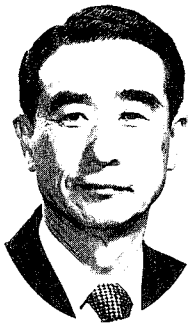
年　報

11　号

目　　次

設立の趣意 …… 2
役員・評議会および事業の概要 …… 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 …… 10
平成６年度（第11回）技術開発助成研究成果報告 …… 11
平成８年度技術交流助成成果報告 …… 64
技術開発に関する研究助成状況 …… 79
技術交流に関する助成状況 …… 87

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
三輪史朗　(財)冲中記念成人病研究所所長・理事長
専務理事
橋本禮造　東亞医用電子株式会社　相談役
理　事
木村英一　元大阪市立大学学長・名誉教授
梅垣健三　元奈良県立医科大学学長・名誉教授
宇都宮敏男　東京大学名誉教授
中谷　正　東亞医用電子株式会社　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名誉院長
藤井克彦　大阪大学名誉教授
齋藤正男　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　川崎医科大学教授
家次　恒　東亞医用電子株式会社　代表取締役社長
太田有郷　東亞医用電子株式会社　代表取締役専務

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
電子計測技術分野の実態および種々の問題について調査研究を行い、または、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。

■電子計測技術分野に関する情報の収集、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た。

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８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８年度	平成９年２月28日	10件	1.920万円

第13回（平成８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）
低コヒーレンス光干渉計測による生体表皮組織の構造検出と計測系の小型化に関する研究	春名　正光	大阪大学医学部 保健学科　教授	２３０
細菌解析フローサイトメーターの開発と実用検査手法の確立	小澤孝一郎	広島大学医学部 総合薬学科　講師	２００
コンピュータ支援による尿検査バリデーションシステムの研究	松田　信義	川崎医科大学 検査診断学　教授	２００
体内埋め込みが可能な微小循環観察プローブの開発	井街　宏	東京大学医学部 医用電子研究施設　教授	２００
全血試料および毛細管内細胞交叉電気泳動法を用いた血液型およびクロスマッチ判定	津田　孝雄	名古屋工業大学工学部 応用化学科　助教授	１６０
超音波ドプラ法による局所脈波速度計測法の新開発	松尾　裕英	香川医科大学 第二内科学　教授	１８０
医療用マイクロマシン型バイオセンサーシステム	民谷　栄一	北陸先端科学技術大学院大学 材料科学研究科　教授	２００
バイオミメティック有機素子を用いた血中コレステロール計測用センサーの開発	竹内　俊文	広島市立大学情報科学部 情報機械システム工学科 教授	２００
バイオリアクターを中核とするFIA法による糖尿病関連物質の高感度化学発光分析法の開発に関する研究	田畑　勝好	京都大学医療技術短期大学部 衛生技術学科　助教授	２００
全血の交流アドミッタンス計測による赤血球凝集（連銭形成）計の試作	入交　昭彦	高知医科大学 生理学講座　教授	１５０

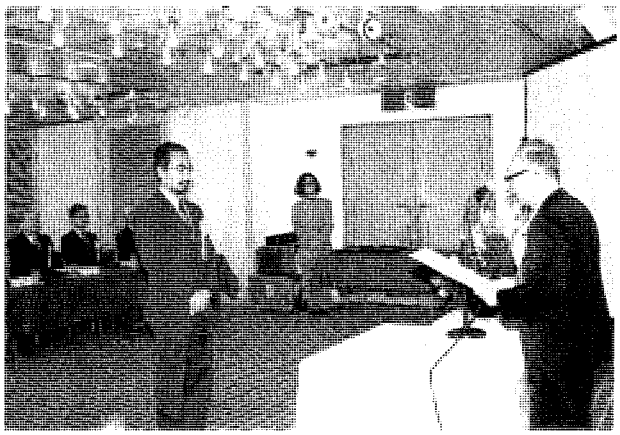
技術開発研究助成金贈呈式の開催状況

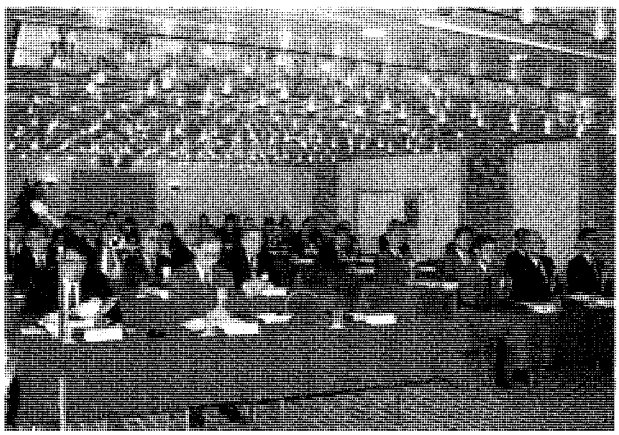
ご挨拶する木村理事長

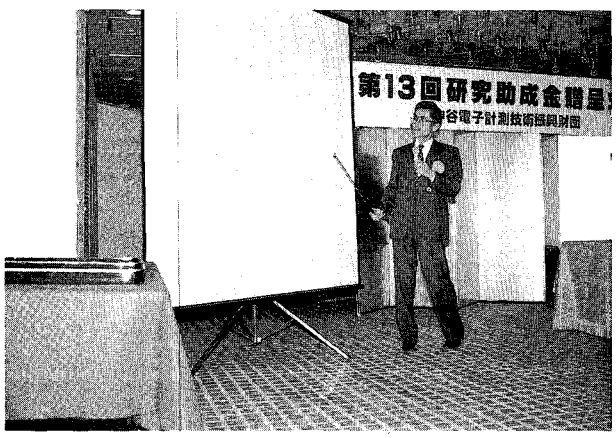
審査経過を報告する内藤審査委員長

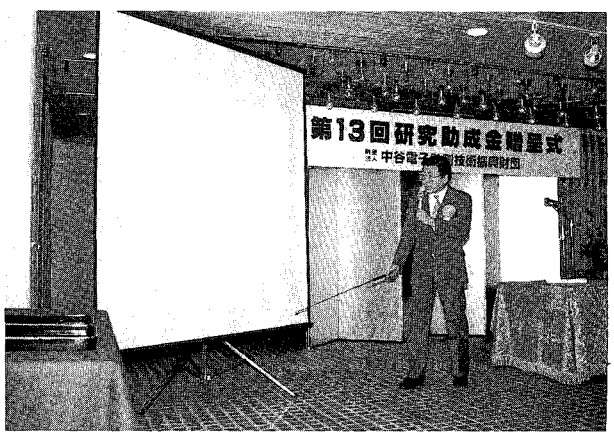
受賞者を代表してご挨拶する東京大学井街教授

贈呈書の授与・研究計画の発表









記念懇親会

ご挨拶する橋本会長

ご祝詞をのべられる
永松電子機器課長

乾盃の音頭をとられる
宇都宮理事

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8年度は国際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
大　島　哲　也	広島大学医学部 助教授	第16回国際高血圧学会 学術集会	平成 8年 6月	イ　ギ　リ　ス グ　ラ　ス　ゴ　ー
村　山　　泰	電子技術総合研究所 基礎計測部 主任研究官	精密電磁氣計測会議	6月	ド　イ　ツ ブラウンシュバイク
西　村　敏　博	大分大学工学部 助手	アメリカ電氣電子工学学会 パワーエレクトロニクス スペシャリスト会議	6月	イ　タ　リ　ア バ　ベ　ノ
杉　浦　清　了	東京大学医学部 助手	ゴードンリサーチ会議	7月	ア　メ　リ　カ ニューハンプシャー
井　上　武　海	電子技術総合研究所 光技術部 主任研究官	国際電波科学連合第25回総会	8月	フ　ラ　ン　ス リ　ー　ル
熊　谷　俊　一	神戸大学医学部 教授	第60回アメリカリウマチ学会	10月	ア　メ　リ　カ オ　ー　ラ　ン　ド

2．技術交流研究事業

理・工学と医学とに関連する専門家が交流し、生体電子計測技術に関する研究課題について討議を行ない、問題点と今後の方向を探求するための研究会を昭和60年から平成8年まで40回開催して来た。

その成果を生体電子計測研究会総覧として取まとめ、関係機関に提供した。

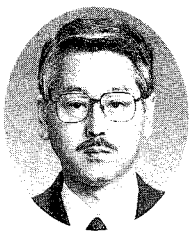
さらに、新たな観点から生体電子計測技術を研究するため、理・工学と医学との専門家からなる研究会を発足するための準備を行った。

平成６年度（第11回）
技術開発助成研究成果報告

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 …… 12
筋電制御式完全埋め込み型機能的電気刺激装置の開発 …… 16
ＤＮＡの電極への効率的固定化と化学センサへの応用 …… 20
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 …… 24
三次元超音波法による心臓の動態評価と機能計測 …… 27
高生体適合性血管内留置型酸素分圧センサの開発 …… 33
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 …… 39
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 …… 44
電子線干渉計測と生物構造解析への応用 …… 50
動揺病発症における半規管，耳石器，および頚部体性感覚の関与に
関する研究 …… 54
磁気刺激による生体機能測定に関する研究 …… 59

顔写真は研究責任者です。

心電図の長期的無意識計測を行うための入力機構および信号処理システムの開発



研究責任者　川崎医療福祉大学医療情報学科　教授　太田　茂
共同研究者　東京女子医大医用工学研究施設　助教授　石島正之
川崎医療福祉大学医療情報学科　講師　田中昌昭
川崎医療福祉大学医療情報学科　助手　格和勝利

1．はじめに

近年，在宅のまま意識しないで行える検査の可能性を探る動きが活発になってきている。一つには長期間にわたって継続的に検査を行うことによって疾病を早期発見するといった予防医学的な観点から，また一つには煩わしさからつい怠りがちになる定期検診等の代替検査として，その実用化が期待されている[1,2]。これらの試みに共通して見られる特徴は，家庭内にある調度や器具を利用して被測定者の日常生活を乱すことなく検査を行う点にある。具体的には，戸川らによる浴槽内での心電図計測[3,4]，山越によるトイレにおける血圧測定，体重・排泄量計測，バリストカーディオグラム（BCG）を用いた心機能計測[5]，筆者らの一人による導電性の布帛電極を用いた就寝中の心電図・呼吸数の計測などがある[6,7]。

我々は，こういった生体計測技術を応用して，在宅のまま高齢者の生体信号を長期間にわたって収集し，それを通信回線を利用して医療専門家のもとへ伝送し，高齢者の健康状態の指標として利用するシステムの開発を行っている。その背景には，我が国の急速な少子化と長寿化によってもたらされた超高齢化社会の出現があり，現在も，そしてこれから増加するであろう独り暮らしの高齢者，あるいは家族全員が高齢者といった高齢者世帯に安心して日常生活をおくることができる社会基盤を提供する必要があると考えている。我々は，本研究をそういったニーズに対する福祉工学サイドからの一提言であると位置づけている。

2．就寝中の心電図計測

前節で述べた研究の目的から，我々は日常の生活を乱すことなく，意識しないで行える生体信号の計測を何よりも重視している。一方で，高齢者の健康状態を推定する上で有益な情報を得なければならない。このような目的に添う生体信号として我々は心電図に着目した。心電図は循環器系のみならず，全身の状態に関する様々な情報を提供してくれる従って心拍数の長期間変動から自律神経系の活動を推定しようという試みが行われている[8]。また，心拍変動と疾病の関係について明らかにしようという研究も多く行われている[9,10,11]。

通常，心電図の長期計測はホルタ心電計によって行われる。しかしながら，ホルタ心電計では24時間，長くても48時間の計測が限界であり，その上，計測に当たっては特殊な電極を必要とする。そのため日常生活を乱さないという我々の趣旨には相容れない。これに対して，著者の一人によって開発された夜間就寝中における無侵襲・無意識的な心電図の計測方法[6]は導電性の布帛電極をシーツに縫い込み，寝たままの姿勢で心電図を計測するものである。我々はこの計測方法を応用し，夜間，高齢者の就寝中に一定時間間隔で間欠的に心電図を計測し，翌朝，その計測した心電図データを通信回線を経由して監視センターへ伝送する[12,13,14]。

3．計測方法

計測に用いる布帛電極は，図1に示すような表面を銀メッキしたナイロン繊維を織り込んだ布で，それを図2(a)に示すように，一方はシーツの脚部に縫いつけ，他方は枕カバーとしてベッド上に配置する。また，図2(b)に示すように，布帛電極を縫いつけたシーツの下には絶縁を目的として普通のシーツをはさみ，さらにその下にはベッドとほぼ等寸大の布帛電極を敷いて誘導ノイズを遮蔽するために接地する。心電図は枕カバーを－極，脚部を＋極としてリード線を接続して検出する。この方法によって，標準第II誘導類似の心電図が得られる。

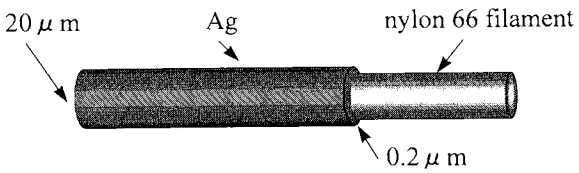


Fig. 1. Ag-plated fiber

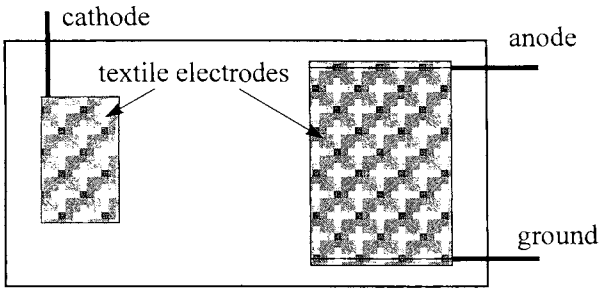


Fig. 2. Layout of textile electrodes on a bed

4．システム構成

図3に本システムの構成図を示す。システムは高齢者宅に設置した心電図計測装置，宅内装置と管理センターに設置した中央監視装置から構成される。心電図計測装置は前節で述べた布帛電極から検出した微小心電信号を0.5Hzのハイパスフィルタ，100Hzのローパスフィルタを通して60dB増幅後，500Hzのサンプリング周波数および14bitの分解能でAD変換を行い宅内装置へと送信する。このとき60Hzのハムフィルタによってハムノイズを除去している。宅内装置は予め設定された時刻になると心電図計測装置を駆動し，一定時間の計測と休止を高齢者の就寝中にわたって交互に繰り返す(図4)。そして，高齢者の起床時間に合わせて設定した時刻になると計測を終了し，夜間計測した心電図データを中央監視装置からのポーリングに応じて監視センターへと伝送する。

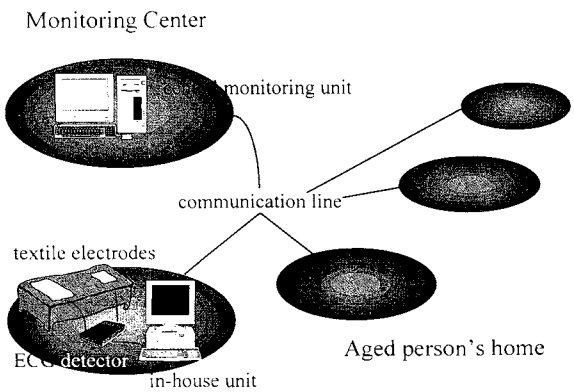


Fig. 3. System configuration

中央監視装置は被験者ごとに設定した時刻に宅内装置に対してポーリングをかけ，計測した心電図データを集信する。集信されたデータはノイズ除去，区分点認識などの各種処理を施した後に健康状態の指標を抽出する。

5．計測結果

開発したシステムによって心電図を計測した。被験者は82歳の男性で，午後8時から翌朝の午前4時までの8時間のあいだ，2分間の計測と8分間の休止を交互に繰り返し，1晩で96分間の計測を毎晩行っている。

図4に計測した心電図波形を示す。図4(a)は比較的計測状態が良好な波形であるが，それでもノイズがかなりのっている。これに対して図4(b)に示す波形は心電図がほとんどノイズに埋もれ，心電図波形の特徴的な変化が認められない。一晩の計測データの中では図4(a)に示すような比較的良質のデータが得られることはむしろ希で，ほとんどの場合が図4(b)に示すようにノイズに埋もれていた。これは，家電製品をはじめとする各種の雑音源が溢れている家庭内において，布帛電極と被験者の接触部分を被験者の体重による圧力にのみ頼っているため，接触インピーダンスが非常に高くなっていることによる誘導雑音と考えられる。また高齢者の皮膚表面は乾燥した上に角質化し，これが接触インピーダンスをさらに高めているものと考えられる。

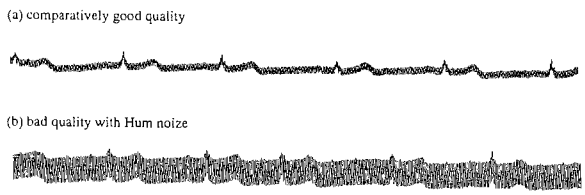


Fig. 4. Electrocardiograms obtained with textile electrode.

ノイズを除去するために図4の各心電図波形に対してバターワースフィルタを通したものを図5に示す。バターワースフィルタは次数が12，遮断周波数が40Hzのものを使用した。この結果，ハムノイズはきれいに除去され，多少歪んではいるもののR波，T波は十分認識し得る波形が得られた。

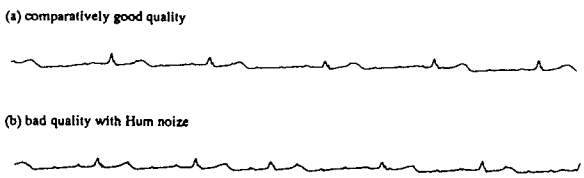


Fig. 5. Electrocardiograms smoothed by Butterworth filter.

6．健康状態の指標

こうしてノイズを除去した心電図波形に対して区分点認識処理を行い，R－R間隔を求め，それから平均心拍数を計算して，その時間変化をプロットしたのが図6である。図の各点は，2分間の計測時間にわたる平均心拍数を示している。就寝直後は高かった心拍数が時間の経過とともに次第に減少していき，深夜近くになると一定の値に落ち着き，以後その値で推移するというパターンを示している。図中の▲印はこのパターンから外れた点である。図中の矢印で示した時刻におけるR－R間隔をその出現順にプロットすると，パターン上にある場合は図7(a)に示すようにほぼ一定の値を示し，一方，パターンから外れた場合は図7(b)に示すように，計測したR－R間隔の数も少なく，また値もかなりバラついている。これは，寝返りなどによって波形が乱れ，区分点認識ができなかったためと考えられる。

パターンから外れたイレギュラーな点を計測エラーとみなして除去し，一週間分の心拍数の変動の様子をプロットしたのが図8である。日によって多少のバラつきはあるにせよ，図7とほぼ同様な変動パターンを示している。

図8の中で特に対照的な変動パターンを2つピックアップしてプロットしたのが図9である。

図9の(a)は平均的な変動パターンで，(b)は深夜まで心拍数が高いまま維持され，その後急激に降下し，以後平均的なパターンと同様な推移を示している。これは明らかに通常の日とは異なる変動パターンであり，健康状態の何らかの指標となり得るものだと考えている。

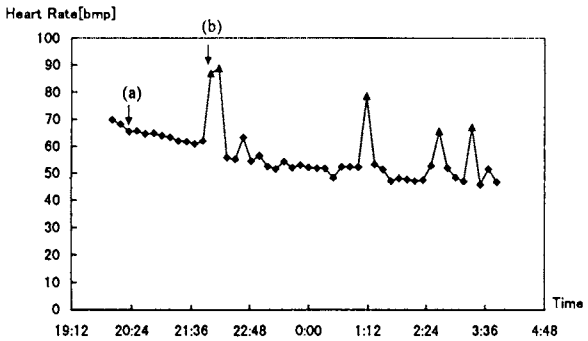


Fig. 6. Heart rate variability

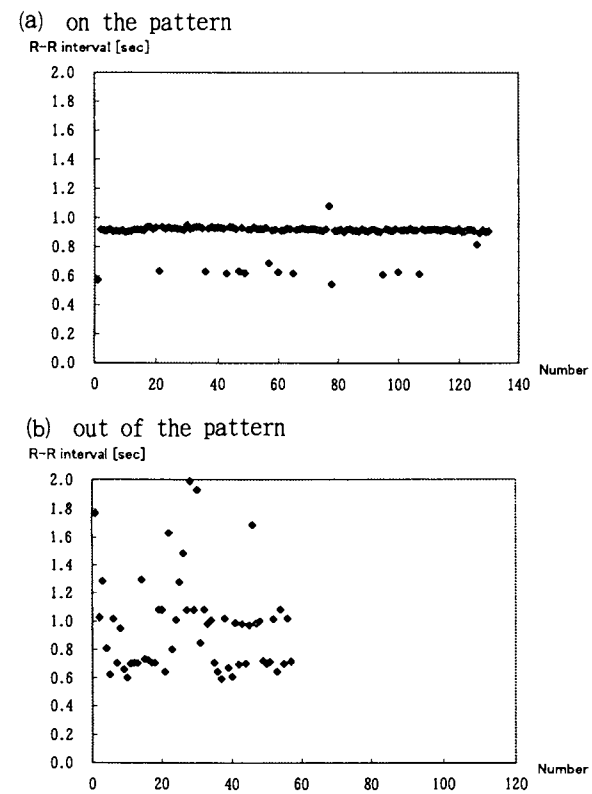


Fig. 7. R-R intervals plotted in their order

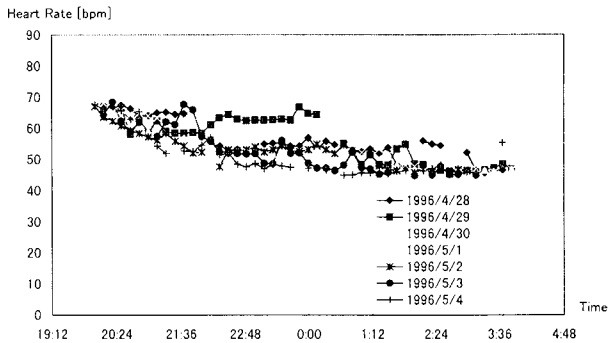


Fig. 8. Heart rate variability in a week

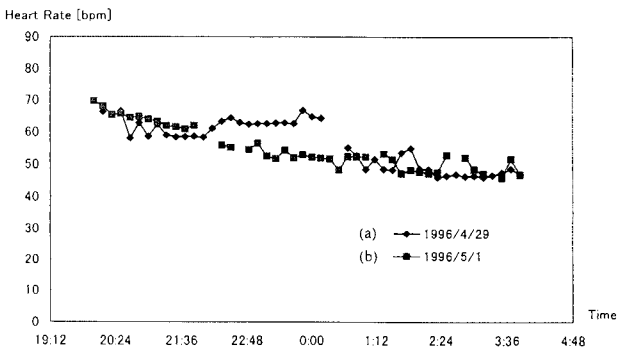


Fig. 9. Typical two patterns of heart rate variability

7．おわりに

以上のように，我々は就寝中に無意識的に心電図を計測するシステムを開発し，それを用いて実際に高齢者を被験者として心電図の長期計測を行ってきた。計測された心電図データにはノイズが多く含まれるものの，ノイズ除去フィルタによってR波などの区分点を認識することができ，それによって得られた心拍変動の時間変化に注目することによって高齢者の健康状態を推定する可能性を示唆した。

しかしながら，当初の目的である健康状態を判定するためには，適切な指標を見つける必要がある。例えば，一つの目安として長期間計測した心電図から被験者の通常の心拍数の変動パターンを統計的に算出し，それからのずれを指標にすることも考えられる。この指標は大まかではあるが，前節で述べた心拍数の変動パターンを反映している。ただ，ここで問題となるのは，本計測方法の性格上，心電図の品質は寝返りや姿勢に大きく左右されるということである。すなわち図6に示すような変動曲線がいつでも正確に得られるという保証はない。計測不能な時間領域があるという前提で，何らかの意味のある指標を得なければならないというところに難しさがある。これらについては未だ研究途上であり，今後の課題として残されている。

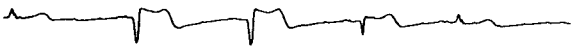


Fig. 10 A wave form of PVC

最後にこの実験を通じて得られた心室性期外収縮の検出例を紹介する。図10は同じ被験者に対して計測された心室性期外収縮の心電図波形である。この被験者については，心室性期外収縮は深夜から明け方にかけて徐脈になると多発し（統計的には午前4時頃にピークが現れた），多いときで1分間の計測時間中に34個も計測された。その多くは3連発以上で，10連発以上にも及ぶものもあったが速やかにサイナスリズムに戻っている。これはLown分類によれば重症に属するものであるので，ただちに専門医による診断を仰ぎ，ホルター心電計による精査を行った。結論として，この期外収縮は被験者が高齢であることや，一過性であり，自覚症状もないことから経過を見守ることにした。この例は，このシステムが不整脈を検出でき，疾病の早期発見に役立つことを示している。

謝辞

本研究は貴財団の研究助成により可能となった。ここに深く感謝申し上げます。

文献および発表論文

1）石島正之，戸川達男：意識せずに行える検査の可能性—在宅医療の一翼として—．医科器学会　62(5)：247-249，1992

2）石島正之：在宅医療システムの技術展開．エル・エス・ティ学会　6(1)：906-911，1994

3）T. Togawa, H. Mizukami, T. Tamura: Physiolosical monitoring techniques for home health care. ISA No. 92-0126：105-110，1992

4）吉村拓巳，中島一樹，田村俊世，三池英敏，戸川達男：無拘束浴槽内心拍数モニタの開発とその評価：医用電子と生体工学　34(2)：246-253，1994

5）山越憲一：トイレに設置するモニタリングシステム．BME10(5)：30-38，1996

6）M. Ishijima: Monitoring of Electrocardiograms in Bed Without Utilizing Body Surface Electrodes. IEEE transaction on biomedical engineering, 40(6)：593-594，1993

7）石島正之：寝具を応用した心機能情報の無意識的な計測法：医用電子と生体工学　33 (Suppl 2)：138，1995

8）S. Akselrod, D. Gordon, F. A. Ubel, D. C. Shannon, A. C. Barger, R. J. Cohen: Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat carddiov ascular control. Science 213：220-222，1981

9）上田信行，山口朝子，青木孝彦，小杉圭右，清水靖久，山崎義光：24時間心電図ＲＲ間隔のパワースペクトル解析による糖尿病性自律神経障害の評価：第2回近畿生体ゆらぎ研究会講演記録集：1-4，1995

10）栗本洋子：気管支喘息とＲ－Ｒインタバル：第2回近畿生体ゆらぎ研究会講演記録集：9-12，1995

11）川瀬義夫：血液透析患者の自律神経系の変動パターンについて：第3回近畿生体ゆらぎ研究会講抄録：5，1996

12）田中昌昭，太田　茂：在宅高齢者の就寝中における心電図の長期・無意識的計測と統計的解析Ｉ：川崎医療福祉学会誌　4(2)：169-172，1994

13）田中昌昭，藤原佳代，太田　茂：在宅高齢者の就寝中における心電図の長期・無意識的計測と統計的解析II：川崎医療福祉学会誌 5(1)：193-197，1995

14）田中昌昭，藤原佳代，太田　茂：在宅高齢者の就寝中における心電図の長期・無意識的計測と統計的解析III：川崎医療福祉学会誌 5(2)：113-120，1995

筋電制御式完全埋め込み型機能的電気刺激装置の開発

研究責任者　埼玉大学工学部電気電子システム工学科　教授　高　橋　幸　郎
共同研究者　東北大学工学部電子工学科　教授　星　宮　望
東北大学工学部電気工学科　助教授　松　木　英　敏
東北大学医学部運動機能再建　教授　半　田　康　延

1．はじめに

事故や腫瘍などによる脊髄損傷に伴う四肢麻痺に対して，末梢神経や筋に対する機能的電気刺激（FES）による運動機能再建法が開発され，臨床応用も多く行われるとともに，その有用性が認められるようになってきている[1]。しかし従来のFES装置の刺激電極は主として経皮電極であるため，電極の断線，感染，被験者にとっての煩わしさなどの問題があり，刺激電極を刺激装置と共に体内に完全埋め込みにすることが望まれている[2]。このため本研究では電磁結合方式を用いた体外電力供給方式による埋め込み型FES装置の開発を行った。また耳介運動をFESの制御命令に用いる方法を検討し，FESシステムの制御法としての有効性を明らかにした。

2．システム設計

滑らかな運動再建のためには刺激電極数は16チャンネル以上が望ましく，またこれらの電極に対し同時に刺激電流を供給し，また複雑な刺激波形を供給するためには，従来の心臓ペースメーカに比べ，多量の電力を消費するため，電池を体内に埋め込むことは不適当である。このため電力供給は，体外より電磁結合方式により行い，また刺激波形の発生，刺激周期などの制御も体外装置で行い，ここで作られた情報も電磁結合により体内刺激装置に供給される方式とした[3]。図1に本システムの概念図を，また表1にその設計諸元を示す。電力供給および信号伝送用キャリアとして100kHzおよび1MHzを各々用い，情報伝送には1チャネル当たり24ビットのデジタル伝送方式とした。またシステムの信頼性を高めるために，埋め込んだ刺激装置内での信号誤り検出や，電力伝送状態，刺激電極の断線などのチェックを行い，その情報を体外装置に返送する双方向情報伝達機能を持たせている。

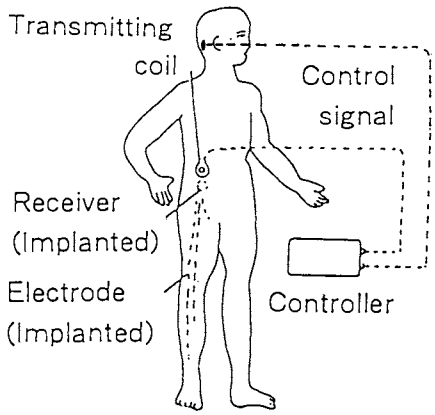


Fig.1 Implantable FES system.

Table.1　Design of FES system

Power transmitting method	Magnetic coupling with amorphous magnetic fibers
Signal transmitting method	Burst of 1 MHz carrier
Distance of coil	Less than 10 mm
Number of stimulation electrode	16 channels
Number of bit in transmission data	24 bits / channel (Table. 2)
Number of bit in return data	8 bits / channel (Table. 3)
Stimulation voltage	0 to -15 V
Stimulation pulse	200 μs
Power consumption of stimulator	Less than 400 mW

3．電力伝送

電力供給用コイルは図2に示す様に1次，2次側ともアモルファス磁細線を重ねた構造をしており，電磁結合の増加および外部との電磁的干渉を防ぐ作用をしている。刺激装置の電源としてはデジタル回路への供給用に+5V，12mAを，刺激電圧供給回路用として−18V，15mAの電源供給能力が必要である。レギュレータでの損失を考慮して+8Vと−25Vの電圧を供給する場合消費電力は420mWとなる。一方1200mAHのNi-Cd電池4本を直列にして連続6時間以上の動作を行うためには，1次側の電力消費量は940mW以下であることが必要であり，従って電力伝送効率は45%以上を必要とする。

図3に1次，2次のコイル間の距離が10mmのときの電力電送特性を示す。測定は+8V用電源（V_3）を一定とする条件での−25V用電源の電圧（V_2），電流（I_2）および総合の伝送効率を示す。これよりV_2の仕様値−25VでI_2=15mA，I_3=20mAとなり，これは設計値を満たすとともに，535mWの電力を伝送効率55%で伝送可能である。

4．情報伝送

情報伝送用コイルは，図2に示すように電力伝送コイルと重ねた構造としており，1次，2次コイルとも8の字型構造とすることにより，電力伝送用の100kHzの磁束からの干渉を減らすことが可能となる。この結果両者のコイルを重畳することができ，埋め込み装置の小型化の面で極めて有効である。またこれらのコイルは双方向伝送のために送受信共用コイルとして用いる。

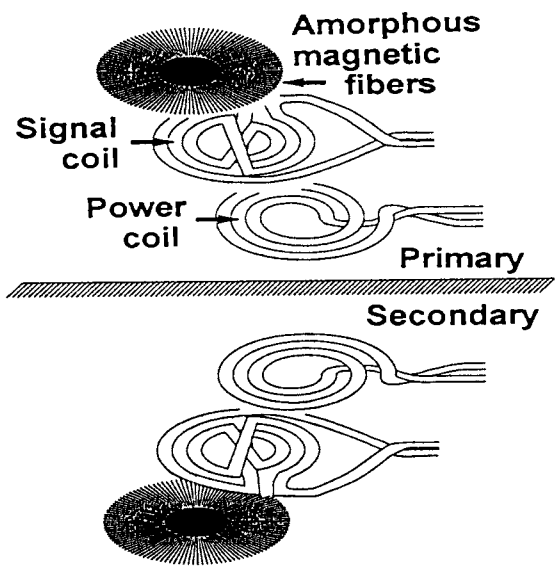


Fig.2 Transmitting and receiving coils.

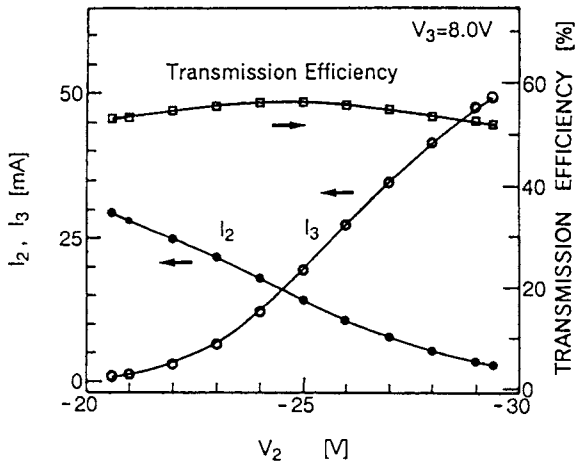


Fig.3 Characteristics of power transmission.

表2に体外制御装置から埋め込み装置への伝送情報を，表3にその逆の伝送情報を示す。刺激情報はパケット形式で伝送されるため，刺激チャネルの順序および刺激レートは任意に選択できる。またモード選択信号は埋め込み装置の動作を，コイル位置の検出，刺激状態および内部診断状態に各々変更するために用いられる。

Table.2 Data from transmitter to receiver

Start bit	1 bit	"L"
Mode selection	2 bit	Mode 1:Power check Mode 2:Stimulation Mode 3:Diagnosis of stimulator
Channel No.	4 bit	Selection of channel
Amplitiude: range 1	4 bit	Amplitude of a stimulation range
Amplitude: range 2	8 bit	Amplitude of a stimulation pulse
Sum check	4 bit	Check of the transmitted data
Stop bit	1 bit	"H"

Table.3 Data from receiver to transmitter

Start bit	1 bit	"L"
Power check	1 bit	Voltage check of the receiver
Sum check	1 bit	Comparison between the sum check data and the sum of the transmitted data
Monitering of electrode	1 bit	Monitering of the electreode impedance
Error check	3 bit	Error check of the return data
Stop bit	1 bit	"H"

5．刺激システム

上記の設計緒元に基づき設計した埋め込み装置のブロック図を図4に示す。回路は受信信号の復調，刺激電極選択用アナログスイッチなどのアナログ部分と信号処理用論理回路のデジタル部分とが混在するため，前者についてはMCM（マルチチップモジュール）による小型化を，後者についてはFPGA（Field Programmable Gata Array）によるワンチップ化を採用した[4),6),7)]。

アナログ回路ではカスタムIC化による小型化が有効であるが，試作段階においてはコスト，および開発時間の点から複数のベアチップを多層基板に搭載し，パッケージングを行うMCM法が有効である。またこの方法はカスタムICより集積度は高くないが，高性能のICを自由に選択して最適な回路設計ができる利点がある。本試作では17㎜×17㎜のセラミック基板に2層配線を施し，これにD/Aコンバータ，アナログデマルチプレクサ，アナログスイッチおよびOPアンプを含む7チップを搭載したものをモジュール化した。

FPGAは回路設計や回路変更がソフトウェアにより自由に行えるため短時間でかつ低コストでFESシステムを実現できる利点がある。図5にFPGA内に構成した刺激装置のデジタル回路部分の機能ブロック図を示す。体外コントローラから伝送された1MHzのデジタル化されたバースト信号は信号復調器で復調された後，データレジスタにおいてパラレルデータに変換される。誤り検出部では信号に誤りが検出された場合，刺激動作を停止させる。パラレル変換された信号はモードコントロール部および刺激制御信号生成器へ送られる。前者は表3に示したように刺激装置の3つのモードを選択する。刺激電極断線チェック，コイル位置チェック信号は返送データ生成器で作られ，データ誤り検出信号と一緒に体外コントローラに返送される。

上記の機能を有するデジタル回路をFPGA内の約2500ゲート以内で実現している。

試作した刺激装置の消費電力はFPGAが36mW，アナログ部が41mW，刺激電流が最大29mWの計106mWであり，整流回路の損失を考慮しても170mW以下となり，これは設計値420mWの二分の一以下であり，十分設計仕様を満たしているといえる。

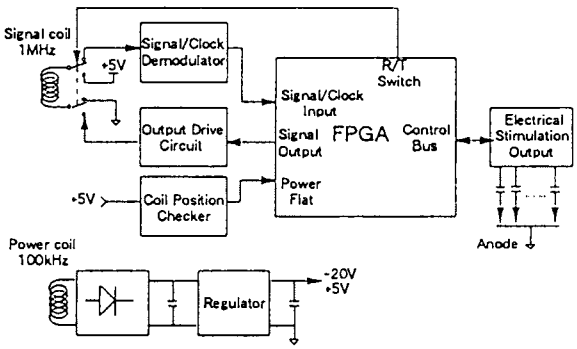


Fig.4 System block diagram.

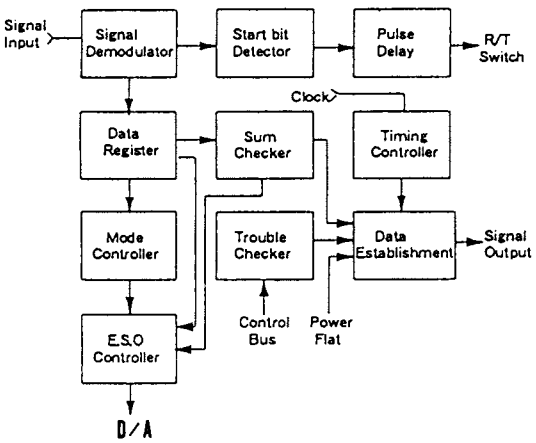


Fig.5 System block diagram in FPGA.

6．耳介筋筋電図を用いたFES制御

FESの制御信号としては呼吸や音声など使用者の随意機能の高い残存機能が利用されている。しかしこれらは日常生活において頻繁に使われる重要な機能であり，機能再建では重要度の低い残存機能を用いることが望ましい。従ってここでは耳介筋の動きをFES制御信号として用いることを検討した[5)]。

ヒトは耳介筋の機能を喪失しているものが殆どである

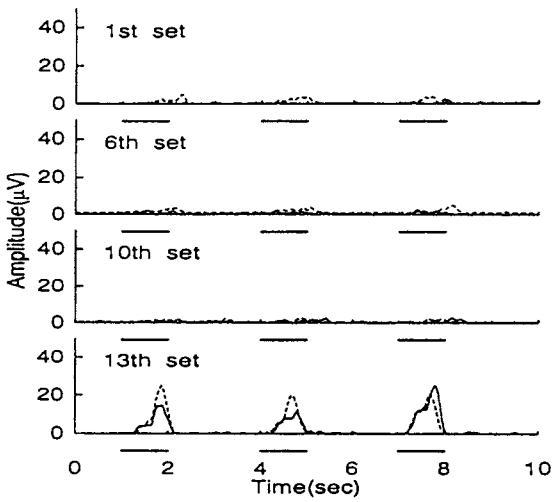


Fig.6 Smoothed wave form of EMG signals of posterior auricular.

が，刺激閾値以下の刺激電圧を耳介筋に与えながら，耳介動作を繰り返す筋電図フィードバックによる訓練により，耳介動作能力を獲得できることがわかった。図6に訓練によって獲得された後耳介筋の平滑化筋電図波形例を示す。この例では13日目に耳介動作が獲得されている。

頚部，顎部動作による筋電図が耳介筋の筋電図に混入する問題に対しては，周波数成分が40Hz以下である頚部の筋電図を，100Hzにピークを持つ耳介筋の筋電図から高域通過フィルタにより除去でき，また顎部からの筋電図は振幅が耳介筋のそれの約1/3であることから，振幅により弁別が可能である。

後耳介筋の疲労および反応時間についての実験から，前者については60秒以上の持続的な耳介運動は困難であるが，断続的な運動に関しては15分間でも継続が可能であり，また後者に関しては0.15～0.29秒と短く，2値レベルのFESの制御信号として使用できることが明らかになった。

以上の点から，耳介動作の獲得とその筋電図によるFES制御が可能であることが示され，今後両耳介動作の組み合わせや，多値の状態の表現などにより，さらに複雑な制御が期待できる。

7．まとめ

試作した筋電制御完全埋め込み型FES装置では以下の性能を実現できた。

(1) 電力伝送特性：1次，2次コイル間距離10mmにおいて，約500mWの受電電力が伝送効率55％で伝送可能であった。

(2) 信号伝送特性：信号伝送用コイルとして8の字型のコイルを用いることにより電力伝送コイルからの干渉を減少させることができるため，両者のコイルを近接させた実装が可能となった。

(3) 埋め込み装置の消費電力：回路の消費電力は170mWであり，設計値の半分以下を実現した。この結果，電力伝送効率50％として，体外装置に1200mAHのNi-Cd電池4本を用いて連続16時間以上の使用が可能である。

(4) デジタル回路部分にFPGAを，アナログ回路部分にMCMを各々導入し，また表面実装部品を用いて回路を実装することにより，埋め込み装置の小型化を実現した。

(5) 耳介運動による筋電図を制御命令に用いる方法を検討した。この結果訓練により耳介運動が獲得可能であり，また頚部，顎部運動の影響を受けずに耳介筋電図の検出ができ，さらに2値の短時間の連続的な命令を行うことができることから，耳介運動はFESの制御命令として利用できることが明らかになった。

参考文献

1）Y. Handa, T. Handa, M. Ichie, H. Murakami, N. Hoshimiya, S. Ishikawa and K. Okubo, "Functional Electrical Stimulation (FES) Systems for Restoration of Motor Function of Paralyzed Muscles —— Versatile Systems and a Portable System," FMBE, Vol. 4, 241-255, 1992.

2）B. Smith, P. H. Peckham, M. W. Keith and D. D. Roscoe, "An Externally Powered, Multichannel, Implantable Stimulation for Versatile Control of Paralyzed Muscle," IEEE Trans. Biomed. Eng., BME-34, 1987.

3）K. Takahashi, M. Kikuchi, S. Takeuchi, N. Hoshimiya, H. Matsuki and Y. Handa, "Externally Powered Implantable FES System," MHS'95, Nagoya, 121-126, 1995.

4）M. Kikuchi, K. Takahashi, S. Takeuchi, N. Hoshimiya, H. Matsuki and Y. Handa, "Development of Implantable Stimulator for FES System with FPGA," Proc. of the 2nd Int. FES Symp., Sendai, 95-98, 1995.

5）真狩弘夫，村上肇，渡辺高志，星宮望，半田康延，「機能的電気刺激（FES）システムの制御命令としての耳介運度動の検討」，医用電子と生体工学」，32巻，2号，121-128，1994.

6）高橋幸郎，星宮望，松木英敏，半田康延，「運動機能再建のため多チャンネル埋め込み型機能的電気刺激装置」，第11回生体・生理工学シンポジウム論文集，5-8，1996.

7）高橋幸郎，星宮望，松木英敏，半田康延，「マルチモジュール方式による埋め込み型機能的電気刺激装置の開発」，第36回日本エム・イー学会大会，429，1997。

DNAの電極への効率的固定化と化学センサへの応用

研究責任者　九州大学工学部応用物質化学科　教授　前田瑞夫
共同研究者　九州大学工学部化学環境工学教室　助教授　中野幸二

はじめに

生体成分を活用した計測法として，バイオセンサはいまや実用の域に達している。そこで用いられている生体素子は，酵素や抗体を初めとするタンパク質である。これらがホストとしてセンサの選択性と応答性を支配している。

一方，分子認識に関与する生体成分に，タンパク質とならび重要な物質として核酸がある。DNA二重らせんに見られる相補的な塩基対形成は特異性の極致である。また，ある種の薬剤は核酸との特異的相互作用を介して，その生理活性を発現する。多環芳香族化合物のもつ変異原性，発ガン性は，核酸への結合が引金になると考えられている。

このように，核酸の関与する生体反応は枚挙に暇がない。しかるに，核酸を認識素子とするバイオセンサはほとんど前例がなかった。これには，核酸の一般的固定化法が確立していないこと，核酸は触媒機能をもたないので情報変換が難しいこと，分子生物学に関する最新の知識と技術が必要なこと，などの理由が考えられる。

一方，分子生物学の著しい発展に伴い，核酸の科学が社会生活の中にも随所で見られるようになった。例えば，遺伝情報を直接読取り，遺伝性疾患の診断が試みられている。細菌検査やガンの診断にも遺伝子診断が使われる。親子鑑定や犯罪捜査に遺伝子を用いることも始まっている。遺伝子操作による品種改良，新規薬品の開発などの成果が実生活に寄与するのも間もなくであろう。科学は，タンパク質の時代から核酸の時代へと大きく変化しつつある。

こうした背景のもと，ごく最近になってDNAを用いたバイオセンシングに関する研究が，いくつか報告されている。本報告ではDNAを分子認識素子として用いた，いわゆるDNAバイオセンサに関し，筆者らの研究成果を紹介する。

DNAバイオセンサ

DNAバイオセンサの期待される役割は，大きく分けて二つに分類される。一つは言うまでもなく，遺伝子の電気的計測である。すなわち一本鎖DNAを電極上に固定化し，これに相補的な配列を持つDNAを，試料中から分離・定量しようとするものである。臨床検査の現場で用いられているDNAプローブ法は繁雑な操作を必要とするため，遺伝子センサに対する期待は極めて大きい。

一方，DNAの関与する分子認識は相補的な二重らせん形成だけではない。DNA二重らせんそのものが，特異的なホストとなり得る。制限酵素などある種のタンパク質は，DNAの特定の塩基配列を認識し，その場所で酵素作用を示す。金属イオンもある程度の選択性をもってDNAに結合する。ある種の抗生物質は，DNA二重らせんに結合することで，その生理作用を発揮する。また，Hoogsteen型塩基対による三重らせん形成を挙げることもできよう。すなわちDNAバイオセンサの第二の役割として，これらDNA結合性化学物質を計測することに興味が持たれる。

遺伝子センサが国内外でいくつかのグループにより精力的に研究されているのに対し，上に述べた後者のような取り組みは極めて少ない。そこで筆者らは本研究において，DNA二重らせんを電極上に固定化することにより，DNA結合性物質を計測するセンサの開発を試みた。

DNAの電極固定化

DNA二重らせんの電極への固定化法は，過去に報告がなかった。筆者らはDNA末端にホスホジエステル結合を介して2－ヒドロキシエチルジスルフィドを導入し，金－硫黄配位結合を利用してDNAの電極固定を行った

(図1)。図2に，DNAを修飾した金表面のIRスペクトルを示す。IR-RA スペクトルでは1121cm^{-1}，1216cm^{-1}にリン酸の対称伸縮，逆対称伸縮に基づくピークが観測された。1551cm^{-1}，1662cm^{-1} の吸収は，それぞれ，プリン環

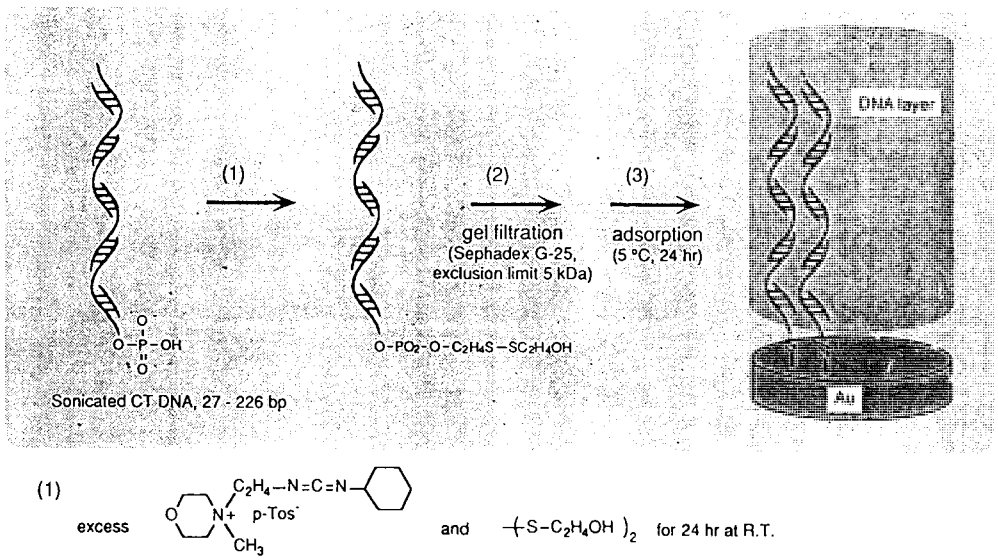


図1　DNAの電極固定化

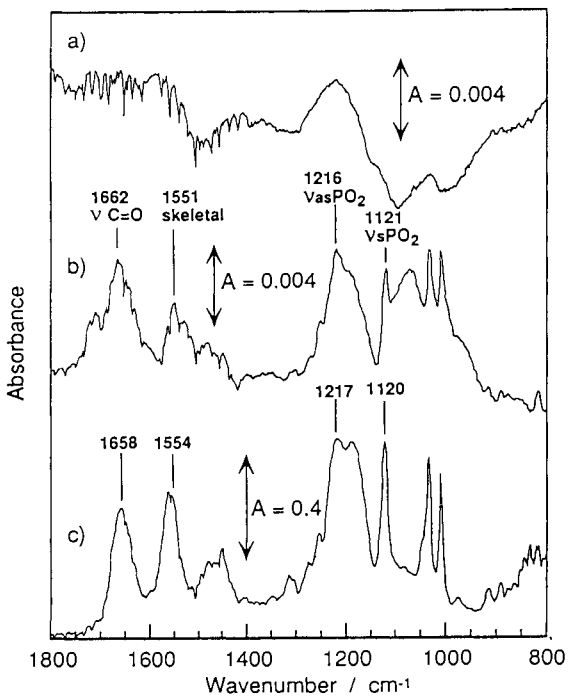


図2　赤外吸収スペクトル
a）未修飾DNAで処理した電極の反射スペクトル
b）末端修飾DNAで処理した電極の反射スペクトル
c）DNAキャスト膜の透過スペクトル（標品）

の骨格振動，核酸塩基のC＝0伸縮振動に帰属できる。DNAキャスト膜の透過スペクトルにおいても同様の波数領域に吸収を示すことから，金表面にDNAが固定化されていることがわかる。なお，コントロールとして，末端修飾していないDNA断片を作用させた金表面では，このようなスペクトルは観測されなかった。

固体の表面修飾という観点からは，DNAの固定化量が重要なパラメータである。この点について，水晶発振子重みセンサ測定により検討した。測定には，電極として金を蒸着した発振子を用い，この電極表面への吸着量を，発振子の共振周波数変化から算出した。固定化量は用いるDNAフラグメントの塩基対数によって変わる。実験では30－300bpの分布を持つDNAフラグメント（超音波照射で切断した牛胸腺DNA）を用いたが，1㎠あたり10μg（0.3×10^{16}－1×10^{16}bp）のDNAを固定化できていることがわかった。なお，電極の実効表面積，およびDNA二重らせんの幾何学的断面積から見積もった表面の被覆率は，約60％となった。

電極表面に固定化したDNA層自身は，電気化学的には不活性である。このため，酸化還元活性種（マーカーイオン，$K_3[Fe(CN)_6]/K_4[Fe(CN)_6]$）を共存させ，そのボルタモグラムをもとに表面の特性を評価した。図3に示すようにポリアニオンであるDNAは，アニオン性マーカーイオンの電極反応を阻害することがわかる。なお，2－ヒドロキシエチルジスルフィド修飾電極（コントロール）では電極反応の阻害は見られず，未修飾電極に類似のボルタモグラムを示した。

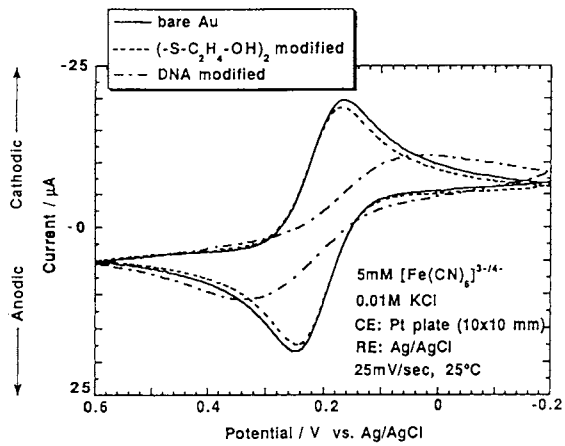


図3　DNAバイオセンサのサイクリックボルタモグラム

DNA結合性物質センサ

この系に，"DNA結合性物質"を添加すると，ボルタモグラムは著しく変化した。一例としてキナクリン（抗マラリア剤）を添加した場合では，10^{-7}Mレベルの極低濃度からピーク電流値が増加していくことがわかった（図4）。観測された電極応答はDNA二重らせんとキナクリンの特異的相互作用，より具体的にはインターカレーションによるものであると考えられる。

以上の現象は図5のように説明することが出来る。

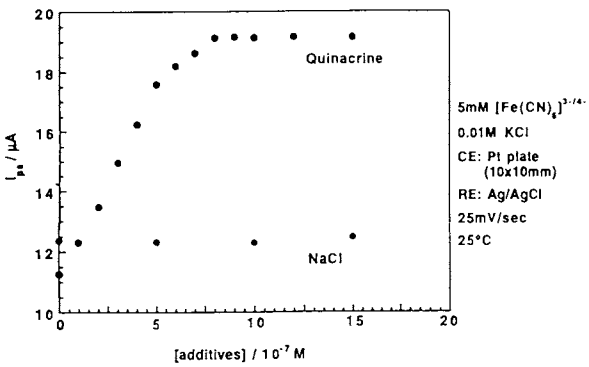


図4　DNAバイオセンサのキナクリンに対する濃度応答

DNAにキナクリンが結合すると，電極近傍のアニオンサイトが減少し，アニオン性マーカーの電極への接近が容易になる。そのため，電極上での酸化還元反応に基づく電流値が増加する。

ところで図4から，キナクリン濃度が6.2×10^{-7}の時点で電流値が飽和していることがわかる。この値は何を意味するのであろうか？　キナクリンは典型的なDNAインターカレータであって，DNAとの相互作用は水溶液中で詳しく調べられている。それによれば，キナクリンの

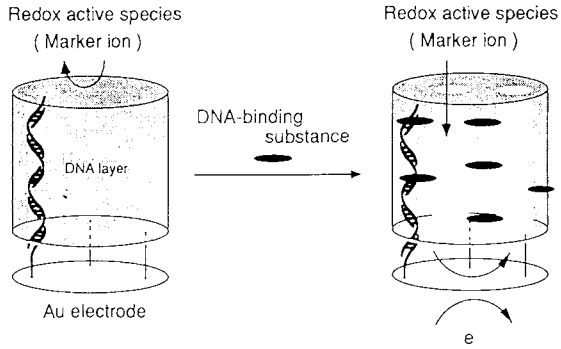


図5　DNAバイオセンサの応答機構

DNAへの結合は2塩基対に一つの割合で飽和する。DNA塩基対についてみれば，結合飽和時には結合サイトとフリーサイトの濃度が同じになるわけである。したがって結合定数Kは，飽和時におけるフリーなキナクリン濃度の逆数で表すことが出来る。ここで図4の電流値の飽和がキナクリンのDNAへの結合飽和と対応していると仮定すると，仮想的な結合定数が得られる。その値（$1.6\times10^{6}M^{-1}$）は均一系での報告値（$1.5\times10^{6}M^{-1}$）とほぼ一致した。この結果はDNA修飾電極が，薬物とDNAの相互作用を定量的に解析する手段となり得ることを示している。

DNA固定化法の検討

筆者らはまた，DNAを製膜性に優れたビニルポリマーと複合化し，通常のキャスト製膜により電極を修飾することを試みた。図6に示す方法により，DNAにビニルポリマーをグラフト重合させることに成功している。これを直ちにセンサ目的に利用するには，コモノマーの選択などまだ検討すべき問題が残されている。しかし，DNAは環境中の分解酵素や金属イオンの作用で比較的容易に加水分解を受けるため，合成高分子による安定な固定化手法への期待は今後高まると思われる。

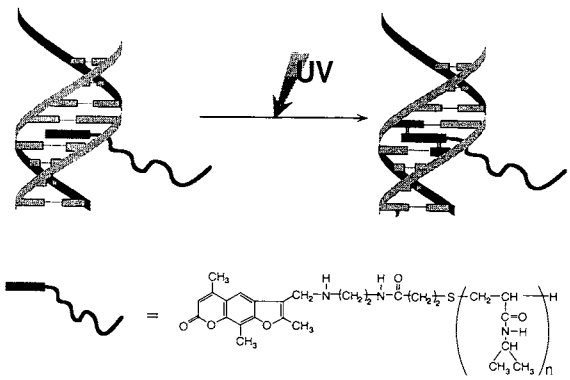


図6　DNA・ビニルポリマー複合体（DNAコンジュゲート）

今後の課題

以上述べてきたように，本研究で開発されたDNA二重らせんを固定化した電極は，遺伝子センサとは全く別の概念である。その可能性と問題点についてまとめておく。

1）核酸の関与する反応について，その系統的な評価，研究を行う手段となる。DNAと生理活性物質の相互作用を調べるには通常，スペクトル的手法や平衡透析という手法が使われるが，大変な手間と時間がかかる。数多くの薬剤やその類縁体を系統的に研究する目的に，二重らせん固定化電極は有用である。

2）未だ核酸との相互作用が明らかにされていない物質群について，その潜在的毒性，変異原性，発ガン性，あるいはまた薬理活性を知る手がかりを与える可能性がある。PL法やエンドクリン問題に関連して，新たなスクリーニング法への期待は大きい。

3）相互作用様式の異なる化合物群の間では，電極応答を単純にDNA結合能と結び付けて比較することは出来ない。

4）DNAと相互作用しうる物質は本質的に，その結合性に応じ電流応答を示す。いいかえれば，同程度の結合定数を持つ物質の間では選択性がない。したがって，通常の意味でのセンサとしての用い方は検体によっては困難である。

おわりに

核酸の科学は，生命の本質により近い領域を取り扱う。従って，核酸の関与するバイオアフィニティー反応は，あらゆる社会生活に密接に関係する。大気粉塵に含まれる多環芳香族炭化水素は，その発ガン性，変異原性が社会問題となっているが，その作用の本質はこれら物質の核酸との結合性にあると考えられている。また逆に，抗生物質の多くは，核酸に結合することによりその薬効を発揮する。従って本小論で紹介したDNA修飾電極は，遺伝子はもちろんのこと，核酸の関与するあらゆる反応，現象，物質の研究，計測への適用が可能である。

また一方，最近の「進化工学」の著しい発展は，特定のタンパク質を認識するDNAないしRNAの設計・合成が可能であることを示唆しており，DNAを単なる遺伝子もしくは生体内リガンドとして捉えるだけでなく，極めて広範な物質を認識しうる半人工的な「第二の抗体」と見なすこともできるのではないかと考えられる。DNAセンサの応用範囲は極めて広いことを強調してこの稿を閉じる。

謝辞

本研究は財団法人中谷電子計測技術振興財団の多大なご援助により行われたものであり，深く感謝致します。

発表論文

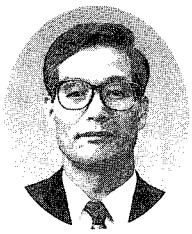
1）Koji Nakano, Hiroaki Taira, Mizuo Maeda, Makoto Takagi; "Bifunctional Dialkyl Disulfide Reagent Having Terminal Succinimidoxy Ester Group. Fabrication of Gold Surfaces with Bioaffinity Ligands for Impedimetric Biosensors", Trans. Mat. Res. Soc. Jpn., 15A, 635-638 (1995).

2）Mizuo Maeda, Daisuke Umeno, Chitoshi Nishimura, Makoto Takagi; "Conjugation of DNA with Functional Vinyl Polymers by Using Vinyl Derivative of Psoralen as a Linker", in 'Hydrogels and Biodegradable Polymers for Bioapplications', R. M. Ottenbrite, S. J. Huang, K. Park, eds., American Chemical Society, ACS Symp. Ser., Vol. 627, 1996, pp197-208.

3）Mizuo Maeda, Daisuke Umeno, Makoto Takagi; "Hybrid Biomaterials Comprising Double-Helical DNA. Covalent Coupling Between λ phage DNA and Poly(N-isopropylacrylamide)", in 'Advanced Biomaterials in Biomedical Engineering and Drug Delivery Systems', N. Ogata, S. W. Kim, J. Feijen, T. Okano, eds., Springer, Tokyo, 1996, pp235-236.

4）Koji Nakano, Mizuo Maeda, Shinji Uchida, Makoto Takagi; "DNA-Modified Electrode; Molecular Recognition and Electrochemical Response", Bull. Chem. Soc. Jpn., submitted (1997).

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



研究責任者　新潟大学医学部第一内科　教授　相　澤　義　房
共同研究者　新潟大学医学部第一内科　助手　庭　野　慎　一
共同研究者　新潟大学医学部第一内科　医員　池　主　雅　臣
共同研究者　新潟大学医学部第一内科　医員　古　嶋　博　司

はじめに

これまでに，突然死の多くは頻脈性不整脈によることが判明している。さらに，これらの不整脈の機序はリエントリーにより興奮が心臓の一部を旋回することによることも判明している[1,2]。

しかしながら，興奮旋回の場である不整脈起源の電気生理学的性質については不明点が多く，また抗不整脈薬の作用機序も不明であり，目下検討中である[3]。

著者らはこの様な問題点に迫る目的で，心室頻拍起源の同定（マッピング）を行い，そこでの電気現象を捉えることおよび抗不整脈薬に対する反応の特徴を解析する一方，心筋からのより活動電位に近い形での電気現象を捉えるべく，微小電極の開発をめざしてきた。後者による所見は，取り出した心臓片または１ケの心筋細胞を単離して電気生理学的に検討するか(細胞電気生理学)，またはカテーテル電極を心臓壁に押しつけて得られる傷害電流からによって推定している活動電位に相当する。

細胞電気生理学的な活動電位の記録は不整脈起源からの標本の採取が必須であるし，カテーテルの押しつけで得られる単相活動電位は，電極下の多数の心筋を傷害するため細胞特異性が失われる可能性があることと，カテーテルを押しつけるためには心表面からの情報に限られることなど，いずれも限界はあきらかである。

ここでは臨床的研究として不整脈起源からの微小電位の解析および抗不整脈薬への反応と，基礎研究としてはできる限り細い電極の開発を行い，実際に活動電位に近い電位を得る事ができる様になった。

臨床的検討

方法：申請者らはリエントリーを機序とする持続性心室頻拍において，不整脈の起源をマッピングした。対象は全例持続性心室頻拍を発症し，精査と加療を目的に入院となった最近の10例で，７例は陳旧性心筋梗塞を２例は拡張型心筋症を，残り１例は心臓手術例であった。心室頻拍は全例プログラム刺激で誘発可能で，エントレインメント現象などリエントリーを支持する所見が確認された[1,2]。

カテーテルを用いてマッピングを行い，不整脈起源を同定しカテーテルをその部位に留置した。起源での有効不応期を期外刺激法で求め，また間接的に伝導能を我々が既に発表している最長途絶周期(ブロック周期と呼ぶ)をも求めた。またその起源での電位の振幅と持続時間も測定した。これらの諸指標をコントロール時に求め，抗不整脈薬としてメキシレチンを用いた後でも検討した。

成績：持続性心室頻拍は全例プログラム刺激で誘発可能で，周期は316±30msecであった。起源からの電位は，振幅は1.2±0.6mV，持続時間は146±50msecと正常部位と比較して低振幅で分裂が認められた。(正常部位ではそれぞれ3.8±0.9mV，52±8msec)。ブロック周期は255±35msecであった。

表－１：頻拍起源の電位特徴

	振　幅	持続時間
	(mV)	(msec)
起源	1.2 ± 0.6	146 ± 50
正常部位	3.8 ± 0.9	52 ± 8

メキシレチン投与により心室頻拍周期は20±７％延長し，ブロック周期も22±13％の延長を示した。

局所電位は正常洞調律では不変であったが，心室頻拍中は持続時間は23±８％延長した。正常心筋部位では抗不整脈薬による変化は認められなかった。

不応期は起源で253±12msecと正常部位の240±21msec

に比べやや延長していた。しかし抗不整脈薬投与でこれらの指標に有意の変化は認められなかった。

以上より活動電位をむしろ短縮するとされるメキシレチンを用いることで，心室頻拍周期の延長（徐拍化）や興奮伝導の途絶周期であるブロック周期の延長をきたすが，これらの2つの指標は，活動電位以外の要因で規定されていることが示された。と同時に抗不整脈薬は心室頻拍起源を形成する異常心筋に特異的に作用することも示された[5]。しかしながら，この部位からの活動電位は測定されていない。更に，起源における不応期は決して一様とは考えられず3次元的な広がりを有している。従って，臨床例でリエントリー回路の全貌を明らかにすることは困難であるし，興奮伝導が途絶する部位も不明である。

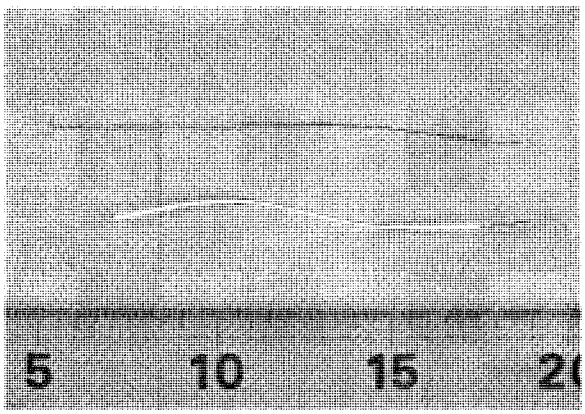
心室頻拍の手術時や実験的心室頻拍で，3次元的な構築を明らかにする必要があるし，このためほぼ単一に近い心筋からの情報を複数の点から記録できるシステムの開発が重要である。

2 実験的検討

方法：上記の臨床的検討からの要請に答えるべく，できる限り細い針電極の開発が必要である。これまでにステンレスや白金などで作られた針電極が用いられているが，これらは一定以上に細くすると柔らかくなり心筋に刺入できないという欠点が明らかになった。

当初電子回路の配線用に開発された50ミクロンの細さからなる金を含む合金による針電極の開発を目指したが，入手は不可能であった。

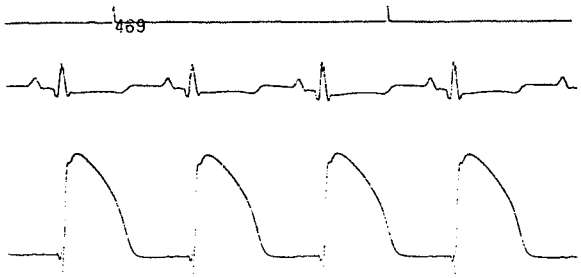
そこでタングステン電極を独自に開発した（図－1）。太さは0.1－0.2㎜で，先端以外は電気的に絶縁状態とした。これに金メッキを施したものと非メッキの2種類も作製した。



図－1。開発されてタングステン針電極。
径0.2㎜のもので，これでイヌの心表面より刺入可能で，図－2の様な電位が記録可能であった。

成績：イヌを用い，径0.1㎜と0.2㎜の針電極の刺入と記録を試みた。0.1㎜の電極では，動いているイヌの心表面からの刺入は困難であった。しかしその先端をカテーテルの先から数㎜程度出す様な工夫をすれば，この太さでも心筋に刺入できる可能性があり，更に開発を進めている。

他方，0.2㎜の針電極は，イヌの心表面から刺入可能で，図－2に示す様な電位が記録できた。刺入の深さを調節することで，心外膜側から心内膜下に至る電気生理学的に異なる性質の心筋からの活動電位が記録できると思われる。この針電極の抜去後の刺入部位からの出血はわずかであり，これは従来の電極に比べて大きく異なり，細胞傷害は小さい。



図－2。針電極からの電位記録。
径0.2㎜であることから，数ケの心筋からの電位と考えられる。深さを調節することで，異なる電気生理学的性質の心筋から記録できると考えられる。

今後はこの様に得られた電位と細胞レベルでの活動電位との比較，従来のカテーテル電極を押しつけて得られる単相活動電位との比較などが必要である。また複数の同時記録を行い，興奮伝搬様式，発生部位，その他機序の解明に用いることができると考えられる。特にリエントリー回路内の活動電位や不応期のばらつきを検討することで，リエントリー性頻拍の成立過程や興奮伝導の途絶部位，さらに抗不整脈薬の特異的作用部位の同定など臨床的な疑問に手がかりを与えてくれると考えられる[3]。

また，活動電位持続時間の延長に伴って認められる不整脈の発生機序と発生部位，および不整脈の維持機構の解明もより容易になると思われる。現在心不全や心肥大モデルにおける活動電位の変化を明らかにし，それと不整脈の発生の関連およびその治療法の確立のための基礎データを実験モデルで収集しつつある。

このように，侵襲度の少ない方法でかつあらゆる部位からの心筋の電気活動の記録が可能になれば，不整脈特に心臓突然死の解明にも寄与すると考えられる。

謝辞

本研究は，財団法人中谷電子計測技術振興財団の研究助成によってなされた。ここに深く感謝申し上げます。

参考文献

1) Waldo AL, Henthorn RW, Plumb VJ, McLean WAH. Demonstration of the mechanism of transient entrainment and interruption of ventricular tachycardia with rapid atrial pacing. J Am Coll Cardiol 1984; 3: 422-430
2) Aizawa Y, Naitoh N, Kusano Y, Uchiyama H, Washizuka T, Shibata A. Frequency of presumed reentry with an excitable gap in sustained ventricular tachycardia unassociated with coronary artery disease. Am J Cardiol 1993; 72: 916-921
3) Aizawa Y et al. Drug-induced narrowing of the width of the zone of entrainment as a predictor of the subseqeunt non-inducibility of reentrant ventricular tachycardia after an additional dose of an antiarrhythmic drug. Heart 1996; 75: 165-170
4) Chinushi M, Aizawa et al. Nicorandil supresses a hump on the monophasic action potential and Torsade des Pointes with idiopathic long QT syndrome. Jpn Heart J 1995; 36: 477-481
5) Aizawa Y, et al. Preferential action of mexiletine on the conetral common pathway of reentrant ventricular tachcyardia. JACC 1996; 28: 1759-64

三次元超音波法による心臓の動態評価と機能計測

研究責任者　北海道大学医療技術短期大学部衛生技術学科　助教授　三　神　大　世
共同研究者　北海道大学医学部循環器内科　教授　北　畠　顕
北海道大学大型計算機センター　教授　山　本　強

1．はじめに

心臓の超音波検査法，すなわち心エコー法は，心構造，心動態および心内血流をリアルタイム二次元断層像として描出することができ，循環器疾患の診療に必須の検査法として広く用いられている。本法に熟達した検者は断層像のスキャンにより心病変の立体構造を類推できるが，このような熟練を得ることは決して容易ではない。また，三次元的診断情報の正確な伝達と客観性の保持には大きな困難が伴う。そこで，三次元心エコー法の意義は，まず第一に，心内の解剖学的異常をあるがままに立体的に表示し，その客観的な画像評価を可能とすることである。

三次元心エコー法の第二の意義として，三次元的心臓計測があげられる。循環器領域では，心腔容積や駆出分画など諸種の計測が日常的に行われるが，心エコー法，RI法あるいは左室造影法などから得られた二次元計測値から幾何学的仮定に基づき算出されている[1]。これらを直接三次元的に計測することは計測精度の向上をもたらし，特に局所収縮異常のある虚血性疾患例での計測に際しその意義は大きいものと考えられる。

最近，このような臨床的需要とコンピュータの処理能力増大を背景として，心エコー画像三次元化の研究が世界的に活発化しつつある。しかし，そのための探触子位置情報の精度，心内膜面の辺縁抽出の難しさ，およびデータ収集と再構成に要する時間など，いくつかの問題がその実用化を妨げてきた。

本研究計画の目的は，心臓の三次元構造の動的評価と三次元的心機能計測を迅速かつ自動的に行うため方法論の開発とその臨床的有用性の評価を行うことである。そのために，①マルチプレーン経食道法を用いた良好な画像と正確な位置情報の収集，②RF信号解析にもとづく自動的心腔辺縁抽出法（acoustic quantification，以下AQ法と略す），③ボリューム光線追跡アルゴリズムを用いた三次元再構成・表示・計測ソフトウェアーの作成，および④ベッドサイドで得られたデータを迅速に処理するための大学内ネットワークの利用などを基本とした，独自のシステム開発を行うものである。

研究方法

(1)　三次元画像化・計測システムの概要

三次元画像作成とその計測のために我々が作成したシステムを図1に示す。ベッドサイドには，マルチプレーン経食道超音波端触子，超音波診断装置（HP社製SONOS 1500または東芝社製SSH380A），三次元処理とマルチプレーン探触子制御のためのソフトウェアを搭載した市販型コンピュータシステム（Tomtec社製Echo

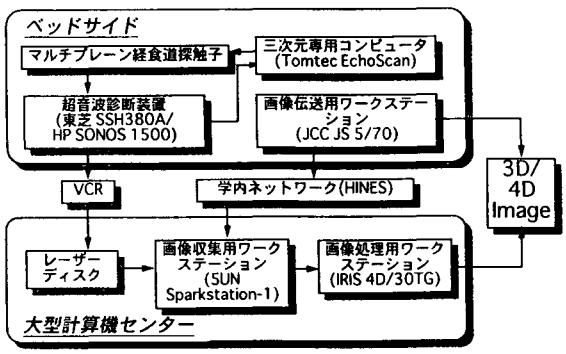


図1．三次元心エコーシステム

我々が今回研究に用いた三次元心エコーシステムの概要を示す。①VCRを介してベッドサイドと大型計算機センターを結ぶ経路，②ベッドサイドの市販型三次元コンピュータで直接再構成を行う方法，および③ベッドサイドから学内ネットワークを通じて画像を往来させる経路を目的に応じて使い分けた。

Scan)などの既存システムに加え，今回導入した画像伝送用ワークステーション（JCS社製JS5/70）を設備した。また，学内の大型計算機センターには，レーザディスクレコーダ，画像取込用ワークステーション（SUN Sparkstation-1）および三次元画像処理用ワークステーション（IRIS 4D/30TG）が設置されている。なお，ベッドサイドの画像伝送用ワークステーションは，EchoScan装置のデータをオンラインで取り込み，これらを本学内のネットワークシステム（HINES）を通じて大型計算機センターに伝送するとともに，作成された三次元画像や計測値を参照するためのものである（図2）。

この度の研究では，①VTRを介してベッドサイドと大型計算機センターを結ぶ経路（オフライン法），②ベッドサイドの市販型三次元コンピュータで直接再構成を行う方法（ベッドサイド法），および③ベッドサイドと大型計算機センター間をHINESを通じて結ぶ経路（ネットワーク法）の三法を目的に応じて使い分けた。

(2) 画像収集法

我々は広い視野と高画質の得られる経食道心エコー図法，とくに最近開発されたマルチプレーン探触子に着目した。これは，体外部分に搭載された小型モーターにより探触子振動子部分のみをプロペラ様に回転させるもので，正確かつ自動的な三次元データ収集を可能とする（図3）。静止ファントムでは，本探触子の振動子部分を水平

図2．三次元データ学内電送のためのベッドサイドシステム

SUN互換型ワークステーション（写真左）を用いて，超音波診断装置（写真右）と三次元心エコー専用コンピュータ（写真中央）から得られたボリュームデータを学内ネットワークを通じて大型計算機センターへ転送し，かつ返送された三次元画像データと計測結果を検討する。

（0°）方向から順次5°ずつ175°まで自動的に回転させて，ボリュームデータを収集した。また，臨床例においては，呼吸曲線呼気相の1心周期（心電図R波から次のR波まで）の画像を30フレーム毎秒で収集し，同様に5°ずつの

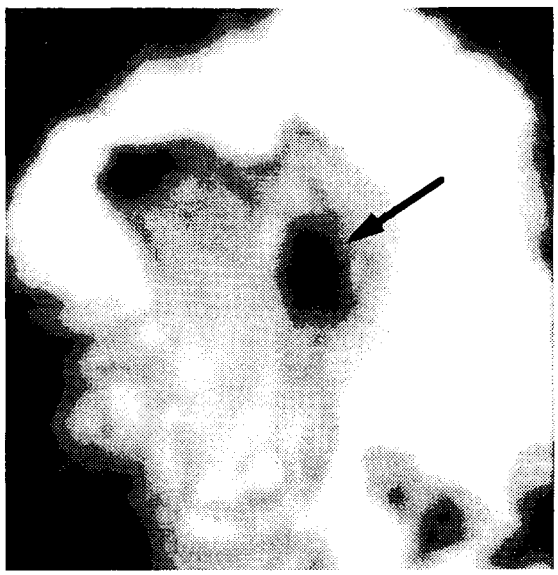


図3．オフライン法とベッドサイド法による三次元画像

心房中隔欠損口を右房側からみた画像である。図左は我々独自のオフライン法による三次元画像で欠損口を白矢頭で示す。図右は市販型三次元心エコー専用コンピュータを用いたベッドサイド法による三次元画像で，欠損口は黒矢印で示す。

振動子回転により画像収集を行った。

ヒトの左室左房を模したファントム7個を用いた基礎的検討に加え，経食道心エコー法の適応となる各種心疾患36例（弁膜疾患12例，先天性心疾患8例，虚血性心疾患10例，その他6例）において三次元評価を行った。収集する画像は，目的とする病変に応じて，モノクロの断層画像，断層画像と断層像を消したカラードプラ血流像の両者，および左室AQ赤色表示画像を，ビデオテープまたはEchoScan装置に取り込んだ。

(3) 画像再構成・計測のためのソフトウェア開発

オフライン法およびネットワーク法のために，①EchoScanデータの読み出しとオンライン画像伝送，③マルチプレーン画像の直交座標変換，④グレースケール画像とAQ赤色表示画像のレンダリングと三次元動画化（ボリューム光線追跡法），⑤左室容積計測法（volume cell counting method），および⑥左室局所動態展開表示法（左室体積重心からの壁移動距離計測）などのソフトウェア開発を行った。

成績

(1) 心臓の解剖学的異常の三次元的評価

オフライン法およびベッドサイド法で，僧帽弁・大動脈弁疾患における弁形態異常や先天性心疾患における欠損口など，各種の形態・動態異常の動的三次元画像の観察が可能であった（図3）。ベッドサイド法ではオフライン法に比し，画像収集と再構成に要する時間が大幅に短縮したが，画像処理の自由度には乏しかった。ネットワーク法により，心構造の半透明表示とカラードプラ画像の重畳表示など，新しい表示法の開発が可能となった（図4）。

(2) 左室容積計測と壁動態評価

AQ画像のオフライン処理により，用手的トレースによらない心内膜動態の三次元画像化に成功した。三次元AQ法はファントム容積を実測値よりやや過小評価したものの，両者は極めて良く相関した（$r=0.99$，$y=0.85x-2.5$）。虚血性心疾患臨床例の左室内腔三次元動画化により，その壁運動異常部位を同定することが可能であった（図5）。また壁動態の展開表示により，局所壁動態異常の程度や範囲とその経時的推移を評価することができた（図6）。三次元計測した左室容積は左室造影法とよく相関し（$r=0.93$，$y=0.84x-1.7$），駆出分画はRI法とよく対応した（$r=0.93$，$y=1.1x+1.1$）。

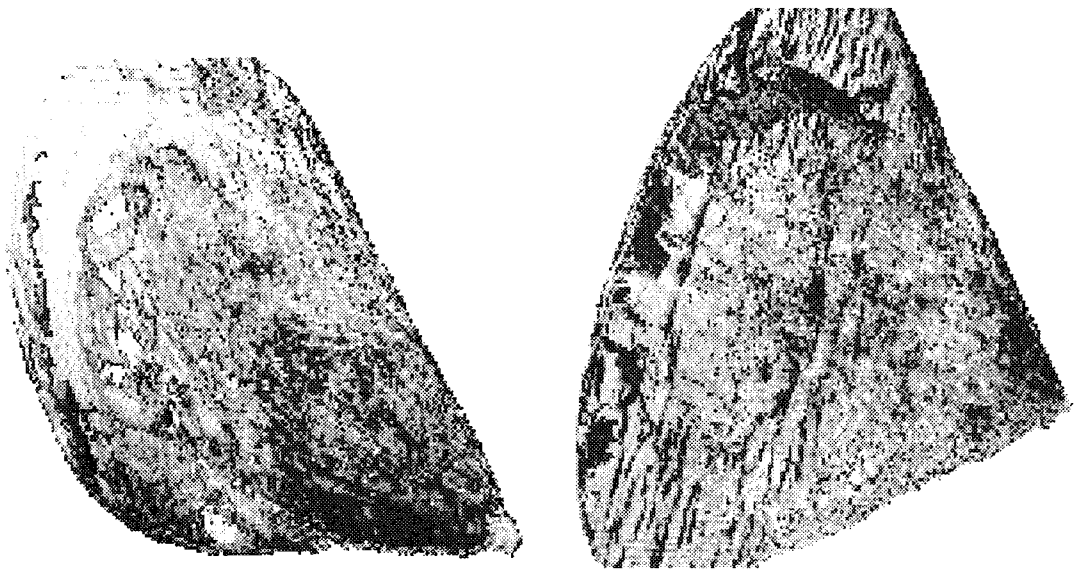


図4．オンライン法による心構造と心内血流の重畳表示
僧帽弁逸脱を左後方（図左）と右前方（図右）からみた三次元像を示す。心構造を半透明表示し，これにカラードプラ法による僧帽弁逆流像を赤色（モノクロ像では暗い部分）で重畳表示した。

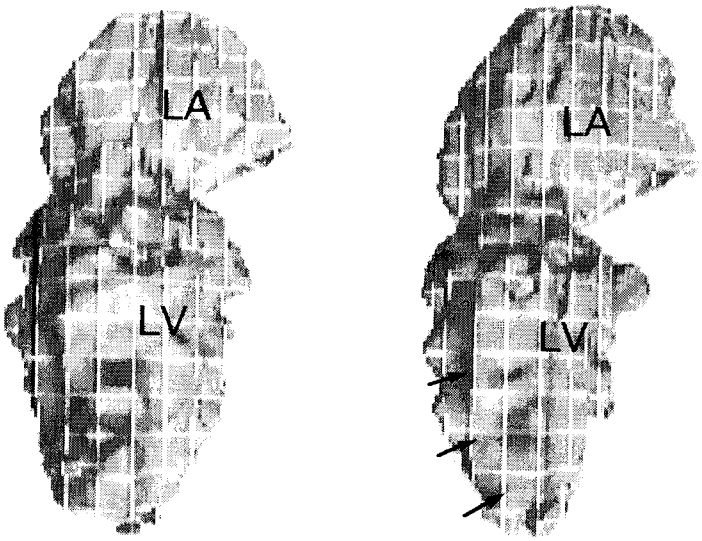


図５．経食道AQ画像を用いた左室の三次元心エコー像
　マルチプレーン経食道法とAQ画像を用いた左室（LV）と左房（LA）の三次元心エコー像を示す。下壁梗塞例の心臓を右前下方からみた再構成画像で，拡張末期像（図左）と収縮末期像（図右）である。収縮不良部位を矢印で示す。

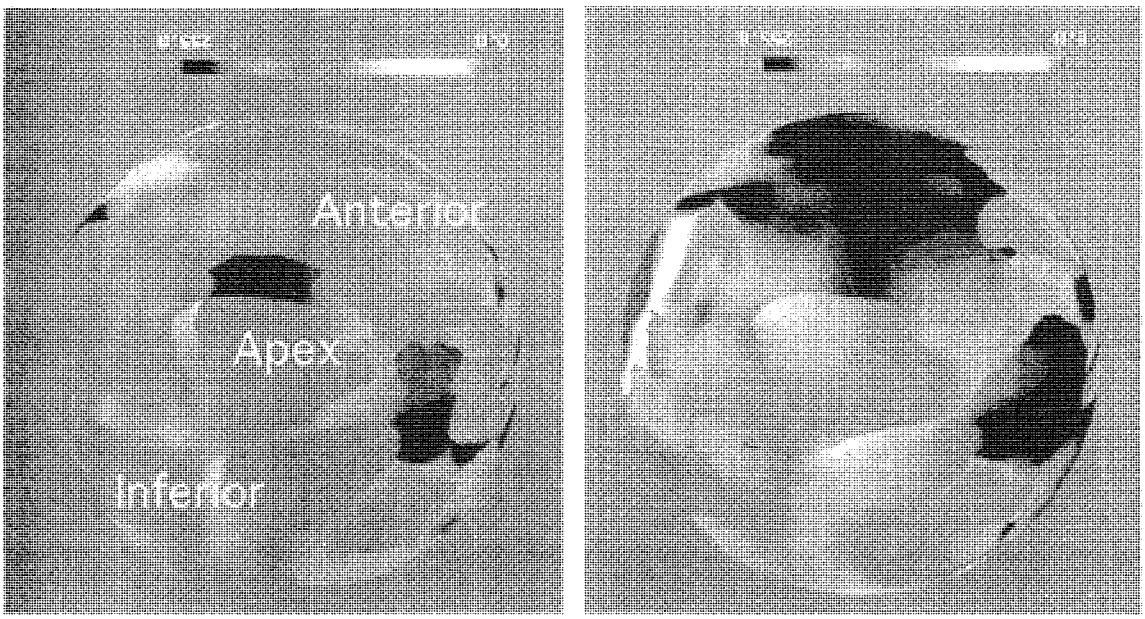


図６．経食道AQ三次元エコー図から作成した左室壁運動の展開表示像
　図５と同様の方法で作成した左室のボリュームデータから，左室の体積重心を基準として壁excursionを計測し，これを展開表示した。下壁梗塞例における収縮中期（図左）と収縮後期（図右）の展開像を示す。動きの大きい部分は青色系，動きの少ない部分は緑色系，逆方向運動は赤色系で表示される。

考案

断層心エコー図法が循環器臨床に応用されて間もない1970年代の後半から，その画像を三次元再構成する試みが開始され[1]，探触子固定と方向認識アームなど諸種の工夫と画像の用手的トレースにより，Geiserら[2]は左室の，Linkerら[3]は右室の，またLevineら[4]は僧帽弁の三次元再構成を行った。しかし，当時の超音波画像の画質，用手的トレースの煩雑さ，探触子固定アームの不便さ，コンピュータ性能の限界あるいはワイアフレーム型三次元表示のみにくさなどのため，普及するには至らなかった。

しかし，1990年代に入り三次元超音波の研究が活発化し[5-14]，体表アプローチに較べ，はるかに良好な画像と広い視野を得ることのできる経食道アプローチが注目されてきた[5-8]。当初，水平方向断層像を引き抜く方法[5]やバイプレーン探触子の縦方向画像を扇を振るように回転させる方法[6,12]が用いられたが，本研究のようにマルチプレーン型探触子の振動子をプロペラを回すように回転させる方法[7,8]が現状では最も正確で効率的な画像収集法と考えられている。

最近，心エコー画像の三次元化を目的に，超音波装置と連動しつつ心電図・呼吸同期下で連続的に収集した画像をその場で再構成する市販型専用コンピュータが開発された(Tomtec社製EchoScan)。本装置により画像収集から三次元再構成までの時間が大幅に短縮され，ベッドサイドでの三次元画像評価が可能となった。本研究の一部にもこの装置を使用したが，特に効率的な画像収集の面での有用性が高かった。一方，本装置では，カラー処理ができず血流像の三次元化が困難であるなど，画像処理の自由度が十分ではない。そこで，我々は本装置で収集したデータを学内ネットワークを通じて，高性能の画像処理用ワークステーションに伝送することで，より自由な三次化元処理を可能とした。これにより，カラードプラ画像と断層画像の重畳表示や三次元画像の段階的半透明化による階調表示など，高度な光線処理技術に基づく各種の新しい表示法の開発が可能となった。

心腔の形態と動きを立体的に評価することは，三次元超音波法の大きな目標のひとつである。例えば，循環器疾患中最も頻度の高い虚血性心疾患では，虚血部位に局所的な運動異常と形態の歪みをきたすため，現行の各種二次元画像を用いた評価法には限界がある。例えば，左室の容量やその変化率（駆出分画）は二次元画像を簡略化した幾何学的モデルにあてはめて算出されるが，三次元的計測が望ましいことはいうまでもない。

心腔容積の三次元計測については従来から多くの報告がみられるが[4,5]，その臨床応用を阻む最大の問題点が用手的トレースの煩雑さにある。このため超音波画像の自動辺縁抽出アルゴリズムの研究が進められてきたが[15]，画像処理を受ける前のRF信号解析に基づき，超音波装置内でリアルタイムに血液心筋境界を自動検出するAQ法[16]が現時点では最も優れた手法と考えられる。我々はこのAQ法を用いて，可及的自動的に左室容積と壁動態を三次元計測する方法論について検討した。超音波装置からのAQ画像取り出しの制約のためオフライン法によったが，我々はファントムならびに虚血性心疾患臨床例の左室壁動態の動的三次元的計測・表示法の開発に成功した[17]。AQ法には左室心内膜の内側をなぞり，左室容積を過小評価するという問題点はあるものの，データ処理のオンライン化により，客観的かつ自動的な壁動態計測法としての将来性が期待される。

最近，高度のparallel processing技術に基づき，扇状の二次元断面ではなく，ピラミッド状の三次元データを瞬時に収集することのできる探触子が米国で開発された(pyramidal volumetric scan)[18]。現状ではこの技術は，自由な複数断面の描出への応用にとどまるものの，三次元心エコー法の将来に大きな可能性をもたらすものである。本研究の成果が，このリアルタイム三次元データ収集やコンピュータのさらなる進歩とともに，超高速またはリアルタイム三次元心エコー装置の開発に結実することを願って止まない。

文献

1）Matsumoto M, Matsuo H, Kitabatake A et al: Three-dimensional echocardiograms and two-dimensional echocardiographic images at desired planes by a computerized system. Ultrasound Med Biol 3： 163-178, 1977.

2）Geiser EA, Artiet M, Conetta DA et al: Dynamic three-dimensional echocardiographic reconstruction of the intact human left ventricle technique and initial observations in patients. Am Heart J 103： 1056-1065, 1982.

3）Linker DT, Moriz WE, Pearlman AS: A new three-dimensional echocardiographic method of right ventricular volume measurement: In vitro validation. J Am Coll Cardiol 8： 101-106, 1986.

4）Levine RA, Handschumacher MD, Sanfilippo AJ et al: Three-dimensional echocardiographic reconstruction of the mitral valve, with implication for the diagnosis of mitral valve prolapse. Circulation 80： 589-598, 1989.

5）Pandian NG, Nanda NC, Schwartz SL et al: Three-dimensional and four-dimensional transesophageal echocardiographic imaging of the heart and aorta in humans using a computed tomographic imaging probe. Echocardiography

9： 677, 1992.
6）三神大世，寺西純一，宮本憲行ほか：経食道心エコー図縦方向画像を用いた僧帽弁三次元動画像作成の試み：僧帽弁逸脱の描出．J Cardiol 21(suppl XXXIV): 156-160, 1993.
7）Roelandt JRTC, ten Kate FJ, Vletter WB et al: Ultrasonic dynamic three-dimensional visualization of the heart with a multiplane transesophageal imaging transducer. J Am Soc Echocardiogr 7： 217-229. (1994)
8）三神大世，寺西純一，斉藤尚孝ほか：三次元心エコー図法による弁膜病変の評価．J. Cardiol 27(suppl II)： 39-48. 1996.
9）Salustri A, Spitaels S, McGhie J et al: Transthoracic three-dimensional echocardiography in adult patients with congential heart disease. J Am Coll Cardiol 26： 759-767, 1995.
10）Teranishi, J, Mikami T, Takatsuji T et al: Acoustic quantification and omniplane transesophageal probe can facilitate automated dynamic three-dimensional echocardiography of the left ventricule. Circulation 90： I-336, 1994.
11）寺西純一，三神大世，北畠顕，伊藤宣範，山本強：心筋梗塞の超音波立体画像．呼吸と循環 43： 773-776, 1995.
12）Kurozumi M, Oshiro O, Sato K, Chihara K, Mikami T, Kitabatake A: Three-dimensional display of human heart motion using medical ultrasonic images. Jpn J Appl Phys 34： 2861-2864, 1995.
13）三神大世，寺西純一，北畠顕：循環器領域での超音波三次元表示．新医療 245：100-103, 1995.
14）三神大世，寺西純一，斉藤尚孝，北畠顕，山本強：三次元心エコー法：立体的動態評価の意義．Cardiologisit 1: 232-236, 1996.
15）Thomas JD, Hagege AA, Choong CY et al: Improved accuracy of echocardiographic endocardial borders by spatiotempo-ral filtered fourier reconstruction: description of the method and optimization of filter cutoffs. Circulation 77： 415-428, 1988.
16）Vandenberg BF, Rath LS, Stuhlmuller P et al: Estimation of left ventricular cavity area with an on-line, semiautomated echocardiographic edge detection system. Circulation 86： 159-166, 1992.
17）Teranishi J, Mikami T, Takatsuji H et al: Three-dimensional echocardiography using acoustic quantification can quantitatively assess left ventricular regional wall motion. Circulation 90： I-336, 1996.
18）Sheikh KH, Smith SW, von Ramm O et al (1991)： Real-time three-dimensional echocardiography: Feasibility and initial use. Echocardiography 8： 119-125, 1991.

発表論文

1）Yamamoto T, Mikami T, Teranishi J et al: 3-D motion image reconstruction using volume rendering technique from ultrasonic echographic images. Acoutic Imaging (Vol 21), Edited by Jones JP, Plenum Press, New York, 1995.
2）Kurozumi M, Oshiro O, Sato K, Chihara K, Mikami T, Kitabatake A: Three-dimensional display of human heart motion using medical ultrasonic images. Jpn J Appl Phys 34： 2861-2864, 1995.
3）寺西純一，三神大世，北畠顕ほか：心筋梗塞の超音波立体画像．呼吸と循環 43： 773-776, 1995.
4）三神大世，寺西純一，北畠顕：循環器領域での超音波三次元表示．新医療 245： 100-103, 1995.
5）三神大世，寺西純一，斉藤尚孝ほか：三次元エコー法：立体的動態評価の意義．Cardiologist 1： 232-236, 1996.
6）三神大世，寺西純一，斉藤尚孝ほか：三次元エコー図法による弁膜病変の評価．J Cardiol 27(Suppl II)： 39-43, 1996.
7）三神大世，北畠顕：3D・4D心エコー図．Mediciua 33： 2022-2025, 1996.
8）三神大世，北畠顕：3D心エコー図の現状と将来展望．新医療24(5)：64-67, 1997.
9）三神大世，北畠顕：三次元壁運動評価法．負荷心エコー法(小柳左門，本間博編)中山書店，東京，1997, p290-297.

高生体適合性血管内留置型酸素分圧センサの開発

研究責任者　山形大学工学部電子情報工学科　助教授　田　中　志　信
共同研究者　東京医科歯科大学医用器材研究所　助教授　石　原　一　彦
金沢大学工学部人間機械工学科　教授　山　越　憲　一

1．はじめに

血中酸素分圧（pO_2）を連続計測するための血管内留置型pO_2センサはこれまでに様々な物が開発され，現在，市販され臨床的にも用いられている。しかしこれまでに開発されたセンサの多くは表面材質の生体適合性が十分ではなく，in vivo下ではセンサ表面にタンパク質等の生体分子が吸着・粘着し，センサ応答速度や感度が低下するばかりでなく，最悪の場合，センサ表面で形成された血栓が剝がれ塞栓の原因となることもあり[1]，現状では数日から1週間程度が連続使用の限界である。本研究ではこの様な現状を鑑み，血管内留置型pO_2センサの安全性・信頼性・長期安定性を向上すべく，セグメント化ポリウレタン（以下SPUと略）製bi-lumenチューブを用いた簡易構造の血管内留置型pO_2センサを新たに開発し，in vitro試験下にその性能評価を行うと共に，センサの基材であるSPUの抗血栓性を高めるための表面改質用高分子材料として，著者らが従来より開発研究中のリン脂質極性基を有するモノマー：2－メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン(MPC)[2]を適用し，SPUの表面改質に適したMPC共重合体を合成し血球成分粘着抑制効果について検討した。

2．カテーテル先端型微小酸素分圧センサの試作

2－1．試作センサの構造概要と作製法

図1は試作pO_2センサの構造概要を示したもので，センサ自体の微小化が容易ないわゆるClark型電極を採用してる。pO_2測定の原理は電解質溶液中で1組の電極に0.6V程度の電圧を印加した場合，電極間に流れる電流値が溶液中の酸素分圧に比例するといういわゆるポーラログラフィーの原理に則ったものである。この原理を血中のpO_2測定に初めて応用したのがClarkら[3]であり，電極と血液を酸素透過性の膜で仕切り，電極と膜の間を電解質で満たすという基本構造は我々の試作センサにおいても変わっていない。ただし，我々のセンサの場合SPU製bi-lumenチューブ（Thermedics Inc.，以下BLチューブと略）を用いているためセンサ構造及び製作工程が簡略化され，工業化（大量生産）に適した形になると共に（図2参照），作用極及び参照極間の絶縁特性も向上している。

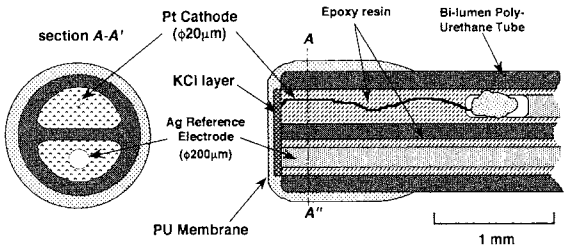


Fig. 1 Structural detail of the miniature catheter-tip type pO2 sensor using bi-lumen tube.

センサ外径は微小血管への適用を考慮して約1㎜とし，作用電極には外径20μmの白金線，参照電極には外径200μmの銀線がそれぞれ用いられている。製造工程は図2に示すように，各電極をチューブに挿入後エポキシ樹脂（Epo-Tek 353ND, Promatech Ltd.）をチューブ内腔に吸引充填し，一夜放置して樹脂を硬化させたのち充填が不完全な先端部を切断除去した。次いで参照極表面に塩化銀を析出させるための前処理を施した後，電極表面に電解質（KCl）結晶層を作成した。当該層作製に当たっては，KCl溶液に水溶性高分子の支持体を加え蒸発乾燥させる方法を考案し，これにより均一で微細なKCl結晶層を電極表面に作ることが可能となった。この方法を用いることによりセンサ製作の歩留りは向上し，また水溶

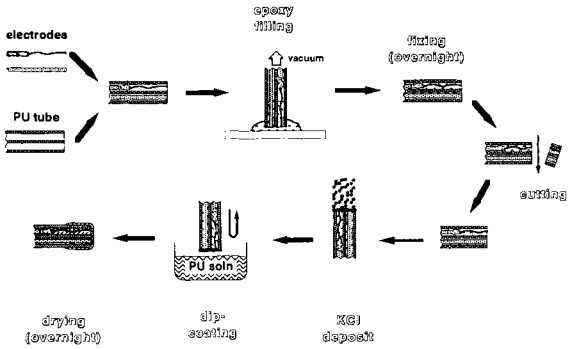


Fig. 2 Fabrication procedure for the pO2 sensor.

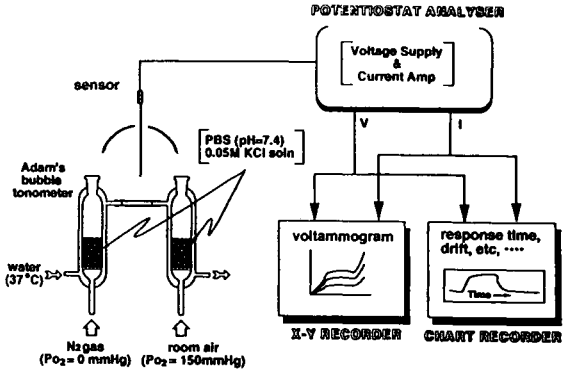


Fig. 3 Experimental setup for the in vitro sensor performance test.

性高分子添加によるセンサ特性の変化は殆ど見られず，応答速度も10秒程度と良好であった（次項参照）。

酸素透過膜はチューブと同一材料（Tecoflex SG-60D, Thermedics Inc.）を用いてディップ法で作られている。この方法の利点は，(1)カテーテルと膜との接合部が滑らかで血栓ができにくい，(2)溶液濃度あるいはディップ回数による膜厚の調整が容易で，(3)溶剤や乾燥条件（例えば温度など）を変えることにより得られる膜の状態が変化するので，用途に応じて応答速度や膜表面のモルフォロジー等を変えることができる，などの点である[1]。

具体的にはKCl結晶層形成済みの電極先端をTecoflexのTHF溶液（7w/v%）に数秒間浸漬したのち引き上げ，先端部が上向きの状態で一晩室温放置して溶媒を除去した。この様にして得られたディップ膜の厚さを走査型電子顕微鏡（以下SEMと略，JSM-5400，日本電子）により測定したところ10～20μmであることが確認された。

2－2．試作センサのin vitro特性試験

このようにして作製したpO_2センサに対して図3に示すような実験装置を用いてin vitro試験下に性能試験を行った。窒素ガスあるいはroom airで飽和されたPBS（pH7.4，37℃）中にセンサ先端を浸漬し，ポテンショスタットアナライザ（HA-150，北斗電工）により陰・陽極間へ任意の印可電圧を供給すると共に電極間電流を計測した。電極電圧を0Vから－1600mVの範囲で100mV/minの速度で掃引してX-Yレコーダ上にvoltammogramを記録した。またセンサ先端部を窒素飽和及びroom air飽和の各PBS中に交互に浸漬する事によりチャートレコーダ上にセンサ応答曲線を記録した。なお，ディップ膜形成を行う前の状態における電極のvoltammogramを得るために，各PBS中には0.05Mの濃度のKClを添加した。

図4は試作センサのvoltammogramで，センサを各PBSへ浸漬した時の電極電位と電流との関係を示している。破線は酸素透過膜無し，実線は前述のディップ法により同膜を作製した場合の結果で，後者の場合，電流値は前者の1/2以下に低下するが，プラトー領域が拡大し，電極電位を－900mV前後に設定することにより安定に酸素分圧が測定可能であることがわかる。

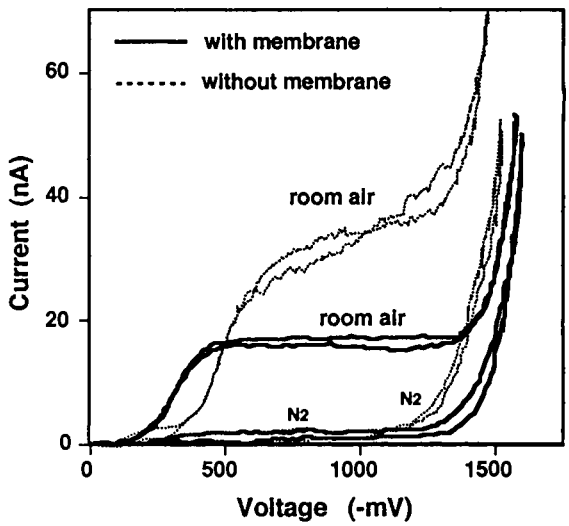


Fig. 4 Typical examples of the voltammogram obtained from the pO2 sensor with and without oxygen permeable membrane.

図5は試作センサの応答曲線で，窒素飽和から空気飽和への変化及びその逆方向の変化に対して，95%立ち上がり時間で両者共に10秒以下という早い応答を示しており，血管内留置型の酸素分圧センサとして十分適用可能な応答性を有していることが確認された。

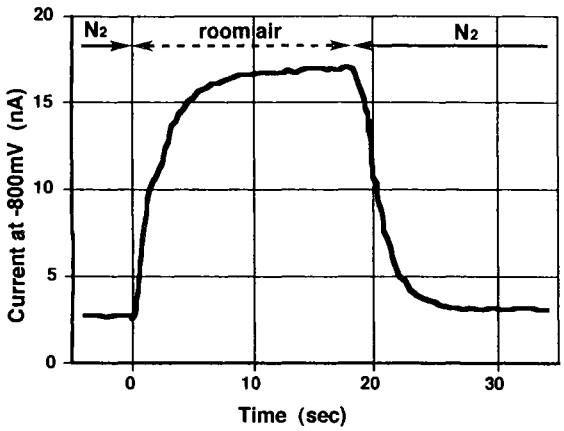


Fig. 5 Example of the chart record showing the sensor response characteristics.

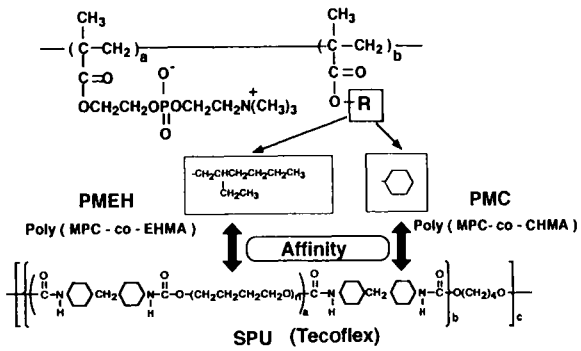


Fig. 6 Structure of MPC copolymers suitable for SPU surface modification

3．SPUの血液適合性向上を目的としたMPC共重合体の合成と評価

3－1．分子設計と合成

著者らは従来より使用目的に応じた様々なMPC共重合体を合成し各種医用デバイスへの応用を進めてきており[4-6]，SPUの表面改質を目的とした共重合体についてもすでに報告している[7]。これは基材であるSPUのハードセグメントとの相互作用を期待してMPC共重合体の側鎖にウレタン結合を導入したもので，血球成分の粘着特性に関するin vitro試験の結果から，当該共重合体を被覆することによりSPU表面の血液適合性を改善できることが確認されている。しかしこの様な基材表面にポリマーを被覆する方法の場合，操作が簡便であるという特徴がある反面，被覆ポリマーの剥離の懸念を完全に払拭することができないという難点がある。そこで今回はこの問題を改善すべく，基材であるSPUにMPC共重合体をより強固に固定するために，SPUとの共通溶媒を持つようなMPC共重合体を合成し，これをいわゆる高分子添加剤として用いてMPC共重合体含有SPU膜表面を作製するという方法を新たに考案した。

基本的な分子設計指針としてはSPU溶液との混合を可能とするために両ポリマーが溶解可能な共通溶媒が存在すること，さらにSPUのハードセグメントまたはソフトセグメントへの親和性が期待できる分子構造であることが必要である。そこで，これら2点を考慮して図6に示すような分子構造を有するMPC共重合体を合成することとした。即ち基材であるTecoflexのソフト及びハードセグメントの分子構造に着目し，側鎖に2－エチルエキシル基及びシクロヘキシル基を有するMPC共重合体（以下PMEH, PMCと略）をそれぞれ合成した。なお合成方法と結果，並びに得られた共重合体のキャラクタリゼーションの詳細については文献[8]を参照されたい。合成結果を略述すると，

(1)MPC のモル分率が0.3の共重合体（このモル分率において良好な血液適合性を発現する事がn－ブチルメタクリレート（BMA）との共重合体を用いたこれまでの実験結果から確認されている）がPMEH, PMC共に合成でき，(2)仕込み時の組成と合成物のそれがほぼ一致すること，(3)溶媒としては両者ともにジクロルメタンとエタノールの7：3混合溶液（以下，製膜溶媒と略）可溶で，さらにTecoflexもこの溶媒に可溶であることが確認されている。

3－2．MPC共重合体含有SPU膜の作製法と特性評価試験

得られた2種類のMPC共重合体，PMEH及びPMCを用いて，MPC共重合体含有SPU膜を図7に示すような方法で作製した。製膜溶媒を用いてSPU及びMPC共重合体の5 wt%溶液をそれぞれ調製し，重量比がSPU：95に対してMPC共重合体：5となるように各溶液を混合した。30分間撹拌後，30分間超音波照射し，得られた溶液をテフロンシャーレ上に流延した。溶媒雰囲気下・40℃の条件で一晩加熱した後，同温度下で減圧乾燥して膜厚約0.3㎜のSPU-PMEH及びSPU-PMCの各MPC含有SPU膜を得た。また対照としてMPC共重合体を含まないSPUのみから成る膜も同様の方法で製膜し実験に供した。

この様にして得た各MPC含有SPU膜およびSPU膜に対して，図7右下に示すようなin vitroの性能評価試験，即ち力学特性試験及び血液適合性試験を行った。

まずMPC共重合体の添加がSPUの力学的特性に及ぼす影響を検討するため，引張り試験機（オートグラフ，DSS-500，嶋津製作所）を用いて応力－歪み曲線の測定を行った。図8は実験結果の一例で，実線がSPU膜，点線がPMEH含有膜，破線がPMC含有膜の応力－歪み曲線を示している。

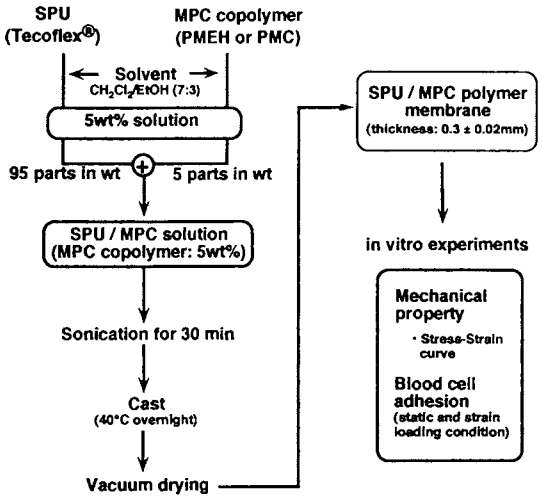


Fig. 7 Fabarication procedure for SPU/MPC polymer membrane

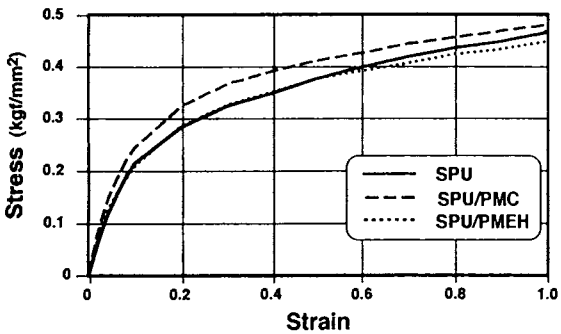


Fig. 8 Stress-strain characteristics obtained from SPU/MPC polymer membrane

この結果より，PMEH, PMCの各MPC共重合体添加による応力－歪み特性の低下はほとんど見られず，PMCを添加した場合にはシクロヘキシル基の導入に起因すると思われる曲線の上方への若干のシフトが観察されている。

次にMPC含有SPU膜の血液適合性を検討するため以下のような実験を行った。即ち直径1.5cmの各MPC含有SPU膜及びSPU膜をPBSで十分に平衡化した後，新鮮ウサギ血小板多血漿（PRP）あるいは同全血を室温で所定時間接触させた後，PBSでリンスし，2.5vol%グルタルアルデヒド含有PBSで固定，凍結乾燥し試料表面をSEM観察した。

図9は各試験膜のSEM写真で上段より順にPRP：60分，全血：60分，同：120分の条件でそれぞれ接触させたときの結果である。これより明らかなように，粘着している血小板及び赤血球の数はSPUが最も多く，PMCあるいはPMEHを添加した膜ではその数がかなり減少していることがわかる。

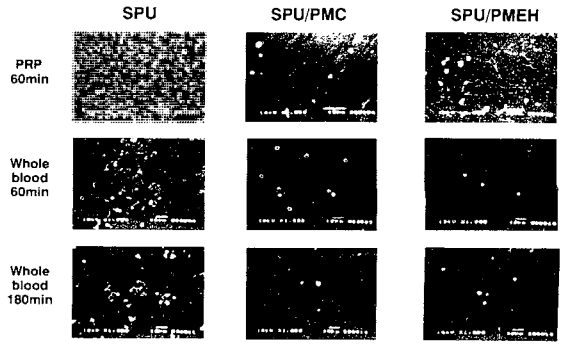


Fig. 9 SEM photographs of SPU/MPC polymer membrane after contact with PRP and whole blood.

ところで前述したように，SPUはその良好な機械的特性ゆえに人工心臓などの様に強い力学的負荷が長期間に渡り加わる場所に使われる場合が多い。そこでMPC共重合体添加による血球成分粘着抑制効果が力学的負荷が加わった状態でも維持されるかどうかを確認するために，ポリマー試験片に繰り返し歪みを負荷する装置を新たに開発し，上記と同様にして血液適合性試験を行い，歪み負荷条件下の血液適合性について検討した。

図10は今回試作した高分子膜歪負荷装置の構造概要を

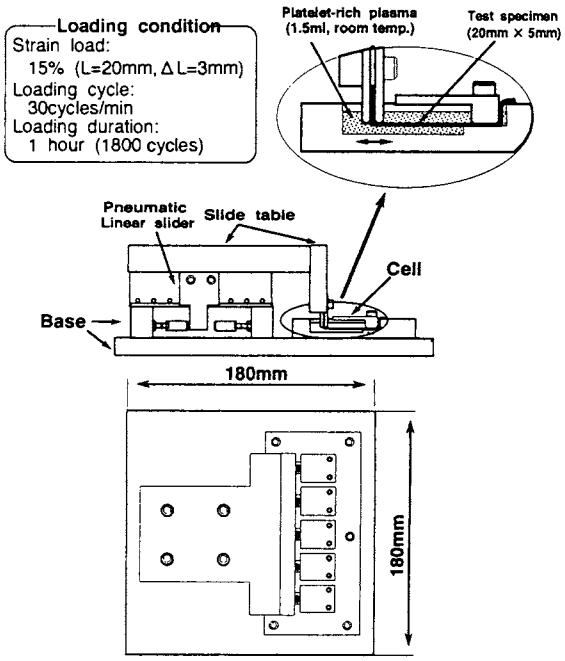


Fig. 10 Structural details of the strain loading device.

示したもので，主な構成要素は(1)圧縮空気駆動のリニアスライダ(THK；LSC 1515)，(2)これと一体化されたスライドテーブル及び(3)透明アクリル製の溶液セルから成る。被験膜材料の一端はスライドテーブル先端に，他端は溶液セル底面近傍にそれぞれ固定されており，セル底面から約2㎜の位置で水平方向の歪が負荷される構造になっている。並列に5ケ設置されたセル(8㎜×30㎜，深さ：8㎜）内は血小板多血漿や生理食塩水等，実験目的に応じたメディウム（1.5mℓ）で満たされ，最大5枚の膜に対して一定歪を同時に負荷することができる。膜形状は幅：5㎜，有効長(歪が負荷される部分の長さ)：20㎜で，歪の大きさ及び繰り返し周期は，それぞれ50%及び毎分100回を上限としてコントロールユニットにより任意の値に設定可能である。またスライダ推力は供給する空気圧を調整することにより最大12kg(7kg/㎠の圧縮空気供給時）まで増加できる。

図11はPRPを用いて行った実験結果の一例で，中段及び下段の各写真は本装置により歪み：15%，繰り返し周期：毎分30回(デューティー比：50%)，負荷時間：1時間の条件で歪み負荷を加えた場合のSEM像である。中段と下段の違いは，前者は製膜時テフロンシャーレに面していた膜面（基材面)，後者は空気に面していた膜面（大気面）である。また上段は同一セル内で歪みを加えずに1時間静置した場合の基材面の膜表面SEM像である。

この図よりSPU膜に較べMPC含有膜上で粘着血小板数が有意に減少しており，この傾向は歪を負荷した膜においても同様で，MPC添加による血球成分粘着抑制効果が力学的負荷条件下においても維持されていることが確認された。

また膜面の違いに関しては，大気面よりも基材面の方が粘着血小板数が若干少ない。これはキャスト時に製膜溶媒中のジクロルメタンがエタノールに比べ早く蒸発すること，また残留するエタノールがMPCの良溶媒であることから，時間と共に基材面にMPC成分が濃縮されるためと考えられた。

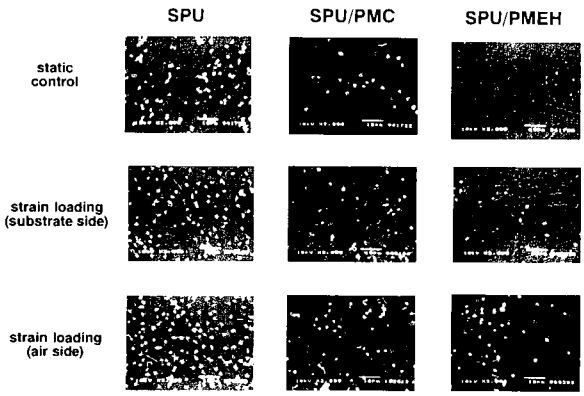


Fig. 11 SEM photographs of SPU/MPC polymer membrane after contact with PRP under static and repeated strain loading condition.

以上の結果より，今回合成したMPC共重合体：PMEHあるいはPMCをSPUに5%程度添加する事により，SPUの良好な機械的特性を低下させることなく血球成分の粘着を効果的に抑制可能で，この特性は繰り返し歪を負荷した条件下でも維持されることが確認された。

4．まとめ

以上，高い生体適合性を有し長期安定性に優れた血管内留置型pO_2センサを開発することを目標として，その第一ステップとしてSPU製bi-lumenチューブを用いた簡易構造のClark 型pO_2センサを試作し，第二ステップとしてセンサ表面の血液適合性を向上させるためのMPC共重合体を合成し，その性能評価を行った。

MPC共重合体の血液適合性に関しては，主としてBMAをコモノマーとした共重合体（PMBと略）についての検討が今までに多く成されており，医用センサへの応用例としてはグルコースセンサの表面被覆に用いられ良好な成績を収めている[5,6]。

またPMBをpO_2センサの被覆材料として用いる試みも成されている[9]。これによればPMB膜はポリ塩化ビニール（PVC）膜やSPU膜に比べて酸素透過性が格段に大きく，また血球成分の粘着を効果的に抑制するものの，膜自体の機械的性質が十分ではないためにPMB単独で長期間安定な酸素透過膜を作ることは困難で，PVCを支持膜としてこれにPMBを被覆する方法が適切であるとしている。

そこで本研究では，まず簡易構造で量産化に適した構造のpO_2センサを試作すると共に，PMBのpO_2センサ応用に関する前記の基礎的知見をふまえ，機械的性質が良好で安定な酸素透過膜が作成可能なSPUをベース材料に用いて，その特徴を生かしつつ血液適合性を改善可能なMPC共重合体を合成することを大きな目的の一つとした。図8，9及び図11に示したin vitro試験の結果からは，この所期目標は達成されたと考えられる。

今後はMPC含有SPU膜の酸素透過性や酸素拡散能など，pO_2センサ応用に際しての膜物性に関する基礎的データを蓄積すると共に，当該膜を酸素透過膜に用いたセンサを試作し，in vitro及びin vivo試験によりSPU膜センサとの性能比較を行い，その有効性を検討する予定である。

またセンサの長期安定性に関しては，現時点では数週間～1ケ月程度の連続使用を目標としており，これを実現する際に直面するであろう問題としては作用電極面積の経時変化がまず挙げられる。現在は電極を固定するた

めの充塡材料にエポキシ樹脂を用いているが，長期連続使用に際しては含水に伴う膨潤は避けられない。従って今後は，当該充塡材料に適した材料，即ち作用極である白金と安定な接着界面を形成し含水しにくい材料についても検討を加え，長期安定性に優れたセンサを開発していく予定である。

謝辞

本研究を進めるに当たっては財団法人中谷電子計測技術振興財団より多大なるご援助を頂いた。ここに記して厚く感謝の意を表します。

参考文献

1) Rolfe P: Intra-vascular oxygen sensors for neonatal monitoring. IEEE Eng in Med and Biol 13(3): 336, 1994.

2) Ishihara K, Ueda T, Nakabayashi N: Preparation of phospholipid polymers and their properties as polymer hydrogel membranes. Polym J 22: 355, 1990.

3) Clark L C, Wolf R, Granger D, Taylor Z: Continuous recording of blood oxygen tension by polarography. J Appl Physiol 6: 189, 1953.

4) Ishihara K, Miyazaki H, Kurosaki T, Nakabayashi N: Improvement of blood compatibility on cellulose dialysis membrane. III. Synthesis and persformance of water-soluble cellulose grafted with phospholipid polymer as coating material on cellulose dialysis membrane. J Biomed Mater Res 29: 181, 1995.

5) Sakakida M, Nishida K, Shichiri M, Ishihara K, Nakabayashi N: Ferrocene-mediated needle-type glucose sensor covered with nwely designed biocompatible membrane. Sensors and Actuators B 13-14: 319, 1993.

6) Chen C-Y, Su Y-C, Ishihara K, Nakabayashi N, Tamiya E, Karube I: Biocomatible needle-type glucose sensor with potential for use in vivo. Electroanalysis 5: 269, 1993.

7) Ishihara K, Hanyuda H, Nakabayashi N: Synthesis of phospholipid polymers having a urethane bond in the side chain as coating material on segmented polyurethance and thire platelet adhesion-resistant properties. Biomaterials 16: 873, 1995.

8) Ishihara K, Tanaka S, Furukawa N, Kurita K, Nakabayashi N: Improved blood compatibility of segmented polyurethane by polymeric additives having phospholipid polar group. 1. Molecular design of polymeric additives and their functions. J Biomed Mater Res 32: 391, 1996.

9) Zhang S, Benmakroha Y, Rolfe P, Tanaka S, Ishihara K: Development of a haemocompatible pO2 sensor with phospholipid based copolymer membrane. J Biosensors and Bioelectronics 11-10: 1019, 1996

発表論文

田中志信，石原一彦，中林宣男，山越憲一，Peter Rolfe：高生体適合性血管内留置型酸素分圧センサの開発，人工臓器，25(1), 234-238, 1996.

S. Tanaka, Y. Iwasaki, K. Ishihara and N. Nakabayashi: A new method for improving haemocompatibility of segmented polyurethane using phospholipid polymers, Proc. of Waseda Intl. Cong. of Modeling and Simulation Technology for Artifcial Organs, 55-56, 1996.

K. Ishihara, S. Tanaka, N. Furukawa, K. Kurita and N. Nakabayashi: Improved blood compatibility of segmented polyurethane by polymeric additives having phospholipid polar group. 1. Molecular design of polymeric additives and their functions, J. Biomed. Mat. Res., 32: 391, 1996

K. Ishihara, N. Shibata, S. Tanaka, Y. Iwasaki, T. Kurosaki and N. Nakabayashi: Improved blood compatibility of segmented polyurethance by polymeric additives having phospholipid polar group. 2. Dispersion state of the polymeric additive and protein adsorprotein adsorption on the surface, J. Biomed. Mat. Res., 32: 401, 1996

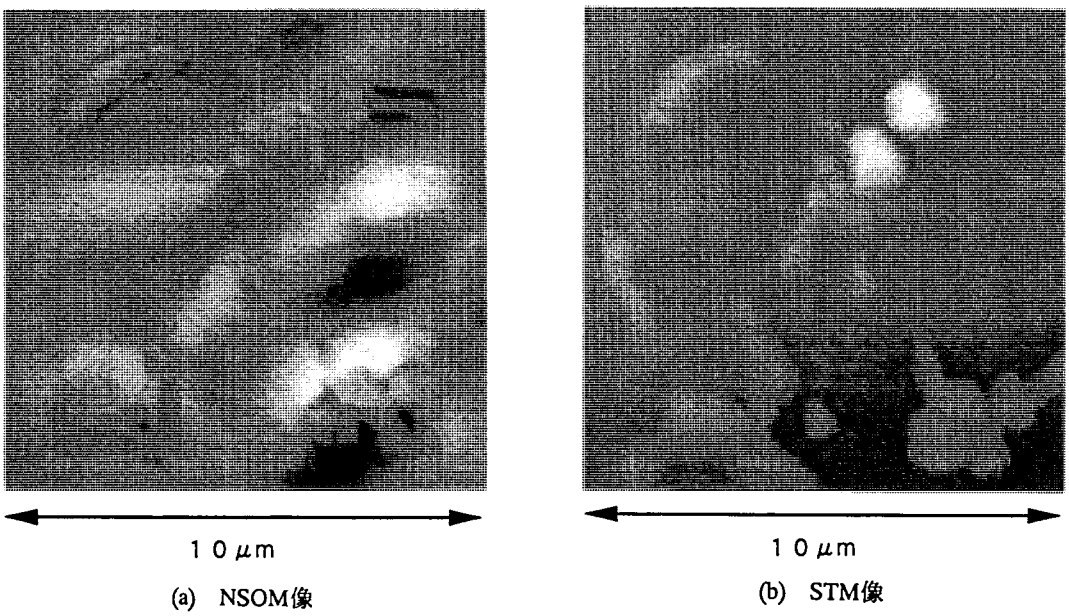
レーザー・トラッピングされたプローブを用いたニアフィールド光学顕微鏡による生体細胞内のナノメトリック観察に関する研究

研究責任者　大阪大学大学院工学研究科応用物理学専攻　教授　河　田　　聡
共同研究者　京都府立医科大学　教授　高　松　哲　郎
大阪大学大学院工学研究科応用物理学専攻
日本学術振興会特別研究員　井　上　康　志
アトムテクノロジー研究体　研究員　杉　浦　忠　男

1．まえがき

レーザー光の放射圧を用いて微小な粒子を駆動させる研究は，**Ashkin**による単一のフォーカスビームによるトラッピングの提案と成果報告によって，はじめて実用的なものとなり[1]，その結果，現在では多くの関連研究が行われている。しかし，応用の点から考えると，レーザー光によるトラップ力は非常に小さいので（ピコニュートンのオーダー），あまり過度の期待をすることはできない。そこで，細胞や微小器官などを操作する細胞工学，生物工学などへの応用が，特に注目されているほか[2,3]，マイクロマシン技術における非電気的駆動力としての検討が，よく議論されている[4]。

一方，我々はこれまで，ニアフィールド顕微鏡（**NSOM**）のプローブの距離制御に，**STM**の原理を利用することを試みてきた[6,7]。この**NSOM**では，プローブとして，先端径が**50nm**の金属針を用いる。試料の表面に金属薄膜をコートし，金属針と試料表面との間に流れるトンネル電流を一定にして，プローブと試料との間の距離を制御する。図1(a)，(b)に，試作したシステムを用いて観察した，ラットの心筋細胞の**NSOM**像および**STM**像を



(a)　NSOM像　　(b)　STM像

図1　金属針を用いたNSOMによるニアフィールド光学像とSTM像［7］

示す[7]。この結果からわかるように，STMによる凹凸像とは異なった光学像が得られていることが確認できる。

しかしながら，この方法には，試料を金属コートしなければならないという問題があった。このため，生体細胞内のナノメトリックな光学情報を検出するのは困難である。

そこで，本研究では，このような問題を解決するために，レーザー・トラッピングされたプローブを利用することを検討した。NSOMのプローブは非常に細く，また試料を破壊しないためにその力はできる限り小さいことが望ましく，レーザー・トラッピングがうまく利用できる。さらに，レーザー・トラッピングは，液中での走査を前提としていることから，生体試料の生きたままの観察にも適した方法といえる。

2．研究内容および成果

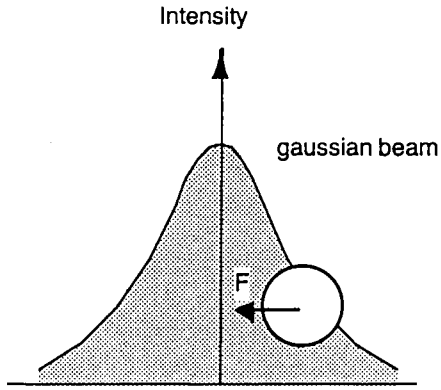
2．1　プローブのレーザー・トラップ走査

レーザートラップ技術の原理を簡単に述べると，まず，波数ベクトル$\boldsymbol{k}$を持つフォトン（運動量：$\mathbf{h}\boldsymbol{k}/2\pi$）が境界面で反射あるいは屈折すると，フォトンの運動方向，すなわち運動量が変化する。このとき，運動量は保存されるため，境界面には変化分の力積による放射圧が発生する。この放射圧は光の強度に比例することから，レーザー光のようなGaussian beam内に周囲よりも高い屈折率を持つ球形粒子がある場合には，粒子は電場の勾配により光軸方向に引き寄せられる（図2(a)）。また，光軸上では集光スポット付近で最も安定して粒子を3次元的にトラップすることができる（図2(b)）。

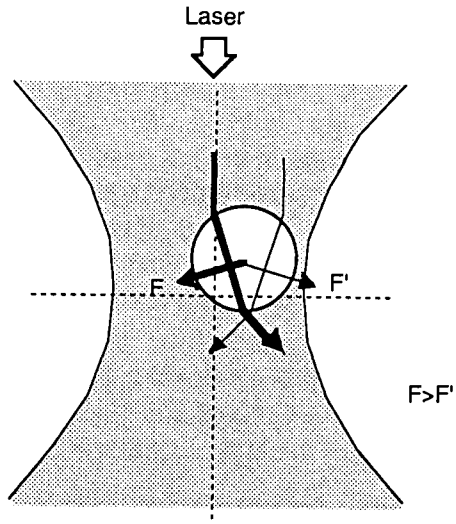
図3に，本研究で提案したプローブのレーザー・トラップ走査法を示す。トラップ用レーザーの集光スポットがプローブの中心からやや下方にくるように調整することで，プローブを試料表面上にわずかに押しつけて走査した（2次元レーザー・トラップ）。この方法では，プローブが試料の構造に沿って2次元的に走査されるため，プローブと試料表面間の距離が常に0に保たれる。すなわち，すなわち，STMやシェアフォース顕微鏡（SFM）と併用する必要はなく，プローブからの散乱光はそのまま試料の光学的特性をあらわす。このとき，試料の照明は，プローブに放射圧を与えない程度のパワーで，トラッピング用のレーザー波長とは異なる光で行った。

2．2　実験装置と結果

図4に，試作した顕微鏡システムを示す。生体試料や有機材料は，近赤外域に吸収をもたないことから，トラッピング用のレーザーにはNd:YLFレーザー（$\lambda=1.047\mu$m，2W）を用いた。トラッピング用のレーザー光は対物レンズ（N.A.=0.85，40X）により試料表面上に集光し，プローブをトラップした。プローブには直径1μmのポリスチレン微小球（n=1.59）を用いた。試料の照明



(a)　電場勾配による放射圧



(b)　集光スポット付近での3次元トラップ

図2　放射圧の発生

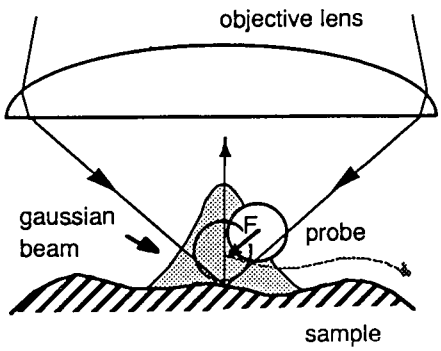


図3　レーザー・トラップによるプローブ走査の原理

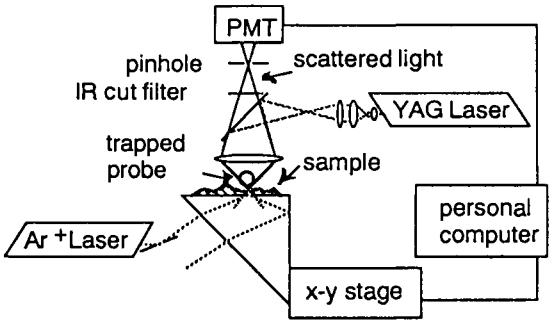


図4　試作したニアフィールド走査光学顕微鏡

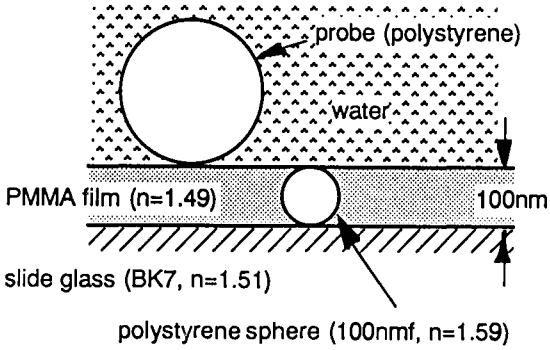


図5　作製した試料の模式図

には，マルチライン発振のAr^+レーザー（3W）を用いた。試料の照明は全反射光学系による暗視野照明を行い，試料の低周波数成分により生じる散乱光（伝播光成分）を除去した。試料は三角プリズム（BK7，n=1.513，面精度λ/4）上にマッチングオイルを用いて，光学的に密着した。このとき，試料表面上には，エバネッセント場が生成され，このエバネッセント場中にプローブが挿入されることで，エバネッセント場が散乱され，伝播光に変換される。この伝播光を，対物レンズ，ピンホール（直径20μm）を通して，光電子増倍管によって検出した。プローブとピンホールは対物レンズに対し共役の位置にあることから，プローブ以外の試料からの散乱光は除去される。ピエゾ素子駆動の2軸ステージにより試料台を走査しながら，プローブからの散乱光を検出した。光電子増倍管からの電気信号をA/D変換し，パーソナルコンピューターに取り込んだ後に，画像の再構成を行った。

試料として，まず，表面に凹凸のない屈折率分布を観察することを試みた。実験に用いた試料の作製方法を簡単に述べる。まず，PMMA (Polymethyl methacrylate: n=1.49) 1.6gをブタノン50mℓに溶かし，この溶液内に直径100nmのポリスチレン球（あるいは，蛍光ビーズ）を分散する。さらに，スピンコーターを用いて，微小ポリスチレン球を含んだPMMA溶液をスライドグラス（BK7，n=1.51）上にコーティングする（500rpmで5秒間回転させた後，2500rpmで60秒間回転させた）。このときPMMAの濃度は膜厚が100nmになるように調整した。図5に試料の模式図を示す。作製した試料は，フラットな形状で，屈折率変化のみを有する（あるいは蛍光体がある）。微小ポリスチレン球（あるいは蛍光ビーズ）を含んだPMMA薄膜上にカバーガラスおよびエポキシ樹脂でシールドし，その中にプローブとなる直径1μmのポリスチレン球を含んだ水で満たし，試作システムで試料を観測した。

図6に微小ポリスチレン球（直径100nm）が，PMMA薄膜中に孤立して存在する試料を観測した結果を示す。走査範囲は3.2μm×3.2μm，走査ピッチは50nm×50nmである。試料のポリスチレン球の微小構造により生じたエバネッセント場が，プローブにより散乱され，その散乱光が明るい像として観測されることがわかる。画像下部中央にポリスチレン微小球像がみられる。ポリスチレン球像の半値全幅は300nmであった。

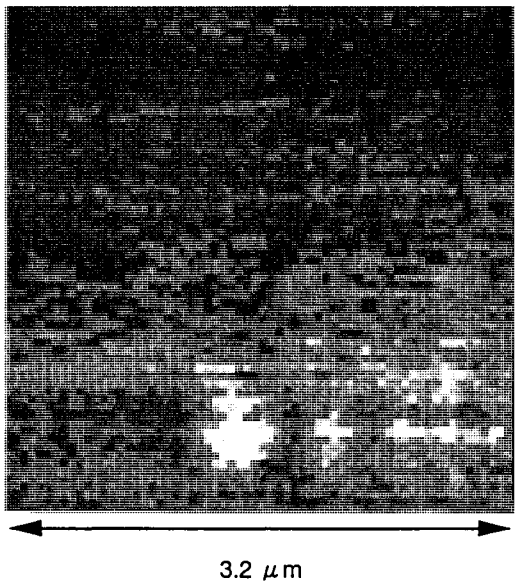
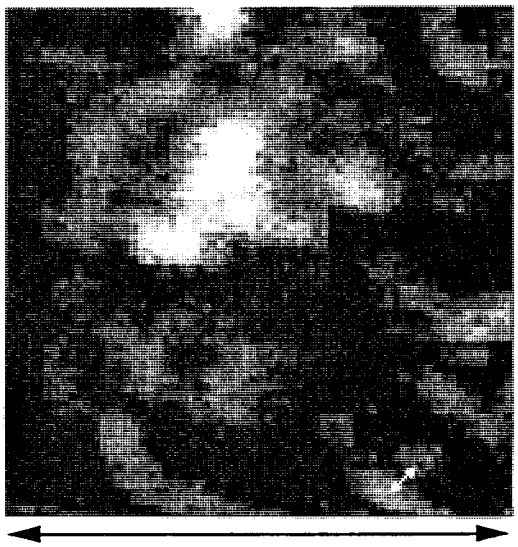


図6　孤立した微小ポリスチレン球の観察像

図7に，微小ポリスチレン球をPMMA薄膜中に密に分散した試料から得られた画像を示す。走査範囲は1.6μm×1.6μm，走査ピッチは25nm×25nmである。この画像から，微小ポリスチレン球が凝集して存在し，特に中央上部付近で凝集が顕著であることがわかる。画像右下に示す矢印は，離れて存在する2つの微小ポリスチレン球間の距離を示している。この距離は100nmで，試作したNSOMの2点分解能を示している。

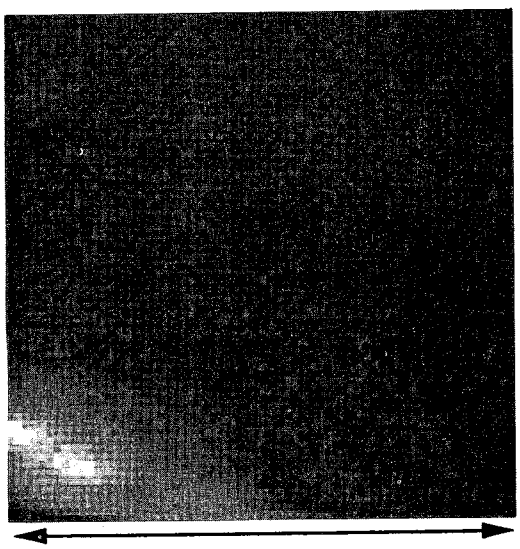
次に，蛍光試料の観察を試みた。図8に，微小蛍光ビーズ（直径100nm）をPMMA薄膜中に包埋した試料を観測



1.6 μm

図7　凝集した微小ポリスチレン球の観察像

した結果を示す。走査範囲は3.2μm×3.2μm，走査ピッチは50nm×50nmである。画像の下部左に2つの蛍光ビーズが距離500nm離れて存在していることがわかる。NSOMにおける蛍光試料は，プローブと試料間の相互作用により生じた散乱場により励起される。散乱場はプローブのナノメトリックな走査により変化することから，励起される蛍光もナノメトリックに変化する。したがって，蛍光像は回析限界を超えたナノメートル・オーダーの分解



3.2 μm

図8　微小蛍光ビーズの観察像

能で観察することができる。ただし，この試料では回折限界より離れたところに蛍光試料が存在しているため，超解像計測の確認は行えてはいない。

さらに，レーザー・トラップされたプローブは，pN・オーダーの極めて小さな力で試料の上を走査するため，プローブは試料との間に働く原子間力（特にshear force）の影響を受ける。これを積極的に利用すれば，通常のAFMと比べて，極めてバネ定数の小さなプローブを実現できる。我々は，実際に，試料を走査したときに生じるプローブのずれを検出することで，試料の摩擦力を測定した。その結果，試料とプローブの間に生じている摩擦力が，走査方向に15pN，走査方向と垂直な向きに10pNであることを確認した[8]。

3. まとめ

レーザー・トラッピングした微小球をプローブに用いる，新しいニアフィールド顕微鏡を提案し，試作システムにより基礎実験を行った。提案した方法では，レーザー・トラップしたプローブを試料表面上に接触させて走査するため，プローブと試料間の距離を常に一定に保つことができる。また，プローブが走査機構から独立しているため，熱的影響等によるプローブの変動を受けないという特長を有している。

試作システムでは，直径1μmのポリスチレン球をプローブとし，近赤外レーザーでトラッピングを行った。このシステムを用いて，凹凸を持たず屈折率分布のみを有する試料の観察を行った。この結果，100nmの2点分解を得た。さらに，蛍光試料の観察から，サブミクロン分光にも応用できることを示した。

本研究の結果，レーザートラップ走査によるNSOMが，生体細胞内のナノメトリックな構造の観察に適用することが可能であることを確認した。

謝辞

本研究を進める上で，多大な御援助を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）A. Ashkin, J. M. Dziedzic, J. E. Bjorkholm and S. Chu, "Observation of a single-beam gradient force optical trap for dielectric particles," Opt. Lett. *11*, pp.288-290(1986).

2）**A. Ashkin, J. M. Dziedzic and T. Yamane, "Optical Trapping and Manipulation of single cells using infrared laser beam," Nature *330*, pp.769-771(1987).**

3）**A. Ashkin and J. M. Dziedzic, Science, 235, 1517-1520(1987).**

4) 河田　聡, "光マニピュレーションの最前線," エレクトロニクス *38*, pp.56-60(1993).
5) 河田　聡, "ニアフィールド顕微鏡の光学," 光学, *21*, pp.766-779(1992).
6) S. Kawata and Y. Inouye, "Scanning Probe Optical Microscopy Using a Metallic Probe Tip," Ultramicroscopy *57*, pp.313-317(1995).
7) Y. Inouye and S. Kawata, "A Scanning near-field optical microscope having scanning electron tunneling microscope capability using a single metallic probe tip," Joumal of Microscopy *178*, pp.14-19(1995).
8) 友定伸浩, 中村　收, 井上康志, 河田　聡, "レーザートラップされた微小プローブによる力計測," 第56回応用物理学会学術講演会予稿集, p.362(1995).

発表論文

1) S. Kawata, Y. Inouye, and T. Sugiura, "Near-field scanning optical microscope with a laser trapped probe," Jpn. J. Appl. Phys. 33, pp.L1725-L1727(1994).
2) 友定伸浩, 河田　聡, "ニアフィールド顕微鏡プローブのレーザー・トラッピング制御と走査", 第2回近接場光学研究会講演論文集, pp.52-57(1994).
3) 井上康志, 杉浦忠男, 河田　聡, "レーザートラッピングを用いたニアフィールド走査プローブ顕微鏡", 第13回レーザー顕微鏡研究会講演論文集, pp.41-48(1994).
4) S. Kawata, "The use of nano-scatterer for near-field scanning microscopy," Zoological studies *34*, Supplement I, pp.64-66(1995).
5) 杉浦忠男, 河田　聡, "輪帯偏光ビームによる光軸方向のレーザー・トラップ力増強," 光学 *24*, pp.408-414(1995).

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

研究責任者　東北大学工学研究科機械電子工学専攻　教授　佐藤正明
共同研究者　東北大学加齢医学研究所　教授　仁田新一
東北大学工学研究科機械電子工学専攻　助教授　松本健郎
東北大学工学研究科機械電子工学専攻　博士課程　高橋淳子

1．はじめに

我が国における食生活の西洋化に伴ってその数が急速に増加している動脈硬化疾患の予防には，早期発見のための安価で簡便な診断法の確立が求められる。現在の動脈硬化の診断は，CT（Computed Tomography），血管造影，DSA（Digital Subtraction Angiography），腹部エコー等であり，簡便とは言い難く，病変がかなり進行した場合のみ有効である。

ところで，動脈硬化巣の構成細胞の特徴は泡沫化した細胞の出現である。泡沫細胞は単球由来マクロファージが酸化LDLを摂取し，脂質を蓄積した終末像であると考えられている[1]。また，動脈硬化部位に酸化LDLおよびそのレセプターが存在することが知られている[2,3]。これまでLDLの酸化変性は血管壁内で起こるものと考えられ，この過程には血管内皮細胞あるいはマクロファージ由来の15-リポキシゲナーゼ（15-LO）が関与するといわれている。

しかし最近，血漿中におけるリポタンパク質の酸化変性物と動脈硬化の関連が検討されつつある。中村の報告によると，血中過酸化脂質を測定したところ，冠動脈硬化群では有意な差はないが，末梢動脈硬化群では対照群より高値を示した[4]。秦らが，人間ドックの受診者と病院患者の2集団について血清過酸化脂質を測定したところ，健常人集団では脂質と過酸化脂質には相関がないこと，患者集団では急性期の心筋梗塞や痛風では過酸化脂質値が上昇する傾向が認められ，高脂血症でもコレステロール（300mg/dℓ以上）およびトリグリセライド（500mg/dℓ以上）が非常に高値を示す群では，過酸化脂質濃度も健常者群より有意の高値を示した[5]。

一方，血液および血管壁の自己蛍光の研究も進められている。動脈硬化部位にレーザー光を照射すると自己蛍光を示すので，in vivoでレーザー光（波長308～476nm）を照射することにより動脈硬化部位を特定するという研究がなされている[6,7,8]。Tsuchidaらは，血清の水溶性成分が蛍光を発し，過酸化脂質の増加と共に蛍光強度が増すことから，蛍光物質は蛋白に過酸化脂質が結合したものであると述べている[9]。また，動脈硬化の成因と深い関係を持つと考えられているLDLに関して，LDLは蛍光を発し，酸化によって蛍光強度が増すことが報告されている[10,11,12]。

このように，動脈硬化と血液および血管壁の自己蛍光について検討されつつあるが，血液と血管壁の自己蛍光物質の関連，また，蛍光物質がどのようなかたちで動脈硬化に関与しているかについての十分な検討はなされていない。

以上の点より，本研究の目的は動脈硬化と血液および血管壁の中にみられる自己蛍光物質の関係を明確にし，動脈硬化の早期診断方法を確立することとした。また，そのためには，自己蛍光の波長分析を行い動脈硬化度を表す指標を見いだすこと，血液および血管壁の自己蛍光物質を同定し動脈硬化との関係を明らかにすることが必要であり，これらについて検討した結果を報告する。

2．実験方法

2．1　血管壁の自己蛍光の測定

血管壁の自己蛍光波形の測定は蛍光顕微鏡（BX50, BX-FLA，オリンパス光学工業㈱）の接眼部に発光・反射分光分析装置（IMUC7000，大塚電子㈱）を光ファイバーを用いて接続して行った。蛍光顕微鏡の励起フィルターはWU（帯域：330～380nm）を用いた。血管はヒト胸部大動脈（東北大学医学部胸部外科　大動脈瘤手術時および剖検時に摘出した組織片，動脈硬化無し6例，動脈硬化有り16例）を採取後冷凍保存したものを用い，血管内腔面の自己蛍光を1つの血管につき，8～12点測定

した。

2．2　血漿の自己蛍光の測定

a．血漿の自己蛍光波形の解析

血液は東北大学医学部附属病院胸部外科に入院中の患者およびボランティアのものを用いた。患者の病名は弓部大動脈瘤，胸部大動脈瘤，上行大動脈瘤，高脂血症である。抗凝固剤としてヘパリンナトリウムまたはEDTAナトリウムを用いて採血を行い，遠心分離して得た血漿を，窒素を封入して密封し冷蔵保存し，3日以内に測定に用いた。試料を生理食塩水にて10倍に希釈した後，分光蛍光光度計（F-2000，日立㈱）を用いて自己蛍光を測定した。測定条件は，励起波長340～420nmまで20nm間隔とし，蛍光波長300～600nmとした。

b．血漿のリポタンパク質分画

抗凝固剤としてEDTAナトリウムを用いて採血を行い，遠心分離して血漿を得た。血漿からのリポタンパク質の分画はHatchとLeeの方法をもとにした段階的超遠心法[13]を行い，カイロミクロン（chylomicron），VLDL，LDL，HDLおよびリポタンパク質フリー（LPF）の分画を得た。

c．血漿の酸化

血漿を2つの条件により酸化した。一つは弱く酸化するための酸素付加によるものであり，もう一つは強く酸化するための硫酸銅によるものである。酸素付加は室温にて血漿を入れた容器に酸素バブリングまたは酸素を封入して密閉し軽く振盪した。酸素付加時間は24時間，48時間，72時間である。硫酸銅による酸化は血漿およびリポタンパク質分画に対して行った。DasguptaとZdunekの方法を改変し，高濃度の硫酸銅（最終濃度3mM迄）を血漿およびリポタンパク質分画に加え4℃，72時間静置した[14]。酸化後，蛍光波形と過酸化脂質濃度を測定した。過酸化脂質の測定は市販のキットを用いて八木別法（デタミナーLPO，協和メディックス㈱）を用いた。

3．結果

3．1　血管壁の自己蛍光

動脈硬化を生じていない部位の蛍光ピークは主に460～480nmの間に分布するのに対し，動脈硬化を生じたものは440～520nmに分布し平均のピーク波長は長波長側にシフトしピーク強度は弱くなる傾向を示した（Fig.1-1）。動脈硬化を生じた部位のピーク強度は生じていない部位より低い傾向を示したが有意差は見られなかった（Fig.1-2）。また，蛍光顕微鏡で観察すると，肉眼で病変が観察される部位には正常部には見られないような直径数μm～100μm程度の白，黄色，茶色の物質が観察された（Fig.2-1，2-2）。

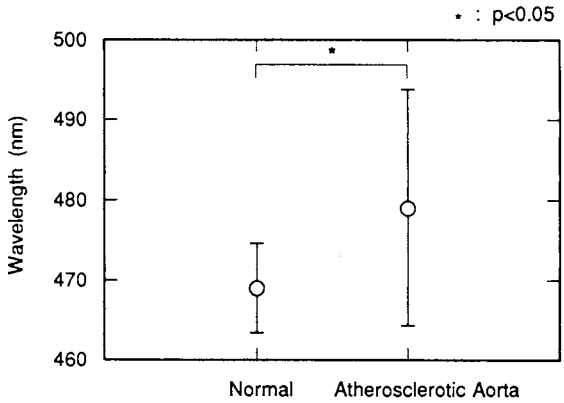


Fig.1-1 血管壁の蛍光ピーク波長

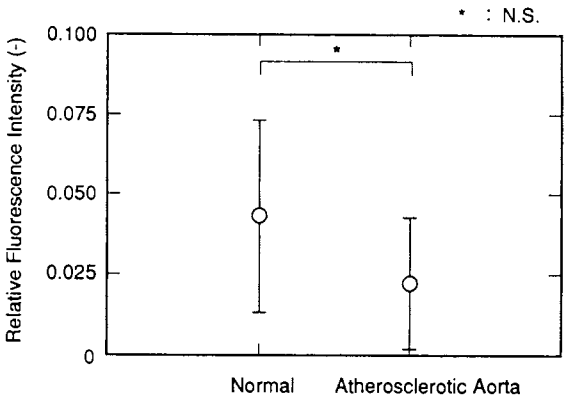


Fig.1-2 血管壁の蛍光ピーク強度

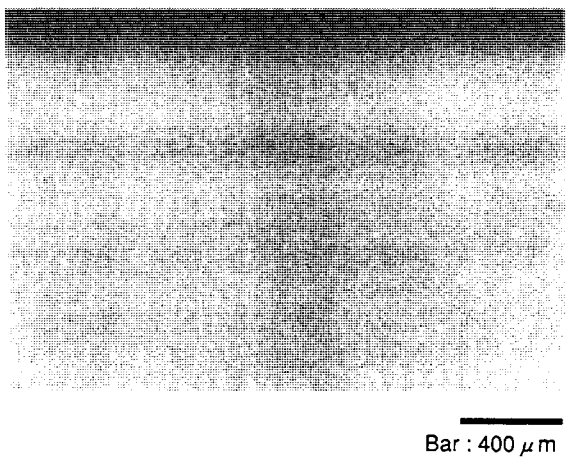


Fig.2-1 動脈硬化を生じていない血管

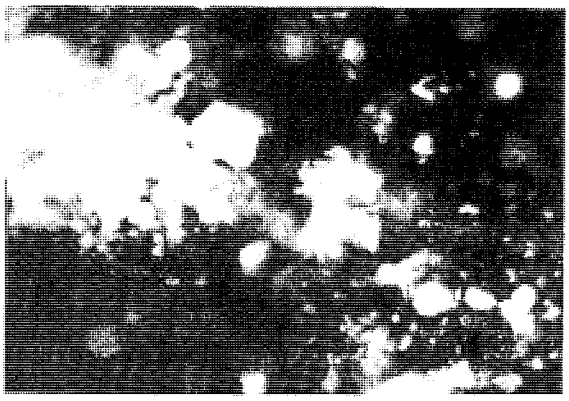


Fig.2-2 動脈硬化を生じている血管

3．2　血漿の自己蛍光

a．血漿の自己蛍光波形

健常人（平均年齢37.3歳，n＝12）と東北大学医学部胸部外科患者（平均年齢70.8歳，n＝5）の血漿の自己蛍光波形を比較した。励起波長340nmにおいて，患者の蛍光波形は健常人より蛍光ピーク波長が僅かに短く，蛍光波長420nm近辺の蛍光強度が強いという一定の違いが見られた。この時，蛍光強度は健常人と患者ではあまり変わらず，ばらつきが大きかった。そこで，励起波長340nmでの蛍光波長420nmと500nmの比を評価の指標としたところ，健常人と患者では有意な差が見られた(Fig.3)。また，血漿の過酸化脂質濃度の平均値は健常人は2.2nmol/ml，患者は5.0nmol/mlと患者の方が高い傾向を示した。

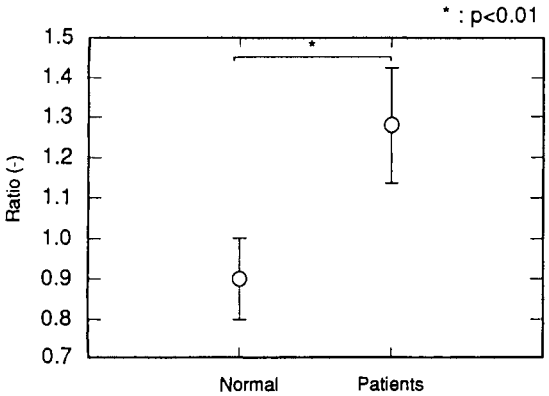


Fig.3 健常人と患者の血漿の自己蛍光波形

b．異なる酸化条件における血漿の自己蛍光波形の変化

弱い酸化条件としての酸素付加による蛍光波形の変化は，励起波長320～340nmで顕著であった。酸素付加時間にともない，蛍光波長400～450nmの強度は増し，逆に500nmの近辺の強度は僅かに減少した。健常人と患者の比較の場合と同様の波長条件の蛍光強度比は，酸素付加時間とともに増加した(Fig.4)。また，全体の蛍光強度も僅かに増加した。酸素付加0，24，48，72時間における血漿の過酸化脂質濃度の平均値は，それぞれ，2.5，3.8，5.0，8.0nmol/mlであった。

強い酸化条件としての硫酸銅による蛍光波形の変化は，酸素付加と同様の傾向を示し，変化の割合は大きかった。上記と同様の波長条件における蛍光強度比は，硫酸銅濃度とともに増加した(Fig.5)。また，硫酸銅による酸化では特に蛍光強度の増加が著しく，励起波長340nm，蛍光波長420nmでの蛍光強度はコントロールに比べ，酸素付加72時間では1.07倍であるのに対し，硫酸銅3mMでは1.15倍であった。硫酸銅の濃度0，1，3mMにおける血漿の過酸化脂質濃度の平均値は，それぞれ，3.5，7.0，327.7nmol/mlであり，著しい増加がみられた。

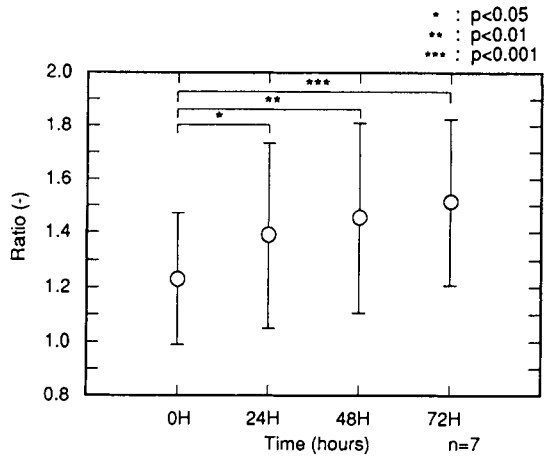


Fig.4 酸素付加による自己蛍光波形の変化

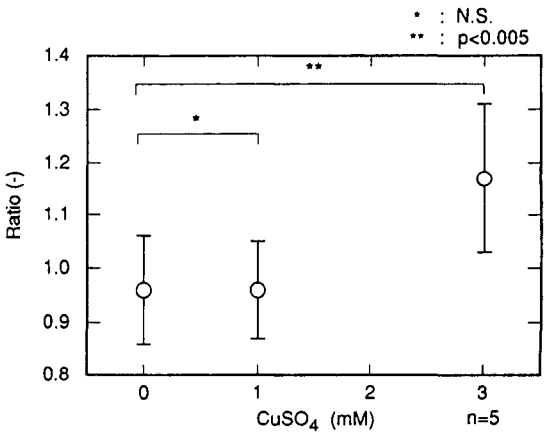


Fig.5 硫酸銅による自己蛍光波形の変化

c．リポタンパク質分画の自己蛍光波形

血漿の自己蛍光の成分を検討するために，リポタンパク質の各分画の蛍光を測定した。カイロミクロン，VLDL，LDL，HDLおよびリポタンパク質フリーの分画はそれぞれ蛍光を示したが，リポタンパク質をほとんど含まず主にタンパク質を含むリポタンパク質フリーの分画の蛍光強度が強かった(Fig.6-1)。各分画の蛍光波形の和は血漿の蛍光波形とほぼ等しく，血漿の蛍光は主にタンパク質によるものであった（Fig.6-2)。

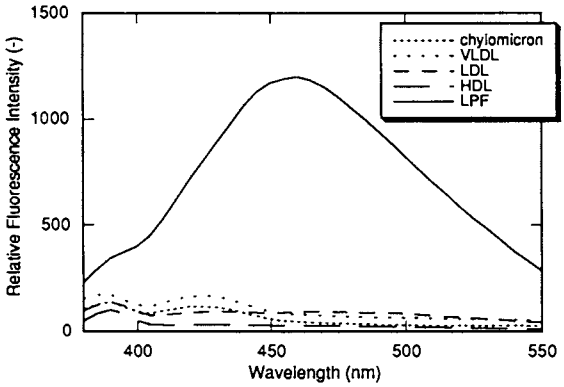


Fig.6-1 リポタンパク質分画の蛍光波形
(励起波長340nm)

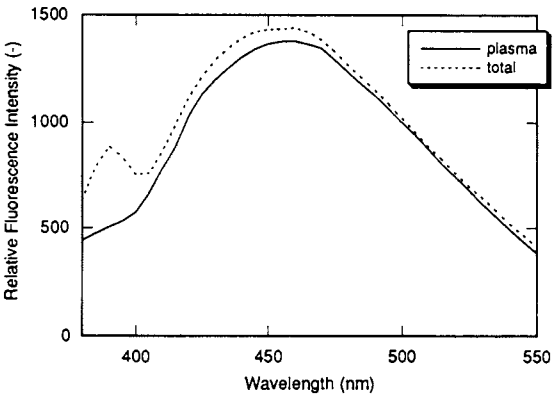


Fig.6-2 各リポタンパク質分画の和と血漿の蛍光波形

d．強い酸化条件における血漿およびリポタンパク質分画の自己蛍光波形の変化

リポタンパク質の各分画の蛍光波形に対する酸化の影響を検討するため，各分画に硫酸銅を付加したところ，硫酸銅0.3～1.0mMでLDL，HDLの分画の蛍光強度が著しく増加した(Fig.7-1,7-2)。一方，硫酸銅3mMでもリポタンパク質フリーの分画の自己蛍光は変化しなかったが，前述のように血漿の自己蛍光は増加した（Fig.7-3,7-4)。

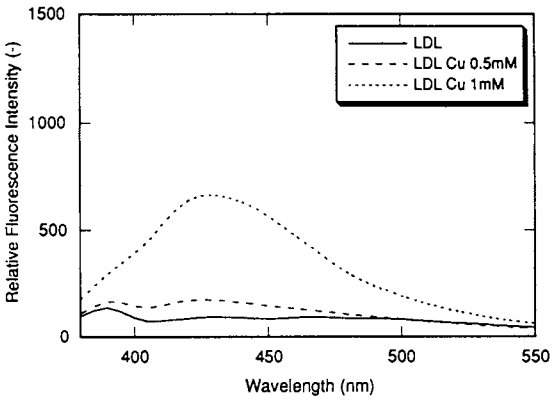


Fig.7-1 硫酸銅による蛍光波形の変化：LDL

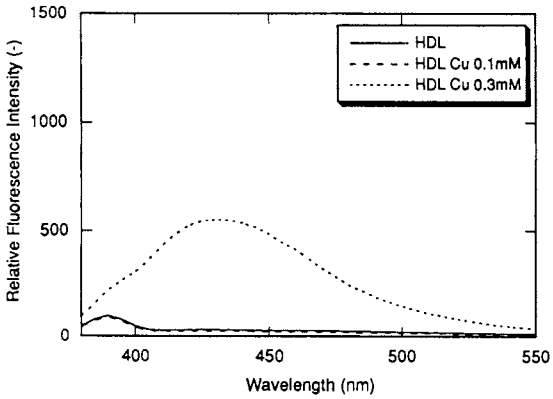


Fig.7-2 硫酸銅による蛍光波形の変化：HDL

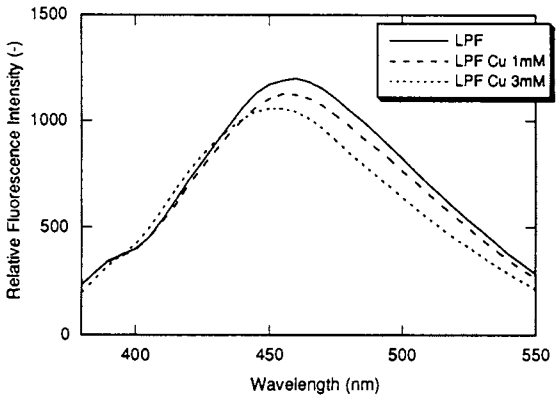


Fig.7-3 硫酸銅による蛍光波形の変化：LPF

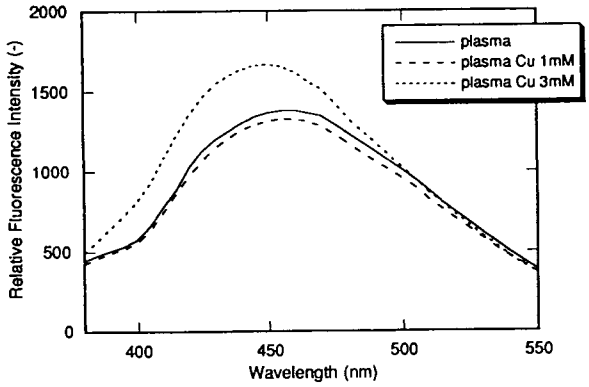


Fig.7-4 硫酸銅による蛍光波形の変化：血漿

4．まとめ

4．1　動脈硬化症患者の血漿の自己蛍光の特徴

実験より動脈硬化症患者の血漿の自己蛍光は，血漿を酸化変性させた場合と同じ特徴を持つことがわかった。現在，in vitroのLDLの酸化モデルとして銅イオンによる酸化が多く用いられているが，実際の生体内でこのような反応は考えにくい。そこで，酸素付加のような弱い酸化条件と，高濃度の銅イオンによる強い酸化条件の両方を検討したところ，異なる酸化方法では蛍光波形の変化の割合が変わるが，変化の特徴は同じであった。

これまでの研究から血漿中に酸化変性物質が存在することが証明されている。道下らは抗酸化リン脂質モノクローン抗体とペルオキシダーゼ標識アポB抗体を用いたサンドイッチ酵素免疫法により血中酸化LDL値を測定したところ，循環器疾患患者は健常人の2倍の値を示すと報告している[15]。LDLが血中で酸化されるとすると他のリポタンパク質もまた酸化されることが予想される。長野は，in vitroでHDLはLDLと同じ条件で酸化されること，またHDLは動脈硬化に対して抑制的に働くリポタンパク質とされているが，HDLが酸化するとこの作用が著しく減弱すると報告している[16]。このことから，酸化LDLの濃度だけでなく，LDLとHDLを含めた血漿の酸化度を測定することは，動脈硬化の初期診断方法として有効であると考えられ，血漿の自己蛍光測定はこのような診断方法の一候補と考えられる。

4．2　老化および糖尿病と血漿の自己蛍光

血漿の自己蛍光は動脈硬化症のみでなく，加齢や糖尿病に影響される可能性がある。

生体内の自己蛍光物質としてよく知られているものにリポフスチンがあり，過酸化脂質がタンパク質や炭水化物等の高分子化合物と反応して生成され，老化にともなって増加することが知られている[17]。一方，LDLの酸化による主な変化は過酸化脂質の増加，アポ蛋白Bの崩壊，および粒子全体の陰性荷電の増加である。これらのことから，リポタンパク質の酸化に伴う蛍光物質の増加は老化の場合とほぼ同じ反応によるものであることが予想される。しかし，加齢と酸化の検討では，ヒト血漿中の主な過酸化リン脂質であるフォスファチジルコリンヒドロペルオキシド（PCOOH）は健常者では加齢とともにわずかな増加を示すが，高脂血症者では加齢とともに著しい増加を示すという報告もあり[18]，血漿の酸化状態は年齢のみではなく健康状態も反映する可能性も考えられる。また，脂質過酸化による自己蛍光を持つ有害生成物の検討[19]もされており，自己蛍光物質が直接動脈硬化の初期病変に関与する可能性も考えられる。

また，タンパク質の糖化度と励起波長340nmでの430nmにおける蛍光強度は正の相関があるとの報告もあり[20]，今後は加齢や糖化による蛍光物質と動脈硬化によるものの関係を明確にする必要があると思われる。

4．3　血漿と血管壁の自己蛍光の関連

これまでの検討から，血漿と血管壁のどちらにも動脈硬化と関連した自己蛍光物質が存在していると考えられる。しかし，それぞれについて異なる測定系を用いていること，また，血漿のアルブミン，血管壁のコラーゲンやエラスチンのような正常な状態においても自己蛍光を有する物質が存在していることから，単に自己蛍光波形を比較するだけでは両者の関連についての検討はできない。さらに，動脈硬化の進行に関する血漿と血管壁の自己蛍光物質の役割について検討を進めるうえで，両者の蛍光物質の同定が必要であると思われる。

謝辞

実験に協力して頂いた東北大学工学部　技術官　小川原凱紀氏に感謝致します。また，本研究に際し御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。

【引用文献】

1）Steinberg D, Witztum JL: Lipoproteins and atherogenesis. JAMA 264(23), 3047-3052, 1990.
2）Fukuzumi K: Relationship between lipoperoxides and diseases. J Environ Pathol Toxicol Oncol 6(3-4), 25-56, 1986.
3）Ylä-Herttuala S, et al: Rabbit and human atherosclerotic lesions contain IgG that recognizes epitopes of oxidized LDL. Arteriosclerosis and Thrombosis 14(1), 32-40, 1994.
4）中村専久：過酸化脂質と病態．臨床栄養73(2), 134-136, 1988.
5）秦　葭哉，相原和男，宮崎和枝：動脈硬化と過酸化脂質に関する研究Ⅰ血清過酸化脂質の臨床的指標としての検討．日本老年医学会雑誌 15(3), 192-200,

1978.
6) Sartori M, et al: Laser-induced autofluorescence of human arteries. Circ Res 63(6), 1053-1059, 1988.
7) Oraevsky AA, et al: Spectral properties of human atherosclerotic blood vessel walls. Lasers Life Sci 2(4), 275-288, 1988.
8) Deckelbaum LI, et al: Discrimination of normal and atherosclerotic aorta by Laser-induced fluorescence. Lasers Surg Med 7, 330-335, 1987.
9) Tsuchida M, et al: Fluorescent substances in mouse and human sera as a parameter of in vivo lipid peroxidation. Biochim Biophys Acta 834, 196-204, 1985.
10) Singh S, Suri R, Agrawal CG: Fluorescence properties of oxidised human plasma low-density lipoproteins. Biochim Biophys Acta 1254, 135-139, 1995.
11) Cominacini L, et al: A simple test for predisposition to LDL oxidation based on the fluorescence development during copper-catalyzed oxidative modification. J Lipid Res 32, 349-358, 1991.
12) Schuh J, Fairclough GF, Haschemeyer RH: Oxygen-mediated heterogeneity of apo-low-density lipoprotein. Proc Natl Acad Sci USA 75(7), 3173-3177, 1978.
13) 山村　卓：リポタンパク質の分画・精製．脂質 I（新生化学実験講座 4）日本生化学学会編（東京化学同人）196-199, 1993.
14) Dasgupta A, Zdunek T: In vitro lipid peroxidation of human serum catalyzed by cupric ion: antioxidant rather than prooxidant role of ascorbate. Life Sciences 50, 875-882, 1992.
15) 道下一郎ら：ヒト血中酸化LDLの測定．動脈硬化 23(12), 833, 1996.
16) 長野　豊：抗酸化剤による粥状動脈硬化病変の退縮とその機序の解明．持田記念財団・研究成果報告集—9 195-199, 1993.
17) 吉岡　保ら：母体血，臍帯血における脂質過酸化反応と蛍光物質．日本産科婦人科学会雑誌 29(6), 674-680, 1977.
18) 宮澤陽夫：老化とフリーラジカル d.脂質．J Act Oxyg Free Rad 5(2), 123-129, 1994.
19) Tappel AL: Lipid peroxidation damage to cell components. Federation Proc 32(8), 1870-1874, 1973.
20) Hunt JV, Skamarauskas JT, Mitchinson MJ: Protein glycation and fluorescent material in human atheroma. Atherosclerosis 111, 255-265, 1994.

電子線干渉計測と生物構造解析への応用

研究責任者　静岡大学工学部　　助教授　来　　関　　明

はじめに

電子顕微鏡はミクロな世界を見ることのできる道具として，物質や生物の構造などの研究に古くから用いられている。生物試料は軽い原子から構成されており，従来の電子顕微鏡法では，試料を重い原子で染色して観察している。そのため，染色している間，試料が破壊されてしまうこと，生物組織そのものでなく，組織の隙間に入る重い原子を見ているという間接的な観察法であることなどが電子顕微鏡における生物計測の課題となっている。これらの課題は電子顕微鏡をDNAなどに代表されるような細かな構造を調べることに応用する場合，避けて通ることはできない。

一方，電子顕微鏡における電子ビームの干渉性は，電界放射による新しい電子銃の開発によって格段と高くなった。そして，電子ビームを重ね合わせるための電子プリズムと組み合わせて，電子顕微鏡における電子の干渉（電子線ホログラフィ）が可能になった。これによって，ミクロの世界を1000倍から100万倍まで拡大して，その位相計測が実現できるようになった。光に比べて計測できるもののスケールが格段と小さくなり，波長が5桁以上も小さくなるので，新しい可能性が生まれている。近年，干渉法の一つである電子線ホログラフィに先駆的な研究が行なわれ，これまで磁束の観察，電子レンズの収差補正などに応用し，その威力が示されている。干渉によるこの技術は位相物体をも計測できることに特長があるので，弱い位相物体である生物試料に応用することが期待されてきた。

電子顕微鏡において，試料を透過する電子は試料との相互作用によって散乱される。生物のような主に軽い原子から構成されている物質試料に対しては，電子は微小な位相の変調をうける。このような位相試料を観察するとき，電子顕微鏡の従来の方法では結像レンズのフォーカスを外して，コントラストを作る。一方，電子の干渉でこの位相情報を測るには，ピントを合わせて試料を観察することができ，普通の電子顕微鏡の方法よりは，高い分解能で，そして定量的に試料の情報を得る可能性がある。レーザ光学では位相シフト干渉法によって，位相計測の高精度化が実現されてきたが，電子の場合，電子光学素子が不足しているため，これまで実現が難しいとされてきた。それは，レーザ光学にあるような精密な位相変調素子などが電子光学では存在しないからである。最近，われわれがレーザ光学のために，一般化位相シフト干渉法を開発した。初期位相を任意に与えることができる計算アルゴリズムであり，電子線の干渉計測にも応用することができる。

また，電子線ホログラフィは二段階結像法であるため，実時間での観察は困難である。まず第一段階は，物体波と参照波を重ね合わせて干渉させ，フィルムにホログラムとして記録する。次に第二段階として，このホログラムから光学再生法あるいはデジタルフーリエ変換法を用い，記録された電子波の位相と振幅を再生する。この手法はフィルムの現像などのプロセスを含んでいるため，位相情報を得るまでに時間がかかる。最近，電子波の干渉縞つまり電子線ホログラムを直接テレビカメラで検出し，テレビ信号をデジタル化した後，コンピュータでフーリエ変換法などを用いて位相を抽出することができるようになった。処理時間はフィルムの場合より格段に早くなったが，高性能な画像処理を使っても数秒のオーダーの処理時間が必要である。しかも画素数が増える程時間がかかることになる。このような処理を全て光情報処理システムにより実時間で行うのが今回の提案である。

そこで，この研究では，生物試料にこの電子の位相情報を応用する基礎を確立するため，以下について研究を行った。

1）電子顕微鏡における位相シフト干渉法
2）光情報処理システムによる実時間観察法
3）生物試料の観察と構造解析

電子顕微鏡における位相シフト計測法

電子顕微鏡内における位相シフト干渉法を実現するため，レーザ干渉計で開発した一般化位相シフト干渉法を適用した。電子ビームではビームティルトにより初期位相を変化させることは可能であるが，正確にコントロールするのは困難である。そこで，実験では，初期位相を電子バイプリズムによる直線干渉縞を用いて高速フーリエ変換により計測した。ここでの初期位相は，干渉縞の多周期にわたって計算されるため，高精度での計測ができる。初期位相を測定しながら，試料によって位相変調された電子の干渉縞をコンピュータに入力していく。そして数十枚の干渉縞とそれらと対応する初期位相を使って，電子波の位相分布を計算する。

図1に，電子顕微鏡における位相シフト干渉システムを示す。電子銃からでた電子ビームをコンデンサーレンズよりコリメートし，試料を照射する。バイプリズムにより，試料を通った物体波と別の参照波を重ね合わせる。ビームティルトは，1ボルトまで変化できる直流電圧を電子顕微鏡の内部ビームティルトコイルに付加することにより，任意に変化できる。そして，ビームティルト電圧を変えながら，干渉縞の強度分布を1/30秒のレートでコンピュータのフレームメモリに画像として取り込む。図2に初期位相の計算結果を示す。一つのドットが一つの画像と対応している。実数と虚数で描く奇跡が円に近いほど，初期位相の計測精度が高いことになっており，位相シフトの過程で高精度に初期位相を得ていることが分かる。

電子の位相をホログラムを介して計測するには，高い空間キャリア周波数を持つ干渉縞が必要である。とくに

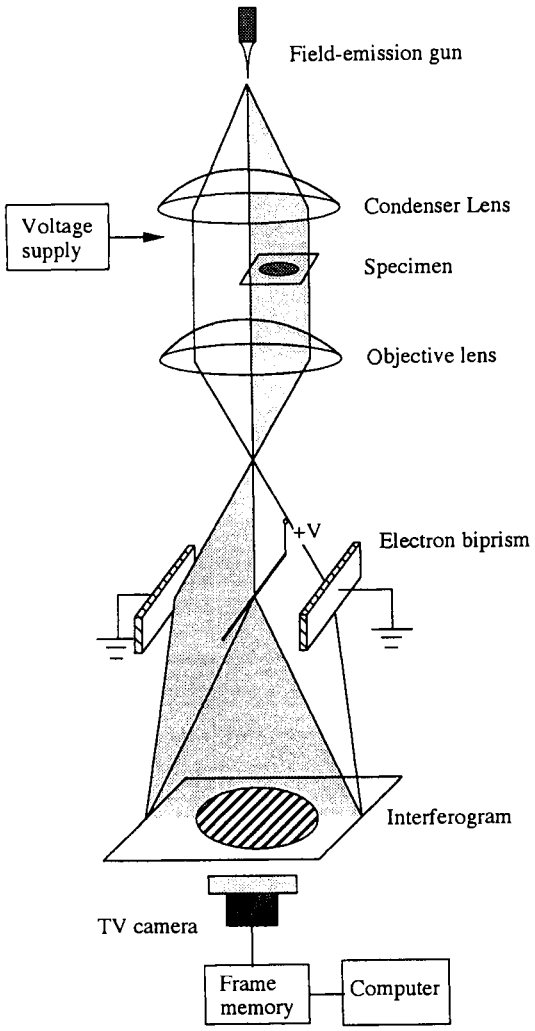


Fig.1 Electron interferometry and image capturing system.

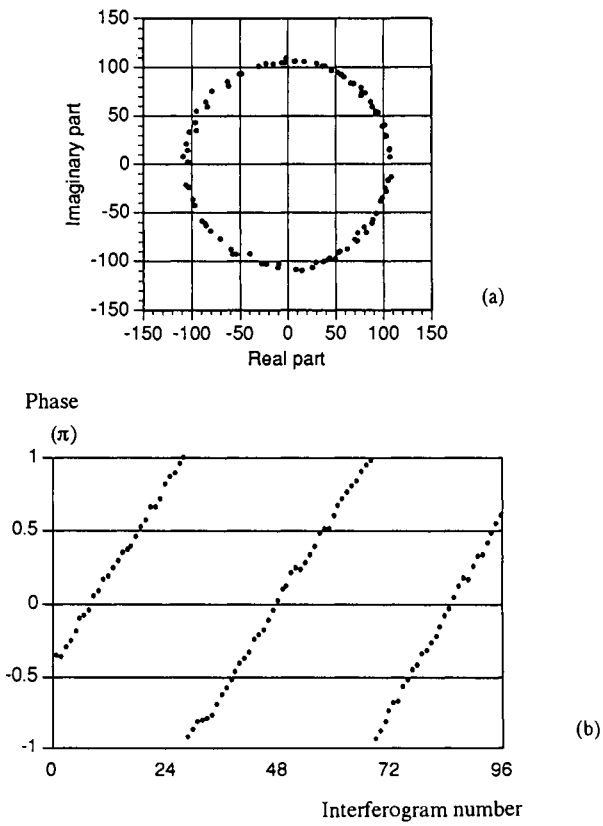


Fig.2 Initial phase analysis based on the fast Fourier transform. The real and imaginary parts of the first diffraction peak trace a circle(a), and the initial phase for each interferogram are calculated(b).

電子線ホログラフィを高分解能に応用しようとするとき細かい干渉縞が要求される。これは電子線の干渉性と検出器の画素に厳しい条件が付くことになる。一方，位相シフト干渉法による位相計測では，キャリア周波数は基本的に不要であるので，電子の位相計測における有利性は明らかである。

光情報システムによる実時間観察法

システムの構成は図3に示す。電子線による干渉縞をTVカメラで検出し，それをテレビ信号として液晶空間光変調器に印加する。この液晶空間光変調器にレーザを照射し，電子の波面を光の波面に置き換える。そしてレーザによる干渉計で位相を増幅し，干渉顕微鏡像を作る。この干渉顕微鏡像を再びCCDカメラで検出する。このような手法により，波面の再生と画像処理はすべて光で，

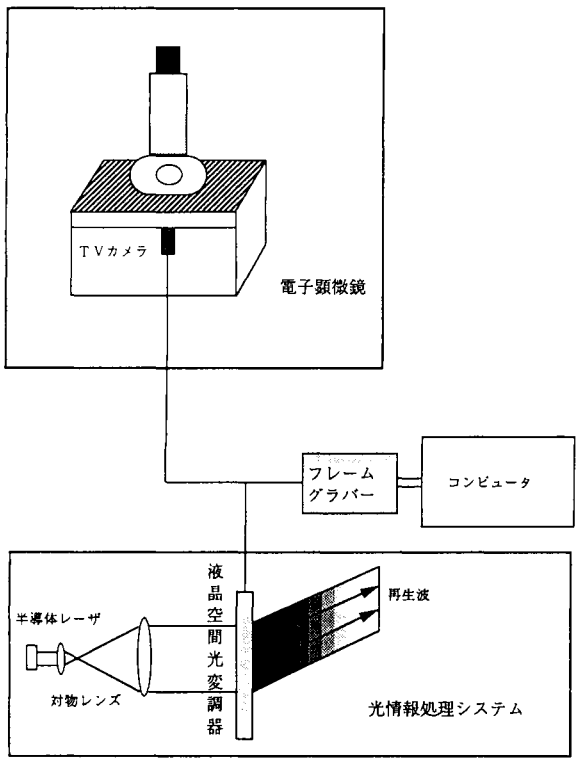


Fig.3 Systematic digram of the real-time electron interferometric measurement system with optical information processing techniques.

つまり〝光コンピュータ〟で行える。実験では1/30秒のビデオレートで電子による干渉顕微鏡像が得られた。これをさらに高速カメラでの取り込みが行えば，高速な観察も可能である。図4に，実時間による酸化マグネシューム微粒子の観察結果を示す。直線キャリアをもつ干渉

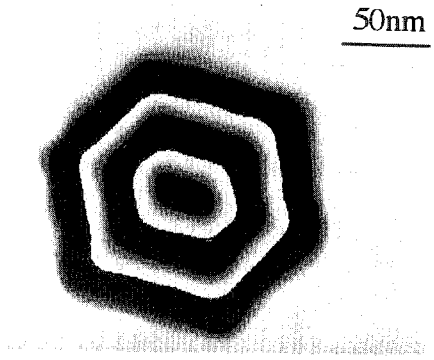


Fig.4 Phase distribution of a magnisium oxide particle measured by the real-time system.

縞をテレビ液晶による空間光変調器に入力し，先に述べたシステムによりテレビモニター上では直接干渉顕微鏡像が表示できる。ここで，空間光変調器が高精細な製品を用いることによって再生画像も高精細なものになる。この研究では，実時間での位相計測を実現するため，光情報処理の技術を取り入れる方法を提案し，確かめることができた。

生物試料の観察と構造解析

生物試料の位相分布は従来のディフォーカスによる位相のコントラスト（電子顕微鏡写真）に比べて，その試料の物質分布をより正確に表わすことができる。この位相分布が高精度かつ高い空間解像度で計測できれば，従来よりも生物試料の細かな情報・構造を観ることができる。生物試料の位相計測を実現することにより，位相分布を試料の構造と対応させるまでの画像処理法を確立した。位相の傾斜や連続化の問題は，得られた二次元位相分布から周囲のバックグランドを参照することで解決できた。

図5に，今回開発した位相シフト干渉法を用いて大腸菌のしっぽであるフラジェラの計測結果を示す。まず，従来の電子顕微鏡写真(a)では試料を数ミリ程度焦点をはずしてその像を得る。そのため，位相分布ではなくそれの回析結果を観察していることになる。電子線位相計測による方法では試料にピントを合わせ，位相変化を観察する。位相が小さいため，干渉縞の強度分布(b)から位相分布を直接読みとることは難しいが，前述の高精度位相計測法によりその位相分布を得ることができ，さらに位相にティルト及び連続化を行い，(c)のように試料の物質分布と対応させる位相分布を得ることができた。

さらに，位相分布と物質分布とが投影関係にあることを利用して，生物試料の三次元構造をいろいろな方向からみた位相分布から，CTの技術を駆使して再構成することも検討した。これまで，電子顕微鏡の写真を使ってこの三次元構造を再構成することは試みられているが，染

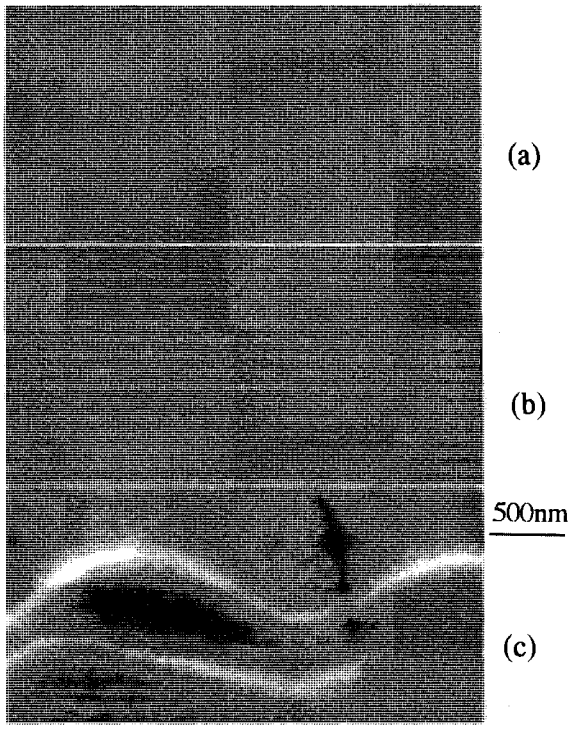


Fig.5 Experimental results with the bacterial flagella filaments.

色して観察する場合がほとんどであって，もともとの強度写真が真の構造を表わしていないため，正しい三次元画像を得ることはできない。今回提案した位相情報の計測により，試料をそのまま観察することができ，インフォーカスでの位相情報が得られることから，三次元解析に新しい可能性を示唆している。しかし，電子線照射による試料の破損と時間変化が三次元再構成を実現するための課題となっている。

謝辞

この研究の一部は中谷電子計測技術振興財団の研究助成によって行われたものであり，ここに深く感謝申し上げます。

参考文献

1) A. Tonomura, "Applications of electron holography." Rev. Mod. Phys. ***59***, 637-669 (1987).

2) G. Lai, T. Hirayama, A. Fukuhara, T. Tanji, K. Ishizuka, and A. Tonomura, "Three-dimensional reconstruction of magnetic vector fields using electron-holographic interferometry," J. Appl. Phys. ***75***, 4593-4598 (1994).

3) J. Chen, G. Lai, K. Ishizuka, and A. Tonomura, "Method of compensating for aberrations in electron holography by using a liquid-crystal spatial-light modulator," Applied Optics ***33***, 1187-1193 (1994).

4) G. Lai, T. Hirayama, K. Ishizuka, T. Tanji, and A. Tonomura, "Three-dimensional reconstruction of electric-potential distribution in electron-holographic interferometry," Applied Optics ***33***, 829-833 (1994).

5) G. Lai, J. Chen, K. Ishizuka, and A. Tonomura, "Phase-extraction technique for electron holography using a grating optical system," Applied Optics ***31***, 5940-5946 (1992).

6) 半導体レーザ波長変調による波面計測及び電子線ホログラム再生への応用(°深谷昌生，来　関明，篠原茂信，平山　司) 日本電気学会全国大会，pp. I-27 (1995).

7) 電子から光への波面変換システム及び微小電場計測への応用(°根岸健太郎，来　関明，池田弘明，茹　慶新)，第42回応用物理学関係連合講演会I-574 (1995).

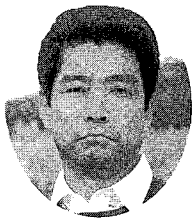
8) 空間光変調器を用いた実時間電子線干渉計測 (°武田光一郎，来　関明，平山　司，伊藤雅英，谷田貝豊彦) 第56回応用物理学会学術講演会予稿集I-522 (1995).

9) °G. Lai, T. Hirayama, M. Itoh, and T. Yatagai, "Real-time electron holography using optically addressed spatial light modulator," 有機非線形光学材料による光波マニピュレーション研究会，pp. 17-20 (1995).

10) °G. Lai, "Real-time electron-holography with optical information processing system and its applications," OSA (Optical Society of America) Annual Meeting and 11th Interdisciplinary laser Science Conference, Portland Oregon, WII4-114 (1995).

11) 位相シフト干渉法による微粒子の位相計測 (°内山稔夫，竹田光一郎，来　関明，篠原茂信) 日本電気学会全国大会，pp. I-55 (1996).

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



研究責任者　鳥取大学工学部知能情報工学科　助教授　井　須　尚　紀
共同研究者　東京医科大学生理学講座　教授　内　野　善　生
航空宇宙技術研究所制御部　研究室長　柳　原　正　明
聖マリアンナ医科大学耳鼻咽喉科　医員　佐　藤　茂　樹

1．はじめに

動揺病を実験的に誘起する手段としてコリオリ刺激がよく用いられている。通常，等速水平回転中に頭部を前後あるいは左右に振ることによって与えられる。この刺激は非常に効果的に動揺病を発症させるものであり，動揺病誘起の主要因がコリオリ刺激中に含まれていると考えられる。最近の我々の研究成果[1,2]は，コリオリ刺激によって発症する動揺病の原因は回転中の回転（クロスカップルド回転）によって作用するジャイロスコピック角加速度にあり，動揺病の強度はジャイロスコピック角加速度に比例することを明らかにした。これは半規管に作用する刺激が動揺病の誘起原因であることを示している。一方，1973～1974年にスカイラブで実施された実験[3]は，コリオリ刺激による動揺病の発症は無重力環境下ではほとんど見られず，コリオリ刺激には重力の作用が重要であり耳石器あるいは頸部体性感覚が動揺病発症に関与することを示した。両結果を合わせると，半規管由来の回転感覚と耳石器・頸部体性感覚由来の傾斜感覚との相互作用が動揺病を誘起することが考えられる。

本研究では，自己受容器が動揺病の発症にどのように関与するかを明らかにするため，生理心理学実験を行った。自己受容器に作用する刺激を変化させて動揺病を誘起し，動揺病強度との定量的関係を調べた。動揺病強度の客観的指標を得るために，呼吸・代謝系の生体信号を計測し，動揺病発症時のエネルギー代謝の変化を明らかにした。また，実験動物を用いて神経生理学実験を行い，前庭—頸筋系の神経機構を調べた。

2．自己受容器刺激による動揺病の発症

回転環境において頭部を回転すると，半規管にジャイロスコピック角加速度が作用し，動揺病を誘起する。単発のコリオリ刺激で誘起される不快感の大きさは，コリオリ加速度の大きさに依存せずジャイロスコピック角加速度の大きさに比例する[1,2]。本研究では，実際の動揺病発生状況に近い刺激として正弦波状のジャイロスコピック角加速度を被験者に与え，ジャイロスコピック角加速度の大きさや周期と持続的不快感の大きさとの関係を調べた。

方法

健康で内耳に異常のない20～22歳の男子4名と女子1名，計5名の被験者を用いて実験を行った。被験者の視覚・聴覚情報を遮断して2分間の周期的コリオリ刺激（図1）を与え，これによって発生する持続性不快感の強度を絶対判断法により被験者に推定させた。絶対判断法による評価の基準（基準値10）を定めるために，標準刺激（等速水平回転の角速度：144deg/s, 垂直振子様運動の振幅：6deg，および周波数：0.2Hz）を被験者に負荷して4

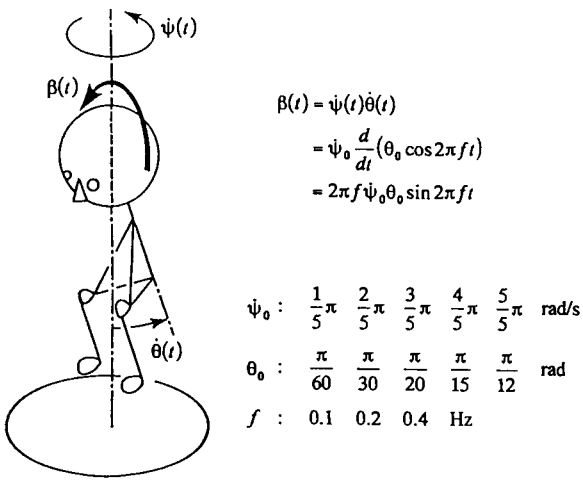


図1　コリオリ刺激

回のトレーニングを行った。その後，等速水平回転の角速度（36～180deg/s），垂直振子様運動の振幅（3～15deg），および周波数（0.1～0.4Hz）を変化させた21種のコリオリ刺激をランダムな順序で負荷し，発生する持続性不快感の強度を15s毎に推定させた。なお，トレーニングおよび実験試行は各1日以上の間隔をあけて行った。

結果

2分間のコリオリ刺激によって発生する持続性不快感は，刺激時間に概ね比例して増大した。不快感の強度は，等速水平回転の角速度および垂直振子様運動の振幅に比例し，周波数には依存しなかった。等速水平回転の角速度と垂直振子様運動の振幅の積に対して不快感強度をプロットした結果を図2に示す。両者に高い相関(r=0.96)が得られ，周期的コリオリ刺激により発生する持続性不快感の強度は，水平回転の角速度と垂直振子様運動の振幅の積に比例することが示された。

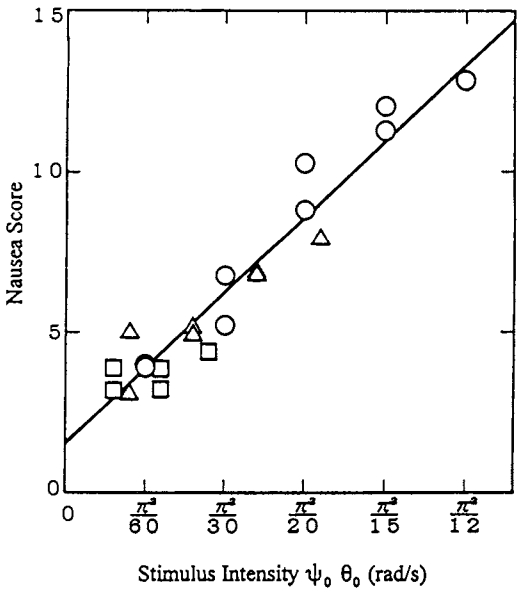


図2　周期的コリオリ刺激の大きさと持続性不快感の強度

考察

等速水平回転（角速度$\dot{\psi}$）中の垂直振子様運動（振幅θ，周波数f）によって発生するジャイロスコピック角加速度$\beta(t)$は

$$\beta(t)=2\pi\dot{\psi}\theta f \sin 2\pi ft$$

で与えられ，このジャイロスコピック角加速度によって半規管内で発生する内リンパの回転運動の角速度$\dot{\phi}$は

$$\dot{\phi}(t)=\int^{t}\beta(t)dt$$
$$=-\dot{\psi}\theta\cos 2\pi ft$$

となる。半規管からの感覚入力は角速度$\dot{\phi}$に比例するので，回転感覚の大きさは水平回転の角速度$\dot{\psi}$と垂直振子様運動の振幅θの積に比例し，周波数fに依存しないことになる。本実験の結果から，ジャイロスコピック角加速度が動揺病発症の原因であり，これによって発生する回転感覚の大きさに比例した強度の不快感が誘起されるものと考えられる。

3．動揺病発症時におけるエネルギー代謝の低下

動揺病強度の客観的指標を得ることを目的に，呼吸量および呼吸気のCO2濃度・O2濃度を測定し，動揺病発生時の呼吸機能およびエネルギー代謝の変化を検討した。

方法

健康で内耳に異常のない20～22歳の男女各5名を被験者とした。被験者の視覚・聴覚情報を遮断し，最長30分間のコリオリ刺激（等速水平回転の角速度：30～90deg/s，垂直振子様運動の振幅：5～20deg，および周波数：0.1～0.4Hz）を被験者に負荷して動揺病を発生させた。

各被験者につき2回のトレーニングを行った後，11回の実験試行を行った。被験者の呼吸気CO2濃度・O2濃度および呼吸流量を測定し，分時呼吸量[l/min]，1回換気量[l]，CO2排出量[l/min]，O2消費量[l/min]，呼吸商(CO2排出量/O2消費量)，呼吸周期[s]を求めた。また，エネ

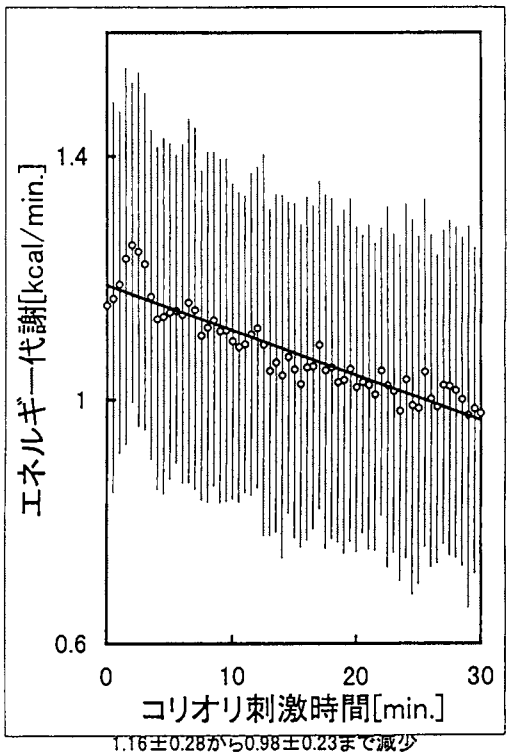


図3　動揺病発症時のエネルギー代謝量

ルギー代謝量はO2消費量に4.82kcal/l_{o2}（酸素消費時の平均の熱当量）を掛けることで算出した。

結果

30分間のコリオリ刺激によって，動揺病不快感は概ね直線的に増大した。呼気O2濃度は上昇したが分時呼吸量には変化が見られず，O2消費量が減少しエネルギー代謝量が低下する結果が得られた。全被験者の全試行で得られたエネルギー代謝量の変化を30秒毎の平均値と標準偏差によって図3に示す。30分間のコリオリ刺激によって，エネルギー代謝量は1.16±0.28から0.98±0.23kcal/minまで減少した（$p<0.001$）。CO2排出量も0.29±0.07から0.23±0.06l/minまで減少した($p<0.001$)。呼吸商・1回換気量・呼吸周期については変化が見られなかった。

考察

動揺病発生時に呼吸量は変化せず，エネルギー代謝が低下することが明らかになった。弱いコリオリ刺激では動揺病の症状もわずかであるため，全試行のデータをまとめて解析した本結果は，動揺病発生時のエネルギー代謝の変化量を過少に推定していると思われる。エネルギー代謝量とCO2排出量は動揺病不快感と同様に，刺激付加時間に対して概ね直線的に変化しており，このことはエネルギー代謝量あるいはCO2排出量は動揺病の定量的評価の指標になり得る可能性を示唆している。

4．前庭―頸筋系の神経機構

前庭器および頸筋の自己受容器からの感覚入力に関与する神経機構について，実験動物を用いて以下の2つの研究を行った。

4．1．上部頸髄ニューロンにおける前庭神経核刺激の効果

前庭系の感覚器官である半規管と耳石器から前庭一次神経によって前庭神経核などに信号が伝えられ，そこでニューロンを代えて二次ニューロンが頸筋運動ニューロンに軸索を投射する。前庭神経核は上核，内側核，外側核，下核の4主核とその他の小さなセルグループに分けられるが，半規管や耳石器から入力を受け頸筋運動ニューロンへ軸索投射する前庭二次ニューロン群は下核吻側部より吻側の前庭神経核（すなわち，上核，外側核，内側核吻側部，下核吻側部）に存在し，前庭神経核の尾側部には見られない[4~6]。一方，最近の組織学的研究[7,8]によって，頸髄灰白質の背側部に軸束投射するニューロン群が前庭神経核尾側部に見つかった。脊髄灰白質背側部（後角）は主に知覚性のニューロンの存在する部位であり，脊髄内の介在ニューロンや求心性のニューロンが分布している。本研究では，前庭神経核尾側部から頸髄後角ニューロンに投射するニューロンネットワークを中心に，それらの性質を調べた。

方法

実験には非動化した除脳ネコを用いた。前庭神経核とその周辺および内側縦束に6本のタングステン電極を刺入し，175μA以下の1-3パルスの電気刺激を与えた。頸髄第2-3節の灰白質にガラス微小管電極を刺入して自発放電を有するニューロンから活動電位を細胞外記録し，脳幹刺激をトリガとしてスパイク発火のヒストグラムを求めて刺激効果を調べた。刺激部位および神経活動の記録部位をマークし，組織学的に同定した。

結果

同側頸髄灰白質から84個の脊髄介在ニューロンの活動を記録した。前庭神経核刺激が脊髄介在ニューロンに与える効果を図4に示す。灰白質第2-4層のニューロンには前庭神経核刺激によって興奮あるいは抑制を受けるものは見られなかった（0/10）。第5-6層では少数のニューロン（7/25）が前庭神経核刺激の影響を受け，第7-8層のニューロンは過半数（26/49）が影響を受けた。刺激部位は

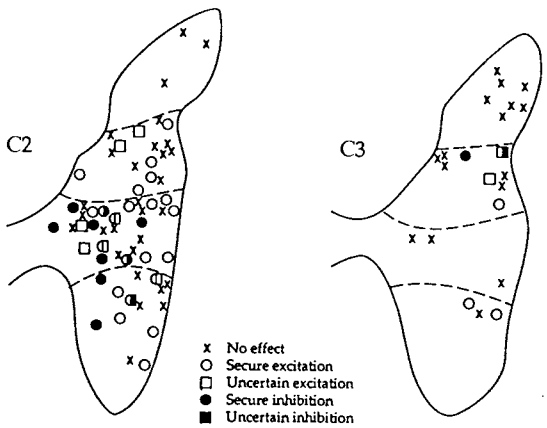


図4　上部頸髄ニューロンに対する前庭神経核刺激の効果

刺激強度から判断して刺激電流が周辺組織に漏出した可能性を否定できない場合を含めると，刺激によって影響をうけたニューロンの数は第5-8層で増加する。前庭神経核刺激の影響は大部分が興奮性であり，少数が抑制性であった。極稀に興奮に続いて抑制を受けるニューロンが見られた。第7-8層のニューロンに比べて，第5-6層の後角ニューロンは前庭神経核刺激の影響を受ける割合が低かった。また，第5-6層の後角ニューロンでは前庭神経核の尾側部から影響を受ける比率が吻側部から影響を受ける比率に比べて高く，第7-8層のニューロンではその逆であった。また，対側頸髄灰白質ニューロンについても前庭神経核刺激の効果を記録し，同側頸髄のニューロンと同様の結果を得た。

考察

脊髄第7-8層から記録された介在ニューロンは，同側あ

るいは対側の運動ニューロンに投射するプレモーターニューロンや頸髄中心核ニューロンであると考えられる。これらのニューロンは主に前庭神経核吻側部に存在するLVSTおよびMVSTニューロンを介して半規管や耳石器からの入力を受けるものと思われる。一方，第5-6層の後角ニューロンは頸筋の自己受容器から入力を受けていると考えられ，主として前庭神経核尾側部に存在する前庭脊髄ニューロンを介して前庭器入力による変調作用を受けているものと思われる。

4．2．頸髄中心核ニューロンの頸・前庭刺激に対する反応

頸髄中心核ニューロンは頸および前庭から入力を受け，対側小脳および前庭神経核に軸束投射することが知られている[9~11]。本研究では，自然刺激を用いて頸筋および前庭器から頸髄中心核ニューロンへの入力を調べた。

方法

除脳・非動化ネコを用いて実験を行った。対側索状体付近の電気刺激によって頸髄中心核ニューロンを同定し，頸部および全身の正弦波垂直回転に対するニューロンの反応を記録した。まず，最大の反応を示す頸部回転の回転平面の方向を調べ，その平面での回転に対するニューロンの応答の動特性を0.005～1Hzの範囲で求めた。次に，同様の手順で全身の回転に対する反応を調べ，前庭刺激に対するニューロンの応答の動特性を求めた。

結果

26個の頸髄中心核ニューロンの活動を記録した。頸部の回転に対する頸髄中心核ニューロンの動特性および刺激の振幅の大きさに対する非線形性は，頸筋の筋紡錘一次終末および前庭神経外側核ニューロンの性質と一致した。一方，約2/3の頸髄中心核ニューロンが前庭刺激に応答した。これらは主に対側半規管から入力を受けており，耳石器入力は観察されなかった。いずれのニューロンにおいても，図5に示すように頸部入力と前庭入力は概ね逆方向を向き拮抗的であったが，実験に用いた周波数範囲では前庭入力に比べて頸部入力に対する反応の方が高い利得が得られた。

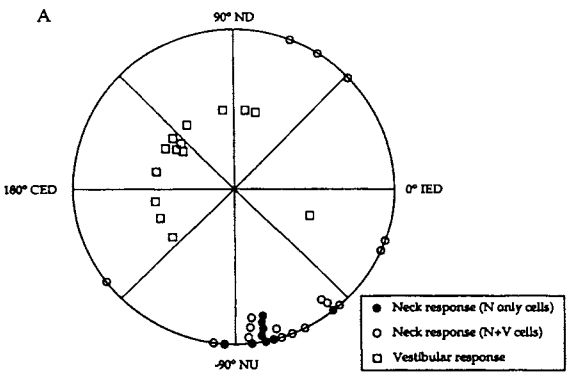


図5　頸髄中心核ニューロンの頸部および全身回転に対する応答ベクトルの方向

考察

頸部回転に対する反応の類似性から，頸髄中心核ニューロンが頸筋の筋紡錘一次終末から前庭神経外側核ニューロンへの入力を中継していると考えられる。また，頸髄中心核ニューロンに対して頸部入力と前庭入力は拮抗的に働くが，その相互作用の定量的関係については，実験条件や刺激のパラメータに依存して変化するものと思われる。

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行った。深く感謝申し上げます。

参考文献

1）Isu N, Yanagihara M, Mikuni T, and Koo J; Coriolis effects are principally caused by gyroscopic angular acceleration, Aviat. Space Environ. Med., 65: 1027-1031, 1994.
2）Isu N, Yanagihara M, Yoneda S, Hattori K, and Koo J; The severity of nauseogenic effect of cross-coupled rotation is proportional to gyroscopic angular acceleration, Aviat. Space Environ. Med., 67: 325-332, 1996.
3）Graybiel A, Miller EF II, and Homick JL; Experiment M131. Human vestibular function, In: Johnston RS and Dietlein LF (Eds.) Biomedical Results from Skylab, NASA SP-377: 74-103, 1977.
4）内野善生，井須尚紀；半規管系前庭神経核ニューロンの神経機構，神経研究の進歩，36: 854-871, 1992.
5）Uchino Y and Isu N; Properties of vestibulo-ocular and/or vestibulo-collic neurons in the cat, In: Berthoz A, Graf W, and Vidal PP (Eds.) Head-Neck Sensory-Motor System. Proceedings of the 2nd Symposium on Head Movement Control, Oxford Univ. Press, New York, 266-272, 1992.
6）Uchino Y and Isu N; Properties of inhibitory vestibulo-ocular and vestibulo-collic neurons in the cat, In: Shimazu H and Shinoda Y (Eds.) Vestibular and Brain Stem Control of Eye, Head and Body Movement. Proceedings of Satellite Symposium of the 16th Bárány Society Meeting, Japan Scientific Societies Press, Tokyo, and Karger, Basel, 31-43, 1992.
7）Bankoul S and Neuhuber WL; A direct projection from the medial vestibular nucleus to the cervical

spinal dorsal horn of the rat, as demonstrated by anterograde and retrograde tracing, Anat. Embryol., 185: 77-85, 1992.

8) Bankoul S, Goto T, Yates BJ, and Wilson VJ; Cervical primary afferent input to vestibulospinal neurons projecting to the cervical dorsal horn: An anterograde and retrograde tracing study in the cat, J. Comp. Neurol., 353: 529-538, 1995.

9) Hirai N, Hongo T, Sasaki S, and Yoshida K; The neck and labyrinthine influences on cervical spinocerebellar tract neurons of the central cervical nucleus in the cat, Prog. Brain Res., 50: 529-536, 1979.

10) Hongo T, Kitama T, and Yoshida K; Integration of vestibular and neck afferent signals in the central cervical nucleus, Prog. Brain Res., 76: 155-162, 1988.

11) Matsushita M, Gao X, and Yaginuma H; Spinovestibular projections in the rat, with particular reference to projections from the central cervical nucleus to the lateral vestibular nucleus, J. Comp. Neurol., 361: 334-344, 1995.

発表論文

Isu N, Thomson DB, and Wilson VJ; Vestibulospinal effects on neurons in different regions of the gray matter of the cat upper cervical cord, J. Neurophysiol., 76: 2439-2466, 1996.

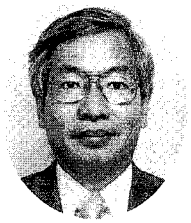
Thomson DB, Isu N, and Wilson VJ; Responses of neurons of the cat central cervical nucleus to natural neck and vestibular stimulation, J. Neurophysiol., 76: 2786-2789.

井須尚紀；動揺病発生時におけるエネルギー代謝の低下，宇宙航空環境医学，(in print).

山懸正意，岸本裕子，井須尚紀，菅田一博，清水忠昭；動揺病発生時におけるエネルギー代謝の変化に関する研究，1996年電子情報通信学会情報・システムソサイエティ大会講演論文集，87, 1996.

村尾武，岩本和之，井須尚紀，菅田一博，清水忠昭；動揺病発生に伴う呼吸機能の変化に関する研究，1996年電子情報通信学会情報・システムソサイエティ大会講演論文集，88, 1996.

磁気刺激による生体機能測定に関する研究



研究責任者　東京大学大学院医学系研究科　教授　上　野　照　剛
共同研究者　東京大学大学院医学系研究科　助手　岩　坂　正　和

まえがき

本研究は，磁気刺激および強磁場を用いて生体機能を計測し，代謝機能および神経電気磁気現象に関する様々な生体情報を分子レベルから生体全体に至るまで解析して生体の生理機構の解明を計り，新しい診断・治療技術の確立を目指すものである。パルス磁場による脳神経磁気刺激に関し，8字コイルを用いた磁気刺激による皮質の機能局在推定，各種神経系疾患の機能検査法の開発，機能的磁気刺激法などに関する研究を行うことを目的とする。また，静磁場の医療応用として，静磁場による血流制御や血栓溶解法に関する基礎的な機構解明を行うことを目的とする。

本研究者は先に，ヒト大脳皮質を非侵襲的に刺激する方法として，逆方向磁場対を発生させ，大脳皮質内に電流を誘導することにより刺激を可能とする，いわゆる8字コイルによる局所的パルス磁気刺激方法を考案した。この磁気刺激法により，5mmの空間分解能でヒト大脳皮質を選択的に刺激することを可能とした。[1-3]さらに，8字コイルにおける磁気刺激では刺激電流ベクトル制御が可能であることを用いて，脳神経刺激の際の刺激電流の方向に対する脳神経の興奮性について調べ，脳神経の構造と機能の構築について検討した。[4,5]

本課題では，神経磁気刺激に関して，繰り返し周波数2～1kHzの連続磁気刺激装置を試作し，8字コイルを用いてヒトにおける長潜時応答に関する研究を行った。また，三角波磁場による連続磁気刺激時の神経興奮の閾値の変化，不応期に着目し神経興奮過程について計算機シミュレーションを行った。また，8字コイルを用いた肘における正中神経，尺骨神経を例にとり，コイルの向きとM波の振幅の関係を分析した。さらに，磁場による微小循環血流制御，血栓に対して磁気力を遠隔作用として与えることによる血栓溶解法の検討を行った。また，高勾配磁場で局所的な酸素濃度制御を行うことによる新たな医療技術の開発のための基礎研究を行った。

脳神経の磁気刺激

パルス磁場によって生体内に渦電流を誘起させ，これにより神経や筋を刺激する磁気刺激が最近注目されている。磁気刺激については1965年よりいくつかの刺激方法が開発され，基礎研究が積み重ねられてきたが，実用化をはばむ種々の問題があり，臨床に応用されるまでには至っていなかった。ところが，1985年Barkerらは，ヒトの頭の表面にドーナツ状のコイルを置き，このコイルに大電流を瞬間的に流し，1Tオーダのパルス磁場をつくることにより脳を刺激することに成功した。これを契機として，脳や末梢神経の磁気刺激に関する研究が盛んに行われるようになってきた。しかし，初期の磁気刺激では，標的のみを局所的に刺激することができず，いろいろと不都合であった。これに対して，8字コイルを用いた局所的磁気刺激法が本研究者により考案され大脳皮質の標的のみを5mm以内の分解能で刺激することが可能となった(図1)。

8字コイルに8字の筆順に沿って瞬間的に大電流を流せば，8字の交点の真下の標的をはさんで，変動的なパルス磁場が互いに逆方向に発生する。この逆直パルス磁場により，頭の中には，その磁場を減少させようとして渦電流が誘起される。この渦電流はコイルに流れる電流の方向とは逆方向に頭の中を流れ，従って，2つの渦状のループ電流が流れることになる。標的部分では2つの渦が強め合って，標的以外の部分に比べて2～3倍高い電流密度の電流が流れる。また，この方法では，二つの円の交点で円の接線方向に渦電流が流れるので，電流の方向を制御して刺激する，ベクトル刺激が可能である。

たとえば，右大脳皮質運動野の手の親指を司る部分を

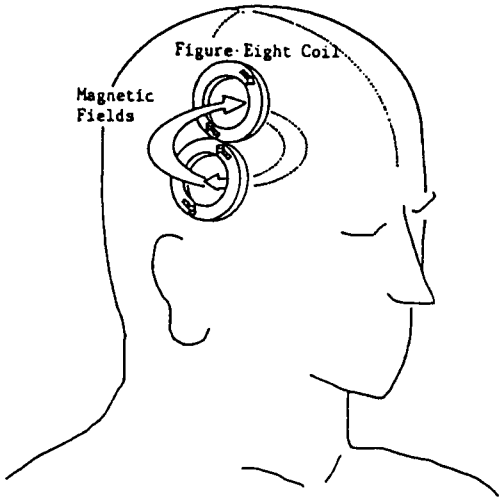


図1　脳の局所的磁気刺激

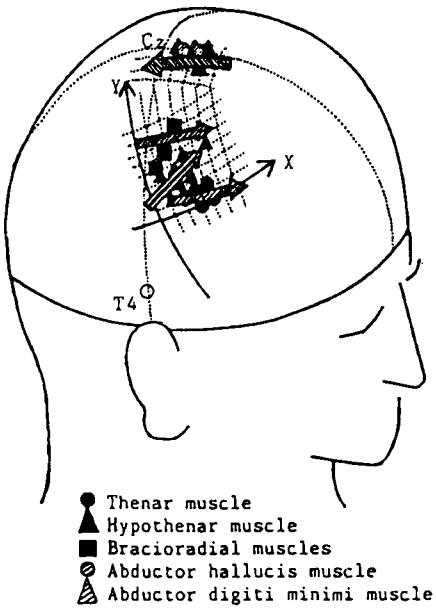


図2　磁気刺激によって得られた大脳皮質運動野の機能分布図

標的にして刺激すると，刺激後20～25ms後に，自分の意志とは無関係に左手の親指が動いてしまう。この場合，頭にかけるパルス磁場としては，各コイル面内の磁束密度が1Tオーダの強磁場を0.1～0.3ms程度の短時間かける訳であるが，刺激中も刺激後も何の痛みも伴わない。8字コイルを用いて，ヒト大脳皮質運動野の左右の足の母指ならびに小指外転筋，および左手の母指，小指ならびに前腕の機能分布図を作成した。

本課題では末梢神経の磁気刺激に関し，8字コイルを用い，肘における磁気刺激実験を行った。8字コイルの交点直下の渦電流の向きを8方向に変化させて各神経を刺激し母指球筋（APB）から表面電極でM波を導出した。正中神経，尺骨神経刺激において刺激強度を0.32T，0.40T，0.64Tと変化させたが，8字コイルの向きによってM波の振幅が異なった。8字コイルの向きによってM波の振幅が異なることを明らかにできたが，その理由として，刺激によって活動電位が発生する部位が8字コイルの交点の直下でないこと，および，神経周囲の組織の導電率の不均一性などが考えられる。

連続磁気刺激による生体機能測定

本課題では，繰り返し周波数2～1kHzの連続磁気刺激装置を用いて，ヒト頸部刺激による長潜時誘発反応の測定を行った。

最初に，8字コイルによる単発パルス刺激を頸部に行い，母指球筋（APB）の筋電図（MEP）を5人の被験者について測定した。コイルの中心での磁場は0.9Tであった。次に，単発パルス刺激と同時に150msのパルス幅で，2-10Hz，最大磁場0.25Tの連続磁気刺激を正中神経に行う実験を行った。長潜時誘発反応は母指球筋の筋電図波形の変化により評価した。

単発パルス刺激時のMEPには潜時25-28msの反応と潜時332msの長潜時反応が見られた。2Hz，0.25Tの連続磁気刺激を正中神経に同時に行った。その結果，潜時332msから潜時430msへ長潜時反応の波形のピークがずれた。また，正中神経刺激を行った手と反対側の手からの反応は得られなかった。別の被験者において，連続磁気刺激の周波数を2Hzから6Hzに変化させて同様の実験を行った結果，単発パルス刺激時に長潜時反応が290msであったのに対し，2Hzで250ms，6Hzで275msに変化した。5人の被験者について測定した結果，長潜時誘発反応の潜時が変化する現象を明らかにした。

これらの結果は，脊髄か脳幹のレベルにおける多シナプスによる抑制が，連続磁気刺激によって増強された可能性を示唆していると考えられる。

また，三角波磁場による連続磁気刺激時の神経興奮の閾値の変化，不応期に着目し神経興奮過程について計算機シミュレーションを行った。

本研究で用いた神経軸索モデルは，Frankenhaeuser-Huxleyの有髄神経の等価電気回路モデルを参考にし，回路における定数はFitzHughおよびMcNealの定数を用いた。神経線維以外の媒質は無限均一導体と仮定した。刺激電流が神経線維に対して平行に流れる場合神経は容易に刺激されるという理由から，誘導電界の神経線維に平行な成分Enのみが刺激に関与するというモデルを用いた。

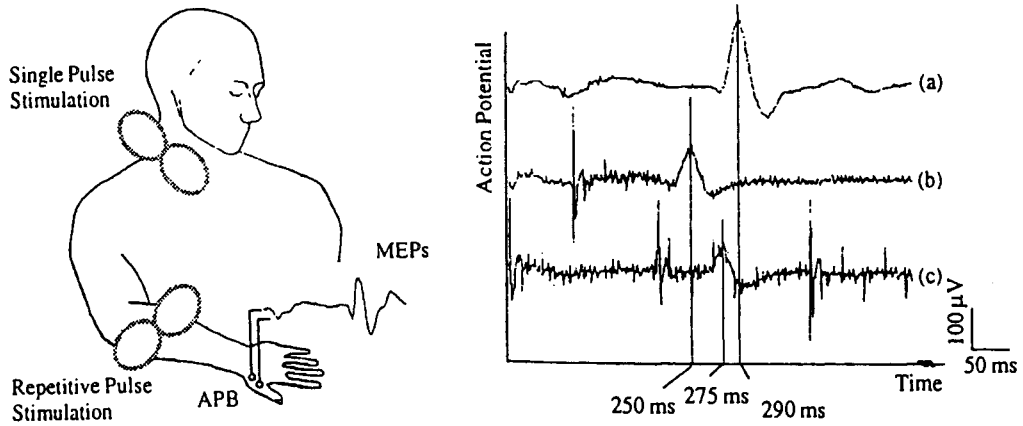


図3　ヒト頸部の単発パルス磁気刺激と正中神経の6Hz, 0.25Tの連続磁気刺激を同時に行った場合の，長潜時誘発反応の波形ピーク変化

8字コイルは直径50㎜，巻数30回とし，8字コイルの直下5㎜の位置に神経線維が走行しているものとした。8字コイルに流す電流の立ち上がり時間T1を100μs，立ち下がり時間T2を100μs，パルス間隔T3を1.0msに固定し，コイルに流す電流Icoilを変化させたときの神経興奮特性について検討した。

コイルに流す電流Icoilを変化させて神経の興奮特性を調べた結果，Icoilが205A以下では神経は興奮せず，206Aにすると初めて活動電位が発生した。しかし，このときは最初の刺激パルスでは神経は興奮せず，2発目のパルスにより興奮した。すなわち，周波数1kHzで連続的に刺激した場合の閾値はIcoil＝206Aであった。一方，単発の刺激に対する神経興奮の閾値は214Aであった。

次に，パルス間隔1.0msで刺激したとき神経が1回興奮してから次に興奮するまで，どのくらいの時間を要するかに着目した。コイルに流す電流を上げていけば興奮時間間隔は短くなり，相対不応期，すなわち，神経が1回興奮した後に膜の興奮性が低下している期間においても，強い刺激を加えれば活動電位が発生した。本シミュレーションにおいて，活動電位発生中はいかに強い刺激に対しても神経は興奮しない，という絶対不応期は2msであった（図4）。

ここで用いた神経興奮モデルは，1)単一線維であり神経線維束でない。2)媒質の導伝率の不均一性を考慮していない。などの問題点があり，必ずしも厳密な神経興奮特性を模擬したものとはいえない。しかし，本研究において8字コイルを用いた連続磁気刺激に対する神経興奮の本質的なメカニズムに関しては，計算機シミュレーションによって解析を行うことができた。これにより，生理学的に知られている前置刺激による神経興奮の閾値の変化，刺激強度に対する興奮時間間隔の変化，絶対不応期を確認することができた。

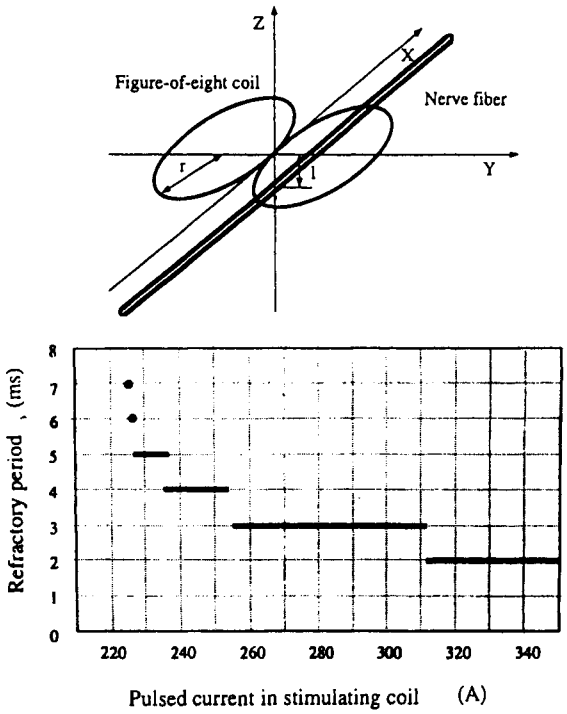


図4　三角波磁場による8字コイル連続磁気刺激時の神経興奮の閾値の変化。有髄神経の等価電気回路モデルによる計算機シミュレーション結果。

磁気刺激の今後の課題として，機能的磁気刺激，標的磁気刺激のための神経興奮特性解析，磁気刺激および脳磁図計測による脳機能解明などが挙げられる。

静磁場下での生体反応計測

ここでは，生物個体に対する静磁場影響を検討した。まず，ショウジョウバエの二つの体細胞突然変異系に及

ぼす磁場の遺伝的影響に関して，8T定常磁場と3.3mT変動磁場（20Hz）の影響を調べた。ショウジョウバエの二つの体細胞突然変異系を遺伝的に組み合わせた系を構築し，その幼虫を磁場に曝露した後，同一成虫個体で眼色および翅毛モザイク突然変異の両方を指標として磁場の遺伝的影響を調べた。強磁場として8T定常磁場，弱磁場として3.3mT変動磁場（20Hz）を用いた。

その結果，眼色モザイク突然変異において，突然変異頻度を8T定常磁場が1.8倍増加させる結果が得られた。しかし，3.3mTの弱い変動磁場(20Hz)では頻度増加が認められなかった。

また，微小循環系における血流に及ぼす強磁場影響を調べるため，in vivo微小循環を観察できるラット透明窓法を用いて生体顕微鏡ビデオシステムによる微小循環の観察を行った。8T定常磁場内で実験動物を静磁場に曝露し，その前後の微小循環血管径を計測した。8T定常磁場曝露前10分間の血管径をコントロール径とした場合，14例中9例において磁場曝露後に10%以上の血管拡張が見られた。

酵素反応および溶存酸素の動態の磁気制御

血栓溶解過程への勾配磁場効果について，最大8Tの強磁場を用いて検証した。

磁場を与えない状態で凝固させたフィブリン・ゲルにプラスミンを添加し，5～8Tおよび50T/mの勾配磁場でフィブリン溶解実験を行った。フィブリン平板法およびフィブリン・カラム法を用いた測定より，磁場と磁場勾配の積が最大370T^2/mの勾配磁場においてフィブリン溶解反応を観測した場合，フィブリン溶解量が増加することを見い出した。

また，酸素を発生する酵素反応系としてカタラーゼ(Catalase)による過酸化水素の分解反応に着目して強磁場影響の有無を調べた。超伝導マグネットのボア内において紫外吸光度測定が可能な磁場中分光システムを作製した。過酸化水素の分解量は反応溶液の波長240nmでの吸光度変化として測定した。8T磁場にてカタラーゼによる過酸化水素の分解反応を行わせた結果，磁場に曝さない対照群に比較して8T磁場曝露群の過酸化水素の分解が抑制された。しかし，反応溶液に窒素ガスを吹き込んだ場合，磁場効果は消滅した。過酸化水素の分解によって発生した酸素が反応溶液中から気相へ出ていくまでの過程が磁場によって抑制されたと考えられる。

さらに，磁場中における溶存酸素濃度の空間分布変化とその時間特性の解析を行った。水中の溶存酸素濃度が11mg/l以上のとき，8T磁場の溶存酸素濃度が0Tより2%～5%増加することを明らかにした(図5)。8T磁場での濃度上昇の時定数は17分程度であった。

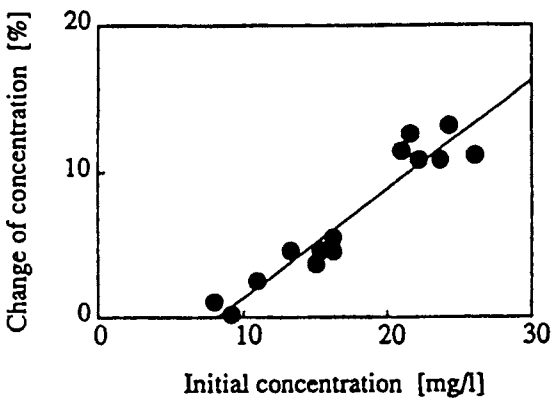


図5　8T磁場中における溶存酸素濃度変化

生化学反応に及ぼす磁場影響はまだ十分に解明されていないといえる。血流に及ぼす強磁場影響，常磁性である溶存酸素および活性酸素への磁場効果など，まだ機構が明らかにされていない磁場効果の研究を進めていくことにより，磁気を用いた新しい生体計測法および診断治療法を開発できる可能性がある。

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行った。ここに深く感謝申し上げます。

参考文献

1）A. T. Barker, R. Jalinous and I.L. Freeston: Lancet, i, 1106, 1985.
2）S. Ueno, T. Tashiro and K. Harada: J. Appl. Phys., 64, 5862-5864, 1988.
3）S. Ueno, T. Matsuda, M. Fujiki: IEEE Trans. Magn., MAG-26, 1539-1544, 1990.
4）S. Ueno, T. Matsuda and O. Hiwaki: IEEE Trans. Magn., MAG-27, 5387-5389, 1991.
5）S. Ueno: Biomagnetic Stimulation, Plenum Press, New York, 1994.

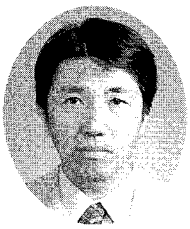
発表論文

1）S. Ueno and M. Iwasaka, "Magnetic Nerve Stimulation and Effects of Magnetic Fields on Biological, Physical and Chemical Processes", in "Biological Effects of Magnetic and Electromagnetic Fields", Shoogo Ueno, Editor; Plenum Press, New York, pp. 1-21, 1996.
2）A. Hyodo and S. Ueno, "Nerve Excitation Model for Localized Magnetic Stimulation of Finite

Neuronal Structures", IEEE Transactions on Magnetics, Vol.32, No.6, in press, 1996.
3) H. Sugawara, N. Hirota, T. Homma, M. Ohta, K. Kitazawa, H. Yokoi, Y. Kakudate, S. Fujiwara, M. Kawamura, S. Ueno, and M. Iwasaka, "Magnetic Field Effect on Interface Profile Between Immiscible Nonmagnetic Liquids - Enhanced Moses Effect, Journal of Applied Physics, Vol.79, No.8, pp. 4721-4723, 1996.
4) S. Ueno and M. Iwasaka, "Catalytic Activity of Catalase under Strong Magnetic Fields of up to 8T", Jounal of Applied Physics, Vol.79, No.8, pp. 4705-4707, 1996.
5) M. Iwasaka, S. Ueno, and H. Tsuda, "Measurement of Clottability of Fibrin Polymers Using Magnetic Orientation", Jouranl of Applied Physics, Vol.79, No.8, pp.4708-4710, 1996.
6) M. Iwasaka, S. Ueno, and H. Tsuda, "Dissolution of Thrombus Under High Gradient Magnetic Fields", IEEE Transactions of Magnetics, Vol.32, No.6, in press, 1996.
7) 上野照剛〝生体磁気研究の最近の展開〞, 電気学会論文誌C, 第116巻, 第2号, pp.141-144, 1996.
8) 松田鶴夫, 上野照剛 〝ヒト中枢神経系磁気刺激により誘発される筋電図応答について〞, 電気学会論文誌C, 第116巻, 第2号, pp.151-156, 1996.
9) 岩坂正和, 上野照剛, 津田博子, 〝血栓線維素溶解系への磁場効果〞, 電気学会論文誌C, 第116巻, 第2号, pp.163-169, 1996.
10) 岩坂正和, 上野照剛, 津田博子, 〝酵素失活過程への強磁場影響〞, 日本応用磁気学会誌, 第20巻, 第2号, pp.713-716, 1996.
11) 上野照剛, 岩坂正和, 〝溶存酸素の輸送過程に対する磁場影響〞, 日本応用磁気学会誌, 第20巻, 第2号, pp.705-708, 1996.
12) 鎗田 勝, 上野照剛, 〝腕の頻回磁気刺激による肘関節の屈曲〞, 日本応用磁気学会誌, 第20巻, 第2号, pp.685-688, 1996.
13) 小林 誠, 上野照剛, 黒川高秀, 〝末梢神経磁気刺激において8字コイルの向きがM波の振幅に与える影響〞, 日本応用磁気学会誌, 第20巻, 第2号, pp.689-692, 1996.
14) 市岡 滋, 岩坂正和, 柴田政広, 上野照剛, 神谷暁, 波利井清紀, 〝強磁場のラット皮膚微小循環血流に及ぼす影響〞, 日本応用磁気学会誌, 第20巻, 第2号, pp.717-720, 1996.
15) 矢尾板 仁, 岩坂正和, 大塚一郎, 上野照剛, 〝強磁場における酵素反応の電気化学モニタリング〞, 日本応用磁気学会誌, 第20巻, 第2号, pp.709-712, 1996.
16) S. Ueno, M. Iwasaka, G. Furukawa, Dynamic Behavior of Dissolved Oxygen under Magnetic Fields, IEEE Trans. on Magnetics, Vol.31, No.6: 4259-4261, 1995.
17) 岩坂正和, 上野照剛, 津田博子, フィブリンの磁気泳動と反磁性特性, 日本応用磁気学会誌, 第19巻, 第2号: 601-604, 1995.
18) 岩坂正和, 上野照剛, 津田博子, 強磁場におけるプラスミン活性変化, 日本応用磁気学会誌, 第19巻, 第2号: 605-608, 1995.
19) 上野照剛, 岩坂正和, 古川 剛, 水溶液の電気伝導度および流速に及ぼす磁場効果, 日本応用磁気学会誌, 第19巻, 第2号: 613-616, 1995.
20) 吉川 勲, 岩坂正和, 上野照剛, ショウジョウバエ体細胞突然変異検出系への磁場影響, 日本応用磁気学会誌, 第19巻, 第2号: 597-600, 1995.
21) 上野照剛, 岩坂正和, 8テラス強磁場における水面の形状変化, 日本応用磁気学会誌, 第19巻, 第2号: 609-612, 1995.
22) 上野照剛, 兵頭 亮, 久良敦志, 連続磁気刺激による神経興奮特性モデル, 日本応用磁気学会誌, 第19巻, 第2号: 617-620, 1995.

平成8年度技術交流助成成果報告

大　島　哲　也（おおしま　てつや）
広島大学医学部臨床検査医学　助教授（医学博士）



会議または集会名　第16回国際高血圧学会学術集会およびサテライトシンポジウム

開催地　イギリス・グラスゴー

時期　平成8年6月22日～27日

国際高血圧学会（ＩＳＨ）学術集会は2年に一度開催され，高血圧に関する基礎的，臨床的研究の最新の結果発表および，これに対する質疑応答が各国の専門家により行われる。私は1986年より毎回参加してきたが，従来より演題は厳しい審査により採択されており，学術レベルの高い，興味深いものが多いことが知られている。第16回ＩＳＨ学術集会は1996年6月23～27日に Reid JL，Lever A F のもとに英国グラスゴーで開催された。また，学会期間の前後には26のサテライトシンポジウムも開かれた。本集会では218題の口演発表、1286題のポスター発表に加え25題の総括講演が行われた。

この総括講演は現在最も注目を集めている各分野に関する知見をまとめたもので，最近の主なトピックスを整理するのに役立った。実際，どの総括講演会場にも多数の聴衆が集まり，入りきれないほどの盛況ぶりであった。その主な内訳は 1）遺伝子（操作や解析），2）血管平滑筋（増殖，細胞内情報伝達），3）血管内皮機能，4）血管作動物質（アンジオテンシン，アドレノメジュリン），5）臨床高血圧（腎機能，脳循環，循環動態），6）疫学と多岐にわたっていた。

一般演題も研究の多様性を反映しており，その分野は広範囲にわたっていた。主なものを列挙すると，1）遺伝子に関してはgene trageting 18 題，apoptosis 12 題の最先端のトピックスをはじめ，計160題を集めた。臨床研究としては，アンジオテンシン変換酵素，アンジオテンシノーゲン，アンジオテンシンⅡ受容体などの遺伝子多型性の意義が数多く報告され，目をひいた。しかし，現時点で一致した見解は得られておらず，これらの遺伝子マーカーとしての臨床的有用性には疑問が残った。2）血管平滑筋に関しては分子生物学的研究，細胞増殖因子，刺激伝達系などを含め計250題と多くの演題を集め，血管平滑筋の異常が高血圧の成因であるとの仮説が広く認知され，高血圧の普遍的な研究モデルであることを改めて実感した。3）血管内皮機能は最近の主要なトピックスの一つであり，特に一酸化窒素に関する研究は150題に及び，この系の病因における重要性が示唆された。一方，エンドセリンに関しては10題以下と，以前に比し研究がやや下火になっているようだった。4）血管作動物質としてはアンジオテンシンⅡに注目が集中しており，約50題の受容体の研究をはじめ，総計で100題を越えていた。血管収縮のみでなく，腎，副腎に及ぼす作用，細胞増殖を刺激し心血管系のリ

モデリングへの作用が報告されていた。インスリンと交換神経系に関しても，ともに約70題を集めており，古典的な研究テーマであることを窺わせる。 5）臨床研究としては，食塩に関し約50題，その他の環境因子に関し100題をこえ，非薬物療法があいかわらず重要なテーマであることを再確認した。降圧剤治療に関する発表も120題を数えた。レニン，アンジオテンシン系のブームであり，アンジオテンシン変換酵素阻害剤やアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤に関する演題が多かった。血圧測定法に関しては約90題を集め，白衣性高血圧やnon-dipperといった臨床的意義に結論の出ていない問題についての議論が熱心に行われていた。臓器別では，腎機能および脳循環に関して各々約70題あり，高血圧の障害臓器としての重要性は不変の様だ。一般演題の要約として，最も多い key wordsは遺伝子，一酸化窒素，アンジオテンシンの３つであった。

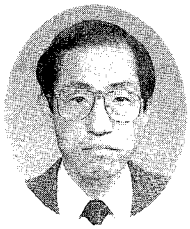
私の発表した演題は計７題であった。Mgに関して３題であり， 1）血管平滑筋の細胞内Mg増加により，Ｃａ 動態が亢進すること， 2）本態性高血圧症患者の血小板内Mg 濃度が増加していること，3）自然発症高血圧ラットの血小板でも細胞内Mg濃度が増加しており，その機序として細胞膜透過性の亢進が考えられることを報告した。いずれも高血圧ではMg が欠乏しているとの従来の仮説を覆す新知見である。特に質問が集中した，その機序の解明及び病因との関連について今後の研究を継続する所存である。腎血管内皮機能に関して２題で， 1）腎不全を伴う高血圧で著明に障害されていること， 2）内皮の一酸化窒素産生とレニン，アンジオテンシン系の相互作用を示し，これが本能性高血圧で障害されていないことを報告した。食塩感受性に関しても２題で， 1）食塩抵抗性の患者では，食塩負荷により血小板内Ｃａ 貯蔵能およびＣａ 排泄能が亢進すること， 2）食塩感受性の患者では，食塩負荷により内皮機能の変容を介して腎血行動態が変化（腎血流減少，腎血管抵抗増加）することを報告した。

本学会に出席した成果としては，第一に私の研究結果を発表し，これに対する質疑応答により今後の研究の継続に関する方向性を得たことである。細胞陽イオン動態の研究では，フランスのDevynckやドイツの Zidekと方法論について有意義な情報交換を行った。第二に遺伝子に関する研究で，その方法論及び基礎的な意義について新知見を得たことである。特にaptposisの評価方法を学び，当研究室で今後発展させていく予定である。また，アメリカのMcCarronより，非薬物療法と遺伝子マーカーとの関連についての共同研究を提唱された。

以上，第16回ＩＳＨ学術集会に参加して，非常に有意義であり，出張にご援助頂いた中谷電子計測技術振興財団に深謝する。

学会場スコットランド展示カンファレンスセンター（筆者左端）

村　山　　泰（むらやま　やすし）
通商産業省工業技術院　電子技術総合研究所
基礎計測部電子計測研究室　主任研究官



会議または集会名　精密電磁気測定会議'96
(Conference on Precision Electromagnetic Meaurements '96)

開催地　ドイツ・ブラウンシュヴィク

時期　平成8年6月17日～21日

1．会議の概要

精密電磁気測定会議（ＣＰＥＭ）は電磁気量の精密測定および電気磁気に関係する標準関連の分野における最も権威ある国際会議として2年に1回開催されている会議であり，各国の標準研究所や計測器関連の民間の研究所，および大学関係の研究者が集い，研究の現状や問題点，技術，情報などの交換を行う場でもある。会議はこれまで北米大陸とそれ以外の所とで交互に開催されてきており，今回ドイツの標準研究所であるＰＴＢ（ドイツ物理工学研究所）の所在地ブラウンシュヴァイク市で市のホールを会場に6月17日から6月21日まで開催された。会議はドイツの73名を筆頭にヨーロッパ約60%，北米大陸15%，アジア17%（日本35名），総勢600名を超える参加者のもとに盛大に行われた。論文総数は 300件を越え，午前中は講演の3パラレルセッション，午後は講演Ｉセッションとポスターセッション，（合計52セッション）で発表と討論が行われた。

2．会議の研究テーマとその討論内容

会議は組織委員長 V. Kose（ＰＴＢ）の開会の辞，ＰＴＢ所長による歓迎の挨拶の後，ノーベル賞受賞者の K. von Klitzing 教授による「量子ホール効果－ＣＰＥＭ'80 での最初の講演から16年後の新しい展開」と題する招待講演とそれに続く2つの招待講演で幕を開けた。会議で取り上げられたテーマは非常に多岐に渡っているが，筆者の独断で大まかに分けると，電気量に関する直流・低周波（直流電圧・電流・抵抗，Josephson 効果，ＱＨＲ，ＳＱＵＩＤ，ＣＣＣs，インピーダンス，ＡＣ/ＤＣトランスファー，パワー，エネルギー，高電圧等），マイクロ波関係（アンテナ，フィールド，材料，特性，ノイズ，パワー，ネットワーク解析等），周波数・時間関連（周波数標準・オプティカル周波数標準・Time transfer 等），ＳＥＴ（単電子トンネル），基礎定数・アボガドロ定数，センサ，自動計測，磁界測定等である。会議2日目の午後7時からトレーサビリティについてのパネルデスカッションがあり，ヨーロッパ，北米，アジア，アフリカ各地域におけるトレーサビリティ・ネットワークについて報告があり，globalization に伴うトレーサブルな測定値の保証などの問題について議論，討論が行われた。これらの講演すべてを報告することはできないので，筆者に関連する分野についてのみ幾つかを報告をする。

ひとつは ac Josephson 電圧標準に向けての進展という題のＮＩＳＴの Hamilton の講演である。

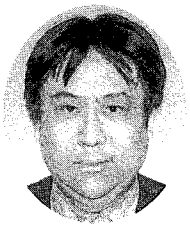
ジョセフソン効果に基づく正確な直流電圧のパルスを組み合わせた階段波により，Sin 波を合成する。各段階波の高さ（電圧値）はジョセフソン効果により正確に決まるのでSin 波の実効値が正確に求められる。これによりＡＣ/ＤＣトランスファーにおける交流の値を正確にきめることができる。 今回負荷電流がとれるように，またトランジェントの影響を小さく抑えるなどバイアス回路を改良して実用への工夫がなされた。今後の進展が大いに期待される。やはりＮＩＳＴのHamiltonとSandia Labo.との共同でコンパクトなジョセフソン電圧標準の発表があった。ガン発振器，周波数カウンタ，周波数安定化回路，バイアス回路等を一つのコンパクトな箱の中に納まるように設計製作し（普通はそれぞれの装置から成るのでラックの何段かを使ってシステムを組み上げる），ノート型パソコンで全システムを動かすもので，実にコンパクトであり見事であった。ジョセフソン電圧標準については１Ｖシステム立ち上げについて報告している所もあるが，全体の関心は10Ｖシステムの構築であり，幾つかの研究所で10Ｖシステムを動かしている。問題は10Ｖチップの供給，安全な動作，周波数の安定化などである。会議期間中に informal な meetingが開かれ，これらの問題点やトレーサビリティ等について議論がなされた。

ＱＨＥ（量子化ホール効果）に関しては，特に口頭発表はすべて交流ＱＨＥで占められており，交流に関する関心の高さを示していた。容量の絶対測定であるクロスＣと交流で結びついたというがその動機であるが，しかし色々問題があり，容易ではないように思われる。クロスとＱＨＥとの比較についての報告がＮＭＬ（オーストラリア），ＮＩＳＴ（米国）からあった。これは1997年の基礎定数の調整の基礎データとなる。この外にも基礎定数についての報告があり，熱心に討論された。

３．出席した成果

会議に参加したことで各国の研究者と直に話をし，相手の現状を知ると共に関心事項についていろいろ討論できたことは，今後の研究を進める上で大きな成果であった。筆者の発表は電総研自身のチップを用いた10Ｖシステムについてであるが，10Ｖチップの供給は現在殆どＮＩＳＴとＨＹＰＲＥＳに限られており，我々への期待を肌で感じると共に今後より使いやすい10Ｖチップの開発の必要性を痛感した。最後の日のＰＴＢの見学では電圧標準を具に見ることができ，また立派な素子作製施設（クリーンルーム）を見ることができた。このようなオープンラボ見学も非常に incentive な経験であり，会議参加の大きなメリットであると思っている。最後に，本会議の参加に関し助成を頂きました中谷電子計測技術振興財団に対しまして深く感謝いたします。

西　村　敏　博（にしむら　としひろ）
大分大学工学部　電気電子工学科　助手（工学博士）



会議または集会名　アメリカ電気電子工学学会パワーエレクトロニクススペシャリスト会議
(IEEE Power Electronics Specilists Conferencs 1996)

開催地　イタリア・バベノ

時期　平成8年6月23日～27日

1．はじめに

1996年のＰＥＳＣは Milano の北 100kmにある Bavcenoの町で6月23日から27日まで5日間開催された。北イタリアの湖水地方は夏の避暑地として，19世紀初等から栄え，ヨーロッパの王侯貴族は競って夏の館を建てた栄華を偲ぶ。現在も多くの館で，その美しい庭園は当時のままに維持されていて，訪れることができる。Grand Hotel Dinoで開催された。会長，Conference Chairはミラノ州立大学の Piero MARANESI 教授が就任し，44のsessionsが企画され3テーマの Raps Sessionsも深夜まで熱心な討議が続いた。西ヨーロッパ，南北アメリカ，東ヨーロッパ、ロシア、北アフリカ，中近東，西アジア，インド東南アジア東アジアから多くの最新の研究成果の論文が発表された。参加者は600名を越えた。図1に本国際会議のポスターを示す。

2．会議の概要

航空宇宙電源，通信電子機器電源，医用機器電源を中心とする電磁界への影響まで考慮した講演発表が多くあった。

6月23日の Tutorial は Smartpower Devicies と題されてその技術的概観，Bipolar とＤＭＯＳ，ＣＭＯＳ複合化について講演がＳＧＳ-Thomson社からあった。Raps Sessions は Topicが3つありビールを飲みながら白熱した論議が行われた。私はTopic 2 ：Batteries-Technology，Application and careに参加し，この分野のこれからの需要についてアメリカ，欧羅巴連合ＥＵの関心の深さを再認識した。講演は M. Capel が担当した。

日本からも多くの講演発表がありすべて口頭発表であったため，厳しい査読があったため，すべての論文は高水準であった。九州大学の二宮教授，他小生を含め多くの先生方が Session Chairperson を勤めた。またCal. Rech.のProf. Cuk 氏，他の懐かしい顔も見られた。

26日夕刻からGala Dinner ガ行われた東京工芸大学教授 難波江章 先生（Prof. A. Nabae）がIEEE POWER ELECTRONICS SOCIETY 1996 W. E. Newell Power Electronics AWARD を受賞された。

3．会議の研究テーマと討論内容

5日間に45のセッションがあり，スイッチング電源，医用応用電源のセッションをはじめ，高性能，

小型化電源について熱心な討議が行われた。図2にそのプログラムを示す。次に私が Session Chair を行った討議内容を示す。

IEEE PESC 1996 Modeling and control of powet converters

上記の標題でこの Sesion では Dr. T. Nishimura, Oita University, Dr. J. Pinheiro, Federal University of St. Maria,のセッションチェアで8件の論文発表があった。

第1件目はDouble Boost Converterの力率改善補正の制御方法についてであった。Modelingと数値解析が行われ有効な解析結果が得られた。本提案手法を用いて高出力で高力率でコンバータを構成できることが認識された。

第2件目は並列Power Convertersのための新しい周波数 Encording された情報を用いて Current-sharingする手法について報告があり，Current sharing techniqueの動作解析が示されプロトタイプの実験結果が示された。

第3件目はActive current sharingのもとでの並列Convertersの能動的なCurrent-sharing について発表があり，多くの並列運転時の動作解析を行い，実際のシステムを構成する際の多くの重要な詳細が示唆された。

第4件目はZero current switch quasi resonant converters 非線形モデルの高速解析手法について報告があり，多くの過渡的な電流解析についてシミュレーション結果を提示した。

第5件目は非線形複数形Sitching filterについて報告があり，多重Closed loop制御法について提案があった。解析手法はシミュレーションにより解析された。

第6件は 0.001%精度の精密電流制御能力を持つＬＨＤ（Large Herical Device）を用いた超伝導コイルに磁気結合した，実際にＮＩＦＳ（National Institute for Fision Science, Japan）で導入されている系における実験結果と解析結果の報告が行われた。

第7件目は非線形電流制御を用いた高力率コンバータについて報告があった。出力段のフィルタの提案があり，Flyback rectifier で得られた実験結果と解析結果の検討かがなされた。

第8件目は単相におけるActive power filteringにおけるＨ∞制御法についてのデザイン手法の最適化について提案があり，本手法の有効性がシミュレーションによって報告された。

8件の発表は多くの場合， 若手研究者もしくはＰｈＤコースの学生を中心とした熱心な研究成果を踏まえたものであり，多くの示唆に富んだプレゼンテーションであった。各講演に3，4件の質問があり質問者，講演者，共著者が一体となって有意義な討議が終始なされた。

次に私の講演発表について報告する。Session は Passive Component 1st. と題されたSession で講演を行った。論文名は An Improvement of a Transcutaneous Energy Transformer for a Non Invasive Rechargeable Cardiac Pacemaker Battery で，ペースメーカーの2次電池を使用した充電方式について発表した。多くの関心があり，実際の仕様での具体的な質問が多くあった。同じ Session ではPower Electronic Drives for Magnetically Triggered Phase Transition Gelsと題する講演があり，Massachusetts Institute of Technology, CambridegのDr. Steven B. Leeb氏が発表した。循環器補助支援機器としての応用を考えているとのことであった。電源技術の分野においても医用工学分野を視野に入れて本学会でも多くの発表が行われていることを報告して本稿を終える。最後に本会

議参加の機会を与えて下さりました，財団法人中谷電子計測技術振興財団にお礼を申し上げます。

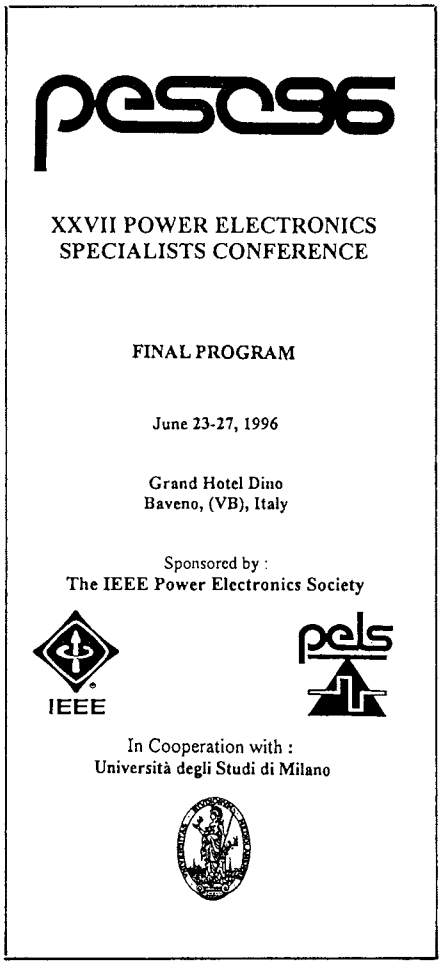
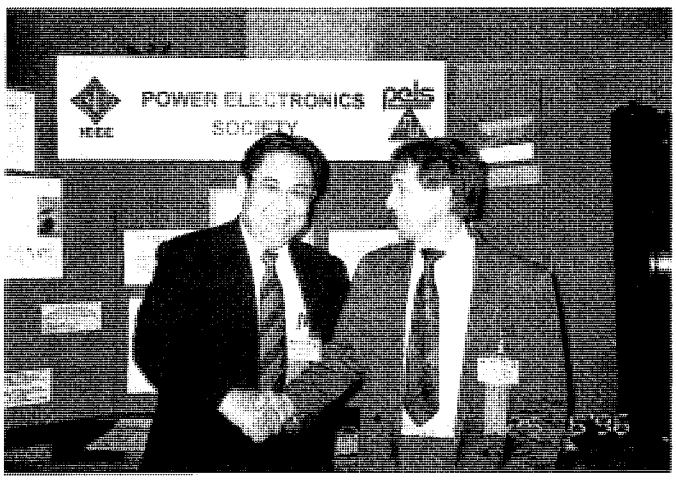


図　1



Dr. Nishimura T., Dr. Russou A., Université Lyon
Reception の前で

Conference schedule

Sunday June 23 8:00AM - 5:00PM	Monday June 24 9:30AM	Tuesday June 25 8:30AM	Wednesday June 26 8:30AM	Thursday June 27 8:30AM
Registration	Plenary session Alessandro Volta's celebration Invited papers	Passive components 1st Circuit techniques in power supplies 1st Sensorless drives Soft switching converters 1st Dynamic power filters 1st Modeling of power converters	Circuit techniques in power supplies 2nd Control of drives Applications High power applications 1st Modeling and control of power converters EMC and interference - PFC and power quality	Passive components 2nd Analysis modeling and simulation in DC/DC converters Special issues on motor drives Special converters Simulation and CAD Modeling and control techniques - Aerospace power electronics 2nd

Sunday June 23 2:00PM	Monday June 24 2:00PM	Tuesday June 25 2:00PM	Wednesday June 26 2:00PM	Thursday June 27 2:00PM
Tutorial Smartpower devices	Modeling of power devices Soft switching and resonant techniques in DC/DC converters 1st Converters for drives PWM rectifiers Power factor control Modeling and analysis of resonant converters	Device characterization Soft switching and resonant techniques in DC/DC converters 2nd Fuzzy and neural techniques for drive control and extimation High power factor converters and dynamic power filters Control of power converters Aerospace power electronics 1st	Power factor corection techniques Robust control and extimation PWM techniques High power applications 2nd Analysis of power converters Traction converters and control	Power device applications Special and reluctance motor drives Soft switching converters 2nd Circuit techniques in power supplies 3rd - High power factor converters Automotive applications of power electronics EMC and interferences - conducted noise
	6:00PM Welcome party	7:00PM RAP sessions	7:30PM Gala dinner	

図 2

Modeling and control of power converters

Room: Giove Wednesday, June 26 8:30AM - 12:20PM

Chairmen: T. H. Nishimura, *The University of Oita, Japan*
J.R. Pinheiro, *Federal Univ. of S.Maria, Brazil*

1) Control Strategy for the Double-Boost Converter in Continuous Conduction Mode Applied to Power Factor Correction
E.V. Kassick, A.S. Martins, I. Barbi, *Federal University of Santa Caterina, Floarianopolis, SC, Brazil*

2) Frequency-Based Current-Sharing Techniques for Paralleled Power Converters
D.J. Perreault, R.L. Selders, J.G. Kassakian, *Massachussets Institute of Technology, Cambridge, MA, U.S.A.*

3) Stability Analysis of Paralleled DC/DC Converters with Active Current Sharing
V.J. Thottuvelil, *At&t Bell Laboratories Mesquite, TX, U,S.A.*, George C. Verghese, *Massachussets Institute of Technology, Cambridge, MA, U.S.A.*

4) A Simple Large-Signal Non-linear Model for Fast Simulation of Zero-Current-Switch Quasi-Resonant Converters
L.K. Wong, F.H.F. Leung, P.K.S. Tam, *Hong Kong Polytechnic University, Hung Hom, Hong Kong*

5) Modeling and Control of a New DC-Side Nonlinear Series-Type Switching Filter
D.A. Deib and J.M.S. Kim, *University of Victoria, Victoria, Canada*

ə) Current Control of Magnetically Coupled uperconducting Coils for Nuclear Fusion Experimental ystem using H^{∞} Control Scheme
Ise, H. Yoneda Y. Murakami, *Osaka University, Osaka, ıpan*, S. Tanahashi, S. Yamada and H. Chikaraishi, *National Institute for Fusion Science, Gifu, Japan*

7) Modeling of High-Power-Factor Rectifiers Based on Switching Converters with Nonlinear-Carrier Control
R. Zane, D. Maksimovic, *University of Colorado, Boulder, CO, U.S.A.*

8) H_∞ Control for a Single-Phase Active Power Filter: A Systematic Approach
P. Chevrel, M. Machmoum, *L.A.R.G.E., Bd de l'Université, Saint Nazaire, cédex, France*, F. Auger, *L.R.T.I. Bd de l'Université, Saint Nazaire, cédex, France*

Session Chair を行った Session 名プログラム

杉　浦　清　了（すぎうら　せいりょう）
東京大学医学部　第二内科　助手（医学博士）

会議または集会名　ゴードンリサーチ会議（Gordon Research Conference）

開催地　アメリカ・ニューハンプシャー

時期　平成8年7月7日〜12日

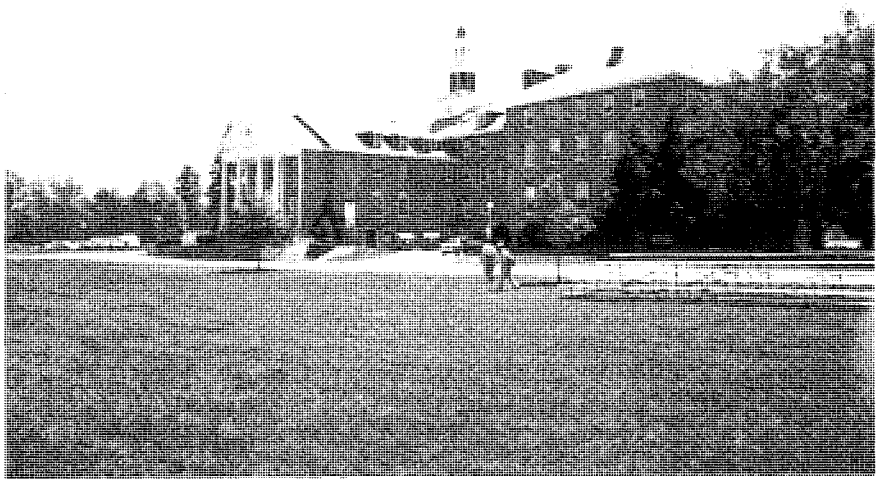
この度財団よりの助成を頂きGordon Research Conferenceに出席いたしました。この会議は1930年代に米国ジョンズホプキンス大学のGordon博士によって創始されたもので少数の研究者がいわば隔離されたような環境で直接出会い自由な雰囲気の中で最新の成果を発表し討論することを趣旨としております。創設当時はただ一つの会議だったものが現在では物理，化学，生物学，工学などの幅広い分野にわたって274のテーマを含むに至っております。

今回私の参加したのは心臓の調節機構に関する会議でニューハンプシャー州のニューロンドンという町にあるColby Sawyer Collegeという大学で米国を中心にヨーロッパ，日本などから研究者が参加して行われました。会議の趣旨通り大自然に囲まれた本当に小さな町の小さな大学の学生寮に参加者が討論のための合宿するといった感じの５日間でした。ただし雰囲気はアメリカらしくとてもリラックスしており，参加者は殆どＴシャツに半ズボンといった服装で夕方行われるポスターセッションは皆ビール，ワインを片手に討論が盛り上がるといった調子ですし，昼休みには各自サイクリング，テニスなどを楽しんでいました。また宿泊したのはキャンパスの中にある学生寮でしたが部屋には机と小さな洋服箪笥とベッドがあるだけでトイレとシャワーは共用と非常に質素なのには驚かされました。しかし大家とよばれる人達も寮に宿泊し若い研究者と活発に討論を交わしていました。

さて会議の内容ですが自由で最新の内容の討論を保証するため討論の内容を発表することが禁じられているため残念ながら詳しいことは御報告できません。そこで概略のみを述べさせて頂きます。心臓機能の調節機構とは心筋細胞の膜の脱分極から始まり細胞内のカルシウム上昇，調節蛋白とカルシウムの結合を経て収縮蛋白の相互作用による力の発生に至るまでの興奮収縮連関の過程すべてに関係するものです。しかし今回の内容は前半の膜電位および細胞内カルシウム濃度の調節に関わるチャンネル，イオン交換体に関するものが大半を占めていました。これはパッチクランプ法の開発以来単一チャンネルの活動が記録できるようになったことに加え分子生物学の進歩によりチャンネルを構成する分子の構造の解析が進み次々に新しい知見が得られることの反映と思われます。今回も新しいチャンネルのクローニングとその特性が報告されました。また近年生物学で話題になっているトランスジェニックマウスに関する発表もありましたが興味深いのは欠損または過剰に発現させた蛋白の試験管内における機能から予想されるような結果が個体では必ずしも起こらないことです。これは人工的に引き起こされた異常に対する代償機転の発現によるものと考えられますが，生体が恒常性を維持するために備えている調節機構の素晴らしさを示すものと言えるでしょう。

私自身は近年心臓病の臨床の場で注目されているウルシウムセンシタイザーの作用の分子機構について発表しました。これは数年来行っているインビトロ運動再構成実験系を用いた検討です。インビトロ運動再構成系とは分離精製した収縮蛋白のみを用いて筋収縮を試験管内で再現し機能を測定するものですが現在では収縮単位の機能の測定も可能となっておりイオンチャンネル研究におけるパッチクランプに相当するものと言えると思います。収縮単位（1分子）の運動を測定するためにはナノメーター，ピコニュートンオーダーの精度が必要ですが現在顕微鏡にフォトダイオード，およびレーザーによる光トラップを組み合わせて実験を行っております。今回の会議においては収縮蛋白，さらにインビトロ運動再構成実験に関する演題は少なかったのですが，遺伝子工学を用いて蛋白分子の構造を改変しその機能を測定している研究者と情報を交換することができました。

毎日3回の食事も食堂で一緒にとるため自分の分野とは少し異なる研究者とも幅広い会話をする機会が持て有意義な経験であったと言えます。また今回は日本からの参加者も多く，普段学会で短い仕事の話しかできなかった諸先生とゆっくり話ができたことも収穫で，日本でもこのような会議が開かれれば研究者同士の刺激になり研究の進歩に大きく寄与するであろうと思いました。



会場のColby Sawyer College

井　上　武　海（いのうえ　たけうみ）
通商産業省工業技術院　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　国際電波科学連合第25回総会
(International Union of Radio Science 25th General Assembly)

開催地　フランス・リール

時期　平成8年8月28日～9月4日

1．会議の概要

国際電波科学連合（ＵＲＳＩ）は，国際科学連合会議（ＩＣＳＵ）に属する23の機関の一つで，無線，通信，エレクトロニクスに関し，国際的な基盤形成と研究を遂行することを目的として組織されている。無線通信が実用化された20世紀初めに始まり，この分野では最大の国際学会として認められてきた。

本研究集会は，３年に一度開催されるＵＲＳＩの総会であり，上記分野の国際的協力，研究結果の発表と議論を行う場である。

2．会議の研究テーマとその討論内容

全体はＡからＫの10のコミッションからなり次の分野を担っている。

コミッション　Ａ．電磁波計測　Ｂ．アンテナと導波路を含む電磁気理論と実際
Ｃ．信号とシステム　Ｄ．エレクトロニクスとフォトニクス
Ｅ．電磁波ノイズと干渉　Ｆ．波の伝搬とリモートセンシング
Ｇ．電離層無線と伝搬　Ｈ．プラズマ中の波　Ｊ．電波天文学
Ｋ．生体と医学における電磁波

このように電磁波に関する物理，実験および応用等非常に広範囲のテーマが取り上げられている。

このなかで，電磁波計測の分野では，次の３つのセッションが設けられていた。

セッション　Ａ１　時間の保持とトランスファー
Ａ２　新しいＲＦからサブミリ波標準と測定
Ａ３　物質測定

このセッションでは，電磁波関連諸分野の科学的側面における測定方法の共通化，相互比較および測定器の標準化等がテーマとなっていた。筆者が主に参加したのは，発表を行ったセッションＡ２およびコミッションＥである。

これらのセッションでは，各国の標準研究所の研究者が多く参加しておりそれぞれの最近の研究の進展について発表が行われた。

セッションＡ２では，９件の口頭発表と５件のポスター発表があった。

フランスＬＣＩＥのＬ，EradからこれまでのＢＩＰＭ（国際度量衡委員会）のＧＴ－ＲＦ（高周波作業部会）の主催による国際比較が62件実施され，周波数も同軸の10ＭＨｚ から導波管の94ＧＨｚ にわたっていること，および，今後国際計量機関のトレーサビリティを推進するため，参加者の拡大が重要であると報告された。カナダのＮＲＣのＲ．Ｆ．Ｃlarkから，ＭＨｚ までのＡＣ－ＤＣ測定について，シングルサーマルコンバータにより１kHzまで0.３ppm の差が得られていること，カロリーメトリックサーマルコンバータにより，10ＭＨｚまで20ppm の理論差であることなどが報告された。

フランスＬＣＩＥの J. Ashkarからインピーダンス，パワー，ノイズに関し，以下の発表があった。100ＭＨｚから40ＧＨｚおよび75ＧＨｚから110ＧＨｚのsix-portネットワークアナライザを開発した。40－60ＧＨｚおよび50－75ＧＨｚのマイクロカロリメータを開発し，実効能率測定の不確かさとして0.５％を得た。8.2－40ＧＨｚの間の４つの導波管バンドで熱雑音温度標準の改良を行い、例として、18－26.5ＧＨｚで15.5ｄＢ±0.06ｄＢの性能を得た。

その他、イギリスのＮＰＬから減衰量とインピーダンスの標準測定、ドイツのＰＴＢから、ＲＦ電圧、パワー、インピーダンス測定、アメリカのＮＩＳＴからは、コプレナー線路のミリ波オンウエファー測定等の発表があった。また、ポスターセッションでは、ＲＦ応用計測として５件の発表が行われた。

３．出席した成果

セッションＡ２の電磁波計測に関し、我が国からもぜひ発表して欲しいとの依頼がコンビーナから筆者にあり、招待講演として“ A calibration system for power meters from 40 MHz to 40GHz ”（10ＭＨｚ から40ＧＨｚ のパワーメータ校正システム）の題目で発表した。

このテーマは，今日の電磁波利用の広帯域化に対応して，筆者が最近研究を遂行してきたもので，従来にない広帯域，高精度の測定システムを実現したものであり，参加者の大きな関心を呼んだ。

４．感　　想

本研究集会において，ＲＦ標準計測分野の多くの研究者と意見交換ができた。特にＰＴＢの研究者とは，ランチタイムに筆者の発表した研究およびこれに関連したテーマについて長時間の意見交流を行い，今後の協力を約した。諸外国においては，今日のグローバル自由貿易の必要条件である試験所認定の相互承認の技術基盤の一つとして，ＲＦ標準計測に関する研究が国立標準研究所を中心として活発に推進されていることを実感した。

熊　谷　俊　一（くまがい　しゅんいち）
神戸大学医学部　臨床検査医学講座　教授（医学博士）

会議または集会名	第60回アメリカリウマチ学会学術集会
開催地	アメリカ・フロリダ・オーランド
時期	平成８年10月18日～22日

１．会議の概要

アメリカリウマチ学会（ＡＣＲ）は全米のリウマチ専門医を中心に，基礎医学者（免疫学や分子生物学者など），コメディカル（ナースや臨床検査技師など），さらにはリウマチ患者や賛助団体を含めてリウマチ疾患の病因や治療法の研究や患者の治療やケアなどを研究する団体である。その学術集会は毎年，春季に４つ地区（西部，中部，北東部，南東部）ごとの地区集会と，秋季に今回出席させていただいた全国集会とが行われる。全国集会は米国はもとより，ヨーロッパやオーストラリア，さらにはアジアなど全世界からの参加を得て行われ，その参加者は 5,000人を超え，規模の大きさや内容のレベルから言ってもまさに国際学会の様相を呈している。最近は日本人の学会員(International member）も増え，学会への参加者も増加している。応募演題は専門家による審査を受け採択率は50％前後である。日本からの演題もかなりの数にのぼり，日本におけるリウマチ学のレベルも上昇しつつあるものと思われる。

学会の目的は，リウマチ性疾患の診断，ケア・治療の最新の進歩の詳細を提供し，リウマチ学の分野で活躍する科学者や研究者の新しい研究の情報交換を行い，さらに小グループで専門家と接する機会を提供し，リウマチ性疾患の治療薬や補助具あるいは診断技術などに関する最新の知識得る機会を提供することと，されている。この趣旨からも，基礎医学を習得するプログラムが組まれ，コメディカルの集会（ARHP）も同時開催され，企業の展示も充実し，患者団体（アメリカリウマチ協会）の参加のプログラムも用意されていたことは，特記に値するものである。

２．会議のテーマとその討論内容

学会は，Plenary lecture, Clinical symposium, Basic scientific symposium を柱に，数多くの abstract session, minisymposium が組まれ，さらに meet the professor, journal club, study group などが朝の７時から夜の11時まで，余すところなくorganizeされている。これ以外に前日には basic science の review course と clinical training program が用意され，コメディカル中心のケアに関する学術集会も同時開催されていた。毎日，分厚い学会抄録集を片手に，一つでも多くのプログラムに参加できるように，また最新の成果を聞きのがさないようにと，工夫するのが本当に大変な学会である。

内容は上述のように，慢性関節リウマチや膠原病の病因研究，診断法や治療法の研究を中心に，日本では比較的少ないリウマチ性疾患の診断や治療法の研究や，今後日本でも重要な問題となるであろ

う患者さんの身体的と精神的を包括したケアの問題にかなりの時間が割かれていた。多くのリウマチ性疾患は未だに原因不明であるが，遺伝素因と環境因子の関わりによりもたらされる多因子疾患と考えられ，その断面のいくつかが最新の免疫学や分子生物学的手法により解明されつつあり，学術的な討論の多くはその点に集中していたようである。一方で，原因不明のリウマチ性疾患も早期に診断し早期に治療することによりコントロールできることも示され，その診断には最新の検査法や検査技術の開発が重要であることも討議された。治療法については，薬物治療のみならず，専門家による理学療法やケアの重要性も真剣に討論された。

3．出席した結果

一番の成果は多くのプログラムに出席して，世界最新のリウマチ学の知識を得，多くの世界各国の第一線の研究者やリウマチ学者と意見を交換できたことであろう。その中には，私が現在共同研究を進めている学者や以前の米国留学中にお世話になった米国人も含まれており，内容の濃い討論ができた。また meet the professor のセッションにも参加し，抗リン脂質症候群の発見者である Prof. Hughesなどとも，治療法や診断法などについて親しく討論できた。

私の発表はリウマチ性疾患のシェーグレン症候群の遺伝素因と自己抗体産生に関するものであったが，同分野の研究者とも最新のデータに基づく討論を行えた。この発表の内容は学会誌であるArthritis & Rheumatism に掲載予定である。

リウマチ性疾患患者は我が国でも少なく見積もっても50万人存在すると言われ，その多くが痛みや機能障害と戦っている。日本とアメリカの，リウマチ性疾患に対する認識や取り組み方の違いを感じさせられた学会でもあった。

4．そ の 他

学会の開催地オーランドには，ディズニーワールドやユニバーサルスタジオなどの娯楽施設があり，少し足をのばせばケープカナベラル宇宙センターやマイアミビーチもアクセス可能である。学会の第三日の夜にはspecial event としてユニバーサルスタジオを借りきっての懇親会が企画されていた。数多くの一流研究者が一堂に介し，ジョーズやＥＴ，Back to the futureなどのアトラクションに興ずる姿はまさにアメリカならではの感があった。その中で多くの学問，学問外の交流がなされたことも特記すべきことであろう。

今後，本学会に出席した成果をもとに，リウマチ性疾患の病因研究や診断や治療法の開発を進め，またリウマチ専門医の教育やケア体制の整備を通じて，日本におけるリウマチ学の発展にも貢献したいと思っています。

最後になりましたが，本学会出席にあたり多大なご援助を頂きました中谷電子計測技術振興財団に，こころより御礼申し上げます。

技術開発に対する研究助成状況

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
平成６年度	平成７年３月24日	11件	2,160万円
平成７年度	平成８年２月23日	９件	1,820万円

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

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）
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
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	赤澤　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 医用器材研究所　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線回析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
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
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応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
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

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シケンサーへの応用	澤田　嗣郎	東京大学工学部 工業化学科　教授	２００
超小形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線回析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法を用いた血小板凝集能計測器の開発	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
キャピラリー電気泳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

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)
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	増山　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

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	北海道大学医学部附属病院　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，および頚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

第12回（平成７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）
植え込み型水晶体温センサによる移植臓器の遠隔期拒絶反応の無浸襲検知に関する研究	辻　隆之	国立循環器病センター研究所 実験治療開発部　部長	２５０
動的画像解析法による生体細胞の同定と個数の迅速測定に関する研究	井口　学	大阪大学工学部 材料開発工学科　助教授	２００
電子計測技術を用いた血液中甲状腺悪性腫瘍特異抗原定量系の開発	須川　秀夫	京都大学大学院工学研究科　臨床生体統御医学講座　講師	２００
多光子過程による紫外高分解能走査型レーザー顕微鏡とその生物学への応用	中村　収	大阪大学大学院工学研究科　物質・生命工学専攻 助教授	２５０
音響学的方法による冠動脈狭窄検出装置の開発に関する研究	松本　博志	東京大学大学院工学系研究科　精密機械工学専攻 教授	１８０
頸の傾斜、回転、および回旋角測定装置の研究開発	岡田　徳次	新潟大学工学部 情報工学科　教授	２００
微小電極法による遊離細胞膜表面電位の測定	野崎　修	近畿大学医学部 臨床病理学講座　講師	１８０
新しいガンマ線用検出器カドニウム亜鉛テロライドを応用した循環・呼吸計測用ポータブル装置の開発	川上　憲司	東京慈恵会医科大学 放射線医学教室　教授	１８０
水晶振動子の電極表面に直接結合する遺伝子組替え抗体の作製と免疫センサーへの応用	小林　淳	三重大学工学部 分子素材工学科　助手	１８０

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

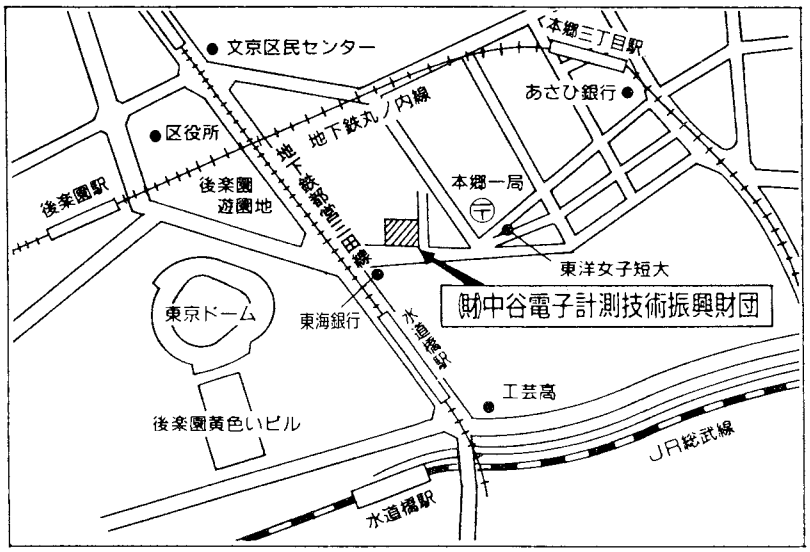
氏　名	機関・職名	会　議　名	開催地	時　期
巽　典之	大阪市立大学 医学部講師	国際血液学標準化委員会・ヨーロッパ臨床検査学会19次年次総会	ベルギー ルーベン フランス ツールース	昭和60年 4月
堀　原一	筑波大学 臨床医学系教授	第3回アジア太平洋心臓ペーシング・電気生理シンポジウム	オーストラリア メルボルン・シドニー	10月
黒川一郎	札幌医科大学教授	国際血液標準化委員会	イギリス ブライトン・ロンドン	10月
Reinhard Thom	ベルリン自由大学 医学部教授	血液電子計測研究会	東京	11月
八幡義人	川崎医科大学教授	H米学術交流セミナー	アメリカ ミネアポリス	昭和61年 1月
柴田　昭	新潟大学医学部 教授	第21回国際血液学会議	オーストラリア シドニー	5月
新谷和夫	関東通信病院 血液研究部長	第21回国際血液学会	オーストラリア シドニー	5月
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	アメリカ シカゴ・サンフランシスコ	7月
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	アメリカ ボルチモア	9月
信太克規	電子技術総合研究所 標準計測部 主任研究官	国際度量衡委員会電気諮問委員会他	フランス パリ イギリス ロンドン	9月
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	アメリカ ヒューストン	11月
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〕	中国 上海	12月
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	アメリカ ニューポートビーチ	昭和62年 2月
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	ベルギー ブラッセル	7月
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	ベルギー ブラッセル	7月
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	東京	8月
三輪史朗	㈶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	インド ボンベイ	12月

氏　名	機関・職名	会　議　名	開催地	時　期
杉　江　　昇	名古屋大学 工学部教授	国際神経回路網会議	アメリカ サンディエゴ	昭和63年 7月
吉　村　武　晃	神戸大学工学部 助教授	国際ME学会	アメリカ サン・アントニオ	8月
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	中華人民共和国 北京・瀋陽	8月
関　根　松　夫	東京工業大学 大学院総合理工学研究科　助教授	第18回ヨーロッパ・マイクロ波国際会議	スウェーデン ストックホルム	9月
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	オーストラリア メルボルン	8月
山　口　延　男	神戸大学医学部 教授	第22回国際血液学会	イタリア ミラノ	8月
荒　井　恒　憲	防衛医科大学校 医学教育学助手	第4回医学における光学ファイバーの応用国際会議	アメリカ ロスアンゼルス	平成元年 1月
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	フランス ナンシー	6月
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	フランス パリ	7月
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	フランス パリ	7月
菊　地　　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)	オーストラリア メルボルン	7月
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	アメリカ サンフランシスコ	8月
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	東ドイツ ベルリン	8月
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	アメリカ ワシントン・シアトル	11月
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	アメリカ シアトル	11月
松　本　　元	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	ソビエト モスクワ	平成2年 5月
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	オランダ アムステルダム	5月
作　間　英　一	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	カナダ オタワ	6月
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	アメリカ サンフランシスコ	7月
桐　生　昭　吾	電子技術総合研究所 基礎計測部　研究員	応用超電導国際会議	アメリカ アスペン	9月
第1回極東医用生体工学会議			東京	10月

氏　名	機関・職名	会　議　名	開催地	時　期
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）	イギリス ロンドン	平成3年 2月
鈴木宏治	三重大学医学部 教授	第13回国際血栓止血学会	オランダ アムステルダム	6月
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	カナダ バンクーバー	6月
犬塚貴	新潟大学医学部 助手	第13回国際神経化学会	オーストラリア シドニー	7月
樋口哲也	電子技術総合研究所 情報アーキテクチャ部 主任研究官	国際人工知能会議	オーストラリア シドニー	8月
増田俊久	電子技術総合研究所 エネルギー基礎部 主任研究官	第2回欧州宇宙用電源会議	イタリア フィレンツェ	9月
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	デンマーク コペンハーゲン	9月
北風政史	大阪大学医学部 医員	第64回米国心臓病理学会	アメリカ アナハイム	11月
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	アメリカ デンバー	12月
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	デンマーク ナイボルグ	平成4年 3月
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	アメリカ ノースカロライナ	5月
黒田新一	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	イタリア フィレンツェ	6月
八木康之	電子技術総合研究所 エネルギー基礎部 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	ドイツ ヴュルツブルグ	9月
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	フランス パリ	10月
三戸章裕	計量研究所熱物性部 主任研究官	第15回レーザとその応用に関する国際会議	アメリカ ヒューストン	12月
中村収	計量研究所力学部 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	オーストラリア シドニー	平成5年 2月
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	マレーシヤ クアラルンプール	8月
猪狩淳	順天堂大学医学部 教授	第18回国際化学療法学会	スェーデン ストックホルム	7月
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	カナダ トロント	6月

氏　名	機関・職名	会　議　名	開催地	時　期
佐藤俊輔	大阪大学基礎工学部 教授	IMIA-IFMBE生体信号の解釈に関する研究集会	デンマーク アールボー	8月
濱﨑直孝	九州大学医学部 教授	ゴードン研究国際会議	アメリカ ニューハンプシャー	8月
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	メキシコ アカプルコ	10月
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	オーストラリア メルボルン	11月
木村　総	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	メキシコ アカプルコ	10月
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	オーストラリア メルボルン	11月
鈴木　淳	電子技術総合研究所 材料部　研究員	第15回アモルファス半導体国際会議	イギリス ケンブリッジ	9月
佐々木匡秀	高知医科大学医学部 教授	第15回国際臨床化学会議	オーストラリア メルボルン	11月
大垣英明	電子技術総合研究所 量子放射部主任研究官	1993年原子核科学及び医用画像に関する合同会議	アメリカ サンフランシスコ	11月
河野均也	日本大学医学部 教授	第15回国際臨床化学会議	オーストラリア メルボルン	11月
中山　貫	計量研究所 首席研究官	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	イタリア トリノ	平成6年 3月
関口　進	防衛医科大学校 教授	第72回米国臨床病理学会春季大会	アメリカ シアトル	4月
森　徹	京都大学医学部 教授	第76回米国分泌学会議	アメリカ アナハイム	6月
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	フランス グルノーブル	7月
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	アメリカ ボルダー	7月
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	ブラジル リオデジャネイロ	8月
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	ブラジル リオデジャネイロ	8月
佐野雅之	佐賀医科大学 輸血部　講師	接触因子異常症とその臨床に関する集会	アメリカ ベセスダ	9月
櫻井晃洋	信州大学医学部 助手	第68回米国甲状腺学会議	アメリカ シカゴ	9月

氏　名	機関・職名	所属機関名職名	開催地	時　期
津田展宏	計量研究所量子部 精密測定研究室長	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	イギリス ロンドン	9月
熊野和雄	北里大学医学部 講師	第15回国際腹膜透析学会	アメリカ ボルチモア	平成7年 2月
星野高伸	東京警察病院 外科副医長	第3回国際先端外科手術学会	ドイツ ルクセンブルグ	6月
菅野剛史	浜松医科大学医学部 教授	第11回IFCCヨーロッパ臨床化学会議	フィンランド タンペル	7月
橋本琢磨	金沢大学医学部 教授	第11回IFCCヨーロッパ臨床化学会議	フィンランド タンペル	7月
立花博之	川崎医療短期大学 助手	地中海医用物理生体工学会議	イスラエル エルサレム	9月
堀原一	筑波大学名誉 教授	第10回世界心臓ペーシング・電気生理会議	アルゼンチン ブエノスアイレス	10月



財団法人 中谷電子計測技術振興財団 年報

11号

平成9年11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