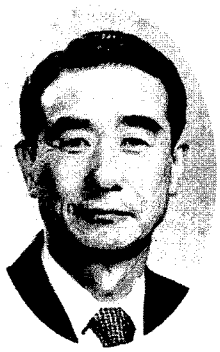
年　報

16　号

目　　次

設立の趣意 …… 2
役員・評議員および事業の概要 …… 3
平成13年度事業概要 …… 4
Ⅰ　技術開発に対する助成事業 …… 4
技術開発研究助成金贈呈式の開催状況 …… 6
Ⅱ　調査研究に対する助成事業 …… 10
Ⅲ　技術交流に関する支援事業 …… 10
平成11年度（第16回）技術開発助成研究成果報告 …… 12
平成13年度技術交流助成成果報告 …… 58
技術開発に対する研究助成状況 …… 84
技術交流に関する助成状況 …… 93

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　財団法人冲中記念成人病研究所理事長　東京大学名誉教授
専務理事
家次　恒　シスメックス株式会社代表取締役社長
理　事
浅野茂隆　東京大学医科学研究所附属病院長・教授
輕部征夫　東京工科大学片柳研究所教授　東京大学名誉教授
菅野剛史　浜松医科大学副学長・附属病院長
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
秋山純一　多摩大学・同大学院教授（公認会計士）
田中照明　ASGマネジメント株式会社常務取締役（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　川崎医療短期大学教授　川崎医科大学名誉教授
戸川達男　東京医科歯科大学生体材料工学研究所教授
雪本賢一　シスメックス株式会社専務取締役
和歌光雄　シスメックス株式会社常務取締役

事業の概要

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

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

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

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

■電子計測技術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　当財団は平成12年11月に通商産業大臣（現経済産業大臣）より「特定公益増進法人」の認定を受けました。

平成13年度事業概要

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13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１４年２月２２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１３年度の研究助成件数は１１件、助成金総額は1,980万円であった。

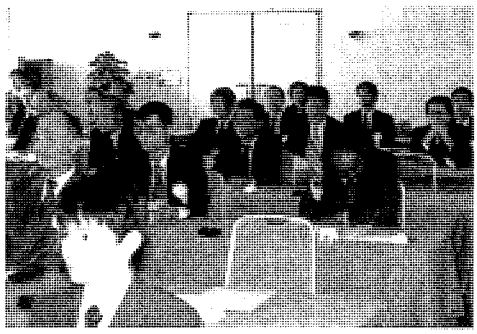
第18回（平成13年度）技術開発研究助成対象研究

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）
無侵襲血糖計測の新手法―ハイスピード・エリプソメトリーによる生体偏光脈波の計測	中村　真人	東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 生体システム分野　助教授	２５０
ＴＨｚ時間領域分光法を用いた高機能皮膚診断法の開発―角質層の水分量と厚さの同時測定―	安井　武史	大阪大学大学院基礎工学研究科 システム人間系専攻 助手	２２０
転写因子ＮＦ－κＢ活性化測定ＤＮＡチップ開発によるエンドトキシンショック迅速診断	北島　勲	富山医科薬科大学医学部 臨床検査医学講座 教授	２００
シャペロニンによるタンパク質折れたたみ機構の１分子蛍光イメージング	船津　高志	早稲田大学理工学部 物理学科 助教授	２００
真空一貫プロセスで作製する銀を利用した表面プラズモン共鳴バイオセンサー用チップ	六車　仁志	芝浦工業大学工学部 電子工学科 助教授	２００
多層観察型リアルタイム共焦点蛍光顕微鏡の開発	高松　哲郎	京都府立医科大学 第２病理学教室 教授	１８０
自律神経系信号による人工心臓制御システムの開発	鈴木　隆文	東京大学国際・産学共同研究センター　医用分野 助手	１８０
回転磁界と差動磁界を用いた生体運動計測装置の開発	熊谷　正朗	東北大学大学院工学研究科 機械電子工学専攻 助手	１００
近赤外分光法を用いた筋組織酸素濃度の実時間イメージングと筋代謝の定量評価	山本　克之	北海道大学大学院工学研究科 システム情報工学専攻 教授	１５０
三次元医用画像投影システムにおける精度評価のための計測手法に関する研究	正宗　賢	東京電機大学理工学部 生命工学科 講師	１５０
表面プラズモン共鳴バイオセンサ（ＳＰＲ）による細胞機能測定技術の開発	秀　道広	広島大学医学部 皮膚科学講座 教授	１５０

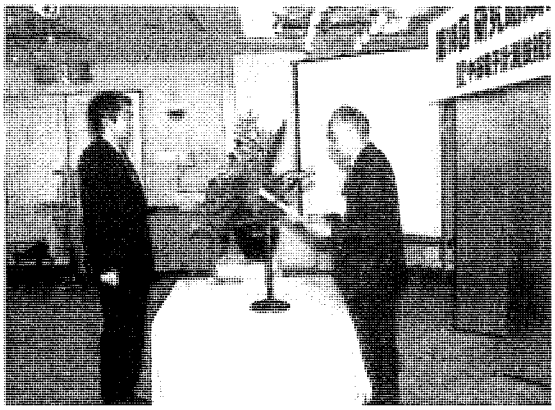
技術開発研究助成金贈呈式の開催状況

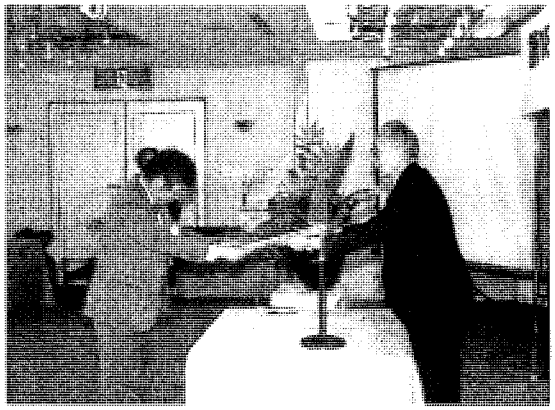
ごあいさつする三輪理事長

審査経過を報告する菅野審査委員長

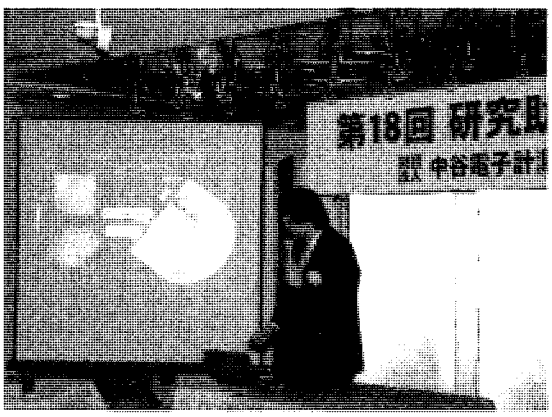


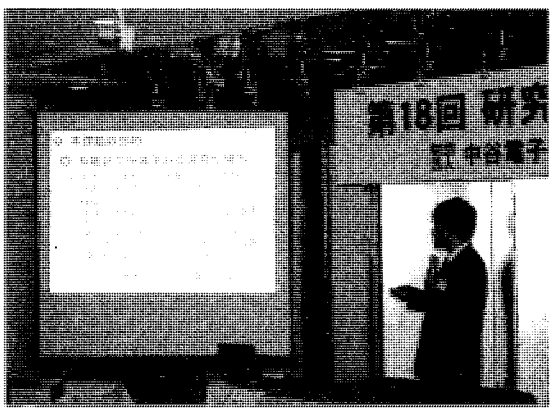
贈呈書の授与・研究計画の発表





受賞者を代表してご挨拶される北海道大学山本教授



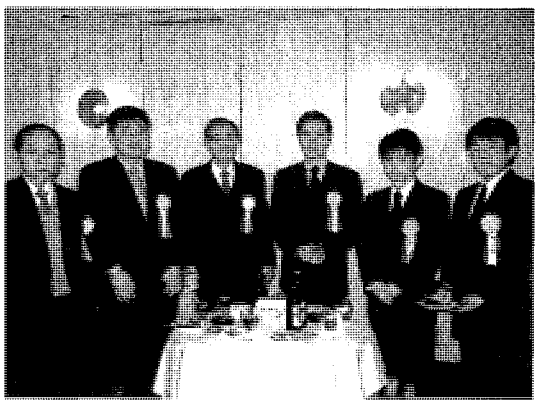


記念懇親会

ごあいさつする家次専務理事

ご祝辞をのべられる
経済産業省情報通機器課金子係長

乾杯の音頭をとられる藤井評議員



Ⅱ　調査研究に対する助成事業

電子計測技術の促進を図るためには、電子計測技術分野の実態および種々の問題についての調査研究を行うことが重要である。

平成13年度は、審査委員会の審査を経て、大阪大学医学部保健学科・病態生体情報学講座・分子病理学教室の松浦成昭教授から申請された調査研究題目「再生医療分野における電子計測技術の利用に関する調査研究」について200万円を助成した。

なお、技術開発研究助成金の贈呈式において助成金贈呈書の授与を行ったほか、松浦教授から調査研究の概要が紹介された。

Ⅲ　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て、先端技術に関する内外における研究者の技術交流を推進する必要があり、平成13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た国際会議に参加する研究者等の技術交流に対して助成を実施した。

所属機関・職・氏名	会議名／集会名	開　催　地	開催時期
明治大学大学院 理工学研究科電気工学専攻 大学院生　井出利英	第4回 窒化物半導体 国際会議	米国 デンバー	平成13年7月
岡山大学大学院 医歯学総合研究科 システム循環生理学 大学院生　清岡崇彦	左心室-容積ループ (PV-LOOPS) 国際シンポジウム	オランダ マースリヒト	平成14年1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我が国で開催された国際会議等へ海外から研究者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
ポーランド Piotr　Foltynski ポーランド科学アカデミー バイオサイバネティクス 医用生体工学研究所 高等研究員	発汗計測ワークショップ、 第9回日本発汗学会総会、他	東京	平成13年 7月～9月
中華人民共和国 王　明時　天津大学ME研究所 所長 江　国泰　同済大学　教授	第15回日本エム・イー学会 秋季大会、 TDU日中ME学術交流懇談会 他	東京	平成13年 11月～12月

(3) 技術交流（会議等）に関する助成

下表のとおり電子計測技術分野における我が国で開催された会議等での技術交流に対して助成を実施した。

所属機関・職・氏名	会議等の名称	開催地	開催時期
兵庫医科大学輸血部 教授・細胞移植部長 原　　宏	第43回日本臨床血液学会総会	神戸	平成14年 11月
早稲田大学理工学部 電子情報通信学科　教授 内山　明彦	第15回日本エム・イー学会 秋季大会	東京	平成13年 12月
東京大学大学院 医学系研究科　教授 上野　照剛	第6回ＭＥフォーラム	東京	平成14年 1月
東京大学 先端科学技術研究センター　教授 軽部　征夫	International Conference on　Biotechnology and Bioelectronics	東京	平成14年 3月

2　技術交流研究事業

理・工学と医学に関連する専門家が交流し、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として、平成９年度から平成12年度まで開催された「２１生体電子計測研究会」（主査　守谷哲郎　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(平成12年度末現在)）の報告書を、CD-ROM形式及び冊子形式で作成し、主な大学、関連機関等へ配布した。

平成11年度（第16回）
技術開発助成研究成果報告

1．脱分極誘発色素を用いたlaser photo-stimulationシステムの
開発と応用 …… 13
2．無拘束型心電図導出用パット電極センサの開発 …… 17
3．デュアルコントラスト肺微小血管造影法の開発 …… 23
4．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 …… 26
5．血球計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 …… 31
6．乳癌にともなうリンパ節生検用トレース装置の開発 …… 35
7．超高速超音波立体イメージングに関する研究 …… 38
8．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 …… 42
9．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 …… 49
10．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 …… 53

顔写真は研究責任者です。

脱分極誘発色素を用いたlaser photo-stimulationシステムの開発と応用

研究責任者　東京医科歯科大学大学院機能協関システム医学分野　助手　佐藤勝重
共同研究者　東京医科歯科大学大学院機能協関システム医学分野　講師　佐藤容子
同　大学院生　持田啓
同　大学院生　矢澤格
同　大学院生　佐々木真一
同　大学院生　宮川尚久

1. はじめに

神経や筋細胞の興奮に伴う生理的機能の解析にあたっては、電極を用いて電気刺激を与えるか、神経伝達物質などの生理活性物質を外部からapplyするなどの方法が用いられる。このような刺激法では、空間分解能が低く、特定の微小領域を選択的に刺激することが困難である。このような従来の刺激法の限界を補う方法のひとつとして、最近Caged化合物を用いたlaser photolysisの技術が実用化され、様々な領域で用いられるようになってきた。この方法は、目的とする生理活性物質に保護基をつけて不活性化したCaged化合物に、紫外・近紫外光を短時間照射し、これを瞬時に活性化させる技術である。このような光をトリガーとする方法は、空間分解能に極めて優れているとともに、組織・細胞に対して非侵襲性であるという利点を兼ね備えており、もし光によって細胞膜電位を自在にコントロールできる「光刺激法」の技術が開発できたら、神経科学をはじめ多くの分野で役立つことは必至である。

我々は、これまで膜電位感受性色素を用いた細胞電位活動の光学的計測の研究を行ってきたが、その過程で、無脊椎動物の神経系においてRGA-30という蛍光色素が、光照射によって細胞膜を非侵襲的・可逆的に脱分極させる性質を持つことを見出した。膜電位感受性色素とは、その色素で染色した細胞の膜電位変化に応じて、その吸光や蛍光が変化する色素であり、細胞に対して薬理学的毒性や光化学的副作用を持たないことが絶対の条件として求められる。前述のRGA-30という色素は、このような基準から、膜電位感受性色素としては不適当と判断され、スクリーニングの過程で除外された色素であるが、我々はこの特性を逆に利用して、光を刺激のトリガーとして細胞膜を非侵襲的に脱分極させることができる「photo-stimulation」の技術を開発できるのではないかとの着想に至った。本研究では、この「脱分極誘発色素」にレーザーマイクロビームを組み合わせ、組織、細胞の任意の極微小膜領域を非侵襲的に刺激する「laser photo-stimulationシステム」を開発するとともに、より優れた脱分極誘発色素・過分極誘発色素の開発・スクリーニングを行い、その実用化を図ることを目的として研究を進めた。

2. Laser photo-stimulation systemの開発

今回組み立てたシステムの全体像を図1に、システム構成を図2に示した。光学顕微鏡は、大型生物用顕微鏡（Nikon、Eclipse E800）をもとに、photo-stimulationと光

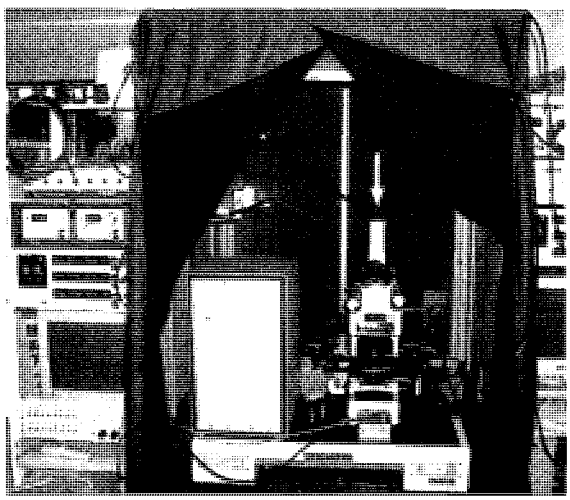


図1　Laser photo-stimulation systemの全体像。顕微鏡は本システムのために大幅に改造が加えられている。中央にあるのは、光学シグナル検出のためのアンプとマルチプレクサー。

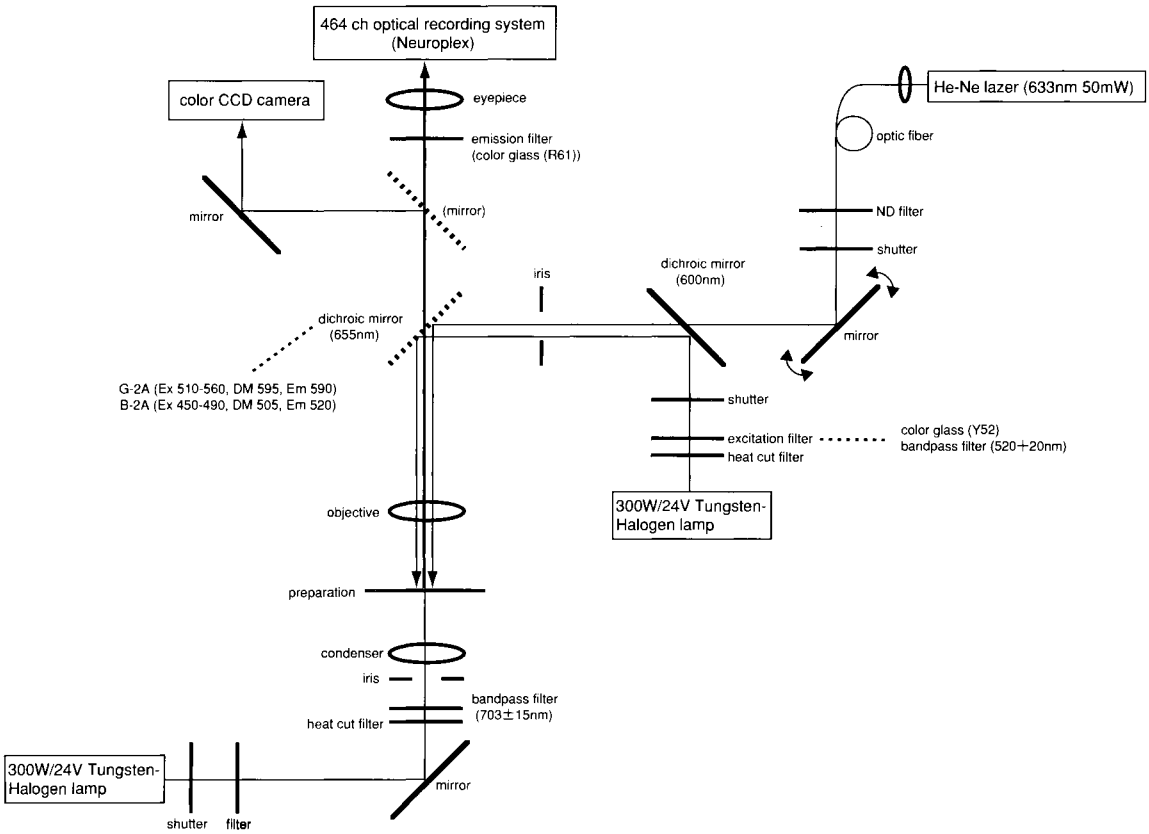


図2　Laser photo-stimulation systemのシステム構成の模式図。

学的膜電位計測の同時測定、あるいはCa^{2+}-imagingができるように、光源とフィルターユニットを大幅に改造し、レーザー光が入射する蛍光ユニットを新たに増設した。レーザー光源には高出力のHe-Neレーザー（50 mV、633 nm、NEO 50MS；図3）を採用し、レーザー光は、シャッター（SO-DS2）、NDフィルター、ファイバー入射装置（FIN-M60）、光ファイバー（FC50GI 5、5 m長）、コリメーター（FBC-203S）を介して、顕微鏡の蛍光ユニットに入るように設計した。レーザー本体からファイバー入射装置までは、レーザー架台（2 m長）上にセットした。蛍光、吸光用の光源は、直流安定化電源で駆動したハロゲン・タングステンランプ（JC24V、300W）に改造し、シャッター（特注）で照射時間をコントロールできるようにした。蛍光用の光源は、レーザー光と同じ蛍光ユニットに接続し、励起フィルター（スライド式励起フィルターセット、特注；Ex520nm、予備の空フィルター枠）とシャッター（前述）、ダイクロイックミラー（DM600 nm）を介して、励起光が顕微鏡内に入るように設計した。レーザー光は、全反射ミラーを介したあと、上記のダイクロイックミラーを経て同じ顕微鏡内光路に入射する。励起光、レーザー光は、別のダイクロイックミラー（スライド式ダイクロイックミラーセット、特注；DM655 nm、DM 505nm、DM 595nm、予備の空フィルター枠）

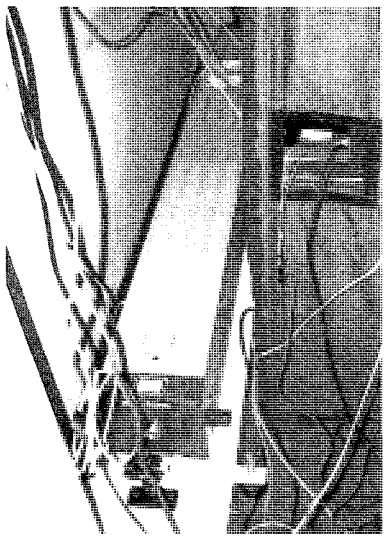


図3　Laser photo-stimulation systemのレーザー光源。

を経たあと、対物レンズ（Plan Apo x2、x4、x10、x20；water immersion x10、x40)を通って、ステージ上にセットされた標本に照射される。一方、吸光用の光は、吸光用フィルターセット(スライド式吸光用フィルターセット、特注；700±15nm、予備の空フィルター枠）を通って、標本に照射される。標本からの蛍光、あるいは透過光は、前述のスライド式ダイクロイックミラーを通り、さらにlong passフィルター（スライド式long passフィルターセット、特注；LP610nm、予備の空フィルター枠)を経て、ディテクター（図4）へと達する。スライド式ダイクロ

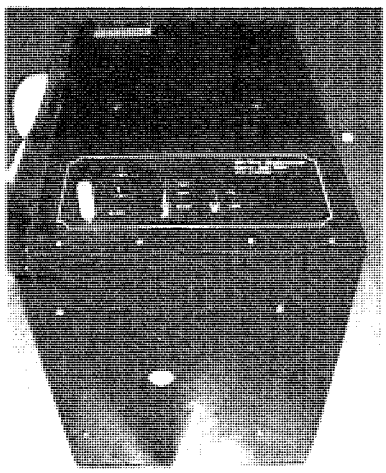


図4　Laser photo-stimulation systemの光学シグナル検出のためのフォトダイオードアレイ。

イックミラーセットとlong passフィルターセットの間には、全反射／全透過のミラー切り替えがあり、光路を膜電位計測用のディテクターのポートから標本モニター用のカラーCCDカメラのポートに切り替えることができる。実際の測定では、まず光路をCCDカメラ側にした状態で、標本の観察を行いながらレーザー光の照射位置合わせを行い（スライド式ダイクロイックミラーセットはハーフミラーにセット）、次いで、光路をディテクター側に切り替えて（スライド式ダイクロイックミラーセットはDM650にセット）、photo-stimulation、膜電位の光学計測を同時に行えるようにした。

3. 脱分極誘発色素の合成、スクリーニング

色素のスクリーニングには、鶏胚迷走神経摘出標本を用いた。まずはじめに、無脊椎動物のin vitro神経節標本においてニューロンの脱分極を引き起こすRGA-30を対象とした。無脊椎動物で有効であった染色条件で鶏胚迷走神経摘出標本を染色すると、染色直後には電気刺激によっても活動電位を引き起こすことはできなかった。これは、RGA-30が、鶏胚の神経系においては毒性を有することを示している。これまでの研究で、膜電位感受性色素の場合にも、毒性には種特異性があることが示唆されている。そこで、次にRGA-30を見本として新しい色素の合成を林原生物化学研究所・感光色素研究所に依頼した。これまでに新しく合成に成功した色素は、NK2273、NK2275、NK2992、NK5156である。このうち、NK5156は鶏胚ではRGA-30のような毒性はみられなかった。その他の色素に関しては、現在その毒性の有無を調べている段階である。

4. 今後の展望

本申請研究の二年間に、Laser photo-stimulation systemの作成はほぼ完了し、膜電位感受性色素を使ったイメージングには使えるようになった。しかしながら、本来の目的である「光刺激法」の完成には至らなかった。測定システムの改良と新しい色素の合成・スクリーニングにより、近い将来「光刺激」の技術の完成をみるものと確信している。

5. 謝辞

本研究は、財団法人中谷電子計測技術振興財団の多大な研究助成により行われたものであり、ここに深謝申し上げます。また、色素の合成を依頼した、林原生物化学研究所・感光色素研究所の安井茂夫氏に深謝いたします。

6. 英文発表論文（2000-2002年）

1) Sato, K., Nariai, T., Sasaki, S., Yazawa, I., Mochida, H., Miyakawa, N., Momose-Sato, Y., Kamino, K., Ohta, Y., Hirakawa, K. & Ohno, K. Intraoperative intrinsic optical imaging of neuronal activity from subdivisions of the human primary somatosensory cortex. Cereb. Cortex, 12:269-280 (2002).

2) Momose-Sato, Y., Sato, K., Mochida, H., Yazawa, I., Sasaki, S. & Kamino, K. Spreading depolarization waves triggered by vagal stimulation in the embryonic chick brain: optical evidence for intercellular communication in the developing CNS. Neuroscience 102: 245-262 (2001).

3) Momose-Sato, Y., Sato, K. & Kamino, K. Optical recording of neural activity in the embryonic brainstem. Prog. Neurobiol. 63: 151-197 (2001).

4) Mochida, H., Sato, K., Arai, Y., Sasaki, S., Yazawa, I., Kamino, K. & Momose-Sato, Y. Multiple-site optical recording reveals embryonic organization of synaptic networks in the chick spinal cord. Eur. J. Neurosci. 13: 1547-1558 (2001).

5) Mochida, H., Sato, K., Arai, Y., Sasaki, S., Kamino, K. & Momose-Sato, Y. Optical imaging of spreading depolarization waves triggered by spinal nerve stimulation in the chick

embryo: Possible mechanisms for large-scale coactivation of the CNS. Eur. J. Neurosci 14: 809-820 (2001).

6) Yazawa, I., Sasaki, S., Mochida, H., Kamino, K., Momose-Sato, Y. & Sato, K. Developmental changes in trial-to-trial variations in whisker barrel responses studied using intrinsic optical imaging: Comparison between normal and de-whiskered rats. J. Neurophysiol. 86: 392-401 (2001).

7) Sato, K., Mochida, H., Sasaki, S., Yazawa, I., Kamino, K. & Momose-Sato, Y. Optical responses to micro-application of GABA agonists in the embryonic chick brain stem. Neuro Report 12: 95-98 (2001).

8) Mochida, H., Sato, K., Sasaki, S., Yazawa, I., Kamino, K. & Momose-Sato, Y. Effects of anisomycin on LTP in the hippocampal CA1: Long-term analysis using optical recording. NeuroReport 12: 987-991 (2001).

9) Sato, K., Yazawa, I., Mochida, H., Sasaki, S., Kamino, K. & Momose-Sato, Y. Optical detection of embryogenetic expression of vagal excitability in the rat brainstem. Neuro Report 11: 3759-3763 (2000) .

10) Tanaka, T., Yazawa, I., Sato, K., Momose-Sato, Y. & Kamino, K. Physiological consistency in trial-to-trial variation in intrinsic-optical responses to single-whisker movement in the rat D1-barrel cortex. Neurosci. Res. 36: 193-207(2000).

無拘束型心電図導出用パッド電極センサの開発

研究責任者　杏林大学保健学部　教授　石山陽事
共同研究者　杏林大学保健学部　講師　三谷博子
東京電機大学工学部　教授　星野洋
虎の門病院臨床生理室　室長　白井康之

1. はじめに

従来心電図の導出には少なくとも、心臓の電位を取り出す関電極、関電極に対応する基準及びアース電極の3種類の電極が必要であった。またこれらの電極と心電図モニタ装置本体を結ぶための導出リード線は、患者にとって煩わしいものであり、計測中は動けないため、無拘束計測という点において問題があった。そこで導出リード線のない1個のモジュール化した電極の接着のみで心電図信号が導出できれば、病室などにおける患者への負担の軽減はもとより、日常の在宅での生活や運動時における自然な状態での心電図を無拘束でモニタリングできる等そのメリットは大きい。本研究では、心電図を誘導するための導出電極と導出した信号を増幅するための増幅器、そしてその信号を心電図モニタ装置に電送するための送信機といった全ての機能を、図1のような半径20～30mmの1つのパッド上に一体化する無拘束型心電図モニタ用電極パッドを開発すると共に、その電極パッド上に用いられているLaplacian電極配列法による心電図導出法の検討と開発試作電極パッドについて評価検討を行った。

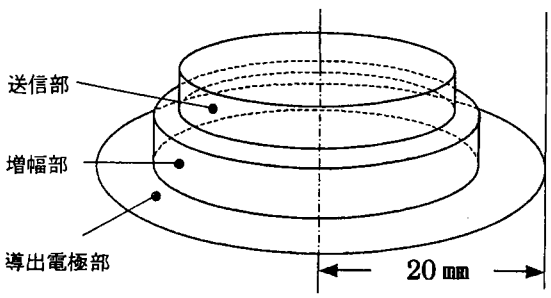


図1．無拘束型心電図モニタ用電極パッドのイメージ図

2. Laplacianによる電極配列法

本研究で使用するSource Derivation法（以下、SD法）は、1975年にHjorthが電磁気学の基礎理論に基づくLaplacian定理を用いて考案した導出法である[3]。このSD法は、脳波における異常の局在部位の検出に優れており、目的とする電極部位周辺から波及する電位を減じ、電極部位の特徴的電位をよりS/Nよく導出できる特徴をもっている[4)~6)]。また狭い範囲内での目的部位の電位を導出することも可能である。

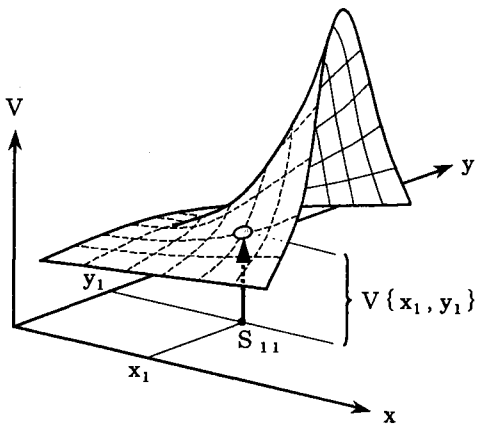


図2．電位膜モデル

図2はLaplacian定理に基づく[7]体表面部位の電位勾配について説明したものである。この電位勾配を電磁気学の理論に基づいて展開すると、(2-1)式に示すPoissonの方程式、あるいはLaplacianの方程式で表すことができる。

$$-\frac{1}{\sigma}\cdot divJ = -\nabla^2 V = \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 V}{\partial y^2} \quad \cdots(2\cdot1)$$

ここで、局在部位電位Vsourceを求めるために、(2-1)式を近似的に体表面の電位分布に適用すると、(2-2)式に展開することができる。

$$V_{Source} = -\left(\frac{d^2V}{dx^2} + \frac{d^2V}{dy^2}\right) \quad \cdots(2\text{-}2)$$

したがって、その局在部位電位Vsourceはx、y座標面上における電位の２次微分値の和となる。本式の微分値はごく微小区間における電位勾配を示している。

ここで、図３のように直交座標軸上に電極を配置し、

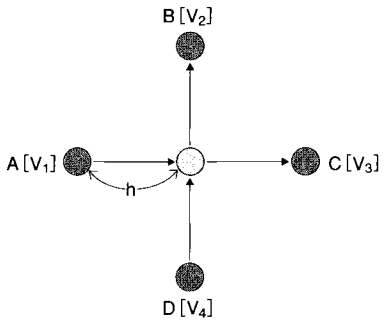


図３．電極配列

各電極S、A、B、C、Dで導出される電位をそれぞれVs、V1、V2、V3、V4とすると、その電位勾配は次式のように表すことができる。

$$V_{source} = 4V_S - (V_1 + V_2 + V_3 + V_4) \quad \cdots(2\text{-}5)$$

$$V_{source} = V_S - \frac{1}{4}\cdot(V_1 + V_2 + V_3 + V_4) \quad \cdots(2\text{-}6)$$

今、Vsourceを電極間距離ｈの関数とすると、(2-2)式と(2-3)及び(2-4)式よりVsourceは(2-5)式で表すことができる。実験では、回路構成を容易にするため、Vsourceを(2-6)式のように表し、信号の導出した後に出力を４倍すれば(2-5)式が得られる。つまり、局在部位電位を導出する場合には、電極を図３に示すように配列し、導出すべき部位の電位とその周囲より波及する電位の加算平均値との差を求めることによって、導出することができる。

$$\frac{d^2V}{dx^2} = [(V_1 - V_S)/h - (V_S - V_3)/h] \quad \cdots(2\text{-}3)$$

$$\frac{d^2V}{dy^2} = [(V_2 - V_S)/h - (V_S - V_4)/h] \quad \cdots(2\text{-}4)$$

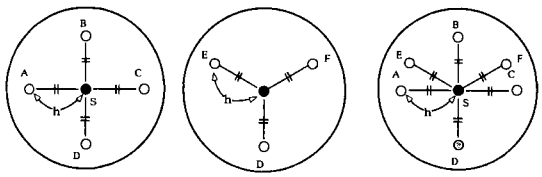
３．測定方法

3.1 SD法の電極間距離の検討

SD法による生体信号の導出は、目的とする電極部位のごく近傍の電位の特徴的波形を導出することが可能であるが、これは(2-1)式及び(2-2)式よりわかるように、関電極と周りに配置した基準電極間距離（ｈ）を短くすると、導出される電位は小さくなるため、必要以上に距離を短くすると、導出する生体信号がノイズに埋もれてしまう場合がある。このことは、電極間距離は開発する電極パッドの大きさを決定する大きな要因となるため、装置の小型化を目的としている本装置においては、電極間距離を可能な限り短くする検討は重要である。そこで、様々な電極間距離を用いてSD法による心電図の計測を行った。すなわちSD法における心電図計測では電極間距離ｈを10mm、20mm、30mm、40mmとしたときの心電図と従来のWilson単極胸部誘導法による心電図をそれぞれ同時測定した。被験者には21～24歳の男子学生８名を用いた。また測定部位は、Wilson胸部誘導法のV1～V6の電極部位を用いた。増幅器に入力された信号をインスツルメンテーションアンプによって増幅した後、0.5Hz以下、60Hz以上の信号成分をフィルタ処理にて除去した。

3.2 SD法における3電極誘導および4電極誘導とWilson単極胸部誘導法との比較

電極パッドの軽量化および電極接着リスクの軽減化を目的とした電極配列を新たに提案した[8]。すなわち従来のSD法は基準電極を４部位必要とすることから４電極誘導と呼び、新たに提案する基準電極が３部位であることから３電極誘導によって導出された心電図を比較することでその有用性を評価した。



(a) 4 電極誘導　(b) 3 電極誘導　(c) 実験で用いた電極配列

図４．SD法の電極配列

４電極誘導法の電極配列を図４(a)に示すが、この電極配列はLaplacian方程式に基づいた基準電極を３部位とする新たな電極配列を提案した。図４(b)に新たに提案した３電極誘導の電極配列を示す。この電極配列は基準電極を３部位に減じても、正三角形の形状をとることによって、周囲より波及してくる目的とする信号以外の成分を除去できるものと考えられる。なお電極間距離ｈはS/Nの良い記録を得るために本検討では20mmとし、導出部位はWilson胸部誘導法のV1～V6全ての電極部位を対象とした。

3.3 試作した電極パッドの評価

これまでの測定結果から、電極間距離が10mm程度で

あればSD法による心電図導出が可能であることを確認できた(図８参照)。そこで本研究では提案した電極パッド製作の可能性、及びその有用性を評価するために後述する検討結果に基づき電極パッドを試作した。

Laplacian電極配列法の電極間距離ｈを10mmとしたパッド内小型試作電極パッド全体の外形寸法は40mmφ、総重量は10ｇ程度の大きさとなった。試作した無拘束型心電図モニタ用電極パッドを図５に示す。SD法による４

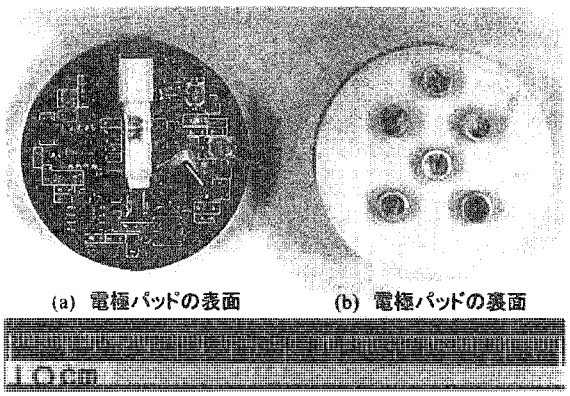


図５．試作した電極パッド

電極誘導を用いた電極には半径２mmの銀電極を使用し、その接着には粘着性の高いソリッドゲルを用いて装着した。裏面のシートの部分は、粘着シートになっているので電極パッドは、安定した接着状態を保つことができる。Laplacian電極配列法による心電図の誘導法は図５(ｂ)のようにSD法による４電極誘導を用いた。図６に電極パッドのブロック図を示す。

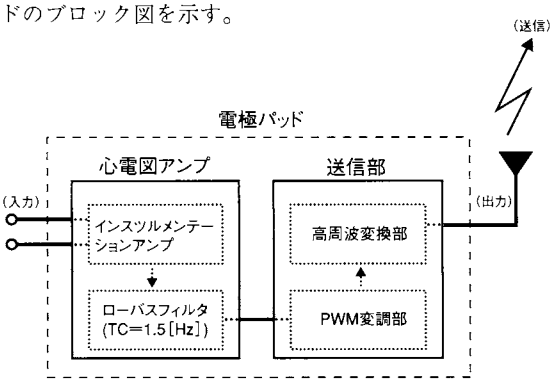


図６．電極パッドのブロック図

心電図アンプは前段のインスツルメンテーションアンプと後段のローパスフィルタのみで必要最小限の回路構成にした。変調方法はPWM変調を用い、送信周波数帯域は高周波変換部で300MHz帯域を用いた。受信機側では信号の復調処理を行い、さらにローパスフィルタ（fc＝60Hz）でフィルタ処理を行った。受信機の出力を熱ペンレコーダに接続し、心電図の記録状態を観察した。図

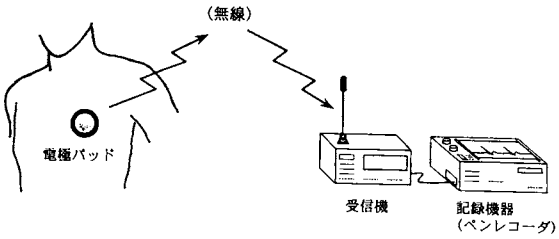


図７．電極パッドによる心電図モニタのシステム構成

７に電極パッドによる心電図モニタのシステム構成を示す。

４．測定結果

４.１　SD法の電極間距離の検討

SD法の電極配列による電極間距離ｈを10mm、20mm、30mm、40mmとした場合の心電図と同部位におけるWilson単極胸部誘導法による心電図記録の例を図８に示

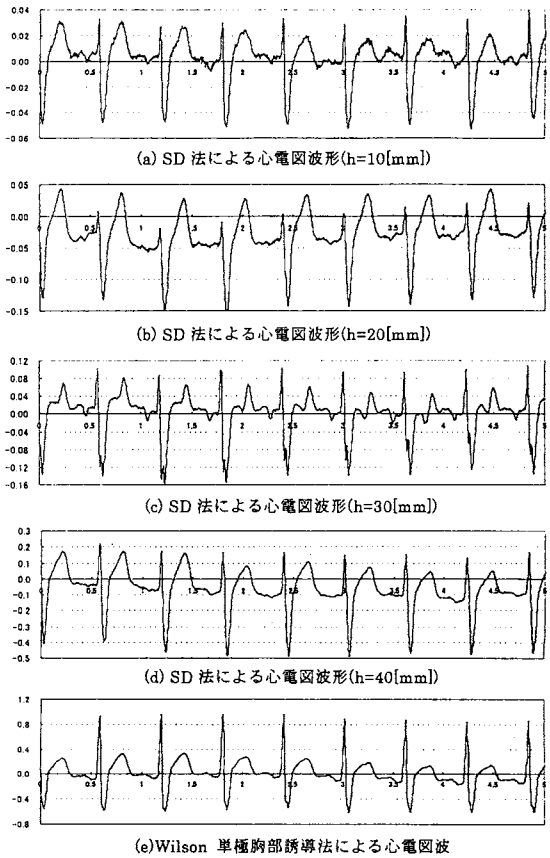


図８．SD法、Wilson法による心電図波形
（導出部位：Ｖ２、縦軸：電圧［mV］、横軸：時間［sec］）
電極間距離ｈを変化させた場合のSD法による心電図とWilson胸部誘導による心電図の比較

す。電極間距離hが10mmの場合でも比較的S/Nの良い波形を導出することができた。各電極間距離hの変化に対する心電図波形を比較すると、若干異なるもののそれぞれ類似した波形が導出された。しかし電極間距離hの30mmにおける心電図波形は、ST波またはT波が他の心電図と比べ異なっている。このような現象は、他の被験者についても確認することができ、またWilson単極胸部誘導法と比べても心電図の極性が反転したような波形が導出されることもあった。4電極SD法の電極間距離と心電図の振幅（QRS波のVp-p）の関係を図9に示す。電極間距離が10mmでも100μV程度の心電図を記録することが出来ることがわかる。

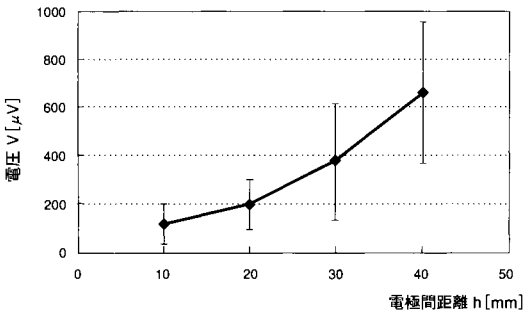


図9．電極間距離と心電図振幅の関係

4.2 SD法における3電極誘導および4電極誘導とWilson単極胸部誘導法との比較

SD法の電極間距離hを20mmとして、3電極誘導と4電極誘導およびWilson単極胸部誘導法で同時誘導した心電図を図10に示す。図はV3部位の心電図であるが、SD法においても比較的S/Nの良い安定した波形が導出されている。しかし図11に示すように電極間距離hが20mmの場合、SD法によって得られる心電図振幅はWilson単極胸部誘導法と比べるとおよそ1/10～1/20程度の大きさであることが分かる。SDの4電極法と3電極法の心電図波形はほとんど同じであった。また各電極部位ごとに各誘導法間における心電図波形の類似性について相互相関係数を算出した。その結果図12に示す。

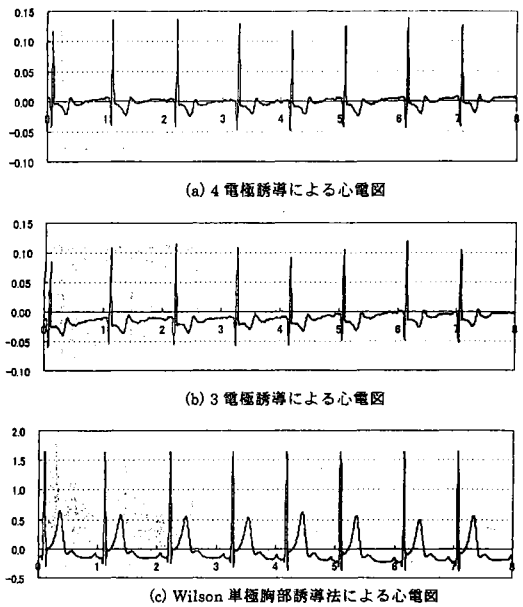


図10．SD法，Wilson法による心電図波形
（導出部位：V3、縦軸：電圧［μA］、横軸：時間［sec］）

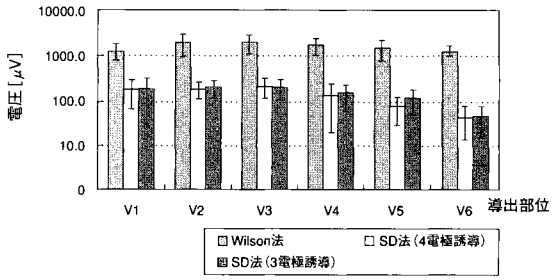


図11．導出部位と心電図振幅との関係
（横軸：導出部位、縦軸：電圧［μA］）

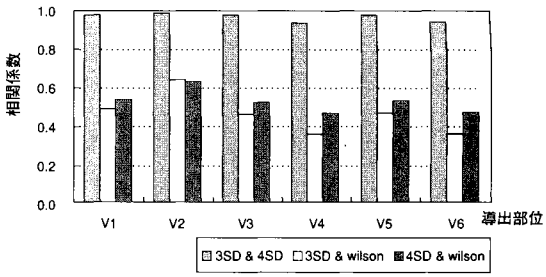


図12．各誘導法間における相互関係係数
（横軸：導出部位、縦軸：相関係数）

SD法の4電極誘導と3電極誘導による心電図波形間には、全ての電極部位において高い相関が認められた。これは、基準電極を3部位に減じても心電図波形を損なうことなく、心電図の誘導が可能であることを意味する。一方、SD法とWilson単極胸部誘導法による心電図波形間で相関が低いことから逆にSD法による心電図波形がWilson単極胸部誘導法による心電図とは異なった臨床的な意味合いを持つ可能性が考えられた。

4.3 試作した電極パッドの評価

図13に図5、図6及び表1の仕様に基づき試作した電極パッドを用いて導出した心電図を示す。導出部位は胸部誘導法のV2とV4の電極部位である。電極パッドの電波到達距離は見通し環境で4～5m程度で、心電図モニタは市販のリチューム電池で8時間程度の連続モニタリングが可能であった。その間、電極パッドが剥がれる等の

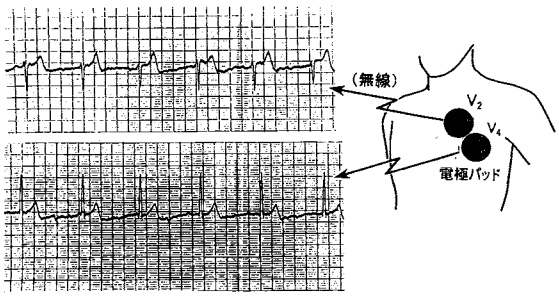


図13. 試作した電極パッドによる心電図

チャンネル数	1 [ch]
感度	500 [μV／div]
フィルタ	TC ＝1.5 [sec]
変調方式	PWM変調
送信周波数	300 [MHz]
外形寸法×高さ	40 [mm] × 5 [mm]
重量	10 [g]
消費電流	5 [mA]

表１．電極パッドの仕様

問題もなく、図13に示したような安定した心電図を導出することができた。今回の測定は雑音源の影響が比較的少ないと思われる部屋で行われたが、今後多くの医療機器が使用されている重症病棟などの電磁環境下で本電極パッドを使用した場合にどのくらい心電図導出波形に雑音が影響を及ぼすかについて検討をする必要がある。

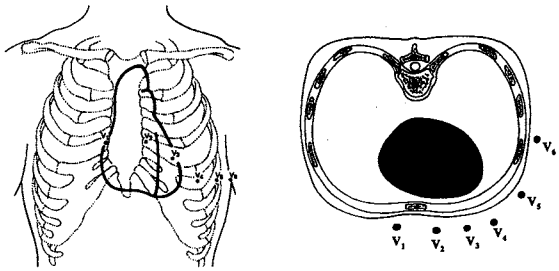
5．考察

5.1 SD法の電極間距離の検討

SD法により心電図を導出する場合、雑音の影響や導出後の雑音処理等を考慮すると、電極間距離ｈが10mmの場合でもS/Nの良い波形を導出可能であった。したがって現段階でも作製する装置の大きさや入手できるバッテリー等を考慮しても、半径15mm程度の電極間距離をもつ電極パッドの製作は可能と考えられる。心電図振幅の（QRS波のVp-p）の関係は標準偏差が大きいものの、図９に示すようにほぼ比例関係にあった。しかし電極間距離を長くするといずれLaplacianの近似式が成り立たなくなり、そのために心電図の形状や振幅に何らかの変化が起こるものと予測された。この点については今回の検討では、Laplacian方程式を近似的に使用できる電極間距離の範囲を明らかにすることができなかった。その要因は、心電図を構成している発生源は単一の信号源ではなく、複数の心臓の活動から成る生体信号であり、またその心臓自身ある体積を持っているためと考えられる。

5.2 SD法における3電極誘導および4電極誘導とWilson単極胸部誘導法との比較

SD法によって胸部の６誘導部位の心電図を導出した。その結果V_1～V_4は振幅が高く比較的S/Nの良い心電図波形が得られ、その他の部位のV_5、V_6では低振幅な心電図波形を呈した（図11）。このSD法によるV_5、V_6の振幅の低下は、心臓の位置と導出電極間との距離が関係していると考えられる。胸部の６誘導部位と心臓との位置関係を図14に示す。図のように導出部位V_5、V_6では、



(a) 正面から見た身体おける心臓の位置関係　(b) 水平面から見た身体おける心臓の位置関係

図14. 生体内部における心臓の位置関係

その他の部位に比べ心臓からの距離が離れていることが確認できる。心臓との距離が離れれば信号の減衰も大きくなると共に、その結果V_5、V_6付近での心電図波形の変化が小さく、このことがLaplacian方程式に基づいたSD法では低振幅でS/Nの悪い波形を呈したものと考えられる。

一方図12では新たに提案したSD法の３電極誘導法と従来の４電極誘導法とによる心電図波形間の相関は各部位とも0.93～0.98と高い相関を示した。このことは基準電極数を３電極部位に減じても、関電極を中心に基準電極が正三角形の形状をとることによって波形を損なうことなく、また電極パッドの軽量化及び電極接着リスクの軽減化がはかれることを示している。

5.3 試作した電極パッドの評価

SD法の原理に基づいて10mmの電極間距離をもつ試作した電極パッドによって安定した心電図を導出することができ、試作した電極パッドはこれまでの心電計と比べ、リード線を一切用いず、しかも小型かつ軽量な心電計である。つまり電極パッドによる心電図モニタは、従来の方法と比較すると患者への負担を減らすことができ、より無拘束な状態での心電図モニタが可能となった。

しかし、本検討で使用した３Vのリチューム電池ではその連続使用時間はせいぜい８時間程度であったため、24時間以上のモニタリングが望まれている。在宅での心電図モニタとして使用するためには今後バッテリーや装

置の消費電力などを改善していく必要がある。また電波到達距離も4～5m程度と短く患者の行動を制限せざるをえない。更に、電極パッドの接着にも不安が残った。検討ではパッドの裏面が粘着性のシートになっているため、心電図モニタ中に電極パッドが剥がれることはなかったが痩せた被験者に電極パッドを装着した場合、胸部の肋骨による凹凸のため電極パッド接着の安定性に問題もあった。これは試作電極パッドの土台となっている部分が、硬いプラスチック素材を用いていることが原因と思われる。今後、電極パッドの土台となる部分に軽量ゴムなどの素材を用いることで電極接着時の安定性についてさらに検討して行きたい。

6. 結論

本研究は心電図誘導法としてSD法を用い、その導出波形と電極配列について検討すると共に、無拘束型心電図モニタ用電極パッドの製作を行った。その結果として、以下のことが確認された。

（1） SD法による心電図の導出において電極間距離は10mm程度、また導出部位はWilson単極胸部誘導法のV_1からV_4であれば安定した心電図の導出が可能であった。

（2） SD法とWilson単極胸部誘導法とによる心電図波形間の相関は低く、SD法によって導出した心電図は独自の臨床的な意味合いを持つ心電図であることが示唆された。

（3） 本研究で提案したSD法による3電極誘導法と従来の4電極誘導法による心電図波形間の相関が高いことから、基準電極を3電極部位に減じてもLaplacian定理に基づいた導出の可能性が示唆された。

（4） 製作した電極パッドは従来の心電計と比べ小型かつ軽量な心電計であり、導出リード線を一切用いていないため患者への負担を減らすことができ、より無拘束な状態での心電図モニタリングの可能性が示唆された。

謝辞

本研究を進めるに当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) Mervin J. Goldman, M.D.：図解心電図学—心電図読み方のコツ—改定第12版，金芳堂，pp.1-22，1982
2) 堀川宗之：心臓の電気現象—心電図波形の成り立ち—、東京電機大学出版局、pp.52-105，1982
3) Bo Hjorth：An online transformation of EEG scalp potentials into orthogonal source derivations，Electroencephalography and Clinical Neurophysiology 39：526-530，1975
4) Bin He：Laplacian ECG analysis，BME 11(1)：18-23，1997
5) G. Wallin，E. Stalberg：Source derivation in clinical routine EEG，Electroencephalography and Clinical Neurophysiology 50：282-292，1980
6) 石山陽事：ＳＤ(source derivation)法（Ⅱ）—実験的検討とその応用—、臨床脳波 32(10)：679-686，1990
7) 石山陽事：ＳＤ(source derivation)法（Ⅰ）—理論展開とその意味—、臨床脳波 32(9)：588-594，1990
8) D.M. MacKAY：On-line source-density computation with a minimum of electrodes，0Electroencephalography and Clinical Neurophysiology 56：696-698，1983

学会発表論文

1) 平田恭敏、浅石忠弘、三谷博子、石山陽事：無拘束型心電図モニタ用電極センサの基礎的研究、第15回ライフサポート学会（平成11年10月），予稿集ｐ．59，1999年
2) 石山陽事、三谷博子、浅石忠弘：誘導コードのない無拘束型心電図モニタ用電極パッドの試作検討、日本医工学治療学会第15回学術大会（平成12年8月）、抄録集ｐ．64，2000年
3) 石山陽事、三谷博子、星野　洋、浅石忠弘：Laplacian電極配列法を用いた無拘束型生体計測用電極パッドの試作検討、第14回日本ME学会大会（平成13年10月）論文集ｐ．388，2001年

デュアルコントラスト肺微小血管造影法の開発

研究責任者　東海大学医学部生理科学　講師　辻　千鶴子
共同研究者　国立循環器病センター研究所心臓生理部　部長　盛　英三
(財)高輝度光科学研究センター実験部門　主幹研究員　梅谷啓二

1. はじめに

肺や肝臓などの臓器は、栄養血管と機能血管の２者から血液の供給をうけている。また、局所レベルでは複数の血管系から血液の供給をうけている例がめずらしくない。生体において体外から複数の血管を同時に各々識別して描出する方法があれば、正確な診断や、適切な治療、例えば腫瘍に対する抗ガン剤の投与方法等の助けとなると期待される。さらに複数の血管の支配をうける臓器、組織で、それぞれの血管の血液供給比率、さらに異常環境下や、疾患時の変化について未解決の部分が残されており、生理学的にも有用である。しかし、既存の血管造影法では空間的に接近した複数の血管系を同時に造影し、しかも各々を識別して表示することはできない。本研究は２系統の血管を同時に描出する（デュアルコントラスト）血管造影法を開発することを目的としておこなった。昨年度までにわれわれは放射光とハイビジョンカメラシステムを利用することにより直径30μmの解像度で微小血管を造影することに成功している[1]。本研究では、このシステムを利用して肺動脈と気管支動脈に２種類の造影剤を注入して肺野末梢で両血管系の支配が重なる部分の造影像を同時かつ両血管系を識別して撮影できる新しい血管造影法の開発を目指した。

2. デュアルコントラスト微小血管造影法の測定原理

本研究装置の構築、および撮影は放射光施設Spring 8のビームラインBL20B2医学・イメージングＩで行った。本システムの概略を図１に示す。本システムではＸ線源としてヨードＫ吸収端直上のエネルギーレベルに単色化した放射光を用いた。造影剤としてヨードとセリウム（あるいはバリウム）をそれぞれ別々の血管に注入した被写体を用い、ヨードフィルターをＸ線源と被写体との

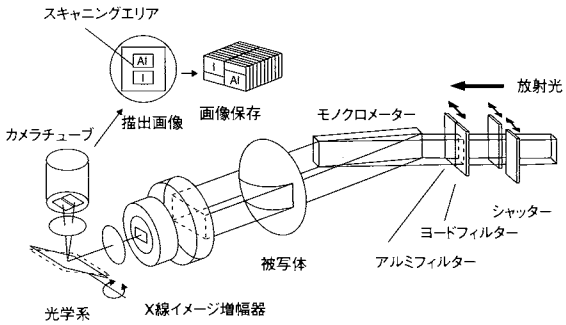


図1　装置の概略

間に置き、高速シャッターに連動させて60コマ/秒の動画像において1コマごとにフィルターのon/offを交互に介在させて２種類の画像を得た後、デジタル画像処理を行うことで、ヨードあるいはセリウムで描出される２系統の血管系を同時かつ識別して描出することを可能にするものである。ヨードフィルターはX線エネルギーがヨードK吸収端よりも高い成分のX線を選択的に強く吸収する。このため、フィルターを通過して被写体に照射されるX線は、K吸収端エネルギーよりも低いエネルギー成分のX線が大部分となる[2]。ヨードフィルターonではセリウムの画像だけが得られ、同フィルターoffでは両者の画像が得られる。その後コンピュータ上で、画像処理を行いフィルターoffの画像から１コマ後のフィルターonの画像を差し引いて差分を計算するとセリウム像と背景が消え、ヨードの画像が得られることになる。この方法ではフィルターを用いた１回のデュアルコントラスト撮影によりヨードにより描出される血管、セリウムにより描出される別の血管、およびその複合像の３種類の画像が得られることになる。（図２にヨードフィルター法での画像処理法を示す）。

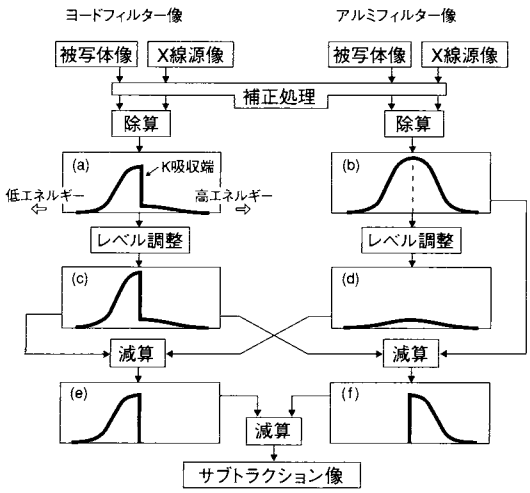


図2　ヨードフィルター法での画像処理

3. 測定結果

Spring8にて試作器を作成し、予備実験を行った。ヨードフィルターはプラスチック容器にヨウ化カリ溶液（飽和溶液 30g/31 ml、フィルターの厚みは5mmと3mm）を封入したものを用いた。Spring 8の今回用いた医学・イメージング用BL20B2は偏向電磁石ビームラインであり、2結晶分光器で単色化したX線を利用している（図３）。

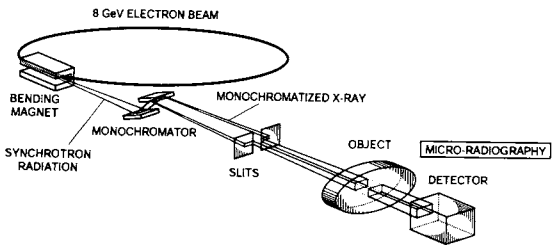


図3　Spring8 BL20B2での基本装置

そのため、単色X線のエネルギー幅が狭く、すなわち単色性が高すぎるため、ヨードフィルターで単色X線を２分割して使用することが極めて困難であった。この問題は単色X線のエネルギー幅が広い臨床用ビームラインの完成により、解決されると考えている。そこで、本研究では試料作成に重点を置き、現在のビームラインを用いてヨードフィルター法での結果をsimulateした。

4. 被写体の作成

本研究でははじめに、実験動物の摘出臓器を用いて、２種類の血管にカテーテルを挿入し、一方にはヨードを含有するマイクロスフェアを、他方にはセリウムを含有するマイクロスフェアをそれぞれ注入した。マイクロスフェアは直径15μmである。ヨードあるいはセリウムラベルマイクロスフェアを毛細管直前（直径5-10μm）から逆行性に血管床を満たした。マクロスフェア充填後各血管を結紮し、臓器を摘出した。実験動物として、イヌおよびラットを用いた。肺動脈へのマイクロスフェアの注入はイヌ、ラットとも肺動脈にカテーテルを挿入しておこなった。気管支動脈は基部であっても非常に細いため、イヌでは気管支動脈に直接カテーテルを挿入して行ったが、ラットでは左心室から大動脈弓部にカテーテルを挿入し、腕頭動脈、総頸動脈、鎖骨下動脈、および肺底部で下大動脈を結紮し、さらに肋間動脈を電気メスで焼いて閉鎖し、選択的に気管支動脈へマイクロスフェアを流入させる方法をとった。また、標本の切り出しを容易にするため、気道からアガロースを充填し肺の構造を保持、固定した。肺では気管支動脈へのマイクロスフェアの充填が困難であったため、イヌの肝臓についても、肝動脈にバリウム、門脈にセリウム、胆管にヨードをラベルしたマイクロスフェアを充填し、肺と同様に標本を作製した。各標本とも血管を結紮後ホルマリン固定し、以下の方法で透過像を撮影してエネルギーサブトラクション像を作成した。

5. 2元素あるいは3元素のマイクロスフェアを用いたマルチプルコントラスト血管造影

図４に透過像の撮影に用いた装置を示す。生物試料に先立ち、チューブにヨードとガドリニウム造影剤を充填

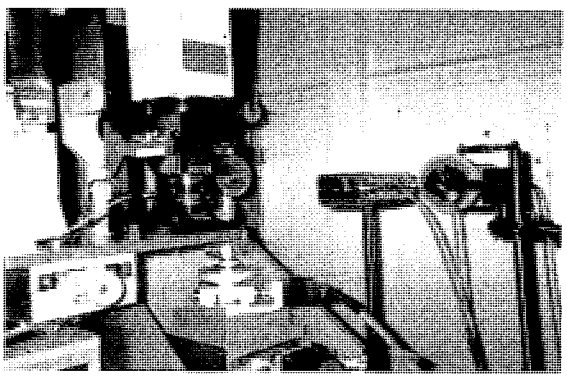


図4　透過像の造影システムの写真

し、ヨードK吸収端直上の33.2 KeV、およびガドリニウムのK吸収端の52 KeVでの造影をおこなった。その結果を図５に示す。33.2 KeVではヨードによる像が鮮明であるが、52 KeVではガドリニウムの像が鮮明になる。ヨードフィルター法では、33.2 KeVでの像はヨードフィルターoffでの像であり、フィルターonではヨードの画像が消失するため、ヨード以外の造影剤による像が識別されると考えられる。臓器標本を用いて同様に透過像を撮影した。各サンプルを直径3mm長さ10～20mmに切り出し、

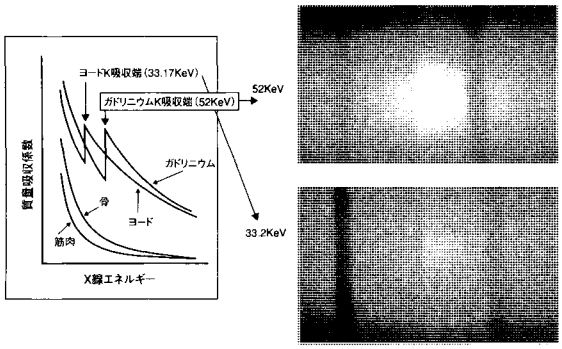


図5　2種類の元素のK吸収端直上での造映像

固定容器に充填し、造影はヨードK吸収端直上の33.2 KeV、K吸収端直下の33.15 KeV、同様にセリウム(40.44と40.34 KeV）あるいはバリウム(37.45と37.42 KeV）について行い、K吸収端直上のエネルギーレベルでの撮影像からK吸収端直下のエネルギーレベルでの造影像からサブトラクション像を得た。図6は肝臓での結果を示す。図6Aは3種の元素すべてが造影されている像（セリウムのK吸収端直上の40.44 KeVでの像である)、BCDは差分解析により得られた個々の血管像である。図6Bは肝動脈、Cは門脈、Dは胆管がそれぞれ識別されている。

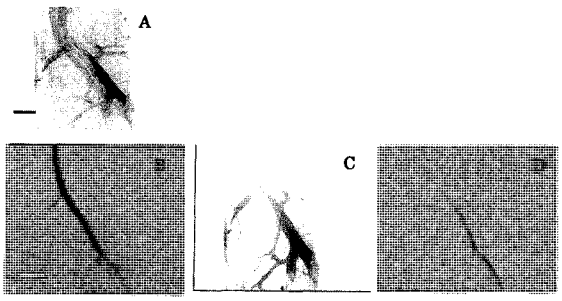


図6　肝臓での造映像
A: 3種の元素をそれぞれラベルしたマイクロスフェアによる像（CeのK吸収端直上(40.44 keV)での像）B, C, D差分解析により得られた個々の血管像
B: 肝動脈、C: 門脈、D: 胆管　　Bar=1mm

6. 本研究の問題点と今後の展望

前述のように本研究ではSpring 8の医学・イメージング用BL20B2ビームラインを用いて行っており、単色X線のエネルギー幅が狭く、単色性が高すぎるため、ヨードフィルターで単色X線を2分割して使用することが極めて困難であり、現状では生体での造影に至っていない。しかしながら、単色X線のエネルギー幅が広い臨床用ビームラインがまもなく完成予定であり、この問題は解決されると考えている。現在行っている透過像での実験結果から、ヨードフィルターによる造影と差分解析により、目的の2血管の同時識別は可能と考えられる。現在新しいビームラインを用いた実験を目指して、傷害肺モデル等の作成準備をおこなっている。

謝辞

本研究の一部は、財団法人中谷電子計測技術振興財団の助成金によるものであり、ここに深く感謝致します。

参考文献

1) Akira Tanaka, Hidezo Mori, Etsurou Tanaka, et al. Branching patterns of intramural coronary vessels determined by microangiography using synchrotron radiation. Am. J. Physiol. 276:H2262-H2267, 1999
2) Keiji Umetani, Ken Ueda, Tohoru Takeda, et al. Two-dimensional real-time imaging system for subtraction angiography using iodine filter. Rev. Sci Instrum. Vol 63 629-631, 1992.

口頭発表

辻　千鶴子、正山　泰、田中越郎、篠崎芳郎、杉尾芳紀、八木直人、梅谷啓二、盛　英三、中澤博江：デュアルコントラスト造影法による肺血管造影法の開発. 第41回日本呼吸器学会総会（日本呼吸器学会雑誌　39巻　p128、2001）

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

研究責任者　愛媛大学医学部附属病院医療情報部　助手　桝田晃司
共同研究者　愛媛大学医学部附属病院医療情報部　教授　石原謙
同　助教授　新盛英世
現　四国厚生支局　診療専門官
奈良先端科学技術大学院大学　助教授　大城理
鈴鹿医療科学大学医用工学部　助教授　長倉俊明

1. はじめに

超音波断層法の最大の利点は安全で、しかも臓器のリアルタイム観察が可能なことであるが、診断方法は検者が探触子を手に持ち、患者の体表に押し当てるという原始的なもので、検者の自由度が高い反面、長時間の診断になると検者にかかる負担が大きい。近年、マイクロカプセルを体内に注入して超音波断層像のコントラストを強調する研究が盛んなように、デジタル画像処理技術の発展は著しいものの、装置と人間のインターフェース部分は発展が遅れている。超音波診断に機械的インタフェースを導入する研究はいくつかあるが、それらはロボットアームの発想であるため機構が大がかりで根本的に安全性に問題があり、被験者の体動に弱い。それに対して我々はロボット自体を被験者の腹上に置くことによって、探触子が自在に動くことのできる超音波検査ロボットを製作した。

また、マイクロカプセルに治療用の薬物を含ませて体内に注入し、病変部位に到達したカプセルに超音波を収束させ、薬物を放出させると侵襲の少ないターゲッティング治療が行える。マイクロカプセルに強い超音波を照射すると、その表面が振動して破壊することから、カプセルに薬物を含ませ、外部から超音波を照射することにより、病変部位に選択的に薬物を投与できる。マイクロカプセルを含んだ臓器の画像をロボットを制御して捉えることにより、より正確な薬物ターゲッティングが行えるだけでなく、ガンなどの疾患によって機能の低下した組織特有の血流、代謝状態もモニタリングすることができる。

本報告書では、超音波診断の機械的インターフェースである超音波検査ロボットの概要と、それを利用した生体内での薬物ターゲティングシステムの研究経過を報告する。

2. 超音波検査ロボットの製作とパソコン制御

2.1 安全性を考慮した探触子可動機構

超音波探触子を機械的に動かすためには、3次元の回転運動と平行移動が必要である[1),2)]。手首の運動に相当する角度調節に関してはジンバル機構で、腕に相当する平行移動に関しては、パンタグラフ機構とスライド機構で実現した。全体の概略は図1、健常者の体表上に搭載

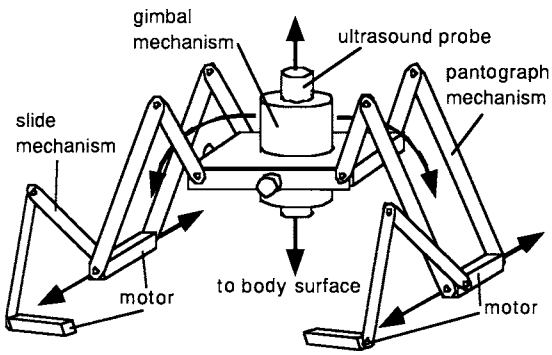


図1　ロボット全体の構成図

した様子を図2に示す。ジンバル機構は図3のように、探触子を固定する円筒が回転できるように2枚の板で挟み、それを外部から回転させる。パンタグラフの基部には2個の高トルクモータを設置し、それらを同方向に回転させることにより水平方向、逆回転させることにより鉛直方向の運動をそれぞれ実現する。この機構を患者の腹部に載せ、探触子の先端を腹上で這わせる。ロボットアームでは困難な、産婦人科領域の様に体表の広い領域を容易にスキャンすることができる[3)]。

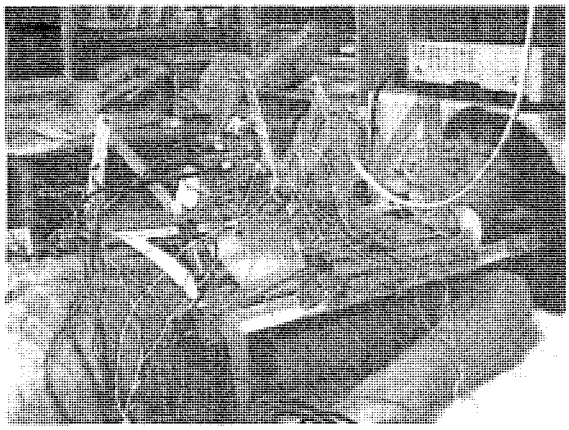


図2　健常者の腹上に搭載した状態

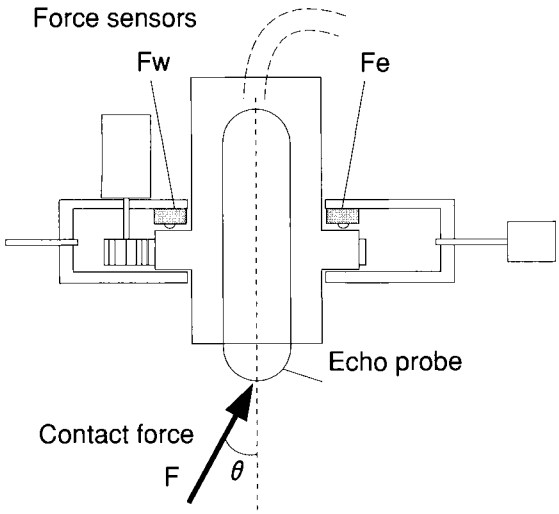


図3　ジンバル機構の断面図

探触子の先端を体表に近づけた場合、体表面を必要以上に圧迫する危険を防ぐため、図3に示すように探触子を固定する円筒に取り付けた直径10mmのボタン型力センサ（圧縮型ロードセル）を前後左右に4個用いて接触力の検出を行う。探触子の軸と体表の位置関係によって向かい合う力センサの出力がお互いに変化するため、接触力だけでなく探触子が体表に接触した角度を知ることが出来る[1),2)]。超音波探触子の先端に下から力を加え、4つのセンサにおいて荷重分布を計測した。500gを荷重としたときの測定結果を図4に示す。鉛直方向から角度を変化させることにより、荷重分布が変化することが確認できた。これにより、ひずみセンサの出力から探触子の体表接触角を認識することができる。ひずみの差を回転駆動用モータに出力して、常に最適な角度で探触子が体表にアプローチできるように制御することができた。

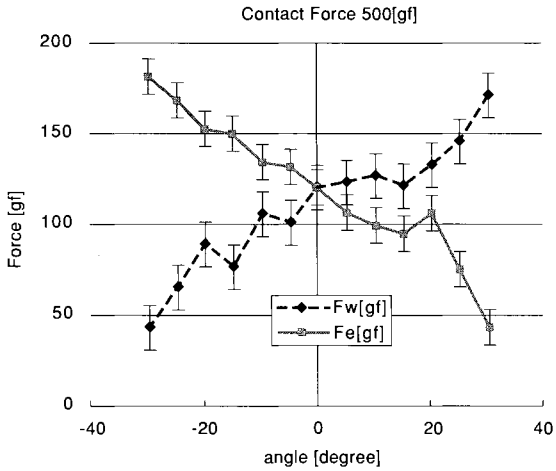


図4　向かい合う力センサFwとFeの出力差

2.2　ファントム実験[3)]

上記の探触子可動機構を、まず図5のように血管を模擬したドプラ検出用のファントムに載せ、埋め込まれた管を断層像として描出させる実験を行った。各モータはポテンショメータによる位置制御を適用した。ジンバル機構はジョイスティックで、パンタグラフ機構はポテンショメータによる角度入力で操作を行った。操作性はまだ十分とは言えないが、図5中のモニタに表示されているように、ファントム内の管を容易に描出できた。

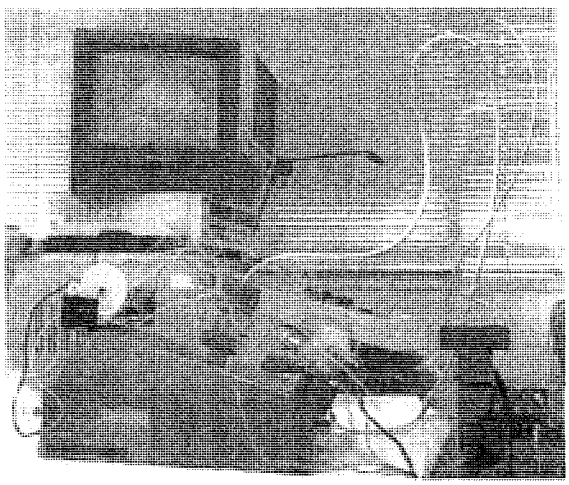


図5　フローファントム上に搭載されたロボットとその断層像

2.3　操作インターフェース[4)]

ロボットの操作方法は従来のジョイスティックによる方式を踏襲した。図6に人間の心臓を観察している時の様子を示す。右手は探触子を持つ手の感覚を生かすためにジンバル機構を、左手はパンタグラフ・スライド機構の操作に割り当てた。右手のジョイスティックの角度は、

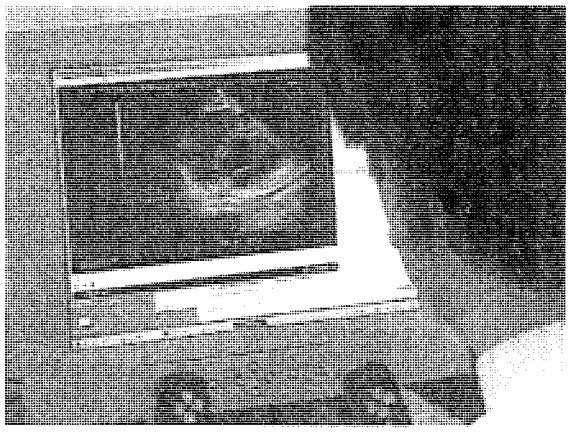


図6　超音波診断ロボットの操作と人間の心臓の観察

そのまま通常の検査時に検査者が感じる探触子の角度に連動させ、また左手の操作は腹上での絶対的な位置を指令値として与える。検査者へのフィードバックは、被験者サイドの映像と、探触子先端の腹上での接触力および接触角である。操作に慣れるまでには数十分の練習が必要であったため、今後はVR技術を導入することを検討している。

3.　生体内マイクロカプセルカプセルの濃度測定

3.1　Bモード像の自動撮像

生体内に注入されたマイクロカプセルを体外からの超音波照射によって破壊し、カプセル内の薬物を体内の任意の部位で放出させる超音波DDS(Drug Delivery System)[5]では、通常の断層像観察とカプセル破壊のためのビーム送信を同時に行えるというメリットがある。しかし探触子自身を検者が手に持つ方式では、薬物放出の効率が落ちるため、前述の超音波検査ロボットを用いて断層像観察とビーム送信の両方を制御することとする。

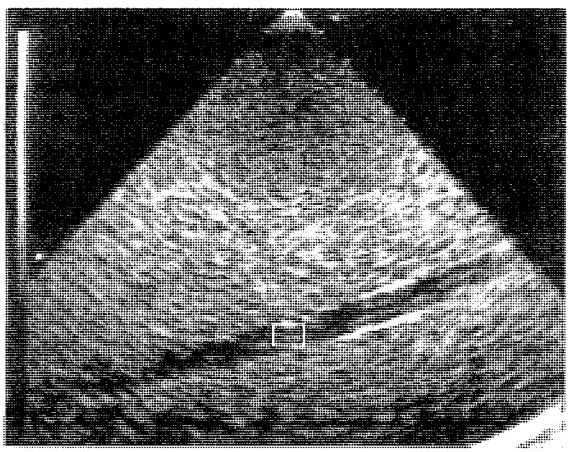


図7　フローファントムのBモード像

まず、探触子先端の接触力をパソコンに取り込んで、リアルタイムに探触子先端が患者の体表に密着するように機構部の姿勢を変化させることができた。次に探触子を体表上で動かしてスキャンし、得られた画像から、画像の垂直方向において1cmほど離れた高輝度の横断線が得られる位置で探触子の動きを止める様に制御した。ドプラ検出用フローファントム(ATS Labo, 523A)を使用した時の断層像を図7に示す。フローファントムは4本の管が走っており、その1本の軸方向断面である。これは腹部の血管を想定しており、マイクロカプセルが血流に乗って血管内を流れてきたところに、ビームを照射してカプセルを破壊することができることを意味する。マイクロカプセルは生体内に注入されることによって超音波の造影効果が高まり、位置の把握が容易である。

3.2　輝度変化からの濃度測定

マイクロカプセルは、我々が従来から用いている松本油脂社製F-04E（真比重0.1661, 平均粒径3.3μm）を用いた[6]。この懸濁液を図8の循環装置に流し、フローファントムにおいて超音波診断装置（日立メディコ、EUB-565S、中心周波数2.5 MHz）で観察した。ここでマイクロカプセルの濃度を3×10^2から$3\times10^4\mu L^{-1}$の間で変化させてファントム内に流し、図7中に四角で囲んだ関心領域の輝度値の時間平均値を測定した。結果の一例を図9のカプセル濃度-輝度値変化のグラフに示す。関心領域は探触子から80mmの焦点領域に設定した。超音波Bモード出力はH, M, Lの3種類あり、濃度に対する輝度変化は出力が小さいLの場合が大きかった。このBモード出力の差異は、生体内においては介在組織の音響特性の違いに相当すると考えられる。つまりBモード出力を一定とした時に、介在組織による減衰が小さい場合がH、大きい場合がLに相当する。

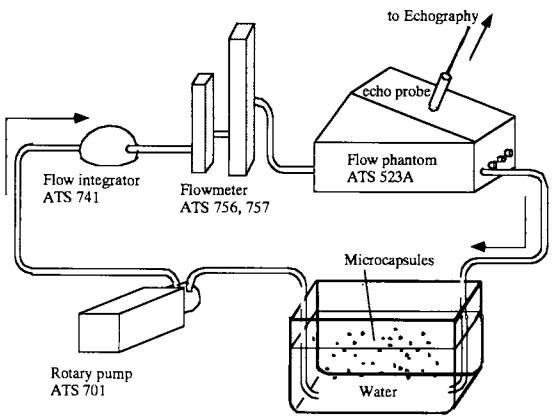


図8　マイクロカプセル懸濁液の循環装置

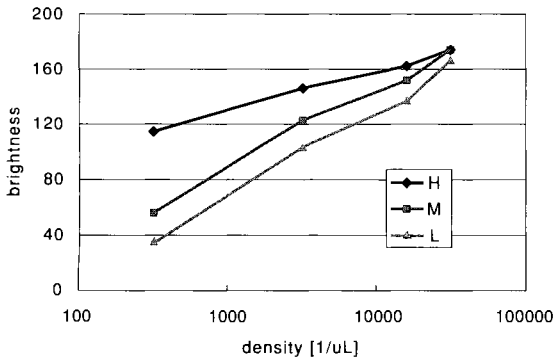


図9　カプセル濃度に対するファントム関心領域内の輝度値の変化

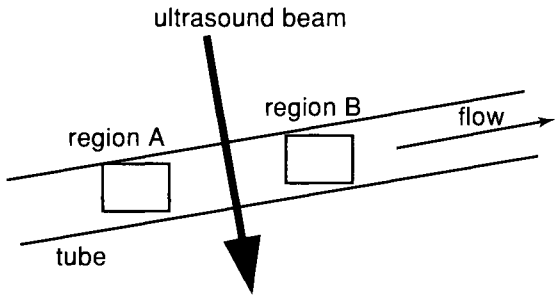


図10　超音波ビーム照射前後の領域における輝度変化の観察

ここで生体内に注入されたカプセル濃度が既知であるとすると、超音波ビームによるカプセルの破壊の前後の輝度変化を観察することにより、破壊後のカプセル濃度を推定できる[7]。まず図10のように超音波ビームがファントム内の管を横切って照射され、管内の上流、下流の２つの関心領域をそれぞれA, Bとする。カプセル懸濁液は生体注入後領域Aに到達するまで濃度変化が無いとすると、領域A内の平均輝度から、カプセルや介在組織の種類に応じたそれぞれの濃度-輝度値のグラフにおいて、介在組織による減衰がどの程度の超音波出力に相当するかがわかる。次に超音波ビームを通過した領域Bの平均輝度を同時に測定し、輝度の減少があれば、濃度-輝度値グラフの勾配から、領域Bのカプセル濃度が推定できる。これからカプセルの減少率が求められ、放出された薬物濃度が概算される。

3.3　カラーエンコーディングによる濃度の可視化

以上の計算課程をF-04Eの他に、直径50, 70μmの同材質のカプセルについても濃度-輝度値の関係を測定した。次に各種濃度の懸濁液をファントムに循環させ、ビーム照射前後のカプセル濃度変化を観察した。そこから推定された放出薬物濃度は、Bモード像上にカラーエンコーディングを施してビーム照射部位に表示された。カプセルの直径が大きいほど崩壊し易く、薬物放出効果が大きいことが分かった。

4.　まとめ

本報告書では、超音波診断のための機械的インターフェースとしての超音波診断ロボットの開発と、それを用いたDDSのための薬物濃度のモニタリング手法を提案した。Bモード出力に対する濃度-輝度値の関係から、マイクロカプセルカプセルの生体内での濃度と薬物放出濃度をカラーエンコーディングで表示した。本手法は予め関心領域の初期設定が必要であるが、今後はより簡便に設定できるよう改良が必要である。本研究の発展により、装置が小型で、最も安全に効率の高い治療が期待できる、全く新しい超音波治療の分野が開かれる。

参考文献

1) W.H.Zhu, et al.: "Motion/Force/Image Control of A Diagnostic Ultrasound Robot," Proc. of the IEEE Int'l Conf. on Robotics and Automation (ICRA'00), pp.1580-1585 (2000)
2) M. Mitsuishi, et al.: "Remote Ultrasound Diagnostic System," Proc. of the IEEE on Robotics and Automation (ICRA'01) (2001)
3) 桝田他、第18回日本ロボット学会学術講演会論文集、pp.439-440 (2000)
4) K.Masuda, et al.: "Three dimensional motion mechanism of ultrasound probe and its application for tele-echography system," Proc. of the IEEE Intelligent Robot and Systems (IROS'01), pp.1112-1116 (2001)
5) 石原謙「共振超音波を用いた含気マイクロカプセルDDSの計測と制御」、BME、Vol.6, No.1 (1992) pp.45-52
6) 大城、岡崎、眞渓ほか「DDSにおける薬物濃度の超音波画像計測」、システム制御情報学会論文誌、Vol.12, No.6 (1999) pp.344-348
7) K.Soetanto and M.Chan: "Fundamental studies on Contrast images from different-sized microbubbles: Analytical and experimental studies," Ultrason. in Med. & Biol., Vol.26, No.1 (2000) pp.81-91

発表論文

1) Kohji Masuda, Eizen Kimura, Norihiko Tateishi and Ken Ishihara: "Three dimensional motion mechanism of ultrasound probe and its application for tele-echography system, " Proc. of International Conference of the IEEE Intelligent Robot and Systems(IROS'01), 2001, Maui, pp.1112-1116
2) Kohji Masuda, Eizen Kimura, Norihiko Tateishi and Ken Ishihara: "Development of remote echographic diagnosis system by using probe movable mechanism and transferring

echogram via high speed digital network, " Proc. of IX Mediterranean Conference on Medical and Biological Engineering and Computing (MEDICON'01), 2001, Pula, pp.96-98

3) 桝田晃司、立石憲彦、石原謙:「遠隔超音波診断のための３次元平行・回転運動可能な超音波診断ロボットの開発」、第20回日本ロボット学会学術講演会論文集、2001年、東京、CD-ROM

4) 桝田晃司、木村映善、立石憲彦、石原謙:「ISDN回線を介した超音波検査ロボットの制御による超音波遠隔診断システムの開発」、日本超音波医学会 第74回学術集会論文集、Vol.28, Suppl., 2001年、東京、p.J381

5) 桝田晃司、木村映善、立石憲彦、石原謙:「高速デジタル回線による超音波検査ロボットの遠隔制御と画像診断実験」、第40回日本ＭＥ学会大会講演論文集、Vol.39, Suppl., 2001年、名古屋、p.469

6) 桝田晃司、木村映善、立石憲彦、石原謙:「体表面上での３次元回転・平行移動を実現する超音波検査ロボットの開発」、第40回日本ＭＥ学会大会講演論文集、Vol.39, Suppl., 2001年、名古屋、p.515

7) 桝田晃司、木村映善、立石憲彦、石原謙:「高速デジタル回線を介した超音波遠隔診断のためのロボット制御と画像転送実験」、第45回システム制御情報学会研究発表講演会論文集、Vol.45, Suppl., 2001年、大阪、p.281-282

8) Kohji Masuda, Eizen Kimura, Norihiko Tateishi and Ken Ishihara: "Development of Tele-echography System by Probe Translation Mechanism and Image Transfer," Proc. of the 2nd China-Japan-Korea Symposium on Medical Informatics (CJKMI'00), 2000, Cheju, pp.118-120

9) Kohji Masuda and Ken Ishihara: "Mechanical control of echo probe for tele-echography considering safety contact to body surface," Proc. of World Cong. on Med. Physics and Biomed. Eng., Jul. 2000, Chicago, No.4976-16662 (CD-ROM)

10) Kohji Masuda and Ken Ishihara: "Estimation of collapsed microcapsules for drug delivery system using successive echograms," Proc. of World Cong. on Med. Physics and Biomed. Eng., Jul. 2000, Chicago, No.5004-59481 (CD-ROM)

11) 桝田晃司、木村映善、立石憲彦、石原謙:「ネットワークを介した超音波診断ロボットへの制御信号及び画像の伝送による超音波遠隔診断」、第20回医療情報学連合大会講演論文集、2000年、浜松、pp.710-711

12) 桝田晃司、木村映善、石原謙:「超音波探触子可動機構と動画転送による超音波遠隔診断システムの開発」、第9回コンピュータ外科学会論文集、2000年、東京、pp.73-74

13) 桝田晃司、木村映善、立石憲彦、石原謙:「超音波診断ロボットによる断層像のリモート撮像実験」、第14回日本ＭＥ学会秋季大会講演論文集、2000年、徳島、p.149

14) 桝田晃司、石原謙:「体表接触力の検出により安全性を重視した超音波診断ロボットの開発と臨床応用」、第18回日本ロボット学会学術講演会論文集、2000年、草津、pp.439-440

15) 桝田晃司、石原謙:「診断支援と遠隔診断を目的とした超音波診断ロボットの開発」、第39回日本ＭＥ学会大会講演論文集、Vol.38, Suppl., 2000年、東京、p.28

16) 桝田晃司、石原謙:「画像処理による超音波DDSのための生体内薬物濃度モニタリング」、第39回日本ＭＥ学会大会講演論文集、Vol.38, Suppl., 2000年、東京、p.282

血球計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

研究責任者　神戸大学大学院医学系研究科生体情報医学講座
臨床病態・免疫学　教授　熊谷俊一
共同研究者　神戸大学医学部附属病院輸血部　講師　西郷勝康
神戸大学大学院医学系研究科器官治療医学講座
腎泌尿器科学　助手　原　勲
神戸協同病院内科　医長　杉本　健

1. はじめに

種々の造血器疾患のみならず、一部の固形腫瘍や免疫不全・免疫異常による疾患に対し造血幹細胞移植療法（hematopoietic stem cell transplantation, SCT）が用いられている。また最近では再生医学への応用や遺伝子治療への応用など、その適応領域は拡大しつつある。造血幹細胞は元来、骨髄から直接採取し臨床応用する骨髄移植に始まったが、最近では特定の条件下で末梢血中に動員されてくる末梢血幹細胞（peripheral blood stem cell, PBSC）を用いたり、臍帯血中の幹細胞を利用するなど多彩となっている。

末梢血に幹細胞を動員する方法は主に２通りで、（１）は化学療法による骨髄抑制後の回復期に採取する方法、（２）はサイトカインのひとつである顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）を投与し白血球数が著増する時期に幹細胞が動員されることを利用するものである。担腫瘍患者が自己の幹細胞を用いる自家末梢血幹細胞移植療法（auto-PBSCT）では（１）（２）を併用することによりPBSCを動員採取するが、同種移植（allo-PBSCT）のドナーに対しては（２）のみによる動員が用いられる。

Auto-PBSCTに際し、化学療法＋G-CSFで末梢血にPBSCを動員・採取（ハーベスト）する際には、前治療の種類や固体差、あるいは用いる化学療法の種類、量、G-CSF製剤の投与量などにより、適切に採取できるタイミングは一律ではない。適切な時期を簡便に決定する方法、さらに採取した単核球分画中に含まれるPBSC数を簡便に推測するために、多項目自動血球計数装置（SE-9000, XE-2100, いずれもSysmex）の幼若細胞検出チャンネル（Immature Information, IMI）の応用について検討し、有用な指標となりえることを確認した。

2. 方法

１） SE-9000, XE-2100のIMIチャンネル

成熟細胞や赤血球はIMIチャンネルでは特殊な細胞溶解剤Stromatolyzer-IMを用いて溶解されゴーストとなる[1]。残った未熟白血球はradio frequency (RF) / direct current (DC)法にて２次元に展開される。縦軸のRFは顆粒などの細胞内情報により、横軸のDCは細胞のサイズ、あるいは容積により細胞集団を分類する。このため未熟な細胞ほどIMIスキャッタグラム上では下方に展開されることとなる（図１）。幹細胞モニタープログラムは、この

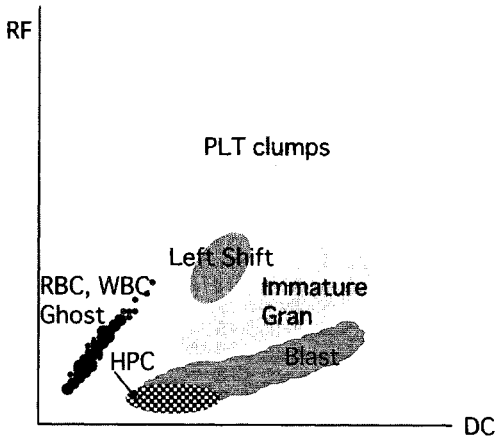


図１　IMIスキャッタグラムの模式図

分画の中でも純化したCD34陽性細胞が出現しやすい領域を設定し、Hematopoietic Progenitor Cell（HPC、図１）細胞を計数することが可能である。IMIスキャタグラム上に出現する未熟白血球全体を「IMI細胞」、このうちHPC領域に出現する細胞を「HPC細胞」として臨床応用の可能性について検討した。

2） 対象

Auto-PBSCTを目的にPBSCを採取した悪性腫瘍疾患患者を対象とした。血液成分採血装置はCS3000 (Baxter)あるいはSpectra (Gambro)を用いた。CS3000を用いてPBSCを採取した末梢血検体は93件、Spectraを用いて採取したものは39件であった。ハーベスト検体はCS3000症例では75件、Spectraでは39件であった。

3） 抗凝固剤の種類、検体の希釈

抗凝固剤の種類によるHPCデータの安定性はすでに報告[2), 3)]したように末梢血ではEDTAがヘパリンやクエン酸より良好であった。ハーベスト検体は必要に応じてリン酸緩衝生理食塩水(PBS)、あるいは細胞培養液RPMI640を用いて希釈した。

4） フローサイトメトリによるCD34陽性細胞、死細胞の測定

細胞数を10^4／μLにリン酸緩衝生理食塩水（PBS）で調整後既報[4)]のようにCD45 gating法を用いてCD34陽性細胞数を定量した。死細胞比率はpropium iodode（PI）陽性比率で求めた。

5）P-セレクチン、RANTESの測定

ハーベスト検体については、血小板活性化の指標として上清中のP-セレクチン、RANTESを既報[5)]のようにELISAで測定し、HPC測定に及ぼす影響について検討した。

3. 結果

Ⅰ．末梢血幹細胞採取時期の決定に関して

1）末梢血幹細胞採取の実際

乳癌症例での典型的な経過を図２に示した。図２では白血球の増加を指標として採取を開始しているが、結果的にはIMI細胞数、HPC細胞数、CD34陽性細胞数の増加の時期と一致していた。

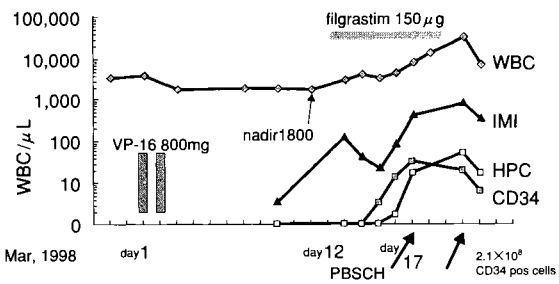


図２　乳癌症例での末梢血幹細胞採取経過

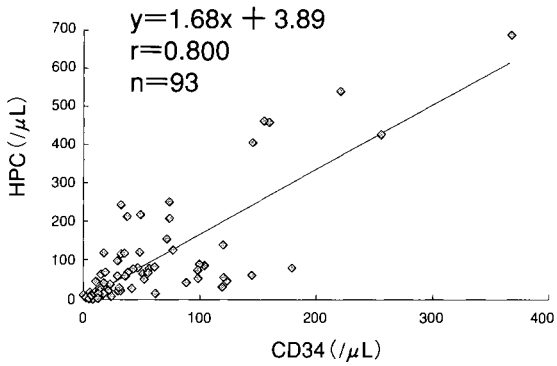


図３　幹細胞採取日の末梢血HPCとCD34の相関

表1　IMI, HPCとCD34陽性細胞の相関

		IMI×CD34	HPC×CD34
CS3000 症例	n=93		r=0.800
	n=52	r=0.826	
Spectra症例	n=398	r=0.798	r=0.738

2） 採取当日の末梢血IMI, HPCとCD34

CS3000採取症例での末梢血HPCとCD34の相関を図３に示した。またCS3000, Spectra採取症例でのIMI, HPCとCD34の関連を表１にまとめたが、いずれも良好に相関しており、HPC, IMIを指標に採取時期の決定が可能であった。

3） 感度、特異度

CS3000採取症例で検討したHPCの感度、特異度を表２にまとめた。なおYuらの成績[6)]では感度71%、特異度78%となっている。IMIではG-CSF投与後の一過性の反応による好中球での中毒顆粒の出現などに起因する偽陽性が認められることがあるため[2)]、特異度が低くなっている。

表2　1回の採取時のIMI, HPCによるCD34細胞採取効率の予測

カットオフ値	IMI 750/μL	HPC 40/μL
陽性的中率	71	82.1
感度	95.7	100
特異度	57.1	76.2

目標採取量＝1×10^6／kg

4） 白血球数の影響

白血球数20,000/μL以上の検体のみを検討してみると、HPCとCD34はr=0.924と良好に相関しているが、HPC/CD34比は３-４と図３に示した値より大きくなっており、HPCを判断資料とする際には留意すべき点のひとつと考えられた。

Ⅱ．採取検体への応用

1） 希釈液、抗凝固剤の種類

安定したHPCデータを得るための条件について検討した。採取操作中にすでに抗凝固剤としてクエン酸が添加されているが、その他の抗凝固剤添加の必要性について検討したところ、EDTAをさらに追加することによって既報[7]のように採取後4時間まで比較的安定したデータが得られた。また希釈溶液については、図4のように

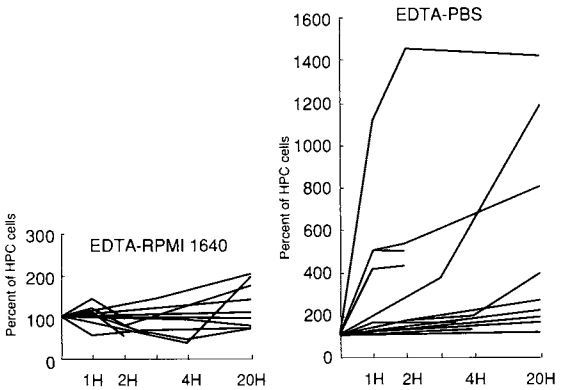


図4　採取検体の希釈溶液によるHPCの変化。左右同一の検体をRPMI1640あるいはPBSで希釈し検討した。

EDTAを添加していても、PBSで希釈するとHPCが大きく変動するサンプルがあり、RPMI1640での希釈が適切であった[7]。また、この条件ではCD34陽性細胞のPI陽性比率は1.1±0.8%（室温保存4時間後）と良好であった[2]。なお無希釈4時間保存では42.8±19.4%と死細胞が増加したいた。

2） HPCとCD34の相関

図5にCS3000採取検体（n=75）での相関を示したが、r=0.769と良好に相関していた。Spectra採取検体でも

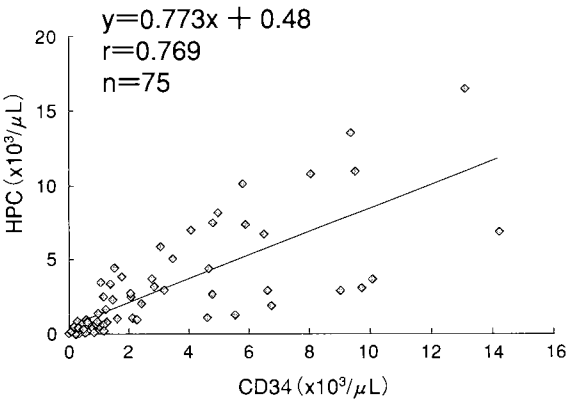


図5　CS3000での採取検体でのHPCとCD34の相関

r=0.769と同様であり、採取装置による差は無いと考えられた。

3） HPC/CD34比率に影響する因子についての検討

HPC/CD34比率は、症例毎のばらつきが末梢血に比して大きいため、影響する因子について検討した。CS3000採取症例において、CD34比率や血小板数との関連を検討したが、いずれも有意な相関はみられなかった。同様に、活性化血小板より放出されるp-selectin, RANTESとの関連も検討したが、やはり相関はみられなかった。

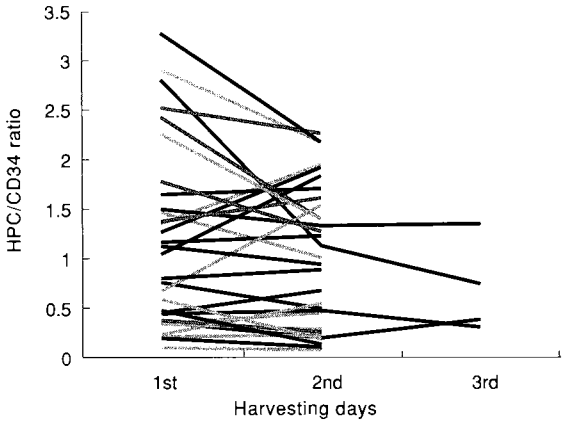


図6　採取検体のHPC/CD34比の2～3日間連続した採取での変動

ただし、図6に示したように、2-3日連続して採取した症例でのHPC/CD34比率を症例毎にプロットすると、各々の症例では大きく変動することはなくほぼ一定であった。このことはハーベスト初日にはCD34の定量が必要であるものの、2、3日目はHPCのみでも採取幹細胞数を推測することが可能であることを示していると考えられる。

4. 考察

末梢血幹細胞採取時期決定には、白血球数増加、幼若細胞の出現[8]などを指標として経験的に判断されることが多い。当然ながら、フローサイトメトリの結果を利用して判断するのが最も適切であることは多くの報告[4),9)]で確認されているが、検査に長い時間、高い経費を要することが欠点である。今回の検討および一連の報告から、HPCあるいはIMIにより、採取時期が容易に判断できることが明らかになり臨床的有用性は極めて大きいと考えられる[10]。

採取検体についても適切な溶液で希釈し、EDTAをさらに添加することで安定したHPC数を得ることができ、採取量のおおまかな目安となりえることが判明した。

しかしながら、HPCが真にCD34陽性細胞を示してい

るか否かが問題点として残されている。今回の我々の成績でも、末梢血では白血球数によりHPC/CD34比が変化すること、ハーベスト検体ではこの比率が各症例で大きく異なること、などはHPC=CD34ではない可能性を推察させる。Pollardら[11]は、末梢血検体からCD34陽性細胞を免疫磁気ビーズを用いて除去した後にもHPCが変動しなかったと報告しており、HPCが真の造血幹細胞を示しているのか否かさらに検討が必要である。この問題を検討する目的で今回の研究期間中に様々な白血病cell lineを（HL60, K562, NB4）を用いて、分化誘導によるIMIスキャッタ上のdotの変化を観察することを試みた。しかしながら、膜の性質等の変化のためか、いずれの細胞もスキャッタ上では検出し得ず結論には至らなかった。CD34以外の幹細胞の指標をマーカーとして、実際の採取時の検体を利用した検討が必要であると考えられた。

最近われわれは、XE-2100の網赤血球測定チャンネルを用いて破砕赤血球を定量する方法を確立し報告した[12]。血球計数器は単にcomplete blood count測定に用いられるのみならず、多くの臨床的に有用な情報を提供できる可能性を秘めており、今後もこの分野での進展が望まれる。

引用文献（報告文献＊）

1) Ishii T, Kawasumi I, Matsumoto H. SE-9000 IMI channel-focusing on the roles and functions of surfactant-. Sysmex J Int. 1997; 7: 123-128.

2) ＊ Saigo, Sugimoto T, Narita H, Nomura T, Kubota Y, Hara I, Takeuchi S, Kosaka Y, Matsumoto H, Ryo R, Kumagai S. Application of the stem cell monitor program for harvesting peripheral blood stem cells. Sysmex J Int. 1999; 9: 151-159.

3)＊ 野村努、窪田良次、馬場夏美、西郷勝康、田港朝彦。多項目自動血球分析装置SE-9000のIMIチャンネルを用いた造血幹細胞測定条件の検討。日本輸血学会雑誌 2001; 47: 639-645.

4)＊ 西郷勝康、橋本　誠、杉本　健、熊谷俊一．造血幹細胞の同定検査法（フローサイトメトリー、血球計数器、培養法）．臨床病理特集号：臍帯血および末梢血幹細胞移植の実際と臨床検査、金原出版、東京、1999, pp124-130

5)＊ Saigo,k., Kumagai,S., Sugimoto,T., Matsui,T., Ryo,R. RANTES and p-selectin in peripheral blood stem cell harvest (letter). Therapeutic Apheresis, 2001; 5: 517-518.

6) Yu J, Leisenring W, Friitschle W, Heimfeld S, Shulman H, Bensinger WI, Holmberg LA, Rowley SD. Enumeration of HP C in mobilized peripheral blood with Sysmex SE9500 predicts final CD 34 + yield in the apheresis collection. Bone Marrow Transplant. 2000; 25: 11577-1164.

7)＊ Saigo K, Sugimoto T, Takeuchi S, Kosaka,Y, Ryo R, Kumagai S. Estimation of stem cell fractions in peripheral blood stem cell harvest by using an SE-9000 hematology analyzer. Acta Haematol. 2000; 103: 157-161.

8) Teshima T, Sunami K, Bessho A, Shinagawa K, Omoto E, Ueoka H, Harada M, Ohno R, Miyoshi T, Miyamoto T, Higuchi M. Circulating immature cell counts on the harvest day predict the yield of CD34+ cells collected after granulocyte colony-stimulating factor plus chemotherapy-induced mobilization of peripheral blood stem cells. Blood. 1997; 89: 4660-4661.

9) Perez-Simon JA, Caballero MD, Corral M, Nieto MJ, Orfao A, Vazquez L, Amigo ML, Berges C, Gonzalez M, Del Canizo C, San Miguel JF. Minimal number of circulating CD34+ cells to ensure successful leukapheresis and engraftment in autologous peripheral blood progenitor cell transplantation. Transfusion. 1998; 38: 385-391.

10)＊ Saigo,K., Kubota,Y., Sugimoto,T., Ryo,R., Kumagai,S. Estimation of hematopoietic stem cells by using automated hematology analyzers. LabMedica International, in press

11) Pollard Y, Watts MJ, Grant D, Chavda N, Lixch DC, Machix SJ. Use of the kematopoietic progenitor cell count of the Sysmex SE-9000 to refine apheresis timing of peripheral blood stem cells. Br J Haematol. 1999; 106: 538-544.

12)＊ Jiang M, Saigo K, Kumagai S, Imoto S, Kosaka Y, Matsumoto H, Fujimoto K. Quantification of red blood cell fragmentation by automatic hematology analyzer XE-2100. Clin Lab Haematol, 2001; 23: 167-172.

乳がんに伴うリンパ節生検トレース装置の開発

研究責任者　豊橋技術科学大学工学部　助教授　田　中　三　郎
共同責任者　大阪大学大学院医学系研究科　助教授　玉　木　康　博

1．はじめに

乳がんなどの悪性腫瘍の治療において、近年センチネルリンパ節生検という診断法が導入され、米国を中心に盛んに施行されている。センチネルリンパ節とはがん細胞が最初に流れ込み転移を起こすリンパ節の意味で、これを摘出して病理診断（生検）することで、他のリンパ節を調べることなく病気の進行状態が判定でき、以後の治療を決定できるというものである。このセンチネルリンパ節生検が最近になって、日本においても乳がん治療に導入され始めた。すなわち、乳がん手術の際に従来のように腋窩リンパ節の全切除を行わず、1、2ヶのセンチネルリンパ節のみを切開、摘出し、これを詳細に検索したうえで、転移がなければそれ以上のリンパ切除を省略するというものである。これにより、乳がん患者の3～4割が無駄な腋窩切除を受けずに済み、術後の疼痛、しびれ、リンパ浮腫から開放されることになる。現在、日本においては年間28,000人の乳がんの発症があり、このうちセンチネルリンパ節生検の適応になる患者はおそらく約20,000人、このうち真にリンパ切除が省略できるものは15,000人程度だといわれている。したがって、このセンチネルリンパ節を正確に同定し、摘出、検査することが重要である。センチネルリンパ節生検は、実際には色素とRI（放射性元素）コロイドの両方を腫瘍近傍に注入し、肉眼で色素を確認するとともに、小型のガンマカウンタで放射線を計測してリンパ節を同定するのが、米国・ヨーロッパでの主流の方法である。色素法単独では乳がんの場合約70％の同定率であるが、RIを用いることで95～97％に上昇するとされている[1)～3)]。しかし、日本においては管理区域外でのRI使用が規制されている上に、注入された後のRIを含んだ組織の摘出物の扱いに関する法律が未整備であり、法整備に向けて現在準備がすすめられている。また、たとえ被爆量が小さくとも被爆をすることには変わりなく、年間多くの症例を扱う外科医、看護婦、病理医などのスタッフにとっては大きな問題となる。従って、非RI法によるリンパ節同定法の開発が望まれている。我々は生体内にRIコロイドの代わりに磁性微粒子を注入し、リンパ節に流れ込んだ微量の磁性微粒子を検出するためのHTS-SQUID磁気センサ診断システムの開発を行っている。以下、これまでに得られた知見を述べる。

2．実験装置

図1に我々の提案する磁性微粒子を用いたセンチネルリンパ節生検の概略図を示す。本方法は予め体内に注入された磁性微粒子（直径10nm）の位置をSQUID磁気センサで検出するものである。本装置の開発のポイントは数センチメートル離れた磁性体微粒子の信号をいかにして高感度に検出するかにある。磁性体微粒子としてはマグネタイト（Fe_3O_4）やマグヘマタイト（γFe_2O_3）などがMRI造影剤などの用途で医療用に開発されており入手が可能である。これらは磁性体としてはフェリ磁性を示し

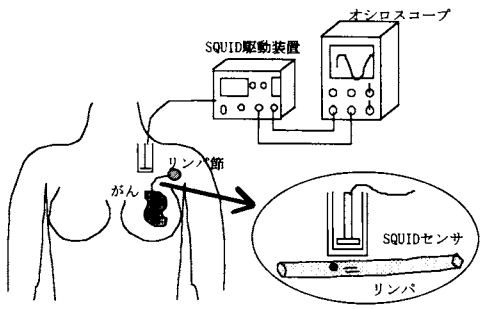


図1　磁性微粒子を用いたセンチネルリンパ節生検の概念図

永久磁気モーメントを持つが、粒子サイズが数10ナノメートルと小さくなると超常磁性の特性を示すようになり、室温ではほとんど永久磁気モーメントを持たなくなる。従って、何らかの方法で磁化する必要がある。これまでに強いパルス磁界を印加してその直後の1/100秒程度の減衰を計測する方法や[4]、直流磁界を印加して磁性体双極子からの磁界を計測する方法[5]が考案されている。我々は交流磁界を印加して計測する方法を提案する。

磁性体微粒子としてはマグネタイト（Fe_3O_4）をコアに持つものを用いた。コアの直径は約11nmで周囲がデキストランでコーティングされており、その外径はおよそ100nmである[6]。

まず、我々は磁性体微粒子の検出原理を実証するために図2に示す模擬実験装置を作製して実験を行った。図中のチューブは実際のセンチネルリンパ節生検を行うときに、磁性微粒子を注入する血管を模擬したものである。

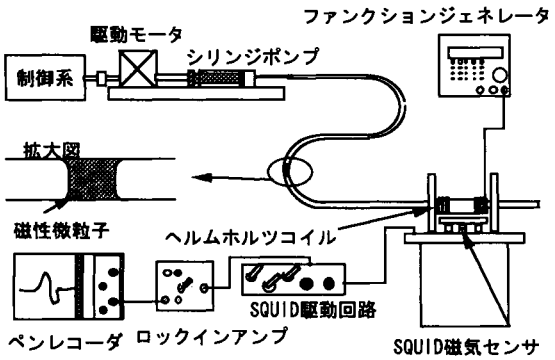


図2　磁界変調法による実験装置図

このチューブに磁性体微粒子試料を流し、電動式シリンジポンプを用いた空気による圧力伝達機構によって、計測部位であるSQUID磁気顕微鏡[7,8]上まで移動させて磁気信号を計測した。チューブはヘルムホルツコイルに通されており、ヘルムホルツコイルによって軸方向に平行な100Hzの変調磁界が印加される。磁束密度は9×10^{-5}～1×10^{-4}テスラ程度とした。図3はヘルムホルツコイルとSQUIDの位置関係および磁力線を示したものである。図からわかるように、ヘルムホルツコイルのほぼ中央に、2つのコイルの磁界が打ち消し合う点が存在する。ここにSQUID磁気センサを配置することにより、コイルからのZ軸方向の磁界が入力されないのでSQUID磁気センサ特有の磁束トラップが生じにくく、また、信号増幅時に障害となるバイアス磁界の影響がなくなるので、装置の感度が向上する。そしてSQUID上を磁性微粒子が通過するときに、微粒子からの磁界成分Bzを検出することによって粒子の存在を確認することができる。

SQUIDからの磁気信号はいったんロックインアンプに入力されて位相検波される。この方式では変調磁界と同じ100Hzの信号成分のみを復調するため、狭帯域フィルタをかけたことと同じことになり、SQUIDの雑音の大きい1／f領域を用いなくともよい。また、ロックインアンプの後段で時定数$\tau=0.33$秒の積分器を設けてフィルタリングするため、さらに対ノイズ性能が向上すると期待される[9]。

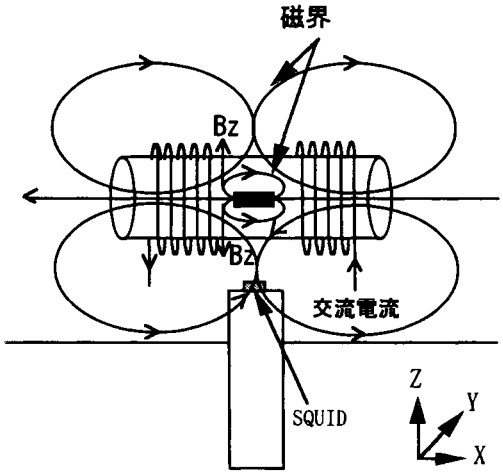


図3　計測部の詳細図

3．実験結果

図4に試料を流したときに得られた信号波形の一例を示す。このとき用いた試料は65μgの鉄を含有し、チューブの長さにして8mm、体積にして5.8$\mu\ell$に相当する量とした。流す速度は約0.33～1.1mm/secであった。また、

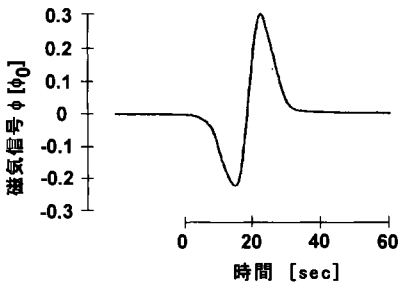


図4　磁気信号の波形

SQUIDセンサと試料との距離は10mmとした。縦軸は磁気信号を磁束量子ϕ_0(2.07×10^{-15} Wb)の数に換算したものである。明瞭な磁気信号が得られており、試料の左右の端部がセンサを通過するときに大きなピークが現れることがわかった。このことから微粒子は均一に溶液中に分散されており、個々の微粒子の磁気双極子が信号として現れるのではなく、微粒子の集合体が一つの大きな双極子を形成して信号として現れることがわかった。

次に磁気信号強度の距離依存性を示す。用いた試料の濃度は4種類で、各試料溶液に含有される鉄重量は324 μg, 162μg, 110μg, 65μgであり、長さは約8mmとした。図5に示すように各濃度の試料からの磁気信号はいずれも距離に対して2乗に反比例して減衰することがわかった。本来、電磁気学の教科書によれば双極子からの磁界は3乗に反比例する[10]はずである。これは双極子からの距離rと双極子長ℓとの関係がr >> ℓを十分満足しないために、それぞれの単極の信号がセンサでとらえられたものと考えることで理解できる。

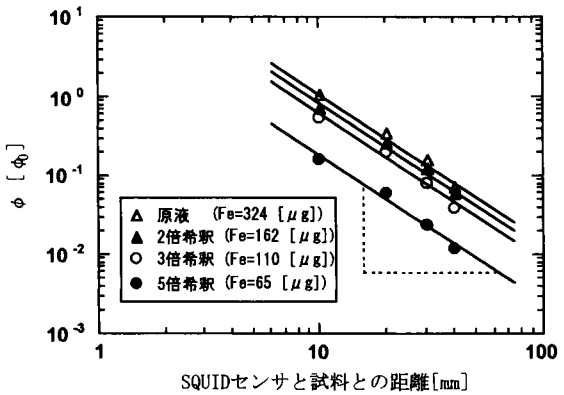


図5 磁気信号の距離依存性

次にこのシステムでどの程度微量な磁性体微粒子を計測することができるかを評価した。ここでは、SQUIDセンサと試料との距離を1mmと40mmの2条件で計測した。1mmはセンサを試料に接近させることができる限界であり、また、40mmはセンチネルリンパ節生検に必要と思われる距離である。結果を図6に示す。いずれも信号強度は濃度に比例しており、1mmのときで0.36ngのFe量が検出限界となることがわかった。また、40mmの場合は1.6μgが限界となることがわかった。これらの量はセンチネルリンパ節生検には十分な量であるばかりでなく、

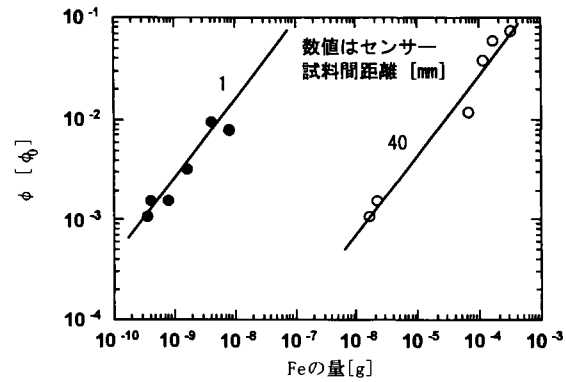


図6 磁気信号の濃度依存性

抗原抗体反応の定量評価などにも使用できる感度であるといえる[11),12)]。

3. まとめ

センチネルリンパ節生検に応用できるSQUIDを用いたナビゲーションシステムの開発を進めてきて、今回、交流磁界変調法を用いた超常磁性微粒子検出原理の実証を行った。今後、実用センサを設計試作し動物実験へと進める計画である。また、それに止まらず抗原抗体反応の定量分析への応用展開も進めていきたい。

5. 謝辞

本研究は財団法人中谷電子計測技術振興財団の助成により行われたものである。ここに深く感謝いたします。

参考文献

1) U. Veronesi, G. Paganelli, V. Galimberti, G. Viale, S. Zurrida, M. Bedoni, A. Costa, C. de Cicco, J. G. Geraghty, A. Luni, V. Sacchini and P. Veronesi: The Lancet 349 (1997) 1864.

2) A. E. Giuliano, D. M. Kirgan, J. M. Guenther and D. L. Morton: Ann Surg, 220 (1994), 391.

3) C. E. Cox, S. P. Pendas, J. M. Cox, E. Joseph, A. R. Shons, T. Yeatman, N. N. Ku G. H. Lyman, C. Berman, F. Haddad and D. S. Reintgen: Annals of Surgery 227 (1998) 645.

4) R. Koetitz, H. Matz, L. Trahms, H. Koch, W. Weitschies, T. Rheinlaender, W. Semmler and T. Bunte: IEEE Trans. Appl. Supercond. 7 (1997) 3678.

5) M. Hasegawa, S. Maruno, T. Kawaguchi and T. Moriya: Proc. 6th Int. Conf. Ferrites, Tokyo and Kyoto, 1992 (The Japan Society of Powder and Powder Metallugy, 1992) p. 1007.

6) K. Enpuku, T. Minotani, T. Gima, Y. Kuroki, Y. Itoh, M. Yamashita, Y. Katakura and S. Kuhara: Jpn. J. Appl. Phys. 38 (1999) L1102.

7) Catalog on web page: http://squid.sei.co.jp, E-mail: squid @info.sei.co.jp

8) S. Tanaka, O. Yamazaki, R. Shimizu and Y. Saito: Jpn. J. Appl. Phys. 38 (1999) L505.

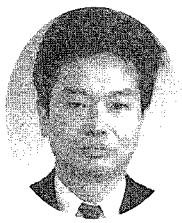
9) P. Horowitz and W. Hill: The art of Electronics, (Cambridge University press, New York, 1995) 2nd ed., p.1032.

10) J.D.Jackson: Classical Electrodynamics (Wiley, New York, 1975) 2nd ed., p.193.

11) 平田敦 卒業論文 (豊橋技術科学大学, 1999) p.5

12) 田中三郎 "SQUIDを用いた磁気ガイドシステムの医療への応用"、応用物理 第70巻 第1号(2001) p55 .

超高速超音波立体イメージングに関する研究



研究責任者　奈良先端科学技術大学院大学　助教授　大　城　　理
共同研究者　奈良先端科学技術大学院大学　助　手　土　居　元　紀
現　大阪電気通信大学　講師

1. まえがき

超音波イメージングは、

- 実時間イメージング
- ベッドサイドでの診断が可能
- 比較的安価
- 低侵襲性

等の理由で、様々な臓器や胎児の診断に用いられている。最近では、3次元超音波イメージング技術の進歩により、高精細で胎児や臓器の立体映像をも提示可能となった。超音波イメージングでは静止物体はもとより動いている物体の可視化も行える。しかしながら、3次元動画像に関しては計測範囲を狭くすることや複数の超音波ビームを用いても、TV信号のフレームレート、30frame/secが最大であるのが現状である。循環器領域で超音波イメージングは心臓の診断に用いられるが、心臓は約1秒間で1回心拍するので、サンプリング定理によると、診断に必要な描画のフレームレートは10以上が望ましい、しかし弁のような動きが急峻な部位に関しては、さらに高いフレームレート、数10倍から数100程度のフレームレートを有する映像法が望まれている。

超音波イメージングにおいてフレームレートが高くできないのは、音速という足枷があるからである。従来のイメージング法では、超音波をビーム状に絞って、ビームを走査することで画像化を行っており、下記の式が成り立つ。

$$\frac{2D}{c} \bullet N \bullet f_r = 1$$

ここでDは最大計測深さ、cは音速、Nは走査線数，frはフレームレートである。画質を高くする、すなわち、走査線数を増加させてもフレームレートを維持するには、最大計測深さ、すなわち、計測範囲を小さくせざるを得ない。

我々は非ビーム超音波の送受波が可能である超音波プローブを用いて、瞬時映像法システムを構築してきた[1]。このプローブは、送受波が可能である超音波振動子を複数個有するものである。また、本映像法は、ビーム走査を要しない合成開口法をベースとしたものである。本手法では、超音波ビームを走査する代わりに指向性の低い波を1回だけ送波するだけでイメージングが行える。ビーム走査イメージングとは異なり、

$$\frac{2D}{c} \bullet f_r = 1$$

という式が成り立つ。上記の式は獲得する画像が2次元であろうが3次元であろうが成立するため、非常に高いフレームレートを有する超音波3次元イメージングが可能となる。以下の文章では、本イメージング手法のアルゴリズム、球面波が発生可能な音源、さらには、試作したシステムで獲得した3次元画像に関して述べる。

2. 内容

2.1 瞬時映像法

高フレームレートで計測が可能な瞬時映像法のアルゴリズムを図1に示す。アルゴリズムでは下記の過程でイメージングが行われる。

1. 計測領域を直交量子化して、ボクセルに分割する。
2. 各ボクセルに反射物体があった場合に、各受波子が反射波を受信する時間をあらかじめ求めておく。
3. 指向性の低い波を1回送波する。
4. 計測物体で反射した波を、複数の受波子で受信する。

5. 各ボクセルからの反射信号を加算し、輝度変調して3次元表示する。

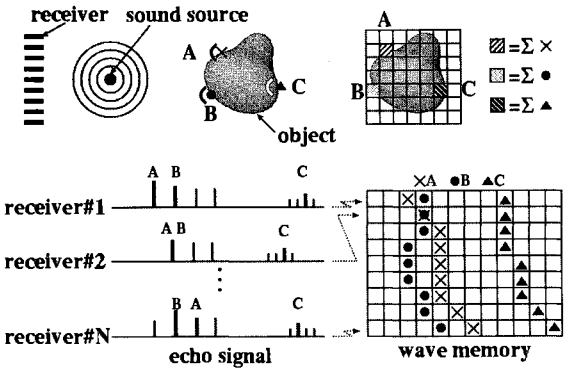


図1. 計測アルゴリズム

2.2 球面波音源

従来、超音波の送波は圧電効果により、セラミクスや高分子材料の振動子より行われていた。しかしながら、高周波数帯での指向性が低い波の発生は振動子表面形状を変化させることで若干改善はされるものの、困難であった[2)]。このため、非常に狭い領域しか計測できなかった。また、パスル超音波を生成するのが困難であり、獲得する画質劣化の原因となっていた。

レーザを集束させて高いエネルギ密度を生成すると誘電破壊が生じ、その際、光と熱と音が発生する[3)]。この音には指向性がなく、パルス状である。このレーザ誘起ブレークダウン現象を用いた音源を開発した。

2.3 イメージングシステム

試作したシステムを図2に示す。本システムでは、下記の過程で計測が行われる。

1. ファンクションジェネレータよりパスル信号を出力しレーザ誘起と計測開始のトリガ信号とした。
2. レーザ誘起ブレークダウンを水中で発生させて球面波を生成し、計測対象からの反射波をニードル型ハイドロフォンで受信した。
3. AD変換の後、フィルタリングの処理を施した後に、信号加算、輝度変調を行い画像表示を行った。

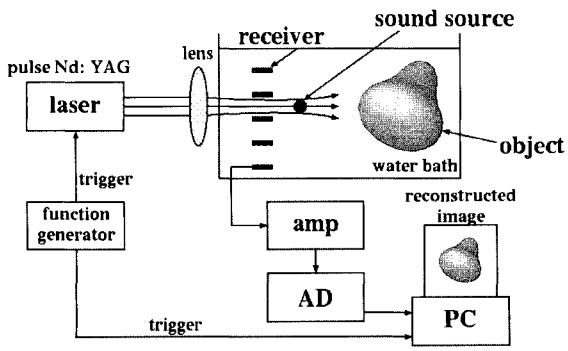


図2. 計測システム

3. 成果

3.1 球面超音波

表1に記すパラメータを有するレーザを用いて、球面超音波の発生を行った。

表1. レーザパラメータ

pulsed laser	Nd-YAG
wavelength	1064nm
pulse repetition frequency	10Hz
pulse energy	10mJ(typ.) 0.2 x 109J/m 1.25 x 106W
pulse width	8nsec
laser beam radius	16mm
focused laser beam radius	16 μ m
focal length of the lens	30mm

図3にブレークダウンの様子を示す。音だけでなく、光、熱も発生している。

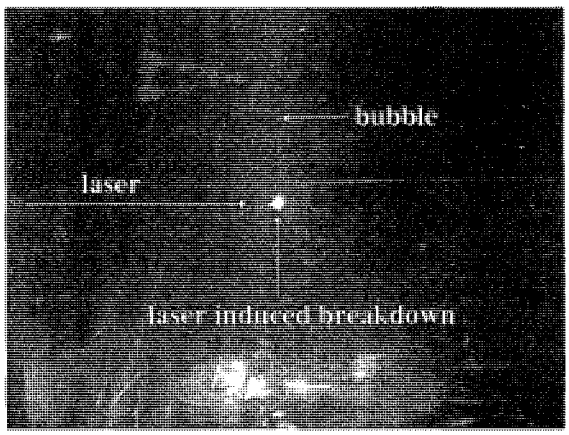


図3. ブレークダウン

また，ブレーク誘起ダウン発生200msec後の音場分布を図4に、ハイドロフォンで直接受波した波形を図5に示す。図4、5より、パルス状の球面波が発生していることがわかる。

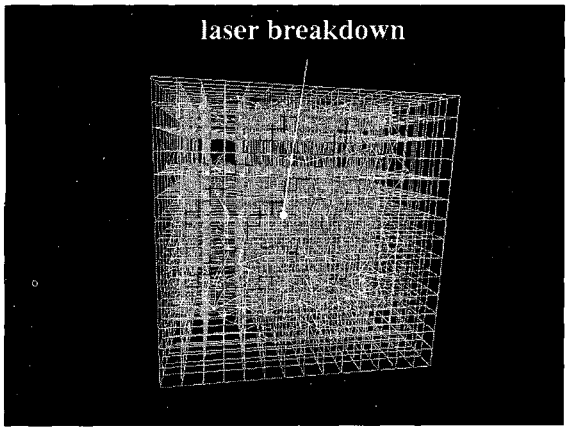


図4. 超音波強度分布

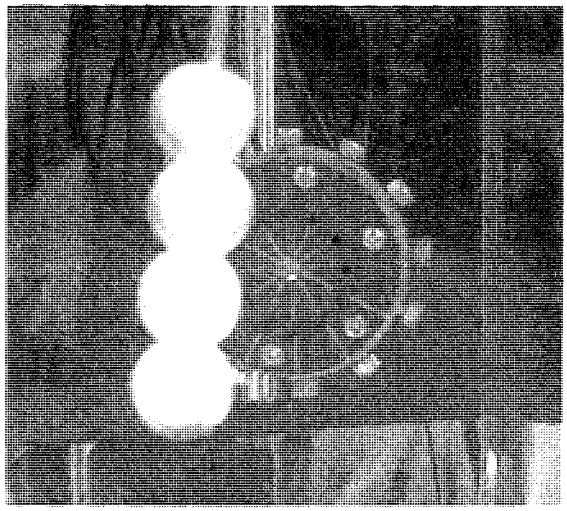


図6. 計測対象

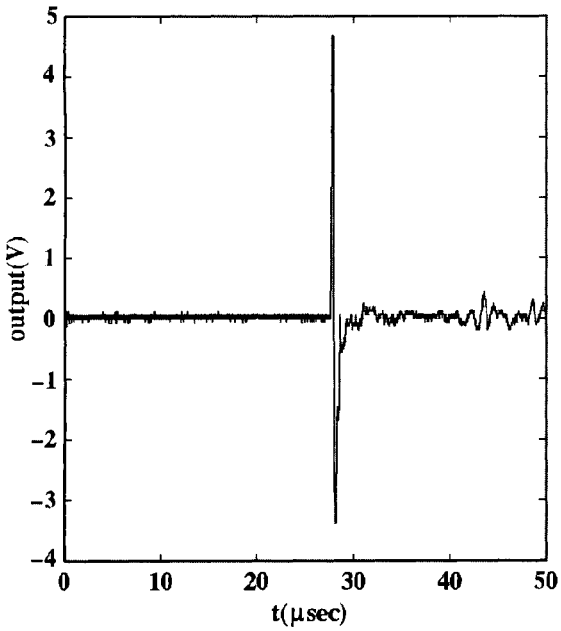


図5. 波形

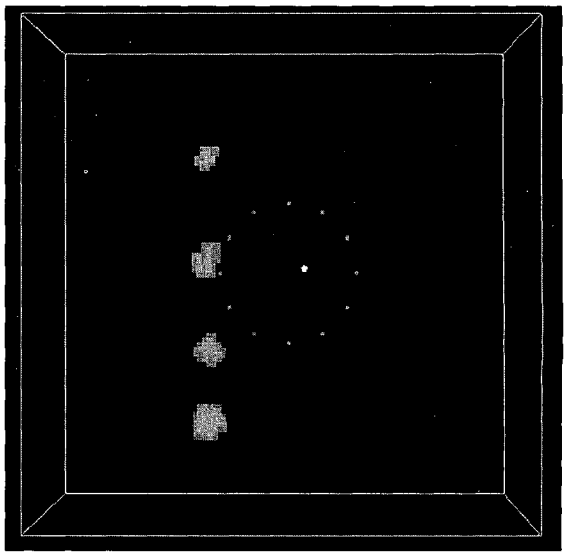


図7. 3次元再構成画像

3.2 再構成画像

図2に示したシステムを用いて、図6の計測対象を画像化した。本対象は直径20mmのスチレンの球を4つ並べたものである。本システムにおいて、アンプのゲインは80dB、AD変換器のサンプリング周波数は20MHzとした。再構成した3次元画像を図7に示す。結果より100mm程度の広い領域中の計測対象を、比較的高い画質で描画することができた。なお、描画した3次元画像のフレームレートはビデオレート、30程度であった。

4. まとめ

レーザ誘起ブレークダウンにより球面波と開口合成法をベースとして瞬時映像法を用いて超高速超音波立体イメージングに関する研究を行った。今回は、指向性の低い波、球面波を発生する新しい音源の開発に重点を置いたため、出力画像のフレームレートはビデオレート程度であった。しかしながら本イメージングシステムは、100mm平方の領域を比較的高い画質で計測することが確認できた。

文献

1) H. Tojo, O. Oshiro, K. Chihara and M. Asao ; Three-Dimensional Echography by a Spherical Pulsed Wave : Japanese Journal of Applied Physics, 33, pp.3162-3165 (1994).

2) 大城　理、南部雅幸、中塚盛雄、土居元紀、千原國宏; 高解像イメージング用超音波リングアレイプローブ : システム制御情報学会論文誌, 13, pp.244-249 (2000).

3) P. M. Kennedy, D. X. Hammer and B. A. Rockwell ; Laser-induced Breakdown in Aqueous Media : Prog. Quant. Electr., 21, pp.155-248 (1997).

発表論文

1) O. Oshiro, A. Machida, M. Doi, K. Chihara, D. Ueda, T. Sugiura and S. Kawata ; Ultrasound Imaging using Laser Induced Breakdown : The Transaction of IEEJ, A Publication of Sensors and Micromachines Society, 121, pp.479-483 (2001).

2) Y. Yasumuro, A. Machida, M. Doi, O. Oshiro, K. Chihara, D. Ueda, T. Sugiura and S. Kawata ; Three-Dimensional Imaging Using Spherical Ultrasound Wave Generated by Laser-Induced Breakdown : Japanese Journal of Applied Physics, 40, pp.3877-3881(2001).

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

研究責任者　東京医科歯科大学難治疾患研究所　教　授　　萩　原　正　敏

1. はじめに

細胞内シグナル伝達経路のほとんど全てにおいて、蛋白質リン酸化反応が重要な役割を果たしていることが証明されつつある。様々な実験系や細胞系で次々と新しいリン酸化酵素とその基質が見つかり、リン酸化反応によって触媒される細胞内シグナルカスケードのモデルは、ますます複雑多岐になりつつある。従来の*in vitro*のリン酸化反応のデータをもとに、シグナルカスケードモデルを"矢印"で示すような手法では、カスケードがクモの巣のように入り組み収拾がつかない状況が現出している。これは、そのリン酸化依存的シグナルカスケードが実際に細胞内で作動していることを簡便に検証する実験手法が乏しいことによるものと思われる。

*in vitro*におけるリン酸化反応を調べることは、精製したリン酸化酵素とその基質蛋白及び32P-ATPを用いれば容易であるが、細胞内で実際にリン酸化反応が起きていることを証明するには、細胞を32Pラベル後免疫沈降するか、リン酸化特異抗体を作ってその免疫染色を行うかのいずれかの方法しかないのが現状である。実際、筆者は転写因子CREBのリン酸化制御機構を研究する必要から、32Pラベル実験（Hagiwara *et al.*, Cell: 1992)やリン酸化特異抗体の作製（Hagiwara *et al.*, Mol Cel Biol: 1993)を行ってきた。しかしながら、こうした方法では、細胞内のリン酸化反応をリアルタイムで、しかも定量的に測ることは原理的に不可能である。いろいろな試行錯誤の結果、我々は最近漸く、FRET(Fluorescence Resonance Energy Transfer)を用いて、生きた細胞内でAキナーゼが活性化される様子を定量的に可視化することに成功した(Nagai *et al.* Nat. Biotechnol: 2000)。その原理を応用して、カスペースによるアポトーシスシグナルを可視化することを試みた。

2. Aキナーゼ活性を可視化しようとするこれまでの試み

Aキナーゼは最も研究の歴史が長い蛋白リン酸化酵素の一つなので、これまでにも生きた細胞でAキナーゼ活性を可視化しようとするさまざまな試みが成されて来た。Tsienらが考案したFlCRhR（フリッカー）（図１）は、調節サブユニットをローダミンで、触媒サブユニットをフルオレセインでそれぞれ標識した後、会合させて作ったホロ酵素をマイクロインジェクションするという極めてシンプルだが巧妙な方法であった(Adams S.R. *et al.* Nature, 1991)。会合した分子内ではフルオレセインとローダミンが近接するため干渉が起こるが、解離した後は干渉が解けて本来のemission waveに戻ることを利用している。筆者らはこの方法によって、Ａキナーゼがフォルスコリン添加後１０分程で活性化され、解離した触媒サブユニットが２０分程で核内に移行することをつきとめた(Hagiwara *et al.*, Mol. Cell. Biol., 1993）。Kudoらはマイクロインジェクションの手間を省くため細胞膜透過性のペプチドを蛍光ラベルし、細胞内cAMPの上昇に伴いリン酸化を蛍光の変化として観察することに成功している(Higashi H. *et al.*, FEBS Lett. 1997)。

3. Ａキナーゼによる**CREB**の構造変化

CBPがSer133のリン酸化されたCREBだけに結合するということから、CREBがリン酸化されるとCBPと結合できるように構造変化を起こしていると想像できる(Chrivia, *et al.* Nature, 1993)。実際にWrightらはCREBのKID(kinase inducible domain：リン酸化部位でCBP結合部位でもある)とCBPのKIX(CREB結合部位) との複合体のNMR解析を行い、リン酸化されたKIDのSer133とKIXのTyr658の側鎖が水素結合をすることにより、CREBとCBPが安定な転写複合体を形成することを明らかにしている

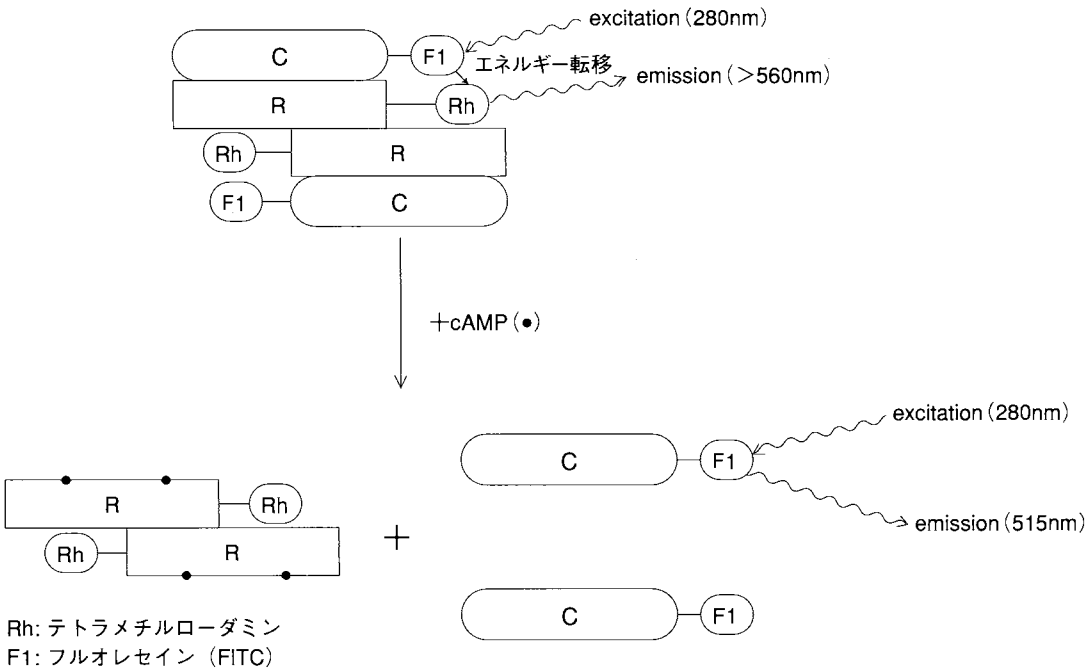


図１：FICRhR（フリッカー）の原理
Aキナーゼホロ酵素分子は２個の調節サブユニット（R）と２個の触媒サブユニット（C）から構成される4量体の形をとっている。触媒サブユニットをフルオレセイン（FI）で調節サブユニットをローダミン（Rh）でそれぞれ標識すると、ホロ酵素分子内ではフルオレセインをdonor、ローダミンをacceptorとするFRETが観察される。ところが、２分子のcAMPが調節サブユニットに結合すると触媒サブユニットが解離するので、フルオレセインとローダミンの間の距離が開きFRETは解消される。これを利用して、フリッカーでFRETの減少量から細胞内のcAMPの濃度上昇を定量することができる。

（Radhakrishnan *et al.*, Cell 1997）。我々は最近、CREBのリン酸化による構造変化を低角度回転蒸着法を用いて電顕下で観察することに成功している（Usukura *et al.*, Gene to Cells, 2000）。

また、CREBのリン酸化による構造変化を認識できるような抗体を作成すれば、CREBが活性化される様子を *in vivo*で捉えることができる(Hagiwara *et al.*, Mol. Cell. Biol., 1993. Ginty *et al*, Science, 1993）。我々も自ら作成したリン酸化CREB特異抗体を用いて、キンカチョウ(Zebra Finch)が同種の歌(conspecific song)を聞いたときだけ、歌中枢でCREBが活性化されることを見い出している(Sakaguchi *et al.*, J. Neurosci. 1999)。このように、リン酸化特異抗体を使えば、*in vivo*でのリン酸化反応をモニターすることができるわけだが、これは組織切片あるいは固定した細胞でリン酸化反応をみているだけで、生きた細胞や組織で動的な変化をモニターすることは原理上不可能である。そこで次に我々は、CREBの構造変化をGFP (Green Fluorescent Protein) の蛍光変化として捉らえることにより、生きた細胞内でのＡキナーゼの活性化をモニターする系ができないかと考えた。

4. ARTとは？

GFPは1992年、Georgia大のCormierらのグループによってクローニングされ（Prasher D. C. *et al.*, Gene, 1992）、1994年にGFP遺伝子を導入した真核細胞内で、長波長光照射下に、発現したGFPがGreenの蛍光を発することが確認されて以来(Chalfie M. *et al.*, Sceince, 1994; Inouye S. *et al*, FEBS Lett., 1994)、細胞内モニター系として注目を集めている。当初は、GFPの様々な位置にＡキナーゼの基質蛋白のコンセンサス配列（RRPS）を挿入した変異体を作成してみた。作成した11種のGFP変異体蛋白のうち、７種類はＡキナーゼでリン酸化されたが、リン酸化によるGFP蛍光の変化は認められなかった（小川他、未発表データ）。その後Aequorea（オワンクラゲ）GFPの結晶構造解析から、発色団は１１本のβ鎖で編まれたバレル構造に囲まれていることが明かとなった(Yang *et al.*, Nat. Biotechnol. 1996)。我々が挿入したリン酸化部位でＡキナーゼでリン酸化可能だったものは、外側のバレル構造上に位置するため発色団に影響を与えるには遠すぎ、内側で発色団近傍に位置するリン酸化部位には、Ａキナーゼが結合できないためリン酸化されなかったのではないか

と思われる。

最近GFP発色団(chromophore)の様々な変異体が作製され、それらを用いて細胞内カルシウムの濃度変化をモニターする方法が、米国の２グループからそれぞれ発表されている(Romoser V.A. *et al.* J. Biol. Chem., 1997; Miyawaki A. *et al.*, Nature, 1997)。　我々はRomoserらが構築したベクターを改変して、RGFP(redGFP)とBGFP(blue GFP)の２種の蛍光蛋白の間にCREBのKIDを入れた新しい融合蛋白を作ることにした（図２）。BGFPをdonorとしてRGFPを

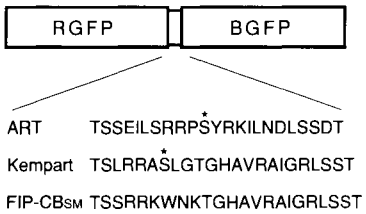
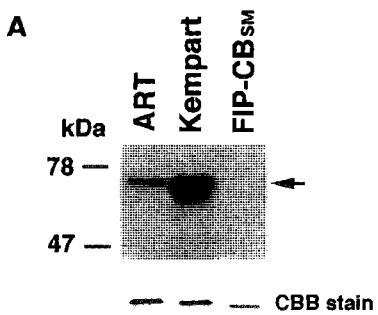


図2：リン酸化感受性GFP融合蛋白ARTの構造
図に示したように、長波長光照射下でそれぞれblueとredの蛍光を発するGFP変異体(BGFP及びRGFPと呼ぶ)を用いてカルシウム濃度を測定するFIP-CBSM蛋白の一部を改変し、BGFPとRGFPの間に転写因子CREBのリン酸化ドメインKIDのアミノ酸配列をコードする塩基配列挿入した（ART）。コントロールとしてリン酸化部位のSerをAlaに置換したART-SA、無構造のAキナーゼ基質ペプチドKemptideを組み込んだKempart、を作成した。これらをpQEベクターに組み込み、E.coliで発現させrecombinant蛋白を調製した。

acceptorとする蛍光干渉(FRET)が観察されるが、リン酸化によりKIDが構造変化を起こせばRGFPとBGFPの２個のクロモフォア間距離が変わりFRETが変化することを期待したわけである。pQEベクターを導入した大腸菌から精製したキメラ蛋白が、CREBと同程度にA-kinaseなどでリン酸化をされることを*in vitro*でまず確かめ、さらにリン酸化が当初の目論み通り挿入したCREBのリン酸化部位で起きていることも、前述したリン酸化CREB特異抗体を用いて確認できた（図３）。リン酸化の前後での蛍光変化を蛍光スペクトロメーターで調べて比較して



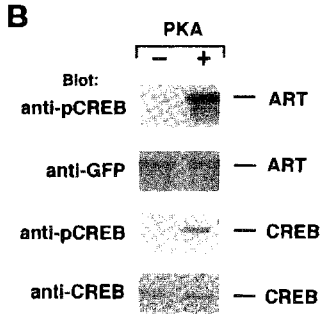
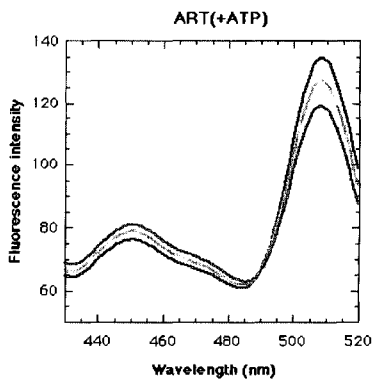


図3：ARTのリン酸化
(A)Aキナーゼのリン酸化部位を持つARTとKempartはAキナーゼでリン酸化されるが、FIP-CBSMはリン酸化されない。recombinant蛋白は下段のパネルに示したように等量用いている。Kempart がARTより良くリン酸化されているのは、Kempart に組み込んだKemptideはAキナーゼの理想的な基質ペプチドでCREBよりKm値が低く(Hagiwara *et al.*, Mol. Cell. Biol., 1993)、Aキナーゼによってリン酸化され易いためである。(B)このリン酸化部位は挿入したCREBのKIDであることは、リン酸化時にだけリン酸化CREB特異抗体(KIDのSer133近傍がエピトープ)で認識されることから確かめられた。

みると、380nmの励起光を当てた場合、RGFPの蛍光（510nm付近）がリン酸化により減弱し、逆にBGFPの蛍光(450nm付近)はリン酸化により増強していた(図４、Nagai *et al.*, Nat. Biotechnol., 2000)。ATP 及びＡキナーゼ触媒サブユニットのいずれかが無いと蛍光変化が認められず、リン酸化部位の無いRGFP／BGFP融合蛋白の蛍光も変化していない。これらのことから、リン酸化によりRGFPとBGFP間のFRET量が減少したと考えられる。CREBのリン酸化部位の代わりに無構造のＡキナーゼの基質ペプチドであるKemptide (Kemp, J. Biol. Chem. 1980)を挿入したもの(Kempartと名付けた)ではリン酸化しても蛍光の変化が無いことから、ARTでは挿入したKIDのリン酸化依存的な構造変化により、RGFPとBGFPの発色団間の距離か双曲子モーメントの相対的角度が変化することにより、FRET量が減少しているものと思われる。



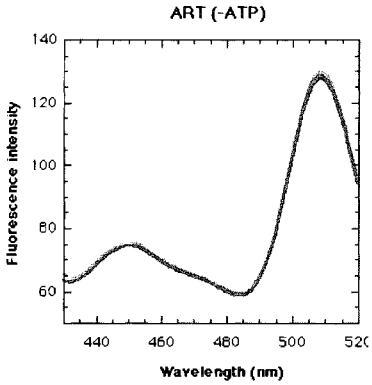


図4：リン酸化によるARTの蛍光変化
(A)リン酸化反応依存性にARTの蛍光変化が起きるかを調べた。Aキナーゼ触媒サブユニットとATP共存下でARTをインキュベートしてリン酸化後、380nmの励起光を当てると、RGFPの蛍光(510nm付近)がリン酸化により減弱、逆にBGFPの蛍光(450nm付近)はリン酸化により増強していた。(B)こうした蛍光変化はATP非存在下では認められない。リン酸化部位のないFIP-CBSMでも蛍光変化は観察されない。

5. 細胞内でのリン酸化反応

図5に示したように、ARTに380nmの励起光を当て、510nmと450nmの2波長で蛍光を測光すれば、Aキナーゼによるリン酸化をラジオアイソトープなどを使わずに定量的に測定できる。そこで、このキメラ蛋白ARTをpCEP4に組み込んだ発現ベクターをCOS-7細胞などの哺乳類培養細胞に導入し、生きた細胞内でAキナーゼの活性化をモニターできるか試してみた。COS-7細胞では

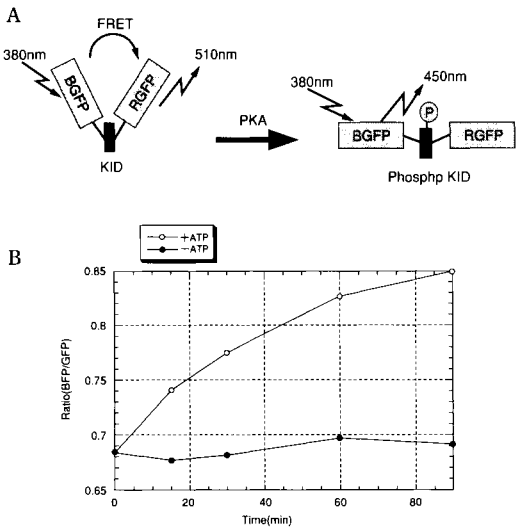


図5(A) Aキナーゼによりリン酸化されるKempartでも蛍光変化は認められなかったことから、単にリン酸基がRGFPやBGFPの蛍光に影響を与えているのではなく、この図に示したように、リン酸化によって惹起されるKIDの構造変化(図3参照)が発色団間の距離か双曲子モーメントの相対的角度が変化することにより、FRET量が減少しているものと思われる。(B) 380nmの励起光を当てて、450nmと510nmの蛍光強度を測定しその比をプロットすると、リン酸化量に伴い経時的に変化する。見やすくするため蛍光変化を450nm／510nmでプロットしているので、FRETはリン酸化に比例して減弱していることに注意。

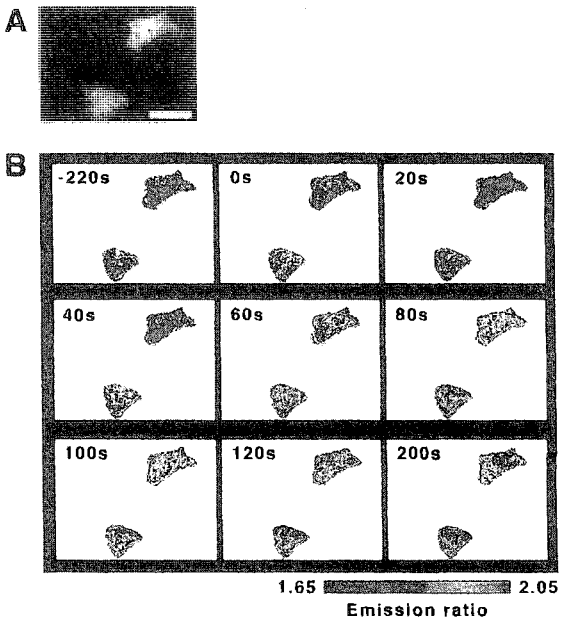


図6：ARTによるAキナーゼ活性の細胞内モニター
(A) pCEP4ベクターに組み込んだARTをCOS7細胞に導入したところ、細胞全体に発現していた。スケールは30μm。(B)440±20nmと520±20nmのバンドパスフィルターで観察した蛍光強度の比を疑似カラーで表示している。ジブチルcAMP (dbAMP：5 μM)投与時を起点(0s)に20秒おきに蛍光変化を観察している。

ART蛋白は細胞全体に発現していた（図6）。次に、細胞膜透過性cAMP誘導体のdb-cAMPを培養液に添加し、前述の条件で2波長測光をしてみると、図6に示したような変化を観察できた。細胞内の任意の5点で測光した蛍光変化を定量化すると図7のようになり、db-cAMP添加後3分ほどでAキナーゼによるARTのリン酸化はピークに達する。このリン酸化の経時変化は、32Pラベル実験で観察されたCREBのリン酸化のタイムコース（30分でピークに達する；Hagiwara *et al.*, Cell, 1992）よりかなり速い。これは、CREB蛋白自身は核内に局在しており、Aキナーゼ触媒サブユニットが細胞質から核内に移行したのちリン酸化を受けるのに対し、ARTは細胞全体に発現してるので、細胞質でリン酸化されているためであろう。実際、今回の実験結果は以前にフリッカーで測定したAキナーゼ活性化の時間軸と良く一致している(Hagiwara *et al.*, Mol. Cell. Biol., 1993）。さらに、筆者らが創成したAキナーゼ阻害剤H-89（Chijiwa *et al.*, J. Biol.

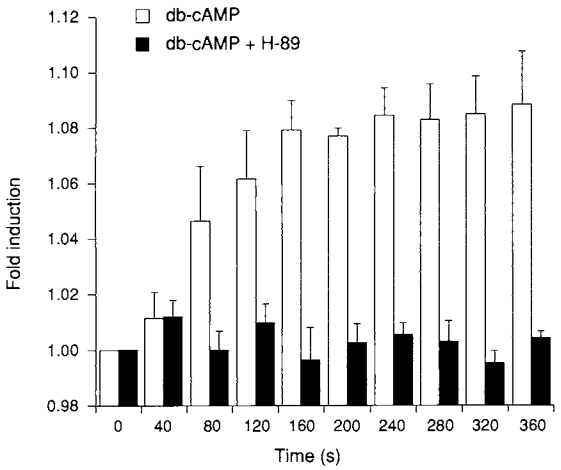


図7：AキナーゼAR阻害剤H-89によってARTの蛍光変化阻害されるARTをCOS7 細胞にdbAMP投与後、細胞内の任意の５ケ所におけるB440±20nmと520±20nmのバンドパスフィルターで観察した蛍光強度比をプロットした(白色グラフ)。図7と同様、FRETの減弱が定量的に観察されるが、Aキナーゼ阻害剤H-89 (10 μM共存下では、こうした蛍光変化は認められなかった(黒色グラフ)。

Chem.,1989）存在下では、この蛍光変化が認められず、Ａキナーゼ活性に依存したものであることが裏付けられた。

6. 細胞内アポトーシスシグナルの可視化

次に、リン酸化以外にcaspase活性をFRETの変化を測定すればアポトーシスシグナルを可視化することができるのではないかと考えた（図８）。核内でのcaspase活性化を観察する目的で、poly(ADP-ribose) polymerase (PARP)

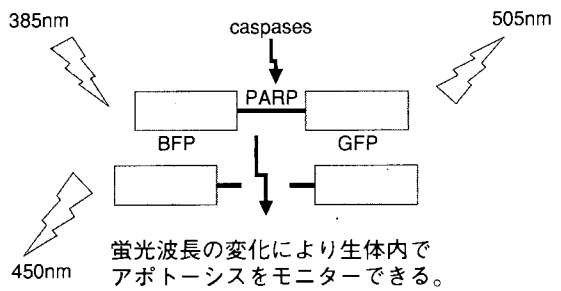


図8：FPETによるアポトーシスモニターの概念図
実際のGFP融合蛋白はCFP/YFPを用いた。

のcaspase認識部位近傍を組み込んだバキュロウイルス発現ベクターを作成し、組み替え蛋白を調製した。この新しいGFP融合蛋白は、*in vitro*において、設計通りCaspase3で分断された（図９）。さらにCaspase3による分解により、このGFP融合蛋白のFRETが劇的に変化することを観測した（図10）この変化を定量化することによりcaspaseの活性化を測定できるものと思われる。したがってこの新しい発現ベクター系を用いれば、培養細胞内でcaspaseの活性化を観察可能で、アポトーシスに至る細胞内情報伝達を経時的にモニターすることができると期待できる。

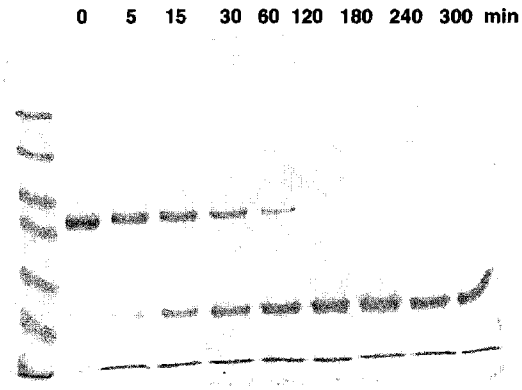
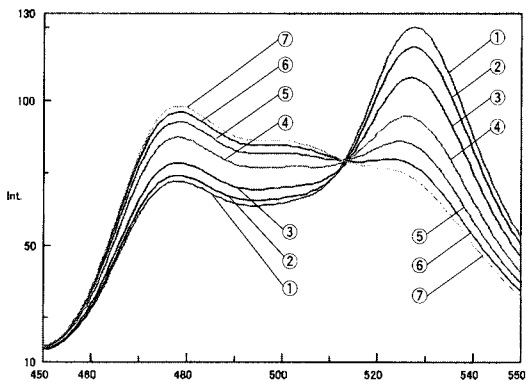


図9：アポトーシスモニターGFP融合蛋白のcaspaseによる分解



時間	478nm	528nm	478nm／528nm
15min ①	72.2691	125.2170	0.5772
30min ②	74.3009	118.3060	0.6280
60min ③	78.6709	107.9580	0.7287
120min ④	87.3818	94.6489	0.9232
180min ⑤	92.7517	85.9533	1.0791
240min ⑥	96.0510	79.9043	1.2021
300min ⑦	98.0488	72.6664	1.3493

図10：アポトーシスモニターGFP融合蛋白のcaspaseによる蛍光変化

7. まとめ

新しいリン酸化モニター蛍光蛋白ARTを用いることにより、アイソトープなど無しに簡便にリン酸化反応を*in vitro*及び*in vivo*でモニターすることができた。このモニター系の利点は、発現ベクターに組み込んで、細胞内でしかもリアルタイムでリン酸化反応をモニターできることである。ARTを発現する遺伝子改変動物を作成すれば、脳スライスや個体レベル（線虫やショウジョウバエ）でリン酸化反応を蛍光顕微鏡下で直接観察できる可能性がある。また、我々はこの融合蛋白をART (cAMP responsive tracerの意)と名付けたが、リン酸化部位を一部改変すれば、任意のリン酸化酵素のモニター系として利用できる可能性がある。また、図9に示したようにリン酸化阻害剤でART蛍光変化が抑制されることから容易に想像できるように、ARTを使えば、リン酸化カスケードを介する新しい薬剤のスクリーニングを細胞レベルで行うことができる。

実際、我々がARTを報告して以来、様々な実験系に応用したいとの問い合わせが殺到し驚いている（主として海外からで国内からの反響は何故かほとんど無い）。そうした問い合わせの中には、FRETを用いたARTの原理から考えて相当無理なものもある。特にARTは2波長測光の蛍光変化の割合からリン酸化量を求めるため、細胞内に発現した全ART分子の数十%がリン酸化されるような条件が必要である。したがって、細胞内の微量の酵素のリン酸化活性を測ったり、リン酸化酵素の一部だけが活性化される弱いシグナルのモニターには不向きである。今後は、1）蛍光のdonorとacceptorをCFPとYFPにすることでFRET効率を上げる、2）CaM kinaseなど他のリン酸化酵素のモニターができるか検討する、3）核やミトコンドリアなど特定の部位への局在化シグナルをいれる、4）ウイルスベクターによって初代培養細胞や脳スライスに容易に発現できるようにすることなどを検討している。

さらに、我々はcaspase活性もFRETの変化により測定することができた。この系により生きた細胞内でapoptosisに至るシグナルカスケードをモニターすることが出来るものと思われる。この他にもいろいろな方の力を借りながら、様々な実験系で使えるように改良を進めて行く予定なので、新鮮なアイデアを持った若人の方々がこの研究領域に参加されることを期待している。

参考文献

1) Adams SR., Harootunian AT, Buechler YJ. *et al.*, Fluorescence ratio imaging of cyclic AMP in single cells. Nature 349, 694-697 (1991)

2) Chalfie M, Tu Y, Euskirchen G, *et al.*, Green fluorescent protein as a marker for gene expression Science 263, 802-805 (1994).

3) Chijiwa T, Mishima A, Hagiwara M *et al.* Inhibition of forskolin-induced neurite outgrowth and protein phosphorylation by a newly synthesized selective inhibitor of cyclic AMP-dependent protein kinase, N-[2-(p-bromocinnamylamino)ethyl]-5-isoquinolinesulfonamide (H-89), of PC12D pheochromocytoma cells. J. Biol. Chem. 265, 5267-5272 (1990).

4) Chrivia JC, Kwok RP, Lamb N, Hagiwara M, *et al.*, Phosphorylated CREB binds specifically to the nuclear protein CBP. Nature 365, 855-859 (1993)
Ginty DD, Kornhauser JM, Thompson MA, Bading H, Mayo KE, Takahashi JS, Greenberg ME. Regulation of CREB phosphorylation in the suprachiasmatic nucleus by light and a circadian clock., Science, 260, 238-241 (1993)

5) Hagiwara M, Alberts A, Brindle P, *et al.*, Transcriptional attenuation following cAMP induction requires PP-1-mediated dephosphorylation of CREB. Cell 70, 105-113 (1992).

6) Hagiwara M, Brindle P, Harootunian A, *et al.*, Coupling of hormonal stimulation and transcription via the cyclic AMP-responsive factor CREB is rate limited by nuclear entry of protein kinase A. Mol. Cell. Biol. 13, 4852-4859 (1993).

7) Higashi H, Sato K, Ohtake A, *et al.*, Imaging of cAMP-dependent protein kinase activity in living neural cells using a novel fluorescent substrate., FEBS Lett. 1997

8) Inouye S, and Tsuji FI. Aequorea green fluorescent protein. Expression of the gene and fluorescence characteristics of the recombinant protein. FEBS Lett. 341, 277-280 (1994).

9) Kemp BE. Phosphorylation of synthetic peptide analogs of rabbit cardiac troponin inhibitory subunit by the cyclic AMP-dependent protein kinase. J. Biol. Chem. 255, 2914-2918 (1980).

10) Miyawaki A, Llopis J, Heim R, *et al.*, Fluorescent indicators for Ca2+ based on green fluorescent proteins and calmodulin. Nature 388, 882-887 (1997).

11) Prasher DC, Eckenrode V., Ward W, *et al.*, Primary structure of the Aequorea victoria green-fluorescent protein. Gene 111, 229-233 (1992).

12) Romoser, V.A., Hinkle, P.M. & Persechini, A. Detection in living cells of Ca2+-dependent changes in the fluorescence emission of an indicator composed of two green fluorescent protein variants linked by a calmodulin-binding sequence. A new class of fluorescent indicators. J. Biol. Chem. 272, 13270-13274 (1997).

13) Sakaguchi H, Wada K, Maekawa M, *et al.*, Song-induced phosphorylation of cAMP response element-binding protein

in the songbird brain. J.Neuroscience.19,3973-3981 *(1999)*.
14) Radhakrishnan I, Perez-Alvarado GC, Parker D, et al., Solution structure of the KIX domain of CBP bound to the transactivation domain of CREB: a model for activator: coactivator interactions. Cell. 91, 741-752 (1997)
15) Yang F, Moss LG, Phillips GN Jr. The molecular structure of green fluorescent protein. Nat Biotechnol. 14, 1246-1251 (1996).

発表論文

1) Kamimoto, T., Zama, T., Aoki, R., Muro, Y. & Hagiwara, M. (2001) Identification of a novel kinesin-related protein, KRMP1, as a target for mitotic peptidyl-prolyl isomerase Pin1. J. Biol. Chem. 276, 37520-37528.
2) Kojima, T., Zama, T., Wada, K., Onogi, H. & Hagiwara, M. (2001) Cloning of Human PRP4 Reveals Interaction with Clk1. J. Biol. Chem. 276, 32247-32256..
3) Osada, M., Inaba, R., Shinohara, H., Hagiwara, M., Nakamura, M. & Ikawa, Y. (2001) Regulatory Domain of Protein Stability of Human P51/TAP63, a P53 Homologue. Biochem. & Biophys. Res. Comm. 283, 1135-1141.
4) Aratani, S., Fujii, R., Oishi, T., Fujita, H., Amano, T., Ohshima, T., Hagiwara, M., Fukamizu, A. & Nakajima, T. (2001) Dual roles of RNA helicase A on CREB-dependent transcription. Mol. Cell. Biol., 21, 4460-4469.
5) Ueda, H.R., Hagiwara, M. & Kitano, H. (2001) Robust oscillations within the interlocked feedback model of Drosophila circadian rhythm. J. Theoret. Biol. 210, 401-406.
6) Kuroyanagi, H., Kimura, T., Wada, K., Hisamoto, N., Matsumoto, K. & Hagiwara, M. (2000) SPK-1, a C. elegans SR proteins kinase homologue, is essential for embryogenesis and required for germ line development. Mech. Dev.. 99, 51-64.
7) Muro, Y., Kamimoto, T., Tomita, Y., and Hagiwara, M., (2000) Spectrum of autoantibodies against a dynamin-related protein,dymple. Arthritis Rheumatism 43, 7, 1516-1519.
8) Inoue, K., Mizuno, T., Wada, K. & Hagiwara, M. (2000) Novel RING finger proteins, Air1p and 2p interact with Hmt1p and inhibit the arginine methylation of Np13p. J. Biol. Chem. 275, 32793-32799.
9) Usukura, J., Nishizawa, Y., Shimomura, A., Kobayashi, K., Nagatsu, T. & Hagiwara, M. (2000) Direct imaging of phosphorylation dependent congormational change and DNA binding of CREB by electron microscopy. Genes to Cells 5, 515-522.
10) Nagai, Y., Miyazaki, M., Aoki, R., Zama, T., Inoue, S., Hirose, K., Iino, M. & Hagiwara, M, (2000) A fluorescent indicator for visualizing cAMP-induced phosphorylation in vivo. Nat. Biotechnol. 18, 313-316.

コヒーレントアンチストークスラマン散乱による生体組織の3次元局所空間分子分光分析

研究責任者　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　橋　本　　守

1. はじめに

光学顕微鏡により、ミクロンからサブミクロンの空間分解能で細胞内の分子やイオンの分布を観測することが可能であるが、通常どの分子やイオンを観測するのかといった定性能力は特異染色に負っている。染色作業は複雑で時間がかかり、かつ熟練を要する。また、染色自身によって細胞が機能を失う場合も多々あり、実験条件に大きく依存する。近年、チタンサファイアレーザ等の超短パルスレーザの発達によって、非線形光学効果を用いた多光子励起蛍光顕微鏡が開発され、長波長励起のため細胞毒性が少ない、散乱が少ないため比較的厚い試料を観測することができる、共焦点光学配置を取らなくても3次元分解能を持つため明るい光学系となる等の特徴により普及が進んできているが、染色によって像を得るという点では従来の蛍光顕微鏡と変わりない。したがって、生命現象を研究する上では、生きたままの細胞を、その場で、非染色に、細胞内の分子分布を観測する手法の開発が望まれている。

2. CARS顕微鏡

分子は、質点（原子）とバネ（化学結合）で構成されるため、必ず分子振動を持ち、この分子振動の振動周期は構成する原子や化学結合、分子構造に強く依存する。ラマン散乱分光や赤外分光は、この分子振動を観測する手法で、分子種の同定や分子構造解析に広く用いられている。しかしながら、ラマン散乱分光を顕微鏡と組み合わせたラマン散乱顕微鏡は、感度が低い、蛍光による妨害を受ける等の問題を持ち、また赤外吸収顕微鏡は、生体組織に含まれる水の強い吸収による妨害や、波長が長い為に空間分解能が10ミクロン程度に限られる等の問題により、生体試料測定に一般的に用いられているとは言い難い。

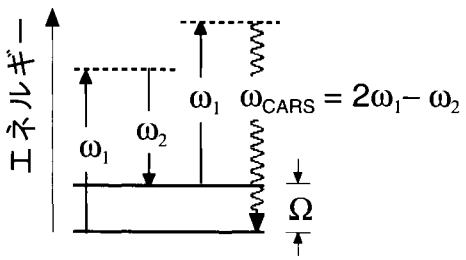


図1　CARS過程における光子と分子振動のエネルギー関係

図1に示すように，物質にω_1とω_2の角振動数を持つ光（以降ω_1光，ω_2光と呼ぶ）を入射し、それらの角振動数差が分子振動の角振動数Ωと一致したときに、誘導ラマン散乱によって$2\omega_1$-ω_2の反ストークス光が放出される現象をCARS（コヒーレントアンチストークスラマン散乱）と呼ぶ。我々は、このCARSを顕微鏡に適用したCARS顕微鏡を提案し、その装置開発を行っている。

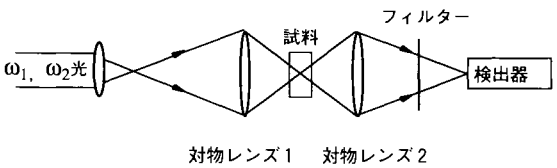


図2　CARS顕微鏡の構成図

図2にCARS顕微鏡の光学配置を示す。波長の異なる2つのレーザ光（ω_1，ω_2光）を同軸上に重ね合わせ、対物レンズ1で強く絞る。CARSは非線形光学現象であるために、多光子励起蛍光顕微鏡と同様、レーザ光を顕微鏡対物レンズ等によって強く絞った場合、光子密度が高い焦点近傍でのみCARS光が発生する。発生したCARS

光を、他方の対物レンズ2によって受光し、フィルター等でω_1、ω_2光からCARS光を分離して検出器で観測する。試料を3次元に移動可能なステージ上に載せ、移動させることで3次元画像を得る。また、ω_1、ω_2光の周波数差を変化させることで、分子振動に関する情報を得ることができる。したがって、CARS顕微鏡によって、非染色に分子種の同定、分子構造に関する知見をミクロンオーダの分解能で観測することが期待される。また、一般的なラマン散乱分光では問題となる蛍光からCARS光を分離して（CARS光は入射光より波長が短い）観測でき、また非線形光学効果によって顕微鏡対物レンズの焦点近傍のみの情報を検出（すなわち3次元分解能を持って）することができるといった特徴を持つ。

これまで、我々はCARS顕微鏡の3次元結像特性の理論的な導出[1),2)]や、指紋領域と呼ばれる低波数Raman シフト領域を観測可能なシステムの開発を行ってきた[3)]。しかしながら、これまでは画像を得るためにはサンプルを移動させる必要があり、高速な画像取得は難しかった。CARS顕微鏡で分子分布計測を行うためには、画像とスペクトルの2つの情報が必要となるため、測定時間の短縮化が要求される。そこでマイクロレンズアレイと呼ばれる微小なレンズが集積化したものを用いて多焦点化し、高速なCARS画像取得が可能なシステムの構築を行った[4)]。

3. 多焦点CARS顕微鏡

図3に多焦点CARS顕微鏡の概略図を示す。同軸上に重ね合わせたω_1、ω_2光をマイクロレンズアレイに照射すると、多数の点に集光される。この光を顕微鏡対物レンズで試料に投影することで多数の点からCARS光が発生する。発生したCARS光をもう一方の対物レンズで2次元検出器上に結像し、さらにマイクロレンズアレイを回転することで試料中のある断面上の画像を一度に得ることができる。

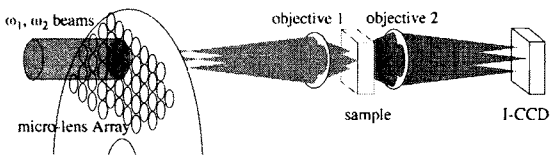


図3　多焦点CARS顕微鏡の概略図

CARSは非線形光学現象であるため、レーザー光のピーク強度が高いほどその発生効率は高いが、CWレーザを用いると試料が容易に損傷する。このため、高いピーク強度と低い平均パワーを持つ、超短パルスレーザを励起光源に用いた方が有利である。しかし、フェムト秒レーザは波長幅がRamanバンドの波長幅に比べて著しく広いため、波数（波長）分解能が低下し個々のラマンバンドを識別することができない。そこで高いピークパワーと高い波数分解能の両方を満たすために、ピコ秒レーザをCARS顕微鏡の励起光源に用いた。

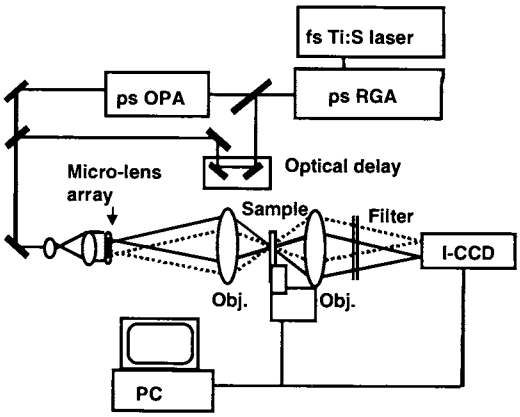


図4　開発した多焦点CARS顕微鏡システムの全体図

図4にシステム全体の構成図を示す。フェムト秒チタンサファイアレーザ（波長775 nm）からの光を、ピコ秒再生増幅器（RGA）で増幅した後2つに分け、一方をω_1光に用い、もう一方の光でピコ秒光パラメトリック増幅器（OPA）を励起し、その出力（アイドラー光の第2高調波）をω_2光とする。これら2つの光をビームスプリッタを用いて空間的（同軸上）に重ね合わせ、さらに光学遅延によって時間的に重ね合わせて多焦点CARS顕微鏡に入射し、発生したCARS光はイメージインテンシファイア付きCCDによって検出される。

CARSスペクトルを観測するためには、ω_2光の波長走査が必要となる。光パラメトリック増幅器の内部では、再生増幅器からの光は3分割され、1）白色光の発生、2）発生した白色光の初段パラメトリック増幅、3）2段目のパラメトリック増幅、に用いられる。2）および3）のパラメトリック増幅時の増幅用結晶の角度と、2）と3）の間に置かれた回折格子による波長選択によって、最終的に発生するアイドラー光の波長が決定される。したがって、分光器によって波長を常にモニターしながら、パラメトリック増幅用光学結晶の角度と回折格子の角度を制御することで、任意の波長のω_2光を得られるように光パラメトリック増幅器の改造を行った。図5に典型的なω_1光（776 nm）、およびω_2光（841 nm）のスペクトルを示す。スペクトル幅は、それぞれ14 cm^{-1} (0.85 nm)、20 cm^{-1}（1.45 nm）であった。

また、ω_1、ω_2光の強度はCARS光に比べて非常に高く、また波長も近接しているため、一枚のフィルターでは十分にω_1、ω_2光を除去することが難しい。したがって、

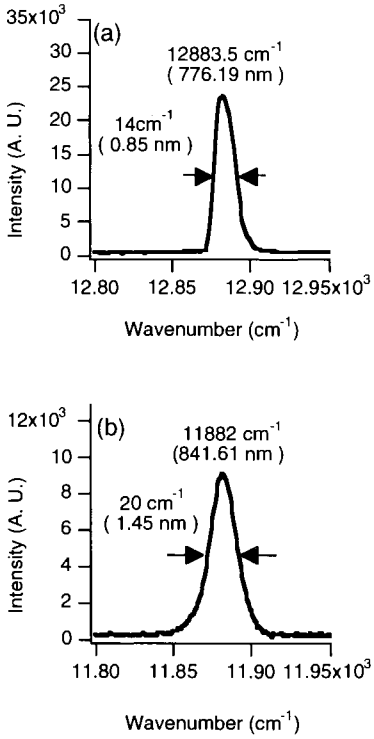


図5　用いたレーザ光のスペクトル　(a) ω_1光、(b) ω_2光

特性の異なる4枚の光学フィルタを組み合わせて用いた。

4. 結果

図6に、液体ベンゼンをマイクロレンズアレイを止めてCARS光を観測した結果を示す。100個程度の多数の場所が同時に励起、観測されている様子が分かる。マイクロレンズアレイを回転させることによって、各点が移動し、試料中の1断面のCARS画像が測定されることとなる。

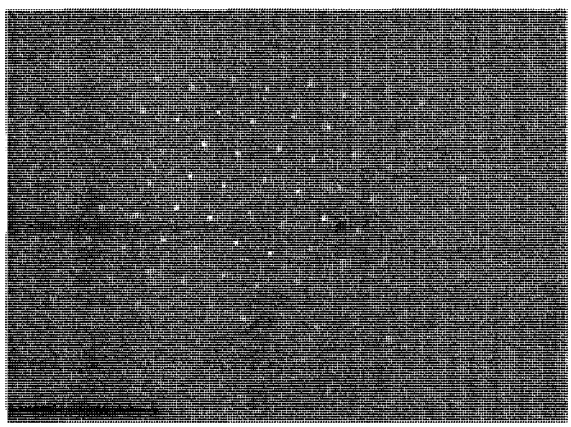


図6　停止したマイクロレンズアレイから発生するCARS光

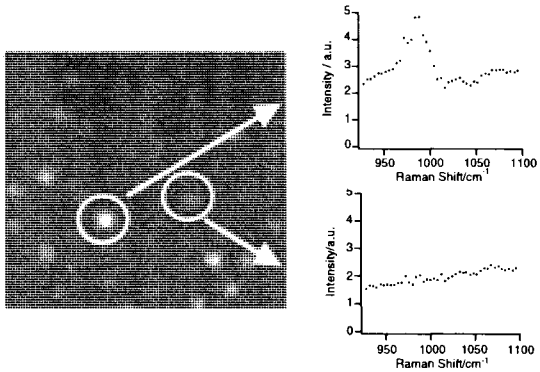


図7　多焦点CARS顕微鏡によって観測されたポリスチレン球、ガラス球のCARS画像およびスペクトル

図7に開発した多焦点CARS顕微鏡を用いて、ω_2光の波長を順次変えることによって観測したポリスチレン球（直径4.5μm）とガラス球（直径3-5μm）が混在した試料のCARS像およびCARSスペクトルを示す。ポリスチレンはラマンシフト1000cm^{-1}付近にフェニル基骨格の強いラマンバンドを持つが、この付近にガラス球は強いラマンバンドを持たない。このため、ポリスチレン球とガラス球をCARSスペクトルから容易に区別することが可能である。また、ポリスチレンのバンドより、現在のスペクトル分解能は約30cm^{-1}であることが分かる。なお、1枚の2次元像の観測時間は約20秒で、従来の観測時間を約100分の1秒に短縮することができた。

通常のストークスラマン散乱を観測するラマン散乱顕微鏡では、ラマンスペクトルの観測には必ず分光器を用いて分光する必要があるため、このような、マイクロレンズアレイを用いた多焦点化することはできない。CARSでは入射するレーザ光の振動数差を掃引することによってスペクトルを得ることができるため分光器を必要とせず、容易にマイクロレンズアレイを用いての観測の並列化が可能となった。

5. おわりに

CARS顕微鏡の観測時間を短縮するためにマイクロレンズアレイを用いた多焦点CARS顕微鏡を開発し、従来より観測時間を100分の1に短縮することが可能となった。現在の波数（波長）分解能30 cm^{-1}ではまだスペクトル観測には十分であるとは言い難い。今後、さらに波数（波長）分解能を高め、生体組織観察へ適用していきたい。

参考文献

1) 橋本守、"コヒーレントアンチストークスラマン散乱を用いた顕微鏡"、分光研究、**40**, 51-61 (2000)

2) M. Hashimoto, T. Araki, and S. Kawata, "Molecular vibration imaging in the fingerprint region by CARS Microscopy with collinear configuration", Opt. Lett., **25**, 1768-1770 (2000)
3) M. Hashimoto and T. Araki, "Three dimensional coherent and optical transfer functions of coherent anti-stokes Raman scattering microscopy", J. Opt. Soc. Am. A, **18**, 771-776 (2001)
4) M. Hashimoto, K. Inoue, T. Araki, and S. Kawta, "Multifocus CARS microscopy" in preparation

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

研究責任者　徳島大学工学部機械工学科　助教授　岩田哲郎
共同研究者　大阪大学大学院基礎工学研究科システム人間系専攻
教授　荒木勉
新居浜工業高等専門学校機械工学科　助手　宮田剛

1. はじめに

工業計測や分光分析機器などで使用される光検出器に対する一般的な要求は、小型、安価、高速応答性、高感度である。ここで特に、可視紫外波長域用の光検出器としては、光電子増倍管(PMT)が高感度という点で広く利用されている。しかしPMTは、高圧電源が必要であるし、後段の信号処理回路までをも含めた価格、形状、取り扱いの煩雑さ等を考慮すると、実際の製品への搭載がしばしば躊躇されることがある。一方、フォトダイオードのような通常の半導体光検出器では、感度不足に陥る場合が多い。

我々は、このギャップを埋める目的で、アバランシェフォトダイオード(APD)に着目した。すなわち、APDの逆バイアス電圧をオン・オフさせることによってパルス動作させ、小型で新規な低消費電力高感度光検出器の実現を考えた。またほぼ同様な発想から、最近市販されている超小型PMTにも着目した。PMTの場合は、高圧電源が必要ではあるが、内部ゲートをかけることによって、蛍光寿命測定などで問題となる励起散乱光の効率のよい除去が可能となる。つまり、パルス的なバックグラウンド光を除去する一方で、微弱信号を検出できる小型光検出モジュールが実現できる。感度の点では当然APDに優っている。ゲート手法そのものは既に多くの報告があるが、超小型PMTを利用することで、性能面で従来のものよりも向上させられるという狙いもあった。APDにしろPMTにしろ、このような発想に基づく光検出器は一言で表現すると、検出器自体に、ロックインアンプやボックスカー積分器の機能を持たせたものであり、機能付光検出モジュールと呼べると思われる。

機能付光検出モジュール製作の最終的な目的は、計測機器、分析機器など機器組み込み用のワンチップ小型光検出モジュールの実現である。ワンチップモジュール検出器そのものに、時間分解測光用機能や微弱光測光用機能などが付随している。本稿では、それらのモジュールの基本構成と性能評価、生体計測への応用の可能性について報告する。なお、本稿で紹介する2つの光検出器はいずれもマイクロ秒のオーダでの動作ではあるが、比較的容易にナノ秒のオーダに対応させられ、時間分解能などの点で、従来のものより改善できる可能性がある。しかし、この点については現在研究継続中であり、改めて報告したい。

2. 光検出モジュールの設計と試作

2.1 ゲート型APDを用いたロックイン光検出モジュール

ゲート型APDを用いたロックイン光検出モジュールと評価実験のためのブロック図を図1に示す。ゲート型APDモジュール設計の基本的な考え方は、APDに印加すべき通常の直流逆バイアス電圧を、パルス的に印加するということである。我々は、パルス的な逆バイアスの印加によって、通常の直流バイアス印加時よりも高利得が得られるという事実を見出した。この現象を利用して、10 kHz程度で動作するボックスカー積分器、ロックインアンプなどの報告を行った。その特長は、非常に強い直流的なバックグラウンド光の状況下では、従来の直流バイアスAPDならば、APDのPN接合部が過剰キャリアによって飽和してしまうような場合でも、パルスバイアスにすればその影響を緩和でき、信号対雑音(SN)比の高い測定が行えるという点にある。しかしパルスバイアスを与えるためには、シリコンAPDの場合、ブレークダウン電圧を超える百数十ボルトの制御パルスが必要である。我々はこの問題を、APDのブレークダウン電圧よりも数ボルト低めの直流バイアス電圧を常時印加しておき、ゲ

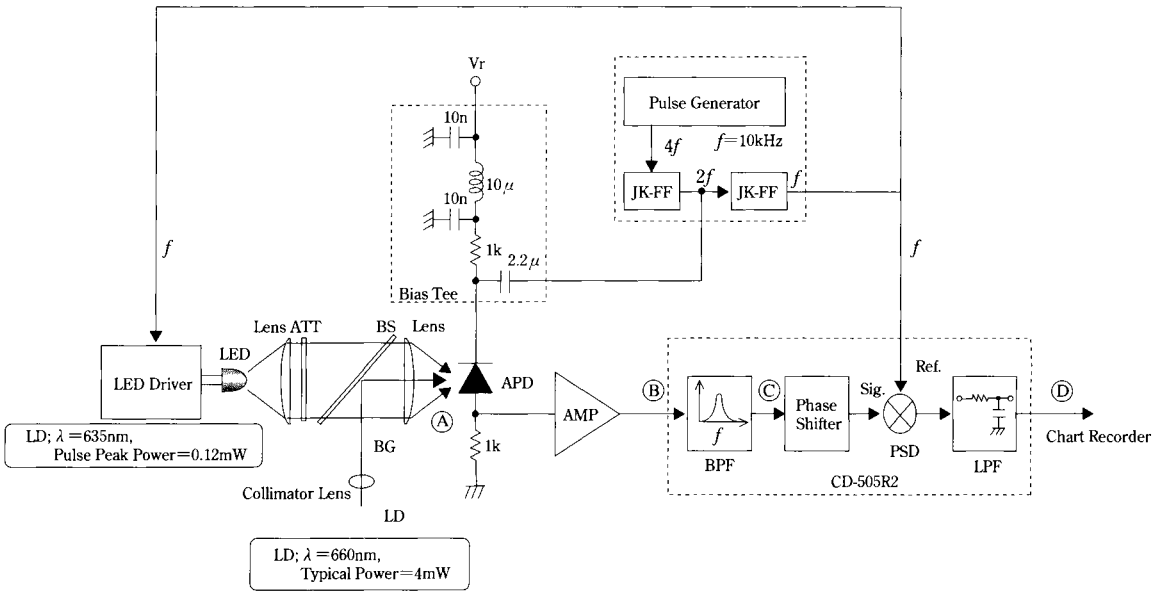


図1　ゲート型Si-APDを用いたロックイン光検出モジュールと評価実験のためのブロック図；JK-FF, JK flip flop; ATT, optical attenuator; BS, beam splitter; BG, background; AMP, amplifier; BPF, bandpass filter; LPF, lowpass filter; PSD, phase sensitive detector.

ート動作時だけTTLレベルの信号を重畳させることによって解決した。利得も従来の直流バイアスAPDと比較して、6倍程度向上させられることを確認した。この工夫によってゲート制御がTTL信号によって非常に簡便に行えるようになった。

図1はそのようなゲート型Si-APD (S2382,浜松フォトニクス)と、それに同期して動作する位相検波 (PSD) IC (CD-505R2, NF回路設計ブロック)を組み合わせて、小型ロックイン光検出モジュールを構成した例である。模擬実験として、APDにはデューティ比50%、周波数10 kHzで変調させたLED (GL5HD43, λ = 635nm, SHARP)からの信号光と、直流駆動されたLD (λ = 660 nm, 平均パワー; 4 mW) からのバックグラウンド光を同時に入射させている。ここでAPDのゲート信号周波数はf = 20 kHz、PSD ICの参照信号周波数はf = 10 kHzとして、図2に示したタイミング図のように、信号光のみをロックイン検出する。ここでAはAPDへの入射光を表し、BはAPDの出力、Cは最終的に得られる信号を表している。

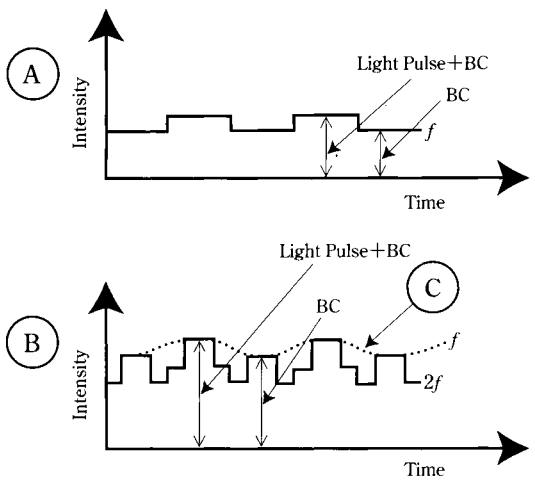


図2　図1の各部の模擬波形

2.2　ＰＭＴ内部ゲート方式光検出モジュール

APDの場合と同様な発想で、PMTゲート動作実験を行った。PMTゲートに関しては、既に多くの報告がなされているが、本研究では、最近入手できるようになった超小型PMTを活用することにより、さらなる性能アップを目指した。その根拠は、物理的に小型である故、PMT内の電子走行時間や、走行時間広がりが大幅に短縮されており、時間分解能の点でも従来のものより改善できる可能性が予想される点にある。しかし、本稿ではマイクロ秒領域でのパルスバックグラウンド光の除去という点に絞って報告を行う。

図3に試作モジジュールのブロック図を示す。使用したPMTは金属メタルパッケージタイプ(R7400, 浜松フォトニクス)であり、その後段にPSD IC (CD-505R2)を配置した。PMTゲート制御手法としては、偶数番ダイノード

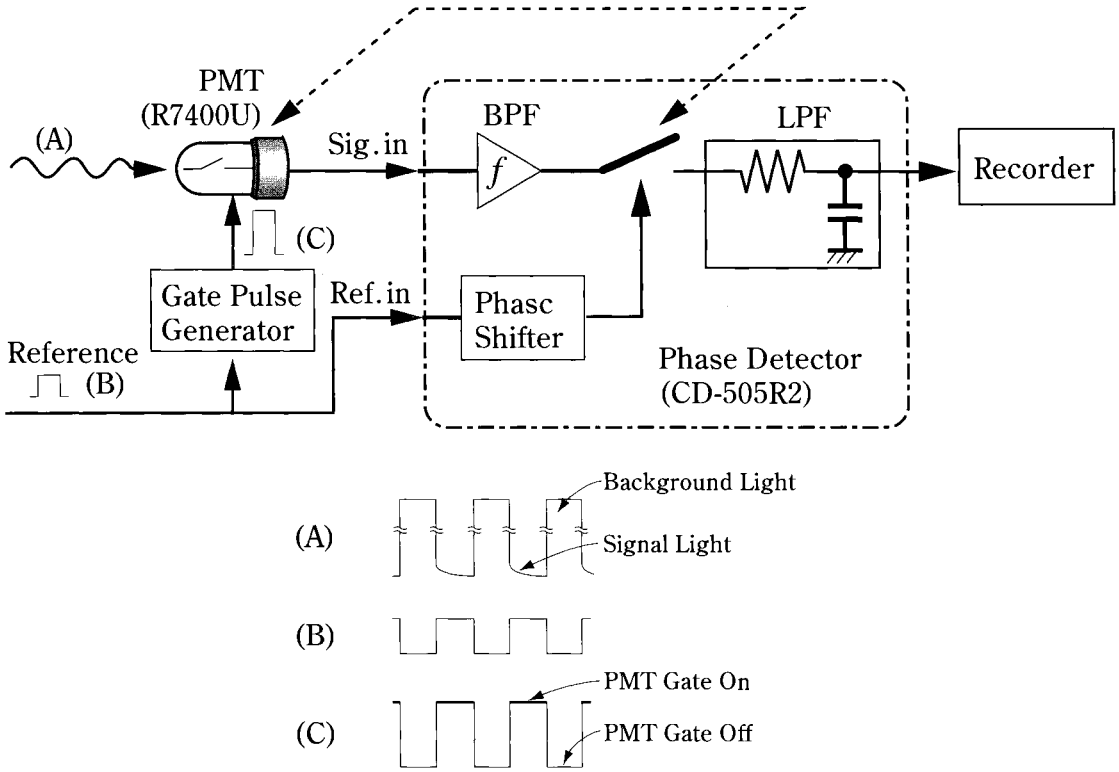


図3　PMT内部ゲート法を用いたパルスバックグラウンド光除去光検出モジュールのブロック図

同時制御法を採用した。すなわち、偶数番ダイノードのバイアス電圧を正規のバイアス電圧よりも数十ボルト低く設定しておき、ゲートオン動作時だけ相応のパルス電圧を印加する。そして、PMTゲートオン時のPMTカットオフ時に対する利得をバックグラウンド除去比(BGRR)と定義し、PMT印加電圧をパラメータとして、最適バイアス電圧とゲートパルス電圧の関係を調べた。その結果、PMT印加電圧に応じて、数千から数万のBGRRが得られることが確認された。実際のモジュールでは、後段にPSD ICを接続することをも考慮して、第2,4,6番ダイノード同時制御法を採用した。

3．性能評価結果と考察

3.1　ゲート型Si-APDロックイン光検出モジュール

図4は、入射信号光パワー対出力信号強度を、通常の使用法である直流バイアスAPDとパルスバイアスAPDの両者に対してプロットした結果である。ただし、ここではバックググラウンド光パワーを零としている。また、図5には、入射信号光パワーを一定（8 nW）にした状態で、バックググラウンド光パワーを変化させたときの結

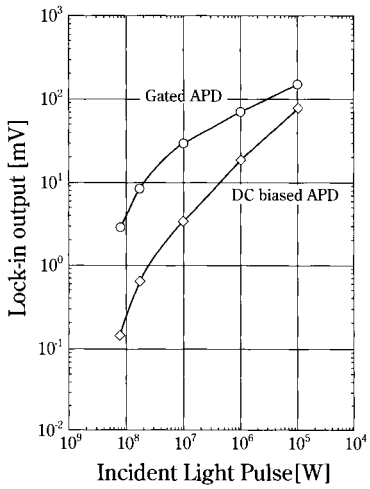


図4　ゲート型Si-APDを用いたロックイン光検出モジュールの入射信号光パワー対出力信号強度。比較のため直流バイアスAPDの測定結果も同時にプロットされている。直流バックグラウンド光のパワーは零とした。

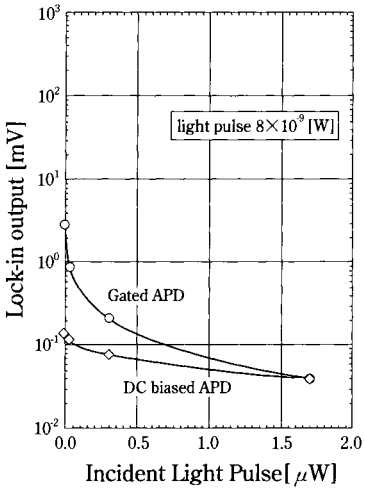


図5　ゲート型Si-APDを用いたロックイン光検出モジュールの直流バックグラウンド光パワー対出力信号強度。比較のため直流バイアスAPDの測定結果も同時にプロットされている。入射信号光パワーは8nWに固定した。

果を示す。いずれの場合でも入射光強度が大きくなると、出力信号が飽和する傾向にあるが、パルスバイアスAPDの方が直流バイアスAPDよりも、高バックグラウンド光照射時に、よりSN比が高い測定が可能であることが確認された。

3.2　PMT内部ゲート法によるパルスバックグラウンド光の除去

図3に示したモジュールを用いて、非常に強いパルスバックグラウンド光の直後に生じる微弱光を検出するシミュレーション実験を行った。実験のブロック図を図6(a)に示す。ここでは、マルチ白色LED（E1S21-0W4AP Type A, 豊田合成）を使用し、蛍光減衰波形測定時における、励起散乱パルスバックグラウンド光と蛍光信号光のシミュレーションを行った。同図(b)に示すように、使用したマルチ白色LEDには、ワンパッケージに、赤色2個、青色2個、緑色1個の計5個の独立したLEDが内蔵されている。ここでは、(c)図に示すように、赤と青のLEDをパルスバックグラウンド光とし、緑のLEDを

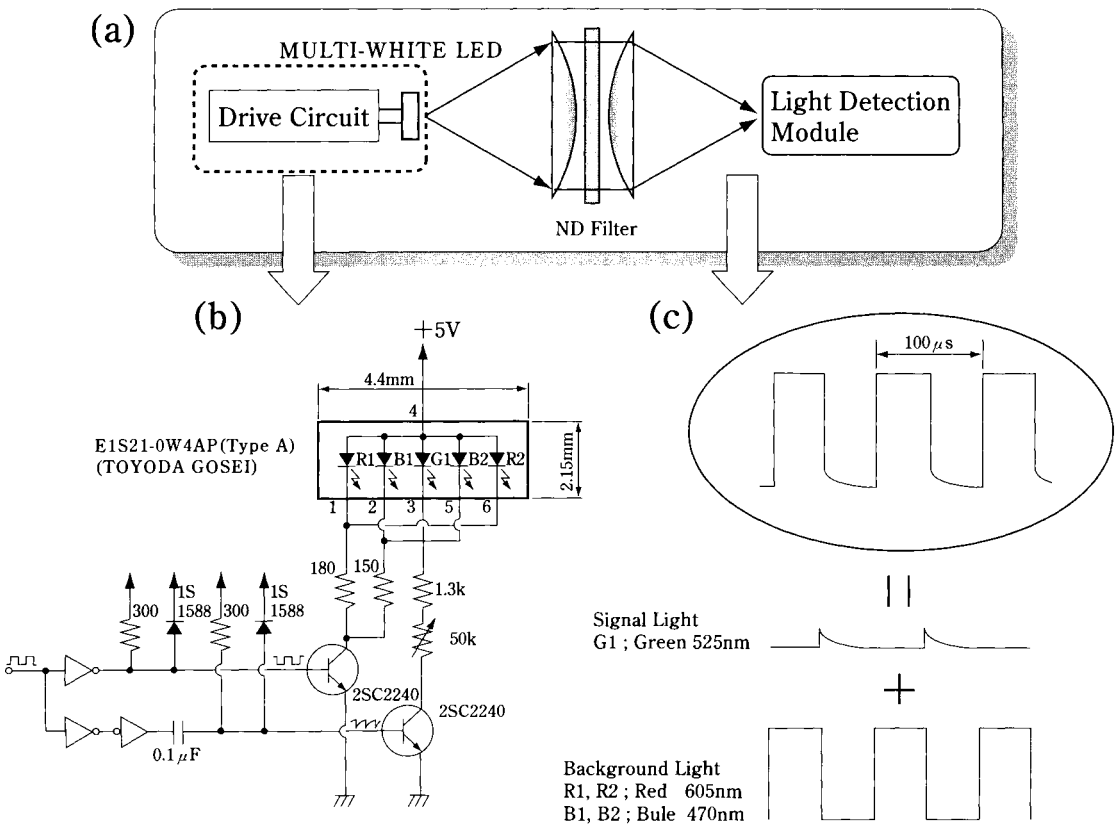


図6　(a) PMT内部ゲート法を用いたパルスバックグラウンド光除去光検出モジュールの性能評価のためのブロック図、(b)マルチ白色LEDの点灯回路、(c)タイミング図

30μsの時定数で指数関数的に減衰する電流で駆動し、これを信号光として検出した。バックグラウンド光の平均パワーはPMTカソード面上で150 nWであった。図7に実験結果を示す。黒丸はPMTゲートを行った場合、白丸はPMTゲートを行わない場合である。通常の直流測光法ならばPMTの非直線性の影響が強く現れ全く測定できないような状況下でも、PMTゲート法の採用によって微弱光測定が可能になっていることがよく理解できる。

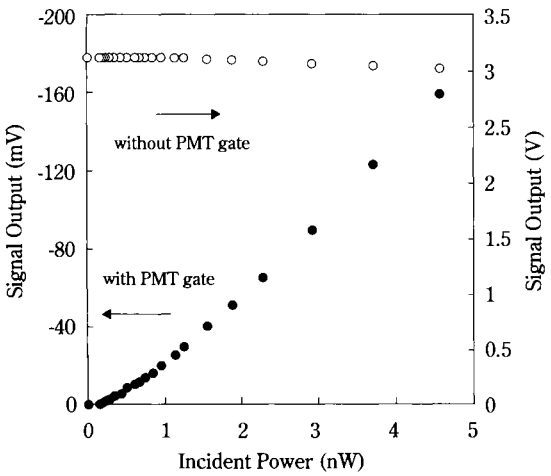


図7　PMT内部ゲート法を用いたパルスバックグラウンド光除去光検出モジュールの性能評価結果。黒丸；PMTゲートを行った場合、白丸；PMTゲートを行わない場合

4．おわりに

APDをパルス動作させ、それと同期した位相検出器を縦続接続することによって、従来の直流バイアスAPDよりも、耐バックグラウンド光性能の高い光検出モジュールが実現できることを示した。また、超小型PMTをゲート動作させ、その出力に位相検出器を接続することによって、強いパルスバックグラウンド光状況下でも動作可能な、小型微弱光検出モジュールが実現できることを示した。これらは現在のところ、ゲートパルス幅がマイクロ秒のオーダ、繰り返し周波数が数10 kHzのオーダであるが、設計によってはそれぞれもう1桁程度の改善が可能である。

今後、ナノ秒オーダの時間分解能のボックスカー積分器型光検出モジュールを設計製作し、生体計測への応用を行う予定である。本稿で報告したような機能付光検出モジュールはワンボード化、場合によってはワンチップ化が容易であり、例えば、生体試料の顕微鏡下での蛍光寿命測定装置や高速液体クロマトグラフィ用時間分解蛍光検出器、血液中の酸素濃度モニタ等の、分析機器組み込み用信号検出モジュールとしての応用が期待できる。

謝辞

本研究を遂行するにあたり、財団法人中谷電子計測技術振興財団の第16回研究援助を頂きました。ここに記して感謝の意を表します。

口頭発表

1) 宮田剛、岩田哲郎、荒木勉、ゲートバイアス型アバランシェ・フォトダイオードを用いた小型ロックイン光検出システムの試作、Optics Japan 2000 Kitami 講演論文集、pp.217, 2000.

2) 高須剛、宮田剛、荒木勉、岩田哲郎、光電子増倍管内部ゲート方式ロックイン光検出モジュールの試作、第48回応用物理学関係連合講演会講演予稿集 No.3, pp.1006, 2001.

発表論文

1) T. Miyata, T. Iwata, and T. Araki, Simple, "Small-sized, lock-in light detection system using a gated Si avalanche photodiode," Optical Engineering for Sensing and Nanotechnology (ICOSN 2001, Yokohama, 2001) p.444-p.447

2) T. Iwata, A. Hori, and T, Kamada, "Photon-counting phase-modulation fluorometer," Opt. Rev. Vol.8, No.5, 326-330 (2001).

3) T. Iwata, T. Takasu, T. Miyata, and T. Araki, "A combination of a gated photomultiplier tube and a phase sensitive detector for use in an intensive pulsed background light situation," Opt. Rev. Vol.9, No.1, 18-24(2002).

平成13年度技術交流助成成果報告

井　手　利　英（いで　としひで）
明治大学大学院理工学研究科電気工学専攻　大学院生

会議または集会名　第４回窒化物半導体国際会議
(The Fourth International Conference on Nitride Semiconductors:ICNS_4)

開催地　アメリカン・デンバー

時期　平成13年7月16日～20日

技術交流報告書

第４回窒化物半導体国際会議（The Fourth International Conference on Nitride Semiconductors:ICNS_4）が2001年７月16日～７月20日の５日間、アメリカ・コロラド州・デンバーにおいて開催された。本会議は耐環境（高温、高圧等）センサシステム用の高周波トランジスタ、また紫外線領域の光センサシステム用ＬＥＤ・ＬＤ・フォトディテクタ等の材料として用いられているＧａＮを主とした窒化物系半導体に関する研究報告の会議である。ＧａＮは1990年代から最も研究が盛んな半導体の１つで、本会議ではその結晶成長技術からデバイスまで世界中から様々な研究報告が出されているＧａＮ系の最も権威ある学会の１つである。特に今回は米国開催ということで米国の窒化物研究者らがここ数年、力を入れて研究していた電子デバイス、紫外線用フォトディテクタの分野で著名な研究者が数多く集まった。

本会議での発表件数は約500件あり、この分野の研究が盛んにおこなわれているのを表していた。会議では結晶成長技術からデバイスプロセス、高温・ハイパワー・高周波領域の電子デバイス、青色・紫外の発光デバイス、紫外用受光デバイス等、世界中から様々な研究報告が出されており、特にＧａＮ系による電子デバイスはその応用分野としてＳｉ，ＧａＡｓでは物性値の限界から実現不可能な領域であった化学プラント、原子炉、人工衛星や宇宙ステーションといった高温環境や放射線環境などで使用可能な耐環境性センサシステムへ向けた電子デバイス、そして移動体通信、ミリ波レーダなどの高周波パワー電子デバイスとして期待されているために、その研究動向に多くの注目が集まった。また紫外線用受光素子は太陽光の影響を受けずに短波長光の検知が可能という特徴を持ち、火炎センサシステムや高精度な光アライメントシステムなどへの応用が考えられており、数多くの研究報告が見られた。

まず以下に会議で報告された研究分野、研究テーマに関する主なキーワードを挙げる。

＜結晶成長＞

単層膜の成長：GaN，AlGaN，InGaN，AlN

成長用基盤：GaN基板上への結晶成長、SiC基板上への結晶成長、AlN基板上への結晶成長、Si基板上への結晶成長

結晶成長法：Hydride Vapor Phase Epitaxy（HVPE）法による成長、Molecular Beam Epitaxy（MBE）法による結晶成長、Metal Organic Chemical Vapor Deposition（MOCVD）法による結晶成長

ヘテロ構造の成長：AlGaN/GaNヘテロ構造、AlN/GaNヘテロ構造、２次元電子ガス

超格子構造の成長：InGaN/GaN超格子、AlGaN/GaN超格子、AlInN/GaN超格子、GaN量子ドット、InGaN量子ドット

結晶欠陥低減技術：Epitaxial Lateral Overgrowth（ELOG），PENDEO Epitaxy

結晶評価 Photoluminescence，Cathodoluminescence，Micro-Raman Spectroscopy

＜デバイスプロセス＞

エッチング：ドライエッチング、ウエットエッチング

電極：n型オーミック電極の改良、p型オーミック電極の改良、p型ショットキー電極

＜電子デバイス＞

AlGaN/GaNヘテロ接合電界効果トランジスタ、AlGaN/GaN金属-絶縁体-半導体（MIS）トランジスタ、InGaN/GaNヘテロバイポーラトランジスタ

＜発光デバイス＞

InGaN/GaN量子井戸レーザダイオード、InGaN/GaN発光ダイオード、AlGaN/GaN紫外発光ダイオード

＜受光デバイス＞

AlGaN/GaN紫外用フォトディテクタ　AlGaN紫外用フォトディテクタ

今回、主な注目した研究分野として以下に結晶成長分野におけるヘテロ構造、超格子構造の結晶成長、電子デバイス分野におけるAlGaN/GaNヘテロ電界効果トランジスタ、受光デバイス分野におけるAlGaN系紫外用フォトダイオードについて述べる。

結晶成長分野の発表件数は前回から引き続いてかなり多かった。中でも今回はヘテロ構造、量子構造に関する発表件数が多かった。AlGaN/GaNヘテロ構造はGaN系電子デバイスで最も多く用いられる構造の１つで、ヘテロ界面に生成される２次元電子ガスチャネルの電気特性とその高品質化に関して活発な討論が行われていた。また、AlGaN/GaN超格子、AlGaN超格子は紫外線フォトダイオードで用いられる構造、InGaN/GaN超格子は発光ダイオード、レーザダイオードの活性層に用いられる構造なのでその光学的特性に多くの注目が集まっていた。

電子デバイスに関してはAlGaN/GaNヘテロ構造を用いた電界効果トランジスタの発表件数が多かった。AlGaN/GaNヘテロ電界効果トランジスタは窒化物系半導体の利点（ヘテロ成長による２次元電子ガスの利用）を活かした構造で、300℃以上での高温環境動作、宇宙用電子デバイス、20GHz帯の移動体通信用基地局など数多くの用途があるために各所で活発な討論が行われていた。ここ数年、結晶成長技術の進歩と共にデバイスの高性能化が進んでおり、世界各機関で研究水準の進歩

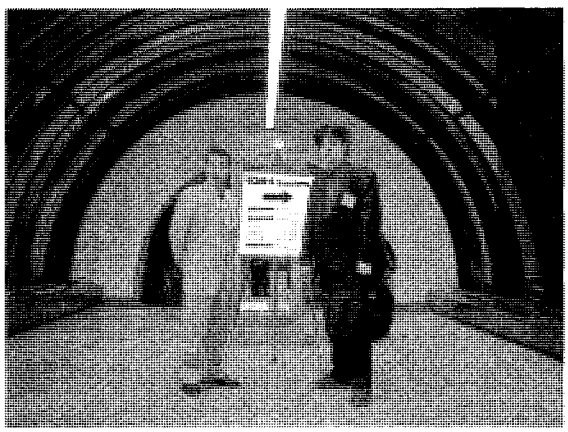
が見られた。各所で高温環境動作における動作特性の向上、特性劣化メカニズム、高周波特性、ＲＦパワー向上などに関する研究発表が見られた。しかし、デバイス単体の評価に関する報告が多く、回路に組込んだ状態での動作特性に関する報告は少なかった。実用化に向けた周辺回路システム構築への研究が期待される。

著者が発表をおこなったのはこの電子デバイスセッションで、“AlN/GaN Metal Insulator Semiconductor Field Effect Transistor using Wet Chemical Etching with Hot Phosphoric Acid”というタイトルで講演をおこなった。質疑応答が多かったため割り当てられた時間を５分以上オーバーするという事態になったが、実に有意義な討論ができた。

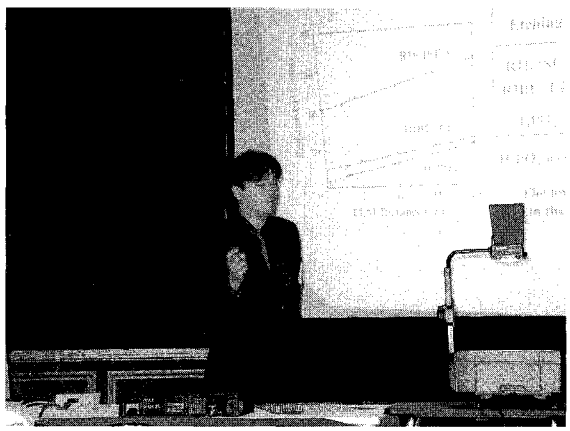
受光デバイスに関してはAlGaNを主に用いた紫外線用フォトディテクタの発表が多くみられ、活発な討論が行われていた。太陽光の影響を受けずに短波長光の検知が可能という特徴から数多くの応用分野が考えられているが、AlGaN系フォトディテクタを実用化することはAlGaNのさらなる結晶品質向上が不可欠とされている。よって本会議では結晶成長法の改良によるデバイス性能の向上など、結晶成長技術と合わせた研究報告が多く見られた。

今回の会議では耐環境センサシステム、紫外線領域の光センサシステムの実用化へ向けて、窒化物系半導体によるデバイスの研究動向に関する理解が深められたのはもちろんであるが、デバイス性能向上に欠かせないキーとなるいくつかの技術、結晶成長法、結晶成長時の欠陥低減法、プロセス技術等に関しても新しい知見が得られた点において、大きな成果があったと言える。今後はこれらのデバイスを組込んだセンサシステムにおける研究報告が増えることを期待している。

尚、会議後に同コロラド州のボウルダーにてNational Institute of Standards and Technology（ＮＩＳＴ）の見学をした。主に高周波計測に関する研究室を訪問し、見聞を深めることができたのを付記しておく。



ICNS-4 会場にて
左：明治大　根本俊雄教授
右：筆者



会議にて講演中の筆者

清　岡　崇　彦（きよおか　たかひこ）
岡山大学大学院医歯学総合研究科　システム循環生理学講座　大学院生

会議または集会名	左室圧 - 容積ループ国際シンポジウム
開催地	オランダ　マーストリヒト
時期	平成 14 年 1 月 16 日～平成 14 年 1 月 22 日

1. 国際会議等の概要

左室圧 - 容積のリサージュループ(Presssure/Volume: PV-LOOPS)国際シンポジウムは米国心臓病学会とならび循環器領域で、権威のある欧州心臓病学会の主催である。欧州心臓病学会は 27 の Working Group と 47 の国際学会で構成され、メンバーである cardiologist は４万人を越している。左室圧－容積ループ(PV-LOOP)とは心室内圧と心室容量を同時計測することにより心機能の評価を行うもので、その指標は心機能のゴールデン.スタンダードとして使用されている。すなわち PV-LOOP の使用により正確な収縮機能、拡張機能はもとより心筋エナジェティクスや心筋エネルギー効率などの評価も可能である。PV-LOOPS 国際シンポジウムは今回初めて開催され、主催者代表は欧州心臓病学会のオランダ、ライデン大学の Jan Baan で、左室容積を real time に計測できるコンダクタンスカテ テルを初めて開発し、この分野で最も権威のある研究者である。参加者は世界各国(イタリア、アメリカ、カナダ、イギリス、ドイツ、オランダ、日本など)から 200 名程度を集め、オランダ・マーストリヒトにて開催された。発表内容は、PV-LOOP のこれまでの基礎研究から、現在の幅広い臨床応用および、最新の基礎研究などについてであった。発表は口頭発表形式がほとんどで、各 session の最初に、それぞれ基調講演が著名な研究者によってなされ、そのあと一般の口頭発表が続く形式で進められた。

2. 会議のテ マとその討論内容

左室圧 - 容積ループ(PV-LOOP)について基礎分野だけでなく、幅広い臨床応用について、具体的には様々な疾患の心機能評価(虚血性心疾患、心不全)、心不全に対する新しい治療法の評価、外科領域での手術療法の評価などについてそれぞれ session が設けられ、発表討論が行われた。基礎分野でのトピックスは小動物(マウス)への適応で、マウス用の電気コンダクタンスカテーテル装置の開発およびその装置を使った研究についてであった。近年、遺伝子異常による病態モデルのマウスに関する分子生物学を応用した分子生理学的、薬理学的研究が飛躍的に進展している。このような病態モデルの生体位心における圧 - 容積関係から心機能を評価することによって、異常遺伝子を解明し、心機能を正常化する方法を見いだすことが可能である。このような研究が進めば、心疾患の発見、予防、治療薬の開発、最適治療の選定などにきわめて有用である。マウス用のコンダクタンスカテーテル装置により、マウスの生体位心での左室容積および左室圧を連続かつ real time で計測でき、左室圧容積か

ら、詳しい心機能評価が可能になった。以前の装置と異なり、圧測定用のマノメーターと容量測定用のコンダクタンスが一体化した一本の1.4Fの細いポリエチレン性のカテーテルで電極間距離が5mmで2つの電極より構成されている。このことにより、非常に小さい左室容積および分時心拍数が500回/分から600回/分と速いマウスの心臓に適応することが可能になった。今回、その開発の経緯および、その装置を使用し、遺伝子操作による心筋症マウスの心機能評価への適応についての講演があり、今回のシンポジウムの中心的な内容で、今後の発展および、現時点での問題点などが活発に討議された。

3. 出席した結果

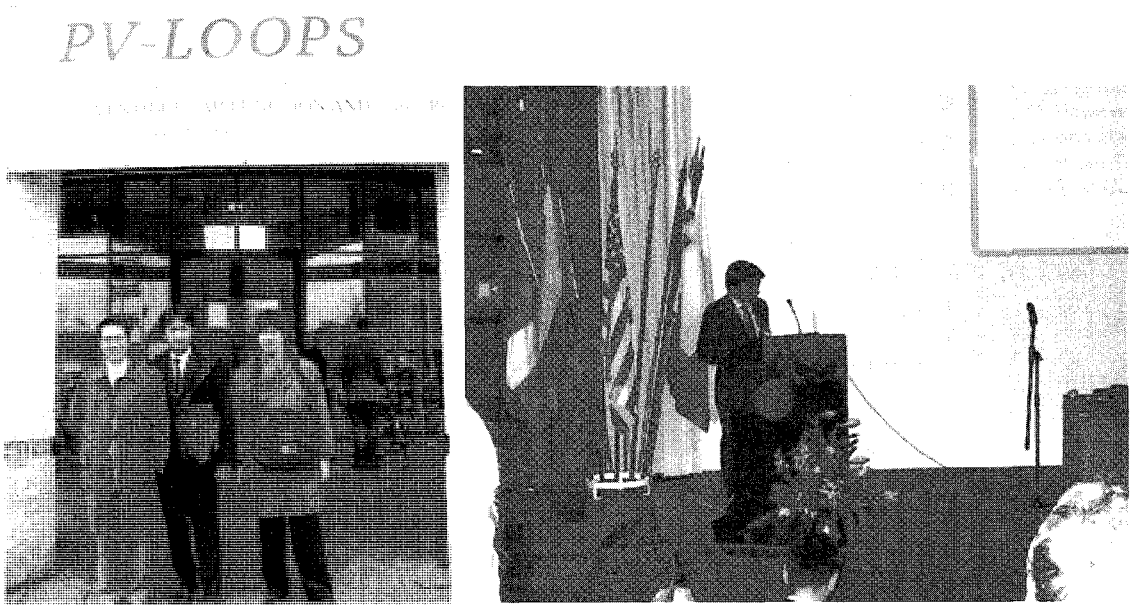
全てのsessionが一つの会場で行われたため、全てのプログラムに出席でき、PV-LOOPのこれまでの基礎研究から現在の臨床への応用さらに、新しいコンダクタンスカテーテルの開発および遺伝子異常による病態モデルの心機能評価への適応まで非常にまとまった知識を得ることができた。またこの分野での多くの世界各国の第一線の研究者と意見交換ができ、非常に有意義な経験であった。私の発表はPV-LOOPの基礎的分野のもので、PV-LOOPから得られる心機能の指標を使って、心拍数と心筋エネルギー効率の関係における新しい知見についての内容であった。PV-LOOPをもとに発見された、心収縮性の指標としてのEmax(心室収縮期末圧容積比)、心筋エネルギーとしてのPVA(心室機械的エネルギー)の概念はすでに確立されたものである。今回我々はこの概念を基に犬拍動心を使用してカルシウムハンドリング(興奮収縮連関)に使われるエネルギーに対する、心拍数の影響について検討した。心筋細胞質からのカルシウム除去機構には筋小胞体のCa^{2+}ポンプSERCA2と形質膜のNa^{+}/Ca^{2+}交換機構の二つの経路が知られており、心拍数の変化によりそれらの役割の比率が変化することが知られている。また、これらの経路におけるCa^{2+}イオン一個の輸送に際しATPはSERCA2では0.5分子、Na^{+}/Ca^{2+}交換機構では1分子と化学的エネルギー消費が異なるため、心拍数の変化は当然心筋のエネルギー代謝量にも影響を与える。しかしながら、心拍数のカルシウム動態の変化に伴う定量的なエネルギー代謝の評価は行われていない。そこで、我々はEmax-PVA-VO_2(心筋酸素消費量)関係に基づき心拍数のカルシウムハンドリングエネルギー代謝に対する影響について検討した。結果は心拍数の上昇に従い、Emaxの変化は認められなかったが、カルシウムハンドリングに使われた心筋酸素消費量は増加していた。この結果から心拍数の上昇に従い同程度の収縮性を得るためには、たくさんのエネルギーが必要になってくることが示唆できた。我々のこの研究は、PV-LOOPを心機能の指標やエネルギーの指標として用いる上での基本概念に関する研究であり、コンダクタンスカテーテルを用い、心機能を評価している多くの研究者の興味を引いたと思われる。ヒトやマウスなどのゲノムはほぼ完全に解読されたが、次はゲノム機能の解明や、ペプチドや蛋白に対応した薬作りの時代となることが考えられる。ペプチドや蛋白の機能は細胞内の機能だけでなく、最終的にはまるごとの個体内(マウス等の実験動物から最終的にはヒトまで)での統合された機能までを含む。今回のシンポジウムの副題である、International congress on ventricular function and failure from mice to manはまさにこのポストゲノムの時代におけるフィジオ ムの重要性を表している。フィジオ ム(生理機能 physi＋全体ome)とは個体の機能の重要性を認識する事についての用語で、ゲノム(遺伝子gene＋全体ome)の対極にある用語として使われている。今後ポストゲノムの時代に我々の基礎的研究のような丸ごと心臓をつかった研究が必須になってくることが予想された。またマウス用のコンダクタンスカテーテルはこ

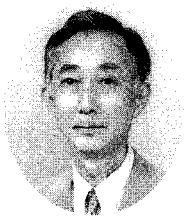
の観点からもゲノムと丸ごと心臓を結びつけることができる重要な実験装置であることが今回のシンポジウムに出席して痛感したことであった。

4. その他

今回の国際シンポジウムとは別に、アムステルダムにある冠循環の研究で世界的権威であるJos A. E. Spaan教授のアムステルダム大学、医用物理学講座(心血管研究所)を見学させていただいた。特に注目した点は、冠血流を評価する新しい技術についてであった。現在、臨床の場で冠動脈狭窄を評価するために、ドプラフローワイヤーによるものとプレッシャーワイヤーによる二つの装置が使われている。それらの二つそれぞれ、有意狭窄に対する判定の基準値を持っているが必ずしも両者は一致しておらず、両装置を使って総合的に判断することの必要性について、その研究室から最近報告され、注目されている。今回、フローとプレッシャーの2つを経時的に同時計測できる新しいワイヤーを用いて、冠血管狭窄を評価する、新しいシステムを見せていただいた。今後日本でも積極的に取り入れられるシステムであると考えられ非常に興味深かった。

最後にこのような貴重な機会を与えていただいた中谷電子計測技術振興財団の理事長三輪先生はじめ関係者の皆様に心から感謝いたします。





戸　川　達　男（とがわ　たつお）
東京医科歯科大学生体材料工学研究所　教授

被招聘者　ピオトル・フォルティンスキー（Piotr Foltynski）

会議名　第9回日本発汗学会総会

開催地　東　京

時　期　平成13年9月7日～8日

技術交流の内容

1）被招聘者が参加した会議または集会の内容

被招聘者は、平成13年9月7日～8日に東京都千代田区神田駿河台山の上ホテルにて開催された第9回日本発汗学会総会に出席した。学会の講演は日本語だったが、スライド等でよく内容を理解し、ことにシンポジウム「発汗測定法の進歩」について興味を持った。また、機器展示にも深い関心を持った。

2）被招聘者の紹介

被招聘者ピオトル・フォルティンスキーはワルシャワのバイオサイバネティクス医用生体工学研究所の高等研究員で、本年大学院博士課程を修了し学位を取得した若い研究者である。来日のいきさつは、当研究所とバイオサイバネティクス医用生体工学研究所との学術交流協定に基づく、発汗の電子計測についての共同研究の一貫として、彼の指導教官であるヤン・ヴォイチツキー教授の推薦により、約2ヶ月の共同実験を計画したことによる。フォルティンスキー氏は、大学院在籍中に生体インピーダンス計測の研究を行っており、今回の計画の発汗計測が電導度法によるものであることから、内容の関連が深く、短期間に成果が挙げられることが期待された。

3）会議のテーマとその討論内容

今回の来日の目的は、新しい発汗の電子計測法の実験であり、日本発汗学会総会への出席は、今回の成果の報告のためではなく、最新の知見の取得とこの分野の研究者との交流であったので、演題の発表は行わなかったが、個人的には、この分野の日本の代表者である信州大学の大橋俊夫教授および世界唯一の発汗計のメーカー（スズケン、スキノス）からの参加者との懇談の機会を得た。

4）招聘した成果

被招聘者フォルティンスキー氏は7月20日に来日し、ただちに新しい電導度方式の発汗計測システムの実験の準備にとりかかり、すでに用意されていたこれまでで最小の計測セル2個を用いる計測システムを作り上げた。この方法の最も重要な部分は測定部位に装着して純水を灌流するプローブであり、来日前からメールによる情報交換をもとに当方で設計製作したものを用いたが、その設計に不

備があり所定の感度が得られないことを突き止め、自分で改良をほどこし、目標の性能を実現することができた。8月中も週末以外毎日予備実験を繰り返し、以前当研究所で行った単一の汗腺活動を記録する方法を再現し、8月末には同時に2個の汗腺活動を観察できるシステムを完成さた。8月末に、この実験系を用いて、2個の汗腺活動を世界ではじめて連続記録することに成功し、2個の汗腺活動が同期する場合と独立に活動する場合があることが確認された。帰国の予定がすでに決まっており、時間的な余裕がなかったため、結果は5例にとどまったが、この方法がきわめて有効であり、興味ある結果が得られたことから、被招聘者フォルティンスキー氏は、帰国後に独自に実験システムを作り、研究を継続することを計画している。また、今回得られた結果は、速報としてフォルティンスキー氏により、国際誌に投稿するよう準備をしている。

新しい方法を用いた実験においては、しばしば予期しない困難に遭遇し、その解決に数ヶ月を要することはめずらしくない。単一汗腺活動の記録は、これまでに以前当部門に在籍した博士課程大学院生シャムスッディン氏が行った報告のみであり、その研究には3年あまりを要した。今回はその追試であるとはいえ、2ヶ月足らずで以前の最高のレベルに達し、しかも2個の汗腺の同時観察というこれまでに例のない結果を得ることに成功したことは、この種の実験的研究としては特筆すべき快挙と言ってよい。

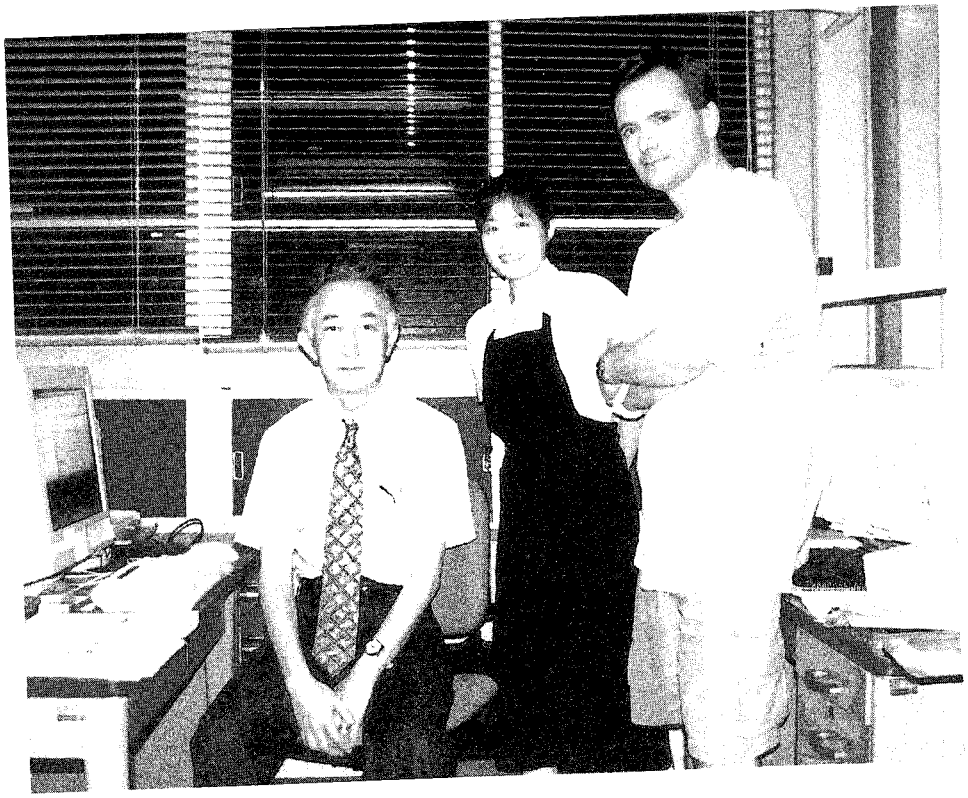
従来、汗腺活動は顕微鏡的観察などにより定性的には詳しく研究されているが、電子計測器による定量的連続的計測はほとんど例がなく、信州大学の大橋教授らの開発して換気カプセル法による発汗計が市販となっている唯一の製品である。これによっても、測定領域が大きいために多くの汗腺活動の総和を観察しているにすぎず、個々の汗腺活動の詳細を分析することはできない。今回のフォルティンスキー氏の実験結果から、電導度法が個々の汗腺活動の観察に有効であることが再確認され、汗腺の神経支配の詳細な研究のために有力な手段となることが期待される。ことに、汗腺活動は自律神経活動を敏感に反映することから、他に適当な方法がない精神的ストレスの計測への応用などが期待される。

以上のように、今回のフォルティンスキー氏の招聘は、わずか2ヶ月足らずで新しい研究成果を挙げることができたことから、双方にとってきわめて有意義であった。

5）その他の事柄

今回招聘したフォルティンスキー氏は、大学院を修了して学位を取得した直後であり、研究者としての地位も決まっており、研究意欲が最も高まっているときでもあった。そのためか、2ヶ月弱という限られた期間でありながら、普通であれば1年以上もかかる実験準備からデータ取得までの作業に対して設定した目標の最も高いレベルまでを達成することができた。この経験から、このような立場の研究者を招聘して研究を推進することは招聘者および被招聘者双方にとってきわめて有意義であり、今後このような交流が積極的に行われることを切に望んでいる。

なお、被招聘者ピオトル・フォルティンスキーは、来日時の成果を平成14年6月18日～22日にレイキャビック（アイスランド）で開催された第12回北欧バルト諸国医用生体工学会議において発表し、注目を集めたとのことである。また平成14年7月には、さらに進んだ実験を行うため、1ヶ月の予定で来日することになっている。



斎藤正男（さいとう　まさお）
東京電機大学　工学部　情報通信工学科　教授

被招聘者　王　明時
　　江　国泰

会議名　（1）第15回日本ME学会秋季大会
　　（2）TDU日中ME学術交流懇談会

開催地　（1）東　京（早稲田）　（2）東　京（神田）

時期　（1）平成13年12月03日～12月05日
　　（2）平成13年11月27日

技術交流の内容

1）はじめに（招聘の概要）

近年、アジアの発展が急速に進み、世界経済の焦点になっている。日本周辺の国々は先進の技術を吸収・消化することによって、日に一新変貌している。特に隣の中国はWTOの加盟を果たし、一層の発展を遂げようとしている。アジアに立身している日本は、経済・技術の大国として、これから、その役割、またはその影響力をどういう風に発揮していくべきかについて、あらためて考える必要がある。

電子計測技術も例外ではない、またこれを土台にしている医用生体工学も同様である。技術交流は一方だけではない、進んでいるほうから学ぶ必要もあれば、進んでないほうのニーズと問題点を把握することも大事な面である。凹凸を重ねることこそ、互いの発展を促進する原点である。

このような考えを踏まえ、今回、ME秋季大会参加をきっかけとして中国のME研究、また産業の状況に詳しい先生方を招聘して、東京電機大学、また東京大学、聖マリアンナ医科大学病院、および日本の中央電子株式会社などのME研究、また医用機器メーカとの技術交流、共同研究・情報交換を行った。

2）被招聘者の紹介

今回、中谷電子計測技術振興財団の助成により招聘したのは中国における医用生体工学界で活躍している先生方であり、中国国家重点研究プロジェクトを引き受け、また、中国のME基幹研究拠点の責任者である。

王　明時　教授：天津大学ME研究所所長、天津大学生命科学工程研究院副院長の他に、中国人民代表大会常務委員会委員、国家教育委員会生物医学工程専攻指導教育委員会主任、中国生物医学工程学会副理事長、中国センサー学会会長の要職も担当しており、多忙の中の来日となった。

江　国泰　教授：（上海）同済大学　生命・医学工程研究院、脳内電気活動三次元動態マッピングが主な研究分野で、癇癪焦点のダイポール推定および癇癪スパイクの発生機序や痛みの発生、および

定量的診断、または睡眠脳波の研究など優れた成果が多く発表され、他にも日本の中央電子株式会社と協同して「体表熱分布計測による代謝率および末梢血管灌流率解析法を用いた糖尿病診断」の研究を進めている。

3）会議の概要と討議内容

早稲田大学内山　明彦教授を大会会長として「医用工学の最前線とその進路」をメインテーマに第15回日本エム・イー学会秋季大会は2001年12月4日～6日に早稲田大学（東京）で開催された。今回の秋季大会は21世紀最初の大会で、医用工学の最前線およびその将来への方向について多くのシンポジュウムが企画された。また、今後の研究対象として重要な脳と心、および西洋と東洋医学を統合する統合医療についても、セッションが構成され、さらに、UNESCO、NEDOフォーラム、臨床工学技士のシンポジュウム、長寿科学振興財団の研究会も充実した内容が盛り込まれていた。

大会初日に開催されたUNESCO－WABT主催の「ヘルスケア分野の技術進歩を促進するために」のフォーラムは、ヘルスケアの分野において今後必要とされる研究・技術開発・その活用・教育などについて、WHOとは別の視点から世界的な視野に立って協力、検討、提言することを目指している。今回、東京大学の佐久間教授が座長を勤め、以下のテーマについて日本、中国、バングラデシュ、ヨーロッパの代表が発言し、熱意のこもったディスカッションを行う場となった。

長谷川　正彦（㈱東芝、WABTの産業界代表）からWABTの設立主旨と活動が紹介され、王明時先生から「医療費用の高騰と財源破綻に挟み撃ちされたMEの進路」、江国泰先生から「中国におけるME研究分野の現状（政府、社会、大学および研究機関）と展望」、また、Peter Rolfe社長（Science and Technology Oxford Bioengineering Consultants Ltd）による「ヨーロッパにおけるMEの教育現状と展望」、更に、Shariar Ahmed先生が「バングラデシュのMEの現状とGDO支援の問題点」の発表があった。日本を含むアジア地域におけるヘルスケアの現状と問題点、また、国際協力のあり方に話題が集中し、その何れも大いに関心を寄せるものであった。

4）招聘した成果

日中両国における医用生体工学分野研究の現状および問題点とその展望、日本とその他のアジア地域の国における、それぞれの異なる事情について話し合い、意見の交換と共に情報化社会、社会福祉、医療への対応に大きく貢献できる交流を目指した今回の交流は、予想以上に充実し、我が国の電子計測技術の医用生体工学分野に、近隣の発展途上国の医療、社会福祉分野への貢献、また、相手国の事情に適した製品の開発・技術協力に方向性をもたらす効果が期待される。招聘した先生方の発言は今後のMEの進路に触り、大きな反響を呼んだ。何れの発表も耳目引く内容となり、今回の大会にとっても大変意儀深い情報の発現源となった。

5）学術交流

王先生、江先生を招き、11月27日東京電機大学（神田）キャンパスで「TDU学術懇談会」を開催した。ここでも王、江先生を囲んで「WTO加盟後の中国における医用・生体工学および社会福祉工学の動向及び高等教育の変化」、「中国、上海地方における生体工学分野研究の現状」などの話題で話が盛り上がった。小谷　誠学長、斎藤正男教授のお言葉に続いて、韓国の学者も加え、会場は出席者に

よる率直な意見交換、学術交流の場となり、ディスカッションが熱気溢れ、最後にはWTO加盟後の日中間貿易、経済のバランス、日、韓、中の青少年の意識変化などにまで話題が広がった。その後、数日にわたり、東京電機大学超電導応用研究所に滞在され、世界でもトップレベルの機能的MRI、MEGによる人の精神活動の計測・分析の実験に参加し、興味津々の両先生は今後も是非共同研究を深めたいとの意志表明があった。また、アイデアを出し合い、今後の互いの研究進路、方法にも新しい方向性を固めた。

6）その他

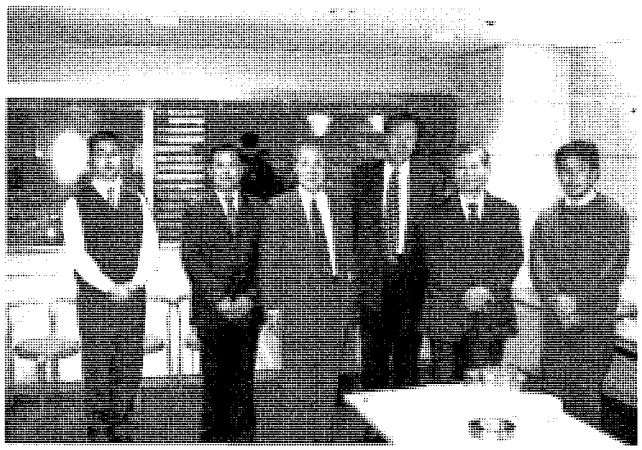
王、江両先生は共に日本に長期留学した経験があり、日中両方のME分野に熟知している学者で、前から研究協力を行っており、今回の訪問は、東京電機大学（同超電導応用研究所）だけではなく、東京大学、東京医科歯科大学の各ME研究サイトにも訪れ、見学・情報交換を行った。久しぶりの友人に会い、研究、技術の話も盛り上がっていた。東京大学の佐久間先生とUNESCO－WABTの活動の中国へ展開について協力する約束を交わし、また、双方の意見交換により、日中MEシンポジュムの開催も５月に中国の桂林で行うことが決定した。王、江両先生は中谷財団の三輪理事長を表敬訪問し、栗山事務局長の案内でシスメックスの展示室にも訪れ、見学されました。

7）謝　辞

今回の招聘および、一連の学術、技術交流にあたって中谷電子計測技術振興財団の助成を承り、また、栗山事務局長の多大なるご協力をいただき、心からお礼を申し上げる。また、このような学術交流によって、日本と中国互いに電子計測技術の発展が促進されることを祈り、終筆したい。

第15回ＭＥ秋季大会で発表を行う王先生

ＴＤＵ学術懇談会で発表を行う江先生



懇親会場での記念撮影

中谷電子計測技術振興財団を訪れた王先生、江先生と三輪理事長および
栗山事務局長による記念撮影（シスメックス社ショールームにて）

原　　宏（はら　ひろし）
兵庫医科大学輸血学・・細胞移植部　教授

会議または集会名	第43回日本臨床血液学会総会
開催地	神戸国際展示場・神戸国際会議場 神戸ポートピアホテル
時期	平成13年11月13日～11月15日

技術交流の内容

1）会議または集会の概要

第43回日本臨床血液学会総会は、平成13年11月13日（火）から15日（木）までの3日間、神戸国際展示場・神戸国際会議場・神戸ポートピアホテルの3会場で、約2,800名の参加のもと『明日の臨床血液学の発展をめざして』のスローガンの下で開催された。

会長講演、招請講演4題、教育講演13題、シンポジウム9題、パネルディスカッション1題、サテライトシンポジウム2題および627題の一般演題、ランチタイムセミナー14題のプログラムが組まれ、さらには、早朝および夕刻から夜遅くにかけて関連学術集会が行われ、国内はもとより、海外からも多くの参加者を得、臨床血液学の最先端の診療・研究に関わる知見の交換に加えて、卒後教育にも重点を置いた有意義な学会運営が行われた。

2）会議の研究テーマとその討論内容

プログラムの内容は多岐にわたっていたが、その内容を簡単に紹介する。

会長講演は「臍帯血移植」で臍帯血幹細胞の基礎的検討からわが国における臍帯血バンク・臍帯血移植の現状についての講演がなされた。海外からの招待者による招請講演は、造血幹細胞の基礎的な研究について、小川真紀雄先生（サウスカロライナ大学）、M.Bhatia 先生（The John. P.Robarts Research Institute）、白血病を中心とした造血幹細胞移植療法に関し、近年注目を集めている骨髄非破壊的移植についてR.Storb 先生（Fred Hutchinson Cancer Research Center）、臍帯血移植については骨髄移植との成績の比較も含め V.Rocha 先生（Eurocord）により行われた。9つのシンポジウムは、1）白血病発症の分子機構と分子標的療法、2）末梢血幹細胞移植；臨床試験と免疫学的考察、3）造血機能不全の診断と治療、4）造血器腫瘍の臨床検査の進歩、5）造血幹細胞の増殖と分化、6）多発性骨髄腫における層別化と治療、7）造血器悪性腫瘍の免疫療法、8）各種造血幹細胞移植の利点と欠点、9）Antiboody-mediated thrombosis のテーマの下に行われた。それぞれの分野において、基礎的研究・分子レベルでの病態解析からの治療法の開発研究、新技術を応用した診断法の開発、臨床面においては新たに開発された治療法の導入、各種疾患に対する治療戦略、臨床比較試験およびその問題点等が取り上げられホットなディスカッションが行われた。その他、「臨床研究のグループスタディの在り方」と題したパネルディスカッションおよび9つの教育講演が組まれた。そ

して、これらの講演において、造血幹細胞移植などを中心とした細胞療法や、遺伝子診断技術の進歩さらには２１世紀には花開くであろう遺伝子診断に基づいた分子標的療法など基礎的研究から臨床への展開等、新たな知見が多数発表された。

これら基礎的研究および臨床診断・治療法の開発等は、我が国における電子計測技術の向上に支えられて初めて可能となるものであることはいうまでもなく、臨床血液学の進歩と密接に関連している。特に、電子計測技術に関連した内容については、シンポジウム「造血器腫瘍の臨床検査」で活発に討論された。１）造血器腫瘍の診断的意義ばかりでなく最適な治療法の選択に重要な役割を担う染色体解析法として、spectral karyotyping(SKY 法)、spectral color banging(SCAN)法、間期核 spectral FISH 法など新たな技術を取り入れ FISH 法の紹介とその問題点、２）cDNA マイクロアレイを用いた白血病細胞の体系的遺伝子発現解析による白血病の病態の分子レベルでの解明および抗癌剤に対する感受性の予測、３）ABI PRISM7700 を使用した定量 PCR が可能な Quantitative Real Time PCR(PQ-PCR)法の開発とそれを用いた白血病微小残存病変のモニタリングおよび治療効果判定への応用、４）造血幹細胞移植における生着や早期再発の診断に重要な個体識別のためのマイクロサテライト多型を利用した mixed chimerism の迅速定量診断法に関する問題など、ゲノムプロジェクトやＩＴ技術の輝かしい成果を積極的に取り入れ、少量の検体から臨床に役立つ情報を最大限にかつ効率に引き出し日常の医療現場に還元しようとの試みについて、ホットなディスカッションが行われた。

３）その他

本学会は日本血液学会と異なり、血液疾患の治療に日夜奮闘している臨床医が多数参加する学会であり、本学会で発表される成果は直ちに日常診療に役立ち、これらの成果が２１世紀のわが国の血液疾患の治療と予防に大いに貢献するものと期待している。

貴財団の助成により、第 43 回日本臨床血液学会総会が滞りなく終了したことをここにご報告申し上げますとともに、本学会で発表された新知見の一部をわが国の電子計測技術の進歩に負っていること、また臨床血液学の進歩が電子計測技術の向上に寄与したことを付け加えさせていただき、助成に対する謝辞と致したく存じます。

写真１　第 43 回日本臨床血液学会総会における優秀演題の表彰

写真２　招請講演の演者を囲んで鏡開き（懇親会）

写真３　ホットなディスカッション

内　山　明　彦（うちやま　あきひこ）
早稲田大学　理工学部　電子・情報通信学科　教授

会議または集会名	第15回日本エム・イー学会秋季大会
開催地	早稲田大学　国際会議場
時期	平成13年12月4日～12月5日

技術交流の内容

1）会議または集会の概要

平成13年12月4日および5日の両日、早稲田大学国際会議場において、第15回日本エム・イー学会秋季大会が開催された。

今回のメインテーマは「医用工学の最前線とその進路」で、遺伝子診断における最新の電子計測技術をはじめ、再生医工学を含む治療技術などの現状と今後の方向について講演があり、活発な討論が行われた。

今回は21世紀最初の秋季大会であり、従来とは大きく変えポスト・ゲノムを考慮にいれ、精神・心理的なものも積極的にいれてシンポジュウム形式を多くした。具体的には、心理状態の生体に及ぼす影響、東洋医学と西洋医学の統合をすすめる学会とも共催をおこなった。また、香りの自律神経に対する影響についての実演を行い学会の参加者に体験してもらい好評を得た。

その他、臨床工学技士のための講習会および発表会も行った。

なお、参加者は医学および工学の教育・研究者、医用機器関連企業および臨床工学技士養成校の学生などで延べ300名であった。また、宣伝の効果によるものと思われるが、学会員以外の参加者も70名を数えた。

2）会議の研究テーマとその討論内容

別紙のプログラムに示すように、会議の構成はシンポジュウム形式が多く、それぞれの専門分野の代表的な研究について講演の後、会場からの質問を含めて討論を行った。その一部について以下に述べる。①　再生医工学に関しては、バイオマテリアル学会との共催になっており、その重要性について多くの意見があった。

また、②　計算機を用いる外科手術およびロボットも含んだ遠隔手術はコンピュータ外科学会との共催であった。

なお、電子計測関連のセッションは5日の「パルス分光法による生体計測」において講演と討論が行われた。

3）会議のトピックス

医療の診断においても微少なサンプルで高い精度の計測が要求されるようになったこと。これには

高度の電子計測技術が役立つことが明確になり、今後の発展が期待される。今回の生体計測のセッションにおいては、非接触計測の中で有望な光を利用する計測を取り上げ、これについて使用波長、照射方法および解析方法などについて活発な議論が行われた。以下にその概要を述べる。

Q： 循環血流量の測定から期待されることは何か？

A： 例えば、褐色細胞腫患者の手術において循環血流量を管理する場合に有効である。
従来はRI法によって計測されているが、変化が他の循環パラメータに従属して得られない。
今後光学的計測結果の解釈が出来るようにしたい。

Q： SPECT（Single Photon Emission CT）とパルス色素法との精度の比較、特色の比較はどうか？

A： SPECTは設備が大きく、患者の移動を必要とする。近赤外イメージングとパルス色素法との組み合わせであれば、装置を患者のベッドサイドに持ち込めるので遥かに有用性が高い。
精度については、両者の差はあまり無いといえる。

Q： 麻酔導入時の管理にパルス色素法を応用し、中心血液量を計測すると有効な麻酔導入期の管理が可能になったか？

A： その可能性は十分認められる。

Q： 肝臓切除手術に際し、パルス色素法は有効と云うことか？

A： 採血法による値よりもパルス色素法の値の方が信頼出来ると考えている。

Q： 肝移植などへも応用されたか？

A： 今回は報告していないが、応用を開始している。

Q： 精度良く計測できる患者と、誤差の大きい患者とに分かれるとのご発表ですが、この傾向が見られるか？

A： 症例の違いにより精度が悪いとの傾向はみつからなかった。循環が悪いと測れないと言うことは言えるが、誤差と症例との関係は見られない。

Q： 基準機器としてなにを用いたか？

A： 色素濃度については、採血し遠心分離により血漿を得、可視光、近赤外光の分光測定によっている。
心拍出量については、熱希釈法を基準としている。
定数については、採血法によるパラメータを基準としているが、k値の方が臨床的に信頼できるとの感触を得ている。
酸素飽和度については、コオキシメータを基準として用いている。
その他、医療における光計測の利点と将来性についての討論が活発に行われた。

4）財団から助成の効果

貴財団からの貴重なご援助は今回の大会に大きな補助となり、２１世紀初めに相応しい大会が開催出来ましたこと、主催者として厚くお礼申し上げます。

大会スケジュール

本大会
12月4日　9:30　11:45　13:00　17:00　20:00

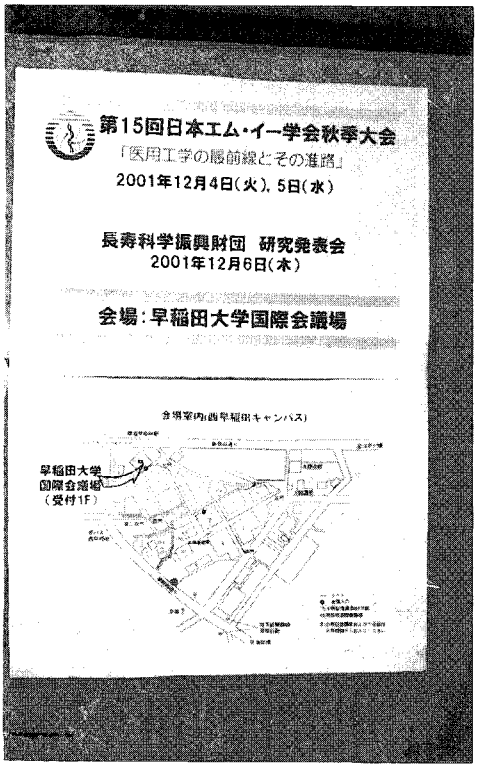
A会場 (井深大記念ホール)	1-A バイオマテリアルの新展開 バイオチップとバイオマニピュレーション－遺伝子から細胞へ		1-A バイオマテリアルの新展開 バイオチップとバイオマニピュレーション－遺伝子から細胞へ		
B会場 (第一会議室)	1a-B 拡がりゆく生体医工学 有能な人材育成と新産業の創出に向けて		1p-B 人工臓器の未来テクノロジー		
C会場 (第二会議室)	1-C 「脳とこころ」シンポジウム	理事会	1-C 「脳とこころ」シンポジウム		懇親会 18:00～20:00
D会場 (第三会議室)	1-D コンピュータ外科 パネルディスカッション(1) 臨床		1-D コンピュータ外科 パネルディスカッション(2) 開発		
E会場 (7号館319号室)			1p-E 臨床工学シンポジウム		
F会場 (小野記念講堂)	1a-F ヘルスケア分野の技術進歩を促進するために(WABT Japan)		1p-F NEDO フォーラム		
4F 共同研究室		リラクゼーションの体験「癒しの部屋」			
3F ロビー	併設展示				

本大会
12月5日　9:30　11:45　13:00　17:00　20:00

A会場 (井深大記念ホール)	2a-A 統合医療の現状と課題		2p-A 特別講演	
B会場 (第一会議室)	2a-B 包括医療におけるマルチメディア研究会		2p-B 分子・細胞医療におけるME研究会	
C会場 (第二会議室)	2a-C 遺伝子診断	研究会担当理事会	2p-C 心 血管系のバイオシグナリングと機能制御	
D会場 (第三会議室)	2a-D パルス法を用いた生体計測		2p-D 循環器における流れの計測・評価・制御に関する研究会	
4F 共同研究室	リラクゼーションの体験「癒しの部屋」			
3F ロビー	併設展示			

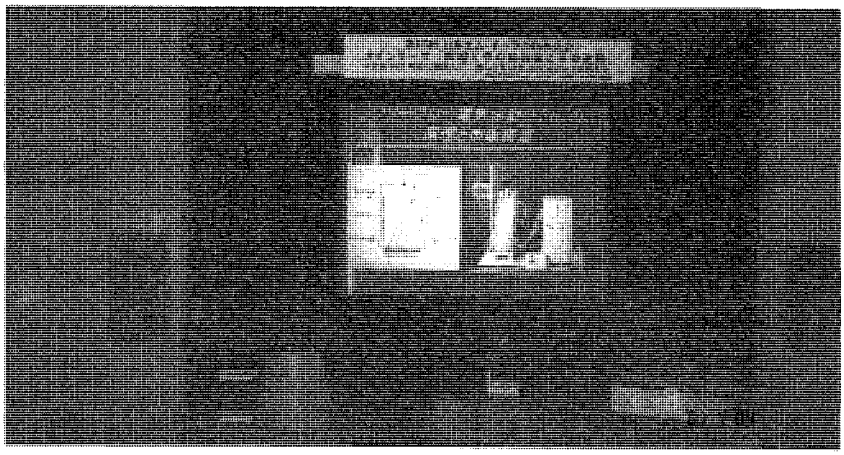
サテライト
12月6日　9:00　11:45　13:10　17:00　20:00

B会場 (第一会議室)	3a-B 長寿科学振興財団 研究発表会	

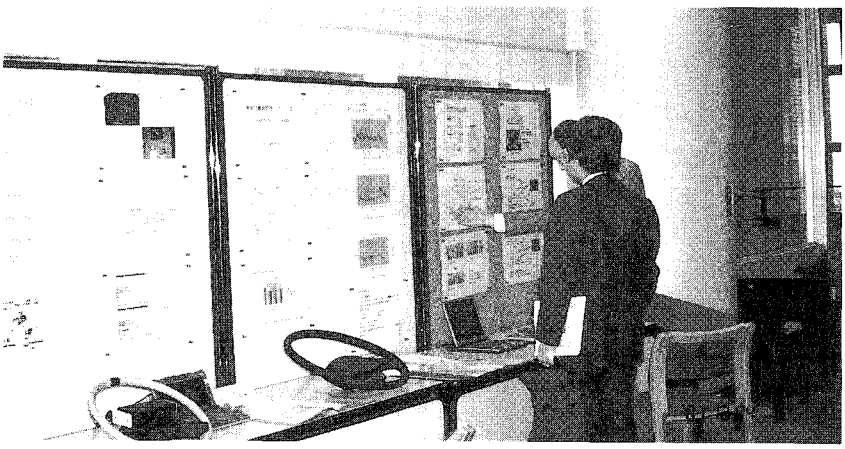


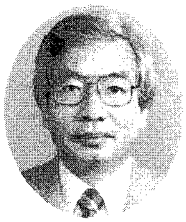
第 15 回日本エム・イー学会秋季大会　案内カンバン

第 15 回日本エム・イー学会秋季大会　メイン会場



第 15 回日本エム・イー学会　展示





上　野　照　剛　（うえの　しょうごう）
東京大学大学院医学系研究科　医用生体工学講座　教授

会議または集会名	ＭＥフォーラム２００２「発展する医用生体工学」
開催地	東京大学山上会館
時期	平成１４年１月１６日

技術交流の内容

１）はじめに

医用生体工学は，医学・生物学と工学との境界領域の学問分野としてこれまで発展してきた。しかし，近年，医学・生物学と工学を融合する新しい独自の学問領域としての医用生体工学の重要性が改めて認識されてきている。このような中にあって日本学術会議医用生体工学専門委員会では，医用生体工学を推進するとともに，関連学協会と連携して医用生体工学研究機構を設立するための活動を継続してきた。その活動の一環として，第15，16期医用生体工学研究連絡委員会，及び，第17期医用生体工学専門委員会において金井 寛委員長のもとに，日本エム･イー学会と共催して，ME フォーラムを開催してきた。1994年12月第1回ME フォーラム「医用生体工学とその関連分野における研究の現状と展望」，1996年12月第2回ME フォーラム「医用生体工学における近未来の新技術」，1998年12月第3回ME フォーラム「医用生体工学における新しい展開」，1999年12月第4回ME フォーラム「医用生体工学の新しい研究の流れと実用化研究」，2001年1月「21世紀の医用生体工学」を開催し好評を得てきた。

２）会議の概要

平成14年1月16日（水）９：30から17：30まで、東京都文京区本郷の東京大学本郷キャンパス山上会館大会議室に於いて、第18期医用生体工学専門委員会の活動として，日本エム・イー学会，医療技術開発研究連絡委員会との共催及び関連学会の協賛を得て、また、財団法人　中谷電子計測技術振興財団の助成を得て第6回ME フォーラム「発展する医用生体工学」が開催され、100名近くの参加者を得た。

最近の分子生物学の発達は，ゲノムプロジェクトなどに見られるごとく，医学・生物学の研究分野の細分化と遺伝子に関する生体情報の爆発的な増加をもたらした。このように細分化，膨大化した生体情報の中から真に医学・医療に役立つ情報を見いだすには，生体情報の伝達/制御のメカニズムを理解し，生体システムを統合的に把握することが不可欠である．このような観点から，各遺伝子の役割を機能全体の中で見直すフィジオーム（physiome，physio=life or nature，ome=as a whole）プロジェクトの重要性が強く認識されている。

また、医学と工学の融合として BECON(Bioengineering Consortium)プロジェクトがアメリカでスタートし，医学・生物学を横断する新しい枠組みでこの領域を再構築する動きが始っている。そこで

は、医用生体工学が新しい枠組みの要として、益々重要な役割を果たすようになってきている。

また，我国で立ち上げているフィジオーム研究の推進，及び産学官の連携としての医療技術産業戦略コンソーシアムの基本的な考えと取り組みについて，また，医用生体工学分野における基礎研究から実用化研究までを強力に推進するための中核となる医用生体工学研究機構の設立準備状況について，それぞれ中心となって推進されている先生方にご講演頂いた。さらに，日本における医用生体工学やその関連分野における基盤研究，産業創成につながる基盤研究，エム・イー産業を盛んにするための施策を，関連研究分野，行政，および企業の立場から話して頂いた。

3）会議のテーマと討議内容

午前の部では、日本学術会議会長　吉川弘之先生に「科学と社会」についてご講演頂いた。科学の進歩とエネルギー開発、環境保全のバランスを調整しながら将来の人類の社会像を捉えるための貴重なお話があり、特に地球環境問題における国内外の研究動向が紹介された。次に、総合科学技術会議議員　井村裕夫先生に「総合科学技術会議の役割」についてご講演頂いた。政策課題としての科学技術をいかに発展させるかについて国家としての取り組みが述べられ、科学技術基本計画の方針について説明がなされた。

さらに、両先生を囲んでパネルディスカッション「医用生体工学の展望」が行われ、ポストゲノムの時代に対応した基礎研究—産業化体制を強化する上で、電子計測技術の医療技術への応用が重要な役割を担うことなどが議論された。

午後の部ではまず、小宮山宏先生（東京大学）から東京大学工学部と医学部の間で進められている連携による新しい医用生体工学の展望についての講演がなされた。次に、梶谷文彦先生（岡山大学）から医学生物学の新しい機能原理：フィジオーム研究について、岩田博夫先生（京都大学）から再生医療の現状と将来展望について説明がなされた。ポストゲノムの世界で再生医工学など境界領域分野の発展が益々重要になり、その中で電子計測等の工学基礎技術の貢献が必須であることが感じられた。

引き続き、堀正二先生（大阪大学）から未来医療における医用工学の役割について、橋爪誠先生（九州大学）からトランスレーショナルリサーチと先端医工学について、また、桜井晴久先生（東京女子医科大学）から産学官研究の連携について—医療技術産業戦略コンソーシアムについての講演がなされ、大学サイドからの積極的な電子医療技術開発と応用のための取り組みが紹介された。

さらに、政策に係る立場から様ざまな意見が述べられた。渡辺正実先生（文部科学省）からライフサイエンス研究の推進方策について、真鍋馨先生（厚生労働省）から医療福祉における医用生体工学への期待について、栗本聡先生（経済産業省）から医療福祉産業をどう育成するかについて、宅間豊先生（日本医療機器関係団体協議会）から医療機器産業における産官学連携と経済システムについてそれぞれの立場からコメントが述べられた。政策課題のひとつとしての電子計測技術の医療応用の発展が、医用生体工学推進の上で重要であることが示唆された。

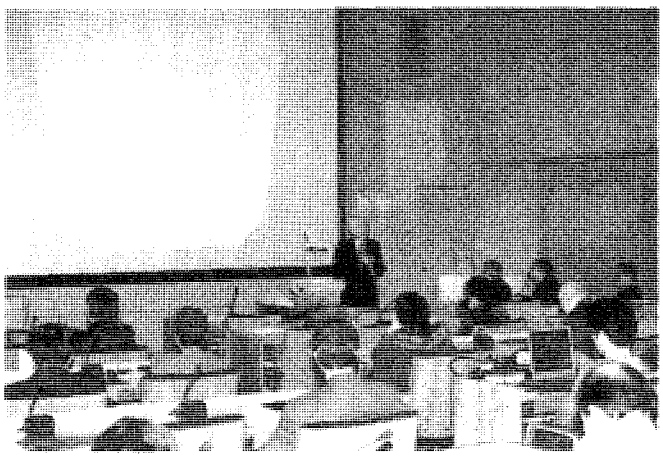
4）おわりに

21 世紀のはじまりにあたり，今後の医用生体工学の道筋をつけるべく，このシンポジウムにおいては活発な討論が行われ、盛況のうちに会議は終了した。

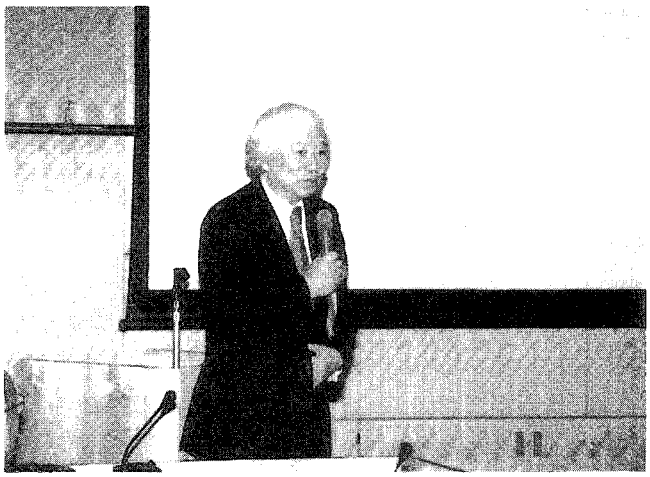
今回の会議で議論されたテーマは医学産業のみならず、広く我が国の産業の発展に役立つものであ

った。ご講演された先生の話題では、特に我が国の電子計測技術の発展に貢献する新しい要素技術の萌芽が多く見られた。

ここに、会議開催にあたり助成を頂いた財団法人　中谷電子計測技術振興財団に謝意を表す。



ＭＥフォーラム 2002
会場風景



吉川弘之先生
(日本学術会議会長)

井村裕夫先生
(総合科学技術会議議員)

軽　部　征　夫（かるべ　いさお）
東京大学　先端科学技術研究センター　生体機能工学分野　教授

会議または集会名　バイオエレクトロニクス及びバイオテクノロジーに関する国際会議
("International Conference on Bioelectronics and Biotechnology")

開催地　ホテルオークラ別館２階　メイプルルーム

時期　平成14年3月6日～3月6日

技術交流の内容

１）会議の概要

平成14年3月6日10：00-18：20に、ホテルオークラ別館２階メイプルルームにて、「バイオエレクトロニクス及びバイオテクノロジーに関する国際会議」"International Conference on Bioelectronics and Biotechnology"が開催された。総参加者数は約280名で、その所属は内閣府総合科学技術会議の議員を始め、省庁、大学、高専、企業（計測分析、化学、食品、環境、医薬系など）、研究系独立行政法人、地方公共団体、マスコミ、金融機関、また一般の主婦など極めて多岐に渡るものであった。会議では、電子計測技術の最先端分野の一つであるバイオセンサーの各応用例を中心に、バイオエレクトロニクス及びバイオテクノロジーに関する最先端技術の紹介が行われた。

２）会議の研究テーマとその討論内容

Prof. Klaus Mosbach (University of Lund, Sweden) は"Quo vadis molecular imprinting and Professor Karube!?"と題した講演を行った。モレキュラーインプリンティングとは、認識対象分子に特異的に結合する高分子を一段階の重合反応で簡便に作製する手法であり、同教授はこの技術の先駆者として10年以上にわたって先導的な地位にある。特に同教授はこの高分子をバイオセンサーの素子として応用し、電界効果型キャパシタ、水晶振動子、（蛍光）分光光度計、電気化学測定器などの電子計測技術と組み合わせたセンサーを数多く開発している。本会議ではそれらがホルモンなどの生理活性物質、残留農薬などの環境負荷物質のセンシングに極めて有効であることを発表した。

Prof. Adam Heller (University of Texas at Austin, USA) は"Miniature Biofuel Cells"と題した講演を行った。同教授はグルコースオキシダーゼに電子のメディエーターを結合（*wiring*）させたバイオセンサーを自ら設立したベンチャー企業で販売しており、大きなシェアを有している。その一方で、体内埋め込み型グルコースセンサーを開発するために必須な技術となる微小バイオ燃料電池の開発に取組んでいる。現在までに、直径7 μm、長さ2 cmの2本のカーボンファイバーから構成されるバイオ燃料電池で137 μW/cm^{2}の出力密度を得ている、と発表した。

Prof. Marco Mascini (University of Florence, Italy) は"DNA Biosensors Applied in Clinical and Food Chemistry"と題した講演を行った。近年、世界中で注目を集めているDNAセンサーについ

て、その概要を解説した。また、DNAセンサーの医療や食品管理への応用性を、同研究室で得られた最新の研究成果とともに発表した。特に、スクリーンプリンティング技術と電気化学的検出を用いた使い捨て型のDNAセンサーや、水晶振動子をトランスデューサーとして用いたDNAセンサーについて詳しい解説をおこなった。これらのDNAセンサーを用いることで、配列特異的にDNAを検出できることや、環境水や牛乳の管理へ応用できることを示した。

Prof. Rolf D. Schmid (University of Stuttgart, Germany) は"'We enter as we please; leaving, we have no choice'-about the difficulties to abandon research projects"と題した講演を行った。同教授は、アセチルコリンエステラーゼが有機リンや農薬の存在下でその働きが抑制されることに着目し、アセチルコリンエステラーゼを用いるセンサーを環境水や食品中の安全試験に応用することを試みている。アセチルコリンエステラーゼを用いたバイオセンサーの作製方法について詳しく述べると共に、特に乳幼児用食品の安全試験において、アセチルコリンエステラーゼを用いたセンサーが有効であることを示した。

Prof. Frieder W. Scheller (University of Potsdam, Germany) は"Bioelectrocatalysis by redox enzymes at modified electrodes"と題した講演を行った。同教授は蛋白質の電気化学及びその特性を利用したさまざまなバイオセンシングの研究を行っている。本講演では特に白金電極上にキノン依存性グルコースデヒドロゲナーゼを固定化したアンペロメトリックセンサーにより、フェノール化合物を高感度に測定できることが示された。

Prof. Anthony P. F. Turner (Cranfield University, UK) は"Biosensors and Biomimetic Sensors"と題した講演を行った。同教授は2年に一度開催されるバイオセンサー国際会議の組織運営委員長であり、この分野のヨーロッパでのオピニオンリーダーの一人である。本講演では特にモレキュラーインプリンティングによって合成したポリマーをplastic antibodyとしてバイオセンサーに応用する数々の手法を紹介した。

軽部征夫（東京大学　国際・産学共同研究センター、先端科学技術研究センター　教授、申請者）は"バイオニクスの展望"と題した講演を行った。排水の生物化学的酸素要求量（BOD）を30以内で測定するバイオセンサーを世界ではじめて開発し、世界で市販された最初のバイオセンサーとなった経緯を紹介した。またその後、健康モニタリング用、環境負荷物質測定用、食品プロセス管理用の様々なバイオセンサーを開発した。さらに最新のトピックスとして、マングローブの耐塩性メカニズムに関する研究、ヒトの体質に関係するといわれるSNP（一塩基多型）解析のためのチップ、プロテインチップなどの研究を紹介した。

3）その他、会議のトピックス

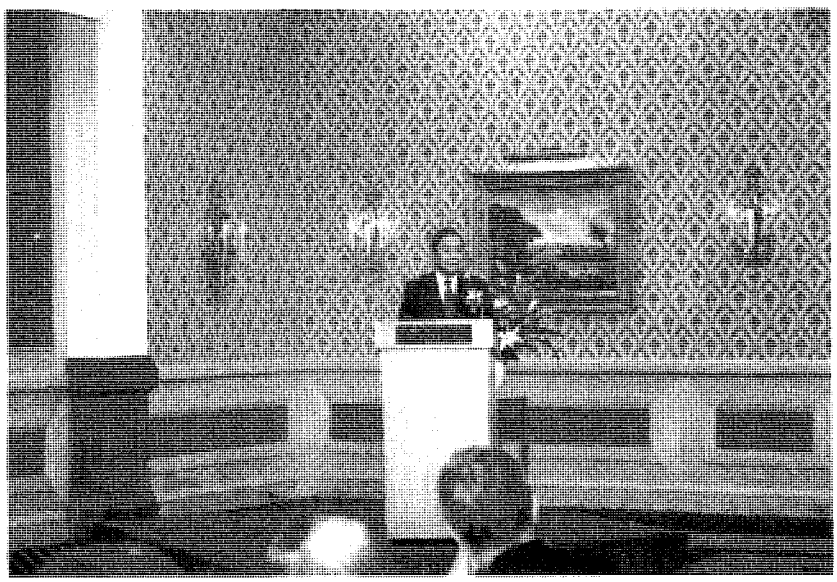
当日の申請者の講演は、東京大学を退官するにあたっての最終講義も兼ねており、講演後軽部研究室OB代表から花束が贈呈された。

4）今回貴財団より助成をいただいたことについて

本会議は電子計測技術を駆使したバイオエレクトロニクス及びバイオテクノロジーの分野において世界的に最も著名な研究者が一堂に会し報告するはじめての試みであった。このため、会場、広報、講演者の滞在費、謝礼などに相当の経費が必要とされたが、貴財団の助成により会議の開催に向けた

運営を滞りなく極めて円滑に遂行することができた。また本会議は当該分野の世界の最先端の動向を網羅的に理解できる場であるという点で、極めて画期的で世界に類を見ない会議であった。今後の日本の電子計測技術分野に将来への指針を与えたということができ、その貢献度は極めて大きい。開催２日前には日本経済新聞に本会議の紹介がされ、その直後問い合わせが殺到し、会議の意義を認めた方が多数参加していただいたことからもその重要性を推し量ることができる。

上記のとおり、重要な役割を果たすことのできた本会議は貴財団の助成なしに運営することは不可能であった。この場を借りて、厚くお礼申し上げる次第である。



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
平成11年度	平成12年２月25日	10件	1,780万円
平成12年度	平成13年２月23日	９件	1,800万円

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	白井　支朗	豊橋技術科学大学工学部 情報工学系 教授	２００
超解像超音波断層法の開発と不可視情報の可視化	石原　　謙	国立大阪病院臨床研究部 医用工学研究室　室長	２５０
心室容積計測用コンダクタンスカテーテルの絶対容積キャリブレーション法の開発	菅　　弘之	岡山大学医学部 第二生理学教室　教授	２００
脳内温度分析観測のための誘電率精密測定	信太　克規	佐賀大学理工学部 電気工学科　教授	２００
マイクロ波を用いた非接触生体微小変位測定装置の開発と臨床応用	宮保　　進	福井医科大学医学部 第三内科　教授	２００
時間分解顕微蛍光ファイバースコープの開発とヒト歯牙診断への応用	荒木　　勉	徳島大学工学部 機械工学科　助教授	１８０
部分空間法による顕微分光画像解析	豊岡　　了	埼玉大学工学部 応用物理学講座　教授	１８０
長時間血圧・心電図・身体活動度同時モニタリング装置の開発	稲田　　紘	国立循環器病センター研究所 研究機器管理室　室長	１８０
赤血球異常症診断プロトコールの研究開発	八幡　義人	川崎医科大学 内科学　教授	１８０

第9回（平成4年度）技術開発研究助成対象研究

研　究　題　目	研究責任者 氏　名	所属機関名職名	研究助成金額 （万円）
圧電性材料を用いたキャピラリー電気泳動（CZE）の高感度検出法の開発とDNAシーケンサへの応用	澤田　嗣郎	東京大学工学部 工業化学科　教授	２００
超小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線回折用高感度二次元イメージセンサシステムの開発	南戸　秀仁	金沢工業大学工学部 電子工学科　教授	１５０

第10回（平成5年度）技術開発研究助成対象研究

研　究　題　目	研究責任者 氏　名	所属機関名職名	研究助成金額 （万円）
散乱光による粒子計測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・疑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

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
血球計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

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)
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
超高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

第17回（平成12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)
微小空間内に局在する増強電場を用いる超高密度・高感度蛍光分析	石田　昭人	大阪大学産業科学研究所 機能分子科学研究部門 助手	２００
視線追従により手術者の意図を計測し内視鏡術野を提示するシステムの開発	近江　政雄	金沢工業大学 人間情報システム研究所 教授	２００
超小型表面プラズモン光ファイバ生化学センサの作製	梶川浩太郎	東京工業大学大学院総合理工学研究科　物理情報システム創造専攻　助教授	２００
マイクロマシン技術を応用した術中使用可能な耳小骨可動性測定装置の開発	小池　卓二	東北大学大学院工学研究科 機械電子工学専攻 講師	２００
誘電泳動インピーダンス計測による細菌活性のリアルタイムモニタリング法の開発	末廣　純也	九州大学大学院システム情報科学研究院　電気電子システム工学専攻　助教授	２００
多重内部反射赤外分光による生体分子計測システムの構築	庭野　道夫	東北大学電気通信研究所 物性機能デバイス研究部門 教授	２００
癌の臨床検査を目指した質量分析機による遺伝子多型解析法の開発	日野田裕治	山口大学医学部 臨床検査医学講座 教授	２００
携帯型循環動態連続計測システムの開発研究	山越　憲一	金沢大学工学部 人間・機械工学科 教授	２００
アントラキノン―DNA修飾電極によるDNAセンシング	山名　一成	姫路工業大学工学部 応用化学科 助教授	２００

注：第5回以前の「技術開発に対する研究助成状況」については、掲載を省略いたしました。

技術交流に関する助成状況

技術交流（派遣）に関する助成金贈呈者

氏　名	機関・職名	会　議　名	開催地	時　期
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
菊池　眞	防衛医科大学校 教授	第2回国際医用生体工学学会（汎太平洋シンポジュウム）	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
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

氏　名	機関・職名	会　議　名	開催地	時　期
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	平成3年 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 主任研究員	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 ヴェルツブルグ	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
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

氏　名	機関・職名	会　議　名	開催地	時　期
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	平成5年 11月
鈴木　淳	電子技術総合研究所 材料部　研究員	第15回アモルファス半導体国際会議	イギリス ケンブリッジ	9月
佐々木匡秀	高知医科大学医学部 教授	第15回国際臨床化学会議	オーストラリア メルボルン	11月
大垣英明	電子技術総合研究所 量子放射部主任研究官	1993年原子核科学及び医用画像に関する合同会議	アメリカ サンフランシスコ	11月
河野均也	日本大学医学部 教授	第15回国際臨床化学会議	オーストラリア メルボルン	11月
中山　貫	計量研究所 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	計量研究所量子部 精密測定研究室長	第4回ジョイントナノテクノロジーシンポジュウム及び国際自動制御会議	イギリス ロンドン	9月
熊野和雄	北里大学医学部 講師	第15回国際腹膜透析学会	アメリカ ボルチモア	平成7年 2月
星野高伸	東京警察病院 外科副部長	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

氏　名	機関・職名	会　議　名	開催地	時　期
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	平成7年 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 バベノ	6月
杉　浦　清　了	東京大学医学部 助手	ゴードンリサーチ会議	アメリカ ニューハンプシャー	7月
井　上　武　海	電子技術総合研究所 光技術部 主任研究官	国際電波科学連合第25回総会	フランス リール	8月
熊　谷　俊　一	神戸大学医学部 教授	第60回アメリカリウマチ学会	アメリカ オーランド	10月
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
石　田　英　之	東海大学医学部 講師	第44回米国生物物理学会	アメリカ ニューオリンズ	平成12年 2月
片　岡　則　之	川崎医療短期大学 臨床工学科　講師	実験生物学会2000	アメリカ サンディエゴ	4月
岩　佐　章　夫	電子技術総合研究所 基礎計測部 主任研究官	電磁気精密計測国際会議	オーストラリア シドニー	5月
ハッサン　MD モイヌディン	東京医科歯科大学生体材料工学研究所 大学院生	国際医用物理生体工学会議シカゴ2000	アメリカ シカゴ	7月
谷　口　慶　治	福井大学　名誉教授	IEEE信号処理部会主催2000年度画像処理に関する国際会議	カナダ バンクーバー	9月

氏　名	機関・職名	会　議　名	開催地	時　期
清　島　　満	岐阜大学医学部臨床検査医学　　教授	第73回米国心臓学会学術集会	アメリカ ニューオリンズ	平成12年 11月
入　部　玄太郎	岡山大学大学院医歯学総合研究科システム循環整理学　助手	実験生物学会2001	アメリカ オーランド	平成13年 3月～4月

技術交流（会議）に関する助成金贈呈者

氏　名	機関・職名	会　議　名	開催地	時　期
吉　本　千　禎	北海道大学 名誉教授	第1回極東医用生体工学会議	東京	平成2年 10月

技術交流（招聘）に関する助成金贈呈者

氏　名	機関・職名	招　聘　者	会　議　名	開催地	時　期
神　谷　　瞭	日本大学本部グローバルビジネス研究科 教授	韓国 Sun I. Kim 教授他3名	第39回日本エム・イー学会大会日韓合同セッション、他	東京	平成12年 5月
望　月　精　一	川崎医療短期大学臨床工学科　　助教授	台湾 Walter H. Chang 教授	第39回日本エム・イー学会大会日韓合同セッション、他	東京、神戸、他	5月
巽　　典　之	大阪市立大学医学部臨床検査医学教室 教授	インドネシア2名、韓国5名、フィリッピン2名、シンガポール1名、タイ3名	臨床検査の標準化に関する第2回アジア会議	神戸	10月

注：昭和63年以前の「技術交流に関する助成状況」については、掲載を省略いたしました。

編　集　後　記

日韓共同開催となった2002 FIFAワールドカップでは、サッカーに余り興味を持っていなかった方も含め、久しぶりに日本人全体が熱狂し、一体感を持つことが出来たのではないでしょうか。4年後が楽しみになった方も多いことでしょう。本年報16号がお手許に届くころには、その興奮も覚めた頃と思います。この年報がこうして完成し、配布できますのは、成果報告を執筆して下さった先生方をはじめ関係者のご協力の賜物と、深く感謝申し上げます。

2月に当財団の役員に異動がありました。即ち、麻植監事がご退任され、ご後任にＡＳＧマネジメント株式会社常務取締役で公認会計士でもある田中照明氏が就任されました。麻植様には当財団の設立時に大変お世話になり、その後約17年に亘り監事として諸々ご指導をいただきました。この場をお借りし厚く御礼申し上げます。

さて、本年報は当財団の事業報告及び成果報告を兼ねておりますが、今回は平成13年度の財団の活動状況と過去に行いました助成事業の成果を紹介しております。

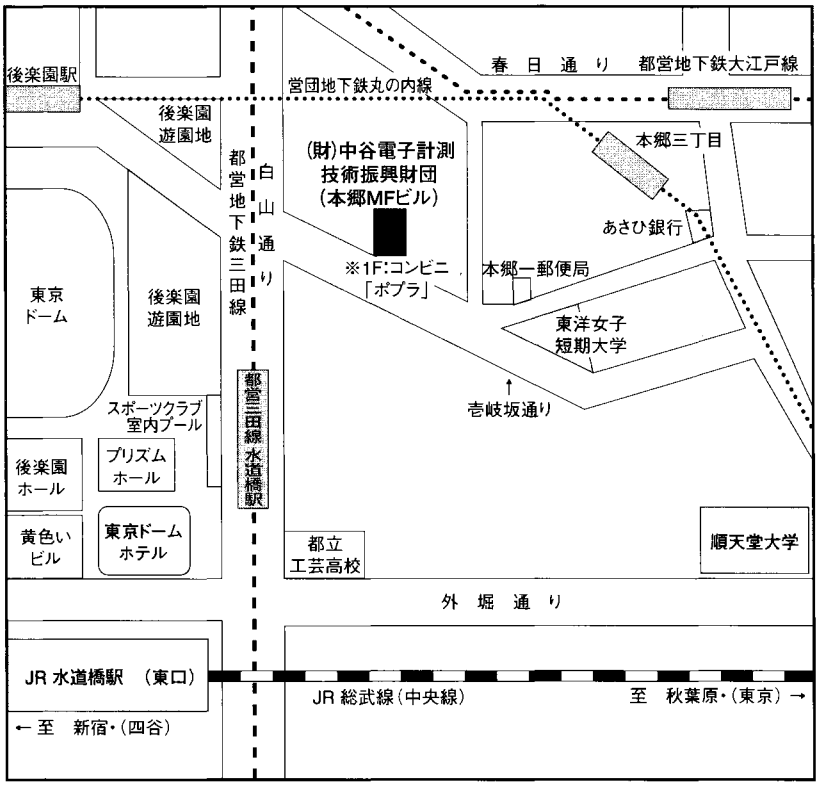
本財団の中核事業である研究開発助成につきましては、2月に実施致しました贈呈式の内容をご紹介しているほか、第16回技術開発研究助成金を受領され、平成12年度に研究を実施された研究者の方々から寄せられた研究成果報告を掲載しております。技術交流助成事業では、これまでの派遣助成、招聘助成に加え、平成13年度には会議等に対する助成も実施いたしました。本年報ではこれらの成果報告も掲載しております。また、平成13年度からは調査研究助成も実施致しました。調査研究の実施は平成14年度に入ってからですが、次回の年報では成果の一部を紹介できるものと考えております。

当財団の事務処理をパソコンベースにしてから、約2年が経ち、ようやく軌道に乗りつつありますが、世間並にウイルス付きメール等が時々送りつけられております。実は、当財団の対策は遅れていたのですが、運良く対策後に初のウイルスが送り込まれたため、大きな被害を受けずに済みました。また、他の方へウイルスを送ることを未然に防ぐこともできホッと胸をなでおろした次第です。ただし、不慣れであったこともあり初のウイルス駆除等には2日以上を費やす結果となり、正常に戻すまで業務が停滞し、関係の皆様には大変ご迷惑をお掛けいたしました。深くお詫び申し上げます。

公益法人に対する社会の目は年々厳しくなっており、また、公益法人のディスクロージャーの充実による業務運営の透明化および適正化が求められております。当財団では監督官庁のご指導もあって、平成13年10月から、当財団の事業計画、事業報告、収支予算、収支報告など、業務および財務等に関する資料をホームページに掲載しておりますので、ご参照下されば幸いです。

当財団は、平成12年11月15日付けにて監督官庁から特別公益増進法人としてご認可をいただいており、当財団へのご寄附は免税となっております。電子計測技術の振興のための各種助成事業等を実施し社会に貢献している当財団に対しまして、今後とも暖かいご支援をお願い申し上げます。

（6月末　栗山記）



財団法人 **中谷電子計測技術振興財団 年報**

16号

平成14年7月31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