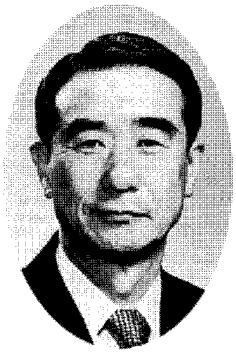
年　報

19　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 16 年度事業概要 …… 4
Ⅰ 技術開発に対する助成事業 …… 4
技術開発助成金贈呈式 …… 6
Ⅱ 技術交流に関する支援事業 …… 10
平成 14 年度（第 19 回）技術開発助成成果報告 …… 11
平成 16 年度技術交流助成成果報告 …… 65
技術開発に対する助成状況 …… 71
技術交流に関する助成状況 …… 83

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　早稲田大学理工学術院教授　東京大学名誉教授
輕　部　征　夫　東京工科大学副学長　東京大学名誉教授
菅　野　剛　史　財団法人浜松市医療公社理事長
中　谷　　正　シスメックス株式会社取締役・執行役員
村　上　浩　一　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税理士法人代表社員（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　早稲田大学人間科学部教授
渡　辺　清　明　NPO 法人東京臨床検査医学センター所長　慶応義塾大学名誉教授
雪　本　賢　一　シスメックス株式会社取締役・専務執行役員
和　歌　光　雄　シスメックス株式会社取締役・常務執行役員

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

特定公益増進法人　当財団は平成 16 年 11 月に経済産業大臣より「特定公益増進法人」の認定を受けました。

平成 16 年度事業概要

我が国の経済状況はようやく長い低迷から脱したかに見えますが、財政の悪化や社会の高齢化など問題も山積みしています。このような状況を打開するため、経済社会構造の改革が求められ、また新たな先導的産業を創出するための科学技術の促進は、ますますその重要性が増しています。中でも、各種産業の共通的基盤技術である電子計測技術の促進は大変重要であります。

このため、財団法人中谷電子計測技術振興財団は、創立以来、電子計測技術分野における先導的技術開発、技術の交流等を促進するための助成事業、支援事業等を実施してきており、平成 16 年度においても次の諸事業を実施した。

Ⅰ．　技術開発に対する助成事業

電子計測技術は共通的基盤技術であって、先導的技術開発を促進することは極めて重要である。その電子計測技術に対する技術開発助成事業は、当財団の中核事業であり、本年度もこの事業に力点を置いて実施した。

１．募　　集

電子計測技術は極めて広汎な分野に亘るが、健康で明るい人間社会を築くために重要な役割を果たすと考えられる技術開発分野として、理・工学と医学・生物学の境界領域にあり、学際的研究として社会的ニーズが高まっている「生体に関する電子計測技術」を対象研究課題として、大学およびこれに準ずる研究機関に対して助成対象研究テーマの募集を行った。なお、今回から新たに研究の成果にとらわれ過ぎないような、より基礎的な研究に対する奨励的な助成を実施することとした。また、前年度と同様、文書送付により募集案内を行ったほか、当財団のホームページに募集案内を掲載するなど、広範な方々へ募集内容が周知されるよう努めた。

２．審　　査

財団法人中谷電子計測技術振興財団内に設置した審査委員会（根本俊雄委員長他 7 名で構成）の委員により、各大学等から応募のあった 49 件（開発研究 36 件、奨励研究 13 件）の研究テーマに対して、公正にして厳密なる審査を実施し、電子計測技術の先導的技術開発に寄与するものと考えられる 12 件（開発研究 9 件、奨励研究 3 件）を選出した。

３．技術開発助成金の贈呈式

審査委員会において選出された研究テーマについて、次頁の 12 名の研究者に対して、平成 17 年 2 月 25 日（金）世界貿易センタービル浜松町東京會舘において技術開発助成金（総額 2,000 万円）の贈呈式を行うとともに、各研究者による研究計画内容の発表を実施した。

第２１回（平成１６年度）研究助成金贈呈者

開 発 研 究　　敬称略・単位万円

氏　名	所 属 機 関・職	研 究 題 目	助成金額
小畠　英理	東京工業大学大学院生命理工学研究科　生命情報専攻　助教授	環境応答型高感度細胞バイオセンサの開発	２００
谷下　一夫	慶應義塾大学理工学部　システムデザイン工学科 教授	生体組織への極低侵襲計測を目的とする極微小一酸化窒素電極の開発	２００
竹下　明裕	浜松医科大学医学部　臨床検査医学　助教授	糖鎖結合を利用したリガンドのラベルと非放射性受容体定量法の確立	２００
和田　佳郎	奈良県立医科大学　生理学第一講座　講師	動体視力トレーニング法の確立を目指した頭部－眼球運動計測システムの開発	２００
杉浦　清了	東京大学大学院新領域創成科学研究科　環境学専攻　教授	心筋細胞内の細胞骨格の力学特性の評価法の開発	２００
戸津健太郎	東北大学大学院工学研究科　ナノメカニクス専攻　助手	集積化３軸ＭＩセンサを用いた低侵襲検査治療ツール用３次元ナビゲーションシステムの開発	２００
久冨　信之	国立循環器病センター研究所　放射線医学部医薬品機構　派遣研究員	0-15 標識化合物を使った脳酸素代謝・血流超迅速PET 検査法の確立	２００
合田　典子	岡山大学医学部　保健学科　助教授	イオン感応性電界効果トランジスタ（ISFET）を用いた迅速・簡便な細胞活性測定システムの開発	１５０
山家　智之	東北大学加齢医学研究所　病態計測制御研究分野　教授	熱電子局所冷却装置と術中脳波マッピングを用いた脳外科手術局所機能診断	１５０
		助　成　金　額	１，７００

奨 励 研 究　　敬称略・単位万円

氏　名	所 属 機 関・職	研 究 題 目	助成金額
田邉　匡生	東北大学大学院工学研究科　知能デバイス材料学専攻　助手	半導体テラヘルツ電磁波光源を用いた生体内組織観察システムの開発	１００
野村　英之	金沢大学大学院自然科学研究科　電子情報科学専攻　助手	音声障害診断を目的とした声帯の力学的特性評価システムの開発	１００
福島修一郎	大阪大学大学院基礎工学研究科　機能創成専攻生体工学領域 助手	時間分解蛍光測定用カプセル化センサーチップの開発	１００
		助　成　金　額	３００

助成金総額　　金 20,000,000 円

技術開発助成金贈呈式

ご挨拶をする三輪理事長

審査経過を報告する根本審査委員長

贈呈書の授与

研究計画の発表

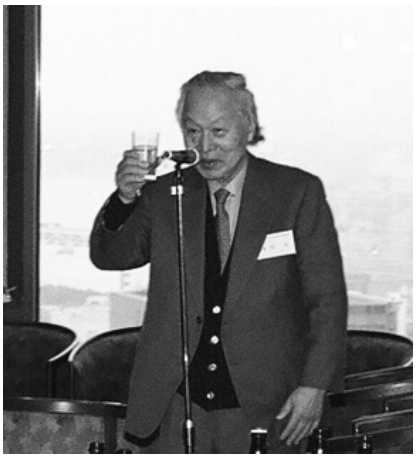
受賞者を代表してご挨拶をされる谷下教授

受賞者記念撮影
上段左から、久冨、谷下、山家、戸津、和田、福島、野村
下段左から、小畠、合田、三輪、家次、竹下、田邉

記念懇親会

ご挨拶をする家次専務理事

ご祝辞をのべられる福田情報通信機器課長



乾杯の音頭をとられる屋形評議員

Ⅱ．技術交流に関する支援事業

近年におけるナノテクノロジーやバイオテクノロジーなどの発展に伴って、技術開発研究を行う場合に関係する学術領域は益々複雑多様化しつつあり、内外における研究者の技術交流を推進する重要性が増しつつある。平成 16 年度は、技術交流に関して以下の事業について助成を行った。

１．派遣

氏　　名	所属機関・職名	会　　議　　名	開催地	時　期
井内　洋介	岡山大学医学部 保健学科放射線診療技術学講座　助手	American Heart Association Scientific Sessions 2004 (米国心臓学会)	アメリカ・ニューオリンズ	平成 16 年 11 月

２．招聘

氏　名	所属機関・職名	被招聘者	会議名	開催地	時期
山越　憲一	金沢大学大学院自然科学研究科教授	Niilo Saranummi 教授(ﾌｨﾝﾗﾝﾄﾞ)、Haldun Karagoz 博士(ﾄﾙｺ)	第 43 回日本エム・イー学会	金沢	平成 16 年 5 月

平成１４年度（第１９回）

技 術 開 発 助 成 成 果 報 告

１．回折理論を応用した磁気共鳴映像法の研究

（宇都宮大学　伊藤聡志）----------12

２．複眼光学系を利用した超小型・薄型三次元内視鏡の開発と三次元表示 系への展開

（広島市立大学　山田憲嗣）----------18

３．カーボン・ナノチューブを用いたバイオセンサによる単一生体分子の検出

（東京大学　染谷隆夫）----------23

４．拍動心臓での記録が可能な光学的心筋活動電位マッピングシステムの開発

（国立循環器病センター　稲垣正司）----------30

５．生体ナノスケール電気計測技術の開発と応用

（静岡大学　坂口浩司）----------37

６．関節軟骨の新しい非侵襲的粘弾性計測システムの開発

（防衛医科大学　石原美弥）----------43

７．ＡＰ－ＰＣＲ－ＳＳＣＰ法による遺伝子多型の網羅的探索法の研究

（浜松医科大学　前川真人）----------47

８．眼球情報の定量的解析に基づく脳・神経系疾患の診断技術に関する研究

（東海大学　灰田宗孝）----------51

９．アミロイド型疾患因子となるタンパク質線維への誘導とその定量システムの構築

（北陸先端科学技術大学院大学　白木賢太郎）----------55

１０．運動関連脳電位による意図・情動伝達代行システム

（青山学院大学　井出英人）----------60

注１　顔写真は研究責任者です。

注２　本成果報告は平成 14 年度の助成金の贈呈に基づき、平成 15 年度に実施され、平成 16 年 9 月までに執筆された研究成果です。

回折理論を応用した磁気共鳴映像法の研究

研究責任者　宇都宮大学大学院工学研究科人間情報科学講座　助教授　伊藤聡志
共同研究者　宇都宮大学工学部情報工学科　教授　山田芳文

１．はじめに

核磁気共鳴現象(NMR)を利用した生体映像法(MRI)により脳内血管を３次元的に映像化し動脈瘤などの有無を検査する診断が普及しつつある。この検査では３次元の映像を取得するために計測時間が一般的に長大になる問題がある。MRI において計測時間を短縮するために、パルス繰り返しレートの高速化やデータ収集の間引きなどが行われているが、パルス繰り返しレートの高速化は励起用 RF パルスによる RF 被爆と大強度の勾配磁界パルスのスイッチングによる生体内の渦電流の発生を増大させるため、生体への影響が懸念されている。この状況は現在進行中である MRI 装置の主磁界強度の増大に伴い、さらに悪化する方向にある。

本研究では、高速に３次元的な映像情報を取得するとともに生体への電磁気学的な影響を軽減することを課題とした磁気共鳴映像法の研究を行う。提案法では、MRI の従来映像法を拡張した３次元の映像取得を行うのではなく、回折理論を応用した信号収集法を採用する（本映像法をフレネル回折型映像法と呼ぶことにする）[1)、2)]。磁気共鳴は回折現象ではないが、信号形式を回折式と同形にすることができる。よって、ホログラムという２次元の波面記録媒体から立体像を再生できるのと同様な原理により、２次元のデータ収集によっても物体の奥行き方向の情報を取得することができる。この回折型映像法は、第１の特長としてデータ収集が２次元であるので高速に被写体情報を取得できる。また、第２の特長として RF パルスや勾配磁界パルスの印加間隔と使用数は２次元の映像取得と同じであることから、生体に対しより安全な映像法といえる。

回折型映像法では、２次元的に収集した信号からみかけ上で波面の伝播する方向の任意の面に焦点を合わせた像を再生することができる。しかしながら、NMR 信号は物体の内部から信号が放出されるので、光学的に見ると物体内部に物質があるにもかかわらず、透明であるかのような自然界にはない物体に相当する。そのため、焦点面の映像には、焦点面に位置する物体の像に加えて焦点面以外の物体像が回折によりぼけた形で重畳することになる。医用画像診断においてこの焦点面以外の物体像は一種の雑音であり、焦点面映像から除去することが望まれる。そこで、本研究では回折型映像法において焦点面映像から焦点外映像成分を除去する方法について検討、ならびに実験による検証を行うことを目的とする。

２．フレネル回折型映像法

2.1　フレネル回折型映像法の信号式

フレネル回折型映像法では、式(1)のように奥行き方向(z)に勾配係数がαの割合で変化する２次関数状磁界を使用する。ここで、b は z=0 の面の勾配係数である。この２次関数状磁界は、外部から与える磁界によりその中心位置(x',y')を x-y 面の任意の位置に移動させることができる。

$$\Delta B = b(1+\alpha z)\left\{(x'-x)^2+(y'-y)^2\right\} \qquad (1)$$

式(1)の磁界を x-y 面で移動した場合に得られる信号は、式(2)で表すことができる[1)、2)]。

$$v(x',y') = P\iiint_{-\infty}^{\infty}\rho(x,y,z) \cdot \exp\left\{-j\gamma b\tau(1+\alpha z)\left[(x'-x)^2+(y'-y)^2\right]\right\}dxdydz \qquad (2)$$

ここで、Pは定数、ρは被写体のプロトン密度関数、γは核磁気回転比である。式(2)は、x-y 面では畳み込み積分であり、距離によってその回折効果が異なる点で、光

は音波などで得られるフレネル回折式を簡略化した式と同形である。

2.2　画像再構成

式(2)の信号から画像を再構成として方法として逆フィルタリングの方法を利用することができる。すなわち、合焦面を座標 z'に設定するときには、式(1)の信号をフーリエ変換し、合焦面の撮像パラメータ$\gamma b\tau(1+\alpha z')$から計算される逆フィルタリング関数を乗じて、逆フーリエ変換を行えばよい。これは、ホログラフィにおいて波面を逆伝播させることによりある距離において再生光が収束し結像する過程に相当するものである。

$$\rho'(x',y',z') = \frac{1}{P}\exp\left(j\frac{\pi}{2}\right)F_{xy}^{-1}\left[F_{xy}\left[v(x',y')\right]\cdot\exp\left\{-j\frac{k_x^{\,2}+k_y^{\,2}}{4\gamma b\tau(1+\alpha z')}\right\}\right] \quad (3)$$

$$= \frac{1}{P}\exp\left(j\frac{\pi}{2}\right)F_{xy}^{-1}\left[\int_{-\infty}^{\infty}\frac{1+\alpha z'}{1+\alpha z}R(k_x,k_y,z)\cdot\exp\left\{j\frac{\alpha(z-z')(k_x^{\,2}+k_y^{\,2})}{4\gamma b\tau(1+\alpha z)(1+\alpha z')}\right\}dz\right] \quad (4)$$

ここで、F_{xy}は x-y 面のフーリエ変換を、$R(k_x,k_y,z)$は、ρ の x-y 面に関するフーリエ変換関数（$F_{xy}[\rho(x,y,z)]$）を意味する。このようにして、図1に示すように再構成時に設定する z' 面の設定により 1 枚の信号から、任意の面に合焦させた像を再生することができる。

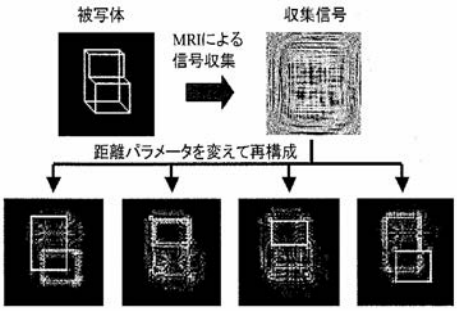


図 1　フレネル回折型映像法による任意断面再構成処理

3．焦点外映像の除去

式(3),(4)で再生された像は焦点面の像は鮮明となるが、図 1 の再構成像にあるように焦点外映像成分もその面から焦点位置までの距離に応じた回折を受けて重畳することになる。一般的に、このようなぼけ映像を除去する方法として逆フィルタリングの手法が使用される。すなわち、合焦面 zの位置を適当な間隔をおいて再生した画像群$\rho'(x',y',z')$は、一種の 3 次元像となるので、これらの画像を 3 次元フーリエ変換し、逆フィルタリング関数を乗じた後に逆フーリエ変換を行う方法である。しかしながら、逆フィルタリングは、扱うデータのフーリエ変換関数が全ての空間周波数を有している場合には有効であるが、本研究の撮像系はコヒーレント結像系であり、帯域制限関数となるため回復不能な空間周波数帯が存在する。そのため、逆フィルタリング処理は実質的に有効ではない。そこで、本研究では最尤法(Maximum Likelihood Method)を使用した画像推定を行うことにした [3)、4)]。最尤法は、推定された像から計算される合焦像が観測信号から求めた合焦像に対し、どのくらいの整合性があるかを尤度という量を定義し、尤度を最大にする解を求めることで得られる。最尤法の反復式は式(4)で得られる。

$$\rho^{new}(x,y,z) = \rho^{old}(x,y,z)\left[\frac{\rho'(x,y,z)}{\rho^{old}(x,y,z)*p_d(x,y,z)}\otimes p_d(x,y,z)\right] \quad (4)$$

ここで、p_d は点像分布関数(PSF: Point Spread Function)であり、＊は畳込み演算を、⊗は相関演算を表す。式(4)の手順は以下のようになる。計算は 3 次元的に行われるが、最尤法による画像回復過程を 2 次元に簡単化して図 2 に示す。

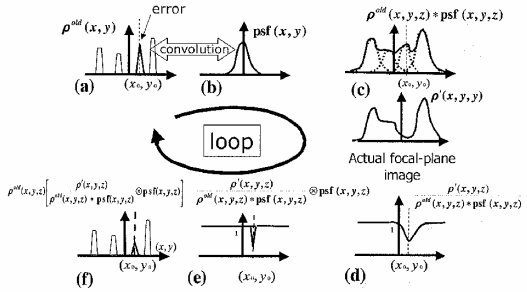


図 2　最尤法による反復的画像推定

1)　初期推定画像ρ^{old}（図 2 (a)）を作成し、同図(b)の p_d と畳込演算を行うことで合焦像を推定する（(c)）。なお、初期画像の推定において、血管などのような線状画像については位相情報が保存されるコヒーレント結像系を位相情報を捨てたインコヒーレント結像系に近似すると、良好な初期画像が得られることが明らかとなった。初期画像ρ^{old}は以下の式により初期画像を計算している。

$$\rho^{old}(x,y,z) = F^{-1}\left[\frac{F\left[\left|\rho'(x,y,z)\right|\right]}{F\left[p_{abs}(x,y,z)\right]}\right]$$

$$p_{abs}(x,y,z) = \left|p_d(x,y,z)\right| \qquad (5)$$

2) 1)で求めた合焦像と信号から計算された合焦像((c)図の右図)との比(d)（尤度）を求める。
3) 2)で求められた値と p_d との相関演算により画像を修復する関数(e)を求める。
4) 3)で求めた関数を初期画像ρ_{old}に乗じて画像の修復を行う((f))。
5) 1)の処理に戻り、以降はこの反復を繰り返す。

4. 数値シミュレーション

式(4)による画像推定の可能性を検証すべく、シミュレーションを実施した。フレネル回折型映像法で合焦像を再生する撮像系は、PSF が場所により変化するシフトバリアントであるが、シミュレーションでは、まず、計算の簡略化と式(4)の反復式による画像推定の可能性を調べるために、点像分布関数が場所によらず一定なシフトインバリアントな撮像系を想定して計算を行った。ついで、より計算が複雑で、かつ既に製作済みの磁界発生コイルシステムに適応可能なシフトバリアントな撮像系について検討を行うことにした。

4.1 シフトインバリアント PSF 撮像系

4.1.1 血管像モデル

PSF がシフトインバリアントな撮像系では、畳み込み演算に畳み込み定理が使用できるなど、最尤法の反復式を構築する上では計算が簡単化される。図３は、血管の簡単なモデルとしてワイヤーフレームモデル（データ数128×128×8）を構築し、このモデルから得られる信号を作成した。$\gamma b\tau$=2.45 rad/cm^2、α=0.1、信号の収集ステップ$\Delta x'=\Delta y'$=0.1cm とし、奥行き方向の計算ステップΔz=0.3cm とした。信号データに雑音は重畳していない。PSF は、座標原点で計算したデータを全ての断面において使用した。図 3(a)は、この条件で得られた信号から、前面、中央、後面の各面に合焦させた映像である。焦点面の映像は鮮明化されているが、焦点面以外の映像成分がぼけた形で重畳している。(b)は、初期画像として使用したインコヒーレント結像近似像で、誤差があるものの焦点外映像成分の多くが除去されている。(c)は、最尤法による反復処理を 20 回適用後の推定結果である。極めて良好に焦点映像成分のみを抽出していることがわかる。このように簡単なモデルで良好な結果が得られたことから、次に実際に撮影された血管像から作成された血管モデルを使用した。図 4(a)にモデルを示す。モデルは連続性を近似するために奥行き方向のデータ数を増加させ、128×128×32 とした。撮像条件は、ワイヤーフレームモデルと同様とした。合焦像とインコヒーレント結像近似逆フィルタリングをそれぞれ(b)と(c)に、反復処理 30 回後の推定像を(d)に、(d)の推定像から再構築した 3 次元モデルを(e)に示す。このように原画像に忠実に画像を推定できることから、シフトインバリント撮像系では、画像の推定能力が極めて高いことが示された。なお、いずれのシミュレーションも雑音を重畳していないが、現実的な S/N 比の信号を使用するシミュレーションにおいて、雑音の混入によって著しい推定能力の低下は認められなかった。

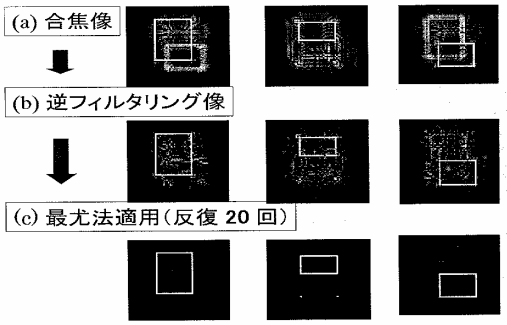


図 3　ワイヤーフレームモデルを使用した画像推定結果

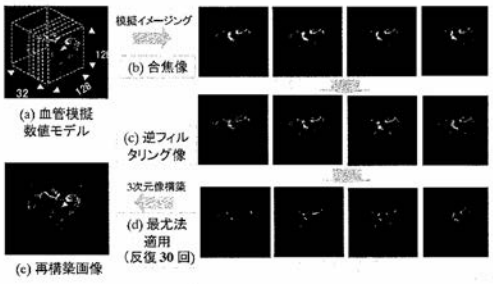


図 4　血管画像モデルを使用した画像推定結果

4.1.2 ソリッド断面画像モデル

血管像について良好な結果となったことから、通常の MR 断面への適用可能性を調べた。ソリッド断面画像に提案法が適用できれば、本法の有効性が飛躍的に高まることが予想される。そこで、頭部断面モデルを使用して、数枚のスライスの断面像からの信号を同時に収集し、最尤法により画像を推定する方法について検討を行った。

図 5 はソリッド断面画像モデルについて良好な結果が得られた撮像法である。通常撮像では、被写体のあるス

ライス状の断面のみを励起するが、提案法では複数のスライスを同時に励起する。ただし、画像推定精度と収束能力を向上するために励起する断面の間には非励起面を設ける。このようにして周期的に選択励起した断面からフレネル回折型映像法による撮像を行い NMR 信号を収集する。

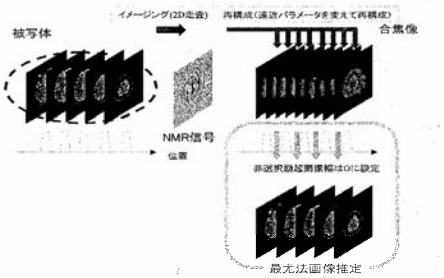


図 5　ソリッド断面画像モデルへの適用法

画像再構成時には、励起の有無にかかわらず合焦像を求めるが、最尤法による反復的画像推定において、非励起断面には像情報が無いという先見情報を利用し、この断面の像情報を消失させて反復処理を繰り返すと、選択励起面の像は次第に求めるべき像に漸近してゆく。図 6 にシミュレーションの結果を示す。信号データ数および再構成画像データは 128×128 画素とし、選択励起断面数は 4 枚、最尤法の反復計算に使用する非選択励起断面は 4 枚とし、合計 8 枚の画像データを使用して画像推定を行った。$\gamma b\tau$=2.45 rad/cm^2、α=0.1、$\Delta x'=\Delta y'$=0.1cm、と Δz =0.3cm し、雑音は重畳していない。合焦像を(a)に、反復処理 100 回後の推定像を(b)に、各面に対応する原画像を(c)にそれぞれ示す。(a)の合焦像に重複している焦点外映像成分が(b)では、良好に除去され、原画像(c)に近い像が推定されていることがわかる。この例では推定画像の枚数を 4 枚としたが、選択励起面と同数の非選択励起面を使用する条件では、推定画像枚数を 4 枚以上に設定しても良好に画像推定を行うことができた。

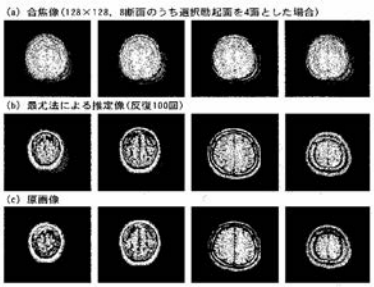


図 6　ソリッド断面画像モデルへの適用シミュレーション（シフトインバリアント撮像系）

4.4　シフトバリアント PSF 撮像系

磁界発生コイルの設計、製作を容易にすることを考えると、撮像系は PSF がシフトバリアントとなる。よって、シフトバリアントな撮像系によってもシフトインバリアント撮像系と同様な結果が得られれば、既に試作済みの勾配磁界発生システムから得られた合焦像にも適用でき、さらに磁界の不均一性による誤差などに柔軟に対応した画像推定を行うことができるため、その意義は大きいものがある。

試作した勾配磁界発生システムをもとに撮像系を考えると、PSF は合焦面上では不変であるが、合焦面の位置を変えると変化する。よって、合焦面により決まる PSF を使用して畳み込み演算、相関演算を実施すれば異なることになる。しかしながら、PSF は位置によって異なる 3 次元データとなるために、合焦面によって異なる PSF データを使用することは計算が煩雑になり、かつ使用するメモリ量も膨大になる。そこで、本研究では PSF が再構成計算の中で決定される過程に着目し、信号が生成される過程から再構成までの計算を計算機内で実施することで等価的にシフトバリアントな撮像系に対応させることができる。すなわち、反復処理の中で推定像から式(2)の信号を計算合成し、得られた信号から各面の合焦像を計算すれば、シフトバリアントな PSF を使用して畳み込み計算を実施したことに相当する。このアルゴリズムを使用し、図 3 と同様なシミュレーションを実施した結果、同様に焦点面のみを像を抽出することができた。しかしながら、ソリッド断面画像モデルに対しては、図 6 と同様な計算を行ったが、同様な推定結果は得られなかった。これは、畳み込み演算に使用した信号取得、画像再構成の処理手順を、相関演算にも適用したことが原因であり、相関演算が正確に行われていないことが原因と考えられる。線状像に関しては、現アルゴリズムでもある推定は高い精度で行えるが、断面モデルに対しては最尤法のアルゴリズムに改善の余地が残る。

5．実験と考察

提案法を撮像実験データに適用した。実験は主磁界強度が 0.0183 T（共鳴周波数 779kHz）の試作 MRI を使用した。撮像条件は、データ数 64×64、$\gamma b\tau$＝2.45 rad/cm^2、分解能 $\Delta x=\Delta y$=0.2cm とし、図 7 (a)に示すような水を充填したチューブファントムを使用した。2 次元的に走査して得られた NMR 信号を(b)に示す。この信号から画像再生を行う場合に Δz=0.4cm おきに焦点距離を変えて再生し、そのうちの一例(c)に示す。汎用 MRI に比べて磁界強度が 1/50～1/100 程度であるために画像の S/N は小さいが、それぞれの焦点面に像が合焦していることがわかる。しかしながら、焦点面以外の像情報が重畳してい

るため、焦点面の像が見にくいものとなっている。

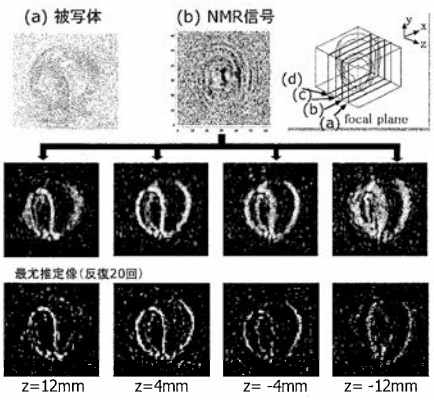


図 7　実験結果への適用結果

この像に対して最尤法を使用した焦点面の画像推定を行った。シフトバリアントな PSF を有する撮像系の反復式を用い、反復処理 20 回を行った結果を同図(d)示す。焦点外映像が効果的に除去され、焦点面の映像成分が主成分になっていることがわかる。この最尤法により奥行き方向の像の分解能を調べた結果を図 8 に示す。(a),(b),(c)は、それぞれ図に示す軌道上の振幅である。物体の分布に対して、合焦像では焦点外の像成分が重畳するために拡がりが大きく分解能の低下したものとなっている。最尤法推定による像では、合焦像に比べ分解能が大幅に改善されていることがわかる。しかしながら、真の物体分布に比べると物体拡がりが大きなものとなっている。この原因については、次のような理由を考えることができる。

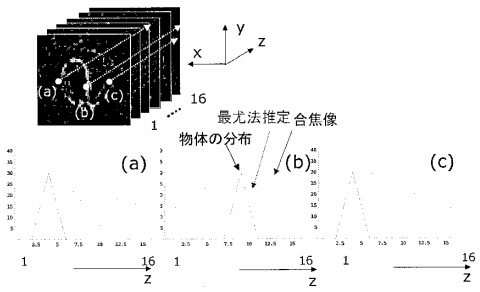


図 8　実験結果へ適用した場合の奥行き(z) 方向の分解能改善

まず第 1 に、実際に得られる信号には、主磁界の不均一性などに代表される装置誤差が存在することである。主磁界の不均一性があると再生像は実関数ではなくなり、位相を有したものとなるため反復推定はより困難なものとなる。第 2 の理由に、実験データは PSF がシフトバリアント撮像系であるが、シフトバリアントな撮像系に対して使用した最尤法の計算アルゴリズムは計算処理を簡略化したため、画像推定精度が十分ではないことがあげられる。第 3 にシミュレーションでは、離散的な物体分布であるが、現実の被写体は連続的に分布するモデルであるため、推定像は焦点面付近のある程度の厚さを平均化した像となり、奥行き方向の分離性能はシミュレーションに比べて低下することがあげられる。

6．おわりに

光や音波などの回折式と同形の NMR 信号式を得て、NMR 信号から逆伝播により任意の断面に焦点を合わせた画像を得るフレネル回折型映像法において、焦点外映像成分を除去する方法について検討を行った。画像の推定に逆フィルタリング法が有効ではないことから、本研究では最尤法を使用した。数値シミュレーションによる検討では、点像分布関数がシフトインバリアントとなるような撮像系となるよう設計すると極めて良好な画像推定が可能となり、血管像だけでなくソリッドモデルへの応用可能性が示された。一方、点像分布関数が焦点面により変化するシフトバリアント撮像系は、設計、製作が容易であるが、計算はやや複雑なものとなる。メモリと計算時間を節約する計算アルゴリズムを考案し、シミュレーションと撮像実験結果に適用した。線状物体を想定したシミュレーションではシフトインバリアント撮像系と同様な良好な結果が得られた。実験結果への適用結果では、焦点外映像成分の顕著な除去効果が認められた。しかしながら、装置誤差、計算アルゴリズムの点で奥行き方向の分解能は改善の余地が残った。今後はさらに連続的なモデルを想定したシミュレーションやシフトバリアントな撮像系に対する計算アルゴリズムの改良について検討を重ねる予定である。

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実施されたもので、関係者各位に深く感謝申し上げます。

参考文献

1）伊藤聡志, 小野晃和, 上村佳嗣, 山田芳文, “NMR フレネル回折型映像法による映像再構成,” MEDICAL IMAGING TECHNOLOGY, vol.18, no.6, pp.817-827(2000).

2）S. Ito, A. Ono, Y. Yamada, “Magnetic Resonance

Diffractive Imaging," IEEE Transaction on Biomedical Engineering, vol. 49, no.6, pp.574-583 (2002).

３） F. Tsumuraya, "Deconvolution based on the Wiener-Lucy chain algorithm: an approach to recover local information losses in the deconvolution procedure," J. Opt. Soc. Am. A, vol.13, no.7, pp.1532-1536(1996).

４） L. B. Lucy, "An iterative technique for the rectification of observed distributions," The Astronomical Journal, vol.79, no.6, pp.745-755(1974).

特　許

伊藤聡志，山田芳文

発明の名称： 画像再構成方法及び装置，画像再構成プログラム

出願番号：特願 2004-069949、出願日：平 16.3.12

口頭発表

1) S. Ito, Y. Yamada, "Enhanced 3-D Reconstruction in NMR Fresnel Diffractive Imaging Technique," Medical Imaging 2004, San Diego, California, USA, no.5747-171,pp･1501-1508,. Proceedings on CD-ROM(2005).

2) S. Ito, Y. Yamada, "Image Reconstruction in Magnetic Resonance Diffractive Imaging Technique," 7th International Society for Magnetic Resonance in Medicine (SMRM), Kyoto, Japan, no.351, Proceedings on CD-ROM (2004).

3) 伊藤聡志、山田芳文, "フレネル回折型映像法における背景映像成分除去法の検討," 第 31 回日本磁気共鳴医学会, p.160(2003).

4) 永井聡行、伊藤聡志、山田芳文、回折場理論を応用した磁気共鳴映像法による血管像再生、3 次元画像工学コンファレンス、no.5-1(2005).

複眼光学系を利用した超小型･薄型三次元内視鏡の開発と三次元表示系への展開

研究責任者	広島工業大学工学部電子・光システム工学科	講師	山田憲嗣
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
	大阪大学大学院情報科学研究科情報計算物理学講座	教授	谷田純
	大阪電気通信大学医療福祉学部	教授	長倉俊明
	大阪市立大学大学院工学研究科	助教授	高橋秀也

１．　はじめに

内視鏡外科手術は低侵襲性のため、前立腺摘出手術や冠動脈バイパス手術など、細かい操作が必要な症例においても実施されている。しかし狭い視野と粗い画素構成の制約のため、現状以上の安全性は望めず、医療事故が増加している。内視鏡外科手術を正確に行うには、画質改良に加えて奥行き方向の３次元情報が必要である。従来提案された３次元内視鏡は、２眼式立体映像・時分割式を採用するため撮像素子を２台以上組み込み、それぞれの信号を同期する回路が必要であった。そのためシステムが複雑かつ大掛かりでコストが高く不利である。また光学系には単眼系を使用しているため、大口径・長焦点となり、システムの小型化が困難であった。

一方、3 次元表示技術においては、液晶シャッター眼鏡や偏光眼鏡を装着するタイプや眼鏡を使用せずにモニタで３次元表示するタイプなど様々な方式がある。しかし、観察による眼精疲労が指摘され、広く普及するには至っていない。眼精疲労は、肉眼で直接ものを観察する時とは異なった不自然な画像を観察することによって、眼球に不自然な動きを強いることによって起こるものであり、次の２つ原因が起因していると考えられている。１つ目は、左右の眼でとらえた画像の差（すなわち、大きさ・解像力・明るさ・色・歪みなど）が大きいこと、2つ目は､左右の画像のクロストーク(右画像が左目でも、左画像が右目でも見えてしまうこと）がある。

本研究では、昆虫などに見られる複眼構造である連立眼光学系に着目し、連立眼画像入力装置を用いて、非常に小型化が可能な３次元内視鏡システムの開発を行う。また、3 次元表示技術の一方式であるインテグラルフォトグラフィーを用いた３次元表示技術の検討を行った。

２．　複眼光学系を用いた３次元内視鏡システム

2．１　複眼光学系を用いた画像入力装置

昆虫などの複眼光学系を模した画像入力方式には、浜中らが提案しているセルフォックレンズを用いた方式がある。図１に複眼構造の一例として連立眼光学系を示す。連立眼光学系は、マイクロレンズアレイと視細胞からなり、１つのマイクロレンズに１つの視細胞が対応した単位光学系が多数配列している。対称物体は個々のマイクロレンズにより、その倒立像が視細胞上で結像される。結像された物体は受光部でその一部分がサンプリングされる。図２はサンプリングされた様子を示したものである。

すべての個眼像は同一であるが、レンズピッチと結像する位置のピッチがずれることから、サンプリングされる信号は個眼ごとに異なる。すべての個眼像から受光信号を集めることにより、元の物体情報を取得することが可能となる。

また、個眼においてサンプリングする受光セルの位置を変えることにより、取得画像に様々な操作を行うことができる。各個眼の光軸上の受光セルをサンプリングすると正立像を得ることができるが、サンプリングの位置を幾何学的にある決まった関係にしたがってずらすことにより、拡大、縮小などの画像処理が容易にしかも高速に実現できる。しかし、再構成された画像の画素数は複眼の数に等しい。つまり、個眼が少ない場合には、高品位の画像を得ることができない。

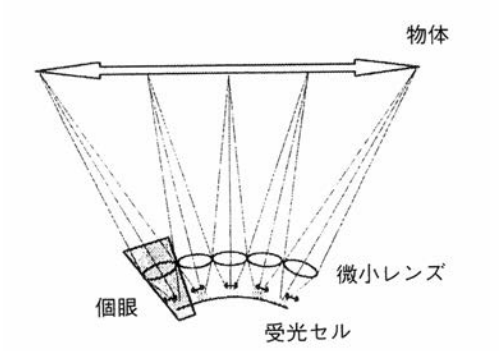


図 1 連立眼光学系

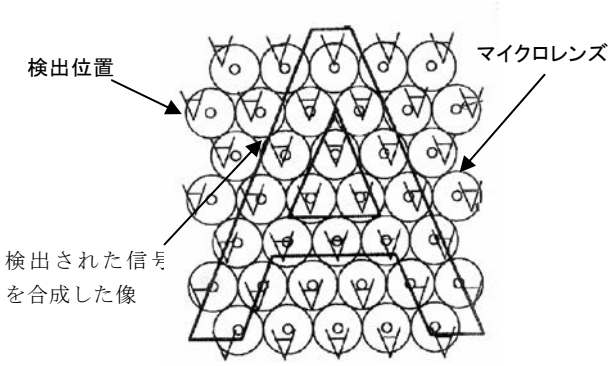


図 2 連立眼光学系による画像再構成の例

2.2 連立撮像画像入力装置

図 3 に装置の概略図を示す。連立撮像画像入力装置は、マイクロレンズアレイ、隔壁および撮像素子で構成される。本装置の特徴は、1 つのマイクロレンズに対して撮像素子の複数の画素(受光セル)が対応することである。これは個眼あたり 1 つの受光セルが対応する連立眼光学系とは異なる。また、隣接するマイクロレンズからの光信号を防ぐため、隔壁によりクロストークをなくした。マイクロレンズアレイにより、複数の個眼像を取得し、これらを電子的に後処理することで、複眼画像の画素数制限を解決し、解像度の高い 3 次元再構成像を得る。図 4 に連立撮像画像入力装置の側面図を示す。本装置を特徴づける 1 次元方向のパラメータとして、ユニット数 μ、ユニットサイズ d、ユニットあたりの受光セル数 ν、セルサイズ s とする。総画素数 N、セルサイズ s の受光セルアレイ上に、1 つのユニットに対し整数個の受光セルを対応させるには、以下の関係式を満たす必要がある。

$$N = \mu\nu$$

$$s = d / \nu$$

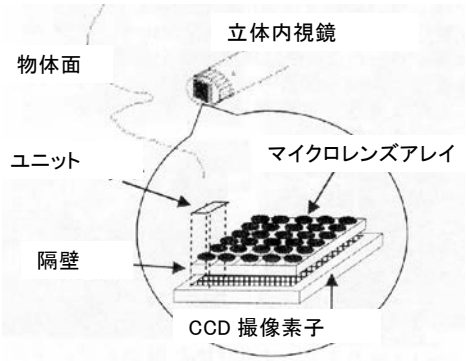


図 3 連立撮像画像入力装置の概要

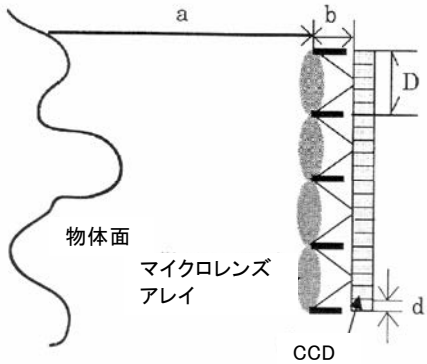
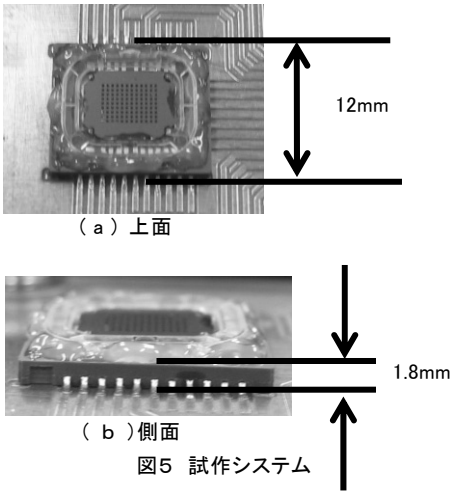


図 4 連立撮像画像入力装置の側面図

3. 試作システム

3.1 試作システムの概要

図 5 に試作システムの外観を示す。使用したマイクロレンズアレイのレンズピッチは５００μm、焦点距離は 1.3㎜ であり、6 軸ステージを用いることにより撮像素子とマイクロレンズアレイの位置合わせを行った。また、レンズアレイの数は 10×10 である。隔壁は、正方形の穴を加工した厚さ 50μm のステンレス板を 21 枚重ね合わせたものを作成した。撮像素子には画素ピッチ 3.125μm、画素数 1600×1600 の CCD を用いた。1 つのマイクロレンズあたりの画素数は 160×160 画素であり、総ユニット数は 10×10 となる。



（ａ）上面

（ｂ）側面

図５　試作システム

3．2　3 次元画像再構成

取得した複眼像から 3 次元画像を再構成する方法として、マルチベースラインステレオ法と統計学的処理を用いた方法がある。ここでは、実時間処理が可能なマルチベースラインステレオ法を用いた手法を開発し、試作システムに適用して評価した。

マルチベースラインステレオ法は、水平に３台以上配置した等価なカメラより得た画像を用いて３次元距離計測を行う多眼ステレオ法である。これは、異なる基線長のステレオ画像対について評価情報を足しあわせることにより、信頼性の高い対応点探索を行う手法である。

図6に示すように、各レンズの中心間の距離を B とする。各ユニット $P0$ から Pn で得た画像を Image0 から Image$n$ とする。焦点距離を F、３次元上の点Ｐまでの距離を Z と仮定すれば、各ステレオ画像対 Image0 と Image$n$ の対応点での視差 dn は式(1)で表す事が出来る。

$$dn = nBF/Z \qquad (1)$$

Image0 における3次元空間上での点Pに対応する座標を(x、y) とする。またImage0とImage$i$の対応点での輝度は$f0$ (x、y)、$fi(x+(i/n)dn$、y) とする。このとき、非類似度の評価値として知られるSSD(Sum of Squared difference) は最小になっているはずである。SSD を式(2)に示す。

$$SSDi(d) = \iint_W \left(f_{i+1}\left(x + \frac{i}{n}d, y\right) - f_0(x,y)\right)^2 dxdy \qquad (2)$$

ここでW は対応点近傍の画素を切り出す窓を表している。また、マルチベースラインステレオ法を用いたステレオマシーン開発では非類似度にはSSD の代わりに式(3)のようなSAD(Sum of Absolute difference) を用いられている。

$$SAD_i(d) = \iint_W \left| f_{i+1}\left(x + \frac{i}{n}d, y\right) - f_0(x,y)\right| dxdy \qquad (3)$$

従来の両眼ステレオ法では式(2)や式(3)のような非類似度を評価値として用いそれが最小になる視差d を探し対応点を決定する。マルチベースラインステレオ法では、各ステレオ対ごとの非類似度を足し合わせた式(4)に示す$SSSD$(Sum of SSD)を用いる。評価尺度に$SSSD$ を用いる事で最適な視差が決定できる。

$$SSSD(d) = \sum_{i=1}^{n} SSD_i(d) \qquad (4)$$

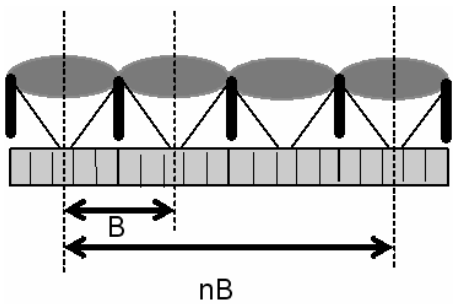


図６　ユニットの構成とユニット間距離の関係

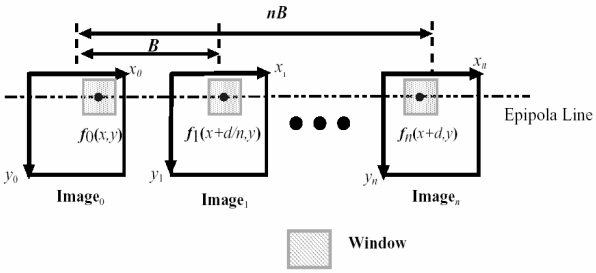


図７　マルチベースラインステレオ法における各個眼像との関係

3．3　実験結果

図８に示すような実験系で、鶏肉の計測を行った。鶏肉の中心はマイクロレンズアレイの先端から 50㎜ の位置とした。また、大きさは 50×70㎜ のものを使用した。得られた複眼像を図９に示す。図 10 には 20㎜、30㎜ の位置での再構成画像を示す。鶏肉の中心を 3.2 で述べた方法で計測した結果、48.5ｍｍであった。

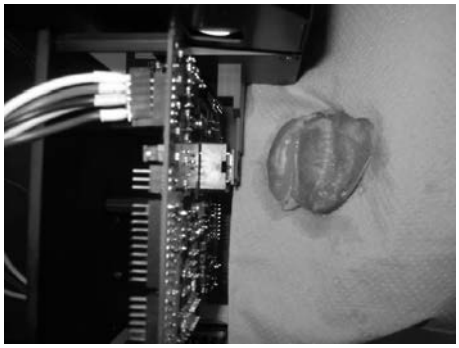


図8 実験系

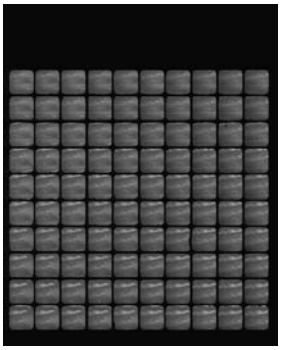
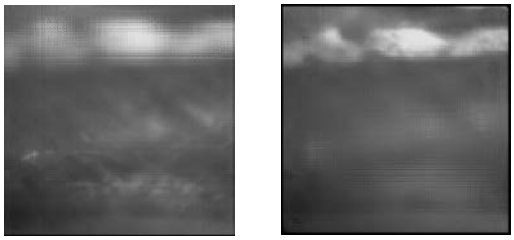


図 9 取得した複眼画像



（ａ） 20mm　　（ｂ） 30mm

図10 画像再構成の例

4. 3 次元表示技術の検討

インテグラルイメージングの概要を図１１に示す。インテグラルイメージングは、複眼光学系を用いた 3 次元ディスプレイの表示技術であり、眼鏡をかける必要がなく、また眼精疲労を少なくすることができる。試作システムとして、直径 2mm のレンズを蜂の巣状に配置した 250×200mm のレンズアレイを用いた。レンズアレイは液晶の前に配置し、システムを構成した。表示結果を図１２に示す。

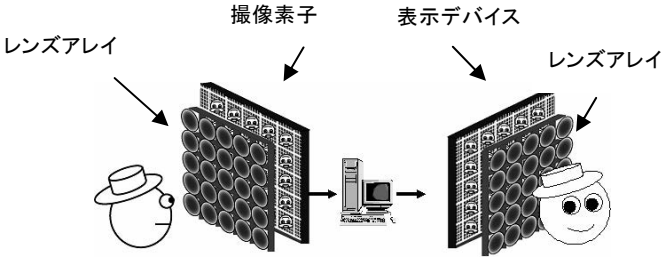
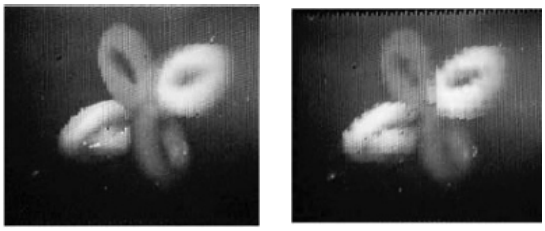


図 11 インテグラルイメージングの概要図



(a) 左側から見た像　　(b)右側から見た像

図12 試作システムによる表示結果

5. まとめ

複眼光学系の一方式である連立眼光学系を用いた 3 次元内視鏡の開発を行った。システムを設計し、厚さ 1.8mm、12 × 14mmの大きさの試作システムを作製した。また、3 次元形状検出アルゴリズムとして、実時間処理を考慮したマルチベースステレオライン法を使用した。結果は、1mm ほどの誤差があった。これは実際に鶏肉を配置した際の誤差や光学系の歪による誤差が考えられる。また、取得した情報をもとに 3 次元表示する技術としてインテグラルイメージングを用い、試作システムを作製した。

今後は、より精度の高い測定ができるように画像再構成アルゴリズムの改善を行う共に、システムの小型化を検討する。

謝辞

本研究を進めるにあたり、財団法人中谷電子計測技術振興財団の研究援助をいただきました。ここに記して深い感謝の意を表します。

参考文献

1) 山田憲嗣、熊谷知哉、谷田純、一岡芳樹:「微小光学素子を用いた連立撮像眼モジュール」画像ラボ、p.p.38-41、2000.

2) J.Tanida, T. Kumagai, K.Yamada,et.al. ”Thin

Observation module by bound optics(TOMBO):concept and experimental verification", Appl. Opt.40, pp.1806-1813,2001.
3) 生源寺類、北村嘉郎、山田憲嗣、宮武茂博、谷田純:「複眼光学系を用いた薄型画像入力装置の開発」、映像情報メディア学会誌、Vol.57, No.9、pp。1135－1141、2003.

発表論文

1) 山田憲嗣、高橋秀也、長倉俊明、「複眼光学系を利用した超小型・薄型3次元内視鏡の開発」、生体医工学、第41巻特別号、p542、2003.
2) 浅野敏郎、山田憲嗣、長倉俊明、高橋秀也、「複眼光学系を用いた立体内視鏡装置における光学系の最適化」、生体医工学、第42巻特別号、p268, 2004.

カーボン・ナノチューブを用いたバイオセンサによる単一生体分子の検出

研究責任者　東京大学工学系研究科量子相エレクトロニクス研究センター
助教授　染　谷　隆　夫
共同研究者　東京大学先端科学研究センター　教　授　荒　川　泰　彦
東京大学先端科学研究センター　助　手　石　田　悟　己

１．　はじめに

ナノテクノロジーは、近年、IT、バイオ、環境・エネルギーなどあらゆる分野で、その重要性を増している。特に、より安全で高効率な医療の実現に向けて、ナノテクノロジーを駆使した細胞・遺伝子レベルの治療法が望まれている。このためには、バイオ素子をナノ寸法に微細化し、ドラッグ・デリバリーの標的精度を単一細胞に高め、さらに、センシング感度を単一分子レベルに向上する必要がある。

しかし、既存の材料・デバイスでは、サブミクロンに素子寸法を微細化すると、センサーの感度が劣化するなどの問題がある。例えば、有機半導体や ITO を材料とした化学センサーをサブミクロンにまで微細化すると、センシング機構である欠陥やグレイン・バウンダリの数が少なくなり、結果的に感度の劣化を招く。また、チャネル長が短くなると､コンタクト抵抗の影響が支配的となり、S/N 比が劣化する。そのため、ナノ寸法への微細化と高性能化を両立した次世代ナノ・バイオ素子の実現が待ち望まれている。

本研究では、カーボンナノチューブを利用して、究極性能の次世代ナノ・バイオセンサを実現することを目的としている。まず、ナノチューブ電界効果トランジスタ（FET）を水中で動作させる手法を開拓し、バイオセンサとしての優れた特性を示す。次に、多様な有機合成法を用いて、チャネル層であるナノチューブに様々な官能基をレセプターとして誘導し、感度と選択性を極限まで向上させる。さらに、ナノ・ファブリケーション技術を駆使して、実効的なセンシング領域をナノ寸法にまで微細化する。この手法によって、１つの生体分子がレセプターに付いたり離れたりする過程を、ナノチューブのコンダクタンスの変化からリアルタイムでモニターすることを目指す。

２．カーボンナノチューブの水中でのコンダクタンス測定

カーボンナノチューブは、ナノメートル領域におけるセンシングに適した多くの優れた特徴を有する。特に、半導体性ナノチューブの電界効果トランジスタ構造（field-effect transistors, FET）においては、そのコンダクタンスがキャリア密度に非常に敏感であるため、センサー用途に非常に適している。ナノチューブ・トランジスタは､Kong らによってガスセンサーに応用した例が報告されている。しかしながら、生体系分子の分析には、ほとんどの場合、水中環境が要求される。最近、コーネル大学のグループによって、ナノチューブ・トランジスタが食塩水中で動作可能であることが示され、電解液を介してゲート電極として利用された｡しかしながら、無機半導体デバイスや有機半導体デバイスにとって、水は悪影響を及ぼす原因となる。本研究で後に示されるように、実は、ナノチューブもこの例外ではない。このため、ナノチューブを水に暴露した状態で、そのコンダクタンスを安定して計測するための手法を確立することは非常に重要である。

本研究では、単層カーボンナノチューブをチャネル層に用いた電界効果トランジスタを形成し、電極を保護するユニークな手法を施した結果、カーボンナノチューブのコンダクタンスを電界効果構造で水中において計測することに成功した。カーボンナノチューブは気相堆積法（chemical vapor deposition, CVD）によってパターニ

ングを施した基板の上に形成される。そして、電極は、シャドーマスクによって形成される。我々は、ナノチューブ・トランジスタにおいて、水を媒体とした特性の劣化は、主としてコンタクト領域においておこることを見出した。今回の実験では、このコンタクト領域は、疎水性の感光性エポキシでコーティングが施され、水による劣化が最小限になるようになっている。コーティングを施した後、ソース･ドレイン電極の間の真ん中当たりに2.6 ・m 巾のスリットを開けた。このようにして、ナノチューブのチャンネル層のみが直接水に暴露された場合に、デバイスの水への応答は閾値電圧がシフトすることを見出し、これは可逆的でかつ再現性があることを見出した。

図１(a)にデバイスの断面図を模式的に示した。単層カーボンナノチューブは、大気圧気相堆積法(chemical vapor deposition, CVD) によって、パターニングを施した基板の上に、合成された。この手法は、スタンフォード大学の Hongjie Dai らによって開発された方法である。触媒のパターニングは、文献１１に述べられているものとほぼ同じである。高濃度にドープされたシリコン基板の表面に 100nm の厚みの SiO2 でカバーされたものを用いた。この基板の上に、300nm の poly(methylmethacrylate) (PMMA, MicroChem, A5.5)をスピンコートした。次に、エキシマレーザー(KrF, λ=248 nm, 20 mJ/pulse, 20 Hz) を光源として、石英製のフォトリソグラフィーマスクを通して、４分間露光し、現像した。アルミナでサポートされた Fe/Mo の混合触媒をメタノールでサスペンドした液体を全面に塗布した後、アセトンでリフトオフした。このの周期 18μm、y 方向への周期 50μm で形成される。触媒付の基板は、今度は、直径１インチの石英管にロードされ、８５０℃まで昇温され、アルゴン (1 l/min) と水素 (100 ml/min) の混合ガス雰囲気下で３０分間保持される。この後、アルゴン(500 ml/min)、水素(50 ml/min)、メタノール (500 ml/min) の混合ガス雰囲気下で、４分間ナノチューブを合成した。

ナノチューブを合成した直後に、ナノチューブのついた基板は CVD 装置から取り出され、メタルマスクの載せられる。サンプルは、通常の真空蒸着装置にロードされ、クロム５nm、金２５nm からなるソース・ドレイン電極が形成された。ここで、メタルマスクは、２つのコンポーネントから構成される。一方は、直径が 5 μm[12]) のタングステン線 (Sigmund Cohn Co. Ltd.) で、もう一方は、ニッケル板 (厚み 15 μm)に 50 μm x 2 mm のスリットを 50 μm 間隔で並べたもので、エレクトロフォーミングと呼ばれる一種のめっきによって作製された (Kyosei Co. Ltd., Japan)。

このようにして、ソースとドレイン電極の間隔は、タングステン線の直径によって正確に決まる。このようなレジストを用いない手法のお陰で、我々はアニール処理などをせずに、良好なコンタクトを実現した。２端子測定による典型的な半導体ナノチューブと金属的ナノチューブの抵抗値は、それぞれ、130 kΩ と 50 kΩ である。この手法によるもっともよい値は、75 kΩ と 30 kΩ であった。

感光性エポキシを用いて、保護膜 14)を形成し、ソース・ドレイン電極を覆った。図１（ｂ）に示したように、フォトリソグラフィーによって、巾 2.6 μm のスリットがソース･ドレイン電極の中央付近に形成された。 このような保護膜を形成することは半導体的ナノチューブのコンダクタンスを水の中で計測するためには、後に詳述するように、必須のものである。ネガレジスト (MicroChem, SU82 を 3000rpm でスピンコートし、1.5 μm 厚の膜を形成した。この後、６５℃で６０秒間、９５℃で９０秒間ベークし、室温まで１０分間かけて温度を冷やすことによって、高分子の歪を緩和した。UV 光(365 nm, 6 mW/cm2) で１．２秒露光し、６５℃で６０秒、９５℃で６０秒間ベークし、SU-8 の現像液で４５秒間現像した。コンタクトパッドの上で四角穴 (50 μm x 50 μm) を開けて、プローブがアクセスできるようにした。

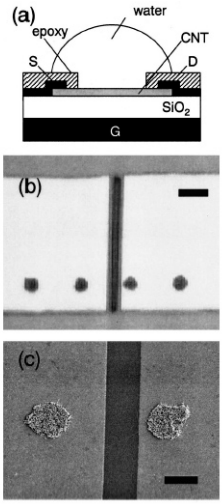


図１ (a) ナノチューブ電界効果トランジスタ (FET) の構造。ソース (S) とドレイン (D) が光硬化タイプのエポキシで覆われ、保護層を形成している。(b) 保護層を有するナノチューブ FET の工学顕微鏡写真。2.6 μm 巾のスリットがソースとドレイン電極の間に開けられている。４つの黒い丸はアルミナにつけられた鉄とモリブデンの触媒のパターンである。スケールバーは 10 μm である。(c) 保護層を形成する前のデバイスの SEM 写真。１本の単層カーボンナノチューブがソースとドレイン電極間を架橋している。スケールバーは 5 μm。

ここで大切なのは、ネガレジスト SU-8 とナノチューブのプロセスコンパチビリティーである。我々は、保護膜を形成した後、いつでもナノチューブトランジスタの特性の変化をいつも観測した。特に、特性の変化は、飽和電流の減少としきい値電流の減少である。電流値の減少は典型的には、１０％から８０％の間で、まれに、何桁も減少してしまった。これらの変化は、重合反応時に歪が入ってしまったことによるか、あるいは誘電率がコンタクト領域で大きく変化したことによると考えられる。前者が問題である場合には、歪の緩和過程を最適化するか、SU8 の厚みを薄くすることによって解決できると期待される。

ドレイン電流は、半導体パラメーターアナライザーで測定された。ソース・ドレインにはバイアス電圧－100 mV を印加して、ゲート電圧も+2.5 V から －10 V まで－0.5 V 刻みで印加した。大気中で測定した６トレースを図２（ａ）に示した。閾値電圧は、－１Ｖ、トランスコンダクタンスは、ゲート電圧が－２Ｖのときに 0.1 μA/V であった。飽和電流は、V_{sd}= －100 mV かつ V_g= －20 V のときに、0.65 ・A であったが、これは、130 kΩ のオン抵抗に相当する。

次に、高純度水（Aldrich, purity>99.5%, conductance<$2x10^{-6}$ $\Omega^{-1}cm^{-1}$）をガラスピペットを先端に付けたマイクロインジェクション装置でデリバーした。この装置で、直径 10-300 μm の液滴をデリバーできる。水の載せた後数秒ぐらい経過してから、液滴が蒸発してしまう前に測定を６回行い、図２（ｂ）に示した。

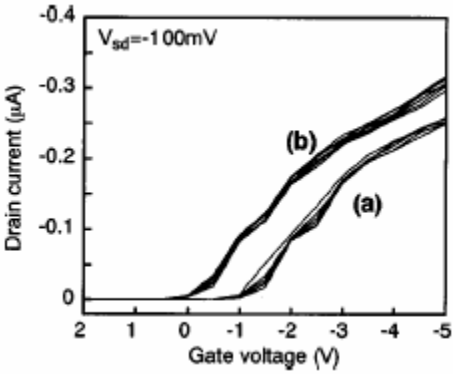


図２　ドレイン電流をゲート電圧の関数として示した。(a)は水に暴露する前のトランジスタ特性。（ｂ）は水に暴露した後のトランジスタ特性。どちらも６回ずつ掃引した。

このデーターはチャンネル層が水に暴露された状態でも安定してコンダクタンスの計測が可能となったことを示している。ドレイン電流のゲート電圧依存性は、水に暴露する前後で似ているが、暴露後には、閾値電圧が１Ｖ変化している。この水への応答は可逆であるが、これはよりあいまいさなく後で示される。

保護膜の形成は、半導体ナノチューブのコンダクタンスを安定して計測するためには、不可欠のものである。実際に、保護膜をないデバイスを用いて、水に暴露する実験を行うと[16]様々な問題が発生した。例えば、水滴の寸法が数百ミクロンを越えると、水を媒体とした漏れ電流がソース・ドレイン間を支配的に流れたり、水を介したゲートリーク電流が大きくなりナノチューブのコンダクタンスの計測が不可能となった。一方で、数十ミクロン径の水滴が保護膜なしのデバイスに載せられると、上で述べたようなリーク電流は観測されないが、ナノチューブの伝導がクエンチされてしまうことが観察された。すなわち、オン電流が減少し、抵抗も４桁以上増大した(>1GΩ)。水滴を完全に蒸発させると、クエンチしたコンダクタンスは徐々に増加し、数時間後に実験開始の半分程度にまで回復した。同様の実験を繰り返し行うと、そのたびに、電流値がどんどん減少した。この水による劣化の原因は、Vsd= -10 mV かつ Vg= -0 V という低バイアス時にも観察された。同様のコンダクタンスのクエンチは、水だけでなく、エタノールやメタノールでも観察された。一方で、保護膜のないナノチューブ・トランジスタは、極性のないあるいは極性が小さい有機溶媒、例えば、ドデカン、キシレン、ヘキサンなどに暴露しても問題なく動作した。

我々は、保護膜付のデバイスを用いて、ドレイン電流を時間の関数として測定した。Vsd= -100 mV と Vg= -5 V を印加して計測を始めると、電流値が徐々に減少して、測定後数分後に 0.25 μA で安定した。デバイスが安定してから、我々は水を滴下した。まず、t=28 sec で、最初の水滴がデリバーされた。図３の上のトレースに示したように、ドレイン電流は約３０％増加して、安定した。この後、t=62 sec で液滴が蒸発して消えうせると、電流は突然２５％減少し、徐々に初期値へ戻った。t=101sec で、２滴目の液滴をデリバーすると同じような応答が観察された。同様の作業を２１回繰り返した。トレース(a)と(b)の間では、数秒の測定の中断がある。

図３のデーターは、水への応答が可逆的で再現性があることを示している。同じデバイスを用いて、電圧を印加したまま１時間以上電流値を測定し続けると、電流値の減少分は 10%以下であった。この実験結果は、電極に保護膜を形成することによって、ナノチューブのコンダクタンスを水中で安定して計測できることを示している。この知見は極めて重要で、将来カーボンナノチューブを用いて、ナノ領域におけるセンシングに応用する可能性を開いたものである。

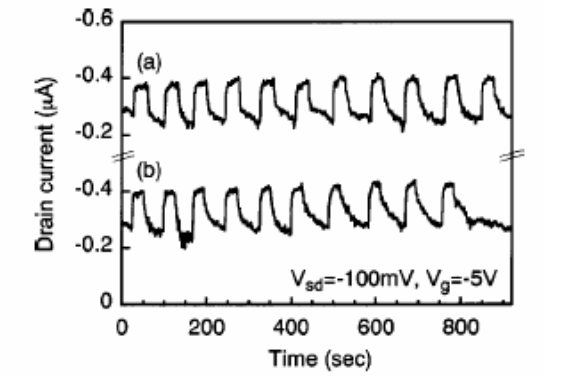


図3　ドレイン電流を時間の関数として表示した。ゲート電圧は–5V、ソース・ドレイン電圧は–100mVを印加した。デバイスが安定してから、最初の液滴が t=28s でのせられた。液滴は徐々に蒸発し、t=62s でなくなった。さらに t=101s で２番目の液滴がのせられると同様の現象が見られた。同様の作業を２１回繰り返した。

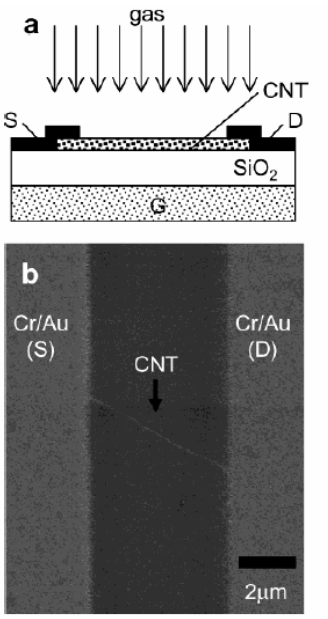


図4　(a)デバイスの構造図と実験系を模式的に示した。(b)ナノチューブ FET の SEM 像。１本の単層カーボンナノチューブがソースとドレイン電極間を架橋している。この電極間隔は５μm。

３．カーボンナノチューブ FET のアルコールへの応答

さらに、本研究では、単層カーボンナノチューブで作られた電界効果トランジスタ（FET）の特性が、アルコールガスによってどのように変化するかを調べたので報告する。特に、我々は、単層カーボンナノチューブを気相堆積法（CVD）によって合成し、チャネル長が 2.5μm と 5μm の FET を作成した。ゲートバイアスを印加して、ドレイン電流をモニターし、アルコールガスに暴露された際の変化分を計測した。また、有機トランジスタにおける閾値電圧や飽和電流などの特性の変化を観察した。FET センサーの構造図と測定系を模式的に図 4(a)に示した。100nm 厚のシリコン酸化膜でコートされたシリコン基板の上に、鉄とモリブデンの触媒をパターニングし、基板気相堆積法（CVD）によって炭層カーボンナノチューブを合成した。Kong、Dai と共同研究者らがこの手法を開発した。CVD 成長は、1 インチの石英管において、850℃でアルゴンガス 500mL/min、水素 50mL/min、メタン 500mL/min の混合ガスの中で行われた。それから、ナノチューブを有する基盤を蒸着装置の中に搬送し、メタルマスクを用いて、5nm 厚のクロムと 25nm の金からなるソース・ドレイン電極を形成した。ソースとドレイン電極の間隔は、2.5μm と 5μm である。このレジストを用いない方法によって、アニールなどの熱処理をなくして、ナノチューブと金属電極間の良好なコンタクトを実現している。ここで、CVD の成長条件は、ソース･ドレイン電極間をナノチューブが架橋するように最適化してある（図 4 (b)参照)。

あるゲート電圧を印加して、ソースとドレイン電極の間を流れる電流を時間の関数として半導体パラメーターアナライザーを用いてモニターした。この測定は、乾燥窒素を流した状態で、アルコールの飽和ガスもしくは希釈ガスを加えたり、加えなかったりしながら測定した。飽和ガスは、乾燥窒素を室温もしくはその他の温度に保ったアルコール液体中をバブリングさせて用意した。３方バルブは、ガスの流れを純乾燥窒素から飽和ガスに圧力変化なくスムーズに切り替えることができる。純乾燥窒素のみを流す典型的な参照用の実験では、ソース・ドレイン電圧として-100mV、ゲート電圧として-10V 印加した。図 5(a)では、観察された応答を示す。乾燥窒素を流している状態で、計測を開始してから 1 秒以内にソース・ドレイン電圧は一定値になった。この値のばらつきは、3%以内であった。ここで、t=0s でバルブを切り替えて、センサーの表面にエタノールの飽和ガスを当て始めると、数秒後にまず鋭いピークが観察され、次に電流値は減少し、一定値になる。ここで、図 5(a)の場合については、電流の減衰値は 50%で、このプロセスに 10 秒掛かった。この後、エタノールを掛け続けても、更なる変化は観察されない。ここでバイアス電圧を印加したり外したり、あるいはガスを吹きかけたり止めたりする実

験を繰り返し、ガスへの応答は再現性がありまた可逆的であることが分かった。図 5(b)に示したように、バイアスを印加した状態で 55 回ガスを吹きかけた。55 本のトレースにおける初期値のばらつきは、4.1%であり、応答後の値は 5.2%であった。この図は、応答の再現性と可逆性が極めて優れていることを示している。さらに我々は 1 時間以上にわたる計測後もデバイスが劣化しないことを確認した。ここで、毎回ガスに暴露した後、ガスへの暴露を止めてかつバイアスを切ると数秒で初期状態に回復することも分かった。

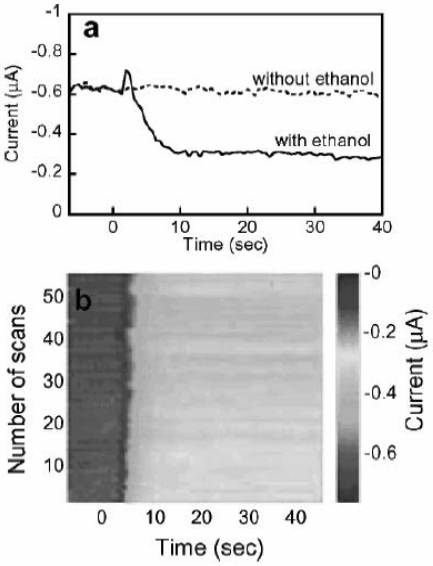


図５　(a)ドレイン電流を時間の関数として示した。ソース・ドレイン電圧として-100mV、ゲート電圧として-10V 印加した。(b)５５回の繰り返してガスを吹きかけたときの応答。

一方で、バイアスを掛けっぱなしにした状態でガスの照射を止めた場合、回復のプロセスは非常に緩やかで、室温において数十分放置しただけでは完全にもとには戻らないことが分かった。既述のように、センサーの回復はバイアスを切ることによって実現される。データーは図 5 にエタノールの場合だけ示されているが、他のアルコールについても同様の振る舞いが観察されている。

我々は、エタノールガスを照射した場合としていない場合について、FET 特性の詳細に調べた。ソース・ドレイン電流のゲート電圧依存性を図６（ａ）に示した。ここでは、ソース･ドレイン電圧はを０から－100mV まで－20mV 刻みで掃引した。参照用のデーターでは、V_{SD}=-100mV かつ V_{GS}=-20V の印加電圧に対して、-1.1μA の飽和電流が流れる。これは、２端子測定の 90kΩに相当する。この結果は、本研究のメタルマスクを用いた作成法の優位性を示している。測定された範囲では、ソース･ドレイン電流は、ソース･ドレイン電圧に線形に依存している。また、ゲートバイアスが０の場合にも電流値はゼロにならないのは、意図しなかったドーピング

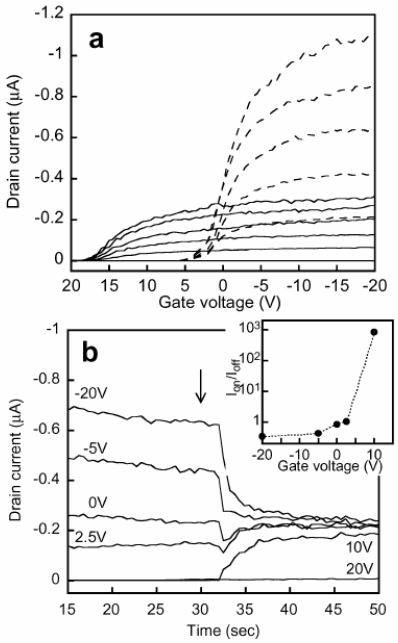


図６　(a)エタノールの飽和ガスを吹きかけた場合（点線）と吹きかけなかった場合（実線）の FET 特性の変化。ソース・ドレイン電圧として 0 から-100mV まで-20mV 刻みで掃引した。(b)エタノールの飽和ガスを異なるゲートバイアス下で測定した。

による効果である。ここで、デバイスをエタノールガスに暴露すると、図 6(a)に示したような大きな変化が観察された。この実験では、閾値電圧が 3 から 17V に変化し、V_{DS}=-100mV かつ V_{GS}=-20V のオン状態の電流値が-1.1μA から-0.32μA に変化した。図 6(b)に示したように、ソース･ドレイン電流は、ゲートバイアスの関数である。ゲート電圧が-20V もしくは-5V の場合、ガスを吹きかけると電流が減少した。0V の場合には、電流は一定で変化しなかった。ここで注目したいのは、10V を印加した場合には、電流が 0 から-0.18μA にまで増加していることである。この図 6(b)の振る舞いは図 6(a)と矛盾ない。この結果より、順バイアスを印加すると非常に高感度の計測ができると期待される。

次に、希釈したエタノールをデバイスに吹きかけてみた。図 7(a)に示したように、VDS=-100mV かつ VGS=-20V の場合、希釈されたガスの濃度を変えて測定した。分圧

は、60mmHg から 1mmHg まで変化させた。分圧が 60 から 30ｍｍHg まで変化すると、電流の減衰する傾きが変わったが、飽和した値は同じであった。さらにエタノールの分圧を変化させると、傾きはどんどん緩やかになり、150 秒の測定範囲では、飽和値に達しなくなった。図 7(a)のインセットに、分圧と時間の積、すなわちドーズ量の関数としてプロットしなおした計測結果を示した。これより、低ドーズ量の側では、減衰の傾きはドーズ量だけで決まることが分かった。ここで、t=80s のドレイン電流の減衰の度合いを分圧の関数として、図 7(b)にプロットした。

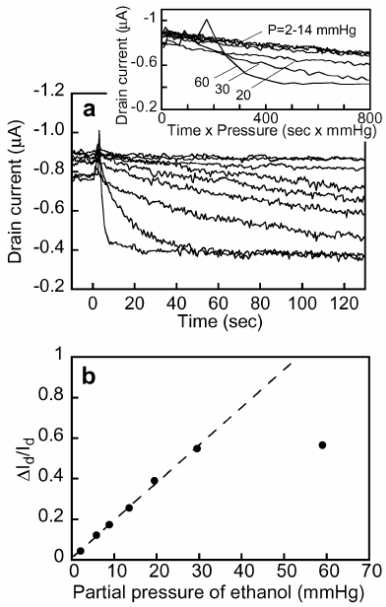


図 7　(a) ソース・ドレイン電圧として−100mV、ゲート電圧として−20V を印加した状態で、異なる分圧のエタノールを吹きかけた。インセットは、分圧と時間の積、すなわちドーズ量の関数としてプロットし直したもの。(b) 電流の減衰率を分圧の関数として示した。

我々は、ナノチューブ FET が様々なアルコールに応答することを見出した。図 8 に様々なアルコールへの応答を示した。

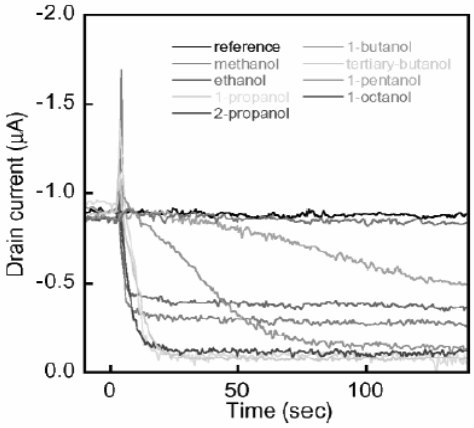


図８　ソース・ドレイン電圧として−100mV、ゲート電圧として−20V を印加した状態で、様々なアルコールの飽和ガスを吹きかけた。

４．まとめ

今回の研究により、ナノチューブ FET が様々なアルコールに対して応答性があることが明らかになった。また、単層カーボンナノチューブのコンダクタンスを水中でも計測する技術が開発された。今後は、ナノチューブに官能基を誘導する技術を駆使して、感度や選択性を向上させることが重要である。

謝　辞

今回の研究は、中谷電子計測技術振興財団の助成を得て進められた。同財団に感謝の意を表する。

参考文献

1) S. Iijima, *Nature* **354**, 56 (1991).
2) P. M. Ajayan and S. Iijima, *Nature* **358**, 23 (1992).
3) Sander J. Tans, Alwin R. M. Verschueren, and Cees Dekker, *Nature* **393**, 49 (1998).
4) Adrian Bachtold, Peter Hadley, Takeshi Nakanishi, and Cees Dekker, *Science* **294**,1317 (2001).
5) Philip G. Collins, Michael S. Arnold, and Phaedon Avouris, *Science* **292**, 706 (2001).
6) Ali Javey, Moonsub Shim, and Hongjie Dai, *Appl. Phys. Lett.* **80**, 1064 (2002).
7) Nathan R. Franklin, Qian Wang, Thomas W. Tombler, Ali Javey, Moonsub Shim, and Hongjie Dai, *Appl. Phys. Lett.* **81**, 913 (2002).
8) Jing Kong, Nathan R. Franklin, Chongwu Zhou, Michael G. Chapline, Shu Peng, Kyeongjae Cho, and Hongjie Dai, *Science* **287**, 622 (2000).
9) S. Rosenblatt, Y. Yaish, J. Park, J. Gore, V. Sazonova, and P. L. McEuen, *Nano Lett.* **2**, 869 (2002).
10) M. Kruger, M. R. Buitelaar, T. Nussbaumer, C. Schonenberger, and L. Forro, *Appl. Phys. Lett.* **78**, 1291 (2001).
11) Jing Kong, Hyongsok T. Soh, Alan M. Cassel, Calvin F.

Quate, and Hongjie Dai, *Nature* **395**, 878 (1998).
12) Asimilar method works with fine tungsten wires with diameter of 2.5 μm[13], which is available from Sigmund Cohn. We can etch this wire for further reduction of diameter down to 900 nm using a hydrogen peroxide solution for 50 min at room temperature, which also nicely produced 900 nm width gaps.
13) Takao Someya, Howard E. Katz, Alan Gelperin, Andrew J. Lovinger, and Ananth Dodabalapur, *Appl. Phys. Lett.* **81**, 3079 (2002).
14) T. Someya, A. Dodabalapur, A. Gelperin, H. E. Katz, and Z. Bao, *Langmuir* **18**, 5299 (2002).
15) J. Thorpe, D. Steenson, and R. Miles, *Electron Lett.* **34**, 1237 (1998).
16) We have made nanotube FETs with protection layers made of 300 nm thick PMMA or 1.5 μm thick photoresist (AZ5214). In case of AZ5214, the conductance quenched instantly, while the device with PMMA showed significant reduction of drain currents by more than 90% within several seconds after delivery of water.

研究成果の公表

1) 「単一の単層カーボンナノチューブにおける発光イメージング・分光」、松田一成、入江慶太、斎木敏治、染谷隆夫、宮内雄平、丸山茂夫、春季第 51 回応用物理学関係連合講演会、東京工科大学、東京、平成１６年３月２８日～平成１６年３月３１日.
2) ″Organic and nanotube transistor-based chemical sensors″, T. Someya, H. E. Katz , C. Nuckolls, P. Kim, and J. Yardley, Second International Conference on Molecular Electronics and Bioelectronics (M&BE2), Gakushi Kaikan, Tokyo, March 5-7, 2003.
3) ″Nanotube and organic transistors for sensor and optoelectronics applications″, T. Someya, JSPS Japan-Sweden Colloquium, IT-universitetet i Kista, June 2-3, 2003.
4) ″Carbon nanotube transistors operated in aqueous media″, T. Someya, P. Kim, C. Nuckolls, and J. T. Yardley, The International Conference on the Science and Application of Nanotubes for the year of 2003 (NT03), Seoul, Korea, July 7-11, 2003.
5) ″Nanotube and organic transistor-based chemical sensors″, T. Someya, H. E. Katz, P. Kim, C. Nuckolls, and J. T. Yardley, The First International Congress on Bio-Nanointerface, 23D-15-L6, Arcadia Ichigaya, Tokyo, May 19-24, 2003.
6) ″Organic field-effect transistors by lamination″, T. Someya, J. A. Rogers, Z. Bao and H. E. Katz, 22nd Electronic Materials Symposium (EMS-22) D7, Laforet Biwako, Moriyama, Shiga, July 2-4, 2003.
7) ″有機トランジスタと微小流体路の集積化：バイオセンサへの応用″、染谷隆夫、第 50 回応用物理学関係連合講演会、29a-A-6、神奈川大学横浜キャンパス、平成 15 年 3 月 29 日.
8) ″カーボンナノチューブのコンダクタンス測定と水への応答″、染谷隆夫、Philip Kim、Colin Nuckolls、James T. Yardley、第 50 回応用物理学関係連合講演会、29p-G-14、神奈川大学横浜キャンパス、平成 15 年 3 月 29 日.
9) ″Alcohol vapor sensors based on single walled carbon nanotube field effect transistors″, Takao Someya, Joshua Small, Philip Kim, Colin Nuckolls, and James T. Yardley, Nano Letters 3 (7), 877-881, 2003.
10) “ Integration of Organic Field-Effect Transistors and Rubbery Pressure Sensors for Artificial Skin Applications”, T. Someya and T. Sakurai, 2003 IEEE International Electron Devices Meeting (IEDM), Washington D.C., December 8 -10, 2003.
11) “ Nanometer-scale organic field-effect transistors by lamination”, T. Someya, J. A. Rogers, and Z. Bao, International Symposium on Quantum Dots and Photonic Crystals 2003, University of Tokyo, Tokyo, November 17-18, 2003.
12) “Operation of nanotube transistors in aqueous environment for chemical sensor applications”, T. Someya, US-Japan Workshop on “Frontiers of Nanoscale Science and Technology”, RCAST, University of Tokyo, Tokyo, July 10-12, 2003.
13) “Synthesis, Assembly, and Thin Film Transistors of Dihydrodiazapentacene: An Isostructural Motif for Pentacene”, Q. Miao, T.-Q. Nguyen, T. Someya, G. B. Blanchet, and C. Nuckolls, Journal. of the Amarican Chemical Society 125 (34), 10284-10287, 2003.
14) “ Conductance measurement of single-walled carbon nanotubes in aqueous environment”, T. Someya, P. Kim, and C. Nuckolls, Applied Physics Letters 82 (14), 2338-2340, 2003.

拍動心臓での記録が可能な光学的心筋活動電位マッピングシステムの開発

研究責任者 国立循環器病センター研究所循環動態機能部　室長　稲垣正司
共同研究者 国立循環器病センター研究所循環動態機能部　部長　杉町勝
研究員　日高一郎
東京大学大学院新領域創成科学研究科　講師　渡辺浩志

1. はじめに

心室細動などの致死性不整脈による心臓性突然死は、米国で年間 40 万人、我が国においても年間５万人と推測され､その克服は国家的な急務と位置づけられている。心臓性突然死の 80～90%は心室細動などの致死性不整脈が原因であることから、致死性不整脈に対しては精力的な研究が行われている。しかしながら、致死性不整脈を起こしやすい集団（ハイリスク群）を同定する方法すら確立されていないのが現状である。また、大規模臨床試験の結果、これまでに開発された抗不整脈薬の多くは突然死の予防に無効であるのみならず、場合によっては致死性不整脈を誘発することが明らかになった。

動物実験による心臓電気活動の高解像度マッピングやコンピュータ・シミュレーションによる不整脈モデルの研究により、代表的な致死性不整脈である心室細動の本態は、電気的興奮媒質である心臓（心筋組織）に生じた渦巻き様の興奮波が形・大きさ・場所を変えて離散と集合を繰り返すリエントリ現象であることが明らかとなってきた。このような機能的リエントリの発生と維持には、媒質である心臓の電気生理学的性質の空間的分布状況が極めて重要であり、単一心筋細胞の電気的性質などの局所的な情報からはその機序を十分に解明することはできない。したがって、致死性不整脈の機序を解明し有効な予測法・治療法を開発するために、病態に近い条件で心臓の電気生理学的性質の空間的分布を詳細に計測する技術を開発し、心臓の電気生理学的性質の空間的分布と致死性不整脈発生との関係を定量的に解析する技術を開発することが必要とされている。

近年、光学的活動電位記録法を用いた心臓電気活動の詳細なマッピング実験によって、心室細動や心室頻拍の理解に新たな展開がもたらされてきている [1)]。しかしながら、光学的活動電位記録法は観測対象の動きにより大きなアーチファクト（モーション･アーチファクト）が生じるため、これまでの研究では薬剤やガラス面への圧迫によって心臓の動きを止め、非生理的な状態で観測が行われてきた [1)]。このような状態での観測は非生理的であるばかりでなく、心臓の電気現象と機械現象の関連については全く評価することができない。また、心筋の収縮を抑制する薬剤による活動電位の修飾も記録上の問題となっている [1−4)]。本研究では、これまでの光学的心筋活動電位記録法の限界を克服するため、拍動下の心臓においても詳細な心筋活動電位のマッピングが可能な光学的心筋活動電位マッピングシステムの開発を行った。

実験的に心臓の電気生理学的性質の詳細なマッピングが得られても、それらの結果と致死性不整脈発生との関係や臨床心電図との関係を解析するのは容易ではない。本研究では、活動電位分布と体表面心電図や致死性不整脈発生との関係を理論的に解析するために、胸郭を含む高精度心臓シミュレータを開発した。

2. 光学的心筋活動電位マッピングシステム

2.1 モーション・アーチファクトの除去方法

細胞膜電位と光学的変化との結びつきはイカ巨大神経線維で活動電位にともなう光散乱、複屈折、蛍光変化が観察されたことに端を発する。現在までに、膜電位変化に応じて吸光度あるいは蛍光が変化する多くの色素が探索されてきた。これらの色素は膜電位変化に対する応答時間の長短により、fast-response dye と slow-response dye に分類される。心筋の活動電位変化は極めて早いため、活動電位のモニタには fast-response

dye が用いられる [1]。本研究では、膜電位感受性色素としてfast-response dye の一種類であるdi-4-ANEPPSを用い、活動電位をその蛍光シグナルとして記録した。

拍動する心臓から発せられる蛍光シグナルを高速カメラで記録し、活動電位の空間的変化を得るためには、観測面内での心臓の動きによるアーチファクトと観測面に対して前後方向の動きによるアーチファクトを除去する必要がある。本研究では、観測面内での心臓の動きをマーカーの追跡とアフィン変換により補正し、膜電位の変化に応じて輝度が逆相に変化する２つの波長の蛍光比を計測して心臓の前後方向の動きによるアーチファクトを除去することによって、拍動下の心臓においても詳細な心筋活動電位のマッピングが可能な光学的心筋活動電位マッピングシステムを開発した。

心臓の観測面内の上下左右方向の動きによるアーチファクトを除去するために、心表面に複数のマーカーを設置し、相互相関法を用いて記録画像におけるマーカーの動きを追跡した（モーション・トラッキング）（図１）。

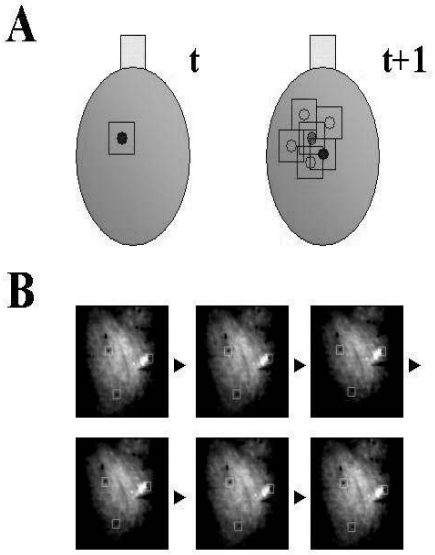


図１　マーカーのモーション・トラッキング
A：フレーム（ｔ）におけるマーカーの周囲を探索し、ｔにおけるマーカーの画像と最も相関の高い画像位置をフレームｔ+1 におけるマーカーの位置とした。B：実際の心臓におけるマーカー追跡の例。

心表面に配置したマーカーから３点を選択し､現在のフレームにおける３点の座標と参照画像（初期画像）における３点の座標からアフィン行列（A）を作成し、マーカーの作る三角形内部の点（X）の移動を行列 A によってモデル化した（図２、A)。現在のフレームの各点の座標を行列 A の逆行列を用いて参照画像における座標に変換することによって、仮想的に静止した連続画像を作成し、心臓の観測面内の上下左右方向の動きによるアーチファクトを除去した（図２、B)。

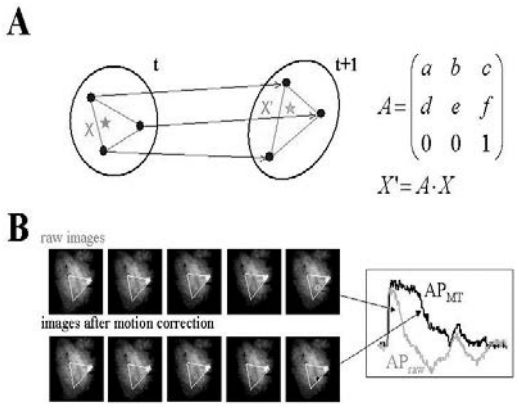


図２　アフィン変換を用いた画像補正
A：アフィン行列の作成。B：実際の心臓における画像補正の例(左)。補正後の画像から得た蛍光シグナル(AP_{MT})は、補正前（AP_{raw}）と比べ、活動電位第２相～第３相でのアーチファクトが減少している（右)。

一方，di-4-ANEPPS は、記録する蛍光波長により細胞膜の電位変化に伴う光量の変化量が異なり、特に、640nm 以上の波長の蛍光光量（I_{red}）は細胞膜電位の上昇（脱分極）とともに減少するのに対し、600nm 以下の波長の蛍光光量（I_{green}）は脱分極とともに増加することが知られている（図３)。下記に示すように、膜電位変化に伴って逆相に変化する２つの波長の蛍光量の比を計測することにより、前後方向の動きによる蛍光光量の変化によるアーチファクトを除去した [5, 6]。

$$I_{red} = H_{red} \cdot MA_{red} + AF_{red}$$

$$I_{green} = H_{green} \cdot MA_{green} + AF_{green}$$

$$MA_{red} = MA_{green}$$

$$AF_{red} \cong 0 \quad AF_{green} \cong 0$$

$$R = I_{green} / I_{red} = H_{green} / H_{red}$$

$$= (a \cdot V_m + b) / (c \cdot V_m + d) \cong e \cdot V_m + f$$

I: fluorescence intensity
H: heart fluorescence

AF: residual background signals
MA:time-dependent function (motion)
V_m: transmembrane potential
R: ratio

本研究では、光学フィルターを様々に変更し、600nm 以下の帯域と 640nm 以上の帯域それぞれについて、心筋活動電位を形成する膜電位レベルに対して最も良好なＳ／Ｎ比の得られる波長帯域を検索した。その結果、I_{red} として 680nm 付近の蛍光光量を、I_{green} として 540nm 付近の蛍光光量を計測した（図３）。

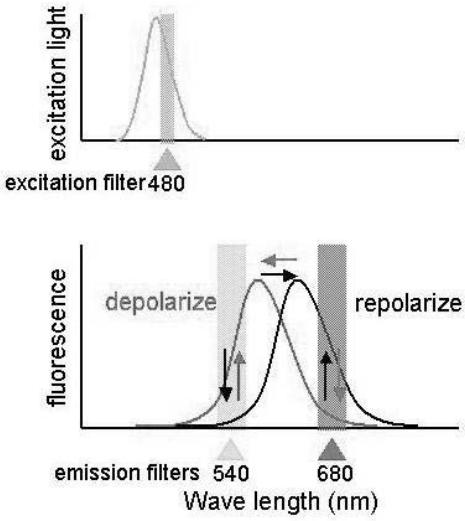


図３　心筋の脱分極（depolarize）と再分極（repolarize）に伴う、各波長における蛍光光量の変化

2.2　２波長同時記録高速カメラシステム

励起用光源は青色発光ダイオードを用いて作成した。記録する蛍光と波長のオーバーラップが生じないように中心波長 480nm のバンドパス・フィルタを使用した（図 3、4）。

観測対象からの蛍光は 580nm のダイクロイック・ミラーで分岐させた後、中心波長 540 nm のバンドパス・フィルタと中心波長 660nm のバンドパス･フィルタを通過させ、イメージ･インテンシファイアで増幅した後に CMOS センサに入力した。センサは空間分解能 256×256 ピクセル、最大フレームレート２KHz の CMOS センサを使用した。10 ビットに量子化された画像は、8 ビットのデータとしてカメラ内のメモリに記録され、パーソナル・コンピュータによって読み出しを行う。光学的活動電位記録と同時に、心電図およびガラス電極法による膜電位などのデータを８Ch 同時に記録できるものとした（図４）。

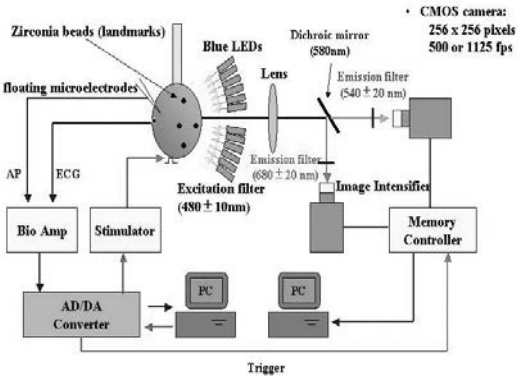


図４　２波長同時記録高速カメラシステム

記録された画像データは、オフラインで画像処理を行った。心表面に設置されたマーカーからドローネ三角網を作成し、分割された各三角形領域に対しアフィン変換を用いた動きの補正を行い、蛍光比の計算によりモーション・アーチファクトを除去した。その後、時間および空間フィルタによりノイズを除去した（図５）。

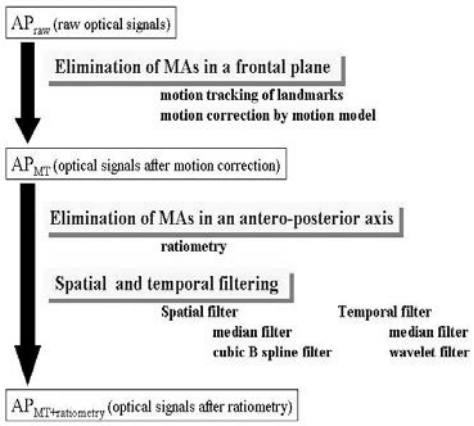


図５　画像処理の流れ

2.3　システムの評価

ウサギのランゲンドルフ潅流心を用いて記録システムの評価を行った。ウサギ摘出心臓を di-4-ANEPPS を加えた Tyrode 液で 10 分間潅流した後、心筋収縮を抑制せずに、微小ガラス電極法による活動電位記録と同時に、フレームレート 500/sec で光学的活動電位記録を行った。

モーション・トラッキングのために、直径 0.5㎜ のジルコニア製ビーズを心表面に散布し（５－７個）、マーカーとした。心尖部よりペーシング周期を変えて（200msec～2000msec）ペーシングを行った。ガラス微小電極による記録部位を変えて、同時記録を繰り返した。ガラス微小電極法による記録とガラス電極周囲の光学的活動電位記録波形とを比較し、記録システムの検証を行った。

モーション･アーチファクトの除去により、拍動心においても心臓の広い範囲で光学的活動電位計測が可能であった（図６）。

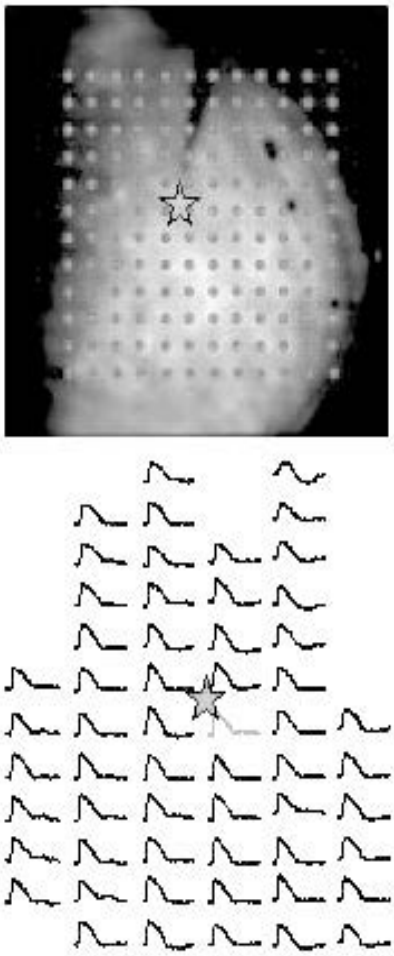


図６　ウサギ摘出心における光学的活動電位マッピング

アフィン変換による動きの補正と蛍光比計算によってモーション･アーチファクトは良好に除去され、光学的活動電位記録波形は微小ガラス電極法による活動電位記録波形とよく一致した。アフィン変換による動きの補正のみでは活動電位第 4 相に大きなモーション･アーチファクトが残った（図７）。

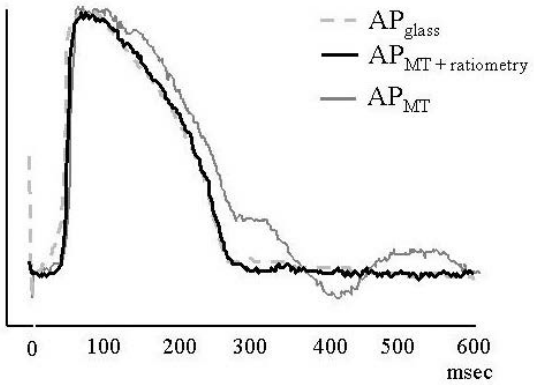


図７　光学的活動電位記録波形と微小ガラス電極法による活動電位記録波形の比較

AP_{glass}：微小ガラス電極法により記録された活動電位。$AP_{MT+ratiometry}$：光学的活動電位記録波形（アフィン変換と蛍光比による補正後）。AP_{MT}：光学的活動電位記録波形（アフィン変換による補正後）。

微小ガラス電極法によって記録された活動電位波形から計測した 50％再分極までの活動電位持続時間（APD_{50}）と、微小ガラス電極の周囲で記録された光学的活動電位波形から計測した APD_{50} は非常によく一致した（図８）。

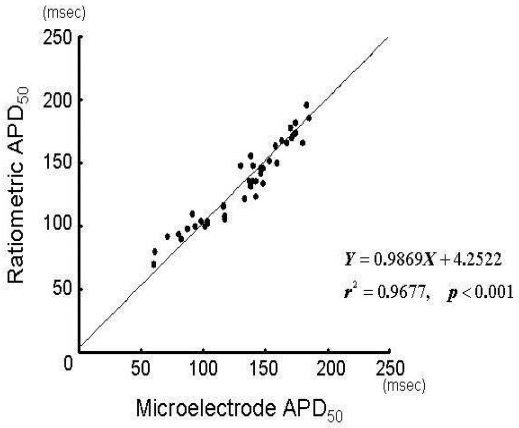


図８　光学的活動電位記録波形から計測したAPD_{50}と微小ガラス電極法による活動電位記録波形から計測したAPD_{50}の比較

2.4　考察

心筋の電気生理学的性質の空間的分布は､疾病によって変化するのみならず、自律神経活動や電解質・ホルモ

ンなど多くの因子の影響を受ける。また、一般に mechano-electrical feedback といわれる機序を介して、心筋にかかる機械的負荷は心筋の電気生理学的特性に影響を及ぼすことも知られている。特に、致死性不整脈を発生する患者では基礎心疾患として虚血性心疾患（心筋梗塞）や心不全を持つものが多く、これらの病態では心筋に対する機械的負荷が心臓の局所で上昇していることから、機械的負荷が心臓の電気生理学的特性に及ぼす影響は重要と考えられる。

光学的活動電位計測法によって活動電位マッピングの空間分解能は飛躍的に向上したが、これまでの方法では心筋の収縮を抑制した状態で記録しなければならず、機械的負荷が病態に及ぼす影響を解析することはできなかった。本年度の研究で開発したシステムによって、拍動心での光学的活動電位マッピングが初めて可能になった。今後、本法を用いてより実際の病態に近い状態で致死性不整脈の発生につながる活動電位の空間分布を解析し、ペーシングや薬剤によって異常な空間分布を補正することによって致死性不整脈の発生を予防したり致死性不整脈を停止させる手法を開発する。

３．　高精度心臓シミュレータ

3.1　シミュレータの概要

心筋細胞の電気生理モデルとして Luo-Rudy モデル [7] を採用し、パラメータを人間の活動電位持続時間に合うよう調整した。細胞の電気的接続としては、細胞間のギャップ結合に加えて細胞外間質液を通じての伝播までを考慮した bi-domain モデル [8] を用い、有限要素法により心筋を離散化した。これにより、ペーシングや除細動などによる外部からの刺激電流を表すことが可能となった。

心臓は成人男性の CT 画像を基にボクセル有限要素でモデル化した（図９）。

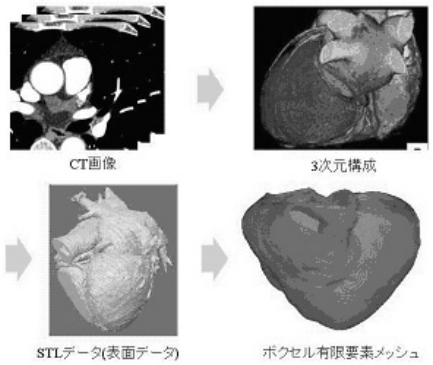


図 9　心臓の有限要素モデル

体表面心電図の再現や除細動のシミュレーションには、心臓のみならず心臓と接するトルソ、血液領域の電気伝導解析が必要となる。このため組織、器官毎の異なる伝導率 [9] を有する有限要素モデルを Visible Human の胸郭を基に作成した（図 10）。

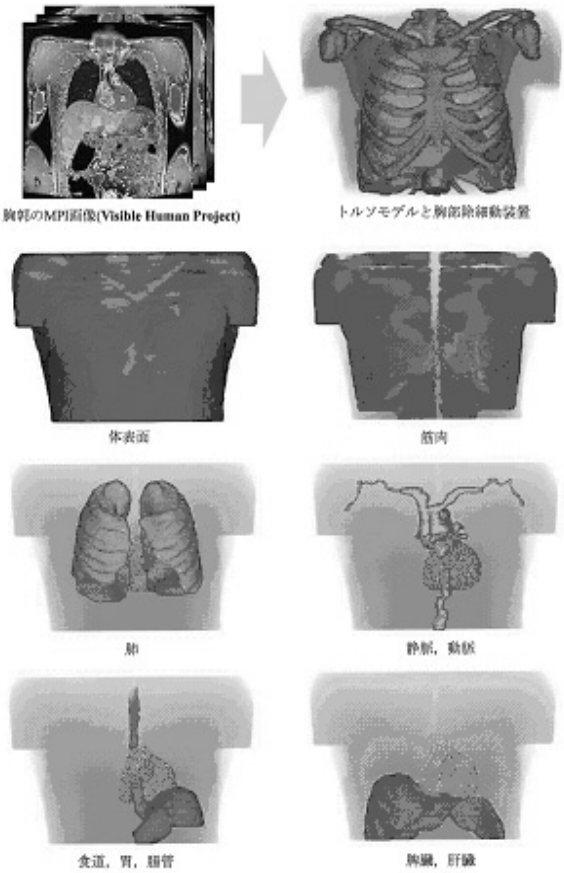


図 10　胸郭の有限要素モデル

心臓は細かいメッシュでトルソは粗いメッシュで離散化するが、そのような複合メッシュを用いても除細動の数値計算は巨大な連立 1 次方程式を解く問題に帰着するため、解法には独自の並列化マルチグリッド(多重格子)法 [10] を採用した。また、この計算を実現するために、高速通信の可能な PC クラスタシステムを構成した。更に計算を効率化するため時空間的に無駄のない選択的な時間積分を行うなど、様々の工夫を行った。

3.2　正常心拍および除細動現象のシミュレーション

シミュレータを用いて正常拍動時の興奮伝播を解析した。心室内壁に一様に興奮の伝播の極めて速い層(伝導率 5.0(S/m))を設ける事によりプルキンエ繊維を模擬し、左心室内膜の一部に刺激を加えた。トルソ表面で得られ

る電位分布は体表面電位図マッピングで得られるデータを概ね再現し、シミュレートされた心電図は臨床心電図とよく一致した（図 11）。

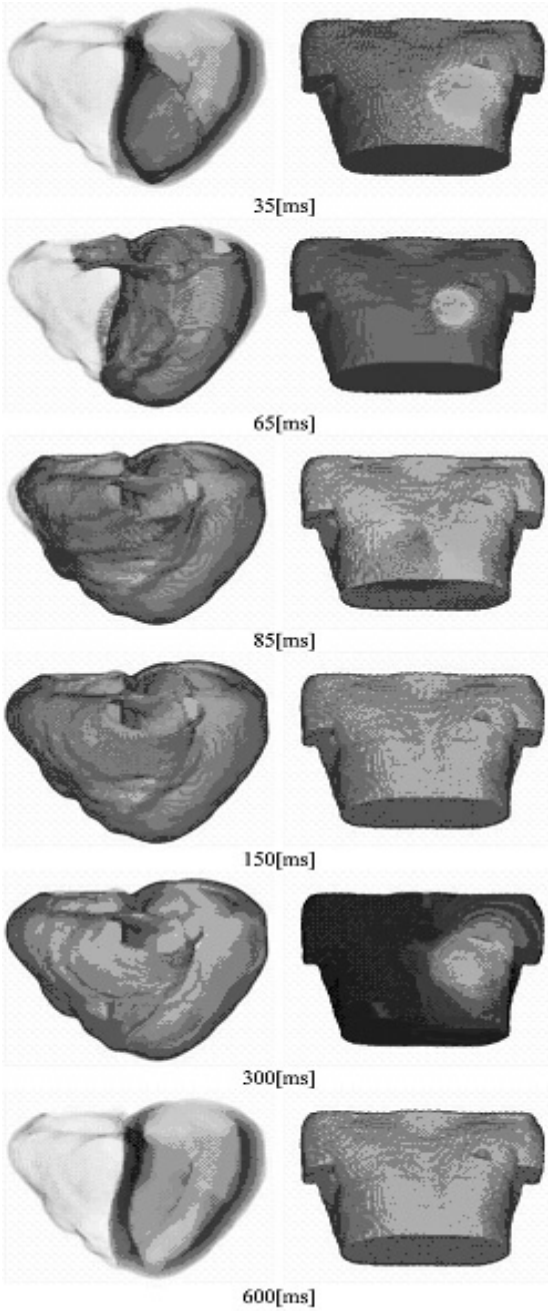


図 11　正常心拍の心筋活動電位と体表面電位分布のシミュレーション

左：心筋の膜電位。右：体表面の電位分布。

次に、心室細動および除細動のシミュレーションを行った。心室細動のシミュレーションでは、発生した spiral wave は時間経過とともに徐々に分裂、微細化し心室細動へと発展し、光学的活動電位マッピングで観察された現象を再現できた。更に、除細動のシミュレーションでは、高エネルギー通電により細動が停止する現象のみならず、高エネルギー通電により一度停止した細動が再び誘発される現象も再現できた。即ち、細胞外領域に点刺激が加わると、刺激点近傍に脱分極領域と過分極領域が同時に出現する仮想電極(Virtual electrode)と呼ばれる現象が現れ、これを基点とする新たな細動の誘発が再現できた。

3.3　考察

心臓の bi-domain モデルを用いたシミュレーションは極めて計算負荷が高いことが知られており、全心臓を対象としたシミュレーション研究はほとんど行われてこなかった。海外の有力施設のシミュレータにおいても、1 秒の生体現象のシミュレーションに約 5 日間を要していた。本研究で開発したシミュレータでは、1 秒のシミュレーションを約 2 時間で行うことが可能となった。これによって、全心臓の bi-domain シミュレーションを現実的な計算時間内に行うことが初めて可能となり、様々な条件設定のもとに網羅的なシミュレーション研究を行うことが可能となった。

現在のモデルによっても、体表面心電図などは良好に再現可能であるが、細動現象における興奮波のダイナミクスなどを定量的に再現、解析できるかどうかについては今後の検討を要する。これらの定量的解析を行うためには、より詳細な心筋細胞電気生理モデルを用いたモデリングが必要となる可能性がある。

4.　まとめ

2 波長同時記録法によって、拍動心での記録が可能な光学的心筋活動電位マッピングシステムを開発した。微小ガラス電極法による記録と比較することによってシステムの評価を行い、十分な精度を持つことを確認した。

CT と MRI 画像をもとに、左右両心室・心房に各組織、器官からなる胸郭を接続した有限要素モデルを構成し、マルチグリッド法、選択型時間積分などを適用する事により、高精度かつ高速な心臓シミュレータを開発した。今後、光学的活動電位マッピングで得られた空間的電位データとシミュレーション結果との比較検討により、体表面心電図からの致死性不整脈の予測法や新たな治療法の開発を行う。

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援助によって行われたものであり、ここに深く感謝申し上げます。

参考文献

1) Salama G, "Optical mapping: background and historical perspective." in *Optical Mapping of Cardiac excitation and Arrhythmias*, Rosenbaum D and jalife J, Ed. Armonk, NY: Futura Publishing Company, Inc., Ch1. 9-31, 2001.
2) Biermann M, Rubart M, Moreno A, Wu J, Josiah-Durant A, Zipes DP. Cardiovasc Electrophysiol. 9:1348-57, 1998.
3) Lee MH, Lin SF, Ohara T, Omichi C, Okuyama Y, Chudin E, Garfinkel A, Weiss JN, Karagueuzian HS, Chen PS. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 280:H2689-96, 2001.
4) Hayashi H, Miyauchi Y, Chou CC, Karagueuzian HS, Chen PS, Lin SF. J Cardiovasc Electrophysiol. 14: 1077-84, 2003.
5) Brandes R, Figueredo VM, Camacho SA, Massie BM, Weiner MW, Am J Physiol. 263:H972-80, 1992.
6) Knisley SB, Justice RK, Kong W, Johnson PL, Am J Physiol Heart Circ Physiol. 279: H1421-33, 2000.
7) Luo CH., Rudy Y. Circ. Res., Vol.68: 1501-1526, 1991.
8) Krassowska W: PACE Vol 18: 1644-1660, 1995.
9) Panescu D, Webster JG, Tompkins WJ, Stratbucker RA. IEEE Trans Biomed Eng vol.42: 185-192, 1995
10) Wesseling P., An Introduction to Multigrid Methods, John Wiley & Sons, 1992

発表論文

1) Tatewaki T, Inagaki M, Kawada T, et al. Biphasic response of action potential duration to sudden sympathetic stimulation in anesthetized cats. Circ J. 67 :876-880, 2003.
2) Inagaki M, Hidaka I, Aiba T, et al. High resolution optical mapping of cardiac action potentials in freely beating rabbit hearts. IEEE Trans Biomed Eng, 2004
3) Watanabe H, Sugano T,, Sugiura S, Hisada T. Finite Element Analysis of Ventricular Wall Motion and Intra-Ventricular Blood Flow in Heart with Myocardial Infarction. JSME International Journal. Series C Vol 46 :1019-1026, 2004
4) Watanabe H, Sugiura S, Hisada T, Kafuku H. Multi-physics Simulation of left ventricular filling dynamics using fluid-structure interaction finite element method. Biophysical Journal. Vol.87 : 2074-2085, 2004

生体ナノスケール電気計測技術の開発と応用

研究責任者　　静岡大学電子工学研究所　助教授　　坂　口　浩　司

1.　まえがき

近年の半導体集積化の進歩は著しく，微細加工レベルは100nm以下に達しようとしている．しかしながら更に集積度が上がるとバルクの物性は変化して量子効果が現われるようになり，バルク電子物性を利用する従来のエレクトロニクスの限界が生じる．将来の超高集積化を達成するためには，量子効果を取り入れたこれまでとは異なる新しい原理で動作するデバイスの出現が必要である．将来のエレクトロニクスにおいて望まれる性能は，数ナノメートルのサイズとテラヘルツの時間応答である．

分子は電子が数～数十Åの空間の中に強く束縛された電子構造を持つ，一つの極限の量子構造である．こうした１個の分子をエレクトロニクスの素子として利用しようとする分子エレクトロニクスの研究が近年大きな注目を集めている [1]．１個の分子の優れた電子的，光学的性質を利用できれば１個の分子を使ったダイオード，トランジスタ，レーザーなどの極限素子が実現できる．分子エレクトロニクスを現実化するには一個，或いは欠陥の無い数個の分子中の電子の挙動や応答性を理解することが非常に重要な研究となる．このような微小領域における電子の振る舞いを理解するには従来の平均化した物性を計測する方法論とは異なる１個の分子の物性を計測する確率論的手法の開発が必要となる．すなわち１個の分子或いは微小領域に閉じ込められた電子の動きとその速さを明らかにするには，数Å以下の空間分解能とフェムト秒の時間分解能を持つ測定法の開発と電子物性の測定が重要であると考えられる．本報告では光技術と走査プローブ顕微鏡などのナノ技術を使った単一分子の電気計測技術について検討を行った．

2. 成果

2.1 絶縁分子中に埋め込まれた1個の共役系分子

共役系分子を通して電気伝導がどのような効率や機構で起こっているのかを調べるのは非常に興味あるテーマである．このためには１個の共役系分子を取り出し，分子末端と電極とを接合する必要がある．有機分子自己組織化膜(SAM)はシリル基やチオール基を持つ有機分子が固体表面と共有結合を形成した単分子膜のことを指す [2]．

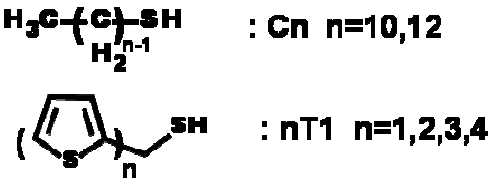


図1　用いた化合物とその略号

特にチオール基を持つ有機化合物は金属表面と化学結合を形成し高度に配向した単分子膜を形成することから，LB 膜などの物理吸着した膜と異なり良好な金属-有機分子間の電気接合が形成されるため電気計測を行う分子系材料としては理想的な試料である．飽和炭化水素からなるアルカンチオールは金属表面で二次元結晶を形成することが知られている．アルカンチオール SAM を形成させた金(111)基板を共役系分子の溶液に浸すことにより共役系分子がアルカンチオール SAM のドメイン壁，表面のステップエッジ，格子欠陥に入り込む“挿入法”により孤立した単一分子構造を作る試みが報告されている [3,4]．この方法を用いればチオール基を持つ任意の分子をアルカンチオール中に埋め込むことが可能である．Fig.2(a)に金(111)蒸着マイカ基板に形成させたドデカンチオール SAM(C12)に挿入した合成したメルカプトチオール基

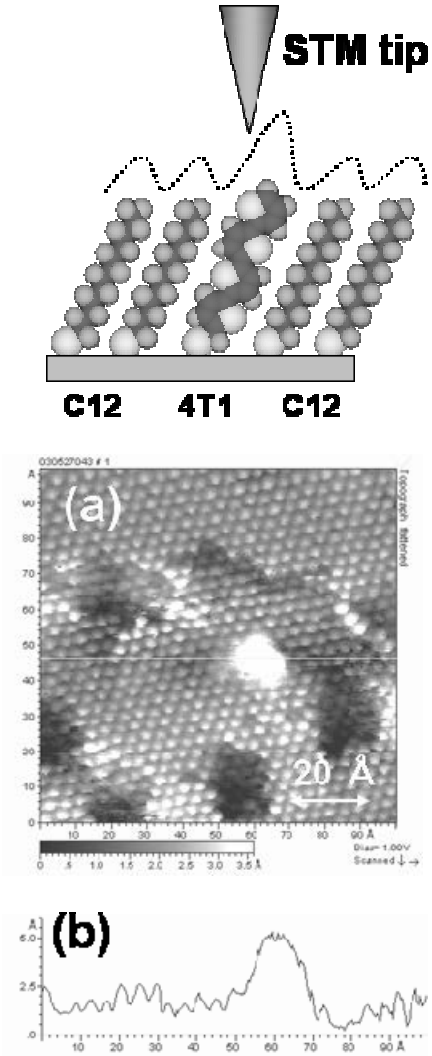


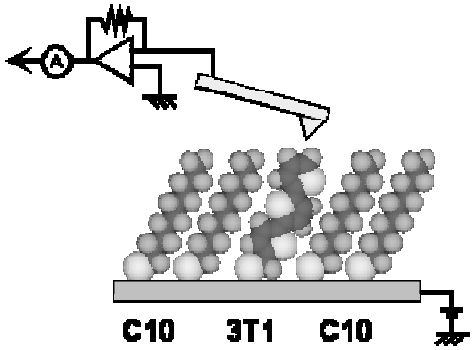
図2　C12 自己組織化膜中に挿入した 4T1 分子の STM 像(a)と断層図(b)

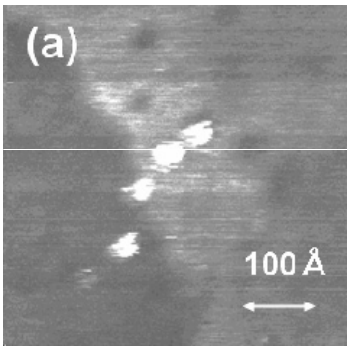
を持つチオフェンオリゴマー４量体（4T1）の走査トンネル顕微鏡(STM)像を示す.測定は室温･大気中で行い,PtIr を電気化学エッチングした探針を用いた。約５Åの周期を示すアルカンチオールの結晶格子の中に輝点が観測された．この輝点は C12 の単独膜では全く観測されなかったことから孤立，挿入された 4T1 分子であると考えられる．観測された STM の輝点は Fig.2(b)に示すように輝点の断面を測るとアルカンチオールよりも 3Å程度（統計平均では５Å）高くなっている事が分かる．4T1 の幾何学的分子長（法線方向から 30 度傾斜していると仮定）と C12 の分子長（30 度傾斜）の違いは約１Å程度であり，輝点高さが幾何学長の差よりも高く観測されているのは 4T1 分子が C12 に比べトンネル電導効率が高いため，一定の電流値に保ちながら高さを変化させる STM の動作機構により共役系分子が見かけ上高く観測されているものと考えられる．また STM 像で観測された輝点の面積がオリゴチオフェン単一分子の幾何学的面積よりも大きく観測されているのは探針のアーティファクトのためと考えられる．すなわち観測される走査 STM 像は，探針の形と分子の形のコンボリューション積分で決まり，探針のサイズは単一分子よりも大きいため，観測される STM 像は探針先端の形状により大きく影響される．実際ワイヤカッターで PtIr 線を切断して作成した先端形状の再現性の乏しい探針を用いると，探針毎に輝点の形状が変化することが分かる．以上の結果は，観測された輝点がオリゴチオフェン単一分子であることを示唆するものと考えられる．

2.2　電導性原子間力顕微鏡を用いた接触式単一分子電気計測

1 個の分子の電気計測を行うには非常に小さな隙間を持つ金属電極，ナノギャップ電極を利用する方法や走査プローブ顕微鏡を用いて計測する方法に大別して分類できる．ナノギャップは半導体微細加工技術を使って作られ安定した接合を形成できるが分子のサイズでギャップ間隔を自由に制御するのが困難な点や作成装置が大掛りになる点などの問題点がある [5,6]．これに対し走査プローブ顕微鏡を用いた計測方法は探針を圧電素子を使って分子に位置させて電気特性を計測する方法であり，多種の分子の電気計測が可能な一般的な方法である．走査プローブ顕微鏡を用いた電気計測法には走査トンネル顕微鏡（STM）を用いる方法と原子間力意顕微鏡（AFM）を用いる方法に大別できる．STM は非接触計測法であるため空間分解能は原子オーダーと非常に優れているが，分子を介して流れる電流の絶対値や機構の評価については不向きである．それは STM が試料と探針の間に流れる電流を一定に保つ様に距離制御する定電流制御による動作機構に基づいている理由と非接触で動作するため計測される電流値はトンネルギャップ抵抗を含んでいる理由による [7]．これに対し電導性原子間力顕微鏡(電導性 AFM)は接触式計測法であり，力による探針－試料間距離制御と独立して電気計測が行えるため電導度の絶対値が計測可能である．また探針と試料の接触圧を一定にすれば，異なる試料間で電流値の比較ができ詳しい電導機構に関する情報を得ることが可能となる [8,9]．電導性原子間力顕微鏡を用いた再現性のある電気計測成功の秘訣はカンチレバーにコートする金属の選択･膜厚･コート法にある．電導性 AFM は接触式計測法であるため，表面走査によりコートした金属が剥離して電流が検出できなくなる場合が多い．市販品の金属コートカンチレバーではすぐに金

属が剥離して電導像が得られない例が多々ある．本研究室で作成した電導性カンチレバーを用いれば再現性のある電流値や電導像を得ることができた．





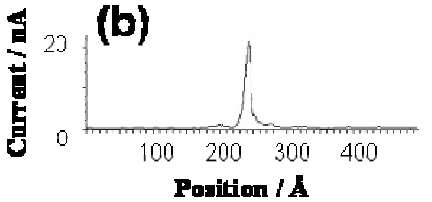
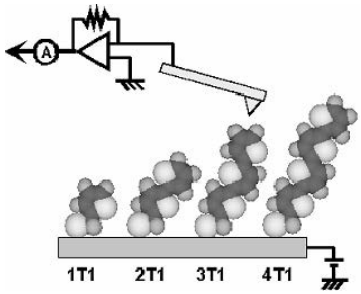


図3　C10 自己組織化膜中に挿入した 3T1分子の電導性 AFM 像(a)と断層図(b)

前章で STM 像を示したアルカンチオール中に埋め込んだ1個のターチオフェン分子(3T1)を電導性AFMで観測した電導像が Fig. 3(a)である [10]．STM 像と同様に輝点が観測され，単一分子の空間分解能で電気計測が可能である．STM では輝点の見かけ上の高さが得られるのに対し，電導性 AFM では 1 個の分子を介して流れる電導度の絶対値を得ることができる．電導像は分子を介して流れるトンネル電流のマッピングを示している．3T1 と C10 の電導度の比較が輝点付近の電流値の断面を測定することにより求められる．輝点の電流はバックグラウンドより２桁大きな電流値を示した(Fig.3(b))．更に装置のｘｙ平面でのドリフトを数Å/min に押さえると，探針を単一分子に固定させて電流―電圧特性を計測することが可能である．このように絶縁分子中に挿入した共役分子系を用いれば，孤立した 1 個の分子の電気特性を測ることが可能であり周囲の分子との電導性の違いを同一画像で比較検討できる．



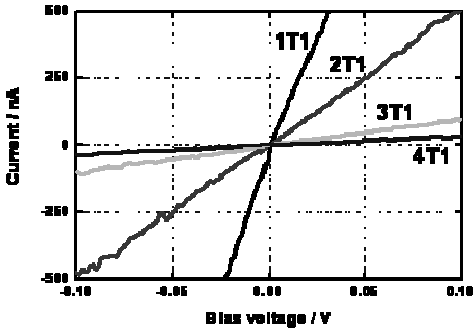


図4　異なる共役長を持つオリゴチオフェン自己組織化膜の電圧-電流曲線

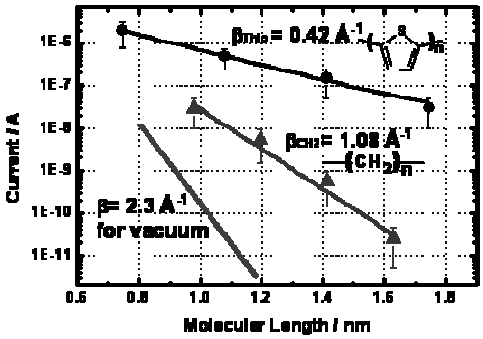
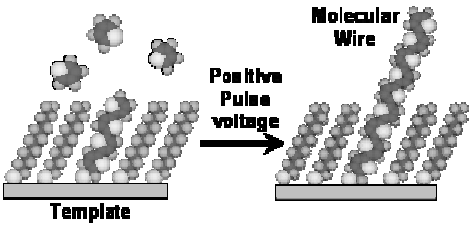


図5　オリゴチオフェン(○)及びアルカンチオール(▲)自己組織化膜の電導度に対する分子長依存性

前述したように電導性 AFM は力による探針－試料間距離制御と独立して電気計測が行えるため探針と試料の接触圧を一定にすれば，異なる試料間で電流値の比較や電圧-電流（IV）特性を調べることができ，電導性の分子長依存性など電導機構に関する情報を得ることが可能となる．合成したメルカプトチオール基を持つユニット数の異なるオリゴチオフェン分子について電導機構を検討し

た[10]．Fig. 4にオリゴチオフェンSAMのIV特性を示した．IV特性は±0.1Vの低バイアス領域で線形性を示した．これより低バイアス電圧では分子の量子準位を介さない非共鳴電子トンネリングにより電子が分子を通って流れていることが分かる．またユニット数の異なるオリゴチオフェンSAMの電流値を計測すると，オリゴチオフェンの分子長増加に伴い指数関数的に減衰した(Fig. 5●)．



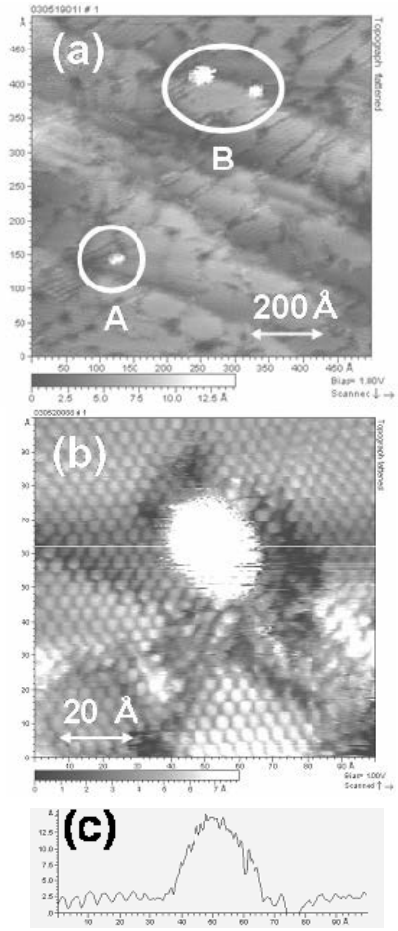


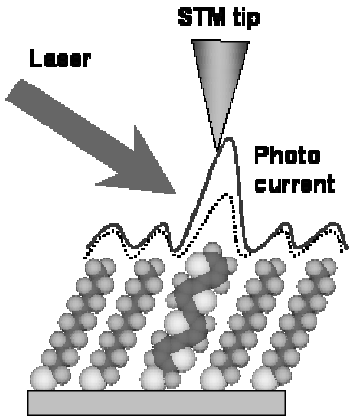
図6 C12 中に挿入した挿入した4T1分子上でオクチルチオフェンを電解重合した基板のSTM像(a)、(b)、及び断層図(c)

この直線の傾きは，分子を介して流れるトンネル電導の減衰定数（β）を表している．すなわち電子が散乱の影響を受けずにコヒーレントに伝搬する係数を意味する．βの値が小さいほどトンネル電導効率が高いことを意味する．この傾きからオリゴチオフェンを介して流れる非共鳴電子トンネル電導減衰係数の値は0.42$Å^{-1}$と求めることができた．同様にして求めたアルカンチオール SAMのβ値は1.08 $Å^{-1}$である．求められたオリゴチオフェンのβ値は量子論によって計算された二つの金電極に挟まれたチオフェンオリゴマーのトンネル電導係数の理論値（0.35 $Å^{-1}$）に近い値であり[11]，飽和炭化水素（アルカンチオール）に比べ効率の良い非共鳴トンネル電導を定量的に評価することができた．この効率の高さはLUMO-HOMO ギャップの低下と大きな電子交換項の結果により発現していると考えられる．更に，正負2V のバイアス電圧を印加したオリゴチオフェンSAMのIV特性は非線形に増加する曲線が得られ，1.5V付近で微分係数が増加した．このことは，印加電圧1.5V付近にオリゴチオフェンの電子状態が存在し，この電子準位を介した共鳴トンネル効果により電流がながれているものと考えられる．分子スケール電気計測では電極電位を変化させることが可能なため非共鳴トンネリングだけではなく，分子の量子準位を介した共鳴トンネリングに関する情報が得られる．これは電気計測のみで可能であり，従来から行われてきた分光手法による電子移動の計測ではできない．接触式分子スケール電気計測の利点を示すものである．

2.3 電気化学的手法による単一分子電線の構築

分子や金属を使ってナノメートルサイズの細線を電気的に構築する研究が注目を集めている．ナノ材料を使って電気回路の微細な配線を行おうというものである．グラファイト表面のステップを利用して電気化学的に Moのナノ細線を作る研究やSTM探針から放出する非弾性トンネル電子の注入によりグラファイト上にジアセチレン分子を重合させる研究などが報告されている[12,13]．しかしながら外部からの電気的制御により異種分子から成る単一分子細線を構築したり，接合を形成させる研究についての報告例は無い．本章ではアルカンチオールSAM中に埋め込んだ1個のオリゴチオフェン分子を核として用い，電気化学的に延長分子との重合を行う“単一分子電解重合”について紹介する．ドデカンチオール SAM（C12）中に単一分子挿入したチオール基を持つオリゴチオフェン4量体（4T1）を電気化学重合反応の核として用いた．この試料をオクチルチオフェンを含む電解質溶液中でポテンショスタットを用い正電位パルスを印加して単一分子の電解重合(接合)を行った．4T1 挿入試料で観測される単一共役系分子の輝点高さが 3～7.5Åで

あるのに対して，重合後の試料で観測された輝点高さは重合以前の輝点高さに加え，12～20Åの高さの輝点が観測された（Fig. 6）．　またこれらの高い輝点は重合以前の輝点に比べ２倍程度のサイズを持つことが確認された．更に電気化学測定からも酸化電位が低電位にシフトすることが確認された．以上から電気化学的に異種分子からなる単一分子電線が形成されたものと考えられる[14]．



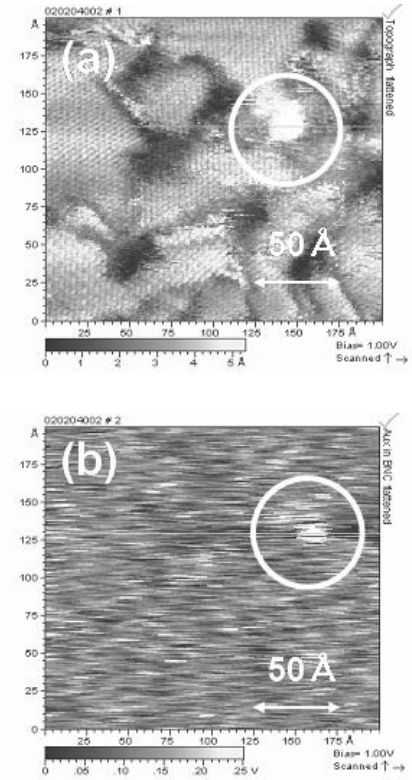


図7　C12 中に挿入した 4T1分子の STM 像(a)とレーザー励起 STM 像(b)

２．４ レーザー励起走査プローブ顕微鏡の開発と単一分子光電導

走査プローブ顕微鏡に光励起を組み合わせれば分子スケールにおける局所的な光(電気)物性の観測が可能になり，局所領域で光物性を観測する新しい計測法になると考えられる．ナノメートル領域の光物性を計測する他の計測法としては先鋭化した光ファイバーから発するナノメートル点光源で試料表面を操作して光学的性質を検出する近接場光学顕微鏡（NSOM）が知られている．NSOM は試料の光学特性を直接的に計測する優れた手法であり数多くの成果が得られているが一般的な空間分解能は数十ｎｍであり１個の分子の光物性を計測するための空間解像度には足りない[15,16]．これに対し筆者が開発した光電導性 AFM では分子解像度が可能である[17]．これは試料をレーザー光励起しながら発生するフォトキャリアを局所電流として検出する原理である．ポイントコンタクト光電流測定，局所光電導の IV 計測，光電導のナノスケール画像化などの計測が可能である．更に超高速レーザーパルスと組み合わせた２光子励起によって発生した光電導のナノスケール実時間測定も可能である．

走査トンネル顕微鏡（STM）の原子分解能にレーザー励起を付与すれば，単一分子の光電導を原子スケールで観測することが可能になる．試料をレーザー光照射しながら光励起トンネル電流を検出する“レーザー励起 STM”を用いて単一における共役系分子の光電導計測を紹介する[18]．試料はドデカンチオール SAM に挿入されたオリゴチオフェン４量体（４T1）を用いた．４T1 分子は，クロロホルム中で 400nm に極大を持つ吸収スペクトルを示す．800nm においては吸収を示さない．またドデカンチオールのクロロホルム中での吸収スペクトルは 300nm 以上に吸収を示さない．開発したレーザー励起 STM を用いて，試料にフェムト秒チタンサファイアレーザーの第二高調波 400nm を照射しながら STM 像及び光励起電流像を計測した．試料の STM 像は，ドデカンチオール分子の格子中に単一分子として挿入された輝点が観測された（Fig. 7(a)）．　光励起電流像は，STM 像で観測された４T1 分子の位置で同様な輝点が観測され，バックグラウンドのドデカンチオール分子からは光電流が観測されなかった（Fig. 7(b)）．　更に，励起光をチタンサファイアレーザーの基本波 800nm に変えて試料を照射すると STM 像で観測された４T１分子の位置には光電流は観測されなかった．以上の結果から，400nm 光励起電流像で観測された輝点は，400nm のレーザー光を吸収した１個の４T1 分子が金電極に放出した光電流を観測しているものと考えられる．以上の結果からレーザー励起 STM を用いて，共役系分子の光電導を単一分子レベルで検出できたものと考えられる．

３．まとめ

本報告では光とナノ技術を利用して１個の分子の(光)電子物性を観測する新しい計測法の有用性について述べた．電導性 AFM の特徴は電気計測を探針と試料表面の距離制御と独立して行うことができる点であり，電流制御により試料－探針間距離を制御する STM に無い特色を持っている．この特徴により任意の点にチップをアドレスし局所電気物性を計測することが可能である．今後は，この技術を利用して一個の分子の電子準位に由来する量子伝導を観測することが可能になるものと期待される．また，光電導性 AFM やレーザー励起 STM は単一分子の光物性を“電気の眼”を通して見る新しいナノ技術である．今後，単一分子内の電子の動きや位相を分子解像度，実時間で捉えられるようになるものと期待される．

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助成を受けました。この助成により研究が進展し成果を挙げることができました。深く御礼申し上げます。

文献および発表論文

1) C. Joachim, J. K. Gimzewski, and A. Aviram, *Nature(London)*, **408**, 541 (2000).
2) A. Ulman, *Chem. Rev.* **96**, 1533 (1996).
3) L. A. Bumm, J. J. Arnold, M. T. Cygan, T. D. Dunbar, T. P. Burgin, L. Jones II, D. L. Allara, J. M. Tour, and P. S. Weiss, *Science*, **271**, 1705 (1996).
4) M. T. Cygan, T. D. Dunbar, J. J. Arnold, L. A. Bumm, N. F. Shedlock, T. P. Burgin, L. Jones II, D. L. Allara, J. M. Tour, and P. S. Weiss, *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 2721 (1998).
5) M. A. Reed, C. Zhou, C. J. Muller, T. P. Burgin, and J. M. Tour: *Science*, **278**, 252 (1997).
6) C. Z. Li, H. X. He, A. Bogozi, J. S. Bunch, and N. J. Tao, *Appl. Phys. Lett.*, **76(10)**, 1333 (2000).
7) L. A. Bumm, J. J. Arnold, T. D. Dunbar, D. L. Allara and P. S. Weiss, *J. Phys. Chem.*, **103**, 8122 (1999)
8) G. Leatherman, E. N. Durantini, D. Gust, T. A. Moore, A. L. Moore, S. Stone, Z. Zhou, P. Rez, Y. Z. Liu, and S. M. Lindsay, *J. Phys. Chem. B*, **103**, 4006 (1999).
9) X. D. Cui, A. Primak, X. Zarate, J. Tomfohr, O. F. Sankey, A. L. Moore, T. A. Moore, D. Gust, G. Harris, and S. M. Lindsay, Science, **294**, 571 (2001).
10) H. Sakaguchi, A. Hirai, F. Iwata, A. Sasaki, T. Nagamura, E. Kawata, and S. Nakabayashi, *Appl. Phys. Lett.*, **79(22)**, 3708 (2001).
11) M. Magoga and C. Joachim, *Phys. Rev. B*, **56**, 4722 (1997).
12) M. P. Zach, K. H. Ng, and R. M. Penner, Science, **290**, 2120 (2000).
13) Y. Okawa and M. Aono, Nature (London), **409**, 683 (2001).
14) H. Sakaguchi, et.al., manuscript under preparation.
15) M. Fujihira, et. al., *Ultramicroscopy*, **61**, 271 (1995).
16) M. Hamano and M. Irie, *Jpn. J. Appl. Phys.*, **35**, 1764 (1996).
17) H. Sakaguchi, F. Iwata, A. Hirai, A. Sasaki, and T. Nagamura, *Jpn. J. Appl. Phys.*, **38(6B)**, 3908 (1999).
18) H. Sakaguchi, et.al., manuscript under preparation.

関節軟骨の新しい非侵襲的粘弾性計測システムの開発

研究責任者　防衛医科大学校医用電子工学講座　助　手　　石　原　美　弥
共同研究者　防衛医科大学校防衛医学研究ｾﾝﾀｰ長　兼　医用電子工学講座
教　授　　菊　地　　眞
防衛医学研究ｾﾝﾀｰ情報ｼｽﾃﾑ部門　助教授　　佐　藤　俊　一
東海大学医学部外科学系整形外科　講　師　　佐　藤　正　人

1.　まえがき

高齢社会を迎えて骨軟骨の機能維持は高齢者の ADL（Activity of daily life）を高く維持するためにも必須である。特に 65 歳以上の日本人の 20%以上が発病すると言われている変形性関節症は、関節の老化現象で軟骨が変性し、軟骨の主要な機能である荷重伝達性や低摩擦性などの力学機能が低下する。変形性関節症の診断法として現状はレントゲンによる関節裂隙(骨と骨の隙間)の観察から軟骨の変性を間接的に診断しており、軟骨の力学機能の直接的な診断が待望されている。また、変形性関節症の治療法として、現在は人工関節手術等の手術的治療、または保存的治療（薬の服用や注射等）が行なわれているが、近年盛んに研究されている軟骨再生医療（再生軟骨組織移植)が新規で有効な治療法と考えられ，臨床応用に向けての研究が盛んに行なわれている．しかし、現実の医療として具現化するためには、組織のバリデーションのための非侵襲的評価・計測技術開発が必要不可欠である。現状においては、主に組織形態学的評価、生化学的並びに分子生物学的分析などが行なわれていて、非侵襲的に計測できない、直接本来の機能を評価できないなどの問題点を抱えている。組織のバリデーションとは、同一の試料を経時的に繰返し評価できる非侵襲的な計測技術により再生組織の機能を *in vivo* で評価･品質管理することである．すなわち再生された組織の機能が生来のものと比較してどの程度のものであるかを評価できる有用な計測技術が必要とされている [1]。

構造を司る組織である軟骨組織は、主に力学特性、生化学的組成で特徴づけられる．特に、体重の数倍以上の荷重が負荷する硝子軟骨（膝関節軟骨）の主要な機能は荷重負荷機能であり，応力などによる変形から瞬時に回復する弾性体ではなく、時間とともに回復する粘弾性体として特徴づけられる．よって、関節軟骨の力学機能を評価するためには、粘弾性特性を測定，特に，加えたひずみの大きさに依存しない特徴をもつ圧縮変形からの緩和関数が軟骨組織の力学機能評価に適した指標である。現在までに生体組織の力学特性を *in vivo* で測定する方法として、インデンター、超音波を用いた報告 [2,3] が多数ある。しかし、粘弾性評価に関しては原理的に超音波のような音波の伝搬特性を利用した手法の可能性は示されているものの、実際に再生医療のバリデーションを目指して非侵襲的に測定する方法は確立されていない。そこで本研究では、非侵襲的・選択的・経ファイバー的な診断を可能にすることから医療の分野に革新的に利用されている光を用いた計測法による軟骨再生医療のバリデーションを目指した．

光による生体計測最大の問題である散乱による信号減衰の影響を直接には受けなく，光計測と超音波計測の特長をあわせもつ光音響法は，計測技術自体の歴史は古いが生体を対象とした実用的研究が盛んになってきたのは比較的最近で，固体レーザー技術の進歩により，小型かつ安価なパルス光源が利用できるようになったことと，生体に近い音響インピーダンスを有する高分子圧電素子の実用化が進んだことの寄与が大きい[(4)]．現在は形態情報だけでなく機能情報の取得が可能で，医学・医療の分野にニーズの大きい有力な診断・計測法として着目されている．光音響法は既に眼科領域の黄斑変性症治療時のモニタリング，グルコースモニタリング，膵癌の早期診断[(5-6)]などの他，血液に選択的な吸収特性を示す波長のパルス光を照射して，血液由来の光音響信号計測による血流分布イメージングが着手されている．具体的には，熱

傷深度診断として健常組織の血液に由来する光音響信号の伝播時間から熱傷深度を診断する方法[7]，移植皮膚生着度診断として移植片が生着して始めて新生する血管からの光音響信号を検出することでその生着度を評価する方法[8]が研究開発されている．

2. 研究内容

2.1 提案した粘弾性計測法

本研究では，応力波（光音響波）が生体の粘弾性の影響を受けながら生体内を伝搬する現象に着目し，ナノ秒パルスレーザー光を照射して発生させた光音響波の挙動から生体の粘弾性特性を評価する方法を新規に提案した．これは線形粘弾性体（スプリングとダッシュポットから構成）である生体に応力が作用すると，その緩和時間が粘性と弾性の比に相当することを利用した計測法である．まず原理実証実験として光音響法を用いて計測された粘弾性特性（Rlaxation time=粘性／弾性）と，レオメーター（既存の侵襲的粘弾性分析装置）から得られる物質固有の粘弾性特性が一致することを力学特性を変化させた生体モデル物質を用いて示した．システムの全体図を図１に，原理実証実験結果を図２に示す[9-10]．

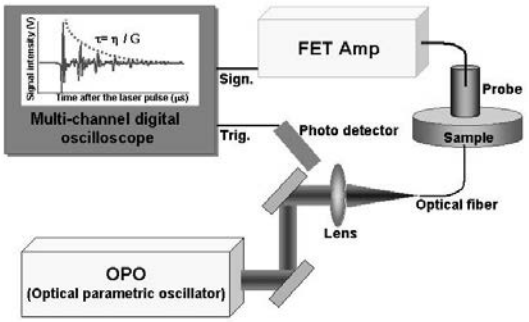


図１　原理実証のための実験装置図

光音響波の励起光源には、OPO(光パラメトリック発振器)を用いた。パルス幅は 5～7ns、繰返し周波数は 30Hz で動作した。本実験では光の吸収体にコラーゲンを選び、250～355nm を OPO の発振波長とした。吸収が大きい波長を光音響波の励起源とすると、発生する光音響波のピーク値が大きい、光音響波の発生深さが浅い（0.1mm 以下）などの特徴をもつ。出力光を石英レンズ（焦点距離，70mm）で集光し、石英光ファイバー（コア径，1000μm、長さ，1m）で導光した。光ファイバーの出射エネルギーは、生体損傷閾値よりも十分に小さい約 50μJ/pulse に調整した。

光音響波検出プローブには、径 4mm の圧電性高分子フィルムのポリフッ化ビニリデン共重合体（PVDF(TrFE) film）を用いた。今回の実験では、摘出した試料を対象に *in vitro* で計測を行なうので、励起光を導光する光ファイバーと光音響波検出プローブを対向して配置する透過型検出器を用いた。光音響波検出器の出力信号を FET 増幅器(バンド幅，1 kHz-100 MHz；ゲイン，46 dB)で増幅して、マルチチャンネルデジタルオシロスコープ（バンド幅，1GHz）で観測した。バイプラナー光電管を用いて集光用レンズでの励起光の散乱光を検出し、測定信号のトリガーとした。

図２には，ゼラチンに散乱体としてイントラリポスを適量添加したゼラチンファントムを測定対象とし，光音響法による求められたRelaxation timeとレオメーターで測定した試料固有の粘弾性特性を比較して示した。生体組織のコラーゲン濃度は約15～25%であるので、ゼラチン濃度を5～25%（重量濃度）の範囲で変化させることで粘弾性特性を変化させた。両者の相関は0.95以上で，この実験結果より，光音響法により粘弾性特性が計測できることを実証した．

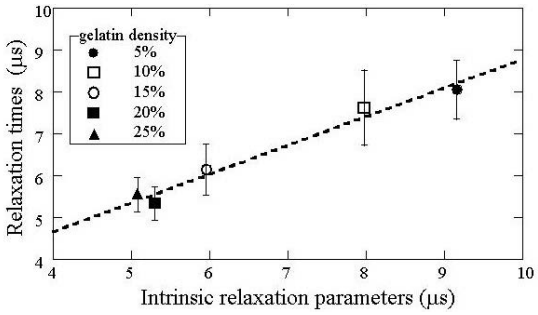


図２　原理実証実験の試料には濃度を変化させたゼラチンを用い，光音響法で計測される Relaxation time と粘弾性分析法（レオメーター；侵襲的従来測定法）で計測した値と比較した．（濃度が大きい方が Relaxation time が小さい）

2.2 組織工学的手法を用いて作製した再生用組織の評価

組織工学（ティッシュエンジニアリング）的に作製した再生用軟骨組織の構築過程において繰り返し光音響計測し，計測結果が組織の構築過程を反映しているか確認し，その結果から，光音響法による再生用組織の品質管理の可能性を検討した．

組織工学的手法を用いた再生用軟骨組織の作製は以下の手順に従った。日本白色家兎（体重 1kg）から膝関節軟骨を摘出し、酵素処理により軟骨細胞を単離した。単離した家兎膝関節軟骨細胞を膜付アテロコラーゲンハニカ

ムスポンジ（ACHMS-scaffold）に高密度（1x10^{6}細胞/担体）で播種し、３次元培養を行なった。F12/DMEMに10%FBS (fetal bovine serum) を添加した培地内で、37℃、5%CO_2気相の条件で～12週間培養した。実験結果を図３に示す[11-13].

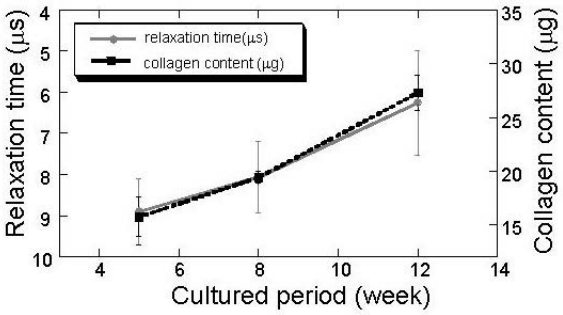


図３　光音響法で測定したRelaxation time（反転）とコラーゲンアッセイ法で測定したコラーゲン量を比較した結果．コラーゲン量は、培養担体のコラーゲン量を考慮して、培養開始時のコラーゲン量を０として、培養担体のコラーゲン量を測定値から差分してプロットした．

光音響法で測定したRelaxation timeは培養期間が長くなるにつれて単調減少している。図３とゼラチンファントムの図２の結果を参照すると、培養期間が長いほど緩和時間が減少する傾向は、ゼラチン濃度が増加することに対応する。また、コラーゲン量も培養とともに単調増加し、その増加傾向は緩和時間の変化と強い相関を示す。単離した軟骨細胞が培養過程においてコラーゲン等を主要な成分とする細胞外マトリックスを構築し、その結果、軟骨組織の粘弾性を獲得していることをわかる。以上のことから、光音響法は組織工学的手法を用いて作製した軟骨組織を対象にしても適用可能であること、また、軟骨の粘弾性機能を直接担う細胞外マトリックスの構築状態を反映していることが実証された。

2.3　内視鏡視下に適用可能な計測法の確立

上記の研究成果は、励起光源であるレーザー光を導光するファイバー（導光系）と光音響波検出器（センサー）を、測定を容易に実現するため測定試料に対して対向して配置した透過型検出法(Transmitted mode)を採用している。内視鏡視下での計測を可能にするには、導光系と光音響波検出器を同軸に配置する反射型検出法(Reflectance mode)に変更する必要がある。同軸配置においても計測原理は同じであるが、測定信号の減衰が予想される．そこで、より高感度の実用的プローブを新たに設計したところ，図４のように導光用のファイバーを中央に配置し，発生した光音響波をファイバーと同軸上に配置したリング形状のポリフッ化ビニリデン共重合体（PVDF(TrFE) film）により検知する方式にした．

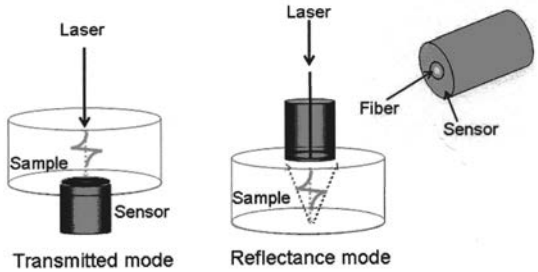


図４　内視鏡視下での計測に適用できる反射型検出法の開発

2.4　変形性関節症の診断の可能性

再生医療における組織のバリデーションは非侵襲的な計測技術により再生組織の機能を*in vivo*で評価･品質管理することと前述したが，再生医療を真の医療技術として確立するには，診断、治療計画、移植用再生組織の品質管理、経過観察の一連の評価を同一測定法できる必要があると考えられる．そこで，本研究では，光音響法による変形性関節症の診断の可能性に関して検討した．

試料には、ブタ膝関節軟骨をパンチアウトして直径6mm の骨軟骨プラグを作製し、トリプシン（1mg/ml）で処理したものを用いた。トリプシン処理時間を0～24時間と変化させ、軟骨変性の程度を変化させた．計測したサンプルを一部は組織学的、残りを生化学的分析に用いた．

結果を図５に示す．

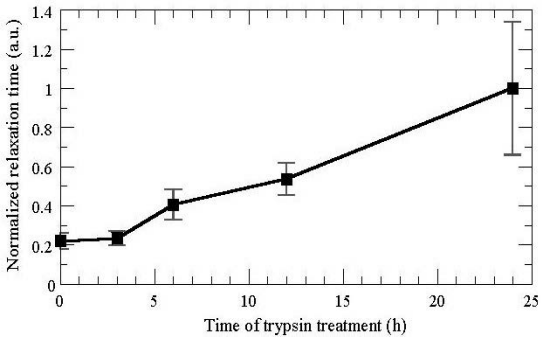


図５　トリプシン処理時間に対する光音響法で測定したRelaxation timeの変化

求められた力学特性はトリプシン処理時間によって異なり、処理時間が長いほど力学特性が減少した．トリプシン処理時間をパラメータとしてプロテオグリカンを生化

学的に分析した結果と光音響法による力学特性の変化は正の相関を示し、組織学的変化にも対応した. すなわち、酵素処理により軟骨の主要な機能を担う細胞外基質が変性し、それに伴う力学特性変化を光音響法で評価可能であった.

3. まとめ

本研究では，光音響法による生体試料の粘弾性計測のシステムを構築し，*in vitro* の計測系では再生軟骨組織の品質管理の可能性が示された. また, 本光音響法により、関節鏡等内視鏡視下で軟骨変性診断の可能性が示された.

今後はさらに，本光音響法を移植後の導入組織の粘弾性や周囲組織との生着の評価に適用し、その有効性を示すことができれば、非侵襲的で、かつ *in situ* での計測が可能な光音響法は、治療前診断、組織培養の品質管理、経過観察と医療評価の条件を全て満たす再生医療の基盤技術として有用な方法と考えられる。

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研究援助をいただきました．ここに記して深い感謝の意を表します．また，レオメーター計測はジャスコインタナショナル(株)山岸氏に御協力いただきました.

文献

1）石原美弥，佐藤正人，菊地 眞：再生医療 2 No.4, 47, 2003.

2）J. F. Suh, I. Youn, and F. H. Fu: J. Biomech. 34, 1347, 2001.

3) J. Toyras, T. Lyyra-Laitinen, M. et al.: J. Biomech. 34, 251, 2001.

4）佐藤俊一，山崎睦夫，小原實：光学 30(10), 658-662, 2001.

5) 加藤寛史, 佐藤俊一 他 : 日本レーザー医学会誌, 25(1), 15-21, 2004.

6) 向田博治, 佐藤俊一 他 : レーザー研究 32(10), 645-649, 2004.

7）M Yamazaki, S Sato et al.: Proc. of SPIE, 4960, 7-13, 2003.

8) 山崎睦夫, 佐藤俊一 他 : レーザー研究, 32(10), 636-639, 2004.

9）M Ishihara, M Sato et al.: Jpn. Journal of Applied Physics, 42, 556-558, 2003.

10）M Ishihara, M Sato et al.: Proc. of SPIE, 4961, 221-225, 2003.

11) 石原美弥, 佐藤正人 他 : 日本再生医療学会雑誌, 2 (4), 47-54, 2003.

12）M Ishihara, M Sato et al.: Proc. of SPIE, 5319, 11-14, 2004.

13）石原美弥，佐藤正人 他：レーザー研究，32(10), 640-644, 2004

発表論文（解説論文，著書含）

1）再生医療を具現化するための基盤技術としての光計測・評価技術， 石原美弥，佐藤正人，持田譲治，菊地眞：「遺伝子医学」MOOK「再生医療へのブレイクスルー ーその革新技術と今後の方向性ー」，田畑泰彦先生編集，228-232，株式会社メディカル ドゥ，2004

2）臓器の評価技術，石原美弥，佐藤正人，菊地眞：図解再生医療工学，立石哲也他編著，225-232，株式会社工業調査会，2004.

3）Ishihara Miya, Sato Masato, Sato Shunichi, Kikuchi Toshiyuki, Ishihara Masayuki, Mochida Joji, Fujikawa Kyosuke, Kikuchi Makoto, Applicability of photoacoustic measurement for biomechanical characterization: From in vitro engineered tissue characterization to in vivo diagnosis. Proceeding of SPIE, 5319, 11-14, 2004.

4）Ishihara Miya, Kikuchi Makoto, Important role of laser measurement and diagnosis technology in an aged society. Journal of Japan Society for Laser Surgery and Medicine, 25(1), 52, 2004

5）石原美弥, 佐藤正人 他： 軟骨再生医療のための光音響法を用いた粘弾性評価システムの開発,レーザー研究, 32(10), 640-644, 2004

6）石原美弥，高齢社会におけるレーザー計測・診断技術の役割-再生医療への応用を中心に．医学のあゆみ, 208(13), 1069-1070, 2004

7）Ishihara Miya, Sato Masato, Sato Shunichi, Kikuchi Toshiyuki, Fujikawa Kyosuke, Kikuchi Makoto, Viscoelastic Characterization of Biological Tissue by Photoacoustic Measurement. J. Journal of Applied Physics, 42(5B), 556-558, 2003

8）石原美弥, 佐藤正人, 菊地眞, 再生医療における機能評価とバリデーションのための計測・画像技術. 日本再生医療学会雑誌 再生医療, 2(4), 47-54, 2003

9）石原美弥，佐藤正人，菊地眞，光を用いた細胞・組織のバリデーションの再生医療における重要性. O Plus E, 25(5), 523-527, 2003

10）Ishihara Miya, Sato Masato, Sato Shunichi, Kikuchi Toshiyuki, Fujikawa Kyosuke, Kikuchi Makoto, Biomechanical characterization of tissue-engineered cartilages by photoacoustic measurement. Proceedings of SPIE, 4961, 221-225, 2003

AP-PCR-SSCP 法による遺伝子多型の網羅的探索法の研究

研究責任者　浜松医科大学医学部臨床検査医学講座　教　授　前　川　真　人
共同研究者　浜松医科大学医学部・第一病理学講座　教　授　椙　村　春　彦
浜松医科大学医学部・公衆衛生学講座　助教授　金　森　雅　夫
（現　びわこ成蹊スポーツ大学生涯スポーツ学科　教　授）
浜松医科大学医学部臨床検査医学講座　助教授　竹　下　明　裕
浜松医科大学医学部附属病院検査部　助　手　堀　井　俊　伸

１．　はじめに

従来の一塩基多型（single nucleotide polymorphism; SNP）の臨床的意義の検索法は、まず SNP を絨毯爆撃的に塩基配列決定によって見いだし、それらと表現型との関係を疫学的に調査するものである。すなわち、遺伝型から表現型へと解析を進めてきた。しかし、SNP を検出するという膨大な作業量は時間と費用がかかり、後からの疫学的な意味づけはさらに大変な作業である。SNP 検出は時間に比例して加速的に進んでいるにもかかわらず、その先に必要な疫学的意味づけが難航していることが一つの要因であるように考えられる。そこで、特定の病態などの表現型に関連している遺伝子多型を直接検出する方法として、SNP から表現型へ進むのではなく、特定の表現型を説明できる遺伝型を探索するという逆のプロセスを考えた。これにより種々の病態に共通して高頻度に認められる遺伝子多型を探索し、それらの遺伝子の役割を調べるとともに、遺伝子多型を利用した予防医学・予知医学への応用を試みる。

用いる手法として、AP-PCR（arbitrary-primed PCR）－SSCP (single strand conformation polymorphism)を候補とした [1) 2)]。AP-PCR はひとつのプライマーであまい条件で PCR を行うことによって、多数の断片を一度に増幅する方法である。一方、SSCP は PCR 産物を熱処理などにより一本鎖にし、それぞれがとる配列特異的な立体構造をポリアクリルアミドゲル電気泳動によって分離する方法で、突然変異による塩基配列の微少な相違をスクリーニングする方法として開発された。我々は、混在する配列を SSCP 法により展開することによって、分離すると共に定量する系を確立し、遺伝子欠失の割合 [3)]、mRNA 発現量の定量 [4) 5)]、メチル化の定量 [6) 7)]などに応用してきた。従って、SSCP 法の定量性を利用して、表現型ごとに複数の DNA（10 本ずつくらい）を混合し、AP-PCR 後に SSCP 法で展開し、検出されるバンドの濃さの違いから SNP が存在する配列を選び出し、その特定の表現型に共通した塩基配列を有するバンドを切り出し、塩基配列を決定するという方法で、該当する遺伝子および遺伝子多型を同定するというものである。

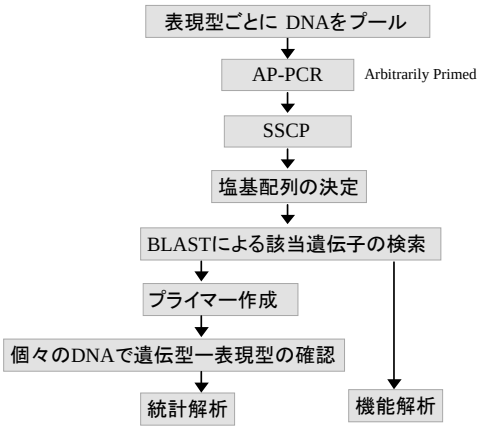


図１　基本プロトコール

２．　方法

表現型に共通した遺伝型を検索するため、長寿者に共通する遺伝子多型の探索プロジェクトに適用して以下のように行った（図１）。

1）長寿者とそれ以外のＤＮＡを混合したＤＮＡプール

を作成する。100 歳以上の百寿者１グループ（９人）、90 歳３グループ（８本ずつ）、60 歳１グループ（10 人）から抽出した genomic DNA をプールした。また、別途、連結不可能匿名化した医学部学生の genomic DNA を対照グループとして、個々の遺伝子多型の検査に用いた。

2) 13 種類のプライマーで AP-PCR (arbitrary primed PCR) を施行した。増幅は、94℃、３分の熱変性の後、94℃ 1 分、42℃ 1 分、72℃ 2 分の５サイクル、次いで 94℃ 0.5 分、55℃ 0.5 分、72℃ 1 分の 35 サイクル、最後に 72℃ 7 分のプログラムとした。アガロースゲルで増幅産物を確認後、10%PAG、15℃、3.5 時間の SSCP 泳動を行った。それらの代表的な結果を図２、３に示した。銀染色による可視化で、表現型によって移動度の異なるバンド、濃さが変化しているバンドを切り出し、再 PCR の後、TA クローニング（pGEM-T, Qiagen）を行い、ベクタープライマーで塩基配列を決定した。

3) インターネットで NCBI に接続し、BLAST[8]を使用することにより、得られた塩基配列から該当する遺伝子を同定し、その遺伝子特異プライマーを合成した。

4) 遺伝子特異プライマーを用いて各表現型の個体それぞれを PCR-SSCP 法で解析し、表現型と遺伝型との関連性について検証した。また、塩基配列決定によりＳＮＰを同定した。

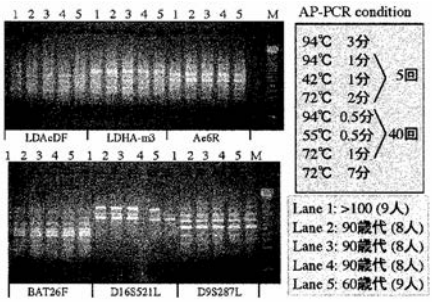


図２AP-PCR 産物のアガロースゲル電気泳動図

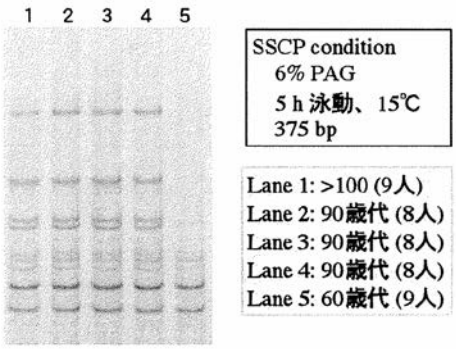


図３　プール DNA を用いた AP-PCR-SSCP パターン

３．　結果および考察

複数見いだされた候補となる遺伝子多型のうち、高齢者に統計学的に有意に高頻度であることが判明した遺伝子多型が見いだされた。それは、BLAST 検索の結果、Homo sapiens 3 BAC RP11-61K12 (AC130566)の 8768C > G polymorphism であった（図４）。そこで、その領域を特異的に増幅する PCR プライマーを合成し、今度はプール DNA ではなく、個々人の DNA から PCR を行い、SSCP 法で遺伝型を同定した（図５）。一部は、塩基配列を決定して確認した（図６）。その結果、特に 90 歳以上のグループと 70 歳以下、および 20 歳代の学生のグループとの間に対立遺伝子の頻度として p 値が 0.0189 で有意差を認めた（表１）[9]。

その遺伝子多型はほ乳類に広く存在する mammalian-wide interspersed repeats (MIRs)に存在していた。MIRs は霊長類で最もしばしば見いだされる interspersed repeat であり、Alu repeat sequence に次いでゲノムに推定 30 万コピー存在するとされ、全 DNA のおよそ 1-2%を占める [10]。この遺伝子多型が長寿と直接関連するかどうかはまだ明らかではないが、統計学的に有意な遺伝子多型が検出できたことには大きな意義があると考えられる。

今回用いた実験系は基本プロトコールであり、SSCP 解析には 10cm 四方のミニゲルで電気泳動し、銀染色で検出した。それゆえ、放射性同位元素を用いた場合などと比較すると、検出されるバンドも少なく、解像度も十分でなかったかもしれない。また、反復配列に関連するクローンがひっかかりやすかったかもしれない。実用化するためには、大きなゲルでの泳動、自動化などによる解像度の向上、検出の高感度化、違いのみられるフラグメントの高精度な採取・抽出が必要である。当初考えた２次元展開も含めて、研究の発展が期待される。しかし一方では、高密度なマイクロアレイの劇的な進歩と SNP 探索プロジェクト、ハプロタイプ探索プロジェクトが順調に進んでいるため、本研究の基本にある区別したい表現型のプール DNA を使用して、定量的な解析ができる条件でマイクロアレイを組み合わせれば、統計学的に有意差のある遺伝子多型を多数見いだすのに、時間と経費を大幅に削減できる可能性も期待できる。本研究の発展型として提案したい。また、適切な遺伝子多型が見いだされれば、臨床検査の現場で使用可能なタイプのマイクロアレイ [11]が開発されてきているので、それに応用することができる。

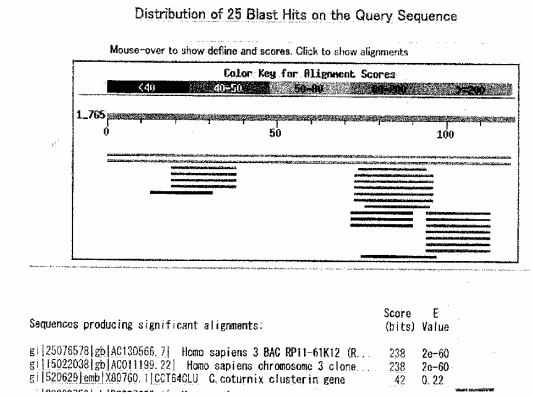


図４　　BLAST による検索結果

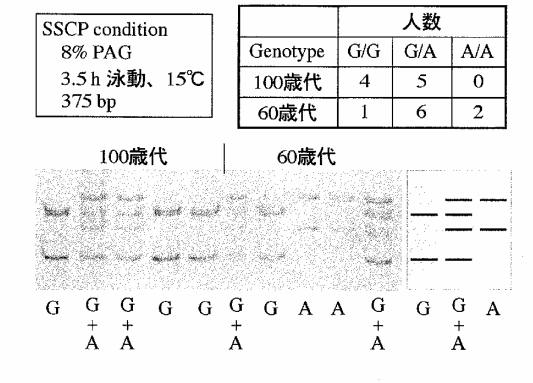


図５　PCR-SSCP によるヒト染色体３番 BAC RP11-61K12 の G/A 多型のゲノタイピング

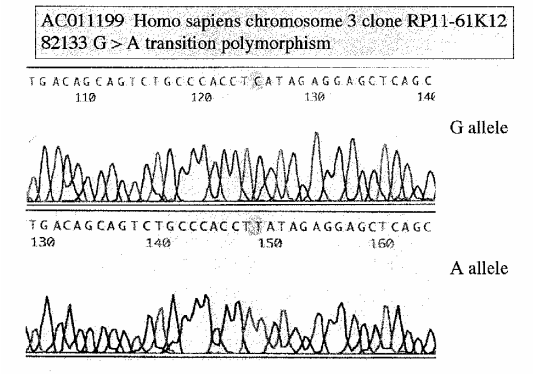


図６　SSCP バンドの塩基配列決定によるゲノタイピングの確認

表１． Genotype and allele frequencies of the 82133G > A polymorphism on *human* chromosome 3 clone RP11-61K12 (AC011199) in subjects classified by age.

Age	Genotype			G allele		A allele	
	G/G	G/A	A/A	No.	%	No.	%
>= 100 years	4	5	0	13	72	5	28
90-99 years	10	11	0	31	74	11	26
60-69 years	1	6	2	8	44	10	56
< 30 years	9	13	5	31	57	23	43
> 90 years	13	16	0	44	73	16	27
< 70 years	10	19	7	39	54	33	46

４．　結論

絨毯爆撃的に SNP を検出してから意味付けするのではなく、まとまったポピュレーションを説明できる SNP を探していこうという逆の発想の元に、AP-PCR-SSCP による解析を考案した。本法は、網羅的な遺伝子増幅プラス SSCP による一本鎖としての分離と定量性、およびプール DNA を使用することを基本としている。本法により有意な遺伝子多型が見いだされた。今後、効率良く高感度に、また人手をかけないで行うためには、プロテオミクス解析で用いられている２次元電気泳動と蛍光標識プライマーによる遺伝子増幅の組み合わせ、もしくは高密度 DNA アレイとの組み合わせに発展させることにより、詳細な解析が可能と考えられる。

謝　辞

本研究を助成していただいた財団法人中谷電子計測技術振興財団に感謝致します。

参考文献

1) Welsh J, McClelland M: Fingerprinting genomes using PCR with arbitrary primers. Nucleic Acids Res 18:7213-7218, 1990.

2) Peinado MA, Malkhosyan S, Velazquez A, Perucho M: Isolation and characterization of allelic losses and gains in colorectal tumors by arbitrarily primed polymerase chain reaction. Proc Natl Acad Sci USA 89:10065-10069, 1992.

3) Sugano K, Nakashima Y, Yamaguchi K, Fukayama N,

Maekawa M, Ohkura H, Kakizoe T, Sekiya T: Sensitive detection of loss of heterozygosity in the TP53 gene in pancreatic adenocarcinoma by fluorescence-based single strand conformation polymorphism analysis using blunt-end DNA fragments. Genes, Chromosomes and Cancer 15(3): 157-164, 1996.

4) Maekawa M, Sugano K, Ushiama M, Masuda T, Ohkura H, Kakizoe T, Sekiya T: Relative ratios of mRNA molecules encoded by genes with homologous sequences using fluorescence-based single-strand conformation polymorphism analysis. Biochem Biophys Res Comm 223(3): 520-525, 1996.

5) Maekawa M, Sugano K: Quantification of relative expression of genes with homologous sequences using fluorescence-based single strand conformation polymorphism analysis - Application to lactate dehydrogenase and cyclooxygenase isozymes. Clin Chem Lab Med 36(8): 577-582, 1998.

6) Maekawa M, Sugano K, Kashiwabara H, Ushiama M, Fujita S, Yoshimori M, Kakizoe T: Methylation analysis using bisulfite treatment and PCR-single strand conformation polymorphism in colorectal cancer showing microsatellite instability. Biochem Biophys Res Comm 262: 671-676, 1999.

7) Maekawa M, Sugano K, Ushiama M, Fukayama N, Nomoto K, Kashiwabara H, Fujita S, Kakizoe T: Heterogeneity of DNA methylation status analyzed by bisulfite-PCR-SSCP and correlation with clinico-pathological characteristics in colorectal cancer. Clin Chem Lab Med 39:121-128, 2001.

8) National Center for Biotechnology Information. BLAST. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/.

9) Maekawa M, Taniguchi T, Uramoto T, Higashi H, Horii T, Takeshita A, Sugimura H, Kanamori M: Pilot Study of Arbitrarily Primed PCR-Single Stranded DNA Conformation Polymorphism Analysis for Screening Genetic Polymorphisms Related to Specific Phenotypes.Clin Chim Acta 355:181-184, 2005.

10) Smit AF, Riggs AD: MIRs are classic, tRNA-derived SINEs that amplified before the mammalian radiation. Nucleic Acids Res 23: 98-102, 1995.

11) Maekawa M, Nagaoka T, Taniguchi T, Higashi H, Sugimura H, Sugano K, Yonekawa H, Satoh T, Horii T, Shirai N, Takeshita A, Kanno T: Three-dimensional microarray compared with PCR-single-strand conformation polymorphism analysis / DNA sequencing for mutation analysis of K-ras codons 12 and 13. Clin Chem 50(8): 1322-1327, 2004

眼球情報の定量的解析に基づく脳・神経系疾患の診断技術に関する研究

研究責任者　東海大学医学部基礎医学系　医学教育・情報学
教　授　　灰　田　宗　孝

1.　はじめに

眼球運動は非常に複雑な機能であり、その動きには脳内の種々の部位の脳機能に関連している。そのため、多くの疾患で､眼球運動の異常を伴うことが予想されるが、実際に患者さんが訴える症状としては必ずしも多くはない。それは、眼球運動障害に対する、生体の代償機能が働いているためである。特に進行の遅い変性疾患では、患者さん本人からの訴えは非常に少ないが、何らかの客観的手法により、眼球運動を精密に測定すると、眼球運動に何らかの障害が見いだされる可能性がある。今回の助成金により、眼球運動の精密測定装置を作成し検討したのでそれを報告する。

2.　眼球運動測定装置

本システムは、大きく２つの部分から構成される。

（1）視標呈示及び眼球運動計測が可能なヘッドマウント型ゴーグル（HMD ゴーグル)、

（2）眼球運動記録及び解析装置である。

詳細を以下に記す。

（1）HMD ゴーグル

オリンパス社製 FMD-250W を視標呈示部とした。これは、軽量（95g）でメガネのようにして両耳介及び鼻骨上部で固定して装着した。HMD ゴーグルのつる（耳に固定する部分）には、眼球運動を計測するための小型 CCD カメラ（Moswell 社製、41 万画素白黒カメラ）を、両側に両眼用にそれぞれ設置した（図１)。カメラは、本システム用に開発した超小型自由雲台で保持した。HMD ゴーグル内の被験者眼前には赤外反射・可視光透過処置されたハーフミラーを設置した。これは、被験者が前方に呈示される視標を追跡する際の眼球運動を、ゴーグルの外側、被験者の横側からリアルタイムに計測するために独自に考案したものである。これにより、被験者の視界を遮ることなく、被験者の眼球を常時観察することを可能とした。眼球の撮像には近赤外光の照明を用いた。中心波長 800nm の LED アレイをビデオフレームに同期させパルス発光で眼球を照明した。近赤外光を用いた理由は、眼球の瞳孔部とその他の領域のコントラストを強調した画像を得るためである。なお、照明光強度は被験者の眼球に障害を与えない量を予め算出し、その範囲内で照射した。

視標は、外部のパーソナルコンピュータ（PC）(Windows XP）を用いて呈示した。本研究で開発した視標呈示プログラムにより目的に応じた視標を自由に呈示することを可能にした。PC から出力された映像信号は、スキャンコンバータを介して HMD ゴーグルに呈示した。

図１：HMD ゴーグル

(2) 眼球運動記録・解析装置

左右の眼球は 2 台のカメラによりそれぞれ撮像した。その映像は画像ミキサーにより統合され、4 分割画面の下段にそれぞれ表示した（図２）。上段右側には被験者に呈示されている視標を表示した。この一つの画面から両眼と視標の位置関係を同時に観察でき、検査者にとって非常に都合のよい構成となった。この画像は同時に DV テープに記録し、後の詳細な眼球運動解析や繰り返しの画像確認に利用でき便利である。

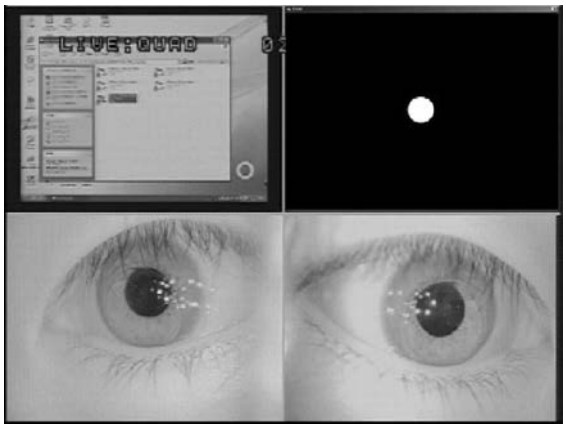


図 2：両眼同時表示画面の例

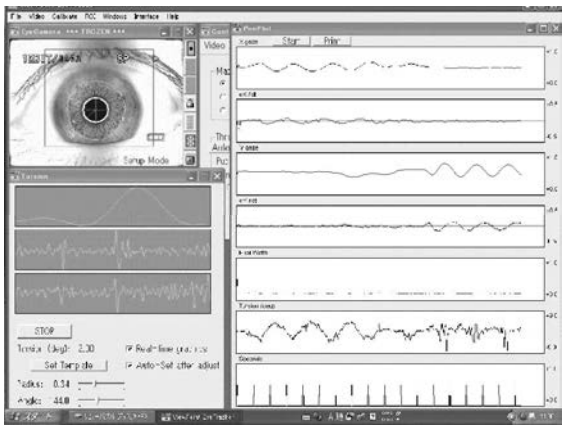


図 3：眼球運動解析ソフトの画面

眼球運動の解析アルゴリズムを以下に示す。撮像された眼球画像は画像取り込みボードを介して PC に取り込んだ。この画像の濃淡情報ヒストグラムから適当な閾値を算出し、瞳孔部分のみを抽出した。円形に抽出された瞳孔部の中心座標をフレーム毎に算出し追跡することで眼球運動を得た。眼球運動の（x、y）座標は 30fps の画像一枚に対して一ポイント算出した。これにより、時系列の水平・垂直眼球運動を得ることが可能となった。これに付随して、瞳孔部分の径も時系列で求めており、瞳孔反応も得た。また、必要に応じて眼球回旋運動も求めることが可能である。眼球運動解析には、自作ソフトウェアによる基礎検討を行った後、Arrington 社製 ViewPoint（専用画像取り込みボード、Windows XP）を用いて詳細な解析を可能にした（図 3）。

3. 実験結果

一側の眼球運動のみを検出する装置は既に開発し、その結果は神経学会に発表した [1)]。そこでは、一側の眼球運動の解析のみでもかなりの情報が得られることが示されている。今回の助成金により開発した装置は、両眼の眼球運動を測定するもので、単眼の測定で得られる情報は当然得られる上に、両眼の運動機能の違いを検出することで、脳幹部等に潜在的に存在する病変を検出し、高齢者にしばしばみられる特有のめまい感の原因究明に役立つと期待される。

被験者には健常者および神経学的疾患をもった患者を用いた。本検査は、使用装置のセンサーと被験者とは非接触でありまた非侵襲であるが、検査前には本研究の内容を十分に説明した後被験者からの同意を得て行った。

呈示した視標は黒色背景を等速で水平方向に動く白色円形（視野角 1deg）であり、移動速度は任意に設定可能である。視標呈示パターンは中心から左もしくは中心から右にそれぞれ視標が移動する場合と左端から右端へ、また右端から左端へ移動するなどのいくつかのパラダイムで構成した。結果の一例を図 4～図 6 に示す。

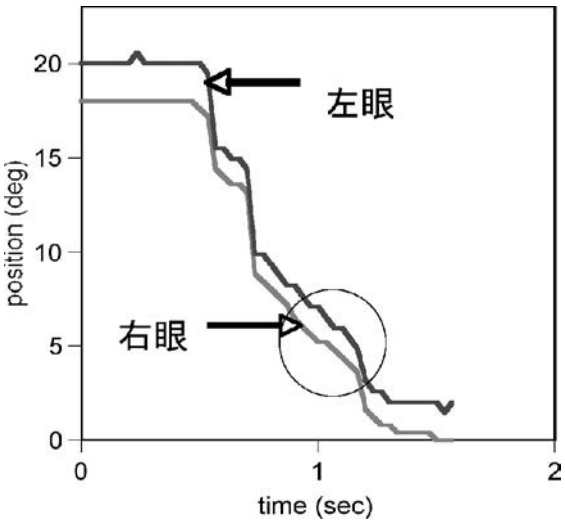


図 4：中央→左の水平眼球運動

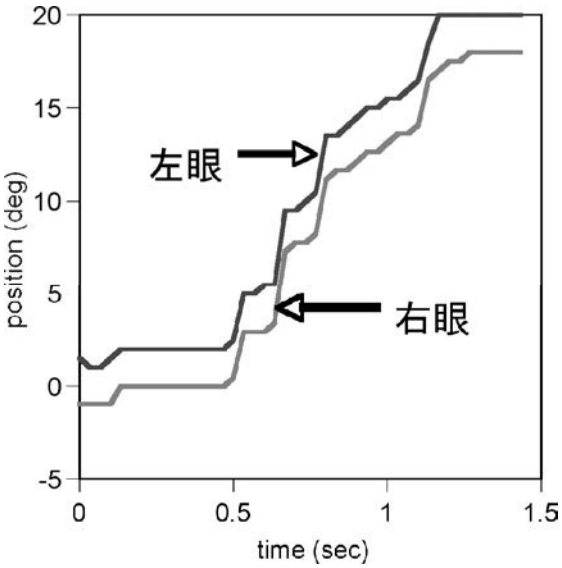


図 5：中央→右の水平眼球運動

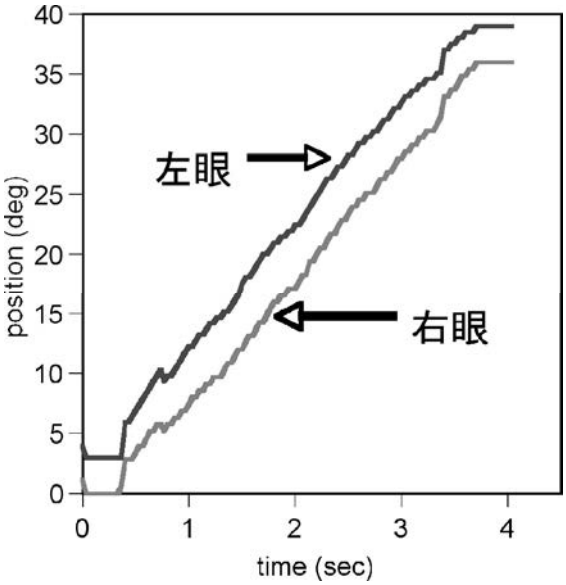


図 6：左→右の水平眼球運動

各グラフは、横軸が時間（sec）、縦軸が眼球位置（deg）を表わし、右眼を赤線、左眼を青線（それぞれ矢印で明記）で示した。等速で移動する視標を追跡するため、理想的な眼球運動パターンは直線であるが、人間の追跡眼球運動は正常でも若干の遅れ、停止、先行を伴って行われる。図は両眼の走行を確認することができるグラフであるため、人間の追跡眼球運動で重要な要素である共同性眼球運動（両眼が同じ動きをする）を評価することができる。図に示す例では、どの向きの眼球運動でも共同性の運動が行われているため、グラフは重なって表示された。見やすくするため、左眼のデータを縦方向にシフトして表示した。

細かく眼球運動を検討すると、左右で若干のズレが見られるところがあった。

例えば、図 4 丸印で囲った部分で左眼の動きが、右眼に比べ、わずかに遅れていることが判る。これは、本来左右の眼球が同じ速度同じ向きで動くべきところ、何らかの障害でそれが適わなかったためと推察できる。しかし、今回の被験者は若年者であり、めまい感など全くないので、この一カ所のみに見られた眼球共同運動の異常は、臨床的には意味はないと考えられる。しかし、このようなこの眼球追跡における左右の眼球運動の不具合が、広範に認められる場合は、患者の感じる違和感、めまい感、ふらつき感等の原因の一つを機能的に検出しているものではないかと考えられる。この、両眼の眼球運動の共同運動としての不具合を検出することが本装置の開発目標であり、装置としての目標は達成されていると思われる。今後、高齢者などを対象として測定を重ねていくことが重要と考えられる。

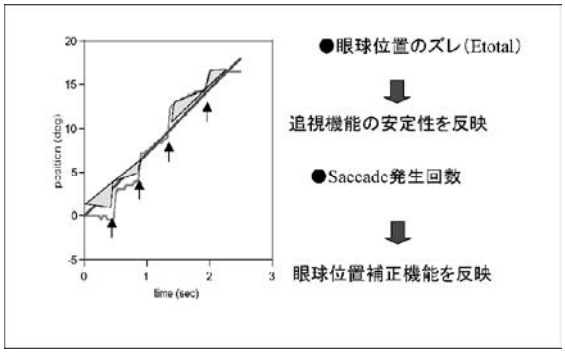


図 7　眼球位置のずれ(Etotal)，と Saccade 発生回数

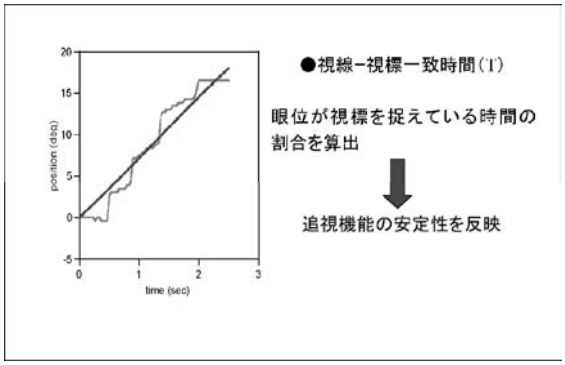


図 8　視線−視標　一致時間(T)

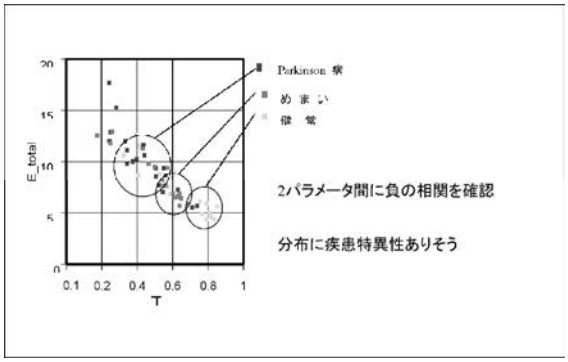


図 9　T と E total との相関

また、従来からの観点で本装置から得られた結果を分析することもできる。この場合は必ずしも両眼を検出する必要はない。追跡眼球運動の波形をみると、階段状の形態が見られる。追跡眼球運動は、比較的スムーズでゆっくりとした眼球運動（スムーズパーシュート）と急速な運動（サッカード）の 2 種類の眼球運動の組み合わせで構成されていることがわかる。前回の報告では[1] 追視機能の定量化のため、視標からの図 7 に示す眼球位置ずれ（E total）と図 8 に示す視線－視標一致時間(T)を導入した。図 7 のデータからは、サッケードの頻度を検出する事が出来る。サッカードの発生頻度を年齢別でみると、高齢になるほど高頻度になっていた。つまり、高齢になると、追試をする際、まじめに視標を追い続けるのではなく、待ち伏せするような感じになるといえる。これは、生理機能の低下によるのか、経験による学習効果によるものかは不明であるが、高齢者に見られる動体視力の低下に関係していると思われる。つまり、サッケードの最中に視標に予想外の運動が生じたとき、それを検出しがたいためである。図 9 に T と E total の相関図を示す。図から判るように、T と E total とには逆相関の関係がありそうである。更に、図に〇で囲った群が各疾患事に見られる傾向にあることは興味深い。今後、さらなるデータの集積をして検討する必要がある。

4.　今後の課題

本システムは非接触・無侵襲で各種疾患の被験者の眼球運動を容易に観察できる。従って、今後は臨床の現場で様々な疾患の被験者の検査を実施することが可能である。本システムが現段階で抱える課題として、解析の高速化と画像ノイズの除去である。画像上に様々なノイズ（睫毛、眼瞼、瞬目、照明光の明暗など）がある場合、解析結果は乱れ､マニュアル設定での解析が必要となる。ハード、ソフトの改良を行うことで常にハイクオリティな画像が得られれば、解析の自動化が可能であり精度の高い検査を簡便に実施することができる。現在、患者さんでの測定を行うため、本学の臨床研究審査委員会にかけているため、患者群での結果が不十分であることをお詫びしたい。臨床研究審査委員会では装置の安全性も審査対象となるため、手作りの装置に関する安全性を客観的に証明する方法に苦慮している。

参考文献

1）灰田　宗孝、飯島　淳彦、南谷　晴之、篠原　幸人. ゴーグル型ディスプレイと CCD カメラを用いた追視能検査装置による疾患特異性の検討
第 44 回日本神経学会総会　抄録 p179, 2003.

アミロイド型疾患因子となるタンパク質線維への誘導とその定量システムの構築

研究責任者　北陸先端科学技術大学院大学
（現筑波大学大学院数理物質科学研究科　助教授）
助　手　　白　木　賢　太　郎
共同研究者　大阪府立母子保健総合医療センター研究所
免疫部門　部　長　　柳　原　　格
研究員　　浜　田　大　三

1. はじめに

タンパク質は特異的な立体構造を形成して機能を発揮する。この現象はタンパク質フォールディングと呼ばれ、さまざまな科学者の興味をひいてきた。小さいものでも一万個もの原子から構成されるポリペプチド鎖が、なぜ、結晶になるほどの単一の立体構造を形成できるのだろうか。これは熱力学的にも数学的にも興味深い論点を含む。

その一方で、タンパク質は、特異的な立体構造へとフォールディングせず、ミスフォールドしやすい特徴をもつ。試験管内での実験に限らず、生体内にも凝集体がしばしば生じる。生体内には、タンパク質のミスフォールドを抑制し、またはミスフォールドしたタンパク質をうまくリフォールドさせるシャペロンも存在している [1, 2]。こういった分子シャペロンの高度で精密な機構は、逆に、タンパク質のミスフォールディングをいかにして避けるかといった問題に、細胞が多大なエネルギーとコストを割いていることを意味している。しかし、どうしても可溶化できない「悪性」の凝集体が生体内に生じることもある。これが現在広く社会問題にもなっているプリオンやアルツハイマーの疾患因子である。アミロイドが生体内に蓄積すると、シャペロンによる分子機構でも溶解できず、どんどん蓄積が進む。細胞死から組織の死、ひいては生命が死に至る。

現在では20種類ほどのタンパク質が、アミロイドを形成して疾患因子になることが分かりつつある [3]。このようなアミロイド型の凝集は、特定のタンパク質だけが形成するものだろうか。ヒトは遺伝子レベルで三万数千種類のタンパク質をもつが、アミロイドとは、たった20種類だけが形成する特殊な構造体なのだろうか、それともももっと普遍的な構造なのだろうか。筆者らはこの疑問を解決するための萌芽的な研究を開始した。本研究では、疾患には関係のない普通のタンパク質を数種類選択し、アミロイド化させる試みをした。まず、モデルになるタンパク質を選択し、多様な溶媒条件でのアミロイド化を試みた。その結果、アミロイド化に好ましい溶媒条件を見出した。この条件では、調べた限りのタンパク質は全てアミロイド化することが判明した。つまりポリペプチド鎖には潜在的にアミロイド化能を持つことを示唆する。

2. 方法

2.1 材料

モデルになるタンパク質を、立体構造や由来に偏りのないよう選択した。第一のモデルタンパク質には、bovine beta-lactoglobulin (bLG), calf thymus histone H2A (HH2A), hen egg white lysozyme (HEWL), bovine trypsinogen (TRY)の四種類を用いた。第一のモデルタンパク質で溶媒条件を見出したあと、第二のモデルタンパク質六種類でその結果を検証した。第二のモデルタンパク質は bovine superoxide dismutase, bacillus thermoproteolyticus thermolysin, bovine apo-transferrin, rabbit glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, bovine carbonic anhydrase, concanavalin A を用いた。これらは全て Sigma 社から購入した。

ポジティブコントロールとして用いたβ2 ミクログロブリンは、大阪大学蛋白質研究所後藤祐児教授から譲渡して頂いた。Aβ42 はペプチド研究所から購入した。ヒト由来のアミロイドである medin をもとにした、medin 誘導体タンパク質は、大阪府立母子保健総合医療センター研究所の浜田大三博士らが作成したものをもとにした。

medin は定法に従い PCR を用いた遺伝子工学的な改変を行ったあと、一部を微量アミロイド化のポジティブコントロールの条件検討に使用した。

2.2　アミロイド化の条件の選択

第一のモデルタンパク質を対象に、次の溶媒条件でアミロイド化を試みた。温度を 37℃と 57℃、エタノール濃度を 0%, 5%, 50%、20 mM HCl か 20 mM リン酸緩衝液（pH 7)か 20 mM NaOH、100 mM の塩化ナトリウムの有無、の条件にした。これらの条件を全てかけ合わせた 36 通りの条件でのアミロイド化を試みた。上記の条件にした 3 mg/ml 濃度のタンパク質溶液を、1 ヶ月間、静置した。サンプルの一部を採取して原子間力顕微鏡（AFM）とチオフラビン蛍光検出によって、アミロイド化を定量した。

β2 ミクログロブリンのアミロイド化形成条件は文献に従った（4)。この条件に 100 mM の小分子添加剤を加えた。medin 誘導体タンパク質のアミロイド化は既報に従った [5)]。

2.3　原子間力顕微鏡

AFM は、セイコーインスツルーメント社製 SPA400 を用いた。マイクロカンチレバーはセイコーインスツルーメント社製 SI-DF40P を用いた。測定は、最初に 20μm 四方のスケールで探索したあと、凝集体をおよそ 2μm 四方に拡大して詳細を観察した。

2.4　チオフラビン蛍光の検出によるアミロイドの微量定量

アミロイドの検出には、チオフラビンの結合に伴う蛍光を測定した。通常のスケールでの検出は次の方法を採用した。0.1 mL のインキュベートしたタンパク質溶液を 1.9 mL の 50 mM グリシンナトリウム緩衝液（pH 8.5）+20 μM チオフラビン T に溶解し、四方石英の 1 cm セルに加えた。蛍光は日本分光社製 FP-6500 を用いて、励起波長 440 nm（バンド幅 3 nm)、蛍光波長 480 nm（バンド幅 3 nm）の条件で測定した。

微量でのアミロイド検出には次の条件を用いた。96 ウエルのマイクロプレートに 25μL の 0.2 mM のタンパク質溶液を添加し、凍結乾燥させたあと、50μL の 10 mM リン酸緩衝液（pH 7.4)に 100 mM の任意の添加剤を加えた溶液を添加した。この状態で 37℃で保温して、アミロイド伸長させた。24 時間この状態で保持した。最終 20μM になるようチオフラビン T を加えたのち、0.2 mL のマイクロピペットを用いて数回ピペッティングして、沈澱したアミロイド凝集体を遊離させ均質な溶媒にした。蛍光マイクロプレートリーダーを用いて、444 nm の励起波長での 485 nm の蛍光強度を測定した。

3. 結果

3.1　非疾患性タンパク質四種類を用いたアミロイド化条件の探索

第一のモデルタンパク質四種類を用いて、マイクロチューブ内でのアミロイド化を試みた。36 通りの溶媒条件でのアミロイド化を試みたところ、次の順序でアミロイド化に影響が強いことが判明した。(1) pH、(2)温度、(3)添加アルコール、(4)添加塩。興味深いことに、pH が酸性の場合だけがアミロイド化した。pH は 2 のサンプルだけがアミロイド化し、pH7 および pH11 に相当する溶媒の 24 通りは、四種類のタンパク質全てがアミロイド化しなかった。今後、詳細に検討する余地があるが、アルカリの場合には一ヶ月の保温の間にペプチド結合が加水分解されている可能性が高い。中性や酸性では加水分解は生じていないと考えられるので、酸性の方がアミロイド化に好ましいと考えられた。

温度は 37℃では bLG と HHWL はアミロイド化した条件があった。いずれも 5%エタノールが添加された条件であった。57℃では全てのタンパク質が、ある条件でアミロイド化した。塩濃度はアミロイド化に影響を与えなかった。

四種類のモデルタンパク質を用いた最適な条件は、pH2, 57℃, 5%エタノールであった。この条件では四種類全てのタンパク質がアミロイド化した。そこで 1 mL の容量であらためて 1 ヶ月間インキュベートし、作製させたアミロイドを AFM を用いて詳細に調べた（図 1）。全ての観察された凝集体は、アミロイドの特徴である分岐のない幅数ナノメートルの構造をしていた。興味深いことに、アミロイド構造には特徴があった。HHWL と TRY、bLG は直線状のアミロイドを形成したが、HH2A は曲がった構造をしていた。曲がったアミロイドと直鎖状のアミロイドがなぜ形成できるのか、現在の所まだコントロバーシャルな部分を含んでいるが、ジスルフィド結合の有無によるだろうと言われている [4, 6)]。

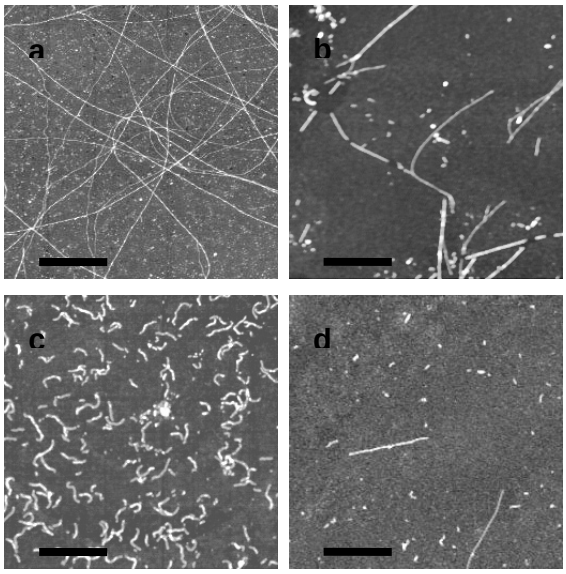


図１　至適条件で形成させた非疾患性タンパク質由来のアミロイド。
a，リゾチーム。b，βラクトグロブリン。c，ヒストン。d，トリプシン。バーは１マイクロメートル。

3.2　アミロイド化に最適な条件での他のタンパク質のアミロイド化

四種類のモデルタンパク質を用いて調べたところ、アミロイド化に最適な条件は微濃度エタノールを含んだ酸性溶媒であることが判明した。そこで pH2，57℃，5%エタノールの溶媒で、ポジティブコントロールを含めた 9 種類のタンパク質(superoxide dismutase，thermolysin，apo-transferrin，glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase，carbonic anhydrase，concanavalin A，改変型 medin，Aβ42，β2 ミクログロブリン）のアミロイド化を試みた。その結果、全てのタンパク質がアミロイド化した。この結果が示唆するのは、非疾患性のタンパク質であっても溶媒条件によってはアミロイドを形成するということである。

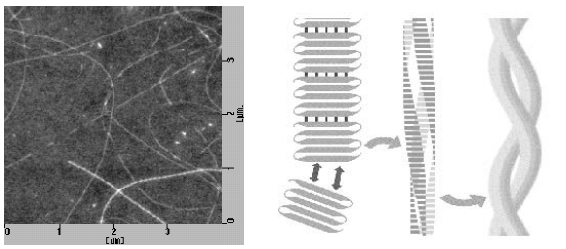


図２　Superoxide dismutaseのアミロイド線維と予想される構造模式図

構造が極めて詳細に観察できるサンプルもあった。螺旋構造が観察されるアミロイドもあった。この構造も、疾患性アミロイドと共通の特徴である。図２に、高解像度での観察に成功した superoxide dismutase のアミロイド構造を示す。下側に観察できる螺旋が見えるアミロイドと、そのプロト体のように見える上側にある細いアミロイドの両方が混在しているのがわかる。アミロイドの構造については現在、議論が進められているが、図３のようなモデルになっているのではなかろうか。細いプロトフィブリルがおそらく二本よりあわさって、一本の成熟アミロイドになっているように見える。

3.3　添加小分子によるアミロイド化の促進

タンパク質の凝集は、小分子添加剤によって抑制することが可能である。例えばスペルミジンやスペルミン、アルギニンエステルを添加するとリゾチームは加熱凝集しなくなる [7, 8]。その他にもタンパク質凝集を抑制する小分子が存在しており [9]、タンパク質凝集が第三成分によって制御できることを示唆する。

同じようにアミロイド形成も、溶媒に混在させた小分子の影響を受ける可能性が高い。アミロイド化を高度に抑制する小分子が見出された場合には、創薬として化学構造をデザインするための基盤にもなる可能性を秘める。そこで、小分子を添加することでアミロイド化を促進や抑制が可能かを調べた。タンパク質にはβ２ミクログロブリンを用いた。β２ミクログロブリンは透析アミロイド症の原因になるタンパク質である。

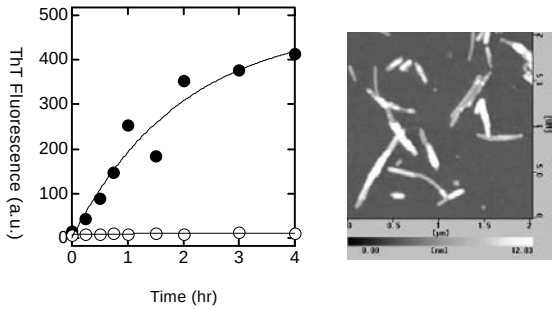


図３　β2ミクログロブリンのアミロイド形成
（左）シードあり（●）とシードなし（○）でのアミロイド伸長。
（右）シードして形成させたアミロイドのAFM像

図３にβ２ミクログロブリンのアミロイド形成をチオフラビン蛍光で観察したものを示す。この条件ではシードとなるアミロイド破砕物を添加しないとアミロイド化しないが、シードを添加するとすみやかにアミロイド化が観察された。八時間後のβ２ミクログロブリンのアミロイドの AFM 写真を図３に示す。

この実験系を用いて、添加する小分子のアミロイド化への影響を調べた。図４に、100 mM の添加剤を加えたあと 8 時間後に形成されるβ２ミクログロブリンのアミロイドの量を示す。チオフラビン蛍光強度を指標にアミロイド量の相対値を求めた。タンパク質の加熱凝集抑制剤として機能するスペルミンやパラジアミノシクロヘキサンに、β２ミクログロブリンのアミロイド形成の抑制効果が見られた。カフェインにもアミロイド形成抑制効果が見られたのは興味深い。これらはアミン小分子であり、アミンがアミロイド形成抑制剤として機能する可能性がある。塩やアミノ酸にはアミロイド形成に対して、抑制も促進も効果が見られなかった。

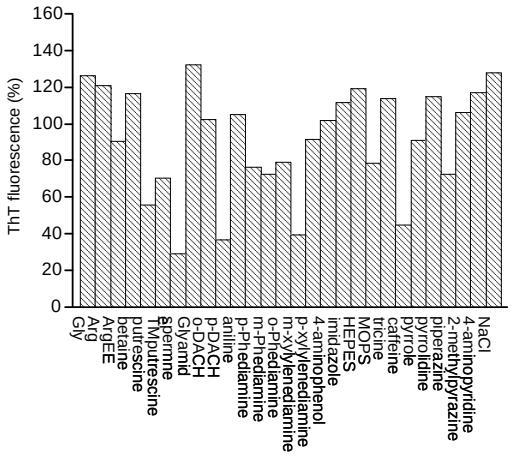


図４　添加剤共存下での八時間後β2 ミクログロブリンアミロイド形成量

4.　得られた成果と今後の展望

本研究では、十種類もの非疾患性タンパク質がアミロイド化する件を見出すことができた。単一の溶媒条件でも多くのタンパク質がアミロイド化した。この結果が示唆するのは、タンパク質には潜在的にアミロイドになりやすい性質を持つということである。このまま対象のタンパク質を広げていっても、おそらく大部分のタンパク質が、この条件でアミロイドになるのではないか。本研究で見い出した溶媒は、36 通りの中から探索した、57℃、pH 2 に 5%エタノールが含まれた条件であった。この溶媒環境は、結果的に生体環境とは異なっていた。今後の課題としては、さらに微量で、迅速にアミロイド化を誘導検出できる系をつくることである。こういった系が確立すると、in vivo に近い溶媒環境でも普通のタンパク質がアミロイド化するのかを調べていくことが可能になる。その中から、ポリペプチド鎖に普遍的に内在するであろう、アミロイド化の分子機構に関する知見も得られるだろう。

全てのタンパク質がアミロイド化することが示唆された。この研究の中で、溶媒環境によってアミロイド化する傾向が異なることが分かってきた。次の段階として、どのような小分子を添加しておけばアミロイド化を促進するのか、抑制するのかを調べる研究を開始した。その結果、タンパク質凝集抑制剤として見出してきたスペルミンやアミノ酸誘導体が効果的であることがわかった。この研究をつきつめると、アミロイド化形成を促進や停止、分解するような、制御する方法論へと発展するだろう。本研究で用いたβ２ミクログロブリンは、透析アミロイド症を引き起こすタンパク質である。例えば透析外液に小分子を添加しておけば、アミロイド化をうまく抑制できる可能性もある。もちろん本研究はまだ予備的な段階に留まっているが、将来、発症リスクを抑制する透析外液の開発にも役立つだろう。

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 19 回研究所製を戴きました。ここに記して深い感謝の意を表します。本研究は北陸先端科学技術大学院大学高木昌宏教授および同大学院博士前期過程在学中の阿曽順和君と西谷泰紀君と進めた研究です。大阪大学蛋白質研究所後藤祐児教授には、資料の提供だけでなく深い議論を賜りました。

参考文献

1)Parsell, D. A.; Kowal, A. S.; Singer, M. A.; Lindquist, S.Nature 372, 475-478 (1994).

2)Lee, S.; Sowa, M.E.; Watanabe, Y.H.; Sigler, P.B.; Chiu, W.; Yoshida, M.; Tsai, F.T. Cell 115, 229-240 (2003).

3)Dobson, C.M. Nature 426, 884-490 (2003).

4)Ohhashi, Y.; Hagihara, Y.; Kozhukh, G.; Hoshino, M.; Hasegawa, K.; Yamaguchi, I.; Naiki, H.; Goto Y. J. Biochem. 131, 45-52 (2002).

5)特願 2004-134275

6)Ohhashi, Y.; Hasegawa, K.; Naiki, H.; Goto, Y. J. Biol. Chem. 279, 10814-10821 (2004).

7)Shiraki, K.; Kudou, M.; Nishikori, S.; Kitagawa, H.; Imanaka, T.; Takagi, M. Eur. J. Biochem. 271, 3242-3247 (2004).

8)Kudou, M.; Shiraki, K.; Fujiwara, S.; Imanaka, T.; Takagi, M. Eur. J. Biochem. 270, 4547-4554 (2003).

9)白木賢太郎：″タンパク質の失活や凝集を抑制する小分子添加剤″，生物物理，44，87-90（2004）.

外部発表

学会発表

1) 白木 賢太郎、阿曽 順和、高木 昌宏. 全てのタンパク質はアミロイド線維を形成するか？. 日本農芸化学会 2004年度大会（シンポジウム）

2) Yoshikazu Aso, Kentaro Shiraki, Masahiro Takagi. Analysis for structural properties of amylod-like fibrils from 51 proteins. 第77回日本生化学会大会（ポスターおよびワークショップ）

運動関連脳電位による意図・情動伝達代行システム

研究責任者　青山学院大学　教　授　　井　出　英　人
共同研究者　青山学院大学　助　手　　野　澤　昭　雄
工学院大学　講　師　　田　中　久　弥

This paper proposed the intention-signal detection method for brain wave computer interface. The single-trial MRCP analysis was studied as brain wave analysis. Haar wavelet filter and the biregressive was used the intention-signal detection method.

1.　はじめに

脳波インタフェースとは，脳波の信号解析に基づいて人間の意図を機械へ発話や動作なしに伝達するシステムである。脳波インタフェースは人間－機械直結の次世代型のヒューマン・インタフェースとして注目されている一方，ALS（筋萎縮性側索硬化症）に代表される肢体不自由者の意思伝達装置としても研究されている。

脳波は精神活動に伴う中枢神経の電気活動を計測したものであり，脳波インタフェースはその信号から意図に対応した特異成分を分析し利用するシステムをいう。実際にはアプリケーションがあらかじめ決まっていて，その操作を実現できるような意図信号検出法を研究することが多い。例えば肢体不自由者の意思伝達装置がある [1]。

一方，現在の一連の研究で脳波から分析できる意志はスイッチング程度の簡単なものである。したがって情報機器の操作やロボットの制御などの複雑な意図は，スイッチをオンにする，カーソルを１単位だけ移動させるなどの意図を組み合わせて実現することになる。スイッチングの意図に対応した脳波成分として，β波(13-30Hz の自発脳波)エネルギー増加によるスイッチング，選択的注意時の誘発脳電位 P300 波，そして本研究で扱っている筋動作に対応して発現する運動関連脳電位 MRCP などが挙げられる。

本論では，脳波インタフェースとしての必要条件であるリアルタイム性に優れた意図信号検出法として，左右手首屈曲運動意図に関連する脳電位計測とその解析に基づいた２値の意図検出法について述べる。

２．脳波インタフェースの構成

図１に脳波の計測部からアプリケーション部までの模式図を示す。計測部までは臨床で用いられている脳波計測機器および脳波計測手法を用いる。脳波は数 uV の振幅であるが，皿電極を介して生体アンプに送られ±5V に増幅されパーソナルコンピュータの AD 変換機に接続される。意図信号分析部，アプリケーション部はパーソナルコンピュータ内でソフトウェア処理によって実現ざれる。意図検出部では，フィルタリング処理後の脳波の電位の比較などを行い，意図に対応した信号か否かを判別し，アプリケーション部にスイッチの ON/OFF に相当する信号を送信する。アプリケーション部はその信号に基づいて動作をする。

３．意図に対応する脳波特異成分

MRCP(Movement Related Cortical Potential:運動関連脳電位)は随意運動時にのみ発現し，ヒトの行為発現を反

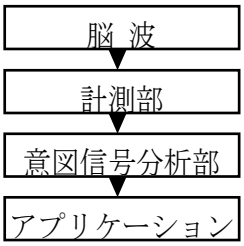


図１　脳波インタフェースの概要
fig. 1.　A schematic diagram of brain wave-computer interface.

映する脳波の一成分である。図２に加算平均解析したMRCPの計測波形を示す. これは右手示指の伸屈運動を随意のペースで 50 回程度行わせ，同時計測した筋電図を基準に同期加算平均を行った結果である。MRCPの構成成分のうち随意運動時に先立って発現する陰性電位である準備電位(readiness potential:RP)は，人の随意運動の中枢発現機序を検討する際の有効な指標となっている。RP の構成成分は，Bereitschafts potential(BP)， intermediate slop(IS)， negative slope(NS')が同定されている。特にNS'(negative slopeは，運動開始の直前に現れ，運動反対側半球前中心野(一次運動野)で最大になる．MRCPは，右手掌握運動時には反対側運動野直上の頭皮電位が陰性優位となり，左手掌握時にはその逆の反応がある。MRCPの成分のうち，左右差を決定しているのは NS’とされ，それは運動直前の急峻な陰性電位である[2]。

４．MRCPの計測方法

は臨床応用では運動神経系の検査に利用されているがその場合，同期計測し加算平均法によって解析する。これにより背景脳波に対する S/N 比を向上させることができる。しかしながら同時加算平均処理を施すと１つのスイッチングに有効な MRCP を検出する時間が６０秒～２００秒程度必要になり即時性が劣る。したがって１回の計測で MRCP を解析する必要がある。これを単一試行解析と呼ぶ。

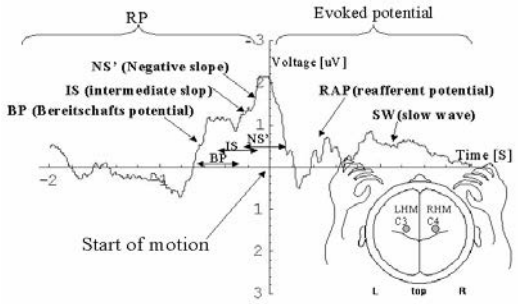


図２　運動関連脳電位（同期加算平均）
fig. 2.　A MRCP(Movement Related Cortical Potential) waveform by averaging method.

本論文ではアプリケーションとして脳波によるカーソル操作を考えている。これは右手の運動時と左手の運動時の MRCP 検出をそれぞれカーソル移動に割り当てることである。図３に右手と左手の運動時それぞれの MRCP の計測波形を示す。C3，C4 は大脳一次運動野の直上に位置し，その賦活電位を最大に計測する探査電極である．図３（ａ）は右手の随意掌握運動時の MRCP を説明するものである。筋電位(EMG)の発火に先立って，約 300ms 前から頭頂部中心に RP が観察され，後に C3 の電位が C4 の電位に比べてマイナス方向に大きくなる。この電位が NS’である。左手の随意掌握運動の場合は図３（ｂ）のように左右対称の電位変化が観察できる。このように運動開始時刻の探査電極 C3,C4 の NS’電位を比較することで，運動肢が右か左かを知ることが出来る.

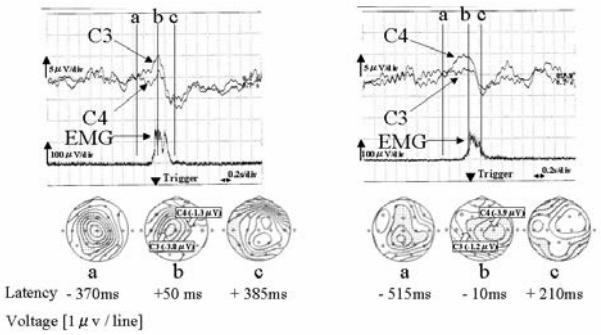


図３　左右の手の運動とその MRCP
fig. 3.　MRCPs of mand-grasping motion each hand

被験者に安静安楽仰臥姿勢で開眼の条件の下，右手及び左手の随意掌握運動を任意ペースで行わせた計測結果である。2 つの探査電極 C3,C4 の脳波と，19 探査電極によるトポグラフをそれぞれ示した. 電極配置は国際 10-20 法に従い，単極導出法にて計測している。C3,C4 とは探査電極のシンボルマークである。脳電位の読み方は，生体信号の表示の慣例に従いグラフの上方が負電位である。トポグラフは，頭頂部方向からの観察であり，図上が鼻部，図左が左耳の位置関係である。探査電極 C3,C4 は，トポグラフで，水平正中線上にあり，頭頂部の左右にそれぞれ対応する。

5. 意図信号の検出

〈5･1〉単一試行解析

MRCP の単一試行解析では，背景脳波(4-8Hz 帯 θ 波，8-13Hz 帯 α 波，13-20Hz 帯 β 波)や体動筋電位(0.5Hz 以下)に対する S/N 比を向上させる必要がある。そこで Haar Wavelet による多重解像度解析を用い，背景脳波や体動筋電位に対する単一計測の MRCP 波形(Raw wave)の解析を行い，意図信号検出の向上を図る。

いま sampling 周期を τ，Wavelet の時間幅を N とすると，Haar Wavelet はその第 0 基底関数(ϕ_0)は重みが一定($N\tau$)の smoothing 処理の operator であり，脳波形との畳み込み演算によって LPF(cut off 周波数 $1/N\tau$)の効果を与える（式１）。第１基底関数(ϕ_1)は一階差分に相当し入力波形の各点での平均的傾きを得る operator であり(式２)，第２基底関数(ϕ_2)は二階差分に相当する。これらは BPF に相当する（式２）。ここで各基底関数から時間幅

N=16,32,64,128 の Analyzing wavelet を生成し合計 16 個のフィルタを用意する（図４）。またこのフィルタの実行例を図５に示す。

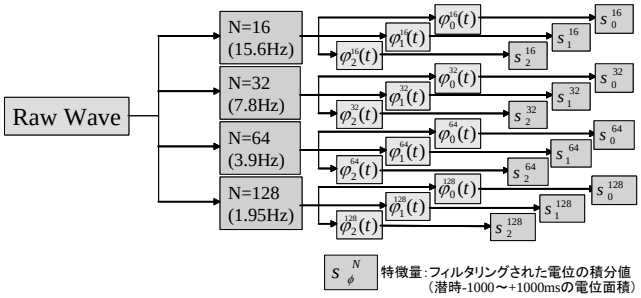


図４　Haar Wavelet による多重解像度解析
fig. 4.　The multi-resolution analysis by Haar Wavelet.

$$\varphi_0(t)=\begin{cases}1 & |t|\le\frac{1}{2}N\cdot\tau \\ 0 & otherwise\end{cases} \quad \cdots(1)$$

$$\varphi_1(t)=\begin{cases}-1 & -N\cdot\tau\le t<0 \\ 1 & 0\le t\le N\cdot\tau \\ 0 & otherwise\end{cases} \quad \cdots(2)$$

$$\varphi_2(t)=\begin{cases}2 & |t|\le\frac{1}{2}N\cdot\tau \\ -1 & \frac{1}{2}N\cdot\tau\le|t|\le\frac{3}{2}N\cdot\tau \\ 0 & otherwise\end{cases} \quad \cdots(3)$$

〈5･2〉意図信号検出　右・左運動の判別

多重解像度解析の結果に対して運動開始前後 2500ms の脳電位の積分を行い電極 C3-C4 間の面積差を求める。この解析値による教示信号を用意し説明変数とし，重回帰分析により左右判定式を作成する。目的変数は各教示信号に対して右[+1],左[-1]とする。左右判別重回帰式の構築で F 分布(Fin=Fout=2.0)による変数増減により変数の選択，すなわち 16 個のフィルタのうち有用なフィルタの選択を行う。教示信号は本入力システムを用いて計測された。被験者は健常青年男性，のべ 6 名である。式 4 は右，左の運動を判別する判別式である。ここで S_{ϕ}^{N} は電位面積，y は右または左の判定値である。$y>0$ で右運動，$y<0$ で左運動である。

$$\begin{aligned}y=&0.030s_0^{128}+0.028s_1^{32}+0.023s_0^{64}\\&+0.019s_2^{128}+0.016s_2^{16}+0.016s_2^{32}\\&+0.014s_2^{64}-0.038\end{aligned} \quad \cdots(4)$$

分析の結果より偏回帰係数の大きい方から列挙し考察すると，まず背景脳波を除去し MRCP の低周波の緩やかな陰性電位を分析する ϕ_0(N128), ϕ_0(N64)があり，これはこれまでの解析の見方と同様に左右差を決める主成分となっている。次に ϕ_1(N32)は MRCP の運動直前の急峻な電位成分 NS'の勾配を解析している。NS'成分は運動の反対側に発現する左右差を決定する電位成分である。次に第 2 基底関数の Wavelet である ϕ_2(N128), ϕ_2(N64), ϕ_2(N32), ϕ_2(N16)があり，これは MRCP の左右差が BPF で解析されていることを示すものである。特に体動筋電位の成分除去に効果が出ているものと考えられる。

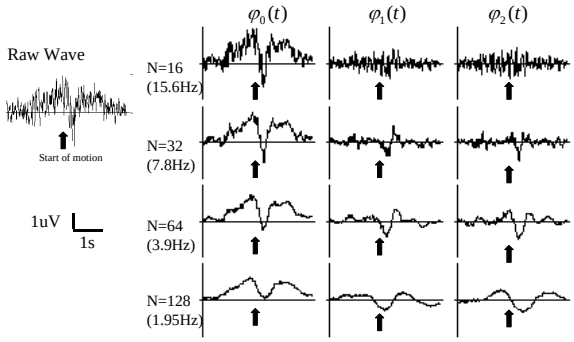


図５　Haar Wavelet filter の実行例
fig. 5. The example of Haar Wavelet filter for a raw wave.

６．意図信号検出率

意図信号検出率の指標として入力確度を与える。例えば右の運動を行ったときに[右]として判別された割合のことであり，全入力数に対する正入力数を百分率で現す。図６，図７に平滑化フィルタの代表である ϕ_0(N64)フィルタのみの場合と，多重解像度解析の場合とを示し，それぞれを用いた場合の意図信号検出率を示す。被験者は重回帰式を作成した被験者と同じ被験者を用いている。実験の結果，右手，左手，そして被験者の違いに寄らず多重解像度解析の方が，意図検出率が良好であった（表１）。このことから，今回のフィルタ群の中で特に ϕ_2 が単一試行 MRCP における左右差の特徴を説明し入力確度の向上に効果があることが実験的に分かった。

表１　意図検出率（平均値）

Table 2.　The intention signal detection rate, average

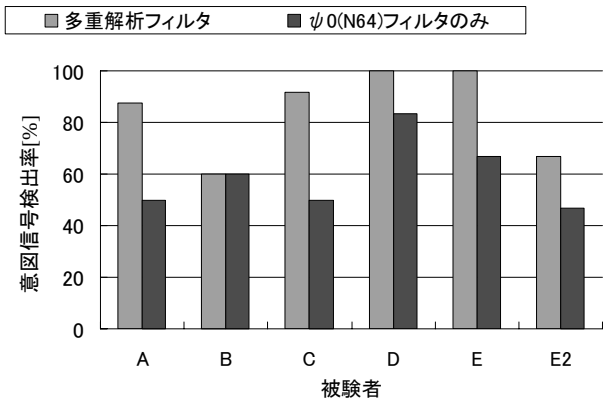


図６　意図信号検出率（右手運動の場合）

fig. 6.　The intention signal detection rate for right-hand motion.

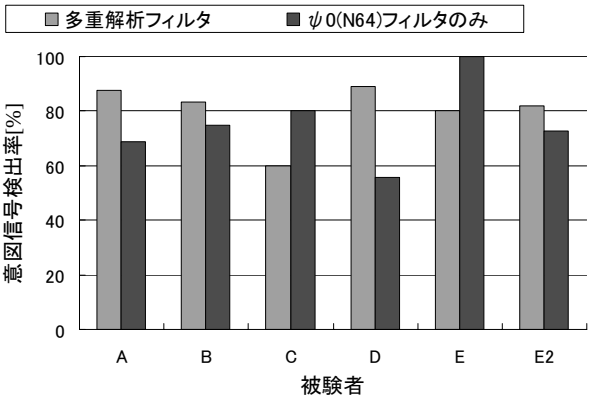


図７　意図信号検出率（左手運動の場合）

fig. 7.　The intention signal detection rate for left-hand motion.

Φ0(N64)フィルタのみ	右：74.1%,	左：56.7%
多重解析フィルタ	右：90.2%,	左：86.5%

７．まとめ

本論文では脳波インタフェースの構成方法を述べ，脳波の特徴量，脳波の計測部，意図信号検出部を説明した。この３つの部はアプリケーション部に依存して決まることが多いが，本論文の提案する意図信号検出法では，カーソルを右に移動するあるいは左にリアルタイムに移動するというアプリケーションを想定して，運動関連脳電位(MRCP)の単一試行解析法を検討した。これは Haar Wavelet フィルタを１回の計測脳波形（Raw wave）に適用して波形の特徴量である NS'電位面積を計算するものであり，様々な背景脳波（ノイズ）に対して特徴量信号を効果的に解析することができる。またこの特徴量を説明変数として右・左の運動を脳波だけで判別する重回帰式を構築した。実験結果は意図信号検出率 90%であり，単純な平滑化フィルタと比較して 15~30%意図信号検出率が良好であった。これは Raw wave の MRCP に含まれる NS'の面積特徴量が，いくつかの周波数帯域に含まれている事を示している。

今後の検討課題としては，多値の意図信号検出が挙げられる。探査電極を増やす，あるいは運動様式に対応した特徴量を研究したい。また体動を伴わない意図信号検出法の検討も挙げられる。運動のイメージだけでも MRCP は発現するという研究報告[3,4]もあり，今後実験して研究していきたい。

業　績

論　文

1)竹内俊文,野澤昭雄,田中久弥,井出英人: "感性マトリックスに基づいた快・覚醒感の実時間可視化手法," 電気学会論文誌 C, Vol.123, No.8,　pp.1512-1513(2003)

2)Akio Nozawa, Hideto Ide: "Study of Individual Feature Extraction from Range Data of Human Nose," Journal of Robotics and Mechatronics, Vol.15, No.4, pp.451-457(2003)

［口頭発表］

1)楠本裕亮，中園嘉巳，野澤昭雄，井出英人: "時間間隔知覚における聴覚の優位性," 平成 15 年電気学会電子・情報・システム部門大会講演論文集,GS4-3,pp.744-745(2003)

2)佐藤重彦，野澤昭雄，井出英人: "感情モデルを適用したエージェント群の行動特性," 平成 15 年電気学会電子・情報・システム部門大会講演論文集,GS13-2, pp.962-963(2003)

3)内藤敦，野澤昭雄，井出英人: "GBML によるマルチエージェントの配置問題に関する基礎研究," 平成 15 年電気学会電子・情報・システム部門大会講演論文集, GS19-6, pp.1140-1141(2003)

4)内藤敦，野澤昭雄，井出英人: "GBML によるマルチエージェントの配置問題," 情報科学技術フォーラム講演論文集, Vol.2, pp.335-336(2003)

5)竹内俊文，鬼丸洋，中園嘉巳，野澤昭雄，井出英人: "光学的計測で見出されるニューロン興奮活動パターン，" 情報科学技術フォーラム講演論文集,Vol.2, pp.445-446(2003)

6) 小澤拓哉,野澤昭雄,井出英人:"筋収縮における細胞内カルシウム動態の計測," 情報科学技術フォーラム講演論文集, Vol.2, pp.447-448(2003)
7) 小林広樹, 野澤昭雄, 井出英人: "顔面熱画像を用いた複合刺激下における快－不快状態の評価," 第 20 回センシングフォーラム資料, pp.263-266(2003)
8) 塩崎哲也, 内田雅文, 野澤昭雄, 田中久弥, 井出英人: "振動刺激における刺激呈示時間弁別特性," 電気学会計測研究会資料, No.IM-03-37, pp.7-10(2003)
9) 永峰康司, 野澤昭雄, 井出英人: "複合刺激化での鼻部皮膚温による情動の評価," 電気学会計測研究会資料, No.IM-03-38, pp.15-18(2003)

マスコミ報道

1) 「おはよう日本: まちかど情報室」, NHK 総合, 2004 年 4 月 7 日放送

平成 16 年度技術交流助成成果報告

井　内　洋　介（いない　ようすけ）
岡山大学医学部　　助手

会議または集会名	米国心臓学会(American Heart Association Scientific Sessions 2004)
開催地	New Orleans,USA
時期	平成 16 年 11 月 7 日～11 月 10 日

１．会議の概要

米国心臓学会(AHA：American Heart Association)は循環器領域の研究発表の場としては世界最大規模で開催される権威ある学会である．本年度の AHA は 11 月 7 日～10 日に，ルイジアナ州ニューオーリンズにて開催され，日本も含む各国の循環器研究者が多数参加した．学会は大きく Basic Science, Clinical Science および Population Science のカテゴリに分類され，さらに個々の専門に応じてサブカテゴリーに細分化され発表･討論が行われる．発表形式は口述およびポスター形式にて行われ，広範な循環器領域の専門分野別に多くのシンポジウムが開催された．ちなみに学会場はミシシッピ川に面しており，その河川敷に沿って 1km 以上に渡り部屋が連なっており，私がこれまで経験した中で最も規模の大きな国際学会であり，名実ともに世界を代表する学術集会である．

２．会議の研究テーマとその討論内容

私の論文発表は，Moderated Poster Session にて行った．3 人の Chairman の下，各演者は自分の研究を口述にて 5 分間説明した後に討論を行うという形式で行われた．

冠循環の血流調節には血管内皮から遊離される一酸化窒素(NO)，内皮由来過分極因子(EDHF)が重要な役割を担っている．しかし，高血圧，糖尿病および高脂血症などが発症すると，血管内皮が障害され血流調節に影響を与えると考えられている．これまでに血管内皮障害時の血管反応に関して様々な研究が行われてきたが，NO，EDHF の機能変化に関しては未だはっきりと解明されていない．　今回発表した論文では，我々のグループで独自開発したニードルプローブ型 CCD 生体顕微鏡システムを用い，自然発症高血圧ラット(SHR)の冠動脈(血管径 200μm 未満の微小動脈を対象)を in vivo にて可視化し，薬剤(アセチルコリン)を用いて NO，EDHF の機能変化を評価した．また併せて，高血圧時のスーパーオキシドの産生を心筋におけるルシゲニン化学発光および，過酸化脂質の測定により評価した．本検討の結果，高血圧が発症するとスーパーオキシドの産生が増加し，NO の障害が認められた．しかし一方の EDHF に関しては正常血圧群と比べて有意な低下は認められず，EDHF は高血圧時に強く代償的

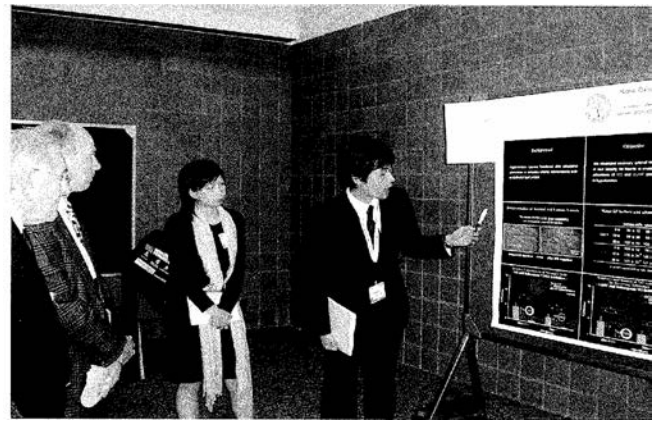
な拡張を担っている可能性が示された．討論に関しては，ポスター形式ということもあり，発表前にポスターを貼っている段階からも参加者から質問されることがあり，私の場合も数人の研究者から質問を受けた．彼らが興味を持たれたのはこの可視化システムであった．ラットの心拍は300回／分以上であり，どうやって薬剤を投与している時間(およそ8分間)の視野を維持するのか？というものであった．このCCDカメラの性能は倍率200倍，空間分解能5μmであるが，レンズ先端の幅は4.5 mmであり，拍動心に接地するだけではとてもデータ取得に耐えられない．実際この研究を始めた頃はCCDカメラを手に持って直接心臓の撮影を行っており，画像のクオリティは散々であった．そこで心臓の背面に弾性サポータを挿入することで心臓の動揺を抑え，カメラの支持台には心臓に対して垂直に上下移動が可能な調節機構を取り付けて，安定した視野を確保していることをお話した．そして5分間の発表の後には，研究内容に関する非常に鋭い質問を受けた．それは先ほど結果で述べた，「EDHFは高血圧時に強く代償的な拡張を担っている可能性が示された．」という部分に対する指摘であった．質問者は，「あなたはEDHFが代償作用しているとおっしゃっているが，実際はNOが障害されたことで，EDHF の割合が相対的に増加しただけなのではないですか？」とおっしゃられた．つまり，代償とは本来の機能が維持されている上で成立するものであるが，この結果では高血圧で血管拡張能が破綻した後の EDHF を評価しているため，代償していると言うのは難しいのではないか？という意味である．確かに本当に代償作用を証明するには，完全な血管拡張能を保った上で生じた NO，EDHF の寄与の正常血圧群との違いを捉えなければならない．しかし，今回の研究で用いた 28 週齢高血圧ラットでは，すでに血管内皮障害により血管拡張の著名な低下が認められており，代償作用を証明するには更に若い高血圧ラットでの検討が必要と考えられる．この発表・討論で私の研究の現時点での問題点を指摘され，今後の研究に大いに参考となった．

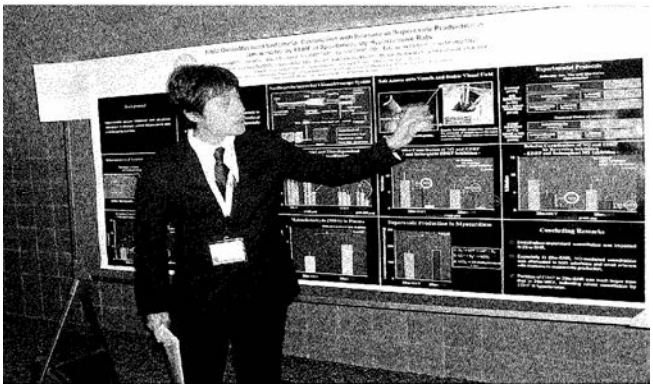
３．出席した成果

今思えば私の発表会場での参加者は世界の冠循環研究の最先端をいく方々ばかりであった．そこで私の論文を発表する機会を与えていただき，内容に関して討論を行えたことで，現段階における研究の問題点の掘り起こしを行うことができた．本学会に出席したことは，これからの研究の方向を決める上で大変有意義であった．AHAでは，世界各国から著名な循環器研究者が大勢訪れることから，どのセッションでも活発な討論が展開されており，改めて研究というものには国境はないのだ！ということを痛感した．私の本来の専門は放射線技術科学であり，MRIを用いた循環器の血流定量評価に関しての研究も行っている．今回はその内容は発表しなかったが，AHAにおいてもCardiac MRIというセッションが設けてあり最先端の撮像法およびその評価法に関してのアトラクティブな研究に触れることができ感激した．学会出席全体を通して感じたことは，AHAは循環器という対象に対して様々なアプローチで研究を行った成果を発表する場であり，その中には生理学や解剖学といった基礎医学系，外科学，内科学そして放射線科学といった臨床医学系，さらに工学，理学といった分野が関わっているということである．このように循環器を対象とした研究には多くの学術分野が結集しており，ふとした異分野の連携によって大きな実を結ぶことがあると考えられる．私も放射線技術科学と生理学の異分野を行き来して研究しているが，共通点は「循環器」である．この度，AHAに参加させていただき，改めて異分野間で研究活動させてもらっていることに対する幸せを感じた．

最後にこのような貴重な機会を与えていただいた財団法人・中谷電子計測技術振興財団の皆様をはじ

め関係者の皆様に心から感謝いたします.





Moderated Poster Session での研究発表の様子　(2004 年 11 月 9 日)

山　越　憲　一（やまこし　けんいち）
金沢大学大学院自然科学研究科　　教授

会議または集会名　　第４３回日本エム・イー学会大会

開催地　　石川厚生年金会館

時期　　平成 16 年 5 月 19 日　～　5 月 21 日

１．はじめに

去る５月１９日（水）より３日間の日程で、石川県金沢市の石川厚生年金会館において「第４３回日本エム・イー学会大会」が開催された。当該大会はこれまで「国内大会」として日本各地で開催されてきたが、第４３回大会では初めての試みとして海外からの参加者を積極的に勧誘した。その結果４０名を越える海外参加者を得て、石川県並びに金沢市からは「国際規模」の学会として後援いただいた。また中谷電子計測技術振興財団からは、これから述べる２名の海外講演者の招聘に対して多大なるご支援を頂いた。以下、当該招聘講演の概要等について報告する。

２．被招聘者の紹介

被招聘者は２名で、フィンランドから Professor Niilo Saranummi（Research　Professor in Health Technology at the Technical Research Centre of Finland）、トルコから Dr. Haldun Karagoz（Director, Department of Cardiovascular Surgery, Guven Hospital, Ankara, Turkey）に参加いただき「招聘講演」としてご講演いただいた。

Prof. Saranummi は　医療、福祉分野における情報技術応用に関する研究で世界的に知られた権威で、国際生体工学会会長(1991-94)や医用物理工学連合会長(1994-97)等を歴任しており、現在は医用生体情報分野の権威ある国際誌：IEEE trans Information Technology in Biomedicine の Editor-in-Chief や PICNIC project in the IST/Health Telematirics のコーディネータなどを勤めている。

また Dr. Karagoz は低侵襲手術の中でも全身麻酔を用いない自発呼吸下心拍動下冠動脈バイパス術の先駆者で、既に 200 例以上の同手術を手がけている。また当該病院の年間心臓手術の件数は約 1000 件で、心臓疾患を含め、救急疾患を加療の中心においた病院としても有名である。

３．学会並びに大会の概要

日本エム・イー学会は、医学と理工学の境界領域である「医用生体工学」の分野における研究の発展と医療機器開発等を通した社会貢献を目的に設立され、生体機能に関する新知見や新たな医療診断装置開発などに関する研究発表や意見交換を行うための研究大会を毎年春季に本大会１回、秋季に准大会（秋季大会）１回、それぞれ全国の国際会議観光都市を持ち回りで開催している。第４３回となる金沢大会では「医工学連携−豊かな健康長寿社会に向けて」をテーマとし、関係研究機関をはじめ、企業や大学等の研究者など 1000 名を越す参加者を得て、一般演題に加えて海外の研究者による講演・シンポジウムなど、合計で 650 題を越える演題が

発表された。そして昨今の急速な IT 変革などを念頭に、健康長寿社会を実現するために我々医用生体工学研究者達が成すべきことなどについて討議された。

４．講演テーマとその討論内容

本大会第１日目及び第２日目において「招聘講演」としてそれぞれ約１時間ご講演いただいた。具体的に Prof. Saranummi には「Medical and Biological Engineering and Science and the European Union」とのタイトルの下、欧州における医用生体工学（MBE）の研究体制並びに欧州連合としての MBE 研究への取り組みやＲ＆Ｄ支援体制について紹介いただいた。また Dr. Karagoz には「Awake Coronary Artery Bypass Grafting: A Simple Solution to a Complex Problem」とのタイトルでご講演いただき、心血管系の低侵襲手術動向について世界トップレベルの最新情報を提供していただいた

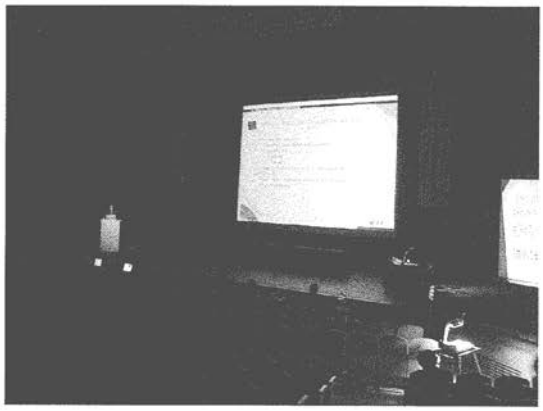
５．招聘した成果

今回の招聘講演により、我が国における医用生体工学研究の進むべき方向性や医用電子計測技術振興の方策について、また最先端の心臓外科手術分野から見た医用電子計測技術への要望や今後の医療機器開発業界の向かうべき方向など、本大会参加者にとって極めて有用な情報を提供できたものと考える。

学会場正面入口（石川厚生年金会館）

招聘講演会場全景（大ホール）

講演中のProf. Saranummi



Prof. Saranummiの講演風景概観

講演中のDr. Karagoz

高間主任からのCertificate贈呈

技術開発に対する助成状況（金額単位：万円）

第１回（昭和５９年度）技術開発助成対象

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

第２回（昭和６０年度）技術開発助成対象

氏　名	所　属　機　関・職　名	研　　究　　題　　目	助成金額
七里　元亮	大阪大学医学部 第一内科　助教授	Field Effective Transistor を用いたインスリン免疫センサーの開発	２８０
杉江　　昇	名古屋大学工学部 電気工学第二学科　教授	音声合成方式発声代行システムのための電子計測技術に関する研究	３００
菊地　　眞	防衛医科大学校 医用電子工学講座　教授	パラメトリックアレーを用いた超音波非線形パラメータＣＴによる生体組織性状診断に関する研究	２００
船久保　熙康	東京大学工学部 精密機械工学科　教授	心臓用人工弁機能の電子計測技術システムの開発	２３０
赤澤　堅造	大阪大学工学部 電気工学科　助手	データ圧縮による生体信号の長時間計測と痙性の定量的評価への応用	２００
三木　吉治	愛媛大学医学部 皮膚科　教授	高周波超音波診断装置の開発	２５０
中根　　央	東京理科大学工学部 電気工学科　助手	運動時における連続血圧測定装置の開発研究	２００
高橋　　隆	東海大学医学部 教授	水晶体混濁度測定装置の研究開発	２２０
村田　計一	東京医科歯科大学 難治疾患研究所　教授	内耳よりの音放射に関する基礎的研究と臨床検査法への応用	２２０

第３回（昭和６１年度）技術開発助成対象

氏　名	所　属　機　関・職　名	研　　究　　題　　目	助成金額
北畠　　顕	大阪大学医学部 第一内科　講師	心臓・血管内血流速度ベクトル分布イメージング装置の開発	２５０

氏　名	所　属　機　関・職　名	研　　究　　題　　目	助成金額
戸川　達男	東京医科歯科大学 医用器材研究所　教授	基礎体温自動計測システムの開発	２５０
奥山　雅則	大阪大学基礎工学部 電気工学科　助教授	サーモグラフィー用室温動作赤外線撮像素子の開発	２５０
尾崎　幸洋	東京慈恵会医科大学 共同利用研究部分析機器室 助手	レーザーラマン分光法に基づく白内障予知システムの基礎的研究	１５０
武者　利光	東京工業大学 大学院総合理工学研究科 教授	磁性体微粒子によって散乱される光の偏波面ゆらぎを利用した免疫反応の超高感度検出に関する研究	２００
古幡　　博	東京慈恵会医科大学 医用エンジニアリング研究室 助教授	超音波位相追従法による血管追跡型超音波パルスドプラ血流計の開発	２２０
八木　直人	東北大学医学部 第一薬理　助手	生体内における筋活動のＸ線回折法による計測技術の開発	２３０
矢崎　義雄	東京大学医学部 第三内科　講師	レーザー顕微蛍光分光測定法による単一細胞内カルシウムイオン濃度測定法の開発	３００
片山　芳文	東京医科歯科大学 難治疾患研究所 自律生理学部門　教授	超高感度カメラと画像処理技術を用いた細胞内カルシウムイオンの動態・解析システムの開発	２００

第４回（昭和６２年度）技術開発助成対象

氏　名	所　属　機　関・職　名	研　　究　　題　　目	助成金額
堀　　正二	大阪大学医学部 第一内科　助手	微小循環解析のための超音波の圧依存性音響特性変化に基づく新しい非侵襲的圧計測	２３０
横地　高志	福井医科大学医学部 微生物学講座　助教授	レーザーフローサイトメトリーによる細菌の分類・同定システムの開発とその臨床応用	１８０
岡本　卓爾	岡山大学工学部 情報工学科　教授	反射評価システムに関する開発	２３０
輕部　征夫	東京工業大学資源化学研究所 教授	半導体集積技術を利用した埋め込み型バイオセンサーの開発	２３０
大西　　昇	名古屋大学工学部 電気工学第２学科　講師	盲人用図面認識支援システムの研究開発	２００
新妻　　博	東北大学脳疾患研究施設 脳神経外科　講師	SQUID 磁束計を用いた脳磁波計測システムの臨床検査法への応用	２００
巽　　典之	大阪市立大学医学部 臨床検査医学教室　講師	網赤血球計数の標準化に関する研究	１８０
滝島　　任	東北大学医学部 第一内科　教授	伝達関数法に基づく開心術中の心筋保護効果監視装置の開発	２５０
吉村　武晃	神戸大学工学部 計測工学科　助教授	格子像投影方式定量立体計測法による眼底診断装置の試作研究	２５０

第５回（昭和６３年度）技術開発助成対象

氏　名	所　属　機　関・職　名	研　　究　　題　　目	助成金額
星宮　　望	東北大学工学部 通信工学科　教授	中枢神経損傷による運動筋麻痺患者の機能再建のための計画・制御に関する研究	３００
鈴木　直樹	東京慈恵会医科大学 医用エンジニアリング研究室 助手	冠動脈疾患の無侵襲的三次元的診断装置の開発	１５０
河盛　隆造	大阪大学医学部 第一内科　講師	長期生体内連続測定を可能とする植え込み型ブドウ糖センサの開発	２５０
辻岡　克彦	川崎医科大学 医用工学　助教授	術中局所心機能評価のための超音波ドプラトラッキング層別厚計の開発	２５０
鈴木　良次	東京大学工学部 計数工学科　教授	手の動作の計測・評価システムに関する研究―三次元空間での手の運動の最適制御問題への応用―	３００
鳥脇　純一郎	名古屋大学工学部 情報工学科　教授	ＣＴ画像に基づく人体組織の三次元計測技術の基礎的研究	２００
山下　安雄	東海大学医学部 ＭＥ学教室　助教授	超音波による生体組織の硬さの画像化に関する研究開発	２００
喜多村　直	九州工業大学情報工学部 教授	携帯用の人工心臓駆動装置のための血圧血流量間接計測技術の開発	２３０

第６回（平成元年度）技術開発助成対象

氏　名	所　属　機　関・職　名	研　　究　　題　　目	助成金額
富川　義朗	山形大学工学部 電気工学科　教授	がん温熱療法における非侵襲的患部温度計測法の研究	１５０
中鉢　憲賢	東北大学工学部 電気工学科　教授	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	２４０
上野　照剛	九州大学工学部 電気工学科　教授	脳磁図計測と脳機能局在性推定に関する研究	２２０
七里　元亮	熊本大学医学部 代謝内科学講座　教授	フーリェ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	２３０
藤居　　仁	九州工業大学情報工学部 電子情報工学教室　教授	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	２００
立川　　光	香川医科大学医学部 一般教育物理学　教務職員	連続画像の自動識別による動態機能解析	２００
千原　國宏	大阪大学基礎工学部 制御工学科　助教授	超音波による瞬時三次元情報可視化装置の開発	２５０
赤塚　孝雄	山形大学工学部 情報工学科　教授	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	２２０
渡邊　　瞭	東京大学医学部 医用電子研究施設　助教授	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	２００
升島　　努	広島大学医学部 総合薬学科　教授	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	２００

第７回（平成２年度）技術開発助成対象

氏　名	所　属　機　関・職　名	研　　究　　題　　目	助成金額
今井　　洋	九州工業大学情報工学部 電子情報工学科　助教授	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	２３０
久米　章司	山梨医科大学医学部 検査部　教授	血小板の細胞内カルシウムイオン、細胞内pHおよび凝集能の同時測定が可能な蛍光分光光度計の開発	１７０
清水　孝一	北海道大学工学部 生体工学専攻　助手	光による生体内の構造および機能情報計測法の開発	１８０
藤村　貞夫	東京大学工学部 計数工学科　教授	符号化開口ＣＴを用いた生体組織内ＲＩ分布の三次元計測	２００
都甲　　潔	九州大学工学部 電子工学科　助教授	脂質膜をトランスデューサとするマルチチヤンネル味センサ	１８０
今坂　藤太郎	九州大学工学部 工業分析化学講座　助教授	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	１８０
馬場　一憲	東京大学医学部 医用電子研究施設　講師	超音波像高速三次元表示システムの開発と新しい胎児診断法への応用	２５０
早川　　徹	大阪大学医学部 脳神経外科　教授	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	２２０
吉原　治正	大阪大学医学部 生理学第一講座　助手	組織の酸素圧と酸化還元電位の二次元・時系列マッピングシステムの開発	１８０
尾辻　省吾	鹿児島大学医学部 臨床検査医学講座　教授	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	２００

第８回（平成３年度）技術開発助成対象

氏　名	所　属　機　関・職　名	研　　究　　題　　目	助成金額
岡田　正彦	新潟大学医学部 検査診断学教室　教授	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	２２０
大坂　武男	東京工業大学大学院 総合理工学研究科　助教授	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	２２０
酒井　清孝	早稲田大学理工学部 応用化学科　教授	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	２２０
臼井　支朗	豊橋技術科学大学工学部 情報工学系　教授	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	２００
石原　　謙	国立大阪病院臨床研究部 医用工学研究室　室長	超解像超音波断層法の開発と不可視情報の可視化	２５０
菅　　弘之	岡山大学医学部 第二生理学教室　教授	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	２００
信太　克規	佐賀大学理工学部 電気工学科　教授	脳内温度分析観測のための誘電率精密測定	２００
宮保　　進	福井医科大学医学部 第三内科　教授	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	２００
荒木　　勉	徳島大学工学部 機械工学科　助教授	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	１８０

氏　名	所　属　機　関・職　名	研　　究　　題　　目	助成金額
豊岡　　了	埼玉大学工学部 応用物理学講座　教授	部分空間法による顕微分光画像解析	１８０
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	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	１８０
八幡　義人	川崎医科大学 内科学　教授	赤血球異常症診断プロトコールの研究開発	１８０

第９回（平成４年度）技術開発助成対象

氏　名	所　属　機　関・職　名	研　　究　　題　　目	助成金額
澤田　嗣郎	東京大学工学部 工業化学科　教授	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	２００
江刺　正喜	東北大学工学部 機械電子工学科　教授	超小形集積化圧力センサの医用計測への応用	２００
濱﨑　直孝	九州大学医学部 検査部　教授	赤血球内酵素の自動分析システムの開発	２００
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	遺伝子検出における電子計測技術の開発	２００
森田　龍彌	大阪大学工学部 電気工学科　助教授	相関スペクトル解析法による局部微小網膜電位の計測	２００
出口　光一郎	東京大学工学部 計数工学科　助教授	内視鏡画像による三次元形状計測	２００
宮川　道夫	新潟大学工学部 情報工学科　教授	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	２００
渡辺　清明	慶応義塾大学医学部 中央臨床検査部　講師	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―	２００
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	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	１８０
南戸　秀仁	金沢工業大学工学部 電子工学科　教授	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	１５０

第１０回（平成５年度）技術開発助成対象

氏　名	所　属　機　関・職　名	研　　究　　題　　目	助成金額
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	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	２５０
金井　　浩	東北大学工学部 電気工学科　助教授	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	２２０
松田　甚一	長岡技術科学大学工学部 教授	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	２００
橋本　大定	東京警察病院 外科部長	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	２００

氏　名	所　属　機　関・職　名	研　　究　　題　　目	助成金額
丸山　征郎	鹿児島大学医学部 臨床検査医学講座　教授	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	２００
赤澤　堅造	神戸大学工学部 情報知能工学科　教授	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	２００
桐野　高明	東京大学医学部 脳神経外科　教授	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	２００
黒田　　輝	大阪市立大学工学部 電気工学科　助手	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	１８０
野口　義夫	佐賀大学理工学部 電気工学科　教授	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	１５０
増山　　理	大阪大学医学部附属病院 第一内科　医員	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	１５０
辰巳　仁史	東京医科歯科大学 難治疾患研究所　助手	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	１５０

第１１回（平成６年度）技術開発助成対象

氏　名	所　属　機　関・職　名	研　　究　　題　　目	助成金額
太田　　茂	川崎医療福祉大学医療技術部 医療情報学科　教授	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	２２０
高橋　幸郎	埼玉大学地域共同研究センター 助教授	筋電制御式完全埋め込み型機能的電気刺激装置の開発	１８０
前田　瑞夫	九州大学工学部 応用物質化学科　助教授	ＤＮＡの電極への効率的固定化と化学センサへの応用	２００
相沢　義房	新潟大学医学部 第一内科学教室　講師	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	１８０
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	三次元超音波法による心臓の動態評価と機能計測	２００
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	高生体適合性血管内留置型酸素分圧センサの開発	２００
河田　　聡	大阪大学工学部 応用物理学科　教授	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	２００
佐藤　正明	東北大学工学部 機械電子工学科　教授	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	２００
来　　関明	静岡大学工学部 電気電子工学科　助教授	電子線干渉計測と生物構造解析への応用	２００
井須　尚紀	鳥取大学工学部 知能情報工学科　助教授	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	１８０
上野　照剛	東京大学医学部 医用電子研究施設　教授	磁気刺激による生体機能測定に関する研究	２００

第１２回（平成７年度）技術開発助成対象

氏　名	所　属　機　関・職　名	研　　究　　題　　目	助成金額
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	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侵襲検知に関する研究	２５０
井口　　学	大阪大学工学部 材料開発工学科　助教授	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	２００
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	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	２００
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	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	２５０
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	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	１８０
岡田　徳次	新潟大学工学部 情報工学科　教授	頸の傾斜、回転、および回旋角測定装置の研究開発	２００
野崎　　修	近畿大学医学部 臨床病理学講座　講師	微小電極法による遊離細胞膜表面電位の測定	１８０
川上　憲司	東京慈恵会医科大学 放射線医学教室　教授	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	１８０
小林　　淳	三重大学工学部 分子素材工学科　助手	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	１８０

第１３回（平成８年度）技術開発助成対象

氏　名	所　属　機　関・職　名	研　　究　　題　　目	助成金額
春名　正光	大阪大学医学部 保健学科　教授	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	２３０
小澤　孝一郎	広島大学医学部 総合薬学科　講師	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	２００
松田　信義	川崎医科大学 検査診断学　教授	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	２００
井街　　宏	東京大学医学部 医用電子研究施設　教授	体内埋め込みが可能な微小循環観察プローブの開発	２００
津田　孝雄	名古屋工業大学工学部 応用化学科　助教授	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	１６０
松尾　裕英	香川医科学 第二内科学　教授	超音波ドプラ法による局所脈波速度計測法の新開発	１８０
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	医療用マイクロマシン型バイオセンサーシステム	２００
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	バイオミメティック有機素子を用いた血中コレストロール計測用センサーの開発	２００
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	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	２００
入交　昭彦	高知医科大学 生理学講座　教授	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	１５０

第１４回（平成９年度）技術開発助成対象

氏　名	所　属　機　関・職　名	研　　究　　題　　目	助成金額
鈴木　喜隆	国立水産大学校 食品化学科　教授	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	２００
川田　善正	静岡大学工学部 機械工学科　助教授	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	２００
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	微量試料による組織酸素消費率の燐光測定法の開発	２００
黒田　　輝	大阪市立大学工学部 電気工学科　助手	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	１７０
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	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	１８０
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	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	１８０
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	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	１７０
佐々木　一正	北海道工業大学 応用電子工学科　教授	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	１７０
松田　哲也	京都大学医学部附属病院 医療情報部　助教授	Ｂurst パルスを用いた超高速ＭＲＩ法の実用化	１００
松原　広己	岡山大学医学部 循環器内科　助手	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	１００

第１５回（平成１０年度）技術開発助成対象

氏　名	所　属　機　関・職　名	研　　究　　題　　目	助成金額
南谷　晴之	慶応義塾大学理工学部 物理情報工学科　教授	マイクロチャンネル微小血管モデルのマイクロマシーニングと血球細胞の変形・凝集能の画像解析システムに関する研究	２００
石田　英之	東海大学医学部 生理科学　講師	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三次元画像解析	１８０
清水　　章	大阪医科大学 病態検査学教室　教授	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	１８０
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	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	１５０
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	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	１６０
楠岡　英雄	国立大阪病院 臨床研究部　部長	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	１８０
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	携帯型酸素解離曲線自動解析装置の開発	１４０
野入　英世	東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌内科　助手	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	１６０
鈴木　政登	東京慈恵会医科大学 臨床検査医学講座　講師	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―	１７０

氏　名	所　属　機　関・職　名	研　　究　　題　　目	助成金額
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	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	１８０

第１６回（平成１１年度）技術開発助成対象

氏　名	所　属　機　関・職　名	研　　究　　題　　目	助成金額
佐藤　勝重	東京医科歯科大学医学部 生理学第二講座　助手	脱分極誘発色素を用いた laser photo-stimulation システムの開発と応用	２１０
石山　陽事	杏林大学保健学部 臨床生理学教室　教授	無拘束型心電図導出用パット電極センサの開発	２００
辻　千鶴子	東海大学医学部 生理科学２　講師	デァルコントラスト肺微小血管造影法の開発	１８０
枡田　晃司	愛媛大学医学部 医療情報部　助手	マイクロカプセルによる臓器の自動抽出と薬物ターゲッテイ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	２００
熊谷　俊一	神戸大学医学部 臨床検査医学講座　教授	血球計数器による抹消血および採取幹細胞分画での幹細胞簡便計測法の確立	１７０
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	乳癌にともなうリンパ節生検用トレース装置の開発	１８０
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	超高速超音波立体イメージングに関する研究	１６０
萩原　正敏	東京医科歯科大学 難治疾患研究所　教授	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	１５０
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	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三次元局所空間分子分光分析	１８０
岩田　哲郎	徳島大学工学部 機械工学科　　助教授	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	１５０

第１７回（平成１２年度）技術開発助成対象

氏　名	所　属　機　関・職　名	研　　究　　題　　目	助成金額
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	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	２００
近江　政雄	金沢工業大学 人間情報システム研究所 教授	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	２００
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	超小型表面プラズモン光ファイバ生化学センサの作製	２００
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	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	２００

氏　名	所　属　機　関・職　名	研　　究　　題　　目	助成金額
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	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	２００
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	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	２００
日野田　裕治	山口大学医学部　臨床検査医学講座　教授	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	２００
山越　憲一	金沢大学工学部　人間・機械工学科　教授	携帯型循環動態連続計測システムの開発研究	２００
山名　一成	姫路工業大学工学部　応用化学科　助教授	アントラキノン－ＤＮＡ修飾電極によるＤＮＡセンシング	２００

第１８回（平成１３年度）技術開発助成対象

氏　名	所　属　機　関・職　名	研　　究　　題　　目	助成金額
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	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	２５０
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	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―	２２０
北島　勲	富山医科薬科大学医学部　臨床検査医学講座　教授	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	２００
船津　高志	早稲田大学理工学部　物理学科　助教授	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	２００
六車　仁志	芝浦工業大学工学部　電子工学科　助教授	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ﾊﾞｲｵｾﾝｻｰ用チップ	２００
高松　哲郎	京都府立医科大学　第２病理学教室　教授	多層観察型リアルタイム共焦点蛍光顕微鏡の開発	１８０
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	自律神経系信号による人工心臓制御システムの開発	１８０
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	回転磁界と差動磁界を用いた生体運動計測装置の開発	１００
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	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	１５０
正宗　　賢	東京電機大学理工学部　生命工学科　講師	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	１５０
秀　　道広	広島大学医学部　皮膚科学講座　教授	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	１５０

第１９回（平成１４年度）技術開発助成対象

氏　名	所　属　機　関・職　名	研　　究　　題　　目	助成金額
伊藤　聡志	宇都宮大学工学部　情報工学科　助教授	回折理論を応用した磁気共鳴映像法の研究	２２０

氏　名	所　属　機　関・職　名	研　　究　　題　　目	助成金額
山田　憲嗣	広島市立大学情報科学部 情報機械システム工学科 助手	複眼光学系を利用した超小型・薄型三次元内視鏡の開発と三次元表示系への展開	２５０
染谷　隆夫	東京大学先端科学技術研究センター　物質デバイス大部門 極小デバイス分野　助教授	カーボン・ナノチューブを用いたバイオセンサによる単一生体分子の検出	２００
稲垣　正司	国立循環器病センター研究所 循環動態機能部 機能評価研究室　室長	拍動心臓での記録が可能な光学的心筋活動電位マッピングシステムの開発	２００
坂口　浩司	静岡大学電子工学研究所 画像電子システム部門 助教授	生体ナノスケール電気計測技術の開発と応用	２００
石原　美弥	防衛医科大学校 医用電子工学講座　助手	関節軟骨の新しい非侵襲的粘弾性計測システムの開発	２００
前川　真人	浜松医科大学医学部 臨床検査医学講座　教授	ＡＰ－ＰＣＲ－ＳＳＣＰ法による遺伝子多型の網羅的探索法の研究	２００
灰田　宗孝	東海大学医学部 生体構造機能系生理科学 助教授	眼球情報の定量的解析に基づく脳・神経系疾患の診断技術に関する研究	２００
白木　賢太郎	北陸先端科学技術大学院大学 材料科学研究科　助手	アミロイド型疾患因子となるタンパク質線維への誘導とその定量システムの構築	１５０
井出　英人	青山学院大学理工学部 電気電子工学科　教授	運動関連脳電位による意図・情動伝達代行システム	１５０

第２０回（平成１５年度）技術開発助成対象

氏　名	所　属　機　関・職　名	研　　究　　題　　目	助成金額
和田　英夫	三重大学医学部 臨床検査医学講座　助教授	網血小板判定による血小板減少症の鑑別	２５０
黒川　隆志	東京農工大学工学部 電気電子工学科　教授	周波数コム発生による光コヒーレンス・トモグラフィの研究	２２０
丸尾　昭二	横浜国立大学大学院工学研究院　システムの創生部門 助教授	光駆動マイクロ流体制御素子の開発とバイオチップ応用	２００
大西五三男	東京大学医学部 整形外科・脊椎外科　専任講師	エコートラッキングによる超音波定量診断法の骨癒合判定への応用に関する基礎的研究	２００
吉田　靖弘	岡山大学大学院医歯学総合研究科 生体材料学分野　助教授	表面プラズモン共鳴のためのリン酸カルシウムおよび各種金属センサーの開発	２００
橋本　秀樹	大阪市立大学大学院理学研究科 生体物性物理学　教授	多光子励起型３次元超高速分光計測システムの開発	２００
田村　安孝	山形大学工学部 情報科学科　教授	高速超音波３次元動態計測用演算システム	２００

氏　名	所　属　機　関・職　名	研　　究　　題　　目	助成金額
望月　修一	東京大学大学院医学系研究科 医用生体工学講座　助手	センサー機能を付加した人工弁の開発	１８０
木竜　　徹	新潟大学大学院自然科学研究科 情報理工学専攻　教授	機能分散型健康増進支援システムのためのウエアラブル生体情報計測・制御ユニットの開発	１８０
南　　和幸	山口大学工学部 機械工学科　助教授	ＭＥＭＳ技術を用いた低侵襲組織診断のためのＭＲＳ用マイクロプローブの開発	１７０

年　度	贈呈式年月日	助成件数	助成金総額
昭和 59 年度	昭和 60 年 2 月 28 日	6 件	1,600 万円
昭和 60 年度	昭和 61 年 2 月 25 日	9 件	2,100 万円
昭和 61 年度	昭和 62 年 2 月 27 日	9 件	2,050 万円
昭和 62 年度	昭和 63 年 2 月 26 日	9 件	1,950 万円
昭和 63 年度	平成元年 2 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
平成 13 年度	平成 14 年 2 月 22 日	11 件	1,980 万円
平成 14 年度	平成 15 年 2 月 21 日	10 件	1,970 万円
平成 15 年度	平成 16 年 2 月 27 日	10 件	2,000 万円
平成 16 年度	平成 17 年 2 月 25 日	10 件	2,000 万円
累計		204 件	40,960 万円

技術交流に関する助成状況

１．派遣

昭和６０年度技術交流（派遣）助成対象

氏　　名	所属機関・職名	会　　議　　名	開催地	時　期
巽　　典之	大阪市立大学 医学部講師	国際血液学標準化委員会・ヨーロッパ臨床検査学会 19 年次総会	ベルギー ルーベン フランス ツールース	昭和 60 年 ４月
堀　　原一	筑波大学 臨床医学系教授	第３回アジア太平洋心臓ペーシング・電気生理シンポジウム	オーストラリア メルボルン・シドニー	10 月
黒川　一郎	札幌医科大学 教授	国際血液標準化委員会	イギリス ブライトン・ロンドン	10 月
八幡　義人	川崎医科大学 教授	日米学術交流セミナー	アメリカ ミネアポリス	昭和 61 年 １月

昭和６１年度技術交流（派遣）助成対象

氏　　名	所属機関・職名	会　　議　　名	開催地	時　期
柴田　　昭	新潟大学医学部 教授	第 21 回国際血液学会	オーストラリア シドニー	昭和 61 年 ５月
新谷　和夫	関東通信病院 血液研究部長	第 21 回国際血液学会	オーストラリア シドニー	５月
屋形　　稔	新潟大学医学部 教授	1986 年度米国臨床化学会学術集会	アメリカ シカゴ・サンフランシスコ	７月
江刺　正喜	東北大学工学部 助教授	第１回米日医生物工学シンポジウム	アメリカ ボルチモア	９月
信太　克規	電子技術総合研究所標準計測部 主任研究官	国際度量衡委員会電気諮問委員会他	フランス パリ イギリス ロンドン	９月
瀬口　靖幸	大阪大学基礎工学部　教授	第８回 IEEE 医用生体工学国際会議	アメリカ ヒューストン	11 月
鈴木　良次 他８名	大阪大学基礎工学部　教授	中日双方向医用生体工学シンポジウム〔阪大７, 川崎医大１, 東京医歯大１〕	中国 上海	12 月
田村　安孝	山形大学工学部 助手	医用画像処理とパターン認識及び音響映像法に関する国際シンポジウム	アメリカ ニューポートビーチ	昭和 62 年 ２月

昭和６２年度技術交流（派遣）助成対象

氏　　名	所属機関・職名	会　　議　　名	開催地	時　期
渡辺　清明	慶應義塾大学 医学部講師	第 11 回国際血栓止血学会	ベルギー ブラッセル	昭和 62 年 ７月

氏　　名	所属機関・職名	会　　議　　名	開催地	時　期
喜多　悦子	奈良県立医科大学 助教授	第11回国際血栓止血学会	ベルギー ブラッセル	７月
三輪　史朗	（財）冲中記念成人病研究所　所長	第６回国際血液学アジア太平洋域会議	インド ボンベイ	12月

昭和６３年度技術交流（派遣）助成対象

氏　　名	所属機関・職名	会　　議　　名	開催地	時　期
杉江　　昇	名古屋大学工学部 教授	国際神経回路網会議	アメリカ サンディエゴ	昭和 63 年 ７月
吉村　武晃	神戸大学工学部 助教授	国際 ME 学会	アメリカ サン・アントニオ	８月
安藤　　繁	東京大学工学部 助教授	システム人間およびサイバネティックスに関する国際会議	中華人民共和国 北京・瀋陽	８月
浅野　茂隆	東京大学医科学研究所　助教授	造血と分化因子に関する国際シンポジウム	オーストラリア メルボルン	８月
山口　延男	神戸大学医学部 教授	第22回国際血液学会	イタリア ミラノ	８月
関根　松夫	東京工業大学大学院総合理工学研究科　助教授	第18回ヨーロッパ・マイクロ波国際会議	スウェーデン ストックホルム	９月
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

平成元年度技術交流（派遣）助成対象

氏　　名	所属機関・職名	会　　議　　名	開催地	時　期
志賀　　健	大阪大学医学部 教授	弟７回国際バイオレオロジー学会総会	フランス ナンシー	平成元年 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	弟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	第11回 IEEE 医用生体工学国際会議	アメリカ シアトル	11月
大西　　昇	名古屋大学工学部 助教授	第11回 IEEE 医用生体工学国際会議	アメリカ シアトル	11月

平成２年度技術交流（派遣）助成対象

氏　　名	所属機関・職名	会　　議　　名	開催地	時　期
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

平成３年度技術交流（派遣）助成対象

氏　　名	所属機関・職名	会　　議　　名	開催地	時　期
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	平成３年６月
屋形　　稔	新潟大学医学部名誉教授	第16回世界病理・臨床病理学会	カナダ バンクーバー	６月
犬塚　　貴	新潟大学医学部助手	第13回国際神経化学会	オーストラリア シドニー	７月
樋口　哲也	電子技術総合研究所情報ｱｰｷﾃｸﾁｬ部主任研究官	国際人工知能会議	オーストラリア シドニー	８月
増田　俊久	電子技術総合研究所エネルギー基礎部　主任研究官	第２回欧州宇宙用電源会議	イタリア フィレンツェ	９月
石原　　謙	国立大阪病院臨床研究部医用工学研究室　室長	第６回世界超音波学会	デンマーク コペンハーゲン	９月
北風　政史	大阪大学医学部医員	第64回米国心臓病理学会	アメリカ アナハイム	11月
小澤　敬也	東京大学医科学研究所　助教授	第33回アメリカ血液学会総会	アメリカ デンバー	12月
原田　裕一	東京工業大学大学院総合理工学研究科	第３回北欧超伝導シンポジウム	デンマーク ナイボルグ	平成４年３月

平成４年度技術交流（派遣）助成対象

氏　　名	所属機関・職名	会　　議　　名	開催地	時　期
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	平成４年 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医用生体工学国際会議	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 ビューストン	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

平成５年度技術交流（派遣）助成対象

氏　　名	所属機関・職名	会　　議　　名	開催地	時　期
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	平成５年 ６月
猪狩　　淳	順天堂大学医学部 教授	弟 18 回国際化学療法学会	スェーデン ストックホルム	７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
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　　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
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
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
清水　　章	大阪医科大学医学部　教授	弟 15 回国際臨床化学会議	オーストラリア メルボルン	11 月
岡部　紘明	熊本大学医学部 教授	第 15 回国際臨床化学会議、第 6 回アジア･太平洋臨床化学会議	オーストラリア メルボルン	11 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
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

氏　　名	所属機関・職名	会　　議　　名	開催地	時　期
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
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

平成６年度技術交流（派遣）助成対象

氏　　名	所属機関・職名	会　　議　　名	開催地	時　期
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	平成 6 年 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	医用物理生体工学世界会議	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	医用物理生体工学世界会議	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回ｼﾞｮｲﾝﾄﾅﾉﾃｸﾉﾛｼﾞｰｼﾝﾎﾟｼﾞ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

平成７年度技術交流（派遣）助成対象

氏　　名	所属機関・職名	会　　議　　名	開催地	時　期
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	平成 7 年 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 タンペレ	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 タンペレ	7 月
立花　博之	川崎医療短期大学 助手	地中海医用物理生体工学会議	イスラエル エルサレム	9 月
堀　　原一	筑波大学名誉教授	第 10 回世界心臓ペーシング・電気生理会議	アルゼンチン ブエノスアイレス	10 月

平成８年度技術交流（派遣）助成対象

氏　　名	所属機関・職名	会　　議　　名	開催地	時　期
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ﾊﾟﾜｰｴﾚｸﾄﾛﾆｸｽｽﾍﾟｼｬﾘｽﾄ	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 ニューハンプシヤー	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

平成９年度技術交流（派遣）助成対象

氏　　名	所属機関・職名	会　　議　　名	開催地	時　期
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 回米国臨床化学会議	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	ニユージーランド ダニーデイン	11 月

平成 10 年度技術交流（派遣）助成対象

氏　　名	所属機関・職名	会　　議　　名	開催地	時　期
岡田　徳次	新潟大学工学部 教授	ロボティクス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

平成 11 年度技術交流（派遣）助成対象

氏　　名	所属機関・職名	会　　議　　名	開催地	時　期
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

平成 12 年度技術交流（派遣）助成対象

氏　　名	所属機関・職名	会　　議　　名	開催地	時　期
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	平成 12 年 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
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	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 ３～４月

平成 13 年度技術交流（派遣）助成対象

氏　　名	所属機関・職名	会　　議　　名	開催地	時　期
井出　利英	明治大学大学院理工学研究科 大学院生	第４回窒化物半導体国際会議	アメリカ デンバー	平成 13 年 ７月
清岡　崇彦	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	左心室 - 容積ループ（PV―LOOPS）国際シンポジウム	オランダ マーストリヒト	平成 14 年 １月

平成 14 年度技術交流（派遣）助成対象

氏　　名	所属機関・職名	会　　議　　名	開催地	時　期
田中　三郎	豊橋技術科学大学 助教授	超伝導応用国際会議（ASC 2002）	アメリカ ヒューストン	平成 14 年 ８月
柴田　政廣	東京大学大学院医学系研究科　講師	第 22 回欧州微小循環学会議	イギリス エクスター	８月

平成 15 年度技術交流（派遣）助成対象

氏　　名	所属機関・職名	会　　議　　名	開催地	時　期
稲垣　正司	国立循環器病センター研究所 循環動態機能部機能評価研究室　室長	World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering ２００３年医学物理･生体医用工学世界会議	オーストラリア・シドニー	平成 15 年 ８月

２．招聘

昭和 60 年度技術交流（招聘）助成対象

氏　名	所属機関・職名	被招聘者	会議名	開催地	時期
財団事務局で招聘		Reinhard Thom 教授（西独）	血液電子計測研究会	東京	昭和 60 年 11 月

平成 12 年度技術交流（招聘）助成対象

氏　名	所属機関・職名	被招聘者	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	Sun I.Kim 教授　他３名（韓国）	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	Walter H.Chang 教授（台湾）	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	１３名（内訳、ｲﾝﾄﾞﾈｼｱ２名、韓国５名、ﾌｨﾘｯﾋﾟﾝ２名、ｼﾝｶﾞﾎﾟｰﾙ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

平成 13 年度技術交流（招聘）助成対象

氏　名	所属機関・職名	被招聘者	会議名	開催地	時期
戸川　達男	東京医科歯科大学生体材料研究所教授	Piotr Foltynsky ﾊﾞｲｵｻｲﾊﾞﾈﾃｨｸｽ医用生体工学研究所高等研究員（ポーランド）	発汗計測ﾜｰｸｼｮｯﾌﾟ、第９回日本発汗学会総会、他	東京	平成 13 年７～９月
齋藤　正男	東京電機大学工学部　教授	王明時　天津大学ＭＥ研究所所長　他１名（中国）	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	11 ～ 12 月

平成 14 年度技術交流（招聘）助成対象

氏　名	所属機関・職名	被招聘者	会議名	開催地	時期
前川　真人	浜松医科大学医学部　教授	Steven Shoei-Lung Li 教授（台湾）	国際酵素学会浜松会議	浜松	平成 14 年 10 月
浅野　茂隆	東京大学医科学研究所　教授	Suthat Fucharoen 教授（タイ）他、ｼﾝｶﾞﾎﾟｰﾙ１名、中国５名、韓国４名、台湾５名	アジア血液連合第１回総会及びシンポジウム	神戸	平成 15 年３月

３．会議等

昭和 62 年度技術交流（会議等）助成対象

氏　名	所属機関・職名	会議名	開催地	時期
吉本　千禎	北海道大学　名誉教授	極東医用生体工学会議国際準備委員会	東京	昭和 62 年８月

平成２年度技術交流（会議等）助成対象

氏　名	所属機関・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

平成 13 年度技術交流（会議等）助成対象

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

平成 14 年度技術交流（会議等）助成対象

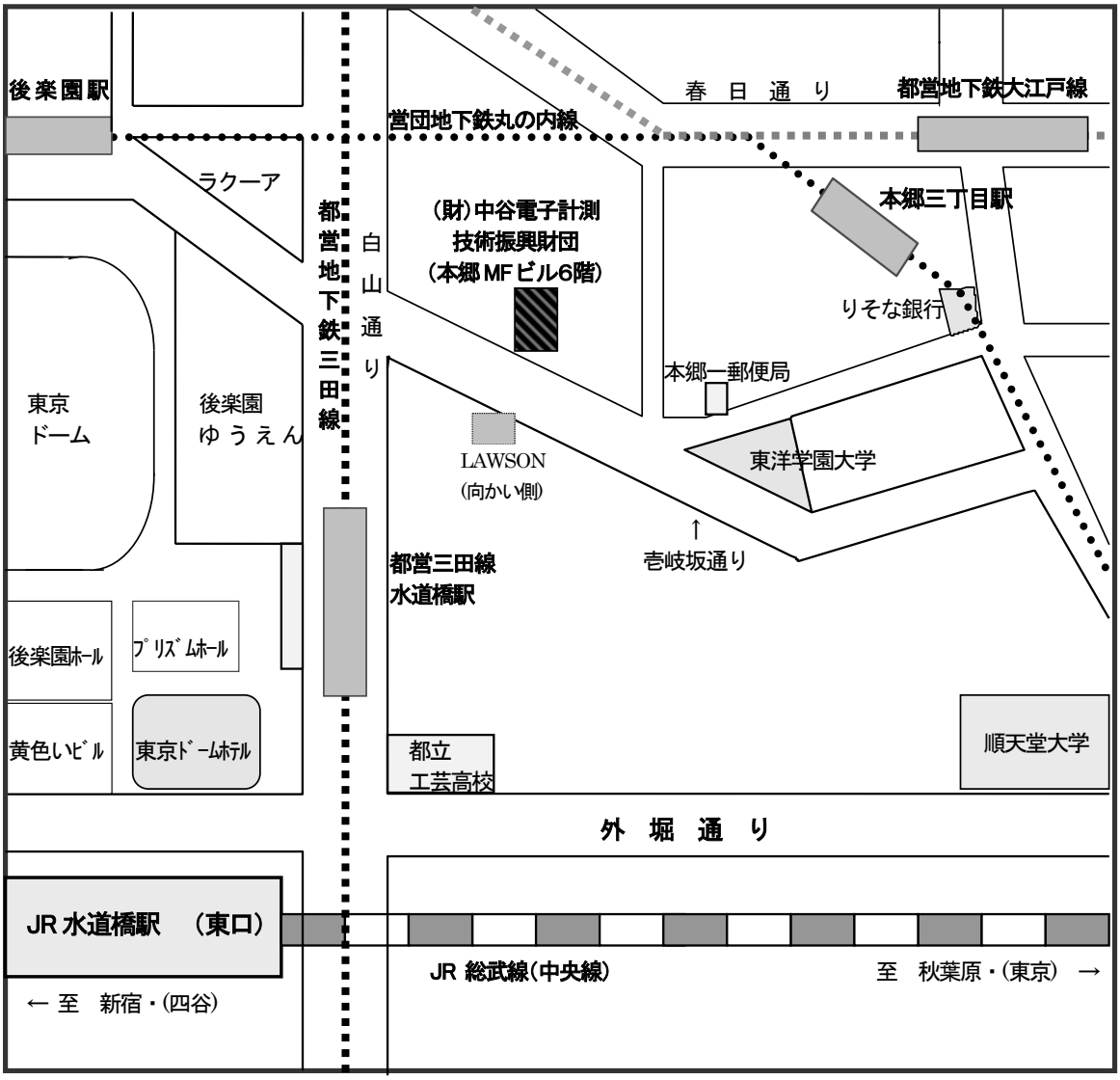
氏　名	所属機関・職名	会議名	開催地	時期
土肥　健純	東京大学大学院情報理工学系研究科　教授	第５回医用画像工学及びコンピュータ外科国際会議	東京	平成 14 年９月
前川　真人	浜松医科大学医学部教授	国際酵素学会浜松会議	浜松	10 月
野瀬　善明	九州大学大学院医学研究院　教授	第 16 回日本エム・イー学会秋季大会	神戸	11 月

平成 15 年度技術交流（会議等）助成対象

氏　名	所属機関・職名	会議名	開催地	時期
千原　國宏	奈良先端科学技術大学院大学情報科学研究科　教授	第 6 回日本－ポーランド医用生体工学シンポジウム	京都	平成 15 年10 月
梶谷　文彦	岡山大学大学院医歯学総合研究科システム循環生理学　教授	岡山国際シンポジウム：循環フィジオーム	岡山	平成 15 年12 月

財団法人中谷電子計測技術振興財団　御案内図

JR 水道橋駅東口から徒歩約 10 分、都営地下鉄三田線・水道橋駅 A6 出口から徒歩 5 分、
営団地下鉄丸の内線・後楽園駅から徒歩約 7 分、本郷 3 丁目駅から徒歩約 8 分、
都営大江戸線・本郷三丁目駅から徒歩 12 分



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 1 丁目 24 番 1 号　本郷ＭＦビル

電話　　０３－５６８９－３９３３

ＦＡＸ　０３－５６８９－３９３６

財団法人 中谷電子計測技術振興財団　年報

19号

平成 17年 8 月 15 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.nakatani-foundation.jp
E-mail:info@nakatani- foundation.jp
編集・発行人　村　上　浩　一

印刷 (有)盛光印刷