

神奈川工科大学

次世代センシングシステム研究所

研究報告

第 15 卷

2021 年度

目次

- ・ ヒトの体温に応答する解熱剤徐放薬剤の合成と評価に関する研究
応用化学科 齋藤貴
- ・ 嗅覚ディスプレイを改善設計するための芳香気体ながれ数値解析シミュレーション
情報メディア学科 服部元史
機械工学科 佐藤智明
情報メディア学科 坂内祐一
- ・ AI による医用画像診断支援処理の高性能化
電気電子情報工学科 武尾英哉
- ・ 調理条件による食品呈味成分と減塩効率の変化に関する研究
管理栄養学科 大澤絢子

ヒトの体温に応答する解熱剤徐放薬剤の合成と評価に関する研究

次世代センシングシステム研究所第1研究室

研究者名：工学部応用化学科 齋藤 貴

研究題目：「ヒトの体温に응答する解熱剤徐放薬剤の合成と評価に関する研究」1年目(3年計画)

1. 研究の背景と目的

(1) 背景と目的

現在、医薬品の摂取法には経口投与、経粘膜吸収など様々な形態をとり、中でも発熱を抑制する解熱剤では、錠剤、散剤、カプセルなどの経口投与型と小児に多用される座薬などの経粘膜吸収型が主に利用されている。通常、解熱剤は1日あるいは1回の服用量が定められ、有効成分が、投与後に短時間でその全てが体内に吸収される。しかし、発熱の度合いには個人差があり、さらに性差や体格などにより、同一の摂取量でも過剰や不足が生じることになる。過剰摂取量の場合、嘔吐感、頭痛、消化器官の炎症などが副作用として現れる。この副次的な作用を低減する一つの手法として、薬剤中の解熱剤の徐放量を温度によりコントロールすることで、体内に過剰摂取されることを抑制し、必要な薬剤量のみ吸収させることが必要となる。

近年、化学的刺激(pH, イオン組成と濃度, グルコース濃度など)及び物理的刺激(温度, 電場, 光, 超音波など)の外部環境の変化に응答して薬剤の構造や物理的性質が変化する刺激応答性ポリマーが機能性材料として注目されつつある。その中で、温度に응答して可逆的かつ不連続に膨潤・収縮といった体積相転移を起こす温度応答性ゲルが注目されている。たとえば、温度応答性ゲルは、吸着分離¹⁾、スラリーの脱水、アクチュエーター、ドラッグデリバリーシステム(DDS)などの様々な分野に検討され始めている。

代表的な温度応答性ポリマーに、下限臨界溶解温度(LCST)に32℃を持つ *N*-イソプロピルアクリルアミドゲル(NIPAM)の高分子体(PNIPAM)があげられる。PNIPAMは水中において、32℃を境に低温では水和して膨潤し、高温では脱水和が起こり収縮する体積変動を起こすことが知られている。この温度応答性ゲルは、従来のゾル-ゲル相転移現象とは本質的に異なり、収縮ゲルと膨潤ゲル間でのゲル-ゲル相転移現象として理解される。

温度応答性ゲルの体積相転移を利用したDDSの研究には、薬物放出の制御という基本に立ち、NIPAMとブチルメタクリレート共重合体ゲルを用いたインスリンの放出制御やパルス状温度変化によるインドメタシンの放出制御などが報告されている。しかし、物理ゲルは引力相互作用による凝集や高温により、また化学ゲルは外力によりネットワークが破壊され可逆的な膨潤や収縮能が低下することや耐久性が劣ること、急激な体積変化が十分ではないなどのいくつかの課題がある。

そこで、DDSの薬物の温度による放出制御を行うための新規材料として、化学ゲル、物理ゲルのいずれのゲルにも属さない環状分子を架橋点に用いた分子構造を持つポリロタキサン(PR)を合成し、環状分子間を35℃のLCSTを持つ *N*-2-エトキシエチルアクリルアミド(EEAA)で架橋することで温度に対し体積変動が生じる温度応答性ゲル(EEAA-PRゲル)を合成した。このゲルは広い温度域でゲルを構成する分子ネットワークがその自由度の高さのため破壊されることがなく、耐久性の向上と迅速な温度応答能が期待できる。さらに、DDS製剤中の薬物の温度による放出制御を行うための基材としての応用を目的に、温度応答性PRゲルの合成及び体温付近での解熱剤の徐放性の評価を行った。

(2) 研究のアプローチ

次の3つの合成ステップを基に、解熱製剤用機能性材料の合成を行い、最後に、解熱剤を内包したゲルからの解熱剤の温度応答性について評価した。

- 1) α -シクロデキストリンを動的架橋点としたポリロタキサン分子を合成する。

- 2) 相転移温度35～36℃を持つ*N*-2-エトキシエチルアクリルアミド (EEAA) を合成する。
 - 3) ポリロタキサン、架橋剤、温度官能基からなる成分からゲルを合成する。
- 合成された医薬用材料を用いて、アセトアミノフェンの徐放における温度応答性を評価する。

(3) 研究計画

本研究の3年計画における経緯と結果は次の通りである。本報告書は最初の1年目の研究となる。

1) 2021年度の研究計画

第1段階：合成研究

①温度官能基の合成 (*N*-2-エトキシエチルアクリルアミド (EEAA))

35～36℃付近に相転移温度を有する温度官能基 *N*-2-エトキシエチルアクリルアミド (EEAA) を合成する。

②ポリロタキサングル (PR) の合成

大環状分子 α -シクロデキストリン (α -CD) を棒状分子ポリエチレングリコール (PEG) が貫通し、PEGの両末端に嵩高い分子 (1-アダマンタンアミン) でキャッピングする。さらに、このPRの α -CD部をさらに架橋し、温度感応基 (EEAA) を導入したEEAA-PRゲルを合成する。

合成したポリロタキサングルについて、定性的評価を行う。また、 α -CDの包摂数をNMRより評価する。

③ゲルの期待できる特徴

このゲルは、PRの分子鎖同士が引力相互作用や共有結合によって直接架橋されているわけではないため、外部刺激や圧力などの局在化を避けるため α -CDが軸上を自由に動くことができる。この高い自由度を持つ α -CDを動的架橋点とし、さらに温度により相変化する温度官能基を架橋部位に導入することで、温度上昇と同時に三次元網目構造を収縮させて凝集し、逆に温度低下とともに温度官能基の膨潤特性を α -CDがアシストすることで、従来のゲルより膨潤・収縮の体積変動差が大きくなり、外部環境温度に対して迅速に応答することも期待できる。

2) 2022年度の研究計画

第2段階：物性評価研究

①ポリロタキサングルの膨潤・収縮挙動の評価

温度に対する合成したポリロタキサングルの温度に対する膨潤・収縮の挙動を評価する。温度官能基の相転移温度が膨潤・収縮挙動に反映していることを明確にする。シクロデキストリンは α -CDをベースとして評価を進め、その後、③項のように環径の小さいCDについても評価を加える。

②温度官能基の効果の評価

異なった相転移温度を持つ温度官能基を合成し、相転移温度とポリロタキサングルの膨潤・収縮挙動に与える影響について明らかにする。

③シクロデキストリンの環径の膨潤・収縮への効果

3種のシクロデキストリン (α -CD、 β -CD、 γ -CD) の異なった環径におけるポリロタキサンを合成し、膨潤・収縮時の変化の迅速性についてその影響を明確化する。

3) 2023年度の研究計画

第3段階：薬学的研究

①想定する新規薬剤の用途

本薬剤の目指す用途は、主に座薬としての薬剤の利用を想定している。そのため、幼児にも

利用可能な機能性解熱製剤としたい。

②温度官能基を付加したポリロタキサンゲルによる解熱剤の徐放性の評価

解熱剤として、アセトアミノフェン(幼児にも利用できる解熱剤)について、日本薬局方第二液(腸内環境対象)に基づいて、解熱剤の徐放量について温度依存性を評価する。なお、解析には徐放速度を基に評価を進める。

③解熱剤種の徐放量の評価

解熱剤種として、さらなる応用として、アセトアミノフェンの他に、アンチピリン、アミノピリン、等についても徐放量の測定を行い、経口投与性製剤の適用性についても評価を加える計画をしている。

2. 研究成果

2.1 EEAA-PRゲルの合成

PR は、大環状分子 α -シクロデキストリン(α -CD)を棒状分子ポリエチレングリコール(PEG)が貫通し、PEGの両末端に嵩高い分子(1-アダマンタンアミン)でキャッピングすることで立体障害により架橋点となる環状分子が軸から抜けなくなったものである。今回、このPRの α -CD部をさらに架橋し、温度感応基(EEAA)を導入したEEAA-PRゲルを合成した。(Fig. 1, 2)

このゲルはPRの分子鎖同士が引力相互作用や共有結合によって直接架橋されているわけでないため、外部刺激や圧力などの局在化を避けるため軸上を自由に動くことができる。この8の字型動的架橋点は高い自由度のため、温度上昇と同時に凝集し、逆に温度低下とともに拡散して、温度官能基の特性をアシストすることで、従来のゲルより膨潤・収縮の体積変動差が大きくなり、外部環境温度に対して迅速に応答することが期待できる。

2.2 PRの合成

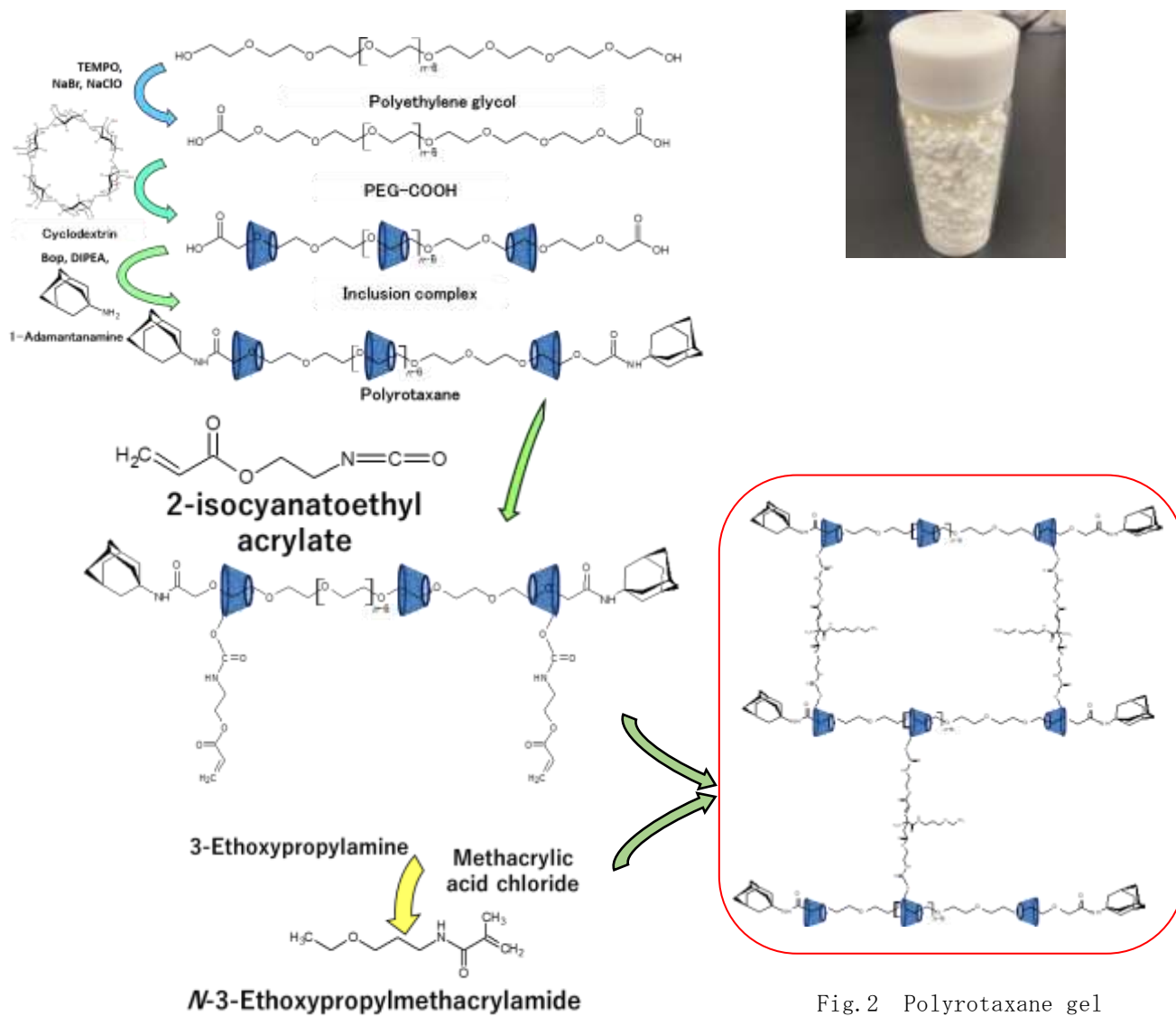
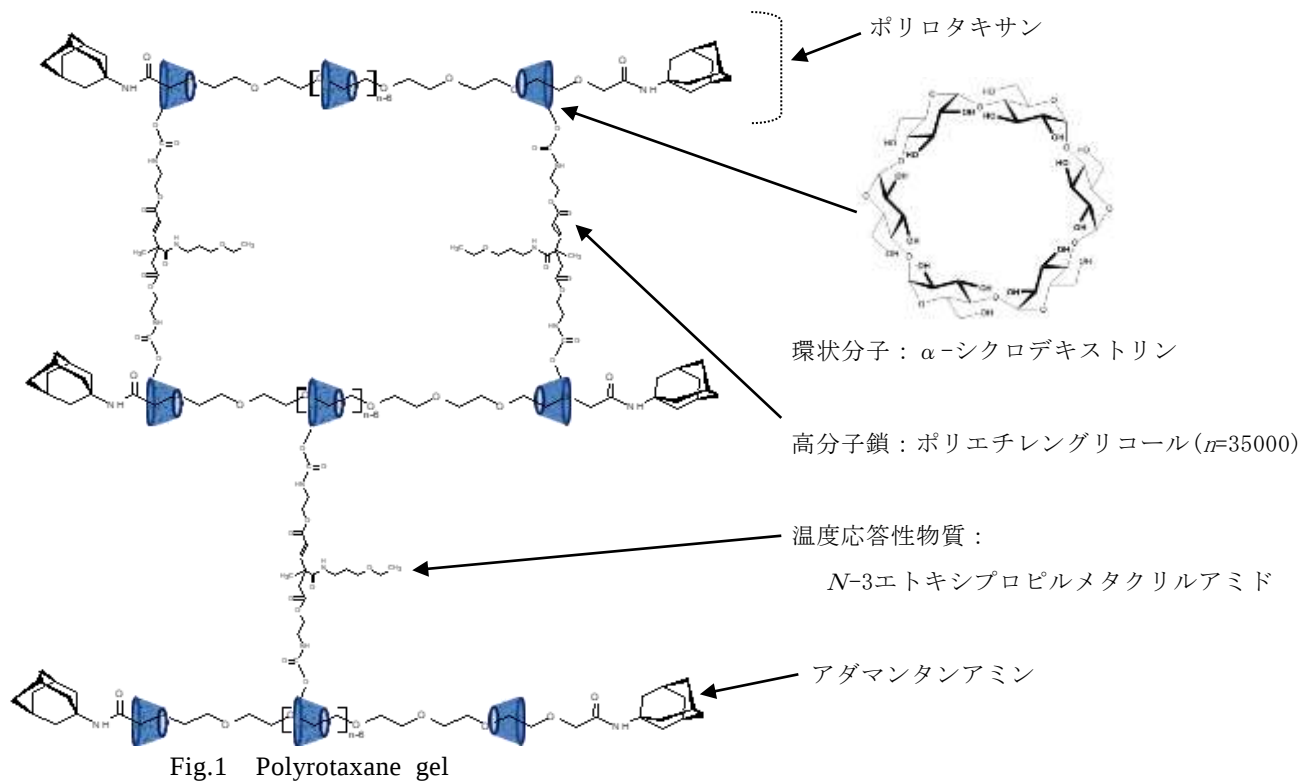
純水 100 mL に 2,2,6,6-テトラメチル-1-ピペロジニロキシラジカル(TEMPO) (6.4×10^{-4} mol)を加えた後、pH 10~11 に調製した。この溶液に臭化ナトリウム (9.7×10^{-4} mol)、次亜塩素酸ナトリウム (10 mL)、 $M_n=35,000$ (Aldrich Co. Ltd.) のポリエチレングリコール(PEG)を (7.0×10^{-4} mol) 加えて 10~15 分室温で攪拌し、PEG 末端を酸化させた。エタノールを 10 mL 加え、pH 2 に調整し、ジクロロメタン 100 mL を 3 回に分けてジクロロメタン抽出を行った。ジクロロメタン抽出液を減圧乾固し、40~50 °C のエタノールで溶解後、1 昼夜冷凍保存し末端基がカルボン酸となった PEG (PEG-COOH) を遠心分離して回収した。そして、その PEG-COOH を凍結乾燥した。

次に合成した PEG-COOH (8.6×10^{-5} mol) と α -CD (1.2×10^{-2} mol) を純水 100 mL に溶解し、一昼夜冷凍庫内に静置した後、白いペースト状の合成物を凍結乾燥し粉末状の包接錯体を得た。無水 DMF 100 mL に合成した包接錯体 14g、アダマンタンアミン (1.1×10^{-3} mol)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリシジメチルアミノホスホニウム塩 (1.1×10^{-3} mol)、エチルイソプロピルアミン (1.2×10^{-3} mol) を溶解し、4°C で 24 時間反応させた。その後、DMF/メタノール溶液 (1:1, v/v) 及びメタノールでそれぞれ 2 回洗浄した。

さらに無水 DMSO 80 mL と純水 800 mL を混合した溶液で洗浄し凍結乾燥して PR を合成した。なお、PEG 鎖を包接している α -CD の平均包接数を ^1H NMR より求めた。その結果、PEG 分子 1 鎖中には約 110 個の α -CD が包摂されていることが推定された。

2.3 温度応答性 EEAA-PR ゲルの合成

合成した PR (3.8×10^{-6} mol) に無水 DMSO 30 mL、ジラウリン酸ジブチルスズ 1 滴、ジブチルヒドロキシトルエン (3.5×10^{-6} mol) を加え溶解した。この溶液に、無水 DMSO 10 mL にアクリル酸 2-イソシアナートエチル (5.6×10^{-4} mol) を溶解したものを暗所で激しく攪拌しながら滴下し、その後、40°C で 12 時間攪拌し反応させた。この溶液にメタノールとアセトンを加え、4 °C で冷却することで再沈殿させ、生成物を 4 回ずつメタノールとアセトンで洗浄した後、凍結乾燥してアクリル酸 2-イソシアナートエチルを付加させた PR を得た。



次に無水 DMSO 10.0 mL に、合成したアクリル酸 2-イソシアナートエチルが付加した PR(2.27 wt%), *N*-2-エトキシエチルアクリルアミド(1 M), 2,2-アゾビスイソブチロニトリル(8.1 mM)を加えて溶解した。続いて、N₂ ガスを 5~10 分バブリングして溶存酸素を除去し、さらに超音波処理することで N₂ を除去しゲル化を開始させた。得られたゲルを DMSO で十分に洗浄し、その後、5 日間、純水で洗浄を繰り返し、温度応答性 EEAA-PR ゲルを合成した。2.4 EEAA-PR ゲルの温度と体積の関係

温度応答性ゲルを医薬用製剤に適用するモデルとして、人体の発熱時に解熱剤を放出し、熱の低下とともに解熱剤の放出を抑制する機能を持つ必要がある。合成した PR ゲルに温度応答機能を付加するため、LCST 35℃を持つ EEAA を PR の架橋部に組み込んだ温度依存性を有するゲルを合成し、EEAA が PR の体積や形状に与える影響について検討した。

外部環境温度の変化に応じてゲルの網目構造間の水溶媒の保持能の増減に基づく体積変動を測定した。すなわち、LCST より低温側でのゲル体積の膨潤（水分の保持）と高温側での収縮（水分の放出）に関して、合成を行ったときの温度応答性 PR ゲルの収縮変化を調べた。

その結果を Fig. 3 に示した。純水中に置かれた温 EEAA-PR ゲルは、低温域では膨潤状態を保っているが、EEAA の LCST 以上に温度が上昇する体積収縮が生じ、収縮比は膨潤時の 0.15 となった。

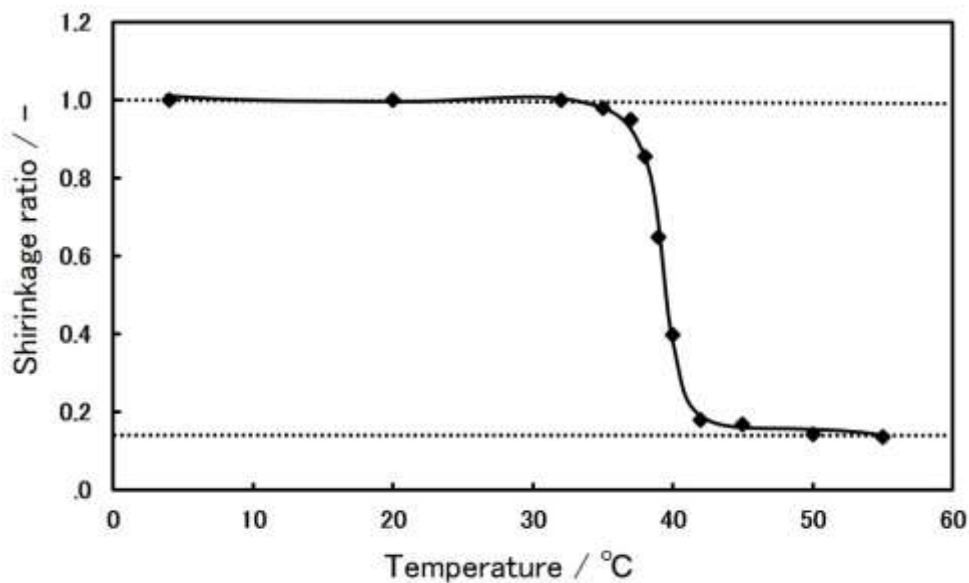


Fig.3 Relation between temperature and shrink of gel

その体積変動は 38~40℃で急激に生じ、LCST 温度に対して 3~4℃高温側にシフトして大きく変化することがわかった。高温域での急激な体積収縮は、EEAA 分子が LCST 温度以上で収縮する作用を動的環状架橋点が迅速に移動することの効果の表れと解釈できる。また、NIPAM の重合体の PNIPAM とは異なり、低温域でも水にはまったく不溶で、ゲルの形状を維持している特徴が見られた。相転移温度付近での収縮比の変化量は、0.164/℃であった。

また、得られた EEAA-PR ゲルについて、温度と収縮挙動との関係を Fig. 3 に示した。合成したゲル(1×1 cm)を 32~40℃の水中に投入したときのゲルの形状変化を示している。温度が 38℃以上に増加すると、ゲルは急激に収縮することが認められた。

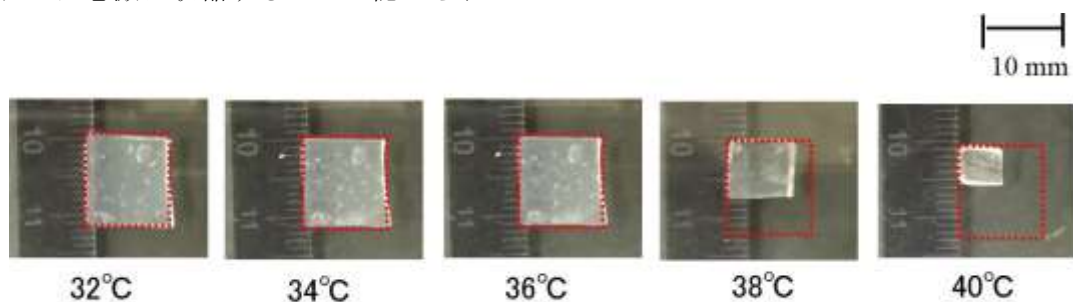


Fig.3 Shrinkage behavior of gel at various temperatures for EEAA-PR gels

3. まとめ

本研究は3年計画のもと、初年度は次のような成果が得られた。

- 1) α -CDを動的架橋点としたポリエチレングリコール鎖からなるポリロタキサンが合成された。
- 2) 35～36℃の相転移温度とする温度官能基*N*-2-エトキシエチルアクリルアミドが合成された。
- 3) 温度官能基とポリロタキサンを架橋剤で架橋し、ゲル化させることを実現した。

4. 研究成果の発表

2018～2021年度における研究成果は次の通りである。今後、本研究の成果を順次公表していく方針である。

- 1) 学術論文：齋藤貴：*Journal of Flow Injection Analysis*, 35(2), pp. 53-58 (2018).
齋藤貴，他：神奈川工科大学紀要B理工学編，43, pp. 7-11 (2018).
齋藤貴，他：環境バイオテクノロジー学会誌，19(1), pp. 67-72 (2019).
齋藤貴，他：神奈川工科大学紀要B理工学編，46, pp. 17-20 (2022).
- 2) 学術学会における研究発表：25件(2018年度)，21件(2019年度)，9件(2020年度)，1件(2021年度)

嗅覚ディスプレイを改善設計するための 芳香気体ながれ数値解析シミュレーション

服部 元史(情報メディア学科), 佐藤 智明(機械工学科), 坂内 祐一(情報メディア学科)

1. 研究の目的

VR(Virtual Reality)の研究開発において、人間の 視覚・聴覚・触覚 に情報を提示する技術は 学术界でも産業界でも盛んに成果が蓄積されているのに対して、人間の嗅覚に情報を提示する試みが遅れている傾向にある。そこで 本研究の申請者達は、ユーザーに様々な香りを提示できる嗅覚ディスプレイを設計・制作しながら、人間の嗅覚の原理を 実験に基づいて解明する基礎的な研究から 応用を志向する研究まで 実施を続けている。

この嗅覚 VR 研究の基礎実験装置となる嗅覚ディスプレイを 設計し直し 改善して制作し続けるために、「空気の流れが芳香気体を輸送・拡散しながら、ユーザーの鼻まで届ける」という嗅覚ディスプレイの物理原理を、数値流体力学(気体の流れ数値解析)によって解明できるようにする。

芳香気体と空気とを明確に区別して 気体ながれ を数値計算できるために、粒子法シミュレーション(Moving Particle Simulation)を 嗅覚ディスプレイの現象に適合できるよう改良して行く。

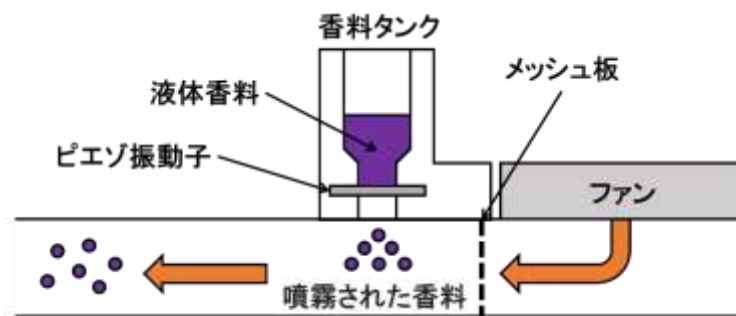


図1：嗅覚ディスプレイの概念図

本研究で開発している嗅覚ディスプレイの概念図を図1に示す。図1の上側に存在している液体香料が 液滴としてしたたるように ピエゾ圧電振動子を PC 制御で駆動すると、気体の流路に香料が噴霧される。図1の右側の PC ファン(小型扇風機)によって、右側から左側へ空気の流れを 流路の中に生じさせる。この空気の流れによって気化された香料は、芳香気体として左側へ輸送される。図1の左側の流路の出口ちかくに ユーザーの鼻を存在させることによって 芳香気体による香りをユーザーは感知できる。

2. 研究の必要性および従来の研究

嗅覚ディスプレイを改善するべく設計し直すにあたり、空気の流れが芳香気体を輸送・拡散する現象を 実験によって測定し続けて来た。しかし 流れの速度を測定するにしても 気体の質量密度を想定するにしても 気体の圧力を測定するにしても、センサ機能の限界から 大雑把な傾向を測定できるものの 測定の空間解像度を上げることは困難である。

そこで、気体の流れを実験で測定する方法と併用して、数値流体力学シミュレーションも駆使して、「空気の流れが芳香気体を輸送しながら拡散する現象」を解明し、そのような科学的な根拠に基づいて設計し 改善された嗅覚ディスプレイを実現して行く。

3. 期待される効果

「空気の流れが芳香気体を輸送しながら拡散する現象」を数値計算シミュレーションした結果を、(本報告書 4 枚目の 図 2 や図 3 に掲載したように)3DCG アニメーションに可視化することによって、芳香気体が円滑に輸送され無い場所を特定したり 空気ながれの速さの空間分布を評価したり 香料タンクから射出されてから芳香気体がユーザーの鼻元へ届くまでの遅れ時間を評価したり、まだ制作してい無い 嗅覚ディスプレイに対しても、様々な性能を事前に評価できる。このような事前評価を繰り返しながら、より望ましい嗅覚ディスプレイを設計し制作できるようになる。

4. 研究の経過および結果・評価

数値流体力学シミュレーションの技法としては、粒子法 MPS(Moving Particle Simulation)を使用する。膨大な個数の粒子達を運動させることによる流れによって流体現象を数値計算する点が、粒子法 MPS の特徴である。本研究では 2 種類の粒子を用意し、粒子 A で空気を表し 粒子 B で芳香気体を表す。膨大な個数の粒子 A の運動が粒子 B を運んで行く数値計算によって、「空気の流れが芳香気体を輸送しながら拡散する現象」を数値計算シミュレーションする。

嗅覚ディスプレイにおける気体の流れを 粒子法 MPS で数値計算シミュレーションする解析領域を、側面から見た様子を 本報告書 4 枚目の図 2-a に示し、上面から見た様子を図 3-a に示す。数値計算シミュレーション結果を 3DCG アニメーションに可視化した様子の一部を、本報告書 4 枚目の図 2 と図 3 に示す。

これら シミュレーションを 3DCG アニメーション可視化した結果に基づいて、「芳香気体が円滑に輸送されるよう 嗅覚ディスプレイにおける料タンクの位置を 変更したり」、「空気ながれの速度が 空間的に一樣になるように PC ファン(小型扇風機)の前に整流格子を設置したり」、嗅覚ディスプレイを設計し直している。

5. 今後の計画

「空気の流れが芳香気体を輸送しながら拡散する現象」を数値計算シミュレーション

を試み続けることで、粒子法 MPS の長所と短所を把握できるようになり、粒子法 MPS そのものを改善する手がかりが得られた。粒子法 MPS そのものは、気体を連続体とみなして数値計算しており、巨視的 Macro Scopic な数値計算技法である。しかしながら、固体壁の分子と液体分子との間に生じる分子間力 や 気体分子どうしが反発する分子間力など、微視的 Micro Scopic な効果を 粒子法 MPS に追加し易い長所を有している。

図 1 のように、香料タンクから液体香料を射出して芳香気体へと気化させる途中の、段階では、香料の分子達が極めて粗な状態で存在し 液体と気体の間の状態にあると考えられる。このような液体と気体との中間段階にある香料の挙動まで数値計算シミュレーションするためには、粒子法 MPS へ 分子動力学の発想を追加する必要がある。このような分子動力学の技法も駆使するために、統計力学への物理学も研究して行く。

6. 研究成果の発表

[1] 「 流体挙動を考慮した圧電素子型嗅覚ディスプレイ流路構造の提案 」

瀬田陽平, 牧野光則, 坂内, 祐一, 服部元史

日本バーチャルリアリティ学会 研究報告 第 28 回 香り・味と生体情報研究会 SIG-SBR
2022-2 (2022)

[2] 「 液滴噴霧型嗅覚ディスプレイにおける流路内格子の整流効果の比較 」

瀬田陽平, 森直澄, 牧野光則, 坂内祐一, 服部元史

情報処理学会 第 84 回 全国大会 2F-05 (2022)

[3] 「 嗅覚ディスプレイとその応用 」, 坂内祐一

香料 No. 293, pp. 37-43, 日本香料協会, ISSN0368-6558 (2022)

[4] 「 バーチャル・リアリティから見た味と香り 」, 坂内祐一

健康都市大学 やまとみらいカレッジ「バーチャル・リアリティが未来を切り開く」第 5 回,
大和市文化創造拠点シリウス, (2021)

[5] 「 味覚・嗅覚ディスプレイのパルス刺激提示と知覚について 」, 坂内祐一

日本バーチャルリアリティ学会 第 14 回 香りと味に関する産学フォーラム,
オンライン招待講演 (2021)

[6] 「 VR における味覚・嗅覚について 」, 坂内祐一

第 9 回非線形解析プログラム研究会 (NARPA II), オンライン招待講演 (2021).

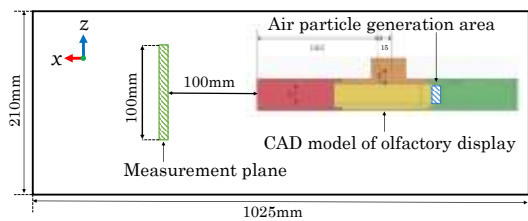


図 2-a : 解析領域を側面から見る

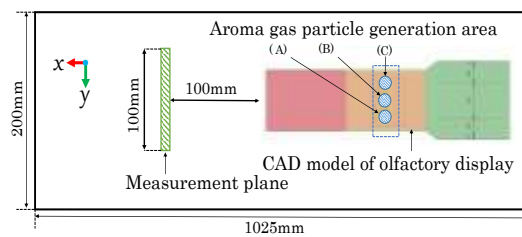


図 3-a 解析領域を上面から見る

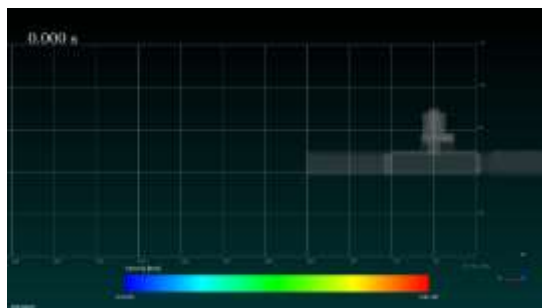


図 2-b : シミュレーション結果(側面) 0[sec]

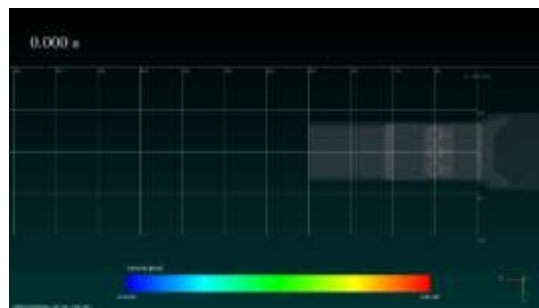


図 3-b : シミュレーション結果(上面) 0[sec]

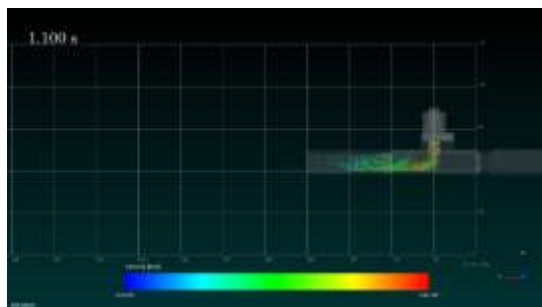


図 2-c : シミュレーション結果(側面) 1.1[sec]

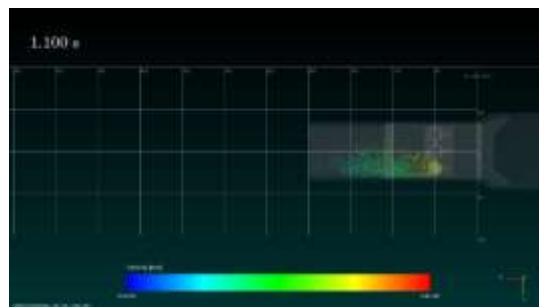


図 3-c : シミュレーション結果(上面) 1.1[sec]

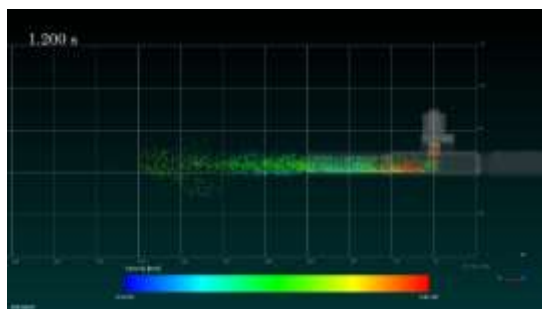


図 2-d : シミュレーション結果(側面) 1.2[sec]

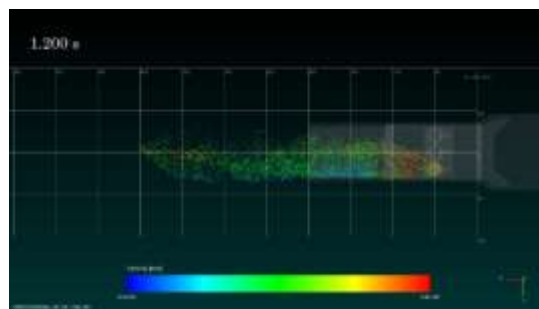


図 3-d : シミュレーション結果(上面) 1.2[sec]

AI による医用画像診断支援処理の高性能化

研究者名：電気電子情報工学科 武尾 英哉

1. 研究の目的

CT 等医療機器の高性能化によって 1 回の撮影で大量の医用画像が得られるようになった。また、長期的な放射線科医不足もあり、医師の読影の負担はますます増大している。そこで、AI 技術を利用したコンピュータによる画像診断支援システム (CAD: Computer Aided Diagnosis) の研究が盛んにされている。筆者も約 20 年間ほど CAD の研究と開発に取り組んできた。本研究のポイントは、これまで筆者が培ってきた乳がんや胸部 CT を対象としてきた CAD 技術を広く多くの部位へ展開し、CAD の適用領域の拡大と CAD の普及化を図ることが本研究の工学的 (学術的) な問いである。

これまで国内外の研究機関では、X 線画像や CT 画像を用いて、乳がん、肺がん、胃がん、肝臓がんなど一部の部位を対象とした CAD が開発されてきたが、これらは人体の疾病 (病変) の一部にすぎない。そこで、将来的には全身のあらゆる病変を対象とした CAD システムを開発するために、本研究では、以下の部位を対象とした CAD の適用領域の拡大を目的とする。

(1) PSA density 算出のための前立腺体積計測法の検討

(2) 乳がん腫瘍影の良悪性鑑別処理における検診と診断の性能比較と分析

(3) 単純腹部 CT 画像からの大腸領域検出法の開発

臨床的な知見の収集と臨床評価に関しては、松戸中央総合病院、新村病院及び (独) 国立がん研究センター東病院と連携を図った。

本研究の独自性・創造性は、一般的な AI 技術を単に利用しているのではなく、病気の種類や部位に応じた医学的・解剖学的な知識や特徴を捉えて AI の設計に生かしていることである。この AI の設計法 (特に、特徴量の開発) やアイデアは過去に例がなく独創的であると考える。

2. 研究の必要性及び従来の研究

これまで国内外の研究機関では、X 線画像や CT 画像を用いて、乳がん、肺がん、胃がん、肝臓がんなど一部の部位を対象とした CAD が開発されてきたが、これらは人体の疾病 (病変) の一部にすぎない。そこで、将来的には全身のあらゆる病変を対象とした CAD システムを開発する予定にある。

また、近年 CAD の研究分野にも CNN が積極的に用いられるようになった。一般的に、機械学習には様々なバリエーションを有する症例画像を網羅的に与えて学習することで、汎用的で高性能な判別器の設計を目指す。しかし、筆者らの研究によれば、学習データを複数のカテゴリーに分割するサブセットという概念を用いて学習と評価を繰り返しながら判別器を設計していく方法がより最適な CNN の設計法であることがわかった。この方法を確立できれば、ひとつの AI の開発手法の定石が完成することになる。

そこで、本研究では、上記の観点を鑑みて、下記の検討を目指して研究を進めた。

研究課題 (A) PSA density 算出のための前立腺体積計測法の検討

研究課題 (B) 乳がん腫瘍影の良悪性鑑別処理における検診と診断の性能比較と分析

さらに、研究課題「単純腹部 CT 画像からの大腸領域検出法の開発」の論文発表

本研究の進め方の特徴は、これまで乳がんを中心に 20 年間以上研究を進めて築いてきた CAD の基盤技術を、広く他の疾患に展開するとともに、臨床の現場と連携を図りながら実用化 (役に立つシステムの運用の実現) を目指していく点にある。

3. 期待される効果

本研究は、医療分野のある単一疾患にとどまらず、X線やCTやMRIで撮影された医用画像による画像診断、さらには精神疾患（患者の診察の様子を動画で撮影）まで至っている。また、検診～診断、さらには治療や新薬研究（細胞画像解析）に至るまでの分野にわたっている。このように、CADの応用領域の拡大化を図っており、医学・臨床（医療・治療）の発展に大きく寄与している。

また、本年度の研究の中心でもあるように、AIを使った（特に医用画像を対象としたCNN）効率的な開発手法が確立されれば、本分野の研究はさらに加速してくる。さらに、CADを直接的な医用画像でなく、カメラ等で撮影した動画、さらには発話なども対象とすれば、さらに適用領域は広がると考えられる。研究課題（B）はそれを狙ったものである。

なお、本研究を進める上で、市場サイドの声を反映するために、より一層、臨床サイド（医療機関）との連携を強めた。本学に加え、新村病院（黒木放射線科医）、国際医療福祉大学病院（縄野放射線科医）、国立がん研究センター東病院病院（永井臨床放射線技師）と共同研究および共同開発を進めた。

4. 研究の経過及び結果・評価

本研究の特徴は、これまで各種疾患（がんなど）を対象に20年間以上研究を進めて築いてきたCAD技術を、広く多部位に展開するとともに、臨床の現場と連携と図りながら実用化（役に立つシステムの開発）を目指していく点にある。そして、その研究成果はCARS2021国際会議^{[1],[2]}、日本医用画像工学会(JAMIT2021)国内学会^[3]、日本医用画像工学会論文誌(MIT誌)^[4]で発表した。さらに現在は、本研究成果をより発展させて、AI技術によるさらなる高性能化の検討を行っており、その研究成果は2021年度中に海外を中心とする学会で発表する予定である（現在、CARS2022国際会議、IWBI2022国際会およびJAMIT誌へ投稿中）。

【研究課題（A）】PSA density 算出のための前立腺体積計測法の検討^[1]

前立腺がんは欧米人に羅漢率の高い病変であり、日本においても2025年には男性の羅漢率1位の病変となると予想されている。その発見にはPSA測定を用いた検査の精度が高く用いられているが、PSA値は前立腺肥大症などでも高値が出ることがある。そこで、感度の向上を目的としてPSA値を前立腺の体積で除するPSA density(PSAD)を用いている。しかし、現在のPSAD算出に用いる体積は楕円体法により楕円に見立てて縦径、横径、上下径から算出するやや正確性に欠けるものである。本研究では、セグメンテーションの手法としてDeepLabを用いた領域抽出手法により前立腺の体積を計測、PSAD算出に用いる手法について研究を行う。これにより従来法よりも正確な体積算出とPSAD算出が行え、前立腺がんのスクリーニング精度向上が期待できる。

今回用いたDeepLabはChenらのDeepLab構造を参考に構築した。開発環境はAnacondaを用いたPython。Torchvision内の事前学習モデルであるdeeplabv3_resnet101をもとに転移学習を行った。出力は前立腺領域のみなので1チャンネルに変更、resnet101モデルであるため特徴ベクトルを2048とした。DeepLabの検出結果には、前立腺と連結していない微細領域も発生するため、まず微細オブジェクトの除去を行った。その画像から総ピクセル数を算出、スライス厚と画素間隔の2乗を乗算することにより体積を算出する。その体積とPSA値からPSADを算出、生検データと比較した。

本手法と生検データでの体積及びがんスクリーニング結果を表1に示す。また、PSADの基準であるPSAD=0.15に着目したグラフを図1に示す。緑と紫はともにスクリーニング結果が変わらなかったもの。青は本手法ではスクリーニングできなくなってしまったもの、赤が本手法でのみスクリーニングに成功したものである。図1より、PSADが0.15付近で精度の向上が見られた。3例検出できなくなったデータがあったものの、13例は本手法で検出が可能となり精度の向上が確認できる。抽出結果の例を図

2 に示す．赤枠のスケッチ領域に対し，右の白い領域が本手法での抽出領域である．抽出はしっかりと行えており，本手法での前立腺体積の抽出精度向上が寄与している例である．DeepLab を用いた体積計測により，楕円体法より精密な前立腺形状抽出が可能となり，結果 PSAD によるスクリーニングが，生検データでの 58%から 63%へと向上が見られた．これにより，本手法での前立腺体積計測の有効性と PSAD 精度向上への有効性が示唆された．

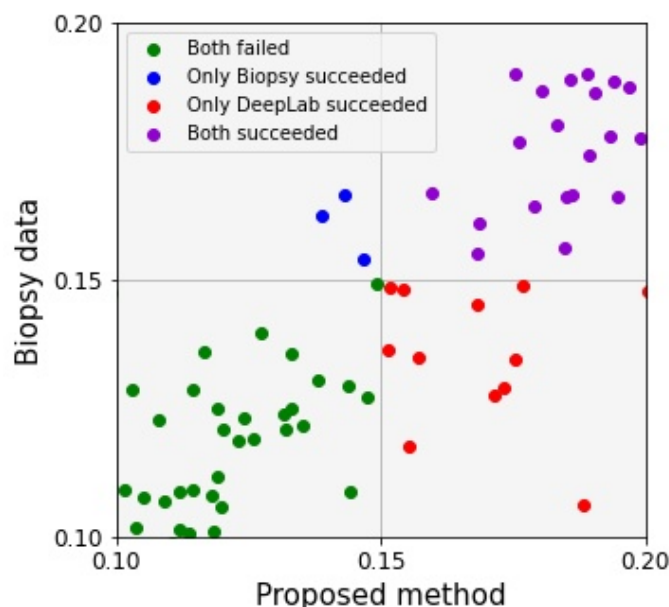
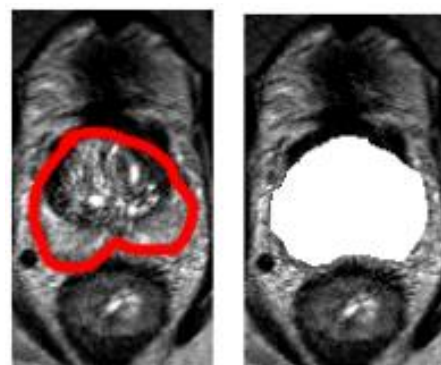


図 1 生検データと本手法での PSAD 値の比較



(左：手動での輪郭線，右：本手法での抽出結果)

図 2 セグメンテーション結果画像

【研究課題（B）】乳がん腫瘍影の良悪性鑑別処理における検診と診断の性能比較と分析^[2]

検診マンモグラフィの段階で乳がんの良悪性鑑別を実現することができれば，二次精密検査の実施を待たずに乳がんの早期発見が期待できる．過去に我々が開発した AI による良悪性鑑別の正解率は診断画像（二次精密検査に撮影される画像）で約 90%，検診画像（検診時に撮影される画像）で約 85%であった．本研究では，コントラスト改善と粒状性改善の 2 つの処理を併用することによって検診画像の画質改善を行う．この処理により，検診画像の画質を診断画像と同等にすることを目指し，検診における乳がん腫瘍影の良悪性鑑別性能の向上を図る．

マンモグラフィにおける検診画像と診断画像の違いは，X 線量差による粒状性の違いと撮影台の影響による散乱線量の違いであることが知られている．そこで本研究では，両者の画質差を補うことを目的として，検診画像の粒状性とコントラスト低下を改善する画像処理を開発し，検診画像での AI による良悪性鑑別処理の性能向上を図った．

(1)強調処理とモルフォロジー処理を併用した画質改善

粒状性改善を目的とするモルフォロジー処理の後，コントラスト改善を目的する強調処理を行う．モルフォロジー処理は，erosion の後に dilation を行うオープニング処理を画像の濃度を 8 段階として処理することで粒状性ノイズを軽減する．さらに強調処理は，原画像からオープニング処理後の画像を引くことで高周波成分を求め，それを濃度に依存させて原画像に加算することで画像強調する．これにより散乱線による画像のコントラスト低下が軽減される．図 1 に本処理による乳がん画像の実施例を示す．

(2)AI による良悪性鑑別処理の開発

画像処理を行った良性 250 枚と悪性 250 枚の乳がん腫瘍影画像のデータベースを用いて，AI による良悪性鑑別の開発を行う．学習データとして使う画像は画像拡張(Data

Augmentation)により 42 通りの処理をした画像を増やししている。AI のネットワーク構成は、CNN(Convolutional Neural Network)の中間層 4～6 層と転移学習である VGG16 および 19, AlexNet を使用した。評価は、テスト画像をによる L 法(Leave One Out Cross Validation)を用いており、5 回の性能試験の平均精度を算出した。

AI 学習による腫瘍影の良悪性鑑別処理の結果の中で精度の高かったものを表 1 に示す。画像処理を行った画像をデータベースとして用いた AI による乳がん良悪性鑑別処理は、画像処理前と比べて 4%の精度向上を実現した。この性能向上は、診断画像を対象とした良悪性鑑別処理の精度 90% に迫る高い性能に達した。この結果から、画像処理による乳がんの AI による良悪性鑑別処理の正解率の向上を達成した。この性能向上は、診断画像を対象とした良悪性鑑別処理の精度に迫る高い性能に達したことから、提案した本画像処理により鑑別に必要な画質は診断画像とほぼ同等になったと考えられる。

表 1 生検腫瘍影の良悪性鑑別処理の性能比較

良悪性鑑別処理の正解率		
検診画像 (画像処理なし)	検診画像 (画像処理あり)	診断画像
85% AlexNet	89% CNN 中間層 6 層	90% VGG16

さらに、研究課題「単純腹部 CT 画像からの大腸領域検出法の開発」の論文発表を行った^{[3], [4]}。

本研究では、腹部検診時に撮影する単純腹部 CT 画像から高精細に大腸領域を検出する手法についての研究・開発を行った。これにより、大腸に負担を与える CT コロノグラフィー検査などを行わずに CAD 開発に用いる画像の取得が行える。本手法での検出結果と手動での検出結果の一致率は 71%となり、本手法での検出性能が確認できた。本研究は主に 2020 年度の成果であり、今年度はこの成果を国際会議^[3]と国内論文誌^[4]に投稿し採択・掲載された。

5. 今後の計画

本研究成果で得た CAD 技術を発展させて、今後も多部位・多疾患展開（最終的には全身 CAD の開発を夢見ている）、を進め、CAD システムの普及に貢献したい。 また、本技術を HEMS やホームヘルスケア分野にも応用していきたい。

6. 研究成果の発表

- [1] PSA density 算出のための U-Net を用いた前立腺体積計測法の検討, 第 40 回日本医用画像工学会大会 (JAMIT2021), P2-11, Oct. 2021, 安倍和弥, 武尾英哉, 永井優一, 縄野繁
- [2] AI による乳がん腫瘍影の良悪性鑑別処理における検診と診断の性能比較と分析, 第 40 回日本医用画像工学会大会 (JAMIT2021), P1-03, Oct. 2021, 工藤颯馬, 安倍和弥, 武尾英哉, 永井優一, 縄野繁
- [3] Investigation of a High-resolution Method for Detecting Large-intestine Regions from Plain Abdominal CT Images, Computer Assisted Radiology and Surgery 35th International Congress and Exhibition, CARS2021, pp.S113-S114, 2021 June, Munich, Kazuya Abe, Hideya Takeo, Shige Nawano, Yuichi Nagai
- [4] 単純腹部 CT 画像からの大腸領域検出法の検討, Medical Imaging Technology, Vol. 39, No. 4, pp. 183-188, 2021, 安倍和弥, 武尾英哉, 永井優一, 縄野繁

調理条件による食品呈味成分と減塩効率の変化に関する研究

研究者名：管理栄養学科 大澤絢子

1. 研究の目的

学校、各種医療機関、高齢者福祉施設、事業所などで実施されている『給食』は、「適切な栄養量を摂取できるように設計し、特定かつ多数の者に対して継続的に提供する食事」であり、日本人の健康の維持増進において重要な役割を担っているが、給食のように一度に大量生産する場合や、中食・外食産業のように調理後に長時間保管する場合には、食数や保管状況に応じて加熱時間等が長くなり、食品成分表に記載されるよりも食品成分量が大きく変化している可能性が高い。また、食中毒菌等の微生物学的リスクを排除した上で適温で配食するために、温菜は調理終了後から提供時まで 65℃以上で保温する施設が多く、その間、食品および食品に含有される栄養成分は緩慢に加熱される。実際に、大量調理では煮汁に滲出される食品成分量は増加し、調理後の食味も少量調理時とは異なることが、これまでの研究で明らかとなっている。

呈味にかかわる成分の 1 つであるナトリウムは、日常的に摂取する様々な食品に多く含まれており、体内において細胞外液の浸透圧維持、糖の吸収、神経や筋肉細胞の活動等に関与すると共に、骨の構成要素として骨格の維持に貢献しているが、摂取過剰により浮腫、高血圧等が起こることも一般によく知られている。日本人の食事摂取基準（2020 年版）では、食塩相当量の目標量は成人男性 7.5 g / 日未満、成人女性 6.5 g / 日未満とされているが、料理を喫食した際に万人が「美味しい」と感じる食塩濃度はおよそ決まっており、食事 1 回あたりの料理の品数や食味性を従来通りに維持しながらこの厳しい目標を達成するためには、科学的根拠に基づいた減塩の工夫が必要となる。また、一般的に、減塩の工夫においては呈味物質同士の相互作用が活用されており、例えば、辛味や酸味は塩味を増強するが、甘味やうま味の添加は塩味を減弱する。

本研究では、多くの特定給食施設で行われている調理や保管の条件が、食品の呈味成分にどのように影響するのかを明らかにし、減塩しつつよりおいしい食事を提供するための基礎的知見を明らかとしたい。

2. 研究の必要性及び従来の研究

2020 年版日本人の食事摂取基準の策定委員会では、「現代の日本人の食塩相当量はいまだ過剰摂取の状況にあり、食塩相当量の目標量は最終的に 5 g/ 日未満にすることが望ましい」とされていた。学校、各種医療機関、高齢者福祉施設、事業所など様々な施設で提供される給食は、適切な栄養量を摂取できるように設計する必要があるが、嗜好性を優先して献立を立案した場合、1 食あたりの食塩相当量は 2～3 g（6～9 g/ 日）となる。また、後世に

伝えていくべき和食の基本（一汁三菜、醤油・味噌等の調味料など）を積極的に用いると減塩はさらに難しく、従来通りの手法には限界がある。給食の大量調理では、しばしば少量調理時と異なる味となることも多く、大量調理用の減塩手法を確立することは、5年後、10年後に行われる日本人の食事摂取基準の改訂に対応していくためにも必須と考える。

減塩の手法や各呈味成分については、各呈味成分の閾値や、うま味や甘味は塩味を弱めること、辛味や酸味が塩味の認知閾値を低下させること等、さまざまなことが明らかとなっているが、いずれも少量で調理して試料としたものが多く、給食や外食・中食などを想定して試料を作成し、その影響を検討した研究はほとんどない。

3. 期待される効果

特定給食施設で行われる給食の大量生産において、調理規模（食数）や調理条件により味や食品成分組成にどのような変化が生じるかを検討した例は少ない。調理加工時間と食品中のこれら成分の変化の相関関係を明らかにできれば、より簡便かつ効果的に減塩する手法の確立に貢献し、日本人の高血圧症発症率の低下と国家医療費の削減の一助となるものと考えている。また、特定給食施設で栄養管理を担う管理栄養士が、献立を作成する際の品質管理手法の改善にも役立つと考える。

4. 研究の経過及び結果・評価

研究初年度となった2021年度は、まず、特定給食施設のオペレーションで想定される作業工程が料理の呈味成分に与える影響を明らかにするため、2つの研究に取り組んだ。

研究1) 給食の新調理システムで用いられるクックチルシステムには、調理後に急速に冷却する工程があり、保管時間も長く、保管中も煮汁に長時間浸漬する。そのため、煮物に味が染み込みやすいとされているが、ナトリウム量に関しての比較が多く、その他の呈味成分に関する報告はない。そこで、クックチルシステムの工程で煮物を調理したときの、塩味を減弱するとされているうま味系遊離アミノ酸と、塩味を増強するとされている苦味系遊離アミノ酸の変化について検討した。

その結果、加熱前、加熱終了時（従来調理の提供時を想定）、再加熱後（クックチル調理の提供時を想定）の試料で比較したところ、時間の経過とともにうま味を呈するグルタミン酸の含有比率が有意に増加していた（図1）。また、再加熱後は、苦味を呈するバリン、ロイシン、イソロイシンの含有比率は加熱終了後、冷却の工程で含有比率が増加した（図2）。濃度差はごく僅かであり、成分単独でヒトが相違を認識することは難しい可能性が高いが、官能評価との相関を検討することで、塩味閾値への影響をより正確に検討することができると考える。

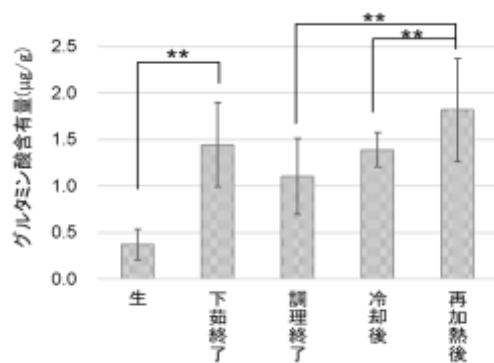


図1：試料 1g あたりのグルタミン酸含有量

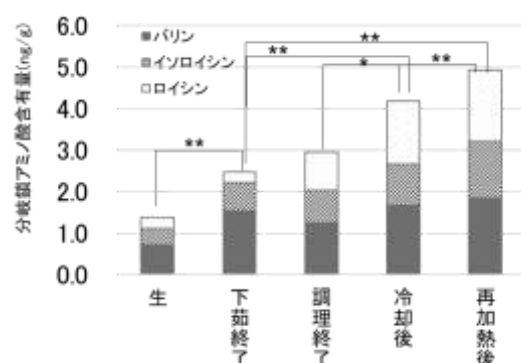


図2：試料 1 g あたりの分岐鎖アミノ酸含有量

研究2) 学校給食で行われる大量調理では調理終了後に配送や各クラスへの運搬時間を確保する必要がある。そのため、調理終了後も約2時間、料理は65℃以上でゆるやかに加熱され、汁物などでは食材から煮汁への呈味成分の溶出量が変わる可能性がある。そこで、塩味を減弱するとされている遊離糖が、料理の保管中に野菜スープに溶出する量の経時的変化を検討した。

その結果、にんじん・大根・ねぎの各野菜スープのスクロース濃度は、調理終了直後の0.004~0.04%から2時間の保管で0.01~0.09%まで上昇した(図3)。これは仮にこれら3種の野菜を用いてけんちん汁を調理した場合、保管開始後約30分で閾値以上のスクロースがスープ中に溶出することを示唆している。すなわち、保管後30分以上経過すると調理終了時よりもスープが確実に甘く感じられるようになり、味の品質に影響を与える可能性が示唆された。

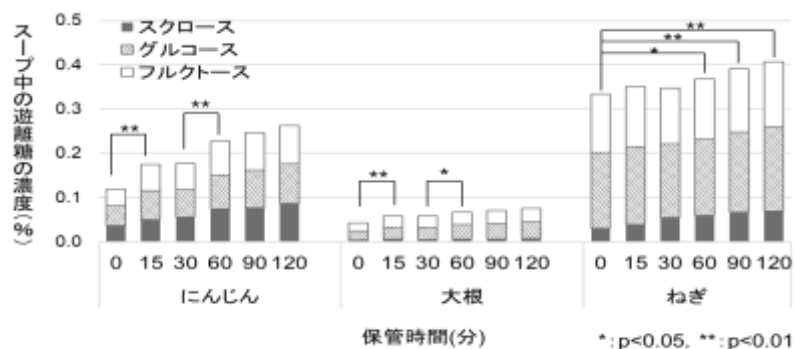


図3：にんじん・大根・ねぎのスープ中の遊離糖濃度の経時的変化

5. 今後の計画

2022年度の学内研究資金配分募集要項の変更に伴い、本研究を基軸とした内容と実施計画で応募するのは不適切であると判断されたため、学内研究資金配分を用いての本研究は中断する。しかしながら、栄養バランスと味の品質を両立した給食は、多くの人の健康やQOL

に効率的にアプローチする重要な手段であるため、今後も継続的に基礎的知見の集積に努め、給食が科学的に発展する一助となるよう努めたい。

6. 研究成果の発表

2022 年度に開催される第 69 回日本栄養改善学会学術総会および第 17 回日本給食経営管理学会学術総会での発表、および日本給食経営管理学会への投稿を検討している。