ISSN 0914-2487

財団法人中谷電子計測技術振興財団

年　報

vol. 21

Annual Report　2007

Nakatani Foundation of Electronic Measuring Technology Advancement

21　号

財団法人中谷電子計測技術振興財団

年　報

21　号

目　　次

設立の趣意 …… 2
役員・評議員および事業の概要 …… 3
平成 18 年度事業概要 …… 4
Ⅰ 技術開発に対する助成事業 …… 4
技術開発助成金贈呈式 …… 6
Ⅱ 技術交流に関する支援事業 …… 10
Ⅲ 電子計測技術に関する情報の収集及び提供 …… 10
平成 16 年度（第 21 回）技術開発助成成果報告 …… 11
平成 18 年度技術交流助成成果報告 …… 78
技術開発に対する助成状況 …… 92
技術交流に関する助成状況 …… 106

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）
國　生　　肇　國生肇法律事務所（弁護士）

評議員

川　越　裕　也　東大阪市立中央病院名誉院長
齋　藤　正　男　東京大学名誉教授
八　幡　義　人　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
佐　藤　俊　輔　藍野大学医療保健学部教授　大阪大学名誉教授
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 18 年 11 月に経済産業大臣より「特定公益増進法人」の認定を受けました。**

平成 18 年度事業概要

我が国の経済は、少し薄日が差している状況では有りますが、その日差しも全体には行き渡っていないような状況でございますし、また社会の構造的な問題として、少子化や高齢化等が重要な課題となっているところであります。このような状況に対応していくためにも、経済社会構造全体野の改革が求められ、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きております。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 18 年度においても次の諸事業を実施いたしました。

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 37 件（開発研究 26 件、奨励研究 11 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 7 件、奨励研究 6 件）を選出いたしました。

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 19 年 2 月 23 日（金）世界貿易センタービル浜松町東京會舘において技術開発助成金（総額 1,968 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いたしました。

第２３回（平成１８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
戸田　真志	公立はこだて未来大学システム情報科学部　情報アーキテクチャ学科　助教授	耐ノイズ性を考慮した高精度な表面筋電位計測システムの研究	１９８
岩坂　正和	千葉大学工学部　メディカルシステム工学科　助教授	磁気トルク負荷を用いた細胞活性の低侵襲診断法の開発	２００
小沢田　正	山形大学工学部　機械システム工学科　教授	圧電マイクロ3次元振動デバイスによる生体細胞の内部ストレス計測と損傷治療法	２００
仁井見 英樹	富山大学附属病院　検査部　助手	real-time PCR 法を用いた迅速な敗血症起因菌同定システムの構築に関する研究	２００
椎名　　毅	筑波大学大学院システム情報工学研究科コンピューターサイエンス専攻　教授	超音波による組織粘弾性３Ｄマイクロスコープの開発	２００
桑原　義彦	静岡大学工学部　電気電子工学科　教授	マイクロ波イメージングによる初期乳癌検診法の確立	１７０
金　　郁喆	京都府立医科大学大学院医学研究科　運動器機能再生外科学 助教授	インピーダンス測定法を用いた新しい骨癒合判定法の確立と携帯型測定器の開発	２００
		助　成　金　額	1，３６８

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
関野　正樹	東京大学大学院新領域創成科学研究科先端エネルギー工学専攻　助手	ＭＲＩを用いた生体インピーダンスの非侵襲・高分解能画像計測	１００
世良　俊博	独立行政法人理化学研究所中央研究所生体力学シミュリーション特別研究ユニット　協力研究員	SPring-8 放射光を用いた小動物用４次元ＣＴシステムの開発	１００
吉武　康栄	大分県立看護科学大学　人間科学講座　助手	レーザー変位計を用いた皮膚表面振動測定による力調節能力評価	１００
平田 伊佐雄	広島大学大学院医歯薬学総合研究科　生体材料学研究室　助手	医用材料の迅速評価に用いる表面因子アレイチップの作製とその測定システムの開発	１００
田代 健太郎	東京大学大学院工学系研究科　化学生命工学専攻　助手	磁性フラーレンとデンドリマーポルフィリンの複合化による高機能MRＩ造影剤の設計	１００
工藤　寛之	東京医科歯科大学生体材料工学研究所システム研究部門　助手	ウエアラブル化学センサを用いた非侵襲生体情報モニタリングに関する研究	１００
		助　成　金　額	６００

助 成 金 総 額　　金１９，６８０，０００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桑原教授

受賞者記念撮影

上段左から、関野、平田、吉武、戸田、岩坂、工藤、田代、仁井見

下段左から、今野（小沢田代理）、金、菅野、家次、椎名、桑原

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川越評議員

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18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
前川　真人	浜松医科大学医学部臨床検査医学 教授	American Association for Clinical Chemistry, Annual Meeting （米国臨床化学会）	アメリカ・シカゴ	平成18年7月
片岡　則之	川崎医療短期大学 講師	5th World Congress of Biomechanics （第５回生体力学世界会議）	ドイツ・ミュンヘン	平成18年7月

２．招聘

氏　名	所属機関・職名	被招聘者	会議名	開催地	時期
熊谷 俊一	神戸大学大学院医学系研究科　生体情報医学講座 臨床病態免疫学分野 教授	Dr.Hardjoeno(Indonesia)他、Indonesia4 名、Korea2 名、Mongolia5名、Taiwan3名	第 9 回アジア臨床病理学会	神戸国際展示場	平成18年10月

３．会議等

氏　名	所属機関・職名	会議名	開催地	時期
前川　真人	浜松医科大学医学部臨床検査医学 教授	第6回アジア太平洋生体医工学会	アクトシティ浜松	平成18年10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１６年度（第２１回）
技 術 開 発 助 成 成 果 報 告

１．環境応答型高感度細胞バイオセンサの開発
（東京工業大学大学院　小畠英理）――――――――――――――――――――――――――――――――――12

２．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
（慶應義塾大学　谷下一夫）――――――――――――――――――――――――――――――――――――16

３．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
（浜松医科大学　竹下明裕）――――――――――――――――――――――――――――――――――――22

４．動体視力トレーニング法の確立を目指した頭部－眼球運動計測システムの開発
（奈良県立医科大学　和田佳郎）――――――――――――――――――――――――――――――――27

５．心筋細胞内の細胞骨格の力学特性の評価法の開発
（東京大学大学院　杉浦清了）――――――――――――――――――――――――――――――――――33

６．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
（東北大学大学院　戸津健太郎）――――――――――――――――――――――――――――――――40

７．^{15}0 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
（国立循環器病センター研究所　久冨信之）――――――――――――――――――――――――――48

８．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
（岡山大学　合田典子）――――――――――――――――――――――――――――――――――――53

９．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
（東北大学　山家智之）――――――――――――――――――――――――――――――――――――58

１０．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
（東北大学大学院　田邉匡生）――――――――――――――――――――――――――――――――63

１１．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
（金沢大学大学院　野村英之）――――――――――――――――――――――――――――――――69

１２．時間分解蛍光測定用カプセル化センサーチップの開発
（大阪大学大学院　福島修一郎）――――――――――――――――――――――――――――――――73

注１　顔写真は研究責任者です。

注２　本成果報告は平成 16 年度の助成金の贈呈に基づき、平成 17 年度に実施され、平成 18 年 9 月までに執筆された研究成果です。

環境応答型高感度細胞バイオセンサの開発

研究責任者　東京工業大学大学院生命理工学研究科
准教授　　小　畠　英　理
共同研究者　東京工業大学大学院生命理工学研究科
助　教　　三　重　正　和

1. はじめに

近年、薬剤や環境中の化学物質の安全性・有用性に対して非常に高い関心が持たれるようになってきた。それに伴い、化学物質の安全性評価を正確かつ簡便に行えるシステムの開発が求められている。薬剤評価の最終段階においては動物実験が行われるが、動物実験では薬剤がどこに影響を及ぼしたかを評価することは非常に難しく、予測できなかった反応への対処が困難である。また、近年の動物愛護の観点からも、動物実験に代わる方法の開発が求められている。以上のような問題点を解決するようなシステムを構築するために、生物の最小構成基本単位である細胞に注目が集まっている。すなわち、細胞を化学物質に応答する材料として用いて、化学物質が生体に与える影響を、「生きたまま」評価を行うという戦略である。

2. 細胞のインテリジェンス性

細胞とは、先にも述べたように生物を構成する最小単位である。細胞は基本的に増殖することが可能であり、様々な成長因子などの影響によって分化することもできる。また、各種刺激に対して、細胞死、遺伝子発現、各種物質放出、電位変化といった適切な細胞応答により、生命活動を維持している。さらには、環境変化による自分自身へのダメージを診断・修復する機構も備えており、細胞の内外で様々な情報伝達を行っている。細胞はこのような自己修復・自己診断・環境応答といった「インテリジェンス性」を有しており、細胞を材料として用いる試みが広く行われるようになったのも当然といえる。特に、細胞の持つ「環境応答機能」は、熱や電気的刺激、ずり応力といった細胞周辺の物理的な環境変化のみならず、薬物・毒物や環境汚染物質等の化学物質によっても発現される（図１）。この化学物質による細胞応答を測定することによって化学物質が生体へ与

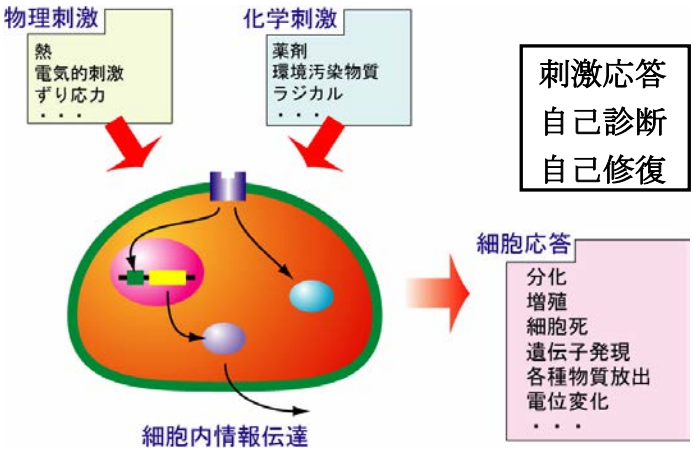


図１　細胞の環境応答

える影響を測定する「細胞バイオセンサ」を構築する試みが行われるようになってきた。

3. 細胞バイオセンサ

細胞バイオセンサとは、細胞を用いて、化学物質の評価や定量を行うセンサである。細胞センサの概念を図２に示す。これは、細胞と細胞応答を認識・測定する部位からなるものであり、化学物質や環境変化を加えたことによる細胞応答をその認識部位において測定し、評価・定量を行うセンサである。従来のバイオセンサでは、酵素や抗体・レセプターなどの生体分子を分子認識部位とし、これと信号変換部位となるトランスデューサを組み合わせることにより、対象となる物質を測定・定量していた。しかしこの細胞バイオセンサは生きた細胞そのものを利用しているため、対象物が生体に及ぼす全体の影響を測定・評価することができる。

細胞応答を測定するために、通常電気的な測定方法と、視覚的な方法が使用されている。電気的な方法では、化学物質投与による細胞の呼吸活性の変化や細胞周辺の pH 変化を電気化学的に測定し、化学物質の評価を行う方法が知られている。

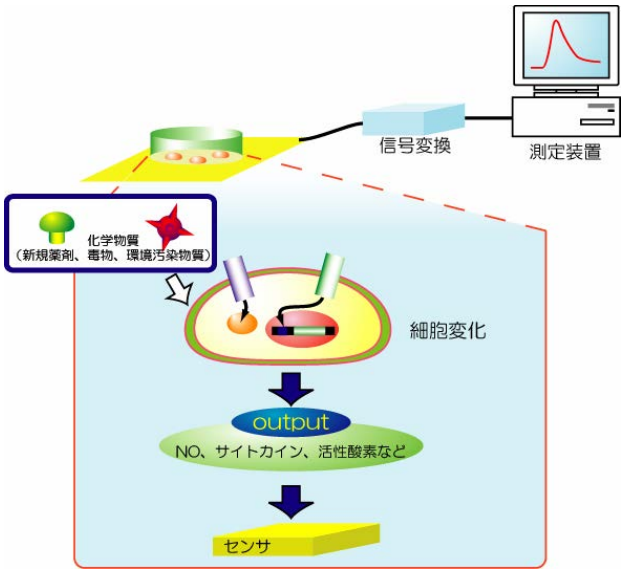


図２　細胞バイオセンシングシステムの概念図

また、視覚的な方法としては、刺激時における細胞の形態変化や、増殖速度の変化などを測定するものがある。また、細胞の環境応答プロモーター下流に蛍光、および発光を持つタンパク質の遺伝子を導入し、それらの発現量を測定することによって、細胞の環境変化を評価する方法もある。いずれの方法に対しても、評価する化学物質に対してよりよい評価を行うために、どのような測定デバイスを構築しなければいけないのか十分に検討する必要がある。

本研究では、血圧調節を行う薬剤に注目し、その生体に与える影響を評価することができる細胞バイオセンシングシステムを構築することにした。

4. 血圧調節剤を評価する細胞バイオセンシングシステム

血圧の調節は身体の恒常性を保つために非常に重要な役割を果たしており、高血圧症や動脈硬化などにより異常を来すと様々な障害が生じる。こういった障害を改善するために血圧調節剤が必要である。本研究では、この血圧調節剤の評価を行うための細胞バイオセンシングシステムを構築した。この細胞バイオセンサには、ヒトさい帯静脈血管内皮細胞（human umbilical vein endothelial cell: HUVEC）を用いた [1]。血管内皮細胞は血流によるずり応力や化学物質によって血管内皮細胞由来弛緩因子（endothelial derived relaxing factor: EDRF）である一酸化窒素（NO）を放出し [2]、血管を弛緩させ血圧の調節を行って

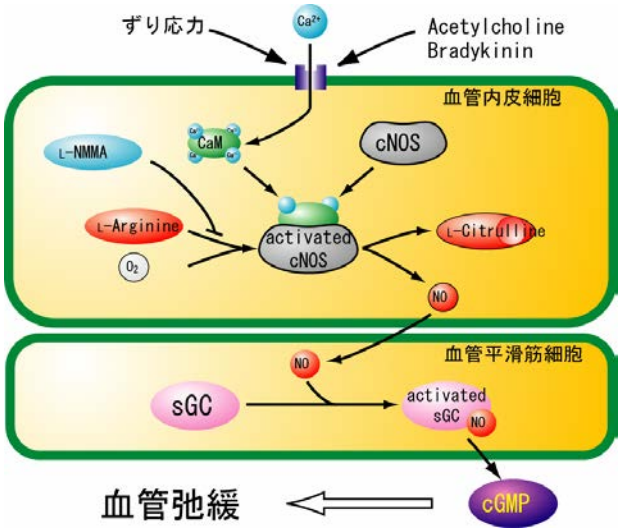


図３　血管内皮細胞による血圧調節機構と NO の役割

いる細胞である(図３)。この細胞応答の指標として EDRF である NO を選び、これを電気化学的に測定した。細胞からの NO 放出量は血圧調節剤による血管の弛緩度として扱うことができ、この NO を測定することによって血圧調節剤の効果を評価することにした。

まず、血管弛緩剤のモデルサンプルとして、血管弛緩を示す achetylcholine (ACh)[3]と NO 合成酵素阻害剤であり、血管弛緩を阻害する N^G-monomethyl-L-arginine (L-NMMA)[4]を選び、これら各薬剤の細胞応答を評価した。

5. 細胞応答（NO）認識部位の構築とその評価

細胞バイオセンシングシステムを含めた電気化学測定系はすべて 3 電極系であり、working electrode には細胞バイオセンサ、reference electrode には Ag/AgCl 電極、counter electrode には Pt 電極を使用した (図４)。

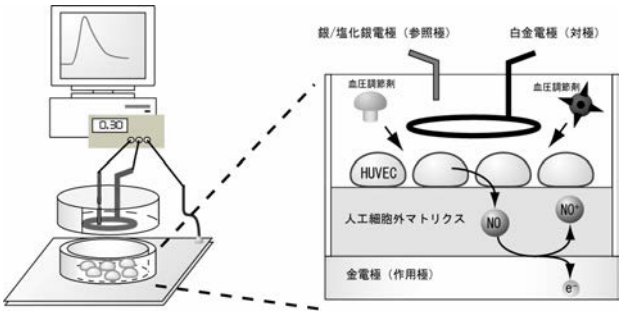


図４　本研究で開発した細胞バイオセンシングシステムの構造と作用機構

細胞応答認識部位を次のように作製した。まず、10 cm×10 cm の Au 電極上に内径 1.6 cm, 高さ 1 cm のガラス筒を接着して、シャーレ状の電極を作製した (図 4)。この中に poly-L-lysine (分子量、70,000) 25 mM (monomer unit) 600 μl と poly(4-styrenesulfonate) (分子量、100,000) 25 mM (monomer unit) 300 μl 滴下後、25℃、24 時間保持して、polyion complex layer を Au 電極上のガラス筒内に形成した。この polyion complex は、NO に対する選択性を向上させるだけでなく、細胞への接着性を付与することができる。

細胞応答認識部位の NO 応答特性を評価した。電気化学測定は differential pulse voltammetry (DPV) により行った。DPV は amplitude 50 mV, sweep rate 10 mV/s, 0.5-1.0 V (vs. Ag/AgCl)の条件下で行い、NO がピークを示す電位の電流値を用いて、検量線を作成した(図５)。図５が示すように検出限界は 5 nM であり、非常に低濃度での NO が測定することができ、細胞バイオセンサを構築するために十分な感度で NO 放出量が測定可能であることが示された。

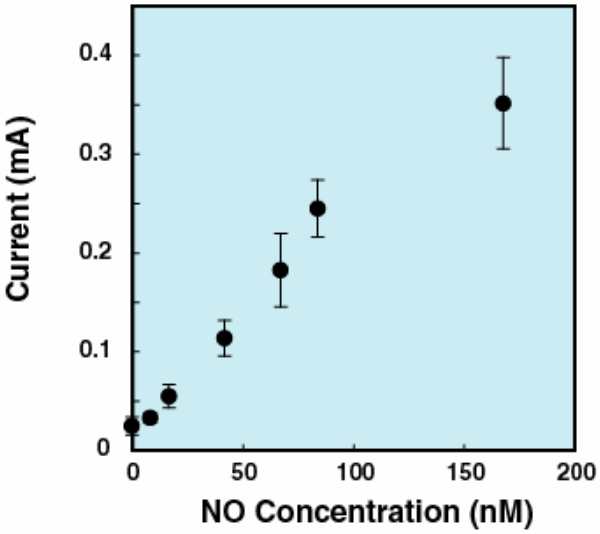


図５　細胞応答検出部による NO の検量線

6. 細胞バイオセンシングシステムの構築、および血圧調節剤の評価

次に、細胞応答認識部位上に HUVEC を培養して、細胞バイオセンサを構築した。HUVEC を 2500 cells/cm², HuMedia-EG2 培地中で電極上で培養を行い、90 %以上コンフルエントな状態になった後、薬剤応答の測定を行った。各化学物質の薬剤応答を評価する際には、それぞれの物質を PBS (0.1 M, pH 7.0)に溶解し、各濃度に対応した量を添加した。

まず ACh を各濃度での評価を行った (図６)。これによると ACh 濃度依存的に NO 放出量が増加していることが示された。また、ACh とともに L-NMMA を同時に細胞バイオセンサに滴下した

ところ、その放出量が低下した。よって以上の結果により、ACh は血管を弛緩する作用があること、および L-NMMA はそれを抑制する効果があることが確認できた。

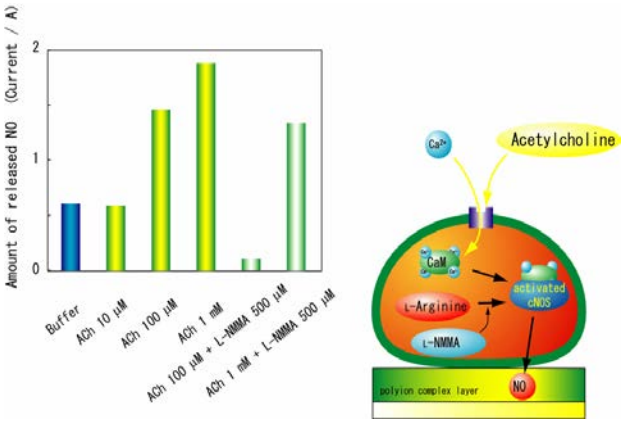


図 6　ACh および L-NMMA による細胞応答

7. おわりに

血管内皮細胞を用いた細胞バイオセンシングシステムを構築し、細胞からの NO 放出量を指標として血圧調節剤の基本的な評価を行った。このシステムを用いることで、血管弛緩の抑制及び促進に影響する薬剤の評価を行うことができた。

このような細胞応答を指標とした細胞バイオセンサは、今後化学物質の評価、ドラッグスクリーニング等に広く使用されるようになることが期待される。

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援助により遂行されたもので、ここに記して深く感謝申し上げます。

参考文献

1) Berk, B. C., Abe, J. I., Min, W., Surapisitchat, J., Yan, C., 2001. Endothelial atheroprotective and anti-inflammatory mechanisms. *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 947, 93-111.

2) Ignarro, L. J., Byms, R. E., Buga, G. M., Wood, K. S., 1987. Endothelium-derived relaxing factor from pulmonary artery and vein possesses pharmacologic and chemical properties identical to those of nitric oxide radical. *Circ. Res*. 61 (6), 866-879.

3) Furchgott, R. F., 1983. Role of endothelium in responses of vascular smooth muscle. *Circ. Res*. 53 (5), 557-573.

4) Aisaka, K., Gross, S. S., Griffith, O. W., Levi, R., 1989. N^G-methylarginine, an inhibitor of endothelium-derived nitric oxide regulate blood pressure in vivo? *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 160 (2), 881-886.

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

研究責任者　慶應義塾大学理工学部システムデザイン工学科
教　授　　谷　下　一　夫
共同研究者　北里大学医療衛生学部
教　授　　小　林　弘　祐
北里大学応用物理学
講　師　　滝　澤　直　定
米国ピッツバーグ大学
研究員　　正　本　和　人

1. はじめに

一酸化窒素 NO は、免疫系、循環系、脳神経系などで極めて重要な作用を担っている物質であり、その具体的な作用に関しては、医学生物学での広い分野で関心が集まっている。ところが、NO は極めて微量で作用し、且つ不安定な物質で NO の作用発現時間は、半減期が３～６秒と極めて短い。そのため、NO が実際に生体内でどのような変化を示しているのかを明らかにするためには、高感度で極微小なセンサーが必要となるが、これまでそのようなニーズに見合うセンサーは出現していない。先端が７００μmのセンサーが計測に使われている例があるが、太すぎて、組織内の NO 濃度分布を計測するには適当ではない。このように、生理的な機能を司る NO の空間的・時間的変化を計測できるセンサーが必要である。

研究代表者のグループでは、先端が 10μmの NO センサーの試作に成功している。これは研究代表者のグループにて、先端が 10μmの微小酸素電極のノウハウを持っており、そのノウハウを生かして試作されたものである(1-4)。既に述べたように、生体内の NO を計測するための NO センサーの必要条件は、高感度であるという点で、先端が 10μm以下で高感度のセンサーの実現には解決すべき課題として以下の点が挙げられる。即ち、電極先端での軸にある白金線の面を覆う硝子の毛細管の被覆状態と先端のリセス（先端にある窪み）におけるコロジオンとポリスチレン膜の被覆状態、陰極となる外側の Ta, Ag/AgCl のスパッタリングによる被覆を最適な状態にすることが課題である。

2. 同軸型微小 NO 電極の開発

2. 1　同軸型微小 NO 電極の作動原理

同軸型とは文字通り、陽極と陰極が同軸上に存在するのが特長であり(図 1)、中心の Pt 線が陰極となる。同軸であるために、外部からのノイズを受ける可能性が低く、安定した測定が可能となる点が同軸型の大きな利点である。陰極―陽極間を分離するためのガラス、Pt の親和性がよくないのでガラスの表面にはまず Ta、次に Ag/AgCl 電極内の電子が動きやすいように Pt、そしてその上に Ag の膜（陽極となる）を貼る。電極の先端には RECESS が形成されている。これは、両極を絶縁するとともに、測定系と作用極の間に NO 濃度勾配を作って NO をより拡散させるためのもので、さらにこれによって作用極先端が直接測定対象に

接触することを防ぐ役割も兼ねている。さらに先端にはコロジオン膜(親水性)とポリスチレン膜(疎水性)の２重膜が NO 選択膜として貼り付けられている。コロジオン膜は作用極と参照極間の電解質溶液を保存するという役割を担い、ポリスチレン膜は電極表面に巨大分子やイオンが拡散してくるのを防ぐ。

酸素電極の場合、酸素の還元反応を利用しているが、NO 電極では NO が非常に酸化されやすい物質であることから酸化反応を利用する。即ち、酸素電極と NO 電極では、反応極に印加する電圧が正負逆となる。従って、陽極である白金線に正の電圧を印加して、NO が溶解している溶液中に挿入すると、白金表面で以下の反応が進む。

$$NO + 4OH^- \rightarrow NO3^- + 2\ H_2O + 3\ e^-$$

一方、陰極表面では、以下の反応が生じる。

$$AgCl + e- \rightarrow Ag + Cl^-$$

この反応により電極表面では NO が酸化され、その量に比例した電流が流れる。これが限界電流で、この電流値を測定することで、NO 濃度を決めることが出来る。

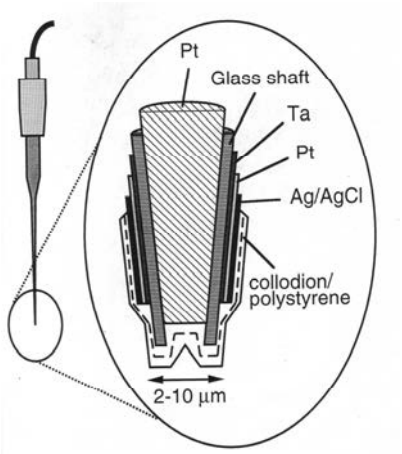


図１　NO 電極の構造

2．2　電極作成の手順

電極の作成手順は以下の通りである。

①ガラス管の超音波洗浄
②元細管の作成
③エッチング
④先端部溶接
⑤先端部処理
⑥陽極処理
⑦性能チェック
⑧陰極の形成
⑨被膜除去
⑩作動試験と陰極の塩化銀化
⑪２重膜形成

2．3　作成法の改良

①エッチングの改良

従来の方法では、飽和シアン化カリウム溶液(KCN.aq)にPt線を印加電圧４．５ Vに対して初期電流が０．８ A になるように浸し、約３分間電気分解を行う。その際実体顕微鏡で確認しながらそのつど作業を続けるのであるが、基準となるものがないため期待した先端径のものを得ることが難しい。数μm程度になるのが理想であるが、作業を続けていくうちにうまく希望の先端径が得られないまま Pt 線自体が細くなってしまう。よって、常に一定水準の細さの Pt 線を作成するために、何らかの工夫が必要である。そこで、Pt 線を電気分解する際に生じるチリチリという音を目安にした。印加電圧を約１０ Vに上げるとさらに聞こえやすくなる。その状態で電気分解を続けていくと、先端が細くなるにつれ音の高さが徐々に高くなっていく。そこで作業の最初に聞こえていた音からオクターブと２音(正確な Hz 数としては、始めに鳴った音の Hz 数の２倍強の Hz 数)あがったときに Pt 線を引き上げると先端径が一定して数μmの細さになった。

②先端処理の改良

従来、数ミクロンレベルの先端を、顕微鏡下で

手作業でガラス板に接触させ加工するため、この過程での失敗が非常に多い（図２）。また、ここでの処理が成功するためには、前過程にある先端部溶接において、ガラスと Pt 線の先端に適当な大きさの空気層を作らなければならない。しかし、ガラス管を溶接するときに先端に空気層ができる方法は特になく、運よくできるまで溶接を続けなければならない。この確率は非常に低い。無事先端がひげ状になって溶接が成功した場合でも、先に述べた通りガラス板に接触させた際の力加減により電極自体が折れてしまったり、また力加減は最適であっても当てる角度や接触面により先端のガラスが斜めに割れてしまったり、とその後も問題点は多い。そのため実際に作業を行ったうえでもここでの処理は非常に困難を極めた。

そこで、先端処理の方法を、ガラス管を割るのではなく切断する方が良いのではないかと考えた。この方法を使えば、先端処理が容易になるだけでなく、前過程での先端部溶接の際に先端に空気層をつくる必要がなくなり、溶接が非常に楽になる。

使用した機器は UV レーザー加工機（タカノ株式会社製）で、これはＵＶ光の広い光吸収特性により、金属、ガラス類、有機材料等ほぼ全ての材料の加工が可能である。また、光分解反応による加工のため、カーボン等の加工残差の発生が殆どない。

ここで用いられる YAG４次高調波（波長 266 nm）は KrF エキシマレーザ（波長 248 nm）とほぼ同域の波長であり、ガラスやＰＥＴの様な透明材料でも吸収がみられ、他にも樹脂、金属、セラミックなどの殆どの物質へ吸収があり、従来の可視から赤外のレーザーで加工が困難な材料でも容易に加工が可能となる。

通常のレーザで物体を加工すると、レーザーで照射された部分の温度が上昇し、そこが融解、蒸散する事により加工される。これは局所的な熱加工であり、この方法で先端を処理した場合、融解されたガラスが先端の Pt を覆ってしまう可能性が高い。一方ＵＶレーザでは光子の持つエネルギーが大きいので、特にレーザーで有機物を照射すると分子結合を直接解離する光分解加工が主となり、ガラスが融解する危険がない。また、電子部品や実装に多く用いられる有機材料の場合、光分解加工は熱加工に比べて、加工面がシャープであり、加工残渣が少ない、特徴がみうけられる。

さらに、標準光学系による収束スポット径は１５ μｍ である。直径２０ μｍ 以下の穴開け加工が可能で、微細加工に向いていることも、微小電極先端処理に非常に有効な特長である。

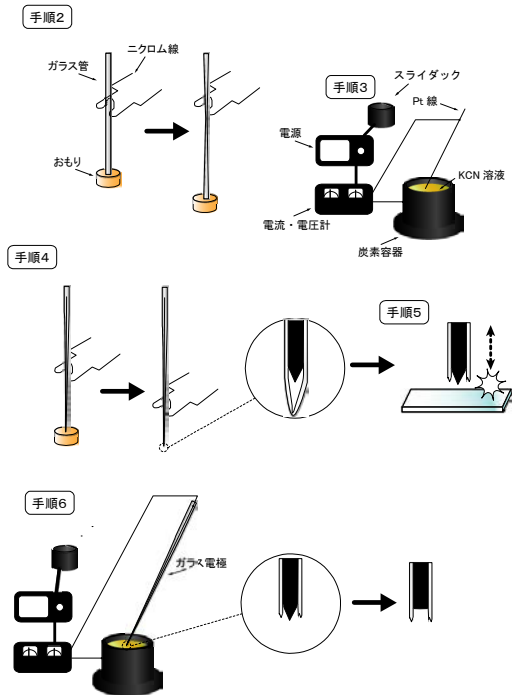


図２　電極従来作成手順

3. 電極性能の評価

3. 1　先端処理後の性能評価

UV レーザーでの典型的な加工前と加工後の電極の写真をそれぞれ図 3、図 4 に示す。電極先端において Pt 線とともにガラス管も切断できていることがわかる。これに陽極処理を施して RECESS を形成し、電極の先端径と RECESS の深さをデジタル顕微鏡で計測したのち、性能チェックを行った。

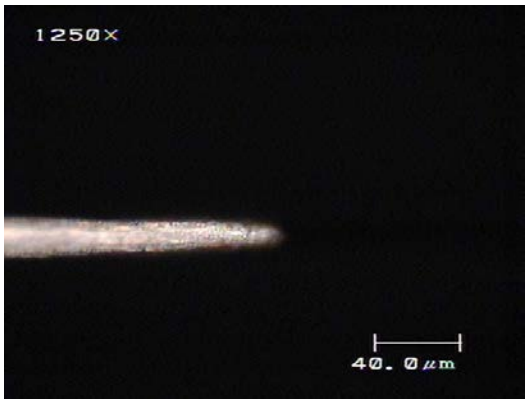


図 3 加工前の電極先端

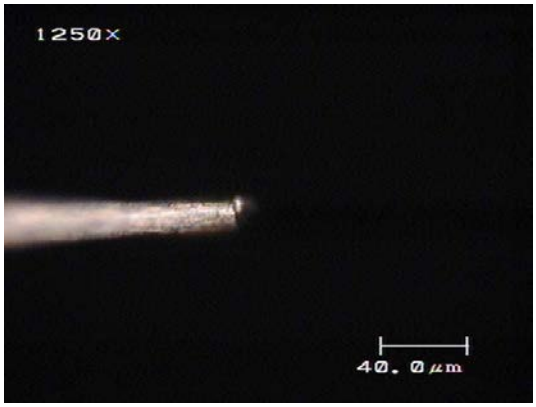


図 4 加工後の電極先端

3. 2　酸素電極としての検定

前述の通り、NO 測定を行うには高精度のO_2計測が可能な電極である必要がある。そのため、まずO_2電極のポーラログラムを取得した(図 5)。実験系は手順１０と同様で、あらかじめ十分な時間２０ ％O_2ガスを生理食塩水に通気させ、電極に０．５ Ｖごとに３～９ Ｖまでの電圧を印加した。次に、得られたポーラログラムをもとに電圧０．

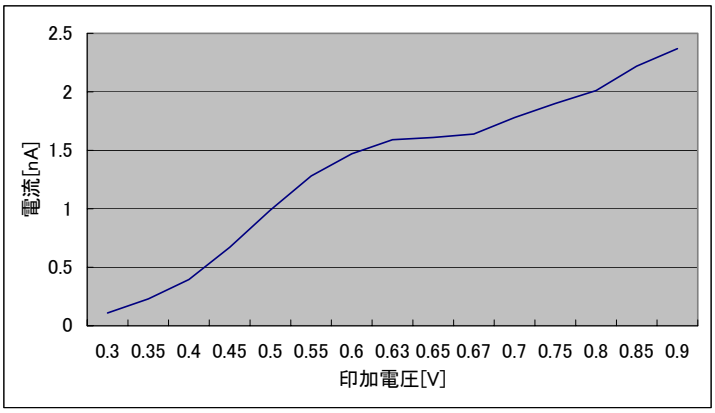


図 5　作成した電極で得られたポーラログラム

６５ Ｖ 付近において電流値が一定になっていることから、印加電圧を０．６５ ＶとしてO_2計測をすることで電極の精度を調べた。ここでも流れる電流値は酸素０ ％で１０ ｐA 以下、２０ ％で１０００ ｐA 以下であることが望ましい。その後、酸素０ ％と２０ ％を通気させたときに反応して電極に流れた電流値のオーダーの差が２桁以上である電極を精度の高い電極として、NO 測定電極として用いることとした。

3. 3　NO 電極としての検定

電流値から NO 濃度を計測するためには、個々の電極においての検量線が必要となる。それを、キャリブレーションすることによって取得し、検量線を作成した。

まず、生理食塩水中をN_2で２～３０分通気させておいた。十分にN_2が通気された後に通気を止め、１分間待った。そして生理食塩水に７５０ ppm の NO ガスを４分間通気した後、通気を止めて１分間待った。その後再びN_2で４分間通気した後、通気を止めて１分間待った。次に NO ガスを７５ ppm 濃度のものに変え、同様の作業を行った。この一連の動作中、電極の応答電流値を連続的に計測し、検量線を取得した。

基本的にはN_2または NO ガスが一定濃度で通気されていると考えられる区間(ガスの通気を止める前１分間)においての応答電流値の平均値を使用した。しかし、ノイズが多く含まれると判断された部分ではその前後のノイズが含まれていない部分の応答電流値の平均値を使用することにより取得した。電流値の測定には、エレクトロメーター(Model 6517、Keithley)を用い、結果の記録には Power Lab(AD Instruments)を用いた。

NO 測定を行う電極は、 O_2キャリブレーションにおける酸素０ ％と２０ ％を通気させたときの電流増加反応のオーダーの差が２桁以上である電極から選定した。測定可能であると考えられる電極で NO をよく検知した結果を Fig. 6 に示す。同図では、電極 No.68、No.73、についての結果を

示す。NO ガスが通気されれば電極先端で電解反応が起き、電極を流れる電流値が上昇するはずである。そこで、電極をガスを通気させた生理食塩水に刺した状態で、電極を流れる電流を連続的に計測し、取得した値を図 6 に、そのデータをもとに各電極についての検量線を作成したものを図 7 に示す。

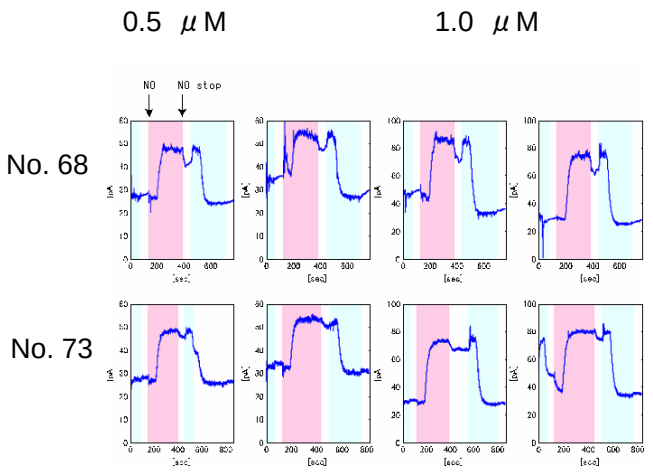


図 6　NO 測定結果

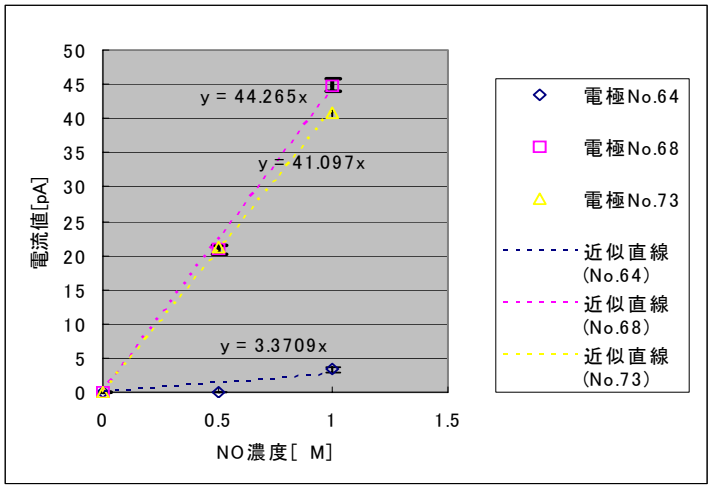


図 7　NO 検量線

（６０秒間の連続した計測データを平均化したものを電流値とした。エラーバーは６０秒間の標準偏差である。ただし、繰り返し計測したものはその平均値を取った。各電極各 NO 濃度ごとの実験数は n=2 である。）

4. 考察

従来手法では、先端に空気層が形成されなおかつガラスがひげ状になるようにし、それを割って陽極を表出させていた。つまりあくまで電極の先端のみしか加工できず、その状態で先端径は 10 μm 前後であった。加えて、先端部処理ではあまり強く力をかけると陽極が曲がってしまうため先の方だけを割ることしかできない。そのため、RECESS が深すぎて NO 分子が十分に届かないといった恐れがあったことも考えられる。また作業をしていく上で、陽極の先端があまり細くなりすぎると空気層を形成しにくいという傾向がみられた。対する新手法においては、先端に空気層を形成する必要はなく、陽極が細すぎてはいけないという制約もなくなる。よって、先端が極微小な電極が作成でき、先端部溶接が完了した電極に対して先端から数 μm 内側の部分を切断することで先端処理を施した。よって、先端におけるガラスの厚さよりも先端より数 μm 内側部分のガラスの厚さの方が陽極に比べて小さい傾向にあるように思われる。つまり、従来手法で作成した電極よりも新手法で作成した電極の方が同じ直径でもガラスが薄く、陽極表面積が拡大しているのではないかと考えられる。

ゆえに、今回新手法を用いたことで、電極の先端径は 10 μm 以下のままで陽極の表面積だけが大きくなり、微小な生体組織にも刺入可能な高精度な電極が作成できるようになったといえる。

5. まとめ

電極作成法を改良することで、電極作成手法の簡易化が達成され電極完成率は上昇し、さらに電極の精度をあげることにも成功した。

第一に、エッチングをする際に鳴る音の周波数を計測しながらすることで理想的な先端径の Pt 線を作成するために要する時間を短縮し、また成功率も上がった。次に、先端処理に UV レーザーを使用することで先端部溶接の難易度が下がり、熟練の技術なしでもできるようになった。また、

レーザーによる切断の確実性と、性能チェックと完成電極の 0_2キャリブレーションとの結果の比較から、性能チェックの必要性がなくなり、手順がひとつ軽減された。

そして、従来より非常に簡易なプロトコルで非常に精度の高い電極が完成し、計測するのが難しいとされている NO を確実に計測できた。レーザーによる先端処理のために先端径は変わらずに先端の陽極の表面積を大きくすることで、電極の大きさを変えずに電極の電流増加反応だけを大きくすることができたのは、生体内の NO を計測する上で大きな成果である。

謝辞

今回の微小 NO 電極の開発に関して、財団法人中谷電子計測技術振興財団のご援助を頂き、感謝の意を表します。

参考文献

(1)北村美一郎．In vivo 一酸化窒素(NO)測定のための同軸型微小電極．:生物物理 **41**(2001)32-34.

(2)Masamoto, K., Omura, T., Takizawa, N., Kobayashi, H., Katsura, T., Maki, A., Kawaguchi, H., Tanishita, K., Biphasic changes in tissue partial pressure of oxygen closely related to localized neural activity and regional cerebral blood supply in guinea pig auditory cortex, J. Cerebral Blood Flow and Metabolism, 23 (2003) 1075-1084.

(3)K. Masamoto, N. Takizawa, H. Kobayashi, K. Oka, K. Tanishita, “Dual responses of tissue partial pressure of oxygen after functional stimulation in rat somatosensory cortex”, *Brain Research.* 979 (2003) 104-113.

(4)T. Kitamura, T. Uzawa, K. Oka, Y. Komai, H. Ogawa, N. Takizawa, H. Kobayashi and K. Tanishita, Microcoaxial electrode for in vivo nitric oxide measurement, Analytical Chemistry, Vol.72, No.13, (2000), pp.2957-2962.

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

研究責任者　　浜松医科大学医学部臨床検査医学講座
准教授　　竹　下　明　裕

1. はじめに

細胞表面には様々な受容体が存在する。リガンドやホルモンがこれらの受容体に結合することにより、細胞内にシグナルの伝達が開始される。これらの受容体は細胞表面上に微量に存在する。細胞表面の受容体を検出することはその細胞の機能や生体の状態を把握する上でも重要である。

受容体数を定量しようとする試みはこれまで多くされてきた。主な測定方法としては radio-isotope label の ligand を使用した方法（RI 法)、蛍光色素ラベル抗体を使用し抗原抗体反応を行った後に flow cytometry にて測定する方法（蛍光抗体法)、mRNA 等を定量的 PCR 法にて測定する方法（QT-PCR）が存在する。しかし、これらの測定には長所とともに短所が存在し、その目的に応じて使い分けているのが現状である。

Radio-isotope label の ligand を使用した RI 法は、放射能を扱うための基準を満たす施設が必要であり、放射線作業者の教育や管理責任者が必要である。被爆の危険性などの問題からコストと手間のかかること、またラベルされたアイソトープの使用期限内に測定を完了しなければならないなどの問題がある。蛍光色素ラベル抗体を使用し抗原抗体反応を行った後に flow cytometry にて測定する方法の特異性はその抗体により、非特異的反応や交差反応が認められ、リガンドを使用したアッセイ法に劣り、１抗原に結合する抗体が１：１ではなく、特異性に問題がある。また抗原の多寡を比較することはできても、恒常的な値を求めることは難く、定量することは困難である。mRNA 等を定量的 PCR 法にて測定する方法は高感度であるが、手間がかかり、細胞表面の受容体蛋白構造物を直接測定しているものではないため、しばしば他の方法から得られた結果と解離が指摘されてきた。

このような背景から簡便性、脱放射能、低コスト、定量性、細胞亜型別解析が可能な新しい方法が検討されてきた。簡易性では、これまで限られた施設でのみしか測定できなかった細胞表面受容体の解析を多くの施設で施行可能とすること。脱放射能的方法では前述した放射能使用に伴う種々の問題点を排除する方向が望まれる。ＲＩ法、分子生物学的方法は長所もあるもののコスト高であり、現在の厳しい医療費削減を鑑みる必要性がある。Flow cytometry は簡便な方法であるが、これまで定量性に関し本法に期待することができなかった。そのため他施設間の受容体数の比較には主として RI 法による測定結果が使用されて

きた。細胞亜型別の解析の必要性に関してもニーズは広がっている。生物学の進歩により過去に均一とみられた細胞も種々の heterogenic な集団であることが解明されてきた。ＲＩ法、分子生物学的方法では測定前に細胞をあらかじめカラムなどにより亜集団に分別しておかなければならない。Flow cytometry では付加機能をもたせることにより、同時に多種の細胞集団ごとの受容体数が測定されうる。

これらをもとに、私達は flow cytometry による測定を基本とし、これに定量性をもたせる方向性を考案した[1~6]。Ligand を蛍光色素で効率よくラベルし、かつ ligand の活性を落とすことがなく、flow cytometry により測定できれば、定量性を持ち、簡便かつ高感度で特異性の高い検査方法となりうる。精度に関しては、cytometer の filter や detector 等の最適な組み合わせが設定された。蛍光量は energy transfer を利用した赤色系蛍光増幅を採用した。また他の蛍光色素ラベル抗体を数種類組み合わせることで、特定の phenotype の細胞上の受容体の測定が可能となり、phenotype 純化のための前処置が特別に必要とされない[1)]。

2. 非放射性受容体定量法について

私達が開発中の非放射性受容体定量法(non-isotopic ligand binding assay)法では ligand の糖鎖に biotin を効率よく結合させ、biotin 結合の ligand を作製する。また一方で高濃度の非結合 ligand を用意しておく。特定の受容体を保有する細胞と biotin 結合の ligand を反応させ１時間 incubate しサンプルを作製する。それとは別に biotin 結合の ligand に高濃度（x1,000）の非結合 ligand を同時に incubate し得られた別サンプルを用意する。それらの蛍光量を flow cytometer にて測定する。そのヒストグラムを図１に示した。A は biotin 標識サイトカインまたはホルモンに高濃度の非標識サイトカインまたはホルモンを加え同時に incubate したのち streptavidine-RED670 (SA-RED670)にて後染色を施行してえられたヒストグラムである。B は biotin 標識 ligand のみで incubate したのち、SA-RED670 にて後染色し得られたものである。このＡとＢのヒストグラムを累積したものがＣである。2 つの累積曲線の間の縦方向最大乖離幅が D value である。Kolmogorov-Smirnov statics 解析自身は２つの異なったヒストグラムの相違性を統計学的に解析する方法であるが、D value および D/S はその解析の途中に算出されてくる値である。私達はこの D value と Scachard 法にて求めた受容体数の間には正の相関があり、相関直線を引くことができる。この相関直線を standard 直線として利用して、flow cytometer において測定された蛍光量から D value を介して受容体数を逆算できることを発見した。

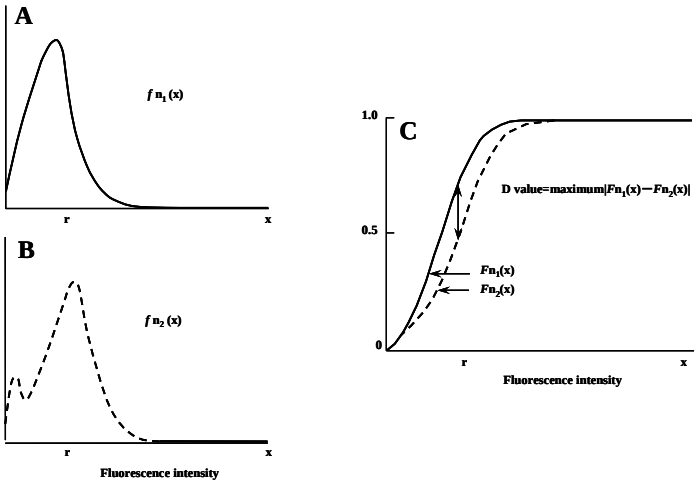


図1.　非放射性受容体定量法 の概略
Aはbiotin標識ligandに高濃度の非標識ligandを加え、同時にincubateしたのち、SA-RED670にて後染色を施行し、得られたヒストグラムである。Bはbiotin標識ligandのみでincubateしたのち、SA-RED670にて後染色し得られた。CはAとBのヒストグラムを累積したものである。

まず受容体陽性細胞とそれと同等の大きさの受容体陰性細胞を用意する。受容体陽性細胞株の受容体数はあらかじめ Scachard 解析から求めておく。たとえば受容体陽性細胞株の受容体数を 1,000/cell とすると、受容体陽性細胞と受容体陰性細胞を 1:1 の割合で混ぜた細胞浮遊液の場合、

細胞浮遊液全体の受容体数は 500/cell である。このような混合細胞浮遊液（1:5, 1:4, 1:3 etc）を作製する。理論上の受容体数（縦軸）と flow cytometer にて測定した D value（横軸）をプロットするとその値はよく相関し前述した標準直線として使用に耐えるものとなる。このようにして、受容体数が不明の細胞集団において flow cytometry から蛍光量と D value を算出し、標準直線から受容体を算出することが可能となる。

3. mpl（thrombopoietin receptor; TPO receptor）数に関する実験

図 2 は mpl（thrombopoietin receptor; TPO receptor）の測定であるが上段は flow cytometer を使用した蛍光強度の算出、下段が Scachard 解析から求められる受容体数である。図 3a は biotin 結合 TPO を増加させていった場合の D value の変化である。1-50fmol/ml（D value 0.1-0.9）にて直線的に増加しており、測定域としてこの部分を使用すれば精度は保障される。図 3b は biotin 非結合 TPO を漸増し、biotin 結合 TPO の結合を測定しようとしたものであるが、1,000 倍量の biotin 非結合 TPO の使用により、D value は 0 になり、biotin 結合 TPO の mpl への結合をブロックすることが可能である。mpl 発現細胞として BaF3 細胞に mpl 遺伝子の cDNA を挿入した BaF3/mpl を使用した。また mpl 非発現細胞として BaF3 を使用した。mpl 発現細胞と mpl 非発現細胞（BaF3/mpl と BaF3）を様々な比で混和し、細胞浮遊液を調整する。調整された細胞の D value を flow cytometer 上測定し、標準曲線を得た。（図 4）この標準直線を利用して臨床検体（細胞）の mpl 数の測定を行う。

同時に、3 重染色を用いることにより、表面抗原の解析が可能である。血液細胞の系列分類上重要とされる CD3, CD4, CD7, CD8, CD10, CD11b, CD13, CD19, CD20, CD33, CD45, CD56, HLA-DR などが測定された [5]。これらの抗原に対する monoclonal antibody としては FITC 結合や PE 結合の抗体が使用された。

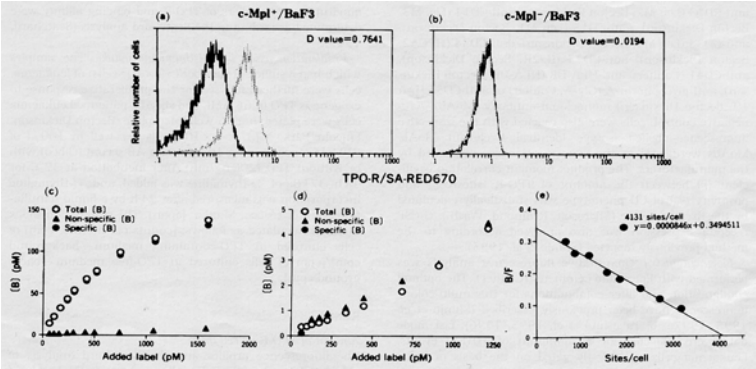


図 2. mpl（thrombopoietin receptor; TPO receptor）の測定方法
上段は flow cytometer を使用した蛍光強度の算出、下段が Scachard 解析から求められる受容体数である。細胞株は Mpl+/BaF3 と Mpl-/BaF3 を使用した。

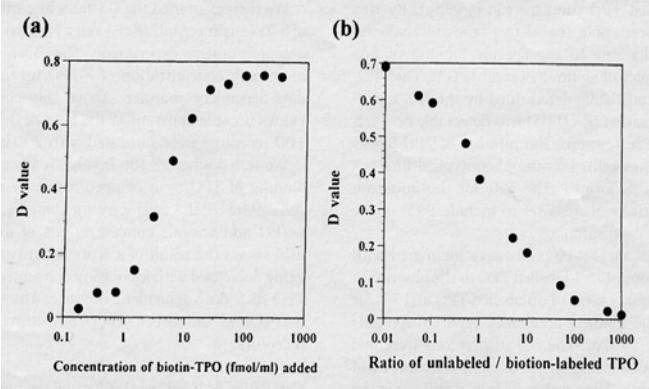


図3. biotin-TPO による飽和反応と非結合TPO による結合阻害
biotin非結合TPOを漸増し、biotin結合TPOの結合を測定しようとしたものであるが、1,000倍量のbiotin非結合TPOの使用により、D valueは0になり、biotin結合TPOのmplへの結合をブロック可能である。

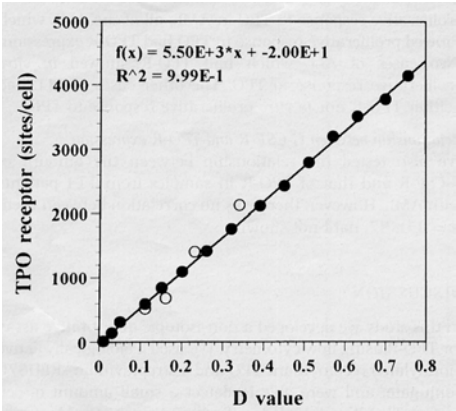


図4. mpl 数とD value から得られた標準直線
●は算出されたmpl数と測定されたD valueから得られた値でこれをもとに標準直線が描かれた。
○は５検体においてscachard法によって測定されたmpl数とD valueから得られた。

4. 実験結果

症例より得られた白血病細胞の表面 mpl 数を測定した結果を図 5 に示した。その特性から FAB-M7 に多いと思われた mpl は M0 から M7 まで広範に発現していることが判明した。また ALL においてもその発現を認める症例が存在することが判明した。^{3}H-tymidine incorporation を施行したところ、これらの細胞の一部では、増殖能を有していた。しかし検体ごとの variation はかなりありその variation の原因を特定することはできなかった。表面抗原との相関関係も認められなかった。

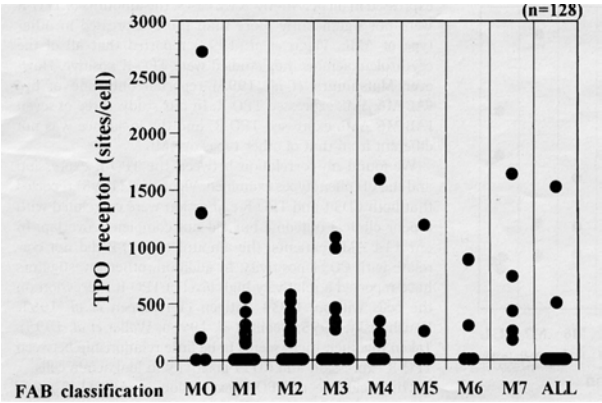


図5. 白血病細胞の表面mpl数 とFAB分類との関係
FAB分類別のmpl数を縦軸にFAB分類を表わした。FABM0～M7とALLで発現を認める。

5. まとめ

Mpl は白血病細胞に比較的広範に分布し、その一部は機能性を有していると考えられる。Mpl ligand はその開発途上で、急激な血小板増加や血栓症が報告され、製品化後の適応は限られたものになると思われる。Etythropoietin でも報告されているように、これらの cytokine は細胞の抗アポトーシス効果があるとされる。内在性の mpl ligand は血小板減少時には増加していることもあり [7]、白血病細胞の薬剤耐性への関与も今後検討していく課題であろうと思われた。

非放射性受容体定量法は比較的簡便に細胞表面受容体数が測定できることは mpl においても裏付けられた。糖鎖をもつ cytokine や hormone では同様に細胞表面の受容体数が定量可能である。これまで RI を用いてきた本検査も必ずしも RI を使用しなくてもよくなる。Cytokine や hormone の数的異常が疑われる疾患、受容体抗体の発現している疾患など、その応用範囲は広いと思う。

謝辞

本研究は財団法人中谷電子計測技術振興財団の研究援助によって進行されました。ここに中谷電子計測技術振興財団に深く感謝いたします。

参考文献

1) Shinjo K., Takeshita A., Ohnishi K., Ohno R.: Expression of granulocyte colony-stimulating factor receptor increases with differentiation in myeloid cells by a newly-devised quantitative flow-cytometric assay. *Br J Haemotol* 91: 783-794, 1995.
2) Takeshita A., Shinjo K., Naito K., Nakamura S., Izumi M., Ling P., Ohnishi K., Ohno R.: Amount of *mpl* on bone marrow haemopoietic precursor cells from healthy volunteers and patients with refractory anaemia. *Br J Haematol* 99: 746-756, 1997.
3) Takeshita A, Shinjo K, Naito K, Ohnishi K, Higuchi M and Ohno R. Erythropoietin receptor (EPO-R) in myelodysplastic syndrome and leukemia. *Leukemia and lymphoma* 43: 261-264, 2002.
4) Izumi M, Takeshita A, Shinjo K, Naito K, Matsui H, Shibata K, Ohnishi K, Kanno T, Ohno R. Decreased amount of mpl and reduced expression of glycoprotein IIb/IIIa and glycoprotein Ib on platelets from patients with refractory anemia: Analysis by a non-isotopic quantitative ligand binding assay and immunofluorescence. *Eur J Haematol* 66: 245-52, 2001.
5) Takeshita A, Shinjo K, Higuchi M, Miyawaki S, Takemoto Y, Kishimoto Y, Saito K, Takuchi H, Kuriyama K, Kimura Y, Asou N, Takahashi M, Hotta T, Kanamaru K, Ueda R, Ohno R for the Japan Adult Leukemia Study Group. Quantitative expression of erythropoietin receptor (EPO-R) on acute leukaemia cells: relationships between the amount of EPO-R and CD-phenotypes, *in vitro* proliferative response, the amount of other

cytokine receptors and clinical prognosis. *Br J Haematol* 108: 55-63, 2000.

6) Sahara N. Takeshita A, Shigeno K, Fujisawa S, Takeshita K, Naito K, Ihara M, Ono T, Tamashima S, Nara K, Ohnishi K and Ohno R. Clinicopathological and prognostic characte ristics
of CD56-negative multiple myeloma. *Br J Haematol*. 117: 882-885, 2002.

7) Shinjo K., Takeshita A., Nakamura S., Naito K., Yanagi M., Tobita T., Ohnishi K., Ohno R: Serum thrombopoietin levels in patients correlate inversely with platelet counts during chemotherapy-induced thrombocytopenia. Leukemia, 12: 295-300, 1998.

動体視力トレーニング法の確立を目指した頭部－眼球運動計測システムの開発

研究責任者　奈良県立医科大学・生理学第一講座
講　　師　　和　田　佳　郎
共同研究者　中部大学大学院・工学研究科
大学院生　　平　山　幸　人

1. はじめに

近年、車や列車、飛行機などの乗物、映画やコンピュータなどの動画技術が急速に発達し、日常生活に人類がこれまで経験したことのない“動き”が溢れている。このような自己や外界の多彩な動きの中で、運動物体を正確に認識し、適切に判断、行動するためには、優れた動体視力（dynamic visual acuity, DVA）の能力が求められる。しかし、これまでの動体視力研究は、頭部静止条件という限られた内容の実験がほとんどであった[1)、2)]。そこで今回、頭部運動中の動体視力の生理学的特性を明らかにするため、頭部－眼球運動計測システムを開発し実験をおこなった。

2. 研究の背景

動体視力とは運動物体の形を識別する能力である。それに対して、通常の視力を静体視力（static visual acuity, SVA）と呼ぶ。動体視力の決定要素としては、静止視力、周辺視力とともに眼球運動が重要である[3)]。すなわち、物体が動くことによって網膜上の像が滑ると視力は急激に低下するが、眼球運動により像を常に網膜中心窩で結ぶことができれば視力は良好に保たれる[4)]。そのためにはたらくのが滑動性追跡性眼球運動（smooth pursuit eye movement, SP）である。しかし、SP の最高速度は 30～60 deg/s と比較的低速で、それ以上の速度では衝動性眼球運動（saccadic eye movement, saccade）に切り替り、saccade の視覚抑制効果により視力は大きく低下する。このように、SP や saccade だけでは高速運動物体に対する動体視力に限界がある。

上記は頭部が静止している条件下での話である。頭部を動かすと SP、saccade に加えて前庭動眼反射（vestibulo-ocular reflex, VOR）という眼球運動が誘発される。VOR は最高速度 350 deg/s という高速眼球運動で、その機能的意義は頭部運動中の静止物体に対する視覚安定化であると考えられている。したがって、頭部を運動物体と同じ方向に動かすと、VOR は頭部運動すなわち運動物体とは反対方向に誘発されるため、動体視力にとっては不利な眼球運動となる。しかし、実際に高速運動物体を追う際には頭部を運動物体と同じ方向に動かす場面が多い。そこでわれわれは「頭部－眼球協調運動により動体視力が向上する」と考え、この仮説の検証を目指している。そのためには、精度の高い頭部－眼球運動計測システムが必要となる。

3. 頭部－眼球運動計測システムの開発

3.1 開発のコンセプト

三次元空間における頭部運動は、３軸の回転（前後軸、左右軸、上下軸）と３方向の直線運動（前後、左右、上下）の成分に分けられる。今回はその中でも日常生活で最も頻度が多いと思われる上下軸を中心とした回転運動に注目し、水平回転運動が可能な頭部固定装置を作製した。頭部運動中の眼球運動の計測に関しては、現状では信頼性、安定性、簡便性のすべて満たす測定方法はない。今回は定量的解析の必要性からこれまで用いてきた DC-EOG 法に替わり、より精度の高いゴーグル型強膜反射法を採用した。

3.2 頭部－眼球運動計測システム

頭部－眼球運動計測システムの概要を図１に示す。運動物体の形、速度、方向、タイミングなどを制御する視覚刺激プログラムは共同研究者の平山と共に C++、OpenGL を用いて作成した。モニターには動画に適した 22 インチ CRT ディスプレイ（refresh rate 150 Hz）を採用した。頭部は水平回転運動可能な頭部固定装置（図２）にて固定し、頭部運動は装置上に設置した回転角度センサーであるポテンショメータ、回転角速度センサーであるジャイロ（Silicon Sensing Systems）にて計測した。眼球運動の計測にはゴーグル型強膜反射法（Orbit）を用いた。以上の頭部－眼球運動計測データは視覚刺激信号と共にデータ収集・解析装置（PowerLab, sampling rate 1 kHz）にて記録した。また、被験者は見えた数字を口答で回答し、験者が回答スイッチにて入力した。収集したデータはオフラインにて、Excel、SigmaPlot および独自の解析プログラムを用いて MatLab 上で解析した。

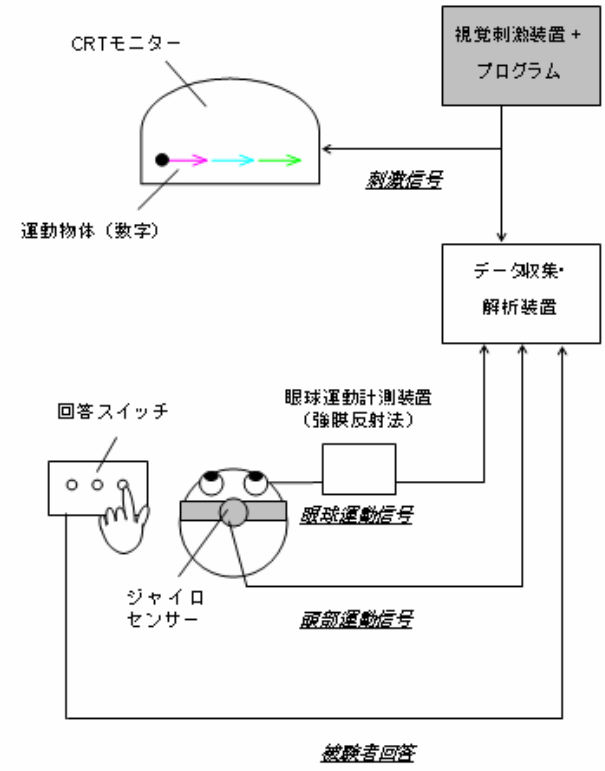


図１　実験システムの概要

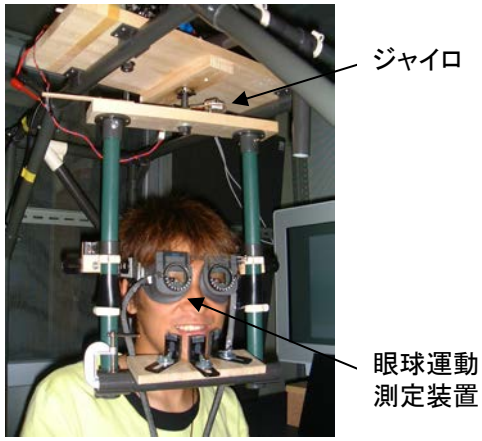


図２　水平回転可能な頭部固定装置

4. 動体視力トレーニング実験方法

動体視力トレーニング法の確立と、今回開発した頭部－眼球運動計測システムを検証する目的で、以下の実験をおこなった。

4.1 対象

健常成人６名（男性）を対象とし、ハードトレーニング群３名（mz、oz、sg）とマイルドトレーニング群３名（hg、hr、my）に分けて以下の実験をおこなった。

4.2 実験方法

実験の模式図を図３に示す。被験者はモニターから 56 cm の距離に座り、頭部を水平回転可能な頭部固定装置に固定した。運動物体としては、視

角 0.6 度の数字（1～9）をモニター上の左 9 度から右 9 度の範囲で右方向に等速運動（90 deg/s）させた。運動物体の提示距離は 18 度、提示時間は 200 ms となる。数字はランダムな順序で 6 度毎に 3 種類提示した。予告信号として、運動物体提示 4 秒前にビープ音を鳴らし、2 秒と 1 秒前に左 9 度の位置に spot を点灯した。頭部運動は左 9 度の位置から右方向に回転するよう指示し、その大きさやタイミングは運動物体がよく見えるよう被験者の自由に任せた。

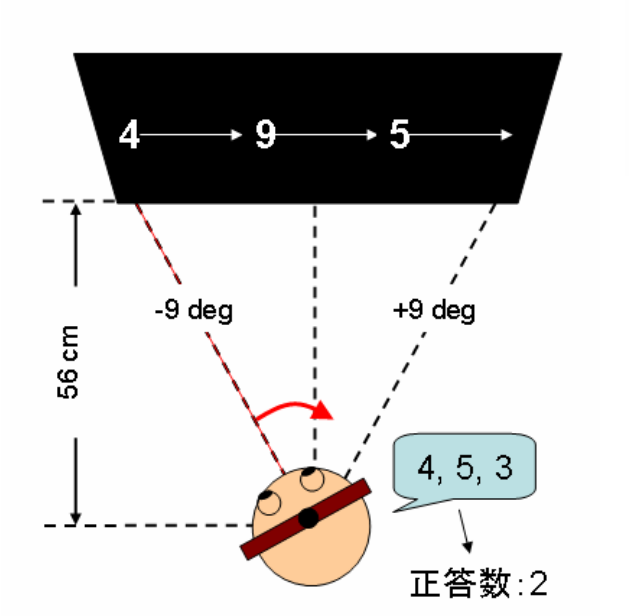


図３　動体視力実験の模式図

動体視力の指標は数字の正答数とした。例えば 4、9、5 と提示して被験者が 4、5、3 と回答した場合、4 と 5 が正解となり正答数は 2 とカウントし、20 トライアルの正答数の合計（60 点満点）を動体視力スコアとした。同時に、頭部および眼球運動を今回開発した頭部－眼球運動計測システムにて計測し、定量的に解析した。

4.3 動体視力トレーニングのスケジュール

図４に示すようなスケジュールにしたがって 2 週間の動体視力トレーニングを実施した。ハードトレーニング群は土日を除く毎日 100 回のトライアルを実施し、2 日に 1 回、動体視力および頭部－眼球運動を測定する実験をおこなった。マイルドトレーニング群は 2 日に 1 回の実験のみとした。実験でのトライアル数は練習 5 回と本番 20 回の計 25 回であることから、合計のトライアル数はハードトレーニング群で 1200 回、マイルドトレーニング群で 200 回となる。

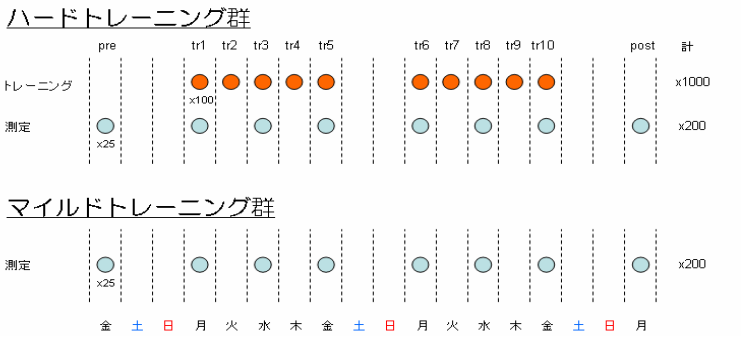


図４　動体視力トレーニング実験スケジュール

5. 結果

トレーニングによる動体視力スコアの経時的変化を図５に示す。上段は各被験者、下段はそれぞれの群の平均と標準偏差をあらわす。個人差はあるものの、動体視力スコアの平均値はハードトレーニング群、マイルドトレーニング群ともにトレーニング 3 日目に大きく上昇し、それ以降はゆるやかに上昇する傾向が認められ、両群の間に差は認められなかった。

しかし、頭部－眼球運動の経時的変化には両群の間で大きな差がみられた。図６にハードトレーニング群の被験者 oz の測定例を示す。左段はトレーニング前、右段はトレーニング後の測定例で、上段は位置波形、中段は速度波形、下段は加速度波形である。いずれも太線が眼球運動、点線が頭部運動、細線が gaze（=眼球運動+頭部運動）、矢印線が運動物体、三角印が頭部運動速度のピークを示し、縦軸の上が頭部－眼球運動の右方向である。トレーニング後、被験者 oz の頭部運動速度は速くかつ始動のタイミングは早くなった。それに伴って眼球運動パターンも大きく変化し、運動

物体提示とほぼ同時に眼球運動は左方向から右方向に反転した。したがって、運動物体提示時には頭部も眼球も右方向へ運動するため gaze も右方向へ運動することとなり、90 deg/s という高速運動物体をうまく追随できている。実際、被験者 oz の動体視力スコアは 6 人中最高点であった。

マイルドトレーニング群の被験者 hg の測定例を図 7 に示す。トレーニング後、頭部運動速度は被験者 oz とは逆に低速となった。そのため、左方向の VOR は抑えられ右方向の SP が駆動することによって運動物体提示時に gaze は右方向へ運動するようになった。

このように、被験者 oz は頭部運動を大きくする積極的な戦略、被験者 hg は頭部運動を小さくする消極的な戦略をとった。6 人全員の結果（図 8）をみても、トレーニングが進むとともにハードトレーニング群では頭部運動速度は速く、マイルドトレーニング群ではそれとは反対に頭部運動速度が遅くなる傾向を示し、両群の頭部運動速度は最終的に 2 倍以上の差となった。

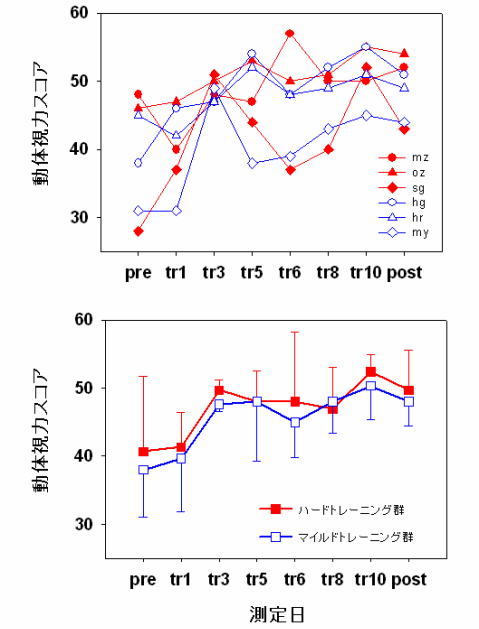


図５　動体視力スコアの経時変化

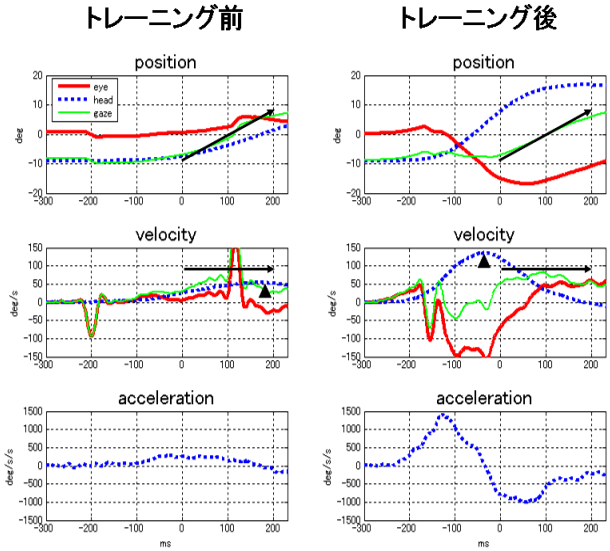


図６　頭部－眼球運動測定例
（ハードトレーニング群、被験者 oz）

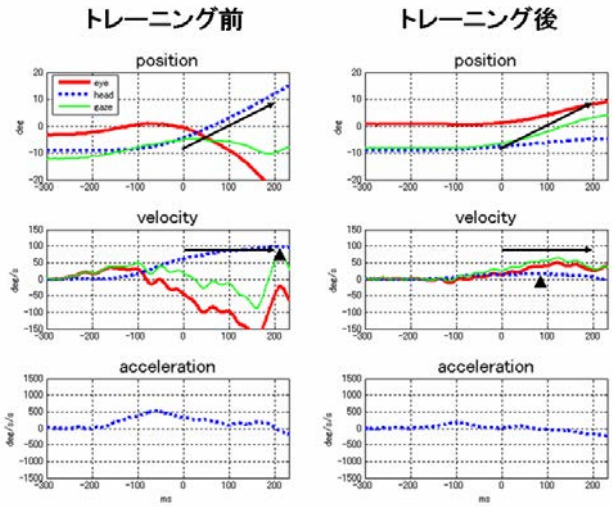


図７　頭部－眼球運動測定例
（マイルドトレーニング群、被験者 hg）

6. 考察

今回、あらたに構築した頭部－眼球運動計測システムを用いて動体視力トレーニング実験をおこない、頭部－眼球運動に関する興味深い生理学的特性を見出した。

まず、頭部－眼球運動計測システムの検証結果について述べる。頭部の水平回転角速度を計測したジャイロセンサーは感度がよく、時間分解能にも優れているため非常に精度の高いデータが得られた。さらに、回転角度センサーであるポテン

ショメータの併用により、頭部回転角度の測定精度も高まった。眼球運動の計測には、DC-EOG 法、ビデオ式眼球運動測定法、角膜・強膜反射法、ダブルプルキンエイメージ法、サーチコイル法など多くの測定方法が挙げられる。頭部運動中の眼球運動の測定方法にはそれぞれ一長一短があり、今回は簡便かつ精度の高いゴーグル型強膜反射法を採用した。センサーはゴーグル内に内蔵してあるため、被験者の顔の形によっては調節にやや手間取る場合もあったが、DC-EOG に比べてデータの精度は高く、定量的な解析が可能となった。その他、水平回転可能な頭部固定装置、視覚刺激プログラム、データ解析プログラム、動体視力評価方法などに関しても、実験を通じてその有効性を確認することができた。

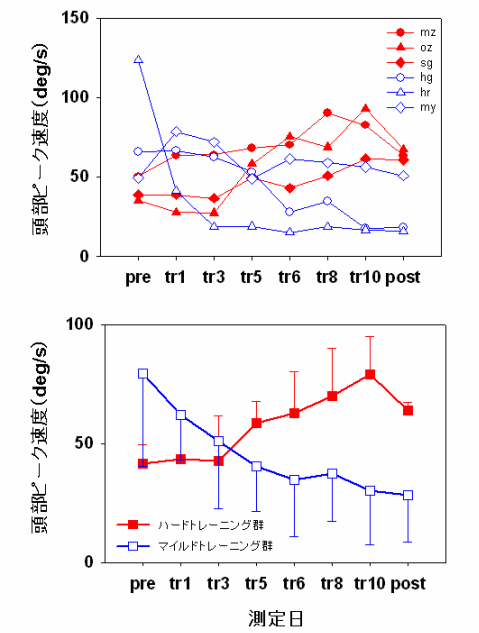


図８　頭部ピーク速度の経時変化

今回の実験で得られた最も興味深い知見は、図６に示すようにトレーニングを繰り返すことによって頭部運動が大きくなり、同時に頭部運動と同じ方向の眼球運動が誘発された現象であった。実験前の予想では、すべての被験者は図７のように頭部運動を小さくすることによって VOR を抑制する戦略をとるものと考えていた。しかし、それはトライアル数の限られたマイルドトレーニング群のみで、頭部運動を被験者の自由に任せて合計 1200 回という多くトライアルを重ねたハードトレーニング群では正反対の戦略をとったのである。頭部運動が大きくなると VOR により頭部運動とは反対方向の眼球運動が誘発され、運動物体を追うためには不利になるはずである。事実、頭部運動の前半は大きな左方向の眼球運動である。ところが頭部運動速度がピークを過ぎた頃から眼球運動は反転して右方向となった。この解釈として、①VOR 抑制力が強くなった、②頭部加速度と反対方向に VOR が駆動された、という２種類の説明が可能である。通説では頭部速度信号が VOR を駆動するとみなされており、②のような頭部加速度信号が VOR を駆動するという考え方は知られていない。しかし近年、前庭神経核ニューロンの反応が加速度波形に応じるという実験結果が報告されており、今後②の可能性について検証を進めていく予定である。

7.　まとめ

あらたに頭部－眼球運動計測システムを開発し、2 週間にわたる動体視力トレーニング実験を通じてその性能を検証した。さらにその実験結果より、頭部加速度信号により VOR が駆動する可能性が示された。今後、頭部－眼球運動計測システムを用いてさらに研究を進め、その成果を活かした科学的動体視力トレーニング法の確立を目指していく予定である。

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。

参考文献

1) Demer JL, Honrubia V, Baloh RW. Dynamic visual acuity: a test for oscillopsia and vestibulo-ocular reflex function. Am J Otol 15:340-347, 1994.

2) Schmal F, Kunz R, Stoll W. Dynamic visual

acuity during linear acceleration along the inter-aural axis. Eur Arch Otorhinolaryngol 257:193-198, 2000.
3) Brown B. Dynamic visual acuity, eye movements and peripheral acuity for moving targets. Vision Res 12:305-321, 1972.
4) Crawford WA. Visual acuity and moving objects. III. The coordination of eye and head movements. Fprc 50c: 1-9, 1960
5) Musallam S, Tomlinson RD. Asymmetric integration recorded from vestibular-only cells in response to position transients. J Neurophysiol 88: 2104-2113, 2002.

発表論文および学会

1) 和田佳郎、山地裕子、和田隆広. 動体視力に対する左右方向の受動的頭部直線運動の効果. Equilibrium Res. (印刷中)
2) 菅生貴仁、松田昌之、小堤隆広、平山幸人、山下勝幸、和田佳郎. 動体視力トレーニング１. 動体視力スコアの変化. 第 98 回近畿生理学談話会 (2005).
3) 宮前誠亮、平賀俊、堀中昭良、平山幸人、山下勝幸、和田佳郎. 動体視力トレーニング２. 頭部-眼球運動パターンの変化. 第 98 回近畿生理学談話会 (2005).
4) 平山幸人、山下勝幸、和田佳郎. 静止物体の提示時間と周辺視力の関係. 第 98 回近畿生理学談話会 (2005).
5) 和田佳郎. 前庭動眼反射を積極的に利用した頭部眼球協調運動－運動物体追跡能力の向上を目指して－. 第 64 回日本めまい平衡医学会総会 (2005).

心筋細胞内の細胞骨格の力学特性の評価法の開発

研究責任者　東京大学大学院新領域創成科学研究科
教　授　　杉　浦　清　了
共同研究者　東京大学大学院新領域創成科学研究科
教　授　　久　田　俊　明
東京大学医学部附属病院循環器内科
講　師　　山　下　尋　史

1.　はじめに

細胞骨格は細胞の形態を支えるのみでなく細胞膜に存在する接着分子に結合し細胞外からの信号伝達に大きな役割を担っていると考えられている。特に心筋細胞においては細胞外からの負荷（機械的刺激）が心肥大の形成を通じて心不全の原因となることが指摘され大きな健康問題となっており、このメカニズム解明は心不全の予防、治療に役立つものと期待されている。ただしこれまでに示された事実は臓器レベルもしくは心筋組織レベルで伸展などの負荷を加えた際のタンパクまたは遺伝子発現レベルの変化を蛍光抗体法などで示しているに過ぎず、どのような応力が細胞骨格中のどの分子に歪みを生じそれが結合する他の分子にどのように伝達されるかという疑問に直接解答を与えるものではない。一方心筋細胞には細胞内の収縮タンパクが発生した力を細胞外に伝えることにより初めて他の細胞と協調して臓器としてのポンプ機能を実現できるという特徴がある。従来筋細胞の力伝達は線維方向のみにおいて考慮されてきたが心筋細胞の複雑な走行から成り立つ心筋組織の構造においては細胞骨格を介した細胞側面を通じての力の伝達も機能的に重要である。事実遺伝性の拡張型心筋症の一部においてはサルコメアと細胞骨格をつなぐサルコグリカン、デスミンなどの突然変異が原因として同定され、細胞骨格を通じての力の伝達の障害や細胞側面から加わる力が収縮力低下の原因である可能性が示唆されている[1)]。従って細胞骨格の力学的特性を測定することは心臓病の原因解明に重要であると考えられつつある。

しかるに従来の研究では組織（マクロ）レベルでの負荷が与えられたため i)細胞レベルでどのような負荷が加わっているか。ii)細胞骨格レベルでどのように負荷が伝達されているかという問題に解答できなかった。一方アクチンフィラメント、微小管をはじめとした分子レベルでの物性に関する研究は行われているがそれらが細胞内で構造を形成した場合の挙動までを検討したものは少ない。このような研究のギャップを埋めることも本研究の目的の一つである。このために既に開発している μm, μN レベルの細胞の物性計測

装置を改良し多面的な計測を可能とした。また細胞に伸展刺激を加えその応答についても検討した。

2. 細胞の物性測定系の開発

我々は細胞接着性のカーボンファイバーを用いた単一心筋細胞の張力-長さ測定系を開発し心筋症ハムスターを初めとした病態モデルの心筋細胞の収縮性・拡張能（細胞長軸方向の剛性）の検討を行ってきた[2, 3) 4–6)]。本法は簡便性と再現性に優れており国外でも使用されている[7)]。通常実験には一対のカーボンファイバーを用いそれぞれを心筋細胞の両端に付着する（図 1A)。１本は太く（直径３０μm）固いもので心筋の実験に使う範囲では曲がることはないため固定の目的で使用している。他方は細く（直径７μm）柔軟なものでその撓みを測定することにより長さ変化と張力を測定している。細いカーボンファイバーの変位はその顕微鏡像を photodiode array（1024 素子 S3903, 浜松ホトニクス）に投影することによって検出している。さらに単一のファイバーで実効的な stiffness を変化させ様々な負荷様式を実現するため細いファイバーをピエゾ素子（P-841.40, Physik Instrumente, Germany）に結合しファイバーの軸に平行に動かせるようにしている。これを利用して細胞の長さを制御することによって細胞に任意の負荷を加えることも可能となっている。本研究では細胞に引っ張りを加えることも行った。

本法ではこれに加え２種類の計測を行えるように改良した。

1) 細胞側面からの押し込み試験：ファイバー先端側面にマイクロスフィア（直径 5μm）を接着しガラスチャンバーの側面に固定した細胞の側面に向かって押し込みを行う(図 1B)。この際マイクロスフィアと細胞膜面との接触面積は計測できないため。下記のように実効的な押し込み剛性(Keff)を定義した。

$$Keff = \left| \frac{force}{indentation(\delta)} \right|_{\delta \to 0}$$

2) 剪断剛性の計測：先端にラミニンをコートした微小なガラスプレート（厚さ 5μm）を接着した。これを同様にラミニンコートしたカバーグラス上に固定した心筋細胞の上面に押し当てることによって細胞を上下から固定し上面のガラスプレートをピエゾ素子によって平行移動させることにより剪断変形を加えた(図 1C,D)。

いずれの場合も加えられ力はカーボンファイバーの撓みから算出した。

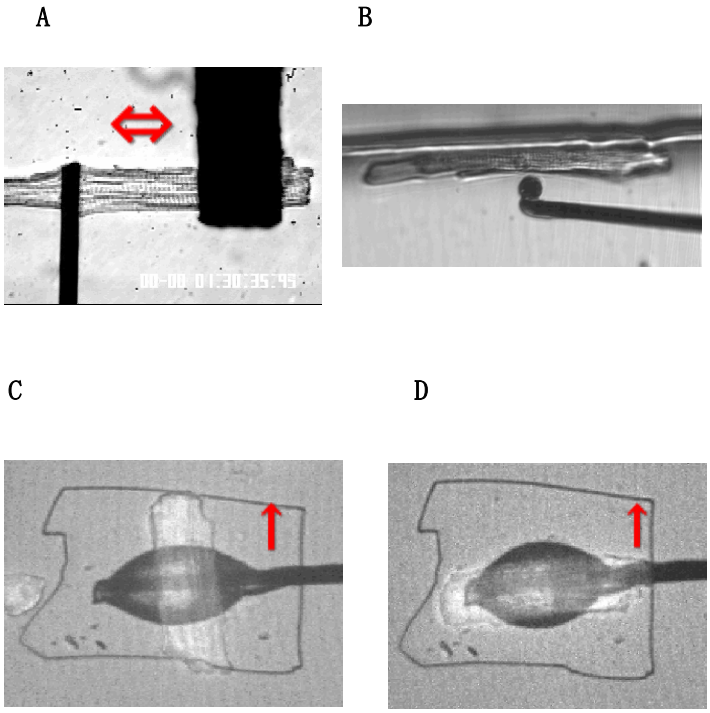


図１ 単一心筋細胞測定系
A. 引っ張り試験　B. 押し込み試験
C. せん断試験（長軸）　D. せん断試験（短軸）

3. 実験

(1)微小管細胞骨格と細胞の剛性の関係

7 週令のラットから酵素灌流法によって心室筋細胞を単離した。細胞内の微小管（tubulin）の重合の程度を変化させるために colchicine(COL)または paclitaxel(PAC)を細胞浮遊液に加えインキュベートした。重合の程度は固定した細胞を蛍光抗体で染色後共焦点顕微鏡で観察しその蛍光強度から評価した。これらの細胞に対し上記の測定を行い比較した。さらに病態生理の視点からの意義明らかにするために心筋症ハムスター(TO-2 株)についても健常群（Syian Golden 株）をコントロールとして比較検討を行った。

(2)細胞の伸展と膜電位の関係およびアクチン細胞骨格の関与

7 週令のラットから得た単一心筋細胞に電位感受性色素（di－8－butyl－amino naphthyl－ethylene－pyridinium－proply－sulfonate; di8－ANEPPS)による染色を行い、膜電位変化を記録した。色素は488nmで励起し発生する蛍光の560nmと620nmのピークの光量を別々に光電管で記録した。この色素は膜電位の変化により２つの発光ピークの光量が変化するので光量の比R560/620を記録すれば対象の位置変化による影響を除いて膜電位の変化を記録することができる。細胞には両端にカーボンファイバーを付着して伸展を加え、それに対する膜電位の変化を記録した。伸展の程度はサルコメア長を画像処理に(FFT)よって記録し(SarcLen IonOptix)評価した（図2)。

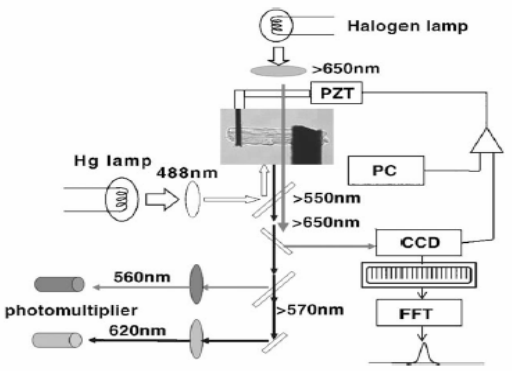


図２．膜電位測定のための実験系
PZT:ピエゾ素子、CCD:CCD カメラ
FFT: fast Fourier transform

4. 結果

(1)微小管と細胞の物性の関係

図 3 に薬剤による微小管の重合度の変化を示す。PAC により微小管の密度が増加し COL により減少していることが明らかである。

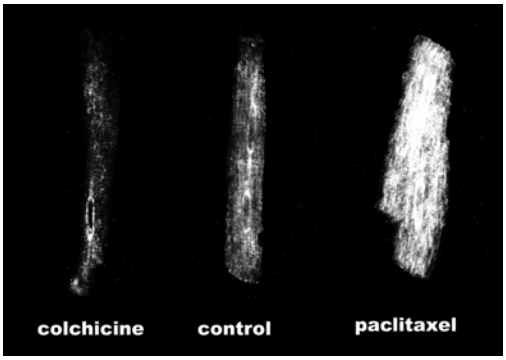


図３．薬剤処理による微小管重合度の変化

図 4 に細胞長軸方向の引っ張り剛性と細胞内の微小管の重合の程度との関係を示す。薬理学的操作による微小管の変化は引っ張り剛性には全く影響しなかった。ただしこれは静的な引っ張りに対する結果であり動的な引っ張りを加えたところ歪み速度依存性の成分（粘性項）は重合の程度を反映していた。これらの結果はこれまでに報告されたものとほぼ一致している[8)]。

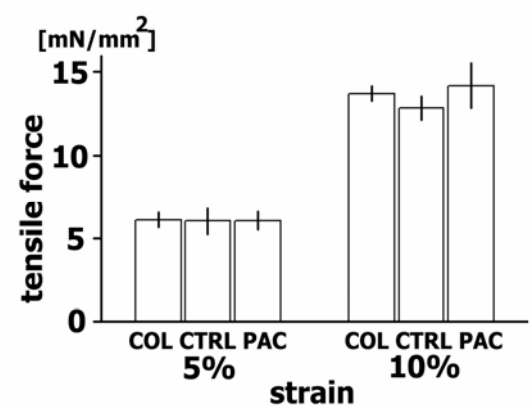


図４．微小管重合度と引っ張り剛性の関係
COL:colchicines CTRL:コントロール PAC: paclitaxel

押し込み剛性は微小管重合の程度と関係しているような傾向が見られたが統計的有意差は得られなかった（図 5)。

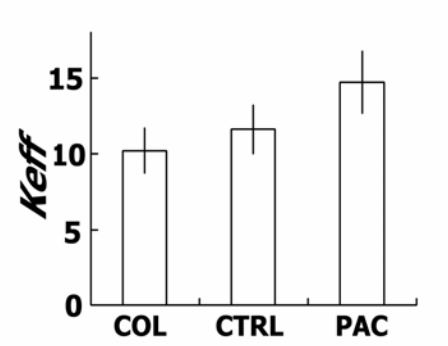


図５．微小管重合度と押し込み剛性の関係
COL:colchicines, CTRL:コントロール, PAC: paclitaxel

次に剪断剛性の結果を示す（図 6)。短軸方向の剛性は微小管の重合度に全く影響されなかったが長軸方向の剛性は微小管の重合度と相関した。心筋症ハムスターでは微小管の量が増加しておりやはり長軸方向の剪断剛性のみが増加していたが COL 処理によって微小管量が減少すると剪断剛性もコントロールのレベルにまで低下した（図 7)。

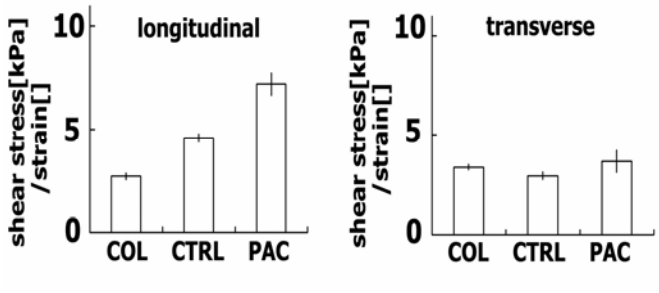


図６．微小管重合度とせん断剛性の関係
左：長軸方向、右：短軸方向
COL:colchicines, CTRL:コントロール
PAC: paclitaxel

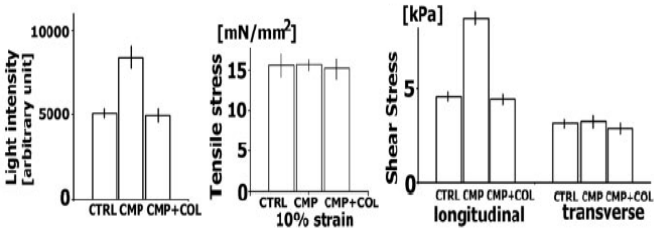


図７．心筋症ハムスター心筋細胞の微小管重合度と剛性
左：重合度、　中：引っ張り剛性　右：せん断剛性
CTRL:コントロール、
CMP: 心筋症 COL:colchicine 処理

(2)細胞の伸展と膜電位の関係およびアクチン細胞骨格の関与

心筋細胞に伸展を加えたところ膜電位は伸展の程度に応じて変化した。また大きな伸展（15から20%）刺激を加えると細胞の脱分極が認められることもあった（図８)。こうした反応は伸展感受性イオンチャンネルの阻害剤であるガドリニウムで消失した。また反応は伸展速度に依存しておりさらにCytochalasin D処理によってほぼ消失した。

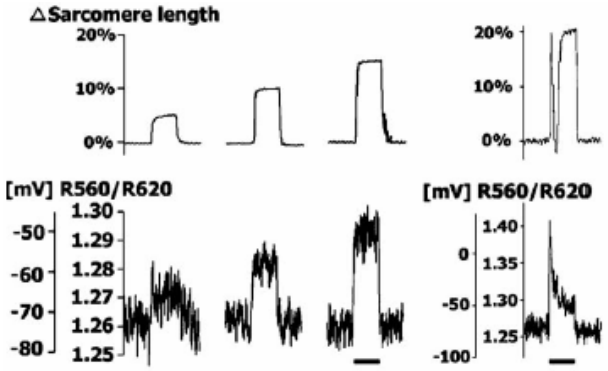


図８．心筋細胞のサルコメア長変化と膜電位の関係
上段：%サルコメア長変化　下段：膜電位変化 R560/620 と換算した電位で示す。
左：長さ変化と電位の関係　右：大きな引張りを加えた際に観察された脱分極

これらの結果は膜に加えられた伸展刺激はおそらくアクチン（+微小管）細胞骨格を通じて伸展感受性イオンチャンネルに伝わり陽イオンの細胞内流入の結果膜電位を変化させていると考えられる。別の検討により関わっている陽イオンはNaおよびCaイオンであろうと考えられた。

5.　まとめ

本研究ではアクチン・微小管細胞骨格に注目し心筋細胞膜に加えられた機械的刺激がどのように骨格に伝えられるかを検討した。このために新たな心筋細胞の物性測定系を開発し実験を行ったが、この結果細胞内の微小管の重合の程度は細胞長軸方向の剪断剛性にのみ影響することが示された。心筋細胞の剛性については長軸方向の測定のみが行われ他の押し込みや剪断に関する報告はほとんどみられない。しかし生体内では心筋細胞は心臓の壁の中で短軸方向の圧縮や両軸方向の剪断を受けていることは多くの測定やシミュレーションによって明らかである。近年 MRI の targetting によってヒトにおいても収縮弛緩の間における心室壁の変形を測定することが可能となっているが、このような研究によれば拡張期における血液の流入には収縮によって生じた心室の捻れの解放が機能的に大きな役割を果たしているとされる [9]。病的心における微小管細胞骨格の変化はこのような現象に関与している可能性があると思われる。一方微小管は細胞成分の中では非常に固いことが知られている [10]ためその増生が引っ張り剛性などに影響しないことは一見矛盾するように思われた。この問題について我々は細胞骨格までも再現したシミュレーションモデルを作成し微小管が圧縮のみを支えるような構造をアクチンと共に形成すれば観察された事実をすべて説明できることも示している [11]。

伸展刺激の細胞内への情報伝達については膜電位の変化を検討した。ほ乳類心室筋の伸展感受性イオンチャンネルは未だ同定されていないが、今回我々は膜に加えられた伸展の程度に応じた電位の変化をもたらすこと、伸展歪みの速度に依存することを明らかにした。反応がアクチンを脱重合させる Cytochalasin D 処理によって消失することから膜に存在する接着斑からアクチン細胞骨格を経由して伸展刺激が伝達していることが示唆される。歪み速度依存性は少なくとも一部はアクチン骨格の粘性によるものと考えている。

今後も細胞内外の力学的刺激の伝達をさらに詳細に調べていく予定である。

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は研究援助により可能となりました。ここに深く感謝の意を表します。

参考文献

1) Chien KR. Sresss Pathway and heart failure. Cell 1999;98:555-558.

2) Yasuda SI, Sugiura S, Kobayakawa N, Fujita H, Yamashita H, Katoh K, et al. A novel method to study contraction characteristics of a single cardiac myocyte using carbon fibers. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2001;281(3):H1442-6.

3) Yasuda S, Sugiura S, Yamashita H, Nishimura S, Saeki Y, Momomura S, et al. Unloaded shortening increases the peak of Ca2+ transients but accelerates their decay in rat single cardiac myocytes. Am J Physiol 2003;285:H470-H475.

4) Nishimura S, Yasuda S, Katoh M, Yamada KP, Yamashita H, Saeki Y, et al. Single cell mechanics of rat cardiomyocytes under isometric, unloaded and physiologically loaded conditions. Am J Physiol 2004;287:H196-202.

5) Nishimura S, Yamashita H, Katoh K, Yamada KP, Sunagawa K, Saeki Y, et al. Contractile dysfunction of cardiomyopathic hamster myocytes is pronounced under high load conditions. J Mol Cell Cardiol 2005;39:231-239.

6) Nishimura S, Nagai S, Sata M, Katoh M, Yamashita H, Saeki Y, et al. Expression of green fluorescent protein impairs the force-generating ability of isolated rat ventricular cardiomyocytes. Mol Cell Biochem 2006;286:59-65.

7) Yasuda S, TOwnsend D, Michele DE, Favre EG, Day SM, Metzger JM. Dystrophic heart failure blocked by membrane sealant poloxamer. Nature 2005;463:1025-1029.

8) Yamamoto S, Tsutsui H, Takahashi M, Ishibashi Y, Tagawa H, Imanaka-Yoshida K, et al. Role of Microtubules in the Viscoelastic Properties of Isolated Cardiac Muscle Shimako Yamamoto, Hiroyuki Tsutsui, Masaru Takahashi, Yuji Ishibashi, Hirofumi Tagawa, Kyoko Imanaka-Yoshida, Yasutake Saeki and Akira Takeshita. J Mol Cell Cardiol 1998;30:1841-1853.

9) Rosen BZ, Gerber BL, Edvardsen T, Castillo E, Amado LC, Nasir K, et al. Late systolic onset of regional LV relaxation demonstrated in three-dimensional space by MRI tissue tagging. Am J Physiol 2004;287:H1740-H1746.

10) Gittes F, Mickey B, Nettleton J, Howard J. Flexural rigidity of microtubules and actin filaments measured from thermal fluctuatios in shape. J Cell Biol 1993;120:923-934.

11) Nishimura S, Nagai S, Katoh K, Yamashita H, Saeki Y, Okada J, et al. MIcrotubule modulates the stiffness of cardiomyocytes agaist shear stress. Circ Res 2006;98:81-87.

発表論文

1) Nishimura S, Nagai S, Sata M, Katoh M, Yamashita H, Saeki Y, et al. Expression of green fluorescent protein impairs the force-generating ability of isolated rat ventricular cardiomyocytes. Mol Cell Biochem 2006;286:59-65.

2) Nishimura S, Kawai Y, Nakajima T, Hosoya Y, Fujita H, Katoh M, et al. Membrane potential of rat ventricular myocytes responds to axial stretch in phase, amplitude and speed dependent manners. Cardiovasc Res 2006:in press.

3) Nishimura S, Nagai S, Katoh K, Yamashita H, Saeki Y, Okada J, et al. MIcrotubule modulates the stiffness of cardiomyocytes agaist shear stress. Circ Res 2006;98:81-87.
4) Sugiura S, Nishimura S, Yasuda S, Hosoya Y, Katoh K. Carbon fiber technique for the investigation of single cell mechanics in intact cardiac myocytes. Nature Protocols 2006;3:1453-1457

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

研究責任者　東北大学大学院工学研究科
助　手　　戸　津　健太郎
研究分担者　東北大学大学院工学研究科
教　授　　江　刺　正　喜
東北大学先進医工学研究機構
助教授　　芳　賀　洋　一

1.　はじめに

カテーテルや内視鏡を患部に導入する際、体内における先端位置をリアルタイムで把握する必要がある。しかし、X 線透視像からは 2 次元の情報しか得られず、また内視鏡からは先端部付近の奥行きのない 2 次元情報しか得られない。そのため、これら器具の操作は容易ではなく熟練を要する。また、X 線を用いる場合、術者、患者の被曝が問題となり、検査・治療時間および回数が制限される。従って、より安全、かつ、術者、患者への負担が少ない検査、治療を実現する必要がある。

本研究の目的は、X 線を用いずにカテーテルや内視鏡先端の 3 次元位置・姿勢情報を取得し、術者がわかりやすい形で位置・姿勢情報をリアルタイムで表示することであり、いわば体内の 3 次元ナビゲーションシステムといえる。このようなシステムにより、体内での低侵襲治療器具の 3 次元位置・姿勢情報を知りたい場所で精度よく、かつ低侵襲で得ることができる。リアルタイムで詳細にモニタすることができ、医師の迅速かつ的確な判断に役立つ。さらに治療・手術時間の短縮につながることから、患者の苦痛を和らげる効果が期待できる。

2.　センサシステムの概要

検出には生体に影響が少ない磁気を用いる。地磁気および 2 軸の励磁コイルから発生させたパルス磁界の 3 次元ベクトル量を、ツール先端に搭載した 3 軸 MI センサ（磁気インピーダンス効果(Magneto-Impedance effect)センサ）で計測する[1)]。センサ信号をコンピュータに取り込み、独自に開発したアルゴリズムに基づいて 3 次元位置・姿勢を求める。センサ部分は貫通穴を有する構造とするので、カテーテルや内視鏡の機能を損なわない。表示方法については、事前に MRI や X 線 CT により体内の 3 次元情報を取得し、コンピュータ上に血管や消化管等の 3 次元像を構築しておく。この 3 次元像上にツール先端の位置・姿勢を表す 3 次元マーカをスーパーインポーズして表示させ、術者にわかりやすい提示を実現する。

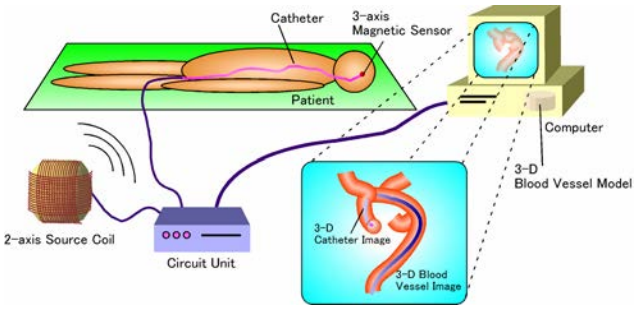


図 1　3 次元ナビゲーションシステムの概要

3.　位置・姿勢の検出方法

3.1　コイルによって励磁される磁界

基準座標系の原点に z 軸方向に磁気モーメント M をもつ磁気双極子（ここでは励磁コイル）を置いたとき、原点からの距離 r の点 $P(x,y,z)$における磁束密度 $B(Bx,By,Bz)$は以下の式で表される。

$$B_x = \frac{3zxM}{4\pi r^5} \tag{1}$$

$$B_y = \frac{3yzM}{4\pi r^5} \tag{2}$$

$$B_z = \frac{(3z^2 - r^2)M}{4\pi r^5} \tag{3}$$

(1)－(3)式を用いて x、y、z について解くと、

$$x = \frac{4\pi r^5 B_x}{3zM} \tag{4}$$

$$y = \frac{B_y}{B_x} x \tag{5}$$

$$z = \pm 2r^2 \sqrt{\frac{\pi r}{3M}\left(B_z + \frac{M}{4\pi r^3}\right)} \tag{6}$$

ただし、

$$r = \left[\frac{MB_z + \sqrt{8M^2(B_x^2 + B_y^2) + 9M^2 B_z^2}}{8\pi(B_x^2 + B_y^2 + B_z^2)}\right]^{\frac{1}{3}} \tag{7}$$

以上のように、位置 $P(x,\ y,\ z)$が求まる。

3.2　姿勢の考慮

励磁コイルの座標系を基準座標系に設定する。センサの 3 軸は基準座標系に常に平行ではないので、センサの出力 Vx、Vy、Vz が直接上式で表される磁束密度 B に対応しない。そこで、座標変換（オイラー変換）を表す 3 個の回転変換行列を導入する [2)]。

$$\begin{pmatrix} B_x \\ B_y \\ B_z \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \cos\phi & -\sin\phi & 0 \\ \sin\phi & \cos\phi & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \cos\theta & 0 & \sin\theta \\ 0 & 1 & 0 \\ -\sin\theta & 0 & \cos\theta \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \cos\psi & -\sin\psi & 0 \\ \sin\psi & \cos\psi & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} V_x \\ V_y \\ V_z \end{pmatrix}$$

$$= Rot(z,\phi)Rot(y,\theta)Rot(z,\psi)\begin{pmatrix} V_x \\ V_y \\ V_z \end{pmatrix} \tag{8}$$

この変換は、基準座標系の z 軸まわりにψ、y 軸まわりにθ、z 軸まわりにϕと順にベクトルを回転させる変換である。3 つの回転角は、最終的に求めたい励磁コイルの基準座標系におけるカテーテル先端の姿勢に対応する。姿勢が求まれば、位置も決まる。図 2 のベクトルは基準座標系（黒色）とセンサ座標系（灰色）での大きさ 1 の基本ベクトルである。センサ座標系を平行移動させて、その原点を基準座標系の原点と一致させた状態である。このときそれぞれのベクトル先端の座標は図のように、基準座標系における座標( )、センサ座標系における座標[ ]で表す。

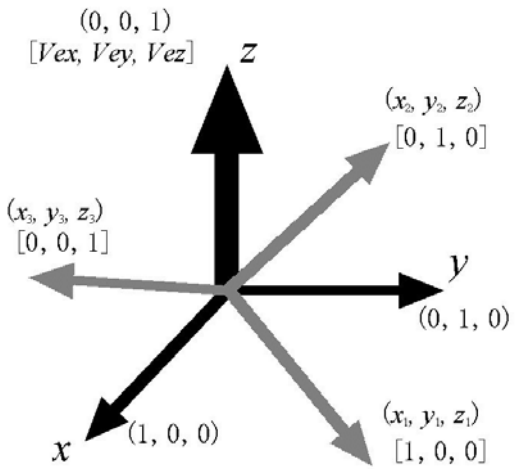


図 2　基準座標系（黒色）とセンサ座標系（灰色）

このとき、ϕ、ψ、θ が求まる。

$$\phi = \arctan\frac{y_3}{x_3} \tag{9}$$

$$\psi = \arctan\frac{-x_1\sin\phi + y_1\cos\phi}{-x_2\sin\phi + y_2\cos\phi} \tag{10}$$

$$\theta = \arctan \frac{x_3 \cos\phi + y_3 \sin\phi}{z_3} \tag{11}$$

ここで z 軸方向に一様磁界である地磁気が存在するとし、地磁気を計測したときの 3 軸センサ出力を V_{ex}、V_{ey}、V_{ez} とおく。ただし、次式を満たすように正規化する。

$$V_{ex}^2 + V_{ey}^2 + V_{ez}^2 = 1 \tag{12}$$

図 2 において、基本ベクトルはすべて大きさが 1 であるから、

$$x_1^2 + y_1^2 + z_1^2 = x_2^2 + y_2^2 + z_2^2 = x_3^2 + y_3^2 + z_3^2 = 1 \tag{13}$$

内積の関係より、

$$x_1 \times 0 + y_1 \times 0 + z_1 \times 1 = V_{ex} \tag{14}$$

$$x_2 \times 0 + y_2 \times 0 + z_2 \times 1 = V_{ey} \tag{15}$$

$$x_3 \times 0 + y_3 \times 0 + z_3 \times 1 = V_{ez} \tag{16}$$

$$x_1 x_2 + y_1 y_2 + z_1 z_2 = 0 \tag{17}$$

外積の関係より、

$$x_3 = y_1 z_2 - z_1 y_2 \tag{18}$$

$$y_3 = z_1 x_2 - x_1 z_2 \tag{19}$$

$$z_3 = x_1 y_2 - y_1 x_2 \tag{20}$$

式(9)－(20)から、y_2 をパラメータとした次式が得られる。なお、x_3、y_3 は、これらを式(18)－(20)に代入すると求まる。

$$x_1 = \frac{y_2(V_{ey}^2 + V_{ez}^2)(V_{ey}^2 - 1) + y_2 V_{ex}^2 V_{ey}^2 \pm V_{ex} V_{ey} V_{ez} \sqrt{1 - y_2^2 - V_{ey}^2}}{V_{ez}(V_{ey}^2 - 1)} \tag{21}$$

$$y_1 = \frac{y_2 V_{ex} V_{ey} \pm V_{ez} \sqrt{1 - y_2^2 - V_{ey}^2}}{V_{ey}^2 - 1} \tag{22}$$

$$z_1 = V_{ex} \tag{23}$$

$$x_2 = \pm\sqrt{1 - y_2^2 - V_{ey}^2} \tag{24}$$

$$z_2 = V_{ey} \tag{25}$$

$$z_3 = V_{ez} \tag{26}$$

これらを式(9)－(11)に代入すれば、3 個の回転角が表せるが、y_2 をパラメータとしているので、1 つには決まらない。これは、地磁気の方向と一致する z 軸を回転中心軸としてセンサを回転させても、センサの出力が変わらないことからも物理的に理解できる。y_2 の値を変化させても、ψ、θ は変化しないので、y_2 を 0 として、ψ、θ の表記を簡単にし、以下のように表す。

$$\psi = \arctan \frac{V_{ex} V_{ey} \sin\phi' - V_{ez} \cos\phi'}{(V_{ey}^2 - 1)\sin\phi'} \tag{27}$$

$$\theta = \arctan \frac{V_{ey} V_{ez} \cos\phi' - V_{ex} \sin\phi'}{V_{ez}\sqrt{1 - V_{ey}^2}} \tag{28}$$

ただし、

$$\phi' = \arctan \frac{-V_{ex}}{V_{ey} V_{ez}} \tag{29}$$

次にϕを求める。そのために、x 軸と y 軸方向にそれぞれ磁気モーメント M を有する 2 軸の励磁コイルから発せられる交流磁界の大きさを、センサでそれぞれ計測し演算する。このときのセンサ出力に適当な定数を乗じて、磁束密度の大きさに対応するようにしたものを、それぞれ V_{ax}、V_{ay}、V_{az} および V_{bx}、V_{by}、V_{bz} とおくと、次の関係が得ら

れる。

x 軸コイルを励磁させたとき

$$\boldsymbol{Rot}(z,\phi)\boldsymbol{Rot}(y,\theta)\boldsymbol{Rot}(z,\psi)\begin{pmatrix}V_{ax}\\V_{ay}\\V_{az}\end{pmatrix}=\frac{M}{4\pi r^5}\begin{pmatrix}3x^2-r^2\\3xy\\3zx\end{pmatrix} \tag{30}$$

ψ、θは式(27)－(29)で得られているので、ϕを求めるために式(30)を次のように置き換える。

$$\begin{pmatrix}\cos\phi & -\sin\phi & 0\\ \sin\phi & \cos\phi & 0\\ 0 & 0 & 1\end{pmatrix}\begin{pmatrix}V'_{ax}\\V'_{ay}\\V'_{az}\end{pmatrix}=\frac{M}{4\pi r^5}\begin{pmatrix}3x^2-r^2\\3xy\\3zx\end{pmatrix} \tag{31}$$

$$\boldsymbol{Rot}(z,\phi)\boldsymbol{Rot}(y,\theta)\boldsymbol{Rot}(z,\psi)\begin{pmatrix}V_{bx}\\V_{by}\\V_{bz}\end{pmatrix}=\frac{M}{4\pi r^5}\begin{pmatrix}3xy\\3y^2-r^2\\3yz\end{pmatrix} \tag{32}$$

次に y 軸コイルを励磁させたとき

式(31)と同様に置き換えると

$$\begin{pmatrix}\cos\phi & -\sin\phi & 0\\ \sin\phi & \cos\phi & 0\\ 0 & 0 & 1\end{pmatrix}\begin{pmatrix}V'_{bx}\\V'_{by}\\V'_{bz}\end{pmatrix}=\frac{M}{4\pi r^5}\begin{pmatrix}3xy\\3y^2-r^2\\3yz\end{pmatrix} \tag{33}$$

式(31)と(33)の右辺の $3xy$ に注目して整理すると、ϕが求まる。

$$V'_{ax}\sin\phi+V'_{ay}\cos\phi=V'_{bx}\cos\phi-V'_{by}\sin\phi=\frac{3Mxy}{4\pi r^5}$$

$$\phi=\arctan\frac{V'_{bx}-V'_{ay}}{V'_{ax}+V'_{by}} \tag{34}$$

これで、3 個の回転角 ϕ、ψ、θが求まり、センサ、つまりカテーテル先端の姿勢が決まる。回転角の値を式(30)または(32)に代入し、センサの出力を基準座標系でみたものに変換した結果を式(4)－(7)に代入すれば、位置 $P(x, y, z)$が決まる。

3.3　基準座標系の一般化

前節では、基準座標系を構成する励磁コイルの z 軸が、地磁気の方向と一致している場合を考えたが、ここでは基準座標系の z 軸が地磁気の方向と一致しない場合でも、位置・姿勢が求められるように一般化するため、新たに仮の基準座標系を導入する。まず、センサ座標系が基準座標系と平行になるように配置し、地磁気を計測する。その出力から式(27)－(29)を用いて 3 個の回転角 ϕ_t、ψ_t、θ_t を算出し、地磁気の方向を z 軸にした仮の基準座標系を定義する。図 3 に 3 個の座標系（センサ座標系、仮の基準座標系、基準座標系）の関係を示す。

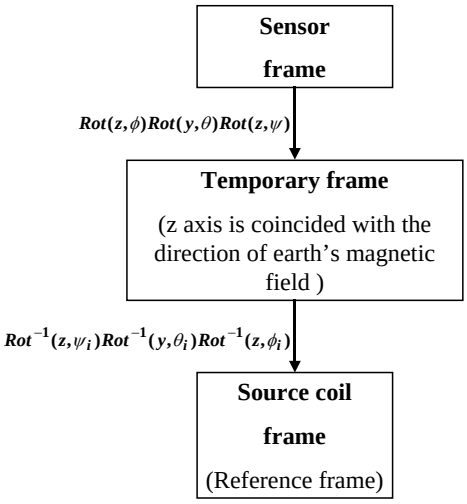


図 3　3 個の座標系の関係

これらの座標の関係を式で表すと、

$$\boldsymbol{Rot}^{-1}(z,\psi_i)\boldsymbol{Rot}^{-1}(y,\theta_i)\boldsymbol{Rot}^{-1}(z,\phi_i)\boldsymbol{Rot}(z,\phi)\boldsymbol{Rot}(y,\theta)\boldsymbol{Rot}(z,\psi)\begin{pmatrix}V_{ax}\\V_{ay}\\V_{az}\end{pmatrix}=\frac{M}{4\pi r^5}\begin{pmatrix}3x^2-r^2\\3xy\\3zx\end{pmatrix} \tag{35}$$

$$Rot^{-1}(z,\psi_i)Rot^{-1}(y,\theta_i)Rot^{-1}(z,\phi_i)Rot(z,\phi)Rot(y,\theta)Rot(z,\psi)\begin{pmatrix}V_{bx}\\V_{by}\\V_{bz}\end{pmatrix}$$

$$=\frac{M}{4\pi r^5}\begin{pmatrix}3xy\\3y^2-r^2\\3yz\end{pmatrix} \tag{36}$$

6 個の回転角のうち、未知であるϕを求める。

$$Rot^{-1}(z,\psi_i)Rot^{-1}(y,\theta_i)Rot^{-1}(z,\phi_i)=T=\begin{pmatrix}t_{11}&t_{12}&t_{13}\\t_{21}&t_{22}&t_{23}\\t_{31}&t_{32}&t_{33}\end{pmatrix} \tag{37}$$

とおくと、式(34)と同様に

$$(t_{21}\cos\phi+t_{22}\sin\phi)V'_{ax}+(t_{22}\cos\phi-t_{21}\sin\phi)V'_{ay}+t_{23}V'_{az}$$

$$=(t_{11}\cos\phi+t_{12}\sin\phi)V'_{bx}+(t_{12}\cos\phi-t_{11}\sin\phi)V'_{by}+t_{13}V'_{bz}$$

$$=\frac{3Mxy}{4\pi r^5} \tag{38}$$

よって、ϕについて解くと

$$\phi=\arcsin\frac{\gamma}{\sqrt{\alpha^2+\beta^2}}-\arctan\frac{\alpha}{\beta} \tag{39}$$

ただし、

$$\alpha=t_{21}V'_{ax}+t_{22}V'_{ay}-t_{11}V'_{bx}-t_{12}V'_{by} \tag{40}$$

$$\beta=t_{22}V'_{ax}-t_{21}V'_{ay}-t_{12}V'_{bx}+t_{11}V'_{by} \tag{41}$$

$$\gamma=t_{13}V'_{bz}-t_{23}V'_{az} \tag{42}$$

すなわち、基準座標系の z 軸が地磁気の方向と一致しない場合でも、位置および姿勢が求まる。

4. 集積化 3 軸 MI センサ

市販の 3 軸集積化 MI センサ（愛知製鋼、AMI302）を用いてシステムを構築した。このセンサは大きさ 3.5mm×4.0mm×1.5mm のパッケージ内に 3 軸の MI 素子、駆動回路、検出回路、信号増幅器等が内蔵されている [3]。検出磁界範囲は±0.2mT、感度は約 3mV/μT である。このセンサを図 4 に示すように、ポリマーの土台にエポキシ接着剤を用いて固定してセンサ構造体とした。この土台は微細加工が可能な液晶ポリマー製であり、機械加工により製作した。大きさは 3.5mm×3.5mm×7mm であり、内径 1.4mm のワーキングチャネルを中心に有している。センサの信号はシールド線を用いて、約 1m 離れた回路に導かれる。回路では信号の増幅を行い、コンピュータに接続した A/D コンバータの入力電圧レンジに合うようにする。また、ローパスフィルタによって高周波のノイズ成分を除去する。

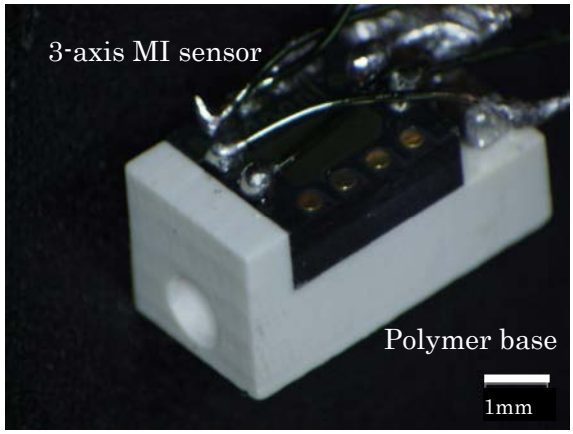


図 4　集積化 3 軸 MI センサを搭載したセンサ構造体

5. センサシステムの構築

5.1 ハードウェア

システムのうち、ハードウェアのブロック図を図 5 に示す。パーソナルコンピュータ(PC)に入出力ボード（ADTEK、aPCI-A35）を取り付けてデータのやりとりを行った。12 ビット 8ch の A/D コンバータと 8 ビットの Digital I/O を有している。PC とは PCI バスを通してデータの転送が行われる。Digital I/O から励磁コイルの選択を行うための信号を出力する。この信号は PowerMOS のゲートに接続されている。今回用いた PowerMOS は NEC 製 2SK2483 である。ゲートが ON になったとき、励磁コイルに電源から電流が供給され、磁界が発生する。Digital I/O は同時に MI センサの出力切り替えにも使われる。H/L

の切り替えにより、3 軸 MI センサの出力成分が切り替わる。MI センサの出力信号は、OP アンプによる増幅回路、および高周波カットフィルタを通り、A/D コンバータを介して PC に取り込まれる。

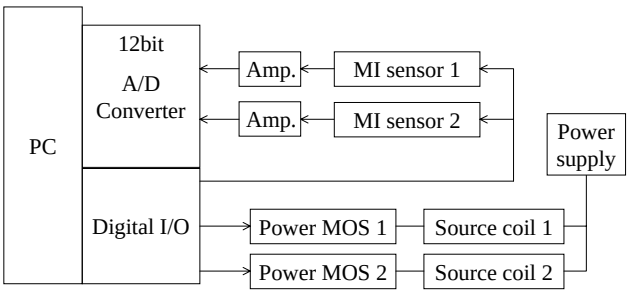


図 5　センサシステム（ハードウェア）のブロック図

5.2　ソフトウェア

ソフトウェアのブロック図を図 6 に示す。作製したプログラムは大きく分けて 2 つある(図 6 の Application Program 1 と Application Program 2)。Program1 は、MI センサ出力成分の切り替え制御、2 軸励磁コイルの切り替え制御、センサ出力信号の取り込み、検出磁界強度の数値およびグラフ表示、位置および姿勢の演算、演算結果の数値表示、位置および姿勢を表す 3 次元モデル(.vtk)の作成とファイル書き出し、TCP/IP の Socket を用いた通信コマンドの送信を行う。Program2 は TCP/IP の Socket を用いた通信コマンドの受信、3D Slicer での 3 次元モデル(.vtk)ファイル読込みを行う。Program1 は BorlandC++を用いて作成した。Program1 がメインプログラムで、位置と姿勢の検出、3 次元モデルの書き出しおよび通信コマンドの送信を主に行う。Program2 は、Program1 から送られた通信コマンドを受信したとき、3 次元モデルを読み込むプログラムである。

3D Slicer はハーバード大で開発されたソフトウェアで[4]、MRI や CT の画像表示、3 次元ボリュームデータの作成およびレンダリング等が行える。コンピュータ外科分野でナビゲーション用途に用いられている[5]。

Visualization Toolkit (VTK)はオープンソースの 3 次元グラフィクスツールキットで、Kitware 社から配布されている。とくに医学分野で利用されており、流体のシミュレーション結果の表示、MRI、CT、超音波画像の表示および 3 次元ボリュームレンダリング、編集等が可能である。C++や Tcl に組み込んで使用する。

Tcl/Tk は、Tcl と Tk という言語を組み合わせたものである。Tcl とは Tool Command Language の略で、C 言語のライブラリパッケージとして組み込んで使用することを目的に開発されたスクリプト言語である[6]。Tk は Toolkit の略で、UNIX の X Window の環境下で GUI(Graphical User Interface)に必要な部品を、Tcl で使用できるようにする目的で開発されたものである。3D Slicer は Tcl/Tk を用いて開発されており、3 次元モデルファイルの読込み、描画を行うためにはこの言語を用いてプログラムを作成する必要がある。

以上のソフトウェアを用いて、コンピュータ画面上で 3 次元マーカーモデルを 3 次元血管モデルにスーパーインポーズした例を図 7 に示す。

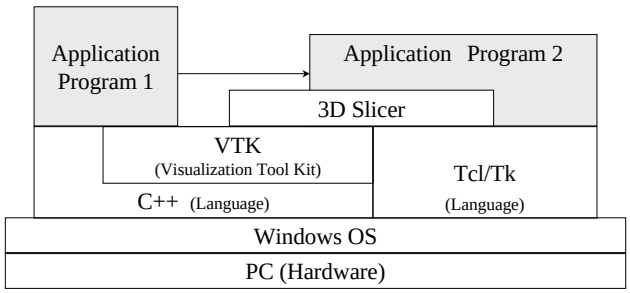


図 6　センサシステム（ソフトウェア）のブロック図

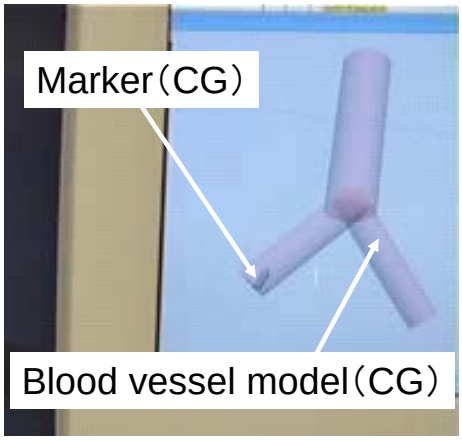


図 7　3 次元マーカーモデルと 3 次元血管モデルのスーパーインポーズ例

6.　位置検出実験

構築したセンサシステムを用いて位置検出実験を行った。図 8 に示すように、センサの 3 軸が原点に設置した励磁コイルの 3 軸と平行になるように置き、z=50mm の xy 平面上で位置計測を行った。x=0、y=0 の中心から、x=100mm、y=0 の点までの直線上において、センサを 5mm 間隔で動かして位置の検出を行った。図 9 に各点において検出された x の値の誤差を示す。中心から 50mm の範囲では誤差は 0.5mm 以内に収まったが、それ以上の範囲では、誤差が大きくなる傾向がある。これは、中心から離れるにつれてコイルによって発生される磁界が小さくなり、理想的な磁界分布との誤差の影響を相対的に受けやすいためと考えられる。以前報告したセンサシステムでは、集積化されていない 3 軸センサの各軸のアライメント誤差が問題となり、検出誤差が 5mm と大きかった [7]。今回のシステムでは、その誤差は半減された。一方、S/N 比で決まる位置検出分解能は、中心で約 0.2mm であり、回路が集積化されていない従来のセンサによって得られた値である 0.4mm と比べて向上している。以上の結果より、ナビゲーションのための位置検出における集積化センサの有効性を確認した。

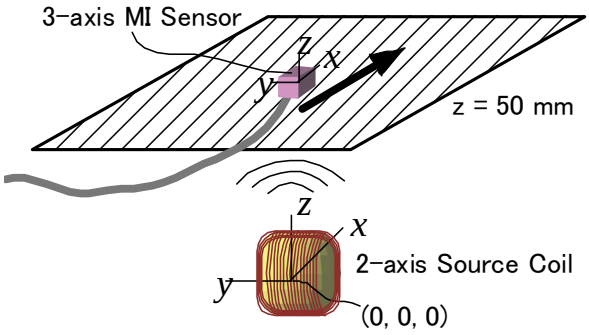


図 8　位置検出実験の構成

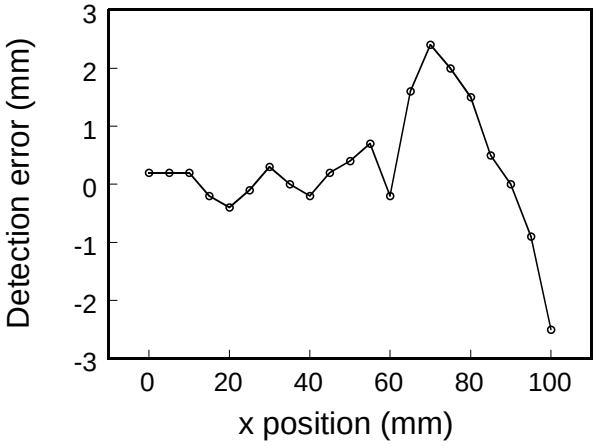


図 9　センサ位置と位置 x 検出誤差の関係

7.　まとめ

体内ナビゲーションシステムの実現を目指して、磁気を用いた位置検出システムの構築を行った。集積化された MI センサを用いることにより、各軸のアライメント精度の向上、およびノイズ低減が図られ、位置検出精度、分解能を向上させることができた。今後は、医療画像とスーパーインポーズするソフトウェアシステムと組み合わせて、ナビゲーションシステムの構築を行い、実用化を目指す。

謝辞

本研究は、財団法人中谷電子計測技術振興財団の平成 16 年度第 21 回研究助成によるものであり、深く謝意を表する。

参考文献

1）戸津健太郎、芳賀洋一、江刺正喜、“カテーテル先端の位置・姿勢を検出する磁気センサシステム”、電気学会論文誌、120-E、5、211-218、2000

2）R. P. Paul 著、吉川恒夫訳、“ロボット・マニピュレータ：数学的基礎、プログラミング、および制御”、コロナ社、41-45、62-67、1984

3）本蔵義信、青山均、山本道治、加古英児、“MI センサを使った携帯電話用電子コンパスの開発”、日本応用磁気学会誌，2- 7、1063、2003

4）D. Gering, A. Nabavi, R. Kikinis, N. Hata, L. Odonnell, W. Eric L. Grimson, F. Jolesz, P. Black, W. Wells III, “An integrated visualization system for surgical planning and guidance using image fusion and an Open MR”, J. Magnetic Resonance Imaging, 13, 967-975, 2001

5）波多伸彦、土肥健純、“画像誘導手術と手術ロボットの融合で展開するコンピュータ外科”、精密工学会誌、69、622-626、2003

6）須栗歩人、“詳解 Tcl/Tk プログラミング”、秀和システム、11、2000

7）K. Totsu, Y. Haga and M. Esashi, “Three-Axis Magneto-Impedance Effect Sensor System for Detecting Position and Orientation of Catheter Tip”, Sens. Actuators A, 111, 304-309, 2004

^{15}O 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

国立循環器病センター研究所先進工学センター放射線医学部
派遣研究員　　久　冨　信　之

1. まえがき

脳血流(CBF)、脳酸素代謝量($CMRO_2$)および脳酸素摂取率(OEF)の機能画像定量評価が PET 装置(Positron Emission Tomography, 陽電子断層撮像装置)を使った O-15 標識化合物を投与した検査により可能である(Mintun et al 1984; Shidahara *et al.*, 2002)。この検査法により脳卒中の診断が行われている。

O-15 標識酸素($^{15}O_2$)は、酸素分子の体内挙動をトレースする診断プローブであるが、その脳内動態は組織酸素代謝だけでなく代謝生成水分子($H_2{}^{15}O$)の洗い出し、すなわち血流量に依存する。さらに酸素摂取率が正常では 40%程度と低いため、血管内の放射能濃度が酸素代謝画像に寄与する。これらの動態の補正のため、現在主に行われている検査方法(3-step ARG)では 3 種の $^{15}O_2$、$H_2{}^{15}O$、$C^{15}O$ を 3 回の独立した撮像毎に個々に投与し、更に一回の撮像で投与された薬剤の減衰を待った後、次の検査撮像が行われている。そのため検査時間が 1 時間程度と長い時間を要し、被検者に大きな負担がかかるという問題が残っている。この問題の解決のため、$H_2{}^{15}O$ と $^{15}O_2$ を 3 分間隔という短時間間隔で連続的に投与する検査法を開発した (DARG 法) (Kudomi et al 2006)が、それでも尚検査時間は２５分程度を要していた。

この研究の目的は、$H_2{}^{15}O$ と $^{15}O_2$ を 3 分間隔で連続的に投与し撮像した検査に基づいて、更に脳血液量補正の為の $C^{15}O$ 投与検査を要しない計算法を開発し (DBFM 法)、検査時間を 10 分以下に短縮する迅速法を開発することである。この迅速法の正当性の検討のため、カニクイザルを用いた PET 検査により CBF、OEF、$CMRO_2$ を計算し、DARG 法と比較すること、血中酸素成分の動静脈較差から測定した酸素摂取率（ＯＥＦ）と比較すること、更に、健常者によるＰＥＴ検査を行い DARG 法と定量精度、画質を比較する。

2. 内容

2.1 理論

^{15}O 標識水および ^{15}O 標識酸素ガスを連続投与した PET 検査データのみからピクセル毎に CBF, OEF および $CMRO_2$ 画像を計算する計算法 (DBFM 法) を開発した。この方法は、水と酸素の脳組織内の動態モデルに基づき標識化合物に対する脳組織中の動態を定式化し、水と酸素の連続投

与法に対応し、かつ血管内の標識化合物からの画像への寄与を考慮している点が特徴付けられる。酸素および水分子の脳組織内での動態は次のように記述できる（Mintun et al JNM 1994）。

$$Ci(t) = E \cdot f \cdot A_o(t) \otimes e^{-\frac{f}{p}t} + f \cdot A_w(t) \otimes e^{-\frac{f}{p}t} + V_0^O \cdot A_o(t) + V_0^W \cdot A_w(t) \quad (1)$$

左辺はPETにより観測される組織中の放射能濃度の時間変化、右辺第一項は組織の酸素分子の挙動、第二項は体内での代謝により生成された水分子の挙動、第三項は血管内の放射能濃度を示す。fは血流量、Eは酸素摂取率、V_0^Oおよび V_0^Wはそれぞれ血管内の酸素と水の放射能濃度、$A_o(t)$と $A_w(t)$は血液中の酸素成分と水成分の放射能濃度(入力関数)を示す。⊗は重畳積分。pは水の分配定数(p=0.8 mL/g) (Iida et al 1991)。酸素代謝量は Eと fを乗ずることで得る。E, f, V_0が評価すべき未知量である。式(1)で右辺第一項と第二項の重畳積分部分が非線形であり、この２項を fに対して生理的範囲内（0～2 mL/g/min）で離散的に0.01 mL/g/min毎にテーブル化し次のように定義する、

$$F_1(f,t) = f \cdot Aw \otimes e^{-\frac{f}{p} \cdot t}, \qquad F_2(f,t) = f \cdot Ao \otimes e^{-\frac{f}{p} \cdot t} \quad (2)$$

これにより式(1)は E と V_0 のみを未知数とする式として次のように書ける。

$$Ci(t) = F_1 + E \cdot F_2 + V_0^O \cdot A_o(t) + V_0^W \cdot A_w(t) \quad (3)$$

式(3)は特定の f に対して線形化され最小自乗法として解くことができる(Gunn et al, 1997)。そこで200通りの fについて E、V_0^Oおよび V_0^Wに対する解をいったん求め、次に

$$s^2 = \sum^{t} (Ci(t) - (F_1 + E \cdot F_2 + V_0^O \cdot A_o(t) + V_0^W \cdot A_w(t)))^2 \quad (4)$$

を最小とする組み合せを f、E、V_0^O、V_0^Wに対する解とする。この計算法によりCBF、OEF、$CMRO_2$の計算が可能となる。この計算法は水・酸素、酸素・水のいずれの順にも対応できる。

2.2　カニクイザルによる測定

カニクイザル(6頭, 5kg)によりCBF、OEF、$CMRO_2$を測定した。動物の取り扱いについては Human Care and Use of Animals(Rockville, National Institute of Health/Office for Protection from Research Risks, 1996)に基づいて処置を行った。また、国立循環器病センターの倫理委員会の承諾を得、そのガイドライに従った。

動物は麻酔処置後生理状態が安定するまで待ち、その後検査を開始した。ＰＥＴ撮像はすべて２Ｄモードで行った。最初に吸収補正のためトランスミッション撮像（15分）を行い、続いて標識一酸化炭素投与、水-酸素連続投与、酸素-水連続投与し撮像を行った。サルは麻酔科において、安静状態、および $PaCO_2$を変えて生理状態を変化さた。

撮像中大腿動脈から連続採血を行い血中放射能濃度を測定し入力関数を得た(Kudomi et al 2003)。

またPET検査系による定量値の正当性を確認するため、動脈血とS状静脈洞から採血を行い、それらの酸素含有量の差から全脳OEFを計算した。

PET検査で得られたデータをもとにDBFM法の計算法に従って定量CBF、OEF、$CMRO_2$画像を計算した。

2.3　健常者による検査

健常者(n=7)に対して PET 検査を行なった。検査は国立循環器病センターの倫理委員会の承諾を得、そのガイドライに従った。

最初に吸収補正のためトランスミッション撮像（10 分）を行い、続いて標識一酸化炭素投与、水-酸素連続投与、酸素-水連続投与し撮像を行った。健常者の検査に際しては、現在の設備での標識化合物合成装置の性能の限界と安全性のため、

投与間隔を６分とした。

撮像中肘骨動脈から連続採血を行い血中放射能濃度を測定し入力関数を得た(Kudomi et al 2003)。

2.4　データ処理と解析

それぞれのＰＥＴ検査からのデータにより DARG 法(CO 検査を要する方法)(Kudomi et al 2006)および DBFM 法(2-1 章)により脳機能画像を計算した。

カニクイザルの検査で得た CBF、OEF、$CMRO_2$ 画像定量値の比較のため、個々のサルを MR 撮像し MR 画像を PET 画像と位置合せし MR 画像上で全脳に関心領域（ROI）をとった上で、画像定量値の平均値を得た。得られた定量値の平均値は *t*-検定を行い、$p<0.05$ をもって有意差があるとした。

健常者おける検査では、灰白質領域に ROI をとり、その平均値を DBFM のそれと比較した。また画質を比較した。

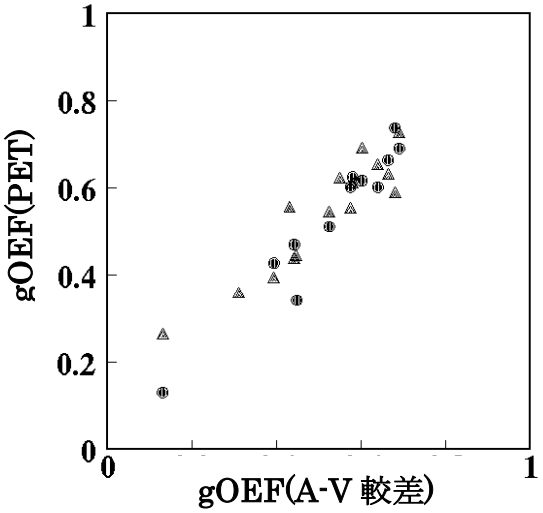


図１:全脳における A-V 較差と DARG 法､DBFM 法により計算した OEF 値の比較。

3. 結果と成果

3.1　カニクイザルによる PET 測定

AV 較差による全脳 OEF と PET 測定による全脳 OEF の値の比較を図１に示す。両者はよく一致しており相関係数は r=0.93 であった。

表１：全脳における 3-step ARG 法、DARG 法、DBFM 法および A-V 較差から計算した CBF、OEF、CMRO2 の値の比較。

	3-Step ARG	DARG	DBFM	A-V 較差
CBF (mL/min/100g)	30±9	32±11	27±9	
OEF	0.51±0.07	0.56±0.06	0.57±0.06	0.54±0.06
$CMRO_2$ (mL/min/100g)	2.7±0.4	2.9±0.4	2.6±0.4	

DBFM 法と DBFM による安静時のサルの ROI 中の CBF、OEF、$CMRO_2$ 定量値、および動静脈較差による OEF 値を表１に示す。各々の定量値を比較した結果定型的に有意な差はなかった。

3.2　健常者による検査

CBF, OEF and $CMRO_2$ の灰白質領域での局所値は DBFM 法においてそれぞれ 0.75±0.20 mL/min/g, 0.39±0.03 and 0.053±0.012 mL/min/g, であり DARG 法においてそれぞれ 0.74±0.18 mL/min/g, 0.41±0.02 and 0.053±0.012 mL/min/g あった。これらから統計的に DBFM 法と DARG 法とで有意差があるとはいえないという結果が得られた。DBFM および DARG 法によって計算した画像を図２にを示す。二法により計算した画像の画質は同等であった。

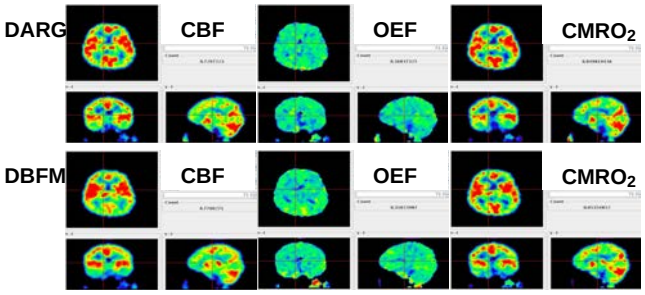


図 2: DARG 法（上側）および DBFM 法（下側）により計算した CBF, OEF, $CMRO_2$ 画像（健常者による撮像）

3.3　成果

サルを用いた PET 検査により標識酸素と標識水の短時間内連続投与法の撮像のみによる迅速検査すなわち DBFM 法は DARG 法と比較して定量値の正確さが同等であることを確認した。動静脈較差による OEF 値と比較し PET 検査の正当性を確認した。更に健常者の検査により定量値が DARG 法と同等であること、画像の画質が同等であることを確認した。

本方法を実施するに当たって、定量計算のために動脈入力関数が必要である。とりわけ本方法は連続投与法であるため、血中に二種の標識化合物が同時に存在するためその分離が必要である。本研究に当たってこの二種の分離法を開発しその正当性を確認した(Kudomi et al PMB2007)。

検査の迅速化に当たっては吸収補正のためトランスミッション撮像の短時間化も重要な課題である。本研究の検討では動物の検査で 15 分、健常者において１０分として撮像した。その後の検討において、この時間は最短で 3 分程度まで短縮できることがわかった（Kudomi et al PMB in submission）。この短時間化により全検査を１０分以下に短縮できることが示唆された。

本方法により PET による CBF/$CMRO_2$ 検査は概ね 15 分程度で行うことができるようになった。この結果、急性期の症例に対しても実施可能となり、今後脳梗塞などの症例に対して新たな病態把握（Hayashi et al 2003）が期待され、治療法の発展が期待される。

4. まとめ

0-15 標識水と標識酸素を連続的に投与し、かつ、標識一酸化炭素の検査を要することなくすることで、放射能の減衰時間を待つ必要の無い検査法を確立した。この方法により検査時間を 10 分以下とすることができ、被験者の検査における負担を軽減することが可能となった。

5. 参考文献および発表論文

Gunn RN, Lammertsma AA, Hume SP, Cunningham VJ. Parametric imaging of ligand-receptor binding in PET using a simplified reference region model. Neuroimage. 1997 Nov;6(4):279-87.

Hayashi T, Watabe H, Kudomi N, Kim KM, Enmi J, Hayashida K, Iida H (2003) A theoretical model of oxygen delivery and metabolism for physiologic interpretation of quantitative cerebral blood flow and metabolic rate of oxygen. J Cereb Blood Flow Metab 23:1314-1323

Iida H, Kanno I, Miura S (1991) Rapid measurement of cerebral blood flow with positron emission tomography. Ciba Found Symp 163:23-37; discussion 37-42

N. Kudomi, E. Choi, H. Watabe, K.M. Kim, M. Shidahara, M. Ogawa, N. Teramoto, E. Sakamoto, H. Iida (2003) Development of a GSO Detector Assembly for a Continuous Blood Sampling System IEEE TNS 50: 70-73

Kudomi N, Hayashi T, Teramoto N, Watabe H, Kawachi N, Ohta Y, Kim KM, Iida H Rapid quantitative measurement of CMRO(2) and CBF by dual administration of (15)O-labeled oxygen and water during a single PET scan -a validation study and error analysis in anesthetized monkeys. J Cereb Blood Flow Metab. 2005 Sep;25(9):1209-24.

Mintun MA, Raichle ME, Martin WR, Herscovitch P (1984) J. Nucl., Med 25:177-187

Shidahara M, Watabe H, Kim KM, Oka H, Sago M, Hayashi T, Miyake Y, Ishida Y, Hayashida K, Nakamura T, Iida H (2002) Evaluation of a commercial PET tomograph-based system for the quantitative assessment of rCBF, rOEF and rCMRO2 by using sequential administration of

15O-labeled compounds. Ann Nucl Med. 16:317-327

Kudomi N, Watabe H, Hayashi T, Oka H, Miyake Y and Iida H Determination of Transmission scan duration for the assessment of CBF and CMRO2 by DARG method in PET study Submitting to Physics of Med and Biology.

Kudomi N, Watabe H, Hayashi T, and Iida H Separation of input function for rapid measurement of quantitative CMRO2 and CBF in a single PET scan with dual tracer administration method, (2007) Phys Med Biol.52:1893-908

Nobuyuki KUDOMI, Takuya HAYASHI, Hiroshi WATABE, Noboru TERAMOTO and Hidehiro IIDA Rapid quantitative CBF and $CMRO_2$ PET measurement from a single scan by administrating ^{15}O-labelled dual tracers to be submitted to Journal of Nuclear medicine

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

研究責任者　岡山大学医学部保健学科
助教授　合田典子
共同研究者　岡山大学大学院医歯薬学総合研究科
客員研究員　中村通宏
岡山大学医学部保健学科
教授　山本尚武
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科
助手　中村一文

1.　はじめに

近年､分子生物学･遺伝子工学などの発展は著しく、その知見を応用して、再生医療を最終目標にした細胞工学・ティッシュエンジニアリングの研究が精力的に行われている。これらの研究を臨床応用まで進めるためにはバイオ・インターフェイスの充実による培養細胞・組織の多角的機能評価が必要不可欠である。我々はイオン感応電界効果トランジスタ：Ion Sensitive Field Effect Transistor (ISFET)をベースとしたバイオセンサによる細胞機能評価法を開発し、再生医療研究推進の一助としたいと考えている。ISFET は感応部容積が 0.8μL 以下で、従来のガラス電極の約一万分の一と小さく、Ta_2O_5 で表面加工した計測系では微量溶液中(１μL)の pH のリアルタイム測定が可能である(応答速度は msec レベル)。また、他の金属表面加工、酵素反応との複合を応用した系を開発すれば、細胞の呼吸・代謝活動の多機能測定が可能である。

このようなセンサとしての特徴を生かすために、ISFET のバイオセンサへの応用が近年試みられている。Thibodeau らは 1994 年に米国モレキュラーデバイス社が開発したマイクロフィジオメータを用いて培養細胞の H^+産生速度を測定し、H^+-K^+-ATPase により亢進した培養胃壁細胞の細胞外酸性化が現在臨床的に胃潰瘍治療薬として汎用されている omeprazole により抑制されることを報告した [1)]。また、2001 年に Lehmann らは ISFET を用いた pH センサと酸素電極を組み合わせた計測システムを開発し、解糖阻害薬 iodocetate の培養大腸癌細胞に与える効果について、酸素消費と細胞外酸性化の同時測定による評価が可能であることを報告している [2)]。今後のバイオセンサ開発の方向性を考えるとき、細胞種により目的とする計測項目が異なるため、多機能化は大きな目標である。今回は細胞呼吸・代謝活性の評価を目的とした ISFET をベースとするバイオセンサシステムを開発し、その有用性・信頼性について検討した。

2.　ISFET 培養細胞活性測定システムの構築について

細胞の呼吸・代謝活性機能は細胞外液の酸性を測定することにより評価され、微量の細胞外液における酸性化計測及びその組成物質の特定方法を検討した。

細胞外酸性化は主にグルコースとグルタミンを元

にした代謝産物である乳酸や二酸化炭素といった酸性物質によるものであるとされているが、炭酸水素イオンのようなアルカリ性物質の産生も最終的な細胞外酸性化に有意に影響している可能性がある。しかし、従来のマイクロフィジオメータでは一本の pH センサの計測対象がすべての要素を含んだ最終的 pH のみであるため、その内容について分離することは不可能であった。

そこで、CO_2のシリコン膜透過性に注目した。これを利用することにより産生されたCO_2が定量でき、より高次元の情報が得られるのではないかと考え計測システムのプロトタイプを作成した。

2.1　ISFET 培養細胞活性測定システムの構造

検出器センサとして ISFET pH センサを２本用いた。pH センサは幅×厚み×長さが 0.45×0.2×5.5mm である。PCO_2センサはCO_2による pH 変化を検出するもので、ISFET と Ag／AgCl 参照電極、および内部溶液（重曹溶液）をガス透過性シリコンチューブで被覆した、いわゆるセベリングハウス型である。感応部のある先端２mm の部分の容積は、いずれも 0.8 μL 以下と微少であり１μL の基質溶液の pH やPCO_2を容易に測定できるため、スライドガラスに血管内皮細胞、血管平滑筋細胞などを培養して、計測を行った（図 1)。

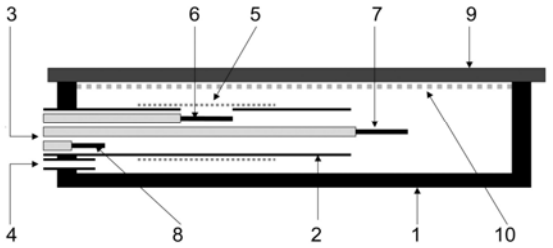


図1： スライドガラス上の培養細胞pH/CO_2 測定システム

1: 計測容器, 2: 内径1.2 mm ポリエチレンチューブ, 3: 基質溶液入口, 4: 基質溶液出口, 5: ガス透過性シリコンチューブ, 6: CO_2 によるpH 変化検出のためのISFETセンサ 7: 総pH 変化検出のためのISFETセンサ, 8: 参照電極 (Ag/AgCl), 9: スライドガラス, 10: 培養細胞

2.2　ISFET 培養細胞活性測定システム

pH の変化を鋭敏に検出するため、灌流に用いた基質溶液は、$NaHCO_3$で pH を 7.4 に調整した緩衝能の低いタイロード溶液(D-glucose: 15 mM, NaCl:140 mM, KCl:5mM, $MgCl_2$:0.9 mM, $NaHCO_3$:0.34 mM HEPES:0.028 mM)を用いた。計測は測定用セルを外部溶液と交通がないようにスライドガラスを密着させ、37°C の恒温槽に入れて行った。基質溶液も 37°C に保ち、5 分間灌流後、溶液灌流を停止した時点から測定を開始した。

$NaHCO_3$と HEPES 以外は中性物質であるため、計測における主な pH 規定因子は基質溶液の $NaHCO_3$および HEPES と、細胞から分泌された乳酸、二酸化炭素、炭酸水素イオンとなる。従って、細胞からの主な代謝産物は、CO_2、HCO_3^-, 乳酸（Lactic Acid: LA、乳酸イオンは$RCOO^-$と表記）の三つであると考えて、以下の平衡式が溶液中の pH を表していると考えることができる。

$$CO_2 + H_2O = H^+ + HCO_3^- \quad (1)$$

$$RCOOH = H^+ + RCOO^- \quad (2)$$

$$H_2O = H^+ + OH^- \quad (3)$$

$$K_1 = (H^+)(HCO_3^-)/(CO_2) = 10^{-6.3525} \quad (4)$$

$$K_2 = (H^+)(RCOO^-)/(RCOOH) = 10^{-3.858} \quad (5)$$

$$K_w = (H^+)(OH^-) = 10^{-13.997} \quad (6)$$

また、計測による 総 pH とCO_2による pH 変化量をそれぞれh_1、h_2、計測時の基質液に含まれる$NaHCO_3$、HEPES をα、βとするとCO_2 、$NaHCO_3$、LA の値そのものを求めることは出来ないが、基質溶液中の陽イオンであるNa^+、H^+と、陰イオンHCO_3^-、OH^-、Lac^- 、$HEPES^-$の総量が等量であることから、LA－$NaHCO_3$、CO_2＋LA、といった関係を以下のように算出することが出来 [3)]。

HEPES は強酸であり H^+と $HEPES^-$に完全に電離している。シリコンチューブ外溶液の陽イオンとしては、灌流する基質溶液中に入っている Na^+と細胞より産生された$NaHCO_3$からのNa^+、H^+があり、陰イオンとしては $NaHCO_3$ からの HCO_3^-、OH^-、LA^-、そして $HEPES^-$が存在する。中性環境ではこれらの総和が等しいの

で、シリコンチューブ外溶液でのそれぞれの濃度を“o”として表すと、

$$(Na^+)_o + (H^+)_o = (HCO_3^-)_o + (OH^-)_o + (RCOO^-)_o + (HEPES^-) \quad (7)$$

ここで（$HEPES^-$）はシリコンチューブの内外で同濃度であるので“o”を付けていない。また、CO_2 と HCO_3^- の和は、CO_2、LA、$NaHCO_3$ の産生量（中和反応前の量）をそれぞれ p、q、r とすると、

$$(CO_2)_o+(HCO_3^-)_o = \alpha + p + r \quad (8)$$

乳酸、HEPES に関してはそれぞれ、

$$(RCOOH)_o + (RCOO^-)_o = q \quad (9)$$

$$(HEPES^-) = \beta \quad (10)$$

(4)と(8)より、

$$(HCO_3^-)_o= (\alpha + p + r)/(1 + h_1/K_1) \quad (11)$$

であり、h_1 は$(H^+)_o$ であるため、(12)を求める事が出来る。

$$(RCOO\text{-})_o = q/(1 + h_1/K_2) \quad (12)$$

$(Na^+)_o = \alpha + r$ であり、(7) - (12)より、(13)を求めることが出来る。

$$\alpha + r + h_1 = (\alpha + p + r)/(1 + h_1/K_1) + K_w/ h_1 + q/(1 + h_1/K_2) + \beta \quad (13)$$

乳酸および乳酸イオンはシリコンを透過しないため、シリコンチューブ内では中和環境において(14)が成り立つ。（“i”はシリコンチューブ内を表す）

$$(Na^+)_i + (H^+)_i = (HCO_3^-)_i + (OH^-)_i + (HEPES^-) \quad (14)$$

ここで$(Na^+)_i = \alpha$ であるため、(4) – (6)、(14)より(15)を求めることが出来る。

$$\alpha + h_2 = K_1(CO_2)_i/h_2 + K_w/h_2 + \beta \quad (15)$$

ここで $h_2= (H^+)_i$ であり、CO_2 濃度がシリコンチューブの内外で平衡に達していると(16)が成り立つ。

$$(CO_2)_i = (CO_2)_o = (H^+)_o(HCO_3^-)/K_1 \quad (16)$$

(11)と(16)より、

$$\alpha + h_2 = (h_1/h_2)(\alpha + p + r)/(1 + h_1/K_1) + K_w/h_2 + \beta \quad (17)$$

従って、

$$p + q = (\alpha - \beta + h_2 – K_w/h_2)(h_2/h_1) = (1+ h_1/K_1) - \alpha \quad (18)$$

h_1 は $10^{-6} \sim 10^{-7}$で、K_2 はおよそ10^{-4}であるので、1 + h_1/K_2 はほぼ 1 である。従って、(13)および(18)より q – r を(19)から求めることが出来る。

$$q – r = (\alpha – \beta + h_1 + h_2)(h_1 – h_2)/h_1 \quad (19)$$

そして(18)、(19)より p + q を(20)から求められる。

$$p + q = (\alpha – \beta + h_2 – K_w/h_2)(h_2/K_1) + h_1 – K_w/h_1 –\beta \quad (20)$$

このように計測値 h_1 および h_2、そして既知の値(α、β、K_1、K_w から(q − r)、(p + q)、(p + r)の値を得られることがわかった。

ここで、LA − $NaHCO_3$ (q − r)、CO_2 + LA(p + q)、CO_2 + $NaHCO_3$ (p + r)がどのような意味を持っているかを考えてみる。乳酸 RCOOH と $NaHCO_3$ は基質溶液内で以下のように中和反応を起こす。

$$RCOOH + NaHCO_3 = RCOONa + CO_2 + H_2O \quad (21)$$

式中の RCOOH、$NaHCO_3$は中和前の濃度であるため、

RCOOH が $NaHCO_3$ よりも多い場合は二つの ISFET センサによる計測値と平衡定数より算出される RCOOH − $NaHCO_3$ の値は中和反応後の RCOOH 量を現すことになる。また、中和反応により発生する CO_2 量は $NaHCO_3$ と同量であるので CO_2 + $NaHCO_3$ は中和反応後の CO_2 量を現している。$NaHCO_3$ が RCOOH よりも多い場合は $NaHCO_3$ − LA が中和後の $NaHCO_3$ 量を現し、中和後の CO_2 量は CO_2 + LA となる。RCOOH と $NaHCO_3$ が同量である場合には中和後に RCOOH、$NaHCO_3$ は共に 0 となり、中和反応後の CO_2 量は CO_2 + RCOOH として求めることが出来る。

3. プロトタイプシステムによる測定結果

システムの信頼性を確認するために 0 から 0.3 mM の間で既知濃度の乳酸 RCOOH と $NaHCO_3$ 溶液を用いて 5%CO_2 バブリング有無の条件下に測定し、CO_2 − RCOOH の値について真値と前述した方法による算出値との関係を求めた。結果は図 2 に示すように算出値と真値は高い相関関係を示した。相関式は Y = 1.07X − 2.2 で、相関係数は r^2 = 0.974 であり、測定系の正確さが確認された。

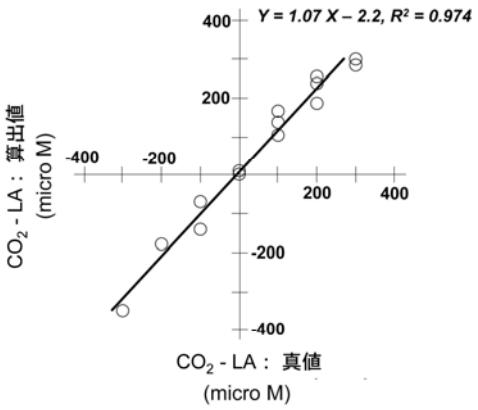


図2：CO_2 − LAの値について真値と算出値との関係。両者の間に高い相関が認められた。

また、培養ウシ大動脈内皮細胞およびウサギ大動脈平滑筋細胞を計測したところ、総 pH と CO_2 による pH 変化量を示すセンサは双方とも直線的な酸性化を示した。CO_2 産生に関してはウサギ大動脈平滑筋細胞がウシ大動脈内皮細胞よりも有意に高く、それぞれ 204×10^8 と 4.1×10^8 [molecules/cell/sec]であった。また、ウサギ大動脈平滑筋細胞においては LA よりも $NaHCO_3$ の産生が多かったが、ウシ大動脈内皮細胞では有意差が認められなかった。

4. 考察・まとめ

ISFET は微小な検出部と短い反応速度という特徴を持ち、培養細胞などの微量検体の動的情報を得るためのセンサとして有望なシーズである。Ta_2O_5 をイオン感応膜とする方法では pH 変化を感度良く検出するために緩衝能の低い基質液を用いており、得られた結果が生体内での細胞挙動と一致しない可能性があるが、in vitro の実験では計測の精度を確認でき、微量な細胞の CO_2 分泌速度などをリアルタイムに計測できる可能性を示すことが出来た。今回の研究では細胞からの産生物：CO_2、乳酸 RCOOH、 と $NaHCO_3$ の 3 物質に対し、計測対照が 2 種類であるため、それぞれの値を直接求めることは出来なかった。さらに計測系を進歩させ緩衝能の高い通常の培地で同様の計測を可能にするために白金と酵素フィルムの上に Nafion フィルムを被覆した乳酸の直接定量システムの組み込みを行っている。

また、将来的には各種イオン感応膜による K^+、Mg^+、Ca^+ などの同時計測も可能な高集積センサを目指したいと考えている。このような細胞機能の多元的評価システムを開発することで新しい動的情報を提供し、効率的な再生医療推進に貢献すると共にバイオ・インターフェイスの発展に寄与したいと考えている。

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って行われたものです。関係者の方々に深く感謝申し上げます。

文献

1) Thibodeau A, Kuo RC, Crothers JM , Yao X, Owicki JC, Forte JG. Direct measurement of extracellular proton flux from isolated gastric glands, Am J Physiol. 267：pC1473-pC1482, 1994

2) Lehmann M, Baumann W, Brischwein M, Gahle HG, Freund I, Ehret R, Drechsler S, Palzer H, Kleintges M, Sieben U, Wolf B. Simultaneous measurement of cellular respiration and acidification with a single CMOS ISFET. Biosens Bioelectron. 16(3):p195-p203, 2001

3) Mohri S, Shimizu J, Goda N, Miyasaka T, Fujita A, Nakamura M and Kajiya F. Measurements of CO_2, lactic acid and sodium bicarbonate secreted by cultured cells using a flow-through type pH/CO_2 sensor system based on ISFET. Sensors and Actuators B: Chemical, May: 115(1) p519-p525, 2006

発表及び論文

1) Goda N, Kataoka N, Shimizu J, Mohri S, Yamamoto Y and Kajiya F. Evaluation of micromotion of vascular endothelial cells with estrogen in electrical cell-substrate impedance sensing (ECIS) method using a mathematical model - cell-to-cell distance and cell-to-substrate distance -. Proceedings of the 3rd Annual International IEEE EMBS Special Topic Conference on Microtechnologies in Medicine and Biology: p211-p214, 2005. 5. Hawaii

2) 合田典子、毛利聡、中村通宏、宮坂武寛、梶谷文彦、山本尚武：放射線被爆による内皮細胞代謝活性及び微細動態への影響. 第 28 回日本生体医工学中国四国支部大会, 2005.10.広島市

3) Mohri S, Shimizu J, Goda N, Miyasaka T, Fujita A, Nakamura M and Kajiya F. Measurements of CO_2, lactic acid and sodium bicarbonate secreted by cultured cells using a flow-through type pH/CO_2 sensor system based on ISFET. Sensors and Actuators B: Chemical, May: 115(1) p519-p525, 2006

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

研究責任者　東北大学加齢医学研究所病態計測制御分野
教　授　　山　家　智　之
共同研究者　東北大学加齢医学研究所病態計測制御分野
助　手　　白　石　泰　之
東北大学加齢医学研究所病態計測制御分野
助教授　　西　條　芳　文
東北大学加齢医学研究所病態計測制御分野
特別研究員　　関　根　一　光
東北大学流体科学研究所極限熱現象研究分野
教　授　　圓　山　重　直
財団法人広南会　広南病院脳神経外科
部　長　　中　里　信　和

1. はじめに

脳腫瘍やてんかんなどの脳神経外科手術において、手術中の局所脳神経機能マッピングが行われている。しかしながら現在臨床で汎用されている電気刺激による局所機能マッピングは、放散電流などによるエラーが大きく、正確な診断が難しいことが東北大などより報告されている。そこで東北大学はペルチェ素子などを用いた局所冷却により脳神経機能マッピングを行う新しい方法論を発明し、特許を申請した。

本研究計画では、この全く新しく発明された電子計測技術の医療面における安全性、正確性などについて人間と同じ体重を持つ山羊などの動物実験を行って研究することを目的としている。

すなわち、脳神経外科手術において切除範囲決定は、極めて重要な問題であり、切除範囲が過小であれば再発を考えねばならず、過大な切除は不必要な神経合併症を誘発し、生命予後に係る。正確で精密な術中機能診断が必須であるが、これまでの電気刺激法では、放散電流等の問題により、正確な診断は不可能であった。本研究ではペルチェ素子によるプログラムされた局所冷却により、精密な脳神経局所機能診断を世界で初めて具現化することを研究目的としており、最終的には臨床展開を視野においている。

2. 脳神経局所機能診断について

脳神経外科領域における外科手術は、他の領域の外科手術とは異なり、精密な解剖学的局所機能診断が不可欠である。消化管の手術であれば、切除範囲を大きくとることにより、転移や再発の危険性を低減化させることができる可能性が高いが、脳神経外科では、切除範囲が大きすぎれば、切除するのが脳神経組織なので、神経障害を引き起こす。特に生命維持に係る中枢領域では、切除範囲を誤れば、死の転帰をとる可能性すら否定できない。個体差が大きいので、個々人に解剖学的機能マッピングに合わせた手術を行う必要があり、QOL に優れた手術を行うことに大きな困難を伴っている。

そのために、てんかんや脳腫瘍などの手術では、手術中に開頭した状態で局所の電気刺激などをおこない、局所機能マッピングを行った上で切除範囲を決定する。しかしながら、電気刺激を行えば神経活動が予測されない範囲に伝達され、刺激部位とは異なる範囲を刺激したり麻痺させたりすることにより、正確な局所機能診断が難しい場合もある。その場合、適切な切除が行い得なかったり、不適切な切除による予期されない合併症の発生にも結びつく。

そこで我々は正確な局所機能診断を行うための、全く新しいデバイスを発明し、現在知的財産本部に特許申請書類を行っている。本研究で提案する新しい正確な局所機能マッピングの方法論は、開頭中にペルチェ素子あるいは水冷式などの超小型局所冷却デバイスを用い、切除範囲の脳神経組織を安全な温度範囲で正確に局所のみ冷却し、脳波及び神経反応を診断する方法である。

局所冷却による方法論は、電気刺激の方法論とは異なり、放散電流あるいは神経活動の予期せぬ伝達による診断の間違いの可能性がなく、正確で詳細な機能マッピングが可能である。特に、本研究では、新しく開発された精密な熱設計を行ったペルチェ素子や水冷式冷却デバイスで、限定された正確な範囲を冷却可能であり、精密な熱設計のシミュレーション計算によりこれまで問題であったペルチェ素子の反体側の過熱現象もコントロールすることができる。

安全性の高い新しい診断システムとして早期の臨床応用が期待され、正確で精密な手術により、脳神経外科手術成績の大幅な向上が期待される。

更に精密な局所冷却デバイスの発明は、脳神経外科手術だけでなく、不整脈の外科手術など様々な領域のインプラントへ波及できる可能性が高い。

3.1　脳神経局所機能診断装置の実験

（1）　シミュレーションと結果に基づく試験装置の試作

熱伝導方程式を応用した熱分布のシミュレーションを行い、安全で効果的な局所冷却の方法論について見当を試みる。その成果を基に、水冷式の冷却回路を試作し、局所冷却効果について研究を行った。

（2）　動物実験

山羊を通常の脳外科手術手技で開頭し、新発明の精密局所冷却デバイスを用いて精密な局所冷却を行う。同時に脳波を記録し、脳波の波形変動を観測することにより、局所冷却効果を確認した。

（3）　てんかん発作停止装置への展開

山羊を通常の脳外科手術手技で開頭し、脳波の波形変動を観測することにより、局所冷却効果を確認した後、てんかんを人工的に誘発して、マルチチャンネル脳波を記録、その後に、局所冷却装置で治療を行い、てんかんの治癒過程を記録した。

3.2　実験結果

熱伝導方程式に基づくシミュレーションを行い、臓器冷却効果について研究を行った。図に軸対象モデルにおける局所冷却効果の一例を提示する。

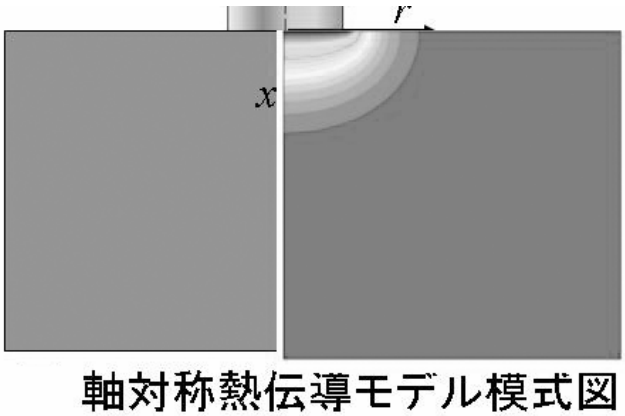


図１　熱伝送方程式に基づくしシミュレーション結果

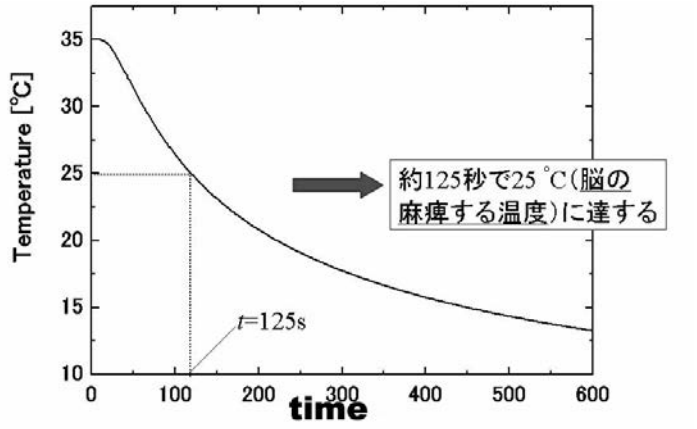


図２　熱伝導方程式に基づく深さ方向５ｍｍの部位における冷却効果

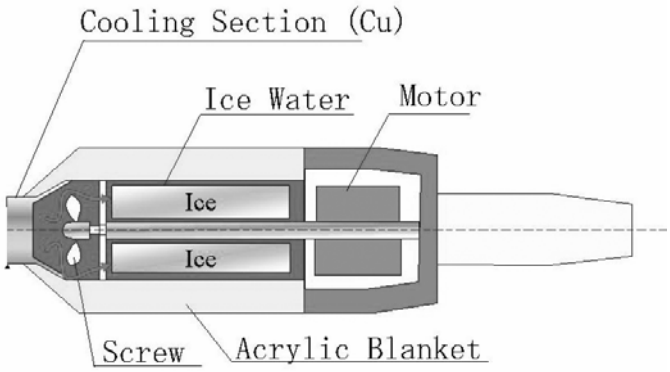


図３　試作された局所冷却システム

かかるシミュレーション結果を基に、効果的に脳組織を局所冷却できるシステムの試作を行い、開発に成功した。

試作されたシステムを応用し、寒天を用いた模擬生体組織にて冷却実験を行った。良好な組織冷却効果が得られている。

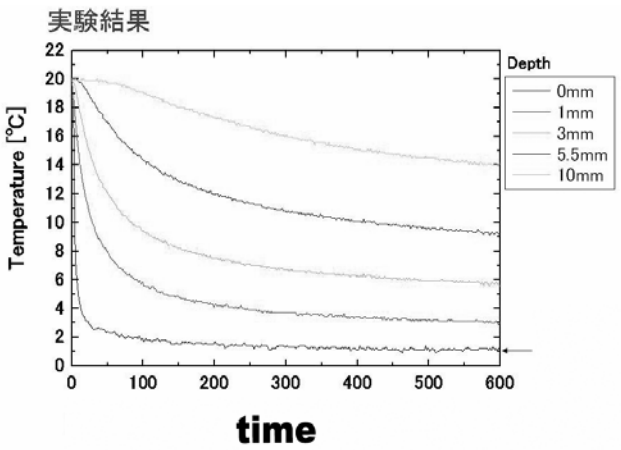


図４　模擬組織における冷却実験結果

更に新開発の精密局所冷却デバイスを駆使して、動物実験を行い、脳組織の冷却効果を確認した。

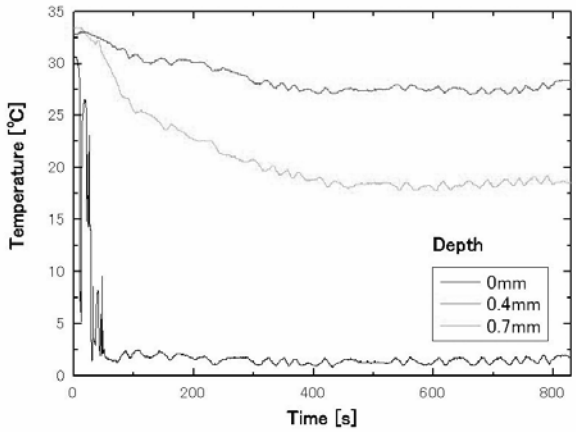


図５　脳組織局所冷却動物実験結果

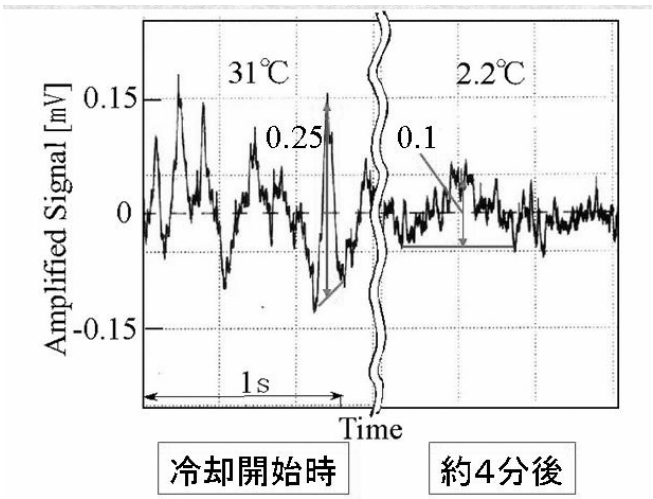


図６　脳組織冷却による脳波抑制作用効果

過去の文献では、脳組織を三十度前後に冷却することにより脳神経活動の抑制や、てんかんの発作停止が報告されているが、我々の動物実験結果においても、脳波の抑制効果が確認され、治療システムへの展開の可能性が示唆された。

今後、臨床への展開が期待される。

4. まとめ

てんかん、脳腫瘍などの脳神経外科手術において、開頭手術中に電気刺激を行って局所マッピングする方法が行われてきたが、放散電流や予期せ

ぬ方向への神経伝達により正確な局所診断が難しいという問題点が残されていた。冷却法では脳神経素子全体を氷水などで冷やして麻痺させたりする方法も行われてきたが、正確な局所診断は不可能である。そこで我々はペルチェ素子や水冷式の超小型局所冷却デバイスを発明した。正確な熱設計により、反体側の発熱も制御可能で、正確で精密で小さな範囲の局所冷却が可能であり、従来と比較して飛躍的に精密な脳神経組織局所機能マッピングが具現化することが期待される。

精密な局所冷却デバイスの発明は、脳神経外科手術だけでなく、不整脈の外科手術など様々な領域のインプラントへ波及できる可能性が高い。

今後、倫理委員会の厳正な審査を受けた上での臨床への展開を計画している。

謝辞

今回の研究の一部は、中谷電子計測技術振興財団、東北大学２１世紀 COE バイオナノテクノジー基盤未来医工学の助成によるものである。記して謝意を表する。

References

1. Yambe T, Asano E, Mauyama S, Shiraishi Y, Shibata M, Sekine K, Watanabe M, Yamaguchi T, Kuwayama T, Konno S, Nitta S. Chaos analysis of electro encephalography and control of seizure attack of epilepsy patients.Biomed Pharmacother. 2005 Oct;59;236-8.

2. Yambe T, Meng X, Hou X, Wang Q, Sekine K, Shiraishi Y, Watanabe M, Yamaguchi T, Shibata M, Kuwayama T, Maruyama M, Konno S, Nitta S. Cardio-ankle vascular index (CAVI) for the monitoring of the atherosclerosis after heart transplantation.Biomed Pharmacother. 2005 Oct;59 Suppl 1:S177-9.

3. Yambe T, Inoue A, Sekine K, Shiraishi Y, Watanabe M, Yamaguchi T, Shibata M, Maruyama M, Konno S, Nitta S. Effect of the alternative magnetic stimulation on peripheral circulation for regenerative medicine.Biomed Pharmacother. 2005 Oct;59 Suppl 1:S174-6.

4. Liu H, Saijo Y, Zhang X, Shiraishi Y, Luo Y, Maruyama M, Higa M, Sekine K, Yambe T. Impact of type A behavior on brachial-ankle pulse wave velocity in Japanese. Tohoku J Exp Med. 2006 May;209(1):15-21.

5. Dobsak P, Novakova M, Siegelova J, Fiser B, Vitovec J, Nagasaka M, Kohzuki M, Yambe T, Nitta S, Eicher JC, Wolf JE, Imachi K. Low-frequency electrical stimulation increases muscle strength and improves blood supply in patients with chronic heart failure. Circ J. 2006 Jan;70(1):75-82.

6. Liu H, Yambe T, Zhang X, Saijo Y, Shiraishi Y, Sekine K, Maruyama M, Kovalev YA, Milyagina IA, Milyagin VA, Nitta S. Comparison of brachial-ankle pulse wave velocity in Japanese and Russians.Tohoku J Exp Med. 2005 Dec;207(4):263-70.

7. Yambe T, Shiraishi Y, Sekine K, Shibata M, Yamaguchi T, Jian LH, Yoshizawa M, Tanaka A, Matsuki H, Sato F, Haga Y, Esashi M, Tabayashi K, Mitamura Y, Sasada H, Nitta S. Related Articles, Links Development of the pulsation device for rotary blood pumps. Artif Organs. 2005 Nov;29(11):912-5.

8. Saijo Y, Sasaki H, Hozumi N, Kobayashi K, Tanaka M, Yambe T. Sound speed scanning acoustic microscopy for biomedical applications. Technol Health Care. 2005;13(4):261-7.

9. Wang Q, Yambe T, Shiraishi Y, Duan X, Yoshizawa M, Tabayashi K, Nitta S, Umezu M. Non-blood contacting electro-hydraulic artificial myocardium (EHAM) improves the

myocardial tissue perfusion. Technol Health Care. 2005;13(4):229-34.
10. Watanabe M, Sekine K, Hori Y, Shiraishi Y, Maeda T, Honma D, Miyata G, Saijo Y, Yambe T. Artificial esophagus with peristaltic movement. ASAIO J. 2005 Mar-Apr;51(2):158-61. 21:
11. Yambe T, Sekine K, Shiraishi Y, Watanabe M, Shibata M, Yamaguchi T, Quintian W, Duan X, Jian LH, Yoshizawa M, Tanaka A, Matsuki H, Sato F, Haga Y, Esashi M, Tabayashi K, Mitamura Y, Sasada H, Sato E, Saijo Y, Nitta S. Addition of rhythm to non-pulsatile circulation. Biomed Pharmacother. 2004 Oct;58 Suppl 1:S145-9.
12. Yambe T, Yoshizawa M, Saijo Y, Yamaguchi T, Shibata M, Konno S, Nitta S, Kuwayama T. Brachio-ankle pulse wave velocity and cardio-ankle vascular index (CAVI). Biomed Pharmacother. 2004 Oct;58 Suppl 1:S95-8. Review.
13. Yambe T, Kovalev YA, Milyagina IA, Milyagin VA, Shiraishi Y, Yoshizawa M, Saijo Y, Yamaguchi T, Shibata M, Nitta S. A Japanese-Russian collaborative study on aging and atherosclerosis. Biomed Pharmacother. 2004 Oct;58 Suppl 1:S91-4.
14. Liu H, Yambe T, Sasada H, Nanka S, Tanaka A, Nagatomi R, Nitta S. Comparison of heart rate variability and stroke volume variability. Auton Neurosci. 2004 Nov 30;116(1-2):69-75.
15. Shioiri T, Kojima M, Hosoki T, Kitamura H, Tanaka A, Bando T, Someya T. Momentary changes in the cardiovascular autonomic system during mental loading in patients with panic disorder: a new physiological index "rho(max)". J Affect Disord. 2004 Nov 1;82(3):395-401.
16. Yambe T, Abe Y, Imachi K, Shiraishi Y, Shibata M, Yamaguchi T, Wang Q, Duan X, Liu H, Yoshizawa M, Tanaka A, Matsuki H, Sato F, Haga Y, Esashi M, Tabayashi K, Mitamura Y, Sasada H, Umezu M, Matsuda T, Nitta S. Development of an implantable undulation type ventricular assist device for control of organ circulation. Artif Organs. 2004 Oct;28(10):940-4.

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

研究責任者　東北大学大学院工学研究科情報デバイス材料学講座
助　手　　田　邉　匡　生

1.　はじめに

生体を支配している分子は単体では機能をもたず、周囲の分子との相互作用のなかではじめてその機能を有する。たとえば、DNA は 4 つの塩基間における水素結合により二重らせん構造が形成され、タンパク質は水素結合により特徴的な立体構造をとることにより機能が発揮される。このような弱い分子間結合における振動エネルギーの大きさは周波数で考えるとテラヘルツ（10^{12} Hz）領域にある。生体分子間の振動準位が多く存在するテラヘルツ領域における計測技術の開発は、タンパク質などの生体高分子がもつ機能の解明といった基礎医学ばかりでなく、腫瘍などを構成する分子間に固有の振動に基づき病巣の拡がりを診断するといった臨床医学に対しても重要である。

本研究では半導体結晶から発生する高出力なテラヘルツ電磁波（テラヘルツ波）を光源として、全反射減衰分光法（ATR 法）に基づき液体試料のスペクトル測定を行った。生体関連分子のテラヘルツスペクトルはテラヘルツ波光源の開発にともない世界中において測定されはじめている。しかしながら、水はテラヘルツ波の吸収が大きいので、脱水などの処理がなされた組織片について透過や反射といった測定がなされているにすぎない。生体分子がその機能を発現するためには水の存在が不可欠であり、生体内でのテラヘルツ振動モード及び分子構造に関する知見を得るためには水溶液中の分光測定が必要となる。そこで水分の影響を直接受けない全反射法に基づき、水溶液のテラヘルツスペクトルを観察できる計測システムを構築した。

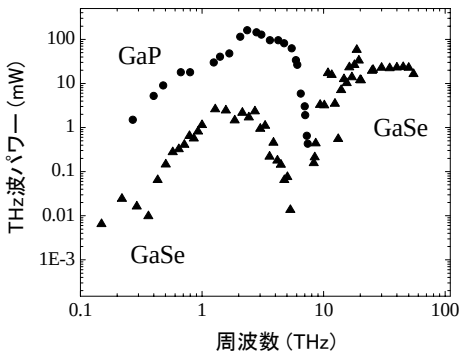


図 1 半導体結晶から発生する テラヘルツ波の出力

2.　テラヘルツについて

1957 年に「半導体レーザ」が西澤により提案され [1)]、1962 年に米国において実現した。しかしな

がら、半導体レーザによって得られる光波と従来の電波（マイクロ波）との周波数の間には大きなギャップが残されているままであった。そこで西澤は 1963 年に半導体や誘電体など、種々の化合物が有する分子振動や格子振動（フォノン）がテラヘルツ周波数領域に存在することに注目し、フォノンを励起、振動させることによりテラヘルツ波の発生やテラヘルツ周波数の変換を行うという提案をした [2,3]。この考えに基づき、1979 年に西澤と須藤は半導体 GaP 結晶を使ったラマンレーザの発振に世界で初めて成功した [4]。GaP 結晶中のフォノンを YAG レーザにより励起することによりラマン効果を発現させ、ラマンレーザを発振させた。1983 年には GaP ラマンレーザを用いて 12 THz のテラヘルツ波(3 W)を発生させた [5]。半導体 GaP を使ったラマン効果デバイスとしてその後、周波数可変テラヘルツ波光源のほか [6-10]、光導波路型ラマンレーザ、光増幅器を開発している。これらのデバイスは超多重光通信用チャンネル選択増幅器や生体イメージング用光増幅器として開発を進めている。GaP 以外の半導体結晶としては図 1 に示すように GaSe を用いてテラヘルツ波を発生させている [11]。

我々の研究グループでは GaP 結晶から発生するテラヘルツ波を光源として、テラヘルツ帯のフォノン観測のための周波数自動掃引システム（GaP-Raman-THz 分光システム）を構築している [12]。GaP-Raman-THz 分光システムを用いて測定した糖類のスペクトルを図 2 に示す。糖類のテラヘルツスペクトルは室温にもかかわらず多数の良く分離された共鳴振動が観測される [12]。これらの吸収線はアモルファス構造では現れない [13]。分子間の側鎖や骨格、分子間相互作用などに帰属する吸収であることが考えられる。グルコースとデオキシグルコースのスペクトルに見られるように分子構造のわずかな違いが分子間振動に大きな影響を与えていることが分かる。従来からのフーリエ変換赤外分光法（FT-IR）やテラヘルツ時間領域分光法（THz-TDS）では見ることが難しい分子

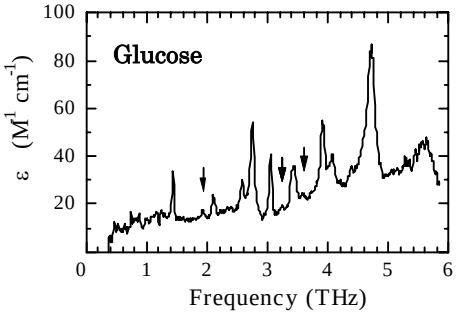


図 2 ぶどう糖のテラヘルツスペクトル

の欠陥（図 2 中の矢印）や微細構造が検出できる [12]。

核酸塩基のひとつであるシトシンのテラヘルツスペクトルには 2.85 THz および 3.39 THz の周波数にテラヘルツ波の吸収ピークを見ることができる。これらは Gaussian03 を用いた分子軌道計算（B3LYP/6-31G レベルでの構造最適化と振動解析）によるとそれぞれは水素結合に基づく面内振動と並進振動のモードに帰属される。

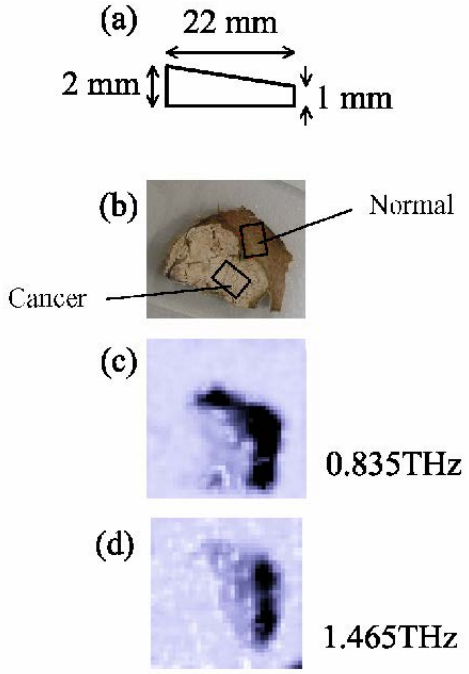


図 3 癌組織のテラヘルツイメージング
断面形状(a)と表面写真(b)
テラヘルツイメージング像(c, d)

GaP-Raman-THz 分光システムは周波数ごとのイメージング像を観測できるので、周波数を共鳴線に合わせれば特定の分子の分布に関する情報を得ることができる。大腸癌転移組織および正常組織を含む肝臓標本について、テラヘルツスペクトル・イメージング測定を適用している[14)]。癌組織と正常組織におけるテラヘルツ波の吸光度が異なる周波数を利用することにより、正常組織と癌組織の識別することができる（図 3)。

3.1　テラヘルツ振動観察システム

（１）　テラヘルツ分光システム

GaP 結晶を用いた近赤外光の差周波発生に基づくテラヘルツ波発生システム（GaP-Raman-THz 分光システム）の光学系を図 4 に示す。YAG レーザー(1.064 μm)と光パラメトリック発振器(OPO)から発生される近赤外光(1.035-1.063 μm)を結晶性に優れた GaP 結晶において光混合する。OPO は YAG レーザの 3 倍波(355 nm)を β-BaB_2O_4(BBO)結晶において波長変換するレーザであり、BBO 結晶を回転させることにより、発振波長を掃引することができる。2 つのビームを平行からわずかにずらして入射することにより、近赤外光とテラヘルツ波が GaP 結晶中において位相整合条件(ノンコリニア角度位相整合)を満たす。OPO とは異なる Cr:Forsterite レーザや半導体レーザを用いても同様にテラヘルツ波を発生でき、より簡便な機構でテラヘルツ波発生システムを構築できる。

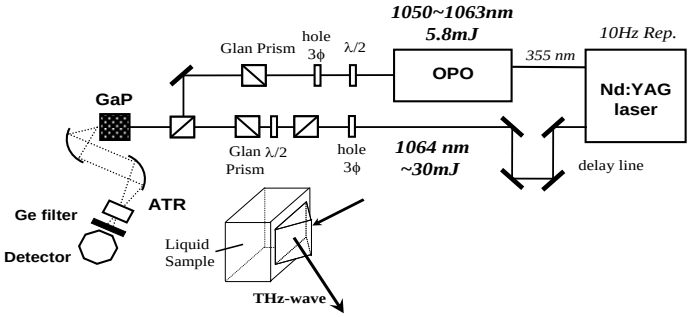


図 4 GaP 結晶を用いたテラヘルツ分光 ATR システム

Cr:Forsterite レーザを励起光源とする分光システムはすべてが幅 90 cm×奥行 80 cm×高さ 130 cm に収まり、汎用的な計測器としての利用が期待できる。励起光のエネルギーの高密度化により励起レーザのパワーは 3W 程度に抑えることができ、通常の偏波保持ファイバーにより導かれる近赤外光を励起源とするテラヘルツ波発生が可能となる[9)]。

GaP 結晶中における近赤外光の差周波混合に基づき、広帯域（0.2-7.5 THz）において発生するテラヘルツ波は高出力であるため、検出器には液体ヘリウム冷却による極低温シリコンボロメータを必要としない。また、狭い線幅（500 MHz 以下）を有するので、フォノンの分光測定によるマクロ分子の微細構造の検出だけでなく、選択化学反応の励起光源など実用的な利用にも有利である。

（２）　全反射減衰分光法（ATR 法）

屈折率が n_1 および n_2 の物質が接触している場合を考える。$n_1>n_2$ の条件において、光の入射角度が臨界角より大きいときにその光は全反射する。全反射において入射光のエネルギーの一部は物質 n_2 側にしみ出し、その光はエバネッセント波と呼ばれている。エバネッセント波は界面に沿って伝播する波であり、また電場振幅は深さの増加に従って指数関数的に減衰する。エバネッセント波の電場強度が界面でのそれに対して 1/e に減衰する値を浸透深さと定義されている。エバネッセント波を利用して吸収スペクトルを測定する方法を全反射減衰分光法（ATR 法）と呼ばれている。フーリエ変換赤外分光法（FT-IR）による中赤外領域の測定において、溶液中電極表面における分子振動挙動の観測や Otto 配置との適用による高感度測定に用いられている方法であるが、テラヘルツ帯領域における ATR 測定はその詳細についてはまだほとんど明らかになっておらず、測定結果もわずかに報告されているにすぎない。ATR 法の特長を活用することにより、テラヘルツ帯領域においてはテラヘルツ波の吸収が大きく、つまり透

過度が低い液体などの試料についてスペクトル測定が可能となる。

ATR 法では内部反射エレメントである ATR 高屈折率のプリズムに試料（本報告においては溶液）を接触させることによりスペクトル測定を行う。全反射が起こる条件としてまず $n_1 > n_2$ となるようなプリズムが必要である。ATR 法は前述のように赤外領域における分光法のひとつとして一般的であり、その場合では KRS-5（n_1=2.4）、ZnSe（n_1=2.4）、Si（n_1=3.4）、Ge（n_1=4.0）などがプリズムとして用いられている。テラヘルツ帯領域で ATR 測定を行うためには、テラヘルツ波を透過しかつテラヘルツ領域の光に対して屈折率が大きいプリズムが必要である。テラヘルツ波を透過する代表的な物質には、ポリエチレン（n_1=1.5）、テフロン（n_1=1.4）、Si、Ge などが挙げられる。

ATR 法はエバネッセント波がプリズムと液体試料の界面を通過する際に生じる吸収（測定においては反射率）を測定することによりスペクトルを得る方法である。透過法は垂直入射した光が試料を通過する時に吸収される大きさを測定する方法である。どちらも吸収スペクトルが測定される方法であるが、両者をそのまま比較することはできない。これはエバネッセント波の液体試料への浸透深さが入射光の波長に依存し、より低周波数の領域において吸光度が増加するためである。両者を比較するためには浸透深さが一定となるよう、スペクトルを補正する必要がある。

1 回反射の場合においてエバネッセント波が試料の吸収によって失う光量率 a と吸収係数 α には $a = \alpha d_e$ の関係がある。このとき、d_e は ATR 分光計測における実効厚さといい、透過法によって測定されると仮定した場合の試料の厚さに相当する。実効厚さを用いると、吸光度 A（=-logR, R：反射率）は

$$A = \alpha d_e \log e$$

と表すことができる。吸収係数 α が試料に固有であるので、ATR スペクトル計測における吸光度 A は実効厚さを考慮する必要がある。d_e は入射角が臨界角に近くなると急激に増大する。さらに、s 偏光および p 偏光のどちらの偏光におけるスペクトル測定も可能であるが、p 偏光における吸光度は常に s 偏光の場合より大きく測定することができる。また試料に大きな吸収が存在する場合、ATR スペクトルにおいても反射スペクトルと同様に異常分散に起因するスペクトルの歪が生じるために Kramers-Kronig 変換を必要とする。

3.2　実験結果

図 5 に水、メタノールおよび水とメタノールの混合溶液のテラヘルツスペクトルを示す。反射率から計算される吸収スペクトルを示している。ATR プリズムには高抵抗 Si 結晶を使用し、テラヘルツ波の偏光は p 偏光とする。テラヘルツ波の Si プリズムと試料の界面における入射角は臨界角の 41 度より大きい 43 度とした。ダブルビーム方式を採用することにより S/N 比を向上させている。測定は室温（293.5 K）にて、0.8～5.5 THz の周波数範囲において行なった。

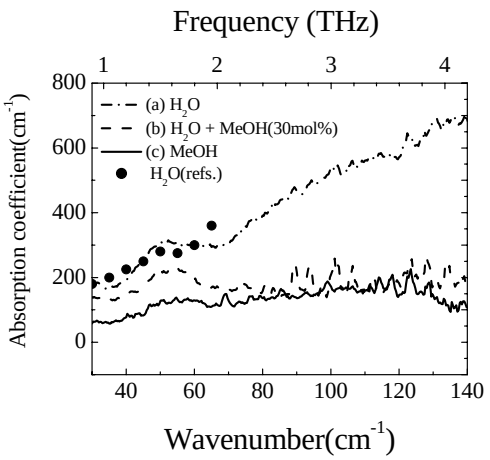


図 5　水/メタノール液体のテラヘルツスペクトル

水とメタノールはテラヘルツ帯において反射率が大きく異なることが見てとれる。水からの反射率はメタノールの混入により反射率は上昇する。そして、水のテラヘルツ吸収はメタノールの混入により減少する。ただ、メタノールが 30 mol%

含まれている水は 2.2 THz 以上の周波数領域において反射率及び吸収係数が水のそれらと大きな違いが見られない。

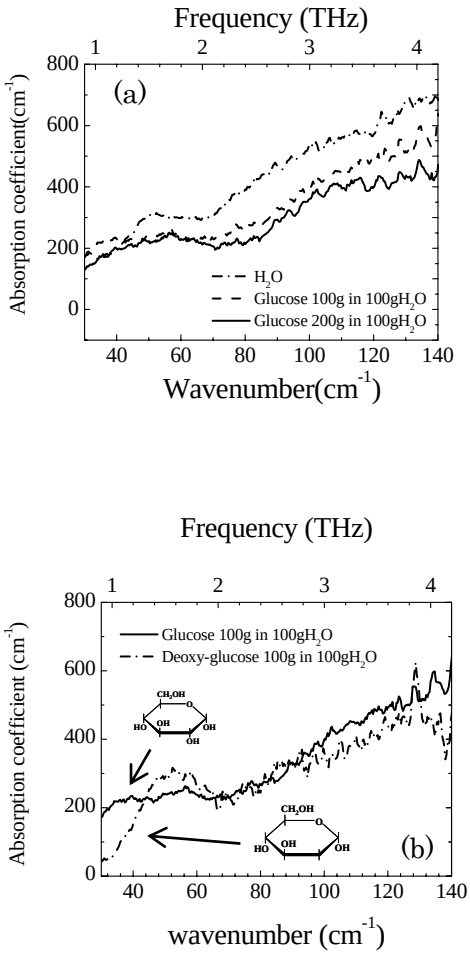


図 6 グルコース水液体(a)及び デオキシグルコース(b)の 水溶液のテラヘルツスペクトル

液体は水素結合、van der Walls 力、あるいは疎水性相互作用といった分子間力により分子集団を形成していると考えられている。そのため、水とメタノールの長周期分子構造の違いがそれぞれのテラヘルツ周波数における反射率と吸収係数の違いに現れていると考えられる。さらに水とメタノールの 2 つの液体を混合することにより吸収係数が変化している理由は、水にある一定量以上のメタノールを混合することで水本来の長周期分子構造の維持が困難になり、水とメタノールのそれぞれの分子が安定な分子群を新たに形成しているのではないかと推測される。図中にはテラヘルツ時間領域分光法（THz-TDS）におけるデータ（図中の黒丸●）を示しており、良い一致を示していることが分かる。さらに、1.5 THz 付近に存在することがわかっている水分子の水素結合における変角振動モードに帰属する吸収係数の変化を観察できていることが分かる。

水にぶどう糖（グルコース）を溶かした液体のテラヘルツスペクトルを図 6(a)に示す。グルコースの添加により水のテラヘルツスペクトルが変化していることが見てとれる。グルコース濃度の増加により、反射率が 2～4 THz において増加し、1.5 THz における吸収ピークは低波数側へシフトする。図 6(b)には、グルコースおよびデオキシグルコースのテラヘルツスペクトルを示している。デオキシグルコースはグルコースの第 2 炭素原子に結合している酸素が欠落している分子である。グルコースは比較的大きな分子であるが、酸素原子ひとつの欠落が反射率および吸収スペクトルに影響を与えていることが分かる。デオキシグルコースはグルコースと同様にエネルギー代謝のために生体細胞に取り込まれるが、悪性腫瘍などにおいては簡単に代謝されない。デオキシグルコースの悪性腫瘍におけるこのような特性を利用することにより PET 治療と同様、デオキシグルコースの吸収線の位置に基づく悪性腫瘍の局在部同定ができる可能性がある。

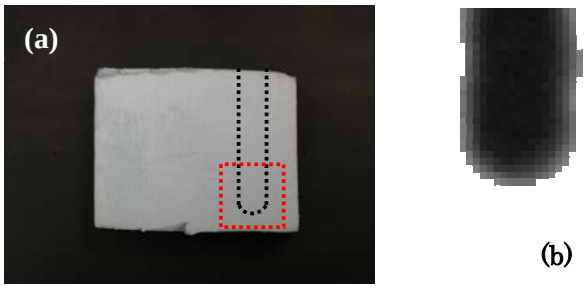


図 7 ポリスチレン内部における水のテラヘルツイメージング (a)可視 (b)テラヘルツ像

図 7 はひとつの励起レーザを用いて GaSe 結晶から発生するテラヘルツ波によるイメージング像である。厚さ 18 mm のポリスチレンに空いた 5mm ϕの穴に満たされた内部の水を観察した。水が媒体の内部において浸透する様子を画像化することができる。このイメージングは励起光源としてレーザダイオードだけでなく、光ファイバーにより導かれる近赤外光やファイバレーザを用いることにより装置サイズを小型化することができる。ファイバーによる励起光の取り回しにより持ち運びが可能となるだけでなく、現在の光源では入ることのできない小さな隙間や体内へもテラヘルツ波を導くことが可能となる。

4. まとめ

水、メタノールおよび水とメタノールの混合溶液の ATR テラヘルツスペクトル測定において、水とメタノールはテラヘルツ帯において吸収係数が大きく異なることが分かる。水からの吸収係数はメタノールの混入により減少する。糖水溶液のテラヘルツスペクトルでは吸収係数が糖の濃度による異なる。ATR 法を利用することで透過法では測定が困難であった溶液試料のテラヘルツスペクトルの測定が可能になることを実証した。

本研究で開発したテラヘルツ振動観察システムをカテーテルや胃カメラに内蔵することにより、生体内から組織片を採取することなく、組織のテラヘルツスペクトル情報がその場で得られるので低侵襲検査・診断ができる。たとえばスペクトル情報から摘出すべき腫瘍に特徴的な共鳴吸収ピークを検出することができれば、その周波数にテラヘルツ波を固定してプリズム（センサーヘッド）を生体内でスキャンすることにより腫瘍の拡がりについて知ることができ、摘出する範囲を最低限に留めることが可能となる。

謝辞

本研究を遂行するにあたり、財団法人中谷電子計測技術振興財団の助成を受けました。この助成により研究が進展し、成果を挙げることができました。ここに深く御礼申し上げます。

参考文献および発表論文

1)西澤潤一, 特許 273217, 1957 年 4 月.

2)西澤潤一, 電子科学 14 巻, p. 17 & 30 (1963).

3)西澤潤一, 電子技術 7 巻, p. 101 (1965).

4)J. Nishizawa, K.Suto, J. Appl. Phys. **51** p. 2429 (1980).

5)K. Suto, J. Nishizawa, IEEE J. Quantum Electron. **19** p. 1251 (1983).

6)T. Tanabe, K. Suto, J. Nishizawa, T. Kimura, K. Saito, J. Appl. Phys. **93** p. 4610 (2003).

7)T. Tanabe, K. Suto, J. Nishizawa, K. Saito, T. Kimura, Appl. Phys. Lett. **83** p. 237 (2003).

8)T. Tanabe, K. Suto, J. Nishizawa, K. Saito, T. Kimura, J. Phys. D: Appl. Phys. **36** p. 953 (2003).

9)J. Nishizawa, T. Tanabe, K. Suto, Y. Watanabe, T. Sasaki, Y. Oyama, IEEE Photo. Tech. Lett. **18** p. 2008 (2006).

10)J. Nishizawa, Proc. Japan Acad., Ser. B **80** p. 74 (2004).

11)T. Tanabe, K. Suto, J. Nishizawa and T. Sasaki, J. Phys. D: Appl. Phys. **37** p. 155 (2004).

12)J. Nishizawa, K. Suto, T. Sasaki, T. Tanno, Proc. Japan Acad., Ser. B **81** p. 20 (2005).

13)M. Walther, B. M. Fischer, P. U. Jepsen, Chem. Phys. **288** p. 261 (2003).

14)J. Nishizawa, T. Sasaki, K. Suto, T. Yamada, T. Tanabe, T. Tanno, T. Sawai, Y. Miura, Opt. Commun. **244** p. 469 (2005).

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

研究責任者 金沢大学大学院自然科学研究科信号処理講座
助 教 野 村 英 之
共同研究者 金沢大学大学院自然科学研究科信号処理講座
教 授 船 田 哲 男

1. はじめに

人間にとって「音(音声)」は重要なコミュニケーション手段である。近年では人間-人間のみならず、コンピュータを代表とする機械とのインターフェースとしての役割を果たすことも期待されている。この声を出すという行為、すなわち「発声」は多くの人にとって当たり前の行為であるが、発声器官に障害が生じると、社会生活においてコミュニケーションが大きく阻害される。

普段何気なく我々は発声を行っているが、そのメカニズムには未だ不明な点も多い。発声は 1) 音源の生成、2) 声道内伝搬による調音(フィルタリング)、3) 口唇からの放射のプロセスからなる。特に音源の生成は力学的、及び生理学的作用の相互作用による複雑な現象であり、外部から観察が困難なことも合わせ、十分な理解がなされていない。したがって、発声器官に障害が生じた場合の影響についてはより一層不明確である。

これら、音声障害に対する工学的観点からのアプローチは、音声を信号処理し、そこから得られる特徴を元に統計的に評価する方法(音声情報処理的手法)が多く研究されてきた[1)]。しかしながら、本来、音声(生成)は複雑な物理的プロセスを経るものであり、このような方法では個々の特徴を捉えるためには限界がある。より正確に障害を数値的に評価するためには、物理的な特性を考慮した評価方法の開発が必要である。

本研究は発声器官である声帯の力学的特性を評価するシステムを開発するための基礎検討を行う。本報告はその基礎検討として、声帯の力学的パラメータの変化が、生成される音声へ及ぼす影響について検討を行う。また、声帯の力学的特性の評価手法に関する提案、及びその妥当性についてシミュレーションをもとに検討を行う。

2. 喉頭の物理モデル

人間の音声生成プロセスを大別すると、音源の生成と、声道などによる調音(フィルタリング)からなる。さらに、音源の生成は主に母音生成に関与し、声帯の振動に起因する有声音源(声帯音源)と、子音生成に関与する、声道などの狭めでの乱流に起因する乱流音源に区別される。本研究は、発生障害として喉頭の疾患によるものを対象とする。すなわち、声帯音源がその対象となる。

まず、声帯音源のモデルの説明を行う。ここでは Ishizaka and Flanagan が提案した声帯の 2 質量モデル[2)]を元に数値実験を行う。これは左右の声帯をその力学的特性、及び動作が左右で対称と

し、一方の声帯を上唇と下唇にわけ、機械素子で表現するものである。それぞれを質量、バネ、及びダンパで構築し、上唇、及び下唇をバネで結合するものである。一般に、左右声帯の力学的特性が対称であれば、その運動も対称になると考えられる。しかし、詳細な声帯の物理モデルによる数値シミュレーションを行ったところ、健常者で左右の力学的特性が対称な場合でも、得られる声帯振動は非対称であった[3]。そこで本研究では、喉頭疾患のモデリングの適切化のため、左右の声帯を独立なもの、すなわち力学的特性、及び動作ともに非対称な形でモデル化する。

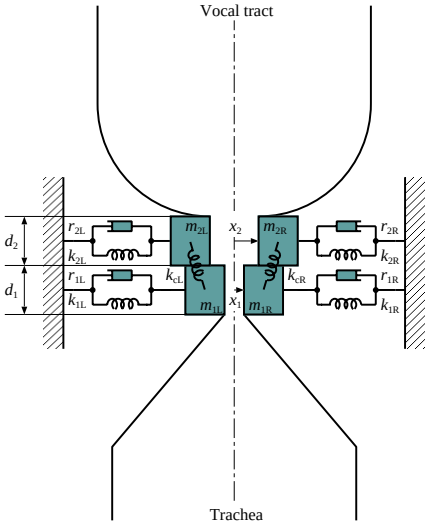


図1 声帯のモデル

声帯モデルを図1に示す。図中、m_{1R}, m_{2R}, m_{1L}, m_{2L} は分割した声帯の質量、k_{1R}, k_{2R}, k_{1L}, k_{2L}, k_{cR}, k_{cL} はそれぞれのバネ定数、r_{1R}, r_{2R}, r_{1L}, r_{2L} はダンパの抵抗を表す。なお、添え字の1及び2はそれぞれ上唇、及び下唇を意味し、R及びLは右側、及び左側の素子を意味する。肺と口唇との圧力差により流れ(声門流れ)が生じ、その流れにより声帯が振動する。流れと声帯振動の相互作用により音声が生成される。ここでは、声帯の振動は声門流れ主流方向に対して垂直方向(図中の左右方向)に限定する。実際の声帯振動は声門流れ主流方向にも振動するが[4]、その影響は小さいとして無視する[5]。

モデルの運動は運動方程式で記述される。質量 m_{1R}, m_{2R}, m_{1L}, m_{2L} についてそれぞれの運動方程式が成立し、それぞれを連立方程式として計算する。同時に声門流れの計算を行う。声門流れは流体の支配方程式を元に、等価的な電気回路を構成し、その回路方程式を解く。その詳細は文献[2]に譲る。

このようなモデルを元に、喉頭疾患のシミュレーション、及び各種力学的パラメータが変化した場合の数値実験を行う。

表1 声帯の力学的パラメータ(標準値)

項目	記号	値
肺圧	P_{L0}	8.00×10^{2} Pa
質量(下唇)	m_{1R}, m_{1L}	1.25×10^{-4} kg
質量(上唇)	m_{2L}, m_{2L}	2.50×10^{-5} kg
バネ定数(下唇)	k_{1R}, k_{1L}	8.00×10^{1} N/m
バネ定数(上唇)	k_{2R}, k_{2L}	8.00 N/m
バネ定数(結合)	k_{cR}, k_{cL}	2.50×10^{1} N/m
声帯の厚さ	d_1, d_2	2.50×10^{-3} m

3. 声帯の各種力学パラメータが生成音に与える影響(疾患音声のシミュレーション)

3.1 実験方法・条件

本研究において用いた主な力学的パラメータ(標準値)を表1に示す。これらの値は Ishizaka and Flanagan の論文[2]を参考にした。記号は図1と対応する。

本研究では、声帯の力学的パラメータを変化させ、それらが生成される音声に与える影響について数値実験を行う。ここではR側のパラメータのみを変化させ、左右非対称なモデルとして解析を行う。具体的には、ピッチ(声帯振動の基本振動数) f_0、声門開放率 Q_o について評価を行う。なお、母音は声道の形状で決定され、またこの負荷が声帯音源の動作に影響を与える。ここでは日本語5母音/a/, /e/, /i/, /o/, /u/を対称に実験を行う.

3.2 実験結果

健常時と疾患時の発声のシミュレーション結果を図2に示す。いくつかあるパラメータのうち、

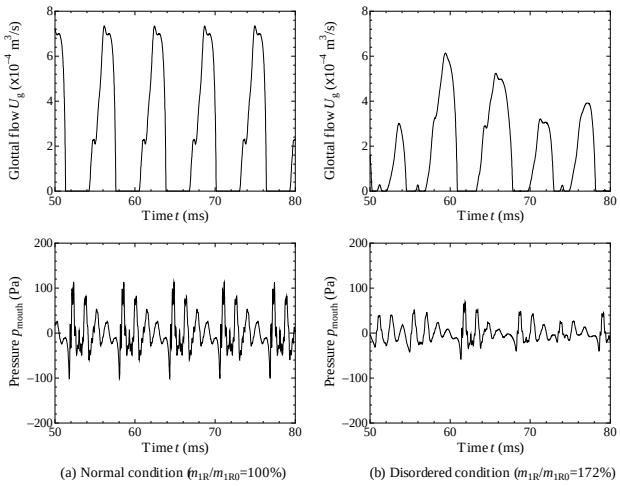


図2 健常時と疾患時の発声シミュレーション（上段: 声門流れ，下段: 口唇音圧波形）

ここでは右側声帯の下唇の質量 m_{1R} を変化させた結果を示す。(a)が健常時(m_{1R}/m_{1R0}=100%)、(b)が疾患時(m_{1R}/m_{1R0}=172%)である。下付添え字 0 は標準時の値を示す。上段は声門流れ U_g、下段は口唇での音圧波形 p_{mouth} である。なお、声道形状は/a/のものを利用した。この結果から、健常時は声門流れ、音圧ともに規則的な変化を示すが、疾患時はそれが不規則であることがわかる。シミュレーションで得られた合成音を聴いたところ、疾患時はあきらかに嗄声であった。

図3に声帯の力学パラメータを変化させながら、声帯振動のピッチ f_0（基本振動数)、及び声門開放率 Q_0(声帯振動の周期と声門が開いている時間の割合)を測定した結果をまとめる。図は声道の形状をパラメータとしてまとめている。実際には m_{1R}, m_{2R}, k_{1R}, k_{2R}, k_{cR} を変化させて実験を行ったが、ここでは影響が顕著であった m_{1R} の結果をまとめる。

ピッチ、声門開放率ともに m_{1R}/m_{1R0}>170%で変化が不規則になることがわかる。これは図 2でみた結果と一致している。すなわち m_{1R}/m_{1R0}=100%のときは音圧も、声門流れも規則的であるが、m_{1R}/m_{1R0}=172%のときは、音圧、声門流れの大きさ、及びその周期ともに不規則であったことの現れである。特に、声門流れを見ると、大きなパルス状の流れとは別に小さな流れがところどころに発生している。このことは声門で不完全閉鎖が生じることを意味する。

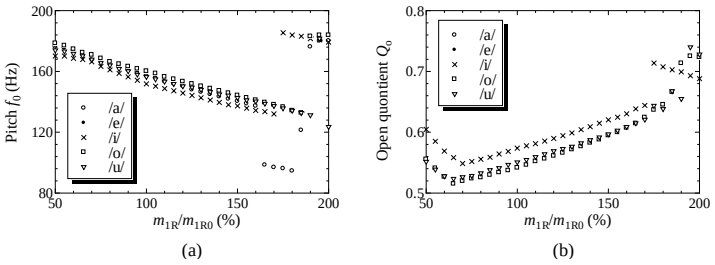


図3 声帯の力学パラメータの影響((a) ピッチ，(b) 声門開放率)。

これらの結果から、声門流れ、もしくは口唇での圧力波形の観測を行えば、声帯の力学的特性を推定できることが示唆される。

4. 声帯の力学的特性推定方法の検討

先の数値実験を参考に、声帯の力学的特性を推定するための基礎検討を行った。実験は以下のように行った。

(1) 超音波トランスデューサで口唇から超音波パルスを入射(周波数 20 kHz)

(2) 反射パルスをマイクロフォンで測定、同時に頸部にて EGG(Electroglottography、電気喉頭図形)、及び加速度ピックアップで声帯の振動を測定

(3) 得られた信号を解析

ここで超音波を利用したのは、超音波放射圧[6)]を利用するためである。

結果は口唇から入力する音響エネルギーが低すぎるため、声帯振動を励起することが困難であり、力学的特性を推定するにはいたらなかった。

声帯を振動するのに必要な入射超音波パルスについて検討を行ったところ、数 10- 100 kPa 程度の音圧が必要であった。これは約 1 気圧となり、現実的には不適切な励起方法だといえる。頸部からパルス振動で声帯振動の励起を試みたが、十分な振動をえることはできなかった。今後、この声帯振動の励起方法の検討が課題である。

5. まとめ

声帯の力学的特性を推定する方法の検討を行った。まず数値実験により、声帯の力学的特性の変化が生成音に与える影響について検討を行った。その結果、値が標準値から大きくずれるとピッチの不安定性や、不完全閉鎖が生じることがわかった。また、声帯の力学的特性を推定する方法として、口唇から超音波パルスを入射して声帯振動を励起する方法を試みた。しかしながら、入力音響エネルギーの不十分さのため、声帯振動を励起することはできなかった。今後、声帯振動を励起する方法を検討する必要がある。

謝辞

本研究は財団法人中谷電子計測技術振興財団の多大な助成によって行われたものである。関係者各位に深く感謝申し上げます。

参考文献

1) 粕谷英樹，増淵完司，小川茂樹，海老原敏，吉田肇，“音声による喉頭疾患のスクリーニングシステムとその評価，” 日本音響学会音声研究会資料 S84-110 (1985).

2) K. Ishizaka and J.L. Flanagan、“Synthesis of voiced sounds from a two-mass model of the vocal cords,” Bell Syst. Tech. J. **51**, 1233--1268 (1972).

3) H. Nomura and T. Funada, “Numerical glottal sound source model as coupled problem between vocal cord vibration and glottal flow,” in *Proc. of Interspeech 2005*, pp. 2153--2156 (2005. 9, Lisbon, Portugal).

4) S. Adachi and J. Yu, “Two-dimensional model of vocal fold vibration for sound synthesis of voice and soprano singing,” J. Acoust. Soc. Am. **117**, 3213--3224(2005).

5) 石坂謙三, ジェームス L. フラナガン, “声帯音源の自励振動モデル, ”日本音響学会誌 **34**, 122--131(1978).

6) H. Nomura, T. Kamakura, and K. Matsuza, “Theoretical and experimental examination of near-field acoustic levitation,” J. Acoust. Soc. Am. **111**, 1578-1583 (2002).

発表論文

[1] H. Nomura and T. Funada, “Numerical simulation of unsteady flow through the rigid glottis,” *Acoust. Sci. & Tech.* **27**, 154-162 (2006).

[2] H. Nomura and T. Funada, “Numerical glottal sound model as coupled problem between vocal cord vibration and glottal flow,” in *Proc. of Interspeech Lisboa 2005, 9th European Conference of Speech Communication and Technology* (on CD-ROM, ISSN: 1018-4074), pp. 2153--2156 (2005. 9, Lisbon, Portugal)

[3] H. Nomura and T. Funada, “A numerical analysis of glottal sound source based on distributed parameter model of vocal fold,” in *Proc. of Forum Acusticum Budapest 2005* (on CD-ROM, ISBN: 963-8241-68-3), pp. 2699--2704 (2005. 9-8, Budapest, Hungary).

時間分解蛍光測定用カプセル化センサーチップの開発

研究責任者　大阪大学大学院基礎工学研究科
助　手　　福　島　修一郎

1.　はじめに

生理機能や生体環境を計測する様々な蛍光プローブが開発されて多くの研究分野に応用されている。従来の蛍光プローブを用いた計測は、*in vitro*（培養細胞などを用いた生体外実験）や *in situ*（細胞・組織中の本来の位置で行う生体位実験）での計測が中心となっており、*in vivo*（生体内実験）での計測は困難な場合が多い。*in vivo* の高精度計測が可能な新しい手法が確立すれば、生体本来の生理機能の解明や病理診断などの臨床応用など非常に多くの分野で貢献することが期待される。

蛍光プローブ法の問題点は計測結果の定量性にある。従来法では、蛍光色素と計測対象物質との結合度に依存して変化する蛍光強度を計測するものが大部分であるが、蛍光強度は色素量、退色、環境などの影響を受けるために定量性はなく、検量線や蛍光強度比を用いた定量化は *in vivo* 計測には適していない。他の問題点として蛍光色素の毒性や安定性が挙げられる。蛍光色素には生体に対する毒性を有するものが多く、そのまま *in vivo* 計測に適用するには限界があり、将来的な臨床応用には大きな障害となる。また、プローブを測定部位に均一に分散した状態で安定に留めておくのは困難であり、色素の負荷方法を確立する必要もある。

本研究では、これらの問題を時間分解蛍光測定法とカプセル化技術で解決し、局所生体情報の定量計測システムの構築を目指す。ナノ秒オーダーのパルス光で蛍光色素を励起してから基底状態に戻るまでの時間（蛍光寿命）は物質固有のものであるため、蛍光寿命の計測により定量計測が可能となる。また、蛍光プローブを多孔質膜でできたカプセル内に封入することで、蛍光プローブを局所に隔離して保持できるだけでなく、プローブの操作性が改善されるためにセンサーシステムへの組み込みが容易になる利点が生まれる。センサーチップとして用いるカプセル化蛍光プローブの設計が本システムの実用化の鍵となるため、カプセル化プローブの試作とその有効性を評価することを目的とする。

2.　方法

2.1　カプセル化センサーチップの試作

本研究で開発したカプセル化センサーチップは、蛍光プローブを封入したリポソームをポリ-L-リシン(PLL)でコートしたアルギン酸カプセルに内包させた二重構造のカプセルである（図 1）。ア

ルギン酸－PLL カプセルの最外郭は生体適合性が高い半透膜を構成しており、免疫隔離作用をもつことから移植用細胞カプセルとしても利用されているものである [1)]。本研究では蛍光プローブを隔離し拡散を防止する目的で使用するが、細胞自体をセンサーチップに組み込む応用も可能である。リポソームは細胞膜と同様の脂質二重膜からなる微小胞であり、カプセルの半透膜を通過する可能性のある蛍光プローブをカプセル内に留置するために用いる。

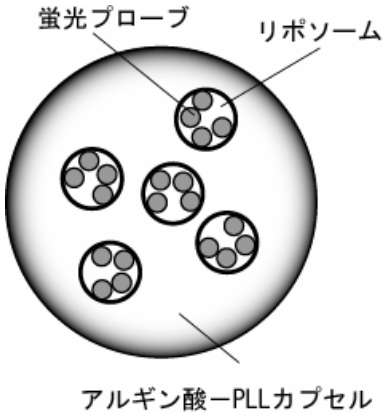


図１　カプセル化センサーチップの概念図

蛍光プローブ

カプセル内に封入する蛍光プローブには、カルシウムイオン測定用蛍光色素 Calcium Green-1（Molecular Probes）と一酸化窒素検出用蛍光試薬 DAF-FM（第一化学薬品）を用いた。細胞内に負荷して使用する場合を参考にして 5 μM の Calcium Green-1 溶液と 0.43 μM の DAF-FM 溶液を調製した。

リポソーム

蛍光プローブを内包したリポソームは単純水和法 [2)]を用いて以下の手順で作成した。

1. 三角フラスコ内でリン脂質 DPPC（4 mg）とコレステロール（1 mg）をメタノールとクロロホルムの混合溶液（体積比 1：1）に溶解した。
2. エバポレーターで減圧加温（37℃）して有機溶媒を蒸発させてフラスコ壁面に脂質フィルムを形成した。
3. 三角フラスコに蛍光プローブ溶液を加えて 30℃で 24 時間静置してリポソームを回収した。

アルギン酸カプセル

アルギン酸－PLL カプセルはエアージェット法 [3)]で作成した。エアージェット法とは、同心二重円筒ノズルの内筒にアルギン酸溶液、外筒に空気を流し、出口部で空気流により生じるせん断力によって内筒の溶液を微粒化する方法である。作成装置の模式図を図 2 に、三方活栓と注射針を用いて自作したノズルの写真を図 3 に示す。また、作成手順を以下に示す。

1. アルギン酸ナトリウムを 15 mM HEPES 溶液に溶解し、リポソーム懸濁液を加え、濃度を 1.5 %w/v とした。
2. 混合物をシリンジに入れ、シリンジポンプにセットし、3.0 ml/h で押し出し、0.1 M 乳酸カルシウム水溶液にエアージェットで滴下した。この操作により、アルギン酸ナトリウム水溶液はカルシウムとイオンコンプレックスを形成してゲル化した。
3. ゲルビーズを HEPES 溶液で 3 回洗浄後に 1.0 g/L ポリ-L-リシン溶液を加え、ゲルビーズ表面にアルギン酸-PLL のイオンコンプレックス層を形成した。
4. イオンコンプレックス層が形成されたゲルビーズを HEPES 溶液で 3 回洗浄し、0.3 %w/v アルギン酸ナトリウム水溶液を加えた。この操作により、ゲルビーズ最外層を生体適合性の高いアルギン酸ナトリウムに変換した。
5. さらにゲルビーズを HEPES 溶液で 3 回洗浄し、クエン酸ナトリウム水溶液を加えた。アルギン酸とコンプレックスを形成しているカルシウムイオンを取り除き、ビーズ内のアルギン酸カルシウムゲルを液化した。

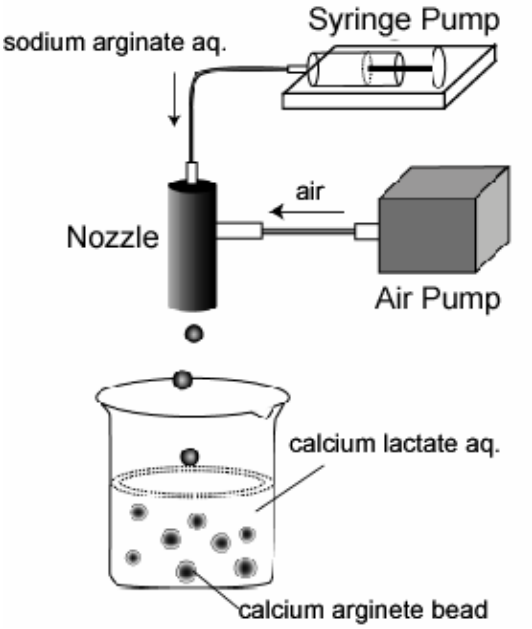


図 2　カプセル作製装置

図 3　ノズル外観

2.2　蛍光特性測定

作成したセンサーチップの蛍光強度および蛍光減衰波形を測定してその特性を評価した。

蛍光強度は冷却型 CCD カメラ（UIC-QE, Molecular Devices）を装着した蛍光顕微鏡（TE2000, Nikon）で撮影した画像の輝度を解析して評価した。

蛍光減衰波形は時間相関単一光子計数法を用いて測定した。実験系の概略図を図 4 に示す。パルス光源にはモード同期チタン：サファイアレーザー(Chameleon, Coherent; 波長:750 nm, パルス幅: 150 fs, 繰返周波数: 90 MHz, 平均出力: 970 mW)を用いた。光源のパルス光の繰り返し周期は蛍光減衰時間に対して短すぎるため、パルスピッカー（Model 10, Conoptics）を用いて繰返周波数を 5 MHz に低減した。試料に照射する励起光は SHG 結晶で発生させたパルス光（波長: 375 nm）であり、ND フィルタで十分に強度を弱め、レーザーの基本光はダイクロイックミラーで除去した。試料から放出した蛍光は UV カットフィルタを透過後に光電子増倍管（R1635P, 浜松ホトニクス）で検出した。光電子増倍管からの信号は、増幅後に高速光子計数モジュール(SPC-630, Becker&Hickl GmbH)に入力して蛍光減衰波形を取得した。その際のスタートトリガーには、レーザー光の一部を取り出して PIN フォトダイオードで検出した信号を用いた。

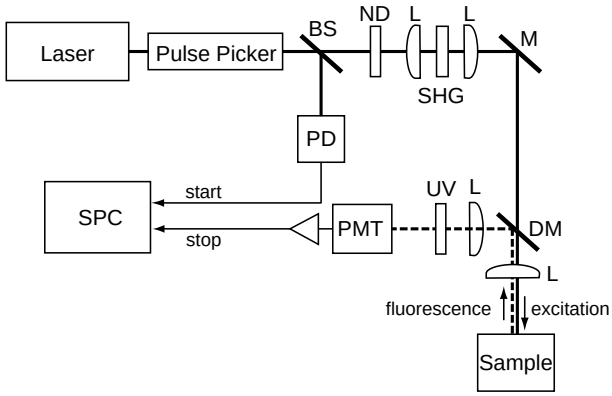


図 4　蛍光減衰波形の測定系

BS：ビームスプリッタ，ND：ND フィルタ，L：レンズ，SHG：第 2 高調波発生結晶，M：ミラー，DM：ダイクロイックミラー，UV：UV カットフィルタ，PD：フォトダイオード，PMT：光電子増倍管，SPC：単一光子計数装置

3.　結果および考察

3.1　カプセル粒径の制御

カプセルの粒径は封入可能な蛍光プローブの量やカプセルの強度などの特性に影響する重要

な指標となる。ノズルに流入する空気流量が主な制御要素となるため、流量とカプセル粒径の関係について検討した。作成したカプセルは半透膜を透過しない分子量 2,000,000 の FITC-dextran を封入したもので、カプセルの蛍光画像を撮影し、画像解析により粒度分布を求めた。

図 5 に空気流量が 1.6 L/min のときの FITC-dextran カプセルの蛍光画像の例を、撮影した 95 個カプセルの粒度分布を図 6 に示す。また、空気流量を変えて同様の解析をした結果を図 7 に示す。粒度分布の半値幅は 50 μm 程度であり、試作したカプセル作成装置で 300 から 600 μm のカプセルが作成可能であることが確認できた。

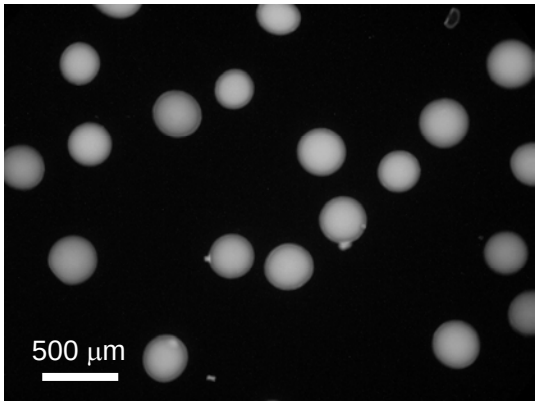


図 5　FITC-dextran カプセル

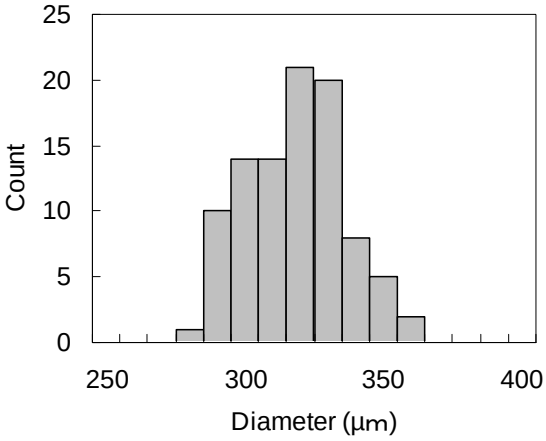


図 6　カプセルの粒度分布

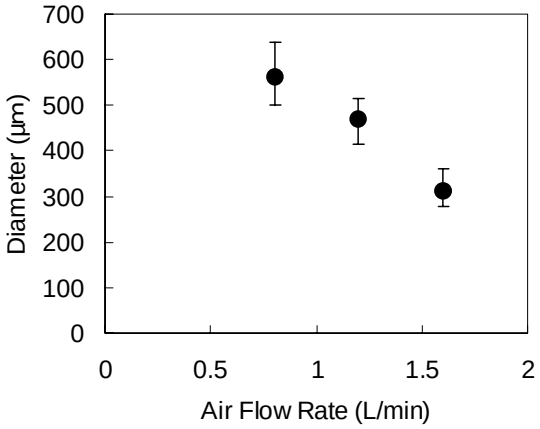


図 7　カプセル径と空気流量の関係

3.2　カルシウムイオンプローブの蛍光特性

カプセルに蛍光プローブを内包した状態で蛍光測定が可能であるかを検討するため、Calcium Green-1 カプセルを作成し、カルシウムイオン濃度を変化させたときの蛍光強度および蛍光減衰曲線を測定した。

図 8 にカルシウムイオン濃度を 0、100、1035 nM に変化させたときと、Calcium Green-1 を封入せずに作成したカプセルの蛍光強度（No Probe）のカプセルの蛍光強度を示す。蛍光強度は各イオン濃度で撮影した蛍光画像の輝度平均値から算出した。カルシウムイオン濃度の上昇に伴い蛍光強度は増加した。Calcium Green-1 は蛍光強度の変化率（$\Delta F/F_0$; ΔF: 強度変化量, F_0: 初期強度）がカルシウムイオン濃度を示す特性がある。図 8 の蛍光強度の変化率はイオン濃度の変化量よりも小さくなっているが、これは蛍光強度の算出に画像全体の平均値を使用しているために、カプセル以外の領域が含まれていることが原因と考えられる。プローブを封入せずに作成したカプセルからも蛍光が観察されたことは、カプセル自体に自己蛍光があることを示しているが、微弱であるため測定上は影響ないと考えられる。図 9 にカルシウムイオン濃度を変化させて測定した蛍光減衰波形を示す。イオン濃度が増加すると蛍光寿命は長くなる傾向があり，カプセルに封入しない溶液系の測

定結果と同様になった.

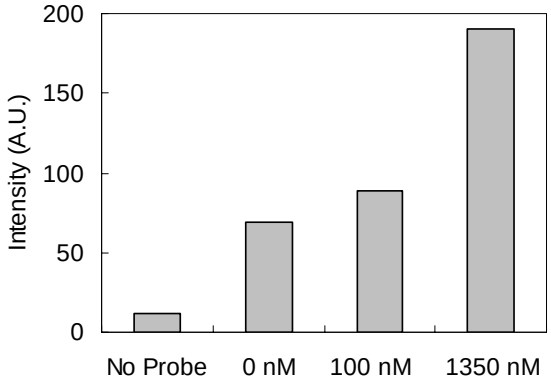


図 8　蛍光強度の変化

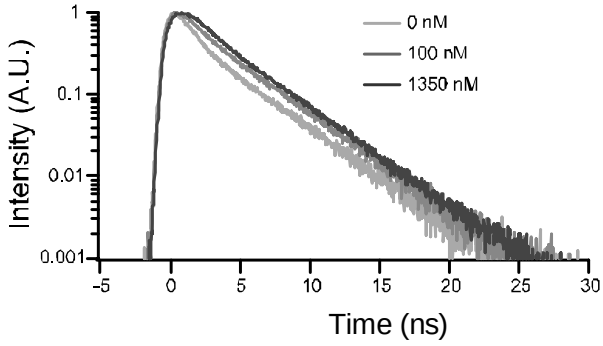


図 9 蛍光減衰波形の変化

3.3　一酸化窒素測定用カプセルの作成

一酸化窒素はリポソームの脂質膜を透過するため、本研究で提案する二重構造カプセルの測定対象として適している。そこで、DAF-FM カプセルを作成してその安定性を過検討した。作成した DAF-FM カプセルの蛍光画像を図 10 に示す。500 μm 程度の粒がアルギン酸－PLL カプセルで、その内部の 50 μm 以下の粒が DAF-FM を封入したリポソームである。カプセルを作成して 5℃の暗室で 3 週間放置した後も DAF-FM の漏出は観察されず、カプセル内に DAF-FM を安定的に封入することができた。DAF-FM は積算性の蛍光プローブであり、一旦一酸化窒素と結合して蛍光強度が増加すると一酸化窒素濃度が減少しても蛍光強度は減少しない。このため蛍光強度の増加量をもとに一酸化窒素の濃度産出が試みられているが十分な定量性がない。蛍光減衰波形の成分分析をすることにより、より定量的な測定が可能になると考えられる。

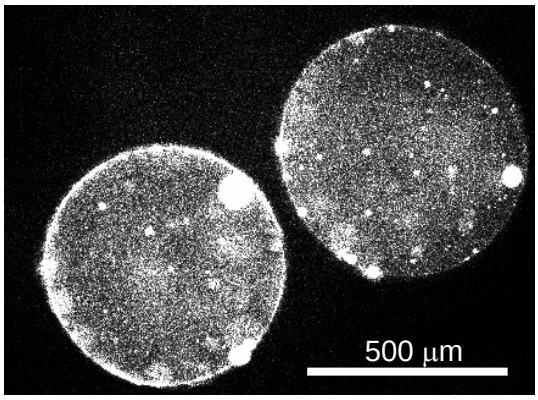


図 10　DAF-FM カプセル

4.　まとめ

本研究では蛍光プローブをカプセル内に封入したセンサーチップを試作し、その有効性を確認した。今後、センサーシステムへの組み込みを想定してチップの設計をするとともに、蛍光減衰波形の定量解析手法を確立して、*in vivo* 計測が可能なセンサーの実用化を目指す。

謝辞

本研究は、財団法人中谷電子計測技術振興財団の奨励研究助成をもとで行われた。ここに記して深い感謝の意を表します。

参考文献

1) 境慎司, 井嶋博之, 川上幸衛: 細胞包括カプセルの開発動向, ケミカル・エンジニアリング, **49**, pp.439-444 (2004)
2) 奥直人: リポソームの作成と実験法, 廣川書店 (1994)
3) Lim F., Sun A.M.: Microencapsulated islets as bioartificial endocrine pancreas, *Science*, **210**, pp.908-910 (1980)

平成 18 年度技術交流助成成果報告

浜松医科大学医学部　臨床検査医学　教授
前川　真人

会議等名称　アメリカ臨床化学会
American Association for Clinical Chemistry, Annual Meeting

開催地　シカゴ　アメリカ合衆国

時　期　平成 18 年 7 月 23 日～7 月 27 日

１．会議の概要

米国臨床化学会（American Association for Clinical Chemistry）は、米国のみならず国際的な臨床検査のプロ、臨床医、研究科学者をはじめ、臨床化学や他の臨床検査医学に携わる者たちの科学的、医学的な学会である。年に一度の学術集会が毎年７月の夏期に開催され、巨大な機器試薬などの展示ブースを擁し、多数の特別講演とシンポジウム、企業のワークショップの他に、別途有料のワークショップやショートコースとしての教育的なセミナーなどが企画される。今年度は、シカゴのダウンタウンから少し南にあるマコーミックプレイスで開催された。シカゴのこの国際会議場は米国でも屈指の大規模な会議場であり、巨大な展示を必要とする米国臨床化学会ではしばしば使用される。

一般演題は全てポスター発表として扱われ、巨大な展示の一画を使って３日間の午前午後に分けて行われる。今年は６２９題が抄録の査読の結果、ポスター発表に選ばれた。本学会の学会誌である Clinical Chemistry が毎年インパクトファクターを上げており、昨年は 7.7 を越えた。臨床化学領域ではもちろんトップであり、学術的な高さを測る一つの指標の向上と言えるだろう。

２．会議の研究テーマとその討論内容

特別講演５つは、臨床検査医学の役割、ゲノム時代のコンピューターテクノロジー、職員検診と健康診断ビジネス、診断方法の収束と医療の変換、ミトコンドリアの時代をテーマとした内容であった。臨床化学会のカバーする領域は膨大であり、シンポジウムやワークショップも含めて、政策あり、医療経済、これからの医療、教育方法などの包括的な内容から、生化学免疫検査領域、血液検査領域、微生物検査領域、緊急検査領域、遺伝子検査領域など多様な内容が全て盛り込まれたものであった。遺伝子検査では、個別化医療は既に実践段階に入っており、ニュートリゲノミックスに基づいた Personalized

nutritionも進んでいることも実感した。

今回自分が発表した演題のタイトルは、「Gene expression profiling for Amylase isozymes by RT-PCR-SSCP analysis」と「Expression profile of novel *PTCH1B* splicing variant in cancer」であった。両者ともに２５日の午後の Molecular Pathology / Probes のセッションで発表した。前者は電気泳動分析を用いた分離分析技術である single strand DNA conformation polymorphism (SSCP) を使用したアミラーゼ遺伝子の発現プロファイリングに関する演題である。アミラーゼ(AMY)は臨床検査としてはおなじみであるが、古くから急性の膵病変や唾液腺疾患の診断に広く利用されてきた。近年、アミラーゼの糖鎖構造や立体構造などの生化学的知見、さらに遺伝子レベルでの詳細な情報に基づき、アミラーゼの遺伝子レベルでのアイソザイムの発現様式、発現プロファイルも解析されてきた。現在、唾液型(*AMY1A*)、膵型(*AMY2A*)、肝及び腫瘍産生型(*AMY2B*)の少なくとも3種類の遺伝子の発現型が同定されている。今回われわれは、これら3種類のアミラーゼの遺伝子レベルでの発現量の違いを、RT-PCR-SSCP法を用いて、PCR産物の1回の電気泳動による分別定量法を開発した。この方法により、ヒト正常組織、がん細胞株のアミラーゼ遺伝子発現型プロファイリングを調べ、組織間における発現型の特徴を確認した。ほぼ全ての組織で*AMY2B*遺伝子が発現しており、そのうち、臓器によってはそれ以外の遺伝子発現がみられた。アミラーゼ産生骨髄腫細胞株では、*AMY1A*が強く発現しており、骨髄腫産生アミラーゼはAMY1Aの産物であることが示唆された。アミラーゼ産生骨髄腫は、臨床的には予後の悪いものが多く、その解明も必要と考えられる。SSCP法はもともと日本で開発された方法でもあり、電気泳動というマニュアル的な操作が主であることからも方法論に関する質問が多かった。古い酵素ではあるが、新しいマーカーに劣らない、古くて新しい情報をさらにブラッシュアップして報告したいと考える。

後者は、Hedgehog シグナル伝達遺伝子群(*PTCH1B*、*GLI1*、*SMO*)の癌特異的なスプライシングバリアントの検出に関する演題である。がん細胞株などを用いた RT-PCR によって新規スプライシングバリアントを４種見出したので、その意義について検討した結果、1 種は肺、脳、大腸、白血球においてがん特異的に発現している可能性が示唆された。大腸がん患者組織では、発現率は正常 20%に対し、がん組織 72%と有意に高かった。さらに同一患者では 13 人中 8 人(62%)でがん特異的に発現を認め、定量 PCR でもほぼ同等の結果が得られた。方法、結果など広い範囲での質問をたくさんいただいた。

３．出席した成果

特別講演は総説的であたりまえの内容だと思いながらも、各演者が自信をもって自説を発表するところは、国際学会ならでは、いつも感心させられる。それも、ほとんど聴衆に向かい合ってフリーで１時間話すのはさすがである。日本ではほとんどずっとスライドとにらめっこして、スライドを読んでいる発表スタイルが多いので、人種差、遺伝子多型の違いもあるのかもしれない。プレゼンテーションの仕方など、講義の進行方法などにも改めて再考する機会を与えてくれる。研究テーマに関しても新しいヒントを得ることができた。

巨大な展示会場では、新しいコンセプトの将来を見据えた臨床検査機器、研究検査機器、世界の最先端を走る企業の最新機器をいち早く目にすることができた。日本の企業も決して負けておらず、最新型

の展示を行い、各国からの参加者を集めていたことも喜ばしいことであった。

自分の発表は、先述したように発表、討論ともに有意義であったと考える。

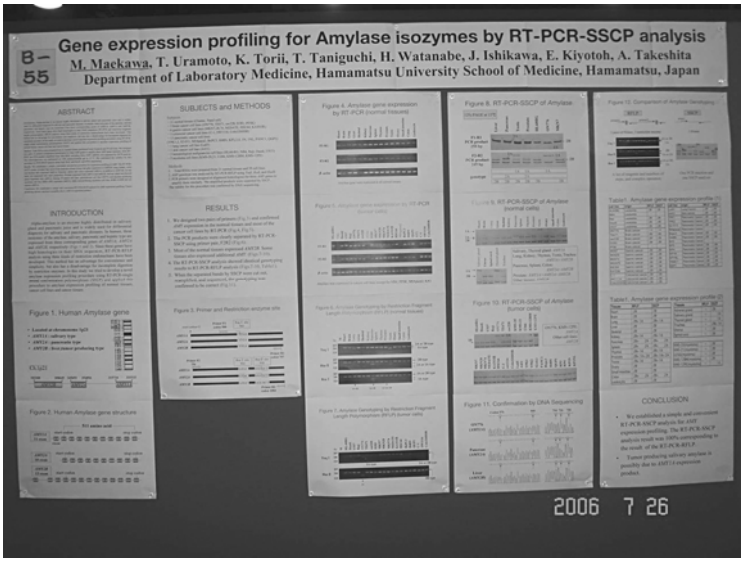
国際会議に参加することで、予想しないいろんな情報に遭遇することができ、非常に刺激になり、また考えさせられることが多い。今回も世界的にもマンモス企業と称される企業のワークショップで臨床検査の将来的なコンセプトを聴いていると、単に医療費削減目的で足かせをはめられハンディキャップを背負った状態でそれに太刀打ちできる技術を開発していく状況下では、日本の特徴を伸ばすことができず、外国からの技術をそのまま利用する安易な商売屋になりさがる危惧をもった。日本発の新しい技術をどんどん開発して、独自の研究開発を進めていく必要性を強く感じた。

４．その他

学会会場で、レストランで、博物館で、日本と違うアメリカ文化を改めて見つめ直す機会を得ることができた。懇親会にも博物館が開放され、飲食と懇親の合間に文化にも触れることができ、会の余興にもなるし、博物館の資金獲得にも大いに貢献できるよいシステムだと思った。

最後に技術交流助成金の援助を賜りました中谷電子計測技術振興財団に深く感謝申し上げます。

1. 展示ブース入り口付近で



2. ポスター発表

特別講演会場。真ん中の画像は終始演者のアップ、左にシアーズタワー、右にジョン・ハンコック・センター。スライド用スクリーンは左右に配備（写真外）

川崎医療短期大学　講師
片岡　則之

会議等名称　　第５回 生体力学世界会議
5th World Congress of Biomechanics

開催地　　ドイツ　ミュンヘン

時　期　　平成 18 年 7 月 30 日～8 月 5 日

１．会議の概要

今回で第５回目をむかえる生体力学世界会議（5th World Congress of Biomechanics）は、力学をベースとして生体組織、器官、細胞の機能を探るこの研究領域では(バイオメカニクス)、４年に１度開催される最大規模の国際学会である。本年は、前回（2002 年）のカナダ、カルガリーでの会を引き継ぎ、ドイツのミュンヘンで開催された。今回の登録演題数は前回の倍にあたる 2500 件程度と、この研究領域の活発さを感じさせる数であった。

２．会議の研究テーマとその討論内容

バイオメカニクスの研究対象は、従来から骨・歯などの硬組織、筋肉・血管などの軟組織に関しての力学、また気管内、血管内の流れ、さらには関節等のダイナミックスであるが、研究対象は年を経るごとにそれぞれの組織・器官の細胞や分子、さらには遺伝子へと、よりミクロ／ナノの領域へ変化してきた。今回の学会でも、Cellular and Molecular Mechanicsに関して８つのセッションが組まれていた。また近年、コンピューターシミュレーションも単に生体内での流動現象や力学現象をコンピューター上で再現するだけでなく、治療診断のためのツールとして積極的に活用されるようになってきたうえ、イメージング、手術用のアシストデバイスとしての利用も幅広く行われ、それらに特化したセッションも組まれ、活発な議論が行われていた。さらには、再生医工学に関連した、Tissue Engineering、Biomaterialのセッションも組まれ、力学研究の広範囲な応用がなされていることを実感した。

３．出席した成果

本学会では、申請者が 2004 年４月から 2005 年８月までアメリカジョージア州アトランタのジョージア工科大学生体工学部の Prof. McIntire の研究室に滞在中に開始した一連の研究、「Analysis of gene expression in endothelial cells due to IL-1beta stimulation and neutrophil transmigration」についてその成果を発表した。ジョージア工科大学では、DNA microarray を用いて炎症性サイトカインの１つである IL-1beta 刺激負荷時ならびに好中球浸潤時の血管内皮細胞における遺伝子発現の実験を行い、IL-1beta によって内皮細胞で 5000 以上の遺伝子発現に変化が出ること（全遺伝子の約 13%)、好中球の浸潤によっては内皮細胞ではほとんど遺伝子発現に変化はなく（100 程度の遺伝子。全遺伝子の 0.2%程度)、好中球の浸潤に対する内皮細胞の応答には転写機構はほとんど関与していないことを明らかにした。IL-1beta によって、内皮細胞の細胞骨格系、ならびに細胞- 細胞間接着タンパク系の遺伝子に発現の変化が見られたことから、現所属機関に戻った後に原子間力顕微鏡（AFM）による内皮細胞の力学特性計測、細胞電気インピーダンス計測(ECIS)による内皮細胞のバリア機能評価を行ったところ、IL-1beta は内皮細胞の力学特性には影響を及ぼさなかったが、内皮細胞層の電気インピーダンスを低下させることがわかり、バリア機能を低下させることが推測された。IL-1beta に対する内皮細胞の応答に

関しては、すでにいくつか報告があるが、今回申請者らはヒトの全遺伝子に関しての遺伝子発現を調べたため、従来報告されていない多くの遺伝子発現を発見し、報告した。また、好中球の浸潤時の遺伝子発現に関しては、その実験系の構築自体が困難であったため、高く評価された。個々の遺伝子の働きに関しては、現在さらに調査中である。

４．その他、上記の会議又は集会以外の訪問先、トピックスなど

今回の学会で興味深かったのは、前述したように分子、遺伝子に関する研究報告が非常に多かったことであるが、各種分子間の接着力の計測や、分子レベルの変形挙動解析に AFM が幅広く利用されていたことである。申請者が発表したセッションでも、６演題中３件で AFM が利用されていた。バイオメカニクス領域のさらなる発展のために、今後さらに、マイクロ／ナノオーダーの力学解析のための新たな計測方法の開発も目指していきたいと感じた。

学会での発表風景

学会場前にて

神戸大学大学院医学系研究科　教授
熊谷　俊一

会議等名称　　第 9 回アジア臨床病理学会

開催地　　神戸国際展示場

時　期　　平成 18 年 10 月 11 日～10 月 12 日

1. はじめに

第 9 回アジア臨床病理学会は平成 18 年 10 月 11 日、12 日の 2 日間に渡って、神戸国際展示場にて開催されました。アジア各国から臨床病理分野における医師及び研究者が参加し、アジア各国の臨床検査の現状や将来への展望に関し活発な討議が行われました。

本学会では、シンポジウム、ワークショップ、そして一般演題に数多くのアジアの研究者が参加しました。その参加費用の一部を中谷電子財団から援助していただいたことにより、多くの研究者の参加が可能となり学会が大変有意義なものとなりました。

2. 被招聘者の紹介

インドネシア、韓国、モンゴル、台湾からの 15 名の研究者の招聘を行いました。字面の関係で御所属と講演内容についてのみ紹介させていただきます。

Dr. Hardjoeno (Indonesia)
(所属)President, Indonesian Association of Clinical Pathologist
Dr. Ida Parwati (Indonesia)
(所属)Department of Clinical Pathology Hasan Sadikin Hospital-Padjadjaran University, Bandung
(講演)Current and Future Genetic Test in Indonesia; A Cuntry Report
Dr. Lia Gardenia Partakusuma (Indonesia)
(所属)Head, Clinical Pathologist and Microbiology Laboratory, Pershabatan Hospital, Jakarta
(講演)Avian Influenza in Indonesia: Laboratory diagnostic problem
Dr. Mansyur Arif (Indonesia)
(所属)Department of Clinical Pathology, Faculty of Medicine, Hasanuddin University
(講演)The Use of 5 diff hematology Analyzer in Predicting Dengue Infection Durong Outbreak at aendemin Area
Dr. Marzuki Suryaatmadja (Indonesia)
(所属)　Department of Clinical Pathology, Faculty of Medicine, University of Indonesia
(講演)　Current Status of Clinical Pathology in Indonesia
Dr. Oh-Hun Kwon (Korea)
(所属)　Secretary General, Korean Association of Clinical Pathologist
Dr. Eui-Chong Kim (Korea)

（所属） Professor and Chairman, Department of Laboratory Medicine, Seoul National University
（講演） Association between *SCCmec* subtypes and toxin gene profiles of MRSA
Dr. Khurelbaatar Nyamdavaa （Mongolia）
（所属） School of Biomedicine, Health Science University of Mongolia
Prof.Namid Munkhtuvhin （Mongolia）
（所属） Central Scientific Research Laboratory, National Institute of Medicine, Ulaanbaatar, Mongolia
（講演） Current Circumstances of Clinical Pathology in Mongolia
Dr. Bumdelger Batmunkh (Mongolia)
（所属） Researcher, Central Scientific Research Laboratory, National Institute of Medicine, Ulaanbaatar,
（講演） Hematology and Immunology in Mongolia
Dr. Batmunkh Munkhbat （Mongolia）
（所属） Central Scientific Research Laboratory, National Institute of Medicine, Mongolia
（講演） Peripheral Myelin Protein 22 Duplication in Charcot-Marie-Tooth Type 1A Disease
Dr. Pagjabyn Nymadawa (Mongolia)
（所属） National Center of Communicable Diseases, Ministry of Health,
（講演） Emerging and Re-emerging Infectious Diseases and Their Diagnostic Modalities in Mongolia
Dr. Chien-Feng Sun (Taiwan)
（所属） President, Taiwan Association of Clinical Pathologist
Dr. Dong-Tsamn Lin (Taiwan)
（所属） Associate Professor, Department of Laboratory Medicine and Pediatrics, College of Medicine, National Taiwan University
（講演） Clinical Assesment of PFA-100-A Single Institutional Experience
Dr. Tjin-Shing Jap (Taiwan)
（所属） Section of Biochemistry, Department of Pathology and Laboratory Medicine, Taipei Veterans General Hospital, School of Medicine National Yang-Ming University, Taipei
（講演） Mutation in the Epidermal Growth Factor Receptor in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer

3. 会議または集会の概要

アジア臨床病理学会(The Asian Society of Clinical Pathology and Laboratory Medicine:ASCPaLM)は、アジア地域における検査医学に関する研究の進歩と知識の普及を図る目的で、1975 年に始まった日中韓合同臨床病理会議を起源としております。1990 年にアジア臨床病理会議(ACCP)に発展拡充され、第１回会議を札幌にて開催し、更に ACCP は 2002 年に現在の名称であるアジア臨床病理学会に名称変更を行い、以後隔年でアジア各国で学会を開催しています。

第 9 回大会となる本大会は、平成 18 年 10 月 11 日、12 日の 2 日間に渡って、神戸国際展示場にて開催されました。臨床病理分野における医師及び研究者が、アジア、欧米各国より 180 名以上参加されました。アジア各国の臨床検査の現状や将来への展望に関し活発な討議が行われ、盛況のうちに終了し、

非常に意義深い学会となりました。また、研究に関する討論を通じて、アジア各国の研究者が情報交換し、交友を育むことができました。今後、今大会での研究成果をさらに発展させることにより、臨床検査医学の発展に貢献できるものと思われます。

4. 会議の研究テーマとその討論内容

本大会ではアジアの臨床検査に関する研究成果が様々な観点から発表されました。二つのシンポジウムでは、「アジア各国の臨床検査の現状」「新興感染症と臨床検査」が取り上げられました。前者では、検査室の自動化の問題、検査の標準化の問題、などが討論されました。後者では、ウイルス感染症、新興感染症の他、薬剤耐性菌の問題などが討論されました。ワークショップでは「新しい血液検査・免疫検査」「遺伝子検査の現在と未来」をテーマに各国の演者から最新の研究成果が発表されました。特別講演、招聘講演、教育講演、では、「成人Ｔ細胞性白血病」「神経疾患の遺伝子治療」「糖尿病の検査」「検査の自動化」「臨床検査における教育」「免疫テスト」などに関し、内外の専門家による講演が行われました。一般演題は７０近くの発表があり、特に若手研究者からの発表が口演やポスター形式でなされ活発な討論が行われました。

シンポジウムとワークショップは、モンゴル、インドネシア、韓国、台湾、中国、日本からの演者が発表するという国際色や豊かなものでした。一般演題も半数が海外からのもので、活気ある討論が行われました。一般演題では個別の問題を取り扱い、科学的にレベルの高いものが多く発表されました。

5. 招聘した成果

アジアからの演者招聘により、国際学会ならではの討論が可能となりました。特にアジアにおける感染症の様相は国により特徴があり、それぞれの国における検査医学の取り組みの報告により、他の国では比較的稀な感染症に対する取り組みを学ぶことができました。また、他国の諸問題とそれらに対する取り組みや研究の現状を理解することで、自国の問題を解決する参考にしたり、あるいは助言したりといったことが可能となりました。

１．国際展示場内　メイン会場の様子

２．シンポジウムⅠ　　“アジア各国の臨床検査の現状”

３．イブニングセミナー、東京工科大学　軽部　征夫先生

”Recent Trends of Biosensor Research and Development”

浜松医科大学医学部・臨床検査医学　教授
前川　真人

会議等名称　　第５７回日本電気泳動学会総会

開催地　　アクトシティ浜松

時　期　　平成18年10月27日ー28日

１．会議の概要

平成１８年１０月２７，２８日の２日間にわたり、アクトシティ浜松、コングレスセンターにて第５７回日本電気泳動学会総会を主催した。日本電気泳動学会は、電気泳動を中心とする新しい分離分析技術の開発や理論の確立、および基礎研究および臨床医学研究の分野における応用研究を促進することを目的とし、1950年に設立された。今回の学会総会が第57回を数える歴史のある学術集会である。現在電気泳動は、タンパク質だけでなく核酸や糖質などのさまざまな生体分子の分離分析法として、世界各国で、基礎研究としての生命科学はもとより、応用科学として医学、創薬、農学、水産・畜産学、犯罪捜査など、幅広く利用されている。

本学会の学術集会を開催することによって、基礎科学と臨床科学を結ぶ掛け橋となる総合的な学問の研究成果を発表し、さらに薬学、農学、畜産学、理工学など広い範囲にわたる知識を吸収する場とし、シーズとニーズが出会う機会を得る場としても位置づけられる。日本電気泳動学会の全国集会が静岡県に来るのは、約２０年ぶりであり、応用科学を通じて静岡県の産業界にも学問的な貢献ができたものと考える。今回の参加者はちょうど 200 人ほどであり、最近の本会として盛況な学会となった。

２．会議の研究テーマとその討論内容

本学会では、一般演題は全て口演発表とし、一部屋で十分な討論ができるようにした。演題数は３１題を数えた。また、一般演題と同じ時間帯に企業からの新しいシーズを提供してもらうために、テクニカルセミナーを募ったところ３題が集まった。初めての試みでもあり、尻込みされたのではないかと思われる。特別講演などの内容を以下に示す。

①　特別講演：「拡大するユビキチンの世界：基礎から病態へ」
田中啓二（東京都臨床医学総合研究所・分子腫瘍学研究部門）
②　教育講演：「臨床検査領域での分離分析」　菅野剛史（浜松医療公社）
③　シンポジウム１：「エピジェネティクスとRNAワールド」
「胚発生とＤＮＡメチル化、エピジェネティクスの世界」
　岡野 正樹（理化学研究所、発生・再生科学総合研究センター）

「ヒストンメチル化修飾と疾患の世界」

眞貝 洋一（京都大学ウイルス研究所　感染症モデル研究センター）

「RNA 修飾の世界」

鈴木　勉（東京大学大学院工学系研究科　化学生命工学）

「アンチセンス RNA の世界」

舩渡忠男（京都大学医学部保健学科・検査技術科学専攻・情報理工医学講座）

追加発言

「It's a microRNA World」　水谷隆之（B-Bridge）

④　シンポジウム２：「臨床検査値に異常を及ぼす体液成分−発見から報告の仕方まで」

序論−異常反応について　　藤田清貴

実例１−臨床経過と矛盾する原因不明の高アミラーゼ血症

ー骨髄腫細胞はシアリル唾液型アミラーゼを産生するー

北大・附属病院検査部　重村雅彦

実例２−アルブミンが総蛋白よりも高値を示した異常解析例

九州大学・附属病院検査部　青木義政

実例３−免疫グロブリン定量値と血清蛋白分画値との乖離例

青森県立中央病院・臨床検査部　佐藤裕久

実例４−高ＬＤ血症の原因探索、特にＬＤアイソザイム解析から見出された知見

浜松医科大学医学部附属病院・検査部　石川仁子

対処例−日常検査での検査過誤防止の為のシステム構築

―自動分析装置での異常反応チェック法の設定を中心にー

信州大学医学部附属病院・臨床検査部　菅野光俊

他に、ワークショップ「タンパク分画用の新規セルロースアセテート膜、セレカＶＳＰの性能評価」、ランチョンセミナー、第４５回日本電気泳動学会児玉賞受賞講演、機器展示などを行った。

３．会議のトピックス

学術プログラムには、最近のノーベル賞受賞対象となったユビキチン・プロテアソームシステム、マイクロＲＮＡなど、電気泳動をはじめとした電子計測技術を十分に活用した応用例、技術開発例を聴講することができた。エピジェネティクスもポストゲノム時代の大きな研究テーマの柱として、そのプロジェクトが開始されたアップデートな話題であったと自負する。また、技術を全面に出した学会でもあり、今回設けた企業からのシーズの提案につながるテクニカルセミナーをオリジナルな研究成果ととらえ、一般演題の中で扱うことは、今後ますます重要となる医工連携、産学協同の方針を進めるにも役立つものと考える。

懇親会は１日目のプログラム終了後、学会会場に隣接するオークラアクトシティホテル浜松で開催さ

れた。予定よりも大勢の参加者で、一日の疲れも癒す文字通り懇親を深めることができた。

学術プログラム、交通の便、会場の立地、ホスピタリティなど、参加者からお褒めいただき、盛況で幕を閉じられた。

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報告し、本学会への助成に対して厚くお礼申し上げます。

特別講演の様子

シンポジウム１の様子

教育講演の様子

懇親会の様子

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	^{15}O 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

第２２回（平成１７年度）技術開発助成対象

開発研究

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

奨励研究

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

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
平成 18 年度	平成 19 年２月 23 日	13 件	1,968 万円
累計		232 件	44,928 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	ニユージーランド ダニーデイン	11 月

平成 10 年度技術交流（派遣）助成対象

氏　　名	所属機関・職名	会　　議　　名	開催地	時　期
岡田　徳次	新潟大学工学部 教授	ロボティクスと自動化に関する電気電子学会国際会議	ベルギー ルーベン	平成 10 年 ５月
橋本　大定	東京警察病院 外科部長	(1)第６回世界内視鏡外科学会 (2)腹膜鏡下手術シンポジウム	(1) イタリア・ローマ (2) ドイツ・トリット リンゲン	６月
松本　健志	川崎医療短期大学 助教授	第 71 回米国心臓学会学術集会	アメリカ ダラス	11 月

平成 11 年度技術交流（派遣）助成対象

氏　　名	所属機関・職名	会　　議　　名	開催地	時　期
石田　英之	東海大学医学部 講師	第 44 回米国生物物理学会	アメリカ ニユーオリンズ	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

平成 17 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
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．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

氏　名	所属機関・職名	被招聘者	会議名	開催地	時期
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

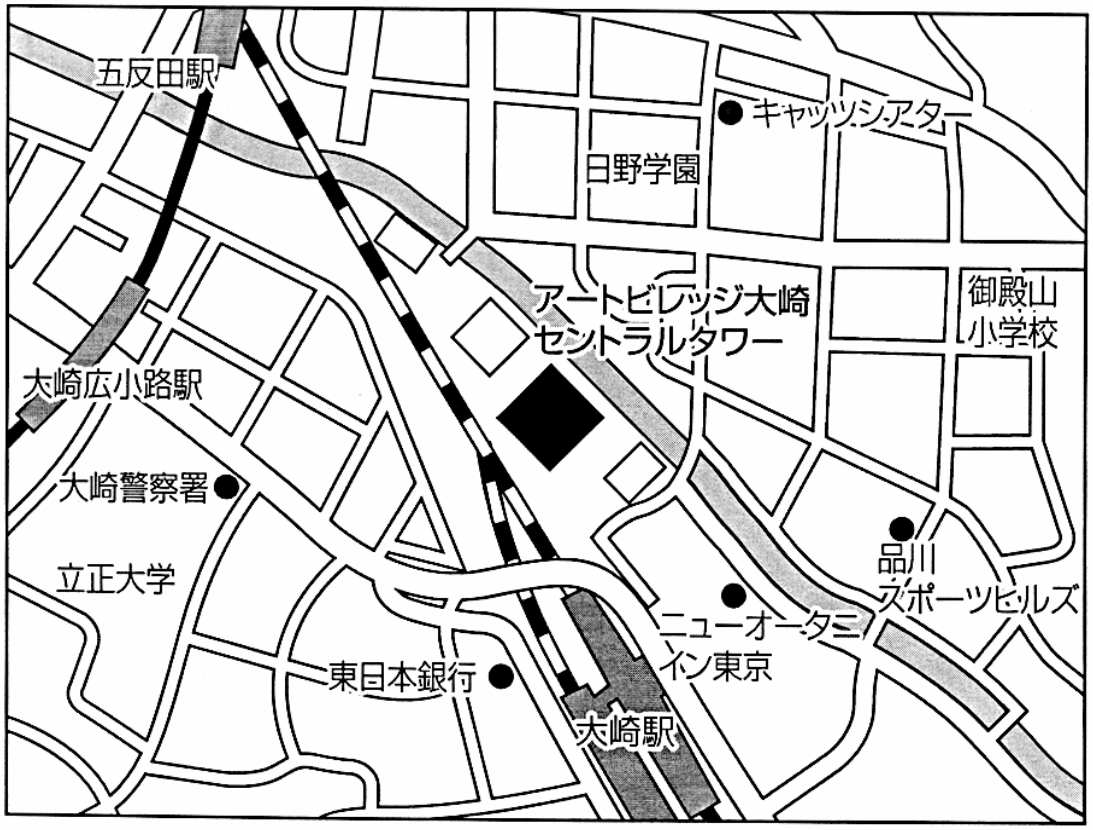
平成 15 年度技術交流（会議等）助成対象

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
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

平成 17 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
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

財団法人中谷電子計測技術振興財団　御案内図



財団法人中谷電子計測技術振興財団

〒141-0032 東京都品川区大崎一丁目２番２号
アートヴィレッジ大崎セントラルタワー8 階
電　話：03-5719-5216(代)
ＦＡＸ：03-5496-9217
ＵＲＬ：http://www.nakatani-foundation.jp/
E-mail：info@nakatani-foundation.jp

財団法人 中谷電子計測技術振興財団　年報

21号

平成19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

〒141-0032　東京都品川区大崎一丁目2番2号
アートヴィレッジ大崎セントラルタワー8階

TEL(03)5719-5216　FAX(03)5496-9217

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