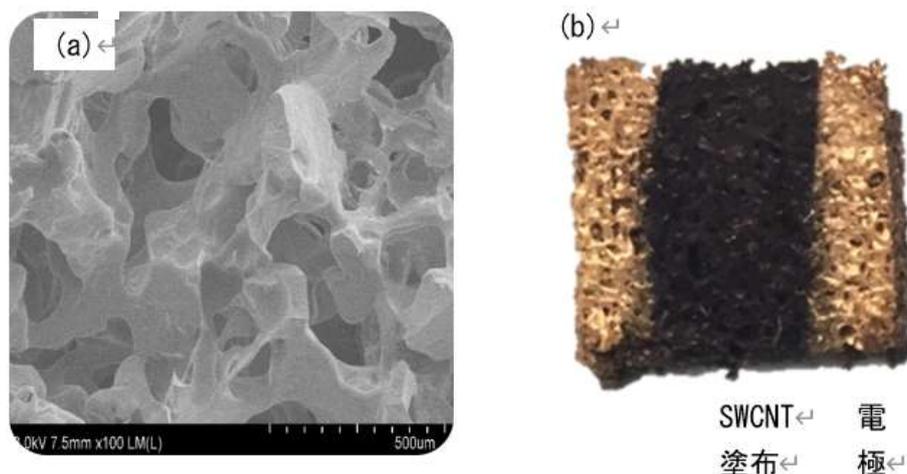


図2. マクロ細孔を有するPDMS膜の走査電子顕微鏡写真(a)と二酸化炭素センサデバイス(b) (寸法: 約1 cm x 1 cm)

によって、より効果的に N 物質のドーブ SWCNT を、PDMS のマクロな細孔表面に配置させて、高感度

状態を実現できるようにした。図2にはマクロ細孔性のPDMS膜およびそれにN物質ドープSWCNTを塗布したデバイスを示す。N物質がSWCNT上にほぼ均一に吸着ドープしている様子は高分解能透過電子顕微鏡を用いてEELS測定によって確認できる。図3(a)はN物質をドープしたSWCNTバンドルの透過電子顕微鏡写真でSWCNTが垂直方向に配向している。図(b)は図(a)の枠内のEELS像である。倍率を示す白いバーは2nmである。大事なことは真ん中の緑で示したものが窒素の分布であり、N物質がSWCNTを均一に覆っていることが分かる。そのモデルが図1である。

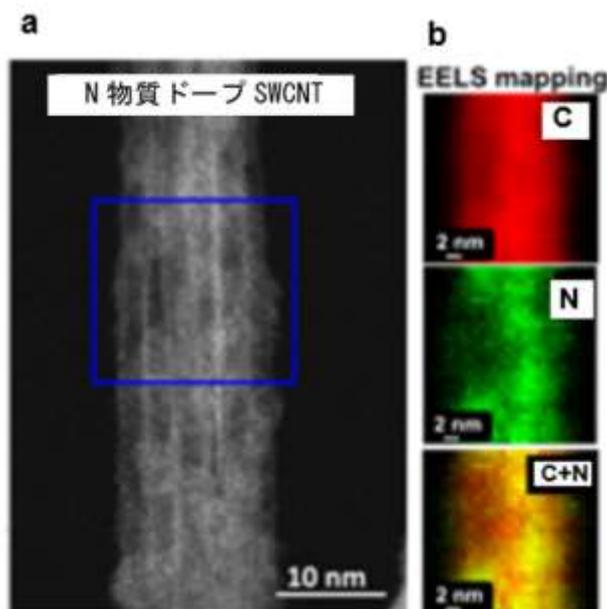


図3. N物質をドープしたSWCNTバンドルの高分解能透過電子顕微鏡像(a)、その枠内のEELS像(b)

1.2) 高感度の単層カーボンナノチューブ二酸化炭素皮膚センサの特性

このセンサの応答を電気抵抗値の変化で求めた。例えば、図4に5ppmの二酸化炭素を加えた空気の電気抵抗値の変化を示す。グレーでハイライトしてある部分が5ppm二酸化炭素を加えた空気を流している時である。5ppmの余剰二酸化炭素が5 ohm·cm程度も、電気抵抗値を低下させている。その変化は3分ほどで起こる。繰り返し測定するとバックグラウンドの変化はあるが、変化量に大きな差異はみられない。この応答%を式(1)で定義する。空気を流しているときの抵抗値を R_{air} 、テストガスを流している時の抵抗値を $R_{testgas}$ としている。

$$\text{応答\%} = \frac{|R_{air} - R_{testgas}|}{R_{air}} \times 100 \quad (1)$$

図5には二酸化濃度を変えた時の応答%がセンサの伸びによってどのように変わるかを示している。センサを伸ばすとN物質をドープしたSWCNTが細孔の壁により多くでてくると、SWCNT間の接触部位が二酸化炭素に曝されるようになるために、応答%は大きくなってよい。実際に伸びが60%の時の応答%は、伸びなしに比べて3倍近くになる。

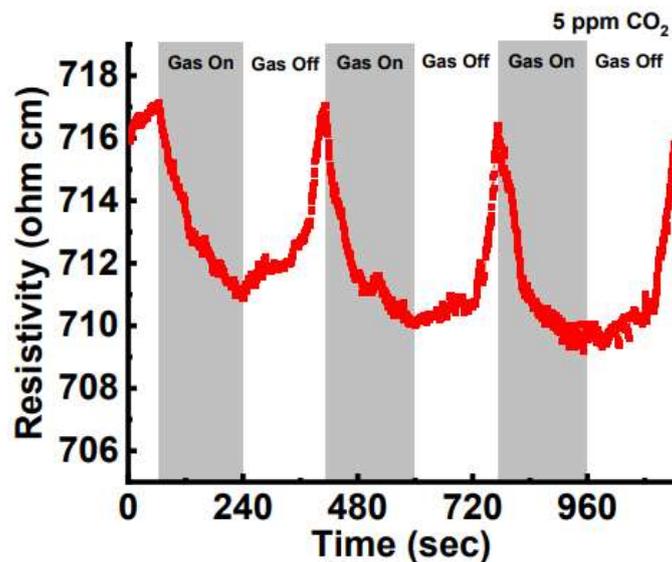


図4. N物質をドーピングしたSWCNTセンサの二酸化炭素への被ばくに対する電気抵抗値の時間変化。

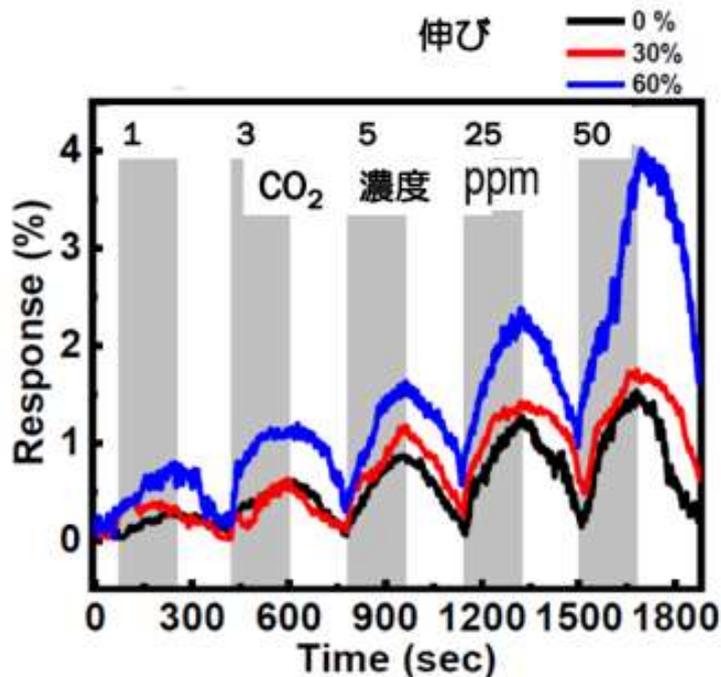


図5. SWCNTセンサの二酸化炭素応答%のセンサの伸びと二酸化炭素濃度依存性

図6には応答%と二酸化炭素濃度の関係の伸び依存性を示す。これによると5ppmで直線関係が折れ曲がるが、伸び60%では再現性よく1~4%の応答性を示す。1ppmでも十分に再現性の良い答である。

図7には種々の機械的変形を与えた時のSWCNTセンサの電流・電圧特性を示す。直線的に伸びず、曲げる、捻る、丸めるという機械的負荷を与えても、電圧・電流特性は直線的である。この

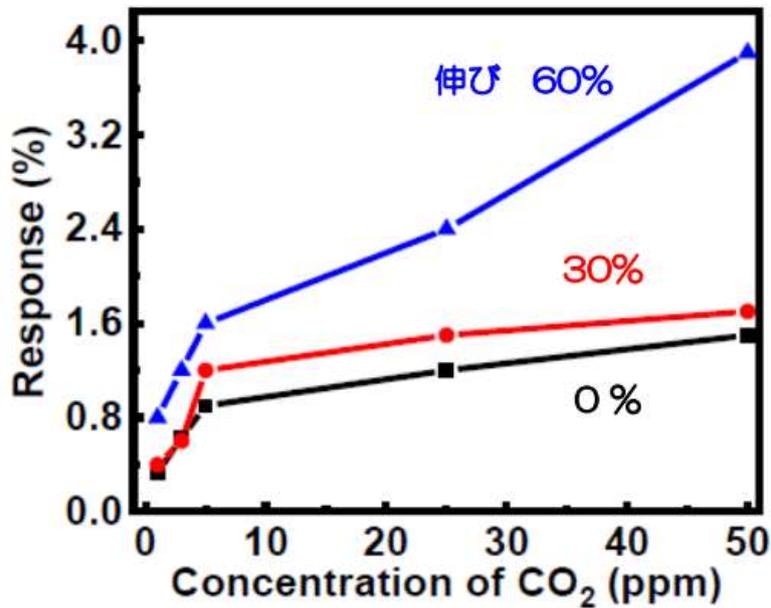


図 6. SWCNT センサの二酸化炭素応答%のセンサの伸びと二酸化炭素濃度依存性

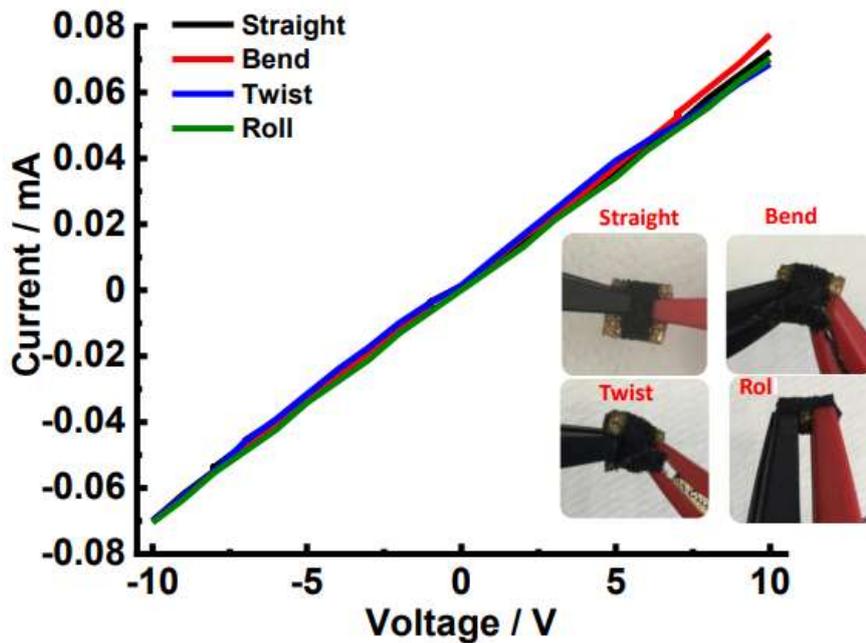


図 7. 種々の機械的変形を与えた時の SWCNT センサの電流・電圧特性

ことから SWCNT の電気伝導経路は極めて安定に PDMS 内に固定されていることがわかる。つまり、本センサはソフトでありながら、機械的な耐久性を十分に備えていることが示された。図8にはアンモニアなど他のガスの相対的な感応%を示す。本センサはアンモニア、酸素、窒素にも応答する。酸素が二酸化炭素の感応率に比べて 30%近いが、アンモニアと窒素は 15%程度である。アンモニアは初回に感応性が明瞭にできるが、2回目以降はほぼノイズレベルとなる。また、酸素と窒素は、バックグラウンド程度であ

る。このようなことから、本センサは空気中においても二酸化炭素皮膚センサとして十分に機能できる。

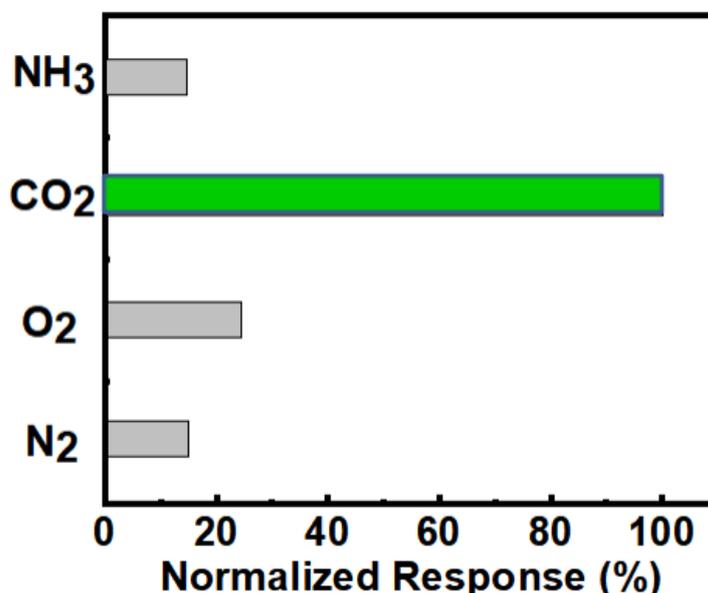


図 8. SWCNT センサの各種気体に対する相対的な応答%

1.3) 単層カーボンナノチューブ二酸化炭素皮膚センサのプロトタイプを検出能

図9には SWCNT センサを人先指に近づけた時の電氣的応答性をみる実験の様子である。左図はゴム手袋なし、右側はゴム手袋ありで電気抵抗値の時間変化を測定した。手袋がない場合には抵抗値の減少が明瞭であったが、手袋をすると指の温度の影響でゆっくりとわずかに抵抗値が減少した。テフロン板の中央にセンサを取り付けたプロトタイプ of センサを作製し、手首にバンドで固定できるようにした。図10では、大気中に放置した時の電気抵抗値[1]、上から指を近づけたときの電気抵抗値[2]の変化、上から金属蓋を取り付けた時[3]の電気抵抗値の変化を測定した様子を示す。このような走査を3回繰り返したときの応答%の変化を示してある。これによると本センサの感度は良好で指からの二酸化炭素を検出できている。皮膚からの二酸化炭素を簡便に測定できるセンサが始めて開発されたことになる。低濃度領域では応答%は二酸化炭素濃度と、式(2)の関係があり、定量的に皮膚からの二酸化炭素濃度の時間変化を求めることができる。

$$\text{応答\%} = 0.24 [\text{CO}_2]^{0.8} \quad (2)$$

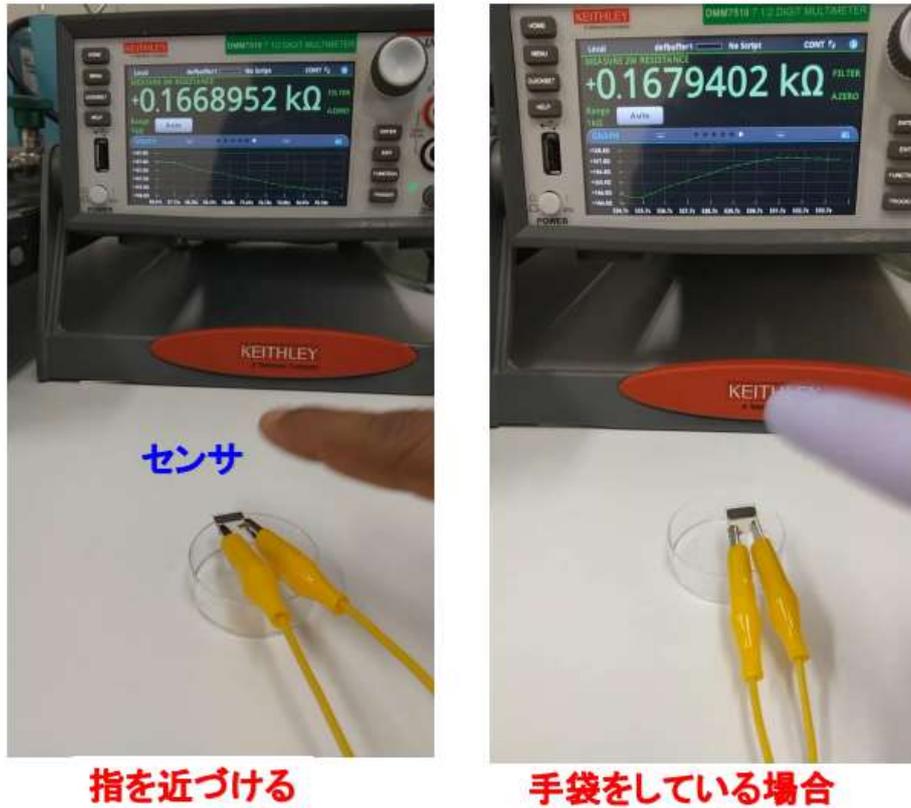


図9. SWCNT センサの各種気体に対する相対的な応答%

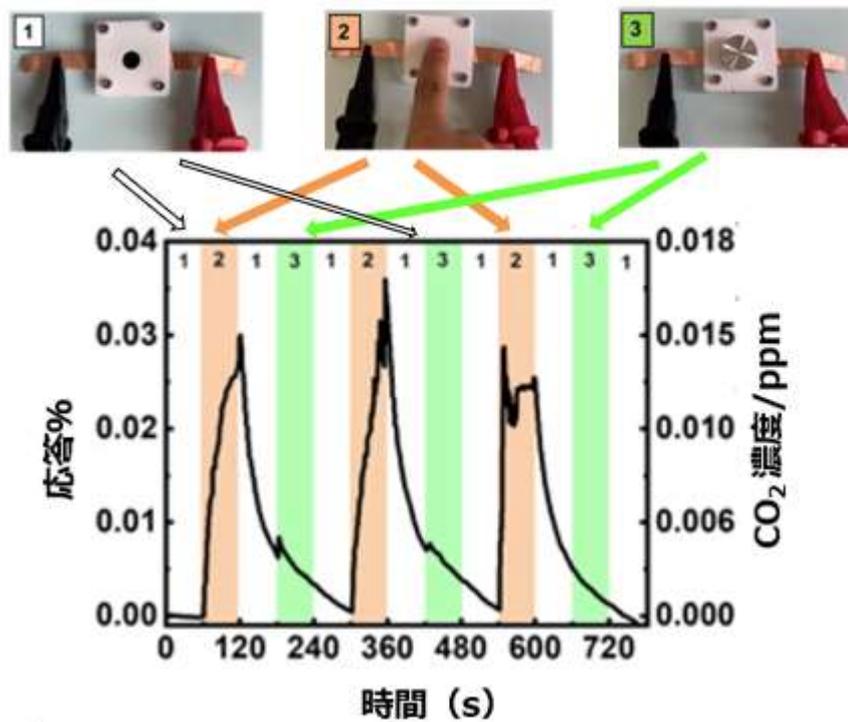


図10. SWCNT センサのプロトタイプとブランク、指へ非接触での状態での感応、金属蓋をした状態での応答%の繰り返しの様子。3回目の非接触で指に曝した時には、指位置が動いたことによる応答ピーク形状の変化が認められる。



テフロン中心のホール直径：1cm^φ
 テフロンプレートのサイズ：4cm x 4 cm x 2 mm

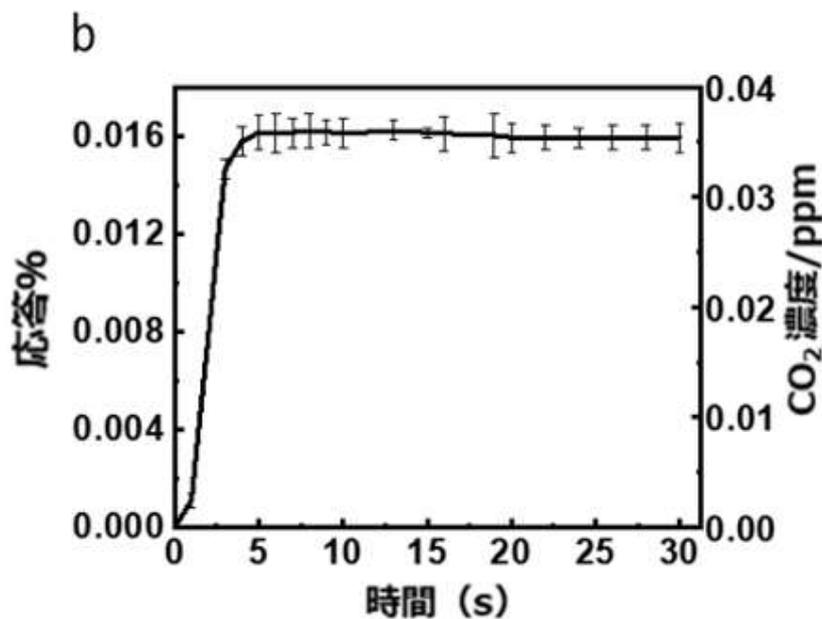


図 11. プロトタイプ SWCNT センサを手首に取り付けている様子 (a) とその配置での応答%と対応する二酸化炭素濃度の時間変化。

図11には手首にプロトタイプ SWCNT センサを取り付け、皮膚からの二酸化炭素濃度を測定する実験配置とその時の応答%と皮膚からの二酸化炭素濃度の時間変化を示す。現段階での電極の取り付けなどは今後大幅に改良が必要であるが、応答%は大変安定である。そこから手首から放出される二酸化炭素濃度が約 0.03ppm であること、その濃度を継続的に測定できることが明らかである。従来の二酸化炭素測定は本センサに比べて感度が極めて悪いため不可能であったが、本研究によりはじめて身体の特別の部位からの二酸化炭素濃度を測定できるようになった。このことは、本センサが新たな非侵襲診

断法として更に発展できる可能性を示している。

1-4) 市販装置との比較検討

「経皮的動脈血二酸化炭素分圧測定装置」(TOSCA 500[®] と TCM)が広く臨床に使用されている。この方法は皮膚(耳たぶ)に電気化学センサを装着して、経皮的に PaCO₂ (動脈血 CO₂)を測定することができる。この装置のメリットとしては、医師がいなくても、PaCO₂が測定可能、12時間にわたり連続的に測定し、リアルタイムでモニタリングができる、非侵襲で患者への負担が少ない、センサが外れても、患者への害はない、などのメリットがある。このように TCM 法はカプノメーターにはないメリットがあり幅広く利用されている。しかし、二酸化炭素を電解質溶液に溶解させるために、耳たぶに装着したセンサによって皮膚を 42 °C に温める(迅速に使用できるように一時的に 44 °C まで上昇させることがある)必要がある。また、センサを絶えず強く耳たぶに装着している必要があり、より患者への負担が少ない簡便な手法が望まれている。本研究では藤本圭作信州大学名誉教授(現大町市立大町総合病院・病院長)の協力を得て、TCM と手首取り付けが可能な時計型の本プロジェクト開発デバイスとを用いて、二酸化炭素の皮膚からの二酸化炭素発生の時間変化を 66 歳の男性などについて比較検討した。本デバイスは極めて低濃度の二酸化炭素を高感度で検出し、TCM で階段状変化になっている時間帯でも二酸化炭素の発生の微細構造を見ることができた。つまり、TCM 法では電気化学検出するために 1 分以内での二酸化炭素検出が困難である。本デバイスは TCM 法に比べて、より高感度で簡便に皮膚からの二酸化炭素を測定でき、患者のモニタリングが可能である。デバイスを更に小型にすると、快適性と信頼性が一層高まると考えられる。今後ともデバイス改善と共に、このような臨床試験を継続する必要がある。

2) 高感度水蒸気皮膚センサの開発

皮膚の水和の程度は健康指標になるので、皮膚からの水蒸気の高感度検出は広く望まれている。現在、世界的にウエアラブルな水蒸気センサが開発されており、今後ますます小型化・簡便化が求められる。医療用だけでなく、化粧などに関連しても極めて大切である。このようなことから、高い電気伝導性ならびに高表面積であるグラフェンにあるナノ窓枠(図 12)の制御によって、水蒸気の超高感度皮膚センサの開発を実施した。

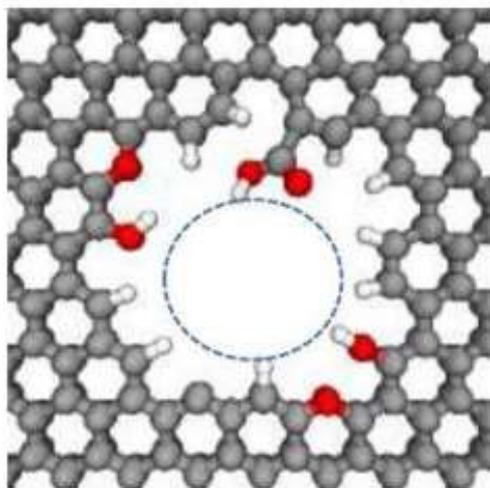


図 12. グラフェン上の 1 nm のナノ窓のモデル

本研究で開発した水蒸気センサは電気抵抗値変化と相対湿度との関係は、良い直線関係にあり基本的に優れたセンサ能を有することがわかった。更にこの応答性は可逆的であった。このセンサ感度は以下の既存のデータよりも優れている。

- S1. D. C. Marcano, D. V. Kosynkin, J. M. Berlin, A. Sinitskii, Z. Sun, A. Slesarev, L. B. Alemany, W. Lu, and J. M. Tour, Improved Synthesis of Graphene Oxide, *ACS Nano* 2010, 4, 8, 4806–4814
- S2. K. A. Worsley, I. Kalinina, E. Bekyarova, and R. C. Haddon, Functionalization and Dissolution of Nitric Acid Treated Single-Walled Carbon Nanotubes, *J. Am. Chem. Soc.* 2009, 131, 18153–18158
- S3. C. G. Salzmann, S. A. Llewellyn, G. Tobias, M. A. H. Ward, Y. Huh, and M. L. H. Green, The Role of Carboxylated Carbonaceous Fragments in the Functionalization and Spectroscopy of a Single-Walled Carbon-Nanotube Material, *Adv. Mater.* 2007, 19, 883–887
- S4. T. Kuila, S. Bose, A. K. Mishra, P. Khanra, N. H. Kim, J. H. Lee, Chemical functionalization of graphene and its applications, *RSC Adv.*, 2017, 7, 51175–51198.
- S5. V. Georgakilas, M. Otyepka, A. B. Bourlinos, V. Chandra, N. Kim, K. C. Kemp, P. Hobza, R. Zboril, and K. S. Kim, Functionalization of Graphene: Covalent and Non-Covalent Approaches, Derivatives and Applications, *Chem. Rev.* 2012, 112, 6156–6214
- S6. Y. Huang, Y. Mai, U. Beser, J. Teyssandier, G. Velpula, H. V. Gorp, L. A. Straasø, M. R. Hansen, D. Rizzo, C. Casiraghi, R. Yang, G. Zhang, D. Wu, F. Zhang, D. Yan, S. D. Feyter, K. Müllen, and X. Feng, Poly (ethylene oxide) Functionalized Graphene Nanoribbons with Excellent Solution Processability, *J. Am. Chem. Soc.* 2016, 138, 10136–10139
- S7. S. Zhang, P. Xiong, X. Yang and X. Wang, Novel PEG functionalized graphene nanosheets: enhancement of dispersibility and thermal stability, *Nanoscale*, 2011, 3, 2169–2174
- S8. M. Namvari, C. S. Biswas, M. Galluzzi, Q. Wang, B. Du, F. J. Stadler, Reduced graphene oxide composites with water soluble copolymers having tailored lower critical solution temperatures and unique tube-like structure, *Sci. Rep.*, 2017, 7:44508.
- S9. A. D. Smith, K. Elgammal, F. Niklaus, A. Delin, A. C. Fischer, S. Vaziri, F. Forsberg, M. Räsander, H. Hugosson, L. Bergqvist, S. Schröder, S. Kataria, M. Östlinga and M. C. Lemme, Resistive graphene humidity sensors with rapid and direct electrical readout, *Nanoscale*, 2015,7, 19099–19109.
- S10. A. Ghosh, D. J. Late, L.S. Panchakarla, A. Govindaraj and C.N.R. Rao, NO₂ and humidity sensing characteristics of few-layer graphenes, *J. Exp. Nanosci.*, 2009, 4, 313
- S11. K. K. Sadasivuni, A. Kafy, L. Zhai, H.-U. Ko, S. Mun, and J. Kim, Transparent and Flexible Cellulose Nanocrystal/Reduced Graphene Oxide Film for Proximity Sensing, *Small* 2015, 11, No. 8, 994–1002
- S12. V.I. Popov, D.V. Nikolaev, V.B. Timofeev, S.A. Smagulova, I.V. Antonova, Graphene Based Humidity Sensors: The Origin of Alternating Resistance Change, *Nanotechnology*, 2017, 28, 355501.
- S13. K. Shehzad, T. Shi, A. Qadir, X. Wan, H. Guo, A. Ali, W. Xuan, H. Xu, Z. Gu, X. Peng, J. Xie, L. Sun, Q. He, Z. Xu, C. Gao, Y.-S. Rim, Y. Dan, T. Hasan, P. Tan, E. Li, W. Yin, Z. Cheng, B. Yu, Y. Xu, J. Luo, and X. Duan, Designing an Efficient Multimode Environmental Sensor Based on Graphene-Silicon Heterojunction, *Adv. Mater. Technol.* 2017, 2, 1600262.
- S14. X. Fan, K. Elgammal, A. D Smith, M. Östling, A. Delin, M. C. Lemme, F. Niklaus, Humidity and CO₂ gas sensing properties of double-layer graphene, *Carbon* 127 (2018) 576–587.
- S15. D.-T. Phan, G.-S. Chung, Effects of rapid thermal annealing on humidity sensor based on graphene oxide thin films, *Sensors and Actuators B* 220 (2015) 1050–1055
- S16. S.-J. Choi, H. Yu, J.-S. Jang, M.-H. Kim, S.-J. Kim, H. S. Jeong, and I.-D. Kim, Nitrogen-Doped Single Graphene Fiber with Platinum Water Dissociation Catalyst for Wearable Humidity Sensor, *Small* 2018, 14, 1703934.
- S17. D. Toloman, A. Popa, M. Stan, C. Socaci, A.R. Biris, G. Katona, F. Tudorache, I. Petrila, F. Iacomi, Reduced graphene oxide decorated with Fe doped SnO₂ nanoparticles for humidity sensor. *Appl. Surf. Sci.* 2017, 402, 410–417.
- S18. A. De Luca, S. Santra, R. Ghosh, S. Z. Ali, J. W. Gardner, P. K. Guha and F. Udrea, Temperature-modulated graphene oxide resistive humidity sensor for indoor air quality monitoring, *Nanoscale*, 2016,8, 4565–4572
- S19. Z. Zhen, Z. Li, X. Zhao, Y. Zhong, L. Zhang, Q. Chen, T. Yang, and H. Zhu, Formation of Uniform Water Microdroplets on Wrinkled Graphene for Ultrafast Humidity Sensing, *Small* 2018, 14, 1703848
- S20. Y. Chen, P. Pötschke, J. Pionteck, B. Voit, and H. Qi, Smart cellulose/graphene composites fabricated by in-situ chemical reduction of graphene oxide for multiple sensing applications, *J. Mater.*

Chem. A, 2018,6, 7777-7785

- S21. S. Santra, G. Hu, R. C. T. Howe, A. De Luca, S. Z. Ali, F. Udrea, J. W. Gardner, S. K. Ray¹, P. K. Guha & T. Hasan, CMOS integration of inkjet-printed graphene for humidity sensing, Sci. Rep. 2015, 5, 17374
- S22. Y. Su, G. Xie, S. Wang, H. Tai, Q. Zhang, H. Du, H. Zhang, X. Du, Y. Jiang, Novel high-performance self-powered humidity detection enabled by triboelectric effect. Sens. Actuat. B Chem. 2017, 251, 144-152.
- S23. D. Zhang, H. Chang, R. Liu, Humidity-Sensing Properties of One-Step Hydrothermally Synthesized T in Dioxide-Decorated Graphene Nanocomposite on Polyimide Substrate. J. Electron. Mater. 2016, 45, 4275-4281.
- S24. S.Y. Park, J.E. Lee, Y.H. Kim, J.J. Kim, Y.-S. Shim, S.Y. Kim, M.H. Lee, H.W. Jang, Room temperature humidity sensors based on rGO/MoS₂ hybrid composites synthesized by hydrothermal method. Sens. Actuat. B Chem. 2018, 258, 775-782.
- S25. D.-T. Phan, I. Park, A.-R. Park, C.-M. Park, K.-J. Jeon, Black P/graphene hybrid: A fast response humidity sensor with good reversibility and stability. Sci. Rep. 2017, 7, 10561.
- S26. S.-H. Hwang, D. Kang, R. S. Ruoff, H. S. Shin, and Y.-B. Park, Poly (vinyl alcohol) Reinforced and Toughened with Poly(dopamine)-Treated Graphene Oxide, and Its Use for Humidity Sensing, ACS Nano 2014, 8, 7, 6739-6747
- S27. D. Zhang, J. Tong, B. Xia, Humidity-sensing properties of chemically reduced graphene oxide/polymer nanocomposite film sensor based on layer-by-layer nano self-assembly, Sensors and Actuators B 197 (2014) 66-72.

本センサを取り付けたマスクにより、呼気と吸気がどのように検出できるかを検討した。吸気の立ち上がりは約 1 秒と早く、呼気の応答の減衰は 0.3 秒以下である。従って、この特性を利用すると、吸気と呼気の様子をモニターを簡単に行える。動くと呼吸が激しくなりその時の水蒸気量が吸気と呼気の変化として測定できる。また、指からの水蒸気を実際に検出できるかを調べたところ、簡単に再現性よく皮膚からの水蒸気を検出・測定できることが分かった。

3) グラフェン材料の気体との関わりとしてナノ窓の創製とナノ窓の機能

1)の高選択的・高感度二酸化炭素皮膚センサの開発には、状況によってはグラフェンを用いた分離剤が求められることを予測して、グラフェンに所定のナノ窓を創製して、二酸化炭素高選択的グラフェンの創製が必要と考えられた。そのため、グラフェンのナノ窓の制御と関連科学について検討した。

SWCNHは、図13に示すような円錐型をした構造を持つSWCNH粒子が、太い方を互に凝集して閉じた空間構造を有する。これを乾燥空気で酸化すると1nm以下のナノ窓を作成できる。しかし、ナノ窓サイズを0.4nm程度に制御することはできていない。このために、従来にない新しい方法を開発した。図14にそのモデルを示す。グラフェンに親和性の高い多環芳香族構造を持ちながら、

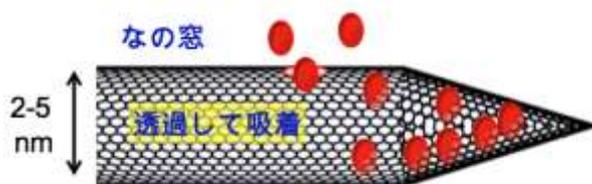


図 13. 単層カーボンナノホーンの壁のナノ窓のモデルとその窓を利用して気体分子が内側空間へ透過するモデル。

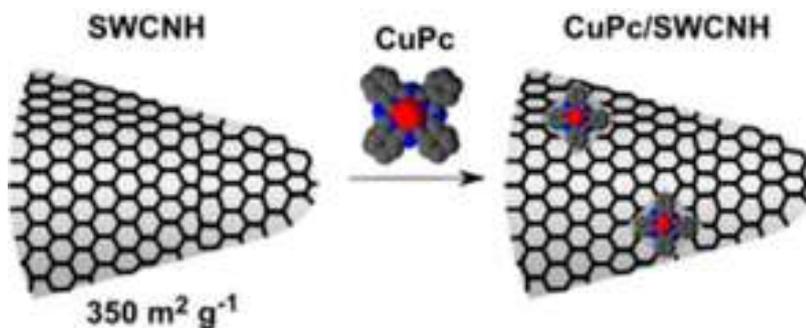


図 14. 単層カーボンナノホーンの壁に Cu フタロシアニンを吸着させて
フタロシアニンが分解する時に Cu の触媒作用が現れるモデル

中心に酸化触媒となりうる Cu 原子を有する Cu フタロシアニンを、SWCNH に吸着させる。その後 Cu フタロシアニンを 573K にて分解させて、Cu の酸化触媒能を発現させる。これにより、原子の大きさ程度のナノ窓を作製する。図 15 にはフタロシアニン分子が吸着している様子と、ナノ窓を示す高分解能透過電子顕微鏡像を示す。必ずしも明瞭ではないが、本方法はピンポイントでナノ窓を作製できることがわかる。実際には最適なナノ窓作製温度を決定する必要があり、473 K - 523 K で酸化し、そのように酸化処理した SWCNH の 77K での窒素吸着等温線測定を実施して、ナノ窓の創製状態を調べた。図 16 には酸化時間を 20h として 523K、573K、623K で酸化してから、77 K にて窒素、87 K にてアルゴン吸着を測定した。図 16a にはそれらの吸着等温線を示す。図中の試料の名前は吸着気体、Cu フタロシアニン濃度、酸化温度が併記されている。いずれの等温線も吸着枝と脱着枝が一致せず、明瞭な吸着ヒステリシスが見られる。普通の吸着ヒステリシスは相対圧 0.4 付近で消失するが、この測定では相対圧がゼロに近づいても、ヒステリシスが認められる。この現象は試料に気体分子のサイズに近いナノ窓があり、吸着枝側では十分に平衡吸着に達していないことによる。従って、ナノ窓サイズは 0.4 nm 以下であることは確かである。また、吸着ヒステリシスの大きさとして、各相対圧での脱着枝と吸着枝の差を縦軸に、酸化温度を横軸にプロットしたものが、図 16b である。また、このナノ窓のサイズについては、 Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 、 Rb^+ 、 Cs^+ 水溶液の透過性から決定した。これによると水和イオンサイズが必ずしも明確ではないために、0.7 nm 以下のナノ窓があることは確認できた。

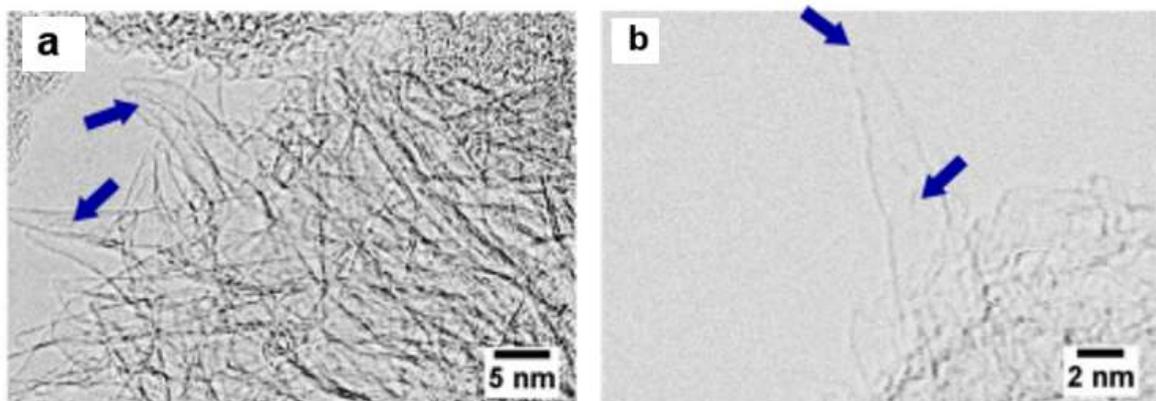


図 15. 単層カーボンナノホーンの壁に吸着した Cu フタロシアニン (a) と
酸化後に見えるナノ窓 (b)

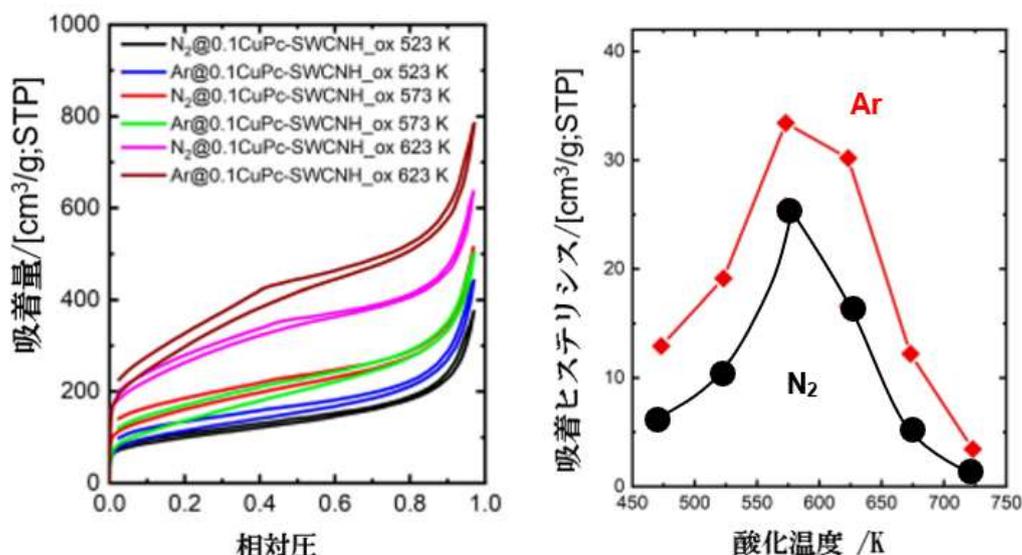


図 16. 523K、573K、623K で 10h 酸化した単層カーボンナノホーンの 77 K で
の窒素吸着等温線と 87K でのアルゴン吸着等温線 (a) と、吸着ヒステリ
シスのギャップの酸化温度による変化 (b)

5.7.3 プロジェクト終了後の活動方針

- 1) 高感度の単層カーボンナノチューブ二酸化炭素皮膚センサについては、社会実装を目指してセンサのプロトタイプ装置を用いて、大町市総合病院の協力を得て、患者の二酸化炭素濃度変化を測定し、市販装置との比較を実施し始めている。この協力的な研究の推進を経て、センサ装置の改良と有効性の明確化を実施する。それらの検討を経て、本センサを実用化する企業を特定して、実装化を進める予定である。
- 2) 高感度水蒸気皮膚センサの開発については、基盤的研究を進めて、プロトタイプを製作し、医療関係者の協力を得て、二酸化炭素の皮膚センサと同じように実装化を目指す。
- 3) については、基盤研究であるために、インパクトのある学術誌への発表を通じて、医療技術に繋がる可能性を探る。

5.7.4 その他

若手研究者は海外大学院学生、若手研究者、研究業績のある教授との交流が大事である。このことから、なるべく海外研究者・学生との交流促進を図った。同時に国内の研究者との交流も進めた。これらは研究実験、シリーズの講義、セミナーなどを通じて行った。

1. 海外若手研究者との交流プログラム

2017 年 J.Landers ニュージャージー州立大学 USA 博士課程学生 短期滞在

- T. Morales 博士 ソルボンヌ大学 フランス 博士研究員 短期滞在
 C.de Tomas 博士 カーティン大学 オーストラリア 博士研究員 短期滞在
 2018 年 F. Khoerunnisa 博士 インドネシア教育大学 講師 短期滞在
 2019 年 学部生2名 ペンシルバニア州立大学およびピッツバーグ大学 演習実験
 A. Doman ブダペスト経済工科大学 博士課程学生 短期滞在
2. 若手国内研究者との交流
 2017 年 1 名(長崎大学)、2018 年 2 名(東京農工大学、東京工業大学)
 2018 年 1 名(徳島大学)
 2019 年 1 名(岡山大)
3. 著名教授によるシリーズ講義あるいはセミナー
 2017 年 D. Tomanek 教授 ミシガン州立大学 USA 短期滞在
 M. Wisniewski 准教授 コペルニクス大学 ポーランド 短期滞在
 2018 年 A. V. Neimark 教授 ニュージャージー州立大学 USA 長期滞在
 P. Simon 教授 パウルサバティエ大学 フランス 短期滞在
 上田貴弘教授 大阪大学 セミナー
 大谷朝男 元群馬大学教授 シリーズ講義
 山田能生 元産総研主任研究員、元福井大学教授 シリーズ講義
 2019 年 F. Keitz 教授 ウイーン大学 オーストリア 短期滞在
 F. Rodrigez-Reinoso 教授 アリカンテ大学スペイン シリーズ講義
 L. Carlucci 教授 ミラノ大学 イタリア 短期滞在
 計良聡教授 分子科学研究所 セミナー

5.8 研究開発課題 8 「心臓植込み型ペースングデバイスにおける双方向性遠隔モニタリングシステムの確立」

キーテクノロジー	埋込デバイスによる革新的モニタリング技術
研究開発テーマ	心臓植込み型ペースングデバイスにおける双方向性遠隔モニタリングシステムの確立
課題代表者	桑原宏一郎 信州大学医学部循環器内科学教室(内科5) 教授
実施期間	平成29年10月～令和4年3月
共同研究機関	信州大学、バイオロニックジャパン株式会社

5.8.1 マイルストーンと達成状況

課題番号	MS番号	マイルストーン内容	達成状況
課題8	MS8-1	システムに用いるデータベース・セントラルサーバーのセキュリティレベル確認・強化	既存の遠隔モニタリングシステムを使用してデータベース作成や安全性wを評価。患者教育を行った。
課題8	MS8-2	個人情報保護に関する規制、法律などの問題点の調査、解決	倫理委員会へ提出し、臨床研究を含め承認されている。
課題8	MS8-3	システムに用いるソフトウェアの開発	既存のソフトウェアを用いてデモンストレーションを行った。
課題8	MS8-4	システムに用いる端末の開発	ソフトウェアと共に既存のシステム端末のデモを行い調整段階。
課題8	MS8-5	本システムの臨床的運用	準備段階

5.8.2 最終目標に対する成果の詳細

研究目的

背景：高齢化社会に伴い、心臓植込み型ペースングデバイスを必要とする循環器疾患のある患者数が急増している。埋込デバイスの遠隔モニタリングは、心臓ペースメーカーや植込み型除細動器で有用性が確認され、すでに実用化されている。Biotronik社の遠隔モニタリング（現行システム）の導入は、本邦では2008年より開始され2015年の段階で登録施設は532施設、運用患者数は15085人であり、日々増加の一途をたどる。遠隔モニタリングの有用性はCOMPASS studyやECOST studyで提唱されるように、デバイス関連イベントや不整脈発生などの早期発見に有益であり、心房細動による脳梗塞入院を66%減少させ、またIN-TIME studyでは総死亡率を61%減少させることができた。このように、医療側からの管理による臨床的有用性に関しては十分なエビデンスが認められている。しかし現行のシステムは一方方向性に情報伝達するシステムである。本研究では患者自身が自らの意志でデータを参照し、医療者と双方で評価と安静度や薬物量の改善

を行うことができる双方向性のシステムを開発する事であり全く新しいデバイス管理、不整脈管理の医療形態を提唱できる。

目標：植え込みデバイスの安全性・有効性を向上させるため、使用者にフィードバックできる双方向性モニタリングシステムを開発する。

情報伝達のセキュリティー強化→システムの開発→患者による評価を実施→開発にフィードバック→反映させた双方向性モニタリングシステムを実現。

既存の心臓植え込み型・装着型デバイスシステムの遠隔モニタリングシステムは、機械的かつ一方方向性に情報伝達するシステムであり患者自身がデータを参照することはできない。患者自身が自らの意志でデータを参照し、医療者と双方で評価と安静度や薬物量の改善を行う事で、全く新しいデバイス管理・不整脈管理の医療形態を提唱できる。

研究成果

・遠隔モニタリングの未受信アラート介入における QOL 変化についての研究

平成 30 年 12 月末までに当初予定の植え込みデバイス患者 40 症例の登録が終了し、データの質をさらに向上させるため、登録参加施設と症例登録を増やす活動をすすめて、44 症例を登録した。

遠隔モニタリングの未受信アラート介入における QOL 変化についての研究については登録が終了時点で登録人数は 44 名であったものの 3 名が同意撤回した。年齢の中央値は 77 歳で男性 26 人 (63%) であった。

内訳はペースメーカーが 23 名 (56%)、植え込み型除細動器 9 名 (22%)、両心室ペースメーカー 1 名 (2%)、両心室ペーシング機能付き植え込み型除細動器 8 名 (20%) であった。15 か月時点での受信率は 96.2% で 27 か月では 97.3% と高い受信率であった。これら症例のうち未受信アラートは 19 名 (46%) と高率に認めた。

未受信の原因は電源抜け (25%) や入院 (20%) が多かった。(図 1)

また、年齢別に未受信アラートの原因を調べると、電源抜けや入院によるものが特に高齢者に多いこともわかった。(図 2)

これらの結果から、高齢者については、家族の見守りが必要であること、高齢者でも簡単に扱える遠隔モニタリングシステムの開発が必要であることが示された。

一方で、若年者の未受信の原因としては、電波状況や原因不明が多くみられた。活動性の高い若年者では、通信状況を一定のレベルに保つ対策が必要となる。

・システムに用いるソフトウェアの開発

双方向性システムにした場合のデータ・トラフィック増量の予測を行い、必要に応じたセントラルサーバーおよびブルーレイの整備の必要性を明らかにした。

・システムに用いる端末の開発

高齢者でも使用可能であるスマートフォンタイプのデバイスの試作に向けて検討を行った。

双方向性遠隔モニタリング開発に向け、ユーザーのニーズを把握するために、遠隔モニタリングの未受診アラート介入における QOL 変化についての研究において登録した 44 症例に対し、双方向性ユーザーのニーズを把握するためのアンケートを依頼し、うち 41 症例より回答を得た。

図 1 未受信アラート原因

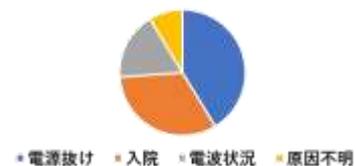
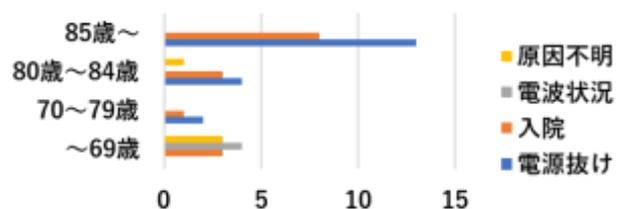
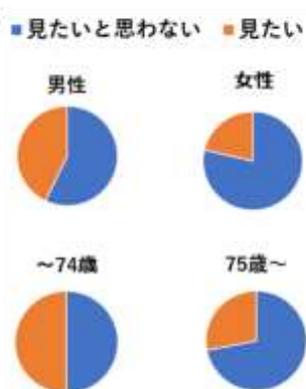


図 2 年齢別未受信アラート原因

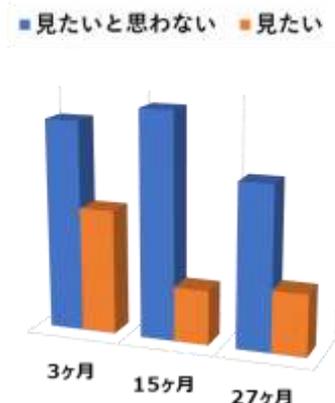


患者本人による遠隔モニタリングの自身での確認希望に関しては、75歳未満の男性に希望する傾向が認められる。若年者より高齢者での確認希望がない傾向であることがわかった。(図3)

Q. 遠隔モニタリングデータを自身で確認したいか？



Q. 遠隔モニタリングデータを自身で確認したいか？



こうした希望は植え込み直後の3か月未満が最も確認希望が多く、1年以上経過すると閲覧希望が減少することが判明し、現状の一方的な情報送信では患者

の遠隔モニタリングへの興味が経時的に失われることが示され、

今後定期的かつ双方向性の情報送信が必要であることがわかった。又、モニタリングデータを見ることで得られるメリットの患者へのアナウンス不足が遠隔モニタリングへの興味が失わせる一因であると考えられた。(図4)

また、遠隔モニタリングにおいて患者がデバイスデータのどの項目を見たいと思うか。という問いに関しては自分の心臓の状態をデータとして確認したいという回答が最多であった。一方で現状の遠隔モニタリングではデバイスの作動状況を医師に委ねる傾向が多いが、患者はデバイスの作動状況より自身の健康状態の把握を強く希望していることが明らかとなり、今後双方向性遠隔モニタリングの開発にあたりどのような情報を伝える必要があるか。医師、メーカーと患者の間でのギャップをうめていく必要性が示された。75歳未満では通信状態や機器の状態のデータも確認希望が多く、また、心不全の状態やペースメーカー作動など、細部を確認したいという要望も多くあったことから年齢により双方向性モニタリングに対し求めるデータの質が異なることも示唆された。(図5)

図5 Q. デバイスデータのどの項目を見たいと思うか？

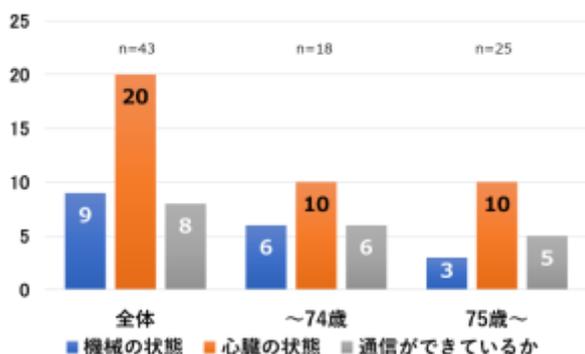
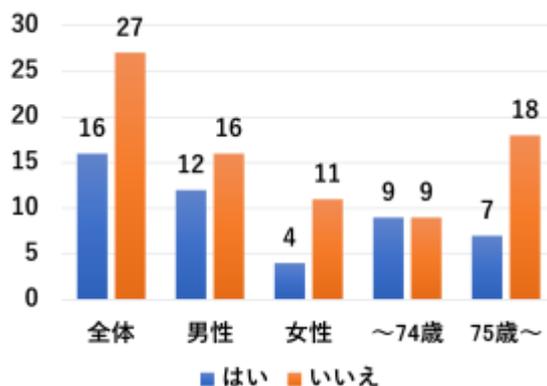


図6 Q. デバイスデータを家族に見てほしいか？

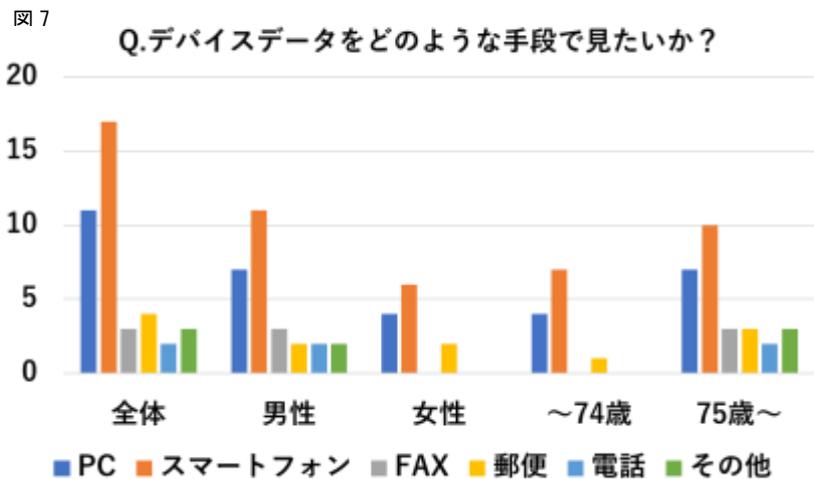


デバイスデータの家族とのシェアリングの希

望に関しては、75歳未満に家族との双方向性遠隔モニタリングのシェアのニーズが特に多く、家族も確認できるシステムを希望する傾向にあった。現役世代では、自身の身体情報を遠隔システムで家族と共有したい希望があるものと思われた。データ送信等に関しては、高齢者は自身のみでは不安を感じる意見が多く、定期送信の必要性が認識された。また定期送信となればデータ送信の心理的わずらさしさも解決し、結果として家族とのデータシェアリングの希望数も上昇する可能性が考えられた。これに関して、現役世代は自宅に長時間在宅しないため家族とのデータシ

エアリングが必要であるが、高齢者は比較的在宅しているため、シェアリングニーズは低下しているのではな
いかという事が示唆される。(図6)

さらに、双方向性遠隔モニタリングのデータをどのような手段で見たいか、という問いについては、スマートフォンで見たいという回答が42.5%と最多であったが、男性や高齢者ではFAXや電話を希望するケースもあり、また高齢者では郵送を希望する方も多かった。その背景としてタッチパネルの使用方法が困難と感じる意見もありデータ閲覧用デバイスに関しては、高齢者を念頭において使いやすいデバイスの開発の必要性が明らかになった。(図7)

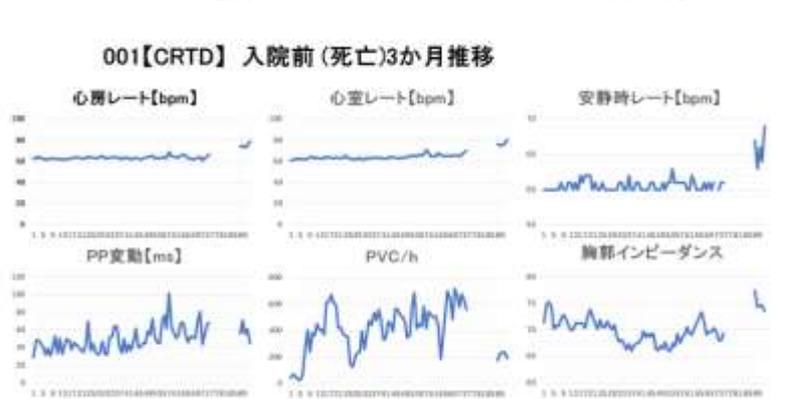


・本研究におけるイベント発症前のモニタリングパラメーターの推移

本研究においてその実施中に3名で入院または死亡イベントが発生した。

遠隔モニタリングで得られた生体情報に関してイベントが出現した3名のデータを詳細に検討すると、入院及び死亡イベントを認めたNo. 001では図8で示されるように入院中の空白部分の前で脈拍の上昇が認められ、また死亡直前に胸郭インピーダンス上昇が認められ、心不全傾向であった可能性が示唆される。断片的な心拍数のモニタリングになる心拍数トレンド解析が心不全予知に重要である可能性が示唆される。(図8)

図8. No. 001の遠隔モニタリングから抽出した生体情報一覧



No. 020の患者は入院前からPVCの増加傾向を認め、さらに死亡前PVCが顕著に増加していた。死亡原因は不明であるが、PVC数トレンドが入院、死亡イベント予測に有用である可能性が示された。(図9)

図9. No. 020の遠隔モニタリングから抽出した生体情報一覧

心室頻拍イベントを認めた No 012 の症例ではイベント直前から PVC 数の増加トレンドを認め、数トレンドの経時的モニタリングデータ解析より、早期介入することでイベントが抑制できる可能性が示唆された。(図 10)

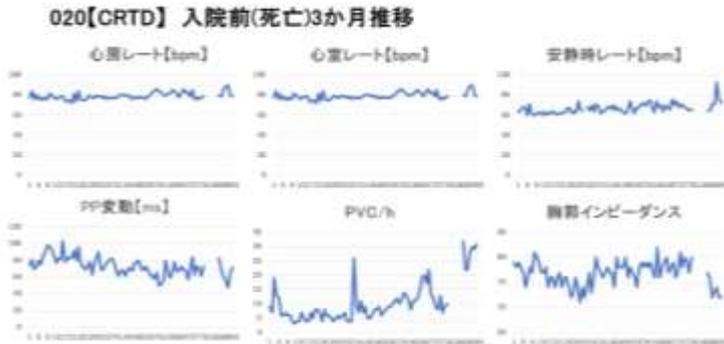


図 10. No. 012 の遠隔モニタリングから抽出した生体情報一覧

上記のように、今回イベントを起した 3 件のイベント前モニタリングのパラメーターの結果から、イベントを予測しうる因子として心拍数、PVC や胸郭インピーダンスの経時変化を解析することの有用性が示唆された。今後、より多くの症例の解析、検討することで各心血管イベントごとのパラメータの変化や予測因子のより詳細な同定が可能となると思われる。

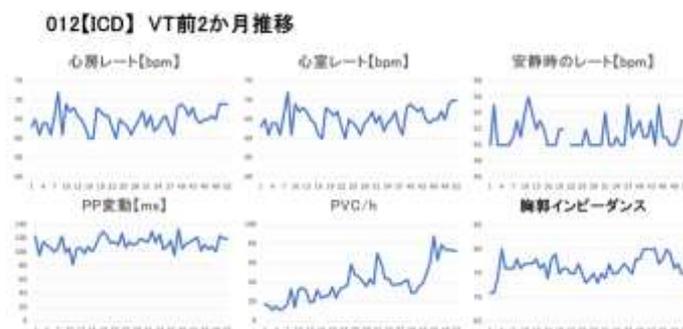
・システムに用いるデータベース・セントラルサーバーのセキュリティレベル確認・強化

現行の遠隔モニタリングシステムにおけるセキュリティーレベルの再確認、セキュリティーレベルの強化へ向けた検討を行った。インターネット上でのセキュリティを高めて個人情報を保護することが可能になったとしても、スマートホンタイプのデバイスを紛失した場合など、不測の事態に備えた個人情報の保護が課題として残っている。

万が一の情報漏洩や情報紛失を想定し、リスクに対する補償についても調査し、個人情報保護について再検討を行った。

・個人情報保護に関する規制、法律などの問題点の調査、解決

患者個人に対する ID、PW 配布の方法、および個人情報保護に関する規制、法律などの問題点の調査解決に向けた検討を行った。患者個人に対する ID、PW 配布の方法、および個人情報保護に関する規制、法律などの問題点の調査解決を実施した。



専門家あるいは調査機関に相談しながら、個人情報保護法などの法律面での適正調査も同時に行い個人を匿名化し、情報の保存場所や管理者を明確化した。

5.8.3 プロジェクト終了後の活動方針

・遠隔モニタリングで得られたデータを AI 技術等を活用してデータ解析し、早期介入による疾病管理に応用する。

植え込みデバイスに蓄積されたデータに対して、6 種類の生体パラメーターを機械学習し、心不

全評価の指標を提唱した研究（MultiSENSE 研究）の報告があるが、生体パラメーターを用いた予知・予測モデルの研究は他に例を見ない。 今後の活動方針として、遠隔モニタリング症例のデータをさらに蓄積し、イベント発生前の生体情報のトレンドを機械学習や Artificial Intelligence (AI)等を用いて解析し、デバイス患者の不整脈や心不全等のイベント発生予想を行い、情報をモニタリング機能を用いて患者に伝えることにより、双方向性遠隔モニタリング機能を用いた心血管イベント発生抑制を目指した研究を行い、社会実装の実現を目指す。

5.8.4 その他

植込みデバイス関連冬季大会の教育講演において、本課題の遠隔モニタリングシステムを紹介した。

- ・教育講演2 「CRT の設定とトラブルシューティング」
岡田綾子（2021年2月5日～2月7日 第13回植込みデバイス関連冬季大会 Web）

第2回シンポジウムにおいて、「オープンイノベーション」をテーマとしたパネルディスカッションに、当課題からバイオトロニックジャパン(株) 松下氏が登壇し、オープンイノベーションへの取り組みを発表した。

（2019年10月23日 於：ホテルニューオータニ幕張）

バイオトロニック主催のデバイス研究会にて、（2020年）沖縄、北海道、長野県内の医師による遠隔モニタリングシステムの構築について議論、検討を行った。

5.9 研究開発課題9 「生理学的データ統合システムの構築」

キーテクノロジー	生理学的データ統合システム
研究開発テーマ	生理学的データ統合システムの構築
課題代表者	浅尾 高行 群馬大学 数理データ科学教育研究センター 教授
実施期間	平成30年4月～令和4年3月
共同研究機関	群馬大学、キッセイコムテック株式会社

5.9.1 マイルストーンと達成状況

課題番号	MS番号	マイルストーン内容	達成状況
課題9-1	MS9-1	公開済み情報収集・参照環境の構築完了	情報収集用アプリケーションを試作。クラウド型文書管理システムを構築。
課題9-2	MS9-2	秘匿情報収集・参照環境の基本設計、要素技術調査の完了	2種類の目的別ツールボックス（キーワード検索 TB、承認審査支援 TB）を構築するものとし、それぞれ必要となる製品、サービスを選定した。
課題9-2	MS9-3～5	秘匿情報収集・参照環境のプロトタイプ環境のトライアル・評価の完了	クラウド上に構築されたキーワード検索 TB、承認審査支援 TB を本課題関係者内で試用し、良好な評価結果を得た。
課題9-2	MS9-6～8	秘匿情報収集・参照環境の本番環境でのトライアル・評価の完了	実稼働を想定した各種権限、利用者数、文書数、文書カテゴリに合わせ、各 TB の最適化と学習モデルの強化を実施した。
課題9-2	MS9-9	秘匿情報収集・参照環境の本番環境での利用者拡大対応の完了	コンソーシアム参画機関全体に利用者を拡大するものとし、利用者認証機能の強化を実施した。

5.9.2 最終目標に対する成果の詳細

プロジェクト終了時に生理学データ統合システムとして達成すべき目標として挙げた下記の各項については、ほぼ達成できている。

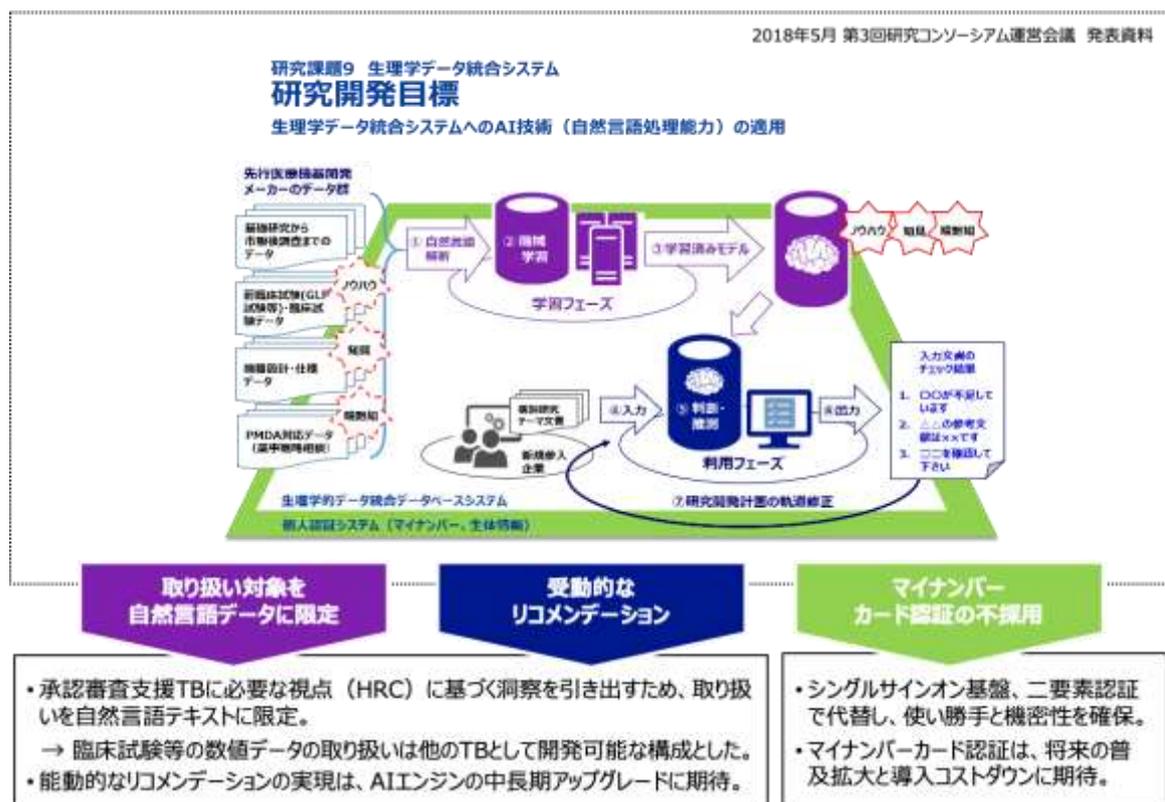
- ◆ **医療機器安全評価 ツールボックス**

利用者が安心してデータを提供できる強固なセキュリティ機能を具備した文書管理データベースが実現されていること

- ◆ **医療機器関連情報 AI 検索システム**

利用者からの提供文書、インターネット上に公開された文書などの自然言語文書に対して AI 技術を用いた統合検索、機械学習に基づいたリコメンドを可能とする機能を有する文書検索システムが実現されていること

本コンソーシアム参加当初(平成 30 年度)の研究開発目標と最終年度の生理学的データ統合システムを比較した場合の差異を以下にまとめる。



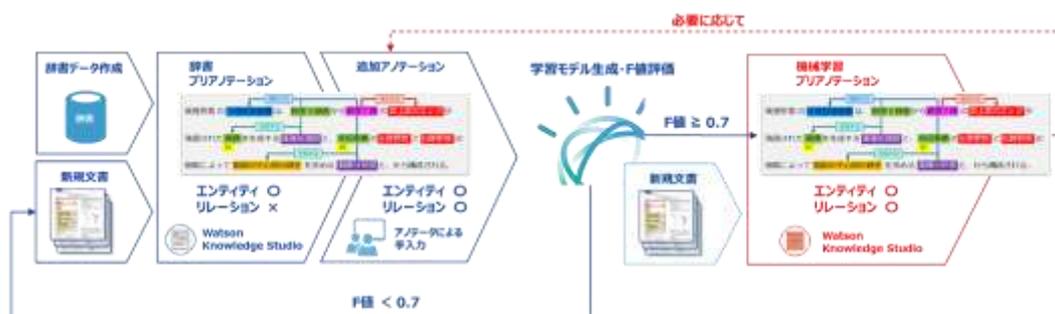
いずれの差異も、技術的な制約や市場動向、コストバランスに基づく計画変更によって生じている。生理学的データ統合システム本来のコンセプトを損なうものではなく、本システムの稼働を優先した判断結果によるものである。

5.9.3 プロジェクト終了後の活動方針

本課題のツールボックスのコアとなる医療機器開発・承認審査関連文書の自然言語解析学習モデルは年次経過と共に成熟を進めてきた。今後はこの学習モデルをベースとすることで、本コンソーシアム会員に適した埋込型・装着型デバイスの種類、文書のカテゴリを拡大し、学習モデルのトレーニング対象の多様化、網羅性の向上を図ることが可能である。

また、最終年度は学習精度を示す F 値が目標スコア 0.70 をほぼ達成したため、学習モデルに対して新たに「機械学習プリアノテーション」を導入し、学習モデル自体が学習対象文書に対してエンティティ、リレーション両方のプリアノテーションを自動的に行うようになった。

今後は、ある程度のスコア(F 値≒0.7)まで到達した学習済みの医療機器・カテゴリに対する追加学習は機械学習プリアノテーションに任せ、まったく新しい医療機器・カテゴリの学習にアノテーション作業者を集中させる等、限られた作業者の割り当て方法にバリエーションを増やすことが可能になる。



本課題では、学習モデルの精度評価プロセスとその結果に基づく追加学習プロセスの作業を標準化したことにより、コンソーシアム外部のリソースを活用しながら学習対象デバイス・文書種類を安定かつ継続的に拡大できる環境が整っている。

従って、学習済みの医療機器・カテゴリに対する追加学習は機械学習プリアノテーションを前提とした外部リソースを活用するものとし、本コンソーシアムは新しい医療機器・カテゴリの学習にリソースを集中することにより、生理学的データベースの質・量ともに充実させることが可能である。

5.9.4 その他

特記無し

5. 10研究開発課題 10 「弱代謝性糖類を利用した生体内におけるガン細胞の増殖を抑制する新規バイオデバイスの設計及び再生医療用細胞の利便性向上のための細胞維持技術開発」

キーテクノロジー	多能性幹細胞の増殖制御及び性質の維持技術
研究開発テーマ	弱代謝性糖類を利用した生体内におけるガン細胞の増殖を抑制する新規バイオデバイスの設計及び再生医療用細胞の利便性向上のための細胞維持技術開発
課題代表者	齋藤 直人 信州大学先鋭領域融合研究群バイオメディカル研究所 所長、学長補佐、教授
実施期間	平成 30 年 10 月～令和 4 年 3 月
共同研究機関	信州大学、株式会社ブルボン

5. 10. 1 マイルストーンと達成状況

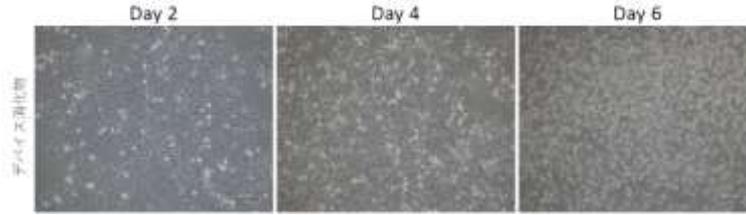
課題番号	MS番号	マイルストーン内容	達成状況
課題 10	MS10-1 ~ 10-2	がん細胞の増殖抑制効果の評価値を定め、定量的データを取得する。	有効性評価とする定量値を得た。
課題 10	MS10-3 ~ 10-5	バイオデバイスの生体適合性、有効成分の徐放性について、一定の条件をクリアしていること。	In vitro における条件をクリアするバイオデバイスのプロトタイプを試作した。
課題 10	MS10-6 ~ 10-11	一定値以内の増殖制御培養が可能な培養液組成に対し、培養した細胞の性質が維持されていること。	目標としていた性能を発揮する培養液組成を見出した。

5. 10. 2 最終目標に対する成果の詳細

生体内におけるがん細胞の増殖を抑制する新規バイオデバイスの開発

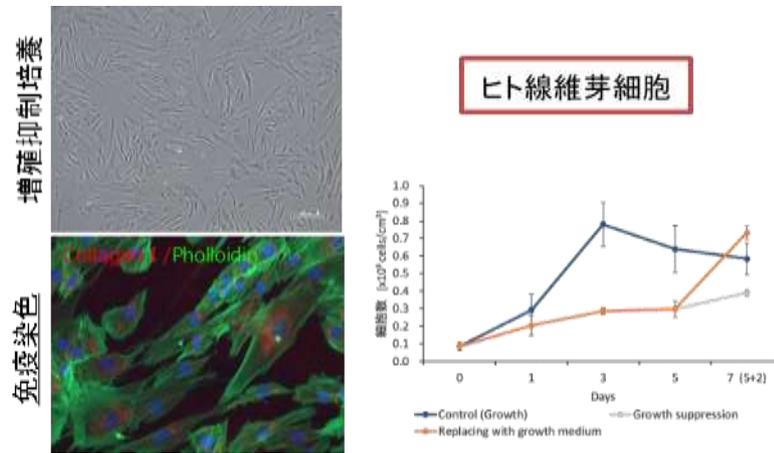
- ・バイオデバイスの有効成分によるがん細胞の増殖抑制効果について、効果が発揮される細胞株において、その条件を見出した。

- ・バイオデバイスのプロトタイプの作成に成功した。In vitro におけるがん細胞増殖抑制評価系を構築しバイオデバイスの評価を実施した結果、生体吸収性バイオデバイスの In vitro 消化条件を見出し、さらにバイオデバイスから徐放される有効成分による培養評価においては、増殖抑制効果の高いがん細胞株を選別することに成功した。一方、正常細胞への有害性評価については、評価系の条件検討に時間を要し、期間内に完了することができなかったが、評価系の構築は概ね完了したため、これを用いた評価実験を行い目標としたバイオデバイスの最終評価を完了とする。

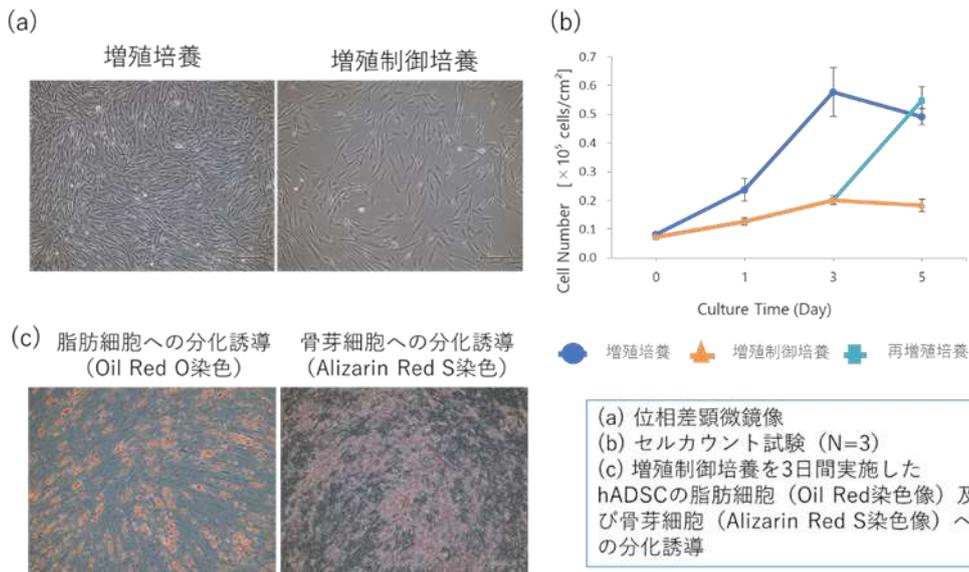


再生医療用細胞の利便性向上のための細胞維持技術開発

- ・ ヒト線維芽細胞及びヒト間葉系幹細胞の増殖抑制培養が可能な組成をそれぞれ見出した。
- ・ 増殖抑制培養したヒト線維芽細胞は、通常の増殖培地に培地交換後に速やかに再増殖することが可能であり、各細胞の機能が維持されていることを確認した。また、増殖制御培養後のヒト線維芽細胞においてコラーゲン産生能が維持されていることが確認された。



- ・ ヒト脂肪由来間葉系幹細胞を用いて候補組成による増殖制御培養を行い、増殖が抑制され尚且つ増殖培地へ培地交換後は速やかに再増殖することを確認した。また、増殖制御後の細胞は、いずれも分化能（脂肪細胞・骨芽細胞）が維持されていることが確認された。



(a) 位相差顕微鏡像
 (b) セルカウント試験 (N=3)
 (c) 増殖制御培養を3日間実施した hADSCの脂肪細胞 (Oil Red染色像) 及び骨芽細胞 (Alizarin Red S染色像) への分化誘導

5.10.3 プロジェクト終了後の活動方針

生体内におけるがん細胞の増殖を抑制する新規バイオデバイスの開発

・ 特殊な機器を必要としないバイオデバイスによるがん細胞の増殖抑制技術とともに相乗効果の高い既存の治療法の併用を検討することで、がん根治に向けた新たな治療技術開発を目指す。

再生医療用細胞の利便性向上のための細胞維持技術開発

・ 細胞ソースの安定供給のための細胞の維持管理負担軽減、輸送時の細胞安定性向上に寄与する製品の展開を目指す。さらに生細胞輸送への展開を目指しアプリケーション開発を進める。

5.10.4 その他

特記無し

5.11 研究開発課題 11 「医療用ウェアラブル発汗計の研究開発」

キーテクノロジー	医療用ウェアラブル発汗計測技術
研究開発テーマ	医療用ウェアラブル発汗計の研究開発
課題代表者	小林 正義 信州大学 医学部保健学科 教授
実施期間	2019年12月～2022年3月
共同研究機関	信州大学、株式会社スキノス

5.11.1 マイルストーンと達成状況

課題番号	MS番号	マイルストーン内容	達成状況
課題11-1	MS11-1	被験者数 50 件以上とする。	目標としていた数値を達成した。
課題11-2	MS11-2	自動車運転認知行動評価装置の構成要素であるハンドル・アクセル・ブレーキ操作、発汗量のデータについて、AI を活用し、30 万件以上のデータ蓄積が可能なデータベースを構築する。	目標としていた数値等を達成するデータベースを構築した。
課題11-2	MS11-3	医療機器として実用可能な安全性・信頼性を有し、目標寸法 20mm×15mm×10mm、連続動作時間 8 時間以上、従来機器と同等精度となる指輪型試作機を完成する。	目標としていたスペックを満足する概ね満足する試作機を開発した。安全性のうちイミュニティ（電磁界や静電気を受けた時にも正しく動作するか）については改良が必要である。
課題11-2	MS11-4	臨床的妥当性として、従来機器データとの類似度 98%以上とする。	従来機器との同等性が確認された。今後、さらなるデータをもとに類似度を検証する。

5.11.2 最終目標に対する成果の詳細

認知症などの精神疾患の早期発見や病態評価に資する発汗センサとして、指輪型発汗センサ（以下、開発デバイスという）を開発中した。開発予定のウェアラブル発汗計の最終目標スペックは以下のとおりである。

項目	目標値	理由等
形状	指輪型	指輪型として組み込み可能な寸法、重さ。
寸法	20mm*15mm*10mm	
重さ	20g	
精度	±5%（蒸散水分量との比較）	従来医療用発汗計と同等
応答時間	立ち上がり時間1秒	手掌部発汗反応測定のため
連続動作時間	8時間以上	充電せず1日動作できること
安全性規格	JIS T 0601-1	医療機器としての安全性を確保するため
耐久性	1,000時間	医療機器としての安全性を確保するため
通信規格	Bluetooth LE	医療機器としての実績のある通信規格。タブレット等と通信可能とする。

既にセンサ寸法については最終目標である 20mm*15mm*10mm 以内を実現している。超小型化を実現するための専用プロセッサ開発を信州大学工学部が実施し、電子回路を微細化した。

開発デバイスの測定性能の評価を実施した。非臨床にて医療機器としての妥当性・安全性に関する評価については完了し、臨床現場での使用について問題ないことを確認した。その一方で、イミュニティに問題があり、医療機器の承認を受けるには、今後さらなる改良が必要である。

ドライブシミュレータを用いた模擬運転中の手掌部発汗測定を例に、指輪型ウェアラブル発汗計と既存の医療用発汗計を比較する臨床実験を実施し、2022年3月までに既存発汗計との同等性を確認した。

5.11.3 プロジェクト終了後の活動方針

本プロジェクト終了後は、2022年度内の医療機器承認を目指して開発を継続する計画である。医療機器の承認が得られれば、現在保険適用されている神経疾患に伴う発汗異常の検査技術として、従来機器より利便性の高い検査が可能となることが期待される。

このため、手掌部発汗量と前頭前野脳血流の同時計測により、ストレス関連障害、うつ病・気分障害、統合失調症に特徴的な情動・認知の反応特性を同定し、精神疾患の診断や治療効果判定の補助手段を開発するための、臨床データを蓄積する計画である。

将来的には、高齢者の認知機能を簡便に評価する技術を確立し、指輪型発汗センサの医療機器承認とともに保険適用を目指す。本研究にて開発する評価技術は、保険適用の観点から、「認知機能検査その他の心理検査（D285；操作と処理が極めて複雑なもの 450点）」に包括されるものと想定される。

また、並行してヘルスケア領域での活用を検討する。具体的には、自治体や保険会社が、特に高齢者に対して実施する安全運転講習などで使用可能な発汗センサー体型のドライブシミュレータを製品化し、自動車運転に関わる認知行動評価サービスを展開することを検討している。

5.11.4 その他

特記無し

6 非競争領域からの展開（活動実績）

研究開発課題 1

- ・先進医療「一側性高度難聴に対する人工内耳挿入術」の承認を得た。
- ・人工内耳研究の国際グループである HEARRING において、信州大学を中心に『遺伝子診断に基づく人工内耳ガイドライン（診療フローチャート）』策定のための打ち合わせを数回実施した。

研究開発課題 2

- ・新送血管（アウトフローグラフト）が 2020 年 7 月に米国薬事承認を得て、今年度米国治験植込み 2 症例の実績を得た。
- ・前臨床試験機としての皮膚ボタン構造設計の決定、プロトタイプ - 3 完了をもって開発完了した。

研究開発課題 3

- ・連続流量設定を有する酸素濃縮器携帯ユニットのプロトタイプ 3 号機を開発。

研究開発課題 4

- ・FBG センサ部をリボン状の繊維製品に導入し肘部や手首部に装着可能なプロトタイプについて、参画企業において安全性の確認など被験者を採用した実験を開始した。また、一般の方でも高 S/N 比での脈波信号が計測できることを確認すると共に、計測時間など市販時での使用用途の簡便性に向けた検証を開始した。
- ・FBG センサによる生体装着型バイタルサイン測定装置のプロトタイプを試作した。

研究開発課題 5

- ・金沢医科大学病院 再生医療センターを製造所とする受託製造事業として、IFN 樹状細胞を用いたがんワクチン療法（治療）の受託製造を実施した。

研究開発課題 7

- ・超選択的高感度二酸化炭素皮膚センサのプロトタイプを試作し、市販装置との臨床的な比較性能試験を実施した。

研究開発課題 9

- ・生理学的データ統合システムをコンソーシアム参画機関向けにリリースした。

研究開発課題 10

- ・がん細胞の増殖抑制バイオデバイスのプロトタイプを試作した。

研究開発課題 11

- ・自社の市販品をベースに、湿度センサ、換気装置等のキーパーツに関わる開発を新たに行い、医療用発汗計の基準を満足するよう設計したウェアラブル発汗計を試作した。
- ・手のひらで計測する既存の機器を更に小型化した、指輪型の発汗ウェアラブル発汗計のプロトタイプを試作した。

(終了報告) OPERA 活動実績一覧【幹事機関:信州大学】

領域名: 生理学的データ統合システムの構築による生体埋込型・装着型デバイス開発基盤の創出

項目			実績		備考	
① プロトタイプ			10	件		
② 実用化			5	件		
③ 事業化(製品・サービス等の提供)			0	件		
④ 起業(ベンチャー企業等の設立)			2	件		
⑤ 知的財産権の状況	出願	領域全体	国内	8	件	
			外国	4	件	
		うちパイドール適用	国内	7	件	
			外国	3	件	
	登録	領域全体	国内	5	件	
			外国	3	件	
		うちパイドール適用	国内	2	件	
			外国	0	件	
	ライセンス			0	件	
	ライセンス収入		件数	0	件	
金額			0	千円		
⑥ 成果の発信	プレス発表(イベント告知は除く)		1	件		
	成果発信イベントの開催		9	件		
	展示会への出展	国内	29	件		
		外国	2	件		
⑦ 掲載・放映	雑誌掲載(WEB含む)		3	件		
	新聞掲載(WEB含む)		11	件		
	テレビ放映		1	件		
⑧ 外部資金の獲得	成果の展開に関連して (全実施期間)	採択	0	件		
		金額	0	千円		
	研究開発費として (全実施期間)	採択	3	件		
		金額	8,950	千円		
⑨ 論文	論文		113	件		
	うち査読論文		109	件		
	その他著作物(総説、書籍など)		14	件		
⑩ 発表	口頭発表		88	件		
	ポスター発表		51	件		
	招待講演		53	件		
	その他		8	件		
⑪ 受賞			1	件		
⑫ 参加者			225	人		

(終了報告) OPERA 活動実績一覧【幹事機関:信州大学】

領域名: 生理学的データ統合システムの構築による生体埋込型・装着型デバイス開発基盤の創出

① プロトタイプ

No	成果名称	発表等時期	担当機関 (企業・大学等)	概要	備考 (関連する研究開発課題番号等)
1	非公開				研究開発課題2
2	非公開				研究開発課題2
3	酸素濃縮装置(携帯ユニット)プロトタイプ	2019/11/11-12	(株)コガネイ	第29回呼吸ケアリハビリテーション学会 学術集会で展示	研究開発課題3
4	非公開				研究開発課題4
5	非公開				研究開発課題4
6	非公開				研究開発課題7
7	患者レジストリ情報管理システム	2020/10/8	群馬大学、信州大学	患者のレジストリ情報をタブレット等端末で登録管理するシステム	研究開発課題9
8	ウェアラブル発汗計	2020/11/24	(株)スキノス	自社の市販品をベースに、湿度センサ、換気装置等のキーパーツに関わる開発を新たに行い、医療用発汗計の基準を満足するよう設計したウェアラブル発汗計を試作した。	研究開発課題11
9	非公開				研究開発課題10
10	指輪型発汗ウェアラブル発汗計	2022/1/19	(株)スキノス	原理構造を再検討し、目標寸法20mm×15mm×10mmとなる指輪型試作機を完成した。	研究開発課題11

② 実用化

No	成果名称	発表等時期	担当企業等	概要	備考 (課題番号等)
1	非公開				研究開発課題1
2	非公開				研究開発課題1
3	ポリエステルアウトフローグラフト	2019/5/1	株式会社サンメディカル技術研究所	別添	研究開発課題2
4	ポリエステルアウトフローグラフト	2020/7/9	(株)サンメディカル技術研究所	別添	研究開発課題2
5	生理学的データ統合システム	2020/10/8	信州大学	別添	研究開発課題9

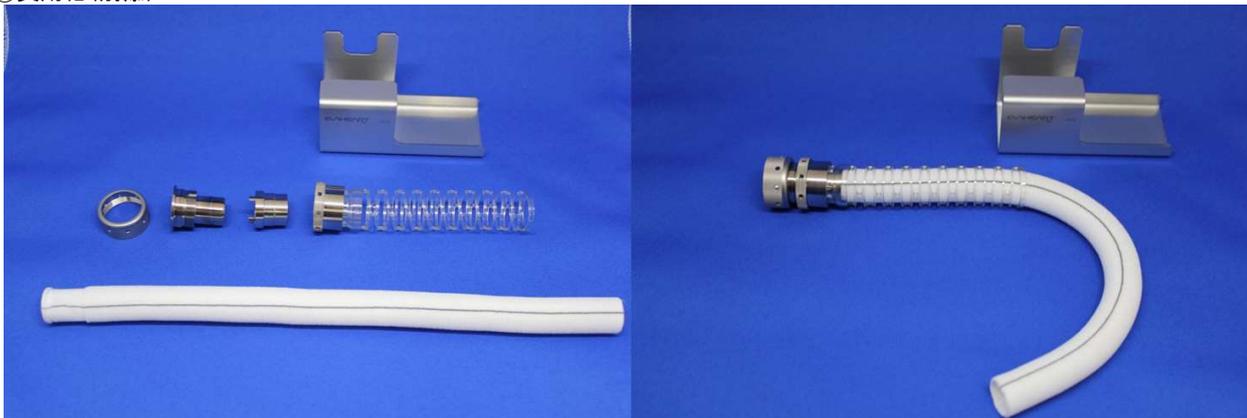
③ 事業化(製品・サービス等の提供)

No	製品・サービス等の名称	発売等時期	担当企業等	概要	備考 (課題番号等)
1					
2					

④ 起業(ベンチャー企業等の設立)

No	法人名称	設立時期	シーズ	概要	備考 (課題番号等)
1	株式会社アルプ再生医療研究所	2020/9/17	信州大学・金沢医科大学 下平滋隆教授	信州大学発ベンチャー企業認定	研究開発課題5
2	SSST株式会社	2020/4/15	信州大学石澤研究室における非侵襲生態測定技術	信州大学発ベンチャー企業認定	研究開発課題4
3					

③実用化(別添)



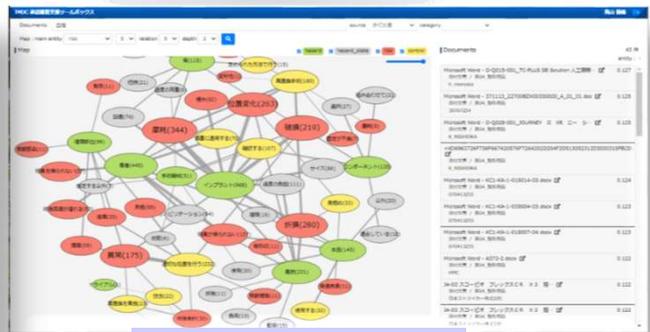
ポリエステルアウトフローグラフト (JANコード : 4562272471149)

実用化(別添) 生理学的データ統合システム

医療情報を安全性評価(ハザード/リスク/リスクコントロール)の観点でAI解析した、生体安全性情報検索システム。



キーワード検索ツールボックス



承認審査支援ツールボックス

(終了報告) OPERA 活動実績一覧【幹事機関:信州大学】

領域名: 生理学的データ統合システムの構築による生体埋込型・装着型デバイス開発基盤の創出

⑤-1 知的財産権(出願) A特許 | Bその他の知的財産権

A 特許

No	知財の名称	出願番号	ハイ・ツール適用	出願人	国内/外国	備考備考 (関連する研究開発課題番号等)
1	非侵襲血糖値測定方法および非侵襲血糖値測定装置	PCT/JP2016/054893	○	石澤広明、児山祥平(信州大学)	外国	研究開発課題4
2	光ファイバセンサ導入編地、及び光ファイバセンサ導入編地の製造方法	特願2017-155062	○	坂口明男、児山祥平、石澤広明(信州大学)	国内	研究開発課題4
3	光ファイバセンサ導入編地、及び光ファイバセンサ導入編地の製造方法	PCT/JP2018/21544	○	信州大学	外国	研究開発課題4
4	胎児心拍数測定方法並びに胎児および母体の同時監視方法	特願2020-030860	○	信州大学 帝人フロンティア(株)	国内	研究開発課題4
5	血小板溶解物を用いた樹状細胞の調製法	PCT出願 PCT/JP2021/040505		金沢医科大学・アルプ再生医療研究所	外国	研究開発課題5
6	クラスター制御培養による樹状細胞の調製法	特願2020-204084		金沢医科大学・アルプ再生医療研究所	国内	研究開発課題5
7	非公開		○		国内	研究開発課題7
8	非公開		○		外国	研究開発課題7
9	ガスセンサ部材及びその製造方法、ガスセンサ、ガス検知方法、並びに、微量ガス検知方法	特願2020-121959	○	信州大学、株式会社寿ホールディングス	国内	研究開発課題7
10	危険認知及び/又は危険予測の評価装置	特願2021-039585	○	信州大学、(株)スキノス	国内	研究開発課題11 ※公開前
11	医療機器、素材等の開発支援システム、方法及びプログラム	特願2020-176514	○	信州大学	国内	研究開発課題9
12	情報収集装置、情報収集端末、情報管理サーバ、情報収集方法、プログラム	特願2020-177630	○	信州大学	国内	研究開発課題9
13						

B その他の知的財産権 (実用新案権、意匠権、回路配置利用権、育成者権など)

No	知財の名称	出願番号	ハイ・ツール適用	出願人	国内/外国	備考
1						
2						

(終了報告) OPERA 活動実績一覧【幹事機関:信州大学】

領域名: 生理学的データ統合システムの構築による生体埋込型・装着型デバイス開発基盤の創出

⑤-2 知的財産権(登録) A特許 | Bその他の知的財産権

A 特許

No	知財の名称	特許番号	ハイ・ドール適用	出願人	国内/外国	備考 (関連する研究開発課題番号等)
1	発明の名称 IFNを用いた非接着培養による樹状細胞の調製方法	特許第6334810号		信州大学	外国	指定国移行、研究開発課題5
2	G-CSFを用いた樹状細胞の調製方法	特許第6343755号		信州大学	国内	研究開発課題5
3	血圧測定装置	特許第6525138号		信州大学	国内	
4	非侵襲血糖値測定方法および非侵襲血糖値測定装置	特許第6544751号		信州大学	国内	
5	Blood pressure estimation method and blood pressure measurement device	US 10,376,160 B2		信州大学	外国	指定国移行
6	Non-invasive blood glucose level measurement method and non-invasive blood glucose level measurement device	US 10,426,386, B2		信州大学	外国	指定国移行
7	医療機器、素材等の開発支援システム、方法及びプログラム	特許第7004350号	○	信州大学	国内	研究開発課題9
8	非公開		○		国内	研究開発課題7

B その他の知的財産権 (実用新案権、意匠権、回路配置利用権、育成者権など)

No	知財の名称	登録番号	ハイ・ドール適用	出願人	国内/外国	備考
1						
2						

(終了報告) OPERA 活動実績一覧【幹事機関:信州大学】

領域:生理学的データ統合システムの構築による生体埋込型・装着型デバイス開発基盤の創出

⑥ 成果の発信

No	発表年月日	発表タイトル、イベント名など	発表機関	主な対応者	発信形式	備考
1	2018/4/14	第5回東北・北海道補助人工心臓研修セミナーにて植込型補助人工心臓EVAHEART機器展示及びハンズオンセミナー開催。仙台 2018年4月14日	北海道循環器病院 先進医療研究所 サンメディカル技術研究所	山崎健二	展示会への出展(国内)	仙台
2	2018/5/12	第10回東京大学補助人工心臓研修コースにて植込型補助人工心臓EVAHEART機器展示及びハンズオンセミナー開催。2018年4月14日。東京大学 2018年5月12日	北海道循環器病院 先進医療研究所 サンメディカル技術研究所	山崎健二	展示会への出展(国内)	東京
3	2018/10/20	第3回九州・沖縄地区補助人工心臓研修コース植込型補助人工心臓EVAHEART機器展示及びハンズオンセミナー開催。九州大学	北海道循環器病院 先進医療研究所 サンメディカル技術研究所	山崎健二	展示会への出展(国内)	福岡
4	2018/11/1-3	第56回日本人工臓器学会学術大会にて機器展示開催。東京	北海道循環器病院 先進医療研究所 サンメディカル技術研究所	山崎健二	展示会への出展(国内)	東京
5	2018/11/1	第12回JACVAS補助人工心臓セミナーにて機器展示・ハンズオンセミナー開催。東京	北海道循環器病院 先進医療研究所 サンメディカル技術研究所	山崎健二	展示会への出展(国内)	東京
6	2019/3/30	第9回Destination Therapy研究会にて機器展示開催。横浜	北海道循環器病院 先進医療研究所 サンメディカル技術研究所	山崎健二	展示会への出展(国内)	神奈川
7	2019/2/1-2	第47回人工心臓と補助循環懇話会学術集會にて機器展示開催。佐賀	北海道循環器病院 先進医療研究所 サンメディカル技術研究所	山崎健二	展示会への出展(国内)	佐賀
8	2020/2/15	第32回代用臓器・再生医学研究会総会 主催@札幌	北海道循環器病院 先進医療研究所	山崎健二	成果発信イベントの開催	
9	2018/4/27-29	第58回日本呼吸器学会学術講演会 併設展示	株式会社コガネイ	大村雄厚(コガネイ) 真島和弘(コガネイ) 星崎心吾(コガネイ)	展示会への出展(国内)	大阪
10	2018/11/9-10	第28回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集會 併設展示	株式会社コガネイ	大村雄厚(コガネイ) 真島和弘(コガネイ) 星崎心吾(コガネイ)	展示会への出展(国内)	千葉
11	2019/3/1	International Symposium of Wearable Systems for the Healthcare Clothing Environment -1st Shinshu OPERA International Symposium poster session	信州大学 長野計器株式会社 東北大学	石澤広明、児山祥平、坂口明男、藤本圭作、金井誠、藤田圭一、小川顕、早瀬敏幸、千野駿、倉沢進太郎、片山杏子、藤原聖也、長谷田祐喜	成果発信イベントの開催	
12	2019/8/29-30	イノベーションジャパン2019-大学見本市&ビジネスマッチング-	信州大学 東北大学 帝人フロンティア(株) 長野計器(株) (株)デサント	児山祥平、千野駿、長谷田祐喜	展示会への出展(国内)	
13	2019/10/16-17	北陸ヤーンフェア2019、繊維製品と光計測を融合させた新たな計測法の開発	信州大学	児山祥平	展示会への出展(国内)	福井県産業会館1号館展示場

14	2019/10/23	第2回OPERAシンポジウム	信州大学 東北大学 帝人フロンティア (株) 長野計器(株) (株)デサント	児山祥平、 千野駿、 長谷田祐喜	成果発信イベント の開催	
15	2019/11/18- 21	COMPAMED2019 国際医療 機器技術・部品展	信州大学 東北大学 帝人フロンティア (株) 長野計器(株) (株)デサント	児山祥平	展示会への出展 (国内)	
16	2018/11/12- 15	COMPAMED 2018, Germany	信州大学 株式会社コガネイ	杉原伸宏(信州 大学)、鳥山香 織(信州大学)、 大村雄厚(コガ ネイ)、真島和 弘(コガネイ)、 星崎心吾(コガ ネイ)	展示会への出展 (外国)	ドイツ
17	2018/10/10	BioJapan 2018/再生医療 JAPAN 2018	金沢医科大学	下平滋隆 加藤友久	展示会への出展 (国内)	
18	2018/11/1	Matching HUB Kanazawa 2018	金沢医科大学	下平滋隆	展示会への出展 (国内)	
19	2018/12/12	平成30年度中部地区医療・ バイオ系シーズ発表会	金沢医科大学	下平滋隆	展示会への出展 (国内)	
20		非公開			プレス発表	
21	2019/10/23	第2回シンポジウム	信州大学、(公 財)医療機器セン ター、(株)テルモ 等	松下大輔(バイ オエレクトロニク スジャパン株式 会社)	成果発信イベント の開催	https://www.shinshu-u.ac.jp/project/shinshu-opera/information/2019/11/2-1.html
22	2020/11/19 ~21	第78回 日本自律神経学会 併設機器展示	(株)スキノス出展	百瀬英哉((株) スキノス)	展示会への出展 (国内)	千葉県
23	2020/12/2~ 4	SPORTEC2020	(株)スキノス出展	百瀬英哉((株) スキノス)	展示会への出展 (国内)	東京都
24	2021/12/1~ 3	SPORTEC2021	(株)スキノス出展	百瀬英哉((株) スキノス)	展示会への出展 (国内)	東京都
25	2022/1/19~ 21	第8回ウェアラブルEXPO	(株)スキノス出展	百瀬英哉((株) スキノス)	展示会への出展 (国内)	東京都
26	2018/9/7	埋込型・装着型デバイス共創 コンソーシアム第1回シンポジ ウム	研究領域全体	濱田州博、齋 藤直人、杉原 伸宏、浅尾高 行、鳥山香織 等	成果発信イベント の開催	長野県
27	2018/8/30,31	JSTフェア2018	研究領域全体	濱田州博、齋 藤直人、杉原 伸宏、浅尾高 行、鳥山香織 等	展示会への出展 (国内)	東京
28	2018/11/12- 16	COMPAMED2018	研究領域全体	齋藤直人、杉 原伸宏、鳥山 香織 等	展示会への出展 (外国)	デュッセルドル フ、ドイツ
29	2019/3/8	実践に基づく医療イノベー ション研究会シンポジウム	領域全体	松山紀里子、 鳥山香織 等	展示会への出展 (国内)	宮城県
30	2019/3/18,19	Medtech Japan2019	領域全体	濱田州博、齋 藤直人、杉原 伸宏、鳥山香 織 等	展示会への出展 (国内)	千葉県
31	2019/10/23	埋込型・装着型デバイス共創 コンソーシアム第2回シンポジ ウム	領域全体	中村宗一郎、 齋藤直人、杉 原伸宏、鳥山 香織 等	成果発信イベント の開催	千葉県
32	2019/8/22	医療機器開発促進に向けた セミナー	領域全体	中村宗一郎、 齋藤直人、杉 原伸宏、鳥山 香織 等	成果発信イベント の開催	長野県
33	2019/4/26- 28	第30回日本医学会総会	領域全体	鳥山香織	展示会への出展 (国内)	愛知県
34	2019/8/29, 30	JSTイノベーションジャパン 2019	領域全体	濱田州博、齋 藤直人、杉原 伸宏、鳥山香 織 等	展示会への出展 (国内)	千葉県
35	2019/9/5	信州大学 大学見本市2019	領域全体	鳥山香織	展示会への出展 (国内)	長野県

36	2020/10/8	埋込型・装着型デバイス共創 コンソーシアム第3回シンポジ ウム	領域全体	濱田州博、齋 藤直人、杉原 伸宏、鳥山香 織 等	成果発信イベ ントの開催	長野県／オン ライン開催
37	2020/10/7, 8	第11回関西ヘルスケア医療 機器開発展	領域全体	西村直之、鳥 山香織	展示会への出展 (国内)	大阪府
38	2020/9/28- 11/30	JSTイノベーションジャパン 2020	領域全体	鳥山香織	展示会への出展 (国内)	オンライン開催
39	2022/3/18	埋込型・装着型デバイス共創 コンソーシアム第4回シンポジ ウム	領域全体	中村宗一郎、 齋藤直人、杉 原伸宏、鳥山 香織 等	成果発信イベ ントの開催	長野県
40	2021/9/17- 3/31	信州大学 大学見本市2021	領域全体	鳥山香織	展示会への出展 (国内)	オンライン開催
41	2021/8/23- 9/17	JSTイノベーションジャパン 2021	領域全体	鳥山香織	展示会への出展 (国内)	オンライン開催

(終了報告) OPERA 活動実績一覧【幹事機関:信州大学】

領域名: 生理学的データ統合システムの構築による生体埋込型・装着型デバイス開発基盤の創出

⑦掲載・放映

No	発表年月日	メディア名 掲載・放映内容の概要	発表機関	主な対応者	形式	備考
1		非公開			新聞掲載(WEB含む)	
2	2018/11/22	北國新聞「医療機器開発に弾み金沢医科大、先端大など連携」生理学的データ統合システムの概要および、産学連携について	信州大学 金沢医科大学 北陸先端科学技術大学院大学	下平滋隆(信州大学・金沢医科大学)	新聞掲載(WEB含む)	研究開発課題5
3	2018/11/23	日本経済新聞「医療機器開発へ知見共有 信大など大学・企業連合 データ集積」生理学的データ統合システム及び産学連携について	信州大学 金沢医科大学 北陸先端科学技術大学院大学	下平滋隆(信州大学・金沢医科大学)	新聞掲載(WEB含む)	研究開発課題5
4		非公開			新聞掲載(WEB含む)	
5	2018/11/22	日刊工業新聞「信州大など、金沢でデバイス共創コンソーシアムの運営会議」金沢開催の研究・コンソーシアム運営会議について	信州大学 金沢医科大学 北陸先端科学技術大学院大学	下平滋隆(信州大学・金沢医科大学)	新聞掲載(WEB含む)	研究開発課題5
6	2018/11/21	日本テレビ「news zero」内地方版ニュース	信州大学 金沢医科大学 北陸先端科学技術大学院大学	下平滋隆(信州大学・金沢医科大学)	テレビ放映	研究開発課題5
7	2020/7/22	北國新聞 概要:北陸唯一の上級臨床培養士 再生医療で重要な人材 金沢医科大の小屋助教	金沢医科大学	下平滋隆(金沢医科大学)	新聞掲載(WEB含む)	研究開発課題5
8	2020/9/9	北國新聞 概要:北陸発再生医療等製品:ネオ抗原を標的としたIFN-樹状細胞を用いた個別化がんワクチン開発	金沢医科大学	下平滋隆(金沢医科大学)	新聞掲載(WEB含む)	研究開発課題5
9	2021/10/7	日水製薬 オリジナル培地、DCO-K. 培地性能	金沢医科大学	下平滋隆(金沢医科大学)	雑誌掲載(WEB含む)	https://cell-culture.nissui-pharm.online/medium/original/
10	2019/8/24	ヒト多能性幹細胞用増殖制御基礎培養液「Xyltech BOF-01」を用いたヒトiPS細胞の新規ウィークエンドフリー培養法の開発	株式会社ブルボン	滝澤 佐季子(ブルボン)	雑誌掲載(WEB含む)	小誌「Medical Science Digest」 2019年9月号特集「オルガノイドによる消化器研究」のIndustry News欄へ寄稿
11	2019/10/31	ヒト多能性幹細胞用増殖制御基礎培養液「Xyltech BOF-01」を用いたヒトiPS細胞の新規ウィークエンドフリー培養法の開発	株式会社ブルボン	滝澤 佐季子(ブルボン)	雑誌掲載(WEB含む)	小誌「バイオクリニカ(Bio Clinica)」 2019年11月臨時増刊号「iPS再生医療の最前線」のNews from industry欄へ寄稿
12	2019/6/1	信濃毎日新聞:産学連携に伴う研究紹介の一環として本研究課題が紹介	信州大学 帝人フロンティア	千野駿(信州大学)、 安光玲(帝人フロンティア)	新聞掲載(WEB含む)	千野駿、 安光玲
13		非公開			新聞掲載(WEB含む)	
14		非公開			新聞掲載(WEB含む)	
15		非公開			新聞掲載(WEB含む)	
16						

(終了報告) OPERA 活動実績一覧【幹事機関:信州大学】

領域名: 生理学的データ統合システムの構築による生体埋込型・装着型デバイス開発基盤の創出

⑧ 外部資金の獲得

No	配分機関	事業・制度名称	実施期間	新規/ 継続	実施期間内 配分総額[千 円]	配分総額 [千円]	採択機関	資金の用途	備考 (関連する研究開発課題 番号等)
1	JSPS	科研費基盤研究 (C)	2019年度～ 2021年度	新規	4,290	4,290	公立諏訪東京 理科大学	研究開発費とし て	研究開発課題6
2	JST	科学研究費補助 金 基盤研究(C)	R3.4-R6.3	新規	4,160	4,160	信州大学	研究開発費とし て	研究開発課題4
3		非公開			500	500		研究開発費とし て	

(終了報告) OPERA 活動実績一覧【幹事機関:信州大学】

領域名: 生理学的データ統合システムの構築による生体埋込型・装着型デバイス開発基盤の創出

⑨ 論文

No	書誌情報 (書式: 著者名、タイトル、掲載誌名(書籍名)、巻、号、ページ、発行年)	発表機関 (参画機関のみ)	形式(査読の有無)	掲載状況	備考 (関連する研究開発課題番号等)
1	Raian G,Tavora-Vieira D,Baumgartner WD,Godey B, Müller J, O'Driscoll M, Skarzynski H, Skarzynski P, Usami SI,Adunka O,Agrawal S,Bruce I,De Bodt M,Caversaccio M,Pilsbury H,Gavila J,Haqen R,haqr A,Kameswaran M,Karltorp E, Kompis M,Kuzovkov V,Iassaletta L,Yonqxin L, Lorens A,Manoi M,Martin J,Mertens G,Mlynski R,Parnd L,Pulibalathingal S,Radeloff A,Raine CH,Raieswaran R,Schmutzhard J,Sprinzl G,Staecker H,Stephan K,Suqarova S,Zernotti M,Zprpwka P,Van de Heyning P. Hearing preservation cochlear implantation in children: The HEARRING Group consensus and practice guide.Cochlear Implants Int. 26:1-13. 2017	信州大学	論文(査読有り)	掲載	研究開発課題1
2	Takahashi M, Arai Y, Sakuma N, Yabuki K, Sano D, Nishimura G, Oridate N, Usami SI. Cochlear volume as a predictive factor for residual-hearing preservation after conventional cochlear implantation. Acta otolaryngol.138(4):345-350.2018	信州大学	論文(査読有り)	掲載	研究開発課題1
3	Moteki H, Nishio SY, Miyagawa M, Tsukada K, Noguchi Y, Usami SI. Feasibility of hearing preservation for residual hearing with longer cochlear implant electrodes.Acta Otolaryngol. 2018;138:1080-1085.	信州大学	論文(査読有り)	掲載	研究開発課題1
4	Moteki H, Fujinaga Y, Goto T, Usami SI. Pneumolabyrinth, intracochlear and vestibular fluid loss after cochlear implantation. Auris Nasus Larynx. 2018;45:1116-1120.	信州大学	論文(査読有り)	掲載	研究開発課題1
5	Takahashi M, Arai Y, Sakuma N, Yabuki K, Sano D, Nishimura G, Oridate N, Usami SI. Cochlear volume as a predictive factor for residual-hearing preservation after conventional cochlear implantation. Acta otolaryngol.2018;138(4):345-350.	信州大学	論文(査読有り)	掲載	研究開発課題1
6	茂木英明. 人工聴覚器の進歩. 医学と薬学. 2018;75:199-205.	信州大学	論文(査読有り)	掲載	研究開発課題1
7	品川潤、岩崎聡、古館佐起子、高橋優宏、岡野光博、加我君孝、宇佐美真一. 両側小耳症・外耳道閉鎖症の術後耳に対してBonebridgeTM埋め込み術を施行した成人の1例. Otology Japan. 2018;28:681-686.	信州大学	論文(査読有り)	掲載	研究開発課題1
8	Iwasa Y, Nishio SY, Sugaya A, Kataoka Y, Kanda Y, Taniguchi M, Nagai K, Naito Y, Ikezono T, Horie R, Sakurai Y, Matsuoka R, Takeda H, Abe S, Kihara C, Ishino T, Morita S, Iwasaki S, Takahashi M, Ito T, Arai Y,Usami SI. OTOF mutation analysis with massively parallel DNA sequencing in 2,265 Japanese sensorineural hearing loss patients. PLoS One. 2019;14(5):e0215932.	信州大学	論文(査読有り)	掲載	研究開発課題1
9	茂木英明. 一側性感音難聴の疫学. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科. 2019;91(3):198-201.	信州大学	論文(査読有り)	掲載	研究開発課題1
10	高橋優宏、岩崎聡、西尾信哉、鬼頭良輔、新田清一、神崎晶、小川郁、宇佐美真一. 一側聾に対する人工内耳の装用効果. Audiology Japan. 2018;61:270-276.	信州大学	論文(査読有り)	掲載	研究開発課題1
11	Yoshimura H, Moteki H, Nishio SY, Miyajima H, Miyagawa M, Usami SI. Genetic testing has the potential to impact hearing preservation following cochlear implantation. Acta Otolaryngol. 2020. Epub ahead of print.	信州大学	論文(査読有り)	掲載	研究開発課題1
12	Usami SI, Nishio SY, Moteki H, Miyagawa M, Yoshimura H. Cochlear Implantation From the Perspective of Genetic Background. Anat Rec. 2020;303(3):563-593.	信州大学	論文(査読有り)	掲載	研究開発課題1
13	Maekawa K, Nishio SY, Abe S, Goto SI, Honkura Y, Iwasaki S, Kanda Y, Kobayashi Y, Oka SI, Okami M, Oshikawa C, Sakuma N, Sano H, Shirakura M, Uehara N, Usami SI. Mutational Spectrum and Clinical Features of Patients with LOXHD1 Variants Identified in an 8074 Hearing Loss Patient Cohort. Genes. 2019;10(10):E735.	信州大学	論文(査読有り)	掲載	研究開発課題1

14	Ideura M, Nishio SY, Moteki H, Takumi Y, Miyagawa M, Sato T, Kobayashi Y, Ohyama K, Oda K, Matsui T, Ito T, Suzumura H, Nagai K, Izumi S, Nisiyama N, Komori M, Kumakawa K, Takeda H, Kishimoto Y, Iwasaki S, Furutate S, Ishikawa K, Fujioka M, Nakanishi H, Nakayama J, Horie R, Ohta Y, Naito Y, Kakudo M, Sakaguchi H, Kataoka Y, Sugawara K, Hato N, Nakagawa T, Tsuchihashi N, Kanda Y, Kihara CH, Tono T, Miyanohara I, Ganaha A, Usami SI. Comprehensive analysis of syndromic hearing loss patients in Japan. <i>Sci Rep.</i> 2019;9(1):11976.	信州大学	論文(査読有り)	掲載	研究開発課題1
15	Iwasa Y, Nishio SY, Sugaya A, Kataoka Y, Kanda Y, Taniguchi M, Nagai K, Naito Y, Ikezono T, Horie R, Sakurai Y, Matsuoka R, Takeda H, Abe S, Kihara C, Ishino T, Morita S, Iwasaki S, Takahashi M, Ito T, Arai Y, Usami SI. OTOF mutation analysis with massively parallel DNA sequencing in 2,265 Japanese sensorineural hearing loss patients. <i>PLoS One.</i> 2019;14(5):e0215932.	信州大学	論文(査読有り)	掲載	研究開発課題1
16	Yokota Y, Moteki H, Nishio SY, Yamaguchi T, Wakui K, Kobayashi Y, Ohyama K, Miyazaki H, Matsuoka R, Abe S, Kumakawa K, Takahashi M, Sakaguchi H, Uehara N, Ishino T, Kosho T, Fukushima Y, Usami SI. Frequency and clinical features of hearing loss caused by STRC deletions. <i>Sci Rep.</i> 2019;9(1):4408.	信州大学	論文(査読有り)	掲載	研究開発課題1
17	Kitano T, Kitajiri SI, Nishio SY, Usami SI. Detailed Clinical Features of Deafness Caused by a Claudin-14 Variant. <i>Int J Mol Sci.</i> 2019;20(18):E4579.	信州大学	論文(査読有り)	掲載	研究開発課題1
18	Sugiyama K, Moteki H, Kitajiri SI, Kitano T, Nishio SY, Yamaguchi T, Wakui K, Abe S, Ozaki A, Motegi R, Matsui H, Teraoka M, Kobayashi Y, Kosho T, Usami SI. Mid-Frequency Hearing Loss Is Characteristic Clinical Feature of OTOA-Associated Hearing Loss. <i>Genes.</i> 2019; 10(9):E715.	信州大学	論文(査読有り)	掲載	研究開発課題1
19	Yasukawa R, Moteki H, Nishio SY, Ishikawa K, Abe S, Honkura Y, Hyogo M, Mihashi R, Ikezono T, Shintani T, Ogasawara N, Shirai K, Yoshihashi H, Ishino T, Otsuki K, Ito T, Sugahara K, Usami SI. The Prevalence and Clinical Characteristics of TECTA-Associated Autosomal Dominant Hearing Loss. <i>Genes.</i> 2019;10(10):E744.	信州大学	論文(査読有り)	掲載	研究開発課題1
20	Shinagawa J, Moteki H, Nishio SY, Ohyama K, Otsuki K, Iwasaki S, Masuda S, Oshikawa C, Ohta Y, Arai Y, Takahashi M, Sakuma N, Abe S, Sakurai Y, Sakaguchi H, Ishino T, Uehara N, Usami SI. Prevalence and clinical features of hearing loss caused by EYA4 variants. <i>Sci Rep.</i> 2020;10(1):3662.	信州大学	論文(査読有り)	掲載	研究開発課題1
21	Oka SI, Day TF, Nishio SY, Moteki H, Miyagawa M, Morita S, Izumi S, Ikezono T, Abe S, Nakayama J, Hyogo M, Okamoto N, Uehara N, Oshikawa C, Kitajiri SI, Usami SI. Clinical Characteristics and In Vitro Analysis of MYO6 Variants Causing Late-Onset Progressive Hearing Loss. <i>Genes.</i> 2020;11(3): E273.	信州大学	論文(査読有り)	掲載	研究開発課題1
22	Shinagawa J, Moteki H, Nishio SY, Ohyama K, Otsuki K, Iwasaki S, Masuda S, Oshikawa C, Ohta Y, Arai Y, Takahashi M, Sakuma N, Abe S, Sakurai Y, Sakaguchi H, Ishino T, Uehara N, Usami SI. Prevalence and clinical features of hearing loss caused by EYA4 variants. <i>Sci Rep.</i> vol. 10(1), pp.3662, 2020	信州大学	論文(査読有り)	掲載	研究開発課題1
23	Usami SI, Nishio SY, Moteki H, Miyagawa M, Yoshimura H. Cochlear Implantation From the Perspective of Genetic Background. <i>Anat Rec (Hoboken).</i> Vol. 303(3), pp.563-593, 2020	信州大学	論文(査読有り)	掲載	研究開発課題1
24	Moteki H, Kitoh R, Usami SI. The availability of an adhesive bone conduction hearing device: a preliminary report of a single-center experience. <i>Acta Otolaryngol.</i> vol.140(4), pp.319-326. 2020	信州大学	論文(査読有り)	掲載	研究開発課題1
25	Oka SI, Day TF, Nishio SY, Moteki H, Miyagawa M, Morita S, Izumi S, Ikezono T, Abe S, Nakayama J, Hyogo M, Okamoto N, uehara N, Oshikawa C, Kitajiri SI, Usami SI. Clinical Characteristics and In Vitro Analysis of MYO6 Variants Causing Late-Onset Progressive Hearing Loss. <i>Genes (Basel).</i> vol.11(3), pp.E273, 2020	信州大学	論文(査読有り)	掲載	研究開発課題1

26	Yoshimura H, Moteki H, Nishio SY, Miyajima H, Miyagawa M, Usami SI. Genetic testing has the potential to impact hearing preservation following cochlear implantation. <i>Acta Otolaryngol.</i> vol.140(6), pp.438-444. 2020	信州大学	論文(査読有り)	掲載	研究開発課題1
27	Van de Heyning P, Atlas M, Baumgartner WD, Caversaccio M, Gavilan J, Godey B, Gstöttner W, Hagen R, Yongxin L, Karltorp E, Kameswaran M, Kuzovkov V, Lassaletta L, Manoj M, Parnes L, Pillsbury H, Raine C, Rajan G, Schmutzhard J, Skarzynski H, Staecker H, Usami SI, Zernotti M. The reliability of hearing implants: report on the type and incidence of cochlear implant failures. <i>Cochlear Implants Int.</i> vol.21(4), pp.228-237. 2020	信州大学	論文(査読有り)	掲載	研究開発課題1
28	Walls WD, Moteki H, Thomas TR, Nishio SY, Yoshimura H, Iwasa Y, Frees KL, Nishimura CJ, Azaiez H, Booth KT, Marini RJ, Kolbe DL, Weaver AM, Schaefer AM, Wang K, Braun TA, Usami SI, Barr-Gillespie PG, Richardson GP, Smith RJ, Casavant TL. A comparative analysis of genetic hearing loss phenotypes in European/American and Japanese populations. <i>Hum Genet.</i> vol.139(10), pp.1315-1323. 2020	信州大学	論文(査読有り)	掲載	研究開発課題1
29	Miyajima H, Moteki H, Day T, Nishio SY, Murata T, Ikezono T, Takeda H, Abe S, Iwasaki S, Takahashi M, Naito Y, Yamazaki H, Kanda Y, Kitajiri S, Usami SI. Novel ACTG1 mutations in patients identified by massively parallel DNA sequencing cause progressive hearing loss. <i>Sci Rep.</i> vol.10(1), pp.7056. 2020	信州大学	論文(査読有り)	掲載	研究開発課題1
30	Yoshimura H, Moteki H, Nishio SY, Usami SI. Electric-acoustic stimulation with longer electrodes for potential deterioration in low-frequency hearing. <i>Acta Otolaryngol.</i> vol.140(8), pp.632-638. 2020	信州大学	論文(査読有り)	掲載	研究開発課題1
31	Mori A, Takeda H, Kobayashi M, Misawa T, Watanabe R, Abe S, Kumakawa K, Nishio SY, Usami SI, Yamasoba T. Successful cochlear implantation in a patient with Epstein syndrome during long-term follow-up. <i>Auris Nasus Larynx.</i> vol.47, pp.905-908. 2020	信州大学	論文(査読有り)	掲載	研究開発課題1
32	Miyake K, Shirai K, Nishiyama N, Kawaguchi S, Ohta Y, Kawano A, Usami SI, Kitano T, Tsukahara K. Cochlear implantation in a patient with a POU4F3 mutation. <i>Clin Case Rep.</i> vol.9(1), pp.293-303. 2020	信州大学	論文(査読有り)	掲載	研究開発課題1
33	宇佐美真一. 人工内耳手術における聴力温存に及ぼす因子. <i>Otol Jpn.</i> vol.30(3), pp.149-158. 2020	信州大学	論文(査読有り)	掲載	研究開発課題1
34	Nishio SY, Tono T, Iwaki T, Moteki H, Suzuki K, Tsushima Y, Kashio A, Akamatsu Y, Sato H, Yaegashi K, Takeda H, Kumagai F, Nakashima T, Matsuda Y, Hato N, Dairoku T, Shiroma M, Kawai R, Usami SI. Development and validation of an iPad-based Japanese language monosyllable speech perception test (iCI2004 monosyllable). <i>Acta Otolaryngol.</i> 2021;141(3):267-272.	信州大学	論文(査読有り)	掲載	研究開発課題1
35	Yoshimura H, Nishio SY, Usami SI. Milestones toward cochlear gene therapy for patients with hereditary hearing loss. <i>Laryngoscope Investig Otolaryngol.</i> 2021;6(5):958-967.	信州大学	論文(査読有り)	掲載	研究開発課題1
36	Hiramatsu K, Nishio SY, Kitajiri SI, Kitano T, Moteki H, Usami SI. On Behalf Of The Deafness Gene Study Consortium. Prevalence and Clinical Characteristics of Hearing Loss Caused by <i>MYH14</i> Variants. <i>Genes (Basel).</i> 2021;12(10):1623.	信州大学	論文(査読有り)	掲載	研究開発課題1
37	Usami SI, Nishio SY. The genetic etiology of hearing loss in Japan revealed by the social health insurance-based genetic testing of 10K patients. <i>Hum Genet.</i> 2022;141(3-4):665-681.	信州大学	論文(査読有り)	掲載	研究開発課題1

38	Iwasa YI, Nishio SY, Yoshimura H, Sugaya A, Kataoka Y, Maeda Y, Kanda Y, Nagai K, Naito Y, Yamazaki H, Ikezono T, Matsuda H, Nakai M, Tona R, Sakurai Y, Motegi R, Takeda H, Kobayashi M, Kihara C, Ishino T, Morita SY, Iwasaki S, Takahashi M, Furutate S, Oka SI, Kubota T, Arai Y, Kobayashi Y, Kikuchi D, Shintani T, Ogasawara N, Honkura Y, Izumi S, Hyogo M, Ninoyu Y, Suematsu M, Nakayama J, Tsuchihashi N, Okami M, Sakata H, Yoshihashi H, Kobayashi T, Kumakawa K, Yoshida T, Esaki T, Usami SI. Detailed clinical features and genotype-phenotype correlation in an <i>OTOF</i> -related hearing loss cohort in Japan. Hum Genet. 2022;141(3-4):865-875.	信州大学	論文(査読有り)	掲載	研究開発課題1
39	Nishio SY, Usami SI. Prevalence and clinical features of autosomal dominant and recessive <i>TMC1</i> -associated hearing loss. Hum Genet. 2022;141(3-4):929-937.	信州大学	論文(査読有り)	掲載	研究開発課題1
40	Yoshimura H, Takahashi M, Iwasaki S, Shinagawa J, Takashimizu I, Nagai F, Yotsuyanagi T, Usami SI. Vibrant soundbridge implantation prior to auricular reconstruction with unilateral microtia-atresia. Clin Case Rep. 2021;9(8):e04408.	信州大学	論文(査読有り)	掲載	研究開発課題1
41	Tsukada K, Usami SI. Vestibular Preservation After Cochlear Implantation Using the Round Window Approach. Front Neurol. 2021;12:656592.	信州大学	論文(査読有り)	掲載	研究開発課題1
42	宇佐美真一. 難聴の個別化医療を目指して. 日本耳鼻咽喉科学会会報. 2021;24:135-147.	信州大学	論文(査読有り)	掲載	研究開発課題1
43	宇佐美真一. 新生児聴覚スクリーニング 補聴器と人工内耳治療. 周産期医学. 2021;51(2):221-224.	信州大学	論文(査読有り)	掲載	研究開発課題1
44	吉村豪兼、西尾信哉、宇佐美真一. 遺伝性難聴と遺伝子治療の現状. 医学のあゆみ. 2021;276(7):703-708.	信州大学	論文(査読有り)	掲載	研究開発課題1
45	宇佐美真一. 次世代シーケンサー時代の難聴遺伝子診断と臨床応用. Otol Jpn. 2021;31(2):115-115.	信州大学	論文(査読有り)	掲載	研究開発課題1
46	Nishio SY, Moteki H, Miyagawa M, Yamasoba T, Kashio A, Iwasaki S, Takahashi M, Naito Y, Fujiwara K, Sugaya A, Takahashi H, Kitaoka K, Usami SI. Etiology of hearing loss affects auditory skill development and vocabulary development in pediatric cochlear implantation cases. Acta Otolaryngol. 2022 online ahead of print.	信州大学	論文(査読有り)	掲載	研究開発課題1
47	Usami SI, Isaka Y, Miyagawa M, Nishio SY. Variants in <i>CDH23</i> cause a broad spectrum of hearing loss: from non-syndromic to syndromic hearing loss as well as from congenital to age-related hearing loss. Hum Genet. 2022;141(3-4):903-914.	信州大学	論文(査読有り)	掲載	研究開発課題1
48	山崎健二、「人工心臓—最近の話題」、人工臓器第46巻 No.2, S-6, 2017	北海道循環器病院 先進医療研究所	その他著作物(総説、 書籍など)	掲載	研究開発課題2
49	山崎健二、人工心臓:最近の話題とEVAHEARTの進歩、人工臓器 47(1): 13-17, 2018、	北海道循環器病院 先進医療研究所	その他著作物(総説、 書籍など)	掲載	研究開発課題2
50	ICHIHARA Yuki, NISHINAKA Tomohiro, KOMAGAMINE Masahide, YAMADA Yukiko, YAMAZAKI Kenji. Preservation of von Willebrand factor multimers and function in patients with an EVAHEART centrifugal-type, continuous-flow left ventricular assist device. The Journal of heart and lung transplantation, 2017, 36, 814-817	北海道循環器病院	論文(査読有り)	掲載	研究開発課題2
51	IIZUKA Kei, NISHINAKA Tomohiro, TAKEWA Yoshiaki, YAMAZAKI Kenji, TATSUMI Eisuke. The influence of pump rotation speed on hemodynamics and myocardial oxygen metabolism in left ventricular assist device support with aortic valve regurgitation. Journal of artificial organs. Epub ahead of print. 2017, 20, 194-199	先進医療研究所	論文(査読有り)	掲載	研究開発課題2
52	山崎健二、植込み型補助人工心臓の適応とテクニック、心臓・大動脈外科手術 第1版、 323-27, 2018	先進医療研究所	その他著作物(総説、 書籍など)	掲載	研究開発課題2
53	Motomura, Tadashi; Tuzun, Egemen; Yamazaki, Kenji; Tatsumi, Eisuke; Benkowski, Robert; Yamazaki, Shunichi. Preclinical Evaluation of the EVAHEART 2 Centrifugal Left Ventricular Assist Device in Bovines. ASAIO Journal Online: August 16, 2018 - doi: 10.1097/MAT.0000000000000869.	北海道循環器病院 先進医療研究所	論文(査読有り)	掲載	研究開発課題2

54	Kitano T, Iwasaki K. Long-Term Durability Test for the Left Ventricular Assist System EVAHEART under the Physiologic Pulsatile Load. ASAIO J. 2018 Mar/Apr;64(2):168-174.	株式会社サンメディカル 技術研究所	論文(査読有り)	掲載	研究開発課題2
55	Iizuka K, Nishinaka T, Naito N, Akiyama D, Takewa Y, Yamazaki K, Tatsumi E. Left heart pressures can be the key to know the limitation of left ventricular assist device support against progression of aortic insufficiency. J Artif Organs. 2018 Feb 20. doi: 10.1007 (.)	北海道循環器病院 先進医療研究所	論文(査読有り)	掲載	研究開発課題2
56	山崎健二. 総説-植込型VADとは、植込型VADのデバイス概説 EVAHEART、必携 在宅VAD管理、pp.19-22, 2019	北海道循環器先進医療研究所	その他著作物(総説、書籍など)	掲載	研究開発課題2
57	山崎健二、本村禎. 補助人工心臓EVAHEART植込み手術. 心臓血管外科手術エクセレンス、pp.206-210, 2020	北海道循環器先進医療研究所	その他著作物(総説、書籍など)	掲載	研究開発課題2
58	Zayat R., Moza A., Grottko O., Grzanna T., Fechter T., Motomura T., Schmidt-Mewes C., Breuer T., Autschbach R., Rossaint R., Goetzenich A., Bleilevens C. In vitro comparison of the hemocompatibility of two centrifugal left ventricular assist devices. J Thorac Cardiovascular Surg. vol 157. 591-599. 2019	ドイツアーヘン大学	論文(査読有り)	掲載	研究開発課題2
59	May-Newman K, Montes R, Campos J, Marquez-Maya N, Vu V, Zebrowski E, Motomura T, Benkowski R. Reducing regional flow stasis and improving intraventricular hemodynamics with a tipless inflow cannula design: An in vitro flow visualization study using the EVAHEART LVAD. Artif Organ vol 30. doi:10.1111/aor.13477. 2019	米国サンディエゴ大学	論文(査読有り)	掲載	研究開発課題2
60	山崎健二、胡盛寿、董念国、陈良万、本村 禎、Mark Slaughter, 小野 稔、齋木佳克、戸田宏一、齋藤 聡、立石 実、岩崎清隆、梅津光生. “国産植込型補助人工心臓EVAHEARTの海外展開.” 第48回人工心臓と補助循環懇話会要旨集p83, 2020	北海道循環器病院 先進医療研究所	論文(査読無し)	掲載	研究開発課題2
61	山崎健二. “植込型VADの要求仕様:臨床医の立場から.” 第48回人工心臓と補助循環懇話会要旨集p97, 2020	北海道循環器病院 先進医療研究所	その他著作物(総説、書籍など)	掲載	研究開発課題2
62	山崎健二、胡盛寿、董念国、陈良万、本村 禎、Mark Slaughter, 小野 稔、齋木佳克、戸田宏一、齋藤 聡、立石 実、岩崎清隆、梅津光生. “国産植込型補助人工心臓EVAHEARTの海外展開.” 第32回代用臓器・再生医学研究会総会/日本バイオマテリアル学会北海道ブロック第4回研究会 要旨集 p10, 2020	北海道循環器病院 先進医療研究所	論文(査読無し)	掲載	研究開発課題2
63	山崎健二 他(共同執筆) 重症心不全に対する植込み型補助人工心臓治療ガイドライン(日本循環器学会/日本胸部外科学会/日本血管外科学会/日本心臓血管外科学会合同ガイドライン)2021年日本循環器学会ガイドラインP1-65,2021	北海道循環器病院 先進医療研究所	論文(査読有り)	掲載	研究開発課題2
64	川内翔平、藤本圭作, “小型軽量化を目指し開発した携帯型酸素濃縮器”日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌. 2021. vol29. no3. p 89-95.	信州大学	論文(査読有り)	掲載	研究開発課題3
65	Shouhei Koyama, Hiroaki Ishizawa, Satoshi Hosoya, Takashi Kawamura, Shun Chino, Stress Loading Detection Method Using the FBG sensor for Smart Textile, J. Fiber Sci. Technol., 73(11), 276-283(2017)	信州大学	論文(査読有り)	掲載	研究開発課題4
66	Shouhei Koyama, Akio Sakaguchi, Hiroaki Ishizawa, Kurumi Yasue, Hiroki Oshiro, Hirokazu Kimura, Vital sign measurement using covered FBG sensor embedded into knitted fabric for smart textile, J. Fiber Sci. Technol., 73(11), 300-308(2017)	信州大学	論文(査読有り)	掲載	研究開発課題4
67	Shintaro Kurasawa, Shouhei Koyama, Hiroaki Ishizawa, Keisaku Fujimoto, Shun Chino, Verification of Non-Invasive Blood Glucose Measurement Method Based on Pulse Wave Signal Detected by FBG Sensor System, MDPI-Sensors, 2017, 17, 2702, doi:10.3390/s17122702	信州大学	論文(査読有り)	掲載	研究開発課題4

68	Gaoyang Li, Xiaorui Song, Aike Qiao, Makoto Ohta, Research on Arterial Stiffness in Type 2 Diabetic Patients Based on Pulse Waveform Characteristics, Computer Modeling in Engineering & Sciences, 117(2), 143-155, doi:10.31614/cmcs.2018.04100, 2018.	東北大学	論文(査読有り)	掲載	研究開発課題4
69	Ken Ogawa, Shouhei Koyama, Yuuki Haseda, Keiichi Fujita, Hiroaki Ishizawa, Keisaku Fujimoto, Wireless, Portable Fiber Bragg Grating Interrogation System Employing Optical Edge Filter, MDPI-Sensors, 19(14), 3222, doi:10.3390/s19143222, 2019.	信州大学、 長野計器(株)	論文(査読有り)	掲載	研究開発課題4
70	Shouhei Koyama and Hiroaki Ishizawa, Vital Sign Measurement Using FBG Sensor For New Wearable Sensor Development, Fiber Optic Sensing - Principle, Measurement and Applications, IntechOpen, pp. 1-16, DOI: http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.84186	信州大学	その他著作物(総説、 書籍など)	掲載	研究開発課題4
71	Shouhei Koyama, Toshiyuki Hayase, Suguru Miyauchi, Atsushi Shirai, Shun Chino, Yuuki Haseda, Hiroaki Ishizawa; Influence on Measurement Signal by Pressure and Viscosity Changes of Fluid and Installation Condition of FBG Sensor Using Blood Flow Simulation Model; IEEE Sensors Journal; vol.19, No.24, 11946-11954,	信州大学、東北大学	論文(査読有り)	掲載	研究開発課題4
72	Yuuki Haseda, Julien Bonafacino, Hwa-Yaw Tam, Shun Chino, Shouhei Koyama and Hiroaki Ishizawa; Measurement of Pulse Wave Signals and Blood Pressure by a Plastic Optical Fiber FBG Sensor; MDPI-Sensors; vol.19, No.23, 5088,	信州大学	論文(査読有り)	掲載	研究開発課題4
73	Kyoko Katayama, Shun Chino, Shintaro Kurasawa, Shouhei Koyama, Hiroaki Ishizawa, Keisaku Fujimoto; Classification of Pulse Wave Signal Measured by FBG Sensor for Vascular Age and Arteriosclerosis Estimation; IEEE Sensors Journal; vol.20, No.5, 2485-2491,	信州大学	論文(査読有り)	掲載	研究開発課題4
74	Kyoko Katayama, Shun Chino, Shouhei Koyama, Hiroaki Ishizawa, Keisaku Fujimoto; Verification of Blood Pressure Monitoring System Using Optical Fiber Sensor -Tracing Sudden Blood Pressure Changes-; Journal of Fiber Science and Technology; vol.76, No.2, 79-87,	信州大学	論文(査読有り)	掲載	研究開発課題4
75	Shintaro Kurasawa, Hiroaki Ishizawa, Keisaku Fujimoto, Shun Chino, Shouhei Koyama; Development of Smart Textiles for Self-Monitoring Blood Glucose by Using Optical Fiber Sensor; Journal of Fiber Science and Technology; vol.76, No.3, 104-112,	信州大学	論文(査読有り)	掲載	研究開発課題4
76	千野駿, 石澤広明, 児山祥平, 藤本圭作, 倉沢進太郎, 片山杏子; FBGセンサを用いた血圧予測における脈波パターンの影響; 計測自動制御学会論文集; 4月号掲載予定.	信州大学	論文(査読有り)	掲載	研究開発課題4
77	Shouhei Koyama, Hiroaki Ishizawa; InTech; Fiber Optic Sensing -Principle, Measurement and Applications-; Vital Sign Measurement Using FBG Sensor for New Wearable Sensor Development; Chapter 4, pp.1-16.	信州大学	その他著作物(総説、 書籍など)	掲載	研究開発課題4
78	児山祥平; 株式会社技術情報協会; ストレス・疲労のセンシングとその評価技術; FBGセンサ信号のポアンカレプロット解析によるストレス計測; 第11章, 第5節; pp.398-403.	信州大学	その他著作物(総説、 書籍など)	掲載	研究開発課題4
79	宮原大地, GUNAWARDENA DINUSHA SERANDI, TAM HWA-YAW, 宮内優, 早瀬敏幸, Arsen K Melikov, 坂口明男, 児山祥平, 石澤広明, 鳥山香織, 高寺政行; 繊維学会誌; 特集:ヘルスケア衣環境のためのウェアラブルシステム; vol.75, No.12; pp.620-650.	信州大学	その他著作物(総説、 書籍など)	掲載	研究開発課題4
80	K. Katayama, S. Chino, S. Kurasawa, S. Koyama, H. Ishizawa, K. Fujimoto. Classification of Pulse Wave Signal Measured by FBG Sensor for Vascular Age and Arteriosclerosis Estimation. IEEE Sensors Journal. vol.20, Issue.5, 2485-2491. 2020.	信州大学	論文(査読有り)	掲載	研究開発課題4
81	K. Katayama, S.Chino, S. Koyama, H. Ishizawa, K. Fujimoto. Verification of Blood Pressure Monitoring System Using Optical Fiber Sensor -Tracing Sudden Blood Pressure Changes-. J. Fib. Sci. Tech. vol.76, No.2, pp. 79-87. 2020.	信州大学	論文(査読有り)	掲載	研究開発課題4

82	S. Kurasawa, H. Ishizawa, K. Fujimoto, S. Chino, S. Koyama. Development of Smart Textiles for Self-Monitoring Blood Glucose by Using Optical Fiber Sensor. J. Fib. Sci. Tech. vol.76, No.3, pp. 104-112. 2020.	信州大学	論文(査読有り)	掲載	研究開発課題4
83	千野駿, 石澤広明, 児山祥平, 藤本圭作, 倉沢進太郎, 片山杏子. FBGセンサを用いた血圧予測における脈波パターンの影響.計測自動制御学会論文集.第56巻, 4号, pp. 189-197. 2020.	信州大学	論文(査読有り)	掲載	研究開発課題4
84	S. Koyama, A. Fujimoto, Y. Yasuda, Y. Satou. Verification of the Propagation Range of Respiratory Strain Using Signal Waveform Measured by FBG Sensors. MDPI-Sensors. vol.20, Issue.24, 7076. 2020.	信州大学	論文(査読有り)	掲載	研究開発課題4
85	Gaoyang Li, Haoran Wang, Mingzi Zhang, Simon Tupin, Aike Qiao, Youjun Liu, Makoto Ohta & Hitomi Anzai Prediction of 3D Cardiovascular hemodynamics before and after coronary artery bypass surgery via deep learning [Communications biology, January 22 2021	東北大学	論文(査読有り)	掲載	研究開発課題4
86	Haoran Wang, Hitomi Anzai, Youjun Liu, Aike Qiao, Jinsheng Xie, and Makoto Ohta A hemodynamics-based evaluation of different types of coronary artery bypass graft applying to coronary artery aneurysms [Complexity Problems Handled by Advanced Computer Simulation Technology in Smart Cities 2020]	東北大学	論文(査読有り)	掲載	研究開発課題4
87	Haoran Wang, Hitomi Anzai, Youjun Liu, Aike Qiao, Jinsheng Xie, and Makoto Ohta Hemodynamic-Based Evaluation on Thrombosis Risk of Fusiform Coronary Artery Aneurysms Using Computational Fluid Dynamic Simulation Method [Complexity 2020 (2020)	東北大学	論文(査読有り)	掲載	研究開発課題4
88	長谷田祐喜, 増子勝, 藤本圭作, 児山祥平, 石澤広明. FBG センサシステムによる脈波に基づいた非侵襲血糖値計測の検証, 計測自動制御学会論文集.第57巻, 7号, pp. 314-323. 2021.	信州大学	論文(査読有り)	掲載	研究開発課題4
89	Kazuyoshi Jin, Ko Kitamura, Shunji Mugikura, Naoko Mori, Makoto Ohta, Hitomi Anzai EVALUATION OF NORMALIZATION METHODS IN A CEREBRAL ARTERY ATLAS FOR AUTOMATIC LABELING [International Mechanical Engineering Congress and Exposition, IMECE2021-71097, 2021, 71097	東北大学	論文(査読有り)	掲載	研究開発課題4
90	Koya T, Date I, Kawaguchi H, Watanabe A, Sakamoto T, Togi M, Kato T Jr, Yoshida K, Kojima S, Yanagisawa R, Koido S, Sugiyama H, Shimodaira S. Dendritic Cells Pre-Pulsed With Wilms' Tumor 1 in Optimized Culture for Cancer Vaccination. Pharmaceutics, 12, 305, doi: 10.3390/pharmaceutics12040305, 2020.	金沢医科大学 信州大学	論文(査読有り)	掲載	研究開発課題5
91	Watanabe A, Togi M, Koya T, Taniguchi M, Sakamoto T, Iwabuchi K, Kato T Jr, Shimodaira S. Genes Cells. 2021 Mar 4. doi: 10.1111/gtc.12844.	金沢医科大学	論文(査読有り)	掲載	研究開発課題5
92	Konno S, Yanagisawa R, Motoki N, Shimodaira S. Predictive factors of poor blood collecting flow during leukocyte apheresis for cellular therapy. Ther Apher Dial. 2021 Feb 1. doi: 10.1111/1744-9987.13631.	信州大学、金沢医科大学	論文(査読有り)	掲載	研究開発課題5
93	Date I, Koya T, Sakamoto T, Togi M, Kawaguchi H, Watanabe A, Kato T Jr, Shimodaira S. Interferon- α -Induced Dendritic Cells Generated with Human Platelet Lysate Exhibit Elevated Antigen Presenting Ability to Cytotoxic T Lymphocytes. Vaccines (Basel). 2020 Dec 24;9(1):E10. doi: 10.3390/vaccines9010010.	金沢医科大学	論文(査読有り)	掲載	研究開発課題5
94	Matsumura K, Rajan R, Oxidized Polysaccharides as Green and Sustainable Biomaterials. Current Organic Chemistry. 2021, Apr 28;25(13):1483-1496. DOI : 10.2174/1385272825666210428140052	北陸先端科学技術大学院大学	論文(査読有り)	掲載	研究開発課題5

95	Kawaguchi H, Sakamoto T, Koya T, Togi M, Date I, Watanabe A, Yoshida K, Kato T, Nakamura Y, Ishigaki Y, Shimodaira S. Quality Verification with a Cluster-Controlled Manufacturing System to Generate Monocyte-Derived Dendritic Cells. Vaccines (Basel). 2021 May 20;9(5):533. doi: 10.3390/vaccines9050533	金沢医科大学	論文(査読有り)	掲載	研究開発課題5
96	Hyon W, Shibata S, Ozaki E, Fujimura M, Hyon SH, Matsumura K. Elucidating the degradation mechanism of a self-degradable dextran-based medical adhesive. Carbohydr. Polym. 2022, 278, 118949. doi:10.1016/j.carbpol.2021.118949	北陸先端科学技術大学院大学	論文(査読有り)	掲載	研究開発課題5
97	Fuku A, Taki Y, Nakamura Y, Kitajima H, Takaki T, Koya T, Tanida I, Nozaki K, Sunami H, Hirata H, Tachi Y, Masauji T, Yamamoto N, Ishigaki Y, Shimodaira S, Shimizu Y, Ichiseki T, Kaneuji A, Osawa S, Kawahara N. Evaluation of the Usefulness of Human Adipose-Derived Stem Cell Spheroids Formed Using SphereRing® and the Lethal Damage Sensitivity to Synovial Fluid In Vitro. Cells. 2022 Jan 20;11(3):337. doi: 10.3390/cells11030337.	金沢医科大学	論文(査読有り)	掲載	研究開発課題5
98	Water-selective adsorption sites on detonation nanodiamonds E.Z. Piña-Salazar, R. Kukobato, R. Futamura, T. Hayashi, T. Sakai, E. Osawa, K. Kaneko Carbon, (2018) 139, 853-860. doi.org/10.1016/j.carbon.2018.07.036	信州大学	論文(査読有り)	掲載	研究開発課題6
99	Electrical conductivity changes of water-adsorbed nanodiamonds with thermal treatment, E.-Z. Pina-Salazara, K. Sagisaka, Y. Hattori, T. Sakai, R. Futamura, E. Osawa, K. Kaneko,* Chem. Phys.Lett.: X 2 (2019) 100018 doi.org/10.1016/j.cpletx.2019.100018	信州大学	論文(査読有り)	掲載	研究開発課題6
100	Unusual hygroscopic nature of nanodiamonds in comparison with well-known porous materials E.Z. Piña-Salazar, T. Sakai, E. Osawa, R. Futamura, K. Kaneko J. Colloid, Interface Sci. (2019) 549, 133-139. https://doi.org/10.1016/j.jcis.2019.04.053	信州大学	論文(査読有り)	掲載	研究開発課題6
101	Thermally stable near UV-light transparent and conducting SWCNT/glass flexible films R. Kukobat, Y. Kamijyou, D. Stevic, A. Furuse, T. Hayashi, T. Sakai, A. V. Neimark, K. Kaneko, Carbon, (2019) 152, 7-15. https://doi.org/10.1016/j.carbon.2019.04.053	信州大学 ニュージャージー州立大	論文(査読有り)	掲載	研究開発課題6
102	Y. Kamijyou, D. Stevic, R. Kukobat, K. Urita, N. Chotimah, Y. Hattori, R. Futamura, F. Vallejos-Burgos, I. Moriguchi, S. Utsumi, T. Sakai, K. Kaneko, "Mesoscopic cage-like structured single-wall carbon nanotube cryogels" Micropor. Mesopor. Mat., vol.293, 109814, 2020.	信州大学, 公立諏訪東京理科大学	論文(査読有り)	掲載	研究開発課題6
103	Y. Kamijou, R. Kukobat, T. Sakai, K. Kaneko, Nanopore Structure Analysis of Single Wall Carbon Nanotube Xerogels and Cryogels, Adsorption, 27, 673-681, 2021.	信州大学	論文(査読有り)	掲載	研究開発課題6
104	E. Z. Piña-Salazar, K. Sagisaka, T. Hayashi, Y. Hattori, T. Sakai, E. Osawa, K. Kaneko, Pore-Mouth Structure of Highly Agglomerated Detonation Nanodiamonds, Nanomaterials, 11, 2772, 2021.	信州大学	論文(査読有り)	掲載	研究開発課題6
105	非公開		論文(査読有り)	掲載	
106	非公開		論文(査読有り)	掲載	
107	非公開		論文(査読有り)	掲載	
108	非公開		論文(査読有り)	掲載	
109	非公開		論文(査読有り)	掲載	
110	非公開		論文(査読有り)	掲載	
111	非公開		その他著作物(総説、書籍など)	掲載	
112	非公開		論文(査読有り)	掲載	
113	非公開		論文(査読有り)	掲載	
114	非公開		論文(査読有り)	掲載	
115	非公開		論文(査読有り)	掲載	
116	非公開		論文(査読有り)	掲載	
117	非公開		論文(査読有り)	掲載	
118	非公開		論文(査読有り)	掲載	
119	非公開		論文(査読有り)	掲載	
120	非公開		論文(査読有り)	掲載	
121	非公開		論文(査読有り)	掲載	
122	非公開		論文(査読有り)	掲載	

123	非公開		その他著作物(総説、書籍など)	掲載	
124	非公開		その他著作物(総説、書籍など)	掲載	
125	非公開		その他著作物(総説、書籍など)	掲載	
126	佐賀里昭, 小林正義, 岩波潤, 百瀬英哉, 大橋俊夫:自動車運転中の手掌部発汗量と前頭前野の脳血流動態. 発汗学28(1)2-4, 2021	信州大学	論文(査読無し)	掲載	研究開発課題11
127	小林正義, 岩波潤, 佐賀里昭, 百瀬英哉, 大橋俊夫:自動車運転認知行動評価装置による模擬運転テストの妥当性—市販のドライブシミュレータとの応答比較. 発汗学28(1)5-7,2021	信州大学	論文(査読無し)	掲載	研究開発課題11

(終了報告) OPERA 活動実績一覧【幹事機関:信州大学】

領域 生理学的データ統合システムの構築による生体埋込型・装着型デバイス開発基盤の創出

⑩ 発表

No	発表者	タイトル	学会名等	場所	年月日	発表機関 (参画機関のみ)	発表形式	備考 (関連する研究 開発課題番号 等)
1		非公開					口頭発表	研究開発課題1
2		非公開					口頭発表	研究開発課題1
3		非公開					口頭発表	研究開発課題1
4		非公開					口頭発表	研究開発課題1
5		非公開					口頭発表	研究開発課題1
6		非公開					その他	研究開発課題1
7		非公開					その他	研究開発課題1
8		非公開					その他	研究開発課題1
9		非公開					口頭発表	研究開発課題1
10		非公開					口頭発表	研究開発課題1
11		非公開					口頭発表	研究開発課題1
12		非公開					口頭発表	研究開発課題1
13		非公開					招待講演	研究開発課題1
14		非公開					招待講演	研究開発課題1
15		非公開					招待講演	研究開発課題1
16		非公開					招待講演	研究開発課題1
17		非公開					招待講演	研究開発課題1
18		非公開					招待講演	研究開発課題1
19		非公開					招待講演	研究開発課題1
20		非公開					招待講演	研究開発課題1
21		非公開					招待講演	研究開発課題1
22		非公開					口頭発表	研究開発課題1
23		非公開					口頭発表	研究開発課題1
24		非公開					口頭発表	研究開発課題1
25		非公開					口頭発表	研究開発課題1
26		非公開					口頭発表	研究開発課題1
27		非公開					口頭発表	研究開発課題1
28		非公開					招待講演	研究開発課題1
29		非公開					口頭発表	研究開発課題1
30		非公開					口頭発表	研究開発課題1
31		非公開					口頭発表	研究開発課題1
32		非公開					口頭発表	研究開発課題1
33		非公開					口頭発表	研究開発課題1
34		非公開					ポスター発表	研究開発課題1
35		非公開					ポスター発表	研究開発課題1
36		非公開					ポスター発表	研究開発課題1
37		非公開					ポスター発表	研究開発課題1

38		非公開					口頭発表	研究開発課題1
39		非公開					口頭発表	研究開発課題1
40		非公開					口頭発表	研究開発課題1
41		非公開					口頭発表	研究開発課題1
42		非公開					ポスター発表	研究開発課題1
43		非公開					口頭発表	研究開発課題1
44		非公開					口頭発表	研究開発課題1
45		非公開					ポスター発表	研究開発課題1
46	山崎健二	人工心臓－最近の話題	第55回日本人工心臓器学会	法政大学市谷キャンパス	2017/9/3	北海道循環器病院 先進医療研究所	招待講演	研究開発課題2
47	山崎健二、本村 禎、岩崎清隆	EVAHEART 2 承認とチップレスカニューラ：今後の展開	第46回人工心臓と補助循環懇話会	熱海後楽園ホテル	2018/2/9	北海道循環器病院 先進医療研究所、EVI 早稲田大学	口頭発表	研究開発課題2
48	山崎俊一	合併症が無く長期駆動安定な植込型補助人工心臓の研究開発	埋込型・装着型デバイス共創コンソーシアム 第1回シンポジウム	まつもと市民芸術館	2018/9/7	株式会社サンメディカル 技術研究所	口頭発表	研究開発課題2
49	山崎健二	パネルディスカッション 心不全の外科治療 up-to-date. 「植込型補助人工心臓EVAHEART」	第118回日本外科学会定期的学術集会	東京国際フォーラム	2018/4/7	北海道循環器病院 先進医療研究所	招待講演	研究開発課題2
50	山崎健二	「植込型補助人工心臓EVAHEART」	第5回東北・北海道補助人工心臓研修セミナー	仙台	2018/4/14	北海道循環器病院 先進医療研究所	招待講演	研究開発課題2
51	山崎健二	「植込型補助人工心臓EVAHEART」	第10回東京大学補助人工心臓研修コース	東京大学	2018/5/12	北海道循環器病院 先進医療研究所	招待講演	研究開発課題2
52	山崎健二	特別講演「植込型補助人工心臓EVAHEARTの開発・臨床と近未来」	第5回鳥取心臓血管外科・胸部外科フォーラム	鳥取大学	2018/6/8	北海道循環器病院 先進医療研究所	招待講演	研究開発課題2
53	山崎健二	医療レギュラトリーサイエンスの新展開、「EVAHEART 2 承認、チップレスカニューラ薬事申請、ならびに中国・米国治験の展開について」	第57回日本生体医学学会大会、シンポジウム	札幌コンベンションセンター	2018/6/19	北海道循環器病院 先進医療研究所	招待講演	研究開発課題2
54	山崎健二	Invited lecture, “low-shear-rate, highly pulsed centrifugal ventricular assist device: EVAHEART”	China Heart Congress 2018.	Beijing, China.	2018/8/4	北海道循環器病院 先進医療研究所	招待講演	研究開発課題2
55	山崎健二	「ここまで来た最新心臓血管外科治療：植込型補助人工心臓治療」	東京女子医科大学シンポジウム	東京女子医大	2018/9/29	北海道循環器病院 先進医療研究所	招待講演	研究開発課題2
56	山崎健二	特別講演「国産植込型補助人工心臓EVAHEARTの開発」	第22回日本心不全学会	京王プラザホテル	2018/10/12	北海道循環器病院 先進医療研究所	招待講演	研究開発課題2

57	山崎健二	ランチョンセミナー「チップレスインフローカニューレ」、口演「EVAHEART2」	第3回九州・沖縄地区補助人工心臓研修コース	九州大学	2018/10/20	北海道循環器病院 先進医療研究所	招待講演	研究開発課題2
58	山崎健二	大会長講演「七転八起のVAD人生」	第56回日本人工心臓器学会学術大会	ヒルトン東京お台場	2018/11/3	北海道循環器病院 先進医療研究所	招待講演	研究開発課題2
59	山崎健二	「DT時代に相応しいLVADとは？EVAHEART 2, チップレスカニューレ, EVADとその国際展開」	第49回日本心臓血管外科学会学術総会、シンポジウム	岡山コンベンションセンター	2018/2/11	北海道循環器病院 先進医療研究所	招待講演	研究開発課題2
60	山崎健二	ニューデバイス「体外式EVAHEART (EVAD)」.	第29回日本経皮的心肺補助研究会、シンポジウム	国立京都国際会館	2019/3/3	北海道循環器病院 先進医療研究所	招待講演	研究開発課題2
61	Kenji Yamazaki	The secret behind the Japanese results	Gordon Research Cnferences: Assisted Circulation	Balcerona, Spain	2019//6/11	Hokkaido Cardiovascular Hospital	招待講演	研究開発課題2
62	Kenji Yamazaki	EVAHEART (永仁心)	China International Heart Failure Congress	Beiging, China	2019/6/22	Hokkaido Cardiovascular Hospital	招待講演	研究開発課題2
63	山崎健二	国産植込型補助人工心臓EVAHEARTの軌跡	東北大学胸部外科記念講演	東北大学	2019/7/13	北海道循環器病院 先進医療研究所	招待講演	研究開発課題2
64	山崎健二	EVAHEART2、チップレスカニューレ、新型アウトフローグラフトの薬事承認に至る過程、ならびに中国・米国治験の新展開について	第9回レギュラトリーサイエンス学会	一橋大学	2019/9/7	北海道循環器病院 先進医療研究所	口頭発表	研究開発課題2
65	山崎健二	EVAHEART の国際展開	第57回日本人工心臓器学会	大阪	2019/11/12-15	北海道循環器先進医療研究所	口頭発表	研究開発課題2
66	山崎健二	植込型補助人工心臓の最前線	第122回日本循環器学会北海道地方会	札幌	2019/11/23	北海道循環器病院 先進医療研究所	招待講演	研究開発課題2
67	山崎健二	国産植込型補助人工心臓EVAHEARTの海外展開	第32回代替臓器・再生医学研究会総会	札幌	2019/2/15	北海道循環器病院 先進医療研究所	口頭発表	研究開発課題2
68	山崎健二	これからのVAD治療と臨床系・工学系の係り 植込型LVADの要求仕様: 臨床医の立場から	第48回人工心臓と補助循環懇話会学術集会	札幌	2020/2/28-29	北海道循環器病院 先進医療研究所	口頭発表	研究開発課題2
69	山崎健二	国産植込型補助人工心臓EVAHEARTの海外展開	第48回人工心臓と補助循環懇話会学術集会	札幌	2020/2/28-29	北海道循環器先進医療研究所	口頭発表	研究開発課題2
70	山崎健二	「国産植込型補助人工心臓EVAHEARTの中国・米国展開」	第58回日本人工心臓器学会大会	高知県立県民文化ホール	2020/11/13	北海道循環器病院 先進医療研究所	招待講演	研究開発課題2
71	山崎健二	EVAHEART2・チップレスカニューレ(DCT)	第26回補助人工心臓研修コース	東京	2021/5/30	北海道循環器病院 先進医療研究所	招待講演	研究開発課題2
72	山崎健二	EVAHEART植込手術手技	第26回日本心臓血管麻酔学会	金沢	2021/10/23-24	北海道循環器病院 先進医療研究所	口頭発表	研究開発課題2
73	山崎健二	EVAHEART2システムと臨床成績	中国成人外科フォーラム	北京	2021/9/16	北海道循環器病院 先進医療研究所	招待講演	研究開発課題2

74	山崎健二	EVAHEART左心補助人工システムの研究開発と臨床応用	首都医科大学付属北京安貞病院学術カンファレンス	北京	2021/10/21	北海道循環器病院 先進医療研究所	招待講演	研究開発課題2
75	山崎健二、本村禎	開始されたEVAHEART2 米国COMPETENCE治験	第74回日本胸部外科学会学術集会	東京	2021/10/31-11/3	北海道循環器病院 先進医療研究所、EVI	口頭発表	研究開発課題2
76	山崎健二、本村禎、小林信治	周期的回転数制御機構PSMを搭載したEVAHEART小型コントローラC-03の開発と臨床応用	第59回日本人工臓器学会大会	千葉	2021/11/25-27	北海道循環器病院 先進医療研究所、EVI、 サンメディカル技術研究所	口頭発表	研究開発課題2
77	川内翔平	慢性呼吸器疾患と運動時低酸素血症に対する新たに開発された装着型超小型酸素濃縮の効果	日本呼吸ケア・リハビリテーション学会 甲信越支部 第5回学術集会	信州大学	2019/7/27	信州大学	口頭発表	研究開発課題3
78	佐野真帆子	小型・軽量化を目的とした携帯用酸素濃縮装置の開発	第29回 日本呼吸ケア・リハビリテーション学会 学術集会	名古屋国際会議場	2019/11/11	信州大学	口頭発表	研究開発課題3
79	川内翔平	小型・軽量化を目的とした携帯型酸素濃縮装置の開発	第57回 日本リハビリテーション医学会学術集会	京都府(オンライン開催)	2020/8/19	信州大学	ポスター発表	研究開発課題3
80	Shohei Kawachi	A newly developed ultra-small portable oxygen concentrator with equivalent efficacy to the conventional device.	第30回 欧州呼吸器学会 (ERS)	オーストリア(オンライン開催)	2020/9/5	信州大学	ポスター発表	研究開発課題3
81	川内翔平	小型軽量化された携帯型酸素濃縮器の使用感に関する検討.	日本呼吸ケア・リハビリテーション学会 甲信越支部 第6回学術集会	山梨県(JA会館)	2021/6/25	健康科学大学	ポスター発表	研究開発課題3
82	川内翔平	型軽量化された携帯型酸素濃縮器の使用感に関する検討.	第31回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会	香川県(サンポートホール高松)	2021/11/12-13	健康科学大学	口頭発表	研究開発課題3
83	原田大輔, 宮内優, 早瀬敏幸, 井上浩介, 白井敦, 児山祥平, 石澤広明	“超音波計測融合シミュレーションによるFBGバイタルセンシング機序の解明(超音波ファントムによる計測実験)”, (2018/3予定), 182.	日本機械学会東北支部第53期総会・講演会	仙台市, 宮城県	2018/3/15	東北大学, 信州大学	口頭発表	研究開発課題4
84	大城浩輝, 小林有華, 千野駿, 児山祥平, 石澤広明	“FBGセンサの脈波測定時における血圧急変の影響”	第16回日本生体医学工学学会甲信越支部 長野地区シンポジウム	松本市, 長野県	2018/3/1	信州大学	口頭発表	研究開発課題4
85	小川顕, 児山祥平, 石澤広明	“FBGを用いた脈波測定における体動ノイズ除去手法の検討”	第16回日本生体医学工学学会甲信越支部 長野地区シンポジウム	松本市, 長野県	2018/3/1	信州大学	口頭発表	研究開発課題4
86	Tatsuya Tsuboi, Atsushi Shirai	“Fundamental Measurement of Pulsation on a Wrist Pulsatile Blood Flow Model Using a Pulse Wave Measurement System”	14th International conference on Flow Dynamics (ICFD2017)	Miyagi, Japan	2017/11/1	東北大学	口頭発表	研究開発課題4
87	坪井達哉, 白井敦	“手首拍動流モデルを用いた脈波計測システムの評価(計測波形と血管変形の関係)”	日本機械学会第30回バイオエンジニアリング講演会	京都市, 京都府	2017/12/14-15	東北大学	ポスター発表	研究開発課題4

88	千野駿, 荻原知弘, 児山祥平, 石澤広明, 早瀬敏幸, 白井敦, 宮内優, 坪井達哉	“FBGセンサを用いた人工血管モデルにおける脈波信号測定”	第16回日本生体医工学会甲信越支部長野地区シンポジウム	松本市, 長野県	2018/3/1	東北大学, 信州大学	口頭発表	研究開発課題4
89	森亜津紗, 坂口明男, 館農善美, 田中京子, 木村裕和, 大城浩輝, 児山祥平, 石澤広明	“カバード光ファイバ導入リストバンドの作製”	繊維学会予稿集(秋季研究発表会)	宮崎市, 宮崎県	2017/11/1	信州大学	ポスター発表	研究開発課題4
90	石澤広明	バイタルサイン組み込み型装着型デバイス研究	埋込型・装着型デバイス共創コンソーシアム第1回シンポジウム	松本市, 長野県	2018/9/7	信州大学	招待講演	研究開発課題4
91	Kyoko Katayama, Shouhei Koyama, Hiroaki Ishizawa, Keisaku Fujimoto	Improvement of blood prediction using artificial neural network ., pp. 223-227,	2018 IEEE International Symposium on Medical Measurement & Applications	Rome univ. Italy	2018/6/11	信州大学	口頭発表	研究開発課題4
92	Ken Ogawa, Hiroaki Ishizawa, Shouhei Koyama, Seiya Fujiwara, Keisaku Fujimoto	Simultaneous measurement of heart sound, pulse wave and respiration with single fiber Bragg grating sensor ., pp. 135-139	2018 IEEE International Symposium on Medical Measurement & Applications	Rome univ. Italy	2018/6/11	信州大学	口頭発表	研究開発課題4
93	Shun Chino, Hiroaki Ishizawa, Shouhei Koyama, Keisaku Fujimoto	Influence of installing method on pulse wave signal in blood pressure prediction by FBG sensor ., pp. 570-575	2018 IEEE International Symposium on Medical Measurement & Applications	Rome univ. Italy	2018/6/11	信州大学	口頭発表	研究開発課題4
94	坂口明男, 森亜津紗, 館農善美, 田中京子, 木村裕和, 児山祥平, 大城浩輝, 小林宥華, 石澤広明	バイタルサイン検出用FBGセンサ導入リストバンドの試作 ., 1A13	平成30年度繊維学会年次大会	タワーホール船堀, 東京	2018/6/13	信州大学	口頭発表	研究開発課題4
95	Haoran Wang	Hemodynamic of bypass graft of coronary artery aneurysms using computational modeling	LyC seminar	Lyon, France	2018/7/6	東北大学	口頭発表	研究開発課題4

96	Hiroki Oshiro, Yuka Kobayashi, Shun Chino, Akio Sakaguchi, Shouhei Koyama, Hiroaki Ishizawa	Study on Vital Sign Measurement Using Fiber Bragg Grating Sensor for Wearable System : , 2018-0070	Textile Bioengineering and Informatics Society, 2018	The Manchester Conference Center, UK	2018/7/26	信州大学	口頭発表	研究開発課題4
97	Shintaro Kurasawa, Arsen Melikov, Hiroaki Ishizawa, Mariya Bivolarova	Identification of human body physiological response to bed micro-environment ., 374	Indoor AIR 2018	Philadelphia, PA, USA	2018/7/26	信州大学	口頭発表	研究開発課題4
98	Mariya Bivolarova, Arsen Melikov, Hiroaki Ishizawa, Shintaro Kurasawa	Thermal Comfort Assessment of The Bed Micro-environment	Indoor AIR 2018	Philadelphia, PA, USA	2018/7/26	信州大学	口頭発表	研究開発課題4
99	藤原聖也, 上前真弓, 吉田宏明, 児山祥平, 石澤広明, 上條正義	生理反応計測を用いた映像刺激によるフクワク感の評価方法の検討, P-11	第20回日本感性工学会大会	東京	2018/9/5	信州大学	ポスター発表	研究開発課題4
100	Yuki Haseda, Hiroaki Ishizawa, Shouhei Koyama, Ken Ogawa, Keiichi	Fundamental Research of Pulse Wave and Blood Pressure Measurement Using Passive Edged Filter Integrated in Fiber Bragg Grating Measurement	SICE Annual Conference 2018	Nara Kasugano International forum,	2018/9/14	信州大学	口頭発表	研究開発課題4
101	藤本篤, 千野駿, 児山祥平, 石澤広明	睡眠時連続血圧計測のためのFBGセンサシステム, 2018, PS-2,	計測自動制御学会中部支部シンポジウム	長野	2018/9/26	信州大学	ポスター発表	研究開発課題4
102	佐々木健也, 千野駿, 児山祥平, 石澤広明	FBGセンサを用いた血圧予測における測定高さの検討, 計測自動制御学会中部支部シンポジウム2018, PS-3,	計測自動制御学会中部支部シンポジウム	長野	2018/9/26	信州大学	ポスター発表	研究開発課題4
103		大野悠椰, 石澤広明, 児山祥平, 坂口明男, ウェアラブルバイタルサインセンサの実現に向けたFBGセンサの最適固定圧の検証	計測自動制御学会中部支部シンポジウム	長野	2018/9/26	信州大学	ポスター発表	研究開発課題4
104	Keisaku Fujimoto	How can we evaluate quality of sleep easily without disturbing sleep.	International Seminar, Healthy and Sleep Stimulating Bed Micro-Environment	Technical University of Denmark, Denmark	2018/10/8	信州大学	招待講演	研究開発課題4
105	Shouhei Koyama	Fiber Bragg Grating measurement system for bed environment	International Seminar, Healthy and Sleep Stimulating Bed Micro-Environment	Technical University of Denmark, Denmark	2018/10/8	信州大学	招待講演	研究開発課題4

106	Gaoyang Li, Hitomi Anzai, Kazuhiro Watanabe, Aike Qiao, Xiaorui Song, Makoto Ohta	畳み込みニューラルネットワークに基づくアテローム性動脈硬化症患者のパルスパターン認識	日本機械学会 第29回バイオフィロニア講演会	千葉	2018/10/24-25	東北大学	口頭発表	研究開発課題4
107	坪井達哉, 白井敦, 宮内優, 早瀬敏幸	手首拍動流モデルを用いた脈波計測システムの基礎的評価(計測信号と血管内圧, 変形の解析)	日本機械学会 第29回バイオフィロニア講演会	千葉大学	2018/10/24-25	東北大学	口頭発表	研究開発課題4
108	畔柳美和, 坂口明男, 木村裕和, 児山祥平, 石澤広明	バイタルサイン検出用リストバンドの衣服圧制御の検討, Pb-09	平成30年度繊維学会秋季研究発表会	福井大学	2018/11/2	信州大学	ポスター発表	研究開発課題4
109	Suguru Miyauchi, Toshiyuki Hayase, Kosuke Inoue, Toshiyuki Ogasawara, Tatsuya Tsuboi, Atsushi Shirai, Shun Chino, Shouhei Koyama, Hiroaki Ishizawa,	Elucidation of Mechanism of Fiber Bragg Grating Vital Sensing by Ultrasonic-Measurement-Integrated Simulation: pp. 602-603	Flow Analysis in Ultrasound Flow Phantom : 15th International Conference on Flow Dynamics,	Sendai International center, Miyagi	2018/11/8	東北大学 信州大学	口頭発表	研究開発課題4
110	Gaoyang Li, Xiaorui Song, Aike Qiao, Makoto Ohata	Research on Arterial Stiffness in Type 2 Diabetic Patients Based on Pulse Wave Analysis	Flow Analysis in Ultrasound Flow Phantom : 15th International Conference on Flow Dynamics,	Sendai International center, Miyagi	2018/11/8	東北大学	口頭発表	研究開発課題4
111	Tatsuya Tsuboi, Atsushi Shirai, Suguru Miyauchi, Toshiyuki Hayase	Fundamental Evaluation of a Pulse Wave Measurement System Mimicking Diagnosis Using a Wrist Pulsatile Blood Flow Mode	Flow Analysis in Ultrasound Flow Phantom : 15th International Conference on Flow Dynamics,	Sendai International center, Miyagi	2018/11/7-9	東北大学	口頭発表	研究開発課題4
112	藤本篤, 児山祥平, 千野駿, 石澤広明	FBGセンサを用いた睡眠時の連続血圧計測のための基礎的検討, 1-1, pp. 2	第17回日本生体医工学会甲信越支部長野地区シンポジウム	信州大学	2019/2/28	信州大学	口頭発表	研究開発課題4
113	児山祥平	高感度ひずみセンサFBGの開発と応用	AREC/Fii第4回産学交流ラウンジ	上田市産学官連携支援施設、長野	2019/3/5	信州大学	招待講演	研究開発課題4
114	大野悠椰, 石澤広明, 児山祥平, 坂口明男	FBGセンサの固定圧変化による計測脈波信号形状への影響, PO-M-022, pp.127	第58回日本生体医工学会大会	沖縄コンベンションセンター	2019/6/6	信州大学	ポスター発表	研究開発課題4
115	藤本篤, 児山祥平, 千野駿, 石澤広明	FBGセンサ信号からの脈拍数および血圧の時系列変動算出方法, PO-M-066, pp.230	第58回日本生体医工学会大会	沖縄コンベンションセンター	2019/6/7	信州大学	ポスター発表	研究開発課題4
116	Yuki Haseda, Ken Ogawa, Keiichi Fujita, Shouhei Koyama, Hiroaki Ishizawa	Development project of FBG sensor system for healthcare clothing -No.1: FBG interrogator for wearable system-	Comfort and Smart Textile International Symposium 2019	奈良県春日野国際フォーラム	2019/9/6-7	信州大学、長野計器(株)	ポスター発表	研究開発課題4

117	Yuya Ohno, Shouhei Koyama, Hiroaki Ishizawa	Development project of FBG sensor system for healthcare clothing -No.2: Measurement signal by sensor installation point-	Comfort and Smart Textile International Symposium 2019	奈良県春日野国際フォーラム	2019/9/6-7	信州大学	ポスター発表	研究開発課題4
118	Atsushi Fujimoto, Shun Chino, Keisaku Fujimoto, Shouhei Koyama, Hiroaki Ishizawa	Development project of FBG sensor system for healthcare clothing -No.3: Blood pressure detection-	Comfort and Smart Textile International Symposium 2019	奈良県春日野国際フォーラム	2019/9/6-7	信州大学	ポスター発表	研究開発課題4
119	Seiya Fujiwara, Masayoshi Kamijo, Shouhei Koyama, Hiroaki Ishizawa	Development project of FBG sensor system for healthcare clothing -No.4: Stress loading detection-	Comfort and Smart Textile International Symposium 2019	奈良県春日野国際フォーラム	2019/9/6-7	信州大学	ポスター発表	研究開発課題4
120	Shintaro Kurasawa, Shouhei Koyama, Hiroaki Ishizawa, Keisaku Fujimoto	Development project of FBG sensor system for healthcare clothing -No.5: Blood glucose sensing-	Comfort and Smart Textile International Symposium 2019	奈良県春日野国際フォーラム	2019/9/6-7	信州大学	ポスター発表	研究開発課題4
121	Akio Sakaguchi, Misaki Sakai, Shouhei Koyama, Hiroaki Ishizawa	Development project of FBG sensor system for healthcare clothing -No.6 : FBG sensor embedded textile product-	Comfort and Smart Textile International Symposium 2019	奈良県春日野国際フォーラム	2019/9/6-7	信州大学	ポスター発表	研究開発課題4
122	Shouhei Koyama, Akio Sakaguchi, Keisaku Fujimoto, Hiroaki Ishizawa	Development project of FBG sensor system for healthcare clothing -No.7: Multiple vital sign sensor for healthcare clothing-	Comfort and Smart Textile International Symposium 2019	奈良県春日野国際フォーラム	2019/9/6-7	信州大学	ポスター発表	研究開発課題4
123	Shouhei Koyama, Hiroaki Ishizawa	Fiber sensors as the cutting edge materials for smart textile - Miniaturization of interrogator and elucidation of blood pressure measurement principle-	International Conference on Intelligent Textiles and Mass Customisation ITMC-2019	Hotel Palm Plaza Marrakech, Morocco	2019/11/13-15	信州大学	口頭発表	研究開発課題4
124	小川颯, 長谷田祐喜, 藤田圭一, 児山祥平, 石澤広明	ウェアラブル用途を指向した小型FBGインテロゲータ	2019年電子情報通信学会総合大会	早稲田大学西早稲田キャンパス	2019/3/20	信州大学、長野計器(株)	口頭発表	研究開発課題4
125	大野悠椰, 石澤広明, 児山祥平, 坂口明男	FBGセンサの固定圧変化による計測脈波信号形状への影響	第58回日本生体医学学会大会	沖縄コンベンションセンター	2019/6/6	信州大学	ポスター発表	研究開発課題4
126	藤本篤, 児山祥平, 千野駿, 石澤広明	FBGセンサ信号からの脈拍数および血圧の時系列変動算出方法	第58回日本生体医学学会大会	沖縄コンベンションセンター	2019/6/7	信州大学	ポスター発表	研究開発課題4

127	増子勝, 児山祥平, 石澤広明	複数被験者を用いた検量線構築による血糖値予測の検討	計測自動制御学会中部支部シンポジウム2019	信州大学工学部	2019/9/24	信州大学	ポスター発表	研究開発課題4
128	浅山創太, 児山祥平, 石澤広明	生体脈動部位ごとのFBGセンサ計測信号波形の評価	計測自動制御学会中部支部シンポジウム2019	信州大学工学部	2019/9/24	信州大学	ポスター発表	研究開発課題4
129	平野秀明, 大野悠椰, 児山祥平, 石澤広明	バイタルサイン計測用据置型インテロゲータ作製のための基礎実験	計測自動制御学会中部支部シンポジウム2019	信州大学工学部	2019/9/24	信州大学	ポスター発表	研究開発課題4
130	安田祐真, 長谷田祐喜, 児山祥平, 石澤広明	FBGインテロゲータのウェアラブル化に向けた装着型デバイスの研究	計測自動制御学会中部支部シンポジウム2019	信州大学工学部	2019/9/24	信州大学	ポスター発表	研究開発課題4
131	児山祥平	光ファイバー型高感度ひずみセンサの産業分野への展開	長野県プラスチック高度加工研究会令和元年度総会	信州大学繊維学部	2019/5/13	信州大学	招待講演	研究開発課題4
132	児山祥平	光ファイバー型ひずみセンサ(FBGセンサ)バイタルサイン計測方法	計測自動制御学会中部支部信州地区計測制御研究委員会	信州大学工学部	2019/12/6	信州大学	招待講演	研究開発課題4
133	木村清一, 宮内優, 早瀬敏幸	2次元超音波計測融合血流解析システムによる腕部動脈の解析(橈骨動脈内の血流動態)	日本機械学会第30回バイオフィロントニア講演会	霧島国際ホテル	2019/7/19	東北大学	口頭発表	研究開発課題4
134	工藤弘瀬, 宮内優, 早瀬敏幸, 井上浩介	3次元超音波計測融合血流解析システムの基礎的研究(疑似血管によるシステムの検証)	日本機械学会第30回バイオフィロントニア講演会	霧島国際ホテル	2019/7/19	東北大学	口頭発表	研究開発課題4
135	Seiichi Kimura, Suguru Miyauchi, Toshiyuki Hayase, Kosuke Inoue	Two-Dimensional Ultrasonic-Measurement-Integrated Blood Flow Analysis for the Arm Artery : BloodFlow in Radial Artery	16th International Conference on Flow Dynamics (ICFD2019)	仙台国際センター	2019/11/7	東北大学	口頭発表	研究開発課題4
136	Hirose Kudo, Suguru Miyauchi, Toshiyuki Hayase, Kosuke Inoue	Fundamental study of Three-Dimensional Ultrasonic-Measurement-Integrated Blood Flow Analysis System: Verification of 3D-UMI Simulation Algorithm with Flow Phantom Experiment	16th International Conference on Flow Dynamics (ICFD2019)	仙台国際センター	2019/11/7	東北大学	口頭発表	研究開発課題4
137	Hirose Kudo, Suguru Miyauchi, Toshiyuki Hayase, Kosuke Inoue	Development of Three-Dimensional Ultrasonic-Measurement-Integrated Blood Flow Analysis System : Analysis of Unsteady Flow in Flow Phantom in Geometry Reconstructed from Ultrasound Measurement	The 17th International Conference on Biomedical Engineering	National University of Singapore Engineering	43810	東北大学	口頭発表	研究開発課題4
138	Shouhei Koyama, Souta Asayama, Yuya Ohno, Hiroaki Ishizawa	Measurement Signal Analysis at Each Pulsation Point of Living Body by FBG Sensor	International Instrumentation and Measurement Technology Conference, I2MTC 2020	Online	2020/5/25-28	信州大学	口頭発表	研究開発課題4
139	児山祥平, 大野悠椰, 浅山創太, 石澤広明	光ファイバセンサでの高精度な脈波信号計測のためのアタッチメント設計	日本繊維製品消費科学会2020年年次大会	Online	2020/6/20	信州大学	口頭発表	研究開発課題4

140	Seiichi Kimura, Suguru Miyauchi, Toshiyuki Hayase, Kosuke Inoue	Development of Correction Method of Aliasing in Two-Dimensional Ultrasonic-Measurement-Integrated Blood Flow Analysis System based on Explicit Method	The Seventeenth International Conference on Flow Dynamics (ICFD2020)	Online	44133	東北大学	口頭発表	研究開発課題4
141	早瀬敏幸	超音波計測融合血流シミュレーションシステムの開発	日本超音波医学会第93回学術集会	Online	2020/12/1-3	東北大学	招待講演	研究開発課題4
142	宮内優, 工藤弘瀬, 早瀬敏幸, 井上浩介	3次元超音波計測融合血流解析システムの開発(フローファントム内の非定常流動解析)	日本超音波医学会第93回学術集会	Online	2020/12/1-3	東北大学	口頭発表	研究開発課題4
143	木村 清一, 早瀬敏幸, 宮内優, 井上浩介	2次元超音波計測融合血流解析システムによる橈骨動脈内の血流解析	日本超音波医学会第93回学術集会	Online	2020/12/1-3	東北大学	口頭発表	研究開発課題4
144	Shouhei Koyama, Yuki Haseda, Shota Kitagawa, Futa Okazaki, Yuuki Satou	Comparison of specifications and measurement signals of two type sensors that measure heartbeat information at the fingertip	The XXIII World Congress of the International Measurement Confederation (IMEKO2021)	Online	2021/8/30-9/3	信州大学	口頭発表	研究開発課題4
145	Yuki Haseda, Shouhei Koyama	Verification of FBG sensor installation range for pulsation strain signal measurement at the wrist	SICE Annual Conference 2021	Online	2021/9/10	信州大学	口頭発表	研究開発課題4
146	菅根一輝, 廣瀬理美, 吉野大輔, 船本健一	酸素濃度依存性を有する血管内皮細胞の遊走におけるPAK1の活性化の評価	日本機械学会第33回バイオエンジニアリング講演会	Online	2021/6/25	東北大学	ポスター発表	研究開発課題4
147	Ryuji Sugahara, Kenichi Funamoto	Enhanced Collective migration of endothelial cells in the early stage of exposure to low shear stress	The 18th International Conference on Flow Dynamics (ICFD2021)	Online	2021/10/29	東北大学	口頭発表	研究開発課題4
148	Kazuki Sone, Satomi Hirose, Daisuke Yoshino, Kenichi Funamoto	Evaluation of PAK1 localization in vascular endothelial cells by hypoxic stresses using microfluidic devices	The 18th International Conference on Flow Dynamics (ICFD2021)	Online	2021/10/29	東北大学	口頭発表	研究開発課題4
149	小屋 照継, 下平 滋隆	IFN- α inducible dendritic cells matured with OK-432 exhibit professional antigen-presentation and anti-tumor activity.	第5回 国際サイトカイン・インターフェロン学会	石川県立音楽堂	2017/10/30	信州大学、金沢医科大学	ポスター発表	研究開発課題5
150	Shigetaka Shimodaira	Building a HUB for a cell-therapy revolution: the era of personalized medicine by developing treatments at Kanazawa Medical University.	33rd Transfusion Medical Conference (TMC)	Hayama	2019/1/25	金沢医科大学	招待講演	研究開発課題5
151	Shigetaka Shimodaira	Building a HUB for a cell-therapy revolution: The era of personalized medicine using dendritic cell-based cancer immunotherapy	2019 Kaohsiung International Cancer Symposium	Kaohsiung, Taiwan	2019/3/30	金沢医科大学	招待講演	研究開発課題5

152	小屋照継、坂本卓弥、碓美紗、加藤友久、下平滋隆	無血清培地を用いたInterferon- γ 樹状細胞ワクチンの開発	日本再生医療学会	パンフィコ横浜	2020/3/14	金沢医科大学	ポスター発表	研究開発課題5
153	佐藤春輝、松村和明	組織再生医療材料を目指した細胞親和性インジェクタブルゲルの創生	日本バイオマテリアル学会	筑波大学	2019/11/25	北陸先端科学技術大学院大学	ポスター発表	研究開発課題5
154	佐藤春輝、松村和明	デキストランとゼラチンによる組織再生医療用インジェクタブルゲル	日本バイオマテリアル学会北信越ブロック若手研究発表会	石川ハイテク交流センター	2019/12/8	北陸先端科学技術大学院大学	口頭発表	研究開発課題5
155	小屋照継、伊達一平、坂本卓弥、川口治彦、渡部明日香、吉田健一、碓美紗、下平滋隆	無血清培地を用いたインターフェロン- α 誘導性樹状細胞の製造技術の確立と臨床応用	第20回 日本再生医療学会総会	神戸国際会議場	2021/3/11~13	金沢医科大学	口頭発表	研究開発課題5
156	坂本卓弥、川口治彦、小屋照継、伊達一平、吉田健一、渡部明日香、碓美紗、下平滋隆	クラスター制御培養により機能が向上した樹状細胞ワクチンの作製法	第20回 日本再生医療学会総会	神戸国際会議場	2021/3/11~13	金沢医科大学	ポスター発表	研究開発課題5
157	秋田谷遥、松村和明	細胞培養を目的とした多糖類ハイドロゲルの分解速度制御	令和2年度高分子学会北陸地区若手会	オンライン	2020/11/6	北陸先端科学技術大学院大学	ポスター発表	研究開発課題5
158	吉田健一、小屋照継、坂本卓弥、碓美紗、川口治彦、渡部明日香、伊達一平、下平滋隆	細胞調製施設における衛生管理基準の課題—自施設昆虫モニタリングの事例を踏まえて—	第69回日本輸血・細胞治療学会学術総会	オンライン	2021/6/4~6	金沢医科大学	口頭発表	研究開発課題5
159	山浦多恵・金子克美・内海重宜	単層カーボンナノチューブロープへの機械的エネルギー貯蔵と貯蔵量向上	信州コロイド&界面科学研究会第4回(2018年)研究討論会	信州大学	2018/10/27	公立諏訪東京理科大学 信州大学	口頭発表	研究開発課題6
160	山浦多恵・金子克美・内海重宜	機械的エネルギー貯蔵材としての単層カーボンナノチューブロープ作製と貯蔵量向上	2018 年材料技術研究協会討論会	日本大学	2018/11/30-12/1	公立諏訪東京理科大学 信州大学	ポスター発表	研究開発課題6
161	Y. Kamjou, D. Stevic, R. Kukobat, F. Vallejos-Burgos, Y. Hattori, T. Sakai, K. Kaneko	Pore Structure Analysis of SWCNT Films and Xerogels	8th Pacific Basin Adsorption Science and Technology Conference (札幌), 2018	札幌	2018/9/3-9/6	信州大学	ポスター発表	研究開発課題6
162	R. Kukobat, K.Kaneko	The film-derived from sol-gel based SWCNT inks,	International conference:Carbon 2018	Madrid, Spain	2018/7/1-6	信州大学	口頭発表	研究開発課題6
163	E.-Z. Piña-Salazar, R. Kukobat, K. Sagisaka, Y. Hattori, T. Sakai, E. Osawa, K. Kaneko.	Effects of preheating on electronic transport of detonation nanodiamonds.	International conference:Carbon 2018	Madrid, Spain	2018/7/1-6	信州大学	口頭発表	研究開発課題6

164	Tae Yamaura	Mechanical Properties of Interfacially Treated Single Wall Carbon Nanotube Fibers.	Okinawa Colloid 2019	Bankoku Shinryokan, Japan	2019/11/6	公立諏訪東京理科大学, 信州大学	ポスター発表	研究開発課題6
165	Yuito Kamijyou	Mesoscopic cage-like structured single wall carbon nanotube cryogels	Okinawa Colloid 2019	Bankoku Shinryokan, Japan	2019/11/6	信州大学, 公立諏訪東京理科大学	ポスター発表	研究開発課題6
166	R. Kukobat, D. Stevic, K. Kaneko	Nanoporous free-standing SWCNT films	Online Poster Presentation. 2020 Virtual MRS Spring/Fall Meeting & Exhibit	USA	2020/11/28	信州大学	ポスター発表	研究開発課題6
167		非公開					招待講演	研究開発課題7
168		非公開					招待講演	研究開発課題7
169		非公開					招待講演	研究開発課題7
170		非公開					口頭発表	研究開発課題7
171		非公開					招待講演	研究開発課題7
172		非公開					招待講演	研究開発課題7
173		非公開					ポスター発表	研究開発課題7
174		非公開					口頭発表	研究開発課題7
175		非公開					招待講演	研究開発課題7
176		非公開					招待講演	研究開発課題7
177		非公開					口頭発表	研究開発課題7
178		非公開					ポスター発表	研究開発課題7
179		非公開					招待講演	研究開発課題7
180		非公開					口頭発表	研究開発課題7
181		非公開					招待講演	研究開発課題7
182		非公開					招待講演	研究開発課題7
183		非公開					口頭発表	研究開発課題7
184		非公開					口頭発表	研究開発課題7
185		非公開					招待講演	研究開発課題7
186		非公開					招待講演	研究開発課題7
187	岡田綾子	CRTの設定とトラブルシューティング	第13回植込みデバイス関連冬季大会	オンライン	2021/2/5-2/7	信州大学	招待講演	研究開発課題8
188	Tadayuki Yokoyama	"PROLIFERATION CONTROL CULTURE OF HUMAN ES/IPS CELLS"	ISSCR 2018 Annual Meeting	Melbourne, Australia	2018/6/20-23	株式会社ブルボン 信州大学	ポスター発表	研究開発課題10
189	滝澤 佐季子	演題名「ヒトiPS細胞の増殖制御培養と特性評価」	第41回日本分子生物学会年会	横浜	2018/11/1	株式会社ブルボン 信州大学	ポスター発表	研究開発課題10
190	藤本 俊介	ヒト脂肪組織由来幹細胞の増殖制御培養	第19回日本再生医療学会総会	パシフィコ横浜	2020/3/12	株式会社ブルボン、信州大学	ポスター発表	開催期間は2020年5月18～29日
191	藤本 俊介	ヒト線維芽細胞の増殖制御培養	第19回日本再生医療学会総会	パシフィコ横浜	2020/3/13	株式会社ブルボン、信州大学	ポスター発表	開催期間は2020年5月18～29日
192	藤本 俊介	ヒト脂肪組織由来幹細胞の増殖制御培養	第19回日本再生医療学会総会	パシフィコ横浜	2020/3/14	株式会社ブルボン、信州大学	ポスター発表	開催期間は2020年5月18～29日
193	藤本俊介	増殖制御培養液のヒト骨髄由来間葉系幹細胞への適用と評価	第20回日本再生医療学会総会	Web開催	2021/3/11～5/30(オンデマンド配信期間)	㈱ブルボン、信州大学	ポスター発表	研究開発課題10
194	滝澤佐季子	ヒト線維芽細胞の増殖制御培養と特性評価	第20回日本再生医療学会総会	Web開催	2021/3/11～5/30(オンデマンド配信期間)	㈱ブルボン、信州大学	ポスター発表	研究開発課題10
195	藤本俊介	増殖制御培養したヒト骨髄由来間葉系幹細胞の特性解析	第21回日本再生医療学会総会	Web開催	2022/3/17	㈱ブルボン、信州大学	口頭発表	研究開発課題10
196	佐賀里,小林,岩波,百瀬他	自動車運転中の手掌部発汗量と前頭前野の脳血流動態	第28回 日本発汗学会	web開催	2020/11/9	信州大学	その他	研究開発課題11
197	小林,岩波,佐賀里,百瀬他	自動車運転認知行動評価装置による模擬運転テストの妥当性-市販のドライブシミュレータとの応答比較-	第28回 日本発汗学会	web開催	2020/11/9	信州大学	その他	研究開発課題11

198	百瀬英哉	【各種発汗測定法の実際】 「換気カプセル差分法の発 展と小型発汗セン サ」	第28回 日本発汗 学会	web開催	2020/11/9	(株)スキノス	その他	研究開発課題1 1
199	小林,岩波,佐 賀里,百瀬,大 橋	模擬運転テストによる前頭 前野脳血流動態と手掌部 発汗反応 —事故群と無 事故群の比較—	第29回 日本発汗 学会	web開催	2021/9/4	信州大学	その他	研究開発課題1 1
200	岩波,小林,佐 賀里,百瀬,大 橋	自動車運転認知行動評価 装置の臨床的応用の報告	第29回 日本発汗 学会	web開催	2021/9/4	信州大学	その他	研究開発課題1 1
201								

(終了報告) OPERA 活動実績一覧【幹事機関:信州大学】

領域名: 生理学的データ統合システムの構築による生体埋込型・装着型デバイス開発基盤の創出

① 受賞

No	受賞名	主催(表彰団体名)	受賞者氏名	受賞者所属機関	受賞年月	備考 (関連する研究開発課題番号等)
1	Best Oral presentation Award	International Conference on Intelligent Textiles and Mass Customisation ITMC-2019	Shouhei Koyama, Hiroaki Ishizawa	信州大学	2019/11/15	
2						

7 社会実装に向けたロードマップ

・研究開発課題 1

遺伝子治療と人工内耳治療のハイブリット治療に関しては、モデル動物を用いた POC 研究を進め、効果が明らかとなった場合にヒトでの安全性試験へと進める計画である。また、遺伝学的検査のアップグレードに関しては 2022 年度内に本研究の成果を反映させることが可能である。また、一側性高度難聴に対する人工内耳挿入術に関しては、先進医療の成績が出揃った段階で有効性が評価され保険診療への導入が期待される。

・研究開発課題 2

1. 改良型送脱血管および次世代型血液ポンプ上市：2025 年 10 月製造販売開始
2. 皮膚ボタン上市：2027 年 6 月米国治験開始
3. テクスチャーシールの実用化：2025 年 8 月前臨床試験開始

・研究開発課題 3

今後は構築される予定である背負って装着可能な POC を用いた在宅酸素療法システムと安価な血中 CO₂ 濃度センサーを組み合わせ、POC と血中 CO₂ 濃度センサーといった新たなウェアラブルデバイスおよび当該ウェアラブル機器に関する医学的な知見を得る。

・研究開発課題 4

開発されたプロトタイプの商品化について当面はヘルスケア商品としての展開を想定しているが、バイタルサイン算出精度の向上が可能となれば医療機器メーカーと共同開発して医療分野においても使用可能な製品開発を目指す。

・研究開発課題 5

再生医療等製品あるいは特定細胞加工物の主成分である機能性細胞の担体・細胞足場材料の開発から、非臨床・臨床試験を経て、製品化させることで、再生医療技術の定着を図る。

・研究開発課題 6

研究を継続して行い、安定的な運動エネルギーの貯蔵と活用方法を確立し、プロトタイプを使った実証試験を目指す。

・研究開発課題 7

プロトタイプ装置を用いて、患者の二酸化炭素濃度変化を測定し、市販装置との比較を実施する。結果の検討を経て、本センサを実用化する企業を特定し、実装化を進める予定である。

・研究開発課題 8

イベント発生前の生体情報のトレンドを機械学習や Artificial Intelligence (AI)等を用いて解析し、デバイス患者の不整脈や心不全等のイベント発生予想を行い、情報をモニタリング機能を用いて患者に伝えることにより、双方向性遠隔モニタリング機能を用いた心血管イベント発生抑制を目指した研究を行い、社会実装の実現を目指す。

- ・ 研究開発課題 9

ある程度のスコア(F 値≒0.7)まで到達した学習済みの医療機器・カテゴリに対する追加学習は機械学習プリアノテーションに任せることで、作業効率を上げ、新規分野を随時追加していく。

- ・ 研究開発課題 10

がん増殖抑制バイオデバイスは、3年を目途に In vivo での安全性・有効性を評価し、さらには相乗効果の高い既存の治療法の併用を検討した上で、最終的には新たな治療技術開発へ繋げる。

- ・ 研究開発課題 11

2022年度内の医療機器承認を目指して開発を継続する。医療機器承認後は、現在保険適用されている神経疾患に伴う発汗異常の検査技術として活用する。将来的には、高齢者の認知機能を簡便に評価する技術を確立し、指輪型発汗センサの医療機器承認とともに保険適用を目指す。

8 領域統括によるプロジェクト総括と今後の展望

信州大学先鋭領域融合研究群バイオメディカル研究所 所長/教授 齋藤直人

プロジェクト総括

多くの研究機関と企業にご協力を頂き、大きな研究資金を頂いて5年間走り続けた本プロジェクトは、成功であったと確信している。その理由は、第一に「生理学的データ統合システム」を創り上げたことである。これまでの医療機器開発に全くなかった、全ての分野を取り込んだデータベース構築への挑戦であり、情報化技術の進歩に合致したタイムリーな課題設定であったと思う。何事も初めての取り組みは苦勞するものであるが、ビッグデータやAIの専門家が埋込型・装着型デバイスに興味を抱いて頂き、積極的にアイデアを出して頂いたことにより、比較的スムーズに研究計画が立ち、情報収集が開始された。キーワード検索ツールボックスから、承認審査ツールボックスへの発展も早期にスタートできた。ハザード・リスク・リスクコントロールというPMDAにおける薬事承認審査の観点を活用することにより、データベースの意義を明確にしていたことが功を奏し、開発方向がぶれることがなかったためである。しかし、ここからが大変であった。埋込型・装着型デバイスの多様性、IBM Watson AI の特性、医療専門知識を持つ人材確保、莫大な情報量の取込みなど、たくさんの課題との闘いとなった。しかし、多くの方々のサポートを頂き、最終的には学習済みモデルの予測結果の尺度であるF値が目標とする0.7に達した。これにより、データを継続的に追加し、取得したノウハウを活用すれば、確実に最新のハザード・リスク・リスクコントロールに到達できる承認審査ツールボックスの開発に成功したといえる。この間に製品化後に有用な患者レジストリ情報管理システムも完成し、いよいよ埋込型・装着型デバイスに関して科学的かつ総合的に生体安全性を解析・体系化する仕組みが動き出した。

本プロジェクトが成功した理由の第二は、「埋込型・装着型デバイス共創コンソーシアム」のチームワークの良さである。全ての研究機関と企業がプロジェクトの運営に積極的に協力をしてくださり、間接経費の拡大、優秀なリサーチアシスタント（ARA）の雇用などを実施することができた。本プロジェクトにより信州大学における大型産学共同研究の実施体制を整えることができ、学内の研究プロジェクトへ展開している。また、プロジェクトに参加した大学院生が参画企業に就職する、ARAが大学発ベンチャーを起業し本プロジェクトに参画するなど、予想外の好成果が生まれた。また、各課題が埋込型・装着型デバイス開発を先導する研究開発を遂行し、かつ、生理学的データ統合システムの構築においても重要な要素技術となる技術レイヤーとして研究連携を図ったため、その推進がプロジェクト全体を活気づけた。まさに産学官連携研究の典型であり、多くの事柄がウインウインで進行していったといえる。後半はコロナ禍に巻き込まれたため、経営の面から脱退しなければならない企業もあった。しかし、頂いたお礼の言葉と脱退を残念に思ってくださいる気持ちは、運営チームにとって嬉しいものであった。いくつかの課題は連携して研究効果を上げ、多数の会議で初めての知識に触れ、それらの成果で期間内に国際的共同研究や、海外治験へと発展した課題もあった。更に「埋込型・装着型デバイス共創コンソーシアム」から頂くデータは「生理学的データ統合システム」に取り込まれ、今後ますます発展していくものと信じている。

今後の展望

本プロジェクトにより創生された「生理学的データ統合システム」は、漸く一人で歩き出したものに過ぎない。しかし、今後時間と労力をかければ高質なものになっていくことは、そのシステムの性質から明らかである。日本の技術力を考えると、埋込型・装着型デバイス開発が欧米の後塵を拝していることが残念でならない。私たちが開発したシステムは、この状況を打破するポ

テンシャルを有している。この分野への新規参入に挑戦する企業、PMDA の薬事審査突破を目指す企業、既存製品の品質向上が必要な企業などに使用して頂ければ、「生理学的データ統合システム」は日本の医療機器開発を大きく推進するツールになると信じている。更にデータが蓄積されていけば、人体と埋込型・装着型デバイスの関係が細部にまで解明され、現在の創薬技術のように学問領域にまで引き上げられ、新学域「生体適合システム学」の体系化が進むことを期待している。また、本プロジェクトに参画し、学んだ若手研究者や学生が、近い将来に日本を医療機器大国に押し上げてくれることを期待している。楽しいことばかりであった5年間に関係して下さった産学官のすべての皆様、特に伴走して下さった JST と評価委員の先生方に、深く御礼申し上げます。

9 特殊用語等の説明

用語	説明
危害	人の受ける身体的傷害若しくは健康的障害、または財産もしくは環境の受ける害。
ハザード	危害の潜在的な源。
リスク	危害の発生確率とその危害の重大さとの組み合わせ。
リスク分析	利用可能な情報を体系的に用いてハザードを特定し、リスクを推定すること。
リスク評価	判断基準に照らして推定したリスクが受容できるかを判断するプロセス。
リスクコントロール	規定したレベルまでリスクを低減するかまたはそのレベルで維持するという決定に到達し、かつそのための手段を実施するプロセス。
リスクマネジメントプロセス	製造業者は、ライフサイクルを通じて医療機器の関連するハザードを特定し、関連するリスクの推定および評価を行い、これらのリスクをコントロールし、そのコントロールの有効性を監視する一連のプロセスを確立し、維持する。
酸素濃縮器	大気中から窒素または酸素を分離して、気体中の酸素濃度を通常（乾燥大気で 20.9%）より高める装置。 JIS T 7209（医療用酸素濃縮器－安全条件）では酸素濃度が 82%より低い場合に警告を発する事が求められている。 人工呼吸器ではないことに注意
コンプレッサ	大気を圧縮する装置。（圧縮機）
バルブ （気体用電磁弁）	電磁石（ソレノイド）の ON/OFF により、圧縮空気または濃縮酸素の流路を切り替える方向制御弁。
dB（音の大きさ）	音量（dB）＝20log（対象の音圧/基準音圧） （6dB：2倍、12dB：4倍、18dB：8倍、20dB：10倍） 例：50dB：静かな事務所 40dB：市内の深夜、図書館 30dB：郊外の深夜、ささやき声
ショックアブソーバ	振動を減衰させる機械部品。
ウェアラブル (wearable)	身につけて持ち歩くことが出来ることの意味。コンピュータやスマートフォン等と併用して使い道を期待している場合に、 ウェアラブルデバイス 、ウェアラブル端末と呼ぶこともある。小さく軽いデバイスで構成され、普段身につける物、身につけて出歩くことも不可能ではない器具、あるいは、衣類にシステムを統合したものまで、幅広い。 本提案では、繊維製品が本来有している熱移動特性（耐熱、保温性）、物質移動特性（吸湿性、通気性）、防護性（耐圧、耐貫通力性）、ファッション性に加え、生体情報センシング機能を有する「スマートテキスタ

	<p>イル」を提案する。身に着けて、通常の衣服の感覚で生活しながら、基礎的バイタルサインを計測・記録するもので、ウェアラブルデバイスの一形態である。また生体情報は、必要に応じて介護支援や診断に利用できることを目指す。このための機器・デバイスも簡便に装着でき、拘束感が小さい必要があり、周辺機器もウェアラブル化することが目標となる。</p>
FBG	<p>Fiber Bragg Grating の略称。FBG は、ゲルマニウム等をドープしたコアを持つ光ファイバーに、紫外線を照射することによって周期的な屈折率変化をもたせたファイバーのこと。FBG は屈折率変調の周期に比例したブラッグ波長と呼ばれる特定の波長を持つ光のみを反射するという特性を持つ。FBG の長手方向に歪が加わったり、また温度が変化したりすると、ブラッグ波長は変化する。その変化量は FBG に加わった歪や温度の変化に対して線形に変化する。そこで、FBG からの反射光の波長を読み取ることで歪センサや温度センサ等としての利用が可能となる。本提案では FBG によって、ヒトの脈波を高感度に検出する。本提案は、一本の FBG センサから得た脈波信号を用い、同時に脈拍、呼吸数、および血圧を計測する手法（信州大学において特許出願済み）を基にしている。</p>
バイタルサイン (vital sign) / バイタルサインセンシング	<p>ヒトの基本的生理情報（生きている証し）で、脈拍、呼吸数、血圧、体温、意識レベルのことである。「バイタル」と略す場合もある。これらの情報を検出・計測することを「バイタルサインセンシング」と呼ぶ。従来、これらのバイタルサインは個別の手法で計測されている。体温計、呼吸数計数（圧力センサ、聴診等）、血圧計（カフによる圧迫・聴診）等である。主に医師の診断時に行われる計測であり、在宅での利用においても個別の手法が用いられている。特に血圧計測は、拘束感が強く、この心理的なストレスにより真の血圧値からかけ離れた値を示す場合（仮面高血圧等）が指摘されている。したがって、このことが血圧の連続測定の実現が強い原因となっているが、課題が多く残されている。本提案はこの課題解決を提案している。</p>
FBG による脈拍計測	<p>ヒトのとう骨動脈（手首内側）上の皮膚に FBG を貼付して、脈波を観測する。一分間の脈波数（ピーク）の計数や、脈波パターンの周波数解析により脈拍が計測できる。</p>
FBG による呼吸数計測	<p>同上で計測した脈波パターン（横軸時間対縦軸拍動パターン）をもとに、脈拍の周期変化が、呼吸性不整脈と同期することをもとに計測している。呼気時には脈拍が上昇し（脈拍の周期が減少）、呼気時は脈拍が減少する呼吸性不整脈はヒト全般に見られる生理現象である。FBG センサから得られる脈拍の周期変動のサイクルが呼吸数を表していることに基づいて呼吸数を自動で連続計測可能である。</p>
FBG による血圧計測	<p>脈波が動脈を伝播する速度は、動脈の形態や硬さ（ヤング率）、および動脈血の物性によって決定される。特に動脈の硬さは、血圧と相関が高いことから、脈波伝播時間を測定することで血圧を推定できる（特許出願済み）。また、脈波パターン（時間帯 FBG 信号強度）の特徴抽出によって（PLS</p>

	<p>回帰分析)、血圧を推算する検量線が作成でき、高精度で最高・最低血圧が測定可能であることを明らかにした(特許出願済み)。</p>
<p>脈波 (pulse wave) / 脈拍 (pulse)</p>	<p>心臓の収縮に伴い、左心室から血液が大動脈に拍出される。そのとき大動脈は伸展し内圧が上昇する。局所的に伸展した大動脈壁が血液を末梢に送り、原形にもどる。この局所的な動脈の拡張と内圧上昇は、末梢まで伝播する。この波動を脈波と呼ぶ。脈波による人体局所の周期的な膨隆を脈拍という。</p>
<p>PLS 回帰分析</p>	<p>Partial Least Square 回帰分析の略称であり、多変量解析の一つである。説明変数と目的変数の両変数に誤差を仮定し回帰式を算出し検量線を構築する方法である。本研究では説明変数には測定した脈波。(スペクトル)を、目的変数にはスペクトルと同時測定したバイタルサイン(血圧ほか)の測定値を使用する。</p>
<p>検量線</p>	<p>予め既知の値の試料を測定し、ここから得られる測定値との関係を導く関数を指す。本研究では市販血圧計等による測定値と FBG センサによる脈波(スペクトル)で検量線を構築しておく。この際、周波数解析や PLS 回帰分析を適用する。検量線を作成しておけば、脈波に検量線を適用するとバイタルサインが同時に求められるため、簡便に拘束感の少ない連続的バイタルサイン測定が可能となる。信頼性の高い検量線を構築することが重要な要素となる。</p>
<p>石英系光ファイバー</p>	<p>光が全反射を繰り返して伝播するコアと、その外周を覆うクラッドからなる石英を主要な素材とした光ファイバー。コアはゲルマニウム等をドーピングすることによってクラッドよりも屈折率が高く作られる。通信では、単一の経路のみ光伝播可能なシングルモードタイプが用いられる。FBG もシングルモードファイバのコア部に全長 10mm ほどの屈折率変調部(回折格子)を作成したものである。FBG 作成法は、光ファイバーに紫外レーザ光の干渉光を照射する、あるいは位相マスクを施して照射する等の作成法がある。</p>
<p>プラスチック光ファイバー</p>	<p>石英系(ガラス)光ファイバーに比較して、安価、コア径が太く曲げに強い、光ファイバー同士の接続や光ファイバーと機器との接続が比較的容易、比重が小さく軽量である、等テキスタイル化の上でメリットがある。最近、ポリメタクリル酸メチル(PMMA)を用いて FBG を作成できる報告があり、この光ファイバーセンサを編織化したテキスタイル製品の可能性が高まっている。本提案では、このプラスチック光ファイバーに FBG を形成し、センサ素子の最適化を実現できる製造装置の高度利用を主要な目的のひとつとしている。</p>
<p>インレイ編み</p>	<p>スレッド編みとも呼ばれる。横編の際に編地形成する糸とは別の糸(本研究の場合は光ファイバセンサを芯材とした構造糸)を編目を形成させずに水平に導入する技法。</p>

iPS 細胞	人工多能性幹細胞 (induced pluripotent stem cell, iPS)。皮膚や口腔粘膜等の体細胞に複数の因子を導入して作成される。様々な組織や臓器の細胞に分化する多能性を有し、半永久的に増殖が可能である。
脂肪幹細胞	脂肪組織の間隙に含まれる幹細胞であり、高い増殖能と様々な組織や臓器の細胞に分化する多能性を有する。心血管、形成外科、整形外科、消化器疾患等の修復・再建を目的とした臨床試験に用いられている。
樹状細胞	免疫の獲得に重要な優れた抗原提示能を有する細胞。病原体やウイルスの情報(抗原)を基に、抗体や細胞傷害性T細胞を誘導する。表現型、機能の違いから、骨髄系樹状細胞、形質細胞様樹状細胞の二つに大きく分類されるが、近年、抗原提示能に加えて、Natural killer (NK) 細胞様の殺腫瘍能力を有するキラー樹状細胞の存在が報告されている。
CPC	Cell Processing Center, CPC は 細胞・組織の培養調製加工が可能な清浄度の保たれた施設。医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に準拠した細胞治療、再生医療に必須の施設。
GCTP 省令	再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令。再生医療等製品において、製造後のデータ分析から、製造手順が期待される結果を与えたことを確認するベリフィケーションの実施が求められる。
ナノ細孔とナノ窓	ナノ細孔は固体中にある 100nm 以下の微細な空隙のことである。一般的には 10nm 以下程度のものが分子あるいはイオンに特別な作用を与える。ナノ細孔では細孔の径に比べて、深さが十分に大きい、ナノ窓は物質の厚さが nm あるいはそれ以下であり、ナノ細孔とは異なる。
カーボンナノチューブ	炭素によって作られる六員環ネットワークが単層あるいは多層の同軸管状になった物質であり、単層の物を単層カーボンナノチューブ と言う。電気伝導性がよく機械的強度も優れている。
心房細動	最もよくある不整脈疾患のひとつ。脈が乱れて速くなる。 心房細動が起きると、血栓ができやすくなり、脳梗塞(心原性脳塞栓症)になるリスクが高まる。 心房細動は 70 歳を超えると、心臓の病気のあるなしに関係なく 1 割から 1.5 割の人に現れるといわれている。
CIED : Cardiac Implantable Electronic Device	心臓植込み型電子機器の総称。 必要な脈拍を維持するための「ペースメーカー」、突然死を予防する「除細動器(ICD)」等が広く知られている。
双方向性遠隔モニタリングシステム	従来の遠隔モニタリングシステムは、ペースメーカーから医師等(医療者)に患者の不整脈の発生状況や活動度等が自宅から医療機関にデータ送信されるしくみである。医療者がデータを診断し、必要に応じて患者に働きかける。 本研究の目指す ”双方向性” とは、医療者だけでなく、患者自身も自分のデータ(病状)を知ることが出来、医師と患者が同じ情報を共有して互いに治療と QOL(生活の質)の向上に取り組むことである。

CIED の遠隔プログラミング	<p>ペースメーカーや除細動器が体内で作動する条件を、医学的根拠に基づいて設定・作動値を調節すること。</p> <p>現在は、リスク回避のため、遠隔操作でのプログラミングはおこなわれていないが、実現すれば、病状にあわせた迅速な設定・調節が可能となる。</p>
自然言語処理	<p>人間が日常的に使っている自然言語をコンピュータに処理させる一連の技術であり、人工知能と言語学の一分野である。データベース内の情報を自然言語に変換する、自然言語の文章をより形式的な（コンピュータが理解しやすい）表現に変換するといった処理が含まれる。</p>
機械学習	<p>人間が自然に行っている学習能力と同様の機能をコンピュータで実現しようとする技術・手法のこと。</p> <p>一般的には、センサやデータベースなどから、ある程度の数のサンプルデータ集合を入力して解析を行い、そのデータから有用な規則、ルール、知識表現、判断基準などを抽出しながら学習を行い、蓄積された知識を用いて、新たな入力データについて知的な決定を行う。</p>
ディープラーニング	<p>機械学習の手法のひとつ。人間の神経細胞（ニューロン）の仕組みを模したシステムであるニューラルネットワークをベースとし、これを多層にして用いることで、データに含まれる特徴を段階的により深く学習することが可能になる。</p> <p>多層構造のニューラルネットワークに大量の画像、テキスト、音声データなどを入力することで、コンピュータのモデルはデータに含まれる特徴を各層で自動的に学習していく。</p>