

水源

# SUIGEN

群馬大学研究活動報 Vol.3

巻頭 インタビュー

カーボン材料研究のトップランナー

燃料電池触媒実用化へ導く 尾崎 純一

最前線

- ミトコンドリアの謎を追う
- 放射線、免疫治療併用はがん治療効果をなぜ高めるのか
- 社会の問題を解決するためのネットワーク最適化技術
- 光化学と医学の融合から生体内酸素の研究へ

Close-Up

浅尾 高行 異才が切り拓く新しい研究支援の姿

# 水源

## 「知」の水源でありたい

日本1の流域面積を有する利根川の源は、群馬県北部にある三国山脈の1つ、大水上山です。この山岳地帯から県のはほぼ中央を通って関東平野に流れています。生活、産業用の水供給に限りません。上流にある森林には多様な小さな生き物がいます。洪水を防いだり、水を蓄えたりするダムのような役割も果たしています。そして何よりも豊かな森林が作り出す水が、海の魚介を育てます。

群馬大学は知の水源でありたいと思っています。森林―河川―海が循環しているように、研究・教育―地域・産業連携―社会貢献（社会的課題の解決、イノベーションの創出）を循環させていきます。

## CONTENTS

### 巻頭インタビュー

#### カーボン材料研究のトップランナー

― 燃料電池触媒実用化へ導く

大学院理工学府 元素科学国際教育研究センター長・教授 尾崎 純一 …… 01

### [最前線]

#### ミトコンドリアの謎を追う

生体調節研究所 生体情報部門細胞構造分野 教授 佐藤 健 …… 06

#### 放射線、免疫治療併用はがん治療効果をなぜ高めるのか

― DNA修復の関わりを示す世界初の発見

大学院医学系研究科大学院教育研究支援センター 研究講師 柴田 淳史 …… 08

#### 社会の問題を解決するためのネットワーク最適化技術

社会情報学部社会情報学科 准教授 永野 清仁 …… 10

#### 光化学と医学の融合から生体内酸素の研究へ

大学院理工学府 分子科学部門 教授 飛田 成史 …… 12  
准教授 吉原 利忠

### Close-Up

#### 異才が切り拓く新しい研究支援の姿

未来先端研究機構 ビッグデータ統合解析センター 教授 浅尾 高行 …… 15

### TOPICS

「医」と「理工」の連携から革新的医療技術 …… 20

次世代モビリティ 拠点施設完成し研究加速 …… 21

### 群大コレクション

群馬大学工学部同窓記念会館 …… 裏表紙

表紙説明：群馬大学工学部同窓記念会館講堂内部と太田キャンパス校舎外観の写真を重ねたデザイン

## 巻頭インタビュー

# 尾崎 純一

おさき じゅんいち

大学院理工学府  
元素科学国際教育研究センター長・教授

1961年会津若松市生まれ。1989年3月東北大学大学院工学研究科博士後期課程期間満了退学。1990年工学博士取得。1989年4月～1996年3月東北大学助手(1995年2月～11月：豪州モナッシュ大)、1996年4月群馬大学講師、1999年3月同助教授、2007年4月同教授(工学研究科環境プロセス工学専攻)、2008年4月東京工業大学特任教授兼任、2014年度九州大学客員教授、2015年4月群馬大学元素科学国際教育研究センター長

# カーボン材料研究のトップランナー 燃料電池触媒実用化へ導く

わが国は新しい形態のカーボン(炭素)開発で実績を誇る。日本企業が世界市場の3分の2のシェアを握る炭素繊維が知られているが、カーボン材料は種類が多く、電気・電子、エネルギー、医薬をはじめ様々な分野で使われている。カーボンナノチューブ、フラーレン、グラフェンといったナノ(10億分の1)メートルレベルの炭素構造の研究開発でも日本は世界をリードする。カーボン材料研究の世界のトップランナーの一人が尾崎純一教授だ。

## 3分で分かる尾崎教授のカーボン材料研究

解説

### 「カーボン材料でつくる低炭素社会」目指す

地球に優しいエネルギーとして期待される水素。次代の水素エネルギー社会を担う主役の1つが燃料電池だ。象徴的な用途が自動車である。燃料電池は、「電池」とはいうものの、水素と酸素を反応させて電気エネルギーを生み出すもの。水を電気分解すると水素ガスと酸素ガスが作り出されるが、燃料電池はこの反対の反応を利用する。排出するのは水だけである。しかし、普及への足かせとなっているのが高いコストだ。反応を促す触媒として、電池の正極と負極に高価な貴金属の白金(プラチナ)を多く使用しているからである。

2017年末、この課題の解決へ向けて大きな展開があった。日清紡ホールディングスが産学連携で開発したカーボン系触媒(カーボンアロイ触媒)が、カナダの燃料電池メーカー大手バラード・パワー・システムズに採用されたのだ。燃料電池の電極に非白金触媒が実用化されるのは世界で初めてである。

カーボンはいわゆる炭であるが、単なる炭ではない。カーボン材料の応用範囲は広い。アロイとは合金のこと。カーボンアロイは、炭の材料に「金属」や窒素やホウ素などの「非金属元素」を混ぜ込んで焼くことで新しい機能性を発現したものだ。

燃料電池の触媒として威力を発揮するこのカーボンアロイこそ、尾崎純一教授が1990年代から研究してきたカーボン材料だ。燃料電池の正極にカーボンアロイ触媒を用いることで、白金使用量を約80%削減できるという。

尾崎教授の研究をさかのぼると2つの発見がベースにある。

一つは、1994年に生み出した電極触媒活性を持つカーボン材料(カーボンアロイ)。このカーボンは、炭素の層がいくつも重なっており、中が空洞になった中空球殻状構造で、直径は20~50ナノメートル程度。微細(ナノ)な殻(シェル)状なので「ナノシェルカーボン」と呼ぶ。

もう一つは2006年に見つけた「窒素・ホウ素ドーピング系カーボンアロイ触媒」である。窒素とホウ素という相反する電子的・化学的特性を持つ元素を同時にドーピングした



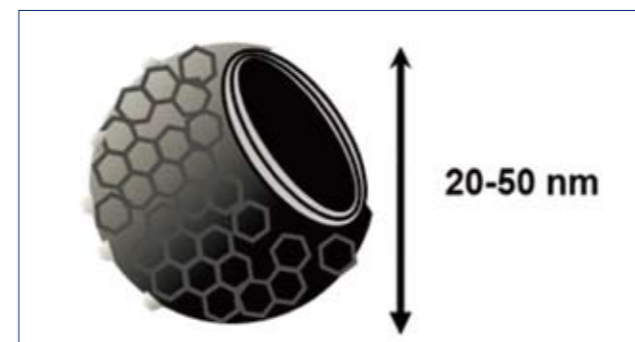
カーボンアロイ触媒を使用したポータブル型燃料電池スタック  
製品名: Ballard Power Systems社製 FCgen®-micro(NPMC)

ものだ。ドーピングとは、結晶の物性を変化させるために少量の不純物を添加すること。半導体では重要な操作だ。半導体などでは窒素とホウ素を同時にドーピングすることはないが、カーボンアロイ触媒でやってみたら、何もしていない時と比べてより高い反応電流が流れることを発見した。

ナノシェル系、窒素・ホウ素ドーピング系の2つの流れの研究で得られた知見をもとに、尾崎教授は2006年から日清紡との共同研究を始め、試行錯誤の末に白金に迫る性能を出せるようになった。日清紡がこれを工業化し、2013年からは同社がバラード社と実用化に向けて共同開発を進めてきた。そしてポータブル型燃料電池において白金触媒と同等の発電性能と耐久性が得られたので、採用が決まった。

開発したカーボンアロイ触媒は、天然資源である白金とは異なり大量生産が可能で低コスト化が望める。燃料電池の普及を加速させる可能性を秘めた技術といえる。

尾崎教授は、この触媒に限らず、カーボン材料を用いて二酸化炭素排出を抑制する可能性を探っている。目指すのは「カーボン材料でつくる低炭素社会」だ。(T)



ナノシェルのモデル図



桐生キャンパスの理工学図書館には研究室(大谷杉郎・大谷朝男・尾崎純一教授の3代)の研究成果などが展示されている。

## さらに詳しく知りたい方へ

### 物質の構造、物性、反応の相関を理解するのが化学研究の原点

インタビュー

ー カーボンは炭素、分かりやすく言うと炭ですね。

はい、地球上に豊富にある元素で、持続可能な材料です。カーボンナノチューブ、フラーレン、グラフェンといったハイテク材料も炭の仲間なのです。

ー カーボンにはいろいろな形態、構造のものがあるそうですね。軽くて錆びないというのは共通する特性ですが、炭素構造によって電気特性、熱伝導特性、機械的特性が異なる。だから用途によって従来の素材にはない優れた性能を発揮するわけですね。

宇宙ロケット先端のノーズ・コーン(燃料や電子機器を空気力学的抵抗から保護するための円錐形の部品)、航空機、自動車などから、身近なところではリチウムイオン電池、自転車、ゴルフシャフト、ラケット、鉛筆の芯まで幅広く使われています。素朴な疑問ですが、有機物を蒸し焼きにすれば炭になりますね。

そうですが、単に焼けばいいというものではありません。我々研究者が行うのは、金属を入れたり異種元素を加えたり、あるいは反応の温度を変えたりしてカーボンの構造を変えること。ただ、問題なのはその構造が複雑であることです。

ー カーボン研究を始めたきっかけは何ですか。

ものが電気を通すことや光を通すことに興味がありました。大学院に進んで最初に与えられたテーマは「石炭から一酸化炭素と水素を効率的につくり出せ」。石炭をテーマとしたこの研究がカーボンとの最初の取り組みでした。カーボンがシリコンやゲルマニウムと同族の元素であるので、「半導体カーボン」も可能ではないかと考えました。そうしたこ

とからカーボンを使った電子的機能材料に興味が移っていききました。

ー 1994年、実用化されたカーボンアロイ触媒のもととなるナノシェルカーボンを発見されたわけですね。

化学系の研究者なので電子的機能材料開発だけではつらい。電気を通すことに関する研究を続けたい。それが電気化学の分野だと分かり、そちらに舵を切りました。それまでつくってきたカーボンを電気化学的反応の電極として用いました。そうしたら、電気化学反応を促進する触媒作用があることが分かり、その活性は白金に匹敵することを見出しました。

### 国内有数のカーボン研究拠点

ー 1997年に先生は東北大学から群馬大学に移りました。

群馬大学理工学部の私の研究室は、1953年から3代にわたって炭素を専門に研究している国内でも有数の研究室です。大谷杉郎先生(故人)によって開始され、大谷朝男先生、そして私へと、この間、炭素化メカニズムの解明、ピッチ系カーボンファイバーの発明、触媒黒鉛化現象の理解、ナノカーボン材料の新規合成法の提案、そしてエネルギーデバイス用高性能カーボンアロイ材料の研究へと発展してきました。

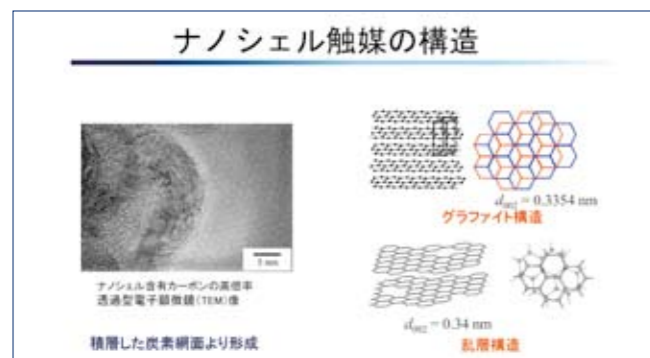
ー カーボン材料の1つ「炭素繊維」にはアクリル繊維からつくるPAN系と、コールタールなどからつくるピッチ系の2種類があります。PAN系はより引張強度が高く、ピッチ系は熱伝導率、寸法安定性、耐摩耗性、耐熱性、電気伝導性といった点で優れています。そのピッチを原料と

するカーボンファイバーを世界で最初に発明したのが大谷杉郎先生ですね。呉羽化学工業株式会社(現在の株式会社クレハ)との連携を進め1970年に工業生産が開始されました。尾崎先生は群馬大学での研究をどのようにスタートしましたか。

研究テーマについて研究室の大谷杉郎先生や大谷朝男先生に相談しました。ナノシェルカーボンは研究を重ねているところでしたが、「面白い材料です。触媒活性はありますが、どこに使っていいか模索しているところです」と申し上げたら、「そうならば、そのカーボン材料を燃料電池に使ってみなさい。燃料電池は今後成長していく分野だから」ということで始まることになりました。

ー ナノシェルカーボンの研究はその後、どう進みましたか。

普通、カーボン材料はプラスチックを燃えないようにして加熱することで得られています。そこに、金属化合物を入れて加熱すると、全く異なった構造を持ったカーボンが得られます。これは、金属により炭素を作るための反応が変化するからです。ナノシェルカーボンは、鉄やコバルトの化合物を入れて加熱したときに得られる、直径20nm程度の中空球殻構造を持つカーボンです。我々は、このカーボンの作り方や構造についての検討を重ね、湾曲したカーボン構造が活性発現に重要であることを突き止めました。



これが、日清紡が実用化した触媒の基本原則です。現在は、そのような構造がなぜ活性なのか、そしてどのようにして効率的に合成できるかなどの基礎的課題にも取り組んでいます。

### 常識にとらわれない研究

ーそして2006年に、「窒素・ホウ素ドーブカーボン」の研究成果を発表されました。ドーブ(またはドーピング)、つまり結晶の物性を変化させるために少量の不純物を添加することは半導体では重要な操作です。ただ、n型半導体の時はシリコンのなかに窒素を入れ、p型半導体の時はホウ素を入れるのが一般的、というか常識です。

おっしゃる通り、ホウ素と窒素は半導体では逆の電子的特性をもたらしますね。普通に考えたら、やらないでしょうね。でも、どうしてもやってみたかったのです。すると、各々の元素を入れたときに比べて触媒活性が増加し、両元素の結合した構造が活性をもたらす要因であると推定しました。その後、カーボンナノチューブに窒素とホウ素を導入したものが活性を持つという報告がなされました。我々の研究は引用されませんでした。彼らを中心とする世界の研究者たちは、窒素とホウ素が別々に存在することで活性が高くなる、という見解を示しています。まだまだ、半導体の理屈から離れられないんですね。私の研究室の石井孝文助教と大学院生は、窒素とホウ素が直接結合しているカーボンを合成化学の知識を駆使して作り、やはり直接結合している方が高い活性を与えることを示しました。常識にとらわれないほうが面白い研究ができますね。

ー 2006年に日清紡(2009年、持株会社制に移行し日清紡ホールディングス株式会社に社名変更)と共同でカーボン材料での触媒の研究開発を始めましたね。

東北大学助手時代に発見したカーボンについて、燃料電

池反応に対する触媒活性を調べる研究を進めていました。ある程度まとまったところで、炭素材料学会からセミナーで講演を依頼されました。その企画側にいたのが日清紡の研究者であり、講演後に共同研究の話をいただき、以後ともに進めるようになりました。

試行錯誤の末に、2010年代に入ってプラチナに迫る性能を出せるようになりました。日清紡ホールディングスは、2013年からカナダの燃料電池大手のパラード・パワー・システムズと実用化に向けて共同開発を進めてきました。そしてポータブル型燃料電池においてプラチナ触媒と同等の発電性能と耐久性が得られたので、採用が決まりました。

### 「水素を使う」技術

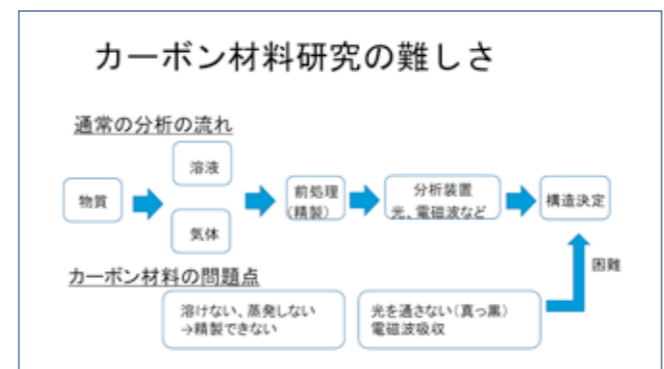
ー 先生は将来の低炭素社会を見据えておられます。

水素エネルギー社会には、水素を「つくる」「ためる」「つかう」の3つの要素がありますが、カーボンアロイ触媒は「水素を使う」技術の研究です。「水素を使う」に限らず、水素エネルギー社会の基盤を担う様々な材料をカーボンで実現することを目指しています。

ー 群馬大学は2010年に文部科学省の低炭素研究ネットワークの1拠点(サテライト研究拠点)に選ばれました。「アドバンストカーボン構造・機能相関解析研究拠点」ですね。尾崎先生はこの拠点の代表です。

低炭素研究ネットワークは、全世界的課題である低炭素社会構築の実現を、ナノテクノロジー活用により行うもので、我々はナノ構造制御したカーボン材料による水素社会の実現を課題とし、本拠点を申請し認められました。これにより、カーボン材料研究に欠かせないラマン分光装置、電子スピン共鳴装置および各種吸着装置といった大型装置が導入され研究を大幅に進展させることができました。

ー 2011年には、文部科学省特別経費による「エレメント・イノベーション」プロジェクトにも採択され、学内のカーボン材料研究を推進してきました。さらに2016年には、



炭素とケイ素のサイエンスを中核とする理工学部附属元素科学国際教育研究センターを設立し、尾崎先生がこのセンター長に就任されています。

本学理工学部の伝統である炭素とケイ素を中心とした物質科学に関する研究を展開しています。現在は、学内の若手研究者の発掘を目的として、毎年研究課題の公募と研究費の配分を行っており、学科や専門を超えた枠組みで研究者たちが互いの研究を議論できる場が形成されつつあります。あと数年間この事業を続けることで、研究者間の連携が生まれ、外部資金獲得そして新しい分野形成が、効果として、顕在化してくるのではと期待しています。

### 次世代研究者の育成にも貢献

ー 科学技術振興機構(JST)の低炭素技術開発に特化した研究プログラム「先端的低炭素化技術開発(ALCA)」に、先生は「燃料電池カソード触媒機能を有するカーボンアロイの開発と評価」という課題で参加されています。

ALCAの発足時のメンバーとして日清紡ホールディングスとともに採択され、2010年より研究を続けています。ここでは、我々の発見したカーボンアロイ触媒の基礎的な研究を進めています。具体的には、カーボンアロイ触媒の作用および劣化のメカニズムの解明を、我々が得意とするカーボン構造の総合的評価方法を用いて進めています。カーボンアロイ触媒の実用化には、このような基礎的な解明が必要です。この研究を通して、2名が博士号を取得し、また、現在2名が関連テーマで博士号取得を目指しています。このように、本プロジェクトは研究推進のみならず、次世代研究者の育成にも貢献しています。

ー 先生は現在、炭素材料学会の会長ですね。

大学の研究は方向性を持った研究を一次的に進めるものではなく、寄り道をしながら、今まで誰も知らなかった世界を知ることが本来あるべき姿だと思います。

ー 先生の研究の今後の方向性は。

カーボンアロイ触媒はグラファイトやカーボンナノチューブなどと異なりいろいろな構造が混ざり合った複雑系。このような物質を理解し表現する基礎的な学問が未発達です。単に性能を追い求めるのではなく、化学の本質である物質の構造、物性、反応の相関の観点から、しっかりと物質を理解することが重要です。これによりカーボンアロイ触媒の精密設計が可能になり、燃料電池以外の、水素製造や二酸化炭素還元などへの応用が可能になります。

### 日清紡HDとの共同研究 理想的な連携体制

日清紡ホールディングス(株)(以下、日清紡HD)との共同研究は、私の炭素材料学会セミナーでの講演を機に始まりました。日清紡HDはその名前からすると紡績会社ですが、その事業は幅広く、カーボン材料もその一つです。ガラス状カーボンと呼ばれるカーボン材料は、彼らの主力製品の一つです。これは、通常のカー

ボンとは異なり、触っても手に黒い粉がつかない特殊なカーボン材料です。群馬大学のカーボン触媒に関する知識と日清紡HDのカーボン製造技術を組み合わせることで、画期的なカーボンアロイ触媒を世の中に出すことを目的として共同研究をはじめました。日清紡HDとは、文科省LCnet、JST-ALCA事業などを共同

で取得しています。また、本学に日清紡カーボンアロイ触媒機能科学共同研究講座および日清紡アドバンストカーボン工学寄附講座を設置していただき、ともに研究を進めています。大学が基礎研究を、企業が応用研究を中心に行い、それらを定期的に共同討議することで理想的な産学連携体制で運営しています。

# ミトコンドリアの謎を追う



生体調節研究所 生体情報部門細胞構造分野 教授

## 佐藤 健 さとう けん

ミトコンドリアという名前を一度は聞いたことがあるだろう。私たちの体の細胞内にそれぞれ数十から千個もある、本当に小さな器官だという。しかしこの細胞内器官は、ただものではない。体を動かす、頭を使う、消化するなどすべての生命活動に必要なエネルギーを生み出している。しかも核内の遺伝子とは別に独自の遺伝子(ミトコンドリアDNA)を持ち、そのミトコンドリアDNAは母方からのみ遺伝(母性遺伝)することが知られている。生体調節研究所細胞構造分野の佐藤健教授(同研究所副所長)は、このミトコンドリアの謎に魅せられ、同研究所生体情報シグナル研究センター生体膜機能分野の佐藤美由紀准教授らとともに成果を挙げてきた。ミトコンドリア・ミステリーの魅力とは？

### ■ エネルギー産生の中心的役割

#### —— ミトコンドリアとは？

細胞の中に存在する細胞内小器官(オルガネラ)の1つで、私たちの生命維持に不可欠な生体エネルギー(ATP)を作り出す重要な役割を担っています。細胞すべてに数十~千個程度存在し、食物から取り入れた水素と呼吸により取りこんだ酸素を利用してATPを産生します。運動をすると呼吸

や心拍が激しくなるのは、消費されたATPをミトコンドリアがさらに産生するのに必要な酸素を各細胞に送り出すためでもあります。

#### —— 特異的な資質

ミトコンドリアは、核に収納されている遺伝子とは別に独自の遺伝子(ミトコンドリアDNA)を持っています。約20億年前、私たちの祖先となる細胞(原始真核細胞)が別の細菌を取り込み細胞内共生した、つまり別の生き物であったと



図1. 線虫の受精卵において精子由来の父性ミトコンドリア(赤)がオートファゴソーム(緑)によって囲まれている様子。この後、オートファゴソームは分解酵素を含むリソソームと融合して父性ミトコンドリアを分解する。

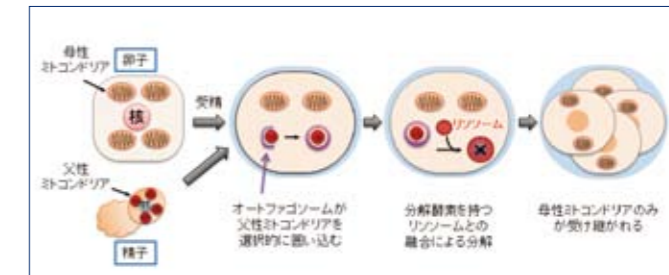


図2. 線虫におけるミトコンドリアDNAの母性遺伝の仕組み。線虫では精子由来の父性ミトコンドリアがオートファゴソームに選択的に囲まれ、分解される。その結果、母性ミトコンドリア由来のDNAのみが遺伝する。

考えられています。祖先となる細胞は酸素に弱い嫌気性タイプ。当時、光合成を行う細菌の出現に伴い大気中の酸素濃度が急上昇し、生存が難しかった。好気性の細菌を取り込むことにより、毒性の強かった酸素を、逆に、生体エネルギーを生み出すことに利用しました。ミトコンドリアを獲得したことにより、原始真核細胞は酸素濃度が高い環境下でも生存可能となり、その後の繁栄につながったと考えられています。

私たちは遺伝の仕組みにより両親の資質を受け継ぎますが、興味深いことに、ミトコンドリアDNAは母方からのみ遺伝、つまり母性遺伝します。この現象はヒトだけでなく、性を持つ様々な動物で観察されています。

### ■ 父方ミトコンドリアを選択的に分解除去

#### —— なぜミトコンドリアDNAは母方からのみ受け継がれるのか。

母性遺伝の仕組みやその意味は永らく明らかとなってきませんでした。私たちは*C. elegans*という線虫をモデルとして用いることにより、この謎の解明に取り組んできました。まず私たちは線虫の精子のミトコンドリアを蛍光タンパク質で光らせて、精子のミトコンドリア、つまり父方のミトコンドリアが受精後にどのように振舞うのか、観察しました。すると、精子のミトコンドリアは受精した直後には受精卵内に検出されるものの、その後徐々に消失していくことが明らかとなりました。

さらに、解析を進めたところ、卵内に精子の成分が侵入するとオートファジー(自食作用<sup>注1</sup>)という細胞内の不要物を除去する仕組みが発動し、精子由来の父方ミトコンドリアのみを選択的に分解除去していることが明らかとなりました(図1)。少なくとも線虫においては精子ミトコンドリアごと受精卵内から消去することによって、母方ミトコンドリアのみが残り、そのDNAが子孫に遺伝してくことが明らかとなりました(図2, Sato & Sato, Science, 2011.; Sato et al, Nature Cell Biol., 2018)。私たちは現在、マウスも用いてさらに詳しく解析を進めています。

### ■ 母系の先祖は「ミトコンドリア・イブ」

#### —— 疾患との関連は？

ミトコンドリアはエネルギー代謝の中心であることから、ミトコンドリアDNAの変異と糖尿病、神経変性疾患、がん等の疾患との関連性が示唆されています。

「老化とともにミトコンドリアDNAに変異が蓄積する」、「健康な人でもミトコンドリアが痛んでくるとATP産生時に発生する有害な活性酸素種が細胞の中に漏れ出し、遺伝子や細胞内の様々な成分を変性させる、それがガンや老化などの一因となる」といった報告がなされています。通常、このような不良ミトコンドリアはオートファジー等により分解・除去されますが、パーキンソン病などの一部の神経変性疾患では不良ミトコンドリアを除去することができず、継続的に活性酸素種が発生して神経の細胞死が起こっているとみられます。

ミトコンドリアDNAは独特な遺伝様式を取るため、古くから多くの人々の興味を引いてきました。例えば母性遺伝なので、母系の先祖をたどると、人類の祖先の1人がアフリカの女性(ミトコンドリア・イブと呼ばれている)であることも示唆されてきています。一方で、ミトコンドリアDNAに変異が入って起こるミトコンドリア病はやはり母性遺伝することが知られています。このようにミトコンドリアは様々な疾患や老化現象に関わるだけではなく、人類の進化を考えるうえでも非常に魅力的なオルガネラといえます。

今後、ミトコンドリアの秘密を解き明かすとともに、ミトコンドリア関連疾患の仕組みの解明やミトコンドリアの活性や分解を調節する薬剤の発見へと貢献できたらと思っています。

1) Degradation of paternal mitochondria by fertilization-triggered autophagy in *C. elegans* embryos. Sato M, Sato K Science 2011 334(6059):1141-4.  
2) The autophagy receptor ALLO-1 and the IKKE-1 kinase control clearance of paternal mitochondria in *Caenorhabditis elegans*. Sato M, Sato K, Tomura K, Kosako H, Sato K. Nat Cell Biol. 2018 20(1):81-91.

注1) オートファジー(自食作用)

細胞が栄養飢餓状態になった場合や細胞内小器官の障害等が生じた際にオートファゴソームという袋に細胞内の一部や損傷を受けた細胞内小器官等を取りこんで、分解する現象。この仕組みを解明した功績により、2016年に大隅良典博士がノーベル生理学・医学賞を受賞している。

# 放射線、免疫治療併用はがん治療効果をなぜ高めるのか — DNA修復の関わりを示す世界初の発見 —



大学院医学系研究科 大学院教育研究支援センター 研究講師

## 柴田 淳史 しばた あつし

柴田淳史研究講師のテーマは、がん治療時に発生するDNA（デオキシリボ核酸）損傷とその修復反応だ。生物の遺伝ではDNAが私たちの体をつくる設計図。従来のがん治療は、がん細胞のDNAを傷つけることだったが、DNAは自らその傷を修復することがあることが知られている。最近そのDNA修復の研究に大きな進展があった。

がん治療では近年、「抗PD-1抗体」を用いた免疫治療が目撃されているが、これと放射線治療を併用することで治療効果が高まることが報告されている。なぜ効果が高まるのか、その仕組みは分からなかった。柴田研究講師らのチームは、放射線照射後のDNA修復反応の観点から、その仕組み解明につながる大きな発見をした。これは、先端免疫治療においてDNA修復の関わりを示す世界初の研究成果だ。

— 「オプジーボ」の薬剤名で世界の注目を集めた「免疫チェックポイント阻害剤」による治療の仕組みは？

免疫を担当する専門の細胞（T細胞）は、侵入してきた病原体や異物を「自分の物ではない」と見なして身体から排除しようとする。しかし、がん細胞は免疫細胞の攻撃から巧みに逃れる方法を持つため体内で増殖することができてしまいます。例えば、がん細胞はPD-L1というアンテナを出

して、T細胞にあるPD-1と呼ばれる受け皿と結合し、免疫の仕組みが働かないようにしています。オプジーボなどの抗PD-1抗体は、PD-L1とPD-1の結合を妨げて自己の免疫機能を再活性化します。

— 近年の基礎研究により放射線と抗PD-1抗体治療の併用の有効性が報告されつつあります。

放射線照射は免疫活性化を促す一方、がん細胞のPD-L1

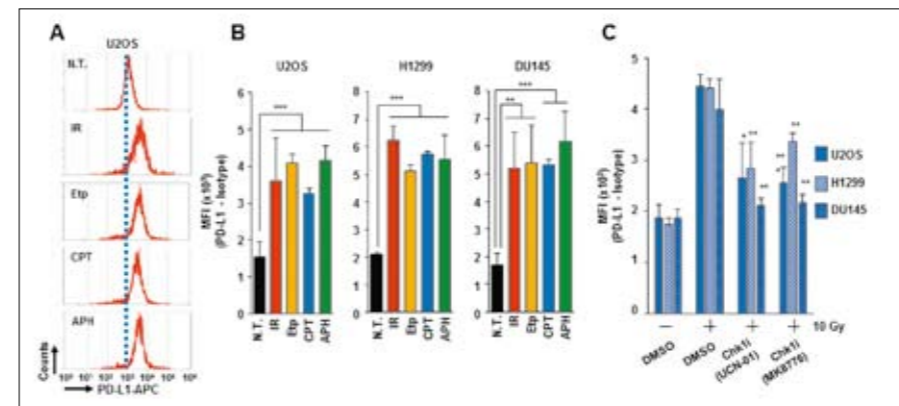


図1 フローサイトメトリーを用いて、DNA損傷後に細胞膜表面上のPD-L1発現が上昇することを発見。A. フローサイトメトリーの結果、B. U2OS (骨肉腫)、H1299 (肺癌)、DU145 (前立腺がん)の細胞株でDNA損傷後にPD-L1発現上昇している。C. DNA損傷応答因子であるChk1の阻害剤存在下ではPD-L1発現上昇が抑制された。

発現上昇も引き起こしてしまいます。そのため、抗PD-1抗体を併用するとがん治療効果が高まるのですが、その分子メカニズムは未だ多くが明らかになっていません。

— 「PD-L1の発現の上昇」は従来どう理解されていたのですか。

がん細胞のDNAの中にはたくさんの遺伝子変異があり、がん細胞の中に多くの異物を産生させます。これらの異物はネオアンチゲンという抗原（がんの目印）で、免疫細胞はその異物を取り除こうと免疫シグナルを活性化させます。

PD-L1の発現調節の仕組みとして提唱されてきた一般的な説は、1) T細胞がネオアンチゲンを認識して活性化、2) T細胞がインターフェロンガンマを放出し、がん細胞を刺激、3) がん細胞内のJAK-STAT/IRF経路が活性化され、PD-L1の発現が高まる— というものでした。

— この研究に取り組まれるようになったきっかけは？

放射線が当たったがん細胞では、放射線照射後1-2日後からPD-L1発現が上昇するのですが、これまでの研究からこの期間内にネオアンチゲンが増えるとは考えにくく、別の経路、すなわち放射線照射により生じるDNA切断に伴う「DNA修復反応」もPD-L1の発現調節に関わるのではないかと考えました。

— 先端免疫治療においてDNA修復の関わりを示す世界初の研究成果について。

私たちはがん培養細胞を使った実験で、放射線照射だけではなく、DNA切断を引き起こす化学療法剤の処理によっても、がん細胞のPD-L1の発現が高まることを発見しました。つまり、DNAの切断が何かしらの細胞内応答を活性化させてPD-L1の発現を高めているのではないかと仮説を立てることができました。

そこで私たちは、DNA修復シグナル因子であるATM、ATR、Chk1の阻害剤を添加し、放射線照射後のPD-L1発現レベルを検討しました。その結果、ATM/ATR/Chk1の阻害

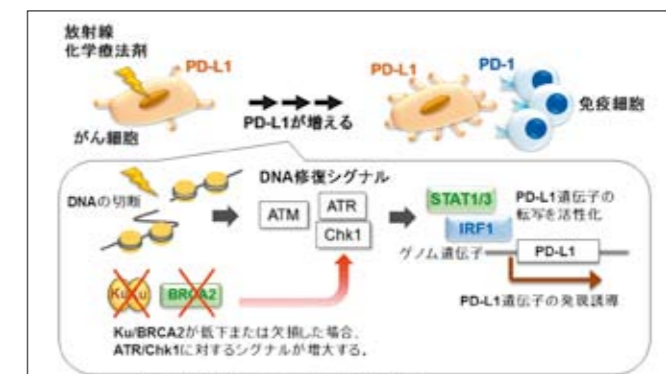


図2 DNA損傷によりがん細胞内のPD-L1発現が上昇する分子メカニズム

剤を加えた細胞では、放射線照射によるPD-L1の発現上昇が起こりませんでした。このことからDNA切断によって引き起こされるPD-L1発現上昇は、DNA切断に伴って活性化される因子（DNA損傷応答因子）であるATM/ATR/Chk1が関わるということが明らかになりました。

さらに私たちは、DNA修復を促進する分子であるKu70/80やBRCA2が欠損したがん細胞では、特に放射線照射後のPD-L1発現が高まることを発見しています。また、DNA切断から発生するシグナル伝達は最終的にはインターフェロンガンマと同じ経路因子である、STAT/IRF1経路に繋がり、PD-L1の発現を高めることを発見しました。

— これらの発見がもたらすものは？

たとえば事前検査でがん細胞のKu70/80やBRCA2遺伝子が不活性化されていることが判明した場合、放射線照射後にPD-L1がたくさん発現してしまうことが予想されます。その場合、放射線治療と一緒に抗PD-1抗体治療を行ったほうがいいですよ、と提案することができます。

放射線と抗PD-1抗体を併用する治療の臨床試験が世界各国で始まりつつあります。放射線治療と免疫治療併用の科学的妥当性を立証することを通じて、放射線治療や化学療法と抗PD-1抗体の併用を推進する情報基盤作成に貢献したいと考えています。

# 社会の問題を解決するためのネットワーク最適化技術



社会情報学部 社会情報学科 准教授

**永野 清仁** ながの きよひと

社会情報学部の永野清仁准教授の専門は数理最適化であり、その中でも特にネットワークなどの離散構造を対象とする離散最適化のアルゴリズム研究に取り組んでいる。ネットワークを抽象化した概念である「劣モジュラ性」もまた中心的な研究テーマである。離散アルゴリズムの中心的な応用領域として、機械学習などの人工知能分野の研究にも従事する。著書に『劣モジュラ最適化と機械学習』（共著、講談社）がある。

## ■ 現象をネットワークで理解する

—— 「ネットワーク」とは何か。

人間関係、インターネット、交通網など、実社会における多くの対象は、点と線からなる「ネットワーク」として解釈できます。一見すると複雑に思える対象であっても、そのシステムの構成要素と要素間の関係をネットワークとして数学的に捉えることによって、深い理解につながる解析が可能となるのです。

—— 数学に基づいた問題解決とは。

問題解決のための有力な手段として、数理最適化があります。数理最適化とは、たくさんの候補の中から最も良いものを見つける数学的な手法のことです。私は特に、ネットワーク上の数理最適化である「ネットワーク最適化」を中心とした研究に取り組んでいます。ネットワーク最適化手法を活用することで、見た目の異なる様々な問題の解決へ向けてアプローチをすることが可能となります。



—— 社会の複雑な現象にどう立ち向かうのか。

社会における現象をそのまま正確に扱うことは、少なくとも数学的には困難です。しかし、複雑に見える現象でも背後にはそれを定める単純なルールがあるはずだ、という考え方があります。これは複雑系とよばれる現代科学の分野における基本思想です。私の姿勢としては、社会における現象の背後に潜むネットワークのような(比較的単純な)離散的な構造を見出し、その上で数理最適化などを用いて解析するということが基本となります。

## ■ ネットワークにおける最適化とコンピュータ

—— どのような問題に取り組んでいるのか。

取り組んでいる問題の1つとして、バスやタクシーの経路最適化問題があります。例えば、乗り合いを認める小型のバス5台を使って、100人の乗客の別々のデマンド(要求)をどのような順番で処理するか、というようなデマンドバスの問題です。これは次世代のモビリティ(移動手段)と関連する話題であり、また人工知能の分野ではロボットをどう動かすかというマルチロボットルーティング問題と呼ばれます。複雑化する社会における問題解決のためには、数学的な手法に基づいたアプローチは重要な手段です。

—— 数理最適化とはコンピュータを使う技術のことか。

数理最適化はただコンピュータを使う技術ではありません。コンピュータにどのように工夫して計算させるかという方法、つまりアルゴリズムが非常に重要となります。上述のデマンドバス最適化問題を考えましょう。この問題は決して大規模な問題ではありません。しかし、もし工夫せずにバスのルート候補の全パターンを調べるとすると、組合せ爆発という現象によってその候補数は膨大となり、現在の世界中のすべてのコンピュータを使っただとしても扱えない対象となってしまいます。そこで、どう解くか、

どうコンピュータに計算させるかがポイントとなるのです。

ネットワーク最適化の問題には、最短経路問題やネットワークフローのように数学的にコンピュータで扱いやすい問題がある一方で、巡回セールスマン問題やデマンドバス最適化問題のようにNP-困難と呼ばれるタイプの難しい問題もあります。数理最適化のカギは、組合せ爆発をそのまま扱わず、数学の力に基づいたアルゴリズムの設計によって、問題に対していかに対処するか、ということになるわけです。

## ■ ネットワーク最適化が切り拓く未来

—— 先生の研究は世界トップレベルの国際会議で発表されています。

機械学習関連のトップ会議であるNIPSやICMLなどで論文を通しておりますが、これは私たちの研究分野において重要な意味を持ちます。技術を使う側ではなく創る側の立場から言わせると、最新の優れた技術は必ずしも世間の大多数の人から見て華々しいものではありません。コンピュータ科学の周辺分野では、難関国際会議で発表されることが、研究の国際的なレベルを客観的に評価してもらうための1つの指標となっています。

—— ネットワーク最適化技術の今後の展開は。

ネットワーク最適化の技術はモビリティやSNSデータの解析など、今後も幅広い領域で活用できる技術です。さらにネットワーク最適化の一般化として、離散凸(劣モジュラ)最適化とよばれる技術があります。これについては、近年の人工知能関連分野で重要な技術と認識されつつある重要な技術であり、魅力的な研究対象です。社会の現象を数理的に捉えて数理最適化技術を活用することは、変容し続ける社会において今後ますます重要性を増していく問題解決へのアプローチといえるでしょう。

# 光化学と医学の融合から生体内酸素の研究へ



左から博士課程・安力川真美、博士研究員・塩崎秀一、教授・飛田成史、准教授・吉原利忠、博士課程・水上輝市

大学院理工学府 分子科学部門 教授 **飛田 成史** 准教授 **吉原 利忠**  
とびた せいじ よしはら としただ

がん組織は細胞の異常な増殖によって低酸素状態に陥っているという。がんだけでなく酸素の欠乏（低酸素）が深く関わっている疾患は多い。発光で体中の酸素の分布等を画像化・視覚化（イメージング）できれば、疾患の発症の仕組み解明につながる。飛田成史教授の研究室のテーマの一つは、発光により特定の生体物質を検出する機能をもった分子（発光プローブ）の設計と合成、その評価の方法。がん組織とともに臓器組織中の酸素分布を細胞レベルの高分解能でイメージングすることに成功するなど、成果を挙げてきた。

## 腫瘍と臓器組織内の酸素分布を細胞レベルでイメージング

飛田 成史

先生の研究は光化学と呼ばれる分野で、そのなかでも、光を吸収した分子、すなわち励起分子が起こす反応や様々な物理的過程とのことですが、生体内酸素イメージングの研究を始められたきっかけは何ですか。

十数年前、有機EL (electroluminescence) の研究で著名な九州大学の安達千波矢教授から、イリジウム (Ir) 錯体の光物理的性質について調べてほしいとの依頼がありました。Ir 錯体というのは、Ir という金属に有機分子が結合した化合物です。光または電気を使ってエネルギーを与

えると、りん光と呼ばれる通常の発光（蛍光）とは異なる発光が見られます。りん光を発する材料を有機EL素子に使うと、蛍光材料に比べて発光効率が大きく向上することが理論的に示され、実際に実用化されています。

ところが、りん光には励起分子の周りに酸素があると発光が著しく弱くなるという、発光材料としてはやっかいな特性があります。つまりIr錯体を光らせるには、酸素がない状態を保たなければなりません。

ちょうどこの実験を進めていた頃、本学生体調節研究所の竹内利行教授（元副学長）らの研究グループと別の共同研究を始める計画が進行していました。ある日の議論の中で竹内教授が、がん組織は細胞の異常な増殖によって低酸素状態に陥っている、と言われました。それがヒントになり、Ir錯体のりん光を使って、低酸素状態に陥っているがん組織を選択的に光らせることができるのでは、との着想が浮かびました。

—— Ir 錯体の発光は酸素の有無によって変化

竹内教授にそのアイデアをお話したところ、早速、マウスを使って実験してみようということになりました。幸い医学部の遠藤啓吾教授（現 京都医療科学大学学長）の研究室にマウスの発光を観測するための発光イメージング装置がありました。そこで、竹内研究室の穂坂正博准教授（現 秋田県立大学教授）、遠藤研究室の協力のもとに共同研究を進めることになりました。

麻酔を施した担がんマウスの尾静脈からIr錯体を溶かした溶液を注入し、発光イメージング装置を使ってマウスの全身からの発光画像を測定しました。予想通り腫瘍部分からより強い発光が観測されました（図1）。

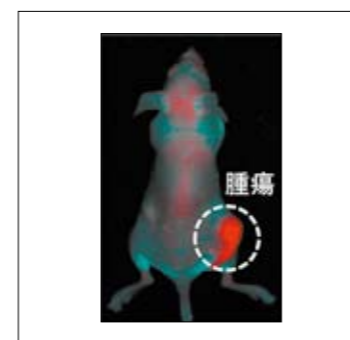


図1 麻酔を施したマウスの尾静脈からIr錯体溶液を注入し、2時間後に測定した発光顕微鏡画像。低酸素状態に陥っている腫瘍部からより強い発光が見られる。

いくつかの種類異なるがん細胞を使って同様の実験を行ったところ、いずれの細胞からできたがん組織もIr錯体の発光を使ってイメージングできることが確認できました。この研究結果は、米国がん学会のCancer Research誌に掲載されています。

この研究では、Ir錯体の発光特性が酸素の有無によって

変化することを利用して生体内の酸素濃度の高低を検出しています。このように発光を使って特定の生体物質を検出する機能をもった分子を発光プローブと呼んでいます。上記の研究では、Ir錯体を発光プローブとして低酸素状態に陥っているがん組織をより強く光らせて、がん組織を検出しています。

一方、組織に照射する光をパルス化してIr錯体のりん光の減衰速度（寿命）を測定すると、酸素量の評価が可能になります。顕微鏡と組み合わせて測定を行えば、組織を拡大して酸素の分布を高分解能でイメージングすることが可能になります（図2）。

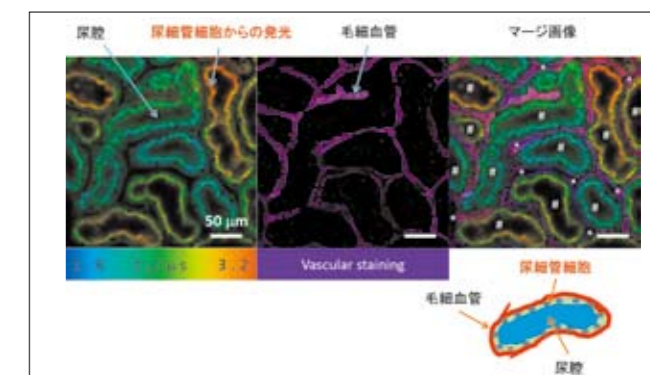


図2 麻酔を施したマウスの尾静脈から血管を光らせる試薬とIr錯体溶液を同時に注入し、開腹して測定した腎臓表層の発光顕微鏡画像。Ir錯体は、尿管細胞と呼ばれる細胞の中で光っている。りん光寿命（τp）の長さから酸素分布が分かる。

—— グラント、企業との共同研究

この研究に関連して、平成21-23年度に科学技術振興機構 (JST) の先端計測分析技術・機器開発プログラム（要素技術タイプ）、平成23-28年度に日本医療研究開発機構 (AMED) の研究成果展開事業（産学共創基礎基盤研究）などいくつかの大型予算をいただくことができました。最初のJSTのプログラムは、島津製作所との共同研究です。当時、同社は光イメージング装置を開発、市販化したところでした。このような光イメージング装置に、我々のプローブが使われることになりました。

—— 研究成果

この研究は、発光プローブの設計と合成、合成したプローブの光化学特性の評価など、光化学の実験を基盤にしていますが、実際にプローブが使えるかどうかは、培養細胞さらにマウスなどの小動物を使った実験で確認する必要があります。そのため、特に医学関係の研究者の協力が必須でした。タイミングよく科研費「新学術領域研究（研究領域提案型）」の一つとして「酸素を基軸とする生命の新たな統合的理解」（代表：森泰生京都大学教授）（平成26-30年度）がスタートし、酸素を検出するための発光



プローブの開発として計画研究班の班員に加えていただきました。このなかで、医学部の研究者との共同研究を推進することができ、その結果、腫瘍とともに腎臓、肝臓、膵臓などの臓器組織中の酸素分布を細胞レベルの高分解能でイメージングすることに成功しました。

#### — 研究室の若手の研究

最初は市販のIr錯体をプローブとして研究を始めましたが、その後、吉原利忠教授が中心になって、プローブの改良を精力的に進めるとともに顕微鏡システムを導入しました。さらに、博士研究員として、生体調節研究所で博士の学位を取得した塩崎秀一氏に研究グループに加わっ

ていただくことにより、マウスの臓器表層や腫瘍内の酸素分布を細胞レベルの分解能でイメージングできるようになりました。

#### — 展望

がんをはじめ、慢性腎臓病、糖尿病網膜症など酸素の欠乏(低酸素)が深く関係している疾患が多くあります。たとえば、急性腎障害から慢性腎臓病への進行に低酸素が深くかかわっていることが示唆されていますが、その機序は明らかにされていません。我々が開発した酸素イメージングシステムが、このような低酸素に関連する疾患の発症や進展を解明するために有効に働くことを願っています。

## 細胞・組織内酸素イメージングに適したIr錯体の開発

吉原 利忠

#### — 研究のきっかけは？

私は群馬大学工学部で光化学の基礎研究を行い、2001年に博士の学位を取得しました。その後、マックス・プランク研究所(ドイツ)、産業技術総合研究所で博士研究員を務め、2004年から飛田教授のもと研究をスタートさせました。当時、光化学は学問として成熟の域に達しており、多くの研究者が次の展開を模索していました。私は生物分野にも興味があり、専門の光化学と生物を融合させた研究を進めましたが、なかなかブレイクスルーには至りませんでした。そのような時に、Ir錯体という面白い特性をもつ化合物と出会いました。

#### — 新しいIr錯体の開発

Ir錯体を用いることでがんをイメージングできること

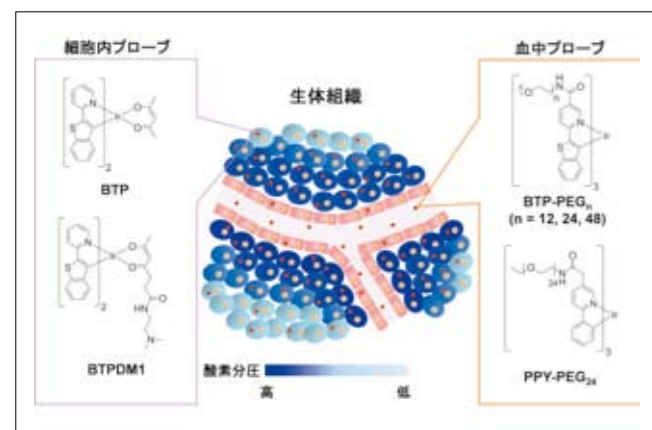


図3 生体内酸素プローブとして、研究室で開発されたIr錯体の構造。脂溶性の高いIr錯体は細胞内に取り込まれやすく、細胞内酸素プローブとして動く。一方、水溶性の高いIr錯体は、血中酸素プローブとして動く。

がわかると、自分でIr錯体が合成できないかと思いました。そこで、合成法を調べると自分で合成ができることがわかりました。初めに用いたIr錯体は、生体適合性に難点がありましたので、イメージングに適したIr錯体の開発を進めました。例えば、組織細胞に取り込まれやすいIr錯体や血液中を循環できるIr錯体です(図3)。これらの錯体を用いることで、腫瘍以外にも腎臓や肝臓内の酸素イメージングも可能となりました。

また、細胞内酸素濃度を発光色の変化で見分けられる新しい化合物の合成にも成功し、論文として発表したところ、Faculty of 1000から生物医学系論文のトップ2%として評価いただきました。さらに、日本光医学・光生物学会奨励賞を受賞いたしました。研究資金では、若手研究A(平成26年～28年度)、基盤研究B(平成29年度～)、キヤノン財団(産業基盤の創生)(平成23年～24年度)の支援を受けております。

#### — 医学研究者との連携

私の研究は化学と医学を融合する境界領域研究であり、本学が進める医理工連携において、臨床医を含め多くの生物・医学研究者と共同研究を進めています。実際に、Ir錯体を使用する研究者と密に議論することで、新しいIr錯体の開発指針を明確にすることができます。引き続き研究を進め化学から新しい生物・医学研究を切り開いていきたいと思っております。



未来先端研究機構 ビッグデータ統合解析センター教授

## 浅尾高行

若い医師のなかにはビッグデータを扱う高度な知識とスキルを持つ者は少なくないかもしれない。しかし、浅尾高行は、いまま糖鎖やがんの研究を続け、特許出願を大学に申請し、医療機器・トレーニング機器の開発を行い、それらの資金のためのグラントも取り続けている。一方で、地域医療機関との連携も深めているし、若い研究者の研究計画などの相談にも気さくに応じている。

この異才が、群馬大学において、全国でも数少ない医学・生命科学研究の新しい支援システムをつくり、いま、信州大学、東北大学、群馬大学などで構成する大きな産学官コンソーシアムにおいて生体埋込タイプの医療機器開発を加速させるための生理学的データ統合システム構築に挑んでいる。

# 異才が切り拓く新しい研究支援の姿

文・登坂 和洋

ビッグデータ統合解析センターが属する未来先端研究機構(以下、機構)は、トップレベルの研究を推進するために2014年4月に発足した群馬大学(以下、本学)の学内組織である。本学が強みを有する「統合腫瘍学研究部門」、「内分泌代謝・シグナル学研究部門」、「元素科学研究部門」の3部門を置き、部門ごとに研究プログラムを設けている。海外ラボラトリーに招へいした外国人研究者、学内を横断的に統合した優秀な研究者、さらに機構の専任研究者が日々研究に取り組んでいる。

機構内にビッグデータ統合解析センターが新設されたのは2016年1月。機構内の各研究部門、海外ラボラトリー、さらに学内組織、地域医療機関等と連携して、生体、診療、投薬、生活などの情報を統合的に集積し、その解析を行っている。

同センターを率いるのが教授の浅尾高行である。浅尾は外科医の臨床出身で、その下に准教授(質量分析計を用いた代謝物解析などをテーマとする生化学研究)、助教(医療統計学)らがいる。多彩な顔ぶれだ。

## 個人情報保護し、情報を二次利用する

同センターが集積している情報は次のようなものだ。

- ・地域連携医療画像データ
- ・医療機器開発のための関連特許情報3万件
- ・文献情報約2万件
- ・独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)の申請書約1万件
- ・医療機器等の取扱説明書など
- ・匿名化処理・患者の利用同意書つき臨床検体 検体の匿名化情報

同センター設置の狙いは2つあった。1つ目は個人情報保護への対応だ。それまでは、診療科ごとにパソコンで個人情報を管理していた。しかし、これではそれらの情報は広く使えない。サンプルの匿名化が必要で、そのためのシステムを構築しなければならなかった。

2つ目は情報の二次利用ができるようにすること。学内で情報を共有し、他の分野の研究の情報が使えるようになれば研究が活性化される。

データ統合の最初のシステムは、同センターが医学部附属病院に導入した臨床研究支援システム「BIOPRISM」。それを用いて、2017年4月に病院内に新設された先端医療開発センターにおいてデータ・サンプルバンクの構築が

進められている。従来の診療科ごとのサンプル情報管理を改め、「大学全体を一つの研究機関」として、学内研究者の研究活動を活性化させることが狙いだ。先端医療開発センターについてはあとで詳しく述べる。

こうした独自のビッグデータ解析研究には総務省や国立研究開発法人科学技術振興機構(JST)等の支援を受けている。

## 研修医として着任前にかん症例レジストリ解析

そもそも浅尾は、どんな経緯で、知る人ぞ知るこの分野のスペシャリストになったのか。

始まりは35年前。医師国家試験に合格してから、外科研修医として着任するまで3か月のブランクがあった。この期間に、独学でプログラミングの勉強をして、群馬県立がんセンターのがんの症例登録制度をつくり5年生存率などの情報解析をするソフトウェアを開発した。「数学者になりかけた」という浅尾にとっては、簡単なことだったのかもしれない。このがん症例レジストリ解析ソフトは、有名私立医大への販売実績がある。

こうした下地があったものの、その後は、外科医として多忙な日々を送った。転機は2013年。がん治療臨床開発学(寄附講座)を立ち上げて2年間、さらに現在のビッグデータ統合解析センターでの活動を通じて、データを扱うスキルに磨きかけた。

言うまでもないが、データの統合、集積には専門的な知識とスキルが必要だが、その前の、的確なデータソースからデータを集めること、さらに、ゴール(誰が何のためにどう使うのか)を見定めてどう解析するかをデザインすることがより重要である。さらに、利用する人に、必要な情報を過不足なく提供できれば申し分ない。

浅尾は臨床だけではなく、生命科学の研究も行ってきた。30歳のころ、担癌状態で活性化する糖鎖合成酵素に関する論文で博士号を取得している。

同センターのシステム構築に、浅尾の大学病院外科医としての長い生活と、生命科学の研究の経験が生きている。

## 幅広いテーマの個人研究はセンターの付随プロジェクト

浅尾は現在、【表】のような研究に取り組んでいる。がん

や糖鎖の研究のほか、医療機器開発、医師・看護師等の実技トレーニングシステム開発、地域医療情報システム開発、学会レジストリ(患者登録のシステム)など、テーマは実に幅広い。

幾つか触れておこう。糖鎖の研究では、浅尾らの発明について昨年、本学が特許出願した。「糖鎖研究はライフワーク」と浅尾はいう。

医療機器・実技トレーニングシステム開発は、職人芸というのだろうか、どれもなかなかいい。超音波ガイド下での中心静脈(CVC)穿刺技術トレーニング法と装置の開発については本誌の別の記事で紹介しているが、広く知られるようになった技術だ。

もう1つ。9月末、群馬県高崎、前橋地区の12病院とその連携クリニックが、プロバイダーを活用した新しい形式の医療画像共有システムの運用を始めた。それを、プロバイダー会社と共同で開発したのが浅尾だ。独自の技術を用い、CT(コンピューター断層撮影)、MRI(磁気共鳴画像)、PET(ポジトロン断層撮影)といった大容量の医療画像データを高速に参照できるシステムだ。従来の同様のシステムと比べ、システムの維持管理費用が格段に安いのが特徴だ。

浅尾の個人研究はどれをとっても水準は高い。これらの研究は、同センターの付随プロジェクトになっている。異才が生み出すこれら様々な分野の研究成果が、ビッグデータ統合解析が厚みを増す一因になっている。

## 産学コンソーシアムのビッグデータシステム構築責任者へ

ビッグデータ統合解析センター及び浅尾の役割について、改めて認識する出来事が昨年(2017年)あった。

同年10月下旬、信州大学が本学に、浅尾について本学とクロス・アポイントメント(混合給与)契約を結びたいとの申し入れてきたのだ。クロス・アポイントメント制度とは、卓越した教授らが他機関の身分を併せもつもの。兼業と異なり、対象者はそれぞれの機関と雇用契約を結び、いずれにおいても常勤職員の身分を有する。同制度により多様な教育研究人材の確保が可能となる。「機能強化」等を図るため、国立大学は4年前からその導入促進が求められている。

信州大学がこの申し入れを行った理由は、浅尾を主要メンバーとして組み込んだ研究課題「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」が、JSTの産学官連携の競争的資金プログラム(「産学共創プラットフォーム共同研究推進プログラム(OPERA)」)に採択されたことである。

従来、体に埋め込んだり装着したりする医療機器の研究開発は人工関節、ペースメーカー、人工内耳など個々に進められてきたので非効率だった。信州大学は東北大学、金沢医科大学などの研究機関、医療機器開発を牽引する企業十数社を結集したコンソーシアムを形成し、個別に保有している医療機器の共通の、基礎・基盤的研究開発の知見とプロセスを集約し、活用可能なデータとして体系化する「生理学的データ統合システム」の構築を目指す。いわば非競争領域の情報の共有化だ。このオープンイノベーションにより、医療機器の認証に必要な期間の短縮と開発コスト低減を実現し、医療機器開発を加速させようという気宇壮大な計画だ。

この挑戦的なプロジェクトの肝であるビッグデータシステム構築の責任者として白羽の矢を立てたのが浅尾だった。

## 「このデータ統合システムをつくれるのは浅尾先生しかいない」

この問題の窓口となった本学事務部門の研究推進部は

研究の高度化、外部資金・産学官連携のプランニングなどを行う研究・産学連携推進機構（機構長：峯岸敬研究担当理事）と協議。その場では、「信州大学との連携は深めたいが、医学部・附属病院のある昭和キャンパスのキーパーソンの1人である浅尾教授にこれ以上仕事の負荷を掛けられない」という声が大勢だった。

実は浅尾は、既に述べた、病院内に新設された先端医療開発センターのセンター長も務めている。本学としては、浅尾に期待される役割はそのままにして、クロス・アポイントメント以外の形を探ることで、信州大学と話し合っていくことにした。

その会議から数日後、私は研究推進部の課長らと浅尾を訪ねた。浅尾自身は、クロス・アポイントメントには執着していなかった。

信州大学は競争的資金の獲得では地方大学の中で抜きん出ている。医工連携（医療機器の研究開発）でも、過去10年近く中・大型の競争的資金を取り続けている。その信州大学から「日本の医療機器開発を加速させるための挑戦的なプロジェクト。このデータ統合システムをつくれるのは浅尾先生しかいない」と見込まれば、協力しない理由はないだろう。

結局、この問題は2018年に入り、本学が同事業のコンソーシアムに参加し、共同研究の形で浅尾がその役割を果たしていくことで決着した。

## 新規高難度医療技術導入の安全性確保と風通しの良い環境を作り出す

先端医療開発センターの設置は、附属病院の腹腔鏡事故を受けた病院改革の柱の1つである。目的は、新規高難度医療技術の導入における安全性確保と同時にこれまでの大学病院の「風土」を刷新し風通しの良い環境を作り出すこと。開学以来70年以上にわたり継承されてきた病院の体質を変えることは難しい。これを改革するために、全国で初めて先端医療開発サーベイヤー制度を導入した。サーベイヤー制度は、医師、看護師、薬剤師及び事務職員といった多職種から選出された者が相互に又は協働して、病院で実施される高度かつ先端的な医療行為、ハイリスク手技等に対して、スクリーニング検査等の調査を行うことにより、医療事故を未然に防ぐと共に、診療科間の相互チェックを定例化するもの。こうしたことによって、

いわゆる「風通しの良い院内環境」の構築に寄与することを目指す。

浅尾は同センターのトップだが、具体的な活動では「新規薬剤の適応拡大に伴う安全な導入体制の新構築」、「新規侵襲を伴う臨床試験の開始」、「地域貢献事業の展開、追加開催」、「腹腔鏡手術の院内技術認定制度の確立」、「医師事務作業補助者の育成」などに関わる。

ビッグデータ統合解析センターの臨床研究支援システム「BIOPRISM」を用いて、先端医療開発センターがデータ・サンプルバンクの構築を進めていると前述したが、具体的には本学全体の臨床研究、臨床試験、高度医療技術や未承認薬を用いた臨床などの情報、臨床検体を一元的に管理しようというものだ。先端医療開発センターは、先進的医療の臨床、オミックス医療データの受け皿として機能しているわけである。

整理するとこういうことだ。データの一元化を通じて、ビッグデータ統合解析センターは診療科、学部横断的な研究の推進を、一方の先端医療開発センターは先端的医療の実践と開発をそれぞれ目指す。これら本学の研究支援を目的とする2つのセンターが相まって、組織横断、点と点の研究を統合する体制を作っている。

その要として両センターを有機的に回しているのが浅尾だ。その活動が全国の大学から注目される所以である。

## 専門、縦割りの組織に横串、新しい知を生み出す

第四次産業革命というキーワードが象徴するように、世界の経済・社会システムは数百年に一度の変革期にある。インターネットをベースとしたグローバル化、そして、ビッグデータ、人工知能(AI)、遺伝子技術、ナノテクノロジーなどの進化、発展は想像を超える速さだ。

これに伴って学術の世界、そして大学も大きな曲がり角にある。異分野融合、学際研究、そして新しい学問領域の創出が<sup>1</sup>かまびすしいほどに叫ばれているのは、経済・社会システムの激変に対応できていない危機感があるからだ。

情報を切り口に、専門、縦割りの組織に横串を刺して、新しい知を生み出すのが浅尾の仕事だ。医学・生命科学の臨床・研究の長い経験と幅広い知見をもった——たくさんの「引き出し」のある——データ活用の第一人者が、研究と医療イノベーションの現場に新しい風を送っている。

## 【表】浅尾高行の研究テーマ

### ■ がん登録データを用いたビッグデータ解析

群馬県はがん登録を全国に先駆けて実施した実績があり、また前立腺がんのPSA検診結果は大学病院の泌尿器科が中心となり30年前からのデータを蓄積している。センターではこれら膨大ながん検診・がん登録の情報を連結統合して解析を行っている。より有効性が高いがん検診方法を開発することを目指している。

### ■ 医療機器開発支援プロジェクトでのAIを用いた開発支援ツールの整備

JST産学共創プラットフォーム共同研究推進プログラム(OPERA)のなかで、医療機器開発のための情報収集・提供ツールの開発を行っている。特許明細書、文献、認可申請書、関連法規などの数万点の蓄積文字情報から自然言語解析という手法を用いたAIを利用して専門家の「暗黙知」を学習し、膨大な情報から開発目的にあった情報を選別するシステムを構築している。

### ■ 地域医療を支えるICT画像連携

地域の医療機関間で相互にCT、MRI、PETといった大容量の画像データを、クラウドを用いた技術で高速に参照できる「画像連携ネットワーク(Medical Anywhere Network)」のシステムを開発し運営の支援を行っている。高崎、前橋地区の主要12病院とその連携クリニックが参加したネットワークが2018年9月末スタートした。管理を一元化することによって、サーバー更新や管理業務のコストを大幅に低減し、自立運営が可能なICT医療連携を実現した。このプラットフォームを用いて、医師会と共同で文書共有システム(医師資格カード=HPKIカード=の署名機能を利用した診療情報提供書など)の開発・普及を推進している。日本全国「どこからでも」利用可能で安価な医療連携をサポートする社会インフラとして確立することを目指している。

### ■ マイナンバーカードを用いた個人認証方法の開発

一般的にログインに用いられているID、パスワードでの認証システムでは、会社の機密や健康医療に関する個人情報を守るには限界がある。機密性の高いビッグデータを扱うには確実な個人認証が不可欠。センターではマイナンバーカードと指紋認証などの生体認証を併用し、利便性を損なうことなく情報保護を堅固にする研究開発を行なっている。

### ■ RPA(Robotic process automation)の開発

Web上に公開されている多彩な情報を集積し、データベースを構築するには文字情報を扱える形に加工することが不可欠であるが、数万件に及ぶデータを人の手で処理することは不可能に近い。これを解決する方法として最近銀行業務の省力化などで利用され始めているRPAのソフトを自作し活用している。これにより一晩で何万件の特許や承認審査書類をダウンロードしそれぞれの資料からキーワードを抽出している。  
\* RPA：定型的なPCの操作を自動実行するプログラムの一種、別名robot softwareといわれる。

### ■ 実技習得に利用可能なWeb Learningシステムの開発

実技習得を支援するトレーニングシステムを、専用トレーニング機材とあわせて開発している。トレーニング内容を受講者が選択することができる双方向のシステムなので、受講者ごとに最適な

内容を提供することができる。ブラウザ上で使用することができるようにバージョンアップした。

各種学会併設トレーニングブースに教材ごと提供している。熟練のインストラクターに習うのと同じレベルの技術習得ができる自己学習システムを目指している。  
- 超音波ガイド下CVCトレーニング  
- 医療スタッフ対象の超音波ガイド下末梢血管穿刺トレーニング  
- 鏡視下手術の基本トレーニング（作成中）  
- 外科手術手技基本トレーニング（作成中）

### ■ 超音波ガイド下穿刺の安全性を高めるdeviceの実用化

中心静脈(CVC)医療技術のトレーニング法の開発と超音波ガイド下穿刺に特化した超音波装置の開発(AMEDに採択テーマ)。

### ■ 医療ビッグデータ構築に向けた医療システム開発

マイナンバーカードを利用した健康・医療情報を集積し解析する手法の研究開発。

### ■ Clinical biobankとオミックス解析

医療情報の匿名化システム(BIOPRISM)を利用して臨床研究担当医の負担を減らし質の高い臨床検体を集積できるClinical biobankを構築し、採血からオミックス解析までを一貫した管理で統合解析。

### ■ 放射線治療効果を増強する薬剤の基礎研究

放射線治療(特に重粒子線治療)の効果を増強して、より少ない照射線量で効果が得られる併用薬剤についての基礎研究を行っている。

### ■ 医療機器開発

「重粒子線治療用新規スぺーサー」  
治療後に手術しなくても取り出せるスぺーサー(腫瘍と正常組織の間に距離を取るための医療器具)の開発。  
「鏡視下Scopeの先端洗浄器具」  
Scopeの先端の汚れを10秒で洗浄し鮮明な術野を保つ医療器具を開発し上市。有用性を評価している。Splash Clean<sup>®</sup>



「安全な中心静脈穿刺を実現する補助器具」  
開発・評価と上市。True Puncture<sup>®</sup>  
「腹腔鏡手術でportを必要せずに臓器を牽引できるdevice」  
Miniloop Retractor<sup>®</sup>

### ■ 医療安全推進のための電子カルテ情報の活用法の開発

病院の情報システム(電子カルテなど)から、医療事故が起こる前兆をスクリーニングし病院のガバナンスを向上させるシステムの開発。

## 「医」と「理工」の連携から革新的医療技術

群馬大学は2014年度から理工学府(桐生キャンパス)の研究者と生命・医科学系(医学系研究科、保健学研究科、生体調節研究所、附属病院など)いずれも昭和キャンパス)の研究者が密接に連携し、革新的な医療技術、医療機器、医薬品の開発を目指す「理工生命医科学融合医療イノベーションプロジェクト」を進めています。

同プロジェクトのなかで医療の質・安全学講座の田中和美助教、未来先端研究機構ビッグデータ統合解析センターの浅尾高行教授らが中心となって取り組んだテーマ「安全な中心静脈カテーテル穿刺技術の評価装置の開発」は研究開発が順調に進展し、装置は共同開発企業のアルファバイオ株式会社(本社・群馬県前橋市)が販売し、全国のトレーニングセミナーなどで好評です。

### 合併症を減らす効果

中心静脈とは、心臓に最も近く直接心臓へ流入する大きな静脈のこと。高濃度の輸液(栄養液など)や特殊な薬剤を長期間投与する場合、中心静脈から投与する必要があります。鎖骨の下や首の静脈からカテーテル(体内に挿入する管)を挿入し、その先端部を心臓のすぐ近くに留め置くのが一般的です。

首の静脈からカテーテルを挿入する場合、穿刺(針をさすこと)の際に合併症が数%と高頻度に起こります。穿刺が難しいのは①目に見えない深さに血管があること②すぐ近くに太い動脈や肺があることなどのためです。超音波ガイド下に行うと合併症を減らす効果があり、全国的に超音波装置を使った穿刺トレーニングが行われています。

しかし、トレーニングや技術評価の方法は確立されていませんでした。この研究では、ターゲットの静脈の左右やすぐ下に動脈があったり、屈曲した血管を再現した平面型トレーニングモデル作成に始まり、CT画像を元に作成した、穿刺が難しい患者と同じ解剖構造を持つ穿刺トレーニングモデル作成やこれらのトレーニングモデルの中に埋まっている模擬血管の内腔から針が血管に入ってくる様子を観察できる穿刺評価システム、超音波

で捉えている画面に対して針を見失うことなく進められるかどうかを評価するトレーニングツールを開発し、そのトレーニング効果を検証しました。

また、超音波ガイド下穿刺法とそのトレーニング法について、教科書(らくらくマスター2「超音波ガイド下穿刺法トレーニング」中外医学社)の制作や中心静脈カテーテル指導者講習会の開催など、関連学会と連携して普及教育活動を行ってきました。

超音波を用いない時の動脈や肺誤穿刺の合併症率は文献的に4%程度であるのに対し、本学での超音波を用いた穿刺の合併症率は3%前後まで低下しました。

### 地域医療、医療人育成教育を充実

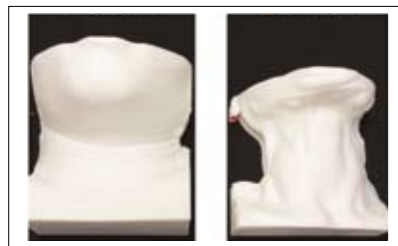
このトレーニングは本学の地域医療研究・教育センターでも行われています。同センターは、全県体制による医師の配置や医師を始めとする医療スタッフの人材育成を推進するとともに、卒前・卒後を通じたシームレスな教育システムの構築と支援体制の確立を目的として2017年11月に設置されました。ぐんま地域医療会議を通して群馬県と連携を取り、地域医療および医療人育成教育の充実を図り、高度な専門性を有する医療人の養成を支援しています。

この研究は、日本医療研究開発機構(AMED)の「循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業」に採択され、支援を受けています(課題名「超音波ガイド下穿刺のチーム医療への展開とトレーニングプログラムの開発」、研究代表者:浅尾高行)。

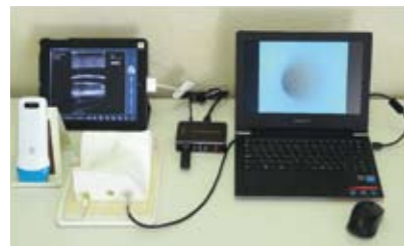
今後の計画について田中助教は「これらを用いたトレーニングのさらなる普及とともに、採血や末梢静脈路確保が困難な患者さんに対する末梢静脈穿刺に対しても同様のトレーニングを提供し、穿刺技術の質と安全性の向上」と語っています。



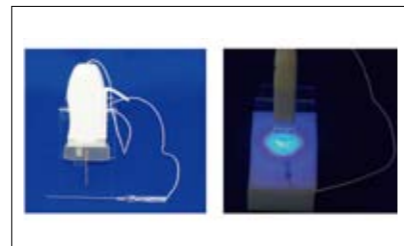
穿刺技術の質と安全性の向上に貢献したいと語る田中助教



3-Dプリンターを利用したCVCトレーニングモデル。肥満モデル(左)、脱水モデル(右)



超音波ガイド下穿刺評価システム



穿刺評価モデル「穿刺チェッカー」

## 次世代モビリティ 拠点施設完成し研究加速

群馬大学が荒牧キャンパス(前橋市)に建設していた次世代モビリティ研究の拠点施設が2018年春、完成し、研究が加速しています。

本学は全学組織として2016年12月に「次世代モビリティ社会実装研究センター」を創設。拠点施設は、本学の提案が文部科学省の2016年度補正「地域科学技術実証拠点整備事業」に採択され、その支援で整備を進めてきました。拠点施設ができたことにより、企業との連携を強化でき、様々な実験が行えるようになりました。

研究センターの役割は次世代の交通手段を研究・開発することです。類似の研究機関と比較すると、同センターは技術開発を行うだけでなく、社会の中でそれを用いた実験を行い、新しい交通手段の文化的側面の研究や普及に向けた活動も行う点に特徴があります。

現在の活動の大きな柱は、自動運転の研究とスローモビリティの研究の2つです。

本センターの自動運転の研究の特徴は、路線バスのように走る路線が決まっている場合、「レベル4(運転者が居ない自動車の自動運転)」に特化していること。トピックの一つは、JR前橋駅—上毛電鉄中央前橋駅間のシャトルバスを自動運転化するプロジェクトです。

### 二つ目の柱はスローモビリティ

研究のもう一つの柱であるスローモビリティは、歩くより早く通常の自動車より遅い速度域(時速20km未満)の車両による交通のこと。科学技術振興機構(JST)の支援を受けて本学がベンチャー企業の(株)シンクトゥギャザー(桐生市)と共同で低速電動バス「eCOM-8(愛称:MAYU)」を開発しており、同社はこれまでに国内外で19台販売しています(オリジナルのeCOM-8の納入

台数は18台。そのうち3台はマレーシアに輸出。新型eCOM-8<sup>2</sup>は1台)。

群馬県桐生市では、まちづくり会社の(株)桐生再生が同市の委託を受けて、土日祝日に運行しており、これが評価されて本学、桐生市と上記2社が第9回E S T交通環境大賞(奨励賞)と環境省「COOL CHOICE LEADERS AWARD」優秀賞を受賞しました。

国土交通省では低速・電動・4人乗り以上の乗り物を「グリーンスローモビリティ」と位置付け、地域活性化を支えるモビリティとして普及してゆくことになりました。本学のスローモビリティ活用の取り組みが、今後ますます広がるものと期待されます。

上記2つの研究活動の共同作業として、eCOM-8を大型化したバスeCOM-10を開発し、自動運転化しました。これを用いて群馬県富岡市や福岡市でデモを行いました。

太田直哉センター長は「自動運転が有効な解決策になる地域の課題もあれば、有人でもスローモビリティが有効な時もある。様々な課題を解決する交通手段を提供できるセンターにしたい」と語っています。



研究開発の拠点となる建物は2階建て。車両整備開発室、管制・遠隔運転室、データセンター、シミュレーション室を備えているほか、共同研究先が研究室として使用するための部屋が多数ある。建物の前に実験路が併設されている。実験路の面積は約6,000平方メートル。

## 水源 SUIGEN vol.3

発行	群馬大学研究・産学連携推進機構
制作	研究・産学連携推進機構、研究推進部
企画・取材・構成	登坂和洋(研究・産学連携推進機構)
撮影協力	飯塚桐子(理工学部事務部) 大崎紗也加(研究推進部)
[群大コレクション]	理工学部事務部
印刷	上武印刷株式会社
発行日	2018年11月27日

### ■ お問い合わせ先

群馬大学研究推進部  
〒371-8510 前橋市荒牧町四丁目2番地  
TEL 027-220-7512 FAX 027-220-7515

群馬大学研究・産学連携推進機構  
産学連携ワンストップサービスオフィス  
〒376-8515 桐生市天神町一丁目5-1  
TEL 0277-30-1105 FAX 0277-30-1178

# GUNDAI

群大コレクション

# Collection

群馬大学工学部同窓記念会館



桐生キャンパスにある群馬大学工学部同窓記念会館は、群馬大学理工学部の前身である桐生高等染織学校（1915年創立）の校舎として使われていたものです。1916年に竣工となりました。

同校は、色染と紡織の2科を専門とし、その後、桐生高等工業学校、桐生工業専門学校の時代を経て、1949年に群馬大学工学部となり、2013年に工学部は理工学部に改組されました。

現在の建物は、竣工当時の本館の一部と、それに附随する講堂を1972年度に移設（曳家）したものです。100年の風雪に耐えています。補修を幾度となく行っており、最近では2017年度に大規模な耐震改修を施しました。

構造は、木造、延面積987㎡（本館は2階建て、講堂は平屋）で、建材には主に日本のスギが使われ、破風の装飾や玄関アーチの形などに、イギリス建築のチューダー様式の意匠が見られます。（写真②）

玄関を入ると、吹き抜けのホールを通じて、そのまま講堂につながっていますが、これは明治後期の学校建築に見られる「直轄学校方式」というものです。旧講堂の構造は平屋ですが、空間は広く、2階あるいは3階くらいの高さの吹き抜けになっており、三方を棧敷が取り囲んでいます。装飾的な壁龕（へきがん＝壁の凹みの部分）を背にした演壇、整然と並べられた長椅子、それらがあいまって、古格な教会に感じられる荘厳な空気さえ感じさせます。（写真①）

歴史的資料を収めた資料室と染料コレクションを保管、展示する部屋があります（いずれも通常は閉室）。後者は、桐生高等染織学校創立時から1945年頃に亘ってヨーロッパなどから収集されてきた染料の実物4,361点。現在では入手不可能なものも多く、世界的にも貴重なコレクションです。（写真③）

この建物は工学部守衛所、旧桐生高等染織学校正門とともに1998年に国の登録有形文化財に登録されています。



群馬大学工学部同窓記念会館は見学できます。入館料は無料です。

■ 開館日・開館時間

月曜日～金曜日：9時～16時

第一土曜日及び毎週日曜日：10時～15時（祝日、年末年始、大学の行事日等は休館）

■ 問い合わせ先

群馬大学理工学部庶務係

住所：桐生市天神町1-5-1

電話：0277-30-1015

<http://www.st.gunma-u.ac.jp/kinenkan/>