ISSN 0914-2487

公益財団法人
中谷医工計測技術振興財団

年　報 vol. 28

Annual Report 2014

Nakatani Foundation for Advancement of Measuring Technologies in Biomedical Engineering

28 号

公益財団法人
中谷医工計測技術振興財団

年　報

28 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 25 年度事業概要 …… 4
Ⅰ 技術開発に対する助成事業 …… 4
Ⅱ 中谷賞に対する表彰事業 …… 6
Ⅲ 技術交流に関する助成事業 …… 6
Ⅳ 調査研究に対する助成事業 …… 8
Ⅴ 医工計測技術に関する情報の収集及び提供 …… 8
平成 25 年度贈呈式 …… 9
平成 24 年度（第 5 回）中谷賞研究概要 …… 14
平成 23 年度（第 28 回）技術開発助成成果報告 …… 23
平成 24・25 年度技術交流助成成果報告 …… 112
中谷賞に対する表彰状況 …… 154
技術開発に対する助成状況 …… 155
技術交流に対する助成状況 …… 175
調査研究に対する助成状況 …… 187

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

役員

理 事 長
輕　部　征　夫　東京工科大学学長　東京大学名誉教授
専務理事
家　次　　恒　シスメックス株式会社代表取締役会長兼社長
理　　事
浅　野　茂　隆　早稲田大学理工学術院化学科教授　東京大学名誉教授
熊　谷　俊　一　医療法人社団神鋼会総合医学研究センター長
朝　長　万左男　日本赤十字社長崎原爆病院名誉院長
西　川　伸　一　NPO 法人オール・アバウト・サイエンス・ジャパン代表理事　京都大学名誉教授
林　　正　好　シスメックス株式会社取締役・専務執行役員
監　　事
國　生　　肇　國生肇法律事務所（弁護士）
森　川　寛　行　森川寛行公認会計士・税理士事務所（公認会計士・税理士）

評議員

山　村　博　平　医療法人財団兵庫錦秀会西神看護専門学校校長　神戸大学名誉教授
八　幡　義　人　川崎医科大学名誉教授
戸　川　達　男　早稲田大学人間総合研究センター 客員研究員
渡　邊　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　大阪大学名誉教授
神　保　泰　彦　東京大学大学院工学系研究科教授
雪　本　賢　一　シスメックス株式会社顧問
中　島　幸　男　シスメックス株式会社取締役・専務執行役員

事業の概要

本財団は、医工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し、また人材を育成することによって、医工計測技術の広汎な発展を推進し、我が国経済社会の発展及び国民生活の向上に寄与することを目的として、次の事業を行います。

■医工計測技術分野における技術開発に対する助成
　医工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。
■医工計測技術分野における技術開発に顕著な業績をあげた研究者の表彰
　医工計測技術分野における技術開発の飛躍的な発展を期して、顕著な業績をあげた研究者を表彰します。
■医工計測技術分野における技術交流に関する助成
　医工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して助成します。
■医工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
　医工計測技術分野における技術の発展を推進するため、技術動向等に関する調査研究に対して助成します。
■医工計測技術に関する情報の収集及び提供
　医工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。
■科学教育振興に対する助成
　科学技術者の裾野拡大を目的として、中学・高校等における科学教育振興のために助成します。

平成 25 年度事業概要

我が国の経済は、一昨年来回復基調を持続し比較的堅調な経過をたどってまいりました。また円安効果なども好感され株価の戻りなどもあり久方ぶりに明るい景況感のもとに推移しましたが、一方で先行きは消費税増税の影響や海外でもウクライナの情勢などもあり不安定な要素も見込まれます。社会の構造的な問題として、少子化や高齢化などの課題も多く、こうした状況に対応していくためには、経済社会全体の拡大と変革を同時に達成していくことが必要です。そのためにも、新たな先導的産業を創出する科学技術の重要性は、ますます高まってまいります。中でも医工計測技術分野における基盤技術の促進は大変重要なテーマのひとつです。

公益財団法人中谷医工計測技術振興財団は、創立以来、計測技術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等を実施してまいりました。平成２５年度は、次年度に創立 30 周年を迎えるにあたり科学者を育成、支援するための教育振興プログラムなども加えて、より充実した事業活動を行えるよう準備に注力する中で、次の諸事業を実施いたしました。

Ⅰ．　技術開発助成事業

医工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。その医工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

医工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「生体に関する医工計測技術」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

公益財団法人中谷医工計測技術振興財団内に設置した審査委員会（梶谷委員長他１２名で構成）の委員により、各大学等から応募のあった５９件の研究テーマに対して、公正にして厳正なる審査を実施し、医工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２１件（開発研究１３件、奨励研究８件）を選出いたしました。

３．技術開発助成金の贈呈式

平成２６年２月２８日（金）世界貿易センタービル浜松町東京會舘において、第３０回技術開発助成金の贈呈及び研究発表を実施いたしました。

技術開発助成金は次頁の２１名の研究者に対して総額４，８２５万円を贈呈いたしました。

第３０回（平成２５年度）技術開発研究助成金贈呈者（敬称略・順不同）

開発研究助成　　単位：万円

氏　名	所属機関・職	研究題	助成金額
任　書晃	新潟大学大学院医歯学総合研究科 分子生理学分野　助教	内耳の微小振動現象の計測を指向した三次元断層撮影装置の開発と最適化	３００
平野　愛弓	東北大学大学院医工学研究科 医工学専攻計測・診断医工学講座 准教授	hERG チャネル組込シリコンチップに基づく薬物副作用評価に関する研究	２９１
黒尾　誠	自治医科大学分子病態治療研究センター　ゲノム機能研究部　教授	血中ＣＰＰ高感度測定系の開発と慢性腎臓病の臨床検査への実用化	３００
佐々木裕次	東京大学大学院新領域創成科学研究科 基盤科学研究系物質系専攻　教授	Ｘ線による細胞内でのタンパク質１分子内部高精度高速動態計測の実現	３００
高橋　忠伸	静岡県立大学大学院薬学研究院 生化学分野　講師	ウイルス酵素に対する新規高感度蛍光プローブによる感染情報の画期的検出技術	２００
西村　智	自治医科大学分子病態治療研究センター　分子病態研究部　教授	生活習慣病リスクを予測する生体光イメージングシステムの開発	３００
河合　秀幸	千葉大学大学院理学研究科 基盤理学専攻物理学コース　准教授	高性能低価格なＰＥＴ用 γ 線検出器の開	２９９
董　金華	東京工業大学資源化学研究所 プロセスシステム工学部門　助教	アルツハイマー病早期診断のための Quenchbody の開発	２８６
仁木　清美	東京都市大学工学部 医用工学科　教授	画像処理とスペックルトラッキング法を用いた頸動脈微量血管径変化の計測	２４９
鈴木　宏明	中央大学理工学部 精密機械工学科　准教授	臨床応用に向けたがん細胞薬剤排出スクリーニングチップの開発	３００
山澤德志子	東京慈恵会医科大学 分子生理学講座　助教	カルシウムイメージングを用いた悪性高熱症の病態解析	３００
松井　康素	独立行政法人国立長寿医療研究センター 先端診療部　関節科　医長	筋電図と加速度センサーを兼ね備えた運動時筋肉活動量の経時的測定記録装置の開発	２００

奨励研究助成

氏　名	所属機関・職	研究題	助成金額
坂口　怜子	京都大学 物質－細胞統合システム拠点 特定拠点助教	単一細胞内情報伝達物質の濃度変化を計測する細胞内蛍光センサーの開発	１５０
関　倫久	慶應義塾大学医学部 循環器内科学教室　助教	T 細胞受容体遺伝子領域を用いた iPS 細	１５０
田畑　美幸	東京医科歯科大学生体材料工学研究所 バイオエレクトロニクス分野　特任助教	エクソソームセンシングによる低侵襲・簡易がん検査デバイスの創製	１５０

柴田　綾	岐阜大学工学部 化学・生命工学科　テニュア・トラック助教	生細胞内遺伝子検出を目的とした自己切断型検出プローブの開発	１５０
臼井　健二	甲南大学フロンティアサイエンス学部 生命化学科　講師	アミロイドペプチドの線維化を規格化し細胞毒性測定が可能な光リンカー細胞アレイ	１５０
飯田　琢也	大阪府立大学21世紀科学研究機構 ナノ科学・材料研究センター　物理系専攻 テニュア・トラック講師	光による分子認識制御と高感度バイオセンサ応用	１５０
寺本　高啓	立命館大学理工学部 電気電子工学科　助教	超短パルスレーザーによるインパルシブラマン散乱顕微鏡の開発	１５０
遠藤　求	京都大学大学院生命科学研究科 統合生命科学専攻　助教	特定組織での遺伝子発現を非侵襲的かつリアルタイムで測定する方法の開発	１５０

Ⅱ．表彰事業（中谷賞）

生体に関する医工計測技術分野における技術開発の飛躍的な発展を期し、顕著な業績をあげた研究者の功績を讃えることを目的とした中谷賞は、公募により多数ご推薦を頂いた中から厳正に審査を行って、表彰候補者を決定し、贈呈式にて第６回中谷賞を授与いたしました。今年度から若手の研究者を対象とした奨励賞を新設しています。

第６回中谷賞受賞者（敬称略、順不同）

大賞　　単位:万円

氏　名	所 属 機 関・職	研 究 題 目	表彰金額
川田　善正	静岡大学電子工学研究所 生体計測研究部門　教授	電子線励起微小光源を用いた超解像光学顕微鏡の開発	５００

奨励賞

氏　名	所 属 機 関・職	研 究 題 目	表彰金額
藤田　克昌	大阪大学大学院工学研究科 精密科学・応用物理学専攻　准教授	ラマン顕微鏡の開発：細胞内無染色分子イメージングの実現	２５０
花岡健二郎	東京大学大学院薬学系研究科 薬品代謝化学教室　准教授	新たな赤色蛍光団の開発と蛍光プローブへの応用	２５０

Ⅲ．技術交流助成事業

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きております。平成２５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。結果、派遣１３件 総額２４４万円、招聘１件（２名）総額５０万円に対し助成を行いました。

平成25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
藤田　敏次	大阪大学微生物病研究所　感染症学免疫学融合プログラム推進室　助教	第15回国際免疫会議	イタリア・ミラノ	平成25年8月
荻　智成	豊橋技術科学大学大学院工学研究科機械工学専攻博士前期課程１年	IEEE SMC 2013	イギリス・マンチェスター	平成25年10月
岩崎　友哉	名古屋工業大学大学院工学研究科未来材料創成工学専攻　博士前期課程１年	第4回アジア錯体化学会議	韓国・済州島	平成25年11月
西尾　瑞穂	神戸大学大学院医学研究科　内科系講座放射線医学分野　特命助教	第99回北米放射線学会	アメリカ・シカゴ	平成25年12月
長尾　亮	大阪大学大学院工学研究科　環境･エネルギー工学専攻　博士前期課程１年	BiOS 2014, part of Photonics West	アメリカ・カリフォルニア・サンフランシスコ	平成26年1月～2月
法野　祐規	名古屋大学大学院医学系研究科　医療技術学専攻　博士前期課程２年	SPIE Medical Imaging 2014 国際光工学会	アメリカ・カリフォルニア・サンディエゴ	平成26年2月
田中　利恵	金沢大学医薬保健研究域　保健学系助教	SPIE Medical Imaging 2014 国際光工学会	アメリカ・カリフォルニア・サンディエゴ	平成26年2月
金子　智則	東京大学大学院情報理工学系研究科知能機械情報学専攻修士課程	The27th International Conference on Micro Electro Mechanical Systems	アメリカ・カリフォルニア・サンフランシスコ	平成26年1月
ディン　ホアンジャン	東京大学大学院情報理工学系研究科知能機械情報学専攻修士課程	The27th International Conference on Micro Electro Mechanical Systems	アメリカ・カリフォルニア・サンフランシスコ	平成26年1月
鈴木　崇大	東京大学大学院情報理工学系研究科知能機械情報学専攻修士課程	The27th International Conference on Micro Electro Mechanical Systems	アメリカ・カリフォルニア・サンフランシスコ	平成26年1月

ファン　クァンカン	東京大学大学院情報理工学系研究科 知能機械情報学専攻 修士課程	The27th International Conference on Micro Electro Mechanical Systems	アメリカ・カリフォルニア・サンフランシスコ	平成26年 1月
グッドウィン・ジョナサン	北海道大学病院　放射線診療科　特任助教	国際磁気共鳴学会･欧州医生物学磁気共鳴合同会議	イタリア・ミラノ	平成26年 5月
セーボレー那沙	東京農工大学大学院工学府　生命工学専攻　博士後期課程２年	The24th Anniversary World Congress on Biosensors (Biosensors2014)	オーストラリア・メルボルン	平成26年 5月～6月

平成25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
尾崎由基男	山梨大学医学部 臨床検査医学講座 教授	［ネパール］ Nirmal Baral ［中国］ Wei Cui	第9回チェリーブロッサムシンポジウム2014	神奈川・横浜	平成26年 4月

Ⅳ. 調査研究助成事業

生体に関する医工計測技術分野には様々な課題が存在しており、その調査研究を実施して得た成果を広く社会で活用するための助成事業は重要な意義を有しております。
平成25年度は審査対象がありませんでした。

Ⅴ. 医工計測技術に関する情報の収集及び提供

生体に関する医工計測技術関連の情報について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、財団の事業活動を取りまとめて「年報２７号」を作成し、広く関係機関に提供しました。また当財団の発行する年報のホームページ上での公開やデータベースとしての構築を図るべく調査を実施いたしました。

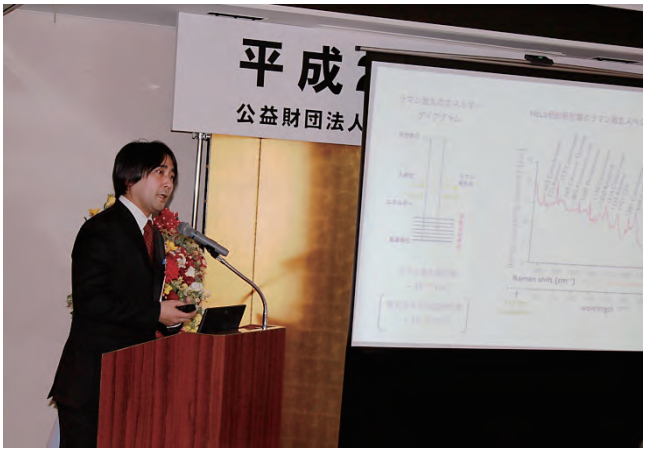
平成 25 年度贈呈式

ご挨拶をする輕部理事長

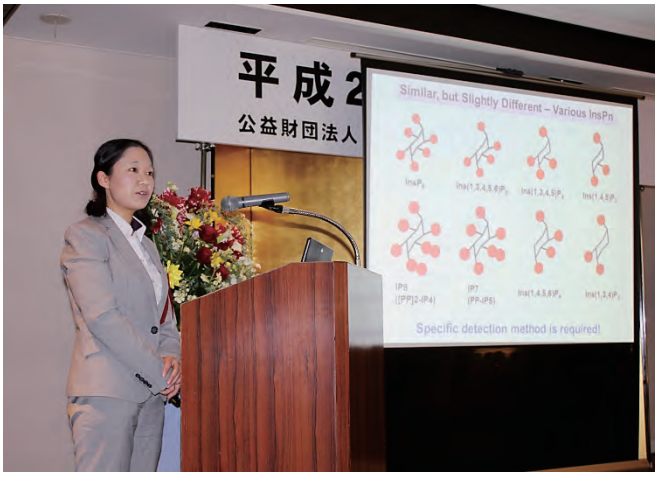
審査経過を報告する梶谷審査委員長

贈呈書の授与

研究の発表



中谷賞受賞者代表挨拶



上段左から、二木、飯田、柴田、臼井、寺本、鈴木、董、河合、関、松井、山澤、坂口
下段左から、平野、任、家次、花岡、藤田、輕部、川田、梶谷、黒尾、佐々木、高橋

記念懇親会

ご挨拶をする家次専務理事

乾杯の音頭をとられる浅野理事

平成２４年度（第５回）
中　谷　賞　研　究　概　要

Ｘ線位相イメージングによる高感度医用診断機器の開発

東北大学　多元物質科学研究所
量子ビーム計測研究分野
教　授　　百　生　　敦

１．はじめに

Ｘ線は物体内部を透かして見せるプローブであり、１８９５年のレントゲン博士による発見直後からその有用性が認識され、人体内部の様子を診断するためのＸ線医用診断機器の開発が続けられてきている。今日では、胸部レントゲンなどの集団検診やＸ線ＣＴによる断層撮影など、様々な形態で様々な部位の検査に日常的に使われている。

Ｘ線画像の特徴はその高い空間分解能にある。Ｘ線医用診断機器では 0.1mm 程度の高い空間分解能を誇る装置もある。これは、ＭＲＩや超音波診断装置よりも優れており、医療分野においてＸ線画像は重要な役割を果たしている。しかし、その空間分解能で何でも映せるわけではない。Ｘ線画像のコントラストは、被写体をＸ線が通過する際の減衰の大小によって与えられる。Ｘ線は透過力が高いゆえに体の中を探ることができるのであるが、その透過力の差がコントラストに反映しているのである。Ｘ線画像で骨がよく映るのは、骨によるＸ線の減衰がまわりの軟組織より著しいからである。しかし、軟組織を検査したいとき、Ｘ線画像のコントラストが不十分であることが多い。腫瘍や軟骨などの軟組織の検査が病気の診断に不可欠であるケースの方がむしろ多く、Ｘ線画像診断ではこの問題の存在が長く甘受されてきた。造影剤の助けを借りてコントラスト強調する手立てはあるが、適用できる検査は限られる。Ｘ線撮影の高感度化・高コントラスト化の努力も行われているが、軟組織診断のために普及しているＭＲＩや超音波診断装置との競争も厳しい。

Ｘ線画像のコントラストのもととなる物質によるＸ線の減衰の差は、物質のＸ線吸収係数の差が起源になっている。Ｘ線吸収係数は物質を構成する元素の原子番号の四乗におおよそ比例する。軽元素からなる生体軟組織が十分なコントラストを生成しないのはこのためである。Ｘ線が発見されてから１００年以上の間、このコントラスト生成原理は変わっていない。このようなＸ線画像の欠点を何とか克服できないか？筆者は、Ｘ線の

減衰に頼るのではなく、X線の屈折に頼るX線撮影手法を開発することで、軟組織に対するコントラストを質的に改善する研究を行ってきた [1~3]。現在では、軟骨を検査するリウマチ診断装置や乳癌検診のためのマンモグラフィへの適用を狙い、プロトタイプ装置が病院で稼働し、医師による臨床テストが行われるに至っている [4~6]。本稿では、その原理、装置開発の経緯、および、今後の展望について解説する。

２．X線の屈折

一般的に病院等で使われているX線医用診断機器による画像を解釈する際、X線は被写体中を直進して検出される、すなわち、X線画像は被写体内部の構造の単純投影であるとされている。これは近似的に正しい。しかし厳密には、X線と云えども被写体によって僅かながら曲げられる。ここで紹介する方法では、「X線が曲がる」ことに頼ってコントラストを生成する。

X線を波として議論することにより、ここで紹介する撮影技術の原理を説明する。図１に示すように、X線の波が左から右に進んでいるとする。波の山を連ねた波面（図では鎖線で表記）は、物質を透過することによって形を変える。これは、物体の内部では波が伝わる速さが変わるからである。この波の変位を位相シフトと呼ぶ。X線があまり減衰しない場合でも、この位相シフトははっきり生じている。

X線の位相シフトと減衰の大きさ（相互作用断面積）を、原子一個当たりで元素ごとにプロットしたものを図２に示した。いくつかのX線のエネルギーについてプロットしたが、常に位相シフトの相互作用断面積が減衰の相互作用断面積より大きく、特に軽元素の領域では約千倍の違いがある。この領域では減衰の相互作用断面積が顕著に小さく、これが従来装置で軟組織に対するコントラストが乏しいことの理由である。一方、位相シフトの相互作用断面積は十分な大きさがあり、画像形成をこちらに頼れば軟組織であっても有用なコントラスト生成が期待できる。

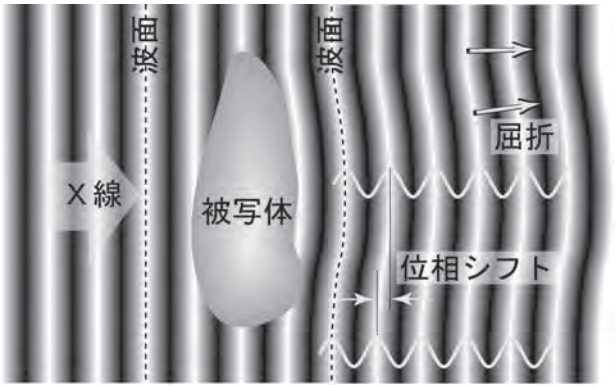


図１　波の位相シフトと屈折。

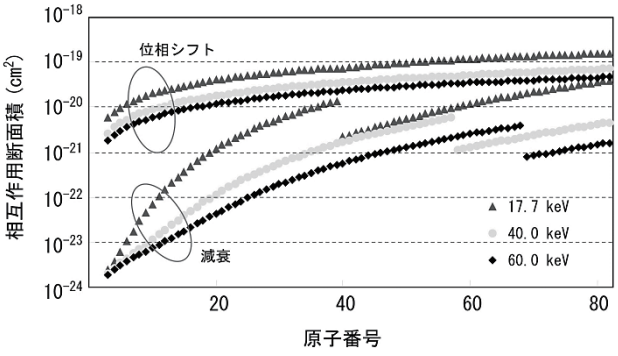


図２　原子によるX線の位相シフトと吸収の相互作用断面積。

しかし、通常のX線撮影を行っても、この位相シフトに起因するコントラストは得られない。何らかの工夫が必要である。図１に戻って、物質によって変形した波面に注目しよう。波の重要な性質の一つとして、波が伝播する向きがその波面に垂直な方向であるというものがある。もともと平らだった波面が図１のように変形するということは、波面上の各点でX線がその向きをそれぞれに変える、すなわち「屈折」することを意味している。このように考えれば、X線が曲がることは

自然な結果である。しかし、X線波面の変化、すなわちX線の屈折は、図１に描くよりも実際のところは遥かに小さい。X線が屈折によって曲げられる角度を見積もると、それは凡そ 1/10,000 度程度となる。X線が直進するという近似は間違いではないし、この屈折を検知するのも容易ではない。しかし、X線の屈折によってコントラストを生成することができれば、図２に裏付けされるように、軟組織に対する感度は大幅に改善する。X線百年のコントラスト機序からの跳躍が叶う。

３．Ｘ線の屈折を利用する新しい撮像法

3.1 Ｘ線位相イメージング

X線の位相シフト、あるいは、屈折を検出してコントラストを形成するいわゆるX線位相コントラスト法の研究は、１９９０年代から活発に行われた[7]。これは、シンクロトロン放射光という高輝度X線源が使えるようになったからであった。その方法としては、二光束干渉計を用いる方法、屈折を検出する方法、および、フレネル回折・フラウンホーファー回折に基づく方法などがある。詳細は割愛するが、手法によって得られる位相コントラストの種類はそれぞれ異なる。いずれにしても、共通の動きとして、デジタルX線画像計測に基づく「X線位相イメージング」としての発展が注目される。

X線位相コントラスト法で得られる画像には、一般的にX線減衰による吸収コントラストが混在しており、さらに撮影装置に起因する偽コントラストも共存している。それらを区別することは難しく、被写体の理解を時として妨げる。X線位相イメージングは、X線位相コントラスト法で得られる画像から、被写体によるX線の位相シフトあるいは屈折を分離して定量計測する技術であり、より高度な画像理解が可能となる。具体的には、所定の手続きによって複数の位相コントラスト画像を計測し、コンピュータ演算により各画素についてX線の位相シフトあるいは屈折を得る方法などがある。この技術に基づき、高感度なX線ＣＴ（X線位相ＣＴ[8]）も実現している。

3.2 Ｘ線透過格子を用いる方法

本稿では、X線透過格子を用いる方式（図３）を紹介する[3, 9]。１９９０年代からのX線位相イメージング研究では、シンクロトロン放射光施設で得られる高品質X線を使うことにより、生体軟組織が優れた感度で撮影されることが示された。それまでのX線画像の常識を打ち破るものであり、その実用化にも大きな期待が寄せられた。しかし、巨大なシンクロトロン放射光施設の使用を前提とする手法のままでは、いつでも・どこでも・だれでも使える技術にはなり得ず、実用化研究は結果的には進展しなかった。２０００年代に入り、この問題を解決し得る方法として筆者が始めた方法が図３(a)のX線 Talbot 干渉計[3]である。

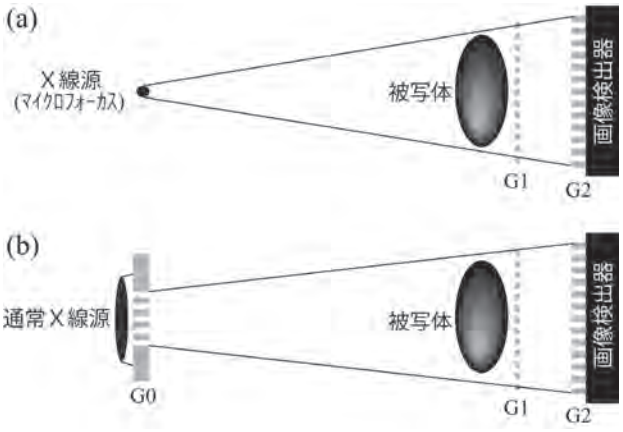


図３　Ｘ線 Talbot 干渉計(a)、および、Ｘ線 Talbot-Lau 干渉計(b)の構成。

X線 Talbot 干渉計の動作原理を、図４を用いて説明する。すだれ状の透過格子（G1）がX線で照射されており、ストライプ状のX線がその下流にできているとする（図４(a)）。格子の周期に対

応した縞模様のX線画像が観察でき、以下、これを（格子の）自己像と呼ぶ。G1 のすぐ前に被写体を置き、X線が屈折されるとすると、自己像はその影響で僅かに変形するだろう（図４(b)）。変形量は G1 から自己像までの距離に比例して大きくなる。これを調べれば被写体の構造を知ることができるはずである。通常のX線撮影においては、像のボケを避けるために、被写体と検出器の間にはできるだけ空間を入れないようにする。図４(a)では、そのようなボケの効果避けつつ、屈折の効果を顕にするために、Talbot 効果の考慮と照射するX線の空間的干渉性の確保（すなわち、波面の揃ったX線の使用）がなされる。これについては、後で再度触れるが、結果的にX線透過格子の周期が数 μm 程度とされることのみ、ここでは述べておく。

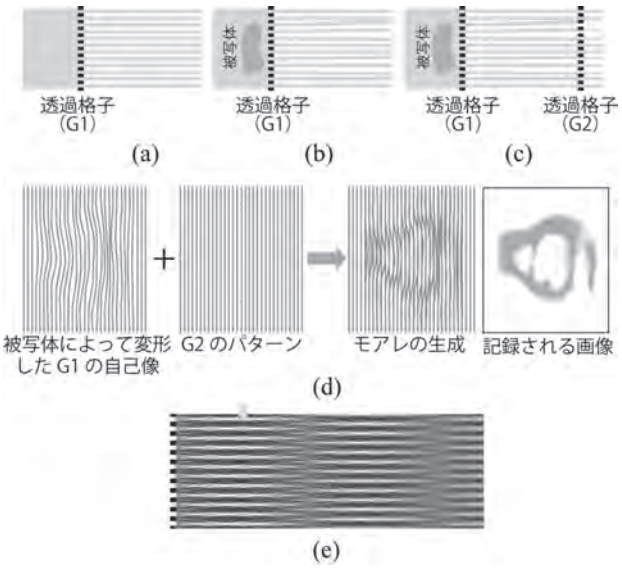


図４　X線 Talbot 干渉計によるコントラスト生成原理。格子の下流に形成されるストライプ(a)が被写体における屈折よって形を変える(b)。第２格子を重ねることにより(c)、屈折の様子がモアレ画像として可視化される(d)。格子下流のストライプは、厳密には Talbot 効果によって(e)のようになっているため、第２格子は特定の位置（矢印位置など）に配置する。

さて、そのような狭い周期の格子が形成する自己像の周期も細かく、通常のX線画像検出器では変形した自己像の様子は解像できない。そこで、自己像の位置にもう一つの透過格子（G2）を配置する（図４(c)）。G2 の格子周期が自己像のそれと同じにしてあれば、両者の重ね合わせにより、自己像の変形の様子をモアレ模様として可視化することができる。これが屈折検出の原理である（図４(d)）。モアレ模様は通常の画像検出器でも容易に解像でき、被写体の様子はモアレ模様の形態から調べることができる。

ここで、上で述べた Talbot 効果の考慮と空間的干渉性の確保について補足する。図４(a)では、格子の下流のどの位置でもストライプ状のX線が現れるように描かれている。厳密には、特に格子の周期が狭くなると、これは正しくない。Talbot 効果[10]（より広義には分数 Talbot 効果）を考慮する必要がある。これは、波の性質に起因して、X線の波長と格子の周期に基づき、特徴的な位置においてのみ自己像が現れる現象である。格子上の隣り合うスリットを通るX線の干渉効果であると理解される。図４(e)に格子下流の強度分布を計算した一例を示した。G1 の下流では実際はこのようになっているはずである。したがって、G2 を配置する位置には配慮が必要であり、たとえば図４(e)中の矢印の位置が選ばれる。また、Talbot 効果が生じるためには、波面が揃ったX線、すなわち空間的干渉性の高いX線の照射が必要である。これを実験室で実現するためには、X線発生源ができるだけ小さいマイクロフォーカスX線源を用いるのがよい。通常のX線源では、半影による像ボケの効果が大きく、Talbot 干渉計は機能しない。

なお、マイクロフォーカスX線源からはコーンビームが得られるため、図４で描いた平行ビームの場合とは多少異なる。すなわち、ビームが広が

ることを幾何学的に考慮し、G2 の周期を G1 の周期より相似的に大きくしておく必要がある。Talbot 干渉計の機能としては変わりない。

加えて、Talbot 干渉計の機能させるために、単色Ｘ線を必ずしも用いる必要が無いことを強調したい。上の原理説明は単色Ｘ線を前提としている。Ｘ線の波長が短くなると、（分数）Talbot 効果で決まる最適な G1-G2 間距離は長くなる。これは、図４(e)が横方向に伸びることに相当する。しかし、実際のＸ線源は、連続的なスペクトルを持つＸ線を放射している。そこで、G1-G2 間距離を一定に保って、そのようなバンド幅の広いＸ線を照射するとどうなるか？G1-G2 間距離を一旦決めれば、それに最適であるＸ線波長から外れた波長を持つＸ線の影響が問題となる。詳細は割愛するが、最適波長から離れるほど生成されるモアレ模様の鮮明度が低下するが、それでもこれを全スペクトルで足し合わせると、位相イメージングに使用できるだけの十分な鮮明度を有するモアレ画像が得られることがわかっている。タングステンターゲットを有するＸ線源からの連続Ｘ線をそのまま用いても、実用的な撮影が叶う。

3.3 Ｘ線 Talbot 干渉計による縞走査法

さて、上で述べたモアレ画像の撮影だけではＸ線位相イメージングとは呼べない。被写体によるＸ線の屈折を定量計測するためには、一方の格子を周期方向に並進させ、複数の画像を得る方法（縞走査法）がある。格子を周期の N分の一（N は３以上の整数）だけ並進すると、モアレ模様の見え方は大きく変化する。これを N枚の画像に記録し、所定の演算を施すことにより、Ｘ線の屈折の度合を示す屈折画像が生成される [3]。同じ撮影データから、従来の画像に相当する吸収画像も同時に得られる。ぶどうを例に撮影した結果を図５に示した。

この過程で第３のコントラストが得られることに最近注目が集まっている [11]。これは、被写体があることによって、モアレ模様の鮮明度が低下する場合に顕著となる。上で述べたように、モアレ模様が生じることが本手法にとって重要であるので、このような現象は本来好ましくない。しかし、鮮明度の低下の度合を画像化することにより、吸収画像や屈折画像では描出できない構造が可視化できるのである。これは、被写体によるＸ線の極小角散乱が起因していると考えられている [12]。被写体中に数 μm から数十の μm の散乱体（生体では、微小石灰化や線維組織など）があると、これにより散乱されるＸ線はもはやモアレ画像の形成に寄与しなくなり、その結果として鮮明度の低下を引き起こすのである。それゆえ、この画像を散乱画像と呼んでおり、図５(c)のように、特徴的な画像が得られる。個々の散乱体が解像できるわけではないが、その分布が可視化される。このように、一回の縞走査法スキャンのデータから、演算処理の違いにより、常に三つの画像が得られることになる。

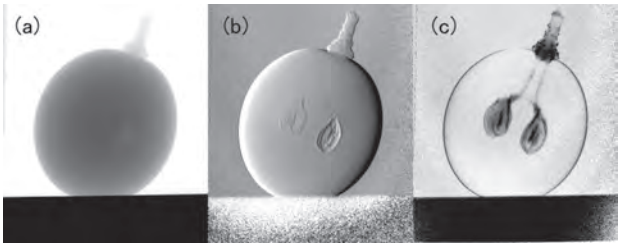


図５本手法によって計測されたぶどうの吸収画像(a)、屈折画像(b)、および、散乱画像(c)。

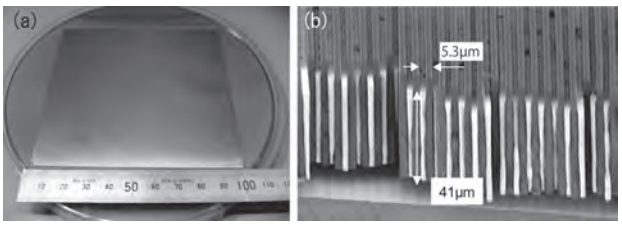


図６　Ｘ線透過格子。

3.4 Ｘ線 Talbot-Lau 干渉計への発展

Ｘ線 Talbot 干渉計にはマイクロフォーカスＸ線源が必要であることを述べた。ここで、医療応用を考える場合、撮影時間の問題に直面する。すなわち、一般的に市場で手に入るマイクロフォーカスＸ線源では、Ｘ線の明るさが不十分であるため、撮影時間が長くなってしまうという問題がある。かと言って、日常的に病院で使われている明るいＸ線発生装置では、上で述べた干渉性の問題でＸ線 Talbot 干渉計は機能しない。

これを解決する方法として図３(b)に示すＸ線 Talbot-Lau 干渉計がある[9]。これは、フォーカスサイズが大きい通常のＸ線発生装置ともう一枚の格子（G0）をその近くに配置する構成を持ち、下流の Talbot 干渉計に向けてＸ線を照射する。G0 上の一つのスリットに注目すると、その幅は求められる空間的干渉性を与える大きさになっている。ここを通るＸ線によって形成される G1 の自己像を考えよう。G0 上の隣のスリットを通るＸ線もやはり G1 の自己像を形成するが、ちょうど一周期ずれた自己像となるように G0 のスリットの周期を決めてあれば、すべてのスリットを通るＸ線は強め合うように自己像を形成する。その結果、下流の Talbot 干渉計によりモアレ画像が生成され、かつ、撮影時間が大幅に短縮される。得られる画像の空間分解能はフォーカスサイズによって決まるので、空間分解能については妥協しなければならないが、医用診断機器として受け入れられる撮影時間を重視すれば、Ｘ線 Talbot-Lau 干渉計方式が実用上もっとも有効であると判断できる。

3.5 Ｘ線透過格子の製作

Ｘ線透過格子はＸ線 Talbot(-Lau)干渉計を構成する重要な要素となる。すでに格子の周期は数 μm 程度としなければならないことは述べたが、Ｘ線を遮蔽できるだけの十分な高さ（Ｘ線が通る方向の厚さ）を持つ格子でなければならない。すなわち、きわめてアスペクト比の高いすだれ構造を形成しなければならない。しかも、撮影視野は格子の面積で決まるので、できるだけ大面積で格子を製作したい。筆者は、兵庫県立大学の服部正教授らとの共同研究により、Ｘ線リソグラフィと金メッキによるＸ線透過格子製作を実現し[13]、Ｘ線 Talbot(-Lau)干渉計の開発につなげた。金はＸ線吸収係数の大きい重金属であるために選んだが、それでも数十 μm の高さを必要とした。図６に製作されたＸ線格子を示す。面積としては最大 100mm 角まで可能となっている。

４．医用機器の開発

Ｘ線 Talbot(-Lau)干渉計によるＸ線位相イメージングの原理検証を終えた後、製品化を狙う医用機器メーカーと放射線科の医師を加え、我々は病院で稼働させられる装置の本格的な開発に着手した。

開発の方針として、製作可能なＸ線透過格子の仕様を鑑み、比較的小さい撮影視野で使用可能な応用ターゲットを設定することとした。すなわち、①軟骨に対する感度を利用し、指や掌の関節を撮影することによるリウマチなどの関節疾患の診断装置、および、②乳がん診断のためのマンモグラフィ装置である。なお、製作可能とされるＸ線透過格子のアスペクト比の制限から、あまり高いエネルギーのＸ線が使えない。管電圧 40～50kV 程度で駆動するＸ線発生装置を使うこととし、比較的薄い被写体に適用できることも上記のターゲット設定の理由である。

撮影の感度が増すことは、Ｘ線の照射線量の軽減にもつながる。しかし、従来の方法で撮影できる対象（骨折など）について、本手法でもって低

線量化を狙うわけではなく、むしろ、従来の方法では検知できない対象を、許容できる線量のもとで描出することを開発の目的とした。そこで、開発のチェックポイントとして、10mGy 以下の線量で軟骨が描出できるかを確かめ、さらにできるだけ低線量化を図るという方針を立てた。

まず、鶏手羽を用いた軟骨描出能の検証実験を行うために、X線発生装置(W ターゲット、0.3mm フォーカス)、G0（周期 30μm、開口 10μm)、被写体、G1（周期 4.5μm)、G2（周期 5.3μm)、および画像検出器（CCD、15μm 画素）を水平テーブル上に並べた構成を持つ装置を使った。X線発生装置は 40kV で運転し、格子配置は 31keV（波長 0.04nm）のX線に対して最適となるように選んだ。撮影実験の結果、9mGy で軟骨が明瞭に検出できることを確認した [14]。

これを受け、埼玉医科大学の倫理委員会承認を経て、解剖実習用の献体の指や掌、および膝の撮影実験を行うために、X線位相イメージング装置を付属病院に設置した [5]。装置の仕様は若干変更し、X線発生装置（W ターゲット、0.3mm フォーカス)、G0（周期 22.8μm、開口 10μm)、被写体、G1（周期 4.3μm)、G2（周期 5.3μm)、および画像検出器（フラットパネル、85μm 画素）とした。X線発生装置は 40kV で運転し、格子配置は 28keV（波長 0.044nm）のX線に対して最適となるように選んだ。撮影視野は 49mm 角であった。図 7 には右手親指第２関節の撮影結果を示した。屈折画像において、軟骨表面が描出されている。

さらに、これを患者さんの検査に使えるようにするために、装置は新たに縦型に改良された（図 8 (a)）[4, 6]。仕様は、X線発生装置をより明るくするためにフォーカスを 0.45mm に変更したことを除き、上記の献体を用いた実験装置と同等である。上部にX線発生装置が設置され、被験部（掌

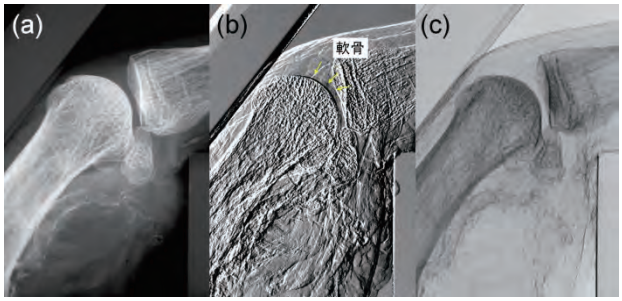


図 7　右手親指第２関節（献体）の撮影結果：(a)吸収画像、(b)屈折画像、および、(c)散乱画像。

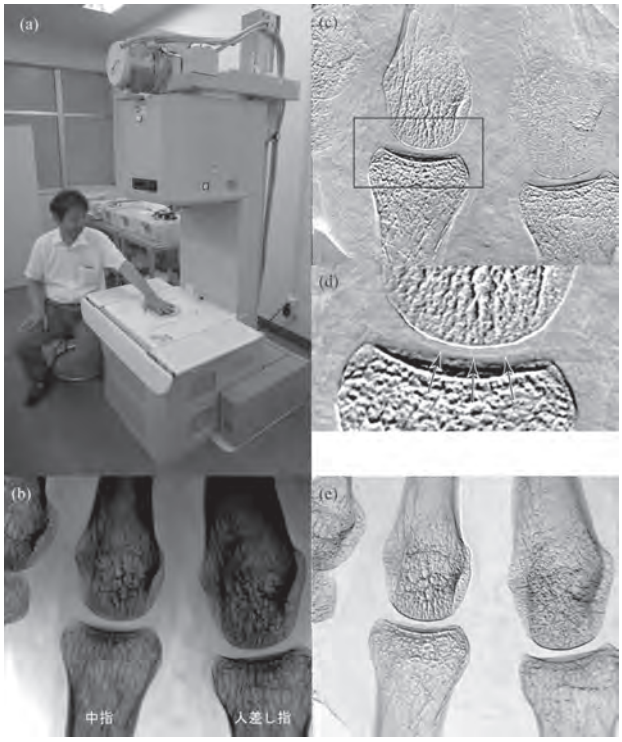


図 8　縦型のX線 Talbot-Lau 干渉計装置(a)、および、筆者の掌の撮影結果：(b)吸収画像、(c)屈折画像、(d)拡大屈折画像、(e)散乱画像。

など）を載せるテーブルの下に G1、G2、および画像検出器が設置されている。被験部をガイドライトに合わせるように固定し撮影する（都合により、図 8 (a)に固定具は撮影されていない)。縞走査法のステップ数 N は上記の実験までは 5 としていたが、本縦型装置では撮影時間をより短縮するために 3 とした。図 8 (b)-(e)にボランティアとして筆者の掌を撮影した結果を示す [6]。X線発生

装置の管電流を 100mA とし、撮影にかかった時間は 32 秒であった。ただし、実際のＸ線照射時間は 19 秒である。皮膚線量は 5mGy であった。

屈折画像（図８(c)およびその拡大図８(d)）に軟骨表面が描出できている。実際の診断では、軟骨表面の滑らかさや軟骨の厚さを画像診断することにより、疾患の早期診断が期待される。

続く乳癌診断を狙った開発においては、名古屋医療センターの倫理委員会承認の後、同様の装置を設置している。手術で切除した標本を用いて、様々な乳がん組織について、Ｘ線位相イメージング法によってどのような画像が生成されるかを調べている段階である。

図９に示した例では、悪性度が著しい部位が多いが、丸で囲ったところが比較的早期の腫瘍であると考えられ、これが散乱像でより明瞭に検出されていることが注目される。病理像による検査では、これは浸潤性乳管癌と呼ばれるもので、癌の腫瘤の他に、石灰化を伴う管内癌と石灰化を伴わない管内癌が認められる例である。本手法による早期診断の可能性を示唆するものである。

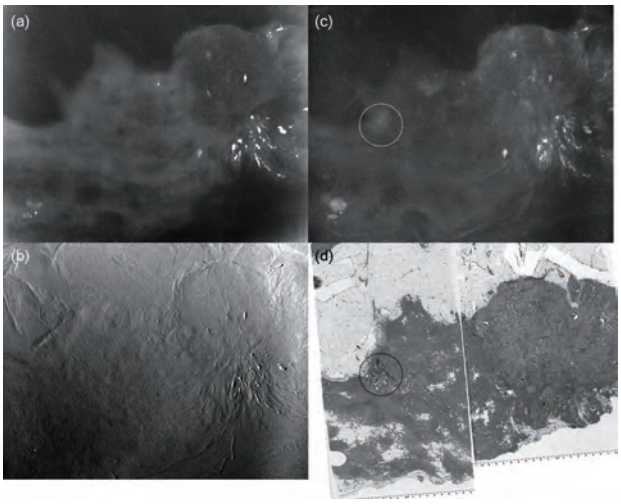


図９　乳癌切除術標本の撮影結果：(a)吸収画像、(b)屈折画像、(c)散乱画像、(d)光学切片写真（病理像）。

４．今後の展望

図８で紹介した装置は、現在できるだけ多くの患者さんに適用して臨床研究が進められており、日々撮影例が蓄積されているところである。疾病診断の有効性が統計的にも明白になり、医用機器としての承認を得て、できるだけ早期の製品化が叶うことを期待したい。

本手法によって得られる画像のコントラストは、ほとんどの放射線科医師にとって目新しいものであり、コントラストをどのように読影して診断につなげるかは、今後の課題であり、且つ、多くの作業を必要とするであろう。特に三つの画像が同時に得られるので、個々の画像単独で議論する以上の有効な読影が可能になるはずである。高度な画像処理の助けも有意義であると考えられ、読影法構築は今後の課題である。

一方、装置開発の側面においては、現状の装置仕様は決して十分なものではなく、特に製作できるＸ線格子の仕様に依存している。今後、より広い撮影視野でより高い管電圧が使える装置に発展すれば、撮影時間は短縮するし、検査対象となる部位もさらに広がるであろう。また、画像の奥行き方向で重なっている構造を分離して認識したいという要望もあるはずであり、これに対応することも必要である。Ｘ線ＣＴはそれを解決する方法であり、Ｘ線位相ＣＴが可能であることも既に述べた。ただし、現状の撮影時間を鑑みれば、ＣＴスキャンに必要となる時間は医用診断機器としての許容範囲を超えている。ただし、ステレオ撮影やトモシンセシスの形態で本手法を実施することは現状の撮影時間レベルでも有効な検討課題であろう。

最後になるが、本技術は「スーパーレントゲン」としてテレビ番組で取り上げられ[15]、機器メーカーや放射線医師に加え、多くの患者さんやその家

族からの期待が大きいことが実感させられた。真にこの技術が普及するためには、多くのプロセスと技術的改善が必要であり、今少しの時間がかかるものと思われるが、今後の進展に期待していただければ幸いである。

謝辞

本開発は、科学技術振興機構、研究成果展開事業のサポートにより実施された。X線格子の製作は兵庫県立大学高度産業科学技術研究所の服部正教授、野田大二助教らの協力による。X線Talbot(-Lau)干渉計の基礎開発においては、百生研究室の矢代航准教授をはじめ、多くのスタッフ・学生諸氏の貢献がある。医用機器開発においては、㈱コニカミノルタが参画し、本田凡博士、長束澄也氏他、多くの方々のご尽力が続いている。埼玉医科大学への装置設置と臨床研究においては、田中淳司教授、永島雅文教授らの関係諸氏にご協力いただいている。名古屋医療センターにおいては、遠藤登喜子博士らのご協力をいただいている。

参考文献

1) A. Momose et al., Demonstration of X-ray Talbot interferometry, *Jpn. J. Appl. Phys.* **42**, L866-L868 (2003).
2) 百生敦、医用画像分野におけるX線位相イメージングの期待、*応用物理* **76**, 363-368 (2007).
3) 百生敦、Talbot 効果を利用したX線位相イメージング、*放射光* **23**, 382-392 (2010).
4) J. Tanaka et al., Cadaveric and in vivo human joint imaging based on differential phase contrast by X-ray Talbot-Lau interferometry, *Z. Med. Physik* **23**, 222-227 (2013).
5) M. Nagashima et al., Application of X-ray grating interferometry for the imaging of joint structures, *Anat. Sci. Int.*, 89,95-100(2014)
6) A. Momose et al., X-ray phase imaging —from synchrotron to Hospital, *Phil. Trans. R. Soc. A*, 372,20130023(2014)
7) A. Momose, Recent advances in X-ray phase imaging, *Jpn. J. Appl. Phys.* **44**, 6355-6367 (2005).
8) A. Momose et al., Phase-contrast x-ray computed tomography for observing biological soft tissues, *Nat. Med.* **2**, 473-475 (1996).
9) F. Pfeiffer et al., Phase retrieval and differential phase-contrast imaging with low-brilliance x-ray sources, *Nat. Phys.* **2**, 258-261 (2006).
10) H. F. Talbot, Facts relating to optical science, *Philos. Mag.* **9**, 401-407 (1836).
11) F. Pfeiffer et al., Hard-X-ray dark-field imaging using a grating interferometer, *Nat. Mat.* **7**, 134-137 (2008)
12) W. Yashiro et al., On the origin of visibility contrast in x-ray Talbot interferometry, *Opt. Express* **18**, 16890-16901 (2010).
13) M. Matsumoto et al., Fabrication of diffraction grating for X-ray Talbot interferometer, *Microsyst. Technol.* **13**, 543-546 (2007).
14) K. Kido et al., Bone cartilage imaging with X-ray interferometry using a practical X-ray tube, *SPIE Proc.* **7622**, 76224O (2010).
15) ＴＢＳ「夢の扉＋」(平成 25 年 8 月 4 日放送)

平成２３年度（第２８回）
技 術 開 発 助 成 成 果 報 告

１．非接触型中耳可動性測定装置の開発と実用化
（電気通信大学大学院情報理工学研究科　小池卓二）---------- 24
２．室温で動作する生体磁気計測用集積化薄膜磁界センサの開発
（東北学院大学工学部　薮上信）---------- 33
３．磁気細胞パターニングによる１細胞機能画像解析システムの開発
（名古屋大学大学院工学研究科　本多裕之）---------- 40
４．心臓の高速超音波イメージング法の開発
（東北大学大学院医工学研究科　長谷川英之）---------- 49
５．近赤外線イメージングを用いた切除後残肝機能診断システムの開発
（北海道消化器科病院外科　田中栄一）---------- 57
６．把持力可視化による力覚提示可能な脳外科手術用マニピュレータの開発
（金沢大学理工研究域機械工学系　渡辺哲陽）---------- 62
７．ナノカーボン電極を用いた高感度ＬＰＳ検出法の開発
（独立行政法人産業技術総合研究所　加藤大）---------- 71
８．　分子探針によるＤＮＡ単分子検出技術の開発
（大阪府立大学 21 世紀科学研究機構ナノ科学・材料研究センター　西野智昭）---------- 80
９．カソードルミネッセンス顕微鏡による細胞内蛋白質のマルチカラーナノイメージング
（大阪大学基礎工学研究科　新岡宏彦）---------- 90
１０．微小培養環境の制御による毛細血管の再生と血管透過性による機能評価
（慶應義塾大学理工学部システムデザイン工学科　須藤亮）---------- 95
１１．ゲノム結合分子の網羅的同定方法の開発
（大阪大学微生物病研究所　藤田敏次）---------- 105

注１　顔写真は研究責任者です。

注２　本成果報告は平成 23 年度の助成金の贈呈に基づき、平成 24 年度に実施され、平成 25 年 9 月までに執筆された研究成果です。

非接触型中耳可動性測定装置の開発と実用化

研究責任者　電気通信大学大学院情報理工学研究科
知能機械工学専攻
教　授　　小　池　卓　二

1.　はじめに

ヒトの耳は外耳、中耳、内耳に大きく分けられる（図 1）。外界から外耳道に到達した音が鼓膜を振動させ、その振動を中耳の耳小骨が感覚細胞を有する内耳蝸牛に伝えることでヒトは音を聞くことができる。中耳は 3 つの耳小骨と鼓膜、鼓室からなり、耳小骨はツチ骨（Malleus）、キヌタ骨（Incus）、アブミ骨（Stapes）で構成されている。耳小骨は図 2 に示すように靭帯や筋腱により鼓室内に振動しやすいよう保持されているため、振動を蝸牛へ効率よく伝達することができる。しかし、耳硬化症や鼓室硬化症等の発症および加齢により、これら靭帯や筋腱の硬化、および耳小骨や鼓膜の固着が生じてしまうことがある。すると、耳小骨連鎖の振動が妨げられ、空気の振動（音）を内耳へと効率よく伝えることができなくなり、伝音難聴が生じる。伝音難聴から聴力を回復させるためには、外科的な手術によって固着を直接取り除き、耳小骨の動きやすさ（可動性）を正常な状態に復元する必要がある。しかし、術式決定に重要な固着部位の特定および固着の程度の判断には明確な基準はなく、医師が術中に針状の器具を用いて直接耳小骨を押し動かすことで可動性を判断している。そのため、経験の少ない医師では固着の状態を正確に判断できず、術後の聴力改善があまり優れない場合は再手術になるケースもある。

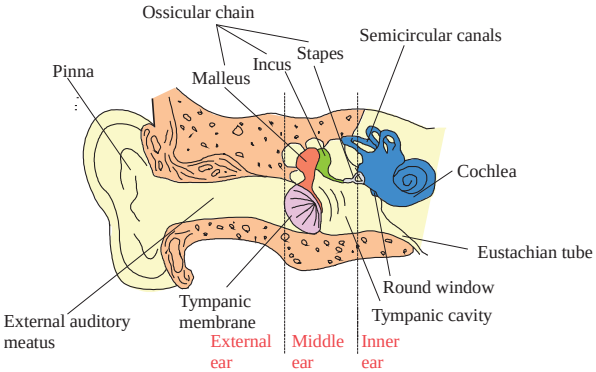


図 1　ヒトの聴覚器

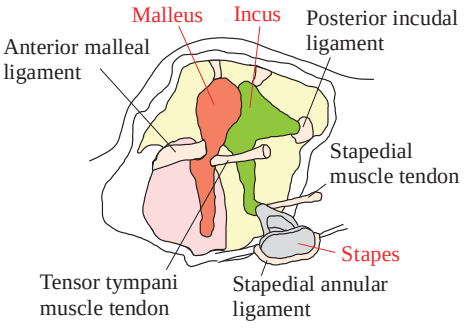


図 2　ヒト中耳の構造

現在、レーザー振動計などを用いてナノメートルレベルで耳小骨可動性の計測が可能[1)~3)]ではあるが、必要な装置を手術室に設置するには、サイズが大きくまたコストがかかることから、術中または日常的に使用することは困難であり、固着した耳の適切な治療法提示に使用するには難しい状況にある。手術の際に、耳小骨可動性を定量的に評価することができれば、どの様な治療を必要とするのか、という術式選定の判断基準となるとともに、術後に使用することによって聴力改善の評価も可能となり、術後成績の向上や再手術の可能性を低減させることが可能となると考えられる。

我々は現在までに術中使用を目的とした接触型の耳小骨可動性計測装置が開発し、耳小骨に直接変位を与え、その反力を計測することでその可動性を計測してきた[4)~6)]。しかし接触型での計測は、装置を直接耳小骨に接触させる必要がある。耳小骨は小さく壊れやすいため、装置が接触することにより耳小骨や蝸牛を破壊してしまう恐れがある。

そこで本研究では、直接耳小骨に接することなく耳小骨を変位させ、その変位を計測することでその可動性を求める非接触型耳小骨可動性計測装置の開発を行った。

2. 非接触型耳小骨可動性計測装置

非接触型耳小骨可動性計測装置は、耳小骨の変位を計測する非接触変位計測機構と耳小骨に変位を加える耳小骨加振機構からなる。図 3 に示すように、耳小骨加振機構により耳小骨を一定の力で変位させ、その変位を非接触変位計測機構にて計測する。

2.1 非接触変位計測機構

非接触変位計測には差動型光ファイバ方式変位計（NANOTEX、ATP-B20）を用いた（図 4)。 測定プローブ先端は耳小骨を計測しやすいように、直径 1.2 mm、長さ 20 mm のものを用いた。測定プローブ内部は、中心に配置された投光ファイバと、それを同心円上に取り囲む 2 つの受光ファイバからなる（図 5)。投光ファイバのスポット径は、直径 0.4 mm である。変位計の光源から投光ファイバに入射した光は、ファイバ内を全反射を繰り返しながら測定端に達し計測対象物に向けて照射される。対象物で反射した光の光環の径は、測定プローブ先端と対象物との距離に比例して変化するため、2 つの受光ファイバに入射する反射光の光量の比も、測定プローブ先端と対象物との距離に応じて変化する。この比を電位として出力することで変位計測を行う。

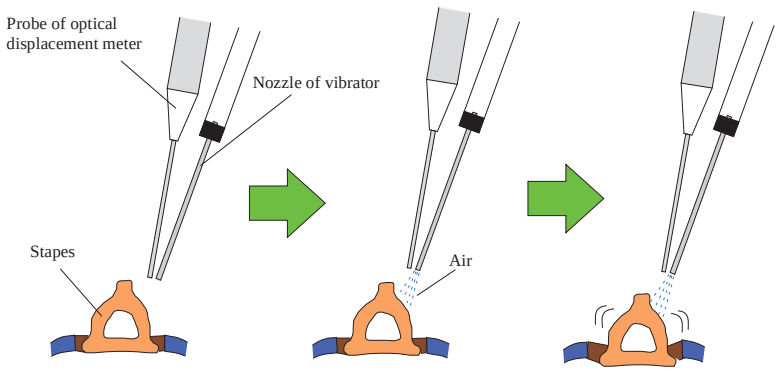


図 3　非接触型耳小骨可動性計測装置

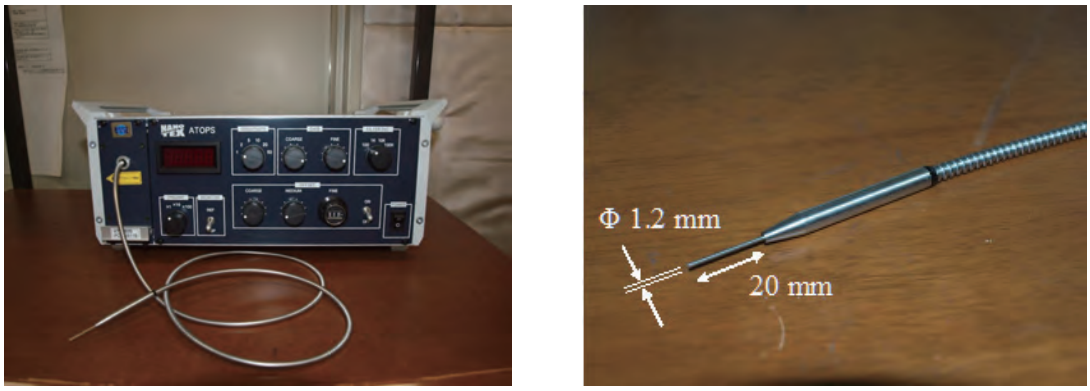


図 4　差動型光ファイバ方式変位計

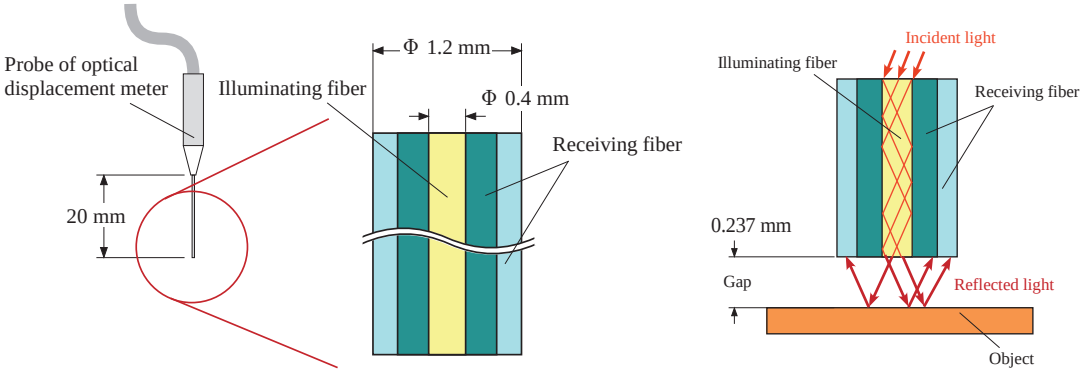


図 5　光ファイバの構造と計測原理

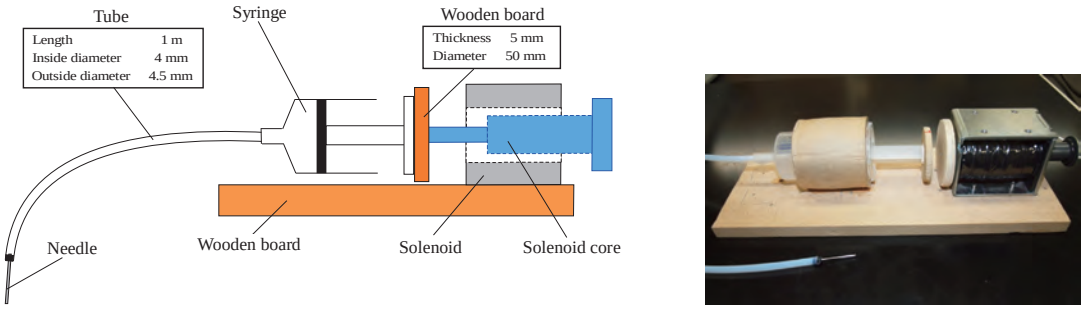


図 6　耳小骨加振機構

2.2　耳小骨加振機構

図 6 に作製した耳小骨加振機構を示す。本機構はプッシュソレノイドとシリンジ、その先端部に取り付けたチューブとノズルからなり、プッシュソレノイドでシリンジを押すことでノズル先端から空気が噴射され、耳小骨加振を行うものである。プッシュソレノイド（TAKAHA KIKO、CB15670033）とは、電流を流すことでソレノイド内の可動鉄心がスライドするアクチュエータの一種である。プッシュソレノイドのプッシュバー先端に直径 50 mm、厚さ 5 mm の木製の円板を取り付け、木製の土台に固定した。同様に、先端に内径 4 mm、外径 4.5 mm、 長さ 1 m のフッ素樹脂製のチューブと注射針を加工してパイプ状にしたノズルを取り付けた、容量 50 ml のシリンジ（Eppendolf、マルチペットプラス 4981）も土台に固定した。直流電源（TAKASAGO、KX-210L）を用いて電流をソレノイドに流すことで可動鉄心の位置がスライド

し、 プッシュバー先端に取り付けた円板がシリンジを押し、ノズル先端から空気が噴射される。

3. 異なるノズル径における加振力の評価

図 7 に示す 4 つのノズルを耳小骨加振機構に取り付け校正器の加振を行い、術中使用に適したノズルを検討した。

3.1 計測方法

計測の概略図を図 8 に示す。耳小骨加振機構に直径 0.65 mm のノズルを取り付けた。評価に用いた校正器を図 9 に示す。校正器は厚さ 0.3 mm、幅 10 mm のアルミ板を、長さ 110 mm となるように両端固定したもので、図に示す校正点のコンプライアンスが正常ヒトアブミ骨の値 1.4 mm/N、固着ヒトアブミ骨の値 0.18 mm/N となっている。この値は、接触型耳小骨可動性計測装置での、実際のヒトアブミ骨可動性計測により得られた値[7]を参考にした。光ファイバ変位計（NANOTEX、ATP-B20）の測定プローブをマニピュレータに取り付け、先端を校正器の校正点から垂直方向に 0.2 mm 離し固定した。加振機構のノズル先端部も同様にマニピュレータに取り付け、校正点を加振できるように 10° 傾け、垂直方向に 0.2 mm（これをノズル距離と定義する）離し固定した。この状態でソレノイドに 24.0 V、7.2 A の電流を流し、空気を噴射させ校正器を加振し、その際の校正器の変位を変位計で計測した。さらに計測により得られた校正器の変位と校正点の既知のコンプライアンスの値から以下の式を用いて校正器に与えた荷重を算出し、加振力とした。

$$\frac{\text{得られた校正器の変位 [m]}}{\text{校正点のコンプライアンス値 [m/N]}} = \text{加振力 [N]}$$

同様に、マニピュレータの微動ねじを用いてノズル先端と校正点とのノズル距離を 0.5、1、2、3 mm と変化させ、コンプライアンスが異なる 2 つの校正点（1.4、0.18 mm/N）で計測を行った。また、加振機構のノズル先端部を直径 0.80 mm、直径 1.2 mm のものと取り換え、さらにノズルを取り付けないチューブのみの状態（直径 4.5 mm）でも計測を行った。計測はそれぞれ 3 回ずつとした。

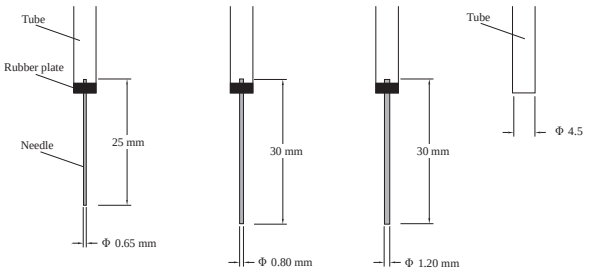


図 7　耳小骨加振機構のノズル形状

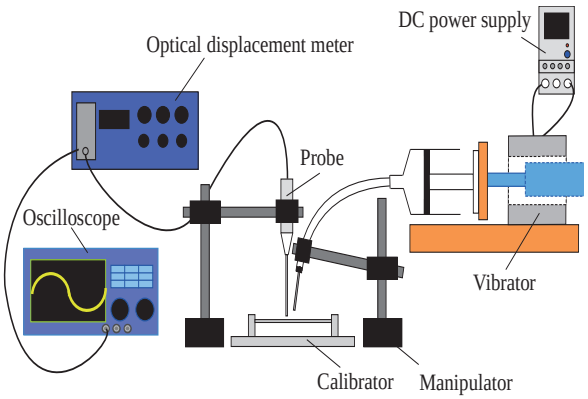


図 8　加振力評価装置の概略

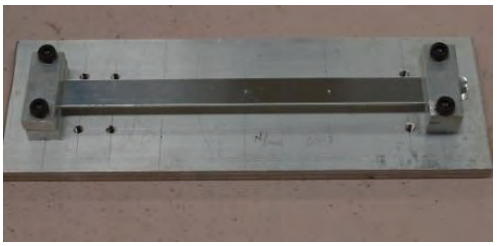


図 9　校正器

3.2 計測結果及び考察

図 10 に、ノズル距離 0.2 mm における計測結果から算出した加振力を、先端部径ごとに示す。青色の丸は正常時に相当するコンプライアンス値をもつ校正点、赤色の四角は固着時に相当するコンプライアンス値をもつ校正点の各計測における加振力を示し、各線は 3 回の計測の平均値を示す。先端部の径が太くなるにつれて加振力は大き

くなった。しかし直径 1.20 ㎜、直径 4.5 ㎜ では、コンプライアンスが異なる校正点を加振した際に加振力が大きく異なった。本装置は、既知の力を加えた際の耳小骨の変位を計測し、その可動性を計測する。そのため異なるコンプライアンスや計測回数によらず常に一定の力を加えることが可能な装置が必要である。このことから、今回の計測に用いた先端部の中で、耳小骨可動性計測に適するものは直径 0.65 ㎜、直径 0.80 ㎜ のノズルである。

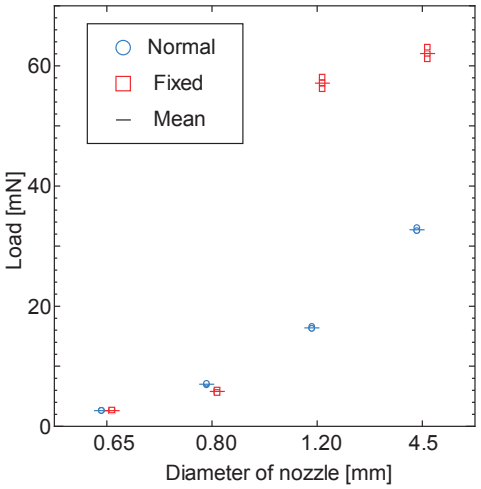
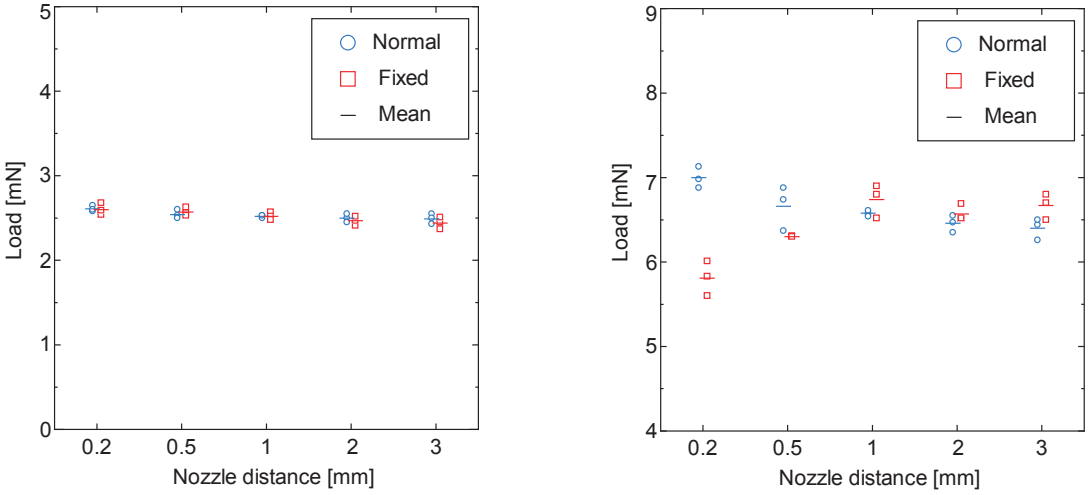


図 10　ノズル先端径と加振力の関係



(a) ノズル先端径 0.65 mm　　(b) ノズル先端径 0.80 mm

図 11　ノズル距離と加振力の関係

この 2 つのノズルについて、ノズル距離ごとの加振力の変化を図 11 に示す。直径 0.65 ㎜ のノズルは、ノズル距離を変化させても加振力のばらつきは 0.5 ㎜ 以下となった。ノズル距離を変化させても加振力が変わらないのであれば、実際の耳小骨可動性計測の際に耳小骨から離れたところからの加振が可能となるので、狭い視野の中でも計測が行いやすくなる。そこで、直径 0.65 ㎜ のノズルを用いることとした。

4.　変位計測機構と加振機構のプローブ化

臨床応用に向け、変位計測と加振の 2 つの機構を 1 つのプローブにする際、より視野を確保できるよう加振機構のノズルの固定位置を検討した。図 12 に示すように、

(a) 変位計測プローブ先端と加振機構ノズル先端を揃えた状態
(b) 変位計測プローブ先端からノズル先端を 5 ㎜ ひいた状態
(c) 変位計測プローブ先端からノズル先端を 10 ㎜ ひいた状態

この 3 通りで 2 つの機構を束ねることでプローブとし、加振力の評価を行った。変位計測プローブ先端と加振機構ノズル先端は図 12 に示すようにゴム板で作製したプレートを用いて束ねた。

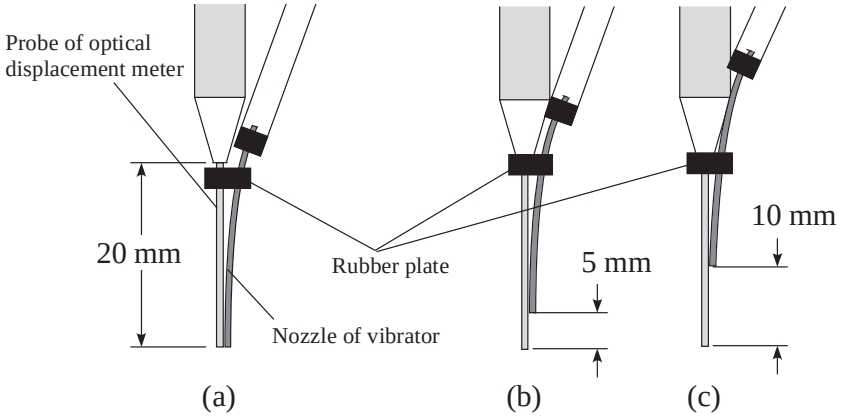


図 12　耳小骨可動性計測プローブのデザイン
(a) 光ファイバ式変位計測プローブ先端と耳小骨加振機構のノズル先端との距離 0 mm, (b) 5 mm, (c) 10 mm

計測方法は 3.1 と同様で、加振力の評価には耳小骨のコンプライアンスと同様の値を持つ校正器を用いた。今回は実際の耳小骨計測により近づくように、校正器の板ばね部分にアブミ骨を模した六角ナット（M2）を取り付け、そのナットを加振した。校正点のコンプライアンスの値は正常ヒトアブミ骨の値 2.2、1.3 mm/N、固着ヒトアブミ骨の値 0.27 mm/N とした。(a)～(c)のプローブで、コンプライアンスが異なる 3 つの校正点について、それぞれ 5 回ずつ計測を行った。

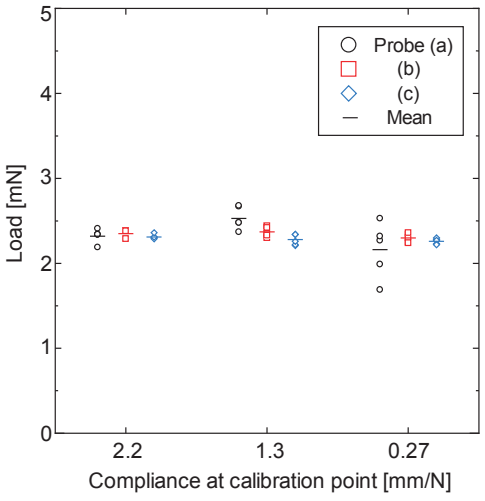


図 13　校正点のコンプライアンスと加振力の関係

図 13 に算出した加振力を各校正点ごとに示す。黒色の丸はプローブ(a)、赤色の四角はプローブ(b)、青色のひし形はプローブ(c)の各計測における加振力を、各線は 5 回の計測の平均値を示す。3 つのプローブの加振力に大きな差はなかった。計測回数や異なる硬さでのばらつきは 1 mN 程度であり、可動性計測に支障のない程度である。このことから、加振力はノズルの固定位置によらないので、より視野を確保できる 10 mm ひいて固定したプローブ(c)を用いることとした。

5.　ヒト耳小骨の可動性計測

5.1　計測方法

既往歴がなく耳小骨可動性が正常とみられる遺体（86 歳、男性）1 体のキヌタ骨について計測を行った。計測方法を図 14 に示す。図 15 に示すように、(A) キヌタ骨長脚に沿うように、(B) キヌタ骨長脚を垂直、(C) キヌタ骨ーアブミ骨間の関節（I-S joint）付近を垂直、(D) 計測点(B)と(C)の間を垂直に加振し、可動性を計測した。各計測部位に対して 3 回程度計測を行った。なお本計測は、慶應義塾大学医学部内倫理委員会の認可および遺族の承諾のもと行った。

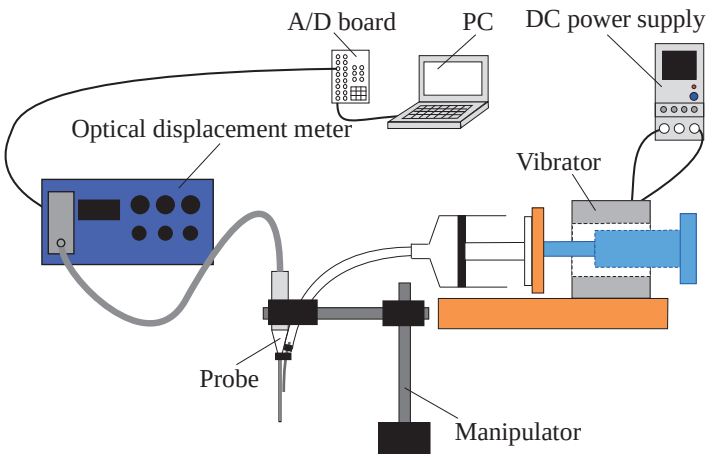


図 14　ご遺体計測用の計測装置構成

5.2　計測結果及び考察

計測点(A)、(D)で得られた変位計出力波形を図 16 に示す。計測点(B)、(C)に関しては信頼のおけるデータが得られなかった。横軸は計測時間、縦軸は変位計から出力される電位を示す。電位が正方向へ移動すると変位計測定プローブ先端から耳小骨が離れていることを示す。図 16 から、気流により耳小骨が変位していることがわかる。計測結果より算出したコンプライアンスの分布を図 17 に示す。青色の丸は計測より得られた各計測点のコンプライアンスの値を示し、黒線は各計測点でのコンプライアンスの平均値を示す。緑線で囲んだ範囲は、接触型耳小骨可動性計測装置によるアブミ骨固着患者 7 名のキヌタ骨コンプライアンス計測結果の範囲を示す[7]。なお、接触型耳小骨可動性計測装置によるキヌタ骨コンプライアンス計測は、アブミ骨固着患者を対象としたものであるが、一般にキヌタ骨－アブミ骨間の関節（I-S joint）は可動性がよく、アブミ骨が固着していてもキヌタ骨の可動性に関しては正常耳と近いものと考えられる。本計測と接触型の計測で得られたコンプライアンスを比較してみると、計測点(A)は接触型の範囲内、計測点(D)は接触型での計測よりもコンプライアンスが大きかった。本計測の I-S ジョイントは細くなっており、正常時よりもさらに動きやすい状態にあった。そのため、計測点(D)は接触型の計測結果よりも値が大きくなったと考えられる。計測点(A)は計測点(D)と比べ、ノズルが斜めになった状態で加振したため耳小骨に与えた力が小さく、コンプライアンスが小さくなったと考えられる。

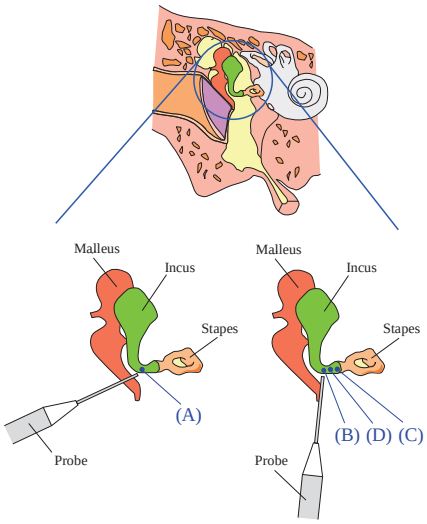
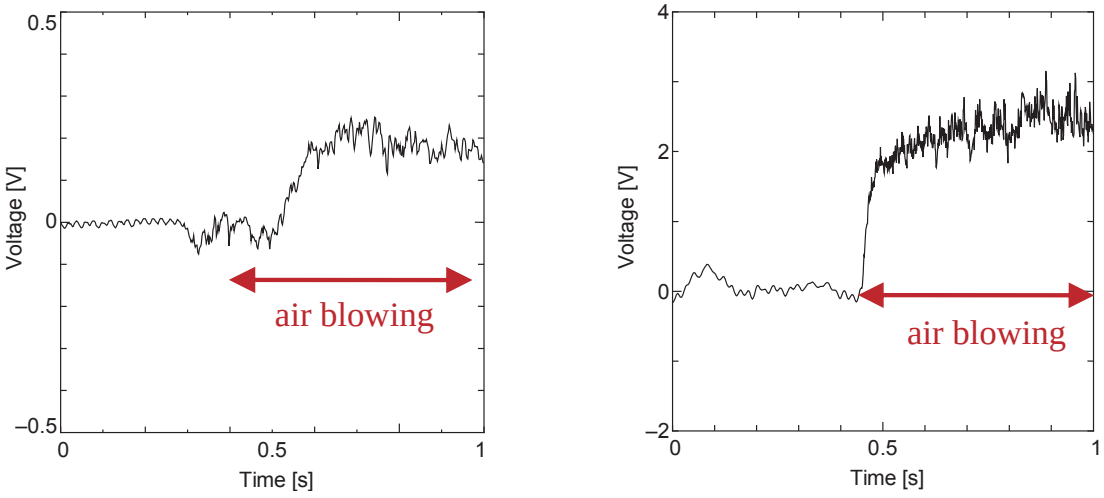


図 15　耳小骨可動性計測点



(a) 計測点 A　　(b) 計測点 D

図 16　光ファイバ式変位計測計の出力の時間変化

これらのことから、本装置を用いてヒト耳小骨可動性を評価可能であるが、耳小骨の計測部位や関節の状態によってコンプライアンスの値は変化することが考えられる。

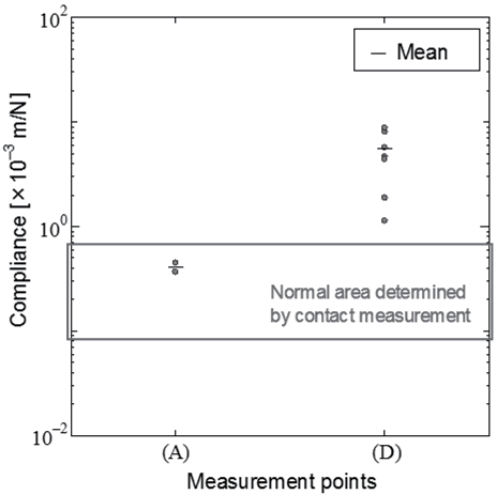


図 17　コンプライアンス分布

6.　まとめ

術中使用を目的とした非接触型耳小骨可動性計測装置の開発において、耳小骨に既知の力を加え変位させる耳小骨加振機構を作製し、術中において適用可能となるよう改良を行った。また、開発した装置を用いて遺体の耳小骨可動性を計測することで、臨床応用への適用可能性を確認し、以下の結果を得た。

1. 加振機構先端部に直径 0.65 ㎜のノズルを用いることで、計測対象のコンプライアンスやノズルからの距離の違いによらず一定の力を出すことが可能で、その再現性も良かった。
2. 上記の結果より、視野を妨げないプローブを作製可能であった。
3. 非接触型耳小骨可動性計測装置により、接触型における可動性計測のコンプライアンスと同程度の値が得られた。
4. 耳小骨の計測部位や関節の状態によってコンプライアンスの値は変化した。

謝辞

本研究では、慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科学教室の神崎晶講師のご指導・ご協力により、装置の実証実験を行いました。また、本研究は公益財団法人中谷医工計測技術振興財団からの研究助成によって行われたものであり、ここに深く感謝申し上げます。

参考文献

1) Stasche, N., Foth, H.J., Hormann, K., Baker, A., Huthoį, C., Middle ear transmission disorders - Tympanic membrane vibration analysis by laser-Doppler-vibrometry, Acta Oto-Laryngol. 114, 59-63, 1994.
2) Kurokawa, H., Goode, R.L., Sound pressure gain produced by the human middle ear. Otolaryngol, Head Neck Surg. 113, 349-355, 1995.
3) Schon, F., Muller, J., Measurements of ossicular vibrations in the middle ear. Audiol. Neuro-Otol. 4, 142-149, 1999.
4) Takuji Koike, Shinji Hamanishi, Toshimitsu Kobayashi, Saumil N. Merchant, Hiroshi Wada, Development of a Hand-guided Apparatus for Measuring Ossicular Mobility, Proceedings of the Twelfth International Congress on Sound and Vibration CD-ROM, 2005.
5) T. Koike, M. Murakoshi, S. Hamanishi, Y. Yuasa, R. Yuasa, T. Kobayashi, H. Wada, An apparatus for diagnosis of ossicular chain mobility in humans, International Journal of Audiology 2006, 45, 121-128, 2006
6) K. Yoshida, T. Koike, K. Ikeda, K. Ogawa, S. Murakami, K. Homma, H. Wada, Clinical application of an apparatus for measuring ossicular mobility -Measurement of stapes mobility in patients-,日本機械学会 第20回バイオエンジニアリング講演論文集, No.07-49, 239-240, 2008
7) 吉田圭祐、耳小骨可動性診断装置の開発と臨床応用、電気通信大学修士論文、2008

室温で動作する生体磁気計測用集積化薄膜磁界センサの開発

研究責任者　東北学院大学工学部
教　授　薮　上　　信
共同研究者　電磁材料研究所
主席研究員　小　林　伸　聖
東北学院大学工学部
教　授　加　藤　和　夫
東北学院大学工学部
准教授　小　澤　哲　也

1．はじめに

従来の代表的な高感度磁界センサとして超伝導量子干渉磁束計(SQUID)があり、生体磁気計測、非破壊検査等へ応用されている [1)、2)]。しかしSQUID 磁束計は超伝導現象を利用するためセンサヘッドを液体ヘリウム等で冷却する必要があり、高コストかつ煩雑なメンテナンスが要求されることから、一部の医療機関や研究機関に限定的に設置されている。一方、室温で動作する代表的な高感度磁界センサとしてはフラックスゲートセンサ [3)]があるが、バルク材料により構成されることが多いため、センサのアレイ化や集積化は一般に困難と考えられる。

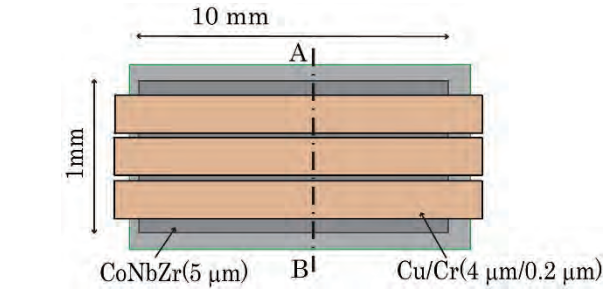
筆者らはこれまで伝送線路型のセンサ素子構造を有し、キャリアの位相差を計測することにより高感度な薄膜磁界センサを開発してきた [4)]。しかしこれまで報告したセンサはバルクのプリント基板やセラミック基板と磁性薄膜を伝送線路構造として組み合わせたもので集積化は困難であることから、センサ素子全体を集積化プロセスで作製することが必要であった。また生体磁気計測等の高感度磁界計測には環境磁界の影響を抑制するため差動構造（いわゆるグラジオメータ）にすることが必要であり、その観点からも同一特性の複数個のセンサ素子を薄膜プロセスにより再現性、かつ歩留まり良く作製することが必要である。

そこで伝送線路および磁性薄膜をすべて薄膜プロセスにより一体化したコプレーナ構造の集積化薄膜磁界センサを作製し、センサ素子の小型化と高空間分解能を有する高感度磁界計測を目指した。誘電薄膜材料として高い比誘電率を有する $SrTiO_3$ 薄膜をコプレーナ線路の誘電体として適用することでキャリア電流の波長短縮効果を利用して、磁界印加に伴うキャリア信号の位相変化を大きくすることを意図し、高感度化を目指した。その結果、$SrTiO_3$ 薄膜を用いたセンサ素子では SiO_2 薄膜を用いたセンサ素子に比較して、明瞭な波長短縮効果と磁界センサの感度向上が得られた。一方本センサは室温動作する汎用の薄膜センサであり、低コストや取り扱い易さの観点から、磁気シールドルーム外での適用が期待される。そこで本報告では磁気シールドルーム外において健常者心磁界の計測を試みた。

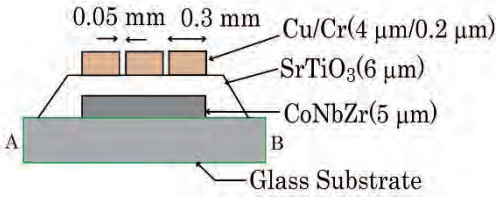
2.　実験方法

2.1　位相変化型センサの試作

図１は試作したセンサ素子の構造を示したもの



(a)　上面図



(b)　断面図

(c)　センサ素子の写真

図 1　センサ素子

である。本センサは誘電体薄膜の波長短縮効果を利用して磁界に対する大きな位相変化を得ることを意図したものである。センサ素子は、Cu 薄膜による直線コプレーナ線路、$SrTiO_3$ 薄膜、アモルファス CoNbZr 薄膜から構成され、センサ素子はガラス基板上にリフトオフプロセスにより積層した。コプレーナ線路は特性インピーダンスが約 50 Ω となるように、導体幅を 300 μm、隣接導体間隔を 50 μm とした。アモルファス CoNbZr 薄膜（18.2mm×1.15mm）は RF スパッタ法によりパワー200 W、Ar ガス圧 20 mtorr で膜厚 5 μm 成膜し、磁界中熱処理（回転磁界中熱処理を 400 ℃で 2 時間後、静磁界中熱処理 200℃で 1 時間、磁界強度は 0.3 T）により 1 Oe～3 Oe の弱い一軸磁気異方性をコプレーナ線路の幅方向へ付与した。絶縁層として強誘電体薄膜である $SrTiO_3$ 薄膜を約 6～8μm 成膜した。$SrTiO_3$ 薄膜は RF スパッタにより成膜した。スパッタ条件は Ar ガス圧 20 mtorr、パワー180 W、基板加熱機構の温度は 130 ℃とした。終端開放のコプレーナ線路のインピーダンスを測定し、有限要素法による電界解析結果から、$SrTiO_3$ 薄膜の比誘電率は 100 程度で得られていることを確認した。導体は Cu 薄膜（約 4μm 厚）を RF スパッタ法により成膜し、リフトオフでコプレーナ構造に加工した。Cu 薄膜の下地層として Cr 薄膜(約 0.2μm 厚)を $SrTiO_3$ 薄膜と Cu 薄膜の密着性を高めるために成膜した。誘電体の波長短縮効果を比較するために、$SrTiO_3$ 薄膜の代わりに SiO_2 薄膜（厚み 2μm）を用いたセンサ素子と、バルクのセラミック基板（厚み 0.5mm）を用いた直線センサ素子（センサ長は 25 mm）とを作製した。

2.2　位相差の測定方法

図 2 はネットワークアナライザによるセンサ素子の位相差測定方法を表した図である。センサ素子をヘルムホルツコイルの中央に配置し、センサ

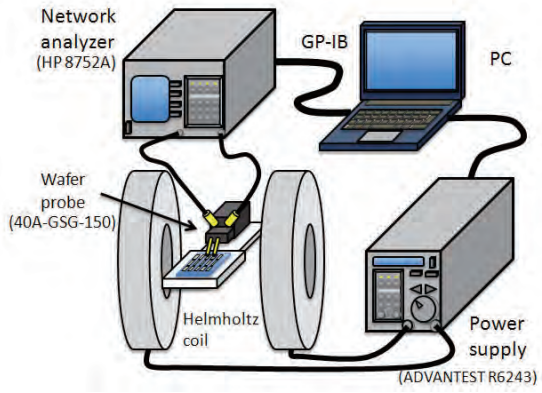


図 2　ネットワークアナライザによる位相変化の側手比方法

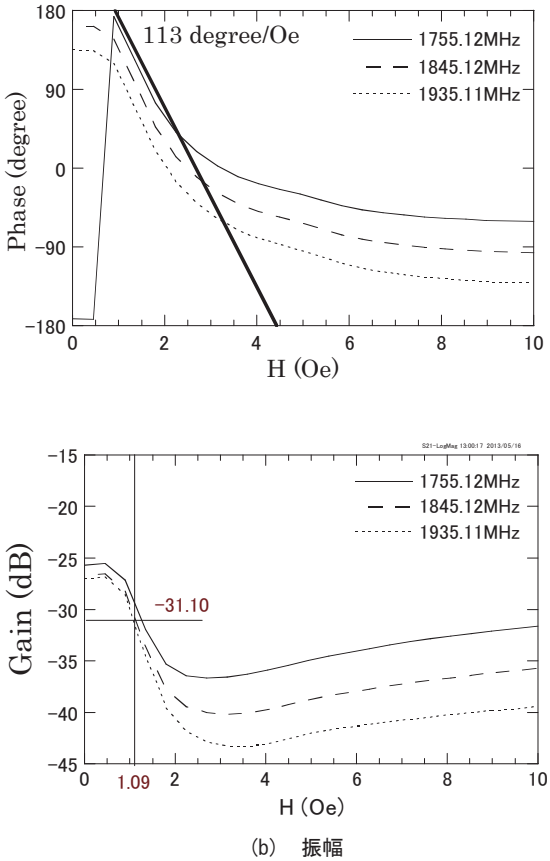
の電極にはウエハプローブ（ピコプローブ製 40-GSG-150）を電気的に接触させ、同軸ケーブルを介してネットワークアナライザ(HP 8752A)と接続した。直流電源(アドバンテスト製 R6243)を用いて磁性薄膜の磁化困難軸方向へ直流磁界を加えて、静的に変化させた。ネットワークアナライザの透過係数(S_{21})の振幅および位相差を磁界変化に応じて測定した。ネットワークアナライザと直流電源はパソコンを介して GP-IB で制御した。ネットワークアナライザの周波数範囲は 0.3 MHz から 3 GHz まで変化させた。バンド幅

は 3 kHz、平均化回数は 16 回、周波数点は 200 点とした。各バイアス磁界において 0.3 MHz~3 GHz までを周波数スキャンして、保存した。

3. 測定結果

3.1 磁界に対する位相および振幅の変化

図 3 は試作した図 1 の寸法のセンサ素子について印加磁界に対するセンサのキャリアの位相変化および振幅の測定結果の一例である。1～2 Oe 付近において、キャリア周波数約 1.8 GHz 付近で位相変化が最大となり、その傾きは心磁界計測等への適用上の目安としている 100 degree/Oe 以上になった。また振幅の減衰は-31 dB 程度となり、信号処理回路として接続する Dual Mixer Time Difference (DMTD)法 [7]においてノイズ増大による SN 比の悪化が顕在化する-40 dB を上回った。健常者心磁界等を計測することを前提にすると、位相変化感度は 100 degree/Oe 以上で、キャリアの減衰が-40 dB 以内であることが必要であり、ここではこの値をクリアすることを目安とした。



(b) 振幅

図 3 センサの透過係数の磁界依存性

3.2 誘電体と感度の検討

図 4 は位相変化感度と減衰量について異なる誘電体を用いた場合について比較したものである。

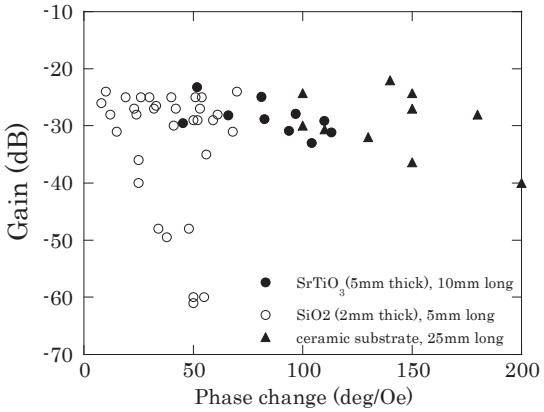


図 4 誘電体に対する感度と減衰の関係

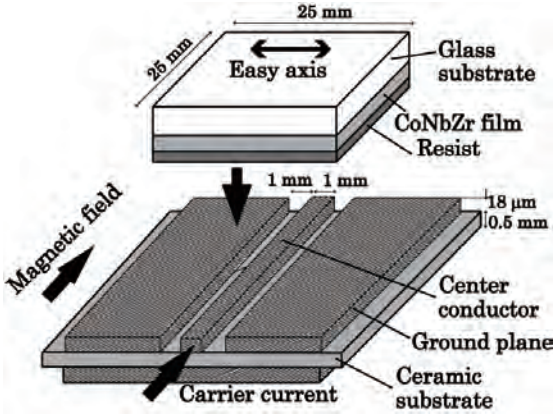


図 5 セラミック基板を用いたコプレーナ型センサ

誘電体は、それぞれ●が $SrTiO_3$ 薄膜 、○が SiO_2 薄膜のみ、▲がセラミック基板を用いた場合である。SiO_2 薄膜を用いたセンサ素子の長さは 5 mm、$SrTiO_3$ 薄膜を用いたセンサ素子は 10 mm、セラミック基板を用いたセンサの素子の長さは 25 mm であった。なおそれぞれセンサ素子の長さとは磁界検出部分である CoNbZr 薄膜の長さを表記した。セラミック基板を用いたセンサ素子の構造は図 5 に示すものであり、センサに用いるアモルファス CoNbZr 薄膜が 25 mm×25 mm、検出素子部分のコプレーナ線路長が 25 mm であり、薄膜プロセスで作製したセンサ素子に比較して寸法が大きい [6]。図 4 よりサイズが大きいバルクのセラミック基板を用いたセンサには及ばないも

のの、$SrTiO_3$ 薄膜を用いたセンサは-40 dB 以上のゲインをもち、位相変化感度が 100 degree/Oe を超える素子が比較的歩留まり良く作製できた。

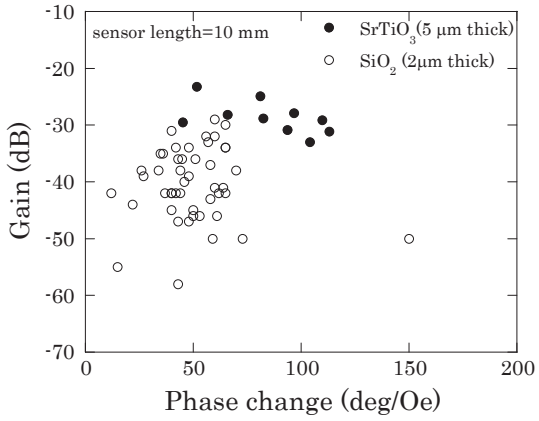


図 6　誘電体に対する感度と減衰の関係

図 6 は $SrTiO_3$ 薄膜を用いたセンサ素子と SiO_2 薄膜を用いたセンサ素子の位相変化感度とゲインの比較を示したものである。コプレーナ線路における CoNbZr 薄膜の長さは 10mm と等しくした。$SrTiO_3$ 薄膜を用いたセンサ素子は SiO_2 薄膜のみのセンサ素子に比較して明瞭に位相変化感度が高く、かつ減衰は小さかった。また $SrTiO_3$ 薄膜を用いたセンサ素子はゲインが-40dB 以内となり、減衰を大きくすることなく、高誘電率薄膜の波長短縮効果により位相変化感度が向上することが示された。また $SrTiO_3$ 薄膜を用いたセンサの減衰が小さいことは Cu 膜厚を厚くした効果も効いていると考えられる。

3.3　磁界センサ素子の評価

図 7 は微弱磁界を計測するための信号処理回路として Dual Mixer Time Differential Method (DMTD 法)を示したものである [7]。この回路はセンサへキャリアを印加すると同時に、別ルートにもレファレンスのキャリアを分岐して、2 個のミキサで 5 kHz へ低周波化した後に、センサから出力とレファレンス信号との時間差をタイムインターバルアナライザ(YOKOGAWA TC890)で計測するものである。センサへ被測定磁界が印加されるとセンサから出力されるキャリアの位相が変化して、タイムインターバルアナライザでは時間差の変動として計測される。キャリアは約 2.3GHz、17dBm とした。ダウンコンバートした信号はタイムインターバルアナライザを使用し、5 kHz でサンプリングした。センサ素子へは直流磁界をバイアスとして加えて、微弱磁界を計測した。図 8 はセンサ、バイアスコイルおよび微弱磁界印加用のコイルの写真を表したものである。磁界センサはアルミテープおよびアルミ板（厚さ 1mm）により囲い、静電的なシールドを施した。

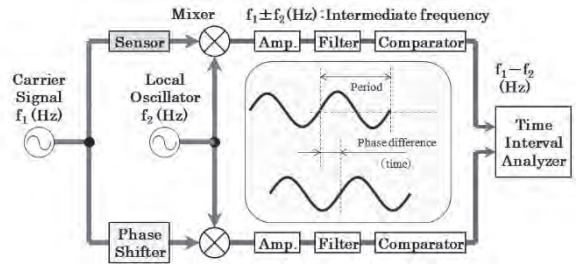
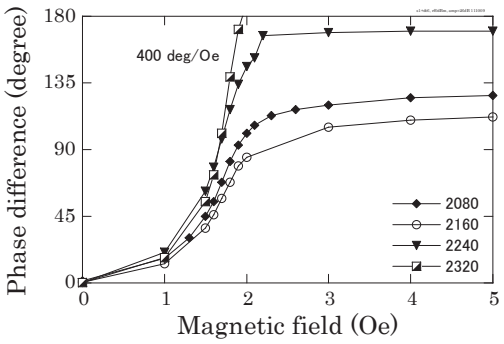


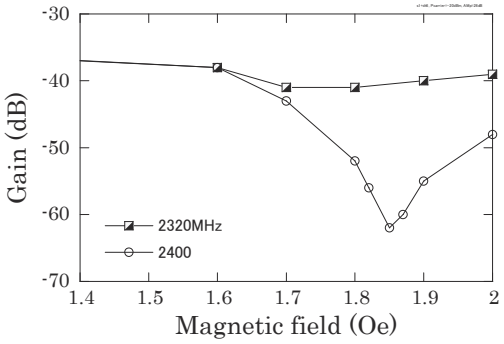
図 7　DMTD 回路

図 8　センサの評価系の写真

バイアスコイルは左右に約 700 ターン、直径 880mm の 2 つのコイルを約 800mm 離して対向させた。微弱磁界発生コイルは直径 50mm、20 ターンとして、センサから約 50mm 離して配置し、磁界強度等を校正した。図 9 は磁界を静的に変化させた場合の 2.3 GHz 付近でのキャリアの位相変化および振幅変化を示したものである。約 2.3 GHz において位相変化は最大 400 degree/Oe が得られた。約 2.4 GHz 付近ではさらに位相変化感度は向上するものの、キャリアの減衰は-60dB 以下となり、センサ出力信号における S N比が著しく悪化した。バイアスを約 1.8 Oe 程度に設定

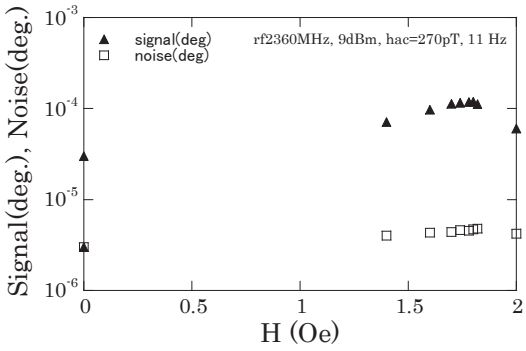


(a) phase change

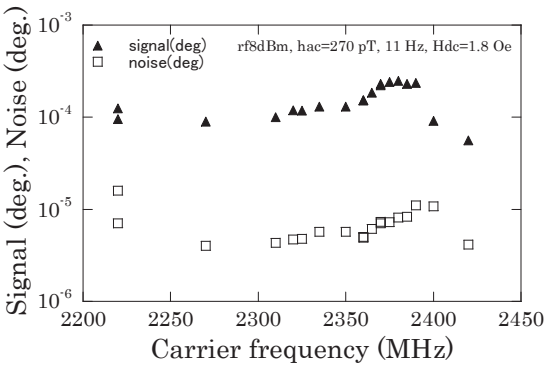


(b) amplitude

図 9　磁界に対する振幅、位相変化



(a) バイアス磁界に対する依存性



(b) キャリア周波数に対する依存性

図 10　微弱磁界印加による信号、ノイズ

して、微弱交流磁界(11 Hz、 約 270 pT)を印加した際の DMTD 回路およびタイムインターバルアナライザにおけるＳＮ比を表したものが、図 10 (a)である。信号レベルは出力波形を FFT 処理して 11 Hz の強度を表記し、ノイズレベルは 1 Hz ～40 Hz の帯域の平均ノイズレベルを求めた。印加した交流磁界バイアス磁界 1.8 Oe 付近においてＳＮ比が最大となった。さらに図 10(b)はバイアス磁界を 1.8 Oe 付近に固定し、キャリア周波数を変化させて信号レベルとノイズレベルを比較したものである。SN 比が最大になる条件としてキャリア周波数を 2.36 GHz を設定した。

3.4　心磁界の多点計測

図 11 は磁気シールドルーム外（東北学院大学工学部バイオリサーチコモン棟バイオ実験室 3）で非磁性ベットに被験者を仰向けにし、センサを胸部に接近させた様子を表している。センサ素子は体表面から 5mm 以内に近接させた。被験者は測定中胸部がセンサ素子と接触しないように浅く呼吸をした。被験者およびセンサは磁気シールドルーム(遮蔽率 : -34 dB (0.1 Hz)、-34 dB (1 Hz)) 内に置いた。DMTD 法の機器および処理回路は 50 Ω の同軸ケーブルで接続した。図 12 は測定点を表しており、約 30mm 間隔で 16 点で心磁界を計測した。測定時にはセンサ位置は固定し、身体をセンサに対して相対的にずらして測定した。測定した磁界の方向は人体に対して左右方向成分である。心電信号はディジタル生体アンプシステム(5200 シリーズ、NF 回路設計ブロック)により、第Ⅰ誘導および第Ⅲ誘導を測定した。図 13 は 2 名の健常者の加算平均した心磁界と心電波形を併記したものである。グラフ上部の波形が心磁界の波形を表し、下部は心電信号を表している。図 13(a)は男性（21 才）、(b)は男性（22 才）の心磁界波形である。使用したフィルタは digital で 50Hz バンドストップフィルタ、0.8Hz のハイパスフィルタ、45Hz のローパスフィルタを通した。心磁界は心電信号のＲ波を基準に約 800 回程度加

算平均した。

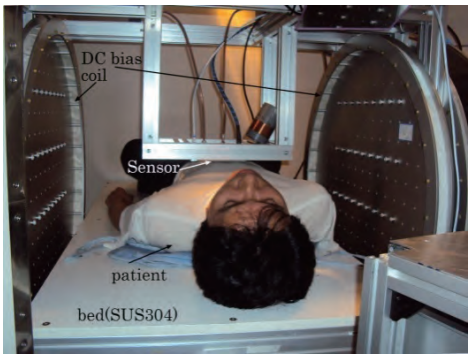


図 11　心磁界計測の様子

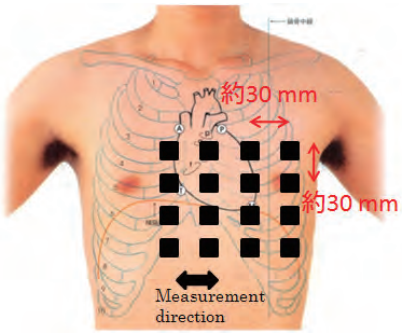
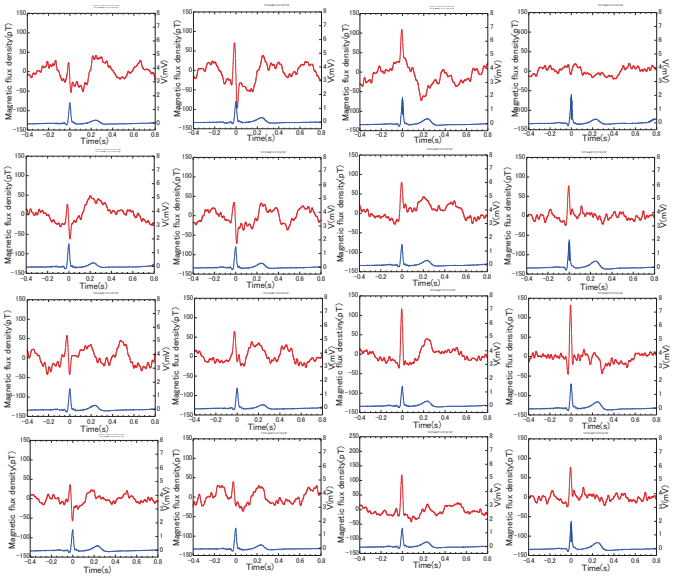
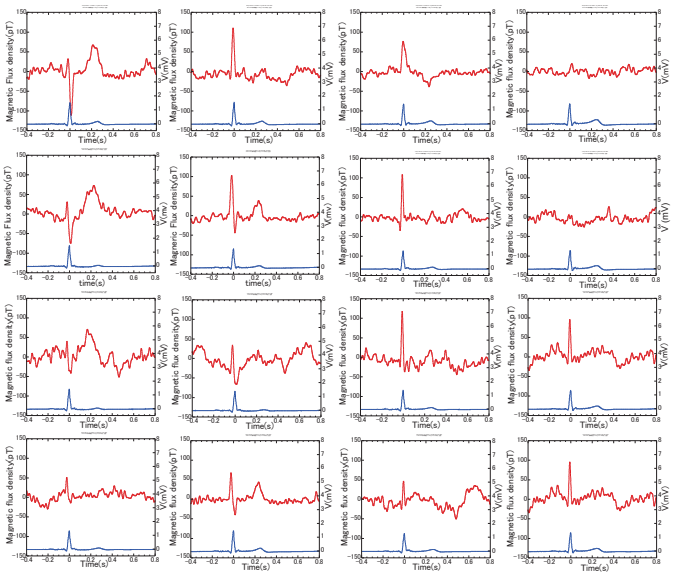


図 12　心磁界の測定点（16 点）

図 13(a)、(b)を見ると、心磁界のR波の強度は最大で 150 pT に達し、SQUID 等で報告されている値よりも大きかった。これはセンサを体表面から 5mm 以内に近接配置したことによるためと考えられる。2 名とも心磁界の QRS 波は心電信号の QRS 波とほぼ同一の立ち上がりで同期している。また心磁界の T 波も心電信号の T 波とほぼ同時の立ち上がりで観測されていると考えられる。QRS 波の強度は左心室近く（図 13 の 16 点の中央あるいは右下のグラフ）で相対的に強く、体表面の中央（図 13 の左側のグラフ）ほど弱かった。また左心室に近接する部分（右側のグラフ）では主としてR波は正方向に強く、体表面の中央に行くにしたがってS波が強くなった。これらは 2 名の健常者に共通する傾向として観測された。これらの傾向は 3 次元 SQUID 磁束計を用いた先行研究の実験結果 [8]と定性的にほぼ対応するものであり、合理的な結果と考えられる。なお本実験では



(a) 21 years old man



(b) 22 years old man

図 13　加算処置した心磁界と心電図

単独の磁界センサを使用しており差動接続されていないことから、多くの加算処理回数を必要としている。同一特性のセンサ素子を差動接続し、タイムインターバルアナライザの時間分解能を向上できれば、少ない平均化回数で心磁界計測が可能になると考えられる。左心室付近では R 波が正成分を有して大きく、人体中央付近では S 波あるいは R 波が負成分となった。SQUID を用いた先行研究の測定結果とほぼ対応したことから本

センサで心磁界がおおむね正しく評価できたと考えられる。

4. まとめ

1. 高誘電体薄膜($SrTiO_3$ 薄膜)とアモルファスCoNbZr 薄膜を組み合わせたコプレーナ線路構造の伝送線路型薄膜磁界センサを薄膜プロセスにより一体的に作製した。

2. センサの位相変化率は、100 degree/Oe 以上でキャリアの減衰は-40dB 以内のものを作製できた。

3. $SrTiO_3$ 薄膜を用いることにより SiO_2 薄膜を用いた場合に比較して高い誘電率であることによる波長短縮効果により磁界に対するキャリアの位相変化感度が明瞭に向上した。

4. 磁気シールドルーム外において2名の健常者の心磁界を 16 点で計測した。左心室付近では R 波が正成分を有して大きく、人体中央付近では S 波あるいは R 波が負成分となった。SQUID を用いた先行研究の測定結果とほぼ対応したことから本センサで心磁界がおおむね正しく評価できたと考えられる。

謝辞

本研究は財団法人中谷電子計測技術振興財団の開発研究助成により実施したものです。ご関係の皆様に深く感謝申し上げます。

参考文献

1)T. Tsuji and M. Kotani :"The Japanese journal of medical instrumentation", vol. 60, No.7 (1990).

2)T. Tomita, A. Arakawa, K. Shinada, N. Matsuda, K. Nakano, Y. Yamada, and Y. Yoshida, J. Magn. Soc. Jpn. vol. 22, pp. 913-916 (1998).

3)C. Dolabdjian, S. Saez, A. Reyes Toledo, and D. Robbes, : "Review of scientific Inst ruments", vol. 69, No. 10 (1998).

4)S. Yabukami, K. Kato, Y. Ohtomo, T. Ozawa, K.I. Arai, Journal of Magnetism and Magnetic Materials, vol. 321, pp. 675-678 (2009).

5)T. Ozawa, H. Mawatari, Y. Murayama, S. Yabukami, K.I. Arai, Y. Hando, and M. Imae, J. Magn. Soc. Jpn., vol. 28, pp. 718-721 (2004).

6)K. Kojima, K. Sato, S. Yabukami, T. Ozawa, N. Kobayashi, K.I. Arai, J. Magn. Soc. Jpn., Vol. 35, No. 3, pp. 277-280 (2011)

7)T. Ozawa, H. Mawatari, S. Yabukami, K. Ishiyama, and K. I. Arai: J. Magn. Soc. Jpn., vol. 29, p. 831 (2005).

8)Y. Uchikawa, K. Sai, H. Ichikawa, K.Kobayashi, and M. Kotani, "Three-Dimensional Measurement of MCG in a Normal Subject", J. Magn. Soc. Jpn, vol..21, pp.797-800 (1997).

磁気細胞パターニングによる１細胞機能画像解析システムの開発

研究責任者　名古屋大学大学院工学研究科バイオテクノロジー講座
教　授　　本　多　裕　之
共同研究者　名古屋大学大学院工学研究科バイオテクノロジー講座
准教授　　大河内　美　奈
名古屋大学大学院創薬科学研究科創薬生物科学講座
准教授　　加　藤　竜　司

1. はじめに

生体には 10 兆個の細胞が存在するが、生体恒常性は生体内の少数細胞の高次機能でつかさどられている。この少数細胞の機能不全や機能バランスの破たんで疾患発症に至る。例えば、癌は正常組織中に発生した１個の異常ながん細胞の増殖で生命の危機に至る。種々の治療法が試みられているが、がん末期の全身に広がったがん細胞／組織に対しては、抗がん剤投与がほぼ唯一の治療法である。しかし、がん細胞は変異しやすく、同じ組織のがんであっても、効果のある抗がん剤は個人ごとに異なる。また、抗がん剤投与で生き残ったがん細胞が遠隔転移し、再発に至るため、抗がん剤投与に際しては、一気にすべてのがん細胞を死滅させる方法が選択されるべきである。一方、抗がん剤開発は、モデル動物を用いたがん組織の縮小と臨床治験によるがん患者の延命がエンドポイントとして評価され標準プロトコール（抗がん剤の種類や投与量）が決められるため、臨床現場での個人の治療プロトコールの決定に際し、実際の対象者個人の正常組織の感受性やがん細胞の特徴はフィードバックされない。これは、がん患者の実際のがん細胞を使った抗がん剤効果評価法がないためである。

2. 細胞／スフェロイドアレイについて

我々は平均粒径 10nm の磁性ナノ微粒子（マグネタイト）を正電荷リポソームに埋包した独自のマグネタイトカチオニックリポソーム（Magnetite Cationic Liposome, MCL）を開発し、20 年以上にわたって研究を進めている。この MCL を細胞に貪食させることで、約 100 万個ーナノ磁性微粒子/cell の磁性微粒子を取り込ませることができる。すでにがん細胞、正常細胞含め 20 種を超える細胞に対して磁気ラベルを実施し、細胞の増殖や分化などの細胞機能を全く損なわない無害な磁気ラベル法であることを検証している。近年、この磁気ラベル細胞を使って、細胞を外部磁場で簡便にハンドリングできることを実証し、そのための各種のデバイスを開発した。特に、2cm×2cm 面上に約 7000 本のピラーをもつ電磁軟鉄製ミニ剣山状デバイスは、通常の培養面に、培養可能な細胞を展開でき、アレイ状に孤立培養できる。播種濃度を調整することで、細胞塊（スフェロイド）を形成させることもできる。最近我々は、この細胞／スフェロイドアレイを細胞外マトリク

スで埋包することで、がん細胞の浸潤を画像評価できることを見出した[1)2)3)]。また抗がん剤を投与することでがん細胞の感受性も評価できることを発見した[4)]。

そこで本研究では、細胞／スフェロイドアレイを使ってがん細胞を孤立培養し、系時的に画像観察することで、細胞の大きさや形からがん細胞の浸潤／薬剤感受性を定量的に評価するシステムを開発する。この方法により、がん化学治療の最適化が容易になり、がん患者固有のプロトコールがデザインできる。

3. 実験材料及び操作

(1) 細胞および培養方法

モデルがん細胞として、マウスメラノーマ B16F1 を使用した。培地は 10％fetal bovine serum(FBS 、 Invitrogen, Gaithersburg, MD, U.S.A.) および抗生物質(100 U/ml ペニシリン G ナトリウム、0.1 μg/ml ストレプトマイシン硫酸塩)を含む Dulbecco’s Modified Eagle Medium high glucose を用いた。細胞数の測定はトリパンブルー色素排除法により、生細胞数をカウントし、算出した。

(2) Magnetite Cationic Liposome (MCL)の作製

磁性微粒子として粒子径 10 nm の Fe_3O_4(戸田工業、東京) を用いた。磁性微粒子の水溶液を 8500 rpm で 20 分間遠心分離し、脱イオン水で再懸濁することでイオン成分を取り除いた。その後、超音波処理を 2 時間以上行い、分散性を高め、かつ無菌状態とした。この磁性微粒子溶液を脱イオン水で希釈して 10 mg/ml に調整し、磁性微粒子コロイドとした。この磁性微粒子溶液をリン脂質に包み込むことで MCL を作製した。リン脂質として TMAG (N-(α-trimethylammonio-acetyl)- didodecyl-D-gulutamate chloride)(相互薬工、東京)、DLPC (Dilauroyl phosphatidylcholine) (Sigma-Ardrich)、 DOPE (Dioleoyl phosphatidylethanolamin) (Sigma-Ardrich)を用いた。それぞれクロロホルムに 10 mg/ml になるように溶解し、モル比 1:2:2 (TMAG:DLPC:DOPE) の組成でナス型フラスコに入れ、ロータリーエバポレータで減圧して溶媒を瑠去した。このリン脂質膜に上記の方法で作製した磁性微粒子コロイド (10 mg/ml) 2 ml を加えてボルテックス攪拌しながら超音波処理 (UCW-201、東湘電機株式会社、横浜) を施し、MCL 溶液を作製した(Fig. 1)。MCL は、チオシアン酸カリウムによる比色法によって鉄濃度を測定したものを各実験に用いた。

(3) 剣山状鉄製デバイス

剣山状鉄製デバイスは名古屋大学技術部で作製した。三菱ワイヤ放電加工機 DIAX(型番:FX10、MITSUBISHI、東京)を使用し、放電加工によって土台となる電磁軟鉄を溶かし加工した。土台部分の大きさは縦 2 cm×横 2 cm×高さ 0.4 cm で、その表面に縦 100 μm×横 100 μm×高さ 300 μm の四角柱型のピラーを 150 μm 間隔で作製した (Fig.2)。また、ピラーあたりの磁束密度をより大きくするため、ピラーの間隔を 900 μm に広げたものも作製した。つまりピラーの中心間距離は 250 μm、1000 μm である。このデバイスの下に磁石をつけて磁化することによって、ピラー部分に磁力を集中させることができるデバイスとなっている。さらにハイスループットな薬剤の殺細胞作用評価モデルを目指し、ひとつの培養容器内で様々な大きさの細胞塊を作製できる改良型剣山状鉄製デバイスを構築した (Fig.3)。本デバイスはピラー間隔の異なる 3 つの電磁軟鉄性パーツから構成されており、外側のパーツほどピラー間隔が広くなっているため、多様な大きさの細胞塊がひとつの培養容器内で形成できる。中心部分の A パーツは、土台部分の大きさ縦 0.5 cm×横 0.5 cm×高さ 0.4 cm で、その表面に縦 100 μm×横 100 μm×高さ 300 μm の四角柱型のピラーを 150 μm 間隔で作製した。中間部分の B パーツは、土台部分の大きさ縦 1 cm×横 1 cm×高さ 0.4 cm に縦 0.5 cm×横 0.5 cm の穴が開いた「ロの字型」

で、その表面に縦 100 μm×横 100 μm×高さ 300 μm の四角柱型のピラーを 350 μm 間隔で作製した。外周部分の C パーツは、土台部分の大きさ縦 2 cm×横 2 cm×高さ 0.4 cm に縦 1 cm×横 1 cm の穴が開いた「ロの字型」で、その表面に縦 100 μm×横 100 μm×高さ 300 μm の四角柱型のピラーを 950 μm 間隔で作製した。

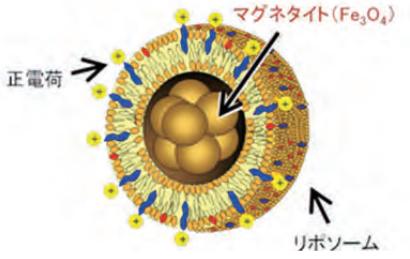


Fig. 1　正電荷リポソーム包埋磁性微粒子（MCL）

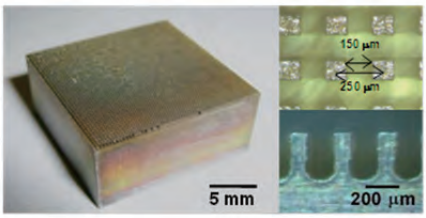


Fig. 2　剣山状鉄製デバイス

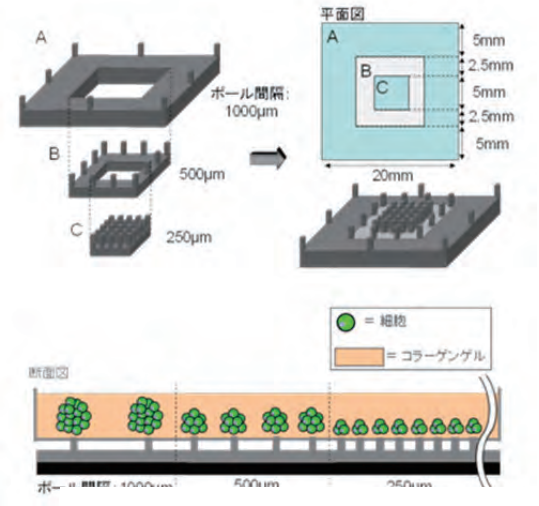


Fig. 3　改良型剣山状鉄製デバイス

(4)　3 次元磁気細胞パターニング法

3 次元ゲル中に細胞アレイパターニングを行う 3 次元磁気細胞パターニング法を以下の通り行った。まず、サブコンフルエントからコンフルエントになるまで培養した細胞を用意し、MCL 量が 100 pg/cell になるように MCL を添加して磁気ラベルを行った。次に、剣山状鉄製デバイスをネオジム磁石（外径 50 mm、高さ 10 mm、表面磁束密度 0.38 T、二六製作所、滋賀）の上に配置し、磁力線を支柱の上に集中させ、その剣山状鉄製デバイスの上に下層を濃度や成分を調整したコラーゲン溶液（0.2%Cellmatrix Type I-A 溶液、新田ゼラチン、大阪）でコートした培養皿を配置し、トリプシン処理によりはがした磁気ラベル細胞を培養皿に播種した。これにより同一平面上に細胞アレイパターニングを行った。細胞塊の大きさを変える際には、ピラーの中心間距離が 250 μm の剣山状鉄製デバイスでは、播種細胞濃度を 5.4×10^4、1.8×10^5、5.4×10^5 cells/dish（平均 1.5、6、15 cells/spot 相当）、ピラーの中心間距離が 1000 μm の剣山状鉄製デバイスでは、播種細胞濃度を 5.4×10^4、1.8×10^5 cells/dish（平均 45、75 cells/spot 相当）と変化させた。また、ピラー間隔を変化させた改良型剣山状鉄製デバイスでは、5.4×10^4、1.8×10^5、5.4×10^5 cells/dish で細胞を播種し、細胞塊の大きさ変化をひとつの培養容器内で実現した。その後、上から培養皿にコラーゲン溶液をさらに加えることにより細胞をゲルによって 3 次元的に包んだ 3 次元磁気細胞パターニングを完成させた。

(5)　細胞塊を構成する細胞数の評価

細胞塊面積と細胞塊を構成する細胞数の相関を評価するために、大きさの異なる細胞塊中の細胞数を測定した。まず、ゲル上の培地を除き、コラゲナーゼ L（新田ゼラチン）を終濃度 0.24%となるよう加え、37℃で 1 時間インキュベートすることでコラーゲンゲルを溶解した。次に細胞溶液を回収、遠心分離を行い、コラゲナーゼを除去した。

また、顕微鏡画像を画像解析ソフト MetaMorph に取り込み、各条件における 3 次元磁気細胞パターニングを施した細胞の位相差画像を取得した。その位相差画像を用いて細胞塊領域のみを”trace region”で選択し、位相差画像における細胞塊領域の面積を算出した。

(6) Akt、PKCα活性の測定

細胞塊の大きさを変化させた際の薬剤耐性能に対する影響を評価するため、生存能の増加やアポトーシス抑制、薬剤耐性因子の発現促進など、様々な面から薬剤耐性に関与する Akt と PKCαの活性を ELISA 法にて評価した。Akt 活性の測定には Mouse Phospho-Akt(T308) Immunoassay Kit（R&D System）、PKC α 活性の測定には Colorimetric Cell-Based ELISA Kit (Assay Bio Tech) をそれぞれ用いた。

(7) 抗がん剤 NPrCAP の殺細胞作用評価

殺細胞作用を評価するモデル抗ガン剤として、メラノーマ標的薬 N-propionyl-4-cysteamylphenol（名糖産業、愛知、以下 NPrCAP と略記する）を用いた。NPrCAP を 0.1～5 mM の範囲で濃度を変えて細胞に添加し、添加 24 時間後の生細胞数を測定して評価した。

4. 結果と考察

(1) 大きさの異なる細胞塊の作製法

播種細胞数とピラー間隔の異なる剣山状鉄製デバイスを組み合わせて、大きさに様々なバリエーションを持つ細胞塊を作製した（Fig.4）。ピラーの中心間距離が 250 μm の剣山状鉄製デバイスでは、播種細胞濃度を 5.4×10^4、1.8×10^5、5.4×10^5 cells/dish、ピラーの中心間距離が 1000 μm の剣山状鉄製デバイスでは、播種細胞濃度を 5.4×10^4、1.8×10^5 cells/dish と変化させることで、1 ピラーあたりの播種細胞数を変化させることができた（Fig.4 左）。細胞を播種直後に位相差画像を取得し、1 ピラーあたりの播種細胞数を数えたところ、それぞれ平均 1.5、6、15、45、75 cells であった。2 日間培養することで、大きさの異なる細胞塊を作製できた（Fig.4 右）。

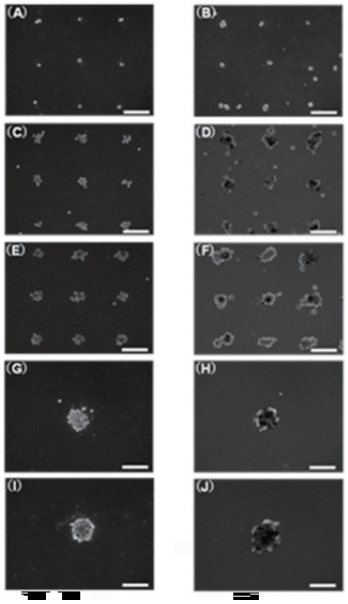


Fig. 4 大きさの異なる細胞塊形成 細胞塊：(A,B)1.5、(C,D)6、(E,F)15 、 (G,H)45 、 (I,J)75 cells/spot

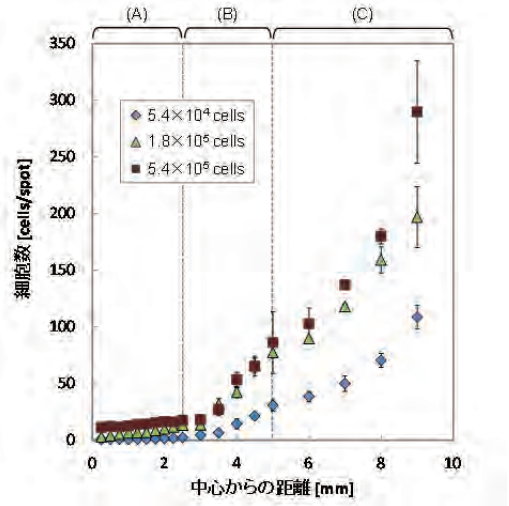


Fig. 5 改良剣山状鉄製デバイスでの播種濃度の影響 ピラー間隔: (A)250, (B)500, (C)1000μm

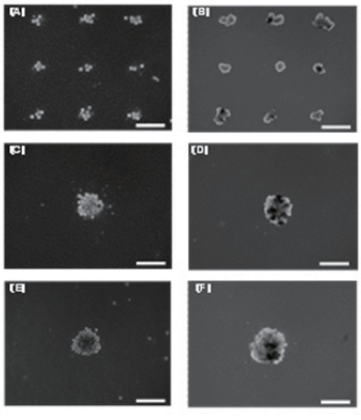


Fig. 6 改良剣山状鉄製デバイスを用いた同一容器内での細胞塊形成 中心からの距離：(A,B)1.5, (C,D)3, (E,F)9mm

続いて、ひとつの培養容器内で様々な大きさの細胞塊を作製するために、ピラー間隔を変化させた剣山状鉄製デバイスを用いた際の、各ピラー上の細胞数を測定した（Fig.5）。中心からの距離に応じて100倍以上の差を持つ播種細胞数の変化が観察された。また2日間培養後には、中心からの距離に応じて大きさが連続的に変化する細胞塊が作製できた。最も変化が大きかった播種細胞数 1.8×10^5 cells/dish の結果を Fig.6 に示す。これにより、ひとつの培養容器内で様々な大きさの細胞塊を作製でき、よりハイスループットな薬剤の作用評価が可能になった。

(2)　3 次元培養における非破壊的な増殖評価法の構築

3 次元磁気細胞パターニング法における細胞塊中の細胞増殖を評価した。従来法は破壊試験であるため、薬剤の作用評価という連続的な評価には向かない。そこで、位相差画像中における細胞塊部分の面積に注目した。3 次元培養において、細胞塊は増殖とともに空間の全方位に均一に拡大するため、細胞の増殖が細胞塊部分の投影面積に反映されると仮定した。顕微鏡画像から画像解析ソフトで算出した細胞塊部分の面積と、コラゲナーゼで細胞塊を破壊して測定した細胞塊中の細胞数との間に直線的な相関が得られ、細胞塊面積から細胞増殖を定量的に評価できることがわかった。

(3)　細胞塊大きさによる Akt、PKCα活性の変化

薬剤の殺細胞作用における細胞塊大きさの影響を薬剤耐性の面から評価するために、様々な面から薬剤耐性に関与する Akt と PKCα の活性を評価した。平均 1.5〜75 cells/spot の播種で細胞を3次元パターニングし、細胞塊を形成させた後に ELISA 法にて活性を評価した。細胞塊大きさによる活性の変化を、2 次元培養と比較した場合の比活性として Fig.7 に示す。Akt の活性測定においては、6 cells/spot 以下の小さな細胞塊では2次元培養とほぼ同様であったのに対し、15 cells/spot 以上では Akt の活性化が見られた（Fig.7A）。15 cells/spot 以上の Akt 比活性は2次元培養より in vivo の比活性 1.22 に近く、細胞塊を大きくすることで生体内における細胞の状態を 2 次元培養より再現できていると言える。一方PKCαの活性は2次元培養とほぼ同様であり、また細胞塊大きさによる活性の違いは見られなかった（Fig.7B）。細胞塊大きさにより PKCα の比活性が変化しなかった原因は、in vivo における PKCα の比活性は 0.94 と 2 次元培養と近いためであると考えられる。

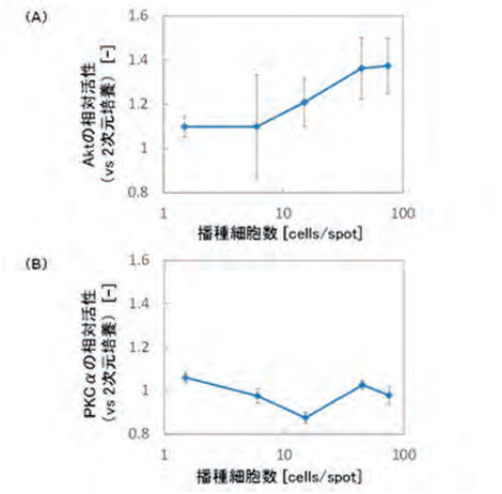


Fig. 7　細胞塊の大きさによる Akt, PKC□の活性変化

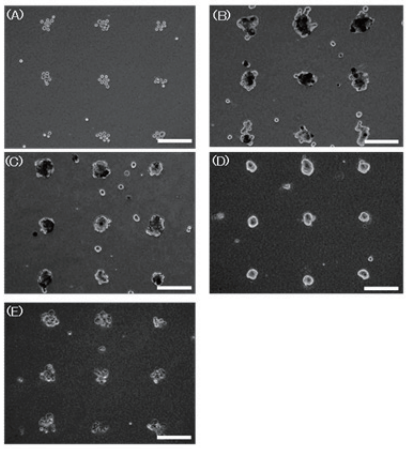


Fig. 8　3 次元細胞アレイを用いた抗がん剤(NPrCAP)の影響　(A)0h, (B)無添加 72h, (C)0.1mM72h, (D)1mM72h, (E)5mM72h, スケールバー; 100μm

一般的に、がん細胞は正常細胞と比較して Akt や PKCαの活性が高いことが知られており、またこれらは細胞の接着によって活性化が促進される。また、Akt を含むシグナルの下流には細胞分裂の促進やアポトーシス抑制といった、細胞の生存能を増加させる因子が含まれている。従って、細胞塊が大きくなることで Akt シグナルが活性化し、in vivo と同程度に薬剤耐性が増加する可能性が示唆された。

(4) 2 次元培養および 3 次元培養法における NPrCAP の殺細胞作用評価

薬剤の殺細胞作用を評価するにあたり、使用する細胞に対する毒性を既存の評価法である 2 次元培養法に従って評価した。薬剤にはメラニン合成経路を標的としたメラノーマ治療薬である NPrCAP を用いた。NPrCAP はメラニン合成経路中のチロシナーゼによって非常に反応性の高いオルトキノン体（NPrCAQ）に代謝されることで、メラニン合成を競合的に阻害すると同時に、殺細胞作用を発揮する。濃度を変えて NPrCAP を細胞に添加し、培養後の細胞数を無添加条件の細胞数と比較することで NPrCAP による増殖率への影響を評価したところ、NPrCAP が 0.1 mM の濃度条件では 3 %程度しか増殖が阻害されず、無添加条件とほとんど変わらない増殖を示した。対して 1 mM の濃度条件では 97 %の増殖阻害がみられた。0.1～1 mM の範囲において増殖阻害率が急激に変化し、有効濃度 IC50 は近似的に 0.29 mM と求められた。

上記の 2 次元培養法に対し、3 次元磁気細胞パターニング中における NPrCAP の殺細胞作用を評価した。2 次元培養において増殖阻害がほとんど見られかった 0.1 mM では、3 次元培養においても無添加条件とほとんど変わらない形態を示した。これに対して 5 mM では、細胞は丸く、細胞塊を全く形成しないなど、NPrCAP による増殖阻害が顕著に観察された(Fig.8)。

続いて、3 次元培養においても NPrCAP による増殖阻害効果を定量化するために、位相差画像における細胞塊部分の面積を指標として評価を行った。0.3 mM 以上では NPrCAP 濃度に応じて細胞塊面積が大きく減少していることから、細胞の増殖が阻害されていることがわかり、3 mM 以上では、細胞の播種時とほとんど変わらない細胞塊面積を示し、増殖が停止していることがわかった。ここから、本培養手法を用いた 3 次元環境での有効濃度 IC50 は近似的に 0.69 mM と求められ、2 次元環境での 0.29 mM よりも NPrCAP 耐性の増加が見られた。このように、薬剤濃度変化によって細胞塊面積が顕著に変化していることから、細胞塊面積から薬剤の作用を非破壊的・連続的に評価できる可能性を示した。

(5) 細胞塊の大きさを変えた際の NPrCAP の殺細胞作用評価

3 次元磁気細胞パターニング法をもとに、細胞塊の大きさを変えた際の殺細胞作用を評価した。平均 1.5～75 cells/spot の播種条件でパターニングを行い、2 日間前培養を行って大きさの違う細胞塊を作製した。細胞塊を形成後に NPrCAP を投与して 3 日間培養し、投薬時における細胞塊大きさの違いによる NPrCAP の作用を、細胞塊面積を指標として評価した（Fig.9)。また、投薬時における細胞塊形成の有無による殺細胞作用の違いを評価するために、細胞塊形成前である播種直後に NPrCAP を添加した条件も作製し、同じく投薬 3 日後の作用を評価した（Fig.10)。さらに、各条件による殺細胞作用を比較するために、Fig.9,10 より NPrCAP の 50 %有効濃度（以下 IC50 と略記する）を算出し、比較した（Fig.11)。

細胞塊を形成後に NPrCAP を投与した結果において、NPrCAP 投与 3 日後にはその効果により、濃度 1 mM 以上で細胞の白化や 5 mM で増殖停止など、上記(4)と同様の変化が見られた。特に細胞塊の最も小さな 1.5 cells/spot の播種条件では NPrCAP の殺細胞作用が顕著であり、1 mM で崩壊している細胞塊が全体の半数程度見られた。一方で、細胞塊の最も大きな 75 cells/spot の播種条

件では、他の播種条件では増殖が完全に停止していた 5 mM の濃度でも細胞塊の拡大が観察され、細胞塊が大きくなることで NPrCAP の殺細胞作用が明らかに低下していた。

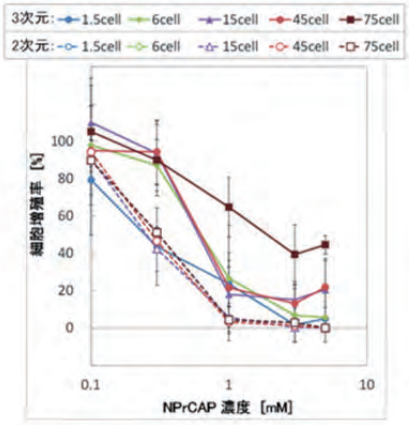


Fig. 9　培養環境と細胞塊径による殺細胞効果の違

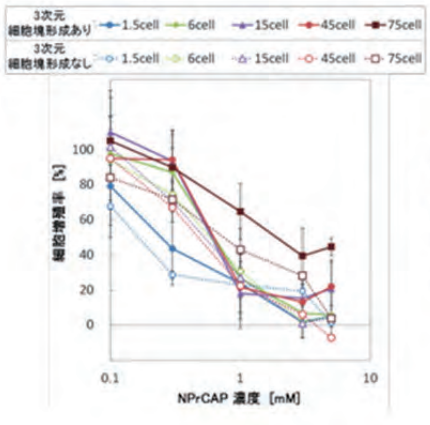


Fig. 10　細胞塊形成の有無と細胞塊径による殺細胞

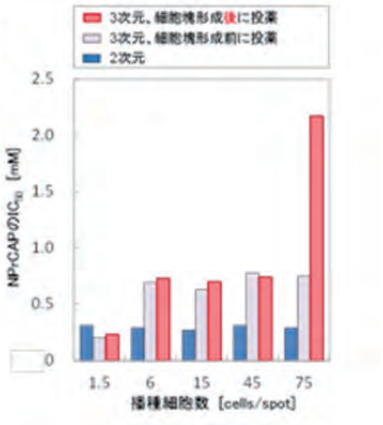


Fig. 11　細胞塊径による殺細胞有効濃度の違い

殺細胞作用が低下した原因としては、細胞塊大きさや初期播種細胞数、3 次元培養による影響が考えられる。そのため殺細胞作用を定量化し、細胞塊を形成しない 2 次元培養にて播種細胞数を変化させた際の殺細胞作用と比較した（Fig. 9）。2 次元培養では播種細胞数によって殺細胞作用は変化せず（Fig. 9 破線）、近似的に算出した IC50 においても 0.27〜0.31 mM と非常に近い値をとったため（Fig. 11）、殺細胞作用の低下において初期播種細胞数は無関係であると考えられる。さらに、3 次元培養における 1.5 cells/spot の播種条件では 2 次元培養とよく似た殺細胞曲線を描き、IC50 においても 0.23 mM、0.31 mM と非常に近い値を示した。これは、隣接する細胞が少なく、薬剤に直接暴露する細胞表面積が非常に大きいことから、2 次元培養中とよく似た環境に置かれているためと考えられる。一方、播種濃度が大きい場合は殺細胞曲線が上方にシフトした（Fig. 9）。これは、細胞塊が大きくなるにつれて細胞塊内部への薬剤浸透量が低下したことが原因で、殺細胞作用が低下することを示している。また、NPrCAP の作用機序にはメラニン産生細胞のアポトーシス誘導も含まれており、前述の Akt 活性の増加による細胞塊個々の NPrCAP 耐性増加も関与していると考えうる。

次に、Fig. 10 に示した細胞塊形成前に NPrCAP を投与した結果においては、6〜75 cells/spot の播種条件では殺細胞作用の変化は見られず、IC50 においても 0.69〜0.78 mM と非常に近い値をとった（Fig. 11）。上記 75 cells/spot の播種条件、細胞塊形成後の投薬条件では、IC50 が 2.17 mM と大きく増加していることを考慮すると、投薬時の細胞塊形成の有無によって殺細胞作用に明らかな違いが見られた。これは細胞塊形成前に NPrCAP を投与することで、細胞塊内部まで NPrCAP が浸透し、どの細胞にも等しく NPrCAP が効いたためと思われる。これらの結果から、薬剤の殺細胞作用には細胞塊の大きさ、及び投薬時における細胞塊形成の有無が非常に重要な因子であることが確認された。さらに、本実験に用いた B16F1 と近縁種のマウスメラノーマ細胞株 B16F10 を用いた in vivo での NPrCAP 試験において、腫瘍体積が無添加条件の 50 %になる濃度（IC50）は 1.71 mM であった [5]。従って、本手法は in vitro において in vivo と同程度の薬剤の作用を評価でき、新規薬剤の開発において有用であると言える。

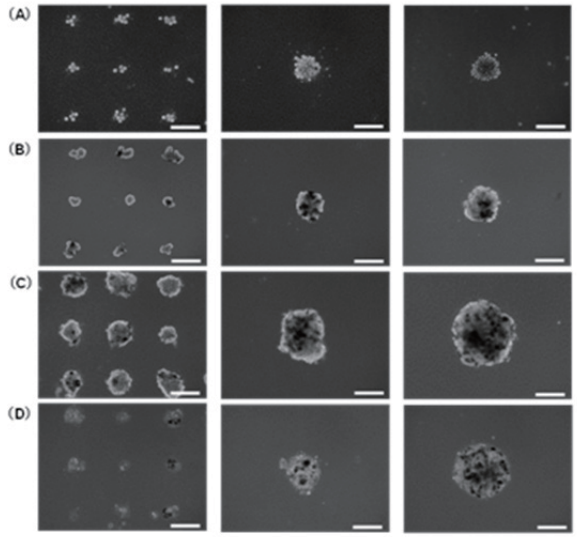


Fig. 12　改良型剣山状鉄製デバイスを用いた抗がん剤の影響評価　中心からの距離；(左)1.5, (中)3, (右)9mm, (A)0d、(B)2d、(C)5d,0mM, (D)5d,5mM、スケールバー; 100μm

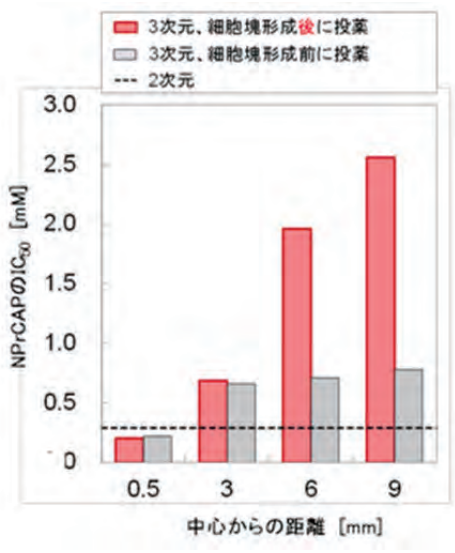


Fig. 13　改良型剣山状鉄製デバイスを用いた殺細胞有効濃度評価

(6)　同一培養容器内で細胞塊大きさを変えた際の NPrCAP の殺細胞作用評価

上述の手法で細胞塊大きさを変化させるためには、大きさ条件毎の培養容器が必要であり、煩雑であった。そこで、改良型剣山状鉄製デバイスを用いて、同一培養容器内で細胞塊大きさを変えた際の NPrCAP の殺細胞作用を評価した。細胞播種濃度は、スポットあたりの細胞数の倍差が最も大きかった 1.8×10^5 cells とした。その後、終濃度 0.1～5 mM の NPrCAP を添加して、投薬時の細胞塊形成や細胞塊の大きさが殺細胞作用に与える影響を評価した。

新規デバイスでパターニングを作製したところ、播種細胞数が平均 1.5～216 cells/spot と変化し、前培養後には大きさが連続的に変化する細胞塊が観察された。5 mM-NPrCAP 投与 3 日後において、中心から 6 mm 以内では増殖阻害が顕著であったが、6 mm より外側では細胞塊の拡大が見られ、細胞塊の拡大による殺細胞作用の減少が示唆された(Fig. 12)。

続いて、各距離における IC50 を算出したものを Fig. 13 に示す。細胞塊を形成後に NPrCAP を投与した結果において、IC50 はデバイス外側に向けて 0.20～2.56 mM の範囲で連続的に上昇していた。これは、上述(5)の方法で算出した IC50 (0.23～2.17mM) ともよく一致していた。ここから、新規剣山デバイスと細胞塊面積を指標とする非破壊的増殖評価法を併用した本手法は、目的細胞における薬剤の殺細胞作用をハイスループットに評価する上で有用な方法になることが示唆された。

5. まとめ

本研究では、まずピラー間隔を段階的に変化させた新規デバイスによって、従来の細胞／スフェロイドアレイを改良し、大きさにバリエーションを持つ細胞塊を 1 つの容器内に作製し、様々な大きさの細胞塊を同一培養器内に形成させることに成功した。また顕微鏡画像を解析し、細胞塊投影面積を算出することで、がん細胞の増殖や細胞死を非破壊で連続的に評価できることを明らかにした。

実際に、細胞／スフェロイドアレイ形成法を用いて細胞の生体内環境を模倣した培養系の構築、薬剤の殺細胞作用評価に成功した。

本培養系では2次元培養と比較し、細胞塊形成やメラニン生産による細胞の黒化など、より生体内に近い挙動を観察した。また、播種細胞数とピラー間隔を変化させることで、細胞塊の大きさを自由に設計できることを示した。ここから、投薬時の細胞塊形成の有無や細胞塊の大きさによって、抗がん剤 NPrCAP の有効性が最大 12.7 倍（IC50：0.20～2.17 mM）変化することが確認された。

この手法は、他の細胞とがん細胞の相互作用解析にも利用できる。線維芽細胞のような間質細胞はがん細胞の悪性度と関連があるといわれている。我々はここで報告した細胞／スフェロイドアレイで間質細胞との共培養を報告している[6)7)]。今後さらに多種類の細胞や薬剤の組み合わせに対して検討を続けていくことで、より有用でハイスループットな薬剤の作用評価ツールとなると期待できる。

謝辞

本研究の一部は、公益財団法人中谷医工計測技術振興財団の研究助成により行われました。ここに深く感謝の意を表します。

参考文献

1) Kosuke Ino, Akira Ito, Hiroyuki Honda：Cell patterning using magnetite nanoparticles and magnetic force, *Biotechnology and Bioengineering*, 97(5), 1309-1317(2007)

2) Kosuke Ino, Mina Okochi, Nao Konishi, Masahiro Nakatochi, Rentaro Imai, Mitsuhiro Shikida, Akira Ito and Hiroyuki Honda: Cell culture arrays using magnetic force-based cell patterning for dynamic single cell analysis, *Lab on a Chip*, 8, 134-142 (2008)

3) Kosuke Ino, Mina Okochi and Hiroyuki Honda：Application of magnetic force-based cell patterning for controlling cell-cell interactions in angiogenesis, *Biotechnology and Bioengineering*, 102(3), 882-890(2009)

4) Mina Okochi, Sho Takano, Yayoi Isaji, Takeshi Senga, Michinari Hamaguchi, Hiroyuki Honda：Three-dimensional cell culture array using magnetic force-based cell patterning for analysis of invasive capacity of BALB/3T3/v-src, *Lab on a Chip*, 9, 3378-3384 (2009)

5) Manju Tandon, Panakkezhum D. Thomas, Mohammed Shokravi, Shradha Singh, Satinder Samra, Daniel Chang, Kowichi Jimbow. Synthesis and Antitumour Effect of the Melanogenesis-based Antimelanoma Agent N-Propionyl-4-S-cysteaminylphenol. *Biochemical Pharmacology*, 55, 2023-2029 (1998)

6) Mina Okochi, Taku Matsumura, and Hiroyuki Honda: Magnetic force-based cell patterning for evaluation of the effect of stromal fibroblasts on invasive capacity in 3D cultures. *Biosensors and Bioelectronics* 42, 300-307 (2013)

7) Mina Okochi, Taku Matsumura, Shuhei Yamamoto, Eiichi Nakayama, Kowichi Jimbow, Hiroyuki Honda: Cell Behavior Observation and Gene Expression Analysis of Melanoma Associated with Stromal Fibroblasts in a Three-Dimensional Magnetic Cell Culture Array, *Biotechnology Progress*, 29(1), 135-142 (2013)

心臓の高速超音波イメージング法の開発

研究責任者　東北大学大学院医工学研究科医工学専攻
准教授　長谷川　英　之
共同研究者　東北大学大学院工学研究科電子工学専攻
教　授　金　井　　浩

1.　はじめに

現在、 世界で年間約 730 万人[1]、日本で約 20 万人[2] が虚血性心疾患により死亡している。そのため、心疾患の早期発見が重要となってくる。心疾患の進行度を検査、発見する方法として、従来より心臓超音波検査が知られている。超音波検査は非侵襲かつリアルタイムに繰り返し心臓の断層像を取得できる、有力なモダリティの一つである。例えば、B モードや M モードを基にして断層像や血流の速度を計測する場合、X 線 CT (Conputerized Tomography) や MRI(Magnetic Resonance Imaging)といった他の診断装置と比較すると、超音波診断装置ではこれらの計測をかなり容易に行うことができる。

局所的な心機能を定量的に評価するため、心臓壁のストレインやストレインレートの計測手法が従来より開発されてきた[3、4]。また、心臓の収縮-弛緩の過程や心臓弁の開閉などにより生じた振動の伝播過程を計測することも、心疾患の定量的評価には有用であることが示されてきている[5]。しかし、これらの計測には、通常より高いフレームレートが要求される。例えば、心筋やプルキンエ線維における興奮伝播速度は 0.3-4 m/s であるため[6]、伝播過程を観察するためには 1-2 ms 程度の時間分解能が必要となる。フレームレートは時間分解能の逆数であるため、500-1000 Hz 程度必要である。

心臓断層法におけるフレームレートは、パルス繰り返し周波数を超音波ビームの送信回数で割った値で示される。パルス繰り返し周波数を 5-6 kHz と想定すると、約 500 Hz の高フレームレートを獲得するためには、ビームの送信回数を 10 回以内とする必要がある。

これまでに、ビームの送信回数を低減する一つの手法として、parallel beam forming (PBF)[7、8]が開発されてきた。この手法では、多素子を用いて広域に照射できる送信ビームを形成する。多素子で受信した信号から、各送信ビーム内に複数の受信ビームを形成することにより、複数の散乱体からの RF エコー信号を得ることができる。

我々は、超音波プローブ内の仮想点音源から球面状に拡散する波を送信ビームに利用し、その球面拡散波内に PBF を用いて複数の受信ビームを同時に形成する手法を提案した。この手法により、従来のセクタ走査と同様の視野 90° を保ちながら、300 Hz 程度 (ビームの送信回数 =15 回)の高いフレームレートを実現した。本報告では、本申請者が開発した心臓の高速超音波イメージング

法について述べる。

2. 原理

2.1 送信ビームフォーミング

本研究では、広い送信ビームとして平面波(図 1) および球面拡散ビーム(図 2) を用いた。平面波を角度 $m\Theta$ (m = −7,−6, ..., 0, 1, ..., 7)の方向に送信するために超音波プローブ(素子数: L) の素子 i (i = 0, 1, 2, ..., L − 1) に与える遅延時間 $T_{\mathrm{TBF},i,m}$ は次式で表される。

$$T_{TBF,i,m} = \begin{cases} \dfrac{i \cdot \Delta x \cdot \sin(m\Theta)}{c_0} & \text{if } m \geq 0 \\ \dfrac{(i - L + 1) \cdot \Delta x \cdot \sin(m\Theta)}{c_0} & \text{if } m < 0 \end{cases} \tag{1}$$

ここで、Δx は素子間隔である。

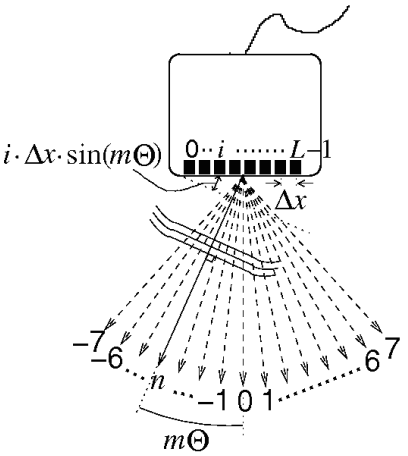


図 1: 高速超音波イメージングにおける非集束波送信の模式図(平面波送信の例)。

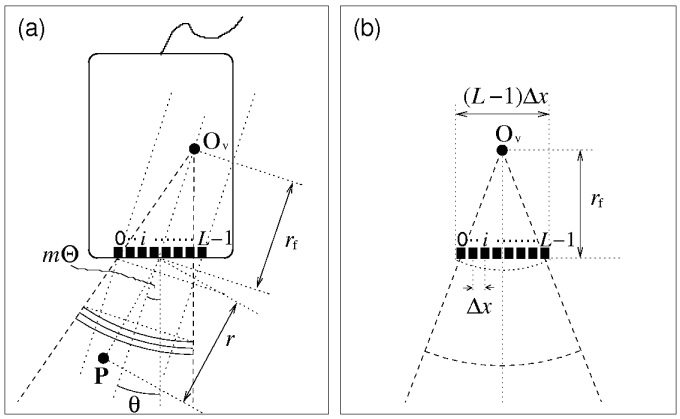


図 2: (a) 球面拡散ビームの模式図. (b) ビームを球面状に拡散させるために各素子への印加信号に与える遅延時間を考慮するための座標系。

球面拡散ビームは、振動子配列背面の点音源から送信された球面波を模擬することにより実現する。図 2(a)のように球面拡散ビームを $m\Theta$ 方向に送信する場合、(1)式で表される $m\Theta$方向への偏向を示す遅延時間に加え、図 2(b) に示される仮想点音源から各素子 i までの距離に応じた遅延時間を合わせた、(2)で表される遅延時間 $T_{\mathrm{TBF},i,m}$ を送信ビームフォーマにより各素子 i に与える。

$$T_{TBF,i,m} = \begin{cases} \dfrac{i \cdot \Delta x \cdot \sin(m\Theta)}{c_0} + \dfrac{\sqrt{\left\{\left(i - \dfrac{L-1}{2}\right) \cdot \Delta x\right\}^2 + r_f^2} - r_f}{c_0} & \text{if } m \geq 0 \\ \dfrac{(i - L + 1) \cdot \Delta x \cdot \sin(m\Theta)}{c_0} + \dfrac{\sqrt{\left\{\left(i - \dfrac{L-1}{2}\right) \cdot \Delta x\right\}^2 + r_f^2} - r_f}{c_0} & \text{if } m < 0 \end{cases} \tag{2}$$

2.2　受信ビーム形成

関心点 $\mathbf{p}_0 = (r_0, \theta_0)$ (ビーム方向距離, ラテラル方向角度)に関して，m 回目の送信において各素子 i で受信された RF 信号 $\mathbf{y}_{i,m} = [(\mathbf{y}_{i,m})_0\ (\mathbf{y}_{i,m})_1\ \cdots\ (\mathbf{y}_{i,m})_{N-1}]$ (N は信号長) を用いて受信フォーカスを行い、$\mathbf{p}_0$ における受信ビームフォーミング後 RF 信号の値 $\mathrm{O}(\mathbf{p}_0)$ を得る。受信ビームフォーミングの際、各素子 i で受信された RF 信号 $\mathbf{y}_{i,m}$ に与える遅延時間 $T_{\mathrm{RBF},i,m}$ は次式で表される。

$$T_{RBF,i,m}(\mathbf{p}_0) = T_{TW,m}(\mathbf{p}_0) + \frac{\sqrt{r_0^2\cos^2\theta_0 + \left\{r_0\sin\theta_0 - \Delta x\cdot\left(i - \frac{L-1}{2}\right)\right\}^2}}{c_0} \tag{3}$$

ここで、$T_{\mathrm{TW},m}(\mathbf{p}_0)$ は送信波面が点 $\mathbf{p}_0$ に到達するまでの時間を表し、平面波の場合は(4) 式で与えられる。

$$T_{TW,m}(\mathbf{p}_0) = \frac{r_0\cos(\theta_0 - m\Theta)}{c_0} \tag{4}$$

球面拡散ビームの場合は、図 3 の座標系を考えることにより $T_{\mathrm{TW},m}(\mathbf{p}_0)$ は次のように与えられる。

$$T_{TW,m}(p_0) = \frac{\sqrt{x_1^2 + z_1^2} - r_f + r_1'}{c_0} \tag{5}$$

$$x_1 = r_f\sin(m\Theta) - r_1'\sin(m\Theta) + r_0\sin\theta_0 \tag{6}$$

$$z_1 = -r_f\cos(m\Theta) + r_1'\cos(m\Theta) - r_0\cos\theta_0 \tag{7}$$

$$r_1' = \frac{1}{2}\cdot(L-1)\cdot\Delta x\cdot\sin(m\Theta) \tag{8}$$

ここで、r_f はプローブ表面から仮想点音源までの距離を示し、距離 r'_1 は図 3 に示すとおりである。

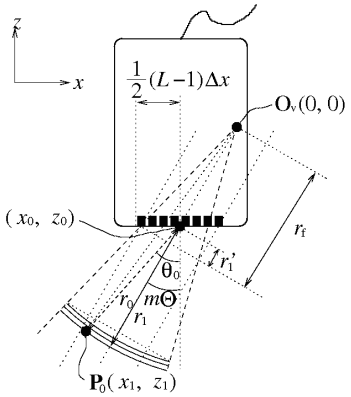


図 3: 球面拡散ビーム送信のための各素子への印加信号の遅延時間の設計。

受信ビームフォーミングの際、点 $\mathbf{p}_0$ において複数の送信ビームが重なる場合、それらの送信回で得られた $\mathrm{O}(\mathbf{p}_0)$ をコンパウンドすることにより点 $\mathbf{p}_0$ における信号値 $\mathrm{O}_c(\mathbf{p}_0)$ を得る。

2.3　非集束送信超音波ビームと受信 PBF を用いたイメージングにおける問題

扇形の超音波画像を得るためには、超音波ビームを偏向する必要がある。したがって、偏向により超音波ビームの指向性が変化する。受信ビーム形成においては、隣り合うビームの間隔が 0.375 度と小さいため、隣り合う受信ビームの指向性の違いは小さい。しかし、送信ビームの間隔はフレームレートを向上させるため 6 度と大きく設定しており隣り合う送信ビームの指向性の違いが大きくなる。送受信指向性(送信指向性と受信指向性の積)[9] が超音波画像の点広がり関数を決定するため、図 4 に示されるように得られる超音波画像に 6 度毎に不連続が発生することになる。

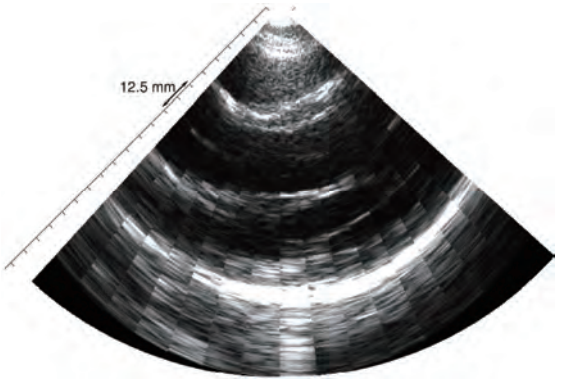


図 4: 平面波送信と PBF により得られたヒト心臓の超音波 B モード断層像。

2.4　複数回送信のコンパウンド

前述したように、一般的な並列ビーム形成法を用いた場合には、隣り合う送信ビームの間隔が大きく指向性の違いが大きいため、得られる超音波画像に不連続が生じる。このような不連続は空間周波数が高い成分に対応するため、高周波成分を除くことにより超音波画像の連続性を高めることができる。そのための最も簡単な方法は移動平均によるローパスフィルタリングである。空間内の点 $\mathbf{p} = (r, \theta)$ における移動平均後の超音波 RF 信号 $O_s(r, \theta)$ は次式により表すことができる。

$$\begin{aligned}\hat{O}_s(r,\theta) &= \sum_{j=-M_2}^{M_s} w_j \cdot \hat{O}_{m_0}(r,\theta+\Theta\cdot j) \\ &= \sum_{j=-M_s}^{M_s} w_j \cdot \hat{O}_{m_0}(r,\theta+\Theta\cdot j)\cdot \exp\{-j2\pi f_\theta(\Theta\cdot j)\}\big|_{f_\theta=0}\end{aligned} \tag{9}$$

ここで、$(2M_s + 1)$ は移動平均に使用する標本点の数を示し、w_j は重み関数である。また、m_0 は受信ビームを形成する点 $\mathbf{p} = (r, \theta)$ に最も近い送信ビームを示す。(9) 式に示されるように、移動平均はフーリエ変換により直流成分を推定する操作に対応している。(9) 式で得られる周波数スペクトルは w_j と $O_m(r, \theta)$ の周波数スペクトルの畳み込みに対応する。したがって、移動平均によるローパスフィルタリングの特性は重み関数 w_j によって決定されると言える。一般的に、矩形関数はサイドローブレベルが高く、ローパスフィルタリングにおいて高い周波数成分のカットオフ性能が低いことに対応する。したがって本報告では、サイドローブレベルの低いハニング窓を使用する。移動平均により空間周波数の高い成分は低減できるが、移動平均では空間内の異なる点の RF 信号$\{O_m(\mathbf{p})\}$を平均するため、画像がぼやける。これを避けるため、本報告では、点 $\mathbf{p}_0$ のデータを推定する場合、点 $\mathbf{p}_0$ のデータ$\{O_m(\mathbf{p}_0)\}$のみを使用する。この処理は、異なる送信回において点 $\mathbf{p}_0$ ついて受信ビーム形成を行ったデータを用いることにより実現できる。これは、平面波や拡散ビームの音圧は波面内でほぼ一様であるため $O_{m0}(r, \theta + \Theta\cdot j) \approx O_{m0+j}(r, \theta)$ と近似することに対応している。

(9) 式における角度に関する和を、送信回に関する和に置き換えることにより、点 $\mathbf{p}$ におけるコンパウンドした RF 信号 $O_c(\mathbf{p})$ が次式により示される。

$$\hat{O}_c(\mathbf{p}) = \sum_{j=-M_c}^{M_c} w_{c,m_0+j}(\mathbf{p})\cdot \hat{O}_{m_0+j}(\mathbf{p}) \tag{10}$$

ここで、$(2M_c + 1)$ はコンパウンドに用いた送信回数を示している。前述したように本報告では重み関数 $w_{c,\,i}$ にハニング窓を用いており、次式で定義する。

$$w_{c,m}(p) = \cos^2\left\{\frac{\pi}{2}\cdot\frac{\theta - m\Theta}{\frac{1}{2}\cdot(2M_c+1)\Theta}\right\} \tag{11}$$

本報告では、コンパウンド回数 M_c は各深さ r における送信ビームの角度幅 θ_w で決定する。角度幅 θ_w は平面波の場合、

$$\theta_w = 2\arctan\left(\frac{L\cdot\Delta x}{2r}\right) \tag{12}$$

となる。拡散ビームの場合、拡散角度 ϕ は次式で表される。

$$\phi = \arctan\left(\frac{L\cdot\Delta x}{2r_f}\right) \tag{13}$$

深さ r におけるビーム幅 l_w は、$l_w = (r_f + r)\tan\phi$ と表すことができ、これに対応するビーム角度幅 θ_w は、

$$\theta_w = 2\arctan\left(\frac{l_w}{r}\right) \tag{14}$$

となる。コンパウンド回数$(2M_c + 1)$ は、ある点

$\mathbf{p}_0$ が上記のように計算されるビーム幅の外にある場合は重み $w_{c,i}$ が小さくなるように設定する。本報告では、M_c は次式のように設定した。

$$M_c = \left\lfloor \frac{\theta_w}{\Theta} \right\rfloor \qquad (16)$$

本研究では、球面拡散ビームの拡散角度 ϕ を導入し、ビーム幅と送信ビーム間隔について検討した。目標のフレームレートを 300 Hz 程度とした場合、パルス送信繰り返し周波数 5 kHz (観察可能深度約 150 mm)の条件下では送信回数を 15 回程度にする必要がある。送信 15 回で 90 度の扇状領域を描画するためには、送信ビーム間隔は 6 度となる。複数回送信のコンパウンドを行うためには、送信ビーム幅は少なくとも送信ビーム間隔より広い必要がある。図 5 は、(12)式と(14)式に基づき算出した、各深さにおける平面波および球面拡散ビームの各深さにおけるビーム幅である。図 5 において、心臓の深さと想定される 100 mm より深い領域でも、仮想点音源位置を-100 mm、-50 mm と設定することで、送信ビーム幅は送信ビーム間隔のそれぞれ 2 倍、3 倍程度に保たれ、コンパウンドを行ことができると考えられるため、本研究では仮想点音源位置-100 mm と-50 mm について検討を行った。

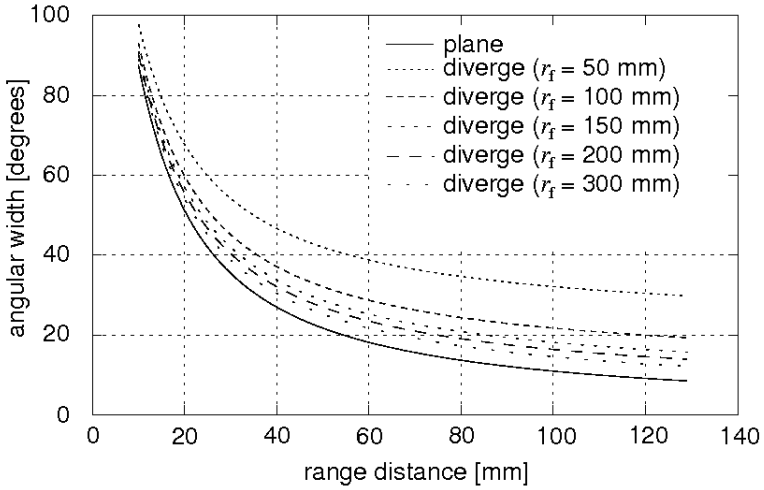


図 5: 平面波および球面拡散ビームの各深さにおける幅。

3. 実験結果

3.1 ワイヤファントムに対する送受信結果

図 6(a)、6(b)、6(c)、6(d) はそれぞれ、従来のセクタ走査、平面波送信による PBF, r_f = 100 mm と r_f = 50 mm の球面拡散ビーム送信による PBF を用いて得られた、水中に設置した細径ワイヤ(直径 100 μm) の超音波 B モード断層像である。また、図 7 は$\theta_0 = 0$ 度、r_0 = 41 mm におけるビーム方向、ラテラル方向の受信信号振幅分布である。これらの結果から PBF により従来のセクタ走査と同等の距離・方位分解能が得られることが分かった。しかし、方位方向のサイドローブがごくわずかではあるが増加しており、実際の心臓計測においては肋骨などからの不要な反射成分が増加して画像のコントラストは若干低下することが想定される。

また、平面波を使用した場合、平面波の方位幅は開口幅で制限され、さらに偏向により方位幅が減少して 1 回の送信で描画する領域の方位幅内で十分な音圧が得られなくなる。このことから、偏向角度が大きくなると図 6(b) の破線で囲まれた領域に見られるように点拡がり関数に歪みが発生する。これに対し球面拡散ビームは開口幅よりも広いビームを送信できるため、図 6(c) に示さ

れるように、PBF で発生する点拡がり関数に発生する歪みを抑えることができる。仮想点音源位置の違い(r_f = 100、 50 mm) による影響は見られなかった。また、表 1 に図 7 の振幅プロファイルから推定した半値幅を示す。表 1 から、非集束送信ビームを用いて、従来のセクタ走査と遜色ない空間分解能が得られていることが分かる。

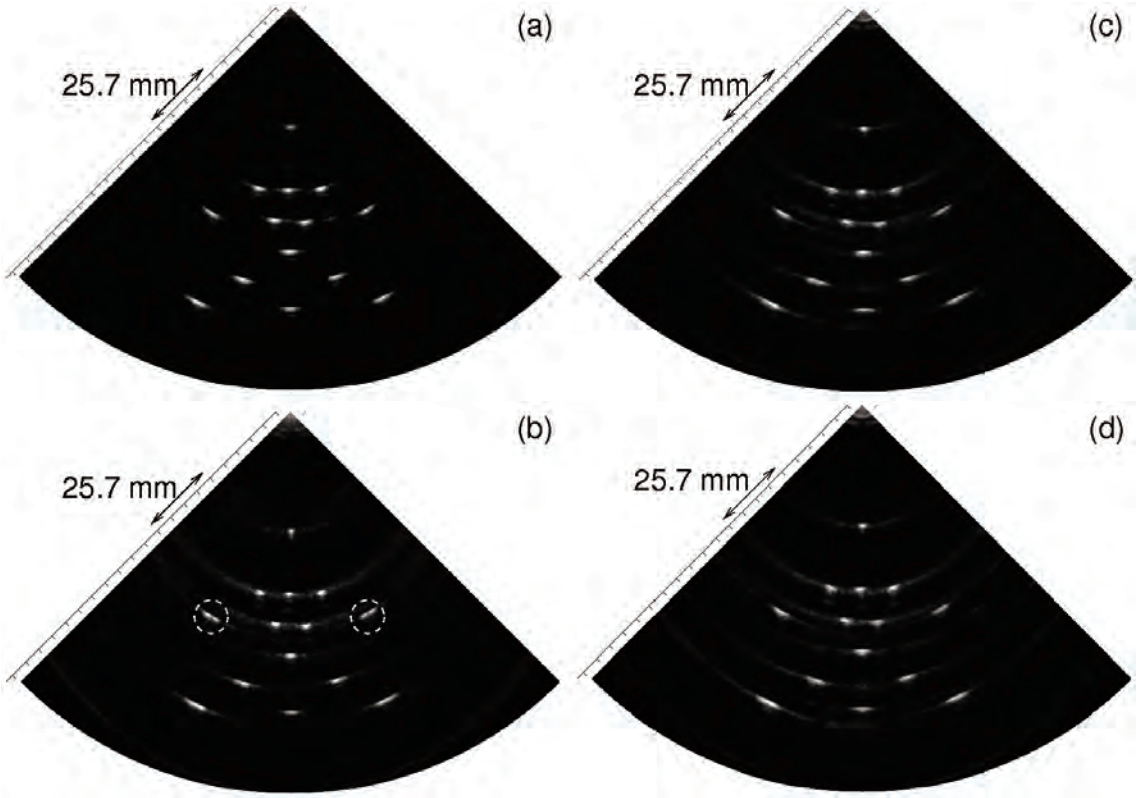


図 6: ワイヤファントムの B モード断層像。(a) 従来のセクタ走査（フレームレート: 39 Hz)。(b) 平面波送信＋受信 PBF (フレームレート: 316 Hz)。(c) 球面拡散ビーム送信（仮想点音源位置: -100 mm)＋受信 PBF (フレームレート: 316 Hz)。(d) 球面拡散ビーム送信（仮想点音源位置: -50 mm)＋受信 PBF（フレームレート: 316 Hz)。

	Conventional beamforming	Plane wave	Diverging beam (r_f = 100 mm)	Diverging beam (r_f = 50 mm)
Axial [mm]	0.73	0.71	0.88	0.84
Lateral [mm]	0.68	0.52	0.81	0.86

表 1: 従来のセクタ走査および非集束送信超音波ビームと受信 PBF を用いた高速超音波イメージング法の空間分解能。図 7 の振幅プロファイルから算出。

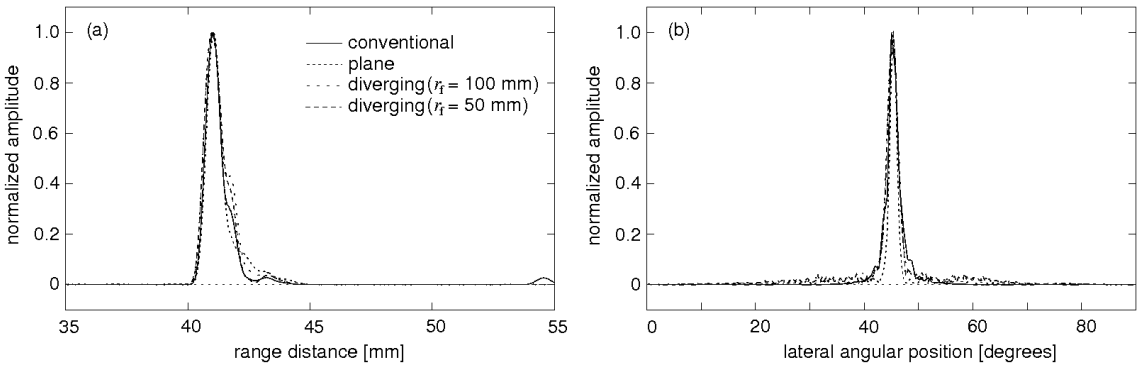


図 7: ワイヤファントムからのエコーの振幅プロファイル。(a) ビーム方向。(b) ラテラル方向。

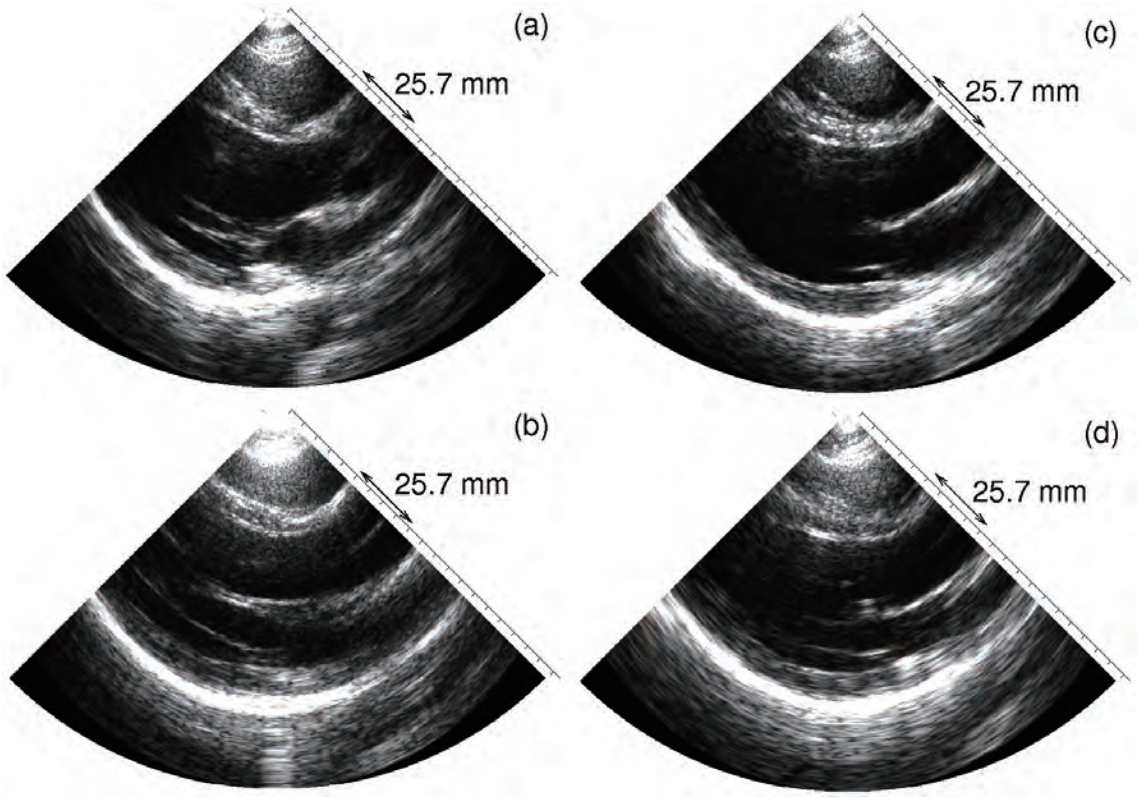


図 8: ヒト心臓の超音波 B モード断層像。(a) 従来のセクタ走査（フレームレート: 39 Hz)。(b) 平面波送信＋受信 PBF (フレームレート: 316 Hz)。(c) 球面拡散ビーム送信（仮想点音源位置: -100 mm)＋受信 PBF (フレームレート: 316 Hz)。(d) 球面拡散ビーム送信（仮想点音源位置: -50 mm)＋受信 PBF (フレームレート: 316 Hz)。

3.2 ヒト心臓の *in vivo* 計測結果

図 8 は、従来のセクタ走査および非集束送信超音波ビームと受信 PBF を用いた高速超音波イメージングにより得られたヒト心臓の超音波Bモード断層像である。図 8(a)の従来のセクタ走査に比べ、図 8(b)-(d)の非集束送信超音波ビームと受信 PBF による高速イメージングでは、フレームレートが 39 Hz から 316 Hz と飛躍的に向上している。非集束送信超音波ビームと受信 PBF により得られた断層像では、心内腔領域においてサイドローブ上昇の影響によるものと思われる不要な信号の増加がわずかに見られるものの、従来のセクタ走査と比較し得る断層像を得ながら、飛躍的に高いフレームレートを実現することができた。

4. まとめ

本報告では、parallel beam forming (PBF) による高速超音波心臓断層法について検討を行った。心臓の測定の場合には、狭い肋骨の間から超音波を入射する必要があり開口幅が制限されるほか、心臓は体深部にあるとともに大きな器官であるため、広い範囲をイメージングする必要がある。従来の PBF では、平面波送信が用いられてきたが、平面波の方位幅は開口幅で制限され、また、偏向により方位幅が減少するため、偏向角度が大きくなると点拡がり関数に歪みが生じる問題があった。本報告では、開口幅よりも広い方位幅を実現できる球面拡散ビームを用いることでこの問題を解決し、従来のセクタ走査により得られた心臓断層像と比較し得る断層像を従来(39 Hz)より飛躍的に高いフレームレート(316 Hz) で計測することができた。

謝辞

本研究の一部は、財団法人中谷電子計測技術振興財団の開発研究助成により行われました。ここに深く感謝の意を表します。

参考文献

1) “Global Atlas on cardiovascular disease prevention and control,” p. 3, Switzerland, WHO, 2011.
2) 総務省統計局, “主要死因別死亡者数,” 2013.
3) G. R. Sutherland, G. D. Salvo, P. Claus, et al., “Strain and strain rate imaging: a new approach to quantifying regional myocardial function,” *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, vol. 17, no. 7, pp. 788-802, 2004.
4) H. Yoshiara, H. Hasegawa, H. Kanai, and M. Tanaka, “Ultrasonic imaging of propagation of contraction and relaxation in the heart walls at high temporal resolution,” *Jpn. J. Appl. Phys.*, vol. 46, no. 7B, pp. 4889-4896, 2007.
5) H. Kanai, “Propagation of spontaneously actuated pulsive vibration in human heart wall and *in vivo* viscoelasticity estimation,” *IEEE Trans. Ultrason. Ferrelect. Freq. Contr.*, Vol. 52, No. 11, pp. 1931-1942, 2005.
6) D. M. Bers, *Excitation-contraction coupling and cardiac contractile force, 2nd ed.*, Dordrecht, Kluwer Academic Publishers, 2001.
7) D. P. Shattuck, M. D. Weinshenker, S. W. Smith, et al., “Explososcan: a parallel processing technique for high speed ultrasound imaging with linear phased arrays,” *J. Acoust. Soc. Amer.*, vol. 75, no. 4 1273-1282, 1984.
8) M. Tanter, J. Bercoff, L. Sandrin, and M. Fink, “Ultrafast compound imaging for 2-D motion vector estimation: Application to transient elastography,” *IEEE Trans. Ultrason, Ferroelect. Freq. Contr.*, vol. 49, no. 10, pp. 1363-1374, 2002.
9) B. R. Mahafza, *Introduction to radar analysis*, Boca Raton, CRC Press, 1998.

発表論文

1) Hideyuki Hasegawa and Hiroshi Kanai, “High frame rate echocardiography with reduced sidelobe level,” *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, vol. 59, no. 11, pp. 2569-2575, 2012.
2) Hideyuki Hasegawa and Hiroshi Kanai, “Sidelobe Reduction in High Frame Rate Echocardiography,” *2012 IEEE International Ultrasonics Symposium Proceedings*, pp. 1267-1270, 2012.
2) Hideyuki Hasegawa and Hiroshi Kanai, “High-frame-rate echocardiography using diverging transmit beams and parallel receive beamforming,” *Journal of Medical Ultrasonics*, vol. 38, no. 3, pp. 129-140, 2011.

把持力可視化による力覚提示可能な脳外科手術用マニピュレータの開発

研究責任者　金沢大学　理工研究域　機械工学系
准教授　渡辺哲陽
共同責任者　金沢大学　理工研究域　機械工学系
教授　米山猛
共同責任者　金沢大学　理工研究域　機械工学系
講師　香川博之

1.　はじめに

内視鏡の重要性は近年、ますます高まっている。診断においては、開腹せずにがんなどの病変を発見するのに使用されている。内視鏡を用いることで、大きく開腹せず、切り口を小さいままに手術することが可能となっている。結果、手術での傷の回復が早まり、早期退院ができるなど、患者への負担が減っている。しかしながら、内視鏡から視覚情報を得ることは出来ても触覚情報を得ることはできていない。触診という言葉があるように、昔から診断に触覚情報を使用することは重要である。触覚情報は、これまで以上の精巧な検査や質の高い治療の助けになると考えられる。より重要なのは、内視鏡などで得られる視覚情報が限られているときである。具体的な例として、脳外科手術が挙げられる。組織が視界を遮るため、視覚があまり使えず、触覚が重要な情報源となる。

実用というまでには至らないものの、医療用の触覚提示システムが数多く開発されている。詳細は、Puangmali el al.らを初めとするいくつかのSurvery 論文[1)~4)]を参照されたい。開発された力センサの多くは、ひずみゲージなどの電気信号を利用している。しかしながら電気信号を用いる場合、その信号を伝達するための配線が必要な上、アンプを含めた信号処理機器が必要となり、全体としてシステムが大きくなる傾向があり、コストも大きい。配線の存在は、手術用としては重要な滅菌や消毒を難しくしてしまう。MRI 環境下などの磁場領域での使用は好ましくない。そこで、電気・電子回路ならびに配線を使わずに力などのデータを取得することが試みられている。Takaki らは、モアレ縞を用いた力の可視を利用した力センサシステムを開発した[5)]。Tadano と Kawashima は、空気圧サーボシステムを利用した力のフィードバックシステムを開発した[6)]。Kawahara らは、空気を臓器に当て、その変形の様子をカメラで観測することで、臓器の剛性を測定するシステムを開発した[7)]。これらのシステムは、主に腹腔鏡手術用である。脳神経外科で使用する場合、狭い術野での高い分解能の力計測が要求される。本研究グループでは、力センサとフィードバックシステムを用いた外科用のロボットシステムを開発した[8)、9)]。しかし、開発したシステムは歪ゲージを使用しており、上述した滅菌や MRI 適合性の問題を解決できていない。

そこで本研究では、直径 1.9[mm]の内視鏡に取り付けることができ、体内組織の深部を診察可能な力センシングシステムを開発する。図 1 に示す

ように鉗子部とつなげることで、組織を掴んだときの把持力を検出することができる手術マニピュレータを構築することができる。本研究では力センシングに焦点を絞り、その有効性を示す。本システムの主な特徴は以下の通りである。

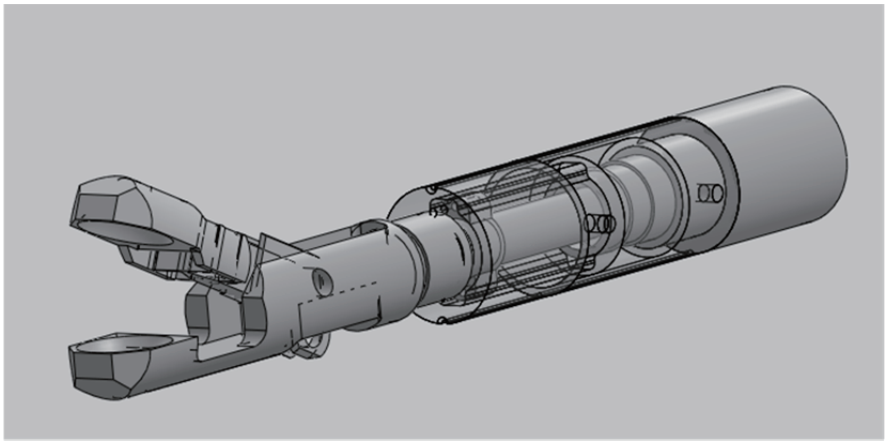


図１　編布に基づく力可視化による力センシングシステムを配備した手術マニピュレータ

高伸縮性をもつパンティストッキング編布（以下、編布）に基づく力可視化：力を、編布の変形量に変換する力検出部を開発し、その力検出部を内視鏡先端に取り付け、内視鏡カメラで編布の変形量を測定することで、力を計測する。

小型高分解能：パンティストッキング編布の高い伸縮性を活用し、0.01[N]以下の分解能を実現する。力検出部は直径 4[mm]以下と小型な上、電子回路・配線を有しないため、MRI 環境下においても使用可能であり、滅菌も容易である。低コストで内視鏡先端に取り付け可能なため、使い捨ても可能である。

本報告では、まず、開発した力検出部について述べる。次いで、力と編布の変形量の関係を調べ、開発した力検出部の特性を評価する。内視鏡カメラで撮影された画像からかかる力の大きさを検出する方法を提案し、その有効性を実験により示す。最後に、得られた結果と今後の課題をまとめる。

2.　パンティストッキングを用いた力可視化部の構造

2.1　カセンシングの基本原理

容易な滅菌と小型化という高い設計要件を満たす鍵はセンサ部に電子部品を使わないことにある。それを実現する方法の一つが力の可視化である。力が加わった物体の変形量をカメラで撮影し、その撮影画像から力の値を検出する手法である。次いで、脳神経外科での使用を想定した場合の要件について考えると、0.1[N]前後における、0.01[N]以下の分解能が求められる。パンティストッキングという高伸縮性の編布を用いることでこの要件を満たす。

まとめると、パンティストッキングをベースに、電子部品を用いず内視鏡先端に取り付け可能な力可視化部を開発する。力可視化部では、力が高伸縮性の編布の変形に変換される。その変形量を内視鏡のカメラで計測し、力に変換する。これにより、小さな値の計測範囲にて高分解能で力を計測できるシステムを構築する。

2.2　力可視化部の構造

ここでは力可視化部について述べる。図２にその基本構造を示す。ピンは図２において右方向にスライドできるようになっている。編布はピンと接触した状態でピンと内視鏡の間に位置している。物体もしくは組織がピンに接触すると、ピンは内視鏡の方向に向かって動く。その移動量はか

かる負荷に依存する。つまり編布はバネの役割を果たす。内視鏡の方では、編布に覆われたピンの画像が観察される。図３にその一例を示す。中心付近の円で囲まれた領域がピン画像である。負荷が大きくなると、この円形画像の半径も大きくなる。従って負荷の大きさはこの得られた円形ピン画像の半径より導出することができる。

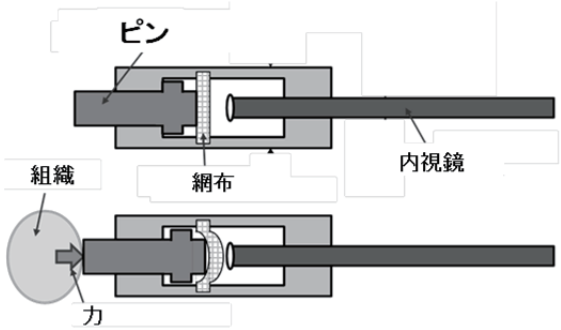


図２　力可視化部の基本構造図

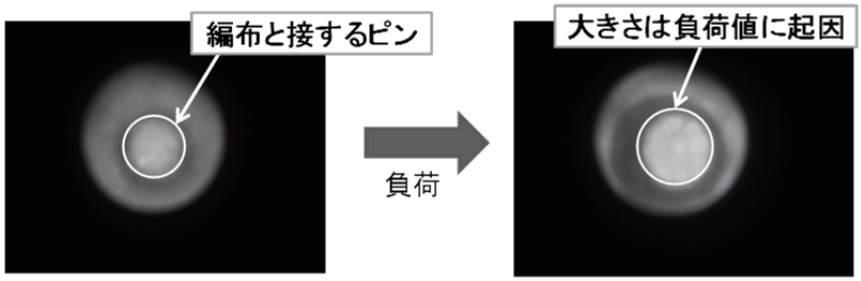


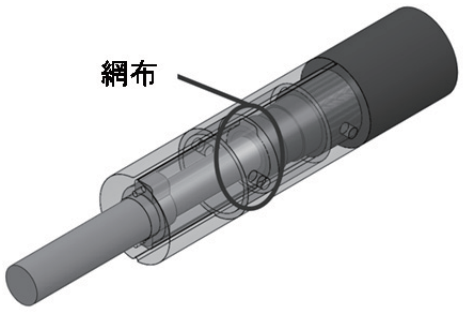
図３　内視鏡カメラで得られたピンの画像

2.3　設計、製作、システム概要

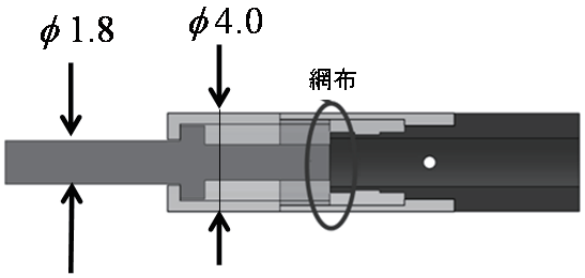
図４に力可視化部の CAD 図を示す。図４(b)に断面を示す。20 デニールの編布が固定されている。図５に製作した力可視化部を示す。図６には、力可視化部を内視鏡に取り付けた、力センサシステム全体を示す。使用している内視鏡は、Super Thin Flexible Borescope（MEDIT）である。この内視鏡は、直径 1.9mm、全長 254mm、視野 45°である。撮影のためのカメラには、Lumenera corporation の Lu 135 を、内視鏡に接続し使用する。カメラの撮影条件を表１に示す。Lu135 で撮影された画像は、 USB ケーブルを介して PC に送信することが可能である。

表１ Lu135 (Measurement condition)の主要特性

画像サイズ	1392×1040
フレームレート	15fps
露光時間	66 [ms]
ホワイトゲイン	1.6[dB]



(a) 全体像



(b) 断面図

図４　力可視化部の CAD 図

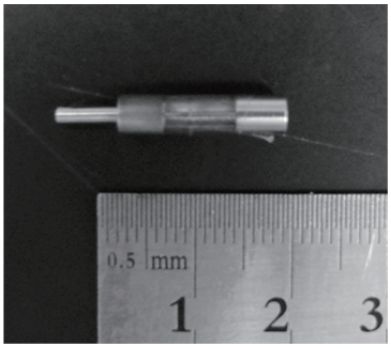


図５　製作した可視化部の写真

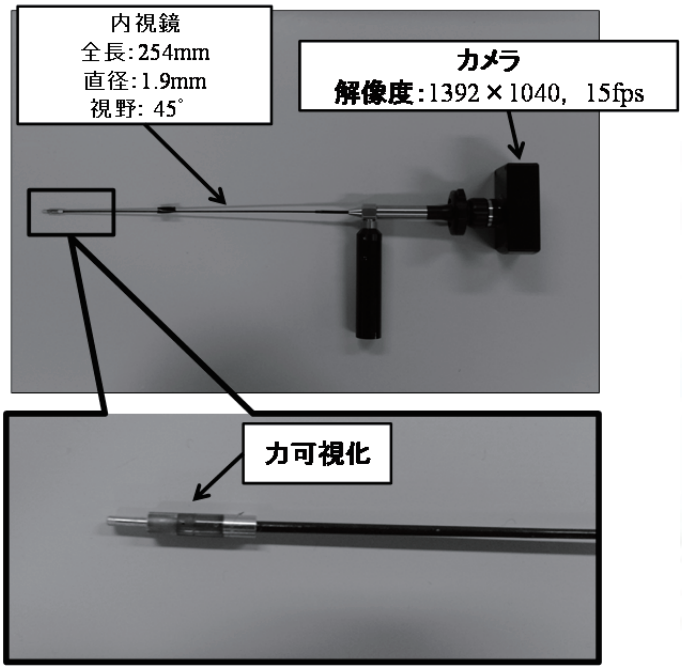


図６　開発した力センサシステム全体の写真

3.　負荷とピンの移動量の関係

撮影された画像、すなわちピンの円画像の半径から加えられた力を検出するためには、加えられた力とその力によるピンの移動量との関係を調べる必要がある。移動量がピンの円画像の半径の大きさを決定するためである。その関係は使用する編布の材質に依存する。従って材料を変えれば関係も変化する。そこでこの加えられた力とピンの移動量の関係を実験的に調べる。

3.2　実験設定と方法

図７に実験装置の全体像を示す。先端に直径1.9[mm]のピンを取り付けたフォースゲージ(IMADA ZP-5N、 分解能: 0.001 [N])を、移動ステージ(Oriental Motor ELSM2YF030-KD-C)に固定する。内視鏡に力可視化部を取り付け、力を加える方向を適切に制御できるように、内視鏡を高さ調節可能な手製のステージに固定する。内視鏡先端が、フォースゲージの高さや向きに合うように設定する。まず、初期状態として、フォースゲージとピンを接触させた時にフォースゲージの値が 0.000N になるよう設定する。その後、移動ステージで、フォースゲージを 0.2mm 刻みで、総移動量が 2.0mm に達するまで内視鏡方向へ移動する。移動させるごとに、加えられた力をフォースゲージで測定した。

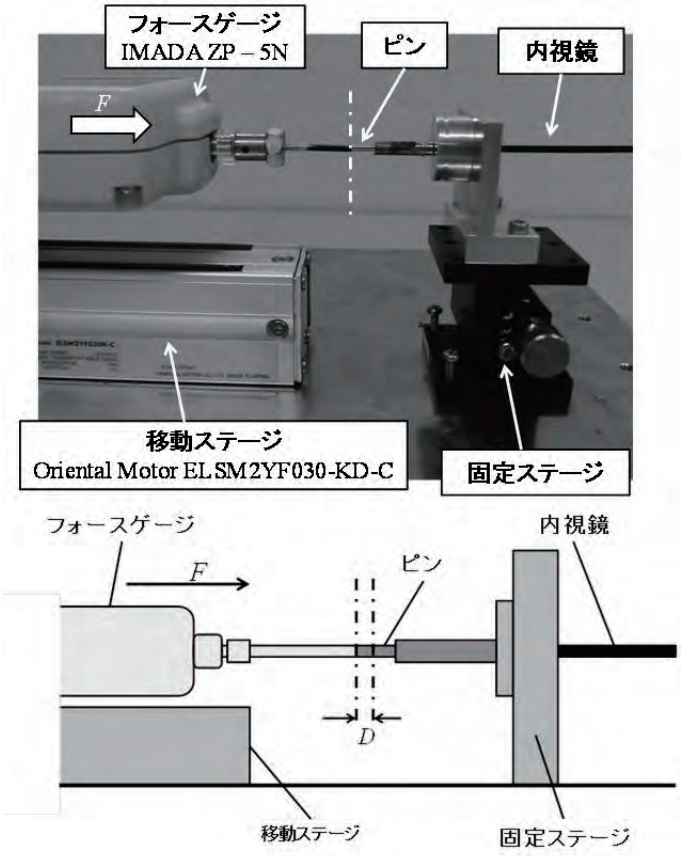


図７　実験システム

3.1.　加えられた力と移動量の関係

図８に加えられた力とピンの移動量の関係を表わす実験結果を示す。回帰分析を、次式に示す二次多項式を用いて行った。得られた近似曲線を図８に示す。

$$F = ad^2 + bd \qquad (1)$$

ここで $a = 5.0\times10^{-2}$ 、 $b = 3.7\times10^{-2}$ である。決定係数は 0.99 であった。従って十分な精度でフィッティングができたと考えられる。

使用した編布は、曲げやねじれが編状に並ぶような構造である。与えられる力が小さい場合、編布は、曲げやねじれが伸びることを主とした構造上の変形をする。この時、加えた力と変化量の関係は、非線形関数で表わすことができる[10)、11)]。加えられる力が大きい場合、曲げやねじれが引き伸ばされ、その後、編布を構成する素材自体の剛性により変形していく。この場合、与えられる負荷と変形量の関係は線形の一次関数で表わされる。今回は、加えられる力の最大値が 0.3[N]程度であることから、非線形関数で表されると考え、式(1)に示すような二次多項式を用いて回帰分析を行った。

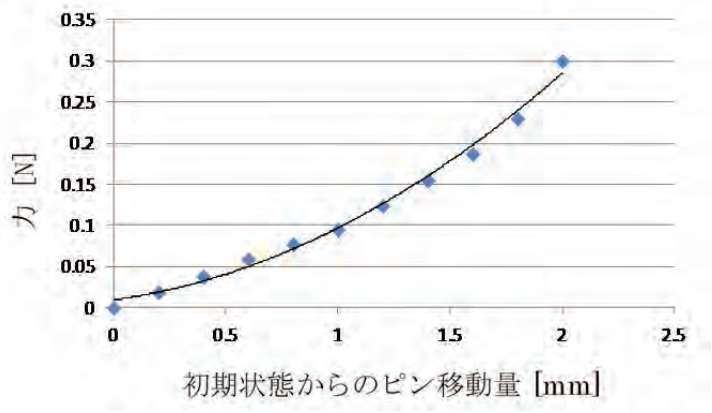


図８　負荷(加えられた力)と初期状態からのピン移動量の関係

4.　撮影画像からの力の測定方法

ここでは、内視鏡カメラで撮影された画像から加えられた力の大きさを検出する方法について述べる。まず、撮影で得たピン画像から円領域が取得する。次に、円の半径から加えられた力を測定する。

4.1　ピン画像の円領域抽出

内視鏡カメラで撮影された画像を処理し、ピン領域を円で近似する。図９に、撮影で得た画像を処理する手順と、それに対応する画像を示す。図９(a)には、処理前の原画像を示す。ピン領域から円領域を得るため以下の処理を行った。

①スムース処理とエッジ強調：ノイズの低減と、ピン領域の境界部分を明確にするために、平滑化とエッジの強調を行う。図９(b)に得た画像を示す。

②グレイ化処理：二値化のための前処理として、カラー画像をグレースケールに変換する。図９(c)に処理後の画像を示す。

③二値化：円領域の情報を得るため、画像を二値化する。図９(d)に得た画像を示す。

④円形領域の取得：二値化された画像内の最大面積を持つ領域を抽出し、その領域を含んだ最小円を、ピン領域の円とし取り出す。これにより得た円画像を図 8(e)に示す。最後に、取り出した円の半径を導出する。

図９　ピン画像の円領域抽出のための手順と各手順で得られた画像

4.2　負荷の大きさの導出

ここでは、加えられた力とピン画像の円半径の関係を求める。物体をカメラで撮影した時、そこで得られる、画像内の物体が画像を占める領域と、カメラと物体の実際の距離との関係を考える。図１０に示すような半径Rの球状物体をカメラで撮影する場合を考える。球状物体とカメラの距離がD_0 と D_0-Dの場合を比較する。その距離が D_0 の場合のカメラの視野の幅を W_0 、距離が D_0-D の場合の幅を Wとする。図１１に、図１０で撮影された画像イメージを示す。図１１(a)は、球状物体とカメラの距離が D_0 の位置にある時のものであり、図１１(b)は、物体とカメラの距離が D_0-Dの位置にある場合を示している。r_0 と rはそれぞれ、撮影画像における、半径 R の球状物体の見かけ上の半径である。

D_0、 D、 W_0、 W、 R、 r_0 と r の関係から、式(2)を得る。

$$\frac{r_0}{r}=\frac{D_0-D}{D_0} \tag{2}$$

一方で、ピンの移動量と加えられた力（負荷）の関係は式(1)で与えられる。式(2)を式(1)に代入することで、下記の関係を得ることが出来る。

$$F=\alpha\left(\frac{1}{r}\right)^2+\beta\left(\frac{1}{r}\right)+\gamma \tag{3}$$

ただし、 $\alpha=aL_0^2r_0^2$ 、 $\beta=-(2aL_0^2r_0^2+bL_0r_0)$ 、 $\gamma=aL_0^2+bL_0$ である。

式(3)より、加えられた力の大きさが、得られるピン画像の円半径の逆数に関する二次の多項式で表わされることが分かる。

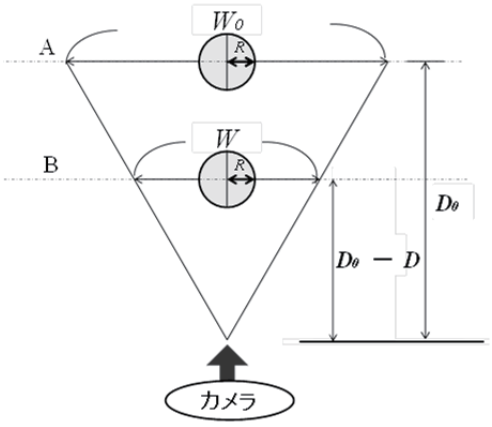
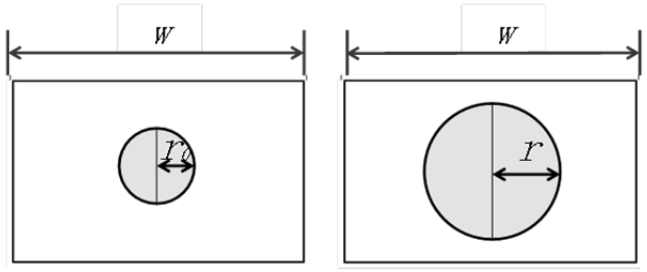


図１０　撮影された画像内における対象物の領域の大きさはカメラからの位置に依存する。位置 B における対象物の領域は位置 A における領域よりも大きい。



(a)　　(b)

図１１　図１０におけるカメラで捉えられた画像のイメージ図：(a) 位置 A にある対象物を撮影した時のイメージ、(b) 位置 B にある対象物を撮影した時のイメージ

5.　実験

ここでは、加えられた力とピン画像の円半径と

の関係を調べる実験を行い、本報告で提案する手法の有効性を示す。実験装置は 3.1 節で説明したものと同じものを用いる。実験手順以下に述べる。まず、初期状態として、フォースゲージとピンを接触させた状態で、加えられる力が 0.000[N]となるようにする。その後、フォースゲージを移動ステージで、内視鏡方向に 0.02[N]刻みで、最大が 0.2[N]となるまで移動する。撮影された画像の一部を図１２に示す。図１２から、加えられた力によりピン画像内の円半径が変化していることが分かる。図１３に、与えられた力とピン画像の円半径（の逆数）の関係を示す。前述したように、加えられた力は、ピン画像の円半径の逆数に関する二次多項式で表わされる。式(3)に基づき、最小二乗法を用いてパラメータ値を計算すると、次式を得ることができる。

$$F = 2.60 \times 10^4 \left(\frac{1}{r}\right)^2 - 4.53 \times 10^2 \left(\frac{1}{r}\right) + 1.99 \qquad (4)$$

得られた回帰曲線を図１３に示す。決定係数は 0.99 と高く、フィッティングが上手くいっていることが分かる。編布に加えられる力は 0.1[N]前後と想定し、加えた力の範囲を 0 ～ 0.2 [N]とした。式(4)で表される関係は非線形ゆえ、分解能は領域によって変わる。例えば、ピン画像の円半径が 130 [pixel]付近の場合を考える。ピン画像の円半径 r の最小変化量が 0.5[pixel]であるので、 r = 130 と 129.5 [pixel]の場合で比較する。式(4)から得られる力の差は 0.0016[N]であり、これがこの範囲付近の分解能と考えることができる。同様に、r= 160 と 159.5 [pixel]の場合を比較すると、分解能は 0.0025[N]となる。分解能は、加えられた力の増加に伴い低くなっていくが、今回の範囲で得られた分解能は十分に高く、0.01[N]以下と考えることができる。

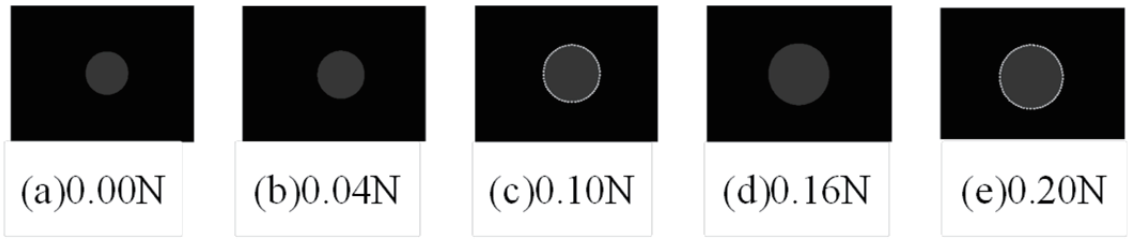


図１２　各負荷を与えたときに得られたピン画像

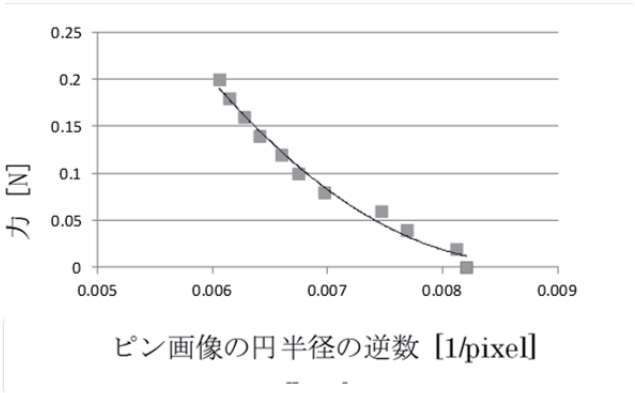


図１３　負荷（加えられた力）とピン画像の円半径の逆数の関係

6.　おわりに

本報告では、高い伸縮性を持つパンティストッキング編布を用いて力をその変形量に変換し、それを内視鏡で計測する力センシングシステムを

開発した。力検出部すなわち力可視化部は内視鏡先端に取り付けることのできる、電気部品を有さない機械部品で構成されている。これにより、小型、低コスト、使い捨て可能を実現した。滅菌も容易と考えられる。一方で編布の高い伸縮性を利用することで、0.01[N]以下の高分解能で力を計測するシステムを実現した。開発したシステムの目的は、人の手の届かない位置にある体内組織の医学的観察である。内視鏡に開発したパーツを付けることで、力の情報を得ることが可能になるが、視覚情報を得るのが難しくなる。この場合、内視鏡を 2 つ使用し、1 つを力の計測、もう 1 つを視覚情報の取得に使用することで解決できる。実用化のための、力の提示システムの開発や防水処理、インビトロなどでの実証実験などは今後の課題である。

謝辞

本研究は、中谷医工計測技術振興財団による助成をもとに実施したものである。ここに心からの感謝を申し上げたい。また、杉山敬史氏、岩井貴宣氏には，本研究を遂行するにあたり、実験装置製作、補助などに関してご助力いただいた。感謝申し上げたい。

参考文献

1) P. Puangmali， K. Althoefer， L. D. Seneviratne， D. Murphy， and P. Dasgupta: State-of-the-art in force and tactile sensing for minimally invasive surgery. Sensors Journal. IEEE， vol. 8， no. 4， pp. 371–381， 2008.
2) E. Westebring-van der Putten， R. Goossens， J. Jakimowicz， and J. Dankelman，: Haptics in minimally invasive surgery-a review. Minimally Invasive Therapy & Allied Technologies， vol. 17， no. 1， pp. 3–16， 2008.
3) A. Okamura， L. Verner， C. Reiley， and M. Mahvash: Haptics for robotassisted minimally invasive surgery. Robotics Research， pp. 361–372， 2011.
4) E. V. Poorten， E. Demeester， and P. Lammertse: Haptic feedback for medical applications， a survey. Proceedings Actuator， pp. 18–20， 2012.
5) T. Takaki， Y. Omasa， I. Ishii， T. Kawahara， and M. Okajima: Force visualization mechanism using a moire fringe applied to endoscopic surgical instruments， Proc. of IEEE International Conference on Robotics and Automation， pp. 3648–3653， 2010.
6) K. Tadano and K. Kawashima: Development of 4-dofs forceps with force sensing using pneumatic servo system， Proc. of IEEE International Conference on Robotics and Automation， pp. 2250–2255， 2006.
7) T. Kawahara， S. Tanaka， and M. Kaneko: Non-contact stiffness imager. The International Journal of Robotics Research， vol. 25， no. 5-6， pp.537–549， 2006.
8) T. Yoneyama， T. Watanabe， H. Kagawa， J. Hamada， Y. Hayashi， and M. Nakada: Force-detecting gripper and force feedback system for neurosurgery applications. International Journal for Computer Assisted Radiology and Surgery， 2013.
9) Y. Kanada， T. Yoneyama， T. Watanabe， H. Kagawa， N. Sugiyama， K. Tanaka， and T. Hanyu: Force feedback manipulating system for neurosurgery. Procedia CIRP， vol. 5， pp. 133–136， 2013.
10) S.Kwabata: “Linearizing Method” for Solving Non-linear Biaxial Tensile Property of fabric， Text. Mach. Soc. Japan， vol. 39， No. 11， T169-T173， 1986.
11) S.Kwabata: A Method of Theoretical Calculation of Tensile Properties of Knitted Fabric from its Structure and Yarn Properties， J. Text. Mach.

Soc. Japan， vol. 23， No. 1/2， T30-T34，
1970.

関連発表

1) TAKANOBU Iwai， Tetsuyou Watanabe， Lina Wakako ， Takeshi Yoneyama ， Hiroyuki Kagawa， Yoshinori Fujihira: S Force sensor attachable to thin fiberscopes/endoscopes utilizing high elastic fabric， 生体医工学シンポジウム，
2013.

ナノカーボン電極を用いた高感度 LPS 検出法の開発

研究責任者　　独立行政法人産業技術総合研究所
バイオメディカル研究部門
主任研究員　　加　藤　　大

1. 緒言

リポポリサッカリド(lipopolysaccharide: LPS)は大腸菌、サルモネラ菌をはじめとするグラム陰性菌の外膜を構成している物質である（図１）。LPSは医薬品の生産プロセス中に生息する細菌が破壊（死滅・溶菌）することによって遊離し、医薬品に混入する。例えば、輸液や注射製剤など非経口医薬品は主に発酵・遺伝子組換え技術により製造されており、製造工程において宿主細胞壁成分からの混入が懸念される。LPSは微量（ng/ml）でも血液中に混入すると発熱作用、ショック死、血管内血液凝固、敗血症、多臓器不全等を引き起こすため、これらの非経口医薬品中のLPS含有量は特に厳重に管理するように法的に規制されている。したがってこれら医薬品の安全性を確保する上でLPS含有量を簡便かつ高感度に測定することは必須となっている。

LPS の定量方法としては、現在、リムルス試験が主流となっている。このリムルス試験はカブトガニの血球抽出液が LPS により凝固する現象を利用する方法である。リムルス試薬の凝固反応は、哺乳類の血液凝固系に類似したカスケード反応で起こる。従って少量の LPS のシグナルを増幅して凝固が引き起こされるもので、非常に高感度な測定系である。しかしながら、本法は希少な生物資源を利用するため試薬は高価であること、反応

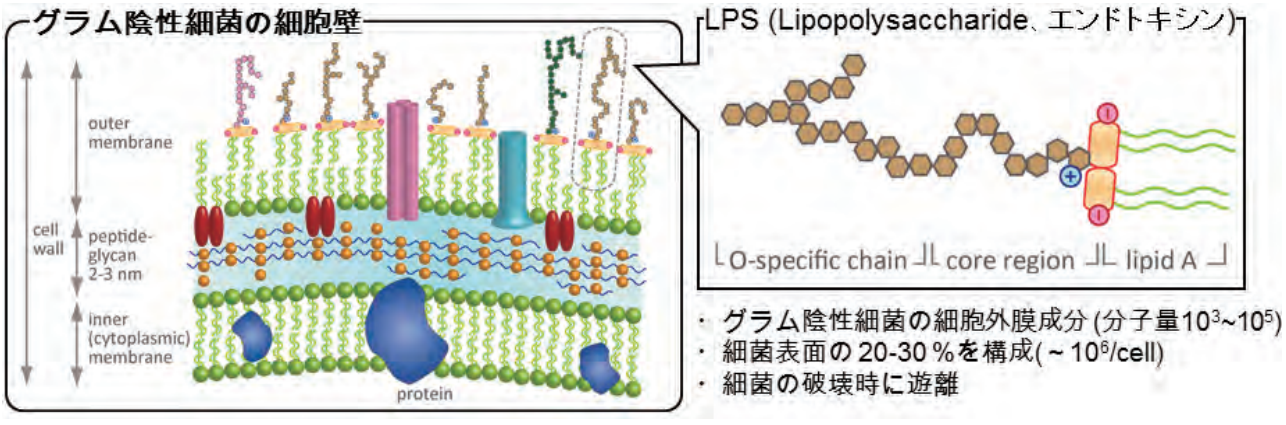


図 1.　LPS の化学構造.

が複雑なためオンサイト測定が困難であること、多段階にわたる反応を経る凝固過程の経時変化の計測を測定原理としており、特に低濃度の LPS ほどその凝固時間（測定時間）を要する（一般に数時間）こと、さらには測定者間により測定値にばらつきが生じること、などの問題点がある。

研究責任者らは、近年、リムルス試験に替わる新規なLPS測定法として、電気化学的手法による簡便なLPSの測定法を開発してきた。電気化学法では、溶液中の目的成分について、その濃度に対応する変化を電極上での電気的（例えば電流）信号として変換、出力することを特徴としており、簡便かつ高感度化の目標に最適の方法である。しかしながら、LPSを検出対象とした場合、LPSを構成する主要成分は多糖類と脂質類であり、それら自体は何ら電気化学的な活性を示さない。そこで研究責任者らは、LPSの多糖鎖部分に着目し、糖鎖と錯体形成することで知られるボロン酸（B）を付加させた酸化還元性のフェロセン（Fc）誘導体（FcB）プローブを合成し、この合成プローブがLPSと錯体形成を起こす前後で、その酸化電流の大きさが変化することを見出した。また、この酸化電流の変化を測定する際、FcBプローブの酸化と電極上に固定化した酵素による酵素還元反応とを共役させることにより、FcBプローブの上記の電気化学活性の変化を増幅して測定することを見出した。その結果、その変化を引き起こすLPS量を簡便にかつ迅速に（一試料あたり５分以内）定量できることを見出した[1)]。さらには、LPSとの相互作用がボロン酸よりも一段と強いポリミキシンB(PMB、図2)（LPSに対して10^8 M^{-1}）を標識したフェロセン（FcPMB）プローブを創製し、ボロン酸誘導体よりも、LPSに対する定量性（選択性ならびに再現性）を著しく向上させることに成功した[2)]。

しかしながら、この LPS 応答がバルクでの FcPMB プローブとの反応に起因していること、作用電極として汎用的な電極（グラッシーカーボンや金電極）を用いており、これら作用電極由来のノイズが高いなど要因から、検出下限が 50ng/mL 程度に留まる課題が見られた。そこで本研究では、LPS のさらなる高感度計測を目的として、LPS 認識分子を固定化した電極と上述の FcPMB プローブなどを用いた電流増幅型の LPS 検出法の構築を目指した。尚、本研究の電極として、開発中のノイズ電流の低いスパッタナノカーボン薄膜 [3-5)] を用いることで、より高感度な LPS の電気化学検出を試みた。

さらには、上述の LPS 電気化学検出を高感度化するためにマイクロ空間を反応場としたマイクロ流路デバイスセンサの開発を行った。

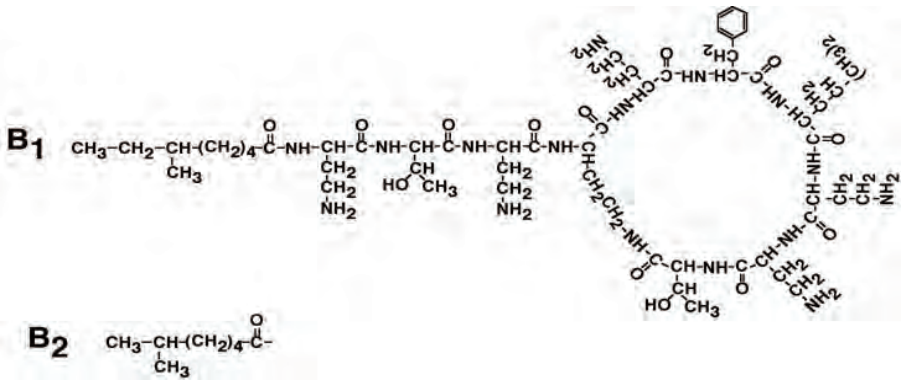


図 2. ポリミキシン B（PMB）の化学構造.

2. 電気化学 LPS 測定系の構築

2.1. 実験方法

ナノカーボン薄膜電極は、電子サイクロトロン共鳴スパッタ法によって作製した [3-5]。ナノカーボン薄膜を作用極とし、LPS の認識・濃縮を行う反応場をこのナノカーボン電極上に構築するため、LPS 認識ポリマーを牛血清アルブミン（BSA）と混合し、市販の架橋剤で架橋した膜を電極上に固定化し、LPS 認識分子修飾電極とした。

また、LPS 認識プローブとして、LPS 認識分子であるポリミキシン B（PMB）に、(a)フェロセン（Fc）を標識した FcPMB[2]、アルカリフォスファターゼ（ALP）を標識した ALP-PMB、(b)の二種類を開発した。図 3 に各々のプローブを用いた LPS 測定原理を示した。すなわち、LPS 検出のため、この修飾ナノカーボン電極表面にまず LPS 試料を吸着させ、続いて合成プローブを添加する。プローブ吸着量は表面に捕捉された LPS 濃度に比例して増加する。この捕捉されたプローブに基づく電気化学測定（(a)では、Fc 量、(b)では ALP の酵素反応で生成する p-アミノフェノール（PAP）を行うことで、LPS 濃度を測定する原理である。さらに、この溶液中に還元剤を添加することで、電極上で酸化された電気化学活性種（Fc、ならびに PAP）を再生（還元）させ、電気化学活性種の酸化／還元反応による再生のサイクルを経ることによって、LPS に由来する応答を増幅することを目的とした。なお、電気化学測定は、Ag/AgCl を参照極、白金ワイヤを対極とし、サイクリックボルタモグラム（CV）法により行った。

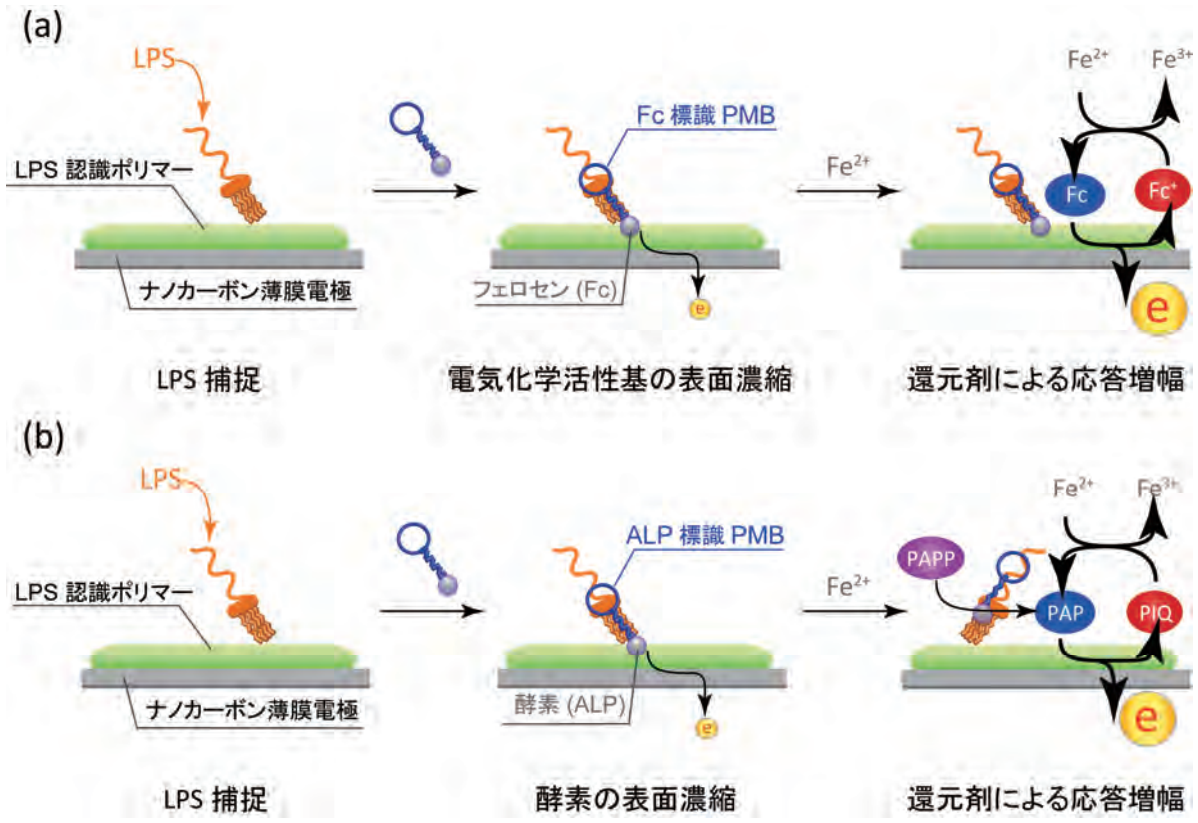


図 3. 提案する LPS 測定原理。 (a) FcPMB による増幅法、(b) ALP-PMB による増幅法

2.2. 実験結果

電極表面に 200ng/mL LPS を 10 μL 吸着した後に 200 μg/mL FcPMB を 10 μL 添加した場合、53 nA 程度の応答が 0.59 V 付近に観測された（図 4(a)-実線）。この応答は、表面に吸着した FcPMB(red)が酸化されて FcPMB(ox)となる酸化反応であると考えられる。一方、LPS を吸着させない場合では 30 nA 程度の電流応答に留まったことから（図 4(a)-点線）、この電流応答差が電極表面に吸着した LPS に起因するものであることが推察された。さらに、ここに還元剤である鉄（II）イオンを添加すると、酸化電流値が大きく増加した（図 4 (b)）。これは表面近傍で酸化生成した FcPMB(ox)が還元され FcPMB(red)に戻ったためである。この FcPMB の酸化／還元反応による再生のサイクルを経ることによって、FcPMB(red)の電流応答は再生反応を行わない場合に比べておよそ 3 倍に増幅された。上述の LPS による電流増幅は電極上に添加した LPS 濃度に依存しており、図 5 の検量線の結果から、本法での LPS の検出下限濃度は 2 ng/mL であった。同様に ALP 修飾 PMB における増幅系も検討したところ、ALP の酵素反応生成物である PAP の酸化電流が電極表面に吸着した LPS 濃度に比例すること、鉄(II)イオンにより PAP の応答信号が増幅することを確認できた。しかしながら、ALP 自体が修飾ナノカーボン電極上に非特異吸着し、バックグラウンドノイズが高いことも確認された。この非特異吸着の影響のため、FcPMB による測定系に比べ、ET 検出下限は数 10 ng/mL のオーダーに留まった。以上の結果から、本研究におけるナノカーボン電極によって、簡便かつ高感度な LPS の電気化学測定が構築できることが明らかとなった[6-7]。

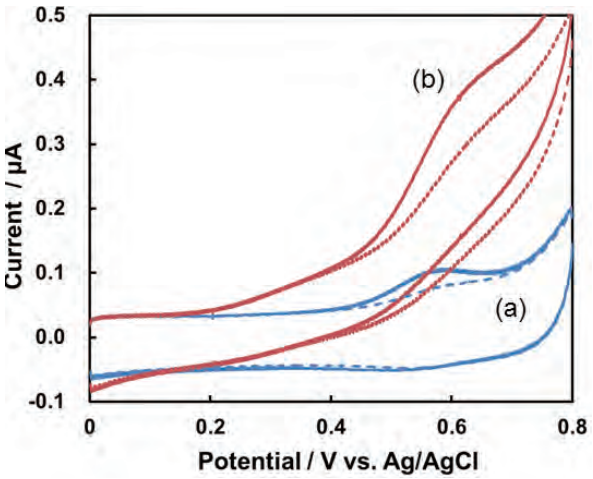


図 4. FcPMB を吸着させた修飾ナノカーボン電極のサイクリックボルタモグラム. (a) Fe^{2+}なし、(b) 1 mM Fe^{2+}添加. (b). 実線 : LPS 200ng/mL、点線 : LPS 0ng/mL.

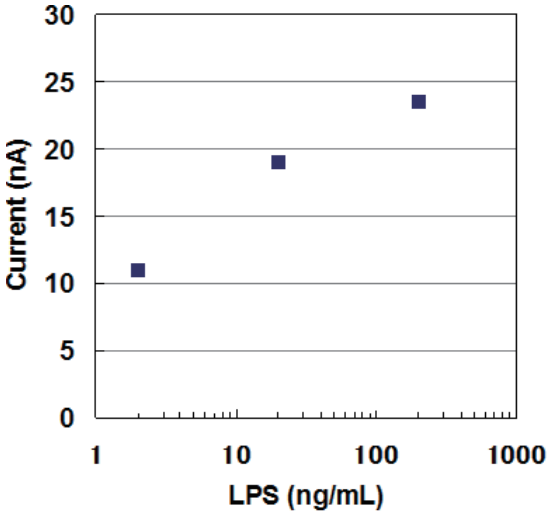


図 5. ナノカーボン電極を用いた LPS の検量線.

ナノカーボン電極の優位性を示すため、市販カーボン電極（グラッシーカーボン電極（GC））を用いて行った結果を図 6 に示した。GC においても表面修飾、LPS 吸着は可能であるが、GC 電極ではバックグラウンド電流が大きく、S/N の悪い結果となった。以上の結果から、より低濃度の LPS に由来する電流変化を追うことは GC 電極では困難であり、ナノカーボン薄膜電極の優位性が実証された。

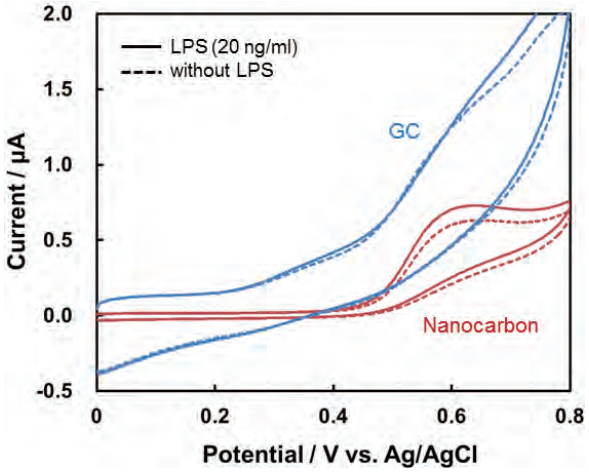


図 6. FcPMB を用いた LPS 増幅測定における電極間の比較。赤線：ナノカーボン薄膜電極、青線：GC 電極。点線、実線はそれぞれ 0、20 ng/mL の LPS を計測した CV 結果。測定溶液：1 mM 還元剤 Fe^{2+}を含む 50 mM 酢酸バッファ (pH 5.0)、スキャンレート：100 mV/s.

3. LPS 測定マイクロ流路デバイスの開発

3.1. マイクロ流路デバイスの必要性

電気化学 LPS 検出を高感度化するためにマイクロ空間を反応・検出場としたマイクロ流路デバイスの開発に取り組んだ。これらマイクロ流路を用いる利点としては、デッドボリュームの小さいマイクロ流路を用いることで電気化学反応の高感度化が可能である点が挙げられる。さらに、本研究で開発をするマイクロ流路には、電気化学測定に用いるナノカーボン電極の上流に、LPS 認識分子を表面固定したφ100 μm 程度の微粒子を埋め込み、貯留が可能な堰き止め構造を設計した。作製するマイクロ流路のイメージを図 7 に示す。このようなマイクロ流路デバイスを設計することで、微粒子表面で LPS を捕捉することにより、電極表面の汚染による再現性、および応答劣化を防ぐことを目的としている。すなわち、微粒子上で LPS を捕捉・濃縮した後、プローブや基質を導入することで、微粒子直後に配置されるナノカーボン電極で電気化学活性種を瞬時に測定する。電極を形成する基板としてはシリコン、もしくはガラスを検討していることから、マイクロ流路素材には、電極上に着脱が容易なポリジメチルシロキサン（以下、PDMS）を用いて形成し、電極基板と PDMS を貼り合わせることで LPS 計測用マイクロ流路デバイスとした。

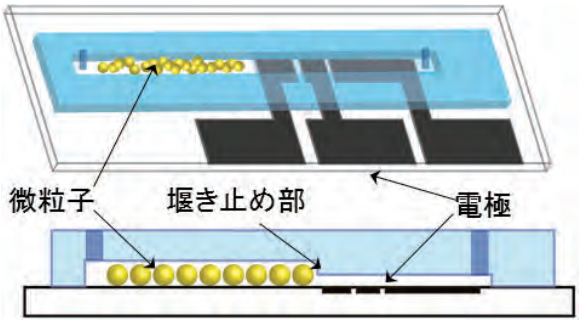


図 7. 作製するマイクロ流路デバイス.

3.2. マイクロ流路の作製方法

PDMS にマイクロ流路を形成するため、本研究ではめっきを用いて金型を作製した。このプロセスを図 8 に示す。すなわち、金型基板（RIGOR、UDDEHOLM 社）に直接フォトレジスト SU－8 2050（MicroChem 社）を塗布、パターニング後に、Ni の電気めっきを行うことで微細構造体を作製した。これにより高さ数十 μm の微細構造体を作製することが可能である。異なる高さを有する構造体を作製するため、このプロセスを必要回数繰り返した。

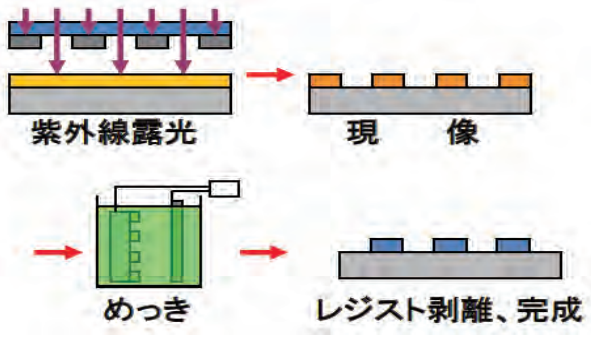


図 8. めっきを用いた金型作製方法.

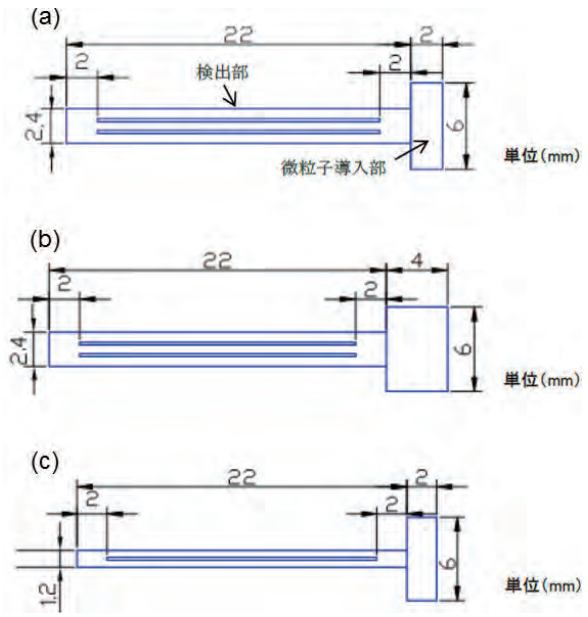


図 9. 作製するマイクロ流路デバイス. (a) 基準の流路形状、(b) 微粒子導入部の幅が２倍の形状、(c) 検出部の幅が半分の形状.

3.3. 流路形状の評価

測定の際に測定溶液の送液の妨げにならない最適なデバイスを構築するために、流路の幅、深さ等を変更した際の送液、および測定への影響について検討を行った。作製する流路形状としては、Ｔ字形状とした。これは、横長の部分（以下、微粒子導入部）で微粒子の導入、排出を行い、縦長の部分（以下、検出部）で微粒子の堰き止め、および検出を行う構成である。

始めに、図９に示すような形状を基準とし、検出部の幅が２倍の形状、および微粒子導入部の幅が半分の形状を作製し、流路の評価を行った。今回は、微粒子導入部の深さを 150 μｍ程度、検出部の深さを 10 μｍとしたが、PDMS にたわみが発生した場合に検出部の流路を塞ぐ可能性がある。そこで、幅 200 μｍ、長さ 18 ｍｍの支持用の柱を、検出部の幅 1.2 ｍｍの流路（図 9(c)）については１つ、幅 2.4 ｍｍの流路図 9(a、b)のについては２つ設置した。作製した金型の外観、ならびに金型を転写して作製した PDMS マイクロ流路の外観を図 10 に示す。これを用いて実際に微粒子、および溶液を流し、その流れ方について検討した。

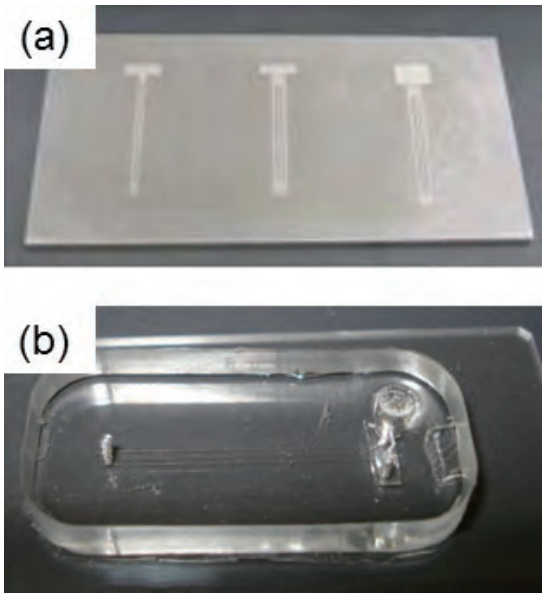


図 10. 作製した金型の外観(a)、および金型を転写し作製した PDMS マイクロ流路の外観(b).

まず、微粒子導入について検討を行ったところ、堰き止め部においては、図 11 のとおり微粒子を堰き止めることが確認できた。検出部においては、幅 2.4ｍｍの流路では支持用の柱が２列あるため溶液が３列で平行に送液されるが、中央と両端で流速が異なり、特に流路中央での送液速度が遅い結果となった（図 12(b)）。これは層流の影響ならびに穴位置（outlet）の影響を受けたためと考えられる。一方、幅 1.2 ｍｍの流路では支持用の柱が１列だけであるため、流れが一定であった（図 12(a)）。このことから、流れが安定で、流す溶液を少なくできる幅 1.2 ｍｍの流路について検討を進めることとした。

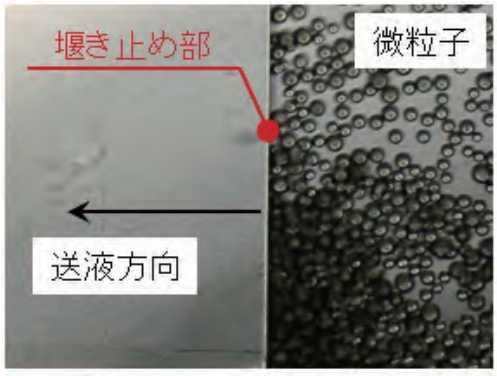


図 11. PDMS マイクロ流路に微粒子を導入した際の堰き止め部の拡大図。一定量の微粒子を微粒子堆積部分上部より導入し、100 μL/min で送液。

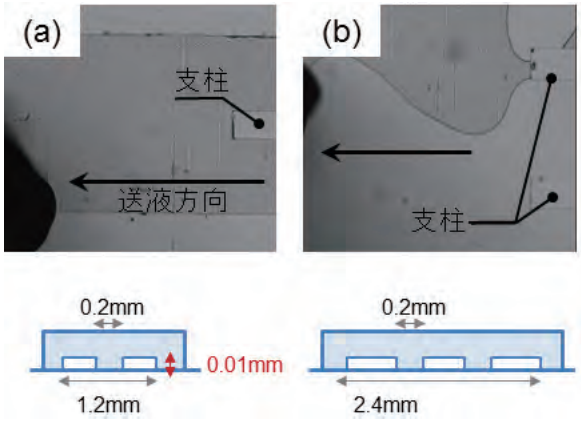


図 12. 作製した PDMS マイクロ流路における送液の様子。(a) 幅 1.2 mm、支柱 1 本のマイクロ流路、および(b)幅 2.4 mm、支柱 2 本の流路. 20 μL/min で送液。(b)では、送液ムラが頻繁に観察される。

次に検出部の流路深さを変更した場合の違いについて評価を行った。流路は、上記の幅 1.2 mm の形状を利用し、検出部の深さ 20 μm、および 40 μm の２種類、支持用の柱の有無の２種類、計４種類を作製し、その違いについて評価を行った（図 13）。

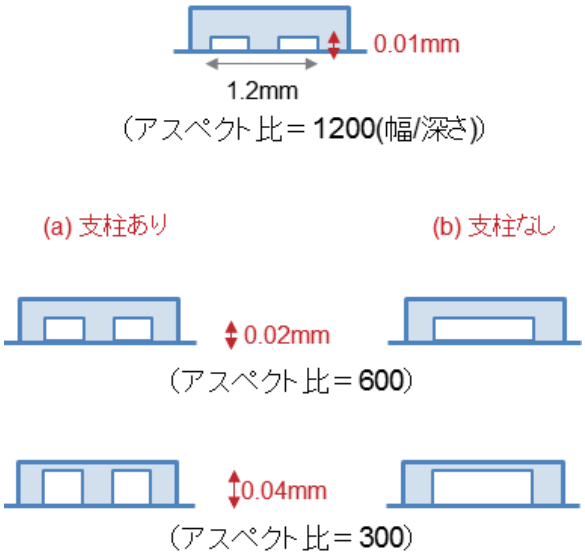


図 13. 作製した幅 1.2 mm の PDMS マイクロ流路の断面図。(a)支柱あり、(b)支柱なし。最上部の断面図は、図 12(b)と同型。このアスペクト比の流では PDMS のたわみが見られ、支柱が必要であったが、アスペクト比 600 以下の a、b では支柱が不要であった。

評価方法としては前術と同様に、溶液を流した際の流れ方により行った。その結果、４種類すべてにおいて溶液が流れることが確認でき、とりわけ支柱の無い方が安定な送液状態が確認された。また、当初懸念していた PDMS のたわみによる送液の妨害もいずれの流路においても見られなかったことから、流路幅 1.2 mm において、流路深さ 20 μm 以上（幅と深さのアスペクト比 600 以下）では支柱の必要がないことが分かった。以上の結果から、検出部の深さが 20 μm 以上については、支持用の柱を設置しない流路を用いることとした。

3.3. 電気化学測定による流路の評価

これまでの結果をもとに、作製したマイクロ流路をパターニングされた電極基板上に配置し、実際に電気化学測定を行うことで流路の評価を行った。作用電極は、前項と同様にスパッタナノカーボン薄膜とし、熱酸化シリコン基板ならびにガラス基板上に、マスキングテープを利用してパターニングして成膜した（図 14(a), (b)）。ナノカーボン膜は、厚さ 40 nm、作用電極面積＝0.036 cm^2）となるように製膜した（図 14(c)）。

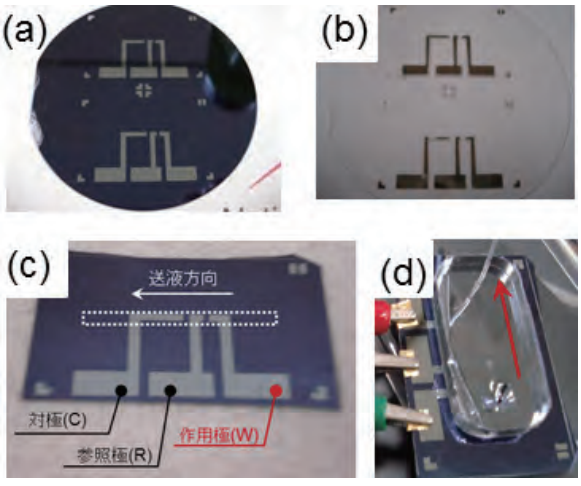


図 14. パタニング成膜したナノカーボン薄膜電極（a,c : 熱酸化 Si 基板、b : ガラス基板）。幅 1.2 mm の PDMS マイクロ流路を貼り合せたマイクロ流路デバイスによる電気化学測定時の外観図（d）。

作製したマイクロ流路の電気化学的特性を調査した。電気化学マーカーとして、前項でも使用した PAP（20 μM）溶液、およびバックグラウンド溶液としてリン酸緩衝生理食塩水（PBS）を用いた。検出部の深さ 40 μm の流路の評価を行った結果を図 15(a)に示す。PBS については出力に大きな変化が見られなかったが、PAP については 0.8V 付近に酸化ピークが確認でき、本デバイスにおいても電気化学測定が行えることを確認した。一方で、同様の方法で検出部の深さ 20 μm の流路の評価を行ったが、PAP、および PBS の出力に大きな違いがみられなかった（図 15(b)）。これは、流路が浅いために電極間の薄層流路内の電気抵抗が高く、電気化学測定ができなかったと考えられる。

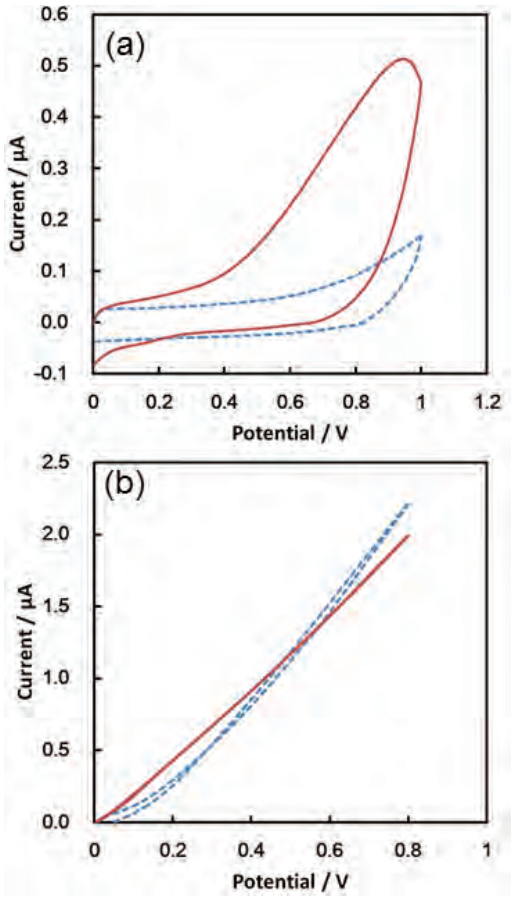


図 15.マイクロ流路デバイスによる電気化学測定の結果。(a) 流路深さ 40 μm、(b) 流路深さ 20 μm。実線：20 μM PAP、点線：PBS

以上の結果より、マイクロ流路を用いた電気化学測定において、十分な送液と電気化学測定が可能となる流路デザインを検討した結果、流路幅 1.2 mm、高さ 40 μm のマイクロ流路において、LPS 測定で用いる上記 PAP などのメディエータを測定できることを見出した。

４．まとめ

本研究では、従来、高価なリムルス試薬を必要とする LPS の計測を、LPS 認識分子を修飾したナノカーボン電極と、LPS 認識プローブの応答を増幅する測定技術を利用することで、安価にかつ高感度に LPS を電気化学検出する簡便な方法の開発を行った。得られた修飾ナノカーボン電極・FcPMB プローブの組合せから成る測定系において、LPS 検出感度（2ng/mL）を達成した。これは電極表面での LPS の濃縮に基づく高効率な電気シグナルの向上と、低ノイズのナノカーボン電極の組み合わせによって実現された。さらには本測定系をマイクロ流路デバイスとするための基礎的なデバイス設計の開発に成功した。今後、本デバイスによる LPS 測定の最適化によって、さらなる LPS 検出能の向上が見込まれる。

謝辞

本研究は、平成 23 年度公益財団法人中谷医工計測技術振興財団の援助によって行われました。また、マイクロ流路デバイスの開発においては、研究開発加速のため、福島県ハイテクプラザの協力を得ることを了承いただきました。ここに記して、財団関係各位、ならびに福島県ハイテクプラザ関係各位に深く感謝申し上げます。

参考文献

1) Kato, D.; Iijima, S.; Kurita, R.; Sato, Y.; Jia, J.; Yabuki, S.; Mizutani, F.; Niwa, O., *Biosens. Bioelectron.*, **22**, 1527 (2007).

2) Iijima, S.; Kato, D.; Yabuki, S.; Niwa, O.; Mizutani, F., *Biosens. Bioelectron.*, **26**, 2080 (2011)

3) Niwa, O.; Jia, J.; Sato, Y.; Kato, D.; Kurita, R.; Maruyama, K.; Suzuki, K.; Hirono, S. *J. Am. Chem. Soc.* **128**, 7144 (2006).
4) Kato, D.; Sekioka, N.; Ueda, A.; Kurita, R.; Hirono, S.; Suzuki, K.; Niwa, O. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **47**. 6681 (2008).
5) Kato, D.; Sumimoto, M.; Ueda, A.; Hirono, S.; Niwa, O. *Anal. Chem.* **84**, 10607 (2012).
6) 特願 2012-195555、” エンドトキシンの濃度測定方法およびエンドトキシンの濃度測定装置”
7) D. Kato, A. Oda, S. Iijima, M. Tanaka, Y. Yoshimi, O. Niwa, to be submitted.

分子探針による DNA 単分子検出技術の開発

研究責任者　大阪府立大学
21 世紀科学研究機構ナノ科学・材料研究センター
特別講師（テニュア・トラック講師）
西　野　智　昭

1.　はじめに

現在、集積回路の高密度化が原理的な限界に近づいていることから、新たなパラダイムシフトが必要とされており、分子エレクトロニクスがこれを解決するものとして脚光を浴びている。単一分子を電子素子として用いる分子エレクトロニクスでは、単一分子の電子伝導特性を計測し評価する手法が重要である。一方、分子デバイスの創製には、機能性分子を水素結合などの化学的相互作用を合目的に用いて自己組織的に集積する、いわゆるボトムアップ型の手法が重要である。このため、単一分子の伝導特性の計測だけでなく、ある機能性分子とそれに近接した他の機能性分子との分子間に生起する、化学的相互作用を通じた電子伝導を評価し理解することが不可欠である（図1）。また、分子間における相互作用は、生体内や超分子化学における分子認識の中心的な役割を担っている。そのため、電子伝導を計測することによって分子間の相互作用を単一分子レベルにて検出することができれば単一分子の分子認識、センシングが実現できるものと期待される。

これまでに開発された単一分子の伝導特性の計測手法では、微小な電極間に単一、または少数の分子をサンドイッチ状に挟みこんで測定しており、2 つの分子を両者の空間的配置を制御して配列することはできない。このため、上記のような、化学相互作用を形成した単一分子／単一分子界面における電子伝導を計測することができない。分子デバイスの実現に向けて、新たな計測手法を開発することが必要である。

図 1　分子スケールの電子デバイスの模式図

上述の背景の下、本研究では、走査型トンネル顕微鏡（STM）の分子探針を利用し、単分子とそれに近接した単分子との界面における電子移動を測定できる初めての手法を開発することを始めの目的とした。様々な単一分子／単一分子界面での電子伝導を計測し体系的理解につなげるとともに、化学物質の添加などによる電子移動のスイッチングなどの新規現象を探索する。さらに、第二の目的、応用研究として、DNA 二本鎖形成時の電子伝導変化について検討する。DNA の電子物性は多数の研究がなされているものの、単一分子レベルでの導電性等の特性は知られていない点

が多い。DNA 二本鎖が形成される際の動的な電子伝導変化を単一分子レベルでその場計測する。相補、非相補による電子伝導の違いを明らかにすることによって、新規 DNA 診断デバイスの検出原理として提案する。

2. 実験

2.1 分子探針の作製

始めに、Au ワイヤ（直径 0.25 mm）を 1%の過塩素酸を含む 3 M 塩化ナトリウム水溶液中にて炭素棒を対極に用いて 10 V の電圧を印加し、電解研磨を行うことによって先端を尖らせ、下地 Au 探針を作製した。これを濃硫酸と過酸化水素水を注意深く混合したピラニア溶液中に浸し洗浄した。超純水にて充分に洗浄した後、これをチオール分子のエタノール溶液（7.5 mM）に 12 h 浸漬することによって、自己組織化単分子膜を形成し分子探針として用いた。使用前には純粋なエタノール、および超純水にて充分に洗浄した。

2.2 試料の作製

試料表面として使用する Au(111)薄膜は以下のように作製した。始めに天然雲母を真空中（< 3.0×10^{-4} Pa）、500°C にて 12 h 加熱した。次いで、1 Å/s の速度にて Au を 5 nm の膜圧となるまで蒸着し、500°C にて 6 h アニールした。さらに、5 Å/s の速度にて 200 nm の厚みとなるまで蒸着した後、500°C にて 12 時間アニールすることによって Au(111)薄膜を得た。測定対象のチオール分子を含む溶液にこの基板をごく短時間（1 時間）浸漬し、その後純粋なエタノールで洗浄し、さらに窒素流にて乾燥して測定に供した。

2.3 電子移動計測

電子移動の計測は、アジレント社製 STM システム（SPM5100）を用いて行った。トンネル電流は横河電機社製高速データアクイジションユニット（SL1000）にて記録した。電子移動計測は、始めに通常の STM による表面観察と同様に、探針を試料表面のごく近傍にてトンネル電流が計測されるまで近接させた。その後大きなトンネル電流値（典型的には数 nA）を設定し、探針と試料をさらに近接させた。さらに、STM のフィードバック回路を切断し、探針を 5 nm/s～20 nm/s の速度にて鉛直方向に引き上げながらトンネル電流を記録することによって電流－距離（*I*–*z*）曲線を得た。

3. 結果と考察

3.1 水素結合を介した単分子間電子移動

始めに、水素結合を介した単一分子間における電子移動について検討した。水素結合は分子間相互作用として最も頻繁に形成されるものであり、DNA のワトソンークリック塩基対に代表されるように生体内分子認識においても重要である。本研究では、水素結合性の官能基としてカルボキシ基を有する ω-hydroxy alkanethiol（$HS(CH_2)_nCOOH$; C_nCOOH）を Au STM 探針、および Au(111)基板に吸着させ、それぞれ分子探針、および試料表面として用いた。分子探針を試料表面のごく近傍まで近接させた後、トンネル電流を測定しながら、探針を引き上げ電流－距離（*I*－*z*）曲線を計測した（図 2）。図 3 に C_2COOH 分子探針、および C_2COOH で修飾した Au(111)基板を試料として用いて測定された *I*－*z* 曲線を示した。C_2COOH 分子探針と基板との距離が増加するにつれ、トンネル電流は指数関数的に減少するが、距離が増加しても電流値が一定となる領域（plateau）が観察された。これは、探針および基板表面の C_2COOH 分子が水素結合を形成したためであると考えられる。すなわち、図 3 に示したような *I*–*z* 曲線において観測された plateau は探針分子と試料分子との間に形成された水素結合を介した電子移動に起因する。そこで、plateau が観測された電流値を統計的に求めるために、計測した全ての *I*–*z* 曲線に含まれる全てのデータ点の電流値に関する電流ヒストグラムを作成した。plateau では電流値が一定となっていることから同程度の電流値を示すデ

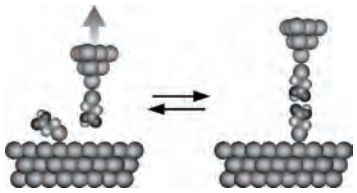


図 2　電流－距離（*I*–*z*）計測の模式図

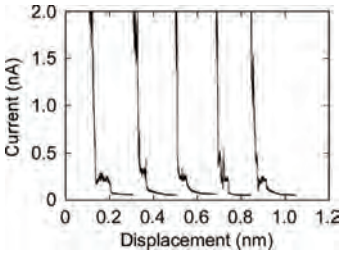


図 3　C_2COOH 分子探針、および C_2COOH 修飾基板を用いて測定された *I*–*z* 曲線。バイアス電圧 0.2 V。

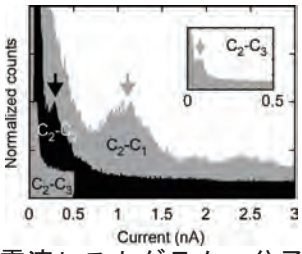


図 4　電流ヒストグラム。分子探針：C_2COOH; 試料：C_1COOH（“C_2-C_1”）、C_2COOH（“C_2-C_2”）、C_3COOH（“C_2-C_3”）。

ータ点が多数含まれており、従って電流ヒストグラムではこれがピークとして検出される。図 4 に C_2COOH 分子探針を用いて取得した *I*–*z* 曲線から作成した電流ヒストグラムを示した。試料は C_1COOH（“C_2–C_1”）、C_2COOH（“C_2–C_2”）、C_3COOH（“C_2–C_3”）をそれぞれ用い、いずれも Au(111)基板に修飾し測定を行った。全てのヒストグラムにおいてピークが見られ、これらのピークが現れた電流値が *I*–*z* 曲線において plateau が観測された電流値に対応する。C_2COOH 分子探針、および C_2COOH 試料分子の場合、両者が水素結合を形成することによって生じた 2 分子から成る分子ジャンクションは図 4 の電流ヒストグラム、“C_2–C_2”のピーク電流値をもとに、1.5 nS と決定された。一方、同程度の分子長を持つ alkanedithiol（octanedithiol、 $HS(CH_2)_8SH$）の単一分子コンダクタンスは 0.99 nS であった。驚くべき事に、水素結合を介した電子移動が、共有結合を通じた電子輸送よりも高いコンダクタンスを示すことが明らかとなった。

上記の電子輸送の詳細を明らかにするために、距離依存性について検討した。すなわち、図 4 に示した 3 種の、長さの異なる分子ジャンクション（“C_2–C_1”、“C_2–C_2”、および“C_2–C_3”）のコンダクタンスを各々のヒストグラムのピーク電流値に基づき算出し、この対数値を、ジャンクションに含まれる分子の長さに対してプロットした（図 5）。水素結合により形成された分子ジャンクションは実線で示し、また比較対象として、全ての構成分子が共有 σ 結合により連結された単分子ジャンクションのコンダクタンスの対数値を破線により示した。ジャンクションの分子長が短いときには、上述の通り、水素結合を介した電子移動は共有結合を介した場合よりもコンダクタンスが大きい（抵抗が小さい）ことが分かる。その一方、水素結合を介した場合は、コンダクタンスの距離依存性が顕著であり、ジャンクションを構成する分子が長くなるに従い、コンダクタンスは急峻に減少した。その結果、本研究で測定したうち、最も長い水素結合ジャンクション（C_2COOH 分子探針–C_3COOH 基板吸着分子）では、共有結合よりも低いコンダクタンスを示した。このようなコンダクタンスの距離依存性は図 5 のプロットにおける傾きを用いて定量的に表すことができ、一般に減衰定数、β 値と呼ばれる。共有 σ 結合のみから成る単分子ジャンクションでは、4.2～8.5 nm^{-1} 程度の β 値が一般に報告されている。これに対し、本研究において、水素結合により形成された分子ジャンクションの β 値は 10 nm^{-1} と求められた。ごく単純なモデルでは、β 値はジャンクション内の分子の最高被占軌道と最低空軌道のエネルギー差により決まると指摘されているが、本成果に

より、β 値が分子間相互作用によって大きな影響を受けることが明らかとなった。

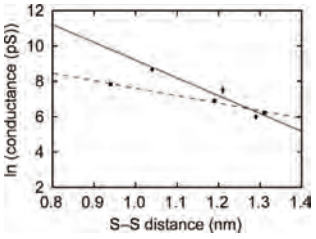


図 5　コンダクタンスの距離依存性

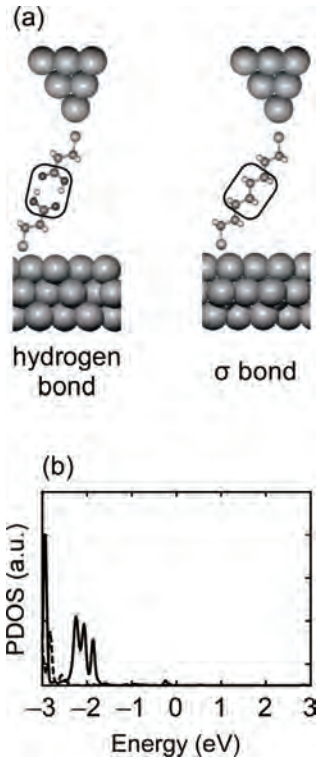


図 6　(a) 水素結合を含む分子ジャンクション（左）、および共有結合のみから成る分子ジャンクション（右）。(b)水素結合を含む分子ジャンクション（実線）、および共有結合のみから成る分子ジャンクション（破線）の PDOS。

さらに、短い分子から構成された水素結合ジャンクションにおいて観測された大きなコンダクタンスの原因について、第一原理計算により検討した。具体的には、ジャンクション内の分子の電子状態密度を計算し、これを各構成原子に投影した、部分状態密度（PDOS）に着目した（図 6）。水素結合を含むジャンクション（図 6a、 左）の中心部の PDOS では、共有結合のみを含む単分子ジャンクション（図 6a、 右）には見られないピークが現れた（図 6b）。従って、水素結合ジャンクションにおいては、この電子状態を通じた電子移動が生起するため大きなコンダクタンスを示すものと結論づけられた [1)]。

3.2　電子供与体–受容体単一錯体における電子移動

電子供与体および受容体から成る分子錯体は、多様な電子的・光学的性質を示すため、分子エレクトロニクスや光エネルギー変換など様々な分野における機能性物質として有用である。そのため、これまで溶液中において多角的な研究例が数多く報告されている。一方、近年では単分子の電子輸送計測に大きな進歩が得られその理解が急速に進んでいる。しかし、これまで単分子と単分子との間に生じる電子移動に関する報告は極めて限られており、上記の電子供与体–受容体の単一錯体の電子移動については報告例がない。前節に記載の通り、我々は単分子間に生起する水素結合を介した電子移動を計測することに成功した。ここで開発した手法は、分子探針を用い、基板吸着分子との単分子間電子移動を計測することを原理としており、水素結合だけでなく、他の様々な分子間相互作用を介した電子移動の計測へと展開できるものと期待される。そこで、本研究項目では、電子受容性である fullerene 分子探針（C_{60} 探針）を用い、電子供与体として porphyrin を基板に吸着させ、両者から形成される電子供与体–受容体単一錯体における電子移動の計測を試みた。

始めに、試料 porphyin として 5,10,15,20-tetraphenyl-porphynato cobalt (CoTPP)を Au(111)表面に直接吸着させ、測定に用いた（図 7a）。ここに C_{60} 探針をごく近傍まで近接させ、その後引き上げながら電流を計測し、$I-z$ 曲線を得た（図 7d）。得られた $I-z$ 曲線にはノイズが多く、また plateau が見られなかった。ノイズは porphyrin と fullerene との相互作用に起因する可能性が考えられるものの、plateau がないため、porphyrin–fullerene から成

る分子ジャンクションのコンダクタンスを計測することはできなかった。分子ジャンクションの電子移動計測には、試料分子が基板、または探針と強く電子的に接合していることが重要であり、一般にはチオール（−SH）基などの官能基を試料分子に導入し、これを介して分子を基板に化学吸着させることが必須である。このような官能基の探索は現在、単分子コンダクタンスの計測に関する研究の主要なターゲットの一つとなっている。今回用いた CoTPP にはそのような官能基が含まれておらず、測定に適した電子的接合がないため、$I-z$ 曲線に plateau が得られなかったものと考えられる。従って、従来の考え方によれば試料 porphyrin にチオール基等を導入することが必要であるが、これには煩雑な有機合成が求められる。このような分子コンダクタンス計測の制限をなくすため、我々は新たな手法、ligation-mediated coupling 法を開発した。

始めに、Au 表面を 4-aminothiophenol（4ATP）で修飾した。4ATP にはチオール基が含まれており、安定、かつ十分な電気的接合を有した吸着が可能である。この 4ATP 修飾表面を CoTPP を含む溶液に浸漬した。4ATP のアミノ（−NH_2）基は porphyrin の中心金属と配位結合を形成し、このような操作によって 4ATP を介して porphyrin を固定化できることが知られている（図 7c）。これにより、CoTPP は 4ATP との配位結合を介して Au 基板と電気的に接合することができる（ligation-mediated coupling）。

CoTPP の測定に先立ち、4ATP のみを吸着させた Au 基板を試料とし、C_{60} 探針を用いて $I-z$ 曲線を計測した（図 7b）。その結果、plateau が得られた（図 7e）。これを統計的に解析するために、$I-z$ 曲線の各データ点の電流値のヒストグラムを作成した。$I-z$ 曲線における plateau は多数のデータ点を含むため、電流ヒストグラムではピークとして検出することができる。電流ヒストグラムには 0.99 nA にピークが見られ（図 8a）、これにより fullerene−4ATP の分子ジャンクションのコンダクタンスは 2.0 nS と求められた。fullerene と 4ATP は電荷移動相互作用を形成できることが知られており、分子ジャンクションはこれにより形成されたものと考えられる。

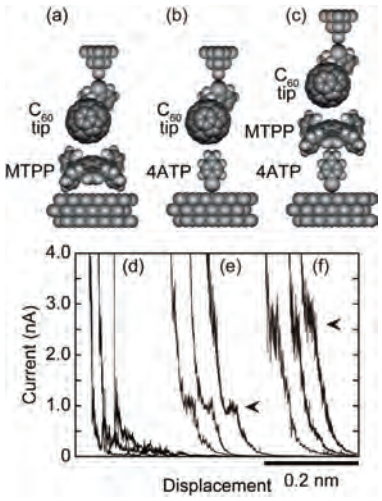


図 7　(a)–(c) C_{60} 探針により形成された分子ジャンクションの模式図。試料分子 : (a) 物理吸着した CoTPP、(b) 4ATP、(c) 4ATP に配位結合した CoTPP。(d)–(f) (a)–(c)の分子ジャンクションの I–z 曲線。バイアス電圧 0.5 V。

次に、ligation-mediated coupling により、4ATP を介して CoTPP を吸着させた表面を試料として用い（図 7c）、C_{60} 探針を用いて $I-z$ 曲線を計測した。上述の、CoTPP を物理吸着させた場合とは大きく異なり、$I-z$ 曲線には plateau が見られ（図 7f）、その電流ヒストグラムには 2 つのピークが得られた（図 8b）。低電流側のピーク（L_{Co}）は 0.91 nA に位置しており、4ATP のみを吸着させた際に得られたピークの位置と一致している（図 8a）。従って、このピークは CoTPP を含まない、fullerene−4ATP の分子ジャンクションによるものと考えられる。高電流側のピーク（H_{Co}）は 2.4 nA に位置しており、未修飾金属探針を用いた対照実験等により、これが C_{60}−CoTPP−4ATP からなる分子ジャンクションに起因するものであると結論づけた。すなわち、ligation-mediated coupling、および C_{60} 探針により、fullerene と porphyrin との単一錯体が示す電子移動を計測することができた [2]。

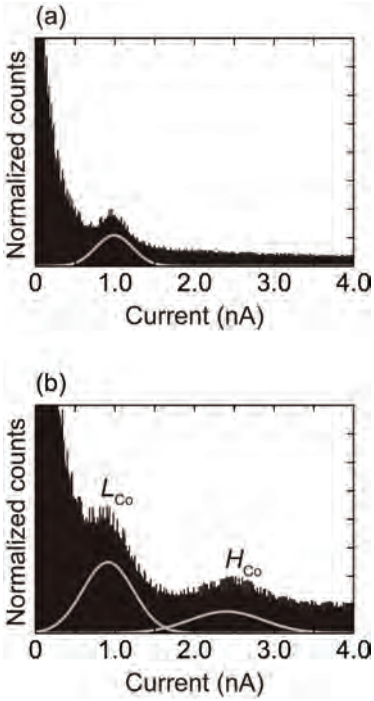


図 8　(a) 4ATP、(b) ATP を介して CoTPP を吸着させた試料、および C_{60} 探針を用いた *I–z* 測定により得られた電流ヒストグラム。

3.3　配位結合を介した電子移動の計測と制御

単一分子スケールにおける機能性分子デバイスの創製のためには、単一分子内、および単一分子間における電子輸送を計測し、理解することが本質的に重要である。さらに、デバイスの機能の発現のためには、電場や光、または化学物質の添加等の外部刺激に応答した電子伝導のスイッチングが不可欠である。そこで、本研究では、金属イオンの添加に基づく単一分子間における電子移動のスイッチングについて検討した。

3.1 にて述べた水素結合を介した単分子間電子移動の計測と同様に、C_nCOOH を Au STM 探針、および Au(111)基板に吸着させ、それぞれ分子探針、試料として用いた。塩化亜鉛等の金属塩を溶解した溶液中にて $I-z$ 曲線を測定し、その電流値のヒストグラムを作成した。図 9 に C_2COOH 分子探針、および C_1COOH で修飾した Au(111)基板を用いた測定により得られた電流ヒストグラムを示す。金属イオンの非存在下における測定では、電流ヒストグラムに単一のピークが見られた（図 9a）。これは、探針と試料分子とが水素結合を形成し、これを通じて電子移動が生じたことによるものと帰属された。一方、金属イオンを含む溶液にて測定を行うと、電流ヒストグラムに 2 種のピークが得られた（図 9b）。低電流におけるピークは、金属イオンの非存在下での測定により得られたピークと電流値がよく一致していることから、水素結合を介した電子移動によるものと考えられる。一方、高電流におけるピークは、金属イオンが探針、および試料のカルボキシ基と配位結合を形成し、これを介して電子移動が生じたものと帰属された。以上の結果により、分子ジャンクションに金属イオンを加え、配位結合を形成することにより、さらにコンダクタンスを増加させることが可能であることを示した。

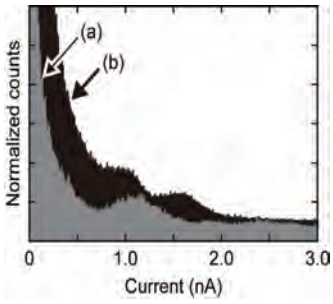


図 9　(a)金属イオンの非存在下、および (b) Zn^{2+}の存在下にて測定された電流ヒストグラム。バイアス電圧 0.2 V。

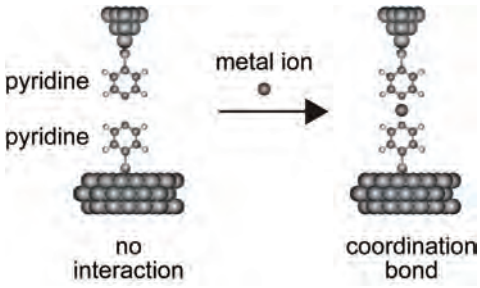


図 10　pyridine を分子探針、および試料に用いた測定の模式図。

さらに、上記の金属イオンによるコンダクタンス増加は、分子ジャンクションのスイッチングに有用な現象であることを示した。すなわち、pyridine 分子を試料、および探針分子として用い、上記と同様の測定を行った（図 10）。金属イオン

の非存在下では、電流ヒストグラムにピークは見られず、指数関数的に減少するバックグラウンドのトンネル電流のみが測定された（図 11a）。これは、探針、および基板上の pyridine 分子は、互いに水素結合等の相互作用を形成できないためである。一方、測定溶液に金属イオンを加えると、電流ヒストグラムにピークが得られた（図 11b）。

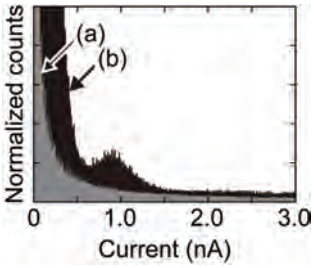


図 11　単一金属イオンによるスイッチング。(a)金属イオンの非存在下、および(b) Zn^{2+}の存在下にて測定された電流ヒストグラム。バイアス電圧 0.2 V。

金属イオンを介して探針、基板上の 2 つの pyridine 分子がサンドイッチ型の配位結合を形成し、これに伴い有利な電子移動が誘起されたものと考えられる。以上のように、単一の金属イオンにより、分子間電子移動をスイッチングできることを初めて示した [3]。

3.4　DNA を介した電子移動の計測と単分子検出

近年、ゲノム情報に基づく高度な医療の実現に向け、簡便かつ迅速な DNA 解析技術が強く望まれている。そこで、本研究では分子探針 STM に立脚し、DNA 単一分子を簡便・迅速に検出できる新規技術を開発した。すなわち、プローブ DNA を固定した探針と検体 DNA のハイブリダイゼーションに伴うトンネル電流の増加を指標として検出する。本手法は、単一 DNA のミスマッチやメチル化をも検出できると考えられることから、高次な遺伝子解析が可能となる。本技術によって、超高感度、簡便・迅速な遺伝子検査デバイスの創製が期待される。DNA 配列の網羅的解析等への応用も期待できる。

はじめに、DNA 探針を作製し、試料 DNA の単一分子検出について検討した（図 12）。8mer の一本鎖 DNA の 3’末端にメルカプトプロピル基（$HS(CH_2)_3$-）を導入し、このチオール基が Au 表面に強固に化学吸着することを利用して、Au STM 探針に一本鎖 DNA（ssDNA）を修飾し、DNA 探針を作製した。また、この DNA 探針と相補的な 8mer ssDNA についても同様にメルカプトプロピル基を導入し、ターゲット DNA として用いた。

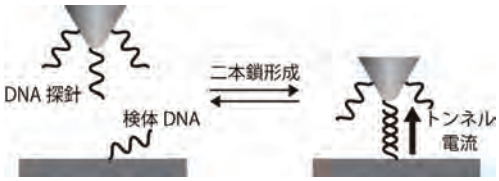


図 12　DNA 探針による DNA 単一分子検出

ターゲット DNA は Au(111)基板に吸着させた後、DNA 探針を用いて STM による電流検出を行った。DNA 探針を、ターゲット DNA を吸着させた Au(111)基板のごく近傍まで近接させた後、電流を計測しながら探針を Au(111)基板の垂直方向に引き上げることによって、*I–z* 曲線を得た。探針と基板とが相互作用を形成しない場合は、トンネル電流が両者の距離に対して指数関数的に減少する。一方、本測定においては、*I–z* 曲線は単純な指数関数的減少ではなく、一時的に距離が変化しても電流値が一定となる plateau が観察された（図 13）。この plateau においては、DNA 探針とターゲット DNA とが二本鎖 DNA（dsDNA）を形成し、電子輸送はこれを介して生じるものと考えられる。そこで、plateau での電流値を統計的に評価するため、電流ヒストグラムを作成した（図 14a）。plateau における電流値は、このヒストグラムにおけるピーク位置の電流値として求めることができた。plateau 電流値が DNA 探針とターゲット DNA から形成された電子輸送であることを確認するために、下記の対照実験を実施した。すなわち、DNA 探針、およびターゲット DNA として用いた互いに相補的な ssDNA からあらかじめ dsDNA を形成させ、Au(111)基板に固定した。未

修飾 Au 探針を用いて、上述と同様にして *I–z* 曲線を測定すると plateau が観察された。この plateau は Au(111)基板上に固定した dsDNA を介した電子輸送によるものである。この plateau 電流値から作成したヒストグラムを図 14b に示した。DNA 探針を用いた測定から得られたヒストグラム（図 14a）に見られたピーク電流値は、図 14b におけるピーク電流値と極めてよく一致することが分かった。これにより、DNA 探針を用いることによって、基板上に吸着したターゲット DNA との dsDNA 形成が生じ、これを介した電子輸送が測定できること、さらに、これによって DNA 単一分子の検出が可能であることが明らかとなった。

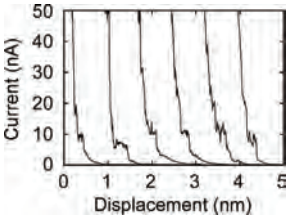


図 13　DNA 探針を用いて測定された *I–z* 曲線

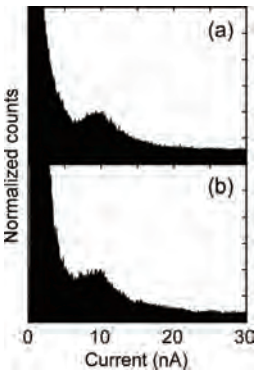


図 14　*I–z* 曲線から作成したヒストグラム。(a)DNA 探針および一本鎖ターゲット DNA、(b)未修飾 Au 探針、および二本鎖 DNA を用いた測定。

DNA 単一分子検出の条件を最適化するため、DNA 探針の鎖長を変え、測定を行った。メルカプトプロピル基を 3’末端に導入した 8mer、10mer、12mer の ssDNA（表 1）を Au 探針に固定し、DNA 探針とした。これと同じ鎖長（8mer、10mer、または 12mer）を有し、DNA 探針と相補的な配列からなる DNA に 3’末端にメルカプトプロピル基を導入し、ターゲット DNA として用いた（表 1）。先と同様に、*I–z* 曲線を計測しヒストグラムを作成することによって検出シグナルである plateau 電流値を決定した。plateau 電流値からコンダクタンスを計算し、これを DNA 鎖長に対してプロットしたグラフを図 15 に示す。アルカンジチオール（$HS(CH_2)_nSH$）の単一分子コンダクタンスを比較対象として示した。DNA の方がアルカンジチオールよりも鎖長が長いにも関わらずより高いコンダクタンスが得られている。また、DNA を通じた電子移動では、アルカンジチオールと同様に、コンダクタンスが鎖長に対して片対数プロットにおいて直線的に減少する、すなわち、指数関数的に減少した。これらの結果から、DNA を通じた電子輸送は、トンネリングによるものであり、DNA 探針、およびターゲット DNA から形成される dsDNA はトンネル障壁として電流値を決定していることが明らかとなった。DNA 単一分子の電子輸送特性に関する知見は現在極めて限られているため、本知見は基礎研究の面においても重要なものである。検出シグナル（plateau 電流値）は、8mer、10mer、12mer の DNA 探針では、それぞれ

oligo length	tip / target	sequence
8 mer	tip	CAA CAA GC
	target	GCT TGT TG
10 mer	tip	ACC AAC AAG C
	sample	GCT TGT TGG T
12 mer	tip	TGA CCA ACA AGC
	sample	GCT TGT TGG TCA

表 1　鎖長依存性の検討に用いた DNA 探針、およびターゲット DNA の配列。下線部は共通の配列を示す。

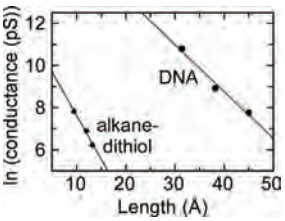


図 15　コンダクタンスの距離依存性

9.5 nA、 1.5 nA、 48 pA であり、より良い確度、精度で DNA 検出を行うためには、8mer、または 10mer が適していることが分かった。

上記の鎖長依存性に関する研究から配列依存性についても知見が得られた。DNA 探針とターゲット DNA から形成される 10 mer、 12 mer DNA は共通の 8 塩基対に異なる塩基対が 2 mer ずつ挿入された配列からなる（表 1）。それにも関わらず、図 15 に示したように、コンダクタンスは距離に対する指数関数的依存性を保持している。従って、塩基配列はコンダクタンス（またはトンネル電流値）に DNA 鎖長ほどには強い影響を及ぼさないことが分かった。

oligo name	sequence
TIP8-fm	CAA CAA GC
SAMPLE8	GCT TGT TG
TIP8-mT	CAA TAA GC
TIP8-mA	CAA AAA GC
TIP8-mG	CAA GAA GC

表 2　ミスマッチ検出に用いた DNA 探針、およびターゲット DNA の配列。

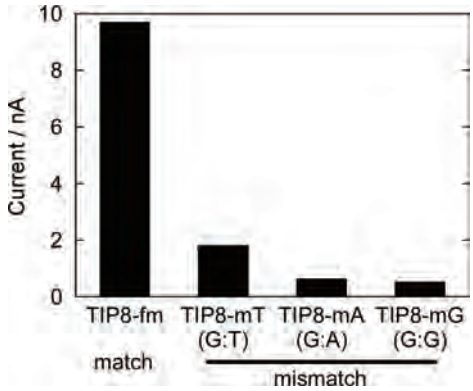


図 16　種々の DNA 探針により測定されたピーク電流値。括弧内にミスマッチ塩基を示す。

上記の知見に立脚し、DNA 探針によるミスマッチの単一分子検出について検討した。表 2 に示した 4 種の 8mer DNA 探針、およびターゲット DNA を用いた。いずれの DNA 探針に対しても同一配列のターゲット DNA を用いた。DNA 探針の内、1 種はターゲット DNA と相補的であり、残りの 3 種は配列の中央部にミスマッチを含んでいる。これらの DNA 探針を用いて上述と同様に *I–z* 曲線の測定を行い、ヒストグラムを作成し、各々のヒストグラムのピーク電流値を比較した（図 16）。フルマッチに比べ、ミスマッチを含む場合にはピーク電流値が大きく減少することが分かった。本研究にて検討したミスマッチのうち、G:T ペアが最も大きな電流値が得られたが、これは wooble 塩基対による、ミスマッチの中でも比較的高い安定性によるものと考えられる。ただし、この場合においても、ピーク電流値はフルマッチの場合の 19%程度であり、両者を容易に識別できた。以上の結果により、DNA 探針を用いることによって DNA 単一分子のミスマッチ検出が可能であることが示された [4]。

4.　まとめ

本研究では、単分子間における電子移動を計測できる手法を開発し、多数の新たな知見を得た。本手法、および得られた知見は、単分子を電気素子として利用する単分子エレクトロニクスの実現に大きく貢献するものと期待される。さらに、開発した計測法をもとに DNA 単分子検出の新規技術を開発した。本技術は迅速な遺伝子検査を安価に実現するものである。遺伝子検査によって、癌の早期発見や感染症の迅速なスクリーニング、さらに生活習慣病の効果的な対策が可能となる。

謝辞

本研究は、中谷医工計測技術振興財団　平成 23 年度研究助成の下に行われました。厚く感謝いたします。また、一部の成果は、共同研究によるものです。大阪府立大学 21 世紀科学研究機構ナノ科学・材料研究センター　林伸彦講師、大阪府立大学大学院工学研究科応用化学分野　椎木弘准教授、グリーンケム株式会社　代表取締役　山本陽二郎博士に感謝申し上げます。研究の大部分は大阪府立大学大学院工学研究科マテリアル工学分野　ブイ　タン　フク君に協力頂きました。

発表論文

1) T. Nishino, N. Hayashi, P. T. Bui *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 4592.

2) P. T. Bui, T. Nishino, Y. Yamamoto, H. Shiigi *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5238.

3) P. T. Bui, T. Nishino, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2014**, *16*, 5490.

4) T. Nishino, P. T. Bui, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 3437.

カソードルミネッセンス顕微鏡による細胞内蛋白質のマルチカラーナノイメージング

研究責任者　大阪大学基礎工学研究科　機能創成専攻
助　教　　新　岡　宏　彦
研究責任者　大阪大学基礎工学研究科　機能創成専攻
准教授　　橋　本　　守

1.　はじめに

細胞の機能は、複数種の蛋白質が相互作用することによって発現しており、それぞれの蛋白質の位置情報を同時に、正確に取得する事は細胞の機能を知る上で非常に重要である。これまで、蛍光顕微鏡やそのプローブである蛍光分子、蛍光蛋白質の発展により様々な細胞機能が明らかになってきたが、蛍光顕微鏡を用いた観察では回折限界によりその空間分解能はおよそ 200 nm 程度に制限されていた。電子顕微鏡を用いると数 nm の空間分解能で細胞内小器官等の構造を観察することができるが、蛍光顕微鏡のように複数の分子種を同時に見分けることはできなかった。

カソードルミネッセンス(CL: cathodoluminescence)顕微鏡は試料上において電子線を走査し、試料からの発光を計測する顕微鏡である。光源に電子線を用いるため、焦点サイズは数 nm オーダーに達し、光学顕微鏡を用いた場合よりも高い空間分解能で試料観察が可能である。また、CL 発光波長の異なるナノ粒子をプローブとして用いることで、蛍光顕微鏡のようにカラーで生体分子種を見分けることが可能となる。従って、CL 顕微鏡は細胞の高空間分解能観察とカラーイメージングの両立が可能な顕微鏡といえる。

本研究では、細胞内蛋白質分布のマルチカラー高空間分解能観察を目指し、カソードルミネッセンス顕微鏡用のプローブの開発を行なった。電子線照射下において赤、青、緑に発光するナノサイズの蛍光体(ナノ CL 体)の作製および微細化を行なった。また、微細化に伴う発光強度の低下を補うため、Zn の添加によりナノ CL 体の発光増強を行なった。さらに、細胞内に取り込ませたナノ CL 体の CL イメージングに成功した。

2.　CL 顕微鏡

図 1 に CL 顕微鏡の概略図を示す。本研究では、走査型電子顕微鏡(SEM:JEOL, JSM-6500F)をベースとし、集光ミラーや光ファイバー、分光器、CCD、PMT により構成される CL 計測系(HORIBA)を取り付けた顕微鏡を用いた。計測においては試料上を電子線が走査され、試料から生じた CL 光は楕円面境により光ファイバーへ導入される。その後、分

光器を通して光電子増倍管(PMT)または CCD によって計測される。このとき、CL スペクトルの取得には CCD を用い、CL イメージング取得には PMT を用いた。

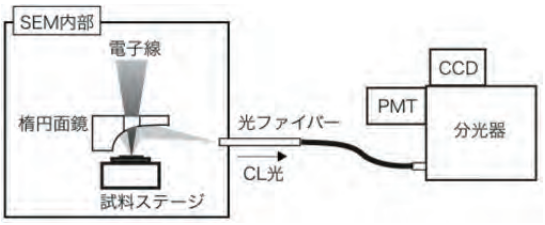


図 1 CL 顕微鏡概略図

3. 三種のナノ CL 体作製

Y_2O_3:Tm, Y_2O_3:Tb, Y_2O_3:Eu は電子線照射によってそれぞれ青、緑、赤色に発光することが知られている。FED(フィールドエミッションディスプレイ)等へ応用が検討されていた材料であるが、我々はこれに着目し、CL 顕微鏡による細胞イメージング用のプローブとして使用できないかと考えた。ゾルゲル法により上記材料のナノ粒子(ナノ CL 体)の作製を行ない[1)]、それぞれの CL スペクトルを計測すると、図 2 に示すような三色のスペクトルが得られた。発光の線幅は非常に狭く、バンドパスフィルター等により容易に分けることができる。この結果から、少なくとも三種以上の生体分子のカラーイメージングに応用できるといえる。

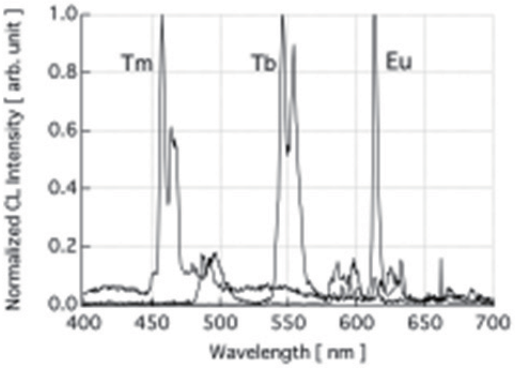


図 2 三種のナノ CL 体の CL スペクトル

4. 細胞の CL カラーイメージング

作製した三種のナノ CL 体を細胞内に取り込ませ、CL イメージングを行なった。細胞にはマウスのマクロファージ細胞系(J744A.1)を用い、食作用によりナノ CL 体を導入した。細胞内部に存在するナノ CL 体を観察するために、細胞試料は固定、脱水、エポキシ樹脂包埋の後、厚さ 500 nm の切片とし Si 基板の上に乗せ、飽和 KOH/ethanol 溶液によりエポキシ樹脂を洗い流した。切片化までの行程は細胞試料を透過型電子顕微鏡(TEM)観察する際に用いる一般的な手法である。

図 3 に SEM 及び CL イメージングの結果を示す。SEM 像では 3 つの凝集したナノ CL 体が白い塊として観察される。SEM 像からはそれぞれのナノ CL 体の種類までは見分けられないが、CL 像では発光波長から見分けることが可能である。従って、これらのナノ CL 体を用いることによりカラーイメージングが可能であることが示された[2)]。

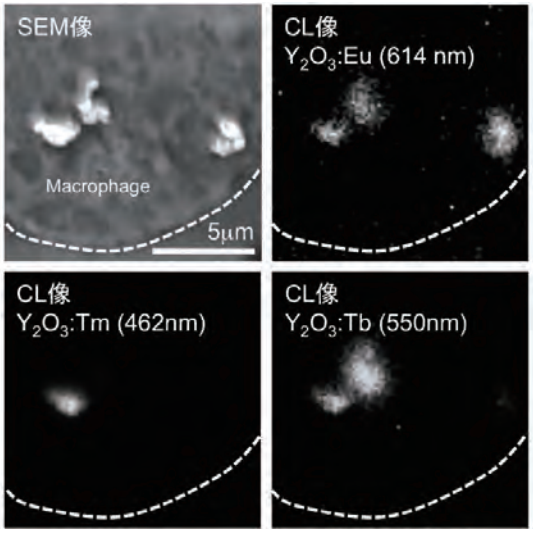


図 3 細胞内ナノ CL 体の SEM 像及び CL 像

5. レーザーアブレーションによるナノ CL 体の微細化および分散化

図 3 では、ナノ CL 体が凝集してしまい大きな塊となってしまっていた。これでは、ナノ CL 体を生体分子に取り付けイメージングをしても目

的の生体分子の位置を正確に知ることは難しい。そこで、液相レーザーアブレーション法により、ナノ CL 体の微細化及び分散化を行なった。液相レーザーアブレーション法は、溶液中の金属、セラミクス、有機結晶等に高強度のパルスレーザーを集光することによってアブレーションを誘起し、それらの微粒子を作製する手法である[4)、5)]。

水中にナノ CL 体(Y_2O_3:Eu)を混ぜ、スターラーで撹拌しながら、ナノ秒 Nd:YAG レーザー(New wave research, Tempest)の 2 倍波(532 nm, 10 Hz, 20 mJ/pulse)を単レンズ(F=100 mm)により集光した。図 4 に液相レーザーアブレーション処理前後におけるナノ CL 体の SEM 像と TEM 像をそれぞれ示す。図よりナノ CL 体の分散化及び微細化に成功していることが見て取れる。また、TEM 像では 20 から 50 nm 程度の粒径を持つ球形のナノ CL 体が観察された。これは、レーザー焦点にて一度ナノ CL 体が溶融し、表面張力により球形となった後、液中で冷却されることによって形成されたと推察される。

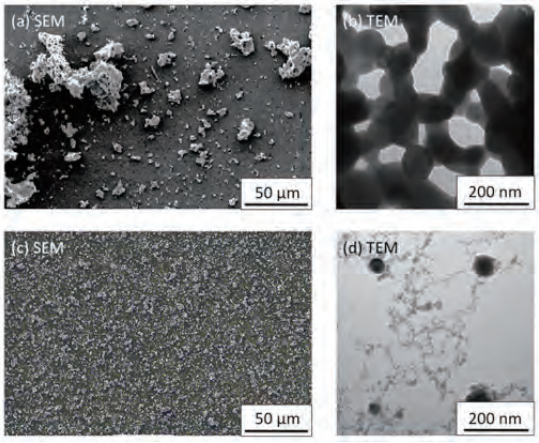


図 4 ナノ CL 体の SEM 像および TEM 像

(a)(b)は液相レーザーアブレーション処理前。(c)(d)は処理後。

6. ナノ CL 体の高輝度化

液相レーザーアブレーション法によりナノ CL 体が微細化され体積が小さくなると、発光強度が減衰する。これでは、CL イメージングに時間がかかることや、そもそも計測できない程発光強度が弱くなるという問題が発生する。そのため、我々は Zn の添加によるナノ CL 体の高輝度化を行なった。

ナノ CL 体の母材である Y_2O_3 は電気伝導性が低いため、電子線照射により容易にチャージアップを引き起こす。すると、照射電子は表面の電荷により減速され、ナノ CL 体の奥まで侵入できない。その結果、発光強度が減少する。Zn を加えるとナノ CL 体に電気伝導性を付与する事が可能であり、発光強度が増加するという仕組みである[5)、6)]。

図 5 に添加した Zn の濃度、CL 発光強度、照射する電子線の電流量の関係を示す(Zn の濃度はモル%で表わしている。30%のとき($(Y_{0.95-X}Eu_{0.05}Zn_X)_2O_3$, X = 0.30 である。)。Zn の添加により CL 発光強度が上昇していることが見て取れる。また、Zn の濃度が 30%のとき、Zn を添加しない場合と比べておよそ 6 倍程度の発光強度増加が観察された。計測には粒径およそ 200 nm 程度のナノ CL 体を選択した。

次に、Zn 濃度 15%のナノ CL 体のイメージングを行なったところ、粒径 30 nm の微小ナノ CL 体の観察に成功した(図 6)[7)]。この結果により、CL 顕微鏡を用いた高空間分解能生体分子イメージングへの端緒を得た。

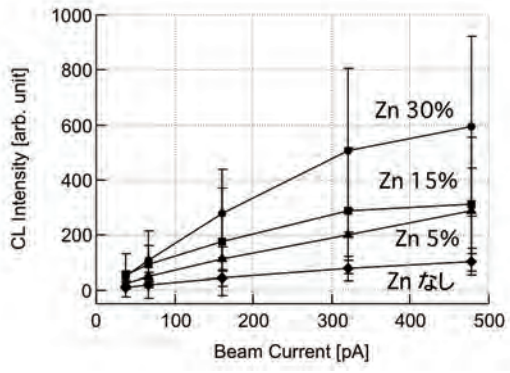


図 5 Zn 濃度を変化させた際の CL 発光強度

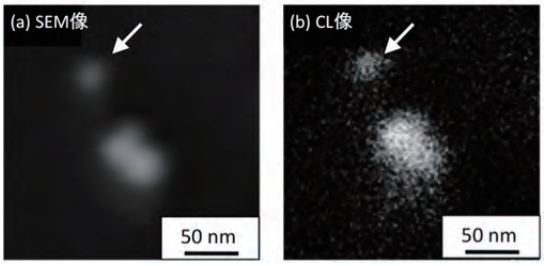


図 6 微小ナノ CL 体の SEM 像(a)と CL 像(b)

7. 細胞中高輝度ナノ CL 体の CL イメージング

液相レーザーアブレーション法により処理したナノ CL 体(Y_2O_3:Eu/Zn, Zn 濃度は 30%)を培養液に導入し、食作用により HeLa 細胞に取り込ませた後、図 3 の実験時と同様に細胞試料を調整し、SEM 及び CL 観察を行なった。図 7 にその結果を示す。SEM 像では、粒径 200 nm 程度の 2 つのナノ CL 体がエンドサイトーシス小胞中に観察される。CL 像では SEM とほぼ同様の空間分解能でそれらのナノ CL 体が観察された。従って、細胞中のナノ CL 体も高空間分解能で観察できることが示された。また、SEM により細胞の構造まで観察でき、CL 像と組み合わせることにより、細胞構造と蛋白質分布を同時に観察できるようになると考えられる。

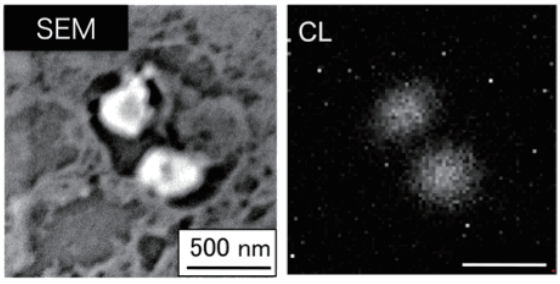


図 7 HeLa 細胞中のナノ CL 体(Y_2O_3:Eu/Zn) SEM 像(左)及び CL 像(右)。

8. ナノ CL 体を用いた細胞の蛍光観察

本研究で用いているナノ CL 体は波長 220-270 nm 程度の紫外線照射によって蛍光を発する。図 8(a)に Y_2O_3:Eu の励起スペクトル及び蛍光スペクトルを示す。蛍光波長は希土類元素に由来し、CL 発光スペクトルと殆ど変わらない。また、Zn を添加しても励起・蛍光スペクトルは殆ど変化しない。

図 7 の実験時と同様、液相レーザーアブレーション法により処理したナノ CL 体(Y_2O_3:Eu)を食作用により HeLa 細胞に取り込ませた後、蛍光観察を行なった。図 7 に観察した細胞の(a)透過像、(b)蛍光像、(c)マージ像をそれぞれ示す。食作用により細胞質内に取り込まれたナノ CL 体が観察できている[7]。また、ストークスシフトが大きいため自家蛍光の影響が殆ど無いことが分かる。

近年、同一試料を蛍光顕微鏡と電子顕微鏡を用いて観察することにより、多くの情報を得ることが可能な光・電子相関顕微鏡法(CLEM: Correlative Light and Electron Microscopy)について報告がなされているが、本ナノ CL 体は光励起でも電子線励起でも発光を呈するため、CLEM 用の蛍光体としても有用であると言える。

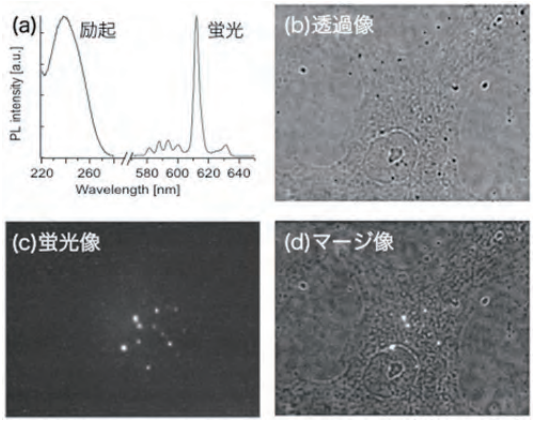


図 8 HeLa 細胞中 Y_2O_3:Eu の蛍光像

9. まとめ

電子顕微鏡像を蛍光顕微鏡像のようにカラーにし、色によって分子種を見分けることを目指し、電子線によって発光を呈する 3 色の蛍光体(ナノ CL 体)の作製を行なった。ナノ CL 体を用いて細胞のカラーイメージングに成功した。また、ナノ CL 体の微細化・分散化および高輝度化に成功した。

さらに、粒径 30 nm のナノ CL 体の CL イメージングにより、CL 顕微鏡による高分解能生体分子観察が可能であることを示した。ナノ CL 体は CL 発光だけでなく蛍光も呈するため、細胞の蛍光観察が可能であることを示した。

謝辞

本研究は、財団法人中谷電子計測技術振興財団の第 28 回奨励研究助成によって行なわれました。ここに深く感謝の意を表明致します。

参考文献

1) T. Nagata, T. Nakayama, and H. Murakami, “Low Voltage Cathodoluminescent Properties of Y_2O_3-based Nano-Particle Phosphors,” SID Int. Symp. Dig. Tech. Pap. 38 (2007) 1328.

2) **H. Niioka**, T. Furukawa, M. Ichimiya, M. Ashida, T. Araki, and **M. Hashimoto**, “Multicolor cathodoluminescence microscopy for biological imaging with nanophosphors,” APEX, **4**, 11, 112402-112404 (2011).

3) M. Kawasaki and K. Masuda, “Laser Fragmentation of Water-Suspended Gold Flakes via Spherical Submicroparticles to Fine Nanoparticles,” J. Phys. Chem. B**, 109**, 9379, (2005)

4) G. Ledoux, D. Amans, C. Dujardin, and K Masenelli-Varlot, “Facile and rapid synthesis of highly luminescent nanoparticles via pulsed laser ablation in liquid,” Nanotechnology **20**, 445605 (2009).

5) S. H. Shin, J. H. Kang, D. Y. Jeon, S. H. Choi, S. H. Lee, Y. C. You, and D. S. Zang, “Cathodoluminescence change of Y_2O_3:Eu phosphors by incorporation of Zn ions,” Solid State Commun., **135**, 30 (2005)

6) K. Y. Jung, K. H. Han, and Y. S. Ko, “Cathodoluminescence characteristics of particles and film of (Y, Zn)$_2$O$_3$:Eu phosphor prepared by spray pyrolysis,” J. Lumin., **127**, 391 (2007)

7) T. Furukawa, **H. Niioka***, M. Ichimiya, M. Ashida, T. Nagata, T. Araki and **M. Hashimoto**, “High-resolution microscopy for biological specimens via cathodoluminescence and Eu- and Zn-doped Y_2O_3 nanophosphors,” Opt. Express, **21**, 25655 (2013)

微小培養環境の制御による毛細血管の再生と血管透過性による機能評価

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
准教授　須藤　亮

1. はじめに

血管は酸素・栄養の供給、炎症部位への炎症細胞の動員といった生命の維持に不可欠な組織であり、血管の機能は心疾患、脳血管障害、慢性炎症性疾患、癌の成長などと密接に関連している。そのため、血管形成を自在にコントロールすることは非常に重要であり、血管形成をコントロールするメカニズムが明らかになると、虚血性疾患においては血管を再生する治療、そして血管新生が病態を悪化させる癌や慢性炎症性疾患においては血管新生を抑制する治療に役立てることができる。このように血管形成を促進あるいは抑制することは再生医療やがん治療などの様々な場面で重要となる。さらに、血管の働きは単に全身に血液を送るためのパイプではなく、毛細血管周囲の組織との物質交換を行う重要な機能を担っている。そこで、血管再生研究においては、単に血管構造を再生するだけでなく、血管の透過性といった機能までを含めて血管形成をコントロールすることが必要とされている。

2. マイクロ流体デバイスを用いた微小培養環境の制御について

生体外で血管形成を研究する培養モデルとしては、コラーゲンゲルやフィブリンゲルを用いた三次元血管新生モデルが多く用いられており、国内外で盛んに研究が進められている[1), 2)]。しかし、このモデルは毛細血管が鉛直方向に伸長するため、血管形成のプロセスを詳細に解析することが難しい。また、形成された血管も内腔の連続した管構造ではなく、内腔の不連続な“血管様”の構造である。また、血管透過性などの機能も伴わない。これは従来の培養方法が二次元の静置環境であるのに対して、生体内の環境は複雑な三次元構造であることに加えて血流などによる対流や拡散が細胞・組織の機能維持に役立っていることに起因する。このように従来の培養法と生体内の環境には大きなギャップがあり（図 1)、機能的な毛細血管を再生するためには、微小培養環境を精密にコントロールすることができ、血管形成のプロセスをリアルタイムで詳細に観察することを可能にする新しい培養デバイスが必要とされている。以上のように微小培養環境を制御することで機能的な毛細血管を再生することが血管再生研究の大きな課題となっている。

本研究ではコラーゲンゲルを含むマイクロ流体デバイスを用いている[3)]。このマイクロ流体デバイスを用いることで、微小培養環境を制御し、

内腔の連続した機能的な毛細血管の再生に取り組んだ。特に、間質系の細胞を追加した場合における毛細血管の再生プロセスを詳細に解析し、微小培養環境を最適化することによってペリサイトに裏打ちされた機能的な毛細血管の再生を実現した。また、コラーゲンゲルは 2 つのマイクロ流路に挟まれたデザインになっており、マイクロ流路間に圧力差を作ることで間質流を起こすことができ、流体力学的な刺激が血管構造、機能に与える影響を評価することもできる。本研究では、再生した毛細血管にマイクロ流路を介して蛍光標識した高分子を流し込むことによって、再生毛細血管の透過性を計測し、微小培養環境を複合的に制御することで機能的な毛細血管が再生させる手法について検証した。

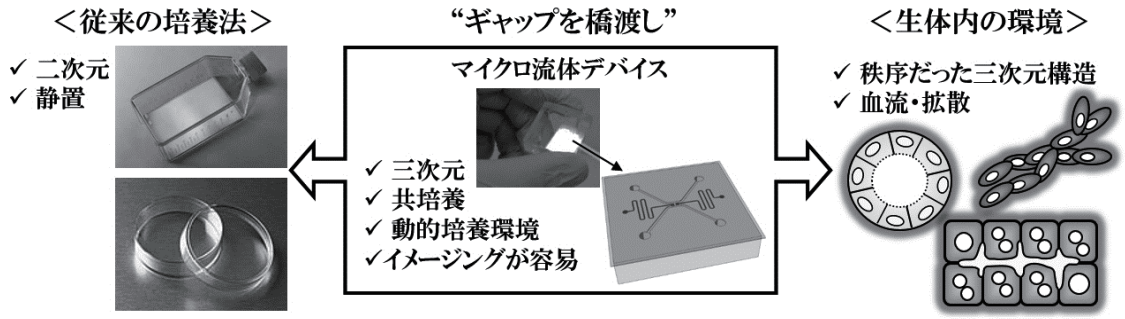


図 1 血管形成の生体外実験モデルにおけるマイクロ流体デバイスの位置づけ

従来の培養法では、細胞が二次元環境で静置培養が行われていた。これに対して生体内の環境では、細胞は単なる二次元構造を形成するだけでなく、管構造やシート構造の組み合わせによる秩序だった三次元構造を形成している。また、静置環境でなく、血流などに起因する動的な環境下にある。これらのギャップを橋渡しする新しい培養ツールとしてマイクロ流体デバイスを用いることができる。

3. 培養毛細血管の血管透過性による機能評価について

血管透過性を検討する実験では、マイクロ流体デバイスにおいてヒト臍帯静脈内皮細胞（human umbilical vein endothelial cell ; HUVEC）を培養した。マイクロ流路に播種された HUVEC は流路側壁の一部を形成するコラーゲンゲルに接着し、培養経過と共に毛細血管ネットワークに成長した（図 2A）。このようにして再生した毛細血管ネットワークの血管透過性を評価するために、HUVEC を播種したマイクロ流路に蛍光分子（FITC-dextran, 2,000 kDa）を流し込み、血管内に充満した蛍光分子が血管外に漏出していくプロセスについて観察した（図 2B）。具体的には、血管内に充満する蛍光分子と血管外に漏出する蛍光分子について共焦点レーザー顕微鏡を用いて 30 秒間隔で 20 分間に渡って蛍光顕微鏡画像を取得した。それらの画像について画像解析ソフト ImageJ を用いて蛍光強度の解析を行い、血管内外の蛍光輝度の比を算出することで、血管透過性について定量的に評価した。

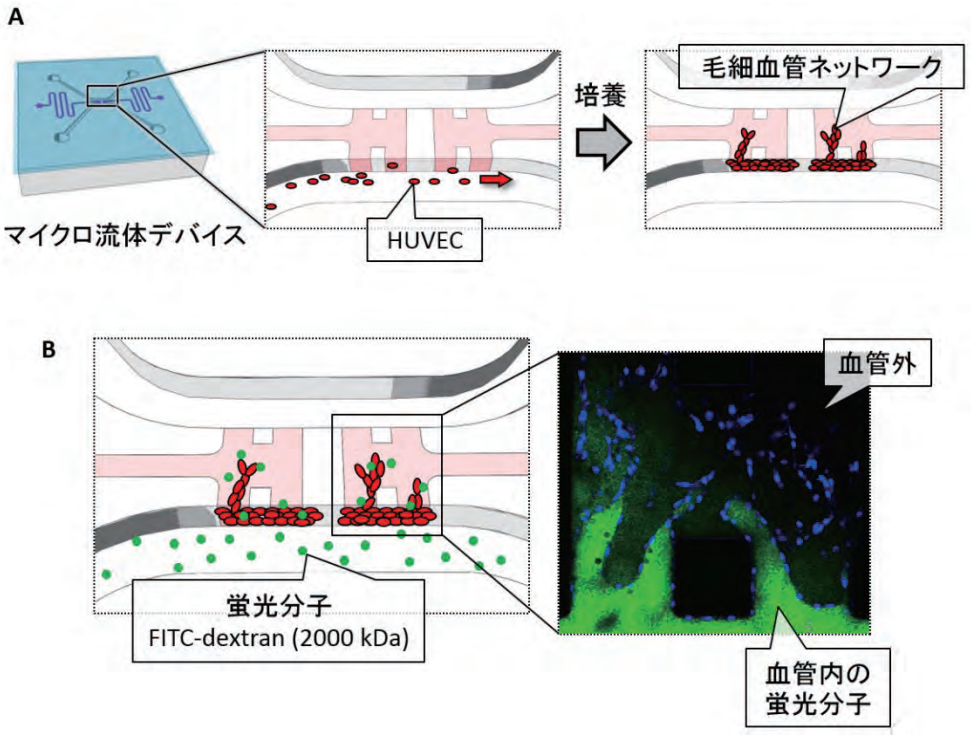


図 2　マイクロ流体デバイスにおける毛細血管ネットワークの再生と血管透過性の解析

A: マイクロ流路に播種された HUVEC はコラーゲンゲル内部で毛細血管ネットワークを形成する。B: 血管透過性を検討するために、マイクロ流路に蛍光分子（FITC-dextran, 2,000 kDa）を流し込み、血管内外の蛍光顕微鏡画像を取得した。

まず、HUVEC が毛細血管ネットワークを形成するプロセスについて血管形成の初期・中期・後期に分類し、それぞれの状態における血管透過性を評価した（図 3）。その結果、血管形成初期においては、流路内の蛍光輝度が上昇しても、コラーゲンゲル内部の蛍光輝度の上昇はわずかであり、蛍光分子を流入してから 10 分経過してもその透過率は 0.3 と低い値を維持した（図 4A）。また、血管形成中期においては、コラーゲンゲル内部の蛍光輝度の上昇は初期に比較すると上昇しており、蛍光分子を流入してから 10 分経過した時点での透過率は 0.6 となった（図 4B）。最後に、血管形成後期においては、初期・中期と比べて検出された蛍光輝度がさらに上昇しており、蛍光分子を流入してから 10 分経過した時点での透過率は 0.8 となった（図 4C）。以上のことから、血管形成のプロセスが進行するにつれて、その血管透過性も上昇していることがわかった。

生体内で起こる血管形成には angiogenesis 型と vasculogenesis 型があるが、本研究においてマイクロ流体デバイス内部で再現した培養モデルは angiogenesis 型血管新生を模擬していると考えられる。angiogenesis 型血管新生のプロセスでは、まず血管内皮細胞からペリサイトが離脱する。次に、血管内皮細胞が種々のプロテアーゼを産生・分泌して基底膜を分解し、それによって血管腔が拡張する。このようにして拡張した血管は、内皮細胞の遊走と増殖によるスプラウト形成、血管ネットワークの伸長によって新生血管を増やしていく。このように、血管新生初期における新生血管はペリサイトを伴っていないため、未熟な血管であると考えられる。生体内において、ペリサイトのない未熟な新生血管は損傷部位や腫瘍部位などの血管新生の盛んな部位に多く存在し、成熟した毛細血管と比較すると、血液の血管外への漏出を防ぐバリアー機能が低く、血管透過性の高いことが

報告されている[4)、5)]。

本研究では、血管形成初期において蛍光分子の漏出が少なかったが、これは HUVEC がコラーゲンゲルとマイクロ流路の境界に 2 次元のコンフレント層を保った状態であり、ペリサイトなどの壁細胞はいないものの HUVEC 同士の接着が強固であると考えられる。これは生体内の血管新生のプロセスにおいて、親血管からペリサイトが離脱した状態に類似している。次に、血管形成中期においては、初期に比べ蛍光分子の漏出量が増加していたが、これは初期の状態と比較すると、コラーゲンゲル内部に HUVEC が侵入していることから、HUVEC が遊走と増殖によってスプラウトを形成している状態である。スプラウト付近においては HUVEC が遊走を始めることから、コラーゲンゲルとマイクロ流路の境界にあったコンフレント層が崩れ、HUVEC 同士の接着が緩んでいると考えられる。最後に、血管形成後期においては、蛍光分子の漏出量はさらに増加した。後期では、コラーゲンゲル内部に血管ネットワークが形成されている状態であり、また、その先端部分では血管新生のプロセスが進行している。このような状態では、中期と同様に HUVEC が積極的に遊走と増殖を繰り返しているために、透過率が上昇したと考えられる。以上のように、マイクロ流体デバイスにおける毛細血管ネットワークについて、その形成段階の違いによって、血管透過性が異なることが明らかになった。

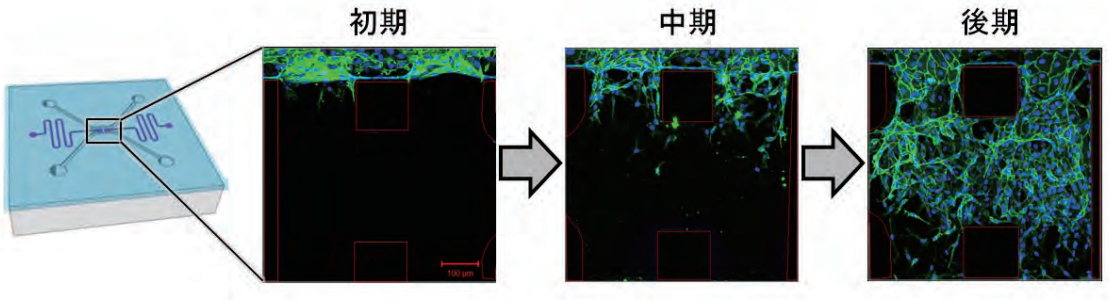


図 3　毛細血管ネットワークの形成プロセスにおける 3 つの分類

顕微鏡画像は、細胞核および細胞間接着を染色したものである。毛細血管ネットワークの形成プロセスについて以下のように 3 つの分類分けを行った。（初期）コラーゲンゲル内部への細胞の侵入が見られない状態。（中期）コラーゲンゲル内部に細胞が侵入しているが管形成は無い状態。（後期）コラーゲンゲル内部で管形成が行われている状態。

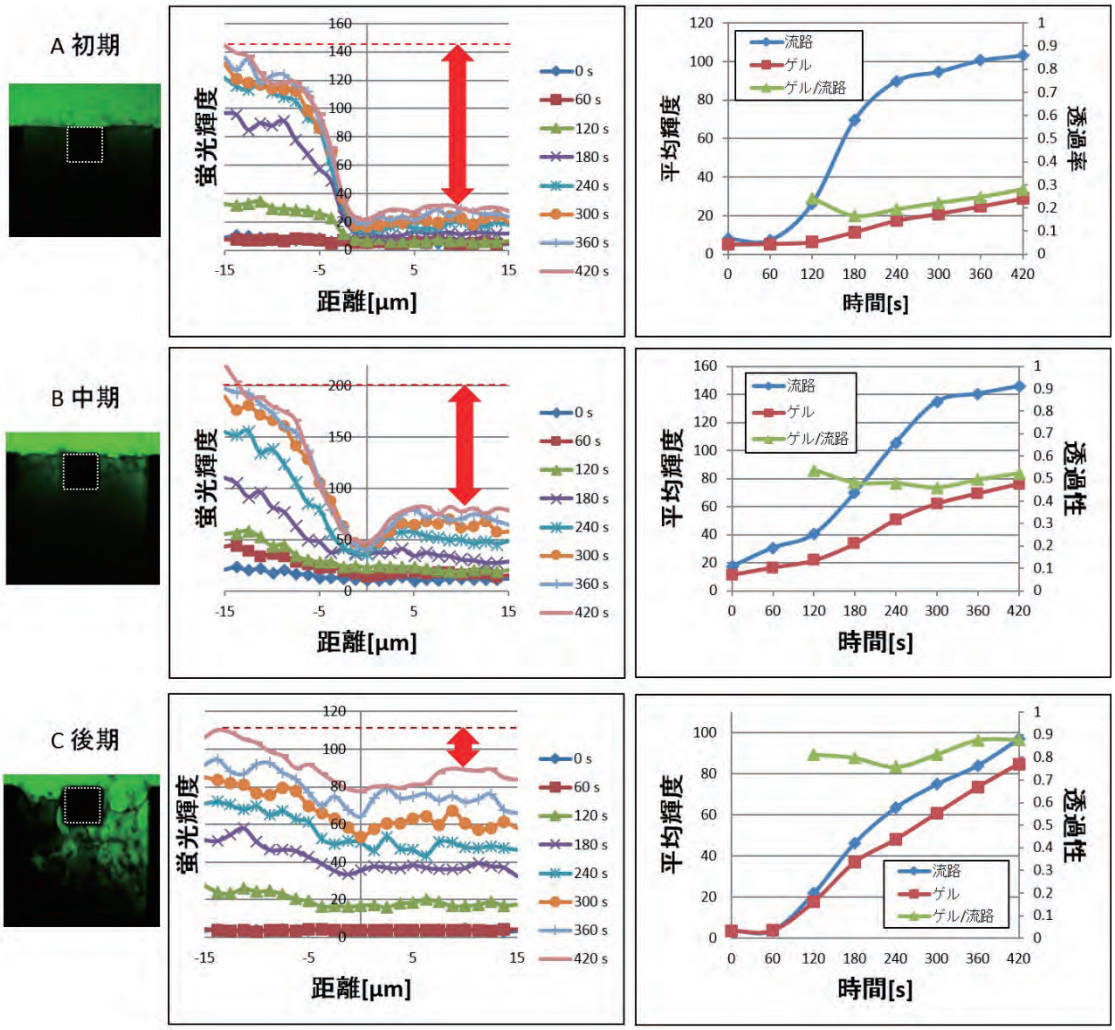


図 4　血管形成プロセスの初期・中期・後期における血管透過性の変化

A：血管形成初期における蛍光輝度の変化。（左）蛍光分子流入開始から 10 分経過時の蛍光画像。（中）細胞からの距離と蛍光輝度変化。（右）流路内とゲル内の平均蛍光輝度。B：血管形成中期における蛍光輝度変化。（左）蛍光分子流入開始から 10 分経過時の蛍光画像。（中）細胞からの距離と蛍光輝度変化。（右）マイクロ流路内部とコラーゲンゲル内部の平均蛍光輝度。C：血管形成後期における蛍光輝度変化。（左）蛍光分子流入開始から 10 分経過時の蛍光画像。（中）細胞からの距離と蛍光輝度変化。（右）マイクロ流路内部とコラーゲンゲル内の平均蛍光輝度。

次に、同じマイクロ流体デバイスの中でも血管ネットワークの部位によって血管透過性が異なるかどうか検討した。ここでは、血管形成の初期・中期・後期のどの状態にあるかという点については考慮せず、血管ネットワークにおける部位に着目し、以下の 3 つの部位に分類して血管透過性の解析を行った（図 5A,B）。

①血管ネットワークの根本部分（コラーゲンゲルへ HUVEC が侵入していない）

②血管ネットワークの中間地点における血管壁面

③血管ネットワークの先端部分（コラーゲンゲルへ HUVEC が侵入している）

その結果、1 つの血管ネットワークの中でも根元部分・血管壁・先端部分では血管透過性が異なっていた（図 5C）。蛍光輝度の変化から定量的に解析すると、血管ネットワークの根元部分（図 5B 部位①）と血管壁部分（図 5B 部位②）では血管透過性が等しかった。一方、血管ネットワークの先端部分（図 5B 部位③）においては血管透過性が高くなっていることがわかった（図 5C）。これらの結果は、血管透過性の上昇が血管新生のプロセスと共に変化していくことに起因すると考えられる。血管ネットワークの先端部分とは異なり、血管ネットワークの根元部分や血管壁からは新生血管が形成されず、HUVEC のコラーゲンゲル内部への遊走は行われていない。したがって、これらの部位においては HUVEC の接着状態が強固に維持されていることによって血管透過性が低くなっていたと考えられる。

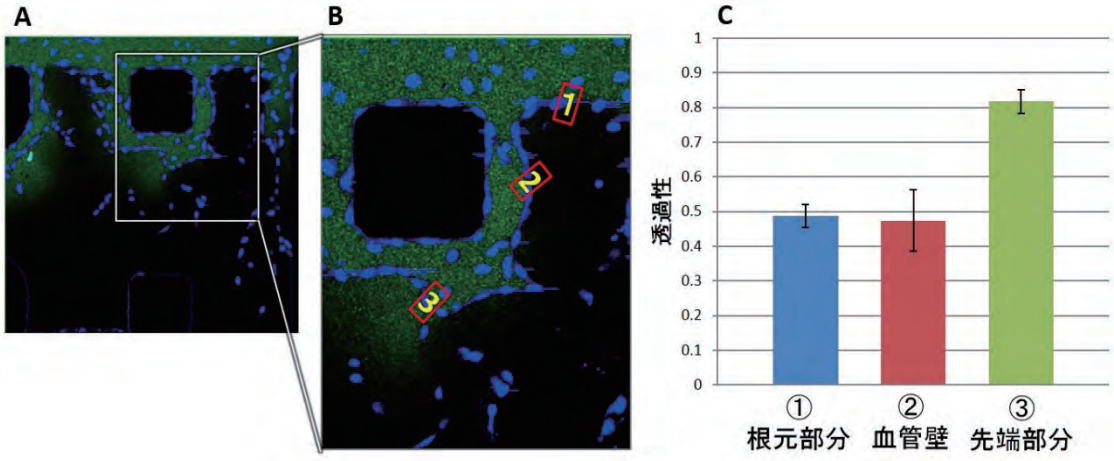


図 5　血管ネットワークの各部位における血管透過性

A：血管ネットワークに蛍光分子を流入した際の蛍光画像。細胞核は生体染色されている。B：A における直方形枠内の拡大画像。図中の関心領域 1、2、3 のように血管ネットワークの根本部分、血管壁部分、先端部分の 3 つの部位に分類して血管透過性を計測した。C：3 つの部位に依存して異なる血管透過性。

Siemerink ら [6]は、血管新生において Tip cell、Stalk cell、Phalanx cell の 3 種類の細胞がそれぞれの役割を適切に担うことで血管ネットワークが形成されると報告している。Tip cell は、血管ネットワークの先端部に位置する細胞であり、基底膜を分解して周囲の細胞外マトリクス内を移動することで、血管ネットワークの伸長を先導する。Stalk cell は、親血管と Tip cell の間に位置し、Tip cell の遊走、すなわち血管ネットワークの伸長に伴って増殖することで、Tip cell と親血管との間隙を埋めている。また、Stalk cell は血管ネットワークにおける管構造を構成している。Phalanx cell は、

静止期にあって増殖しない細胞であり、血管ネットワークの根元部分で単層構造を構成している。また、ペリサイトなどの壁細胞に被覆されている。

本研究では、Phalanx cell は根本部分（部位①）、Stalk cell は血管壁（部位②）、Tip cell は先端部分（部位③）に相当する。Tip cell は基底膜を分解しており、バリアー機能を失っているため、透過性が高いと言える。したがって、本研究において血管ネットワーク先端部分の血管透過性が高かったことは Tip cell の特徴に一致する。また、管構造を構成している Stalk cell は、血管ネットワークの根元部分にありペリサイトに被覆されている Phalanx cell に比べると透過性が高いと考えられる。しかし、本研究では根本部分（部位①）と血管壁（部位②）において血管透過性はほぼ等しい値となっていた。これは、血管透過性の評価を HUVEC 単独培養で行ったため、本研究ではペリサイトによるバリアー機能の強化がなく、Stalk cell と Phalanx cell の透過性に関して差は生じないと考えられる。したがって、さらに研究を進め、ペリサイトとの共培養における血管透過性を評価することができれば、毛細血管ネットワークの根元部分（部位①）と血管壁部分（部位②）の透過率に違いが生じてくると考えられる。以上のことから、毛細血管ネットワークの部位による血管透過性の変化は、マイクロ流体デバイス内における毛細血管ネットワークの形成プロセスが、生体内での血管新生のプロセスを模擬していることに起因すると考えられる。

4. 微小培養環境の制御による毛細血管の再生について

血管透過性によって再生した毛細血管ネットワークを定量的に評価することで HUVEC 単独培養において形成された毛細血管ネットワークは部分的に未熟な状態であることがわかった。そこで、マイクロ流体デバイスにおいて構築した毛細血管ネットワークを安定化するために、HUVEC による毛細血管ネットワークを形成させる培養モデルに間葉系幹細胞（mesenchymal stem cell ; MSC）を追加した共培養モデルを構築した [7]。マイクロ流体デバイスには 2 つのマイクロ流路があるため、一方のマイクロ流路に HUVEC を播種し、向かい合う他方のマイクロ流路に MSC を播種した（図 2A）。HUVEC および MSC はコラーゲンゲルの内部に侵入することができるため、このように培養することで、コラーゲンゲル内部で両者を融合させることができる。

HUVEC-MSC 共培養モデルでは、まず MSC がコラーゲンゲルに侵入し、多くの MSC が HUVEC 側のマイクロ流路に向かって遊走した（図 2B day 1 矢印）。培養 6 日目や培養 12 日目においては HUVEC もコラーゲンゲル内部に遊走しているが、位相差顕微鏡写真では判別がつかなくなるため、血管内皮細胞のマーカーである CD146 およびペリサイトのマーカーである α-smooth muscle actin（α-SMA）で蛍光染色を行い、共焦点レーザー顕微鏡で観察した。その結果、コラーゲンゲルに侵入し、HUVEC に接触した MSC は α-SMA を発現するようになり、共培養モデルにおいて MSC がペリサイトに分化していることがわかった（図 2B 蛍光画像 矢頭）。蛍光画像を見ると、α-SMA 陽性のペリサイトは血管内皮細胞の局在と一致していることがわかる。2 次元培養で HUVEC と MSC の共培養を行った結果、MSC がペリサイトに分化するためには液性因子による間接的な作用でなく、直接接触による相互作用が重要であることがわかった。特に、HUVEC と MSC の直接接触が起こってから少なくとも 3 日程度の時間が経過してから α-SMA 陽性細胞が観察されるようになった [7]。

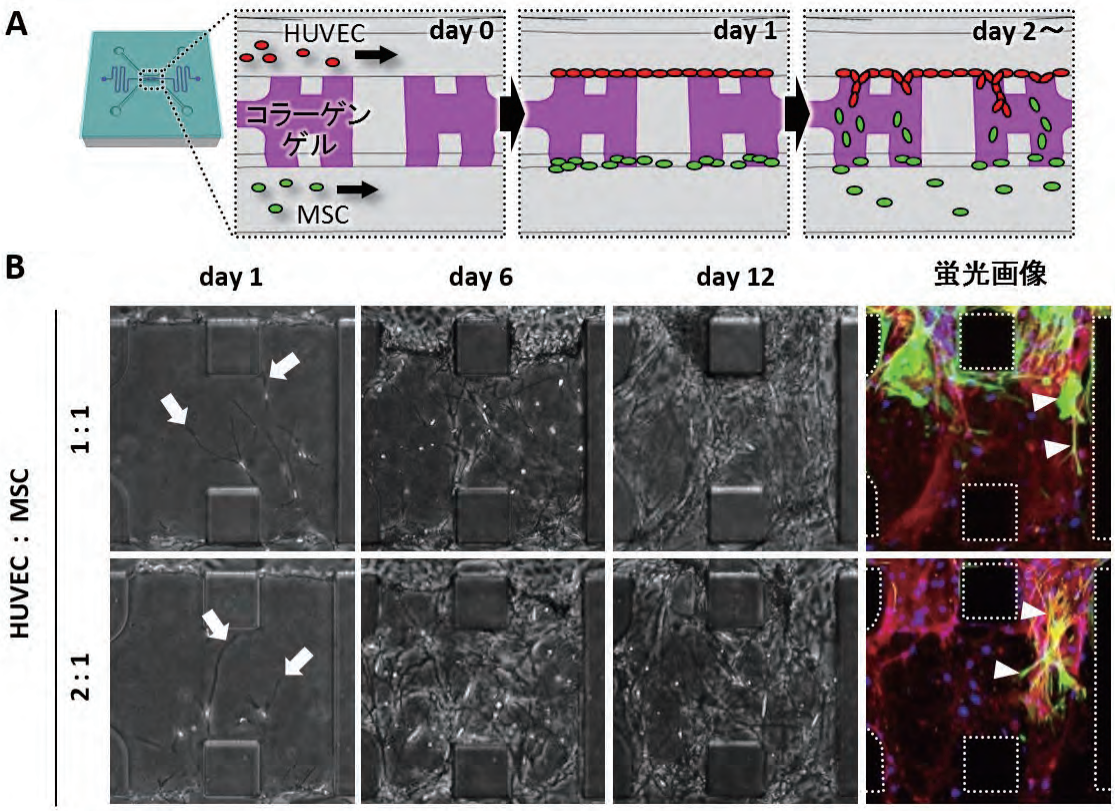


図 6 マイクロ流体デバイスにおける HUVEC-MSC 共培養モデル

A：HUVEC-MSC 共培養モデルにおける培養プロセスの模式図。 B： HUVEC と MSC の播種比率を 1:1 および 2:1 にした際の培養経過。培養 1 日目、6 日目、12 日目の位相差顕微鏡画像。矢印はコラーゲンゲル内部に遊走している MSC を表す。蛍光画像は培養 12 日目の細胞を固定し、CD146（血管マーカー）、細胞核、α-SMA（ペリサイトマーカー）を染色している。共焦点レーザー顕微鏡で取得した z-stack 画像から作成した 2 次元投影図である。矢頭は間葉系幹細胞からペリサイトに分化した α-SMA 陽性細胞を表す。

HUVEC-MSC 共培養モデルにおいて，HUVEC:MSC=1:1 の条件においてペリサイトに分化した MSC が観察されたため、共焦点レーザー顕微鏡によって、構築された毛細血管ネットワークについてさらに詳細な構造を観察した。培養 8 日目において HUVEC が太さ 20 μm、長さ 300 μm 程度の血管ネットワークを形成していた。また、ペリサイトに分化した MSC は血管ネットワークの周囲に 3 次元的に存在しており、一部のペリサイトは血管を外側から被覆していた（図 7）。さらに、この血管ネットワークには連続した内腔が存在していた（図 7）。

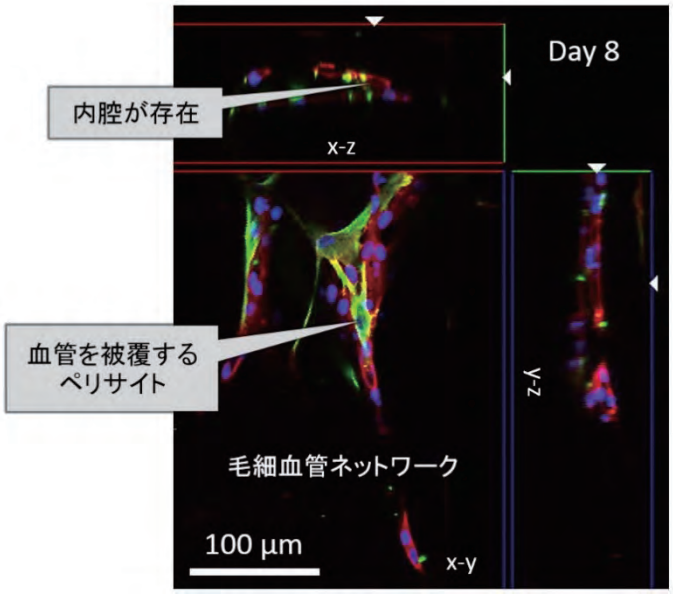


図 7 ペリサイトに被覆された毛細血管ネットワークの共焦点画像

HUVEC-MSC 共培養モデル（HUVEC:MSC=1:1）において構築された毛細血管ネットワークである。細胞は培養 8 日目に固定され、CD146（血管マーカー）、細胞核、α-SMA（ペリサイトマーカー）を染色している。共焦点レーザー顕微鏡で取得した z-stack 画像のうち x-y 平面の 1 画像および y-z、x-z 平面の断面図を示している。毛細血管ネットワークには内腔が存在し、部分的にペリサイトによって被覆されている。

HUVEC-MSC 共培養モデルでは、MSC がペリサイトに分化したことは示すことができたが、MSC の血管安定化作用が HUVEC の血管形成を抑制してしまう効果も確認された。すなわち、血管形成のプロセスにおいて MSC の役割をコントロールすることが重要であり、培養初期においては血管形成を促進し、いったん毛細血管ネットワークが構築された後は血管を安定化させる必要がある。そこで、HUVEC による血管形成のプロセスと MSC との相互作用を動的に制御する必要がある。機能的な毛細血管ネットワークを自在に構築できるようになるためには、MSC の播種時期やその他の培養条件について今後さらなる検討を重ねることが必要である。

5. まとめ

本研究では、HUVEC 単独培養における毛細血管ネットワークの形成プロセスにおいて血管透過性を指標とした機能解析を行った。その結果、血管形成のプロセスにおいて透過性が変化することがわかった。また、1 つの血管ネットワークに着目すると、その部位によって血管透過性が異なり、血管ネットワークの先端部分では血管透過性が高く、新生血管は透過性の観点から未熟な状態であることがわかった。そこで、より機能的な毛細血管ネットワークの構築を目指して HUVEC と MSC の共培養モデルを構築した。その結果、内腔を伴う、ペリサイトに被覆された毛細血管ネットワークを構築することができた。今後の研究では、本研究で示した血管透過性による評価方法を HUVEC-MSC 共培養モデルに応用し、より機能的な毛細血管ネットワークの構築に関する研究を進めたいと考えている。

謝辞

本研究の一部は、平成 23 年度 中谷医工計測技術振興財団の奨励研究助成を受けて行われた。ここに謝意を表する。

参考文献

1) 須藤 亮、谷下 一夫 “力学的刺激による血管形成のバイオニックデザイン” *血管医学* **11** (4) 315-321, 2010
2) 須藤 亮、谷下 一夫 “流れ刺激による 3 次元毛細血管ネットワーク形成” *細胞* **43** (9) 334-338, 2011
3) Shin Y, Han S, Jeon JS, Yamamoto K, Zervantonakis IK, Sudo R, Kamm RD, Chung S. Microfluidic assay for simultaneous culture of multiple cell types on surfaces or within hydrogels. *Nat Protoc* **7** (7) 1247-1259, 2012
4) Italiano JE Jr, Richardson JL, Patel-Hett S, Battinelli E, Zaslavsky A, Short S, Ryeom S, Folkman J, Klement GL. Angiogenesis is regulated by a novel mechanism: pro- and antiangiogenic proteins are organized into separate platelet alpha granules and differentially released. *Blood* **111** (3) 1227-1233, 2008
5) Wallez Y, Huber P. Endothelial adherens and tight junctions in vascular homeostasis, inflammation and angiogenesis. *Biochim Biophys Acta* **1778** (3) 794-809, 2008
6) Siemerink MJ, Augustin AJ, Schlingemann RO. Mechanisms of ocular angiogenesis and its molecular mediators. *Dev Ophthalmol* **46** 4-20, 2010
7) Yamamoto K, Tanimura K, Mabuchi Y, Matsuzaki Y, Chung S, Kamm RD, Ikeda M, Tanishita K, Sudo R. The stabilization effect of mesenchymal stem cells on the formation of microvascular networks in a microfluidic device. *J Biomech Sci Eng* **8** (2) 114-128, 2013

ゲノム結合分子の網羅的同定方法の開発

研究責任者　大阪大学微生物病研究所
感染症学免疫学融合プログラム推進室
助　教　　藤　田　敏　次
共同研究者　大阪大学微生物病研究所
感染症学免疫学融合プログラム推進室
准教授　　藤　井　穂　高

1.　はじめに

遺伝子の転写は複雑に制御されており、その転写にはRNAポリメラーゼや転写因子のみならず、クロマチン構成因子やヒストン修飾などのエピジェネティックな制御機構の関与も知られている。また、遠方のゲノムDNA（エンハンサー、遺伝子座制御領域等）やノンコーディング RNA が遺伝子プロモーターと相互作用することで遺伝子転写を制御することも知られている。遺伝子転写制御機構の研究が進むにつれ、遺伝子転写制御機構の包括的理解には、クロマチン構造を出来るだけ保持したまま遺伝子発現制御が行われるゲノム領域を単離し、そこに結合する分子（DNA、RNA、蛋白質）を生化学的・分子生物学的に解析することの重要性が、次第に認識されるようになってきた。このため、世界的にその方法論の開発をめぐって競争が繰り広げられている。現在までのところ、解析対象とするゲノム領域に結合する分子の解析方法には以下が挙げられる。

(1)　クロマチン免疫沈降法 (Chromatin Immunoprecipitation: ChIP) 法[1), 2)]：既知の蛋白質が結合しているゲノム領域を同定する方法である。既知の蛋白質に対する抗体を用いて免疫沈降し、沈降してきたゲノム DNA 領域を PCR、マイクロアレイ、次世代シーケンシング等で同定する。既知の蛋白質が解析対象とするゲノム領域に結合することが分かっていれば、ChIP 法により、その領域を単離することが可能である。

(2)　Chromosome Conformation Capture (3C) 法[3)~5)]：ゲノム間の相互作用を検出する方法である。3C 法は、解析対象とするゲノム領域に結合する別のゲノム領域を、クロスリンク・制限酵素切断・ライゲーション・PCR の順で増幅し、マイクロアレイや次世代シーケンシング等で同定する。

(3)　Fluorescence *in situ* Hybridization (FISH) 法：DNA や RNA に相補的に結合するプローブや抗体を利用するイメージング法である。FISH 法単独、もしくは蛍光抗体法と組み合わせることにより、解析対象とするゲノム領域と別のゲノム領域や RNA、蛋白質との相互作用が検出可能である。

(4)　Proteomics of Isolated Chromatin segments (PICh) 法[6)]：特異的な核酸プローブを用いて、解析対象とするゲノム領域を単離する方法であり、多数の繰り返し配列からなるテロメア領域を単離できることが示されている。

これらの方法は、広く分子生物学研究に利用さ

れているが、いくつかの制限もある。例えば、ChIP 法では、結合蛋白質に関する情報が無ければ、この方法は使えず、また、一般に、DNA 結合蛋白質はゲノム中の複数の場所に結合するため、ChIP 法を用いて解析対象とするゲノム領域のみを生化学的に解析することは難しい。3C 法では、制限酵素やライゲースによる酵素反応を、クロスリンク下という非最適条件下で行わなくてはならないため、非生理的な相互作用（非特異的結合）を検出する可能性が高く、未知の相互作用の検出は難しい。FISH 方法は解像度が低く、また、未知分子との相互作用は検出できない。PICh 法は、クロスリンク下での核酸プローブと解析対象とするゲノム領域のアニーリングが必要であり、低コピー数の特定ゲノム領域の単離が可能か否かは示されていない。

このような状況の中、解析対象とするゲノム領域に細胞内で結合している分子（DNA、RNA、蛋白質）を網羅的により効率よく単離・同定する技術の開発が期待されている。

2. insertional Chromatin Immunoprecipitation (iChIP) 法

上記のような背景のもと、我々は、生体内でのクロマチン構造を保存したまま解析対象とするゲノム領域を特異的に単離する方法として、挿入的クロマチン免疫沈降法 (insertional Chromatin Immunoprecipitation: iChIP) 法を考案した[7]。図 1 に示すように、iChIP 法は、(A) 細菌の DNA 結合蛋白質である LexA が認識する塩基配列を解析対象とするゲノム領域近傍に挿入した細胞を樹立、(B) FLAG タグを付けた LexA DNA 結合ドメイン (FCNLD) の上記細胞での発現、(C-1) フォルムアルデヒドで分子間の結合を架橋後、超音波処理または制限酵素処理によりゲノム DNA を断片化、(C-2) FLAG タグを認識する抗体を用いた免疫沈降法により、FCNLD が結合した DNA-蛋白質複合体を単離、(C-3) 分子間の架橋を外し、複合体中の分子（DNA、RNA、蛋白質）を同定、という手順による。なお、蛋白質の同定には質量分析法、DNA や RNA の同定にはマイクロアレイや次世代シーケンシングを用いる。

iChIP 法が実用化されることで、解析対象とするゲノム領域における遺伝子転写制御機構を包括的に理解することが可能になると考える。また、iChIP 法は、解析対象とするゲノム領域に存在する蛋白質・DNA・RNA のすべてを網羅的に同定できる新規方法論であり、遺伝子転写制御機構のみならずゲノム上で繰り広げられる多くの生命現象に応用できる画期的な技術と考える。さらに、iChIP 法は従来の方法論と異なる新規方法論であることから、これまでに知られていなかった新しい分子生物学的知見が得られる可能性も考えられる。

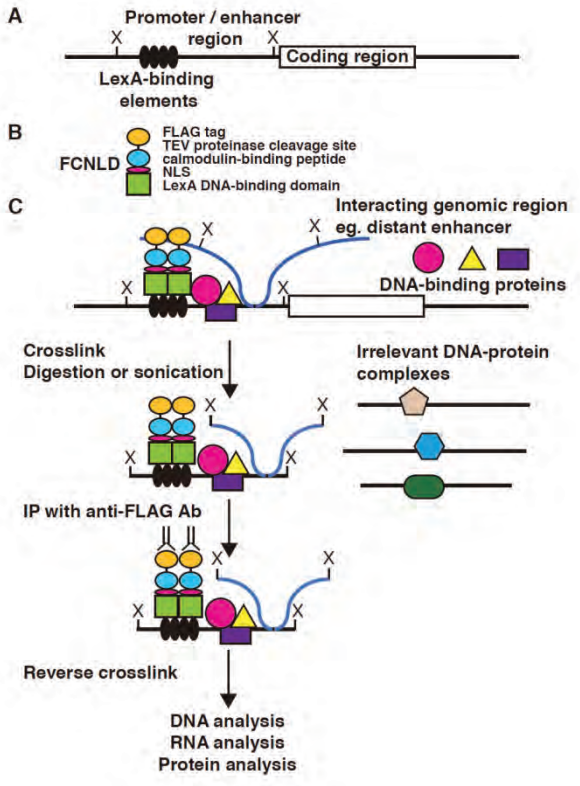


図 1　挿入的クロマチン免疫沈降法（iChIP 法）の模式図

A）解析対象ゲノム領域への LexA 結合配列の挿入

B）FCNLD の細胞内での発現

C）アフィニティー精製による解析対象領域の単離および解析

3.　iChIP 法を利用したインスレーター結合蛋白質および RNA の同定

我々は、iChIP 法を用いることで解析対象とするゲノム領域に結合する未知分子の同定が可能であることを実証するため、ゲノム上のインスレーター領域に結合する分子（蛋白質・RNA）の同定を試みた。

インスレーターはゲノムのインスレーター配列およびそれに結合する分子から構成されており、2 つの生理的機能が知られている。1 つ目は、エンハンサー遮断効果であり、遺伝子特異的な *trans*-elements（転写因子等）が目的の遺伝子以外に作用するのを防ぎ、遺伝子間の干渉を防いでいる。2 つ目は、ポジション効果の抑制であり、クロマチンの不活性化を防ぐことで、安定した遺伝子発現環境を維持することができる。つまり、インスレーターはゲノム上でしきり領域として機能しており、インスレーターが正常に作用することによって、数万個の遺伝子が協調し、干渉せずに転写される。インスレーターは無脊椎動物から脊椎動物にいたるまで多種類見出されており、近年、インスレーター機能を遺伝子治療の分野で利用する試みもなされている。例えば、遺伝子治療においては、疾患の原因となる遺伝子変異を補うために、正常な遺伝子を患者細胞のゲノムに挿入し、その遺伝子を安定的に発現・継代させる必要がある。発現させる遺伝子をインスレーター配列で挟むことによって、挟まれた遺伝子は周辺環境およびクロマチン不活性化の影響を受けず、安定した発現を維持することが期待できる。これまでに最も研究が進んでいるインスレーターは、ニワトリの β-グロビン遺伝子の発現を制御しているインスレーター配列“HS4”（cHS4）であり、遺伝子治療への応用も試みられている。一方、cHS4 インスレーター配列に結合する全ての因子が同定されているわけではなく、その作用機構には不明な点が多く残っていることから、cHS4 インスレーターに結合する分子を同定することは、分子生物学的および医学的に重要である。

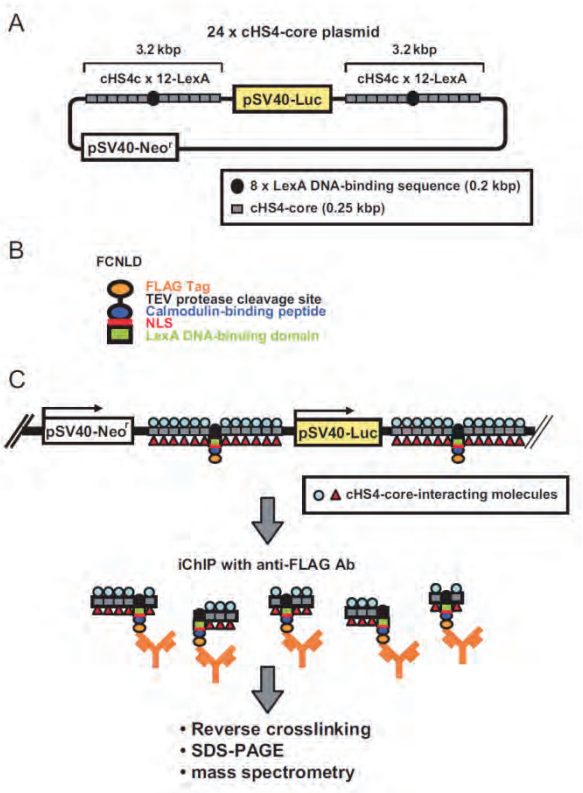


図 2　iChIP 法によるインスレーターcHS4 のコア領域に結合する蛋白質の同定

A）cHS4 コア領域および LexA 結合配列を持つベクター

B）FCNLD の模式図

C）A)で作成したベクターのゲノム内への挿入後、iChIP 法により cHS4 コア領域を単離・解析した

まず、cHS4 インスレーター配列のうち、インスレーター機能を有する 0.25 kbp の最小領域（コア領域）をタンデムに連結し、中央に LexA 結合配列を挿入した cHS4 コアカセットを持つ遺伝子導入ベクターを作製した（図 2）。なお、cHS4 コア配列はタンデムに並べることでインスレーター能が増強することが報告されている。次に、FCNLD を発現させたマウス血球系細胞株 Ba/F3 に、作製したベクターをトランスフェクションし、ベクターをゲノム内に組み込ませた細胞株を樹立した（FCNLD-cHS4 細胞）。次に、FCNLD-cHS4 細胞を用いて iChIP を行うことで、cHS4 コア配列を細胞から単離し、単離した領域に結合している蛋白質の同定を行った。具体的には、図 2 に示す

ように、(1) 細胞をフォルムアルデヒド処理することによるゲノム DNA/蛋白質の架橋、(2) ゲノム DNA の断片化（2 kb 前後）、(3) FCNLD が持つ FLAG タグに特異的な抗体を用いた免疫沈降、(4) 免疫沈降物中に含まれる蛋白質複合体の質量分析法による同定、を行った。図 3A に示すように、単離したゲノム複合体の SDS-PAGE および銀染色の結果、陰性対象と比較して数種類の特異的な蛋白質が回収できていることが判明した。特異的なバンドをゲルから回収し、質量分析を行った結果、細胞核マトリックス蛋白質に含まれる蛋白質である Matrin-3 ならびに RNA ヘリケースである p68/DDX5 であることが判明した（図 3A, B）。p68 については、これまでにインスレーター蛋白質として機能することが報告されていることから[8)9)]、iChIP 法はゲノム上で生理的に機能している蛋白質を単離・同定できる技術であることが示された。また、新規にインスレーター結合蛋白質として同定した Matrin-3 がインスレーター領域に結合することを、従来の ChIP 法によって確認した（図 3C）。さらに、同定した蛋白質の結合様式について解析した結果、Matrin-3 ならびに p68 はインスレーター結合蛋白質として知られている CTCF を介してインスレーター領域に結合していることも判明した。

これまでの報告から、CTCF および p68 を含むインスレーター蛋白複合体にノンコーディング RNA である SRA1 が含まれており、インスレーター機能に関与することが報告されている[9)]。そこで、iChIP 法を行った後、単離した cHS4 インスレーター領域に SRA1 が含まれているかどうか RT-PCR で調べたところ、SRA1 が検出されたことから、Matrin-3、DDX5、CTCF を含むインスレーター蛋白質複合体に SRA1 が含まれていることが示された（図 3D, E）。この結果の重要な点の一つとして、iChIP 法を利用することで、解析対象とするゲノム領域に結合している蛋白質のみならず、RNA も単離・同定できることが証明された点が挙げられる。

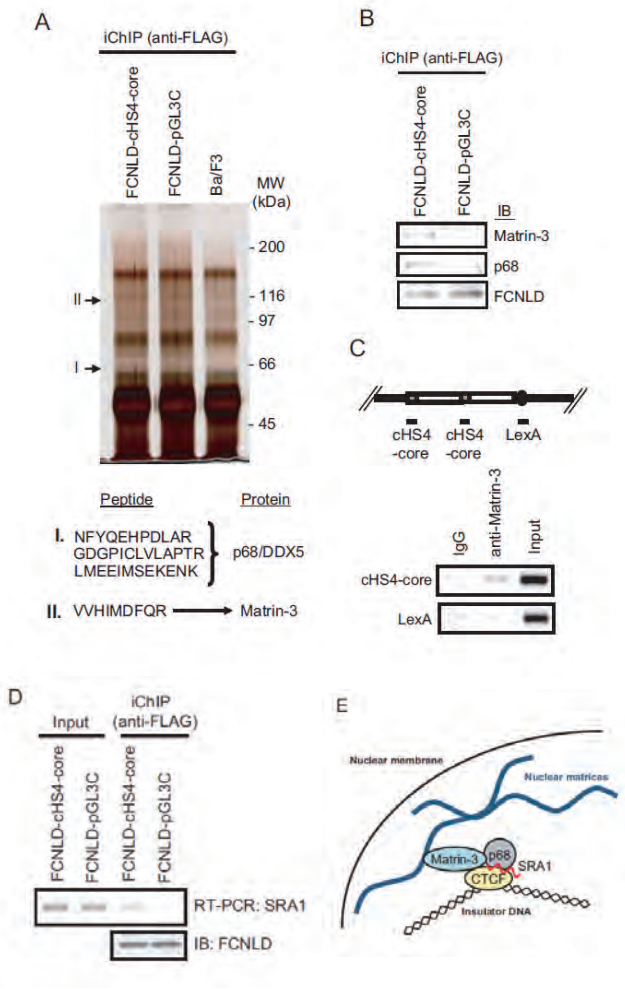


図 3　インスレーターcHS4 のコア領域結合分子の同定およびその結合様式の解析

A）cHS4 コア領域結合蛋白質の同定

B)–C）同定蛋白質の cHS4 コア領域結合の確認

D）cHS4 コア領域結合 RNA の同定

E）同定分子の結合様式

以上の結果から、iChIP 法を利用することで、解析対象とするゲノム領域を単離し、その領域に結合している蛋白質および RNA を同定できることが証明された[10)]。なお、本研究から、細胞内に 1 コピーのみ存在するゲノム領域を解析する場合には、1×10^9 個の細胞があれば、結合蛋白質が同定可能であることも判明した。解析対象とするゲノム領域上に結合するゲノム DNA や RNA については、PCR や RT-PCR を利用することによって、単離後に試験管内での増幅が可能であることから、さらに少ない細胞数で同定できることが予想

される。なお、iChIP 法を利用したゲノム間の相互作用については、他の研究グループから報告されている[11]。

4. 第二世代の FLAG タグ付き LexA 蛋白質の作製・評価

これまで述べてきたように、iChIP 法を利用することで、解析対象とするゲノム領域に結合する分子を単離し、解析できることが証明された。今後、iChIP 法がより多くの研究者に利用される一般技術として普及していくには、より少ない細胞数で蛋白質を効率よく網羅的に同定できるようにすることが一つの課題である。そこで、次に、iChIP 法でより効率よく解析対象とするゲノム領域を単離できるようにするため、第二世代の FLAG タグ付き LexA 蛋白質の作製に着手した。

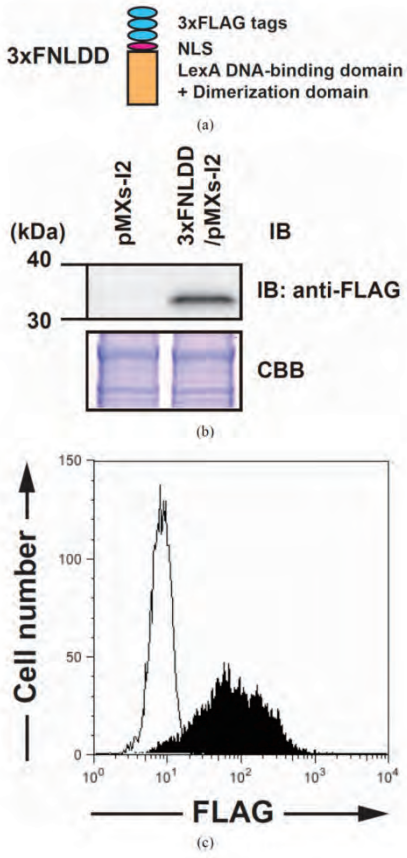


図 4 第 2 世代のタグ付き LexA DNA 結合ドメイン（3xFNLDD）の作製
- a） 模式図
- b） ウエスタンブロッティングによる 3xFNLDD の発現確認
- c） フローサイトメトリーによる 3xFNLDD の発現確認

第一世代の FLAG タグ付き LexA 蛋白質は 2xFLAG タグを使用しており、FLAG 抗体の認識頻度を増加させるため、3xFLAG タグ付きの LexA DNA 結合ドメイン（3xFNLDD）を設計した（図 4A）。3xFNLDD をマウス血球系細胞である Ba/F3 細胞で強制発現させたところ、細胞内で分解されることなく発現していることがウエスタンブロットならびにフローサイトメトリーにより確認できた（図 4B, C）。次に、インスレーターcHS4 コア領域をゲノム上に持つ Ba/F3 細胞を利用し、iChIP 法による cHS4 コア領域の単離効率について、

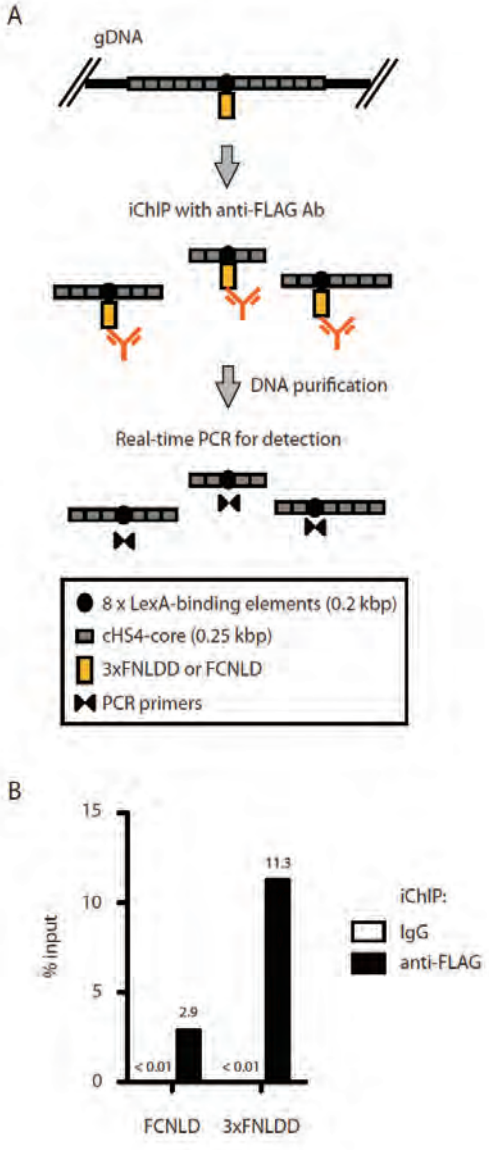


図 5 3xFNLDD を利用した iChIP 法
- A） 模式図
- B） 解析対象ゲノム領域の単離効率の評価

第一世代の FCNLD と比較した。その結果、FCNLD と比較して約 4 倍程度の単離効率の上昇が見られ、使用したサンプル中に含まれる cHS4 領域の約 11%を単離できることが判明した（図 5）[12]。これらの結果から、より少ない細胞数（10^8 程度）で、細胞内に 1 コピーのみ存在するゲノム領域に結合する蛋白質が同定可能であることが予想される。

5. 細胞内に 1 コピー存在するゲノム領域の単離

現在、我々は、iChIP 法を利用することで、細胞内に内在的に存在する 1 コピーのゲノム領域の単離・解析に着手している。具体的には、B リンパ球の分化に必須の転写因子である Pax5 の遺伝子プロモーター領域に結合する蛋白質を iChIP 法により同定しているところである。これまでに、ニワトリの B 細胞株 DT40 を使用し、内在性 *Pax5* 遺伝子プロモーター領域への LexA 結合塩基配列を相同組換えにより挿入し、引き続き、3xFNLDD を同細胞に発現させることで、iChIP 解析で使用する細胞を樹立した。現在、本細胞を用い、iChIP 法を利用して *Pax5* 遺伝子プロモーター領域に結合している蛋白質を網羅的に同定しているところである。

6. iChIP 法の利点および今後の展望

iChIP 法が従来の方法論と比較して優れている点として、以下が挙げられる（図 6）[13]。

Method	DNA analysis	RNA analysis	Protein analysis	One copy of target	Allele-specific analysis	Include enzyme reaction	Need transgenic
iChIP	○	○	○	○	○	(-)	(+)
3C	○	×	×	○	×	(+)	(-)
PICh	Not reported	Not reported	○ telomere	Not reported	×	(-)	(-)

図 6 iChIP 法の特徴

・iChIP 法は、解析対象とするゲノム領域に結合する DNA、RNA、蛋白質のすべての検出が可能な技術である。
・単離の原理として、既にクロスリンク下で実績のある蛋白質のアフィニティー精製を用いているため、PICh 法と比べてゲノム領域の単離効率が高い。
・iChIP 法では、ノイズやアーチファクトの原因となるような酵素処理を全く含まずに行える。
・iChIP 法では、特定のアリルをタギングできるため、アリル特異的解析が可能である。
・iChIP 法は、ゲノム DNA を舞台として繰り広げられる遺伝子転写、ゲノム複製・修復、クロマチン構成（ヘテロ・ユークロマチン）のダイナミックス、X 染色体不活性化といった様々な生命現象の解明に利用できる。

今後、iChIP 法をさらに有用な技術として改良していくとともに、iChIP 法を利用してゲノム機能を解明することで、医学・生命工学・分子生物学分野の発展に貢献していきたい。

謝辞

本研究は、公益財団法人中谷医工計測技術振興財団の多大なるご援助により行うことができました。ここに感謝申し上げます。

参考文献

1) Solomon, M.J., Larsen, P.L., and Varshavsky, A. (1988) Mapping protein-DNA interactions in vivo with formaldehyde: evidence that histone H4 is retained on a highly transcribed gene. Cell 53, 937-947

2) Solomon, M.J. and Varshavsky, A. (1985) Formaldehyde-mediated DNA-protein crosslinking: a probe for in vivo chromatin structures. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82, 6470-6474

3) Dekker, J., Rippe, K., Dekker, M., and Kleckner, N. (2002) Capturing chromosome conformation. Science 295, 1306-1311

4) Simonis, M., Klous, P., Splinter, E., Moshkin, Y., Willemsen, R., de Wit, E., vanSteensel, B., and de Laat, W. (2006) Nuclear organization of active and inactive chromatin domains uncovered by chromosome conformation capture-on-chip (4C). Nat. Genet. 38, 1348-1354

5) Simonis, M., Kooren, J., and de Laat, W. (2007) An evaluation of 3C-based methods to capture DNA interactions. Nat. Methods 4, 895-901

6) Déjardin, J., and Kingston, R.E. (2009) Purification of proteins associated with specific genomic loci. Cell 136, 175-186

7) Hoshino, A. and Fujii, H. (2009) Insertional chromatin immunoprecipitation: a method for isolating specific genomic regions. J. Biosci. Bioeng. 108, 446-449

8) Lei, E.P. and Corces, V.G. (2006) RNA interference machinery influences the nuclear organization of a chromatin insulator. Nat. Genet. 38, 936-941

9) Yao, H., Brick, K., Evrard, Y., Xiao, T., Camerini-Otero, R.D., and Felsenfeld, G. (2010) Mediation of CTCF transcriptional insulation by DEAD-box RNA-binding protein p68 and steroid receptor RNA activator SRA. Genes. Dev. 24, 2543-2555

10) Fujita, T. and Fujii, H. (2011) Direct identification of insulator components by insertional chromatin immunoprecipitation. PLoS One 6, e26109

11) McCullagh, E., Seshan, A., El-Samad, H., and Madhani, H.D. (2012) Coordinate control of gene expression noise and interchromosomal interactions in a MAP kinase pathway. Nat. Cell Biol. 12, 954-962

12) Fujita, T. and Fujii, H. (2012) Efficient isolation of specific genomic regions by insertional chromatin immunoprecipitation (iChIP) with a second-generation tagged LexA DNA-binding domain. Adv. Biosci. Biotechnol. 3, 626-629

13) Fujita, T. and Fujii, H. (2013) Locus-Specific Biochemical Epigenetics/Chromatin Biochemistry by Insertional Chromatin Immunoprecipitation. ISRN Biochemistry 2013, Article ID 913273

平成２４年度
技 術 交 流 助 成 成 果 報 告
（派遣）

東京大学工学部精密工学科　学部学生
銭　　昆

会議等名称　　第27回CARS2013放射線医学及び外科学における
コンピュータ支援国際会議

開 催 地　　ドイツ　ハイデルベルク

時　　期　　平成２５年６月２６日～２９日

会議の概要

私は、中谷医工計測財団の支援を頂いて2013年6月26日から6月29日にかけてドイツのハイデルベルクにて開催された Computer Assisted Radiology and Surgery (CARS) 27th Congress and Exhibition に参加して参りました。この学会は47カ国からコンピュータを用いた画像診断や治療支援の分野で研究を行う研究者と医師が集まり研究成果の発表や議論を行う世界有数の学会です。学会においては、メディカルイメージングのセッションから手術ナビゲーションのセッションなど医工学に関わる広い分野の研究に関して4日間にわたって483編のアブストラクトの中からから選ばれた口頭発表およそ200件、ポスター発表およそ150件が行われました。さらに企業による最新の機器の展示も行われ、最新の製品の紹介も行われました。本学会は、工学系の研究者だけでなく臨床の現場にいる医師も参加しているためより臨床に近い研究内容の発表が多く見られ、参加者による活発な議論が行われました。

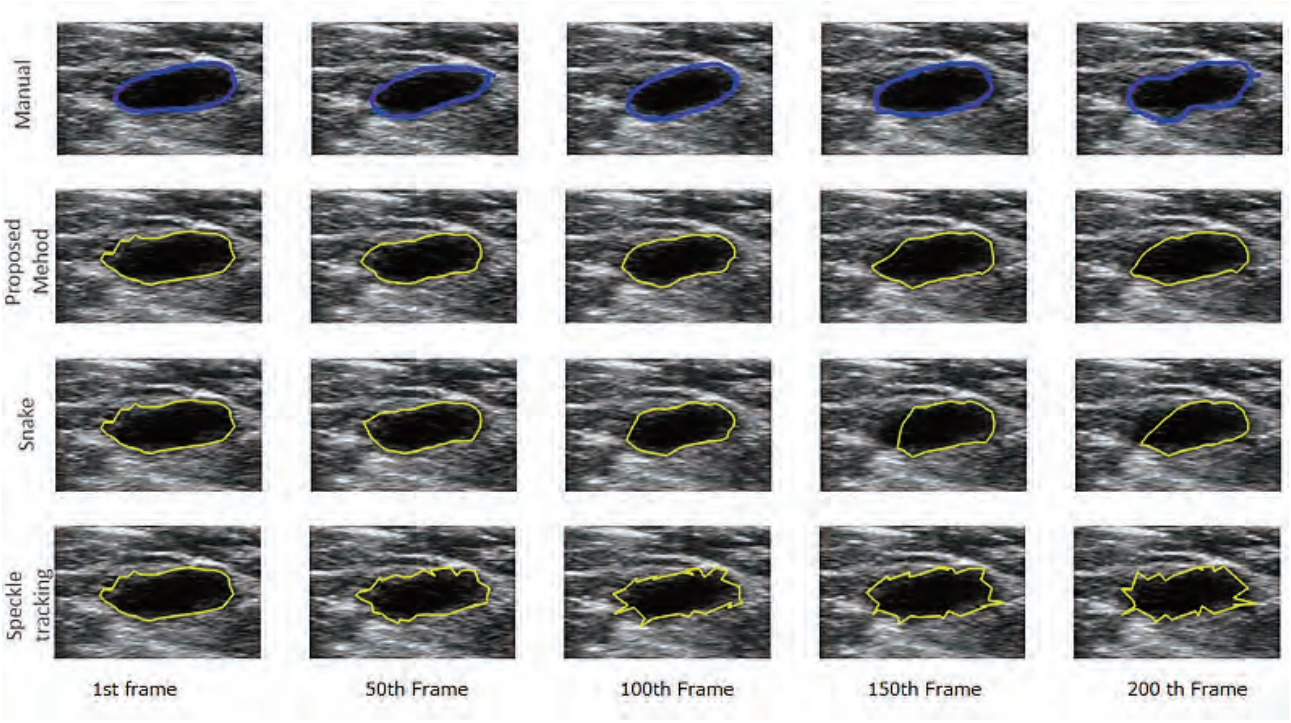
私は" Evaluation of circulating blood volume using ultrasound imaging of the internal jugular vein"というタイトルでComputer Assisted Radiology(CAR)のセッションにおいてポスター発表を行いました。CARのセッションはCARSの学会においても主要なセッションのひとつで、合計131件のポスターが発表されました。今回の発表内容は私が学部4年生に卒業論文で行った研究の内容で、私にとって初めての学会発表でした。さらに、英語での発表ということもあり、出発する前に研究室の先輩方や先生方に、何度も発表の練習に付き合って頂き練習を重ねてからドイツに出発しました。私の発表は、学会の2日目の午後ということもあり、学会の初日にはオープニングおよびそれに関連する講演会に参加しました。2日目の午前は他の参加者のポスター発表を聞き、自分の発表の参考としました。特に、発表を聞いた人からの質問が多かったため、私は質疑応答の時間を取れるように発表をコンパクトに収めることにしました。

そして、ついに2日目の午後の自分が発表する番になりました。発表においては、超音波画像に対する画像処理手法の開発と評価、さらに開発した画像処理手法を用いた循環血液量の評価実験を行った結果を発表しました。発表内容を、簡単に紹介させて頂きます。循環血液量の評価は、救急救命や集中治

療で重要とされています。しかし、循環血液量を直接計測することは困難であるため、中心静脈圧や心拍出量の変動などの指標を用いて推定が行われていますが、これらの指標は計測が侵襲的であるため緊急時に行うことが困難で非侵襲かつ簡便に計測することが望まれています。近年超音波による内頸静脈の観測によって循環血液量の評価が行えることが示唆されています。そのため本研究では、簡便に循環血液量を行うために自動で内頸静脈の輪郭の計測を行う手法を開発し評価を行いました。今回発表した画像処理手法は、首の超音波エコー画像から内頸静脈を抽出し自動で変形を追跡することができる手法です。超音波画像は、音波を用いるため音波の屈折や干渉によって画像中にアーティファクトと呼ばれるノイズが発生するため、一般的な特徴量に基づいた画像処理手法を用いることが困難です。そのため、Snake と呼ばれる手法を応用した画像処理手法の開発を行いました。Snake の特徴として画像の輝度値情報だけでなく、曲線の連続性と滑らかさも利用するためアーティファクトによって組織の一部が画像から欠損していても抽出を行うことができます。しかし、Snake の欠点として局所解に収束しやすいという弱点があります。そこで本研究で開発した画像処理手法では、超音波の散乱によって発生するスペックルパターンも利用して追跡の精度とロバスト性を向上させています。スペックルパターンは、通常は超音波画像上でノイズとして扱われますが、スペックルパターンを特徴量として追跡を行うことで、はっきりとした輪郭がない画像の場合においても追跡を行うことができるようになります。このような追跡手法はスペックルトラッキングと呼ばれ主に心エコーで近年使われるようになっています。開発した手法では、Snake の局所解に収束しやすいという弱点をスペックルトラッキングによって補うことでより高精度でロバストな追跡を行うことができるようになりました。画像処理手法の開発を行ったあと、循環血液量が多い状態と少ない状態において内頸静脈の超音波エコー画像を撮影し、開発した画像処理システムを用いて内頸静脈の自動抽出を行いました。開発したシステムで画像処理を行った結果内頸静脈の面積の変動を計測することができ、面積の平均値を用いることで循環血液量の過多または過少を判定することができる可能性を示すことができました。また、連続的に内頸静脈の追跡を行うことができるようになったことによって内頸静脈の心拍と連動した変動を計測することができました。これは、現在まで計測されていなかった変動で、この変動の解析を行うことで心機能を評価できる可能性があるため今後更に解析を進めていく予定です。

発表後には、詳細な画像処理アルゴリズムについての質問や本手法を用いた臨床研究の予定など様々な質疑がありました。特に印象に残った質疑として、外国の研究者からは健常者だけでなく心疾患がある患者さんからもデータを集めることを提案されました。日本では、患者さんのデータを使うことは個人情報保護などの問題があるため躊躇しがちであるが、臨床で使うことができる研究にするためには海外のように積極的に臨床データを取り入れいく必要であると感じました。さらに発表した画像処理手法が応用可能な分野についても提案があり今後の研究を進める上で大変貴重な意見をいただくことができました。今後今回得た知見を研究に取り入れさらに研究を発展させて行きたいと考えています。
さらに、ポスター発表後に会場で発表された CARS/CAR Best Poster Award 1st prize を受賞することができました。この賞は CARS の学会で発表された CAR に関するすべてのポスターのうちから 1 位から 3 位まで選ばれるもので、この研究は 1 位をとることができました。まだまだ、不十分な点もある研究ですが、このような賞を頂いて評価されたことを嬉しく思います。

学会参加の他にも歴史のあるハイデルベルグの街やドイツのビールを楽しむことができ、非常に有意義な学会参加となりました。最後になりますが、本研修を実施するにあたり、渡航費および滞在費を助成してくださいました公益財団法人中谷医工計測振興財団に感謝いたします。



研究の図

学会で撮影した写真

平成２４年度
技 術 交 流 助 成 成 果 報 告
（派遣）

東京大学大学院　工学系研究科　精密工学専攻　博士課程１年
加藤　峰士

会議等名称　　第 27 回 CARS2013 放射線医学及び外科学における
コンピュータ支援国際会議

開　催　地　　ドイツ　ハイデルベルク

時　　期　　平成 25 年 6 月 26 日～29 日

今年の 6 月 26 日～29 日に第 27 回 CARS (Computer Assisted Radiology and Surgery)が、ドイツ・ハイデルベルグにて開催されました。ドイツでの開催は 2011 年から 2 年ぶりであり、今回は旧市街の中にある Heidelberg Convention Center（1903 年完成）という歴史ある建物で開催されました。

口頭発表	2012 年	2013 年	ポスター発表	2012 年	2013 年
ISCAS	83	75	ISCAS	90	59
CAR	56	41	CAR	62	72
EuroPACS	24	23	EuroPACS	11	6
CAD	31	16	CAD	11	7
CMI	18	20	CMI	7	2

表 1.　発表内訳

本学会は ISCAS (International Society for Computer Aided Surgery), CAR (Computer Assisted Radiology), EuroPACS (European Society for the promotion of Picture Archiving and Communication Systems in Medicine), CMI (Computed Maxillofacial Imaging), CAD (Computer Aided Diagnosis) などの学術講演会が一堂に会して行われ、様々な分野の研究者による活発な議論が交わされました。会場は”Großer Saal”という大ホールを含めた 4 つの会場で口頭発表が行われました。特に私が発表を行った ISCAS は”Großer Saal”というホールで行われたのですが、ここはコンサート会場としても利用される大ホールであり、歴史を感じさせる内装と相まっていつもの学会発表とは違った雰囲気で発表させていただきました。

発表について

今回、私は” New calibration method for the electromagnetic tracking device using magnetic charges”という演題で口頭発表いたしました。これは磁気式位置計測装置が抱える、任意の環境下における校正方法を提案するものです。質疑応答でも様々な議論がなされましたが、なかでも Johns Hopkins University の研究者からは高い関心を寄せていただき、学会後もメールでやり取りをして議論させていただきました。

演題

今年は 37 ヵ国から演題が寄せられ、300 を超える発表と様々なワークショップが行われました。各学術講演会の内訳は表 1 の通りです。去年と比較して若干演題数の低下が見られました。各分野の演題数は多い順に、”Image Processing and Visualization”, ”Surgical Robotics, Instrumentation and Navigation”, “Medical Imaging”と続き、この上位 3 分野で最も多く発表を行ったのは日本の研究者でした。各国の研究者がしのぎを削るこれらの分野において、改めて日本の存在感を感じました。

大会運営

会場があるハイデルベルグの旧市街は観光地ということもあり、バスやトラムといった公共交通手段が充実していました。会場は中央駅からバスで 15 分ほどの距離に位置していますが、多くの参加者は旧市街近くのホテルに滞在しているため、徒歩で風情ある街並みを見ながら会場へ向かう参加者が多かったと思います。

全体的な運営は滞りなく進行したと思いました。参加登録や Wi-Fi 登録、発表スライドデータの受け渡しなど、事務的な手続きでは大きな問題は見られませんでしたが、発表および質疑応答時に使用するマイクがうまく動作しない時があったのは残念でした。

追記

ハイデルベルク城の眼下に広がる旧市街は、観光地であるとともに大学の街でもあります。1386 年創立のハイデルベルグ大学は旧市街の中心に位置しており、この町とともに繁栄してきました。現在は、主に旧市街に文系、川を挟んだ町の北西に理系の研究施設があり、これまで数多くの優れた研究成果を残してきました。文化と科学の歴史を多く持つこの町は、最新の研究成果を報告するに相応しい場所ではないかなと思いました。

来年の CARS2014 は我が国・日本での開催です。日本の“おもてなし”の心で海外の研究者を迎えるとともに、円滑な学会運営と熱い議論が交わされることを期待しております。

図 1　学会会場

図 2　Großer Saal

図 3　ハイデルベルグの旧市街

図 4　ハイデルベルグ城

平成２５年度
技 術 交 流 助 成 成 果 報 告
（派遣）

大阪大学　微生物病研究所　助教
藤田　敏次

会議等名称　　第 15 回　国際免疫会議
（International Congress of Immunology）

開　催　地　　イタリア、ミラノ

時　　期　　平成 25 年 8 月 22 日～8 月 27 日

1）会議の概要

本会議は、国際免疫学会連合（International Union of Immunological Societies: IUIS）が 3 年ごとに開催している会議であり、免疫学分野で最も権威のある国際会議である。また、世界中からトップレベルの研究者が一堂に会し、最新の研究成果について討論や発表を行い、免疫学の発展とその応用展開を図ることを目的としている。本年は 8 月 22 日～27 日の 6 日間にわたって 4,000 名を超す研究者が世界中から参加し、シンポジウムについては 30 分野、ポスター発表については 92 分野での発表があった。

2）会議の研究テーマとその討論内容

発表分野は病原体・ウイルス感染機構、自然免疫反応・獲得免疫反応の解明から、免疫療法等の医療アプローチ、生体内イメージングといった技術的研究まで多岐にわたっていた。発表内容も、マウスを利用した従来の免疫学的アプローチによる生命現象の解明だけでなく、特定の免疫細胞を分離するための蛍光試薬の開発やデバイス開発、Web 上で使用できる解析ソフトウエアの開発といった技術開発を目的とした研究も見受けられ刺激を受けた。また、日本からも審良静男博士、岸本忠三博士、坂口志文博士、谷口維紹博士、本庶佑博士といったノーベル賞級の研究者がプレナリレクチャーやランチタイムレクチャー等で講演されており、本会議の権威の高さを知るとともに免疫分野における日本人研究者の寄与の大きさも知ることができた。

自然免疫反応・獲得免疫反応では、免疫細胞内のゲノム上での転写制御やゲノム構造の変化が非常に重要である。我々は、ゲノム上に存在する分子（蛋白質・DNA・RNA）の網羅的同定法“iChIP 法”の確立を目指した研究を行っており、これまでに、公益財団法人中谷医工計測技術振興財団より第 28 回奨励研究助成をいただいてきた。iChIP 法は、免疫細胞内のゲノム上での転写制御やゲノム構造変化に関与する分子の検出に繋がる方法論であり、免疫学の発展ならびに本方法論を日本発のバイオテクノロジーとして世界中に広げることを目的とし、本会議に参加した。

3）出席した成果

iChIP 法の原理は、解析対象とするゲノム領域を特異的に単離するためのタギング（タグ付け）とアフィニティー精製法の組み合わせである。タギングには、外来性 DNA 結合蛋白質およびその結合配列を使用する。我々は、細菌の DNA 結合蛋白質である LexA 蛋白質とその結合エレメント（LexA-binding elements : LexA BE）を用いている。具体的な方法は、(1) 8 コピーの LexA BE を解析対象とするゲノム領域内部あるいは近傍に挿入、(2) LexA 蛋白質の DNA 結合ドメインと二量体化ドメインに 3×FLAG タグおよび核移行シグナルを融合させた蛋白質（3xFNLDD）を発現、(3) 分子間相互作用をホルムアルデヒド等で架橋後、超音波処理等によりゲノム DNA を断片化、(4) 抗タグ抗体を使用した免疫沈降等のアフィニティー精製により、3xFNLDD が結合している LexA BE 周辺の解析対象ゲノム領域を単離、(5) 架橋を解除し、単離した分子複合体中の分子（蛋白質、DNA、RNA）を精製・同定、という手順による。なお、蛋白質の同定には質量分析法（iChIP-MS）、DNA や RNA の同定には次世代シーケンシングやマイクロアレイ解析（iChIP-Seq、iChIP-RNA-Seq、iChIP-on-chip）を組み合わせることで、結合分子の網羅的な同定が可能である。iChIP 法は、蛋白質・DNA・RNA すべてを解析できる点、低コピー数の遺伝子座の解析を行える点、一対の染色体の片側のアリルをタギングすることでアリル特異的解析が可能である点が優れている。

本会議では、我々が現在研究を進めている、解析対象とするゲノム領域に結合している蛋白質をより高感度に同定できる方法論について発表した。この方法論は、安定同位体による蛋白質標識と質量分析法を組み合わせた定量的蛋白質同定法である SILAC（stable isotope labeling using amino acids in cell culture）と iChIP 法を組み合わせた方法論（iChIP-SILAC）である。具体的には、(1) iChIP-SILAC 法を利用することで、ニワトリ B 細胞株 DT40 の全ゲノム中に 1 コピー存在する内在性 *Pax5* 遺伝子プロモーター領域に結合する蛋白質を網羅的に同定できること、(2) 同定した蛋白質のいくつかについては、Loss-of-function（Knock-down あるいは knock-out）によって *Pax5* 遺伝子の発現減少が見られたことから、本実験方法によって生理的意義のある蛋白質が同定できること、について発表した。ポスター発表の時間は 1 時間 40 分と長いものであったが、時間一杯途切れることなく多くの研究者が見に来てくれた。発表時間中には、様々な質問・意見をいただいき、特に、研究手法の詳細な条件に関する質問が多く、iChIP 法に興味を示してくれることを肌で感じることができた。質問内容としては、使用する LexA BE の長さや挿入箇所、使用した細胞数や同定した蛋白質の数、今回の実験で使用した細胞株だけでなくマウス・線虫・ショウジョウバエといったモデル生物にも応用可能かどうか、iChIP 法で結果が得られるまでの期間、他の方法論との比較（iChIP 法の利点）といったものであった。また、興味深い質問として、本方法論の特許申請や商品化についての質問も受けた。本発表はポスター発表であったが、ポスター発表の利点として、より多くの研究者とコミュニケーションを取ることができ、進行中の研究へのフィードバックが得られることが挙げられる。実際に、iChIP 法をよりよくするための技術改良の参考となる意見も得ることができたことは大きな収穫であった。また、iChIP 法を行うための試薬等の送付を希望してくれた研究者もおり、来ていただいた多くの研究者に名刺を手渡せたことで、共同研究の足掛かりを作ることもできた。

６日間という短い期間であったが、我々が開発した方法論の紹介ならびに免疫学における新規知見を吸収することができ、非常に有意義な時間を過ごすことができた。最後になりましたが、本会議への参加にご援助いただきました公益財団法人中谷医工計測技術振興財団に深く感謝いたします。

会議場の風景1：企業展示ブース（手前）およびポスター会場（奥）

会議場の風景 2：シンポジウム会場

平成２５年度
技 術 交 流 助 成 成 果 報 告
（派遣）

豊橋技術科学大学大学院
工学研究科機械工学専攻　計測システム研究室
荻　智成

会議等名称　　IEEE　SMC　2013

開　催　地　　UK　マンチェスター

時　　期　　平成 25 年 10 月 13 日～16 日

会議の概要

IEEE SMC2013 は IEEE（米国電気電子学会）の System，Man and Cybernetics（システム・人間・人工知能、以下 SMC）Society の主催する年次国際会議であり、米国地域、アジア地域、欧州地域の持ち回りで毎年開催されている。SMC は機械設備のほかヒトや動物の集団、社会システムなど広範なシステム領域、人間と機械の協調システム、ロボット技術、パターン認識や自律システムなどの各分野の要素技術および統合技術を研究の対象としている。

会議は大きく Systems Science & Engineering Track，Cybernetics Track，Human-Machine Systems Track に分かれ、900 件近くのオーラルセッションとポスターセッションのほか、毎日２件程度のチュートリアル・ワークショップが開催され、相互の技術情報の交換・交流を目的として開催される。

近年では、さまざまな分野において、ヒトの振る舞いや心理の解析情報を組み込むための取り組みがなされており、医工計測関連の基礎研究成果も多く報告されている。

研究テーマ

私はこれまで自動車運転中のドライバ意図を計測する手法について研究してきた。

近年の運転支援システムは、利便性は勿論、安全性から見ても非常に有用であり、ドライバへ多種の情報を提供できる。ドライバの意図を運転支援システムへ反映できるようになれば、「正常運転支援」「危険運転防止」「問題点可視化」等の様々なアプリケーションを実用化できる可能性がある。ところが、ドライバ意図を考慮した安全運転支援システムは実用化されていないのが現状である。これらの安全運転支援システムは、ドライバの意図に反した支援を行う可能性もある。その場合、運転支援システムがドライバの運転の妨げとなりシステムの価値や信頼性が損なわれてしまう。

かねてから、このような意図推定に関する研究がなされているものの、これまで人間の意思の状態を把握するには、脳波や心拍をはじめとした生体信号を用いるのが一般的だった。しかし、ドライバ意図は物理量ではなく、センサによる直接計測ができないという重大な問題を抱えていた。そのため、ドライバ意図の真値が得られず、既存のパターンマッチング手法を適用することでさえ困難であった。

本研究では、自動車運転中のドライバ意図とドライバ挙動との関係をモデル化することによって、人間の挙動（ペダルやステアリングの操作）から意図を推定するシステムを構築した。モデル化においては、ドライバ意図の真値を得ることが不可欠であるが、ドライバが交通規則を遵守することを前提に、交通流や環境の制御に基づいて、ドライバ意図を誘導することで解決した。
このことは、人間の意図を外的に計測可能な行動情報を用いて非侵襲的に計測する基礎的知見といえる。
これら一連の意図推定モデルの構築手法について報告した。

出席した成果

Human-Machine Systems Track, Human Centered Transportation Systems セッションにおいて、『Study of induction and estimation method for driver’s intention by using a driving simulator』を発表し、モデルの構造等についての質問を受けた。
このセッションにおいては、船舶、航空機、電車、車などの交通システムとヒトとの協調システム関する研究が多く発表されていた。このようなヒトの行動を工学的アプローチから解明するための研究が非常に活発に行われていることを感じた。

今回の学会参加は、私にとって初めての国際学会だった。世界中の研究者との交流・情報収集の場として非常に貴重な体験となった。また同時に、語学やプレゼンテーションの技術に対して、不足を感じる場面も多くあった。今回の学会参加の経験を活かし、今後は意図推定システムのアプリケーション開発にも取り組む予定である。

このような機会を与えて頂いた公益財団法人中谷医工計測技術振興財団の皆様にこの場をお借りして深く御礼申し上げます。

平成２５年度
技 術 交 流 助 成 成 果 報 告
（派遣）

名古屋工業大学大学院工学研究科　未来材料創生工学専攻　修士１年
岩崎　友哉

会議等名称　　第４回アジア錯体会議
（4th Asian Conference of Coordination Chemistry）

開　催　地　　済州国際会議センター，済州島，韓国

時　　期　　平成 25 年 11 月 4 日～7 日

会議の概要

4th Asian Conference of Coordination Chemistry (第４回アジア錯体会議) は超分子化学、有機金属化学、生物無機化学、多孔性材料、新規の機能材料、金属触媒、表面の化学などを含んだ錯体化学に関する様々な研究成果を発表する場です。これまで、第１回は Okazaki（Japan, 2007）、第２回は Nanjing (China, 2009)、第３回は New Deli (India, 2011)で行われていました。そして今回の第４回は Jeju (Korea, 2013)で行われました。

アジアには約３０の国と地域がありますが、４月にネパールが加盟したために、現時点で２１カ国・地域が本学会のメンバーとなっています。また、アジア圏以外にも、世界各国より錯体化学に携わる世界的に著名な方々が講演を行っており、互いに技術交流を図っています。

会議の研究テーマとその検討内容

今回、私は「Synthetic Strategy of Cage Type Multicopper Oxidase Model Compounds for Dioxygen Activation」という題目で発表を行いました。

生体は精密に組み合わされた多元素よりなる化学反応系を持っています。我々が注目したのはマルチカッパーオキシダーゼ（MCO）と呼ばれる生体酵素です。この酵素 MCO は基質を酸化すると同時に酸素を水へと還元しています。この酸素の還元反応は近年の研究によって非常に活性が高いことが報告され多くの関心が集まっています。しかしながら、何故そのような高い活性があるのか、一体どんな構造をして効率的に酸素分子を捕捉及び活性化しているのかといった核心に迫る情報は未だに全くないのが現状であります。それは生体中の酵素というものが比較的不安定であるものが多く、生体外に出すとその構造が変化してしまったり、壊れてしまったりしてしまい十分な測定を行うことができないことが原因となっています。

そこで酵素（MCO）の活性中心を錯体化学的なアプローチにより、人工的に再現しようとする研究が盛んに行われています。酵素の活性中心には３つ銅原子が近傍に存在している三核銅中心があります。この酵素（MCO）は三核銅中心によって酸素の還元反応を高効率で達成しております。この活性化能は

白金の微粒子よりも高く、その構造に多くの注目が集まっています。そこで、この三核銅中心に比較的類似した錯体の合成が行われているのですが様々な問題があるために非常に合成報告が少ないです。その原因として、生体酵素は非常に分子内で多くの水素結合ネットワークを形成し非常に構造が維持された活性中心を持っています。そのため、このような蛋白質環境を人工的に作り出すことは、合成化学的に非常に困難な課題となっております。さらに、３つの銅元素は約 3.8 Å と非常に近接しており、それだけでなく電子スピンが３つの銅の内の１つに局在化しているといった特徴的な電子構造をしております。これらの理由により、三核銅中心に比較的類似した錯体の合成報告例が少なくなっています。

この非常に難解な酵素中心を再現するために私は「籠」上の有機分子を用いることにしました。分子を籠状にすることによって、生体酵素内にみられる立体化学的な制約を再現し、金属に対しての配位も制限しました。また、銅に配位する部分を籠内に３つ持たせることで近接した銅中心の形成も行えるように設計しました。

このような戦略のもと我々は生体酵素のように３つの銅を比較的近傍に保持するような錯体の合成に成功しました。この錯体の電子構造は電子スピンが非局在化していないことより、生体酵素（MCO）の活性中心を錯体化学的なアプローチにより再現することに成功いたしました。このような報告例は非常に珍しく多くの方々に評価していただきました。また、他にも２つの三核の銅錯体を合成し、比較することで生体中の詳細な構造について検討を行いました。

質問をする人には、さらに反応性について興味を持たれている方がいました。今後は反応性についても酵素との比較を行い、構造と反応性との相関を考察しより詳細な酵素の構造情報を与えるようなデータを取っていく必要があります。

出席した成果

4th Asian Conference of Coordination Chemistry は私のような生物酵素の構造解明以外にも触媒や機能材料など非常に幅広い範囲で行われており、分野を超えた意見交換が可能でありました。同時に自分の研究分野の「立ち位置」を確認することができ、世界の様々な場所で行われている非常に多様な研究の成果を実際に目で見て、聴き、討論を重ねることによって世界の研究の流行を感じることができました。自分の研究成果について伝え、様々な分野の異なる人達よりアドバイスを頂くことができたのは大きな収穫であると感じます。

自分の研究は比較的オリジナリティが高いものであると再確認することができ、よりこれからも頑張らねばという心意気が強くなりました。

また、討論をするにあたってやはり非常に高いレベルの英語力が必要であることが分かりました。特に英語圏の方との討論は聞き取ることがなかなか難しく、聞き返すことが多くなりました。今までよりさらに英語に慣れるために日常的に英語を聞いていかなければと感じました。

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

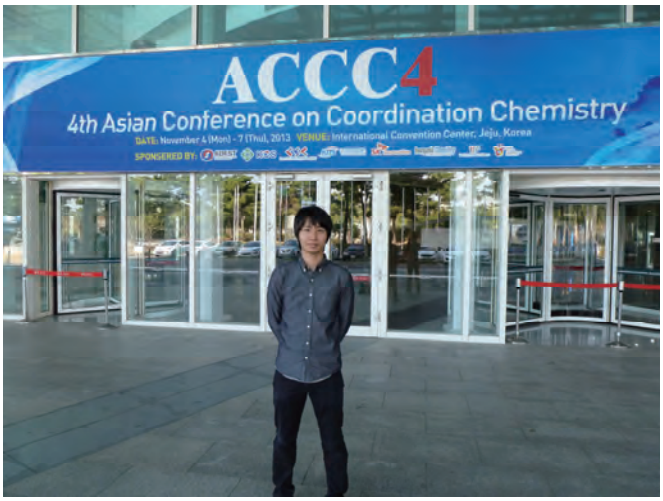
天地淵瀑布に行きました。これは、天帝淵瀑布(チョンチェヨンポッポ) 、正房瀑布(チョンバンポッポ) と合わせて済州島(チェジュド) ３大瀑布の一つです。高さ 22m、幅 12m、滝壺の深さは 20m にも及ぶ荘厳な滝で、「天地淵」とは、天と地が出会う池という意味があるそうです。その名の通り、轟音を上げる３本の滝は、空から降ってくるような勢いがありました。

また、済州島にはトルハルバンと呼ばれる石像があります。済州島各地で約 45 のトルハルバンがあ

りますが、その石像の形と表情は少しずつ異なっています。大きい目、鼻。唇は閉じた顔で、韓国伝統の帽子（モジャ）をかぶり、両手を腹部で合わせるのが共通の特徴だそうです。平均高約 180cm。トルハルバンは、済州島の象徴であり、街の入口などに立てられ守護神と呪術的な宗教機能を兼ね備えているみたいです。

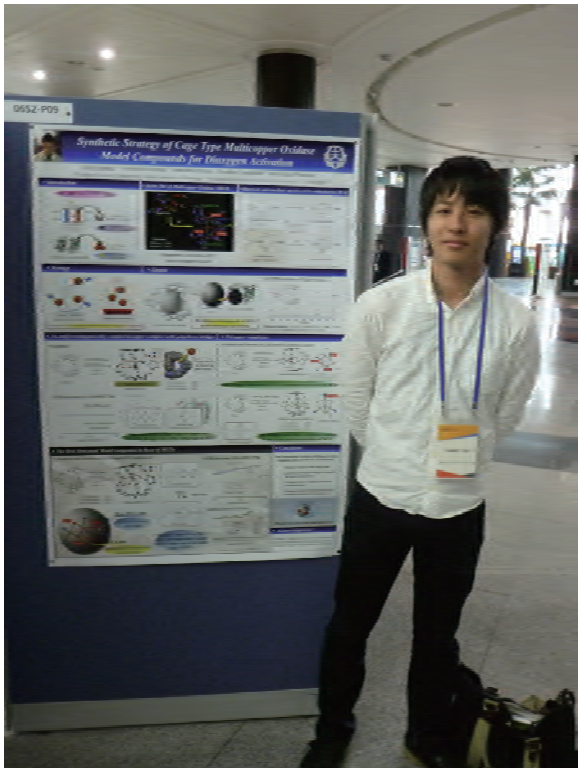
最後に、今回の技術交流助成金を賜りました栄誉ある公益財団法人中谷医工計測技術振興財団様に心より御礼申し上げます。

写真中央が私です。
右の石像がトルハルバンと呼ばれる石像です。



会場前

会場



ポスター発表

平成２５年度
技 術 交 流 助 成 成 果 報 告
（派遣）

神戸大学大学院　医学研究科内科系講座　特命助教
西尾　瑞穂

会議等名称　　RSNA2013　第 99 回北米放射線学会

開 催 地　　アメリカ　シカゴ

時　　期　　平成 25 年 12 月 1 日～6 日

参加した学会の概要

RSNA は放射線医学系では最大規模を誇る学会で、毎年 11 月末から 12 月初頭に開催される。近年はシカゴの巨大コンベンションセンターMcCORMICK PLACE で開催され、参加者は例年 6 万人前後である。第 99 回大会のテーマは「The POWER of PARTNERSHIP」である。これは放射線画像診断が遠隔医療として提供されるようになり、invisible radiologist との批判が多くなってきたことに対するアンチテーゼではないかと筆者は考えている。

RSNA は極めて大規模な学会であり、一人の人間がすべての内容を把握することは到底不可能である。内容は複数のカテゴリ(頭部、腹部、核医学など)に分けられるが、今年はカテゴリ数が 32 もあり、これだけでもその巨大さが分かる。一般演題のうち、Scientific Formal Presentation が口頭発表に、Scientific Informal Presentation がポスター発表に相当する。デジタル化が進められており、Scientific Informal Presentation の多くが大型ディスプレイを用いて行われる。一方、紙のポスター発表も行われており、Education Exhibits などで展示されている。個人的には紙の方が色々と見て回れるため好みであるが、ポスター発表の数を考えると全てを紙にするのは困難であり、仕方のない面もある。このほかにも様々な内容があり、企業ブースに相当する Technical Exhibits、放射線科医の診断力を試すクイズ症例 Case of the Day などが目を引いた。

RSNA ではテーマが多岐に渡るためにその内容を総括することは困難である。代わりに、筆者はポスター発表を行ったので、その内容を記す。また、RSNA のテーマを一つ選んでそれについても紹介する。

背景と目的

低線量放射線被曝に伴う癌のリスクについては明らかではない部分があるが、合理的な範囲内で被曝を低減させて、癌のリスクを抑えるという考え方が一般的である。現在では医療被曝の大きな要因が CT 検査と核医学検査とされており[1]、CT 検査の被曝低減が医療被曝全体の低減に有用と考えられ

る。近年、CT 被曝の低減方法として逐次近似法による CT 画像再構成が研究されている。adaptive iterative dose reduction using 3D processing (AIDR 3D)は逐次近似法の一つであり、臨床研究においてその有用性が示されている[2]。

肺気腫などの慢性閉塞性肺疾患(COPD)は世界的にみて疾患頻度が増加しており、COPD の CT による定量評価が精力的に研究されている。しかし、CT 検査を頻回に行えば、上述の癌のリスクが増大する。このリスクを軽減するために低線量 CT による肺気腫の定量評価が検討されている。今回の研究では、AIDR 3D を用いた低線量 CT において肺気腫の定量評価がどのように影響されるか検討を行った。

方法

過去に 16 列 MDCT で CT 検査が行われた 52 人の患者を対象とした。各患者に AIDR 3D 無しの低線量 CT、AIDR 3D 有りの低線量 CT、通常線量 CT の 3 セットの画像を用意し、二種類の肺気腫の定量評価を行った。一つ目は LAV%であり、肺野全体に占める低濃度域の割合と定義される。二つ目は D であり、肺野の低濃度域のサイズとその頻度について累積度数分布を計算し、それを両対数グラフに描いた時の傾きが D である。本研究では、通常線量 CT の結果を基準とした時に、LAV%と D が低線量 CT と AIDR 3D によってどのように変動するか Bland-Altman analysis を用いて評価した。Bland-Altman analysis を行う際、二つの計測値の差を二つの平均で正規化した上で、解析を行った。低濃度域の決定にはしきい値の設定が必要であるが、今回は-900 HU から-990 HU までの異なる 10 個のしきい値を用いて定量評価を行い、AIDR 3D としきい値との相互作用についても検討を行った。

結果

異なる 10 個のしきい値で LAV%を計算すると、Bland-Altman analysis の結果からは AIDR 3D 無しの低線量 CT と通常線量 CT との平均の差は 3.91%から 88.6%となった。一方、AIDR 3D 有りの低線量 CT と通常線量 CT との平均の差は-6.43%から 0.693%であった。D については AIDR 3D 無しの低線量 CT と通常線量 CT との平均の差が 8.03%から 19.2%で、AIDR 3D 有りの低線量 CT と通常線量 CT との平均の差は 1.79%から 4.85%であった。Bland-Altman plot を評価したところ、LAV%については-930 HU から-990 HU において AIDR 3D による改善が見られた。同様に D については全てのしきい値で AIDR 3D による改善効果が認められた。

結論

AIDR 3D を使うことで、低線量 CT の定量評価の結果が通常線量 CT の結果に近づく事が示された。

学会のテーマ

ここでは、現在の筆者の研究テーマである肺結節について言及する。近年の肺結節の大きなテーマの一つが低線量 CT による肺癌検診である。肺癌検診によって肺癌死亡率が低減されることが示されたが[3]、今回の学会では肺癌検診の問題点をとりあげた演題が複数見られた。肺癌検診の問題の一つが偽陽性率の高さであり[3]。これに関して肺癌検診で発見された 8-15mm の小さな肺結節についてのサマリーが発表された。この発表によると、小さな良性肺結節の約 1/3 に対して侵襲的な診断法が適応されており、偽陽性の高さが問題であることが改めて浮き彫りとなった。この問題に対して、肺結節のサイズ・増大速度を定量化して結節を正確に評価しようとする演題や、肺結節の形状を定量評価し

て肺結節の鑑別に役立てようとする演題も見られた。CT 肺癌検診は改善の乏しい肺癌の予後を大きく改善する方法として有望であり、今後も様々な研究が行われ、問題点が改善されると期待される。

出席した成果

現在、筆者は functional MRI(fMRI)に興味があるため、今回の RSNA では fMRI の演題をいくつか見て回った。RSNA の Education Exhibits では基本的な事項から説明が行われているため、fMRI の基礎を理解する上で個人的には非常に有用であった。一般演題では、2 型糖尿病とアルツハイマー病の関係を fMRI で精査した演題、fMRI の default mode network とパーキンソン病との関連性を示した演題などが医学への応用という意味で興味深かった。次回の RSNA は第 100 回で、節目となる学会である。自分の演題が採択されるよう努力したいと思う。

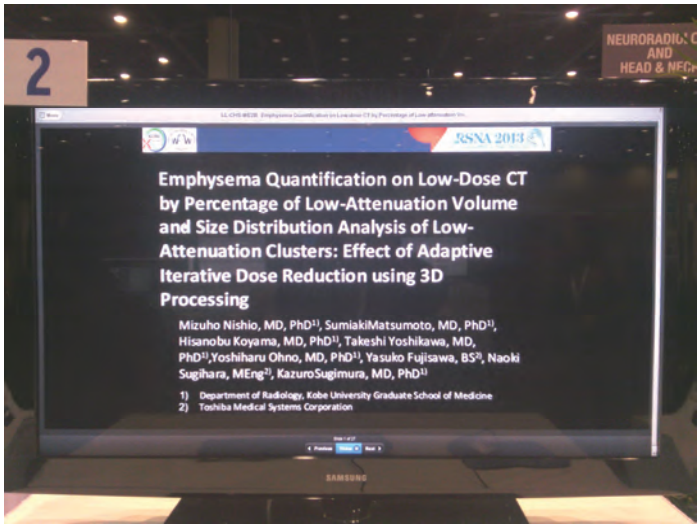
結び

本学会の参加につき御助成を賜った公益財団法人中谷医工計測技術振興財団 関係者の方々に深謝し、この報告記を終わりとする。

参考文献

1. Fazel R, et al. Exposure to low-dose ionizing radiation from medical imaging procedures. N Engl J Med. 2009; 361:849-857.
2. Nishio M, et al. Emphysema quantification by low-dose CT: potential impact of adaptive iterative dose reduction using 3D processing. AJR Am J Roentgenol. 2012; 199:595-601.
3. National Lung Screening Trial Research Team, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. N Engl J Med. 2011; 65:395-409.

筆者の発表



RSNA2013 のテーマ

平成２５年度
技 術 交 流 助 成 成 果 報 告
（派遣）

大阪大学大学院　工学研究科　環境・エネルギー工学専攻
粟津研究室　博士前期課程１年
長尾　亮

会議等名称　BiOS2014，part of Photonics West

開　催　地　アメリカ合衆国、カリフォルニア州
サンフランシスコ、モスコンセンター

時　　期　平成 26 年 2 月 1 日～6 日

(1) 会議の概要

私が今回参加した BIOS (Biomedical Optics) 2014 は SPIE (the international society for optics and photonics) が主催する会議 Photonics West の一部である。 Photonics West は光学、フォトニクス、画像工学の分野における知識の交換、収集、普及を目的とする国際会議であり、BIOS では特に光を用いた最新の治療法や診断法などの医用光学について取り扱っている。BIOS は”Photonic Therapeutics and Diagnosis”、”Clinical Technologies and Systems”、”Tissue Optics, Laser-Tissue Interaction, and Tissue Engineering”、” Biomedical Spectroscopy, Microscopy, and Imaging”、” Nano/Biophotonics” の 5 つの会議から成り、それぞれは更に 5～15 程度のプログラムから構成される。今回私は、”Photonics Therapeutics and Diagnostics” のプログラムの一つである” Diagnostic and Therapeutic Application of Light in Cardiology” において研究成果の発表を行った。

(2) 会議の研究テーマとその検討内容

私が発表を行った” Diagnostic and Therapeutic Application of Light in Cardiology” は文字通り心臓の診断・治療に対する光学技術の応用を目指したプログラムである。今年度の発表では近赤外線と光干渉計を用いて微小な組織を観察する高画質な断層画像技術である OCT(Optical Coherence Tomograph)を用いた心血管診断の応用研究が多く報告されており、注目を集めていた。また、光音響効果を用いた最新の断層画像技術である光音響イメージングによる動脈硬化症診断の研究成果も多く報告されており、今後の更なる発展が期待される分野である。

私は本プログラムの” Spectroscopy” のセッションにおいて、近赤外分光を用いた新規の動脈硬化症の診断手法の研究・開発成果についての報告を行った。以下に研究内容の概要を記す。

題目：Quantitative Evaluation of Atherosclerotic Plaque Phantom by Near-infrared Multispectral Imaging with Three Wavelengths

形式：口頭発表

研究概要

動脈硬化症は日本人の死因の約 4 分の 1 を占める重大な疾患である。他の先進国では死因の第一位となっている国も多く、動脈硬化症の低侵襲かつ安全な診断法や治療法の開発は世界的に重要な課題である。動脈硬化症では経年的に動脈壁にプラークと呼ばれる粥腫が形成されていき、動脈硬化症の診断ではこのプラークの診断が重要となる。プラークの診断においては急性虚血性疾患の要因となる脂質性のプラークの発見、評価が重要となるが、従来の診断法では脂質性プラークの定量的な評価が困難であった。

脂質性プラークの定量的評価手法として近赤外マルチスペクトルイメージング（Near-infrared Multispectral Imaging: NIR-MSI）が有用であると考えられる。マルチスペクトルイメージングは分光イメージングの一種であり、形態情報と分光情報を同時に取得できるため、物質の化学的な判別が可能となる。特に近赤外光は生体に低侵襲・高侵達という特徴を持ち、生体深部の診断に有効である。また、脂質性のプラークは波長 1210 nm, 1410 nm, 1730 nm などにいくつかの特徴的な吸収ピークを持つ。これらの吸収ピークは生体構成物質の中でも脂質が多く持つ CH 結合に由来するものである。よって、NIR-MSI で測定したこれらの分光情報を基に、脂質沈着の始まる早期の段階での動脈硬化症の診断や、薄い線維性皮膜と豊富な脂質プールを特徴とする不安定プラークの同定を行える可能性がある。
MSI を行う上で、診断に有用な画像を取得するためには測定波長条件を適切に設定することが必要となる。一般的に分光イメージングでは、測定波長数が多いほど得られる情報が多くなり、画像解析には有利となる。しかし、臨床での動脈硬化症の診断を想定すると、より少ない波長で短時間の測定を行うことが望ましい。加えて少ない波長数の場合、装置の簡略化を行えるという利点も存在する。
本研究の最終的な目的は、動脈硬化症診断における不安定プラークの評価に向けた NIR-MSI 技術を開発することである。本会議では、適切な波長条件（波長数の下限や適切な波長の組み合わせ）について動脈硬化病変を模擬したファントムを用いて行った検討結果と、脂質性プラーク内の脂質濃度を定量的に評価する解析手法や画像処理手法について報告を行った。

近赤外の脂質性プラークに特徴的な吸収ピークが存在する波長域において波長条件の検討を行った結果、従来よりも大幅に少ない 3 波長を用いて病変模擬部分の強調的な観察を行うことに成功した。また、本検討の結果を用いて測定系の大幅な簡略化や高速化を行うことに成功した。次に、改良した測定系を用い、脂質性プラークの危険性の指標の一つである脂質沈着量を定量的に評価する手法について検討した。病変模擬部分の脂質濃度が様々に異なる動脈硬化ファントムを作成し、NIR-MSI の測定を行い、それぞれについてスペクトルアングルマッパーと呼ばれる手法で解析を行った。その結果、脂質濃度と解析結果に良い相関関係が得られることが判明し、この相関関係を用いて脂質濃度を視覚的に色分けして分類表示する手法の開発に成功した。本研究の成果により、NIR-MSI を用いた動脈硬化症の早期診断や、脂質沈着量が異なる安定・不安定プラークの区別を行うことが出来る可能性が示唆された。

討論内容

主に画像処理手法について多くご質問を頂いた。本研究では解析や画像処理について独自に作成した手法を用いているため、発表中において伝わり難い部分もあったのではないかと反省している。質問の

一つとして、本検討中では数多くの波長条件においてマルチスペクトル画像の描出とその評価を行っているが、具体的にはどのようにしてそのような多くの条件での評価を行っているかについて尋ねられた。回答として、今回は測定条件の均一化と解析処理の簡略化のために 65 波長もの多くの波長で分光撮影を行い、そこからデータを抜き出して解析をすることで数多くの波長条件の検討を行ったことを述べた。

(3) 出席した成果

今回発表を行った BiOS は生体医光学分野では世界最大級の学会であり、その道の権威とも言える研究者達が多く発表を行っているため情報収集には最適な場であった。情報収集の結果得られた動脈硬化症の血管内診断の研究の動向や討論の結果から、自らの研究の問題点や今後の方向性を掴むことができた。このような大規模な国際学会において、英語を用いたプレゼンテーションやディスカッションを行う経験は大変貴重なものであり、その点でも自身の成長に繋がったと感じる。

また、同時開催されていた世界最大級の光学装置の展示会である The Photonics West 2014 Exhibition や BiOS Expo を視察できたことも大きな成果である。研究で用いている装置を扱っている企業が一同に介しており、今後研究に用いる機器などの検討を行うことができた。普段目にすることができないような最先端の機器や高価な機器に触れることができたことも良い経験であった。

(4) 会議以外の訪問先

会議が開催されたサンフランシスコの観光地である、アルカトラズ島に立ち寄った。アルカトラズ島はサンフランシスコ湾内に浮かぶ小島であり、1963 年まで刑務所として用いられていたことから別名「ザ・ロック」や「監獄島」とも呼ばれる。アルカトラズ島を舞台とした映画も幾つか制作されており、知る人ぞ知る名所である。島内には刑務所として用いられていた当時の施設の廃墟や監獄がそのままリアルに残されており、囚人の生活を追体験する事ができる。監獄の檻の中から見る景色はなんとも言えず新鮮であった。こちらもサンフランシスコの観光地であるフィッシャーマンズワーフから 30 分おきに船が出ており、気軽に立ち寄ることができる。サンフランシスコを訪れる際にはオススメのスポットである。

壇上での写真

会以外の訪問先　アルカトラズ島の監獄内

平成２５年度
技 術 交 流 助 成 成 果 報 告
（派遣）

名古屋大学大学院　医学系研究科医療技術学専攻
医用量子科学講座　博士前期課程２年
法野　祐規

会議等名称　　国際光工学会　メディカルイメージング

開　催　地　　サンディエゴ、カリフォルニア、アメリカ合衆国

時　　期　　平成 26 年 2 月 15 日～20 日

1）会議の概要

SPIE（The International Society for Optical Engineering）Medical Imaging 2014 Symposium は、サンディエゴ（アメリカ・カリフォルニア州）の Town and Country Resort & Convention Center において、2 月 15 日から 20 日までの 6 日間開催された。SPIE はいくつもの分野の学会を開催しているが、その中の一つである Medical Imaging は毎年サンディエゴとフロリダで交互に開催されており、今年はサンディエゴでの開催であった。

SPIE は国際光工学会という日本名のとおり、光に関する工学系の学会であり、Medical Imaging の会議では、医用画像における計算機を用いた処理（画像処理技術、コンピュータ支援検出／診断／決定支援（computer-aided detection / diagnosis / decision support）システム、物理学、可視化、モデリング、生体力学への応用、信号処理、PACS に基づく画像情報学や治療への応用など）に関する最新の研究成果が発表された。同じように医用画像を対象としている北米放射線学会（RSNA: Radiological Society of North America）が放射線科医を中心とした学会であるのに対し、SPIE は大学の研究者やメーカーの技術者・開発者を中心とした学会であり、技術的な専門性を追求しているという点において RSNA とは一線を画している。

会議ではオーラルセッションとポスターセッション、いずれのセッションにおいても活発な議論が繰り広げられ、熱気に満ち溢れていた。本会議は、いくつものセッションが並列に進行するため、画像処理や CT に関するセッションを中心に参加した。

2）会議の研究テーマとその討論内容

本会議での筆者の発表は、Evaluation of the resolving potency of a novel reconstruction filter on periodontal ligament space with dental cone-beam CT: a quantitative phantom study という演題タイトルで、19 日の午後 5 時半から行われた。本研究では、歯科用 CT の画質改善の第一段階として、再構成フィルタの変更によってボケの改善を図ることで、歯根膜腔の分離に最適な画像が得られる条件を決定し、その有用性を検討することを目的としている。歯根膜腔とは歯とその歯を支持する骨（歯槽骨）

との間の空間のことで、歯周病の診断や、インプラントの埋入シミュレーション等に非常に重要である。再構成フィルタはCTの断面像を取得する時に用いられるフィルタで、画像の鮮鋭度（シャープさ）や粒状性（ノイズ、ざらつき度）に大きく関係する。
本研究で新たに作成したファントムは、この歯根膜腔を再現したもので、本研究で開発したフィルタを用いた画像の方が、より小さな歯根膜腔を確認できた。一般に臨床で用いられている再構成条件とは異なる条件で結果が良好であったことから、再構成の条件をより詳細に検討することで、目的に応じたCT画質の更なる改善が期待できる。
本会議におけるポスターセッションでは、1時間半の時間の中で、発表者がポスターの前に立ち、質問に答えるというものである。ここで、本会議のポスターセッションの特徴として挙げられるのが、ノンアルコールビールと軽い軽食を取りながらポスターを回るという形式がある。また、ポスターセッションの最中は、オーラルセッションの演題は設定されておらず、すべての参加者がポスターセッションに集まるため、非常に活発な意見交換が行われた。筆者の演題は歯科領域の画質に関する内容だったためか、あまり質問等は集中しなかったものの、技術的な内容の非常に参考になる意見を頂くことができた。

3）出席した成果

会議に参加し、自身の研究はもちろんのこと、他の分野についての知識も大幅に深まり、非常に興味深い時間となった。特に、大手医療機器メーカーが研究していることは、今後10年、20年後に市場に出てくるであろうという新技術や新素材など、将来を感じさせる内容が多く、刺激的であった。
自身の研究の観点から言うと、コーンビームCTにおけるメタルクリップアーチファクト（金属がX線高吸収体であるために起こる診断上必要とならない像）の除去や、逐次近似再構成法を用いた評価など、先進的な内容が多く、非常に参考になった。私自身、修士課程終了後は就職するため、共同研究者の方々に引き継いで行くこととなるが、今後の進め方に大いに役に立つ内容であった。
また発表における質疑応答では、常に英語で対応をするため、短時間では合ったが、自身の英語力のなさを痛感した。しかし、喋らなくてはいけない状況に置かれることで、発表後は自然に英語が出てくる印象を受けた。一週間弱の旅程ではあったが、多少の英語力の向上を実感することができた。また機会があれば、このような学会に積極的に出席し、専門知識の向上と、英語力の向上に努めたいと思う。

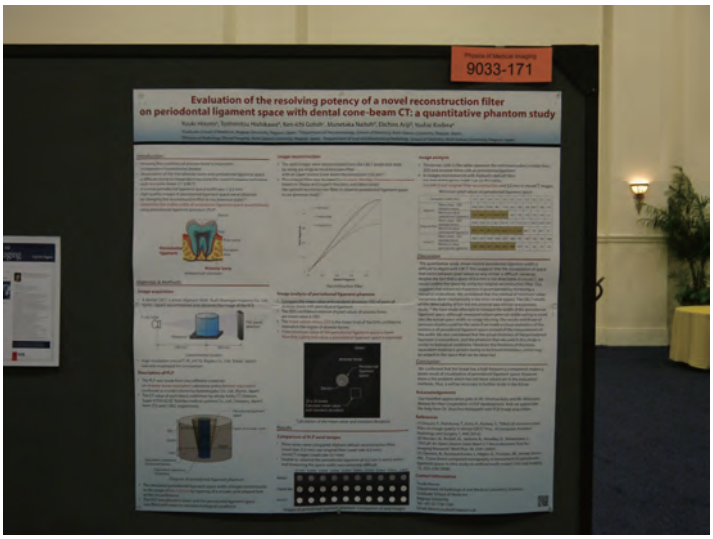
4）その他、会議以外の訪問先、トピックス

本会議の開催地であるサンディエゴは海が近く、シーフードが美味しい地域で有名である。クラブケーキやオイスターを始めとした料理をたくさん会期中に頂いたが、非常に新鮮なものが安価に食べることができた。もちろん、アメリカならではのとても大きなステーキや、ピザ・ハンバーガーといったものも堪能できた。基本的に味付けは大味であるため、醤油味が恋しくなることもあるが、日本食レストランもいくつかあったため、何度かお世話になった。また、中華料理はどの土地へ行っても安く食べられるため、おすすめである。また今回は現地でレンタカーを借りたことで、観光スポットを空き時間に効率よく回ったり、大型アウトレットモールで、日本で買うより半額ほど安い値段で買い物をすることができた。中でも実際に第二次世界大戦後に就役し、ベトナム戦争や湾岸戦争に参加した航空母艦であるミッドウェイ（USS Midway）は大迫力で、艦内も博物館となっており、隅々まで見ることができた。更には、サンディエゴ中心街から車で30分ほど走れば、メキシコ国境にたどり着く。今回は時間の都合上、メキシコへの入国は出来なかったが、国境付近の都市ティファナは観光地として栄えているため、

一度訪れてみたいと思う。
アメリカの道路は日本と違い、非常に車線が多く、日本人の感覚からしても、交通ルール等をしっかりと理解しておけば、運転しやすい印象を受けた。車があると無いとでは観光できる範囲や、時間の制約も受けにくいため、アメリカへ行かれる際は是非車をレンタルされることを奨励したい。

謝辞
今回このような派遣に伴い、技術交流助成を決定して頂いた公益財団法人中谷医工計測技術振興財団の方々に深く感謝申し上げます。

会場に掲げられた学会の看板



筆者のポスター

平成２５年度
技 術 交 流 助 成 成 果 報 告
（派遣）

金沢大学医薬保健研究域保健学系　助教
田中　利恵

会議等名称　国際光工学学会　第 26 回国際シンポジウム
医用画像学会 2014 年

開　催　地　タウンアンドカントリーリゾート・
コンベンションセンター
カリフォルニア州サンディエゴ

時　　期　平成 26 年 2 月 15 日～20 日

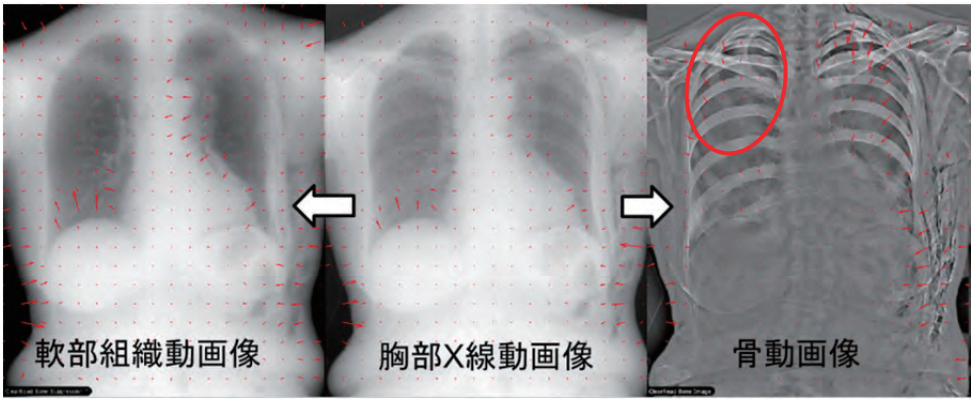
1）会議の概要

SPIE medical imaging は、医用画像撮影システム（CT，MRI，エコー，X 線画像）全般に渡り、既存システムの診断能向上や新技術開発促進を目的に行われる国際会議である。毎年２月にアメリカのサンディエゴかオーランドで開催される。今年は、サンディエゴ市内のコンベンションセンターで開催された。参加者総数はおよそ 1200 名で、医療機器メーカー所属の技術者＆開発者、大学所属の研究者，臨床の医師・技師などが各国から集う。最新の研究成果発表、デモ機実演、シンポジウムなどが並行して行われる。会期中の毎日、お昼は自由席制のランチ（写真 1)、午前と午後に１回ずつコーヒーブレイク、ポスターセッション時の軽食、女性研究者のためにウーマンズネットワーキングと称した食事会や、学生のためにアイスクリーム with エキスパートと称した集いなど、参加者同士が交流しやすい工夫がこらされている。今回、申請者は、第 29 回研究助成金（奨励研究）に採択された研究題目「動く軟組織 X 線動画像を対象とした肺換気・血流・コンプライアンス計測の試み」の研究成果の一部を、「Quantitative analysis of rib movement based on dynamic chest bone images: Preliminary results」と題してポスター形式で発表した。また、本研究の基礎技術を開発した研究者と会場内で意見交換を行った。

2）会議の研究テーマとその討論内容

第 29 回研究助成金（奨励研究）採択課題では、骨陰影のない胸部 X 線動画像（以降、軟組織 X 線動画像）による新しい循環・呼吸機能イメージングの開発を目標に研究を行っている。実用化により、従来のレントゲン検査と同等のコスト、時間・被ばくで、肺換気・血流・コンプライアンス（硬さ）の計測が可能となる、その研究過程で「軟組織 X 線動画像」の副産物として「骨動画像」が生成された。この骨動画像を対象に肋骨動態を解析したところ、肺機能評価をサポートする新しい診断情報としての有用であることが明らかとなった（下図：側弯症症例，○の肋骨運動低下)。今回の学会発表は、この思いがけない研究成果を報告した、これまで申請者らのグループは，通常の胸部 X 線動画像を対象に同様の解析を

行ってきた、側弯症（先天的な背骨の湾曲）や外傷による肋骨損傷症例では、肋骨運動が制約され、呼吸機能障害をきたすことが知られている。すなわち、生命維持に欠かせない呼吸機能評価を可能にする肋骨動態情報は大変有用である。しかし、通常の胸部 X 線動画像では、骨・気管支・血管の複雑な動きを分離できず、肋骨動態の単独評価は不可能であった。技術的困難を理由に実用化を断念したが、骨動画像を対象とすることで、これまで不可能だった肋骨単体の動態解析が可能になった。これは世界初の試みである。助成金採択課題のメインテーマ「新しい・循環・呼吸機能イメージングの開発」と並行して、さらに検討を続ける予定である。



3) 出席した成果

学会会期中に発表者と参加者が直接意見交換できる 90 分間のポスターセッションが設けられていた（写真 2)。このセッションの間に、10 名の研究者と意見交換する機会に恵まれた。本研究は呼吸過程を撮影した胸部 X 線動画像から肋骨だけの動画像を作成し、肋骨動態をコンピュータによる画像解析で定量化するという点にオリジナリティーがあり、参加者から高い注目を集めた。肋骨動態解析の臨床的有用性はあまり知られていない。肋骨の動きから肺機能を評価できることを説明すると、肋骨動画像を利用する新しいアプローチに強い興味を持ってもらえた。正常な肋骨動態パターンの確立のために、4 DCT や疑似動態 MRI のデータ利用をしてはどうか？と提案いたき、今後検討したいと思った。

また、本研究の基礎となる画像処理に関して、研究開発動向を把握できたことは大きな収穫だった。胸部単純 X 線写真の肋骨陰影除去を、新しいアルゴリズムを用いて達成したという内容で、別の大手企業の技術者から報告されていた。複数企業の技術開発参画によって、精度向上と臨床普及促進が期待できる。肋骨陰影のない胸部単純 X 線写真がスタンダードになることで、申請者らが提案する手法の実用化も現実的なものになる。今後も引き続き開発動向に注目したい。

最後に、平成２５年度第３回技術交流助成金を支給いただき、SPIE2014 に参加する機会を与えていただいた、公益財団法人中谷医工計測技術振興財団事務局の輕部征夫理事長をはじめ財団関係の皆様に厚く御礼申し上げます。

写真 1　ランチ会場の様子

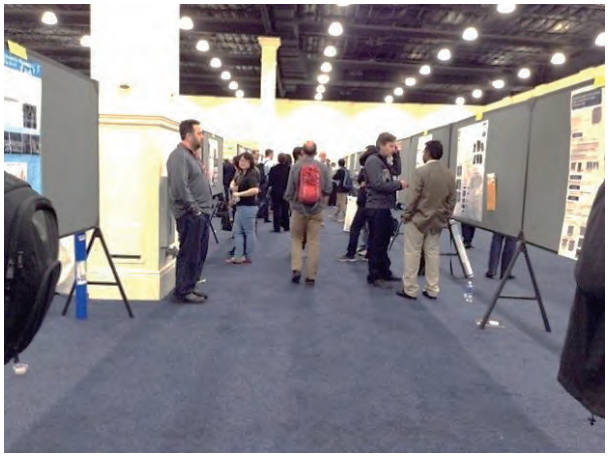


写真 2　ポスター展示会場の様子

平成２５年度
技 術 交 流 助 成 成 果 報 告
（派遣）

東京大学大学院
情報理工学系研究科　知能機械情報学専攻　修士課程
金子　智則

会議等名称　　ＭＥＭＳ２０１４

開 催 地　　アメリカ　サンフランシスコ

時　　期　　平成 26 年 1 月 26 日～30 日

１）会議の概要

MEMS2014 への投稿数 : 908 件に対して、採択された口頭発表 : 56 件、ポスター発表 : 272 件（計 328 件)。よって採択率は約 36%であった。

採択された論文の国別割合は、アメリカ 33%、日本 22%、中国 8%、台湾 7%、韓国 5%、オランダ 4%であった。それ以下の割合をもつ参加国（地域）を列挙すると、ドイツ、スイス、カナダ、シンガポール、スウェーデン、フランス、ベルギー、香港、アイルランド、イタリア、トルコ、デンマーク、イスラエル、サウジアラビア、スペイン、イギリスであった。

当日の会議参加者（事前登録者）の割合を出身地域別にみると、アメリカ 46%、アジア/オセアニア 34%、ヨーロッパ/アフリカ 20%であった。

２）会議の研究テーマとその討論内容

本会議の、ポスター発表における研究区分を以下に列挙する。

- Bio MEMS
  - 細胞の培養・操作・力計測などを扱う部門。微小流路を利用し、化学反応を確認する研究が多く見られた。
- Chemical Sensors and Systems
  - 化学物質を検出するための、さまざまな微細構造が提案された。
- Energy Harvesting and Power MEMS
  - 化学反応や振動現象、磁気現象などからの電力抽出に関する部門。
- Fabrication Technologies
  - 微小構造を、どのような素材に-どのような工夫をして製作するか、に関する方法が提案された。半透明素材や、紙上への製作も見られた。
- Industry

- 応用しうる産業分野を明確にした、高信頼性・低コスト・高感度な微小構造の研究成果が報告された。

- Materials and Device Characterization
  - さまざまな特性をもつ素材（薄膜や管路など）が提案された。また、素材や構造の試験（損失・熱応答・疲労など）結果が報告された。
- Mechanical Sensors and Systems
  - 諸々の物理計測（力・圧力、加速度、流体速度、超音波、ひずみ、光、磁気など）を実現する微小センサが提案された。
- **Medical Microsystems**
  - 微細構造のさまざまな医療分野への応用研究が見られた。X 線を用いた血圧計測や、心電計測、嚥下計測などが行われた。また、微小構造を活かしたインプラント電極やワイヤレス計測に関する技術発表も行われた。赤血球の品質検証に関する研究も見られた。
- Micro-Actuators
  - 電気的、機械的、熱的に変位が誘起される機械構造が取り扱われた。
- Micro-Fluidic Components and Systems
  - 微小流路の構造提案や、その機能評価が数多く行われた。
- Nano-Electro-Mechanical Devices and Systems
  - ナノスケールまで踏み込んだ構造体の議論が活発に行われた。
- Packaging Technologies
  - 微細構造のパッケージングに関わる部門。インプラント用電極のパッケージング研究などが発表された。
- Physical MEMS
  - 種々の物理応答をもつ微小構造部門。光学系の研究発表が多く行われた。
- RF MEMS
  - 無線周波領域の共振器などに関する研究部門。

なお、自身は Medical Microsystems 部門での参加であった。

3）出席した成果

自身のポスター発表に際して、来場者から様々な質問を受け活発な議論を行った。以下にその質問をまとめつつ、出席した成果を述べる。

【筋音について】

- 筋音とは何か。電気信号ではなく皮膚表面の振動を計測しているのか。
- 筋電位に対して優れる点は何か。
  - 筋音とは、筋繊維の収縮・弛緩に伴って発生する振動（＝圧力波）のことである。この振動を、皮膚上で時間に伴って計測したものを筋音図（MMG: Mechanomyogram）と呼ぶ。実際に筋繊維が活動した際に生じる振動を計測して

いるので、「筋肉がどの程度動いたか」を知ることができる。よって、筋電位を用いるよりも筋肉機能のより正確な評価ができると考えている。

- 皮膚を流れる電気信号を直接計測していないため、皮脂や発汗など、皮膚の電気的特性を変化させる要因の影響を受けづらい。また、筋電位計測では、神経が筋繊維に接続する部位（Motor Point）や接続部位の集中する範囲（Innervation Zone）を避けて計測をする必要がある。これに対して筋音計測では、筋繊維を覆う皮膚上であれば任意の計測点を定めることができる。
- （所感）　Medical 部門に興味を持つ人でさえ、「筋音」を知る人は居なかった（MMG とは君が作った造語なのか？と聞いてくる人さえいた）。やはり筋活動の取得というと現在は筋電図の利用が支配的なようだ。しかし、若くはあるが未来ある分野なのだと捉え、それぞれの質問者に細かく説明をすると、誰もが“Interesting!”の言葉を残してくれた。

- 環境ノイズや体全体の揺れ、声などと筋音をどのように区別するのか。
  - 周波数分解によって区別がつくと考えている。先行研究で報告されている上腕二頭筋の筋音の主要周波数帯は 10–15 Hz である。体全体の揺れが 1 Hz 未満（ごく低周波）であり、人間の声が数百 Hz であるとすれば、フィルタ設計や Fast Fourier Transform（FFT）によって分析・分離することができる。
  - しかし、本研究では、筋音の高周波数成分へのアプローチを試みている。筋繊維のサイズや神経活動の応答速度から考えて、筋音には kHz から MHz オーダの高い周波数成分が含まれると推察されるためだ。実際、我々が計測した筋音の波形に周波数スペクトル分析を施すと、MHz とまではいかなかったが、1 kHz までの成分が含まれることが分かった。
  - 1 kHz までの成分を筋音が含むとすると、これは人間の声の周波数帯と重なってしまっている。しかしこの問題は、本研究で制作したセンサの振動検出における高い指向性によって解決されると考えている。センサは、皮膚への接触部分から伝わってくる振動には非常に敏感であるが、外界の大気を伝わってくる音やノイズは殆ど検出しないという特性をもつ（センサ内部に液体を満たしたことによる）。この特性により、筋音が選択的に計測できると考えている。
- 実験結果で、腕を曲げる時と伸ばす時の筋音が示されており、どちらも同じような波形に見えるが、波形から曲げ/伸ばしの区別はつくのか。
  - 現在は、区別がつけられる段階にまで至っていない。計測回数を増やしデータ母数を多くした状態で、振幅や周波数などの傾向の違いを細かく調べていけば、区別可能であると考えている。
- 今後のアプリケーションは何か。
  - （学術的研究・臨床の両方面からの）筋機能の評価。センサのコンパクトさを活かした、日常生活やスポーツ中における計測。腕につけたセンサ応答によりロボットハンドを動かす、などのインタフェースとしての利用。

【振動検出センサとして】

- 今回は、非導電性のシリコンオイルを使っているが、液体の種類によって感度は変わるのか。
  - 音波の伝達物質を空気から液体に変える、というところが最も重要なポイントであるため、液体の種類によって大きく感度が異なることはないと考えている。とはいえ、今後是非検討すべき問題である。
- センサは圧力波を測っているのか、加速度を測っているのか。
  - 圧力波によって水面が振動し、その振動を計測しているという見方をとれば、質量を持つ水の運動における加速度を取得していることになる。圧力波なのか、加速度なのかに根本的な差異はないと考える。
- センサ内を液体で満たすとき、気泡が入らないように真空引きをしたか。
  - 今回はしていない。今後是非行いたい。

4）その他

本会議の会場には企業の出展ブースも併設されており、30 社以上の企業が精力的にデモを行っていた。大学の共有設備や、研究室の実験室で利用する機器の製造会社も出展しているのを目にして、日々最先端の技術を利用しながら自らの研究を進めているのだということが実感できた。

出展企業の中に、マイクロニュートンほどの微小な力を計測することのできるシステムを提供しているスイスの企業があった。この企業から当研究室へは、我々が会議に向けて米国へ渡る以前にコンタクトがあった。「会議のプログラムを見る限り、貴研究室のセンサは大変興味深い。ぜひ当社のシステムで力応答のテストをさせて欲しい」とのことだった。これはよい機会だと考え、当研究室から会議へ参加する者の何名かは、それぞれの研究に用いているセンサを会場へ持ち込んだのだった。

企業との力応答テストは大変よい経験になった。第一に感動したのは、企業の提供するシステムの精巧さである。システムは大変小さな（10 マイクロメートル程度の）力感知プローブを有しており、微細加工の施してある我々のセンサを試験するのにうってつけだったのだ。加えて、担当者の熱意にも心を打たれた。我々の持ち込んだセンサのセットアップに時間がかかり、大きな手間が生じた際にも親身になって計測仕様を検討してくれた。商売として、営業活動として“お客様（＝我々センサを持ちこんだ人間)”を相手にしていたのだから当然だろう、と言ってしまえばそれまでかもしれない。しかし、「こんな風に工夫すれば、うちの試験機で間違いなく計測できるはずだ」と言って目を輝かせていた担当者から、並々ならぬ自社の技術への自信・信頼を感じたのだ。計測への熱の入り具合についてさらに言えば、気付いたら会場から誰もいなくなっており、会場管理の責任者から「あと 15 分で退室せよ」と怒られてしまったほどである。

私も企業担当者の彼のように、自身の（＝自所属機関の）もつ技術力を信頼し、無限の可能性を見出すとともに、さらによいものを作り出せるよう尽力していきたい。

平成２５年度
技 術 交 流 助 成 成 果 報 告
（派遣）

東京大学大学院　情報理工学系研究科　知能機械情報学専攻　修士課程
鈴木　崇大

会議等名称　　ＭＥＭＳ２０１４

開　催　地　　アメリカ　サンフランシスコ

時　　期　　平成 26 年 1 月 26 日～30 日

1）会議の概要

MEMS2014 への投稿数：908 件に対して、採択された口頭発表：56 件、ポスター発表：272 件（計 328 件）。よって採択率は約 36%であった。

写真 1 に採択された論文の国別割合を示す。採択された論文は国別だと、アメリカ 33%、日本 22%、中国 8%、台湾 7%、韓国 5%、オランダ 4%であった。それ以下の割合をもつ参加国を列挙すると、ドイツ、スイス、カナダ、シンガポール、スウェーデン、フランス、ベルギー、香港、アイルランド、イタリア、トルコ、デンマーク、イスラエル、サウジアラビア、スペイン、イギリスであった。開発地がアメリカということでアメリカからの参加が一番多かった。また、アジア勢も数が多く、MEMS はアジアで盛んであるとういうことを実感させられた。

写真 2 に当日の会議参加者の地域別割合を示す。当日の会議参加者の割合を出身地域別にみると、アメリカ 46%、アジア/オセアニア 34%、ヨーロッパ/アフリカ 20%であった。

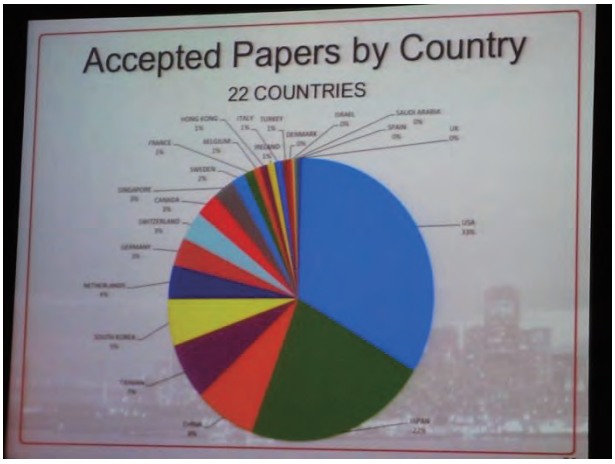


写真 1：採択された論文の国別割合

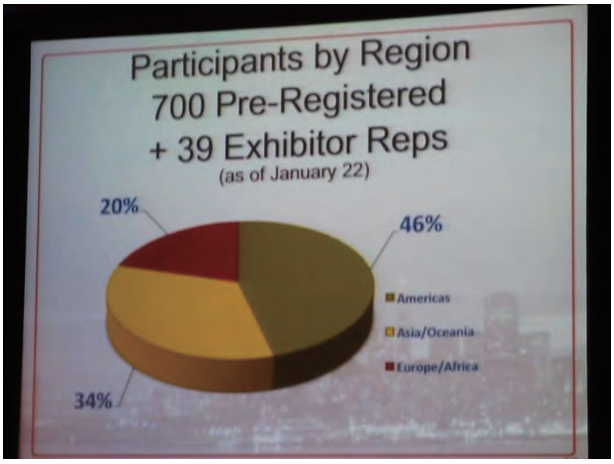


写真 2：当日の会議参加者の地域別割合

2）会議の研究テーマとその討論内容

本会議の、ポスター発表における研究区分を以下に列挙する。

- Bio MEMS(BIO)
  - MEMS の得意とする微小構造を生かして、細胞の力計測などをする分野。埋め込み型センサや微小流路作成に関する研究も多く見られた。
- Chemical Sensors and Systems(CSS)
  - 化学物質を検出したり、化学反応によって物質を計測する部門。イオン性液体やグラフェンを使う研究もあった
- Energy Harvesting and Power MEMS(EHPM)
  - MEMS は既存のセンサに比べて低消費電力であるため、その利点を活かして電力抽出を行う部門。そのため、電気容量に関する記述が多い。
- Fabrication Technologies(FAB)
  - 微小構造の作り方に関する部門。ここで紹介されている研究は一般的に他の研究部門に比べて複雑なプロセスのものが多い。
- Industry
  - 産業分野の応用先に関する部門。実際の応用先を明記して、MEMS 技術を利用することによりどれだけ、性能が上がったかを評価する。
- Materials and Device Characterization(MDC)
  - 材料やデバイスに関する特徴の説明をする部門。レンズや電極に関する研究もあった。
- Mechanical Sensors and Systems(MECH)
  - 力や圧力に関する情報を計測するセンサが多かった。計測対象によって軸を 3 軸にしたりして最適なセンサ構造を目指していた。
- Medical Microsystems(MEDM)
  - 医療関係に応用先を設定している部門。センサに関しては私のように、センサを非侵襲にして人に害を与えないようにしているものが多かった。
- Micro-Actuators(ACT)
  - 実際に構造が変位するものに関する部門。熱や液体を使用するものが多かった。
- Micro-Fluidic Components and Systems(μFLU)
  - 微小流路の構造に関する部門。最近話題の分野であり多くの研究成果が発表された。
- Nano-Electro-Mechanical Devices and Systems(NANO)
  - ナノスケールの研究に関する部門。マイクロオーダーよりもさらに小さな領域であり、このオーダーまでいくと解析をすることも工夫が必要となる。
- Packaging Technologies(PCK)
  - 微細構造のパッケージングに関する部門。ガラスにパッケージングする技術などが紹介された。
- Physical MEMS(PHYS)
  - 物理応答(光や熱応答)を計測する部門。私の研究 Calorimetric device for

non-destructive measurement of the thermal diffusivity dependency by phase delay もこの研究部門であった。

- RF MEMS(RF)
  - 共振器などに関する研究部門。

ポスター部門の発表は 1/27 から 1/30 までの 4 日間に渡って行われた。セッション時間はどれも二時間であり、その中で活発な研究交流が行われた。私のポスター発表は一日目で、それ以降は毎日ポスターセッションに顔を出し積極的な意見交換を行った。特に興味を持った研究は力計測に関するセンサの発表であった。これは私の研究室が特に力センサを得意としているからという理由が一つある。二つ目に将来的に人の保水量を計測する際に、こういった力センサを一緒につけることでセンサの接触状態も計測できると考えたためである。このように情報が増えることは、保水量センサにとって有利であると考えている。

3）出席した成果

自身のポスター発表に際して、来場者から様々な質問を受け活発な議論をした。

以下その質問をまとめつつ、出席した成果を述べる。

- 原理はどうなっているのか
  - 熱源と測温抵抗体に伝わる熱の位相遅れを計測することで熱拡散率を計測するセンサ
- どういったものに応用できるのか(どういうものに役に立つのか)。
  - 人肌に当てることで人の熱拡散率を計測することで、将来的に保水量計測を行いたい
- 熱拡散率センサとして優れている点は何か。
  - このセンサの特徴として一つに MEMS を使用していることで従来の熱拡散率計測よりも消費電力が低い。また、交流を利用しているため連続的に応答を見ることができ、保水量の逐次的変化を見ることができる。
- 理論はどうなるか。
  - 実際に理論式をその場で出して説明を行った。位相遅れは距離と周波数と熱拡散率の三つのパラメーターで表すことができる。
- 理論式が最適ではないのでないか(現実のモデルに則していない)
  - 今回の研究では理論を出発点としてセンサ構造を決定しているが、実際のところ理論を完璧に再現できていない。その理由は熱源や測温抵抗体の寸法による誤差を考慮していなかったりするためである。そのため、理論としてはより、厳密なものを設定する必要があると考えた。
- ファブリケーションに関してはどうか
  - ファブリケーションはフォトリソグラフィーを用いて行った。フォトリソグラフィーに用いるガラスマスクは自分で設計して使用した。
- 計測関連に関して
  - 計測はロックインアンプを使用してノイズを除去して行った。また応答波形は電圧

の二乗の温度変化が見られることをフーリエ変換を行って示し、理論と相違がないことを説明した。

総じての感想

総じての感想として普段の研究室内の研究会や学科内での試問に比べて好意的意見が多かった。また、研究内容発表は全て英語で行ったが基本的に相手の言葉を全て聞き取れて積極的な会話をすることができた。この経験は今後の研究生活での励みになると考えている。今後は実際に人の肌に触れることで熱拡散率を計測するアプリケーションの方を考えていきたいと考えている。

4）その他

今回の MEMS 会議では企業も多く出店していて、そろぞれデモを行っていた。
私が特に気になったのは、ロックインアンプなどの測定機に関するデモであった。
このロックインアンプは使用するカットオフ周波数によって計測結果が大きく異なってしまう。そのため、測定に合わせた適切なカットオフ周波数のものを取り入れる必要がある。各企業を周り、それぞれのロックインアンプの共振周波数がどうなっているかを確認した。また、多くの企業が参加していることは大きな学会に参加しているとう実感を与えてくれた。また、このような機会にたてるように日々精進する必要があると改めて考えた。

平成２５年度
技 術 交 流 助 成 成 果 報 告
（派遣）

東京大学大学院　情報理工学系研究科　知能機械情報学専攻　修士課程
ディン　ホアンジャン

会議等名称　　MEMS２０１４

開　催　地　　アメリカ　サンフランシスコ

時　　期　　平成 26 年 1 月 26 日～30 日

１）　会議の概要

MEMS2014 への投稿数は去年 MEMS2013 の次に MEMS 学会の歴史において 2 番目多かったである。この結果により、近年、社会はマイクロサイズ、ナノサイズデバイスへの関心が増えてきました。MEMS デバイスは社会の様々な分野において活躍してきました。その中では、ロボッティクス、自動車、精密機械、医療、ヘルスケアなどが上げられます。実際に、学会で発表された多くの研究は各企業や病院との共同研究でした。

今年度の MEMS2014 学会の具体的な統計数量は以下のようになります：

- MEMS2014 への投稿数：908 件に対して、採択された口頭発表：56 件、ポスター 発表：272件（計 328 件）　よって採択率は約 36%であった。
- 採択された論文の国別割合は、アメリカ 33%、日本 22%、中国 8%、台湾 7%、韓国 5%、オランダ 4%であった。それ以下の割合をもつ参加国（地域）を列挙すると、ドイツ、スイス、カナダ、シンガポール、スペイン、イギリスなどであった。
- 当日の会議参加者（事前登録者）の割合を出身地域別にみると、アメリカ 46%、アジア/オセアニア 34%、ヨーロッパ/アフリカ 20%であった。

２）　会議の研究テーマとその討論内容

本会議の、ポスター発表における研究区分を以下に列挙する。

- Bio MEMS
  - 細胞の培養・操作・力計測などを扱う部門。微小流路を利用し、化学反 応を確認する研究などが発表された。
- Chemical Sensors and Systems
  - 化学物質を検出するための、さまざまな微細構造や新デバイスが提案された。

- Energy Harvesting and Power MEMS
  - 化学反応や振動現象、磁気現象などからの電力抽出、エネルギー効率向上に関する部門。
- Fabrication Technologies
  - MEMS デバイス関係向けの新しい制作方法、構造や材料導入に関する方法が提案された。半透明素材や、紙上への製作も見られた。
- Industry
  - 応用しうる産業分野向けの高信頼性・低コスト・高感度な微小構造のデバイスや研究が報告された。
- Materials and Device Characterization
  - 様々な特性を有する素材（薄膜や管路など）が提案された。また、素材や構造の試験（損失・熱応答・疲労など）結果が報告された。
- Mechanical Sensors and Systems
  - 諸々の物理計測（力・圧力、加速度、流体速度、超音波、ひずみ、光、磁気など）を実現する微小センサ、デバイスについて発表された。
- Medical Microsystems
  - 微細構造のさまざまな医療分野への応用研究が報告された。その中で、X線を用いた血圧計測や、心電計測、嚥下計測などが上げられます。
- Micro-Actuators
  - 電気的、機械的、熱的に変位が誘起される機械構造が導入された研究。
- Micro-Fluidic Components and Systems
  - 微小流路の構造提案や、その機能評価についての研究が発表された。
- Nano-Electro-Mechanical Devices and Systems
  - ナノスケールまで踏み込んだ構造体の議論に関する研究成果が発表された。
- Packaging Technologies
  - 微細構造のパッケージング方法に関わる部門である。インプラント用電極のパッケージング研究などが上げられます。
- Physical MEMS
  - 種々の物理原理を利用した微小構造部門。特に、光学系の研究発表が多く発表された。
- RF MEMS
  - 無線周波領域の共振器などに関する研究部門である。なお、私の研究は Mechanical Sensors and Systems 部門での参加であった。

3） 出席した成果

私のポスター発表は 2014 年 1 月 30 日(木曜日)の午前に行ないました。MEMS2014 学会の最後の日にも関わらず数多くの学者、研究者が来場して様々な意見を述べ、質問や議論などを交換していただいて非常に充実な発表会でした。当日、頂いた質問や意見は以下のようにまとめて、出席した成果を報告させていただきます。

1. デバイスとその機能についての質問：

- このデバイスのメカニズムはなんですか？簡単に説明してください？　答え：ヒータのジュール熱を利用して液体を周期的に熱膨張させて超音波を発生する。
- このデバイスのメリットは何ですか？　答え：　広い周波数レンジにおけて、単パルスの超音波信号を発生可能ことである。
- どうやって超音波信号を大きくする？（How do you enhance the ultrasound signal）答え：　適切な液体（小さい比熱、高い熱膨張率、弾性率）を用いる。
- どんな液体を使用しましたか？なぜその液体を用いたか？その液体は手に入りやすいか？液体の名前は？購入場所？　答え：　シリコンオイル(HIVAC- F5)を用いました。信越会社から簡単に手に入れる。
- どうしてこの液体を用いると超音波信号が大きくなったか？　答え：　現在の結果により、小さい比熱、高い熱膨張率、弾性率を有する液体が超音波発振 効率を高める。
- デバイスの主なアップリケショーンはなんですか？　答え：　液体中の近距離センサ、医療向けの超音波イメージングなどがあげられます。
- どうやってデバイスの温度変化を早くレスポンスさせることが出来ますか？どうやって超音波まで発生できたか？　答え：　低い熱浸透率の基板かつ薄い金属ヒータ（100 nm）を利用しました。

2. 細かい質問（テクニカル関係）と来場者の意見、アイディア：

- このデバイスのファブリケーションプロセスを説明してください？　答え：プロシーディング書いた通りに説明しました。
- どうやってパリレン（デバイスの有機膜材料）を液体の上に蒸着出来ましたか？
  答え：シリコーンオイルというような低い蒸発圧力を有する液体を利用した。
- CYTOP（疎水性を有するコーティング薬品）をパターンする方法を教えてください？
  答え：　プラズマ装置を利用してパターンを行いました。
- このデバイスの寿命（life time）はどのぐらいですか？デバイスはずっと液体中で超音波発振する時、寿命がどうなりますか？　答え：　実際の実験結果により少なくても数ヶ月ではデバイスが問題なく動けました。デバイスはずっと液体中に働く場合は実際に実験を行っていないが、デバイスはパリレン（有機膜）によって守られているのであまり寿命が変わらないと思われます。
- 金属粒子をシリコーンオイルと混ぜると、デバイスの周波数応答がより早くできそうか？　答え：　実際に実験していないのでどちらでもいえないのである。

- 他の駆動方法を試しましたか？コンデンサのような構造に両極を設定し、静電力によって駆動するとどうなりますか？　　答え：　コンデンサのような構造は実際に同研究室では液体レンズで導入されていました。ただし、応答が遅くて、静電力もあまりにも小さいため超音波発信器には向いていないのである。
- 周波数応答はどこまで高く発信出来ますか？現在の結果（150 kHz）より高周波数の超音波パルスを発生することが出来ますか？　　答え：　当日の結果では150 kHz まで発信できました。より高く超音波信号も発信できると期待されます。（実際には発表した後で、新しい測定器を用いた結果で 5MHz 前後まで超音波パルスを発信できました。）

4）　その他

1. 貴財団から頂いた質問：私が研究した熱誘起超音波発信器と医療に関する応用の関連をより詳しく説明させていただきます。

- 現在、医療分野では超音波エコーという方法（対象物に超音波を放射し、その反射を計測することで対象物の形状や状態を探る）がよく利用されている。特に、近年よく注目された超音波イメージングという非侵襲検査方 法はこの計測方法を利用しています。現在実用化されている超音波発生素子の多くは圧電素子型なのである。しかし、この圧電素子材料は特定の共 振周波数のみにおいて大きく変形して超音波を発信するため、幅広い周波 数レンジに任意の周波数の超音波を発信することが困難である。超音波エコーを用いた超音波イメージングには短い超音波パルスが必然である（MHz レンジ）。更に、超音波イメージングの解像度を向上するため一つのデバイスに様々な周波数の超音波検査が可能なものが要求されている。それに対して、私が研究した超音波発信器がMHz オーダまで任意の周波数においての超音波パルスを発信可能なことが期待される。そのため、このデバイスは医療向けの超音波医イメージングに応用できると思われています。（実際に、実験結果により、このデバイスは 5 MHZ 前後の超音波パルスを発信できることが確認されました）

2. 今度の学会に参加することで、研究内容について様々な貴重な意見を頂いた他に自分の研究に関しての意義、オリジナリティ、アップリケショーンなどを再認識し、世界の最先端技術、研究方針も幅多く勉強できました。具体的には：

- 現在、世界はMEMS（マイクロサイズのデバイス）デバイスを利用して医療関係、人間に向けてのヘルスケア応用やバイオデバイスの研究などはよく注目されています。今年度の学会（MEMS 2014）では数多くのオラル発表はこの分野の研究でした。
- 一つの研究に対して大学や研究センターの研究者だけでなく、企業や病院、ヘルスケアセンターとのコラボレーション傾向が強く示されています。特に、アメリカや欧州での研究はこの傾向が非常に普及されています。最新の研究成果を短時間で動物や人間に提供して応用してきました。

平成２５年度
技 術 交 流 助 成 成 果 報 告
（派遣）

東京大学大学院　情報理工学系研究科　知能機械学専攻　修士課程
ファンクァンカン

会議等名称　　ＭＥＭＳ2014

開　催　地　　アメリカ　サンフランシスコ

時　　期　　平成 26 年 1 月 26 日～30 日

１）会議の概要

MEMS2014 への投稿数 : 908 件に対して、採択された口頭発表 : 56 件、ポスター発表 : 272 件（計 328 件)。よって採択率は約 36%であった。

採択された論文の国別割合は、アメリカ 33%、日本 22%、中国 8%、台湾 7%、韓国 5%、オランダ 4%であった。それ以下の割合をもつ参加国（地域）を列挙すると、ドイツ、スイス、カナダ、シンガポール、スウェーデン、フランス、ベルギー、香港、アイルランド、イタリア、トルコ、デンマーク、イスラエル、サウジアラビア、スペイン、イギリスであった。

当日の会議参加者（事前登録者）の割合を出身地域別にみると、アメリカ 46%、アジア/オセアニア 34%、ヨーロッパ/アフリカ 20%であった。

２）会議の研究テーマとその討論内容

本会議の、ポスター発表における研究区分を以下に列挙する。

- Bio MEMS
  - 細胞の培養・操作・力計測などを扱う部門。微小流路を利用し、化学反応を確認する研究が多く見られた。
- Chemical Sensors and Systems
  - 化学物質を検出するための、さまざまな微細構造が提案された。
- Energy Harvesting and Power MEMS
  - 化学反応や振動現象、磁気現象などからの電力抽出に関する部門。
- Fabrication Technologies
  - 微小構造を、どのような素材に-どのような工夫をして製作するか、に関する方法が提案された。半透明素材や、紙上への製作も見られた。
- Industry

- 応用しうる産業分野を明確にした、高信頼性・低コスト・高感度な微小構造の研究成果が報告された。

- Materials and Device Characterization
  - さまざまな特性をもつ素材（薄膜や管路など）が提案された。また、素材や構造の試験（損失・熱応答・疲労など）結果が報告された。
- Mechanical Sensors and Systems
  - 諸々の物理計測（力・圧力、加速度、流体速度、超音波、ひずみ、光、磁気など）を実現する微小センサが提案された。
- Medical Microsystems
  - 微細構造のさまざまな医療分野への応用研究が見られた。
- Micro-Actuators
  - 電気的、機械的、熱的に変位が誘起される機械構造が取り扱われた。
- Micro-Fluidic Components and Systems
  - 微小流路の構造提案や、その機能評価が数多く行われた。
- Nano-Electro-Mechanical Devices and Systems
  - ナノスケールまで踏み込んだ構造体の議論が活発に行われた。
- Packaging Technologies
  - 微細構造のパッケージングに関わる部門。インプラント用電極のパッケージング研究などが発表された。
- Physical MEMS
  - 種々の物理応答をもつ微小構造部門。光学系の研究発表が多く行われた。
- RF MEMS
  - 無線周波領域の共振器などに関する研究部門。

なお、自身は Mechanical Sensors and Systems 部門での参加であった。

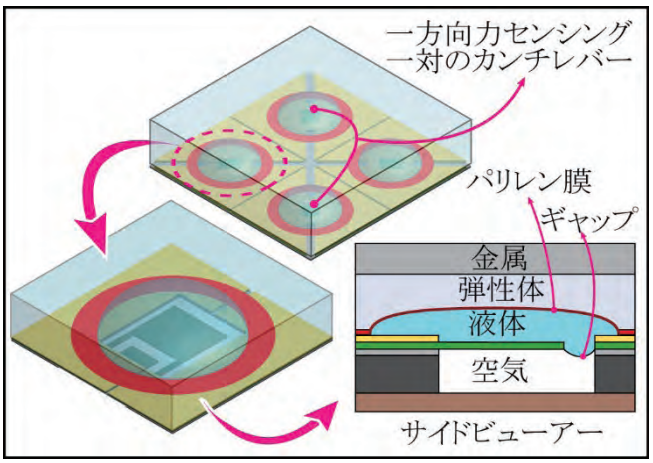
3）出席した成果

発表内容は以下のようにある。

題目：Multi-axis force sensor with dynamic range up to ultrasonic。
超音波帯域レンジを持つ多軸力センサ

論文内容：

本研究では、超音波の数百 kHz レンジまで計測可能な三軸力センサの設計・ファブリケーション・特性について述べる。センサ設計特徴として弾性体・薄いパリレン膜・液体・カンチレバーの多層構造を用いることにより接触力と超音波レンジまでの微小振動計測可能となる。



センサの静的な評価実験結果では縦方向と横方向の力を同時に独立的に計測可能のことが明らかにした。そのうえ、加えた力とセンサの出力の線形性が高いことも確認できた。一方、センサの周波数特性実験結果により、本センサは超音波レンジまでカバーするダイナミック特性を持ち、一次共振周波数が 170kHz であることが確認できた。

自身のポスター発表に際して、来場者から様々な質問とアドバイスを受け活発な議論を行った。以下にその質問とアドバイスをまとめつつ出席した成果を報告する。

- **このセンサのアプリケーション**

  アプリケーションの一つの例は手術鉗子の先端に取り付けることにより「体の組織に与える力計測」と「組織との接触の検知」の２つの機能が同時に実現出来ることである。また、医療だけでなくインフラの場面では、このセンサと用い、構造のモニタリングに対し、構造の相互作用力計測と音響による破損検知の２つの機能も求められている。

- **従来の力センサとはどう違う**

  従来の力センサは主に静的な力しか計測出来ないのに対し、今回提案したセンサはダイナミックレンジも持ち、超音波帯域もカバー出来るセンサであるため物体の相互作用力計測とともに接触検知や音響による構造破損検知も同時に可能なことは一番違うと考えられる。２つの機能も持っているセンサを利用することによりコストダウンかつ信号処理手段も簡単となる利点がある。

- **センサ構造について**

  液体の役割について

  液体はダンパーの役割かつ振動伝搬媒体の役割を持つ。力の計測原理としてはセンサ内にあるカンチレバーの変形によりカンチレバーの抵抗変化値で力を計測することに対して、衝撃を受ける際にカンチレバーが折れないように液体で覆えばカンチレバーを守ることができる。一方、振動がセンサの表面に伝えられたらセンサのカバーを通し、液体の表面

が振動することによりカンチレバーも従って振動するため振動検知可能となる。

センサが高い周波数カバー可能

従来センサの構造と一番違うポイントとして微量の液体は振動伝搬媒体として働くところである。カンチレバーが超薄いため液体が支配となり、カンチレバー・液体の系の振動は液体の振動が一緒になることにより微振動が計測可能である。一方、液体の量が微少であることにより高い周波数まで計測可能になった。

- **アドバイス**

構造について

確かに液体の量がセンサの計測可能な帯域に支配となり、もっと少なくするともっと高い周波数まで行けそうと言われた。また、センサのカバーとして PDMS の層の厚さがセンサの感度に影響与えるではないかと思われる。実用の場では液体の熱膨張性も考えないと行けないであろうとも指摘された。

センサ評価について

力計測と同様に縦方向の振動だけでなく横方向の振動も計測してみればなんとかの結果がでるであろうという意見もあった。

4）その他

本会議のオラル発表の中では自分の研究と非常に近いアプローチの研究があった。題目は「A silicon electro-mechano tissue assay surgical tweezer」（手術用電気機械的に組織分析のシリコン鉗子）である。この論文で、著者らは手術中に体の組織を掴む際にその電気・機械的特性を調べるシリコン鉗子を提案した。存在している鉗子の先端に力センサなどを取り付けることの代わりにシリコンから鉗子を作製し、センサと信号処理基盤も自由に付けられるようになったため小型、信頼性高いという利点もあった。

この論文を聞いた瞬間にそこまでの完成度もあって、感動した自分も頑張るしかないと思った。

中谷賞に対する表彰状況（金額単位：万円）

第１回（平成２０年度）中谷賞表彰対象

氏　名	所属機関・職名	研究題目	賞金
金井　　浩	東北大学大学院工学研究科 電子工学専攻 教授	超音波マイクロスコープの開発と生体組織性状診断への応用に関する研究	３００

第２回（平成２１年度）中谷賞表彰対象

氏　名	所属機関・職名	研究題目	賞金
橋本　　守	大阪大学大学院基礎工学研究科 機械創成専攻生体工学領域 准教授	コヒーレントラマン散乱顕微鏡による生体分子の無染色な高解像・高速観測	３００

第３回（平成２２年度）中谷賞表彰対象

氏　名	所属機関・職名	研究題目	賞金
足立　善昭	金沢工業大学 先端電子技術応用研究所 准教授	生体磁場計測と空間フィルタ法による非侵襲脊髄機能イメージングの開発	３００

第４回（平成２３年度）中谷賞表彰対象

氏　名	所属機関・職名	研究題目	賞金
松元　　亮	東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 システム部門制御分野 准教授	トランジスタによる非破壊細胞診断法の開発と“デバイ長フリー”な信号変換機序の実証	３００

第５回（平成２４年度）中谷賞表彰対象

氏　名	所属機関・職名	研究題目	賞金
百生　　敦	東北大学 多元物質科学研究所 教授	生体軟組織を可視化するＸ線位相イメージング技術の開発とその医用画像機器への応用展開	３００

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	アントラキノンーＤＮＡ修飾電極によるＤＮＡセンシング	２００

第１８回（平成１３年度）技術開発助成対象

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

第１９回（平成１４年度）技術開発助成対象

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

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

第２０回（平成１５年度）技術開発助成対象

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

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

第２１回（平成１６年度）技術開発助成対象

開発研究

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

奨励研究

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

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　名	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　名	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

第２３回（平成１８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
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

氏　名	所　属　機　関・職　名	研　　究　　題　　目	助成金額
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

奨励研究

氏　名	所　属　機　関・職　名	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

第２４回（平成１９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
岡　浩太郎	慶應義塾大学理工学部　生命情報学科　教授	FRET 型蛍光タンパク質プローブに特化した新規イメージング装置の開発	２００
粟津　邦男	大阪大学大学院工学研究科　環境・エネルギー工学専攻　教授	赤外分光による非侵襲的細胞解析装置の開発	２００
上村　和紀	国立循環器病センター研究所先進医工学センター循環動態機能部血行動態研究室　室員	動脈圧波形と電気的コンダクタンスを用いた心拍出量・左心房圧連続測定システム	１７９

氏　名	所　属　機　関・職　名	研　　究　　題　　目	助成金額
堀中　博道	大阪府立大学大学院工学研究科　電子・数物系専攻 電子物理工学分野　教授	光アシスト超音波速度変化イメージング法による生体深部における薬剤分布モニター	１７８
鳥越　秀峰	東京理科大学理学部第一部　応用化学科　准教授	糖尿病発症関連遺伝子の一塩基多型の電気化学的検出方法の開発	２００
守本　祐司	防衛医科大学校　分子生体制御学講座　講師	金ナノ粒子を用いた非蛍光細胞標識による生体分子動態測定	２００
南　　哲人	独立行政法人情報通信研究機構・未来 ITC 研究センター　認知科学　専攻研究員	マルチモーダル脳計測手法を用いた脳情報デコーディング技術の開発	１９７

奨励研究

氏　名	所　属　機　関・職　名	研　　究　　題　　目	助成金額
大森　　努	防衛医科大学校　医用工学講座　助教	過渡回折格子法による組織診断測定とイメージング技術の開発	１００
有光 小百合	大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学(整形外科学)　講座　　大学院生	３次元バーチャルリアリティ装置による病的関節の動態解析	１００
永岡　　隆	静岡県立静岡がんセンター研究所　診断技術開発研究　研究員	がんの超早期診断に資するマルチスペクトラルカメラの開発	１００
小野　宗範	京都大学大学院医学研究科　神経生物学　研究員	動物個体脳の単一神経細胞からの電気および光学シグナルの同時計測	９９

第２５回（平成２０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
桂　　進司	群馬大学大学院工学研究科　環境プロセス工学専攻　教授	ＤＮＡ修復反応の１分子観察系の構築	２００
冨永　昌人	熊本大学大学院自然科学研究科　複合新領域科学専攻　助教	細胞内活性評価のための酵素固定化ナノセンサ電極の開発	２００
角田　直人	九州大学大学院工学研究院　エネルギー量子工学部門　准教授	細胞への物質注入と電位測定のためのマイクロピペット電極の作製と応用	２００
木竜　　徹	新潟大学大学院自然科学研究科　人間支援科学専攻　教授	マルチ時間スケールな自律神経調整機能から観た一人称視点映像効果の評価	２００
丸　　浩一	群馬大学大学院工学研究科　電気電子工学専攻　助教	石英系ガラス平面光波回路を用いた生体計測用反射型屈折率センサの開発	２００
吉見　靖男	芝浦工業大学工学部　応用化学科　准教授	分子インプリント高分子を用いた血糖値監視用グルコースセンサ	１００
飯室　勇二	兵庫医科大学　消化器外科・肝胆膵外科　准教授	流体シミュレーションとドップラーエコーからの肝循環圧測定法の開発	１００
西山　道子	創価大学工学部　情報システム工学科　助教	ヘテロコア光ファイバによる脈拍や呼吸の無拘束・無意識生体計測	１００

奨励研究

氏　名	所 属 機 関・職	研 究 題 目	助成金額
伊野　浩介	東北大学大学院環境科学研究科 自然共生システム学講座　助教	誘電泳動を用いたマイクロロッド回転による腫瘍マーカー検出用小型デバイスの開発	１００
荒船　龍彦	独立行政法人産業技術総合研究所 人間福祉医工学研究部門治療支援技術グループ　特別研究員	低温除細動における点電極通電刺激誘発興奮伝播現象の解析	１００
吉本　則子	山口大学工学部 応用化学科　助教	水晶振動子によるヒドロキシアパタイト粒子の環境応答型生体分子認識機構の解析	１００
中山　仁史	高松工業高等専門学校 電気情報工学科　助教	加速度センサを用いた騒音に頑健な骨伝導ー音声マイクロフォンの開発	１００
富丸　慶人	大阪大学大学院医学系研究科 外科学講座消化器外科学 大学院生	蛍光蛋白標識による骨髄由来幹細胞の発癌および癌幹細胞ニッチ形成への関与の同定	１００

第２６回（平成２１年度）技術開発研究助成対象

開発研究

氏　名	所 属 機 関・職	研 究 題 目	助成金額
上原　宏樹	群馬大学大学院工学研究科 応用化学・生物化学専攻 准教授	伸縮性を有するシリコーン・ナノポーラス膜の創製と生体デバイスへの応用	２００
藤田　克昌	大阪大学大学院工学研究科 精密科学・応用物理学専攻 准教授	細胞内タンパク機能の無標識イメージング	２００
萩山　　満	東京大学医科学研究所 人癌病因遺伝子分野　大学院生(D2)	フェムト秒レーザーと原子間力顕微鏡の応用による細胞間接着力測定法の開発	２００
武田　　淳	横浜国立大学大学院工学研究院 知的構造の創生部門　教授	反射型エシェロンを用いた生体光反応の時間・周波数実時間マッピング装置の開発	２００
片山　建二	中央大学理工学部 応用化学科　准教授	マイクロチップ用動的光散乱法を用いたリポソームの反応速度解析法の開発	２００
長谷川寛雄	長崎大学大学院医歯薬総合研究科 病態解析・診断部門 臨床検査医学　助教	フローサイトメトリーによる細胞死識別マーカー計測系の確立	２００
尾野　恭一	秋田大学大学院医学系研究科 細胞生理学講座　教授	新生児用ピエゾセンサー方式心拍呼吸モニターシステムの開発	２００

奨励研究

氏　名	所 属 機 関・職	研 究 題 目	助成金額
吉木　啓介	兵庫県立大学大学院工学研究科 機械系工学専攻　助教	３次元立体配向ＳＨＧ顕微鏡を用いた応力負荷に伴う繊維状タンパク質のマイクロ力学試験	１００

崔　　森悦	新潟大学工学部 電気電子工学科　助教	光コムと正弦波位相変調法による光コヒーレンス・トモグラフィーの開発	１００
田中　一生	京都大学大学院工学研究科 高分子化学専攻　助教	MRＩによる定量性を持った機能イメージング剤の開発	１００
西村　　智	東京大学大学院医学系研究科 循環器内科学　システム疾患生命科学による先端医療技術開発拠点 特任助教	二光子生体分子イメージングを用いた生活習慣病の病態解析	１００

第２７回（平成２２年度）技術開発研究助成対象

開発研究

氏　名	所 属 機 関・職	研 究 題 目	助成金額
吉田　祥子	豊橋技術科学大学大学院工学研究科 環境・生命工学系　講師	神経組織からの情報伝達分子の放出分布を観測する近接光励起デバイスの開発	２００
香川景一郎	大阪大学大学院情報科学研究科 情報数理学専攻　特任准教授	極めて深い被写界深度を有する高機能照明内臓型３次元マルチスペクトル内視鏡の開発	２００
斎木　敏治	慶應義塾大学理工学部 電子工学科　教授	金ナノロッドの回転運動観察を利用した高速・高感度ホモジニアスアッセイ法の開発	２００
高橋　宏知	東京大学先端科学技術研究センター 生命・知能システム分野 講師	培養神経回路に嗅覚受容体たんぱく質を遺伝子発現させた匂いセンサー	２００
安川　智之	兵庫県立大学大学院物質理学研究科 化学分析学分野　准教授	変換濃縮ストリッピング法を利用した単一細胞の活性評価システムの構築	２００
内山　剛	名古屋大学大学院工学研究科 電子情報システム専攻 准教授	超高感度マイクロ磁気センサによる細胞活動電流シグナルのリアルタイムマッピング	２００
阿部　宏之	山形大学大学院理工学研究科 バイオ化学工学専攻　教授	電気化学イメージング技術を応用した超高感度細胞呼吸機能診断装置の開発	２００

奨励研究

氏　名	所 属 機 関・職	研 究 題 目	助成金額
吉川　元起	独立行政法人物質・材料研究機構 国際ナノアーキテクトニクス研究拠点　ICYS-MANA 研究員	超高感度自己検知膜型表面応力センサーによる広帯域細胞ナノ振動解析手法の開発	１００
小山　大介	東京工業大学 精密工学研究所 極微デバイス部門　助教	超音波 DDS 用センサ型マイクロカプセルの開発とその血管内トレーサビリティ	１００

曽和　義幸	法政大学生命科学部 生命機能学科　専任講師	細胞内高速三次元分子追跡顕微鏡の構築	１００
石井　克典	大阪大学大学院工学研究科 環境・エネルギー工学専攻 助教	近赤外分光イメージングによる動脈硬化プラークの血管内透視診断技術の開発	１００

第２８回（平成２３年度）技術開発研究助成対象

開発研究

氏　名	所 属 機 関・職	研 究 題 目	助成金額
小池　卓二	電気通信大学大学院情報理工学研究科 知能機械工学専攻　教授	非接触型中耳可動性測定装置の開発と実用化	２００
藪上　　信	東北学院大学工学部 電気情報工学科　教授	室温で動作する生体磁気計測用集積化薄膜磁界センサの開発	２００
本多　裕之	名古屋大学大学院工学研究科 化学・生物工学専攻　教授	磁気細胞パターニングによる１細胞機能画像解析システムの開発	１９８
長谷川英之	東北大学大学院医工学研究科 計測・診断医工学講座　准教授	心臓の高速超音波イメージング法の開発	２００
田中　栄一	北海道大学病院 消化器外科　助教	近赤外線イメージングを用いた切除後残肝機能診断システムの開発	２００
渡辺　哲陽	金沢大学理工研究域 機械工学系　准教授	把持力可視化による力覚提示可能な脳外科手術用マニピュレータの開発	２００
加藤　　大	独立行政法人産業技術総合研究所バイオメディカル研究部門 ナノバイオデバイス研究グループ　研究員	ナノカーボン電極を用いた高感度 LPS 検出法の開発	２００

奨励研究

氏　名	所 属 機 関・職	研 究 題 目	助成金額
西野　智昭	大阪府立大学 21 世紀科学研究機構 ナノ科学・材料研究センター 特別講師	分子探針による DNA 単分子検出技術の開発	１００
新岡　宏彦	大阪大学ナノサイエンスデザイン教育研究センター 特任助教	カソードルミネッセンス顕微鏡による細胞内蛋白質のマルチカラーナノイメージング	１００
須藤　　亮	慶應義塾大学理工学部 システムデザイン工学科　専任講師	微小培養環境の制御による毛細血管の再生と血管透過性による機能評価	１００
藤田　敏次	大阪大学微生物病研究所 感染症学免疫学融合プログラム推進室　助教	ゲノム結合分子の網羅的同定方法の開発	１００

第２９回（平成２４年度）技術開発研究助成対象

開発研究

氏　名	所 属 機 関・職	研 究 題 目	助成金額
藤田　秋一	鹿児島大学共同獣医学部 教授	膜脂質の微細分布を解析するための基盤技術の開発	２００
守本　祐司	防衛医科大学校 准教授	スペクトルアンミキシング機構を搭載した高感度リアルタイム蛍光内視鏡システム	２００
志村　清仁	福島県立医科大学医学部 教授	タンパク質医薬投与患者の投与後アイソフォーム解析を可能にする APCE 法の開発	２００
山本　正道	群馬大学先端科学研究指導者育成ユニット　助教	生体内での細胞外 ATP 検出システム構築	２００
田中　俊行	信州大学医学部 産学連携特任研究員	多色化蛍光磁性ビーズを利用した多項目疾患マーカーの同時免疫測定法の研究開発	２００
鬼村謙二郎	山口大学大学院理工学研究科 准教授	共役高分子蛍光プローブによる細胞イメージング法の開発	１００

奨励研究

氏　名	所 属 機 関・職	研 究 題 目	助成金額
横川　隆司	京都大学大学院工学研究科 准教授	モータタンパク質運動を利用した疾患センサの製作	１００
柳谷　隆彦	名古屋工業大学大学院工学研究科 助教	在宅予防を目的とした非侵襲小型質量センサによる抗原抗体反応マーカ検査システム	１００
田中　利恵	金沢大学医薬保健研究域 助教	動く軟組織Ｘ線動画像を対象とした肺換気・血流・コンプライアンス計測の試み	１００
有戸　光美	聖マリアンナ医科大学 助教	末梢リンパ球の表面タンパク質の網羅的かつ定量的な測定系の確立	１００
福原　　学	大阪大学大学院工学研究科 助教	水溶液中における超分子糖センシング：２型糖尿病治療薬の精密センサー開発	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
平成 19 年度	平成 20 年 2 月 29 日	11 件	1,753 万円
平成 20 年度	平成 21 年 2 月 27 日	13 件	1,800 万円
平成 21 年度	平成 22 年 2 月 26 日	11 件	1,800 万円
平成 22 年度	平成 23 年 2 月 25 日	11 件	1,800 万円
平成 23 年度	平成 24 年 2 月 24 日	11 件	1,798 万円
平成 24 年度	平成 25 年 2 月 22 日	11 件	1,600 万円
平成 25 年度	平成 26 年 2 月 28 日	21 件	4,825 万円
累計		321 件	60,304 万円

技術交流に対する助成状況

１．派遣

昭和６０年度技術交流（派遣）助成対象

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

昭和６１年度技術交流（派遣）助成対象

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

昭和６２年度技術交流（派遣）助成対象

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

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

昭和６３年度技術交流（派遣）助成対象

氏　　名	所属機関・職名	会　　議　　名	開催地	時　期
杉江　　昇	名古屋大学工学部教授	国際神経回路網会議	アメリカ サンディエゴ	昭和63年 7月
吉村　武晃	神戸大学工学部助教授	国際ME学会	アメリカ サン・アントニオ	8月
安藤　　繁	東京大学工学部助教授	システム人間およびサイバネティックスに関する国際会議	中華人民共和国 北京・瀋陽	8月
浅野　茂隆	東京大学医科学研究所　助教授	造血と分化因子に関する国際シンポジウム	オーストラリア メルボルン	8月
山口　延男	神戸大学医学部教授	第22回国際血液学会	イタリア ミラノ	8月
関根　松夫	東京工業大学大学院総合理工学研究科　助教授	第18回ヨーロッパ・マイクロ波国際会議	スウェーデン ストックホルム	9月
荒井　恒憲	防衛医科大学校医学教育学助手	第4回医学における光学ファイバーの応用国際会議	アメリカ ロスアンゼルス	平成元年 1月

平成元年度技術交流（派遣）助成対象

氏　　名	所属機関・職名	会　　議　　名	開催地	時　期
志賀　　健	大阪大学医学部教授	弟7回国際バイオレオロジー学会総会	フランス ナンシー	平成元年 6月
川上　憲司	東京慈恵会医科大学　助教授	第17回国際医学放射線学会	フランス パリ	7月
幸道　秀樹	東京大学医科学研究所　講師	国際実験血液学会総会	フランス パリ	7月
菊池　　眞	防衛医科大学校教授	第2回国際医用生体工学学会（汎太平洋シンポジウム）	オーストラリア メルボルン	7月
只野　寿太郎	佐賀医科大学教授	弟2回国際健康と生命化学領域における質量分析学会	アメリカ サンフランシスコ	8月
八幡　義人	川崎医科大学教授	赤血球膜および代謝に関する国際シンポジウム	東ドイツ ベルリン	8月
岡田　正彦	新潟大学医学部助教授	第11回IEEE医用生体工学国際会議	アメリカ シアトル	11月
大西　　昇	名古屋大学工学部助教授	第11回IEEE医用生体工学国際会議	アメリカ シアトル	11月

平成２年度技術交流（派遣）助成対象

氏　　名	所属機関・職名	会　　議　　名	開催地	時　期
松本　　元	電子技術総合研究所　超分子部長	生物化学系における波動とパターンに関する国際会議	ソビエト モスクワ	平成２年 ５月
尾辻　省吾	鹿児島大学医学部 教授	第24回世界スポーツ医学会議	オランダ アムステルダム	５月
作間　英一	計量研究所　量子計測研究室長	精密電気磁気測定国際会議	カナダ オタワ	６月
大城　　巖	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	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
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二クス会議	フランス グルノーブル	7月
加藤　吉彦	電子技術総合研究所光技術部主任研究官	電磁精密測定国際会議	アメリカ ボルダー	7月
望月　精一	川崎医療短期大学講師	医用物理生体工学世界会議	ブラジル リオデジャネイロ	8月
菅原　基晃	東京女子医科大学教授	医用物理生体工学世界会議	ブラジル リオデジャネイロ	8月
佐野　雅之	佐賀医科大学輸血部　講師	接触因子異常症とその臨床に関する集会	アメリカ ベセスダ	9月
櫻井　晃洋	信州大学医学部助手	第 68 回米国甲状腺学会議	アメリカ シカゴ	9月
津田　展宏	計量研究所量子部精密測定研究室長	第４回ｼﾞｮｲﾝﾄﾅﾉﾃｸﾉﾛｼﾞｰｼﾝﾎﾟｼﾞｳﾑ及び国際自動制御会議	イギリス ロンドン	9月
熊野　和雄	北里大学医学部講師	第 15 回国際腹膜透析学会	アメリカ ボルチモア	平成 7 年 2月

平成７年度技術交流（派遣）助成対象

氏　　名	所属機関・職名	会　　議　　名	開催地	時　期
星野　高伸	東京警察病院外科副部長	第３回国際先端外科手術学会	ドイツ ルクセンブルグ	平成 7 年 6月
菅野　剛史	浜松医科大学医学部　教授	第 11 回 IFCC ヨーロッパ臨床化学会議	フィンランド タンペレ	7月
橋本　琢磨	金沢大学医学部教授	第 11 回 IFCC ヨーロッパ臨床化学会議	フィンランド タンペレ	7月
立花　博之	川崎医療短期大学助手	地中海医用物理生体工学会議	イスラエル エルサレム	9月
堀　　原一	筑波大学名誉教授	第 10 回世界心臓ペーシング・電気生理会議	アルゼンチン ブエノスアイレス	10 月

平成８年度技術交流（派遣）助成対象

氏　　名	所属機関・職名	会　　議　　名	開催地	時　期
大島　哲也	広島大学医学部 助教授	第 16 回国際高血圧学会学術集会	イギリス グラスゴー	平成８年 ６月
村山　　泰	電子技術総合研究所基礎計測部 主任研究官	精密電磁気計測会議	ドイツ ブラウンシュバイク	６月
西村　敏博	大分大学工学部 助手	アメリカ電気電子工学学会ﾊﾟﾜｰｴﾚｸﾄﾛﾆｸｽｽﾍﾟｼｬﾘｽﾄ	イタリア バベノ	６月
杉浦　清了	東京大学医学部 助手	ゴードンリサーチ会議	アメリカ ニューハンプシヤー	７月
井上　武海	電子技術総合研究所光技術部 主任研究官	国際電波科学連合第 25 回総会	フランス リール	８月
熊谷　俊一	神戸大学医学部 教授	第 60 回アメリカリウマチ学会	アメリカ オーランド	10 月

平成９年度技術交流（派遣）助成対象

氏　　名	所属機関・職名	会　　議　　名	開催地	時　期
中澤　博江	東海大学医学部 教授	第１回国際パーオキシナイトライト会議	スイス アスコナ	平成９年 ５月
上塚　芳郎	東京女子医科大学 講師	第 16 回国際血栓止血学会議	イタリア フローレンス	６月
山田　俊幸	自治医科大学講師	第 49 回米国臨床化学会議	アメリカ アトランタ	７月
豊田　英嗣	川崎医科大学 大学院生	国際医用物理生体工学会議	フランス ニース	９月
秋山　修二	電子技術総合研究所超分子部 主任研究官	第４回神経情報処理国際会議	ニュージーランド ダニーデイン	11 月

平成 10 年度技術交流（派遣）助成対象

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

平成 11 年度技術交流（派遣）助成対象

氏　　名	所属機関・職名	会　　議　　名	開催地	時　期
石田　英之	東海大学医学部 講師	第 44 回米国生物物理学会	アメリカ ニューオリンズ	平成 12 年 ２月

平成 12 年度技術交流（派遣）助成対象

氏　　名	所属機関・職名	会　　議　　名	開催地	時　期
片岡　則之	川崎医療短期大学 臨床工学科　講師	実験生物学会 2000	アメリカ サンディエゴ	平成 12 年 ４月
岩佐　章夫	電子技術総合研究所基礎計測部 主任研究官	電磁気精密計測国際会議	オーストラリア シドニー	５月
ハッサン　MDモイヌディン	東京医科歯科大学生体材料工学研究所　大学院生	国際医用物理生体工学会議シカゴ 2000	アメリカ シカゴ	７月
谷口　慶治	福井大学 名誉教授	IEEE 信号処理部会主催 2000 年度画像処理に関する国際会議	カナダ バンクーバー	９月
清島　　満	岐阜大学医学部臨床検査医学　教授	第 73 回米国心臓学会学術集会	アメリカ ニューオリンズ	11 月
入部　玄太郎	岡山大学大学院医歯学総合研究科システム循環整理学助手	実験生物学会 2001	アメリカ オーランド	平成 13 年 ３～４月

平成 13 年度技術交流（派遣）助成対象

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

平成 14 年度技術交流（派遣）助成対象

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

平成 15 年度技術交流（派遣）助成対象

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

平成 16 年度技術交流（派遣）助成対象

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

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

平成 18 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
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

平成 20 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
望月　精一	川崎医療福祉大学・医療技術学部・臨床工学科 教授	第 13 回国際バイオレオロジー学会･第 6 回国際臨床ヘモレオロジー学会	米国ペンシルベニア州ステートカレッジ	平成 20 年 7 月

平成 21 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
有光百合子	Biomechanics Laboratory Mayo Clinic	2009 年アメリカ手の手術の外科･ハンドラセラピー学会	アメリカ合衆国サンフランシスコ州	平成 21 年 9 月

平成 23 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
金　性勲	東北大学大学院工学研究科　電気通信工学専攻 博士課程後期 3 年	IEEE 国際磁気学会	カナダ・ バンクーバー	平成 24 年 5 月

平成 24 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
岡島亜希子	三重大学 工学研究科 博士前期課程 2 年	第 25 回真空ナノエレクトロニクス国際会議	韓国・済州島	平成 24 年 7 月

堀　正峻	東京大学大学院 情報理工学系研究科 博士課程	MEMS2013	台湾・台北	平成25年 1月
須藤　健太	宇都宮大学 工学研究科 博士前期課程２年	ﾌｫﾄﾆｸｽ・ウエスト 2013，バイオス	アメリカ・ カリフォルニア州	平成25年 2月
銭　昆	東京大学工学部 精密工学科 学部学生	第27回CARS　2013放射線医学及び外科学におけるｺﾝﾋﾟｭｰﾀ支援国際会議	ドイツ・ ハイデルベルク	平成25年 6月～7月
加藤　峰士	東京大学大学院 工学系研究科 博士課程１年生	第27回CARS　2013放射線医学及び外科学におけるｺﾝﾋﾟｭｰﾀ支援国際会議	ドイツ・ ハイデルベルク	平成25年 6月～7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、インドネシア 2 名、韓国 5 名、フィリッピン 2 名、シンガポール 1 名、タイ 3 名）	臨床検査の標準化に関する第 2 回アジア会議	神戸	10 月

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プ、第 9 回日本発汗学会総会、他	東京	平成 13 年 7~9 月
齋藤　正男	東京電機大学工学部　教授	王明時　天津大学 ME 研究所所長　他 1 名（中国）	第 15 回日本エム・イー学会秋季大会､TDU 日中 ME 学術交流懇談会、他	東京	11~12 月

平成 14 年度技術交流（招聘）助成対象

氏　名	所属機関・職名	被招聘者	会議名	開催地	時期
前川　真人	浜松医科大学医学部　教授	Steven Shoei-Lung Li 教授（台湾）	国際酵素学会浜松会議	浜松	平成 14 年 10 月
浅野　茂隆	東京大学医科学研究所　教授	Suthat Fucharoen 教授（タイ）他、シンガポール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

平成 18 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
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

平成 20 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
浅野 茂隆	早稲田大学理工学術院先端システム医生物工学研究室教授	Willem Fibbe 欧州血液連合会長（オランダ）他、ドイツ１名、シンガポール１名、タイ１名、韓国２名	第 5 回アジア血液学連合総会	神戸ポートピアホテル会議場	平成 21 年 2 月

平成 21 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
福井　康裕	東京電機大学理工学部電子情報工学科　教授	Rita Paradiso Ph.D R&D Manager,Smartex	第 48 回日本生体医工学会	東京江戸川区タワーホール船堀	平成 21 年 4 月
倉智　嘉久	大阪大学大学院医学系研究科　分子・細胞薬理学講座　教授	Denis Noble PhD	第 36 回国際生理学会世界大会	国立京都国際会館	平成 21 年 7 月～8 月

平成 22 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
土肥　健純	東京大学大学院 情報理工学系研究科 教授	Niilo Saranummi Ph.D Oivind Lorentsen M.Sc Robert M.Nerem Ph.D	第 50 回日本生体医工学会大会	東京大学	平成 23 年 4 月～5 月

平成 24 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
高橋　伯夫	関西医科大学 臨床検査医学 講座　教授	［マレーシア］ Aziz Baba ［シンガポール］ Tien Sim Leng ［台湾］ 唐　季祿	第 12 回アジア臨床病理・臨床検査学会	京都国際会館	平成 24 年 11 月～12 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

平成 18 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
前川　真人	浜松医科大学医学部臨床検査医学　教授	第 57 回日本電気泳動学会	アクトシティ浜松	平成 18 年 10 月

平成 19 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
日野田　裕治	山口大学大学院医学系研究科臨床検査医学分野　教授	第 58 回日本電気泳動学会	山口県宇部市	平成 19 年 11 月

平成 20 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
前川　真人	浜松医科大学医学部・臨床検査医学　教授	第 48 回日本臨床検査化学会年次学術集会	静岡県浜松市	平成 20 年 8 月

調査研究に対する助成状況

昭和６１年度調査研究助成対象

氏　名	所属機関・職名	研究題目	研究期間
戸川　達男	東京医科歯科大学　医用器材研究所　教授	無拘束生体電子計測に関する調査研究	昭和 61～63 年度

平成２年度調査研究助成対象

氏　名	所属機関・職名	研究題目	研究期間
赤澤　堅造	神戸大学　工学部情報知能工学科　教授	生体電子計測技術における可視化・知能化に関する調査研究	平成 2～4 年度

平成１４年度調査研究助成対象

氏　名	所属機関・職名	研究題目	研究期間
松浦　成昭	大阪大学大学院　医学系研究科保健学専攻機能診断科学講座　教授	再生医療分野における電子計測技術の利用に関する調査研究	平成 14～15 年度

平成２０年度調査研究助成対象

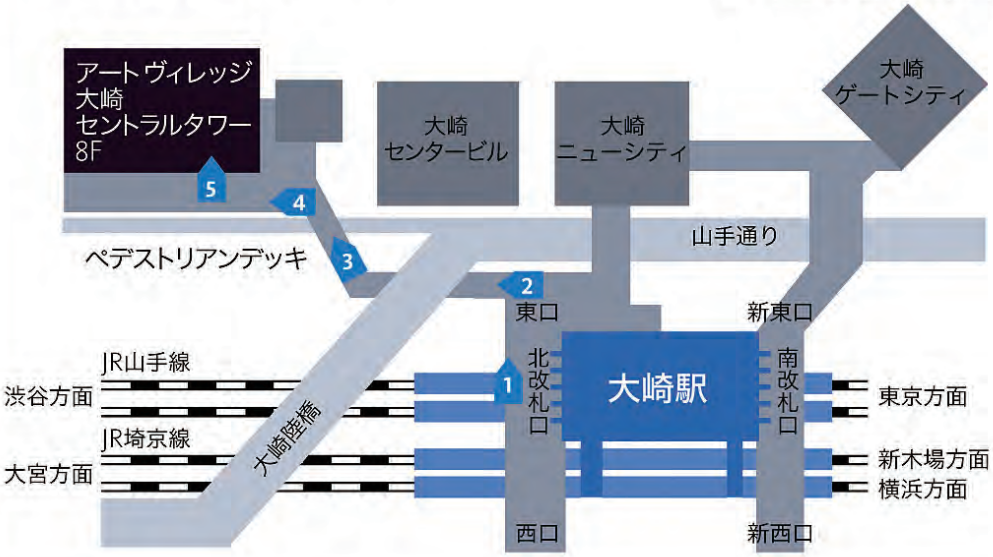
氏　名	所属機関・職名	研究題目	研究期間
野口　眞三郎	大阪大学大学院医学系研究科乳腺内分泌外科　教授	OSNA 法による乳癌センチネルリンパ節転移診断の臨床的意義に関する調査研究	平成 20～23 年度

公益財団法人中谷医工計測技術振興財団　御案内図

大崎駅からのご案内

1. 大崎駅北改札口を出て右に進みます。
2. 突き当たりを左に（アートヴィレッジ案内板方面）
   エスカレータで１Ｆ歩道に、さらに直進します。
3. 山手通りをくぐり、エスカレータで２Ｆへ進みます。
4. 歩道橋を渡り、左方面へ５０メートルほど進みます。
5. 右手のアートヴィレッジ大崎セントラルタワー入館口（2F）
   からお入りください。

アートヴィレッジ大崎セントラルタワー



公益財団法人　中谷医工計測技術振興財団

〒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 8F

電話　：03-5719-5216（代）
Fax.　：03-5496-9217
URL　：http://www.nakatani-foundation.jp/
E-mail：info@nakatani-foundation.jp

公益財団法人
中谷医工計測技術振興財団　年報

28 号

平成 26 年 6 月 20 日　発行

公益財団法人
発行所　中谷医工計測技術振興財団
〒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)5719-2125　FAX(03)5719-2135
URL：http://www.nakatani-foundation.jp/
E-mail：info@nakatani-foundation.jp

編集・
発行人　三 浦　隆 司

印刷　(有)盛光印刷所