



工学研究科フロンティア研究機構特任教授
名古屋市立大学大学院芸術工学研究科教授 川崎 和男 (Kazuo Kawasaki)

「デザイン理工学」の構築と展開

「科学的知識と技術学を発想から表現し、設計という手続きにて、戦略・資源化としていく技能」が「デザイン理工学」である。工学研究あるいは産学連携の立場から、自然科学・社会科学・人文科学全ての科学とそれに支えられる技術に基づく「デザイン理工学」は、日本の産業や大学のための重要な手法である。デザイン理工学は総合科学として、ものづくり・研究を行うための重要な概念であり、拠点であり、戦術とならなければならない。そのためには戦後の応用美術的な発想ではなく、多様な人材と歴史をもつ総合大学における、研究拠点が必然となる。

このような概念の元、研究活動を行ってきたフロンティア研究機構デザイン理工学プロジェクトを基盤に、さらに工学と医学また、文系との連携を強め、統合的に研究し、工学研究科・大学・産業、ひいては国際的にデザインの観点から提案・主導していく事を目的とし、デザインプロジェクト活動を行ってきた。

このような研究活動の成果として、2006年度から「先端デザイン学際領域」と「コミュニケーションデザインセンター」において、あらたな活動を展開する。

「先端デザイン学際領域」は、「世界の中の日本」のために、「デザイン理工学」をサイエンスとエンジニアリングから統合するためのデザイン研究と位置づけ、また、「デザイン医工学」をメディカルとエンジニアリングの関係を開発するためのデザイン研究と位置づける。

「デザイン理工学」の基盤となる工学的概念要素を、「物質・情報・エネルギー」とし、研究・開発を行う。特にデザイン理工学プロジェクトにおいて研究を行ってきた、高次元造形デザイン・エネルギーシステムデザイン・ロボティクスデザインを継続して、デザイン開発研究を行う。また、社会科学との連携も目標とし、産業や行政に対しての開発提案を具体的にを行う。

「デザイン医工学」の基盤となる医療的概念要素を、「いのち・きもち・かたち」とし、研究・開発を行う。特にデザイン理工学プロジェクトにおいて研究を行ってきた、人工臓器デザインの研究・未来医療デザイン・光造形と手術支援システムを継続して、デザイン開発研究を行う。また、人文科学との連携や自然科学からの検証・提案を行う。

このような研究概念と研究は世界でも類をみず、また、サイエンス・エンジニアリング・メディカルの統合的枠組みの研究組織による具体的成果は、他の工学研究への積極的影響、他研究科などへの実学的研究手法提示にもなる。

サイエンス・エンジニアリング・メディカルのデザインによるイニシアチブとデザイン研究のイニシアチブは、今後の工学研究・医学研究においても重要であり、それを構築していくことが、今後の活動内容の柱となる。

大阪大学特任教授1名、特任助教授1名



研究発表(金沢21世紀美術館)

工学研究科フロンティア研究機構特任教授

名古屋市立大学大学院芸術工学研究科教授 川崎 和男 (Kazuo Kawasaki)

新機能導入によるTAOF(Total Artificial Organ Formation)の研究

人工臓器の開発は医用工学の主導のもと人工心臓・腎臓・肝臓・膵臓・関節等、多くの臓器の機能を代替するに至っている。一般医療から先進医療までを対象とするのであれば、その目的は医用工学の発展により達成できる可能性はある。

先端医療の延長上に存在する理想的治療を患者に提供するためには不十分であることが予測される。その理由として形態的側面と機能的側面の2つの問題があげられる。

形態的側面とは、設計手法に関連する問題である。現在、人工臓器分野で採用されている設計手法は技術実現の集積により成立している。これはミクロ的視点に基づいた手法である。

この手法に対し、デザインが主として採用する設計手法は形態先導型の手法である。この設計手法は総合的・統括的形態を提示し、そこからその実現に必要とされる技術を開発するという手法である。つまり、この手法はマクロ的視点に基づいた手法であるといえる。この手法の採用により、人工臓器の理想的形態を明示化することが期待される。

他方、機能的側面の問題とは人間環境の急激な変化に起因する問題である。例えば、人間の生活フィールドが地球上から宇宙へと移行するとき、重力環境も1Gから0Gへと変化する。この変化は循環系に対し大きな影響を及ぼし、ムーンフェイスなどの症状として表面化する。臓器は1Gの影響下で機能を発展させてきた。当然、0Gという重力影響は想定していないため、この変化により人体は悪影響を受ける可能性がある。

形態設計に関する問題に対して、名古屋市立大学大学院の川崎アドバンスデザイン研究室では、デザイン手法にトポロジーを適用することで、人工心臓および人工腎臓に対し形態的側面からアプローチを行い、その実現性を研究している。その手法はトポロジーにおける多様体を造形形態の「形体」として採用することでデザインの形態概念を拡張し、形態的観点から新たな機能と見いだすという手法である。

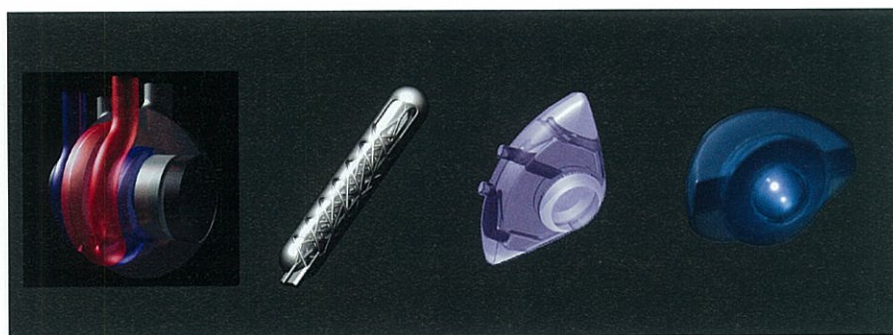
また、機能的側面の問題に対して、具現化する機能は臓器のもつ機能は当然として、人間が持ち得なかった機能を検討し人工臓器への導入を図る。その対象として、人間以外の動物特有の機能の導入を考えている。この手法により、人間が生活フィールドを新たに拡張するために今後必要となる機能を人工臓器として獲得することが可能であると考えられる。

TAOF(Total Artificial Organ Formation)とは本研究の最終目標である。この概念は人工臓器単体の機能ではなく、その組み合わせによる相互的機能の実現を指す。

これにより、人工臓器単体では対応が困難である生体ダイナミズムへの対応化や、より高い性能を実現する。

TAOFの研究はこれらの分野に対する基礎的研究として位置づけられ、デザインが先導すべき有用な対象であると考え、人工心臓・人工腎臓・人工肺臓・人工脾臓のデザイン研究を行い、提案・発表を行った。

大阪大学特任教授1名、特任助教授1名、名古屋市立大学大学院学生3名



Total Artificial Organ Formation



島村博

工学研究科フロンティア研究機構特任教授

名古屋市立大学大学院芸術工学研究科教授 川崎 和男 (Kazuo Kawasaki) (リーダー)

株式会社イーラボ・エクスペリエンス 島村 博 (Hiroshi Shimamura)

フィールド・サーバによるコンピューティングシステムデザイン

屋外ネットワーク型センシングコンピュータの領域において、中央農業研究センターの研究成果を、協働事業化開発体制として作り上げるため、産官学知識結集するための社会的意義をわかりやすく提示するために、コンセプトを可視化する事で研究・開発・企画・事業の方向性を、参画メンバーが理解し、かつ一致させるため、デザインの力を用いた。

産官学知識結集体制をプロジェクトとして、具体化するため、ランドデザインつまり、大学において、研究対象となりうる、社会構築をデザインから考える。企画と商品、プロダクトデザインとセンシングデータの収集と分析(セマンテックWEB)、人への認知・理解・行動を支えるインタラクティブインターフェースコンセプトとデザイン指標研究を行った。

屋外ネットワークコンピュータ事業の創出プラットフォームが必要であり、ユビキタス時代の到来において、新規事業を立上げ、かつトップランナーのポジショニングと産官学知識結集体制を作りあげ新規業態を作り上げる必要がある。

また、食・農・環境の安全確保及び共生により、サステナブル社会を欲する市場の萌芽に対する、事業側サイドのソリューション提案が求められて来ると考えられる。

環境ビジネス等、ユビキタス化への、対応に対して、自社リソースを強みに変える、仕組みを考えていき、利益構築のシナリオ作りが求められている。

単フィールド・サーバ応用における、アドバンスト・デザイン、フィジビリティスタディの実施をおこない、フィールド・サーバデザイン研究を進めるため、課題及び目標の明確化とともに、業務課題設定書への落とし込みと問題共有を行った結果、規範性ある行動促進型システムとしての、基本コンセプト立案提示、ランド・ファニチャリングコンセプトを完成させた。

また、今後はオープン・コンソーシアム向けに、構築されたランドコンセプト及びシステムデザインを、各事業に、基本アドバンスト・デザイン、シンボリック・コンセプト・デザインとして、具体的に提示し、「編集」により、企業価値、社会価値へと展開する。

そしてこの社会化を、新たなデザイン環境学、デザイン情報学のプロトタイプになり、ひいてはデザイン経営学へ連関させていく方向性を見いだせたことが、本研究を大阪大学のデザイン理工学プロジェクトでおこなった最大の価値である。

大阪大学特任教授1名、特任助教授1名、企業3名





藤戸 幹雄

工学研究科フロンティア研究機構特任教授

名古屋市立大学大学院芸術工学研究科教授 川崎 和男 (Kazuo Kawasaki) (リーダー)

京都工芸繊維大学繊維学部教授 藤戸 幹雄 (Mikio Fujito)

デザイン意思決定のメカニズム

デザイン決定のあり方は、企業経営の成功を握る重要な要因である。

しかし、各企業の実態をみると、各社ばらばらで、ある定性、定量的なロジックがないのが現状である。

このデザイン意思決定の判断に必要な要素・時期・意思決定者の能力・人数等々を分析することにより、今後の企業活動、社会活動のデザインの有効利用に役立つと同時に、デザイン資源の適正化などに目安をつけるものと思われる。

- 1) 意思決定の項目 (何について意思決定するのか)
- 2) 意思決定の手続き (誰が、どこで、いつ、どのように、何を決定するのか)
- 3) 意思決定の連鎖構造 (全体プロセスとインプット、アウトプットの関係)
- 4) 意思決定に影響を与える因子分析
- 5) 意思決定のための支援体制及びプログラム

これら意思決定プロジェクトは、企業活動の中でどのようなメカニズムで意思決定をするかを研究するものである。デザインは企業の商品の売れ行きに大きな影響を及ぼすとともに、企業収益にも大きく影響する。また、企業ブランド、イメージにも影響があるとされている。

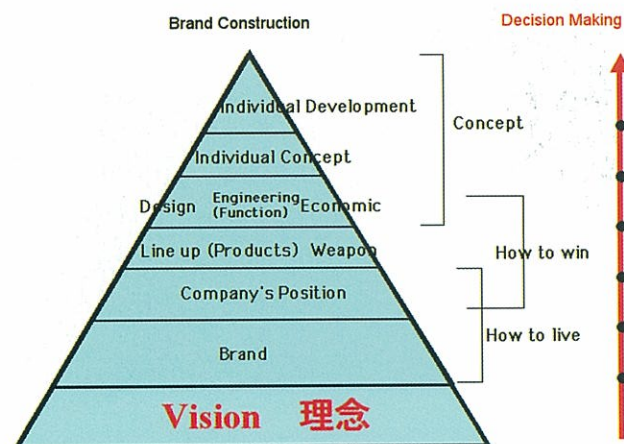
本研究ではこのデザインの役割のメカニズムを解明するとともに、世界主要企業でどのようにデザインを位置づけているか、また、どのような方法でデザイン決定をしているかを研究調査するものである。

主要企業のデザインの役割、組織、そしてどのような方法でデザインマネジメントを実施しているか? また、どのような方法でデザイン決定をしているかの調査を、日産自動車株式会社・トヨタ自動車株式会社・株式会社東芝・Samsung・Philips・NOKIA、などで行った

以上の調査をし、調査記述および、その調査をベースに報告書、論文を作成した。

今後さらに調査を続け、企業における意思決定と最適なデザインプロセスの作成、また、デザイン意思決定における審議事項、必要データ・審議メンバーについての最適化のしくみを構築する。

静岡文化芸術大学教授1名、財団法人1名、ヘルシンキ工科大学教授1名、ヘルシンキ芸術大学教授1名、企業2名





浅田 稔

工学研究科フロンティア研究機構特任教授

名古屋市立大学大学院芸術工学研究科教授 川崎 和男 (Kazuo Kawasaki) (リーダー)

工学研究科知能・機能創成工学専攻教授 浅田 稔 (Minoru Asada)

ロボティクスデザイン理工学

ロボットに対しての現在の社会環境は、極めて多層である。人間に対して、精神的にも肉体的にも接触のあるロボットのカタチを人間との関係からの身体性によって、概念モデルを示すことを目的とした。人間の行為に隣接する心理や状態や環境を連続化させ、その媒体として成り立たなければならないからである。

ロボットの「形態」と「身体」を、プロダクトデザインとして、製品としてのカタチにしなければならない。ロボットの「形態」と「身体」のための、手法として、「舞踊」の概念と手法を導入する。

「舞踊」は、リズムあるいはテンポに則した身体の動きによって、情景・感情・意志・意図などを表現するものであり、その内容は多岐にわたる。大別して、自ら踊るためのものと、見せるためのものがある。目的や内容により、種類も様々である。また、宗教などと関わり発生したものが多く、文明の発達段階を問わず、世界中に存在する。そして、儀式などでの表現が主体であったため、まさしく「型」が存在し、一定の表現記号としての「型」は「舞踊」の種類を問わず存在する。自ら踊るためのものと、見せるためのものの存在は、個々の環境や他者との関わり方からの観点であった「形態」と「身体」と合致する。これらより、「舞踊」の概念の導入が、デザイン概念・コンセプトの手法として、適切と考えられる。

「形態」として、円柱とトーラスという幾何学的に基本的な造形を「舞一MAI」と「踊一ODORI」の共通造形とし、基本造形を構成した。ここで重要なことは、機械として機能するあるいは人間と関係をもつ場合のカタチは、脚と顔により、動作と表情を提示するが、そうでない場合は、円柱状になり、環境に対して、「ある」ことをできるだけ示さないようにしていることである。「形態」から「身体」への変容を、造形により統合した。

また、「カタ」の基本として、舞と踊の差異である地面に接するか否かの脚の動きを、造形及び機能へのパタンとした。これは、またロボットの基本機能である移動という行為のパタン抽出にも「カタ」による表現と機能のパタンが連結した。

ロボットのデザインは発展途上であるからこそ、多方面からの価値提示が必要である。このロボットというカタチを検討する場合の新たな具体的方法のモデルとして研究を推進した。身体性をそなえたテクノロジーの集合体としてのロボットに対して、デザインから言及することは、身体性をそなえたテクノロジーの環境への組み込みを内包する。そのため今後は、プロダクト、空間など統合的にロボットデザインの先端性として提案していく。

大阪大学教授1名、大阪大学特任教授1名、特任助教授1名



「MAI」concept model



山中伸介

工学研究科フロンティア研究機構特任教授

名古屋市立大学大学院芸術工学研究科教授 川崎 和男 (Kazuo Kawasaki) (リーダー)

工学研究科環境・エネルギー工学専攻教授 山中 伸介 (Shinsuke Yamanaka)

安心・安全の統合的見地からの原子力デザインシステム

本研究の提案は、単なる製品の工学的研究・デザインを超えて、グランドデザインまで見据え、世界標準となっていくための、世界レベルでの真の平和意識を共有することを目的としている。

また新たな学問領域・技術開発領域として、自然科学・社会科学・人文科学など統合的に全ての科学からの技術開発の提案であり、アドバンスデザイン(未来・夢を示すカタチ)により、具体的な問題認識を具体的なカタチで解答することを目標とする。

スマートアトミックエンジンは、超小型のエンジンの装置機器として「生産」されることで、完全な安全性を得るデザイン的な解決と「管理」ではない「運営・維持」するための社会システム制度の実現を目指すものである。

また、いわゆる環境問題の観点から、原子力発電ひいては、エネルギーシステムをデザイン工学から、多面的・多層的にとらえ、デザインとして構築していかなければならない。つまり、原子力発電・エネルギーシステムのトリレンマEconomy(経済)Energy(エネルギー)Environment(環境)を、デザインにより、「解体・分解」、「解釈」、「解明」、「解放」し、「解義」、「解答」していかなければならない。

これら問題において、大阪大学大学院工学研究科環境・エネルギー工学専攻山中研究室、名古屋市立大学大学院芸術工学

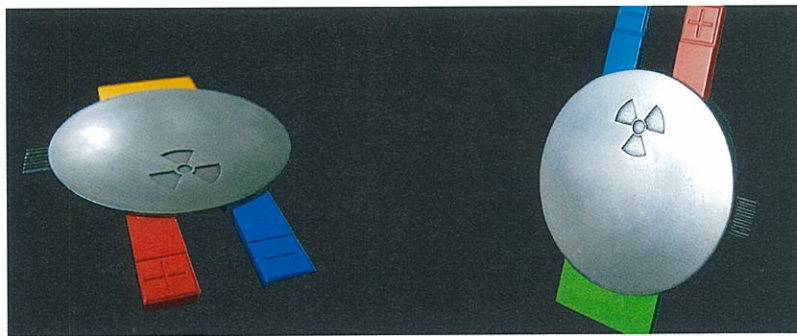
研究科川崎研究室と共同で、研究開発を行う中、以下のような5つの課題を設定した。

- 1.原子力デザインの提案による「Problem」と「Solution」の明示化
- 2.エンジニアリングへの他分野の関与による設計手法論・要素技術の再構築
- 3.広報への寄与や社会心理への影響の分析からの情報伝達デザイン
- 4.既存デバイスやシステムのデザインからの価値開発提示
- 5.環境・建築からの発電システム・発電所のデザイン提案

またこれらアドバンスデザインにより明示化するが、当然ながらいわゆる「コンセプトモデル」ではなく、新しい機能を示す・機能の本質を露わにする・理想的なスペックを示すためのものであり、単なる「夢物語」ではなく、「Problem」認識からの、機能・効能・性能としての「Solution」形態である。

また、すべての科学と技術に基づくデザインという観点から、エネルギーシステムのデザイン・設計と開発の仕組みは原子力工学の要素技術を製品企画という視座からも、数多くの要素や要因を導くことができ、新たな製品計画の可能性を見いだしつつある。

大阪大学教授1名、助手1名、大阪大学特任教授1名、特任助教授1名



Isotope battery concept model



工学研究科機械工学専攻教授 藤田 喜久雄 (Kikuo Fujita)

プロダクトアーキテクチャデザインの方法論

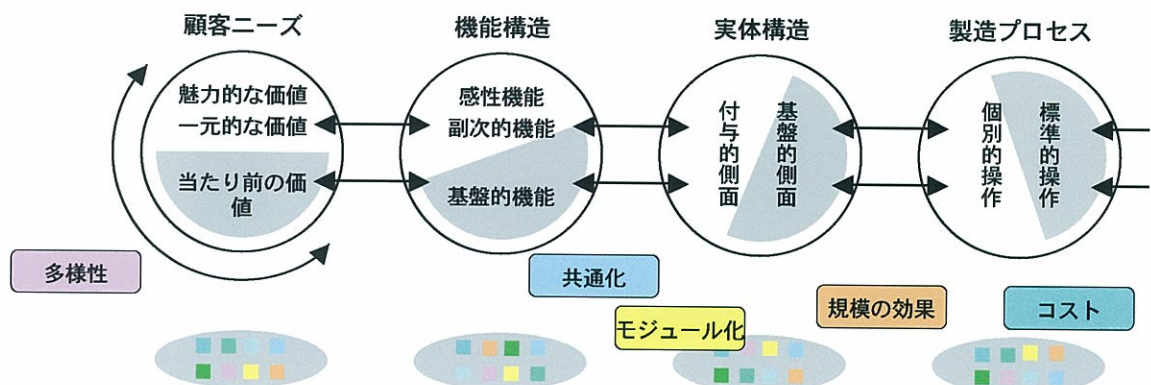
プロダクトアーキテクチャとは、製品をシステムとしてみた場合の全体と部分の関係からなる構造、そのような構造を顧客ニーズ・物理的な機能・実体としての構成・製造のプロセスなどの各視点のもとで定義した場合の相互の対応関係を指す。製造業において、均質な製品を大量かつ安価に提供するマスマクシムは豊かさの向上に大きく貢献したが、それがもたらした社会や生活の変貌は人々が求める製品を多様化させ個別化させる結果となり、時代はマスカスタマイゼーションに至っている。今後は、さらに進んでいく社会や生活の成熟、産業のグローバル化などを受けつつ、個々の顧客ニーズに対応した多種多様な製品を柔軟に提供していくことが求められている。そのためには、プロダクトアーキテクチャに着目し、製品の背後に潜む部分をモジュールとして適切に共通化しつつ、製品の多様性と規模の効果とを両立させることが求められる。このような課題の存在は、モジュール化設計、共通化設計、共有化設計などとして、広く認識されているものの、内容が設計開発の上流における抽象的なものであったり、また、従来型の組織構造のもとでは個々の権能を横断するものであったりすることから、経験的なアプローチには限界があり、何らかの方法論に基づいた対応が必須となる。

本プロジェクトでは、設計工学の見地から上記のようなプロダクトアーキテクチャデザインのための方法論についての研究を展開した。まず、設計における上流の処理はコンテキストに依存した議論の展開のもとで代替案の想起や選択が繰り返して行われるもので

あり、それに関与する知識の内容は設計者の思考過程の進展に依存していることに着目して、設計過程についての議論構造に着目したプロセスモデルと設計操作についての形式モデルを構成した。また、プロダクトアーキテクチャのもとで展開される製品群の評価については、顧客ニーズの多様性や製造プロセスとの関連のもとで広範な因子が関係しており、それらを概念的な段階で取り扱うことができるよう、設計が進行する各段階に対応できる包括的な評価モデルを編成した。それらのもとでの知識管理型設計支援システムのプロトタイプを実装し、事例への適用を通じて一連のモデルの妥当性を検証した。さらに、枠組みとしてのアーキテクチャが定まった後の各モジュールの内容や組合せの決定に関しては、数理計画法に基づいた最適設計の方法論を、あらかじめ想定された仕様群に対して複数の製品を一齐に設計する際にモジュールの内容と組合せを同時に設計する場合、一定の範囲の製品に対して展開すべき共通部品群を事前に設計しておく場合などのそれぞれに対して構成し、事例による検証を行った。

デザインは高度化し複雑化した科学や技術のもとでのモノやコトのあり方を方向付けるための必須の課題であり、プロダクトアーキテクチャデザインの課題はそのことが製造のしくみという方面において現れたものである。今後も設計方法論をより広い視点のもとで有効なものへと展開していくことは時代の要請であると考えている。

大阪大学教授1名、助手1名





工学研究科地球総合工学専攻助教授 鈴木 毅 (Takeshi Suzuki)

多様な「居方」と「手応え」のある都市をデザインする

アメニティや景観といった言葉が一般的になり、日本の都市は表面的には一見綺麗になった。しかし、様々な属性の人々が、自由に思い思いに居ることのできる「都市の居場所」となる空間は必ずしも増えたとは言えない。この背景には、人がある場所に身をおく時に生じるリアルな関係性を取り扱う方法論の不在がある。従来の建築や都市環境を扱うデザイン理論は主として、空間も含めた広い意味でのモノ自体の形態、モノとモノの配列関係、モノと機能あるいはモノと人間の活動や心理の対応関係を扱ってきたが、これらの方法論では、現実の世界で日々体験されるリアルな認識、すなわち、環境内において複数の他者と居合わせる時の認識感覚、またモノとモノの重なりや隙間と身体移動が生み出す「手応え」感覚を扱うことができない。

以上の問題意識から、我々は、人がある場所に居る状況を扱う概念としての「居方(いかた)」と、ギブソンの理論を展開させた。身体の動きにリアルタイムでフィードバックされる面と面の重なりから生じる光学的流動を元にした生態幾何学的な「手応え」という2つのアプローチによって、建築や都市における、人間のリアルな体験感覚をデザインするための語彙の確立を目指して研究を進めてきた。アレクザンダーの「パタンランゲージ」が建物や街をつくるための様々なレベルの「単位(パタン)」の体系だとすれば、我々が目指すのは、環境の中で体験される、主体、他者、複数のモノの相互関係による「関係性」を扱い計画するための言語体系といえる。

今回の研究で得られた主な成果は以下のとおりである。

1. 「居合わせる」「思い思い」「たたずむ」などの、代表的な居方の事例を整理し分類し、特に、現代の都市において、自分の身を他者から隠す(アブルトン理論)ことなしに、公共空間の中に自分の世界を確保する居方が、とりわけ重要でありそのためのデザインや仕掛けが必要とされていることを示した。
2. 都市の中にいい感じに人が居る場面(観察者からもその状況を共感できる場面)を写真撮影する調査の分析から、評価の理由には観察者自身と場面の関係についての読み取り、観察対象者と環境の関係の読み取りに基づく認識など、多様で複雑な社会的認識関係が生じていることを明らかにした。
3. 都市を歩行する際に起こっている特徴的な手前-奥の遮蔽関係の視覚的变化を記述して「沈み込み」「すりより」「浮遊」などのタイプを発見し、更に、面と面の詳細な位置関係と、現れる視覚変化のタイプを類型化した結果、都市で起こる遮蔽現象を記述するための16の言語を提案した。
4. 近年の建築・都市デザインの事例分析から、広場とアトリウムという従来の代表的なパターンではない、新しいタイプの都市パブリックスペースが生まれつつあること、それらは、完全オープンでも隔離でもなく、人の立つ位置や移動に対する手応えがあり、日常の都市の中に非日常の場を成立させる質の場という点で、居方と生態幾何学の視点から説明可能なデザイン語彙であることを示した。

大阪大学助教授1名、学生6名



図1 サンシユルピス広場の人の居方(パリ)撮影:鈴木毅

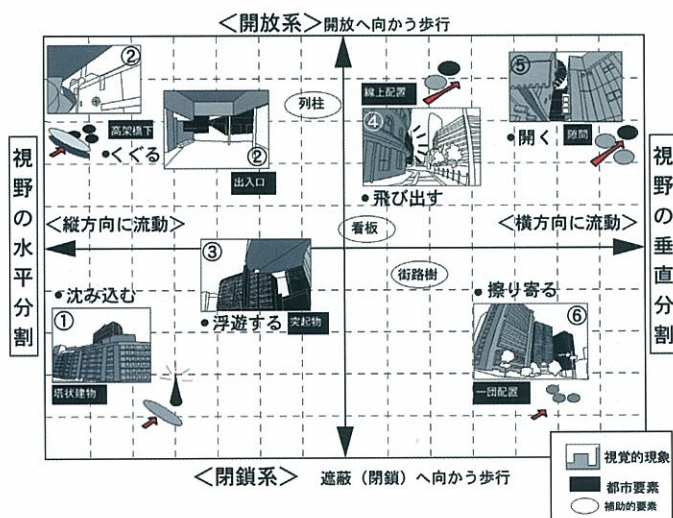


図2 都市の構成要素による「手応え」の分類 作成:幸山真也



基礎工学研究科システム創成専攻助手 金谷 一郎 (Ichiro Kanaya)

高次元デザインシステム

我々が生活している3次元空間は、幾何学的には4次元空間内の3次元超平面ととらえることができる。従って、4次元以上の高次元空間で造形し、その造形を3次元空間へ投影することで、3次元空間の造形を行うことが数学的には可能である。しかしながら、4次元以上の空間の形を想像することは、一部の数学者、物理学者、デザイナーを除けば、一般には難しい。

そこで、4次元以上の高次元空間での造形デザインを支援するCADシステムを構築する。具体的には、デザイナーが高次元空間で形状を定義し、定義された形状をリアルタイムに3次元空間へ投影し可視化することで、真に高次元空間における造形デザインを可能とする。

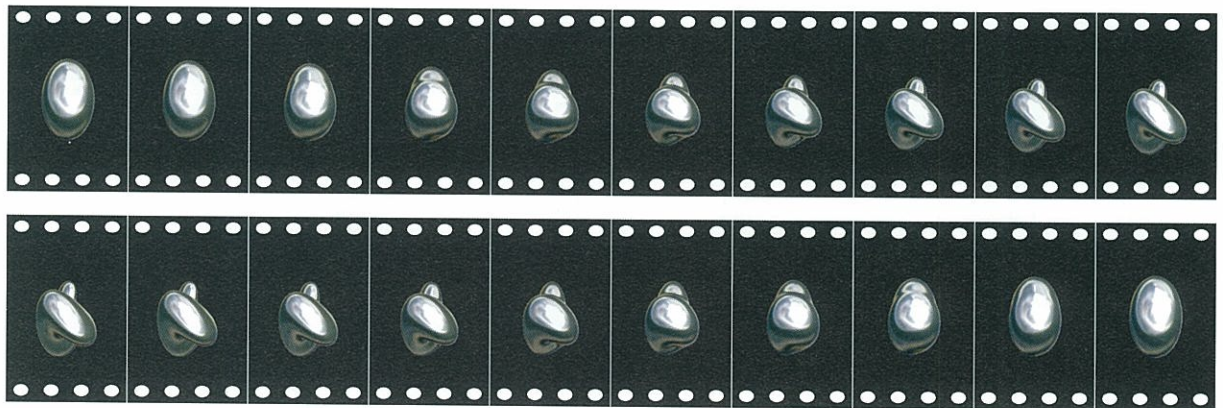
本提案の高次元空間デザイン支援システムを用いれば、3次元空間の垣根を取り払うことによる新たなデザインの創造を期待でき、かつデザイナー教育の素材としても活用できる。

従来、3次元空間における造形デザインは、陽に3次元造形を創造するもの(ミケランジェロの彫刻手法に代表される)、2次元

のスケッチから3次元造形を書きおこすもの(大半のCADシステムがこの手法をとっている)が主流であった。本提案は4次元以上の空間から3次元ユークリッド空間へ投影を行うことで3次元造形を行うものであり、他に類を見ないユニークな手法である。

我々の2003年度研究成果である微分幾何学を用いた造形デザインの感性的特徴量抽出、および、川崎が提唱しているトポロジーによるデザイン創造と、本提案の高次元空間による造形デザイン支援を組み合わせれば、最終製品の形態が定義される3次元ユークリッド空間を、それをとりまく位相空間、高次元空間から捉え直すことができ、新たな形態デザインの可能性を広げることになり、なおかつ曲線美、曲面美についても微分幾何学の言葉(相空間における図形)を用いて説明することができるようになるため、広くデザイン支援、デザイナー教育に貢献できる。

大阪大学教授1名、助教授2名、助手1名、立命館大学助教授1名



基礎工学研究科システム創成専攻助手 金谷 一郎 (Ichiro Kanaya)

芸術の才能を持った人工知能 (Artistic Artificial Intelligence)

茶碗はどのようなデザインであれ、茶を飲むのに用は足りる。しかし、ある茶碗は強烈に人をひきつけ、他の茶碗に比べて10倍の価格でも売れる。我が国は元来資源に乏しく、従来は加工貿易によって産業を維持してきたが、近年は近隣諸国の技術水準が十分高くなり、このままでは我が国の産業が空洞化しかねないと指摘されて久しい。より高度な技術が必要とする産業をいち早く切り開くことでこの状況を打開しようとする技術主導の試みの重要性は疑うべくもないが、人類をより豊かにするという本来の工学の目的を考えれば、形態デザインを含めた製品デザインもまた極めて重要である。

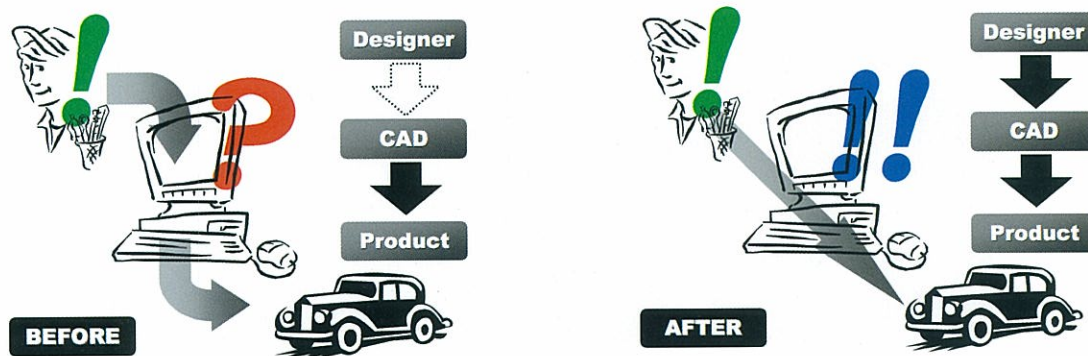
本研究は、工業製品、立体造形などに見られるデザイン形状（とりわけ意匠面）の感性的類似度を定義し、デザイン形状の感性的分類、検索、内挿、外挿を可能にすることを目的とし、究極的にはコンピュータによるデザイナー感性の創発を見ることを目的とする。

デザイン形状はいかなる時代、いかなる文化においてもそれぞれ特有のボタン（作風）が認められる。これらのデザイン形状はその特有なボタンごとにグループ化され、「～式」、「～様式」、あるいは「～風」と呼ばれることが多い。

本研究では3次元形状計測技術を用い、彫刻、建築などの立体デザインを取得し、それらの意匠面に見られる特徴的なボタン（リズム）を見つけ出すことで、形状デザインの感性的距離を定義し、類似度の近い形状クラスタについては「～式」、「～風」とラベリングすることで、立体デザイン形状の感性的分類、検索を可能とする。また、デザイン形状の感性的内挿、外挿を試み、コンピュータによるデザインの創造支援（デザイナー感性を理解するコンピュータ支援デザイン(CAD)システムの構築）を試みる。

本研究の成果を用いれば、近年盛んに行われている美術品等のデジタルアーカイブ（デジタル博物館）の検索性を飛躍的に向上させることができる。これまでのデジタルアーカイブは専門家が作成したディレクトリ構造をたどるか、事前登録されたキーワードを検索キーにして検索するかしかできなかったが、本研究の成果を用いれば例えば作風の似た彫刻を検索できるなど従来のデジタルアーカイブの検索性の問題の解決を期待できる。

大阪大学教授1名、助教授1名、助手1名





医学系研究科外科系臨床医学専攻助手 村瀬 剛(Tsuyoshi Murase)

CAD/CAMからの手術支援システムと医療機器の開発研究

整形・形成外科領域の手術、特に骨変形の矯正や人工関節置換術などの骨を扱う手術では画像を用いた術前計画が重要となる。従来はX線、透視画像などの2次元画像を用いて術前計画および手術が行われていた。しかし、対象となる骨は3次元的に複雑な形状であることが多いため、今までの方法では不適切な手術、不正確な手術に終わることが多いのが現状である。一方、近年のマルチスライスCTに代表される医用画像関連技術および3次元コンピューター画像処理技術の進歩は著しく、CTなどの断層画像から骨の3次元構造を正確に再構築することや骨の3次元モデルをコンピューター上で加工することが可能になってきている。さらに、コンピューターシミュレーションで得られた情報から、個々の症例に適した手術部材をコンピューター上で設計して短時間に廉価で作成するのに必要なラピッドプロトタイピング技術や3D CAD/CAM技術もすでに実用化されている。これらの技術を組み合わせることで、最適な整形外科手術を3次元シミュレーションして、計画に忠実な手術を支援するカスタムメイド手術部材を設計・製造することが可能となってきた。

3次元画像を用いた正確で効率の良い手術シミュレーション技術と、そしてそれを実際の手術で実現するためのカスタムメイド手術部材のデザイン・作製方法を開発して、従来術者の経験と勘で行われていた骨を扱う手術をよりスマートな、そして標準化された医療技術に進化させることが本研究開発のコンセプトである。

骨を対象とした手術のコンピューターシミュレーション・ナビゲーションに関してはさまざまな試みがなされてきた。しかし、それを

さらに発展させてCAD/CAMを応用した手術支援のための医療機器を作成する方法は、これまでほとんど報告がなく極めてユニークである。手術ナビゲーションやロボット手術は、人工関節や脊椎インプラント手術に特化しているのに対して、本技術は骨や硬組織を扱う手術全般に応用可能であることも特徴である。本研究開発によって、以下の産業・社会・経済への波及効果を期待できる。

3D CAD/CAM技術およびラピッドプロトタイピング技術は近年急速に進歩を遂げており、一つの産業分野として確立しているが、医療業界との交流は未だほとんど見あたらない。本研究開発から、今までなかった情報・製造・医療の融合による新たな産業の創成が見込める。

本研究テーマでの対象となる疾患の一つは、骨折変形治療である。骨折は最も一般的な外傷であり、その数パーセントが変形治療を起こしていると考えられる。しかし、実際には正確な治療方法が確立していないために後遺症として放置されたり、不適切な手術が行われたりしている場合が実に多い。変形治療の程度によっては大きな機能障害を引き起こすために、患者自身の労働能力の低下、家族の介護、保障費用などの社会的負担は甚大である。本研究開発による正確で低コストの治療方法が普及すれば、多くの患者を骨折後遺症から解放することにより社会的コストの削減が可能となり、社会への波及効果は大きい。

大阪大学医学系研究科助手1名、学生3名、特任教授1名、特任助教授1名



シミュレーションからプロトタイプへ



岡田栄造

工学研究科フロンティア研究機構特任助教授 尾方 義人(Yoshito Ogata)
京都工芸繊維大学 岡田 栄造(Eizo Okada)

中小企業・地場産業における商品開発とデザイン

地場地域産業とされている産業は、行政も同様であるが、会社経営者自身もまず、自社は何の産業なのか、何を売っているのかを、違った側面から見直すことが重要である。

日本各地で、産業支援というかたちで、地場産業支援センターやデザインセンター、工業試験場などが、様々な援助・支援を行っているが、系統だった政策論理は十分でない。「デザインから産業支援をするためには」という観点で、行政などが指定している全国の約3000の産業を調査分類し、その結果大きく次の五つに分類した。

- 1) 地域に固有の条件(自然など)から発生した産業
- 2) 中・近世都市の必要を満たすためにできた産業
- 3) 既存の産業が明治維新以降の需要に沿って変化、発展した産業
- 4) 戦後の基盤産業に付随して、または大企業の下請けとして発達した産業
- 5) 大企業と無関係に、新たに地域に集積しつつある産業

産業自体は、当然地域に密着しており、工業分野における産業構造と考えることができる。また、このような構造を明らかにしなければ適切で有効なデザインからの産業支援ができないと考える。そして、実際にこれら5種類の産業はそれぞれ、時代の変化により生じた市場とのずれを問題として抱え、同時に明示化している。

このように、デザインは会社や産業に関わらず、様々な領域や分野を理解し、それを効果的に適切に美しくとりまとめる技術である。このような産業構造の理解から、行政がデザインを利用し、大きな枠組みでの支援指導をしなければならない。また、企業は会社と

して、同様に理念を元に各部署が、誰になにを売なのかを考え、横断的にデザインで統合していく事が重要である。

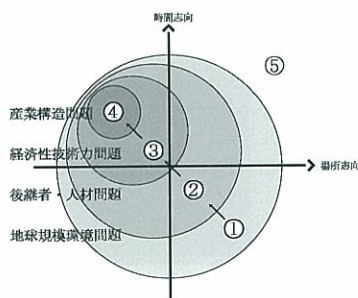
技術成長中の業態、産業分野は、その技術を適切に正しく表現していくための商品企画をデザインしていくことが重要である。また、日用品・繊維などの技術が成熟し、他社との技術力の差がうちだしていく産業分野は、他分野との連携や歴史をふまえたオリジナルなブランド確立が必要になる。

その上での経営がデザインを利用しなければならない。デザインでどのようなものでも、すべてが解決できるわけではないが、社会環境や産業構造が変わり、競争相手も増え、競争条件も複雑に、より困難になってきている。これは商品やサービスに対してだけでなく、デザインにとっても同じ事がいえる。表層的なデザインでは、確実に消費者は見向きもしない。モノの本質を正しく表現しなければ、また多様な意味を何重にもかさね、経営や社会に対して向き合っていくデザインでなければならない。

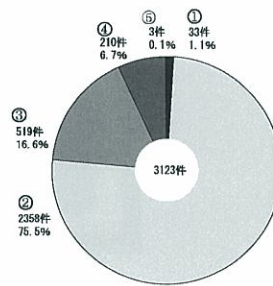
使いやすさや性能は当然のこと、これを作っている会社は何を考えているのか?環境問題は?ユニバーサルデザインは?誠実な会社なのか?素材は安全か?安心して使えるか?などは、きわめて当然のことである。それをとりまとめて経営企画を立てるのが経営者で、それをカタチにしていくのが、デザイナーである。経営が根本と要素を見だし、デザインが統合的に正しく美しくとりまとめる。これが、重要であり根源的な本質である。

大阪大学特任助教授1名、京都工芸繊維大学助手1名

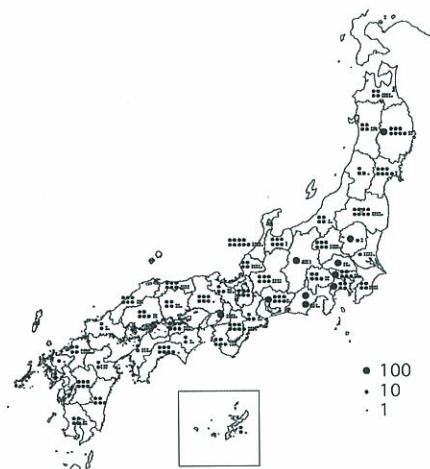
- ①地域に固有の条件から発生した産業
- ②中・近世都市の必要条件を満たすためにできた産業
- ③既存の産業が明治維新以降の需要に沿って変化し、発展した産業
- ④戦後の基盤産業に付随して、または大企業の下請けとして発展した産業
- ⑤大企業と無関係に、新たに地域に集積しつつある産業



場所志向・時間志向からの分類結果



地場産業の全国分類割合



地場産業の分布



工学研究科電気電子情報工学専攻助教授 松岡 俊匡 (Toshimasa Matsuoka)

CMOS集積回路技術を活用したスマート・センシング・デバイスの創出

本研究では、検出対象の物質により電気的特性が変化する機能性材料薄膜デバイスと、微弱電気信号検出やコントロールのためのアナログ・デジタル混載CMOS集積回路を同一チップ上に混載した小型高機能センサを実現することを目的とする。この高機能センサ技術は、医療管理、食料品管理、セキュリティ、ロボット、環境モニタリングなどへの応用が期待できる。特に、多数点における温度、湿度、ガス濃度の分布に基づいて多角的に状況を把握できるようなアレイ型センサの実現に注力する。これにより、誤動作のない安全なインテリジェント・センシング・システムが実現できる。

平成16年度では、シリコン基板に反応性有機薄膜を塗布した高精度ワンチップ・ガス・センサの開発を行なった。一般的なガス・センサは、反応膜を高温で形成するため、処理回路部と反応部が別であり、多種のガスを検知するには適していない。反応膜として有機薄膜を用いれば簡単に薄膜を形成でき、さらに多種のガスに対応するガス・センサが実現可能である。また同一シリコン基板上に処理回路を埋め込めば、反応部との一体化が図れ、高精度化が期待できる。本研究では、高精度ワンチップ・ガス・センサ用テスト回路を設計・試作した。

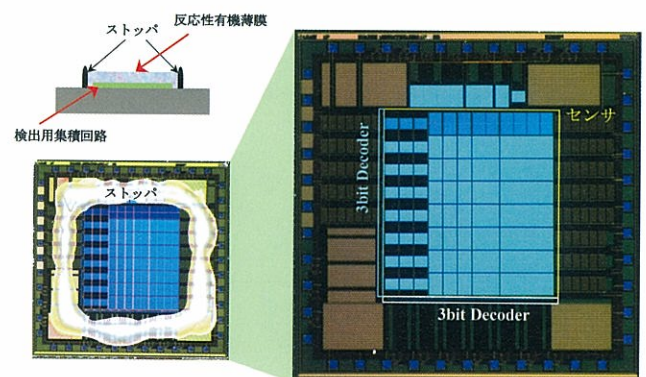
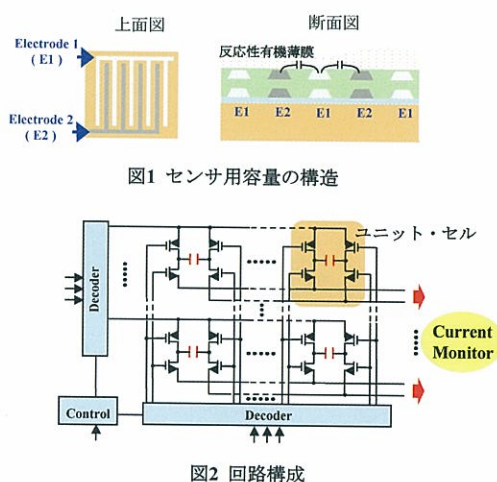
容量型センサの反応部を図1に示す。配線用メタルを用いて櫛形構造の容量を実現している。櫛形構造の上に反応性有機薄膜

を形成することで、ガスとの反応による誘電率の変化を容量変化として検出することができる。一定振幅の電圧を周期的に印加した際に流れる充放電電流を計測することで容量検出を行なう。センサ構造に寄生する大きな容量の影響を補償するために、CMOS回路によるアナログ演算処理を行なっている。チップ上の局所的な誘電率変化を検出できる高機能ワンチップ・センサを実現するために、図2のように、1つのセンサ構造をユニット・セルとし、それをアレイ状に配置している。個々のユニット・セルはデコーダを用いて選択される。

この高精度ワンチップ・ガス・センサ用テスト回路を0.25mm CMOSプロセスを用い設計・試作した。図3にセンサ実装写真を示す。64個のセンサ・ユニットを搭載している。制御端子や出力端子に有機薄膜が形成されないように、センサ部周辺にストッパを作製している。

今後、このセンサ・チップを活用し、水分などをターゲットにした基本特性を評価し、スマート・センシング・デバイスの創出に努めていく。

大阪大学教授1名、助教授1名





工学研究科生命先端工学専攻教授 福井 希一 (Kiichi Fukui)

遺伝子改変による新型食品の開発

2005年現在の世界人口は64億人であり、約8億5200万人が飢餓に苦しんでいる。人口は増加を続けており、2050年には89億人にまで増えると予想されている。そのため近い将来、人口増加による深刻な食糧危機の到来が危惧されている。一方で、わが国の食料自給率は先進諸国の中で最も低く、60%以上を輸入に頼っている。それにもかかわらず、耕地面積の半分以上を占める水田では休耕地が多く、わが国の広くない国土が有効利用されているとはいえない。水田は自然のダムとして機能しており、山間地の棚田では土砂崩れを防ぐなど、環境保全に役立っている。コムギ輸入率は86%であり、コムギ特性を持つイネの育種は、食糧問題、環境保全の両面に有効であると考えられる。そこで、我々はコムギ特性を持つイネ、すなわちパンイネの開発を目指した。

遺伝子組み換え技術の発達により、植物育種は急激に加速されることとなったが、多くの基本特許は欧米に帰属していることから、新品種育成後の特許料支払いの問題が生じる。我々はこの問題を回避できる独自の形質転換体作出方法、バイオアクティブビーズ法を開発した(アメリカ合衆国特許6596540)。本手法は特許問題の回避のみならず、従来の遺伝子組み換え法では困難であった巨大DNAの導入も可能であるところに特長があり、酵母細胞では468kbの巨大なYACクローンの導入に成功している。

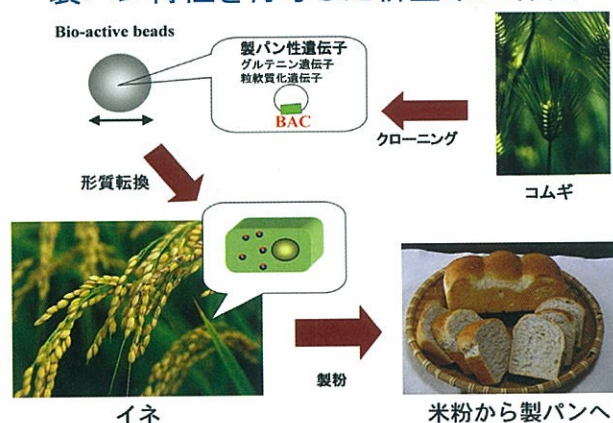
我々は製パン特性と深く関係するコムギ高分子量グルテニンを支配する3つのGlu-1座(Glu-A1, Glu-B1, Glu-D1)のうちGlu-D1座を含む巨大DNA断片を導入したBAC BHMW-Glu4を得た。

さらに低分子量グルテニン遺伝子を含むBLMW-GluD8、粒硬性に関連する遺伝子群を含むpBI-BAC10-66など、パン特性に関連する遺伝子群を含むBACを得た。それぞれのBACのサイズは約100kbと巨大であり、目的遺伝子のみならず、ネイティブプロモーター、制御領域、さらに近辺に存在する有用遺伝子を含んでいる。

バイオアクティブビーズ法を利用して、パン特性遺伝子を含むBACをイネのプロトプラストへ導入する条件を検討した。BACを導入したプロトプラストは順調に成育し、再分化植物個体を得ることができた。得られた植物体についてPCR法を行ったところ、目的遺伝子が導入されていることが確認された。さらに、2種類のBACクローンを同時に導入するために、コトランスフォーメーションを行った植物体についても2種類のBACが導入されていることが確認された。今回得られた植物体の特性評価については今後の課題であるが、バイオアクティブビーズ法により異なる巨大DNAを同時に導入できることが実証され、コムギの有用遺伝子群を多数導入したパンイネの実用化の可能性が示された。また、植物への巨大DNAの導入が可能になったことから、バイオアクティブビーズ法は今後の植物育種の進展に大きく寄与することが期待される。

大阪大学教授1名、特任研究員1名、学生1名、石川県立大学教授1名、助教授1名、大阪教育大学教授1名、助教授1名、学生2名

製パン特性を付与した新型米の作出



工学研究科生命先端工学専攻教授 福井 希一 (Kiichi Fukui)

物理的操作法による次世代遺伝子治療システムの構築

我々はDNA分子を効率良くデリバリー可能なバイオアクティブビーズを開発し、既に特許を申請している (特開2003-274950)。バイオアクティブビーズは作製にあたって高価な機器を要求せず、熟練した技術も必要ではないため、非ウイルス由来のドラッグデリバリーシステムの一つとしての展開が期待される。本プロジェクトでは、バイオアクティブビーズを用いた新規ドラッグデリバリーシステムの開発およびそれを用いた新たな遺伝子治療システムの確立を目的とした。具体的には、微小な流路も通過可能な極微小サイズのバイオアクティブビーズを開発し、ヒト細胞を長期培養可能な超小型の灌流型細胞培養槽 (灌流型カセットセル) に封入し、その流路から薬剤、抗体やsiRNA等を包摂したバイオアクティブビーズを流入させ、細胞へ目的の物質を移送するシステムである。

研究の流れは、(1)毛細血管を通過が可能な極微小サイズのバイオアクティブビーズの開発および薬剤を包摂する条件の検討、(2)灌流型カセットセルの性能向上を図り、長期細胞培養を可能とし、最終的には(3)灌流型カセットセル内で薬剤を包摂したバイオアクティブビーズによる選択的な細胞治療効果、である。(1)バイオアクティブビーズの微小化はビーズ作製時において段階的にサイズフィルターを通すことで粒径が1 μm 以下のビーズを精製することに成功した。また、DNA以外にもタンパク質等を効率よくバイオアクティブビーズに包摂可能であることを確認した。(2)次に

東大との共同研究として、培養槽($\phi 750 \mu\text{m}$)と微細流路(幅500 μm)を有するフタを用いて閉鎖系とする方法を採用したカセットセルを設計・製作した。このカセットセルの容積は従来と比べ大幅に小さく、微細流路は毛細血管を反映しており、極微量の試料を用いた実験が可能となった。GPCR関連薬剤の影響をこのシステムを用いてモニターするために、カルシウム感受性カメレオンタンパク質を定常的に発現したヒト細胞株を樹立し、そのうち数十個の細胞をカセットセルに封入した。カセットセルを位相差倒立顕微鏡上のインキュベータの中に静置し、シリンジポンプを用いて培地を1 $\mu\text{l/h}$ の流量で流しながら、タイムラプス観察を行ったところ、観察開始18時間後には細胞分裂が確認され、その後観察開始30時間以上に渡って細胞の接着が確認された。細胞分裂の様子を5分おきの明視野像を図1に、蛍光画像を図2に示す。現在、細胞に対してより低侵襲の環境を実現するために、共同研究先とカセットセル構成部品、作製方法の見直しを行っている。また、チューブ内で発生した気泡やコネクタ接続時に混入した気泡が培養槽に溜まり実験続行不能となるのを避けるため、気泡が混入しにくいコネクタ部への改良、また気泡が溜まらないように窪み部のない構造への変更を検討している。今後、カメレオン発現ヒト細胞株を用いたバイオビーズによるDDS効果を検証する予定である。

大阪大学教授1名、東京大学教授1名、大阪大学特任講師1名、学生2名

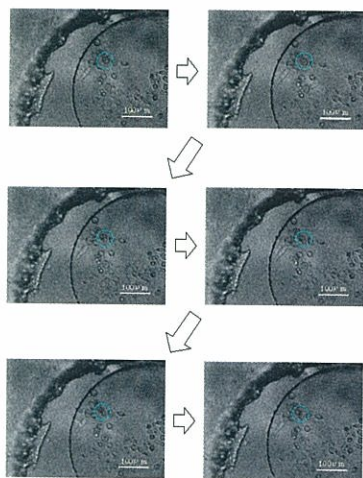


図1 明視野像

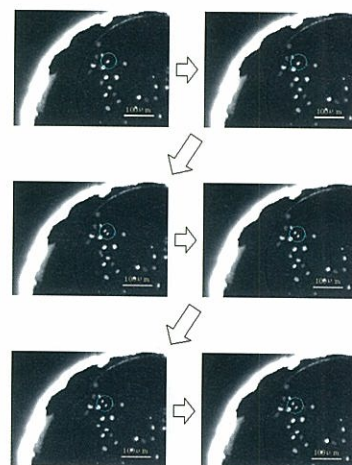


図2 蛍光画像

工学研究科生命先端工学専攻教授

福井 希一 (Kiichi Fukui)

工学研究科生命先端工学専攻学内講師

内山 進 (Susumu Uchiyama)

膜表面分子非可溶性エピトープの研究

人間の免疫システムでは、20ナノメートルほどの大きさの蛋白質であるイムグロブリンが抗体として働き、人体にとって有害な病原菌などからの防御が行われている。抗体による標的分子の認識やその後のシグナル伝達は原子レベルでの分子間相互作用によって支配されており、その認識機構の解明はナノレベルでの医療につながる。

近年、疾病に関連した蛋白質に対するモノクローナル抗体は次世代型の医療において大きな役割を果たすと期待されている。すでに医療用として利用されているモノクローナル抗体も複数あり、特にがん治療におけるその有効性は十分証されている。しかしながら、細胞膜表面に発現するターゲット蛋白質を特異的に認識し、さらに標的細胞を死に至らせるような治療に有効なモノクローナル抗体の合理的かつ効率的な作製は依然として困難であり、医療用として利用されているモノクローナル抗体の種類は限られている。こうした現状となっている理由の1つとしては、マウスから得られる多数の抗体から有効な抗体を効率的かつ合理的にスクリーニングする手法が無いことがある。

本プロジェクトではがん細胞の膜表面に発現する蛋白質を認識部位(エピトープ)とするモノクローナル抗体の合理的かつ効率的な作製、抗体の定量的スクリーニング、および生物活性の評価を行い、抗体治療に有効な抗体の合理的開発を目的とした。

通常、膜表面に存在する分子非可溶性エピトープをその立体構造を維持した状態で調製することは困難であるため、このような

エピトープを標的とした抗体作製に成功するケースはまれであった。そこで、まず標的エピトープの膜表面の溶媒側に露出した部位をクローニングし、大腸菌での発現を試みた。目的蛋白質は不溶性画分として得られたので精製後の蛋白質を抗原としてマウスに免疫することで複数の抗体を取得した。しかしながらこれらの抗体と天然状態の標的蛋白質との親和性は低く、その後の展開は困難であった。次に、細胞膜表面に標的ヒト蛋白質の全長を発現するCHO細胞を樹立し、この組み換えCHO細胞を抗原としてマウスに免疫することにより抗体作製を行った。その結果、多数の複数のモノクローナル抗体の取得に成功したので、各抗体の抗原との親和性の評価を行った。従来、細胞表面に存在する抗原と抗体の親和性測定には放射性同位体(RI)を利用した手法が用いられてきたが、操作の煩雑性、再現性の低さや抗体のRI修飾による親和性低下といった問題があった。そこで本研究では新規な手法を開発した。開発した手法では抗体を直接ラベルすること無く、抗体が溶液中で細胞膜上の抗原と結合する状態での親和性測定が可能となり、作製した抗体について再現性が高く信頼性が高い定量的な数値が得られた。次に多数の抗体を親和性に基づいて分類し、各グループに属する代表的なマウス抗体の細胞死誘導能の測定に加えて、マウス抗体のFc部分をヒト化したキメラ抗体による細胞障害活性を測定した。既に本プロジェクトの成果として既に医療用として有望な抗体を複数得ており、今後生産技術の確立を含めた実用化が可能となった。

大阪大学教授1名、特任教授1名、学内講師1名、鳥取大学助教授1名、共同研究員2名

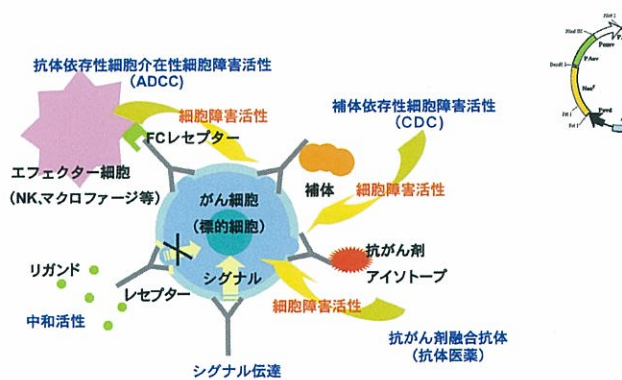


図1 モノクローナル抗体を用いた抗がん療法

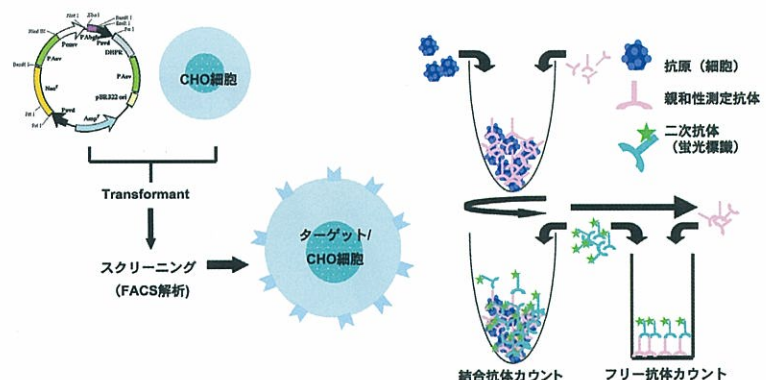


図2 樹立した組み換えCHO細胞と抗体の新規スクリーニング法



中川晋作

工学研究科生命先端工学専攻教授 福井 希一 (Kiichi Fukui) (リーダー)

薬学研究科教授 中川 晋作 (Shinsaku Nakagawa)

生理活性タンパクの新規経皮導入法の開発

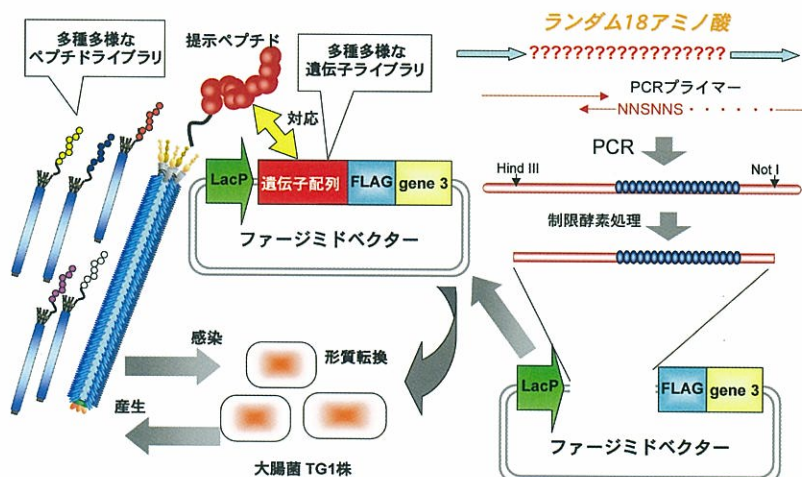
経皮吸収薬は、外用剤、例えば貼付剤や塗り薬のような皮膚を通して体内に薬剤を投与する形態の薬剤である。経皮吸収による投与方法は消化管内での分解や肝臓の初回通過を回避するメリットを有するが、皮膚のバリアー性のため吸収される薬剤は低分子量(約500Da以下)で脂溶性の高いものに限定されており、タンパク質を含む高分子(1000Da以上)の経皮吸収薬は存在しない。よって、高分子化合物を効果的に吸収させる技術は医薬品分野において非常に価値が高い。そこで本研究では、細胞膜透過活性を有する新規ペプチド配列PTD(protein transduction domain)および表皮層を通過させるための微小針を創製し、それらをツールとして用いた生理活性タンパクの新規経皮導入法を開発することを目的とした。

我々は、これまでに報告されているTATペプチドよりも優れた新規PTDを自由に創出可能なシステムを構築した。まず、ファージ表面提示法を用いてランダムな18個のペプチドからなるペプチドライブラリの作製を試みた。20種類のアミノ酸すべてを網羅するNNS配列を含むプライマーを用いてPCRを行うことで、18merのアミノ酸配列がランダムなアミノ酸をコードする遺伝子ライブラリを作製し、この遺伝子ライブラリをファージミドベクターに挿入した。このファージミドベクターよりファージを産生することで、200万種のペプチドライブラリの作製に成功した。次にパンニングで回収されたファージ集団の遺伝子をタンパク質合成阻害因子(PSIF38)の入ったベクターに組み替えた後、大腸菌TG1に形質転換させて

一挙にモノクローン化し、可溶型として産生させたペプチド-PSIF38融合タンパク質の機能(タンパク質合成阻害活性)を評価することによるスクリーニングを行った。現存する細胞内移行ペプチドの中で最も導入効率に優れているTATペプチドとPSIF38との融合タンパク質を作用させた群のViabilityを100%として評価したところ、パンニングを繰り返すことにより、細胞内移行ペプチドが選択・濃縮されていることが示唆された。そこでパンニング後、細胞傷害性が特に強かった8クローンについてシーケンス解析を行い、7つの細胞内移行ペプチドを同定した。さらにこれらのペプチドを人工合成し、1つのクローンが低濃度においてTATより優れた細胞内移行活性を有していた。一方、薬の経皮投与を補助するための微小針の開発において刺入時の針による痛みを軽減するために、刺入時の針先の刺入深さを、神経系が来ていない皮膚表面から約100 μ mの厚さの表皮層内にとどめるための刺入条件を検討したところ、針先端を研磨してさらに尖らせたときに、先端を研磨していない針と比べ、より早く刺さり始めることやより大きな張力を発生させた方が刺入するまでの押し込み深さは小さくなることがわかった。今後、優れた細胞内移行活性を有しているPTDクローンおよび研磨微小針を用いて薬剤の経皮導入法への応用を検討する予定である。

大阪大学教授2名、特任講師1名、特任助手1名、
独立行政法人医薬基盤研究所プロジェクトリーダー1名、
東京大学教授1名、共同研究員4名

ファージディスプレイシステムによるペプチドライブラリの作製





小林祐次

工学研究科生命先端工学専攻教授 福井 希一 (Kiichi Fukui) (リーダー)
大阪薬科大学教授 小林 祐次 (Yuji Kobayashi)

創薬標的蛋白質とリガンドとの相互作用解析

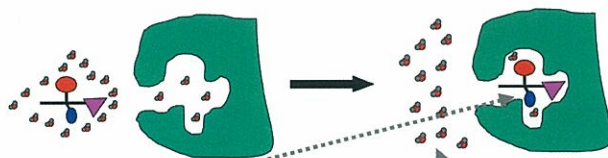
生命科学の飛躍的な進歩に伴い、薬がどのように生体の受容体や酵素と作用するかが解明できるようになってきた。SBDD (Structure-Based Drug Design)は、薬物の標的蛋白質と薬物との複合体の立体構造を基に合理的に薬物を設計する手法であり、創薬に非常に有効であると認識されつつある。しかし世界中の製薬会社が取り組んでいるにもかかわらず大きな成果は得られていない。こうした現状の理由としては、相互作用の強さを表す相互作用エネルギーの正確な見積もりが困難であることがあげられる。相互作用エネルギーは結合エンタルピーと結合エントロピーから構成されるが、従来のSBDDでは、X線結晶構造解析などによって得た静的な構造情報から結合エンタルピーの寄与のみを考慮して化合物の改良が試みられてきた。しかしながら通常の化学反応では、エンタルピーの面から有利になるとエントロピーの面では損失が大きくなる“エンタルピー-エントロピー補償効果”が起こるため、SBDDの予測精度をより高め、より合理的な薬物の設計を行うためには、適切に結合エントロピーを見積もる必要がある。ところが、エントロピーは系の自由度の大きさを示す物理化学量であり、相互作用に伴う化合物の自由度の損失だけでなく、相互作用に伴う水分子の放出を考慮する必要がある(下図)。したがって、主に結合エネルギーを反映するエンタルピーとは異なり、エントロピー的に有利な相互作用となる化合物の設計は極めて難しい。そこで本研究では、創薬標的蛋白質とその蛋白質に対する複数のリガンドについて等温滴定型熱量計(ITC)による相互作用に伴う熱量測定を

行い、結合エンタルピーおよびエントロピーを直接測定することとした。更に実験的に得た熱力学的パラメータと立体構造解析の結果を組み合わせることにより、創薬標的蛋白質に対するリガンドの結合能および選択性を調節している要因を解明することを目的とした。標的蛋白質としては、ヒト由来の核内レセプターhLRH-1を使用した。LRH-1はコレステロール代謝に関わることが知られており、hLRH-1とリガンドとの相互作用解析は高脂血症や胆石症に対する薬剤の開発に大いに役立つと期待される。我々はhLRH-1の構造解析をNMRにより進めるとともにhLRH-1との相互作用に重要であると指摘されているアミノ酸配列を含むペプチドフラグメントを数種類合成し、各フラグメントとhLRH-1との相互作用を確認した。一部のペプチドフラグメントではpH、塩濃度の変化に伴い、相互作用に伴う熱力学量に有意な差が見られた。現在、フラグメントの種類や溶液条件を変化させてITC測定を行っており、データベースを充実させている。加えて、hLRH-1とペプチドフラグメント複合体のX線結晶構造解析を行っている。こうして得られた熱力学的パラメータと複合体の構造情報との組み合わせから、標的蛋白質に対するリガンドの相互作用の強さと選択性を調節している要因が体系化され、より高次元の薬物設計を可能とする基盤が構築できた。

大阪大学教授1名、特任教授1名、助教授1名、学内講師1名、助手1名、特任助手1名、大阪薬科大学客員教授1名、共同研究員1名

エントロピー項の寄与の重要性

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S = \Delta H - T(\Delta S_{\text{conf}} + \Delta S_{\text{solv}})$$



ΔS_{conf} は結合に伴う化合物の自由度の損失を反映

ΔS_{solv} は結合に伴う水分子の放出を反映



工学研究科精密科学・応用物理学専攻教授 増原 宏 (Hiroshi Masuhara)

レーザーマイクロプロセスによる植物雌雄配偶子の単離と人工授精

高等植物における人工授精は、配偶子が組織に深く囲まれた状態にあるため構造的にその摘出が困難であり、バイオエンジニアリングの発展上大きな妨げとなっている。そこで本研究では、レーザーマイクロプロセスを利用して、効率的に高等植物の雌雄配偶子の単離と人工授精を行う方法を確立し、そのための顕微レーザーシステムの構築を行った。

高等植物の人工授精を行うためには、子房から卵細胞を、花粉から精細胞を摘出する必要がある。これまでは、子房や花粉管を分解する酵素を利用して雌雄配偶子を単離していたが、作業に要する時間的、機械的な労力が大きく、しかも精細胞は10 μ m以下であるため、機械式のマイクロメスを用いて操作することは非常に困難であった。しかも酵素処理では、単離した細胞の劣化が避けられないために、その効率向上が問題になっていた。

そこで、これらの作業効率を上げるために、顕微鏡下に卵細胞と精細胞を摘出するためのフェムト秒レーザーと、単離した細胞を移動させるためのトラッピングレーザーを導入した。

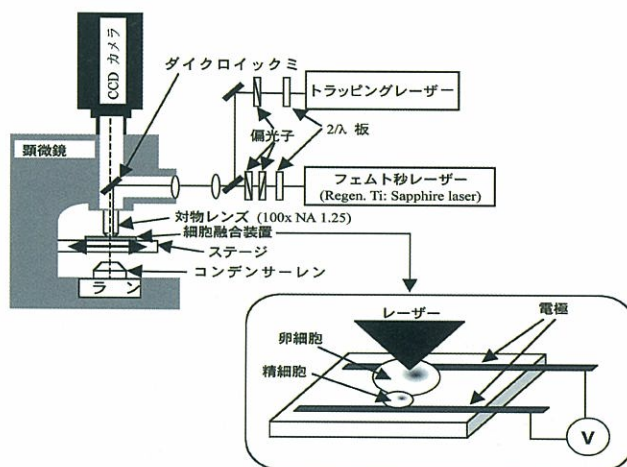
精細胞を単離する場合は、花粉を直接花粉管発芽用培地に移し、顕微鏡下で花粉管の発芽を確認した後、高出力フェムト秒チタンサファイヤレーザー(800nm, 120fs)の単発パルスで100倍の対物レンズを用いて花粉管へ集光した。スポット径は約1 μ m程度である。花粉管にするレーザー照射を繰り返すことにより、酵素処理を経ることなしに精細胞の単離が可能となった。また、FDA染色によってレーザーを用いても細胞内活性は失われないことも確認し

ており、単離率も60%以上と以前の酵素による単離の成功率(8%)を遙かに上回る結果となった。同様の行程を踏むことで、卵細胞の単離にも成功しているが、卵細胞が組織の奥深くに存在することから、単離率はレーザーを用いた場合でも約25%と、酵素を用いた場合とあまり変化は見られなかった。しかし、単離に要する時間を4時間から1時間へと大幅に短縮することに成功しており、細胞がより高い活性をもつことが考えられるため、後の細胞分裂に対して良い条件であるといえる。

このように高効率の単離手法の開発に成功しており、後はいかに効率よく融合を行うかということになる。そこで、ステージ上にウエットエッチングを用いて作製したマイクロ電極を配置し、そこに電圧を印可できるシステムを構成した。このシステムにより、顕微鏡下で連続した操作が行えるため、人工授精を効率的に実現することが可能となった。

本プロジェクトで確立したこのような人工授精を可能にするシステムは、高等植物に広く応用可能であり、今まで育種が困難とされてきた植物にも適用できる。したがって、本プロジェクトで得られた成果は、バイオ産業全体に対して新しいシステム提案することになり、新たなビジネス展開につながっていくと考えている。

大阪大学教授2名、特任助手1名、サイボックス(株)2名



異種細胞融合へのアプローチ(レーザーアシスト細胞融合システム)

サイボックス株式会社 松本 由多加

今回の研究成果は将来の食料事情に大きな影響を与える可能性があるかと判断している。今後は積極的に成果を実用化していくことを目指すが、最終的に食品へと展開がなされる場合にはその安全性の議論は避けては通れない。弊社は、レーザー技術を応用した装置開発を事業の主体としており、実用化にむけては食品関係の企業とも協力して研究の実用化に推進して行く所存である。このマッチングファンド形式の良いところは、少ない開発予算でも大学とのマッチアップで大学の豊富な研究設備を利用した効率的な開発を進められることである。この成果が少しでも早く実用化され、今回の共同研究が意義の在るものとして評価されることを期待している。



工学研究科応用化学専攻助教授 井上 豪 (Tsuyoshi Inoue)

トリパノソーム由来PGF合成酵素のX線構造に基づく医薬開発

アフリカ睡眠病は、人畜共通の感染症で約50万人が命の危険に晒されているほか、家畜に感染した場合にNagana病と呼ばれ、流産の原因として経済問題をより深刻化している。この流産の原因の1つに、ツツェバエにより媒介された寄生虫 *Trypanosoma brucei* (図1) が家畜の血中で、陣痛促進剤として広く臨床応用されているプロスタグランジン(PG)F_{2α}を過剰に合成し、子宮平滑筋の収縮を促すためと考えられている。本研究課題では、ヒトと薬剤感受性の異なる寄生虫由来PGF合成酵素(PGFS)のX線構造を解析し、これを標的とした薬剤開発の構造基盤を構築することにある。

寄生虫 *Trypanosoma brucei* 由来PGF合成酵素 (TbPGFS) の結晶化は、硫酸アンモニウム(1,2)やクエン酸を使って成功し、最終的に後者の結晶を使って、大型放射光施設SPring-8にて低温条件下2.1 Å分解能までのX線回折強度データを収集した。豚由来 aldose reductase(AKR) の構造をモデル分子とした分子置換法により、2.1 Å分解能の精度で構造を決定した(図2)。その結果、AKRに属する酵素の活性中心に保存されているCatalytic tetradと呼ばれる4つの残基(Asp47, Tyr52, Lys77, His110)が構造上も保存されていたが、変異体の活性測定の結果から、Lys77およびHis110のみが活性に関与し、Catalytic dyadで反応が進行することを初めて実証した。その後、ヒト胎盤由来PGFSを含むAKR1B1の他、1B5, 1B7のサブファミリーに属する酵素についても同様に Catalytic dyadで反応が進行し、

TbPGFSの属する5A2のファミリー以外でも広く共通することが判明した(3)。一方、TbPGFSの反応性は2,000 nmol/min/mgで、ヒト胎盤由来PGFSの反応性(29 nmol/min/mg)と比較しても非常に高く、ヒトと薬剤感受性が異なる薬剤開発の可能性を見出した。しかし、沈殿剤であるクエン酸がTbPGFSの活性部位を覆うため、阻害剤複合体の解析が困難であったため、アミノ酸配列の相同性が約60%と非常に高く、活性部位も高度に保存されているリーシュマニア症の病原虫 *Leishmania major* 由来PGFSと阻害剤複合体の解析に着手した。組み替え大腸菌を使った大量発現、高純度サンプルの精製、ポリエチレングリコール(PEG)を使った結晶化を行い、1.8 Å分解能X線構造を用いてTbPGFSとの構造の違いに関する知見を得ている。今後、Tolrestatやp-nitrobenzaldehydeなど阻害剤との複合体構造を明らかにすることによって、ヒトと感受性の異なる薬剤の開発が可能になると考えられる。

- 1) Adachi, H. et al., *Jpn. J. Appl. Phys.*, 42, L798-L800 (2003).
- 2) Okano, Y., Inoue, T. et al., *J Biochem (Tokyo)*, 132, 859-861 (2002).
- 3) Kubata, B. K., Inoue, T. et al., *J. Biol. Chem.*, 280, 26371-26382 (2005).

大阪大学教授1名、講師1名、助手1名、学生1名



図1 アフリカ睡眠病の寄生虫 *Trypanosoma brucei*

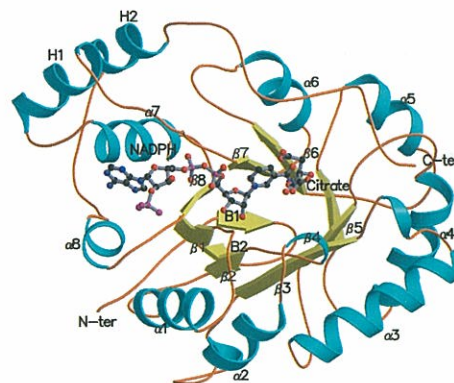


図2 2.1 Å分解能で得られたTbPGFSの全体構造



工学研究科応用化学専攻講師 木田 敏之 (Toshiyuki Kida)

表面を糖鎖で被覆したリポソーム型ドラッグキャリアーの創製

生体膜の構成成分であるホスファチジルコリンなどのリン脂質は、水中でリポソームと呼ばれる直径数十～数百ナノメートルのカプセルを形成する。このリポソームは生体適合性に優れ、脂溶性薬物はリポソーム膜の脂質相に、水溶性薬物はその内水相に化学結合を介することなく大量に保持させることができることから、有望なドラッグキャリアーとして注目されている。しかし、従来のリポソームは安定性ならびにターゲティング能（標的細胞・組織に薬剤を送達する能力）の点で十分な性能を有しておらず、リポソームを広く応用する上で解決すべき課題となっていた。

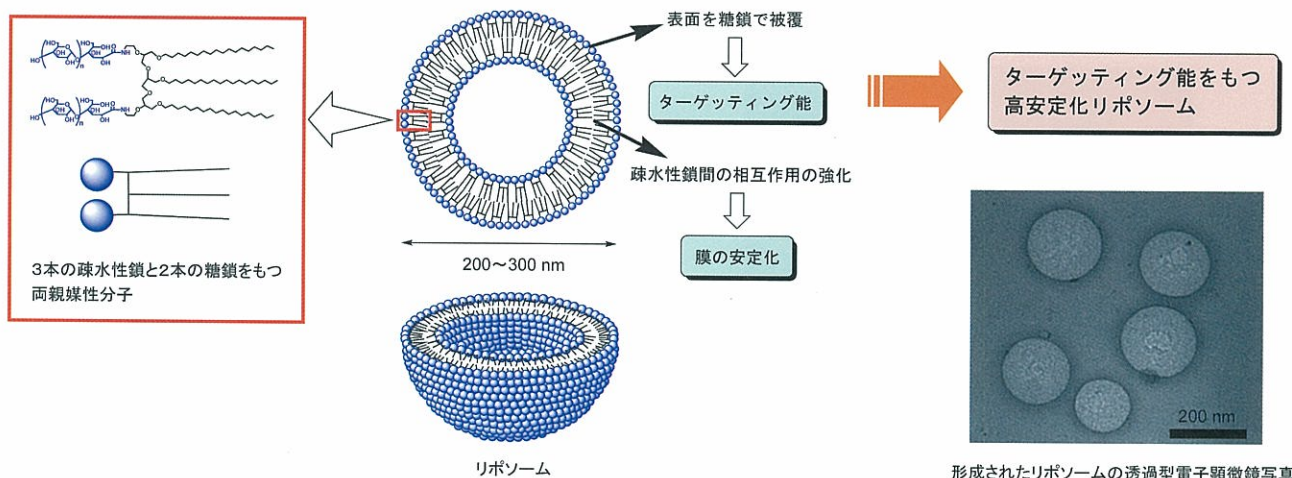
このような背景の下に、我々は、高い安定性と高度なターゲティング能をもつリポソームの構築を目的として、これまでリポソーム構成分子として用いられてきた生体由来リン脂質のもつ2本の疎水性鎖と1つの親水基という構造の枠組みを超えて、3本の疎水性鎖と2つの親水基（糖鎖）をもつ分子を設計・合成し、これを用いてリポソームを構築することを考案した。従来のリン脂質よりも疎水性鎖が1本多いこのような分子をリポソーム構築剤として用いることにより、リポソーム膜内での疎水性鎖間の相互作用が強化され高安定化リポソームの構築に繋がると考えられる。また、生体内の多数の組織や細胞には糖鎖に特異的に結合するレセプターが分布していることから、標的とする組織・細胞へ確実にリポソームを送達するための手段としてその親水部に糖鎖を導入することは極めて有効である。1分子内に糖鎖を2本導入してリポソームの表面を糖鎖で被覆することにより糖鎖のクラスター効果が発現し、従来のリポソームで

は達成できなかった高特異的な標的部位への取り込みが期待できる。

3本の疎水性鎖と2つの親水基（糖鎖）をもつ分子の合成は、生体由来の分子である1-0-オクタデシルグリセロールから9段階の反応を経て行った。この分子が実際に水中で内水相をもつリポソームを形成するかどうかは、蛍光色素トラップ実験ならびに透過型電子顕微鏡(TEM)観察により評価した。合成した分子と蛍光色素としてのカルボキシフルオレセイン(CF)を含むトリスバッファーを70℃の湯浴中で5分間断続的に超音波照射し、室温まで放冷後、得られた分散液をゲルろ過することによりリポソームを単離することができた。ここに界面活性剤を添加してリポソームを崩壊させるとCF特有の蛍光スペクトルが観測されたことから、リポソームにCFが内包されていることが確認された。さらに、TEM観察により、これらのリポソームは粒径200～300nmの一枚膜リポソームであることがわかった。また、このリポソームからの内包薬物の漏出は1週間経過後もほとんど認められなかったことから、内包薬物を長期間保持できる安定なリポソームが形成されたことが明らかになった。

このように、リポソームを構成する分子の構造を従来の2疎水性鎖構造から3疎水性鎖構造にすることにより、高い安定性をもつリポソームを構築することができた。現在、このリポソームのターゲティング能について研究を進めている。

大阪大学講師1名、産業技術総合研究所1名





工学研究科生命先端工学専攻助教授 福崎 英一郎 (Eiichiro Fukusaki)

機能性一本鎖DNAのアレイ化コンソーシアム

(研究目的)

試験管内進化分子工学 (SELEX) (図参照) の手法を用いて取得した標的分子認識能を有する機能性一本鎖DNA (DNAアプタマーと称する) を整列配列したアレイを利用して、標的タンパク質分子の微量迅速定量のシステムを確立することを目的とした。本システムは、各種の生理活性タンパク質およびバイオマーカータンパク質の同時リアルタイムプロファイリングを可能とし、ライフサイエンス、バイオテクノロジー分野で極めて有用な基本技術となる。また、応用分野として、臨床診断、食品分析、残留農薬検定等が期待できる。

(研究戦略)

目的を達成するために下記のステップで研究を実施した。

- ① 標的分子の選定
- ② SELEXによる分子認識能を有する一本鎖DNA (DNAアプタマー) の作成
- ③ アレイ化 (図参照)
- ④ 実用化検証
- ⑤ 有用周辺技術 (メタボロミクス) の技術調査

上記の内、②および③は、共同研究企業 (三井物産株式会社) ならびに、米国ベンチャービジネス (SomaLogic Inc.) が担うことにより研究の効率化を図った。さらに、④実用化検証に向けた検討を行うために、国内外の各種研究グループと情報交換することにより実用化に際してのノウハウを蓄積することを試みた。加えて、本技術と組み合わせることにより威力を発揮する「メタボロミクス」

技術の動向調査を行った。

(研究結果)

平成15年度は、福崎 (大阪大学) が、上記の①~④を効率よく進めるための研究コンソーシアムを構築することが主眼だったのだが、三井物産が米国ベンチャービジネス (SomaLogic社) との業務提携に成功したことにより、計画そのものが大きく前倒しになり、実用化検証のための国内状況調査および周辺技術開発を中心として実施し、検証先として有望な機関候補を選定するにいった。

平成16年度は、米国共同研究先 (SomaLogic社) と共同で、任意のバイオマーカー標的分子に対して、ほぼ、安定にDNAアプタマーを作成する技術を確立した。さらに、異なるターゲットに対する複数のDNAアプタマーをスライドガラス上に整列配列したアレイの生産技術を確立した。複数の臨床診断マーカーを標的としてDNAアプタマーを取得し、アレイ化を実施し、実際の臨床サンプルでの実用性を評価したところ、従来法 (抗体を用いたELISA法) を上回る性能を検証した。一方、メタボロミクスについて、GC-MSを用いた一次代謝を対象とした網羅的代謝物プロファイリングの技術を確立し、種々のデータマイニングの方法論を開発し、モデル微生物およびモデル植物での有用性を検証した。DNAアプタマーチップは、従来の抗体チップを凌駕する安定性、経済性、特異性有ることが判明した。今後、実用化に向けての細かい検討を実施する予定である。

大阪大学助教授1名、三井物産 (株) 1名

SELEX

[Systematic Evolution of Ligands by EXponential enrichment]





工学研究科精密科学・応用物理学専攻助手 藤田 克昌 (Katsumasa Fujita)

生体組織造形を目的とした細胞制御技術の開発

本研究の目的は、光造形技術を用いて生物としての機能を有する生きた生体組織を自由に造形する技術の開発である。本研究で開発する技術は、細胞の配向、配列、形を制御し、より生体内に近い自然な状態での細胞組織培養を行うための基礎技術を医学・生物学へ提供する。本研究により、細胞間情報伝達や形態による細胞の機能変化などを詳細に観察することができるようになり、従来の培養技術では得られなかった知見をもたらす。また、任意の生体組織の構築を可能とし、組織・臓器の人工的な再生の応用にも展開できると考える。

まず、二光子光造形により作製した立体微細スキャフォールド上でラット心筋細胞を培養し、細胞形態の様子の観察を行った。スキャフォールドの材料にはスチレン基を導入したゼラチンにカンファキノンを添加したものをを用いた。この材料中にモードロックチタンサファイアレーザー(波長780nm)を集光して、スキャフォールドとなる微細構造を作製した(図1a-c)。細胞培養には縞状に硬化させたゼラチンを用いた。作製した構造上でラット心筋細胞を培養した結果、構造の長軸方向に長く伸展する細胞が多く確認された(図1d)。構造が無い場合は、細胞の伸展方向がランダムになるため、微細構造の存在が細胞形態に影響を与えることが分かる。また、この場合の心筋細胞の収縮の方向も構造の長軸方向と同じであった。縞状構造の幅およびその間隔を5 μ mから20 μ mまで実験を行った結果、どの構造上においても60%以上の細胞が同じ方向に伸展した。細胞の大きさよりも小さな構造において

も配向の制御が可能であり、細胞より大きな構造でもそのエッジ部が細胞の配向に影響をもつことから、表面形状の大きな変化が細胞形態に重要な影響をもたらすことが分かった。

次に大面積の微細造形を行える光干渉造形法を用いて微細周期構造を作製し、ラット心筋細胞の培養を行った。材料には、生体適合性の高い光硬化性材料である、末端をアクリレート化したトリメチレンカーボネート系プレポリマー(TTMP)を用いた。Nd:YVO₄レーザーの第三次高調波(波長355nm)を二光束にし、厚さ約1 μ mのTTMP薄膜上に干渉させ、露光した。1、2、4、8 μ mの間隔の縞状構造上でラット心筋細胞の培養をおこなった結果、それぞれ約75、65、50、40%の細胞が構造の長軸方向に伸展し、配向した。また、アクチンを蛍光染色し、レーザー顕微鏡で観察した結果、構造に沿った細胞骨格が形成されていることを確認した(図2)。

微細構造上で培養中の細胞を経時観察し、細胞形態の時間変化を追跡した。光硬化性樹脂KC1077Bを用いて干渉造形法で作製した約5 μ m間隔の縞状構造上でHeLa細胞を培養した結果、細胞が縞状構造に沿って進展していく様子、またその方向に移動する様子が確認された。この場合の細胞の短軸方向の幅は、縞状構造の幅に限定された。この結果は、細胞培養を行う基板の表面形状をうまくデザインすれば、細胞形態だけでなく、その運動をも制御できることを示している。

大阪大学教授2名、九州大学教授1名、大阪大学助手1名、大阪大学大学院生1名

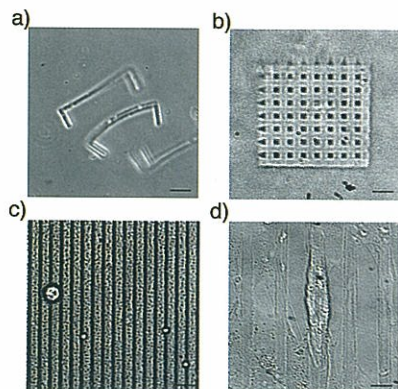


図1 ゼラチンで作製した微細構造と構造上の心筋細胞(スケールバー:20 μ m)
a)ハードル構造 b)立体格子構造
c)縞状構造 d)縞状構造上で伸展した心筋細胞

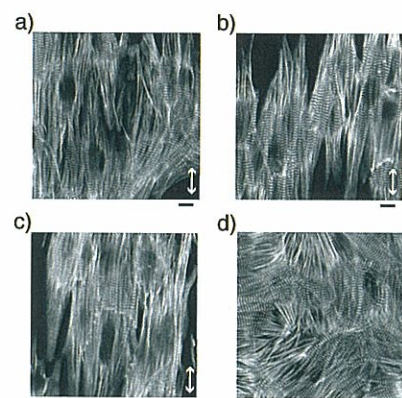


図2 縞状構造上のラット心筋細胞のアクチン線維の分布構造の縞間隔(スケールバー:10 μ m)
a)8 μ m b)4 μ m c)2 μ m d)構造なし
矢印は構造の向きを示す。