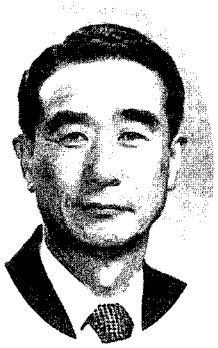
年　報

14　号

目　　次

設立の趣意 …… 2
役員・評議会および事業の概要 …… 3
内藤先生追悼記 …… 4
大森俊一元審査員追悼文 …… 6
Ⅰ. 技術開発に対する助成事業 …… 7
技術開発研究助成金贈呈式の開催状況 …… 9
Ⅱ. 技術交流に関する支援事業 …… 13
平成９年度（第14回）技術開発助成研究成果報告 …… 15
平成１１年度技術交流助成成果報告 …… 60
技術開発に関する研究助成状況 …… 67
技術交流に関する助成状況 …… 77

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始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たしてきました。

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以でもあります。

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

このような客観的諸情勢から東亜医用電子株式会社(現シスメックス株式会社)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。このような趣旨をご理解の上、当財団にご指導、ご協力を賜りますようお願い申し上げます。

財団法人 中谷電子計測技術振興財団

設立年月日　昭和59年4月24日
基　　金　6億4千万円

役員

理事長
三輪史朗　(財)冲中記念成人病研究所所長・理事長
専務理事
橋本禮造　シスメックス株式会社顧問
理　事
梅垣健三　元奈良県立医科大学学長・名誉教授
宇都宮敏男　東京大学名誉教授
浅野茂隆　東京大学医科学研究所附属病院院長・教授
中谷　正　シスメックス株式会社取締役
栗山榮治　当財団事務局長
監　事
麻植　茂　公認会計士
秋山純一　多摩大学・同大学院教授（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
戸川達男　東京医科歯科大学生体材料工学研究所教授
家次　恒　シスメックス株式会社代表取締役社長
雪本賢一　シスメックス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。

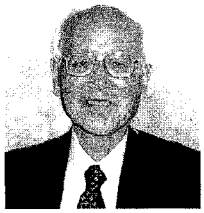
■電子計測技術分野における技術開発に対する助成
電子計測技術分野における先導的技術開発活動を促進するため、これに助成します。

■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。

特定公益増進法人　当財団は1998年9月に通商産業大臣より「特定公益増進法人」の認定を受けました。



内藤先生追悼記

—計測は愛なり—

財団法人 中谷電子計測技術振興財団
審査委員長 菅 野 允

平成11年9月30日、当財団の助成対象研究の審査委員長を長く勤められらた、内藤正先生が神に召された。

内藤先生は、明治44年12月3日、東京山の手のお生まれと伺う。先生の何処となく、しゃれたキップの良さは、やはり江戸っ子、身に付いた上品さは、山の手という当時の高級住宅地、洋風が早く訪れた地域で、日本が日露戦争に勝って、これから発展するのだ、と国中に気概が満ちていた頃であるせいであろう。

翌年は大正になり、先生の満の年齢は、大正の年と同じになる。大正3年には第一次世界大戦で、日本は大勝だった。7年には米騒動、12年には関東大震災と困難な事も起こった。しかし世の中の空気は、大正デモクラシーといわれる自由かつ進歩的な勢いが強かった。先生の幼少年時代はこの中にあり、先生の自然なスマートさはこのときに身についたと思われる。私が先生にお目に掛かったのは、昭和31年4月、電気試験所で標準器部長で、我々の上司として見えたときであった。

電気試験所は、国立の唯一の電気の研究所であったが、昭和24年GHQ（General Headquarter）（占領軍総司令部）の命令により、通信部門を除いた部門だけが、通商産業省に移り、同じ所名を続けたのであった。戦後の産業の復興は、正確な測定技術から、というので、電気の測定法の確立と、その基となる電気の標準を決める仕事を広く行っていた。それが標準計測部であった。内藤部長は、多部門の若くて勢いのいい部下達と、例の笑顔でよく話し合い、和やかな雰囲気のもとで、意見をまとめて下さった。このようなとき、どんな時でも、怒ったり、困った顔をされる事がなかった。

雑談で、印象に残っているのは、坊ちゃんの誕生と霊南坂教会の取り壊しである。ずっとお嬢さんばかりだったのだが、「今度男の子が生まれた」、ととても嬉しそうだった。又、教会の運営を決める主要なメンバーだった先生は、日本で何番目かに古い、木造の大教会（その木組みの細かさと壮大なアーチは立派だった。）を、「取っておきたいのだが、耐震、耐火でもう許されない様だ」と残念がっておられた。

先生は昭和36年に、出身の東京工業大学理工学部教授として移られた。そこで今や計測制御関係、（或いはロボット教授）として知る人の多い小林彬教授などを育てられた。昭和49年には青山学院大学電子工学科に移られ、キリスト教的雰囲気を楽しまれた様であり、最後まで非常勤講師であられた。この間昭和46年～48年には計測制御学会長になられたが、その他多くの学会の理事等を勤められた。

中谷財団については筆者は平成10年に先生のあとを継ぐ事になるまでは、何も知らなかった。内藤先生の様にやれば、果たすことができる役目らしいが、その域には達してない、と心もとなかっ

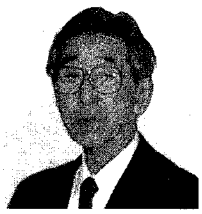
た。仕方がないから、関係の皆様に授けて頂くしかないと思った。内藤先生ならどうされたかな、と思うときが何度もある。

御葬儀で印象を受けた事は、先生の人生の最後の過ごし方、と「計測は愛なり」とのお言葉である。前項については、成長された坊ちゃん、正樹氏の挨拶によれば、御家族と同居されてお過ごしになられたという事。また、東工大教授、小林彬教授の弔辞の中で、先生は「計測は愛なり」と言われていたという紹介があった事である。

計測という仕事は、天然現象から人間の使うデータを採る仕事であり、言わば、神様と、人間との情報の橋渡しをする神聖な仕事なのである。先生が長い間、計測に関係して来られて特にその様に言っておられた意味の深さを感じる。

君子ということばがあって、仲々値する人は見当たらないが、内藤先生はこれに近い希にみるスマートな君子であったと感じる。謹んで御冥福をお祈りする。

ありし日の内藤先生（左から2人目）と大森先生（左から1人目）
中谷電子計測技術振興財団研究助成金贈呈式記念懇親会にて



大森俊一元審査委員追悼文

財団法人 中谷電子計測技術振興財団
審査委員 根 本 俊 雄

中谷電子計測技術振興財団発足当時の昭和60年（1985年）より平成9年（1997年）まで12年間の長きにわたって、当財団の事業の一つである生体電子計測技術に関する研究助成の審査委員を勤められた大森俊一先生が平成11年4月9日77歳でご逝去されました。心からご冥福をお祈り申し上げます。

審査委員時代の大森先生は、後で紹介するように立派な御家系と御経歴のためと思われますが、正に男爵と言うに相応しい大人の風格を持たれた大変温厚なお人柄で、あまり多くの発言はされませんでしたが、意見を述べられるときは多くのご経験と学識に裏打ちされた的確なもので、研究助成の審査の公平さと権威を保つために大変貴重な存在であったと思います。

大森さんの略歴を簡単に紹介いたしますと、大正11年1月11日に岩手県盛岡市で、京都府知事から大正天皇皇后宮太夫を奉職された祖父と内務官僚で後に貴族院議員を務められた父を持つ立派な家系の長男として誕生されました。昭和3年に群馬県立師範学校付属小学校に入学、東京に移られた昭和9年9月に学習院に編入され、中等科時代の昭和11年1月1日に宮中後裳捧持に、さらに高等科時代の昭和17年1月15日には従五位を叙せられて居られます。同年4月東京工業大学電気工学科入学、戦時中のためか、昭和19年9月21日卒業式をあげられ、浜名海兵団で海軍見習尉官になられました。昭和20年6月に男爵を襲爵され、同年11月に電気試験所（現電子技術総合研究所）の研究員として任官されましたが、昭和24年4月に警察通信学校の助教授として出向されました。しかし、同年11月に我が国の高周波標準整備の責任者として再び電気試験所に出向されています。昭和30年から31年にかけて米国の国家標準局（現NIST）に留学され、昭和36年11月には東京工業大学より工学博士号が授与されています。（この年、私は東工大から電気試験所で課長をされていた大森さんの下に出向したのですが、博士論文を提出されたのが助手をしていた西巻研究室の助教授をされていた末武国弘先生の所であったので、古巣と言うこともあり色々お手伝いさせて頂きました。また、当時の大森さんの上司である標準器部長が、前後して亡くなられた、同じように温厚な人柄であった元審査委員長の内藤正先生であったのも不思議な因縁を感じます。）

昭和34年4月には電気試験所を退官され、東京理科大学の教授として若手の育成に当たられ多くの研究者や大学教授を輩出されると同時に、電気標準の国際機関であるIEC委員長として国際的にも活躍されるようになられました。審査委員をやめられた平成9年には東京理科大学も退職され、同年の夏に横行結腸進行癌で放っておけば余命11ヶ月と診断され闘病生活に入られたとのことですので、ある意味で、最後の最後まで国家標準と後輩の育成に尽力された人生であったかと思われます。

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よう、昭和59年度から大学及びこれに準ずる研究機関に対して研究助成を実施してきたが、平成11年度の実施概要は、次のとおりである。

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、９月末日を締切りとして助成対象研究を募集した。

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、実用化のための基礎技術となるもの。

2．審査委員会

応募のあった助成研究申請書の内容について、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、厳正な審査を行い、助成対象研究テーマを選定した。

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、平成12年２月25日、芝浜松町にある世界貿易センタービルにおいて、多数の関係者、来賓を迎えて盛大かつ厳粛裡にとり行った。

この際、各研究者より研究内容の概要を発表していただき、好評を博した。

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行った。

なお、平成11年度の研究助成件数は10件、助成金総額は1,780万円であった。

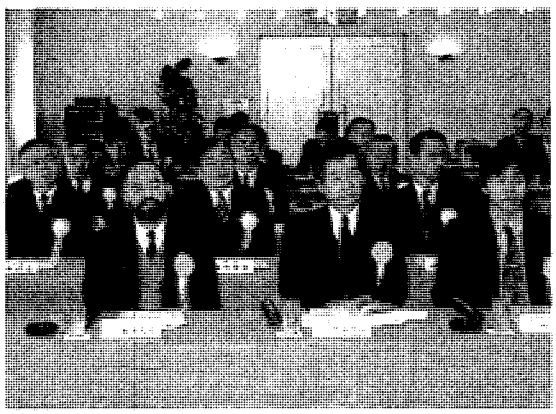
第16回（平成11年度）技術開発研究助成対象研究

研　究　題　目	研究責任者 氏　名	所属機関・職名	研究助成金額 （万円）
脱分極誘発色素を用いたlaser photo-stimulationシステムの開発と応用	佐藤　勝重	東京医科歯科大学医学部 生理学第二講座　助手	２１０
無拘束型心電図導出用パット電極センサの開発	石山　陽事	杏林大学保健学部 臨床生理学教室　教授	２００
デュアルコントラスト肺微小血管造影法の開発	辻　千鶴子	東海大学医学部 生理科学２　講師	１８０
マイクロカプセルによる臓器の自動描出と薬物ターゲッティングを兼ねた新しい超音波診断・低侵襲治療システムの開発	桝田　晃司	愛媛大学医学部 医療情報部　助手	２００
血球係数器による末梢血および採取幹細胞分画での幹細胞簡便計測法の確立	熊谷　俊一	神戸大学医学部 臨床検査医学講座　教授	１７０
乳癌にともなうリンパ節生検用トレース装置の開発	田中　三郎	豊橋技術科学大学工学部 エコロジー工学系　助教授	１８０
超音速超音波立体イメージングに関する研究	大城　理	奈良先端科学技術大学院大学 先端科学技術研究調査センター　助教授	１６０
細胞内におけるリン酸化依存的蛋白質間相互作用のイメージング	萩原　正敏	東京医科歯科大学 難治疾患研究所　教授	１５０
コヒーレントアンチストークスラマン散乱顕微鏡による生体組織の３次元局所空間分子分光分析	橋本　守	大阪大学大学院基礎工学研究科　システム人間系専攻　講師	１８０
ワンチップ時間分解分光分析システムの開発と生体計測への応用	岩田　哲郎	徳島大学工学部 機械工学科　助教授	１５０

技術開発研究助成金贈呈式の開催状況

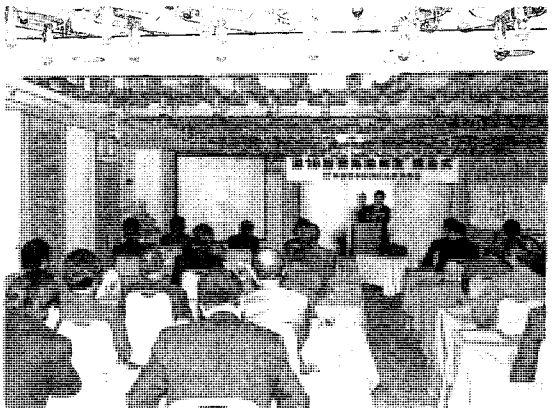
ごあいさつする三輪理事長

審査経過を報告する菅野審査委員長



贈呈書の授与・研究計画の発表

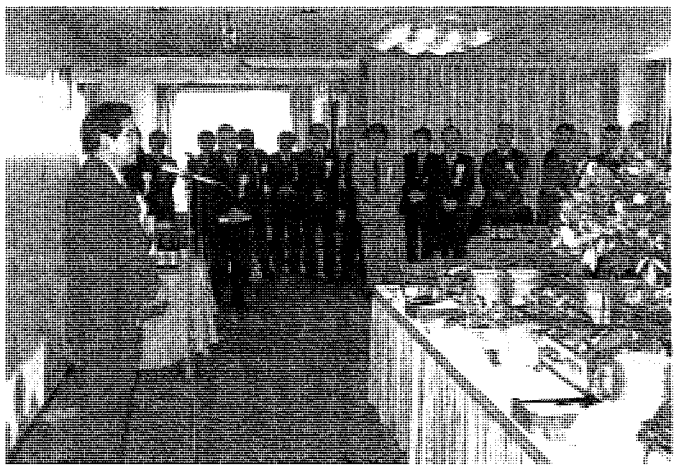
受賞者を代表してご挨拶する東海大学辻千鶴子講師



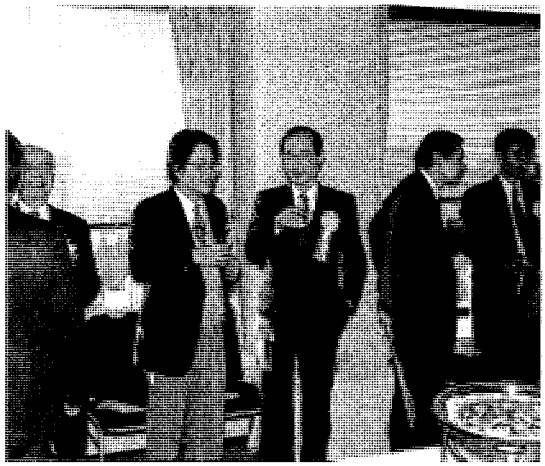
記念懇親会

ごあいさつする橋本専務理事

ご祝辞をのべられる窪田電子機器課長



乾杯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

電子計測技術の促進を図るためには、国際化時代に対応し、先端技術に関する内外研究者相互の国際交流を推進する必要があり、平成11年度は、次の事業を行った。これらの会議等において活発な技術交流活動が行われた。

（1）技術交流（派遣）に関する助成

下表のとおり、電子計測技術分野における海外で開催される国際会議に参加する研究者等３名の技術交流に対して助成を実施した。

研究者・職・氏名	会議名／集会名	開　催　地	開催時期
東海大学医学部 講師　石田英之	第44回 米国生物物理学会	米国 ニューオリンズ	平成12年2月
川崎医療短期大学 臨床工学科 講師　片岡則之	実験生物学会2000	米国 サンディエゴ	平成12年4月
電子技術総合研究所 主任研究官　岩佐章夫	電磁気精密計測 国際会議	オーストラリア シドニー	平成12年5月

(2) 技術交流（招聘）に関する助成

下表のとおり、電子計測技術分野における日本で開催される国際会議等に研究者等３名を招聘する技術交流に対して助成を実施した。

被　招　聘　者	会議名／集会名	開　催　地	開催時期
韓国 Byoung-Goo Min Professor, Department of Biomedical Engineering, Seoul National University Hospital Jin-ho Cho Professor & Chairman, Department of Biomedical Engineering, Kyungpook National University Mu-seong Mun Director, Orthopedics & Rehabilitation Engineering research Center	第39回 日本エム・イー学会 特別セッション 「日韓合同セッション」	東京	平成12年5月

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い、問題点と今後の方向を探求するための研究会「21生体電子計測研究会」を支援した。平成１１年度は、電子技術総合研究所の守谷哲郎大阪ライフエレクトロニクス研究センター長を主査として、「ボリュームレンダリングの最近の動向」「脳の中の文字―読み書きの脳機構―」「ファンクショナルMRI」「集束超音波の最近の話題」「医療情報データベース」「インターベンショナルMRI」等をテーマとして討議が行われた。

21生体電子計測研究会メンバー（平成12年３月末現在）

守　谷　哲　郎	通商産業省工業技術院電子技術総合研究所 大阪ライフエレクトロニクス研究センター長
伊　関　　洋	東京女子医科大学脳神経センター　脳神経外科　専任講師
岡　田　英　史	慶応義塾大学理工学部電子工学科　助教授
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	東京大学大学院新領域創成科学研究科環境学専攻 工学部精密機械工学科　助教授
田　村　光　司	東京女子医科大学学長室医学教育情報室 附属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 大阪ライフエレクトロニクス研究センター 超分子部　主任研究官

平成９年度（第14回）
技術開発助成研究成果報告

1．一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 …… 16

2．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 …… 21

3．微量試料による組織酸素消費率の燐光測定法の開発 …… 25

4．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 …… 30

5．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 …… 35

6．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…… 39

7．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 …… 44

8．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 …… 47

9．Burstパルスを用いた超音速MRI法の実用化 …… 52

10．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 …… 56

顔写真は研究責任者です。

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

研究責任者　国立水産大学校食品化学科　教授　鈴木喜隆
共同研究者　富山商船高等専門学校情報工学科　助教授　水本巌
三重大学教育学部化学教室　教授　野本健雄
郡山女子大学家政学部食物栄養学科　教授　依田敏行

1. はじめに（研究目的）

近赤外域800-1700nmに感度をもつ高感度の発光分光装置を開発・作成し、一重項酸素（$^1O_2$）および一酸化窒素(NO)の特異的かつ高感度での検出、定量法を確立し、さらに感度を高める目的で研究を行った。

この装置を用いることにより、日焼けの解明および防止、$^1O_2$による光動力学的疾病、色素レーザー光増感による癌治療、生体内での$^1O_2$の発生・老化物質生成の研究、$^1O_2$による水質保全（ウイルス・細菌などの微生物除去）、さらに抗酸化剤の$^1O_2$への抗酸化力の測定による機能性食品の開発； 平滑筋弛緩因子であるNOの特異的検出・定量、NOによる血圧調節機構、神経伝達機構、免疫反応機構の研究に関する特異的かつ高感度での直接的定性、定量研究への応用を検討する。

我々は、かつて新技術事業団・稲場生物フォトンプロジェクトにおいて、1988-90年にわたって近赤外域の発光分光分析装置を作成し、当時としては世界最高感度の装置を作成することに成功し、その装置を用いて、亜生化学系からの一重項酸素($^1O_2$)よりの極微弱化学発光の検出、さらに、$^1O_2$に対する抗酸化反応速度定数の測定方法の開発に成功した。この装置はプロジェクトの解散に伴って解体され消滅した結果、我が国には近赤外域発光分光装置は一台も存在しないことになった。その後、我々の一員により、ある研究機関のために一台の装置が作成されたが、一般の研究者には使用出来ない状態が続いている。

このような事態を改善し、誰にでも使える状態にするのが我々の一つの目的である。我々は以前の装置を改良して、感度の向上に成功し、素人にも操作可能な新装置を作成し、生化学系からの$^1O_2$やNOの検出を可能にした。$^1O_2$の害を阻止する抗酸化剤の発見やその反応測度を測定し、機能性食品の開発を可能にし、さらにNOの生体内での機能の解明を期待できるように改良した。この装置は$^1O_2$およびNOの特異的検出装置として開発され、活性酸素の一員としての$^1O_2$の生体内での直接的・特異的検出、発癌や炎症、老化をもたらす原因物質$^1O_2$を効果的に阻止する抗酸化剤の発見・開発、抗酸化力の客観的評価、さらにその医学・食品化学への応用を目的とする。さらに、平滑筋弛緩因子として注目されているNOについては、血圧調節、神経伝達、免疫反応など多彩な生理作用に関与していることが明らかにされつつあるが、一方で、大気汚染物質NOxとの関連も云々されている。現在用いられているNOの化学発光剤との反応による発光分光分析法と比較して、本法は、非常に鋭敏かつ特異性をもち、必ずしも確立されていない高感度で特異的な直接的定性・定量的検出法になるものと期待でき、医学・生化学・食品化学への応用が可能となった。本研究では、種々の系からの一重項酸素や一酸化窒素の検出・定量を行う上での測定システムの改善・整備を順次検討すると共に、具体的な生体計測/診断を提示することを目的として検討を行った。

2. 近赤外発光分光装置（一重項酸素の検出・測定法）[1-5]

高感度で一重項酸素を検出・定量するには、発光分析が最適である。ウミホタルルシフェリン誘導体や、ルミノールなどの化学発光試薬が、一重項酸素で発光し、一重項酸素の検出・定量に使えることが分かっているが、他の酸素種によっても発光する場合が多く、一重項酸素を特異的に定量できる訳ではない[6-8]。一重項酸素そのものを特異的に検出・定量するには、その発光を用いるのが現在のところ最適である。

一重項酸素が基底状態の酸素に戻るときに余分のエネルギーの一部を光として放出する現象（蛍光またはリン

光現象）には大きく二つの経路があることが知られている。すなわち、一分子の$^1O_2$からの近赤外域での発光と、二分子の会合体からの赤色の発光とである。従来から、主として検出の容易さから可視光（赤色）域での発光が一重項酸素の発生の証明として用いられてきた。しかしながら、この領域には他の発光種からの発光スペクトルが重なって出る場合が多く、一重項酸素からの発光かどうかの確証とはなり難い。この点、近赤外域での 1.58、1.27、1.06 μmの発光は他の発光が重なる可能性はまず考えられないことから、非常に強力な証明方法となり得る。

3. 装置の検討

我々は高感度の近赤外スペクトルの発光分光分析装置を開発し、一重項酸素の検出・証明と一重項酸素に対する抗酸化能の測定法を二通り開発した（Ge-Pin ダイオードを用いたTIA法とIn-Ga-Asを用いたCIA法）[9-11]。

この方法を用いて、我々は予備的な実験装置により，脂質過酸化反応系やKBr／H_2O_2／ペルオキシダーゼ系からと、脂肪のヒドロペルオキシドをCe^{4+}で酸化した場合に一重項酸素が発生することを初めてスペクトル的に実証した。この際、従来から言われていた二級ペルオキシドからの発生だけでなく、三級のペルオキシドからも一重項酸素が発生することをも見いだした[12]。さらに装置を改良した本法により、食品系、生化学系からも極微量の一重項酸素の検出が可能となった。それと共に、一重項酸素の消光を用いて、食品成分などの抗酸化物質の抗酸化能を反応速度定数（消光定数）として評価することによる抗酸化物質の発見・開発と、一重項酸素を効率的に発生する不溶化色素（固定化色素）を開発することにより、一重項酸素によるウイルス類の不活化（殺ウイルス）によるエビウイルス病の治療に成功した。

4. 成　果

（1）一重項酸素の消去（抗酸化物質の発見・開発）

近赤外発光スペクトル測定装置（図 1）の測定セルの

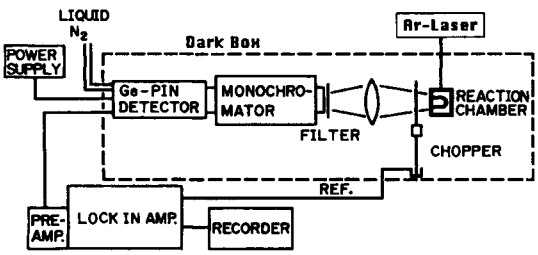


図 1.　近赤外域発光分光装置 (TIA 方式)
Near Infrared Emission Spectrophotometer

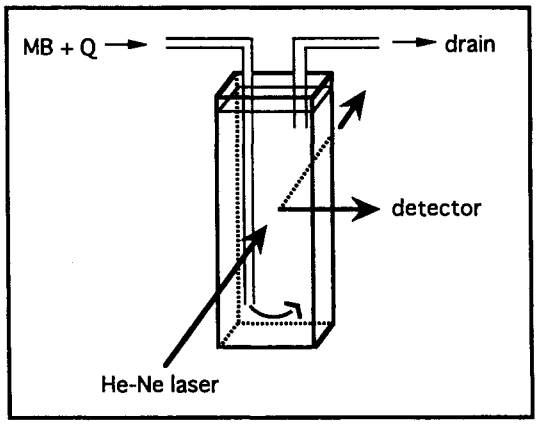


図 2.　消光実験用セル
A Quartz Cell for Quenching Experiments ;
MB: Methylene Blue; Q: quencher

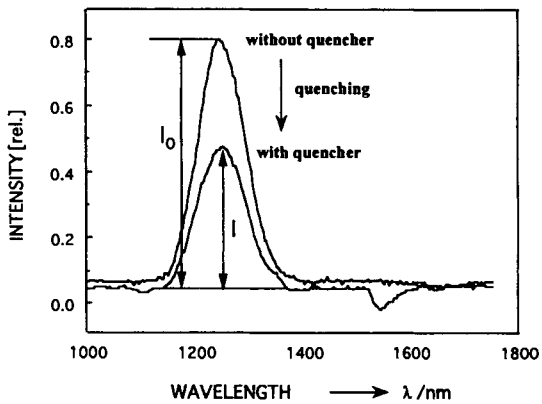


図　3.　一重項酸素の消光スペクトル
Quenching Experiments of Singlet Oxygen

位置に図 2のような石英セルを置き、色素と抗酸化剤を混ぜた溶液を一定の流速で注入し、レーザー光で照射し、発生した一重項酸素による近赤外発光（1.27 μm）のスペクトル強度の比 I_0/Iを測定し（図 3）、それを抗酸化剤の濃度［Q］に対してプロットすると、1式

（Stern-Volmer 式）　$I_0/I = 1 + k_q \tau [Q]$　(1)

が示すような直線（図 4：y = 1 + ax の式）となり、その傾きから定数 $k_q\tau$ の値が求まり、抗酸化剤と一重項酸素との消光定数 k_q の値が算出できる（ここで、τ = 使用した溶媒中の一重項酸素の寿命（既知）；I_0および I はQの不在下および存在下での発光強度）[13,14]。この方法を用いて、スーパーオキシドジスムターゼ（SOD）や茶葉カテキン類をはじめ、種々の抗酸化剤の一重項酸素との反応速度定数を測定した（表 1）。

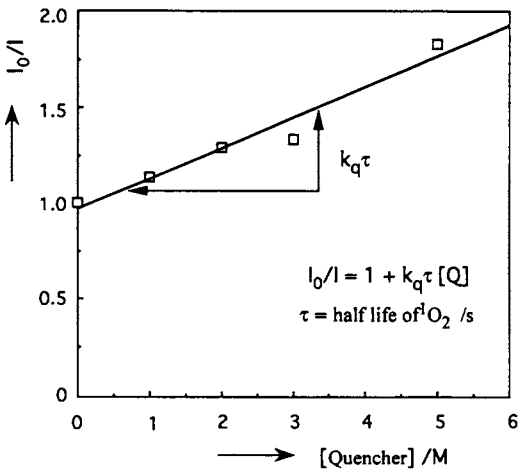


図 4. Stern-Volmerプロット

Stern-Volmer Plots for Calculation of Quenching Constants

その結果、SODがそれまで考えられていたように、スーパーオキシドとばかりでなく、一重項酸素と2.7 x 10^9 $M^{-1}s^{-1}$ の速度で反応することが確認された（注1）。また、ウミホタルルシフェリン誘導体（CLA，MCLA，FCLA）が6～2.9 x 10^9 $M^{-1}s^{-1}$ の消光定数を示し、SODとほぼ同程度のk_q値をもつことおよびルミノールが、予測されていたよりも非常に速いスピードで一重項酸素と反応することが明らかとなった。さらに、先にウミホタルルシフェリン化学発光法によりスーパーオキサイドを速い反応速度定数で消光することを証明したお茶のカテキン類が一重項酸素とも非常に速く反応することが示された（発表論文　6[17]、8参照）。

Table 1. Quenching Constants of Antioxidants against Singlet Oxygen

Antioxidant	$k_q/10^8$ $M^{-1}s^{-1}$	Solv.[a]	pH	Method[b]
CLA	6.30	A	7.1	E
MCLA	29.4	B	---	E
FCLA	8.00	A	7.1	E
Luminol	14.0	A	7.1	E
	9.30	C	10.1	E
	0.3	D	pD 11.8	F
SOD	27.3	A	7.1	E
	26.0	D	---	F
Catechins				
+C	2.47	B	---	E
EC	4.03	B	---	E
EGC	2.86	B	---	E
ECg	11.30	B	---	E
EGCg	18.80	B	---	E

a) A: phosphate buffer, B: water, C: Gly-buffer, D: D_2O
b) E: NIR Emission Spec., F: Oxidation of Bilirubin

本法を使えば、微量かつ短時間で容易に客観的に他の物質と比較できる、一重項酸素に対する抗酸化反応定数を測定でき、さらに、機能性食品の発見・開発・抗酸化物質のもつ他の生理活性との相関を探ることが非常に容易となる。

(2) エビウイルスの不活化（一重項酸素の病気治療への応用）

ガン細胞や微生物への一重項酸素の効果については多くの研究が発表されているが、生体の本体を傷つけずに微生物のみを不活化または駆除するという本来の目的に沿うところまでは必ずしも行っていない段階にある。我々は一重項酸素により、ウイルスに冒されたエビの卵を、卵そのものを傷つけることなく治療し、ウイルスを不活化することに成功した。

吾々は、現在、東南アジアから、中国、韓国、日本、北米に至る広範なエビ養殖において、重大な脅威となっている急性ウイルス血症 White Spot Syndrome（WSS; 日本における別名 Penaeid Rod-shaped DNA Virus (PRDV)）の原因ウイルスを単離し[15]、それにより汚染された海水を、水に不溶性の固定化色素を用いた光増感による一重項酸素によって浄化することに成功したが[16]、この度、同ウイルスにより汚染されたクルマエビおよびイソガニ類の卵を同様に処理することにより（図5）、卵の孵化に影響を与えることなく、ウイルスを不活化することに成功し、本ウイルス病の治療に初めて成功した（表2）[17-20]。我々は、この処理法が他の海産ウイルスやバクテリアなどの微生物、さらに淡水産微生物のみならず、空気中に浮遊する微生物にも応用可能ではないかと検討中

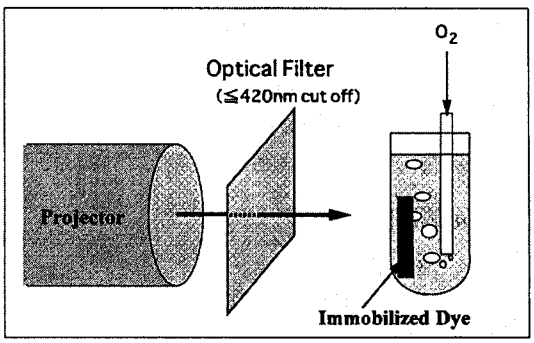


図 5. 一重項酸素処理のための光照射装置

Irradiation System for $^1O_2$-Virus Inactivation

Table 2. Treatment of Penaeid White Spot Syndrome Virus (WSSV) by Singlet Oxygen

	days														Death
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
A: virus+dye+vis.light					1				1						2/20
B: virus+vis.light no dye			2	5	4	1	5	3							20/20
C: virus+dye no light			1	5	3	3	5	1	1	1					20/20
D: dye+vis.light no virus								1							1/20
E: virus+washed by sea water			1	4	1	1	6	3	1	2	1				20/20

である。一重項酸素は水中での寿命（半減期）が10^{-6}秒（空気中では10^{-3}秒）と短く、分解生成物が酸素分子のみであるという特徴をもつが、このことを利点（注2）として活かした、より多くの応用が期待される（発表論文1-3, 4-7[17-19]）。

5. まとめ

以上、本研究では所記の一重項酸素に対する抗酸化速度定数の測定および一重項酸素によるウイルス不活化について成功を収めたが、それ以降の研究は目下鋭意検討中である。さらに、NOの発光に関しては未だに発表する段階に至っていない。今後、この分野においても格段の努力を払う所存である。

謝　辞

本研究を進めるに当たりまして、財団法人　中谷電子計測技術振興財団より多大なご援助を頂きました。ここに厚くお礼申し上げます。

****

注1　このことは、SODの添加物効果を使ってスーパーオキシド由来か否かを判定する場合、より慎重にならざるを得ないということを示唆している。

注2　現在、食品やプールの水の消毒、ビニールハウスの消毒などに使われている塩素ガス、次亜塩素酸（塩）、過酸化水素、オゾンなどがいずれも寿命が長く、作業者や消費者への残留毒性が問題となっていることを考慮すれば、短寿命であることは一つのメリットであろう。

参考文献

1) 松浦輝男（1977）酸素酸化反応、丸善、東京。

2) 中野　稔、浅田浩二、大柳善彦編 (1988) 活性酸素、生物での生成・消去・作用の分子機構、蛋白質核酸酵素臨時増刊、*33* (16)。

3) 谷口直之 (1994) 活性酸素実験プロトコール、測定法・遺伝子解析・病態生理モデル。細胞工学別冊、実験プロトコールシリーズ、秀潤社、東京。

4) Suzuki N (1993) Antioxidative Activity of Some Biologically Active Compounds with Active Oxygen Species. *Spectrum, 6,* 21-26.

5) Suzuki N, Hatate H, Mizumoto I, and Nomoto T(1998) Antioxidative Activity against Active Oxygen Species. In "Recent Research Developments in Agric. & Biological Chemistry, Vol. 2," eds. by Cremonesi P, Yoshida H, Mori K, and Tsuge H, Research Signpost, Trivandrum, India, pp.283-292.

6) Suzuki N, Nomoto T, Mizumoto I, Kobayashi M, Wada M, Yoda B, and Inaba H (1990) Chemiluminescence of Luminol with Singlet Oxygen Generated from a Rose Bengal System *Chem. Express, 5,* 505-508.

7) Suzuki N, Ogawa K, Yoda B, Nomoto T, Toya Y, and Inaba H (1990) Oxidant-Specificity on Chemiluminescence of *Cypridina* Luciferin Analogues. *Chem. Express, 5,* 753-756.

8) Suzuki N, Ogawa K, Yoda B, Nomoto T, Inaba H, and Goto T (1991) Chemiluminescent Detection of Active Oxygen Species, Singlet Oxygen and Superoxide, Using *Cypridina* Luciferin Analogues. *Nippon Suisan Gakkaishi, 57,* 1711-1715.

9) Mizumoto I, Mashiko S, and Suzuki N (1993) Charge Integrating Amplifier in the Near-Infrared Region Using an InGaAs PIN Photodiode. *Appl. Spectr., 47,* 1462-1463.

10) 水本　巖、益子信郎、鈴木喜隆 (1993) 近赤外域高感度分光測定による励起一重項酸素分子の消光速度定数の決定－－増感化学発光試薬（ウミホタル・ルシフェリン誘導体）による消光－－*分光研究*、*42*, 244-248。

11) 水本　巖、益子信郎、鈴木喜隆 (1993) 過酸化物の分解から生じる励起一重項酸素分子の近赤外域高感度分光測定。分光研究、*42*、312-316。

12) Suzuki N, Totsune H, Mashiko S, Takahashi A, Mizumoto I, Nakano M, and Inaba H (1990) Generation of Singlet Molecular Oxygen Resulted from Degradation of Peroxy Lipids and Organic Halogeno Compounds: Detection by NIR Spectra. In Proceedings of the 2nd. Intern. Near infrared Spectroscopy Conf., eds. by Iwamoto et al., Korin Publ., Tokyo, pp. 405-414.

13) Mashiko S, Suzuki N, Koga S, Nakano M, Goto T, Ashino T, Mizumoto I, and Inaba H (1991) Measurement of Rate Constants for Quenching Singlet Oxygen with a *Cypridina* Luciferin Analogue, (2-Methyl-6-[*p*-methoxyphenyl]-3,7-dihydroimidazo[1,2-*a*]pyrazin-3-one) and Sodium Azide. *J. Biolum. Chemilum., 6,* 69-72.

14) Suzuki N, Mizumoto I, Toya Y, Nomoto T, Mashiko S, and Inaba H (1990) Steady-State Near-infrared Detection of Singlet Molecular Oxygen: A Stern-Volmer Quenching Experiment with Luminol, Superoxide Dismutase, and

Cypridina Luciferin Analogues. *Agric. Biol. Chem., 54,* 2783-2787.

15) Takahashi Y, Itami T, Kondo M, Maeda M, Fujii R, Tomonaga S, Supamattaya K, and Boonyaratpalin S (1994) Electron Microscopic Evidence of Bacilliform Virus Infection in Kuruma Shrimp *(Penaeus japonics). Fish Pathology, 29,* 121-125.

16) Maeda M, Kasornchandra J, Itami T, Suzuki N, Hennig O, Kondo M, Albaladejo JD, and Takahashi Y (1998) Effect of Various Treatments on White Spot Syndrome Virus (WSSV) from *Penaeus japonics* (Japan) and P. *monodon* (Thailand). *Fish Pathology, 33,* 381-387.

17) Itami T, Maeda M, Suzuki N, Tokushige K, Nakagawa A, Hennig O, Kondo M, Kasornchandra J, Hirono I, Aoki T, Kusuda R, and Takahashi Y (1998) Possible Prevention of White Spot Syndrome (WSS) in Kuruma Shrimp, *Penaeus japonicus,* in Japan. In "Advances in Shrimp Biotechnology", ed. by Flegel TW, BIOTEC, National Center for Genetic Engineering & Biotechnology, Thailand, Bangkok, Thailand, pp. 291-295.

18) Suzuki N, Hatate H, Tanaka R, Mizumoto I, and Nomoto T (1999) Inactivation of Virus and Treatment of Viral Disease by Singlet Oxygen. In "Recent Research Developments in Agric. & Biological Chemistry, Vol. 3," eds. by Cremonesi P et al., Research Signpost, Trivandrum, India, pp. 71-83.

19) Suzuki N, Mizumoto I, Watanabe R, Takahashi Y, Hatate H, Tanaka R, Nomoto T, Kozawa K, and Kozawa A (1999) Dye-Sensitized Inactivation of White Spot Syndrome Virus Attached to Eggs of Crustaceans. In "Bioluminescence and Chemiluminescence: Perspectives for the 21st Century", eds. by Roda A et al., J. Wiley & Sons, Chichester, England, pp. 559-562.

20) Takahashi Y, Uehara K, Watanabe R, Okumura T, Yamashita T, Omura H, Yomo Y, Kawano T, Kanemitsu A, Narasaka H, Suzuki N, and Itami T (1998) Efficacy of Oral Administration of Fucoidan, a Sulfated Polysaccharide, in Controlling White Spot Syndrome in Kuruma Shrimp in Japan. In "Advances in Shrimp Biotechnology", ed. by Flegel TW, BIOTEC, National Center for Genetic Engineering & Biotechnology, Thailand, Bangkok, Thailand, pp. 171-173.

発表論文

（口頭発表）

1) N. Suzuki, I. Mizumoto, T. Itami, R. Watanabe, Y. Takahashi, H. Hatate, R. Tanaka, T. Nomoto, K. Kozawa, and A. Kozawa, Dye-Sensitized Inactivation of White Spot Syndrome Virus Attached to Eggs of Crustaceans. 10th. Intern. Conf. Bioluminescence Chemiluminescence, Bologna, Italy, Sept. 4-8, 1998.

2) N. Suzuki, I. Mizumoto, T. Itami, R. Watanabe, Y. Takahashi, H. Hatate, R. Tanaka, T. Nomoto, K. Kozawa, and A. Kozawa, Virucidal Effect of Singlet Oxygen to White Spot Syndrome Virus in Kuruma Shrimp. 5th. Asian Fisheries Forum, Chiengmai, Thailand, Sept. 11-14, 1998.

3) T. Itami, M. Maeda, N. Suzuki, K. Tokushige, A. Nakagawa, O. Hennig, M. Kondo, J. Kasornchandra, I. Hirono, T. Aoki, R. Kusuda, and Y. Takahashi, Possible Prevention of White Spot Syndrome (WSS) in Kuruma Shrimp, *Penaeus japonicus, in Japan.* 5th. Asian Fisheries Forum, Chiengmai, Thailand, Sept. 11-14, 1998.

（論　文）

4) 参考論文19.

5) 参考論文17.

6) 参考論文18.

7) N. Suzuki, I. Mizumoto, T. Itami, Y. Takahashi, R. Tanaka, H. Hatate, T. Nomoto, and A. Kozawa, Virucidal Effect of Singlet Oxygen on Penaeid White Spot Syndrome Virus (WSSV). *Fisheries Science*, 66, 166 (2000).

8) 小國伊太郎、鈴木喜隆、加治和彦、佐野満昭、第2章、茶、「老化予防食品の開発—フリーラジカルと老化予防の総合研究—」（吉川敏一編）、シーエムシー出版、東京、PP.139-155 (1999).

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

研究責任者　静岡大学工学部機械工学科　　助教授　　川　田　善　正

1. はじめに

偏光顕微鏡は、直線偏光の光で試料を照明し、試料の散乱などによる偏光状態の変化のみを入射した直線偏光の方向と直角を成す検光子により検出する。これまでの偏光顕微鏡は試料の微小な構造によって散乱された光の偏光面の回転を検出することにより、高感度に弱散乱体を観察する手法として、光弾性、磁気カー効果の検出などに用いられてきた。しかしながら、偏光顕微鏡を生物や生体などの観察に用いた例はほとんどなく、主に工業用の応用が多かった。これは、偏光顕微鏡において高分解能化のために、開口数（レンズの開き角。大きいほど分解能が高い）の大きい対物レンズを用いると、その対物レンズで光が集光される際、偏光面が回転し偏光が乱れる。偏光の乱れのため試料による偏光面の回転が全く無くても、検光子を通過し検出される成分が発生してしまう。そのため、数ミクロンの大きさの生物細胞の偏光特性の観察には適していなかった。

本研究では、レーザー走査型の偏光顕微鏡に共焦点光学系を導入し高コントラスト、高分解能でかつ光軸方向の分解能を有する偏光顕微鏡の開発、及びその結像特性を解析することを目的として研究を行った。これまでの偏光顕微鏡において開口数の大きい対物レンズを用いると、その対物レンズによって偏光面が回転してしまう。しかし、偏光顕微鏡に共焦点光学系を導入すれば、検出器の直前のピンホールによって、対物レンズで偏光面が回転した成分を除去できる。そのため、試料の偏光特性を正確に測定することが出来る。

また、開発した共焦点型偏光顕微鏡による生物細胞観察への応用を試みた。生物細胞を観察することで細胞内の屈折率分布、細胞壁の偏光特性などの３次元分布を観察した。本研究で開発したシステムを用いれば、蛍光の偏光観察においては、生物細胞にマーキングした蛍光分子の配向特性を測定することで、マーキングした部分の繊維の方向、表面状態などの情報を得ることも可能である。

2. 共焦点型偏光顕微鏡の原理

図１(a)に対物レンズに入射した直線偏光が、レンズによって集光されることよって偏光面が回転することを示す。この偏光面の回転は、高い開口数の対物レンズで集光すると、より顕著になる[1]。図２(b)に点物体を結像したときの結像面での光の偏光成分を示す。この図では入射偏光は、y方向の直線偏光とした。対物レンズによる偏光面の回転のために、x偏光成分とz偏光成分が生じていることが分かる。偏光面が回転した成分は、検光子を通過できるために、偏光顕微鏡のコントラストを悪くし、試料による微小な偏光面の回転を検出することが困難になる。開口数0.9の対物レンズを使用した場合には、入射光の10％もの光が検光子を通過してしまい、画像のコントラストが著しく低下する。

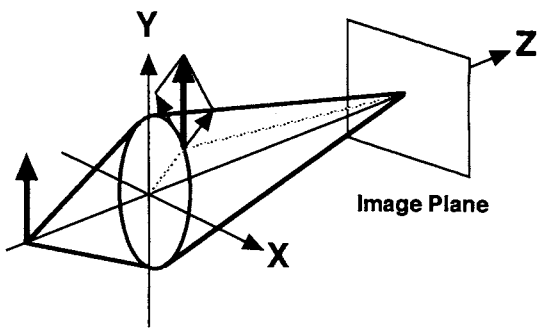


図.1 (a)

共焦点光学系を偏光顕微鏡に導入すると、高コントラストの偏光顕微鏡を実現できる。共焦点光学系では、検出器の前にピンホールを配置し、集光スポットの中心のみ検出するので、ピンホールの大きさが十分小さければ、図1(b)のx成分、z成分をピンホールで除去可能である。

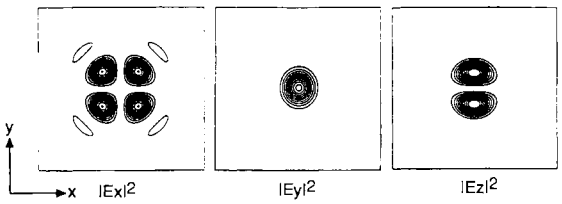


図1 (b)

このため、共焦点偏光顕微鏡では、開口数の大きな対物レンズを用いたときでも、観察画像のコントラストが低下しない。また共焦点光学系を用いているため、高い光軸方向の分解能を実現できる。

図2にピンホールのサイズを変化させたときに検光子を通過するx成分およびy成分の強度を求めた結果を示す。横軸のピンホールサイズはそれぞれのNAでのエアリーディスクの半径で規格化している。その結果より、どの

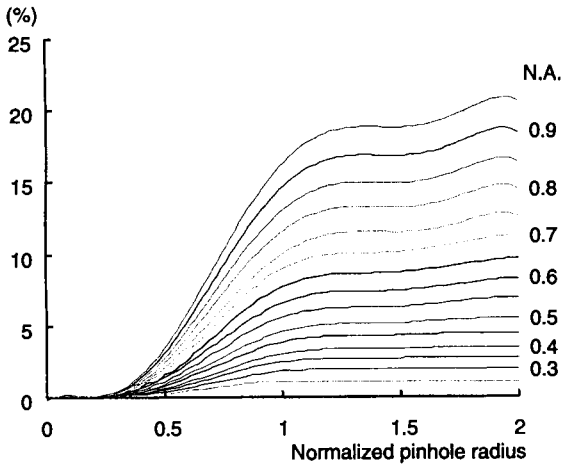


図2

開口数においてもエアリーディスクの半径とピンホールの半径が等しくなるまでは、ピンホールの半径の増加とともに、ピンホールを通過する光の強度が強くなることがわかった。それより大きい半径では、ほぼ一定の強度となる。したがって、これまで共焦点顕微鏡ではピンホールサイズはエアリーディスク半径程度に選ぶのが最適とされていたが、共焦点型の偏光顕微鏡ではピンホールサイズをより小さくする必要がある。ピンホールサイズは実験で実現したいコントラストから図2を用いて決定する必要がある。

3. 共焦点偏光顕微鏡の試作

図3に試作した共焦点型偏光顕微鏡の構成を示す。光源には、He-Neレーザーを使用した。レーザー光は、グラントムソンプリズムで直線偏光化し、対物レンズにより試料に集光する。試料からの散乱光は、同じ対物レンズを用いて平行光とし、入射側のグラントムソンプリズムの軸と直角をなすように置いたもう一つのグラントムソンプリズムで偏光面の回転した成分だけを取り出し、結像レンズにより結像する。そして、ピンホールを通過した光のみを光電子増倍管を用いて検出する。比較のために同時に通常の反射型共焦点顕微鏡でも観察できる構成とした。

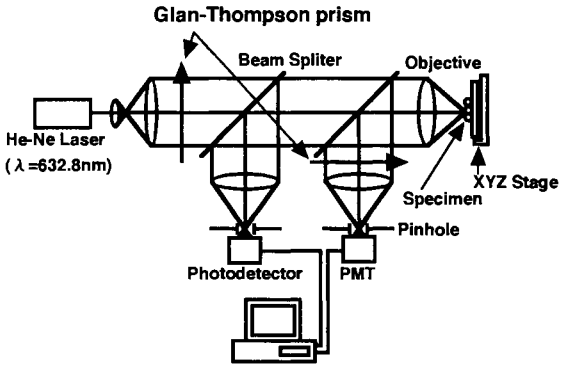


図3

用いたピンホールの直径は30μm、対物レンズの開口数は、0.65のものを使用した。この条件のとき、入射光の約3%がピンホールを通過し検出される。

図4(a)に開発した共焦点型偏光顕微鏡を用いてポリスチレンラッテクス球を観察した結果を示す。ポリスチレンラテックス球のエッジ部分で偏光面が回転し、大きな出力が得られていることが分かる。しかし、二つのグラントムソンプリズムの軸の方向では、偏光面は回転しないことがわかる。

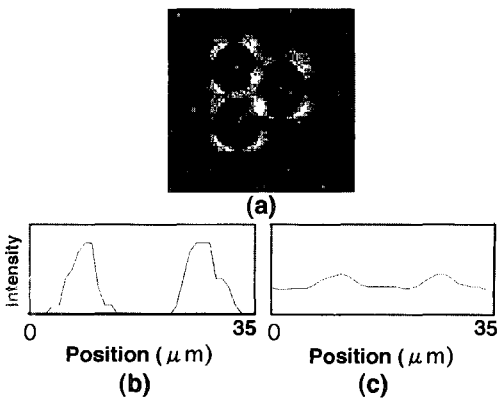


図4

図4(b)はエッジ部分の断面であり、図4(c)は同じ部分を通常の偏光顕微鏡を用いて観察した結果である。図4(b)と図4(c)を比較すると、共焦点型の偏光顕微鏡では、バイアス成分がほとんどなく、コントラストが高いことが分かる。通常の偏光顕微鏡では、対物レンズによって偏光面が回転した成分によって、観察画像のコントラストが著しく低下している。

共焦点顕微鏡の特徴は、高い光軸方向の分解能を有することである。これはデフォーカス位置からの散乱光を検出器直前のピンホールでカットするからである。したがって、共焦点型の偏光顕微鏡においても光軸方向の分解能を有することが期待できる。

図5に共焦点偏光顕微鏡の光軸方向の分解能を調べた結果を示す。試料には直径25μmのポリスチレンラッテクス球を用いた。そして、3次元ステージを光軸方向に3μmずつ動かし観察した。それぞれの焦点面におけるポリスチレンラッテクス球の断面のエッジ部分が検出された。これより、共焦点型偏光顕微鏡が試料の3次元偏光解析に有効であることが確認できた。

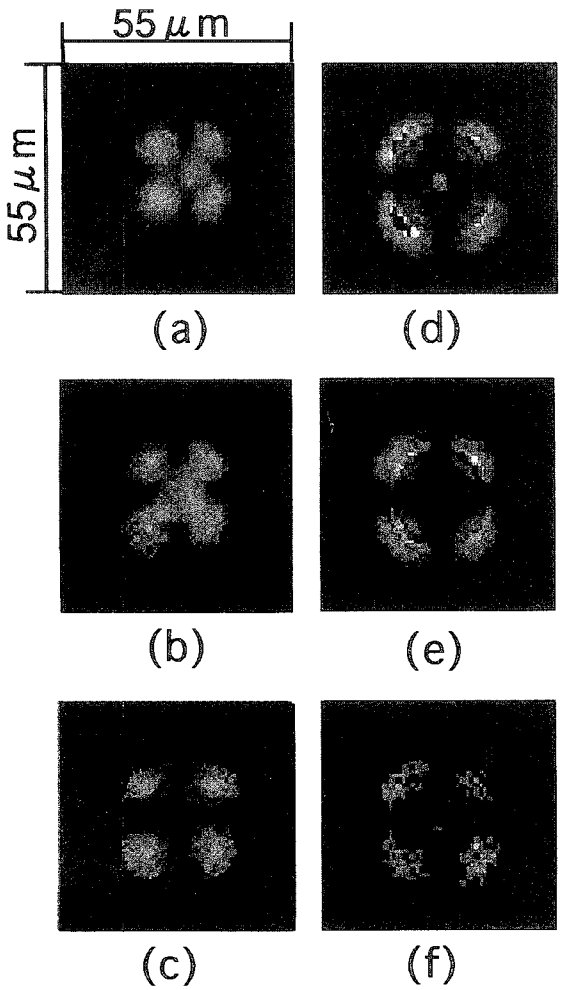


図5

4. 生物試料の観察

生物試料の観察への応用として、昆虫の複眼を観察した。図6に観察結果を示す。個眼（複眼を構成する一つ一つの眼）一つ一つのエッジを検出することができた。また(a)から(c)に光軸方向に試料を走査することにより、検出されるエッジ部分の形状が異なり、この結果から複眼の形状および3次元偏光特性を解析することができる。

5. まとめ

従来の偏光顕微鏡に共焦点光学系を導入することで、高コントラストの観察像が得られた。また、光軸方向の分解能を有するため三次元偏光解析に非常に有効であることが分った。ピンホールのサイズは必要なコントラストにより、対物レンズの開口数と試料とから選択しなけ

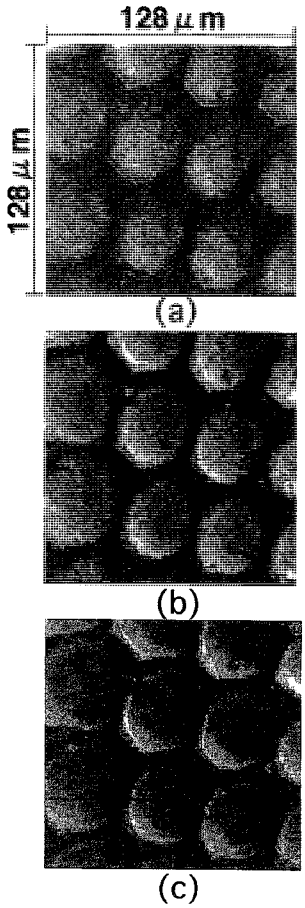


図6

ればならない。

また、共焦点型偏光顕微鏡は光磁気メモリ、偏光多重メモリ、三次元メモリのピックアップ光学系として応用が可能であり、高いS/Nで読み出すことができる。

今後の課題としては、共焦点偏光顕微鏡の結像特性を解析することが必要である。図4(a)の観察結果のように、球状のものを観察した場合でも、エッジ部分が4つに割れたような観察像が得られ、結像特性が複雑である。また、これらの結像特性の解析結果から、実際の試料における偏光特性を解析する手法を開発することが必要である。

参考文献

1) T. Wilson, R. Juskaits and P. Higdon, "The imaging of dielectric point scatters in conventional and confocal polarisation microscopes" Opt. Commun. 14 298-313 (1997).
2) C. J. R. Sheppard, Min Gu, Y. Kawata, and S. Kawata, "Three-dimensional transfer functions for high-aperture system," J. Opt. Soc. Am. A. 11, 593-598 (1994).
3) S. Kawata, R. Arimoto and O. Nakamura, "Three-dimensional optical transfer-function analysis for a laser-scan fluorescence microscope with an extended detector" J. Opt. Soc. Am. A 8, 171-175 (1991).
4) S. Alasfer, M. Ishikawa, Y. Kawata, C. Egami, O. Sugihara, M. Tsuchimori and O. Watanabe, "Polarization multiplexed optical memory by using urethane-urea copolymers," Appl. Opt. (in press).
5) Y. Kawata, H. Ishitobi and S. Kawata, "Use of two-photon absorption in a photorefractive cyrstal for three-dimensional optical memory," Opt. Lett. 23, 756-758 (1998).

発表論文

1) Y. Kawata and W. Inami, "Confocal microscope for three-dimensional polarization analysis," Jpn. J. Appl. Phys. Vol. 37, 6648-6650 (1998).
2) 居波　渉、川田善正、"三次元偏光解析のための共焦点型顕微鏡、" 第45回応用物理学関係連合講演会講演予稿集 p. 975 (1998)。
3) 居波 渉、川田善正、"Mieの散乱理論を用いた共焦点型偏光顕微鏡の3次元結像特性の解析、" 1999年（平成11年）第60回応用物理学会学術講演会講演予稿集 p. 870 (1999)。

微量試料による組織酸素消費率の燐光測定法の開発

研究責任者　東京大学大学院医学系研究科
医用生体工学講座　講師　柴田政廣
共同研究者　日本大学グローバルビジネス
研究科　教授　神谷　瞭

1．はじめに

生体の生命活動のほとんど全てが、酸素を消費して合成されるATPをエネルギー源として営まれている。従って、各組織の単位重量当たりの酸素消費率（$\dot{q}O2$）は、組織代謝率の同義語としてそれぞれのviabilityを測る指標とされている。その減少はなんらかの機能低下（変性）を、またその異常亢進は癌化などの悪性化（変質）を示唆する。しかし、従来この酸素消費率を計測する方法は限られており、その測定条件も制約が多い。一方、酸素は毛細血管から組織内での代謝率に比例して消費されつつ拡散するため、その周囲の組織内には酸素の空間的濃度分布が生じる。この組織内酸素分圧分布については、骨格筋組織を模した円筒モデルにより理論的解明が試みられているが[1]、その妥当性を検証するための実測は未だ行われていない。

本研究では骨格筋組織を対象とした組織酸素分圧計測用の時間分解型生体顕微鏡の開発を目的とする。さらに本顕微鏡を利用し、微量試料による組織酸素消費率の燐光測定法の開発を試みたので報告する。

2．骨格筋毛細血管血流と酸素輸送[2]

骨格筋における微小血管網は、通常１本の細動脈から分岐した数本の毛細血管が筋繊維と平行に走行し、再び１本の細静脈に集合するという単純な構築を持つ。図１にウサギの下腿に位置する短冊状の骨格筋 tenuissimus筋で実測した毛細血管赤血球速度の１例を示す。安静時における骨格筋の毛細血管血流は通常定常的な流れではなく数秒から10数秒の周期的変動あるいは間欠性が存在する。本例においても図中下部に示す頚動脈血圧波形に重畳する呼吸性動揺よりも長い周期の間欠流が見られる。さらに安静時においては全ての毛細血管には血流は存在せず、組織での酸素消費量に応じて一部の血管にのみ血流がある。図２は図１と同様にウサギのtenuissimus筋における組織酸素分圧と開存毛細血管密度および赤血球速度との関係を調べた結果を示したものである。組織酸素分圧は筋周囲の灌流液の酸素分圧を調整することによりコントロールした。毛細血管密度、赤血球速度とも組織酸素分圧の上昇、即ち安静状態になるほど低下することが分かる。このように骨格筋においては酸素は末梢の血流制御に大きく関与している要因の一つと考えられ、従って周期性血流変動が組織への酸素輸送に及ぼす効果を検討することは、微小循環レベルでの血流調節機構解明の一助になると考えられる。

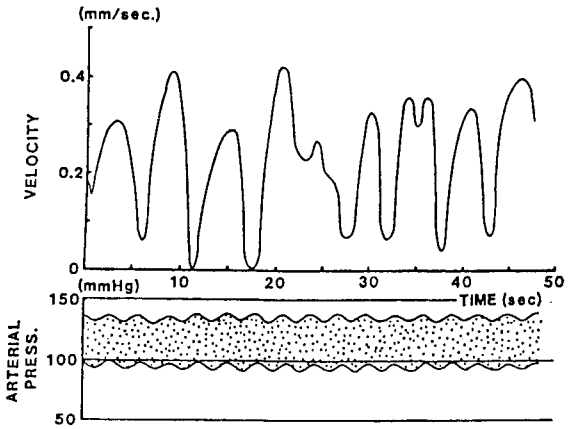


図１　骨格筋毛細血管における赤血球速度の測定例

3．酸素輸送の動的解析

骨格筋における毛細血管構築は他の臓器に比べ単純で、筋繊維に沿って長軸に平行に走行している場合が多いこ

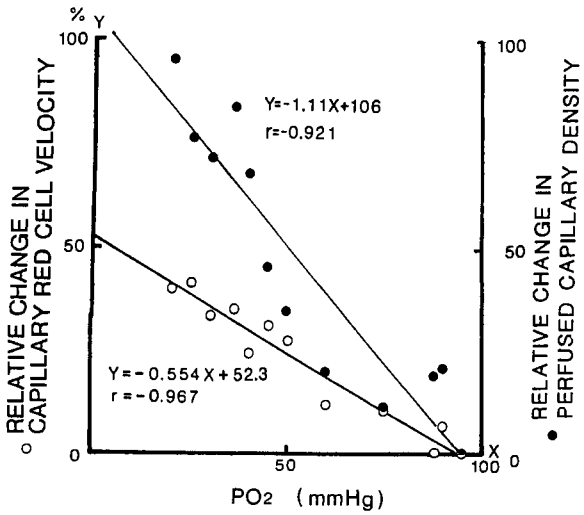


図2　骨格筋組織酸素分圧と開存毛細血管密度および赤血球速度との関係

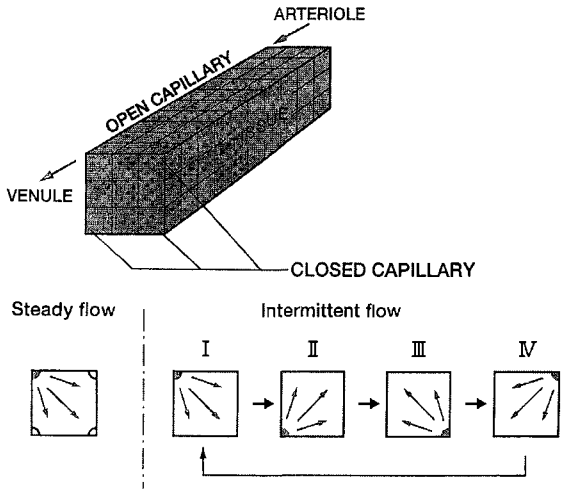


図3　酸素輸送解析のための直方体組織モデル

とは先にも述べた。そこでシミュレーションでは、安静時の骨格筋では一部の毛細血管にのみ血流が存在することを考慮して、図3に示すような四隅に毛細血管を含む直方体組織モデルを想定した。定常流のモデルでは、特定の血管に常に血流が存在し組織への酸素供給はそこから行われるが、それに対し間欠流では四隅の毛細血管が

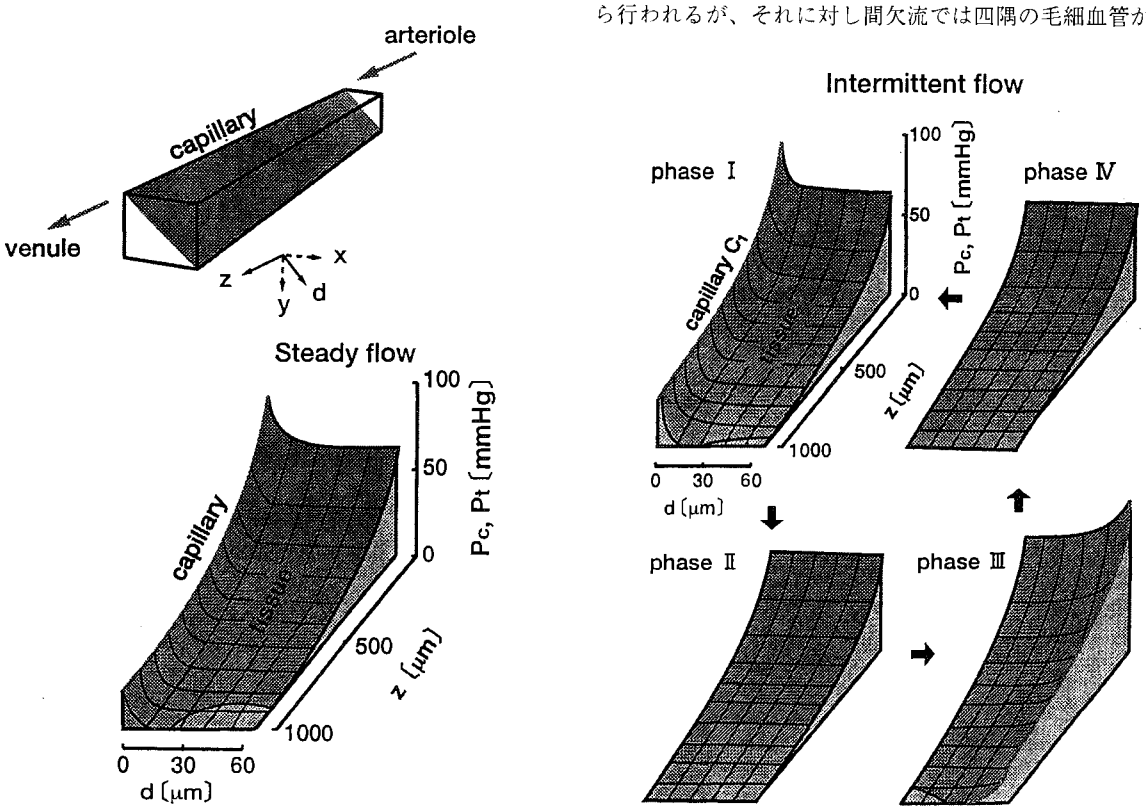


図4　シミュレーション結果の1例

開存率1/4で順次周期的交代を繰り返すものとした。組織酸素分圧Ptの計算は、円筒モデルにおけるKrogh-Erlangの定常解

$$Ptr = Pc - Qt/atD\,[Rt^2/2\ln(r/Rc) - (r^2 - Rc^2)/4]$$

Ptr : 組織内の任意の点（半径r）における酸素分圧
Pc : 毛細血管内酸素分圧
Qt : 単位組織体積あたりの酸素消費量
at : 組織の酸素溶解度
D : 組織での酸素拡散係数
Rt : 組織円筒半径
Rc : 毛細血管半径
を正方形の領域に近似して用いた。

図4はシミュレーションによるPt分布を計算した結果の1例を示したものである。シミュレーションは、毛細血管間隔50μm、血流速度1000μm/s、組織酸素消費量$1.42\times10^{-4}\mu m^3/s/\mu m^3$の条件で行ったもので、図中上段に示す直方体モデル内の斜線で示した領域についてPcおよびPtをz軸にとり3次元で表示した。定常流の場合は、血管C1が常時開存しており、従ってC1から最も遠い領域（即ち血管C3の周囲組織）では常に低いPt分布となる。さらに同図中影で示した領域のように静脈側でかつ血管C1から最も遠い領域はPt<0となり易く、特に危険領域あるいは致死領域（lethal corner）とも呼ばれており、この領域では嫌気性解糖（酸素負債）による乳酸の産生が起こり易い。一方、間欠流の場合、開存血管がC1～C4の順に交代するためPcおよびPt分布は時間とともに変化する。本例では各血管の開存周期（各相の持続時間）を10秒とし、各相の終了直前の状態を示したものである。これを同じ血流量、開存密度の定常流の結果と比較すると以下のことが明かになる。I) 動脈側の比較的Ptの高い領域では、その分布状況に大きな差は見られない。II)静脈側のPtの低い領域について、血管C1が開存する第I相と定常流の場合とを比較すると、前者では酸素負債の領域が少ない。III)さらにPt<0の領域は第II相と第III相では出現しない。以上の計算例から組織への酸素供給に対する間欠流の効果は、最もPtの低い領域において顕著であることが推察される。

このように組織内での酸素分布を解析する上でKroghのモデルを用いた計算機シミュレーションは有効な一方法であるが、その妥当性を検証するためには酸素分圧分布の実測が必要となる。

4．組織酸素分圧の計測

本法の基本となる顕微鏡は筆者らが既に開発したレーザー生体顕微鏡[3)-5)]を応用した。酸素分圧（pO_2）の計測には酸素感受性リン光プローブPd-meso-tetra (4-carboxyphenyl)porphyrin（Pdポルフィリンと略）を使用し、そのリン光寿命τから求めた。Pdポルフィリンの励起分子に対し酸素は消光分子として働くため、Stern-Volmerの関係式

$$I_0/I = \tau_0/\tau = 1 + Kq\cdot\tau_0\cdot pO_2$$

が成り立つ。ここでI_0とIは酸素分圧が0およびpO_2の時のリン光強度、τ_0とτは同様に酸素分圧が0およびpO_2の時のリン光寿命、KqはStern-Volmer定数である。この関係式に基づき、酸素分圧はPdポルフィリンのリン光強度あるいはリン光寿命を計測することにより求められるが、本研究ではPdポルフィリン濃度に依存しない寿命計測を行った。

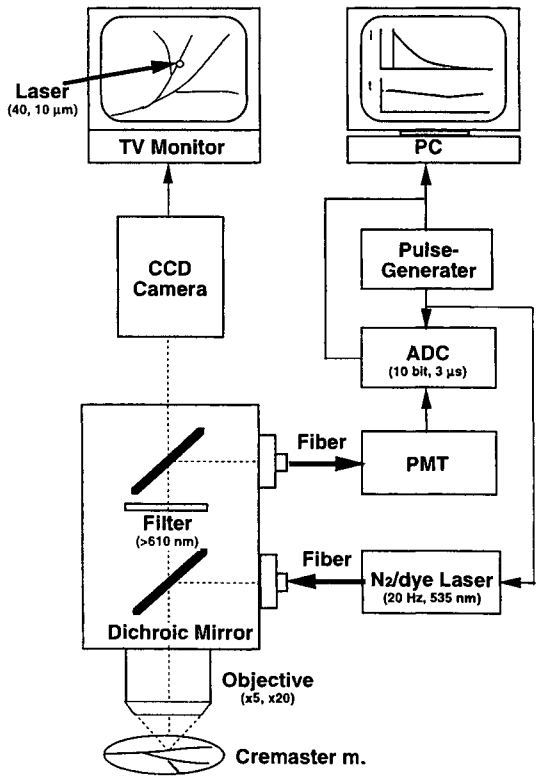


図5　試作時間分解型生体顕微鏡の概要

図5は今回試作したリン光寿命計測用の時間分解型生体顕微鏡の概要を示したものである。Pdポルフィリン励起用光源には発振波長535nmのN_2/dyeパルスレーザー（20Hz）を用い、x20またはx5の長作動距離型対物レンズを介し落射方式で照射する。x20レンズ使用時における組織上での照射径は10μmである。フィルタ（>600nm）により有効成分のみ選択されたPdポルフィリンのリン光は光電子増倍管により検出されレーザ照射に同期してサンプリング間隔3μs、10bitの分解能でA/D変換される。リン光寿命の算出はパーソナルコンピュータで得られたリン光を任意の回数加算平均し、最小1秒ごとに連続し

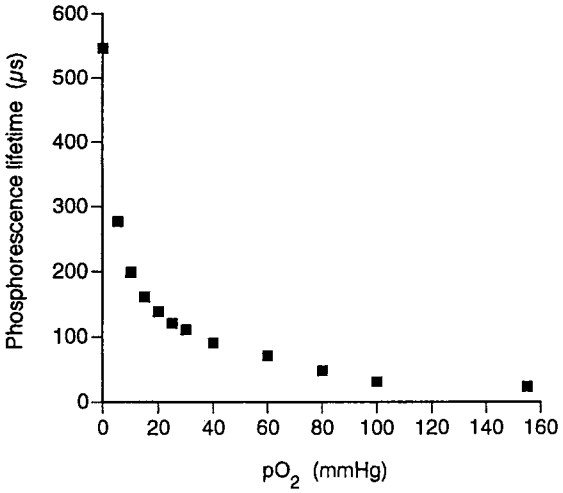


図6　酸素分圧とリン光寿命のin vitroキャリブレーション結果

て得られる。図6は試作顕微鏡によりin vitroでPdポルフィリン酸素分圧とリン光寿命の関係を調べた結果を示した。本結果より得られたPdポルフィリンのKqおよびτ_0（37℃、pH：7.3）は362mmHg^{-1}・s^{-1}と545μsである。

骨格筋での酸素分圧計測に先立ち、ラット腸間膜組織を対象に本法と微小酸素電極による同時測定を行い性能評価を行った。図7はその結果の1例を示したものである。微小酸素電極による酸素分圧測定範囲は直径30μmであるため本顕微鏡では対物レンズにはx5を使用し測定径40μmとした。酸素吸入等により種々の状況を設定し同時計測を行った結果、酸素分圧5mmHgから100mmHgの範囲において両者の測定値は10%以内の違いで良好な相関が得られた。

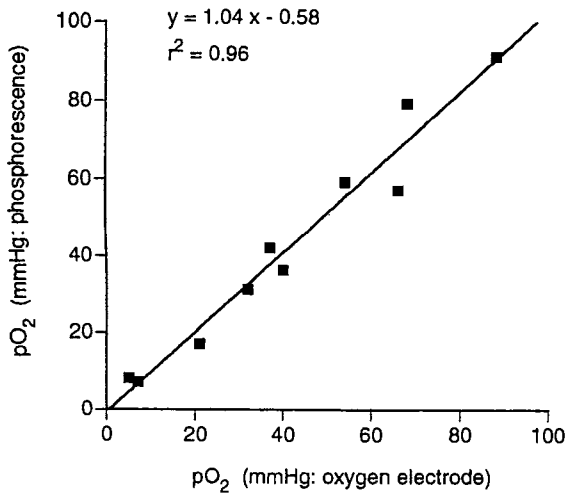


図7　ラット腸間膜による本法と微小酸素電極による同時測定例

次にラットのcremaster m.を対象として試作顕微鏡により酸素分圧の局所計測を試みた。表1にその結果を示す。安静時の細動脈酸素分圧は分岐前の1次レベルでは約70mmHgと高値を示したが、分岐後の2次レベルでは約55mmHgに、また2回分岐を重ねた後の3次レベルでは約45mmHgと分岐を重ねるに従い有意に低下した。一方、細静脈酸素分圧に関しては、分岐（集合）のレベルに係わらず約30mmHgであった。また、組織間質酸素分圧は細動脈に近接した（15～20μm）部位では全ての分岐レベルで細動脈酸素分圧マイナス20～25mmHgであったが、離れた（約100μm以上）部位では分岐のレベルに係わらず6～8mmHgと著しい低下を示した。

Table 1 Microvascular and interstitial PO_2 in the rat cremaster muscle (mmHg)

	arterioles	venules	interstitial spaces D < 20 μm	interstitial spaces D > 100 μm
1st order	72.4 ± 7.5	27.5 ± 3.2	47.8 ± 4.0	7.8 ± 2.2
2nd order	52.8 ± 5.9	28.6 ± 5.7	35.8 ± 9.6	6.0 ± 2.8
3rd order	44.8 ± 7.1	32.0 ± 9.5	24.4 ± 5.2	6.0 ± 1.4

5．酸素消費率の計測

今回開発した時間分解型生体顕微鏡により、組織酸素分圧の連続計測が可能である。酸素は毛細血管から組織内での代謝率に比例して消費されつつ拡散することから、大気と遮断した組織への血行を途絶した場合、組織内の平均酸素分圧は低下し、この低下速度より組織酸素消費率を求めることができる。実際の計測では、容積0.2mlの密閉試料室に組織切片(50mg)と高酸素化Pdポルフィリン溶液を封入し、試作顕微鏡により落射方式でリン光寿命を連続計測する。

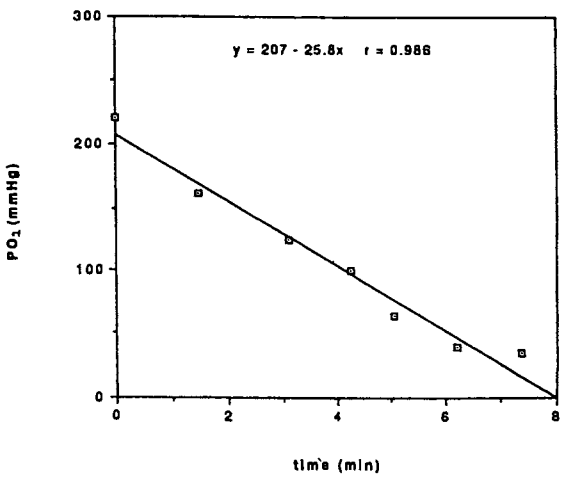


図8　骨格筋組織酸素消費率の測定例

図８はウサギのtenuissimus筋を対象とし、酸素分圧の経時的変化を測定した結果の１例を示したものである。密閉試料室内酸素分圧の低下過程が示されているが、この降下速度は酸素消費率と組織酸素溶存度($3x10^{-5}$mmHg)との比で与えられ、本例より得られた酸素消費率は$3x10^{-3}$ ml/g/minとなり、従来からの安静時骨格筋の報告値と良く一致する。

6. まとめ

毛細血管から組織への酸素輸送過程を理論的解析した結果、骨格筋毛細血管血流に見られる血流の周期的変動は、定常的な流れに比べ組織への酸素供給に有利であることが判明した。また、これらの理論的解析結果の妥当性を検証するため、微小循環酸素分圧計測用の時間分解型生体顕微鏡を試作し、その性能評価を行った。その結果、細動静脈レベルから組織間質における局所的な酸素分圧が定量可能となり、その有用性が確認された。さらに本顕微鏡により組織酸素消費率の計測も可能となり、臨床的にも有用性が期待される。

謝　辞

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

参考文献

1) A. Krogh: The anatomy, Physiology of capillaries. Hartner, New York, 1959.
2) M. Shibata, and A. Kamiya: Microcirculatory responses to carotid sinus nerve stimilation at various ambien t O2 tension in the rabbit tenuissimus muscle. Microvasc. Res. 30: 333-345, 1985
3) M. Shibata, T. Kawamura, M. Sohirad, and A. Kamiya: A new fluorescence microscopy for tomographic observation of microcirculation by using dual-beam slit laser illumination. Microvasc. Res. 49: 300-314, 1995
4) M. Shibata, and A. Kamiya: A phosphorescence measurement of tissue oxygen distribution in the rat cremaster muscle. Proc. Eur. Microcirc. (P.H. Carpentier, et al. eds.) Monduzzi Editore, Bologna, 177-182, 1998
5) M. Shibata, S. Ichioka, and A. Kamiya: Dual-beam laser illuminator of fluorescence microscope for in vivo microcirculation studies. Med. Biol. Eng. Comput. 37: 424-427, 1999

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

研究責任者　東海大学総合科学技術研究所　講師　黒田　輝
共同研究者　通商産業省工業技術院電子技術総合研究所
大阪ライフエレクトロニクスセンター　センター長　守谷哲郎
大阪ライフエレクトロニクスセンター　主任研究官　中井敏晴
超分子部　主任研究官　服部峰之

1. はじめに

医療分野では近年、患者に対する低侵襲性を指向して加温・冷却を利用した治療（高温切除術、癌温熱療法、低体温心臓・脳手術、凍結療法）が注目され成果をあげつつある。しかし、これらの治療における体温のモニターは現在侵襲的な温度プローブに頼っている。温度プローブの刺入は手術自体の低侵襲性の阻害、抜去時の病変組織の転移の可能性、さらに測温点以外に生じる異常温度点の検出の不能性などの重大な問題を持つ。これらの問題を根本解決するために体内温度分布の非侵襲画像計測技術が強く望まれてきた。この技術はまた体温異常を伴う疾患（代謝異常、血行障害）の直接診断の手段にもなりうる。本研究の最終目的は磁気共鳴画像化法を利用した臨床応用可能な体内温度分布の非侵襲画像計測技術の開発である。

筆者らはこれまでに生体組織水のプロトン化学シフト（化学的環境の違いによる共鳴周波数の違い）が温度に比例することを見出し(1)、同パラメータに基づく温度分布画像計測法として磁気共鳴分光画像化法(1、2)及び位相分布画像化法(3)を提案し、その有用性を示した。位相分布画像化法は既存の撮像法（勾配磁場エコー法）を利用して数秒程度で温度画像を与えるもので最近では脳腫瘍のレーザー手術で臨床試験されるに至った。しかし本法では温度変化前後の位相差から温度差を推定するために、血中ヘモグロビン還元率の変化による組織体積磁化率の変化、ならびに体動に起因する位相変化が重大な誤差要因となった。一方の磁気共鳴分光画像化法は原理的には内部基準物質により磁化率変化及び体動の影響を低減しうるが、撮像時間が長い（数分に及ぶ）点が問題であった。そこで本研究では両法の利点を併せ持つ超高速磁気共鳴分光画像化法による温度計測技術を開発した。

2. 超高速磁気共鳴分光画像化法による温度分布画像化

2.1 原理

プロトンの磁気共鳴周波数は電子雲内に誘導される反電流による磁気遮蔽効果によって決定される。水プロトンでは反電流の強さが水素結合強度に依存するため、共鳴周波数が分子運動の激しさ、すなわち系の温度に負の勾配（約－0.01 ppm / ℃）で比例する。したがって組織水のプロトンの共鳴周波数を観測することにより組織の温度を測定することが可能である(1－3)。本研究では超高速磁気共鳴分光画像化法(Echo Planar Spectroscopic Imaging ; EPSI (4))を応用して体断面を被うボクセル群における磁気共鳴スペクトルから温度の２次元分布画像を得る(5)。

EPSI磁場シーケンスを図1に示す。このシーケンスを

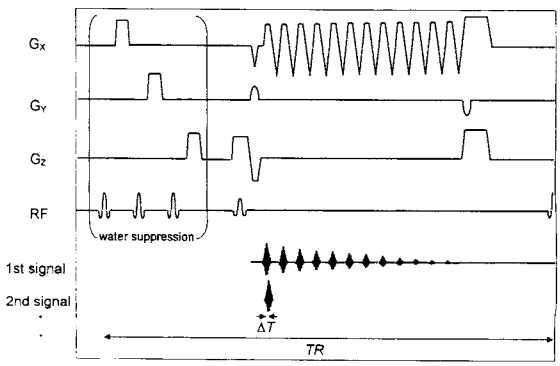


Figure 1 Sequence diagram of the multiple shot EPSI

1.5 及び3.0 T（プロトン共鳴周波数64 MHz及び128 MHz）のMRI装置（Signa 5.4, GE Medical Systems）にインストールした。このシーケンスでは１回の励起磁場でk空間の１ライン上の12乃至16 エコーの信号を収集する。プロトン化学シフトの存在範囲は約10ppmであるので、時系列デ

ータのサンプリングレートは共鳴周波数が64MHzの場合1.6 ms、128 MHzの場合0.8 ms程度となる。本研究では現行の装置でこれを実現するために4セットのエコー信号列を互いにずらせてサンプリングした。

2.2 実験対象ならびに方法

高含水組織を模擬するためにエチレングリコール（CH_2-OH-OH-CH_2）を試料としたファントム実験を行なった。エチレングリコールでは水酸基とメチレン基の間の化学シフト（$\delta_{OH\text{-}CH2}$）と温度（T）の関係が良く知られている（$\delta_{OH\text{-}CH2}$ [ppm] = 1.90 −0.00984 T [℃] (6)）。試料を2重の円筒形容器（外容器直径20 cm、内容器直径10cm）に入れ、内容器試料を60℃程度までマイクロ波加温した。内容器試料が自然冷却される過程で、3TのMRIにより次の条件でEPSIを測定しプロトンスペクトルの空間分布を観測した；*TR*, 70 ms；エコー数, 12；エコー間隔, 2.8 ms；励起数, 4；スペクトル帯域幅, 1.4 kHz；空間マトリクス, 32×32；観測視野, 20×20 cm^2。データ点数が128点になるようゼロフィリングしてからスペクトルを求め、非線型最小自乗法を用いて2成分の複素ローレンツ関数をフィットし水酸基とメチレン基の中心周波数を求めて両者の間の化学シフトを求めた。得られた化学シフトを温度に換算して温度分布画像を求めた。

より実用に近い検討を行うために高含水組織の一例としてブタ摘出肝の温度分布の1.5Tでの画像化を試みた。試料の温度は試料を循環式高温槽に浸すことによって制御した。内部基準物質ピークを求めるために化学シフト選択励起による水信号抑制を利用した。各温度点において2回のスキャンを行った。一方は水抑制を行ったもの（*TR*, 350 ms；エコー数, 16；エコー間隔, 5.2 ms；励起数, 4；スペクトル帯域幅, 767 Hz；空間マトリクス, 32×32；積算回数, 4；観測視野, 16×16 cm^2）、もう一方は水抑制を行わないもの（*TR*, 120 ms と積算回数, 1を除いて上記と同一条件）であった。スペクトル推定はボクセル毎に水抑制時の脂質ピークと抑制されない水ピークに対して別々に行われた。温度と化学シフトの関係を確認するため撮像前後に熱電対にて試料の温度を測定した。

対象の動きに対する耐性を調べるために室温に保ったブタ肝試料をMRI観測視野内で左(+ x)、上 (+ y)ならびに奥 (+ z) にそれぞれ10 mmづつ変形しないように動かした。動きの前後でEPSIを撮像し温度差（真値は一様に0 ℃）を推定した。比較のために従来の位相分布画像化法により同様の測定を行った。撮像条件は次の通りであった；*TR*, 51ms；*TE*, 6 ms；読み出し帯域幅, 32 kHz；空間マトリクス, 256×128；観測視野, 16×16 cm^2。

2.3 結果

エチレングリコールにおけるプロトン化学シフト

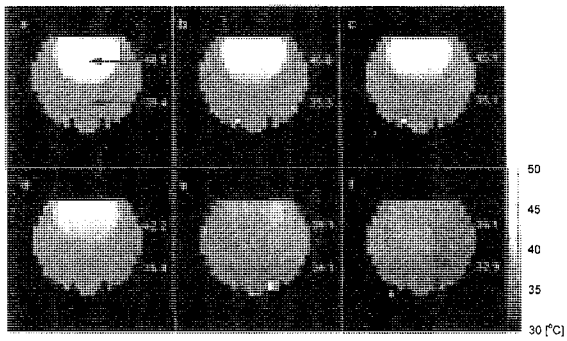


Figure 2 Time series of the absolute temperature distribution in the ethylene glycol phantom (a - h) estimated from the chemical shift ($\delta_{OH\text{-}CH2}$) between the hydroxyl (-OH) and methylene (-CH2) signal. Numbers shown in the images are the estimated temperature in the inner and outer containers.

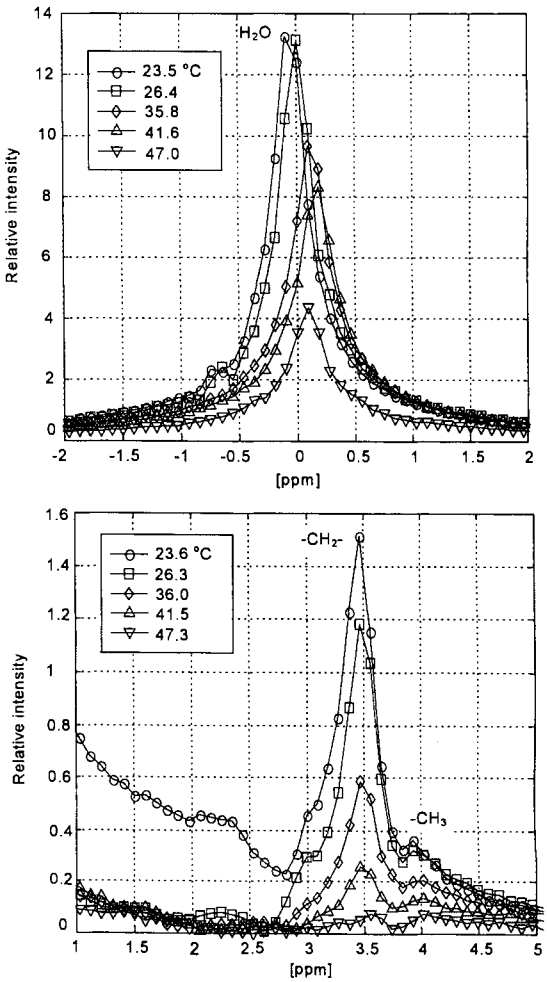


Figure 3 Spectra at the central part of the liver sample. (a) Water peak in the non-water-suppressed spectrum and (b) lipid peak in the water-suppressed spectrum.

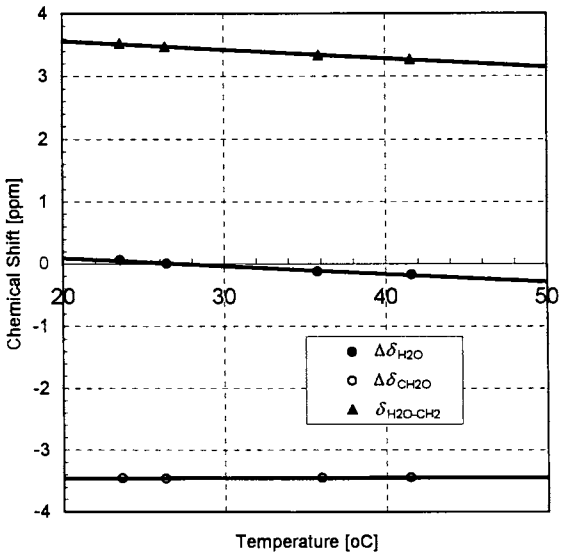


Figure 4 Relationship between temperature (T) and the chemical shifts. The regression lines and correlation coefficients (r) for the change in water ($\triangle\delta_{H2O}$), change in lipid ($\triangle\delta_{CH2}$), and water-lipid difference ($\delta_{H2O-CH2}$) are $\triangle\delta_{H2O}$ = - 0.0128 T + 0.352 (r = 0.993), $\triangle\delta_{CH2}$ = 0.000696 T - 3.475 (r = 0.810), and $\delta_{H2O-CH2}$ = - 0.0135 T + 3.83 (r = 0.997), respectively.

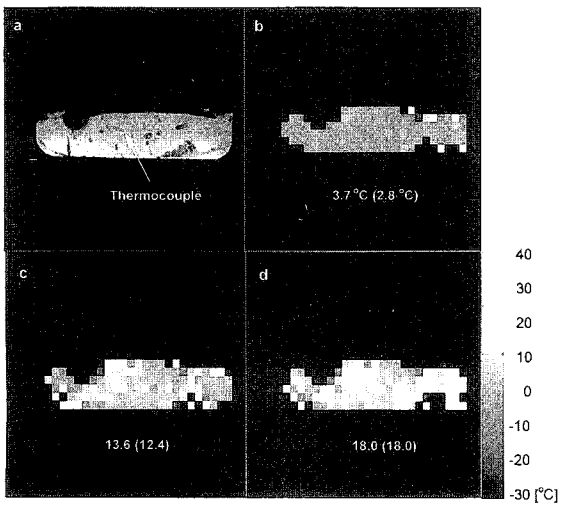


Figure 5 SPGR image of the liver sample, (a), in which the thermocouple is recognized (white arrow), and temperature elevation images, (b - d) estimated from the chemical shift ($\delta_{H2O-CH2}$) obtained with the water-suppressed and non-water suppressed spectrum. Two numbers below the temperature images are the temperature elevation estimated (without parentheses) and that measured by the thermocouple (with parentheses), respectively.

(δ_{OH-CH2}) と熱電対で測定した温度(T)との相関係数(r)は0.999であった。回帰直線はδ_{OH-CH2} = 1.91 + 0.0102 Tで

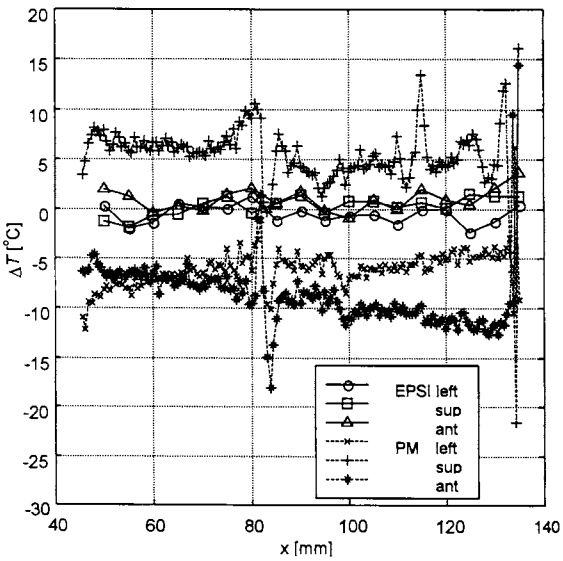


Figure 6 Profile (along left-right axis) of the chemical shift change (converted to temperature change) estimated by the phase mapping method and the EPSI method before and after the movement (without deformation) (to left, superior (sup), and anterior (ant) directions) of the liver sample kept at room temperature.

文献値(6)と良く一致した。この化学シフトから推定した温度の絶対値を図2に示す。摘出肝試料において得られたスペクトルを図3に示す。図4は熱電対で測定した温度と図3のスペクトルから推定した化学シフトの関係である。水と脂質メチレン基の間の化学シフト($\delta_{H2O-CH2}$)は47.3℃までの範囲で温度と良く相関した。高い温度においては脂質ピークへのカーブフィット精度の低下により相関が低下した。図5は$\delta_{H2O-CH2}$から推定した温度上昇分布である。図6では試料の動きに対する耐性の点からEPSI法と位相分布画像化法が比較されている。

3. 小動物用プローブコイル

動物実験あるいは臨床試験における信号観測領域ならびに検出感度の最適化のためには動物種あるいは部位に応じたプローブコイルの開発が不可欠である。本研究では3T MRIのための小動物用バードケージコイルの開発を行った。バードケージコイルは、コンデンサを等間隔に装荷した円形コイルを対向させ、それらを直線状導体(インダクタ)で接続した円柱状構造を持つ。対の円形コイル上の電流定在波が互いに180°の位相差を持つ正弦波状の分布を保つことにより、直線状導体がコイル内部に均一磁場を形成する。このため被検体内の核スピンを均一に励起・検出することが可能である。

図7に試作器の一例(直径120 mm、有効長170 mm)を示す。同器の人腕装填時の共鳴周波数は127.0MHz、SWR

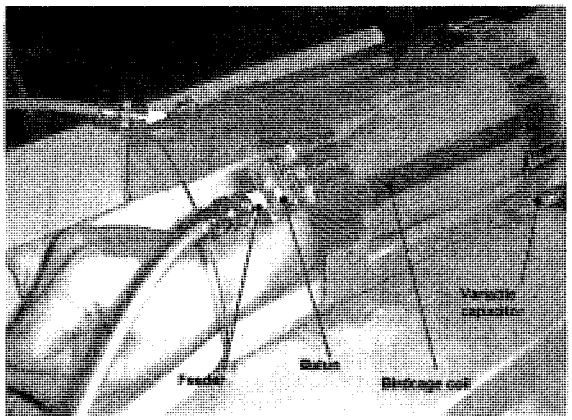


Figure 7 Out view of a trial manufacture of the bird cage coil for 3T MRI.

(Standing Wave Ratio)は2.3であった。図8にスピンエコー法（TR / TE = 300 / 9 ms）による人腕の撮像結果を示す。

4. 考察

EPSIの撮像時間は従来の磁気共鳴分光画像化法の撮影時間を、一方向の位相エンコード数で除したものとなり、内部基準による温度分布画像計測の実用化に極めて有効であると考えられる。図2ではファントム内部の温度の

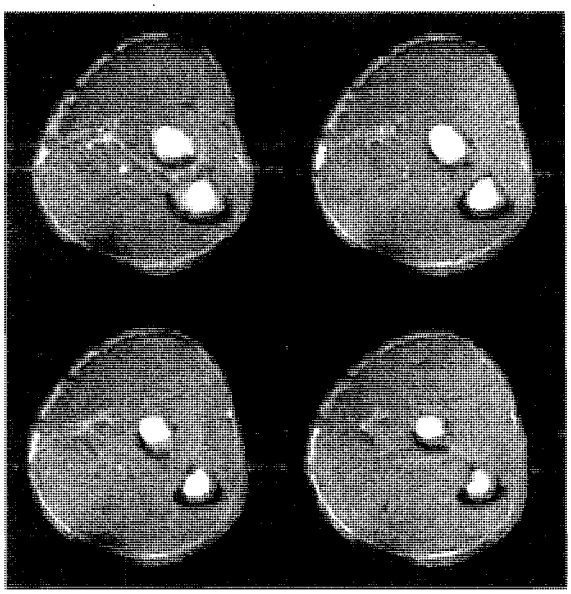


Figure 8 Spin echo images (TR / TE = 300 / 9 ms) of a volunteer's arm taken by the coil.

時間推移と空間的分布が明確に画像されている。内容器から外容器への熱伝導による温度勾配も認識できる。

肝試料においては脂質のメチレンピークが内部基準として利用可能であった。ただしメチレンピークは高温では強度が減衰し共鳴点の正確な同定が困難であったため、その利用は50℃以下の温度範囲に限られた。図5では肝臓試料における温度の変化が明確に画像化されている。試料を被う全ボクセルの10％の数にあたるボクセルにおいては明らかに誤った温度を推定しているが、これは位相エンコード数が少ないために生じた信号の染み出しに起因するスペクトル推定の誤差が原因と考えられる。これらの温度画像においては位相分布画像化法を用いた場合と違い画像の引き算を使っていない点が特徴である。この特徴は図6において明確である。内部基準を使ったEPSIでは真値0℃に対して、3方向それぞれについての誤差の最大値の平均が1.6℃であった。これに対して位相分布画像化法では同じ尺度の誤差が9.7℃で、およそ6倍であった。

図8では骨・皮下脂肪ならびに筋肉などの組織を明確に識別できる良好な画像が得られ、試作器は直ちに動物実験に利用できる目途がついた。周波数微調整用の可変コンデンサの完全非磁性化が今後必要な改良点である。

5. おわりに

本研究によりEPSI法を利用した温度分布画像化法の有用性が示された。本法では水プロトン化学シフトの測定に内部基準を用いるため画像の引き算が不要であり、組織体積磁化率の温度変化あるいは撮像間の体動による誤差を低減できる。本法に関してはまだいくつかの改善すべき点があげられる。まず皮下脂肪からの信号が肝臓の脂質信号に重なる、いわゆるボクセル間信号混入を防ぐ必要がある。このためには現在の面選択を体積選択に変える必要がある。この場合水抑制パルスと体積選択パルスの相互作用が予想されるので水抑制法の最適化も同時に必要となる。静磁場の均一性改善のためのシミングの最適化も必要である。例えば脳ではN-アセチルアスパラギン酸（NAA）(7)が水プロトン化学シフトのよい基準となるが、含有量が数mM程度であるため、その検出のためには体積選択、水抑制ならびにシミングなど全てが同時に最適化されることが重要である。さらにS / N改善のためには信号積算回数を増やす必要があるがこの場合撮像時間が問題となる。最新のハードウエアによる勾配磁場の高速反転（> 150 mT / m / ms）を用いて必要な化学シフト帯域を1回の励起でカバーすることが不可欠である。

謝辞

貴財団からの助成により上述の成果が得られ体内温度分布画像化法の改善に大きく寄与できたことを記しますと共に貴財団ならびに関係各位に心から感謝申し上げます。研究にご協力頂いた筑波大学臨床医学系松村明先生、磯部智範先生、板井悠二先生、ハーバード大学医学部押尾晃一先生、GE横河メディカルシステム（株）塚本鉄二

氏、奈部谷章氏、ならびに大阪市立大学大学院芋生雅彦君、石川重正君、阪本敏夫君に深謝致します。

参考文献

1) Kuroda K, Abe K, Tsutsumi S, Ishihara Y, Suzuki Y, Satoh K. Water proton magnetic resonance spectroscopic imaging, Biomed Thermol 1994; 13: 43 - 62.
2) Kuroda K, Suzuki Y, Ishihara Y, Okamoto K, Suzuki Y. Temperature mapping by water proton chemical shift obtained with 3D-MRSI - Feasibility in vivo -. Magn Reson Med 1996; 35: 20 - 29. 359 - 367.
3) Ishihara Y, Calderon A, Watanabe H, Okamoto K, Suzuki Y, Kuroda K, Suzuki Y. A precise and fast temperature mapping using water proton chemical shift. Magn Reson Med 1995; 34: 814 - 823.
4) Posse S, DeCarli C, LeBihan D. Three-dimensional echo-planar MR spectroscopic imaging at short echo times in the human brain. Radiology 1994; 192: 733 - 738.
5) Kuroda K, Mulkern RV, Oshio K, Panych LP, Nakai T, Moriya T, Okuda S, Hynynen K, Jolesz FA. Temperature mapping using water proton chemical shift: Self-referenced method with echo planar spectroscopic imaging. Magn Reson Med 2000; 43: 220 - 225（成果論文).
6) Van Geet AL. Calibration of the methanol and glycol nuclear magnetic resonance thermometers with a static thermistor probe. Analytical Chem 1968; 40: 2227 - 2229.
7) Corbett RJT, Laptook AR, Tollefsbol G, Kim B. Validation of a noninvasive method to measure temperature in vivo using 1H NMR spectroscopy. Neurochem J 1995; 64: 1224 - 1230.

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

研究責任者　東北大学大学院工学研究科
機械電子工学専攻生体機能工学講座　助教授　松　本　健　郎
共同研究者　東北大学大学院工学研究科
機械電子工学専攻生体機能工学講座　教　授　佐　藤　正　明

1．はじめに

我々の体は常に何らかの力学的負荷を受けており、このことが生体組織・器官の形態や機能の維持に大きな影響を与えることが明らかとなってきた。生体をこのような観点から眺める場合、その力学的性質（弾性係数など）を個々の細胞のレベルから組織・器官のレベルまで連続して把握することが必須である。しかし、弾性係数を求めるために従来多用されている引張試験では、生体組織を切り出して試験片を作製する必要があり、試料の大きさはmmオーダーに留まらざるを得ない。一方、最近、原子間力顕微鏡などを用いて細胞ひとつの弾性特性を計測する方法が試みられているが、このような方法はμmオーダーの領域の弾性率計測には向いているものの、それ以上の広い範囲の計測には不向きであり、また試料が平面でなくてはならない、顕微鏡のステージに載せられなくてはならない等、測定できる部位や形状が限られている。

ところで我々は、従来よりピペット吸引法[1-3]を応用して生体軟組織の局所的弾性率の計測を行ってきた。本法は図1に示すようにピペット先端を試料表面にあてて軽く吸引することで試料をピペット内に変形させ、この変形とコンピュータによる有限要素法解析を組合わせて弾性率を推定する方法であり、軟組織局所の具体的な弾性係数を試験片を切り出さずに測定できる利点を有する。また、本法で計測される弾性率は試料表面からピペットの内直径分程度の深さの範囲の平均値であることが判っている。原法においては、吸引時の変位量をピペット側方からCCDカメラにより撮影をしていたので、凹凸のある試料表面では測定が不可能となることが多かった、この問題を解決するため、厚肉のガラスピペット先端面を45°に切り落とし鏡面加工を施すことで、上方から変位を撮影することを可能とした（図2）。またコンピュー

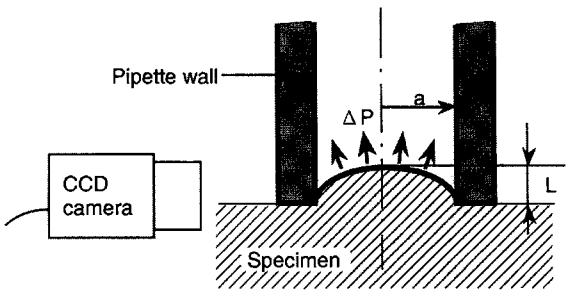


Fig. 1　ピペット吸引法概念図

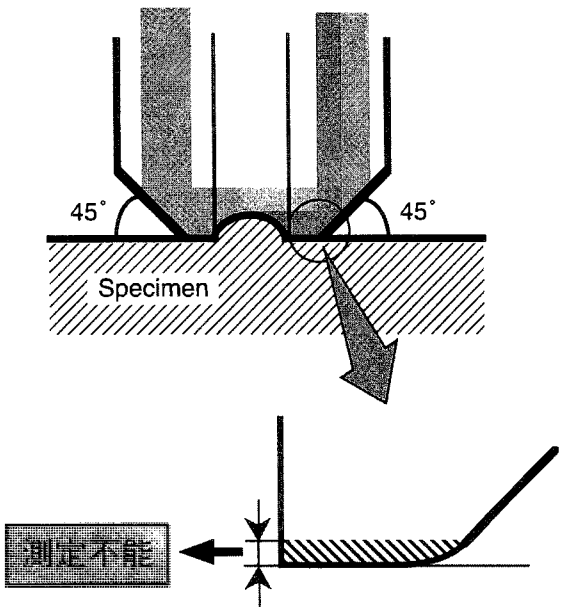


Fig. 2　上方観察型ピペットとその問題点

タにより測定を自動化し、ピペット、撮影系、吸引ラインを一体化させ任意の場所における弾性率の測定が行えるプローブ型計測システムを開発した[4]。しかしこのシステムにおいても、試料変位の測定系がCCDカメラ、TVモニタ、二値化装置、照明器具など多数の装置から構成されており、システムの簡略化が望まれる、ピペット先端面と45°に切り落とした面とが作るエッジに多少の丸みを生じることが避けられないため、測定可能な最小変位に限界があり（図2）、従ってピペット内径をある程度以上小さくすることが難しいなどの問題があった。

これに対して、ピペットの代わりに板に穴のあいたものを試料にあて、その反対側から吸引し、試料変形をレーザー変位計で計測すれば、弾性率計測システム全体を簡略化することができる。また、レーザー変位計の性能次第で吸引孔の縮小も可能である。このような考えに基づき、本研究では100μm～10μmのオーダーの大きさの領域の弾性特性を計測するシステムの開発を行った。

2．生体組織微小領域弾性率計測システム

本研究で開発したシステムの概要を図3に示す。吸引はポンプ（VP0125、日東工器）により、減圧はリークバルブの開放により行った。急激な圧変化を避けるためにリザーバ（4l）と滅菌用フィルタを回路中に挿入した。

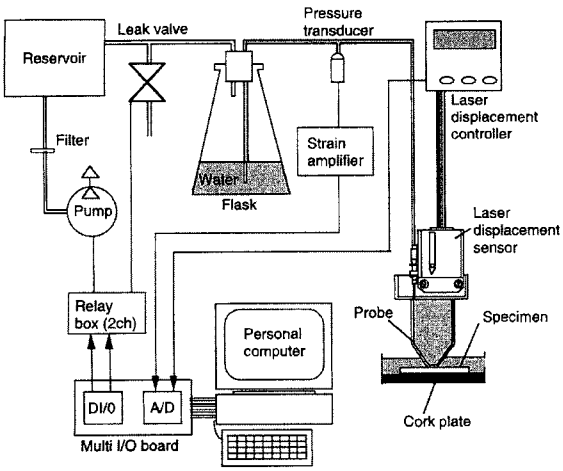


Fig. 3　弾性率測定システム

ポンプとリークバルブはリレーボックスを介して計算機制御した。圧変化は圧力トランスデューサ（PGM-05KG、共和電業）により、吸引変形量はレーザー変位計（LD-1100S-005またはLD-2110改、小野測器）で計測し、12ビットADコンバータを介して計算機に入力した。計算機にはアナログ・ディジタル入出力ボード(Lab-NB、National Instruments)を装着したパーソナルコンピュータ(Power Macintosh, Apple Computer)を用い、計測ソフトウェアはLabVIEW (National Instruments) を用いて開発した。キーボードからの測定開始信号とともに吸引が開始され、予め決められた条件に到達すると、ポンプが停止、リークバルブが開く。測定結果はリアルタイムでディスプレー上に表示され、計測終了後、直ちに弾性係数の値が画面上に表示される。測定開始から弾性係数の算出までに要する時間を1分弱とすることができ、体表面の弾性率分布などを短時間に効率良く計測することが可能となった。

図4に本研究で試作したプローブを示す。基礎的性能評価に用いた吸引孔径3mmのType Aおよび吸引孔径0.8mmのType Bを設計・試作した。

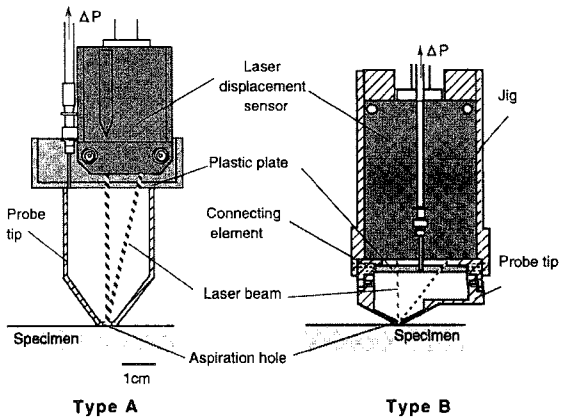


Fig. 4　開発したプローブ

Type Aにはレーザースポット径約1.5mm、測定範囲50±5mm（端面より）、測定精度50μmのレーザー変位計LD-1100S-005を用いた。Probe tipは先端が円錐形をした半透明な円筒管に透明なプラスチックのフタを結合して構成され、結合部は充填剤で密封してある。フタには吸引ポートがあり、レーザー変位計固定用の穴が開いている。レーザービームは透明なフタを通り、円錐の頂点の吸引孔より吸引された試料の変位を測定する。予備実験より空気中と水中ではレーザー変位計の測定範囲が異なるため、空気中用と水中用の2種類の治具を作製した。

Type Bにはレーザースポット径が100μmとなるように改造したLD-2110-005改を用いた。このセンサの測定精度は5μm、測定範囲は端面より20±5mmである。プローブの材料にはアルミニウムを用い、上部にレーザー変位計を固定し下部に吸引孔を設けた。吸引孔径は0.8mmとし、治具の内面は光の乱反射防止のため黒く着色した。

3．性能評価実験

3－1　弾性率計測実験1（吸引孔径3mm）

3-1-1　方　法

Type Aのプローブを用いて本方式による計測の妥当性

を評価した。試料に等方均質材料と仮定してカマボコを用いた。また、水中での計測が可能であることを確かめるために、空気中および水中の両方で計測を行った。更に吸引孔径の影響を見るため、より大きい吸引孔径5mmのものも試作して測定を行った。そして従来の吸引孔径3mmのプローブ型システムを用いて測定した場合と比較した。

3-1-2　結　果

図5に弾性率測定結果を示す。空気中においてレーザー変位計を用いて吸引孔径3mmで測定した場合の値と従来のシステムを用いて測定した時の値には、統計的に有意差はなかった。また、レーザー変位計を用いた場合の吸引孔径3mmと吸引孔径5mmの時の値にも有意差はなかった。よって吸引孔径がレーザースポット径の2倍程度で十分であることが判明した。レーザー変位計を用いた場合の吸引孔径3mmでの空気中と水中との値の間には有意差が生じた。この原因を確かめるためカマボコを水に浸した後、空気中で従来プローブ型を用いて測定した結果、68.6±4.1kPaで空気中の値より有意に減少したため、水中の測定ではカマボコが水分を吸収して柔らかくなり弾性率が低下したと考えられる。以上より変位計測におけるレーザー変位計を用いて従来と同様の計測が行えることが確かめられた。

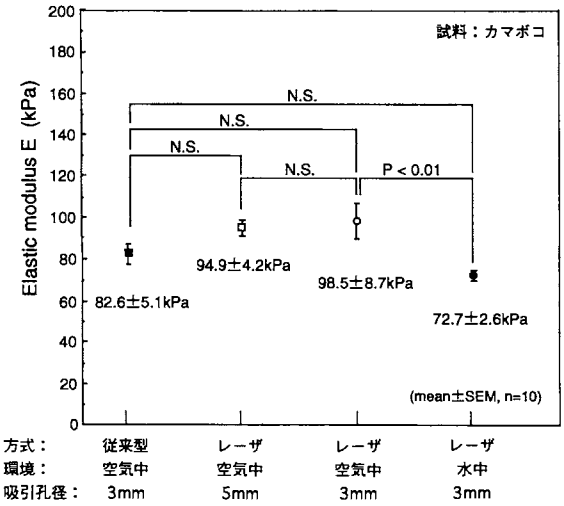


Fig. 5　弾性率測定結果（カマボコ）

3－2　弾性率計測実験2（吸引孔径0.8mm）

3-2-1　方　法

Type B のプローブを用いてサブミリ領域の弾性特性の計測が可能であることを確認するために、空気中でカマボコおよび成人男性の左手人指し指の皮膚の弾性率測定を行った。皮膚の測定は図6上に示すように2箇所で行い、室温の水道水に10分間浸す前後での計測結果を比較した。

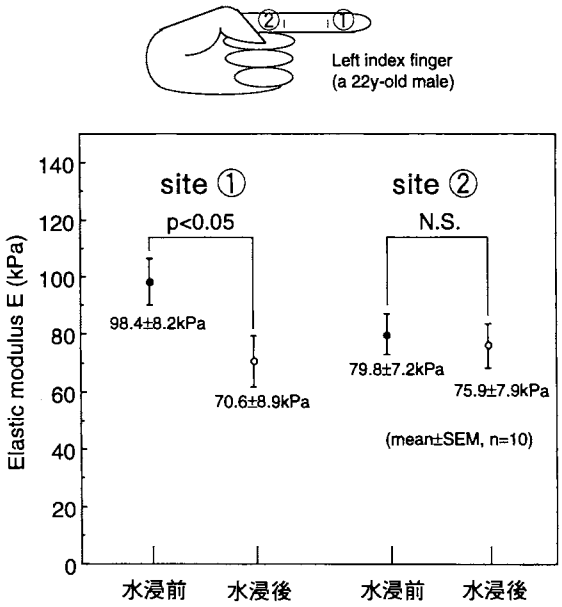


Fig. 6　皮膚弾性率測定結果

3-2-2　結　果

カマボコの弾性率は77.6±8.4kPaで前節の結果と有意差はなく、吸引孔径0.8mmでの計測が可能であることが確認できた。指表面の弾性率は部位1では水浸により有意に低下したが、部位2では変化は有意ではなかった。指先端である部位1は角層が厚く、浸漬により角層・表皮の含水量が増加し、軟化したのに対し、部位2では角層が薄いため、浸漬の影響が小さかったものと考えられた。いずれにせよ、本方式で体表面の弾性率変化を簡便かつ敏感に捉えることができた。

4．まとめ

本研究によりピペット吸引法における吸引変位量をレーザー変位計により計測する方法の有用性が確かめられた。レーザー変位計を利用することで従来必要であったCCDカメラ、画像処理装置、モニタ、照明系が不要となった。このため構成が簡単になり可搬性が向上したばかりでなく、100万円以上のコストダウンが可能となった。これは実用化に向けて重要な点であると考えられる。しかし問題点として、本変位計が三角測量の原理を利用しているために、吸引孔の深さに制限があること、即ち、孔の深さを孔径の1/3以下にしなくては反射ビームが遮られるため測定ができなくなること、また、レーザービーム径と吸引孔径が小さくなるにつれて、レーザースポットと吸引孔の位置合わせが困難になることなどが判明し

た。プローブの設計に際し、これらの問題を改善し、さらに吸引孔の径および形状がアタッチメントの取り換えなどにより容易に行えるようにするのが今後の課題である。

謝　辞

本研究を進めるに当たっては、財団法人　中谷電子計測技術振興財団より多大なるご支援を頂きました。ここに深甚なる感謝の意を表します。

参考文献

1) Aoki T, Ohashi T, Matsumoto T, Sato M: The Pipette Aspiration Applied to the Local Stiffness Measurement of Soft Tissues, Annals of Biomedical Engineering 25-3, 581-587 (1997)
2) Ohashi T, Matsumoto T, Abe H, Aoki T, Sato M: Intramural distribution of local elastic moduli in bovine thoracic aorta measured by pipette aspiration method, Journal of Cellular Engineering 2-1, 12-18 (1997)
3) T. Ohashi, Y. Kato, T. Matsumoto, M. Sato: Intramural Distribution of Elastic Moduli in Thoracic Aortas and Its Relation to Histology: Comparison between Porcine and Bovine Thoracic Aortas, JSME International Journal, Series C 42-3, 568-573 (1999)
4) 松本健郎、伊豫田敬、佐藤正明：生体軟組織の局所弾性率計測のためのプローブ型ピペット吸引システムの開発、第10回バイオエンジニアリング講演会 (1998/1/23-5、東広島市)

研究成果（特許・学会発表・論文）

1) 松本健郎、佐藤正明、大橋俊朗：局所弾性率測定装置（特願平11-185490）
2) 松本健郎、今出川貴寛、佐藤潤平、佐藤正明：レーザ変位計を用いた生体軟組織局所弾性率計測プローブの開発、第38回日本エム・イー学会大会 (1999/4/21-23、仙台)
3) 加藤陽子、松本健郎、大橋俊朗、佐藤正明：マハラノビスの距離に基づく色調判別を用いた組織画像解析法と血管組織への応用、電子情報通信学会医用画像(MI)研究会 (1999/7/16-17, 米沢)
4) 松本健郎、片岡則之、安部裕宣、佐藤正明：ピペット吸引法による遺伝性動脈硬化症 (WHHL)ウサギ大動脈壁の局所弾性率計測－内圧負荷試験による計測との比較－、日本機械学会論文集A編65-636, 1845-1850 (1999)
5) Matsumto T, Abe H, Ohashi T, Kato Y, Sato M: Local Elastic Modulus of Atherosclerotic Lesions of Rabbit Thoracic Aortas Measured by Pipette Aspiration Method, J Biomechanics (accepted for publication)

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

研究責任者　室蘭工業大学工学部機械システム工学科　助教授　相　津　佳　永
共同研究者　北海学園大学工学部電子情報工学科　教　授　朝　倉　利　光
室蘭工業大学工学部機械システム工学科　教　授　三　品　博　達
北海学園大学工学部電子情報工学科　教　授　魚　住　純
神戸芸術工科大学視覚情報デザイン学科　助教授　Handoko　AMBAR
九州工業大学情報工学部制御システム工学科　助教授　岡　本　卓

1．はじめに

近年増加傾向が著しい糖尿病の初期疾患である網膜症をはじめ、眼科諸疾患の早期診断・治癒経過モニタリングには、網膜血液循環動態の把握が不可欠である。それには末梢部への血液輸送路となる網膜主要動静脈の血流量測定が必要だが、そのため“血流速度”と“血管径”を同時計測しなければならない。前者は、我々が開発したバイオスペックル・フローメトリー法[1-7]による網膜血流計で実時間測定可能だが、後者は、非実時間的な写真解析や処理時間の制約が大きい画像計測[8]、機構的に煩雑な可動ミラー型眼底走査法[9]などが主流であり、簡易で汎用性のある実時間技術が未だ開発されていない。

眼底計測に実時間性が必要な理由は、心拍に同期した血流量の時間変動特性が重要である点、生理的な眼球運動による影響を避けるため短時間計測が求められる点、ならびに眼底への連続露光による被検者の負担と苦痛を避けたい点が上げられる。一方、システムに要求される条件として、網膜露光強度を低く抑えること、動脈と静脈の自動判別を行うこと、および安価で簡易かつ汎用性があることなどを考慮しなければならない。

本研究では網膜血管とその周辺組織での分光反射率の差を利用して、特定波長の照明光下で得られる血管像を高感度な1次元フォトダイオードアレイで検出し、走査出力信号をコンピュータで高速演算処理することにより、網膜血管径を実時間計測する技術を新たに開発した。また、この機能をレーザー血流速度計と一体化することで、ヒト網膜における血流速度、血管径、そして血流量比が同時に測定できるようになったので報告する。

2．研究内容および成果

2．1　網膜分光反射率の測定

網膜血管径を精度よく計測するには、周辺組織に対して十分判別可能なように良好なコントラストで信号を得ることが最も重要である。そこで、まず照明光源に関する最適波長の検討を行った。分光眼底写真法に関する文献[10-17]によれば、主に波長500～600 nm辺りの緑色帯において一般に血管のコントラストが良好なことがわかる。しかし、こうした従来の研究は主に網膜全体の反射率を対象とした定性的なものであり、静脈および動脈血管を主対象とした定量的研究報告の例はきわめて少ない。[18]そこで本研究ではまず、Fig.1に示すような眼底カメラを改良した網膜分光反射率測定用の実験装置を製作した。

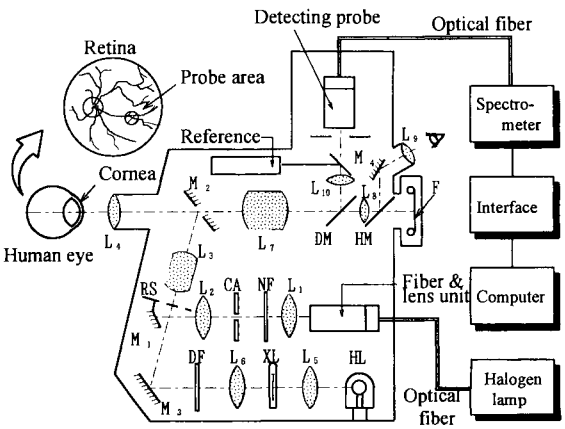


Fig.1 Schematic diagram of the experimental apparatus for retinal spectroscopic measurements.

ハロゲンランプ光の照射下で眼底を観察しながら指標を動かし、測定位置を目標とする血管上または周辺組織上に設定する。共役像面上に設置した検出プローブ（先端

コア径400μmの光ファイバー）で受光し、2048素子のマルチチャンネル型分光器で可視領域のスペクトルを複数被検者について測定した。

Fig.2に網膜動脈、静脈、ならびに周辺組織における分光反射率の一例を示す。いづれも右肩上がりの特性で波長の増加とともに反射率が増加している。特に、周辺組織と血管の反射率に注目すると、500～600 nm および650 nm以上の波長帯域で両者に差がみられる。このうち近赤外に近い領域は一般に知られるように生体組織の光透過率がよく、本研究では網膜より奥の脈絡膜における反射光が検出に寄与する可能性が高い。こうした影響を

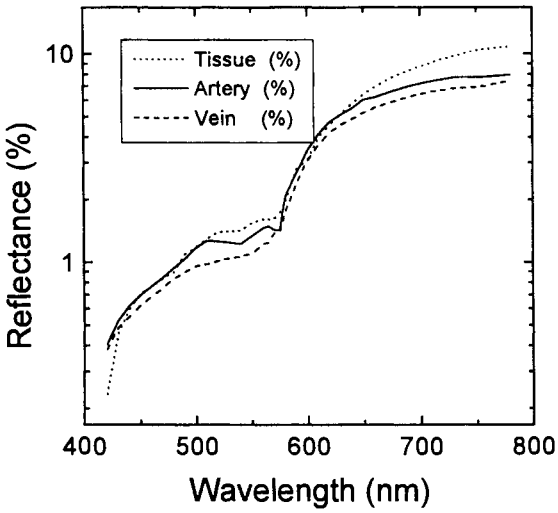


Fig.2 Typical spectral reflectances of retinal artery, vein, and their surrounding tissue.

避けるため、[19] 今回は500～600 nm帯に絞ったうえで実際に光検出器により Fig.3 に示すような血管と周辺組織にまたがるライン走査強度信号を測定した。Fig.4 はハロゲンランプ光の前に干渉フィルターを設置し、フィルターの帯域通過波長（幅±5 nm）を順次変えながら記録

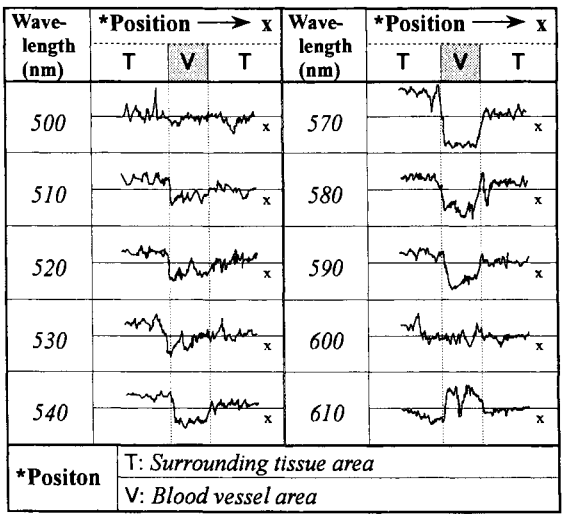


Fig.4 Intensity signals of line scanning across a retinal vessel for various wavelengths.

した走査信号の一例である。周辺組織領域Tと血管上Vでの検出強度差は、この100 nm程度の波長範囲の中でも、光源波長によって大きく変化していることがわかる。これは血液中のヘモグロビンの分光吸収特性[14-16]がこの波長帯で特異なカーブを示すことから説明できる。今回は

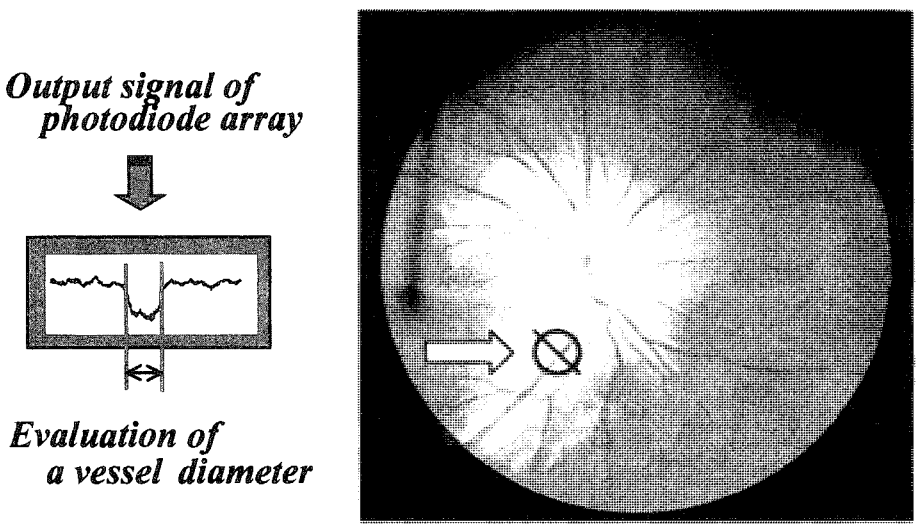


Fig.3 Fundus photograph and line scanning of a retinal vessel for measuring intensity signals.

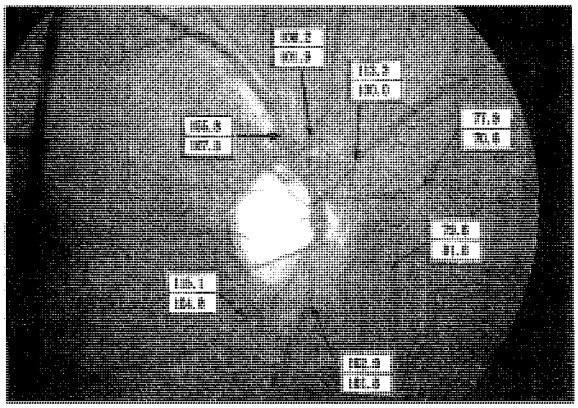


Fig.5 Comparison of retinal vessel diameters in μm measured by the present method (upper) and photographic analysis (lower).

これらの中で最も強度差が大きかった570 nmの波長を最適照明光源波長として選択した。これはあとで本計測機能を搭載予定のレーザー血流計側のHe-Ne レーザー光源（波長632.8 nm）とも重ならず都合がよい。

Fig.2 に示すような動脈と静脈の反射スペクトル特性の差を利用して、両血管の自動判別を行うことを当初計画していたが、実際の信号レベルでは十分なS/N比が得られず困難なことがわかった。これに対しては、特定波長における強度差を利用する代わりに、分光測色法を利用したCIE x y 色度図上での主波長解析により判別を行う新規な手法[20-21]を考案した。この方法は、反射スペクトル特性の形状が主として結果に反映され、反射強度の値そのものに左右されない特色がある。

2．2　網膜血管径の測定

次に、眼底カメラの共役結像面に自己走査型512素子（ピッチ25 μm）の1次元フォトダイオードアレイ（浜松ホトニクス）を配置し、位置および方向調節を観察用アイピースユニットに連動させる機構を用意した。フォトダイオードアレイの方向を対象血管に直交するよう設定した上で信号検出を行うと、コンピュータ画面に走査出力信号が表示される。信号処理では、検出信号に対し狭範囲ピクセルウィンドウ（5ピクセル）の移動平均を行い高周波雑音を除去する一方、平行して別途、広帯域ウィンドウ（100ピクセル）による移動平均で逆に低周波のバースト成分を抽出しておく。両者の差分をとったのち微分を行うことで、血管の両エッジが微分の最小値と最大値で得られるので、その間のピクセル数を計数し、光学倍率による換算を行って血管径を求めた。

異なる反射率チャート紙を血管と周辺組織にみたてた擬似血管モデル等で性能評価を行ったところ、5%以下の誤差で良好に測定できることを確認した。　次にヒト網膜で測定を多数試みた結果、1走査125 m秒、血管径有効幅20～40ピクセル程度の操作条件を選定した。Fig.5は、ヒト網膜の主要血管7個所につき、本方法(上段)とデジタルカメラによる撮像解析（下段）の結果を比較したものである。いずれも8回測定の平均値である。両者の差は最大で12%以下だが、これは今回の測定条件における空間分解能5～10 μm 程度を考慮すれば、妥当な結果と考えられる。

2．3実時間測定

最後に、血管径計測機能をすでに開発済みのバイオスペックル網膜血流計に組み込み、血流速度用の光子相関関数測定と同時に血管走査信号を取得・解析できるよう、システムの改良を行った。相関関数より得られた時間相関長の逆数$1/\tau_c$に対して、計測した血管径に基づく換算計数[3,4]を乗じて血流速度を決定するとともに、それを血管断面積に乗じて流量比も算出した。Table 1は測定結果の一例であり、1秒間で8回の自動計測を行ったもので

Table 1 Typical results obtained in one measurement unit (almost 1 sec) in case of eye movements.

Data No.	Value of $1/\tau_c$ (kHz)	Flow velocity (mm/s)	Vessel diam. (μm)	Flow volume (nl/s)
1	13.28	2.62	159.3	52.2
2	35.10	6.82	164.6	145.3
3	38.99	7.57	164.6	161.4
4	36.66	6.81	180.6	174.6
5	13.03	2.07	239.0	93.2
6	32.09	5.88	185.9	159.7
7	20.33	3.67	191.2	105.5
8	17.00	3.40	154.0	63.4
Mean	25.81	4.85	179.9	119.4
S.D. (%)	42.56	44.27	15.1	39.5

Table 2 Typical results obtained without eye movement effects.

Data No.	Value of $1/\tau_c$ (kHz)	Flow velocity (mm/s)	Vessel diam. (μm)	Flow volume (nl/s)
1	42.95	8.22	169.9	186.6
2	37.32	7.36	159.3	146.9
3	39.20	7.61	164.6	162.2
4	44.34	8.36	175.3	201.9
5	29.75	5.69	169.9	129.3
6	32.85	6.29	169.9	142.7
7	32.08	6.23	164.6	132.8
8	30.09	5.84	164.6	124.6
Mean	36.07	6.95	167.3	153.4
S.D. (%)	15.84	15.34	2.9	18.3

ある。この結果はデータ番号2、3、4以外で眼球運動による影響を受けた失敗例である。よって、標準偏差S.D.が極めて大きいことがわかる。眼球運動があると血管位置がずれるため、8個のフォトダイオードアレイ走査信号の血管位置を示すピクセル番号を比較すれば、位置ずれを自動的に検知できる。そこで、1ユニット8回の測定中に1つでも許容量を上回る位置ずれが検知された場合は、測定を中止し、かつデータを無効にして、自動的に再度測定を実施するようプログラムを改良した。Table 2に改良後の測定結果の一例を示す。血管径については、特に2.9%の標準偏差で良好に計測できたことがわかる。これより、血流速度、血管径、血流量比がほぼ実時間で計測できることが確認された。

3. おわりに

本研究では、高感度フォトダイオードアレイを用いた網膜血管径の実時間計測法を開発し、レーザー網膜血流計に組み込むことで、血流速度、血管径、血流量比を実時間測定できることを示した。可動ミラー型走査法や画像解析法に比べて、安価で簡単な機構と短時間信号処理、低照度下での利用などを可能にした点が特長であり、他の眼科計測機器への搭載が容易な点で実用上有利である。また、今後の検出素子の高性能化により、時間・空間分解能はさらに一段と改良可能なため、その実用性は高いと考えられる。

今回の研究過程で、動脈と静脈の自動判別を分光測色法に基づく色彩評価によって行う全く新規な手法を考案できたことは、予想外の成果である。これは眼底血管にとどまらず、強散乱媒質である皮膚組織や内臓組織中の血管に対しても、動・静脈の自動判別や酸素飽和濃度モニタリングを行ったり、移植手術後の治癒モニタリングに応用できる可能性があり、今後の発展が期待できる。

謝　辞

本研究を進める上で、多大な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。

参考文献

1) Y. Aizu and T. Asakura, "Bio-speckle phenomena and their application to evaluation of blood flow," Opt. Laser Technol. 23, No.4, 205-219 (1991).
2) Y. Aizu, K. Ogino, T. Sugita, T. Yamamoto, N. Takai, and T. Asakura, "Evaluation of blood flow at ocular fundus using laser speckle," Appl. Opt. 31, No.16, 3020-3029 (1992).
3) Y. Aizu, T. Asakura, K. Ogino, T. Sugita, Y. Suzuki and K. Masuda, "Measurements of retinal blood flow using bio-speckles: experiments with glass capillary and in the normal human retina," SPIE Proc.2678, 360-371 (1996).
4) Y. Aizu, T. Asakura, K. Ogino, T. Sugita, Y. Suzuki and K. Masuda, "Bio-speckle flowmetry for retinal blood flow diagnostics," Bioimaging, 4, No.4, 254-267 (1996).
5) Y. Aizu and T. Asakura, "Bio-speckles" in *'Trends in Optics,'* ed. A. Consortini (Academic Press, London, 1996), pp.27-49.
6) Y. Aizu, T. Asakura, A. Kojima, "Bio-speckle method for retinal blood flow analysis: flexible correlation measurements," SPIE Proc.2982, 91-102 (1997).
7) Y. Aizu, T. Asakura, and A. Kojima, "Compensation of eye movements in retinal speckle flowmetry using flexible correlation analysis based on the specific variance," J. Biomed. Opt. 3, No.3, 227-236 (1998).
8) A.M. Eaton and D.L. Hatchell, "Measurement of retinal blood vessel width using computerized image analysis", Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 29, 1258-1264 (1988).
9) M.H. Smith, K.R. Denninghoff, L.W. Hillman, C.E. Hughes, T.E. Minnich, and R.A. Chipman, "Technique for noninvasive monitoring of blood loss via oxygen saturation measurements in the eye," SPIE Proc.2982, 46-52 (1997).
10) T. Behrendt and L.A. Wilson, "Spectral reflectance photography of the retina," Am. J. Ophthalmol. 59, 1079-1088 (1965).
11) T. Behrendt and T.D. Duane, "Investigation of fundus oculi with spectral reflectance photography," Arch. Ophthalmol. 75, 375-379 (1966).
12) F.C. Delori and E.S. Gragoudas, "Examination of the ocular fundus with monochromatic light," Ann. Ophthalmol. 8, 703-709 (1976).
13) F.C. Delori, E.S. Gragoudas, R. Francisco, and R.C. Pruett, "Monochromatic ophthalmoscopy and fundus photography," Arch. Ophthalmol. 95, 861-868 (1977).
14) D.van Norren and L.F. Tiemeijer, "Spectral Reflectance of the Human Eye," Vis. Res. 26, No.2, 313-320 (1986).
15) F.C. Delori, "Noninvasive technique for oximetry of blood in retinal vessels," Appl. Opt. 27, 1113-1125 (1988).
16) F.C. Delori and K.P. Pflibsen, "Spectral reflectance of the human ocular fundus," Appl. Opt. 28, No.6, 1061-1077 (1989).
17) F.C. Delori and S.A. Burns, "Fundus reflectance and the measurement of crystalline lens density", J. Opt. Soc. Am. A13, 215-226 (1996).
18) M. Hammer, D. Schweitzer, L. Leistritz, M. Scibor, K.-H. Donnerhacke, and J. Strobel, "Imaging spectroscopy of the

human ocular fundus *in vivo*," J. Biomed. Opt. 2, No.4, 418-425 (1997).

19) Y. Aizu and T. Asakura, "Coherent optical techniques for diagnostics of retinal blood flow," J. Biomed. Opt. 4, No.1, 61-75 (1999).

20) Y. Aizu, M. Isokawa, T. Yuasa, H. Mishina, and T. Asakura, "Diffuse reflectance spectra of blood vessels within a skin tissue model," SPIE Proc. 3599, 58-67 (1999).

21) Y. Aizu, M. Isokawa, T. Yuasa, H. Mishina, and T. Asakura, "Spectrophotometric investigation of skin blood vessels on the basis of color perception," SPIE Proc. 3749, 735-736 (1999).

発表論文

1) Y. Aizu and T. Asakura, "Bio-speckle phenomena for blood flow measurements: speckle fluctuations and Doppler effects," in *'Biomedicine and Culture in the Era of Modern Optics and Lasers,'* 5th International Conference and Euro-conference on Optics Within Life Sciences [OWLS V], Heraklion, Crete, Greece (1998.10).

2) Y. Aizu, M. Isokawa, T. Yuasa, H. Mishina, and T. Asakura, "Diffuse reflectance spectra of blood vessels within a skin tissue model," SPIE Proc. 3599, 58-67 (1999).

3) Y. Aizu, M. Isokawa, T. Yuasa, H. Mishina, and T. Asakura, "Spectrophotometric investigation of skin blood vessels on the basis of color perception," SPIE Proc. 3749, 735-736 (1999).

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

研究責任者　北陸先端科学技術大学院大学材料科学研究科　　助教授　横　山　憲　二

1．はじめに

電子伝達メディエーターを用いることにより、電極反応が起こりにくい物質の酸化還元を行うキャタリティック電気化学反応が注目されている。電子伝達メディエーターは酵素電極間の電子授受反応にも利用できるため、バイオセンサーにも応用されている。これまで酵素電極間のメディエーターには低分子のフェロセン誘導体などが用いられてきた。しかし、低分子メディエーターを電極上に吸着させて用いる場合、メディエーターの脱離が問題となるため、最近ではレドックスポリマーを修飾した電極が注目されている。電極にレドックスポリマーを修飾する方法としては、レドックスポリマー溶液を電極に塗布し溶媒を蒸発させる方法、電極表面で直接ポリマーを合成する方法が試みられている。しかし、前者では膜厚の均一化、修飾するポリマーの量や位置の制御が困難である。また、後者については、レドックス活性モノマーを電解重合させてレドックス活性導電性ポリマーとした報告例があるが、導電性ポリマー自身が電気化学的にあまり安定でないため実用的ではないと考えられる。

そこで、本研究ではイニファーター重合法（Fig. 1）により電極表面でレドックスポリマーの合成を行った。すなわち、電極表面上にイニファーターである *N,N*-ジエチルジチオカルバメートを修飾し、レドックス活性基を有するビニルモノマー存在下で紫外線照射、または加熱することによって、電極表面上にレドックスポリマーを形成させた。イニファーター重合法によると、重合時間を調節することによってポリマー鎖長、すなわち高分子内のレドックス活性を制御することができると考えた。また、得られたレドックスポリマー修飾電極のレドックス挙動、電子伝達メディエーターとしての特性を調べ、バイオセンサーの電子伝達メディエーターとしての応用性を検討した。

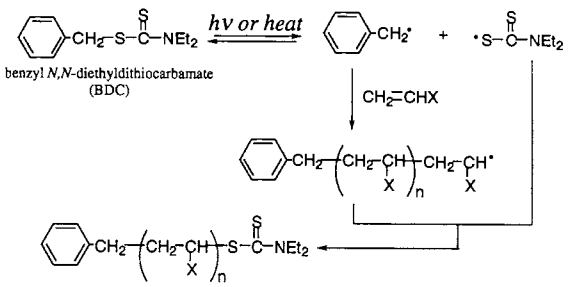
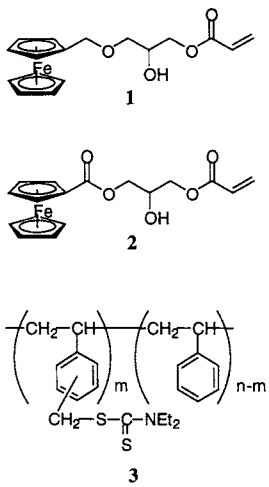


Fig. 1 Principle of iniferter polymerization

2．研究方法

2.1　フェロセニル基を有するアクリル酸エステル（**1, 2**）とイニファーター化ポリスチレン（**3**）の合成



フェロセニルメタノールまたはフェロセンカルボン酸を原料とし、エピクロロヒドリンを用いてエポキシ化後、アクリル酸と反応させることにより、フェロセニル基を有するレドックス活性モノマー**1**および**2**を収率75%、65%でそれぞれ合成した。

ポリスチレンをクロロメチルエチルエーテルを用いてクロロメチル基を導入した。次に、ジメチルホルムアミド中で*N,N*-ジエチルジチオカルバミン酸ナトリウムと反応させ、*N,N*-ジエチルジチオカルバミルメチルポリスチレン**3**を得た。^{1}H-NMRによりイニファーター導入率を調べたところ、87%であった。

2.2 イニファーター重合と電気化学的評価

イニファーター化ポリスチレン**3**をグラッシーカーボン電極上に塗布し、ビニルフェロセン（VFc）とメタクリルアミド（MAm）のイニファーター共重合、**1**または**2**のイニファーター重合を行った。

作製したレドックスポリマー修飾電極の電気化学測定は、リン酸緩衝液（100 mM、pH 7.1、30℃）中で行った。対極には白金線を、参照極には飽和塩化カリウム銀塩化銀電極を用いた。また、電位掃引速度は10 mV/s で行った。

キャタリティック電流の測定は、100 mM還元型グルタチオンを含む100 mMリン酸緩衝溶液で行った。

3．結果および考察

3.1 電極表面上でのpoly(VFc-co-MAm)の合成とその電気化学的特性

VFcは重合反応性が低いために、光イニファーター重合によるホモポリマーは得られなかった。そこでMAmとの共重合により電極表面上にpoly(VFc-co-MAm)を形成させた。Fig. 2はpoly(VFc-co-MAm)修飾電極のサイクリックボルタモグラムであり、フェロセンの酸化還元に伴う電流ピークが見られた。また、重合時間の増加とともに電流ピークは増加する傾向が見られた。

さらに、この電極を用いて還元型グルタチオンの酸化に伴うキャタリティック電流を測定したところ、酸化波の増幅が見られた。この場合も重合時間の増加とともにキャタリティック電流は増加する傾向があった。

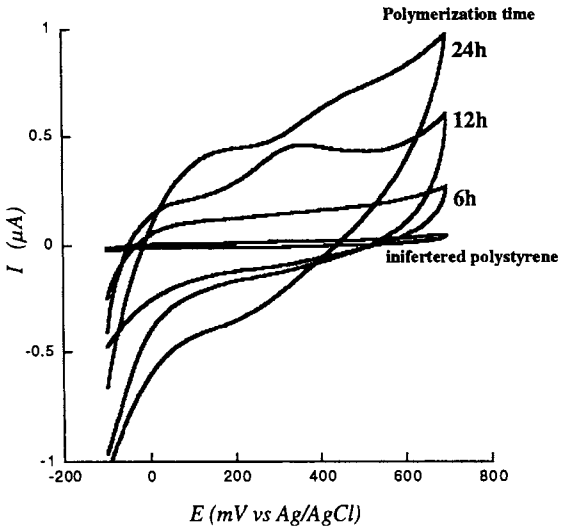


Fig. 2 Cyclic voltammograms of poly(vinylferrocene-co-methacrylamide) -modified electrode

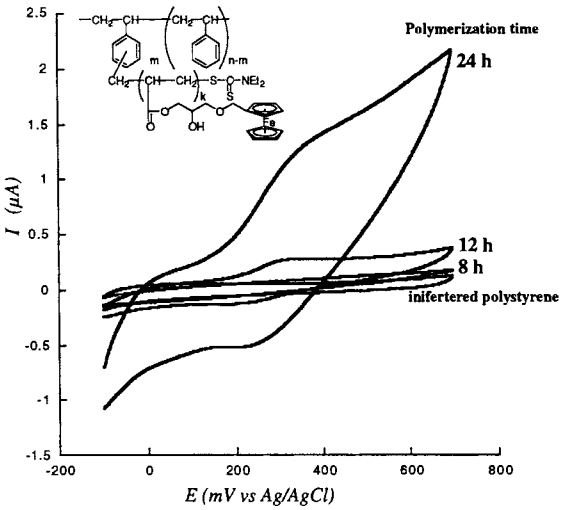


Fig. 3 Cyclic voltammograms of poly(3-ferrocenyl-methoxy-2-ol-propylacrylate (**1**))-modified electrode

3.2 電極表面上での**1, 2**のイニファーター重合とその電気化学的特性

1はVFcに比べて重合反応性が高いため、共重合させる必要がなく、光イニファーター重合によりホモポリマーが得られた。しかし、モノマー自体の光吸収が大きいため、十分なレドックス活性を示すには至らなかった。そこで、熱イニファーター重合を行った。

Fig. 3は熱イニファーター重合により作製したpoly(3-ferrocenyl-methoxy-2-ol-propylacrylate (**1**))修飾電極のサイクリックボルタモグラムである。この図から、フェロセンの酸化還元に伴う電流ピークが見られ、また光重合に比べて高い電流密度が得られることがわかった。また、重合時間の増加とともに電流ピークは増加する傾向が見られた。

さらに、この電極を用いて還元型グルタチオンの酸化に伴うキャタリティック電流を測定したところ、酸化波

の増幅が見られた（Fig. 4）。この場合も重合時間の増加とともにキャタリティック電流は増加する傾向があった。

以上のことから、レドックス活性導入量を制御した高分子修飾電極が作製でき、これらは電子伝達メディエーターとして利用できると考えられる。

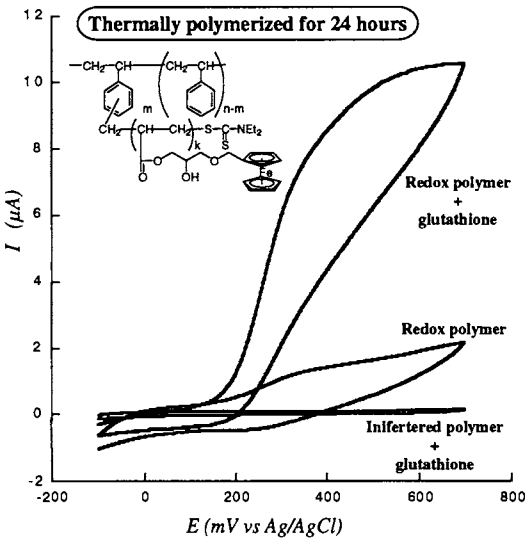


Fig. 4 Electrochemical oxidation of glutathione of poly(3-ferrocenyl-methoxy-2-ol-propylacrylate (1)) polymerized by thermal iniferter method

4．まとめと今後の予定

本研究では、電極表面上に高分子イニファーターを修飾し、新規に合成したレドックス活性ビニルモノマー存在下で紫外線照射、または加熱することによって、電極表面上にレドックスポリマーを形成させた。その結果、重合時間を調節することによってポリマー鎖長、すなわち高分子内のレドックス活性を制御することができた。

これまではポリスチレンをイニファーター化し、電極に塗布して用いてきた。しかし、この方法では、電極表面での速い電子移動は期待できない。そこで今後は、チオール（またはジスルフィド）を有する低分子イニファーターの設計を行い、金電極表面にセルフアセンブリモノレイヤー法により電極にイニファーター分子を固定化する。

さらに、フォトリソグラフィー技術と組合せ、微小電極アレイの任意の電極上にレドックスポリマーを修飾する。また、イニファーターは一旦重合を停止させた後においても再度利用することができるため、末端に他のポリマーを形成させることができる。従って、生体適合性または細胞接着性や選択透過性をもったポリマーを外側に共有結合で修飾することも可能であるため、これについても検討する。

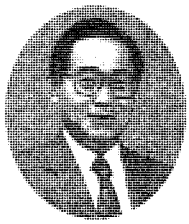
謝　辞

本研究を遂行するに当たり、（財）中谷電子計測技術振興財団より多大なるご援助をいただいた。ここに記して厚く感謝の意を表します。

学会発表等

1) 第3回日本化学会バイオテクノロジー部会シンポジウム、1998年9月16-17日、愛媛大。
2) 電気化学会秋季大会、1998年10月23-24日、長岡技科大。
3) The Second Sanken International Symposium, Chemical and Physical Molecular Devices, January 26-27, 1999, Osaka University.
4) 電気化学会第66回大会、1999年3月31日-4月2日、横浜国大。

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



研究責任者　北海道工業大学応用電子工学科　教　授　佐々木　一　正
共同研究者　北海道大学大学院獣医学研究科　助教授　数　坂　昭　夫

あらまし

光ファイバ形センサにより、動植物の体内に誘導されるcytochrome P450の活性を生体の生きているままの状態で計測する技術およびそれを実現する装置を開発することが本研究の目的である。この酵素は発ガンに強く関与していることから、この酵素の動態を調べることは発ガンの診断に利用できるのではないかと期待される。装置を組み立て、実験を行ったところ有望な知見を得たので報告する。

1．はじめに

光ファイバは通信用途ばかりでなく、各種センサ、機能素子等広く応用が展開されている。医療用途としては数千～数万本を束にしたファイバスコープが実用化されて久しいが、最近、生体用光ファイバセンサが注目されている[1]。これは1本ないしは2本の光ファイバにより構成されたもので光ファイバの細径性、柔軟性を生かし、生体の任意の部位へ容易にアクセスできることが特徴である。このような光ファイバセンサの出現により、これまで困難であった生体が生きたままの状態で (in vivo) 生体内部の酵素の動態や代謝反応の検知が可能となり、医学及び、生物生理学の分野に画期的な情報をもたらすものと期待されている。

cytochrome P450は生体内に有害な物質が侵入すると誘導され、有害物質を代謝してその体外への排出を促進する。しかし、cytochrome P450には多くの分子種があり、物質の種類によって異なる分子種のcytochrome P450が誘導されることが知られているが[2]-[3]、中にはガン発症のイニシエーションの過程で密接に関与し発ガンを促進するものがある[4]。このため、ガンの予防診断の観点から、このような発ガン関連酵素の生体中での挙動を高精度に、しかもリアルタイムで把握する必要があり、この目的に適用できる検出技術の開発が求められている。これまでの生体酵素の研究では、肝臓等生体の一部を摘出し、そのスライスもしくは擦り潰す等によって試料を作成し測定に供していた。このような方法では診断等の目的には適さない。

光ファイバは細径であり、特にプラスチック光ファイバは柔軟性に富み、生体内部に挿入しても破損する心配がない等、生体用のセンサ材料としての利点が多い。また、生体の任意の部位へ挿入が容易であり、それによる生体への負担も小さいことから、診断用センサとして優れている。

生体用光ファイバセンサはこれまでにNADHからの蛍光測定、あるいは、内臓や組織からの反射スペクトル測定等に使われた報告が見られるが[5]-[6]、生体中に存在する酵素動態の研究に用いられたのは初めてである。ここではcytochrome P450の分子種の一つであるCYP1A1に注目し、以下において、実際にプラスチック光ファイバを用いて光ファイバセンサを作成し、さらに、センシングシステムを構築して、生きているラットを麻酔した状態でのCYP1A1の検出を試みる。実際にラットの肝臓表面に光ファイバセンサを接近させたところ極めて鋭敏にCYP1A1の存在を検知できたことから、本光ファイバセンサの発ガン関連酵素検出において有効であることを実証したい。

2．光ファイバセンサによるCYP1A1の検出原理

CYP1A1の検出にはCYP1A1自体の光吸収スペクトルを利用することも考えられるが、より高感度な方法としてプローブ反応を用いる方式がある。ここでは、CYP1A1によるethoxyresorufinのO-脱アルキル代謝が蛍光物質

resorufinを産生することを利用する（図１）。すなわち、酵素反応による生成物からの蛍光を捉えることによりCYP1A1の動態を検知しようとするものである。酵素の分子数よりも多量の蛍光物質を産生させることにより、検出感度を大幅に増大させることが可能となる。光ファイバは励起光を生体内の測定部位へ導いて代謝反応生成物を励起し、その物質からの蛍光を再び光ファイバを通して体外へ取り出して計測するために用いる。このような光ファイバによるセンサ方式は光プローブ形光ファイバセンサと呼ばれるタイプに属するものである。

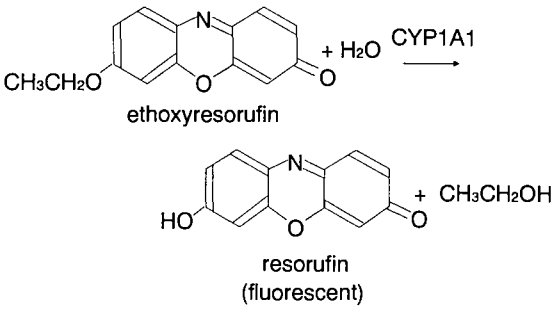


図１ CYP1A1によるethoxyresorufinの０－脱アルキル代謝

上述の代謝反応はCYP1A1による触媒反応であり、その特徴として酵素を消耗することなく酵素に接触するethoxyresorufinが全てresorufinに変化するまで反応が進行する。しかし、一方ではresorufinの分解も平行して進むため両者の反応が平衡する条件でバランスすることになり、平衡状態での蛍光強度は分解速度が一定とすれば生成速度を律するCYP1A1の量に比例する。したがって、光ファイバセンサによりresorufinからの蛍光強度を計測すれば、その結果からCYP1A1の活性状況を知ることができる。この原理を模式的に示したのが図２である。本測定原理により、ラットの生体肝でのCYP1A1のin vivo検出を実現するために、光ファイバセンサおよびセンシングシステムを構築して実験を試みる。

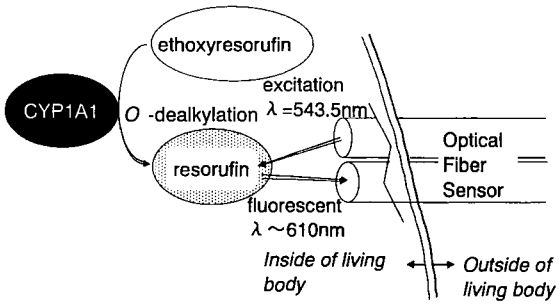


図２ 光ファイバセンサによるCYP1A1のin vivo検出の原理

３．光ファイバセンサと実験装置

試作した光ファイバセンサとセンシングシステムの構成を図３に示す。センサヘッドは励起光導入用並びに蛍光検出用の２本のプラスチック光ファイバ（直径0.5mm）をステンレス管（直径1mm，注射針を利用）に内蔵させて作成した。これは、要求される２つの機能、すなわち励起光を生体内部に導入し、かつ、発生した蛍光を外部に導き出す機能を別々の光ファイバにより独立して分担する目的で２本の光ファイバを内蔵させている。１本の光ファイバに両機能を兼ねさせ、途中にカプラを設けて２分岐し、一方を励起光導入、他方を蛍光の検出とする方式も可能であるが、２本の光ファイバによる独立方式がカプラの挿入損失を避けられるため高い感度が得られ

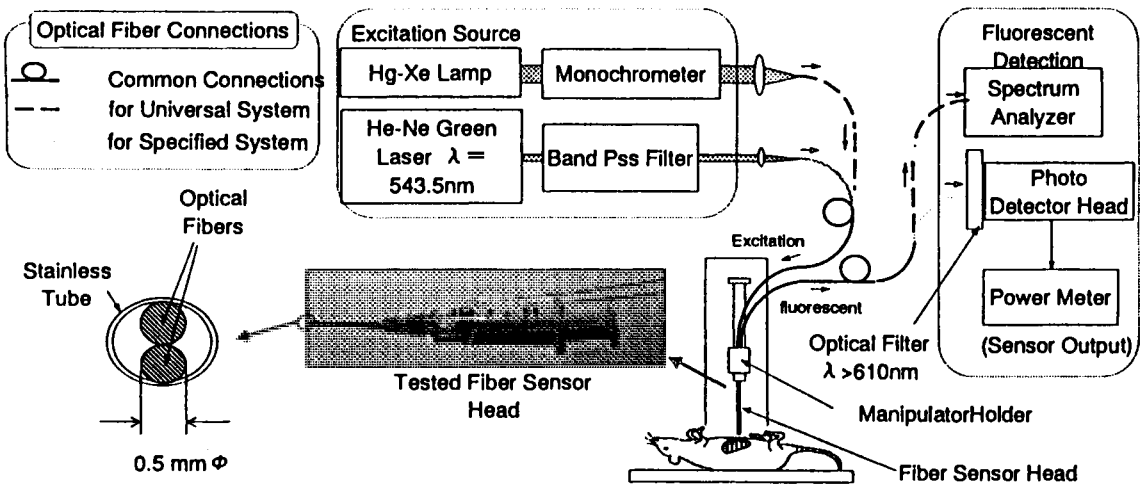


図３　光ファイバセンサとセシングシステムの構成

る。

センシングシステムは、励起光源系および蛍光検出系からなっている。図中破線の光ファイバによる接続は予備実験での光配線を示している。この場合、水銀キセノンランプを光源とし、モノクロメータにより任意の波長を選択でき、また、光検出にはスペクトラムアナライザを用いて蛍光の波長分析を行なうことができるようにしてある等、汎用なシステム(Universal System)となっている。しかし、後で述べるように、予備的実験により蛍光物質の最適な励起波長、および蛍光波長の組み合わせが明らかになった段階では、それらの波長に固定したレーザー光源および波長選択フィルタを用い特定用途向け（Specified System）とした。これにより装置を大幅に簡略化できる。この場合の光配線は図中に示す通りである。実線の光配線は上述の両者に共通する部分である。

センサヘッドは測定の再現性を確保するために、マニュピレータに固定し、試料の表面からの間隔を精密に制御できるようにした。試料はセンサヘッド下に水平に置き、またラット肝臓に直接アクセスする場合には図中に示すように腹部に小孔を穴け、ここからセンサヘッドを近付けた。

図4は予備実験における光ファイバセンサからの出力光のスペクトルを(a)光源のみの場合と，(b) resorufin溶液に本光ファイバセンサを投入したときとで比較したもの

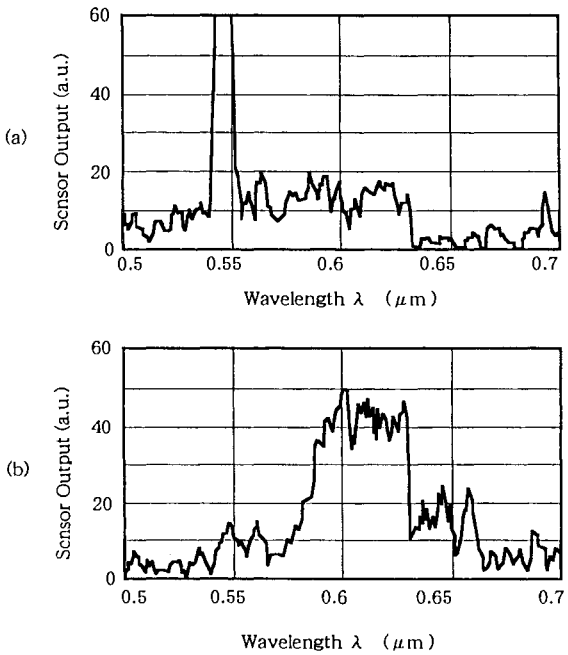


図4 光ファイバセンサ出力光のスペクトル
(a) 励起光源のみ
(b) resorufin溶液

である。この光源では545nm付近に輝線が見られる。それに対し、出力光ではこのスペクトルは吸収されて消失し、替わりに610nmを中心とした新たな発光スペクトルが見られる。つまり、resorufinは波長545 nm付近の光源により励起され、波長610 nmを中心に幅の広い赤色の蛍光を発することがわかる。そこで光源にはHe-Neグリーンレーザ(発振波長543.5 nm, 出力5mW)を用い、励起光成分から蛍光波長成分を分離して計測するため、検出器前面に610nm付近にカットオフがあるエッジフィルタを設けて蛍光波長成分の光パワーを測定した。他の波長でも励起は可能であるが、この波長の組み合わせが血液等からの影響を受けにくいという利点がある。

図5は各種の濃度のresorufin溶液に光ファイバセンサを投入したときに得られたセンサ出力を対数でプロットしたものである。resorufin溶液はWilliams' Eメジウム培養液を用いて希釈して濃度を調整した。図に示すように、濃度1 - 1000 μMの広い範囲でその対数間によい直線性があることがわかる。このことは、このセンサシステムが定量的な測定にも用いることができる可能性を示している。以下においてはこの出力値を蛍光強度と呼ぶこととする。

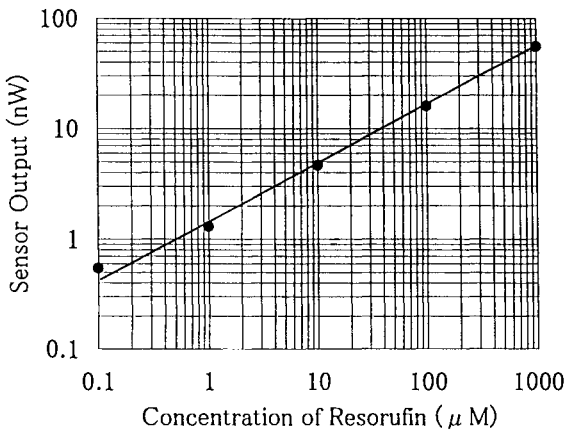


図5 各種の濃度のresorufin溶液に対する光ファイバセンサ出力

4．実験結果

in vivo実験の前に従来法との整合性を確認するため、摘出したラット肝臓のスライス切片試料を用いてin vitro測定を試みた。試料は、誘導剤を用いてCYP1A1を誘導させたラット肝臓を摘出、スライス状にした後、直ちに液体窒素により冷凍した後−85℃にて保存した。実験に当たっては、この試料を10 mM Hepes (pH7.4) を含むWilliams' Eメジウム培養液に、試料表面が培養液とほぼ同程度となるように浸した。この状態で1mMから5mMの範囲で各種濃度のethoxyresorufin溶液、10μLを試料表

面に滴下して反応させ、resorufinからの蛍光を観察した。ethoxyresorufin はメタノールに溶解させ、加水アルブミンを加えて濃度を調整した。

蛍光は赤色フィイルタを通して肉眼でも検知できた。光ファイバセンサによる測定結果を図6に示す。試料表面から得られる波長610nm付近の蛍光はethoxyresorufinの滴下直後より急速に増加することが観察され、従来のin vitro法での観測とこれに光ファイバセンサを適用した結果とはよい整合性を示した。さらに、蛍光強度の増加傾向、及び蛍光強度のピーク値はethoxyresorufin の濃度Cに依存することが示されている。この結果から、もし、in vivo測定においても同様のレベルのP450の量が誘導されているのであれば、試験に用いるethoxyresorufin の濃度はC＝5mMで十分な蛍光強度が得られると判断できる。

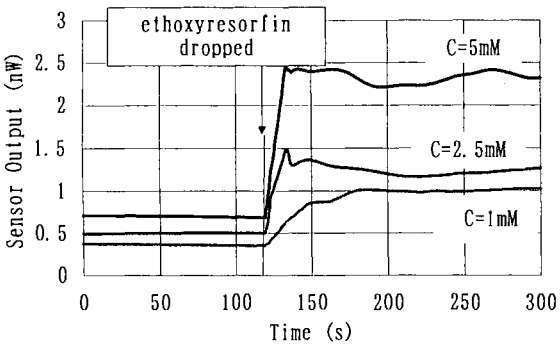


図6 ラットの摘出肝臓を用いたin vitro実験結果
ー各種のethoxyresorufin濃度Cでの蛍光強度の時間推移ー
（図中↓のマークはethoxyresorufinの滴下時点を示す）

図7はセンサ先端と試料表面との距離に対するセンサの感度をプロットしたものである。図に示すように、センサは試料に密着するよりも、適当に（1mm程度）距離をあけた方がよく、最も高感度となる最適位置があることがわかる。すなわち、センサを肝臓内部に挿入する必要がなく、臓器へのダメージを与えない。

次に、CYP1A1を誘導させたラットの、麻酔下での光ファイバセンサによるin vivo実験を行った。雄WistarラットにSudan III（40mg/体重）を腹腔に3日間投与して肝臓にCYP1A1を誘導した[7]。実験は、pentbarbitalによりラットを麻酔した後、腹部を一部切開して肝臓を肉眼でも観測できるようにして行った。肝臓表面のセンサヘッド直前に濃度5 mMのethoxyresorufin 10μLを滴下し、その表面から発光する蛍光を光ファイバセンサにより測定した。その結果を図8に示す。Sudan III を投与していないラットを用いて同様の実験を行い、コントロールとした。図に示すように、CYP1A1が誘導されているラット肝臓ではその表面から強い蛍光が観測された。一方、コントロールではごくわずかの蛍光しかみられない。

Sudan III投与によりCYP1A1が誘導されることは別途蛋白定量の測定実験[7]から確認されており、この強い蛍光がSudan IIIに誘導されたCYP1A1に起因すると考えられることから、本光ファイバセンサにより、in vivo 条件でCYP1A1が観測できることが明らかとなった。

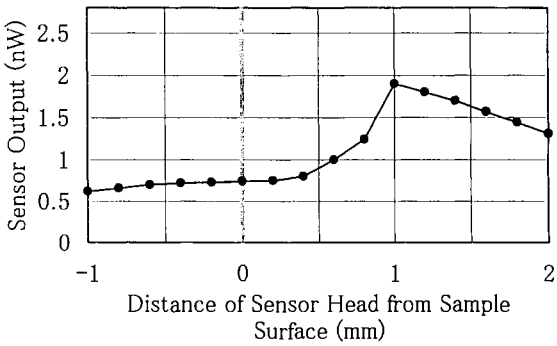


図7 試料表面からの距離とセンサ出力の関係

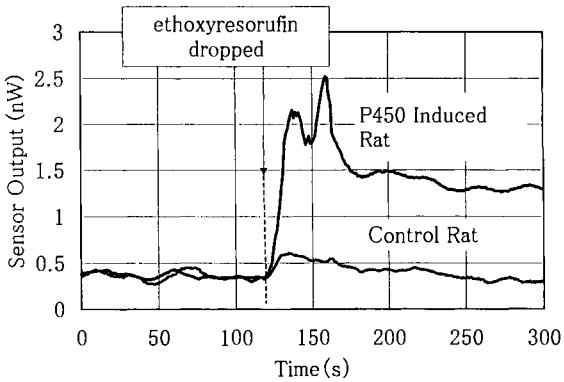


図8 光ファイバ形センサによるラットの生体肝臓でのin vivo実験の結果
（図中↓のマークはethoxyresorufinの滴下時点を示す）

5．植物反応

実験の結果、本光ファイバセンサ方式はラット肝臓に誘導された発癌関連酵素cytochrome P450の検出に有効であることが実証されたが、cytochrome P450は動物ばかりでなく植物細胞にも発生することが報告されている[8]。本光ファイバセンサは試料が適当な大きさであれば植物体にも適用が可能である。近年、ダイオキシン等の環境汚染物質によって、動植物の体内に何らかの異変をもたらしており、重大な問題となっている。上述したように、動植物は、異物や、環境汚染物質に曝された時、動植物体内でcytochrome P450が活性化されることが知られている。特に植物では、その植物の生息地域を特定できるため、ポイントでのモニタリングが可能となると期待できる。そこで、植物でのcytochrome P450の検出に本

光ファイバセンサ方式の適用を試みた。サンプルとしてユリ球根を用い、P450誘導剤$MnCl_2$を含む水溶液により水耕栽培し、試験時には、1片ずつ剥ぎとり、さらにスライスしたものを試験片とした。測定方法は、前に述べたラットの場合と同じように、P450のethoxyresorufinのO-脱アルキル代謝によって産生するresorufinからの蛍光を本光ファイバセンサにより検知した。

図9は、その実験結果で、ユリの球根で観測されたresorufinからの蛍光強度の時間推移をプロットしてある。図では、$MnCl_2$濃度の0mMと2.5mMで比較している。明らかに2.5mMの場合には蛍光強度が増加していることがわかるが、$MnCl_2$が0mM、すなわち純水だけの場合でもresorufinからの蛍光が観測された。これまでの予備的な実験では、蛍光強度は$MnCl_2$の濃度にresorufinからの蛍光とその時間推移は単純には比例しない。また、蛍光強度は周期的に強弱を繰り返し、70時間程度経過後ピークに達し、120時間経過後には消失するような挙動が見られた。この反応の機作はいまのところ未知な部分が多いが、今後、本光ファイバセンサを利用して、より高い精度と詳細な情報を収集し、植物体内での代謝酵素反応の仕組の解明を行なえば、環境汚染物質の高感度で簡易なモニタリング法として利用できると期待される。

6. あとがき

以上述べたように、代謝酵素CYP1A1を誘導したラット（麻酔下）の生体肝臓において、この酵素の代謝によって生じた物質（resorufin）からと思われる蛍光を、プラスチック光ファイバ2本を束にして作成した光ファイバセンサにより検知することに成功した。この蛍光は検出に十分な強度を有し、またコントロールと比較して明瞭な差異が認められた。これらのことから、光ファイバセンサは代謝酵素のin vivo測定に有効であることが実証できたと言えよう。また、これにより光ファイバ方式による発ガン関連酵素センシングシステムの技術的基礎が確立できた。

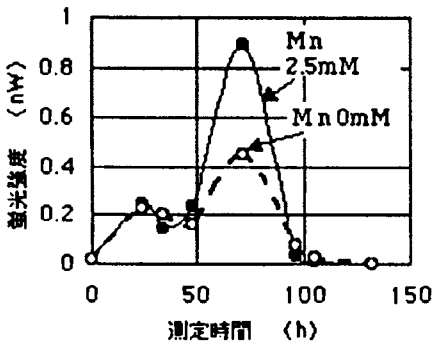


図9 植物（ユリ球根中）で観測された蛍光強度の時間推移

今後は、本光ファイバセンシングシステムの定量性、感度等の向上を計ると共に、これを用いてCYP1A 1分子種の動態を観測しながら以下の研究を行い、実用化を計りたい。

1. 様々なガン原物質の代謝的活性化過程の解明。
2. 発ガン過程の検討。
3. ガン予防を目的とするP450分子種消去法の確立。
4. 植物反応を利用した環境汚染物質のモニタリング。

謝　辞

本研究は中谷電子計測技術振興財団研究助成を受けて行なわれた。関係者に謝意を表する。

参考文献

1) 佐々木一正、川邊綾子、山川　功、数坂昭夫：「プラスチック光ファイバによる生体ラット肝中での発癌関連酵素のIn vivo 検出」電子情報通信学会技術報告、OFT98-32, pp.25-30(1998)。
2) F.P.Guegerich and T.Shimada, "Oxidation of toxic and carcinogenic chemicals by human cytochrome P-450 enzymes", Chem.Res. Toxicol., 4, 391 (1991).
3) D.R. Nelson, T. Kamataki, D.J. Waxman, F.P. Guegerich, R.W. Estabrook, R. Feyereisen, F.J. Gonzalez, M.J. Coon, I. C. Gunsalus and O. Gotoh, "The P450 superfamily: update on new sequences, genemapping accession numbers, early trivial names of enzymes, and nomenclature", DNA Cell Biol., 12, 1 (1993).
4)「チトクロムP－450」p.120, 武森重樹、小南思郎共著、東大出版会(1990).
5) S. Ji, B. Chance, K. Nishiki, T. Smith and T. Rich, "Micro-light guides: a new method for measuring tissue fluorescence and reflectance", Am. J. Physiol., 236, C144 (1979).
6) R.G. Thurman and J.J. Lemasters,"New micro-optical methods to study metabolism in periportal and pericentral regions of the liver lobule", Drug Metabol. Rev., 19, 263 (1988).
7) S. Fujita, M. Suzuki, J. Peisach, H. Ohkawa, Y. Yoshida, S. Adachi, T. Uesugi, M. Suzuki and T. Suzuki, "The effect of Sudan III on drug metabolizing enzymes", Chem.-Biol. Interactions, 48, 129 (1984).
8) D. Reichhart, J-P, Salaun, I. Benveniste and F. Durst, "Time course of induction of cytochrome P-450, NADPH-cytochrome c reductase, and cinnamic acid Ahydroxylase by phenobarbital, ethanol, herbicides and manganese in higher plant microsomes", Plant Physiol., 66, A600-604 (1980).

Burst Pulseを用いた超高速MRI法の実用化

研究責任者　京都大学医学部附属病院医療情報部　助教授　松　田　哲　也
共同研究者　福井医科大学放射線科　村　本　聡

1. はじめに

Echo planar imaging（ＥＰＩ）法をはじめとした高速撮影技術の進歩は、functional ＭＲＩの実用化など、ＭＲＩの臨床応用範囲を飛躍的に広げつつある。Burst Imaging法は、撮影時間が0.1秒程度のＥＰＩ法に匹敵する新しい超高速ＭＲＩ撮像法として注目されている(1,2)。本法では、多数の電磁波（ＲＦ）パルスを連鎖状に与えるBurst Pulseを用いてスピンの励起を行うが、この特殊な励起法のためＥＰＩ法に比べると信号／雑音比（Ｓ／Ｎ比）が著しく低く、臨床応用への大きな制限となっている。ＥＰＩ法では傾斜磁場を高速に切り替える必要があるため、その実行には高性能のＭＲＩ撮像装置が要求されるが、本法では一般的な臨床用ＭＲＩ撮像装置を利用できる。さらに本法は磁化率の影響を受け難いため、ＥＰＩ法では著しく画像が歪んでしまう脳底部などでも磁化率アーティファクトの少ない画像を得ることができる。

このようにBurst Imaging法は、ＥＰＩ法の欠点を補う様々な特長を持っているものの、Ｓ／Ｎ比の問題から殆ど臨床応用が行われていないため、その臨床的有用性についても十分な検討が行われていない。本研究では、Burst Imaging法のＳ／Ｎ比を高める手段として既に報告されているBurst Pulseの位相変調法(1)とhalf-Fourier信号収集法(2)とを併用した撮影法を臨床用ＭＲＩ撮像装置に実装し、各種頭部疾患の診断における実用性を検討した。

2. Burst Imaging法

Burst Imaging法は１９９３年にHennigとLoweのグループから独立に提案された超高速ＭＲＩ撮影法であるが(3,4)、スピンの励起と信号収集との時間的関係に特徴がある。他のＭＲＩ撮影法では、励起を繰り返す場合、先行する励起によって発生した信号の収集をすべて終了した後で次の励起に移行するが、Burst Imaging法では連鎖状のＲＦパルスによって複数の励起をまとめて行い、その後、信号収集も一括して行う。この連鎖状のＲＦパルスがBurst Pulseであるが、これは撮影対象面に含まれるプロトンのうち一部のスピンしか有効に励起できず、その結果、得られる信号は著しく弱くなる。我々は、本法が従来の２次元フーリエ撮像法とは異なり、１次元投影撮像法であるとみなす独自の解釈を報告し、本撮影法の理解を容易にするとともにS/N比が低い理由を説明した(5)。この解釈では、Burst pulseによる空間の離散化によって２次元空間の１次元投影への変換が可能となり、高速の１次元撮影を実現していると考える。しかし、この離散化の際には、信号源であるスピンの一部しか有効に利用できず、得られる信号のS/N比が低くなると説明できる。つまり、Ｓ／Ｎ比が低いことは本法にとって本質的な問題ということになるが、Burst Pulseにおける個々のＲＦパルスの位相を変化させることによって励起効率を高める手法がZhaらによって考案された(1)。

一方、信号収集の効率に着目しＳ／Ｎ比の最適化を図った試みとして、Burst Imaging法にHalf-Fourier法を適用した報告も行われている(2)。Half-Fourier法は一般的にはＳ／Ｎ比を低下するが、多数のエコー信号を一括して収拾するBurst Imaging法では、励起から収集までのエコー時間が個々の信号について少しずつ異なるため、Ｔ２緩和による信号の減衰を考慮して効率よく信号収集を行えばＳ／Ｎ比の向上につなげることができる。

本研究では、Burst PulseにおけるＲＦパルスの位相変調とHalf-Fourier法とを併用した撮影パルスシーケンスを、1.0Tの臨床用ＭＲＩ撮像装置に実装した。図１に撮影に用いたパルスシーケンスを示すが、これはスピンエコー法を基礎としたBurst Imaging法となっている。臨床への

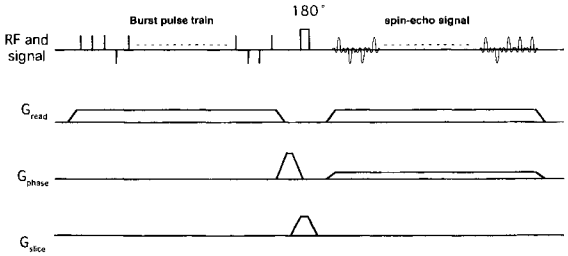


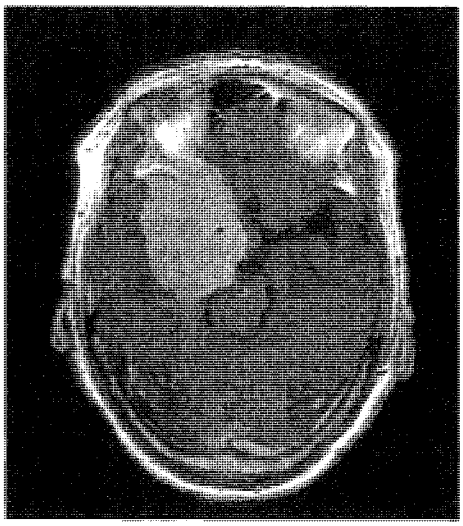
図１　スピンエコー法を基礎としたBurst Imaging法

適応にはスライス厚＝10mm, 撮影視野＝200mm × 400 mm, 信号収集マトリクス＝40×128, 画像再構成マトリクス＝64×128とした。Half-Fourier法では、フーリエ空間の中央部にあたる低周波成分から信号収集を開始するため、フーリエ空間の原点を通過する信号のエコー時間を表す実効エコー時間が短縮できる。我々が用いたパルスシーケンスでは、フーリエ空間の正の部分に８個、負の部分に３２個のエコー信号が順次配列されるよう信号収集を行った。フーリエ空間の中央部付近から信号収集が開始されるため、Half-Fourier法を用いずに同一の空間分解能でフーリエ空間全体を収集する信号収集マトリクス＝64×128の場合に比べ、実効エコー時間及び撮影時間がともに37ミリ秒短縮され、それぞれ17ミリ秒および68ミリ秒であった。

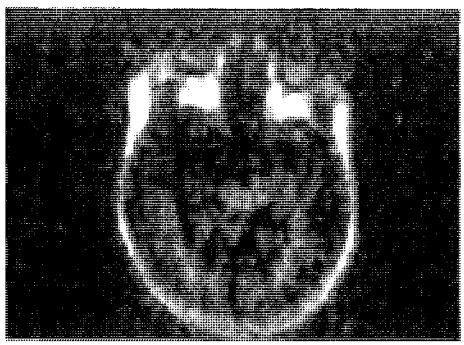
3. 対象と方法

Burst Imaging法の臨床的な実用性を評価するために、高速撮影法の重要な応用領域として、造影剤注入後の信号強度の変化を経時的に観察するDynamic studyに適用した。頭部疾患の診断目的で造影MRI検査を予定した１０例を対象として、Burst Imagingを用いたDynamic studyを行った。撮影には上述のOUFIS法とHalf-Fourier法とを併用したBurst Imagingに対して、さらに反転回復パルス(Inversion pulse)を加え、造影効果が明確となるT1-強調 Burst Imaging法を用いた。反転回復パルスを与えてから撮影を開始するまでの反転回復時間Tiについては、健常者３例を対象とした予備実験結果から、大脳皮質および髄質の信号がともに低下する600ミリ秒とした。

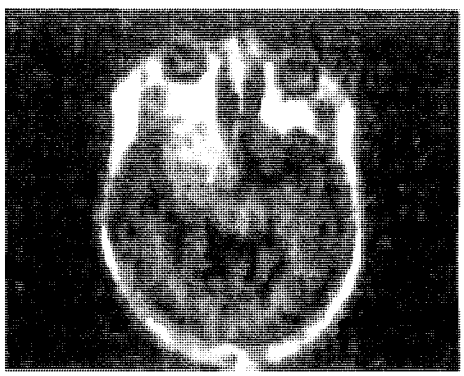
対象とした１０症例の診断は、髄膜腫３例、神経鞘腫２例（うち１例はガンマナイフ療法後）、転移性脳腫瘍２例、脳梗塞亜急性期２例、および下垂体腺腫１例であった。病変部を含む横断面に対してT1-強調 Burst Imaging法を2秒ごとに１００秒間繰り返し、合計50枚の画像を収集した。１０枚の対照像を撮影した後、体重1kgあたり0.1 mmolのGd-DTPA-BMA(Omniscan、Nycomed社製)を肘静脈よりボーラス注入し、直ちに20 mlの生理食塩水にてフラッシュした。得られた一連の画像について脳実質の正



a：通常のT1-強調スピンエコー画像（Gd-DTPA-BMA造影後）



b：T1-強調 Burst Imaging法による画像（造影前）



c：T1-強調 Burst Imaging法による画像（Gd-DTPA-BMA造影後）を示す。T1-強調 Burst Imaging法でも、Gd-DTPA-BMAによる造影効果が明瞭に示されている。

図２　T1-強調 Burst Imaging法にて明らかな造影が認められた髄膜腫症例

常領域と病変部に関心領域（ROI）を設定し、造影前後の信号強度を測定した。そして、その経時的変化をプロットし、時間—信号強度曲線を得た。また、造影の程度を確認するため、T1-強調 Burst Imaging法によるDynamic studyの前後に、通常のT1-強調スピンエコー法による撮影を行った。

結果

T1-強調 Burst Imaging法を用いて撮影した画像において、脳実質正常域における造影前後の信号強度変化は、約５％の増加に過ぎなかった。通常のT1-強調スピンエコー画像における各病変部の造影前後の信号強度変化は様々であったが、明らかな造影効果が認められた７病変については、T1-強調 Burst Imaging法による画像においても造影前と比較して３３％以上の信号強度の増加を示

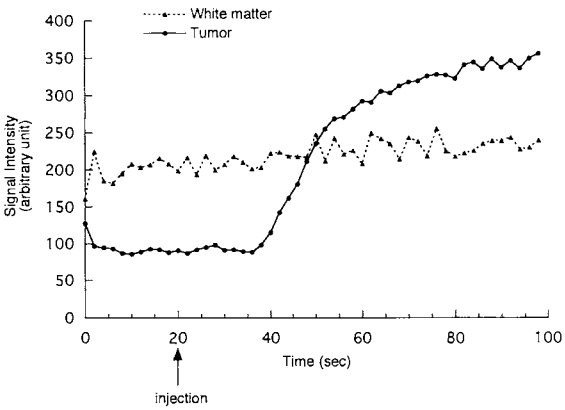


図３　造影剤投与後の信号強度変化
図２に示した髄膜腫症例の大脳白質の正常域（▲）と腫瘍領域（●）について、造影剤投与後における信号強度の時間的変化を示す。造影剤投与後、腫瘍領域では信号強度が徐々に増加し、投与前の約３倍に信号強度が増強しているが、正常域では投与前後でほぼ同一の信号強度となっている。

した。図２は代表症例の画像を、また図３は同一例の造影剤投与後における信号強度の時間的な変化を示す。T1-強調 Burst Imaging法でほとんど造影効果が認められなかった３例は、ガンマナイフ療法後の神経鞘腫、転移性脳腫瘍、脳梗塞例であった。神経鞘腫は直径６ｍｍで今回の１０病変の中で最も小さく、またガンマナイフ療法後であり、T1-強調スピンエコー画像においても腫瘍の一部は造影されなかった。T1-強調スピンエコー画像において、転移性脳腫瘍は辺縁部のみが造影されたにすぎず、また脳梗塞例における信号強度の増加は僅かであった。

考察

Burst Imaging法は、撮影時間が100ミリ秒前後のＥＰＩに匹敵する超高速のＭＲ撮影法であり、傾斜磁場を高速に切り替える必要が無い上に、ＥＰＩに比べて静磁場の不均一性や傾斜磁場の不安定性などによる影響も受け難い。従って、高性能のハードウェアを有する最新のMRI撮影装置ではなくても実現することができ、また磁化率アーティファクトや化学シフトアーティファクトも少ないなど数々の長所を有するものの、Ｓ／Ｎ比が著しく低いという問題点がその臨床応用を阻んできた。Ｓ／Ｎ比を向上するために、これまでいくつかの方法が考案されてきたが、本研究では比較的容易に実装でき、またＳ／Ｎ比の改善効果も高い２つの手法を組み合わせ、実際の臨床診断への適用を試みた。対象としては、このような高速撮影法の代表的な応用領域として造影剤投与後のDynamic studyを選び、病変部の造影の程度と信号強度の経時的変化について臨床的な観点から検討した。

１０例の頭部疾患々者のうち、従来のT1-強調スピンエコー像で十分に造影された７病変については、反転回復パルスを適用したT1-強調Burst Imaging法でも造影効果が確認できた。T1-強調Burst Imaging法では十分な造影が認められなかった３病変は、T1-強調スピンエコー像においても信号強度の増強が僅かであったり、造影が部分的であるなど、いずれも高いＳ／Ｎ比や詳細な空間分解能が要求される特徴的な病変であった。空間分解能の向上はＳ／Ｎ比の低下につながるため、この両者を共に追求するには撮影方法自体を改良して本質的にＳ／Ｎ比を高める必要がある。本研究の結果から、今回用いた方法は約1cmを超える程度の大きさの病変であればDynamic studyとして適用し得ると考えられ、ＥＰＩが可能な装置を有していない施設などでの利用が期待される。この点において、本研究におけるBurst Pulseの位相変調法とHalf-Fourier法とを併用したT1-強調Burst Imaging法は、現在までに報告されたＳ／Ｎ比を改善する手法の適切な組み合わせと言え、また空間分解能をはじめとした今回の撮影パラメタの選択は、臨床に用いる際の適度な妥協点を示したと考えられる。

しかし、本研究で用いた方法でもＥＰＩなどに比べるとＳ／Ｎ比が劣っていることは明かであり、小さな病変などへのBurst Imagingの適用には限界があることも否定はできない。従って、新しい手法の開発により、今後さらにＳ／Ｎ比を向上させる必要があろう。また、本法のパルスデザインはこれまでのＭＲＩ撮影法とは本質的に異なるため、他の高速撮影法と組み合わせる場合でも自由度が高く、ＥＰＩやＲＡＲＥ法などとのHybrid化もＳ／Ｎ比の改善につながると期待できる。

このような問題点から、他の高速撮影法に取って代わる方法とは言えないが、本法に特有の長所があることも忘れてはならない。例えば、本法は傾斜磁場の切り替え

が少ないため、撮影の際に大きな雑音が発生しないという特徴がある。従って乳幼児などを対象とする場合、本法は良い適応となろう。また、ＥＰＩでは磁化率アーティファクトが強く現れる脳底部などの病変でも、ＥＰＩの代替法として利用できると考えられる。臨床における画像診断は様々な目的を持つため、様々な撮影法の特徴を理解し、得られる画像の限界を見極めた上で適切な方法を選択する必要があることは言うまでもない。T1-強調Burst Imaging法は、その選択肢の一つとして頭部のDynamic studyに適用できることが本研究により確認できた。

参考文献

1) Zha L. and Lowe IJ.: Optimized ultra-fast imaging sequence (OUFIS). Magn Reson Med 33: 377-395, 1995
2) Jakob PM, Griswold MA, Lovblad KO, Chen Q, and Edelmen RR. Half-Fourier burst imaging on a clinical scanner. Magn Reson Med 38: 534-540, 1997
3) Hennig J. and Hodapp M.: Burst imaging. MAGMA 1: 39-48, 1993
4) Lowe I J. and Wysong R E. : DANTE ultrafast imaging sequence(DUFIS). J Magn Reson Series B 101: 78-82, 1993
5) Matsuda T, Komori M, Inoue H, Hayashi K, Kimura T, and Sasayama S. Another interpretation of burst imaging as a variation of line projection imaging. Magn Reson Med 36: 796-799, 1996

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

研究責任者　岡山大学医学部循環器内科学教室　助手　松原広己
共同研究者　岡山大学医学部第二生理学教室　大学院　今岡丈士
研究生　伊藤治男
教授　菅　弘之

1. はじめに

循環器領域では、冠動脈狭窄度評価のため直径が2～4mm程度の冠動脈内径の計測が非常に重要な課題である。臨床現場では、1～2方向の冠動脈造影からその内径を評価するのが一般的だが、多くは目測による主観的な評価に頼っているのが現状である。ドプラワイヤーやワイヤー型のマノメータ等も冠動脈狭窄度の評価に用いられ始めているが、これらはそれぞれ冠動脈血流速あるいは内圧を計測する手法であり、冠動脈狭窄度を直接に評価することは不可能である。現時点では血管内超音波法(IntraVascular UltraSound; IVUS)のみが唯一冠動脈断面積を直接計測可能な手法であるが、原理上一断面の情報しか得ることができず、狭窄度を評価するためには冠動脈造影所見と照らし合わせながら適切な位置にエコー探触子を移動させなければならない。その上、IVUSは構造上細径化に限界があり、ある程度以上に狭窄が進行していた場合は病変部を通過させること自体が困難となる。

1984年、J.Baanらによって開発されたコンダクタンスカテーテル法（以下コンダクタンス法）は、時々刻々変化する容積値をリアルタイムで簡便に計測することが可能な方法である[1]。伊藤らは細径のコンダクタンスカテーテルを用いてラットの心室容積を計測し、コンダクタンス法で小容量の容積計測が可能である事を報告した[2]。このコンダクタンス法を応用すれば、血管断面積や狭窄率を同時に計測することが可能であると考えられる。これまでコンダクタンス法の血管容積測定への応用はD.A. Hetrickらによって報告されている[3)4)]。彼らは8フレンチ（直径2.7mm）のコンダクタンスカテーテルを用いて、直径5～10mmの比較的大径の血管を対象に計測をしている。本研究の目的は、冠動脈の狭窄率測定を念頭におき、より小径の血管を対象としてコンダクタンス法による血管径計測を試み、その有用性と問題点を明らかにすることである。

2. 研究内容

1) 理論的背景

コンダクタンス法は、先端に数極の電極を等間隔に埋め込んだカテーテルを心血管腔内に留置し、両端電極間に交流微弱電流を流して中間電極の隣接ペアでそれぞれのコンダクタンス（G(t)）を計測することにより、心血管腔の瞬時々の容積（V(t)(cc)）を計測する目的で、既に臨床応用もされている手法である。この際、次式のようにして内腔容積が算出される。

$$V(t)=C\times\rho\times L^2\times(G(t)+Gp) \qquad 式（1）$$

ここに、Cは比例定数、ρは血液抵抗値（Ωcm）、Lは測定電極間の距離（cm）、Gpはパラレルコンダクタンスである。今回の研究で対象とする血管腔は、基本的に円筒形と考えられるので、式（1）で求めたV(t)をLで除することにより、式（2）のごとく測定電極間における平均断面積（A(t)）を計算することが可能となる。

$$A(t)=C\times\rho\times L\times(G(t)+Gp) \qquad 式（2）$$

これが今回の研究の理論的背景である。

2) 実験方法

使用したコンダクタンスカテーテルはポリエチレン製、太さ3フレンチ（直径1mm）で、プラチナ電極を6極取り付けた（図1）。両端電極間（電極間距離12mm）に20μA、周波数20kHzの定常交流電流を駆動させ、中間の4電極を測定電極とした。今回の実験では、測定電極の中で中央の2電極間（電極間距離3mm）で得られたコンダクタンス（図1中のG2）を用いた。コンダクタンス法で面積を計算する際には、比例定数Cを、これまでの報告通り1と仮

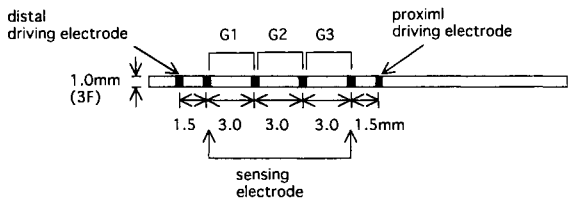


図1：コンダクタンスカテーテルの仕様

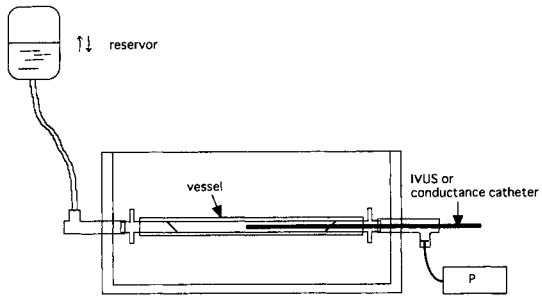


図2：摘出血管計測用装置のシェーマ
P：圧センサー

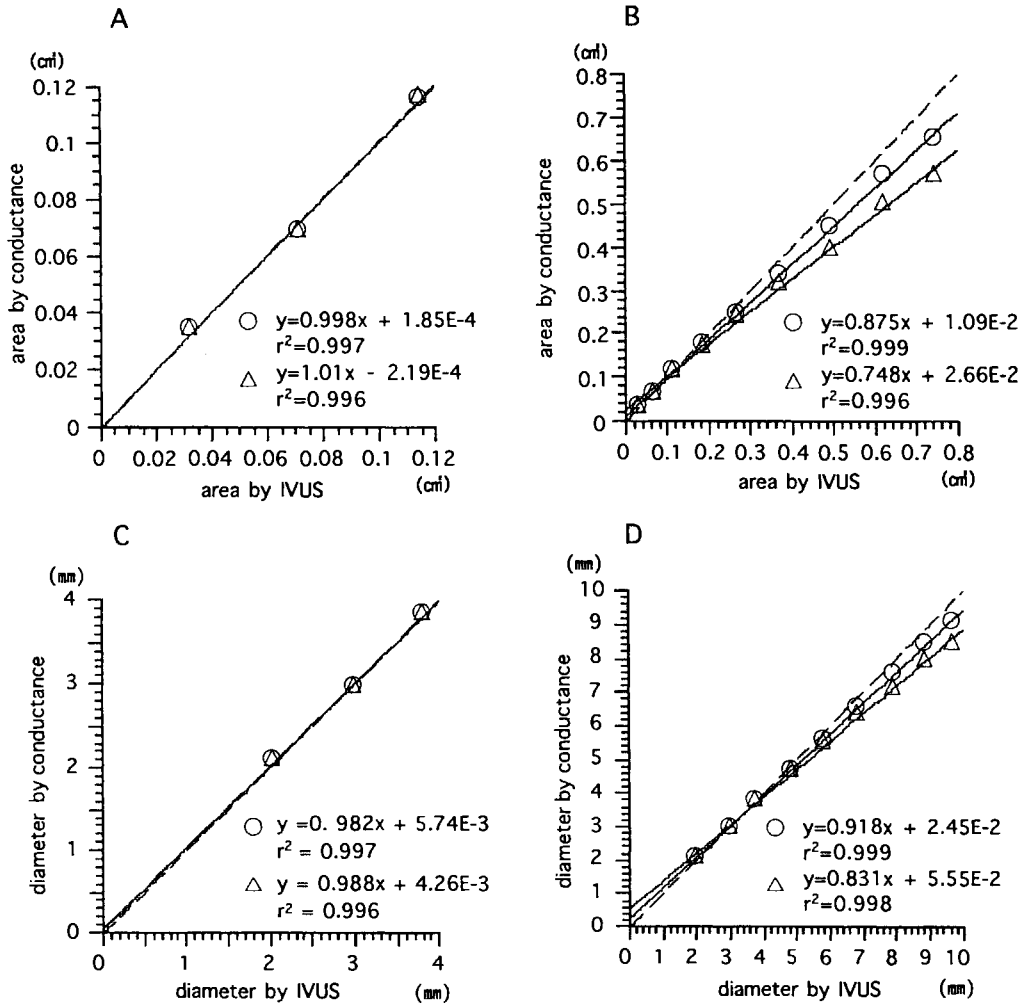


図3：ファントムモデルの実験結果
○ カテーテルをチューブ中央に位置した場合
△ カテーテルをチューブ内壁に密着させた場合
波線はidentity line

定し[2]、管内部は生理食塩水で満たしたため ρ=55Ωcmとした。またコンダクタンス法で得られる測定値にはカテーテル自身の面積が含まれていないため、相当値（$0.05^2 \times \pi$ cm^2）を加算して補正した。

真の血管断面積を測定するために、IVUS (Hewlett Packard社製 SONOS intravascular, SPY 3フレンチ,30MHz) を使用した。チューブ最内面あるいは血管内膜面をトレースし、囲まれた部分のピクセル数から面積を算出した。管腔内径は、コンダクタンス法、IVUS共得られた断面積を円と仮定し、直径$d=2\times(A(t)/\pi)^{1/2}$として算出した。

2-1) ファントムモデルでの実験

直径2～10mm（1mm毎）のシリコンチューブを用意し、コンダクタンスカテーテルをチューブ断面のほぼ中心に位置した場合と壁面に密着した場合のそれぞれで断面積を計算し、IVUSを用いて測定した断面積と比較した。シリコンチューブは電気的絶縁体であるため、パラレルコンダクタンス（Gp）は0と考え、式（2）より断面積$A=1\times55\times0.3\times G2+0.05^2\times\pi$として計算した。

2-2) in vitroでの実験

雑種成犬4頭（11～27kg、平均19.5kg）を麻酔後、大腿動脈を8～10cm露出し、分枝をすべて結紮し、両端をカニュレーションした後切り出した。摘出した血管を特製の装置（図2）に装着し、内圧を任意に増減することにより血管径を変化させて、コンダクタンス法とIVUSでそれぞれ測定した血管断面積及び直径を比較した。摘出血管は空気中に固定したためGpは十分小さいと仮定し、断面積はファントムモデルと同様Gp=0として計算した。

3. 結果

3-1) ファントムモデルの実験結果（図3）

コンダクタンス法による断面積とIVUSによる断面積を比較すると直径2～4mmのチューブにおいてはカテーテルの位置に関わらず、ほとんど差を認めなかった(図3-A)。しかし直径4mm以上になると次第にコンダクタンス法が過小評価する傾向があり、徐々に差が大きくなった。この傾向はコンダクタンスカテーテルが壁に密着している場合、さらに顕著であった（図3-B）。断面積から求めた直径においても同様の結果が得られたが（図3-C,D）、断面積における場合よりも回帰直線の傾きは1に近かった（図3-D）。

3-2) in vitroの実験結果（図4）

摘出した大腿動脈の直径は、内圧変化(30～120mmHg)に応じて約2.3～4.0mmの範囲で変化した。直径が3.5mm以下で変化した血管の場合、コンダクタンス法とIVUSによる面積値はほとんど差を認めなかった(図4-A□○◇)。しかし直径3.5mm以上で変化した場合、コンダクタンス法の方が面積を過小評価する傾向が認められた（図4-A△)。断面積から求めた直径においても同様の結果が得られた(図4-B)。△の場合はy切片が大きくなったが、直径3.5mm以下の範囲のみで計測できた3例（□○◇）に限ってはy切片は常に正で、その平均値は5.71×10^{-3}cm^2（2.63×10^{-1}mm）と非常に小さい値であった。

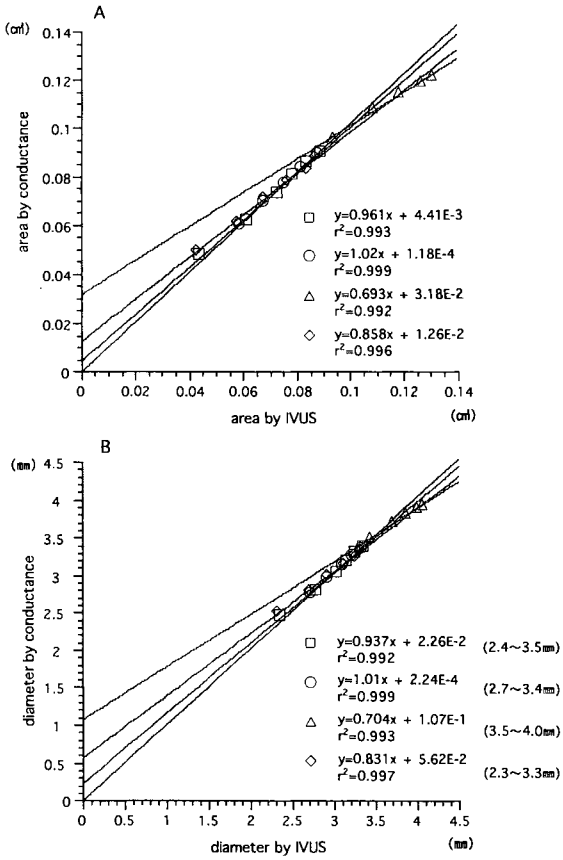


図4：IVUSで測定した血管面積及び直径とconductance法で測定した血管面積及び直径の比較

4. 考察

コンダクタンス法の血管容積測定への応用はD. A. Hetrickらによって報告されている。彼らは、直径5～10mmの比較的大径の血管を対象としており、ソノマイクロメーターを動脈の外膜に装着し得られた直径から算出した動脈容積を、8フレンチのコンダクタンスカテーテルを用いて測定した容積と比較し、比較的良好な相関を得ている[3)4)]。

今回、我々は更に細径の血管を対象とし、その面積及び管径測定を目的とした研究を施行した。ファントムモデルの実験から、現在の仕様のカテーテルを用いたコン

ダクタンス法では、管径が直径4mm以上となるとその面積を次第に過小評価する傾向があり、その傾向はカテーテルの位置が壁に密着している方がより大きい事が明らかとなった。直径4mm以上の場合、現在採用している駆動電極間距離（12mm）では、管内に均一な電場を形成できなくなってくることが最大の要因と考えられる。しかし、管径が直径2～4mmの範囲においては、現在の仕様でカテーテルの位置に関係なくほぼ正確な面積を測定可能であることが判明した。従って、実際の冠動脈径測定に際しては駆動電極間距離は現仕様の12mmで十分であると推測される。

摘出血管の場合、実際にはカテーテルの位置の調整は困難でありほとんどのケースでコンダクタンスカテーテルは血管壁に密着した状態であった。ファントムモデルの実験結果より、直径が2～4mmの範囲での測定値はカテーテルの位置に依存しないため、摘出血管での測定値も信頼できると考えた。実際は、直径3.5mm以上になると、コンダクタンス法で面積を過小評価する傾向が認められ、ファントムモデルと比較するとその高精度の範囲が若干狭くなった。しかし、直径にして0.1mm程度の過小評価であり実際の臨床現場においては測定誤差とも考えられる範囲である。

図4に示すグラフにおけるそれぞれの回帰直線のy切片は、Gp成分を示していると考えられる。今回は空気中に摘出血管を固定したため、Gp成分は血管壁のみのものと考えられ、無視しうる程小さいものであった。しかし今後in situで血管面積を測定する際には、駆動電流が血管外組織に漏れ出ることで発生するGp成分の割合が大きくなることが予想され、この成分を如何に割り出し、真の血管内面積を算出するかが最大の問題点となる。また、今後狭窄部の血管面積測定を施行するためには、更なるカテーテルの細径化や、最適な駆動電極間、測定電極間距離の決定なども含めたハード面での改良が必要である。

5. まとめ

コンダクタンスカテーテル法を応用して、摘出細血管の面積測定が可能であった。今後、ソフト、ハード両面における更なる改良を進めて、冠動脈断面積、狭窄率測定が可能なシステムを構築していく予定である。

謝　辞

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

参考文献

1) J.Baan, E.T.Van der Velde, H.G.De Bruin, G.J.Smeenk, J. Senden, B.Buis: Continuous measurement of left ventricular volume in animals and humans by conductance catheter, Circulation 70, 812-823, 1984
2) Haruo Ito, Miyako Takaki, Hiroki Yamaguchi, Hideo Tachibana, Hiroyuki Suga: Left ventricular volumetric conductance catheter for rats, Am. J. Physiol. 270(Heart Circ. Physiol. 39), H1509-H1514, 1996
3) Douglas A. Hettrick, Joseph H. Battocletti, James J. Ackmann, John H. Linehan, David C. Warltier: In vitro and finite-element model investigation of the conductance technique for measurement of aortic segmental volume, Ann. Biomed. Eng. 24, 675-684,1996
4) Douglas A. Hettrick, Joseph H. Battocletti, James J. Ackmann, John H. Linehan, David C. Warltier: In vivo measurement of real-time aortic segmental volume using the conductance catheter, Ann. Biomed. Eng. 26, 431-440, 1998

平成11年度技術交流助成成果報告

石　田　英　之（いしだ　ひでゆき）
東海大学医学部生理科学　講師　医学博士

会議または集会名　第44回 米国生物物理学会学術集会
（44th annual meeting Biophysical Society）

開催地　アメリカ・ルイジアナ・ニューオリンズ

時期　平成12年２月12日～16日

１．会議の概要

米国生物物理学会は、全米の生物物理の研究者を中心に生物、薬理、生化学、生理学、生物工学などの研究者5000名以上が細胞やタンパクの機能と構造を研究する団体である。学術集会の演題は、本学会の会員が一題しか提出できないため、大変レベルの高い学術集会である。第44回学術集会は、ヨーロッパやオーストラリア、さらにアジアなど世界中から2881題の演題と約5000名の参加者が集まり、平成12年２月12日から16日までの５日間、開催された。

２．会議の研究テーマとその討論内容

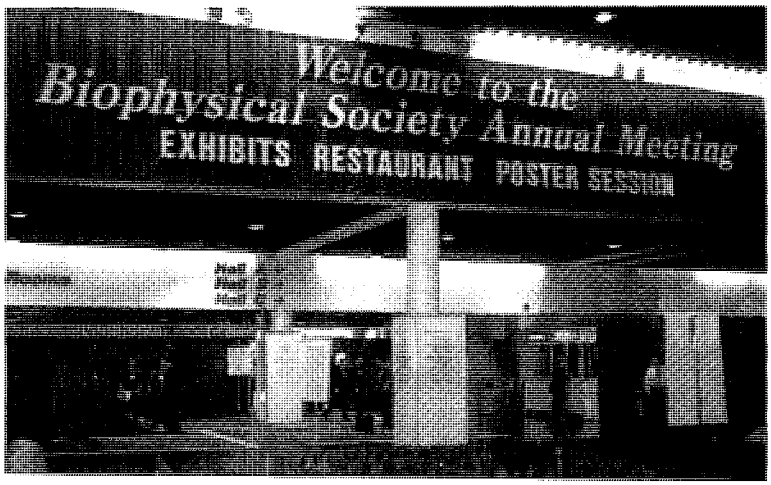
生物分野における先端の計測技術を用いた研究報告が多い点でも注目を集めている。今回は、分子を直接観察できる原子間力顕微鏡や深さ方向に分解能をもつ共焦点レーザー顕微鏡を用いた研究が多く報告されてた。また、本学術集会は、2881題中2383題がポスターと研究者間の討論・意見交換を重視している。

３．出席した成果

興奮収縮連関のセクションで“A Novel High-Speed Nipkow Confocal Laser Scanning System Captures Intracellular Ca^{2+} Transients in Atrial and Ventricular Cells; 新しいニポウ式共焦点レーザー顕微鏡による心房筋細胞と心室筋細胞の拍動時の Ca^{2+} 変化の検討”を発表した。内容は、心臓がポンプとして血液を送り出すためには、心筋細胞が規則正しく収縮する必要がある。このため、心室筋細胞には細胞内Ca^{2+}を制御するＴ管が規則正しく分布している（Biophysical Journal77 Oct 1999）。しかし、規則正しいＴ管の配列がない心房筋細胞の細胞内Ca^{2+}の制御は、解明されていない。今回、単離した心房筋細胞内のCa^{2+}変化を高速ニポウ式共焦点顕微鏡を用いて観察し、解析した。この結果、Ｔ管が存在しない心房筋細胞では、電気刺激により細胞膜近傍でCa^{2+}の上昇が観察され、上昇したCa^{2+}が中心部に伝幡していくのが観察された。心房筋細胞のCa^{2+}伝幡を高速画像(4 msec/full

frame)で観察、解析した報告は世界ではじめてであり、多くの研究者からの測定技術やCa^{2+}伝幡についての学術的質問などが多く寄せられた。さらに、Oxford大学薬理学のTerrar教授からの共同研究の依頼もあった。発表以外でも、共同研究者のH.Cheng (NIA, NIH,Baltimore,MD) と詳細な検討を行うことができた。

最後に、このような機会を賜った中谷電子計測技術振興財団に深く感謝いたします。



片　岡　則　之（かたおか　のりゆき）
川崎医療短期大学臨床工学科　講師　工学博士

会議または集会名　実験生物学会2000 (Experimental Biology 2000)

開催地　アメリカ・カリフォルニア・サンデェゴ

時期　平成12年4月15日～18日

1．会議の概要

実験生物学会2000 (Experimental Biology 2000)は、米国生理学会、米国解剖学会、米国病理学会、米国栄養学会など14の学協会による連合組織である米国実験生物学連合 (Federation of American Society for Experimental Biology) 主催による会議で、医学・生物学関連の非常に権威ある学会として知られている。本年はアメリカ、ヨーロッパ、日本などから、10,000名あまりの参加者を集め、アメリカ合衆国カリフォルニア州サンデェゴ市にて開催された。発表内容は基礎生物から臨床医学に関する発表まで多岐にわたり、生理学、病理学、解剖学、栄養学に分類された分野ごとに発表会場が設定されていた。口頭発表は主にシンポジウムとして著名な研究者によるものであった。一般の多くの発表はポスター発表となっていたため、演者とのディスカッションに多くの時間を割くことが出来たのもこの学会の特徴の一つであった。

2．会議の研究テーマとその討論内容

今回の会議では細胞のメカニクス、細胞・組織工学に関連した研究が数多く見られた。これは近年の研究の趨勢として、様々な病気の発生原因の解明・治療を分子・細胞レベルから研究する、あるいは生体の組織・細胞を用いたハイブリッド型人工臓器開発に不可欠な情報だと考えられている所以であろう。また、我々の研究テーマに直接関連した、単球と内皮細胞の相互作用に関するセッションが複数組まれていた。単球の内皮下浸潤プロセスは炎症反応や動脈硬化発生に深く関与している現象であり、今会議でも重要な研究課題の一つと位置付けられていたのであろう。

3．出席した成果

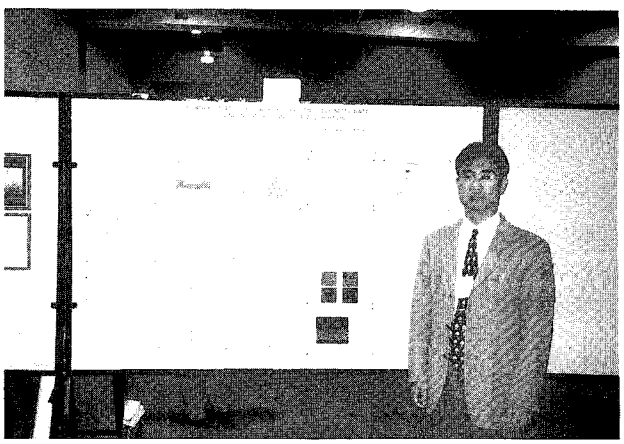
我々は、米国Rensselaer Polytechnic InstituteのI. Gieaver教授らによって開発されたＥＣＩＳ (Electric Cell-substrate Impedance Sensing) を用いて、単球を培養内皮細胞に付加したときの内皮細胞の微細挙動を解析し、単球の接着によって内皮細胞－細胞間隙には変化はほとんど見られないが、細胞－基質間距離は増大し、内皮細胞の基質への接着性が低下することを見いだした。また同時に細胞骨格成分の１つであるアクチンフィラメントが減少することも観察された。すなわち生体内で動脈硬化発生の初期過程に見られる単球の内皮細胞表面でのローリングから強固な接着、さらに内皮下へ浸潤するプロセスにおいて、強固に接着する段階で単球－内皮細胞間に何らかのシグナル伝達があり、内皮細胞の可動性、変形能の増加が生じ、その後の単球の内皮下への浸潤が容易なる状況を作っ

ていることが推測される。単球と内皮細胞の相互作用による内皮細胞間隙タンパクの分布変化に関して幾つかの興味ある報告がなされていた。例えば、内皮細胞同士の間隙にはE-cadherin、PECAM-1 というタンパクがあり、これらタンパク同士の接着が内皮細胞層のバリアファンクションに大きく寄与していると考えられている。単球や好中球など白血球の内皮下への浸潤プロセスでは、まさに白血球が浸潤する瞬間にのみE-cadherinが可逆的に消失するとの報告があった。また、白血球が浸潤する際には、内皮細胞に発現しているPECAM-1 が浸潤する白血球に接着し、内皮細胞間にすき間を開けないように浸潤していくとの報告もあった。これらの結果は、我々の計測結果と合致したものであり、我々の実験結果が裏付けられる形となった。

我々が用いたＥＣＩＳ (Electric Cell-substrate Impedance Sensing)は、培養細胞層の電気インピーダンスの計測から細胞間隙、細胞の挙動を調べる計測手法であるが、まだ一般にはあまり広く用いられておらず、多くの研究者の興味をひいた。また、我々は単球と内皮細胞の相互作用を細胞が生きたままで解析を行ったが、この様な実験系は動脈硬化発生機序の解明に非常に重要であるとの評価を得た。

4．その他のトピックス

今回の会議で興味深い報告としては、内皮細胞の細胞骨格成分の１つである中間径フィラメントを、遺伝子導入技術を用いてＧＦＰ(Green Fluorescent Protein)という蛍光タンパク質で標識し、生きたままの内皮細胞に流れを負荷した際の構造変化に関する研究があった。また内皮細胞の細胞膜の流動性を蛍光色素を用いて計測した報告があった。これらの実験手法は内皮細胞の力学刺激受容機構 (Mechano-sensing mechanism)の解明において非常に有効な方法の１つだと考えられる。



岩 佐 章 夫（いわさ あきお）
通商産業省工業技術院電子技術総合研究所 基礎計測部 主任研究官

会議または集会名　電磁気精密計測国際会議
(Conference on Precision Electromagnetic Measurements 2000)

開催地　オーストラリア・シドニー

時期　平成12年5月14日～19日

1．会議の概要

ＣＰＥＭ（Conference on Precision Electromagnetic Measurements）は、２年に一度開催される世界的規模の電気磁気計測・計量技術にかかわる国際会議です。今回のＣＰＥＭ2000は、オーストラリアのシドニーにて行われました。参加国は約50、掲載論文数は約350 、参加人数は約 450人でした。今回で21回目で44年の歴史をもつ会議で、毎回、特に、電磁気精密計測にかかわる国際標準や、国家標準に関係する研究者・技術者による最先端の研究発表と活発な議論がおこなわれています。参加者の主な顔ぶれは各国標準研究所の研究者、大学関係者（学生を含む）、計測関連企業関係者、国際認証制度関係者でした。今回は、開催場所がオーストラリアということで、例年よりアジアからの参加者が多く見受けられました。ちなみに前回はアメリカワシントンＤＣでおこなわれています。また、次回のＣＰＥＭ（ＣＰＥＭ2002）はカナダのオタワで2002年６月16日から21日に、そのあとのＣＰＥＭ2004はイギリスのロンドンでおこなわれることがアナウンスされています。

2．今回の会議について

今回の会議の分野を口答、ポスターを含めたセッションの数（セッションの名前のあとに〔 〕を用いてしめす）で表すと、以下の通りになります。

電気関係では、直流電圧、抵抗分野で、Josephson Array Development[2]、DC Transportable Standards[1]、High Voltage[2] 、DC Voltage & Current[2] 、DC Resistance[1]、DC Resistance & Comparators[1]、Quantum Hall Resistance[2]。

交流電圧、インピーダンスおよび直流交流変換の分野で、AC Voltage & Current[1]、Advances in AC-DC Transfer[2] 、AC Quantum Hall Resistance[1] 、Impedance[3]、AC-DC transfer[2]、Capacitance Standards & AC Voltage Ratio[1] 、電流・電荷として分類するのが望ましいとおもわれるSingle Electron Tunneling [3] 。

高周波関連ではPower & Energy[2] 、Microscope Oscillators[1]、Antennas, Fields & EMC[1]、Microwave Noise & Material Parameters[1]、Cryogenic Resonators[1]、Microwave Impedance & Power[1]、Microwave Field Probes, Materials & ESD[1]。

光学周波数分野では、Optical metrology[2]、Optical Frequency Standards[2]、Optical Frequency Standards & Frequency Chains[1]、Lasers & Length[2]、Frequency Stabilised Lasers[2]、

Time transfer[1]、Cecium Standards[1]、Atomic Fountains & Clocks[2]、High Resolution Spectroscopy[1]、Optical Frequency Measurements[1]。

相互比較や測定手法については、International Comparisons[2]、Voltage Comparisons[1]、Signal Analysis[1] 、Calibration Processes[1]。

力学量である質量、密度そして温度では、Avogadro Constant[2]、Magnetic Measurements[2]、Watt Balance & Newtonian Gravitational Constant[1]、Gravitational Constant & Magnetic Levitation[1]、Determination of G[1]、Micromechanics & Thermometry[1] 。

そのほか、プレナリートークが4セッションと、10余りのインフォーマルミーティングによって、今回の会議は構成されました。

筆者は、現在は単一電子トンネリングの研究に従事しており、かつてはジョセフソン電圧標準にかかわっていたことから、この2分野の会議での動向について述べることにします。

まず、単一電子トンネリングについてですが、まず、プレナリートークでSETSAWについてのトークがありました。SETSAWとは、数年前に提唱されたデバイスで、Surface Acoustic Wave によって、電子を一方に輸送し、Ｉ＝ef（電流＝電子の電荷×周波数）の関係を得ようとするもので、最近注目されています。ただし、素子上にトランスデューサをもっているために素子自体の温度が十分下げられない欠点が指摘されています。SETSAWについては、セッションでのＰＴＢの発表もありました。セッションでは、NIST Gaithersburg のグループがＳＥＴトランジスタで感じるチャージの時間変化について、Boulder のグループが、低温キャパシタにポンプで電荷をためた容量標準と、低温キャパシタにステップ状の電圧を加えたときの時間応答からみつもられるキャパシタの周波数応答について発表していました。低温キャパシタについては、OFMET 、PTB が容量可変のものについて発表していました。PTB は、両端に抵抗をつけたポンプ（R-Pump）の構造をもつ2ゲートのポンプを駆動し、抵抗がないときに比較して、コトンネリングの点で2桁よい精度を期待できるとし、基礎実験のデータをだしていました。LCIEからは、 CCCとSET-pumpを組み合わせた回路についての発表がありました。この単一電子トンネリングのセッションで我々はポスター発表をおこないました。特に、ポスターの内容などについて、PTB のZorin 氏と討論したことは、われわれの研究に大きな励ましになりました。インフォーマルミーティングでは、SET トランジスタのノイズの時間変化についてより詳しく調べる必要があるとの認識が示されました。また、高速応答が可能なSET トランジスタであるRF-SETも話題にのぼりました。

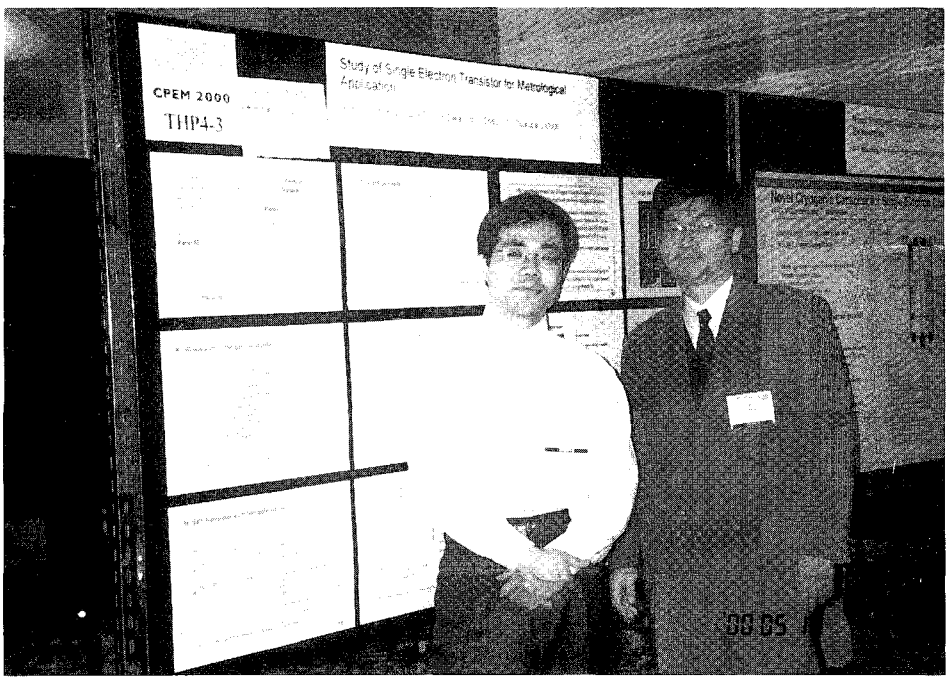
次に、電圧標準関連ですが、元NISTのHamilton氏によるプレナリートークで、ジョセフソン電圧標準のレビューがおこなわれました。ジョセフソンアレーのセッションは、ほとんどすべてプログラム可能な接合アレーの話しでした。この素子は、6年前の本会議で、Hamilton氏により、発表されたものです。他には、今回は、近年国際比較がおこなわれる高電圧に関する分圧器についての発表が多くみられました。インフォーマルミーティングでは、“Turn Key System” （他の研究所のデッドコピーを国家標準として用いること）が多い電圧の業界での国際比較の意義などが話し合われました。

3．研究所訪問について

会議終了後、CSIRO 訪問のツアーがおこなわれ、国家標準に関する分野のうちいくつかを見学することができました。オーストラリアは伝統的に手作りの文化がある国で、多くの研究所独自の機器を

みることができました。訪問した電圧、抵抗、インピーダンス関係の研究室では、クロスキャパシタ、抵抗器、位相比較器が、優れた独自の機器として印象に残りました。また、今回Post Conference Tourとして、ニュージーランドのＭＳＬの訪問もおこないました。ここは、職員数30人の小さな研究所であるので、半日ですべての研究分野の見学を終えました。この研究所ではレンズ等の光学機器を内製しているとのことです。ＭＳＬの標準開発については、オーストラリアCSIRO に依存しているところも多いとのことです。ちなみに、CSIROの職員数は450人だそうです。

今回、会議に参加するにあたり助成いただいたことに深く感謝いたします。



発表ポスターの前で共同研究者と（筆者右）

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
平成９年度	平成10年２月27日	10件	1,670万円
平成10年度	平成11年２月26日	10件	1,700万円

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

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 機械工学部　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	室蘭工業大学工学部 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

第15回（平成10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・職名	研究助成金額 （万円）
マイクロチャンネル微小血管モデルのマイクロマシーニングと血球細胞の変形・凝集能の画像解析システムに関する研究	南谷　晴之	慶応義塾大学理工学部 物理情報工学科　教授	２００
超高感度４倍速テレビカメラの開発と心筋細胞内カルシウムイオン動態の高速３次元画像解析	石田　英之	東海大学医学部 生理科学　講師	１８０
蛋白質構造異常症のソフトイオン化質量分析による臨床検査技術の開発	清水　　章	大阪医科大学 病態検査学教室　教授	１８０
遺伝子結合性タンパク計測のためのバイオセンサの研究・開発	片山　佳樹	九州大学大学院工学研究科 材料物性工学専攻 助教授	１５０
表面プラズモン共鳴と２光子励起蛍光を用いた高感度単一生体有機分子イメージング	田中　拓男	大阪大学 大学院基礎工学研究科 物理系専攻　助手	１６０
カルシウム依存性蛋白分解酵素活性とカルシウム濃度の細胞内同時測定システムの開発	楠岡　英雄	国立大阪病院 臨床研究部　部長	１８０
携帯型酸素解離曲線自動解析装置の開発	今井　清博	大阪大学大学院医学系研究科 情報伝達医学専攻 助教授	１４０
電気的細胞接着度解析法を用いた癌細胞浸潤度に関する定量的検討	野入　英世	東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌内科　助手	１６０
ラット用運動負荷時エネルギー代謝測定装置の開発およびその適用 －糖尿病性腎症に対する運動処方に関する研究－	鈴木　政登	東京慈恵会医科大学 臨床検査医学講座　講師	１７０
糖尿病治療のための自律型微小インスリン注入システムの研究	長倉　俊明	鈴鹿医療科学技術大学 医用工学部 医用電子工学科　助教授	１８０

技術交流に関する助成状況

技術交流に関する助成金贈呈者

氏　名	機関・職名	会　議　名	開催地	時　期
巽　典之	大阪市立大学 医学部講師	国際血液学標準化委員会・ヨーロッパ臨床検査学会19次年次総会	ベルギー ルーベン フランス ツールース	昭和60年 4月
堀　原一	筑波大学 臨床医学系教授	第3回アジア太平洋心臓ペーシング・電気生理シンポジウム	オーストラリア メルボルン・シドニー	10月
黒川一郎	札幌医科大学教授	国際血液標準化委員会	イギリス ブライトン・ロンドン	10月
Reinhard Thom	ベルリン自由大学 医学部教授	血液電子計測研究会	東京	11月
八幡義人	川崎医科大学教授	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	㈶冲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
鈴木　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	軽量研究所 主席研究官	アボガドロ定数およびシリコンによるモルの表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期大会	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
津田展宏	軽量研究所量子部 精密測定研究室長	第4回ジョイントナノテクノロジーシンポジウム及び国際自動制御会議	イギリス ロンドン	9月

氏　名	機関・職名	会　議　名	開催地	時　期
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 外科副部長	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	精密電磁気計測会議	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	アメリカ電気電子工学学会 パワーエレクトロニクス スペシャリスト	イタリア パベノ	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
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	スイス アスコナ	平成9年 5月
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	イタリア フローレンス	6月
山田俊幸	自治医科大学 講師	第49回米国臨床化学会年会	アメリカ アトランタ	7月
豊田英嗣	川崎医科大学 大学院生	国際医用物理生体工学会議	フランス ニース	9月
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	ニュージーランド ダニーディン	11月
岡田徳次	新潟大学工学部 教授	ロボティスクと自動化に関する電気電子学会国際会議	ベルギー ルーベン	平成10年 5月
橋本大定	東京警察病院 外科部長	(1)第6回世界内視鏡外科学会 (2)腹膜鏡下手術シンポジウム	(1)イタリア・ローマ (2)ドイツ・トリットリンゲン	6月
松本健志	川崎医療短期大学 助教授	第71回米国心臓学会学術集会	アメリカ ダラス	11月

編　集　後　記

皆様いかがお過ごしでしょうか。年報14号がやっと出来上がり、お届けすることになりました。本号がお手許に届く頃は、暑い夏もようやく終わり、秋風が吹きはじめているのではないかと思います。

悲しいことですが、当財団の中核事業である研究助成事業の審査に、長期間に亘ってご活躍いただきました、審査委員であった大森先生が昨年4月に、また、審査委員長をしていただいておりました内藤先生が同じく昨年8月に、それぞれ、ご逝去されました。このため、生前ご懇意でいらした審査委員長の菅野先生及び審査委員の根本先生から、追悼文をご寄稿いただき、掲載させていただきました。この場をお借りし、今は亡き内藤先生及び大森先生のご活躍に対し、改めて厚く御礼申し上げますとともに、ご冥福をお祈りいたします。

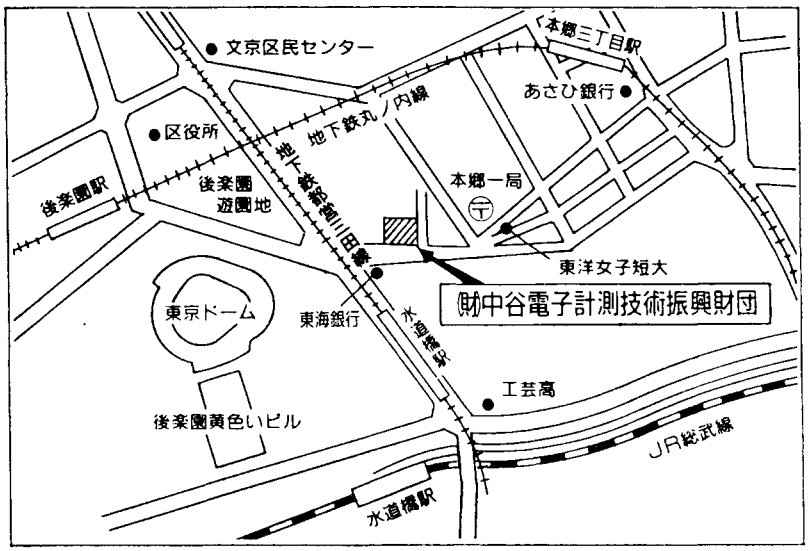
本号では、平成11年度の事業報告を兼ね財団の活動状況を掲載しておりますが、平成11年度からは、国際交流（招聘）についても支援することとなり、その助成状況を報告しております。その成果につきましては、次年度にご報告する予定ですのでご期待下さい。

財団では、例年のとおり、7月に助成対象研究の募集の文書約300通を全国の関連大学、付属病院等に、送付いたしました。本年も「生体に関する電子計測技術」を募集テーマといたしましたが、本年は、「生体」、「電子計測技術」ともに、広い意味で捉えている旨、付記させていただきました。多くの素晴らしい研究をご応募いただけるものと期待しております。また、今年は、6月にリニューアルした財団のホームページでも、応募を呼びかけましたところ、多い数とは言えませんが、応募要領、申請用紙のお申し込みをいただいており、改めて、インターネットによる広報活動の重要性を認識した次第です。

ところで、当財団ではこれまで、ワープロを活用して、文書作成、宛名ラベルの作成などの事務処理をしておりましたが、遅れ馳せながら、パソコンベースのOA化へ切り替えるべく、6月に新しいパソコンを導入させていただきました。ワープロ関連文書をパソコンベースへ移行すべく、4月から徐々にデータ変換をしておりましたが、寄る年波に勝てず、ワープロが途中で動かなくなってしまいました。このため、諸々の書類をパソコンベースに再入力せざるを得ず、また、パソコンに不慣れなため、一部の方にはご迷惑をおかけしますが、お許し下さい。

当財団は、特定公益増進法人として認可されており、当財団に対する寄付金は税金が免除されます。電子計測技術の発展のため諸事業を推進する本財団に対しまして、引き続き暖かいご支援をお願い申し上げます。

（平成12年8月　栗山記）



財団法人 **中谷電子計測技術振興財団　年報**

14号

平成12年9月30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
URL : http://www.jade.dti.ne.jp/~nemta/
E-mail : nemta@jade.dti.ne.jp

編集・発行人　栗　山　榮　治

印刷　(有)盛光印刷