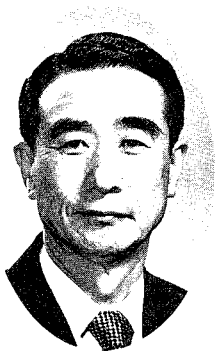
年　報

12　号

目　　次

設立の趣意…… 2
太田評議員を悼む…… 3
役員・評議会および事業の概要…… 4
Ⅰ．技術開発に対する助成事業…… 5
技術開発研究助成金贈呈式の開催状況…… 7
Ⅱ．技術交流に関する支援事業……11
平成７年度（第12回）技術開発助成研究成果報告……12
平成９年度技術交流助成成果報告……65
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……88

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。

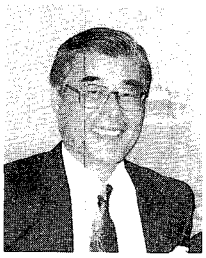
これらのエレクトロニクス技術の発展は、優れた電子計測技術の基盤の確立が無くしてはありえません。今後わが国のエレクトロニクス技術の一層の発展を実現する上で、電子計測技術基盤の一層の強化が大切であります。電子計測機器がエレクトロニクスのマザー・ツールであるといわれる所似でもあります。

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亞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



太田評議員を悼む

財団法人中谷電子計測技術振興財団
理事長　三　輪　史　朗

太田評議員，１月８日ご急逝との訃報に接し，驚きと共に悲しみの念にたえません。

健康への恢復に全身全霊をもって渾身の力を尽されたご本人，日夜ご看病に明けくれられたご遺族を思いますと万感胸をふさぐ思いです。

こゝに，太田評議員のご遺徳を偲び，謹んで哀悼の意を捧げる次第です。

太田評議員は，中谷財団設立以来，評議員として，また，東亜医用電子株式会社の役員という関係者としても，財団の事業の運営に多大のご尽力を下さいました。

将来の見通しの優れた，その素晴しい決断力と，大きな包容力をもって，適時適切なご指導を下さいました事，誠に有難く感謝しております。

中谷財団の技術開発研究助成金の贈呈式には，毎回，潑剌としたお姿をお見せになり，あの気さくな，和やかな笑い顔で，いろいろと建設的なお話をして下さいました。そのお顔に再び接し得なくなった事に，人の世の無常を痛切に感じます。

太田評議員は，中谷財団の十周年記念誌に，次のような随想をご寄稿下さいました。

熊野路と題し，紀伊の熊野古道が山岳信仰のメッカとして栄えたことを含めて，人の心をひきつける文章で書き述べられておられます。

その結語として，

熊野古道は，“無病息災”を願う人々から，自らの健康をつくる人々へと主役が移ったようです。

長寿時代をむかえ，健康を維持するための予防，あるいは，健康であることを楽しむ時代になったように思います。そのためにも，いささかでも当財団の活動が寄与できれば幸甚です。

と述べて下さっております。

常に評議員として，中谷財団へ暖かいお心を寄せて下され，頑強そのものの健康なお身体で，東亜医用電子株式会社が，大きく内外に飛躍されるために，専務取締役としての重責を遂行されていた太田評議員が，55歳という若さで志半ばで他界されたことは，誠に痛恨の極みであります。

私達は，健康をモットーとして，社会に役立ちたいと努めてこられた太田評議員のご遺志を体し，いささかなりと，明るく健康な人間社会の構築に貢献するために，電子計測技術の振興に努めることをお誓いし，太田評議員のご冥福を心からお祈り申し上げます。

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
雪本賢一　東亞医用電子株式会社　専務取締役

事業の概要

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

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

■電子計測技術分野における技術動向等の調査、研究
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、大きな位置づけにある我が国にとって、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、菅野允委員長ほか７名の学識経験者からなる審査委員会において、再三にわたる慎重かつ、厳正な審査が行われ、助成対象研究テーマが選ばれた。

3．研究助成金の贈呈式

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

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

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

平成９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９年度	平成10年２月27日	10件	1,670万円

第14回（平成９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）
一重項酸素および一酸化窒素の特異的検出法としての高感度近赤外域発光分光装置の開発	鈴木　喜隆	国立水産大学校 食品化学科　教授	２００
共焦点型偏光顕微鏡の開発と生物細胞の偏光解析への応用	川田　善正	静岡大学工学部 機械工学科　助教授	２００
微量試料による組織酸素消費率の燐光測定法の開発	柴田　政廣	東京大学大学院医学系研究科 生体物理医学専攻 講師	２００
プロトン磁気共鳴画像化法を用いた生体内温度分布の非侵襲画像計測の研究	黒田　　輝	大阪市立大学工学部 電気工学科　助手	１７０
ピペット吸引法を応用した生体組織微小領域弾性率計測システムの開発に関する研究	松本　健郎	東北大学大学院工学研究科 機械電子工学専攻 助教授	１８０
高感度フォトダイオードアレイを利用した実時間眼底計測法の開発	相津　佳永	室欄工業大学工学部 機械システム工学科 助教授	１８０
イニファーター重合法を利用したインテリジェントバイオセンサーの開発	横山　憲二	北陸先端科学技術大学院大学 材料科学研究科 助教授	１７０
光ファイバ形センサ方式による発ガン関連酵素センシングシステムの開発	佐々木一正	北海道工業大学 応用電子工学科　教授	１７０
Burst パルスを用いた超高速 MRI 法の実用化	松田　哲也	京都大学医学部附属病院 医療情報部　助教授	１００
コンダクタンス法を用いた血管内径および血管壁性状評価の試み	松原　広己	岡山大学医学部 循環器内科　助手	１００

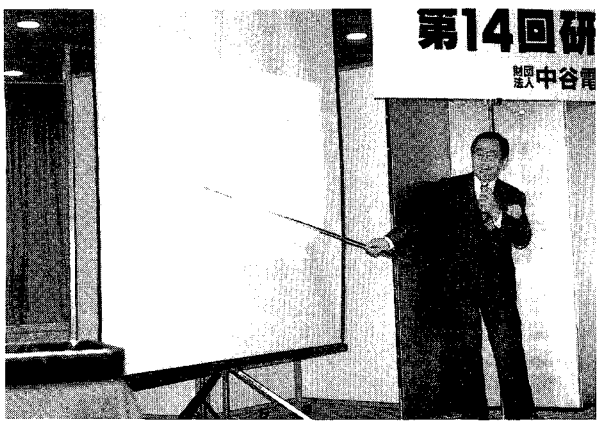
技術開発研究助成金贈呈式の開催状況

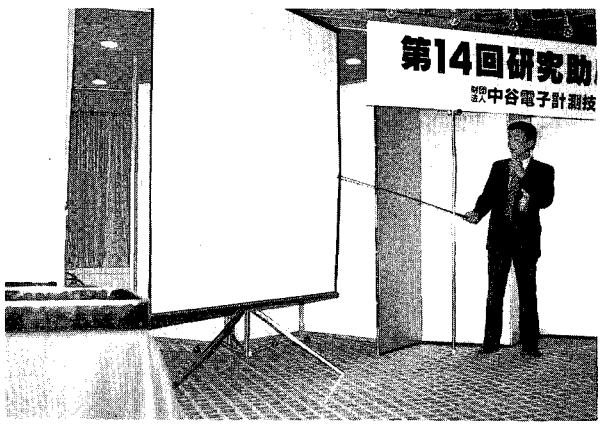
ご挨拶する
三輪理事長

審査経過を報告する
菅野審査委員長

受賞者を代表してご挨拶する
国立水産大学校鈴木教授

贈呈書の授与・研究計画の発表



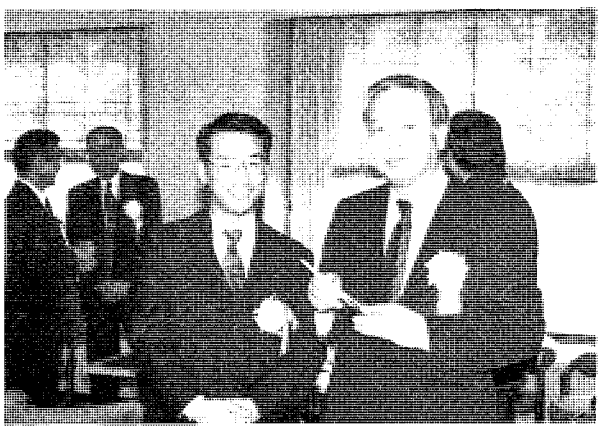


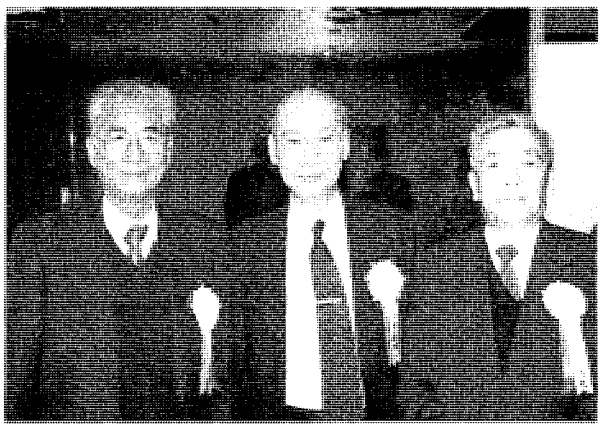
記念懇親会

ご挨拶する橋本専務理事

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
屋形評議員





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９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
中　澤　博　江	東海大学医学部 教授	第１回国際パーオキシナイトライト会議	５月	スイス アスコナ
上　塚　芳　郎	東京女子医科大学 講師	第16回国際血栓止血学会議	６月	イタリア フローレンス
山　田　俊　幸	自治医科大学 講師	第49回米国臨床化学会年会	７月	アメリカ アトランタ
豊　田　英　嗣	川崎医科大学 大学院	国際医用物理生体工学会議	９月	フランス ニース
秋　山　修　二	電子技術総合研究所 超分子部 主任研究官	第４回神経情報処理 国際会議	11月	ニュージーランド ダニーディン

2．技術交流研究事業

理・工学と医学とに関連する７名の専門家が交流し、新たな観点から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が平成９年４月に発足した。

電子技術総合研究所の守谷哲郎超分子部長を主査として「MRIの現状と展望」等の研究課題について討議を行った。

21生体電子計測研究会メンバー（敬称略）

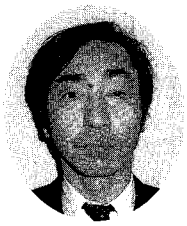
守　谷　哲　郎　　通商産業省工業技術院電子技術総合研究所　超分子部長
伊　関　　洋　　東京女子医科大学脳神経外科センター　脳神経外科　専任講師
岡　田　英　史　　慶應義塾大学理工学部電子工学科　専任講師
木　村　　聡　　昭和大学医学部臨床病理学教室　専任講師
佐久間一郎　　東京大学大学院工学系研究科精密機械工学専攻　助教授
田　村　光　司　　東京女子医科大学心臓血圧研究所循環器内科　助手
中　井　敏　晴　　通商産業省工業技術院電子技術総合研究所
　　超分子部生体機能研究室主任研究官

平成７年度（第12回）
技術開発助成研究成果報告

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 …… 13
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 …… 19
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 …… 24
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 …… 30
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 …… 34
頸の傾斜、回転、および回旋角測定装置の研究開発 …… 41
微小電極法による遊離細胞膜表面電位の測定 …… 48
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 …… 53
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 …… 59

顔写真は研究責任者です。

植え込み型水晶センサによる移植臓器の遠隔期拒絶反応の無侵襲検知に関する研究



研究責任者　国立循環器病センター研究所実験治療開発部　部長　辻　隆之
共同研究者　国立循環器病センター研究所　室長　宮脇富士夫
東京警察病院　外科部長　橋本大定
啓愛会美希病院　院長　井筒岳
香川医科大学病院診療部　教授　千田彰一
東京医科歯科大学医用器材研究所　教授　戸川達男

1．はじめに

高度先進医療が進んでいる我が国では臓器移植については脳死の問題があり，なお腎臓移植や生体肝移植以外には実施例が少ない。その分，移植手術直後の超急性期や入院中の急性期の拒絶反応の監視は厳重に行われている。しかし，退院後の在宅生活中や社会復帰中における慢性期の拒絶反応の早期発見が，術後のフォローアップが専門病院の外来受診に限られているため手遅れになる場合もあるので，遠隔期の患者管理が重要である。

本研究は我が国で開発された超音波水晶振動子体温計を用い，遠隔期の移植腎拒絶反応を体温で簡単に無侵襲に検知しようとするものである。

2．超音波水晶振動子体温計[1,2)]

1.）原理

本法では振動させるエネルギーに40kHzの超音波を使用し，図1のように体外のプローブから，①タイミングを制御して，②超音波を発振させ，③それが体壁から伝搬して体内の水晶振動子を共振させ，④発振停止後の減衰する超音波信号を同じプローブで受信し，その周波数変化から温度を推定する。

2.）装置

本体温計測システムは，①真空の洋白製カプセル（直径2㎜，長さ7㎜），ステンレス製カプセルおよびチタン製カプセル（直径2㎜，長さ13㎜）内に実装された水晶音叉振動子と，②40kHzの超音波を発振し，共鳴超音波を受信するプローブと，③周波数スペクトルアナライザを持つ信号処理と表示部とからなる装置部分からなる。信号処理部では受信信号を増幅し周波数を定倍して精度を上げてカウントする。センサごとに温度と共鳴周波数との関係を基準水晶温度センサと比較校正した信号をROM（read only memory）に書き込んであるので，それを参照して温度にリアルタイムで変換する。

本水晶音叉振動子の振動は図2のような方向にセンサー底部が共鳴振動して，それが外部に伝わる。振動持続特性を表す無次元数の指標Q値は，$Q = 2\pi E / \Delta E$で現される。Eは振動体に蓄えられる最大のエネルギー，ΔEは振動の1サイクルあたりの消費されるエネルギーである。本振動子のQは，2×10^4である。

本水晶音叉振動子の温度係数は，-80×10^{-6}/℃であった。共振周波数40HKzの時，1/eに減衰するまでの時間は160msであり，1℃が3.2Hzの共振周波数の変化に対応する。本装置は2チャンネル持っているから，個々の振動子についてプローブを使用すれば，同時に2点の温度が測定できる。本研究ではプローブから超音波を0.4秒間発振し，同一のプローブで0.6秒間受信して，温度を求め，それを1秒毎にパネルに連続表示し，同時にアナログ信号（0～10V）で出力し記録する。

3．センサ形状の検討

適切な部位に植え込まれたセンサに体表から安定して信号を送信でき，また体表で共振信号をキャッチできるように，プローブの方向を安定させるテイルフィンを設けた。さらにセンサに糸などをかけて植え込む場合に固定するための溝を設けた。

4．センサのin vitro性能

1.）方法

もっとも生体適合性のよいチタン製カプセルのテイルフィン付きセンサ（図3）を開発し，それと同じサイズのステンレス製カプセルのテイルフィン付きセンサと性能を対比した。すなわち，直径2㎜，長さ13㎜の水晶体

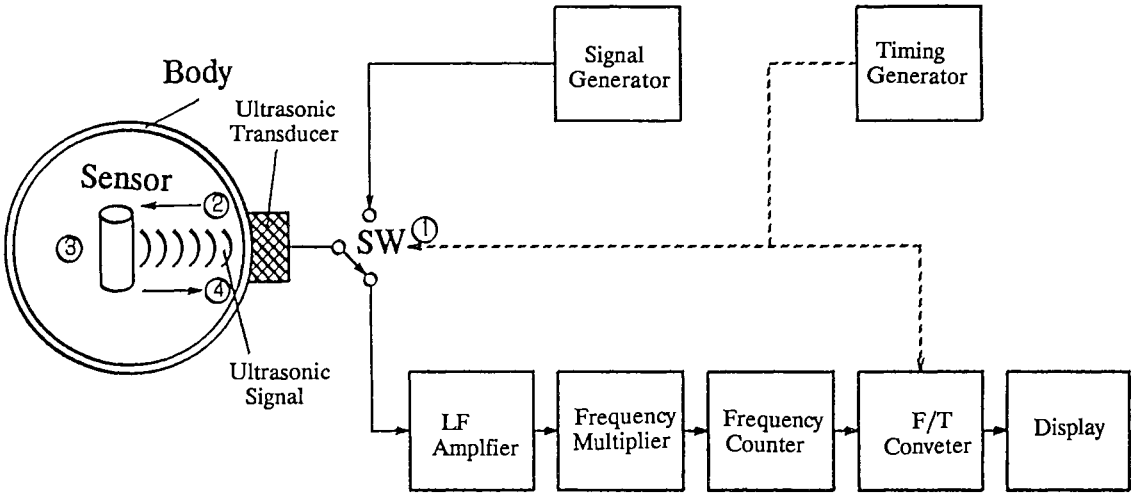


図1　本センサの機能説明図
Functional mechanism of this non-invasive sytem using an implantable thermosensor

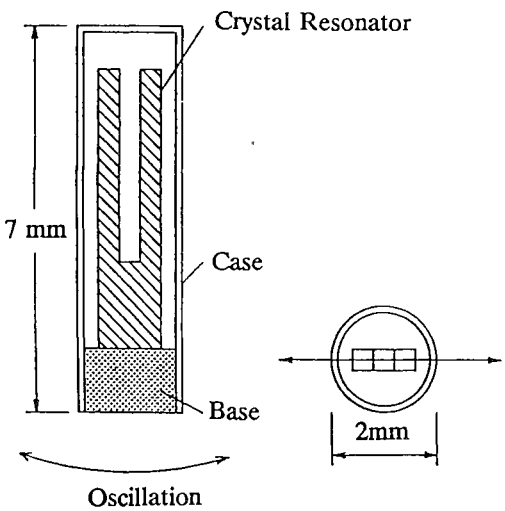


図2　共振時のセンサ底部の振動方向
Schematic drawing of the sensor and resonant oscillation of the sensor base

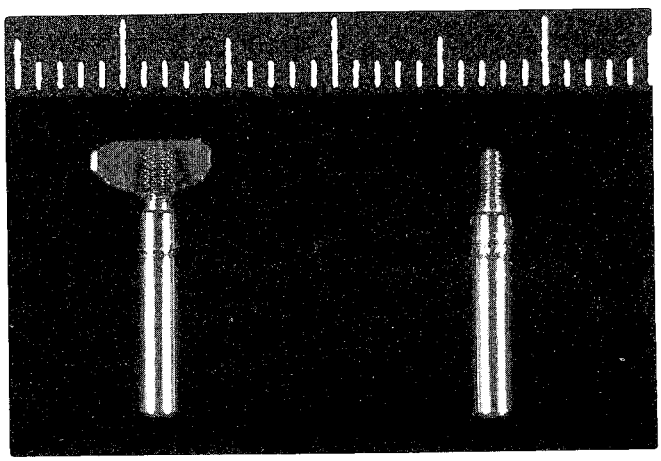


図3　テイルフィン付きとないチタンセンサ
Titanium sensors with and without a tail fin

温センサを分度器に固定し，それを水中に浸して超音波入射角度を調整できるようにした。

①プローブから40kHzの超音波をセンサに発振し，同一プローブで水晶音叉に対する超音波の入射角と音叉の長軸方向との方向特異性による信号検出感度をステンレスおよびチタン製カプセルでアンプで表示される超音波検出アナログシグナル（μA）を読みとり比較検討した。

②さらに恒温槽で水温を30℃と40℃に維持し，センサの長軸方向への超音波入射角度を変化させて表示される水温を測定した。

2.）結果

①信号受信感度とプローブに対するセンサ長軸角度

図4のように水晶音叉の長軸に対して角度が，0°（プローブ面に対してセンサ長軸が平行），90°（プローブ面に鉛直）に比べて，45°での受信信号がステンレスおよびチタン製センサ双方で大きかった。

②計測水温とセンサ角度

図5のように水晶音叉の長軸と超音波信号との角度は，チタンとステンレス製カプセルとも水温と無関係であった。

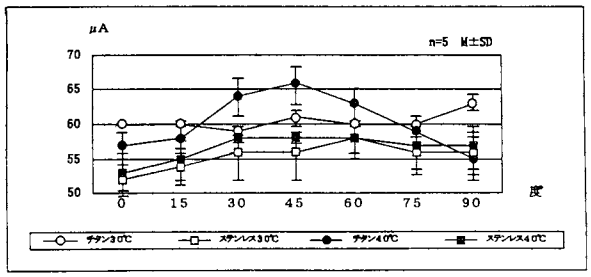


図4　プローブ底面とセンサ長軸との角度と信号受信強度
Relationship between receiving sensitivity and angle of the probe base to the sensor long axis

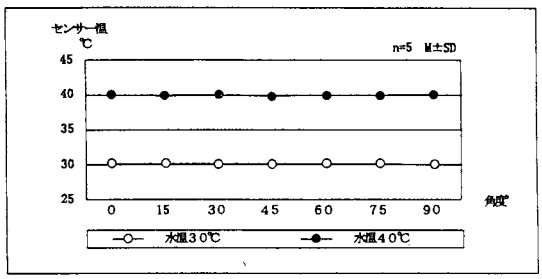


図5　プローブ底面とセンサ長軸との角度と水温（チタンセンサ）
Relationship between water temeprature and angle of the probe base to the sensor long axis in a titanium sensor

5．動物実験

1.）対象ならびに方法

仔ブタ（18kg）を全身麻酔で気管挿管し，筋弛緩剤を投与し，調節呼吸下に開腹した。創部頭側の体表直下のやや厚みのある肝臓皮膜下実質内と，右側腎臓の皮質内にステンレス製センサを図6のように挿入留置した。開腹して後，麻酔時自発呼吸下に体表皮膚面から本システムで各臓器温を計測し，直後にX-CTでセンサの位置を確認した。その後，飼育し観察した。

2.）結果

ブタの場合，開腹後腹壁表面から2.41cmにある肝臓内センサ（図7）で肝臓温（38.50℃）は容易に連続的に測定できた。背部体表から2.61cm内部にある腎臓内センサで腎臓温を腹壁からは計測できなかった。背部からは容易ではなかったが，パネル上に表示される数字から腎温（38.40℃）を知ることができた。

ステンレス鋼製センサを植え込んだ仔ブタは順調に発育し，4カ月後に犠牲死させて肝臓をしらべたところ，病理標本では異常はなかった。

図6　仔ブタ腎臓内のセンサ（X線CT画像）
A X-ray CT picture of a stainless-steel sensor implanted in a piglet kidney

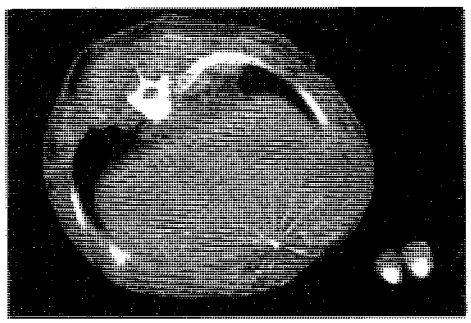


図7　仔ブタ肝臓内のセンサ
A X-ray CT pictute of a stainless-steel sensor implanted in a piglet liver

6．ヒトへの植込み

1.）対象ならびに方法

術前に本人および家族に術後体温計測の意義と手術操作の安全性を十分説明し，同意を得て行った。胆嚢摘出術2症例で腹腔鏡下胆嚢摘出術時にチタン製カプセル（76歳，女）およびステンレス製カプセル（86歳，女）のセンサをおのおの腹腔側筋膜下で腹膜直上に植え込んだ。すなわち，テイルフィンを腹膜と平行に置き，頭側にセンサ先端を向けて，糸で組織に縫着固定した。

①植込み手術手技および術後経過について検討した。

②抜糸後，サーミスタで直腸温，電子体温計で腋窩温，赤外放射温度計で表面皮膚温と同時にステンレスおよび

チタン製センサで腹壁温を測定した。その後，体表から植込部位直上の腹壁を氷枕で冷却を行い，本人が腹壁の冷感がつらいと訴えた時点で氷枕を除去した。ステンレス製センサ植込み症例とチタン製センサ植込み症例で計測日時を変えてともに5回計測した。

2.）結果

①テイルフィンはセンサを適切に固定するのに有用であった。術後センサ植込みが原因で局所の出血や感染症を合併した例はなかった。術後局所に疼痛を訴えた例はなかった。

②腹壁冷却後のステンレス製センサによる腹壁温の変動を図8に，チタン製センサのそれを図9に示した。症例はともに冷却前には直腸温とセンサ温はほぼ一致し，その傾向は症例によって強い再現性があった。すなわち，腹壁の腹腔に面した部位の温度は直腸温にほぼ等しい。表面冷却で腹壁温は低下したが，冷却中止と同時に経時的に復温し，その間，直腸温は全く変化しなかった。その傾向はチタンとステンレスで差がなかった。

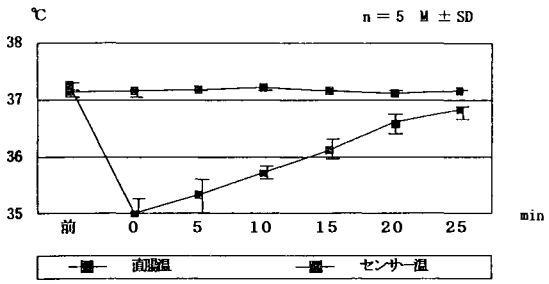


図8　ステンレス鋼製センサの冷却前後の直腸温(上)と腹壁温(下)の変動　(86歳，女)
Abdominal temperature changes in surface cooling in a stainless - steel capsule sensor implanted in 86 years old female

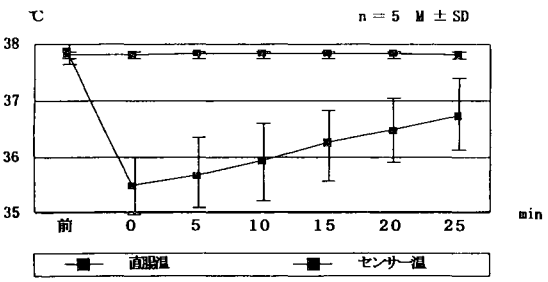


図9　チタン製センサの冷却前後の直腸温(上)と腹壁温(下)の変動　(74歳，女)
Abdominal temperature changes in surface cooling in a titanium capsule sensor in 74 years old female

7．考察

1.）腎移植後の拒絶反応モニタリングの現状

臓器移植後の遠隔期の拒絶反応は免疫学的機序による比較的緩やかな末梢循環不全である。結果として臓器の血流が減少し，臓器機能の低下が症状として現れ，ついには機能が廃絶する。臓器機能の低下として検知された段階では，場合によっては不可逆的な臓器機能不全までに進行している可能性があるので，遠隔期の臓器拒絶反応のモニタリングは重要である。移植臓器の組織血流の低下をラジオアイソトープなどを使用しない簡便で安価な方法で，無侵襲に検知する方法が確立されれば，外来で繰り返し行えるので有用である。

我が国では唯一，腎臓移植のみが年平均600例程度行われ，いままでの総計が5,000例を超える。腎移植の場合，移植腎は本来の後腹壁の腎の場所（同所性：orthotopic)に移植するのではなく，図10のように腸骨窩の腹壁直下（異所性：heterotopic）に移植される。腎血流の減少は腎動脈血流の低下である。腎血流低下を早期に検知する方法の一つとして腎動脈部分の腎実質の血流を体表からドップラ法で検知する方法があるが，装置が高価で技量によって計測値がばらつくので定量性に欠ける傾向がある。

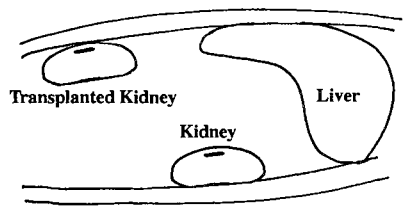


図10　肝臓および腎臓表面に植え込まれたセンサと腹壁の解剖学的位置関係
Schematic diagram of anatomical position of orthotopic and heterotopic sensor - implanted kidneys

動脈血は酸素の輸送以外，温度も輸送する。したがって，移植腎臓温は移植腎血流を反映する。移植腎の温度を計測すると移植腎の血流を推定できるので，拒絶反応のモニタリングに有用であるとの報告はすでにあるが，実際にはいかにして移植腎臓温を計測するかがもっとも重要な課題であった。体表から深部体温計を用いて移植腎臓温をモニタリングする方法も報告されているが，深部体温計はプローブ直下10mm程度の組織で，原理的に温

度の一番高い部分の温度を測定する方法である。したがって，拒絶反応のとき移植腎温のほうが腹壁温より低い場合は，腹壁温を測定してそれより低い移植腎温を計測できない。

2.）植込み型水晶温度センサと超音波法による無侵襲移植臓器温モニタリング

それに対して，本方法では移植手術時に微小水晶振動子体温センサを移植臓器に植え込む。そのプロセスは侵襲的であるが，手術中であれば安全容易である。当初に試作された洋白製センサは含まれるニッケルが溶解し，組織傷害を惹起する可能性があるので，生体には使用できない。しかし，ヒトで植込み材料として使用されるステンレス製センサはブタの場合に3か月間の移植で腎実質に組織学的に異常なかった。生体適合性がさらに優れているチタン製のカプセルは植え込まれて長期間安全であろう。すなわち，ヒトに植え込まれる場合にはチタン製カプセルのセンサがもっとも優れている。[3]

底部で連結した2本の微小水晶棒でできた水晶音叉と，超音波音源とが直線上にある場合（0°，180°）ではもっとも共鳴信号の受信強度は強く，2本の水晶棒を結ぶ面と音源が直交する場合（90°，270°）ではそれがもっとも弱くなる。腹膜直上で腹壁筋膜直下の腹壁スペースに固定された円筒形センサはテイルフィンがなければ，長軸を軸として音叉が回転して水晶音叉と体表面との角度が選べない。それに対してテイルフィンをセンサ端末に付けると，直上の超音波プローブから発信される超音波をもっとも受信しやすい角度でセンサを安定して固定できる。

しかし，水中では音叉底部と先端部を結ぶ直線（長軸）と，音源からの超音波信号の進行方向とのなす角度が0°と90°で信号が弱く，45°で強い傾向を示した。すなわち，センサの先端を腹壁に対してやや下に向けると強い信号が得られる傾向にある。しかし，共鳴周波数そのものには角度に関係なく，同じ水温を示した。

水晶体温センサは薄い腹膜1枚で腹腔と隔てられている。直腸温はそのような状態のステンレスおよびチタン製カプセル水晶体温センサ温とほぼ等しい値を示した。すなわち，腹腔温を反映する部位のセンサ温は直腸温に等しい。本装置ではセンサを植え込むのに外科手術を要するが，いったん植え込まれたセンサで直腸温に同等な体温を体表に超音波プローブをおけば直ちに計測でき，それがデジタルで表示される。

3.）移植腎温度測定と温熱負荷による遠隔期拒絶反応の検知

体内に植え込まれた金属カプセルセンサを体外から加熱することは，体表からマイクロウエーブなどで誘導加熱してもできる可能性があるし，湯枕をセンサ直上体表部に置いても加熱できる。植え込まれたセンサの冷却は氷嚢などを体表におくと可能である。すなわち，体内に植え込まれたセンサに体表から温熱負荷を加えることができる。温熱負荷によって変化した腹壁内のセンサ温は負荷の中止によって復温する。

今回初めて臨床例で腹壁内に植え込まれたセンサで計測された腹膜温が，表面冷却によって低下し，その中断によって回復する過程が無侵襲に計測できた。センサ直上の体表面に氷嚢を置き，押しつけて腹壁を冷却すれば，腸骨窩に異所性に移植された移植腎表面が腹壁腹膜に接触するので，腎皮膜直下に本センサを植え込むと，植え込まれたセンサが腹壁を介して冷却される。プローブで下腹壁を押しつけると腹壁腹膜は移植腎に密着するので，腎皮膜直下に植え込まれたセンサで腎温を計測できると考えられる。一定温度以下になった腎温の復温過程と時間の関係を計測・記録する。移植腎温が冷却の中断にともなって急速に上昇すれば血流は十分であり，立ち上がりが悪ければ血流が低下していると推定できる。冷却された移植腎局部温の復温過程は熱希釈法のバリエーションであり，その経時的に記録されたカーブを解析すれば腎血流の経時的変化を推定できよう。すなわち，腹壁冷却と中断時の移植腎の温度変化を経時的に観察すると，移植直後の腎血流状態がどのように変化するのかをモニタリングできる可能性がある。腎移植手術時に移植腎皮膜直下に本センサを植込み，直上の腹壁を氷枕などで冷却し，その後の復温過程を経時的に解析する本法は，移植腎の遠隔期拒絶反応のモニタリングとして実施が比較的簡単で安全であり，外来で容易にできる優れた方法となりうるであろう。

8．結論

植込み型超音波水晶体温センサを移植腎皮膜直下に植え込み，術後外来で直上体表を氷嚢などで冷却し，それを中断した後の腎実質温の復温過程を本システムで体表から無侵襲に経時的に計測し，その過程を解析すれば，移植腎の血流低下を検知できる可能性がある。本法は安全で簡単に繰り返し外来で行える移植腎の遠隔期拒絶反応の検出法であると考えられた。

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

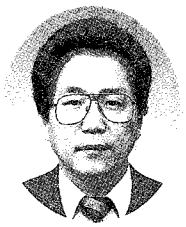
1）辻　隆之，戸川達男，大島　剛，ほか：超音波法による水晶振動子温度センサを用いたヒト胃内温度計測，医器誌 60:309，1990

2）辻　隆之，井筒　岳，本保秀三，長田一仁，太斎公隆，藤元登四郎，戸川達男：超音波検出方によるステンレス鋼カプセル性微小水晶体温センサの臨床応用に関する研究，医器材研報 26:51-55，1992
3）井田一夫：生体材料としてのチタン，医用電子と生体工学 24:47-54，1986

発表論文

1）井筒　岳，辻　隆之，宮脇富士夫，向井藤夫，中嶋俊介，村田英樹，町田浩久：植え込み型水晶体温センサによるヒト腹壁温計測，医用電子と生体工学 34（特）：410，1996
2）井筒　岳，佐藤敏博，辻　隆之，橋本大定，大島剛：植込型チタンカプセル水晶体温マイクロセンサーの検討，医用電子と生体工学 35（特）：111，1997
3）Izutu T, Tsuji T, Sato H, Hashimoto D, Fujimoto T : Implantable crystal quartz resonator thermosensor for early detection of chronic rejection in transplanted kidney, World Congress on Med. Phys. and Biomed. Engng, Proceedings p 1194, Nice, France, Sept 14-19, 1997

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



研究責任者　北海道大学大学院　工学研究科物質工学専攻　教授　井　口　　学

1．緒言

集団検診等の普及に伴い，血液中の白血球などの生体細胞の同定と個数の迅速測定法が切望されている。これに関しては，コールターカウンター等の電気抵抗方式が広く用いられていたが，最近ではシースフローを用いた測定法が一般的であり，生体細胞からのレーザー光の散乱特性に着目する方法と，ＣＣＤカメラで取込んだ静的画像を解析するとともに時間定量法を援用する方法の２種類が知られている。

シースフローを用いた前者の方法では，既知の生体細胞の散乱特性を予め求めておき，これと測定された細胞の散乱特性を比較して細胞を同定し，かつ単位時間内に通過する細胞の数を数える。しかしこの方法では形状を直接観察できず，細胞が重なりあっていれば正確な情報は得られない。後者の方法では，予め設定された露光時間内にＣＣＤカメラで撮影したデジタル静止画像を既存のソフトを用いて画像解析し，形状と大きさを球相当径などを用いて評価し，数を求める。また試料の全通過時間に占める全撮影時間の割合から，いわゆる時間定量法を用いて全試料中の細胞の個数を数えている。この方法では細胞の大きさの頻度分布を求めることも可能であるが，細胞の試料中濃度と露光時間との最適設定が難しい。また時間定量法ではシースフローを通過する細胞の濃度が時間的に変化せず，しかも一定速度で流れていると仮定して全細胞数を求めており，濃度変化があれば測定精度は落ちる。

両方法とも現状では十分な精度を有しており，広く実用に供されているが，さらに多量の試料を迅速に処理する場合には，上で述べた事項が問題となり精度が落ちる可能性がある。これらの問題は，実体顕微鏡と高速度カメラを組み合わせて連続的に撮影した動的画像を直接解析し，[(1)]個々の細胞の形状と大きさを観察するとともに細胞の速度を直接測定すれば除くことができる。

粒子の種類が既知であれば，それらの特徴をコンピューター上で記憶しておき，実際に撮影した粒子の画像解析結果と比較することにより種類を同定することが可能である。動的画像解析法はカラー画像にも適用できるので，例えば粒子を種類別に染色することが可能な場合には，複数の種類の粒子が流れていても容易に同定を行うことが出来る。

このように動的画像解析法ならびに粒子同定法をシースフローに適用して，生体細胞の同定と個数の測定を迅速かつ精度よく行えるようにすることが本研究の目的である。ここではまず個数の測定法に関して，２種類の粒子流量計測法を提案する。一つは断面を通過する粒子数を計測する〝Control Surface Method（検査面積法）〟であり，他方は有限空間を通過する粒子数を計測する〝Control Volume Method（検査体積法）〟である。

2．測定原理

2．1　動的画像計測法

動的画像計測法は医学，生理学の分野では一般的な用語ではないことが予想されるので，その特徴を簡潔に述べておく。

画像処理を用いた流速測定法であるＰＩＶ（粒子画像流速計測法，Particle Imaging Velocimetry）は，(1) 全流れ場の同時計測が可能，(2) 非接触計測が可能，(3) 速度から他の物理的情報の抽出が容易，といった利点のため，様々な流れ場の計測に適用されている。[1-3]

ＰＩＶは流れの可視化のためにトレーサーとして流体中に流体とほぼ等しい密度の多数の小さな粒子を混入し，粒子と流体が同じ速度で動くようにした条件下で粒子の

動きを高速度ビデオカメラで撮影し，所定の短い時間間隔で得られた画像から，粒子の個数と各粒子の速度を求める方法であり，多くの方法が提案されている。筆者らも二値化画像相関法と称する解析法を開発している。[1,4]

すなわち速度ベクトルの決定には図1に示すように，短い時間間隔Δtをおいて高速度ビデオカメラで撮影し二つの画面において，二値化することによって粒子の位置を明らかにし，まず数を数える。つづいて，例えば第1画面内の粒子E_Iの速度を決定するためにはつぎの手順を踏む。第1画面のE_Iに対応すると考えられる複数の候補者の一つであるF_Jを第2画面内で選び，E_IとF_Jを重ね合わせたとき，その周りの幾つかの粒子の重なり工合を相関係数を用いて評価し，相関係数の最も大きいF_Jをもって対応粒子と判定する。速度は$E_I F_J$間の距離を時間間隔Δtで除して求める。

本方法は流体と粒子とが同じ速度で動いていない場合にも，もちろん適用可能であり，粒子数と個々の粒子の速度を容易に求めることができる。これをシースフローに適用して，ある画面の中の粒子数と速度が分かれば，単位時間あたりに通過する粒子数が求まり，これと試料の全通過時間とから試料中の全粒子数を求めることができる。測定精度を上げるには，適当な時間間隔をおいて測定を繰返せばよい。

2．2　粒子数の計測方法

微小な時間Δtの間に検査平面を通過する粒子数をn_pとすれば，単位時間当りの粒子流量$\dot{N}$（個数／s）は次式で表される。

$$\dot{N}=n_p/\Delta t \qquad (1)$$

試料中の粒子の全個数は式(1)に全粒子が通過するまでの時間Tを乗ずれば求まる。粒子流量$\dot{N}$を求めるに際して，以下に示す2種類の方法を提案し，その妥当性を検証した。

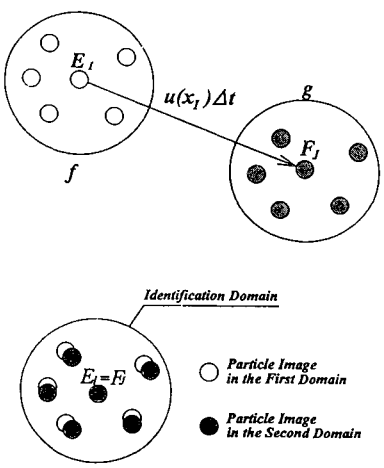


Fig. 1 Particle identification in binary correlation method

2．2．1　Control Surface Method（検査面積法）

この方法は，特定の検査面を通過する粒子に着目した粒子流量の測定方法である。図2(a)に示すように，測定領域内で粒子の移動方向に対して面積Aの検査面を垂直に設定し，i番目の時間，Δt(一定)，に検査面を通過する粒子数n_{pi}を測定する。測定精度を上げるために粒子流量は測定時間$m\Delta t$に通過する粒子数$\sum_{i=1}^{m} n_{pi}$を用いて次式で算出する。

$$\dot{N}=\sum_{i=1}^{m} n_{pi}/(m\Delta t) \qquad (2)$$

ここでmはサンプリングされたビデオフレーム数であり，Δtは2フレーム間の時間間隔である。粒子数n_{pi}と各粒子の速度ベクトルv_pは二値化画像相関法[1,4]を用いて計算する。

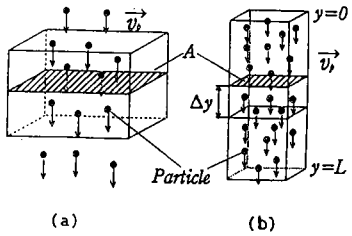


Fig. 2 Outline of measurement method
(a) Control Surface Method
(b) Control Volume Method

2．2．2　Control Volume Method（検査体積法）

この方法は，特定の検査体積内に含まれる粒子数と粒子平均速度$\bar{v}_p$から粒子流量$\dot{N}$を算出する方法である。$\bar{v}_p$は断面Aに対して垂直な方向の速度成分の平均値である。検査体積は面積Aの断面の長さLの直方体で構成され，粒子数密度（単位体積当りの粒子数）の流れ方向への分布がn(y)のとき，n(y)の流れ方向平均値として与えられる粒子流量$\dot{N}$は次式から求まる。

$$\dot{N}=\int_0^L n(y)\,A\,dy/L \qquad (3)$$

ここで粒子数密度は図2(b)に示すように，座標yと測定時間間隔Δtに依存する。

検査体積内の平均粒子速度が一定である場合には，y＝0からLまでの検査体積全体のn(y)の値を計測する必要はなく，検査体積中の任意の要素内の粒子数$\sum_{i=1}^{m} n_i(y)A\Delta y$と平均速度$\bar{v}_p$を測定すればよい。ここで$n_i(y)$は時間$t_i$のときの粒子数密度であり，$\Delta y$は次式で置き換えられる。

$$\Delta y = \bar{v}_p \Delta t \qquad (4)$$

図2(b)に示した長さΔyの要素の上流部の領域の時間t_{i-1}における粒子数密度$n_{i-1}(y)$が次の時間ステップ$t_i = t_{i-1} + \Delta t$で測定領域に移動するとすれば，$\bar{v}_p = const$を仮定しているので

$$n_{i-1}(y-\Delta y) = n_i(y) \qquad (5)$$

と置き換えることができる。したがって，式(3)は次式に変形できる。

$$\dot{N} = \lim_{\Delta t \to 0} \sum_{i=1}^{m} n_i(y) A \bar{v}_p \Delta t / (m \Delta t) \qquad (6)$$

ここでmは画面フレームの総数である。

実際の測定ではΔtは一定であり，$\Delta y = \bar{v}_p \Delta t$を座標yの位置で固定された測定領域の高さsに置き換える。これより粒子流量は，有限の時間，空間幅の平均値として算出される。本研究ではsとして，画面フレームの高さを用いる。平均粒子速度は，各時刻t_iのときの測定領域As内に含まれる粒子の平均速度を測定時間Tで平均して求める。

平均粒子数密度$\bar{n}_p$は次式で表される。

$$\bar{n}_p = \sum_{i=1}^{m} n_i(y) / m \qquad (7)$$

測定ではΔtを有限としているので，式(7)を式(6)に代入すると次式が得られる。

$$\dot{N} = \bar{v}_p A \bar{n}_p \qquad (8)$$

座標y，時間t_iにおける測定領域As内の粒子数を$N_{pi}(y)$と表すと，次式となる。

$$N_{pi}(y) = A s n_i(y) \qquad (9)$$

単位時間間隔当りの$N_{pi}(y)$の平均値N_pは次式で与えられる。

$$\bar{N}_p = \sum_{i=1}^{m} N_{pi}(y) / m \qquad (10)$$

式(9)を式(10)に代入すると次式が得られる。

$$\bar{n}_p = \bar{N}_p / (As) \qquad (11)$$

式(11)を式(8)に代入すると，空間，時間平均した粒子流量$\dot{N}$は次式となる。

$$\dot{N} = \bar{v}_p \bar{N}_p / s \qquad (12)$$

3．実験装置と測定手順

シースフローを模擬した実験装置の概要を図3(a)，(b)に示す。提案した2種類の方法の性能を調べるため，粒子が空気中で自由落下する場合と液体中を自由落下する場合の粒子流量を測定した。なお，粒子数密度が高い場合，画面内において粒子像が重なり，粒子の識別が困難になるが，今回は粒子数密度は画面内で粒子像が重ならない範囲に設定した。重なり粒子像の識別法[5]については現在，開発中である。

具体的な処理手順を図4に示す。

(1) 粒子の供給，撮影

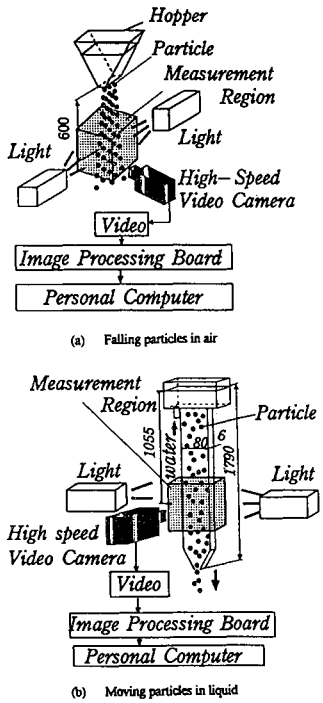


Fig. 3 Schematic diagram of experimental apparatus

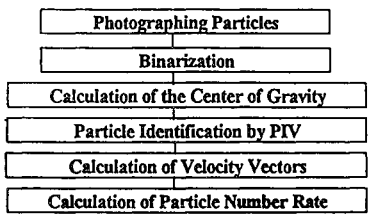


Fig. 4 Measurement procedure

空気の場合，ホッパーの流出口の断面は2㎜×30㎜であり，粒子流量は流出口の断面積を変えることによって調節可能である。粒子は直径1㎜，密度1.02g/㎤のナイロン製であり，空気中の場合には一回の実験で約12,000個の粒子を用いた。粒子の挙動は，画像のノイズを減らすために暗室内において高速度ビデオカメラ（200駒／秒）を用いて撮影される。4台のランプ（出力600W×2台，500W×2台）を照明に用いた。主な測定領域はホッパーの流出口から下方に600㎜の位置にあり，撮影画面の範囲は400㎜×300㎜である。測定時間は13.78sである。時間間隔Δtは0.01s，mは1378である。

水中の実験では，流路断面は6㎜×80㎜，測定位置は貯水槽から1000㎜下にあり，粒子の個数は約27,000個である。

(2) 画像処理およびＰＩＶを用いた粒子流量の算出

図4に示すように，画像はビデオから画像処理ボードに転送される。画像は平滑化，シャープニング化され，適当な敷居値を用いて二値化される。粒子流量は前節で述べた2種類の方法で算出した。

4．測定結果と考察

4．1　PIVの妥当性

PIVで測定した落下粒子の速度ベクトルを図5に示す。図6に示した落下速度の測定値と計算値との比較から明らかなように，本測定法の精度は妥当であるといえる。

4．2　空気中を落下する粒子の場合

(1) Control Surface Method

図7に検査面積法によって得られた空気中を落下する粒子流量の誤差を示す。横軸は全フレーム(m=1378)に対するサンプリングフレーム数の比であり，縦軸は粒子流量の誤差を示す。誤差は測定値Nと実際の粒子流量N_rを用いて計算した。サンプリングフレーム数の比が10%以上のとき，誤差は3%以下であった。

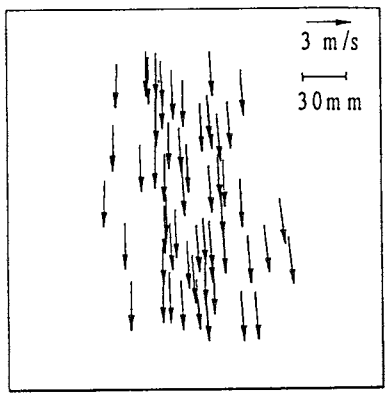


Fig. 5 Velocity vectors of falling particles in air

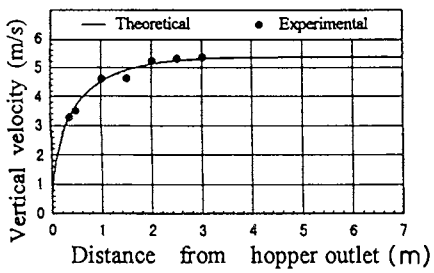


Fig. 6 Theoretical and measured velocity of falling particle

(2) Control Volume Method

図8に本測定法によって得られた粒子流量の誤差を示す。この場合，誤差は2%以下であり，サンプル数の増加に対する誤差の収束の割合は図7の検査面積法の場合よりもよい。これはControl Surface MethodよりもControl Volume Methodのほうが粒子数をより多く取り扱えるためである。

4．3　水中を落下する粒子の場合

ここには示していないが，この場合にも空気中の落下粒子の測定精度と同程度の精度が得られた。

4．4　今後の課題

実際のシースフローの寸法は本実験装置の寸法に比べて非常に小さいが，流動している粒子のビデオ画像さえ得られれば，後の処理は上記手法と同じであり，特に困難を伴うことなく，粒子流量の情報を得ることができる。シースフロー中の粒子の鮮明な動的画像は実体顕微鏡と高速度ビデオカメラとを組み合わせて用いることにより

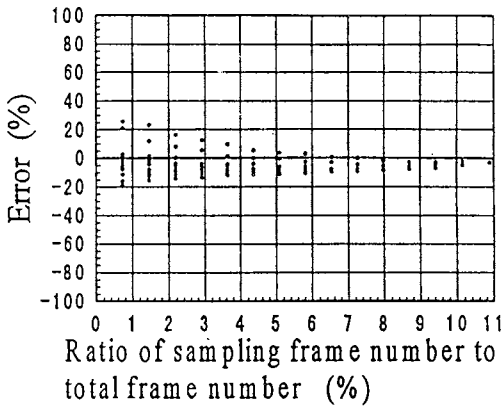


Fig. 7 Error of particle number rate determined by control surface method

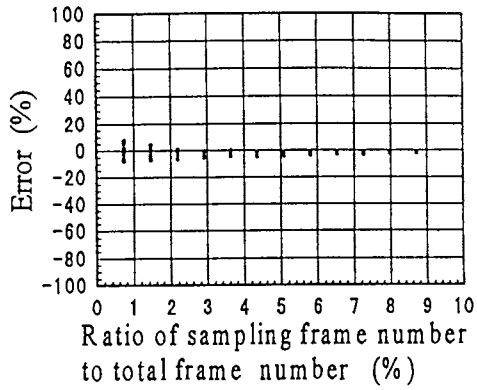


Fig. 8 Error of particle number rate determined by control volume method

実現できる。

新しいアルゴリズムを開発して測定精度を１％未満にするとともに実体顕微鏡を用いた実験を実施し，実用化までもっていくことが今後の課題である。

5．まとめ

粒子流量の測定法として〝Control Surface Method〟と〝Control Volume Method〟の２種類の方法を提案し，空気中あるいは水中を自由落下する粒子群の粒子流量の計測に適用した。得られた主な成果は以下のようになる。

(1) 粒子の速度がわずかではあるが空間的，時間的に変動するため，粒子流量の測定精度は画面フレームのサンプリング数に依存する。

(2) 多数の粒子を扱えるControl Volume MethodのほうがControl Surface Methodよりも精度はよい。

参考文献

1）R.J.Adrian: Ann. Rev. Fluid Mech., vol.23 (1991), pp.261-304.

2）植村知正，井口学，山本富士夫：流れの計測，vol.13 (1992), pp.28-35.

3）岡本孝司，佐賀徹雄，西尾茂，小林敏雄：可視化情報，vol.17(1997), pp.3-8.

4）F.Yamamoto, A.Wada, M.Iguchi, and M.Ishikawa: Journal of Flow Visualization and Image Processing, vol.3, No.1, (1996), pp.65-78.

5）坂上勝彦，高木幹雄：情報処理学会論文誌，vol.24 (1983), pp.561-567.

発表論文

本研究に関して発表した論文は以下のとおりである。

1）F.Yamamoto, M.Iguchi, Y.Murai, X-Q. Song, and H.Kato: Proc. 5th Triennial International Symposium on Fluid Control, Measurement and Visualization (FLUCOME '97), September 1-4, 1997, Hayama, Japan.

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

研究責任者　京都大学大学院医学研究科　臨床生体統御医学　講師　須川秀夫
共同研究者　京都大学大学院医学研究科　臨床病態医科学　助手　赤水尚史
京都大学医学部付属病院　医療情報部　講師　小森優
京都大学大学院医学研究科　臨床生体統御医学　研究生　上田路子

1．まえがき

甲状腺腫瘍は，内分泌臓器に発生する腫瘍の中でも多くの比率を占め，種々の画像診断，細胞診等に基づいて総合的に診断され，その診断精度も向上してきている。しかし，濾胞癌，腺腫，腺腫様甲状腺腫などの鑑別においては，術前診断の決め手に欠け，良悪性の判定できないことが少なからず見受けられる。病態研究からの成績も，血中サイログロブリン（Tg）濃度での悪性良性鑑別については，不可能であるという見解であり，Tg分子構造の違いについても，実際の臨床応用は困難な状態である。モノクローナル抗体を用いた鑑別診断の試み[1]もあるが，これらはいずれもTgに対する抗体であって未分化癌に対する反応性はない。とくに，濾胞癌は，血行遠隔転移性の高い悪性腫瘍であり，転移前の原発巣での診断が病気の予後を改善する上でもきわめて重要である。TCM-9は我々の樹立した独自のモノクローナル抗体であり，その認識する抗原は甲状腺濾胞癌，乳頭癌，未分化癌，一部の異型法の強い腺腫の組織内及び担癌患者血中にも検出されることが明らかとなっている[2]。しかし，この抗体によって認識される腫瘍特異的抗原は，流血中では極めて希薄であることや，種々の干渉物質を排除する前処理が必要とれされること，更には特異抗体がTCM-9の1種類しかない事などから，従来の技術を用いたラジオイムノアッセイ法で行う事は不可能であった。本研究では，この甲状腺癌に特異性の高いモノクローナル抗体TCM-9を用いたマススクリーニング法を光学的手法を用いて開発する事を試みた。

2．成果

1）標準抗原を用いた定量系の作成

モノクローナル抗体TCM-9を用いて甲状腺癌組織を免疫組織染色すると，ガン細胞の細胞質内に抗原の局在を認める（図1）。この抗体に交差反応するものとしては，還元剤処理したヒトTg[3]や甲状腺癌細胞抽出細胞質蛋白を利用できる。後者の希釈系列を作成し，50ulずつの溶液をニトロセルロース紙に捕獲しTCM-9と反応の後，二次抗体を用いた発色量を定量した（図2）。2000倍希釈液から50万倍希釈液の範囲において，発色量と希釈液濃度に良好な用量反応性を認めた。よって，安定した標準抗原を作成できれば，定常的な測定が可能となることが確認された。

甲状腺低分化癌細胞株SW579（poorly differentiated thyroid adenocarcinoma，徳島大学吉本勝彦博士より供与）を用いて，その細胞質分画をDE52-Celluloseカラム（Whatman），Sephadex G100カラム（Pharmacia）で分画し，TCM-9の結合分画を精製した。培養皿10枚由来SW579細胞（湿重量300mg）の細胞質内可溶性総蛋白量は4900μgであり，DE52カラムの回収分画時で1740μgの蛋白分画となり，G100カラムによるゲル濾過回収分画中にまで，抗原は精製できた。この時点での最終回収量は，456μgであり，TCM-9認識抗原は細胞質内に比較的豊富に含有されていると考えられた。分子量は約68Kで，還元剤の添加の有無による分子量の変化はなく，単一蛋白質と考えられた。バセドウ病甲状腺組織から精製したTgとは，分子量（320K），還元剤による分子量の変化等の点からも異なる蛋白質であると思われるが，両者の関連性については，引き続き生化学的解析が必要と思われた。ただ，この精製タンパク質を緩衝液中で4℃保存した場合，抗体反応性が24時間で60％以下に低下し，抗原性の変性，減弱が極めて早く進行すると推定された。標準抗原として応用していく上では，まだ多くの問題点を解決することが必要とされる[4]。

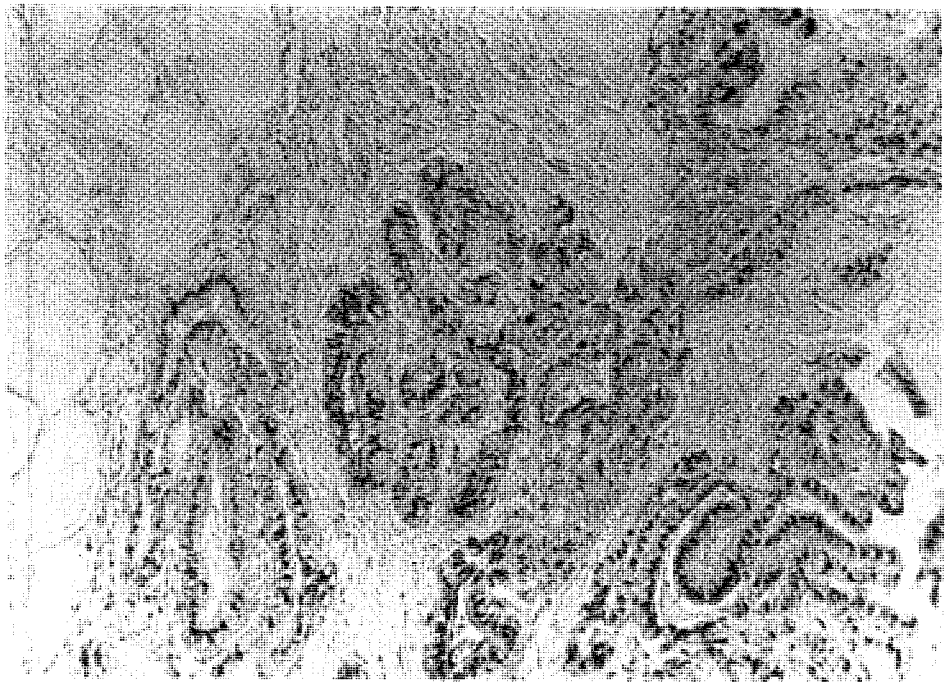


図１：甲状腺乳頭癌組織のTCM-9免疫組織染色
腫瘍細胞の細胞質内に認識抗原が分布している。
隣接する健常組織には，抗原は認められない。

測定方法

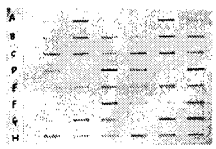
測定用検体　　標準品検体

↓

スロットブロット用モジュール

↓

甲状腺悪性腫瘍特異的モノクローナル抗体ＴＣＭ－９を用いた免疫学的処理



↓

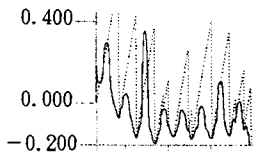
検体処理のすんだニトロセルロース紙

↓

画像取り込み装置 (Scanner)

↓

反射光強度をしめす画像としてデータ変換



↓

画像データ処理プログラム
（発色量を２次元ｸﾞﾗﾌに変換する）

光学強度積分面積（結合ＴＣＭ－９抗体量に相当する）の計測

↓

抗原量の定量化

図２：抗原測定法

2）血液中抗原の定量

被検血清を測定していく上で，日差再現性に問題点が残っているため(上述)，保存血清をまとめて同日に測定，比較した。得られた発色量は疾患別に集計した(表1)。濾胞癌，乳頭癌を有する患者の血清の多数にTCM-9反応性が得られている。しかし，腺腫様甲状腺腫をはじめとする多くの良性疾患患者由来の血清でも，高いTCM-9反応性が認められた。特に良性腫瘍患者のうちで血液中Tg濃度の高いものにおいてTCM-9結合活性が高く，変性Tgによる干渉[3]は従来からの予想以上に大きく，血液診断におけるTCM-9の特異性が低下する大きな原因になると考えられた（図3）。Tg分子が，非常に変性しやすく，容易に fragmentation を生じる事は多くの論文で発表されているが，その上に存在する糖鎖は比較的安定に保存されていると考えられる。よって，報告されている糖鎖構造に基づいて[5]，Concanavalin A，Wheat germ agglutinin，Soy bean agglutinin，RCA120等のレクチンカラムを用いて，変性Tgと本来のTCM-9認識抗原を分画する事を試みた。一番良好な成績と思われたのは，RCA120カラムによる分画である（図4）。腺腫様甲状腺腫と乳頭癌患者で血中Tgが高値な症例の血清をRCA120カラムにて分画したところ，0-30mMlactose で溶出されてくる分画と60mM以上の lactose で溶出される分画に主たるタンパク質を回収した。前者はTg抗体と反応性が高く，後者は反応性が低いことから，Tgの主分画は30mMの lactose 溶出分画に回収さるさと判断された。TCM-9の結合活性はこの2つの分画のいずれとも反応したことから，前者は変性 Thyroglobulin 由来のTCM-9干渉分画と推定された。よって，後者分画が甲状腺癌特異抗原分画に相当すると期待された。

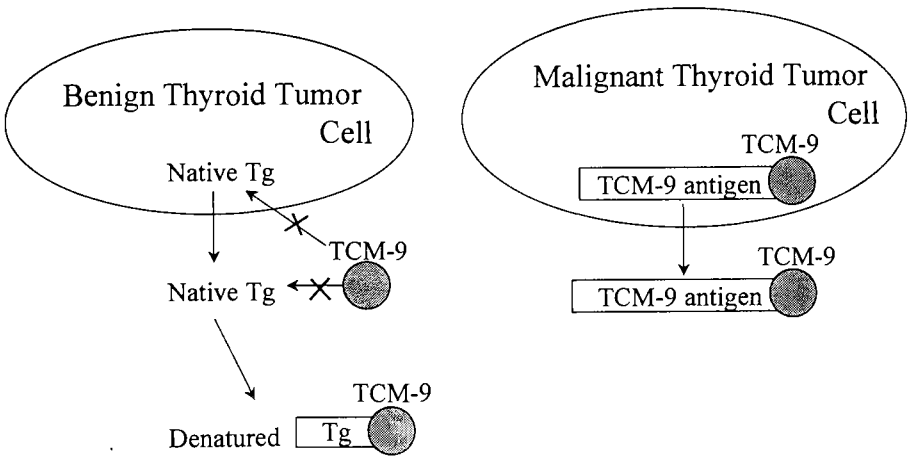


図3：甲状腺癌細胞内抗原と血中干渉Tgの相互関係の推定

表1：各腫甲状腺疾患患者血清（未処理）のTCM-9認識抗原とTg濃度

各種甲状腺疾患患者血中TCM-9認識抗原とサイログロブリン濃度

	症例数	TCM-9抗原量 mean ± SEM	Tg濃度（ng／ml） mean ± SEM
乳頭癌	11(7)	599.27 ± 88.0	232.69 ± 44.72
濾胞癌	1(0)	1116	
腺腫	19(15)	385.68 ± 42.08	189.64 ± 47.68
腺腫様甲状腺腫	10(7)	451.40 ± 97.62	196.64 ± 39.75
慢性甲状腺炎	30(3)	397.50 ± 47.05	52. 83 ± 30.28
バセドウ病	20(6)	435.00 ± 55.50	117.99 ± 31.46
悪性リンパ腫	2(1)	285.00 ± 3.00	270.0
無痛性甲状腺炎	2(1)	329.00 ± 201.00	176.0
悪急性甲状腺炎	2(2)	929.00 ± 277.00	279.5 ± 84.50
アミロイドーシス	1(1)	506	258.00
扁平上皮癌	1(1)	414.00	107
健常者	5(5)	＜300.00	＜30.00

3）甲状腺患者血清中TCM-9結合活性の光学的測定

患者血清をレクチンカラムで前処理し，それに対するTCM-9反応性を調べた。対象検体は前述のものとは別個の症例で且つ病理診断の確定している症例から選び，甲状腺に腫瘍（腺腫，腺腫様甲状腺，乳頭癌，濾胞癌，リンパ腫）を有する患者及び術後患者，自己免疫性甲状腺疾患，炎症性疾患患者を含む計88名の凍結保存血清とした。ヒマ種子レクチン（RCA120）-Agarose（生化学工業）を0.8mlずつカラムに充填し，洗浄後患者血清を加え4℃で30分反応させた。続いて，0, 30, 60, 100mM lactose

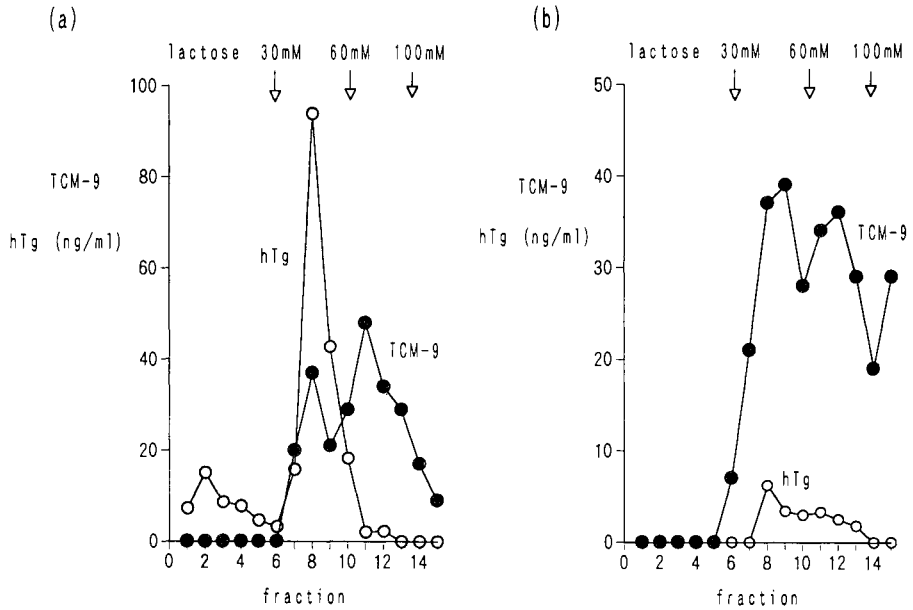


図4：RCA120カラムを用いた患者血清処理
腫瘍様甲状腺腫（良性：a）と甲状腺乳頭癌（b）
患者血清のRCA120カラム処理。各溶出分画に対して，TCM-9反応性とTg濃度を測定した。

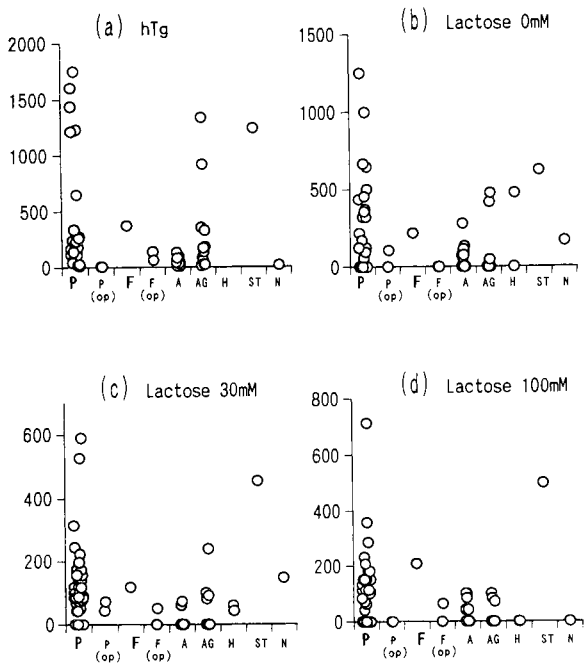


図5：各種甲状腺疾患患者血清のRCA120カラム処理①
処理前のTg濃度（a），RCA120カラム未吸着分画のTCM-9認識抗原（b），30mM lactose溶出分画（c），100mM lactose溶出分画のTCM-9認識抗原量。発色量は同時に反応させた培養甲状腺癌細胞由来粗精製抗原を対照とした濃度（D.I.）で発現した。P：乳頭癌，P（op）：乳頭癌術後，F：濾胞癌，F（op）：濾胞癌術後，A：腺腫，AG：腺腫様甲状腺，H：橋本病，ST：無痛性甲状腺炎，N：健常者

の入ったバッファー4mlを順次加えて，溶出各分画を回収した。各分画はスロットブロット法によりニトロセルロース紙に濃縮固定し，1000倍希釈TCM-9腹水と4℃で一晩反応の後，アルカリフォスファターゼ標識二次抗体を用いて発色させ，スキャナーでその結合量を定量した。この際，甲状腺癌細胞株由来粗精製抗原を対照として抗原濃度を数量化した。まず，未処理血清検体中のTg濃度を調べた(図5a)。各甲状腺疾患，特に甲状腺癌，腺腫様甲状腺腫において高い数値を認め，従来の報告と一致した結果であった。TCM-9認識抗原の濃度についての成績では，RCA120カラムの処理によって，疾患による各溶出分画での抗原量に違いが伺われた。すなわち，lactose 0及び30mM溶出分画(図5b,c)では，乳頭癌，濾胞癌と共に腺腫様甲状腺腫，腺腫に高い濃度を認め，甲状腺悪性疾患特異性に乏しい結果であった。100mM lactose 溶出分画（図5d）を用いた場合は，乳頭癌，濾胞癌患者の60%以上が100D.I.以上であったが，良性の腺腫様甲状腺患者では全例100D.I.以下であった。また，担悪性腫瘍患者のうちで手術を終えているすべての症例（P（op）とF（op））は，80D.I.以下であった。ただ，無痛性甲状腺炎の1例は，いずれの分画においても高い数値を示した。一方，乳頭癌症例でみた場合，lactose 0及び30mM溶出分画においても，TCM-9に結合する抗原が多く認められ且つこれらのTg濃度がすべて高いわけでは無かったこと（データ未提示）は，TCM-9抗原上の糖鎖は必ずしも一定でないことを示唆するものと思われる。未処理血清とRCA120前処理後血清中のTCM-9反応抗原量を対比した場合(図6)，甲状腺悪性腫瘍の特異的検出率向上は明らかである。

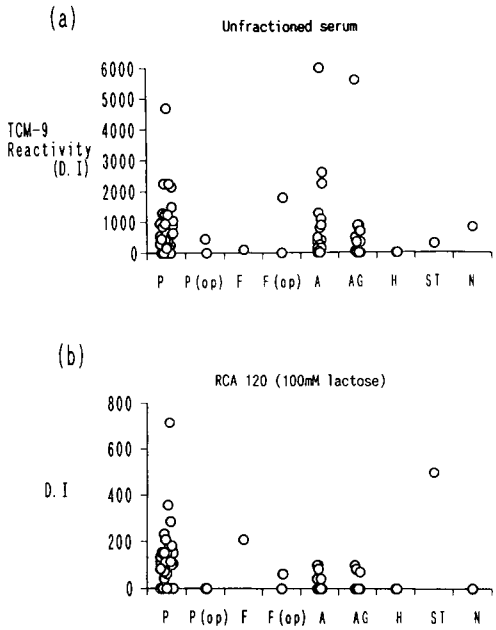


図6：各種甲状腺疾患患者血清のRCA120カラム処理②
RCA120カラムを用いた患者血清処理，処理の前（a），後（b）におけるTCM-9結合性の変化。疾患名は図5と同じ。

3．考案

甲状腺低分化癌由来の培養細胞から抗原が精製可能となったが，抗原の保存性についての問題点が残されている。Tgを全く産生していない甲状腺未分化癌細胞株からも同様に，抗原を得ることが可能と考えられ，この場合は，Tgの混入を排除して生成できることから，一層，抗原の性状解析が進められるものと期待される。

患者流血中抗原に干渉する主体は，Tgである事がほぼ間違いないと思われる。また，その主分画は，RCA-120カラムで処理する際に30mM lactose で溶出され，100mM lactose 溶出分画を測定することで悪性診断特異性が向上することが示された。しかし，0-30mM lactose溶出分画にも目的抗原が混入してくる可能性も同時に示され，現在の前処理法は微量定量を行っていく上で効率を低下させているおそれがある。変性Tgを選択的に効率よく排除する処理方法の改良が一層高感度の測定系の供給をもたらすものと考えられる。糖鎖の解析としては，TCM-9認識抗原が必ずしも一定の糖鎖構造を持っていないことを示唆しているが，Concanavalin A，Wheat germ agglutinin，Soy bean agglutinin に反応性が低く，RCA 120に反応性が比較的高いことから，Tgのうちで galactose-GlcNAc 糖鎖に乏しい分画が，特に測定系に干渉していると考えられるが，現時点での分画の意味付けの詳細は不明である。

4．まとめ

血清をレクチンアフィニティーカラム処理を行う事，及び，希薄抗原を含む検体をニトロセルロース紙上に濃縮固定することにより，一定数の検体を同時に処理することが可能となった。このような特殊な前処理を必要とする検体においては，今回検討したように光学的な反応量の計測無くしては，大量検体の測定は不可能であり，今後の抗原性状解析を加えていく上でも活用される測定系が開発できたと考える。検体前処理法の改善，標準抗原の安定供給の二点について，一層の改良を加えることを今後の課題と考える。最後に本研究に対する貴財団のご援助に深謝の意を表します。

5．文献

1）Antigenic determinants on thyroglobulin : comparison of the reactivities of different thyroglobulin preparations with serum antibodies and T cells of patients wtih cxhronic thyroiditis. N Shimojo et al. J. Clin. Endocrinol. Metab, 1988, 66, 698-695

2）Production and properties of novel human thyroid cancer specific monoclonal antibodies . H Sugawa et al. Biochem Biophys Res Comm, 1992, 187, 404-412

3）A thyroid cancer specific monoclonal antibody which recognizes cryptic epitope(s) of human thyroglobulin . H Sugawa et al . Mol Cell Endocrinol, 1993, 93, 207-211

4）血液中甲状腺悪性腫瘍特異抗原定量系の開発：光学的測定系の応用と問題点
臨床検査データ検討会　記録集1997，5月

5）Characterizationi of the o-linked carbohydrate chains of thyroglobulin with Jacalin lectin affinity chromatography. AB. Schneider et al. Thyroid 1992, 2, Supl.S-88.

6）Thyrotropin controls dolichol-linked sugar pools and oligosaccharyl transferase activity in thyroid cells. S. Desruisseau et al. Mol Cell Endocrinol. 1996, 122, 223-228.

多光子過程による紫外高解能走査型レーザー顕微鏡とその生物学への応用

研究責任者：大阪大学大学院工学研究科応用物理学専攻　助教授　中村　収
共同研究者：大阪大学大学院工学研究科　特別研究員　加野　裕
京都バスツール研究所　所長　藤田　哲也
京都府立医科大学　教授　高松　哲郎

1．まえがき

従来，細胞内における化学反応などの解析，組織の病理診断・研究などにおいては，特定の分子や細胞を蛍光色素により標識し，その蛍光画像によって形態的解析や蛍光の強度により各部を定量する手段が採られている。特に，共焦点走査型レーザー顕微鏡が開発されて以降，3次元的な断層像が得られるようになり，厚い試料内の各部位における分子の定量なども可能となってきている。

しかしながら，紫外域と，可視域の両方にわたって結像性能が高い対物レンズがほとんど存在しないことから，蛍光顕微鏡の結像における波長は，400nmより長い方の可視域に限られ，空間分解能の向上はこれ以上望めない状況になっている。共焦点顕微鏡を用いる場合においても，紫外レーザー光を励起に用いると，励起レーザー光を回折限界まで絞ることができないことから，共焦点光学系の特長が失われ，空間分解能はこれ以上高くはならない。

紫外光を吸収する色素の種類及び紫外域において生体分子自体が吸収を持つ場合は多く，空間分解能のみならず，それらを画像化し，新しい解析手段を与えれば応用範囲が著しく広がるという側面からも，紫外域における高分解能顕微鏡に対する需要は大きい。

本研究では，紫外域のレーザーを用いて直接的に紫外蛍光を励起するのではなく，空間的にも時間的にもエネルギーが集約された状態で，2光子励起などの多光子過程を発生させることにより紫外域における蛍光の励起を試みる。このとき，励起レーザーの波長が可視域であっても，色素や生体に2つの光子を同時に吸収させることにより，より高いエネルギーの紫外域の蛍光を発生させることができる。

この方式の特長は，a)励起用のレーザーは可視域～近赤外域の波長を持っているので，従来の蛍光用対物レンズを用いることができ，その収差補正が最もよく施された状態で利用することができる，b）蛍光と励起光の波長の差が，従来の1光子を用いた蛍光顕微鏡に比べ，100nm～200nmほど大きいので，それらの分離が容易であり，したがって，画像のコントラストがよくなる，c）2光子吸収は，励起光強度の2乗に比例して起きるので，焦点面以外の励起光強度が弱い面ではほとんど起こらない。したがって，厚い試料中のある断面のみを切り取って映像化することができる（これは，共焦点効果と等価である），などが挙げられる。

2．内容と成果

当初計画した研究テーマとしては，1）深紫外域，近紫外域の2光子励起を誘起する短パルスレーザー光源の開発，2）3次元結像特性，蛍光分光特性，理論解析，実験と理論の比較検討，3）医学・生物学応用：各波長域において吸収を持つ試料の探索，応用事例の積み上げ，それらへの損傷の確認，などをあげていた。

1）深紫外域，近紫外域の2光子励起を誘起する短パルスレーザー光源の開発

励起光源には，基本的には，現有のアルゴンイオンレーザー励起のチタン・サファイアレーザー（パルス幅120fs，発振波長750nm）を用いたが，このレーザーによって直接的に誘起できる2光子吸収は375nmの近紫外域のみであるので，BBO結晶（β-BaB_2O_4）を用い，その第2高調波を発生させ，適当な波長に変換した。

近紫外域への応用においては，チタン・サファイアレーザーをそのまま励起光源として用い，375nmの近紫外域における2光子励起を行い，400nm以上の可視域で蛍

光を検出した。開発した実験装置の構成を図1に示す。

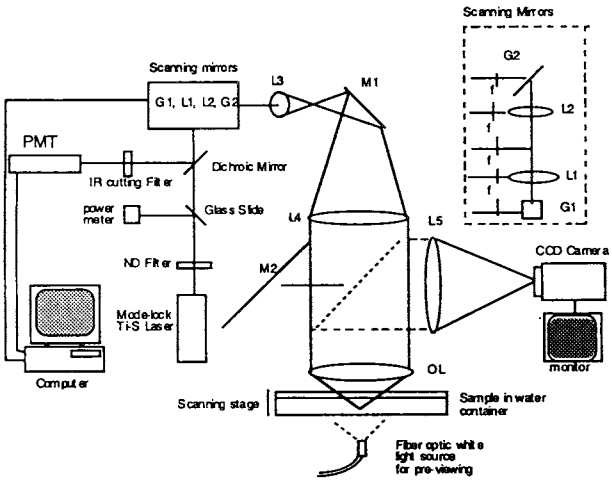


図1　開発した2光子励起レーザー顕微鏡の構成

深紫外域への応用に際しては，BBO結晶を用いて，チタン・サファイアレーザーの第2高調波を発生させ，それを2光子励起の光源として用いる(波長375nm)予定であったが，現在まで第2高調波の発生とそれによる1光子励起蛍光像を測定したのみに留まり，2光子励起はできていない。これは波長200nm以下に適当な吸収をもつ標識物質を見つけられなかったからである。無機物質については，これまでシリカガラス，$LiNbO_3$，$Bi_{12}SiO_{20}$などで深紫外多光子吸収を確認しているが，有機系物質ではこのように高いフォトンエネルギーの吸収をもつ物質は少ない。

2）3次元結像特性，蛍光分光特性，理論解析，実験と理論の比較検討

DAP I（Dipeptidylaminopeptidase I）で標識されたマウス胎児（受精後9日～11日）について，通常の1光子励起像と2光子励起像で，3次元結像特性や試料に与える損傷などがどのように異なるかについて調べた。図2にその結果を示す。

図2（b）はパルス幅120fs，波長750nmのチタンサファイアレーザーで励起された，マウス胎児の心臓（深さは試料表面から80μm程度)の2光子励起蛍光像である。一方図2（a）は，同じレーザーからBBO結晶で波長375nmの第2高調波を作り，その第2高調波で1光子励起した像である。このとき，（b）図の画質の方がよいのがわかる。ただし，これは空間分解能の優劣というよりはむしろ，励起光の波長が長いほど，試料に散乱・吸収されずに試料中の奥深くまで到達するという特性によるものである。つまり近赤外の750nmの光の方が，紫外の375nm

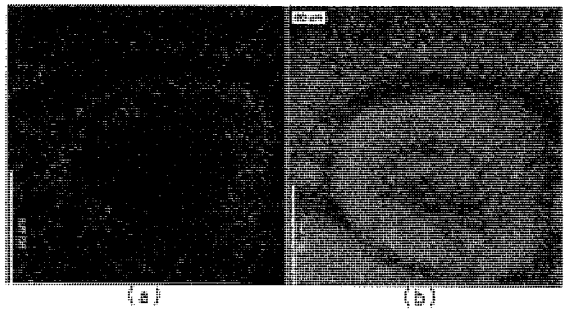


図2　マウス胎児の心臓の断層蛍光像（表面からの深さ80μm）
（a）1光子励起像，（b）2光子励起像

の光よりレーリー散乱は16分の1小さく，また吸収も何分の1かになるからである。

図3に他の例を示す。図3はマウス胎児の脊髄部の断層蛍光像である。このとき，深さ280μmの奥深くまで蛍光を観察することができた。これは1光子励起では難しい。

3）医学・生物学応用：各波長域において吸収を持つ試料の探索，応用事例の積み上げ，それらへの損傷の確認

紫外域に吸収を持つ生細胞に対し，2光子励起を行ない，通常の1光子励起とでは，同一の平均出力に対し，試料に与えるダメージがどの程度異なるかについて調べる予定であったが，これについてはまだ試みていない。今後，蛍光指示薬のIndo-1，SBFI，PBFI等の励起も，紫外2光子励起によれば容易であるので，その効率などを調べ，Ca^{2+}，H^+などのイオン波，ヌクレオチドや神経伝達物質の濃度分布，ATP等の光分解の分布などについても，共同研究者(特に京都府立医科大学高松哲郎教授)の協力を受けながら実験を試み，そのとき得られる空間分解能を調べる予定である。

3．まとめ

以上の成果の医学応用として実用化の目指す場合，走査時間，試料への損傷の程度，試料のプレパレーションの問題など，いくつかの課題がある。走査時間については現在手作りの装置で1画面あたり15秒ほど要している。心筋細胞内のイオン波の測定などにおいては，現状の1000倍程度の高速走査が必要である。Nipkowディスク走査などの高速走査系，よりハイピークパワーを持つパルスレーザーなどを用い，高速観察が可能な顕微鏡を開発してゆきたい。

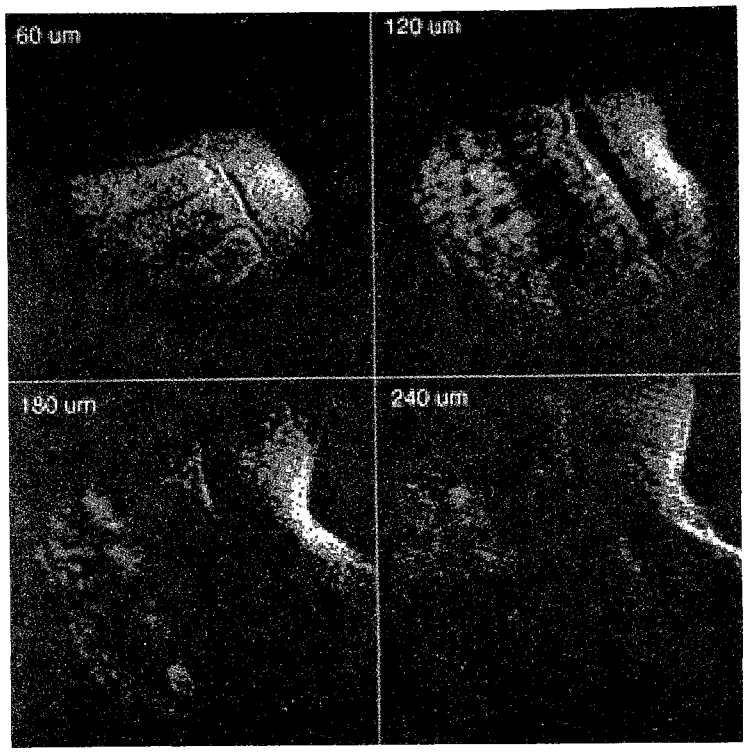


図3　マウス胎児の脊髄の2光子励起断層蛍光像

文献および発表論文

1）河田　聡，中村　收，
〝位相共役鏡を用いた共焦点顕微鏡，〞光学，Vol. 25，No.7，pp. 403-404（1996）.

2）中村　收，
〝非線形光学現象を利用したレーザー顕微鏡，〞レーザー研究，Vol.24，No.10，pp.1059-1067(1996).

3）中村　收・ステファン・ヘル，
〝近赤外の非線形分光：近赤外で可視を見る，〞計測と制御，vol.36，No.5，pp.330-335(1997)

4）河田　聡・中村收，
〝近赤外レーザーを用いる計測・制御・加工技術，〞光アライアンス，No.11（1997）

5）O. Nakamura, K. Fujita, Y. Kawata, and S. Kawata,
"Double-pass confocal absorption microscope with a phase conjugation mirror,"Jap.J.Appl. Phys.,Vol.35,No.7A,pp.L852-L853(1996).

6）Y. Kawata, K. Fujita, O. Nakamura and S. Kawata,
"4 Pi confocal optical system with phase conjugation,"
Opt.Lett,Vol.21,No.18,pp.1415-1417(1996).

7）H.Kano and S.Kawata
"Two-photon-excited fluorescence enhanced by a surface plasmon,"
Opt Lett Vol.21,No.22,pp.1848-1850(1996).

8）S.Maruo,O.Nakamura,and S.Kawata,
"Three-dimensional microfabrication with two-photon absorbed photopolymerization ,"Opt. Lett.,Vol22,No.2,pp.132-134(1997).

9）S.Maruo,O.Nakamura,and S.Kawata,
"Evacescent-wave holography using surface plasmon resonance,"
Appl.Opt.Vol.36,No.11,pp.2343-2346(1997).

10）S.Kawata.T.Shigeoka,and O.Nakamura,
"Time-varying autoregressive modeling for analyzing transient frequencies,"
Jap.J.Appl.Phys.Vol.36,pp.L522-L523(1997).

11）S.Maruo,O.Nakamura,S.Kawata,
"Three-dimensional microfabrication with two-photon absorbed photopolymerization," ICO-17, Proceedings of SPIE, Vol. 2778, pp. 165-166 (1996).

12) K.Fujita, O.Nakamura, and S.Kawata,
"The use of phase conjugation in scanning laser microscopy,"
ICO-17, Proceedings of SPIE, Vol. 2778, pp. 767-768(1996).

13) A. Toriumi, J. Herrmann, O. Nakamura, and S. Kawata,
"Near-infrared laser-scan differential phase-contrast microscope for nondestructive readout of a three-dimensional photochromic memory,"
IWI'96 (International Woarkshop on Interferometry), Technical Digest, pp. 35-36 (1996).

14) 加野 裕,
〝表面プラズモンを利用した超高感度顕微センシング,〟日本分光学会顕微鏡光部会セミナー, 表面プラズモン入門セミナー——基礎と応用—, 講演要旨集, pp.63-72(1996).

15) O.Nakamura, V.Daria, K.Fujita, Y.Kawata, S. Kawata, C.Palmes-Saloma, and H.Kondoh,
"Two-photon Fluorescence Scanning Microscopy of a Turbid Medium,"Cell Vision, 4, pp.163-164 (1997).

16) V. Daria, O. Nakamura, C. Palmes-Saloma, K. Fujita, C.Saloma, H.Kondoh, and S.Kawata,
"Long depth imaging of turbid biologocal samples by two-photon fluorescence microscopy,"Proc. of SLM-19, pp.26-32(1997).

17) K.Fujita, O.Nakamura, Y.kawata, and S.Kawata
"Phase-conjugation confocal microscopy,"Proc. of 1997 Topical Meeting on Photorefractive Materials, Effects and Devices, pp. 499-502 (1997).

18) 中村他
〝位相共役波による4πコンフォーカル光学系,〟予稿集, p.814

19) 加野他
〝表面プラズモンを用いた2光子励起蛍光像観察,〟'96春季応用物理学会 (第43回) 講演要旨集, p.865.

20) 加野他
〝表面プラズモンセンサーによる光異性化媒体の屈折率測定,〟'96春季応用物理学会 (第43回) 講演要旨集, p.866.

21) 加野他
〝ニアフィールド顕微鏡による二光子励起蛍光イメージング,〟'96春季応用物理学会 (第43回) 講演要旨集, p.866.

22) 丸尾, 中村, 河田
〝2光子吸収を利用した3次元微小立体構造の形成,〟光学連合シンポジウム'96講演要旨集, pp. 147-148(1996)

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

研究責任者　東京大学大学院工学系研究科　精密機械工学専攻　教授　松本博志
共同研究者　東京大学大学院工学系研究科　精密機械工学専攻　教授　土肥健純
東京大学大学院工学系研究科　精密機械工学専攻　講師　鈴木真
拓殖大学工学部電子工学科　教授　小林健二
拓殖大学工学部電子工学科　助手　長谷川淳
東京大学大学院工学系研究科　精密機械工学専攻　岩本健吾

1 はじめに

冠動脈狭窄の進行をスクリーニング検査により早期に確定診断するために簡便な無侵襲，高精度な診断装置の開発が求められている。我々は虚血性心疾患の直接原因である冠動脈の狭窄による乱流振動に着目した音響学的冠動脈狭窄診断装置の開発に関する研究をおこなってきた。適切な高感度振動センサ，フィルタ処理，信号処理をおこなえば体表で検出可能であるとの結論に達している(1-4)。本研究ではPVDF（ポリフッ化ビニリデン）高感度振動センサの試作，評価，試作センサの臨床評価を中心に検出システムについての研究成果を報告する。

2 冠動脈狭窄雑音検出用センサ

生体に用いるため機械振動検出用センサとは異なる特別な注意が必要となる。

2-1 要求設計仕様

2-1-1.安全性

コンデサーマイクロフォンのようなバイアス電圧の必要な形式のものはさけ，圧電素子を用いた。圧電素子は歪みに比例した電荷を生じる。電荷はpCと極めて微弱で，生体に対する影響はないものと考えた。

2-1-2.形状

振動は音響インピーダンスの異なる物質間を伝達するときに反射を生じる。冠動脈から胸壁までの系において音響インピーダンスが大きく変化するのは肋骨と肺であるので，効率よい振動検出のために肋間からの検出を考えた。胸壁の曲率もあわせて考慮し，3cm×1cmの長方形に収まる形状とした。

2-1-3.感度，適用周波数帯域

冠動脈狭窄雑音の周波数帯域は概ね300Hz～800Hz程度であり，音圧感度-100dB以上（0dB:1V/μbar）のセンサを用いれば狭窄雑音の検出は可能であることも報告されている(5)。そこで要求仕様を1）生体上での共振周波数800Hz以上。2）生体上での感度-100dB（0dB:1V/μbar）とし，本研究では3）3cm×1cmの長方形に収まること。4）圧電素子を用いることとした。

2-2 圧電素子の検討

センサとして圧電素子の感度指標にg定数がある。g定数は発生電荷／応力で定義される。もっとも大きなg定数をもつPVDF（呉羽化学）を選んだ。PZTなどのセラミック系素子を用いた場合センサは加速度計となるが，PVDFをセンサ素子として用いた場合は変位計となる。PVDFの特徴として1）軽量かつ柔軟なため衝撃や屈曲に強い。2）音響インピーダンスが小さいため水や生体とのマッチングが取れる。3）誘電率が無機圧電体に比べて小さいため，高い圧電感度（g定数）を示す。

2-3 形状・構造

肋間は曲率をもった長方形に近い形状である。感圧面もこれに同じく長方形とした。また感圧面である振動板に生じた変位をフィルム軸方向へ伝達するためにカプラを用いた。試作センサの構造を図1に示す。ハウジングを十分固くすることにより振動板両端を固定端と考えることができる。

2-4 感度計算

センサ部分の機械的動作，機械－電気変換，電気出力を統一的にとらえるために電気等価回路を用いて計算した。

2-4-1 生体の考慮

冠動脈からの振動は生体中を伝搬し体表面にまで伝達する。この振動を体表面で検出するには生体とセンサとの機械的結合について解析する必要がある。鳳－テブナンの原理によればセンサの胸壁上での挙動を解析するには胸壁の機械インピーダンスが明らかであれば，これを自由音場でのセンサ部の電気等価回路に直列に接続すればよい。胸壁の機械インピーダンスは直列共振回路でよく近似できることが知られている。

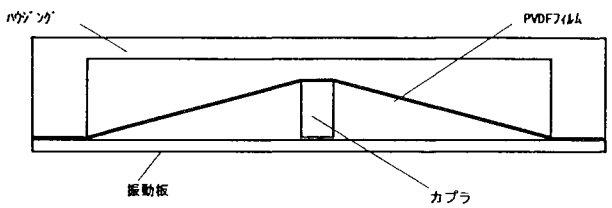


図1 試作センサの構造

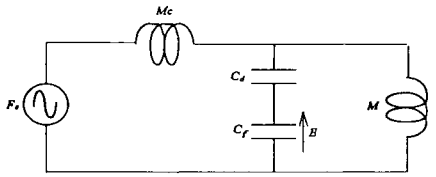


図2 自由音場におけるセンサの電気等価回路

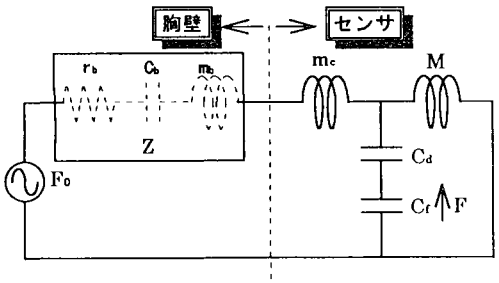


図3 胸壁を考慮したセンサの等価回路

2-4-2 自由音場でのセンサの電気等価回路

電気等価回路を組み立てるために各部の機械素子としての挙動を明らかにする。

1）質量要素としてのカプラが胸壁面と一体の振動をする，2）振動板，PVDFフィルムは等速度で変位する。3）PVDFフィルムが受ける力と振動板が受ける力の合力がハウジングにかかる力とつりあう。4）センサの出力はPVDFフィルムが受けた力に比例する。以上から等価回路は図2のようになる。ここでF_0はセンサが受ける力で生じる起電力で回路の電圧源，Eはセンサの出力で，コンデンサに生じる電位差，M_cはカプラ重量，Mはハウジング重量，C_dは振動板コンプライアンス，C_fはフィルムコンプライアンスである。自由音場におけるセンサの電気等価回路でハウジング重量Mを十分大きくとればMは無視できるのでF_0からみたこの回路の電気インピーダンスI_fは

$$I_f=\frac{1}{j\cdot w\cdot C_m}+j\cdot w\cdot M_c$$

ただし $C_m=\dfrac{C_d\cdot C_f}{C_d+C_f}$

で表わせる。

またセンサ出力はフィルム静電容量C_fに生じる電圧に比例するから

$$E=A\cdot\frac{F_0}{\dfrac{1}{j\cdot w\cdot C_m}+j\cdot w\cdot M_c}\cdot\frac{1}{j\cdot w\cdot C_f}$$

ただし電気変換係数をAとした。

2-4-3 生体を考慮したセンサの電気等価回路

前述のように生体を考慮することは直列共振回路を直列に接続することになるから電気等価回路は図3のようになる。この回路の電源から見た電気インピーダンス

$$I_b=r_b+jw\ (m_b+M_c)\ +\ \frac{C_m+C_b}{jwC_mC_b}$$

であらわされる。

2-4-4 各素子の計算

設計に用いる文字は図4上段のように統一する

1）PVDFフィルムコンプライアンスC_fの導出，図4中段に示すように鉛直上向きを正とすると（以下同じ）フィルムコンプライアンスは（PVDFフィルムの正方向の伸び）／（フィルム正方向に受けた力）で求められる。引張り応力を受け縦方向歪みを生じることによりフィルムに発生する引張り応力σは

$$\sigma=\frac{F}{2bt\sin\theta}$$

よってフィルム方向ののびλは

$$\lambda=\frac{F\left(\dfrac{a}{\sin\theta}\right)}{2E_f bt\sin\theta}$$

フィルムコンプライアンスはフィルムの伸びを正方向に直しFで割ればよいから

$$C_f=\frac{a}{2\cdot E_f\cdot b\cdot t\cdot\sin\theta}$$

2）振動板のコンプライアンス

振動板は固定ばりに対し集中荷重が作用すると仮定する。振動板に作用する力は平面作用であるため等分布荷重とする。しかしコンプライアンスの計算に線応力は用いることができない。便宜的に集中荷重を用い最後に補正をおこなった。

たわみ係数：$\beta=\dfrac{1}{192}$，振動板の断面二次モーメント：

$I_d=\dfrac{b\cdot h^3}{12}$，振動板の縦弾性係数：$E_f$

$$\delta_d=\beta\cdot\frac{W\cdot l^3}{E_d\cdot I_d}$$

$$=\frac{1}{192}\cdot\frac{W\cdot l^3}{E_d}\cdot\frac{12}{b\cdot h^3}$$

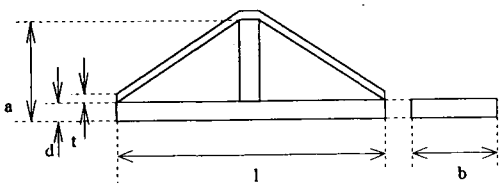


図4 上段

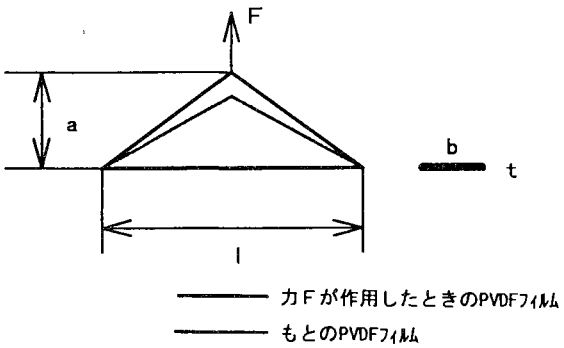


図4 中段

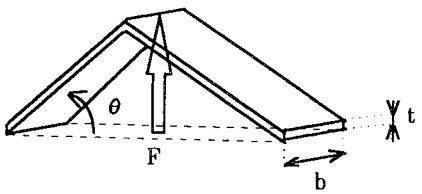


図4 下段

図4 上段：設計に用いる文字，中段：PVDFフィルムコンプライアンスの算出，下段：変換係数の算出，

振動板のコンプライアンス

$$C_d=\frac{\delta_d}{W}$$

$$=\frac{l^3}{16\cdot E_d\cdot b\cdot h^3}$$

3）変換係数Aの導出

図4下段に示すようにPVDFフィルムは生じた応力σに比例した電荷を発生する。力Fが生じたときフィルム断面に生じる応力σ_fは

$$\sigma_f=\frac{F}{2\cdot\sin\cdot\theta\cdot b\cdot t}$$

σ_fに圧電定数を乗じたものが単位面積当たりに発生する電荷Qである。

$$Q=\frac{d_{31}\cdot S\cdot F}{2\cdot\sin\cdot\theta\cdot b\cdot t}$$

さらにPVDFフィルムの静電容量は

$$C=\frac{\varepsilon_{33}\cdot S}{t}$$

よって電気変換係数 $A=\dfrac{V}{F}$ は

$$A=\frac{d_{31}}{2\cdot\varepsilon_{33}\cdot b\cdot\sin\theta}$$

となる。

2-4-5 音圧感度の計算

センサ感度は音圧感度で表される。音圧感度は受音面に加えた音圧出力と電圧端子間に現れる開路電圧の比で表される。音圧がP[μbar]，回路電圧の実効値がE[V]ならば，音圧感度は

$$20\log_{10}\frac{E}{p}\,[\mathrm{dB}]$$

である。ここに0dBは1[V／μbar]のときである。回路の電気インピーダンスをI，振動板の感圧面積をSと仮におくと自由音場での音圧感度は

$$20\log_{10}\left|A\cdot\frac{S}{I}\cdot\frac{1}{jwC_f}\right|$$

これにより音圧感度を求める式は導かれた。

2-4-6 センサ感度シミュレーション

生体を考慮して振動版長手方向(l)，振動版短手方向(b)，振動板厚み(h)，各素子値を動かし周波数応答の変化を見た結果をそれぞれ図5上段，中段，下段に示す。感度と周波数の間にトレードオフの関係が見られた。

3 試作センサの評価実験

試作センサの概要を図6に示す。試作したセンサの自由音場での特性評価（紙数の都合で省略）ののち，模擬胸壁としてのシリコンオイルゼリー上での特性について評価した。

3-2 シリコンオイルゼリー上での特性

模擬的に生体軟部組織と性状の似たシリコンオイルゼリーを加振し，その振動を検出することで評価した。

3-1-1 方法

シリコンオイルゼリーを用いてセンサの周波数特性を求めた。粘土とシリコンオイルゼリーでスピーカをコーティングし振動の拡散を防止した。さらに防振材を用いて周囲と音響学的に遮断した。これによりシリコンオイルゲル上で検出される振動はスピーカからドライブされゲル中を直進してきたもののみであると考えることができ

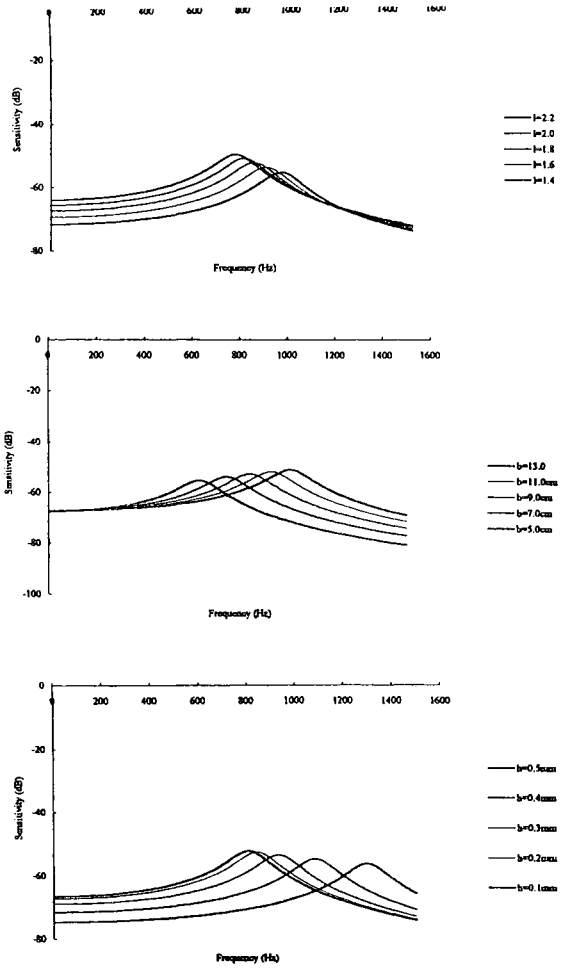


図5：各素子と周波数応答の関係，上段：l値の変化と周波数の変化，中段：b値の変化と周波数の変化，下段：h値の変化と周波数の変化

る(図7)。スピーカにはTSスピーカを用いた。スピーカ入力にFFT Analyzerより正弦波掃引信号を入力した。あらかじめ平坦特性の保証された加速度計センサ（PCB 336M）を用いてこれらの系の5KHzまでの周波数特性を得た。次に試作センサの周波数特性を自由音場での評価と同じ条件で測定した。

ただ48dB/Oct. アナログフィルタにより出力信号をカットオフ周波数90Hzで低周波域をカットした。

3-1-2 シリコンオイルゼリー上での評価結果

図8は試作センサのシリコンオイルゼリー上での周波数特性結果を示す。

いずれのセンサの周波数応答も450Hz付近で急激な感度の落ち込みが見られた。またそれ以下の帯域では150Hz近辺に弱い共振が見られた。試作センサは自由音場と比較

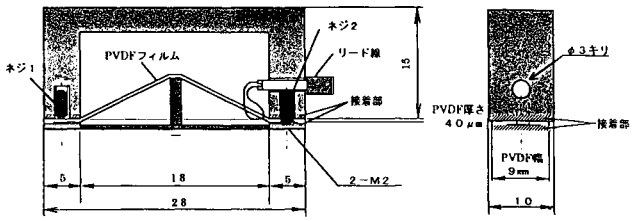


図6 試作センサの概要：設計図

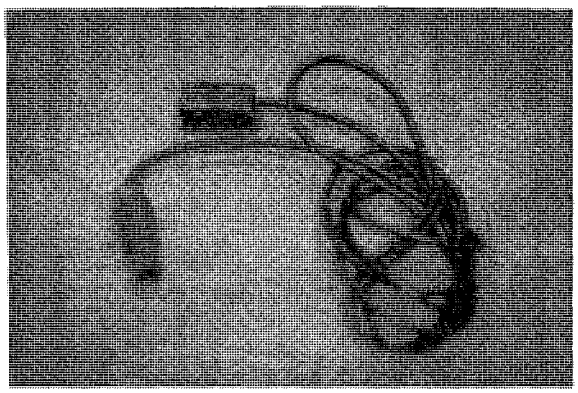


図6 試作センサの概要：実物写真

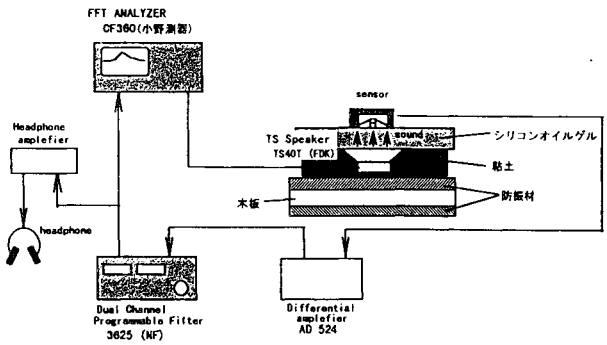


図7 試作センサのシリコンオイルゼリーでの評価実験ブロック図

し約1375Hzの共振周波数の低下が見られた。

3-1-3 考察

シリコンオイルゼリーにより共振周波数の低下がみられた。生体上で生じると考えられる共振周波数の低下には及ばなかったものの大きな変化が生じている。これは生体で共振周波数が大きく低下することを裏付けると考える。450Hzの応答の低下は加速度計のような他のタイプのセンサでもみられることから評価測定系の持つ特性ではないと考えられる。感度は自由音場で得られた値と異な

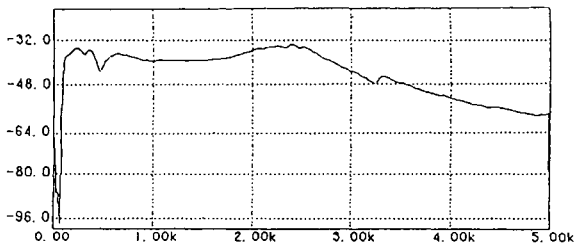


図8 試作センサのシリコンオイルゼリー上での周波数応答

る。これは振動媒体であるシリコンオイルゼリーの振動吸収によるものと考えられる。

4 臨床応用

4-1 装置

臨床応用では図9に示すように試作センサからの信号を差動アンプにより増幅したのちフィルタ処理する。さらに差動アンプモジュールにより増幅しDATに記録した。測定中は常にヘッドホンによりモニタした。記録信号をMEMにより周波数解析した。慈恵会医科大学病院心エコー室にて冠動脈造影にて診断の確定した狭窄患者2名に対し，東京大学工学系研究科14号館松本研究室にて健常者5名に対し，それぞれ心音採取をおこなった。

4-2 方法

4-2-1 心音検出

測定は第四肋間で行った。これまでの成果によれば冠動脈狭窄雑音は600Hz付近にピークを持つスペクトルを示す。また冠血流が最大となる心拡張期に発生する。SN比よくとるためにはフィルタリングにより正常音をカットする。これにより測定系のダイナミックレンジを有効に使用できる。今回400Hz，48dB／Octのハイパスフィルタを使用した。これにより正常心音は完全に除去できた。測定は一度に15秒程度行い一人の被験者に対しこれを2度ずつ行う。測定中呼吸は止めてもらう。合計30秒間の心音が記録される。測定ゲインは被験者により最適に測定できる値を用いた。狭窄雑音切り出し時間設定の同期信号として心電図を記録した。

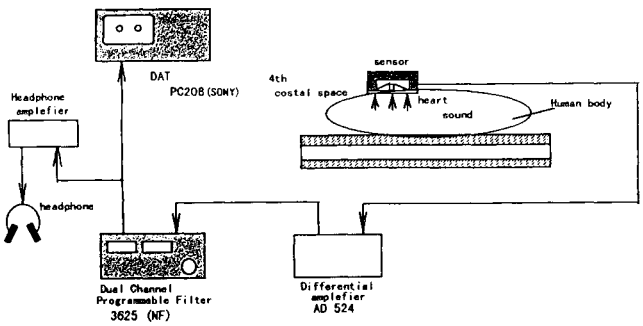


図9 試作センサの臨床評価システムブロック図

4-2-2 信号処理

狭窄雑音振動は不確定な非線形非定常信号であるのでAR，ARMAを捨て，MEMを信号処理に採用した。採取したデータを2.5KHzでサンプリングした。耳によるモニタで雑音（擦過音，腸音，胃音など）の含まれるデータは除去する。二音終了後40msec.の長さ（データ点数100点）のデータをMEMにより解析した。ラグはデータ数の半分の50とした。スペクトル解析結果は最大ピーク強度により規格化した。これは被験者により記録時のアンプゲインが異なるためスペクトル強度を絶対値で比較することができないことに依る。

4-2-3 信号処理結果

結果1．同一心拍内の心拡張期スペクトルの時間変化。4msec.ずつずらした連続5データ。健常者のスペクトルは安定していた。患者のデータは大きくゆらいでいた。またゆらぎ成分の中に800Hz付近に徐々に大きくなり収束する成分が見られる。

結果2．健常者三心拍分の連続データ。健常者も心拍が異なればゆらぎが見られる。図10，11に冠動脈狭窄患者，健常者の心音パワースペクトルをそれぞれ示す。

4-3 考察

周波数，強度に揺らぎが存在するため患者と健常者を一枚のスペクトルから判断するのは困難である。またすでに述べたように使用したMEM（MemCalc）は非線形予測法対応であるため加算平均が意味を為さない。患者数が少ない。測定ゲインを被験者により変えたため絶対値による比較ができなかった。また，現在経験的におこなわれるラグ値設定については検討が必要である。この問題を可決するには非定常周期信号の非線形予測に対する新しい手法の開発が望まれる。

5 結語

接触型センサを開発し評価した。接触型センサの長所としては感度がよいと云われることが多い。センサ感度の評価法として音圧感度を用いた。しかしながら狭窄雑音のような超微弱振動信号の検出には分解能が重要であるといえる。また，生体に接触することにより生体側の振動特性に変化をもたらしている，センサの接触加重による信号変化の問題の解決策の一つとして非接触型センサの開発が考えられる。今後の研究課題である。（本論文の要旨は第36回日本ＭＥ学会大会にて発表した。）

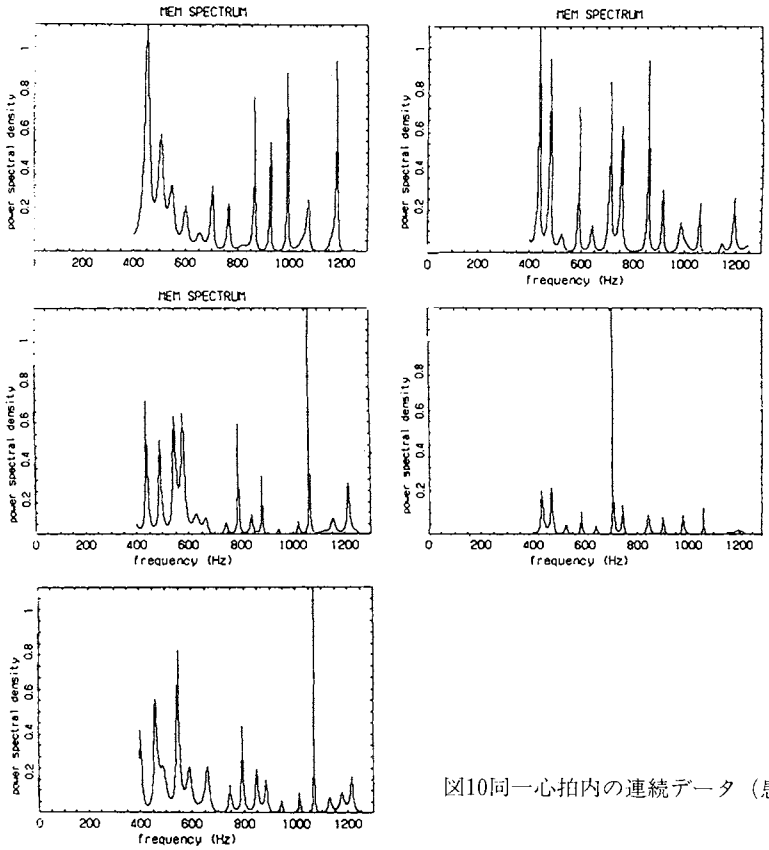


図10同一心拍内の連続データ（患者A）

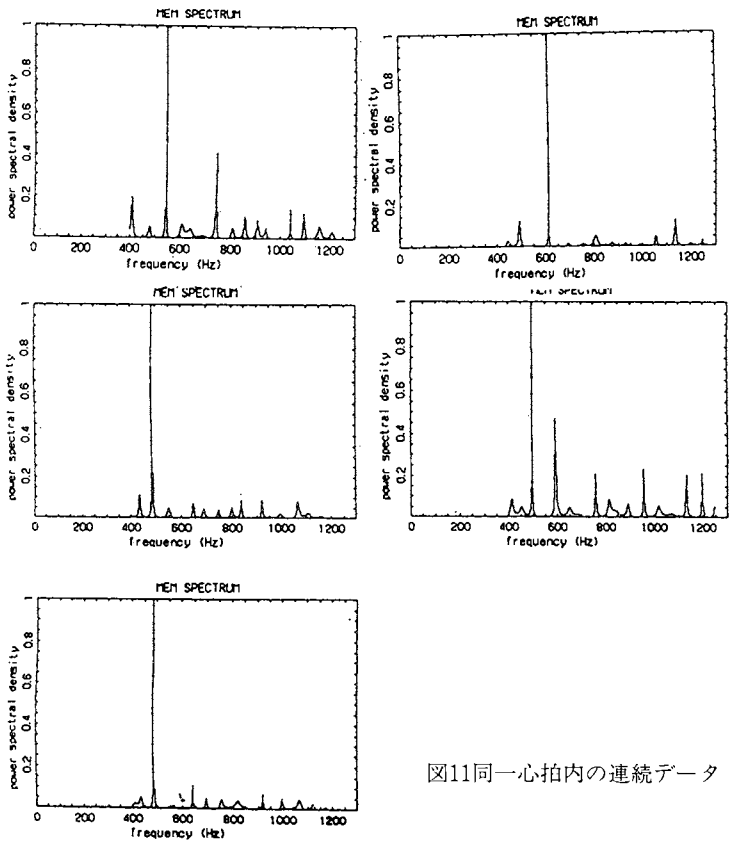


図11同一心拍内の連続データ（健常者）

文献

1）岩本健吾，荒井裕之，菅原明彦，千葉真，松本博志：音響学的冠状動脈狭窄診断装置の開発に関する基礎的研究(音響振動ピックアップの研究)。医用電子と生体工学33（特別号）：11，1995。

2）岩本健吾，荒井裕之，菅原明彦，千葉真，松本博志：音響学冠動脈狭窄診断装置の開発。日本機械学会第73期通常総会講演会講演論文集(1)554，1996。

3）岩本健吾，荒井裕之，菅原明彦，松本博志，長谷川淳，小林健二：音響学的冠動脈狭窄診断装置の開発。医用電子と生体工学34（特別号）：259，1996。

4）岩本健吾，荒井裕之，菅原明彦，千葉真，松本博志：音響学的冠動脈狭窄診断装置の開発。生体時系列データ解析の新展開（北海道大学図書刊行会）。737-751，1996。

5）Padmamabhan，V.，Semmlow，J.L.，Welkowitz W.：Accelerometer Type Cardiac Transducer for Detection of Low-Level Heart Sounds，IEEE Transactions on Biomedical Engineering，40:1，21-28，1993.

頚の傾斜，回転，および回旋角測定装置の研究開発

研究責任者　新潟大学工学部福祉人間工学科　教授　岡　田　徳　次
共同研究者　新潟大学工学部福祉人間工学科　助教授　三　村　宣　治

1．はじめに

頚の傾斜，回転，および回旋に係わる角度の測定は，人間の体の若さや柔らかさの評価に1つの目安を与える効果があ。また，マニピュレータの腕や管内走行車を制御する場合，その姿勢を知ることは非常に重要である。このような測定に広く角度や姿勢の検出に用いられるトルクバランス型，静電容量型等を用いる場合，これらのセンサの多くが検出範囲を特定軸周りに制御することから，三次元の測定が困難となる。ジャイロのように慣性力や光の伝搬時間差，位相差を利用するセンサにおいては，高精度な計測を可能にするが，時間の経過と共に誤差を累積し，また，コスト高になるのが問題となる。

上記問題の解決にはセンサの無軸比が重要で，球状の容器や塊状の錘を構成要素として利用するのが有効と考えられる[1-4]。このことは，生物の感覚器官の観察によって裏付けられる。事実，ザリガニは前頭部に平衡石（小さな石）を内在させる球形の平衡嚢を備え，その中で自由に移動する平衡石の方向を内壁面の繊毛（神経）で知覚する。これに相当する人間の器官は，三半規管で互いにつながる複雑な形状の管となり，その中のリンパ液の移動が平衡覚に関与する。この器官は，基本的に3つの平衡嚢を合体させたものと見なすことができ，ザリガニの平衡嚢内面を3分割して繊毛の受容能力を高め，計測の信頼性を高めているとも言える。もし，平衡嚢中から平衡石を取り除くなら，ザリガニは平衡覚を失い，上下逆さの姿勢でも平気な姿態を示す。こうした生物の平衡覚器官は重力方向検出センサとみなされる。

球容器内部に液体を封入し，その内面に沿って転がるように細工される磁石は，方位計（コンパス）としてすでに利用されている。これは，方位情報を視覚に訴えるもので暗所では役に立たない。暗い所でも使えるようにするには方位情報を電気信号として取り出す必要がある。これを実現するものは現在のところ見あたらない。ましてや，磁石を取り付ける盤を球容器内で自由に移動，回転出来るように浮かし，容器外壁面上に配置するホール素子によって磁界強度を入力し，その出力を用いて磁石の存在面や軸方向を電気信号として抽出することを可能にするものは今のところ見あたらない。

本研究は，全作用力方向（主に重力方向）を電気信号として取り出し，生体運動の計測に役立つ装置の開発について考察する。このため，磁気的手段により重力方向，および方位を計測する装置の構成法，検出原理，信号処理，ホール素子の最適配置について明らかにし，また，実際に生体に装着して頚，および身体の傾斜角，前後側屈角，回転角，および回旋角を測定する装置の設計と試作による実験を行う。本稿ではとくに基盤技術の開発に焦点を絞って考察した結果について述べる。以下，磁気的手法を用いる新しいセンサの検出原理を提案し[6]，また，この原理の応用に必要な装置の最適化と有効性の検証のための実験結果[7]について報告する。

2．センサの構造

測定装置の主要部は信号処理部とセンサヘッドに分けられる。信号処理部は所定のアルゴリズムを繰り返し実行させるだけでよいため，最終的には小型なモジュールとしてコンパクトに設計するが，本研究ではプログラム変更の容易性を考えてパソコンを使うことにした。センサヘッドは主として，Fig.1のように，1)一様な厚さの非磁性の球容器(以下，単に容器と呼ぶ)，2)キノコの形をした円形中空浮動盤(以下，単にフロートと呼ぶ)，および，3）ホール素子，とで構成される。

具体的には，容器内部に即応性のよい低粘性の非圧縮

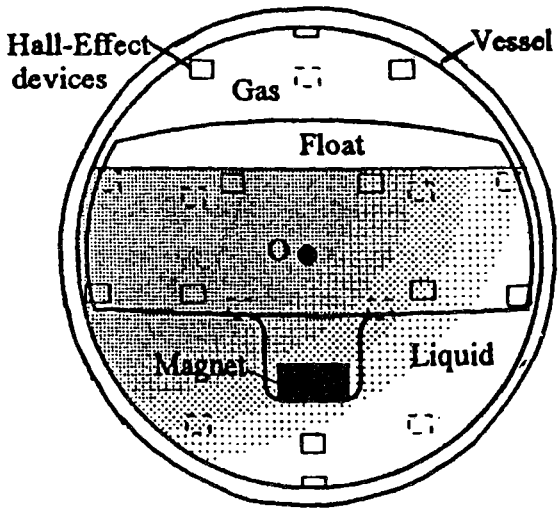


Fig.1 Sectional view of the balance sensor

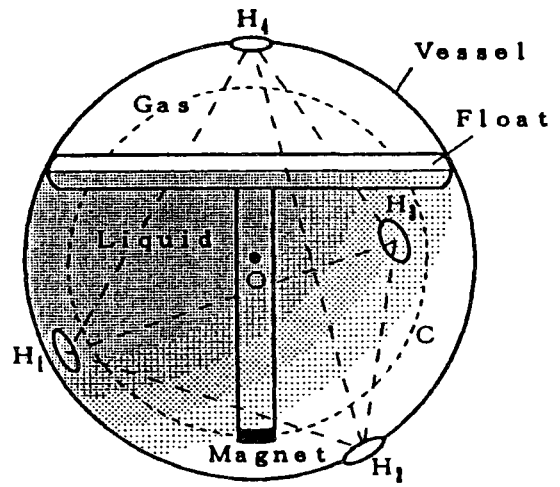


Fig.2 Hall devices located at vertices of a regular tetrahedron and a concentric surface C on which the magnet moves.

性非磁性流体（アルコール）を封入し，その中にフロートを浮かべる。ただし，液体の注入量を容器内の一部にガス層を残す程度に留め，フロートを容器直径に近い領域に位置づける。また，容器内壁との間に隙間を設け，フロートは内壁面に沿う移動のみならず，その軸周りに自由に回転できるものとする。さらに，フロートは，その下部に均一で軸対称な磁界分布を有する円板状永久磁石を重錘として備える。これにより，磁石はFig.2に示すように，容器に作用する外力によって，液体と共に移動し，容器壁から一定の距離をおいて容器と同心状な球表面C上に位置づけられる。磁石軸をフロート面中央に垂直に取り付ける場合，磁石軸は静的状態で重力方向を指し，また，磁石軸をフロート面内に置く場合，磁針計と同様，南北を指して落ち着く。

一方，容器外壁面上にはホール素子を一定の間隔をおいて接着固定する。その数は，少なくとも4個必要である。取り付け面は，容器の内面，外面を問わないが，外面にすることで製作が簡単になる。Fig.2は，容器に外接する正四面体の頂点にホール素子H_iを配置する例を示す。各ホール素子には磁界強度に比例するホール電圧を入力するための導線が結線されることは言うまでもない。このように構成される無軸の一体化された容器は，浮動する磁石の磁界を常時検出し，センサヘッドとしての役割を果たす。

3．磁界強度と等磁位面の導出

永久磁石は，均一で軸対称な磁気特性を有することを必要とするが，これを実現するものが必ずしも平板とは限らない。半径に応じて厚さを変える磁石がこれに該当するからである。設計如何によってはこのような磁石が測定装置の特性改善に有効になる。このため，使用する磁石の磁気特性の把握は非常に重要である。そこで，磁石表面を有限の点磁荷配列面とみなして任意点の磁界ベクトル，および等磁位面の算出式を導出する。ただし，座標系としてN極とS極を結ぶ軸をZ，Z軸に直交する2つの軸をX，Yとする。なお，ここで得られる基本式は，文献[8]に述べられているので本稿では省略する。

電圧で表されるホール素子出力（以下，ホール出力と呼び，単にVで表す）は，一般にその面に入力する磁界の強度に比例すると見なせるため，磁石とホール素子の位置と方向が相対的に固定されると，計算で求まる。ホール素子面が容器中心を向くことに注目すれば，ホール素子と磁石軸は同心状にあり，これらをみる容器中心角（以下，αと定める）が定まる。磁界強度は，このαと一意の関係にあるため，αを指定する場合の磁界強度値の等しい点を結ぶことで等磁位面を定めることが可能である。

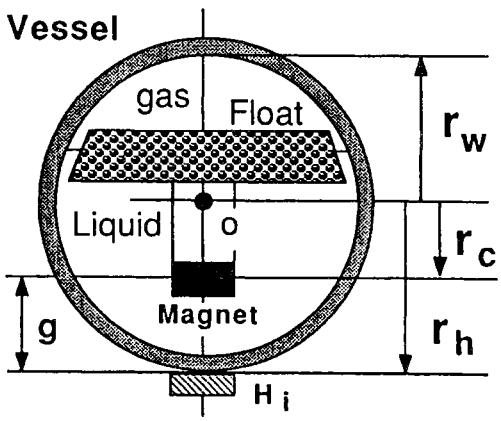


Fig.3 Physical parameters related to the sensor head.

以下，Fig.3のように容器中心Oから容器内壁，磁石中心，ホール素子面までの距離をそれぞれ，r_w，r_c，r_hで表し，等磁位面を数値計算によって求める。その結果，ホール素子軸周りの回転面が得られる。この等磁位面を回転軸を含む面で切断し，二次元で表示するとFig.4となる。ただし，図は，r_hを縦軸に，またその両側にαをそれぞれ目盛る。図中，αの値は限られた範囲に存在するのがわかる。図にないαの$\pm\pi$[rad]の周辺，すなわち$r_h<0$では，ホール素子の入力する磁界方向が逆転するので等磁位面も逆極性となる。しかも，その大きさは，磁石から遠くなるので小さくなる。

4．平衡覚抽出法

平衡覚抽出のために必要なホール素子出力信号の処理とこの処理の有効性を確認するためのシミュレーションについて述べる。

4．1　磁石位置の算出

容器にホール素子を接着固定すると容器中心からホール素子面までの距離r_hが定まる。磁石は同心状の球表面Cと3節で求めた等磁位面との共通部分に存在し，その領域は1つの円となる。以下，これを等磁位円と呼び，その半径をuと定める。全てのホール素子について同様なことが言え，個々のホール素子からFig.5に示される独自の半径をもつ等磁円G_iが形成される。磁石とホール素子の磁気特性に軸対称性がなければ，等磁位部は円にならないが，一般に円板磁石やホール素子チップには軸対称性が備わり，また，その入手は容易で，使用する素子の条件として設定することに問題はない。

ところで，ホール素子毎に形成される等磁円はその上のどこかに磁石が存在することを意味し，しかもその半径の大小によって磁石の存在位置がそれぞれ，ホール素子から遠いか近いかを判断する材料となる。しかし，それだけでは磁石の存在点を実際に割り出すことはできない。そこで，少なくとも互いに近傍にある3つのホール素子から得られる等磁円G_i，G_{i+1}，G_{i+2}に着目する。これらは，一般に1点で交差し，この点が正に，求めようとする磁石の位置である。

永久磁石の磁荷の減衰は極めて少ないこと，およびホール素子毎の電気的特性は既知で不変であること，を考えると磁石が移動しても等磁位円の再現性は極めて高い。3つのホール素子から得られる等磁位円半径とホール素子の取り付け位置に関する幾何学情報とを用いて磁石位置（以下，(Xm, Ym, Zm) とする）の算出が一意に可能となる。磁石は重錘としての役目も果たし，磁石位置が定まれば，その位置に容器内の重錘が移動したと見なし，磁石中心から容器中心方向に加速度が作用すると判断する。そして，その方向を静的状態では重力加速度，

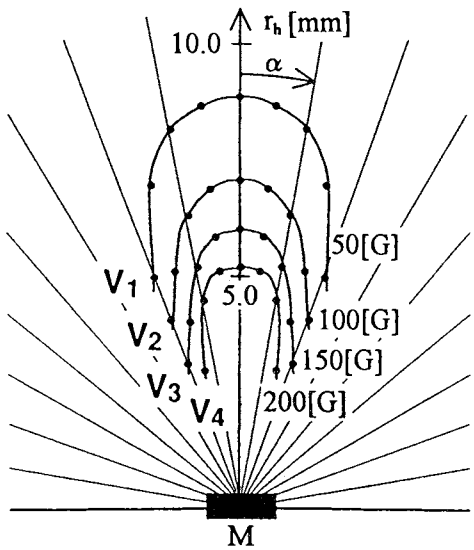


Fig.4 Characteristics of r_h versus α depending on the output V_i of the Hall device. Three cases of V_1, V_2, V_3 and V_4 are treated, where V_2/V_1, V_3/V_1 and V_4/V_1 are 2, 3 and 4, respectively, and r_m=2.5 and h=3 in mm.

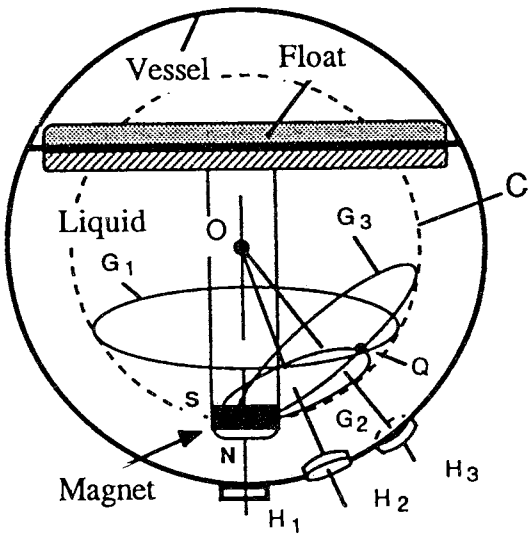


Fig.5 Circles G_i expressing the magnetic potentials for each of the Hall devices H_i.

また，動的状態では重力加速度と運動加速度の合成力方向として定める。

4．2　信号の処理法

磁石が容器内壁面から常に一定の距離を置いて浮動しまた，ホール素子面が，容器中心に向けて固定されることを考えると，等磁位円の半径u_iは磁石浮動面半径r_cを用いて次で表される（Fig.6参照）。

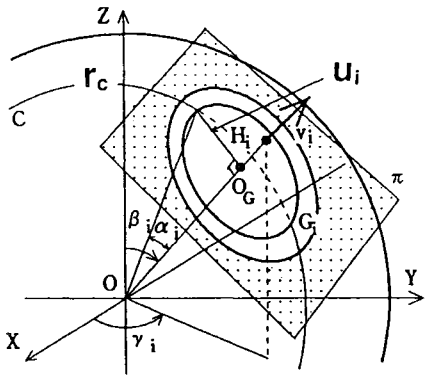


Fig.6 Relationship among α_i and the geometrical parameters β_i and γ_i regarding the Hall device H_i.

$$u_i = r_c \sin\alpha_i \qquad (1)$$

このことから，u_iとα_iは互いに変換可能でu_iを算出する代わりにα_iを算出することでもよい。とくに，等磁位曲面形状が複雑になるとその表現式が複雑になり等磁位円の算出が厄介になる。そこで，実際の信号処理としてホール出力vをαの算出に利用し，磁石位置を3つの円の交点としてではなく，円G_i(i=1,2,3)を有する3つの平面(以下，π_i(i=1,2,3)と表す)の交点として求めることにする(Fig.7参照)。そして，等磁位円半径の算出を省略することにした。ホール素子の取り付け位置に関するパラメータをFig.6のようにγ_i(Z軸周りの角度)，β_i(Z軸からの偏角）とすると，平面π_iは次式で表される。

$$\sin\beta_i\cos\gamma_i\, x + \sin\beta_i \sin\gamma_i\, y + \cos\beta_i\, z = r_c\cos\alpha_i \qquad (2)$$

(2)式を適用してホール素子H_iに対応する平面π_iが定まり磁石位置（Xm,Ym,Zm）はCramerの公式から簡単に定まる。ただし，得られる信号の中から大きな値として選び出される3つを実際に使用する。これは，vが大きいほど3平面の交点が得易くなる理由による。これらの信号を出力する素子は必ずしも隣接する必要はないが，素子を一様に配置する限り，互いに近傍にある。磁石位置(Xm,Ym,Zm)が定まると，座標系原点からこれを見る方向として検出すべき作用力方向を表すパラメータθ, ϕは以下のように計算される。

$$\theta = -\cos^{-1} Zm / r_c \qquad (4)$$

$$\phi = -\cos^{-1} Xm / (Xm^2 + Ym^2)^{1/2} \qquad (5)$$

ただし，θとϕは，Fig.6の中のβやγと同様な定義によりX軸周りと，Y軸周りの傾きをそれぞれ表す。

4．3　α－v特性を調べるシミュレーション

α－v特性を理論的に算出するプログラムを用意することは，センサヘッドに固有なパラメータ値の変化が測定精度に与える影響を調べ，また，使用するホール素子数やセンサ構造の最適化に有効である。そこで，磁石強度を有限要素法的に求め，実際の測定状況を模擬することにした。事実，容器内を浮動する磁石の磁界をホール素子で検出する状況を，容器を使わず，Fig.8に示すセットで等価的に実現し，実測値と比較検討することにした。r_hを固定してr_cを変化させる場合の結果について示すとFig.9となる。ただし，(a)はシミュレーション，(b)は実測である。両図から実測値と計算値が似ることが分かり，シミュレーションプログラムが実験値の推定に有効なことを確認できる。

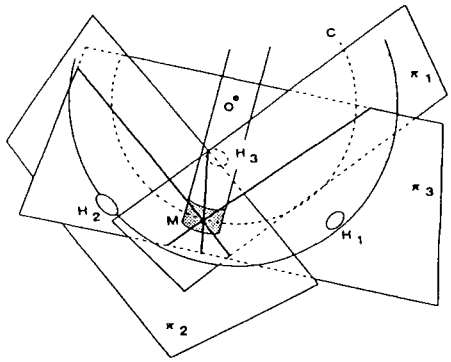


Fig.7 Three planes π_i(i=1,2,3) determined to each of the Hall devices.

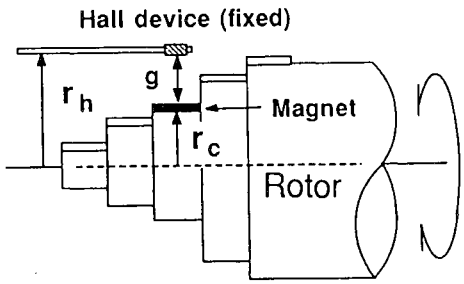


Fig.8 Magnetic measurement set without using the spherical vessel.

5．基礎実験

一体化したセンサヘッドの製作とパソコンを用いた計測の実験について述べる。

5．1　センサヘッドの製作

原理の検証実験を行うため，容器，フロート，ホール素子を一体化して外半径約30㎜のセンサヘッドを製作した。各要素を組み立てる過程の外観はFig.10に示される。全重量は10グラムである。このセンサヘッドは，Fig.1の構造を採用し，以下の仕様になっている。

永久磁石(ネオジマグネット)Nd-Fe-B：5ϕ×3 t ×1.5g

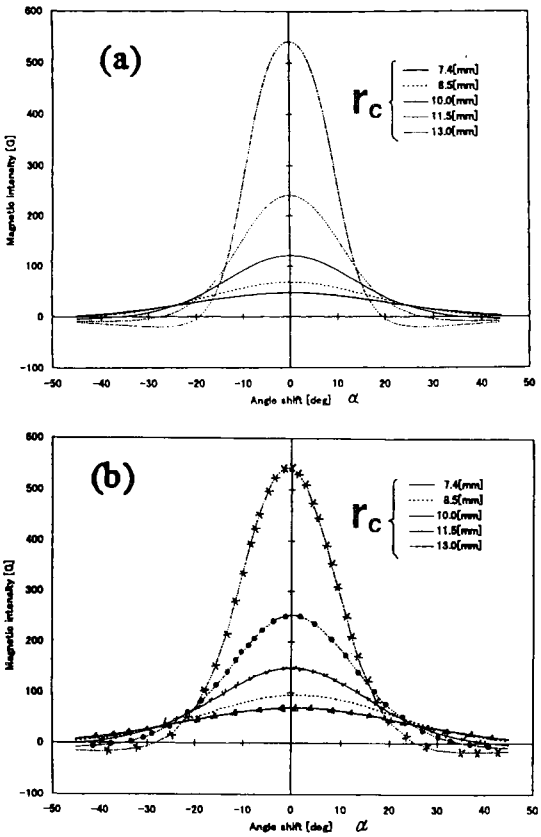


Fig.9 Relation of the parameters α versus r_c under the fixed values such that r_h=16.5, r_m=2.5 and h=3 in milimeters. (a) and (b) are simulated and experimental, respectively.

表面磁束密度；3500 gauss
プラスチック容器（内径，外径）：25.4ϕ，28ϕ
フロート（全高，磁石を含む重量）：18.0mm，約3.0g
フロート傘（外径，厚さ）　：13.8～20ϕ，13.0mm
フロート傘軸（外径，長さ）：7.5ϕ，5.0mm
封入液（種類，液量）：揮発性アルコール，器内容積の約80%
InSbホール素子サイズ(W×D×H)：2.1×2.1×0.6mm^3
(旭化成　HW-105C)

5．2　磁石とホール素子の軸対称性

磁石の磁荷分布，検出精度が軸周りで均一(=軸対称)であることの確認が重要である。このため，Fig.11のように，磁石とホール素子の中心軸を平行にして一定の間隔をおき，ホール素子を固定し，磁石をその軸周りに回転させる場合の磁石の軸特性(a)と，磁石をホール素子中心軸周りに回転させる場合のホール素子の軸特性(b)をそれぞれ調べる実験をした。磁石とホール素子の軸方向距離を2.0[mm]，また，磁石特性(a)における軸間距離(=d)と，

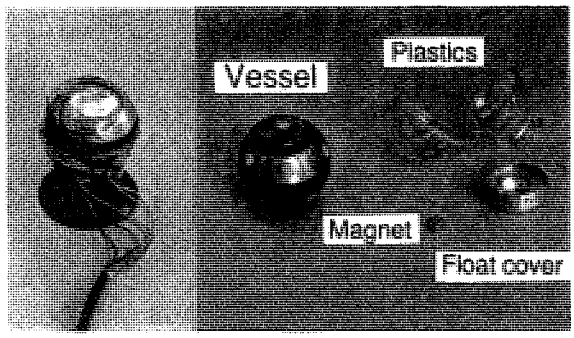


Fig.10 Outlook of the sensor head in assembling process.

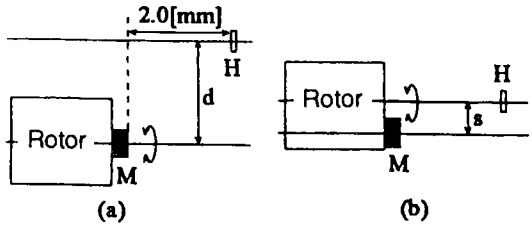


Fig.11 Conditional differences in the experiment regarding the arrangement of elements.

ホール特性(b)における磁石の回転半径(=s)をともに1.0[mm]，2.0[mm]，3.0[mm]に変化させる場合の結果をFig.12に示す。ただし，図の半径方向は，ホール出力を目盛る。(a)，(b)とも中心から外側に向かって，0.11[v]，0.38[v]，0.55[v]となり，軸対称になることを確認できる。

5．3　磁石浮動半径，および容器半径の影響

αとvの関係は，磁石の浮動半径r_c，ホール素子面半径r_h，容器内壁半径r_w，あるいは磁石自身の半径r_mや厚さhにより変化し，これがセンサの測定感度や使用するホール素子数の決定に影響を与える。ここではとくに，r_cとr_hの2つに着目してαとvの関係を考察する。ただし，実験ではホール素子を固定し，素子から距離r_h離れる線を軸にして回転する半径r_cの回転体の外周に磁石を固定し，回転体のホール素子方向からの偏位角をαとして与え，そのときのホール素子出力をvとする。

一例として，r_hを16.5[mm]に固定し，r_cを変化させる場合のホール出力を測定した。結果は前掲のFig.9bとなる。図からr_cが増大すると，ホール出力は増大するが検出可能なαの範囲は狭まる。逆にr_cが減少すると，ホール出力は減少するが検出範囲は広がる，という事実を確認できる。また，r_cを10[mm]に固定し，r_hを変化させる場合のホール出力を測定した。この結果の図示を省略するが，この場合は逆に，ホール出力はr_hが減少するとき増大し，r_hが増大するとき減少する，という事実を確認し

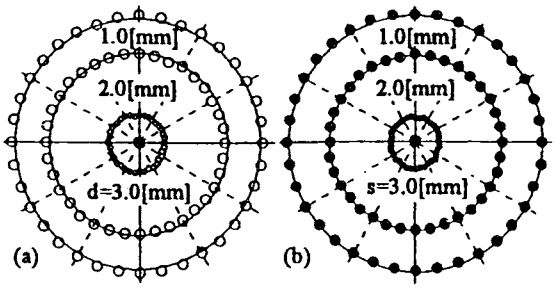


Fig.12 Axial symmetries for the magnet and Hall devices are shown in (a) and (b), respectively.

Table 1 Number of points for locating Hall devices with uniformity around the spherical vessel. Angular shift between two locations are shown in brackets in degree.

Polyhedron	Surfaces	Vertexes	Edges
Tetrahedron	4 (109.5)	4(109.5)	6(36.8)
Hexahedron	6 (90.0)	8 (70.5)	12(60.0)
Octahedron	8 (70.5)	6 (90.0)	12(33.6)
Dodecahefron	12(63.4)	20(41.8)	30 (40.0)
Icosahedron	20(41.8)	12(63.4)	30(26.9)

Table 2 Minimul number of the Hall devices for covering all directions

Sensitive angular ranges (± α)	±5°	±10°	±15°	±20°	±25°	±30°	±35°	±40°	±45°	±50°	±55°	±60°	.....
Number of Hall elements (N)	525	131	58.3	32.8	21.0	14.5	10.7	8.2	6.4	5.2	4.3	3.6	.....

た。いずれの場合もシミュレーションと実測の値が似ており，両者は妥当であることが示される。

一般に，ホール出力が小さいと測定感度を低下させ，また，αが小さいと，ホール素子の検出範囲を有効に使えなくし，多数のホール素子を配置することになる。ここで，全方向の測定に必要なホール素子数は，r_cに比例し，$\tan 2\alpha$に反比例する傾向にある。このため，センサの大きさ，ホール素子数，測定感度のいずれに重点を置くかによってr_cが決まり，これが，製作の指針となる。

また，方向の影響を受けず一様な測定精度を得るには，ホール素子を同一間隔で配置することになる。このため，正多面体の面中心，頂点，稜線中心，のいずれかの方向に配置することになる。この場合，表１の15種の配置が考えられる。表中の括弧内数字は，隣会う素子の中心角を表す。ここで，$|\alpha| \leqq \xi$[rad] とすると１個の素子が容器外表面積に関与する分は近似的に$\pi(r_h \sin\xi)^2$となるので全表面積に関与する素子数，すなわち，必要なホール素子数nは，次式から計算される。

$$n \geqq 4 / \sin^2\xi \qquad (6)$$

この関係を表にすると表２となる。例えば，ξ=25°とすると，ホール素子は，少なくとも20個必要で，表１を参照して正20面体を適用することになる。もし，ホール素子を粗に配置すると4.1節で述べた３つの円は得られるが，一点では交わらない事態が発生する。このため，素子数は，冗長でない範囲でαの範囲から計算される値以上とするのが望ましい。多すぎると，有効な３つの素子の選択に時間をとることに注意しなければならない。5.1節の仕様においては，20とするのが妥当で，実際のセンサもその数を備えることにした。

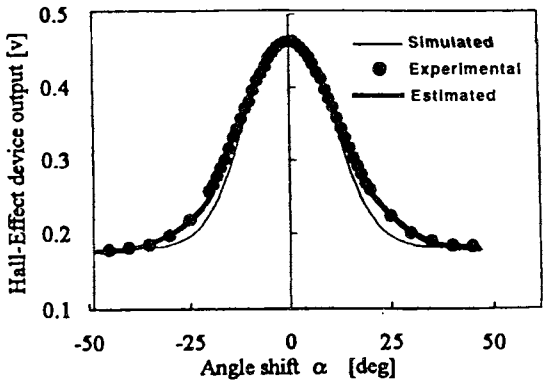


Fig.13 Experimental relations between α versus V under our specifications.

5．4　製作したセンサヘッドのα－v特性

センサヘッドの仕様が定まるとr_cとr_hが固定され，αとvは唯一の曲線で関連づけられる。実際に，5.1節の仕様でデータを収集し，Fig.13の結果を得た。図中，黒丸，太線，細線は，それぞれ実測値，実測値の近似，シミュレーション結果を示す。ただし，実測値の近似式として４次式を設定し，各係数を最小二乗法により決定した。図からα－v特性は単峰性であることを確認できる。また，範囲外のα(例えば，π[rad]近く）になるとvは符合を変え，絶対値も小さくなる。このことは，容器外壁面の各点における磁束密度を外壁面を零として半径方向に表示するFig.14から明らかである。ただし，図は磁石が真右にある場合で磁束の最大値は540gaussである。r_c，r_h，r_m，hの各パラメータは，それぞれ10[mm]，14[mm]，2.5[mm]，3[mm]である。

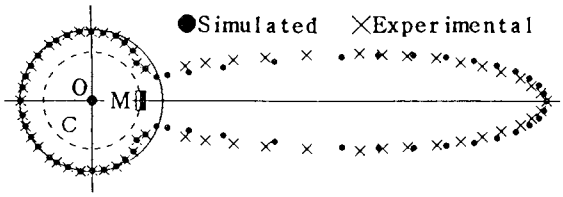


Fig.14 Hall output V at all locations on the vessel surface in a circular graph.

5．5　実測結果

センサヘッドとマイクロコンピュータをA／Dボードを介して接続し，静的状態で実験した結果の誤差は最大で約1.8度であることを確認した。

6．誤差解析

計測誤差の原因と考えられるものは大きく，センサを構成する要素の，1)加工精度や組立精度，2)用いる要素の特性や状態の変化，および3)測定環境中の磁界変化，の3つと考えられる。細かく言えば，1)については，容器内面の形状精度，容器厚さの不均一性，フロート軸の偏心，ホール素子の取り付け位置と取り付け方向精度，磁石の取り付け位置と方向精度，半球容器結合部の不連続性，フロート重心の位置ずれ，等がある。2)については，ホール素子の電気特性の不均一性と対温度特性，容器内液体の温度変化による膨張／収縮，等がある。3)については，地球磁場，等である。3)については，用いる磁石が3500gaussの強力磁束を有するため，(0.3gauss程度の) 地磁気の影響は殆ど認められなかった。α－V特性を実験的に与えるため，ホール素子の非線形性は全く問題にならなかった。

2)については，使う素子を吟味することで解決するしかないが，1)については，加工や組立の方法に工夫をし，また，専用の治具を用いる等して改善の余地が十分残されている。この場合，どの程度改善出来るかを定量的に知ることは，効率のよい対策を実施する上で重要である。このため，π平面の決定に大きな影響を与えるβとγの2つのパラメータについて取り上げた。その詳細については紙面の都合で省略する。

7．まとめ

容器内に封入される液体と共に浮動する磁石による磁界を，容器外に取り付けるホール素子により測定し，この信号を一定の手続きによって処理し，磁石位置を割り出す方法を提案した。また，センサヘッドの最適設計に必要なデータを得た。さらに，磁石に重錘の機能をもたせ，磁石位置から平衡覚を抽出することが可能となることを製作したセンサヘッドを使って実証した。そして，検出方向を制限しない全作用力方向の検出が，約1.8度の精度となることを確認した。さらに，誤差解析を行い，ホール素子取り付け位置のずれや，環境の変化として考えられる温度の影響，さらには，過渡的な液の揺れ，等が測定精度に与える影響について定量的に考察した。今後，位置決め装置による，ホール素子の容器表面への精密な接着固定法を採用し，測定精度をさらに高めていくとともに，生体運動部の計測への応用を検討していく予定である。

最後に，本研究は中谷電子計測技術振興財団の研究助成を得てなされたものであることを記し，深く感謝を致します。

参考文献

1）岡田，筒井，高野：球容器内電極間液電導度による無軸作用力方向センサ，日本ロボット学会誌，10巻5号，pp.672-682，1991
2）岡田，筒井，高野：重錘を用いた全作用力方向センサの基礎的考察，日本ロボット学会誌，9巻6号，pp.735-744，1991
3）岡田，伊藤，藤原：球容器内小球表面反射を用いる全作用力方向の検出原理，計測自動制御学会論文集，31巻4号，pp.444-453，1995
4）T.Okada，Y.Itou and S.Fujiwara：Measurement principles of an overall direction - of - action sensor using optical reflection on a mirror ball in a spherical vessel，Intelligent Autonomous Systems，IOS Press，pp,334-342，1995
5）岡田，伊藤，藤原：球容器内小球表面反射を用いる全作用力方向の検出原理，計測自動制御学会論文集，31巻4号，pp.444-453，1995
6）岡田，木村：磁気的手段による平衡覚抽出法の基礎的検討，ROBOMEC'97，Vol.B，pp.779-780，1997
7）岡田，木村：磁気的手段による平衡覚抽出法の基礎的実験，第15回日本ロボット学会学術講演会講演予稿集，pp.535-536，1997
8）T. Okada and H. Tsutsui：Measurement mechanism of an overall direction of action sensor using a suspended weight，Proc. IFToMM - jc Int. Symp. on Theory of Machines and Mechanisms，pp.61-68，1992.
9）T.Okada，K.Kimura and N.Mimura：Basic study on a magnetic measurement for balance utilizing a spherical vessel，Proc. IEEE. Int. Conf. on Robitics&Automation，Vol.3，pp.2140-2146，1998.
10）岡田，木村：フロート型平衡覚センサの誤差解析，ROBOMEC'98，1998

微小電極法による遊離細胞膜表面電位の測定

研究責任者　近畿大学医学部臨床病理学講座　野　崎　　修
共同責任者　名古屋工業大学工学部応用化学科　津　田　孝　雄

はじめに

これまでは，一般に細胞の分析を行う際には，細胞全体を試料としマクロな観点からの分析を行うことが多い。すなわち得られた値は数千～数万の細胞の平均値が得られる。しかしながら，細胞にはそれぞれ個性があり，個々の細胞を分析して得られた結果は，必ずしもマクロな分析で得られた結果と一致するとはいえない。我々は個々の細胞の分析結果を統計的処理を行うことにより，マクロ的な分析では得られない情報を得ることを試みている。

生きた細胞では，細胞内代謝状態や細胞外物質の影響により，その膜電位に変化が現れる。近年，生きたままの細胞の代謝状態・生理活性を無侵襲的に測定して，病的状態にある細胞の病態把握および診断をしたいという要望[1]が，強まっている。特に，細胞膜表面電位の測定に関心が寄せられている。しかし，これまでに開発された細胞表面電位測定法には，それぞれ問題点がある。すなわち，

(1)蛍光生体染色法では，バックグラウンドノイズが高いため，そのシグナル／バックグラウンド比（S/N）が，小さくなり，高感度測定が困難となる。また，事前に細胞の生体蛍光染色操作が必要である。

(2)Counter flow electrophoresisでは測定後細胞が死んでしまう。個々の細胞に強い電場がかかるためである。

(3)従来の微小電極法では，細胞に電極を刺入するために測定後細胞が死んでしまうので，膜電位度で選別した細胞を再使用できない，などである。

我々は本研究において，毛細管内電気浸透流[2]と細胞電気泳動法をもとに，患者の個々の生きた細胞の表面電位無侵襲計測を可能にする方法を考案した。対象とする細胞としてヒト赤血球を選び，赤血球の膜電位の測定を電気移動度の計測の面から行った。すなわち，個々の細胞の毛細管（capillary fused-silica tube；内径50-100μm）内の微小空間・低電圧の中での移動を，顕微鏡下で観察し，CCDカメラで撮影・計測した。本法は，細胞染色は必要とせず，溶液の電気浸透流と細胞の表面膜電位に応じて移動する細胞のみかけの移動速度から細胞を無侵襲測定し，選別しようとするものである。さらに，この技術を正常者と糖尿病患者の赤血球表面電位の測定，赤血球クロマトグラフィーの開発，および全血を用いた血液型判定に応用した。

材料および方法

材料：

被検血液は，健康なボランティアの肘静脈から採血し，EDTA-2K添加血液ボトルに採取したもの。および患者（近畿大学医学部附属病院中央検査室でグリコヘモグロビン測定の必要のあった人）の肘静脈採血血液でフッ化ナトリウム添加採血管に採取したもの。いずれも採血後1-2日以内のものを用いた。

方法：

1）細胞膜表面電位の測定：

A）原理-細胞のみかけの移動速度：

毛細管の中の遊離細胞のみかけの移動速度は，その細胞が担っている表面電荷と電気浸透流の速度に応じて変化する。そこで，電気浸透流の速度を一定に保つと，細胞の見かけの移動速度は，細胞表面電位度に応じて変化する。毛細管の一定距離の，一定電場域を通過した細胞の移動速度は，顕微鏡下でCCDカメラに記録された移動時間から測定する（Fig. 1）。

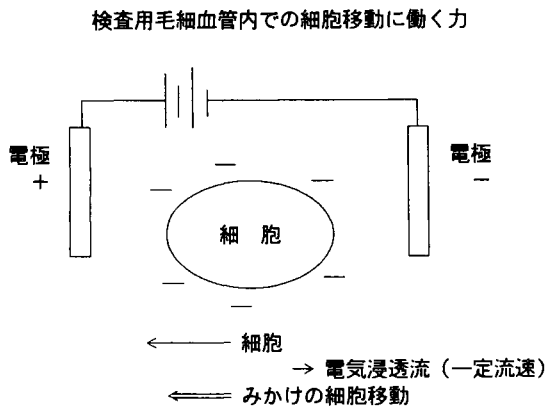


Fig. 1　細胞のみかけの移動速度

B）測定システム：

顕微鏡のステージにサンプルビン（細胞試料を含む）－毛細管－溶媒ビンの連結を設置した。二つのビンおよび毛細管を電解液で満たした。表面研磨毛細管を顕微鏡の視野に入れた。顕微鏡のヘッドにCCDカメラを設置した。そのCCDカメラには，ビデオテープレコーダおよび画像処理用コンピュータを接続した（Fig. 2）。

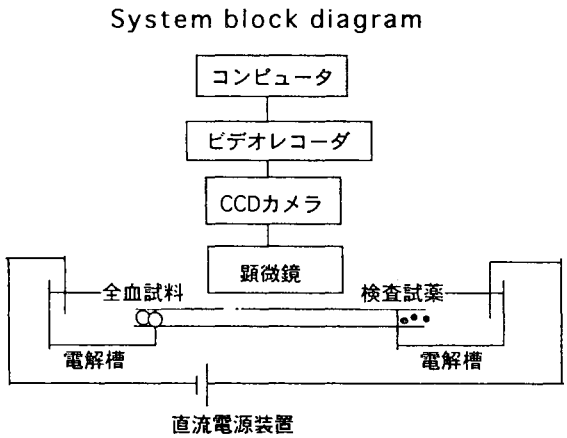


Fig. 2　測定システムのブロックダイヤグラム

C）毛細管中の細胞移動の観察・計測：

表面研磨した毛細管内面に顕微鏡のピントを合わせた。2つの炭素電極間の電位差により，その毛細管内を細胞が長軸方向に移動しているのを，顕微鏡下で観察した。毛細管内部に見える細胞移動像を，CCDカメラで撮影した。その像をビデオテープに記録し，被検細胞のみかけの移動速度を測定した。

D）データ処理：

同一個体中の同種遊離細胞の膜電位を次々に多数測定した後，膜電位の分布を調べた。その結果を，正常な細胞および個体における膜電位測定結果と比較して，被検細胞および糖尿病患者個体における病態情報を得た。

2）グリコヘモグロビン（HbA1c）測定：

グリコヘモグロビンAlcを高速液体クロマトグラフィー（京都第一科学，正常域：5.4-7.0%）で測定した。

3）赤血球のクロマトグラフィー：

分離には，内径50μm，全長25.2cm（有効長14.5cm）の溶融石英キャピラリー管を用いた。この石英管の内壁には血球の吸着を防ぐため，牛血清アルブミンのダイナミックコーティングを行った。すなわち，1%アルブミン水溶液をキャピラリー管中に満たし，そのまま10分間放置した。N_2ガスにてキャピラリー内の溶液を押し出し，ガスクロマトグラフのオーブン中でN_2ガスを通しながら30℃から130℃まで，4℃/minで昇温しキャピラリー管内壁を乾燥させた。

検出は吸光度法を用い，ヘモグロビンの特異的な吸収帯である430nmを検出波長とすることにより，赤血球を選択的に検出した。溶離液としては1%アルブミンを含む生理食塩水を用いた。試料には全血を生理食塩水で50倍に希釈し用いた。

4）全血血液型判定：

原理：キャピラリー管中の全血に電圧を印加すると，血液成分中の血球成分はその負電荷により陽極へ泳動し，また血液液体成分は電気浸透流により陰極へと泳動する。この現象を利用すると，赤血球と血漿成分とを電圧印加を行うだけで分離することができる。

全血試料を陰極側に，抗体試料を陽極側電解槽にセットし，電圧を印加した。今回の実験では抗体として血液型抗Aおよび抗B抗体を，血液型反応として血球凝集反応を用いた（Fig. 3）。

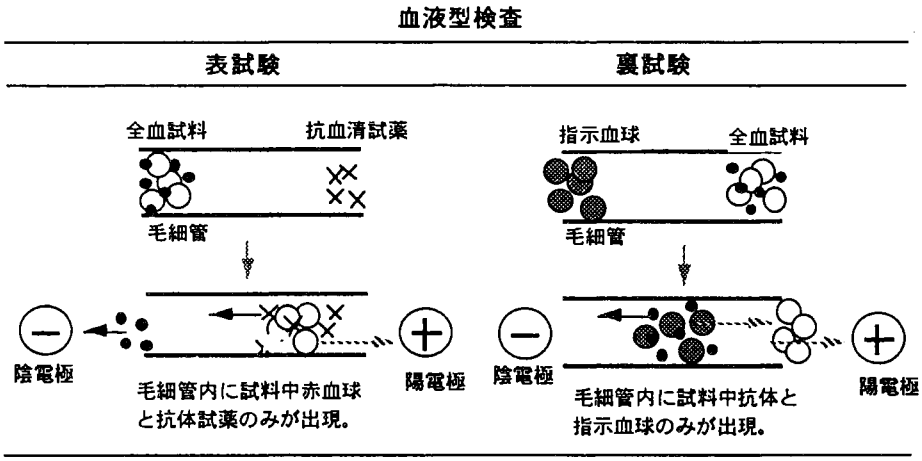


Fig. 3　全血血液型反応

結果

1）赤血球シングルセルの電気移動度分布：

HbA1cの正常域～高値を示す一人の患者の末梢血検体（120検体）中の赤血球移動速度の分布を測定し，HbA1c値との比較を行った。その結果，HbA1cが高値な患者では血球表面電位が低下してくる傾向が認められた。例えば，HbA1cが5.1%（正常域）の患者では，移動度の5-8の血球の分布があったが，HbA1cが8.8%（高値）の患者では移動度が6以上の分布は消失し，移動度1.0前後の分布が出現した。HbA1cがさらに高値の11.1%の患者では，移動度4.0以上の分布は消失し，1.0以下の分布が出現した（Fig. 4-6）。

同一人の個々の赤血球移動速度の平均値の分布（n＝120人）とHbA1cの分布との相関を検討した。HbA1c値が高値になるにつれて，平均の移動速度は低下する傾向にあった（Fig. 7）。

2）赤血球のクロマトグラフィー：

試料を高低差法（高低差10mm，注入時間3 sec）によりキャピラリーの陰極側末端へ注入し，3 kV（119V/cm）を印加したところ，赤血球は陽極へと泳動し個々のレベルで分離された。得られたエレクトロフェログラムをFig 8に示した。赤血球が最も多く出現している32minにおける移動度を算出すると，$4.38\times10\text{-}4cm^2sec^{-1}V^{-1}$が得られた。また赤血球は22minから41minの間に出現していることから，その移動度は4.24×10^{-4}～$4.67\times10^{-4}cm^2sec^{-1}V^{-1}$の範囲にあることがわかった（Fig. 8）。

3）全血試料を用いた新たな迅速血液型検査：

用いた血液試料はnLオーダーであり，極めて少ない。

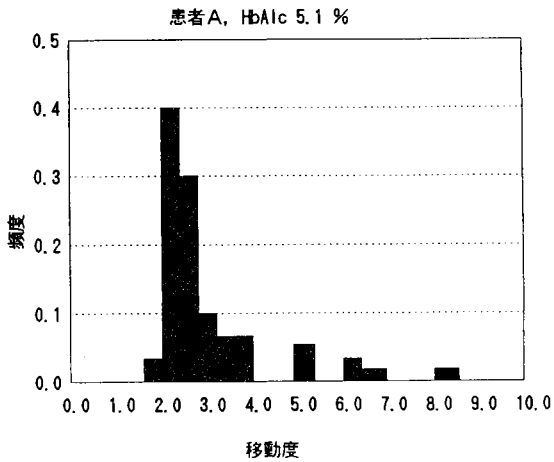


Fig. 4　HbAlc 5.1 %の患者

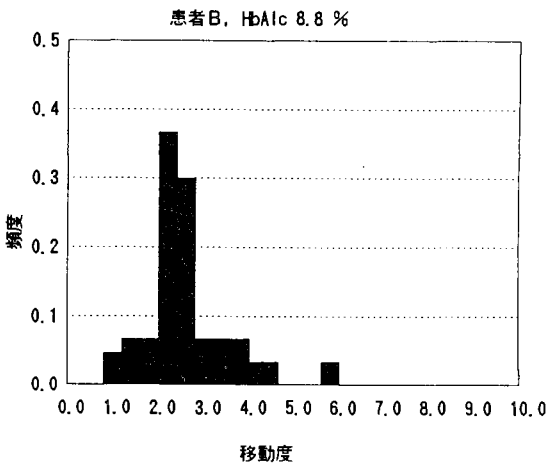


Fig. 5　HbAlc 8.8 %の患者

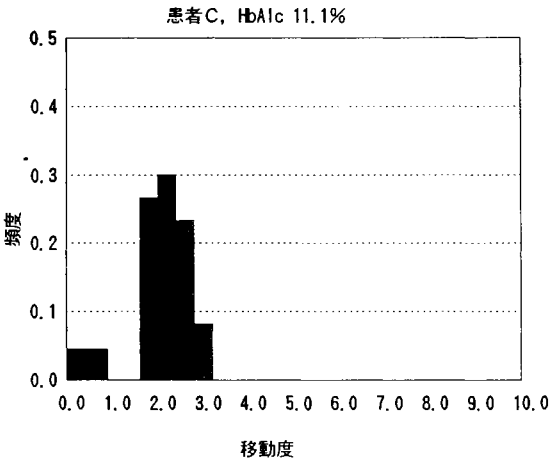


Fig. 6　HbAlc 11.1%の患者

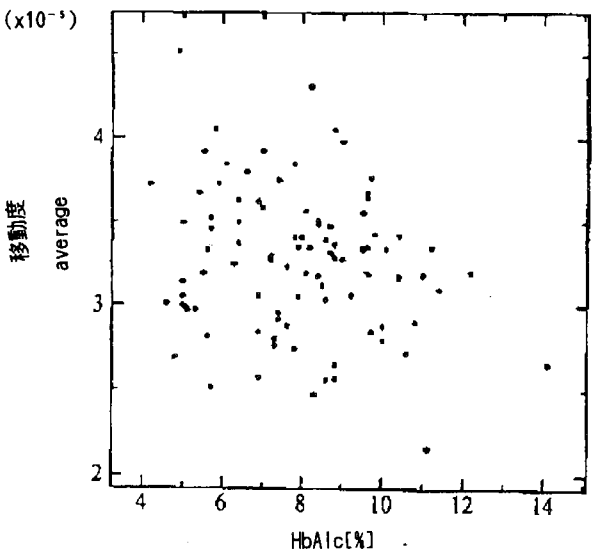


Fig. 7　赤血球平均移動速度とHbAlc 値との相関

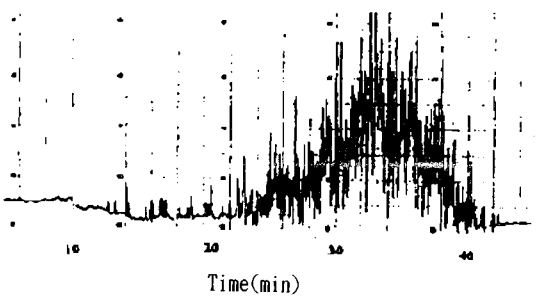


Fig. 8　正常者赤血球エレクトロフェログラム

キャピラリー管中央部を顕微鏡でモニターし，赤血球に対し血液型A，B抗体を作用させたところ，従来法での血液型の結果に一致した凝集が得られた。血液型判定に要した時間は1件体当たり2-3分であった。

考察

本研究において，新しい細胞表面電位測定のmicroanalysis methodを確立した。赤血球は細胞膜表面のシアル酸の解離によって負電荷を帯びている。従って電場下においては陽極方向へ電気泳動を行う。その泳動速度は一様ではなく，各赤血球の表面状態に従い異なっている。その原因としては，各赤血球の加齢が異なること，病態との関連などがあげられる。我々は，キャピラリー電気泳動法を用い赤血球を個々の細胞レベルで分離し，その泳動時間より個々の赤血球の電気移動度を算出した。細胞を群として取り扱うのではなく，一個一個を微小空間で確実に取り扱えるようにするのが，本研究の進歩の方向である。一個一個の細胞のデータから個々の正常・異常の性格を見いだすとともに，集団の群として性格を捉えることも行った。

糖尿病患者の赤血球膜表面電位からの糖尿病状態の評価：

糖尿病患者の赤血球膜表面電位とそのグリコヘモグロビン値との比較から，新しい糖尿病状態の判定法を提示した。赤血球の表面電位にばらつきがあり，糖尿病患者ではその分布が正常者のものと異なっていることを見いだした。また，HbA1c値が高値（糖尿病コントロールが不良）の症例では，赤血球表面電位の低下が見られた。これにより赤血球膜電位測定が糖尿病性血管障害の合併症の発症時期，発症確率の予期指標となる可能性があると考える。

赤血球のクロマトグラフィー：

赤血球は陰極側から陽極側へと向かい，電気浸透流に逆らって泳動した。膜電位の量に着目した細胞のchromatographyが可能になり，従来からのflow cytometryとは別の細胞分離選別技術を開発できた。この方法は，細胞染色を必要としない。

全血血液型判定：

臨床での血液型判定は，緊急に必要とされることが多いので，迅速（数分）でしかも個人差のない判定結果が必要である。本法の特徴は，数nLの微量で全血のままでの試料の使用が可能となった点である。これは，毛細管の中で，血球（表面電荷が負電荷のため，陽極に引かれる）と血漿成分（電気浸透流により陰極側に流される）が自動的に分離される原理を応用したためである。血液型判定結果はビデオテープに記録されているので，後からの判定結果のチェックが容易である。

まとめ

個々の赤血球膜電位を毛細管内で細胞電気泳動と電気浸透流を利用して測定する方法を開発した。個々の赤血球膜電位のデータの分布から個人の赤血球膜電位の像を組み立てた。個人の赤血球膜電位は均一ではなく，分布に幅があった。またその分布幅は疾患（糖尿病）の程度に応じた変化が見られた。キャピラリー管の長さを調節することにより，赤血球のクロマトグラフィーが可能となった。全血試料のままの血液型判定（表試験）が可能となった。その被検血液量は数nLと極めて微量であった。

最後に，本研究を進める上で多大のご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。

文献

1）Kitagawa S., Tsuda T., et al. Manipulation of a single cell with microcapillary tubing based on its electrophoretic mobility. Electrophoresis 1995；16：1364-8.

2）Kricka LJ, Ji X, Nozaki O, Wilding P. Micromechanics and nanotechnology：Implications and applications in the clinical laboratory. JIFCC 1994；6(2)：54-9.

新しいガンマ線検出器カドニュ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

研究責任者　東京慈恵会医科大学放射線科　教授　故　川　上　憲　司
国際医療福祉大学放射線・情報科学科　教授　牧　野　元　治

序論

1．動機

小型半導体検出器を用いて核医学での呼吸及び血流の流れを測定したのは，故川上教授等[1]が10数年前に日本で始めて，アメリカのRMD社製のカドニュウム・テロライド（CdTe）を使用したことであった。当時の検出器は1㎜ないし2㎜程度の試作品で，BNCのコネクターに埋め込まれたものであった。数個の検出器を特定の器官の関心領域に配置し，経時的な放射能の変化を数個のチャートレコーダーを走らせて，変化を観察したものであった。当時のCdTeの製品は高価にも関わらず，粗悪であって1年以内に使用が出来なくなった。

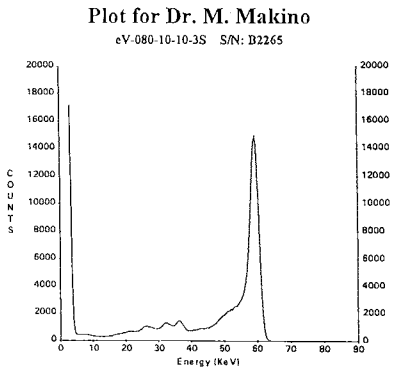
しかし最近になって新しい検出器カドニュウム亜鉛テロライド（CdZnTe）が開発された。CdTeとCdZnTe検出器は本質的には同じであるが，CdTeのCdの部分に10％～20％の亜鉛を混入する事によって両者の違いは，はっきりしている。CdTe検出器は次の欠点がある。1）小さいものしかつくれない。2）リーケジ電流が大きい。3）ポーラリゼーション（編極）の効果が起こる。これは高速カント・レートの時，あるいは時間の変化につれて，ピークの位置が移動する。4）比較的高価である。5）バンド・ギャップが高くないと云うことである。これに比べてCdZnTeは1993年頃，偶然ロシアの研究所で発見されたものであるが，比抵抗がCdTeに比べて100倍程高い。それゆえリーケージ電流が極めて小さく，低エネルギーガンマ線，X線検出器に向いている。大きなサイズの検出器が可能である。値段が比較的安い。またバンド・ギャップと比抵抗が高いので高温での使用が可能である。[2]次の表1にNa（I），Cs（I），CdTe，CdZnTeの実効原子番号，密度，バンド・ギャップ，比抵抗を示す。

種類	実効原子番号	密度	バンド・ギャップ	比抵抗
Na（I）	50	3.67		
Cs（I）	54	4.51		
CdTe	50	6.2	1.50	3.0x109Ω-cm
CdZnTe	48	6	1.65	2.5x109Ω-cm

今回使用したCdZnTe検出器はeV Product社製品（USA）の10㎜×10㎜×3㎜の大きさの検出器でAm-241からの50keVのγ線とCo-57からの120keVにたいするエネルギースペクトルを図1と図2それぞれ示す。FWHMが5.3％と3.6％とNa（I）の10数％と7％に比べてはるかによいことが解る。

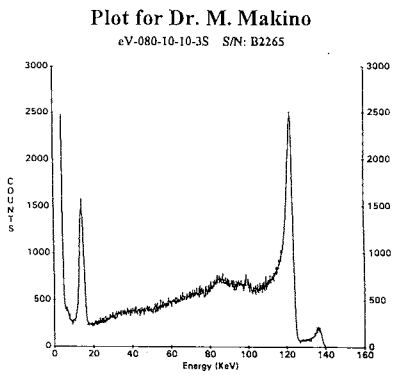
2．現在の核医学検査：現在核医学の循環・呼吸計測ではガンマカメラ又はSPECT（Single Photon Emmision Computed Tomography）を用いて心臓，肺，肝臓，甲状腺，脳等の各器官上にカメラを配置するか，カメラを患者の周りに回転させて，平面上の断面をコンピュータにより画像再構成させることにより，部位を設定し経時的な変化を求めるものである。

核心臓医学の測定ではアイソトープTl-200（タリューム）は化学的にK（カリウム）と同様に心筋細胞に取り込まれる。それ故心筋シンチグラフィでは梗塞部位はTl-201が摂取されないため，欠損像として抽出される。しかるにTc-99m（テクネチウム）を標識した赤血球（RBC）の薬品は静注後，赤血球に暫く止まり平衡状態に達する。ガンマカメラを胸部の部位を設定し，R-R間隔が一定の場合（不正脈の無い場合）n等分したデータをリアルタイムで順次1からnまでの領域に分けて収集する（フレームモード）。それに対して通常10ミリ秒間隔で画像と心



Source	^{241}Am
Crystal Size	10 mm x 10 mm x 3 mm
Bias Voltage	+300 VDC
Shaping time	0.5 μsec
Oper. temp.	+23° C
FWHM	5.3% @ 59.5 keV

図1　CdZnTe検出器のAm-241からの50KeVガンマ線のスペクトル



Source	^{57}Co
Crystal Size	10 mm x 10 mm x 3 mm
Bias Voltage	+300 VDC
Shaping time	0.5 μsec
Oper. temp.	+23° C
FWHM	3.6% @ 122 keV

図2　CdZnTe検出器のCo-120からの120KeVガンマ線のスペクトル

電図信号を収集し，収集終了後R-R間隔の一定のもつものを選び出す(リストモード)。この様な心拍同期心プールによる左室の動的機能の解析はR-R心拍内の左室容積曲線より左室駆出率，最大駆出速度，最大充満速度等が得られる事である。

3．本研究の目的：ガンマカメラやSPECTは現在検査になくてはならない装置であるが，第一に大変高価である。第二に非常に大型の装置である。それ故測定部位は小さいより大きい部位を診断する事であって，局所的な経時変化は効率が悪くそれに向いていない。それに反し小型半導体検出器は小型で軽く，大きな場所を必要とせず，各器官の特定の局所に一つ以上の検出器を多く配置が可能であり，時間的に同時に数チャンネルの経時的変化の測定が可能である。

この研究の目的の一つは左室の動的機能の解析を大きなガンマカメラを使用せず，小型ガンマ線検出器を用いて行う事である。特にシステムの小型と軽量化を計り，携帯型の左室心駆出率を数時間にわたって，自由に歩行や運動を行い得るホルター型の携帯用心駆出率測定装置の開発である。システムの全重量は2キログラム前後であるが，今後も軽量化に務めるよう研究を続ける。

システムの構成

システムは2部門より構成されている。アナローグの部門とデジタルの部門である。アナローグ部門では検出器の小型プローブからプリ・アンプ，主アンプを経て，デスクリメターでパルス出力となり，コンピュータへと接続される。ECGプローブからの信号はアンプで増幅さ

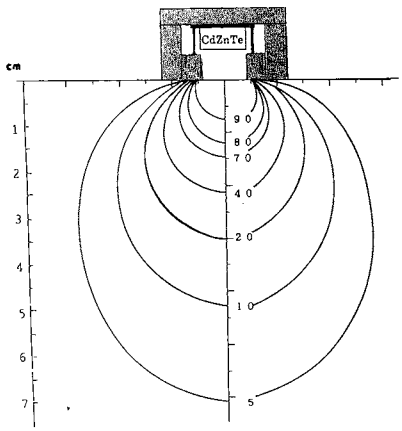


図3　鉛の単孔型コリメーターの大きさと感度曲線

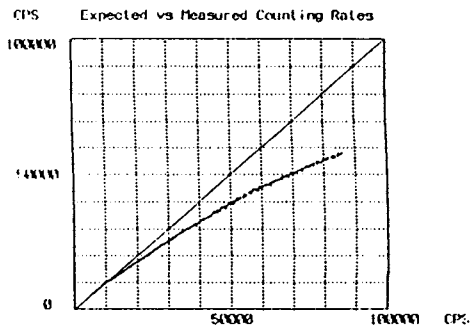


図4　脈拍の経時的出力からFFT（高速フーリエー変換）を応用してEFを求める方法

れ，出力はコンピュータのADCへと接続される。デジタルの部分ではCPUは8086を基本としたマイクロプロセッサーで，クロック周波数は14MHz，PCMCIA（PCカード）を2スロット持ち，それに16ビッツのA/D変換器と16ビッツのカンターからなっている。データ収集間隔は8ミリ秒で1サンプルに4byteを要し，4MB（2×2MB）PCーカードで2時間と20分が可能である。

1．アナローグ部分：心駆出率の測定には20～25mCiのTC-99mRBCの薬品を右腕から静注し，検出器は左室での血液の流れを測定する故，測定されるTC-99mからの140KeVのガンマ線は左室以外からは排除されねばならない。その方法としてはコリメーターの使用である。それ故プローブは直径50㎜，高さ3㎝にアルミのケース内に長さ5㎜の鉛の単孔型のコリメータと，10x10x3㎜のCdZnTeの検出器を厚さ3㎜，外形25㎜内の鉛の遮蔽で覆われてい部分を含み，電荷有感前置増幅器も内臓している。図3にはコリメーターの大きさと内臓のCdZnTe検出器とコリメーターの実測された感度曲線を示している。

次にメイン・アンプは2段のアクテブ・フイルターを用いたガウス分布型のアンプで，ハイカントレートが予測される故バイポーラ出力とした。カントレートに依存する増幅器の直線性を決定する方法として，20mCuのTc-99mを検出器から50㎝程離れた配置し2分間隔に1分間計測し，コンピューターコントロールによって24時間観測した結果を逆にカント数と時間から放射能を計算し，プロッタしたのが図4である。Tc-99mは半減期が6時間であるから24時間では16分の1に放射能が減衰するからである。50000CPSでは25％のカントを失うが，12000CPS当たりからほぼ100％数えることができ，数え落しは無くなる。

SCA（single Cannel Analyzer）は高速カンテング，軽量，低電力を考慮してデスクリメーターだけとした。

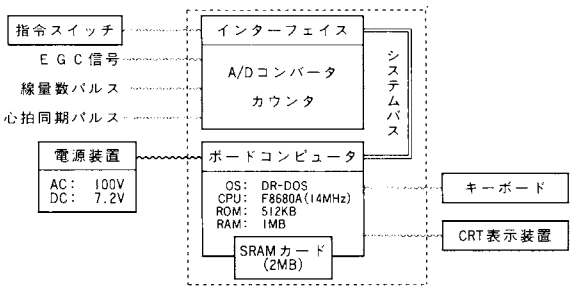
ECG信号は市販の簡易型ポータブル装置で液晶表示のため，少し重く現在は使用しているが，将来は軽量のシステムに取り替えるつもりである。ADCが正の信号だけなので，正のオフセット電圧を加算し変換を行っている。

供給電圧は±9ボルトで，1.3Ampのリチウム・イオンを2本使用し，1つはアナローグ用，他はデジタル用に供給している。アナローグ用±9ボルトの電圧はDC-DCコンバーターを使用して供給している。電池の使用時間は1時間半の負荷に対して充分供給出来る。検出器用バイアス電圧は5ボルトからブロッキングオッシレータのインバーターで高圧電源を得ている。使用電圧は300ボルトである。電流は殆ど流れないので，乾電池で長時間使用が可能である。

2．デジタル部門

ハードウェア構成：このデータ収集装置のハードウェア構成を図Aに示す。収集したデータの受け渡しの簡便さを考慮して，ここではPCMCIAインターフェースを持つボードコンピュータを利用した。このインターフェースに2MBのS-RAMカードを差し込みデータを保存する。データを保存したカードはPCMCIAインターフェースを持つノート型のパーソナルコンピュータで読みとれる。必要な解析はそのコンピュータ上で行なえる。

使用したボードコンピュータはMEIKO社製のCWP-001である。ROM中にNovell社のDR-DOSを格納している。ボードにはスタンドアロンでの使用が可能なように，キーボードと，CRTのインターフェースが用意されている。開発時にはこれらの装置を使用する。また，システムバスとしてISAバス互換の信号線を有している。試作したデータ収集装置では，このバス信号を用いてインターフェースしている。指令スイッチは，可搬型装置として使用するときにボードコンピュータに指令を与えるために必要である。



図A　可搬型データ収集装置のハードウェア構成

データ収集のためのインターフェース回路の仕様を表2に示す。この装置ではアナログ信号であるEGC信号と，ディジタル信号である線量数パルスと心拍同期パルスを扱えるようになっている。

インターバルタイマの同期は8msに固定であり，このサンプリング同期でデータを入力する。A/D変換器はユニポールであるため，ここではEGC信号にオフセットを加え12ビットに変換している。線量カウンタには12ビットの同期式カウンタを用いている。カウンタはリセットせずに，数え放しで計数する。このため2^{12}カウント毎に0に戻るが，この補正はソフトウェアで行うことにした。

カウンタへの線量パルスの入力とコンピュータのデータ取り込みのタイミングは非同期のため，同期をとるための回路やカウント値を一時的にラッチしハザードの発生を押さえる回路が組み込まれている。

表2　インターフェイスの有する機能

機　能	仕　様
インターバルタイマ	8ｍｓ
A／D変換器	ユニポーラ12ビットバイナリ
総量カウンタ	12ビットバイナリ

3．開発環境

使用したボードコンピュータには，MS-DOS（マイクロソフト社）と互換性のあるOSが組み込まれている。また，PCMCIAに挿入するS-RAMカードには，ノートパソコン等でアクセス可能なファイル形式で保存できる。そのため，プログラムの開発や収集データの転送等が簡便に行える。

データ収集のためのソフトウェアはC言語を用いて開発した。この開発は，パーソナルコンピュータを用いたクロス環境で行うことも可能である。また，図Aに示したようにボードコンピュータにはキーボードやモニタが接続できるので，セルフ環境での開発もできる。ここでは，デバックの効率を考慮したセルフ環境で開発することにした。

ソフトウェアの開発段階ではS-RAMを用いる。完成したプログラムコードはDR-DOSのコマンドを使いFLASH-ROMに記憶させることが可能である。このため，データ収集装置として運用する場合にはプログラムをROM中に格納することで，S-RAMカード全体をデータの記録用として使用することができる。

4．システムソフトウェア

用いたボードコンピュータのBIOS機能を使い，電源オンと同時に特定のプログラムを起動することができる。ここでは電源オンでデータ収集のためのシステムソフトウェアを起動することにした。このソフトウェアは起動するとすぐにコマンド入力待ちとなる。コマンドは，指令スイッチを用い4ビットのコードで入力する。現在サポートしているコマンドは表2に示した4種類である。コマンド1はS-RAMカード中のデータファイルをすべてクリアするコマンドである。コマンド2はデータの収集をスタートさせるコマンドである。S-RAM中のファイルを検索し重複しないファイル名で新たにファイルをオープンし収集データを格納する。ファイル名は"DATA.nnn"であり，"nnn"の部分に3桁の数字で番号が自動的に割り振られる。この番号で収集したデータが区別できる。データ収集モードにあるとき受け付ける唯一のコマンドとしてコマンド3がある。このコマンドはデータ収集を終了させるものであり，このコマンドにより開いたファイルがクローズされる。コマンド4はデータ収集装置としては必要ないものであるが，システムソフトウェアを終了しDR-DOSに戻すためのコマンドである。

図BにS-RAM中のデータファイルの保存形式を示す。有効にメモリを利用のするためにバイナリ形式とした。線量のカウント値とECGデータがペアとなって順に記録される。それぞれ16ビットである。なおカウント値のデータには，心拍の同期信号がサンプル間隔内に発生すればMSBをセットした形で記録される。

現システムではサンプリング同期は8msである。1サンプル当たり4バイトのデータ量である。2MBのS-RAMカードを用いることで約70分のデータ収集が可能である。

また，EGC信号のみでよければ2時間強のデータ収集が可能である。

表3　データ収集装置のコマンド

コマンド	仕　様
コマンド1	すべてのデータファイルのクリア
コマンド2	データ収集のスタート
コマンド3	データ収集のストップ
コマンド4	ＯＳに戻る

先頭データ

線量カウント1 (16ビット)	EGCデータ1 (16ビット)	線量カウント2 (16ビット)	EGCデータ2 (16ビット)	●●●

図B　収集したデータのS-RAM中の形式

5．サポートソフトウェア

データ収集装置でS-RAMカードに記録したデータは，カードをパーソナルコンピュータに差し込むことで収集と独立して処理できる。ここでは記録データをデータ解析プログラムに渡すための簡単なデータ形式を変換するプログラムと，データのチェックを行うための波形表示プログラムを作成した。このプログラムを使うことで臨床の現場で，簡単に測定システムや測定データのチェックを行うことができる。

データ解析

1．心拍から心拍の方法（beat to beat Method）高速フーリエ変換による：データ解析は3過程で行われた。初めは8ミリ秒ごとの左室からのカント数をメモリーに記録し，一定の期間例えば2分から5分の間の変化を記録する。終了後直ちにメモリーのPCカードをデータ・ロッガーのマイクロコンピュータから取り外し，ノート・パソコンにPCカードを接続し，プログラムを起動させ，データを経時的左室の能動的変化を表示させる。プローブが正しい位置に配置されていれば，左室駆出率の状態が

どの程度であるかが推測できる。1心拍から駆出率は計算出来ない。何故ならば8ミリ秒でのカント数は100カント以下であるので，統計的に誤差が大きく多くの心拍数加算することによって心駆出率を計算する。beat to beatの方法では加算するための基準点が無く，その方法を研究せねばならなかった。その解決方法として高速フーリエ変換と自己相関関数を用いて心拍の始点と周期をデータ点から見いだすことであった。以下にその方法をのべる。データ点として始めから256点を選択し画面に表示させる。図4のAが心拍の出力点を表す。中心線は出力点の平均値を示す。これを軸として上下に周期的に振動する波を高速フーリエ変換によって，正弦，余弦項の常数を求める事によって，高調波の絶対値の最大の高調波数が，与えれた範囲の主周波数を表し，その周期が心拍の周期となる。図4でのBは正弦項の常数を表し，Cは余弦項の常数で，Dは得られた常数を用いて，計算された自己相関関数を表し，これより心拍周期と始点が決定出来る。

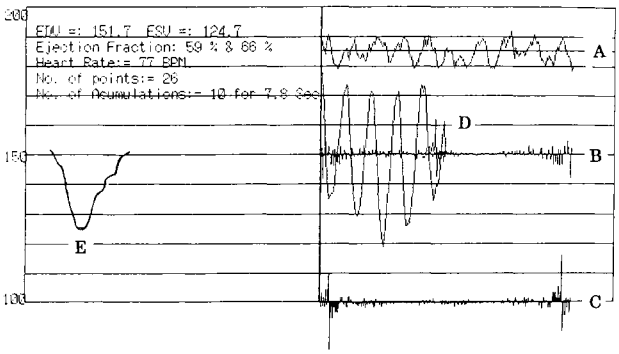


図4　脈拍の経時的出力からFFT（高速フーリエ変換）を応用してEFを求める方法

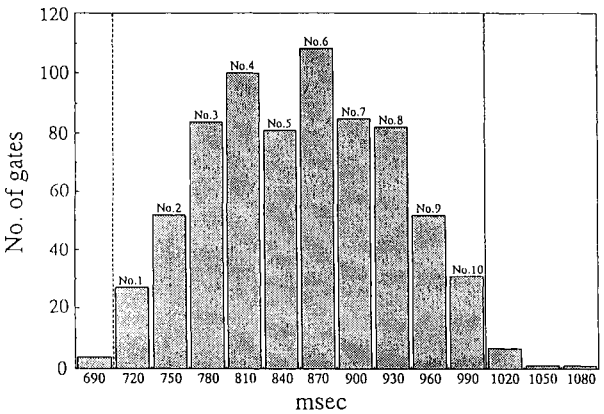


図5　R－波ゲートのヒストグラム

得られた周期から256点を10周期の区間を加算したのが，Eである。このE図から駆出率を求めるには以下の関係から求まる。

$$LVEF = (EDV-ESV)/(EDF-BG)$$

ここでLVEFは左室駆出率で，EDVは拡張末期容積，ESVは収縮容積を表し，BGはバックグランド・カントで通常EDVの60から75％であるが，全て一律にBGをEDVの何パーセントと決めることは出来ない。心プールから得られたEFを基準にして，その都度決めるべきである。

図4のAでの256点を，FFTから得られた1周期26点として10周期を加算した結果がEでEDVが152，ESVが127が得られるので，BGがEDVの70％としたとき駆出率は上式にこれらの値を代入して59％がえられ，73％のときは66％を得る。

2．R－波同期モード：この方法での解析はガンマカメラの心プールのリストモードと同じ解析方法である。ECGの信号からR－波の信号を取り出し（ゲート信号），経時上の位置を標識して，測定終了後ゲートの間隔に分類する。もし不整脈があれば分布は最も多く集まる分布から離れて分布されるので取り除く事が出来るが，その付近に分布する場合もし周期（心拍）がn点の間隔であれば，1/nの補正をおこなう。図5では測定された数分間のゲート分布のヒストグラムを示す。No.1からNo.10までのゲート分布である。No.6が最も多いのでこの周期を心臓脈拍とし(69BPM)，これを中心に補正を行う。図6ではこれらの同期に対応するそれぞれの10の心駆出率のを表示したものである。図7では平均かされたEFで曲線は9次の多項式近似を表す。

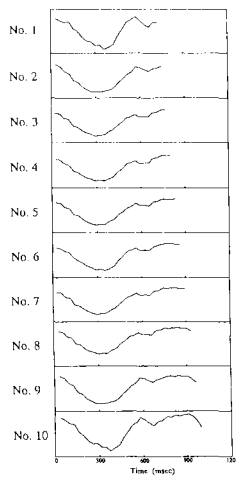


図6　異なった脈拍のEFの拡張期から収縮期までのプロファイル（No.1～No.10）

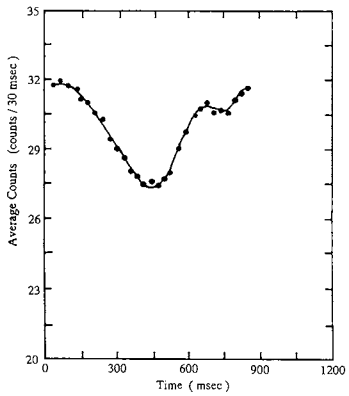


図7　平均EFの拡張期から収縮期までのプロファイル

3．ECGモード：ECG出力を同時コンピューターに取り込める装置は始めの計画では考慮さらなかったので，最近になって開発された故に，臨床データが少ないが，解析方法は基本的にはR－波ゲートの場合とほぼ同じである。然し次の様なECG出力の場合には有効といえる。図8ではECG出力のRがSTより低下する場合にはデスクリメーターは虚偽のゲート信号を造り出す。その結果虚偽の不整脈の効果となる。この様な場合を考慮して，ソフトの開発により避けることが可能である。

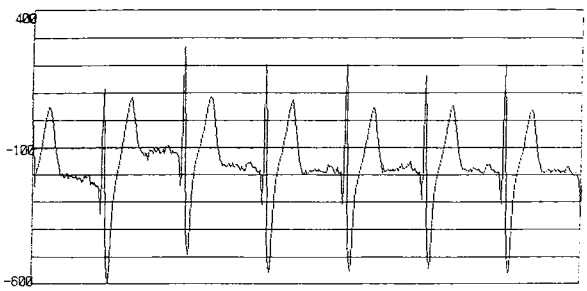


図8　ECG出力波形

結語

携帯用心駆出率装置はアメリカのカペンテックス社のVESTは日本にも既に紹介されてきている。[4)5)6)7)8)]検出器をCdTeを用いた小型検出器[9)10)]やCsIとホトダイオードとの組み合わせの装置も開発された。[11)]これらは装置は小型でも解析のためのコンピューターはデスクトップで可成りの大きい。それに反して本装置では記録をPCカードの使用とノート型パソコンによるデータ解析によって結果が即座に得られるという即効性にある。今後の課題としてはプローブを左室上に安定に取り付ける装置の開発である。第二ウィンドウ上で動くプログラムの開発で，現在はDOS上でのプログラムであるからウィンドウへの変換をしなければならない。

出来あがった装置は全体の大きさが20×15×10cmで重さが2kgに近く，小型のリュックサイズに収まり，身軽に歩行や軽い運動が可能である。これからは臨床に用いて不備な点を改良していきたい。

おわりに，本研究を最初にてがけられた，故川上憲司教授のご冥福を心からお祈り申し上げます。

参考文献（References）

1）勝山直文，牧野元治，川上憲司，他：CdTeの検出器の基礎的検討，核医学19：1281，1982(Abstruct)

2）Schlensinger TE, James RB:Semiconductors for Room Temperature Nuclear Detector Applications;Semiconductors and Semimetals Vo 1.43 1995 Acadenic Press, New York

3）Knoll GF:Radiation Detection and Measurement, 2nd edition, 1989 John Wiley & Sons, New York

4）玉木長良，Strauss HW:携帯用RI心機能モニター（VEST）による心機能評価――（第一報）基礎的研究――核医学　24:289－295，1987

5）玉木長良，Strauss HW:携帯用RI心機能モニター（VEST）による心機能評価――（第二報）虚血性心疾患への応用――核医学　24:551－557，1987

6）玉木長良，Mohiuddin IH，大草知子，他：携帯用RI心機能モニター（VEST）による運動負荷後の心機能の経時的変化の検討，核医学　26:399－407，1987

7）大嶽達，渡辺俊明，小坂昇，他：携帯用RI心機能モニター(VEST)の基礎的検討――バックグランドを中心に――，核医学　25:775－787，1988

8）大嶽達，渡辺俊明，小坂昇，他：携帯用RI心機能モニター(VEST)による虚血性心疾患患者の日常動作を含む種々の運動時心機能の評価，核医学　26：195－211，1989

9）千葉博，西村恒彦，林田孝平，他：テルル化カドミウム検出器による携帯用心機能装置(VEST)の臨床使用――運動負荷終了後の心機能評価――，核医学　26:1575－1　514，1989

10）滝淳一，村守朗，中嶋窓一，他：Cadmium Telluride検出器を用いた携帯型持続心機能モニター(VEST)の基礎的検討，核医学　28：871－879，1991

11）Broadhurst P, Cashman P, Crawley J, et : Clinical Validation of a Miniature Nuclear Probe System for Continuous On-line Monitoring of Cardiac Function and ST-Segment, J Nucl Med 32:37-43,1991

水晶振動子の電極表面に直接結合する遺伝子組換え抗体の作製と免疫センサーへの応用

研究責任者　三重大学工学部分子素材工学科　助手　小林　淳
共同研究者　三重大学工学部分子素材工学科　教授　宮嶌成壽
三重大学工学部分子素材工学科　助教授　冨田昌弘

まえがき

特定の抗原だけを特異的に認識し結合するという抗体の有する能力は，さまざまな成分が混合したサンプル中の抗原を検出・定量するための免疫学的手法の発展をもたらした[1]。ただし，ELISA法(酵素を結合させた抗体を利用して，酵素反応の結果生じる発色などの強さから抗体と反応した抗原を定量する方法）をはじめとする従来の免疫学的手法による検出では，実験室内で比較的時間をかけて操作を行う必要があり，より簡便で迅速な手法の開発が望まれてきた。そのような手法の一つとして考案されたのが，水晶振動子を利用した免疫センサーである。いくつかの先駆的研究[2-5]により，センサーの基本的設計はかなり確立されたものの，一つのセンサーを作るために必要な抗体の量が他の免疫学的手法に比べて多いうえ，センサーの電極表面への抗体の固定法が煩雑でしかも効率が悪いことから，未だ実用化には至っていない。

一方，遺伝子工学により生産された組換えタンパク質を効率良く分離精製するための技術として，組換えタンパク質に特定のリガンドとの結合可能なアミノ酸配列を融合させ，リガンドを結合したカラムなどに目的の融合組換えタンパク質だけをトラップして他のタンパク質成分から分離する方法が開発されている。このようなリガンドと結合配列の組み合わせとしては，グルタチオンとグルタチオンSトランスフェラーゼ（GST）配列，マルトースとマルトース結合タンパク（MBP）配列，ニッケルとポリ・ヒスチジン（His-tag）配列（ヒスチジンが6分子程度連続した領域で，ニッケルイオンと電気的相互作用により結合する）などがある。特に，His-tagは，金属イオンとの結合が可能であることから，電極など電気的デバイスと抗体とのアフィニティーを高める上で有効な融合配列であると考えられる。

そこで，本研究では，水晶振動子電極上にモノクローナル抗体が安定に固定された実用的な免疫センサーを開発することを目的として，新しい抗体固定法を試み，その有効性を検証するとともに，遺伝子発現系で生産したHis-tagを付加した組換え抗体をニッケルでコートした水晶振動子の電極表面に固定するための基礎技術開発を行った。

内容

本研究課題においては，ウイルス病感染診断用免疫センサーの開発を念頭におき，そのモデル実験系として，抗原には昆虫ウイルスであるカイコ細胞質多角体病ウイルス(BmCPV)[6]，また抗体にはBmCPVに対するモノクローナル抗体[7]を供試した。

BmCPVは，2本鎖RNAをゲノムとするレオウイルス科に属するウイルスであり，養蚕業に深刻な被害を及ぼすことが知られている。また，森林害虫の防除のために別のCPVが微生物殺虫剤として散布され，いくつかの国で効果をあげている。さらに，レオウイルスの中には，ヒトや家畜の下痢をひきおこすロタウイルスやイネの萎縮病をひきおこすイネ萎縮ウイルスなどが含まれている。したがって，本研究の成果は，単にモデル実験系であるカイコを含めた昆虫ウイルスの検出にとどまらず，ただちにヒトを含めた哺乳動物や植物のウイルス病にも応用できるものと期待される。

BmCPVをモデル実験系とする主な利点は，このような幅広い応用性のほか，本ウイルスがカイコとごく限られた昆虫にしか感染せず，人畜及び植物に全く無害であるという安全性と，飼育が容易なカイコを多数使ってウイルス感染実験をくりかえし行えるので，信頼性のある実験データが得られることである。

BmCPVウイルス粒子に対するモノクローナル抗体を産生するハイブリドーマ細胞は，1984年に本研究課題の共同研究者である宮嶌ら[7]によって作出された。このハイブリドーマ細胞が産生するS11抗体はマウスの免疫グロブリンのIgG1クラスに属し，BmCPVと特異的に抗原抗体反応するのみならず，BmCPVの感染を中和する活性を示すことが明らかにされた。

これまでの研究において，ポリスチレン被覆あるいはプロテインAを介してS11抗原の水晶振動子電極上への固定を試みたが，前者は固定された抗原の配向がランダムなため，また後者についてはマウスのIgGがプロテインAと結合しにくいため，それぞれ免疫センサー作製のための抗体固定法としては不適当であった。そこでまず，本研究においては，このS11抗体に対しプロテインAよりもマウスIgG結合能の高いプロテインGを介した固定法，及び，電極上に交互吸着して形成させたポリイオンフィルム上に抗体自身の電荷を利用して固定する方法[8]を試み，安定かつ機能を保持した固定が可能か検討した。また，同時に，His-tagを付加した組換えS11抗体を作製するために必要となるS11抗体遺伝子のクローニングを行った。

成果

(1)モノクローナル抗体の電極上への効率的固定法の開発

AT-cut，基本共振周波数9MHzの銀電極水晶振動子と図1に示した2種類の専用セル（プロテインGを介した固定法ではセルaを，ポリイオンフィルムを介した固定法ではセルbを使用した）を使用し，電極の一方だけが水溶液と接触し，もう一方を水から遮断することにより，抗体の固定ならびに振動数の計測を水中で行った。

まず，プロテインGを介した固定法では，水晶振動子をアルカリと酸に交互に短時間浸漬し，さらに95%エタノールで洗浄する前処理を施してから，10μgのプロテインGを含む緩衝液20μlを電極上に塗布し，20分間吸着させた。その後セル内を水で洗浄し，次に，16μgのS11抗体を含むリン酸塩類緩衝液（PBS）10μlを塗布し，20分間吸着させてから，固定されない抗体を洗浄除去した。対照として，抗体を含まないPBS 10μlによる処理も行った。また，比較のために10μgのプロテインAを使用して同様の抗体固定化実験を行った。

これらの実験における振動子の周波数変化を図2にまとめて示した。プロテインGの吸着による振動数の減少（a，b）は，プロテインA（c，d）とほぼ同様，70Hz前後であった。そして，S11抗体固定による振動数の減少は，プロテインGを介した場合は約60Hz（a）で，プロテインAを介した場合の約30Hzを2倍上回っていた。このように，プロテインGを介した固定法はプロテインA

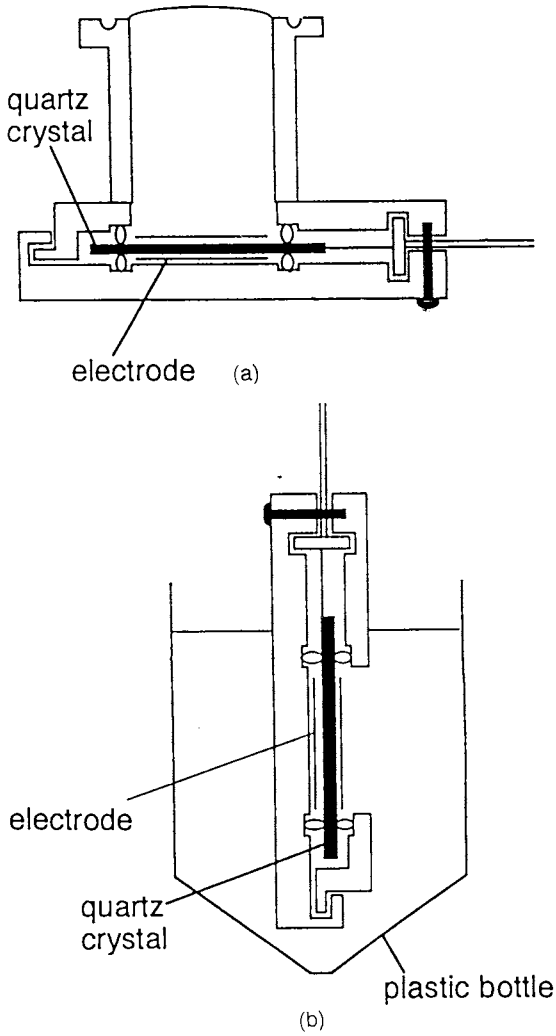


図1　水溶液中での振動数計測に用いられた2種類のセル

よりも良好なS11抗体固定効率を示すことが明らかになったが，固定される抗体量が必ずしも常に一定ではないため，実用的な固定法としては不十分であると判断された。

一方，ポリイオンフィルムを介した固定法では，プロテインGと同様な前処理を行った振動子にセルb（図1）を装着後，セル全体を7mlの1.5mg/mlポリエチレンイミン（PEI）溶液の入ったプラスチックチューブに浸漬し，20分間吸着させた。次いで，セルを7mlの3.0mg/mlポリスチレンスルフォーネート（PSS）溶液の入ったプラスチックチューブに浸漬し，20分間吸着させ，さらに，PEIとPSSの交互吸着をもう1回繰り返し，ポリイオンフィルムでコートした振動子を作製した。等電点電気泳動の結果S11抗体の等電点が7.0付近であることが判明

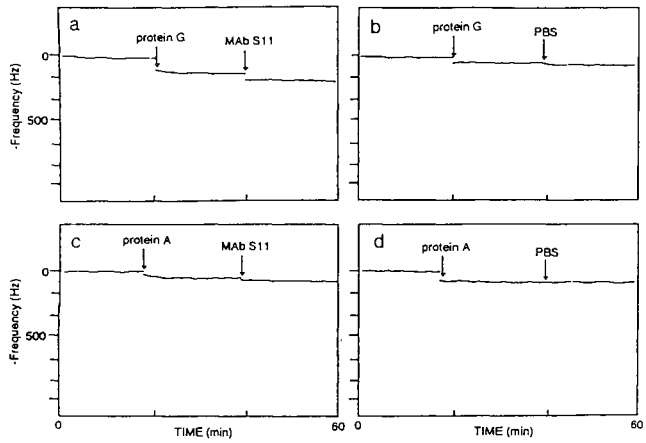


図2．プロテインG及びプロテインAを介した
S11抗体固定における振動数変化

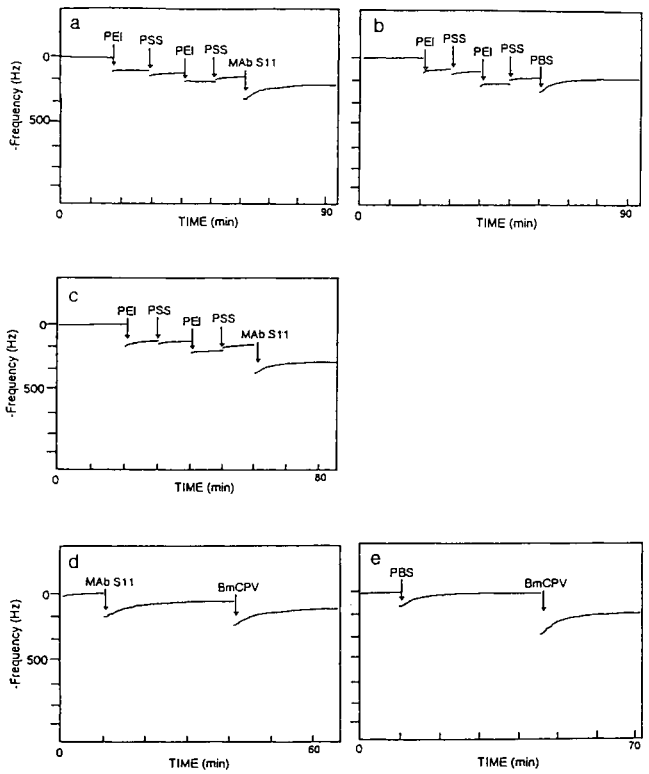


図3．ポリイオンフィルムを介したS11抗体固定
及びBmCPV検出における振動数変化

したので，抗体分子の電荷を正にチャージさせるためにpHを4.6に調整した抗体溶液20μl（16または36μgのS11抗体を含む）を負の表面電荷を持つポリイオンフィルム上に塗布し，20分間吸着させてから，固定されない抗体を洗浄除去した。対照として，抗体を含まないPBS 20μlによる処理も行った。

その結果を図3（a～c）に示す。まず，PEIとPSSの交互吸着により常に220Hz程度の振動数の減少が示され，さらに16μgの抗体の吸着では約90Hz，36μgでは2倍よりやや大きい約200Hzの振動数の減少が得られたことから，ポリイオンフィルムを介することにより安定かつ効率良くS11抗体を固定できるものと判断された。そこで，このポリイオンフィルムを用いて作製した免疫センサーによるBmCPVの検出を試みた。すなわち，S11抗体を固定した水晶振動子電極上に13μgのBmCPVを含むウイルス液10μlを塗布し，20分間反応させ，洗浄により反応しないウイルスを除去してから振動数を測定した。対照として，抗体を固定していない振動子に対しても同様の処理を行った。その結果，抗体の有無にかかわらずウイルス粒子の結合による振動数の減少が認められ，しかも，抗体が固定されていない振動子の変化（約220Hz，図3e）は抗体を固定したもの（約80Hz，図3d）よりも大きかった。したがって，ポリイオンフィルム上に非特異的に吸着されるウイルス量が抗体に結合されるウイルス量よりも圧倒的に多いものと推察された。現在，このような，非特異的吸着を防ぐために，ウイルス粒子の表面処理やセンサー表面のブロッキングを試み，改善策を模索している。

（2）S11抗体遺伝子のクローニング

S11抗体を産生するハイブリドーマ細胞からmRNAを抽出し，S11モノクローナル抗体のH鎖とL鎖の可変領域cDNAをそれぞれ作製し，両者を結合させた single-chain fragment variable（ScFv）をファージディスプレーにより大腸菌のファージの尾に組み込んで発現させた[9]。このようにして得られたファージライブラリーから，BmCPVを用いた panning により200個のクローンを選抜し，さらにそれらの中からELISA法により実際にBmCPVと結合するファージのスクリーニングを行った。

その結果，表1に示したように，3個のクローン（#9，#23及び#43）がELISA陽性であった。これら3クローンのファージDNAを抽出し，挿入されたScFv配列を決定したところ，いずれのクローンにも抗体の可変領域に対応する配列が含まれていた。しかしながら，抗体のH鎖及びL鎖の可変領域を完全に含むScFvは得られなかった。すなわち，クローン#9と#23にはL鎖の可変領域のCDR3配列しか含まれておらず，最も長いScFv配列を含むクローン#43においては，H鎖の可変領域は完全に含まれているものの，L鎖に関しては可変領域のCDR1配列が欠落していた（図4）。そこで，現在，完全なScFvを得るためにライブラリーのスクリーニングを継続するとともに，最も長い可変領域を含むクローン#43についてHis-tagを付

```
  1 atggcccaggtgcagctgcggcagtcagggggaggcttagtgaagcctggagggtccctg  60
  1  M  A  Q  V  Q  L  R  Q  S  G  G  G  L  V  K  P  G  G  S  L   20

                                   Heavy chain CDR1
 61 aaactctcctgtgctgcctctggattcgctttcagtagctatgacatgtcttgggttcgc 120
 21  K  L  S  C  A  A  S  G  F  A  F  S  S  Y  D  M  S  W  V  R   40

                                                Heavy chain CDR2
121 cagactccggagaagaggctggagtgggtcgcatacattagtattggtggtggtaccgcc 180
 41  Q  T  P  E  K  R  L  E  W  V  A  Y  I  S  I  G  G  G  T  A   60

       Heavy chain CDR2
181 tactatccagacactgtgaagggccgattcaccatctccagagacaatgccaagaacacc 240
 61  Y  Y  P  D  T  V  K  G  R  F  T  I  S  R  D  N  A  K  N  T   80

241 ctgtacctgcaaatgagcagtctgaagtctgaggacacagccatgtattactgtgcaaga 300
 81  L  Y  L  Q  M  S  S  L  K  S  E  D  T  A  M  Y  Y  C  A  R  100

              Heavy chain CDR3
301 catctctactatgattacgacgggtttgcttactggggccaagggaccacggtcaccgtc 360
101  H  L  Y  Y  D  Y  D  G  F  A  Y  W  G  Q  G  T  T  V  T  V  120

                                 Linker
361 tcctcaggtggaggcggttcaggcggaggtggctctggcggtggcggatcggacatcgag 420
121  S  S  G  G  G  G  S  G  G  G  G  S  G  G  G  G  S  D  I  E  140

                                          Light chain CDR2
421 ctcactcagtctccaaagctcctgatctacaaactttccaaccgattttctggggtccca 480
141  L  T  Q  S  P  K  L  L  I  Y  K  L  S  N  R  F  S  G  V  P  160

481 gacaggttcagtggcagtggatcagggacagatttcacactcaagatcagcagagtggag 540
161  D  R  F  S  G  S  G  S  G  T  D  F  T  L  K  I  S  R  V  E  180

                                          Light chain CDR3
541 gctgaggatctgggagtttattactgctttcaaggttcacatgttccgtacacgttcgga 600
181  A  E  D  L  G  V  Y  Y  C  F  Q  G  S  H  V  P  Y  T  F  G  200

601 ggggggacaaagttggaaataaaacgg 627
201  G  G  T  K  L  E  I  K  R  209
```

図4．ファージクローン#43のScFv配列

上段の小文字はDNA配列、下段の大文字はアミノ酸配列を表す．CDR配列は枠で囲み、リンカー配列は下線で示した．

加した組換え抗体遺伝子の作製とセンサー作製への応用を行っている。

まとめ

水晶振動子を利用した免疫センサーは，欧米ならびに日本においてバイオテクノロジーとエレクトロニクスを融合させたバイオセンサーの一つとして盛んに研究されており，さまざまな方法で抗体を固定した水晶振動子が試作され，高感度な測定結果が報告されている。しかしながら，これらの研究成果が未だに実用化に至らない理由としては，センサーを作製するのに非常に多量の抗体が必要なことと，抗体の固定量が変動しやすいため計測に使用できるセンサーの歩留りが極めて低いことが挙げられる。

本研究では，このような抗体固定における問題点を解決するために，①従来の抗体固定法の改良と②電極表面上に結合可能な組換え抗体作製に必要とされる抗体遺伝子可変領域のクローニングを行った。その結果，前者については，プロテインGあるいはポリイオンフィルムを介した固定法を試み，固定量に関しては従来の方法を上回る結果を得ることができた。特に，ポリイオンフィルムを介した固定では量的にも，また，安定性に関しても良好な結果が得られた。しかしながら，ポリイオンフィルム上へのウイルス粒子の非特異的吸着を除去しないかぎりウイルス検出用の免疫センサーとしての実用化は困難であることが判明し，現在，さらなる改善を試みてい

表1：ELISA法による組換えファージS11抗体の検出

各ファージクローンのOD405nm値									
#1~20	#21~40	#41~60	#61~80	#81~100	#101~120	#121~140	#141~160	#161~180	#181~200
0.024	0.016	0.013	0.017	0.014	0.025	0.021	0.019	0.017	0.022
0.023	0.018	0.020	0.009	0.014	0.021	0.023	0.017	0.032	0.015
0.017	0.038*	0.040*	0.014	0.010	0.020	0.010	0.021	0.019	0.013
0.017	0.023	0.019	0.013	0.014	0.024	0.012	0.016	0.022	0.013
0.019	0.021	0.020	0.018	0.012	0.022	0.022	0.015	0.023	0.015
0.018	0.016	0.021	0.012	0.013	0.020	0.019	0.018	0.016	0.014
0.025	0.015	0.020	0.010	0.013	0.026	0.020	0.020	0.017	0.023
0.022	0.020	0.021	0.012	0.011	0.022	0.018	0.023	0.010	0.018
0.044*	0.018	0.022	0.015	0.012	0.018	0.018	0.026	0.011	0.014
0.023	0.016	0.022	0.014	0.010	0.018	0.018	0.020	0.028	0.014
0.016	0.022	0.018	0.010	0.009	0.019	0.021	0.023	0.023	0.017
0.018	0.017	0.014	0.014	0.011	0.029	0.022	0.011	0.020	0.012
0.021	0.013	0.013	0.011	0.014	0.024	0.020	0.013	0.016	0.023
0.019	0.017	0.012	0.015	0.007	0.029	0.020	0.017	0.011	0.014
0.020	0.020	0.012	0.013	0.010	0.023	0.020	0.011	0.025	0.022
0.018	0.017	0.011	0.012	0.010	0.023	0.019	0.018	0.022	0.018
0.017	0.021	0.016	0.010	0.008	0.018	0.021	0.016	0.016	0.019
0.018	0.018	0.015	0.012	0.014	0.018	0.017	0.018	0.015	0.014
0.019	0.017	0.012	0.010	0.014	0.023	0.015	0.015	0.015	0.026
0.019	0.020	0.015	0.009	0.008	0.022	0.019	0.012	0.013	0.026

表中の　*　は、それぞれ高いOD値を示したクローン＃９、＃２３及び＃４３を示す。

る。また，後者については，抗体の可変領域の一部をScFvとして発現するファージの作製に成功したので，今後，さらに完全な可変領域からなるScFvの作製及び His-tag 配列との融合を行い，水晶振動子のニッケル電極上にHis-tag付加組換え抗体を固定して，センサーとしての実用性を検討して行く予定である。

本研究の成果をもとにして，近い将来，高感度なウイルス病診断用免疫センサーが開発できれば，モデル実験に用いたカイコ細胞質多角体病ウイルスのみならず，ヒト，家畜及び作物などのウイルス病診断においても有用な技術として実用化されるものと期待される。特に医学及び農学上大きな被害をもたらすウイルスにおいては，その発生現場で迅速に早期診断することが，その後の予防策を講じる上で必要不可欠であるので，水晶振動子と小型軽量な周波数測定装置ならびにモバイル型パーソナルコンピューターから構成される免疫センサーシステムを構築すれば，このような現場での高感度な診断に最適なシステムとなるであろう。

参考文献

1）Johnstone, A. and Thorpe, R.（右田俊介，福本哲夫，太田英彦　訳）：「免疫化学実験法」，西村書店（新潟），(1992)

2）Muramatsu, H., Kajiwara, K., Tamiya, E. and Karube, I.：Piezoelectric immuno sensor for the detection of Candida albicans microbes , Analytica Chimica Acta, 188, 257-261 (1986)

3）Prusak-Sochaczewski, E., Luong, J.H.T. and Guilbault, G.G.：Development of piezoelectric immunisensor for the detection of Salmonella typhimurium, Enzyme Microb. Technol., 12, 173-177 (1990)

4）Prusak-Sochaczewski, E. and Luong, J.H.T.：A new approach to the development of a reusable piezoelectric crystal biosensor , Analytical Letters, 23, 401-409 (1990)

5）Plomer, M., Guilbault, G.G. and Hock, B.：Development of a piezoelectric immunosensor for the detection of enterobacteria , Enzyme Microb. Technol., 14, 230-235 (1992)

6）Miyajima, S., Kimura, I. and Kawase, S.：Purification of a cytoplasmic-polyhedrosis virus

of the silkworm, Bombyx mori, J. Invertebr. Pathol., 13, 296-302 (1969)
7) 三毛明人, 大脇真, 深田哲夫, 宮嶌成壽：家蚕細胞質多角体病ウイルスに対する単クローン抗体の作製, 日蚕雑, 53, pp.59-63 (1984)
8) Lvov, Y., Ariga, K., Ichinose, I. and Kunitake, T.: Assembly of multicomponent protein films by means of electrostatic layer - by - layer adsorption, J. Am. Chem. Soc., 117, 6117-6123 (1995)
9) MaCafferty, J., Griffiths, A. D., Winter, G. and Chiswell, D.J.: Phage antibodies: filamentous phage displaying antibody variable domains, Nature, 384, 552-554 (1990)

発表論文

1) 小林淳, 中西香江, 余川丈夫, 軽部征夫, 中西慶次郎, 宮嶌成壽：カイコ細胞質多角体病ウイルスに対する免疫センサーの開発の試み—モノクローナル抗体と水晶振動子の組み合わせについて—, 日本蚕糸学会東海支部研究発表会講演要旨第43輯, pp.37 (1995)
2) 小林淳, 中西香江, 余川丈夫, 軽部征夫, 中西慶次郎, 宮嶌成壽：抗BmCPVモノクローナル抗体の性状解析とその利用, 日本蚕糸学会第66回学術講演会講演要旨集, pp.83 (1996)
3) 小林淳, 中西香江, 宮嶌成壽：抗カイコ細胞質多角体病ウイルスモノクローナル抗体S11を利用したウイルス病診断用免疫センサーの開発, 第44回日本ウイルス学会総会講演抄録集 (1996)
4) 小林淳, 中西香江, 余川丈夫, 軽部征夫, 宮嶌成壽：抗カイコ細胞質多角体病ウイルスのモノクローナル抗体を用いたウイルス病診断用免疫センサーの開発, 日本蚕糸学会東海支部研究発表会講演要旨第44輯, pp.26 (1996)
5) 小林淳, 夏目直宏, 山下伸也, 宮嶌成壽：遺伝子産物の簡易精製を目的としたHis-tag導入カイコバキュロウイルスベクターの構築, 日本蚕糸学会東海支部研究発表会講演要旨第44輯, pp.29 (1996)
6) 小林淳：カイコを用いた物質生産,「動物生産生命工学 (村松達夫編)」, 文永堂出版 (東京), pp.97-109 (1996)
7) 小林淳, 夏目直宏, 山下伸也, 宮嶌成壽：カイコバキュロウイルスベクター系を用いたHistidine-tag付加タンパク質の発現, 日本蚕糸学会第67回学術講演会講演要旨集, pp.55 (1997)

平成９年度技術交流助成成果報告

中　澤　博　江（なかざわ　ひろえ）
東海大学医学部生理科学　教授　医学博士

会議または集会名　第１回国際パーオキシナイトライト会議 (First International Conference on Peroxynitrite)

開催地　スイス・アスコナ

時期　平成９年５月11日～５月16日

中谷電子計測技術振興財団の御援助を受け５月11日から５月16日までの１週間をスイス（アスコナ）で開催された第１回国際 Peroxynitriteカンファレンス（The first international conference on the chemistry and biology of peroxynitrite)に出席したので，学会の概要，ディスカッションの焦点，成果について報告いたします。

本学会は，活性酸素であるスーパーオキサイド（O_2・-）と一酸化窒素（ＮＯ）の反応によって生じる“Peroxynitrite” の化学的性質，反応性を明らかにすると同時に生体内での生理学的役割と種々の病態への関与を検討する目的で開かれたものである。スーパーオキサイドが生体内で生成されることとその生理学的な意義に関する研究は1970年代から始まっている。それに加えて，1987年にＮＯも生体内で生成されていることが判明し，O_2・-やＮＯは重要な小分子の生理活性物質として現在多くの分野で注目されている。さらに，O_2・-とＮＯによって生じるPeroxynitrite も種々の生理活性を持ち，レドックス制御に関わり細胞粘着，細胞間・細胞内シグナル伝達に関与することが示され始めている。

このようなバックグラウンドを踏まえて，今回 Peroxynitrite 研究の第一人者である Dr. J. Beckman (Univ. of Alabama)， Dr. W. H. Koppenol (ETH Zurich)， Dr. R. Radi (Universidad de la Republica) が発案してこの学会が開催された。１年前に３人が発案した時点で私にも連絡があり，早々に参加を予定して本学会を心待ちにしていた。

参加者は67名に限定されており，会議の形式は，午前８：30から12：30の口頭発表，午後は自由時間で夕方５時からポスター発表の後夕食となり，その後８時から10時過ぎまでテーマに基づいた全員での討議というものであった。朝食も昼食もテーブルで用意され，主催者はいわゆる Gordon 会議と同じ雰囲気で行うことを意図しており，そのように運営された。少数の参加者であるにもかかわらず，参加国はスイス，アメリカ，カナダ，英国，ドイツに加え，フランス，イタリア，スペイン，イスラエル，ギリシャ，ポーランド，オーストリア，オーストラリア，ブラジル，ウルガイ，日本，ク

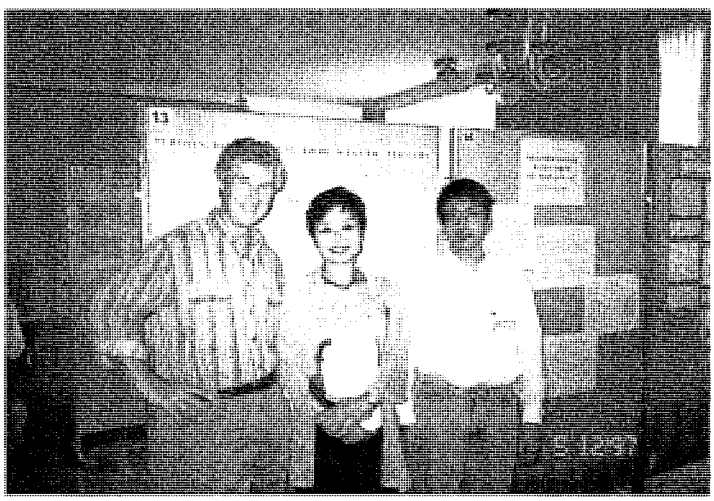
ロアチア，と17カ国に及んでいたのには驚かされた。日本からは私とアメリカ（クリーブランドクリニック）に留学中の一守康史氏の２人だけであった。３日目の午後に近くの公園でサッカーが予定された所，50才を越えた研究者まで参加し，２組に分かれて遊びはじめたのには驚いた。５月のスイスという最高の雰囲気の中で応援しながら，数年後にはこの中にノーベル受賞者が出る可能性を想ったひとときであった。

主な演題は，１）測定法，２）O_2・-，NO，Peroxynitrite の相互反応性，３）O_2・-，NO，Peroxynitrite の遷移金属との反応，４）生体構成成分との反応動態，５）生体内濃度，６）これらによる障害とその防御であった。O_2・-，NO，Peroxynitrite はいずれも反応性が高く，短寿命であり，また前２者はフリーラジカルであることから，その生体内での測定は非常に困難である。そのため，核磁気共鳴法，電子スピン共鳴によるスピントラップ法，化学発光法，ラマン分光法，気相化学発光法などの種々の測定法の検討が示された。また，これらの測定法を駆使して生体内での生成がかなり明らかにされた。

夜の討議の後もワインを楽しみながらの議論が続き，睡眠時間が少なかったにもかかわらず会議中は時差を全く意識しないほど高揚していた。私が座長を務めた２日目のセッションでは，10分間もある討議の時間が不足するほどの活発な議論が続き，参加者全員も高揚していることがよく認識された。この会議に出席したことで，現在の私の教室の研究の方向性とその成果の重みがはっきりと認識できたことは，大変な成果であった。

加えて，食事中にたまたまLucigenin という化学発光プローブを用いた研究成果のことが話題になり，１週間前に出た論文をもらうことが出来た幸運もあった。この論文は，Arch Biochem Biophysに出た測定法に関する地味な研究であるため，今後論文を検索しても引っかかって来ない可能性があるものであった。しかし，O_2・-の研究者（現在の私の研究を含む）においては非常に重大な意味を持っていたため，このように早く読むチャンスを得たことに神の加護を感じたほどであった。

最後に当会議への参加に関して御援助下さいました中谷電子計測技術振興財団に厚くお礼申し上げます。



ポスター発表の前で　一守康史先生，Dr. V. Ullrich とともに

上　塚　芳　郎（うえつか　よしお）
東京女子医科大学循環器内科　講師　医学博士

会議または集会名　第16回国際血栓止血学会議
(XVI th Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis)

開催地　イタリア・フローレンス

時期　平成9年6月5日～6月12日

1．会議の概要

1997年6月5日より12日までイタリアのフローレンスにおいて第16回国際血栓止血学会議が開かれた。学会の正式な日程は6月8日から12日までであるが，それに先立ち，ＳＳＣという委員会が6日と7日に開かれた。今回，私は7日の土曜日に開かれたＳＳＣの「抗凝固療法のモニタリング」というセッションで日本におけるＩＮＲの現状というテーマの発表をした。報告の時間は約15分間であった。この国際血栓止血学会議というのは，2年に1度開かれる血栓止血学関連の会議では最も権威のある会議である。現在，この会議で検討されている項目は，血液止血障害の血友病から先進国で問題となっている血栓症まで非常に広範囲となっている。会議の参加者で最も多かったのはアメリカからで約800人，2番目は開催国のイタリアで600人，日本からも100名前後の参加者がいた。学会全体の参加者総数は5千人に上ると思われる。6月7日の夕刻，学会の開会式が行われ，学会長が挨拶された。会場はフローレンスの中心部から徒歩で15分ほど歩いたところにある Fortessa da Bassoというところで行われた。この会場は中世の要塞跡地の観を呈していたが，中は立派な国際会議場に改装されていた。

2．会議の研究テーマとその討論内容

プロトロンビン時間は，現在，ＩＮＲ表示することが推奨されているが，それをめぐっては10年来討論が行われてきた。すなわち日本では従来，トロンボテストが抗凝固療法のモニタリングとして一般に行われ，プロトロンビン時間は，秒数またはパーセント表示で比較的少数の病院で用いられていた。プロトロンビン時間は，国際的な学問の展開とともに，異なった国どうしで値を比較する場合，その試薬の敏感度が異なるため，ＩＮＲ表示に変更することが望ましいといわれている。今回，私は東京女子医大の人工弁置換後患者でワーファリンによる抗凝固療法を受けている患者に関して，プロトロンビンＩＮＲとトロンボテスト値の検討を行った。その結果，欧米におけるよりも弱い抗凝固療法でも，日本人の場合血栓症の発現が少いという良好な結果を得る可能性が高いことを発表した。

会議の座長の Barrowcliffe 氏は現在使われているＷＨＯ標準トロンボプラスチンがやがて枯渇するので，リコンビナントの製品を標準産品とする旨話をした。また，ＩＳＩが1.7以上の試薬は望ましくない試薬だと述べていた。現在，東京女子医大ではＩＳＩ2.3のトロンボプラスチン試薬を使用中であり，問題が多いと思われた。

同じ日に行われたアメリカやヨーロッパの参加者の報告でも，10年ほど前に考えられていたコントロール領域よりも弱いＩＮＲで治療してもよいという意見が出された。これは洋の東西を問わぬ傾向であると考えられる。しかし，人種により血栓症の頻度に差があるので，推奨されるＩＮＲ値も異なってよいはずである。

なお，ロシアの代表によりロシアにおけるＩＮＲの現状に関する話があったが，現在ロシアは深刻な経済難に見舞われており，試薬も充分に足りていない様子が発表された。

３．出席した成果

今回，私の発表した抗凝固療法のコントロールという委員会以外に特に興味を引いたのは，欧米に多い下肢の深部静脈血栓症に対する低分子ヘパリンの使用に関してであった。日本では低分子ヘパリンは深部静脈血栓の頻度が低いためにあまり用いられることはなかったが，この低分子ヘパリンを不安定狭心症に用いる等の新しい試みが外国ではなされている。今回殊に目を引いたのは，不安定狭心症等の冠動脈疾患に対して，低分子ヘパリンやⅡｂⅢａ等の新しい薬が応用されていることが多数報告された点である。これらの薬は，日本ではまだ治験段階で用いられていないが，今後効果が期待される。

学会の地下に展示場があり，欧米の製薬メーカーが低分子ヘパリンの効果について宣伝していた。低分子ヘパリンは通常のヘパリンと異なり，ヘパリン誘発性の血小板減少症を来たさないというメリットがある点が強調されていた。

これらの新しい発表を聞いて，私もわが国で冠動脈疾患に対して新しい治療薬を用いて治療を行いたい誘惑に駆られた。

４．その他

今回はイタリアでの会議ということで，東京からパリ経由で会場のあるフローレンスまで移動した。参加者の中で成田空港を出発するときにチェックインした荷物がフローレンスの空港では出てこないというハプニングが何人かに認められた。しかし幸いなことに，１日または２日後に全員に荷物は届いていたようだ。

会場がフローレンスという著名な観光地のため，観光客も多く見られたが，市内のホテルの多くは今回の血栓止血学会の参加者のために貸し切ってある状態であった。値段も高騰していた。

私は往きの飛行機の中で偶然三重大学分子病態学教授の鈴木宏治先生や，山梨医科大学臨床検査医学の矢冨裕先生等とご一緒することができ，親しく歓談することができた。

山　田　俊　幸（やまだ　としゆき）
自治医科大学臨床病理学教室　講師　医学博士

会議または　第49回米国臨床化学会年会
集　会　名　(49th AAcc Annual Meeting)

開　催　地　アメリカ・アトランタ

時　　期　平成９年７月20日～24日

この度，貴財団より助成をいただき，７月20日より24日にわたり，アトランタで開催された第49回米国臨床化学会年会に参加いたしました。本学会は，化学検査分野に限らず，病院検査室検査全般について項目，測定システムの開発，個々の検査の臨床的意義などを議論する会です。本年も数多くの臨床検査に携わる医師，臨床検査技師，企業研究者が参加しました。

私は長年，炎症性アミロイドーシスの原因物質である血清アミロイドＡ蛋白（ＳＡＡ）について研究しております。どのようにしてアミロイド化するなど基礎的なことも研究しておりますが，本物質は鋭敏な炎症マーカーであることからその測定試薬の開発も行ってまいりました。方法はラテックス凝集免疫ネフェロメトリーで，10分以内で結果が得られるというものでした。しかし，測定が専用の分析機に限られていたため特に海外に普及するには問題がありました。そこで一般的な生化学検査用の分析機に導入できるよう試薬を改良し，今回の学会で一般演題として発表しました。とくに米国ではこの物質を簡便に測定できる臨床検査用のシステムはなく，多くの質問を受けました。また，ドイツの研究グループも新たに本物質の測定試薬を開発し報告しており，徐々に関心が高まってきていることを感じました。議論になったのはまず技術的なこととして，優れた抗体を得ることの難しさでした。免疫源のＳＡＡを大量に得ることの困難さは我々も感じていまして，遺伝子組み替えによる抗原の調整，モノクロナル抗体の応用など試行しており，それらにつき議論しました。臨床的な問題点としてはこの蛋白が従来より多用されているＣＲＰ（同じような急性期反応物質）の測定意義を上回るどのような価値を見い出すかということでした。既に，ウイルス感染症，腎移植拒絶反応のマーカーとしての優位性は報告されていますが，ＳＡＡの特徴である，生理的濃度が高くささいな異常を捉えやすいということを活かすことを考えたらどうかとの意見もあり，参考になりました。

私はこの他に新しく見出されたＳＡＡのアイソタイプＳＡＡ４の測定法の開発と，アポリポ蛋白としての性格づけについても報告いたしました。結論として他のアポリポ蛋白で類似した挙動を示すものはなく，このＳＡＡ４の生理的意味合いは不明です。こちらのほうはリポ蛋白代謝，動脈硬化の研究者から質疑を受けました。かれらのような興味をもってくれる専門家と共同でこの蛋白の意義づけができたらと期待しています。

他に話題になったものは，お国がらからか，前立腺癌のマーカーであるＰＳＡと心筋梗塞のマーカーであるトロポニンＴでした。とくに後者については，既にＣＫ（アイソフォームを含む），ＣＫ－ＭＢ，ＬＤＨ，他酵素，ミオグロビンと数多くのそれも直接的（心筋傷害）マーカーが存在するにも

かかわらずその熱心さには驚きました。

学術講演，発表の他に本学会は大規模な臨床検査試薬，機器の展示を開催するのが特徴です。化学検査を中心とする更にすすんだシステム，免疫検査の高感度化，形態検査の解析能の向上が把握でき有意義でした。ただこれからの時流であるはずの遺伝子検査にシステムとして取り組んだものはなかったようで物足りなく感じました。我が国でも遺伝子検査に関しては経済効率の問題からかなかなか踏み切れない現状にありますが，昨今の食中毒のような患者の早期管理が必要とされる感染症があることを考えると専門の方には，試料からのＤＮＡの抽出からその検出まで一貫したようなシステムを是非一考してもらいたいと期待します。

豊　田　英　嗣（とよた　えいじ）
川崎医科大学医用工学教室　大学院生

会議または集会名	国際医用物理生体工学会議
開催地	フランス・ニース
時期	平成9年9月13日～21日

1．会議の概要

国際医用物理生体工学会議（World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering）は国際医用物理会議（International Organization for Medical Physics; IOMP），国際医用生体工学連合（International Federation for Medical and Biological Engineering; IFMBE）これら2団体が共催するもので，世界各国の医用生体物理工学の研究者が集い，それぞれの研究内容について討論を交わす場である。この度，フランス・ニース市内のニースアクロポリスコンベンションセンターにおいて9月14日から9月20日の6日間を会期として開催された。その会議中に第18回を迎える国際医用生体工学会議（International Conference on Medical and Biological Engineering）が開催された。本会議はフランス側の実行委員会のご尽力によりたいへん巧緻なオーガナイゼーションが行われていた。6日間の期間中，ヨーロッパの研究者を中心に世界70カ国からの 2,500名の参加者が一同に会し，口述発表1365題，ポスター発表1000題という盛大かつ内容も多岐にわたる，非常に充実した会議であった。

2．会議の研究テーマとその討論内容

発表のテーマは，生体電磁気，物理的および化学的生体工学，生体メカニクス，電子電磁波と圧波，心臓，信号とモデル，特殊医学応用技術，画像工学と医用画像，放射線物理など，広範囲にわたっていた。発表はプログラムにそって順調に行われ，連日活発な討論が繰り返された。発表内容は工学的アプローチによる生物・医学系の基礎研究の発表，研究・開発段階にあるものから臨床応用可能なものまで，幅広い領域が網羅されており，すべては新しく示唆に富むものばかりであった。

3．出席した成果

私の発表は心血管系呼吸器系ダイナミクスのセッションにおける発表「演題名：新開発高速度ＣＣＤ生体顕微鏡を用いたイヌ拍動心の心外膜下心筋微小歪みの解析」であった。研究の背景として，心筋に酸素供給を行いこれを養う冠血流は，収縮・弛緩を繰り返す心臓のメカニカルストレスを直接受けるため特徴的な血流波形を示す。特に心室収縮期の逆流成分は，心筋虚血を引き起こす重要な因子と考えられている。この冠血流波形（特に収縮期成分）の成因と病態生理を解明することは，心筋を虚血から防御し，狭心症・心筋梗塞の発症を防ぐ上で重要であるが，今日まで心筋メカニクスが冠血流波形を形成するメカニズムは十分には解明されていない。このたび我々は，今日まで技術的困難性

から検討がなされていなかった拍動心の微小領域のメカニクス（マイクロストレイン）を，新たに開発した高速度カメラ内蔵ＣＣＤ生体顕微鏡を用いて解析を試みた。これは，拍動している心臓をマイクロメータのオーダの微小領域で観察するのに有用であり，かつ優れた時間分解能（毎秒 200フレーム）を有するという点に特徴がある。動物実験の方法にはマイクロピペットを用いて，心臓組織にはほとんどダメージを与えることなくストレイン計測用光マーカを植え込む技術を開発したことも効を奏し，より正確なマイクロストレインを解析することに成功した。その結果得られた主ひずみ波形は冠血流波形に似たものとなり，特に収縮早期成分についてはこれによく相関していた。本研究結果は，今日まで既存のマクロの心臓メカニクス理論では説明のつかなかった収縮早期冠血流成分の成因の解明に有用と考えられる知見を得た。

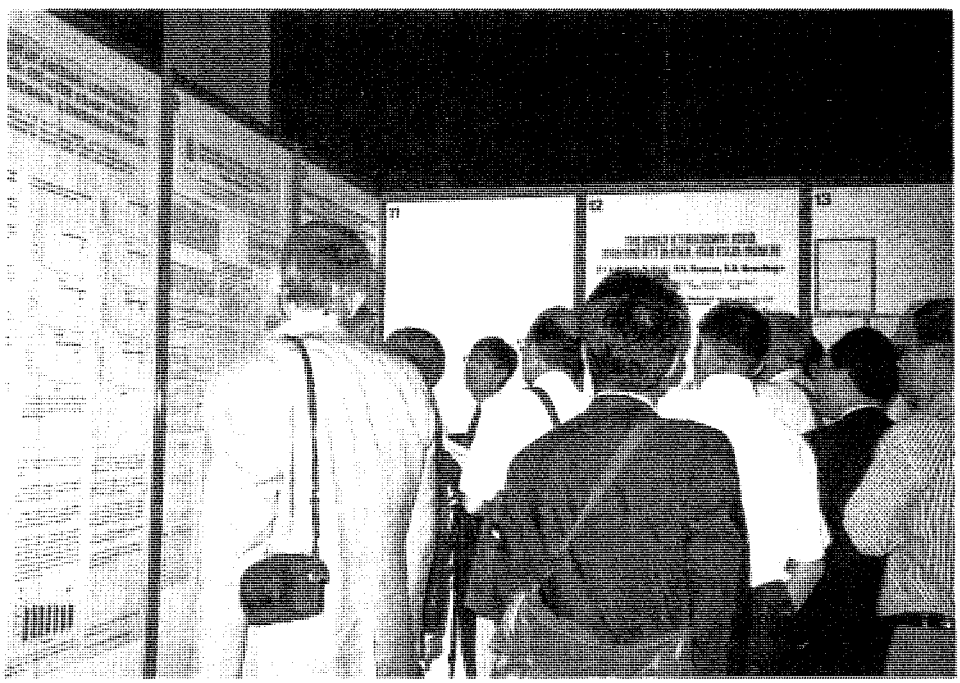
私の発表はポスターセッションであったが，今回は個人的に日本から持参した液晶モニタ付のポータブルビデオカメラを用いて，研究方法・結果などを同時上映しながらの研究発表を行った。（学会事務局側は特にビデオの設営を行わなかったため）実際ビデオを用いた発表は私のもののみであり，これは数多くあるポスター演題の中で聴衆の注目を集めるものになったようである。参加者からは数々の質問をうけたが，特に本学会には多くのメカニクスの専門家が参加しており，本研究テーマの心筋マイクロメカニクスの解析を進めていく上で有用な意見，専門的で重要な示唆を得ることもできた。

4．その他のトピックス

本学会は南仏，ニースで開催された。ここは北はアルプスへとつづくなだらかな丘陵地帯に深緑のオリーブ畑が広がり，コートダジュールの太陽は既に秋だというのに，眩しいばかりに紺青色の地中海を光輝かせていた。彼方の霞へと消えゆく延々の海辺の一端にたたずめば，小石の浜に砕け散る潮騒と爽やかな海軟風が吹き上げる。地中海気候の美しい港町。ここがフランスのみならずヨーロッパの人々の憧れの地であることが納得できる。この小都市が学会開催地として選ばれたこともまた，多くの参加者を魅了して学会成功の一つの鍵となったようにも思われる。また，この度の学会では，学術的な観点を離れても成功を納めていたようである。総会終了後の弦楽合奏演奏会，レセプションパーティ，近郊エヅ地区の岸壁の古城跡で催された懇親会など，ソーシャルプログラムもたいへん盛況で，本学会に華を添えていた。

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

（写真１）学会会場入り口にて，オーストラリア・St. Vincent 病院・Richard L. G. Kirsner 博士と川崎医科大学生理学・辻岡教授とともに。



（写真２）ポスター発表におけるプレゼンテーション，質疑応答中の様子。

秋　山　修　二（あきやま　しゅうじ）
通商産業省工業技術院電子技術総合研究所　超分子部　主任研究官

会議または集会名　第４回神経情報処理国際会議
(The Fourth International Conference on Neural Information Processing)

開催地　ニュージーランド・ダニーディン

時期　平成９年11月22日～30日

はじめに

11月23日から11月28日まで，ニュージーランドのダニーディンでおこなわれたＩＣＯＮＩＰ97で，中谷財団の援助により，参加し論文を発表する機会をえました。ＩＣＯＮＩＰ97での討論，発表，講演などについて報告し，感謝を表明したいと思います。

ニュージーランドは，筆者にとっても，初めての訪問地ですが，端的にいえば，ビクトリア朝の大英帝国の一部を地球の対蹠地に移動した人口 350万の国でした。大英帝国の都市，街道，地名，教会などをよく見かけました。（大抵の日本人なら知っている，ウエリントン，ハミルトン，スコット，クック……。の名が頻繁にでてきます。）　要するにヴィクトリア朝ブリティッシュキングダム風で，その国土は，先進的なイングランド風の北の島と保守的なスコットランド風の南の島からなり，気候は，日本と逆転している以外は似ているそうです。

350万の人口のうち，75％が北島に25％が南島に住み，羊と牛が人口の10倍ぐらい住んでいる酪農国であるが，４人にひとりが，都市オークランドとその近郊に集中した都会風です。山国でありながら羊を飼うのに適した広大な滑らかな牧草丘陵地が広がり，水田と樹木の茂った日本の山国と違うのが，印象的である。

しかし，ダニーディンは，捕鯨の基地から発展した港町で，急峻な岬にかこまれた湾の奥にある。現在は人口が約10万の文教都市であり，ニュージーランドの最古の代表的大学であるオタゴ大学の町です。住宅が崖の斜面にそって建てられており，サンフランシスコ風の趣がある。歴史的な理由もさることながら広大な牧草地をもちながら，なぜ海を見下ろす斜面に住居を構えるのか不思議におもえます。

ニュージーランドは，規制緩和の先進国として有名である。日本よりはるかに少ない人口ですが，先進国としてレベルは高く学会の宿舎，会場においてもインターネットなど情報通信網の優秀なサービスがあり，日本のコンピュータ群にアクセスできるようになっていた。金融，産業全般にわたって規制緩和の実験的先進国だそうです。

会議の概要

ＩＣＯＮＩＰは，環太平洋アジア諸国の神経回路情報関係学会の連合体による神経情報処理に関する総合的な国際大会であり，今回が４回目でありＩＣＯＮＩＰ97と呼ばれています。

（正式には，下記のようになるが，私も時々混乱しますが，要するに環太平洋諸国の脳，ニューロ，認知，ファジーなど最新の研究を発表する国際大会です。

The Fourth International Conference on Neural Information Processing …
The Annual Conference of the Asian Pacific Neural Network Assembly
(ICONIP '97), jointly with
The Fifth Australian and New Zealand International Conference on
Intelligent Information Processing Systems (ANZIIS '97), and
The 3'rd New Zealand International Conference on Artificial Neural Networks and
Expert Systems (ANNES '97),
and held in co-operation with the IEEE Neural Network Council (IEEE NNC), and the
International Neural Network Society (INNS))

参加研究者は，今回は欧米諸国の研究者も多く発表レベルと規模の大きさは第1級であり，とくにニューロ，ファジーの学会，ＩＥＥＥの諸学会の連合であるため，従来の神経回路の研究者集会ではあまり会う機会のない著名な研究者群にあえ，その最新の研究報告と講演，討論のできる大会です。

11月24日にダニーディンに到着したが，ダニーディン空港は，雨につつまれ，大学のセイントマーガレット寄宿舎に到着したときはかなりの雨であった。宿舎は最近になって男子も許可になったという女学生用の寄宿舎であり，部屋は質素であるが清潔で中庭のカーデニングが楽しめます。当然セルフサービスで共通浴室ですが，バスタオルは，毎日取り替えてくれた。勉学向きなのです。おりしも休暇中とのことで（日本の夏休みか？）学生はいなくて，滞在者は，殆どが学会参加者です。

早速事務局に登録をする。

会議の研究テーマとその討論

学会は，直列におこなわれる総会講演と，テーマに沿って3個のストリームにわかれた並列の講演系列から成立している。

ストリームのテーマは，1. Neural Information Processing,　2. Computational Intelligence, 3. Intelligent Information Systems and Their Applications がある。

最終的に36カ国で，396人が参加し，発表件数は Keynote 2, Plenary 13, Panel 2, Oral 176, Poster 174, Demo 14, 計 381 件になった。（電子技術総合研究所の本村，麻生氏らのカウントによる。）

おおむね，総会講演は午前におこなわれ，午後は各個テーマの講演会がもよおされ，夕方から最近のホットなテーマに関する討論会がおこなわれるというのがおおまかなパターンである。

おかげで，筆者の聞きたかった総会講演（Arbib, 甘利，福島など）は全てきくことができた。個々のテーマ発表は，「脳の計算とは？」をキーワードに，ストリーム1系統を中心に出席し，興味あるものは，それに応じて会場に移動することにした。

実質初日の25日は，午前中は，コズマ教授の大会のテープカット講演につづいて，甘利教授の総会講演である。教授のブラインドセパレーションを主とした神経回路の講演は，内容の数学的な明快性のゆえか，英語で聞いてもよくわかる。（じつは，日本語ですでに数回聴講していた。）

午後から，各分野のセッションになり，筆者の発表もふくまれている。

発表会場は，電子掲示板も用意され最新のＣＧも利用出来るようになっており日本よりも発表機能のすぐれた会場である。

冒頭の筆者の光り計測信号処理による海馬神経活動の伝播と境界領域の抽出手法の発表（An Abstraction of Functional Boundary lines through Spatio-Temporal Pattern of Neural Activities）につづいて，プランク研究所のＲＡＪＡによる脳活動の fMRI による代謝機構情報から，神経活動のマクロの活動電位を推定するニューロ的手法の発表，世界的な小脳モデリングの大家であるアービブの視差学習と小脳モデルの発表さらに日本から塚田の海馬ＬＴＰデータを説明する学習モデル検討の発表が続き，興味の深いテーマの連続であった。

いずれも脳に関連する機構と新しい観測手法（光り計測， fMRI など神経活動を２次元，３次元に広がりで捕らえたデータ）にもとづいた，脳機構解明の議論であり，抽象的な神経情報処理理論と脳の実体の接点として多数の出席者の興味深いテーマであり，チェアマンの塚田教授（玉川大学）の巧みな指揮のおかげもあり，討論はきわめて活発で予定時間をはるかに超えた。（図１は，自己紹介として示した筆者の脳である。３Ｔの高磁束密度ＭＲＩ画像で典型的な脳構造例です。）それでも，質疑討論は，活発でなかなか終わらず，オタゴ大学主催の歓迎レセプション会場へのバスの出発直前まで続き，筆者も慌てて会場から寄宿舎に走ってかえり，かろうじて間に合うという情況であった。

この歓迎会場で，出席研究者の多くと話し合うことが出来た。（脳のメカニズムは生理計測と情報処理の高度の融合した処理が必要である。単に技術者が解剖学のテキストを読んだりするレベルではない。 ― ＩＧＯＲ教授（英国）の発言であるが私などはどのレベルかなと考えてしまうが。）未知の分野であり，有益な情報処理になるにはなお地道な手法と努力の必要性を痛感しているが，同じように取り組んでいる研究者がいるのは心強い。多くの発表者たちが実は同じ宿舎に泊まっていることが分かり，宿舎の朝，昼，夕食のテーブルで会話でき，学会期間中これが続いた。これは思わぬ収穫でした。

会議での討論と成果など

翌26日は，アービブの総会講演を聴講した。脳モデルの第１人者であり，彼のプロジェクトの説明をふくめてその脳機能処理にわたる研究活動の紹介があった。彼は小脳からいまや脳全体のモデル化を追及しデータベースを構築している。アービブは脳モデリングの世界の第１人者であり古典的な著書も多い。神経モデルの創始者のマッカロ 100年生誕祭記念学会でも彼に会ったことがある。今回かれの人生はニュージーランドと関係が深いということも知った。

この日はさらにブレインコンピュティングとは何かというテーマで甘利，福島，広田，山川などの日本の研究者とアービブ，イゴール，カサボブなど米英の研究者がパネラーになっての脳の計算機構処理に関する総合的な討論があった。

日本でもマスコミなどの流行のテーマであるが，筆者もこの会議の実質的な討論に期待していた。

深夜におよんで議論がつづいたが，パネラーの背景の研究分野が，多様で広い反面，討論が収束しないきらいがあったが，個々の主張はわかりやすく，面白い。国際会議の討論の良いところである。現段階では，概念的な討論と具体的な回路レベルとの討論が並行したという印象である。

パネラーの一人ＩＧＯＲは，英国のニューロ処理をふくめた幅の広い研究者である。彼の主張は，

ブレインコンピュティングは，単純均質なニューロネット処理から，多様なモジュールからなるニューロアーキテクチャ中心の処理方式に移行する必要がある。また，パラメータを決定するには慢性的なデータ不足という悪名高い生理モデルの現情況から考えても妥当性があるという彼の意見は，実感として理解できた。しかし，このテーマは，大きな問題でもあり，参加者各自がそれぞれ考察を続ける必要がある。またこの分野の長年に指導的な研究者であるアービブは，彼自身のプロジェクトの経験から，

(1) 実世界の情報処理の必要性から，ロボットとブレインコンピュティングの統合。

(2) Combinatorial explosion の問題への実際的な対処をする並列計算

(3) 技術の発展にそった学習（過大な学習を避ける）学習とプログラムの共存

(4) 協調計算機構が必要

などを指摘した。

（この討論の一部の簡単なサマリーは，インターネットでみることが出来る。（http;//divcom.otago/ac/nz:800/cOm.,,sci/KEL/PostConferernce)ミスパンチ多し）

翌27日は，福島先生のビジュアル認識の総会講演と，午後は脳のシステム処理を中心にポスター講演を聞いた。幸い，宿舎なのですでに意見交換したものもある。さすがに大会だけあり神経情報処理のきわめて多様な発展の現状を認識した。ここの発表は紙面の制約のため紹介出来ないがプロシーディングを参照してほしい。

(Proceeding of Progress in Connectionist-Based Information System VOL.1,2, Springer)

この学会では，若い学生らの発表の場もあり，特徴のある優れた研究発表が多かった。第1等賞を貰ったオゴタ大学の女子学生が飛び上がって喜んでいたのは楽しかった。ニュージーランドの農産物のニューロ認識手法による分類検出で疫学上も有益な研究であるためだ。

おわりに

28日の学会最終日は，ほとんど全員うちそろってクイーンズタウンへのバス観光をかねた学会のエンディングパーティである。あさ7時に出発して，よる10時過ぎに帰還となる強行軍である。殆ど雨模様の山岳地帯を走るバスのなかでの対話と睡眠で，予期せずして世界の研究対話の現状に触れた。この日はいろいろなことが話題になったが，日本関連では，甘利先生の理研の脳科学研究所と，電子技術総合研究所が話題になった。今後の進展が楽しみである。

図2は歓迎パーティでの1景であるが雰囲気がでているので採用しました。

ＩＣＯＮＩＰ97は，気候の良いニュージーランドでの，最古最大のオタゴ大学の先端ネットワークコンピュータを備えた神経情報処理国際会議であった。多様な先進研究情報の豊富な学会であり，いまだ整理のつかないところ（たとえば，表面的には，脳情報処理の日本語述語もその内容でいろいろ混乱があって，カタカナ交じりにしたり）もあるので幾分時系列風に記述しました。今後もさらによく消化し新たな研究の発展に役立てるつもりです。

厳しい情況のなかで，このような機会を実現させていただいた（財）中谷電子計測技術振興財団の理事長三輪様はじめ皆々様がたに感謝いたします。

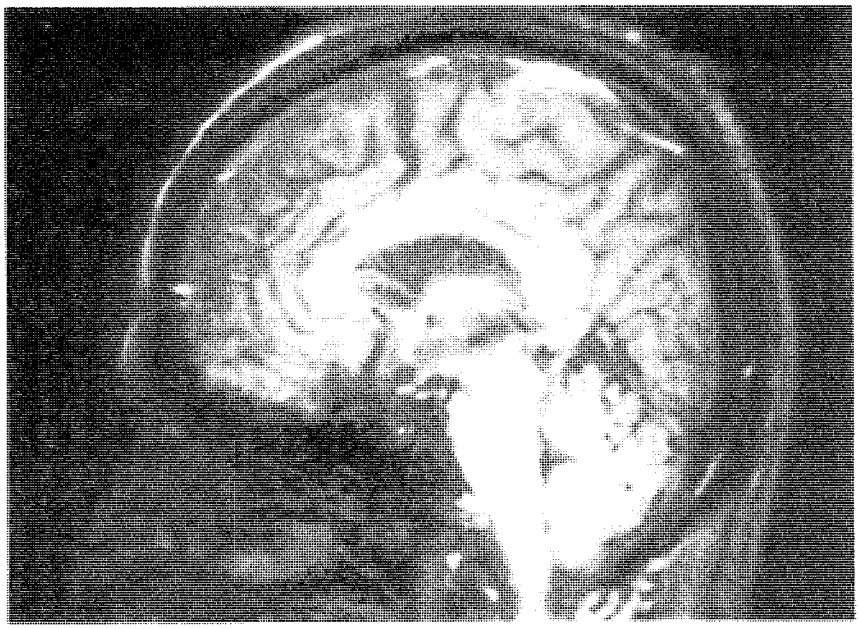


図1　筆者の脳のＭＲＩ図

図2　学会のエンディングスピーチを行うＫＡＳＡＢＯＶ教授

技術開発に対する研究助成状況

年　度	贈呈式年月日	助成研究	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
平成８年度	平成９年２月28日	10件	1,920万円

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	濱崎　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	京都大学大学院医学研究科　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

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

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)
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

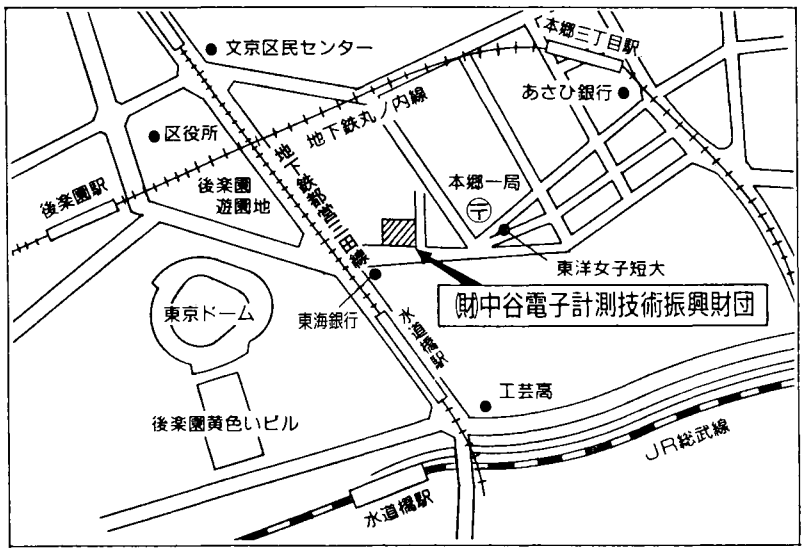
氏　名	機関・職名	会　議　名	開催地	時　期
巽　典之	大阪市立大学 医学部講師	国際血液学標準化委員会・ヨーロッパ臨床検査学会19次年次総会	ベルギー ルーベン フランス ツールース	昭和60年 4月
堀　原一	筑波大学 臨床医学系教授	第3回アジア太平洋心臓ペーシング・電気生理シンポジウム	オーストラリア メルボルン・シドニー	10月
黒川一郎	札幌医科大学教授	国際血液標準化委員会	イギリス ブライトン・ロンドン	10月
Reinhard Thom	ベルリン自由大学 医学部教授	血液電子計測研究会	東京	11月
八幡義人	川崎医科大学教授	日米学術交流セミナー	アメリカ ミネアポリス	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	(財)中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
濱崎直孝	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	会　議　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ギ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
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	イギリス グラスゴー	平成8年 6月
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	ドイツ ブラウンシュバイク	6月
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	イタリア バベノ	6月
杉浦清了	東京大学医学部 助手	ゴードンリサーチ会議	アメリカ ニューハンプシャー	7月
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	フランス リール	8月
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	アメリカ オーランド	10月



財団法人 中谷電子計測技術振興財団 年報

12号

平成10年8月10日 発行

発行所 財団法人 中谷電子計測技術振興財団

〒113-0033 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