

未来開拓学術研究推進事業

— Research for the Future Program —

(平成11年度開始分)

研究プロジェクト成果概要

独立行政法人日本学術振興会

目 次

ページ

【理工領域】	(4 研究推進委員会、12 研究プロジェクト)	1
(1) 光科学.....		3
(2) 知的で動的なインターネットワーキング.....		7
(3) 感性的ヒューマンインタフェース.....		15
(4) 電磁波の雑音レベルの低減.....		25
【生命科学領域】	(2 研究推進委員会、11 研究プロジェクト)	35
(1) 昆虫特異機能の発現機構と開発.....		37
(2) 血管新生と分化制御.....		49
【複合領域】	(2 研究推進委員会、10 研究プロジェクト)	63
(1) 強磁場下の物質と生体の挙動.....		65
(2) 外科領域を中心とするロボティックシステムの開発.....		77
【総合研究連絡会議関係】	(7 研究プロジェクト)	89
【プロジェクトリーダー氏名索引】	239

【理工領域】

1. 光科学

(1) 評価対象研究推進委員会：「光科学」研究推進委員会

(委員長) 足立 吟也 大阪大学名誉教授
日本分析化学専門学校長
廣瀬 千秋 東京工業大学名誉教授
宮田 清蔵 東京農工大学長
吉原 経太郎 自然科学研究機構分子科学研究所名誉教授
北陸先端科学技術大学院大学・前副学長

(2) 評価対象研究プロジェクト

番号	研究プロジェクト名	プロジェクトリーダー
1	光によるスーパークラスターの創製とその光計測：単一分子磁石の実現	西 信之 (岡崎国立共同研究機構分子科学研究所教授)

光によるスーパークラスターの創製とその光計測 ：単一分子磁石の実現

Photochemical Synthesis of Super-Clusters and their Optical Diagnostics: the Way to Making Single Molecular Magnets

プロジェクトリーダー

西 信之 自然科学研究機構分子科学研究所・教授



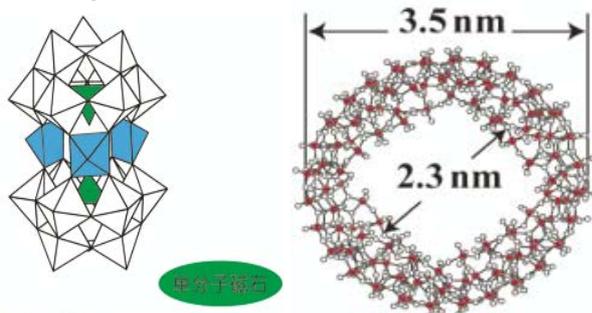
1. 研究目的

光によって新奇的なスーパークラスターを合成する。スーパークラスターとは、質量が1千以上である、或いは、構造や組成が異なる複数部分を有する為に機能性が出るスーパー構造を呈するクラスターやナノ粒子を言う。単一磁区磁石としての新しい単分子磁石の開発を行い、その実用性の検証と実用への改善法を探る。さらに、光を用いて、溶液中に生成した化合物の計測（質量分析）が可能な全く新しい手法を開発し、スーパークラスター級の高分子物質の分析を可能にする。また、透明な分子磁石を開発し、磁場応答性の非線形光学材料としての可能性を探る。

2. 研究成果概要

2-1 「光によるスーパークラスターの合成」

スピンプラストレーションを示す単分子磁石として光反応によって $K_{11}H[(VO)_3(SbW_9O_{33})_2]_{27}(H_2O)$ が合成された。



$[VO]_3(SbW_9O_{33})_2^{12-}$

図1. 単分子磁石として
振舞うポリ酸クラスター

図2. ドーナツ型スーパー
クラスター $[Mo_{142}]$

イソポリモリブデン酸イオン $[Mo_{36}O_{112}(H_2O)_{16}]^{8-}$ (Mo_{36})の水溶液の光酸化還元反応を行うことで得られる青色の生成物を $[NH_3Pri]^+$ 塩として単離した。単離されたポリ酸イオンは $[Mo_{142}O_{432}(H_2O)_{58}H_{28}]^{12-} = Mo_{142}$ の外径約 35 Å, 内径約 23 Å のタイヤ状構造であって、d バンドを占める 28 個の還元電子はリング内を非局在化しており、あたかもナノサイズのシンクロン放射光ストレージリングとも言えるものである。

Mo_{142} は D_{7d} 対称の完全なリング(タイヤ)構造の $[Mo_{154}O_{462}(H_2O)_{70}H_2s]$ (= Mo_{154}) から内径を決定するリンカーとしての $[MoO_2(H_2O)]_2$

6 個欠落した欠損構造であった。 Mo_{154} の合成にも成功し、希土類イオンを共存させることでこれら $\{Mo_{154}\}$ が縮合したナノチューブ構造のポリ酸 $\{Mo_{154}\}_n$ を得た。(山瀬利博)

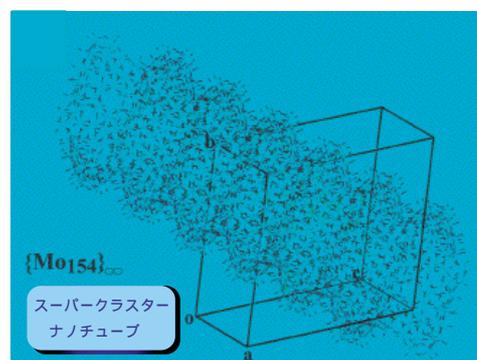


図3 $\{Mo_{154}\}$ 積層型ナノチューブ

2-2 新奇クラスター分子性磁石 $[CoC_2 \cdot (2 \cdot H_2O)]_n$

室温で実用に耐える新しい原子・分子ハイブリッド化合物として、遷移金属アセチリド化合物を開発した。これらは、1 金属原子あたり通常 2 分子の水を含むことによって C_2^{2-} イオンを挟んだ金属原子間で強磁性的相互作用を示す。特に、径 5~10nm, 長さ 100nm 程度の

ロッド状の $CoC_2 \cdot 2(H_2O)$ 結晶の磁気特性はナノ粒子としては優れたものであり、図4のように室温での保持力も大きい。室温領域で磁化が小さくなるのは、ロッド状の結晶の間にマトリックスとして存在する、サイズの小さな粒子群が室

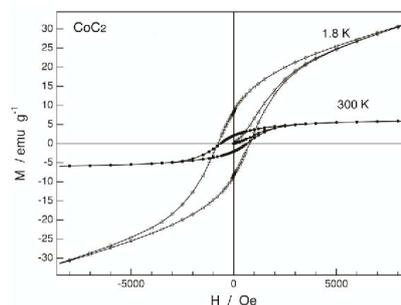
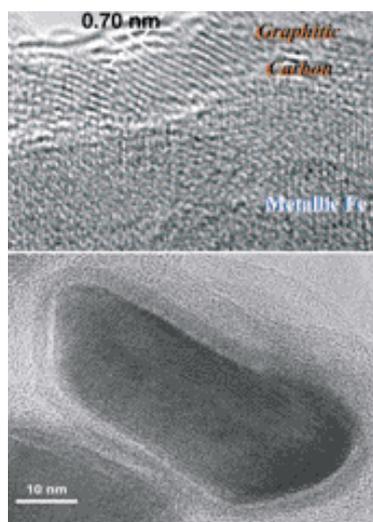


図4. $CoC_2 \cdot 2(H_2O)$ ナノ結晶の磁気ヒステリシス

温では超常磁性となるからである。CoC₂は水和して初めて強磁性となる分子性磁石である。(西 信之)

2-3 グラファイト皮革を持つ鉄ナノ結晶

遷移金属アセチリド化合物は、原子量が大きくなる程加熱により金属核と炭素殻を持った複合結晶への偏析を起こし易い。FeC₂をアセトニトリル環境下で250度に加熱すると鉄のナノ結晶が生成するが、この鉄結晶の表面からは、図5のように成長格子軸を揃えて、グラファイトの皮革が生えてくる。結晶核の大きさに



関係なくグラファイト層の厚さは常に3.5nmであることと、鉄原子と炭素原子が直接結合しているため、これを“皮革：skin”と呼んでいる。

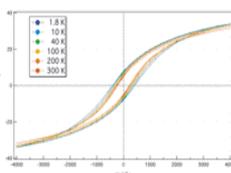


図5 FeC₂ から生成させた炭素皮付き鉄(Carbon-skinned Fe) ナノ結晶

図6 炭素皮付き鉄粒子の磁気ヒステリシス

図6にあるように、この表面が炭素と結合した鉄粒子の集合体の磁気ヒステリシス曲線は、1.8K(青)から300 K(赤)まで、温度変化があまり無い、即ち、T_cが極めて高いという驚くべき単磁区特性を示した。

応用上は、このような鉄ドットが記録媒体としては好都合である。図7に示すように、レーザスパッタ法によって作成したFeC₂の薄膜に電子ビームを照射すると数十ナノの炭素被覆鉄磁石粒子がドット列として生成する。未照射のFeC₂は超常時性マトリックスであり、磁石間の相互作用を打ち消す働きをするため、安定な記録保持を行うには不可欠である。(西 信之)

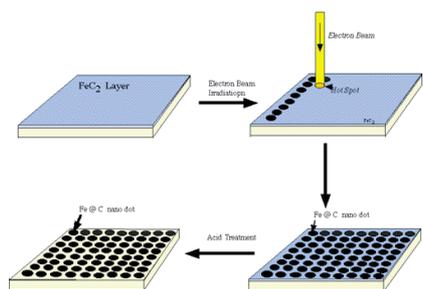
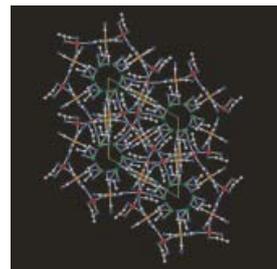


図7 FeC₂ 薄膜への電子ビーム照射による炭素被覆鉄磁石のドット列生成法

2-4 透明な不斉分子磁石の開発

光を通す透明な磁石を使って、磁場の大きさを変えることによってダイナミックレンジの高い強度変調素子として使うことが出来る。この目的で、2種類の金属イオンをシアノ基で橋架けしてこれにL-1,3-diaminopropaneなどを不斉源として導入し3次元構造(図8)、及び2次元構造の結晶を得た。



2次元不斉磁石の磁気円二色性スペクトルから、この結晶を用いて光強度を磁場変調することが可能であることが示された。(井上克也)

図8 3D不斉磁石の結晶構造

3. 結論

ポリ酸クラスターを用いて光による結晶化可能なスーパークラスター分子が合成された。これは、低温で磁石としての振る舞いを示したが、室温で実用可能な単磁区磁石として、金属アセチリドナノ結晶および、これを材料とする炭素皮付き鉄ナノ結晶が開発された。このように、幾つかの初期の目的はより現実的な方法で実現され、また新しい物質科学の道が開かれた。

4. 主な発表論文

- (1) Toshihiro Yamase and Petra Prokop: "Photochemical Formation of Tire-Shaped Molybdenum Blues : Topology of a Defect Anion, [Mo₁₄₂O₄₃₂H₂₈(H₂O)₅₈]¹²⁻," *Angew. Chem. Int. Ed., Engl*, 41, 466-469(2002)
- (2) Toshihiro Yamase and Shiro Shigeta : "Solution Chemistry and Spin Frustration of [(V^{IV}O)₃(SbW₉O₃₃)₂]¹²⁻ Exhibiting a Potent Anti-RNA Virus Activity " *J. Inorg. Biochem.* , **96** , 27 (2003)
- (3) Nobuyuki Nishi, Kentaroh Kosugi, Kazuyuki Hino, and Toshihiko Yokoyama: "Matrix embedded cobalt-carbon nano-cluster magnets: behavior as room temperature single domain magnets", *European Journal of Physics D*, 24, 97-100 (2003)
- (4) Kentaroh Kosugi, M. Junaid Bushiri, and Nobuyuki Nishi: "Formation of Air Stable Carbon-skinned Iron Nanocrystals from FeC₂", *Appl. Phys. Lett.* 84, 1753-1755 (2004)
- (5) Katsuya Inoue, Hiroyuki Imai, Prasanna S. Ghalsasi, Koichi Kikuchi, Masaaki Ohba, Hisashi Okawa, J. V. Yakhmi: "A Three-dimensional Ferrimagnet with High Magnetic Transition Temperature (T_c) of 53K Based on a Chiral Molecule" *Angew. Chem. Int. Ed.*, 40, 4242-4245, 2001.
- (6) Katsuya Inoue, Koichi Kikuchi, Masaaki Ohba and Hisashi Okawa: "Structure and Magnetic Properties of a Chiral Two-dimensional Ferrimagnet with TC of 38 K" *Angew. Chem. Int. Ed.*, 42, 4810-4813, 2003

2. 知的で動的なインターネットワーキング

(1) 評価対象研究推進委員会：

「知的で動的なインターネットワーキング」研究推進委員会

(委員長) 青山 友紀 東京大学大学院情報理工学系研究科教授
池田 克夫 大阪工業大学情報科学部教授
酒井 善則 東京工業大学大学院理工学研究科教授
宮原 秀夫 大阪大学総長
村井 純 慶應義塾大学環境情報学部教授
村岡 洋一 早稲田大学常任理事

(2) 評価対象研究プロジェクト

番号	研究プロジェクト名	プロジェクトリーダー
1	自己組織型ネットワークインフラストラクチャ	岡部 寿男 (京都大学学術情報メディアセンター教授)
2	動的インターネットワーキング	白鳥 則郎 (東北大学電気通信研究所教授)
3	メタネットワークアーキテクチャ	森川 博之 (東京大学大学院新領域創成科学研究科助教授)

自己組織型ネットワークインフラストラクチャ

Self-organizing Network Infrastructure

プロジェクトリーダー

岡部 寿男 京都大学学術情報メディアセンター・教授



1. 研究目的

あらゆるものがネットワーク化される新世代のユビキタス環境において、ネットワークを誰もが簡便かつ安心して使えるようにするために、ネットワーク自身、すなわちその構成機器である端末やルータが自律的に状況を把握し、ユーザからのサービスの要求に応じて適応的に構成を変化させる自己組織型ネットワークの研究を、以下のテーマで行った。

- マルチメディアデータの伝送品質を保証できる自己組織型ルータのアーキテクチャ
- 高信頼マルチキャストなどのためのネットワーク自己組織化プロトコルの設計と実装
- 無線 LAN など各種伝送メディアと IPv6 に対応した自動設定技術
- ネットワーク自己組織化の理論研究
- 実環境における実証実験

2. 研究成果概要

(1) 自己組織型ルータのアーキテクチャ

第一の研究課題は、ルータ機能および自己組織化機能を高性能かつ低コストで実現するためのハードウェアアーキテクチャおよびミドルウェアアーキテクチャの設計と実装である。まず、ネットワーク層における品質保証の枠組みとして PPQ (Policed Priority Queuing) を提唱し、それに基づく多段トークンバケット型ルータアーキテクチャを設計した。これに基づくハードウェアルータを古河電気(株)と共同開発し、同社より 2001 年に製品化されている (図 1)。

一方、ネットワークの状況把握やトラフィック測定、品質保証のための帯域制御技術についても研究を行った。その主たる成果として、トランスポート層プロトコルである TCP そのものについて、輻輳時に自己組織的にパケットサイズを変化させる改良提案を行い、ATM のような品質保証型のネットワークにおいて品質保証型であるマルチメディアストリームとベストベストエフォート型である TCP のトラフィックが混在した場合に、後者の劇的な性能改善が得られることを確認した。



図 1 自己組織型ルータ
(古河電気(株)製 Fitel-G シリーズ)

(2) 自己組織化プロトコルの設計と実装

スケーラブルな品質保証ユニキャストおよびマルチキャストのルーティングプロトコルを中心に、ネットワークの自己組織化のためのプロトコルの設計を行った。ネットワーク層における品質保証型ユニキャスト経路制御として HQLIP、マルチキャストプロトコルとして SRSVP を提案し、実装を行った。これらのプロトコルは古河電気(株)製ルータ製品である Fitel-G シリーズ (図 1) などに採用されている。

また、高信頼性マルチキャストのためのトランスポート層プロトコルの設計と、ミドルウェアとしての実装を行った。

(3) ホームネットワークおよびモバイルネットワークにおける自動設定技術

情報家電 (アプライアンス) の家庭および戸外での利用を考慮した、真の plug and play を実現するネットワークインフラおよびプラットフォームの開発を行った。

特に、次世代のネットワーク層プロトコルである IPv6 が、家庭など管理者不在の環境で真に設定不要（ゼロ設定）で動作できるようにするための要件について考察し、IPv6 アドレス自動設定のプロトコルを、IETF Zeroconf WG の枠組みで設計した。また IPv6 モバイル環境において高速なハンドオーバを実現する方式の開発も行った。

(4) ネットワーク自己組織化プロトコルの理論

自己組織化のアルゴリズムの設計と計算量・通信量の評価、および自己組織化の理論限界、安定性およびスケーラビリティに関する理論の構築を行った。

その具体的な成果として、ネットワークの動的な経路制御が自己組織的に振舞う際に経路が一時的にループを形成する問題を理論的に解析し、それを回避するアルゴリズムを提案した（図2）。

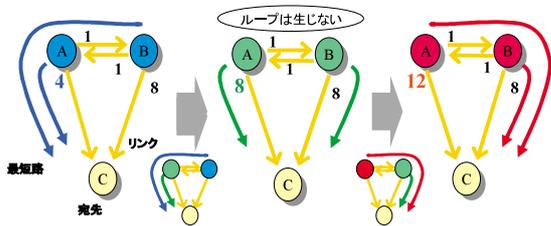


図2 段階的なコスト変更による一時的な経路ループの回避

また、いかなる単一故障でも即座に代替経路に切り替わる、バックアップ経路表の構成の理論を構築した（図3）。

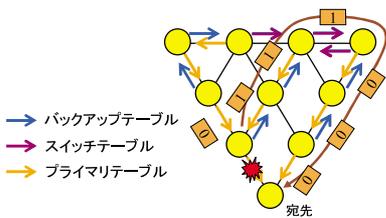


図3 バックアップ経路表による故障時の代替経路への即時切替

(5) 実環境における実証実験

以上の成果を検証するため、マルチメディアストリーム伝送ソフトウェア群 EMON システムと、その応用としての高品位映像伝送システム、インターネット放送システム、家電機器の自動制御システムなどを開発し、評価を行った。



図4 公衆無線インターネット「みあこネット」

さらに、京都府下など 300 箇所に無線ルータを設置した公衆無線インターネット実証実験「みあこネット」（図4）や、京都大学と UCLA の遠隔講義 TIDE プロジェクトなどにおいて、実利用環境での第三者による評価も行った。

3. 結論

今後のインターネットでは、固定電話・携帯電話やテレビラジオ放送とデータ通信とがすべて IP (Internet Protocol) ネットワークに統合され、いつでもどこからでも任意の相手と End-to-end で通信を行える、ユビキタスなネットワーキング環境が実現される。我々は、その実現に必要な品質(Quality of Service; QoS)保証などが、自己組織型プロトコルを用いた自律分散型の枠組みで、インターネットのバックボーンから家庭内まで低コストで実現できることを明らかにした。

4. 主な発表論文

- (1) Ahmed Ishtiaq, Yasuo Okabe, Masanori Kanazawa : Management of parallel UBR flows over TCP in congested ATM Networks, Computer Communication, 27, 801-808, 2004.
- (2) 石津健太郎, 岡村耕二 : 利用者の属性に動的に適応したコンテンツを提供する CDN の設計と実装、情報処理学会論文誌、45, 2, 509-516, 2004.
- (3) Hiro Ito, Kazuo Iwama, Yasuo Okabe, Takuya Yoshihiro : Avoiding Routing Loops in the Internet, Theory of Computing Systems, 36, 597-609, 2003.
- (4) 吉廣卓哉, 島田将行, 岡部寿男, 岩間一雄 : IPv6 におけるサイトローカルアドレスのステートレス自動設定、システム制御情報学会論文誌、15, 6, 294-301, 2002.
- (5) 藤川賢治, 岡部寿男, 小山洋一 : DHCP/DNS/HTTP の連携による家電機器の自動設定及び閲覧システム、システム制御情報学会論文誌、15, 6, 302-304, 2002.
- (6) 八木啓介, 亀田能成, 中村素典, 美濃導彦 : UCLA との遠隔講義プロジェクト TIDE におけるシステム構成、電子通信学会論文誌、J84-D2, 6, 1132-1139, 2001.

動的ネットワーキング

Dynamic Networking

プロジェクトリーダー

白鳥 則郎 東北大学電気通信研究所・教授



1. 研究目的

やわらかいネットワーク⁽¹⁾の実現例の一つを開発する。具体的には現行のIPネットワークの上位層として「やわらかいネットワーク層」と呼ぶ機構を新たに導入した、動的ネットワーキングアーキテクチャを開発する(図1)。やわらかいネットワーク層は、非均質ネットワークの機能的な差異を最大限に吸収すると共に、利用者/アプリケーションレベルでの変動や基盤となるIPネットワークレベルでの変動を自律的に監視・調整・制御する。更に、状況に応じてその機能を自己組織的に変化させることにより、利用者/アプリケーションによるネットワーク利用を能動的に支援するものである。すなわち、本研究プロジェクトでは、上位層としての利用者/アプリケーション、及び、下位層となるIPネットワークの中間に位置し、両者の状況に対応して自律的に動作するネットワークミドルウェアの実現を目指し、研究を推進した。

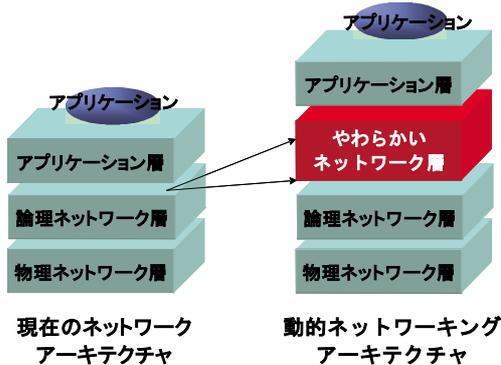


図1 動的ネットワーキングアーキテクチャの概要

2. 研究成果概要

(1) やわらかいネットワーク層とその実現法

動的ネットワーキングアーキテクチャに基づくやわらかいネットワーク層の要件を満たす機能群(ミドルウェアコンポーネント)、それらの連携によって実現されるミドルウェアサービスの機能や構造、運用・実装手法など、動的ネットワーキングの基盤技術が確立され、やわらかいネットワーク層をマルチエージェント型ミドルウェアとして実現することに世界に先がけて成功した(図2)。

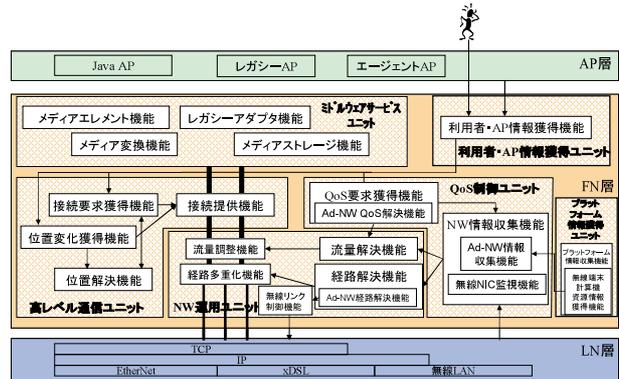


図2 やわらかいネットワーク層の機能構成

(2) 動的ネットワーキングのためのエージェントフレームワーク

やわらかいネットワーク層の実装・運用に必要な種々の知識を埋め込んだエージェントによるミドルウェアコンポーネントを実現し、これらのエージェントを組織化したマルチエージェントシステム(マルチエージェント型ミドルウェア)によるミドルウェアサービスの動的な構成/再構成の実現において効果を発揮する先進的なフレームワークの開発に成功した(図3)。

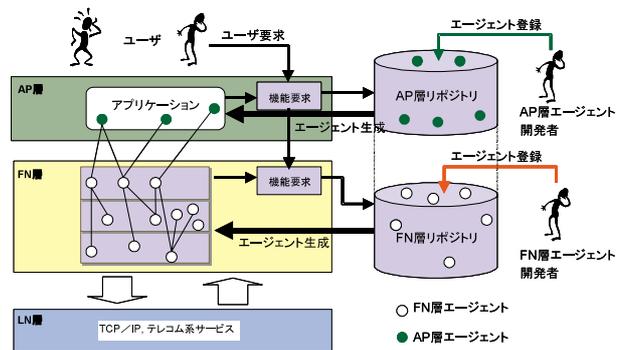


図3 動的ネットワーキングのためのエージェントフレームワーク

(3) マルチエージェント型ミドルウェアに基づくミドルウェアサービスの利用支援とその進化

動的ネットワーキングのためのエージェントフレームワークが提供するリポジトリ機能を活用して、類似の関連システムにはない種々のミドルウェアコ

ンポーネントを効果的に集積・管理するミドルウェアライブラリの開発に成功した(図4)。

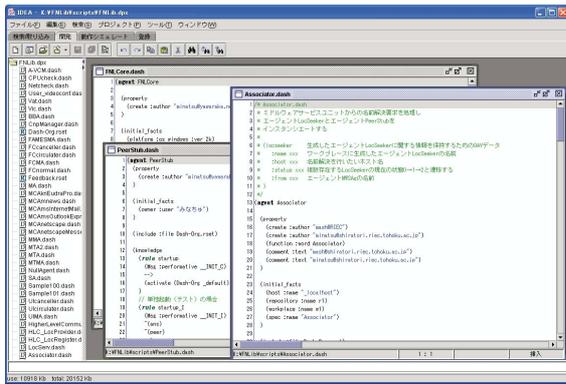


図4 やわらかいネットワーク層ミドルウェアライブラリのインタフェース画面

また、これらの成果に基づき、以下の四つのアプリケーションを始めとする様々な評価用アプリケーションを開発し、本研究の有用性を評価した。

1) 井戸端 LAN システム

通信相手の名前前で通信対象を特定することでユーザの負担を軽減し、無線 LAN を利用したコミュニケーションサービスを提供する井戸端 LAN システム(図5)(ミドルウェアサービスユニット、高レベル通信ユニットを活用)

2) 適応型ユーザインタフェース

利用者が簡単に、覚えやすい操作で要求をシステムに伝えることのできる適応型ユーザインタフェース(ミドルウェアサービスユニット、QoS 制御ユニットを活用)

3) 同期型マルチメディア通信

システムやネットワークの状況を自律的に判断・調整するやわらかいビデオ会議システムである同期型マルチメディア通信(ミドルウェアサービスユニット、QoS 制御ユニット、プラットフォーム情報獲得ユニットを活用)

4) 非同期メッセージングシステム

利用者の要求に応じた新たな配送機能の追加や、利用者の作業状況等を考慮して自律的にメール配送処理を行う非同期メッセージングシステム(ミドルウェアサービスユニット、高レベル通信ユニットを活用)

3. 結論

本プロジェクトでは、動的ネットワークが掲げる目標、すなわち、「利用者／アプリケーションに対してポスト・ユビキタスコンピューティング環境を提供する次世代型ネットワークシステムの基盤技術の確立」に対する一つの解を与え、その効果を実

証することができた。

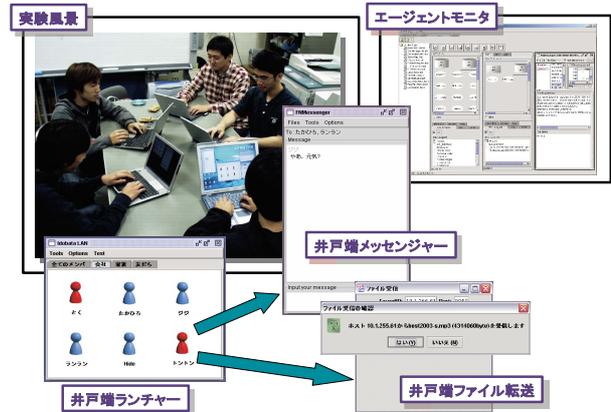


図5 井戸端 LAN システム

4. 主な発表論文

- (1) 白鳥則郎, 木下哲男, 菅原研次, "やわらかいネットワーク," 情報処理学会誌, Vol.43, No.6, 2002.
- (2) Takuo Suganuma, Shintaro Imai, Tetsuo Kinoshita, Kenji Sugawara and Norio Shiratori, "A Flexible Videoconference System based on Multiagent Framework," IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics part A, Vol.33, No.5, pp.633-641, 2003.
- (3) Koji Harada, Tetsuo Kinoshita and Norio Shiratori, "The Emergence of Controllable Transient Behavior Using an Agent Diversification Strategy," IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics part A, Vol.33, No.5, pp.589-596, 2003.
- (4) Leonard Barolli, Akio Koyama, Takuo Suganuma and Norio Shiratori, "GAMAN: A Genetic Algorithm Based QoS Routing Method for Mobile Ad-Hoc Networks," Journal of Interconnection Networks (JOIN), Vol. 4, No. 3, 2003.
- (5) Salahuddin Muhammad Salim Zabir, Ahmed Ashir, Gen Kitagata, Takuo Suganuma and Norio Shiratori, "Ensuring fairness among ECN and n on-ECN TCP over the Internet," International Journal of Network Management, Vol. 13, No. 5, 2003.
- (6) Takuo Suganuma, Shintaro Imai, Tetsuo Kinoshita and Norio Shiratori, "A QoS Control Mechanism Using Knowledge-Based Multiagent Framework," IEICE Trans. Inf. & Syst. Vol. E86-D, No.8, pp.1344-1355, 2003.
- (7) Takuo Suganuma, Sung-Doke Lee, Takuji Karahashi, Tetsuo Kinoshita and Norio Shiratori, "An Agent Architecture for Strategy-centric Adaptive QoS Control in Flexible Videoconference System," Next Generation Computing, Vol.19, No.2, pp.173-191, 2001.

メタネットワークアーキテクチャ

Meta-network Architecture

プロジェクトリーダー

森川 博之 東京大学大学院新領域創成科学研究科・助教授



1. 研究目的

現在の我々の日常生活において、もはやインターネットはなくてはならない技術になっています。多くの人がパソコンや携帯電話使って電子メールやホームページの閲覧をし、様々な情報を入手あるいは発信して、日常生活の様々なシーンで役立てるようになっていきます。

本研究プロジェクトを開始した当初、我々はインターネットが現在のように日常生活の一部となるであろうことを確信し、その先のインターネット、たとえば、2010年といったような未来のインターネットを取り巻く状況がどうあるべきか、また、未来のインターネットを支えるための基盤技術は何か、といった点について明確な指針を与えることを目標にしました。

研究開発当初、我々は未来のネットワークにはパソコンだけでなく、携帯電話や家電、極端なことを言えば、紙1枚1枚や鉛筆1本1本までがネットワークに接続される究極的にネットワーク化された世界を考えました。また、そのような、すべての「モノ」がネットワークに接続されるような世界では、電子メールとWebを中心とした現在のインターネットの世界とは全く異なる新たな世界が広がるとともに、そのネットワークを使いこなして、我々の生活をより豊かにするための新しい技術が必要になると考えました。そして我々は、未来のインターネットを支えるためには、ネットワークが我々を取り巻くさまざまな環境に応じて自律分散的かつ動的に適応する機能が必要であると考え、旧来の画一的なインターネットアーキテクチャを再度根本から捉え直すとともに、新たなるフレームワークや、革新的なアプリケーションを示すことで、未来のインターネットの基礎となる技術とその可能性を示すことを目指しました。

2. 研究成果概要

本研究プロジェクトの名称である「メタネットワーク」とは、「高度に抽象化されたネットワーク」という意味合いを持っています。つまり、我々が高度なサービスを、より自然なスタイルで簡単に利用できるようなネットワークという意味です。このようなネットワークの実現に向け、我々は「ネーミング／セマンティックルーティング機構」、「自律分散型資源／サービス組織化機構」、および「適応型アプリケーションサポート機構」の3つを柱に研究を進め

てきました。

まず、ネーミング／セマンティックルーティング機構の研究では、インターネットに接続される莫大な量のモノやサービスをどのように呼び出すかについて考えました。現在のインターネットではwww.u-tokyo.ac.jpといったような名前(URL)によってサービスを呼び出しています。しかし、このような名前付けだと、サーバが故障したり、アドレスが変わったりしてしまうだけで、サービスが利用できなくなってしまいます。また、「自分の家のビデオ」とか「近くのプリンタ」と言ったような呼び出し方もできません。電子メールやWebだけを考えていた世界ではこのようなことは些細な問題なのかもしれませんが、身の回りのあらゆるモノがネットワーク接続された世界では、必要なモノを即座に呼び出せないということは、それらネットワーク化されたモノの恩恵を受けられなくなることを意味して

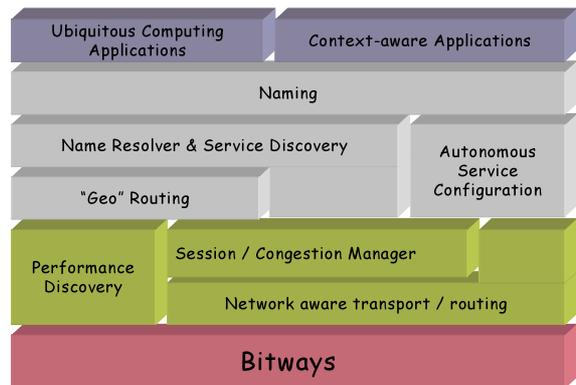


図1: メタネットワークアーキテクチャ

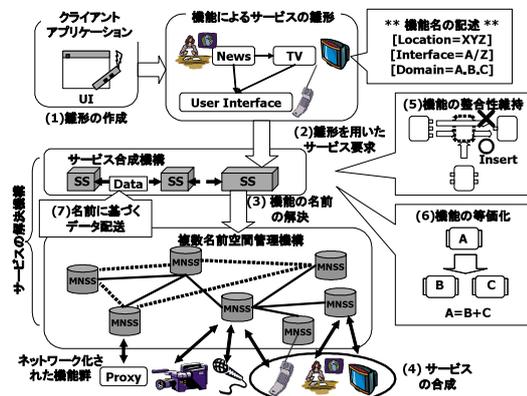


図2: ネーミングベースのサービス基盤システム

います。そこで、我々はネットワークにつながっているモノの「機能」を直接呼び出せるような名前付けの方法や、それらに付けられた膨大な名前を管理する方法について考え、ネーミング技術をコアに様々なサービスを取り扱えるシステムを開発しました。

また、単にネットワークに接続されたモノを呼び出すだけでなく、それらを有機的に結びつけてサービスを提供できるような自律分散型資源/サービス自己組織化機構もシステムの中に取り入れました。加えて、このシステムを支援するようなメカニズムとして、適応型アプリケーションサポート機構について研究を行いました。例えば、ネットワークにつながったモノが移動したときにサービスを途切れることなく維持する仕組みや、多くの画像・音声通信を適切に処理する仕組みなどを開発しました。

さらに、研究開発を行った技術を実際に動かして実験をし、技術の検証を行うために、大型の室内実験環境を構築しました。そして、この実験環境で様々なアプリケーションを作り、実験し、未来のインターネットの可能性を少しでも現実のものとして見せられるような努力をしました。

その一方で、実際にシステムを構築して実験を行っていく過程で、研究開始当初には気づかなかった新たな課題も多く見つけました。例えば、ユーザの状況を把握して適切なサービスを提供するためには、ネットワーク上の仮想世界だけではなく、我々の住む実世界の情報を積極的に利用する必要があり、したがって、無数のセンサをネットワークに接続して実世界の情報を収集するセンサネットワークや、センサネットワークから得られた情報を適切に処理してユーザのおかれた状況を推測する技術などが必要となります。本研究プロジェクトではそのような技術についても積極的にアプローチし、無線センサネットワークシステムや屋内位置情報システムなどを開発しました。

3. 結論

現在、いつでもどこでもコンピュータネットワークを利用して誰もが情報通信技術の恩恵にあずかれる、いわゆるユビキタス社会を目指して、多くの企業や研究機関が研究を進めています。本プロジェクトはそのような流れの一翼を担った研究プロジェクトであったと考えます。このような観点から見ますと、本研究の最大の成果は、そのような大きな流れを、ネットワーク研究の世界に起こすことができた点であると考えます。また、研究内容的にも、論文賞、奨励賞、国際会議における表彰など多くの賞を受けることができましたし、国内外におけるネットワーク研究に与えた影響は少なくありません。また、研究成果は多くのメディアにとりあげられ、ネットワークの将来像とその可能性を研究者以外の方々にも示すこともできました。

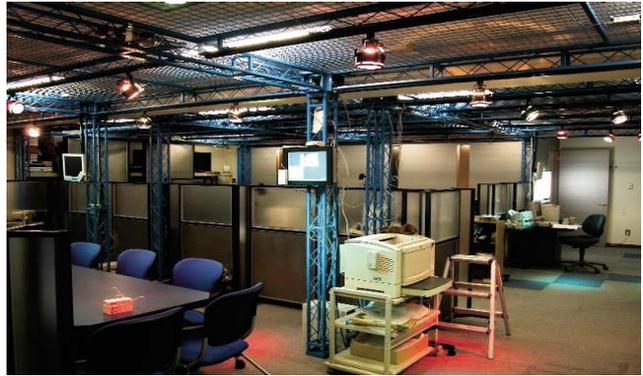


図 3 : 実証実験のためのテストベッド開発

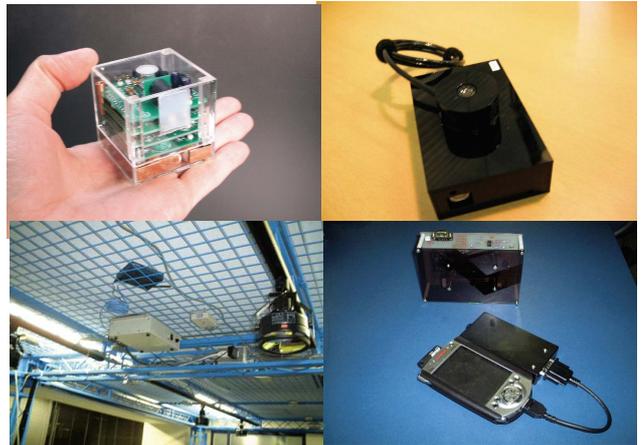


図 4 : 実空間情報を取り扱うための諸技術開発

今後は本研究プロジェクトの研究成果が真に社会に還元できるよう、多くのアプリケーション開発や実証実験を重ねると共に、研究過程で明らかになった新たな課題に取り組んでいく必要があると考えています。

4. 主な発表論文

(1)南、杉田、森川、青山、“ユビキタス環境に向けたインターネットアプリケーションプラットフォーム”、電子情報通信学会論文誌、Vol. J85-B No. 12, pp. 2313-2330, December 2002. (2) 南、森川、青山、“ユビキタス環境におけるサービス合成支援のためのインタフェース指向ネームサービス”、電子情報通信学会論文誌 Vol. J86-B No. 5, pp. 777-789, May 2003. (3) M. Jeong, H. Morikawa, T. Aoyama, “A Fair Scheduling Algorithm for Wireless Packet Networks”, IEICE Transactions on Fundamental, vol.E84-A, No.7, pp.1624-1635, July 2001. (4) 川田 雅人、森川 博之、青山 友紀、“階層型マルチキャストを用いた協調的ストリーム間レート制御手法”、電子情報通信学会論文誌 Vol. J86-B No. 11, pp. 2357-2369, November 2003. (5) Y. Kawahara, H. Morikawa, and T. Aoyama, “A Peer-to-Peer Message Exchange Scheme for Large-Scale Networked Virtual Environments”, Telecommunication Systems Vol. 25 No. 3-4, pp. 353-370, March-April 2004. など

3. 感性的ヒューマンインタフェース

(1) 評価対象研究推進委員会：「感性的ヒューマンインタフェース」研究推進委員会

(委員長) 原島 博 東京大学大学院情報学環教授
井口 征士 広島国際大学人間環境学部教授
坂内 正夫 情報・システム研究機構国立情報学研究所副所長
三宅 なほみ 中京大学情報科学部教授

(2) 評価対象研究プロジェクト

番号	研究プロジェクト名	プロジェクトリーダー
1	人間の内的知識と外的情報の統合的な利用に関する認知科学的研究	乾 敏郎 (京都大学大学院情報学研究科教授)
2	マルチモーダル擬人化インタフェースとその感性基盤機能	石塚 満 (東京大学大学院情報理工学系研究科教授)
3	情報知財の組織化とアクセスの感性的インタフェース	田中 譲 (北海道大学大学院工学研究科教授)
4	インタラクションによる相乗効果を用いた感性創発世界の構築	谷内田 正彦 (大阪大学大学院基礎工学研究科教授)

人間の内的知識と外的情報の統合的な利用に関する 認知科学的研究

Research on Integrative Use of Internal Knowledge and External Information in Human Cognition

プロジェクトリーダー

乾 敏郎 京都大学大学院情報学研究科・教授



1. 研究目的

本プロジェクトでは、認知科学的手法と脳科学的手法を組み合わせて実験を行うとともに、得られたデータを基にして精密なモデルの構築を目指し、人間のコミュニケーション基礎過程の諸特性に基づくヒューマンインタフェース設計の指針を検討した。具体的な研究課題は以下のとおりである。

1. コミュニケーションインタフェースとしての目や口、手などの機能とそのメカニズムの解明
[乾、田中、林、杉尾、吉田、Cook、牧岡]
2. 対象の行動の予測機能の解明
[乾、齋木、永井]
3. 外的情報と内的情報の統合過程の解明
[齋木、波多野]

2. 研究成果概要

ヒューマンインタフェースにおいて人間の基本動作である到達把持運動における視覚系と運動制御系のインタラクションを詳しく調べ、以下の点を明らかにした (Sugio et al., 2003; Fukui et al., 2004)。

1. 大局的形状から意味知識を引き出す過程、大局的形状から物体の方位を求める過程、局所的形状から手の形状を決定する過程が脳内で並列に働いて、文脈に適した物体の把持を可能にしている。
2. 到達運動開始後約 300 ミリ秒間のみ外界の視覚情報が取り込まれ、把持の運動特性に影響する。
3. 到達運動、手の開き、手首の回転は独立に制御されており、それぞれの潜時が異なる (図 1)。
4. 腕の動作模倣と異なり、手指動作模倣においては、物体間の空間位置関係を把握するシステムと深く関係する。

これらの知見を予測制御の枠組みでモデル化しつつある。

一方、空間位置の認知特性についてポインティング動作を通して詳細に調べた結果、

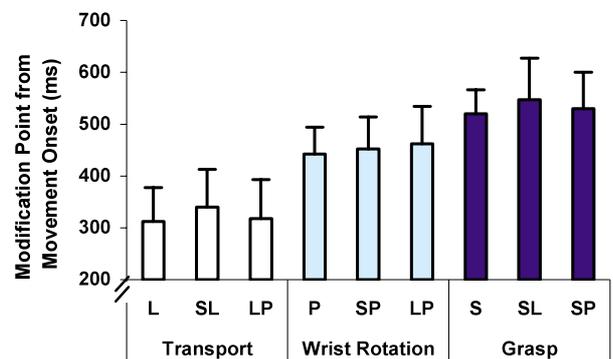


図 1 物体の位置 (L)・傾き (P)・大きさ (S) の視覚的摂動 (visual perturbation) に対する各成分 (移動成分、回転成分、把持成分) の修正過程。視覚的摂動が単独条件 (L, P, S) の場合も複合条件 (SL, SP, LP) の場合も、各成分の修正開始時刻はほぼ一定であり、各成分の処理過程における独立性が示唆された。

1. 身体中心座標系と環境中心座標系により運動に利用可能な形で位置を表現・記憶する
2. 体性感覚手がかりを通して身体の回転方向と回転量を知覚して位置表現を変換する

などを明らかにし、さまざまな条件での認知特性が定量的に予測できるモデルを提案した (図 2、Yoshida and Inui, 2004)。

次にヒトとヒトのインタラクションにおいて重要なイントネーションから感情抽出法を、音楽理論に基礎をおくアルゴリズムで実現した (Cook et al., 2004)。さらに外部情報と内部情報のインタラクションに関して、多物体恒常性追跡法と呼ぶ手法を用いた実験から、ヒトは視覚的注意のメカニズムを用いて必要なときに必要な情報を適切に外部から抽出し、それに対する最小限の内部モデルを記憶内に構成して外界を認識していることがわかった (図 3、Saiki, 2003)。

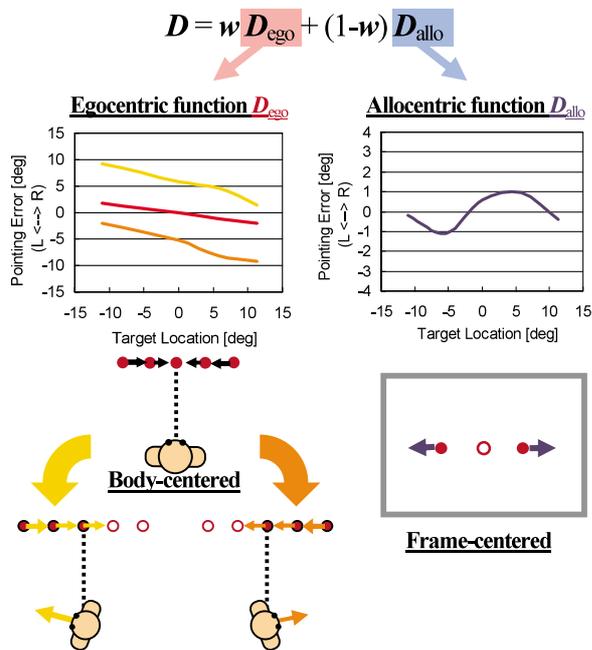


図2 観察されるポインティングエラーDの加重和モデル。 D_{ego} は身体中心的記憶のみによるポインティングで生じたエラー、 D_{allo} は環境中心的記憶のみによると仮定したポインティングで推定されるエラー、 w はポインティングの実行における身体中心的記憶の寄与率。

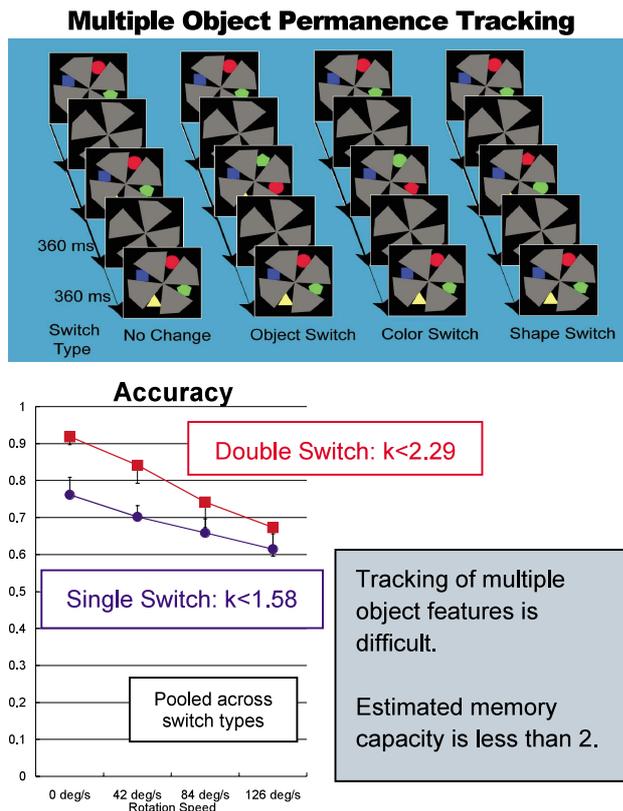


図3 多物体恒常性追跡法 (MOPT)

3. 結論

従来のヒューマンインタフェースにおけるボタン配置や情報提示方法に関する設計指針が得られたばかりでなく、将来の仮想空間を用いたマルチモーダルインタフェースにおけるポインティングや身体動作による入出力システムの研究開発にも有効な知見が得られたと考えられる。さらに、視覚認知と運動のメカニズムの身体化に関する知見は、ヒトが行う実時間的で頑健な情報処理をモデル化する上で重要であり、ヒトの情報処理能力を補助・拡張するためのインタフェース設計において多くの示唆を与えるものである。さらに、ヒトのコミュニケーションにおいて重要な役割を果たす「他者のメンタルモデル」がいかなるものであるか、外的情報と協調していかに作動するかについて基本的知見が得られた。視覚を通じた外界の認知メカニズムに対する基礎過程を明らかにすることで、視覚情報によるインタフェース、特にコンピュータディスプレイ、自動車のコックピット、航空管制システムのような複雑な情報を処理するためのインタフェース設計の新たな指針を与えることができた。

当プロジェクト開始当初には、認知科学、脳科学、ヒューマンインタフェース、社会科学等の領域を統合した新しい学際的研究領域（総合コミュニケーション科学）の創成が期待できることを指摘したが、その基盤を構築できたのではないだろうか。

4. 主な発表論文

- (1) Sugio, T., Ogawa, K., and Inui, T., Neural correlates of semantic effects on grasping familiar objects, *NeuroReport*, 14, 18, 2297-2301, 2003.
- (2) 福井隆雄、石井昭紀、乾 敏郎、VR 装置を利用した把持運動における物体の各属性処理の独立性、*認知科学*, 11, 2, 109-123.
- (3) Yoshida, C., and Inui, T., The transformation process of the visuomotor memory representation of target in far space after body rotation, *Psychologia*, 47, 2, 79-95, 2004 (in press).
- (4) Saiki, J., Feature binding in object-file representations of multiple moving items, *Journal of Vision*, 3, 1, 16-21, 2003.
- (5) Tanaka, S., and Inui, T., Cortical involvement for action imitation of hand/arm postures versus finger configuration: An fMRI study, *NeuroReport*, 13, 13, 1599-1602, 2002.
- (6) Hatano, G., and Oura, Y., Reconceptualizing school learning using insight from expertise research, *Educational Researcher*, 32, 8, 26-29, 2003.

マルチモーダル擬人化インタフェースとその感性基盤機能

Multimodal Anthropomorphic Interface and the Foundations of its Intuitive and Affective Functions

プロジェクトリーダー

石塚 満 東京大学大学院情報理工学系研究科・教授



1. 研究目的

我々と情報環境との接面の拡大、多様化により、ヒューマンインタフェースは新しい情報メディア技術、知能技術、ネットワーク技術を活用して、新形態へと進化する必要がある。本研究では、そのような次世代ヒューマンインタフェースの有力な一形態として、顔と姿をもち音声対話能力を有する擬人化エージェントによるインタフェースの実現に関する研究開発を推進した。単にインタフェースとしてだけでなく、新形態マルチモーダルメディア・コンテンツ技術創出の面も重視した。このようなエージェントの生命感を高め、親しみやすさを増して人々に広く受け入れられるようにするための、感性機能についても並行して研究した。

2. 研究成果概要

(1) キャラクターエージェントを用いるマルチモーダル・コンテンツ記述言語 MPML とその関連機能とシステム

キャラクターエージェントを用いる新形態のマルチモーダルインタフェース、及びマルチモーダル・コンテンツに関し、多くの機能を統合するコアとして、また誰でもがこのようなコンテンツを容易に記述することを可能にすることを狙いとして、XML 準拠の記述言語 MPML (Multimodal Presentation Markup Language) を設計、開発した。

MPML は広く使用されている Microsoft Agent 以外のキャラクタシステムにも対応でき、また、SMIL 準拠のメディア同期機能も組み込んでいる。キャラクターエージェントの生命感 (life-likeness) を向上させるためには感情表現が重要な要素になるが、MPML には感情を指定するだけで、相応する動作と発声音質を生成する機能を与えている。また、OCC 感情モデル (22 種の感情を扱う最も包括的な感情モデル) を基礎としてルールベースで構成される人工感情モジュール SCREAM との連携機能も含んでいる。図 1 は MPML によるコンテンツの画面スナップショット例である。

キャラクターエージェントを制御する記述言語は世界で他にも開発されているが、MPML は記述の容易さが特徴になっている。HTML により誰でもが容易に Web コンテンツを作成できるようになって Web 情報世界が拡大したように、MPML がマルチモーダ

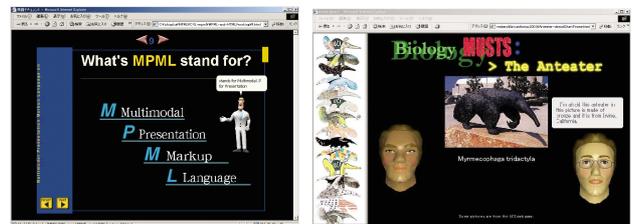


図 1 MPML によるマルチモーダルプレゼンテーション画面例



図 2 MPML-VR の画面

図 3 MPML-Mobile の画面

ル・コンテンツ世界の拡大に寄与することが期待される。

MPML は通常の PC 上の Web コンテンツを対象としたものがメインであるが、3D-VRML 空間を対象とした MPML-VR バージョン、携帯電話を対象とした MPML-Mobile バージョンも開発した。図 2、3 はそれぞれの画面例である。(2004 年 4 月から KDDI-au から MPML-Mobile を利用した実際の商用コンテンツサービスがスタートしている。)

また、音声対話については、有限状態モデル上の各状態で受容可能な対話パターンを用意しておく方法が使用されるが、これは受容不能なユーザ入力が入らば発生することになる。対話の柔軟性を向上するために、Chatterbot (おしゃべりソフト) と組合せ、想定しないユーザ入力に対しては Chatterbot で対応し、意図するプレゼンテーションに関係する対話と Chatterbot による対話を自然に切り替えられる機能を開発した。

(2) 表情豊かな顔、自然感の高い顔を持つエージェントと似顔絵エージェント

MPML は感情表現機能を可能にしているが、通常

のキャラクターエージェントは顔部分が小さく、表情を十分に表現できない。そこで豊かな顔表情を持つ SmArt agent と呼ぶ独自のキャラクタシステムを (Talking Head) を作成した。

テクスチャマッピングによる自然感の高い顔を持つエージェントについては、本プロジェクト以前から研究実績を有していたが、表情変形ルールを画素単位の移動ベクトルとして定義した表情移動量分布を用いることにより、ワイヤフレームに依存しない表情合成法を開発した。また、FACS(Facial Action Coding System)に代わる新たな 12 通りの基本顔を定義し、この基本顔の 3 次元構造とテクスチャのブレンディングによって任意の表情を合成する手法を開発した。これによって皺を含む表情合成が可能になった。自然感の高い合成顔の応用としては、映像中の人物をリアルタイムでトラッキングし、音声変換技術も導入して、別の人物顔に置き替えるビデオ吹き替え技術を開発した。

似顔絵は特定の個人を表現した擬人化エージェントとして有用性が高い。ここでは、各顔部品の形状と配置の各々に対する固有空間 (主成分分析) を利用したコンピュータにより似顔絵生成を開発した (図 4 参照)。そして、音声に合わせて口形状を変化させたり、感情に伴う表情付けなどのアニメーション表現を可能にした。

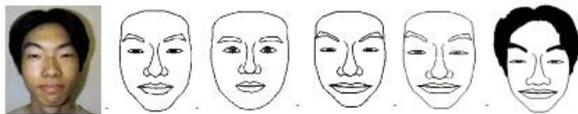


図 4 固有空間による似顔絵生成

(3) サーモキーによるビデオアバタ

赤外線カメラを用い、人物部位は周囲より温度が若干高いことを利用して人物像を切り出すサーモキー技術を考案、開発した。これによって、ビデオアバタ (分身) を任意の空間に登場させプレゼンテーション等を行う新しいメディア技術を実現した。

(4) ヒューマノイドロボットとのマルチモーダル対話

ディスプレイ上に現れるエージェントだけでなく、物理的実体を有するエージェントであるロボットとのマルチモーダル対話についても研究を行い、成果を得ている (図 5 参照)。特に実現した機能は以下のような点である。1) 対話インタフェースの透過性向上 (相手の眼を見つめることにより聞く準備ができていないことを示す、発話を理解できないことを怪訝な表情をすることにより示すなど)、2) 空間情報共有機能 (指示動作により対象の位置を示すなど)、3) マルチモーダル・グループ会話 (ロボットを含む 3 人以上の会話状況での発話交代の察知や顔の向きと視線による発話の意思表示など)、4) パラ言語コ

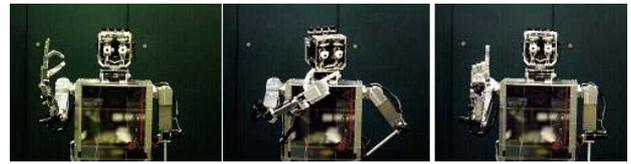


図 5 ヒューマノイドロボットとのマルチモーダル対話

ミュニケーション (音韻に含まれる発話態度認識、頭部ジェスチャ認識など)。

3. 結論

言語的要素に加えて非言語的 (ノンバーバル) 要素は我々のコミュニケーションに大きな役割を果たしているが、その観点を重視した擬人化エージェントによるマルチモーダルインタフェース及びメディアの新技术を開発し、国際的貢献も含め、この技術領域の高度化、実用化を大きく進展させた。

4. 主な発表論文

- (1) Helmut Prendinger, Mitsuru Ishizuka (eds.): Life-like Characters — Tools, Affective Functions and Applications, Springer (Cognitive Science series), (2003.11), ISBN:3-540-00856-5
- (2) 筒井貴之, 石塚満: キャラクタエージェント制御機能を有するマルチモーダル・プレゼンテーション記述言語 MPML, 情報処理学会論文誌, Vol.41, No.4, pp.1124-1133 (2000.4)
- (3) 岡崎直観, Santi Saeyor, 土肥浩, 石塚満: マルチモーダルプレゼンテーション記述言語 MPML の 3 次元 VRML 空間への拡張, 電子情報通信学会論文誌, Vol.J85-D, No.9, pp.915-926 (2002.9)
- (4) Helmut Prendinger, Sylvain Descamps and Mitsuru Ishizuka: Scripting Affective Communication with Life-like Characters in Web-based Interaction Systems, Applied Artificial Intelligence, Vol.16, No.7-8, pp.519-553 (2002)
- (5) H. Prendinger, S. Descamps and M. Ishizuka: MPML: A Markup Language for Controlling the Behavior of Life-like Characters, Journal of Visual Languages and Computing, Vol. 15, No.2, pp.183-203 (2004)
- (6) T. Yotsukura, S. Morishima, et al.: HyperMask — Projecting a Talking Head onto a Real Object, The Visual Computer, Vol.18, No.2, pp.111-120 (2002)
- (7) 徐光哲, 金子正秀, 樽松明: 固有空間を利用した計算機による似顔絵の生成, 電子情報通信学会論文誌, Vol.J84-D-II, No.7, pp.1279-1288 (2001.7)
- (8) K. Yasuda, T. Naemura and H. Harashima: Thermo-key: Human Region Segmentation from Video, IEEE Computer Graphics and Applications, Vol.24, No.1, pp.26-30 (2004.1)
- (9) 松坂要佐, 東條剛史, 小林哲則: グループ会話に参加する対話ロボットの構築, 電子情報通信学会論文誌, Vol.J84-D-II, No.6, pp.898-908 (2001.6)

情報知財の組織化とアクセスの感性的インタフェース

Intuitive Human Interface for Organizing and Accessing Intellectual Assets

プロジェクトリーダー

田中 譲 北海道大学大学院情報科学研究科・教授



1. 研究目的

今後 10 数年の間に、あらゆる情報知財が電子的メディアにのせられ、今日のコモディティのように、社会に溢れることになる。これに対処するには、従来の理性的論理的思考・判断に基づく情報の組織化とアクセスの技術が変わって、人間の直観的感性を最大限に活用する情報知財の組織化とアクセスの技術が必要である。人間は、直観的感性により、全体を即座に把握し、視点や焦点を即座に変更して、高次構造の認識やそれに基づく判断に至ることができる。対象が曖昧模糊にしか規定できない状況でも、視点や焦点を変えることを繰り返すことにより、次第に対象が明らかになることが多い。本研究では、人間の直観的感性と整合する表現・操作体系を持つヒューマンインタフェースをアクセス・アーキテクチャの立場で研究開発することにより、情報知財の流通・交換とアクセスのための空間をどのようにデザインし組織化すべきかを、情報デザイン論、メディア構成論、知識工学基礎論の立場から総合的に研究した。

2. 研究成果概要

研究計画に基づき、以下の成果を得た。

- (1) 情報知財を流通・交換する場としてのメディア空間のアーキテクチャとフレームワークの確立、および情報デザイン論に基づく空間設計
 - ・ ウェブ情報知財の再編集・再流通空間アーキテクチャ (ウェブ・アプリケーション連携知識メディア技術) の確立 (発表論文①③、国際会議②) → 図 1

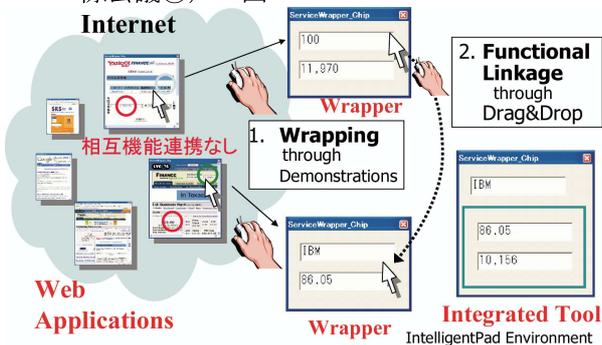


図 1 ウェブ知財の再編集による知識連携

- ・ ウェブ情報知財の再構成・アクセス空間アーキテクチャ (Topica) の確立 (国際会議③④) → 図 2
- ・ 文脈依存情報組織化・アクセス空間フレームワークの確立 (国際会議①、⑤) → 図 3

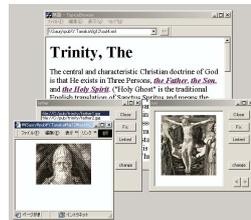


図 2 Topica

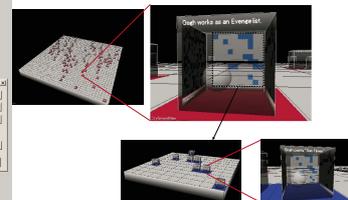


図 3 文脈依存アクセス空間

- (2) 感性的インターフェースを持ったデータサイエンス・ツールの事例開発と、汎用フレームワークの確立
 - ・ データベースとウェブ上の情報の統合可視化フレームワークの確立 (発表論文②③、国際会議⑤) → 図 4、5



図 4 DB とウェブ知財の統合可視化

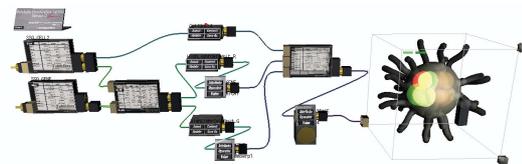


図 5 ホヤの卵割と遺伝子発現の可視化

- ・ 別途開発の仮想実験環境フレームワークとの統合技術の確立 (発表論文②③、国際会議⑤)
- (3) アクセス形成過程の可視化支援システムの開発と、事例への適用評価 (7-1 発表論文④) → 図 6
- (4) 物語データベースの理論とアルゴリズムの開発 (事象系列としてのモデル化と、概念の汎化階層を用いた理論構築)
- (5) 直観的感性に基づく認識・判断の非単調推論に基づく理論化 (発表論文⑤)

インタラクションによる相乗効果を用いた感性創発世界の構築

Construction of Kansei Emergence World Based on Synergetic Interaction

プロジェクトリーダー

谷内田正彦 大阪大学大学院基礎工学研究科・教授



1. 研究目的

本研究では、インタラクションによる感性のシナジー（相乗）効果を媒介するマン・マシン・マン・インタフェースの実現を目的とする。具体的には、最先端センシング技術や知能ロボット技術の導入によって得られるジェスチャや生理指標といった様々なユーザ情報から抽出される感性を表現する要素に注目し、それらをネットワークを介した共通のプラットフォーム上で映像や音響を含むマルチメディア・コンテンツにリアルタイムで反映させることができるような人工の共通の「場」を構築する。この場を「シナジェティック・フィールド」と名付け、仮想感性を持った複数のエージェントや多数の人間が参加する事で、相互のインタラクションが引き起こす感性創発現象や感性増幅現象について検討・評価する。

2. 研究成果概要

システムの簡単な枠組みを図1に示す。具体的な応用によって構成は多少異なってくるが、ここでは共通点のみを示している。以下では、このような感性インタラクションを統合した「共通の場」としてのプラットフォーム開発に必要な要素技術と研究のポイントについて述べる。

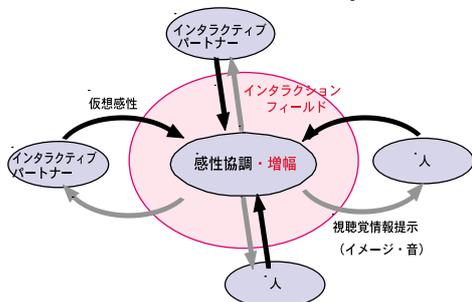


図1 インタラクションによる感性の触発

感性インタラクションの場を構築するためには、人間側からシステムに与える情報を計測する必要がある。本研究では、人間の身体情報を計測し、

計測された情報から、人間の意図、興味を表す有用な情報を抽出した。これらのシステムでは、人物を安定に抽出することが重要であるが、本研究では明るさ可変モデルにより、背景の明るさが変動しても安定して人物抽出ができる手法を開発した（図2参照）。

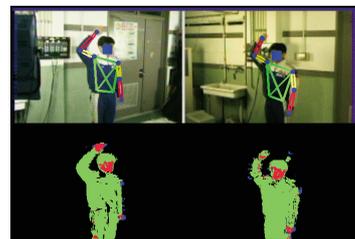


図2 移動物体抽出と姿勢推定結果

さらに、システムを利用している人間が誰であるかということが分かれば、より細やかなインタフェースを実現することができる。本研究では、非接触計測法として顔画像から個人を同定できるシステムを構築した（図3参照）。このシステムを用いた場合の性能としてEER 1%程度の認識率を達成した。

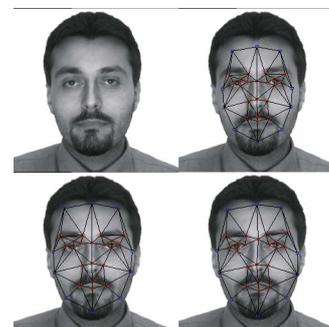


図3 顔位置と特徴点抽出結果

高精細高臨場感呈示技術として、周囲 360 度を高解像度で撮影できる高精細パノラマ撮像システムを構築した（図4参照）。このシステムで提供

される仮想視点映像を呈示する装置として反射屈折光学系を用いた広角ヘッドマウントディスプレイを開発した。この広角ヘッドマウントディスプレイでは、周辺視野を含む人の視野角をカバーする広視野角を呈示でき、臨場感の高い画像を呈示することができる（図5参照）。

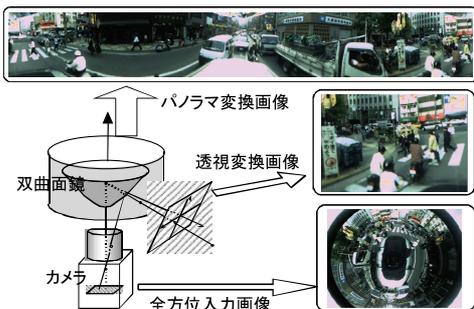


図4 高精細パノラマ撮像システム概略図



図5 広角ヘッドマウントディスプレイ

また、仮想空間内の対象やシーンを眺めている際のユーザの視線履歴を記録すると共に、他のユーザの履歴と合わせて可視化してフィードバックするインタラクション支援システムであるミラーエージェントを開発した（図6参照）。ユーザは他のユーザの視線行動との比較により、共通点や相違点に気付き、ユーザ間インタラクションが促進され、着眼スキル向上のきっかけとなることが検証された。さらに、エージェントにおける仮想感性として、音楽演奏分野を対象として実現を試みた。人間とジャズセッションを組むエージェントを設定し、仮想感性として、盛り上がり度という心理ポテンシャルを考案した。このエージェントは人間の演奏に呼応して演奏を変化させ、インタラクティブな音楽シーンを実現した。

さらに、ユーザがより直感的な機器とのコミュニケーションを可能にすることができるインタフェースの提案とその評価を網羅的に研究した。複

数機器を操作するのに、コントローラを操作対象の方に向けることで対象機器の操作画面を表示するインタフェース、対象が密集している場合にも、どの対象を選択しているかユーザが直感的に知覚できるようにするための触覚フィードバックを導入した。10人の被験者に対して評価実験を行ったところ、80%以上の被験者が触覚フィードバックは有効であったと答えた。

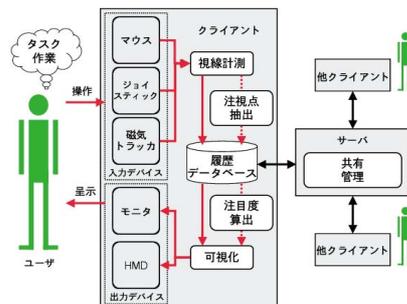


図6 ミラーエージェントシステムの構成

3. 結論

インタラクティブ感性創発システムとして、行動の履歴と可視化によるミラーエージェント技術を利用した危険予知トレーニングシステムを開発し、それらの心理評価から学習効果が上がることを確認した。また、広視野角 HMD を開発し、広臨場感のある映像を提示することができた。さらに、人物の姿勢やジェスチャを認識するシステムや顔を認識するシステムを構築した。

仮想感性として心理的ポテンシャルというコンセプトを提案し、人間とジャズセッションするエージェントを実装した。また、直感的なコミュニケーションを可能にすることができるインタフェースの提案とその評価を網羅的に研究を行なった。

4. 主な発表論文

- [1] R. Palaniappan, P. Raveendran, S. Nishida, Multi-channel Noise Reduced Visual evoked Potential Analysis, Trans. on IEE of Japan, Vol. 123, No. 10, pp. 1721-1727, 2003.
- [2] H. Nagahara, Y. Yagi, M. Yachida, Superresolution Modeling Using an Omnidirectional Image Sensor, IEEE TRANS. ON SYSTEMS, MAN, AND CYBERNETICS, Vol 33, No. 4, pp. 607-615, 2003.
- [3] 平山高嗣、岩井儀雄、谷内田正彦、顔の大きさの変化にロバストな個人識別システム、情報処理学会論文誌 Vol. 44, No. 6, pp. 1625-1634, 2003.

4. 電磁波の雑音レベルの低減

(1) 評価対象研究推進委員会：「電磁波の雑音レベルの低減」研究推進委員会

(委員長) 根元 義章 東北大学大学院情報科学研究科教授
佐藤 利三郎 (独) 情報通信研究機構仙台EMCリサーチセンター
プロジェクトリーダー
杉浦 行 東北大学電気通信研究所教授
原島 文雄 東京電機大学工学部教授

(2) 評価対象研究プロジェクト

番号	研究プロジェクト名	プロジェクトリーダー
1	不要電磁波の発生および伝搬メカニズムの解明	越後 宏 (東北学院大学工学部教授)
2	不要電磁波の計測とその影響の評価	上 芳夫 (電気通信大学電気通信学部教授)
3	低周波帯(100kHz以下)の電磁環境制御	松井 信行 (名古屋工業大学学長)
4	デジタル回路からの不要電磁波の低減	古賀 隆治 (岡山大学大学院自然科学研究科教授)

不要電磁波の発生および伝搬メカニズムの解明

Studies on the Generation of Unintentional Electromagnetic-waves and their Propagation Mechanism

プロジェクトリーダー

越後 宏 東北学院大学工学部・教授



1. 研究目的

本研究では、従来認識し得なかった不要電磁波の発生及びその伝搬のメカニズムを、世に先駆けて解明することにより、超小型デバイスやシステム内の超広帯域、超高速信号伝送に起因する不要電磁波発生を抑止に寄与し、雑音レベルの低減に役立てようとするものである。そこで本研究では、次のことを具体的研究課題とした。

- (a) 屈曲部を有する伝送線路からの放射の定量的解明
- (b) 周囲媒質が一樣でない伝送線路からの放射の解明
- (c) 有限長誘電体筒で囲まれた伝送線路からの放射の解明
- (d) 開放型伝送線路周囲電磁界の挙動の実験的解明

2. 研究成果概要

本プロジェクト研究を通じ、以下の通り、不要電磁波の発生の原因並びに伝搬メカニズムの一部を究明した。

(1) 屈曲部を有する平行2本線路の完全電磁波論的解析
 現実のパソコンに用いられているマザーボードなどでは、多数の線路が基板上に配置され、屈曲を繰り返しながらIC同士を接続している。一方では高次にわたる高調波を含む、高速なデジタル信号が線路上を伝搬し、ミリ波帯の不要波が、線路上に乗ることが予想され、その伝送特性解明が重要である。本研究では、その基礎として図1に示す平行2本線路周囲の電力について、曲がり角度依存、線路間隔依存を、FDTD解析手法を用い定量的に明らかにした。その結果、90度曲がりでは屈曲部分での放射損失が大きいこと、線路間隔が狭い程、放射損失が少ない事を明らかにした。

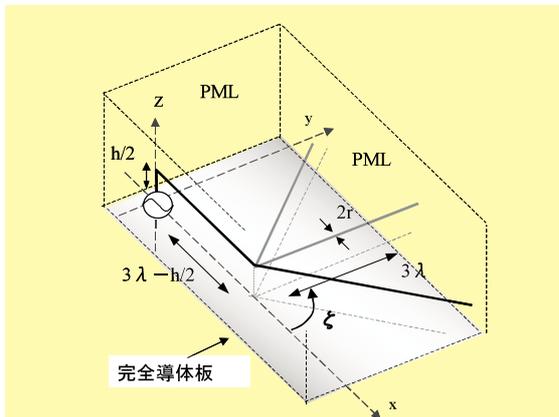


図1 平行2本線路の電力特性解析モデル

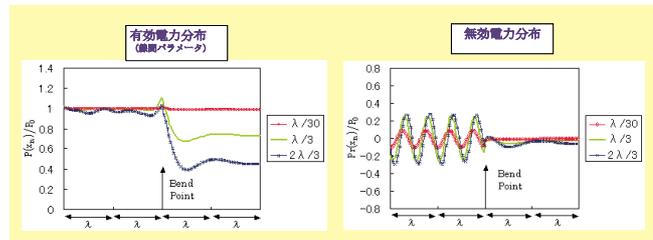


図2 90度曲がり有する平行2本線路の周囲電力分布

さらに、曲がり部を有するマイクロストリップ線路のFDTD解析で10GHzを超える準ミリ波帯までの範囲にわたり、その伝送特性を明らかにし、線路幅による共振により不要放射が増強される事実を明らかにした。また曲がり部分に45度コーナ部分を設けるなど工夫を加えることにより、不要放射の抑制ができることを明らかにした。(論文(1)(2)参照)

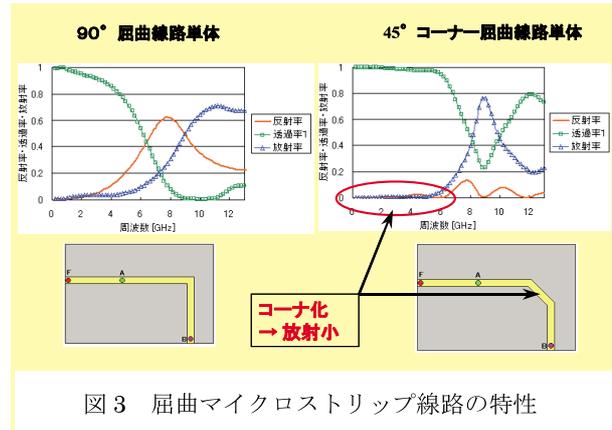


図3 屈曲マイクロストリップ線路の特性

(2) 誘電体と空気の境界にある単線路の電磁波伝送

理論的解析により、誘電体側への電磁エネルギー伝搬メカニズムを理論解析し、実験により検証した。無損失誘電体と空気の境界面に配置された単線路では、線路一端より供給された電磁エネルギーが、伝送途中に漸次誘電体側に浸透して行き、不要波放射の発生する事実を明らかにした。さらに境界面上の平行2本線では、平衡(奇)モード成分は伝送路を伝搬するが、不平衡(偶)モード成分は誘電体中に吸収され、不要放射波を形成してゆくことも明らかにし、平衡モードが不要放射防止に効果的であることを明示した。また誘電体近傍のダイポールアンテナの特性を明らかにする中で、無損失の

誘電体でありながら損失項が等価的に出現するなど、電磁エネルギーの授受について新たな知見を得ることができた。(論文(3)(4)参照)

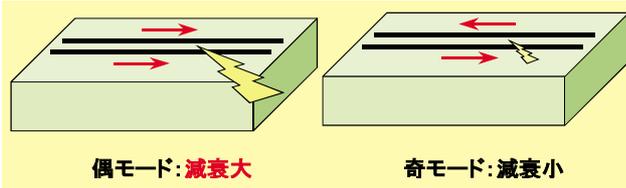


図4 境界二本線路の偶奇モード伝搬実験

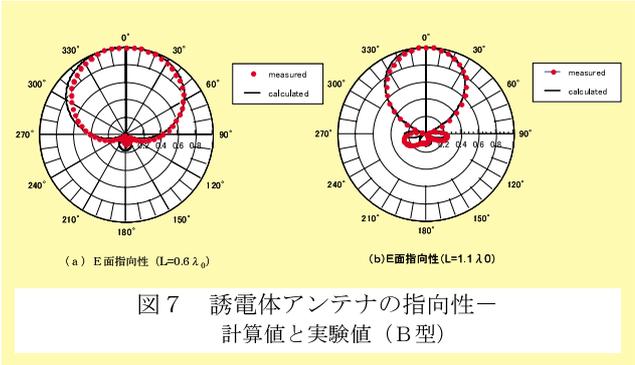


図7 誘電体アンテナの指向性— 計算値と実験値 (B型)

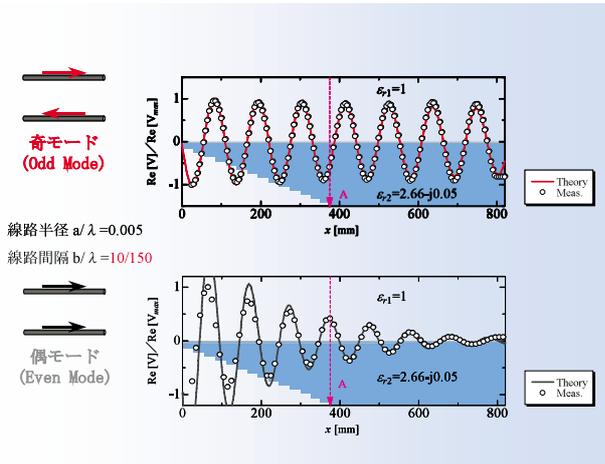


図5 誘電体・空気境界に置かれた2本線路の偶奇伝送モードの理論解析と実験結果

(3) 誘電体外管付き伝送線路の放射メカニズム

平行2本線路の周囲を誘電体管で取り囲んだ有限長の線路は、誘電体管の基本モード周波数付近において平行2本線路の大部分の伝送エネルギーが誘電体管伝送モードに変換され、強く電磁波を放射する。伝送線路が誘電体管の外側に位置しても、誘電体管の各伝送モードと同様に結合し、放射が発生する。

一般に、共振周波数を持った誘電体構造物は伝送線路と容易に結合し予想外に強力な放射源となることを実験的に明らかにした。この現象が不要放射に寄与し得ることを意味している。逆にこの現象を積極的に用い、小型で高性能なアンテナを実現できることも検証した。(論文(5)参照)

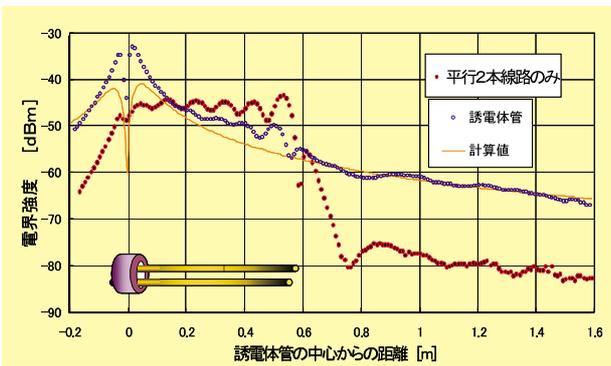


図6 誘電体管の近傍電磁界

(4) 開放型伝送線路の周囲電磁界挙動の実験的解明

電磁界センサを搭載した空間走査機構とデジタル波形記録装置を組み合わせることにより、電磁波放射部位の推定と、電磁界空間分布の時間変化を明らかにすることができた。この手法により、波長に比して長い開放型伝送線路などでは、その端部や線路上の不連続部分より、線路伝送方向と異なる方向に電磁波が放射されることを、実験的に明示できた。

3. 結論

社会に普及するデジタル電子機器は超高速化してきており、近い将来、数十 GHz の電気信号を送信・処理しなければならない事は明らかであり、数十 GHz の周波数領域での不要放射問題、不要伝搬・不要結合の問題が顕在化してくると予想される。この状況の中で、広い帯域にわたり、伝送機器に多用されているプリント基板等での不要放射現象、不要伝搬・結合現象について明らかにできた。特に、近隣の媒質とのエネルギーの授受が、明らかにできたことは、将来における電子機器・デバイスの開発時に大いに役立つ知見が得られたものと考えられる。超微細化工による製品化技術の実現に向け、製品の正常な機能を保証する意味においても、不要放射・不要結合の対策技術の確立が求められるであろうことから、本研究の成果は、その基礎を与えるものとして重要である。

4. 主な発表論文

- (1) 塩川孝泰: " (INVITED) 90° 屈曲伝送線路における伝送/放射特性の FDTD 解析", 電子情報通信学会, 論文誌 B, Vol. J86-B, No. 7, pp. 1070-1080, (2003年7月)
- (2) 大久保寛, 陳強, 澤谷邦男, 塩川孝泰: "90° 屈曲マイクロストリップ線路からの放射に関する検討", 電子情報通信学会, 論文誌 B, Vol. J86-B, No. 8, pp. 1659-1662, (2003年8月)
- (3) 沢田浩和, 中村隆, 佐藤利三郎: "境界単線路の分布定数解析と測定", 電子情報通信学会, 論文誌 B, Vol. J85-B, No. 2, pp. 258-265, (2002年2月)
- (4) 中村隆, 小川賢二, 佐藤利三郎: "二媒質境界近傍ダイポールの電気的特性", 電子情報通信学会, 論文誌 B, Vol. J86-B, No. 10, pp. 2189-2195, (2003年10月)
- (5) Y. Kuboyama and R. Sato, " (INVITED) Radiation from a parallel-two-wire line covered with dielectric tube," Proc. Of 2004 International Symposium on EMC/Sendai, 1D1-3 (June, 2004)

不要電磁波の計測とその影響の評価

Studies on Measurement of Unintentional Electromagnetic Waves and Estimation of their Influences

プロジェクトリーダー

上 芳夫 電気通信大学電気通信学部・教授



1. 研究目的

電子機器からの雑音低減を図る基盤技術として、不要電磁波を正確に計測すること、不要電磁波が電子機器にどのように妨害を起すか評価する研究の重要性から、以下を研究目的として設定した。

- (1) 不要電磁波の計測(岩崎俊担当)
- (2) 放射イミュニティの計測と評価(上芳夫担当)

2. 研究成果概要

(1) 不要電磁波の計測に関する研究

時間領域計測に必要な受信アンテナの特性として、従来用いられてきたアンテナ係数に位相特性を加えた複素アンテナ係数を定義し⁽⁵⁾、種々のアンテナの複素アンテナ係数を正確に測定するための研究およびその応用に関する研究を行った。この結果、受信アンテナを送信アンテナの近傍界に置いて透過Sパラメータを測定し、この測定値から遠方界における透過Sパラメータを理論的に推定するフィールド変換3アンテナ法およびアンテナエレメントの実効長を理論的に計算し、これに balan やパッドなどの

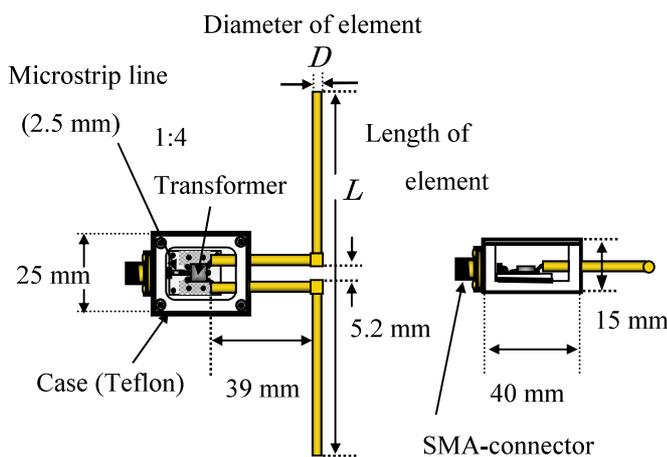


図1 試作・特性測定したダイポールアンテナ

付属回路の特性測定結果を組み合わせることで複素アンテナ係数を求める二手法を開発した。図1に、試作したダイポールアンテナの構造および寸法を、図2にこのアンテナの複素アンテナ係数を上記二手法で測定した結果を示す。両者はよく一致しており、評価

した系統誤差の大きさもこれらの差と比較して妥当な結果が得られている⁽¹⁾。

この研究では、複素アンテナ係数の応用として、逆フィルタリングによる処理によるパルス状電磁波の電界成分あるいは磁界成分の波形再生を行った。送信アンテナ側から計算した波形と比較した結果、その妥当性が検証されている⁽³⁾。

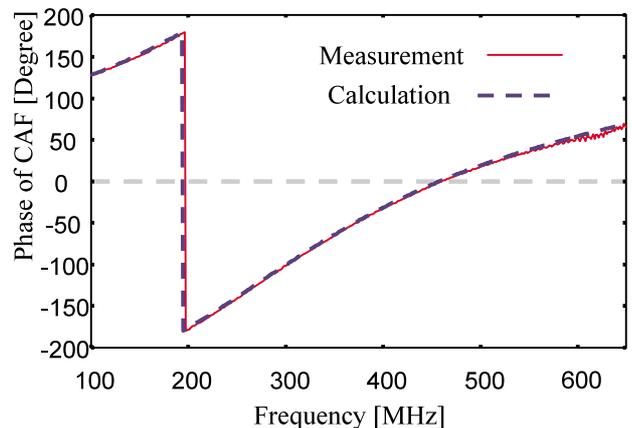
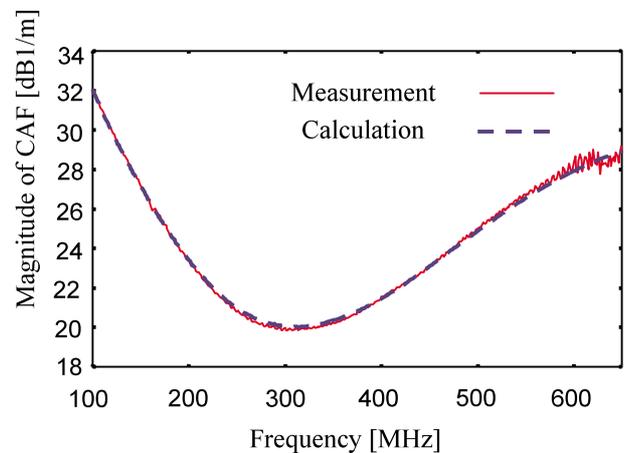


図2 測定した複素アンテナ係数

(2) 放射イミュニティの計測と評価に関する研究

電磁波雑音が電子機器に妨害、障害を引き起こす影響の評価はイミュニティ(電磁波に対する耐性)試験として実施されている。この研究では、雑音を模

擬する電磁波を電子的に制御し、機器の性能評価を可視化できる手法について研究を行った⁽²⁾⁽⁴⁾。

この研究で開発した手法は、電磁波を2次的に低速で回転させる方式である。このときの電磁波は通信方式的には抑圧搬送波両側波帯(DSB-SC)信号であるが、低速回転のためには両側波帯が非常に接近しているために、両側波帯を独立な信号源で作出す方式を提案した。また、この方式では広帯域90°位相差が重要な役割を担うものであり、このための方式を各種検討している。この方式の1例を次に示す。

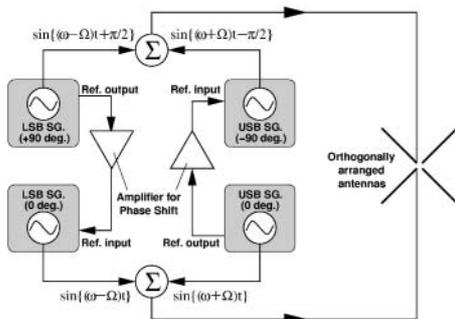


図3. 低速回転電磁波発生装置

低速回転電磁波は、DBSSC波で直交するアンテナを励振することで得られる。広帯域で使用するたに対数周期ダイポールアンテナ(LPDA)を使用している。図4はターンテーブルにのせたディスクトップ型PC筐体の感受性を評価したものである。

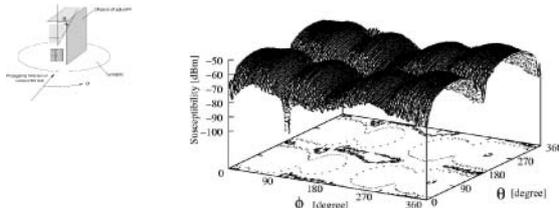


図4. 感受性マップ例

この図から感受性の強弱や偏波方向に対する特性が直ちに評価できるものであり、製品開発・設計サイクルに有効な試験・評価法と期待できる。

この試験法で用いられる電磁波としては、正弦波電磁波の場合のみならず、振幅変調波の場合についても研究している⁽²⁾。この場合の電磁波の発生構成法はさらに複雑になり、多くの信号発生器を必要とする。この点が評価システムを構成するうえからネックとなるが、この点に関してはの最終年度の研究において、全く新しい方式の見込みがついている。

電波暗室で行う上記の手法は、被試験機器がある程度大きいものである場合に有効である。小さな電子機器や回路部品レベルの被試験機器に適用するために4セプテムTEMセルを開発した。この新しいタイプのTEMセルは、4個の内導体(セプテム)が対を

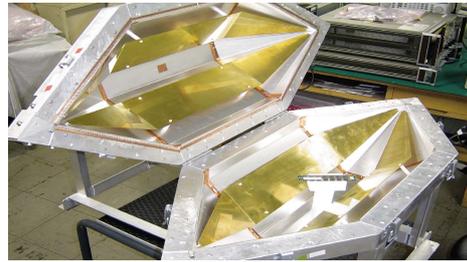


図5. 開発した4セプテムTEMセル

成し、これが直交アンテナに対応する働きをする。図5はプロトタイプ4セプテムTEMセルを示す。このセルの内部に試料を挿入し、挿入空間の断面においてTEMモードが2次的に回転するので、試料を小型のターンテーブルに置くことによってあらゆる方向からの電磁波を印加することが可能となり、小型試料のイミュニティ/感受性評価として有効に使えることになる。

3. 結論

この研究においては、不要電磁波の計測法として振幅のみならず、位相をも加味した複素係数で定義し、種々アンテナの複素係数測定法およびその複素定数を用いた時間波形の測定法を開発した。不要電磁波の計測と評価法としては、電子的に低速回転する電磁波の印加方式を開発した。この評価手法は製品開発・設計のサイクルでイミュニティ評価結果がフィードバックできるものである。回転電磁界の応用としての4セプテムTEMセルは、小さい機器の感受性評価に有効であるばかりでなく、電磁波と生体影響を研究する電磁波源としても有効である。

4. 主な発表論文

- (1) T. Iwasaki and K. Tomizawa, "Systematic Uncertainties of the Complex Antenna Factor of a Dipole Antenna as Determined by Two Methods," *IEEE Trans. on Electromagnetic Compatibility*, Vol. EMC-46, No. 2, pp. 234-245, (2004).
- (2) K. Murano, T. Sanpei, F. Xiao, C. Wang, Y. Kami, and J.L. Drewniak, "Susceptibility characterization of a cavity with an aperture by using slowly rotating EM fields, FDTD analysis and measurements," *IEEE Trans. Electromagnetic Compatibility*, EMC-46, No. 2, pp. 169-177, (2004).
- (3) L. Hamada, N. Otonari and T. Iwasaki, "Measurement of Electromagnetic Fields Near a Monopole Antenna Excited by a Pulse," *IEEE Trans. on Electromagnetic Compatibility*, Vol. 44, No. 1, pp. 72-78, (2002).
- (4) K. Murano and Y. Kami, "A new immunity test method," *IEEE Trans. Electromagnetic Compatibility*, Vol. EMC-44, No. 1, pp. 119-124, (2002).
- (5) K. Fujii and T. Iwasaki, "Evaluation of sites for measuring complex antenna factors: comparison of theoretical calculation and TRL-based experiment," *IEICE Trans. on Communications*, Vol. E83-B, No. 10, pp. 2419-2426, (2000).

低周波帯(100kHz 以下)の電磁環境制御

Control of Electromagnetic Environment in Low Frequency Band Less than 100 kHz

プロジェクトリーダー

松井 信行 名古屋工業大学・学長



1. 研究目的

パワーエレクトロニクス機器が急速に普及し、従来は大きな問題として取り上げられていなかったスイッチングに伴う低周波伝導性ノイズの問題点が顕在化してきている。図1に示すように各個別機器から発生するノイズが、需要家構内から配電系統へと面的に広がり、複雑な問題を引き起こしており、現状においてその対策は対症療法的な感を免れない。本プロジェクトでは、パワーエレクトロニクスに係わる電磁環境問題に対して、その発生メカニズムの解明から出発して最終的にその対策技術に至る統合的な手法を開発し、高調波や電磁ノイズの効果的抑制手法を提示することを目的とし、具体的には次の2点に集約し効果的に研究を推進した。

- (1) 個別機器のノイズ抑制として、スイッチング電源と電動機駆動電源のノイズ発生・伝搬機構の解明とノイズ抑制技術の確立。
- (2) 電源システム全体のノイズ抑制として、高調波の計測・同定・制御技術の確立と、これら技術を基に電力需要家内や配電系統における高調波抑制方式の確立。

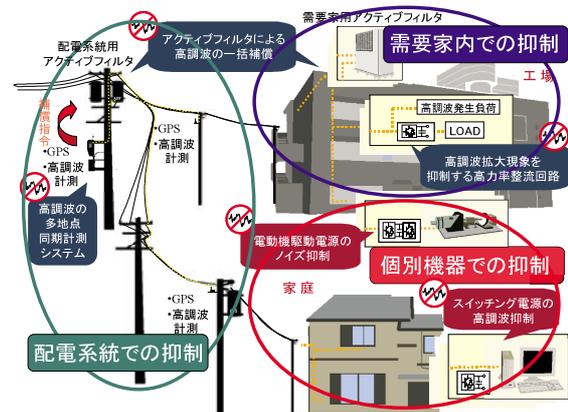


図1 パワーエレクトロニクスに係わる伝導性ノイズとその対策

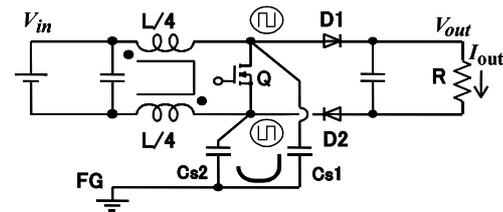


図2 平衡化昇圧形スイッチング電源

2. 研究成果概要

(1) スイッチング電源のノイズ抑制

さまざまな回路構成に適用できるノイズ抑制の基本回路方式として図2に示す平衡化回路を提案し、従来法式に比較し 20dB 以上のコモンモードノイズ低減を実現した⁽¹⁾。また、ソフトスイッチング方式コモンソース形回路により従来形に比較して 20dB 以上、さらに超低ノイズ電源の開発により従来品に比較して 40dB 以上のノイズ低減を実現した。一方、ノイズ抑制と損失低減はトレードオフ関係にあり、1 段方式 PFC コンバータの回路改良により上記と同程度のノイズ抑制時に 8% 以上の効率向上を実現した。

(2) 電動機駆動電源のノイズ抑制

図3に示すような典型的な電動機駆動システムにおいて、ノイズ発生メカニズムを明らかにし、電源側 AC リアクトル、電力変換器、電動機受電端でそれぞれノイズを抑制するための統合的な対

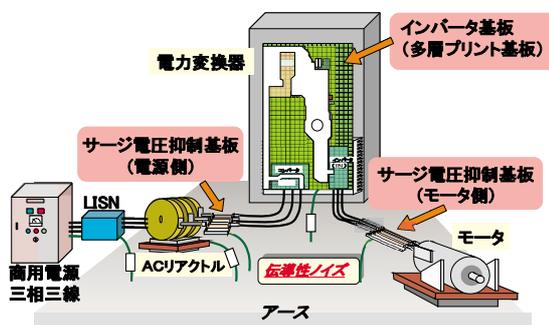


図3 電動機駆動電源の統合的ノイズ対策

策手法としての抑制用基板を提案した。提案法により従来法に比較して、コモンモードノイズで 10 ~ 25dB、マイクロサージ電圧で 10 ~ 15dB の抑制効果をそれぞれ実験で確認した⁽²⁾。

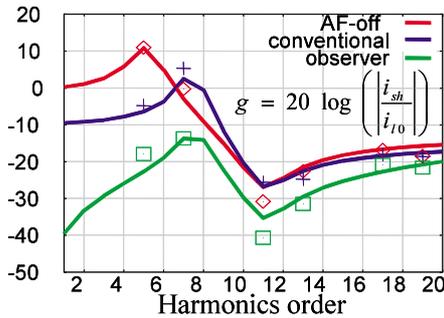


図4 高調波電流補償特性

(3) 電力需要家内の高調波抑制

需要家における負荷機器や分散電源の電流波形制御により高調波電圧抑制と機器力率改善を同時に実現する制御法を開発し、電圧ひずみ率で4%以上の改善を確認した⁽³⁾。また、従来のアクティブフィルタによる高調波一括補償では、図4に示すように補償により高調波が増大する周波数成分が存在したが、外乱オブザーバの導入により補償対象全高調波抑制を実現し、実験により提案法の有効性を確認した。

(4) 広域配電系統の高調波多地点時間同期計測

図5に示す広域配電系統高調波の多地点時間同期計測システムを提案し、GPS信号による時間同期、DSPによる高速処理、再帰的DFTによる高速演算アルゴリズムを用いて6ch、60kHzサンプリング、計測周波数3kHzの主要低次高調波のリアルタイム解析システムを開発した⁽⁴⁾。

(5) 配電系統の高調波抑制

図6は、多地点時間同期計測システムを用いた系統内全地点の高調波電圧を抑制するアクティブフィルタ制御系の構成である。従来のアクティブフィルタ設置点の高調波電圧を抑制する方式では一部の高調波電圧が2~8倍になる地点の存在が致命的であったが、本法で全地点の高調波電圧抑制を実現した。また、高調波の伝搬経路を制御するという考え方から、経路制御の基礎理論の導出とそれを用いた高調波抑制手法を提案した。経路制御の基礎理論展開は、配電系統高調波抑制に留まらず、広く分散システムのモデリングおよび設計に応用でき、新しい研究分野を創出した⁽⁵⁾。

3. 結論

本プロジェクト研究では、個別のパワーエレクトロニクス機器から発生する伝導性電磁ノイズと、これら不特定多数の個別機器が分散的に配置され、そのノイズが需要家内から配電系統へと面的な広がりをもって伝搬する電源システム全体の伝導性電磁ノイズに関し、低周波電磁ノイズの発生・計測から抑制・補償に至る広範

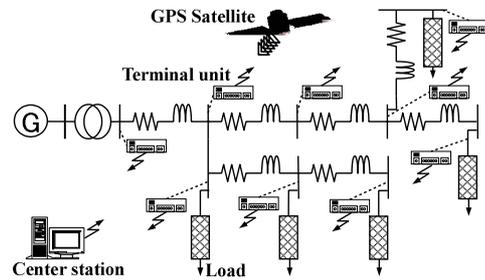


図5 配電系統高調波の多地点同期計測システム

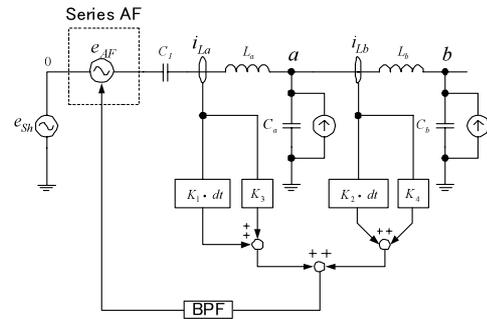


図6 配電系統用アクティブフィルタの制御系

囲での統一的な知見を得た。得られた成果を今後の機器設計に適用させることによって、パワーエレクトロニクス機器の電磁障害の未然防止ができ、高度情報化社会を支える安定、高品質、高信頼な電力インフラ構築が可能になる。

4. 主な発表論文

- (1) Masahito Shoyama, Ge Li, Tamotsu Ninomiya: "Balanced Switching Converter to Reduce Common-Mode Conducted Noise", IEEE Transactions on Industrial Electronics, 50, No.6, pp.1095-1099, (2003)
- (2) Nobuyoshi Mutoh, Joji Nakashima, Masaki Kanasaki: "Multilayer Power Printed Structures Suitable for Controlling EMI Noises Generated in Power Converters", IEEE Transactions on Industrial Electronics, 50, No.6, pp.1085-1094, (2003)
- (3) 竹下隆晴、後藤宏之、増田隆宏、松井信行: 「配電系統の高調波電圧・電流を抑制する高力率整流回路の電流波形制御」、電気学会論文誌 D 産業応用部門誌、121-D, No.9, pp.941-947, (2001)
- (4) Hiroyuki Ukai, Koichi Nakamura, Nobuyuki Matsui: "DSP and GPS based Synchronized Measurement System of Harmonics in Wide Area Distribution Power System", IEEE Trans. on Industrial Electronics, 50, No.6, pp.1159-1164, (2003)
- (5) Yasutaka Fujimoto, Takahiro Yakoh, Kouhei Ohnishi: "Dynamic Model of Decentralized Systems with Informational Connection", IEEE Trans. on Industrial Electronics, 49, No.3, pp.707-715, (2002)

デジタル回路からの不要電磁波の低減 Control of Unintentional Electromagnetic Waves from Digital Circuits

プロジェクトリーダー

古賀 隆治 岡山大学大学院自然科学研究科・教授



1. 研究目的

近い将来、クロック周波数が数GHz以上の家庭用デジタル機器が用いられるようになるが、これらの機器の不要電磁波（電磁波雑音,EMI）による様々な障害は電磁環境・相互干渉問題（EMC問題）を引き起こし、デジタルインフラの普及速度が技術的・経済的理由により抑えられることが予想される。本プロジェクトでは、従来は対症療法による対策しかなかったこの問題を解決すべく、電子装置の不要電磁波低減に関する設計理論・手法の革新を目的として、以下の課題について研究を行った。

- [A] デジタル回路基板における不要電磁波の発生機構の解明とその低減法の開発
- [B] デジタル回路基板のEMC設計ツールに関する基礎的技術開発

なお、EMC (Electromagnetic Compatibility 電磁的両立性)とは、「不要電磁波を出さず、また外部からの電磁干渉を排除して、自らの機能を発揮する性能」を意味する。すなわち、電磁的不干渉性である。

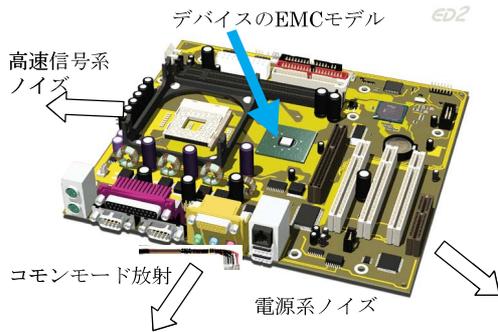


図1 デジタル回路基板のEMC問題

2. 研究成果概要

不要電磁波の系統的な把握とその低減のためには、その様々な発生機構を「発生源」「結合機構」「放射機構」に分け、それぞれのレベルを低減する設計指針を具体化することが必要である。

高速動作するデジタル電子回路からの不要電磁波の低減のための、回路設計法の基礎を構築することを目標として、下記の研究を行った（図1）。

[A]1. IC/LSIのEMCマクロモデル(LECCS)

不要電磁波の「発生源」であるデジタルIC/LSI

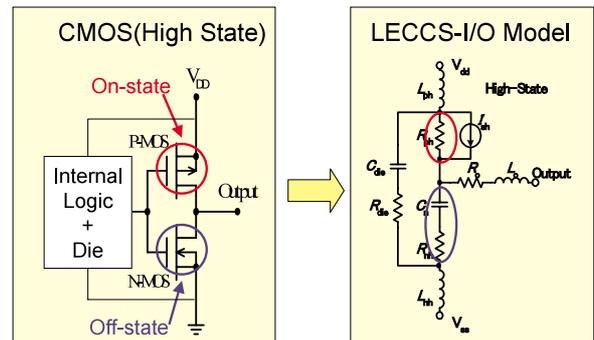


図2 デジタルIC/LSIのEMC評価モデル
出力ドライバを含むLECCS-I/Oモデル

のEMCモデルとして、「線形等価回路と内部電流源によるモデル(LECCSモデル)」とその同定法を独自提案した¹²⁾。本モデルは従来のSPICEモデルなどの複雑な非線形モデルに代わるEMC設計用モデルであり、「デジタル機器のEMC設計環境」実現に向けた標準モデルとして注目されている。図2に、本研究で提案した出力ドライバを含むモデルの例を示す。現在、ほぼ同時発生した欧州発モデル(ICEM)と統一を図るべく研究協力を行っている。

[A]2. デジタル回路基板・電源・グランド面の平面共振器モデル

多層プリント回路基板(PCB: printed circuit board)の電源供給系の電磁界モデルとして「グリーン関数の解析的効率化手法」と「セグメンテーション法」を組み

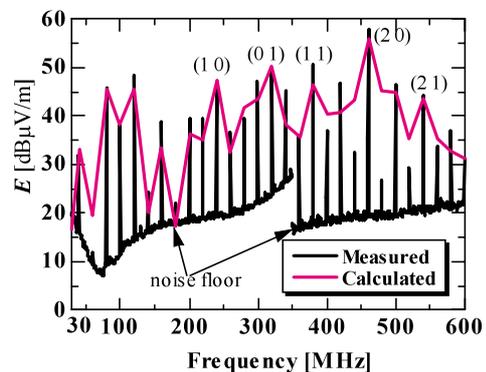


図3 回路基板からの不要電磁波強度の推定結果

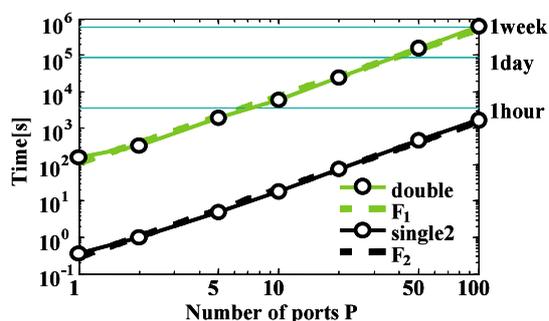


図4 PCB電源系共振の解析時間の比較

合わせ、十分な解析精度を確保しつつ (図3) ³⁾計算量の大幅低減に成功した(図4) ⁴⁾。また、基板内層への装荷抵抗膜の最適設計を行い⁵⁾、さらにコンデンサの配置位置によるEMI低減効果を高速解析して、従来は実現していなかった「低EMI電源系」「電源系デカップリング」設計の実証を行った³⁾。

[A]3. 高速信号系の不平衡度整合による共通モード低減理論

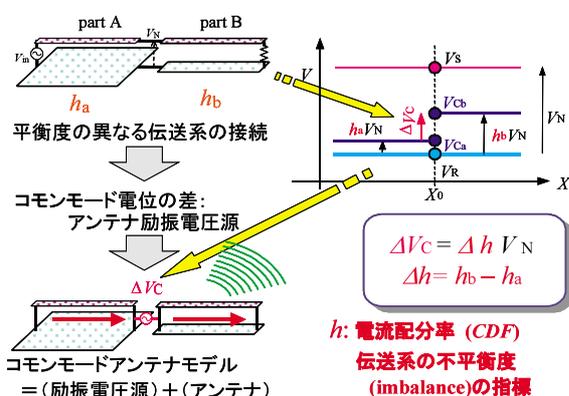


図5 不平衡度の不連続により発生する共通モード

不要電磁波の大きな発生要因の一つである共通モードの発生機構について、図5に示す「不平衡度整合」理論を提案し⁶⁾⁷⁾、これにより従来の「グランドインダクタンスを低減しなければ低EMIにはならない」という常識的設計法を越える低EMI設計法を実現した。「結合機構」と「放射機構」の分離が実現され不平衡度制御による最適設計が可能となった。

また、「不平衡度整合」理論を発展させたアイデアとして、準差動伝送方式を提案した。これは有限幅帰路配線により「不平衡度」を制御して狭い実装面積でEMI低減設計を実現する方式であり、IEEE CPMT Young Awardを受けた⁸⁾。

[B] EMC設計ツール

当初計画ではPCBの高精度電磁界解析は解析時間が長くなるため、EMC設計ツールは精度を犠牲

にして高速な最適設計用ツールとする計画であった。しかし多層PCBの平面構造に特化した高速解析手法[A]2を開発し⁴⁾、従来法に対して約400倍の高速化を実現したことが確認できた (図4)。これは従来1週間を要していた計算が1時間以下で終了することになり、設計と高精度解析をインタラクティブに繰り返すEMC設計への道を開いた。また、近傍電磁界結合の回路論的表現にも成功し、従来理論の欠落部を補う高速解析手法として評価された。

3. 結論

本プロジェクトの成果である上記の各種高速解析モデルを活用することにより、「デバイスからPCBまで一括した不要電磁波低減設計」という新たな展開を示した。本プロジェクトの成果を踏まえ、EMC設計環境の一部である標準モデルを確立するため欧米の研究グループと交流を続けている。同一目標を目指した研究協力が実効的に進行中である。

4. 主な発表論文

- (1) Y. Fukumoto, Y. Takahata, O. Wada, Y. Toyota, T. Miyashita, R. Koga, "Power Current Model of LSI/IC Containing Equivalent Internal Impedance for EMI Analysis of Digital Circuits," IEICE Trans. Commun., **E84-B**, 11, 3041-3049 (2001).
- (2) H. Osaka, D. Tanaka, O. Wada, Y. Toyota, R. Koga, "Linear Equivalent Circuit and Current Source for I/O (LECCS-I/O) Modeling of IC Power Current for EMI Simulation," Journal of Japan Institute of Electronics Packaging, **7**, 6, 517-524 (2004).
- (3) 高山恵介, 木下智博, 松石拓也, 松永茂樹, 王 志良, 豊田啓孝, 和田修己, 古賀隆治, 福本幸弘, 柴田 修, "LSIの電源端子電流モデルのEMIシミュレーションへの適用," 信学論, **J86-B**, 2, 226-235 (2003).
- (4) Z. L. Wang, O. Wada, Y. Toyota, R. Koga "Convergence Acceleration and Accuracy Improvement in Power Bus Impedance Calculation with a Fast Algorithm Using Cavity Modes", IEEE Trans. on Electromagnetic Compatibility, **47**, 1, 2-9(2004).
- (5) Z. L. Wang, O. Wada, Y. Toyota, R. Koga, "Reduction of Q-factor of resonance in power/ground planes of multilayer PCBs by using resistive metal films," Trans. IEE of Japan, **121-A**, 10, 928-932 (2001).
- (6) T. Watanabe, O. Wada, T. Miyashita, R. Koga, "Common-Mode-Current Generation Caused by Difference of Unbalance of Transmission Lines on a Printed Circuit Board with Narrow Ground Pattern," IEICE Trans. Commun., **E83-B**, 3, 593-599, (2000).
- (7) T. Watanabe, H. Fujihara, O. Wada, R. Koga, Y. Kami, "A Prediction Method of Common-mode Excitation on a Printed Circuit Board Having a Signal Trace near the Ground Edge," IEICE Trans. Commun., **E87-B**, 8, 2327-2334 (2004).
- (8) A. Namba, M. Nishihara, O. Wada, Y. Toyota, R. Koga, "Quasi-Differential Signaling System for Low EMI," Int. Conf. on Electronics Packaging, TB4-3, 288-293 (2003).

【生命科学領域】

1. 昆虫特異機能の発現機構と開発

(1) 評価対象研究推進委員会：「昆虫特異機能の発現機構と開発」研究推進委員会

(委員長) 山下 興亜 中部大学副学長
相菌 泰生 神戸大学名誉教授
小林 正彦 東京大学大学院農学生命科学研究科教授
中嶋 暉躬 サントリー生物有機科学研究所研究顧問

(2) 評価対象研究プロジェクト

番号	研究プロジェクト名	プロジェクトリーダー
1	昆虫の性決定の遺伝子ネットワーク	嶋田 透 (東京大学大学院農学生命科学研究科助教授)
2	昆虫の個体及び社会性発達の制御機構解明とその利用	片岡 宏誌 (東京大学大学院新領域創成科学研究科教授)
3	昆虫の個体維持機構の解明とその開発	柳沼 利信 (名古屋大学大学院生命農学研究科教授)
4	吸血刺咬昆虫の生理活性分子の探索と作用機構の解析	鎮西 康雄 (三重大学医学部教授)
5	昆虫の環境応答機構の解明と制御	眞山 滋志 (神戸大学農学部教授)

昆虫の性決定の遺伝子ネットワーク

Genetic Network for the Sex Determination in Insects

プロジェクトリーダー

嶋田 透 東京大学大学院農学生命科学研究科・教授



1. 研究目的

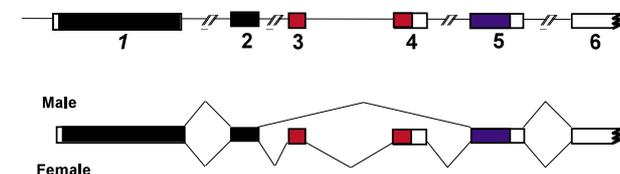
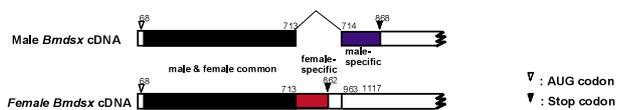
昆虫は雌雄異体であり、その雌雄は遺伝子により決定されている。昆虫の性は、脊椎動物と異なり、性ホルモンを介さずに細胞自律的に決定される。昆虫の性決定機構はキイロショウジョウバエを用いて詳細に研究されているが、ショウジョウバエの性はX染色体と常染色体の数比で決定される特殊なものであり、多くの昆虫で強力な性決定遺伝子が支配する機構とは異なっている。本研究では、昆虫の性決定機構の普遍的なモデルとして、カイコの性決定機構を解析する。性は多くの生命現象の基盤であるにもかかわらず現代生物学に残された重要な未解決問題であり、昆虫の性決定機構の解明は基礎生物学に大きく貢献する。一方で、衛生害虫や農業害虫の生殖を制御する農薬や不妊化技術の開発が社会的に要請されており、また有用昆虫による物質生産能力には雌雄で大きな差異があるので、性的人為的制御が望まれている。本研究はこれら応用分野に貢献する革新的な提案をめざす。

2. 研究成果概要

(1) 性決定研究の基盤としてのゲノム解析

他のプロジェクトとも連携してカイコの EST 解析、cDNA マイクロアレイ作成、ならびに BAC を用いた性染色体の構造解析を実施し、性決定の遺伝子レベルでの研究に必要なゲノム情報を整備した⁸⁾⁹⁾。

図1 *Bm dsx*の雌型mRNAと雄型mRNAの構造的差異:
第3エクソンと第4エクソンは雌型にのみ存在する

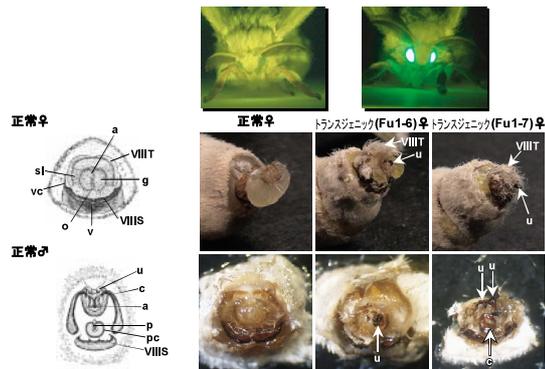


(2) *doublesex* に相同なカイコの遺伝子 *Bm dsx* の構造、発現および機能

ショウジョウバエの性決定カスケードの最下流の遺伝子である *dsx* に相同な遺伝子 *Bm dsx* をカイコ EST データベースから発見し、その遺伝子構造を明らかにするとともに、雌雄それぞれに特異的な mRNA アイソフォームが発現することを発見した²⁾ (図1)。

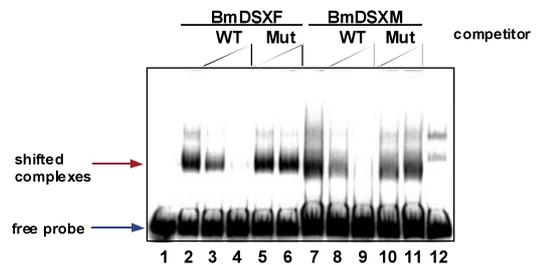
性特異的なスプライシングの機構を *in vitro* や *in vivo* で解析し、それがショウジョウバエと異なる機構、すなわち雄特異的なスプライシング抑制によって起きることを見いだした⁴⁾。また、雌雄各アイソフォーム mRNA を強制発現するトランスジェニックカイコを作成し個体の表現型を観察した。その結果、雌型 *Bm dsx* mRNA を発現させた雄個体でビテロジェニン mRNA が作られた⁷⁾。雄型 *Bm dsx* mRNA を発現させたトランスジェニック個体では、雌の外部生殖器と内部生殖器に顕著な雄性化が起きる一方で、ビテロジェニン mRNA 量が低下していた(図2)。ゲルシフトアッセイにより、BmDSX タンパク質がビテロジェニン遺伝子のプロモーターに直接作用することが明らかになった⁷⁾ (図3)。

雄型 *Bm dsx* を強制発現させたトランスジェニックカイコでは、雌成虫の外部生殖器に顕著な形態異常が発現した



- ・ 外部生殖器に、正常雌には見られないキチン質の構造が生じた
- ・ 正常な雌には無いはずの第8 腹節背板(VIIIIT)が、あたかも雄のように発達した
- ・ 一部のトランスジェニック雌成虫では、交尾器に雄のuncus (u) や clasper (c) に似た構造が形成された

BmDSXタンパク質はビテロジェニン遺伝子のプロモーター領域に結合する



The probe was incubated with rabbit reticulocyte lysate programmed with BmDSXF (lanes 2 to 6), BmDSXM (lanes 7 to 11) or with unprogrammed lysate (lane 12). No lysate was added to the reaction shown in lane 1.

(3) その他のショウジョウバエ性決定遺伝子に相同なカイコの遺伝子の構造と発現

ショウジョウバエの性決定遺伝子のうち多くがカイコ EST データベースに発見された。特に、*fruitless* 遺伝子の構造と発現を詳しく解析した。

(4) カイコのW染色体の構造と機能

RAPD 解析により、通常のカイコのW染色体を特異的に検出できる DNA マーカーを 12 個発見した。これら W 染色体特異的 RAPD を用いて、既存の W 染色体変異体の構造を解析した。その結果、W 染色体の大部分では、レトロトランスポゾンおよび DNA 型トランスポゾンが多重の入れ子構造を成す一方で遺伝子密度が極端に低いことが明らかになった^{1) 3) 5)}。この構造は常染色体とは大きく異なる。また、ある種の限性品種の W 染色体では、12 個のマーカーのうち *Rikishi* のみが見いだされ、残る 11 個が失われていた。また、雌一雄のゲノミックサブトラクションを繰り返したところ、たった一つの DNA 断片のみが再現性よく得られ、この断片は、*Rikishi* のすぐ近傍にあることが明らかになった。この *Rikishi* 領域を起点にし BAC クローンによる染色体歩行を実施し塩基配列を決定した結果、この *Rikishi* 周辺は転移因子以外の遺伝子を含む、W 染色体としては例外的な領域であることが判明した。

(5) ディファレンシャルディスプレイおよびマイクロアレイによる雌雄の比較

限性黒卵系統の胚発生初期に雌特異的に転写される遺伝子を 6 個同定した。

(7) カイコの Z 染色体の構造と機能

カイコの Z 染色体の 4 カ所の領域で BAC コンテイングの塩基配列を決定した結果、Z 染色体には分化組織特異的な遺伝子がより多く存在すること、ほとんどの遺伝子で量補正が行われないこと、ショウジョウバエ染色体との synteny が無いこと、などが明らかになった⁶⁾。

3. 結論

本研究は、昆虫の遺伝学・分子生物学の中で長年空白地帯となっていた「性決定」に分子遺伝学の手法で切り込んだ研究であり、カイコをモデルとして性決定機構の概略を描き出したものである。最も重要な課題である雌決定遺伝子 *Fem* の単離に、あと一步の所まで来ている。さらに、*doublesex* (*dsx*) 相同遺伝子が昆虫の性決定で共通に鍵遺伝子として働いていること、さらに *dsx* の性特異的スプライシングが行われることが昆虫の目を超えた特徴であることを明らかにした。しかし、*dsx* の性特異的スプライシングの機構が種によって異なっていた。

4. 主な発表論文

1. Abe, H., Ohbayashi, F., Shimada, T., Sugasaki, T., Kawai, S., Mita, K., and Oshiki, T. (2000) Molecular structure of a novel *gypsy-Ty3* -like retrotranspon,

Kabuki and nested retrotransposable elements on the W chromosome of the silkworm, *Bombyx mori*. *Mol. Gen. Genet.* **263**: 916-924.

2. Ohbayashi, F., Suzuki, M. G., Mita, K., Okano, K., and Shimada, T. (2001) A homologue of the *Drosophila doublesex* gene is transcribed into sex-specific mRNA isoforms in the silkworm, *Bombyx mori*. *Comp. Biochem. Physiol.* **128B**: 145-158.

3. Abe, H., Ohbayashi, F., Sugasaki, T., Kanehara, M., Terada, T., Shimada, T., Kawai, S., Mita, K., Kanamori, Y., Yamamoto, M.-T., and Oshiki, T. (2001) Two novel *Pao* -like retrotransposons (*Kamikaze* and *Yamato*) from the silkworm species *Bombyx mori* and *B. mandarina*: common structural features of *Pao*-like elements. *Mol. Gen. Genomics* **265**: 375-385.

4. Suzuki, M. G., Ohbayashi, F., Mita, K. and Shimada, T. (2001) The mechanism of sex-specific splicing at the *doublesex* gene is different between *Drosophila melanogaster* and *Bombyx mori*. *Insect Biochem. Mol. Biol.* **31**: 1201-1211.

5. Abe, H., Sugasaki, T., Terada, T., Kanehara, M., Ohbayashi, F., Shimada, T., Kawai, S., Mita, K., and Oshiki, T. (2002) Nested retrotransposons on the W chromosome of the wild silkworm *Bombyx mandarina*. *Insect Mol. Biol.* **11**: 307-314.

6. Koike, Y., Mita, K., Suzuki, M. G., Maeda, S., Abe, H., Osoegawa, K., De Jong P. J., and Shimada, T. (2003) Genomic sequence of 320 kb containing a *kettin* orthologue on the Z chromosome in *Bombyx mori*. *Mol. Gen. Genomics* **269**: 137-149.

7. Suzuki, M. G., Funaguma, S., Kanda, T., Tamura, T., and Shimada, T. (2003) Analysis of the biological functions of a *doublesex* homologue in *Bombyx mori*. *Dev. Genes Evol.* **213**: 345-354.

8. Mita, K., Morimyo, M., Okano, K., Koike, Y., Nohata, J., Kawasaki, H., Kadono-Okuda, K., Yamamoto, K., Suzuki, M. G., Shimada, T., Goldsmith, M. R., and Maeda, S. (2003) The construction of an EST database for *Bombyx mori* and its application. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **100**: 14121-14126.

9. Ote, M., Mita, K., Kawasaki, H., Seki, M., Nohata, J., Kobayashi, M., and Shimada, T. (2004) Microarray analysis of gene expression profiles in wing discs of *Bombyx mori* during pupal ecdysis. *Insect Biochem. Mol. Biol.* **34**: 775-784.

昆虫の個体及び社会性発達の制御機構解明とその利用

Study on Molecular Mechanisms of Insect Growth and Social Development and its Application

プロジェクトリーダー

片岡 宏誌 東京大学大学院新領域創成科学研究科・教授



1. 研究目的

昆虫の個体発達の最も顕著な特徴は、その過程に変態を組み込んだことである。その結果、昆虫は、個体発達のタイミングを環境に適応して調節することにより、生活時間や空間を拡大し、現在では地球上で最も多様な種をもつ動物として繁栄している。一方、昆虫のなかには、シロアリやミツバチのように、コロニーを形成して生息する社会性昆虫も存在する。昆虫の社会性は、コロニーを構成する個体がそれぞれの役割に適した個体発達様式を獲得することにより形成されており、より高度に環境に適応した個体発達の形態と捉えることが可能である。本研究プロジェクトでは、昆虫の最も顕著な特徴である変態をはじめとする個体発達と、社会性発達の制御機構の分子基盤を解明することにより、昆虫の生存戦略に対する統合的な理解を得る。

具体的には、昆虫の個体発達において最も重要な脱皮・変態制御機構解明に向けて、前胸腺からのエクジソン分泌が前胸腺刺激ホルモンをはじめとする複数の神経ペプチドにより、どのように制御されているか、その調節機構を解明する。さらに、昆虫の個体発育・行動制御の要となっている変態時の翅形成の分子機構、特にエクジステロイドに応答して翅が発育・退縮する機構を解明する。また、神経ペプチドをリード化合物とした昆虫発育制御法の開発のための基礎を確立する。一方、社会性発達についてはシロアリやミツバチを用いて、カースト分化や分業ともなう形態変化や生理状態の転換機構を個体発達の観点から解析し、それらがコロニーの状況に対応して、どのように制御しているか解明する。また、カースト選択的な行動を制御する遺伝子を同定し、遺伝子産物の機能や発現制御を解析することにより、昆虫の社会行動発現の分子的基盤を解明する。

2. 研究成果概要

カイコ PTH 受容体候補遺伝子として、新規膜貫通型タンパク質をクローニングした。この遺伝子について昆虫細胞や哺乳類細胞などを用いて機能的発現を行っているが、未だ成功していない。また、PTH 以外の前胸腺でのエクジソン分泌を調節する新規因子として *myosuppressin* を同定した。*myosuppressin* は前胸腺内の cAMP 量を顕著に減少させ、エクジソン分泌を抑えることが明らかとなった。さらに、前胸腺特異的遺伝子として、エクジソン合成過程でケトジオールをケトリオールへ変換する新規シトクローム P450 遺伝子など複数の遺伝子を同定することに成功した。

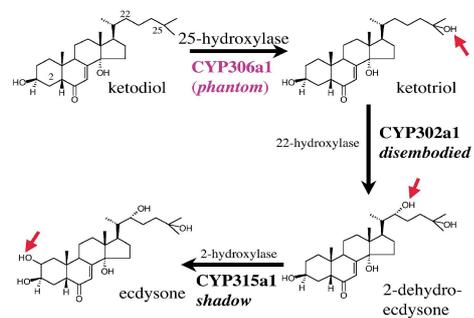


図1：エクジソン合成経路（本プロジェクトにより、25-hydroxylase として CYP 306a が同定された）

カイコ無翅突然変異 (*f1*) の原因遺伝子として、膜・カルシウム結合性タンパク質、アネキシン b13 を同定した。さらに、バキュロウィルス介在型 RNAi システムにより、野生型の翅形成に異常が引き起こされることから、アネキシンが機能的にも *f1* 原因遺伝子であることが示唆された。また、カイコ蛹期の翅形成時には、細胞死領域ではエクジソン受容体 EcRA が、細胞増殖領域では EcRB1 が特異的に発現していることを見いだした。また、アカモンドクガのメス特異的翅退縮にエクジソンカスケードの転写因子のひとつ Broad complex ならびに JH が関与することを明らかにした。



図2：変態時の翅形成機構解明に用いたカイコ無翅変異体 (*f1*) とアカモンドクガ

オオシロアリに幼若ホルモン類似体を処理することで、兵隊カーストを誘導する実験系を構築した。

この実験系により、有翅虫形質と兵隊形質は幼若ホルモンに対して異なる発生学的応答を見せることを明らかにした。また、ディファレンシャル・ディスプレイ法によるカースト特異的遺伝子の探索を行った結果、兵隊特異的に大顎腺で発現する SOL1 遺伝子を同定した。SOL1 遺伝子産物は、リポカリンファミリーに属する分泌タンパクであることから個体間相互作用に関するシグナル分子であることが期待される。実際に栄養交換によりコロニー内の他個体に伝達されることも示した。また、幼若ホルモン投与後に発現誘導・抑制される遺伝子として、シトクロム P450、クチクラタンパク質、アクチン重合に重要な Ciboulot などが同定された。また、タカサゴシロアリからは低分子炭化水素結合タンパク質や、忌避物質であるテルペンの合成に関与するグラニルグラニルニリン酸合成酵素を、兵隊特異的遺伝子産物として同定することに成功した。

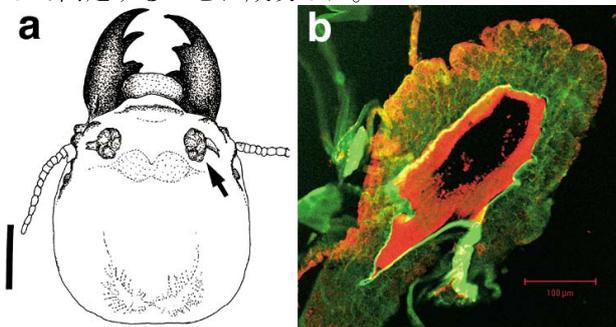


図3 オオシロアリの兵隊特異的遺伝子は大顎腺 (a: 矢印) で強く発現し、分泌タンパクをコードする。b は抗 SOL1 抗体による抗体染色。SOL1 タンパクは腺細胞で発現し貯蔵嚢内に蓄えられ分泌される。

前胸腺からのエクジソン分泌は PTH により、正に制御されていると考えられてきたが、*myosuppressin* のように負の制御も重要であることが明らかになった。このことは、エクジソン分泌が認められない5 齢初期の前胸腺を高酸素条件下で培養すると 2-3 日でエクジソン分泌が認められるようになることから、生体内でも *myosuppressin* などによりエクジソン分泌が抑えられている可能性を示しており、昆虫の発育制御において重要な発見と思われる。また、アカモンドクガのメス特異的翅退縮が、幼若ホルモンによって誘導されていることが明らかとなり、オスやカイコの翅においても JH 処理によって退縮が引き起こされることを見いだした。この結果は翅形成において JH が関与することを初めて示したものであり、JH の多様な生理機能を考える上でも重要な発見である。

一方、昆虫に特異的なレトロトランスポゾンやバキュロウイルスに組み込み、外来遺伝子を昆虫個体内で発現させることに成功した。この方法は、カイコ以外の広範な昆虫への応用が可能であり、昆虫特異的な現象の解明にとどまらず、昆虫制御法としての利用も期待される。

3. 結論

本研究プロジェクトでは、昆虫の個体発達の中心となる脱皮・変態制御、変態時の翅形成機構、さら

に個体発達の観点から見た社会性発達機構を解析した。その結果、脱皮・変態制御における前胸腺からのエクジソン分泌を抑制する新規神経ペプチドホルモン、*myosuppressin* を同定した。また、前胸腺特異的遺伝子の網羅的解析により、*myosuppressin* 受容体と思われる遺伝子が前胸腺にも存在していることが明らかになり、PTH 受容体候補遺伝子やエクジソン合成遺伝子の同定も進んだことから、前胸腺におけるエクジソン分泌調節機構の全貌解明への糸口となると確信している。また、エクジソンの翅形成における性特異的な作用、領域特異的な作用、さらに、翅退縮における幼若ホルモンの関与が、カイコ突然変異体やアカモンドクガを用いて本研究により初めて明らかとなった。さらに、f1 無翅欠損変異体の原因遺伝子としてアネキシンを同定できたことは、翅形成においてエクジソンが関与する新たなシグナル伝達経路が存在する可能性を示している。また、非モデル昆虫への外来遺伝子導入法を開発したことで、得られた成果をより一般化するために非モデル昆虫へ適応も可能であると考えている。一方、社会性発達を個体発達の観点から見ることで、これまで生態学の対象であった社会性昆虫について分子生物学的解析手法を用いる研究材料として確立した。その結果、カースト制御フェロモンとして機能する可能性のある SOL1 など、カースト特異的遺伝子を多数見だし、これらはカースト分化のマーカーとしても有用であることが分かった。また、幼若ホルモンによるカースト分化誘導も可能になり、幼若ホルモン受容機構の一助となるばかりでなく、内分泌系や環境適応的解明に表現型を変化させる機構解明に向けて、進化学的な観点からもその発展が期待される。

4. 主な発表論

1. R Niwa, T Matsuda, T Yoshiyama, T Namiki, K Mita, Y Fujimoto, and H. Kataoka. Cyp306a1, a member of cytochrome P450, is essential for ecdysteroid biosynthesis in the prothoracic glands of *Bombyx* and *Drosophila*. *J. Biol. Chem.* 279,35942-35949, 2004
2. M Shionoya, H Matsubayashi, M Asahina, H Kuniyoshi, S Nagata, L. M. Riddiford, and H Kataoka. Molecular cloning of the prothoracicotropic hormone from the tobacco hornworm, *Manduca sexta*. *Insect Biochem Mol Biol.* 33, 795-801, 2003
3. S Lobbia, K Niitsu, and H Fujiwara. Female-specific wing degeneration caused by ecdysteroid in the tussock moth, *Orgyia recens*: Hormonal and developmental regulation of sexual dimorphism formation. *J. Insect Science* 3, 1-7, 2003
4. M.T Matsunaga, and H Fujiwara. Identification and characterization of genes abnormally expressed in wing-deficient mutant (fl) of the silkworm, *Bombyx mori*. *Insect Biochem Molec. Biol.* 32, 691-699, 2002
5. T Miura, S Koshikawa, and T Matsumoto. Winged presoldiers induced by a juvenile hormone analogue in *Zootermopsis nevadensis*: implications for plasticity and evolution of caste differentiation in termites. *Journal of Morphology* 258, 22-32, 2003
6. T Miura, Morphogenesis and gene expression in the soldier-caste differentiation of termites *Insectes Sociaux* 48, 216-223, 2001

昆虫の個体維持機構の解明とその開発

Molecular Mechanisms of Individual Preservation in Insects

プロジェクトリーダー

柳沼 利信 名古屋大学大学院生命農学研究科・教授



1. 研究目的

1) 個体・生命維持の観点から昆虫休眠の分子機構を解明すること
 2) 休眠特異的な因子・遺伝子を利用し、有用昆虫の生命維持期間の拡大・長期保存法の作出に資することを目的とし、特にカイコの胚休眠（今井邦雄・塩見邦博・新美輝幸・柳沼利信）、ヤマムユの潜幼虫休眠（鈴木幸一）に注目した。

2. 研究成果概要

1) **カイコ胚休眠**：囊胚期に生じる休眠は、母蛹の食道下神経節（SG）が分泌する休眠ホルモン（DH）が発育卵巣に作用することによって誘導される。

(1) **休眠ホルモンの食道下神経節に特異的な発現**：DH は 24 個のアミノ酸から構成される神経ペプチドであり、C 末端側に特異的配列 FXPRL-アミド(a) を持つ。DH 遺伝子が SG 中の 7 対の神経分泌細胞でのみ発現するために必須な調節領域（cis-element）を決定し（図 1）、これを認識する転写因子の候補を提案した¹⁾。

正常な DH 遺伝子上流域 20 個の塩基配列を潰した

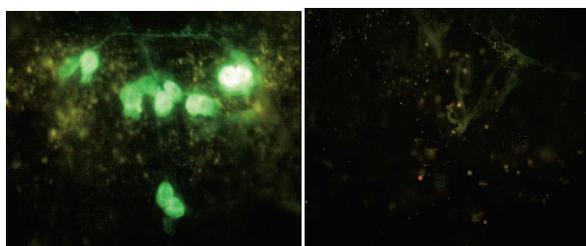


図 1. カイコ食道下神経節内の 14 個の神経分泌細胞に特異的な発現。DH 遺伝子上流域 -7k に蛍光タンパク質（GFP）cDNA を繋いだ遺伝子を運ぶ核多角体病ウイルスを用いて細胞に発現させる系を用いた。DH 遺伝子の調節領域 -1k 付近の 20 個の塩基の配列を壊すと GFP の特異的な発現が消失する。

(2) **休眠誘導と休眠ホルモン受容体遺伝子（DHR）**：G-タンパク質共役/7 回膜貫通型受容体（GPCR）遺伝子を単離し、アフリカツメガエル卵母細胞発現系を用いた DH との結合解析および短二本鎖 RNA や特異抗体を用いた受容体発現・機能阻害により休眠卵産生阻害が生じることから DH 受容体遺伝子であること（図 2）を証明した²⁾。

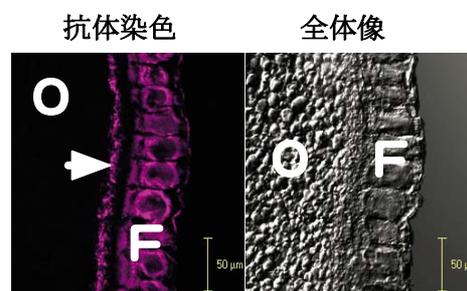


図 2. 特異抗体を用いた DH 受容体の染色。矢印がカイコ卵母細胞膜に発現する DHR を示す。O, 卵母細胞；F, 濾胞細胞。5 日齢蛹の卵巣基部使用。

(3) **休眠開始と酸化抵抗性遺伝子（OXRI）**：休眠開始・維持に関わる候補遺伝子として OXRI を単離した。カイコ卵での詳細な機能解析はまだであるが、キイロショウジョウバエに形質転換した所、成虫は酸化抵抗性を示し、寿命の拡大が認められた³⁾。カイコ OXRI はショウジョウバエの核内で発現していることなどから、既知の寿命拡大に関わる因子とは異なる作用を持つと考えられる。

(4) **休眠覚醒と低温誘導性遺伝子（Samui）**：低温馴化による休眠覚醒に関わる低温誘導性遺伝子 Samui（寒い）を単離した（図 3）。このタンパク質は、ヒト silencer of death domains (SODD) が持つ BAG-domain と類似した領域を持ち、Hsp70 と結合することから、BAG-タンパク質族の一員と考えられる。BAG-タンパク質族は他のタンパク質と多量体を形成することで、下流へのシグナルの伝達を調節するタンパク質と考えられる。Samui タンパク質も休眠覚醒に向けて低温情報を伝達する機能を有するものと考えられた⁴⁾。

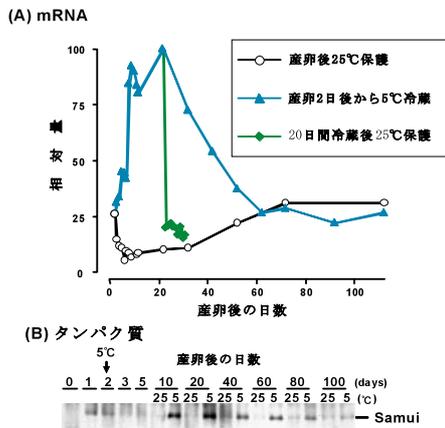


図3. 休眠卵において *Samui* の mRNA・タンパク質の発現は 5℃ 冷蔵で活性化される。

2) ヤママユ潜幼虫休眠：幼虫体が形成され、孵化直前で休眠する昆虫である。これまで昆虫で単離されている因子・ホルモンではない新規の調節因子が関わると考えられる。

(1) 休眠維持(抑制)因子 (Repressive Factor, RF) と成熟因子 (Maturation Factor, MF)：中胸部位から分泌する RF が休眠を維持し、RF が消失することで休眠覚醒が生じるとともに、腹部第 2～5 節に存在する MF が活性化し、後休眠期に進む。RF は 5 個のアミノ酸からなる DILRG-アミドであること、MF はペプチド様因子であることを明らかにした。また、DILRG-a 添加によりラット肝がん細胞増殖の抑制効果が認められること (図4) を示した⁵⁾。

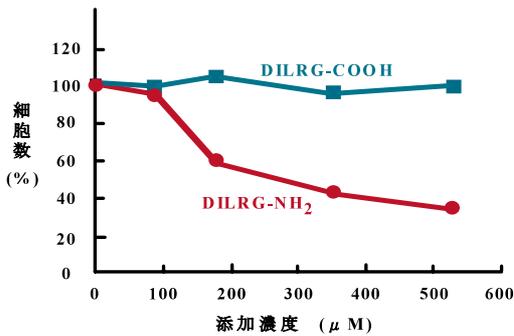


図4. ヤママユの休眠維持(抑制)因子 (RF) の添加量とラット肝がん細胞増殖阻害との関係。縦軸は最初の細胞数を 100 とし示した。横軸は添加した RF の量である。細胞は種々の濃度の RF と 48 時間培養された。RF ペプチドの C 末端のアミド化をなくすと阻害効果を失う。

3. 結論

1) カイコ胚休眠：

母性調節因子である休眠ホルモンが食道下神経節の 14 個の細胞のみで発現するのは、*DH* 遺伝子の約 -1k 上流域に存在する 20 個の塩基の配列によること

が明らかとなった。

DH 受容体を明らかにすることで、*DH* 情報がどのように卵母細胞内に伝達されるかを解析する上での突破口を開くことができた。シグナル伝達下流に Ca^{2+} とリン酸化・脱リン酸化が関わることが示唆された。また、FXPRL-a ペプチド族は全昆虫に認められ、これまで機能が明確なのは *DH* とフェロモン生合成活性化神経ペプチド (PBAN) である。*DHR* の発見は、昆虫一般における FXPRL-a ペプチドの新規機能解析に有力な道具をもたらしたことになる。

休眠開始期に発現する遺伝子がキイロショウジョウバエの成虫寿命の拡大に関わることが判明した。

低温誘導性遺伝子 *Samui* が低温情報伝達に関わる可能性が示唆された。

2) ヤママユ潜幼虫休眠：

この休眠は、全く新規の 2 種類のペプチドによって調節されていることが明らかとなった。また、維持因子であるペプチドはラットの肝がん細胞の増殖阻害を示すことが明らかとなった。

以上の成果は、休眠特異的発現を示す因子、遺伝子の解析が休眠機構解析に貢献するばかりでなく、通常の発生・発育の機構解析に異なる切り口から貢献しうるものであることをも示している。

研究協力者

今井 邦雄 (三重大学生物資源学部)
 塩見 邦博 (信州大学繊維学部)
 鈴木 幸一 (岩手大学農学部)
 新美 輝幸 (名古屋大学大学院生命農学研究科)

4. 主な発表論文

- (1) Shiomi, K., Kajiura, Z., Nakagaki, M. and Yamashita, O. (2003) Baculovirus-mediated efficient gene transfer into the central nervous system of the silkworm, *Bombyx mori*. *J. Insect Biotechnol. Sericol.* **72**, 149-155.
- (2) Homma, T., Watanabe, K., Kataoka, H., Imai, K., Kamba, M., Niimi, T., Yamashita, O. and Yaginuma, T. (2004) G-protein-coupled receptor for a maternal control factor, diapause hormone acting prior to egg formation. *Submitted.*
- (3) Takahashi, M., Niimi, T., Yamashita, O. and Yaginuma, T. (2004) Functional analysis of *Bombyx* homolog of oxidation resistance gene 1. *Proc. Arthropod. Embryol. Soc. Jpn.* **39**, 67.
- (4) Moribe, Y., Niimi, T., Yamashita, O. and Yaginuma, T. (2001) *Samui*, a novel cold-inducible gene, encoding a protein with a BAG domain similar to silencer of death domains (SODD/BAG-4), isolated from *Bombyx* diapause eggs. *Eur. J. Biochem.* **268**, 3432-3442.
- (5) Yang, P., Abe, S., Zhao, Y., An, Y. and Suzuki, K. (2004) Growth suppression of rat hepatoma cells by a pentapeptide from *Antheraea yamamai*. *J. Insect Biotechnol. Sericol.* **73**, 7-13.

吸血刺咬昆虫の生理活性分子の探索と作用機構の解析

Identification, Activity and Mode of Action of Bio-active Molecules from Blood-Sucking and Stinging Insects

プロジェクトリーダー

鎮西 康雄 三重大学医学部・教授



1. 研究目的

この研究は、吸血昆虫や刺咬昆虫のもつ特異な活性分子を探索し、機能を解析して、医薬品や研究のための試薬などの元となる分子を見つけ、昆虫のもつ未利用の機能を応用開発しようとするものである。また吸血昆虫によって媒介される疾病の媒介機構を明らかにすることも目的とした。

- ① 吸血昆虫・ダニの唾液腺に含まれる血管や血液に特異な活性を持つ分子を探索する。(三重大医・神戸大農)
- ② マラリア原虫の媒介蚊ハマダラカへの感染に関わる分子を同定し機能を解析する。(三重大医)
- ③ 刺咬昆虫の毒腺に含まれる神経麻痺活性など特異な作用機序を持つ化合物を高感度分析法の開発を基盤として解析する。(大阪市大理)

2. 研究成果概要

(1) 吸血昆虫唾液腺の生理活性分子の探索と作用機構の解明

各種吸血昆虫はその唾液腺に宿主動物の血液や血管を制御し吸血を助ける活性分子を持つことが知られている。これらの活性分子を探索同定し、機能を解析することによって、血液や血管を制御する医薬品のリード分子として開発できる可能性を秘めている。そこで、ハマダラカ・ブラジルサンシガメ・フタトゲチマダニを材料として、EST data base 解析を行い、その中から一定の基準によって選定した遺伝子のタンパク質を発現し、機能解析を行った。

その結果、①血小板凝集阻害活性分子を、ブラジルサンシガメから2分子 (triplatin1,2) 同定し機能を解析した。②接触相活性化阻害分子をブラジルサンシガメから2分子

(sasigamin1,2)、ハマダラカから2分子 (hamadarin1,2)、フタトゲチマダニから1分子 (haemophysalin) 同定し機能を解析した。③抗凝固活性分子を、ブラジルサンシガメから1分子 (triatin)、ハマダラカから1分子 (stephensin)、フタトゲチマダニから2分子 (madanin1,2) 同定し機能を解析した。

このうちハマダラカ (図1) から同定された Hamadarin は接触相活性化阻害活性をもち、凝固系第 XII 因子の活性化阻害をして内因系凝固を阻害すること、また同時に高分子キノーゲンの活性化を抑制して、痛みの原因となるブラジキニンの生成を抑制することを明らかにした (図2)

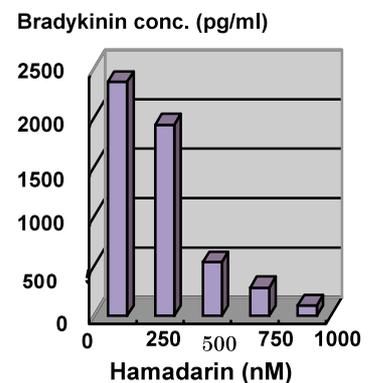


図2 Hamadarin によるブラジキニン生成の阻害

(2) ハマダラカによるマラリア原虫媒介機構の解明

マラリア原虫はハマダラカが媒介する。その特異性を明らかにすること、媒介の条件となる宿主細胞への感染ステージの EST data base 解析を行った。この中から選定した遺伝子に注目し、細胞への接着や侵入 (感染) に必須の分子を原虫側・宿主媒介蚊側双方から明らかにするため、遺伝子ノックアウトした原虫を作製しその表現型を解析することで、この遺伝子機能を解析した。

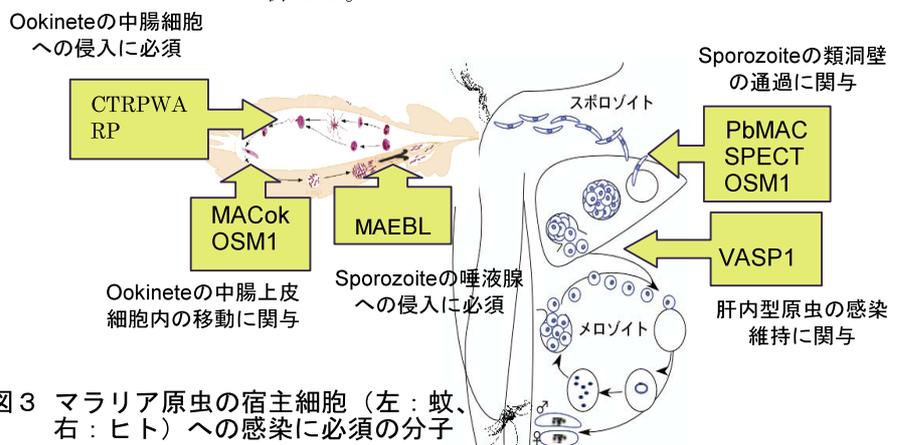


図3 マラリア原虫の宿主細胞 (左: 蚊、右: ヒト) への感染に必須の分子



図1 吸血中のハマダラカ

図3に示すような多くの分子を同定し、その機能を解析できた。①マラリア原虫オオキネートが中腸細胞への侵入や移動に関わる分子を4分子(CTRP, OSM1, MACok, WARP)同定し、それぞれの機能を解析した。②中腸スポロゾイトが唾液腺への接着侵入に必須の分子を1分子(MAEBL)同定し、細胞内局在や機能を解析した。③唾液腺スポロゾイトが動物肝細胞への感染に関わる必須の分子を3分子(SPECT, OSM1, MAC)同定し機能解析を行った。④赤外型原虫(肝臓型原虫)の肝細胞内での増殖に関わって必須と考えられる分子を1分子(VASPI)同定し機能解析した。

(3) 刺咬昆虫の麻痺性神経毒の単離/構造/合成 作用機構の解析 (大阪市大院理・大船泰史教授)

昆虫の刺咬毒には脊椎動物や無脊椎動物など広範に亘って神経麻痺作用を示す低分子成分の存在が知られている。それらの内、特異な化学構造、あるいは作用機序を持つ化合物の探索、単離、構造の解析を行い、その活性特性を検討した。特異活性成分の化学合成と構造活性相関研究により、有効な活性分子を設計・合成し、神経機能解明のための手段物質や医薬・農薬のリード物質の開発を行った。



図4. 刺咬昆虫の狩

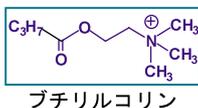
1. 刺咬昆虫の毒液の直接解析 独居性ハチ、サソリ、サシガメの毒液(混合)成分

高感度機器分析法の導入と開発
各種MS, NMR, 化学合成の併用

MULDI-TOF-MSIによるスクリーニング ↓ LC-HRMSのデータベースの構築

低分子有機化合物からペプチドまで全構造解析

特異活性の解析



2. 四角酸(スクアリン酸)の活用と神経麻痺ポリアミンの合成

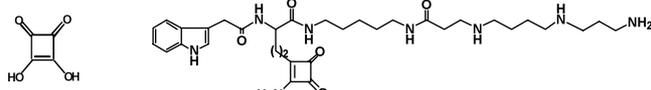


図5. 構造解析の方法論と四角酸の活用

その結果、①各種MS法によるハチ、サソリ、サシガメの神経麻痺性ペプチド類の単離・構造・活性特性を解析した。②高分解能MSとLCの組み合わせによるハチ毒アミン類のデータベースを構築し新規アミン類を量産した。③各種分析法によるアナバチ類の毒液の全成分解析を行い、複合分子作用による持続性麻痺活性特性を解明した。④ブチリルコリンをはじめとする各種新規コリン類縁体を化学合成し構造確認と量産を行った。⑤スクアリン酸(四角酸)を用いた高活性ポリアミン毒を合成し、MS標識分子としての活用法も開発した。

3. 結論

吸血昆虫や刺咬昆虫から新規の活性分子を多数同定し、それらの機能を解析した。またマラリア原虫の宿主細胞への感染に必須の分子を同定し機能を解析した。これらの分子は、医薬や農薬、更には生命科学研究のための試薬としても利用可能であることを示すことが出来た。

4. 主な発表論文

- (1) H. Isawa, M. Yuda, Y. Orito and Y. Chinzei. A Mosquito salivary protein inhibits activation of the plasma contact system by binding to factor XII and high molecular weight kininogen. *J. Biol. Chem.*, 277, 27651-27658 (2002)
- (2) H. Isawa, M. Yuda, K. Yoneda and Y. Chinzei. The insect salivary protein, prolixin-S, inhibits factor IXa generation and Xase complex formation in the blood coagulation pathway. *J. Biol. Chem.*, 275, 6636-6641(2000)
- (3) T. Ishino, K. Yano, Y. Chinzei and M. Yuda Cell passage activity is required for the malarial parasite to cross the liver sinusoidal cell layer. *PLoS Biology*, 2, 77-84 (2004)
- (4) T. Kariu, M. Yuda, K. Yano and Y. Chinzei. MAEBL is essential for malarial sporozoite infection of the mosquito salivary gland. *J. Exp. Med.* 195,1317-1323 (2002)
- (5) T. Shinada, Y. Nakagawa, K. Hayashi, G. Corzo, T. Nakajima, and Y. Ohfuné Syntheses and Paralytic Activities of Squaryl Amino Acid-Containing Polyamine Toxins. *Amino Acids*, 24, 293-301 (2003)
- (6) L. Dai, G. Corzo, H. Naoki, M. Andriantsiferana, and T. Nakajima. Purification, structure-function analysis, and molecular characterization of novel linear peptides from scorpion *Opisthacanthus madagascariensis*. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 293, 1514-1522 (2002)

昆虫の環境応答機構の解明と制御

Mechanisms and Regulation of Bioresponses of Insects to Environment

プロジェクトリーダー

眞山 滋志 神戸大学農学部・教授



1. 研究目的

昆虫はさまざまな環境条件の中で、ストレス状況を生き抜き、繁殖効率を最大にするため他の生物との緊密で精巧な関係を形成してきた。このプロジェクトは、これらの適応の機構を探り、植物-食植者-微生物関係を解明することで新しい農業生産に活かせる技術を開発し、持続可能な環境と社会を構築する手立てとすることを目的とした。

<物理環境応答>

(1) 昆虫は生存に不適の環境を、休眠や移動による住み場所からの脱出等で切り抜ける。休眠と連続的な発育・生殖は発生プログラムを切り替え、翅型などの多型の場合は形態形成のプログラムを変更する。この現象は広い範囲の生物にみられ、そのプログラム変更は不適環境の到来以前に行われる。一般的に見られるのは光周期を token として、セットになった表現形質のどちらかを選ぶ形で行われる。この現象は光周性と呼ばれ、生物学的にも非常に興味深いものであるだけでなく、農業生産の現場でも重要なものである。しかしながら、この現象の分子機構はほとんど分かっていない。われわれは、この分子機構の解明にチャレンジした。

(2) 光周性は概日振動のひとつの表現であると考えられているが、近年ショウジョウバエで概日振動の分子機構が解明されてきた。ここで明らかになった機構(遺伝子も含め)が、哺乳類においても保存されていることが明らかになったのは、最近の生物学界におけるひとつのエポックであった。ショウジョウバエの機構が実際のどの程度普遍性を持つのかについては昆虫の多様性がひとつの試金石となる。そこで、ゴキブリと、二種の鱗翅目昆虫を用い、概日振動にかかわる遺伝子をクローニングし、その構造と局在及び動態を調べた。

<生物環境応答>

(1) 植物根内生細菌が、各種植物にニジュウヤホシテントウに対する抵抗性を誘導するか否かを検討した。誘導が起こる場合にはその抵抗性誘導機構の解明を試みた。さらに、ニジュウヤホシテントウの寄主特異性における誘導抵抗性の役割について検討した。

(2) 植物葉面生息細菌を分離し、これにキチン分解能力を付与し、これを用いてニジュウヤホシテントウ中腸の囲食膜をターゲットとした生物防除法の確立を試みる。さらに、植物葉面生息性をもつ昆虫病原細菌を探索・単離し、これを用いた安定・持続的な食葉性害虫生物防除法の確立を試みた。

2. 研究成果概要

<物理環境応答>

(1) ゴキブリ、カイコおよびサクサンで概日時計に関連する遺伝子のクローニングを行った。ほとんどの場合、ショウジョウバエに相同のものが得られた半面、鱗翅目では Clk では Q-rich 領域がなかった。その代わりに働く Cyc の C-末端領域がカイコとサクサンで保存されていた。

(2) ゴキブリ、カイコ、サクサンで概日振動関連タンパク質の共存する神経細胞を同定した。鱗翅目昆虫 2 種では、これらの共存部位はショウジョウバエと異なる独特のものがある(前額神経

球や、食道下神経節)。3 種とも Period タンパク質は細胞質に局在し、核に入ることはなかった(図 1)。これは、ショウジョウバエとは異なる。

(3) 時計のタンパク質とインドールアミン N-アセチル転移酵素 NAT が共存する部分があった。そこで NAT の遺伝子をクローニングを行った。バキュロで発現したサクサン NAT タンパク質は酵素活性を有した(図 2)。カイコのケースでは脊椎動物 NAT 遺伝子発現で見られたように E-box(canonical)が NAT の上流転写制御領域に存在した。E-box には Bmal1(昆虫では Cyc)という転写制御因子が結合する。つまり、NAT は Clock controlled gene である。このことから、インドールアミン代謝系は時計に制御されその出力系にかかわっている可能性が示された。

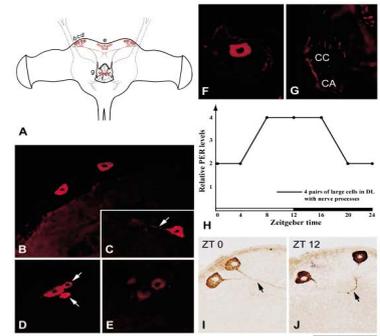


図 1) カイコ脳における概日時計遺伝子蛋白質 (PER) の発現

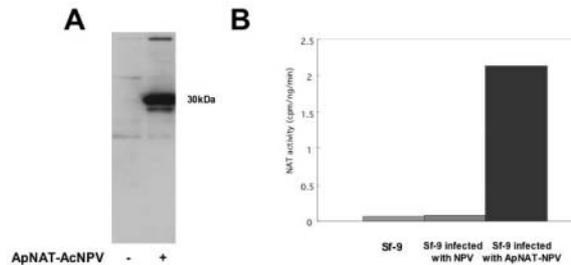


図 2) サクサン NAT の発現と酵素活性の確認
バキュロウイルス発現系によって作成した NAT に酵素活性が確認された。

(4) サクサンの休眠覚醒と脱皮ホルモン(エクダイソン)、NAT の活性および 5HT にパラレルな変化が見られた。NAT 活性の変動は、休眠覚醒のシグナルの蓄積に対応して上昇した。また、メラトニンの概日振動と光周性が観察された(図 3)。このことから、サクサンの概日振動と光周性の制御にインドールアミン代謝系が重要な関与をすることが示唆された(即ちメ

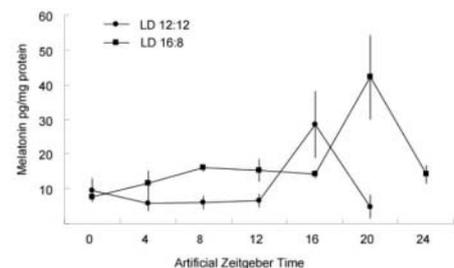


図 3) サクサン脳におけるメラトニンの概日振動と光周性が確認された。

ラトニンは概日時計の針として、セロトニンまたはメラトニンはエクダイソン合成のために放出される前胸腺刺激ホルモンの放出因子として、NATは光周期の数の計測器として)。

<生物環境応答>

ナス科植物の specialist herbivore であるニジュウヤホシテントウ (*Epilachna vigintioctopunctata*) を用い、その寄主特異性がどのような機構によって決定されているかを検討した。その結果、ニジュウヤホシテントウの寄主範囲の決定には、3つのステップ、すなわち寄主植物の認識、静的抵抗性の打破、ならびに誘導抵抗性の打破が関わっていることが明らかとなった。ニジュウヤホシテントウは、これら3つのステップをすべて通過することができた場合のみ、その植物を寄主とすることができる。誘導抵抗性は、Specialist の適応を阻害する最後のバリエーションであると考えた。

つぎに、ニジュウヤホシテントウの生物防除法の開発を試みた。昆虫中腸内の囲食膜はキチンで構成され、消化吸収に関与するミクロビリーの保護および病原性微生物に対する防御障壁として機能することが知られている。そこで、トマト葉面に生息する細菌を利用し、囲食膜を攻撃することを考えた。まず、研究室実験圃場のビニルハウス内で栽培したトマト葉面からキチン分解性細菌の分離を試みたところ、2種類のキチン分解性細菌 (KPM-012B, -015R) と分離頻度の高い1種類の細菌 (KPM-007E) が得られた。KPM-015P は *Rhizobacter* 属細菌、KPM-012B は *Alcaligenes* 属細菌、KPM-007E は *Enterobacter cloacae* と同定された。KPM-007E にキチナーゼ生産能を付与するため、*Kurthia zophii* 由来キチナーゼ遺伝子(chiSH1)を導入した。さらに、本形質転換体 (KPM-007EC) からのキチナーゼ放出効率を高めるため、土壌から KPM-007EC に感染する溶菌型バクテリオファージ (EcP-01) を分離し、特に溶菌効率の高いバクテリオファージ (EcP-01) を選抜した。KPM-007EC が菌体に生産・蓄積しているキチナーゼを EcP-01 の感染により溶菌させたところ、KPM-007EC から十分なキチナーゼが放出された。そこで、KPM-007EC/EcP-01、-012B および-015R をアルギン酸ビーズに包埋しトマト葉に噴霧処理したところ、ニジュウヤホシテントウ成虫による食害が抑制された。しかしながら、本処理法は幼虫に対しては必ずしも効果的な抑制効果を示さなかった。そこで、ニジュウヤホシテントウ幼虫に対して病原性を示す細菌の選抜を試みたところ、本幼虫を赤く変色させ、さらに致死させる細菌が選抜された (図4)。本細菌は、*Pseudomonas fluorescens* と同定された。次に、本細菌懸濁液をトマト苗に噴霧処理し、トマト植物上での3齢幼虫に対する抑制効果を検討したところ、3齢から蛹の時期において90%以上の致死効果が得られた。さらに、本細菌懸濁液をハスモンヨトウ、シルバーリーフコナジラミ、ミカンキイロアザミウマおよびトマトハモグリバエに体表感染または経口導入処理したところ、それらすべての供試昆虫において高い致死効果が得られた。



図4) 葉面生息性細菌を利用した食葉性害虫抑制システムの開発
食葉性昆虫に感染する常在性病原菌を単離した。

3. 結論

昆虫の概日時計の多様性と、昆虫における光周性の分子機構解

明の手がかりが得られた。特に概日時計の出力系にインドールアミン代謝系が関わっていることが示唆されたが、概日振動と光周性の関係についてのリンクとして重要な意味があると考えられる。

また、Specialist herbivore の寄主特異性と植物誘導抵抗性の関係について明らかにするとともに、植物葉面微生物を用いたその防除法を開拓した。

4. 主な発表論文

- 1) Sattelle, D.B., Harrison, J.B., Chen, H.H., Bai D. and Takeda M. (2000) Immunocytochemical localization of putative γ -aminobutyric acid receptor subunits in the head ganglia of *Periplaneta americana* using an anti-RDL C-terminal antibody. *Neurosci. Lett.* 289, 197-200.
- 2) Ichihara, N., Okada, M. and Takeda, M. (2001) Purification of polymorphic arylalkylamine *N*-acetyltransferase from the American cockroach, *Periplaneta americana*. *Insect Biochem. Molec. Biol.* 32, 15-22.
- 3) Yamano, H., Watari, Y., Arai, T. and Takeda, M. (2001) Melatonin in drinking water influences a circadian rhythm of locomotor activity in the house cricket, *Acheta domestica*. *J. Insect Physiol.* 47, 943-949.
- 4) Matsumoto, M. and Takeda, M. (2002) Changes in brain monoamine contents in diapause pupae of *Antheraea pernyi* when activated under long-day and by chilling. *J. Insect Physiol.* 48, 765-771.
- 5) Takikawa, Y., Mori, H., Otsu, Y., Matsuda, Y., Nonomura, T., Kakutani, K., Tosa, Y., Mayama, S. and Toyoda, H. (2002) Rapid detection of phyloplane bacterium *Enterobacter cloacae* based on chitinase gene transformation and lytic infection by specific bacteriophages. *J. Appl. Microbiol.* 93, 1042-1050.
- 6) Uno, T., Ueno, M., Kikuchi, M. and Aizono, Y. (2002) Purification and characterization of nucleoside diphosphate kinase from the brain of *Bombyx mori*. *Arch. Insect Biochem. Physiol.* 50, 147-155.
- 7) Asano, H., Bembek, J. and Takeda, M. (2003) Multiple forms arylalkylamine *N*-acetyltransferase (NAT) from cockroach female colleterial glands and activity changes during oocyte maturation. *Comp. Biochem. Physiol. Part A* 134, 795-803.
- 8) Iida, Y., Matsuda, Y., Saito, R., Nakasato, M., Nonomura, T., Kakutani, K., Tosa, Y., Mayama, S. and Toyoda, H. (2003) Efficient release of overproduced gene products from *Escherichia coli* BL21(DE3) by lytic infection with newly isolated bacteriophages. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 67, 198-202.
- 9) Markova, E.P., Ueda, H., Sakamoto, K., Oishi, K., Shimada, T. and Takeda, M. (2003) Cloning of *Cyc* (Bmal-1) homolog in *Bombyx mori*; Structural analyses and the tissue specific distributions. *Comp. Biochem. Physiol. Part B* 134, 535-542.
- 10) Niva, C.C. and Takeda, M. (2003) Effects of photoperiod temperature and melatonin on nymphal development, polyphenism and reproduction in *Halymorpha halys* (Heteroptera: Pentatomidae). *Zool. Sci.* 20, 963-970.
- 11) Otsu, Y., Matsuda, Y., Shimizu, H., Ueki, H., Mori, H., Fujiwara, K., Nakajima, T., Miwa, A., Nonomura, T., Sakuratani, Y., Tosa, Y., Mayama, S. and Toyoda, H. (2003) Biological control of phytophagous ladybird beetles *Epilachna vigintioctopunctata* (Coleoptera: Coccinellidae) by chitinolytic phyloplane bacteria *Alcaligenes paradoxus* entrapped in alginate Beads. *J. Appl. Entomol.* 127, 441-446.
- 12) Otsu, Y., Mori, H., Komuta, K., Shimizu, H., Nogawa, S., Matsuda, Y., Nonomura, T., Sakuratani, Y., Tosa, Y., Mayama, S. and Toyoda, H. (2003) Suppression of leaf feeding and oviposition of phytophagous ladybird beetles (Coleoptera: Coccinellidae) by chitinase gene-transformed phyloplane bacteria and their specific bacteriophages entrapped in alginate gel beads. *J. Econ. Entomol.* 96, 555-563.
- 13) Shao, Q.-M., Tanaka, S. and Takeda, M. (2003) Immunohistochemical localization of clock proteins (DBT and PER), and [His¹]- and [Arg¹]-corazonins in the cerebral ganglia of *Bombyx mori*: Are corazonins downstream regulators of circadian clocks? *Eur. J. Entomol.* 100, 283-286.
- 14) Takikawa, Y., Ishii, Y., Fujiwara, K., Matsuda, Y., Nonomura, T., Kakutani, K., Tosa, Y., Mayama, S. and Toyoda, H. (2003) Rapid detection of chitinase activity in chitosanase gene-transformed strain of *Enterobacter cloacae* by lytic infection of specific bacteriophages. *J. Gen. Plant Pathol.* 69, 131-137.
- 15) Ijro, T., Urakawa, H., Yasukochi, Y., Takeda, M. and Fujiwara, Y. (2004) cDNA cloning, gene structure, and expression of Broad-Complex (BR-C) genes in the silkworm, *Bombyx mori*. *Insect Biochem. Mol. Biol.* 34, 963-969.
- 16) Otsu, Y., Matsuda, Y., Mori, H., Ueki, H., Nakajima, T., Fujiwara, K., Matsumoto, M., Azuma, N., Kakutani, K., Nonomura, T., Sakuratani, Y., Shinogi, T., Tosa, Y., Mayama, S. and Toyoda, H. (2004) Stable phyloplane colonization by entomopathogenic bacterium *Pseudomonas fluorescens* KPM-018P and biological control of phytophagous ladybird beetles *Epilachna vigintioctopunctata* (Coleoptera: Coccinellidae). *Bioc. Sci. Tech.* 14, 427-439.
- 17) Sakai, T., Satake, H., Minakata, H. and Takeda, M. (2004) Characterization of crustacean cardioactive peptide as a novel insect midgut factor: isolation, localization, and stimulation of α -amylase activity and gut contraction. *Endocrinology* 145, 5671-5678.
- 18) Sehadova, H., Markova, E.P., Shimada, T. and Takeda, M. (2004) Distribution of circadian clock-related proteins in the cephalic nervous system of the silkworm, *Bombyx mori*. *J. Biol. Rhythms* 19, 466-482.
- 19) Uno, T., Nakasuiji, A., Shimoda, M. and Aizono, Y. (2004) Expression of cytochrome c oxidase subunit I gene in the brain at an early stage in the termination of pupal diapause in the sweet potato hornworm, *Agrilus comvolvuli*. *J. Insect Physiol.* 50, 35-42.
- 20) Bembek, J., Sehadova, H., Ichihara, N. and Takeda, M. (2005) Day/night fluctuations in melatonin content, arylalkylamine *N*-acetyltransferase activity and NAT mRNA expression in the CNS, peripheral tissues and hemolymph of the cockroach, *Periplaneta americana*. *Comp. Biochem. Physiol. Part B* 140, 27-36.
- 21) Bembek, J., Sakamoto, K. and Takeda, M. Molecular cloning of a cDNA encoding arylalkylamine *N*-acetyltransferase from the testicular system of *Periplaneta americana*: primary protein structure and expression analysis. *Arch. Insect Biochem. Physiol.* (in press).
- 22) Shinogi, T., Hamanishi, Y., Otsu, Y., Wang, Y., Nonomura, T., Matsuda, Y., Toyoda, H., Narusaka, Y., Tosa, Y. and Mayama, S. Role of induced resistance in interactions of *Epilachna vigintioctopunctata* with host and nonhost plants. *Plant Sci.* (inpress).

ケモカインの血管形成における作用機構の研究

The Functions of Chemokines in Blood Vessel Formation

プロジェクトリーダー

長澤 丘司 京都大学再生医科学研究所・教授



1. 研究目的

(1) 血管は、全身にくまなく分布し、共通の管腔構造を有するため、その形成機構は、臓器を意識されず研究されてきた。私たちの研究グループは、ケモカインという細胞運動の制御と関係の深いサイトカインのメンバーのひとつである CXCL12 (SDF-1/PBSF) およびその受容体 CXCR4 が、胃腸管を栄養する血管の形成に必須であることを発見し、臓器特異的な血管形成機構の存在を世界に先駆けて示した。しかしながら、その制御機構の詳細は明らかでない。そこで、本研究では、ケモカイン CXCL12 の作用機構を基盤に、臓器特異的な血管の形成機構を検討する。

(2) 私たちの研究グループは、CXCL12 が、血管形成のみならず、血液系、免疫系の発生に必須の役割をはたすことを発見している。そこで、血管形成における作用機構を明らかにするために、CXCL12 は、発生において共通の作用機構を有するとの考えのもと、実験系として利点を有する血球系で作用機構を解析し、これから得られた知見を血管系に還元する。

2. 研究成果概要

(1) はじめに、共焦点顕微鏡を用いて、腸間膜内の腸を栄養する血管を三次元的に可視化することに成功した。胎生期に形成されたばかりの腸管は、U 字形の簡単な構造で、その間を腸間膜が結び、膜の中央を上腸間膜動脈が走っている(図 1)。正常マウスでは、胎生 11.5 日に、隣接する上腸間膜動脈と腸管表面の原始血管叢の間に短い結合血管が多数認められ、翌胎生 12.5 日目には、腸間膜の成長に伴い、この結合血管が伸長していた。CXCL12 を産生する細胞は、この結合血管の近傍に存在し、CXCL12 遺伝子を欠損するマウスおよび CXCR4 遺伝子を欠損するマウスにおいては、隣接する上腸間膜動脈と腸管表面の原始血管叢の間の結合血管が認められなかった。また、Tie-2 プロモーターを用いた Cre-lox P システムによる血管内皮細胞特異的に CXCR4 遺伝子を欠損するマウスにおいても、全く同様の表現型が認められた。以上より、腸を栄養する血管の形成においては、隣接する大型の動脈と原始血管叢が結合した後、結合血管が伸長するという、臓器特異的な血管形成機構が存在し、CXCL12 は、血管内皮細胞に作用し

て、隣接する大型の動脈と原始血管叢を結合させることにより、この臓器特異的な血管形成を支持していることが示唆された⁷⁾。これらの研究により、臓器特異的な血管形成機構の一端が、細胞レベル、分子レベルで明らかになった。

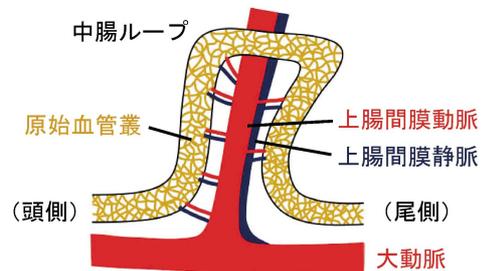


図 1 胎生 13.5 日頃の腸とその栄養血管

(2) 一方、CXCL12 は、免疫系の主役である B リンパ球の発生にも必須であるので、純化した細胞を用いた研究を行うのに有利な B リンパ球系列の発生における CXCL12 の作用機構を検討した。

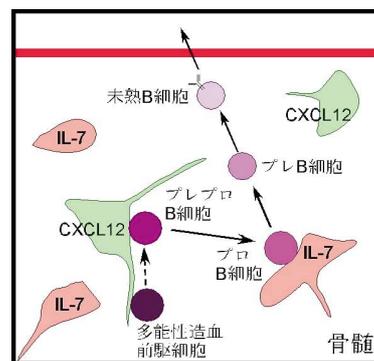


図 2 成体骨髄での B リンパ球の発生における前駆細胞の移動とニッチ細胞との相互作用

私たちは、CXCL12 欠損マウスの解析より、CXCL12 が、B リンパ球の発生において、最も早期の段階で作用していることを明らかにした¹⁾。CXCL12 は、最も早期の B リンパ球前駆細胞の走化性誘導と生存促進活性を呈した¹⁾。また、CXCL12 産生細胞を可視化することにより、この細胞が、B リンパ球の発生におけるニッチ (発生に適した臓器

内の特定の微小環境)であり、発生過程において、Bリンパ球前駆細胞がニッチ間を移動することが初めて明らかとなり、CXCL12は、前駆細胞のニッチでの維持に重要であることが示唆された⁶⁾。

(3) 次に、造血幹細胞におけるCXCL12の作用機構を検討した。胎生期、造血の場は大動脈周囲から肝へ、さらに末梢血管を通して骨髄に至るダイナミックな移動を行う。CXCL12欠損マウス胎児の造血幹細胞数を、競合的造血再構成法を用いて定量した結果、正常マウスと比較して、胎児肝で著差なかったが、骨髄で著明に減少しており、逆に、末梢血においては著増していた。これより、CXCL12は、胎生期の末梢血から骨髄への造血幹細胞のホーミングに必須であることが明らかとなった。次に、CXCL12欠損マウスの血管内皮細胞のみにCXCL12を発現させたところ、造血幹細胞の骨髄への定着が完全に回復し、CXCL12発現細胞は、血管に隣接して分布していた。以上の結果より、血管内皮周囲のCXCL12発現細胞が産生するCXCL12が、胎生期の造血幹細胞のホーミングを支持することが明らかとなった⁵⁾。

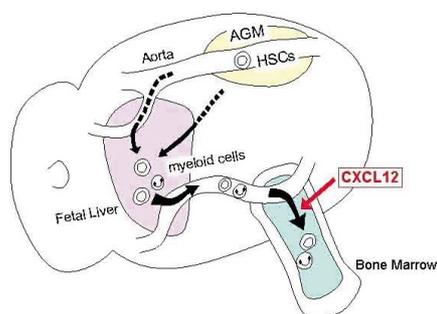


図3 胎生期の造血における造血幹細胞のダイナミックな移動とCXCL12の作用点 (Fetal Liver; 胎仔肝、Bone Marrow; 骨髄、Aorta; 大動脈)

3. 結論

CXCL12を必要とする胃腸管を栄養する血管の形成に特有の機構を見出し、臓器特異的な血管形成機構およびその制御機構の一端を、細胞レベル、分子レベルで明らかにした⁷⁾。また、血管形成は、がんの進展に重要であり、がんは様々な臓器から発生する。したがって、ケモカインCXCL12依存的な腸管特異的な血管形成機構が、ある種のがんを栄養する血管形成に用いられているならば、CXCL12の制御によるがん治療の可能性はある。

一方、CXCL12は、発生過程における細胞の臓器へのホーミングを支持することが明らかとなった³⁾⁵⁾。また、骨髄での発生過程における前駆細胞の細胞性ニッチ間の移動が初めて明らかとなり、CXCL12は、前駆細胞のニッチでの維持に重要であることが示唆された⁶⁾。このような細胞外情報伝達分子はこ

れまで報告されておらず、高等動物の発生における細胞動態制御の研究においてきわめて重要な知見となった。血管形成においても血管内皮細胞とCXCL12産生細胞への維持が重要であるのかは、今後の問題である。また、本研究で明らかとなった分離可能なCXCL12の生理的標的細胞やCXCL12産生細胞は、CXCL12の作用の分子機構の解明に有用であると考えられる。

4. 主な発表論文

1. Egawa, T., Kawabata, K., Kawamoto, H., Amada, K., Okamoto, R., Fujii, N., Kishimoto, T., Katsura, Y., **Nagasawa, T.**
The earliest stages of B cell development require a chemokine stromal cell-derived factor / pre-B-cell growth stimulating factor.
Immunity 15 (2001) 323-334.
2. Zhu, Y., Yu, T., Zhang, X.C., **Nagasawa, T.**, Wu, J.Y., Rao, Y.
Role of the chemokine SDF-1 as the meningeal attractant for embryonic cerebellar neurons.
Nat. Neurosci. 5 (2002) 719-720.
3. Ara, T., Nakamura, Y., Egawa, T., Sugiyama, T., Abe, K., Kishimoto, T., Matsui, Y., and **Nagasawa, T.**
Impaired colonization of the gonads by primordial germ cells in mice lacking a chemokine, stromal cell-derived factor (SDF-1).
Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 100 (2003) 5319-5323.
4. Ara, T., Itoi, M., Kawabata, K., Egawa, T., Tokoyoda, K., Sugiyama, T., Fujii, N., Amagai, T., and **Nagasawa, T.**
A role of CXCL12/SDF-1/PBSF and its receptor CXCR4 in fetal and adult T cell development in vivo.
J. Immunol. 170 (2003) 4649-4655.
5. Ara, T., Tokoyoda, K., Sugiyama, T., Egawa, T., Kawabata, K., and **Nagasawa, T.**
Long-term hematopoietic stem cells require stromal cell-derived factor-1 for colonizing bone marrow during ontogeny.
Immunity 19 (2003) 257-267. (cover photo)
6. Tokoyoda, K., Egawa, T., Sugiyama, T., Byung-II, Choi and **Nagasawa, T.**
Cellular niches controlling B lymphocyte behavior within bone marrow during development.
Immunity 20 (2004) 707-718.
7. Ara, T., Tokoyoda, K., Okamoto, R., Koni, P.A. and **Nagasawa, T.**
The role of CXCL12 in the organ-specific process of artery formation.
Blood in press

組織血管化の制御とその分子機構

Control of Tissue Vascularity and Its Molecular Mechanism

プロジェクトリーダー

開 祐司 京都大学再生医科学研究所・教授



1. 研究目的

本研究では、血管を完備した一つの器官として捉え、「組織血管化」の現象を組織間相互作用と細胞分化制御の観点から解析する。特に、組織への血管侵入を制御する分子と、その標的となる血管内皮細胞の高次構築の面から解析することによって、血管新生制御に基づく新規治療技術開発のための基盤を確立する。

- (1) 組織血管化の制御とその分子機構：軟骨組織に由来する血管新生抑制因子 Chondromodulin-I (ChM-I) の構造と生物活性から間葉組織の血管侵入抵抗性バリア機能を分子レベルで解析する。(開 祐司、宿南知佐)
- (2) 血管内皮の組織化とその分子機構：血管内皮細胞のタイトジャンクションを構成する遺伝子を解析することによって、血管のバリア機能の個体における意義と、その破綻によって生じる病態を明らかにする。(古瀬幹夫)

2. 研究成果概要

(1) 組織血管化の制御とその分子機構

間葉組織では、一般的に毛細血管網がよく発達している。しかし、間葉の内でも無血管あるいは血管網が極めて少ない特徴的な組織が存在する。例えば(図1) 枝芽の発達過程では、軟骨性骨原基の出現に先行/並行して、皮下を覆うように発達する毛細血管網の中に無血管領域が出現し、続いて無血管軟骨が形成される。



図1. トリ胚上肢の発達：上段は、各ステージでの軟骨性骨原基の出現を Alcian Blue 染色により可視化した。下段は、各ステージでの毛細血管網を墨汁の注入によって可視化した。指骨原基の出現に先んじて毛細血管網が縮退して、無血管領域が確立する。

ChM-I は 334 アミノ酸残基よりなる II 型膜貫通型前駆蛋白の C-末端 120 残基として生合成され、細胞外に分泌される(図2)。

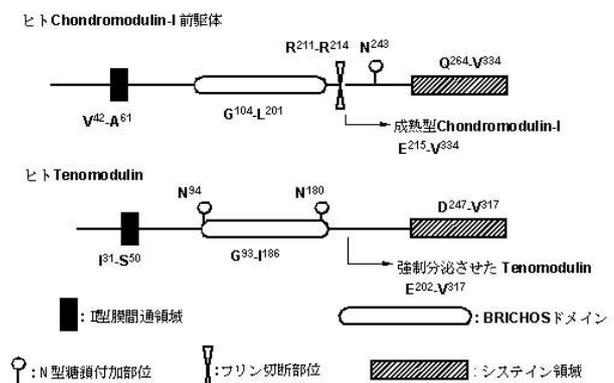


図2. ヒト ChM-I 前駆体蛋白質とヒト TeM 蛋白質の構造模式図

ChM-I 遺伝子は、ほ乳動物からトリや魚類に至まで syntenic に保存され、硬節や脊索など軟骨形成に先立つ無血管部位で、特徴的な発現をすることが明らかになった¹⁾。また、軟骨と並んで無血管組織として知られる眼組織では、網膜の神経細胞層や内顆粒層また網膜色素上皮など、その血管侵入抵抗性領域に発現が認められた。

CHO 細胞を用いた大量発現系を構築し、産生した組換え体を還元-再酸化して高次構造をもつ活性型の生産に成功した。生物活性は、培養血管内皮細胞の増殖抑制、走化活性の抑制、管腔形成反応の抑制により確認した。また、生物活性ドメインが ChM-I 遺伝子の第 7 エクソンに相当する C-末端ドメインに局在することを明らかにした。次いで移植腫瘍モデルを使って、組換えヒト ChM-I が腫瘍血管新生抑制することにより強力な抗腫瘍活性を示すことを明らかにした。リウマチ関節炎も異常な血管新生を伴うので、ChM-I が抑制的に作用した。ところが、ChM-I が T 細胞応答ならびに滑膜細胞の増殖をも抑制することは予想外の結果で、新規治療技術の新たな開発シーズとなることが期待される。

ChM-I 遺伝子欠失マウスの作出に成功した²⁾。胎生期では血管侵入に先立って ChM-I の発現消失があるので、発生学的な骨格異常は認められなかった。しかし、成熟個体では、骨形成と共に骨吸収の顕著な代謝低下が見られ、ChM-I が骨リモデリング因子と

して機能することが判明した。

ChM-I の血管新生抑制活性ドメインに高い相同性を有する新規な遺伝子を見出し、Tenomodulin (TeM) と命名した (図 2)³⁾。TeM 遺伝子は、腱・靭帯や角膜などの強靭結合組織特異的に発現していることを明らかにした。角膜は規則正しい線維の走行と無血管性によって、光透過性を維持する機能を果たしている。腱や靭帯などでも膠原線維束の間に血管が存在せず、独自の強靭さを保持して力学的伝達機能を果たしている。眼における ChM-I と TeM の発現は互いに相補的で、これらを重ね合わせると眼の無血管領域を網羅することが明らかになった。

ヒト網膜血管内皮細胞や臍帯静脈内皮細胞に、アデノウイルスによって TeM の C-末端領域を強制発現させた (図 2)。その結果、TeM C-末端領域は、ヒト血管内皮細胞の増殖、管腔形成、細胞遊走などの各ステップを ChM-I と同様に強く阻害した。また、マウスに移植したメラノーマに、このウイルスを感染させると腫瘍血管を抑制すると共に顕著な抗腫瘍活性を示した (図 3)⁴⁾。

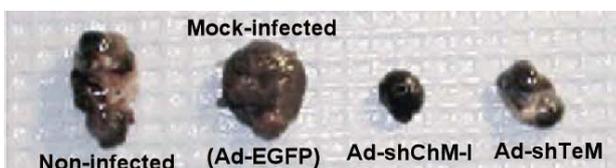


図 3. アデノウイルスを使って分泌型ヒト ChM-I に対応するヒト TeM C-末端をメラノーマ細胞 (BL-6) 発現させると抗腫瘍活性を示した。C57BL/6 マウス背部皮下に移植後 21 日後に、腫瘍塊を回収した。

(2) 血管内皮の組織化とその分子機構

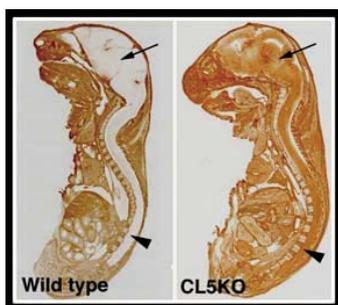


図 4. クローディン 5 遺伝子欠失マウスにおける血液脳関門の破綻 茶色は血液中に投与した低分子トレーサーの漏れを示す。矢印、矢頭はそれぞれ脳、脊髄を指す。

血管内皮細胞のタイトジャンクションを構成する接着分子としてクローディン 5 を同定した。さらに、タイトジャンクションが構成する血管内皮細胞のバリア機能の意義を個体レベルで解明するために、クローディン 5 遺伝子欠失マウスを作成した⁵⁾。ホモ

マウスは生後 1 日以内に死亡するが、発生過程における血管形成とその形態に目立った異常は見られず、出血や浮腫も観察されなかった。ところがこのマウスでは低分子量 (約 800D 以下) の物質に対して選択的に血液脳関門が破綻していることが明らかになった (図 4)。この血液脳関門における分子量依存的なバリア異常は、血管のバリア機能の分子生理学に新しい考え方をもたらすものである。

3. 結論

軟骨由来血管新生抑制因子 ChM-I を糸口に組織特異的な血管侵入抵抗性の成立について、重点的に解析した。その結果、新たに TeM を発見し、新規な血管新生抑制活性構造モチーフを確立した。これによって、腫瘍血管新生をはじめとする血管新生病態、さらにリウマチ関節炎における T 細胞応答や骨リモデリング活性化など新規の治療技術への展望を開拓した。

血液脳関門におけるタイトジャンクションの重要性を個体レベルで初めて実証するとともに、血流より中枢神経系へ薬物を透過させる新しい方法論を示した。

4. 主な発表論文

- (1) Sachdev, S.W., Dietz, U.H., Oshima, Y., Lang, M.R., Knapik, E.W., Hiraki, Y., Shukunami, C.: Sequence analysis of zebrafish chondromodulin-1 and expression profile in the notochord and chondrogenic regions during cartilage morphogenesis. *Mech. Dev.*, 105(1-2): 157-162 (2001)
- (2) Nakamichi, Y., Shukunami, C., Yamada, T., Aihara, K., Kawano, H., Sato, T., Nishizaki, Y., Yamamoto, Y., Shindo, M., Yoshimura, K., Nakamura, T., Takahashi, N., Kawaguchi, H., Hiraki, Y., Kato, S.: Chondromodulin I is a bone remodeling factor. *Mol. Cell Biol.*, 23(2): 636-644 (2003)
- (3) Shukunami, C., Oshima, Y., Hiraki, Y.: Molecular cloning of tenomodulin, a novel chondromodulin-I related gene. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 280(5): 1323-1327 (2001)
- (4) Oshima, Y., Sato, K., Tashiro, F., Miyazaki, J., Nishida, K., Hiraki, Y., Tano, Y., Shukunami, C.: Anti-angiogenic action of the C-terminal domain of tenomodulin that shares homology with chondromodulin-I. *J. Cell Sci.*, 117(13): 2731-2744 (2004)
- (5) Nitta, T., Hata, M., Gotoh, S., Seo, Y., Sasaki, H., Hashimoto, N., Furuse, M., Tsukita, S.: Size-selective loosening of the blood-brain barrier in claudin-5-deficient mice. *J. Cell Biol.*, 161(3): 653-660 (2003)

血管新生及び再生を利用した新規治療戦略の開発

Development of New Therapeutics Using Angiogenesis and Regeneration of Endothelial Cells

プロジェクトリーダー

森下 竜一 大阪大学大学院医学系研究科・客員教授

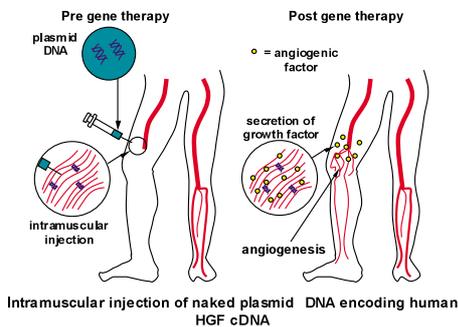


1. 研究目的

近年わが国では、食生活の欧米化や高齢化社会に伴い動脈硬化を基礎とする虚血性疾患が増加している。日本人の死因の第1位は悪性腫瘍であるが、脳卒中・虚血性心疾患を動脈硬化性疾患として合わせると悪性腫瘍を上回り、もはやこれら血管疾患は国民病とも言える。しかしながら実際の臨床の場において、現存の内科的・外科的治療法が不十分である症例も数多く、閉塞性動脈硬化症(ASO)・バージャー病のために下肢切断を余儀なくされている患者や、また血管形成術やバイパス手術不可能な重症虚血性心疾患で厳しい生活制限を要する患者も多い。これらの患者ではそのQOLは著しく低下し、また複数回の多岐にわたる治療の実施・入院期間の延長などは患者に経済的負担を強いるだけでなく、医療費高騰にもつながる社会的問題の背景にもなっている。このような問題を解決するため、本研究では難治性血管疾患に対する画期的な治療法として遺伝子治療法の開発を目的とする。

血管新生因子 HGF に注目し、その naked plasmid DNA の遺伝子導入を行うことによる生体内血管新生が疾患に及ぼす治療効果・安全性について、末梢性血管疾患に対して実施し検討する (図1)。

図1

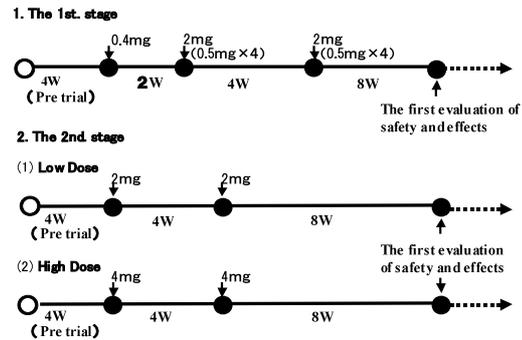


さらに虚血性心疾患に対する治療法としても前臨床研究を実施し、臨床研究の実施を目的とする。

2. 研究成果概要

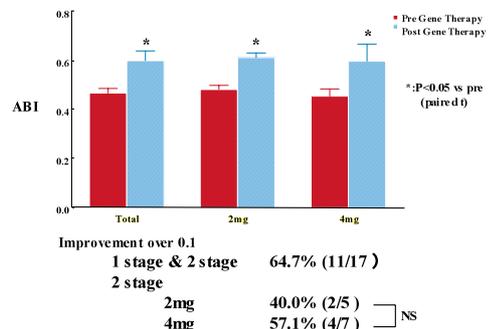
HGF 遺伝子プラスミドを用いた末梢性血管疾患に対する遺伝子治療臨床研究 (Japan Trial to Treat Peripheral Arterial Disease by Therapeutic Angiogenesis Using Hepatocyte Growth Factor Gene Transfer : TREAT-HGF) を、厚生労働省・文部科学省の承認を得て、平成13年5月から実施した (図2)。

図2 Protocol of TREAT-HGF



平成14年末に予定症例数22症例に対する遺伝子投与を終了している。遺伝子投与に起因する重篤な有害事象は現在までに確認されず、安全性は臨床上許容範囲と考えられた。また種々のパラメータにおいて6割強の改善が見られ (図3, 4)、有効性も期待できると考えられた。

図3



Improvement over 0.1
 1 stage & 2 stage 64.7% (11/17)
 2 stage
 2mg 40.0% (2/5)
 4mg 57.1% (4/7) NS

図4 Improvement of ischemic ulcers in PAD



さらに虚血性心疾患に対する効果をブタ心筋梗塞モデルにおいて NOGA injection catheter system により検討し、HGF の遺伝子導入による血流量増加 (図 5, 6)・虚血部位の減少が確認された。現在臨床研究を行うため、大阪大学倫理委員会に申請準備中である。

図5 LV Electromechanical Mapping1

The system used a triangulation algorithm to reconstruct the LV anatomy, which was presented in real-time on a workstation. The mapping process proceeded only when the catheter tip was stable on the endocardial surface.

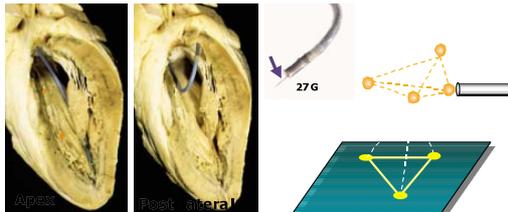
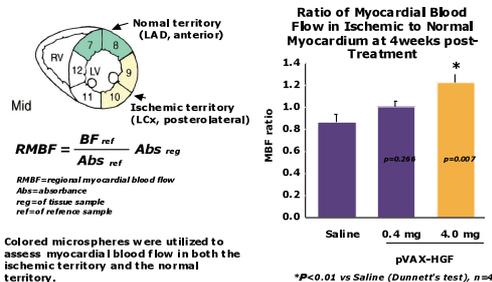


図6 Myocardial blood flow



米国においては既に FDA に申請している。

3. 結論

本研究において、難治性血管疾患に対して新しい治療法である遺伝子治療の有用性が示唆された。今後、Phase III を実施する予定であり、製剤化を目指していきたい。食生活の欧米化・社会の高齢化に伴い、近い将来これらの患者数はさらに増加することが予想されており、従来治療法のなかったこれら重症虚血性疾患に対する血管新生療法が実用化すれば、その患者数が極めて多いことから社会的貢献度も大きいと考えられる。また、本研究は医療費高騰や新薬開発の遅延など社会的諸問題の解決に密接に関連しており、社会的要請の高い分野であるともいえる。実際、HGF 遺伝子治療により、多くの患者の下肢切断を予防でき、入院期間の短縮も可能になる可能性がある。

4. 主な発表論文

- (1)Taniyama Y, Morishita R, Nakagami H, Moriguchi A, Sakonjo H, Shokei-Kim, Matsumoto K, Nakamura T, Higaki J and Ogihara T. Potential contribution of a novel antifibrotic factor, hepatocyte growth factor, to prevention of myocardial fibrosis by angiotensin II blockade in cardiomyopathic hamsters. *Circulation* 10 22 246-52 2000
- (2)Taniyama Y, Morishita R, Hiraoka K, Aoki M, Nakagami H, Yamasaki K, Matsumoto K, Nakamura T, Kaneda Y and Ogihara T. Therapeutic angiogenesis induced by human hepatocyte growth factor gene in rat diabetic hind limb ischemia model: molecular mechanisms of delayed angiogenesis in diabetes. *Circulation* Nov 6 104(19) 2344-2350 2001
- (3)Hiromi Koike, Ryuichi Morishita, Sohta Iguchi, Motokuni Aoki, Kunio Matsumoto, Toshikazu Nakamura, Chieko Yokoyama, Tadashi Tanabe, Toshio Ogihara, and Yasufumi Kaneda. Enhanced angiogenesis and improvement of neuropathy by cotransfection of human hepatocyte growth factor and prostacyclin synthase gene. *The FASEB Journal* 17 779-781 2003
- (4)Naruya Tomita, Ryuichi Morishita, Yoshiaki Taniyama, Hiromi Koike, Motokuni Aoki, Hideo Shimizu, Kunio Matsumoto, Toshikazu Nakamura, Yasufumi Kaneda and Toshio Ogihara. Angiogenic Property of Hepatocyte Growth Factor Is Dependent on Upregulation of Essential Transcription Factor for Angiogenesis, ets-1. *Circulation* 107 1411-1417 2003

血管内皮細胞の分化と血管新生に関わる遺伝子群の同定とその機能解析

Isolation and Characterization of Genes Involved in Endothelial Cell Differentiation and Angiogenesis

プロジェクトリーダー

佐藤 靖史 東北大学加齢医学研究所・教授



1. 研究目的

本研究プロジェクトでは、血管内皮細胞が発現する遺伝子群の解析から、これまで知られていない血管形成の分子基盤を明らかにする研究と、新しい解析手法を用いて脈管形成や血管新生の過程を細胞レベルで詳細に解析する研究を推進した。

(1) 内皮細胞分化や血管新生の過程で発現する遺伝子を網羅的に解析し、内皮細胞分化と血管新生に関わる新規遺伝子を同定する。

(2) 個体発生の上で緊密な関係にある血液系と血管系における細胞系譜の制御機構を理解し、血管形成の基本的なメカニズムとしての血管形成因子による細胞生物学的作用を理解する。

2. 研究成果概要

(1) 内皮細胞分化や血管新生の過程で発現する新規遺伝子の解析

胚性幹(ES)細胞が、内皮前駆細胞から血管内皮細胞へと分化する過程で、それぞれの細胞を選択的に分離採取して cDNA を作成、subtraction 法によって血管内皮細胞分化に際して発現する遺伝子群を得、新規の遺伝子について解析した。得られた遺伝子のうち、新規アミノペプチダーゼをコードする遺伝子は、ヒトやラットで報告されている puromycin insensitive leucyl-specific aminopeptidase(PILSAP)と相同性が高く、そのマウスカウンターパートと考えられた。本分子の発現は VEGF の刺激によって内皮細胞に誘導され、また、成熟個体の血管新生部位の血管内皮細胞において発現することが確認された。さらに、本分子の発現や酵素活性を阻害すると、内皮細胞の増殖と遊走、および血管新生が阻止されることから、血管新生において重要な役割を演じていることが示された。本アミノペプチダーゼが内皮細胞の増殖や遊走にどのように関わっているのか解析を進めた結果、接着分子インテグリン機能に関連していることが示めされた。さらに、内皮細胞の増殖に対する作用について解析した結果、本アミノペプチダーゼは PI3 キナーゼの下流において、p70S6 キナーゼと CDK4/6 の活性化、Rb のリン酸化に必要である

が、PI3 キナーゼや、Akt、Erk1/2 の活性化には必要なく、本アミノペプチダーゼは PDK1 と細胞内で結合してその N 末端を修飾し、それによって VEGF 刺激に伴う PDK1 と p70S6 キナーゼとの会合を可能にして p70S6 キナーゼ活性化に関与することを明らかにした。本知見は、細胞内シグナル伝達分子の機能調節にアミノペプチダーゼが関与していることを示す最初のものである。

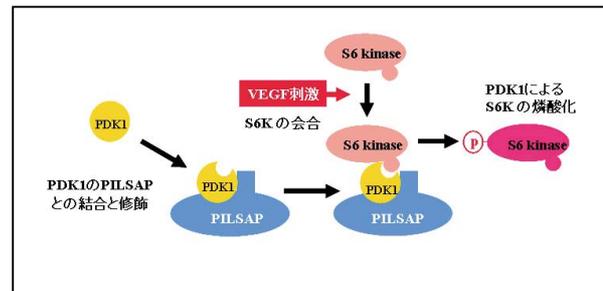


図1. PILSAPによるPDK1の修飾とS6Kの活性化

臍帯静脈内皮細胞(HUVEC)を、代表的な血管新生因子である VEGF で刺激したときに変動する遺伝子群を cDNA microarray 法を用いて網羅的に解析した。7,267 個の遺伝子のうち VEGF 刺激により 24 時間後に 2 倍以上に誘導された遺伝子は 97 個、そのうち未知あるいは機能不明のものが 11 個であり、11 個の中から内皮が産生する新規血管新生抑制因子を同定した。本因子は、内皮細胞に対して選択的に作用して血管新生を抑制する作用があることから“vasohibin”と命名した。ヒト vasohibin は 365 個のアミノ酸からなり、マウスカウンターパートはヒトとアミノ酸レベルで約 94% 相同であった。ヒトの各臓器の発現は、脳と胎盤で比較的強く、免疫染色の結果、その発現は血管内皮でのみ証明された。このように、vasohibin は内皮細胞に選択的に発現するが、vasohibin の発現を選択的に阻害すると、内皮細胞の VEGF に対する反応性が増すことが示されたことから、vasohibin は VEGF によって誘導され、その作用を抑制的に調節する negative feedback 調節分子と考えられる。

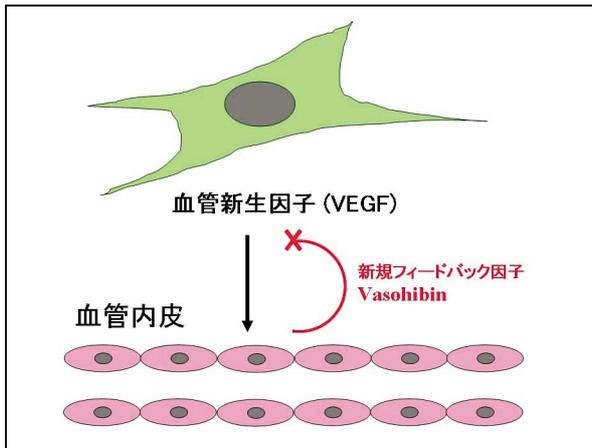


図2. 血管内皮が産生する新規フィードバック因子

本遺伝子を癌細胞に安定導入すると、癌細胞自身の増殖は影響を受けないが、腫瘍血管新生の抑制のため、動物に移植した際の *in vivo* における癌の発育や転移が著明に抑制された。この知見は、本因子の治療への応用の可能性を示すものである。

(2) 新しい解析手法を用いた血管形成因子作用の細胞生物学的解析

再生医学において ES 細胞を利用するための基盤研究の一環として、ES 細胞から血管を新たに構築する方法を確立した。ES 細胞から分化誘導した側部中胚葉細胞が血管内皮細胞と血管平滑筋細胞に分化する能力を持つことを利用して、側部中胚葉細胞をコラーゲンゲル内で 3 次元培養することにより、内皮細胞と周皮細胞から成る血管様構造を構築することに成功した。また、ES 細胞に由来する側部中胚葉細胞から血管内皮細胞にいたる分化誘導を無血清下で行う培養系を開発し、血管内皮細胞の生存維持に必要な VEGF に対する濃度依存性が、デコイとして働く VEGFR-1 の発現によって規定されることを明らかにした。この ES 細胞の実験系を用いて、血管内皮細胞に分化する以前の中胚葉の段階で発現する Tal1/SCL が、将来の血管内皮に内含される血液細胞発生プログラムの実効性を規定すること、さらには、血管内皮細胞の分化プログラムと血液細胞の発生プログラムが一時的には共存できるものの最終的には排他的であることを明らかにした。

血管リモデリングにおける血管壁細胞の役割を解析するために、マウス新生仔の網膜血管の発生をモデルとして、PDGFR β に対する阻害抗体を投与することにより壁細胞の分化を伴わない血管を *in vivo* で形成させる実験系を開発した。その結果、壁細胞を伴わない血管形成においては血管リモデリングが阻害されるが、Angiopoietin-1 をさらに投与することによって壁細胞がなくてもリモデリングが進行することを見出した。これにより、Angiopoietin-1 は血管内皮細胞に対する直接の作用として血管リモデリングを促進的に調節することを証明した。

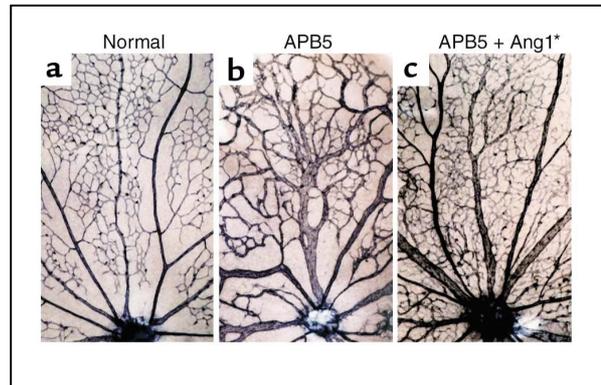


図3. 壁細胞欠如によって生じる血管の構造異常は、Angiopoietin-1 の投与によって回復した。

3. 結論

血管新生を制御する新しい因子を発見した。これまでに明らかにされている血管新生調節因子は、ほとんど欧米の研究者によって発見されたものであることから、意義深いものと考えている。

本プロジェクトで整備した ES 細胞の試験管内分化誘導系はそれ自体特筆すべき重要な成果である。遺伝子の導入や改変が容易な ES 細胞の特性と組み合わせることによって応用性はさらに拡大するものと期待でき、再生医療へと連なる基盤研究として、極めて意義深いものである。

4. 主な発表論文

- (1) Miyashita, H., Yamazaki, T., Akada, T., Niizeki, O., Ogawa, M., Nishikawa, S-I., and Sato, Y.: A mouse orthologue of puromycin insensitive leucyl-specific aminopeptidase (PILSAP) is expressed in endothelial cells and plays an important role in angiogenesis. *Blood* 99: 3241-3249, 2002.
- (2) Yamazaki, T., Akada, T., Niizeki, O., Suzuki, T., Miyashita, H., and Sato, Y.: Puromycin insensitive leucyl-specific aminopeptidase (PILSAP) associates with PDK1 and is required for the activation of S6K for cell cycle G1/S phase transition in endothelial cells. *Blood* 104: 2345-2352, 2004.
- (3) Watanabe, K., Hasegawa Y., Yamashita, H., Shimizu, K., Ding, Y., Abe, M., Ohta, H., Imakawa, K., Maki, H., Maekawa, R., Sonoda, H., and Sato, Y.: Vasohibin as an endothelium-derived negative feedback regulator of angiogenesis. *J. Clin. Invest.* 114: 884-886, 2004.
- (4) Yamashita, J., H. Ito, M. Hirashima, M. Ogawa, S. Nishikawa, T. Yurugi, M. Naito, K. Nakao and S-I. Nishikawa. Flk1-positive cells derived from embryonic stem cells serve as vascular progenitors. *Nature* 408: 92-96, 2000.
- (5) Endoh, M., M. Ogawa, S. Orkin and S-I. Nishikawa. SCL/tal-1 dependent process determines a competence to select the definitive hematopoietic lineage prior to endothelial differentiation. *EMBO J.* 21: 6700-6708, 2002.
- (6) Uemura, A., M. Ogawa, M. Hirashima, T. Fujiwara, S. Koyama, H. Takagi, Y. Honda, S. J. Wiegand, G. D. Yancopoulos and S-I. Nishikawa. Recombinant angiopoietin-1 restores higher order architecture on growing blood vessels in absence of mural cells. *J. Clin. Invest.* 110: 1619-1628, 2002.

血管内皮増殖因子 VEGF の機能解析と病的血管新生の解明

Studies on the Function of VEGF and Pathological Angiogenesis

プロジェクトリーダー

澁谷 正史 東京大学医科学研究所・教授



1. 研究目的

近年、種々の血管新生因子の研究が進み、生理的に最も重要なものの一つとして血管内皮増殖因子 VEGF が発見された。我々は VEGF 受容体の一つ (Flt-1) を最初に単離し、そのファミリーの生理的、病的機能を解析してきた。しかし、そのシグナル伝達の特徴や個体レベルの作用機序はまだ不明の点が多い。従って、本プロジェクトでは以下の3点を主な目的とした。

(1). VEGF によりなぜ血管新生が起こるのか、そのシグナル伝達の特徴を分子レベルで徹底的に明らかにする。

(2). 我々が見出した新規血管新生因子 VEGF-E の構造と機能を明らかにし、臨床応用の可能性を探る。

(3). VEGF 系以外のどのような物質が血管系を制御するか、ラットの虹彩膜の毛細血管網の生理的消失の機構を解析する。

2. 研究成果概要

(1). VEGF 受容体は、細胞の多くの増殖因子に対する受容体と同じく、チロシンキナーゼ型膜タンパクのグループに属する。これらの代表的な受容体は、これまでの研究から細胞のがん化に関与する Ras という細胞内タンパク質を活性化し、細胞の増殖やがん化へのシグナルを伝えることが明らかにされていた。しかし、今回の研究から、主要な血管新生因子である VEGF の受容体は、これまでの常識を破るような形でシグナルを伝えていることが明らかとなった。すなわち、図1に示すように Ras タンパクはほとんど活性化されず、その代わりにリン脂質の代謝に関わる PLC γ と、その下流の C キナーゼが主に活性化されることが判明した。その下流では Raf-MEK-MAPK-キナーゼ経路が活性化されて血管内皮細胞の増殖が刺激されることが明らかとなった。これが身体の中では血管新生を引き起こすことになる。

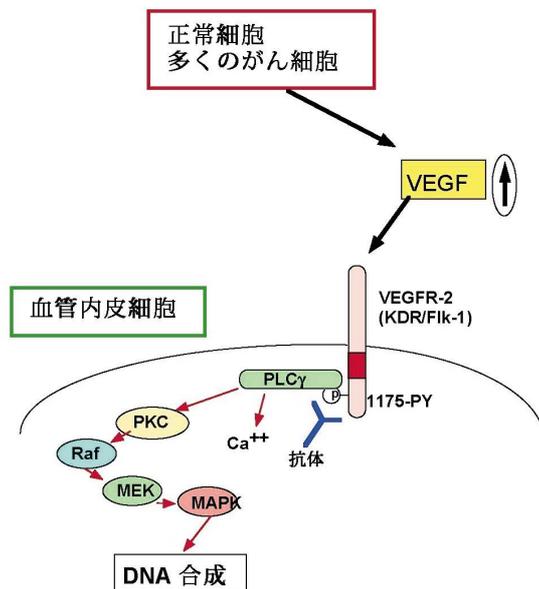


図1 血管新生因子 VEGF によるシグナル伝達

(2). 家畜に感染するウイルスのゲノム内に VEGF に類似する遺伝子が報告されていたが、その実体は全く不明であった。我々は本プロジェクト開始直前にこの遺伝子によって作られるタンパク質が VEGF 受容体-2 のみに結合して強い内皮細胞の増殖を引き起こすことを見出し VEGF-E と名付けた。この VEGF-E を皮下組織に発現するトランスジェニックマウスを作成したところ、非常に驚いたことには、VEGF と比べて浮腫など副作用のない、強い血管新生活性をもつことが明らかとなった (図2)。このことは、血管の不足する疾患、たとえば下肢動脈硬化症や心筋梗塞などの治療に、非常に有望であることを意味している。また、本研究では VEGF-E とヒト PlGF とのキメラ解析により、ドメイン-1, -3 の共同作用が活性に重要であること、それ以外の領域はヒトのタンパクに置き換えて異物性を低下できることも示した。

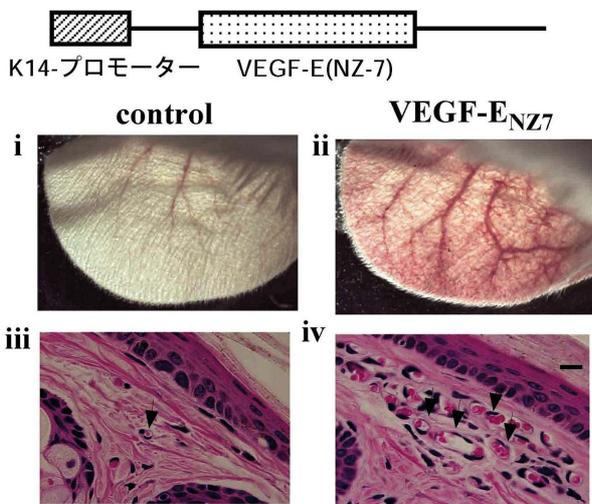


図2 新規血管新生因子 VEGF-E による皮下毛細血管の増加

(3). ラットの眼には、生後1週間以内に消えていく毛細血管のあることが知られている。この虹彩膜毛細血管網の生理的縮退にどのような物質が関与するのか、あるいは VEGF が低下するのか、不明であった。今回、我々は、レンズの細胞から BMP4 と呼ばれるタンパク質が分泌され、これが積極的に毛細血管の細胞にアポトーシス（いわゆるプログラムに従った細胞死）を引き起こすことを明らかにした。

(4). VEGF 受容体システムを系統発生的に解析し、従来発見されていなかった鳥類 VEGFR-1 遺伝子を発見した。この結果、ヒトを含む哺乳類がもつ3種類の VEGF 受容体すべてをトリも正確に保存していることが示され、3種類の VEGF 受容体による血管制御のシステムは哺乳類と鳥類の分離する以前に系統発生上成立したシステムであることが明らかとなった（図3）。

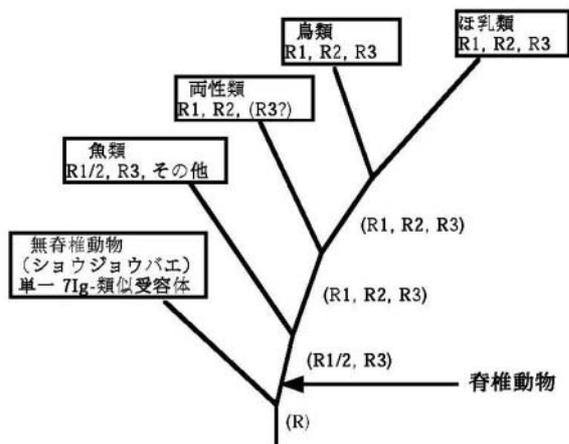


図3 VEGF 受容体の系統発生的進化

3. 結論

我々の身体は血管系によって保持されており、その中心的制御タンパク質は VEGF である。今回 VEGF 受容体からのシグナルが大きな特徴をもつことを初めて明らかにできたことは、哺乳類のもつ血管系を理解する上で非常に重要であり、将来の血管生物学の発展にも寄与するものと考えられる。さらに、臨床応用も期待される新しいタイプの VEGF, “VEGF-E”の性質を明らかにできたことは、血管再生医学上、意義があった。この点を中心にした研究課題を新規研究費に応募したところ、幸いに採用され4年間、さらに研究を継続・発展できることとなった。本事業でお世話いただいた方々に感謝申し上げます。

4. 主な発表論文

- (1) Sawano, A., Iwai, S., Sakurai, Y., Ito, M., Shitara, K., Nakahata, T., and Shibuya, M. Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-1 (Flt-1) is a Novel Cell Surface Marker for the Lineage of Monocyte-Macrophages in Humans. *Blood*, **97**, 785-791, 2001.
- (2) Takahashi, T., Yamaguchi, S., Chida, K., and Shibuya, M. A single autophosphorylation site on KDR/Flk-1 is essential for VEGF-A-dependent activation of PLCgamma and DNA synthesis in vascular endothelial cells. *EMBO J.*, **20**, 2768-2778, 2001.
- (3) Kiba, A., Sagara, H., Hara, T., and Shibuya, M. VEGFR-2-specific ligand VEGF-E induces non-edematous hyper-vascularization in mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **301**, 371-377, 2003.
- (4) Kiba, A., Yabana, N., and Shibuya, M. A set of loop-1 and -3 structures in the novel VEGF family member, VEGF-E_{NZ-7}, is essential for the activation of VEGFR-2 signaling. *J. Biol. Chem.*, **278**: 13453-13461, 2003.
- (5) Kiyono, M., and Shibuya, M. Bone morphogenetic protein 4 mediates apoptosis of capillary endothelial cells during rat pupillary membrane regression. *Mol. Cell. Biol.*, **23**, 4627-4636, 2003.

血管平滑筋細胞の分化機構および血管形成過程における内皮細胞との相互作用

Mechanisms of Vascular Smooth Muscle Differentiation and Interaction between Smooth Muscle and Endothelial Cells during Vascular Formation

プロジェクトリーダー

栗原 裕基 東京大学大学院医学系研究科・教授



1. 研究目的

本研究プロジェクトでは、血管作動性因子や血管新生因子に関する発生工学的研究を進展させ、血管形成における血管平滑筋の分化と細胞間相互作用の役割、その血管再生への応用に関して、以下の視点から研究を推進した。

- (1) 神経堤細胞の分化と顎顔面・大血管の形成機構 (栗原裕基)
- (2) 血管新生における細胞間相互作用とその分子機構 (高倉伸幸 (金沢大がん研)・栗原裕基)
- (3) 核移植の血管新生および血管再生研究への応用 (栗原裕基)

2. 研究成果概要

(1) 神経堤細胞の分化と顎顔面・大血管形成の分子機構
 i) 鰓弓・大血管形成におけるエンドセリン-1(ET-1)の役割
 ET-1 遺伝子欠損マウス (*ET-1*^{-/-}) の解析により、ET-1 が鰓弓・心大血管の形成過程で血管平滑筋を含めた間葉系細胞の起源となる神経堤細胞に作用し、Dlx5, 6 遺伝子の誘導によって背腹軸方向のパターン形成を制御していること、Dlx6 の下流遺伝子である bHLH 型転写因子 dHAND が形態形成や血管平滑筋の分化に重要であること、dHAND の標的遺伝子の1つとしてカルパイン6を同定し、遺伝子欠損マウスの作成によりカルパイン6が鰓弓・大血管の形成に関与していることを明らかにした。



図1 ET-1 遺伝子欠損マウスの表現型

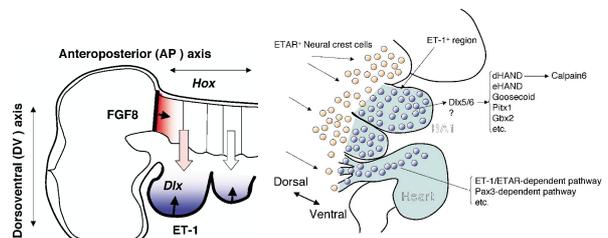


図2 鰓弓の背腹軸パターン形成における ET-1→Dlx5/6 シグナル経路の役割

ii) 神経堤細胞の標識と細胞特異的遺伝子導入システムの確立

ETA 受容体遺伝子プロモーターを用いて神経堤細胞に GFP および TVA(トリレトロウイルス受容体)が特異的に発現するマウスを作成し、ETA 受容体陽性神経堤細胞や血管平滑筋細胞の同定・単離・遺伝子導入が可能となった。

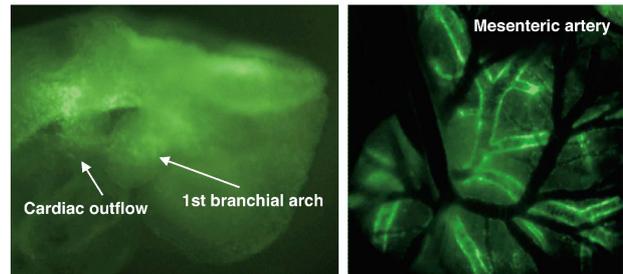


図3 ETA 受容体::GFP マウス

(2) 血管新生における細胞間相互作用

i) 造血幹細胞による血管新生の誘導能およびアンジオポエチン(Ang1)による血管内皮細胞—壁細胞間相互作用の解析

造血幹細胞は Ang1 を分泌し、血管内皮細胞の Tie2 受容体に作用して血管新生を誘導することが判明した。また種々の血液細胞に発現する NP-1 は VEGF と結合して内皮細胞の Flk-1 に強い細胞内シグナルを誘導し、血管形成を正に制御することを明らかにした。また血管内皮細胞に発現する Tie2 の恒常的活性化は、壁細胞との強力な接着を

誘導して血管新生を抑制するとともに、内皮細胞の細胞周期を遅延化することが判明した。

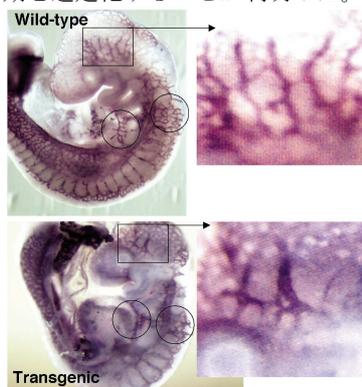


図4 活性型 Tie2 受容体を血管内皮細胞に発現させたトランスジェニックマウスにおける血管新生の抑制

ii) アドレノメデュリン(AM)による血管構築形成機構

血管形成における AM の新たな役割を、ノックアウトマウスの解析から明らかにした。AM ノックアウトマウスホモ接合体は胎生 14 日前後で致死であり、皮下・肺・肝臓などに広範な出血、卵黄嚢や臍動静脈、胎盤の血管の発達不良が認められた。電顕では基底膜の形成異常が著しく、AM が血管新生過程において、基底膜の形成などを通して安定な血管構築に関与していることが明らかになった。

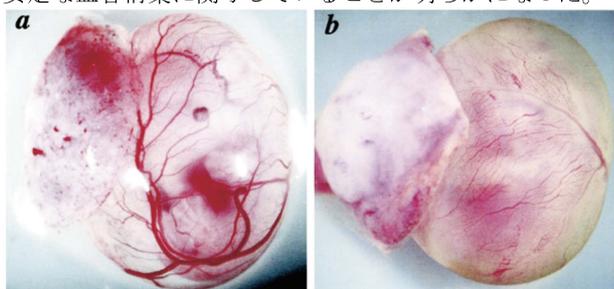


図5 AM 遺伝子欠損マウス卵黄嚢における血管の発達不良 (a, 野生型; b, AM 遺伝子欠損マウス)

(3) 核移植による血管細胞分化研究の試み

血管細胞分化過程で核機能を制御する機構を新しい視点から解明するため、マウス未受精卵への核移植により、血管細胞分化とリプログラミング能との関係を検討した。ES 細胞をドナーとした場合は効率に桑実胚・胚盤胞を形成するのに対し、血管細胞への分化誘導により初期胚発生率は著明に低下した。一方、神経堤細胞をドナー細胞として用いた場合、核移植後に ES 細胞と同様の発生率を示したが、PECAM 陽性血管内皮細胞の核移植では発生率は低く、分化度とリプログラミング能の相関が示された。

3. 結論

ET-1 の神経堤細胞のパターン形成および血管平滑筋細胞などへの分化における役割とその分子機構、造血細胞による血管新生制御や血管内皮細胞—壁細胞間相互作用に

おける Ang1/Tie2 シグナルの役割、AM の成熟血管形成における役割などが明らかになった。血管形成過程においてこれらの因子が関与する段階は、初期のパターン形成から血管成熟過程までさまざまであるが、他の多くの因子とともに形成するシグナルネットワークが機能的な血管の形成を導いていると考えられる。核移植を用いた研究からは、細胞分化とリプログラミング能の関連が明らかになりつつあるが、血管細胞分化過程で核機能がどのように制御されているのかを研究する上で、新しい視点を提供するものと思われる。

4. 主な発表論文

- (1) Shindo T, Kurihara H, Kuno K, Yokoyama H, Wada T, Kurihara Y, Imai T, Wang Y, Ogata M, Oh-hashii Y, Morita H, Ishikawa T, Nagai R, Yazaki Y, Matsushima K. DAMTS-1: a metalloproteinase-disintegrin essential for normal growth, fertility and organ morphology and function. *J. Clin. Invest.* 105(10): 1345-1352, 2000.
- (2) Takakura N, Watanabe Y, Suenobu S, Yamada Y, Noda T, Ito Y, Satake M, Suda T. A role for hematopoietic stem cells in promoting angiogenesis. *Cell* 102(2): 199-209, 2000
- (3) Shindo T, Kurihara Y, Nishimatsu H, Moriyama N, Kakoki M, Wang Y, Imai Y, Ebihara A, Kuwaki T, Ju K-H, Minamino N, Kangawa K, Ishikawa T, Fukuda M, Akimoto Y, Kawakami H, Imai Y, Imai T, Morita H, Yazaki Y, Nagai R, Hirata Y, Kurihara H. Vascular abnormalities and elevated blood pressure in mice lacking adrenomedullin gene. *Circulation* 104(16):1964-1971, 2001.
- (4) Imai Y, Shindo T, Sata M, Memura K, Saito Y, Akishita M, Osuga J, Ishibashi S, Tobe K, Maekawa H, Oh-hashii Y, Morita H, Kurihara Y, Yazaki Y, Nagai R, Kurihara H. Resistance to neointimal hyperplasia and fatty streak formation in adrenomedullin overexpression mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 22(8): 1310-1315, 2002.
- (5) Ieda M, Fukuda K, Hisaka Y, Kimura K, Kawaguchi H, Fujita J, Shimoda K, Takeshita E, Okano H, Kurihara Y, Kurihara H, Ishida J, Fukamizu A, Federoff HJ, Ogawa S. Endothelin-1 regulates cardiac sympathetic innervation in the rodent heart by controlling nerve growth factor expression. *J. Clin. Invest.* 113:876-884, 2004.
- (6) Ozeki H, Kurihara Y, Tonami K, Watatani S, Kurihara H. Endothelin-1 regulates the dorsoventral branchial arch patterning in mice *Mech.Dev.* 121:387-395, 2004.
- (7) Fukuhara S, Kurihara Y, Arima Y, Yamada N, Kurihara H. Temporal requirement of signaling cascade involving endothelin-1/endothelin A receptor in branchial arch development. *Mech.Dev.* 121: 1223-1233, 2004.
- (8) Murakami M, Kataoka K, Fukuhara S, Nakagawa O, Kurihara H. Akt-dependent phosphorylation negatively regulates the transcriptional activity of dHAND by inhibiting the DNA binding activity. *Eur. J. Biochem.* 271: 1-10, 2004.

【複合領域】

1. 強磁場下の物質と生体の挙動

(1) 評価対象研究推進委員会：「強磁場下の物質と生体の挙動」研究推進委員会

(委員長) 北澤 宏一 独立行政法人科学技術振興機構理事
荻原 宏康 湘南工科大学工学部元教授
小穴 孝夫 (財)電力中央研究所低線量放射線研究センター上級特別契約研究員
田中 昭二 (財)国際超電導産業技術研究センター超電導工学研究所長
本河 光博 東北大学名誉教授
柳田 敏雄 大阪大学大学院生命機能研究科教授

(2) 評価対象研究プロジェクト

番号	研究プロジェクト名	プロジェクトリーダー
1	強磁場下の生体挙動と影響評価	宮越 順二 (弘前大学医学部教授)
2	強磁場による磁気分離を用いた環境改善と資源循環利用	渡辺 恒雄 (東京都立大学大学院工学研究科教授)
3	強磁場下での溶融凝固・焼結・結晶化における新規効果	岸尾 光二 (東京大学大学院工学系研究科教授)
4	微粒子、分子鎖、薄膜の磁場下挙動	木村 恒久 (東京都立大学大学院工学研究科教授)
5	新規強磁場効果の探索と機構解明	中林 誠一郎 (埼玉大学理学部教授)

強磁場下の生体挙動と影響評価

Biological Responses to Magnetic Fields and the Risk Assessment

プロジェクトリーダー

宮越 順二 弘前大学医学部・教授



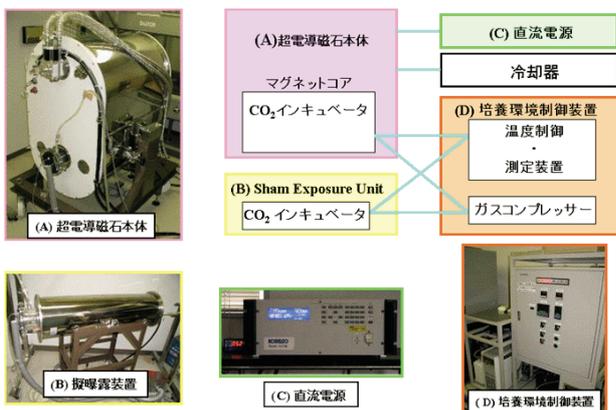
1. 研究目的

現代社会における生活・労働環境には種々の磁場が存在し、これらに曝される機会が増してきている。磁場の生体影響は不明な点が多く、科学的影響評価とメカニズムの解明が社会的要請となっている。このような背景から、強磁場の生体（細胞）挙動の解明ならびに影響評価を研究目的とする。

- ◎ 細胞曝露用の強定常磁場、低周波磁場、および高周波磁場、それぞれの発生装置を作製する。
- ◎ 細胞の基本動態に対する強磁場の影響評価を行う。
- ◎ 細胞の遺伝毒性に対する強磁場の影響評価を行う。
- ◎ 細胞の強磁場応答について、分子生物学的に機構解析を行う。
- ◎ 個体として、ショウジョウバエに対する強磁場の遺伝的影響を評価する。
- ◎ 細胞の強磁場応答を利用して、医療応用、特に再生医学分野における応用の可能性を探索する。

2. 研究成果概要

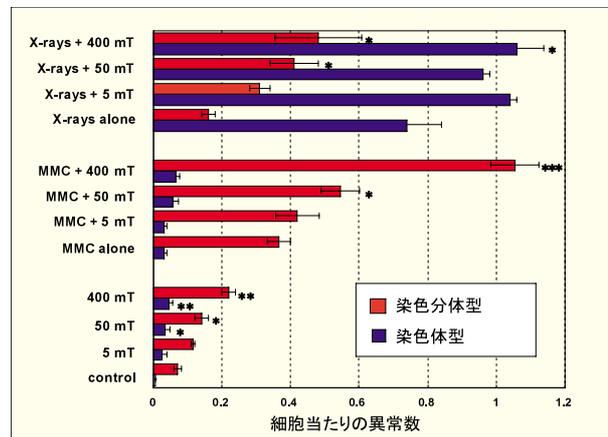
定常、低周波および高周波それぞれの磁場曝露装置を作製した。定常磁場曝露装置を図1に示す。



(図1) 細胞用の超電動定常強磁場曝露装置

細胞の基本動態（増殖、生存、細胞周期）については、定常、低周波および高周波磁場曝露による影響は認められなかった。細胞の遺伝毒性については、定常磁場単独では顕著な効果は見られなかった。し

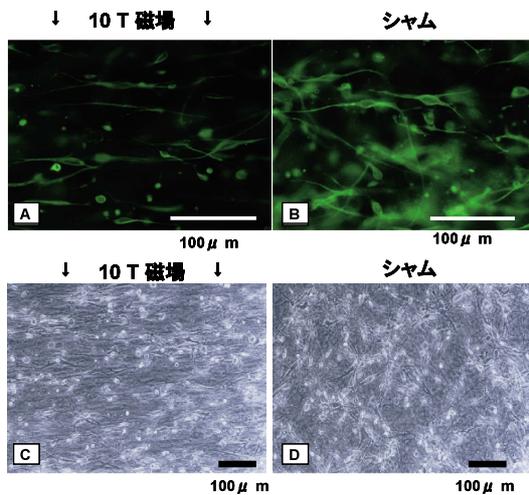
かしながら、放射線や化学物質との複合曝露により、突然変異や微小核形成の頻度が上昇した。低周波磁場では、高磁束密度の磁場により曝露量依存的に突然変異、染色体異常の増加が認められた。(図2)



(図2) マウス細胞における染色体型および染色体型異常頻度

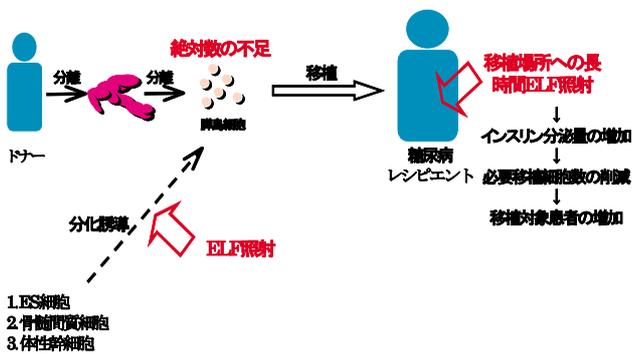
この効果は、外的要因との複合曝露でさらに顕著であった。分子生物学的な機構解析の結果、低周波の磁場応答については、細胞内カルシウムやプロテインキナーゼの関与するシグナル伝達に影響を及ぼしていることが明確となった。ショウジョウバエを用いた遺伝的影響として、正常系統で影響はないものの、強定常磁場により、遺伝子修復欠損系統で、染色体組み換え頻度の上昇が認められた。医療応用面では、強定常磁場によるコラーゲンを用いたグリア芽細胞の配向現象を発見した。(図3) さらに、低周波磁場によるラットすい臓細胞のインシュリン分泌と遺伝子発現の上昇が認められた。この成果を基に低周波磁場による膵島移植における医療応用をめざしている。(図4)

強磁場の生体影響評価として、他の外的要因（放射線や化学物質）に対する修飾作用が明確になった。この成果は、将来の生活・労働環境における定常、低周波の強磁場と他の環境要因との複合的曝露の安全性評価について、さらに詳細な研究の必要性を示唆している。一方、農学分野において、一般的に種子は高温・高湿環境での保存により、発芽率は著しく低下する。この種子保存時に低周波強磁場を曝露することで、発芽率はほぼ正常環境保存と同等に回復することを発見した。(図5)

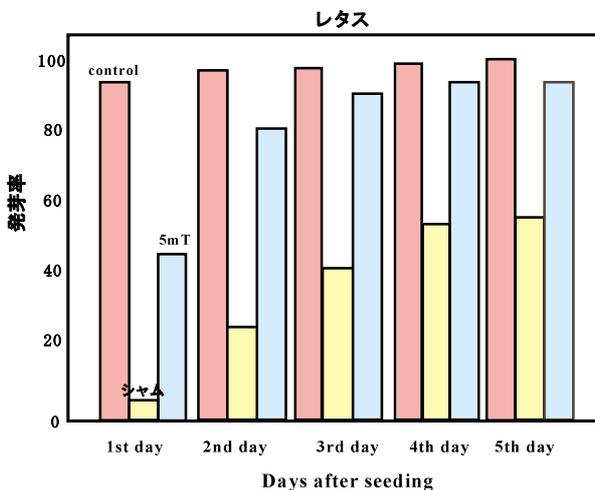


(A, B: マイクロチューブ染色, C, D: 位相差顕微鏡像)

(図3) 強定常磁場によるヒトグリア芽細胞の配向現象



(図4) 糖尿病治療を目的とした膵島細胞移植における低周波電磁場曝露の応用



(図5) 低周波磁場曝露によるレタスの発芽率回復効果

この成果は、熱帯雨林や将来の地球温暖化による植物種子の発芽能力低下に対して、強磁場の応用により改善できる可能性を示唆するものである。

本プロジェクトでは、現代社会に急速に増大している強磁場（定常、低周波、および高周波）環境の生体影響評価を中心として行ってきたが、プロジェクトで得られた成果は以下のように学問的インパクトや将来に向けて発展的な展望を有している。

磁場は電離放射線や紫外線に比べ、生体（細胞）への影響はほとんどないものと考えられてきた。しかし、強磁場環境における細胞応答の科学的解明から、このような考え方は必ずしも正しくないことが証明された。特に他の外的要因との複合曝露による強磁場の影響は、現代から将来にかけての生活環境における安全性の再評価を必要とすることが示唆される。一方、強定常磁場による細胞の配向現象は、人工的血管形成の可能性を秘めている。また、低周波強磁場によるすい島細胞のインスリン分泌活性化は、移植再生医療における、今後ますます増加する糖尿病治療に有用な手段となりうることを示唆しており、強磁場の医療における応用へと発展することが見込まれる。

3. 結論

本プロジェクトは、これまで科学的に不明確であった磁場の生体応答を、定常、低周波ならびに高周波それぞれの強磁場曝露装置を用いて解明してきた。学問分野としても、新たな「電磁場生命科学」という分野の確立に向けて大きく貢献したものと確信する。

4. 主な発表論文

- (1) Shin Koyama, Takehisa Nakahara, Kanako Wake, Masao Taki, Yasuhito Isozumi and Junji Miyakoshi: Effects of High Frequency Electromagnetic Fields on Micronucleus Formation in CHO-K1 Cells. *Mutation Research*, 541, 81-89 (2003)
- (2) Hideki Hirose, Takehisa Nakahara and Junji Miyakoshi: Orientation of human glioblastoma cells embedded in type I collagen, caused by exposure to a 10 T static magnetic field. *Neuroscience Letters*, 338, 88-90 (2003)
- (3) Tomonori Sakurai, Akira Satake, Shoichiro Sumi, Kazutomo Inoue and Junji Miyakoshi: An extremely low frequency magnetic field attenuated insulin secretion from the insulinoma cell line, RIN-m. *Bioelectromagnetics*, 25, 160-166 (2004)
- (4) Gui-Rong Ding and Junji Miyakoshi: ELF magnetic fields promote H₂O₂-induced cell death in HL-60 cells. *International Journal of Radiation Biology*, 80, 317-324 (2004)

強磁場による磁気分離を用いた環境改善と資源循環利用

Application of the Magnetic Separation under a Strong Magnetic Field to the Environment Improvement and Resources Circulation

プロジェクトリーダー

渡辺 恒雄 東京都立大学大学院工学研究科・教授



1. 研究目的

最近に開発された無冷媒の小型超伝導磁石装置を用いて、物理的処理方法の高勾配磁気分離が持つ特徴、・薬品を使用しない、・二次生成物が少ない、・高速処理など、を活用して、環境改善や資源循環の分野で新しい実用化への道を開拓することを目的にしています。

この研究目的を達成するために、前半の研究では

- (1) 磁気分離技術を広範囲の物質に適用するため、非磁性の物質に磁性を与える担磁方法
- (2) 開放空間での磁気分離を可能にする磁石装置の配置方法

などの要素研究に重点を置き、多くの成果を上げました。後半では、これらの成果を実際に環境改善や資源循環の分野での実証研究や実用化研究を行い、多くの成果を上げました。

2. 研究成果概要

多くの独創的な基礎研究の成果や特許申請の他に、自治体の廃水処理場での実証研究や、経済産業省や新エネルギー開発機構からの助成金の支援のもとに実用化された例もあります

1. 電気化学と磁気分離を組み合わせた廃水処理 実証研究例

水質汚濁の原因物質の窒素、リン、有機物(COD)、環境ホルモンなどを、高効率で分離・分解可能な処理方法で、全てが電気エネルギーで動作し、薬品を使用しないので二次汚泥が発生しません。埋立地浸出水・尿尿などの実証実験を行い、その有効性を確認しました。本処理方法は、この他にも産業廃水をはじめ、多くの廃水処理にも有効であることが現在検証されて来ており、これから益々適用範囲が広がって行くことが期待されます。



原水 磁気分離水 最終処理水

高濃度の窒素、リン、CODを含む浸出水や尿尿の処理結果では、リンが約90%、窒素とCODが約70%除去できることが確認されました。



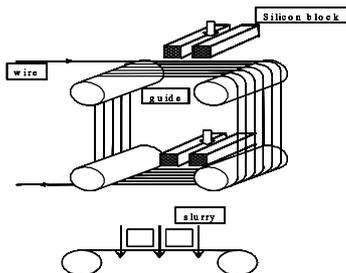
浸出水処理の実証実験に用いられた電気化学と磁気分離を組み合わせた処理量が毎時1000の廃水処理装置

2. コロイド化学的担磁法と磁気分離を組み合わせた廃水処理 実用化研究例

強磁性酸化鉄コロイドの有する比表面積の大きさ、表面反応活性を活用して廃水中の有害物質を高効率で分離回収するシステムを開発しました。半導体加工廃液処理に適用して資源回収に成功しました。また古紙製紙工場の廃水処理に適用して、低価格でCODの大幅低減が可能な廃水処理装置を開発しました。本処理方法は汚濁成分を強磁性酸化鉄コロイドに変換できるので、多方面の適用が期待できます。



古紙染料の磁気分離結果



シリコンロッドの研磨スラリーを磁気分離装置で資源回収

3. 磁化活性汚泥法によるゼロエミッション廃水処理 実証研究例

有機廃水処理法として広く利用される活性汚泥法に磁気分離を導入して、バルキングが起らず、余剰汚泥ゼロエミッションが可能な新しい磁化活性汚泥法を開発しました。現在、都市下水や畜産廃水を対象として実証試験を始めています。



都市下水処理場で1日40 m³の処理量が目標のパイロットスケールでの磁化活性汚泥の実証実験装置

3. 結論

以下の成果を収めました。

- (1) 電気化学・コロイド化学・メカノケミカル・微生物法などの担磁法の開発。
- (2) 強磁場による磁気分離と組み合わせ、ゼロエミッション型、高速処理、などの特徴を持つ新しい廃水処理を開発。
- (3) 実証研究や実用化研究から、環境改善や資源循環利用に役立つことを検証。

4. 主な発表論文

- (1) 未来開拓学術研究推進事業研究報告書「強磁場による磁気分離を用いた環境改善と資源循環利用」平成16年3月
- (2) 電気学会技術報告書932号「最近の磁気分離の動向」平成15年7月
- (3) 文部科学省 科学技術・学術審議会 資源調査分科会報告書「地球上の生命を育む水のすばらしさの更なる認識と新たな発見を目指して」平成14年12月

強磁場下での溶融凝固・焼結・結晶化における新規効果

Novel Effects in Melt Growth, Sintering and Crystallization under Strong Magnetic Field

プロジェクトリーダー

岸尾 光二 東京大学大学院工学系研究科・教授



1. 研究目的

近年の国内の超伝導技術や低温技術の著しい進歩により伝導冷却式超伝導磁石を用いた強磁場環境が容易に利用できるようになってきたことから、新しい材料作製プロセスとしての磁場利用の可能性、主に様々な金属、無機材料の製造における磁場印加の有効利用を目指して、酸化物に代表される無機化合物、金属・合金など各種材料の相形成における強磁場印加効果の存在をまず実証するとともにその発現機構を明らかにすることを目的とした。さらには、効果発現に際してキーとなる因子(場あるいは物質因子)の抽出とその制御法を確立し新規材料創製法の提案を行う。

2. 研究成果概要

強磁場下で動作可能な浮遊帯域溶融法を用いた酸化物結晶育成装置をレーザー集光方式および赤外集光方式の両方式で初めて設計・製作し、強磁場下での溶融実験に成功した。酸化物の溶融帯は金属と異なり対流抑制効果は見られなかったが、カルシウム-アルミニウム酸化物系材料での強磁場下溶融実験から、結晶内における結晶成長時に発生する酸素の気泡の分布に大きな影響を及ぼすことがわかった。これは、発生した気泡同士が磁化されることで反発しあうことによる。酸化物超伝導材料については、Bi 系には磁気異方性が小さいことを反映して組織、結晶性に対する影響を見出せなかった。しかし、包晶反応系である希土類系超伝導体の溶融凝固過程では磁場印加による結晶性の向上に伴う臨界電流特性の向上を、方向凝固では結晶成長時における配向効果を見出した。しかし、残念ながら結晶育成装置の磁場による影響など装置の最適化に時間がかかり、定量的な評価を進めるまでには至らなかった。今後は、定量評価を行うために、磁場、磁場勾配、結晶成長条件などを系統的に制御することで磁場効果を明らかにすることが必要になると考えている。

酸化物で最近発見された熱電変換材料について、

多結晶材で実用化可能であることから、磁場配向を利用した多結晶体を作製することで高機能化に成功した。磁場配向法で作製した $\text{Ca}_3\text{Co}_4\text{O}_9$ 系配向体の組織を図 1 に示すが、この配向体は多結晶の中で最高の性能指数 (~ 0.3) を示し、実用レベルの約 3 分の 1 まで近づけることができた。また、元素置換による磁化容易軸制御にも BiCoO 系で成功し、磁気科学的プロセスに向けた材料創製も可能であることを例示した。

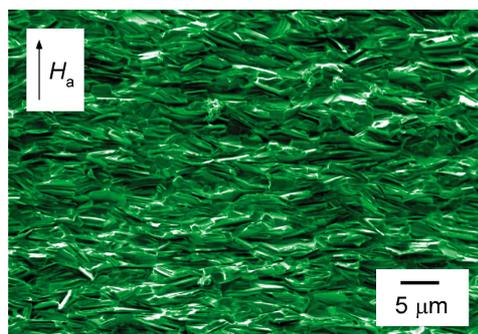


図 1. $\text{Ca}_3\text{Co}_4\text{O}_9$ 磁場配向体の破断面組織

金属材料の溶融凝固過程(結晶化)あるいは溶融状態における磁場効果は、ローレンツ力による流動制動および磁気エネルギーの異方性による結晶方位制御でほぼ定量的に理解できることがわかった。流動制動を利用することで、偏晶反応系 Al-In 合金を磁場下で方向凝固させることで Al 母相中に直径 10 ミクロンの In ロッドが数 mm にわたり均質に分布させることが可能となった。これを電気化学的に処理することで Al 多孔体を作製することに成功した。この組織写真を図 2 に示した。一方、結晶方位制御を利用することで、 Bi-Mn 急冷凝固体を Bi-Mn 強磁性相が現れる領域で熱処理すると、 Bi-Mn 強磁性配向体を得ることが可能となった。さらに、磁場下での局所的なレーザー照射によって、照射部分だけ配向化し磁化された領域を自在に制御できることを例示できた。金属の溶融状態の磁場の影響について、

交流磁場と静磁場の重畳磁場下での溶融実験から、攪拌力を生み出す交流磁場よりも大きな制動力を生み出す静磁場が大きければ、溶融時の液滴が球状になり、液滴内の激しい対流や表面の振動が抑制できることを明らかにした。

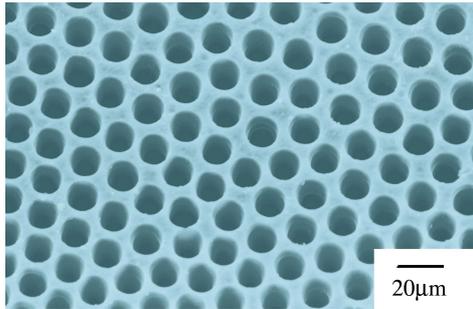


図 2. 磁場中溶融凝固で作製した Al 多孔体

磁場は、固相-固相相変態現象にも大きな影響を及ぼすことがわかった。結晶(固相)の磁場による試料の変形(磁歪)は(図 3)、強磁性形状記憶合金材料(Fe-Pd, Fe₃Pt, Ni₂MnGa)で幅広く実現でき、この現象は、磁場による結晶磁気異方性に起因したバリエーションの再配列で定量的に理解できることを明らかにした。すなわち、磁気異方性が生み出す磁気エネルギーが双晶界面の移動に必要な応力よりも大きいことを示した。今後は、室温動作が可能な材料開発、Fe₃Ptにおける可逆的な磁歪現象の解明、双晶転位に及ぼす磁場効果を明らかにすることが磁歪材料の実用化へのステップとなるであろう。

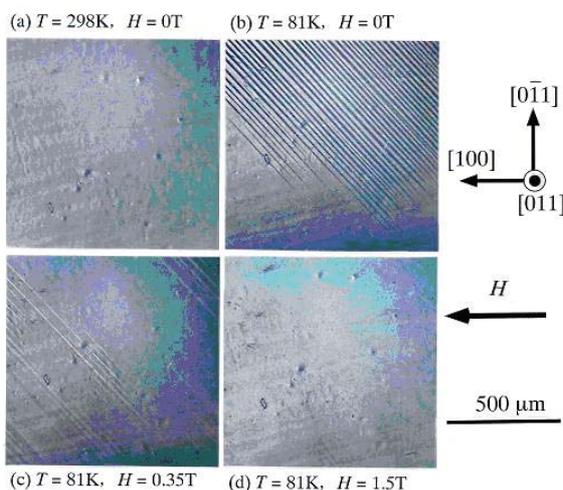


図 3. 磁場による Fe₃Pt の双晶界面制御。

3. 結論

強磁場環境は、溶融凝固などさまざまな相変態時に起こる組織形成に大きな影響を及ぼすことがわかった。また、これらの現象をほぼ定量的に理解することが可能となり、温度や圧力などの既存のパラメータに加えて、磁場が未来の機能性材料の作製プロセスとして有望であることを実証した。

4. 主な発表論文

- (1) M. Sano, S. Horii, I. Matsubara, R. Funahashi, M. Shikano, J. Shimoyama, and K. Kishio: "Synthesis and thermoelectric properties of magnetically *c*-axis oriented [Ca₂CoO_{3-δ}]_{0.62}CoO₂ bulk with various oxygen contents" Jpn. J. Appl. Phys. 42 (2003) L198-L200.
- (2) S. Horii, I. Matsubara, M. Sano, K. Fujie, M. Suzuki, R. Funahashi, M. Shikano, W. Shin, N. Murayama, J. Shimoyama, and K. Kishio, "Thermoelectric Performance of Magnetically *c*-Axis aligned Ca-based Cobaltites" Jpn. J. Appl. Phys. 42 (2003) 7018-7022.
- (3) 安田秀幸、大中逸雄、山本靖貴、岸尾光二, "非平衡組織を利用した磁場組織制御" Proc. 4th meeting of symposium on new magneto-science, (2000)106-111.
- (4) H. Yasuda, I. Ohnaka, S. Fujimoto, A. Sugiyama, Y. Hayashi, M. Yamamoto, A. Tsuchiyama, T. Nakano, K. Uesugi, K. Kishio, "Fabrication of Porous Aluminum with Deep Pores by using Al-In Monotectic Solidification and Electrochemical Etching", Materials Letter, 58 (2004) 911-915.
- (5) 福田隆、掛下知行、竹内徹也、岸尾光二, "強磁性形状記憶合金における結晶学的ドメインの磁場制御と磁歪", 応用磁気学会誌, Vol.26, No.8 (2002), pp.925-931.
- (6) Takashi Fukuda, Tetsuya Inoue, Tomoyuki Kakeshita, Tetsuya Takeuchi Kohji Kishio, "Temperature dependence of magnetic field-induced strain of Fe₃Pt", Transactions of the Materials Research Society of Japan, 28[2], 249-250 (2003).

微粒子、分子鎖、薄膜の磁場下挙動

Effects of Magnetic Field on Fine Particles, Molecular Chains, and Membranes

プロジェクトリーダー

木村 恒久 東京都立大学大学院工学研究科・教授



1. 研究目的

本研究プロジェクトでは、非磁性の微粒子や高分子鎖が磁場下でどのような挙動を示すかを明らかにし、その応用展開を図ることを目的とした。磁場効果は磁気異方性を有する粒子に作用する磁気トルク、磁場勾配下で粒子に作用する磁気力、構造形成に及ぼす熱力学的効果に大別される。適用可能な物質は広範囲にわたり、セラミックス、金属、有機物、高分子、生体物質が含まれる。本研究プロジェクトでは以下の課題について研究を推進した。

- (1) 磁場による高次構造制御（木村恒久、山登正文、植松敬三、稲場秀明、東崎健一、山田哲弘、林英子）
- (2) 磁場による物質移動制御（渡會仁、木村恒久、霜垣幸浩）

2. 研究成果概要

(1) 磁場による高次構造制御

磁場を用いた微粒子系の配向制御を行なった。異方性磁化率を有するものであれば、微粒子としてはセラミックス、有機結晶等どんな微粒子でも可能である。しかし現状では分子一個までは配向させることはできない。熱運動に打ち勝って配向する為には、磁気エネルギーが熱エネルギーを凌駕する必要があるため、磁場配向が起こるためにはある程度以上の粒子サイズが必要である。典型的な磁場強度、異方性磁化率に対して、配向可能な最小サイズは数十nm程度である。分子一個は無理でも、ナノ粒子なら可能な領域である。図1には磁気エネルギーと熱エネルギーを等しいとして評価した時の、最小サイズの磁場強度依存性を種々の異方性磁化率に対し示す。

次にいくつかの例を示す。SrBi₄Ti₄O₁₅ は非鉛系圧電セラミックスとしての利用が期待されている。圧電性能を最大に引き出すためには、結晶内の圧電特性が優れる *a*、*b* 軸をそろえるこ

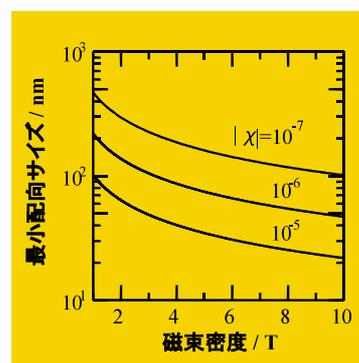


図1 磁場配向可能な最小粒子サイズ

とが重要である。微結晶の磁気異方性を利用して、磁場中で試料を成形し、結晶配向したコンパクトを作製した。これを焼成して得られた試料の組織写真を図2に示す。平板状の微結晶（*c*軸が面に垂直）が、磁場方向から見ると平面を磁場に平行にして配列していることが分かる。この他、アルミナ等多くのセラミックスについて同様に高配向が得られている。

プラスチック材料を熔融成形する際には、しばしば結晶化核剤が用いられる。核剤は有機、無機の微結晶で、高分子の核形成を促進する。イソタクチックポリプロピレン (iPP) のβ晶を誘起する核剤 DCNDCA を高分子溶融体中で磁場配向させ、その表面上で iPP 鎖をエピタキシ

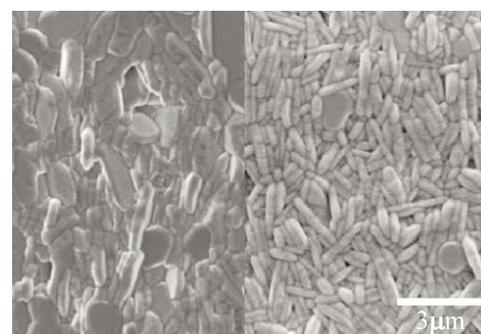
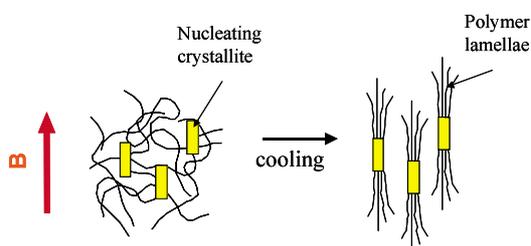


図2 磁場配向させた成形体を焼成して得られた SrBi₄Ti₄O₁₅ の組織写真。磁場に垂直（左）および平行（右）方向から見た図

ナル結晶成長させることにより、iPPの β 晶の磁場配向を達成した。図3にメカニズムを図示した。 α 晶に関しても同様に誘起配向が得られている。他の高分子、核剤系にも適用可能な汎用的手法である。

高分子単体でも磁場配向可能である。溶融体を冷却して結晶化させる過程において生じると考えられているメゾフェーズに磁場を印加すると磁場配向が起こる。すべての結晶性高分子が磁場配向するわけではないが、これまでに、ポリエチレンナフタレート、イソタクチックポリスチレン、シンディオタクチックポリスチレン、ポリエチレンテレフタレート、低分子量iPP、ポリカーボネート等の汎用高分子が磁場配向することが明らかにされた。高分子溶液を磁場内でキャストしても配向が得られる。ポリエチレンオキシドやセルローストリアセテート溶液を磁場内キャストすると配向フィルムが得られる。磁場下での構造形成過程における熱挙動を精密に測定するために、超高感度の磁場内DSCを試作し測定を行なった。



(2) 磁場による物質移動制御

物質に働く磁気力は物質の磁性により異なる。光照射によりスピン状態が変化する系に、磁場勾配下で光照射すると、移動速度が変化する。実際そのような現象が観察された(図4)。Co-Feプルシアンブルー類似体微結晶を磁気泳動させる過程で光照射すると泳動速度が変化した。これは光照射によりスピン転移が誘起された結果、磁化率が増大したためと理解される。

図3 核剤磁場配向誘起によるイソタクチックポリプロピレンの磁場配向

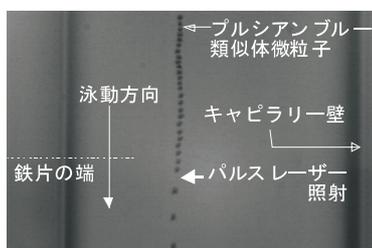


図4 光誘起スピン相転移による磁気力変化

図5には浮揚重合により作製した高分子球の写真を示す。磁気アルキメデス法によりモノマー液滴を安定に浮揚させたままで重合を行なうことにより、直径10mm程度の真球度の高い透明高分子球を作製することに成功した。

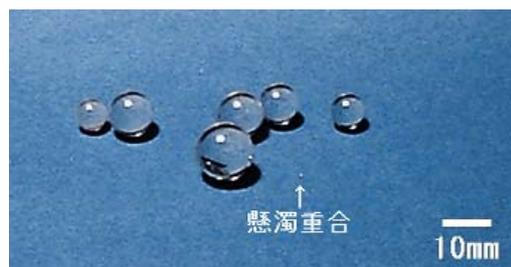


図5 浮揚重合により作製した高分子球

3. 結論

磁場下での非磁性体の振る舞いを検討し、材料創成、分離等へ応用展開を図った結果、新規な配向構造、形態、機能を有する材料を作製することに成功した。今後、材料、分析分野において益々磁場の応用が展開するものと期待される。

4. 主な発表論文

- (1) T. Kimura, M. Yamato, and A. Nara: "Particle Trapping and Undulation of Liquid Surface using Microscopically Modulated Magnetic Field," *Langmuir*, **20**[3] (2004) 572-574.
- (2) T. Kimura: "Study on the Effect of Magnetic Fields on Polymeric Materials and Its Application (review)," *Polymer J*, **35**[11] (2003) 823-843.
- (3) A. Makiya, D. Kusano, S. Tanaka, N. Uchida, K. Uematsu, T. Kimura, K. Kitazawa, and Y. Doshida: "Particle Oriented Bismuth Titanate Ceramics Made in High Magnetic Field," *J. Ceram. Soc. Japan*, **111**[9], (2003) 702-704.
- (4) M. Yamato, H. Nakazawa, and T. Kimura: "Levitation Polymerization to Fabricate a Large Polymer Sphere," *Langmuir*, **18**[24], (2002) 9609-9610.
- (5) H. Inaba, K. Tozaki, H. Hayashi, C. Quan, N. Nemoto, and T. Kimura: "Magnetic effect on the phase transition of $n\text{-C}_{32}\text{H}_{66}$ measured by high resolution and super-sensitive DSC," *Physica B*, **324** (2002) 63-71.
- (6) M. Suwa and H. Watarai: "Magnetophoretic velocimetry of manganese(II) in a single emulsion droplet at the femtomole level," *Anal. Chem.*, **73** [21] (2001) 5214-5219.

新規強磁場効果の探索と機構解明

Non-Traditional Magnetic Control for Physico-Chemical Processes

プロジェクトリーダー

中林 誠一郎 埼玉大学理学部・教授



1. 研究目的

強磁場下に於ける新規な科学現象を探索し、磁気科学の地平を拡大する。あわせて、おもに物理・化学的な観点から新規現象の動作機構を解明し、動作原理の明らかな新規磁場効果の蓄積を目指した。

短パルスレーザー技術や、電気化学・コロイド科学に関わる界面技術と、勾配磁場による磁気力を組み合わせ、複合環境下での新現象を合理的に研究した。とりわけ、(1)非線形・非平衡系への磁場効果。

(中林誠一郎、佐藤昭、近藤慎一郎、森義仁、本田数博) (2)コロイドサイズの粒子に働く新規な磁場効果の探索。(中林誠一郎、馬場涼) (3) 新規な磁場効果が期待できる特異な化学・生物系の探索。(中林誠一郎、笹井宏明、三輪哲也、坂口浩司) 以上を主な目標として研究を進めた。

2. 研究成果概要

2.1 非平衡系に関する磁場効果: 非平衡系では、小さな摂動を与えることにより、系の時間発展に大きな変化が生じ、時間や空間域での散逸構造に決定的な影響を与えることが可能である。従って、磁場からの小さな影響を増幅し、系の挙動を制御することを目指して研究を進めた。

(1) 磁場中で鉄の腐食を観測し、勾配磁場に基づく特異な空間パターンを発見した。この腐食パターンは、勾配磁場による酸素の輸送が支配する非平衡現象である。

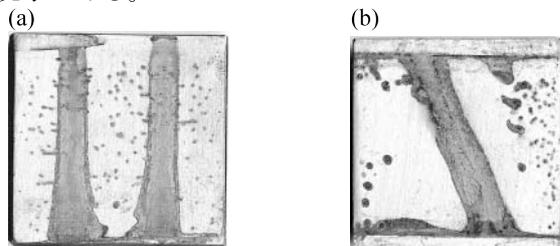


図1 腐食パターン(a)二穴空洞の表面 (b)斜め空洞の表面(a),(b)(By=10T, 18 hours, 25°C)

(2) 化学非線形振動子を連成させ、記憶や生体運動をモデル化した物理化学系を構築した。集団挙動に対する磁場効果から、生物系の磁場応答に関する理解を深化させた。

鉄電極を硫酸水溶液に漬け、電極電位を規制すると、電流の自励発振が観測される。自励発振波形は、電極電位により、規則的な緩和発振波形から、カオスへと制御できる。電極上の絶縁性の酸化皮膜が、

生成崩壊することが、電流自励発振を生みだし、この酸化皮膜の安定性は、電極近傍の水素イオン濃度と、電気2重層にかかる真の電極電位に支配される。緩和発振状態の電極を、1つの電解桶に複数漬けると、時々刻々変化する電解液中の電位の分布とイオンの分布を仲立ちとして、振動子の振る舞いが相互に影響を受け、集団的なパターンが発生する。この集団パターンを制御することにより記憶や運動の構成的な研究を行い、あわせて非線形電気化学振動子の磁場効果について検討した。

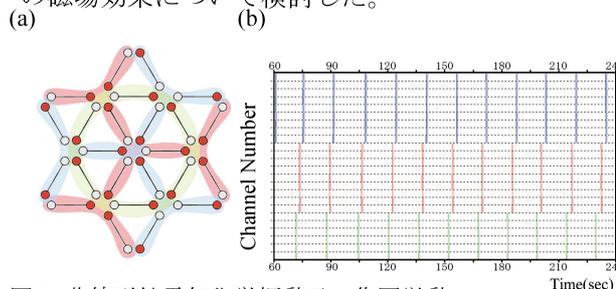


図2 非線形鉄電気化学振動子の集団挙動 (a)電極配列、(b)時空間マップ

(3) BZ 反応に代表される非線形化学反応を強磁場中で駆動し、特異な時空間パターンを見いだした。強磁場中でだけ特異的に時空間パターン形成を行う化学反応系を見いだした。

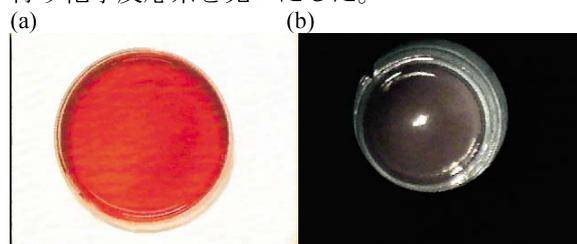


図3 ゼロ磁場中でのBZ反応の空間パターン;(a)螺旋波と、(b)10T中での空間パターン;軸対象同心円波。

2.2 コロイド・気泡系に関する磁場効果: 単分子や単原子に与える 10T 磁場からのエネルギー摂動が、熱エネルギーの擾乱を越えないことを考慮して、数ナノメートルからミクロン域に渡るコロイドサイズの粒子におよぼす新規強磁場効果の探索をおこなった。

(4) 大きさの揃った銀ナノ微粒子から単粒子膜を作成し、その構造完全性が勾配磁場下で向上することを見いだした。アルカンチオールでキャップされた直径 10nm の銀クラスターを、基板上に規則正しく並べて、最密充填単粒子膜を自己組織化する

方途を研究した。クロロフォルムに溶かした銀クラスターを基板の上にキャストし、ゆっくりと溶媒を揮発させると、気液界面の毛管力により粒子の自己組織化が進んだ、このとき、勾配磁気力を用いて、クラスターに鉛直上向きの磁気力を作用させると、膜の構造性が向上した。

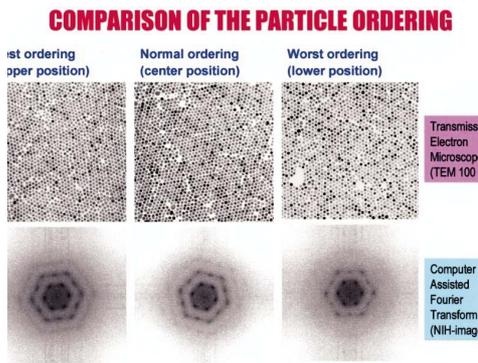


図4 磁場中での単粒子膜の構造規則性. 上;透過電子顕微鏡像.下;2次元フーリエ変換像.

(5) 磁気応答性単分散コロイド粒子を構成することに成功し、磁場を用いてコロイド結晶の構造色を制御する方途を発見した。完全に脱塩した水に、直径 100nm 程度の粒径の揃ったコロイド粒子を分散させると、コロイド粒子は、3次元的に規則正しく配列してコロイド結晶を作る。このとき、屈折率の周期的な変化を反映して、コロイド結晶は玉虫色に発色する。このとき、フェライトをコアとし、これをシリカでくるんだコア-シェル型の単分散粒子を用いて、コロイド結晶を合成した。この磁性コロイド結晶は、磁場強度により、結晶格子の大きさが変化し、構造発色を磁場で制御できることが明らかになった。

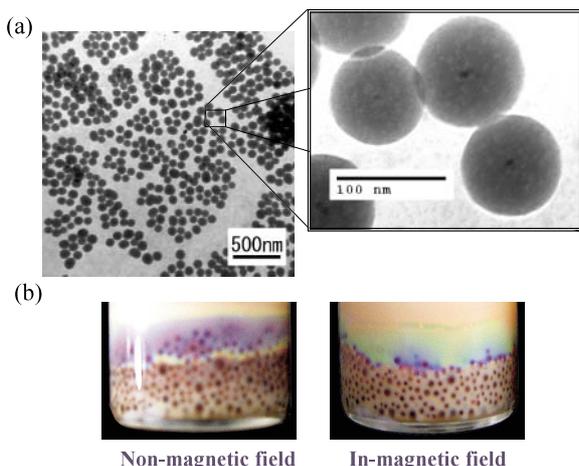


図5 (a) 単分散磁性微粒子の透過電子顕微鏡像. 磁性微粒子(Fe_2O_3)径; 10nm.複合粒子系; 100nm.(b) 磁性コロイド結晶の構造色の変化

(6) 単泡性超音波発光に於ける磁場効果を初めて観測した。空間対称的な超音波音場の中に、単一気泡を空間的にトラップし、気泡の膨脹収縮を繰

り返すと、気泡が青白く輝き出す。これは、単泡性超音波発光と呼ばれ、その本体は、準断熱圧縮により気泡の内部温度が、3-40000K に至ることを反映した黒体輻射である。強磁場中で観測を行うと、磁場は気泡の変形運動に影響を与え、発光スペクトルが磁場で変化することが明らかになった。

2.3 特異な化学系に対する磁場効果;

(7) 純水の屈折率を、表面プラズモン共鳴法で精密に測定し、磁場による屈折率の変化を初めて見いだした。

(8) チオフェン自己組織化膜の光磁気物性を解明した。

(9) ナノ構造を有する強相関電子系酸化物の巨大磁気抵抗効果を解明した。

(10) バクテリアや神経細胞の増殖に関わる空間パターンを磁場で制御することに成功した。

3. 結論

幾つかの強磁場新規効果を発見し、その動作機構を明らかにした。また、現象の再現性は確保されているものの、機構の解明が不十分と言わざるを得ないものもあった。しかしながら、基礎と応用の両分野に渡って、新規な知見が蓄えられ、その一部は実用的な技術として発展可能なものもある。

4. 主な発表論文

- (1) **S.Nakabayashi**, K.Inokuma, A.Karantonis "Magnetic Effect for Electrochemically Driven Cellular Convection", *Phys.Rev.E.*, **59**,6599-6608 (1999).
- (2) **S.Nakabayashi**, H. Sakaguchi, R. Baba, E. Fukushima "Quantum Contact by Colliding 2D Fractal", *Nano. Lett.*, **1**, 507-510 (2001).
- (3) C. Dushkin, M. Nawa, T. Fujita, **S.Nakabayashi** "Magnetic Field in a Thick Superconducting Solenoid for Dynamic Levitation of Objects", *J. Appl. Phys.*, **91**, 10212-10214 (2002).
- (4) A. Karantonis, Y. Miyakita, **S.Nakabayashi** "Synchronization of coupled assemblies of relaxation oscillatory electrode pairs", *Phys. Rev. E*, **65**, 046213 (2002).
- (5) M.Nawa,R.Baba,**S.Nakabayashi** and C.Dushkin "Ordering Effect of high magnetic Field on Silver Nanoparticle Arrays for Electron Transfer Devices" *Nano.Lett* **3**, 293-297 (2003).
- (6) V. Moshnyaga, A. Giske and K Samwer, E. Mishina, T. Tamura, and **S.Nakabayashi**, A. Belenchuk, O. Shapoval, and L. Kulyuk "Giant negative photoconductivity in $\text{La}_{0.7}\text{Ca}_{0.3}\text{MnO}_3$ thin films," *J.Appl.Phys.* **95**, 7360-7362 (2004).
- (7) H.Hosoda, H.Mori, N.Sogoshi, A.Nagasawa and **S.Nakabayashi** "Refractive Indices of Water and Aqueous Electrolyte Solutions under High Magnetic Fields" *J.Phys.Chem.A* **108**,1461-1464 (2004).
- (8) Kazutoshi Kitajima, Toma Fujita, Norihito Sogoshi, **Seiichiro Nakabayashi**, "Synthesis of Magnetic Composite Particles of $\text{g-Fe}_2\text{O}_3@SiO_2$ and the Control of the Structural Color of the Colloidal Crystal by Magnetic Fields" *ChemLett.* **1106-1107** (2004)

2. 外科領域を中心とするロボティックシステムの開発

(1) 評価対象研究推進委員会：「外科領域を中心とするロボティックシステムの開発」

研究推進委員会

(委員長) 越智 隆弘 大阪大学大学院医学系研究科教授
 桜井 靖久 東京女子医科大学名誉教授
 杉町 圭藏 公立学校共済組合九州中央病院長
 鈴木 隆一 北海道大学先端科学技術共同研究センター教授
 高橋 隆 京都大学医学部附属病院医療情報部教授
 土屋 喜一 早稲田大学理工学部名誉教授
 土肥 健純 東京大学大学院情報理工学系研究科教授
 長谷川 敏彦 国立保健医療科学院政策科学部長
 三浦 宏文 工学院大学工学部教授

(2) 評価対象研究プロジェクト

番号	研究プロジェクト名	プロジェクトリーダー
1	外科手術解析プロジェクト (骨格器官系)	菅野 伸彦 (大阪大学大学院医学系研究科講師)
2	外科手術解析プロジェクト (内臓器官系)	橋爪 誠 (九州大学大学院医学研究院教授)
3	術中における多次元画像情報の獲得と利用	田村 進一 (大阪大学大学院医学系研究科教授)
4	手術ロボティックシステム開発プロジェクト	佐久間一郎 (東京大学大学院新領域創成科学研究科教授)
5	Telesurgery における通信システムと情報支援ネットワークの開発	黒田 知宏 (京都大学医学部附属病院講師)

外科手術解析プロジェクト（骨格器官系）

Analysis of Musculoskeletal Surgery

プロジェクトリーダー

菅野 伸彦 大阪大学大学院医学系研究科・講師



1. 研究目的

手術対象臓器として関節、脊椎などの骨格器官に的を絞り、三次元画像解析により病態を把握し最小侵襲でアプローチし、ナビゲーションさらに手術支援ロボットを用いて安全かつ正確に難手術を行い遠隔手術も可能にすることを旨とした。具体的目標は下記のとおりである。

- 1、脊椎および下肢骨関節手術における、手術前のCT画像を用いた三次元骨格情報に基づく手術シミュレーションや手術計画システムの確立、術中に手術前計画に照合しながら術具やインプラントの位置を計測表示するナビゲーションシステムの確立。
- 2、上記技術を搭載した、骨折整復支援ロボットの開発研究。
- 3、ナビゲーション情報を術野に直接提示可能なレーザーガイダンスシステムの開発。
- 4、脊椎穿刺支援ロボットの開発。
- 5、これらのシステムが遠隔医療支援として使用できるネットワーク環境整備。
- 6、動作解析システムによる結果のフィードバックと手術シミュレーションシステムの開発

2. 研究成果概要

手術前のCT画像を用いた三次元骨格情報に基づく手術シミュレーションシステムを開発し、下肢関節手術の三次元シミュレーションを可能とした。従来の二次元での限界を超えた正確なシミュレーションを股関節や膝関節での骨切手術や人工関節手術に応用可能とした。

ナビゲーションには三次元位置センサーを使用し、脊椎や下肢関節手術で、手術中に骨の位置をトラッキングできる赤外線マーカーの取り付け方法の最適化とツールの開発を行った。手術室で移動でき配置の調節のしやすいOptotrak三次元位置センサーの装備を開発した。CT画像をもとにした三次元術前計画を作成し、骨表面の複数の点を術中に赤外線マーカー付プローブで触れることでその位置を取得してコンピュータ骨モデルの複雑な表面形状に合わせる表面形状レジストレーション法の研究を徹底的に行い、臨床的に安全で確実なレジストレーション法を確立した（図1）。臨床的には股関節手術で人工股関節全置換術の骨盤側ソケットと大腿骨側ステムのナビゲーションを世界で初めて成功させ、その後人

工股関節のなかでも最も手術の困難な表面置換型人工股関節のナビゲーションにも成功した。

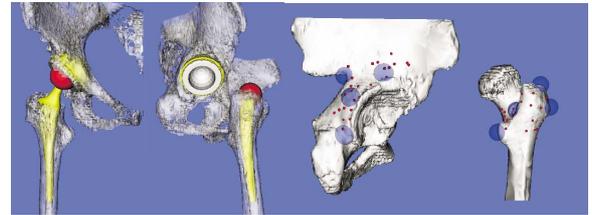


図1. 手術ナビゲーション：人工股関節の三次元術前計画の正面（左端）、右側面（左中）と表面形状レジストレーション骨表面取得点（右中が骨盤、右端が大腿骨近位部）。

レーザーガイダンスシステムおよび骨折整復支援ロボットシステムの製品プロトタイプにおけるMedical Design、基本構成機器、ソフトウェア、関連術具の開発と評価を行い、レーザーガイダンスシステムに関しては、(株)日立製作所から製品化を検討している。

骨折整復支援ロボットシステムは、(株)瑞穂医科工業、(株)THK、(株)大東亜精機とともに製品化を進めている（図2、3）。

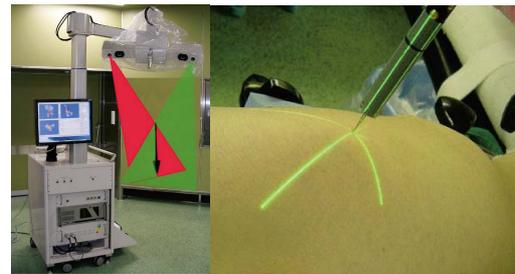


図2. レーザーガイダンスシステム：三次元位置センサーとともにレーザー照射装置を備え、そこからレーザーを照射し光路の交線（黒矢印）が直線術具の位置と方向を定める（左）。3本のレーザー光路を皮膚に照射しても1点で交わる（右）。

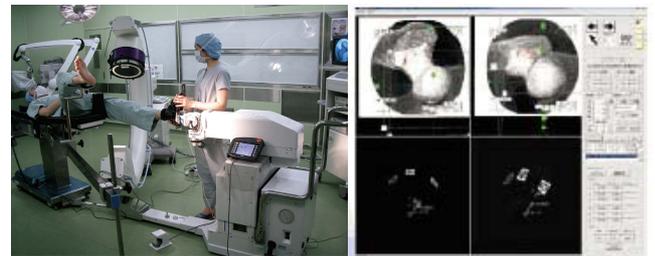


図3. 骨折整復ロボット：全景（左）と骨折整復計画画面（右）

遠隔穿刺支援システム（図4）では、阪大病院と60km離れた河崎病院のOpen MRIを用いた股関節ガングリオン穿刺術2例において穿刺および診断評価支援を行い、臨床的に有用であることを確かめた。



図4. 遠隔穿刺支援システム

脊椎穿刺支援ロボット（図5）は、ナビゲーションおよびレーザーガイダンスの延長線上の機器として、直線術具の骨への穿刺刺入という操作を最終的にロボットアームで位置制御をして反力を計測しながら最適な力で安全に骨に針を刺入するものである。このシステムは、皮膚切開を行わず経皮的に筋を貫通しながら骨穿刺するので、高度な画像誘導システムが必要である。画像解析(大阪大学)、ロボット(東京大学)、(株)日立製作所の医工産の連携で開発を行った。



図5. 脊椎穿刺ロボット: Optotrak で穿刺機構と針を計測監視しながら脊椎 Sawbones で穿刺実験を行っている(左)。C-armによる術中イメージングによる針先のモニタリングも可能であった(右拡大)。

四次元動作解析システム（図6）は、骨格および筋の三次元データに動作という時間変化を加えたものを解析するシステムで、プロジェクト内で大阪大学、協和会病院および東京慈恵会医科大学の研究チームで開発をすすめ、人工股関節全置換術後のリハビリテーションで画期的な成果を挙げている。

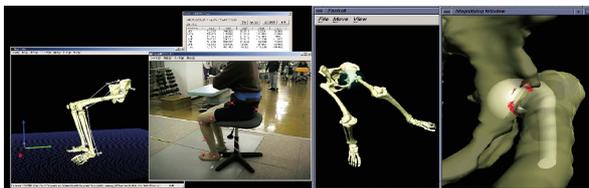


図6. 四次元動作解析システム; 椅子動作のキャプチャー画面(左)と動作中の脱臼リスク判定(右)

また、変形性膝関節症における応用では、高位脛骨骨切り術の三次元手術シミュレーションソフト開発とともに、術前術後の歩行の四次元動作解析データにもとづく術前計画手法を考案できるに至った。

3. 結論

本プロジェクトでは整形外科手術ナビゲーションシステム、レーザーガイダンスシステム、骨折整復支援ロボット、脊椎穿刺支援ロボットシステムの開発により、外科医の目や手の感覚の限界を超える最小の侵襲で安全で正確な手術を可能とした。しかも、遠隔穿刺支援システムにて、これらのシステムが遠隔医療で使用できる可能性を実証した。これらのことは本事業でコンピュータ工学領域先端技術を導入して外科治療学の画期的進歩を得ることを企画し、一連の開発により、レベルの高い外科手術が、世界中のどこの病院でも行えるような外科治療環境を造り上げてゆくという目標を十分達成できることを示し、今後の外科医療に画期的な発展をもたらす試金石となりうると考えている。

4. 主な発表論文

- ① Kawakami H, Sugano N, Yonenobu K, Yoshikawa H, Ochi T, Hattori A, Suzuki N: Effects of rotation on measurement of lower limb alignment for knee osteotomy. *J Orthop Res*, 22(6): 1248-1253, 2004.
- ② Sugano N, Sasama T, Nakajima Y, Sato Y, Nishii T, Yonenobu K, Tamura S, Ochi T: Accuracy evaluation of surface-based registration methods in computer navigation system for hip surgery performed through a posterolateral approach. *Computer Aided Surgery* 6(4): 195-203, 2001.
- ③ Sugano N, Sasama T, Nishihara, S, Nakase H, Nishii T, Miki H, Momoi Y, Sakuma I, Fujie M, Sato Y, Nakajima Y, Tamura S, Yonenobu K, Ochi T: Clinical applications of a laser guidance system with dual laser beam rays as augmented reality of surgical navigation. In: Lemke HU, Vannier MW, Inamura K, Farman AG, Doi K, Reiber JHC, editors: *Computer Assisted Radiology and Surgery. Proceedings of the 16th International Symposium and Exhibition (CAR2002)*, Paris, France, June 2002. Amsterdam, Elsevier, 2002. p281-284.
- ④ Nakajima Y, Tashiro T, Okada T, Sato Y, Sugano N, Yoshikawa H, Tamura S, Ochi T, Saito M, Yonenobu K: Computer-assisted fracture reduction of proximal femur using preoperative CT data and intraoperative fluoroscopic images. *Computer Assisted Radiology and Surgery. Proceedings of the 18th International Symposium and Exhibition (CAR2004)*, Chicago, USA, June 2004. Amsterdam, Elsevier, 2004.
- ⑤ Hagio K, Sugano N, Nishii T, Miki H, Otake Y, Hattori A, Suzuki N, Yonenobu K, Yoshikawa H, Ochi T: A novel system of 4-dimensional motion analysis after total hip arthroplasty. *J Orthop Res*, 22:665-70, 2004.

外科手術解析プロジェクト（内臓器官系）

Research on Robotic System in General Surgery

プロジェクトリーダー

橋爪 誠 九州大学大学院医学研究院・教授



1. 研究目的

21世紀の外科治療学においては、患者に優しい低侵襲治療法の開発が切望されているが現在の内視鏡下外科手術は、従来の開腹手術に比べて安全性、確実性、手術操作や視野の制限などの解決すべき多くの問題点が残されている。本研究の目的はこれらの問題を解決し、さらにより安全で精密な手術を可能とするロボティックシステムを開発し、未来型外科治療を開拓することにある。現在米国製の二つのマスタースレーブ型手術支援ロボット（ダヴィンチ、ゼウス）が世界中で臨床応用されているが、それを超える機能を有し、従来の手術手技や術式の変え得る、新しい発想に基づく研究開発及びその製品化を目標とし、研究を推進した。

2. 研究成果概要

本研究プロジェクトでは以下の4つのテーマに沿い、研究を推進してきた。

- 1) 腹腔鏡下手術支援ロボットにおける画像誘導システムの開発
- 2) 機能画像の開発(3DCT解析による術前シミュレーション及び肝腫瘍鑑別診断法の開発)
- 3) ロボットハンド（マニピュレータ）の開発
- 4) ロボティックシステム統合および遠隔操作手術環境の整備

本報告では特に成果の上がった項目について概説する。

テーマ(1) 腹腔鏡下手術支援ロボットにおける画像誘導システムの開発

【阪大田村班と共同研究】

小型磁気式3次元位置センサと光学式3次元位置センサを組み合わせた光磁気ハイブリッド方式により腹腔鏡下手術中に三次元超音波画像を獲得し、腹腔鏡のライブ画像に重畳表示(拡張現実感: Augmented Reality)するナビゲーションシステムを開発した。磁気式センサを用いる手法では手術台の上で歪みが生じるために大きな誤差を生じてしまうが、その磁場空間の歪みを簡便迅速に補正する方法を開発し、高精度なナビゲーションシステムの確立に成功した。また、腹腔鏡下に複雑な手術を行うために

は、より広範囲な視野や視角が得られる斜視鏡が必要となる。従来のナビゲーションでは直視鏡のみにしか対応できず、術式に制限があったが、我々はロータリーエンコーダを用いて斜視鏡の鏡頭回転角を検出し、斜視鏡の視野移動に対応しうる技術を開発し、臨床導入を行った。また、超音波画像を見ながら直接穿刺が行える新しいプローブを開発した。

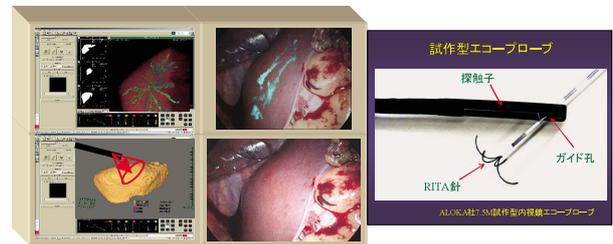


図1 術中三次元超音波によるナビゲーションシステムと腹腔鏡下肝臓穿刺超音波プローブ

テーマ(3)ロボットハンド（マニピュレータ）の開発

3-1) マスターマニピュレータの開発

本研究では内視鏡下で複雑な動作を実現するためスレーブからの力覚フィードバック機能を有し、遠隔操作で手術ロボットを操作するための手術用マスターマニピュレータを開発した。本マスタースレーブマニピュレータを用いて平成14年に我が国で初めての遠隔ロボット手術(ブタ胆嚢摘出術)に成功した。



図2 マスタースレーブマニピュレータ

3-2) 5節リンク式腹腔鏡マニピュレータの開発

【東大佐久間班と共同研究】

内視鏡を保持し術者の望む方向へ駆動する5節リンク式腹腔鏡マニピュレータを開発した。本成果に

より術者が一人で腹腔鏡下手術を行う solo-surgery が現実のものとなる。平成 14 年度に日立製作所より製品化され、我が国初の手術支援ロボット(内視鏡把持装置 Naviot®)として医療用具認定を受けた。Naviotは全国の医療施設で使用されており平成 16 本年 3 月までに臨床適応が 106 例に達した。

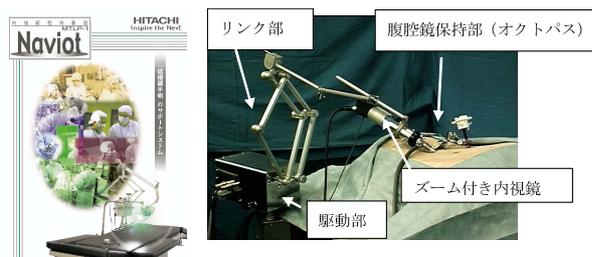


図3 Naviot の構成と製品パンフレット

3-3) 超音波画像誘導型リアルタイム制御穿刺マニピュレータの開発

肝癌のラジオ波焼灼術などの低侵襲治療は今後ますます普及すると考えられるが、特に経皮的穿刺手技においては穿刺対象の呼吸性移動などが正確な穿刺の妨げになる。この問題に対処するために超音波画像上で対象物や穿刺針を認識して正確に目標へ誘導する実時間制御型穿刺マニピュレータを開発した。



図4 穿刺マニピュレータ 右は肝臓の腫瘍の自動認識の様子

テーマ(4) ロボティックシステム統合および遠隔操作手術場環境の整備

4-1) 分散オブジェクト技術を用いたシステム統合およびディスプレイシステムの開発

分散オブジェクト技術 CORBA(Common Object Request Broker Architecture)に注目し、異種環境のネットワーク統合を行い、術者の意思によって多くの画像を一元的に扱えるディスプレイを開発した。本研究により異なる研究室で開発されたマスタースレーブロボット機構やナビゲーションシステムの統合が実現した。



図5 CORBA を用いた統合タッチパネル

4-2) 遠隔ロボット手術環境の整備

本プロジェクトで開発したロボティックシステムは遠隔手術への対応が最大の特徴の一つである。本研究で試作したマスタースレーブマニピュレータを用い、通常のネットワークインフラ(ISDN3 回線および INS1500)を経由して東京-富士宮間の遠隔手術(ブタ腹腔鏡下胆嚢摘出術)に 5 回成功した。これにより情報伝送と遅延の関係が明らかとなり、今後の遠隔手術に必要なネットワーク環境構築およびロボット制御に関する重要な基礎データが獲得できた。

3. 結論

本プロジェクトでは、東京大学佐久間班、大阪大学田村班と密接に連携し、先行する欧米のロボティックシステムに負けない独自性の高いロボティックシステムの開発を目指して研究を推進してきた。学問の新規性を追求すると同時に、製品化を最終目標とすることで産学が一体となった開発体制を形成することができた。これにより大規模な実験会が年に数回開催され、周辺研究の効率的活性化をも実現した。5 節リンク式腹腔鏡マニピュレータの日立製作所からの製品化および医療機器認可、我が国初のロボットによる遠隔手術(ブタ胆嚢摘出術)の成功など、多くの成果が得られた。今後は研究を継続させ、MRIなどと統合した'画像誘導ロボティック手術'へと発展させ、外科治療学の刷新を目指していく。



画像誘導ロボティック手術イメージ

4. 主な発表論文

1. Hashizume M, Konishi K, Tsutsumi N, Yamaguchi S, Shimabukuro R, Sugimachi K: A new era of robotic surgery assisted by a computer-enhanced surgical system. *Surgery* 131(1):330-333, 2002
2. Tomikawa M, Hashizume M, Kobayashi E, Yamaguchi S, Sakuma I, Fujie M, Nakamura F, Dohi T, Shimada M, Sugimachi K: Merits of a newly-developed laparoscope manipulator: experiences with 4 cases. *Computer Assisted Radiology and Surgery*: 320-323, 2002
3. Hong J, Dohi T, Hashizume M, Konishi K, Hata N, Ultrasound Image-driven Needle Insertion Robot for Percutaneous Biliary Drainage, *Phys Med Biol*, 49(3), 441-455, 2004
4. 中田和久、中本将彦、佐藤嘉伸、小西晃造、橋爪誠、田村進一. 光磁気ハイブリッド方式による磁気式 3 次元位置センサの簡便迅速な磁気歪み補正法. *電子情報通信学会論文誌*, Vol.J87 DII, No.1, pp.302-312, 2004.

術中における多次元画像情報の獲得と利用

Acquisition and Utilization of Multi-Dimensional Images during Surgery

プロジェクトリーダー

田村 進一 大阪大学大学院医学系研究科・教授



1. 研究目的

骨格系および内臓系の手術を対象として、術中における画像獲得・提示・解析技術に的を絞り、従来は客観的・定量的な把握が困難であった術中の患者体内の実時間4次元再構築、さらに、術野へのナビゲーション情報との直接的融合表示を行うことにより、外科医に「超視野」を提供することを目指した。また、研究開発の焦点を明確に絞るため、最終目標とする少数の重点開発システムを定めた。具体的には、下記のシステムを研究開発目標とした。

- 1 レーザ光線を応用した術野へのナビゲーション情報直接提示システム(レーザガイダンスシステム)の設計・評価、および、手術ナビゲーションシステムとの統合。
- 2 術中 X 線画像を用いた体内骨格4次元再構築に基づく骨折整復支援システムの開発。
- 3 術前 CT データおよび術中超音波画像を用いた肝臓内部構造3次元再構築に基づく腹腔鏡手術支援システムの開発。
- 4 術中実時間処理のための遠隔並列計算システムの構築。

2. 研究成果概要

2. 1 レーザガイダンスシステム

ドリルや針など直線状の手術器具(術具)を正確な位置から正確な方向に刺入という動作は、手術の重要な基本動作の1つであり、骨格系手術の場合、複雑な手術手順においても、直線状術具刺入の組み合わせとして実行できる場合が多い。本システムでは、直線状術具の位置と方向が2方向からのレーザ光平面の交線として定義され、手術空間(術野)と術具表面に照射される。術具表面が円筒面の場合、術具が正確な位置・方向に置かれたとき、2つのレーザ面の投影像は、術具面において平行線となる(図1)。術者は、投影レーザ線が平行になるように術具方向を調節することにより、正確な位置・方向に誘導することが可能である。これにより、計算機モニターを見ることなく、また、術野と術者の間にメガネやハーフミラーなどを介することなく、術野に、“直接”、ナビゲーション情報を提示することが可能になった。本研究では、人間の高い平行性認知能力を巧みに利

用した術者インタフェース方式を提案し、人間-機械系としてのシステム評価において、位置 1 mm、角度 1 度以内に誘導可能な動作範囲を実験的に解明し、理論的にもそれを裏付けた⁽¹⁾。さらに、動作範囲の理論的解析に基づき、ナビゲーションに不可欠な3次元位置センサとレーザガイダンスシステムの一体型システムを提案・設計し、手術前のシステム調整を不要にした(図1)。本システムの開発は、骨格系(大阪大学)・ロボット(東京大学)プロジェクトと共同で行われ、(株)日立製作所から製品化が予定されている。



図1. 3次元位置センサと一体化したレーザガイダンスシステム(左図)と術具へのレーザ照射(右図)

2. 2 骨折整復支援システム

骨折整復においては、整復中に骨折した複数の骨片の位置関係を把握するために X 線画像が撮影される。しかし、X 線画像は2次元投影であり、3次元的な状態把握がしばしば困難になる。本システムでは、整復前に撮影された3次元 CT 画像を用いて自動整復計画を行い、さらに3次元 CT 画像と整復中の X 線画像を統合して、整復過程の骨片の動きも含めた4次元再構築を行う⁽²⁾(図2)。これにより、骨折の整復状況の定量的かつ3次元的に把握できるだけでなく、X 線被曝を大幅に低減する効果が期待できることが示された。本システムの処理結果はロボット部に送信され、整復はロボット制御により行うことが可能である。本システムは、骨格系(大阪大学)・ロボット(東京大学)プロジェクト、(株)三菱重工などと共同で開発された。

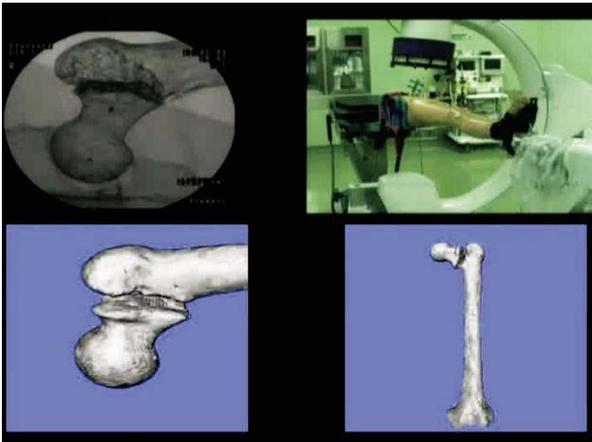


図2. 術中X線画像(左上)と術前CTモデルに基づく骨折修復状態の4次元再構成(下図)および模型実験の様子(右上)

2. 3 腹腔鏡手術支援システム

腹腔鏡下での肝臓手術において、血管走行など肝臓内部構造の3次元超音波画像実時間再構成、および、腹腔鏡画像と3次元CT・超音波画像との連動・融合表示を行うシステムを開発した(図3)。斜視鏡と呼ばれる広い視野を確保できる内視鏡を対象とした世界初の精確な融合表示を実現した⁽³⁾。腹腔鏡対応3次元超音波画像再構成においては、体内の3次元位置計測を可能にする磁気式3次元位置センサの磁場歪み補正を簡便迅速に行う手法を確立し、従来、手術空間において精度保証が困難であった磁気式位置センサの精度を飛躍的に向上させた⁽⁴⁾。本システムは、内臓系(九州大学)・ロボット(東京大学)プロジェクト、(株)医用画像研究所と共同で開発された。

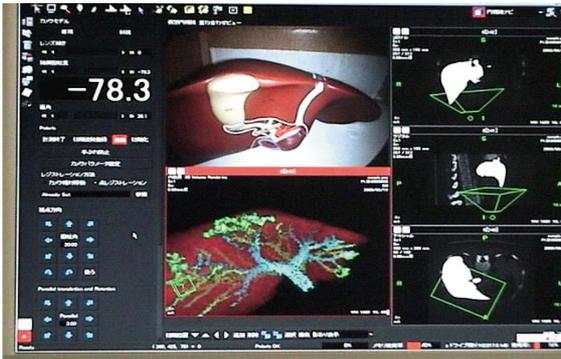


図3. 実腹腔鏡像と仮想腹腔鏡像の実時間連動表示

2. 4 遠隔並列計算システム

術中の画像解析計算は実時間で行われる必要があるが、多大な計算時間を要する処理も多い。そのため大規模並列計算機に適した並列画像解析アルゴリズムを開発した。さらに、手術室への並列計算機の導入は容易ではないので、手術室からインターネットを介して並列計算機を利用できるシステムを構築

した(図4)。実際に、大阪大学病院(大阪府吹田市)および大阪南医療センター(大阪府河内長野市)から、大阪大学大学院情報科学研究科並列処理研究室(大阪府豊中市)に設置された並列計算機の術中利用を行い、数十倍の計算速度が得られ、従来、術中計算が困難であった処理の実時間計算が可能になった⁽⁵⁾。

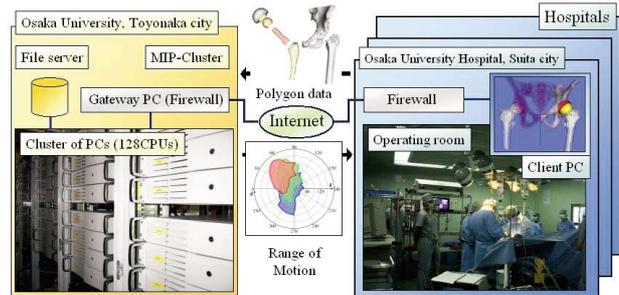


図4. インターネットを介した遠隔並列計算システム

3. 結論

本プロジェクトでは、術中画像の実時間獲得・解析・表示技術に焦点を絞り、外科医に、直接的・定量的・客観的情報を提示することにより、「超視野」を与えるシステムを開発した。開発したシステムは実際に、外科医が臨床使用あるいは動物実験において使用して有効性を確認するとともに問題点を把握し、改良が加えられていった。今後も、製品化に向けてさらに開発が進められる予定である。最後に、本プロジェクトの成果は、密接な医工連携、産学連携、大学間連携により得られたことを強調しておきたい。

4. 主な発表論文

- (1) Nakajima Y, Yamamoto H, Sato Y et al.: Available range analysis of laser guidance system and its application to monolithic integration with optical tracker, Computer-Assisted Radiology and Surgery, International Congress Series 1268, 449-454, Amsterdam, Elsevier, 2004.
- (2) Nakajima Y, Tashiro T, Okada T et al.: Computer-assisted fracture reduction of proximal femur using preoperative CT data and intraoperative fluoroscopic images, Computer-Assisted Radiology and Surgery, International Congress Series 1268, 620-625, Amsterdam, Elsevier, 2004.
- (3) Yamaguchi T, Nakamoto M, Sato Y et al: Camera model and calibration procedure for oblique-viewing endoscope, Lecture Notes in Computer Science, 2879 (Proc. MICCAI 2003), 373-381, 2003.
- (4) Nakada K, Nakamoto M, Sato Y et al.: A rapid method for magnetic tracker calibration using a magneto-optic hybrid tracker, Lecture Notes in Computer Science, 2879 (Proc. MICCAI 2003), 285-293, 2003.
- (5) Kawasaki Y, Ino F, Mizutani Y et al.: High-performance computing service over the Internet for intraoperative image processing, IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine, 8(1): 36-46, 2004.

手術ロボティックシステム開発プロジェクト

Development of Surgical Robotic Systems

プロジェクトリーダー

佐久間 一郎 東京大学大学院新領域創成科学研究科・教授



1. 研究目的

本研究プロジェクトでは、整形外科手術支援および肝臓低侵襲手術支援を目的とし、手術支援ロボット機構・計測制御方式、術前情報解析方法に関する技術開発研究を行った。最終的には臨床使用可能なレベルの手術支援ロボットシステムを開発することを目的とし研究を推進した。

2. 研究成果概要

前半の研究開発では主として、肝臓を対象とした軟性臓器の変形解析の研究、鉗子本体の回転並進機構および屈曲鉗子機構の検討、低侵襲骨切り手法の検討、精密骨きり手法の検討、穿刺針の変形挙動の解析等を行ってきた。プロジェクトの後半では以上の成果を元に、肝臓低侵襲外科手術支援システムの開発および整形外科ロボットの研究開発を行った。また、九州大学医学部との連携により内視鏡操作ロボット (Naviot®) を実用化した (九州大学報告書参照)。本報告ではこれらの研究開発のうち、特徴的なものとして以下の2つの研究について述べる。

- (1) 軟性臓器である肝臓の変形特性を記述する可変形肝臓モデルの開発と低侵襲肝臓外科手術支援用小型多自由度マスタースレーブマニピュレータの開発。
- (2) 穿刺操作をX線画像誘導下で支援するロボットの開発。

(1) 腹部外科手術支援ロボット

(1)-1 可変形肝臓モデルの開発

肝臓に対する押し込み実験を行い肝臓の材料定数を同定した。また幾何学的非線形性及び材料非線形性を考慮した有限要素法により、術中に生じる肝臓の変形解析を行った (図1)。更に切除ラインを指定し切除面が進展する場合のシミュレーションも行えること、変形モードの重ね合わせにより計算時間の短縮が図れる可能性があることを示した。一方、実時間性を有する臓器変形シミュレータの開発を同時に行うことにより実用性の高いシステムを実現した。

(1)-2 低侵襲腹部外科手術支援用マスタースレーブマニピュレータシステム

腹腔鏡下手術における手術作業を支援することを目的に、6自由度のパッシブアームに3本の鉗子マニピュレータを搭載したスレーブロボットシステムを開発した (図2)。パッシブアームは空気圧により制動し、鉗子マニピュレータのセッティング位置を自由に設定できるため様々な術法に対応可能である。また、鉗子マニピュレータは直動アクチュエータによるRCM機構、2段階スライド機構により、広い手術適応と駆動範囲を実現しながら同時に装置の小型化、術野の占有の減少を実現した。また高機能鉗子としてワイヤ駆動式とリンク駆動式の先端屈曲鉗子、電気メス鉗子、半導体レーザー鉗子を開発した (図3)。内視鏡は先端にウエッジプリズムを搭載した視野可変内視鏡を開発し、小型で安全な内視鏡ロボットを実現した。さらに以上のシステムを全て組合せて駆動可能な拡張性とリアルタイム性、高信頼性を有する制御システムを構築した。

また、ナビゲーションシステムとロボットシステムなどの各種システムの統合方法にCORBAを用いることにより、システムに組み込む機器に対する変更が少なく、長時間安定した通信が可能な通信方法を構築した。以上のシステムは、九州大学にてマスターと統合し動物実験を行い、良好に動作することを確認した。

(2) 整形外科手術支援ロボット

経皮的椎体形成術における椎骨穿刺は従来X線透視下で手技にて行っていた。しかし、この手法に

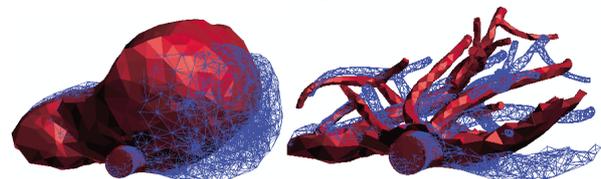


図1 非線形性有限要素法を用いた肝臓及び血管の変形モデル

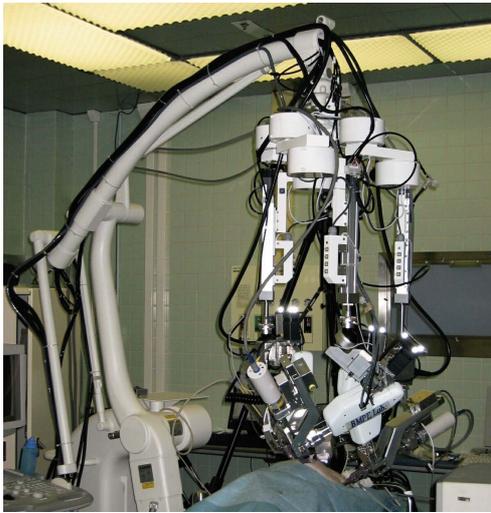


図2 腹部外科手術支援スレーブロボットシステム

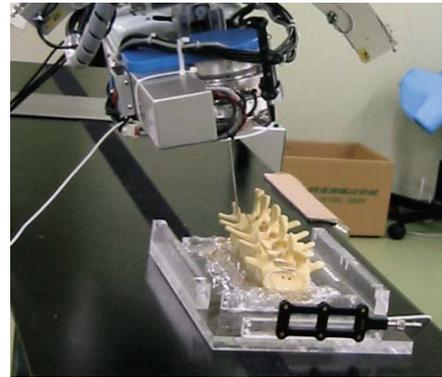


図4 経皮的椎体形成術支援ロボット

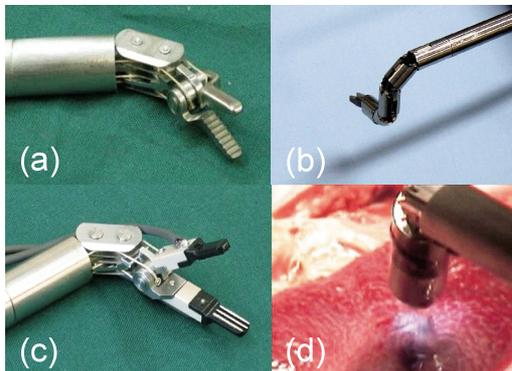


図3 多機能鉗子(a)ワイヤ式先端屈曲鉗子、(b)リンク式先端屈曲鉗子、(c)バイポーラ電気メス鉗子、(d)半導体レーザー鉗子

は(1)椎弓根という非常に限られた経路に沿って穿刺する作業に熟練を要する、(2)作業中のX線透視により穿刺針を持つ術者の手が連続的に被曝する、という問題があった。これらの問題を回避するために本プロジェクトでは C-ARM 下にて動作可能な椎骨穿刺ロボットの開発を行った。

本研究では、まず1次試作機を製作し、穿刺ロボットを試作して骨および骨ファントムの穿刺を行い、経皮的椎体形成術における椎骨穿刺ロボットの開発にあたって必要な以下の基礎的検討を行った。つまり、(1)ロボットに必要な構造的強度および出力の推定、(2)適切な穿刺を行うための針の刺入方法についての検討を行った。さらに、ヒト椎骨穿刺に必要な穿刺力および適切な穿刺方法について実験的に検討し、経路ズレの低減および穿刺時反力の低減と所要時間の短縮を実現した。

これらの結果を基に2次試作機を開発し、最終的

な穿刺実験を行った。大阪大学医学部にて開発したナビゲーションシステムと統合し、ブタ摘出骨に対して穿刺実験を行い、Cアーム下での高精度の穿刺が実現された。

3. 結論

本プロジェクトでは臨床使用可能なレベルのシステムを開発することを目的に、低侵襲腹部外科、整形外科手術支援ロボットの開発および肝臓の変形シミュレーションモデルを構築した。研究全体を通して臨床応用への展開・実用化を想定し積極的に産業界との連携を図り、完成度の高いシステムを実現しただけでなく、外科手術用ロボティクス分野の産業化に大きく貢献した。

4. 主な発表論文

- ①井上悠介、増谷佳孝、石井宏一、熊井規、木村文彦、佐久間一郎、有限要素法及び可変形ボリュームレンダリングを用いた高画質な手術シミュレーションシステムの開発、電子情報通信学会論文、J87-D II, 1, 271-280, 2004
- ②松宮潔、桃井康行、小林英津子、小山毅、田村裕一、菅野伸彦、米延策雄、越智隆弘、稲田紘、佐久間一郎、経皮的椎体形成術におけるヒト椎骨のロボット穿刺時反力測定、日本コンピュータ外科学会誌5(4)、435-440, 2004
- ③Takemasa Hashimoto, Etsuko Kobayashi, Ichiro Sakuma, Kazuhiko Shinonara, Makoto Hashizume and Takeyoshi Dohi, Development of a Wide-angle View Laparoscope using Wedge Prisms, Journal of Robotics and Mechatronics, 16, 2, 129-137, 2004
- ④陳献、久田俊明、佐久間一郎、土肥健純、島田光生、橋爪誠、有限要素法による肝臓手術ナビゲーションに関する研究、日本コンピュータ外科学会誌 5(1)、15-22, 2003
- ⑤山下紘正、金大永、波多伸彦、土肥健純: 多節スライダ・リンク機構を用いた腹部外科手術用鉗子マニピュレータの開発、日本コンピュータ外科学会誌、Vol. 5, No. 4, 421-428, 2004

Telesurgery における通信システムと情報支援ネットワークの開発

Development of Telesurgery Collaborative Communication System

プロジェクトリーダー

黒田 知宏 京都大学医学部附属病院・講師



1. 研究目的

本プロジェクトでは、遠隔ロボティクス手術システムを安全に遂行するための、統合情報支援環境を創出することを目的として、主に以下の様な情報支援システムの開発を推進した。

1. 術前 VR シミュレーション
(小森優・松田哲也)
2. 術前・術中遠隔手術支援システム
(武田裕・湊小太郎)
3. ロボット術者用コンソールシステム
(光石衛・黒田知宏)
4. 遠隔手術用通信ライブラリ
(光石衛・黒田知宏)

2. 研究成果概要

2.1 術前 VR シミュレーション

ロボティクス手術を安全に遂行するためには、生体からの視覚・力覚フィードバック、伝送遅延などを実感できる環境下で十分な術前シミュレーションを行うことが必要である。本研究では切開・圧排・触診を、実時間力覚フィードバックを伴って体験可能な VR 手術シミュレータを実現し、反力生成ライブラリとしてまとめ、公開した。

本シミュレータは有限要素法に基づく変形・反力計算を適応的に打ち切ることで、現実に近い力覚フィードバックを市販 PC 上で実時間に算出し、仮想生体モデルのメッシュ構造を切開面近辺で適応的に再構成することで、力学的特性を損なうことなくスムーズな切開面を創出する事を特徴としている。

本研究では、心臓血管外科領域の術前計画立案に適用しシミュレータの有用性を確認するとともに、シミュレーション結果に基づいて、術具が接近してはならない領域に手術ロボットが近づかないよう、力覚を用いてナビゲーションすることで手術が安全・円滑に行える可能性が高いことを確認した。



大動脈瘤全置換術における手術アプローチ決定支援例
(a) 正中切開 (b) 左開胸の場合に想定される術野

図 1 VR 手術シミュレータ

2.2 遠隔手術支援システム

手術支援を実現するには、術前・術中の作業を一貫して支援できる環境が必要である。本研究では、術前撮像画像の中央病院電子カルテへの受入、術前画像の三次元加工、三次元画像を用いた術前カンファレンス、術中撮像画像へ指示情報を重畳して提示する術中指示をトータルでサポートする遠隔手術支援(テレメンタリング)システムを実現し、ソリューションパッケージとして商品化した。

また、患部付近の形状をアクティブステレオ計測し、結果を基に歪みのない指示情報を患部付近にプロジェクタを用いて直接投影する、プロジェクタ型 AR 遠隔指示システムを構築した。本システムは特別な装置を必要としないため、救急車などの狭小空間へも適用が可能である特徴を有する。

2.3 術者用コンソール

ロボティクス手術では、ロボットとコンソールの距離に関わらず、術野・患者・術室内の状況は一旦情報空間内に取り込まれ、情報空間と現実空間の界面であるコンソール装置を通じて術者に与えられることから、的確に情報を提示するコンソール装置の構築は遠隔ロボティクス手術に必須である。本研究では、人間が中心視野で興味の対象となる情

報を取得しながら、周辺視野や聴覚を用いて補足的な情報を捕らえることを利用し、術野画像などの中心情報を提示する手元ディスプレイと、周辺情報を提示する立体音響提示装置と没入型スクリーン装置を備えた手術コックピットシステム (Surgical Cockpit System: SCS) を構築した。また、力覚フィードバック機能を備えたマスタ=マニピュレータ装置を開発した。以上のように、視覚・聴覚・力覚を通じて術野の状況を提示できるコンソール装置を構築し、その有効性を複数回の模擬遠隔手術実験によって確認した。

3.4 遠隔手術用通信ライブラリ

遠隔ロボット手術において伝送される支援情報は多種多様であり、伝送路の帯域、伝送の頻度、伝送遅延等の通信環境に対する要求も様々である。また、各情報の重要度は、術者や手術進行の状況により変化する。従って、遠隔ロボット医療を円滑に遂行するためには、ユーザにとって意味のある情報のレベルで情報品質を保証する、いわゆるアプリケーションレベルの QoS 制御が必要であるとともに、各情報の重要性の動的な変化に対応して割り当てる帯域と伝送優先度を統合的に制御する必要がある。本研究では、アプリケーションレベル統合 QoS 制御ライブラリを構築した。本研究ではアプリケーション毎の棄却制御を行うプロキシと、複数のプロキシ間の優先度制御を行うサイトルータを別に構築することで、通信制御の簡素化と、アプリケーション毎の通信モジュール構築の容易化を実現している。

京大病院に設置した SCS から、東大の低侵襲術用スレーブマニピュレータと奈良先端大の光ピンセット装置という全く異なるタイプの手術ロボットを操縦する実験を行い、通信環境の構築の簡単化、帯域変化時の適切な通信制御の両面において開発ライブ



東大ロボットを操縦

奈良光ピンセットを操縦

図 2 SCS による遠隔手術実験

ラリが有効であることを確認した。

3. 結論

本プロジェクトでは、術前シミュレーション、術前・術中テレメンタリング、情報の統合通信・提示システムを開発し、遠隔ロボティクス手術システムを安全に遂行するために必要な統合情報基盤を創出した。本研究の成果によって、周辺の情報環境が整備され、ロボット装置の開発のみで Plug and Play で手術を実現する事が可能となり、遠隔ロボティクス手術の実用化を現実的なものとする事ができた。

また、全ての手術情報や技能を情報空間上で取り扱える環境を整えることで、これまで手術場の現実空間からディスプレイ装置の表面で分離されていた各種医療データと手術場の情報を取り扱えるようになったことで、例えば熟練医の手術手技を記録し、シミュレーション上で再現することで手術手技教育教材を創出するような、全く新しい情報化医療環境を創出する礎を築くことができた。

4. 主な発表論文

- (1) 光石: テレ・マイクロ・サージェリ・システム, 高倉公朋監修, 脳神経外科の最先端 2: 63-73, 2000.
- (2) 桑田, 松村, 高木, 大音, 東村, 鷺足, 岡田, 武田: 遠隔手術支援システムにおける画像共有および画像取り込みの仕組み, 医療情報学, 21:615-616, 2001.
- (3) M. Nakao, H. Oyama, M. Komori, T. Matsuda, G. Sakaguchi, M. Komeda, T. Takahashi: Haptic reproduction and real time visualization of a beating heart for cardiovascular surgery simulation, Int. J. Med. Info., 68(1-3): 153-161, 2002.
- (4) 黒田, 堀, 小山: Telesurgery における通信システムと情報支援ネットワークの開発, 日本コンピュータ外科学会誌, 4(2): 339-343, 2002.
- (5) T. Ota, T. Sugiura, S. Kawata: Dynamic axial position control of a laser-trapped particle by wave-front modification, Opt.Lett., 28(6): 465-467, 2003.
- (6) 大城, 井村, 安室, 眞鍋, 湊, 千原: AR 技術を用いた遠隔超音波診断のための患部情報共有, 日本バーチャルリアリティー学会論文誌, 8(2): 131-136, 2003.

【総合研究連絡会議関係】

1. バイオミメティック材料プロセッシングの開発

(1) 評価対象研究プロジェクト

研究プロジェクト名	バイオミメティック材料プロセッシングの開発
プロジェクトリーダー	高井 治 (名古屋大学理工科学総合研究センター教授)

(2) 評価対象産学協力研究委員会

産学協力研究委員会名	素材プロセッシング第 69 委員会 薄膜第 131 委員会 プラズマ材料科学第 153 委員会
産学協力研究委員長	中村 崇 (東北大学多元物質科学研究所教授) 白木 靖寛 (東京大学先端科学技術研究センター教授) 堀池 靖浩 (独立行政法人物質・材料研究機構 生体材料研究センターフェロー)

バイオミメティック材料プロセッシングの開発

Biomimetic Materials Processing

プロジェクトリーダー

高井 治 名古屋大学理工科学総合研究センター・教授



1. 研究目的

現在、人類の活動によって生じる地球環境への悪影響が大きな社会問題となっている。材料工学の分野においても、エネルギー使用量が少なく、有害な排出物のないプロセスによって、使用後、環境に排出されても問題とならない材料を合成することが重要である。このため、いわゆる環境調和型材料プロセスの開発が最優先課題となっている。

一方、動物の歯や骨、貝殻、珊瑚、真珠、イネ科をはじめ各種植物中のプラント・シリカ、珪藻・放散虫などのシリカ骨格、磁性細菌(走磁性細菌)中のマグネタイト微粒子などに見られるように、生物は常温・常圧で無機結晶を合成している。これらの生体内セラミックス合成プロセス、いわゆるバイオミネラル化(バイオミネラルイゼーション、biomineralization)は、環境への負荷が極めて小さいことが特長である。このバイオミネラル化の概念を人工的に模倣することが可能になれば、理想的な環境調和型の材料プロセスが実現する。

この実現のためには、まず、バイオミネラル化あるいは生体中の類似の反応について基礎化学面から検討を加え、生体内で進行する無機および有機結晶成長過程のメカニズムを明らかにすることが重要である。次に、バイオミネラル化の模倣、バイオミメティック(biomimetic)プロセス実現のための、反応場の人工的な構築についての研究を行い、バイオミメティック合成のための研究指針を得ることが必要である。ここでは、生物、化学、物理、材料工学、医学、歯科学などをはじめとする幅広い分野の知識の集積が求められる。さらに、バイオミネラルの工学的応用について、また工業的用途および工業化に適したバイオミメティック・プロセスについて研究することが必要である。本事業では、『バイオミメティック材料工学』とも呼ぶべき、生物科学と材料工学の融合によって生まれる新しい研究分野、さらに工業分野の構築を研究目的とした。

2. 研究成果概要

本研究プロジェクトでは、バイオミメティック材料プロセッシングの鍵を、生物のもつナノメートルスケールでの3次元微細構造に求め、その『かたち』を制御することによって、高機能材料創製プロセスの実現を目指した。目標達成のため、次の2つのアプローチによって研究を進めてきた。

第1のアプローチは、主として、プロセス開発

グループによって進められる、生体内材料プロセスを模倣するアプローチである。生体内で進行する分子認識反応プロセスおよび自己組織化プロセスを解析し、その『かたち』がどのようにして現れるかを解明した。さらに、『かたち』をもった生体内モデル反応場を人為的に作製する手法を探索した。生物の利用できる環境は水溶液に限られているが、人類は、さまざまな材料を水溶液以外のさまざまな系を用いて合成することができる。そこでわれわれは、反応場として、水溶液を用いない反応系、特に気相を経由する自己組織化について集中的に検討を進め、工業的に有用な材料プロセス技術の開発を目指した。

第2のアプローチは、生物特有の『かたち』が発現している機能を応用し、工業的な機能材料の開発へと結びつける生物機能を模倣するアプローチである。主として、機能応用グループによって進められる。同グループメンバーがこれまでに培ってきた『かたち』をつくる技術をさらに発展させ、3次元微細構造の制御された有機・無機複合材料を創製した。そして、これらバイオミメティック材料のもつ分子認識機能を活用し、生体適合材料、光・電子材料、センサー材料、有害物質分離材料等の機能材料の開発を目指した。

本研究プロジェクトでは、以下に示す具体的な項目について研究・開発を行った。

- 生物に学び、生物を超える材料技術の開発
- 分子認識反応と自己組織化に基づく新しい材料プロセスの創製

(1) 生体組織代替材料の開発
柔らかい材料と硬い材料のクラスター～分子レベルでの複合化、しなやかで丈夫な人工骨

(2) 気相自己組織化材料プロセッシングの確立
分子配列、3次元微細構造を制御した薄膜成長、透明超はっ水膜、フォトニック結晶、構造複屈折材料

(3) 生物・電子機能融合化材料の開発

化学・生化学センサー

(4) リソグラフィ技術を利用した反応場構築とプロセッシングの確立

→ バイオミメティック材料プロセスの制御指針、空間選択成長によるナノ光・電子デバイス作製

(5) 分子認識反応のその場計測技術の確立
分子間相互作用の高分解能検出、フォースカーブマッピング顕微鏡

以上の目的について、項目毎得られた成果について下記に示す。

(1) 生体組織代替材料の開発

炭酸含有アパタイト (CAP) をバイオミメティック手法により創製した。これはアパタイト系生体材料 (アパタイト-コラーゲン複合体、アパタイトコーティングチタンインプラント等) の骨格を担い、生体アパタイト、殊に骨アパタイトに物理化学的性状が酷似している。*in vitro* および *in vivo* において CAP の吸収過程には破骨細胞が重要な役割を果たすことが立証できた。(図1 水中熱基板法による HAp 低温コーティング)

(2) 気相自己組織化材料プロセッシングの確立、および、(4) リソグラフィ技術を利用した反応場構築とプロセッシングの確立

気相法による自己組織化単分子膜を作製する方法を確立した。また、(4) 項に掲げたリソグラフィ技術との融合により、表面に異なる化学的特性を有する微細構造を作製した。このテンプレートを用いて、空間選択的な薄膜成長および微粒子の固定化を行い、フォトニック結晶等への道を開いた。

(3) 生物・電子機能融合化材料の開発

超はっ水膜の多孔性および水をはじくという特性を利用した「化学センサー」の開発に成功した。

(図2 マイクロ波プラズマ CVD 法により成膜した超はっ水薄膜)

(5) 分子認識反応のその場計測技術の確立

フォースカーブマッピング顕微鏡、ケルビン力顕微鏡、水平力顕微鏡により表面の科学的特性を認識し、官能基等の分子の差異について検出する測定技術を確立した。

3. 結論

本プロジェクトでは、「バイオミメティック材料プロセッシングの開発」を掲げ、生物の営む「プロセス」、生物の有する「形状」や「機能」を学び、環境に優しいプロセスによる機能性材料に関する研究を行った。現在、「生物あるいは自然に学ぶ」ことを理念に掲げた研究は、各方面でとり行われるようになってきた。このことは、本プロジェクトの概念が広く浸透した結果であり、日本における「バイオミメティクス」の分野を開拓することができたことを示す。最後に、「バイオミメティクス」の概念こそが、21世紀において、自然と人間が協調して歩んでいくべき一つの姿であり、今後、産学官の協力のもと実用レベルでの研究推進が期待される。

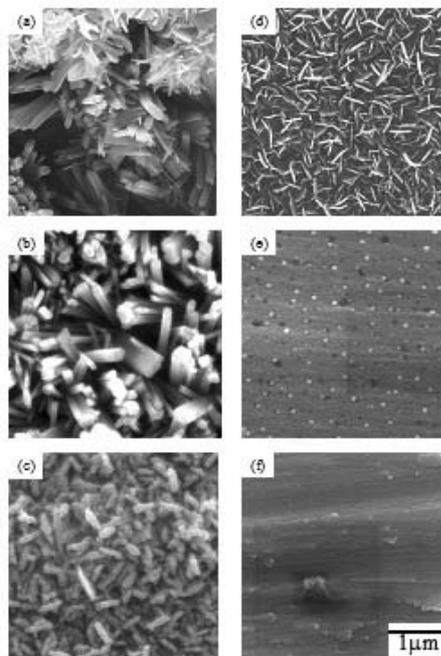


図1 水中熱基板法による HAp 低温コーティング

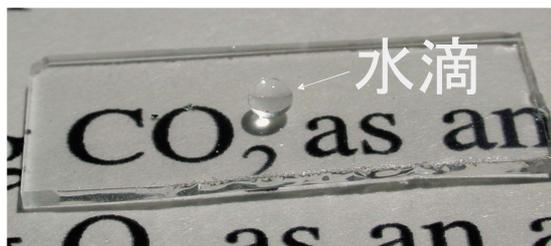


図2 マイクロ波プラズマ CVD 法により作製した超はっ水膜

4. 主な発表論文

Saito N, Hayashi K, Sugimura H, Takai O, Microstructured π -conjugated organic monolayer covalently attached to silicon, *Langmuir*, 19(26), 10632-10634 (2003).

Masuda Y, Sugiyama T, W. S. Seo, Koumoto K, Deposition Mechanism of Anatase TiO_2 on Self-Assembled Monolayers from an Aqueous Solution, *Chem. Mater.*, 15 (12), 2469-2476(2003).

Gomez-Vega JM, Hozumi A, Sugimura H, Takai O, Ordered mesoporous silica coatings that induce apatite formation *in vitro*, *Adv. Mater.*, 13(11), 822(2001).

Sugimura H, Hozumi A, Kameyama T, Takai O, Controlled growth of mesostructured organic-inorganic composite films on oxide substrates defined with micrometer-scale dimensions, *Adv. Mater.*, 13(9), 667-670(2001).

2. 超分子型分子集合体の創製と物質変換プロセス および医薬関連物質のリード化合物開発への応用

(1) 評価対象研究プロジェクト

研究プロジェクト名	超分子型分子集合体の創製と物質変換プロセスおよび医薬関連物質のリード化合物開発への応用
プロジェクトリーダー	柴崎 正勝 (東京大学大学院薬学系研究科教授)

(2) 評価対象産学協力研究委員会

産学協力研究委員会名	創造機能化学第 116 委員会
産学協力研究委員長	村橋 俊一 (岡山理科大学工学部客員教授)

超分子型分子集合体の創製と物質変換プロセス および医薬関連物質のリード化合物開発への応用

Creation of Supramolecular Assembly and Application to Development of Chemical Processes and Medicinal Lead Compounds

プロジェクトリーダー

柴崎 正勝 東京大学大学院薬学系研究科・教授



1. 研究目的

生命体を範とし、その制御システムを分子レベルで解明し、より優れたしかも使いやすい機能分子を創製することを目的とした。具体的には、以下の観点から研究を推進した。

- 1) 超分子触媒を用いる環境調和型物質変換プロセスの開発 (柴崎正勝、相田卓三、西口郁三、宮野壮太郎、服部徹太郎、柳澤宏明)
- 2) 超分子生体応答システムの開発 (寺前紀夫、柳澤宏明、青山安宏)

2. 研究成果概要

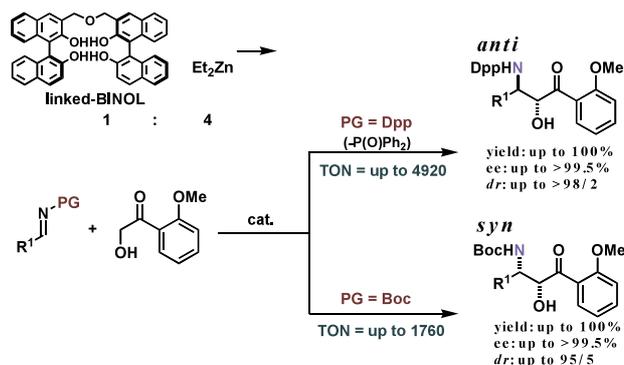
(1) 超分子触媒を用いる環境調和型物質変換プロセスの開発

現在の高度物質文明をさらに発展させ我が国の未来を開拓するためには、限りある資源、エネルギーの循環や再利用を考慮した環境適応型新科学技術の創造が緊急かつ最重要課題である。この目的の達成には、40億年かけて合目的に進化して来た生命体を範とし、その制御システムを分子レベルで解明し、より優れたしかも使いやすい機能分子を創製する必要があると考えられる。生体内では、役割の異なる多数の構成素子が配位結合や多点水素結合など「方向性を持った相互作用により自発的に集合し、その結果生じる「分子集合体」により生物機能が発現する。本研究ではこの生物機能発現メカニズムにもとづき、先例のない「自律的組織化機能を備えた革新的分子」を開発し、それらの組み合わせにより超効率的物質変換機能 (Chemical Function) と生物活性機能 (Biological Function) 等の高度な機能を備えた「超分子分子集合体」の創製と応用をめざした。具体的な成果について以下に挙げる。

希土類金属-アルカリ金属- BINOL 錯体を開発し、この不斉触媒が水および水酸化カリウムと自己

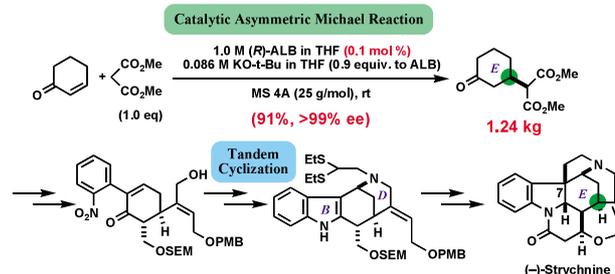
集合をおこし活性の高いキラル塩基触媒を形成することを見いだした。本触媒は、従来は不可能であったアトムエコノミーの高いケトンとアルデヒドからの直接的触媒的不斉アルドール反応を可能とした。新規不斉配位子 linked-BINOL を開発し、その亜鉛錯体が自己集合能を有し多核キラル亜鉛錯体を生成することを見いだした。本触媒は、ヒドロキシアセトフェノン誘導体をドナーとするアルデヒドやイミンに対する直接的触媒的不斉アルドール反応や Mannich 型反応を極めて高活性に (触媒量 0.05 mol %)、かつ高エナンチオ選択的に進行する。

不斉ポリメタリック亜鉛錯体触媒による不斉Mannich型反応



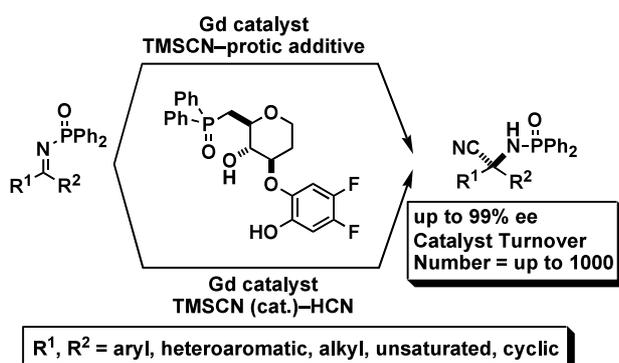
アルミニウム-リチウム- BINOL (ALB) を不斉触媒としてキログラムスケールでの実施が可能な実践的 Michael 反応を鍵工程として、ストリキニーネの触媒的不斉全合成を達成した。

Michael反応を鍵とするストリキニーネの触媒的不斉全合成

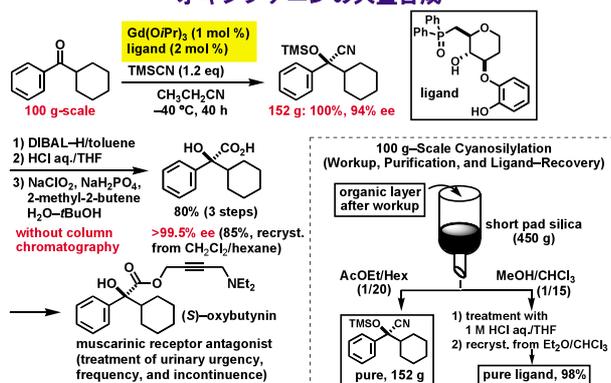


さらに糖を母核とする複核希土類金属不斉触媒を開発し、本触媒がケトンの触媒的不斉シアノシリル化反応やケトイミンの触媒的不斉 Strecker 反応を高エナンチオ選択的に促進することを見いだした。本触媒は天然の不斉触媒である酵素（ニトリラーゼ）の選択性や基質一般性を完全に凌駕するものである。本反応を用い、重要医薬であるカンプトテシン（抗癌剤）やオキシブチニン（抗頻尿薬）の工業的に展開可能な合成ルートを確認した。

糖由来配位子-希土類金属錯体を触媒とする不斉Strecker反応



ケトンに対する触媒的不斉シアノシリル化反応を鍵工程とするオキシブチニンの大量合成



(2) 超分子生体応答システムの開発

D-グルコースをカリックスアレーン上に組み込んだ分子を合成し、本分子が極めて強力な水素結合能を有すること、さらにゲスト分子を取り込んで指向性運搬を実現できることを見いだした。

3. 結論

将来の有機合成化学は、地球環境への負荷を極力低減した大規模合成を可能にしなければならない。この大課題に対して、上記のように我々の研究は大

きな役割を果たせたものと自負している。具体的には、塩や不必要なエナンチオマーを含めた副生成物の生成を極力おさえた高選択的かつ高アトムエコノミーの触媒的不斉反応を数多く開発し世の中に発表することができた。さらにこれらの反応は実際大規模合成にも適用可能な実践的な反応であることを、重要医薬の大量合成への応用によって示すことができた。これらの反応や触媒はすでいくつかの特許化されており、実際の医薬合成プラントへと適用される可能性もおおいにあり得るものである。

4. 主な発表論文

- (1) N. Yoshikawa, Y.M.A. Yamada, J. Das, H. Sasai and M. Shibasaki "Direct Catalytic Asymmetric Aldol Reaction" *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 4168-4178, 1999.
- (2) S. Matsunaga, N. Kumagai, S. Harada and M. Shibasaki "anti-Selective Direct Catalytic Asymmetric Mannich-type Reaction of Hydroxyketone Providing β -Amino Alcohols" *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 4712-4713, 2003.
- (3) Y. Hamashima, M. Kanai, and M. Shibasaki "Catalytic Enantioselective Cyanosilylation of Ketones" *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 7412-7413, 2000.
- (4) S. Masumoto, H. Usuda, M. Suzuki, M. Kanai and M. Shibasaki "Catalytic Enantioselective Strecker Reaction of Ketoimines" *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 5634-5635, 2003.
- (5) K. Yabu, S. Masumoto, S. Yamasaki, Y. Hamashima, M. Kanai, W. Du, D. P. Curran, and M. Shibasaki "Switching Enantiofacial Selectivities Using One Chiral Source: Catalytic Enantioselective Synthesis of the Key Intermediate for (20S)-Camptothecin Family by (S)-Selective Cyanosilylation of Ketones" *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 9908-9909, 2001.
- (6) T. Ohshima, Y. Xu, R. Takita, S. Shimizu, D. Zhong, and M. Shibasaki "Enantioselective Total Synthesis of (-)-Strychnine Using the Catalytic Asymmetric Michael Reaction and Tandem Cyclization" *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 14546-14547 (2002).
- (7) O. Hayashida, M. Kato, K. Akagi, Y. Aoyama "Interaction of Sugars and Anions in Water via Hydrogen Bonding. Chain-Length Dependent Agglutination of Oligosaccharide Clusters Induced by Multivalent Anion Binding" *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 121, No.49, pp 11597-11598 (1999).

3. 先進エネルギーデバイス用ナノカーボン(NC) の基礎科学と応用

(1) 評価対象研究プロジェクト

研究プロジェクト名	先進エネルギーデバイス用ナノカーボン(NC)の基礎科学と 応用
プロジェクトリーダー	遠藤 守信 (信州大学工学部教授)

(2) 評価対象産学協力研究委員会

産学協力研究委員会名	炭素材料第 117 委員会 フッ素化学第 155 委員会
産学協力研究委員長	安田 榮一 (東京工業大学応用セラミックス研究所教授) 山中 寛城 (京都工芸繊維大学名誉教授)

先進エネルギーデバイス用ナノカーボン(NC)の基礎科学と応用

Basic Science and Applications of Nanocarbons Developed for Advanced Energy Devices

プロジェクトリーダー

遠藤 守信 信州大学工学部・教授



1. 研究目的

世界的にも最先端のレベルにある我が国の炭素科学とフッ素処理による表面改質科学をベースとし、リチウムイオン電池並びに電気2重層キャパシタ等、次世代型超高性能エネルギーデバイスへの応用を目的とした新炭素体「ナノカーボン」の科学と技術の開発を目的とする。

ナノカーボンの基礎科学と応用の開拓によって、ハイブリッドや電気自動車、ロードコンディショナーなどの諸分野、さらに高度情報通信インフラやモバイルコンピューティング時代を支援する先進エネルギーデバイス分野に貢献する事を目指す。

2. 研究成果概要

LIBの負極材料は現在では3次元(3D)高結晶性グラファイトが主流であり、そこではグラファイトの六角網平面間にLiイオンが蓄えられて充電される。このvan der Waals空間に挿入されたLiイオンに対応してグラフェンレイヤー上に電源から電子が供給されて充電状態が確立される。最大充電量は第1ステージLi層間化合物(LiC₆)の組成に相当する372mAh/gであるが、実際の電池負極では理論容量の80%程度しかLiイオンが挿入されない。これはグラファイト中に介在する各種の欠陥の影響等と推定されている。この容量改善策にホウ素(B)を炭素六角網平面内にドーピングすることによって容量が10~13%ほど向上できる。

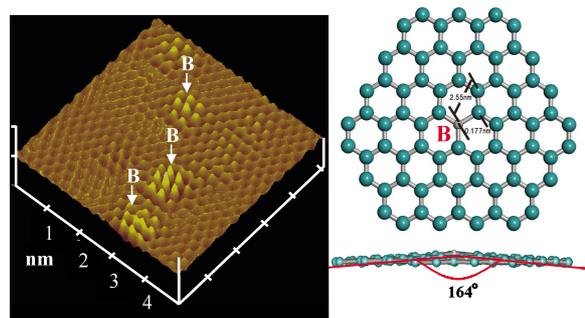


図1 ホウ素添加したHOPGのSTM像とそのグラフェンモデル

炭素六角網平面中の炭素原子は最大3 atomic%までBで置換できることが知られている。炭素にBを添加して黒鉛化処理(熱処理温度2500~3000°C)するとc軸方向の結晶子サイズL_cは大きく成長し、また層間隔d₀₀₂は単結晶の値0.354nmよりも縮小する傾向を示す。また電子的にはBは炭素ネットワークに対して半導体のアクセプタと同様のドーピング効果を有し、炭素に正孔を供与する。結果的に周りの炭素原子との間で電荷移動が起こり、置換Bサイトには電子が局在することになる。この機構はSTM(Scanning Tunneling Microscope、走査型トンネル顕微鏡)原子像によって可視化して観測されている(図1)。STM像に見られるように、Bサイトでの電子局在は周りの炭素原子にも影響が及び、定性的にはその広がり金属と半導体の中間的なレベルである。またB添加によるグラファイトの電子構造の変化については、HOMO(Highest Occupied Molecular Orbital、最高被占有軌道)が低下すると計算され、これがLi吸蔵量の増加につながったと考えられる。B添加グラファイトと類似の観点からグラファイトへのドーピングをリン(P)や窒素(N)さらにフッ素(F)など様々な原子種に拡大することによって、六員環ネットワーク構造やそこでのダングリングボンドを目的に合わせて自在に制御して電池性能向上に寄与せしめることができた。

一方、ゲル状電解質を用いたポリマータイプが市場で伸びており薄型携帯電話やノートPCへの搭載が拡大している。薄さ、形状の自由度、無漏液性などの長が携帯電子機器用として筒状、角型やNi-MHとの差別化を明確にしている。通常の筒型はもとよりかかるポリマータイプの負極に

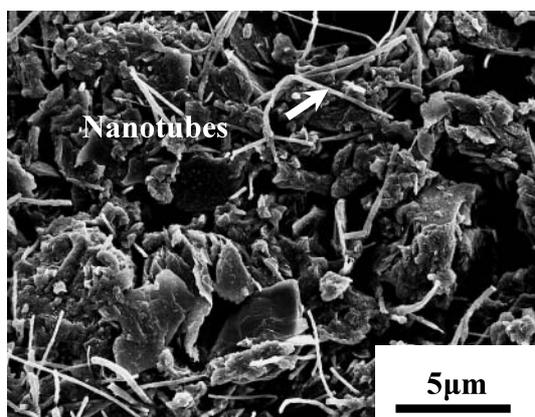


図2 リチウムイオン二次電池負極に用いられている多層カーボンナノチューブ

ナノサイズの直径を有する VGCF (Vapor Grown Carbon Fiber、気相成長法炭素繊維)、いわゆる多層カーボンナノチューブ (MWCNT (Multi-Walled Carbon Nano Tube)) の添加が特に有効であり、電池性能の高性能化に寄与している。かかる効果は正極でも発揮すると期待され、MWCNT (VGCF) が LIB 性能の強化 (図 2) に必須の材料となり需要が拡大している。本研究によって関連の基礎科学が確立された。

EDLC 容量の発現には比表面積ではなく活性炭の細孔径が重要であり、また活性炭の TEM (Transmission Electron Microscope、透過型電子顕微鏡) 解析から溶媒和したイオンサイズに適合した炭素ナノ細孔を形成することがより重要であることが示された。出発有機物質の選択、炭化条件、賦活方法によって最適な細孔を形成し得る。最近では PC の他に有望なイオン性液体も登場し、キャパシタの性能が一層拡大しているが、そこでもイオンサイズを考慮した最適な細孔のデザインがそれらの特長を発揮する上で重要となる (図 3)。今後、炭素技術をベースに MEA (Membrane Electrode Assembly、薄膜電極集合体) を炭素産業側に戦略的に取り込む工夫は極めて重要になる。その場合、いかなる炭素材料や技術がコアコンピュタンスになるかがキーであり、触媒担持用ナノカーボンもその一つであり、ここでの研究成果の一つとして、その発展が期待できる (図 4)。

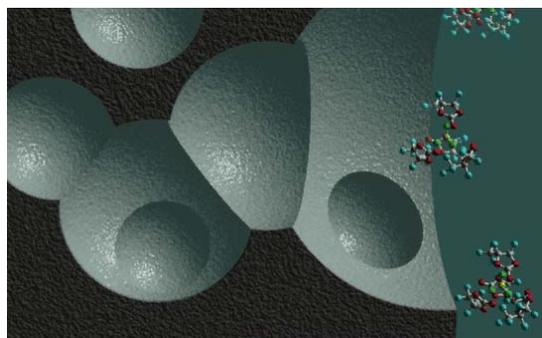


図3 EDLC のイオンと最適な細孔径モデル

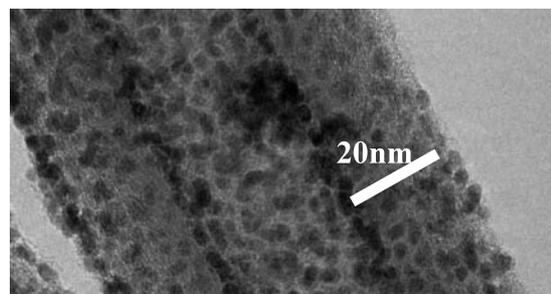


図4 白金ナノ粒子を担持したカップ積層型カーボンナノチューブ

3. 結論

炭素材料を用いたエネルギー貯蔵デバイスは、当面、Li イオン電池とキャパシタであり、関連の炭素材料のマーケットは大きく成長し、ここで提案したナノカーボンの認識も本プロジェクトの展開と共に定着してきた。21世紀は環境、エネルギー、情報通信が社会の基盤技術であり、炭素を用いるエネルギーデバイスはそのいずれとも深く関係したキー技術となる。Ni-MH 電池や鉛蓄電池へのナノカーボンの添加も科学的に評価でき、一層進みそうである。高性能化した各種電池は燃料電池との競合と共存下で、それぞれの固有の領域で用途を拡大しよう。むしろこの競合が共存を促進し、さらにはそれぞれが新しいマーケットを開拓する住み分けが進みつつ、結果的に相互に発展すると予想される。ナノカーボンについての本研究成果は、まさに炭素の第2の黄金時代を築く基礎として重要な貢献を果たすことができた。

この成果をナノカーボンの科学と技術の両分野でさらに発展させることを期待したい。

4. 主な発表論文

1. M. Endo, T. Hayashi, S.H. Hong, T. Enoki, M.S. Dresselhaus, Scanning tunneling microscope study of boron-doped highly oriented pyrolytic graphite, *J. Appl. Phys.*, 90, 5670-5674 (2001)
2. M. Endo, Y.A. Kim, M. Ezaka, K. Osada, T. Yanagisawa, T. Hayashi, M. Terrones, M.S. Dresselhaus, *Nano Letters*, 3, 723-726 (2003)
3. H. Touhara and F. Okino, Property control of carbon materials by fluorination, *Carbon*, 38, 241-267 (2000)
4. Y. Shibayama, H. Sato, T. Enoki, M. Endo, Disordered magnetism at the metal-insulator threshold in nano-graphite-based carbon materials, *Phys. Rev. Lett.*, 84, 1744-1747 (2000)
5. M. Endo, Y. A. Kim, T. Fukai, T. Hayashi, K. Oshida, M. Terrones, T. Yanagisawa, S. Higaki and M. S. Dresselhaus, Structural characterization of cup-stacked type nanofibers with an entire hollow core, *Applied Physics Letters*, 80, 7, 1267-1269, (2002).
6. M. Endo, Y.J. Kim, K. Ishii, T. Inoue, T. Nomura, Y. Miyashita, M.S. Dresselhaus, *J. Mater. Res.*, 18, 693-701 (2003)

4. 超コヒーレント電子ビームの開発

(1) 評価対象研究プロジェクト

研究プロジェクト名	超コヒーレント電子ビームの開発
プロジェクトリーダー	大島 忠平 (早稲田大学理工学部教授)

(2) 評価対象産学協力研究委員会

産学協力研究委員会名	マイクロビームアナリシス第 141 委員会
産学協力研究委員長	二瓶 好正 (東京理科大学理工学部教授)

超コヒーレント電子ビームの開発

Development of Ultra-coherent Electron Beam

プロジェクトリーダー

大島 忠平 早稲田大学理工学部・教授



1. 研究目的

光学分野のレーザーに匹敵する、優れたコヒーレンス（可干渉性）の電子ビームを開発する。波の干渉性は波束のエネルギー幅と実効波源の大きさで決まる。

現状の電子ビームに比べ、エネルギー幅で2桁向上させ、波束の大きさでも1桁以上大きな超コヒーレント電子ビームを開発する。このために、超コヒーレント電子源製造装置とマルチビーム評価装置を開発し、これらを駆使して、ビームの空間的コヒーレンス長および、時間的コヒーレンス長を定量的に評価し、またマルチ電子ビームを放出する電子源を開発する。

- 1 ビームの時間的コヒーレンスの飛躍的向上
- 2 ビームの空間的コヒーレンスの飛躍的向上
- 3 超コヒーレントマルチ電子ビーム電子源作製装置および評価装置の開発
- 4 マルチビーム源の輝度・動作の安定性、寿命の定量的評価

2. 研究成果概要

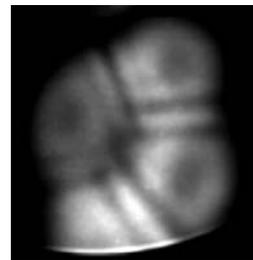
極低温極高真空下でのコヒーレント電子放出実験は例がなく、本プロジェクトは世界で唯一の研究プロジェクトとして遂行した。その成果は以下のとおりである。

2.1 真空中の電子波のコヒーレンス長（可干渉長）を縦方向に20倍、横方向に100倍以上拡大させる電子源の設計指針を得た。図1は、カーボンナノチューブから放出された電子ビームの放出パターンである。各60度異なる方向から放出した電子ビームがヤング干渉を起こす。従来型電子ビームに比較すると、100倍以上の干渉可能な角度の拡大である。

2.2 縦方向（時間的）コヒーレンス長の向上は20倍であった。超伝導材料を数多く調べたが、Nb金属以外は安定な電子放出条件を見出すことができなかった。

2.3 電子源の低温下によっても、空間的コヒーレンス長を大幅に拡大させることができた。図2に室温と78Kのタングステンから放出された電子波の干渉像である。温度が下がると、縞のコントラストは増し、縞の観測できる領域は拡大する。さらに、超コヒーレント電子波を4つ重ね合わせて干渉させ、数十本ほぼ一様な強度をもつ超コヒーレントマルチビームを製作した。この電子源は1つの線源から多数本の電子を干渉により作ることで、全体の輝度を制御可能である。また、固体内部からの大きく異なる

る方向に分離できる電子ビームスプリッターとなる。

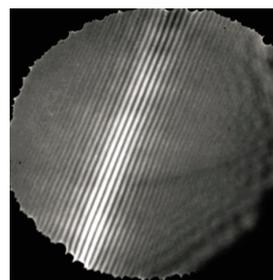


FEM 像

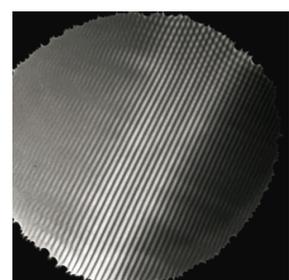


計算結果

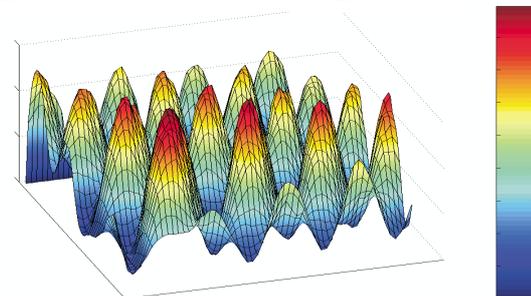
図1 カーボンナノチューブから放出した電子のFEM像(a)とヤング干渉モデルにより計算した干渉縞(b)。FEM像は電子干渉によって決まっている。



300K



78K



マルチビームの強度分布

図2 室温と78Kのタングステンから放出された電子波の干渉像。4つのコヒーレント電子の干渉によって発生したマルチ電子ビームの強度分布。

2.4 マルチ電子ビーム評価装置（マルチエミッタ評価装置）を設計・製作し、各種マルチエミッタの動作状態のリアルタイム観察に世界で初めて成功した。本装置は、マルチエミッタ自体を試料とするエミッション顕微鏡的な構成となっていて、以下の機能が可能である。①マルチエミッタからの電界放出電子による電界電子放出顕微鏡（FEEM）像。②電子ビーム照射による反射電子放出（2次電子放出）を利用した低エネルギー反射電子顕微鏡（LEEM）像（ミラー電子顕微鏡（MEM）像を含む）。③UV光照射による光電子放出を利用した光電子放出顕微鏡（PEEM）像。①では、エミッションサイトに関する情報が得られ、②、③では、エミッタやゲート（引出し電極）の電極表面形状の観察が可能である。本装置の最大の特長は、上記のLEEM像とFEEM像の同時観察、あるいはPEEM像とFEEM像の同時観察が可能なことである。これにより、マルチエミッタを試料として用いる場合には、図3に示されるように、全エミッタのうち具体的にどのエミッタが実際に動作・不動作か、また、動作している個々のエミッタからの放出電流の安定性・不安定性なども一目瞭然にリアルタイムで具体的に特定できることを実証した。現在、装置の解像度も数十nmを得ているが、引き続き、試料ホルダ（特に傾斜機能）、電源システムの改良を行ない、10 nm以下の解像度を目指したい。

2.5 真空中の導体系に対する電位・電界の高速・高精度計算のための一般3次元境界電荷法ならびに誘電体（絶縁体）を含む系に対しても適用可能な複合誘電体系に対する一般3次元境界電荷法を開発した。本計算手法は、非回転対称系における電位・電界の高精度計算に不可欠の数値計算法であり、非回転対称な非近軸電子光学系の設計・開発研究の基礎となるものである。この計算手法は、「マルチ電子ビーム評価装置」の基本設計の過程において開発に成功した研究成果である。一般3次元境界電荷法の応用例として、①電界放出用の高性能マルチエミッタとして注目を集めている高配向性垂直成長カーボンナノチューブ（CNT）の先端電界強度分布の計算、②導体と真空と誘電体とが接する3重接合点（トリプルジャンクション）における、しばしば異常放電の原因となっている電界の異常集中の様子を具体的に明らかにする計算、などを行なった。この種の計算は、一般に用いられている有限要素法では極めて困難であるけれども、本手法によれば、高精度の電位・電界計算を困難なく行なうことが可能であることが示された。このことは、本手法が非回転対称電子光学系の設計・開発研究に極めて強力なツールであることを示すものである。

2.6 前記の「複合誘電体系に対する一般3次元境界電荷法」の開発過程において、磁性体系と誘電体系の類似性を利用することにより、透磁率が非常に高い磁性体を有する系においても、高精度な磁界計算が可能一般3次元境界電荷法の開発に成功し、具体的な応用例について適用した。

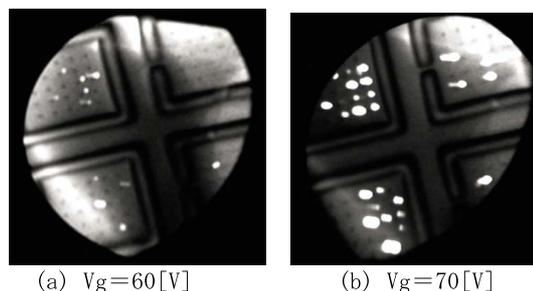


図3 フィルター型エミッタ列のLEEM像とFEEM像の同時観察例。エミッタゲート間電圧 V_g が上昇するにつれて、エミッションサイトを示す白い輝点の数が増加すると共にその強度も強くなっている。黒い穴がゲート孔(1 μ m ϕ)でその奥にエミッタがある。

3. 結論

縦横方向の波束を1-2桁拡大させる方法を開発した。この電子ビームを使った以下の実験が進行している。

- (1) 単分子の構造解析の可能な電子回折の開発
- (2) ナノ領域の電子干渉によるベクトルポテンシャル検出素子の開発
- (3) 縮退電子波の2次、3次量子干渉実験

マルチ電子ビーム評価装置（マルチエミッタ評価装置）を設計・製作し、各種マルチエミッタの動作状態のリアルタイム観察に世界で初めて成功した。

4 主な発表論文

- ① H. Yanagisawa, T. Tanaka, Y. Ishida, M. Matsue, E. Rokuta and C. Oshima, Phys. Rev. Lett, 93, 177003-1, 177003-4, 2004.
- ② B.Cho, T.Ichimura, R.Shimizu and C.Oshima, Phys. Rev. Lett. 92, 248103, 2004.
- ③ C.Oshima, J.Phys.Society of Japan, 17, 24, 2003.
- ④ C.Oshima, K.Mastuda, T.Kona, Y.Mogami, Y.Murata and T.Yamashita, Phys. Rev. Lett. 88, 038301, 2003.
- ⑤ H. Murata, T. Kimura, Y. Nishimura, T. Matsui, H. Shimoyama, A. Mogami, Y. Sakai, M. Kudo, M. Kato, K. Betsui and K.Inoue: The 17th International Vacuum Nanoelectronics Conference 2004 (IVNC 2004), Cambridge, Massachusetts, USA, July, 2004.
- ⑥ H. Murata, T. Ohye and H. Shimoyama: Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A, 519, 1/2, 175-183, 2004.
- ⑦ H. Murata, T. Ohye and H. Shimoyama : Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A, Vol. 519, 1/2, 184-195, 2004.
- ⑧ H. Murata, H. Shimoyama and T. Ohye : Proc. SPIE 4510, 156-162, 2001.

5. 超大容量高速垂直ストレージシステムの研究

(1) 評価対象研究プロジェクト

研究プロジェクト名	超大容量高速垂直ストレージシステムの研究
プロジェクトリーダー	中村 慶久 (東北大学電気通信研究所教授)

(2) 評価対象産学協力研究委員会

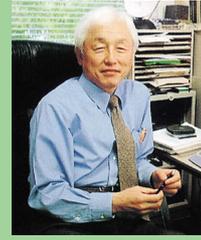
産学協力研究委員会名	磁気記録第 144 委員会
産学協力研究委員長	岩崎 俊一 (東北工業大学学長)

超大容量高速垂直ストレージシステムの研究

Research on Ultralarge-capacity High-speed Perpendicular Storage System

プロジェクトリーダー

中村 慶久 東北大学電気通信研究所・教授



1. 研究目的

ネットワークやデジタル映像の普及に伴って個人が取り扱う情報は爆発的な増大を続けており、これらのコンテンツを格納する情報蓄積装置（情報ストレージ）に対する大容量化への要求は極めて強い。この背景から、ハードディスク装置に代表される磁気を用いた情報ストレージは急速な記録密度の向上を続けている。

本プロジェクトの研究目的は、この磁気ストレージ技術について、新たなパラダイムである垂直磁気記録技術による高面密度磁気記録の実証とその応用展開である。特に、磁気ヘッド等のデバイス技術に着目して新規技術を開発し、1平方インチ当たり100ギガビットの面記録密度に達する高密度記録方式のポテンシャルを具現化することを目指した。このために、すでに原型開発を終えている低インダクタンス型の高速単磁極記録ヘッドを基礎にして実用性の高いヘッドを開発するとともに、垂直磁気ディスク媒体にも改良を加えて現実性の高い垂直高密度情報ストレージの実証を行った。また、この大容量性の実現と同時に、ネットワークを介した医用映像ストレージサーバの実験を行い、体系的な応用展開を提示することとした。

2. 研究成果の概要

(1) 垂直磁気記録による高密度磁気記録

まず、記録デバイスの性能改善を施して達成可能な記録密度の検証研究を行った。東北大学で提案した単磁極型の垂直ヘッドをベースに実用ヘッドを試作して、2000年には産学連携研究の成果として、垂直磁気記録による52.5ギガビット/平方インチの高密度記録性能の実証を行った。原理試作と理論検討を東北大が担当し、デバイス試作と記録再生実験を日立製作所で分担した。これは世界で初めての本格的な垂直磁気記録の実用性を実証したものとなり、従来技術である長手磁気記録から垂直磁気記録へ転換する流れを決定付ける重要な成果となった。その後、本プロジェクトの当初の目標である100ギガビット/平方インチの高面密度の実現を目指してデバイス改良と記録再生実験を続行し、90ギガビット/平方インチとほぼ目標の面記録密度を実現した。

東北大学で原理試作を行った垂直記録用の単磁極ヘッドは図1(a)に示すように主磁極を周回する導

体コイルを有する。これを数回の試作を通じてデバイスとしての実用性を高め、強磁界強度・大磁界勾配の単磁極ヘッドを開発した。図1(b)の磁極構造は従来の薄膜リングヘッドのプロセスをできるだけ流用して実用的を高めたものであり、前述の高密度垂直磁気記録のデモに用いられている。さらに、情報を記録する磁気ディスクについても記録性能を改良した。図2に示すように、垂直型の磁気ディスクは粒子型のナノ磁性構造を持っている。磁性粒子の磁気特性を整えることでこのナノ構造を最適化して磁気ディスクの高分解能化を図った。

(2) マルチメディアストレージ

一方、マルチメディアストレージとしてのシステムの検討を行っており、大容量動画映像情報を蓄積するビデオサーバシステムについても基礎的な実験を完了した。図3に示すように医療情報マルチメディアストレージシステムを構築し、インターネットを介して仙台と秋田での遠距離映像転送実験を

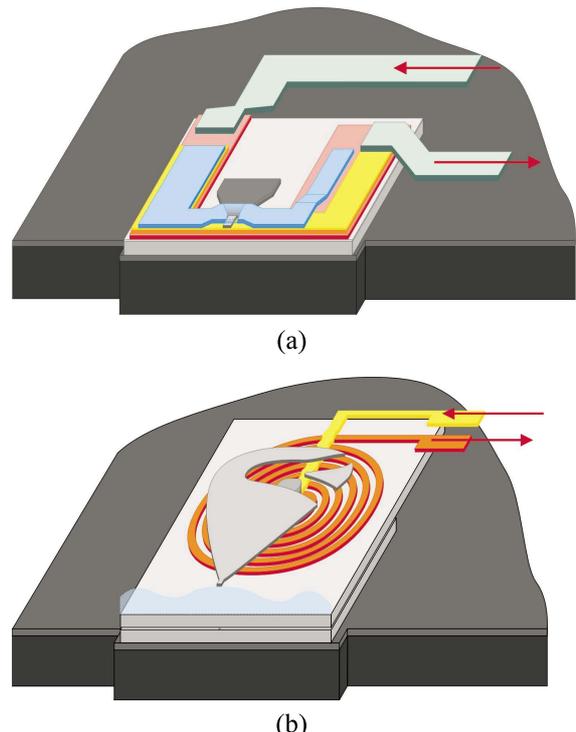


図1 開発した垂直磁気記録用記録ヘッド。(a)当初開発した基本構造。(b)実用的なヘッド構造。

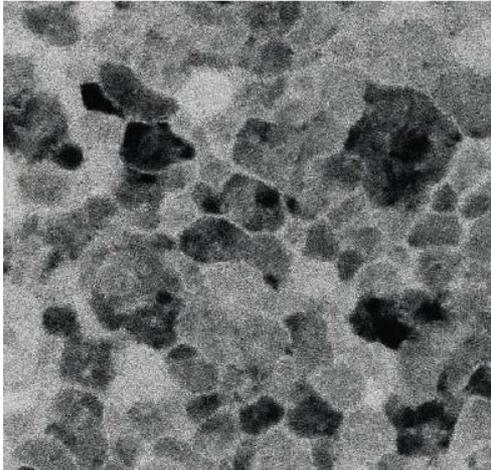


図2 高分解能垂直媒体の微細構造。透過型電子顕微鏡による平面図。

実施した。

(3) 国際会議の開催

以上の研究活動に加えて、国際会議を積極的に開催して成果の公表に努めた。2000年に仙台市近郊で開催した垂直磁気記録国際会議 (PMRC2000)、2002年に米 Monterey 市で開催した垂直磁気記録国際会議と北米垂直磁気記録国際会議の合同会議 (Joint [NA]PMRC) が代表的なものであり、これらを通じて多数の本プロジェクト関連の報告が招待及び一般講演を通じて行われた。これは情報発信であると共に、垂直磁気記録はわが国がイニシアティブを持っていることをアピールする意義を持つものである。

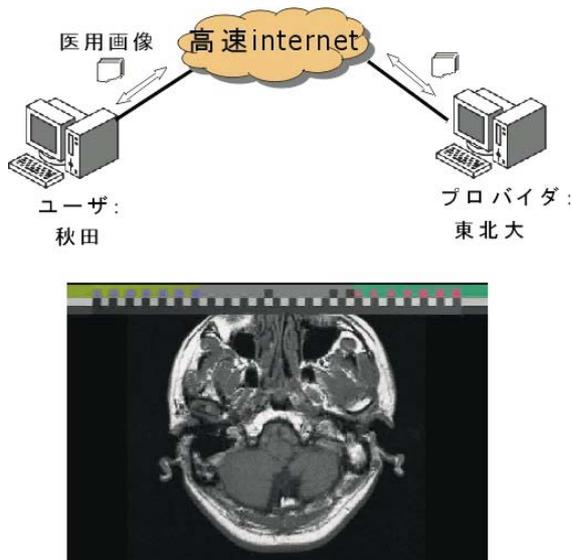


図3 ネットワークを介した医用映像ファイル転送実験と使用した脳断層映像ファイルの一コマ。

3. 結論

本プロジェクトの成果によって、垂直磁気記録の実用的な高密度記録への適合性と高密度記録能力が明らかになったことが学術的な大きな成果である。実際、最近の2~3年では国内外の関連学会における磁気記録のセッションでは垂直磁気記録関連が多数を占めるようになった。このように垂直磁気記録技術の開発が国際的な場で加速され、まもなく高密度ハードディスクドライブの記録方式が転換されようとしている。この従来の長手記録から垂直磁気記録への新しいパラダイムシフトが起こることを考えると、まさに「未来開拓」型の成果が得られたと言える。さらには、本成果を踏まえて1テラビット/平方インチという極限的な超高密度垂直磁気記録を目標とする新たな展開研究が開始されている。

マルチメディア、デジタル地上波放送、デジタル家電などの高度情報化の流れの中で、これまでコンピューター辺倒だったハードディスク装置が急速に映像用途へ普及し始めている。本プロジェクトが推進した高密度ハードディスク装置の映像ストレージ応用が、実際に産業としての意味を持つ新しい用途となりつつある。

今後は垂直磁気記録を爆発的な拡大が予測されるユビキタスネットワーク技術に対応させ、新たなIT技術の核として発展を図ることが必要である。

4. 主な発表論文

- (1) Hiroaki Muraoka, Yoshihisa Nakamura, "Overview of read/write scheme for perpendicular magnetic recording utilizing single-pole head and double layer media," J. Magn. Magn. Mat., 235, 10-19, 2001
- (2) Hisashi Takano, Yasuyuki Nishida, Astuko Kuroda, Hideki Sawaguchi, Yuzuru Hosoe, Takashi Kawabe, Hajime Aoi, Hiroaki Muraoka, Yoshihisa Nakamura, Kazuhiro Ouchi, "Realization of 52.5 Gb/in² perpendicular recording," J. Magn. Magn. Mat., 235, 241-244, 2001
- (3) Y. Nakamura, "Recent Progress of Perpendicular Magnetic Recording - From the Viewpoint of Writing Theory -," IEICE Trans. Electron., E85-C, 10, 1724-1732, 2002
- (4) 大沢寿, 篠原宣彦, 岡本好弘, 斉藤秀俊, 村岡裕明, 中村慶久, "垂直磁気記録における NPML 方式の性能評価," 電子情報通信学会論文誌, J86-C, 5, 551-558, 2003
- (5) Kazuyuki Ise, Kiyoshi Yamakawa, Naoki Honda, Kazuhiro Ouchi, Hiroaki Muraoka, and Yoshihisa Nakamura, "High-Field Gradient Cusp Field Single-Pole Writing Head With Front Return Yoke," IEEE Trans. Magn., 39, 5, 2374-2376, 2003

6. ナノメータ・デバイス対応の SOI ウェーハに 対する極限評価技術の開発

(1) 評価対象研究プロジェクト

研究プロジェクト名	ナノメータ・デバイス対応の SOI ウェーハに対する極限評価技術の開発
プロジェクトリーダー	岸野 正剛 (姫路工業大学大学院工学研究科教授)

(2) 評価対象産学協力研究委員会

産学協力研究委員会名	結晶加工と評価技術第 145 委員会
産学協力研究委員長	梅野 正隆 (福井工業大学工学部教授)

ナノメータ・デバイス対応の SOI ウェーハに対する極限評価技術の開発 Ultimate Characterization Technique of SOI Wafer for The Nano-Scale LSI Devices

プロジェクトリーダー

岸野 正剛 (姫路工業大学大学院工学研究科教授)



1. 研究目的

現在の情報社会は、コンピュータなどの電子機器によって支えられている。この電子機器の機能は超 LSI デバイスの性能に依存している。本研究プロジェクトは、今後の高性能な超 LSI デバイスの基板ウェーハとして期待されている極薄 SOI ウェーハの評価技術の開発と有害不純物の除去(ゲッターリング)技術の開発を目的として研究を推進した。研究目的の概要は以下の3点に要約できる。

- (1) 100 nm 以下の極薄 SOI ウェーハの電気的・物性的評価技術の開発
- (2) 極薄 SOI ウェーハの局所領域評価技術の開発
- (3) デバイス特性に有害な重金属不純物の除去(ゲッターリング)技術の開発

2. 研究成果概要

(1) 走査型チャージポンピング法の開発

SOI ウェーハの使われる先端の超 LSI デバイスでは、ゲート酸化膜が数ナノメータに極薄化し、表面及び界面の電気特性は劣化しやすくなるので、表面の特性評価は非接触に行うことが望ましい。そこで、図1に示すような非接触電極を用い、1 μm 程度の air gap を設けゲート下の SOI・Si 層の空乏層を制御し、この領域で発生するチャージポンピング電流を測定することにした。このアイデアを実現させるには、空乏層にキャリアを注入する必要があるが、図1から明らかのように空乏層の近傍にはキャリア源はない。そこで、バックゲート電極に電圧を加え、図に示すように、BOX 層の直上に反転層を形成し、

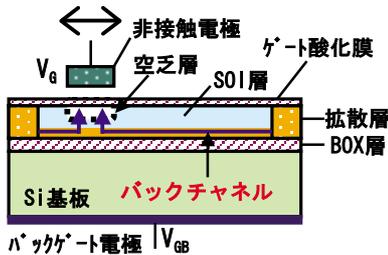


図1. 走査型チャージポンピング法の原理を示す SOI ウェーハの断面図と非接触電極

これを通路としてウェーハの端面に形成した拡散層からキャリアを輸送する方式を考案し、走査型チャージポンピング法を実現させた¹⁾。この方式によって、SOI ウェーハの界面トラップ密度分布を非接触に測定できるようになった。

(2) 走査型容量顕微鏡を用いた局所 C-V 法の開発

極薄 SOI ウェーハの使われる先端超 LSI デバイスを製造するには、SOI ウェーハの特性評価もナノ領域で行う必要がある。この目的のためにわれわれは原子間力顕微鏡装置を使って走査型容量顕微鏡を構

築し、図2の左上に示すような C-V 曲線を描いた。これは通常の MOS-C-V 曲線と全く異なり、図2の右半分に説明するように SOI・Si 層の上部、下部そして BOX 下の Si 基板の容量が左下図のように合成されていることが判った。この知見の下に、この開発した C-V 法を用いてゲート酸化膜と BOX 酸化膜並びに、この両界面の電荷のナノスケール分布が測定できるようになった²⁾。

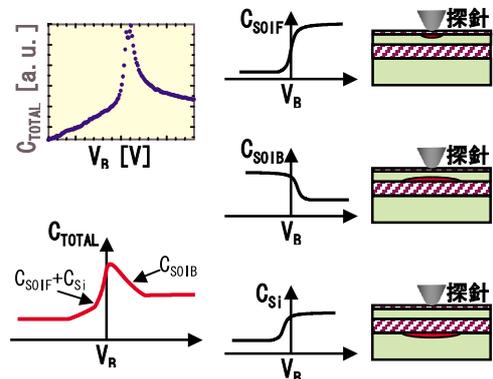


図2. 走査型容量顕微鏡による C-V 曲線 (左上) とその解釈

(3) ケルビン-SPV 法による重金属汚染評価

極薄 SOI ウェーハのもう一つの電気評価法としてケルビンプローブ法に着目し、これと紫外線励起による光起電力 (SPV) 法を組み合わせ、ケルビンプローブ・SPV 法を開発した (図3 (a))。この方法によって、極表面の電子構造の精密解析を可能にした³⁾。一例として、重金属不純物で汚染された極薄 SOI ウェーハの、この不純物のウェーハ面内の挙動を詳しく検討することが出来た。図3 (b)に、鉄で一部分を汚染した SOI ウェーハの SPV 画像を示した。青が低濃度汚染、赤が高濃度の鉄汚染の領域を示している。

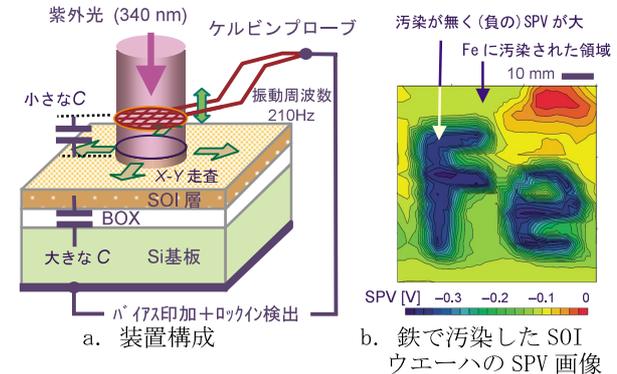


図3. 走査型ケルビンプローブ・SPV 法と SPV 画像

(4) 紫外線励起フォトルミネッセンス(PL)法を用いた極薄 SOI ウェーハの評価技術とウェーハ・マッピング装置の開発

紫外線は Si 中には 5~10nm の深さしか入らないので、極薄 SOI ウェーハのトップ Si 層の中だけに電子・正孔を発生させることができる。電子・正孔は

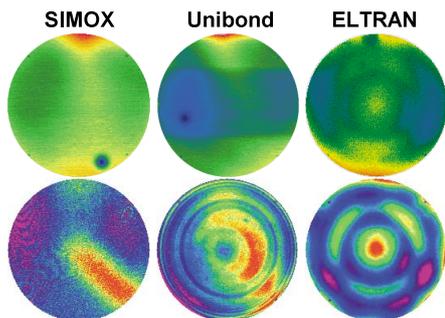


図 4. 市販されている口径 200mm の各種 SOI ウェーハの PL マッピング。上側がトップ Si 層、下側が基板からの PL、赤が高強度、青が低強度に対応。

SOI 構造の閉じ込め効果によって凝集状態となり、特有のフォトルミネッセンス(PL)が現れる。この PL は表面シリコン層中の欠陥や界面に非常に敏感に影響を受けるので、品質評価に利用できる。本研究で開発した装置では、口径 300 mm までの SOI ウェーハに対応可能で、レーザーをウェーハ面上で走査させ、各位置からの発光強度をマッピングすることによって、ウェーハ面内の欠陥分布、界面特性分布を調べることができる。図 4 は、市販されている口径 200 mm の各種 SOI ウェーハ (SIMOX, Unibond, ELTRAN) を評価した結果で、各種法に特有の欠陥分布の不均一性を明瞭に観測することに成功した。また本装置には特定の領域をズームアップする機能を備えており、これまでに観測することの出来なかったミクロンサイズの微小欠陥を非破壊的に検出することに成功している⁴⁾。

(5) 極薄 SOI ウェーハ用ゲッターリング技術の開発

SOI ウェーハでは BOX 層がゲッターリング (GR) 処理の妨げになり従来法は使用できない。そこで、ウェーハ表面にポリシリコン膜を堆積して、これで GR 処理し、処理後この膜を取り除く方法を開発した。GR の効果は、LSI ラインにおいて MOSFET を試作し、図 5 に示すように、チャージポンピング電流を測定し、界面トラップ密度が GR 処理によって低下することで確かめた⁵⁾。この結果は図 6 に示すように PL 測定を行い非発光センターの密度の低下による PL 強度の向上によっても確認した。

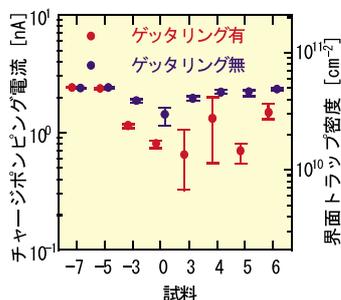


図 5. ゲッターリング効果を示すチャージポンピング電流

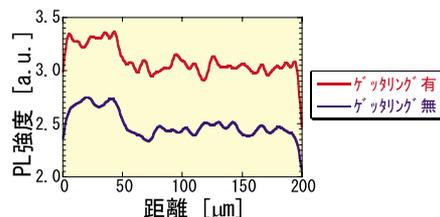


図 6. PL 強度測定によるゲッターリング効果の評価

3. 結論

極薄 SOI ウェーハに対する評価技術を開発し、

- (1) 電気的评价法として、走査型チャージポンピング法、走査型容量顕微鏡を用いた局所 C-V 法、ケルビンプローブ・SPV 法などを開発し、SOI ウェーハの極薄膜局所評価が可能になった。
- (2) 物性的評価法としては、極薄膜 SOI ウェーハのウェーハマッピングまで可能な、紫外線励起 PL 法と表面の微細歪が検出できる局所 X 線開発法を開発した。
- (3) PL 法の評価結果は電気的评价結果と対応することが確認できたので、SOI ウェーハの高速評価には PL 法の使用が有効で、これによってウェーハの電気特性も予測できることを確認した。
- (4) SOI ウェーハ用のゲッターリング法と、ウェーハ検査用にバックバイアス印加法を工夫した SOI 用の新 C-V 法を開発し、共にその有効性を確かめた。

研究成果は学术论文、国際会議で公表すると共に、評価技術に関して 2 件の国内、ゲッターリング技術に関して 1 件の国内、1 件の海外特許を提案した。

4. 主な発表論文

- (1) H. Yoshida, H. Sasakura, T. Yabuuchi, T. Takami, T. Uchihashi, and S. Kishino: "Back-channel-type scanning charge pumping method for characterization of interface traps in silicon-on-insulator wafer," Appl. Phys. Lett., Vol.79, No.12, pp.1825-1827, 2001
- (2) T. Ishida, H. Yoshida, and S. Kishino: "Microscopic C-V Measurements of SOI Wafers by Scanning Capacitance Microscopy," The European Physical Journal-Applied Physics, Vol. 27, pp. 479-482, 2004
- (3) T. Okumura, K. Eguchi, A. En and M. Suhara: "Contactless method for electrical characterization of silicon-on-insulator materials," Jpn. J. Appl. Phys., Vol. 40, No. 9A, pp. 5217 - 5220, 2001
- (4) Michio Tajima, Zhiqiang Li, Shingo Sumie, Hidehisa Hashizume, Atsushi Ogura: "Comparison of SOI Wafer Mappings between Photoluminescence Intensity and Microwave Photoconductivity Decay Lifetime," Jpn. J. Appl. Phys., vol. 43, No. 2, pp. 432-438, 2004
- (5) S. Kishino, H. Yoshida, and N. Kitai: "Proposal of a novel gettering technique for a thin silicon-on-insulator wafer," Electrochem. Solid-State Lett., Vol. 7, No. 9, pp. G192-194, 2004

7. CDMA データベースとそれを用いた高度情報処理 システムの研究開発

(1) 評価対象研究プロジェクト

研究プロジェクト名	CDMA データベースとそれを用いた高度情報処理システムの 研究開発
プロジェクトリーダー	谷口 研二 (大阪大学大学院工学研究科教授)

(2) 評価対象産学協力研究委員会

産学協力研究委員会名	シリコン超集積化システム第 165 委員会
産学協力研究委員長	谷口 研二 (大阪大学大学院工学研究科教授)

CDMA データバスとそれを用いた高度情報処理システムの 研究開発

Research and Development of Code-division-multiple-access Data Bus and its Application for Intelligent Information Systems

プロジェクトリーダー

谷口 研二 大阪大学大学院工学研究科・教授



1. 研究目的

集積回路技術は今日の高度情報化社会を支える技術の1つであるが、種々の機能を有する回路を1つのシリコンチップに集積したシステムLSIも実現する時代になってきている。しかし、現在のLSIでは、多数のバスライン上をデジタル信号が伝達しており、情報処理が複雑になると配線が複雑になったり、ピン数が増大する。また、それとともに、消費電力の増大を抑えることが困難になってきている。もし、1本のバスラインで多数の信号を同時に転送することが可能となれば、このような問題に対する1つのブレイクスルーとなる。この研究プロジェクトでは、携帯電話などに応用されている「符号分割多重データ通信(CDMA)」という技術を用いて、少数の有線バスラインもしくは無線通信で多数の信号を転送するためのインタフェース回路の研究開発を推進した。

2. 研究成果概要

(1) 有線 CDMA インタフェースとその応用

図1に、有線CDMAデータ通信インタフェースの原理を示す。各々の送信データは、擬似雑音符号で拡散される。ここで、各送信器で用いる符号は異なり、直交している。拡散された信号は、チャージ・ポンプ回路(CP)により、1本の配線からなるデータバスへ同時に送信される。このとき、バス上では各信号が重畳される。擬似雑音符号は、線形帰還シフトレジスタでM系列を生成させることで実現している。受信器では、送信器で用いた擬似雑音符号と同じ符号を受信信号に乗算、積分することで、逆拡散している。本通信方式で重要な事は、送受信器が物理的に配線されていても、用いる擬似雑音符号が同じでないと、データ通信できないということである。

有線CDMAインタフェース回路は、アナログ的な動作をするが、通常のデジタル回路と混載しても雑音耐性が確保できるように、差動構成になっている。また、本方式はスペクトル拡散を用いているため、バス上の狭帯域雑音に対する耐性を有する。これらの強い雑音耐性のため、本方式では、バス信号振幅を50mVp-p程度にまで低減することができる。このような小振幅でも強い雑音耐性を有するバスを用

いることで、バス上の電荷の充放電電流を低減でき、消費電力化が期待できる。

有線CDMAデータ通信技術が確立すれば、超並列プロセッサなどで必須とされていた膨大な数のバスラインを大幅に削減することができる。従来の並列プロセッサでは、演算ユニットの配線のために多くのスイッチング・マトリックスを必要としていたが、図2に示すように、有線CDMAデータバスにより簡単に構成できる。ここで、演算ユニットの配線は、データ入出力の流れに応じて擬似雑音符号を割り当てることにより行ない、動的に配線トポロジーを変えることが可能である。図3にこの概念に基づいて設計したDynamically Programmable Arithmetic Array (DPAA)のチップ写真を示す。

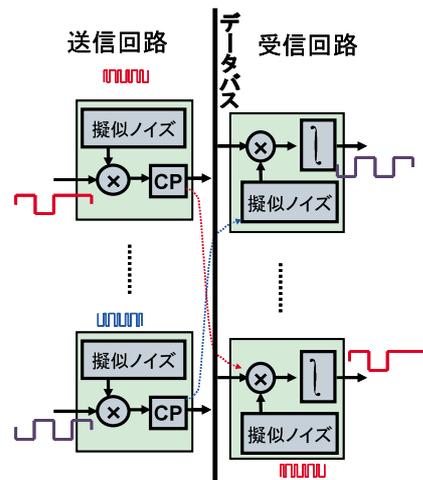


図1 有線CDMAインタフェースの原理

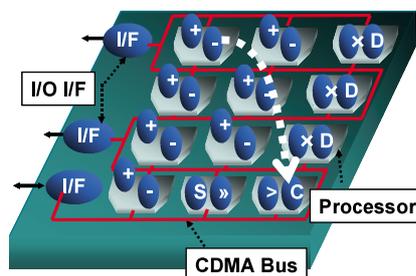


図2 DPAAの概念図

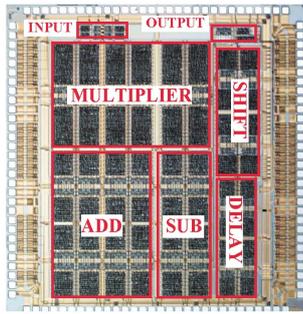


図3 DPAAの試作チップ(0.6 μ m CMOSプロセス使用)

(2) 無線CDMA インタフェース

システムLSIの大規模化による配線の複雑化を根本的に解決するために、データ転送に無線通信技術を導入することが考えられる。これが実現すれば、空間を1本のバスラインとして捉え無線データ通信を介してLSIチップの3次元的な実装を行うことにより、大規模システムの小型実装の実現も期待できる。

これに適した小型無線通信回路を実現するために、(1)小占有面積、(2)外来雑音に対する耐性、(3)同時双方向多重通信、といった観点で検討し、これらを同時に実現する変復調方式としてASK/CDMA方式を考案した。図4に示す試作チップを用いて、搬送波12GHz、データ・レート7.35Mbpsの無線通信が本方式で実現できることがわかった。図5に復調回路の出力波形を示すが、送信データと一致した出力波形が得られた。現在、国内外で研究開発段階のオンチップ・アンテナ技術を導入することで、アンテナ搭載小型送受信回路が実現可能である。

3. 結論

今回の研究開始後、“ネットワーク・オン・チップ”(NOC)という概念が提案されている。これは、LSIにおける配線の問題を通信ネットワーク技術により解決することをねらったものである。我々の研究成果は、NOC技術の中で十分活用できるものである。今後このような研究分野がシステムLSIの高機能化とともに成長していくことが十分期待できる。

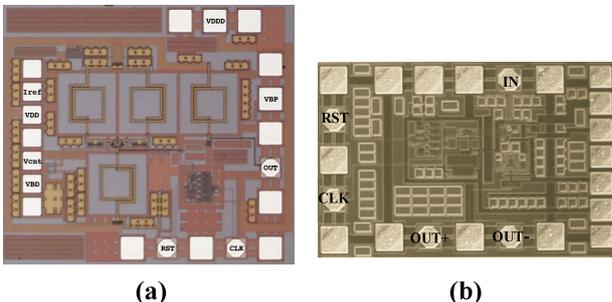


図4 無線CDMAインタフェース用変復調回路の試作チップ(0.25 μ m CMOSプロセス使用)

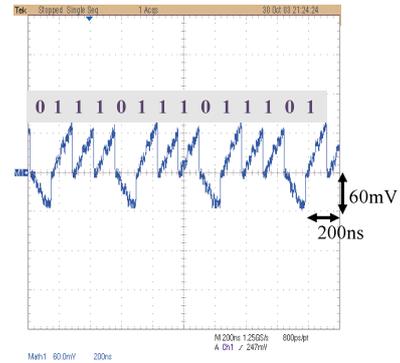


図5 復調回路の動作結果(データ・レート:7.35Mbps)

4. 主な発表論文

- (1) R. Yoshimura, T. B. Keat, T. Ogawa, S. Hatanaka, T. Matsuoka, and K. Taniguchi, “DS-CDMA Wired Bus with Simple Interconnection Topology for Parallel Processing System LSIs,” Proc. International Solid-State Circuits Conference, pp.370-371, Feb. 2000.
- (2) B. K. Tan, R. Yoshimura, T. Matsuoka, and K. Taniguchi, “A Novel Dynamically Programmable Arithmetic Array (DPAA) Processor for Digital Signal Processing,” IEICE Trans. on Fundamentals, Vol. E84-A, No. 3, 2001, pp. 741-747.
- (3) B-K. Tan, R. Yoshimura, T. Matsuoka, and K. Taniguchi, “Dynamically Programmable Parallel Processor (DPPP): A Novel Reconfigurable Architecture with Simple Program Interface,” IEICE Trans. on Information and Systems, Vol. E84-D, No. 11, pp. 1521-1527, 2001.
- (4) 中村光男, 松岡俊匡, 谷口研二, “短距離無線通信用電圧制御 CMOS 移相発振回路に関する研究”, 電子情報通信学会論文誌 C, Vol. J85-C, No. 6, pp. 449-454, 2002.
- (5) 高橋賢, Tan Boon Keat, 岩村宏, 松岡俊匡, 谷口研二, “有線多値 CDMA バスの機能レベル解析”, 電子情報通信学会論文誌 C, Vol. J86-C, No. 2, pp. 177-185, 2003.
- (6) 清水新策, 松岡俊匡, 谷口研二, “CDMA 技術を用いたパラレルバスによる低電力伝送システム”, 電子情報通信学会論文誌 C, Vol. J86-C, No. 8, pp.878-885, 2003.
- (7) S. Cha, H. Furuya, Y. Shimizu, M. Haruoka, T. Matsuoka, and K. Taniguchi, “A CMOS Transmitter for Short-range Wireless Communication Using ASK/CDMA Technique”, Proc. International Meeting for Future of Electron Devices, Kansai, July 2004, pp. 93-94.

プロジェクトリーダー氏名索引

あ行

石塚	満	18
乾	敏郎	16
越後	宏	26
遠藤	守信	100
大島	忠平	104
岡部	寿男	8

か行

片岡	宏誌	40
上	芳夫	28
岸尾	光二	70
岸野	正剛	112
木村	恒久	72
栗原	裕基	60
黒田	知宏	86
古賀	隆治	32

さ行

佐久間	一郎	84
佐藤	靖史	56
柴崎	正勝	96
澁谷	正史	58
嶋田	透	38
白鳥	則郎	10
菅野	伸彦	78

た行

高井	治	92
田中	讓	20
谷口	研二	116
田村	進一	82
鎮西	康雄	44

な行

長澤	丘司	50
中林	誠一郎	74
中村	慶久	108
西	信之	4

は行

橋爪	誠	80
開	祐司	52

ま行

松井	信行	30
眞山	滋志	46
宮越	順二	66
森川	博之	12
森下	竜一	54

や行

柳沼	利信	42
谷内田	正彦	22

わ行

渡辺	恒雄	68
----	----	-------	----