

研究課題名	健康長寿社会を支える最先端人支援技術研究プログラム
中心研究者名	山海 嘉之
研究支援担当機関名	筑波大学

＜研究課題からの報告＞

1. 研究課題の目的及び意義

脳神経科学、神経生理学、ロボット工学、IT 技術、再生医療等が融合した新しい学問分野である「サイバニクス技術」を用いて、中心研究者は HAL の基礎原理の研究開発・原理検証・試作開発・実環境投入を試みてきた。HAL は装着することで人間の身体機能を改善・補助・拡張するロボットスーツであり、これまでに、国内外の病院や福祉施設に約 400 体の福祉用 HAL が導入され、革新的ロボット治療という新しい分野開拓のための基礎検証が医工連携の下で進められてきた。

健康長寿社会を支える最先端テクノロジーとして、サイバニクスを駆使したロボットスーツに代表される最先端人支援技術を開発するため、本研究課題では、動作意思を反映した生体電位信号によって動作補助を行う HAL を用いると、「人体内部でのインタラクティブなバイオフィードバックが促され、高齢化に伴い増加してくる神経・筋疾患患者の中枢系と末梢系の機能改善を促進することができる」という仮説（iBF 仮説）を実証し、これまで世界に存在しなかった「ロボット医療機器」として社会で実際に活用できるようにすることを目的として研究開発を実施した。

（図 1）

具体的な研究目標として、以下を設定した。

- ① 随意的制御と自律的制御を融合複合したサイバニック制御系（ロボットスーツによるインタラクティブなバイオフィードバック治療制御）の理論体系化（高齢化に伴い増加してくる神経・筋疾患患者を対象とした機能改善に関する仮説設定と治験による理論的証明プロセスを経た新医療機器としての治療の体系化）と実装技術の確立
- ② ロボットスーツによる次世代リハビリテーションの挑戦と脳活動計測による機能改善過程の評価
- ③ 国内外の医療関連機関にて 30 体を実稼働、実証試験を実施

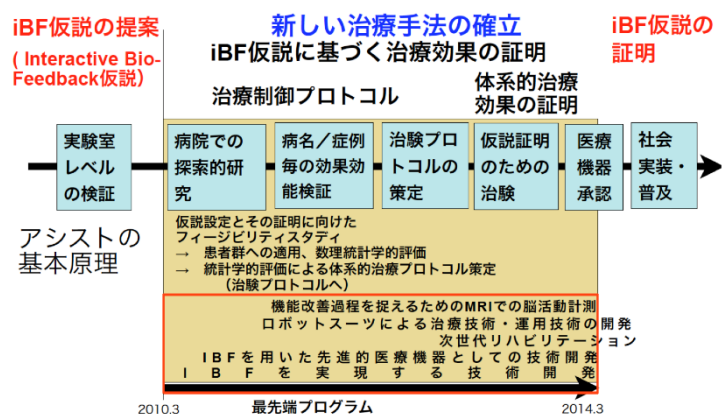


図 1. 本研究課題の全体俯瞰図

2. 研究成果の概要

① 随意的制御と自律的制御を融合複合したサイバニック制御系の理論体系化と実装技術の確立

筑波大学において福祉用 HAL を用いたフィージビリティスタディを実施し、約 70 の症例データを蓄積した。他の施設で行ったフィージビリティスタディも含め、対象者の病名ごとの適用範囲の拡充を行い、それぞれの適用及び評価を実施した。患者群を病名別（脳卒中や脊髄損傷の神経疾患、神経・筋難病など）に分類し、それぞれに対して治療制御が可能となるように、患者の協力を得て検証プロトコルの構築・実施、そして臨床的実証試験による解析を行い、治療制御を体系化した（図 2）。これについては、当該治療制御手法に関する仮説設定から治療の効果効能を証明するまでの治験プロセスを経て体系化が進むことになり、現在、医療機器承認を得るための申請の段階に進んでいる。通常、治験の実施には膨大な時間を要するとされているが、フィージビリティスタディ、臨床試験、関係当局との調整などを経て、当該研究は順調に進捗した。欧州においては更に急速に進捗し、平成 25 年 8 月に医療機器として認証され、医療機器 CE マーキングを取得した。日本においても難病指定された神経・筋疾患難病の治験も終了した。



脳卒中



神経・筋難病



脊髄損傷

図 2. HAL を用いた治療プロセスの様子

② ロボットスーツによる次世代リハビリテーションの挑戦と脳活動計測による機能改善過程の評価

次世代リハビリテーション（ニューロリハビリテーション）への挑戦に関しては、痙縮を伴う慢性期の脳卒中患者に対し、神経毒の薬物（ボトックス）を局所的に投入することにより、痙縮を発生させるクローズドループを一時的に解放し、その間にロボットスーツによる訓練で機能回復を得ようとする試みを実施した。脊髄損傷患者で足の筋肉が共収縮するため 4 年間歩けなかった人の事例では、この治療法の結果、HAL 装着で歩けるようになり、現在は HAL 無しでの歩行訓練を開始した。また、神経細胞の再生及び突起伸張のための培養条件や神経細胞が再生・成長する足場条件（生体内・生体外）について調べ、好適培地組成や足場の素材・構造などを明らかにした。

脳活動計測による機能改善過程の評価に関しては、脳機能的なアプローチにより、HALによる機能改善治療効果を示すため、対象者の機能改善治療前後のfMRIを撮影した。HALを適用し

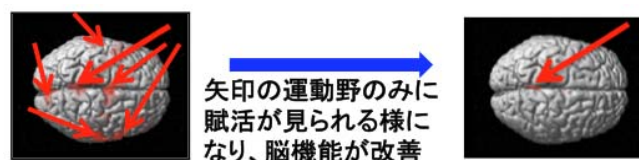


図3. HAL適用後のfMRIの様子

ない初期段階では、足を動かすために脳の多くの場所が異常な興奮状態になり、脳自体が、動かない身体をどのように動かすか特定できず、混乱していることが示唆されるが、HALによる機能改善治療後は、運動野のみが適切に賦活し、脳機能が改善していることがわかってきた（図3）。

③ 国内外の医療関連機関にて30体を実稼働、実証試験

スウェーデン（カロリンスカ病院）においては、平成24年から開始した脳卒中患者のフィジビリティが終了し、次の段階に入った。日本においても、慢性期脳卒中患者を用いたフィジビリティを実施し、HALによる訓練により、訓練前後の歩行機能改善の有意性を示すことができた。ドイツにおいては、平成24年から脊髄損傷患者の臨床研究が開始した。平成25年8月のCEマーキング取得後、公的保険収載のため、医療モデルでの臨床試験を開始した（Bergmannsheil大学病院）。日本（国立病院機構新潟病院）においては、平成25年3月から神経難病疾患患者の治験をスタートした。現在、国内においてHAL10台が研究開発のため運用され、治験に活用できる水準のロボットスーツの研究開発も着実に進め、スウェーデンにおいて、9台が運用された。ドイツでの臨床試験に用いるものも含め、30台を実証試験に実稼働させ、目標を達成した。

臨床用HALを成立させるための技術として、小型通信ボードの試作・開発、マトリクス電極の試作・試験、電極の高感度化（0.13 μ Vまで検出）、電極の完全絶縁化等を行い、ロボットスーツ要素技術の小型、軽量化、高信頼性化を図った。

単関節ロボットスーツの試作・改良を通し、肘・膝・股関節に適用可能なロボットスーツを試作した。また、腰椎負荷低減ロボットスーツの実用化開発、装着性向上のため、大腿部のヨー軸及びロール軸方向に動作可能なロボットスーツの試作と動作確認を行い、さらに完全下肢麻痺患者の支援技術として立ち上がり支援のプロトタイプを試作及びダミー人形を立ち上がらせるなど、ロボットスーツの機能拡充、病態別対応を行った。

オペレータの直感動作が随意的にロボットインピーダンスとして表現できる生体電位可変インピーダンス制御の試作、効果確認や麻痺患者に対し、歩行意思をアクティブに検出・制御することより、従来に比べ筋負荷を低減できる制御システムの効果を確認できた。ロボットスーツへの組み込み、実証試験が今後の課題となる。

当該技術が世界トップのイノベーション技術であるため、中心研究者はISO13482におけるパーソナルケアロボット、ISO13485におけるメディカルロボ

ットの全ての国際標準化規格策定会議に出席し（メディカルロボットではエキスパートメンバーとして参加）、国際標準化を推進した。そして、関連組織との連携の下、平成 25 年 2 月には世界初のパーソナルケアロボットの国際規格 ISO/DIS13482 の認証を、平成 25 年 8 月には世界初のロボット治療機器として国際規格 ISO13485 の認証を取得し、世界トップの研究成果として国際的プラットフォームを世界に展開できる状況を実現した。

＜評価小委員会による所見＞

1. 研究目標の達成状況

随意的制御と自律的制御を融合・複合したサイバニック制御系の理論体系化と実装技術の確立については、ロボットスーツにより身体機能を補助・改善・拡張する最先端の治療制御手法の可能性を実証し、治療制御を体系化した点は評価される。特に、欧州では既に医療機器として認証されたこと、また、国内では神経・筋疾患難病の治療も終了し順調に進捗していることは特筆すべき成果である。

ロボットスーツによる次世代リハビリテーションの挑戦と脳活動計測による機能改善過程の評価については、神経系毒物の局所投入と併せた試みを行っており、脳・神経・筋疾患には、ロボットスーツだけでは効果に限界があることを見出したことも一つの成果と言える。

ロボットスーツ自体についても新たな開発が進められており、小型軽量化、高信頼化を図るとともに、用途に応じたバリエーションや、様々な要素技術の開発も進められている。

海外における高い評価や、ISO 標準としての認証等から見ても、中心研究者が提唱する iBF 仮説が、HAL を用いた様々な試みで実証されつつあり、社会に大きなインパクトを与える成果が得られたと判断される。

2. 研究推進・支援体制の状況

本研究課題では、筑波大学を中心とした研究者と連携企業で構成されているが、中心研究者は、使用する研究機器を開発したベンチャー企業の CEO であるという研究推進体制に大きな特徴があった。この体制は、研究内容の独自性の発揮、研究開発の迅速化など、研究の推進に当たって大きな役割を果たしたと考えられる。一方で、利益相反を未然に防ぐ観点からは大きな説明責任が求められる体制であった。利益相反委員会やアドバイザーなど、第三者によるチェック体制を大学側が強化することで研究を推進したが、今後、同様の制度を運営する際の参考事例とすべきである。

なお、ISO 認証取得等の標準化戦略に加えて、安全保障輸出関係への配慮も行わ

れていることから、研究者の創意工夫に加え、支援機関の適切な支援が研究開発に効果的に作用したものと考えられ評価される。

3. 研究成果の今後の展開

ロボット治療機器に関する世界初の国際規格の認証を取得するとともに、福祉用としてもパーソナルケアロボットの国際規格の認証を取得するなど、特筆すべき成果が得られている。併せて、医療用に新たに開発されたロボットスーツが欧州における医療機器の認証と、ドイツにおける公的労災保険の適用を受けることになった点は、大きな成果である。他方、国内よりも国外における利用環境が先行することは、世界をリードする意義として大きいですが、国内における早期の社会還元としては課題もある。

今後、ロボットスーツで治療効果が見られる症例への適用・普及を優先していく必要があり、症状改善効果が期待できる症例を整理した上で、実用普及に向けた優先順位を付けて進めていくことを期待する。

4. 総合所見

本研究課題は、HAL を用いて iBF 仮説を実証しつつ、HAL をこれまで世界に存在しなかった「ロボット医療機器」として社会で実際に活用できるようにすることを目的として研究開発を実施した。その結果、装着型ロボットの分野で世界をリードする中心研究者の下、本研究課題で取り組んだ iBF 仮説の立証は、医療機器としての装着型ロボットという全く新しい世界を創出し、HAL が海外で医療機器として認定されるなど、我が国のプレゼンス向上において非常に大きな意味を持つものと言える。

また、HAL を用いた治療制御の体系化や治験プロトコルの構築、各種疾患に対する臨床試験も順調に進捗している。

以上のことから、本研究課題は目標を達成しており、世界をリードする世界トップ水準の研究成果が得られたと判断される。

サイバニック制御系の理論体系化の仮説については、生理学及び科学的側面からも興味深いテーマであることから、今後、成功事例における治療効果のブラックボックス部分を明らかにするとともに、理論体系化という観点からも研究を進めていくことを期待する。

また、非接触によるバイタルセンシング技術の開発は、ロボットスーツの開発・改善に向けて利用できるだけでなく、一般的な非侵襲計測技術にも利用可能であることから、精度の高い技術に発展していくことを期待する。

研究課題名	次世代質量分析システム開発と創薬・診断への貢献
中心研究者名	田中 耕一
研究支援担当機関名	独立行政法人科学技術振興機構

<研究課題からの報告>

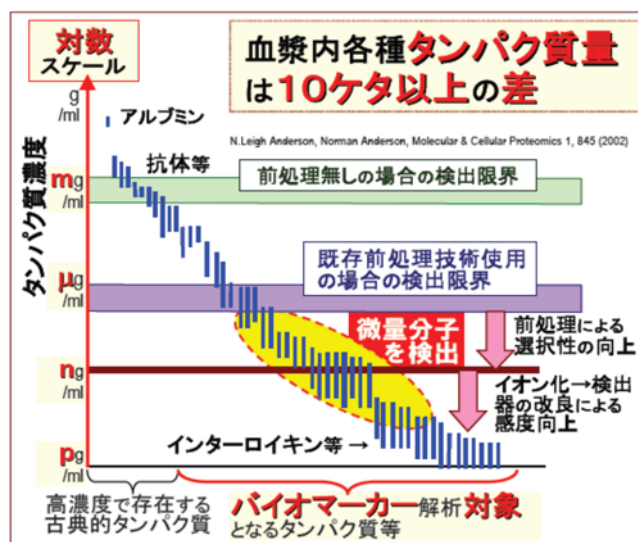
1. 研究課題の目的及び意義

血漿中タンパク質は10万以上の種類、10桁（100億倍）以上の量差があると言われ、特に微量の物は大部分が解明されていない。また、特定疾患との関連が分かっているタンパク質でも、病気の初期には極微量しか存在しない場合があり、血漿中タンパク質において、注目している微量成分のみを高選択かつ高感度に検出することが求められている（図1）。

このため、本研究課題では、世界最高性能の次世代の質量分析システムを開発し、これを実証するために、がんやアルツハイマー病の新たな診断・治療手法の確立に向けたバイオマーカーの発見やがん創薬のための標的分子候補の発見を目標として研究開発を実施した。これにより、病気の早期診断や新しい治療法、新薬開発に大きく貢献することが可能となる。

具体的な研究課題としては、

- ① 次世代質量分析システムの開発
- ② 乳がん等の新規バイオマーカー同定と創薬ターゲット探索、及びアルツハイマー病の早期診断方法の開発



を設定した。

図1. 血漿中タンパク質量

2. 研究成果の概要

① 次世代質量分析システムの開発

[前処理]において、従来の抗体ビーズ法ではバイオマーカーの捕捉率・特異度が低かったのに対し、「新規抗体ビーズ法」では、不要な化合物の捕捉を極力少なく、かつ定量性高く測定できるようになった。選択性としては100倍以上の向上であり、これにより、例えばアルツハイマー病を低侵襲・簡易・安価・超早期に発見できる手がかりが得られた。

[イオン化]では、各種イオン化マトリックスの開発により高感度化が得られ、特にリン酸化・糖鎖（親水性）に対しては1万倍の高感度化を達成した。

[ハードウェア]では、従来、多検体を高速に測る装置と詳細に構造を分析する装置が個別に作られていたが、本研究課題では、両機能を兼ね備える装置をMALDIで初めて製作し、かつ10倍以上の測定速度、[前処理]、[イオン化]での性能向上とは独立して10倍以上の高感度化を達成した（図2）。



図2. 次世代質量分析装置

[ソフトウェア]では、元々独立行政法人科学技術振興機構（JST）の戦略的創造研究推進事業（CREST）で開発が開始された「Mass++」を引き継ぎ、使いやすさ・表示・構造解析・自動化機能を新たに追加・大幅に改良し、かつ海外での発表の充実や英語マニュアルの作成等を行ったため、質量分析というニッチな分野にも関わらず、表示解析用標準ソフトとして世界トップクラスのフリーウェアとなった。

② 創薬、診断への貢献

本次世代質量分析システムを用いた疾患・診断への貢献としては、まず、尿中ペプチドの増減を計測することにより新たな前立腺がんマーカー候補群を見つけることができ、より簡易・低侵襲な前立腺がん診断が行える重要な手がかりを得た。次に、乳がん患者からの組織を質量顕微鏡を用いて観測した結果、がんを見分ける新たな脂質マーカー候補を複数見つけることができ、さらに、浸潤や転移の度合いを見分ける指標も得られた。これにより、がん化のメカニズム解明の一助や、特に手術後の治療方針立案が容易になると期待できる。また、アルツハイマー病に関しても、軽度認知障害よりも更に早期診断が行える手がかりを得た。

疾患の大半は、タンパク質を代表とする様々な化合物の増減・変質が伴って

るため、本システムを用いることにより、その他疾患診断に幅広く用いることが大いに期待できる。さらに、質量分析は、疾患診断、タンパク質・遺伝子・糖鎖・代謝物解析、法医学・麻薬捜査・ドーピング検査、薬効・安全性確認、プラスチック・半導体・ナノテク素材開発及び検査、大気・水・土壌解析、隕石・年代・美術品真贋測定など、極めて幅広い分野に活用されており、本次世代質量分析技術を、総合システムとしてだけでなく、個別に開発した多種多様の要素技術を用いることにより、様々な分野に活用されることが期待できる。

＜評価小委員会による所見＞

1. 研究目標の達成状況

次世代質量分析システム開発では最大1万倍の高感度化、100倍以上の選択性の向上等の世界最高水準の結果を得ているほか、ハードウェアの開発では従来のものより一桁高い高感度・高速化を達成している。次世代質量分析システムの開発では当初目標を上回る世界最高性能のシステム開発が行われたと判断される。

また、前立腺がんと前立腺肥大の区別が可能なバイオマーカー候補を尿中から検出し、また乳がん関連タンパク質の糖鎖解析やマイクロレベルでの乳がんイメージングからバイオマーカー候補を見出している。さらに、アルツハイマー病の発症前診断に有用な血液バイオマーカー候補の発見にもつながっている。難病のバイオマーカー発見への道が拓いたことは、世界的にインパクトを与える成果であり、低コストかつ血液一滴で判定できる可能性が出てきたことは、我が国の研究レベルの高さをアピールできるとともに、人類の福祉向上に貢献できると判断される。

なお、現状ではバイオマーカーとしての候補物質が多いことから、更なる研究によってバイオマーカーとして早期に確立されることを期待する。

2. 研究推進・支援体制の状況

研究体制を島津製作所に集約し、適切なマネジメント体制や経費管理体制を構築するとともに、創薬関連研究テーマを医療・早期診断に集中するといった適切な再編を行うなど、効果的な実施推進体制が取られたと判断される。島津製作所、京都大学、JSTは、既存組織の枠組みにとらわれないFIRST支援専門グループを設置し、効果的に研究開発を推進してきたことは評価される。

若手研究者の育成状況については、新規雇用のうち、約75%が若手研究者と意識的な活用が考えられ、またOJTや様々な指導等、若手研究者の育成体制も構築し、十分な対応がなされたと評価される。さらに、目標に対して様々な分野の若手研究者が参画していることも本研究課題の特徴の一つである。

3. 研究成果の今後の展開

アルツハイマー病の早期診断については、国立長寿医療研究センター他と共同し5年以内の実用化を目指して、世界中に拠点を作り取り組む予定である。既にアルツハイマー病の発症前診断に有効な血液バイオマーカー候補の発見に結び付くなどの展開が始まっており、社会への成果還元が期待できる。また、医療診断機器と質量分析システムによる総合・高度診断手法開発の計画等も進んでおり、今後の発展が期待される。

次世代質量分析システムは、がんの治療創薬に対する取組や、微量分泌物から検査する手法など、多くの展開の可能性のあるシステムであり、多様な分野の多くの研究者が利用できる環境を整備することが重要である。

また、装置の普及のためには、診断への応用に精通したパートナーを見つけ、共同で医療・診断応用の展開を図ることが望ましい。海外での展開も重要であるが、まずは日本での普及に努めるべきであり、もし新技術普及にあたって阻害要因となる法令・慣習があった場合には、関係府省と連携して改善することを期待する。

知的財産権に関する取組については、計112件の特許出願を島津製作所が中心となり適切に行われた。

科学・技術対話の取組については、106件の学会発表や学会奨励賞の受賞、また国民に対するアウトリーチ活動も総計44件と、積極的に行われたと判断される。

4. 総合所見

本研究課題では、世界最高性能の次世代質量分析システムを開発し、これを用いたがんやアルツハイマー病の新たな診断・治療手法の確立を目的として研究開発を実施した。その結果、極微量バイオマーカー検出用の革新的抗体技術の確立、高感度なイオン化技術の確立、高速解析と詳細解析の両方ができる高速次世代質量分析装置と表示・解析フリーウェアの開発を行い、さらに、その次世代質量分析システムを用いることで、前立腺がん、乳がん、アルツハイマー病の区別可能なバイオマーカー候補の検出といった成果を出し、幾つもの世界最高峰の成果を上げたことは高く評価される。また、今後の発展にも期待できる創薬・診断分野での成果も上がっており、世界に先駆けた成果が得られている。

以上のことから、本研究課題は目標を達成しており、世界をリードする世界トップ水準の研究成果が得られたと判断される。

研究推進体制・支援体制についても、主要メンバーの不測の事態により大幅に組織が再編されたにもかかわらず、適切なマネジメント体制や経費管理体制を再構築し、効果的な実施推進体制が取られたことは評価される。

本システムは、多くの疾病に広く展開することが期待されるものである。今後、

本システムを用いて様々なバイオマーカー候補物質についても検討を行い、多くの疾病の原因物質の特定・解明、早期診断が可能となることを期待する。