ISSN 0914-2487

財団法人 中谷電子計測技術振興財団

年　報 vol. 20

Annual Report　2006

Nakatani Electronic Measuring Technology Association of Japan

20　号

財団法人 中谷電子計測技術振興財団

年　　報

20　号

目　　次

設立の趣意 …… 2
役員・評議員および事業の概要 …… 3
三輪前理事長の逝去を悼む …… 4
平成 17 年度事業概要 …… 5
Ⅰ 技術開発に対する助成事業 …… 6
技術開発助成金贈呈式 …… 7
Ⅱ 技術交流に関する支援事業 …… 11
Ⅲ 電子計測技術に関する情報の収集及び提供 …… 11
平成 15 年度（第 20 回）技術開発助成成果報告 …… 12
平成 17 年度技術交流助成成果報告 …… 85
技術開発に対する助成状況 …… 94
技術交流に関する助成状況 …… 107

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
菅　野　剛　史　財団法人浜松市医療公社理事長　浜松医科大学名誉教授
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
熊　谷　俊　一　神戸大学大学院医学系研究科教授
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　多摩大学名誉教授（公認会計士）
田　中　照　明　ＡＳＧ税理士法人代表社員（税理士・公認会計士）

評議員

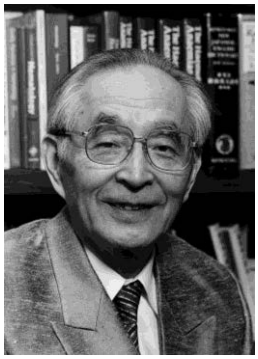
川　越　裕　也　東大阪市立中央病院名誉院長
藤　井　克　彦　大阪大学名誉教授
齋　藤　正　男　東京大学名誉教授
八　幡　義　人　川崎医療短期大学教授　川崎医科大学名誉教授
戸　川　達　男　早稲田大学人間科学部教授
渡　辺　清　明　NPO 法人東京臨床検査医学センター所長　慶應義塾大学名誉教授
雪　本　賢　一　シスメックス株式会社取締役・専務執行役員
和　歌　光　雄　シスメックス株式会社取締役・常務執行役員

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。



三輪史朗先生への追悼

財団法人　中谷電子計測技術振興財団
理事長　菅　野　剛　史

三輪先生がお亡くなりになったことは、残された我々にとってとても残念なことであります。これは甘えかもしれませんが、先生の傘の下でなら、という気持ちが残ることは事実であります。しかし、中谷財団の将来は、我々が全力を尽くしますので、心安らかにお休みいただきたいと思います。

三輪先生のお顔にはいつも笑顔が見えておられた。というのが先生の第一の印象でした。でも、もしかしたら、お若いときには怖い先生であったのかもしれません。私が、初めてお会いしたのは、昭和45年に私が慶応大学病院の中央臨床検査部に赴任して、虎ノ門病院へ(故)北村元仕先生（臨床化学の第一人者）にご挨拶にお尋ねしたときのことであったと思います。北村先生のご紹介で三輪先生に初めてお会いしたときに、先生のご専門は「生化学」でしたね。とおっしゃられて、でもこれからは検査室で働いているのだという気持ちでどうぞご利用くださいとおっしゃられ、「血液細胞アトラス」という御本を戴きました。先生は、「この本は医学の領域で一番安い本であると自負しているのですよ。」と話され、「これだけの写真と図を入れたらば、本の値段は倍以上すると考えても良いようです。」と結ばれました。形態学が苦手であって生化学の領域に進んだ私にとっては、この本は大変貴重な本となりました。私は、この本を本棚には置きませんでした。そっと机の引き出しに入れて必要のあるときに取り出しては読んでおりました。私のアキレス腱を知られたくなかっただけでなく、今考えるに、先生のお人柄を独占したい気持ちがあったような気がしてなりません。

この間、先生は山口大学医学部に赴任され、私は浜松医科大学に赴任するということになりますが、酵素異常の班会議などでは、ご一緒にご指導いただきました。

先生と北村先生は乳酸脱水素酵素、Hサブユニット欠損症という症例を見出され、赤血球の代謝異常を解析しておられました。何が偶然か、私は同じ乳酸脱水素酵素、Mサブユニット欠損症を浜松で見出すことになりまして、筋肉での代謝異常とミオグロビン尿症出現の機序を解明する際に、先生方のお仕事を非常に参考にさせていただいたのであります。また、同じサブユニット欠損症でもH型は無症状、M型はミオグロビン尿症を繰り返した場合には重篤な腎障害に陥るという違いが解明できたのであります。三輪先生からは、偶然とはいえ「同じ仲間で同じような症例に始めて遭遇するのは稀かもしれませんね。」と話しかけられ非常に嬉しかったことが記憶に鮮明です。

重責ですが、先生のご遺志を引継ぎ懸命に努力することを誓います。先生の心置きなくお休みになられますことを祈念いたしまして先生への餞にしたいと思います。

平成 17 年度事業概要

我が国の経済は、ようやく長い低迷状態から離脱しつつありますが、社会の高齢化が急速に進展する中で、過去の経済成長を支えた団塊世代の退職という 2007 年問題が提起されるなど、多くの課題が残されております。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 17 年度においても次の諸事業を実施しました。

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ります。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ました。

１．募　　集

電子計測技術は極めて広汎な分野に亘りますが、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おります「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いました。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ました。

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（鈴木良次委員長他 7 名で構成）の委員により、各大学等から応募のあった 38 件（開発研究 31 件、奨励研究 7 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 13 件（開発研究 9 件、奨励研究 4 件）を選出しました。

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 13 名の研究者に対して、平成 18 年 2 月 23 日（木）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ました。

第２２回（平成１７年度）技術開発助成金贈呈者

開 発 研 究 助 成　　**敬称略・単位：万円**

氏　名	所 属 機 関・職	研 究 題 目	助成金額
石原　康利	長岡技術科学大学電気系 情報・通信システム工学講座 助教授	完全非侵襲がん治療を目的とした温度測定法に関する研究	２００
早崎　芳夫	徳島大学工学部 光応用工学科　助教授	２波長低コヒーレンス位相シフトデジタルホログラフィ	２００
吉信　達夫	東北大学大学院工学研究科 電子工学専攻　教授	半導体センサによるマイクロ化学チップ内部のイメージングに関する研究	２００
太田　善浩	東京農工大学大学院共生科学技術研究部　生命機能科学部門 助教授	単一ミトコンドリアの密度･体積変化の光計測	２００
酒井　康弘	東邦大学理学部 物理学科　助教授	イオン付着飛行時間法を用いた万能型呼気分析装置の開発	２００
和田　　仁	東北大学大学院工学研究科 バイオロボティクス専攻　教授	新生児中耳疾患スクリーニングのための診断装置の開発	２００
下村　美文	東京工科大学バイオニクス学部 軽部研究室　助手	生体内のダイオキシン類測定のための携帯用表面プラズモン共鳴バイオセンサの開発	２００
遠藤　恒介	川崎医科大学 生理学　助手	生体内使用のカテーテル型実時間連続計測スーパーオキサイドセンサの開発	１００
三谷　博子	杏林大学保健学部 臨床生理学教室　講師	SSR 検出電極を内臓した指先センサによる SAS の型判定検出装置の開発	１００
		助　成　金　額	１，６００

奨 励 研 究 助 成　　**敬称略・単位：万円**

氏　名	所 属 機 関・職	研 究 題 目	助成金額
宮田　昌悟	九州工業大学大学院生命体工学研究科　生体機能専攻　助手	MRI による陰性電荷イメージングを用いた再生軟骨の非浸襲機能評価システム	１００
長谷川 英之	東北大学大学院工学研究科 電子工学専攻　講師	広帯域超音波 RF 信号を用いた動脈壁ひずみ・弾性率分布の高精度計測	１００
富崎　欣也	東京工業大学大学院生命理工学研究科　生物プロセス専攻　助手	金の異常反射特性を利用した分子間相互作用検出法に関する研究	１００
細川 賀乃子	弘前大学医学部附属病院 リハビリテーション部　助手	嚥下圧測定のための、多チャンネルでの圧同時測定センサーの開発	１００
		助　成　金　額	４００

助成金総額　　金 20，000，000 円

技術開発助成金贈呈式

ご挨拶をする菅野理事長

審査経過を報告する鈴木審査委員長

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和田教授

受賞者記念撮影

上段左から、富崎、石原、秋本（下村代理）、早崎、遠藤、長谷川、太田、宮田

下段左から、吉信、細川、菅野、家次、三谷、酒井

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横尾情報通信機器課長

乾杯の音頭をとられる藤井評議員

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ております。平成 17 年度は、技術交流に関して以下の事業について助成を行いました。

１．派遣

氏　　名	所属機関・職名	会　　議　　名	開催地	時　期
森本　太郎	岡山大学医学部歯学部付属病院 総合診療内科　内科医師	American Heart Association （米国心臓学会）	アメリカ・ダラス	平成 17 年 11 月

２．会議等

氏　名	所属機関・職名	会議名	開催地	時期
辻岡　克彦	川崎医科大学生理学教室　教授	第 6 回アジア太平洋生体医工学会	筑波	平成 17 年 4 月

Ⅲ．電子計測技術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を収集し広汎な利用をはかるため、当財団の研究助成事業および技術交流事業による成果等、内外の先端的研究に関する諸情報を収集し、財団の事業活動を取りまとめて年報を作成し、広く関係機関に提供しました。

平成１５年度（第２０回）
技 術 開 発 助 成 成 果 報 告

１．網血小板判定による血小板減少症の鑑別
（三重大学　和田英夫）---------- 13
２．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
（東京農工大学　黒川隆志）---------- 19
３．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
（横浜国立大学大学院　丸尾昭二）---------- 25
４．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
（東京大学　大西五三男）---------- 30
５．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
（岡山大学大学院　吉田靖弘）---------- 36
６．多光子励起型３次元超高速分光計測システムの開発
（大阪市立大学大学院　橋本秀樹）---------- 44
７．高速超音波３次元動態計測用演算システム
（山形大学　田村安孝）---------- 59
８．センサー機能を付加した人工弁の開発
（東京大学大学院　望月修一）---------- 67
９．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
（新潟大学大学院　木竜徹）---------- 72
１０．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
（山口大学　南和幸）---------- 79

注１　顔写真は研究責任者です。

注２　本成果報告は平成 15 年度の助成金の贈呈に基づき、平成 16 年度に実施され、平成 17 年 9 月までに執筆された研究成果です。

網血小板測定による血小板減少症の鑑別

研究責任者　三重大学大学院医学研究科病態解明医学講座
助教授　和　田　英　夫
共同研究者　三重大学大学院医学研究科病態解明医学講座
教　授　登　勉
共同研究者　三重大学大学院医学研究科病態制御医学講座
医　員　坂　倉　美　穂
共同研究者　三重大学医学部附属病院中央検査部
主任技師　阿　部　泰　典
共同研究者　三重大学医学部附属病院中央検査部
副技師長　西　岡　淳　二

１．はじめに

網血小板(reticulated platelet; RP)は骨髄の巨核球から放出されて間もない幼若な血小板であり、末梢血中に出現した RP は血小板の産生能を反映していると考えられている。RP は成熟した血小板に比し細胞質内にRNA を多く含むことから､1969 年にニューメチレンブルー色素で染色される血小板として報告された [1)]。その後、核酸染色色素である Thiazole Orange[2)]で染色した網血小板を汎用のフローサイトメーターで測定する方法が検討され、RP が特発性血小板減少性紫斑病(ITP)や化学療法後等の骨髄回復期に増加することが示された [3)4)]。しかし、これらの測定方法は作業が煩雑で測定にも時間を要すること、測定プロトコールが標準化されていないこと、測定装置間の機器間差などに起因するデータのバラツキなどの問題があり、日常的な臨床検査として導入する事は困難と考えられてきた。

フローサイトメーターを用いた RP 測定が実施され [3)4)5)6)]、血小板減少性疾患の診断や幹細胞移植後の血小板回復の予測指標として RP を臨床応用することが検討されている [3)4), 5)~8)]。末梢血中の RP は、骨髄中における血小板産生能を反映していると考えられており、末梢血検体を用いて骨髄中での血小板産生能に関する情報が間接的に得られる事は有用である。Dry Tap 等、骨髄検査が困難な状況においては、補助的な情報となり得る。近年では、RP の測定原理を応用した全自動網血小板測定装置が開発され、簡便で精度の高い RP 測定が可能になり、ルーチン検査としての RP 測定の有用性が報告されはじめている [9)~11)]。

今回、我々は多項目自動血球分析装置 XE-2100（シスメックス）にて、網赤血球測定原理を応用して新たに開発された、幼若血小板比率(immature platelet fraction; IPF)パラメータを用いて、血小板減少性疾患における RP 測定の有用性の検討を行った。

2.　研究方法

2.1　対象

当院入院中および外来通院中の特発性血小板減少性紫斑病(idiopathic thrombocytopenic purpura, 以下 ITP) 70 例、再生不良性貧血(aplastic anemia, 以下 AA) 30 例、全身性エリテ

マトーデス(systemic lupus erythematosus, 以下SLE) 4例、肝疾患51例(内訳はB型劇症肝炎 1例、B型慢性肝炎 4例、C型慢性肝炎 18例、肝癌 7例、肝硬変 16例、原因不明慢性肝炎 5例)、造血器腫瘍3例および血液・生化学検査で異常の認められなかった健常成人 129 例（男性 N=89、女性 N=40）を対象とした。ITP の診断は、厚生省特発性造血器障害調査研究班の診断基準 [12]に基づき行われ、また厚生省の治療効果判定基準 [12]を部分修正して、血小板数 10 万/μl 以上　I 群、血小板数 5-10 万/μl を II 群、血小板 5 万/μl 以下を III 群とした。AA の診断は厚生省特定疾患調査研究班の診断基準に基づき行われ、ITP との整合性の関係から、血小板数 10 万/μl 以上　I 群、血小板数 5-10 万/μl を II 群、血小板 5 万/μl 以下を III 群とした。

測定には EDTA-2K 加末梢血を用い、測定前の検体は室温保存とした。

2.2　測定方法および解析方法

IPF (IPF 粒子数／全血小板数×100 (%))および血小板数は、IPF 解析用ソフトウエアを搭載した多項目自動血球分析装置 XE-2100（シスメックス）試作機にて測定した。本装置では、試料吸引からデータ出力までの工程が全自動で行われ、約１分で測定結果を得ることが出来る。IPF は、本装置の網赤血球測定チャンネル(RET チャンネル)にて測定・解析される。RET チャンネルの測定原理は、半導体レーザを搭載したフローサイトメトリー方式である。個々の血小板細胞は、網赤血球測定専用試薬（RET search II）に含まれる核酸染色蛍光色素（ポリメチン系色素およびオキサジン系色素）で染色され、主に細胞の大きさを反映した前方散乱光(FSC)と蛍光(FL)パラメータを軸とする２次元スキャッタグラム上に展開される。その後、IPF、網赤血球、成熟赤血球、成熟血小板などは、IPF 測定用に開発された解析ソフトウエアにより自動的に分画される(図 1)。

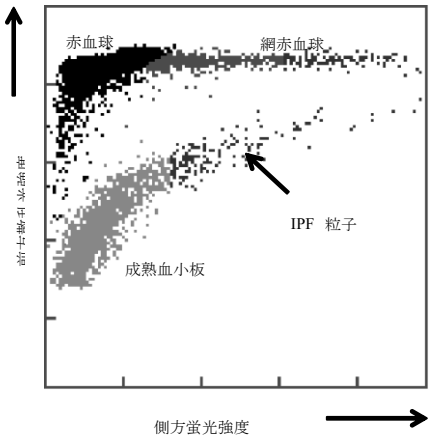


図 1 XE-2100 での IPF 粒子の出現位置

2.3　統計学的解析

統計処理による有意差解析は、一元配置分散分析法(ANOVA)および Bonferroni 法にて行った。解析は Dr SPSS II ソフトウエア(SPSS Inc.)を用いて行った。

3.　研究成果

3.1　健常人における IPF (%) 分布

健常人における IPF (範囲)(%)は正規分布を示さず、男性 3.29(1.00～10.30) (%) (N=89)、女性 3.28(1.10～9.50) (%)　(N=40)であり、性差は認められなかった(図 2)。図 3A は IPF と年齢の関係を示すが、IPF 分布には年齢による差（21～60 歳)を認めなかった。また、IPF は血小板数に対し、負の相関を認めた(図 3B)。

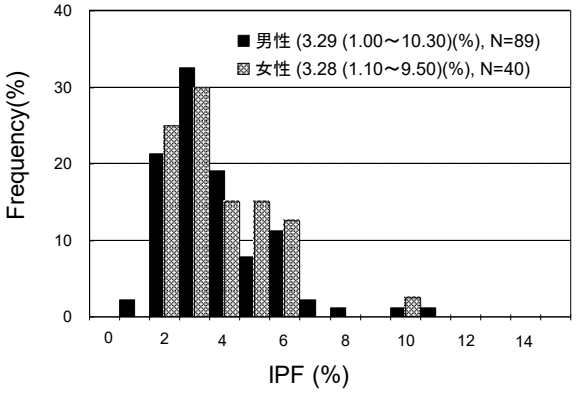


図 2 健常人における IPF 分布

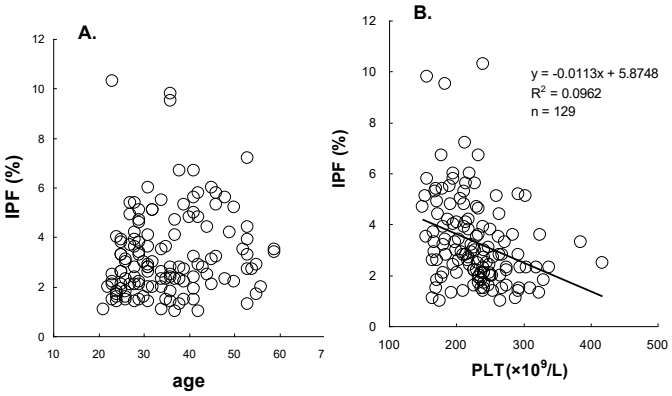


図 3 健常人における IPF 分布と年齢ならびに血小板数との関係
A. 年齢との関係、B. 血小板数の関係

3.2 再現性

連続５回測定時の IPF の変動係数(CV%)は、2.7～14.1%(mean 6.4)であり、患者ならびに健常者においても良好な再現性を示した(表 1)。

表 1 IPF 測定の再現性

Sample No	PLT (×10³/μl)	IPF(MEAN) (%)	CV (%)	MAX	MIN
1	452	6.1	6.2	6.6	5.6
2	296	17.3	3.3	18.1	16.5
3	200	15.3	2.7	15.9	14.6
4	191	9.6	4.8	10.2	8.6
5	161	16.6	6.2	17.9	14.6
6	157	11.9	6.3	13	11.3
7	136	7.4	11.6	8.5	6.3
8	112	24.6	3.7	25.8	23.3
9	110	11.8	7.9	13.1	10.5
10	98	19.7	4.5	20.8	18.0
11	91	22.8	4.6	25.3	22.1
12	48	33.5	5.4	36.1	31.1
13	20	21.4	7.5	23.8	19.5
14	12	21.1	14.1	26.2	16.8
MEAN	148.9	17.1	6.4	18.7	15.6
MAX	452	33.5	14.1	36.1	31.1
MIN	12	6.1	2.7	6.6	5.6

3.3 各種疾患における血小板数と IPF

健常人および各疾患における IPF および血小板数の測定結果を表 2 に示す。血小板数については、健常人と比較して ITP（Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ群)、AA（Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ群）ならびに肝疾患では、著明な減少を認めた(P<0.01)が、SLE では有意差は認められなかった。IPF は、健常人と比較して、ITP（III 群)、ITP（II 群)、および肝疾患において有意に高値であり(p<0.01)、特に ITP（III 群）においては顕著に高値傾向であった。しかし、ITP (I 群)、AA (I、Ⅱ、Ⅲ群)、SLE では有意差は認められなかった。ITP での IPF をみると、III 群および II 群において健常人に比較して有意に高値傾向を示し(P<0.01)、III 群→ II 群→ I 群の順に減少する傾向を認めた。

表 2. 健常人および各種疾患における IPF および血小板数

Subjects	N	IPF (%) 平均値(範囲)		Platelet count (X10⁹/L) 平均値(範囲)	
健常人	129	3.3 (1.0～10.3)		236.4 (148～411)	
ITP (Ⅲ群)	27	17.2 (7.0～43.5)	*	26.5 (6～47)	*
ITP (Ⅱ群)	24	9.6 (3.3～29.1)	*	75.7 (53～98)	*
ITP (Ⅰ群)	19	5.1 (1.1～20.7)		194.0 (101～466)	*
AA (Ⅲ群)	14	6.8 (2.2～14.6)		25.9 (11～46)	*
AA (Ⅱ群)	10	5.2 (2.5～6.8)		67.0 (51～83)	*
AA (Ⅰ群)	6	6.2 (2.2～14.9)		135.5 (100～170)	*
SLE	4	4.0 (0.9～6.1)		230.5 (144～344)	
肝疾患	51	6.8 (2.2～22.7)	*	73.0 (27～190)	*

* p <0.01

I 群における IPF は基準範囲内に分布した。一方 AA における IPF は健常人に比し各群共に有意

差は認めなかった。図 4 は ITP および AA の各病期、健常人における IPF と血小板数の関係を示したものである。図では健常人は右下に分布し、ITP は左上方から健常人分布範囲に、AA は左下方に分布した。ITP では血小板数および病期が正常化するにつれ、IPF も減少する傾向を認めた。一方、AA では ITP で認めたような血小板数との関連性は認められなかった。

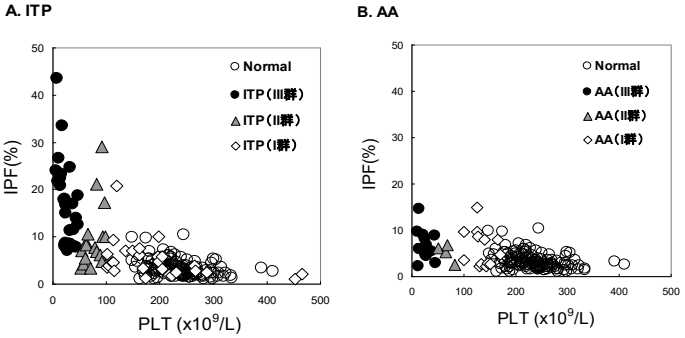


図 4　ITP ならびに再生不良性貧血における IPF と血小板数の関係
A. ITP（特発性血小板減少性紫斑病）
B. AA（再生不良性貧血）

以上の結果から、ITP では骨髄の血小板産生が亢進し、AA および肝疾患では正常もしくは、やや増加することが示唆された。骨髄産生能が低下している AA において、IPF あるいは RP が正常、軽度上昇するという結果は過去にも同様の報告[10), 11)]がある。ITP や AA における骨髄での血小板産生能については、これまで骨髄検査成績、血小板寿命、トロンボポエチンなどの成績が報告されており[5)13)]、今後 IPF とこれらの項目との関連性を検討する必要がある。一方、肝疾患では軽度の IPF 上昇を認めたが、ITP のような顕著な増加ではなかった。今後脾機能亢進などの要因等も含めた検討が必要と思われる。

今回の検討の結果、IPF は血小板減少性疾患、特に ITP における診断補助項目として有用と思われた。また、ITP および AA においては、病期によって IPF の分布が変化しており、これらの疾患の治療効果をモニターする上で、血小板数と共に、IPF を併用することで有用な情報が得られる可能性がある。筆者らは、以前より自動網赤血球測定装置 R-2000 改造試作機（RPA-2）を用いた網血小板測定を検討し、前処理を必要としない迅速性や、ITP の診断補助や幹細胞移植後の血小板産生指標としての可能性を報告した[10)11)]。さらに我々は、ルーチン検査化を実現させるため、現在導入されている、多項目自動血球分析装置 XE-2100 の網赤血球測定チャンネルを用いた網血小板測定方法を開発した。これにより得られた結果は、RPA-2 での結果と良く一致し、結果として測定時間の短縮化や、多検体処理が可能となった。

4.　今後の課題

RP の定義は未だ統一した見解は得られておらず、どの集団を網血小板として分画するかという課題に対する考え方は様々である。今回検討した IPF は、臨床的な感度・特異性が最適となるように分画ゲーティングが設定されている。また、この方法で算出された IPF には巨大血小板も含まれていると考えられる。つまり、IPF は「核酸染色色素によく染色される血小板」という物理的な現象を反映したパラメータであり、この意味合いにおいても、統一された定義が無い RP とは区別した名称として IPF が採用されている。生物学的な観点（例えば血小板回転や血小板産生機序等）からの RP の定義、あるいはコンセンサスが得られた基準値の設定手法に関しては今後の課題であると思われる。

5. まとめ

多項目自動血球分析装置 XE-2100(シスメックス)を用い、末梢血中の網血小板(幼若血小板比率, IPF; Immature Platelet Fraction)を測定し、血小板減少性疾患における臨床的有用性を検討した。

当院外来通院中および入院中の特発性血小板減少性紫斑病(ITP) 70 例、再生不良性貧血(AA) 30 例、全身性エリテマトーデス(SLE) 4 例、肝疾患 51 例、造血器腫瘍 3 例および血液・生化学検査で

異常の認められなかった健常成人 129 例（男性 N=89、女性 N=40）を対象とした。

今回の検討より、IPF は重症 ITP で著しく増加し、血小板減少性疾患における診断補助項目として有用であると思われた。また ITP および AA の治療効果をモニターする上で、IPF が有用な指標となり得ると考えられた。また、化学療法および幹細胞移植の治療過程においても、IPF は血小板回復時期を予測する上で有用な指標となり得る可能性が示唆された。

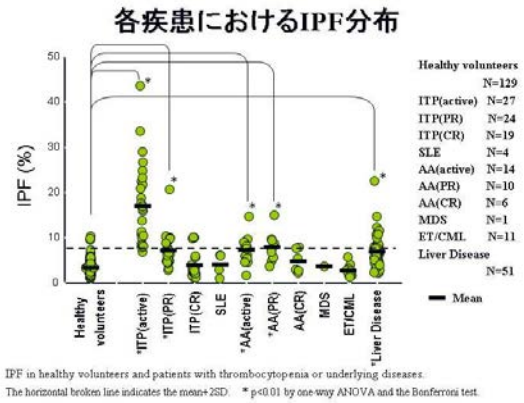


図５　各疾患における IPF 分布

6. 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助成によって行われたもので、関係者各位に深く感謝申し上げます。

7. 参考文献

1) Ingram M, Coopersmith A: Reticulated platelets following acute blood loss.
Br J Haematol 17: 225-228, 1969.

2) Lee LG, Chen CH, Chiu LA: Thiazole orange, a new dye for reticulocyte analysis. Cytometry 7: 508-517, 1986.

3) Kienast J, Schmitz G.: Flow cytometric analysis of thiazole orange uptake by platelets: A diagnostic aid in the evaluation of thrombocytopenic disorders.
Blood 75: 116-121, 1990.

4) Ault KA, Rinder HM, Mitchell J, Carmody MB, Vary CP, Hillman RS: The significance of platelets with increased RNA content (Reticulated Platelets): a measure of the rate of thrombopoiesis. Am J Clin Pathol 98: 637-64, 1992.

5) Kurata Y, Hayashi S, Kiyoi T, Kosugi S, Kashiwagi H, Honda S, Tomiyama Y: Diagnostic value of tests for reticulated platelets, plasma glycocalicin, and thrombopoietin levels for discriminating between hyperdestructive and hypoplastic thrombocytopenia. Am J Clin Pathol 115: 656-664, 2001.

6) Romp KG, Peters WP, Hoffman M.: Reticulated platelet counts in patients undergoing autologous bone marrow transplantation: an aid in assessing marrow recovery. Am J Hematol 46: 319-324, 1994

7) Briggs C, Kunka S, Hart D, Oguni S, Machin SJ: Assessment of an immature platelet fraction (IPF) in peripheral thrombocytopenia. Br J Haematol.126:93-99, 2004

8) Richards EM, Baglin TP: Quantitation of reticulated platelets: methodology and clinical application. Br J Haematol. 91: 445-451, 1995.

9) Watanabe K, Takeuchi K, Kawai Y, Ikeda Y, Kubota F, Nakamoto H: Automated measurement of reticulated platelets in estimating thrombopoiesis.Eur J Haematol 54: 163-171, 1995.

10) 戸松宏明、和田英夫、阿部泰典、西岡淳二、森下芳孝、坂倉美穂、珠玖洋、浜口行雄、小国振一郎、登　勉:全自動網血小板測定に関する基礎的検討および臨床応用の検討. 日本臨床検査自動化学会会誌 28(3):216-222,2003.

11) 阿部泰典、戸松宏明、和田英夫、西岡淳二、森下芳孝、小国振一郎、登　勉:血小板減少性疾患における網血小板全自動測定の臨床的有用性. 医学検査 53(3):282-287,2004.

12) 蔵元惇、藤村欣吾：特発性血小板減少性紫斑病の診断基準に関する検討。厚生省特定疾患特発性造血器障害調査研究班、平成 2 年度研究業績報告集、59-61, 1991

13) Hiyoyama K, Wada H, Shimura M, Nakasaki T, Katayama N, Nishikawa M, Shiku H, Tahara T,

Kato T: Increased serum levels of thrombopoietin in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura, idiopathic thrombocytopenic purpura, or disseminated intravascular coagulation. Blood Coagul Fibrinol 8: 345-349, 1997.

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

研究責任者　東京農工大学大学院ナノ未来科学研究拠点
教　授　　黒　川　隆　志
共同研究者　東京農工大学大学院システム情報学部門
講　師　　田　中　洋　介
東京農工大学　大学院ナノ未来科学研究拠点
助　手　　塩　田　達　俊

１．　はじめに

生体の表皮下の断層写真を得る方法として、光コヒーレンス・トモグラフィー(OCT)の技術が研究されている。この技術は生体表皮から光を入射し、組織内部の反射光を検出して表皮下の断層イメージングを行う方法である。すでに網膜疾患の診断など眼科の分野で実用化されており、また皮膚ガンの診断等 OCT 技術の適用が期待される医療分野は少なくない。ところが、現状の OCT 技術には次のような問題点がある。

まず、観察できる深さが浅くデータ取得に長時間を要すこと。現状の OCT 技術では、光源に発光ダイオードやスーパールミネッセントダイオード等、スペクトル幅の広い低コヒーレンス光源を用いている。しかし、これらの光源は強度が弱く光の利用効率も悪いため、微弱な出力しかえられない。そのため表皮より 1～2 mm の深さまでしか観測できない。また、一点ずつ集光ビームを走査しながらデータを取得するため、一枚の断層像を得るために長時間 10 秒～数分を要する。

これに対して本研究の OCT は光周波数コムを光源とする新しい方法である。コヒーレンスの高いレーザーを用いるため次の様な特色がある。

１）生体内の透過率が高い波長域のレーザー光を用いるため光の利用効率が高い。したがって、従来よりもさらに深部まで観測可能となる。また、イメージセンサの導入が可能となり、観測時間の大幅な短縮ができる。つまり動的な対象も観察できる。

２）従来の OCT が必要とする参照ミラーと物体走査の 2 ヵ所の可動部が不要。再現性や耐震性に優れた小型な装置化が可能となる。

本研究では、広帯域な OCT 光源として 2 台の位相変調器を直列接続した構成により、周波数間隔可変の光周波数コムを生成してマイケルソン干渉計に入射し、透明薄板試料を用いた計測を実施して OCT 技術応用への原理確認を行った。

２．光周波数コムを用いた OCT 計測の原理 [1)]

マイケルソン光干渉計と低コヒーレンス光源を用いた距離計測システムの様な白色光干渉計では図 1 (a)の様に機械的な可動部を設けて時間遅れ τ を与え相関を測定する。一方の分岐には試料が置かれ、他方には可動ミラーが置かれている。低コヒーレンス光源を用いると干渉計の光学長が等しいときに干渉出力を検出することが出来る。つまり、参照ミラーを動かすことで光路差 ΔL を算出することが出来る。

一方、本方式では図 2(b)の様に、光周波数コムを光源としてそのコム間隔を掃引して測定する。つまり、機械的な可動部を持たず信号発生器からの出力周波数 Ω を制御するのみであるため、完全

に電気的な制御のみで距離情報を得ることを可能にする。

ウィーナー・キンチンの定理により、光干渉計の出力として得られる自己相関関数のフーリエ変換は、光源のパワースペクトルを与える。ここで、光源に光周波数コムを用いる場合を考えよう。周波数軸上の広い帯域で等間隔にピークが並ぶ光周波数コムのパワースペクトルは

$$|E_0(\omega)|^2 \propto F(\omega)\cdot\left[G(\omega) * \sum\delta(\omega - n\Omega)\right] \qquad (1)$$

と表わされる。さらに式(1)の逆フーリエ変換が干渉出力 $R(\tau)$を与え、

$$R(\tau) \propto g(\tau)\cdot\left[f(\tau)e^{j\Omega\tau} * \sum\delta(\tau - n\tau_0)\right] \qquad (2)$$

の様に表すことが出来る。つまり図 2(a)の様に、周波数間隔Ωでα本並んだ光周波数コムを図 1(b)の干渉計を通して光検出すると図 2(b)の様に、遅延時間 1/α Ω間隔のピークが現れる。ここで図 2(b)の水平軸を表すτとは、光が干渉計の光学長差を進むのに要す時間を意味し、光速との積が距離差を与える。

さらに、周波数間隔Ωを範囲Ω_1からΩ_2まで掃引したとき、Ωの値でピークが検出されたとすると、

$$\Delta L = N \times \frac{2\pi \times c}{\Omega} \qquad (3)$$

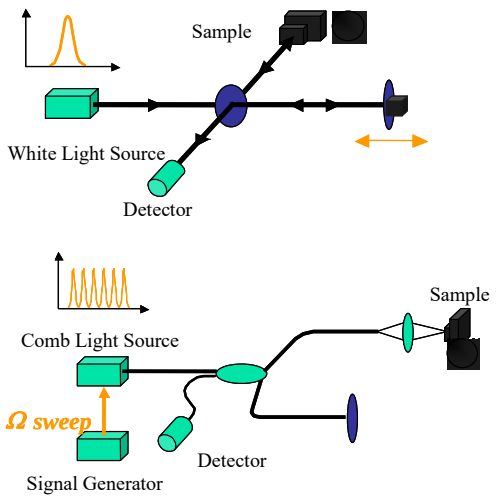
で距離差ΔL が求められる。このとき、ダイナミックレンジは

$$N 2\pi c \times \frac{\Omega_2 - \Omega_1}{\Omega_1^2} \qquad (4)$$

で与えられる。また、分解能は

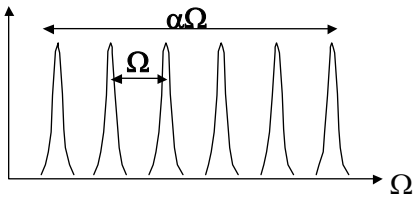
$$\frac{2\pi c}{\alpha\Omega} \qquad (5)$$

で表わされる。ここで、N は干渉の次数、α Ωは光周波数コムの帯域を示す。式(3)より光源の光周波数コムスペクトルの帯域が広いほど分解能が向上することが分かる。

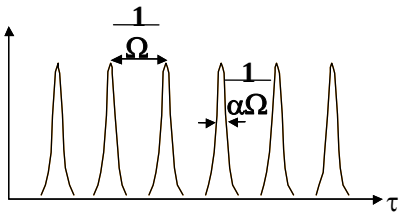


(b)　光周波数コム光源を用いたファイバ光干渉計

図 1　白色光干渉計測法と光周波数コムを光源とした光干渉計の概念図



(a) パワースペクトル



(b) 干渉出力

図 2　光周波数コム光源を用いた光干渉計の出力

３．　光周波数コム発生[1), 2)]　～二段直列接続した位相変調器によるコム発生法～

前述の通り、光周波数コム（広い帯域にピークが等間隔に並ぶ様子から、光周波数コムと呼ばれる）の周波数帯域が広いほど分解能が向上する。つまり、スペクトルの包絡線の幅が広い程よいわけである。帯域の広い光周波数コムを得る為には、ピークの間隔を広げるか本数を増やす必要がある。例えばスペクトル上に 100 本のピークを持つ光周波数コムでもピーク間隔が 1 MHz では、帯域は 100 MHz にとどまる。しかし、10 GHz のピーク間隔の光周波数コムでは 1 THz の帯域を得るこ

とが出来る。本研究では、10 GHz の周波数間隔で広帯域な光周波数コムを得るためのシステムとして、筆者が考案した二段の位相変調器を直列に接続して広帯域な光周波数コムを発生させる方法を紹介する。

周波数が ω_0 の CW 光を位相変調すると、周波数軸上に変調周波数 Ω 間隔で等間隔に並ぶスペクトルが観測される。図 3 に光周波数コムを生成するための変調器の構成を示す。二段の位相変調器を直列に接続した構成である。前段の位相変調器は周波数 Ω の RF 信号で駆動され、後段は周波数 2Ω の RF 信号により二逓倍駆動される。

$$\left|E_{in}\right|^2 \propto \left|e^{j\omega_0 t}\right|^2 \qquad (6)$$

で表わされる CW レーザー光を 1 段目の位相変調器に入力すると、

$$\left|E_{out1}\right|^2 \propto \left|e^{j\omega_0 t}\cdot e^{j\phi_1 \sin\Omega t}\right|^2 = \left|\sum_{m=-\infty}^{\infty} J_m(\phi_1) e^{jm\Omega t}\right|^2 \qquad (7)$$

の出力が得られる。ここで、J_m は m 次のベッセル関数を、ϕ は変調度を表わす。実験的には図 3(a) の様に出力スペクトルが得られ、変調器を駆動する RF 信号の周波数間隔 Ω で並ぶ複数のピークを示す。

さらに、変調周波数が 2Ω で駆動される後段の変調器を透過すると

$$\left|E_{out2}\right|^2 \propto \left|e^{j\omega_0 t}\cdot e^{j\phi_1 \sin\Omega t}\cdot e^{j\phi_2 \sin(2\Omega t+\theta)}\right|^2$$

$$= \left|\sum_{m=-\infty}^{\infty} J_m(\phi_1) e^{jm\Omega t} \times \sum_{n=-\infty}^{\infty} J_n(\phi 2) e^{j(n2\Omega t+\theta)}\right|^2 \qquad (8)$$

$$= \left|\sum_{m=-\infty}^{\infty}\sum_{n=-\infty}^{\infty} J_m(\phi_1) J_n(\phi 2) e^{j\{(m+n2)\Omega t+\theta\}}\right|^2$$

で表わされる出力が得られる。その様子は図 3(b) の様になる。初段の位相変調器直後のスペクトル (a)より広帯域化していることが分かる。このシステムにより 10 GHz 間隔で帯域が 410 GHz の光周波数コムが得られた。なお、位相変調器はそれぞれ、18 dBm、27dBm の電力で駆動した。

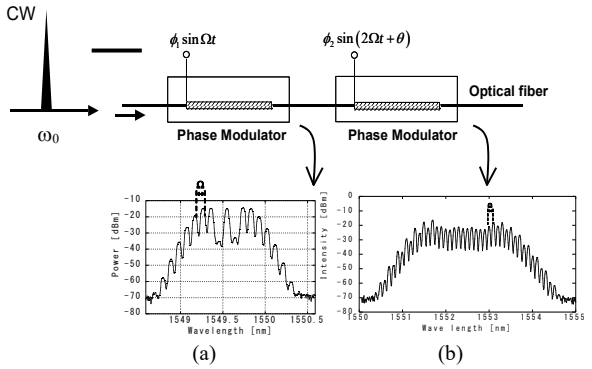


図 3　変調器二段直列接続の構成で発生する光周波数コム

４．ファラデー回転鏡による偏光揺らぎの補償 [3)]

レーザー光源を用いたファイバ光学干渉計では、偏光揺らぎが生じるため干渉計の出力が不安定となる。そこで、筆者らはファラデー回転を利用した素子を導入して、この偏光揺らぎを補償することを試みた。シングルモード（SM）光ファイバは機械的な圧力や温度による密度揺らぎなどに起因してファイバコア内に屈折率の異方性を生じる。そこで、偏光したレーザー光源とファイバ干渉計を用いて光干渉計測を行う場合、この SM ファイバの時間的に変動する複屈折性のために干渉出力が不安定になる。ファラデー回転鏡 (FRR: Faraday Rotator Reflector)は、光ファイバ中の複屈折性を補償して、偏光をもとの状態に戻すことが出来る。

FRR の構成を図 4 に示す。SM ファイバ透過後 FRR により反射され再び SM ファイバを逆方向に進む。ファラデー回転子は非相反性を示すので、

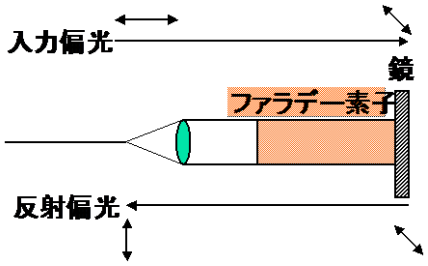


図 4　FRR の構成

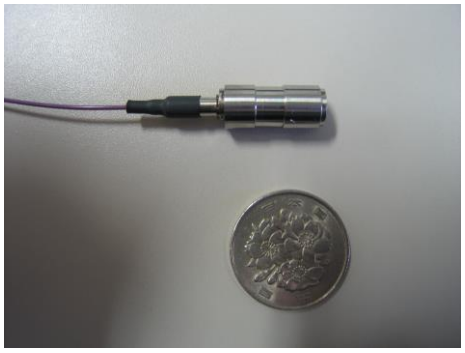


図 5　FRR の外観

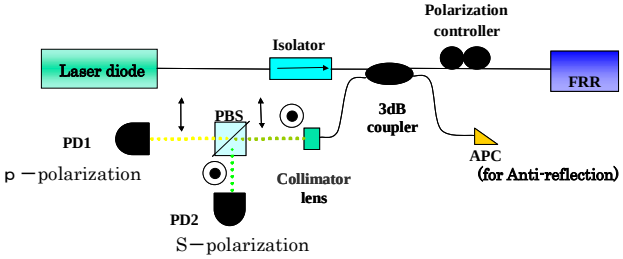
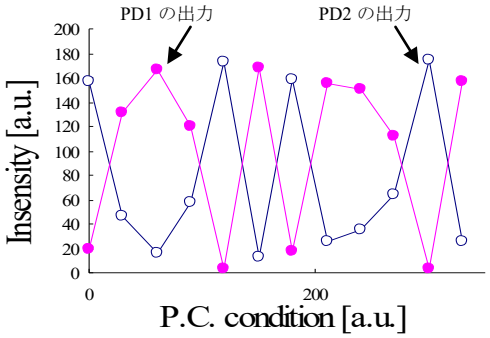
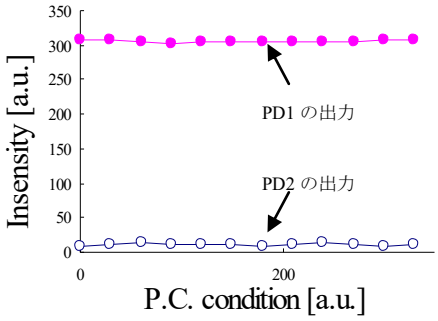


図 6　FRR の特性を調べるための実験系

透過する偏向光に 45°の位相変化を与える様にファラデー回転子を設計すると反射光の偏光は入射光の偏光と直交する。FRR で反射されて逆向きに伝播する光の偏光がファイバのどの地点でも入射光の偏光ベクトルと直交するので、SM ファイバ中で受ける偏光揺らぎを補償することができる。図 5 に実際に作製した FRR の外観を示す。この FRR を用い、実験的に FRR による光ファイバ中の偏光揺らぎの補償能力を調べた。図 6 が実験系である。干渉計の一方は FRR で終端され、他方は反射を防ぐために APC 研磨のファイバで終端されている。さらに、FRR の直前には偏光状態を積極的に乱すために偏波コントローラを設置した。出力側には偏光解析器として PBS により二つの偏波状態を計測できるようにした。LD からの直線偏光の光を干渉計に入射し、偏波コントローラにより偏光を乱したときの FRR による補償効果を観測した結果が図 7 である。図 7(a)は FRR をミラーに置き換えた場合であり、偏波コントローラにより出力光の偏光が乱されている様子が分かる。一方、FRR で終端した場合は、図 7(b)の様に出力光の偏光状態は、偏波コントローラの状態に依存せず入射光の偏光状態と同じ直線偏光になる様に保たれている様子が分かる。これにより、光ファイバ中での偏光揺らぎは FRR により補償されることが確認できた。



(a)　FRR が無い場合



(b)　FRR が有る場合

図 7　光ファイバ中の偏波揺らぎに対する FRR の補償効果

さらに、FRR は光ファイバの偏向揺らぎを補償することのみを目的に設計されたものであるが、試料表面の段差計測に応用できるファラデー回転透過鏡（FRT: Faraday Rotator Transmitter）を開発した。図 8 に構成を示す。これは超焦点設計された透過光学系を備えており、光ファイバによる偏光揺らぎを抑え且つ試料表面を照射することを可能にする。また、図 9 は実際に作製した FRT の外観である。この FRT を、光周波数コムを用い

た干渉計測へ応用した実験と結果を次項以降に述べる。

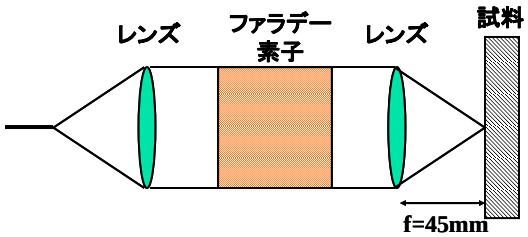


図 8　FRT の構成

図 9　FRT の外観

５．実験系

実験系を図 10 に示す。光周波数コムの発生系、光干渉計、および制御系により構成した。システムの取り扱いの簡単化を図るために、光学系は試料部分を除いて、全て光ファイバにより構築した。波長 1550 nm を発振するレーザー光を直列に接続した位相変調器に導いた。2 台の位相変調器は 1 台の RF 信号発生器により駆動し、一方には入力直前に逓倍器を設置した。10 GHz 間隔で帯域 410 GHz の光周波数コムとして出射した光を光干渉計に導いた。光干渉計の参照側は FRR により終端した。また、信号側のファイバは FRT により終端され、試料に照射できるようにした。試料は、幅 2 mm の基準面に高さ 1 mm と 0.5 mm の段差を有すゲージブロックを設置して段差を与えたものである。反射光は再び FRT を透過後ファイバに結合され、参照側の FRR による反射光と合波された後に光干渉計の出力として受光器により検出した。コンピュータによりコム間隔周波数の掃引と干渉出力の記録の制御を行った。

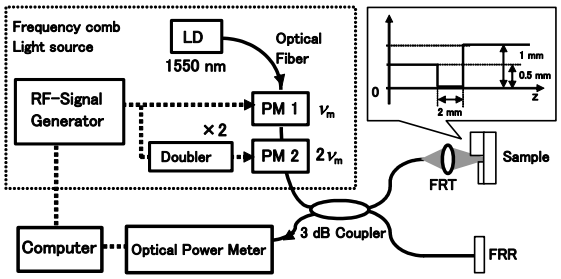


図 10 実験系

６．実験結果

光周波数コム光源を用いて行った典型的な段差計測の結果を図 11 に示す。図 10 の信号発生器の駆動周波数 ν_m を変化させて干渉の出力強度を測定した結果である。12 GHz を中心に前後 1 GHz の範囲を掃引した。ピークの頂点が試料表面の位置を表す。図 10 の試料表面の位置を変えて同様の測定を行い、それぞれ得られたピークから中心の位置をプロットすると図 12 の様になる。横軸が精密位置決め器で試料をずらした距離を表し、縦軸が測定した表面の位置を表している。与えた段差 0.5 mm と 1 mm が精度よく計測できていることが分かる。

次に、トモグラフィ計測としての原理確認を行う為に、透明薄板を利用して多数の反射面が同時に存在する場合の計測を試みた。厚さ 1.1 mm で屈折率 1.5 の薄板を試料として用いた。これを試料として光周波数コム光源により計測した結果が図 13 の様に得られた。2 本観測されたピークはそれぞれ透明薄板の表面と裏面での反射光によるものである。つまり、このピーク間隔が透明薄板の厚さを表し、1.6 mm と求まった。ただし光学長であるので屈折率 1.5 を考慮して、厚さは約 1.1 mm となりほぼ正確な値が得られた。ピークの頂点を求める信号処理により約 9 μm の精度で求められた。

７．　まとめ

光周波数コム光源を用いた OCT 光計測技術への応用の基礎検討を行った。表面段差計測と透明

薄板の厚さ計測を行った。光周波数コム発生器を駆動する変調周波数を掃引することで機械的な可動部を無くし安定な計測を行えることを示した。表面段差計測より 2 次元の形状を計測できることを示した。また、透明薄板を用いた厚さ計測により 1mm の段差を 9μm の精度で測定できることを示した。今後の課題として、周波数コム光源の広帯域化、イメージセンサの導入による計測時間の短縮化を行い、OCT としての性能の確立を目指す。

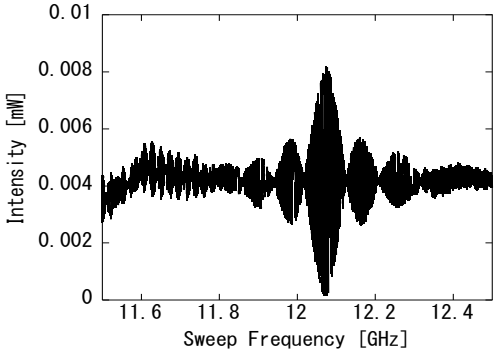


図 11　測定結果

謝辞

今回の研究は、財団法人中谷電子計測技術振興財団の多大な研究援助により進められた。ここに記して深い感謝の意を表します。

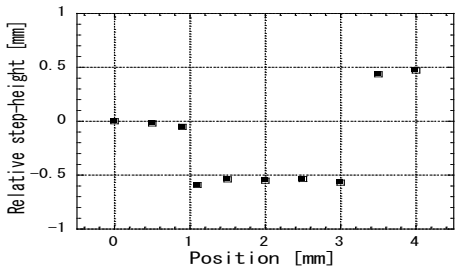


図 12　観測された表面形状

参考文献

1）　S. Choi, M. Yamamoto, D. Moteki, T. Shioda, Y. Tanaka, M. Takeda and T. Kurokawa, IQEC-CLEO-PR, CFK3-2 (2005)

2）　M. Yamamoto, Y. Tanaka, T. Shioda and T. Kurokawa, Integrated Photonics Research and Applications, ITuF5 (2005)

3）　D. Moteki, S. Choi, T. Shioda, Y. Tanaka and T. Kurokawa, 11th Microoptics Conference, G3 (2005)

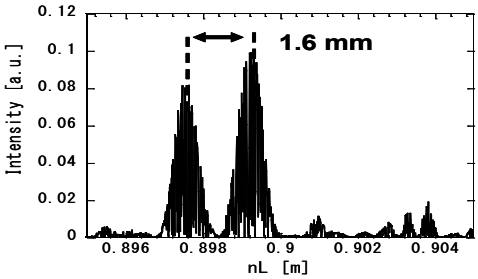


図 13　透明薄板試料の表面と裏面からの信号

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

研究責任者　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　　丸　尾　昭　二

１．はじめに

近年、ゲノム研究の進展に伴い、蛋白質やＤＮＡを高速分析する各種バイオチップ（ＤＮＡチップやプロテインチップなど）が開発・実用化されている[1)]。これら既存のバイオチップの多くでは、試料を輸送・分離する手段として電気泳動が主として用いられている。しかし、ポストゲノム研究では、蛋白質と細胞の相互作用の解明など、より高度な分析が必要であるため、電気泳動だけでは不十分であり、さまざまな試薬や試料を微量かつ高精度に輸送する流体制御手法および素子が不可欠である。また、バイオチップは、バイオハザードの観点から、ディスポーザブル・タイプが望ましい。これらの課題を満たすには、高精度なマイクロポンプやバルブを内蔵したディスポーザブル・バイオチップを開発する必要がある。

本研究では、光トラッピング（光の放射圧によって微小物体を捕まえ、操作する技術）によって駆動するマイクロポンプやバルブを開発する。これらの流体制御素子は、２光子マイクロ光造形法[2)]によって作製される。２光子マイクロ光造形法は、光硬化性樹脂を用いて任意の３次元構造を形成できるので、ポリマー製３次元流体回路内部に、光駆動マイクロポンプなどを内蔵した高機能なディスポーザブル・バイオチップ（図１）を実現できる。さらに、レーザー光を走査するによって複数のポンプを独立駆動できるため、多種類の試薬の取り扱いが容易である。この新原理バイオチップは、ポストゲノム研究だけでなく、単一細胞分析など次世代バイオ・ナノテクノロジーに幅広く応用できる。

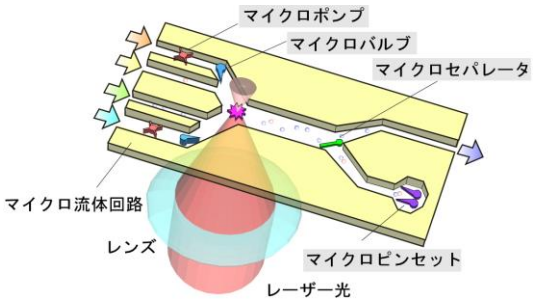


図１　光駆動型流体制御素子を内蔵したバイオチップ（レーザー光による光圧力によって各種素子を遠隔駆動し、選別した細胞のみピンセットで診断する例）

２．２光子マイクロ光造形法

２光子マイクロ光造形法では、光硬化性樹脂を用いて、立体構造を形成する。通常、光硬化性樹脂は紫外光で硬化させるが、２光子吸収という非

線形光学現象を利用することで、紫外光の半分のエネルギーをもつ近赤外光でも樹脂を硬化させることができる。ただし、一般に２光子吸収の吸収断面積は $10^{-50}cm^4s$ 程度と非常に小さい。そこで、フェムト秒パルス光を用いて瞬間的に光強度を高め、開口数の高いレンズで空間的にも高密度に光を閉じ込めて、２光子吸収を誘起する。このとき、２光子吸収の発生確率は、光強度の２乗に比例するため、光強度の高い焦点近傍の樹脂のみを、選択的に硬化させることができる。その結果、光の回折限界を超えたサブミクロンの加工線幅を得ることができる。

さらに、２光子マイクロ光造形法を用いれば、樹脂中でレーザー光を３次元的に走査させるだけで、シャフトに拘束されたマイクロギアなどの可動部品を一体成形できる [3,4]。これは、マイクロ領域では慣性力よりも粘性力が支配的となるため、樹脂中で硬化したマイクロ構造体が樹脂の粘性によって安定に浮遊するためである。ただし、樹脂は硬化する際に収縮を伴うため、収縮による造形物の歪みを最小にするように、レーザー光の走査軌跡を最適化させる必要がある。

図２に、本研究で用いた２光子マイクロ光造形装置の概略図を示す。本装置では、光源にチタンサファイアレーザー（波長：750nm、パルス幅：200fs、繰返し周波数：76MHz）を用いている。レーザー光は、ND フィルター、シャッターを経て、ビームエキスパンダーでビーム径を広げた後、ガルバノミラーを通り、対物レンズ（開口数：1.35）によって樹脂中に集光される。

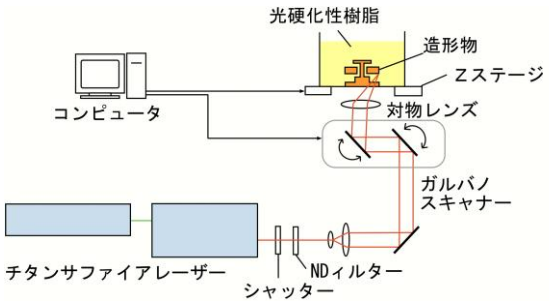


図２　２光子マイクロ光造形装置

３．光駆動マイクロポンプの設計・試作

３．１　開発コンセプト

マイクロ空間における流体の流れは、慣性力よりも粘性力が支配的となるため、流体を輸送するには、容積形ポンプが望ましい。このため、1980年代頃から活発に開発されてきたマイクロポンプでは、薄膜で蓋をされたチャンバーを外部からアクチュエータで圧縮することで液体を送り出す容積形ポンプが主流であった [5]。しかし、近年実用化が期待されているバイオチップはディスポーザブルタイプが主流であるため、高価なアクチュエータを内蔵させたポンプはコスト面で不向きである。そこで、空気圧駆動など安価で使い捨てに適した方式のマイクロポンプが研究されている [6,7]。しかし、空気圧によってシリコーン薄膜を変形させて容積変化を起こす方式のポンプは比較的大きく、マイクロ・ナノスケールの分析用途には不十分である。また、複数のポンプやバルブを集積化させと装置が大がかりとなってしまうので、微小なマイクロチップに多数の素子を集積化させることが困難である。この他、ポンプチャンバー部にシリコーン樹脂などの弾性材料を用いる必要があり、ガラス製バイオチップに適用しづらいなどの課題もある。

一方、本研究では、ポリマーやガラス製流路の内部に微小なローターを内蔵させて、そのローターをレーザー光によって遠隔駆動させることで液体を輸送する光駆動マイクロポンプの開発を目指した。レーザー光で駆動させるので、バイオチップ内部にアクチュエータを内蔵させる必要がなく、低コストな能動型バイオチップを実現できる。また、ローターは、２光子マイクロ光造形法を用いて流路内部に一体成形されるため、流路に蓋をする必要がなく、気密性の高いマイクロポンプを容易に作製できる。また、ローターのサイズは 10 ミクロン以下であり、従来の空気圧駆動形ポンプと比較すると、一桁以上微小なマイクロポンプを形成できる。したがって、複数のマイクロポンプを集積化させて、より複雑な化学合成分

析プロセスを自動化させるバイオチップを構築することも可能である。

３．２　光駆動マイクロポンプの駆動原理

図３（a）に、光駆動マイクロポンプの原理図を示す。このポンプには、２つのローブ型ローターがマイクロ流路に内蔵されている。このポンプを動作させる際には、２つのローターに１本のレーザー光を交互に照射させて、ローターをかみ合い駆動させる。レーザー光は、ローター表面で反射および屈折し、光の運動量変化が生じる。この運動量変化の反作用として光の放射圧が発生し、ローターがレーザー光の焦点に引き寄せられる。したがって、レーザー光を円軌道に沿って走査させると、ローターはレーザー光の軌道に追従して回転する。また今回は、より簡単な駆動システムでポンプ動作を実現させるために、高速シャッターなどを使用せず、レーザー光のオン・オフコントロールなしで２つのローターに連続的にレーザー光を照射させる方式を採用した。このとき、２つの円軌道が重なる位置で光トラッピングが不安定にならないように、円軌道を描くレーザー焦点の位相を９０度ずらした。このことによって、ローターをかみ合わせた状態で滑らかに回転駆動させることができる。ただし、ローター間をレーザー光が移動する回数が多すぎると、目標とする２つの円軌道よりもローター間の光強度分布が大きくなり、うまく駆動させることができない。この課題は、レーザー走査速度や軌道間を移動させる間隔などを最適化させることで解消できる。

図３（b）は、ローターの回転によって液体が輸送される工程を示している。２つのローターの回転方向は反対であるため、ローターに挟み込まれた流体が押し出され、流れが発生する。このような容積型ポンプは、マイクロ空間で液体を輸送する手段として適しており、ローターの歯数を増やせば、脈動の少ない流体輸送も可能となる。

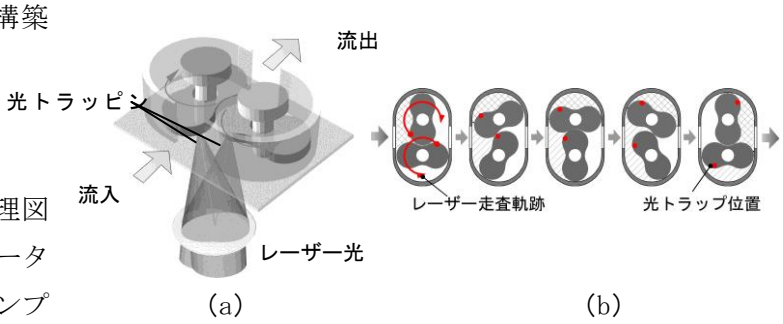


図３　光駆動マイクロポンプの構成　（a）レーザー光による駆動原理（b）ローターの回転による流体輸送

４．光駆動マイクロポンプの試作と駆動検証

実際に、図２に示した造形装置を用いて、ローブ型ローターを試作した。まず、ローターの中心軸間の距離を変えながら、ローターのかみ合い状態を検証した。図４は、異なる中心間距離でローターを造形し、未硬化樹脂中に浮遊している様子を示している。この結果から、ローターの中心間距離が 7μｍではローター同士が重なってしまっていることがわかる。一方、間隔が 8μｍではローター同士のクリアランスが広いことがわかる。これらの結果から、かみ合い駆動に適したローターの中心間距離は 7.5μｍであることがわかった。

次に、実際にマイクロ流路内部にローターを造形し、マイクロポンプを試作した。図５に、流路とローターを一体成形する行程を示す。まず、流路側面を造形し、その後シャフトとローターを造形する。最後に、流路の上面部を造形して密閉された流路を形成する。この作製プロセスでは、ローターは支持構造なしで樹脂中で浮遊した状態で造形されるが、樹脂の粘性で安定に保持されているため、歪むことなく造形が可能である。

図６は、試作したマイクロポンプの光学顕微鏡写真である。ローターの長軸方向の長さは１０μｍに設計されており、注入部の流路径は、幅５μｍ、高さ７μｍである。この結果から、流路とローターのクリアランスは約２μｍで流路側面に接着することなく、精度良くローターが内蔵され

ていることがわかる。

実際に、試作したポンプをレーザー光によって遠隔駆動させる実験を行った。駆動に用いた光学系は、図２に示した造形装置と同様のシステムを用いた。ただし、チタンサファイアレーザーを連続発振モードで使用した。実験では、レーザーパワーを 800mW に固定し、１本のレーザー光を２つの円軌道上を交互に高速走査させて、２つのローターを同時に回転させた。その結果、流路内部でトレーサー微粒子を 0.6μm／秒の速度で移動させることに成功した（図６）。よって、ローターの回転による体積変化によって、ピコリットル毎分以下の超微小流量を実現できていると考えられる。

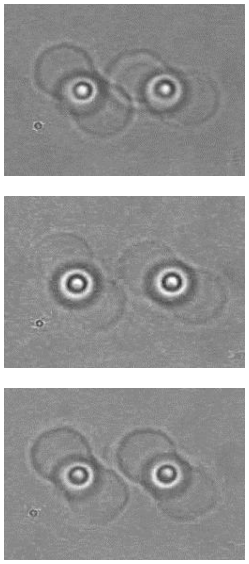


図４　ローター回転軸の中心間距離の最適化実験（a）中心間距離：７μm（b）中心間距離：7.5μm（c）中心間距離：8μm

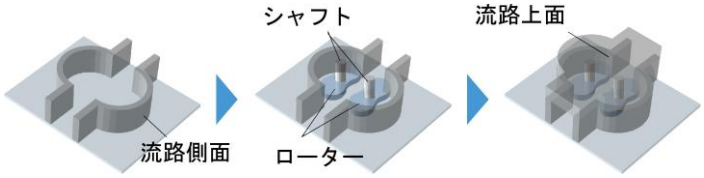


図５　マイクロポンプの一体成形プロセス

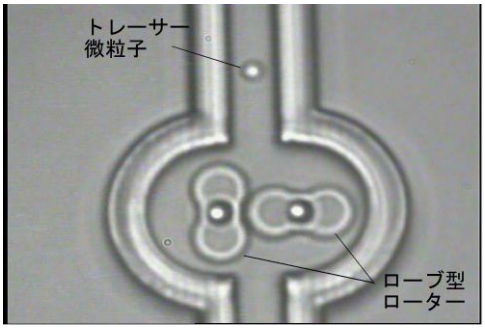


図６　光駆動マイクロポンプの試作

５．光制御バルブとマニピュレータの試作

マイクロ流体制御素子の応用例として、マイクロ切換バルブおよびマイクロピンセットをＹ分岐マイクロ流路に内蔵させた光制御バイオチップの試作も行った。図７に、試作したバイオチップをレーザー光で制御している様子を示す。このバイオチップは、Ｙ分岐部にマイクロ切換バルブが配置されており、右側から送られてきた対象物を選別し、目的のサンプルのみ上側流路に導き、ピンセットで捕捉・分析するシステムの例である。作製したマイクロ流路は、高さ 20μm、幅 13μm である。図７(ａ)はピンセット、切換バルブ、いずれも閉じた状態であり、図７(ｂ)はいずれも開の状態の写真である。このような狭い流体回路内でもピンセットと切換バルブを同時に駆動させることに成功した。

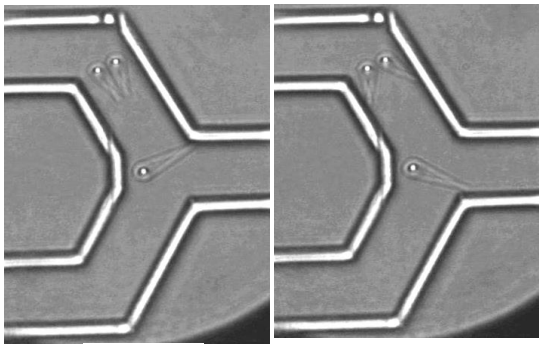


図７　光制御バイオチップの試作

６．まとめ

２光子マイクロ光造形法を用いて、ローブ型マイクロポンプを設計・試作した。時間分割型の単一レーザー走査手法によって、２つのローターをかみ合い駆動させ、実際に流体を輸送することに成功した。このポンプでは、トレーサー微粒子の移動速度からピコリットル毎分以下の超微量液体輸送が実現できていると考えられる。また、光制御マイクロ切換バルブとマイクロピンセットを内蔵させた光制御バイオマニピュレーション・チップを試作し、バルブとピンセットの協調制御に成功した。このバイオチップは、マイクロ流路などの密閉微小空間で細胞や細菌を操作する新しいデバイスに応用できる。今後は、光駆動マイクロポンプ・バルブや各種マニピュレーションツールを融合させて、より高度なバイオ操作や化学合成分析を可能とする光制御マイクロ化学分析システムへと発展させてゆきたい。

謝辞

本研究に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深く感謝いたします。また、実験に協力してくれた横浜国立大学大学院システム統合工学専攻・博士前期課程の井上宏之君、平塚洋二郎君に感謝します。

参考文献

1) 北森武彦，庄子習一，馬場嘉信，藤田博之，“マイクロ化学チップの技術と応用”丸善株式会社（2004）.
2) S. Maruo, O. Nakamura and S. Kawata, “Three-dimensional microfabrication with two-photon absorbed photopolymerization,” Optics Letters **22**, 132-134 (1997).
3) S. Maruo, K. Ikuta, H. Korogi, “Submicron manipulation tools driven by light in a liquid,” Applied Physics Letters **82**, 133-135 (2003).
4) S. Maruo, K. Ikuta, H. Korogi, “Force-controllable, optically driven micromachines fabricated by single-step two-photon microstereolithography,” Journal of Microelectromechanical Systems **12**, 533-539 (2003).
5) S.Shoji, M. Esashi, “Microflow devices and systems”, J. Micromech. Microeng. **4**, 157-171 (1994)
6) Jeung Sang Go, T. Yamazaki, M. Kanai, H. Sato, S. Kawakami and S. Shoji, "A Disposable, Dead Volume-Free and Leak-Free Monolithic PDMS Microvalve,” Proc. of Transducers 2003, 643-646 (2003).
7) Jin-Woo Choi, et al.,"A disposable Plastic biochip cartridge with on-chip power sources for blood analysis," Proc. of MEMS 2003, 447-450 (2003).

発表論文

1) 平塚洋二郎, 丸尾昭二 “光制御マイクロマニピュレーションシステムの開発,” 電気学会論文誌Ｅ, vol. 125-E, no. 12，473-478 (2005).
2) S. Maruo and H. Inoue, “Optically driven micropump produced by two-photon microstereolithography,” Proceedings of Ninth International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences (μTAS 2005)，590-592 (2005)
3) S. Maruo and Y. Hiratsuka, “All optically controlled micromanipulation systems,” Proceedings of Ninth International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences (μTAS 2005)，1206-1208 (2005)

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

研究責任者　東京大学医学部　整形外科・脊椎外科
専任講師　　大　西　五三男
共同研究者　東京大学大学院　医学系研究科
博士課程　　松　山　順太郎
東京大学医学部　整形外科・脊椎外科
教　授　　中　村　耕　三

1.　はじめに

高齢者の人口比の増加による骨粗鬆症性骨折の増加また交通外傷による骨折の増加が著しいなか骨折の治療法は進歩したが、骨折の治癒経過を定量的に判定できる方法の開発は著しく遅れており、今なおＸ線写真に依存している。しかし、これは観察者の主観による評価であり骨折の種々の治療の効果を判定できる非侵襲の定量的診断方法については実用的な、また汎用的な良い方法がないのが現状である。また臨床に用いることのできる骨癒合の定量的な判定法についての研究も少ない。手術後の固定装置の除去時期の決定や治療後の患者の活動度の適切な判断は患者の社会復帰に際し非常に大切な問題であり、骨癒合を非侵襲的に、汎用できかつ安価に診断できる方法の開発が望まれている。

我々はこれらの問題を解決するために骨癒合判定の可能な新たな測定法を開発することを試みた。骨は荷重に対し変形を起こすがその際、粘弾性体である骨は弾性・粘性・塑性といった様々な特性を示す。よって、この変形を定量的に評価することにより骨の力学的特性が評価可能である。我々はこの骨の変形を計測するために超音波を用いることとした。超音波は非侵襲に骨表面の情報を取得することが可能であるが精確な骨表面の計測を行うためにｴｺｰﾄﾗｯｷﾝｸﾞ法を用いた。

我々の最終的な目標は、生体における骨の荷重変形測定を精確且つ定量的に行い、骨癒合判定を可能にする診断装置を開発することである。この目的のために骨の力学的特性を非侵襲に検出可能とする手法の検討を基礎的実験を通じて行った。

2.　超音波エコートラッキングについて

超音波測定においてＢモード画像における測定対象物の距離の測定精度は超音波の波長に依存する。例えば 7.5MHz のプローブを用い測定した場合は波長の距離分可能の限界である約 210μｍが精度となる。それに対し、ｴｺｰﾄﾗｯｷﾝｸﾞ（ET）法は組織からの RF エコー信号の位相を検出して、超音波の波長以下の精度で組織の微小変位を計測する技術である。この ET 法は血管径を測定する手段として確立されているが今回我々は、骨の微小変位を計測可能とするために RF エコー信号を骨に特化する形で処理を可能とし、より高精度な測定が可能となるET計測システムを開発した。（図１）これにより金属平板を用いた実験では2.6μｍの精度が実証された。

さらに、骨計測用に同時多点で ET 測定が可能なシステムを開発した。既存の血管用の ET 装置では測定はＢ画像上の１ラインにおいてのみ可能であったが、このシステムではプローブ長軸上の40mmのスパンに10mm間隔に５点のET計測点を設けＢ画像上にて測定部位を設定可能なものとした。これにより１点計測での骨の変位測定から多点計測による骨の変形測定が可能となると考えられる。

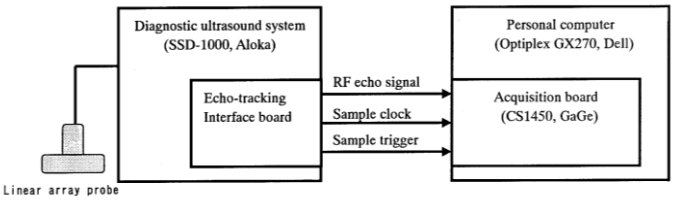


図 1.　骨計測用 ET システムブロック図

3.1　方法

この骨計測用に開発した ET システムを用い基礎実験を行い臨床測定の可能性を検討した。ET 計測の測定精度は金属平板を用いた実験により 2.6 μm の精度が実証されているがさらに動物骨の骨表面を測定する変位測定実験を行った。続いて、臨床測定を行うための測定法とその精度について２つの検証実験を行った。多点計測による剛性評価法について動物骨を用いた実験を行い、1 点計測による粘性評価法については粘性材料を用いた骨折モデルを作成し実験を行った。

動物骨測定精度評価実験

骨表面における ET 測定の精度評価を行うために豚脛骨の両固定端による３点曲げ試験を行った。摘出後新鮮凍結された長さ 260mm の成豚脛骨を用いた。周囲軟部組織を剥離したのち脛骨後面が下方になるよう力学試験機（Tensilon UTM-2.5T:A&D, 東京）上に載せ 214mm のスパンにてレジン（GC Ostron2:GC, 東京）にて両端固定とした。7.5MHz の超音波プローブ（UST―5710－7.5:アロカ、東京）を脛骨後面に対し垂直に 20ｍｍの距離にて固定し脛骨後面の荷重中心部の一点にて ET 計測が行えるように設定を行った。また、脛骨後面の荷重中心部から近遠位の骨軸に沿った 50ｍｍの部位に各々3 軸の歪ゲージ（KGF-1:共和電子，東京）を貼付した。これにより荷重による骨の変位と歪変化を２つの計測機器にて同時計測が可能なようにした。（図２）荷重は 25mm 幅のレジン圧縮子にて準静荷重と３サイクルの動的荷重の２種類を行った。0.1mm/sec の速さにて圧縮子を 0.7mm 変位させ 0～5760N の荷重が得られた。測定のサンプリングは ET 計測では 500Hz、歪ゲージでは 100Hz にて行い、ET 計測による荷重中心部の変位量と 2 つの歪ゲージによる最大主歪量を比較した。実験を通じ脛骨は乾燥しないよう生理食塩水にて湿潤を保ち測定中の室温は 22℃一定とした。

統計学解析は、ET 計測値と歪ゲージの最大主歪との相関をピアソンの相関係数用いて求め、P＜0.05 を有意とした。

ET・strain(ETS)測定の精度評価実験

ET 多点計測法により骨表面の変形を測定するために豚脛骨の両自由端による３点曲げ試験を行った。摘出後新鮮凍結された長さ 230mm の成豚脛骨を用いた。周囲軟部組織を剥離したのち脛骨後面が下方になるよう力学試験機（Servo Pulser: Shimadzu, 東京）上に載せ両自由端となるよう両骨幹端を 115mm のスパンを持つローラー支持とした。7.5MHz の超音波プローブ（UST―5710－7.5:アロカ、東京）を脛骨後面に対し垂直に 20ｍｍの距離にて固定した。この際，プローブは支持スパンの中心と ET 測定５点の中心点が一致し且つ ET 測定５点が脛骨後面の骨軸線に一致するよう設定を行った。（図３）また，脛骨後面の支持スパンの中心部から近遠位の骨軸線に沿った 5ｍｍの部位に各々3 軸の歪ゲージ（KGF-1:共和電子，東京）を貼付した。(ET 計測点の 2，3 番間と 3，4 番間) また、3 軸のうち 1 軸が骨軸線に一致するように

しそれぞれの歪ゲージ表面を防水のためにタール（横浜ゴム，東京）にて被覆した。これにより荷重による骨の変形と歪量変化を２つの計測機器にて同時計測が可能なようにした。荷重は 25mm 幅のレジン圧縮子にて100Nのプレ荷重から1500Nまで100N単位で段階的に各々25N/secの速さにて加えた。ET 計測値は以下のように評価を行った。測定された５点の変位量は３次スプライン曲線にて補間し、この補間曲線と ET 計測の第１、５点を結ぶ直線との距離を算出しこれを第１点と５点を結ぶ直線との距離にて除したものを ET・strain（ETS）として定義した。

ETS = D / L　　ここで L は第１点と５点を結ぶ直線との距離（40mm に近似される）で D は第１点と５点を結ぶ直線と補間曲線との最大距離を表す。

各荷重値における ET 計測による ETS の値と２つの歪ゲージによる骨軸線上の歪量を比較した。測定のサンプリングは ET 計測では 100Hz、歪ゲージでは 100Hz にて行い、実験を通じ脛骨が乾燥しないよう生理食塩水にて湿潤を保ち測定中の室温は 22℃一定とした。

統計学解析は、ETS の値と各々の歪ゲージの歪量との相関をピアソンの相関係数用い求め、P＜0.05 を有意とした。

骨折モデル粘性測定実験

５つの異なる粘性を有する材料（POM：ポリアセテート、PC：ポリカーカーボネート、PP：ポリプロピレン、PE：ポリエチレン、PS：ポリスチレン）を用い ET 計測による粘性の評価実験を行った。まず，５材料から 5×30×2 mm のテストピースを作成し粘弾性測定装置（Reogel-E4000：UBM，京都）にて粘性値（Tanδ）を求めた。測定条件は 0.1Hz の荷重周波数とし、POM と PC については引っ張り試験、それ以外は両端固定の３点曲げにて測定を行った。いずれの測定も 25 度の環境下で行われた。続いて形状と剛性を健常脛骨に模した骨モデル（Sawbones，USA）を中央部で切断し５本の横骨折モデルを作成した。切断面の中空となっている部分に同じロッド番号の各５部材を円柱に採型し挿入し骨折断端の間隔が 5mm となるところで接着剤にて固定した。骨軸線上で遠位の骨折断端から 10mm の位置を ET 計測点とし、この点から遠位・近位へ骨軸にそれぞれ 107mm の点を支点とし両端支持とした。設置された骨折モデルの上面において遠位の骨折断端から 10mm の位置から 20mm 遠位に幅 20mm のレジン圧縮子を作成しこれにより周期的な変位を加えた。（図４）圧縮子によりプレ変位を加えた状態から変位幅 1 mm にて 0.1Hz の周波数で 12 周期のサイン波を加え ET 計測点から 20mm の距離に垂直に設置されたプローブにより ET 測定を行った。ET 測定はサンプリング速度 500Hz にて 11 周期目に施行し ET 変位データ・荷重データより ET 粘性値（ET・Tanδ）を求めた。ET 測定による粘性値は以下のように定義し算出した。

ET・Tanδ：　δ＝ ET 変位周期遅延時間 / 1 周期時間 ×360°

測定は 24.9 ～ 25.1 度の環境下で行われた。各材料６測定行い ET・Tanδの平均と標準偏差を算出し粘弾性測定装置の粘性値（Tanδ）と比較した。

統計学解析は、粘弾性測定装置により測定した粘性値（Tanδ）と骨折モデルの３点曲げ試験において ET 計測された粘性値（ET・Tanδ）との相関をピアソンの相関係数を用い求め、P＜0.05 を有意とした。

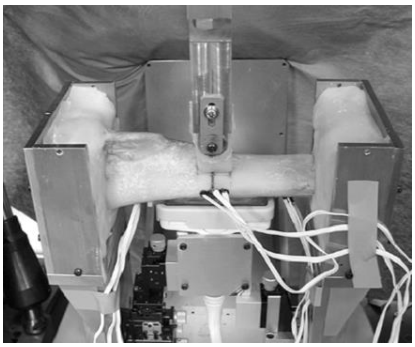


図 2. 精度評価実験（脛骨両端固定）

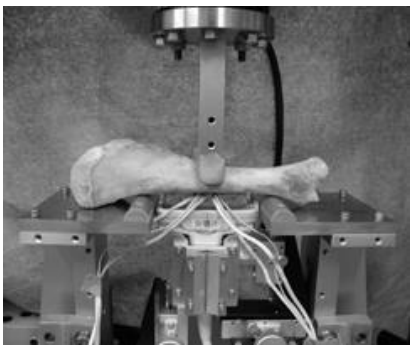


図 3. ETS 測定の精度評価実験（脛骨両自由端）

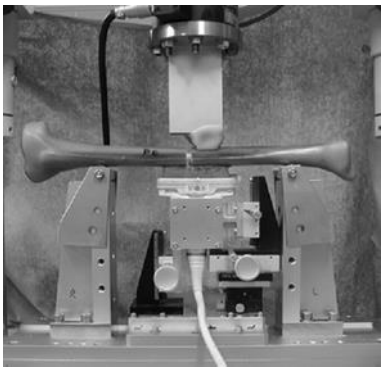


図 4. 骨折モデル粘性測定実験

3.2 結果

豚脛骨を用いた両端固定の 3 点曲げ実験で，準静荷重量における計測では脛骨後面に貼付された歪ゲージの最大主歪は最大荷重（5780N）に対し近位で 1077 micro strain、遠位で 1350 micro strain であった。この最大荷重時における脛骨後面の ET 計測による変位量は 678.5 μm であった。荷重中における同時計測された ET 計測による変位量と歪ゲージの最大主歪の相関は近位歪ゲージとの間では r=0.999（P＜0.05）、遠位歪ゲージとの間では r=0.996（P＜0.05）と有意に強い相関がみられた。（図５）繰り返し荷重における計測では荷重量と最大主歪の関係を示したグラフで近遠位の歪ゲージとも粘弾性を示す典型的なヒステリシスループを描いていた。一方、荷重量と ET 計測の変位量の関係を示したグラフにおいてもヒステリシスループを描いていた。（図６）

豚脛骨の両自由端による 3 点曲げ試験の結果，各荷重値における ET 計測による ETS の値と歪ゲージによる骨軸線上の歪量はいずれの歪ゲージとも r=0.998（P＜0.05）と有意に強い相関がみられた。（図７）最大荷重値（1500N）における歪ゲージの骨軸線上の歪量は近位で 1154.6 micro strain，遠位で 1160.4 micro strain であった。

５材料の粘弾性測定装置の結果は Tan δ にて 0.009（PC）から 0.114（PE）の範囲を示した。骨折モデルの３点曲げ試験において ET 計測された粘性値（ET・Tan δ）は 0.081 から 0.186 の範囲を示し標準偏差はいずれも 0.007 以下であった。（図８）相関係数は 0.9407 で有意差が見られた。

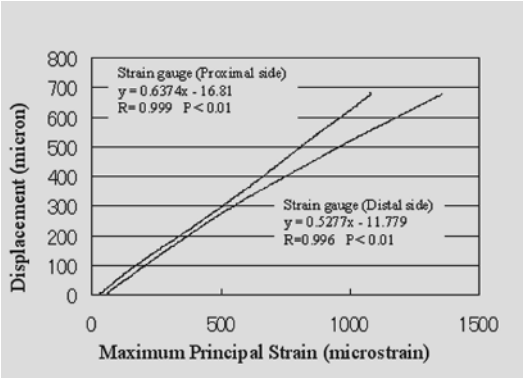


図5. 豚脛骨両端固定3点曲げ実験（準静荷重）
ET 計測と最大主歪量は強い相関を示した。

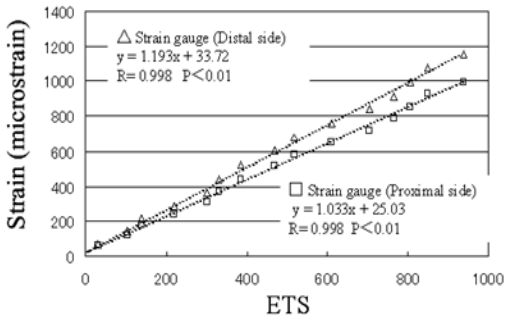


図6. 豚脛骨両端固定3点曲げ実験（動的荷重）
歪ゲージ同様 ET 計測においてもヒステリシスループがみられた。

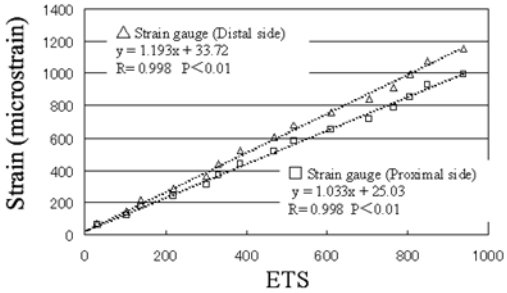


図 7. 豚脛骨両自由端 3 点曲げ実験
ETS 計測値と歪量は強い相関を示した。

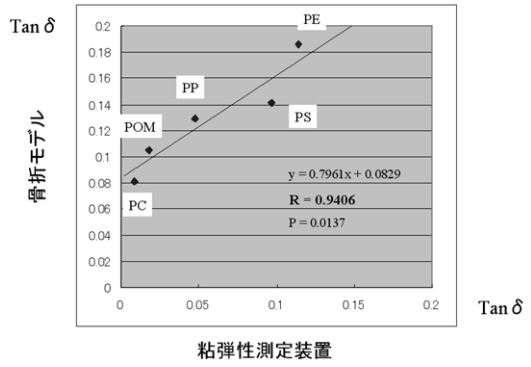


図 8. 骨折モデル粘性測定実験
ET・Tanδと粘弾性測定装置の粘性値は強い相関を示した。

3.3 考察

豚脛骨の両端固定による3点曲げ試験による計測を行った目的は ET 計測により実際に荷重による骨の変位を計測可能であるか確かめることであった。つまり、平板と異なり骨表面は完全な平面ではないし変形に伴いその形態が変化することも考えられるからである。それ故、十分と考えられる精度をもつ歪ゲージにて同時計測を行い比較計測値として用いた。この実験では ET 測定がビーム方向の変位しか測定が出来ないため骨を両端固定とすることで骨の変形を超音波のビーム方向に規定した。その結果、ET 計測により測定された骨の荷重による変位データは歪ゲージによる歪量と強い相関を示した。最大歪量が 1000 micro strain といった日常生活範囲で発生し得る範囲の変形を歪ゲージに遜色なく評価可能であったことより ET 計測により骨表面の変形を検出可能であることが示された。

繰り返し荷重による試験では歪ゲージと同様にヒステリシスループが捉えられたことから ET 計測においても粘弾性が検出可能であると考えられた。骨が粘弾性体であることはよく知られているが生体での骨の粘弾性は十分評価されていない。それは、生体での粘弾性を測定する方法がほとんど無いことに起因している。Moorcroft ら[1)]と大西ら[2)]は創外固定器を用いた症例において生体での粘弾性計測を測定したことを報告しているが、いま現在まで非侵襲に生体での粘弾性計測を可能とした計測法はない。この実験の結果、粘弾性測定が定性的ではあるものの測定可能であったことから今後 ET 計測による非侵襲な生体骨の粘弾性計測が期待された。

豚脛骨の両自由端による3点曲げ試験による計測を行った目的は ET 多点計測により測定対象骨がある程度の併進を伴っても骨の変形を計測可能であるか確かめることであった。一点計測では生体における骨の変形を測定することは出来ない。なぜなら測定対象の骨は変形と同時に骨全体の併進運動を伴うからである。このため多点計測によりこの併進成分をキャンセルして変形を検出することを考えた。現在の多点計測は直線状に配列された5点による計測であるがこれによりビーム方向の併進と計測5点を含む面内での回転方向の併進をキャンセル可能であると考えられる。この脛骨の両自由端による 3 点曲げ試験はこの 2 つの併進が許容される環境での測定でありこれにより ETS 測定の評価を行った。この実験においてゲージ長１㎜ である歪ゲージによる歪測定は １㎜ のスパンにおける平均の歪量であり、一方 ET 測定の ETS は 40ｍｍのスパンにおける変計測定である。しかし、この両者が直線性を持って強い相関を示したことは併進が許容される環境においても ETS が変形のみを検出可能であったこと示していた。今後は、この ETS の測定点数を増やすことや測定間隔を変えることにより骨の変形に応じた測定も可能と考える。

豚脛骨両端固定実験の結果、粘弾性が定性的ではあるものの測定可能であったが、臨床測定では間隙の少ない骨折部に存在する仮骨を直接荷重し変位測定することは困難である。そのため、健常部に荷重を加えることで間接的に仮骨部に荷重を加え、それによる変位を健常部の変位を測定することで粘性を検出する方法が考えられる。基礎実験ではこの間接的な測定法により粘性が評価可能であるか検討するために骨折モデルを作成した。兎の骨欠損モデルでは骨折２週から 12 週の骨癒合の経過で仮骨の粘性はTanδで0.08か

ら0.04となり健常皮質骨の0.02に近い値を示していた。これは0.1 Hzから10Hzまでの荷重周期で同様の変化が見られていた。[3)]人体における仮骨の粘性値の経時変化は明らかでないが健常骨の粘性値は人のそれと同等であることから骨癒合までの期間は異なるとしても同様の粘性値の経過をたどるものと考えられる。本実験の５材料は粘弾性測定装置にて Tanδで 0.114（PE）からの 0.009（PC）までの粘性値を示し骨癒合過程において測定すべき粘性値の範囲を包括していると考えられる。骨折モデルの実験では ET 計測により粘性値（ET・Tanδ）は再現性をもって定量評価可能であり、粘弾性測定装置の Tanδと強い相関（R= 0.9407）を示していた。このことから ET 計測による健常部分を測定することにより介在体の粘性値の差異を評価することが可能であることが示された。

4. まとめ

本研究は、生体における骨の荷重変形測定を正確且つ定量的に行い骨の力学的特性を検出し、骨癒合判定を可能にする診断装置を開発することを目的として行った。基礎実験においては骨計測用に改良された ET 装置が骨癒合過程の骨の変形を検出するのに十分な精度を有することを明らかにし、臨床における剛性・粘性測定の可能性を示した。

現在この基礎実験を基に臨床測定を行うべく準備を行っている。骨折症例に対する前段階的測定においては既に骨折経過を定量評価することに成功しており、今後測定法の改善を行い、臨床測定法を確立し骨癒合判定装置の開発を進めていく予定である。

謝辞

今回の我々の研究‘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’は中谷電子計測技術振興財団による平成 15 年度研究助成のもとに行われた。ここに中谷電子計測技術振興財団への感謝の意を表する。

参考文献

１） Moorcroft CIet.al.:Mechanical properties of callus in human tibial fractures: a preliminary investigation.
Clinical Biomechanics. 16: 776-82. 2001.

２）Ohnishi I. : Evaluation of the fracture site mechanical properties in vivo by monitoring the motion of a dynamic pin clamp during simulated walking.
Clinical Biomechanics. 17(9-10): 687-97. 2002.

３）荒井　義之ら、仮骨の動的粘弾性についての研究
日本臨床バイオメカニクス学会誌 Vol.15, pp17-22. 1994.

発表論文

(1) Matsuyama J. Ohnishi I. Sakai R. Suzuki H. Harada A. Bessho M. Matsumoto T. Nakamura K. : A New Method for Measurement of Bone Deformation by Echo Tracking Medical Engineering & Physics 28,588-595,2006

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

研究責任者　岡山大学大学院医歯薬学総合研究科
助教授　吉田靖弘
共同研究者　岡山大学大学院医歯薬学総合研究科
教授　鈴木一臣
岡山大学大学院自然科学研究科
教授　尾坂明義
岡山大学大学院自然科学研究科
助教授　早川聡
九州大学大学院歯学研究院
教授　石川邦夫
広島大学大学院医歯薬学総合研究科
教授　岡崎正之
広島大学大学院医歯薬学総合研究科
助手　平田伊佐雄

１．はじめに

高齢化社会の到来、それに付随する医療費ならびに老人介護費の増大による国家予算の逼迫は、我が国のみでなく先進国すべてが抱える世界的な問題であり、早急な打開策が求められている。特に骨や歯など硬組織疾患は、『寝たきり老人』の増加と強い相関があり、機能再生・再建のための革新的な治療技術の開発が切望されている。

アパタイトなどリン酸カルシウムやチタンは生体親和性に優れていることから、硬組織疾患に対するインプラント材料として多用されている。しかし、これらの材料自体は組織再生能を有しておらず、生体機能や活性が低下している高齢者に対しては臨床上の適応範囲が著しく制限されている。周囲骨再生能の向上を目指し、インプラント表層に物理的および化学的な修飾や処理を施す研究が数多く行われているものの、その評価法は骨接着強度測定や表面形状観察など mm あるいは μm オーダーでの解析がほとんどである。近年、国内外でナノテクとバイオの融合の必要性が強調されているが、そのためにはリン酸カルシウムやチタン表層での生体分子の相互作用をナノ・スケールかつリアルタイムで解析できる分析手法の開発が必要不可欠である。

タンパク質などの機能解析において分子レベルでの結合・解離の様相をリアルタイムで検出できる分析方法としては、水晶発振子マイクロバランス法（QCM）と表面プラズモン共鳴法(SPR)が挙げられ、主として金センサーが用いられている。この内 QCM には、金以外にチタン、銅、ステンレス、クロム、ポリスチレンなどのセンサーが準備されているシステムも存在するが、リン酸カルシウムのセンサーについては、過去、多くの研究者や技術者が試みてきたものの、厚さ 10 数 nm の均一な薄膜形成が困難であったことから未だ開発されていない。また SPR に関しては、現

時点では金以外のセンサーを有したシステムは見受けられない。SPR は少量の試料で良い、2 次元イメージで測定可能であるなど強い威力を発揮するが、各種金属センサーを開発するには屈折率を考慮した最適な膜厚を選択せねばならず、また、リン酸カルシウムセンサーに関しては、プラズマ照射などのコーティング法では膜厚が数 10μm ありセンサーには応用できないなど既存の手法では限界があり、新たな技術開発が切望されている。

そこで本研究では、生体材料として多用されているチタンやリン酸カルシウムについて、表面における生体分子の結合・解離特性をナノ・スケールかつリアルタイムで検出できる表面プラズモン共鳴(SPR)センサーの開発を試みた。

２．表面プラズモン共鳴(SPR)測定装置

Knoll の報告に準じて Krestchmann 形式の SPR 解析装置を作製した [1,2]。金をガラス基板に蒸着した SPR センサープレートはマッチングオイルを介してプリズムと光学的にカップリングさせた。He-Ne レーザー光（波長:6328 Å）をグラントムソンプリズムで *p*-偏光にし、非偏光キューブ型ビームスプリッターを介してプリズム入射光と入射光強度測定光に分離した。試料表面はプリズムを介して *p*-偏光の光を照射し、反射光強度を測定した。二軸回転ステージをコンピューターで操作し、入射光角度を変化させながら、反射光強度を測定し、それより SPR 角度を求めた。

３．チタン SPR センサーの試作開発と性能評価

３．１　チタン SPR センサーの作製

ガラス基板に 10Å のクロムを蒸着後、金を 490Å 蒸着した SPR センサー表面に、50,100, 200Å のチタンを蒸着した場合の SPR スペクトルのシミュレーションを行った。シミュレーションでの誘電率は、Cr(ε = -31 + 30i),Au(ε = -12.5 + 1.25i),Ti(ε = -4.30 + 21.1i),TiO_2(ε = 5.19),タンパク質(ε = 2.10),PBS(ε = 1.77)を用い、フレネルの反射・透過の式を多層的に解くことで SPR スペクトルを求めた。(図 1)。

チタン SPR センサー基板は、シミュレーションから最適と思われる条件のチタン膜厚で設計・作製を行った。作製したチタン SPR センサー基板の SPR スペクトルを測定し、チタン被覆状態を解析した。チタン SPR センサー基板でのタンパク吸着量と SPR 角度変化の関係を計算から求めた。

図 1

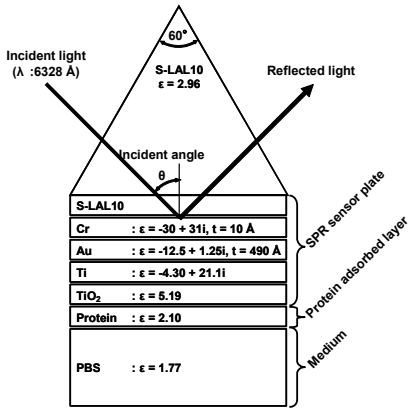


図１　チタン SPR センサーの概略図。

３．２　チタン SPR センサーの XPS 分析

チタン SPR センサーの元素組成を XPS(AXIS-HS, Kratos, Manchester, UK)を用いて求めた。測定は 10^{-7}Pa 以下の圧力下で行った。Al-Ka 単色 X 線は、加速電圧 15 kV、フィラメント電流 10mA の条件で照射した。90,60,45,30,15 度の光電子脱離角度における Au,Ti,O の元素組成比を測定した。

３．３　チタン表面と生体分子との相互作用の分析

タンパク溶液は PBS 中に濃度が 2μg/ml の albumin、γ-globulin、bFGF の３種類を用いた。チタン表面へのタンパク質の吸着量の測定を 25℃の PBS 中で行った。チタン表面センサーを SPR のフローセルに装着し、まず PBS を環流して SPR スペクトル測定を行った。次に、このセンサー表面に PBS を 1 分間、タンパク溶液を 10 分間、PBS を 9 分間流し、タンパク質の吸着・脱

離過程の経時的な測定を行った。最後に SPR スペクトル測定を行い、SPR 角度の変化量よりタンパク質吸着量を決定した。

４．チタン SPR センサーの実験結果および考察

４．１　チタン SPR センサーの設計

表面プラズモン共鳴(SPR)は、表面に吸着した物質の膜厚を nm オーダーで経時的かつ精密に測定できるため、医学・生物学・化学などの学問分野や、液晶・半導体などの産業分野においても応用・研究が行われている。一般的な SPR センサーは、化学的不活性、SPR スペクトルの発生効率の良さから、ガラス基板に蒸着した金の薄膜を採用している。我々の研究においても、1nm のクロム薄膜を被覆後、49nm の金薄膜を形成したガラス基板を基本的な SPR センサーとして用いた。

本研究では、歯科用チタンにおける表面での生体物質の相互作用を nm オーダーで解析するモデルとして、チタン SPR センサーの設計・開発を行った。歯科用チタンは鋳造後、大気中で表面が酸化される。チタン SPR センサーも同様に、大気中で表面の金属チタンを酸化させた。これにより、歯科用チタンとチタン SPR センサー表面は同じ状態になると予想される。

真空蒸着で作製したチタン表面は大気中で容易に酸化される。チタンが二酸化チタンになると密度は 4.6g·cm^{-3} から 4.0 g·cm^{-3} へと変化し、これにより膜厚は約 1.9 倍増加すると考えられる。すなわち、チタン表面が 10 Å 酸化されると、19 Å の酸化チタン層が生じると考えられる。チタン SPR センサーを設計するために、ベースの金 SPR センサーにチタンを被覆した場合の SPR スペクトルの解析を行った。図 2 に PBS 中におけるチタンの膜厚と酸化率に対する SPR スペクトルのシミュレーション結果を示す。チタンを 50 Å 被覆した表面の場合、チタンが酸化するほど SPR スペクトルのピークが鋭くなることが示された。また、チタンを 100, 200 Å 被覆した表面の場合では、チタンが酸化しても SPR スペクトルのピークは余り鋭くなく、また SPR 角度もかなり高角度側に生じた。タンパク質吸着量は SPR 角度の増加と関係することから、SPR 角度が高角度側にあることは測定にとって不利となる。よって、これらのシミュレーション解析により SPR センサーに被覆するチタンの厚さは 50 Å が優れていることがわかった。この結果より、50 Å のチタンを被覆した SPR センサーを製作した。

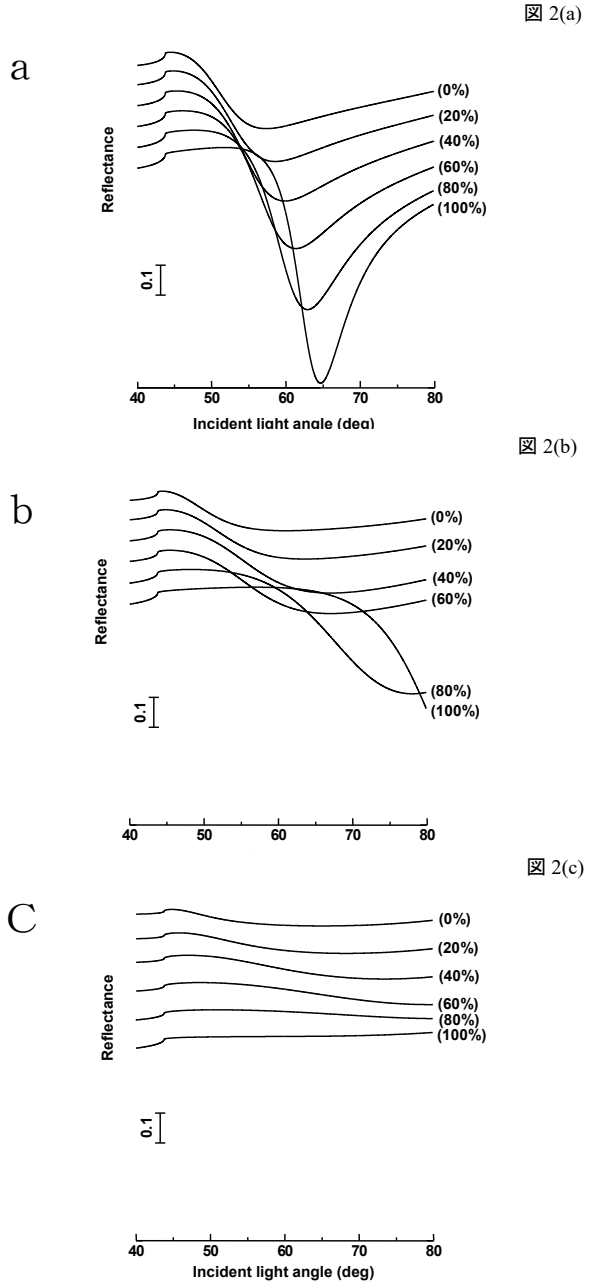


図 2　チタンを被覆した SPR センサー基板における、PBS 中におけるチタンの酸化の割合に対する SPR スペクトルのシミュレーション。チタンの被覆膜厚は(a) 5 nm, (b) 10 nm, (c) 20nm。

４．２　チタン SPR センサーの評価

チタン SPR センサーはシミュレーション設計だけでは実際の表面の酸化被膜の厚みを求めることはできない。そのため、酸化被膜厚は実際に作製したチタン SPR センサーから求める必要がある。図 3 は 50 Å の厚さのチタンを蒸着した SPR センサーの PBS 中における SPR スペクトルを示している。酸化被膜の厚さは、測定した SPR スペクトルと計算で求めた SPR スペクトルを比較することにより求めた。図中の点線は、チタンが 7 Å、二酸化チタンが 76 Å の厚さの時の SPR スペクトルの計算結果を示している。これより、このチタン表面は 70-80 Å 近傍の厚さの酸化被膜を有していると考えられる。

図 3

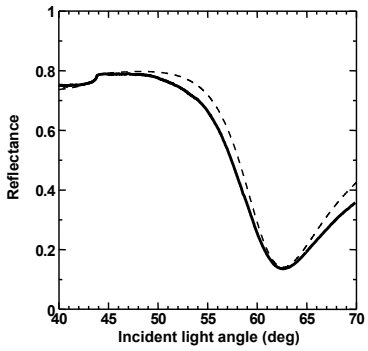


図 3　5nm の厚さのチタンを被覆した SPR センサー基板の PBS 中における SPR スペクトル。実線は測定、破線は計算から求めたスペクトルを示す。

チタン SPR センサーの Au、Ti、O 全体における Au の割合と、O/Ti の深度特性に対応する光電子離脱角度分解 XPS 測定の結果を図 4 に示す。この図からも明らかなように、O/Ti は内側の層よりも外側の層が大きくなった。また、二酸化チタンの O/Ti は 2 であることから、この表面はチタンの水酸化物($TiO(OH)_2$; O/Ti = 3)を含んでおり、これらの水酸基由来の酸素原子は表面の最外層に主に存在すると考えられる。

Au からの光電子の割合は、光電子脱離角度が小さくなると共に低下していったが、0 にはならなかった。これは、このチタン表面 SPR センサーの表層部近くまで一部の金原子が上昇していることを示唆している。ただ、最外層における Au の割合は 0.02 と小さいことより、本研究ではこのチタン表面 SPR センサーの最外層は酸化チタンと見なして実験を行った。

図 4

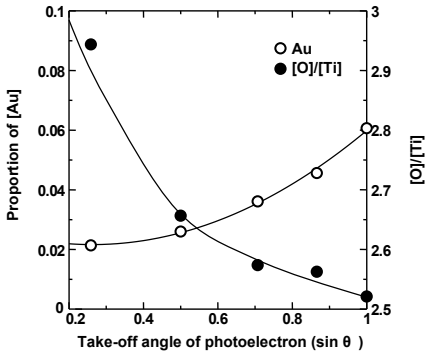
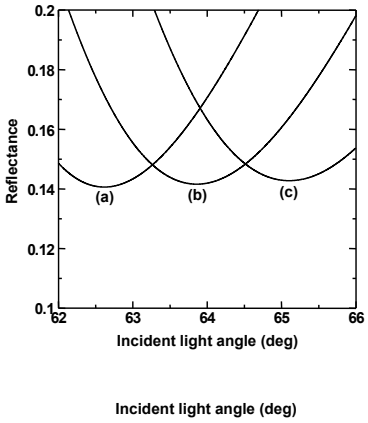


図 4　XPS で測定したチタン SPR センサーの光電子脱離角度に対する Au、C、O 全体での Au の割合と、O/Ti の比率。

４．３チタン SPR センサーのタンパク質感度特性

SPR 測定において、表面へのタンパク質吸着量変化は、SPR 角度変化より求めることができる。図 5 はタンパク質がチタン SPR センサーに吸着したときの SPR スペクトルの変化をシミュレーションした結果を示している。図に示すようにタンパク質が 0、5、10 ng·mm^{-2} とチタン表面に吸着するにつれて SPR 角度が 62617、63860、65101 mdeg と変化した。このように、SPR 角度の変化

図 5



Incident light angle (deg)

図 5　チタン SPR センサーへのタンパク質吸着に対する SPR スペクトルのシミュレーション。タンパク質の吸着量は(a) 0 ng·mm^{-2}, (b) 5 ng·mm^{-2} (c) 10 mg·mm^{-2}。

図 6 は SPR 角度変化量に対するタンパク質吸着量の関係を計算した結果を示している。この図からわかるように、SPR 角度変化量とタンパク質吸着量は直線的に比例し、チタン SPR センサーにおいて以下の関係式が成り立つと考えられる。

4.02(pg·mm^{-2}·mdeg^{-1}) x SPR 角度変化量（mdeg）= タンパク質吸着量（pg·mm^{-2}）

SPR 角度は、mdeg オーダーで測定することが可能であることより、このチタン SPR センサーのタンパク質吸着量の感度は原理的には、pg· mm^{-2} オーダーであると考えられる。

図 6

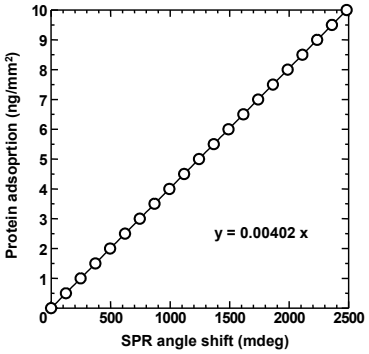


図 6　チタン SPR センサーへのタンパク質吸着量に対する SPR 角度変化量のシミュレーション。

４．４　チタン表面へのタンパク質吸着測定

本研究において設計・開発したチタン SPR センサーは、チタン表面と生体分子との相互作用を経時的に測定することを目的としている。そこで実際にこのセンサーを用いて、チタン表面への様々なタンパク質の吸着量の測定を行った。この実験に用いた albumin、γ-globulin、bFGF の分子量、pI、チタン表面への吸着量を表 1 に示す。タンパク質溶液の濃度が 2 μg/ml と同じにもかかわらず吸着量に差が出たのは、分子量、pI の差によると考えられる。pH7.4 の PBS 中において、チタン表面は負に、γ-globulin は若干負に、albumin は負に、bFGF は正に帯電している。このことより、γ-globulin は 3 つのタンパク質の中でもっとも分子量が大きいことから、このチタン表面に 2.85 ng/mm^2 と一番多く吸着したと考えられ、Albumin はかなり負に帯電していることから、吸着量が 0.85 ng/mm^2 と最小になったと考えられる。bFGF は分子量が γ-globulin と比較して 10 分の 1 と小さいにもかかわらず、正に帯電して

Table 1

Protein	Molecular weight	Isoelectric point	Adsorption (ng/mm²)
Albumin	69000	4.9	0.85 (0.15)*
γ -globulin	158000	5.8-7.3	2.85 (0.24)
bFGF	17000	10.1	2.08 (0.30)

*Standard deviation

図 7 にこれらのタンパク質のチタン表面への吸着量の経時的変化を測定した結果を示す。この図より、実際にこのチタン SPR センサーはタンパク質のチタン表面への吸着過程を経時的に測定

図 7

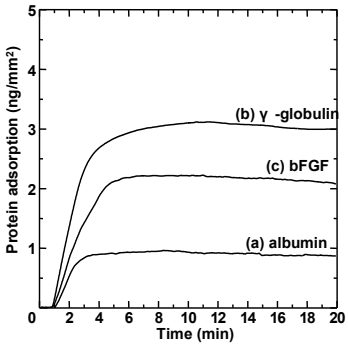


図 7　チタン表面へのタンパク質の吸着量の経時的変化。(a) 2 μg·ml^{-1} albumin, (b) 2 μg·ml^{-1} γ-globulin, (c) 2 μg·ml^{-1} bFGF。

５．リン酸カルシウム SPR センサーの試作開発と機能評価

５．１　リン酸カルシウム SPR センサーの作製

リン酸カルシウム蒸着ターゲットであるハイドロキシアパタイト焼結体ブロックは Pentax から購入した。ガラス基板に 10Å のクロムを蒸着後、金を 490Å 蒸着した SPR センサー表面に、50、100、200 Å のリン酸カルシウムを蒸着した場合

の SPR スペクトルのシミュレーションを行った。シミュレーションでの誘電率は、Cr(ε = -31 + 30i),Au(ε = -12.5 + 1.25i),リン酸カルシウム(ε = 2.6896),PBS(ε = 1.77)を用い、フレネルの反射・透過の式を多層的に解くことで SPR スペクトルを求めた。(図 8)

図 8

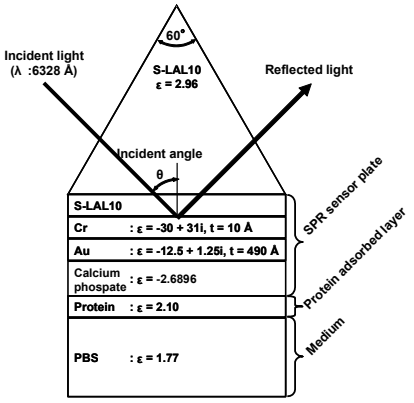


図 8　リン酸カルシウム SPR センサーの概略図。

リン酸カルシウム SPR センサー基板は、シミュレーションから最適と思われる条件のリン酸カルシウム膜厚で設計・作製を行った。作製したリン酸カルシウム SPR センサー基板の SPR スペクトルを測定し、リン酸カルシウム被覆状態を解析した。

５．２　リン酸カルシウム SPR センサーの XPS 分析

蒸着したリン酸カルシウム SPR センサーの表面元素組成を XPS(AXIS-HS, Kratos, Manchester, UK)を用いて求めた。測定は 10^{-7}Pa 以下の圧力下で行った。Al-Ka 単色 X 線は、加速電圧 15 kV、フィラメント電流 10mA の条件で照射した。

６．リン酸カルシウム SPR センサーの実験結果および考察

６．１　リン酸カルシウム SPR センサーの設計

リン酸カルシウム SPR センサーを設計するために、ベースの金 SPR センサーにリン酸カルシウムを被覆した場合の SPR スペクトルの解析を行った。図 9 に、大気中と PBS 中におけるリン酸カルシウムの膜厚に対する SPR スペクトルのシミュレーション結果を示す。チタンと比較して、リン酸カルシウムでは蒸着膜厚が 200 Å においても、SPR センサーとして用いることが可能である

図 9(a)

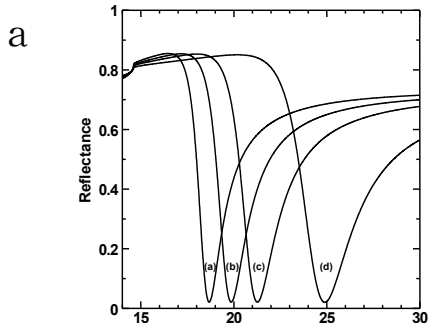


図 9(b)

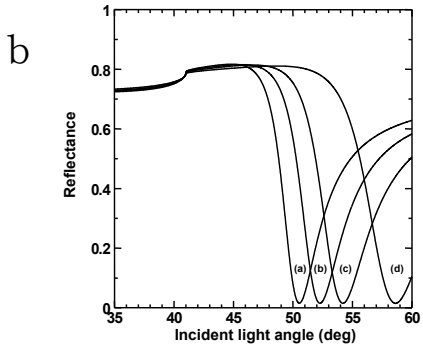


図 9　(A)大気中と(B)PBS 中におけるリン酸カルシウムの膜厚に対する SPR スペクトルのシミュレーション。リン酸カルシウムの被覆膜厚は(a)0 nm, (b) 5 nm,(c) 10 nm, (d) 20nm。

６．２　リン酸カルシウム SPR センサーの表面組成(XPS)評価

蒸着により作製したリン酸カルシウム SPR センサーの XPS 測定結果を図 10 に示す。リン酸カルシウムに由来する元素である O、Ca、P 以外に Na や C が検出された。C 1s を 284.6eV に補正した時の Ca 2p と P 2p の結合エネルギーはそれぞれ 347.3eV と 133.8eV であった。ハイドロキシアパタイトの Ca 2p と P 2p の結合エネルギーがそれぞれ 346.7eV と 132.7eV、$CaHPO_4$ がそれぞれ 347.2eV と 133.4eV、$Ca(H_2PO_4)_2 \cdot H_2O$ がそれぞれ 347.7eV と 134.4eV であることから [3]、蒸着

したリン酸カルシウムはアパタイトの結晶構造を呈しておらず、これらのリン酸カルシウムが混

図 10

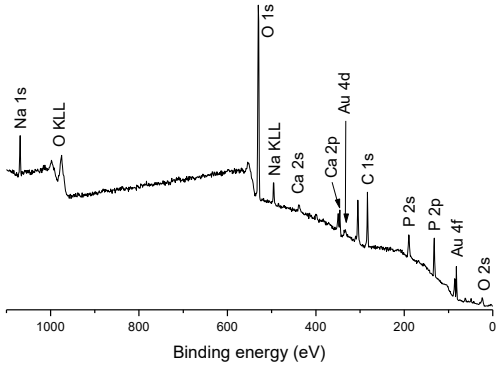


図 10　リン酸カルシウム SPR センサー表面の XPS ワイドスキャン。

６．３　リン酸カルシウム SPR センサーの膜厚(SPR)評価

リン酸カルシウム蒸着膜厚の制御は難しく、現段階ではその制御方法を試行錯誤している段階である。蒸着条件の選定段階である条件でのリン酸カルシウム蒸着 SPR センサーの SPR スペクトルを図 11 に示す。リン酸カルシウムの蒸着条件は、蒸着時間や蒸着に用いる電子ビームのパワーなど、様々な条件を厳密に設定する必要がある。図 11 では蒸着条件を weak, middle, strong に設定してリン酸カルシウムを SPR センサーに蒸着した基板を測定した。この結果では、蒸着条件が強くなればなるほど SPR 角度が高角度側にシフトしていることが示された。これは、リン酸カルシウムの膜厚が蒸着強度に対応して増加していることを示唆しており、また、スペクトル解析を行うことで実際のリン酸カルシウムの膜厚が weak で 3.7nm, middle で 4.6nm, strong で 9.2nm となっていることが解った。また、この膜厚はシミュレーションで求めた膜厚の範囲内に収まっており、タンパク質の吸着過程が測定可能であることが示唆された。

図 11

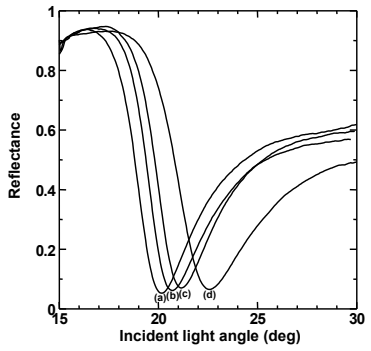


図 11　リン酸カルシウムを蒸着した SPR センサー基板での SPR スペクトル。(a) 未蒸着, (b) 蒸着条件 weak, (c) 蒸着条件 middle, (d) 蒸着条件 strong。

７．まとめ

二酸化チタンを表面に被覆した SPR センサーは何例か報告があるが、本研究のように大気中で酸化させた金属チタンを表面に有する SPR センサーの報告は全くない。二酸化チタンを表面に被覆する場合、被覆膜厚、表面の形状・状態を制御しやすく、また光学的にも安定である。それに対して、金属チタンを表面に被覆する場合、大気中で酸化したチタンの酸化数、水酸基の量、結晶構造、表面形状など、制御しがたい因子が多く、計算値と実測値を厳密にすりあわせることができなくなる。このため、一般的なチタンセンサーは厳密に制御された二酸化チタンを表面に形成しており、大気中で酸化される金属チタンを表面に形成したセンサーの研究は行われなかったと考えられる。

このように、光学・工学的な分野では二酸化チタン SPR センサーの方が有利ではある。しかし、医学・歯学の分野では人工歯根・人工骨など大気中で酸化された金属チタン表面での生体分子の相互作用を求める必要性があるため、本研究のチタン SPR センサーの方が有利となると考えられる。

また、リン酸カルシウムの蒸着膜厚を数ナノレベルで制御する技術は非常に難易度が高く、リン酸カルシウムを表面に被覆した SPR センサーは

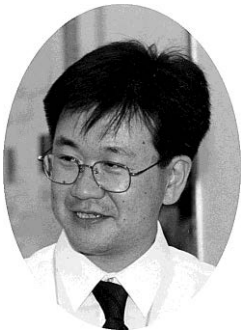
本研究をおいて他に存在しない。現段階ではリン酸カルシウムの蒸着膜厚の制御や結晶構造に問題点を含んでいるが、いずれ解決できる問題と考えられる。

本研究で設計・開発・評価を行ったチタン SPR センサーとリン酸カルシウム SPR センサーは nm の領域での医用材料の生体適合性の研究に非常に重要な役割を果たすと期待できる。

参考文献

1) Hirata, I., Okazaki, M., Iwata, H.: Simple method for preparation of ultra-thin poly(N-isopropylacrylamide) hydrogel layers and characterization of their thermo-responsive properties.: Polymer, 45, 5569-5578, 2004.
2) Hirata, I., Murakami, Y., Kitano, E., Kitamura, H., Ikada, Y., Iwata, H.: Deposition of Complement Protein, C3b, on Mixed Self-Assembled Monolayers carrying Surface Hydroxyl and Methyl Groups studied by Surface Plasmon Resonance.: Journal of Biomedical Materials Research, 66A, 669-676, 2003.
3) Yoshida, Y., Van Meerbeek, B., Nakayama, Y., Snauwaert, J., Hellemans, L., Lambrechts, P., Vanherle, G., Wakasa, K.: Evidence of chemical bonding at biomaterial-hard tissue interfaces.: Journal of Dental Research, **79**, 709-714, 2000.

多光子励起型３次元超高速分光計測システムの開発



研究責任者　大阪市立大学大学院理学研究科物性物理学講座
教　授　　橋　本　秀　樹
共同研究者　グラスゴー大学生命科学研究所生化学教室
教　授　　リチャード・コグデル
大阪市立大学大学院理学研究科物性物理学講座
助教授　　杉　﨑　　満
科学技術振興機構
研究員　　佐　島　徳　武

1.　はじめに

人類が現在、地球規模で遭遇している問題として、(1) 炭酸ガスによる地球温暖化、(2) エネルギー不足、(3) 人口爆発による食糧不足の問題があげられる。光合成反応は、水と二酸化炭素から光エネルギーを用いて、生体エネルギーと食糧を生成する反応である。しかもその初期過程は、現存する最高の光エネルギー変換効率を有するバイオメカニズムである。実際に光合成反応では、捕らえた光エネルギーを使って電流を発生する、つまり太陽光発電を行っている。したがって、光合成系は「自然が創造した分子エレクトロニクス素子」と呼ぶことができる[1,2]。光合成反応（生体による光操作・制御）の仕組みを正しく理解し、その機能を模倣・制御し、同程度の光エネルギー変換効率を達成することにより上述の問題に正当に対処する，全く新しい解決方法が提案できると期待される。

光合成初期反応の機能発現には、図１に示したカロテノイド（カロチン色素）及びクロロフィル（葉緑素）と言った、特定の共役鎖長及び環構造を持った光合成色素が、アポ蛋白質により形成される反応場の中で空間的に規則正しく配列した、いわゆる「色素蛋白超分子複合体構造」が密接に関係している。本研究の中心課題である紅色光合成細菌の光合成系は、LH2 及び LH1 と言う２種類の光捕集アンテナ色素蛋白複合体と、取り込んだ光エネルギーを電気化学的エネルギーに変換する光反応中心複合体（RC）により構築されている。高度な生化学技術を要する、光合成膜蛋白質のＸ線結晶構造解析の成功により、図２に示したとおりこれら色素蛋白複合体の構造が原子スケールで明らかにされつつある。一方、近年の超高速レーザー分光技術の進歩により、機能ユニット間のエネルギー移動・電子伝達の素過程が、実時間スケールで明らかにされるに伴い、その機能を従来の物理概念のみで解釈することは困難である事が指摘され始めている。

ナノバイオロジー技術の進歩により、光合成色素蛋白超分子複合体構造そのものに人為的操作を施し、改変・再構築することが可能となっている[3-7]。また、極超短パルス光の位相制御（チャープ制御）技術の進歩により、「光」そのものの性質を制御することが可能となって来ている[8]。このような状況を踏まえ、光合成研究は天然試料そのものを使って研究を進めるだけでなく、人為的に色素構造及び蛋白質のアミノ酸配列を改変した、天然には存在しない試料（人工色素蛋白超分

子複合体）を使って、従来技術では克服できなかった諸課題を解決すると同時に、光合成初期反応そのものを人為的に制御する、より高い次元の研究へと移行しつつある[1,9]。

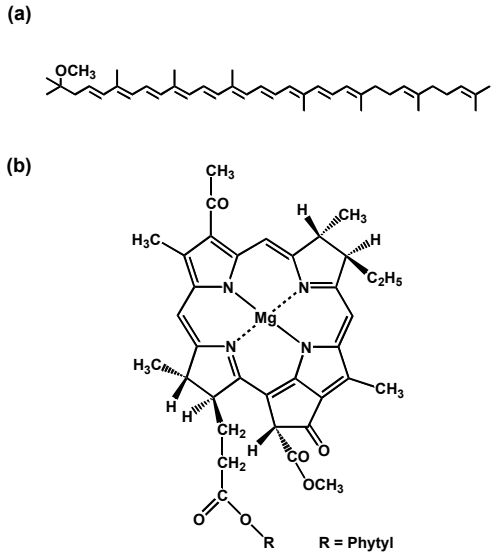


図１　(a) スフェロイデン（光合成細菌における典型的な天然カロテノイドの一種），及び (b) バクテリオクロロフィルの化学構造

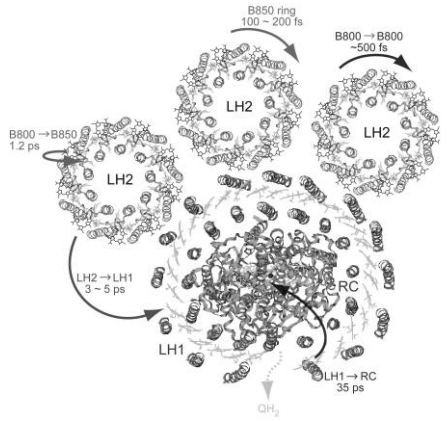


図２　紅色光合成細菌のアンテナおよび光反応中心複合体の構造と配置

本成果報告書では、紅色光合成細菌のアンテナ系色素蛋白複合体の分子構築・機能について紹介した後、著者らが開発した多光子励起型３次元超高速分光計測システムを用いて検出した、光合成色素カロテノイドの光励起状態における波束運動の実時間観測に代表される、最もホットな成果について記述する。さらに，将来展望として、光合成初期反応のコヒーレント制御に関する研究について言及する。

2.　光合成系の分子構築と機能

2.1　光合成アンテナ色素蛋白複合体の構造と機能

紅色光合成細菌の光合成反応は、*Rhodobacter (Rb.) sphaeroides* や *Rhodospirillum rubrum* のような細菌では、形質膜の一部が変化し、球状ベシクルを形成したクロマトフォアと呼ばれる光合成膜（光合成反応に特化した生体膜）上で営まれている。一方、*Rhodopseudomonas (Rps.) acidophila*, *Rps. palustris*, 及び *Blastochloris viridis* のような光合成細菌では、扁平な細胞膜が積層した構造がその役割を果たしている[10,11]。図３に典型的な光合成細菌である、*Rb. sphaeroides* 2.4.1 株のクロマトフォア膜の吸収スペクトルを示した。紫外・可視・近赤外の幅広い波長域に渡る、特徴的な構造を伴った吸収バンドが存在する。これらは全て光合成色素、カロテノイドとバクテリオクロロフィル（Bchl）によるものである．図中 Car と記したものがカロテノイドの吸収バンドで、B，Q_x 及び Q_y と記したものが Bchl の吸収バンドに対応する。カロテノイド色素は直鎖状の共役ポリエン骨格を有する炭化水素化合物[図 1 (a)参照]で，共役鎖長の違いにより吸収帯の位置が変化し、そのことが光合成細菌の色調の違いに反映される。Bchl の Q_y 吸収帯は蛋白内における構造の違いに敏感で、800，850 及び 875nm の３つの吸収帯として観測されている。光合成系の機能発現、特に明反応には上述の光合成色素がアポ蛋白質と結合した色素蛋白複合体が密接に関係している。紅色光合成細菌の光合成系には、一般的に周辺アンテナ色素蛋白複合体（LH2）、コアアンテナ複合体（LH1）、及び光反応中心複合体（RC）の３つの色素蛋白複合体が存在する。アンテナ色素蛋白複合体は文字通り、光エネルギーを捕獲するアンテナとしての機能を有する色素蛋白複合体で、捕まえた光エネルギーを励起エネルギーと言う形で各アンテナ色素蛋白複合体間（LH2→LH2 及び LH2→LH1）

を受け渡し，最終的に RC に伝達する働きを担っている。RC は、伝達された励起エネルギーを用いて電荷分離（発電）し、電子伝達反応を駆動する役割を担っている。

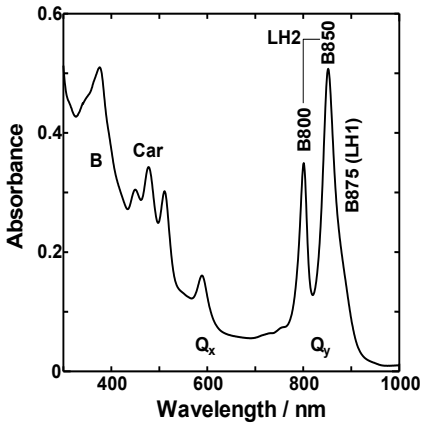


図３　*Rb. sphaeroides* 2.4.1 クロマトフォア膜の吸収スペクトル

光合成研究の近年における大きなブレークスルーは、非常に高度かつ困難な生化学技術を要する、光合成膜蛋白質（脂溶性蛋白質）の結晶化及び単結晶Ｘ線構造解析が達成されて、上述の色素蛋白複合体の構造が原子スケールで明らかになったことである。LH2 アンテナ色素蛋白複合体の原子分解能を持つ結晶構造解析に関する報告は、本研究の共同研究者である英国グラスゴー大学のリチャード・コグデル教授の研究グループにより 1995 年に発表された[12]。LH2 複合体は一対のα及びβポリペプチドに単量体 Bchl（B800-Bchl）、二量体 Bchl（B850-Bchl）、２分子のカロテノイドがサンドイッチされたユニットにより構成されている。このユニットが９回対称性を持ち会合した非常に美しい構造を取っている（図２参照）。LH2 複合体には 800 nm 及び 850 nm に Q_y 吸収帯を持つ２種類の Bchl が存在する。前者が単量体 Bchl，後者が二量体 Bchl の吸収に対応している。B850 Bchl は，二量体化することで励起子相互作用により励起状態のエネルギーが安定化されて，Q_y 吸収体が単量体の場合に比べて 50 nm 長波長側にシフトしている[13]。カロテノイドは B800 及び B850 Bchl とファン・デル・ワールス半径程度の距離に近接しており、Bchl が吸収できない波長域の光を吸収し、B800 及び B850 Bchl に励起エネルギー伝達を行っている（カロテノイドの補助集光作用）[14]。さらに、２分子存在するカロテノイドのうち一方は B800 Bchl と隣接するユニットに存在する B850 Bchl とを繋ぎ、会合体構造を安定化する役割も果たしている[14]。

もう一つのアンテナ複合体である LH1 の構造に関しては、二次元結晶に対する電子線回折[15]及び原子間力顕微鏡[16]を用いた研究により LH2 と類似した 16 回対称のリング状の構造を持つことが示唆されていた。最近、英国グラスゴー大学のコグデル教授らの研究グループにより、光合成細菌 *Rps. palustris* の RC-LH1 コア複合体の三次元結晶を用いた、4.8 Å 分解能のＸ線結晶構造解析の結果が報告された[17]。図２に示したとおり、LH1 複合体は 15 対の膜貫通α, β-ポリペプチドが RC の周りを楕円状に取り囲んだ構造を取っており、一つの膜貫通ポリペプチド (W-ポリペプチド) によりリングが完全に閉じるのを阻止されていることが明らかになった。この W-ポリペプチドが、Q_B が RC-LH1 系外に抜け出す際に重要な役割を果たしていると推定されている[17]。

近年の超高速レーザー分光法を用いた研究により、光合成色素蛋白複合体の各ユニット内及びユニット間の励起エネルギー移動の実時間観測が可能となっている[18]。現在までに得られている知見を要約して図２に記した。LH2 複合体内における励起エネルギー移動は、B800 Bchl 間が～500 fs (= ～5×10^{-13} 秒) ，B850 Bchl 間が 100 ～ 200 fs, B800 → B850 が 1.2 ps (= 1.2×10^{-12} 秒)と言う、驚くべき超高速の過程である。しかもほぼ 100% の励起エネルギー移動効率が達成されている。LH2 リング内に蓄積された励起エネルギーは、隣接する LH1 複合体に 3 ～ 5 ps の時間で伝達される。LH1 に伝達された励起エネルギーは 35 ps と言う，比較的ゆっくりとした時間で RC 内のスペシャルペアーBchl に伝達される。この最終段の励起エネルギー移動が律速になっている理由は、

B875 Bchl とスペシャルペアーBchl の空間的な距離が隔たっているためと、LH1 → RC のエネルギー伝達過程がアップヒルになっているためである。一見、非効率的に見えるこのエネルギー伝達が、電子伝達を行った後にスペシャルペアーBchl に残る正孔が LH1 に逆戻りして、不必要なトラップになるのを防ぐ重要な役割を果たしている。

2.2 アンテナ色素蛋白複合体におけるカロテノイドからバクテリオクロロフィルへの励起エネルギー移動とカロテノイドの中間励起状態

アンテナ色素蛋白複合体におけるカロテノイドからバクテリオクロロフィルへの励起エネルギーの移動効率は、光合成細菌の種類に依存して、30%からほぼ 100%まで変化する[19]。つい最近まで，カロテノイドからバクテリオクロロフィルへの励起エネルギー移動の機構は、図４に示したエネルギーダイアグラムに基づいて、完全に説明できると考えられていた。カロテノイドには基底状態からの一光子遷移に対して許容な S_2 状態と禁制な S_1 状態の２種類の一重項励起状態が存在する[20]。S_2 状態は青～緑スペクトル領域の強い吸収バンドと関係しており、ポリエン部分の対称性を C_{2h} 対称と仮定して、その電子状態は $1^1B_u^+$状態に帰属されている。一方，S_1 状態は $2^1A_g^-$状態に帰属されている。これら２つの励起状態の寿命は、ポリエン部分の共役性の程度に依存する。例えば、典型的なカロテノイドの一種であるβ-カロテンの場合、S_2 状態の寿命は 200 fs 程度と極めて短いのに比べて、S_1 状態の寿命は 10 ps 程度の長さを持つ[21]。サブピコ秒の時間分解能を持つ時間分解蛍光分光を用いた研究により、S_2，S_1 何れの励起状態からもバクテリオクロロフィルへのエネルギー移動が起こることが示されている[22]。したがって、カロテノイドからバクテリオクロロフィルへのエネルギー伝達効率は、S_2，S_1 の各々の励起状態が如何に効率よく光エネルギーを捕獲するかに依存することになる。

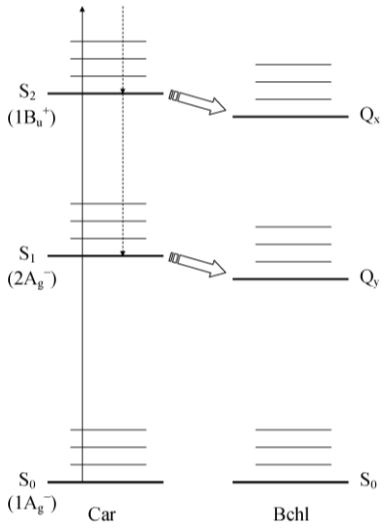


図４　Bchl *a* の Q_x および Q_y 吸収帯に対する，典型的なカロテノイドの S_1 および S_2 励起一重項状態の相対的エネルギー準位。太い横実線は電子準位，細い横実線は振動準位に対応している。このエネルギー準位図は，共役二重結合数が 10 個までのカロテノイド分子に適用可能である。

しかしながら、近年になり、上述した S_1 状態とは別の一光子禁制な一重項励起状態が、S_2 状態と S_1 状態との間に“中間励起状態”として存在することが確認され、状況がより複雑になっている。このことは、Tavan と Schulten による理論計算の結果により象徴的に示すことができる[23,24]。彼らの計算によれば、C=C 結合数が４つよりも多いポリエン分子の場合、$1^1B_u^-$状態と帰属される別の一光子禁制な一重項励起状態が、中間励起状態として存在することが予測されている。理論予測をさらに共役二重結合数が多くなる方向に補外すると、C=C 結合数が 10 個よりも多いポリエン分子では、もう一つ別の $^1A_g^-$状態が中間励起状態として存在することになる。ごく最近、Tavan と Schulten による理論予測を裏付ける実験結果が、小山らのグループによるカロテノイド結晶に対する共鳴ラマン励起プロファイルの測定により報告されている[25-28]。

20 フェムト秒を切る時間分解吸収分光を適用することで，S_2 状態に光励起した後に中間励起状態に緩和する様相が実時間スケールで観測され

た[29]。観測された中間励起状態は、その属性が明確では無いので、一時的に S_x 状態と命名されている（詳細については後述する）。小山らも、装置の時間分解能は不十分ながら、時間分解吸収及び時間分解蛍光スペクトルの測定結果に、特異値分解（SVD）とそれに続くグローバル・フィッティングを行うことにより同様に中間励起状態を検出している[30-34]。彼らは、検出した中間励起状態をモデルポリエンに対する Tavan と Schulten の理論計算の結果を参照して[23,24]、$1^1B_u^-$あるいは $3^1A_g^-$状態に帰属している。SVD とグローバル・フィッティングを用いた解析は取得した全スペクトルデータを用いてダイナミックスを解釈できるので、確かに有効な手段ではあるが、観測した時間分解スペクトルが連続的なシフトを示す場合は注意を要する[35]。カロテノイドの一種、ヌロスポレンに対するフェムト秒時間分解誘導ラマン分光の結果も、$S_2 \rightarrow S_1$ の緩和過程において $1^1B_u^-$状態が中間励起状態として存在することを支持している[36]。

溶液中のフリーなカロテノイド分子及びアンテナ色素蛋白複合体に結合したカロテノイドについて、S*状態と命名される他の中間励起状態が発見され、さらに状況が複雑になっている[37-41]。$S_1 \rightarrow S_n$ 吸収の高エネルギー側に現れる過渡吸収バンドが、時間分解吸収スペクトルの測定とそれに続く SVD 及びグローバル・フィッティングを用いた解析により検出された[38-41]。この新たな吸収バンドが S*状態からの遷移に帰属されている。S*状態は、カロテノイドがアンテナ複合体に結合しているか否かに依存して、5 ～ 12 ps の寿命を持つ。カロテノイドが LH2 複合体に結合している場合、S*状態は三重項励起状態への緩和を示す。これに対して、溶液中のフリーなカロテノイドの場合、S*状態は直接 S_0 状態へ緩和する。つい最近、β-カロテン, リコペン, ゼアキサンチンに対して、過渡吸収スペクトルの測定に際してポンプ・ダンプ法を適用することにより、Wohlleben らは溶液中のフリーなカロテノイドの S*状態（S^*_{sol}）を再調査した[37]。彼らは、S^*_{sol} 状態が、電子基底状態の振動励起状態に帰属されること（S^*_{sol} = hot S_0）を提案している。彼らはアンテナ蛋白に結合したカロテノイドの S*状態も検出しており、こちらは S^*_T と再命名している。

β-カロテンの $S_0 \rightarrow S_2$ 吸収の高エネルギー側を光励起することにより、$S^‡$状態と命名される、さらに別の中間励起状態が発見されている[42]。 $S^‡$状態と S_1 状態が、S_2 状態からの緩和の際に，独立に存在することから、$S^‡$状態は振動励起状態では無く、電子励起状態であることが示唆された。

光励起後のカロテノイドの緩和過程における振動励起状態の介在は、当初、時間分解吸収分光測定により指摘されていた[43-45]。最近になって、この事は時間分解誘導ラマン分光を用いた研究によりさらに詳細に研究されている[46-50]。

ペリディニン及びフコキサンチン等の極性カロテノイド類では、$S_2 \rightarrow S_1$ の緩和過程において，電荷移動型の中間励起状態（S_{CT}）が介在することが明らかにされている[51-54]。この電荷移動型の中間励起状態に関する詳細は、Polívka と Sundström による最近のレビュー記事を参照されたい[55]。

まとめとして，図５に上で議論したカロテノイドの一重項励起状態の相対的なエネルギー準位と S_2 状態からの緩和過程を模式的に記す。

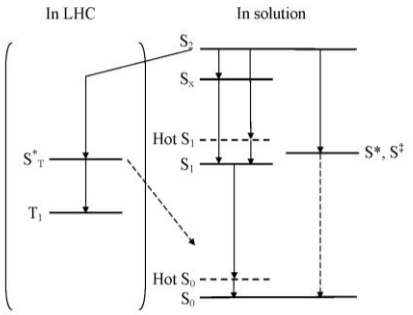


図５　カロテノイドのエネルギー準位を示す模式図と S_2 状態に光励起した際の緩和過程。LHC は集光性色素蛋白複合体の略号である。破線で示したエネルギー準位は振動励起状態を示す。破線矢印は未解明の緩和過程を示している。

3. 研究成果

3.1 多光子励起型３次元超高速分光計測システムの開発

本研究では、ポンプ・プローブ時間分解吸収分光を行うために、可視・近赤外（NIR）波長域でサブ 20 フェムト秒程度の時間分解能を持つ、２つの非同軸光パラメトリック増幅器（NOPA）を開発した[29]。図６に著者らの研究室で製作した NOPA システムの光学系のブロック図を示した。

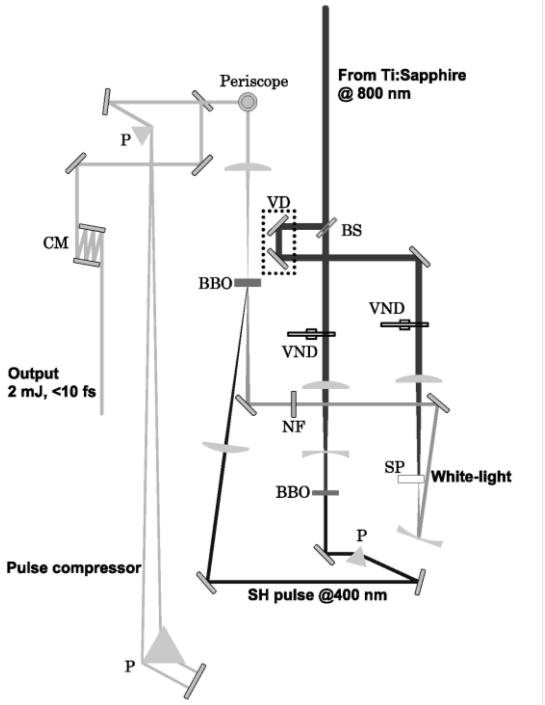


図６　著者らの研究室で製作した非同軸光パラメトリック増幅器の光学系を示す模式図。省略記号の説明は以下のとおりである。BS: ビームスプリッター，VD: 可変遅延光学系, VND: 可変 ND フィルター, SP: サファイア基板，NF: ノッチフィルター，P: プリズム，CM: チャープ鏡。

フェムト秒再生増幅レーザーの出力（800 nm, ～100 fs）をビームスプリッターにより２分割し、一方をサファイア板に集光することにより、シード光となる白色光を発生する。もう一方を BBO 結晶に集光し、第二高調波（SH 光; 400 nm, ～100 fs）を発生する。発生した SH 光を NOPA 用の BBO 結晶に集光し、パラメトリック下方変換過程により発生したパラメトリック蛍光と、シード白色光とを、NOPA 用 BBO 結晶内で空間的・時間的に重ね合わせることにより光パラメトリック増幅を行う。発生した NOPA 光は、プリズム対とチャープ鏡対とを用いたパルス圧縮を行うことにより、530 ～ 750 nm の波長帯域においてパルス幅 10 フェムト秒を切るフェムト秒パルスの発生を行っている。NOPA を使った極超短パルス光の発生に関しては，実際に分光応用されているものとして 4 フェムト秒を切るパルス圧縮技術が報告されている[56]。NIR 波長域においても、NOPA 用 BBO 結晶での位相整合条件を満足させることにより、可視波長域と同様にサブ 20 フェムト秒 NOPA を構築することが可能である。

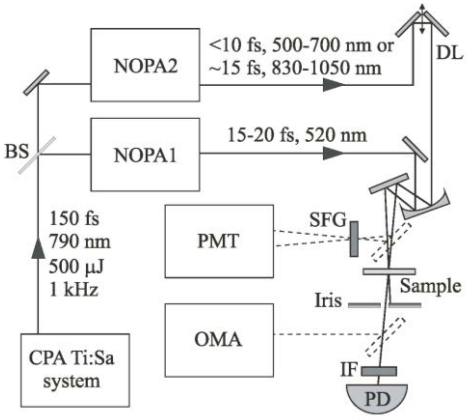


図７　サブ 20 フェムト秒時間分解吸収分光装置の光学配置を示すブロック図。省略記号の説明は以下のとおりである。CPA: チャープパルス増幅器，BS: ビームスプリッター，NOPA: 非同軸光パラメトリック増幅器, DL: 遅延光学系, PMT: 光電子増倍管，SFG: 和周波発生用非線形光学結晶，OMA: 光マルチチャンネル解析器，IF: 干渉フィルター，PD: フォトダイオード。

図７に２台のサブ 20 フェムト秒 NOPA を用いた、ポンプ・プローブ過渡吸収分光実験の光学配置を示した。最初に、NOPA1 は可視スペクトル領域で約 30 THz のバンド幅を持つように調整し、ほぼフーリエ変換限界の 15-20 fs の時間幅となるようにパルス圧縮する。NOPA1 からの光パルスは，カロテノイドのゼロフォノン線を光励起するのに用いる。次に，NOPA2 はスペクトルが 500 ～ 720 nm の波長帯域となる光パルスを発生し，

NOPA1 同様，ほぼフーリエ変換限界でサブ 10 フェムト秒の時間幅までパルス圧縮する。一方，NOPA2 は, NIR 領域においても動作するように再配置する。その際，発振波長は 830 ～ 1050 nm となり，溶融石英プリズム対を用いたパルス圧縮を行うことにより，ほぼフーリエ変換限界で 15 fs 程度のパルス幅となる。

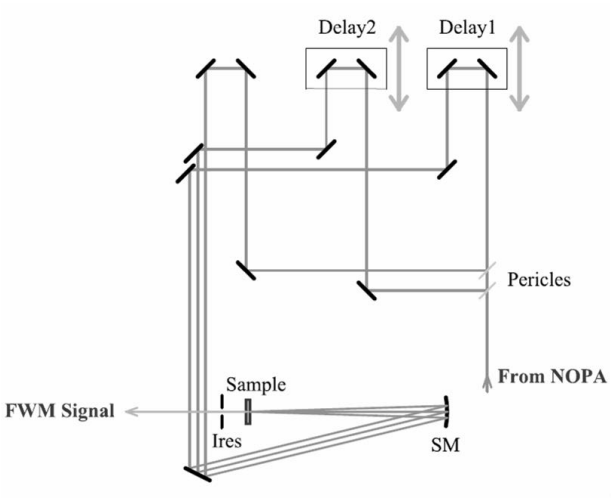


図８　縮退４光波混合実験の光学配置。

図８に励起状態のコヒーレンス（励起状態波束の運動）を実時間で観測するための、縮退４光波混合実験のための光学系の配置図を示した。レーザー光の波長は、測定対象となる試料（今の場合カロテノイド）の基礎吸収端近傍に設定し、基底状態と励起状態の両方の波束が観測できるようにする。第一・第二レーザーパルスを照射することにより試料の励起状態に分極を誘起する。励起状態のコヒーレンスが保たれている間、コヒーレントな分極が保持されるので、第三のレーザーパルスでその様子を観察する。ここで示した実験系では、縮退した光学配置を採用しているので、試料に入射するレーザーパルスに $2\mathbf{k} - \mathbf{k}$ の運動量保存則が満足される方向に４光波混合信号が観測される。遅延時間に対する、４光波混合信号の強度をモニターすることにより、励起状態波束の運動の実時間観測が可能となる。図８の光学系に記したように、試料に入射するレーザーパルスは、２つの独立した遅延光学系（精密微動ステージ）を経て，試料に到達する。ステージ１および２の移動は２つの独立した時間軸に対応しており、４光波混合信号の強度を縦軸に取る事で、分子の固有振動をも時間分解できる程度の極超短時間での励起状態波束の運動を、３次元的に計測することが可能である。

3.2　サブ 20 フェムト秒分光によるカロテノイドの中間励起状態の直接観測

図９に以下で議論するカロテノイド分子の化学構造を示す。前述したとおり、カロテノイドの S_2 状態からの緩和は超高速な光学過程である。したがって、中間励起状態のダイナミックスを正確に決定するためには、研究に用いるフェムト秒レーザーシステムの時間分解能が鍵となる。ここでは，著者らによるサブ 20 フェムト秒の時間分解能を持つレーザーシステムによる、 中間励起状態 S_x の特性に関するデータを示したいと思う。

さきに示したレーザーシステムを用いることで，可視及び近赤外スペクトル領域におけるβ-カロテンのサブ 20 フェムト秒時分解吸収スペクトルを測定することが可能となった。得られた時間分解吸収スペクトルの一部を図１０に示した。光励起直後 800 nm 付近のスペクトル領域において，PA_2 と表記した，S_2 状態に由来する過渡吸収バンドが新たに同定された。この吸収バンドは，励起後 50 fs で殆ど緩和し，代わりに PA_x と表記した，別の過渡吸収バンドが 1000 nm 付近に現れる。PA_x はおよそ 500 fs 以内で，良く知られた $S_1 \rightarrow S_n$ 吸収に帰属される 560 nm の過渡吸収バンド（PA_1）へと緩和する。この新たに同定された中間励起状態が前節で紹介した S_x 状態である。各々の過渡吸収バンドの立ち上がりと減衰の時定数は，$S_2 \rightarrow S_x \rightarrow S_1$ の逐次的なエネルギーの流れに従う。同様の結果が，別のカロテノイドであるリコペンの場合でも確認できた[29]。

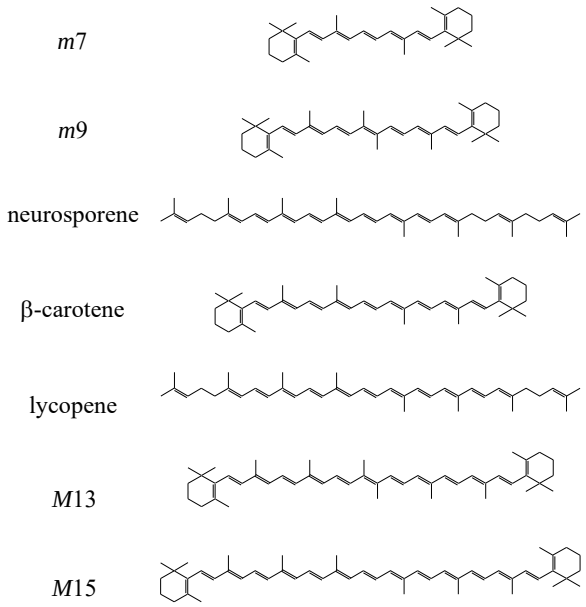


図９　β-カロテン同族体，ヌロスポレン，およびリコペンの化学構造。同族体の名前は各々の共役二重結合数（*n*）に由来する。小文字の *m* はミニカロテン，大文字の *M* はマクロカロテンに対応している。

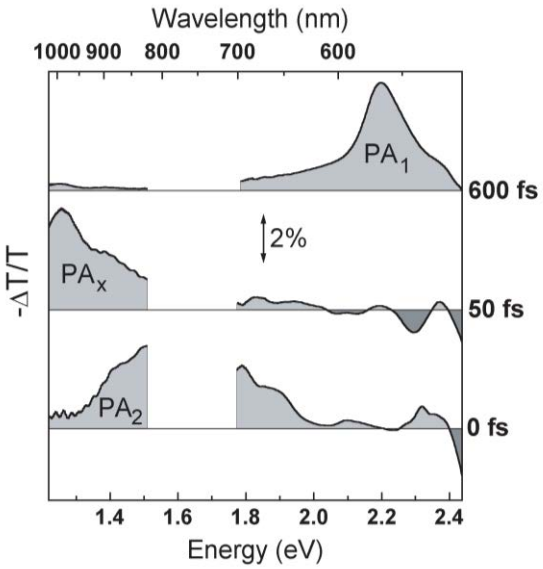


図１０　シクロヘキサン溶液中，all-*trans*-β-カロテンの $S_0 \rightarrow S_2$ 吸収を 15 fs パルスで共鳴励起した際に観測される過渡吸収変化。500 – 710 nm の波長領域はサブ 10 フェムト秒パルスで，820 – 1020 nm の波長領域は 12 fs パルスでプローブしている。

この研究を，異なる C=C 二重結合数 *n* を持つより広範なカロテノイド，すなわち，ヌロスポレン（n=9），M13（n=13）及び M15（n=15）に拡張した[57,58]。全ての分子において，中間励起状態 S_x の存在を直接観測することができた。決定した全ての内部転換（IC）の速度定数は 1/(2*n*+1)に比例することが分かった。この結果は，配置間相互作用効果を取り入れた Pariser-Parr-Pople モデルによる理論予測と良い一致を示している[23,24]。このモデルでは，ポリエン分子の各準位エネルギーは，$E = E_0 + \alpha/(2n+1)$の依存性を示す。$S_1 \rightarrow S_0$ の IC の速度定数の 1/(2*n*+1)依存性は，良く知られたエネルギー・ギャップ則を用いて説明することが可能である[59]。しかしながら，この法則を $S_2 \rightarrow S_x$ 及び $S_x \rightarrow S_1$ の IC 速度定数の場合に直接適用するのは危険である。何故なら，簡易版のエネルギー・ギャップ則は，比較的大きなエネルギー・ギャップを持つ場合にのみ適用可能だからである。仮にエネルギー・ギャップ則が適用可能であるとしても，$S_2 \rightarrow S_x$ の IC 速度定数が 20 fs の範囲であることを考えると，さらに慎重な議論を要する。このくらい速い超高速緩和過程は，光学遷移に結合した原子核の固有振動の周期と同程度の時間範囲であり、通常、励起状態のダイナミックスを記述するのに用いられる、断熱近似の範囲を超えるからである。このような場合は，S_2 と S_x 状態のポテンシャル表面を結ぶ，非断熱（diabatic）な経路を用いて初めて緩和過程が正しく記述される[60]。非断熱な経路を用いた解析では、S_2 と S_x 状態を別々のポテンシャル曲面で記述することが困難な状況になることが予想される。その際は、S_2，S_x などを明確に区別して議論することがあまり意味を持たないことになる。この興味深い問題に関しては，さらなる検討を要する．

もう一点注目すべき重要な課題は，中間励起状態 S_x の帰属に関してである。S_x 状態の寿命は，例えば，β-カロテンについて蛍光アップ・コンヴァージョン法を用いて決定されている S_2 状態の寿命と良い一致を示している[61]。上述したサブ 20

フェムト秒分光で，光励起に用いるレーザー光は，カロテノイドの $S_0 \rightarrow S_2$ 吸収の低エネルギー側の裾（ゼロフォノン線）を光励起している。したがって，S_x 状態は S_2 状態（$1^1B_u^+$状態）からの緩和により生成した，$1^1B_u^+$状態とは異なる特性を持つ励起状態であると予想できる。前述した Tavan と Schulten による理論予測にもとづき，もし，S_x 状態が $1^1B_u^-$状態に対応していると仮定すると，すぐさま矛盾が露呈する。何故なら，$S_x \rightarrow S_0$ 遷移は一光子禁制となり，したがって，発光しないはずだからである。S_x 状態が実際に図５に記したどの励起状態に対応しているのかを特定することは急務な課題である．現在のところ，中間励起状態が実際の光合成系におけるエネルギー伝達に関与している言う確固たる証拠は見つかっていない。しかしながら，カロテノイドからクロロフィルへのエネルギー伝達と言う，光合成初期過程の正に入り口に位置する根源的問題に関して，中間励起状態の存在は，従来概念を打破した全く新しい描像を創出するための基盤概念の再形成に資するのではないかと期待される。

3.3　β-カロテンおよびその同属体の縮退４光波混合

本研究で開発した，縮退４光波混合実験系を用いて，光合成色素カロテノイドの代表であるβ-カロテンとその共役鎖長を伸張した同属体（M15-カロテン）の４光波混合信号を観測した。例として，図１１に M15-カロテン分子の結果を，等高線図として示す。第一レーザーパルスに対する，第二及び第三レーザーパルスの遅延時間の変化に伴い，コヒーレントな分極が極めて早い時間周期で振動している様子が分かる。この信号をフーリエ変換することにより，分子の固有振動と合致するスペクトルが得られた。すなわちこの結果は，カロテン分子のコヒーレントな分極が，分子の固有振動と同じ周期で変動しながら緩和すると言う，励起状態波束のダイナミクスを実時間で観測していることに対応している。非常に興味深いことに，励起状態のコヒーレンスはピコ秒オーダーまで保持されており，このことが，アンテナ色素蛋白複合体におけるカロテノイドからクロロフィルへの，高効率かつ超高速なエネルギー伝達の秘密を探る，鍵となり得ることが示唆される。

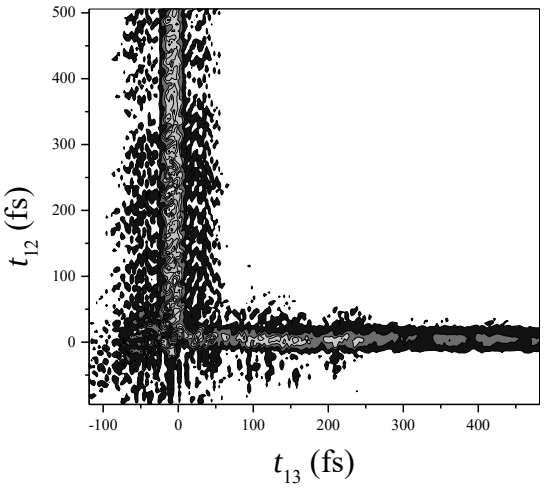


図１１　M15-カロテンの縮退４光波混合の実験結果を示す等高線図。t_{12}, t_{13}はそれぞれ，第一レーザーパルスに対する第二および第三レーザーパルスの遅延時間を示している。

4.　まとめ

1990 年以降、極超短レーザーパルスを用いた光反応制御の研究が目覚しく発展してきた。原子・２原子分子の光反応制御には、基本波と倍音波との干渉から光反応経路を制御する手法[62,63]や，空間光変調器を用いて生成物（反応中間物）の蛍光・吸収・イオン化量をモニターし、その値が最大値（最小値）になるように空間光変調器をフィードバック制御し、パルス形状が最適化された光を照射する手法[64-70]が報告されている。レーザー色素などの分子に関しては、線形チャープさせたフェムト秒パルス光を照射する方法[71]や、空間光変調器を用いた方法[69,72-75]により、蛍光収量を制御することに成功している。さらに生体系試料に関しても光反応制御の例が幾つか示されつつある。たとえば視物質レチナールの場合，２光子励起法によるシス－トランス光異性化の制御が報

告されている[76]。

本研究の主題である光合成反応に目を向けると、このような高度な光操作技術を駆使して、紅色光合成細菌のアンテナ色素蛋白複合体におけるカロテノイドからバクテリオクロロフィルへのエネルギー伝達の効率を量子制御しようとする試みが成功している[77]。中心波長 525 nm，パルス幅 30 fs のフェムト秒パルスの各波長での位相を空間光変調器により制御し、前述した *Rps. acidophila* の LH2 複合体におけるカロテノイドから Bchl へのエネルギー移動（ET）とカロテノイドの光励起状態（一重項励起状態）の内部失活（IC）をモニターしながら遺伝的アルゴリズムを構築することにより、IC/ET の比を 1 から 1.3 の範囲で制御できること、及び光の位相をπ位相ずらすことによりこれら２つの状態をスイッチできることが報告されている。光合成反応のような複雑な系においてもコヒーレント制御可能であることが示されたことは、正に注目に値する。現在のところカロテノイドから Bchl への ET の効率が減少する方向での制御であるが、本研究により開発した装置を用いて、複雑な多光子励起が ET にどのように寄与しているのかに関する物理的背景が明らかになれば、光合成色素蛋白複合体という興味深い材料を、コヒーレント制御を試す一つの実験台とすることも可能では無いかと期待される。特に、励起エネルギー移動に直接関与するカロテノイドの一重項励起状態に関して、上述したとおり，著者らの時間分解能 20 フェムト秒を切る時間分解分光測定の結果、新たな中間励起状態の実時間計測に成功するなど、その素過程の解明に関してもまだ検討の余地が残されている。

5. 参考文献

[1] H. Hashimoto, K. Yanagi: Electrochemistry **71** (2003) 960.

[2] 南後　守：“電子と生命－新しいバイオエナジェティックスの展開, シリーズニューバイオフィジックスⅡ”（垣谷 俊昭，三室 守 編）共立出版 (2000) p.143.

[3] L. Fiedor, D. Leupold, K. Teuchner, B. Voigt, C.N. Hunter, A. Scherz, H. Scheer: Biochemistry **40** (2001) 3737.

[4] A. Gall, S. Dellerue, K. Lapouge, B. Robert, M.-C. Bellissent-Funel: Biopolymers **58** (2001) 231-234.

[5] A. Gall, N.J. Fraser, M.-C. Bellissent-Funel, H. Scheer, B. Robert, R.J. Cogdell: FEBS Lett. **449** (1999) 269.

[6] A.W. Roszak, K. McKendrick, A.T. Gardiner, I.A. Mitchell, N.W. Isaacs, R.J. Cogdell, H. Hashimoto, H.A. Frank: Structure **12** (2004) 765.

[7] R. Picorel, G. Belanger, G. Gingras: Biochemistry **22** (1983) 2491.

[8] 三沢 和彦：固体物理 **36** (2001) 330.

[9] H. Hashimoto, T. Sashima, K. Yanagi, M. Yoshizawa: Rev. Laser Engineer. **32** (2004) 701.

[10] R.K. Clayton: Photosynthesis: physical mechanisms and chemical patterns, Cambridge University Press, Cambridge, 1980.

[11] 佐藤 公行 編：“光合成”，朝倉植物生理学講座３，朝倉書店 (2002).

[12] G. McDermott, S.M. Prince, A.A. Freer, A.M. Hawthornthwaite-Lawless, M.Z. Papiz, R.J. Cogdell, N.W. Isaacs: Nature **374** (1995) 517.

[13] H. van Amerongen, L. Valkunas, R. van Grondelle: Photosynthetic Excitons, World Scientific, Singapore, 2000.

[14] N.J. Fraser, H. Hashimoto, R.J. Cogdell: Photosynth. Res. **70** (2001) 249.

[15] S. Karrasch, P.A. Bullough, R. Ghosh: EMBO J. **14** (1995) 631.

[16] S. Scheuring, J. Seguin, S. Marco, D. Levy, B. Robert, J.-L. Rigaud: Proc. Natl. Acad. Sci.

USA **100** (2003) 1690.

[17] A.W. Roszak, T.D. Howard, J. Southall, A.T. Gardiner, C.J. Law, N.W. Isaacs, R.J. Cogdell: Science **302** (2003) 1969.

[18] V. Sundström, T. Pullerits, R. van Grondelle: J. Phys. Chem. B **103** (1999) 2327.

[19] H.A. Frank, R.J. Cogdell: Photochem. Photobiol. **63** (1996) 257.

[20] 橋本 秀樹: 日本物理学会誌 **50** (1995) 555.

[21] H.A. Frank: Arch. Biochem. Biophys. **385** (2001) 53.

[22] A.N. Macpherson, J.B. Arellano, N.J. Fraser, R.J. Cogdell, T. Gillbro: Biophys. J. **80** (2001) 923.

[23] P. Tavan, K. Schulten: J. Chem. Phys. **85** (1986) 6602.

[24] P. Tavan, K. Schulten: Phys. Rev. B **36** (1987) 4337.

[25] H. Hashimoto, Y. Koyama, Y. Mori: Jpn. J. Appl. Phys. **36** (1997) L916.

[26] T. Sashima, H. Nagae, M. Kuki, Y. Koyama: Chem. Phys. Lett. **299** (1999) 187.

[27] T. Sashima, Y. Koyama, T. Yamada, H. Hashimoto: J. Phys. Chem. B **104** (2000) 5011.

[28] K. Furuichi, T. Sashima, Y. Koyama: Chem. Phys. Lett. **356** (2002) 547.

[29] C. Cerullo, D. Polli, G. Lanzani, S. De Silvestri, H. Hashimoto, R.J. Cogdell: Science **298** (2002) 2395.

[30] J.-P. Zhang, T. Inaba, Y. Watanebe, Y. Koyama: Chem. Phys. Lett. **332** (2000) 351.

[31] J.-P. Zhang, R. Fujii, Y. Koyama, F.S. Rondonuwu, Y. Watanabe, A. Mortensen, L.H. Skibsted: Chem. Phys. Lett. **348** (2001) 235.

[32] J.-P. Zhang, L.H. Skibsted, R. Fujii, Y. Koyama: Photochem. Photobiol. **73** (2001) 219.

[33] R. Fujii, T. Fujino, T. Inaba, H. Nagae, Y. Koyama: Chem. Phys. Lett. **384** (2004) 9.

[34] R. Fujii, T. Inaba, Y. Watanabe, Y. Koyama, Z.P. Zhang: Chem. Phys. Lett. **369** (2003) 165.

[35] S. Yamaguchi, H. Hamaguchi: J. Phys. Chem. A **104** (2000) 4272.

[36] F.S. Rondonuwu, Y. Watanabe, Z.P. Zhang, K. Furuichi, Y. Koyama: Chem. Phys. Lett. **357** (2002) 376.

[37] W. Wohlleben, T. Buckup, H. Hideki, R.J. Cogdell, J.L. Herek, M. Motzkus: J. Phys. Chem. B **108** (2004) 3320.

[38] E. Papagiannakis, S.K. Das, A. Gall, I.H.M. van Stokkum, B. Robert, R. van Grondelle, H.A. Frank, J.T.M. Kennis: J. Phys. Chem. B **107** (2003) 5642.

[39] E. Papagiannakis, J.T.M. Kennis, I.H.M. van Stokkum, R.J. Cogdell, R. van Grondelle: Proc. Natl. Acad. Sci. USA **99** (2002) 6017.

[40] E. Papagiannakis, I.H.M. van Stokkum, R. van Grondelle, R.A. Niederman, D. Zigmantas, V. Sundström, T. Polívka: J. Phys. Chem. B **107** (2003) 11216.

[41] C.C. Gradinaru, J.T.M. Kennis, E. Papagiannakis, I.H.M. van Stokkum, R.J. Cogdell, G.R. Fleming, R.A. Niederman, R. van Grondelle: Proc. Natl. Acad. Sci. USA **98** (2001) 2364.

[42] D.S. Larsen, E. Papagiannakis, I.H.M. van Stokkum, M. Vengris, J.T.M. Kennis, R. van Grondelle: Chem. Phys. Lett. **381** (2003) 733.

[43] P.O. Andersson, T. Gillbro: J. Chem. Phys. **103** (1995) 2509.

[44] H.H. Billsten, D. Zigmantas, V. Sundström, T. Polívka: Chem. Phys. Lett. **355** (2002) 465.

[45] T. Polívka, D. Zigmantas, H.A. Frank, J.A. Bautista, J.L. Herek, Y. Koyama, R. Fujii, V. Sundström: J. Phys. Chem. B. **105** (2001) 1072.

[46] M. Yoshizawa, H. Aoki, H. Hashimoto: Phys. Rev. B **63** (2001) 180301.
[47] M. Yoshizawa, H. Aoki, H. Hashimoto: Bull. Chem. Soc. Jpn. **75** (2002) 949.
[48] M. Yoshizawa, H. Aoki, M. Ue, H. Hashimoto: Phys. Rev. B **67** (2003) 174302.
[49] D.W. McCamant, J.E. Kim, R.A. Mathies: J. Phys. Chem. A **106** (2002) 6030.
[50] D.W. McCamant, P. Kukura, R.A. Mathies: J. Phys. Chem. A **107** (2003) 8208.
[51] H.A. Frank, J.A. Bautista, J. Josue, Z. Pendon, R.G. Hiller, F.P. Sharples, D. Gosztola, M.R. Wasielewski: J. Phys. Chem. B **104** (2000) 4569.
[52] D. Zigmantas, R.G. Hiller, V. Sundström, T. Polívka: Proc. Natl. Acad. Sci. USA **99** (2002) 16760.
[53] D. Zigmantas, T. Polívka, R.G. Hiller, A. Yartsev, V. Sundström: J. Phys. Chem. A **105** (2001) 10296.
[54] J.A. Bautista, R.E. Connors, B.B. Raju, R.G. Hiller, F.P. Sharples, D. Gosztola, M.R. Wasielewski, H.A. Frank: J. Phys. Chem. B **103** (1999) 8751.
[55] T. Polivka, V. Sundstrom: Chem. Rev. **104** (2004) 2021.
[56] A. Baltuška, T. Fuji, T. Kobayashi: Optics Lett. **27** (2002) 306.
[57] D. Polli, C. Cerullo, G. Lanzani, S. De Silvestri, H. Hashimoto, R.J. Cogdell: Synth. Metals **139** (2003) 893.
[58] D. Polli, C. Cerullo, G. Lanzani, S. De Silvestri, K. Yanagi, H. Hashimoto, R.J. Cogdell: Phys. Rev. Lett. **93** (2004) 163002
[59] R. Engleman, J. Jortner: Mol. Phys. **18** (1970) 145.
[60] M. Suzuki, T. Iida: Phys. Rev. B **57** (1998) 370.
[61] H. Kandori, H. Sasabe, M. Mimuro: J. Am. Chem. Soc. **116** (1994) 2671.
[62] R.N. Zare: Science **279** (1998) 1875.
[63] S.A. Rice: Nature **409** (2001) 422.
[64] J. Degert, W. Wohlleben, B. Chatel, M. Motzkus, B. Girard: Phys. Rev. Lett. **89** (2002) 203003.
[65] N. Dudovich, D. Oron, Y. Silberberg: Phys. Rev. Lett. **88** (2002) 123004.
[66] N. Dudovich, B. Dayan, S.M.G. Faeder, Y. Silberberg: Phys. Rev. Lett. **86** (2000) 47.
[67] H. Rabitz, R. de Vivie-Riedle, M. Motzkus, K. Kompa: Science **288** (2000) 824.
[68] C. Lupulescu, A. Lindinger, M. Plewicki, A. Merli, S.M. Weber, L. Woste: Chem. Phys. **296** (2004) 63.
[69] D. Meshulach, Y. Silberberg: Phys. Rev. A **60** (1999) 1287.
[70] D. Meshulach, Y. Silberberg: Nature **396** (1998) 239.
[71] K. Misawa, T. Kobayashi: J. Chem. Phys. **113** (2000) 7546.
[72] S.H. Lee, K.H. Jung, J.H. Sung, K.H. Hong, C.H. Nam: J. Chem. Phys. **117** (2002) 9858.
[73] C.J. Bardeen, Q. Wang, C.V. Shank: Phys. Rev. Lett. **75** (1995) 3410.
[74] T. Brixner, N.H. Damrauer, P. Niklaus, G. Gerber: Nature **414** (2001) 57.
[75] C.J. Bardeen, V.V. Yakovlev, K.R. Wilson, S.D. Carpenter, P.M. Weber, W.S. Warren: Chem. Phys. Lett. **280** (1997) 151.
[76] T. Sashima, H. Hashimoto, S. Koshihara: Chem. Phys. Lett. **369** (2003) 380.
[77] J.L. Herek, W. Wohlleben, R.J. Cogdell, D. Zeidler, M. Motzkus: Nature **417** (2002) 533.

6. 発表論文

(1) H. Inoue, A. Tateishi, Y. Kimura, Y. Ozawa, K. Isobe, K. Nomura, T. Maoka, H. Hashimoto, J.

Shi, K. Zhao, and S. Hirota, *Carotenoid Science* **6** (2003) 5-8.
"Contents and Compositions of Chlorophylls, Carotenoids, Vitamin C, Vitamin E, and Minerals in Deep Color and Light Color Vegetable Crops and Their Correlation"

(2) M. Yoshizawa, H. Aoki, M. Ue, and H. Hashimoto, *Carotenoid Science* **6** (2003) 24-25.
"Ultrafast Relaxation Kinetics in Mini- and Macro-Carotenes Investigated by Femtosecond Absorption and Raman Spectroscopy"

(3) M. Yoshizawa and H. Hashimoto, Proceedings of SPIE-The International Society for Optical Engineering **5212** (2003) 13-22
"Ultrafast dynamics in a series of carotenoids investigated by time-resolved stimulated Raman spectroscopy"

(4) K. Yanagi, T. Kobayashi, and H. Hashimoto, *Phys. Rev. B* **67** (2003) 115122.
"Origin of transition dipole-moment polarizability and hyperpolarizability in hydrazones"

(5) M. Yoshizawa, H. Aoki, M. Ue, and H. Hashimoto, *Phys. Rev. B* **67** (2003) 174302.
"Ultrafast Relaxation Kinetics of Excited States in a Series of Mini- and Macro-β-Carotenes"

(6) 井上弘明、立石 亮、木村淑子、小沢裕子、磯部勝孝、野村和成、眞岡孝至、橋本秀樹、廣田才之、日本食生活学会誌 **13** (2003) 271-278.
"野菜類のクロロフィル含量とカロテノイド、ビタミンC・Eならびに無機質含量に関する比較研究"

(7) D. Polli, G. Cerullo, G. Lanzani, S. De Silvestri, H. Hashimoto, and R.J. Cogdell, *Synthetic Metals* **139** (2003) 893-896.
"Excited-state dynamics of carotenoids with different conjugation length"

(8) A. Sugita, K. Yanagi, K. Kuroyanagi, H. Takahashi, S. Aoshima, Y. Tsuchiya, S. Tasaka, and H. Hashimoto, *Chem. Phys. Lett.* **382** (2003) 693-698.
"Photo-excited state of N-benzyl MNA studied by femtosecond time-resolved absorption spectroscopy"

(9) 橋本 秀樹、柳 和宏、Electrochemistry **71** (2003) 960-965.
"自然が創造した分子エレクトロニクス素子 —— 光合成系の分子構築と機能 ——"

(10) 廣田才之，井上弘明，立石亮，橋本秀樹，富田純史，村越倫明，二郷俊朗，関本邦敏，横山次郎，船山秀樹，日本食生活学会誌**14** (2003) 194-199.
"ビタミンA欠乏系ラットにおけるβ-カロテン及びカンタキサンチン投与効果の結膜痕跡細胞による研究"

(11) R.J. Cogdell, H. Hashimoto, and A.T. Gardiner, *Photosynth. Res.* **80** (2004) 173-179.
"Purple Bacterial Light-Harvesting Complexes: From Dreams to Structures"

(12) A.W. Roszak, K. McKendrick, A.T. Gardiner, I.A. Mitchell, N.W. Isaacs, R.J. Cogdell, H. Hashimoto, and H.A. Frank, *Structure* **12** (2004) 765-773.
"Protein Regulation of Carotenoid Binding: Gatekeeper and Locking Amino Acid Residues in Reaction Centers of *Rhodobacter sphaeroides*"

(13) K. Yanagi, H. Hashimoto, A.T. Gardiner, and R.J. Cogdell, *J. Phys. Chem. B* **108** (2004) 10334-10339.
"Stark spectroscopy on the LH2 complex from *Rhodobacter sphaeroides* G1C; frequency and temperature dependence"

(14) H. Hashimoto, K. Yanagi, M. Yoshizawa, D. Polli, G. Cerullo, G. Lanzani, S. De Silvestri, A.T. Gardiner, and R.J. Cogdell, *Arch. Biochem. Biophys.* **430** (2004) 61-69.
"The Very Early Events Following Photoexcitation of Carotenoids"

(15) W. Wohlleben, T. Buckup, H. Hashimoto, R.J. Cogdell, J.L. Herek, and M. Motzkus, *J. Phys. Chem. B* **108** (2004) 3320-3325.
"Pump-deplete-probe spectroscopy and the puzzle of carotenoid dark states"

(16) K. Yanagi, A.T. Gardiner, R.J. Cogdell, and H. Hashimoto, *Phys. Rev. B* **69** (2004) 205103/1-205103/7
"Effect of the inhomogeneous band-broadening on the nonlinear optical properties of hydrazones"

(17) H. Hashimoto, T. Sashima, K. Yanagi, and M. Yoshizawa, *Rev. Laser Engineer.* **32** (2004) 701-710.
"Ultrafast Relaxation Processes of Photosynthetic Carotenoids"

(18) D. Polli, G. Cerullo, G. Lanzani, S. De Silvestri, K. Yanagi, H. Hashimoto, and R.J. Cogdell, *Phys.*

Rev. Lett. **93** (2004) 163002.
"Conjugation Length Dependence of Internal Conversion in Carotenoids: Role of the Intermediate State"

(19) M. Sugisaki, T. Sashima, K. Yanagi, A. Sugita, and H. Hashimoto, *Carotenoid Science* **7** (2004) 20-23.
"Stationary and Transient Optical Absorption Measurements in Polar Retinoid Analogue"

(20) T. Sashima, I. Matsuda, K. Misawa, S. Koshiara, and H. Hashimoto, *Carotenoid Science* **7** (2004) 24-25.
"The Control of Photoisomerization of All-*Trans* Retinal by Using Chirped Femtosecond Laser-Pulses"

(21) K. Yanagi, A.T. Gardiner, R.J. Cogdell, and H. Hashimoto, *Carotenoid Science* **7** (2004) 26-28.
"Electroabsorption Spectroscopy of β-Carotene Homologues"

(22) S. Hirota, H. Inoue, A. Teteishi, H. Hashimoto, Y. Tomita, M. Murakoshi, T. Nigo, K. Sekimoto, J. Yokoyama, and H. Funayama, *Carotenoid Science* **7** (2004) 43-45.
"Assessment of Conjunctival Impression Cytology (CIC) Method of Beta-carotene and Canthaxanthin Fed Vitamin A Deficient Rats"

(23) R.J. Cogdell, H. Hashimoto, K. Yanagi, D. Polli, G. Cerullo, G. Lanzani, and S. de Silvestri, *Carotenoid Science* **7** (2004) 60.
"Excited Singlet States of Carotenoids and Their Involvement in Photosynthetic Light-Harvesting"

(24) D. Kosumi, H. Hashimoto, and M. Yoshizawa, *Carotenoid Science* **7** (2004) 29-31.
"Pump Wavelength Dependence of Ultrafast Relaxation Kinetics in β-Carotene"

(25) T. Buckup, J. Savolainen, W. Wohlleben, H. Hashimoto, R.J. Cogdell, J.L. Herek, and M. Motzkus, *Femtochemistry and Femtobiology: Ultrafast Events in Molecular Science* (2004) 453-456.
"Pump-probe and pump-delete-probe spectroscopy on carotenoids with N=9-15"

(26) W. Wohlleben, T. Buckup, J.L. Herek, H. Hashimoto, R.J. Cogdell, and M. Motzkus, *Femtochemistry and Femtobiology: Ultrafast Events in Molecular Science* (2004) 91-94.
M. Energy flow in photosynthetic light harvesting: spectroscopy and control.

(27) K. Yanagi, M. Shimizu, H. Hashimoto, A.T. Gardiner, A.W. Roszak, and R.J. Cogdell, *J. Phys. Chem. B* **109** (2005) 992-998.
"Local Electrostatic Field Induced by the Carotenoid Bound to the Reaction Center of the Purple Photosynthetic Bacterium *Rhodobacter sphaeroides*"

(28) K. Yanagi, A.T. Gardiner, R.J. Cogdell, and H. Hashimoto, *Phys. Rev. B* 71 (2005) 195118.
"Electroabsorption spectroscopy of β-carotene homologs: anomalous enhancement of Δμ"

(29) D. Kosumi, K. Yanagi, T. Nishio, H. Hashimoto, and M. Yoshizawa, *Chem. Phys. Lett.* **408** (2005) 89-95.
"Excitation energy dependence of excited states dynamics in all-trans-carotenes determined by femtosecond absorption and fluorescence spectroscopy"

(30) K. Kanemoto, M. Shishido, T. Sudo, I. Akai, H. Hashimoto, and T. Karasawa, *Chem. Phys. Lett.* **402** (2005) 549-553.
"Concentration-dependence of photoluminescence properties in polythiophene diluted in an inactive polymer matrix"

(31) I. Akai, H. Nakao, K. Kanemoto, T. Karasawa, H. Hashimoto, and M. Kimura, *J. Luminescence* **112** (2005) 449-453.
"Rapid energy transfer in light-harvesting small dendrimers"

(32) M. Yoshizawa, D. Kosumi, M. Komukai, K. Yanagi, and H. Hashimoto, *Springer Series in Chemical Physics* **79** (Ultrafast Phenomena XIV) (2005) 589-591.
"Dynamics of carotenoids probed by femtosecond absorption, fluorescence, and Raman spectroscopy"

(33) T. Buckup, W. Wohlleben, J. Savolainen, B. Heinz, H. Hashimoto, R.J. Cogdell, J.L. Herek, and M. Motzkus, *Springer Series in Chemical Physics* **79** (Ultrafast Phenomena XIV) (2005) 368-370.
"Energy flow in carotenoids, studied with pump-deplete-probe, multiphoton and coherent control spectroscopy"

(34) G. Cerullo, D. Polli, G. Lanzani, H. Hashimoto, and R.J. Cogdell, *Springer Series in Chemical Physics* **79** (Ultrafast Phenomena XIV) (2005) 363-367.
"Sub-20-fs study of energy relaxation in carotenoids in solution and inside light harvesting complexes"

(35) D. Polli, G. Cerullo, G. Lanzani, S. De Silvestri, H. Hashimoto, and R. J. Cogdell, *Biophys. J.* (2005) submitted.
"Carotenoid-Bacteriochlorophyll Energy Transfer in LH2 Complexes Studied with 10-fs Time Resolution"

(36) P. Wang, R. Nakamura, Y. Kanematsu, Y. Koyama, H. Nagae, T. Nishio, H. Hashimoto, and Y. Koyama, *Chem. Phys. Lett.* **410** (2005) 108-114.
"Low-lying singlet states of carotenoids having 8-13 conjugated double bonds as determined by electronic absorption spectroscopy"

(37) T. Nishio, K. Yanagi, M. Shimizu, S. Suzuki, R. Fujii, A.T. Gardiner, A. Gall, R.J. Cogdell, and H. Hashimoto, *Carotenoid Science* **8** (2005) 47-52.
"Stark spectroscopy of the reaction centre from the photosynthetic bacterium *Rhodobacter sphaeroides* strain R26.1 in which a spheroidene analogue has been incorporated"

(38) M. Sugisaki, T. Sashima, and H. Hashimoto, *Carotenoid Science* **8** (2005) 38-42.
"Investigation on Ultrafast Optical Processes in a Polar Carotenoid Analogue by the Use of a Noncollinear Optical Parametric Amplifier"

(39) K. Yanagi, M. Shimizu, A.T. Gardiner, A.W. Roszak, R.J. Cogdell, and H. Hashimoto, *Carotenoid Science* **8** (2005) 43-46.
"Effect of carotenoid on electrostatic environment around the bacteriochlorophyll special pair in the reaction center of the purple photosynthetic bacterium *Rhodobacter sphaeroides*"

(40) R. Fujii, T. Kusumoto, T. Sashima, and H. Hashimoto, *Carotenoid Science* **8** (2005) 53-87.
"Sub-μ-second time-resolved absorption spectroscopy of a polar carotenoid analogue, 2-(all-*trans*-retinylidene)-indan-1,3-dione"

(41) D. Kosumi, M. Komukai, K. Yanagi, H. Hashimoto, and M. Yoshizawa, *Carotenoid Science* **8** (2005) 62-64.
"Time-resolved Absorption and Fluorescence Spectroscopy in Carotenoids Using Tunable Femtosecond Pump Pulses"

(42) R. Fujii, T. Kusumoto, T. Sashima, R.J. Cogdell, A.T. Gardiner and H. Hashimoto, *J. Phys. Chem. A* (2005) submitted.
"Sub-μ-second time-resolved absorption spectroscopy of a polar carotenoid analogue, 2-(all-*trans*-retinylidene)-indan-1,3-dione; formation of the dication by direct triplet-excited sensitization"

(43) D. Kozumi, M. Komukai, H. Hashimoto, and M. Yoshizawa, *Phys. Rev. Lett.* (2005) in press.
"Ultrafast Dynamics of All-*trans*-β-Carotene Explored by Resonant and Nonresonant Photoexcitations"

(44) R. Nakamura, P. Wang, R. Fujii, Y. Koyama, H. Hashimoto, and Y. Kanematsu, *J. Luminescence* (2005) in press.
"Vibrational relaxation pathways in the electronic excited state of carotenoid"

(45) I. Akai, A. Okada, K. Kanemoto, T. Karasawa, H. Hashimoto, and M. Kimura, *J. Luminescence* (2005) in press.
"Quenching of energy transfer by freezing molecular vibrations in light harvesting small dendrimer"

高速超音波３次元動態計測用演算システム

研究責任者　山形大学工学部情報科学科
教　授　　田　村　安　孝
共同研究者　山形大学工学部応用生命システム工学科
教　授　　赤　塚　孝　雄
山形大学工学部応用生命システム工学科
教　授　　湯　浅　哲　也
山形大学工学部情報科学科
助　手　　柳　田　裕　隆

1.　はじめに

動いている３次元の生体組織を高速で連続して観測できる超音波画像計測システムの画質向上と高速化の手法を確立する。現在、超音波の２次元センサアレイ、広い範囲の情報を高速に観測する符号化送信、演算処理により画像を形成する合成開口処理という３つの手法を組み合わせた高速撮像システムの研究を進めている。本研究では、対象の画質の向上と計算の高速化のための演算方式を確立しシステムを構築して実験的に検証する。

2.　研究の概要

2.1　研究の必要性

体内の臓器や胎児などは３次元の形状を持ち常に運動している。これらの対象を少ない負担で連続して観測できる３次元超音波診断装置が求められている。しかし、従来の方式では超音波送信と受信を多数回繰り返す必要があるため、３次元の動態撮像への適用は困難であった。

申請者らは、超音波センサを２次元に配置した２次元センサアレイ、超音波を符号により変調して送信する符号化超音波、数値的に画像を形成する合成開口技術の３つを組み合わせた高速３次元撮像システムを提案し、そのプロトタイプを試作した[1)、2)]。これを用いた実験では、生体組織を模擬した評価用の対象（超音波ファントム）や生体組織の３次元観測が可能であることを確認した[3)]。しかし、医用診断への適用には、画質の向上と像再生のための計算の高速化が不可欠であることが指摘されている。

２次元センサアレイ、合成開口、符号化超音波の組み合わせは、次世代の超音波診断装置の手法として有力であり、海外では報告例も多い。画質の改善と計算の高速化の可能性を示すことは、日本におけるこの分野の競争力の強化と早期の実用化のために急務である。

2.2　解決しようとする課題

(1) 画質の向上

反射率の微妙な違いを描出するため、画像のコントラストの向上が課題となる。合成開口方式では超音波素子の配置間隔が疎らな「疎アレイ」を使用し、ビーム形成に関わる素子の個数も多くできない。これが画質の低下の主な原因である。また、高速なデータ収集のために採用した符号化超音波も信号の歪みなどがあるとコントラストの低下につながる。

(2) 計算の高速化

数値化されたデータから計算により像を形成する方式では、計算システムの性能とコストが常に問題となる。特に、動態の計測をする場合、データ量が増えるため高速計算システムは必須のものとなる。

2.3 提案する解決策

画質の向上には、時間軸方向の情報を利用した数値的なフィルタリングにより対象の動きを検出しコントラストを向上する像再生の手法を開発する。

計算の高速化は２つのアプローチを取る。一つはデータを高速に処理するため、複数のパーソナルコンピュータ（PC）を高速ローカルエリアネットワーク（LAN）で相互接続して並列動作させる「並列 PC クラスタ」の構築である。市販のユニットを組み合わせて 16 ノードまでの Linux ベースのシステムを構築し、この上で信号処理ソフトウェアを開発する。もう一つの方法は、演算装置のハードウェア化である。本研究の期間では、ハードウェア化に向いた計算方式を開発する。

3. 三次元画像系列の画質向上

3.1 検証用システム

本研究では、小規模な２次元アレイセンサを用いる現有の検証用システム（**図 1**）を用いた [2)]。このシステムは 64 個までの送信素子を駆動し、32 個までの受信素子の受信データを収集できる。超音波周波数は 2MHz である。アレイセンサは約 1mm 角の素子を 40×40（1600 個）のマトリクス上に配置し,その内の 144 個に結線したものである。

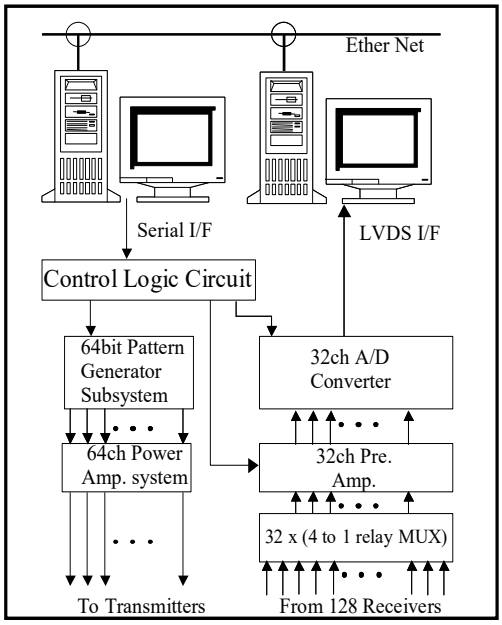


図１　検証用データ収集システム

3.2 像再生の原理

この撮像システムでは，２値の直交関数系である Walsh 関数で変調した送信信号を用いる。位置 $\boldsymbol{x}_{\mathrm{T}j}$（$j=0,\ldots,\mathrm{N_T}-1$）に置かれた N_{T} 個の送信素子を，互いに異なる Walsh 関数の１周期で変調された信号で駆動する。ここで，N_{T} は２の冪乗（$N_{\mathrm{T}}=2^k$）とする。

対象からのエコーを記録すると，Walsh 関数と送信素子の組み合わせを変更して次の送受信サイクルを実行する。これを必要な回数だけ繰り返す。

今, 送信サイクルに番号付けして $p=0,1,2,\cdots$ とする。p 回目の送受信サイクルで j 番目の送信素子を駆動する信号を $u_j^{(p)}(t)$ とし，対象からのエコーを位置 $\boldsymbol{x}_{\mathrm{R}i}$（$i=0,\ \ldots,N_{\mathrm{R}}-1$）に置かれた N_{R} 個の受信素子で受信して得られる信号を $r_i^{(p)}(t)$ とする。

使用する Walsh 関数は,

$$H_1=\begin{pmatrix}1 & 1\\ 1 & -1\end{pmatrix} \tag{1}$$

から始めて，Sylvester の展開,

$$H_{n+1}=\begin{pmatrix}H_n & H_n\\ H_n & -H_n\end{pmatrix} \tag{2}$$

を $k-1$ 回繰り返して得られる S 型 Hadamard 行

列の各行の要素をクロック信号に同期して読み出すことで発生される。この Walsh 関数を，これと同期する超音波信号と乗算することで変調信号を得る。

使用する超音波の中心周波数を f_0 とし，このクロック信号の周期 Δt は超音波の周期 $1/f_0$ の整数倍に設定する。送信素子と Walsh 関数の対応関係は，送信サイクルの番号と送信素子の番号を２進数表現し，そのビット毎の排他的論理和により対応する Hadamard 行列の行番号を決定する方法を採用している。

このとき，$u_j^{(p)}(t)$ は，

$$u_j^{(p)}(t)=\begin{cases}\sum_{n=0}^{N_\mathrm{T}-1} w_{(j\oplus p)n}\cdot g(t-n\cdot\Delta t) & 0\le t\le N_\mathrm{T}\Delta t\\ 0 & \mathrm{t}<0,\ t>N_\mathrm{T}\Delta t\end{cases} \tag{3}$$

で与えられる。ここで，$\oplus$ は２つの数値を k ビットの２進数としてビット毎の排他的論理和を取る演算を示すものとし，$g(t)$ は

$$g(t)=\begin{cases}\exp(j2\pi f_0 t) & 0\le t\le\Delta t\\ 0 & t<0,\ t>\Delta t\end{cases} \tag{4}$$

で表現される幅 Δt の正弦波パルスとする。

p 番目の送受信サイクルでの，空間内の位置 $\boldsymbol{x}$ の画素を求める操作は次式のように表すことが出来る。

$$s^{(p)}(\boldsymbol{x})=\int\sum_i r_i^{(p)}\left(t+\frac{\left|\boldsymbol{x}-\boldsymbol{x}_{R_i}\right|}{c}\right)\sum_j u_j^{(p)}\left(t-\frac{\left|\boldsymbol{x}-\boldsymbol{x}_{T_j}\right|}{c}\right)^* dt \tag{5}$$

$$=\sum_{i=0}^{N_\mathrm{T}-1}\sum_{i=0}^{N_\mathrm{T}-1}\varphi_{ij}^{(p)}\left(\frac{\left|\boldsymbol{x}-\boldsymbol{x}_{\mathrm{R}i}\right|+\left|\boldsymbol{x}-\boldsymbol{x}_{\mathrm{T}j}\right|}{c}\right) \tag{6}$$

となる。ここで，

$$\varphi_{ij}^{(p)}(\tau)\equiv\int r_i^{(p)}(t)u_j^{(p)}(t-\tau)^* dt \tag{7}$$

は，i 番目の受信波形 $r_i^{(p)}(t)$ と j 番目の送信波形 $u_j^{(p)}(t)$ の相互相関関数であり，$r_i^{(p)}(t)$ を $u_j^{(p)}(t)$ にマッチした相関フィルタで処理した出力と解釈できる。送信波形 $u_j^{(p)}(t)$ が互いに直交していて，しかも各々の自己相関関数が鋭いピークを持つ広帯域信号であれば，式（5）は送信素子を独立に駆動して得られた $N_\mathrm{T}\times N_\mathrm{R}$ 個のエコーデータを用いる合成開口による焦点形成の演算と解釈できる。

送信と受信のビーム形成はエコーデータに対して数値的に実行される。この方式では，１回もしくは少数回の送受信で３次元像再生に必要なデータを収集できるため高速の撮像が可能である。また，送信及び受信の両方で，全ての奥行に対して焦点を形成できる。

3.3　画質の向上[4)]

このシステムでは１回の送受信毎に３次元像が再生できる。しかし，得られた画像系列のフレーム毎の画像は比較的アーチファクトレベルが高いものになる。これは，広いダイナミックレンジを必要とする応用で問題となる。

対象が静止している場合は、式(3)により送信素子と Walsh 関数との対応関係を変更しながら繰り返し送受信を行い、得られた画像を重ね合わせることで、アーチファクトの相対レベルを低減できる。

一方、対象が運動している場合，対象と送信素子・受信素子の間の相対的な運動により，画像系列の同じ空間的位置での位相が時間（送受信サイクル番号）とともに回転する。この現象は，パルスドプラ法で見られるものと同じである。

このため，相対速度が大きくなると，単なる画像の加算だけでは反射体が存在する位置での画素が同位相で加算されなくなり、アーチファクト低減の効果が得られなくなる。そこで，対象の移動速度を推定し，その影響を補償した重ね合わせを行う必要がある。

本研究で検討したのは，画素時系列をフーリエ変換し，得られたピークの値から動き補償された画像を得る方法である。

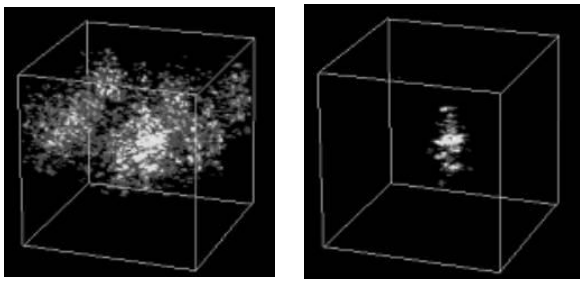
この方法では，ある幅を持った解析用時間窓の中で複素の画素時系列をフーリエ変換する。与えられた周波数範囲の中でフーリエ変換の絶対値

の最大値 I_{MAX} と，そのときの周波数 f_{MAX} を像再生の空間格子の各点で求める。得られた $I_{\mathrm{MAX}}(\boldsymbol{x})$ が解析用窓の中で動き補償された画像になり，$f_{\mathrm{MAX}}(\boldsymbol{x})$ が合成されたビームに沿った方向の速度の推定値となる。これは，パルスドプラ法を我々の高速３次元システムで実行したものと考えることができる。

3.4　実験とシミュレーション

水中や生体組織を対象とし,奥行 150mm の場合,送受信の時間間隔は 0.2ms まで短くできる。つまり，原理的には，150mm の距離までの動く対象を１秒間に 5000 コマの最大速度で観測することが可能である。ただし，試作したシステムの現在の仕様では，送受信の時間間隔の下限は 20ms となっている。

送受信の間隔を 20ms に設定し，運動する物体の撮像を行った。生体類似の対象として，運動するバルーンを用いた。直径 10mm のバルーンを水，超音波プローブ用ゼリー，ポリマー粉末の混合物を満たしポンプにより出し入れすることで膨張収縮運動をさせている。**図 2-a** は１回の送受信により得られた画像であるが，アーチファクトの中に埋もれていてバルーンの形状は認識できない。一方，得られた３次元像の時系列（16 フレーム）からドップラーシフトを検出して得られた図 **2-b** の画像では，バルーン表面が描出されている。



(a)：動き補償無し　　(b)：動き補償有り

図 2　膨張・収縮するバルーンの３次元像

検証用システムでは取得できるデータ量に上限があるため、評価用実験装置による実験を想定してコンピュータシミュレーションを行った。条件は実験と同様に設定し、対象としては、微小な点状の反射体が集まって球体となり、膨張収縮運動を繰り返しているものを想定し、受信波形を計算して３次元画像系列を再生した。球体のサイズなどは実験で用いたものと同程度となるように設定した。また、送信回数は、運動の様子が一通り観測できるよう、バルーンの膨張・収縮サイクルの約 1/2 周期となる 188 回（187 × 20 [ms]=3.74[s]）とした。

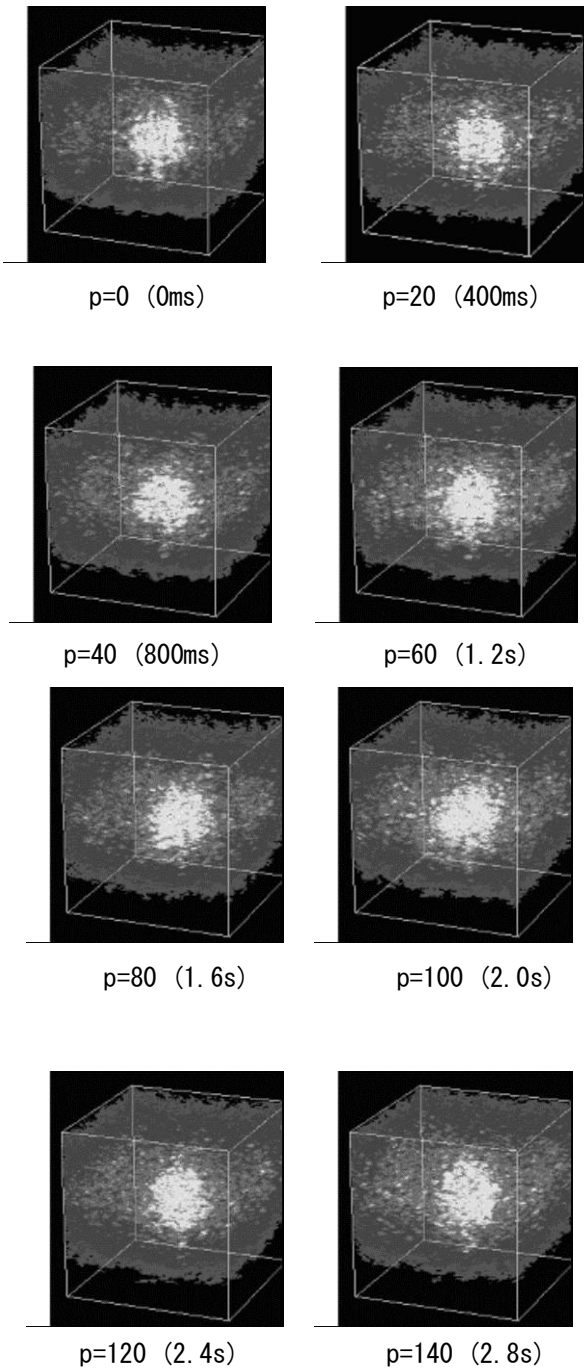


図３　シミュレーションで得られた３次元画像系列　（動き補償無し）

以上のようにして再生した３次元画像系列の一部を図４に示す。ただし、送信 20 回毎にサンプルしている。図３からは、アーチファクトが多く見られるものの、バルーンが最小の状態から膨張し、最大の状態に近づいていく動きが確認できる。

以上のような画像系列に対して、提案した手法を用いて動き補償を行った結果を示す。図４は、p=15 から送信 20 回毎にサンプルした画像である。画質系列の画質が向上していることがわかる。

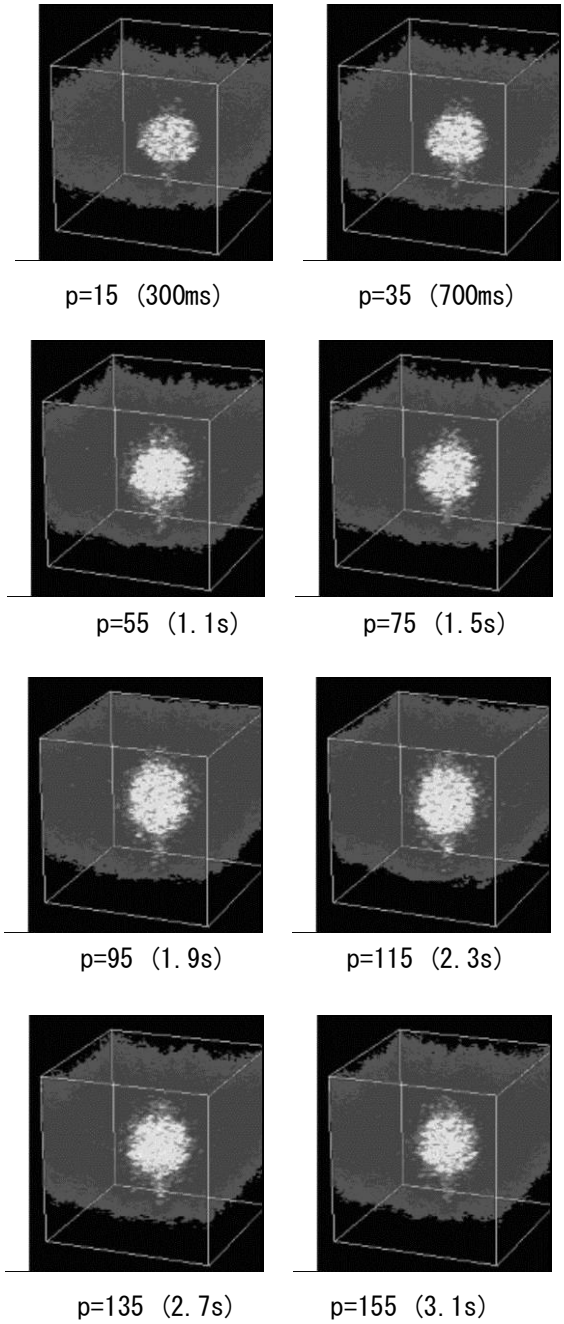


図４　シミュレーションで得られた３次元画像系列　（動き補償有り）

4.　計算の高速化

4.1　PC クラスタによる高速演算システム [5)~7)]

PC クラスタとは、並列に接続された複数の PC によりプログラムを実行するシステムである。安価なコストでスーパーコンピュータ並みの計算能力を発揮できる事が特徴である。

本研究では、超音波の３次元高速撮像システム用のＰＣ並列クラスタを構築し性能を評価した。

並列像再生プログラムは、通常の像再生プログラムに MPI(Message Passing Interface)を実装し、各 PC において同一のプログラムにて実行される、SPMD(Single Program Multiple Data)タイプとして作成した。

MPI では、各 PC へと rank という値が定義される。rank の値が 0 の PC を root rank と言い、PC クラスタの中で親ノードと呼ばれ、1 以上の rank の値を持つ PC は子ノードと呼ばれる。MPI 関数はこの rank の値を用いることにより、通信制御を行っている。

4.2　演算システムの構成

新しく下記のスペックを持つ PC８台を、すべて同じ構成で構築した。

CPU:Athlon64 3000+

Mem:PC3200 512MB*2

OS:Fedora Core3　MPICH-1.2.6

像再生プログラムは大きく見て相互相関・遅延加算の２つの計算プロセスが存在する。本研究の並列像再生プログラムでは以下の流れで処理を行っている。

1) 親ノードから子ノードへと初期データを転送
2) 各ノードにて相互相関を行う。分割方式は照射回数分割。
3) 各ノードの値においてバタフライ演算を行い、値を統合していく
4) 各ノードにて遅延加算を行う。分割方式は空間分割。奥行き毎、各ノードが計算。
5) 値を root rank へと統合。画像を生成。

MPI に関するプログラムの流れを示すと、

1) 初期値を MPI_Bcast エコーデータを MPI_Scatter にて、各ノードへと転送
2) 各ノードにて相互相関をし、結果を MPI__Allreduce にてバタフライ演算
3) 各ノードにて遅延加算をし、結果を MPI_Gather にて、root ノードへと転送
4) 出力は root ランクで行う。

となる。計算の配分は、総ての PC に均等に計算させるように設定。素子数が増加することにより発生する、メモリ枯渇、スワップを最小限に抑えるべく、メモリの確保をすべて最初に行うのではなく、必要なときに必要なだけ確保するようにした。

4.3 シミュレーション

PC の台数を 1 台から 8 台へと増やすことで、プログラムの並列化の効果を確認した後に、PC の台数を 8 台と固定し、シミュレーション用データを用いて素子を 32ch から増やしていく。これにより、実用的な受信素子数でのプログラムと PC クラスタの限界を測る。

演算時間は、各 PC の処理時間の平均値をとり、それを 3 回実行した平均値で評価した。

Recv	Correlation	Allreduce	D&S	Gather	Exe.Time
32	1.96	1.02	13.04	0.08	16.38
64	3.92	2.03	25.81	0.08	32.35
128	7.84	3.97	51.70	0.08	64.75
256	15.77	8.01	103.69	0.08	129.62
512	31.43	16.13	207.44	0.08	258.26
1024	62.90	223.37	433.48	0.09	762.25

表 1　送信素子数 32 に固定し受信素子数を変化させたときの実行時間

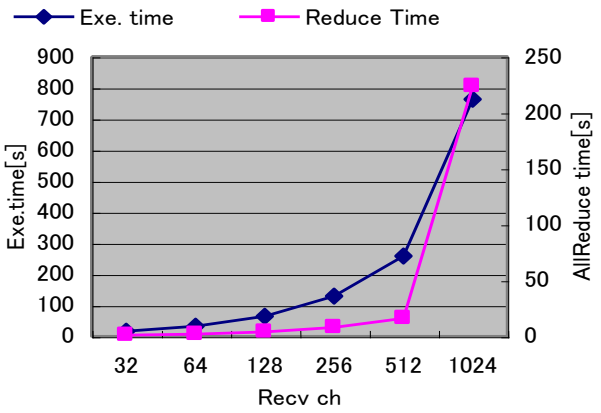


図 5　受信素子数に対する計算時間の変化（送信素子数 32）

送信素子数を 32 に固定し、受信素子数を 32 から 1024 まで変化させて計算時間を評価した結果を表 1 および図 5 に示す。

送信素子 32 個・受信素子 512 個までは、安定した動作時間を確認でき、受信素子の増加に対して演算時間は比例している。しかし、受信素子 1024 個において、reduce の実行時間が急激に増加している。この原因は、各ノードで発生したデータの swap によるものだと考えられる。実際に、最大 1 GB の swap を確認できた。これが異常な遅延の原因ではないかと考えられる。

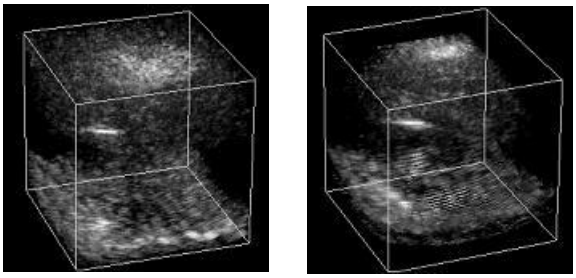
5. 計算のハードウェア化の検討[8)]

従来のシステムでは、像再生アルゴリズムは C 言語でコーディングされたソフトウェアとして実装され、CPU により像再生演算がなされている。しかしこのシステム構成では像再生の処理速度は CPU の性能に依存してしまい、高性能な CPU を用いればある程度の処理の高速化は期待できるが効果的な高速化は期待することができないうえに性能あたりのコストが増加してしまうので限界がある。そこで効果的な高速像再生処理を実現するために、像再生演算アルゴリズムのハードウェア実装を検討した。

5.1 像再生のアルゴリズム

ハードウェア化に適した像再生手法として、マ

ッチドフィルタによる手法を検討した。この手法では、像再生の格子点はアレイの中心から扇形に広がる直線上に配置される。同一直線上の格子点での画素値は同一のフィルタ演算により求められるため、演算の高速化が可能である。



(a)従来の手法　　(b)マッチドフィルタ

図６　２つの手法による再生画像

図６に従来の手法による再生像とマッチドフィルタによる再生像を示す。対象はマーカとして直径 1mm の針を挿入した 20cm 角の豚肉ブロック内部の像である。マッチドフィルタの像では、針の像がボケている。これは、奥行の分割方式を変更することで改善可能と考えている。

この像再生手法のハードウェア化を検討し、設計を進めている。図７は設計したハードウェアの構成である。

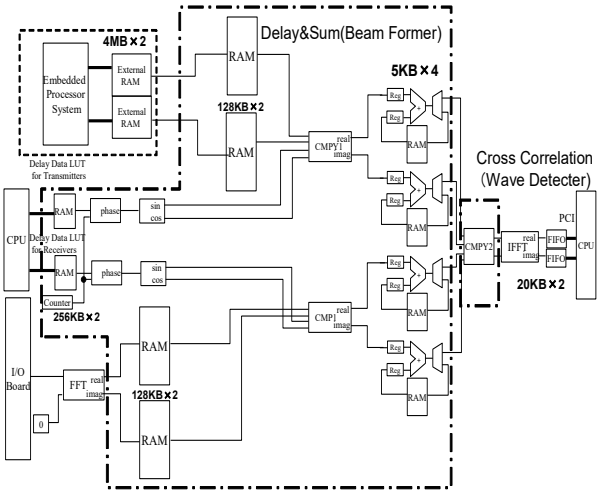


図７　設計したハードウェアの構成

6.　まとめ

本研究の成果は以下の通りである。

(1)動きの情報をドプラシフトとして検出し、周波数領域でのピークの値から画素を求める方法により、画像系列のコントラストが改善できることを確認した。

(2)PC クラスタにより、受信素子数を 512 まで増加しても対応できることを確認した。

(3)ハードウェア化に適した像再生手法を検討し、ハードウェアの設計に着手した。

運動する３次元物体のドプラシフトを視野内で同時に観測できるシステムは世界的にも例が無いと考えられる。ドプラシフト検出による画像系列の画質向上は簡易な手法ではあるが、ある程度の効果があったので、より洗練された動き検出・補償の方法に発展させたい。クラスタはシミュレーションや実験データの処理に活用し、最終的には演算装置のハードウェア化により、実用化に結び付けたいと考えている。

謝辞

今回の研究助成により、幾つかの成果を上げることができた。財団法人中谷電子計測技術振興財団ならびに、ご支援をいただいた多くの方々に深く感謝いたします。

参考文献

1) Y. Tamura and T. Akatsuka : “A Multiple Shots 3D Holographic Sonar Using a Set of Orthogonalized Modulating Signals”, Acoustical Imaging, 20, 737-743, 1993

2) Y. Tamura, C. Ishihara, N. Okada, N. Ishii, M. Sato, T. Aoki, T. Hisamoto and H. Yanagida : “High-Speed 3D Imaging System Using Coded Wavefront Generated by Walsh Function Modulated Signals”, Proc. of IEEE Ultrason. Symp., 1666-1669 , 2002

3) N. Okada, Y. Tamura, C. Ishihara, M. Miura, H. Yanagida, M. Sato1, N. Ishii, T. Aoki and T.

Hisamoto : Evaluation of High-speed 3D Imaging System which Utilizes Coded Wavefront, Proc. of IEEE Ultrason. Symp.(2003) ,pp.1907-1910
4) M. Miura, Y. Tamura, H. Yanagida, C. Ishihara, N Okada, S. Ishigami and T. Muramatsu : Observation of Dynamic Structure Using High-speed Ultrasound 3D Imaging System, Proc. of IEEE Ultrason. Symp.(2003) , pp.1867-1873
5) P.パチェコ：MPI 並列プログラミング，培風館(2001)
6) トーマス･L･スターリング 他：PC クラスタ構築方(2001)
7) 樫山 和男･西村　直志・牛島　省：並列計算入門(2003)
8) K. Satoh, Y. Tamura, M. Miura, C. Ishihara, N. Okada, and T. Yamasaki, “Algorithms of 3-Dimensional Beam Forming for Synthetic Aperture Imaging System using Pulses Coded with Walsh Functions”, Proc. of IEEE Ultrason. Symp, 2004

センサー機能を付加した人工弁の開発

研究責任者　東京大学大学院医学系研究科医用生体工学講座
助　手　望　月　修　一
共同研究者　東北大学先端医工学研究機構
教　授　井　街　宏

１．はじめに

重症心臓病に対する臓器置換法としては、心臓移植以外に人工心臓による置換が 1957 年より研究され、現在までに世界中の多くの施設で研究が行われている [1]。現時点でも人工心臓は心臓移植への繋ぎの役目は果たしているが、心臓提供者の不足や脳死問題のような倫理的な問題を考える時、長期間の完全代行が可能な人工心臓の開発はこれからの心臓病治療において必要不可欠なものである。

人工心臓の制御の基本は、時々刻々変化する末梢臓器や組織の要求血液量をいかに検知して送り出してやるかにある。そのためには拍出流量・動脈圧・静脈圧といった生体情報を計測し駆動条件にフィードバックすることが必要不可欠である。このため人工心臓のシステムにおいては血流量および血圧の計測は不可欠である。しかしながらこれまで、その計測には電磁流量計や超音波流量計、圧力トランスデューサーが用いられてきた。これらはサイズが大きいため、人工心臓の小型化、完全埋め込み化の隘路となってきた。

また血流量および血圧の計測については電気モータ駆動型の人工心臓においてモータ電流およびモータ回転数から、ポンプの流量および差圧を推定する方法を構築してきた。しかしながらこの方法ではポンプが変わるとモデルの再構築が必要になり、さらに当施設以外の人工心臓には応用できない。

本研究では、空気駆動型や電磁駆動型人工心臓の必須構成部品である人工弁に注目し、この人工弁に血流量および血圧のセンシング機能をもたせ、大型の流量計や血圧計を人工心臓システムから排除し、システムのダウンサイジングおよび埋め込みの容易化をはかることを目的とする。センサー内蔵クラゲ弁の開発により、弁の大きさを変えることなくセンサー部分のダウンサイジングが可能になる。

この手法は現在世界中で開発が進められている人工心臓システムに応用が可能であり、その汎用性からも研究の必要性があると言える。また将来的には人工心臓だけでなく弁置換に使用し患者のモニターに使用できる可能性もある。

本研究では、センサー機能をもった新しい人工弁を開発することを目標とする。このセンサー機能付加人工弁として、井街らによって開発されたクラゲ弁を使用することを提案する。

２．方法

人工弁として特殊な構造をもつクラゲ弁とよばれる高分子人工弁を使用する。クラゲ弁（Jellyfish valve）は、井街らによって開発された、高分子材料のみで作られた弁である。スポーク状の弁座の中心にポリウレタンの薄膜を止めた構造（図１）で、ポリウレタンの薄膜が弁葉となりクラゲのような動きによって血液の逆流を阻止する[2)]。現在、我々の研究室で人工心臓（補助人工心臓および完全人工心臓）用の弁として動物実験に用いており、表面をセグメンテッドポリウレタンでコーティングし、抗血栓性などで充分に満足できる結果を得ている。これまでに最長312 日の動物実験使用例がある[3)]。耐久性に問題があったが、最近の改良によりそれも改善している[4)]。

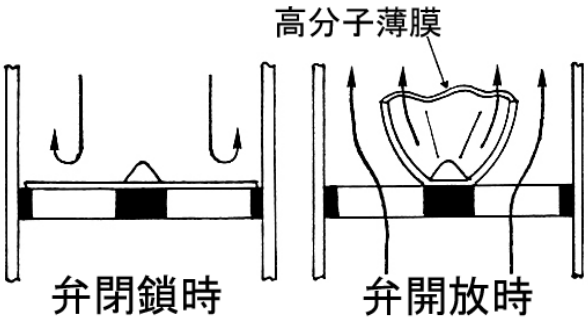


図１ クラゲ弁（Jellyfish valve）の構造

この弁はその構造上、血流センサーとして非常に適している。すなわち血流の早い部分にスポークが存在している。このスポーク内にタングステン線を内蔵し（図２）、電流を流すことにより発熱させると、熱量が血流によって奪われタングステン線の抵抗値が変化する。

またポリウレタン薄膜を中心部一点で固定している点に注目し、この中心部に感圧センサーを埋め込む（図２）。弁開放時には、ポリウレタン薄膜が血液のズリ応力によって流路方向に引っ張られる。この圧力を計測することにより流量の計測を行う。弁閉鎖時には弁遠位側の圧力を計測する。

具体的にはいわゆる熱線流量計の原理を用いてスポークから放散（血液中に吸収）される熱量を計測することにより血流を計測する。また薄膜感圧センサーを中心部に配置することにより血圧を計測する。これにより弁そのものの外形およびサイズを変えることなく、センサー機能を付加する。

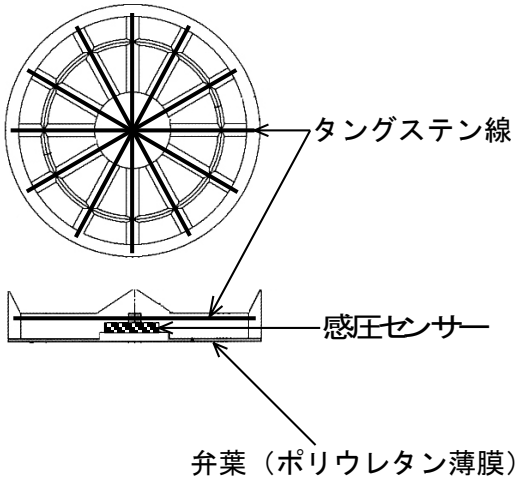


図２ センサー付きクラゲ弁の構成

２．１　センサー付きクラゲ弁の設計・製作

クラゲ弁は弁葉と弁座からなる。NC 工作機械（CAMM-3, PNC-3000;ローランド社製）を用いてモデリングワックス(ZW-2200;ローランド社製)に弁座および弁葉のオス型を作成した。弁座の外形は 20.0mm である。このオス型にシリコン樹脂（TL-2000;三愛）を流し込みメス型を作成した。弁葉はこのメス型にセグメッンテッドポリウレタン(K-III、日本ゼオン社)を流し込み膜圧 50μm となるようにして作成した。弁座は同様にメス型にポリウレタン（CR-330A;Ciba Specialty Chemicals K.K.）を流し込み作成した。この際に弁のスポーク部分にポリウレタンでコーティングした 0.1mm タングステン線を配置し、同時に包埋した。またこの際に弁座中心部の弁葉接着部位に小型薄膜圧センサー（フレキシフォースボタ

ンセンサ A201-1、ニッタ株式会社）を挟み込むように配置し、同じく同時に包埋した。配線用の線もスポーク部分に包埋した。（図３）

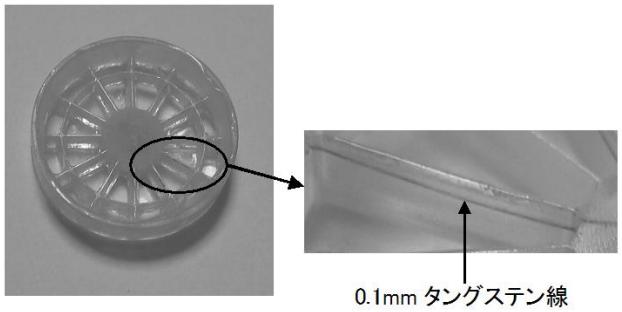


図３ 熱線センサー線を組み込んだクラゲ弁の

２．２　計測系の設計・製作

熱線流速計の原理について簡単に述べる。タングステン線などの金属細線に電流を流すことにより発熱させる。この発熱金属細線を流れがあるところに設置すると流速の変化に応じて細線が冷却される。細線が冷却されると細線の抵抗値が変化する。ここで細線の温度を一定にするようにフィードバック制御をかけると、温度が一定であるため抵抗値が一定となり増えた電流すなわち細線両端の電圧値を計測することにより流速が分かる。弁の直径は一定であるため、流れが層流と仮定すると流量は流速によって決めることが出来る[5)]。

具体的には金属細線をホイートストンブリッジのひとつに組み込む（図４）。ここにオペアンプで構成した差動増幅器を接続する。差動増幅器の出力に電流調整用のトランジスターを接続する。流速が変化しホイートストンブリッジに電流が流れると、差動増幅器にそれに応じた電圧が出力される。これによってトランジスターがスイッチング動作をし、細線が一定温度になるように制御する。この際抵抗値は一定であるから細線両端の電圧、すなわち細線に流れる電流を計測し、熱線流量計の出力とした。

圧力センサーとして使用したフレキシフォースボタンセンサは加わった力に応じて抵抗値が減少するセンサーである。この抵抗値の変化をオペアンプを用いて電圧値に変換するようにした。

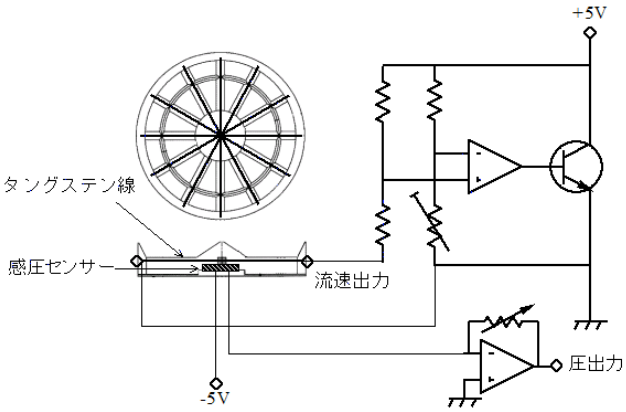


図４ センサー回路

３．実験方法

製作したセンサー付きクラゲ弁を試験するために模擬循環回路を作成した。この模擬循環回路は血液ポンプ、リザーバー、弁装着装置、半導体圧力トランスデューサー、電磁流量計、チューブからなる（図５）。血液ポンプとして、定常流ポンプである遠心ポンプ（HPM-05、日機装社製）と拍動流ポンプである空気駆動式ポンプ（東京大学式）を用いた。

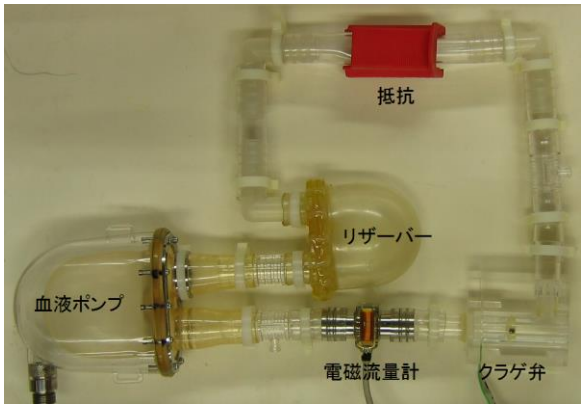


図５ 模擬循環回路

熱線による流速の電圧出力と圧力センサーの弁開放時（収縮期）の出力を電磁流量計の出力と比較した。定常流の際の結果を用いて、拍動流時における熱線による流速の電圧出力から推定流量を求め電磁流量計の出力と比較した。また拍動

流駆動時においては弁閉鎖時の圧力センサーの出力と半導体圧力トランスデューサーの出力を比較した。

この際の実験流体としては生理食塩水を用いた。また回路全体は室温で実験を行った。

４．実験結果

はじめに遠心ポンプを用いた定常流の際の熱線の電圧出力と電磁流量計の出力を示す（図６）。この結果より流量の増加に応じて熱線の出力が増加していることが分かった。また熱線に流す電流すなわち温度を変化させて同様に実験を行った。この結果、熱線温度が高くなるほどより高精度で流量を計測することが可能であることが分かった。

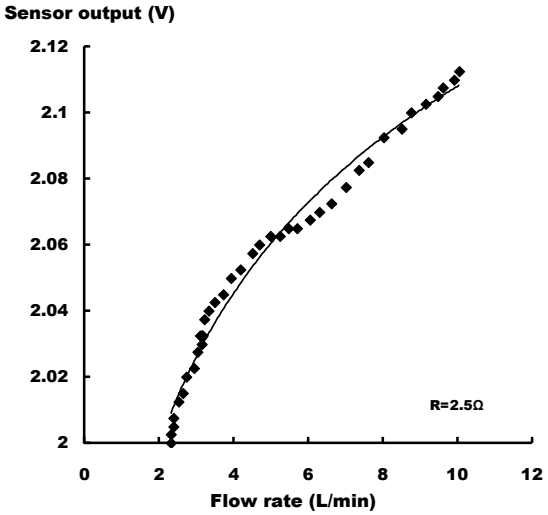


図６ 定常流時の熱線の電圧出力

次に弁開放時の圧力センサー出力を電磁流量計の出力と比較した（図７）。この結果から3L/min 程度までは圧力センサーの出力は電磁流量計の出力に比例するが、それよりも高流量になると変化率が小さくなった。

次に拍動流での計測を行った。図６の結果から近似式をもとめ、拍動流時における熱線による流速の電圧出力から流量を求め電磁流量計の出力と比較した結果を図８に示す。この実験の際の心泊数は 60bpm に設定したが、やや遅れるものの充分に追随出来ることが分かった。また熱線の抵抗値は 2.5Ωであった。また実験前後で水温には大きな変化は見られなかった。

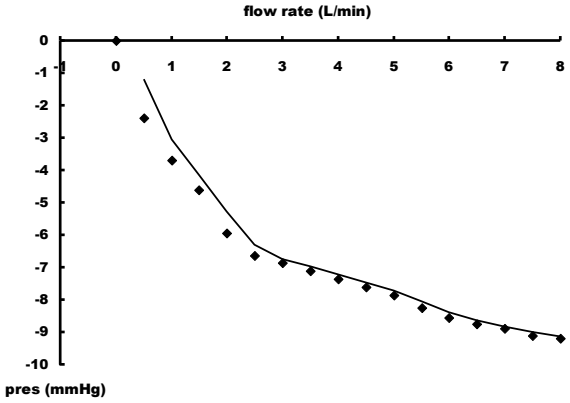


図７ 弁開放時の圧力センサー出力

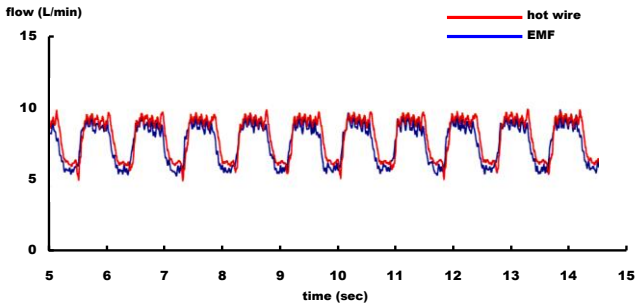


図８ 拍動流時における熱線による流量と電磁流量計との比較

５．まとめ

埋込型人工心臓の実現のためには数多くの問題があるが、生体計測のためのセンサーの埋め込みもしくはセンサーレス化も一つの大きな問題点である。この問題点を解決するために、動静脈圧や血流量を直接センサーで計測するのではなく、他の容易に知ることが出来るパラメータを用いて推定する手法の開発が多く試みられている。例えば回転モータとローラスクリューおよびプッシャープレートを用いるペンシルバニア州立大学の拍動流完全人工心臓システムでは、プッシャープレートの変位量が正確に拍出量を反映し、

またモータ電流がポンプ内圧を反映することを利用して推定を行っている[6]。さらに遠心ポンプでは築谷らが、磁気浮上型遠心ポンプで拍出量および差圧の推定を行っている[7]。これは遠心ポンプの特性を利用して軸トルクからポンプ拍出量を推定し、流入出差圧は推定されたポンプ拍出量とポンプ特性から推定するものである。しかしながらこの方法ではポンプが変わるとモデルの再構築が必要になり、さらに当該の人工心臓以外には応用できない。

本研究では、空気駆動型や電磁駆動型人工心臓の必須構成部品である人工弁に注目し、この人工弁に血流量および血圧のセンシング機能をもたせ、大型の流量計や血圧計を人工心臓システムから排除し、システムのダウンサイジングおよび埋め込みの容易化をはかることを目的とした。センサー内蔵クラゲ弁の開発により、弁の大きさを変えることなくセンサー部分のダウンサイジングが可能になった。これまで人工弁にセンサーを付加した研究はなく、①サイズを変えずにセンサー機能を付加できる、②当施設以外の人工心臓にも応用できる、③人工心臓のポンプ部分など既存の部分に変更を加えることなく使用可能である、④人工心臓だけでなく、弁疾患の治療用の人工弁として使用することにより、患者のモニター、人工弁の故障早期診断などに応用できる可能性がある、などの点で本手法は優れていると考えられる。

また現在、弁葉と弁座の接着部位にピエゾ素子を装着し、血流による起電力の計測を行っている。もし充分な起電力が得られれば血流エネルギーを利用してセンサー部分の電力を供給することが出来る可能性がある。

長期におけるドラフトについても現在検討中である。圧については使用している圧センサーに依存するが、よりドリフトが少ない圧センサーを検討している。

今後、弁を空気駆動型補助人工心臓出入口部に装着し、ヤギを用いて計測実験を行う予定である。センサー付きクラゲ弁を装着した人工心臓を左心室脱血、大動脈送血の手法で人工心臓を装着し計測を行う予定である。また動物実験に向けて、より抗血栓性を高めた材料でのコーティングを行うことも検討している。

参考文献

(1) Akutsu T. Kolff WJ. : Permanent substitutes for valves and hearts. Trans American Society for Artificial Internal Organs. 4：230-232 (1958)

(2) Imachi K, Fujimasa I, Mabuchi K, Chinzei T, Abe Y, Maeda K, Imanishi K, Kouno A, Ono T, Atsumi K.: A newly designed jellyfish valve for an artificial heart blood pump. ASAIO Trans. 1988 Jul-Sep;34(3):726-8.

(3) Imachi K, Abe Y, Chinzei T, Mabuchi K, Baba K, Matsuura H, Kouno A, Ono T, Mochizuki S, Sun YP, Imanishi K, Fujimasa I: Calcification and thrombus formation on polymer surfaces of an artificial heart, in Akutsu T and Koyanagi H(eds), Heart Replacement: Artificial Heart 6, Tokyo, Springer, p.110-p.115, 1996.

(4) Iwasaki K, Umezu M, Imachi K, Iijima K, Fujimoto T.: Design improvement of the jellyfish valve for long-term use in artificial hearts. Int J Artif Organs. 2001 Jul;24(7):463-9

(5) 飯田明由：熱線流速計による乱流計測 噴流工学 Vol.19, No.3 (2002)

(6) Rosenberg et al：A roller screw drive for implantable blood pump. ASAIO Trans 28: 123-125

(7) 築谷朋典ら：磁気浮上式遠心血液ポンプの流量測定法、人工臓器、26（1）：98-102 (1997)

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

研究責任者　新潟大学大学院自然科学研究科
教　授　　木　竜　　徹
共同研究者　筑波大学大学院体育科学系
助教授　　田　中　喜代次
新潟大学教育人間科学部
助教授　　牛　山　幸　彦
新潟県健康づくり・スポーツ医科学センター
管理医師　　羽　柴　正　夫
新潟大学大学院自然科学研究科
教　授　　田　中　　環

１．はじめに

高齢社会を迎えた我が国では，中高齢者を中心に運動によって健康を維持しようとする意識（ウエルネス）が高まっている．しかし，これに応えるウエルネスサービスは限定的なものであり，必ずしも多くのユーザーが必要に応じて十分に利用できる環境には至っていない．そこで，継続的な運動や効果的な運動を誰でも享受できるように，様々な場面でのウエルネスサービスを実現するシステムを開発する必要がある．キーポイントはウエルネス運動をストレスなく，日常的に享受できるシステムの構築と個人適合プログラムであると言われている．しかしながら，従来の方式は健康支援機器に組み込まれた運動プログラムの範囲でしか調整することができず，また，IT システムの運用も限定的なものである．これでは，継続的な運動意欲の維持は困難である．

継続的な運動や効果的な運動を支援する方式はウエアラブル計測とユビキタス環境によって実現できる．IEEE EMBS Magazine での Ware it well の特集 [1)]では，ウエアラブル計測，PDA によるモニタリング，さらに Personal Server を身につけ生体情報を無線 IT システムで管理する Personal Area Network の研究が紹介された. これによって，ウエアラブル計測でユビキタス環境な状態で心電図，血圧，呼吸，体温などがいつでもどこでもモニタリングできる様になってきている．今後，さらにセンサの工夫やユニットの小型化が進めば，利用が広範囲に広がるであろう．

一方，健康サービス事業や筋力トレーニングに関連した施策のおかげで，国内でも様々な研究機関がそれぞれの専門的立場から積極的な事業展開を始めている．また，民間企業のプロジェクト（自発的総合健康支援システム開発）として，健康モニター機器開発，健康状態の評価，解析手法の開発，各機器間のデータプロトコルの統一に関する研究開発が行われた．以上の様に多様な健康増進支援システムのプロトタイプが出現してきている．しかし，もうひとつのキーポイントである個人適合プログラムのサービスが十分に確立されていないため，限定された範囲での展開に留まる．個人適合プログラムの開発には，大規模な

履歴データベースが必要であり，局所的に限定された範囲では限界がある．今後重要となる個人適合プログラムを如何に実現するかが，健康増進支援システムの鍵となってきている．

著者等は，複数の健康支援機器と複数の運動プログラムをインターネット上に展開し，いつでもどこでもだれでも自らの体力や体調に合わせて健康増進支援サービスを利用できるような仕組みを開発してきている（機能分散型健康増進支援システム）[2)-5)]．その構想では，必要とする機能をネットワーク上に分散させ，ユーザーがオンサイトで必要な機能を必要に応じて組み合わせる方式である．今回は．継続的な運動や効果的な運動を支援するため，ウエアラブル生体情報計測・制御技術の開発に重点を置いた研究開発を行った[6)-11)]．特に注目した点は健康志向機器に従来内蔵されていた計測・制御機能を分離することである．これによって，そのままのユニットを身につけ，インドアでの自転車エルゴメータ運動用にデザインした運動プログラムを，アウトドアでのアシスト付き自転車の制御へも活用できるようになる．ここでは，PDA と既存の生体情報計測ユニットの組み合わせによるウエアラブル生体情報計測ユニット[10),11)]，および設計・製作したウエアラブル生体情報計測・制御ユニット[6)-9)]を紹介する．特に，自転車エルゴメータに関しては，開発済みの Internet-based システムを Java を用いて Web-based システムに開発し直し，負荷制御実験にて履歴データベースの構築を行った．また，個人適合プログラムに関して，階層化意思決定法を用いて，休息時間から運動に対する個人個人の戦略を探るプロセスを明らかにした[11)]．

２．システム構成

ここでは，PDA と既存の生体情報計測ユニットの組み合わせによるウエアラブル生体情報計測ユニット，および自転車エルゴメータの負荷制御用に製作したウエアラブル生体情報計測・制御ユニットを紹介する．

2.1　PDA によるウエアラブル生体情報計測ユニット

無線 LAN 内蔵の PDA (iPAQ Pocket PC h5550, HP 製)と PCMCIA タイプの 12-bit A/D 変換カード (DAQCard-6024E, National Instruments 製)，小型の生体情報計測用ユニット(MYO-4, DELSYS 製)を用いてウエアラブル生体情報計測ユニットを構成した（図１）．総重量は約 600g となった．PDA に計測機能を持たせるために，LabVIEW PDA Module (National Instruments 製)で実行プログラムを開発した．この時点では，４チャネルの信号を

図１　PDA と計測ユニットによるウエアラブル生体情報計測ユニット

各々1024Hz でサンプリングできた．なお，計測したデータは計測後に，CedarFTP for Pocket PC（FTP クライアントソフト）を用いて，無線転送できるようにした．これにより，被験者の運動を妨げることなく，表面筋電図，心電図および膝関節の情報を計測でき，さらに験者が待機しているサポートセンターで常時データ内容の確認をすることが出来るようになった．また，験者は転送されたデータを解析し，運動機能の評価結果を Web 上にアップロードして，被験者の PDA に情報をフィードバックできる様にした．なお，このシステムを用いて，スキー滑走時の運動機能を計測し，筋疲労の発現を被験者にフィードバックするフィールド実験を行った[10)]．また，自転車エル

ゴメータ運動時でも同様に筋疲労状態を被験者にフィードバックすることで，自覚的運動強度（RPE: Ratings of Perceived Exertion）やNASA-TLX（National Aeronautics and Space Administration Task Load Index）等の主観的データを参考に，休息時間の設定に関する個人適合プロセスの基礎実験を行った[11]．

2.2　ウエアラブル生体情報計測・制御ユニット

Linux ボードからなるウエアラブル生体情報計測・制御ユニットを製作した（**図２**）．オンボードの 12-bit AD 変換器，PCMCIA と CF（Compact Flash）タイプのメモリや無線 LAN カード用のスロットを装備し，TCP/IP にて計測データや制御信号の送受信を行う．生体信号計測用のチャネルは４チャネルで，各々5kHz でサンプリング可能である．ユニットのサイズは 100×180×45mm，重量は 800g である．製作したユニットは単独では負荷制御値を計算せず，その役割を外部 PC に持たせている．すなわち，ウエアラブル生体情報計測・制御ユニットは被験者側にあって，被験者の運動機能の変化を外部 PC に送信し，外部 PC が計算した制御値を受信した後，自転車エルゴメータの負荷ニットへ送信する役割を担っている．この際のデータの流れを**図３**に示す．なお，開発用言語は Visual C である．このシステムを用いて，自転車エルゴメータの負荷制御を行った[8),9),11)]．計測した生体情報は表面筋電図，心拍数である．負荷制御法に関しては文献[2)]を参照のこと．

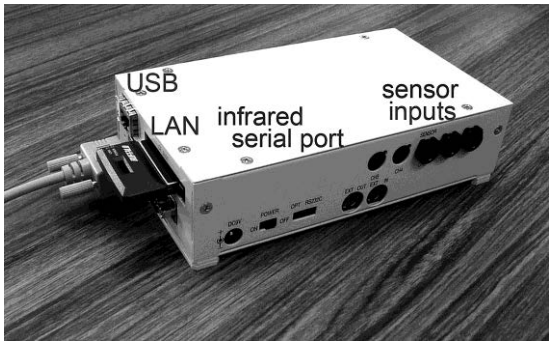


図２　Linux ボードからなるウエアラブル生体情報計測・制御ユニット

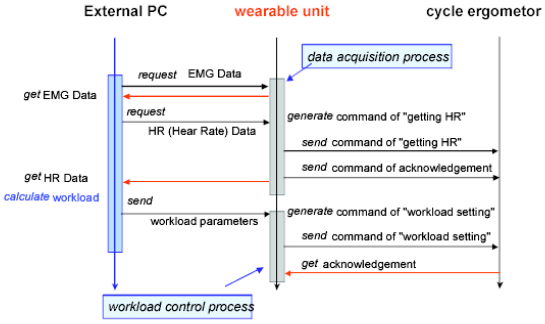


図３　自転車エルゴメータの運動時の生体情報計測・負荷制御の通信シーケンス

３．個人適合プログラムの調査

著者等は，自転車エルゴメータの負荷制御を継続的に個人適合させるため，客観的データと主観的データとの関係を人工ニューラルネットワークで評価しながらカスタマイズする運動プログラムを検討してきている[3)]．著者等が提案している個人適合プログラムでは，基礎体力から導き出される AT（Anerobic Threshold）値や体格によって負荷の最大最小値や漸増負荷の傾斜を決定し，一時的な漸増負荷を加えるタイミングや大きさを，その時点での個人個人の運動機能でカスタマイズできる様にした．すなわち，漸増負荷テストで運動終了時点での負荷を WL_{max} とした上で負荷の最大値を各被験者の WL_{max}75％に設定し，最小値を WL_{max}50％に設定した．この際，運動に対するきつさと運動による効果とをうまくバランスする必要がある．そこで，以下の様な方式で個人適合プログラムの調査を行った．

対象とした自転車エルゴメータ運動では，ひとつのセットで 60rpm のサイクル運動と休息とを 3～5 回繰り返し行うものとした．ただし，3～5回の繰り返し運動の合間にとる休息時間は，各被験者の判断にまかせた．ここで，運動時の表面筋電図より運動機能の変化を休息中に推定し，その結果を PDA にフィードバック表示したセットとしないセットを設けた．なお，運動開始時から 30 秒ごとに足・呼吸の順に RPE の調

査を行い，さらに，運動のパフォーマンスを探るために，NASA-TLX を調査した．NASA-TLX は 6 つの尺度項目からなり，精神的要求（MD: mental demand），身体的要求（PD: physical demand），時間的圧迫感（TD: temporal demand），作業達成感（OP: own performance），努力（EF: effort），満足度（FR: frustration level）から構成されている．NASA-TLX の特徴は，これら 6 つの評価から 1 つの総合値を算出するのに，個人ごとに算出された重み係数を用いることである．ここで，どの項目に重きが置かれているかを，相対的評価を可能とする階層化意思決定法（AHP: Analytic Hierarchy Process）で求めた．その後，NASA-TLX で集計された素点から幾何平均法を用いて，各評価項目および各被験者のウェイトを算出した．

なお，これまでに蓄積した履歴データベースを利用し，J2EE によって構築した Web-based システム上に個人情報管理サイトを構築した（Web-based システムは文献[4]を参照のこと）．

４．結　果

4.1　システムのパフォーマンス

PDA によるウエアラブル生体情報計測ユニットを用いて，約 4km のダウンヒルコースにてスキー滑走時の運動機能を計測し，その場で情報をフィードバックするフィールド実験を行った．図４にセンサの配置を示す．ひとつのトライアルは約 20 分のリフト搭乗（休息）と約 5 分のスキー滑走（運動）の合計約 25 分からなる．ここで，リフト搭乗時には 2 分間の心電図を，スキー運動開始時から 5 分間のスキー滑走中には表面筋電図，心電図，膝関節角を計測した．なお，サンプリング周波数 1024Hz，量子化ビット数 12-bit で A/D 変換し，PDA の SD カード(1GB)に保存した．この計測データ 12MB を 80 メートル離れたサポートセンターへ約 7 秒で転送できた．この計測データからの筋疲労度推定には 30 秒を要し，その JPEG 形式の結果を滑走後の休息中に PDA へとフィードバック（約 1 秒でダウンロード）することができた．

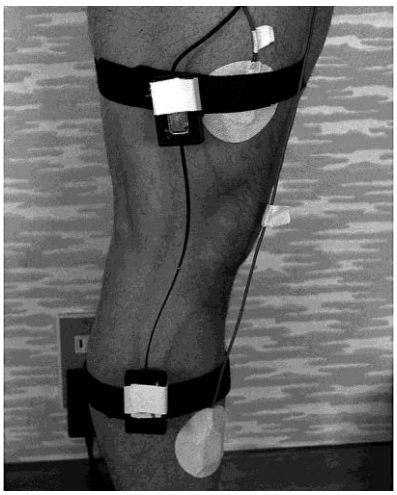


図４　スキー運動時でのセンサ配置

一方，PAD によるウエアラブル生体情報計測ユニットを用いて自転車エルゴメータ運動時の個人適合プロセスの調査を行った．被験者は，健常な成人男性 10 名（21.9±1.1 歳．うち 5 名は定期的な運動習慣をもつ）である．5 分間の自転車エルゴメータ運動の計測データ量はチャネルあたり 1.21MB であった．この計測データをユニットからおよそ 20 メートル離れた験者側のノート PC におよそ 50 秒で転送できた．受信した計測データに対して運動機能変化の評価結果を JPEG 形式（90KB）に保存するまでおよそ 20 秒，その後，PDA で閲覧するまでおよそ 10 秒かかった．以上の結果，運動終了後，計測データに対して，無線 LAN によるデータ転送開始から PDA での結果の閲覧まではおよそ 70～80 秒であった．

4.2　AHP による主観的評価の分析

個人適合プログラムに向けた調査として，AHP による主観的評価の分析を行った．最初に，ウエアラブル生体情報計測・制御ユニットのパフォーマンスを調べながら，従来の個人適合プロセスの守備範囲を探った．ここでは，９名（21.3±1.7 歳）に対する負荷制御実験を行った（図５）．図６は従来の個人適合プロセスを開発

することを目的に，様々な負荷制御パターンで実験した例である．一時的漸増負荷を加えるタイミングによって筋疲労の進み方が異なることが分かる．したがって，一時的漸増負荷のレベルや加えるインターバルをどの程度とするかが重要な要素となることがわかった．

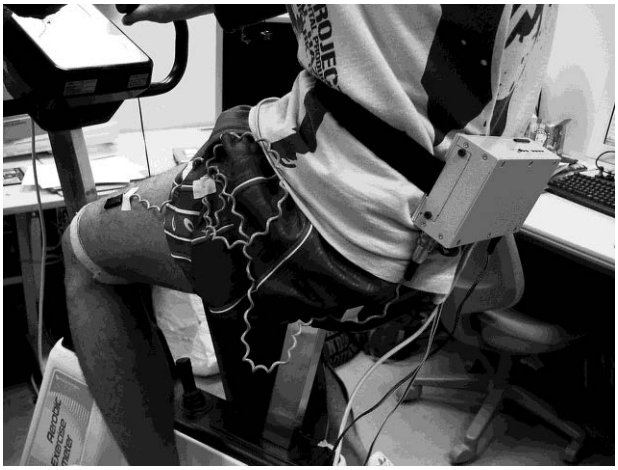


図５　ウエアラブル生体情報計測・制御ユニットによる自転車エルゴメータの運動時の負荷制御実験

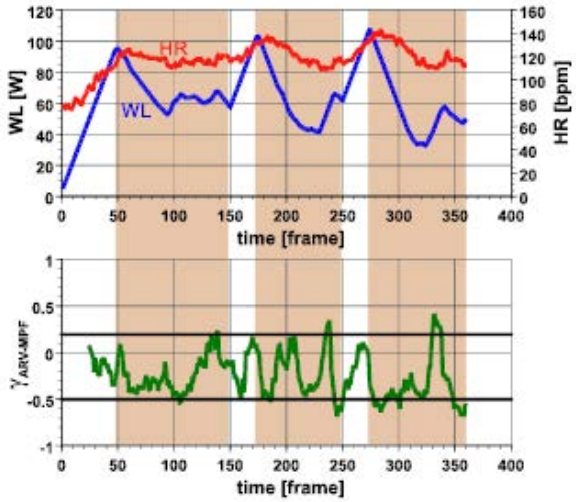


図６　個人適合プロセスの例．負荷（WL），心拍（HR）と筋疲労度（$\gamma_{ARV-MPF}$）の変化

そこで，PDA によるウエアラブル生体情報計測ユニットを用いた自転車エルゴメータ負荷実験にて，NASA-TLX での採点を元に 6 つの尺度項目のウェイトを AHP で求めた．解析対象は 52 セットで合計 156 トライアルがある（フィードバックあり 81 回, フィードバックなし 75 回）．メンタルワークロードのウェイトの平均値の差の検定を行った結果，「精神的要求」，「努力」，「満足度」において，フィードバックありなしで有意差（$p<0.05$）があった．すなわち，フィードバックなしの場合に比べ，フィードバックありの場合では「努力」のメンタルワークロードへのウェイトが全体的に減少していた．このことから筋疲労情報のフィードバックが利いたことが予想される．したがって，筋活動に基づく負荷制御が個人適合プログラムを作成する場合の重要な要因になることがわかった．

５．考　察

ウエアラブル生体情報計測・制御ユニットでは，計測した生体情報から活動量の推定値を出力できるだけでなく，無線 LAN に接続できる．その結果，固定された健康機器（例えば，自転車エルゴメータ）の制御だけでなく，フィールドスポーツでの生体情報のモニターなど，様々な場面での応用が可能となる．また，既存の健康機器の改造は必要最小限で済ませることができる．しかも，携帯電話や PAD 等，他の IP 接続機器との連携をとったコンテンツの開発が可能となると考えている．さらに，ネットワーク上への機能分散が進めば，ユーザーが自ら利用する健康機器とユーザーの体力の変化に適応できる運動プログラムに必要な情報（個人情報を含む）だけを管理すればよく，安心してウエルネスのための運動プログラムを利用できる．その結果，選択した運動プログラムがユーザーの好みや体力にあわなくなった場合は，他の運動プログラムに簡単に切り替えることができ，ウエルネスのための運動をユーザーが継続しやすくなる．また，アウトドアへの展開によって，より爽快感のある運動プログラムや効果的な運動プログラムを提供できるようになるだろう．

活発な運動を繰り返し行うと疲労が蓄積し，次第に運動のパフォーマンスの質が低下するだけでなく，最悪の場合，ケガなどを引き起こす

事がある．この際，運動の合間に充分な休息を取ることが非常に重要である．運動量やその負荷量から休息時間を決定できそうであるが，そのタイミングやインターバルなどは個人差がある．これをカスタマイズする必要がある．この際，呼吸や心拍などが使われる場合が多く，筋疲労についてはあまり考慮されていなかった．今回の調査結果によれば，筋疲労情報をフィードバックすることで，「努力」のメンタルワークロードへのウェイトが顕著に低くなっていた．運動によって筋疲労が生じ，その後，筋疲労の回復過程となる．この回復過程の中から運動に対する効果は生まれる．以上のことから，筋疲労と回復のバランスが均衡するために，筋疲労をモニターすることの重要性がよく分かる．

６．まとめ

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を目的とし，様々な試みを行った．すなわち，PDA によるウエアラブル生体情報計測ユニットと自転車エルゴメータ負荷制御用の Linux ボードによるウエアラブル生体情報計測・制御ユニットを開発した．スキー滑走時の運動機能の計測や，自転車エルゴメータ運動時の負荷制御でこれらのウエアラブルユニットが有効であることを示した．これによって，いつでもどこでも運動機能の計測が可能となった．さらに，個人適合プログラムを開発するための予備調査を行い，筋疲労情報のフィードバックの重要性，さらに運動効果の評価に対する個人性を調べる際に階層的意思決定法が有効であることを示した．すなわち，フィードバックする筋活動（筋疲労）情報は被験者に筋疲労に合った休息時間をとるために必要な情報であり，運動を継続的かつ効果的に行うために有効であることがわかった．

謝　辞

本研究を進めるにあたり，中谷電子計測技術振興財団からの研究助成に深く感謝申し上げます．なお，ここで開発された技術は NEDO の中長期・ハイリスクの研究開発事業である人間支援型ロボット実用化基盤技術開発において「介護予防のための筋力向上トレーニングロボットシステムの研究開発」（日立製作所，にいがた産業創造機構）の中で活用されることになった．

参考文献

1) Ware it well, IEEE EMBS Magazine, Vol. 22, No. 3, 2003.
2) 山口謙一郎, 木竜 徹, 田中喜代次, 斉藤義明, 中高年者向け自転車エルゴメータのリモート負荷制御システム，電子情報通信学会論文誌 (D-II), Vol. J83-D-II, pp. 840-847, 1998，.
3) T. Kiryu, I. Sasaki, K. Shibai, K. Tanaka, Providing appropriate exercise levels for the elderly, IEEE EMB Magazine, Vol. 20, pp. 125-132, 2001.
4) Z. Wang, K. Shibai, and T. Kiryu Z. Wang and T. Kiryu, Design of a Web-based health promotion System and Its practical implementation for cycle ergometer exercise, Proc, 26th Annu. Int. Conf. of the IEEE/EMBS, San Francisco, CA, pp. 3330-3333, 2004.
5) Z. Wang, T. Kiryu, K. Shibai, and M. Iwaki, An Internet-based cycle ergometer health promotion system for providing personally fitted exercise, IEICE Trans. Inf. & Syst., Vol. E88-D, No. 8, pp. 1985-1992, 2005
6) T. Kiryu, T. Moriya, and Y. Mizuno, Design of wearable units for personal fitting process in wellness environment, Proc. IEEE-EMBS Asia-Pacific Conference on Biomedical Engineering, 019584-1.pdf, Keihanna, 2003.
7) T. Kiryu, N. Tamura, J. Yamagata, Z. Wang, Biosignal-based workload control with a wearable unit and distributed computing, Proc. 6th

Asian-Pacific Conference on Medical and Biological Engineering, pa-2-31.pdf, Tsukuba, 2005.

8) 田村直喜，王　質輝，山下一樹，木竜　徹，ウエアラブル計測制御ユニットを用いた自転車エルゴメータの負荷制御法，第 44 回日本生体医工学会論文集, p. 576, 2005.

9) Z. Wang, T. Kiryu, N. Tamura, Personal customizing exercise with a wearable measurement and control unit, J. NeuroEng. Rehab., 2:14.pdf, 2005.

10) 千明　剛，牛山幸彦，木竜　徹，フィールドにおける運動機能評価のためのユビキタスサービスをめざして，電子情報通信学会技術研究報告，Vol. MBE2005-9, pp. 33-36, 2005.

11) 青木航太，木竜　徹，牛山幸彦，運動機能評価のための計測・解析機能分散型支援システムの開発，第 19 回生体・生理工学シンポジウム論文集, pp. 291-292, 2004.

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

研究責任者　山口大学工学部　　教　授　　南　　和　幸
共同研究者　山口大学工学部　　助教授　　堀　田　昌　志

１．　はじめに

現在、高齢者人口が増加するにつれて脳梗塞、パーキンソン病、脳腫瘍などの症例数は年々増加している。早期から予防と治療を行うために、脳の検査には低侵襲のＣＴ、ＭＲＩなどの検査が必要である。特にＭＲＩは放射線による被爆の心配がなく、Ｘ線画像よりも組織コントラストが高いため、病変部を検出しやすい。従って、ＭＲＩを用いた検査と治療の高度化が望まれている。またＭＲＩでは断層像を得られる他に、本来の撮像原理に基づく物質分析・同定、すなわちＭＲＳ（ＭＲスペクトロスコピー）により組織診断を行うことができるという大きな特徴を持っている。

たとえば脳腫瘍の摘出手術の場合では、正常細胞とガン細胞の区別を肉眼で行うことは難しい。そのため、術中に何度も細胞を取って組織検査を行う必要があり、手術時間が非常に長くなる問題がある。また、肺ガンなどの脳以外の部位の腫瘍でも、患部に針を刺して細胞の一部を切り取って調べる生検が行われており、患者には苦痛が伴うと共に結果が出るまでにも時間がかかり、迅速な治療ができなかった。したがって、生体組織を切り取らずにその場でＭＲＳによる組織診断ができると、低侵襲な検査と迅速・的確な治療が実現できるものと期待される。しかし、現状のＭＲＩ装置は検出コイルが遠くにありノイズを拾いやすいため、空間分解能と解析精度には限界がある。

そこで本研究では、病院の外来や手術室などにおいて、生検によらずにＭＲＳによるその場低侵襲生体組織診断が行えるようにするため、局所的なＭＲＳを安定して行うためのＭＲＳ用マイクロプローブの開発を試みる。ＭＲＳ用マイクロプローブは、細いチューブ状の構造体（直径２ｍｍ程度）に、ＭＲ信号検出用コイル、高周波整合回路・伝送路を備えたセンサである。本研究では、ＭＥＭＳ（マイクロエレクトロメカニカルシステム）技術を用いてＭＲＳ用マイクロプローブを実現するために必要な構造設計、製作プロセスなどについて検討を行い、ＭＲ信号検出プローブの試作、評価を行ったので報告する。

２．　ＭＲ信号検出用プローブの概念設計

十分小さな空間分解能を得るためには、ＭＲ信号検出用プローブのＭＲ信号検出部（コイル）の大きさは 0.2～1㎜ 程度で、さらに病変部、特に脳深部に挿入するような場合には、直径 2㎜ 程度のチューブ表面に貼り付けたり、あるいはチューブ内部を通すことにより病変部に挿入できるこ

とが望ましい。これを実現するためには、ＭＥＭＳ技術を用いてフィルム状の屈曲できるようなＭＲ信号検出部を実現する必要がある。

そこでまずはじめに、ＭＥＭＳ技術を用いて製作可能なＭＲ信号検出用プローブ構造の検討を行った。図１にファラデーシールド付表面プローブの構造について示す[1)]。エンドレクタルプローブなどにも用いられている構造である。

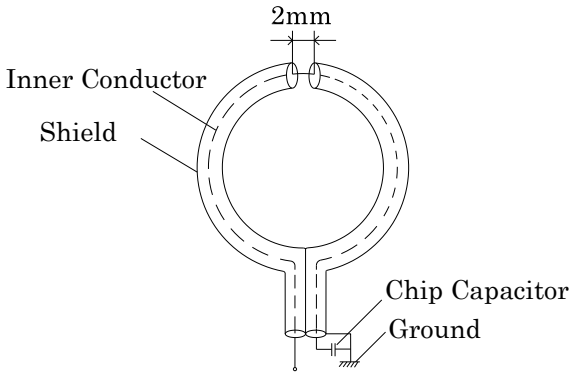


図１　表面プローブ

プローブ部分の基本的な構造は、同軸線でループを形成し、心線の一端は出力、他端は小型のチップコンデンサを介してシールド（グランド）に接続されている。また、プローブ先端部分はシールドを切断して、心線を 2mm 程度露出させている。この構造は、磁界プローブとしてよく用いられる Shielded Loop と原理的に同じである。Shielded Loop は、測定器や信号線との Impedance Matching を図る必要がなく、非常に簡単な構造で磁界変化を測定できるものとして知られている。しかし、この構造をそのままＭＥＭＳ技術で製作することは困難である。

そこで、同じ働きをする構造を実現するために積層型の平面構造を考案し、図２に示すような検証用プローブを設計した。図２において、プレート 1 とプレート２の基板はパイレックスガラス（20ｍｍ×20mm　t=0.5mm）である。構造の妥当性を検証するのが目的であるため、高周波特性の良いガラス基板を用いた。プレート２には裏面にグランドパターンを形成して、表面にコイルのパターンを形成する。また、その上から裏面にグランドパターンを形成したプレート１を密着させる。つまり、コイルを両面から平面状のグランドプレートで挟み込むことによりシールドを実現する構造である。全体構造を上部から見ると、コイルの一部がグランドパターンからはみ出している。この部分が Shielded Loop 構造のシールド切断部分に当たる。

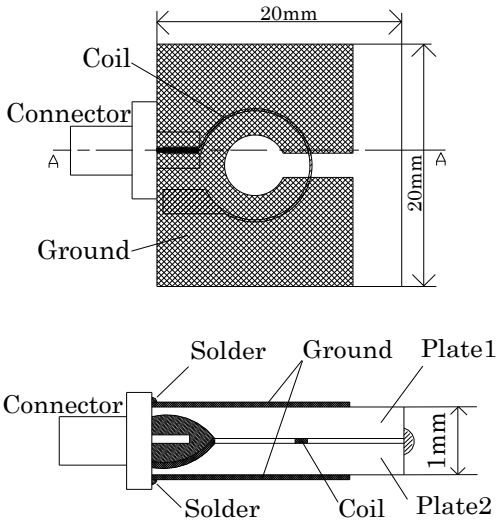


図２　ＭＲ信号検出用プローブ構造

コイルの線幅は以下の条件で高周波伝送路としてシミュレーションすることにより決定した。

・パイレックスガラスの比誘電率：4.6
・受信信号の周波数：64MHz
・線路のインピーダンス：50Ω

その結果、コイルの線幅は 0.174mm が最適であることが分かった。図３にコイルのデザインを示す。パイレックスガラスは誘電体であるため、コイルの右端部は裏面のグランドパターンとの間にコンデンサを形成する。5.9pF の容量を得るために、端部の寸法は 2mm×3.5mm、また性能確認のためには信号強度は大きい方がよいので、コイルの直径（内径）は 9mm とした。

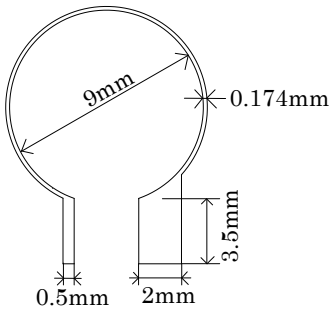


図３　コイルのデザイン

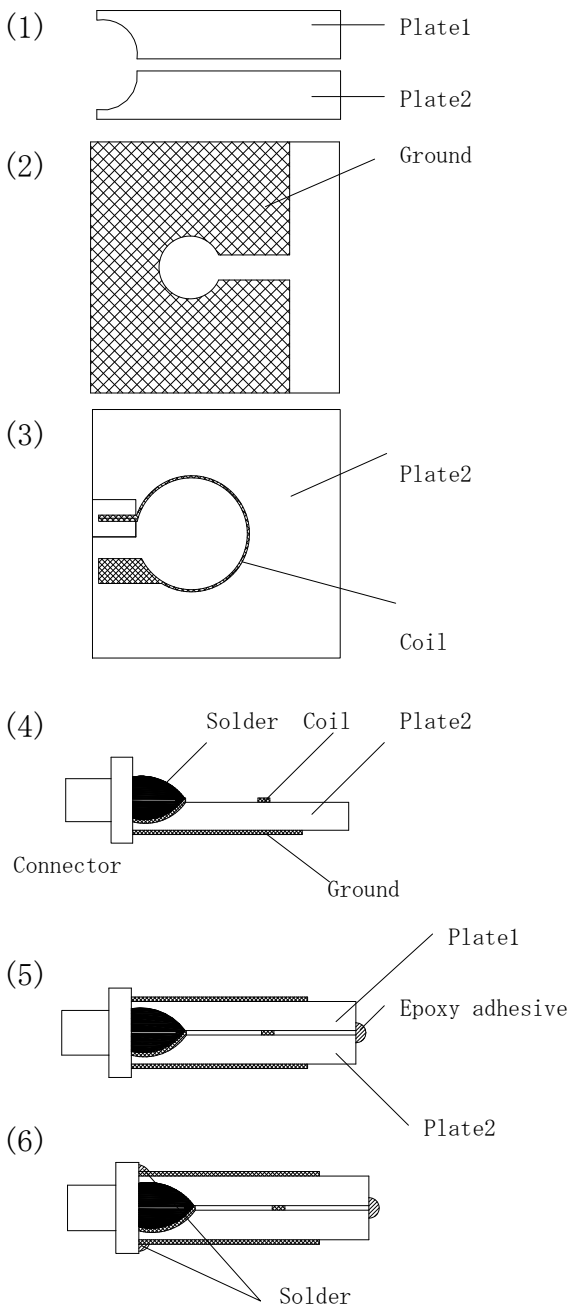


図４　製作プロセスチャート

３．ガラス製ＭＲ信号検出用プローブの試作と評価

３．１　試作

製作プロセスチャートを図４に示す。以下に、(1)−(6)の各加工ステップについて説明する。

(1) コネクタの心線を挿入する空間を設けるため、プレート１とプレート２で対称的な凹部をガラスエッチングで形成する。

(2) プレート１とプレート２の裏面に銅をスパッタし、フォトリソグラフィによって、グランドパターンを形成する。

(3) プレート２の表面に銅をスパッタし、フォトリソグラフィによってコイルを形成する。

(4) ハンダ付けによって、コネクタの心線とプレート２のコイルの端部を接続する。

(5) プレート１とプレート２を合わせて、端部をエポキシ系接着剤で固定する。

(6) ハンダ付けにより、プレート 1、プレート２のグランドパターンとコネクタのグランドを接続する。

図５に製作したガラス製ＭＲ信号検出用プローブの写真を示す。コイルの線幅は実測で 0.181mm であった（設計値 0.174mm）。

図５　試作したＭＲ信号検出用プローブ

３．２　評価

試作したプローブでＭＲ信号が検出できることを確認するために、パソコン内部の６６ＭＨｚのクロック周波数の検出を試みたところ、今回試

作したプローブよりも大きな市販のエンドレクタルプローブよりは強度が低いものの、十分な強度で検出できることをスペクトラムアナライザーにより確認した。そこで山口大学医学部附属病院のＭＲＩ装置を用いて、ＭＲ信号の受信実験を行った。使用したＭＲＩ装置は東芝製ＭＲＴ２００Ｆ３である。パルスシーケンスには高速スピンエコー（SE）を用いた。実験では、ＭＲＩ装置内の寒天試料の上に検出プローブを置き、同軸ケーブルで撮像室外のオシロスコープに接続して、撮像中に検出される信号を観察した。実験結果を図６に示す。図のように試作したプローブでＭＲ信号の受信を確認できた。

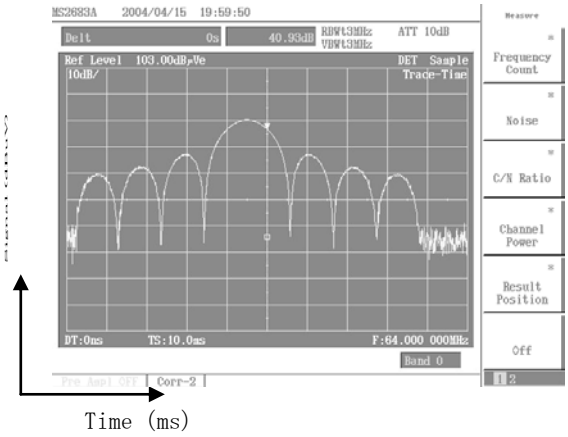


図６　ＭＲ信号の検出

４．フィルム積層型ＭＲ信号検出用プローブの試作と評価

４．１　試作

フレキシブルなＭＲ信号検出プローブを実現するため、フィルム積層型のプローブ構造の設計と試作を行った。構造を図７に示す。フィルム１とフィルム２はポリイミドフィルム（26ｍｍ×20mm　t=0.025mm）である。フィルム２には一面にグランドパターンを形成して、片面にコイルのパターンを形成する。また、ホットメルト型接着フィルム（ポリエチレン系）を用いてグランドパターンを形成したフィルム１と接着させる。全体構造を上部から見ると、コイルの一部がグランドパターンの開口部で露出しているのはガラス製と同じである。同様にコイルの線幅は以下の条件で高周波伝送路としてシミュレーションすることにより決定した。

・ポリイミドの比誘電率：3.4
・受信信号の周波数：64MHz
・線路のインピーダンス：50Ω

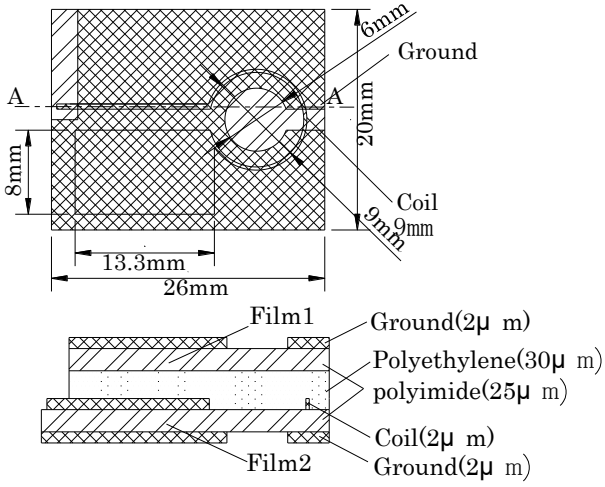


図７　フィルム積層型ＭＲ信号検出用プローブ

その結果、コイルの線幅は 0.108mm が最適であることが分かった。コイルの下端部には裏面のグランドパターンとの間にコンデンサを形成して、コイルと共に共振回路を形成させる。プローブの等価回路を図８に示す。ここで R：コイル自体の抵抗、L：コイルのインダクタ、C1、 C2：コイルの下端部と裏面のグランドパターンとの間のコンデンサである。本研究では円形スパイラル状コイルのインダクタの計算式[2)]を用いてコイルのインダクタを計算した。コイルの直径（内径）は 9mm としたので、21.67ｎH となる。共振周波数を 64MHｚの場合のコンデンサ容量は 286ｐF となったので、コイルの下端部の四角形部分の寸法を 13.3mm×8mm とした。

ガラス製と類似の製作プロセスを開発して試作を行った。図９に製作したフィルム積層型プローブの写真を示す。コイルの線幅は 0.109mm であ

った（設計値 0.108mm）。プローブの共振周波数を測定したところ 70.13MHｚであった。

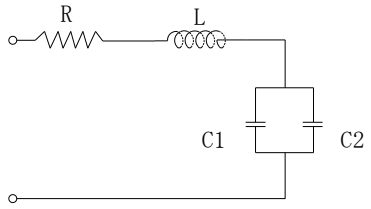


図８　プローブの等価回路

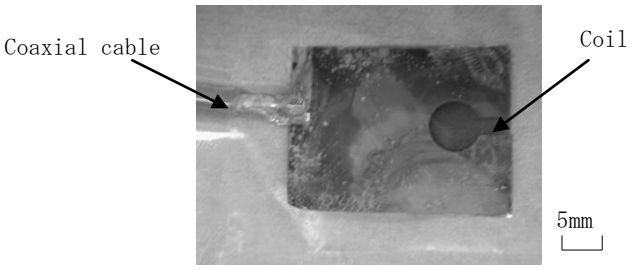


図９　試作したフィルム積層型ＭＲ信号検出用プローブ

４．２　評価

試作したプローブでＭＲ信号が検出できることを確認するために、パソコン内部の６６ＭＨｚのクロック周波数の検出を試みた。図１０に示すようにクロック信号の検出は可能であったが、信号強度はガラス製のものと比べて２桁ほど小さい 20.8dBμV であった。この損失は単に共振周波数がずれているだけでなく、コンデンサ用の矩形電極と信号線が形成するインピーダンスが 50Ω から外れている、あるいは接着用フィルム材料の誘電損失などが考えられる。

５．　まとめ

フォトリソグラフィ技術で製作できるＭＲ信号検出プローブ構造を考案し、ガラス製のＭＲ信号検出用プローブの試作・評価により構造の妥当性を証明できた。

次に実使用に適したプローブを実現するため、フィルム積層型のフレキシブルなプローブ構造を考案、設計し、製作プロセスを開発することにより試作を行った。パソコンのクロック信号の検出により、マイクロプローブの実用化への可能性を示すことができたが、構造および材料などが原因と考えられる信号強度の低下が観察された。

今後は、プローブ内部の配線のインピーダンスを整合させるためのシミュレーションなどの設計技術・設計論の確立とプロセス材料の検討、およびマイクロ化による信号強度の低下に対応するためコイルターン数の増加や多層構造の検討などを行い、実用化を目指す予定である。

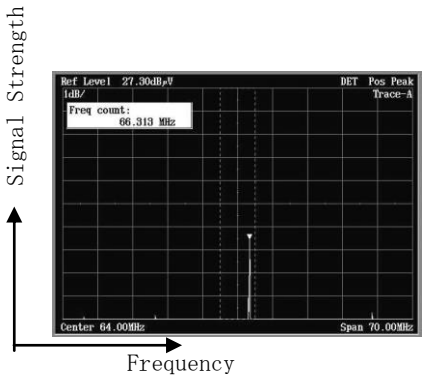


図１０　クロック信号の検出

謝　辞

今回の研究は、中谷電子計測技術振興財団の助成により遂行された。ここに感謝の意を表する。

参考文献

１）高橋　清、他：センサの事典. pp.180－182、朝倉書店、東京、1991.

２）H. G. Dill、“Designing Inductors For Thin-Film applications、” pp52-58、February 17、1964.

発表論文

（１）マイクロマシニングによる MR 信号検出プローブの開発
日本機械学会中国四国支部・九州支部合同企画山口地方講演会、日本機械学会講演論文集 No.045-2（Ⅰ）、講演番号 515、

pp. 211-212、山口大学工学部、宇部、2004年11月.
李　井山、堀田昌志、南　和幸

（２）フレキシブルなＭＲマイクロプローブの基礎研究
日本機械学会中国四国支部・九州支部合同企画大分地方講演会、日本機械学会講演論文集№058-2、講演番号 207、pp. 47-48、大分大学工学部、大分、2005年10月
李　井山、堀田昌志、南　和幸

平成 17 年度技術交流助成成果報告

森　本　太　郎（もりもと　たろう）
岡山大学医学部付属病院　総合診療内科　内科医師

会議または　　アメリカ心臓病学会
集　会　名　　（American Heart Association）

開　催　地　　テキサス州　ダラス

時　　期　　平成　17 年　11 月 13 日　～　16 日

１．会議の概要

アメリカ心臓病学会は、 循環器分野においては、世界的に著名な学会であり、海外の著名な研究者と意見の交換、検討を行うことのできる場である。今回われわれは肺・心臓微小循環についての情報収集および今後の研究の方向性について意見交換などを行った。また、同時に世界における大規模臨床試験の結果など講演会に参加できた。

２．会議の研究テーマとその討論内容

題名　『肺高血圧症モデルラットの右心室毛細血管では Glycocalyx 層の機能不全と血管内腔の不規則構造により血行動態が障害されている』

肺高血圧に伴い肥大した右室（肥大右室心）を灌流する冠血流は非常にユニークな特徴をもつ。冠動脈の灌流圧がほぼ正常であるのに圧負荷および心筋肥大によるメカニカルストレスが存在するという点である。これは灌流圧も高く肥大もみられる高血圧に伴う肥大左室心と比べて大きく異なる。このメカニカルストレスにさらされた肥大右室心を灌流する冠毛細管の血行動態は明らかにされていない。

血管内皮に存在する Glycocalyx は赤血球との間にフィルムを作ることにより摩擦を減らす機能やズリ応力による血流依存性の NO 産生などに関わり、血流調節に非常に重要な役割を持つ。

我々は、肺高血圧おける肥大右室心の冠毛細血管において内皮の Glycocalyx の減少が生じ、冠毛細管の赤血球の流れが障害されると想定した。

実験方法

1．動物 5 週目の SD ラット（オス）、げっ歯類において肺動脈炎による肺高圧血症にする薬剤（Monocrotaline；以下 MCT と訳す）60 mg/kg を、肥大右室心群に皮下注し、3 週間後に、同週齢の Control と比較した。

2．ヘパリン不添加のリンゲル溶液によりラット下行大動脈より冠動脈を逆行性に灌流、心筋内の血液を除去後 1%のグルタールのパラホルムアルデヒド（ｐＨ 7.4）を使用し灌流固定後、0.05%のアルシアンブルー8GX を潅流させ右室自由壁を摘出した。その後、摘出組織を細片に切断、切片に切り、１％

四酸化オスミウム液と1%硝酸ランタン液に室温で12時間以上浸積した。試料をアルコール脱水し、エポンに包埋、超薄切片を作成して透過電子顕微鏡（H-700H、Hitachi）で観察した。その映像より、Glycocalyx の厚さを、解析ソフト（Scion Image for Wondows Beta 4.0.2.）　に入力し、厚さについて数値化し肥大右室心群と Control 間で比較した。また同様に心筋内の血液を除去後、分子量 50 万の蛍光色素を用いて潅流固定した右室自由壁を厚さ 100μm でスライスし、毛細血管形態を共焦点顕微鏡にてイメージングし変動係数を比較した。

3. 右室冠毛細血管を我々の開発した CCD Camera（空間分解能 0.5μm、時間分解能 30 frame/sec）により生体内で可視化し、冠毛細管内の赤血球速度を測定し、右室高血圧群と Control 群間で比較した。

結果

MCT 投与により、肺動脈にリモデリングが生じ、肺高血圧が誘発された。右室収縮期圧は、30mmHg から 70mmHg 程度までに著明に増加した。

肥大右室群は、Control 群に比べ、CCD camera で測定した冠毛細管内の赤血球速度が著明に減少していた。また肥大右室群での毛細血管において、血管径には差を認めなかったが、変動係数は 2 倍以上であった。

肺高血圧症発症ラット右心室の冠毛細血管表面上 Glycocalyx の長さは正常ラットと比較して半減しており、スーパーオキシド産生は増加していた。

考察

今回、肺高血圧による肥大右室内の冠毛細管では Glycocalyx 層が減少し、アセチルコリンに対する反応性と共に赤血球速度も減少していた。

Glycocalyx とは、細胞の表面を覆う糖衣の構造物を総称したものを言う。機能として、①フィルムを形成し、赤血球による摩擦を減じる。②ズリ応力などへのメカノセンサーとして働き NO などの産生に関与し flow control に関与する。③血小板の沈着を抑制する。④白血球の侵入を抑制する。⑤血管透過性を抑制し、浮腫を防止する、などが報告されている。

冠毛細内の赤血球速度は、0.9～4.0 mm／sec と報告されている。Weinbaum が毛細管内の赤血球の流れを新雪の上をすべるスノーボードと形容しているように、窮屈な冠毛細管内をこれだけスムースに赤血球が流れるために Glycocalyx が非常に重要な役割をしていると考えた。すなわち、毛細血管内の赤血球の流れは血球と Glycocalyx と血管内皮の巧みな相互作用によって維持されていると考えられるため、肥大右室毛細血管では、減少した Glycocalyx と赤血球の間に十分にフィルムが形成されず、赤血球の流れが障害されている可能性が考えられた。

また、Glycocalyx はメカノセンサーとしてズリ応力などに応じて NO などを産生し flow をコントロールしていると考えられている。これは冠毛細管内のホメオスタシスを維持する機能と思われる。Glycocalyx 減少によるこの機能の低下も赤血球速度低下の一因となっているのかもしれない。

また、Glycocalyx は酸化ストレスに弱いと考えられている。我々のこれまでの研究で MCT 誘発性肺高血圧ラットにおいて血漿中の過酸化脂質の増加および右室内のスーパーオキサイド産生増加が認められており（2004 Circulation supplement）、血管内および右室心筋内の酸化ストレスの増加が Glycocalyx の減少に関与している可能性が窺われた。

まとめ

MCT 誘発性肺高血圧症発症モデルラットの肥大右室心毛細血管において、内皮上の Glycocalyx の減少とともに冠毛細管内の赤血球速度が著明に減少し、スパーオキシドの産生も増加した。このことから、

Glycocalyx の減少が、冠毛細管機能障害に大きく関与していることが示唆された。
討論
今回我々が示したのはスーパーオキサイド産生量増加と Glycocalyx 層の低下である。幾人よりも指摘を受けたのは、スーパーオキサイド産生を低下させるような薬剤、すなわちラジカル捕捉剤であるテンポールなどを用いて果たして Glycocalyx 層がどうなるのか、というものであった。これについて実験は行っていないが、現時点ではそのような薬剤を使用した場合、Glycocalyx 層はコントロール群と比較して同等以上であることが予想される意見で一致した。
また、我々は本学会で発表していないが、肺毛細血管における Glucocalyx 層の MCT 誘発性肺高血圧症発症モデルラットでの低下を認めている。それについてさらに今後の理解を深めるために肺循環の発表を聞き、討議に参加した。原発性肺高血圧症は原因不明であるものの、健常人より HIV 感染が肺高血圧に関与しているといった報告など興味深い報告もあった。また、今回 MCT 誘発性肺高血圧ラットは肺高血圧の進行に伴い右心不全のため死亡といった転帰をとるが、非ペプチド系エンドセリン受容体拮抗薬であるボセンタン（日本未開発;経口治療薬として FDA で承認）を MCT 誘発性肺高血圧ラットに投与した際の Glycocalyx 層の変化について討論を行った。

３．出席した成果

ここ数年、Glycocalyx の毛細血管における役割を示した論文が散見されている。本学会では、Glycocalyx に関する発表は他 2 例を認めた。2 題ともその分野で著明なアムステルダム大学よりのものであった。ひとつは高血糖に暴露されると内皮細胞の機能異常と凝固能の亢進につながる Glycocalyx のボリュームの低下を報告していた。もうひとつは、リポ多糖を注入して炎症反応を起こさせ Glycocalyx のボリュームが低下することを報告していた。Glycocalyx と血管内皮細胞の関係は近年報告が多く、内皮細胞の障害との関係を示した報告は今後の研究の方向性を決める上で重要であると思われた。

４．その他

今回はアメリカ心臓病学会に参加したのみで、それ以外の訪問はしていない。
今回 Glycocalyx に関する報告は、われわれの発表を含めて 3 題であった。以下に参考となる論文を示す。

1.**Constantinescu AA, Vink H, and Spaan JA.** Elevated capillary tube hematocrit reflects degradation of endothelial cell glycocalyx by oxidized LDL. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 280: H1051-1057, 2001.
2.**Constantinescu AA, Vink H, and Spaan JA.** Endothelial cell glycocalyx modulates immobilization of leukocytes at the endothelial surface. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23: 1541-1547, 2003.
3.**Gouverneur M, Spaan JA, Pannekoek H, Fontijn RD, and Vink H.** Fluid shear stress stimulates incorporation of hyaluronan into the endothelial cell glycocalyx. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2005.
4.**Kurzelewski M, Czarnowska E, and Beresewicz A.** Superoxide- and nitric oxide-derived species

mediate endothelial dysfunction, endothelial glycocalyx disruption, and enhanced neutrophil adhesion in the post-ischemic guinea-pig heart. *J Physiol Pharmacol* 56: 163-178, 2005.

5.**Mochizuki S, Vink H, Hiramatsu O, Kajita T, Shigeto F, Spaan JA, and Kajiya F.** Role of hyaluronic acid glycosaminoglycans in shear-induced endothelium-derived nitric oxide release. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 285: H722-726, 2003.

6.**Platts SH, Linden J, and Duling BR.** Rapid modification of the glycocalyx caused by ischemia-reperfusion is inhibited by adenosine A2A receptor activation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 284: H2360-2367, 2003.

7.**Pries AR, Secomb TW, and Gaehtgens P.** The endothelial surface layer. *Pflugers Arch* 440: 653-666, 2000.

8.**Pries AR, Secomb TW, Jacobs H, Sperandio M, Osterloh K, and Gaehtgens P.** Microvascular blood flow resistance: role of endothelial surface layer. *Am J Physiol* 273: H2272-2279, 1997.

9.**Pries AR, Secomb TW, Sperandio M, and Gaehtgens P.** Blood flow resistance during hemodilution: effect of plasma composition. *Cardiovasc Res* 37: 225-235, 1998.

10.**Thi MM, Tarbell JM, Weinbaum S, and Spray DC.** The role of the glycocalyx in reorganization of the actin cytoskeleton under fluid shear stress: a "bumper-car" model. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101: 16483-16488, 2004.

11.**van den Berg BM, Spaan JA, Rolf TM, and Vink H.** Atherogenic region and diet diminish glycocalyx dimension and increase intima media ratios at the murine carotid artery bifurcation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2005.

12.**van den Berg BM, Vink H, and Spaan JA.** The endothelial glycocalyx protects against myocardial edema. *Circ Res* 92: 592-594, 2003.

13.**van Haaren PM, VanBavel E, Vink H, and Spaan JA.** Localization of the permeability barrier to solutes in isolated arteries by confocal microscopy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 285: H2848-2856, 2003.

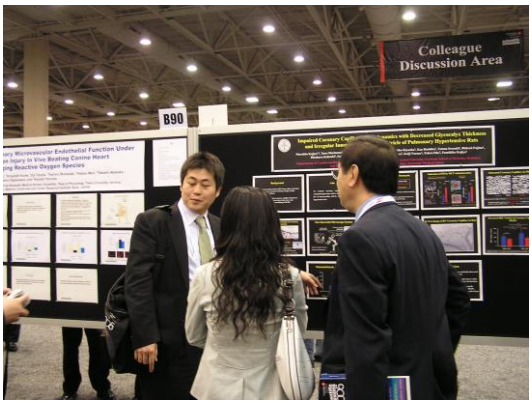
14.**Vanteeffelen JW, Dekker S, Fokkema DS, Siebes M, Vink H, and Spaan JA.** Hyaluronidase treatment of coronary glycocalyx increases reactive hyperemia but not adenosine hyperemia in dog hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2005.

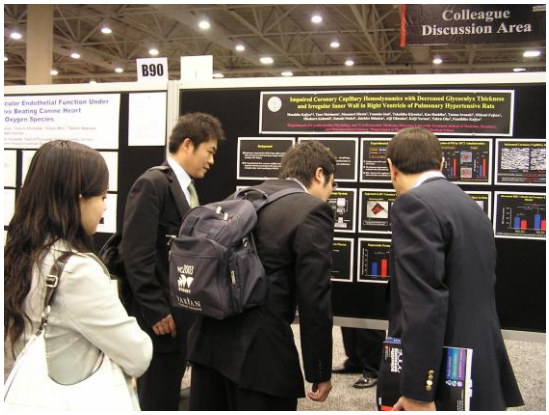
15.**Vink H and Duling BR.** Capillary endothelial surface layer selectively reduces plasma solute distribution volume. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 278: H285-289, 2000.

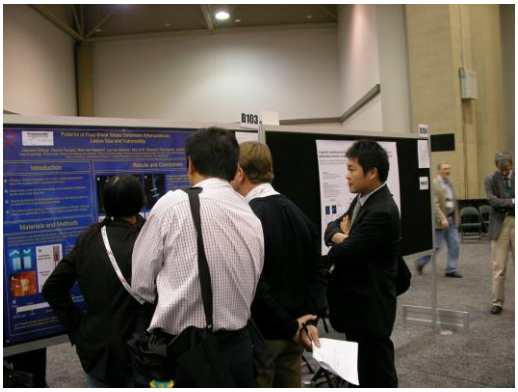
16.**Vink H and Duling BR.** Identification of distinct luminal domains for macromolecules, erythrocytes, and leukocytes within mammalian capillaries. *Circ Res* 79: 581-589, 1996.

17.**Vink H, Wieringa PA, and Spaan JA.** Evidence that cell surface charge reduction modifes capillary red cell velocity-flux relationships in hamster cremaster muscle. *J Physiol* 489 (Pt 1): 193-201, 1995.

18.**Weinbaum S, Zhang X, Han Y, Vink H, and Cowin SC.** Mechanotransduction and flow across the endothelial glycocalyx. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100: 7988-7995, 2003.







森本太郎、共同演者である梶谷昌史とともに。
ポスター発表にて質疑応答。

辻　岡　克　彦（つじおか　かつひこ）
川崎医科大学生理学教室　教授

会議または集会名　第６回アジア太平洋生体医工学会

開催地　茨城県　つくば国際会議場

時期　平成 17 年 4 月 24 日～27 日

１．会議の概要

2005 年 4 月 24 日（日）より 27 日（水）までの 4 日間にわたり，つくば国際会議場にて第 6 回アジア太平洋生体医工学会（6th Asian-Pacific Conference on Medical and Biological Engineering: APCMBE2005；大会長：川崎医科大学，辻岡克彦教授）を開催した．本学会は，アジア太平洋地域の生体医工学分野の研究者の最新の研究成果の発表の場であるとともに，研究者同士の交流の場を提供することを目的としており，3 年毎にアジア・太平洋各国で開催されている．研究対象は，生体機能の計測・評価から臨床における様々な診断・治療方法の開発に至るまで広範囲に及ぶ．そして，今大会の講演・発表もナノレベルの基礎研究から，臨床レベルの研究に関するものまで多岐にわたり，生体医工学分野の最新の技術・研究内容が活発に討論された．

今回は，第 44 回日本生体医工学会大会（大会長：東京大学、上野照剛教授）との同時開催となり，国内の研究者との交流も深められた．参加者数は，APCMBE 2005 のみでも 400 名近くになり，国内大会が約 800 名ということであった．特に今回は、世界各国の生体医工学会の連合体である国際医用生体工学連合（International Federation for Medical and Biological Engineering: IFMBE）の Joachim Nagel 会長をはじめとして，アジア太平洋地域以外の欧米諸国からも著名な研究者が多数参加された．

研究学園都市として，海外からも注目を集めてきている「つくば市」での開催ということもあり，若い研究者にとっては刺激のある雰囲気の中での学会参加であったものと思われる．今回の大会には間に合わなかったが，8 月末には「つくばエクスプレス」が開通するとのことで，益々，こうした学会活動も行われやすくなるのではないかと期待される．

２．会議の研究テーマとその討論内容

本学会では，一般演題は全てポスター発表とし，1 日 100 題程度で 3 日間，合計 300 題弱の発表が行われ，それぞれの専門分野の最新の研究内容が活発に討論された．主な研究分野としては，Cardiovascular Bioengineering, Molecular - Cell - Tissue engineering, Biorheology, Biomechanics (Bone, Musculo-skeletal, Vasculature, etc.), Dental Bioengineering, Electromagnetic Radiation and Ultrasound, Bio-micro-nanotechnology, Drug Delivery, Artificial Organs, Biomedical Engineering Education, Bioinformatics, Healthcare, Rehabilitation Engineering, Elderly Persons Assist Technology, Virtual Reality, Biomedical Instrumentation, Neural Engineering, Computational Bioengineering, In Silico Medicine, Medical Imaging, Computer-Aided Surgery 等に関する発表が行われた．また，当該分野における海外・国内からの leading scientists による特別演題として，Special

lecture 3 題, Chairperson’s lecture 1 題, Invited lecture 8 題, Evening session 1 題，Symposium 6 件（32 題）が行われ，CT や MRI 等の電子計測技術を駆使した医用生体計測を始め，それぞれ下記に示すテーマについて活発な討論が行われた.

Special Lecture

1. Robert M. Nerem (USA): Bioengineered Tissues and Organs: The Emergence of Cell-Based Therapies
2. P. Åke Öberg (Sweden): Bio-Optical Sensors: Diagnostic and Monitoring Possibilities in Health Care
3. Joachim H. Nagel (Germany): Perspectives for Advanced Therapeutic Applications of Ultrasound

Chairperson’s Lecture

Katsuhiko Tsujioka (Japan): Micromechanics of Endothelial Cells

Invited Lecture

1. Takeyoshi Dohi (Japan): Computer Aided Surgery
2. Jun Miyake (Japan): Tissue and Cell Technologies Directing to Regenerative Medicine
3. Kenji Sunagawa (Japan): Bionic Cardiology: New Therapeutic Modality in the 21st Century
4. Myoungho Lee (Korea): Current Status and Future Perspectives on e-Health in Korea
5. Xiaochuan Pan (USA): Imaging Sciences and Their Medical Applications
6. Kunio Awazu (Japan): Free Electron Laser as New Diagnosis and Therapy for Bio-Molecules
7. Si-Shen Feng (Singapore): Nanoparticle Technology for New-Concept Chemotherapy
8. Koji Ikuta (Japan): Optical-Driven Nanorobotics for Minimally Invasive Microsurgery of Intra-Cell

Evening Session

Alfred Dolan (Canada): Risk Management for Medical Devices -Ensuring Safety and Efficacy

Symposium

Symposium I: IAMBE (International Academy for Medical and Biological Engineering) symposium: Nanotechnology and Physiome (Coordinator: Fumihiko Kajiya (Japan), Chairpersons: Fumihiko Kajiya (Japan), Niilo Saranummi (Finland))

Symposium II: Neural and Rehabilitation Engineering (Coodrinator: Toshiyo Tamura (Japan), Metin Akay (USA), Chairpersons: Toshiyo Tamura (Japan), Metin Akay (USA))

Symposium III: Promotion of Biomedical Engineering in Asian-Pacific Region -Academic, Clinical, and Industry's Perspective (Coordinator: Makoto Kikuchi (Japan), Chairpersons: Makoto Kikuchi (Japan), Joachim H. Nagel (Germany))

Symposium IV: Mechanobiology of the Vascular System (Coordinator: Joji Ando (Japan), Chairpersons: Joji Ando (Japan), Xiaoqiang Yao (Hong Kong))

Symposium V: Cellular Biomechanics (Coordinator: Masaaki Sato (Japan), Chairperson: Masaaki Sato (Japan))

Symposium VI: Past, Present and Future of MBE in Asian-Pacific Region (Coordinator: Katsuhiko Tsujioka (Japan), Chairpersons: Masatsugu Hori (Japan), Walter H. Chang (China-Taipei))

３．会議のトピックス

アジア・太平洋地域における生体医工学研究の次代を担う若手研究者の育成を目的として Young Investigator's Award Competition が開催された．予想を大幅に上回る 50 件強の応募があり，その中から本学会プログラム委員の審査により，優秀な 8 演題が選ばれ，会場にて講演発表を行った．発表者の中から最も優秀な 2 演題が Best Presentation Award として表彰され，今後の生体医工学研究の発展が期待された．

会議 3 日目（4 月 26 日）夕方には，会場であるつくば国際会議場 1 階のホールにて Banquet（懇親会）が盛大に行われた．共催である第 44 回日本生体医工学会大会の参加者も集まり，国内・海外を問わず，研究者間の交流，親交を深める格好の機会となった．

最後に，本学会の開催・運営にあたり，中谷電子計測技術振興財団からの助成が非常に役立ち，また，我が国の電子計測技術の向上にも大いに貢献したことを申し添えすると共に，本学会への助成に対して深謝致します．

講演発表の様子

講演発表時の会場内の様子

ポスター発表における討論の様子

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ャンネル味センサ	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

第２１回（平成１６年度）技術開発助成対象

開発研究

氏　名	所　属　機　関・職　名	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ー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	O-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

奨励研究

氏　名	所　属　機　関・職　名	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

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	12 件	2,000 万円
平成 17 年度	平成 18 年２月 23 日	13 件	2,000 万円
累計		219 件	42,960 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）沖中記念成人病研究所　所長	第６回国際血液学アジア太平洋域会議	インド ボンベイ	12 月

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	ニュージーランド 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

平成 16 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

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

平成 16 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
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

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

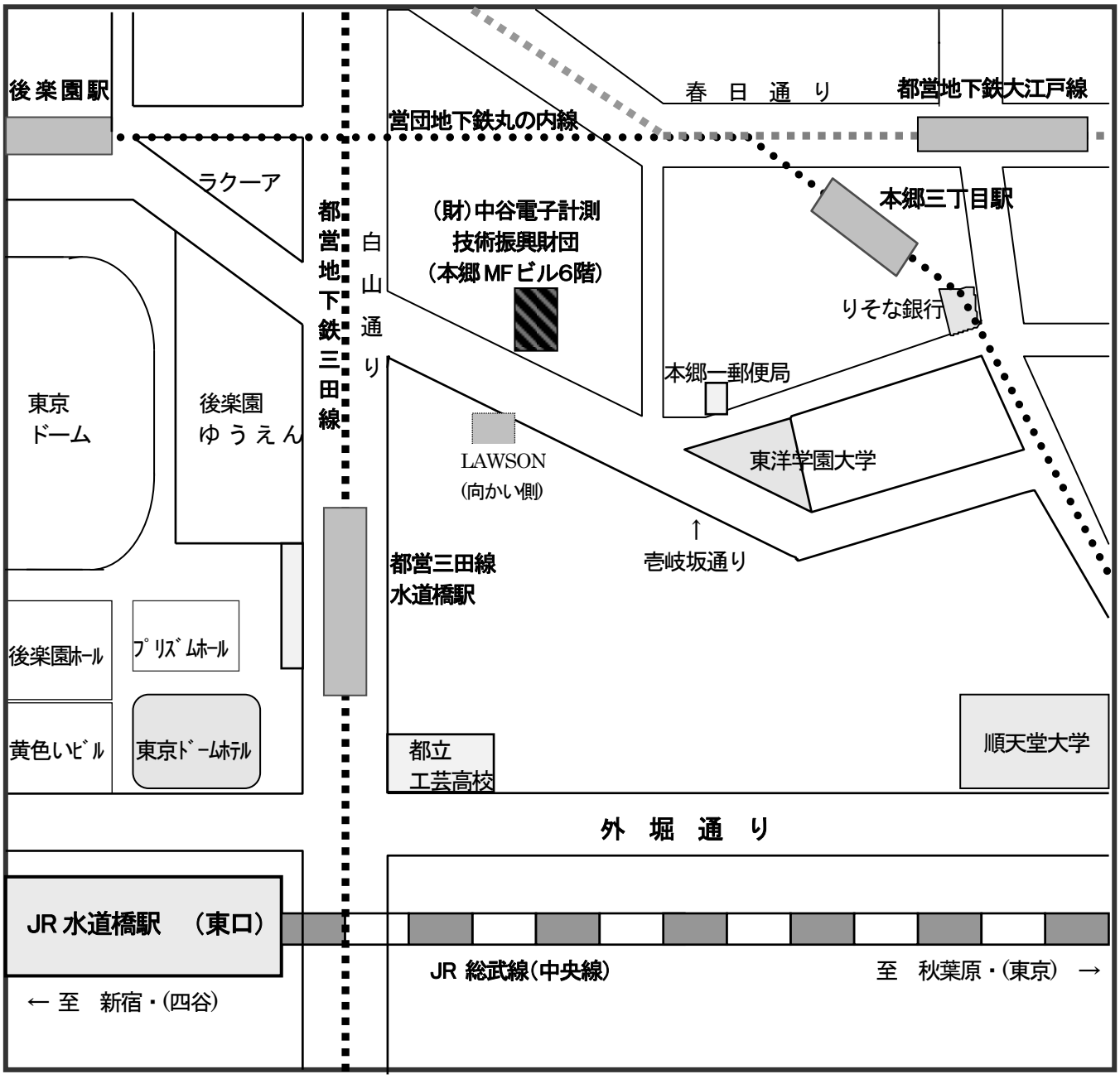
平成 15 年度技術交流（会議等）助成対象

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

氏　名	所属機関・職名	会議名	開催地	時期
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

20号

平成18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