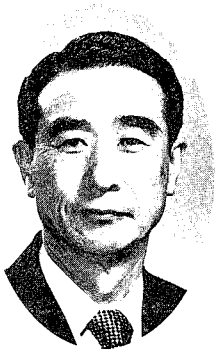
年　報

9　号

目　　次

設立の趣意…… 2
役員・評議員および事業の概要…… 3
Ⅰ．技術開発に対する助成事業…… 4
技術開発研究助成金贈呈式の開催状況…… 6
Ⅱ．技術交流に関する支援事業…… 11
平成４年度（第９回）技術開発助成研究成果報告…… 15
平成６年度技術交流助成成果報告…… 69
技術開発に関する研究助成状況…… 88
技術交流に関する助成状況…… 96

設立の趣意



中谷太郎初代理事長

わが国経済社会の高度化は、1970年代以降急速に進展しています。これは、わが国の唯一の資源でもある恵まれた頭脳資源を、十分に活用することで達成されたものです。特にコンピュータを初めとするエレクトロニクス技術の発展が重要な役割を果してきました。

これらのエレクトロニクス技術の発展は、優れた電子計測技術の基盤の確立が無くしてはありえません。今後わが国のエレクトロニクス技術の一層の発展を実現する上で、電子計測技術基盤の一層の強化が大切であります。電子計測機器がエレクトロニクスのマザー・ツールであるといわれる所似でもあります。

政府におかれましても、その重要性を十分認識され、電子計測技術基盤の確立のためにいろいろな施策を展開されております。

このような客観的諸情勢から東亜医用電子株式会社の創立者、故中谷太郎初代理事長は、電子計測技術の発展を推進し、産業基盤の確立に貢献することを強く念願され、昭和59年4月に財団法人「中谷電子計測技術振興財団」が設立されました。

当財団は、技術開発・技術交流の推進、技術動向等の調査研究等を行うことにより、電子計測技術の基盤の確立に微力をつくす所存でございます。このような主旨をご理解の上、当財団にご指導、ご協力を賜りますようお願い申し上げます。

財団法人中谷電子計測技術振興財団

設立年月日　　昭和59年4月24日
基　　金　　6億4千万円

役員

理事長
木村英一　元大阪市立大学学長・名誉教授
専務理事
橋本禮造　東亜医用電子株式会社　代表取締役社長
理　事
梅垣健三　元奈良県立医科大学学長・名誉教授
宇都宮敏男　東京理科大学理工学部教授　東京大学名誉教授
三輪史朗　(財)冲中記念成人病研究所所長
中谷　正　東亜医用電子株式会社　取締役
伊藤健一　当財団　事務局長
監　事
麻植　茂　公認会計士
本田親彦　公認会計士

評議員

川越裕也　東大阪市立中央病院院長
藤井克彦　大阪大学名誉教授
斎藤正男　東京電機大学工学部教授・東京大学名誉教授
屋形　稔　新潟大学名誉教授
八幡義人　川崎医科大学内科学教授
太田有郷　東亜医用電子株式会社　常務取締役
家次　恒　東亜医用電子株式会社　常務取締役

事業の概要

電子計測技術の発展を推進し、産業基盤の確立を図ることにより、わが国経済社会の発展および国民生活の向上に資することを目的として、次の事業を行います。

■電子計測技術分野における技術開発に対する助成
電子計測技術分野における先導的技術開発活動を促進するため、これに助成します。

■電子計測技術分野における技術動向等の調査研究に対する助成
電子計測技術分野の実態および種々の問題についての調査研究に対して助成します。

■電子計測技術分野における技術交流に関する支援
電子計測技術分野における技術の交流を推進するため、内外の研究者等の交流に対する助成、シンポジウムの開催等を行います。

■電子計測技術に関する情報の収集及び提供
電子計測技術に関する情報文献、資料等を収集整理し、その広汎な利用を図るための種々の活動を行います。

Ⅰ技術開発に対する助成事業

国際経済社会において、大きな役割を果している我が国にとって、国際的協調をはかりつつ、経済産業の発展を進めてゆくには、新たな局面に対処するための産業構造の変換をはかるとともに先導的技術開発の創出が急がれている。

このため、当財団においては、中核事業として電子計測技術分野における先導的技術開発活動を促進するため、大学及びこれに準ずる研究機関に対して研究助成を昭和59年度から実施してきた。その概要を次に述べる。

1．助成対象研究の募集

産業技術の共通的・基盤的技術である電子計測は極めて広凡な分野に亘るが、その中で、健康で明るい人間社会を築くために重要な役割を果すと考えられる技術開発分野として、理学・工学と医学・生物学の境界領域としての学際的研究である「生体に関する電子計測技術」の進展がますます要請されている。

かかる状況を勘案し、当財団では対象を次のように定めて、毎年9月末日を締切りとして助成対象研究を募集してきた。

対象研究課題　生体に関する電子計測技術

助成対象　独創的な研究であって、実用化が期待されるもの。または、実用化のための基盤技術となるもの。

2．審査委員会

応募のあった助成研究申請書の内容を、内藤正委員長ほか7名の学識経験者からなる審査委員会において、再三にわたる慎重かつ、厳正な審査が行われ、助成対象研究テーマが選ばれた。

3．研究助成金の贈呈式

審査委員会の審査を経て選出された夫々の研究開発テーマの研究責任者に対して、技術開発研究助成金の贈呈式を昭和59年度より毎年、芝浜松町にある世界貿易センタービルにおいて、多数の関係者、来賓を迎えて盛大かつ厳粛裡にとり行っている。

この際、各研究者より研究内容の概要を発表していただいているが、好評を博している。

また、研究助成金の贈呈式後、祝賀を含めて、記念懇談会を開催し、相互に、よろこびと意見の交歓をしあった。

平成6年度の研究助成金の贈呈については次のとおりである。

年　度	贈呈式年月日	助成件数	助成金総額
平成6年度	平成7年3月24日	11件	2.160万円

第11回（平成６年度）技術開発研究助成対象研究

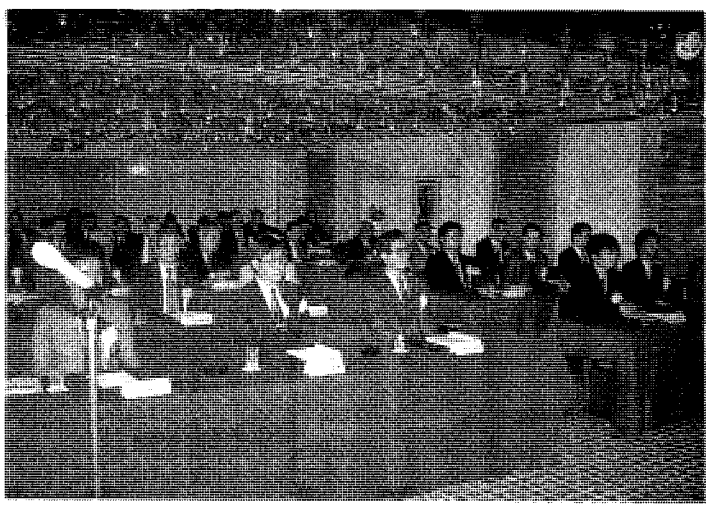
研　究　題　目	研究責任者 氏　名	所属機関名職名	研究助成金額 （万円）
心電図の無意識的計測を行うための入力機構と信号処理システムの開発	太田　茂	川崎医療福祉大学 医療技術学部 医療情報学科　教授	２２０
筋電制御式完全埋め込み型機能的電気刺激装置の開発	高橋　幸郎	埼玉大学 地域共同研究センター 助教授	１８０
ＤＮＡの電極への効率的固定化と化学センサへの応用	前田　瑞夫	九州大学工学部 応用物質化学科 助教授	２００
不整脈発生源からの微小電位記録法の開発と応用に関する研究	相沢　義房	新潟大学医学部 第一内科教室　講師	１８０
三次元超音波法による心臓の動態評価と機能計測	三神　大世	北海道大学医学部付属病院 循環器内科学講座 助手	２００
高生体適合性血管内留置型酸素分圧センサの開発	田中　志信	東京医科歯科大学 医用器材研究所 有機材料部門　助手	２００
レーザー・トラッピングされたプローブを用いたニアフィールド光学顕微鏡による生体細胞内のナノメトリック観察に関する研究	河田　聡	大阪大学工学部 応用物理学科　教授	２００
血液および血管壁の自己蛍光分析による動脈硬化診断装置の開発に関する基礎的研究	佐藤　正明	東北大学工学部 機械電子工学科　教授	２００
電子線干渉計測と生物構造解析への応用	来　関明	静岡大学工学部 電気電子工学科 助教授	２００
動揺病発症における半規管、耳石器、および頸部体性感覚の関与に関する研究	井須　尚紀	鳥取大学工学部 知能情報工学科 助教授	１８０
磁気刺激による生体機能測定に関する研究	上野　照剛	東京大学医学部 医用電子研究施設 教授	２００

技術開発研究助成金贈呈式の開催状況

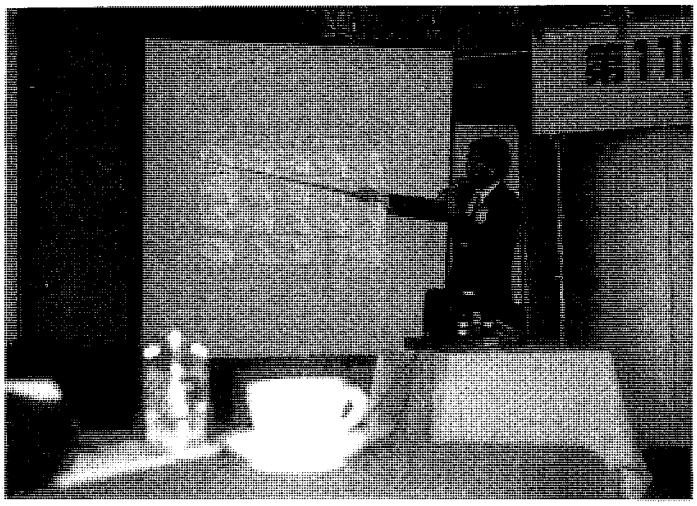
ご挨拶する木村理事長

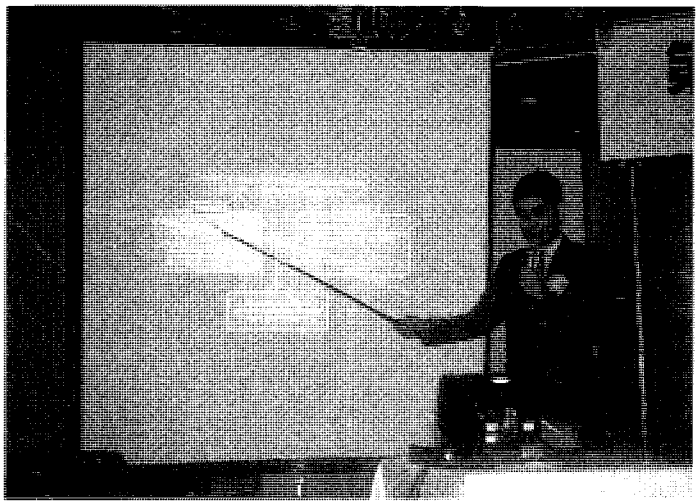
審査経過を報告する内藤審査委員長

贈 呈 書 の 授 与

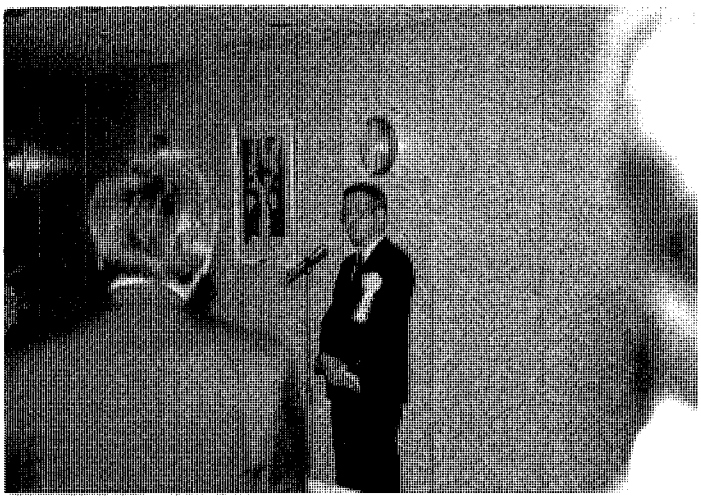


研究計画の発表





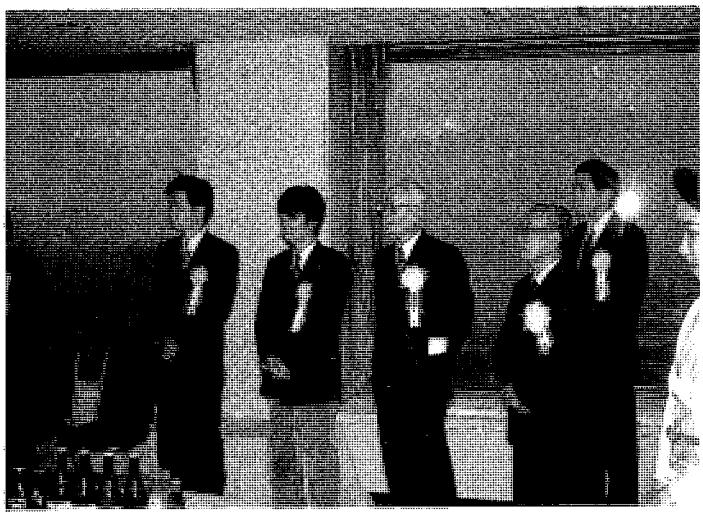
記　念　懇　親　会



ご挨拶する　橋本社長

ご祝詞をのべられる
榎本電子機器課課長補佐

乾杯の音頭をとられる
梅垣理事



II技術交流に関する支援事業

1．技術交流助成事業

電子計測技術を促進するために、国際化時代に対応して、内外の研究者相互の先端技術の国際的交流が不可欠である。このため次のとおり、平成6年度は国際的会議等への出席者に対して助成を行った。

これらの会議等において活潑な技術交流活動が行われた。

技術交流に関する助成金贈呈者

氏　　名	機関・職	会　議　名	時期	国　　名
森　　徹	京都大学医学部 教授	第76回米国分泌学会議	平成 6年 6月	アメリカ ・ アナハイム
伊藤順司	電子技術総合研究所 電子デバイス部 主任研究官	第7回国際真空 マイクロエレクトロニクス会議	7月	フランス ・ グルノーブル
加藤吉彦	電子技術総合研究所 光技術部主任研究官	電磁精密測定国際会議	7月	アメリカ ・ ボルダー
望月精一	川崎医療短期大学 講師	国際医用物理生体工学会議	8月	ブラジル ・ リオデジャネイロ
菅原基晃	東京女子医科大学 教授	国際医用物理生体工学会議	8月	ブラジル ・ リオデジャネイロ
佐野雅之	佐賀医科大学 講師	接触因子異常症とその臨床に関する集会	9月	アメリカ ・ ベセスダ
櫻井晃洋	信州大学医学部 助手	第68回米国甲状腺学会議	9月	イギリス ・ ロンドン
津田展宏	計量研究所量子部 精密計測研究室長	第4回ジョイントナノテクノロジーシンポジウム及び国際自動制御会議	9月	イギリス ・ ロンドン
熊野和雄	北里大学医学部 講師	第15回国際腹膜透析学会	平成 7年 2月	アメリカ ・ ボルチモア

2．技術交流研究会

理学、工学と医学、生物学との境界領域にある学際的研究は、医用生体工学をはじめバイオテクノロジー等、広くそのニーズがますます隆まっている。

このため、かかる分野における共通的、基盤技術である「生体電子計測技術」に関する研究課題について、関連する専門家の研究者が交流し、ニーズ、シーズに関して討議し、今後の方向等を探求することを目的とし、当財団内に、生体電子計測研究会を昭和60年12月に設置した。

本研究会は、懇談会方式にて年間4回程度開催し、開催にあたっては、医学・生物学と理・工学関係の話題提供者を交互に定めて自由活達に討議を進めてきている。研究会のメンバーは、下記のとおりである。

以下に平成6年度の研究会の開催状況を示す。

生体電子計測研究会メンバー（50音順：敬称略）

伊関　洋	東京女子医科大学　脳神経センター医長
岡井　治	杏林大学保健学部　臨床生理　教授
小野哲章	日本工学院専門学校　メディカルエンジニア科　科長
川上憲司	東京慈恵会医科大学　放射線医学教室　教授
関谷富男	鈴鹿医療科学技術大学　医用工学部　医用情報工学科　教授
多氣昌生	東京都立大学工学部　電子・情報工学　助教授
辻　隆之	国立循環器病センター研究所　実験治療開発部長
土肥健純	東京大学工学部　精密機械工学科　教授
橋本大定	東京警察病院　外科部長
舟久保登	東京都立科学技術大学　電子システム工学科　教授
宮脇富士夫	国立循環器病センター研究所　実験治療開発部　実験外科研究室長
守谷哲郎	通商産業省　電子技術総合研究所 超分子部　主任研究官
山下　衛	筑波大学臨床医学系　救急部　部長（助教授）
渡辺　瞭	鈴鹿医療科学技術大学　医用工学部　医用電子工学科　教授
渡辺　敏	北里大学医学部　麻酔科学　教授

開催年月日	研　究　課　題	講　演　者
平成６年 ７月２日	無侵襲脳高次機能計測について	㈱日立製作所中央研究所 メディカルエレクトロ研究センター主管研究員 小泉　英明氏
平成６年 ９月17日	ポジトロン・エミッションＣＴによる 脳機能解析	東京都老人総合研究所 ポジトロンセンター ポジトロン医学研究室長 千田　道雄氏
平成６年 12月３日	日本人の癌の動向 早期診断と無侵襲治療をめざして	埼玉工業大学 基礎工学課程　教授 飯沼　　武氏
平成７年 ３月11日	精神障害と絵画診断・絵画療法	埼玉大学保健センター 助教授 伊集院　清一氏

平成４年度（第９回）
技術開発助成研究成果報告

圧電性材料を用いたキャピラリー電気泳動（ＣＺＥ）の高感度
検出法の開発とＤＮＡシーケンサへの応用 …… 16

超小型集積化圧力センサの医用計測への応用 …… 21

赤血球内酵素の自動分析システムの開発 …… 26

遺伝子検出における電子計測技術の開発 …… 30

相関スペクトル解析法による局部微小網膜電位の計測 …… 34

内視鏡画像による三次元形状計測 …… 40

マイクロ波による体内温度の断層撮像技術に関する研究 …… 45

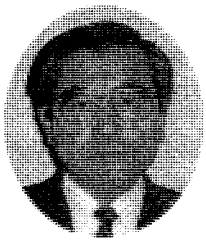
血栓形成における血管内皮細胞の制御機構の解明 …… 50
— ずり応力負荷装置を用いた流体力学的アプローチ —

光学的多点計測による大脳皮質聴覚領の神経活動の画像化 …… 57

生体のＸ線回折用高感度二次元イメージセンサシステムの開発 …… 63

顔写真は研究責任者です。

圧電性材料を用いたキャピラリー電気泳動（ＣＺＥ）の高感度検出法の開発とＤＮＡシーケンサへの応用



研究責任者　東京大学工学部応用化学科　教授　澤　田　嗣　郎
共同研究者　東京大学工学部応用化学科　助教授　北　森　武　彦
東京大学工学部応用化学科　助手　原　田　明

はじめに

キャピラリー電気泳動法（ＣＺＥ）はサブーアトモル(10^{-18}mol)に及ぶ超微量化学種を高速かつ高効率に成分分離できる次世代の分析法として期待され，特にゲルを充填したキャピラリーゲル電気泳動法では高速のＤＮＡシーケンサとしての応用が期待されている。しかし，分離された超微量物質を高感度かつ汎用的に検出する方法がない。我々はレーザー光をキャピラリーに照射すると，内部の化学物質による光から熱への変換効果（光熱変換効果）からキャピラリーが弦の振動と同様の振動をはじめることを見いだし，この効果（ＣＶＬ）を用いたＣＺＥの超高感度検出に成功した。本助成研究では，圧電素子を用いる検出法など新たなアイディアに基づいて，ＣＶＬを効率よく高感度かつ安定して検出する種々の方式を検討し，最適検出条件などを導いた。また，光熱変換系とＣＶＬ振動系の時定数を一致させて共振状態にし，通常高周波の非定在波しか励振しないナノ秒短パルスレーザー光でも安定した定在波ＣＶＬを誘起する方法を開発した。これによりエキシマレーザーなどパルス発振の紫外線レーザーを利用できるようになり，紫外域に強い吸収を持つことの多い生体関連物質に適用できるようになった。この装置を用いて，アミノ酸などを高性能に分離検出し，通常の検出法によるＣＺＥより少なくとも２桁は感度に優れることを実証した。さらに，通常のゲルとは異なり，架橋しない流動ゲルを用いることで強いレーザー光に対しても損傷の少ない条件を設定することができ，ＤＮＡ断片の分離検出にも成功し，高性能ＤＮＡシーケンサへの展開に道が開けた。以下に詳細を報告する。

分析法や解析法が研究開発の律速となる場合が多い。例えば，ヒトゲノム計画（30億の配列からなるヒトの遺伝子情報を解読し予防医療などに貢献しようとする計画）のように，数10年に及ぼうとする長期間の計画では，分析速度を一桁向上させると単純には数年に短縮される計算となり，その意義は大きい。また，生体機能や先端材料の機能の解明を例にとるまでもなく，近年の超微量分析に求められている重要な技術要素の一つに，特定の超微小試料に含まれる超微量成分の働きを解析し得る分析手段の開発があげられる。例えば細胞一つの分析や特定個体の遺伝子解析など，微小試料を多数集めてその中に含まれる超微量成分を測定して求めた平均値では意味がなく，また，培養やスケールアップが時間的にも技術的にも厄介な場合が相当する。

こうした状況の中で，ナノリットルレベル以下の超微小量試料に含まれる超微量成分の分離法としてキャピラリーゾーン電気泳動法（ＣＺＥ）が開発され様々な分野から注目を集めている[1]。しかし，分離された超微量成分をキャピラリー内でそのまま高感度且つ汎用的に検出する方法はなく，現状では分子に蛍光ラベル化などの化学修飾を施したり，量は少なくても濃度としては濃い状態のまま，単に分離性能に着眼したクロマトグラフィーとしての研究がされているに過ぎない。もし，測定法の問題が解決できれば，単一細胞や微小組織にキャピラリーを挿入してそのまま分析したり，光源や検出器まで集積しセンサーに代わる分析チップなど革新的な技術や新たな分析概念に発展することも期待できる。また，超高性能ＤＮＡシーケンサなど高度な要求を満たし得る次世代の機器分析法の要素技術としても位置づけられよう。

このような背景から，高感度で汎用的な検出手段を開発することがＣＺＥの技術課題の中でも特に重要な要素であることが理解できる。我々は，キャピラリーにレーザーを照射すると弦の振動と同様な力学的振動（レーザー誘起キャピラリー振動：ＣＶＬ）が起こることを示し，超微量物質を超高感度分析できることを実証した[2]。そ

こで，これをＣＺＥの検出器として応用することを着想した[3]。基礎実験からレーザー蛍光法に匹敵する感度を有し，吸光法と同等の汎用性が期待できることを示した[4]。しかし，現段階では検出条件は十分とは言えず，安定性の向上や励起光が短パルスである場合の検出などを研究課題として念頭においている。特に，多くの生体試料が紫外線領域に光吸収帯を持つことと，紫外線レーザーの多くが短パルス発振であることを考慮すると，後者の研究課題はきわめて重要である。そこで，本課題では以下について研究した。

1）　圧電素子によるＣＶＬ振動の直接検出などを含め，高感度で安定したＣＶＬ検出法の開発。
2）　ナノ秒短パルス光による定在波ＣＶＬの励起。
3）　ＤＮＡなど生体試料の分離と検出。

原理と装置構成

Fig.1にＣＺＥ／ＣＶＬの装置構成を示す。内径数10 μm，外径100μm程度のガラス管キャピラリーに緩衝液を満たして，キャピラリーの一端からnl程度の液体試料を導入する。次に，キャピラリーの両端を緩衝液に浸し，高電圧を印加する。導入した試料バンドは電気浸透流で対極に向かって移動する。さらに，キャピラリー中には電界が生じているため，試料バンドに含まれる成分は電気泳動をはじめ，各成分は電気浸透流で移動しながら電気泳動分離される。したがって，キャピラリー上の一点でモニターしながら待っていると，やがて分離された成分が次々に通過し，液体クロマトグラフィーと同様な分離曲線（電気泳動図）を得ることができる。この成分分離法がキャピラリー電気泳動法（ＣＺＥ）と呼ばれる方法である。

Fig.1のように，２点で固定したキャピラリーにレーザー光を照射する。キャピラリー内の物質が光を吸収すると無輻射緩和過程でその光エネルギーは熱エネルギーに変換されわずかながら局所的に温度が上昇する。この過程を光熱変換効果と言い，蛍光などの輻射緩和過程と異なりほとんど全ての物質に共通した性質である。発生した熱はキャピラリーの熱膨張を促し，さらに熱膨張はキャピラリーの張力変動を誘起する。レーザー光の照射を周期的にすると，キャピラリーの張力変動は周期的となる。周期的な張力変動は弦の振動の基本的な強制振動項であるため，キャピラリーはレーザー光の断続周期に一致した周波数で弦と同様な振動をはじめる。これがレーザー誘起キャピラリー振動効果（ＣＶＬ）で，我々が見いだした光熱変換効果である[2]。ＣＶＬの振幅は発生した熱量，すなわち吸光量に比例するので，キャピラリー内の物質を定量することができる。他の光熱変換効果と同様，吸収した光の量に信号が比例するので，レーザーを用いることで吸光度に対する感度は非常に高くなり，検出限界の吸光度は10^{-6}Abs.と通常の吸光検出法より100倍以上高感度であった[3]。したがって，レーザー照射点をＣＺＥで分離された化学種が通過すれば，化学種の吸光度に応じてＣＶＬの振幅が時々刻々と変化するので，分離成分を高感度にモニターすることができる。基礎実験ではFig.2に示すようにフェムトモル（10^{-15}mol）レベルのアミノ酸などを分離検出できた[4]。

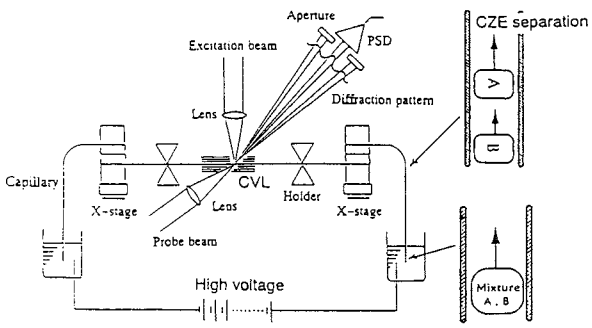


Fig.1: Experimental apparatus of CZE/CVL.

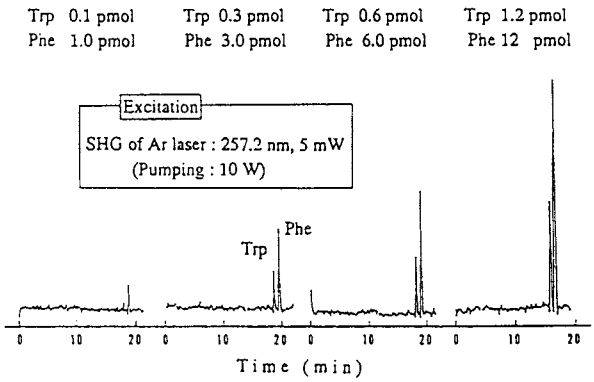


Fig.2: Sensitive detection of nonderivatized amino acids.

ＣＶＬ振動の圧電素子による検出法の検討

ＣＶＬは弦楽器の弦の振動と同様な力学的振動である。したがって，この振動を直接電気信号に変換する検出法が最も効率のよい検出手段と考えられる。そこで，圧電素子を用いる検出法を考案した[5]。Fig.3に検出部の構成を示す。検出原理は以下の通りである。ＣＶＬ法では２点で支持したキャピラリーを振動させるので，その支点の一つを圧電素子とする。振動は原理的に張力の周期振動でもあるため，ＣＶＬにより圧電素子に掛かる力も同じ周期で変動する。したがって圧電効果からＣＶＬ振動に同期した交流電気信号が出力される。この交流信号の振幅をロックインアンプで検出する。

実験では圧電素子にチタン酸バリウム系の圧電セラミクスを用いた。リボフラビン（ビタミンB_2）の注射剤を

試料として分離検出実験した結果をFig.4に示す[5]。リボフラビンに対応するピークが得られ，また，このピーク高さがリボフラビンの量に比例したことから，圧電素子によるＣＶＬの直接検出を確かめることができた。検出感度は一般に使われている吸光光度法より３桁以上優れ，検出限界の吸光度は10^{-7}Abs.に達した。この値はプローブ光を用いてきたＣＶＬに比較しても約１桁高感度であった。プローブ光を用いないので，光軸合わせなど煩雑で熟練を要する光学調整も大幅に低減された。電気泳動の分離電圧は30kV程度に及ぶため，圧電素子に対する電気的な影響が懸念されるが，泳動電流は高々μVのオーダーでかつ直流電流であるため，交流信号であるＣＶＬ由来の圧電信号に対しては大きな外乱とはならなかった。しかし，問題点としては，強いイオン性の試料バンドが圧電素子を通過すると，圧電素子の焦電性によりゴーストピークが出現する場合があることがわかった。ミセルキャピラリー電気泳動法（あるいはミセル動電クロマトグラフィー法）のように中性化学種を扱う場合は問題無いと思われるが，イオン性の化学種が主体である通常のＣＺＥには適さないことがあり，今後の技術課題として検討を進める。

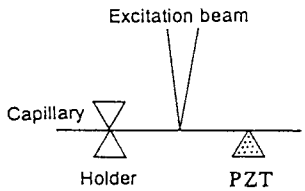


Fig.3: Direct detection of CVL using a PZT.

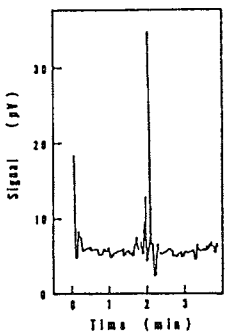


Fig.4: Sensitive detection of riboflavin.

ＣＶＬ振動の光学的検出法の検討

そこで，電気的に孤立させることができる光学的な検出法を検討した。ＣＶＬを見いだした初期の研究では，通常の光熱変換分光法との類似性からキャピラリー直上をプローブ光を通過させて，このプローブ光の偏向効果でＣＶＬ振動を検出していた[2]。しかし，この方法では前述のようにキャピラリーとプローブ光の位置関係で信号強度が大きく変わり，光学調整の難しさから安定した検出は難しかった。そこで，これに代わるＣＶＬの光学的検出法として以下の方式を考案した[6]。プローブレーザー光をキャピラリー内に通過させると，Fig.1に示すようにプローブ光の干渉パターンが生じる。このパターンはキャピラリーの振動と共に空間的に振動するので，この空間的変位を光位置検出器で検出すればＣＶＬ振動を検出することができる。この方法は感度や雑音，光学位置調整のしやすさなどの点から現時点では最も優れた特性を示した。

しかし，この方式でもＣＶＬの優れた性能は検出条件・測定条件がある一定の条件下でのみ発揮され，多くの場合，極端に高いバックグラウンドに信号が埋もれてしまい，試料液体の吸光度に対して定量性のある信号が得られなくなる。そこで，キャピラリーで発生する種々の光熱変換現象を実験的に解析した結果，以下に述べるような安定した検出条件を見いだした[6]。熱の発生と伝導及び伝達は，Fig.5に示すようにガラス部分でも起こり，温度上昇による屈折率分布の変化でプローブ光の進路はゆがむため，(b)や(c)の条件ではこれが大きなバックグラウンドとなることが明らかとなった。(a)のように熱拡散領域の外側にプローブ光を通すとこのような影響を避けることができ，定量性のあるＣＶＬを検出できることがわかった。この条件は強制振動の共振条件を考慮することから実験的に見いだすことができた。すなわち，プローブ光の位置をキャピラリーに沿って変えていき，位相信号が$\pi/2$変化する場所が熱拡散領域の境界である。これを目安にプローブ光を設定すればよいことを明らかにした。

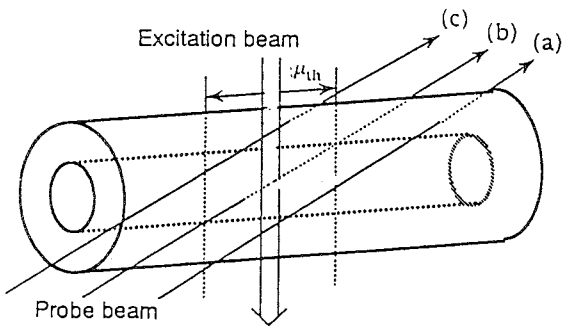


Fig.5: Ralative relation between the excitation beam and the probe beam of CVL.
Position (a) is a suitable condition of CVL detection.

ナノ秒短パルス光による定在波ＣＶＬの励起

生体関連物質の多くは紫外域に強い吸収を持つため，広範な生体関連物質への応用にはエキシマレーザーなど原理的にパルス発振の紫外線レーザーによるＣＶＬの誘起が望ましい。しかし，キャピラリーの長さや張力など力学的条件で決まる固有振動周波数は高々1kHzの領域で時定数は1ms程度であるのに対して，紫外線レーザーの多くははるかに短いナノ秒以下のパルス幅である。系の固有振動の時定数より励振パルス幅が極端に短い場合，発生する波動はパルスとなり，たとえパルスの繰り返しを共振周波数に一致させても定在波を励起することは物理的に不可能であることはよく知られている。ポリフッ化ビニリデンのような圧電薄膜を用いれば応答性が高いので高周波振動をとらえることもできるが，焦電性も強いので先に述べたゴーストピークの影響も大きくなる。また，一般に微量分析では，定在波の振幅を用いる方がより正確で安定に測定でき，パルス波の波高は適さない。そこで，ナノ秒短パルス光で定在波ＣＶＬ信号を誘起することを検討した[7]。

まず，励起光のパルス幅がナノ秒程度であっても，ＣＶＬの強制振動項である張力変化はキャピラリーから熱が系外に散逸するまでの時間であることに着目した。キャピラリーからの放熱時間を励振の時定数とすれば，この時定数にＣＶＬ振動の時定数を一致させれば定在波ＣＶＬを得ることができるはずである。熱拡散率よりキャピラリーから空気への熱伝達時間を評価するとおおよそ1msであり，ナノ秒パルス励起光に対してFig.6のような放熱となることが予想された。キャピラリーの張力変化はこの放熱に依存するから，放熱パターンの第１フーリエ成分がＣＶＬの主たる強制振動項となり，正弦振動の定在波ＣＶＬが励振されることになる。そこで，キャピラリーの共振周期，励起パルス列の繰り返し周期を熱伝達時間の逆数に合わせれば，ナノ秒パルス光でも定在波ＣＶＬが得られるはずである。実験の結果[7]をFig.6に併記した。励起レーザー光は波長248nm，パルス幅60nsのKrFエキシマレーザーとした。キャピラリーの振動部分の長さを４cmとし，張力を微調整して共振周波数を約1kHzに調整した。励起レーザーパルスの繰り返しを共振周波数に一致させると，予想通りFig.6に示すような安定した定在波ＣＶＬを得ることができた。これまで開発してきたＣＶＬと同様，この定在波ＣＶＬの振幅も試料量に比例した。感度も通常の吸光検出器に比較して約２桁高感度であり，パルス紫外レーザー励起のＣＶＬもＣＺＥの検出器として十分優れた性能を期待できることがわかった。

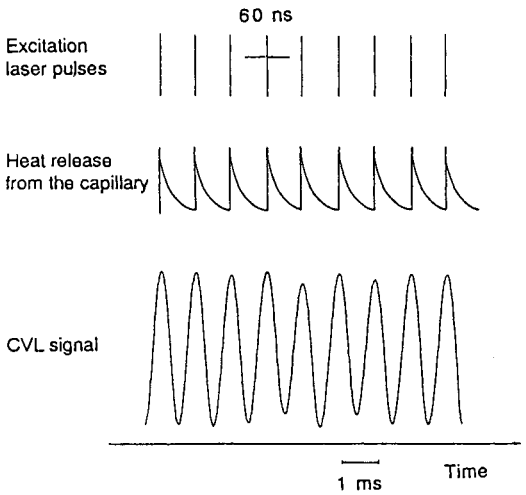


Fig.6: Pulsed laser-induced stationary CVL signal.

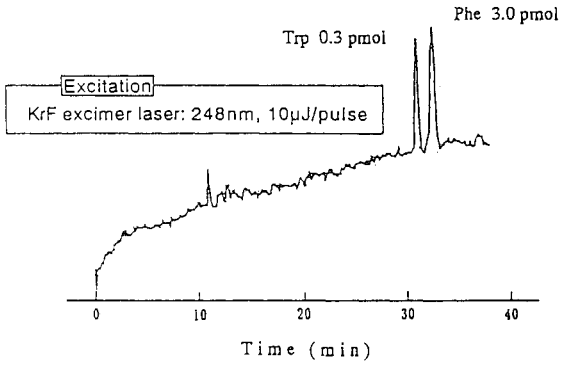


Fig.7: Electropherogram of nonderivatized amino acids detected by pulsed laser-induced CVL.

生体関連物質およびＤＮＡシーケンスへの応用

以上のようにして開発したＣＺＥ／ＣＶＬシステムを実際の生体試料の分析に応用し性能を評価した。まず，アミノ酸の分析例をFig.7に示す[8]。アミノ酸には誘導体化など化学操作は何も加えていないありのままの分子である。２種のアミノ酸をフェムトモルレベルで分離検出できており，市販の吸光検出器より約２桁高感度であった。この他にも，免疫蛋白の検出などにも成功した。

キャピラリーにゲルを充填することは我々以外のグループでも試みていたが，我々は敢えてゲルの架橋剤を用いず，流動ゲルのまま充填した。これにより，電気浸透によりゲルが常に移動し，紫外線パルスレーザーの照射にも損傷をなくすることができた。しかもゲルによる分子ふるい効果は保たれており，Fig.8に示すように１分子ずつ重合長の異なるポリアデニル酸を精度よく分離検出することもできた[9]。この結果は，さらに，Fig.9に示すＤＮＡ断片の分離検出にも応用することができた[9]。詳細は割愛するが，この例では早いピークから順に，シトシンで終端した塩基配列を短い順番に並べていることに相

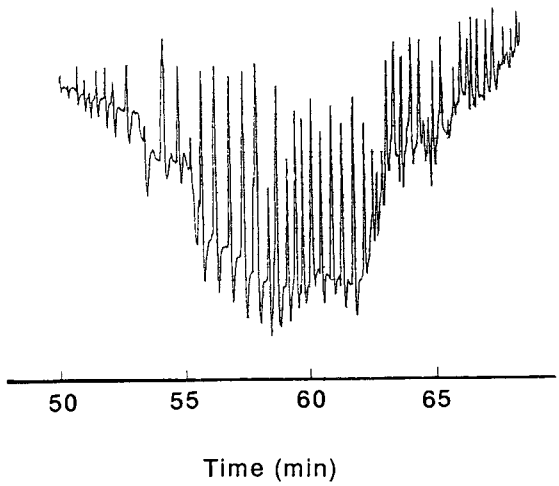


Fig. 8: Separation and sensitive detection of polyadenylic acids by CGE/CVL. CGE: Capillary gel electrophoresis.

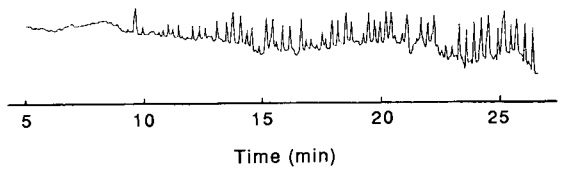


Fig. 9: Sequential detection of C-terminated DNA fragments (sequencing reaction product) by CGE/CVL.

当し，高性能ＤＮＡシーケンス（解読）法としての可能性を示すものである

以上のように，本助成研究で開発した装置は国際的にも高水準な結果を示し，当初計画した成果は十分達成し得たと評価する。今後，ＤＮＡシーケンスや免疫測定など，より実用に即した高度利用に対しても道が開けたと考える。

謝辞

本研究の一部は財団法人中谷電子計測技術振興財団の研究助成によりおこなった。ここに深く感謝申し上げます。

参考文献

1）P.D.Grossman, and J.C.Colburn (ed.); "Capillary Electrophoresis", Academic Press, New York, (1992)

2）J.Wu. T.Kitamori, and T.Sawada; "Laser-Induced Capillary Vibration for Ultramicroanalysis", Analytical Chemistry, 62, pp. 1676-1678 (1990)

3）T.Odake, K.Date, T.Kitamori, and T.Sawada; "Ultrasensitive On-Column Absorption Detector for Capillary Zone Electrophoresis Using Laser induced Capillary Vibration Method", Analytical Sciences, 7(Supplement), pp. 507-508 (1991)

4）J.Wu, T.Odake, T.Kitamori, and T.Sawada; "Ultrasensitive Detection for Capillary Zone Electrophoresis Using Laser-Induced Capillary Vibration", Analytical Chemistry, 63, pp. 2216-2218 (1991)

5）T.Odake, T.Kitamori, and T.Sawada; "Direct Detection of Laser-Induced Capillary Vibration by a Piezoelectric Transducer", Analytical Chemistry, 64, pp. 2870-2871 (1992)

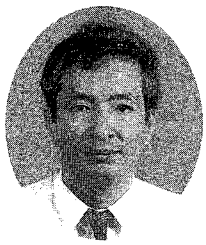
6）T.Odake, T.Kitamori, and T.Sawada; "Photothermal Effects in a Capillary and Optimum Conditions for Absorbance Detection of Capillary Electrophoresis", Analytical Chemistry, 67, pp. 145-148 (1995)

7）小竹玉緒，馬庭進，北森武彦，澤田嗣郎；「レーザー誘起キャピラリー振動法におけるパルス励起微弱信号のロックインアンプによる信号回復法の開発」，分析化学，40特集号，pp. T167-171 (1993)

8）T.Odake, T.Kitamori, and T.Sawada; "Pulsed-Laser Excited Capillary Vibration for Sensitive Detection of Capillary Electrophoresis", Analytical Sciences, to be submitted (1995)

9）T.Odake, T.Kitamori, and T.Sawada; "Ultrasensitive Detection of DNA Fragments by Capillary Gel Electrophoresis and Laser-Induced Capillary Vibration", Analytical Chemistry, in preparation (1995)

超小型集積化圧力センサの医用計測への応用



研究責任者　東北大学工学部機械電子工学科　教授　江　刺　正　喜
共同研究者　早稲田大学理工学部　助教授　庄　子　習　一
東北大学工学部機械電子工学科　講師　南　和　幸

1．はじめに

圧力は生体パラメータの中でも特に重要なもので，体内の局部的な部位の圧力を空間分解能良く計測することが要望されている。しかし，体外からこれを行うことは原理的に難しく，カテーテル内を通して体内に挿入できる圧力センサや体内に埋め込める圧力センサが必要となる。

通常，血管内の圧力の測定には，内部に液体を満たしたカテーテルを血管内に挿入し，カテーテル内の液体を介して体外の圧力測定器により計測を行ってきた。しかし，長い液体の柱を介しているため，周波数応答特性が悪かったり，あるいは液体内に閉じこめられた泡により圧力が歪められたりするため，定量的な測定には不十分であった。

我々は，シリコンマイクロマシニング技術により，医療・工業分野で要望されている検出回路を内蔵した小型の集積化容量型圧力センサを開発してきた[(1)-(4)]。シリコンは，センサ内に処理回路を集積化出来るため高機能なセンサを実現することが出来る。これまで周波数応答の優れたものが製作されてきているが，現状では血管内に挿入するにはまだ大きい。また，圧力検出のために圧力センサと共に電源・信号配線を体内に挿入しなければならず，安全性の点および小型化の点で問題がある。

以上の点を考慮すると，測定信号の検出には人体に影響が無く，測定信号の伝達が可能な光を用いることが適していると考えられる。本研究では，血管内に挿入できる程小さく，かつ電気配線の不要な圧力センサとして，光ファイバ先端に圧力測定部を集積化した，光ファイバ圧力センサ，を開発することを試みた。本研究で開発を目指したセンサでは，配線が不要でかつ測定部が超小型で，圧力を反映する信号を光によって伝達し，光信号検出・圧力換算は体外の計測器により行う方法を用いており，これにより上記の問題を克服しようと言うものである。本稿では，圧力検出の原理と，マイクロマシニングにより製作した微小圧力センサ構造体等について述べる。

2．光ファイバ圧力センサシステム

図1に，開発を目指す光ファイバ圧力センサシステムを示す。直径125μm（コア径50μm）の光ファイバの先端に圧力を検出するセンサ部が設けられている。センサ部には，マイクロマシニング技術により製作した微小なダイアフラムがファイバ端面に設けられており，ファイバ端面とダイアフラム表面でファブリ・ペロー干渉計が構成されている。このダイアフラムに圧力がかかるとダイアフラムがたわみ，ファイバ端面とダイアフラム間のギャップが減少する。このギャップの減少を光学的に検出する。検出光の光源には，発光ダイオード（LED）を使用する。光ファイバに入射されたLED光は光ファイバカプラを通ってセンサ部に達する。圧力に応じた干渉を受

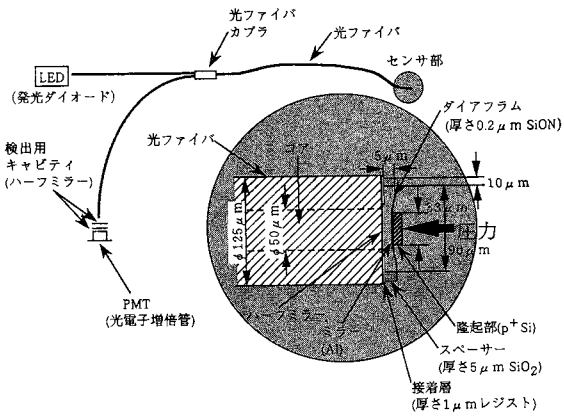


図1　光ファイバー圧力センサシステム

けた光は，光ファイバを戻って光ファイバカプラで検出部へと分岐される。検出用キャビティもまたファブリ・ペロー干渉計を構成しており，センサ部のギャップと検出用キャビティのギャップが一致したとき透過光のコントラストが最も大きくなる。この透過光を光電子増倍管で検出し，検出用キャビティのギャップからセンサ部のギャップを求め，圧力に換算する。

3．測定原理

図2に，ギャップ検出の原理図を示す。原理的には2重のファブリ・ペロー干渉計で構成されている。理論的な解析は参考文献(5)−(7)を参照していただきたい。図2に示すようにセンサキャビティと検出用キャビティのギャップが等しい時，光路長差がキャンセルされて検出用キャビティを透過してくる光のコントラストが最大になる。したがって，コントラストが最大となる検出用キャビティのギャップが分かればセンサギャップが分かる。本システムではコヒーレンスの短いLEDを使うことが必要で，これにより各ギャップでの不要な干渉の発生を防ぐことが出来る。

本方法は，各センサギャップのみで発生する光路長差を利用しており，機械的振動や光ファイバの曲げなどの影響を受けない点で優れている。

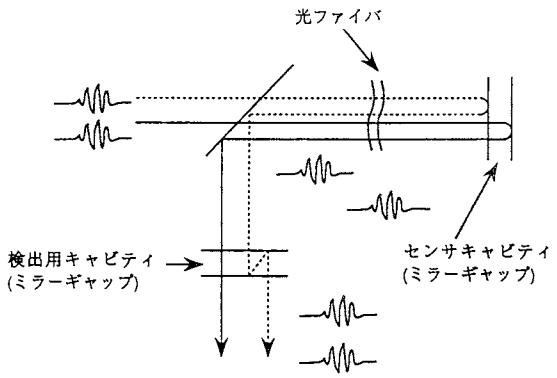


図2　ギャップ検出原理図

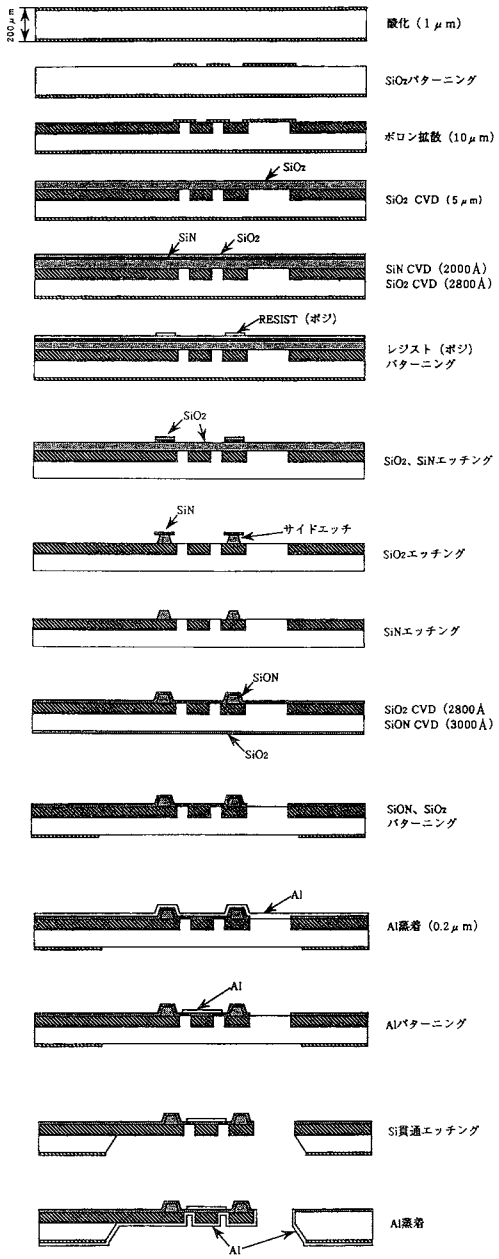


図3　ファイバ先端用ダイアフラムのプロセスチャート

4．センサ部の製作

(1)　ダイアフラムの製作

ダイアフラムの製作プロセスを図3に示す。ダイアフラム製作において，製作後のダイアフラムにかかる応力(残留応力)を制御することは，感度や歩留まりの点で重要であるため，ダイアフラムには酸素と窒素の組成比により残留応力を制御できるSiONのCVD膜を使用して製作している。また，重要な設計パラメータであるダイアフラムとファイバ端面との間隔は，SiO_2のCVD膜の厚さで保持される構造である。一方，ダイアフラム製作後のハンドリングを考慮して，ダイアフラムはシリコンウェハ内に4本の梁によって支持される構造になっている。ダイアフラムには反射面としてAlの蒸着膜が形成されており，さらに圧力がかかってもダイアフラムの反射面が出来るだけ平坦に保たれるよう，ダイアフラム中央にはシリコンの層が設けられている。このシリコン層と前述の梁は，ボロン拡散によるエッチングストップにより製作される。

図4に，製作したダイアフラムの顕微鏡写真を示す。ウェハ内に，4本のシリコンの梁で支えられていることが分かる。ダイアフラムの直径は約100μmである。図4に示すように，ダイアフラムのまわりには比較的大きな開口部（穴）を設けてあるが，この開口部は光ファイバ端面へダイアフラムを固定する際に，シリコンウェハの背面に配置した光ファイバを表側から観察するための窓で，観察しながら光ファイバの三次元的な位置決めを行う。

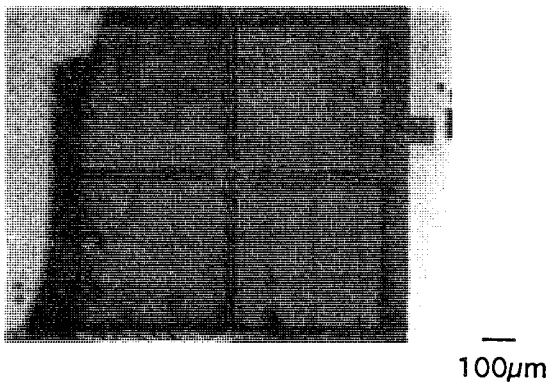


図4　製作したダイアフラム

(2)　光ファイバ端面のハーフミラー化

コントラストの良い干渉波形を得るためには，最適なファブリ・ペロー干渉計を構成する必要がある。センサ部に関してはダイアフラムにAlの反射面を設けてあるので，これに相応してファイバ端面の反射率を上げてやらなければならない。計算結果では，光ファイバ端面が反射率が65%のハーフミラーである場合に最大の感度が得られる。本研究では波長660nmのLEDを使用するが，ZnSとMgF_2の誘電体4層膜を製作することにより，計算上660nmの光に対して71%の反射率が得られるので，蒸着法により光ファイバ端面にこの誘電体多層膜を製作した。実験的にガラス基板上に形成した誘電体多層膜の反射率は72%であり，ほぼ設計値通りの値が得られることを確認している。

(3)　ダイアフラムのファイバ端面への接着

図1に示したように，ダイアフラムと光ファイバ端面との接着層としてリング状のフォトレジストを用いている。ここでは，リング状のレジスト層をどの様にして光ファイバ端面に形成するかが問題となる。薄くて均一な厚さのリング状レジストを形成するには，平板上でのパターニングが適している。この方法を用いる場合には，レジストをファイバ端面に移し取る際に，ほとんど透明なレジストへのアライメントと，基板からのレジストの剥離が容易でなければならない。本研究では，中間層に

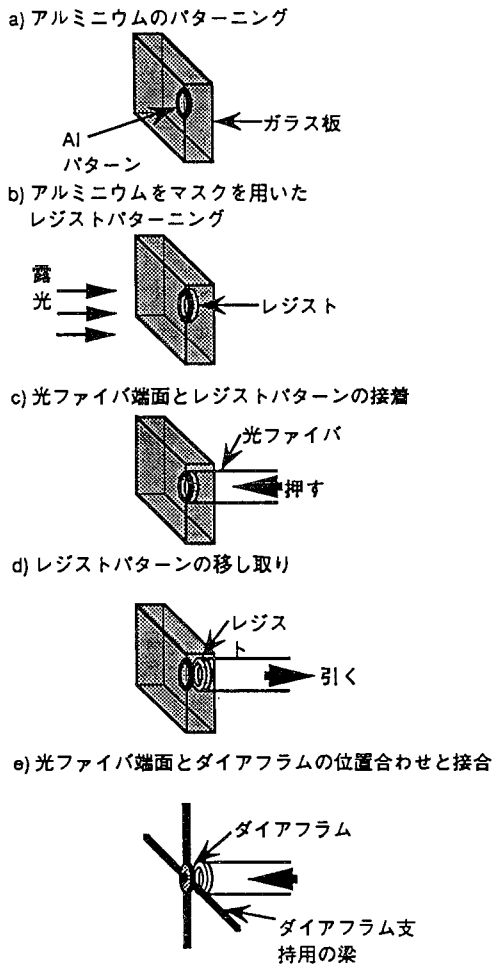


図5　ダイアフラム接着層の形成とファイバー端面への接着プロセス

Al層を用いることによりこの問題を解決することが出来た。図5に，光ファイバ端面への接着層の形成とダイアフラムの接着プロセスの模式図を示す。まず初めに，ガラス基板上にAlを蒸着し，フォトリソグラフィによりAlをリング状にパターニングする（図5，a））。次に，Alを蒸着した面にポジ型のフォトレジストを全体的に塗布して反対側より光を照射する。これにより，現像処理後にはAl膜のついた部分にのみフォトレジストが残り，リング状の接着層となる（図5，b））。この接着層に対し，疎水性の表面処理を施してレジストとの接着性を良くした光ファイバ端面を，Al層を目標にしてアライメントし，ファイバ端面が均一に密着するように押しつける。次にファイバを引き離すと，レジストとAlとの界面で剥離し，レジストが接着層として光ファイバ端面へと移し取られる(図5，c)，d))。次に，梁で支持されたダイアフラムにファイバ端面をアライメントした後，

押しつけて接着層をダイアフラムに密着させる（図5，e））。接着強度を上げるため，接合部全体を赤外線ランプで局所的に加熱する。最後にダイアフラムを支えていた梁を切断・除去する。

図6にファイバ先端に接合したダイアフラムの顕微鏡写真を示す。このダイアフラム製作時には，ダイアフラムを支持していた梁を機械的に壊したため，図6でも分かるように梁の付け根の部分のダイアフラムが部分的に壊れており，センサキャビティを完全に密閉した状態にすることが出来なかった。完全に密封したセンサキャビティを実現するためには，エキシマレーザーアブレーションなどの機械的衝撃の加わらない方法で切断する必要がある。今後，そのような切断方法も含め，プロセス・構造の改良を行う予定である。

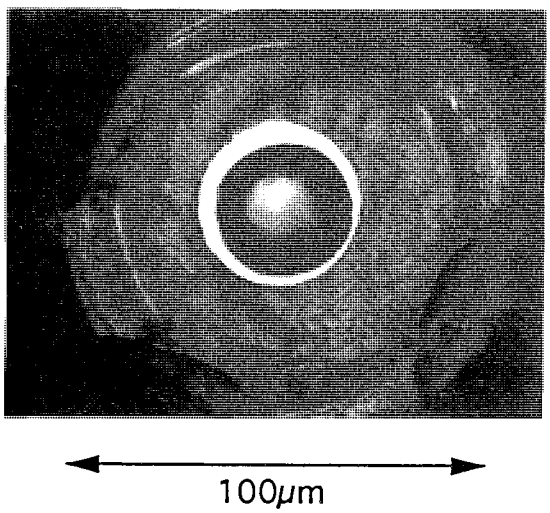


図6　ファイバ先端のダイアフラムの顕微鏡写真

4．圧力測定原理に関しての基礎実験

マクロモデルを用いて，圧力測定原理である2重のファブリ・ペロー干渉計によるギャップ検出に関する基礎実験を行った。図7に実験システムを示す。センサキャビティには，全反射ミラーとしてAl蒸着膜を付けたガラス板と前述した誘電体多層膜を蒸着したガラス板を使用した。一方，検出用キャビティには反射率38%の2層の誘電体多層膜を蒸着したガラス板の2枚をハーフミラーとして用いた。センサキャビティおよび検出用キャビティのギャップは，ピエゾアクチュエータによりそれぞれ独立に，かつ反射面の平行度を保ちながら変化させることが出来る。LEDには前述の波長660nmのものを用いた。セルフォックレンズは，光ファイバへの光の入射効率の改善，およびファイバからの出射光の発散を減少させる目的で用いた。LEDからの出射光はレンズで集光さ

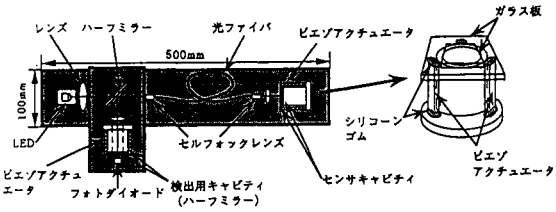


図7　基礎実験システム

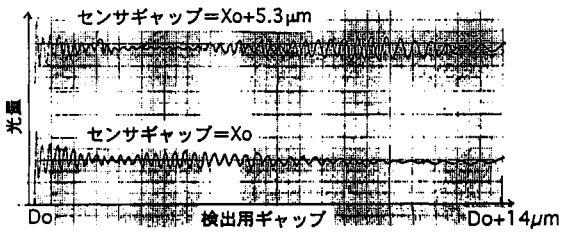


図8　測定結果

れながらハーフミラーを透過してセルフォックレンズに入射する。入射した光はファイバを通って再びセルフォックレンズから出射し，センサキャビティへと入射する。センサキャビティで干渉された戻り光は再びファイバを通り，ハーフミラーで反射されて検出用キャビティに入射する。そして，検出用キャビティで干渉された透過光強度はフォトダイオードで検出される。センサキャビティのギャップをパラメータとして，検出用キャビティのギャップを変化させたときのフォトダイオードで検出される光強度の測定結果を図8に示す。検出信号として交流信号が得られるが，センサギャップを変化させると検出信号のコントラストが最大になる検出用ギャップ値も変化することが分かる。

5．まとめ

以上，光ファイバ先端に微小ダイアフラムを取り付けた超小型医用圧力センサシステムとセンサ構造体の製作，測定原理の基礎検討について述べた。本センサの実現における重要課題である，測定原理とその確認，微小ダイアフラムの製作とファイバ端面への接着技術の開発，は終了している。現在，残る課題であるダイアフラム支持梁の切断方法を，ダイアフラム構造の改良を含めて進めているところである。

本研究成果の一部は，第12回「センサの基礎と応用」シンポジウム[8]で発表したが，今後さらに進んだ成果の発表を行う予定である。

最後に，本研究に際し御助成を賜りました中谷電子計測技術振興財団に深く感謝いたします。

参考文献

(1) カテーテル用容量形圧力センサ
[電子情報通信学会論文誌C-IIJ73-C-II, 2(1990), 91-98]
江刺正喜, 庄子習一, 松本佳宣, 古田一吉

(2) 容量形センサ用C-F コンバータCMOSICの試作
[電子情報通信学会論文誌C-IIJ73-C-II, 3(1990), 194-202]
松本佳宣, 庄子習一, 江刺正喜

(3) Absulute Pressure Sensors by Air-tight Electrical Feedthrough Structure
[Sensors and Actuators, A21-A23, (1990), 1048-1052]
M. Esashi, Y. Matsumoto and S. Shoji

(4) An Integrated Miniature Capactive Pressure Sensor
[Sensors and Actuators A, 29(1991), 185-193]
T. Kudoh, S. Shoji and M. Esashi

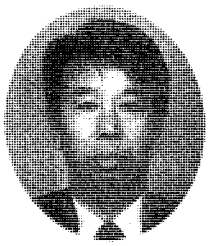
(5) Fiber-optic interferometric systems using low-coherence light sources
[Sensors and Actuators A, 30(1992), 181-192]
Y. N. Ning, K. T. V. Grattan and A. W. Palmer

(6) Force Sensor Based on Fabry-Perot Interference
[Proc. of The 6th Sensor Symposium, 309-313, Tokyo, Japan, 1986]
M. Katagiri, M. Watanabe, K. Uda, T. Sugihara and M. Hijikigawa

(7) Fiber-linked interferometric pressure sensor
[Rev. Sci, Instrum., 58(1987), 1655-1659]
G. Beheim, K. Fritsch and R. N. Poorman

(8) A Fiber-Optic Ultra Miniature Pressure Sensor
[Tech. Digest of The 12th Sensor Symposium, 135-138, Osaka, Japan, 1994]
Y. Haga, K. Minami, S. Shoji, S. Nitta, M. Tanaka and M. Esashi

赤血球内酵素の自動分析システムの開発



研究責任者　九州大学医学部臨床検査医学講座　教授　濱　崎　直　孝
共同研究者　福岡大学医学部臨床検査医学講座　助教授　井　手　口　　裕

1．まえがき

血液は生体成分のなかで尿とともに最も採取しやすい成分であり，生体内の代謝状況を知る良い目安として臨床検査診断に日常的に用いられている。本研究は採取しやすい血液を今まで以上に有効に分析し，より詳細な臨床検査診断法として利用するシステムを確立するのが目的である。

生体内の代謝は全て酵素によって触媒されており，酵素異常はただちに代謝異常を引き起こす。しかしながら，今日まで，このような代謝異常を系統的に分析する臨床検査法は確立しておらず，代謝異常による疾病を疑う場合は，それを専門にしている研究室に特別に分析を依頼しなければならない。そのようなわけで酵素異常の系統的な分析は必ずしも十分には行われておらず，かなりの代謝異常疾患が病因不明のまま放置されている可能性が高い。

本研究の分析システムを開発することで，このような分析が一般的な臨床検査室で普遍的に行われるようにして，今まで見逃されていた代謝異常疾患の診断が出来るようにするのが目的である。一方，赤血球内の酵素アイソザイムはほぼ肝臓酵素のアイソザイムと考えてよく，赤血球内酵素の測定は溶血性貧血など赤血球内の代謝異常のみでなく，肝臓など赤血球とアイソザイムを同じくする臓器の代謝状態を知る良い指標にもなる。

このような観点のもとで，我々は，赤血球内酵素を短時間で系統的な酵素活性測定を自動化する試みを行った。併せて，溶血性貧血の系統的診断システムを確立したので報告する。

2．診断システムの構成

1)　サンプルの調整法

検査の対象となる検体は血液である。患者の負担を考えると，出来るだけ少量の採血で済す必要がある。現時点では，図1のフローチャートをすべて検査するには7mlの血液を必要とするが，一連の赤血球酵素を測定するだけなら1ml以下で充分である。採血は抗凝固剤Na_2EDTAを含む採血管に採取する。ヘパリン採血は用いない方がよい。採血後は氷中で保存し，出来るかぎり採血当日に測定を完了するように努めるが，3日間は保存できる。採血時に，必ず健常人の採血を患者採血と共に行ない，これを，コントロールとする。

2)　溶血性貧血診断のフローチャート

図1のフローチャートに従って病因の確定努力を行ない，必要と思われる精密検査を行なう。酵素異常が原因と疑われる症例については主要な個々の酵素活性を測定する。測定すべき必要最小限の酵素群は図1(d)にまとめているが，現在までのところ，この段階に沢山のサンプルが必要で，しかも，測定に長時間かかり溶血性貧血の系統的診断が出来ていなかった原因である。

本研究では，これらの酵素測定を機械化し，多項目の酵素を少量のサンプルで短時間に同時測定するシステムの構築を行なった。以下に，その概略を述べる。

3．赤血球内酵素自動分析システムの構築

使用する専用機器の製作から行なうのが理想的ではあるが，本研究では多項目同時測定に適した既存の自動分析機器，Cobas Mira (Roche)，を分析機器として用いた。分析方法組立の詳細は文献1）を参照していただきたい。

1)　酵素の測定順序の決定

自動機器分析の場合，注意しなければならない点の一つは測定過程における，サンプル相互間，あるいは，試薬とサンプル間の汚染である。本研究で測定する酵素群は，ある酵素活性測定に必要な試薬に含まれる酵素が次の測

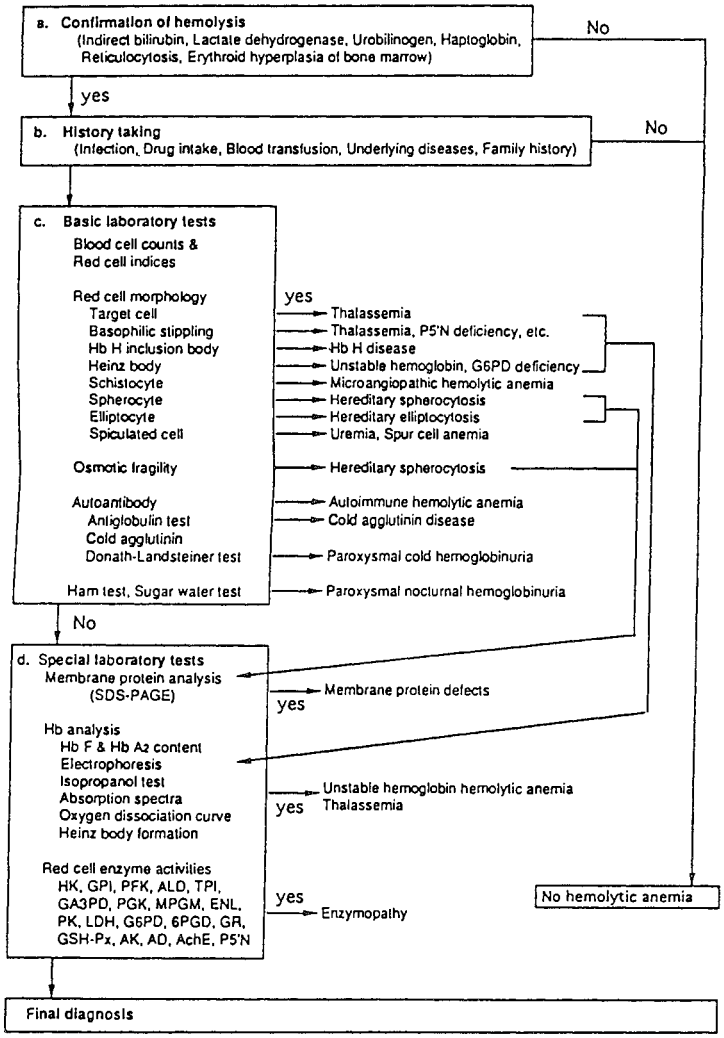


FIGURE 1. Diagnostic scheme for the evaluation of suspected hemolytic anemia.

定項目であったりすると，その酵素活性測定が正しい値を示していない可能性が高くなる。そこで，測定する酵素の順序，グループ化が一つのポイントである。表1にそのグループ化を示す。

試薬は調整後，凍結乾燥して保存し，用時調整して使用する。

2) 酵素活性の測定

各酵素の測定法は，ICSH（International Committee for Standardization in Hematology）の勧告法に従ったICSHによる各酵素活性の基準値とCobas Miraを用いて我々が自動分析した各酵素活性値の比較を表2に示す。本法で自動測定した場合，表2に示した各酵素の全測定が1時間以内で完了する。しかも，表2で判るように，旧来の用手法で熟練の技師が数日かかって測定した測定精密度より，本法で測定した精密度の方が上昇している。

3) 患者検体自動測定の実際

表3に患者検体の測定例を挙げる。本症例は1才の男子で，病歴や一般諸検査で溶血性貧血が疑われ，我々の検査室へ検体が送られてきたものである。図1のフローチャートに従って検査を行ない，最終的に，酵素異常が原因である可能性が考えられ，図1(d)の酵素項目を測定した。表3に示すように，G6PD(Glucose-6-phosphate Dehydrogenase）活性がコントロール活性に比較し，80分の1に低下していることが判明し，本症例は，G6PD異常による溶血性貧血であると確定診断が出来た。現時点では，確定診断の有無で治療法に変化はなく，G6PD異常の根本的対処方は残念ながらない。しかしながら，病因の確定が治療法発見の第一歩であるので，病因をはっき

TABLE I

Grouping and Measuring Order of Enzymes

Order	1st Cycle	2nd Cycle	3rd Cycle	4th Cycle
↓	TPI	GA3PD	GSH-Px	GPI
↓	AchE	6PGD	ENL	AK
↓	PFK	G6PD	HK	ALD
↓	LDH	GR	PGK	MPGM
↓	PK			

TPI = triose phosphate isomerase.
AchE = acethylcholinesterase.
PFK = phosphofructokinase.
LDH = lactate dehydrogenase.
PK = pyruvate kinase.
GA3PD = glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase.
6PGD = 6-phosphogluconate dehydrogenase.
G6PD = glucose-6-phosphate dehydrogenase.
GR = glutathione reductase.
GSH-Px = glutathione peroxidase.
ENL = enolase.
HK = hexokinase.
PGK = phosphoglycerate kinase.
GPI = glucose phosphate isomerase.
AK = adenylate kinase.
ALD = aldolase.
MPGM = monophosphoglyceromutase.

り確定することは重要な事であると我々は考えている。

4．まとめ

溶血性貧血の系統的システムが無かったために，かなりの症例が病因を確定できないままに見逃されていた可能性が高い。系統的システムが組めなかった最大の原因は少量のサンプルで多項目検査を短時間に行なうことが難しかったためである。そこで，我々は少量のサンプルを用いて，系統的，簡便で，しかも，短時間に必要な検査をするシステムの構築を試みた。図1がその基本構成図である。特に，大量のサンプルが必要で，時間と熟練度が要求される図1(d)の酵素群の活性測定を自動分析化することで，図1を完成させることが出来た。この自動化で測定に必要な採血量の少量化と測定時間の短縮が実現し，突然の検体測定依頼にも対応できるようになり，病院の検査システムとしての採用が可能になった。

1990年から1993年までの3年間に，診断が出来ず，溶血性貧血疑いとして，我々のところに検体測定依頼がきた症例の検査数とその異常例を表4に示す。予想外に溶血性貧血患者が多い。これら異常検体の酵素，赤血球膜

TABLE II

Normal Values of Red Cell Enzyme Activities

Enzyme	COBAS MIRA (IU/g Hb)	ICSH (IU/g Hb)
HK (hexokinase)	1.41 ± 0.14	1.27 ± 0.18
GPI (glucose phosphate isomerase)	69.6 ± 6.9	60.8 ± 11.0
PFK (phosphofructokinase)	8.98 ± 0.94	9.05 ± 1.89
ALD (aldolase)	2.48 ± 0.17	3.19 ± 0.86
TPI (triose phosphate isomerase)	2,027.0 ± 118.0	2,111.0 ± 397.0
GA3PD (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase)	277.0 ± 16.5	226.0 ± 41.9
PGK (phosphoglycerate kinase)	349.0 ± 29.7	320.0 ± 36.1
MPGM (monophosphoglyceromutase)	19.5 ± 2.85	24.9 ± 2.52
ENL (enolase)	5.79 ± 0.61	5.39 ± 0.83
PK (pyruvate kinase)	14.5 ± 1.87	15.0 ± 1.99
LDH (lactate dehydrogenase)	225.0 ± 10.0	200.0 ± 26.5
G6PD (glucose-6-phosphate dehydrogenase)	8.34 ± 0.80	8.34 ± 1.59
6PGD (6-phosphogluconate dehydrogenase)	9.36 ± 0.51	8.78 ± 0.78
GR (glutathione reductase)	7.02 ± 0.49	7.18 ± 1.09
GSH-Px (glutathione peroxidase)	29.20 ± 2.80	31.35 ± 2.97
AK (adenylate kinase)	287.0 ± 30.8	258.0 ± 29.3
AD (adenosine deaminase)[a]		1.11 ± 0.23
AchE (acetylcholinesterase)	41.73 ± 3.33	36.93 ± 3.83
P5'N (pyrimidine 5'-nucleotidase)[b]		

ICSH = International Committee for Standardization in Hematology
[a]Activity of AD was measured manually according to the method of ICSH.
[b]Activity of P5'N was measured by the method of Valentine WN, Fink K, Paglia DE, Harris SR, Adams WS. J Clin Invest 1974;54:866-79.
(mean ± SD, n = 10).

TABLE III

Profile of Red Blood Cell Enzyme Activity in Deficiency of Glucose-6-phosphate Dehydrogenase

Name: M.K. Age: 1 year Sex: M Hospital: Fukuoka University Hospital
Date: 6/22/1993 Clinical diagnosis: G6PD Deficiency Doctor: S. Aida

	Normal Values	*Control*	*IU/g Hb Patient*
HK (hexokinase)	1.27 ± 0.18	1.95	3.28
GPI (glucose phosphate isomerase)	60.8 ± 11.0	80.8	89.1
PFK (phosphofructokinase)	9.05 ± 1.89	7.62	14.06
ALD (aldolase)	3.19 ± 0.86	2.37	3.45
TPI (triose phosphate isomerase)	2,111.0 ± 397.0	1,957.0	2,608.0
GA3PD (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase)	226.0 ± 41.9	289.3	338.2
PGK (phosphoglycerate kinase)	320.0 ± 36.1	301.4	353.9
MPGM (monophosphoglyceromutase)	24.9 ± 2.52	28.1	35.7
ENL (enolase)	5.39 ± 0.83	5.12	5.79
PK (pyruvate kinase)	15.0 ± 1.99	12.7	25.7
LDH (lactate dehydrogenase)	200.0 ± 26.5	225.5	209.6
G6PD (glucose-6-phosphate dehydrogenase)	8.34 ± 1.59	8.52	0.10*
6PGD (6-phosphogluconate dehydrogenase)	8.78 ± 0.78	7.94	8.27
GR (glutathione reductase)	7.18 ± 1.09	8.36	11.16
GSH-Px (glutathione peroxidase)	24.52 ± 2.74	25.59	18.25
AK (adenylate kinase)	258.0 ± 29.3	228.4	241.5
AD (adenosine deaminase)	1.11 ± 0.23		
AchE (acethylcholinesterase)	36.93 ± 3.83	39.44	51.55

*Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) activity of the patient's erythrocytes is markedly decreased, suggesting there is a G6PD deficiency. The other enzyme activities are generally increased as a reflection of reticulocytosis.

TABLE IV

Hemolytic Disorders Found for Three Years

Disorders	*Number of Cases*
Hereditary spherocytosis	25
Hereditary elliptocytosis	1
Band 4.2 deficiency	6
Band 4.1 abnormality	1
Abnormal hemoglobins (Hb San Diego, Hb Köln, Hb M, α-chain and β-chain variants)	6
β-thalassemia	18
α-thalassemia (Hb H disease)	1
Enzyme abnormalities (PK, G6PD, GSH-Px, AK)	16
Autoimmune hemolytic anemia	5
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	2
Hemolytic uremic syndrome	4
March hemoglobinuria	1
Total	86

PK = pyruvate kinase.
G6PD = glucose-6-phosphate dehydrogenase.
GSH-Px = glutathione peroxidase.
AK = adenylate kinase.

蛋白質，ヘモグロビンなど総合的な分析法やその結果は文献2）に発表した。

このようなことから推測すると確定診断がつかずに放置されている患者はもっと沢山いることが推測される。我々の今回の試みは，一つの病院内での自動化にすぎない。病因が究明されずに放置されている沢山の患者の福祉厚生のためには，本研究を契機にして，上記酵素群のより簡便な専用自動分析機の企業による開発と普及を願っている。

最後になりましたが，中谷電子計測技術振興財団のご援助に対して心から感謝申し上げます。

文献

1. Ideguchi, H., Ishikawa, A., Futata, Y., Sugisaki, S., Hamasaki, N.:automated determination of erythrocyte enzyme activities by COBAS MIRA. Jpn. J. Clin. Lab. Automation, (1992) 17, 45-48. (in Japanese)
2. Ideguchi, H., Ishikawa, A., Futata, Y., Yamada, Y., Ono, Y. Sugisaki, S., Hamasaki, N.: A Comprehensive Scheme for the Systematic Investigation of Hemolytic Anemia. Ann. Clin. and Lab. Sci. (1994) 24(5), 412-421.

遺伝子検出における電子計測技術の開発

研究責任者　九州工業大学情報工学部生物化学システム工学科　助教授　竹　中　繁　織
共同研究者　九州工業大学情報工学部生物化学システム工学科　教授　近　藤　寛　樹
九州工業大学情報工学部生物化学システム工学科　助手　数　田　恭　章

1．はじめに

医療分野で遺伝子検査や遺伝子治療が行なわれつつある。これに伴い，種個体間の微小な遺伝子の違いや，疾患に関係する遺伝子の特徴を的確かつ簡便に検出する手法が強く望まれるようになった。DNAプローブ法は，特定配列を持った標識DNA探索子（プローブ）としてそれと相補的なDNAを特異的に検出する手法であり，上記目的を十分満足する手法として発展してきている。

現在までのDNAプローブによる目的DNAの検出は，次のような方法によって行われている。すなわち，試料DNAの二重らせんを変性し一本鎖として，ニトロセルロースなどの固相担体に固定化する。これに標識したDNAプローブを加え固定化された試料DNAとの結合反応（ハイブリダイゼション）を行う。DNAプローブと相補的なDNA配列が試料DNAに存在すれば，二重らせんが形成されるので，標識のシグナルに基づいてそれを検出できる。

標識シグナルとして放射性同位元素（RI）が一般に用いられ，最近ではRIの使用上の制約から可視光，ケイ光，化学発光による検出が行われているが，そのままでは感度が低いため酵素系と組み合せた増幅反応により感度の向上を試みている。しかし，これまでのDNAプローブは，克服すべき二つの問題点がある。

(1)固―液反応によって試料DNAプローブと結合していないDNAプローブとを分離しているが，このため手間のかかる操作が必要となる。

(2)得られる情報はDNAプローブが結合したかどうかだけである。DNAプローブがどのような結合状態にあるかはわからない。

本研究者は，以上の問題点を克服すべく高感度化が期待される電気化学活性基を有するDNAプローブを開発し，DNAの高感度検出に有効なことを証明した（日化64秋季年会発表）。即ち，電気化学活性DNAプローブをフローインジェクションと電気化学検出器（ECD）を組み合せたモデル系に適用し，液―液反応により1 fmolの目的DNAの検出を達成することができた。また，電気化学活性部位が目的DNAと二重らせんを形成した時の電気化学的応答が結合していないものと異なることが明らかとなった。

これらの知見をもとに上記二つの問題点を克服できる遺伝子計測における電子計測技術の開発を行った。

このために1）DNAプローブの開発，2）HPLC充填剤の改良，3）ECDの改良の三つの方向からの研究を考えた（図1）。当該年度では，1）および2）を中心に検討を加えた。

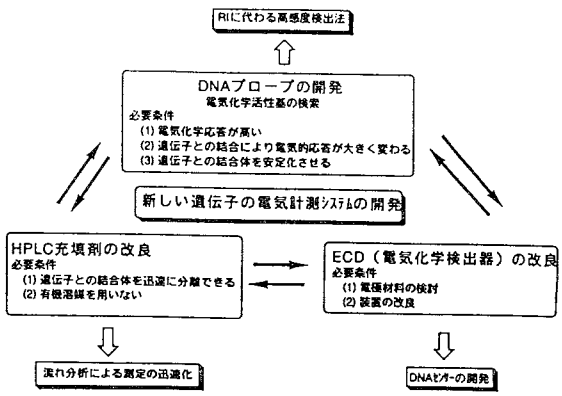


図1　本研究の概念図

2．結果及び考察

2－1．プローブの合成

本研究において電気化学活性プローブとして期待され

る性能は，次のようである。
a)可逆的な酸化還元反応を行うこと。b)正電位での検出ができること。c)ターゲットDNAと結合することによって酸化される電位が大きく変化すること。

a)，b)は，高感度検出に必要である。特に負電位側での測定は，水溶液を使用する場合溶存酸素の影響があるため避けなければならない。c)は，DNAセンサーを開発する上で特に重要である。例えば，フリーのプローブが，E1以上の電位で酸化電流が検出されるが，プローブがターゲットDNAに結合することによって酸化電位がE2にシフトすると仮定する（図２ａ）。ここで，E2<E1とする。この場合E2とE1の間の電位に固定し酸化電流を計測すると，得られるのはターゲットDNAに結合したプローブに由来する電流だけである。言い換えれば，電位の設定によってターゲットDNAに結合したプローブとフリープローブとを分離することなくターゲットDNAに結合したプローブ量を定量化できることになる。逆に，プローブがターゲットDNAに結合することによって酸化電位がE3にシフトすると仮定する（図２ｂ）。ここで，E1<E3とする。この場合でもE1以下の電位では，フリーのプローブのみが検出されるので，はじめに既知量のプローブを加えておくと，その差から結合量が計算できる。しかし，一般に測定条件ではプローブが大過剰に存在することからこの場合はあまり高感度検出は期待できないであろう。

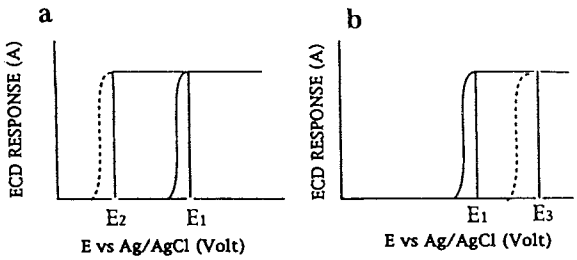


図２　プローブの電気化学挙動の変化様式

上記の性能を加味して電気化学活性基の検索を行った。オリゴヌクレオチドは，DNA合成装置によって簡便に合成できるようになってきている。また，オリゴヌクレオチドの５'ー末端にアミノ基を導入するアミノリンクアミダイト試薬が開発されており，アミノリンクオリゴヌクレオチドは，容易に合成できる。従ってアミノリンクオリゴヌクレオチドに電気化学活性基を導入可能な試薬の開発を行った。ここでは，フェナジン誘導体１，フェロセン誘導体２，鉄ビピリジン錯体誘導体３について合成を行った。これらの化合物の基本骨格から酸化電位は正極側に存在することが期待されるが，オリゴヌクレオチドに導入することによって，またターゲットDNAとの複合体を形成することによって化合物の酸化電位が負にシフトするかどうかが興味深いところである。

化合物１～３は，アミノリンクオリゴヌクレオチドに導入可能なように活性エステル化した。これは，対応するカルボン酸誘導体を合成し，これにN-ヒドロキシスクシンイミドをDCC縮合によって導入したものである。

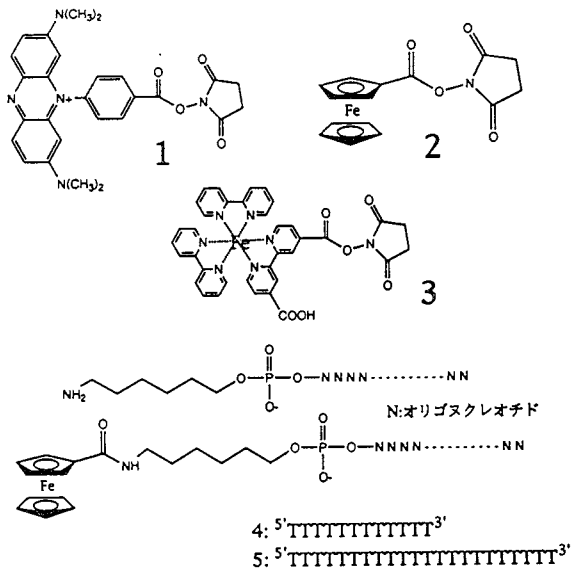
２－２．プローブの電気化学挙動の観察

ここでは，化合物２をアミノリンクオリゴヌクレオチドに連結させたオリゴヌクレオチド４における電気化学的挙動を対流ボルタンメトリーにより評価した。

化合物２に導入したフェロセン骨格部は，+0.3V(vs Ag/AgCl)付近に酸化電位を持ち可逆的に酸化還元が可能である。本節では，HPLCを備えた電気化学検出器(ECD，ELCOM，ECD-100)を用いてプローブ４についての例を示す。

10 fmolの４の対流ボルタモグラムを図３に示した。これらのデータは，フローインジェクションモードにて種々の電位で10mlの試料をインジェクションした時に得られるピークの高さをプロットしたものである。プローブ４の酸化は，+0.2Vで始まって+0.5Vで一定に達する。４の最大酸化電流は，+13.0nA であった。poly(A)との複合体の形成によって立ち上がりと一定に達する電位は，+0.4Vと+0.8Vのシフトした。また，ECD応答も非結合時に比べ三分の一に減少した。

ECD応答の減少は，poly(A)との複合体形成によりみかけの分子量が増大し，電極への拡散速度が減少したためと考えることができるが，酸化電位の正へのシフトはこれによっては説明できない。この結果を以前我々が行った熱力学的平衡解析に適用すると酸化前の方がより大き



な結合定数を持つことがわかる。一般にフェロセンは，酸化されることにより正電荷を帯びる。従って，負に帯電したDNAのリン酸バックボーンとの正電的相互作用が有利となると期待されるが，この結果は逆である。この理由は，次のように考えることができる。

複合体のコンホメーションの変化に比べるとフェロセンの酸化は非常に速く，瞬時のうちに起こるため複合体は酸化と同時に最安定なコンホーメションへと変化することができない。つまり，酸化前にフェロセンの存在していたミクロ環境は，酸化され正電荷を帯びたフェロセンにとってけして好ましくないので，計算上は酸化後の結合定数の方が小さくなると考えられる。従って，例えば修飾法を変えて溝への疎水結合が不可能な，またはリン酸バックボーンとの相互作用を余儀なくされるような連結部を用いれば酸化後の結合定数の方が大きくなり酸化電位のシフトは全く逆のつまり負の側にシフトするプローブが実現できると期待される。

DNAの電気化学的ラベル化剤としての利用を考えると，図2で議論したように複合体形成に伴って酸化電位は負の方向にシフトしてくれる方が望ましい。何故ならば，ターゲットとの結合種だけをECDで検知することができるようになるからである。残念ながらプローブ4の場合は，正の方向に働いているが，ここで得られた結果は今後の酸化還元活性基修飾オリゴヌクレオチドの分子設計には非常に有用である。

2－3．HPLCの検討

フェロセン修飾オリゴヌクレオチドをHPLC-ECDに応用するため種々のモードのカラムを用いて検討を行なった。しかし，いずれのカラムを用いてもフェロセン修飾オリゴヌクレオチドは，1 pmol以下はカラムに吸着されて溶出できなかった。これに対してpoly(A)（プローブ4により複合体を形成することができる）との複合体は，溶出可能であった。この場合のECDピークは，フローインジェクションのそれとほぼ一致していることから複合体がカラムに吸着することなしに溶出可能なことが示された（図3参照）。

これまでの検討から，TSK-GEL HA-1000 (Tosoh)のカラムと0.5Mリン酸緩衝液(pH6.8)，0.1 MNaClの溶離液を用いることにより再現性よく複合体のみを検出できることが明らかとなった。

2－4．フェロセン修飾オリゴヌクレオチドを用いたターゲット遺伝子の検出

理想的な検出法の概略を図4に示した。

まず分析対象となる異なる複数のフラグメントを含むDNA試料に検出したいシークエンスと相補的な結合部位を有するプローブを添加する。これによりプローブはこのターゲットシークエンスを有するフラグメントのみと複合体を形成する。その後試料をHPLCに注入しカラムのモードに従ってこれらフラグメントを分離する。ここで検出器としてECDを用いると目的フラグメントのみを選択的に検出できるはずである。フリーのプローブはその保持時間や酸化還元電位から容易に区別が可能である。前節での検討からフリーのプローブはカラムに吸着される。本節ではこの目的フラグメントの選択的検出の基礎的検討として，まず複合体検出はどの程度の量まで可能なのか，その検出下限を知るためにHPLC-ECDを用いて複合体の検出実験を行った。

プローブ4に対して100倍（リン酸基準の濃度で）のpoly(A)を添加して複合体を形成させたものを試料として

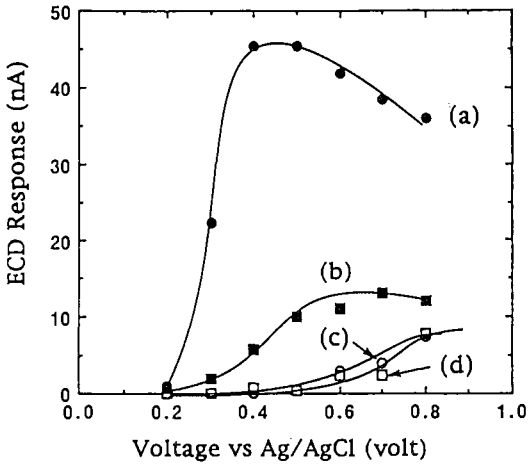


図3　フローブ4単独，poly(A) との複合体の対流ボルタモグラム。複合体形成には10 f mol の4に対して 100倍モル量（リン酸残基当り）のpoly(A) を用いた。(a)フェロセン部位のみのモデル化合物，(b) 4のみ(フローインジェクションによって測定)
(c)複合体(フローインジェクションによって測定)
(d)複合体（SUPELCOSIL LC-ABZ を用いて測定）
溶離液：0.1Mリン酸緩衝液(pH6.4)，1.0MNaCl
流速：1.0 ml/min
温度：25℃
検出器：EICOMECD-100

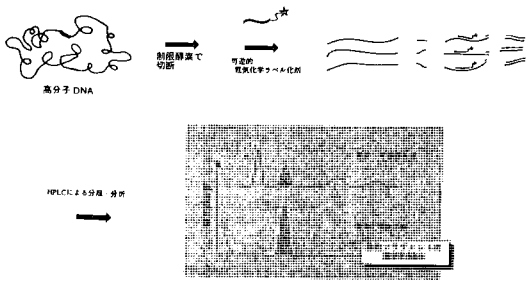


図4　電気化学活性プローブによる遺伝子の検出の概念

検出感度の検討を行った。それぞれのプローブ添加量に対応するクロマトグラムとそのピークの最大の電流値による検量線を図5に示した。検量線の直線性は極めて良好で，fmolオーダーまで充分に検出できることがわかった。最も注入量の少ない20 fmolでもS/N比はまだ非常に高く，少なくともfmolレベルの検出は充分達成されるものと考えられる。この検出感度はHPLCとを組み合わせて分離・分析を同時に行う系では他に類をみない驚異的な感度であり，この手法の持つ潜在的可能性を物語るものである。

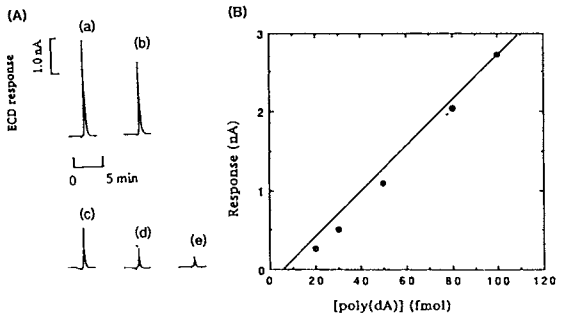


図5　プローブ4とpoly(A) との複合体の電気化学的検出。(A)ECDを検出器としたときのHPLCクロマトグラムと(B)そのピーク電流値から作成した検量線。
カラム：TSK-GEL HA-1000
溶離液：0.1Mリン酸緩衝液(pH6.8)，1.0MNaCl
流速：1 ml/min
温度：25℃
検出器：EICOMECD-100

さらに活性型ガン遺伝子(v-myc)の固有塩基配列を有するv-mycFcを用いたv-myc遺伝子1.25Kbpの検出を行った。その結果1 fmolまでの検出が可能となった。これらの結果よりこの手法が未知のターゲットシークエンスを高感度で検索する手法として利用できることを示すものである。

真核生物のmRNAは，ポリアデニル酸を末端に有している。従って，プローブ5を用いれば全RNAの内mRNAのみを検出・定量化できると期待される。まず，ラットの脳細胞から全RNAを取りだしオリゴTカラムによってmRNAを単離した。これにプローブ5を適用しpgのmRNAが定量が可能となった。そこで酵母D452-5株から全RNAを単離し，そのなかに含まれるmRNA量をプローブ5によって推定したところこれまで知られている値と一致した。細胞内でのmRNAの簡便な定量法が望まれており，本手法がそれにも応用可能であった。

3．おわりに

本研究では，電気化学的に不活性なDNAを電気化学活性基でラベルし，高感度な電気化学をDNAの分析に導入しようという目的で酸化還元活性リガンドを発展させた。具体的には，塩基配列認識部位としてオリゴヌクレオチドを用いることによって特異的結合が可能になり，さらにフェロセンなどの電気化学活性基の導入によって正電位領域での高感度計測が可能となった。実際にHPLC-ECDシステムにフェロセン修飾オリゴヌクレオチドをプローブとして応用することにより，RIにも匹敵する検出感度をもつ画期的な結果が得られた。これらの結果は，DNAの微量分析という実用的な観点から眺めてみても非常に有望である。今後，遺伝病などの診断試薬として，また遺伝子解析の新しい手法として実用化が可能である。

最後に，本研究に際しご助成頂きました中谷電子計測技術振興財団に深く感謝致します。

発表文献

1) 丸尾能之，井原敏博，宇都義浩，竹中繁織，高木誠，DNAの電気化学的検出プローブとしてのフェロセン修飾オリゴヌクレオチド(1)，日本化学会第65春季年会講演予稿集II，pp. 569 (1993).
2) 竹中繁織，宇都義浩，近藤寛樹，井原敏博，高木誠，DNAの電気化学的検出プローブとしてのフェロセン修飾オリゴヌクレオチド(2)，日本化学会第65春季年会講演予稿集II，pp. 569 (1993).
3) 竹中繁織，宇都義浩，近藤寛樹，井原敏博，高木誠，フェロセン修飾オリゴヌクレオチドを用いたDNAの検出，第54回分析化学討論会講演要旨集，pp.593 (1993).
4) T. Ihara, Y. Uto, S. Takenaka, M. Takagi, Labelling of DNA by Using Electrochemically Active Oligonucleotide and Its Application of Gene Detection, Abstracts of the Second International Symposium on Bioorganic Chemistry, pp. 104 (1993).
5) T. Ihara, Y. Maruo, M. Takagi, Y. Uto, S. Takenaka, Electrochemical Labelling of DNA and Its Application to Electrochemical Gene Detection, Abstracts of papers presented at the Second Asian Conference on Analytical Chemistry, pp. 103 (1993).
6) S. Takenaka, Y. Uto, H. Kondo, T. Ihara, and M. Takagi, Electrochemically Active DNA Probe: Detection of Target DNA Sequence at Femto Mole Level by High-Performance Liquid Chromatography with Electrochemical Detection, Analytical Biochemistry218, pp436 (1994)

相関スペクトル解析法による局部微小網膜電位の計測

研究責任者　大阪大学工学部電気工学科　助教授　森　田　龍　彌

1．まえがき

網膜電位（ERG）は光刺激に対して網膜細胞層から発生する電位で，臨床眼科において診断及び治療評価に応用されるとともに，視覚機能の初期過程に関連するものとして，生体工学の立場からも関心がもたれている。現在，臨床眼科におけるERG計測にはフラッシュ刺激や市松模様のパターン刺激が使われているが，網膜全体を刺激しているため，局部的特性を知ることができない。このような状況に対し最近，ランダムドットパターン刺激により局部網膜電位を計測する方法が開発され[1]，またERG計測結果から網膜機能の解析が試みられている[2]が，網膜部位における光刺激――ERGの変換過程の全貌が解明されるところまでは至っていない。

このような問題に一石を投じるために，発光ダイオード(LED)を用いて網膜をランダム刺激し，発生するERGの周波数特性を相関解析によって求める微小網膜電位（μERG）計測法を開発した[3]。また，微小網膜電位はフラッシュERGについて知られているａ波，ｂ波，OP波等の原波形であることを示すとともに，最小２乗法を用いて網膜部位による各成分の特徴パラメータの分布状態を解析した[4]-[7]。しかし，ａ波，ｂ波，OP波等は臨床眼科において便宜上に付けられた名称で，網膜各部位からどれほどの波形成分が発生しているのか，明かになっていない。しかし一方において，解析において多数の成分を考慮することは，それに応じて各成分を特徴付ける特徴パラメータの増加をきたし，これを計測された微小網膜電位の周波数特性から推定することが困難になる。

そこで，本研究では多解像度変換を用いて前処理を行った微小網膜電位に対して最小２乗法を適用することにより特徴パラメータを推定する方法を開発した。すなわち多解像度変換によって微小網膜電位の各成分波形は，不完全ながら対応するチャンネルに分離されるので，チャンネルごとに最小２乗法を適用すれば，特徴パラメータの推定が容易になると期待される。なお，この手法を適用するためには，従来周波数領域で行っていた相関スペクトル解析を等価的に時間領域で行う必要があり，解析手法を変更した[8]。

2．微小網膜電位の解析法

2．1　刺激方法

まず図１に示すような実験システムを作成した。コンピュータからランダム刺激信号を発生し，V/F変換器(1 V/1KHz)によってFM変調してLEDを発光させる。原刺激信号はDC成分6Vに振幅4Vのランダム信号を重畳しているので，2V以下にはならない。したがって，FM変調後の周波数は２KHz以上であり，LED光はこの周波数で点滅しているが，網膜はこのような高周波成分に応答できないので，網膜はランダム刺激信号に比例した輝度で刺激されていると考えられる。

また，商用周波数とともに，コンピュータやLED駆動回路等から発生するノイズを防止するために，今回新たに総銅板製のシールド暗室を作成し，刺激光を光ファイバを通してシールド内の被験者の眼前300mmの位置に導入する方法をとった。ファイバは８個所（網膜中心および周辺７個所）に配置し，その単独，あるいは任意の２個所を選択刺激できるようにした。なお，ファイバの発光端面と試験眼からの距離より，眼球内での光散乱を無視すれば，網膜照射面の直径は１deg程度になる。なお，周辺刺激時には刺激光とは異なる色の微弱なLEDで正面に注視点を作った。今回は刺激光は赤色，注視点は緑色である。

2．2　計測方法

電極としてERG用コンタクトレンズ電極を試験眼（右眼）の角膜上に装着し，リットマン電極を不関電極とし

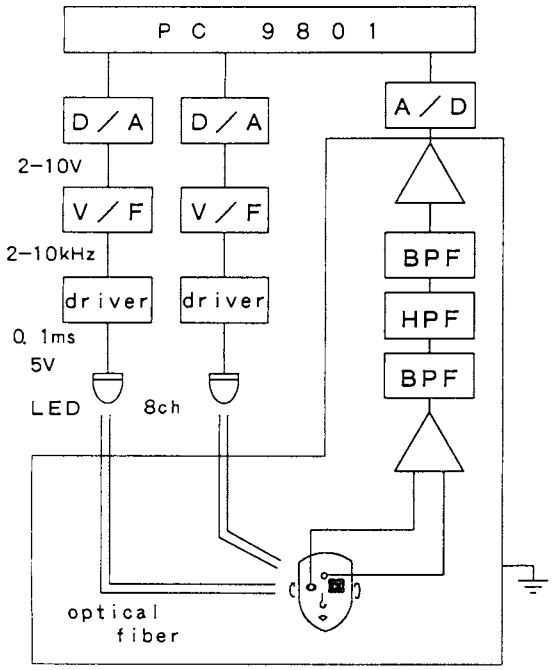


図1　計測システム

て額中央，接地電極として試験眼側の耳たぶに装着する。試験眼には散瞳剤を点眼し，シールド暗室に入り約30分暗順応した後，計測を行った。

ERGをコンピュータに取込む際のサンプル周波数は1KHzとし，サンプル定理に基づいて，カットオッフ500Hzのバターワース型2次フィルタを2段前置して高周波成分を除去した。また眼球運動に伴う筋電位など低周波のドリフトを除去するために，0.2KHzを折点周波数とする不完全微分回路を挿入し，コンピュータに取込んだ後に逆周波数特性のディジタルフィルタで波形再生する方法を採った。計測装置の総合増幅率は0.2KHzにおいて最大100,000倍で調整できる。

なお，1回の計測時間は6秒間で，再現性のある疑似白色ノイズ刺激を用いて30回程度繰返し刺激し，得られた応答を加算平均した。この6000点の時系列データを基に以下に述べる相関分析を行った。

2．3　相関スペクトル解析

相関スペクトル解析はノイズに埋没した信号を検出する周知の手法であるが，その原理を簡単に説明する。

刺激をu(t)，電極電位をy(t)，ノイズをn(t)とし，ERG発生機構の伝達特性をg(t)とすれば，電極電位は

$$y(\sigma)=\int_{-\infty}^{\infty}u(\sigma-t)g(t)dt+n(\sigma) \qquad (1)$$

と表される。両辺に$u(\sigma-\lambda)$を掛けて期待値をとれば

$$\Phi_{uy}(\lambda)=\int_{-\infty}^{\infty}\Phi_{uu}(\lambda-t)g(t)dt+\Phi_{un}(\lambda) \qquad (2)$$

となる。ここで，疑似白色ノイズ刺激とノイズとは相関がなく，両者間の相互相関関数$\Phi_{un}(\lambda)$は0に収束すると期待されるので，刺激，電極間の相互相関関数は刺激の自己相関関数とERG発生機構の特性との畳込み積分で近似できる。

従来は，(2)式をフーリエ変換することにより，ERG発生機構の伝達特性$G(j\omega)$を

$$G(j\omega)=\Phi_{uy}(j\omega)/\Phi_{uu}(j\omega) \qquad (3)$$

として求めていた。すなわち，疑似白色ノイズ刺激とERGとの相互スペクトル密度関数$\Phi_{xy}(j\omega)$の疑似白色ノイズ刺激の自己スペクトル密度関数$\Phi_{xx}(j\omega)$に対する比より，ERGの周波数特性を求めた。また，5種類の成分を仮定し，各成分がそれぞれむだ時間をもつ2次振動波形

$$G_m(s,p_n)=\frac{k_n\exp(-\tau_n s)}{(T_n^2s^2+2\xi_nT_ns+1)} \qquad (4)$$

で近似できるものと仮定して，その合成波形により微小網膜電位のモデルを作成し，計測データとの周波数領域(Bode線図)における誤差を最小化することにより，各成分の特徴パラメータ$p_n=(K_n,\ \tau_n,\ \xi_n,\ T_n)$を推定していた。

今回は多解像度変換を利用するために，上記の相関スペクトル解析を以下のように時間領域において行った。また，成分の数を増してより精密な解析を行った。

3．多解像度変換による解析

時間領域における相関スペクトル解析の概念図を図2に示す。ここでCは相関演算，LSMは最小2乗法を表している。すなわち，長さ2Lのランダム信号uを用いて計測した微小網膜電位yとこのランダム信号の前半の長さLの部分u*との相互相関関数ϕ_{uy}を求めれば，その結果は(3)式の$\Phi_{uy}(j\omega)$と対応することが知られている。ここでランダム信号の前半部分の信号u*を用いるのは有限長データにおいて発生する折り返し現象を避けるための技法である。同様にランダム信号u, u*の自己相関関数より(3)式の$\Phi_{uu}(j\omega)$に対応するϕ_{uu}が得られる。そこでこのϕ_{uu}を入力として，(4)式で与えられる微小網膜電位モデル$G_m(s,p_n)$の応答ϕ_{um}を求める。ここで計測した微小網膜電位$G(s)$とモデル$G_m(s,p_n)$が一致していれば，ϕ_{uy}とϕ_{um}とは等しくなる。したがってϕ_{uy}とϕ_{um}との誤差を最小化することにより特徴パラメータp_nが推定できる。

以上は2．3に述べた相関スペクトル法を時間領域で行ったことに相当するが，このϕ_{uy}，ϕ_{um}をそれぞれ多解像度変換した上で最小2乗法を適用することにより成分の特徴パラメータを推定した。多解像度変換は線形変換であるから，数学的には多解像度変換によって最小2乗推定の精度が向上することはない。しかし，微小網膜電位の成分はむだ時間をもつ振動波形で，いま簡単のために1つの成分波形を考えた場合，計測波形の第n波頭と

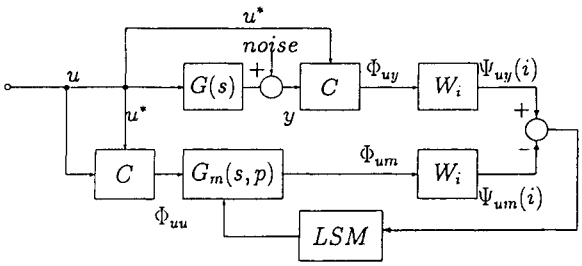


図2　相関分析，多解像度変換，最小2乗法を用いたデータ処理の概略図

モデルの第n±1波頭が一致するような時間シフトが起こっても2乗誤差値が減少する。すなわち，最小2乗推定の評価関数は多峰性をもち，初期値の設定によって誤った局所解へ収束する可能性がある。適正な初期値をプログラムによって自動的に設定することは極めて困難で，ディスプレイに表示された波形を観察して設定する必要があるが，複数の成分が混合した微小網膜電位の場合にはこれも容易ではない。多解像度変換を行えば，各成分が周波数の異なるチャンネルに不完全ながら分離されるので，観察による初期値設定が容易になることが期待できる。

$\phi(t)$の多解像度変換$\psi(\sigma, d)$は

$$\psi(\sigma, d) = \int_{-\infty}^{\infty} w\left[(\sigma - t)/d\right]\ \phi(t)dt \qquad (5)$$

で与えられるが，これは一種の並列フィルタと考えられ，dは各フィルタの解像度（分析周波数）を決めるパラメータである。代表的な重み関数wとしては矩形パルス状のHarr関数があり，パラメータdを1/2ずつ減少して解像度を上げながら分析する。重み関数にはdの異なる2つの重み関数間に直交性が要求され，Harr関数はこの直交関数の中で計算が容易な利点をもつものであるが，位相のシフトを伴うので，ここでは図3に示すようなHarr関数

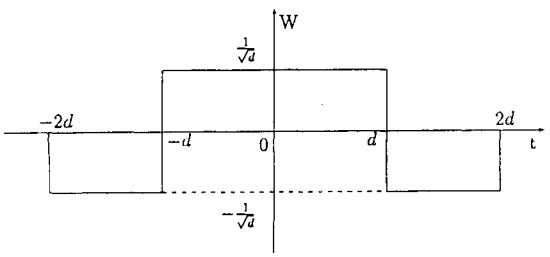


図3　多解像度変換の重み関数

を対称化した関数を考え，関数幅dを1/2づつ縮小した複数のチャンネルに分析した。この重み関数は連続関数では直交性をもっているが，数値計算のためにサンプルした場合，負値をとるサンプル点数2nに対し，正値をとるサンプル点数が原点の1個だけ多くなるために直交性が失われる。そこで，原点における関数値を0とすることにより直交性を保存した。

4．成分分析

この多解像度変換後の各データψ_{iuy}について，それぞれ分析区間をとり，その区間でのψ_{iuy}とψ_{ium}との2乗誤差の和

$$J = \sum_{i=1}^{M} \int (\psi_{iuy} - \psi_{ium})^2 dt \qquad (6)$$

を評価関数とし，最小2乗法を用いて成分分析を行った。

最小2乗法に従えば，(4)式のモデルにおける特徴パラメータの修正量dp_nは，評価関数Jのp_nによる偏微分

$$dp_n = -C_p(\partial J/\partial P_n), \quad C_p > 0 \qquad (7)$$

で与えられる。これに(6)式を代入すれば

$$dp_n = 2C_p \sum_{i=1}^{M} \int (\psi_{iuy} - \psi_{ium})\, \partial\psi_{ium}/\partial p_n dt \qquad (8)$$

となるが，$\partial\psi_{ium}/\partial p_n$は

$$\begin{aligned}\partial\psi_{ium}/\partial p_n &= \partial\left[\int \psi_{iuu}(t-\sigma) g_m(\sigma, p_n) d\sigma\right]/\partial p_n \\ &= \int \psi_{iuu}(t-\sigma)\partial g_m(\sigma, p_n)/\partial p_n d\sigma \qquad (9)\end{aligned}$$

と表される。すなわち，モデルの伝達関数$G_m(s,p_n)$をp_nで偏微分したフィルタをプログラムし，これに多解像度変換したランダム信号を入力すれば$\partial\psi_{ium}/\partial p_n$が得られる。また，$\partial\psi_{ium}/\partial p_n$と誤差（$\psi_{iuy} - \psi_{ium}$）との相関演算より特徴パラメータの修正量が求められる。

なお，評価関数計算における誤差2乗積分の上下限の設定については，計測データ（あるいはランダム信号との相互相関関数ϕ_{uy}）のどの区間を有意とみなすかということに帰着する。フラッシュERGにおける成分波形は刺激後100ms以内に含まれているので，これを目安に100msまでの区間とした。また，波形成分の数の設定についても現時点では必然的な根拠はなく，従来はフラッシュERGの成分数より5個としていた。今回の多解像度変換を用いた成分分析では従来より詳細な解析ができるため，5個の成分数では計測データとモデルとの充分な一致が見られない場合が多く，微小網膜電位にはさらに多数の成分が含まれていることが示唆された。本来，網膜刺激部位に含まれる多数の細胞がそれぞれが独自の活動をしており，その細胞数の成分が必要ということにもなるが，現実にはそれが何個に種別できるかということであり，成分の増加によって最小2乗推定に要する演算時間が急激に増加するため，今回の解析では9個に設定した。これらの成分の内には後述のように網膜部位に局限して発生しているものと，網膜の比較的広い領域から共通して発生しているものとがあり，後者の普遍的成分に限れば，やはり5成分程度であるように思われる。

5．特徴パラメータの位置連続性の判定

網膜水平軸に沿った何点かの部位で計測した微小網膜電位から推定した特徴パラメータには後述のように局在的なものと，比較的広い領域に一定の傾向で変化しているものがあるようにみえる。しかし，隣接した部位間でどの成分同士が連続しているか，データを観察するだけで判断するのは容易ではない。そこで，隣接部位間について以下のような評価関数を考え，連続性の判定の目安にした。

特徴p_n（たとえばむだ時間）について，部位kから発生したERGのｉ番目の成分p_{nki}と隣接部位k＋1から発生したERGのｊ番目の成分$p_{n(k+1)j}$との２乗誤差の和

$$\Sigma_n W_n(p_{nki}-p_{n(k+1)j})^2 \qquad (10)$$

を評価関数とし，部位kとk＋1との間の隣接行列を作る。ここでW_nは特徴パラメータについての荷重である。ｉを固定したときの最小値を与えるｊ（部位kから見て最も近い成分番号）を探し，隣接行列にマークする。同様にｊを固定したときの最小値を与えるｉ（部位k＋1から見て最も近い成分番号）をマークする。これらのマークが一致したときには，それは最も連続性の高い組合わせと考える。また，マークが全く付かないものの間には連続性がないと判断する。隣接行列から連続性の高い組合わせを除き，行，列のどちらか一方にマークが付いたものが残っていれば，その成分について同様の評価を行い，つぎに連続性のある組合わせを判定する。この判定結果は荷重の値によって左右されるが，特徴パラメータの間に連続性をもつものができるだけ多くなるように調整することで，連続性の判定を行った。また，部位ｉのERGに近接した特徴をもつ２成分A，A'が含まれているとき，その一方Aが部位ｊと接続関係をもつと判断されるとA'が孤立する可能性がある。この場合，特徴が部位ｉにおいてA，A'に分岐していると考えるべきかも知れないが，現時点では特徴パラメータはそれぞれ１本の鎖で繋がれると仮定して解析を行った。

6．解析結果

解析例として網膜中心部刺激に対する微小網膜電位（実線）とモデル応答（破線）の多解像度変換パターンの例（網膜中心部刺激時）を図４に示す。今回の解析では多解像変換のチャンネル数は８とし，最低次のチャンネルの荷重関数幅4dを1024点として，次数の増加に伴い荷重関数幅を1/2ずつ縮小し，解像度を上げた。したがって，多解像度変換パターンは次数が上がる程，原点付近の状況を拡大して表示している。最高次のチャンネルには最も周波数の高い成分波形のみが抽出されていると考えられ，これをモデルで近似することにより，この成分の特徴パラメータが推定される。より低い次数のチャンネルには複数の成分が含まれているが，周波数の高い成分がすでに推定されているので，他の成分の特徴パラメータも比較的容易に推定される。計算上は各チャンネルについて同時に評価関数の最小化を行っているが，定性的には以上のように高次のチャンネルから推定が進行していくように思われる。したがって，低次数のチャンネルに見られる細かいリップル様の変動まで近似することができる。このような精度の高い近似は従来の手法では得られなかったもので，多解像度変換の効果を示すものである。

一方，表１は最小２乗法で推定された特徴パラメータの接続関係を５．に述べた手法により解析した結果である。ここで，ｆは中心周波数，ζは減衰係数，τはむだ時間である。また反応強度は，減衰係数が小さい成分では直流ゲイン係数Kのみでは表現できないので，1V＊secの仮想インパルス刺激に対する応答の最大振幅を，

$$g_m=(K/T)\exp(-\tan^{-1}\rho/\rho),\quad \rho=\sqrt{1-\zeta^2}/\zeta \qquad 0<\zeta<1$$

$$g_m=(K/T)\exp(-\tanh^{-1}\rho/\rho),\quad \rho=\sqrt{\zeta^2-1}/\zeta \qquad 1<\zeta \qquad (11)$$

により計算し，これを反応強度g_mとした。刺激部位は中心部（CENTER），こめかみ側10，20，45deg（T10，T20，T45）および鼻側10，20，30，45deg（N10，N20，N30，N45）の８部位である。各部位において網膜電位は一旦９個の成分に分離されるが，５．に述べた隣接行列を適用すると12成分に分けられた。隣接行列法のもつ前記の問題点も考慮して連続性の高い（全網膜に共通する）６成分を示すと表１のようになった。これらの他に中心周波数20～25HzでT45を除く網膜部位で発生している成分がみられたが，その他は以下のように局在性か，特徴の分岐による断片であった。すなわち，中心周波数30～40Hz発生部位T20，T45，中心周波数60～75Hz発生部位CENTERからT45までのこめかみ側，中心周波数220Hz発生部位CENTER，N10が見られた。

表１に示した６成分は網膜全野に共通する成分で，その周波数帯域よりⅠはｃ波，Ⅲ，Ⅳ波はｂ波，Ⅴはａ波，Ⅵ波はOP波と対応すると考えられる。これらの結果は先の報告(4)の結果にも矛盾しないが，Ⅱ波はb 波としてはやや周波数帯域が低いように思われる。フラッシュERGの対応関係は明かでないが，今回の解析による新しい知見ともいえる。

7．むすび

微小網膜電位は数Hzから数100Hzまで10^2の周波数帯域にわたり多数の成分を含んでおり，その解析は極めて困難である。本研究では微小網膜電位の解析に多解像度変換を適用することにより，従来より詳細な成分分析ができることを示した。従来はフラッシュ網膜電位に関す

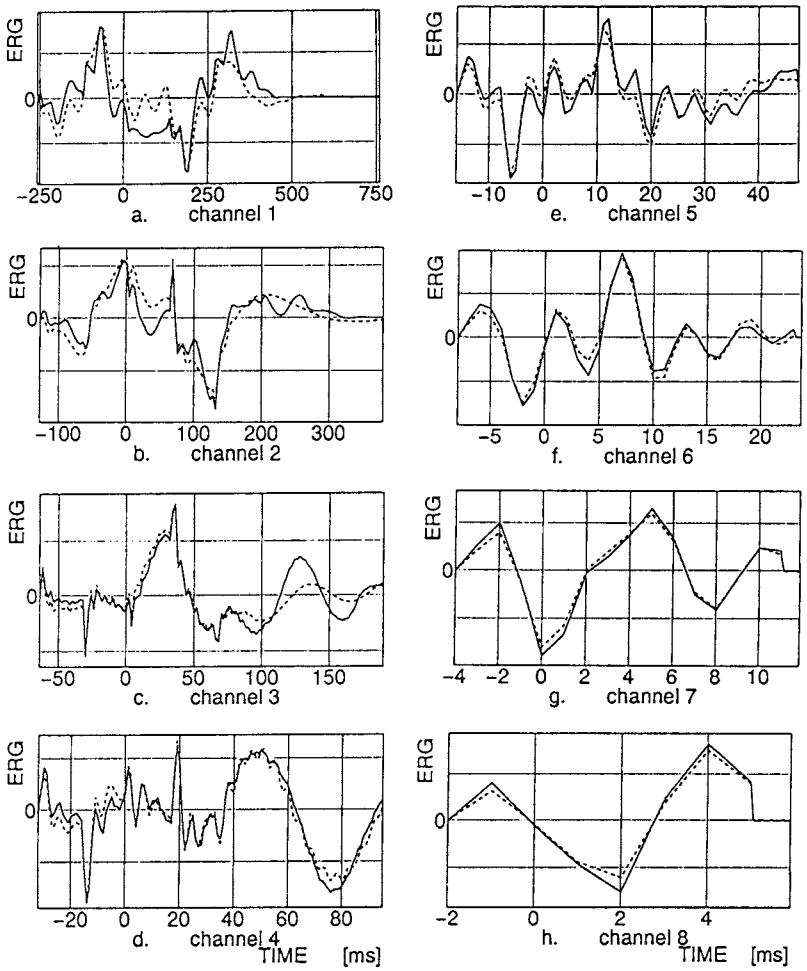


図4　μ-ERGとモデルの多解像度変換応答

る知見から5つの波形成分を仮定したが，多解像度変換を用いた解析により，さらに多くの成分が含まれていることが示唆された。また連続性の解析により，微小網膜電位には網膜全野位から普遍的に発生する成分と，局在して発生する成分があり，また，特徴が分岐している可能性もあることが示唆された。異なった部位から発生する網膜電位をそれぞれ独立に解析した結果から，部位間で接続関係をもつ特徴パラメータが得られたことは，本研究のパラメータ推定法の妥当性を示すものと考えられ，従来の解析では得られなかった詳細な知見が示されたといえる。

謝辞

本研究の遂行に助成戴いた中谷電子計測技術振興財団に謝意を表する。とくに，シールド暗室はこの助成金で作成したもので，微小網膜電位の計測の質的向上に多大の寄与があったことを記してお礼申し上げる。

参考文献

1) 長坂英一郎，工藤英貴，横田康成，臼井支朗：〝ランダムドットパターン刺激によるERGの空間分布計測と解析〟，生理生体工学シンポジウム，2B1－3，249－254，(1992.11)

2) 長坂英一郎，臼井支朗：〝複合モデルによる網膜電位図の成分分析〟，医用電子と生体工学，28，3，216－222，(1990.9)

3) 姜新，森田龍彌：〝ホトダイオード刺激による微小網膜電位の計測〟，信学論，J74－DII，5，630－637，(1991.5)

4) 姜新，稲垣信明，森田龍彌：〝微小網膜電位の計測と成分分析〟，信学論，J74－DII，8 1090－1097，(1991.8)

5) X. Jiang, N. Inagaki, T. Morita : "Measurement of micro electroretinogram and component analysis", Medical & Biological Engineering &

表1　隣接行列による網膜水平軸上の成分接続

	Position(degree)	T45	T20	T10	CENTER	N10	N20	N30	N45
I	f(Hz)	3.5	3.2	6.7	4.3	6.4	6.9	3.7	1.2
	ζ	0.631	0.398	0.133	0.466	0.814	0.747	0.349	1.75
	$g_m(\mu V)$	0.143	0.085	0.075	−0.129	0.217	−0.316	0.126	−0.018
	τ(ms)	45.8	50.8	38.7	40.3	38.7	33.8	48.8	85.0
	Position(degree)	T45	T20	T10	CENTER	N10	N20	N30	N45
II	f(Hz)	14.4	13.8	13.4	16.1	13.7	13.6	13.8	14.0
	ζ	1.94	0.252	0.115	0.030	0.765	0.096	0.792	1.63
	$g_m(\mu V)$	−0.271	0.406	0.341	−0.409	1.62	−0.451	1.14	0.155
	τ(ms)	2.99	9.05	8.53	0.293	7.78	0.750	17.2	31.6
	Position(degree)	T45	T20	T10	CENTER	N10	N20	N30	N45
III	f(Hz)	28.0	30.9	33.1	36.0	40.2	48.8	54.2	53.2
	ζ	0.337	0.212	0.201	1.31	0.497	0.074	0.051	0.037
	$g_m(\mu V)$	0.959	0.331	0.069	1.19	1.15	0.663	0.137	−0.154
	τ(ms)	5.35	2.00	0.00	0.751	0.511	0.762	0.00	0.00
	Position(degree)	T45	T20	T10	CENTER	N10	N20	N30	N45
IV	f(Hz)	−	44.2	45.5	46.1	37.3	42.0	39.5	−
	ζ	−	0.313	0.155	0.289	0.225	0.166	0.421	−
	$g_m(\mu V)$	−	0.138	0.370	−0.043	0.249	0.205	0.220	−
	τ(ms)	−	0.002	0.039	0.957	0.052	0.079	2.01	−
	Position(degree)	T45	T20	T10	CENTER	N10	N20	N30	N45
V	f(Hz)	177.8	177.8	135.6	139.1	156.0	124.0	82.9	191.4
	ζ	0.034	0.037	0.298	0.084	0.346	0.167	0.851	0.040
	$g_m(\mu V)$	0.590	0.550	0.939	0.046	1.25	0.564	1.22	1.29
	τ(ms)	0.001	0.00	0.008	0.032	0.119	1.92	0.020	0.081
	Position(degree)	T45	T20	T10	CENTER	N10	N20	N30	N45
VI	f(Hz)	219.1	202.5	181.8	183.9	195.1	188.2	186.0	164.9
	ζ	0.078	0.119	0.136	0.083	0.209	0.035	0.173	0.104
	$g_m(\mu V)$	0.898	2.54	−4.93	−4.81	−4.35	−3.75	−4.79	1.29
	τ(ms)	0.261	0.287	0.079	0.301	0.290	0.00	0.093	0.00

Computing, 31, s 73− s 79, (1993.7)

6) 佐藤大作, 姜新, 稲垣信明, 森田龍彌："LED2点刺激による微小網膜電位の空間加算性の解析", 信学技報, MBE92−49, pp. 75−82, (1992.7)

7) X. Jiang, N. Inagaki, D. Sato, K. Okada and T. Morita : "Analysis of interaction between local electro-retinograms by dual LED stimulation", 2 nd Far Eastern Conference on Medical and Biological Engineering, 337, (1993.8)

8) 佐藤大作, 姜新, 東出高至, 森田龍彌："ウェーブレット変換による微小網膜電位の成分分析", 信学技報, MBE93−129, pp.25−32, (1994.2)

内視鏡画像による3次元形状計測

研究責任者：東京大学工学部計数工学科　助教授　出　口　光　一　郎
共同研究者：東京大学工学部計数工学科　教授　森　下　　巌
東京大学工学部計数工学科　助手　永　松　礼　夫

1　はじめに

消化管壁のような狭あいな部分の形状を観察するのに，内視鏡は直接にその画像が得られる強力な方法であるが，自由にまた正確にヘッドの位置を制御することが出来ないので，得られた画像から対象の三次元形状を復元すること，特に，奥行き方向の寸法を正確に把握することが難しかった。いままで，観察者の勘によっていたこの奥行き情報を客観的に計測できれば，異常の診断や病理形態学的な研究におおいに役立てることが期待できる。

本研究では，凹凸を任意の位置で捉えた複数枚の内視鏡画像から，計算機処理によって対象の三次元形状を復元する手法を開発した。画像から，対象の三次元形状を復元する手法では，二枚の画像の視点の違い（視差）を用いて，三角測量の原理から奥行きを読みとる立体視が基本的な手法であるが，立体視では，その二枚の画像を撮ったカメラの位置が正確に分かる必要がある。そのため，二つの固定されたヘッドを持つ内視鏡が開発されてはいるが，視野が小さくなり，さらに視差を大きくとって測定精度を上げることが出来ないので，応用には限界がある。また，一つのヘッドを動かして複数の画像を得ても，内視鏡ではヘッドの位置を正確に制御し任意の位置に置くことが出来ないばかりか，ヘッドの位置も正確に知ることが難しかった。

これに対し，著者らは，これまで移動ロボットなどの移動体に取り付けられて自由に動き回れるカメラからの画像を用いて，移動体自身の正確な位置の復元，そして，同時に画像内の対象の三次元形状を計測する研究を行なってきており，そこで開発された因子分解法と呼ぶ手法を，内視鏡からの三次元形状の復元に応用する。そこでは，ヘッドを動かして得た連続する複数枚の画像上で対応する点の位置の差に基づき，まず，内視鏡のヘッドの相対的な位置の差を正確に復元し，それと同時に立体視の原理と同様にして対象の三次元形状を導き出す。本手法では，対象に対するヘッドの相対的な位置の差による画像のずれを利用するので，たとえば，胃壁のように，撮影中に対象が動いても構わない。

本稿では，その基本原理と，予備のシミュレーション実験，そして，実画像を用いた予備実験による本手法の有効性の検証について報告する。

2　因子分解法による形状復元

内視鏡が，たとえば胃の中でFig.1（a）に示すように，自由に動きまわりながら胃の内壁を観察するものとする。内視鏡のヘッドの位置は正確には制御できないし，さらに，実際の位置を正確に計測することも困難である。カメラヘッドからは，同図（b）に示すように，その動きにつれて画像の系列が得られる。ここで，それぞれの画像で対象上の対応する点は読みとれるものとする。複数の画像上でそれぞれ対応する点を見つけること自体も，画像処理の主要な研究課題であるが，本研究の実験では相関法を用いた。これについては，実験結果の章で述べる。

利用する画像系列の画像の枚数をFとする。また，各画像上で対応がとれている対象上の点の数をPとする。そして，第f枚目の画像上のp番目の点の位置の座標を$(x_{fp},\ y_{fp})$と表す。ただし，$f=1\cdots F$，$p=1\cdots P$である。

この座標値を次のように行列の要素として並べて「計測行列」Wが得られる。

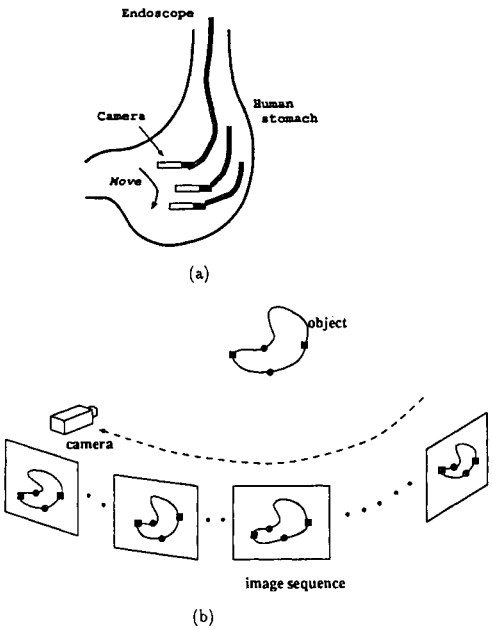


Fig. 1:(a)Observation by endoscope moving within human stomach. (b)Image sequence for an object obtained by a moving endoscope camera. P feature points on the object are tracked over F frames.

$$W = \begin{array}{c} \longleftarrow \quad P \quad \longrightarrow \\ \left[\begin{array}{ccc} x_{11} - cx_1 & \cdots & x_{1P} - cx_1 \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ x_{F1} - cx_F & \cdots & x_{FP} - cx_F \\ y_{11} - cy_1 & \cdots & y_{1P} - cy_1 \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ y_{F1} - cy_F & \cdots & y_{FP} - cy_F \end{array}\right] \end{array} \begin{array}{c} \uparrow \\ \\ 2F \\ \\ \\ \downarrow \end{array} \qquad (1)$$

ただし，$(cx_f,\ cy_f)$ は画像ごとに対象上の点の重心を計算した値である。すなわち，第f番目の画像に対しては，

$$cx_f = \bar{x}_f = \frac{1}{P}\sum_{p=1}^{P} x_{fp},\quad cy_f = \bar{y}_f = \frac{1}{P}\sum_{p=1}^{P} y_{fp} \qquad (2)$$

ここでの対象の三次元形状の復元の基本的な原理は，充分よい精度で，これらの画像上で読みとられた座標値が，それぞれ，

$$x_{fp} = \boldsymbol{m}_f^T \boldsymbol{s}_p + cx_f,\quad y_{fp} = \boldsymbol{n}_f^T \boldsymbol{s}_p + cy_f \qquad (3)$$

という形に置けることにある。

2.1 結像系の記述

カメラで画像へ結像する系を記述するための各座標を**Fig.2**のように定める。

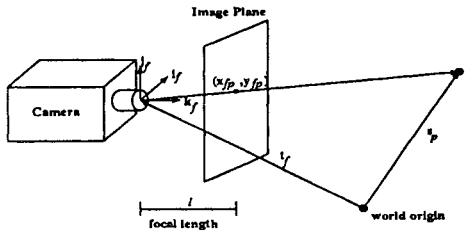


Fig. 2: Cooedinate system

空間のある位置を基準として（図ではWorld originと表してある）対象上のP個の特徴点の位置ベクトルを$\boldsymbol{s}_p$, $(p=1,\ldots,P)$ とし，それらを並べた$S=[\boldsymbol{s}_1,\cdots,\boldsymbol{s}_p]$を形状行列と呼ぶ。$\boldsymbol{t}_f$は第$f$番目の画像を撮ったカメラの位置を表すベクトルであり，$C_f=[\boldsymbol{i}_f,\boldsymbol{j}_f,\boldsymbol{k}_f]$は，その時のカメラの姿勢を表す。簡単のため，空間の基準位置を対象の特徴点の重心にとる。すなわち，

$$\sum_{p=1}^{P} \boldsymbol{s}_p = 0 \qquad (4)$$

すると，カメラの光軸方向は，$\boldsymbol{k}_f = \boldsymbol{i}_f \times \boldsymbol{j}_f$より与えられ，画像への投影線はすべて$\boldsymbol{k}_f$と平行であるから，

$$\begin{aligned} &cx_f = -\boldsymbol{i}_f^T \boldsymbol{t}_f,\quad cy_f = -\boldsymbol{j}_f^T \boldsymbol{t}_f \\ &\boldsymbol{m}_f = \boldsymbol{i}_f,\quad \boldsymbol{n}_f = \boldsymbol{j}_f \end{aligned} \qquad (5)$$

と表せる。

このことから，投影を正射影とすると計測行列Wは，結局$W=MS$と次のように分解できることになる。

$$W = MS = \begin{array}{c} \\ 2F \\ \\ \end{array} \begin{array}{c} \leftarrow 3 \rightarrow \\ \left[\begin{array}{c} \boldsymbol{i}_1^T \\ \vdots \\ \boldsymbol{i}_F^T \\ \boldsymbol{j}_1^T \\ \vdots \\ \boldsymbol{j}_F^T \end{array}\right] \end{array} \begin{array}{c} \\ \\ \\ \\ \\ \\ \end{array} \begin{array}{c} \longleftarrow \quad P \quad \longrightarrow \\ \left[\begin{array}{ccc} \boldsymbol{s}_1 & \cdots & \boldsymbol{s}_P \end{array}\right] \end{array} \begin{array}{c} \uparrow \\ 3 \\ \downarrow \end{array} \qquad (6)$$

このように分解できることは，まず第一に，観測行列Wのランクが3であること，Sは形状行列そのものであり，行列Mにカメラの運動の情報はすべて含まれることを表している。したがって，問題は，観測行列Wをそのランクが3であることを手がかりに上記のようにMとS

に分解することになる。

2.2 特異値分解による観測行列の分解

行列Wを特異値分解し，最大の3つの特異値σ_1，σ_2，σ_3に対応する部分とそうでない部分に分ける。

$$W = O'_1 \Sigma' O'_2 + O''_1 \Sigma'' O''_2 \tag{7}$$

ただし，

$$\Sigma' = \begin{bmatrix} \sigma_1 & 0 & 0 \\ 0 & \sigma_2 & 0 \\ 0 & 0 & \sigma_3 \end{bmatrix} \tag{8}$$

すると，行列Wが誤差を含まない時，そのランクは高々3であるので，形状と運動に関する情報は3つの最大の特異値に対応する項に含まれると考えられ，

$$\overset{\leftarrow P \rightarrow}{\underset{2F}{\begin{bmatrix} \\ W' \\ \\ \end{bmatrix}}} = \overset{\leftarrow 3 \rightarrow}{\underset{2F}{\begin{bmatrix} \\ U' \\ \\ \end{bmatrix}}} \Sigma' \overset{\leftarrow P \rightarrow}{\underset{3}{\begin{bmatrix} \\ V'^T \\ \\ \end{bmatrix}}} \tag{9}$$

はWの良い近似値といえる。そこで，

$$\hat{M} = U', \quad \hat{S} = \Sigma' V'^T \tag{10}$$

とすると，

$$W' = \hat{M}\hat{S} \tag{11}$$

となる。

ただし，この分解は一意でなく任意性が残っている。これを考慮すると，Qをある正則行列として，

$$M = \hat{M}Q, \quad S = Q^{-1}\hat{S} \tag{12}$$

となる。ここで，運動に関する行列Mにはいくつかの物理的な制約があり，その制約条件から行列Qを求めれば，形状と運動が得られる。

2.3 物理的な制約による適合化

Mの成分$\boldsymbol{i}_f$，$\boldsymbol{j}_f$が満たすべき制約条件とは，

$$|\boldsymbol{i}_f|^2 = |\boldsymbol{j}_f|^2 = 1, \quad \boldsymbol{i}_f \cdot \boldsymbol{j}_f = 0 \tag{12}$$

である。

$A = QQ^T$と置いて，9つのパラメーターについて，この制約条件は次式(14)で定義される各式が$G_{1f} = G_{2f} = G_{3f} = 0$となることである。

$$\begin{aligned} G_{1f} &= \boldsymbol{i}_f^T A \boldsymbol{i}_f - 1, \\ G_{2f} &= \boldsymbol{i}_f^T A \boldsymbol{j}_f - 1, \\ G_{3f} &= \boldsymbol{i}_f^T A \boldsymbol{j}_f \end{aligned} \tag{14}$$

しかし，誤差があればこれらは同時に満たされないので，

$$E = \sum_f (G_{1f}^2 + G_{2f}^2 + G_{3f}^2) \tag{15}$$

で定義されるEをパラメータ決定のための評価関数とし，このEを最小化する行列Qを求める。

ただし，式(15)は各パラメーターに関して非線形なので，共役勾配法などにより反復修正し解を求める必要がある。非線形関数の最小化手法として，他には準ニュートン法とPowell法についても試みた。ただし，準ニュートン法，Powell法ともに共役勾配法とほぼ同じ挙動を示した。反復回数が少々異なる程度で，求められた解の精度は同じであった。他にこの問題を非線形最小自乗法を解くものと考え，方法としてLevenberg-Marquardt法についても試みた。

3 シミュレーション実験

Fig.3, Fig.4は，共役勾配法で適合化する因子分解法により，画像から形状を復元した例である。視点を変えて得られた30枚の画像を合成し，それらの画像から元の立体形状を復元した。Fig.3では，それぞれ立方体の対象に対する1，15，30枚目の画像データと，右下に復元結果を示す。この立方体の場合，三次元形状の復元誤差は5%である。

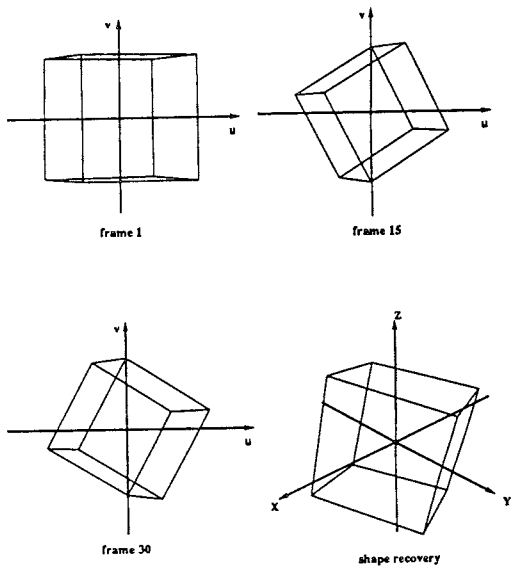


Fig. 3: An example of 3-D shape reconstruction (Cubic shape with 8 feature points).

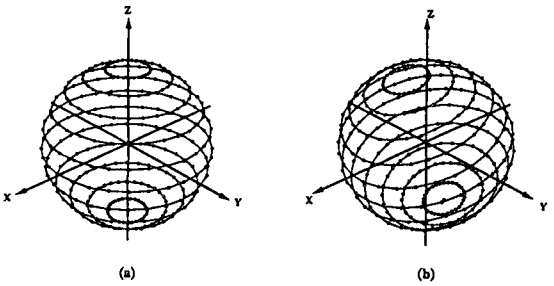


Fig. 4: Another example of 3-D shape reconstruction (Spheric surface with 323 feature points).

Fig.4は，図中の(a)に示すように元の対象は球面上に332点とったものである。復元結果は図中の(b)であり，誤差は3％程度である。

また，カメラの運動のし方を変え，得られた画像系列に対して様々な適合法を試みた。対象はランダムに置かれた10点で，その画像の時系列に対して因子分解法による形状復元を行なった。

適合方法に関しては，共役勾配法，準ニュートン法，Powell法の3つについて実験を行なった。**Table 1**に結果をまとめる。表中の運動と言う欄はカメラの運動のし方を指す。注視とは対象の重心を常に画像の中心におくカメラの運動のことで，〝ランダム〟とはカメラの位置と方向がランダムに変化する場合である。適合化では，CGは共役勾配法，QNは準ニュートン法，PWはPowell法を指す。線形化は線形式に展開して解く方法，MQはMarquardt法を意味する。画像データには，その位置読みとり値に標準偏差0.25画素のノイズを与えている。形状復元誤差は，元の形状での各点間の距離の誤差の平均を示す。共役勾配法，準ニュートン法，Powell法により適合すれば，対象の形状は5％程度の精度で復元された。ただし，カメラの運動がランダムな場合，うまく求められないことがあった。これは方手法が対象がカメラの視線の奥行き方向に厚く分布している場合に弱いためであると考えられる。ただし，本研究での主要な目的である消化管壁の形状のように，視線方向には奥行きがあまりない形状に対しては十分有効であると考えられる。

Table 1 : Results of experimental simulations

運動	適合化	形状復元誤差
注　視	CG	～5％
注　視	QN	～5％
注　視	PW	～5％
注　視	線形化	×
注　視	MQ	～15％
ランダム	CG	～10％
ランダム	QN	～11％
ランダム	PW	～5％

4　内視鏡実画像への適用

内視鏡により胃の底部を撮影した画像系列から胃壁の形状を復元した例を示す。内視鏡を移動させ視点を移動しながら撮影した10枚の画像を用いたが，実際の内視鏡ヘッドの運動と，胃壁の真の形状は分からない。画像系列の一部を，**Fig.5**に示す。

すべての画像上に写っている9個の特徴点を選び，それらの点の各画像での移動の軌跡を読みとり観測行列を構成し，空間的な配置を復現した。特徴点の対応付けは，第1枚目の画像上で設定した特徴点に対して，画像間で相関関数を計算することで行った。復元された各特徴点の三次元的な配置を，**Fig.6**に示す。また，これらの点をなめらかに結ぶ曲面で内挿・外挿して，形状を推定したものが**Fig.7**である。

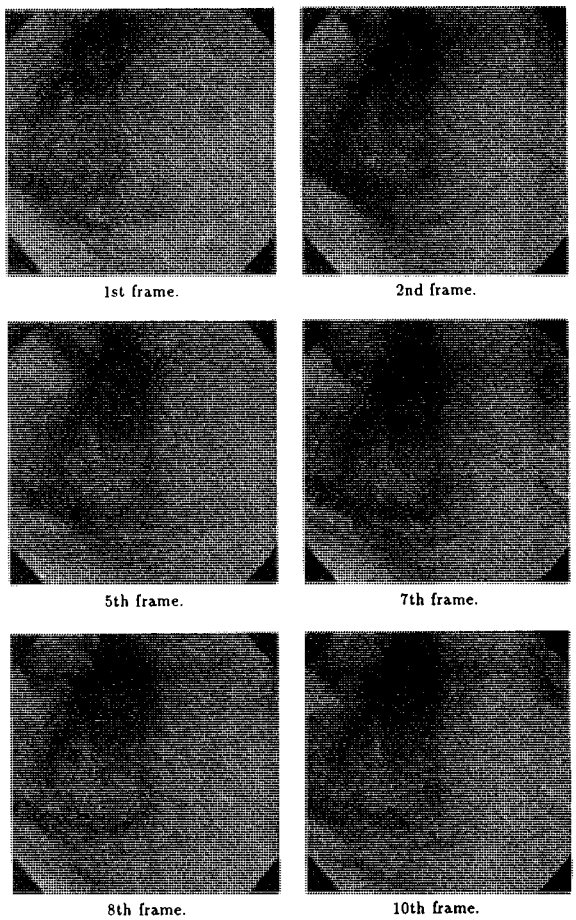


Fig. 5: A part of image sequence taken with an endoscope in human stomach.

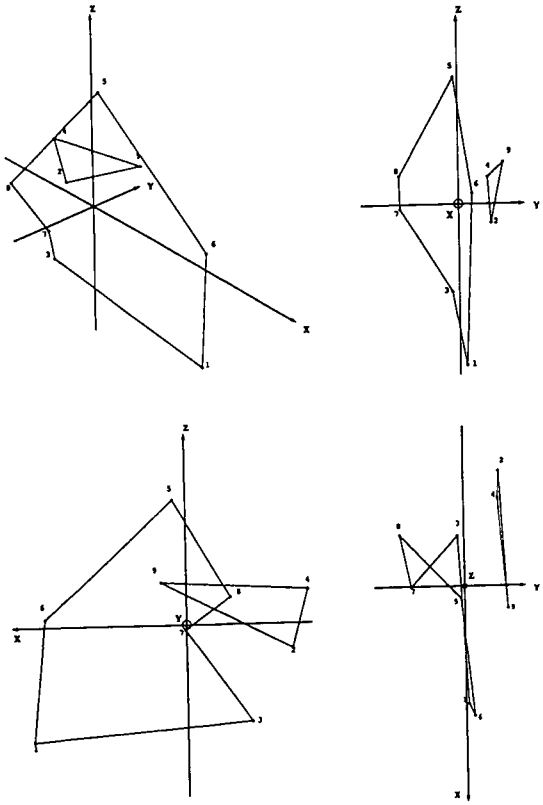


Fig. 6: Reconstructed positions of feature points on inner wall of human stomach.

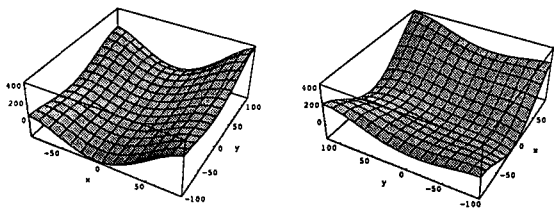


Fig. 7: Reconstructed shape of inner wall of human stomach.

5 まとめ

例えば消化管壁の凸凹やパイプ内の異物を任意の位置で捉えた複数枚の内視鏡画像から，計算機処理によって対象の3次元立体形状を復元する基本手法を構築し，実験によってその有効性を確認した。

対象が狭あいな空間でヘッドの動きが極端に制限されている状況で，どの程度の誤差の範囲内で形状計測が可能であるかを明らかにし，実用化に結びつけることが，今後の課題である。特に，本手法で前提にしている画像系列内で特徴点の対応付けが，色々な状態の生体表面のような対象に対していつも安定に行えるかの検証も必要である。

また，工業的にも内視鏡は，故障診断や保守のために広く使用されており，本手法はそのままこれら工業分野に応用できる。すなわち，パイプ内の異状や複雑に入り組んだ機器内の狭あいな部分の3次元形状が正確に計測できるようになれば，より正確・精密な診断，保守が出来るようになる。

謝辞：本研究に際し，ご援助頂いた中谷電子計測技術振興財団に深く感謝いたします。

参考文献

[1] C. Tomasi, and T. Kanade, "The Factorization Method for the Recovery of Shape and Motion from Image Streams," *Proceedings : Image Understanding Workshop,* San Diego, pp. 459−472, January 1992.

[2] C. J. Poelman, and T. Kanade, "A Paraperspective Factorization Method for Shape and Motion Recovery," *Technacal Report,* CMU-CS-92-208, October 1992.

[3] 出口，カメラキャリブレーション手法の最近の動向，情報処理学会コンピュータビジョン研究会報告，82-1, pp. 1-8 (1993)

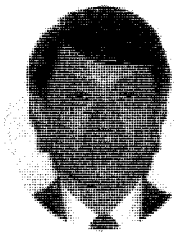
[4] 出口，画像と空間—コンピュータビジョンの幾何学—，昭晃堂 (1991)

[5] K. Deguchi *et al.*, "3-D Shape Reconstruction from Endoscope Image Sequences by The Factorization Method," *Proc. IAPR Workshop on Machine Vision Applications*, pp. 455-459, Dec. 1994.

[6] 笹野，出口，因子分解法による画像時系列からの形状復元法の検討，情報処理学会コンピュータビジョン研究会報告，87-5, pp.33-40 (1994)

[7] 出口，笹野，因子分解法による画像時系列からの形状復元法について，第33回計測自動制御学会学術講演会予稿集，pp.541-542 (1994)

マイクロ波による体内温度の断層撮像技術に関する研究



研究責任者　新潟大学工学部情報工学科　教授　宮　川　道　夫
共同研究者　新潟大学工学部情報工学科　助教授　林　豊　彦

1　はじめに

癌の温熱療法，すなわちハイパーサーミアは，腫瘍組織が正常組織よりも熱に弱いことを利用し，腫瘍組織の温度を一定時間43℃以上に保ことにより治療する方法であり，主として放射線や化学療法との併用で治療が行われている。治療の有効性を増すため　新たな選択加温技術の開発と共に温度分布を少なくとも二次元的に計測できる測温装置が求められている。しかし現状では直接センサーを生体に刺入し　数点の温度を計測するほかなく，感染や癌転移のリスクに加え，被験者に与える苦痛も大きい。このため体内温度分布を無侵襲計測する技術の開発が切望されている。

このような要請に応え，現在，生体内の温度分布計測法として超音波断層撮像法[1]やX線CT[2]，NMR[3]，マイクロ波イメージング技術[4-6]等を利用した無侵襲測温法が研究されている。マイクロ波を用いたCTは生体組織の誘電特性，すなわち比誘電率ε，および導電率σの2次元分布を計測する装置と言えるが，これらの電気特性には温度依存性があるため，2時点間の画像差分を求めることにより生体断面の温度変化量を画像計測できる。血液の電気特性の温度係数は筋肉など所謂高含水組織の温度係数とほとんど変わらない[7]ので，血流変化の影響を受けにくい特徴があり，この意味でX線CTやMRIなどよりも生体温度計測には適しており，さらに超音波断層撮像法のように測定部位が限定されない利点もある。

マイクロ波を用いた生体の断層撮像法としてマイクロ波の直線伝搬を仮定したマイクロ波CTや，再構成にBorn近似を仮定したディフラクショントモグラフィも研究されているが，マイクロ波の波動としての振る舞いを無視した計測手法で生体内のイメージングが不可能なことは明白であり，生体内でBorn近似の成立する箇所があると考えることも現実とは遊離していると言わざるを得ない。

そこで，我々はチャープレーダの技術を応用することで送受信アンテナ間の直線パスを伝搬した信号成分だけを取り出し，X線CTと同様，簡単な画像再構成アルゴリズムを適用してCT画像が取得できるチャープレーダ方式マイクロ波CT[8,9]を開発した。開発したチャープレーダ方式マイクロ波CTのプロトタイプでは，生体と電気的に等価なファントムを対象として空間分解能約1cm，温度差計測能力が少なくとも1℃はあることを確認している。しかし，この実験装置では一対の送受信アンテナを機械的に並進・回転走査して計測を行うため，1枚のCT画像を再構成するのに必要な128×50点の計測に約100分という長い測定時間を必要とする。モデル実験でも100分の間，微小温度差を保ち続けることは難しく，正確な温度分解能の評価ができない主因となっている。さらに実際の生体撮像を考えれば，測定時間を大幅に短縮する必要性があるのは明白である。

本研究では温度分解能の評価と生体計測の実現を目的に，従来のチャープレーダ方式マイクロ波CTに変調散乱法の技術を応用した高速撮像法の実現可能性を検討した。具体的にはチャープ信号と変調散乱法を併用したマイクロ波CTによる高速撮像可能性の理論的検討および当該システム実現に際し問題となるアンテナ特性の検討，さらに変調散乱法による撮像可能性の実験的確認を行った。

2．変調散乱法を用いた高速計測法

2．1　変調散乱法の測定原理

図2．1に変調散乱法の技術を応用した高速マイクロ波CTの測定原理図を示す。掃引発振器により生成するチャープ信号$S_c(t)$を次式のように表す。

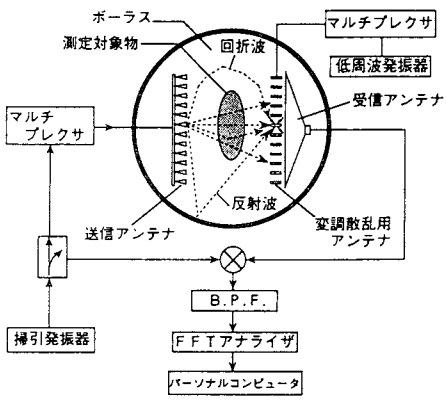


図2.1　高速撮像システム原理図

$$_{c}(t)=A_c\sin(\omega_1 t+\frac{k_s t^2}{2}) \qquad (2-1)$$

ただし，A_c　；チャープパルス信号の振幅［V］
ω_1　；掃引開始角周波数［rad/sec］
ω_2　；掃引停止角周波数［rad/sec］
$k_s=(\omega_2-\omega_1)/T_s$
T_s　；掃引時間［sec］

$S_c(t)$はミキサの局部発振器端子に基準信号として供給されると同時に，送信アンテナから測定対象物に照射される。次に変調散乱用のダイポールアンテナに給電される変調用信号$S_L(t)$を次式のように表す。

$$\mathbf{S_L(t)=A_m\sin(\omega_m t)}\begin{pmatrix}A_m：振幅［V］\\ \omega_m：角周波数［rad/sec］\end{pmatrix} \qquad (2-2)$$

照射波は様々な経路を辿り受信アンテナに到達するので，受信信号には励振されたダイポールアンテナの位置を通らず直接ホーンアンテナに受信される成分と，様々な非直線経路を経てダイポールアンテナに到達し，変調され，受信される成分がある。経路P_jを通る事により，基準信号$S_c(t)$より時間T_jだけ遅れ，振幅がα_j倍され微小ダイポールで変調を受けずに受信された信号成分$S_{nj}(t)$は，

$$\mathbf{S_n(t)=\alpha_j A_c\sin\{\omega_1(t-T_j)+\frac{k_s}{2}(t-T_j)^2\}} \qquad (2-3)$$

と書ける。また，P_jとは別の経路P_iを通りダイポールアンテナで変調された信号$S_{mi}(t)$は，ダイポールアンテナに到達するまでの時間をτ_1，さらに変調されてからミキサに入力されるまでの時間をτ_1'，変調散乱における利得効率をγとすると，次式のようになる。

$$\mathbf{S_{mi}(t)=\gamma\alpha_1 A_c A_m\sin\{\omega_1(t-T_j)+\frac{k_s}{2}(t-T_i)^2\}\sin\{\omega_m(t-\tau_1')\}} \qquad (2-4)$$

ただし，$T_i=\tau_1+\tau_1'$

変調を受けない信号成分$S_{nj}(t)$と変調された信号成分$S_{mi}(t)$を含む受信々号と基準信号$S_c(t)$との積をミキサにより取り出すものとし，それぞれを$M_{nj}(t)$，$M_{mi}(t)$で表せば，両者は以下の式で示与えられる。

$$M_{nj}(t)=\frac{\alpha_j\beta A_c^2}{2}[\cos(k_s T_j t+\omega_1 T_j-\frac{k_s T_j^2}{2})-\cos\{(2\omega_1-k_s T_j)t+k_s t^2+\frac{k_s T_j^2}{2}-\omega_1 T_j\}] \qquad (2-5)$$

$$\begin{aligned}M_{mi}(t)=\frac{\alpha_i\beta\gamma A_m A_c^2}{4}[&\sin\{(k_s T_i+\omega_m)t+\omega_1 T_i-\omega_m\tau_1'-\frac{k_s T_i^2}{2}\}\\&-\sin\{(k_s T_i-\omega_m)t+\omega_1 T_i+\omega_m\tau_1'-\frac{k_s T_i^2}{2}\}\\&-\sin\{(2\omega_1-k_s T_1+\omega_m)t+k_s t_2-\omega_1 T_2'-\omega_m\tau_1'+\frac{k_s}{2}T_i^2\}\\&+\sin\{(2\omega_1-k_s T_1-\omega_m)t+k_s t^2-\omega_1 T_j+\omega_m\tau_1'+\frac{k_s}{2}T_i^2\}]\end{aligned} \qquad (2-6)$$

ここにβはミキサの変換効率などを含めたシステムのゲインファクタである。$M_{nj}(t)$，$M_{mi}(t)$の高周波成分は低域通過フィルタにより除去される。この信号を$F_{nj}(t)$，$F_{mi}(t)$と書けば，

$$F_{nj}(t)=\frac{\alpha_j\beta A_c^2}{2}\cos(k_s T_j t+\omega_1 T_j-\frac{k_s T_j^2}{2}) \qquad (2-7)$$

$$\begin{aligned}F_{mi}(t)=\frac{\alpha_i\beta\gamma A_m A_c}{4}[&\sin\{(\omega_m+k_s T_i)t+\omega_1 T_i-\omega_m\tau_1'-\frac{k_s T_i^2}{2}\}\\&+\sin\{(\omega_m-k_s T_i)t-\omega_1 T_i-\omega_m\tau_1'+\frac{k_s T_i^2}{2}\}]\end{aligned} \qquad (2-8)$$

となる。上記の式から分かるように，$F_{nj}(t)$の角周波数は$K_s T_j$であり，$F_{mi}(t)$は角周波数$\omega_m+K_s T_i$，$\omega_m-K_s T_i$の二つの周波数成分を持つ。ここで，$\omega_m>>K_s T_i$となるように変調用信号$S_L(t)$の角周波数ω_mを決めれば，高域通過フィルタにより$F_{nj}(t)$を除去し，$F_{mi}(t)$だけを取り出す事ができる。従って，直線経路に対応する適正な周波数を選択，送信アンテナからその対向位置にあるダイポールアンテナに向かって直進，変調された信号成分のみを選択的に測定する事ができる。

実際の測定系では受信アンテナの利得パターンに応じ，$F_{mi}(t)$を空間的，時間的に積分した信号$F_m(t)$が計測される。均一な電気特性を持つ媒質中では，対向する送信アンテナと変調散乱用ダイポールアンテナ間の直線経路を伝搬してきた信号成分がピーク周波数になる。このピーク周波数をf_{11}，f_{12}とすると，$F_m(t)$をFFTアナライザでスペクトル解析し，周波数f_{11}またはf_{12}の信号の振幅を測定することにより直線経路を伝搬した信号成分の減衰や位相遅れを計測できる。従って，原理的には空間的に分布配置した要素アンテナを順次電子的に切り替えることにより，極めて高速に投影データを取得することが可能になる。

2-2　受信アンテナ特性の補正

変調散乱法を用いた高速マイクロ波CTでは測定原理上受信アンテナは開口面上で一様な利得特性を有することが求められる。しかし，現実的にはマイクロ波CTの様に送受信アンテナ間の距離が短く，減衰の大きいボーラス中で一様な利得特性を実現することは難しい。そこで，受信アンテナの利得特性を補正して減衰量の分布，つまり投影データを取得する手法を検討した。図2．2に実験装置を示す。実験では利得補正の容易さから，利得パターンが単調なホーンアンテナを用いた。なおアンテナのアレイ化は行わず一対の送信アンテナ，変調散乱用アンテナを使用し，これらを間隔2㎜で150㎜並進走査して減衰量分布の測定を行った。送信および変調散乱用アンテナ間の間隔は200㎜，変調散乱用アンテナは受信アンテナ開口面から50㎜離して配置した。チャープ信号は周波数が1.9～2.5GHz，掃引時間が200msで出力は2W，ボーラスには37℃の純水を用いた。

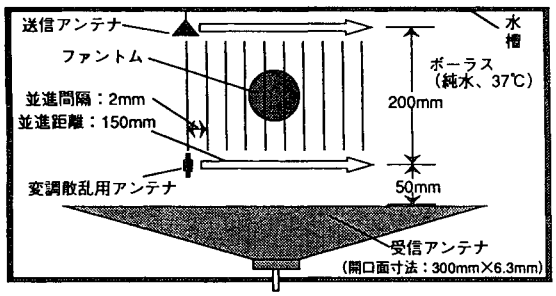


図2.2　投影データ測定方法

2-3　変調散乱法を採用した撮像システム

分布計測に変調散乱法を採用したチャープレーダ方式マイクロ波ＣＴにおける撮像可能を確認するため，実際に撮像実験を行った。実験装置を図2．3に示す。原理実験であるためアンテナのアレイ化は行わず，一組の送信アンテナと変調散乱用アンテナ対を用い，2.2㎜間隔で282㎜並進走査して減衰量分布を測定，これを50方向について繰り返し全投影データを得た。送信アンテナと変調散乱用アンテナの間隔は282㎜，変調散乱用アンテナは受信アンテナ開口面から50㎜の位置に配置した。また，受信アンテナには開口寸法340㎜×25㎜のホーンアンテナを用いており，測定には前述のように周波数1～2GHz，掃引時間200ms，出力2Wのチャープ信号を用いた。

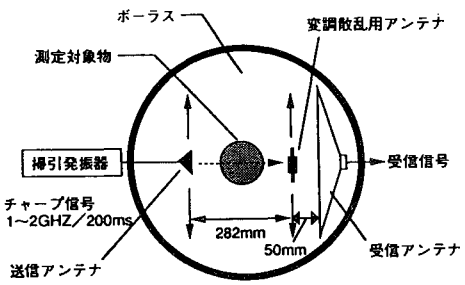


図2.3　原理実験用撮像装置

3．実験結果

3-1　利得補正により得られた減衰量分布

実験結果を図3．1，図3．2に示す。図3．1は厚さ0.5㎜，直径40㎜のプラスティック製円筒型容器に37℃の0.3%食塩水を満たしたファントム1本の減衰量分布である。図3．1(a)は補正前の測定データであり，受信アンテナの不均一な利得特性のため，ファントムの存在と形状が正しく反映されていない。これに対し，受信アンテナの利得パターンで利得補正した図3．1(b)の結果では妥当な分布形が再現されている。図3．2は，図3．1と同様なファントム2本を10㎜間隔で配置した場合の減衰量分布である。図3．2(a)は補正前の，図3．2(b)は補正後の分布，つまり投影データであるが，ファントム2本が存在する場合でも，単純な利得補正によりより妥当な投影データの得られているのが分かる。以上の結果から，撮像対象の電気定数分布が単純である場合，受信アンテナ開口面上における利得パターンにより計測された減衰分布を補正することにより，チャープ信号を用いたマイクロ波ＣＴにおいても，ほぼ妥当な投影データ取得が可能となるとの結論が得られる。

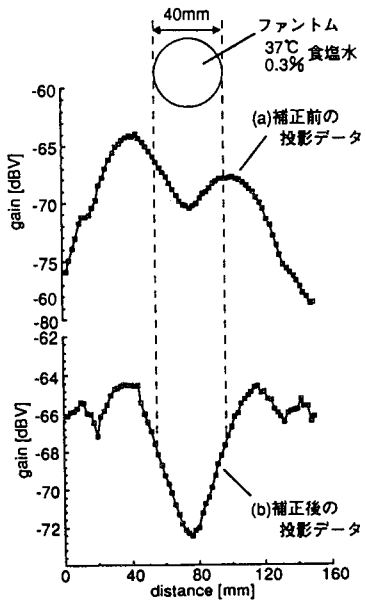


図3.1・投影データ（ファントム1本）

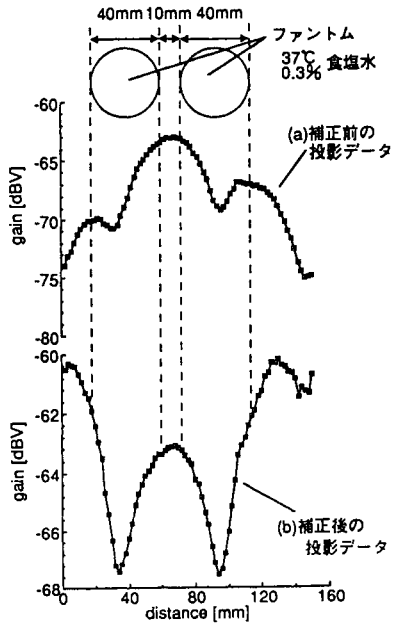
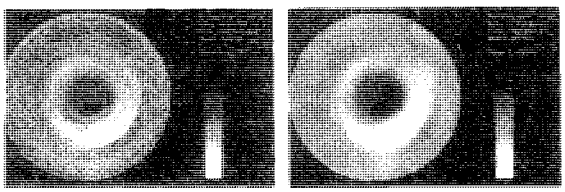


図3.2　投影データ（ファントム2本）

3-2　撮像実験結果

図2.3の実験装置で変調散乱法により得られたCT画像を図3．3，図3．4に示す。図3．3(a)は直径6㎝のプラスティック製円筒に32℃，0.5%食塩水を満たしたファントム1本の断層撮像結果である。ボーラスには32℃の純水を用いている。計測信号が非常に微弱でSN比も悪いため，画像の粗さが目立つが，ファントム形状を確認することができる。図3．3(b)は減衰量分布を投影

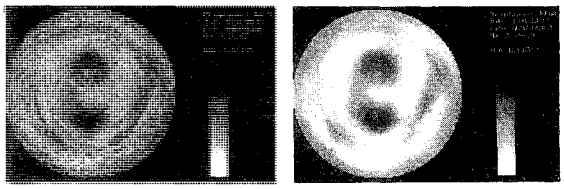


(a)　測定データからの再構成画像　　(b)　平滑化した投影データからの再構成画像

図3.3　断層撮像結果（ファントム1本）

データの段階で平滑化し，それを基に再構成したマイクロ波CT画像である。同図(a)に比べ，ファントム形状がより明確化されている。測定時のSN比改善により画質改善が可能であるとの推論が成り立つ。

図3．4(a)は上述した直径6㎝の円筒容器に32℃の純水を満たしたファントム2本を2㎝の間隔で平行配置し，画像計測した結果を示す。ボーラスには32℃，濃度0.15%の食塩水を用いた。一方，図3．4(b)は平滑化した投影データから再構成されたCT画像である。SN比が悪い



(a)　測定データからの再構成画像　　(b)　平滑化した投影データからの再構成画像

図3.4　断層撮像結果（ファントム2本）

ため必ずしも満足のいく画質とは言えないが，ファントムの形状は明確に確認できる。

以上，一連の結果より，チャープレーダ方式マイクロ波CTにおいても，受信アンテナの利得補正など工夫を重ねることにより変調散乱法によるCT撮像は可能であり，今後計測信号レベルの向上を図り，SN比を改善し，さらにアンテナのアレイ化と電子走査を取り入れれば，CT撮像の高速化が実現できるとの結論が得られた。なお，測定点数が従来のままでよい，あるいは従来と同じ投影データ量が必要であるとすると，測定時間は約4分強と試算される。

4．まとめ

温度分解能の正確な実測評価と生体計測実現に不可欠な高速撮像を実現する目的で，チャープレーダ方式マイクロ波CTに変調散乱法の技術を組み合わせた高速マイクロ波CTの実現可能性を理論的，実験的に検討した。受信アンテナの開口面上における利得特性が見かけ上一様になるように補正することで，少なくとも電気定数分布が比較的単純な測定対象では妥当なCT画像の得られることが実証された。SN比の改善や相互結合の影響を考慮したアンテナ・アレイの実現など実用化のために解決すべき問題点も残されてはいるが，今後，アンテナの改良等により，これらの問題点を解決し，高速マイクロ波CTにより生体内温度分布の無侵襲計測を目指し研究を進める予定である。

［謝辞］本研究遂行をご支援戴いた，（財）中谷電子計測技術振興財団に深く感謝申し上げる次第です。

5．参考文献

(1)　上野・福喜多・屋野・宮川・金井・柄川：「超音波の非線形現象を用いた無侵襲測温装置」，ハイパサーミア学誌，6，402－410（平2）
(2)　丸目・佐野・斉藤・及川：「X線CTによる測温の可能性」，Med Imaging Tech.，7，440－446(1989)
(3)　黒田・堤・斉藤：「複数のNMRパラメータを同時利用した体内温度分布無侵襲計測の基礎的検討」，信学論A，J73－A，1431（平2）

(4) J. Ch. Bolomey, L. Jofre & G. Peronnet : "On the possible use of microwave-active imaging for remote thermal sensing", IEEE Trans. Microwave Theory & Tech., MTT-31, 777－781 (1983)
(5) 宮川・山浦：「マイクロ波によるサーモＣＴ」, Biomedical Thermography, 6, 149－155 (1987)
(6) M. Miyakawa : "Tomographic measurement of temperature change in phantoms of the human body by chirp radar-type microwave computed tomography", Med. & Biol. Eng. & Comp., 31, 4 S, 31－36 (1993)
(7) 宮川道夫：「ハイパーサーミアにおける組織誘電特性の温度依存性に関する考察」, 日本ハイパーサーミア学誌, 4, 4, 307－315 (1988-12)。
(8) 宮川道夫：「チャープ信号を利用した生体計測用マイクロ波ＣＴの試み」, 電子情報通信学会論文誌 D-II, J75-D-II, 8, 1447-1454 (1992-8)。
(9) 宮川・渡辺・林：「チャープレーダ方式マイクロ波ＣＴの改良と温度差イメージング」, 電気学会論文誌 C, 112, 8, 493-499 (1992-8)。

【参考】本助成研究による発表論文リスト

(1) 宮川・佐藤：「チャープパルスマイクロ波を用いた体内温度の断層撮像－電子走査による高速撮像法の検討－」第32回日本エム・イー学会春季大会 (1993-5)。
(2) 佐藤・宮川：「温度変化量の断層撮像を目的としたマイクロ波ＣＴ－生体計測を目指した高速撮像法の検討－」, 第７回日本エム・イー学会秋季大会 (1993-10)。
(3) 佐藤・宮川：「電子走査による高速マイクロ波ＣＴの検討」, 第33回日本エム・イー学会春季大会 (1994-5)。
(4) 佐藤・宮川：「マイクロ波ＣＴによる無侵襲温度イメージングの高速化」, 第８回日本エム・イー学会秋期大会 (1994-10)。
(5) M. Miyakawa and T. Hayashi : "Non-invasive thermometry using a chirp pulse microwave—— Tomographic measurement of the temperature change in saline solution phantoms of the human body", Proc. 24th European Microwave Conf., 1, 613-618 (1994)
(6) M. Miyakawa : "Chirp radar-type microwave computed tomography as a technique for non-invasive thermometry", Biomed. Thermology, 13, 4 (in press), (1994)

血栓形成における血管内皮細胞の制御機構の解明
—ずり応力負荷装置を用いた流体力学的アプローチ—

研究責任者：慶応義塾大学医学部中央臨床検査部　教授　渡　辺　清　明
共同研究者：慶応義塾大学医学部中央臨床検査部　助手　川　合　陽　子
慶応義塾大学医学部内科学教室　教授　池　田　康　夫

【緒言】

血管内皮細胞は生体のあらゆる場所に分布し，血管内腔と外界のバリアとして通常は抗血栓性を保つと共に，生体のあらゆる変化に積極的に対応し，凝固線溶機構の制御，炎症への対処，血流変化への対応などを活発に行っている。とくに内皮細胞は通常は抗血栓性を維持しているが種々のアゴニストの刺激により血栓性に傾き，血栓形成機構の中心的役割を演じている。内皮細胞が抗血栓性を維持するための機能として代表的なものは以下が挙げられる。(1)プロスタサイクリン（PGI_2）を合成放出し血小板機能を抑制する。(2)トロンボモジュリン（TM），ヘパリン様物質，組織因子経路インヒビター（TFPI）を合成発現し凝固活性を制御する。(3)組織プラスミノゲンアクチベーター（t-PA）を産生放出し，プラスミノゲンをプラスミンに転換し線溶活性を高める。一方血栓形成に関与している機能としては以下のことが知られている。(4)フォン・ウイルブランド因子（vWF），フィブロネクチン，コラーゲン，トロンボスポンジンなどの接着因子を産生し血小板凝集に関与する。(5)組織因子（TF）を生成し凝固活性を亢進する。(6)プラスミノゲンアクチベーター・インヒビター（PAI）を放出し線溶活性を阻止する[1]。

内皮細胞に作用しperturbationを引き起こす物質としては様々あり，トロンビン・ヒスタミン・フォルボルエステルや種々の増殖因子（b-FGF，TGF-βなど）が知られているが，炎症性変化において中心的役割を演ずるエンドトキシン（LPS），インターロイキン-1（IL-1），腫瘍壊死因子（TNF）などのサイトカインはとくに重要である[1]（図1）。

近年血流が内皮細胞に及ぼす影響が注目され，多くの研究がなされている[2)~6)]。生体内を網羅する血管を流れ

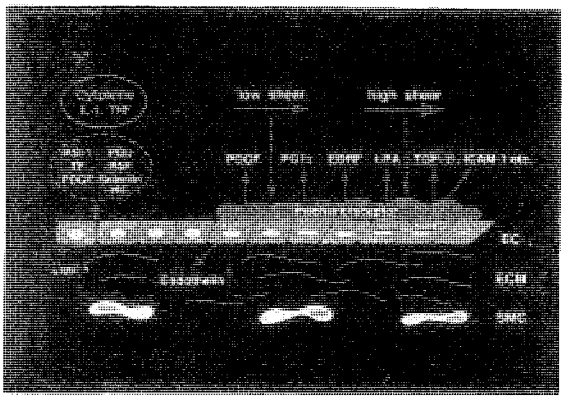
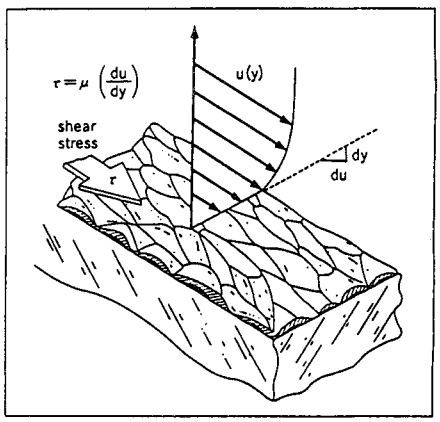
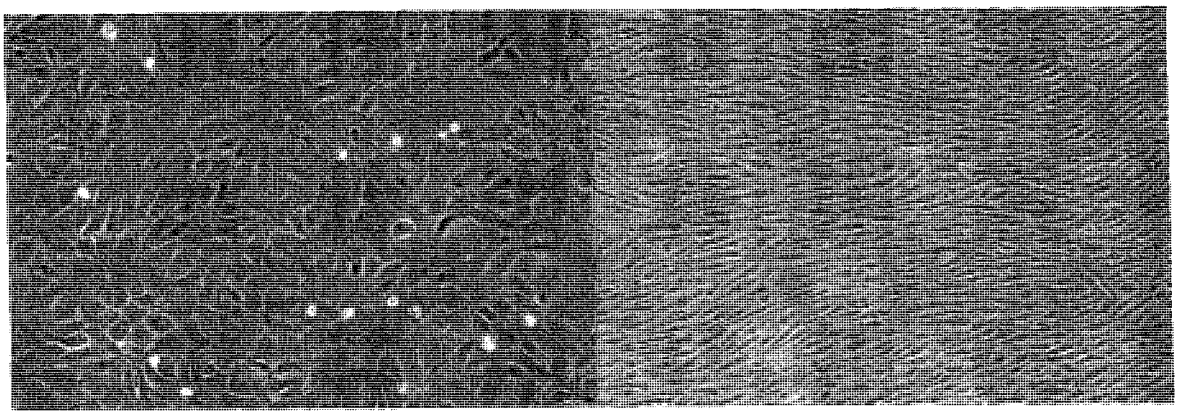


図1：流動状態やサイトカインによって変化を受ける内皮細胞の模式図



血管内皮細胞にかかるずり応力の概念
du/dy：ずり速度（sec^{-1}），μ：粘度（dyne·sec·cm^{-2}），τ：ずり応力（dyne cm^{-2}）

図2：ずり応力（shear stress）の定義



A；静止時の内皮細胞はcobble-stone状の形態を呈している。

B；24dynes/cm²のずり応力を24時間負荷した後の内皮細胞は，流れの方向に沿って涙滴状に形態を変化させる。

図3（写真）：ずり応力が負荷された内皮細胞の形態変化

る血液は血管の太さに応じて種々の血流速度をもっている。血管壁細胞に加わる物理的力である血行力学的因子には，血圧による法線応力（p）と血流により生ずるずり応力（SS：shear stress）とがある。このずり応力は，直接血流に接する内皮細胞の表面に加わる力で，血流速度（u）と流れからの距離（y）で規定される速度勾配（du/dy）と血液の粘性（μ）の両者によって生ずる血行力学因子である（図2）。通常大動脈では10～20dynes/cm²，細小動脈では20dynes/cm²，静脈では1.5～6 dynes/cm²のずり応力が内皮細胞に負荷されていると考えられている[6]。かかるずり応力は内皮細胞の形態に影響を与え，ずり応力を負荷された内皮細胞は，血流の方向に紡錘状に配向変化すると共にストレスファイバーの形成も起こることが明らかになった（図3：写真）。ずり応力は内皮細胞の機能にも影響を与え，透過性，ピノサイトーシス，リポプロテインの取り込みの亢進の他[2)~6)，9)]，血管のトーヌスの調節にも重要な働きをしており，平滑筋を弛緩させ血管を拡張する血管内皮由来血管拡張物質（EDRF，NO）やPGI_2[7)，8)]を，また血管収縮を起こすエンドゼリン（ET-1）などの産生や放出を調節している。成長増殖因子である血小板由来成長因子（PDGF），トランスフォーミング成長因子（TGF-β1）などの産生も血流の影響を受け，動脈硬化の進展に関与していると考えられている。また炎症や動脈硬化とも関連する白血球の接着に必要な因子であるICAM-1やVCAM-1の発現も血流により制御されており，ずり応力により前者は増加し後者は減少する。さらに凝固線溶系に与える影響としてはt-PAの産生に影響を与え，動脈レベルの高ずり応力負荷では，t-PAの放出は増加し，mRNAレベルで制御されていることが判明した[10)11)]。一方静脈レベルの低ずり応力ではt-PAの放出は増加せず，抑制物質のPAI-1はずり応力の影響を受けないという。また内皮細胞膜上で抗凝固作用の働きをしているTMはずり応力負荷によりその発現がmRNAレベルで減少することも明らかになった[12)]。内皮細胞にはこのようにずり応力を感知するメカノレセプターがあると推定され，その細胞内伝達機構は不明であるが，一部の遺伝子にはそのプロモーター領域にずり応力に反応するコードンがあることが1993年N.Resnickらにより報告された[13)]。その領域は「shear stress responsive element：SSRE」と呼ばれ，血流によりその発現が変化するt-PA，PDGF，TGF-β，ICAM-1などの遺伝子にも存在し，'GAGACC'がコアの配列と考えられている。（図1）

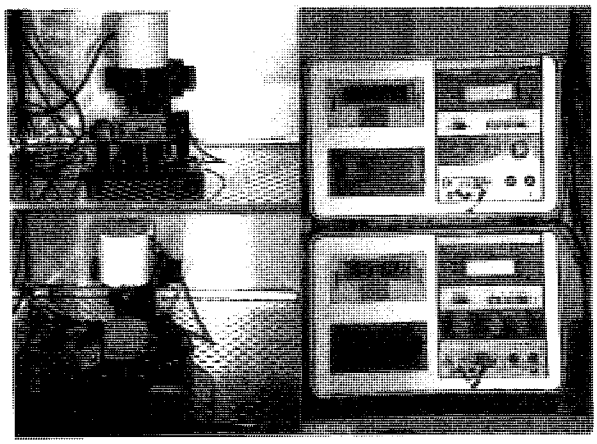
工学的手法により流動状態下の血管内皮細胞の変化をみる系として二種類のずり応力負荷装置が開発されている。回転粘度計の原理を応用したずり応力負荷装置と一定方向に流れをつくるフローの装置である。

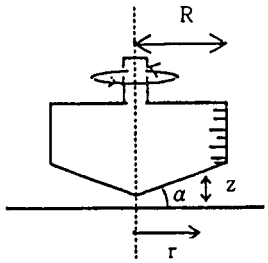
今回我々は，コーンプレート型回転粘度計原理を応用したずり応力負荷装置を用いて，*in vitro*においてヒト血管内皮細胞にずり応力を負荷し，t-PA，PAI-1，vWF，PGI_2の動態を観察すると共に，炎症性サイトカインであるIL-1，TNF刺激を加えたときの変化も検討し興味ある知見を得たので報告する。

Ⅰ．方法および試料

A．ずり応力負荷装置

ずり応力負荷装置は，ずり応力惹起性血小板凝集（shear-induced platelet aggregation）を測定するために開発されたコーンプレート型回転粘度計原理を用いた装置を37℃，CO_2インキュベーター内で作動できるように改良した。[15)16)]（図4：A-写真，B-模式図）測定装置はコーンプレート型流動セル部，光源部，光測定部から





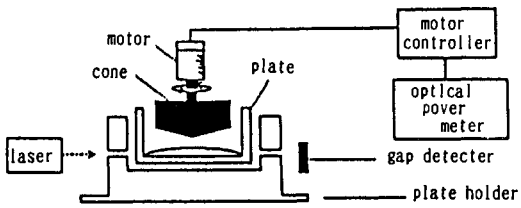


図4：回転粘度計原理のコーンプレート型ずり応力負荷装置(CO_2インキュベーター内に設置)。 A：写真，B：模式図

構成される。(1)コーンプレート型流動セル部：コーンの材質は表面を研磨したポリメチルメタクリレートを使用した。コーン半径は内皮細胞が培養可能な35mm培養用ペトリデイッシュを利用できるように1.6cmとした。コーン角度は層流状態を維持できることを考慮し，1度と定めた。コーンの回転はエンコーダが付属したコアレスモータ（コバル電子，LS26RE-001）によって0～2000 rpmまで制御可能である。すなわち最高12000sec^{-1}のずり速度を負荷することが出来る（血液粘度を1cpとすると，120dynes/cm^{2}のずり応力に相当)。コーンとプレートの隙間は，モータ固定プレートに接合された高さ調節ステージによって調節される。コーンとプレートの隙間は測定時40μmに設置する。セル室の底部にはコーンとプレートの隙間の蛍光を測定するためFC型コネクタが付属したコア径1mmの紫外線用光ファイバー（三菱電線工業，ST-U1000H-SY)が設置されている。濁度測定用の入射光を照射するためであり，入射光用の光ファイバーの延長線上には透過光を検出するための光ファイバーを設置して濁度の変化を測定出来るように設定した。内部の素材は防錆のため出来る限りステンレス製とした。(2)光源部：光源部は濁度変化の測定の為の入射光源He-Neガスレーザを設置した。(3)光測定部：透過光測定部は光パワーメーターを設置した。

本装置をCO_2インキュベーター内に設置し，プレート部に35mmペトリデイッシュを挿入し，外側に設置した測定部で負荷するずり応力の強さを調節し，0，6，12，18，24dynes/cm^{2}のshear stressを負荷した。

B. 内皮細胞培養

ヒト血管内皮細胞の培養はJaffeらの変法に準じ[14]，臍帯静脈をコラゲナーゼ（新田ゼラチン，東京）処理して細胞を剥離し，ゼラチンを塗布した培養フラスコに，10%非働化牛胎児血清（Seromex, Vilshofen, Gemany)，30μg/mlのECGS（Collaborative Res. Inc., MA, USA)，6U/mlのヘパリン（清水製薬，静岡）を含んだM199溶液（Gibco Laboratories, NY, USA）を用いて37℃のCO_2インキュベーター内で培養した。トリプシン／EDTA（Gibco Laboratories, NY, USA）にて剥離した細胞を，300μg/mlのコラーゲンtypeIV（岩城硝子，千葉）をあらかじめ塗布した35mmペトリデイッシュ（岩城硝子，千葉）に培養し，confluentになった細胞を24時間ずり応力負荷装置に設置し，本実験に用いた。実験により100U/mlのIL-1β，TNF-α（Genzyme Inc., NY, USA）を添加した。

C. 培養上清中の蛋白濃度の測定

1. t-PAおよびPAI-1抗原量の測定

total t-PAはImulyse™tPAキット，total PAI-1はTintElize PAI-1キット（いずれもBiopool AB, Sweden）を用いて二抗体法のELISAにて測定した。t-PA/PAI複合体とactive PAIはTDC-88キット（テイジン，山口）を用いてサンドウィッチELISA法にて測定した。active PAI-1は試験管内で新たにt-PAを加えてフリーなactive PAIと結合させて生成したt-PA/PAI複合体量を測定し，t-PA添加前のt-PA/PAI-1複合体量を差し引くことで求めた。

2. vWF抗原量

vWF抗原量はアセラクロムvWFキット（Boehringer Mannheim, Mannheim, Germany）を用いてEIA法で測定した。

3. 6-keto-prostaglandin（PG）$F_{1\alpha}$の測定

PGI_2は不安定であるため代謝産物である6-keto $PGF_{1\alpha}$をEIAシステム（Amersham, Buckinghamshire,

England）で測定した。

4．統計学的処理

統計学的有意差の検定は，5回の実験結果を，マッキントッシュのソフトウェア'StatView II'を用いてANOVAにて解析した。危険率0.05以下（$p<0.05$）を有意とし，相乗作用の検定は，二元配置分散分析を用いて行った。

II結果

A．培養上清中におけるt-PA放出量（Fig.3-A）とPAI-1放出量（Fig.3-B）

静止時における培養上清中のt-PA量は8.9±4.2ng/mlであり，サイトカイン刺激後により有意な変化はなく，IL-1βと孵置後は5.1±2.3ng/ml，TNF-αと孵置後は8.8±4.4ng/mlの放出量であった。ずり応力を6，12，18，24dynes/cm^{2}と徐々に負荷するとt-PAの放出量はずり応力依存性に増加し，24dynes/cm^{2}では26.1±6.3ng/mlまで有意に増加した。一方静止時には影響を与えなかったサイトカインはずり応力依存性にt-PA放出を増加させる作用を獲得し，24dynes/cm^{2}におけるt-PAの放出量はIL-1β刺激では53.9±17.1ng/ml，TNF-α刺激では69.6±15.6ng/mlと未添加時の2.1～2.6倍に増加した。すなわち，ずり応力が加わると，サイトカインとずり応力の相乗効果が発生し，統計学的に有意であった。

静止時のtotal PAI-1放出量は661.0±207.0ng/mlであったが，サイトカイン刺激で著明に増加し，IL-1β刺激では1897.0±371.3ng/ml，TNF-α刺激では2790.3±455.4ng/mlと有意に放出が増加した。ずり応力負荷によりサイトカイン未添加・添加共にPAI-1放出量は減少傾向にあったが，統計学的には有意ではなかった。

さらに，t-PAの放出の結果生成されるt-PA/PAI-1複合体とactive PAI-1の動態をIL-1βの存在下，非存在下で観察した（Fig.4-A，Fig.4-B）。t-PA/PAI-1複合体およびactive PAI-1はそれぞれt-PAおよびtotal PAI-1と同様な動態を示した。静止時未添加上清中のt-PA/PAI-1複合体の濃度は12.7±8.2ng/mlであり，IL-1β添加では10.5±8.2ng/mlで変化しなかった。ずり応力負荷により複合体は有意に増加し，24dynes/cm^{2}ではそれぞれ未刺激上清中で48.3±9.5ng/ml，IL-1β刺激では149.0±33.6ng/mlであった。一方，active PAI-1の動態は，total PAI-1と類似していたが，ずり応力依存性にその放出量は有意に減少した。すなわち，未刺激上清中の放出量は17.4±8.4ng/mlであったが，IL-1β刺激では135.2±27.0ng/mlと有意に増加した。24dynes/cm^{2}のずり応力負荷ではその放出量は顕著に減少し，未刺激上清中で1.8±2.6ng/ml，IL-1β刺激では59.7±11.1ng/mlであった。

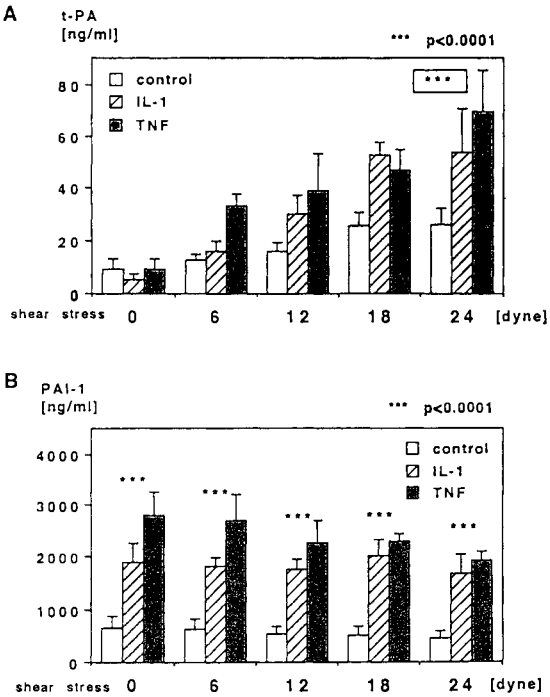


図5：サイトカイン刺激内皮細胞より培養上清中に放出されるt-PA（A）とPAI-1（B）抗原量に及ぼすずり応力負荷の影響　培養上清中のt-PAとPAI-1抗原量をEIA法にて測定した（n=5）□；未刺激細胞　▨；IL-1β刺激細胞　▩；TNFα刺激細胞　[* * *]；ずり応力負荷とサイトカイン刺激の相乗効果が統計的に有意であった。　* * *；ずり応力の負荷に関係なくサイトカイン刺激による培養上清中のPAI-1放出量の増加が各々の対照に比べ統計学的に有意であった。

B．vWF抗原の放出量（Fig.5-A）

静止時未刺激上清中のvWF放出量は93.7±11.6ng/mlであり，サイトカイン刺激で若干増加傾向にあるが，IL-1β刺激では103.0±18.8ng/ml，TNF-α刺激では91.9±26.6ng/mlと統計学的有意差は認められなった。ずり応力の影響は，本実験に用いた24dynes/cm^{2}までの負荷では認められなかった。サイトカイン存在下におけるずり応力負荷で，vWFの放出量は増加傾向を呈したが，有意差は認められなかった。

C．PGI_2の放出量（Fig.5-B）

PGI_2の放出を調べるために，代謝産物である6-keto-$PGF_{1\alpha}$を測定した。静止時未添加の上清中では286.5±318pg/mlであったが，サイトカイン刺激により著増し，IL-1β刺激では16960.0±11813.5pg/mlであり，TNF-α刺激では2448.0±1113.5pg/mlの放出量であった。またずり応力負荷によってもその放出量は有意に増加し，24dynes/cm^{2}では，未刺激上清中で960.0±487.7pg/ml，IL

ンの相乗作用効果の傾向が認められた。
-1β刺激では18653.3±10276.6pg/ml，TNF-α刺激では7466.7±4877.7pg/mlであった。ずり応力とサイトカインの相乗作用効果の傾向が認められた。

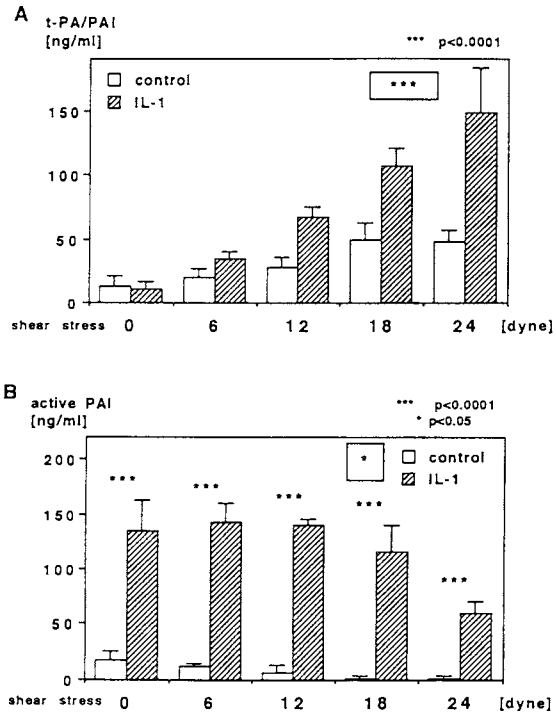


図6：サイトカイン刺激内皮細胞より培養上清中に放出されるt-PA/PAI複合体（A）と活性化PAI-1（B）抗原量に及ぼすずり応力負荷の影響　培養上清中のt-PAとPAI-1抗原量をサンドイッチEIA法にて測定した（n=5）□；未刺激細胞　▨；IL-1β刺激細胞　[* * *]および[*]；ずり応力負荷とサイトカイン刺激の相乗効果が統計的に有意であった。* * *；ずり応力の負荷に関係なくサイトカイン刺激による培養上清中の活性化PAI-1放出量の増加が各々の対照に比べ統計学的に有意であった。

IV. 考察

流動状態が血管内皮細胞の抗血栓性を維持するために重要であると考えられている。今回我々の検討でもずり応力が培養ヒト血管内皮細胞の凝固線溶動態に影響を与え，抗血栓性を保っていることが判明した。今回用いた24dynes/cm²までのずり応力負荷ではt-PAとt-PA/PAI-1複合体およびプロスタサイクリンは著明に増加し，PAI-1とactive PAI-1は減少傾向を呈した。一方，vWFは変化しなかった。すなわち，ずり応力は線溶系を活性化し，血小板凝集抑制物質の放出を増加させた。さらに

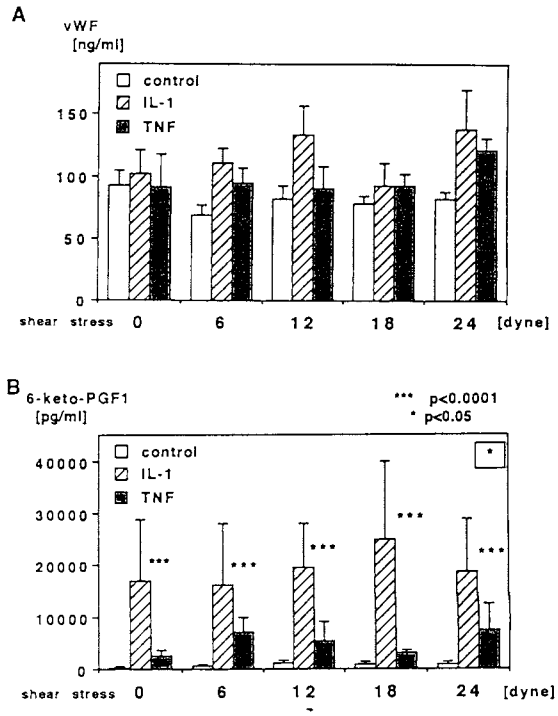


図7：サイトカイン刺激内皮細胞より培養上清中に放出されるvWF（A）とprostacyclin metabolites（6-keto-$PGF_{1\alpha}$）（B）抗原量に及ぼすずり応力負荷の影響　培養上清中のvWFと6-keto-$PGF_{1\alpha}$抗原量をEIA法にて測定した（n=5）□；未刺激細胞　▨；IL-1β刺激細胞　■；TNFα刺激細胞　[* * *]；ずり応力負荷とサイトカイン刺激の相乗効果が統計的に有意であった。* * *；ずり応力の負荷に関係なくサイトカイン刺激による培養上清中の6-keto-$PGF_{1\alpha}$放出量の増加が各々の対照に比べ統計学的に有意であった。

生体内の炎症物質として中心的役割を果たしているサイトカインは，内皮細胞にperturbationを引き起こし血栓性に傾けることが知られているが，本実験でもPAI-1およびactive PAI-1の放出を顕著に増加させ，線溶系を抑制することが示された。興味あることに静止時には影響しなかったサイトカインはずり応力を負荷することでt-PAの放出に相乗的に作用した。またサイトカインにより増加するPAI-1の放出を抑制した。かかる事実は，ずり応力が負荷されるとサイトカインをはじめとする内皮細胞への種々のアゴニストが逆方向の作用をする可能性が示唆された。

t-PAとPAI-1は主に内皮細胞で合成され線溶系を制御し，生体内の抗血栓性を保持する役割を担っている。したがって種々の物質で変化を受けるが[10)11)17)18)]，トロンビンはt-PAとPAI-1の両者を放出させ，ヒスタミンやフォルボルエステルはt-PAを増加させるがPAI-1には影

響しない。一方サイトカインであるエンドトキシン・TGF-β・IL-1・TNF-αはt-PAにあまり作用せずPAI-1の放出を増大させる。Diamondらは静脈レベルの遅い血流では両者は影響を受けないが，動脈レベルの速い血流がもたらすずり応力（15dynes/cm^{2}以上）ではt-PAの放出は増加するがPAI-1の変化は有意差がなかったと報告した[10]。我々の検討でもサイトカインはPAI-1の放出を著明に増加させたが，静止時にはt-PAの放出にほとんど作用しなかった。一方ずり応力の作用はt-PAの放出を著増させ，PAI-1の放出を減少させる傾向が見られた。total PAI-1の変化はDiamondらとほぼ同様であり，active PAI-1の減少が統計学的に有意であった。内皮細胞では，合成されたt-PAとPAI-1は貯蔵されずに即時に放出されるため，その制御はmRNAレベルでおこなわれていると推測される。Diamondらはずり応力を負荷するとt-PAのmRNA量は著明に増加したが，蛋白量は静止時の3倍にしか増加せず，蛋白合成に至る経路での別の制御の存在が示唆されると推測している[11]。我々もt-PAのmRNA量をノーザン・ドットブロテイング法により測定したころ，静止時のt-PAのmRNA量はほとんど同定されず，ずり応力負荷により著明に増加したが，それに比較し蛋白量は3倍の増加であり，Diamondらと同様な結果であった。さらにサイトカインを加えると蛋白量の増加はmRNA量と比例し，未刺激時の約2～3倍に増加した（データ未掲載）。一方，PAI-1の蛋白量とmRNA量の動態はほぼ一致した（データ未掲載）。

vWFは主に内皮細胞と巨核球で産生され，血小板の粘着に不可欠な糖蛋白で止血機構を司る重要な接着因子である[19]。vWFの内皮下や血管内への放出は*in vivo*の実験や臨床データの結果から速い血流で増加していると報告されている[20]今回24dynes/cm^{2}までのずり応力負荷でその放出は変化を受けず，mRNA量も変化しなかった（データ未掲載）。その理由として，100dynes/cm^{2}以上の非常に速い血流状態でvWFの機能が発揮されるという事実と考え合わせると[16]，ずり応力が低かったためによると考えられる。しかし，培養細胞にずり応力を負荷する系では，我々の検討では30dynes/cm^{2}以上，一般に50dynes/cm^{2}以上の負荷は困難であるとされ，今後の課題と思われる。

PGI_2は血小板凝集抑制作用と血管のトーヌス調節因子としての血管拡張作用を有し，内皮細胞における抗血栓性を担う最も重要な因子である。従ってその研究も多く，サイトカイン刺激やずり応力負荷によりその放出が増加することは良く知られている[1)~8)]。特に血流の変化が生じた早期に反応し多量の放出が起こり，定常状態での放出量は少ない。従って拍動性の血流下では定常流と比べその放出量は大きいと報告されている[7]。生体内の比較的大きな血管では絶えず拍動性の血流が生じていると考えられ，血管内の抗血栓性を維持するのに中心的役割を演じていることが示唆される。またサイトカインなどの刺激にもすぐ対応しその放出を増加させると考えられる。我々の実験でもPGI_2はサイトカイン刺激とずり応力のいずれの負荷に対しても反応してその放出を増加させた。

以上，恒常状態では抗血栓性を維持している内皮細胞の凝固線溶動態の制御に関して，生体内のあらゆる刺激に対応してなされている事実が次々に明かにされてきた。とくに血流の存在は重要であり，ショックなどで血圧が低下し血流の停滞する部位が生ずると凝固亢進状態がおきたり，病的狭窄部位があるとその先の広がった血管では乱流が生じ動脈硬化が促進されることなども判明してきた。さらにずり応力で変化する蛋白遺伝子のプロモーター領域に，近年注目されているSSREが存在する事実が考え合わせると，血流がいかに重要であるかが示唆され，興味深い。これらの結果は生体内の凝固線溶系の制御は遺伝子レベルで巧みに行われていることを示すものであるが，その細胞内伝達機構などまだ不明の点も多い。近年，プロトオンコジンであるc-fosやc-junの遺伝子にもSSREが存在し，ずり応力負荷で，これらはmRNAレベルで増加し核内への移動が起こることや，転写因子であるNF$_\kappa$BやAP-1などのDNA結合蛋白の活性化が，ずり応力刺激によりおこることが報告されている[21]。血流を感知する受容体をはじめ，細胞内伝達機構や遺伝子レベルの制御の解明は今後の課題と思われる。

【学会発表】

なお，本研究の要旨の一部は第56回日本血液学会総会シンポジウム「血管内皮細胞からみた血栓・止血」に於て～流動状態下における内皮細胞の凝固線溶動態の検討～として発表した。

【文献】

1．Jaffe EA : The role of blood vessels in hemostasis : Vascular function in hemostasis. Hematology (Williams WJ, et al eds.), New York & London : MacGraw-Hill Inc, 1990. p1322 ～1337.

2．Ando J, Kamiya A :*Review* Blood flow and vascular endothelial cell function. Frontiers Med. Biol. Engng. 5 ： 245～264,1993

3．Nerem RM : Hemodynamics and the vascular endothelium. ASME Journal of Biomechanical Engineering 115 ： 510～514, 1993.

4．Reinhart WH : *Reviews* Shear-dependence of endothelial functions. Experienta 50 ： 87～93, 1994.

5．安藤譲二，是永理佐：血行力学的因子　日本臨床 51：76～82, 1993.

6. 岡野光志, 吉田洋二：内皮細胞の形態と物質の透過性 細胞24：3～9, 1992.
7. Frangos JA et al. : Flow effects on prostacyclin production by cultured human endothelial cells. Science 227 : 1477～1479, 1985.
8. Grabowski EF et al : Prostacyclin production by cultured human endothelial cells exposed to step increases in shear stress. J Lab Clin Med 105 : 36～43, 1985.
9. Friendman MH, Fry DL : Arterial permiability dynamics and vascular disease. Atherosclerosis 104 : 189～194, 1993.
10. Diamond SL et al. : Fluid flow stimulates tissue plasminogen activator secretion by cultured human endothelial cells. Science 243 : 1483～1485, 1989.
11. Diamond SL et al. : Tissue plasminogen activator messenger RNA levels increase in cultured human endothelial cells exposed to laminar shear stress. J. Cell. Physiol. 143 : 364～371, 1990.
12. Malek AM et al. : Endothelial expression of thrombomodulin is reversibly regulated by fluid shear stress. Circulation Research 74 : 852～860, 1994.
13. Resnick N et al. : Platelet-derived growth factor B chain promoter contains a cis-acting fluid shear-stress-responsive element. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90 : 4591～4595, 1993.
14. Kawai Y, et al. : The study on platelet adhesion to in vitro cultured endothelial cells. Acta Haematol. Jap. 52 : 1312～1321, 1989.
15. Fukuyama M, et al. : Continuous measurement of shear-induced platelet aggregation. Thromb. Res. 54 : 253～260, 1989.
16. Ikeda Y, et al. : The role of von Willebrand factor and fibrinogen in platelet aggregation under varying shear stress. J. Clin. Invest. 87 : 1234～1240, 1991.
17. Thalacker FW, Nilsen-Hamilton M : Opposite independent actions of cyclic AMP and transforming growth factor β in the regulation of type 1 plasminogen activator inhibitor expression. Biochem. J. 287 : 855～862, 1992.
18. Kooistra T et al. : Role of protein kinase C and cyclic adenosine monophosphate in the regulation of tissue type plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor-1 and platelet-derived growth factor mRNA levels in human endothelial cells. Arteriosclerosis and Thrombosis 11 : 1042～1052, 1991.
19. Kawai Y, Montgomery RR, : Endothelial cell processing of von Willebrand proteins. Ann. N.Y Acad Sci. 509 : 60～70, 1987.
20. Penny WF, et al. : Correlation of circulating von Willebrand factor levels with cardiovascular hemodynamics. Circulation 83 : 1630～1636, 1991.
21. Lan Q et al. :Stimulation of transcription factors NF_k B and AP1 in endothelial cells subjected to shear stress. BBRC 201 : 950～956, 1994.

光学的多点計測による大脳皮質聴覚領の神経活動の画像化

研究責任者　東京医科歯科大学　難治疾患研究所　聴覚情報　教授　谷口郁雄
共同研究者　東京医科歯科大学　難治疾患研究所　聴覚情報　助教授　堀川順生
東京医科歯科大学　難治疾患研究所　聴覚情報　助手　細川浩
東京医科歯科大学　難治疾患研究所　聴覚情報　技官　那須昌啓

1．まえがき

生きた状態で哺乳動物の脳をフォトダイオードを利用して光学的に計測した最初の報告は，1985年のOrbachら[1]によるラット大脳皮質視覚領からの記録である。その後，BlasdelとSalama (1986) [2]はCCDカメラを利用して，サルの視覚領でニューロン群が形成する，ある種の機能単位であるモジュールの画像化に成功した。かれらの結果は，それまで信じられていた，ノーベル生理学賞の授賞者でもあるHubelとWieselのモデル[3]と違っていたために，世界中の脳の研究者に大きなインパクトを与えた。

聴覚系の場合は情報処理という点で，視覚系と違い，時系列の情報を高速に処理しなければならないため，その計測装置も高速であることが要求される。それに伴う技術的な難しさが，これまで，生きた脳の聴覚系で光学的計測が成功しなかった理由と思われる。

聴覚領における音情報の処理機構は，これまでの多くの研究にも拘らずよくわかっていない。唯一明らかなことは，同じ特徴周波数をもつ皮質ニューロンは帯状に分布するという周波数局在の機構である。これはすべての哺乳動物に存在し，人間にも共通する。このほかの機能的構造については，周波数局在の軸に直交する軸上にあると推測されているにすぎない[4]。そのような二次元空間的な機能的構造をしらべるには，リアルタイムでの光学的二次元計測法が適している。

われわれは光センサーとして12×12チャンネルのフォトダイオード・アレイを利用し，電圧感受性蛍光色素で脳を染色して，神経活動に伴って変化する脳皮質からの蛍光の強度を計測した。この方法を使って，音の物理的パラメータ（周波数，強さ，時間）が聴覚領に時空間パターンとして表示される様子を可視画像化することに成功した[5)6)7)]。また，動物の音声に対する聴覚皮質活動についても検討した。

2．皮質聴覚領の機能的構造

この研究には主にモルモットを用いた。大脳の機能的構造の一つである周波数局在はこれまでに調べられたすべての哺乳動物に見つけられており，基本的な構造は同じである。モルモットの聴覚領には周波数局在のある三つのサブエリア（A，DC，S）が存在することは既に微小電極法で明らかにされている。図1は微小電極を用いて，モルモットの聴覚領の二つのサブエリア（A，DC）における周波数局在をマッピングした例でる。ニューロンにとって最も感度のよい周波数が腹側から背側にかけて帯状に分布していることがわかる。またA野とDC野の周波数局在は近似的に鏡面対称となっている。この皮質における周波数局在という機構は抹消の内耳に存在する周波数軸が投影されたもので，周波数情報を処理するための基礎的構造と考えられている。しかし，それぞれの

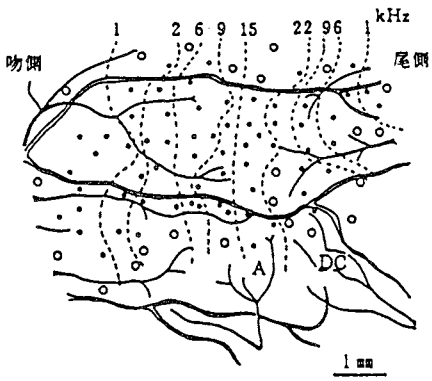


図1．モルモット皮質聴覚領の周波数局在。微小電極でニューロンの特徴周波数をマッピングしたもの。

等周波数帯に属するニューロンがある周波数に対して時空間的にどのような応答パターンを示すかという問題についてはこれまでの研究では明らかにされていない。一個のニューロンの応答を一本の微小電極で記録する古典的な方法では，その隣のニューロンがどのような応答をしているのかはわからない。しかし光学的二次元計測法を用いれば神経活動を時空間パターンとして観測することができる。

3．方法

1）光学的脳活動計測装置の構成

われわれが用いた光学的脳活動計測装置(ハイランド)の概略を図2に示す。原理的には落射型蛍光顕微鏡である。神経活動に伴う光信号はS/Nが10^{-4}のオーダーで非常に微弱であるため，対物レンズは特製の大きな開口数(NA=0.42)のものを使用している。ハロゲンランプ(lamp)からくる光は励起フィルター(EX, 510-560 nm)，ダイクロイック・ミラー(DM, 580nm)，対物レンズ(obj)を通過し，580nm以下の波長の光で蛍光色素(Molecular Probe, RH795)を励起する。脳からの蛍光は再び対物レンズ，ダイクロイック・ミラーを通過し，さらに吸収フィルター(BA, 620nm)を通り12×12チャンネルのフォトダイオードアレイ(PD)に到達する。フォトダイオードで検知された蛍光信号はI/Vコンバーターで電圧に変換し，1Hz-10kHzのバンドパスフィルター，増幅器を経てA/D変換器(鳴海電子，16bit, 1μsまたは4μs)に送られる。そのデータはパーソナルコンピューターで144チャンネル当たり約0.14msまたは0.58ms毎に処理される。

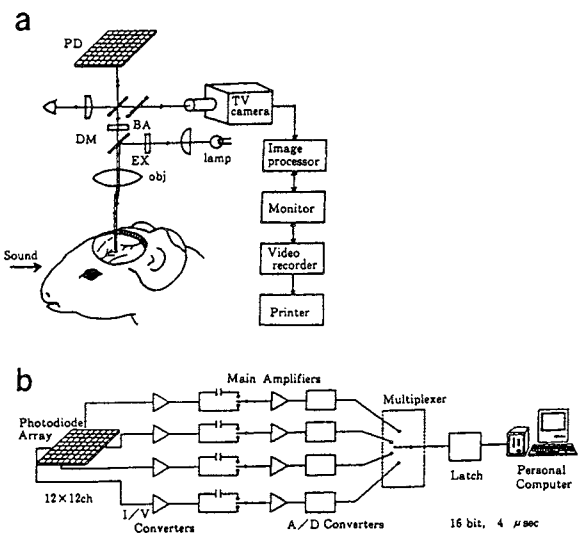


図2．光学的二次元脳活動計測装置の概略
a．光学系。b．信号処理系。

2）動物標本の作成

動物(モルモット)はネンブタール(30mg/kg)で麻酔し，外耳道に音刺激用の中空のイヤバーを挿入し，頭部固定装置を使って動物を固定する。側頭骨に小孔を開け脳硬膜および蜘蛛膜を除去して聴覚領を露出する。聴覚領は電位感受性色素，RH795で90分間染色した後，光学的脳活動計測装置で音に対する応答を調べる。強い光で照射するため電位感受性色素は退色しやすく，ほぼ15分置きに追加染色した。

3）音刺激と信号の記録

音刺激には純音，FM音および種固有の音声を用いた。これらの刺激音は記録側とは反対側の耳へ，イヤバーにセットしたイヤフォンから与えた。

心拍と呼吸のために動く脳表面から雑音を除去するため，記録を心拍に同期させ，さらに人工呼吸器を約5秒間停止して計測を行った。音刺激を与えた時の記録から，刺激を与えなかった時の記録を差し引くことで脳表面の動きをキャンセルした。

4．結果

1）周波数局在

周波数が8，12，16kHz の純音(持続50ms，立ち上がり，立ち下がり10ms)に対する12×12チャンネルの光応答を図3a，b，cに示した。図下はa，b，cをそれぞれ基にして作成したトポロジカルな神経活動のマップである。周波数が8kHzの場合，二つの活動のスポットがA野とDC野にそれぞれ分かれて現れている。周波数が高くなるに従って，二つのスポットは接近し，16kHzでは両者は融合したように見える。このような結果は，図1に示した電気生理学的な方法によって得られた周波数局在のマップのA野とDC野の間の周波数軸が鏡面対称になっている事実と一致する。

しかし，この周波数局在は古典的な手法によって得られたマップから想像されるような，静的なものではなく，時間に依存して，そのパターンが変化することが明らかとなった。図4に周波数局在が時間とともにダイナミックに変化する様子を示す。音刺激(この場合，周波数16kHz)を与えると，興奮性のスポットが先ずA野の腹側部に現れ，二つの異なる方向へ伝搬する。一つは等周波数帯に沿った背側方向への伝搬で，もう一つはその途中でDC野の方に向かう伝搬である。

2）音の強さの表示

音の強さは周波数と同様に聴覚にとっては生物学的に重要なパラメータである。しかし，周波数局在がいろいろな動物で見つかり報告されている一方で，音の強さを処理する皮質の機能的構造については，ほとんどわかっ

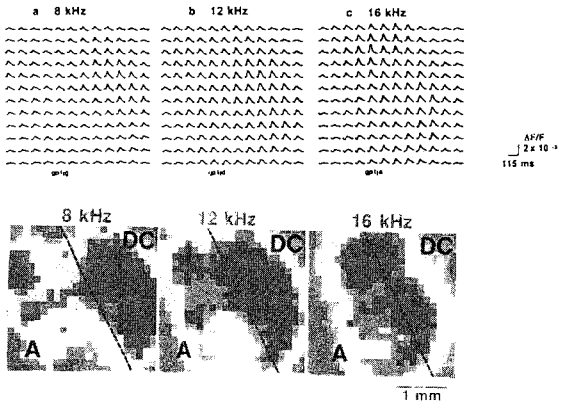


図3．上：144チャンネルのフォトダイオードアレイを用いて光学的に測定したモルモット大脳皮質聴覚領の純音に対する応答。左から順に8，12，16kHzに対する応答を示す。周波数の局在が認められる。下：上に示した応答の大きさをカラーコード化し，2次元の応答マップとして表示した。やや斜めに縦方向に走る帯状の応答（等周波数帯）がA領域とDC領域にみられる。図の左側が動物の吻側，上が背側。破線は領域の境界。

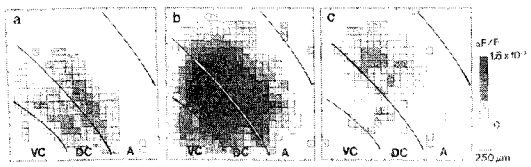


図4．16kHz，80dB SPLの純音に対する聴覚領の神経活動の応答の時間的変化。
a．刺激開始17.9ms後，等周波数帯に沿った興奮が出現。b．23.0ms後，最大応答。c．34.0ms後，興奮は背側に伝搬し，その後消失。

ていない。1952年にTunturi[8]は聴覚皮質の誘発電位による解析から，イヌの聴覚皮質には音の強さは周波数軸に直交する方向に表示されることを見いだした。しかしその表示は同側刺激のときだけであった。一般に聴覚末梢から皮質への神経投射は反対側への投射の方が優位であるため，Tunturiの周波数局在の結果は現在も認められているが，彼の音の強さを処理する機能的構造についてはこれまで無視されてきた。Suga[9]はコウモリの聴覚皮質には音の周波数が同心円状に表示され，強さが放射状に表示される部位をみつけた。サルやネコの聴覚皮質のニューロンのなかには，音の強さに対して選択的に応じるものもみつかっているが，これらのニューロンがどのような機能単位を形成しているかということについては未だにわかっていない。

われわれは音の強さが周波数軸に直交する方向に表示されることを，光学的な方法で画像化することに成功した。この結果はTunturiの結果と似ているが，対側刺激でも認められる点で異なる。

図5にわれわれの結果を示す。50-90dB SPLの音に対する最大の活動を示した時点での時空間パターンである。明らかに強い音は腹側に，弱い音は背側に表示されている。つまり，等強度帯では等周波数帯に対して直交することを示す。弱い音の場合，応答はA野とDC野の二つに分離したパターンとして観察される。しかし音が強くなると，A野とDC野の応答は融合してしまう。抹消のニューロンの場合，強い音に対しては同調特性がシャープでなくなり，多くの，いろいろなニューロンが応じることは電気生理学的に証明されている。われわれの結果は，末梢系と同様に，皮質のレベルにおいても応答の空間的な広さ，つまり応じるニューロンの数は音の強さに依存することを示している。

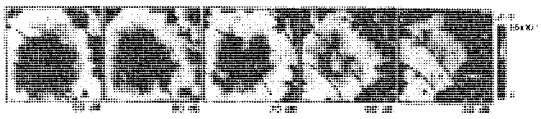


図5．音の強さの聴覚領における表示。

3）FM音に対する応答の時空間パターン

いろいろな動物の聴覚皮質で，FM音を処理するための特殊なニューロンがみつかっている。特にコウモリのFMニューロンの場合は，聴覚領の特定の領域に分布している。FM音がそのような特殊ニューロンによって処理されるという理論に対して，むろん単純な性質のニューロンがアンサンブルで処理するという考え方もある。後者の場合，皮質ニューロンの組織原理を見いだすことが要求される。われわれはこのような目的で，FM音刺激に対する光応答の時空間パターンを観察した。

刺激としては，周波数スイープを上向きの4-16kHzと下向きの16-4kHzのFM音（持続50ms）を用いた。図6にその結果を示す。A野とDC野に現れた活動部位はいずれのスイープの場合でも背側方向に伝搬する。しかし，その傾きはスイープの方向に依存することが明らかである。上向きスイープの場合，活動のスポットの軌跡はA野とDC野の境界線に向かって，ハの字を描いて接近する。つまり神経活動は等周波数線の低い方から高い方へ横切って伝搬する。下向きのスイープの場合は，これと逆に，等周波数線の高い方から低い方へ横切って，逆ハの字を描いて伝搬する。

A野とDC野の両野にはFM音に選択的に応じるニューロンの集団は認められなかった。上の結果は，純音を処理する周波数局在機構のなかの単純なニューロンがそ

れぞれの特徴周波数に対応するFM成分に応じることによって，FM音を全体として処理することを示す。

図6．FM音に対する応答の時空間パターン。A．16-4 kHzの下降FMによる刺激。B．4-16kHzの上昇FMによる刺激。

4）動物の音声に対する応答の時空間パターン

交尾期にオスがメスを呼ぶ声の中の典型的な2種類の成分を刺激として用いた。それらの成分（vocal1とvocal2）の波形と，比較のための14kHzの純音のスペクトログラムを図7に示す。vocal1は数多くの倍音を含む上昇FM音である。vocal2は低くて短い周波数一定の倍音を含む断続音である。これらの刺激に対する応答波形を図8に示した。応答波形は純音と声では大きく異なる。純音に対しては，音の始めに一過性に興奮し，その後に永い抑制が続く，比較的単純な応答波形となる。これに対して，声に対する応答は興奮と抑制が交互に続く複雑な応答となる。その波形はvocal1とvocal2に対しても異なり，聴覚領内の場所によっても差がある。図8dにそれぞれの応答の空間マップの時間的変化を示した。純音，vocal1，vocal2に対する応答パターンは時空間的に異なることが明かである。現在，このような応答の空間的および時間的な差異が刺激の波形やスペクトルの時間的構造とどのように関係するかを調べている。

5．まとめ

光学的計測法によるモルモットの聴覚皮質応答の二次元的計測から，聴覚皮質の周波数局在は過渡的なものであり，時間に依存してダイナミックに変動することがわかった。純音に対する活動は，図9に模式的に示したように，時間の経過とともに等周波数線に沿って背側方向に伝搬する。FM音で刺激すると，図10に示したように，周波数軸に対して斜め方向に伝搬し，FMのスイープの方向を逆転すると活動部位の伝搬する方向も逆転する。また，音の強さは図9に示すように等周波数線に直交する軸上に表示される。

これらの結果から，聴覚領では音の周波数と強さの情報は場所に変換され，時間情報は活動の伝搬という形式で場所に変換されることがわかった。

音声に対する応答は興奮と抑制が交互に現れる複雑な波形となる。その波形は純音に対する単純な波形とは異なり，声の成分によって，時間と聴覚領内の場所にも依存する。音声に対する応答の複雑さは音声の波形やスペクトルパターンの時間的構造に関係する。

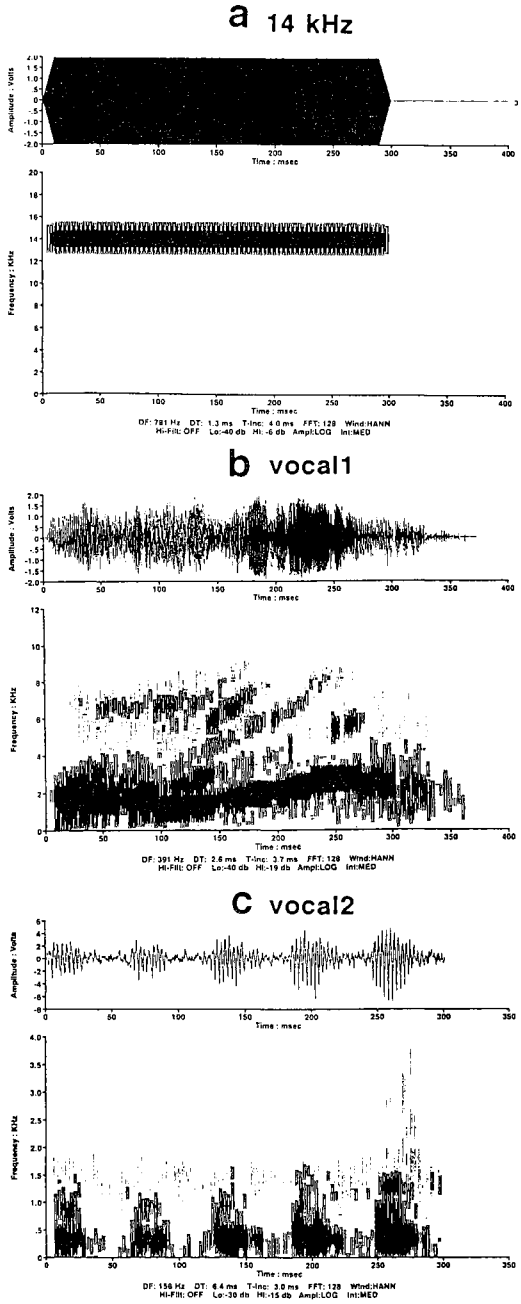


図7．刺激音として用いた14kHzの純音（a）とモルモットの2種類の声vocal1（b）とvocal2（C）の波形とサウンドスペクトログラムを示す。vocal1は数多くの倍音を含む上昇FM音で，vocal2は倍音を倍音を含む低くて短い周波数一定の断続する声である。

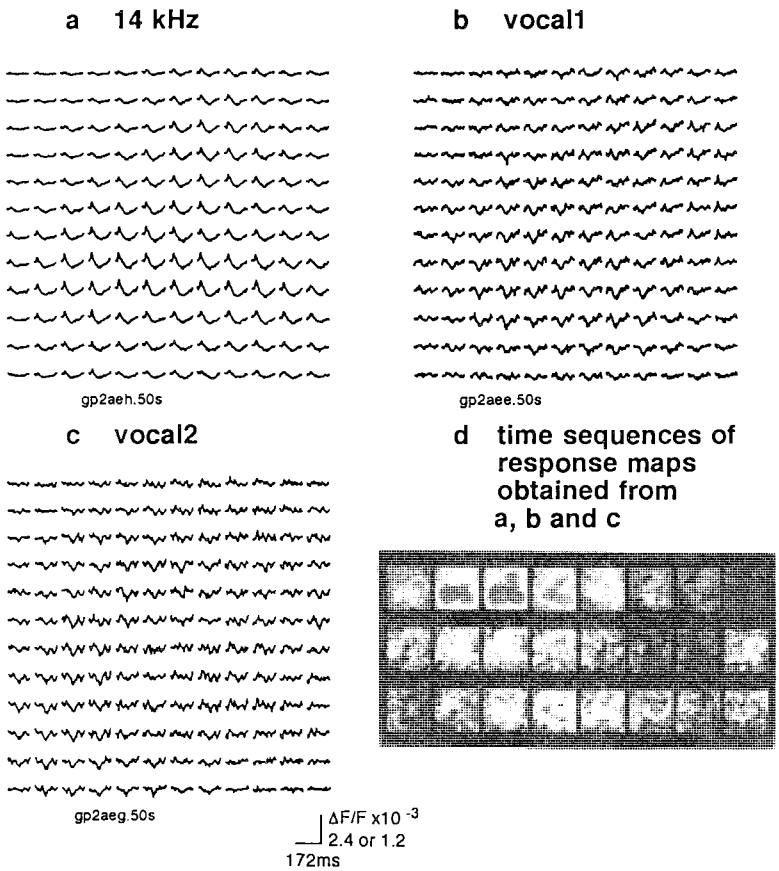


図８．14kHzの純音とモルモットの声vocal1，vocal2に対する聴覚皮質の応答波形をそれぞれａ，ｂ，ｃに示している。純音に対する応答と声に対する応答が異なることがわかる。ｄにそれぞれの音刺激に対する応答時空間マップを表示している。

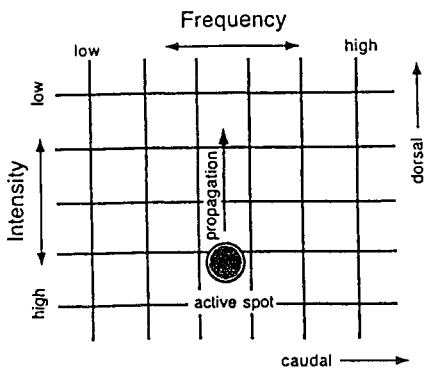


図９．聴覚領における音の周波数と強さの表示。

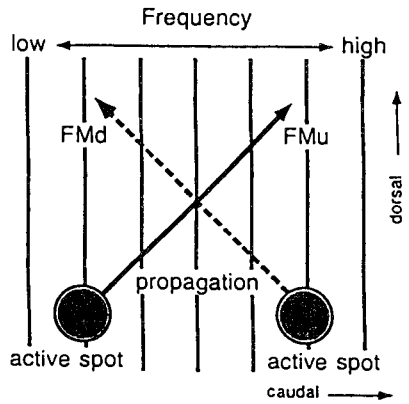
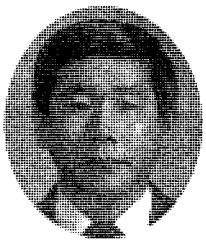


図10．聴覚領におけるFM音の表示。FMu ： 上昇FMに対する活動の伝搬方向。FMd ： 下降FMに対する活動の伝搬方向。

6．文献および発表論文

1) Orbach, H.S., Cohen, L.B. and Grinvald, A. : Optical monitoring of neuron activity in the mammalian sensory cortex, J. Neurosci., 5 : 1886-1895, 1985.
2) Blasdel, G. G. and salama, G. : Voltage-sensitive dyes reveal a modular organization in monkey striate cortex, Nature, 321 : 579-585, 1986.
3) Hubel, D.H. and Wissel, T.N. : Laminar and columnar distribution of geniculo-cortical fibers in the macaque monkey, J. Comp. Neurol., 146 : 421-450, 1972.
4) Pickles, J. O. : An Introduction to the Physiology of Hearing, Academic Press, 1992.
5) Taniguchi, I., Horikawa, J., Moriyama, T. and Nasu, M. : Spatiotemporal pattern of frequency representation in the auditory cortex of guinea pigs, Neurosci, Lett., 146 : 37-40, 1992.
6) Taniguchi, I. and Nasu, M. : Spatio-temporal representatiuon of sound intensity in the guinea pig auditory cortex observed by optical recording, Neurosci, Lett., 151 : 178-181, 1993.
7) Horikawa, J. and Taniguchi, I. : Two-dimensional optical recording of neural activites of guinea pig auditory cortex in response to acoustic stimuli, International Symposioum, Washington DC, Extend. Abst. Book, 44-48, 1994.
8) Tunturi, A. R. : A difference in the representation of auditiry signals for the left and right ears in the iso-frequency contours of the right middle ectosylvian auditory corex of the dog, Am. J. Physiol., : 168, 712-727, 1952.
9) Suga, N.: Amplitude spectrum representation in the Doppler-Shifted-CF processing area of the auditory cortex of the mustached bat, Science : 196, 64-67, 1977.

生体のX線回折用高感度二次元イメージセンサシステムの開発



研究責任者　金沢工業大学　電子デバイスシステム研究所　教授　南　戸　秀　仁
共同研究者　金沢大学工学部基礎講座　教授　竹　内　　望

1．はじめに

現在の医療用画像の大部分を占めているハロゲン化銀を分散した写真乳剤膜いわゆるレントゲン写真は，撮影感度の向上と得られる画質の向上との相反する特性が技術的にみて限界に達していることやレントゲン写真の保管や検索が困難になってきていることおよび画像情報が電気信号として得られないためコンピュータによる診断画像情報の処理やコミュニケーションが困難であることなどから，医療のエレクトロニクス化の流れから取り残されていた。この問題を解決する新しいシステムとして光刺激ルミネッセンス（Optically Stimulated Luminescence : OSL）現象[1]を利用した放射線イメージセンサを用いたコンピュテッド・ラジオグラフィシステムの開発が精力的に進められ，現在，医療機関の一部で実用されその威力が証明されつつある。[2)~4)]しかし，現在実用されているBaF Br : Euを用いた放射線イメージセンサは基板に輝尽性蛍光体の粉末を塗布したものであるため，感度，空間分解能などの点で問題がある。また，本来，医療診断用に開発されているため，生体などのX線回折用センサとして使用する際には，不適であり，低エネルギーのX線に対して，さらなる感度および分解能の向上が必要である。

本研究はこの点に着目し，微弱な低エネルギー放射線に対し高い強度のOSLを示す透明な輝尽性蛍光体を探索し，その薄膜化を図ることにより，生体等のX線回折用イメージセンサとして十分使用可能な二次元放射線イメージセンサを開発し，最終的にはシステムとして安価で小型な二次元放射線イメージセンサを実現することを目的として研究が進められた。特に，生体のX線回折用センサ媒体として適当な材料を探索し開発するこに主眼をおいた。

2．研究内容および成果

2.1.高感度放射線イメージセンサ媒体の探索

生体のX線回折用二次元イメージセンサ媒体としては，低線量で生体に損傷を与える事なくデータを取る必要があるために，低エネルギーX線に対して高感度のOSLを示すことが重要であり，また，分解能を高めるためには薄膜化の容易な材料であることが望ましい。そこで，X線に対する高感度イメージ媒体の探索対象として，アルカリハライド系蛍光体，II-VI族化合物蛍光体および酸化物系蛍光体に着目した。その結果，EuをドープしたKCl（KCl:EU），EuおよびSmをそれぞれドープにしたCaS（CaS:Eu, Sm）およびSrS（SrS:Eu, Sm）がX線に対して強いOSLを示すことを見いだした。特にKCl:Eu蛍光体は，通常X線回折に使われるCuやWターゲットから低エネルギーX線に対するOSL感度が高く有望な媒体であることがわかった。

(1)　KCl:Eu蛍光体の特性

図1に，KCl:Eu蛍光体のX線（タングステンターゲット：30kV, 20mA）照射前（点線）後（破線）の光吸収スペクトルの変化，典型的なOSLスペクトル（実線）およびその刺激スペクトル（一点鎖線）を示す。図より，X線照射により波長約560〔nm〕にF中心が生成され，その吸収帯を刺激することにより，約420〔nm〕の波長に強いOSLが生じているのがわかる。光吸収スペクトルにおいて243〔nm〕および343〔nm〕にピークをもつ吸収帯はドープしたEu^{2+}イオンによるものでX線の照射によりその吸収帯強度が減少することおよびX線により生成されたF中心の吸収帯スペクトルとOSLの刺激スペクトルが一致することから，420〔nm〕のOSLの励起および発光は，次の反応式

$$Eu^{3+} + e^{-} \rightarrow (Eu^{2+})^{*} \rightarrow Eu^{2} + h\mu \ (420n)$$

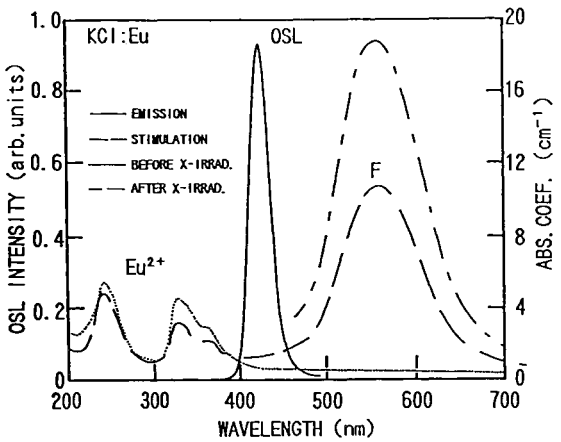


図1　KCl:Eu蛍光体のOSLスペクトル(実線)，刺激スペクトル（一点鎖線）およびX線照射前（点線）後（破線）の光吸収スペクトル。

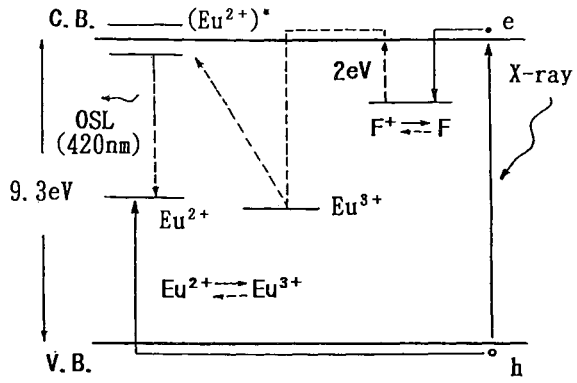


図2　KCl:Eu蛍光体におけるOSLの励起および発光メカニズム説明のためのバンドダイアグラム。

に従って生じていると考えられる。すなわち，図2に示されるように，X線照射により生成された電子と正孔はそれぞれ陰イオン空孔およびEu^{2+}に捕えられてF中心とEu^{3+}を生成する。この状態がX線のイメージを記憶した状態に相当する。記憶したイメージの読みだしは，F中心の吸収帯のエネルギーに相当する光で結晶を刺激することにより，F中心に捕えられていた電子が解放され，Eu^{3+}と再結合する際にその再結合エネルギーでEu^{2+}の励起状態（$[Eu^{2+}]^*$）をもたらし，それが基底状態に緩和する際に420〔nm〕のOSLを生ずると考えられる。

図3はX線照射線量とOSL強度の関係をプロットしたものであるが，X線量の広い範囲にわたって両者の間に比例関係が成り立っていることを示している。この結果はKCl:Eu蛍光体がX線の二次元イメージセンサ媒体として利用が可能であることを示すものである。図4はKCl:Eu蛍光体のOSL強度のEu濃度依存性を示したものであるが，図より約0.05〔wt%〕のEuを添加した蛍光体がもっともOSL強度が高いことがわかる。図5に，同一条件で測定したKCl:Eu蛍光体と市販のイメージングプレート（BaFBr:Eu）のOSLの強度比較の結果を示す。図よりKCl:Eu蛍光体のOSL感度が，市販のイメージングプレートに対し遜色のないものであることがわかる。

図6は，室温の暗所で評価したイメージのフェーディング特性である。比較のため，市販のイメージングプレートの結果も示すが，どちらもX線照射後，初期の段階で若干の減衰はあるものの，非常に良好な特性を示している。フェーディングが熱的なF中心の崩壊により生じることが考えられるので，その原因を探るために，X線照射により生成されたF中心の光学吸収帯強度およびOSL強度の温度依存性を測定した。図7はその結果を示

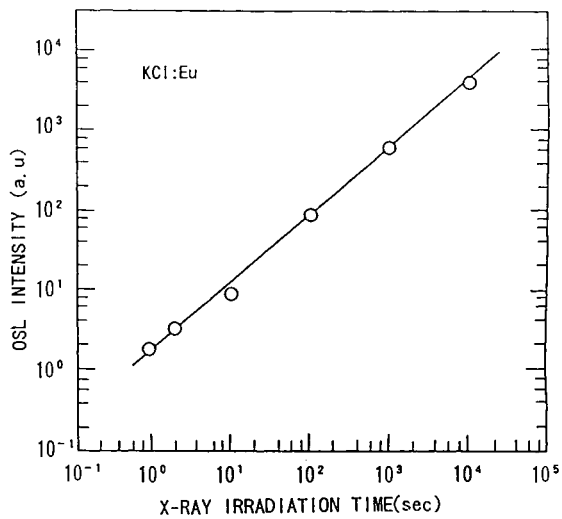


図3　KCl:Eu蛍光体におけるOSL強度とX線照射量の関係。

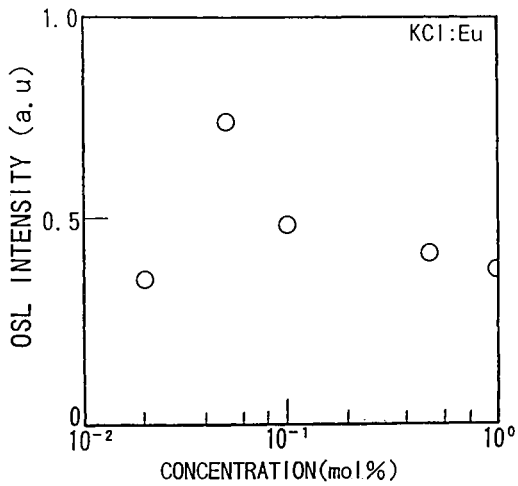


図4　KCl:Eu蛍光体におけるOSL強度とEu濃度依存性。

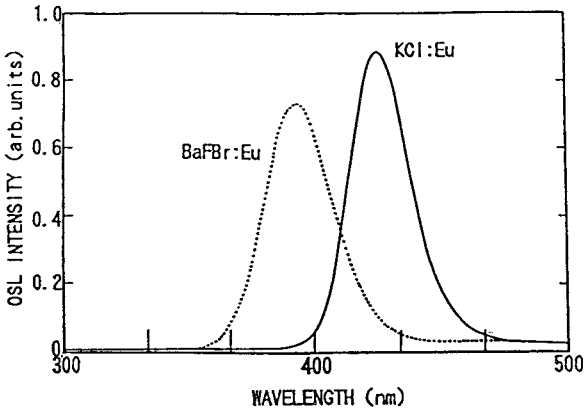


図5　KCl:Eu蛍光体（実線）と市販のイメージングプレート（BaFBr:Eu）のOSL強度の比較。

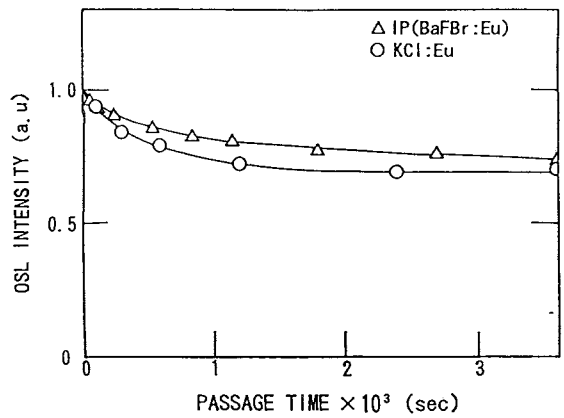


図6　KCl:Eu蛍光体のOSLフェーディング特性（○印）。比較のため市販のイメージングプレートの特性(△印）を示す。

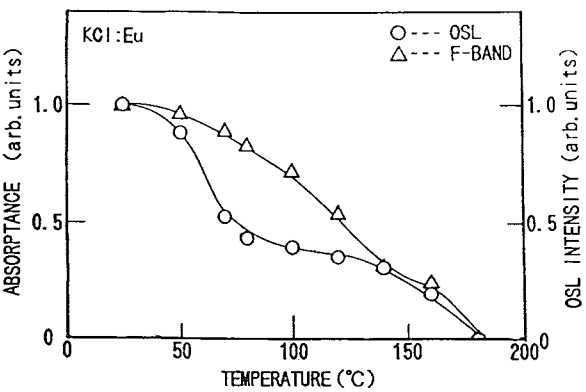


図7　KCl:Eu蛍光体のOSL強度（○印）およびF中心の光学吸収帯強度（△印）の温度依存性。

したものであるが，F中心およびOSLは室温では比較的安定であり，いずれも約180〔℃〕で完全に消滅することがわかる。それゆえ，初期のフェーディングが熱的なF中心の崩壊あるいはEu^{3+}イオンの不安定性によるものではないと考えられる。フェーディングの原因については今後さらなる研究が必要である。

以上，KCl:Eu蛍光体の特性について示してきたが，結果は新しい生体のX線回折用イメージセンサ媒体としてKCl:Eu蛍光体の有望であることを示すものであり，市販のBaFBr:Eu蛍光体に比べ，結晶が作成しやすいこと，原子番号が小さい元素より構成されているため低エネルギーのX線に対する吸収効率が高いことなどより，今後，蛍光体の作成条件の最適化および薄膜化等を図れば，さらに高感度で分解能の優れたX線二次元イメージセンサ媒体が実現できる可能性がある。

(2)SrS:Eu,SmおよびCaS:Eu,Sm蛍光体

図8および図9にX線照射したSrS:Eu,SmおよびCaS:Eu,Sm蛍光体の典型的なOSLスペクトルを示す。いずれの蛍光体もOSLの刺激帯は近赤外域波長にあり，現在市販されている半導体レーザダイオードによる刺激が可能である。図10および図11にそれぞれSrS:Eu,Sm およびCaS:Eu,Sm 蛍光体のフォトルミネッセンス（PL）を点線でおよびその励起スペクトルを実線で示す。図の励起帯のうち短波長側の200〔nm〕から400〔nm〕にかけて存在するピークは各蛍光体の母体のバンドギャップ間励起に，また，400〔nm〕から650〔nm〕の波長域に存在するピークはドープしたEu^{2+}イオンの4f→5d遷移に起因するものであると考えられ，それぞれの蛍光体のPLはいずれもEu^{2+}イオンによるものであると結論づけられる。それゆえ，これらの蛍光体では，X線照射により生成された電子および正孔は，それぞれ，蛍光体中のSm^{3+}およびEu^{2+}イオンに捕獲され，結果として，X線のイメージが書き込まれたことになる。それゆえ，BaFBr:EuやKCl:Eu輝尽性蛍光体の場合とは異なり，電子捕獲中心が微量

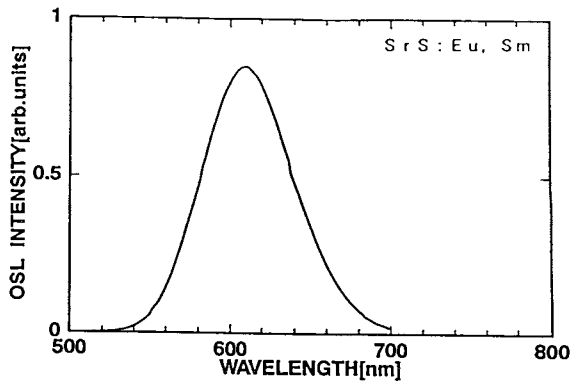


図8　X線照射したSrS:Eu,Sm蛍光体の典型的なOSLスペクトル。

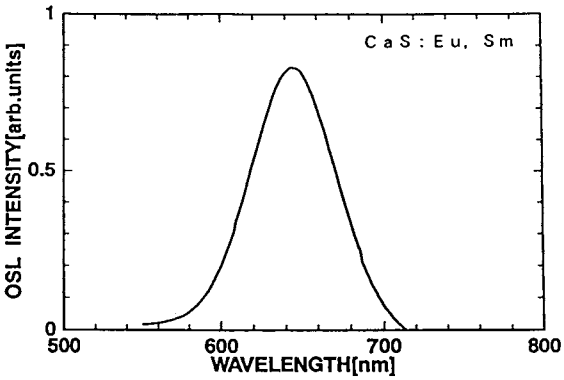


図 9　X線照射したCaS:Eu,Sm蛍光体の典型的なOSLスペクトル。

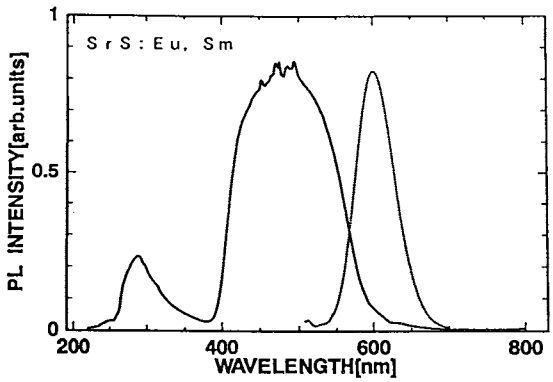


図10　SrS:Eu,Sm蛍光体のPLスペクトル（点線）とその励起スペクトル（実線）。

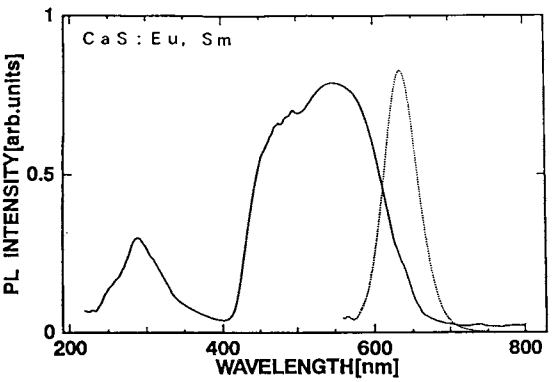


図11　CaS:Eu,Sm蛍光体のPLスペクトル（点線）とその励起スペクトル（実線）。

にドープしたSm^{3+}イオンであるため，その量の制御が容易である。このようなX線回折用輝尽性蛍光体はこれまでに報告がなく，本研究で初めて明らかにできた媒体である。

図12に20〔kV〕，2〔mA〕で稼働するCuターゲットを

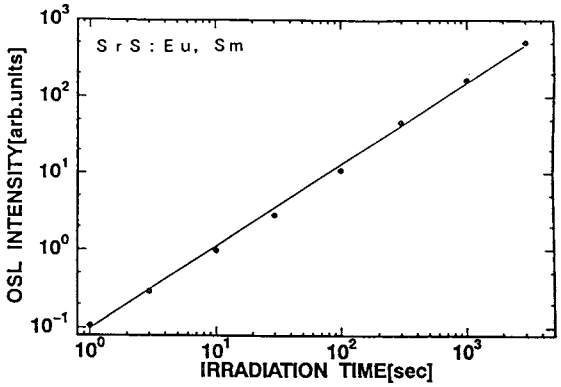


図12　SrS:Eu,Sm蛍光体におけるX線（20kV，2mA）照射量とOSL強度の関係。

もつX線回折装置からのX線を照射したSrS:Eu,Sm蛍光体のに対するOSLのX線照射量線量依存性を示す。図から分かるように，X線の約4桁の広い範囲において，比例したOSLが観測されている。この結果は，SrS:Eu,Sm蛍光体が低エネルギーのX線に対するイメージセンサ媒体として有用であることを示すものである。

以上のように，これらの蛍光体が生体のX線回折用イメージセンサ媒体として有用であることを明らかにできた。現在，イメージセンサ媒体としての諸特性を評価している最中であるが，今後，研究が進めば，新しい媒体としてその有用性が実証できると確信している。

特に，これらのII-VI族化合物蛍光体は，上述したように，(1)電子および正孔捕獲中心がいずれもドープした不純物イオンであるため，その量の制御が容易であり，また複数の捕獲中心を導入することも可能である(2)刺激光源として半導体レーザダイオードの使用が可能であり，装置を作成する上で，小型化，低価格化が期待できる。また(3)薄膜化が容易である等の点から，生体のX線回折用イメージセンサ媒体としてはもってこいの材料であると考えられる。

2.2 OSL読みだし装置

図13に，現在，作成中のOSL読みだし装置の概略図を示す。基本的には，X線回折装置により書かれた二次元X線イメージを，媒体表面をレーザ光でスキャンすることにより生じるOSLの二次元的な強度分布を光電子増倍管あるいはフォトダイオード等で検知し，その信号をデジタル化してパーソナルコンピュータに取り込み画像表示するものである。

KCl:Eu蛍光体媒体の場合には，刺激光源としてAr^{+}イオンレーザあるいはHe-Neレーザを用いる。一方II-VI族化合物蛍光体であるCaS:Eu,Sm あるいはSrS:Eu,Sm蛍光体媒体の場合には，半導体レーザを用いる。

2.3 センサシステムの応用

OSL読みだし装置が完成でき次第，実際のX線回折装

置を用いて，種々の低エネルギーX線によるイメージセンサ媒体のOSLイメージの測定を行う予定である。

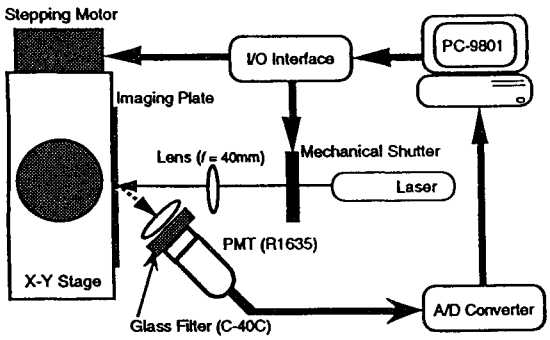


図13　OSL読みだし装置の概略図。

3．まとめ

本研究では，生体のX線回折用高感度二次元イメージセンサシステムの開発をめざし，特に，センサ媒体の探索と開発を主目的に研究を進めて来た。その結果，アルカリハライド系蛍光体であるKCl:EuおよびII-VI族化合物蛍光体であるSrS:Eu,SmおよびCaS:Eu,Smが，低エネルギーX線に高感度なOSL応答を示す媒体であることを明らかにできた。これらの蛍光体媒体は，いずれも，低エネルギーX線の照射に対し高いOSL応答を示し，しかも，X線照射量の広い範囲にわたって，線量に比例してOSL強度が変化するため，非常に微弱なX線から強いX線まで一度に記録できる媒体として，従来の写真フィルムにくらべて，感度ならびにダイナミックレンジのいずれも優れたイメージセンサとして使用できる。さらに，イメージは，光のスキャンによって読み出すことができ，写真フィルムのように現像のプロセスを必要としない。そのため，媒体は繰り返し使用が可能である。また，得られたデータはコンピュータにデジタル信号として記憶されるため，データの加工ならびに検索等が容易であり，画期的な技術として，X線回折等に利用できると考えられる。現在，これらの蛍光体媒体の作成条件の最適化ならびに薄膜化等について検討をおこなっており，今後，これらの媒体の実用化のための問題点等の検討を行っていく予定である。

また，新しいセンサ媒体の開発と並行して，X線回折で得られたイメージを二次元的に読み出すシステムの試作と開発を進めて来た。現在，装置の試作を行っているところであるが，近いうちに完成する予定である。この装置が完成すれば，実際のX線回折像を上述の媒体で記憶し，読み出すことが可能となる。今後，読みだし装置を完成させ，実際のX線回折像の測定に応用をろことにより，生体用のX線回折用イメージセンサシステムとして有用性を明らかにする予定である。

謝辞

本研究を進めるにあたり，ご援助いただいた中谷電子計測技術振興財団に深く感謝致します。

参考文献

1) 光刺激ルミネッセンス現象・・・アルカリハライド系あるいはII－VI族化合物などの蛍光体をX線などの放射線による一次励起（イメージの書き込み）を行った後，可視光や近赤外光で二次励起（刺激）することによって，一次励起した放射線の強度に比例した強いルミネッセンスが観測（イメージの読みだし）される現象。蛍光体の分野では，この現象を輝尽発光（Photostimulated Luminescence：略してPSL）と呼んでいる。
2) Y. Amemiya, K. Wakabayashi, H. Tanaka, Y. Ueno and J. Miyahara : Laser-stimulated luminescence used to measure X-ray diffraction of a contracting striated muscle. Science, 237 : 164-237, 1987.
3) Y. Ameriya and J. Miyahara : Imaging plate illuminates many field. Nature, 336 : 89-90, 1988.
4) 南戸　秀仁：光刺激ルミネッセンス現象—放射線イメージセンサと光メモリへの応用—。固体物理 28 : 119-128, 1993.

発表論文

1) H. Nanto, K. Murayama, Y. Hirai, S. Taniguchi, S. Nakamura, and N. Takeuchi : X-rayor UV-ray imaging sensor utilizing optically stimulated luminescence phenomenon in Eu-doped KCl phosphors.
Proceeding of The 7th Workshop on Radiation Detectors and Their Uses : 156-164, 1993.
2) H. Nanto, T. Usuda, K. Murayama, S. Nakamura, K. Inabe and N. Takeuchi : Emission mechanism of optically stimulated luminescence in copper-doped sodium chloride single crystals.
Radiation Protection Dosimetry 47 : 293-296, 1993.
3) H. Nanto, K. Murayama, F. Endo, Y. Hirai, S. Taniguchi and N. Takeuchi : Optically-stimulable transparent KCl : Eu crystal as a storage material for two-dimensional UV-ray or X-ray imaging sensors.

Proceedings of EUROPTO-Recording Systems-(SPIE Proc. 1987) : 161-170, 1993.

4) H. Nanto, K. Murayama, T. Usuda, F. Endo, Y. Hirai, S. Taniguchi and N. Takeuchi :
Laser-stimulable transparent KCl : Eu crystals for erasable and rewritable optical memory utilizing photost imulated luminescence.
Journal of Applied Physics 74 : 1445-1447, 1993.

5) 南戸秀仁，遠藤文孝，平井視哲，那須昭一，中村昭一，稲部勝幸，竹内　望：
二次元放射線イメージセンサ用媒体としてのアルカリハライド系輝尽性蛍光体。研究会「放射線検出器とその応用」要旨論文集：76-79，1994.

6) H. Nanto, F. Endo, Y. Hirai, S. Nasu, S. Taniguchi and N. Takeuchi :
Eu-doped KCl phosphor crystals as a storage material for two-dimensional ultraviolet-ray or x-ray imaging sensors.
Journal of Applied Physics 75 : 7493-7497, 1994.

7) H. Nanto, F. Endo, Y. Hirai, K. Murayama, S. Nasu, S. Taniguchi, S. Nakamura, K. Inabe and N. Takeuchi :
Photostimulated luminescense in alkali halides induced by excitation with ionizing radiation.
Nuclear Instruments and Methods in Physics Reseach B91 : 205-209. 1994.

8) H. Nanto, Y. Hirai, F. Endo, M. Ikeda, S. Nasu and N. Takeuchi :
KCl:Eu phosphors as a storage material for two-dimensional X-ray or UV-ray imaging sensor.
Technical Digest of The 12th Sensor Symposium : 51-54, 1994.

9) H. Nanto, F. Endo, Y. Hirai, S. Nasu, S. Nakamura, K. Inabe and N. Takeuchi :
Alkali Halide phosphors as a storage material for two-dimensional X-ray imaging sensor utilizing photostimulated luminesence phenomenon.
Proceedings of the 8th Workshop on Radiation Detectors and Their Uses. 164-173, 1994.

10) H. Nanto, Y. Hirai, F. Endo, M. Inabe, S. Nasu and N. Takeuchi :
Two-dimensional ultraviolet-ray sensor utilizing photostimulated luminescence in Eu-doped KCl phoshors.
Proceedings of SPIE-X-ray and UV Detectors-2278, 108-117, 1994.

11) H. Nanto, Y. Hirai, M. Ikebe, S. Nakamura, K. Inabe and N. Takeuchi :
New storage phoshor for X-ray imaging sensor using optically stimulated luminescence.
Poreedings of The 3rd International Conference of Optical Methods in Bio-Medical and Environmental Sciences : 79-82, 1994.

12) H. Nanto, F. Endo, Y. Hirai, S. Nasu, and N. Takeuchi :
Eu-doped KCl storage phoshor for erasable and rewritable optical memory utilizing photostimulated lumonescence phenomenon.
Optical Review : in press, 1994.

13) H. Nanto, Y. Hirai, M. Ikebe, M. Kodama, J. Nishishita, S. Nasu and N. Takeuchi :
Photostimulated luminescence in SrS : Eu, Sm phosphors.
Applied Physics Letters : to be submitted, 1994.

図の説明

図1　KCl:Eu蛍光体のOSLスペクトル(実線)，刺激スペクトル（一点鎖線）およびX線照射前（点線）後（破線）の光吸収スペクトル。

図2　KCl:Eu蛍光体におけるOSLの励起および発光メカニズム説明のためのバンドダイアグラム。

図3　KCl:Eu蛍光体におけるOSL強度とX線照射量の関係。

図4　KCl:Eu蛍光体におけるOSL強度とEu濃度依存性。

図5　KCl:Eu蛍光体（実線）と市販のイメージングプレート（BaFBr:Eu）のOSL強度の比較。

図6　KCl:Eu蛍光体のOSLフェーディング特性（○印)。比較のため市販のイメージングプレートの特性(△印）を示す。

図7　KCl:Eu蛍光体のOSL強度（○印）およびF中心の光学吸収帯強度（△印）の温度依存性。

図8　X線照射したSrS:Eu,Sm蛍光体の典型的なOSLスペクトル。

図9　X線照射したCaS:Eu,Sm蛍光体の典型的なOSLスペクトル。

図10　SrS:Eu,Sm蛍光体のPLスペクトル（点線）とその励起スペクトル（実線)。

図11　CaS:Eu,Sm蛍光体のPLスペクトル（点線）とその励起スペクトル（実線)。

図12　SrS:Eu,Sm蛍光体におけるX線（20kV, 2mA）照射量とOSL強度の関係。

図13　OSL読みだし装置の概略図。

平成６年度技術交流助成成果報告

関　口　　進（せきぐち　すすむ）
防衛医科大学校検査部部長　教授　医学博士

会議または集会名	第72回 米国臨床病理学会春季大会
開催地	アメリカ・ワシントン・シヤトル
時期	平成６年４月９日～14日

第72回米国臨床病理学会春季大会（1994ASCP/CAP meeting）は西海岸の米国ワシントン州のシヤトル市で1994年４月９日から14日の間開催された。次の秋季大会はワシントンＤＣで行われる事になっており，米国の臨床病理学会は年２回開催されるしそのために第何回と呼ばずに，年度（例えば1994年）の春・秋大会というならわしとなっている。学会そのものは総会もなく，第１日目の8.30Amからシンポジウム・ウォークショップ・セミナーが始まりすべて有料で登録制であった。小生の場合はあらかじめ登録が出来なかったため，会場で登録し支払いを済ませた。会場費は会員が $50.-で各々のセミナー・ウォークショップは$65.- であった。Dinner Seminarもありこれは$150.-であった。これらのすべてはいわゆる生涯医学教育のクレジット時間に数えられ，3.5 時間が１つのセミナー等であたえられる。小生はワシントン州の開業医免許のため約50時間必要であったが，４月９日から14日までの間に48.5時間を取得出来た。その例として４月９日のコースを紹介すると

8.30Am－12.00noon：1098－Ｐ－Ｔ “Performance Factors in Diagnostic Immunohistocchemistry”

1.30－5.00Pm：9121 Ｐ－Ｔ “Quality Control Measures and Quality Assurance Programs in the Molecular Pathology Laboratory”

6.3o－10.00Pm：“Problem Cases in Hematology Dinner Seminar”

の様になっており朝8.30Amから夜10.00Pm 迄びっしりと予定がくまれている。そしてその Seminarの終りにアンケート用紙が配られ，講師・講義内容・有益度等の評価を求められ，終了後にコース終了の証書が手渡されるという状況であり，本当に学会に出れば，確実に何かを勉強出来るという方式になっていた。Business meetingの方は米国各州からの代議員が代議委員会。別に理事会を開催して会の方針・会計報告・来年度の開催地の決定等が行われている様であった。したがって一般会員は全くbusiness meetingとは関係なく知識の取得に専念出来る事となっている。またセミナーはＰ（Physician），Ｔ（Technician）用にわけられたものＰ－Ｔ合同のものであり，これも日本の学会で一考を要する点ではないかと思われた。研究発表はposter sessionのみに関係したのでそれについて述べると，会場は展示会場の中の参加者が集まり易い様に中央を占め，昼食・喫茶の場所とも隣接しているので

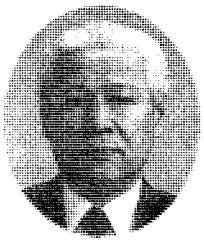
誰でも気軽に飲物などを手にしながらPosterを見られるという利点があった。学会場はWashington州の会議センターで6 階建のビルで中央にエスカレーターがあり，３・４・５・６Ｆに数多くの会議室があり様々のセミナー・ウォークショップが同時併行して開催されていた。今年は特に検査室でのマイコンを主としたシステムの展示がメインを占め多くの参加者の関心をひいていた。機器の展示は日本と違って機器そのもののdemonstration はなくブースに資料を置いて面談する形式であった。その他は医学書の展示もあり直売が行われていた。

この大会に出席してともかくも感じた事は朝から晩まで学問一色で，充分に最近の知識を学ばせていただいた事で，さすが14日に終了した時には疲れが一度にどっと出てしまった程であった。大会前の登録が出来ていればあらかじめスライド・その他の資料にも充分眼を通せた事だろうし，又すでに聞きたいセミナーは参加者が多くて締切ってしまった事もあって一部必ずしも第一選択でない項目を選んだ事は残念であった。

特に目立ったのはMolecular Pathology の導入に関する事。Cytopathology と種々のmethodology（Flowcytometry Moluslarbiology 等）の組合せ等又Laboratory Management に関する事が取上げられていた事であった。会議の間に Dr. Robert Nakamura(Scrip Lab.)にお会いしたが，岩手で行われる日本臨床病理学会で講演を頼まれているので皆さんにお会い出来るのを楽しみにしているとの事であった。

最後にこの大会に参加に関して助成戴いた中谷電子計測技術振興財団に心からの感謝を捧げます。
有難うございました。

森　　徹（もり　とおる）
京都大学医学部臨床検査医学講座　教授　医学博士



会議または集会名	第76回 米国内分泌学会
開催地	アメリカ・カリフォルニア・アナハイム
時期	平成6年6月14日～20日

6月14日から20日までの1週間，中谷電子計測技術振興財団のご援助を受け，第76回アメリカ内分泌学会（カリフォルニア州，アナハイム市）に出席した。

途上，サンフランシスコに立ち寄り，幸いというか予定どおりというか，まさにこの上ないほどの青い空と澄んだ空気を満喫しながら，なつかしい光景を楽しめたことは望外であった。さらに，サンフランシスコ近郊のスタンフォード大学メディカルセンター核医学科（私の留学先，1968年－1971年）に，恩師の故Kriss 教授の後任であるMcDougal教授を訪れたことも楽しい時間であった。ボスが変わったのであるから当然であるが，教室の雰囲気は大きく変わり，臨床核医学科としての改良と拡大が行われ，私が過ごした甲状腺の研究室がなくなってしまっていたのは少し残念であった。メディカルセンター自体は，外観は全く変わっていなかったが，中はシステム化が進み，本邦には比肩するものがないほど一段と素晴らしい機能を備えた病院に変貌していた。スタンフォードの印象のみでなく，今回の旅行で最も感じたことは，アメリカの国力が急速に上向いていることを強く意識させられたことである。街のたたずまいが良くなっているばかりでなく，人々も一時失いかけていた一等国としての自負や誇りを明らかに取り戻しつつあると見受けられた。とは言っても，アメ車の売れ行きが大幅に伸びたと言われながら，街にはまだまだ日本車が氾濫しており，変化はあるが劇的と言うほどではないようである。

さて，今年度のアメリカ内分泌学会は，ロサンジェルス近郊のアナハイム市のコンベンションセンターで開催された。アナハイム市と言えば，誰でも先ず思い浮かべるのはディズニーランドで，コンベンションセンターやホテルはディズニーランドの真向かいに隣接していた。会議は4日間に亘り，朝と夕にプレナリーセッションが開かれ，日中は多くのシンポジウムとMeet-the-Professorセッションが中心で，一般演題の大部分はポスター発表であった。私は，合成ペプチドを用いてＴＳＨ受容体抗体の作用部位を検討し，一人の患者の同一作用を持つ抗体にも多様性があること，受容体上に同定された数カ所の作用部位が，立体的に相互に関連し合っている可能性があることを報告したが，幸い数少ない口演発表に採択され，聴衆からも一応の評価は得られたものと自画自賛している。

内分泌学は，古典的な概念から近年大幅に変革が起こりつつあるが，この一例として，今年度初めて心臓を内分泌臓器の一つとして扱うことが決定した。このように興味の対象が広がっていく一方，研究手段としては分子生物学的手法の利用が圧倒的であり，今年度もこのような研究を中心として多くの新知見が報告された。私の専門分野である甲状腺においても，ＴＳＨ受容体の 167番目のアミノ酸の突然変異によってＴＳＨ不応による機能低下症を来した家系例が報告され注目された。また，甲

状腺ホルモン受容体の研究は，受容体調節機構の研究が急速に進展しており，ホルモン作用の生理的機構の解明が近いと期待された。今一つのポイントは，甲状腺癌における遺伝子異常の研究で，病期との関係がかなり詳細に論じられ，また，ＴＳＨ受容体など新しいオンコジーンの候補が少なからず示唆され，新しい展開を予期させた。

先にも述べたが，内分泌学は今曲がり角にさしかかりつつあり，若い研究者や臨床家に対する求心力が低下しつつあることが日本で問題視されている。アメリカの状況は少し本邦のものとは異なり，一流の研究者の臨床に関する知識が豊富であり，意欲も盛んで，Meet-the-Professorセッションや臨床例検討セッションでは，見事なレビュー的解説を披露し，聴衆も次々と的を突いた討議を行う。このような充実した臨床内分泌学の場は，本邦の現状では考えられないほどのものであり，保険診療体制に振り回されている本邦の臨床内分泌学の現状を真剣に見直さなければと痛感した。

以上，思いつくままに書き連ねたが，私にとっては今年度のアメリカ内分泌学会参加は，きわめて意義深いものがあった。この学会出席をご援助くださった中谷電子計測技術振興財団に，深甚の謝意を表して稿を終わる。

伊　藤　順　司（いとう　じゅんじ）
通商産業省電子技術総合研究所
電子デバイス部プロセス基礎研究室　主任研究官　理学博士

会議または集会名　第７回 真空マイクロエレクトロニクス国際会議（7th International Vacuum Microelectronics Conference）

開催地　フランス・グルノーブル

時期　平成６年７月４日～７日

1　会議の概要

標記の国際会議が，フランス真空学会の主催により，平成６年７月４日から４日間にわたってフランス・グルノーブルで開催された。1988年に米国で第１回会議が開催されて以来，毎年ほぼ同時期に欧州，日本，米国のいずれかで開催され，今回が７回目である。主要テーマは，μm オーダの極微細電子源の開発とその応用である。

今回の開催地であるグルノーブルは，イタリア国境に近いフランス南西部に位置しており，四方を隆々たる山々に囲まれた石畳のよく似合う落ちついた町である。パリからは，リヨン経由のＴＧＶにて約３時間で移動できる。グルノーブルは，観光地として有名であるが，日本における筑波研究学園都市のように，国や企業の研究機関が集中していることでも知られている。今回の会議は，同地に在る国立研究所ＬＥＴＩ（フランス原子力庁傘下）の研究者グループを中心とする組織委員会の支援で行われ，組織委員長もＬＥＴＩの研究者であるDr. Baptist が努めた。

今回の会議には，19か国から236名の参加者があり，口頭とポスター合わせて117件の論文発表があった。例年通り米国からの参加者が最も多く（55名），ロシア，日本，ドイツ，イギリスなどが上位にランクされる。今回は特に，地元フランスからも米国と同じ55名の参加者を数えたのには少々驚いた。フランスからの参加者は例年数名以下だからである。また，今回初めて韓国から10名，台湾から１名が参加し，論文発表も行った。この分野の裾野の広がりを感じる。

2　会議の内容

会議の中心テーマは，如何にして小さな，そして高性能（大電流）の冷陰極（電子源）を開発し，それを超高速デバイスやセンサー，表示デバイスなどに応用していくかである。冷陰極とは，その名のとおり“冷えた”状態で電子を放出する電子源であり，ＴＶブラウン管などで従来から利用されている熱陰極とは，根本的に異なる原理に基づいている。最も典型的な冷電子源は，フィールドエミッタであり，これは，外部電極から印加される強い電界によって真空バリアーを薄くし，量子力学的トンネル現象で固体電子を真空に放出するものである。

今回の会議では，フィールドエミッタアレイ（ＦＥＡ）の構造および材料に関して，新たな展開が見られた。ＦＥＡの構造に関しては，従来の単純な二極構造から，収束電極を付加した三極構造へと

進化しつつある。これにより，単に電子を放出するだけでなく，収束ビームを発生できることになり，輝度が向上すると共に応用範囲が飛躍的に拡大する。これに関しては，筆者らが招待講演を行い，世界最初のμm サイズの三極電子銃を発表した。また，米国海軍研究所（ＮＲＬ）をはじめとする数グループが，簡易型の収束電極構造について，主として理論計算の結果を発表した。

ＦＥＡ材料については，“ダイアモンド”が一つのキーワードとなった。ダイアモンドそれ自身を加工してＦＥＡを形成する方法や異種材料を被覆する方法などに関して，米国，日本，ロシア，中国から，合計５件の発表があった。ダイアモンドエミッタの利点は，従来から用いられているSiやMoなどに比べ表面が不活性なため，低真空でも安定に動作することであり，これは実用性の観点から極めて望ましいことである。これ以外にも，ダイアモンドが負電子親和力を有しているとの報告もあり，もしこれが事実ならば，極めて有望な電子源材料といえる。いずれにしても，今後の発展が大いに期待される。

ＦＥＡの応用に関しては，放出電子の可干渉性の利用が新しい視点となった。ＦＥＡを利用した電子線干渉の初歩的実験の成果がＬＥＴＩのグループから発表された。また，日本からは電子線ホログラフィを利用した磁束観察の実験などが紹介された。電子の波動性を利用したこのような超高精度磁気測定技術は，現在のＳＱＵＩＤを代替し得る可能性を持っており，ＦＥＡ電子源の応用として今後大いに期待されよう。

3　出席した成果

今回の会議では，参加国数が前回に比べて約３割増加し，発表論文も20件近く増えた。また，電子源の機能および材料の点でこれまでにない新たな展開が見られた。さらには，極微小電子源を利用した画像表示デバイスの実用化に関するプランも日，米，欧の企業から紹介されるなど，基礎研究から実用研究への転回点にさしかかっているとの印象を強くした。これら変化しつつある研究動向を，国内外の多数の研究者との議論や発表論文から直接に把握できたことは，大きな成果であった。また，筆者らの収束電子ビーム源に関する発表は，上記新展開の主役の一つという大役を期せずして果たすことになり，大変光栄であった。

最後に，筆者がこのような有益な会議に参加し，発表することができたのは，偏に中谷電子計測技術振興財団の援助のおかげであり，心から感謝する次第である。

加　藤　吉　彦（かとう　よしひこ）
通商産業省電子技術総合研究所
光技術部光電波システム研究室　主任研究官　工学博士

会議または集会名　1994年電気磁気精密測定国際会議（1994 Conference on Precision Electromagnetic Measurements）

開催地　アメリカ・ボールダー

時期　平成6年6月27日～7月1日

1　会議の概要

当会議は，1958年に発足し2年毎に各国持ち回りで開催される，電気磁気精密測定に関して世界で最も権威のある国際会議である。取り扱うテーマは，直流・低周波からＲＦ・マイクロ波・ミリ波，光波にいたる基本量や関連量の標準と精密測定，ならびに基本物理定数や時間・周波数の標準と精密測定等である。本名誉委員会の委員として，計測標準に係わる世界の国立研究機関の長が名を連ねていることから，この会議の性格を知ることができる（因みに，日本からは電子技術総合研究所と計量研究所の所長が加わっている）。6年前には，アジアで初めて“つくば”（工業技術院）で開催されている。当会議に発表された主要論文は，査読を経たのちＩＥＥＥ（米国電気電子技術者学会）のInstrumentaion and Measurements 誌のＣＰＥＭ特集号に掲載される。

2　会議のテーマとその討論内容

今回は，本分野における世界の総本山とも言うべき，米国・コロラド州・ボールダー市にある米国標準技術局（National Institute of Standards and Technology，ＮＩＳＴ）が世話役となり開かれた。参加者は総勢455名，発表件数は招待講演も含め293件と極めて多く，日本からは40名が参加した。今回のトピックスは，新しいセンサや測定法を含む最新測定装置，自動測定装置，誘電体測定，アンテナ測定，直流・低周波測定，基本定数や特別量の標準，レーザ・光ファイバ・光測定，ＲＦ・マイクロ波・ミリ測定，超電導と他の低温における測定，時間・周波数測定等である。

筆者の関係する分野は，ＲＦ・マイクロ波・ミリ波，光波における基本量や関連量の標準と精密測定で，具体的な対象は，ＲＦ・マイクロ波・ミリ波においては電力，電圧，アンテナと電磁界，雑音，回路量（減衰量，反射係数，Ｓパラメータ），物質量（誘電率）等，光においてはパワー，通信計測，基本電磁気量計測のための光学センサ等で，その発表件数を表1，表2に示す。ＲＦ・マイクロ波・ミリ波においては，最も基本的な量である電力，電圧，減衰量，反射係数は，各国とも周波数帯によっては，その標準があるレベルまで達しているためか発表件数は多くなく，国際比較の結果のまとめに重点が置かれた内容が多かった。一方，アンテナと電磁界，雑音，回路量（ネットワークアナライザによるＳパラメータ測定）は，発表件数は比較的多くまた内容もさまざまであり，最近の本分野の傾向を知ることができる。一方，光においては，測定すべき量は多いもののそれらの精密測定技術は

これからであること，また，光を利用した低周波やＲＦ帯での電流，電界，磁界等の測定技術の研究が今後の一つの流れであることを感じた。

ところで，筆者は，雑音測定のセションにおいて，当該分野における課題の一つである“異種雑音源間での雑音温度の高精度な校正法”について発表した。これは，低雑音受信機器の特性評価，電波天文における受信信号の定量化等に不可欠な標準雑音源を校正するための新しい方法を示したもので，具体的には，雑音温度の高精度な評価が実現しやすい導波管雑音源を用いて，広帯域化の点から望まれる同軸雑音源を直接容易かつ広帯域に校正する方法である。これに対し強い関心が示され，後で関係者が集まり当該分野での他のテーマと共に１時間以上に亘り議論が行われた。

3　出席した成果

筆者の関係する分野では，現在，デバイスや利用周波数の広帯域化，ミリ波への高周波化に対応した基本量の測定技術（ストリップライン状態でのデバイスの測定技術，デバイスのオン・ウエハー測定技術等も含む），光を含めた電波による多様な対象の測定技術の研究へと進みつつあることを実感するとともに，我が国の取り組みの遅れと研究開発の推進の必要性を痛感した。一方，雑音測定に関しては，国内では研究者は少なく共通のテーマについて議論する機会はなかなかないが当会議では関連研究者が多いため議論が噛み合い課題を明確にでき，またＮＩＳＴにおける雑音標準，電力標準などの関連施設を見学することができ大変有意義であった。

最後に，当会議への参加に関しご援助を戴きました中谷電子計測技術振興財団に厚くお礼申し上げます。

表１　高周波・マイクロ波・ミリ波関係

電　力	電　圧	アンテナと電磁界	雑　音	回路量	総　合	物質量	その他
2	1	１２ （１）	9 （1）	１３	1	１３ （1）	9 （1）

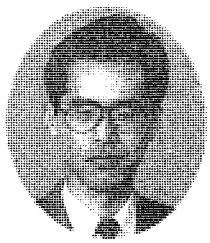
（　）は日本からの発表

表２　光関係

パワー	通信計測	光　学センサ	その他
2	4 （１）	4	1

（　）は日本からの発表

望 月 精 一（もちづき せいいち）
川崎医療短期大学医用電子技術科 講師 化学工学博士



会議または集会名　世界医用物理生体医用工学会議
(World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering)

開催地　ブラジル・リオデジャネイロ

時期　平成6年8月21日～26日

1 会議の概要

World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering（世界医用物理生体医用工学会議，World Congress Rio'94)が，ブラジルのリオ・デ・ジャネイロ郊外のリオセンターにおいて8月21日から26日まで開催された。本学会は，医用物理学会と医用生体工学学会の連合会議であり，医用物理・医用工学の基礎研究，診断および治療技術の向上および活性化の場として中心的な役割を担ってきている。これまで，主として日本および欧米などの先進国において開催されてきたが，今回初めて南米地域で開催された。世界的な貢献はもとより，南米地域の医用物理，生体医用工学の将来の発展のために大いに貢献するものと期待されるものであった。各セッション（口頭，ポスター），企業展示，その他様々な催しが，ブラジル側の実行委員会の努力により大変うまくオーガナイズされていた。6日間の参加者数約1800名（内，日本約130名)，発表数1882件（医用物理系 635件，生体医用工学系 1247件）と大変盛大でかつ内容も広範囲にわたり充実していた。

2 会議のテーマとその討論内容

発表のテーマは，放射線療法，臨床工学，電気インピーダンス，MR法，超音波計測法，人工臓器および材料，冠循環・肺循環，バイオメカニクス，モデルシミュレーションなど広範囲にわたっていた。そして，方法論的な研究開発はもとより，医用工学的アプローチによる医学系生物系基礎研究の発表も多数あった。

計測法については，何れの分野においても従来法と比較してより高い精度，高い分解能を求めており，高度な計測，診断の可能性を目的としていた。基礎研究への応用については，計測法の改善に伴い，微小レベルでの計測・解析が可能になり，マイクロ・ナノオーダーにおける現象についての討論に重点が置かれていたようであり，いわゆる医学的アプローチと計測・解析手法などを中心に工学的な研究協力が非常に重要であると感じた。

3 出席した成果

私は，冠循環・肺循環のセッションにおいて口頭発表を行った。超音波ドップラー法による冠動脈中，特にslosh 現象が認められる左前下行枝（LAD）と中隔枝（SA）の分岐における血流速計測を行い，その結果に基づく局所血流状態と血管内皮細胞の形態・配行との関係を電子顕微鏡による観

察とモデルシミュレーションにより比較・検討した。血流状態と動脈硬化発生についての研究で広く知られているオハイオ州立大学のFriedman教授が座長をされ，slosh 現象がＬＡＤ－ＳＡ分岐部周囲の細胞形態・配列に及ぼす影響についての質問を頂き，ＬＡＤ末梢部における内皮細胞の蛇行性配列についての討論を行った。アムステルダム大学のSpaan 教授からは，結果から推測される影響について質問があり，動脈硬化発生の局在化，特にＬＡＤなど心筋表面を走行する冠動脈における動脈硬化の心筋側への局在などを中心に討論を行った。

血流計測について，超音波法による血流計測のセッションはもとより，MR velocity mapping 法（例１：大動脈弁閉鎖不全症の病態解析のため左室中の血流状態を測定，例２：１点法による血流測定値を肺動脈の平均血流速度とする心拍出量が約70％も過大評価されてしまうことを示唆），ＣＴスキャナー（例：アクリル管による模擬実験で直径３mm以上の管で特に良好な計測精度を得た）などの発表があり今後の血流解析に大変参考となった。

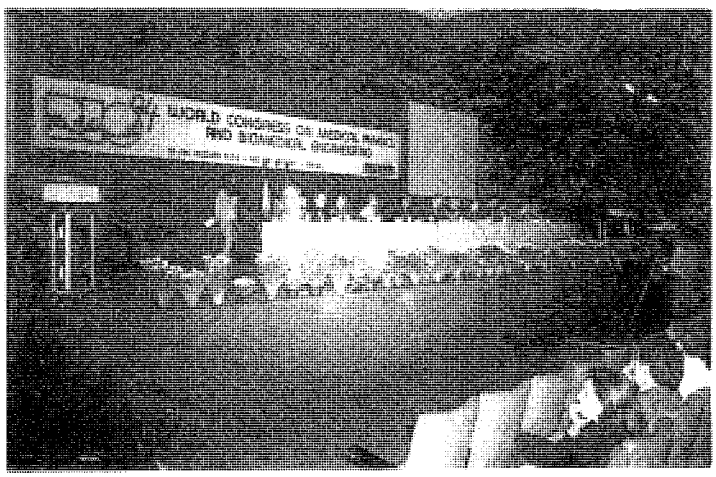
4　おわりに

会議の概要で述べた通り，今回初めて南米での開催となったが，南米からはブラジル，アルゼンチンを中心に約750名の参加者と約500報の発表があり，この地域の研究活動の活発さを再認識した次第である。また，南米の研究者が，会議の期間中様々な機会を通じて，我々海外からの研究者との討論・交流を積極的に図っており，この地域の医用物理・医用工学の発展に掛ける意気込みが感じ取られた。

最後に本会議への出席を可能として下さいました中谷電子計測技術振興財団に厚く御礼申し上げます。

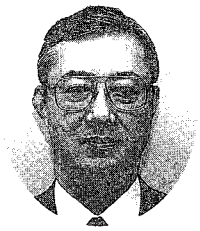
MEDICAL PHYSICS AND
BIOMEDICAL ENGINEERING

21-26 AUGUST 1994 - RIO DE JANEIRO - BRAZIL
Rio - Centro



オープニングセレモニー

菅 原 基 晃（すがわら もとあき）
東京女子医科大学基礎循環器科 教授 工学博士



会議または集会名	第17回 国際医用物理生体工学会議
開催地	ブラジル・リオデジャネイロ
時期	平成6年8月21日～26日

本会議は，International Federation for Medical and Biological EngineeringとInternational Organization for Medical Physicsが，3年に一度，合同で行う国際会議である。今回は，口頭発表が約1200件，ポスター発表が約 800件に及ぶマンモス会議となった。発表された演題は，ＭＲＩ，ＰＥＴ，ＳＰＥＣＴ，核医学といったMedical Physics 系の演題と循環器，呼吸器，脳神経系，骨の力学といったMedical and Biological Engineering系の演題に大別された。我国では，Medical Physicsは，あまり大きな分野にはなっていないが，本会議では大型の高額の医療器機の研究開発に携わる人達が主としてMedical Physics に属しているので，大変大きな勢力となっている。我国からの参加者は，約 140名ということであったが，とても全部の人を把握できた訳ではない。

私が興味を持つ分野は，心臓血管力学と血流であったが，これだけでも約60件の口頭発表があった。私自身は，川崎医大の梶谷文彦教授が司会するラウンド・テーブル・ディスカッションで発表した。他の発表者は，川崎医大の辻岡克彦助教授と北テキサス大のKonrad Sheel教授であったが，有名なワシントン大のEric Feigl教授やアムステルダム大のJos Spaan 教授が会場から盛んに発言し，大変活発な討論が行われた。最後は，梶谷教授が上手にまとめて，充実したセッションとなった。私は，Spaan 教授や梶谷教授との討論から，冠血流の波形の成因について重要なヒントを得た。これについては，今後データをそろえながらアイディアをまとめていきたいと思う。

リオ・デ・ジャネイロは風光明媚な町であるが，治安はあまりよくない。また，会場のリオ・コンベンション・センターは，町から数十キロも離れており，一番近いホテルからでもシャトルバスで1時間近くかかった。これらの点については，各国からの参加者は不満のようであった。しかし，参加者数が予想外に多かったこと，また小さなトラブルを除けば．会議全体は大変円滑に運営されていたことを考えると，本会議は大成功であったと思う。

本会議中に開催されたInternational Federation for Medical and Biological Engineering の委員会で，阿部裕先生が名誉会員に推選され，また梶谷教授が会長に推選された。この事は．この分野での日本に対する期待の強さを示すものである。次回の本会議はニースで開催されるが，日本に対する期待は一層高まるであろう。

櫻　井　晃　洋（さくらい　あきひろ）
信州大学医学部老年科　助手　医学博士

会議または集会名　第68回 米国甲状腺会議

開催地　アメリカ・シカゴ

時期　平成6年9月28日～10月1日

1　会議の概要

貴財団のご助成により，シカゴで93年9月28日から10月1日にかけて開催された第68回米国甲状腺会議に出席させていただきました。この学会は年一回開催される甲状腺領域に関しては最も権威のある学会で，約 200の演題を4日間かけて討議するため各発表は質の高さが要求され，応募演題が却下されることもしばしばあるようです。米国甲状腺学会の入会も（最近はかなり緩められたものの）論文数などいくつかの基準を満たす必要があり，日本人会員数はカナダをしのいで米国に次いで第二位とはいうものの，ようやく50人程度というのが現状です。今回開催地となったシカゴは私が1987年から4年間留学していた地でもあり，会場内で留学時代の友人と再会できたのはもちろんのこと，会場外の街並みにも故郷に里帰りしたような感慨を覚えました。

2　会議の研究テーマとその討論内容

甲状腺の分野も他の研究領域と同様最近の分子生物学の進歩に伴って研究内容に大きな変化がみられています。ここ数年間に甲状腺に関する殆ど全ての遺伝子がクローニングされ，基礎的研究はもちろんのこと，臨床研究でも遺伝子レベルの検討が目立ちました。基礎的分野では相変わらず甲状腺ホルモン核受容体に関する研究が盛んで，全体の約6分の1に及ぶ，30を超える演題発表がありました。これは翌月開催された日本内分泌学会甲状腺分科会で核受容体に関する演題が全 106題中わずか7題しかなかったことと大きなコントラストをなしています。私達もこの分野に2題の発表を行い，主に米国の若い研究者と多くのディスカッションをすることができました。核受容体の研究は，受容体異常を有する患者の臨床的な検討によって多くの知見が得られましたが，現在の研究の中心は核内での分子間の相互作用や転写因子の役割に関するものなど基礎的な様相が色濃く，私達のように臨床教室で研究を行っている者にとつては，彼らと同じペースで研究を続けるのはなかなか厳しいものがあります。むしろ，現在の基礎的研究をいかに臨床にフィードバックしていくかを改めて考えてみるべき時期にきていると強く感じました。

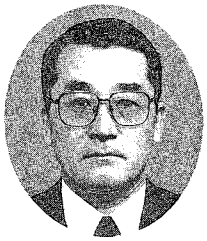
自己免疫疾患としての甲状腺機能亢進症，そして慢性甲状腺炎から甲状腺機能低下症にいたる発症機序の解明は古くて新しい問題です。1989年にＴＳＨ受容体がクローニングされた時はこれらの問題は短期間のうちに解決されるものと期待されていましたが，５年たった現在も謎は依然大きな謎のままで，今回も「Graves' 病における論争」というタイトルだけではここ20年来殆ど変わりばえのしないシンポジウムで病因や治療法に関する熱い議論がくりひろげられましたし，別の「ＴＳＨ受容体」

と題されたシンポジウムでは，受容体蛋白の構造と免疫原性などについて発表がありました。またリコンビナントＴＳＨについてのシンポジウムも開かれ，臨床検査や治療への応用が実現する日も近いと感じられました。臨床の分野でとりわけうれしく思われたのは，３年前に私達の教室の橋爪教授が発表した，Graves病に対する抗甲状腺剤と甲状腺ホルモンの併用療法が，再発率を低下させる効果的な治療法として多くの人に受け入れられるようになったことでした。

3　出席した成果

甲状腺疾患は未分化癌を除けば，生命にかかわるような重篤なものは少く，その分臨床的には軽く扱われている傾向がなくもありません。しかし甲状腺疾患は最も高頻度な内分泌疾患であるのみならず，日常最も高頻度にみられる免疫異常の発現の場であり，一方甲状腺に特異的に発現している遺伝子が多いことからもわかるように遺伝子発現制御の研究には極めて良いモデルたりうる器官でもあります。甲状腺に関するさまざまな研究に接して，甲状腺研究がこの臓器のみにとどまらず，免疫学や細胞生物学により普遍的にフィードバックしうるものであることを強く感じ，自分も甲状腺学の「明るい未来行」のバスに乗り遅れないようにしたいものだと思った次第です。

最後になりましたが，中谷電子計測技術振興財団のご援助に心から感謝申し上げます。



津　田　展　宏（つだの　ぶひろ）
通商産業省計量研究所
量子部精密計測研究室長　工学博士

会議または集会名　第4回 ジョイントナノテクノロジーシンポジウム
国際自動制御会議（ＩＦＡＣ）

開催地　イギリス・ロンドン
トイツ・バーデンバーデン

時期　平成6年9月17日～10月1日

1　会議の概要

第4回ナノテクノロジィ国際会議（4 th biennial nanotechnology symposia)と国際自動制御会議（IFAC Conference on Integrated Systems Engineering)がそれぞれ英国ロンドン北部ウォーリック大学（9月19日～23日）とドイツバーデンバーデン市議会（9月27日～29日）で行われ筆者は前者において研究発表・討論そして司会をつとめ，後者においては聴講を行った。ナノテクノロジィ会議は英国が誇る表面粗さ測定機タリサーフを，ランクテーラ社で開発し，後にウォーリック大学教授となったホワイトハウスらが中心になって創設された。日本製工作機械・計測機器はエレクトロニクスが極めて大きな役割を果たしているが，一方ではメカニズムとエレクトロニクスが十分に融合していない点も多いといわれている。逆に英国製は極めて伝統を重んじる設計手法，基礎的・正統的メカニズム及び独創的に優れ，長い間培った伝統技術を最重要視しているが，反面，画像処理技術などを含む製品をアピールする宣伝力というか，誇示する点で今一つ遅れをとっていて，日英両国技術の相互協力の必要性を唱える学者・研究者が主に集合し研究発表と討論を行っている。前述のホワイトハウス教授はナノテクノロジイの仕事遂行にあたっては次のような予想と発展過程を1990年にのべている。すなわち“私はナノテクノロジィという言葉は新しいものではなく，新しい思考法であると考える。それは原子・分子を扱う学問に関与している領域をいう。これを扱う主な領域はいまでは工学・生物学・化学そして物理学であるが，時間がたつと他の学問も含まれるだろう。主たる問題点は，ナノスケールの世界でこれらの仕事を達成するとき周囲の環境との均衡をとる方法である。たとえばナノスケールでの仕事はありとあらゆる媒介物を完全に制御しなければならない。たとえば非常に高い固有振動数をもつ材料を扱うことが必要である。又は，この仕事は極めて短時間に事を遂行しなければならない。そうすれば一時的な振動ならばナノ操作をする上での問題ではなくなる。これらの環境を整えないならば，ナノスケールでの仕事はゼリー菓子の上で磨滅しきった丸まった道具でもって外科手術をすることと同じこととなってしまう。”

今回の同会議における発表者の講演内容を聞くとき，①ナノテクを完成させるためにはいかに環境整備が必要であるか，②固有振動数を設定することの必要性，③短時間に仕事を遂行せねばならない，④機械材料をいかに選択するかの4事項が詳細に述べられ，また今では工学・生物学・化学がこの技術の領域に入っているが，時がたてば他の領域にも進出していくだろうとの同教授の予想が実証され

つつあり彼の洞察力に感嘆せざるをえない。

なお国際自動制御会議については小生は聴講だけなので，そのことに関しての記述は割愛させて頂く。

2　会議の研究テーマとその討論内容

8年間で総額150億円をかけて行われた通産省の産技プロジェクト“超先端加工”の中で，ナノテクノロジィに関連するプロジェクトを遂行した日本側5社の研究発表があった。8年の間には海外視察もひんぱんにおこない，又，海外の専門家達も招待して緊密な交流を重ねてきただけあって計測・加工分野共に世界でもトップレベルに入る内容であり，英・米側の研究者達からも優秀な研究と認めるコメントが沢山述べられたことは，本プロジェクトを策定し，本会議の主催者でもある国立研究所側の人間にとって誇らしく感じた。一方では，英国・米国側の研究費削減政策は，“研究を遂行したいならば自ら企業・海外から金をとってこい，政府は一切金はだせない。”という厳しいものであると聞き，日本がこのような不況下であってもそれなりに研究を進めることができることは幸いであると感じた。

残りの4日間は“超先端加工”以外の研究発表があった。加工の分野では旋削・研削・研磨それぞれ極限をねらう研究が発表され，しかもメトロロジィフレームと称して加工後ワークをそのままの状態にしておいて計測すオンライン計測が主として述べられた。いずれも温度変化・振動対策が十分に施された環境下で行われ，ホワイトハウス教授が予測したナノテクノロジィの研究手法の通り進行しているのは興味深い。

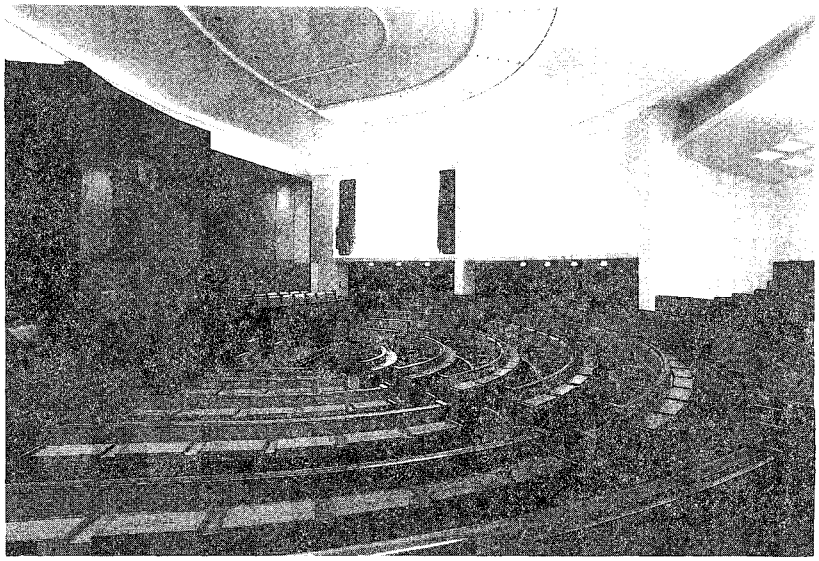
3　出席した成果

最大の成果は，かっては“ナノテクノロジィは極限技術”といわれていたが，今やありとあらゆる分野にこれらの技術が普及しつつあり，夢の技術から必須の技術へとなりつつあることを実感できたことである。今からの研究はナノではなくそれよりも一桁小さい原子を扱うことをやらねばドラスチックな研究成果は期待が持てない予感がする。ナノテクノロジィを実用化に供しなければならない企業側研究者は，環境整備がことの外大変で金がかかり，メンテナンスも手間でこの種の仕事をいかに効率的にコストパフォーマンスを上げて続行し，企業からの製品として売り出すかを総合的に考慮しなければならず，研究者が単に研究を行うよりもはるかに難問であることも認識できた。

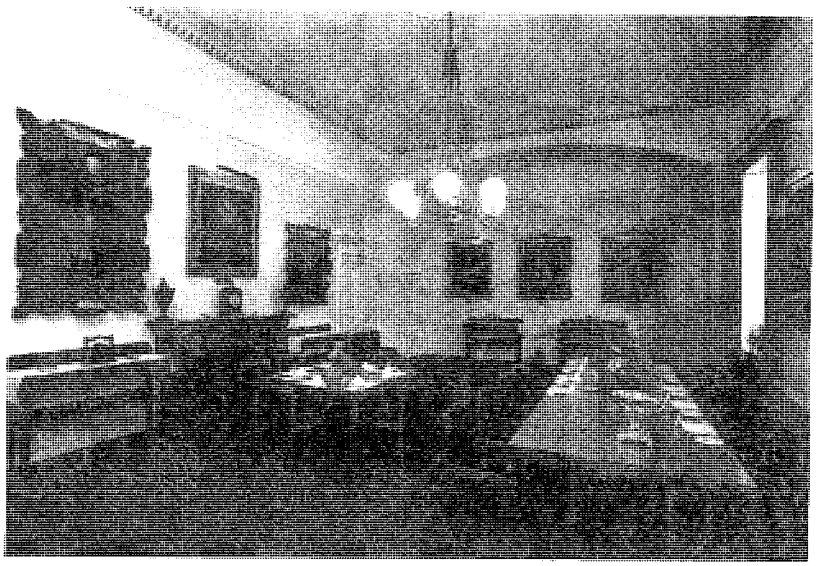
4　その他のトピックス

国際会議が開かれた会場はウォーリック県の県議会議事場と陪審院を兼ねたウォーリックシャイヤホールで行われた。従って議事場を一歩出るとベートーベン・バッハがかぶっていたような大きなカツラをかぶった判事に出くわしたりし，中世の映画の中に自分自身をおいているかのような錯覚に陥ってしまった。能率・効率・生産性向上などスピーディーに処理してしまおうということに重点がおかれている日本に較べ，極めてゆっくりであるが，歴史・伝統を尊重する英国流は見事というほかない。英国が日本と同じように工業化を目指すのではなくて，英国博物館も入場費を一万円ぐらいに設定し，他の歴史的産物を拝観するのにも多額の入館費をめしあげて，自然美と歴史で飯を食う観光立国を目指すことで英国病，を治癒するという案はいかがであろうか。

おわりに，このような有意義な会合に出席させて頂いた中谷電子計測技術振興財団の関係者並びにお骨折りを頂いた工技院計量研究所企画のメンバーに深く感謝します。



シンポジウムが行われたウォーリック県議会場。むくの木の机・椅子，重厚なじゅうたん，一歩外へ出れば荘厳な絵画が飾られたホールがありドアを開くと陪審院がある。日本も長く保存するのに価値があるような建物・調度品がほしいと思った。



会議中の昼食は判事が食事をとる食堂に案内され，典型的な英国料理を味わうことができ，清潔感あふれる部屋・食卓そして仕事に徹している給仕さん達に好感がもてた。英国料理はうまくないなんていうのは全くの嘘で，行くべき所へ行けば種々の工夫がなされ伝統の味わいがする料理があることが初めて認識された。

熊　野　和　雄（くまの　かずお）
北里大学医学部泌尿器科
講師　医学博士

会議または　第15回 米国腹膜透析学会
集　会　名　（15th Annual Conference on Peritoneal Dialysis）

開　催　地　アメリカ・ボルチモア

時　　期　平成7年2月11日～14日

1　会議の概要

今回15回目を向えたこの会は実質的には米国腹膜透析学会であり，参加者は全世界（今回は44ケ国）より集まる世界最大規模の腹膜透析に関する学会である。この学会では腹膜透析に関して最新の基礎的、臨床的な学術発表が行われるが、今回は学会前日に腹膜透析液の生体適合性に関するclosed symposium(100人ぐらい）が行われ，私にとっては非常に有意義な学会であった。参加者の国別集計は表1に示したが，米国，カナダは別としてヨーロッパよりの参加者が多く，近年，韓国，台湾，中国よりの参加が増えておりこれらの国で腹膜透析療法に関する興味が増していることが窺えるが，今回は日本よりの参加が予想外に少なかった。

Argentina	9	Korea	23
Australia	5	Mexico	30
Austria	6	New Zealand	1
Belgium	39	Norway	7
Brazil	4	Panama	2
Canada	129	Peru	3
China	9	Philippines	1
Colombia	6	Poland	4
Czech Republic	1	Russia	11
Denmark	11	Scotland	2
England	48	Singapore	9
Finland	9	Slovakia	3
France	42	South Africa	2
Germany	57	Spain	6
Greece	10	Sweden	45
Hong Kong	11	Switzerland	2
Hungary	2	Taiwan	13
Iceland	2	Thailand	8
India	1	The Netherlands	67
Israel	6	Turkey	11
Italy	58	United States	1,762
Japan	55	Venezuela	8

表1　第15回 Annual Conference on Peritoneal Dialysis
の参加国及び人数。44ケ国より 2,540名の参加者があった

2．会議の研究テーマとその討論内容

研究テーマは多岐にわたるが，主なものとしては腹膜の生理，解剖，溶質移動のkinetics，腹膜中皮細胞および線維芽細胞の分子生物学，腹膜炎，カテーテル出口部感染，栄養，至適透析，腹膜透析の長期合併症，腹腔内の防禦機序などが挙げられる。

学会の前日に行われた透析液の生体適合性に関するシンポジウムは非常に興味深いものであった。現在使用されている腹膜透析液は，pHが5.2-5.8 と低い，ブドウ糖濃度が高く従って浸透圧が高い，bufferとして乳酸が用いられているなど非生理的である。このような液を長期間使用すると腹膜がどのようなプロセスで変化し，最終的に腹膜機能が失われていくかを色々なin vitro実験より推察したものが多かった。これには種々のサイトカインが関与しており，特に腹膜炎が起るとこのサイトカインネットワークが増幅され，その障害を大きくすることが考えられる。また，中皮細胞はheat shock protein などの生体を守るために必要な物質をも分泌しているが，これらの機能も最終的には破綻する可能性が示唆された。我々は高濃度の糖の存在下では細胞増殖の調節因子であるtransforming growth factor βの遺伝子発現が中皮細胞で増加することを見い出し，これが腹膜硬化の一因となる可能性を発表した。今回のシンポジウムでは，少なくとも透析液pHが低いことは腹膜にとってよくないという点では皆の意見は一致しており，今後，透析液のbiocompatibilityを調べる動物モデル，臨床での指標，評価方法などの研究が必要というところが会のコンセンサスであったと思う。

学会の始めにはいつも通り会長のノルフ教授（写真）が腹膜透析のworldwide overviewを行い，1994年末では世界で 641,800人が透析療法を受けており，その内95,200人（前年増加比10.3%）が腹膜透析で治療されているとの事であった。日本では 8,600人の腹膜透析患者がいるが，約13万人の血液透析患者に比較して，その浸透率は世界平均に較べて非常に低いことがわかる。

学会でのトピックスとしてはWater & Sodium Balance in CAPDのセッションでオランダのグループが除水の生理学について発表した。従来，transcellular に水の輸送機構が存在すると想定されていたが，それは血管壁，血管内皮細胞に存在するチップ28，アクアポリンがその主役をなしているであろうとの説を腹膜血管壁のアクアポリン染色結果より提示し，コンピューターシミュレーション結果より水移動の40%を占めていると報告した。このアクアポリンが実際にどのような病態生理学的意義を持つのか今後の研究が望まれよう。

もう一つのトピックスは腹膜透析におけるadvanced glycosylation endproducts（ＡＧＥs)である。蛋白が高濃度の糖環境下にあると非酵素的反応で糖化蛋白に変化する。糖尿病の種々の合併症はＡＧＥs が深く関与していると考えられているが，腹膜透析においても腹膜の病的変化はＡＧＥs が関与している可能性があるとの報告が我々のグループをはじめとしてその他３施設より行われた。実験方法の違いからか，その結果には若干の違いはあるものの腹膜透析液の浸透圧物質としてはブドウ糖以外の物質の探究が必要であろう。

3．出席した成果

腹膜透析を長期間施行すると一部の患者では腹膜線維化が進行し，除水不良となり腹膜透析が継続できなくなる。この診断には腹膜生検が必要である。生検結果より腹膜中皮細胞の巨大化が起っているとの報告がイスラエルよりあった。もしそうであれば，これらの細胞の一部は剥離，脱落し，腹膜透析液中に浮遊するであろう。透析排液のflow cytometryにてこれらの変化を観察することができる

かもしれない。もし，これが可能であれば非観血的に腹膜の変化を観察することができ，現在問題となっている腹膜線維化の診断や機序解明にも大きな期待が持てよう。

本学会長，Prof. Karl D.Nolph（ミズリー大学コロンビア校）が
Presidential Address を行っているところ

技術開発に関する研究助成状況

年　度	贈呈式年月日	助成件数	助成金総額
昭和59年度	昭和60年2月28日	6件	1,600万円
昭和60年度	昭和61年2月25日	9件	2,100万円
昭和61年度	昭和62年2月27日	9件	2,050万円
昭和62年度	昭和63年2月26日	9件	1,950万円
昭和63年度	平成元年3月10日	8件	1,880万円
平成元年度	平成2年2月23日	10件	2,110万円
平成2年度	平成3年2月22日	10件	2,010万円
平成3年度	平成4年2月28日	12件	2,430万円
平成4年度	平成5年2月26日	10件	1,930万円
平成5年度	平成6年2月25日	11件	2,100万円

第1回（昭和59年度）技術開発研究助成対象研究

研　究　題　目	研究責任者氏名	所属機関名職名	研究助成金額（万円）
眼底の定量立体計測法の開発に関する研究	中　谷　　一	大阪厚生年金病院眼科部長 大阪大学医学部非常勤講師	400
臨床医学分野における電子計測技術に関する基礎的研究	神　津　忠　彦	東京女子医科大学 消化器内科助教授	350
TV画像処理による血小板凝集反応の数値解析	志　賀　　健	愛媛大学医学部 第二生理教授	150
オプトエレクトロニクスを活用した活動電位の光学的超多部位同時測定装置の研究開発	神　野　耕太郎	東京医科歯科大学 医学部教授	200
光IC技術を用いたファイバ血流速度計測システムの小型化に関する研究	西　原　　浩	大阪大学工学部 電子工学科教授	200
Walsh変換による64チャンネル高周波超音波パルスドプラ血流速信号の実時間計測処理システムの開発とその応用	梶　谷　文　彦	川崎医科大学 医用工学教授	300

第2回（昭和60年度）技術開発研究助成対象研究

研　究　題　目	研究責任者氏名	所属機関名職名	研究助成金額（万円）
Field Effective Transistorを用いたインスリン免疫センサーの開発	七　里　元　亮	大阪大学医学部 第一内科　助教授	280
音声合成方式発声代行システムのための電子計測技術に関する研究	杉　江　　昇	名古屋大学工学部 電気工学第二学科教授	300
パラメトリックアレーを用いた超音波非線形パラメータCTによる生体組織性状診断に関する研究	菊　地　　眞	防衛医科大学校 医用電子工学講座教授	200

研　究　題　目	研究責任者氏名	所属機関名職名	研究助成金額（万円）
心臓用人工弁機能の電子計測技術システムの開発	舟久保　熙　康	東京大学工学部 精密機械工学科教授	２３０
データ圧縮による生体信号の長時間計測と痙性の定量的評価への応用	赤　沢　堅　造	大阪大学工学部 電気工学科　助手	２００
高周波超音波診断装置の開発	三　木　吉　治	愛媛大学医学部 皮膚科　教授	２５０
運動時における連続血圧測定装置の開発研究	中　根　　央	東京理科大学工学部 電気工学科　助手	２００
水晶体混濁度測定装置の研究開発	高　橋　　隆	東海大学医学部教授	２２０
内耳よりの音放射に関する基礎的研究と臨床検査法への応用	村　田　計　一	東京医科歯科大学 難治疾患研究所神経生理学部門教授	２２０

第３回（昭和61年度）技術開発研究助成対象研究

研　究　題　目	研究責任者氏名	所属機関名職名	研究助成金額（万円）
心臓・血管内血流速度ベクトル分布イメージング装置の開発	北　畠　　顕	大阪大学医学部 第一内科　講師	２５０
基礎体温自動計測システムの開発	戸　川　達　男	東京医科歯科大学 医用機材研究所教授	２５０
サーモグラフィー用室温動作赤外線撮像素子の開発	奥　山　雅　則	大阪大学基礎工学部 電気工学科助教授	２５０
レーザーラマン分光法に基づく白内障予知システムの基礎的研究	尾　崎　幸　洋	東京慈恵会医科大学 共同利用研究部分析機器室助手	１５０
磁性体微粒子によって散乱される光の偏波面ゆらぎを利用した免疫反応の超高感度検出に関する研究	武　者　利　光	東京工業大学 大学院総合理工学研究科教授	２００
超音波位相追従法による血管追跡型超音波パルスドプラ血流計の開発	古　幡　　博	東京慈恵会医科大学 医用エンジニアリング研究室助教授	２２０
生体内における筋活動のＸ線回折法による計測技術の開発	八　木　直　人	東北大学医学部 第一薬理助手	２３０
レーザー顕微蛍光分光測定法による単一細胞内カルシウムイオン濃度測定法の開発	矢　崎　義　雄	東京大学医学部 第三内科講師	３００

研　究　題　目	研究責任者氏名	所属機関名職名	研究助成金額（万円）
超高感度カメラと画像処理技術を用いた細胞内カルシウムイオンの動態・解析システムの開発	片　山　芳　文	東京医科歯科大学 難治疾患研究所 自律生理学部門教授	２００

第４回（昭和62年度）技術開発研究助成対象研究

研　究　題　目	研究責任者氏名	所属機関名職名	研究助成金額（万円）
微小循環解析のための超音波の圧依存性音響特性変化に基づく新しい非侵襲的圧計測	堀　正　二	大阪大学医学部 第一内科　助手	２３０
レーザーフローサイトメトリーによる細菌の分類・同定システムの開発とその臨床応用	横　地　高　志	福井医科大学医学部 微生物学講座 助教授	１８０
反射評価システムに関する研究	岡　本　卓　爾	岡山大学工学部 情報工学科　教授	２３０
半導体集積技術を利用した埋め込み型バイオセンサーの開発	軽　部　征　夫	東京工業大学 資源化学研究所 教授	２３０
盲人用図面認識支援システムの研究開発	大　西　　昇	名古屋大学工学部 講師	２００
SQUID磁束計を用いた脳磁波計測システムの臨床検査法への応用	新　妻　　博	東北大学 脳疾患研究施設 脳神経外科　講師	２００
網赤血球計数の標準化に関する研究	巽　　典　之	大阪市立大学医学部 講師	１８０
伝達関数法に基づく開心術中の心筋保護効果監視装置の開発	滝　島　　任	東北大学医学部 第一内科　教授	２５０
格子像投影方式定量立体計測法による眼底診断装置の試作研究	吉　村　武　晃	神戸大学工学部 助教授	２５０

第５回（昭和63年度）技術開発研究助成対象研究

研　究　題　目	研究責任者氏名	所属機関名職名	研究助成金額（万円）
中枢神経損傷による運動筋麻痺患者の機能再建のための計測・制御に関する研究	星　宮　　望	東北大学工学部 通信工学科　教授	３００
冠動脈疾患の無侵襲的三次元的診断装置の開発	鈴　木　直　樹	東京慈恵会医科大学 医用エンジニアリング研究室　助手	１５０

研　究　題　目	研究責任者氏名	所属機関名職名	研究助成金額（万円）
長期生体内連続測定を可能とする植え込み型ブドウ糖センサの開発	河　盛　隆　造	大阪大学医学部 第一内科　講師	250
術中局所心機能評価のための超音波ドプラトラッキング層別厚計の開発	辻　岡　克　彦	川崎医科大学 医用工学　助教授	250
手の動作の計測・評価システムに関する研究　―三次元空間での手の運動の最適制御問題への応用―	鈴　木　良　次	東京大学工学部 計数工学科　教授	300
CT画像に基づく人体組織の三次元計測技術の基礎的研究	鳥　脇　純一郎	名古屋大学工学部 情報工学科　教授	200
超音波による生体組織の硬さの画像化に関する研究開発	山　下　安　雄	東海大学医学部 ME学教室　助教授	200
携帯用の人工心臓駆動装置のための血圧血流量間接計測技術の開発	喜多村　　直	九州工業大学 情報工学部　教授	230

第6回（平成元年度）技術開発研究助成対象研究

研　究　題　目	研究責任者氏名	所属機関名職名	研究助成金額（万円）
がん温熱療法における非侵襲的患部温度計測法の研究	富　川　義　朗	山形大学工学部 電気工学科　教授	150
心臓疾患の音響的精密診断のための心音計測技術・時系列分析法の開発に関する研究	中　鉢　憲　賢	東北大学工学部 電気工学科電気計測学講座　教授	240
脳磁図計測と脳機能局在性推定に関する研究	上　野　照　剛	九州大学工学部 電子工学科　教授	220
フーリエ変換赤外分析法を府用した血糖値の非侵襲的計測法の開発	七　里　元　亮	熊本大学医学部 代謝内科学講座　教授	230
レーザースペックル法による眼底血流画像化装置の開発	藤　居　　仁	九州工業大学情報工学部電子情報工学教室 教授	200
連続画像の自動識別による動態機能解析	立　川　　光	香川医科大学医学部 一般教育物理学 教務職員	200
超音波による瞬時三次元情報可視化装置の開発	千　原　国　宏	大阪大学基礎工学部 制御工学科　助教授	250
放射光を用いた冠動脈診断のための高速画像採取解析システム	赤　塚　孝　雄	山形大学工学部 情報工学科　教授	220

研　究　題　目	研究責任者氏名	所属機関名職名	研究助成金額（万円）
振戦の機械的励振解析による運動制御情報の計測評価のシステム	渡　辺　　瞭	東京大学医学部 医用電子研究施設 助教授	２００
レーザー光音響・蛍光法による多項目同時イムノアッセイシステムの開発	升　島　　努	広島大学医学部 総合薬学科　教授	２００

第７回（平成２年度）技術開発研究助成対象研究

研　究　題　目	研究責任者氏名	所属機関名職名	研究助成金額（万円）
スーパールミネッセントダイオードを用いた多粒子流体速度測定システムの開発	今　井　　洋	九州工業大学情報工学部 電子情報工学科　助教授	２３０
血小板の細胞内カルシウム，細胞内pH及び凝集能の同時測定が可能な蛍光分光光度計の開発	久　米　章　司	山梨医科大学医学部 検査部　教授	１７０
光による生体内の構造および機能情報計測法の開発	清　水　孝　一	北海道大学工学部 生体工学専攻　助手	１８０
符号化開口CTを用いた生体組織内RI分布の３次元計測	藤　村　貞　夫	東京大学工学部 計数工学科　教授	２００
脂質膜をトランスデューサとするマルチチャンネル味センサ	都　甲　　潔	九州大学工学部 電子工学科　助教授	１８０
半導体レーザー分光分析法による生理活性物質の微量分析の研究	今　坂　藤太郎	九州大学工学部 工業分析化学講座 助教授	１８０
超音波像高速３次元表示システムの開発と新しい胎児診断法への応用	馬　場　一　憲	東京大学医学部 医用電子研究施設 講師	２５０
インテリジェントニューロサージカルマイクロスコープの開発	早　川　　徹	大阪大学医学部 脳神経外科　教授	２２０
組織の酸素圧と酸化還元電位の２次元・時系列マッピングシステムの開発	吉　原　治　正	大阪大学医学部 生理学第一講座　助手	１８０
電子スピン共鳴法による血管内皮細胞の膜流動性およびフリーラジカルの測定と病態における変動	尾　辻　省　吾	鹿児島大学医学部 臨床検査医学講座 教授	２００

第8回（平成3年度）技術開発研究助成対象研究

研　究　題　目	研究責任者氏名	所属機関名職名	研究助成金額（万円）
動脈硬化症診断のための血管モデルの構築と計測技術の研究開発	岡　田　正　彦	新潟大学医学部 検査診断学教室　教授	220
極微小電極ボルタンメトリーを用いるin vivoカテコールアミンセンサの開発	大　坂　武　男	東京工業大学大学院総合理工学研究科 電子化学専攻　助教授	220
電気化学発光法を用いた生体内物質の連続計測技術の開発	酒　井　清　孝	早稲田大学理工学部 応用化学科　教授	220
瞳孔筋系の逆モデルに基づく無重力環境下の自律神経活動推定に関する研究	臼　井　支　朗	豊橋技術科学大学工学部情報工学系 教授	200
超解像超音波断層法の開発と不可視情報の可視化	石　原　　謙	国立大阪病院臨床研究部　医用工学研究室 室長	250
心室容積計測用コンダクタンスカテーテルの絶対容積キャリブレーション法の開発	菅　　弘　之	岡山大学医学部 第二生理学教室　教授	200
脳内温度分析観測のための誘電率精密測定	信　太　克　規	佐賀大学理工学部 電気工学科　教授	200
マイクロ波を用いた非接触生体微小変位測定装置の開発と臨床応用	宮　保　　進	福井医科大学医学部 第三内科　教授	200
時間分解顕微蛍光ファイバースコープの開発とヒト歯牙診断への応用	荒　木　　勉	徳島大学工学部 機械工学科　助教授	180
部分空間法による顕微分光画像解析	豊　岡　　了	埼玉大学工学部 応用物理学講座　教授	180
長時間血圧・心電図・身体活動度同時モニタリング装置の開発	稲　田　　紘	国立循環器病センター研究所 研究機器管理室　室長	180
赤血球異常症診断プロトコールの研究開発	八　幡　義　人	川崎医科大学 内科学　教授	180

第9回（平成4年度）技術開発研究助成対象研究

研　究　題　目	研究責任者氏名	所属機関名職名	研究助成金額（万円）
圧電性材料を用いたキャピラリー電気泳動（CZE）の高感度検出法の開発とDNAシーケンサへの応用	澤　田　嗣　郎	東京大学工学部 工業化学科　教授	200
超小型集積化圧力センサの医用計測への応用	江　刺　正　喜	東北大学工学部 機械電子工学科　教授	200
赤血球内酵素の自動分析システムの開発	濱　﨑　直　孝	九州大学医学部 検査部　教授	200
遺伝子検出における電子計測技術の開発	竹　中　繁　織	九州工業大学情報工学部 生物化学システム工学科 助教授	200
相関スペクトル解析法による局部微小網膜電位の計測	森　田　龍　彌	大阪大学工学部 電気工学科　助教授	200
内視鏡画像による三次元形状計測	出　口　光　一　郎	東京大学工学部 計数工学科　助教授	200
マイクロ波による体内温度の断層撮像技術に関する研究	宮　川　道　夫	新潟大学工学部 情報工学科　教授	200
血栓形成における血管内皮細胞の制御機構の解明　―ずり応力負荷装置を用いた流体力学的アプローチ―	渡　辺　清　明	慶應義塾大学医学部 中央臨床検査部　講師	200
光学的多点計測による大脳皮質聴覚領の神経活動の画像化	谷　口　郁　雄	東京医科歯科大学難治疾患研究所　情報医学研究部門　教授	180
生体のX線回折用高感度二次元イメージセンサシステムの開発	南　戸　秀　仁	金沢工業大学工学部 電子工学科　教授	150

第10回（平成５年度）技術開発研究助成対象研究

研　究　題　目	研究責任者 氏　名	所属機関名職名	研究助成金額 （万円）
散乱光による粒子計測を用いた血小板凝集能測定器の開発	尾崎由基男	山梨医科大学医学部 臨床検査医学講座 助教授	２５０
超音波による動脈壁上の微小振動の計測に基づく早期動脈硬化症の非侵襲的診断装置	金井　浩	東北大学工学部 電気工学科　助教授	２２０
光音響分光法による高次生体機能の非侵襲的観測・評価に関する研究	松田　甚一	長岡技術科学大学工学部 教授	２００
超音波ＣＴの開発と医用画像三次元再構成による三次元計測	橋本　大定	東京警察病院 外科部長	２００
キャピラリー電気永動法によるアポトーシス時の断片化したＤＮＡの測定	丸山　征郎	鹿児島大学医学部 臨床検査医学講座 教授	２００
骨格筋の粘性・弾性係数計測システムの開発と収縮特性評価への応用	赤澤　堅造	神戸大学工学部 情報知能工学科　教授	２００
脳神経外科手術における運動機能のモニタリングの開発	桐野　高明	東京大学医学部 脳神経外科　教授	２００
核磁気共鳴による体内温度分布の無侵襲画像化法に関する研究	黒田　輝	大阪市立大学工学部 電気工学科　助手	１８０
スリット・スキャン・フローサイトメータによるＤＮＡ診断法の開発	野口　義夫	佐賀大学理工学部 電子工学科　教授	１５０
血管内超音波法を用いた生体内での動脈硬化病変性状の定量的診断法の開発	丸山　理	大阪大学医学部附属病院 第一内科　医員	１５０
光ピンセットを用いて細胞膜蛋白分子間の相互作用力を計測する技術	辰巳　仁史	東京医科歯科大学 難治疾患研究所　助手	１５０

技術交流に関する助成状況

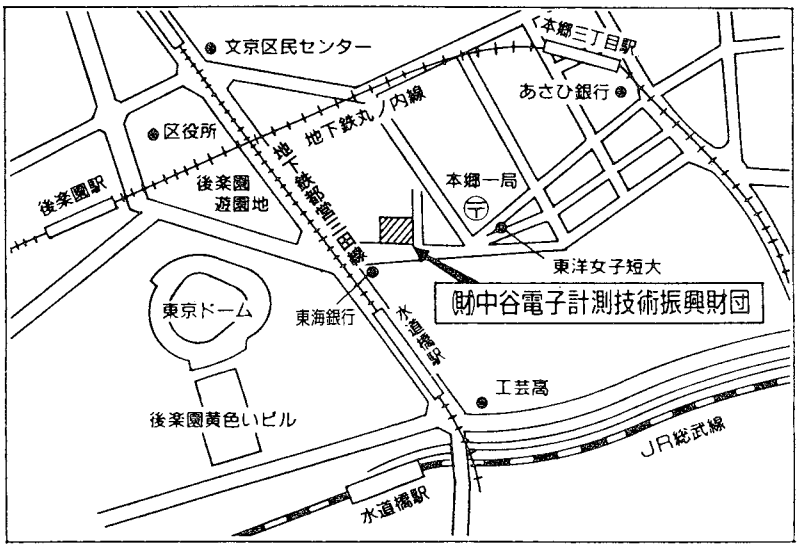
技術交流に関する助成金贈呈者

年度	氏名	機関・職	会議名	時期	国名
昭和59	巽　典之	大阪市立大学 医学部講師	国際血液学標準化委員会・ヨーロッパ臨床検査学会19次年次総会	昭和60—4	ベルギー フランス
60	堀　原一	筑波大学 臨床医学系教授	第3回アジア太平洋心臓ペーシング・電気生理シンポジウム	60—10	オーストラリア
60	黒川一郎	札幌医科大学教授	国際血液標準化委員会	60—10	イギリス
60	Reinhard Thom	ベルリン自由大学 医学部教授	血液電子計測研究会	60—11	東京
60	八幡義人	川崎医科大学教授	日米学術交流セミナー	61—1	アメリカ
61	柴田　昭	新潟大学 医学部教授	第21回国際血液学会議	61—5	オーストラリア
61	新谷和夫	関東逓信病院 血液研究部長	第21回国際血液学会	61—5	オーストラリア
61	屋形　稔	新潟大学 医学部教授	1986年度米国臨床化学会学術集会	61—7	アメリカ
61	江刺正喜	東北大学 工学部助教授	第1回米日医生物工学シンポジウム	61—9	アメリカ
61	信太克規	通商産業省電子技術総合研究所 主任研究官	国際度量衡委員会電気諮問委員会　他	61—9	イギリス　他
61	瀬口靖幸	大阪大学 基礎工学部教授	IEEE／医生物工学会（EMBS）第8回年会会議	61—11	アメリカ
61	鈴木良次 他8名	大阪大学 基礎工学部教授	中日双方向医用生体工学シンポジウム　〔阪大7，川崎医大1，東京医歯大1〕	61—12	中国
61	田村安孝	山形大学 工学部助手	医用画像処理とパターン認識及び音響映像法に関する国際シンポジウム	62—2	アメリカ
62	渡辺清明	慶應義塾大学 医学部講師	第11回国際血栓止血学会	62—7	ベルギー ブラッセル
62	喜多悦子	奈良県立医科大学 助教授	第11回国際血栓止血学会	62—7	ベルギー ブラッセル
62	吉本千禎	北海道大学 名誉教授	極東医用生体工学会議国際準備委員会	62—8	東京
62	三輪史朗	(財)沖中記念成人病研究所所長	第6回国際血液学アジア太平洋域会議	62—12	インド ボンベイ

年度	氏　名	機関・職	会　議　名	時期	国　名
63	杉江　昇	名古屋大学 工学部教授	国際神経回路網会議	63－7	アメリカ サンディエゴ
63	吉村武晃	神戸大学 工学部助教授	国際ME学会	63－8	アメリカ サン・アントニオ
63	安藤　繁	東京大学工学部 助教授	システム人間およびサイバネティックスに関する国際会議	63－8	中華人民共和国 北京・瀋陽
63	関根松夫	東京工業大学 総合理工学研究科 助教授	第18回ヨーロッパ・マイクロ波国際会議	63－9	スウェーデン ストックホルム
63	浅野茂隆	東京大学医科学 研究所助教授	造血と分化因子に関する国際シンポジウム	63－8	オーストラリア メルボルン
63	山口延男	神戸大学 医学部教授	第22回国際血液学会	63－8	イタリア ミラノ
63	荒井恒憲	防衛医科大学校 医学教育学部助手	第4回医学における光学ファイバーの応用国際会議	平成元年 －1	アメリカ ロスアンゼルス
平成 1	志賀　健	大阪大学 医学部教授	第7回国際バイオレオロジー学会総会	1－6	フランス
1	川上憲司	東京慈恵会医科大学　助教授	第17回国際医学放射線学会	1－7	フランス
1	幸道秀樹	東京大学医科学 研究所　講師	国際実験血液学会総会	1－7	フランス
1	菊池　眞	防衛医科大学校 教授	第2回国際医用生体工学学会（汎太平洋シンポジウム）	1－7	オーストラリア
1	只野寿太郎	佐賀医科大学 教授	第2回国際健康と生命化学領域における質量分析学会	1－8	アメリカ
1	八幡義人	川崎医科大学 教授	赤血球膜および代謝に関する国際シンポジウム	1－8	東ドイツ
1	岡田正彦	新潟大学医学部 助教授	国際電子工学学会生体電子工学部門第11回国際会議	1－11	アメリカ
1	大西　昇	名古屋大学工学部 助教授	第11回医用生体工学国際会議	1－11	アメリカ
2	松本　元	通商産業省・工業技術院・電子技術総合研究所　超分子部長	生物化学系における波動とパターンに関する国際会議	2－5	ソビエト
2	尾辻省吾	鹿児島大学医学部 教授	第24回世界スポーツ医学会議	2－5	オランダ
2	作間英一	通商産業省・工業技術院・計量研究所 量子計測研究室長	精密電気磁気測定国際会議	2－6	カナダ
2	大城　巌	和歌山県立医科大学　中央検査部 主任技師	国際臨床化学総会	2－7	アメリカ

年度	氏　名	機関・職	会　議　名	時期	国　名
2	桐　生　昭　吾	通商産業省・工業技術院・電子技術総合研究所　基礎計測部	応用超電導国際会議	2－9	アメリカ
2	第1回極東医用生体工学会議			2－10	東京
2	山　本　徳　則	川崎医科大学　医用電子工学	超音波血流計測による動脈硬化のメカニズムの解析に関する共同研究（インペリアル大学）	3－2	イギリス
3	鈴　木　宏　治	三重大学医学部　教授	第13回国際血栓止血学会	3－6	オランダ アムステルダム
3	屋　形　　稔	新潟大学医学部　名誉教授	第16回世界病理・臨床病理学会	3－6	カナダ バンクーバー
3	犬　塚　　貴	新潟大学医学部　助手	第13回国際神経化学会	3－7	オーストラリア シドニー
3	樋　口　哲　也	工業技術院電子技術総合研究所　主任研究官	国際人工知能会議	3－8	オーストラリア シドニー
3	増　田　俊　久	工業技術院電子技術総合研究所　主任研究官	第2回　欧州宇宙用電源会議	3－9	イタリア フィレンツェ
3	石　原　　謙	国立大阪病院臨床研究部医用工学研究室　室長	第6回世界超音波学会	3－9	デンマーク コペンハーゲン
3	北　風　政　史	大阪大学医学部　医員	第64回米国心臓病理学会	3－11	アメリカ アナハイム
3	小　澤　敬　也	東京大学医科学研究所　助教授	第33回アメリカ血液学会総会	3－12	アメリカ デンバー
3	原　田　裕　一	東京工業大学大学院　総合理工学研究科	第3回北欧超伝導シンポジウム	4－3	デンマーク ナイボルグ
4	相　沢　義　房	新潟大学医学部　講師	国際不整脈アブレーション会議	4－5	アメリカ ノースカロライナ
4	黒　田　新　一	工業技術院電子技術総合研究所凝縮物性研究室長	第6回コロイドおよび界面科学における磁気共鳴に関する国際シンポジウム	4－6	イタリア フィレンツェ
4	八　木　康　之	工業技術院電子技術総合研究所　主任研究官	第14回プラズマ物理および制御核融合に関する国際会議	4－9	ドイツ ヴュルツブルク
4	小笠原康夫	川崎医科大学　講師	第14回IEEE医用工学国際会議	4－10	フランス パリ
4	三　戸　章　裕	工業技術院計量研究所　主任研究官	第15回レーザとその応用に関する国際会議	4－12	アメリカ ヒューストン

年度	氏　　名	機関・職	会　議　名	時期	国　名
4	中村　収	工業技術院計量研究所　研究員	共焦点顕微鏡と3次元画像処理に関する国際会議	5－2	オーストラリア シドニー
5	柴田　昭	新潟大学医学部長	第27回マレーシヤ・シンガポール医学総会	5－8	マレーシア クアラルンプール
5	猪狩　淳	順天堂大学医学部 教授	第18回国際化学療法学会	5－7	スエーデン ストックホルム
5	河盛隆造	大阪大学医学部 講師	インシュリンに関するBanting and Bestシンポジウム	5－6	カナダ トロント
5	佐藤俊輔	大阪大学基礎工学部 教授	IMIA-IFMBE生体信号に解釈に関する研究集会	5－8	デンマーク アールボー
5	濱崎直孝	九州大学医学部 教授	ゴードン研究国際会議	5－8	アメリカ ニューハンプシャー
5	高木　康	昭和大学医学部 助教授	第17回世界解剖、臨床病理学会連合会議	5－10	メキシコ アカプルコ
5	清水　章	大阪医科大学医学部 教授	第15回国際臨床化学会議	5－11	オーストラリア メルボルン
5	木村　聡	昭和大学医学部 臨床病理学助手	第17回国際臨床病理学会総会	5－10	メキシコ アカプルコ
5	岡部紘明	熊本大学医学部 教授	第15回国際臨床化学会 第6回アジア・太平洋臨床化学会	5－11	オーストラリア メルボルン
5	鈴木　淳	電子技術総合研究所 材料部研究員	第15会アモルファス半導体国際会議	5－9	イギリス ケンブリッジ
5	佐々木匡秀	高知医科大学医学部 教授	第15会国際臨床化学会議	5－11	オーストラリア メルボルン
5	大垣英明	電子技術総合研究所 主任研究官	1993年原子核科学及び医用画像に関する合同会議	5－11	アメリカ サンフランシスコ
5	河野均也	日本大学医学部 教授	第15会国際臨床化学会議	5－11	オーストラリア メルボルン
6	中山　貫	計量研究所 主席研究官	アボガドロ定数およびシリコンによるモルの現示に関する国際研究集会	6－3	イタリア トリノ
6	関口　進	防衛医科大学校 教授	第72会米国臨床病理学会春季大会	6－4	アメリカ シアトル



財団法人 中谷電子計測技術振興財団　年報

9号

平成7年12月1日　発行

発行所　財団法人　中谷電子計測技術振興財団

〒113　東京都文京区本郷一丁目24番1号

本郷MFビル6階

TEL　(03) 5689-3933

FAX　(03) 5689-3936

編集・発行人　伊藤健一

印刷　(有)盛光印刷