

ISSN 1344-8692 Vol. 43 No. 180

# 伝 熱

*Journal of the Heat Transfer Society of Japan*

生命システムとバイオ・メディカルテクノロジーにおける熱・物質移動

2004. 5

# 「伝熱」原稿の書き方

## How to Write a Manuscript of Dennetsu

伝熱 太郎 (伝熱大学)

Taro DENNETSU (Dennetsu University)

### 1. はじめに

以下の注意事項に留意して、原稿を作成すること。

### 2. 「伝熱」用原稿作成上の注意

#### 2.1 標準形式

原稿は Microsoft Word 等を用いて作成し、図や写真等は原稿に張り込み一つのファイルとして完結させる。原稿の標準形式を表 1 に示す。

表 1 原稿の標準形式

用紙サイズ	A4 縦長(210mm×297mm), 横書き
余白サイズ	上余白 30mm, 下余白 30mm 左余白 20mm, 右余白 20mm
タイトル	1 段組, 45mm 前後あける (10 ポイント(10×0.3514mm)で 8 行分)
本文	2 段組, 1 段 80mm, 段間隔余白 10mm
活字	10 ポイント(10×0.3514mm) 本文 (Windows) MS 明朝体 (Macintosh) 細明朝体 見出し (Windows) MS ゴシック体 (Macintosh) 中ゴシック体 英文字・数字 Times New Roman または Symbol
1 行の字数	1 段あたり 23 文字程度
行送り	15 ポイント(15×0.3514=5.271mm) 1 ページあたり 45 行 ただし、見出しの前は 1 行を挿入

#### 2.2 見出しなど

見出しはゴシック体を用い、大見出しはセンターリングし前に 1 行空ける。中見出しは 2.2 などのように番号をつけ左寄せする。見出しの数字は半角とする。行の始めに、括弧やハイフン等がこないように禁則処理を行うこと。

#### 2.3 句読点

句読点は、および。を用い、, や。は避けること。

#### 2.4 図について

図中のフォントは本文中のフォントと同じものを用いること。

#### 2.5 参考文献について

##### 2.5.1 番号の付け方

参考文献は本文中の該当する個所に[1], [2,4], [6-10]のように番号を入れて示す。

##### 2.4.2 参考文献の引き方

著者名, 誌名, 巻, 年, 頁の順とする。毎号頁の改まる雑誌(Therm. Sci. Eng. など)は巻-号数のようにして号数も入れる。著者名は, 名字, 名前のイニシャル。のように記述する。雑誌名の省略法は科学技術文献速報(JICST)に準拠する。文献の表題は省略する。日本語の雑誌・書籍の場合は著者名・書名とも省略しない。

#### 参考文献

- [1] 伝熱太郎, 伝熱花子, 日本機械学会論文集 B 編, **80-100** (1999) 3000.
- [2] Incropera, F. P. and Dewitt, D. P., *Fundamentals of Heat and Mass Transfer*, John Wiley & Sons (1976).
- [3] Smith, A. et al., *Therm. Sci. Eng.*, **7-5** (1999) 10.
- [4] 山田太郎, やさしい伝熱, 熱講社 (1980).

原稿作成用のテンプレート (MS-WORD) は下記の伝熱学会のホームページよりダウンロードできます。

伝熱学会のホームページ <http://www.htsj.or.jp/>  
会告・記事・論文投稿表紙のテンプレート

[http://www.htsj.or.jp/den\\_guide.html](http://www.htsj.or.jp/den_guide.html)

転載許諾願申請フォーム

<http://www.htsj.or.jp/reqcopy.html>

# 伝 熱

## 目 次

### 生命システムとバイオ・メディカルテクノロジーにおける熱・物質移動

特集：「生命システムとバイオ・メディカルテクノロジーにおける熱・物質移動」

..... 石黒 博（九州工業大学）.....	1
生命システムの機能を支えるトランスファローム概念の提案..... 谷下 一夫（慶應義塾大学）.....	2
ティッシュエンジニアリングにおける物質移動の問題..... 牛田 多加志（東京大学）.....	7
MRI 誘導下経皮的組織内凍結治療..... 清水 匡（北海道大学）.....	11
超音波の生体効果を利用したガン治療..... 梅村 晋一郎（日立製作所中央研究所）.....	16
バイオと工学の融合によるナノバイオデバイスの創製 ..... 長船 智，畠岡 由香利，馬場 嘉信（徳島大学）.....	24
大腸菌における運動エネルギー消費と成長エネルギー消費の履歴現象 ..... 梅原 千慶，安田 賢二（東京大学）.....	28

### エデュケーションQ

「機械製作実習 スターリングエンジン」のテキスト..... 牧野 俊郎（京都大学）.....	34
--	----

### 会議報告

東北支部秋季伝熱セミナー開催報告..... 稲村 隆夫（弘前大学）.....	44
--	----

### 行事カレンダー

.....	47
-------	----

### お知らせ

First International Conference on Flow Dynamics.....	49
第4回高度流体情報および融合流体情報に関する国際シンポジウム (AFI/TFI-2004).....	50
「伝熱」会告の書き方.....	51
事務局からの連絡.....	52

インターネット情報サービス

<http://www.htsj.or.jp/>

最新の会告・行事の予定等を提供

[htsj@asahi-net.email.ne.jp](mailto:htsj@asahi-net.email.ne.jp)

事務局への連絡の電子メールによる受付

日本伝熱学会 2003 年度（第 42 期）会長・副会長・理事・監事

会 長 荻野 文丸（舞鶴工業高等専門学校）

副会長 太田 照和（東北大学） 小澤 由行（高砂熱学工業） 笠木 伸英（東京大学）

理 事 門出 政則（佐賀大学） 高田 保之（九州大学） 神永 文人（茨城大学）  
円山 重直（東北大学） 近久 武美（北海道大学） 横山 孝男（山形大学）  
北村 健三（豊橋技術科学大学） 平田 哲夫（信州大学） 藤井 照重（神戸大学）  
奥山 喜久夫（広島大学） 清水昭比古（九州大学） 竹越 栄俊（富山大学）  
高橋 修一（東北電力） 大原 敏夫（デンソー） 北村 邦彦（九電工）

監 事 有富 正憲（東京工業大学） 伊藤 正昭（日立製作所）

**Journal of The Heat Transfer Society of Japan**  
**Vol.43, No.180, May 2004**

**CONTENTS**

**< Heat and Mass Transfer in Living System and Bio- and Medical Technologies >**

Special Issue on "Heat and Mass Transfer in Living System and Bio- and Medical Technologies"

Hiroshi ISHIGURO(Kyushu Institute of Technology) .....	1
New Concept of Transferome describing the Integrated Function of Life System Kazuo TANISHITA (Keio University) .....	2
Oxygen and Nutrient Diffusion in Tissue Engineering Takashi USHIDA (University of Tokyo) .....	7
MR-imaging guided Percutaneous Interstitial Cryoablation Tadashi SHIMIZU (Hokkaido University) .....	11
Tumor Treatment utilizing Ultrasonic Bioeffects Shin-ichiro UMEMURA (Hitachi Central Research Laboratory) .....	16
The Invention of the Nano-Biodevice by Fusion of Biotechnology and Engineering Tomo OSAFUNE, Yukari HATAOKA, Yoshinobu BABA (The University of Tokushima) .....	24
Hysteresis of Energy Consumption of Motility and Growth in Escherichia coli. Senkei UMEHARA, Kenji YASUDA (University of Tokyo) .....	28

**<Education Q>**

Education Q: A Textbooklet for "Exercise for Machine Shop Practice - Stirling Engine-" Toshiro MAKINO (Kyoto University) .....	34
---	----

**< Report on International Conference and Seminar>**

A Report of Tohoku Branch Autumn Seminar on Heat Transfer Takao INAMURA (Hiroasaki University) .....	44
---	----

<b>&lt;Calendar&gt;</b> .....	47
-------------------------------	----

<b>&lt;Announcements&gt;</b> .....	49
------------------------------------	----



特集：「生命システムとバイオ・メディカルテクノロジーにおける熱・物質移動」  
Special Issue on “Heat and Mass Transfer in Living System and Bio- and Medical Technologies”

石黒 博（九州工業大学）

Hiroshi ISHIGURO (Kyushu Institute of Technology)

「伝熱」5月号は、「生命システムとバイオ・メディカルテクノロジーにおける熱・物質移動」特集です。これは、本学会会員の皆様に、Bioheat and Mass Transfer に関して、最新情報やこれまで余り知られていない興味深い情報を提供したいとの趣旨で企画されました。この分野で先導的に活躍されている7人の専門家の先生方に、原稿を執筆していただきました（表1）。

1)では、生命システムの熱・物質移動現象の統合化とその総体(トランスファフォーム)の概念が提案され、脳内酸素輸送を例にとりて述べられています。

2)と3)は、未来医療技術の解説です。2)では、薬物や遺伝子を体内の目標とする部位に輸送し導入するドラッグデリバリーシステムにおける物質移動について解説されています。3)では、生物由来の細胞を材料として組織や機能を再生させる再生医療(ティッシュエンジニアリング)、特に、*in vitro*で組織や器官を構築する場合の酸素や栄養の供給の物質移動問題について述べられています。なお2)は、都合により次号に掲載されます。

4)と5)は、低侵襲ガン治療の先端医療技術に関するもので、4)では、現在、大きな成果を上げてきている最新の凍結治療(凍結手術)(凍結によりガン組織を破壊し

壊死させる治療)における伝熱問題が述べられています。5)では、超音波の作用を利用するガン治療で、超音波加熱による凝固治療、および、音響キャビテーションによる音響化学治療について解説されています。

6)では、オーダーメイド医療(テーラーメイド医療)実現のための基盤技術であり、ゲノム解読やポストゲノムに関連した、ナノバイオデバイスを用いたDNAプロセッシングについて、伝熱問題の観点から解説されています。

7)では、生命システムとして、大腸菌を取り上げ、独特のバイオチップと計測技術を用い、エネルギー変換と消費の時系列・世代系列動態を調べた結果について述べられています。

また、今月号のQシリーズは、Qシリーズ初登場、「エデュケーションQ」と銘打って、「『機械製作実習スターリングエンジン』のテキスト」(牧野俊郎(京都大学))です。

最後になりましたが、本特集号のために、お忙しい中、このような興味深い記事を執筆していただきました先生方に、厚くお礼申し上げます。

表1. 本特集の内訳

No.	タイトル	著者	応用上のキーワード	伝熱のキーワード
1)	生命システムの機能を支えるトランスファフォーム概念の提案	谷下一夫 (慶應義塾大学)	生命システム	物質移動
2)	薬物・遺伝子デリバリーのための高分子ナノミセル (次号掲載)	片岡一則 (東京大学)	バイオ・メディカルテクノロジー	
3)	ティッシュエンジニアリングにおける物質移動の問題	牛田多加志 (東京大学)	バイオ・メディカルテクノロジー	
4)	MRI 誘導下経皮的組織内凍結治療	清水 匡 (北海道大学)	メディカルテクノロジー	熱移動
5)	超音波の生体効果を利用したガン治療	梅村晋一郎 (日立製作所)	メディカルテクノロジー	
6)	バイオと工学の融合によるナノバイオデバイスの創製	馬場嘉信 他 (徳島大学)	バイオ・メディカルテクノロジー	エネルギー変換
7)	大腸菌における運動エネルギー消費と成長エネルギー消費の履歴現象	安田賢二 他 (東京大学)	生命システム	

## 生命システムの機能を支えるトランスファローム概念の提案

*New Concept of Transferome describing the Integrated Function of Life System*

谷下 一夫 (慶應義塾大学)

Kazuo TANISHITA (Keio University)

### 1. はじめに

生命システムは、呼吸循環系と代謝系を中心に、熱と物質の移動を極めて精密かつ緻密に制御し、深部温度を一定に保つことができ、さらに広範囲な分子量にわたる物質の移動を制御することによって、エネルギー代謝を行い、生命活動の原動力になっている。従って、生命システムは熱と物質移動の宝庫とも言うべきものであり、歴史の長い生理学や細胞生物学の分野では、生命システムにおける熱と物質移動に関して、細胞レベルから個体レベルに至るまで既に膨大な研究実績を持っている。しかしながら、これまでの医学生物学における膨大な研究は、静的、個別的、定性的、総括的な議論が多く、移動現象という概念が広く散在してしまっており、見えにくくなっていたような気がする。しかしながら 21 世紀になって生命科学を中心とする生命生体に関する科学技術は、新しい側面を見せ始め、生命システムを改めて移動現象という括りで見直すことで、新しい医療技術やバイオテクノロジーの出現に繋がるのではと思われる。そのような観点から本稿では生命システムの移動現象を捉える概念を提案したい。

### 2. ポストゲノムとしての統合生命科学の登場

21 世紀での生命科学で特筆すべきは、ヒトゲノムの解読である。ゲノムとは、遺伝子全体という意味で、DNA の塩基配列全部を明らかにすることがゲノムの解読になる。国際的に協力してゲノム解読を行うということで、91 年に国際的なプロジェクトとして、「ヒトゲノム計画」が開始し、13 年目の 2003 年に完全解読された[1]。日本からは理化学研究所、東京大学、慶応大学、東海大学および国立遺伝学研究所が参加した。遺伝子の総数はヒトゲノム全体で、約 32,000 個であり、95% 以上はタンパク質を作るためのものである。このヒトゲノム解読は、単に染色体上の遺伝子の存在を明らかにしただけではなく、生物学・医学だけで

はなく、21 世紀の医療やバイオ産業に大きなインパクトを与えている。ただ、ゲノムは DNA 配列の全体であり、それらの配列がどのような意味を持っているかはこれからの課題である。重要な点は、生物システムを構成する要因が全て把握できたことで、ゲノムレベルでは統合的に生物システムを把握できたことになり、統合生命科学の大きな扉が開いた。98 年には、統合的に生物システムを捕らえることの重要性が生理学の分野からも提唱され、Physiome という表現された[2]。Physiome や統合生命科学の目標は、単にゲノムの解読ではなく、分子 タンパク 細胞 組織 器官 個体という DNA レベルからマクロレベルまでの生物学的階層性を統合的に把握することであるが、マクロレベルまでの統合は分子生物学では不可能である。細胞内小器官を含む細胞は、驚くべき機能を発揮しているが、すでに構造や動的機能を発揮している。3 次元構造体においてダイナミカルな機能をミクロからマクロまで連結する手法は、分子生物学ではなく、むしろ工学的視点・手法である。慶應大学の清水信義教授は、ゲノム創薬、遺伝子治療、治療薬の開発、有用物質の生産、DNA 診断法、再生医療を実用化する段階ではさまざまな工学が必要となると指摘している[1]。飛躍的に発展した IT がゲノム情報の解読や解釈を促すというバイオインフォマティクスという新分野も生まれ、正に工学が裏打ちされた統合生命科学と言える。

### 3. 統合移動現象論の提案

このようにゲノムレベルでは生物システムを構成する全ての要因が把握できたことになると、原理的にはゲノムレベルを基盤とする生物システムの機能も明らかになる。生物システムの機能の恒常性を保っているのが熱や物質移動であるとする、移動現象も統合的に見ることができると言える。もしそうならば、統合的に移動現象を評価を



行うことによって、医学における診断・治療や薬物輸送の薬理効果が明らかになり、革新的な医学が出現する可能性がある。そこで、生命システムにおける熱と物質移動の総体を、ここでトランスファームと名づけ、これまでのシステム生物学では重点的に取り上げられていなかった熱と物質移動のダイナミクスを扱うトランスファームという概念を提案したい。これはゲノムのような造語で、transfer と総体の意味の ome を接続させて transferome としたものである。ただ、これは原理的に可能であるという意味で、実際に移動現象の総体を明らかにするには、かなりの時間が必要で、さらなる大規模な実験と計算機シミュレーションが必要となるであろう。

#### 4. 脳における物質移動現象の例

ヒトの脳は、体重の 2.5% 程度と重量的にはそれほど重くないが、安静時で脳組織には心臓から拍出する血液の 15~20% が供給され、さらに身体全体で消費される酸素の 20% が脳において消費される[3]。従って、生命システムの中で、極めてエネルギーを必要とする臓器であるが、酸素欠乏に弱く、脳梗塞や脳卒中などの疾病が発症する。そこで、脳における酸素輸送のメカニズムに関心が持たれるが、酸素輸送の実態は明らかになっていない。さらに最近では近赤外線散乱光を分析することによって、脳血管内のヘモグロビンと酸素との結合割合を決めることができ、その割合を脳機能の指標として表す光トポグラフィが注目されている[4]。従って、脳機能を把握するための酸素輸送及び酸素濃度分布が重要な指標とされている。しかしながら、近赤外の散乱光では、入射光と出射光との関係を調べることになり、脳内の状態はいわばブラックボックスの状態、脳内の状態を把握することで、光トポグラフィ情報の意味も明確になるであろう。そこで、筆者らは脳における酸素輸送と血流との関わりに関して、実際の動物の脳において実験を行い、酸素輸送のプロセスを調べ、さらに脳全体として統合する可能性に関して検討を行った[5][6][7]。

脳内の酸素状態は、脳組織の酸素消費と血流の局所的変動によって、大きく変化している。例えば図 1 に示されるように脳神経の刺激によって脳血流量 (rCBF) が顕著に増加している[8]。

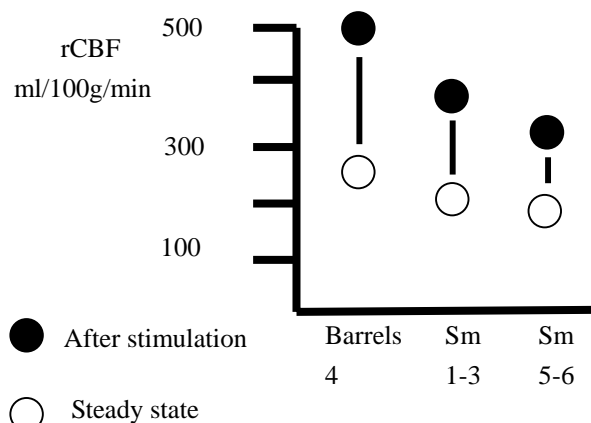


図 1. 体性感覚の刺激による脳血流の増加

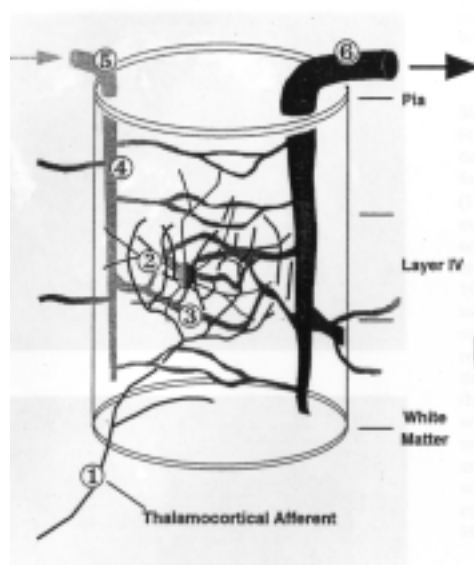


図 2. 脳血管ネットワークのモジュール

このように組織の酸素消費の変化と脳血流の変化とはよく対応しており、この関係を明らかにする必要がある。一方、脳機能が局在していることは古くから知られているが、Woolsey らは、脳血管のネットワークの解剖学的なユニットが機能的なユニットとよく対応していることを提唱しており、図 2 のように脳組織を機能的に独立したユニットであるモジュールとして捉えることが示された。そこで、筆者らは、ラットの脳血管に造影剤を注入して脳血管を可視化して 3 次元的なネットワークのデータを取得した。図 3 に示されるように、脳表面からほぼ等間隔で細動脈が直角に侵入していることが分かる。

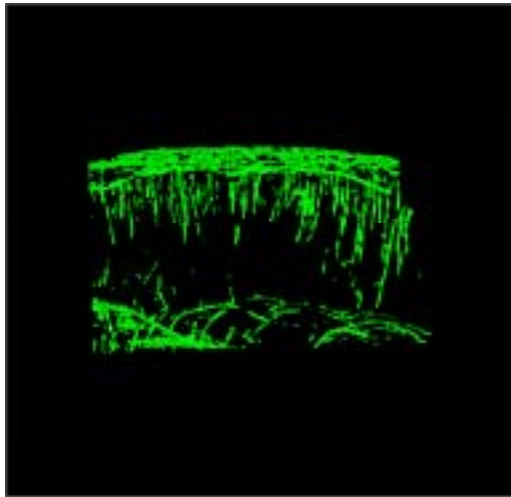


図 3. 脳血管ネットワークの 3 次元構造. 脳の表面から直角に細動脈が侵入している.

多数の細動脈の間隔を測定してみると大体 300 ~ 400  $\mu\text{m}$ であったが、この数字はほぼ脳機能の局在性のスケールに近い。従って、細動脈を中心に 300 ~ 400  $\mu\text{m}$ の幅のモジュールを想定して、このモジュール内の酸素消費と血流からの酸素供給を明らかにして、脳全体のモジュールについてそれを繰り返せば、脳全体のトランスファロームが明らかになるのではないだろうか。脳表面から侵入した細動脈から毛細血管が多数分岐しているが、その分岐のパターンは極めて特徴的で、脳表面から数百  $\mu\text{m}$ の領域では、細動脈から分岐した毛細血管が逆向きに反転して脳表面に向かっていて、ところがそれ以降の深部の領域では、脳深部にさらに向かうような角度で分岐している。このようなパターンで脳組織全体に一樣に毛細血管が分布している。

そのような血管ネットワークが分布している脳組織に同軸型の微小酸素電極を刺して、酸素分圧の深さ方向の分布を測定したところ、図 4 のような結果を得た。ラットの脳組織の特に体性感覚野と呼ばれる領域 3 箇所を脳地図で選択して、それぞれの部分の酸素分圧を測定した。横軸は深さ方向に 1.5 ~ 2mm の深さまでを測定した。特に刺激を与えていないが、酸素分圧は極めて時間的に変動しており、その変動の割合をバーで示してある。脳表面近く（領域 I, II）では、酸素分圧が深さ方向に減少し、脳表面からの拡散が影響しているが、それ以上の深さの領域では、極めて特徴的に

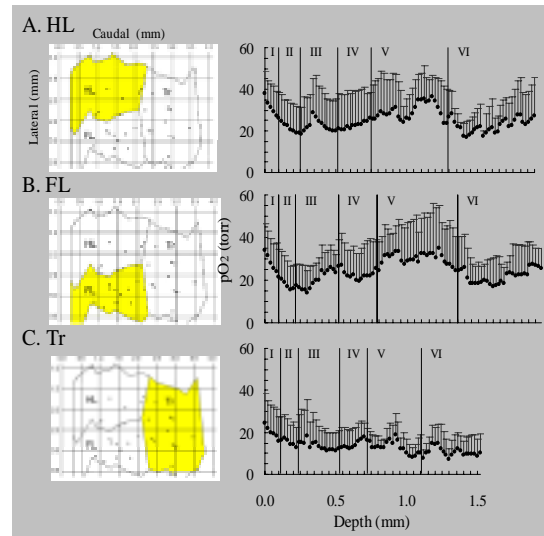


図 4. 体性感覚野における酸素分圧の深さ方向分布

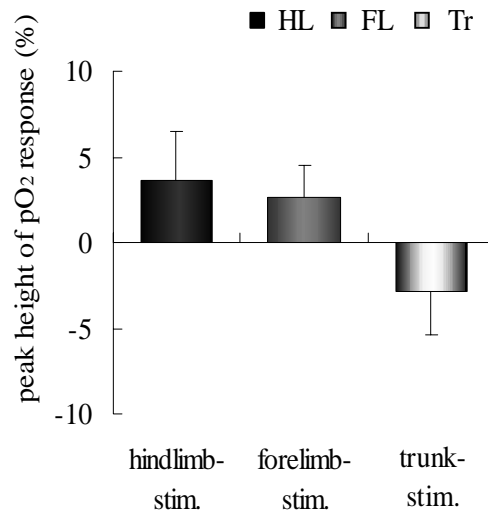


図 5. 体性感覚野における酸素分圧の変化

増減している。この増減は正に脳血管ネットワークからの酸素供給に依存している。

図 5 は、体性感覚野（後足、前足、腹部）を刺激（こする）したときの酸素濃度の変化を示す。後足や前足の刺激では、酸素濃度が増加しているが、腹部の刺激では逆に減少している。さらに図 6 はハムスターに音を聞かせたときの酸素濃度の変化を捉えたものであるが、興味深いことには、酸素濃度が一旦減少してから増加するというような変化を示している。

これらの酸素分圧の変化は、脳組織の酸素消費の局所的な変化と局所的な血流の変化との関係で

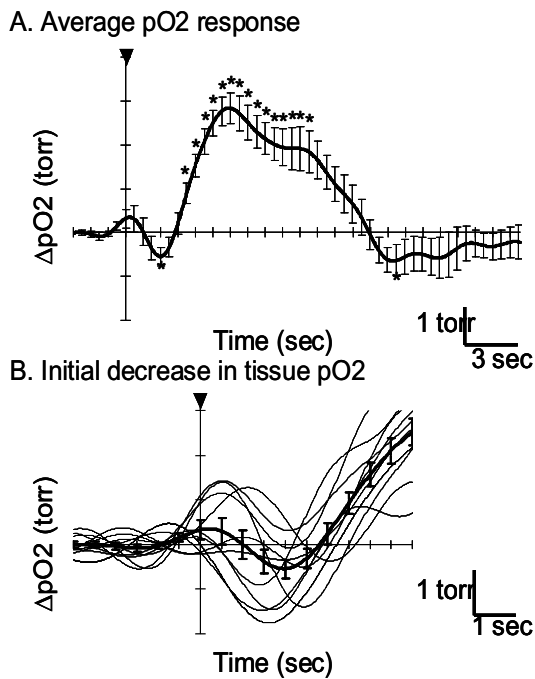


図 6. 聴覚の刺激による酸素分圧の変化

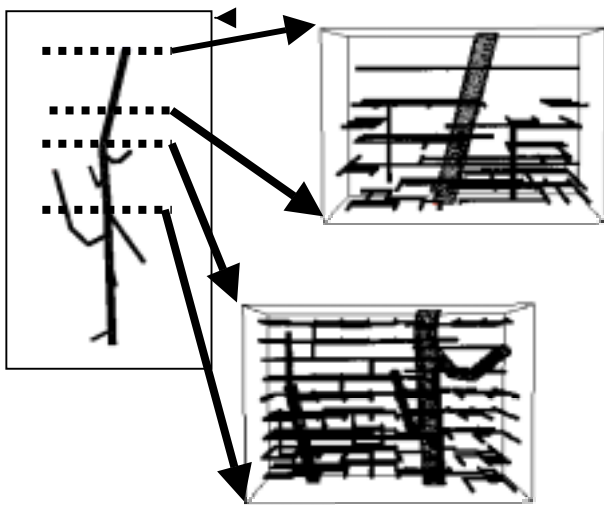


図 7. 実際の血管ネットワークをモデル化した細動脈と毛細血管ネットワーク

決まるので、やはり血管のネットワークの状態が極めて重要となる。ただ、局所的な血流の変化や酸素消費の局所的な変化を実測することは極めて困難であるため、計算機シミュレーションでそのような状態を探ることが現実的である。

そこで、実際の脳組織内の細動脈や毛細血管を可視化した3次元画像から細動脈と毛細血管を図7のようにモデル化し、このような血管ネットワ

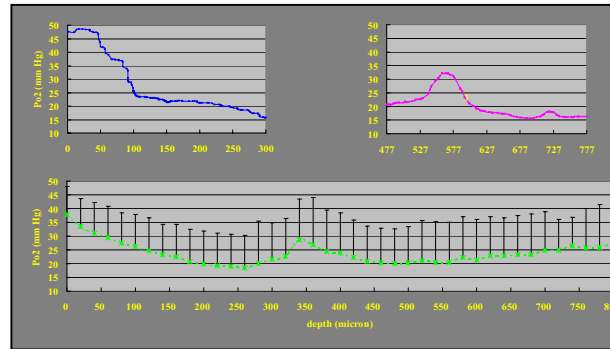


図 8. 図の上部が計算結果で、下部が微小酸素電極による実測分布

ークについて計算機シミュレーションを行った。血管内は粘性流体が流れており、一つの独立したモジュール内と見なして、酸素消費は組織内で一様に分布していると仮定した。その計算機シミュレーションの結果を図8に示す。やはり、実測した酸素分圧の変動は細動脈の存在に大きく影響されており、途中で極大値を示している。

このように単一モジュールで、酸素輸送の評価が可能であるとすると、さまざまな脳の活動部位で同様に調べ、それらを統合することにより、脳全体の酸素供給量の分布は時間的な変化も定量的に予測することが可能になり、光トポグラフィ、fMRIのような非侵襲測定を計算機シミュレーションで補うことにより、脳機能の把握が可能になるのではないかと。

## 5. 終わりに

本稿では生命システムにおける熱や物質移動現象が生命活動を行う上で中心的な役割を果たしていることを脳における酸素消費を例にして示した。現在、ゲノムを中心としたバイオインフォマティクスや、超多元常微分方程式を基にしたシステムバイオロジーが進展しているが、医療への応用を考えると時間空間的に動的に捉えることが極めて重要で必須であると思われる。従って、長い歴史を持つ伝熱工学の概念や手法が生命システムのトランスファロームに活用でき、伝熱工学の新しい展開となると期待したい。

### 参考文献

- [1] 清水信義, ヒトゲノム完全解読によるヒト分子生物学と臨床応用への新たな展望, 実験医学, Vol.21, (2003) 1629-1637.

- [2] 辻岡克彦, Physiome Project-その背景, BME, 13 (1999), 1-2.
- [3] Vander, A.J. et al., Human Physiology, (1994) McGraw-Hill
- [4] 牧敦他, 光トポグラフィによる無侵襲脳機能計測, BME, 11 (1997)
- [5] K. Masamoto, N. Takizawa, H. Kobayashi, K. Oka, K. Tanishita, “Dual responses of tissue partial pressure of oxygen after functional stimulation in rat somatosensory cortex”, *Brain Research*. 979 (2003) 104-113.
- [6] K. Masamoto, T. Omura, N. Takizawa, H. Kobayashi, T. Katsura, A. Maki, H. Kawaguchi, K. Tanishita, “Biphasic changes in tissue partial pressure of oxygen closely related to localized neural activity in guinea pig auditory cortex”, *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 23 (2003) 1075-1084.
- [7] K. Masamoto, T. Kurachi, N. Takizawa, H. Kobayashi, K. Tanishita, “Quantitative analysis of spatial variations in microvascular distribution of rat neocortex”, *Brain Research* 995 (2004) 66-75.
- [8] Woolsey, T.A. et al. Neuronal units linked to microvascular modules in cerebral cortex: response elements for imaging the brain, *Cereb. Cortex* 6 (1996) 647-660.
-

## ティッシュエンジニアリングにおける物質移動の問題

### *Oxygen and Nutrient Diffusion in Tissue Engineering*

牛田 多加志 (東京大学)

*Takashi USHIDA (University of Tokyo)*

#### 1. はじめに

再生医療は、細胞の持つ潜在能力を引き出すことにより、失われた組織や機能を再生することを目的とした新しいアプローチによる医療である。その細胞のソースとしては、例えば皮膚の真皮を再生するためには真皮を構成する細胞である線維芽細胞を用いるなど、成熟細胞を用いる方法が一つであり、また成熟細胞に分化する前段階の未分化な細胞を用いる方法がある。未分化な細胞としては、骨髄に含まれると考えられている骨髄性幹細胞や、さらに全ての細胞に分化可能とされる胚性幹細胞 (ES細胞) が注目されている。例えば骨髄性幹細胞からは主に中胚葉系の細胞である軟骨細胞、骨芽細胞、筋芽細胞、腱・靭帯細胞、脂肪細胞などが分化することが知られている。そして全能性を持つES細胞は、外胚葉系である神経細胞など、内胚葉系である肝臓細胞など、全ての細胞に分化可能である。(正確な表現では、全ての細胞に分化可能な細胞、全能性を持つ細胞を胚性幹細胞と定義している。)これらの幹細胞を用いれば、組織や臓器を再生することが可能であり、例えば心臓や肝臓を再生させ移植臓器のソースとするという期待がかけられている。

#### 2. 生体外における組織再生に立ちはだかる障壁


しかしながら、これらを実現するためには大きな障壁が存在することはあまり意識されていない。生体組織には血管網が張り巡らされている。それはとりもなおさず、細胞が酸素と栄養を絶えず必要とするためであり、これらの供給が途絶えると細胞はネクローシスに陥り、生体組織は壊死に向かう。これは特に活動が盛んで酸素要求性の高い組織、例えば大脳組織において顕著であり、数分間の血流の途絶え、または酸素供給の途絶えが、組織に不可逆的なダメージを与えてしまうことが良く知られている。この事実は、再生医療、特に

生体外での組織形成において大きな障壁をもたらす。生体組織においては、軟骨組織や水晶体、硝子体など少数の例外を除き、1本の毛細血管の近傍約3mm以内に必ず別のもう1本の毛細血管が存在するとされている。このことは逆に、血管網なしに、かつネクローシスを生じさせることなく生体外で再構築させることのできる組織の大きさを示している。この制限は、再生医療にとって大きな限界を設けている。この制限から逃れることのできる生体組織は少数である。培養表皮、培養真皮、再生軟骨などは、この制限から逃れることのできる、またはぎりぎりの境界線に存在する組織の代表例である。また、他の生体組織においても、再生させる必要のある組織の大きさがこの制限以下であれば生体外再構築可能である。しかしながら、その適用は極少数であると考えられる。まして、肝臓や腎臓などの臓器の生体外再構築においては、その複雑な3次元構造を再構築させる技術の困難さと並んで、この大きさの制限という大きな障壁がそびえ立っている。軟骨組織は、それを構成する軟骨細胞が本来の形質を維持している限り(脱分化していない限り)酸素要求性は低く、栄養要求性も低いいため、生体組織と同等の大きさの軟骨組織を再構築することは、この観点に限ってみれば可能であり、しかも軟骨組織は生体中においても生体の血管網から隔離されている組織である。しかしながら、一般の生体組織は、たとえそれが真皮であっても生体の血管網とつながっており、血管構造を内包しない再生真皮においても移植後には生体組織の血管網に組み込まれることが要求される。このように、生体外で再構築した組織を如何にして生体内において生体血管網に組み入れるかは大きな技術課題である。一方、生体外で再構築させる組織の大きさに関する制限を取り払うための技術開発も等しく重要である。これは、単に再生組織内に毛細血管様構造を構築

させることだけでは不十分であり、それらの構造を通じて酸素供給、栄養供給も同時進行で達成されなければならない。このように、生体外で組織を再構築するためには、如何に酸素供給、栄養供給を実現させ、細胞、組織を壊死させないかという技術課題が存在する。(図1参照)細胞の大きさは両生類でも齧歯類でもヒトでもほぼ同じであり、それぞれの細胞・組織における酸素拡散、物質拡散係数などの物理量も当然ではあるが同じである。したがって、両生類の心臓は再生できても、ヒトの心臓は同様には再生できないのは、この酸素供給、栄養供給と再生する組織の大きさとの間に相関関係が存在するからである。酸素供給、栄養供給についてのこの限界を突破する技術的ブレークスルーが出現することが切に望まれている。もし、そのような技術が実現されれば、再生医療にとって大きな前進となることは疑いないと考えられる。

本稿においては、その前段階となる技術として2点、私どもの研究を中心に概説する。ひとつは、組織シートを作製するものであり、もう一つはスフェロイドと呼ばれる球状の細胞凝集体を作製するものである。いずれも、壊死を起こす限界以下の組織エレメントを構築するものである。この組織エレメントから如何により大きな組織を構築するか、真にブレークスルーが求められるものはこの先にある技術である。

- In vitro 細胞分化制御・維持
- In vitro 組織形成

細胞壊死の問題  
  
 In vitro における限界  
 血管網の形成によるnutrition

in vitroにおける細胞分化制御技術、組織形成技術

図1. 生体組織再構築における問題

### 3. 3次元 scaffold による細胞分化、組織形成コントロールの試み

軟骨組織は無神経であり無血管であり、軟骨細胞そのものの酸素要求性、栄養要求性も他の細胞に比べ低いために、ティッシュエンジニアリング

を用いた in vitro での組織再構築の最も実現可能性の高い組織の一つである。一方でモザイクプラスティを凌駕するためには、バイオプシする軟骨組織よりも大きな組織を再構築する必要があり、そのためには生体外での細胞増殖ステップが不可欠である。関節軟骨の基質を構築するコラーゲンはI型であり、線維性軟骨組織のコラーゲンはI型である。しかしながら、この増殖ステップにより関節軟骨細胞は脱分化し、産生するコラーゲンの型をII型からI型へ変換する。したがって、脱分化した軟骨細胞を如何に再分化させるか、その技術の確立がティッシュエンジニアリングに求められている。

ティッシュエンジニアリングにおいては、コラーゲン、ヒアルロン酸等の生体組織由来のマトリックスが用いられているが、これらのマトリックスは細胞膜のインテグリンやレセプターと相互作用するサイトを有しており、細胞にシグナルを送ることが可能であるが、機械的強度が十分でないという欠点を持つ。一方、ポリ乳酸(PLLA)、ポリグルコール酸(PGA)、そしてその共重合体であるPLGAに代表される生分解性高分子もティッシュエンジニアリングにおいて重要な材料である。この生分解性と組織形成とを時間軸方向にマッチングさせることは、ティッシュエンジニアリングにおける技術目標の一つである。これらの生分解性高分子は機械的強度があり scaffold のフレームとしては適当であるが、概して疎水性であり、細胞と相互作用するサイトがないという欠点がある。

そこで生体材料と生分解性高分子のそれぞれの欠点を補完し、長所を共有する一つの解決法として、両者のハイブリッド化が進められた。すなわちオープンポア有するPLGAの多孔体のポアの内部にコラーゲンマイクロスポンジを複合化させる方法[1-3]や、PLGAメッシュにコラーゲンマイクロスポンジを複合化させる方法[4]、さらに多孔質アパタイトマイクロビーズと複合化させる方法[5]、軟骨細胞を内包化したコラーゲングルと複合化させる方法[6]などである。このように生分解性高分子のメッシュや多孔質体のフレームとコラーゲンマイクロスポンジ等の生体高分子をハイブリッド化させることにより、軟骨細胞の播種性や接着性が向上するだけでなく、敷いては軟骨様組



織の形成能をも向上させることが可能となる。図2はPLGAメッシュにコラーゲンマイクロスポンジを複合させた3次元培養担体に2継代目のウシ関節軟骨細胞を播種し長期培養したものである。4週ほどで培養担体がマトリクスで被われる。マトリクスに埋め込まれた軟骨細胞はround shapeを回復するだけでなく、I型コラーゲンおよびアグレカンの発現が増加し、II型コラーゲンの発現が減少する。このことは、このような3次元培養担体が組織形成と同期して、脱分化した軟骨細胞を細分化させる機能を持つ可能性を示していると考えられる。[7] 軟骨組織は前述のようにシンプルな組織であり、このような発想の3次元培養担体を用いても組織形成と分化制御がある範囲で可能であるが、より複雑な組織においても、未分化細胞の分化制御と組織形成をマトリクスからのシグナルと担体の3次元構造から実現することのできる可能性があると考えられる。[8-9]

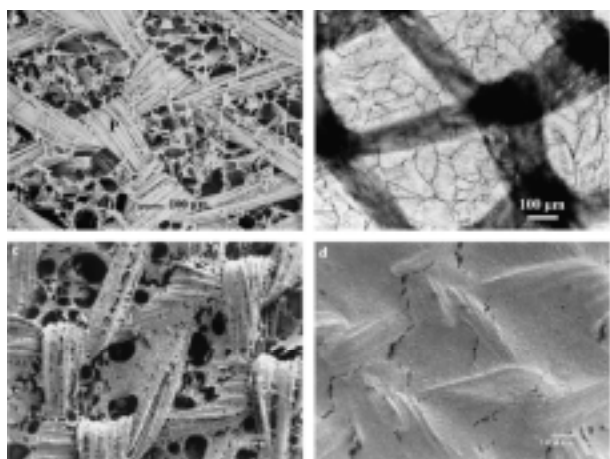


図2. PLGAメッシュ・コラーゲンマイクロスポンジハイブリッドを用いた軟骨組織の再構築

#### 4. 微小組織エレメント構築の試み

細胞凝集というステップは例えば軟骨形成など発生の段階でしばしばみられる現象であり、このような細胞間相互作用は細胞の分化、組織形成にある役割を果たしていると考えられている。In vitroにおいても細胞凝集体（スフェロイド）の形成は、例えば肝細胞やある種の神経細胞では、それらの細胞の機能維持、分化制御にとって重要な意味を持つことが知られている。これらのスフェロイドは、材料表面処理または旋回流など能動的な流体流れの場で形成させることができるが、

この方法は初代培養細胞を含め通常の培養細胞にも適用可能である。例えば線維芽細胞は酸素要求性、栄養要求性が高い細胞であるが、適切な旋回流の場において中心部の細胞が壊死することのない適度な径を持ったスフェロイドを形成させることができる。[10] (図3参照) スフェロイドの形成条件は単に流体力学的な場の作用のみならず、細胞-細胞相互作用の強さによって大きく左右され、これらの相互作用は生化学的的刺激によって変化し、形成条件も異なることがわかっている。[11] これらのスフェロイドは例えば培養皮膚に適用可能である。培養皮膚は細胞とマトリクスのみで形成させる方法がある一方で、その機械的強度やハンドリングの面から生分解性高分子を素材とするメッシュ等を培養担体として用いる場合がある。このケースにスフェロイドは適用可能であり、数百ミクロン程度の隙間を持つメッシュにはこのスフェロイドはトラップされ、迅速な真皮組織の形成が可能である。[12]

軟骨細胞はその発生段階で細胞凝集が見られ、その細胞凝集が軟骨細胞分化に大きな役割を果たしていると考えられている。また、成熟した軟骨細胞はin vitro培養系では脱分化しやすく、その脱分化を抑制し、軟骨細胞としての機能を維持するためにも細胞凝集が必要であると考えられている。そこで、軟骨細胞のサスペンションを遠心することにより細胞凝集体を作製し、上述の機能を実現する方法が研究されている。これはペレット培養と呼ばれ、軟骨細胞の分化維持のみならず、間葉系幹細胞から軟骨細胞への分化の必須ステップとして用いる研究も行われている。しかしながら、この方法の欠点は1本の遠心管で1つのペレットしか作製できないため、基礎研究のツールとしては有用であるが臨床研究としては非現実的な側面を持っている。そこで、ペレット培養の利点を備え、欠点を補う方法として同じく旋回流によるスフェロイド形成を試みたところ、線維芽細胞と同様、軟骨細胞においても可能であることが示された。[13] このスフェロイド形成は間葉系幹細胞でも可能であることが確認されている。したがって、ペレット培養と同等の機能、すなわち軟骨細胞の分化維持、未分化間葉系細胞の軟骨細胞への分化制御、を備えていると考えられる。また、このスフェロイドは分化制御としてのインキュベ

ータとしての役割を果たすだけでなく、組織形成のためのエレメントとして、すなわちマイクロ組織エレメントとして組織再構築にそのまま適用可能であるという点で、多くの組織の再構築に可能性が開かれていると考えられる。(Fig.4 参照)もとより、組織形成には微小血管網の同時形成が必須であるが、このような壊死を免れたぎりぎりのサイズでのマイクロ組織エレメントを出発材料とする方法は一つの可能性であると考えられる。

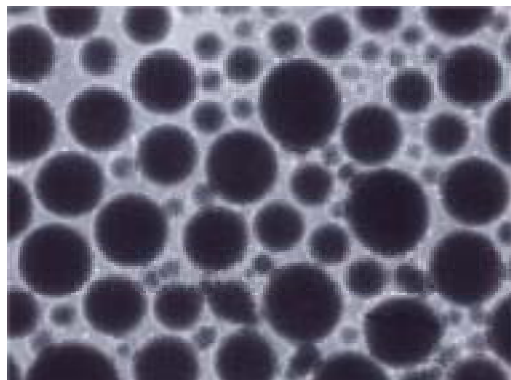


図 3. 旋回流れによって形成された細胞凝集体

#### 5. おわりに

生体外で組織を再構築するためには、如何に酸素供給、栄養供給を実現させ、細胞・組織を壊死させないかという技術的課題が存在する。その第1ステップとして、壊死を免れる限界の大きさの組織エレメントを構築する基盤技術を確立する必要がある。そして第2ステップとして、その組織エレメントに酸素および栄養を供給するシステムの構築技術の確立が強く望まれている。具体的には毛細血管網の構築技術の確立であるが、その実現のためには多くの分野の研究者による融合的な研究協力が必要不可欠である。

#### 参考文献

- [1] Chen G, Ushida T, Tateishi T: Fabrication of PLGA-Collagen Hybrid Sponge, Chem. Lett., 561-562, 1999
- [2] Chen G, Ushida T, Tateishi T: A biodegradable hybrid sponge nested with collagen microsponges. J Biomed Mater Res 51 (2): 273-279, 2000
- [3] Chen G, Ushida T, Tateishi T: Hybrid Biomaterials for Tissue Engineering: A Preparative Method for PLA or PLGA-Collagen. Adv. Mater. 12 (6): 455-457, 2000
- [4] Chen G, Ushida T, Tateishi T: A Hybrid Network of Synthetic Polymer Mesh and Collagen Sponge. J. Chem. Soc. Chem. Comm. 16: 1505-1506, 2000
- [5] Chen G, Ushida T, Tateishi T: Poly(DL-lactic-co-glycolic acid) Sponge Hybridized with Collagen Microsponges and Deposited Apatite Particulates. J. Biomed. Mater. Res. 57: 8-14, 2001
- [6] Ushida T, Furukawa K, Toita K et al.: Three dimensional seeding of chondrocytes encapsulated in collagen gel into PLLA scaffolds. Cell Transplantation 11(5): 489-494, 2002
- [7] Chen G, sato T, Ushida T et al.: Redifferentiation of dedifferentiated bovine chondrocytes when cultured in vitro in a PLGA-collagen hybrid mesh. FEBS Letters, 542: 95-99, 2003
- [8] Furukawa K, Ushida T, Toita K et al.: Hybrid of gel-cultured smooth muscle cells with PLLA sponge as a scaffold towards blood vessel regeneration. Cell Transplantation 11(5): 475-480, 2002
- [9] Ochi K, Chen G, Ushida T et al.: Use of isolated Mature Osteoblasts in bundance Acts as Desired-Shaped Bone Regeneration in Combination with a Modified Poly-DL-Lactic-Co-Glycolic Acid ( PL-GA)- Collagen Sponge. J Cell Physiol 194: 45-53, 2002
- [10] Furukawa K, Ushida T, Sakai Y et al.: Formation of Human Fibroblast Aggregates (Spheroids) by Rotational Culture. Cell Transplantation 10: 441-445, 2001
- [11] Furukawa K, Ushida T, Kunii K et al.: Effects of hormone and growth factor on formation of fibroblast-aggregates for tissue-engineered skin. Materials and Science & Engineering: C 17 (1-2): 59-62, 2001
- [12] Furukawa K, Ushida T, Sakai Y et al.: Tissue-engineered skin using aggregates of normal human skin fibroblasts and biodegradable material. J Artif Organs 4 (4): 353-356, 2001
- [13] Furukawa K, Suenaga H, Toita K et al.: Rapid and Large-Scale Formation of Chondrocytes Aggregates by Rotational Culture. Cell Transplantation 12(5): 475-479, 2003



## MRI 誘導下経皮的組織内凍結治療

*MR-imaging guided Percutaneous Interstitial Cryoablation*

清水 匡 (北海道大学)

*Tadashi SHIMIZU (Hokkaido University)*

### 1. はじめに

凍結治療の歴史は古く、約 150 年前にロンドンの Arnott らによる報告が最初とされる[1]。当時の凍結治療は凍結生理食塩水を直接体表の患部に接触させるという原始的な方法であったが、腫瘍のサイズの縮小、出血や痛みの軽減が得られた。

1961 年に Cooper らによって液体窒素を用いたプローブタイプの治療装置が開発され、初めて体内深部の組織内凍結治療が可能となった。その後、直腸、乳腺、口腔内、前立腺、肝など多数の臓器に対して組織内凍結治療が行われたが[1]、凍結範囲を正確にモニタする方法が無く、凍結のメカニズムも液体窒素のプローブ内への流入による凍結と停止による自然解凍という単純なものであった。

1980 年代になって超音波断層診断装置によるモニタが行われるようになったが、凍結領域(固体)と非凍結領域(大部分が水)の音響インピーダンスの差が大きく、超音波は凍結領域の表面で反射され、深部の情報が得られない弱点があった。このため、治療域が広すぎて合併症を発生したり、逆に不完全な治療域のために満足の行く局所制御が得られなかったりした[1]、[3]。

凍結治療が普及するに到らなかった理由は主に次の 2 点である。ひとつは凍結に用いる液体窒素などの冷媒の取り扱いが煩雑で、断熱の必要性から穿刺プローブを含めたデバイスが複雑なものにならざるを得なかったこと。もうひとつは、上述の超音波画像のように凍結領域全体を完全にモニタする方法が無かったことである。

これに対して、1989 年、磯田は世界に先駆けて MRI による凍結領域のモニタの有用性を報告したが[5]、1990 年代後半になって、MRI の凍結領域の描出が CT、超音波に勝ることが示された[6]。さらに、高圧ガスによるジュール・トムソン効果を利用した MRI 対応のプローブの開発され、現在に到っている[7]、[8]。

この間、凍結による組織破壊のメカニズムが詳細に解明されてきたが、主に以下の 3 点に集約される[1]。

急速な極低温による細胞内液の氷結。

寛恕な温度低下による細胞外液の氷結に伴う細胞の浸透圧性の脱水。

低温下での血管内膜障害による血栓形成とこれに伴う梗塞による組織壊死。

と は細胞の直接障害であり、は細胞の機能維持に必要な物質が血流遮断によって供給されなくなることによる間接的な障害である。

また、凍結治療は他の局所療法には見られない以下のような利点を有している。

低温麻酔効果により痛みがない。

熱や薬物による蛋白変性がないため、本来体内にない物質が生成しない。

臓器・組織によっては正常組織の再生の可能性がある。

今回、われわれは慈恵医科大学附属柏病院放射線科とともに肝腫瘍、腎腫瘍および子宮筋腫に対する MRI ガイド下の経皮的組織内凍結治療を行う機会を得たので以下にその方法および成績について概説する。

### 2. 方法

#### 2.1 装置

凍結装置 Cryo Hit (Galil Medical, Israel) を図 1 に示す。常温の高圧アルゴンガスとヘリウムガス(300bar.)ポンペ、コントロールユニットおよび MRI 対応の温度センサー付きプローブで構成され、プローブは直径が 2 および 3mm が選択可能である。

プローブの内部は同軸構造で中心の細管内を高圧のガスが通過し、先端のチャンバー内に噴出する時にジュール・トムソン効果によって周囲を冷



図 1a . コントロールユニット



図 1b . MRI 対応凍結用プローブ

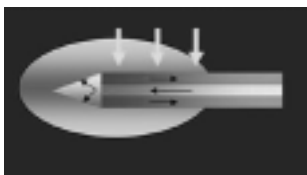


図 2. 凍結用プローブの構造

却する(図2).先端数センチに熱交換構造(下向き白矢印部分)を備えており,低温のフィードバックによって先端の限局した領域だけが効率よく冷却される.

ヘリウムガスを通した場合にはジュール・トムソン係数のちがいにより,発熱が起こり,解凍に用いられる.本装置は凍結用プローブを同時に5本まで使用でき,それぞれ独立して,先端の固着(stick mode),凍結(freeze)および強制解凍(thaw)の各modeの切り替えと温度設定が可能である.

モニタリングに用いたMRIを図3に示す.水平型のOpen type MRI(Airis II; HITACHI Medico, Japan)で,intervention用にガントリーの側方に吊り下げ式の可動型液晶ディスプレイ(矢印)を装備している.MRI透視および直交2断面同時撮像のシークエンスも備えており,準リアルタイムあるいは2方向同時に病巣,穿刺位置,プローブ,凍結範囲などを確認できる.



図 3 . 水平型 Open type MRI

## 2.2 治療

凍結用プローブはMRI画像でモニタしながら経皮的に直接病変に刺入する.病変が大きく,広い凍結範囲を得る必要がある場合には複数のプローブを刺入するが,それぞれのプローブは20で病変内に固着し,呼吸の動きなどによるずれを防ぐ.凍結用プローブがすべて予定の位置に留置された時点でfreeze modeで凍結を開始する.凍結サイクルは2サイクルを原則として,第1凍結5~8分,自然解凍2~3分,第2凍結5~8分とし,MRIでモニタされた凍結領域によって適宜,凍結時間を決定する.凍結範囲のMRIモニタは30秒ないし1分間隔で行う.凍結終了後,thaw modeでプローブ周囲を強制解凍し,プローブを抜去する.

## 2.3 適応条件

1. 全身状態が良好
2. 年齢20歳から75歳
3. 腫瘍数3個以下
4. 腫瘍径:単発の場合5cm以下.2個および3個のとき3cm以下
5. 他に重篤な合併症を有しない

## 3. 結果

北海道大学医学部倫理委員会および厚生労働省の承認を受け,肝腫瘍,腎腫瘍および子宮筋腫の30例について治療を行った.内訳を下記に示す.

肝細胞癌15例16結節.腫瘍最大径:1.2から4.5cm,平均2.5cm.凍結範囲の最大径:3.5から6.3cm,平均4.4cm.凍結用プローブの本数:1から3本,平均2.1本.凍結時間:12から23分,平均14.5分.

腎細胞癌6例11結節.腫瘍最大径:1.5cmか

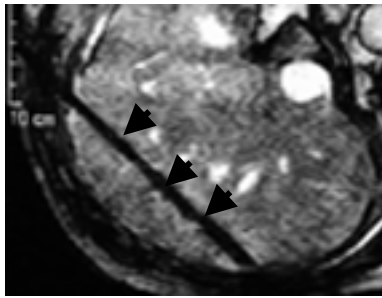


図 4. 凍結プローブの MRI モニタ  
(肝癌症例：プローブを で示す)

ら 4.8cm ,平均 3.1cm .凍結領域最大径： 3.0cm から 6.5cm ,平均 4.6cm .凍結用プローブの本数： 1 から 3 本 ,平均 2.2 本 .凍結時間： 10 分 から 48 分 ,平均 18.0 分 .

子宮筋腫 6 例 7 結節 .腫瘍最大径： 3.7cm から 10cm ,平均 7.4cm .凍結領域最大径： 4.8cm から 8.5cm ,平均 6.5cm .凍結用プローブの本数： 2 から 4 本 ,平均 3.0 本 .凍結時間： 10 分 から 41 分 ,平均 18.7 分 .

凍結用プローブは肝腫瘍の 1 例を除いて明瞭な無信号帯として確実に描出され ,正確な刺入が可能であった(図.4) .プローブの描出が不良であった 1 例は ,肝腫瘍を描出するための酸化鉄コロイドの過剰投与によって肝実質の信号強度が大幅に低下したことが原因であった .

また ,凍結範囲は境界明瞭な著名な低信号から無信号域として全体が正確に描出された ( 図 5 ) .

合併症として 1 例に胸膜炎 ,1 例に気胸 ,1 例に血胸が見られたが対症療法で軽快した .また ,重篤な合併症として子宮筋腫の 1 例でプローブの穿刺経路の感染を認め ,開腹手術により軽快した .

いずれの疾患においても ,低温による麻酔効果のため凍結中の痛みの訴えはなかった .

経過観察にて 5 例 ( 肝癌 3 例 ,腎癌 2 例 ) に局所再発を認めた .

#### 4 . 考察

##### 4.1 アルゴンガスを利用した凍結装置

組織内凍結治療は上述の如く ,凍結時に無痛であること ,ラジオ波焼灼術やエタノール注入療法で見られる凝固蛋白などの変性産物が発生しないこと ,臓器によっては正常組織の自然治癒が期待できることなど ,他の経皮的局所療法に無い利点を有している .また ,凍結範囲が MRI 画像上で

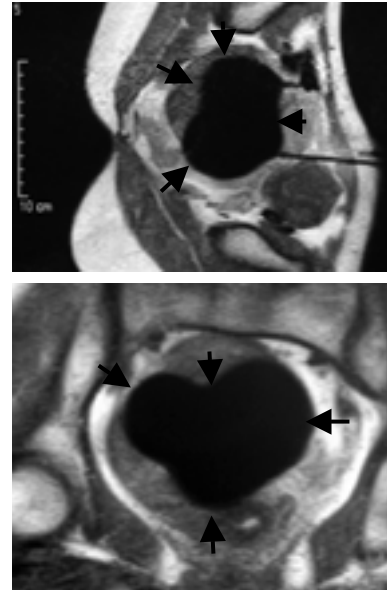


図 5. 凍結領域の MRI モニタ  
上：軸面像 ,下：冠状断像  
(子宮筋腫症例：凍結領域を で示す)

無信号域として明瞭に描出されたが ,これは治療範囲の確認はもとより ,周囲臓器への影響を画像上で確認しながら回避できる点で ,更にもうひとつの利点である .今回使用した凍結装置 Cryo Hit はジュール・トムソン効果を利用しており ,常温の約 300bar.の高圧アルゴンガスを MRI 対応凍結用プローブ内に通気して先端を約-140 に冷却 ,逆に高圧ヘリウムガスを通気して約+35 に加熱できる .更に ,先端の冷却 ,解凍の温度設定が可能であり ,プローブに内蔵された温度センサーの情報をもとに凍結・解凍温度が設定温度に自動的に保たれる .従来の液体窒素を用いた組織内凍結治療装置は液体窒素をプローブ先端まで誘導する経路の断熱が必要であり ,瞬時の能動解凍への切り替えが困難な点 ,自由な温度設定が難しい点などで Cryo Hit に劣る .また ,MRI で凍結領域をモニタする過程で ,凍結範囲は分単位でゆっくり広がるため ,凍結の on. off ,能動解凍してのプローブの位置変更などで凍結範囲の形状の修正が可能である .

##### 4.2 MRI モニタリング

モニタリングに使用した低磁場の水平型 Open MRI は ,汎用の診断用装置を interventional MRI に転用したものである .本装置を用いることで ,

凍結用プローブおよび凍結領域は境界明瞭な無信号域として描出され治療範囲と周囲の構造の関係を正確に把握することが可能である。また、MRIの特徴として軸面像以外に任意の断面で撮像できるため、凍結用プローブの立体的な位置関係の確認が容易であり、凍結領域辺縁と腫瘍や周囲組織との関係も部分容積効果の影響の少ない、より正確な画像で評価が可能である(図5)。本装置にインストールされている最大2秒に1コマの撮像シーケンスは凍結プローブの位置を準リアルタイムにモニタすることを可能にしており、安全で正確な病変への刺入を可能にしているが、リアルタイム性を向上するためには更に高速なシーケンスの開発が必要である。また、直交2断面同時撮像機能は試作段階ではあるが、凍結プローブおよび凍結範囲の立体的な位置関係や周囲臓器との関係をより短時間で確認できるようになった。

一般に-40℃以下で細胞内液が凍結し、直接的な組織破壊が起こるとされ、-20℃以下で血管障害による組織壊死が起こると報告されている[2]。Malariaらは均一な媒体内での凍結プローブ周囲の温度分布を算出し、-40℃は凍結表面から2.0から5.2mmの範囲で実現するとした[9]。従って、本治療においては腫瘍の表面より少なくとも5mm外側まで凍結範囲を確保する必要がある。今回の我々の結果でも5例の再発のうち4例が腫瘍辺縁からの再発であり、十分な凍結マージンを取れなかったことが原因と考えられる。MRI誘導下の凍結治療においては凍結範囲内のすべての構造が無信号となるために凍結範囲内の腫瘍の位置が不明確になり、十分な凍結領域を確保できたか否かを確認できない。この問題の克服が今後の課題のひとつである。

#### 4.3 伝熱工学に関連する課題

Rewcastleらは複数の凍結プローブを同時使用した際の3次元温度分布を算出している[10]。実際の臓器では血管が熱の供給源となり均一な媒質とは異なる温度分布を示すことが考えられ、今回の治療例でも肝癌の1例で周囲血管周囲からの再発を認めた。これからの治療計画には血管系を含めた局所的な熱の出入りを考慮したモデルが必要である。

生体に針ないしプローブを刺入する場合にはその直径と合併症(予期せぬ損傷)に正の相関が存

在する。合併症の頻度を低下させるためには出来るだけ小径の凍結用プローブが良いが、一般には径が細くなると凍結領域も小さくなる。より生体侵襲の少ない治療を目指すうえでより径が細く大きな凍結半径の得られるプローブが必要である。

また、腫瘍性病変は多くの場合球形に近い形状であり、凍結領域も球形に近いことが望ましい。従って、現在は涙滴型の凍結用プローブ周囲の凍結領域は球形に近いことが必要である。

更にプローブに求められる性質としては硬い材質、曲げに強い構造で先端が鋭利なものが求められるが、今回使用したプローブではまだ不十分である。

#### 4.4 凍結治療のパラメータ

凍結治療による組織破壊は凍結温度、凍結時間、凍結・解凍の繰り返しおよび解凍時間が重要な因子である。上述のように温度の影響は解明されているが、最適な凍結時間や凍結・解凍の繰り返し回数は未だに不明であり、今後の解明が待たれる。なお、凍結繰り返しによる氷晶形成のメカニズムや利点はDilleyら[11]やWhittakerら[12]によって報告されており、今回は2回の繰り返しを採用した。

#### 4.5 合併症

合併症として、気胸、血胸および胸膜炎を認めしたが、いずれも肝組織の凍結に伴う合併症ではなく、穿刺経路が肋骨横隔膜角を貫通したために発生したものであり、穿刺手技に伴う合併症であった。

また、重篤な合併症のひとつに凍結部のcracking

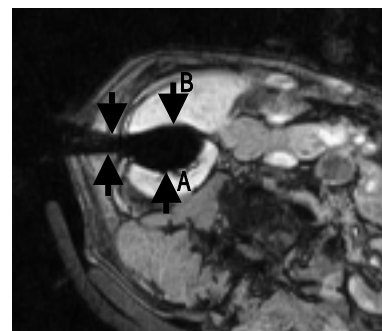


図6. 被膜下の腎癌凍結治療のMRI (A: 右腎, B: 肝, プローブと凍結領域: )

が上げられるが[4]，図6の腎癌の凍結治療に示すような皮膜直下の腫瘍の凍結でも亀裂などの発生はみられなかった。

#### 5. 結語

MRIガイド下経皮的凍結治療は，凍結用プローブの正確な刺入と凍結領域の明瞭な描出が得られ，精度の高い，安全な治療が可能であり，有効な治療と考えられた。なお，本治療は㈱日立メディコの依頼により「腹部臓器の新生物に対する冷凍手術器を用いた凍結療法」の治験として厚生労働省および本学倫理委員会の承認のもとに行われ，現在，厚生労働省にCryo Hitの機器承認を申請中である。

#### 参考文献

- [1] J.K.Seifert, J.R.Coll.Surg.Edinb, **43** (1998), 141-154
- [2] Gage AA, Baust J, Cryobiology, **37** (1998), 71-186,
- [3] Onik G, Rubinsky B, Zemel R, et al, Cancer **67** (1991), 901-907
- [4] Sarantou T, Bilchik A, Ramming K, et al, Seminars in Surgical Oncology, **14** (1998), 156-162
- [5] Isoda H, Nippon Igaku Hoshasen. Nippon Acta Radiol, **49** (1989), 1499-1508
- [6] Tacke J, Speetzen R, Heschel I, et al, Cryobiology, **38** (1999), 250-259
- [7] Tacke J, Adam G, Speetzen R, et al, MRM, **39** (1998), 354-360
- [8] Tacke J, Adam G, Haage P, et al, Magn Reson Imaging, **13** (2001), 50-56,
- [9] Mala T, Samset E, Audal A, et al, Cryobiology, **43** (2001), 268-275
- [10] Rewcastle J., Sandison G., Med. Phys., **28** (2001), 1125-1137
- [11] Dilley, A. V., Cryobiology, **30** (1993), 74-85
- [12] Whittaker, Cryobiology, **11** (1974), 202-217

## 超音波の生体効果を利用したガン治療

*Tumor Treatment utilizing Ultrasonic Bioeffects*

梅村 晋一郎 (日立製作所中央研究所)

*Shin-ichiro UMEMURA (Hitachi Central Research Laboratory)*

### 1. はじめに

超音波の生体効果を利用したガン治療は、前立腺ガンの経直腸的加熱凝固治療として実用化された。しかし、フォーカスポットが小さすぎることに起因して、単位時間あたりに治療可能な体積が小さい。本稿では、この治療スループットの課題を分析するとともに、この課題解決を目的として我々の開発したスプリットフォーカス技術を紹介する。さらに、腫瘍の超音波に対する感受性を、音響化学活性物質により高めることにより、この課題を解決する音響化学療法についても紹介する。

### 2. 低侵襲治療手段としての超音波の特長

波動の性質を利用して作用領域を限定した治療効果を生じさせる方法としては、放射線治療・光化学治療・電磁的ハーパサーミアなど電磁波の応用が臨床に用いられている。しかし、一般の電磁波には、フォーカス効果を得るために電磁波の波長を人体の寸法より充分短くすると、生体中での減衰係数が大きすぎてフォーカス領域まで到達する前に減衰してしまい、逆に減衰係数が充分小さな波長を選ぶと、人体より長くなってフォーカス効果が得られないという難点がある。これに対して、超音波は、人体の厚み 10~20cm 程度より 2桁程度短い波長において、その寸法を伝播するあいだの減衰が 1桁程度と大きすぎないため、患部に適合する深さと大きさをもつ焦域に波動エネルギーをフォーカスできるという特長をもつ。

### 3. 超音波加熱凝固治療

超音波による加熱凝固治療の研究の歴史は古く、1942年、Lynnらは、集束超音波により周辺組織を損傷することなくウシの肝臓内に微小な壊死領域を形成し、その結果を報告した[1]。1950年代に入り、Fry兄弟らは、精密な集束超音波装置を開発し、ネコの脳に正確に限局した凝固壊死領域を

形成できることを確認したのち[2]、脳障害を治療する最初の臨床応用を行った。その後、1990年近くになって、Sanghviらは、図1に示すような、焦点距離・外径ともに30mmの小型トランスデューサを用いて直腸壁を介して集束超音波を照射し、尿道周囲の前立腺組織を加熱凝固する装置を開発し、臨床的有用性を示した[3]。

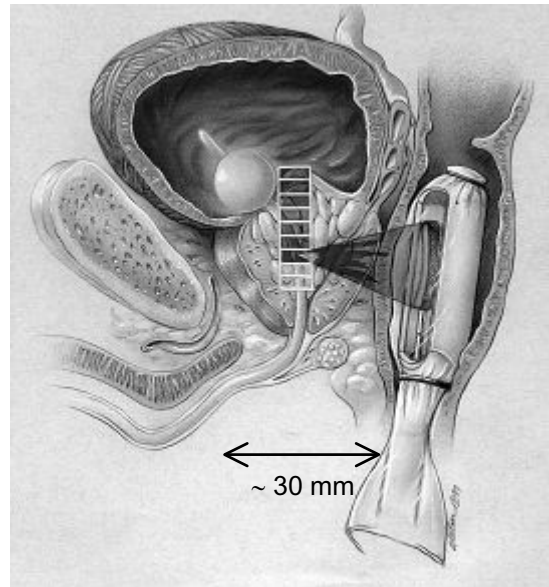


図1. 前立腺の経直腸的加熱凝固治療[3]

### 4. 超音波加熱における生体熱輸送の解析

図1のように照射された超音波が吸収されて発生する熱による生体組織の温度上昇は、次の生体熱輸送方程式(bio-heat transfer equation)を用いることにより解析することができる[4]。

$$\rho C \frac{\partial T}{\partial t} = \kappa \left( \frac{\partial^2 T}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 T}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 T}{\partial z^2} \right) + q - w_B C_B T \quad (1)$$

ここで、 $\rho$ 、 $C$ 、 $\kappa$ は生体組織の密度、比熱、熱伝導率であり、 $w_B$ および $C_B$ は血流量および血液の比熱である。ここで、空間的・時間的に変動する

主な変数は、超音波吸収などによる発生熱量  $q$  と血流温度を基準とする生体温度  $T$  である。血流による冷却効果を、方向性なく分布する温度一定の熱浴との熱交換に置き換えてしまうという大胆な近似であるが、これにより、実用上十分な精度で生体組織の温度を予測することができる。

この(1)式を用いた解析例として、図2に示すような集束型超音波トランスデューサを用いて生体組織を加熱した場合について数値計算した。これは、図1と同様、前立腺治療を目的に試作した小型トランスデューサであり、その仕様は、周波数 3MHz、曲率半径 35mm、口径 40mm(長軸) × 20mm(短軸)である。解析結果として得られた温度分布の例を図3に示す。生体組織の熱伝導率は  $\kappa=5.5\text{mW/cm}^2/\text{°C}$ 、血の組織灌流率は  $w_B C_B/\rho C=0.006/\text{s}$  で、ともに一様と仮定した。

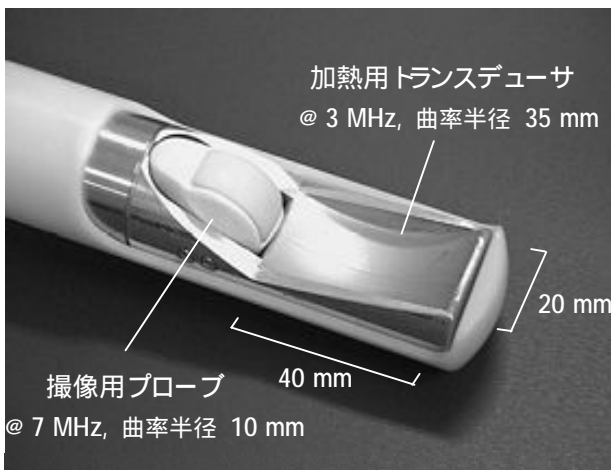


図2. 経直腸加熱凝固治療用トランスデューサ

図3では、超音波照射開始後 1s, 4s, 300s の生体組織内温度分布について、その口径長軸方向断面へのプロファイルとして示した。温度は、それぞれの分布における最大値により規格化した。超音波照射開始後 1s の温度分布は、超音波強度分布そのものをほぼ忠実に示している。これは、加熱開始後 1s という短時間では、温度上昇値  $T$  の値自身が小さいために、(1)式右辺第1項・第3項ともに、第2項に比べてはるかに小さく、無視し得るためである。

超音波照射開始後 4s の温度分布も、大まかに見れば、超音波強度分布に近い。このような温度分

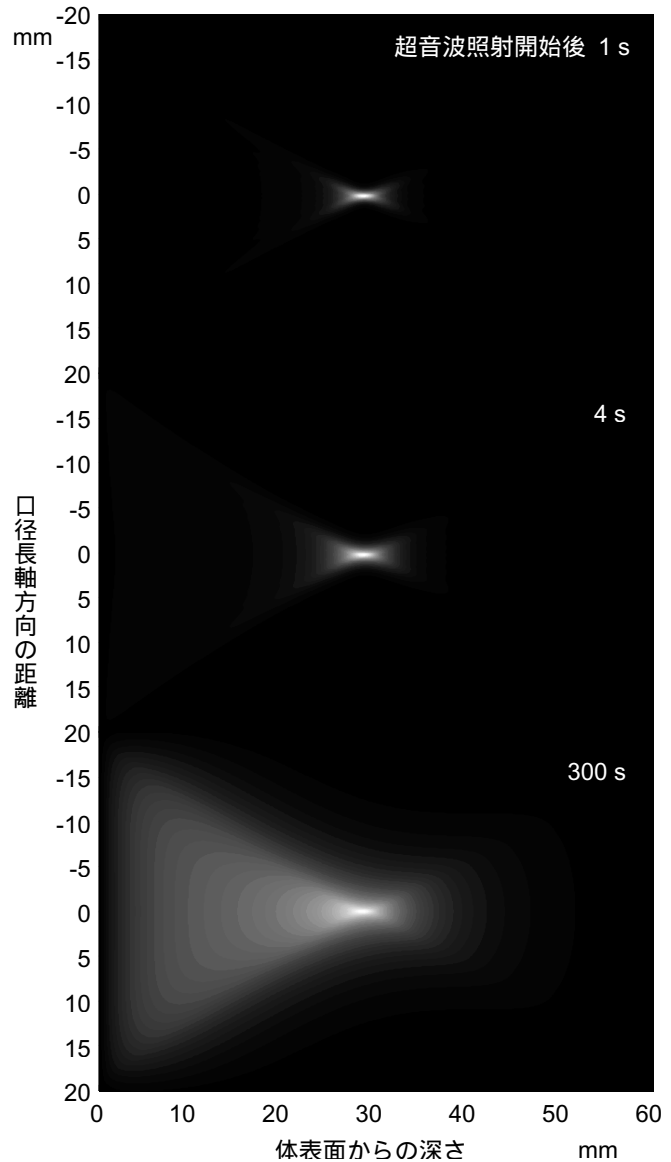


図3. 集束超音波照射により形成される生体組織の温度分布

布は、(1)式右辺第1項の大きさが左辺に近くなるまで続く。すなわち、加熱開始からの経過時間が、熱伝導率  $\kappa$  とフォーカススポットの代表的寸法  $d \sim 1\text{mm}$  および体積あたりの比熱  $\rho C=4\text{J/cm}^3/\text{°C}$  により決まる時定数  $\tau_c=\rho C d^2/\kappa \sim 10\text{s}$  の程度に達するまで続く。超音波加熱凝固療法の原理は、この時定数よりも短い時間のうちに、フォーカススポットをおいた生体組織の温度を蛋白凝固点以上に加熱することにより、フォーカススポットの大きさを反映した幾何学的選択性の高い治療を実現するところにある。



一方、超音波照射開始後 300s の温度分布は、1s、4s の場合と大きく様子が異なり、焦点と体表の中間点の温度上昇値が、焦点の半分近くまでもち上がってしまっている。これは、加熱開始からの経過時間が、血の組織灌流率  $wBC_B/\rho C=0.006/s$  により決まる時定数  $\tau_B=\rho Cd/wBC_B \sim 160s$  の程度を越えたためである。すなわち、発生した熱  $q$  のうち、血流に持ち去られる分（(1)式右辺第3項）が、温度上昇に使われる分（(1)式左辺）より多くなったためであり、後者が無視し得るほど小さくなれば定常状態に到達する。定常状態における温度分布は、熱伝導率  $\kappa$  と血流量  $wBC_B$  によりきまる寸法定数  $(\kappa/wBC_B)^{1/2} \sim 5mm$  により平滑化された分布となる。同じ集束超音波を用いても、長時間加熱を行うハイパーサーミアでは、幾何学的選択性が相対的に低くなってしまふのは、このためである。

以上に述べたように、原理的に優れた幾何学的選択性をもつ超音波加熱凝固療法であるが、そのフォーカスポットの小ささが、逆に、単位時間あたりに治療可能な体積が小さいという問題を生ずる。フォーカスポットが小さくても、それを数秒単位で走査していけば、治療のスループットを上げられるようにも思われるが、それでは、焦点と体表の中間点の温度上昇が避けられない。

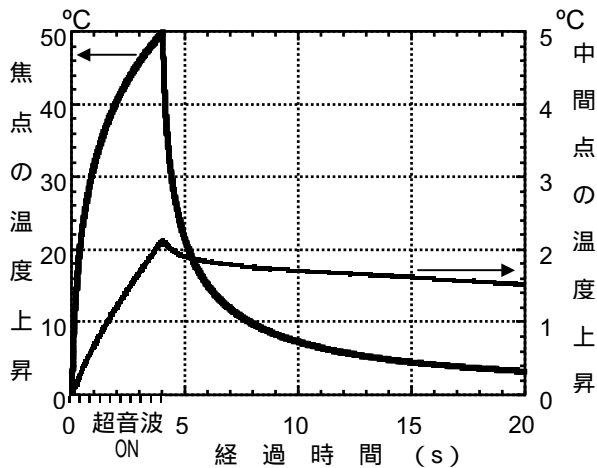


図 4. 集束超音波により加熱された生体組織の温度変化

その状況について図 4 を用いて説明する。この例では、4s 間の集束超音波照射によって、焦点の組織温度が 50°C 上昇する間の中間点の組織温度上昇は 20°C に留まっている。ところが、超音波照射を OFF した後の温度下降の時定数に着目する

と、焦点については、上記  $\tau_C$  に近いのに対し、中間点については、上記  $\tau_B$  に近く、温度下降が緩やかである。これは、焦点の冷却は主に周囲への熱伝導により、中間点の冷却は血流によるためである。従って、中間点における熱の蓄積を防ぎ、中間点にある正常組織に対する副作用を防ぐためには、数秒間の超音波照射と次の照射との間に  $\tau_B$  程度の長さの冷却時間をおく必要がある。これが、超音波加熱凝固治療のスループットを著しく制限する結果を招く。図 3 の場合の例では、フォーカスポットの体積は、 $0.01cm^3$  と小さいので、体積わずか数  $cm^3$  の患部を加熱凝固するのに、数時間を要することになってしまう。

### 5. スプリット・フォーカス法

このスループットの問題を解決するには、フォーカスポットの体積を大きくする方法が考えられる。超音波周波数を下げれば、フォーカスポットの体積は、その 3 乗に反比例して増加するが、超音波の集束による幾何学的選択性が低下してしまうので、この方法だけでは限度がある。

スプリットフォーカス法は、超音波伝播方向には拡大を防ぎながら、焦点面方向にフォーカス領域を拡大する技術[4]である。その原理は、集束超音波音場の音圧の位相を変調することにより、フォーカスポットを焦点面方向にスプリットさせることにある。スプリットされた複数のフォーカスポットの間には挟まれた生体組織の温度も、数秒の超音波照射時間の間に起こる熱伝導により上昇するので、連続した凝固領域の形成が期待される。

図 2 に示した集束型トランスデューサは、この

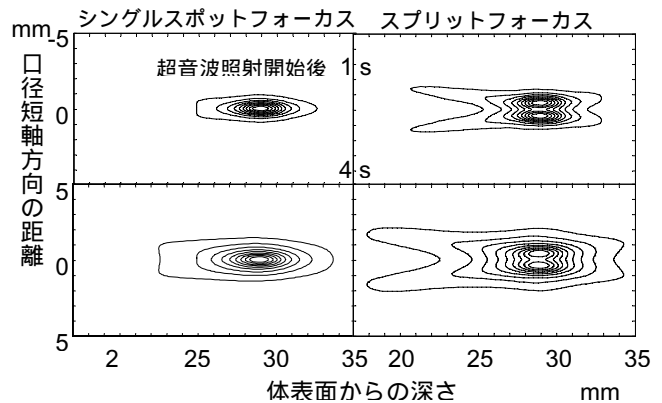


図 5. スプリットフォーカス法による焦域の拡大



スプリットフォーカス法を試すことを目的として、口径が短軸方向に 2 分割されており 40mm × 10mm の素子 2 枚により構成されている。これを用いて生体組織を加熱した場合に得られる温度分布を前節と同様に数値計算した。温度上昇値をピーク値で規格化し、その分布を、焦点付近の口径短軸方向断面へのプロファイルとして、等高線により図 5 に示した。2 素子を位相反転駆動して得られるスプリットフォーカスによる超音波強度分布には、2 つのピークの間強度 0 の谷が走っている。超音波照射開始 1s 後の温度分布は、これをほぼそのまま反映しており、2 ピーク中間点の温度上昇は、ピーク値の半分程度である。これに対し、加熱開始 4s 後の分布では、同じ点の温度上昇がピーク値の 80% 以上となっている。温度上昇がピーク値の 70% 以上の領域を加熱凝固域とみなし、その体積を計算すると、スプリットフォーカスが、2 素子を同相駆動して得られるシングルスポットフォーカスの場合の 3 倍以上になっている。

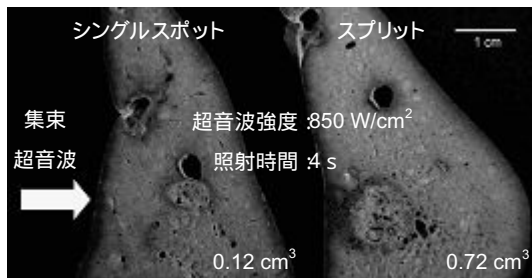


図 6. スプリットフォーカス法の効果

スプリットフォーカスの効果を実際に確かめるために、図 2 と同様の集束型トランスデューサを用いて、ブタ肝臓を開腹下で超音波照射した。超音波周波数 4.2MHz にて加熱凝固した肝臓の断面が図 6 である。数値計算による予想の通り、スプリットフォーカスによっても、連続した加熱凝固領域が形成されている。この例では、スプリットフォーカスにより、シングルスポットフォーカスの約 6 倍の体積をもつ凝固壊死領域が形成されており、平均としても 4 倍以上の凝固壊死体積の拡大が観測された[5]。照射した超音波エネルギーは、スプリットフォーカスがシングルスポットの場合の 2 倍弱なので、超音波照射の間におくべき冷却時間は 2 倍程度延長すれば充分である。従って、スプリットフォーカス技術によれば、超音波加熱

凝固治療のスループットを少なく見積もっても 2 倍以上改善できることになる。

### 6. 音響化学治療

超音波治療のスループットを改善する方法としては、腫瘍など患部の超音波に対する感受性を、薬物により高めることが考えられる。我々は、様々な化学物質を探索した結果、図 7 に化学構造を示すようなポルフィリン系の物質が、超音波照射により生じた音響キャビテーションの効果により活性化して、図 8 の実験結果のような音響化学的抗腫瘍効果を示すことを発見した[6,7]。この実験では、音響キャビテーションを発生させやすくするために、定在波の発生する条件で超音波照射(2MHz)を行っているが、化学物質単独の殺細胞効果が無視できる濃度において、超音波の殺細胞効果を、ヘマトポルフィリンは約 2 倍、ガリウム・ポルフィリン錯体は、1 桁ちかくも増幅している。

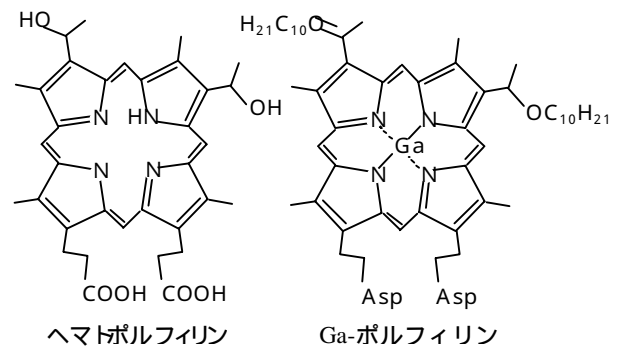


図 7. 音響化学活性ポルフィリンの化学構造

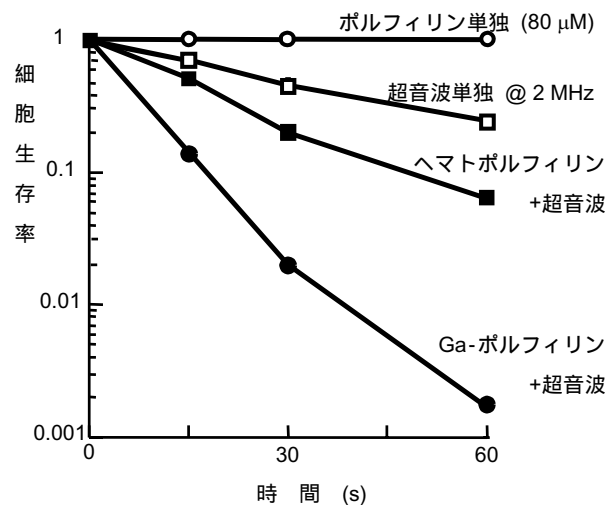


図 8. ポルフィリンの音響化学的抗腫瘍活性

これらポルフィリンと超音波の相乗効果は、  
 1)活性酸素の寿命が長くなる重水中で倍増する  
 2)ヒスチジンなど活性酸素消去剤により減少する  
 3)溶存空気を窒素置換した水溶液中では消滅することなどから、音響キャビテーションにより活性化したポルフィリンが発生する活性酸素の作用により生じていると考えられる。

さらに、このガリウム・ポルフィリン錯体には、側鎖のアルキル基の長さを最適化することによって腫瘍集積性が与えられている。従って、音響キャビテーションを集束超音波により局所的に生成することができれば、集束超音波の幾何学的選択性と腫瘍集積性音響化学活性物質の分子的选择性との相乗効果による高い選択性が期待できる。

### 7. 圧壊型音響キャビテーションの解析

前節に述べたような音響化学効果は、超音波照射により発生してミクロン程度の共振サイズまでに成長した微小気泡が、急激に圧壊するとき、内部の気体が断熱的に圧縮されて生ずる高温・高压状態により生ずる。この極めて動的な変化を可能な限り正確に数値計算しようという試みも多いが、本稿では、数値的誤差には目をつむり、物理的見通しの簡単な近似を用いてこれを解析する。ApfelとHollandは、この近似を用いて、音響キャビテーションによる生体作用を導く可能性を解析し[8]、この解析にもとづいて、メカニカルインデックス

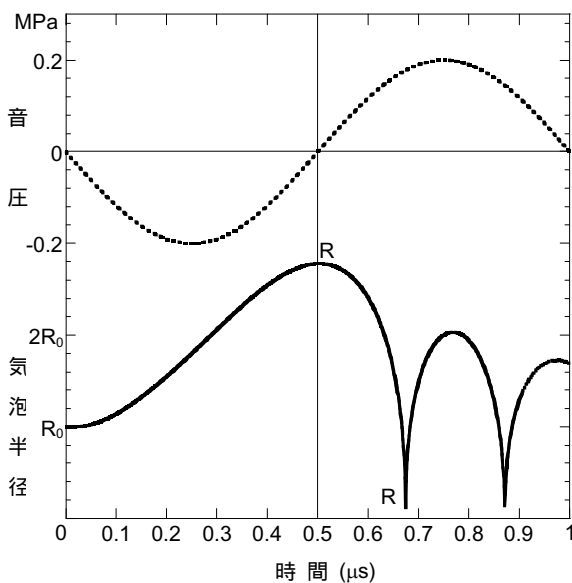


図9. 音圧と気泡半径の時間変化

(MI)が定められた。

まず、超音波波形としては、波連長が長いことによる効果を考慮から除外して、図9に示したような負圧の半サイクルから始まるパルス波を考え、その最初の1サイクルの間に起こる圧壊型の過渡的キャビテーションを扱う。初期半径  $R_0$  から超音波負圧により気泡が最大半径  $R_1$  まで膨張する間は、等温過程を、最大半径  $R_1$  から気泡が最小半径  $R_2$  まで急速に収縮する間は、断熱過程を、仮定する。これらの過程において、液体の圧縮性と粘性および気泡壁の表面張力の影響は無視する。これらの近似により、最小半径  $R_2$  における最高到達温度  $T_2$  を、等温過程における膨張比  $R_1/R_0$  の関数として表わすことができる。

気泡半径が  $R_1$  から  $R_2$  まで断熱的に収縮する間に、液体全体に対し大気圧  $p_0$  のする仕事は、気泡表面において液体が気泡に対してする仕事に等しいから、

$$-\int_{R_1}^{R_2} p_0 4\pi R^2 dR = -\int_{R_1}^{R_2} p_1 \left(\frac{R_1}{R}\right)^{3\gamma} 4\pi R^2 dR \quad (2)$$

ここで、 $\gamma$  は気泡内の気体の比熱比、 $p_1$  は気泡半径  $R_1$  のときの気泡内圧である。積分を実行すると、

$$p_0 \left[ \left(\frac{R_1}{R_2}\right)^3 - 1 \right] = p_1 \left[ \left(\frac{R_1}{R_2}\right)^{3\gamma} - \left(\frac{R_1}{R_2}\right)^3 \right] / (\gamma - 1) \quad (3)$$

$R_2 = R_1$  のとき、

$$\frac{p_0}{p_1} \cong \left(\frac{R_1}{R_2}\right)^{3(\gamma-1)} / (\gamma - 1) \quad (4)$$

従って、この間の温度変化は、

$$\frac{T_2}{T_1} \cong \left(\frac{R_1}{R_2}\right)^{3(\gamma-1)} \cong (\gamma - 1) \frac{p_0}{p_1} \quad (5)$$

ここで、 $T_1$  は気泡半径が  $R_1$  のときの気泡内温度である。一方、気泡半径  $R_0$  から  $R_1$  までは、等温的に膨張すると近似すると、

$$\frac{p_0}{p_1} = \left(\frac{R_1}{R_0}\right)^3 \quad (6)$$

$$T_1 = T_0 \quad (7)$$

ここで、 $T_0$  は室温である。(6)式と(7)式を(5)式に代入すると、

$$\frac{T_2}{T_0} \cong (\gamma - 1) \left( \frac{R_1}{R_0} \right)^3 \quad (8)$$

という，気泡の膨張比から最高到達温度を与える便利な関係式が得られる．

これは，気泡を弓に例えると理解しやすい．弓をゆっくりと引き，すばやく解き放すときに放たれる矢のエネルギーが，解き放す寸前の変位量でできるのと同じように，最高到達温度  $T_2$  が，断熱的収縮の始まる寸前の気泡体積の膨張比  $(R_1/R_0)^3$  で与えられるわけである，(8)式に，空気の比熱比  $\gamma = 1.403$ ，室温  $T_0 = 300\text{oK}$  を代入すると，径の膨張比  $R_1/R_0 = 3.5$ ，体積膨張比  $(R_1/R_0)^3 = 41$  のとき，収縮時の気泡の温度が，最高  $T_2 = 5000\text{oK}$  に到達するものと予想される．この関係式は多くのファクターを無視した近似により得られたものであるが，このうち，収縮過程を断熱的であるとした近似および液体の圧縮性と粘性の影響を無視した近似は， $T_2$  を著しく過大評価する方向の誤差を与え，気泡壁の表面張力の影響を無視した近似および1回の負圧半サイクルのみの効果を評価する近似は， $T_2$  を過小評価する方向の誤差を与えるものと考えられる．従って，(8)式に，数値を代入して得られる最高到達温度  $T_2$  の値そのものの信憑性に過大な期待はおくことはできないが，圧壊型キャビテーションの作用を見積もるとき，断熱的収縮の始まる直前における気泡の膨張比が，最も重要なファク

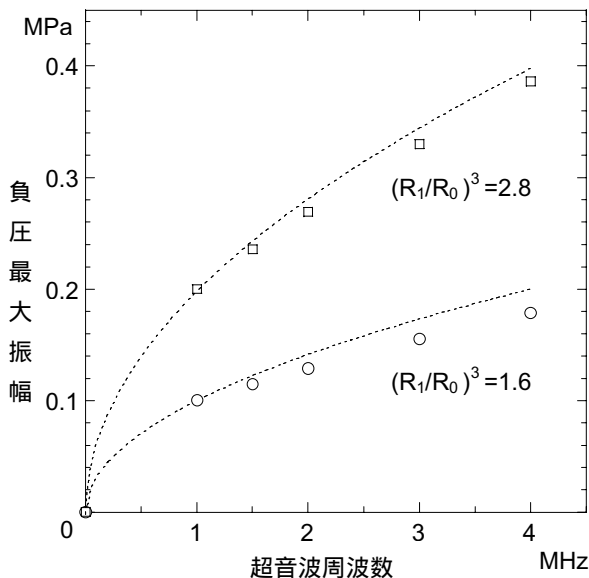


図 10. 一定の気泡膨張比を与える音圧と周波数

ターであるという結論は有用である．

気泡半径の音圧による変化を Rayleigh-Plesset 方程式を数値的に解くことにより解析して，一定の気泡膨張比  $(R_1/R_0)^3$  を与える音圧振幅の負圧最大値  $p_-$  と超音波周波数  $f$  との関係性を求め，図 10 に示した．これらが，破線により示した

$$p_- / \sqrt{f} = \text{const.} \quad (9)$$

の曲線にほぼ乗ることを根拠に，(9)式左辺をメカニカルインデックス (MI) と定義し，音響キャビテーションによる生体作用を導く可能性を示す指標として用いられている．

### 8. 第 2 高調波重畳法

前節に述べたように，音響キャビテーションにより生じた微小気泡の圧壊による作用の大きさを決める主なファクターは，圧壊の名に反して，正圧ではなくそれに先立つ負圧であると考えられる．従って，同じパワーの超音波を照射するのであれば，正負非対称な波形により負圧最大値を強調する方が，圧壊型音響キャビテーションの作用を引き出すのに有利であると考えられる．このような波形は，基本波に第 2 高調波を重畳することにより生成することができる[9,10]．

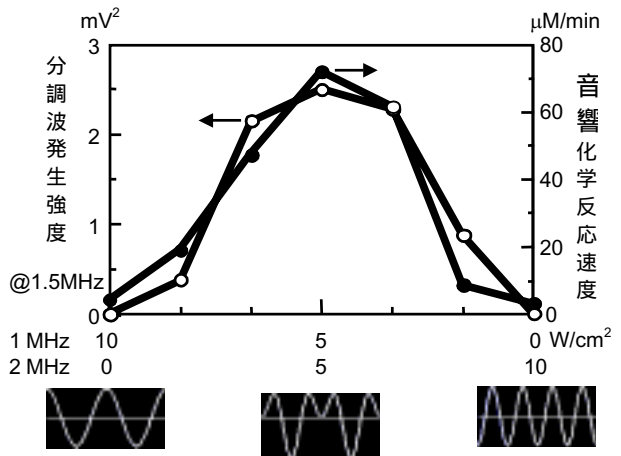


図 11. In Vitro における第 2 高調波重畳の効果

In vitro の実験には，ヨウ素イオン  $I^-$  が音響化学的に酸化されて沃素  $I_2$  が遊離する反応を選んだ．ヨウ化カリウム  $KI$  と触媒としてはたらく抱水クロラール  $CCl_3CH(OH)_2$  とを  $0.1\text{M/l}$  ずつ溶解し，空気飽和させた水溶液を反応溶液とした．この反応溶液を超音波透過性のよい袋に入れて脱気

水中に吊し，進行波音場において 1MHz と 2MHz の超音波を同時に照射した．酸化反応の進行は，波長 350nm における吸光度により定量化した．超音波照射中に反応溶液から 2 次的に発生する超音波は，帯域の広いハイドロフォン（水中マイクロフォン）により検出し，周波数分析した．

得られた音響化学反応速度と分調波（1.5MHz）強度を，基本波（1MHz）と第 2 高調波（2MHz）の強度を横軸に，図 11 にプロットした．横軸上，基本波と第 2 高調波の合計強度を一定とし，その比を段階的に変化させた．横軸の下には，そのときの波形を模式的に示した．1MHz においても 2MHz においても，単一周波数では音響化学的に有効なキャビテーションが検出されない条件において，すなわち音響化学反応も分調波発生も検出されない超音波強度において，第 2 高調波重畳により，これらが検出されるようになった．音響キャビテーション発生を反映する物理的指標である分調波強度も，化学的指標である音響化学反応速度とともに，基本波と第 2 高調波の比が 1:1 のときに最大値を示した．すなわち，第 2 高調波重畳法によれば，音響化学的に有効なキャビテーションを効率よく発生させることができることが明らかになった．

次に，この第 2 高調波重畳法を前々節に述べたガリウム・ポルフィリンと組み合わせて，マウスに移植した実験腫瘍の治療実験を行った．超音波照射は，集束超音波を用いて，音響キャビテーションの生成には定在波条件に比べて不利である進行波条件にて行った．その結果を，腫瘍の成長曲線として図 12 に示した．超音波周波数は，基本波として 0.5MHz，第 2 高調波として 1MHz を選択した．超音波照射群については，両周波数合計した超音波強度は  $16\text{W}/\text{cm}^2$  で一定とし，ガリウム・ポルフィリン  $5\text{mg}/\text{kg}$  を超音波照射 24 時間前に静脈より投与した．縦軸は，処置直前の腫瘍容積に対する観察日の腫瘍容積の比を表わしている．

無処置の対照群では 6 日間に約 10 倍ほど腫瘍体積が増大し，0.5MHz 単一周波照射群でもこれと大差ない結果であった．1MHz 単一周波照射群では，これらより腫瘍体積の増大が抑えられる傾向があるが，その差は，統計的に有為ではなかった．それに対して 0.5MHz と 1MHz の第 2 高調波重畳照射群では，6 日間で腫瘍容積の増大は 2~3 倍程

度であり，対照群と比較して顕著な腫瘍増殖の抑制が観察された．この実験により，第 2 高調波重畳法を適用すれば，進行波条件にもかかわらず，集束超音波を患部に照射することにより音響化学的抗腫瘍効果が得られることが確かめられた．

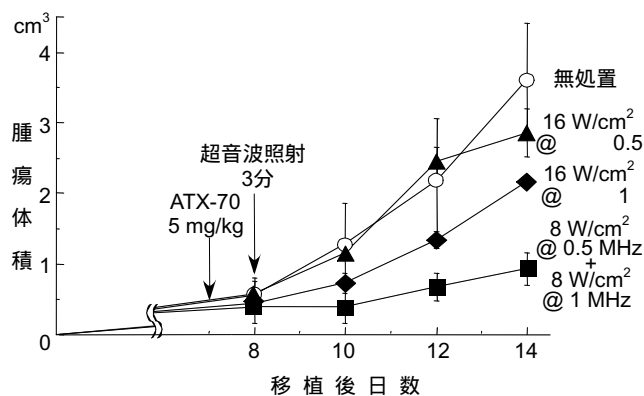


図 12. 実験腫瘍の音響化学治療における第 2 高調波重畳の効果

### 9. むすび

以上，超音波加熱凝固治療と音響化学治療について，それらの原理を理解する上で有用な解析方法を説明すると同時に，前者の課題である治療スルーポイントの問題を解決すると考えられるスプリットフォーカス法・音響化学活性物質・第 2 高調波重畳法を紹介した．これらにより，超音波の生体効果を利用した低侵襲ガン治療が発展し，多くの患者がその恩恵を受けられるようになることを期待する．

### 10. 謝辞

本稿にて紹介した実験結果は，東邦大学薬学部の弓田長彦助手，日立製作所中央研究所の川畑健一主任研究員，佐々木一昭研究員により得られたものです．彼らをはじめとする共同研究者に感謝いたします．また，その一部は，1998 年から 2003 年にかけて NEDO 医療福祉機器技術開発プロジェクトとして推進した超音波治療システム研究開発プロジェクトにおいて得られたものです．

### 参考文献

- [1] Lynn, J.G. et al., J. General Physiol., **26** (1942), 179-193.
- [2] Fry, W.J. et al., Am. J. Phys. Med., **34** (1955),

- 413-423.
- [3] Sanghvi, N.T. et al., J. Ultrasound Med., **10** (1991), S1-S104.
- [4] Cain, C.A. and Umemura S., IEEE Trans. Microwave Theor. Tech., **34** (1986), 542-551.
- [5] Sasaki, K. et al., Ultrasound Med. Biol., **29** (2003), 591-599.
- [6] Yumita, N. et al., Jpn. J. Cancer Res., **80** (1989), 219-222.
- [7] Umemura, S. et al., Jpn. J. Cancer Res., **84** (1993), 582-588.
- [8] Holland, C.K. and Apfel, R.E., IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Contr., **36** (1989), 204-208.
- [9] Kawabata, K. and Umemura, S., J. Phys. Chem. **100** (1996), 18784-18789.
- [10][10] Umemura, S. et al., J. Acous. Soc. Am., **1** (1997), 569-577
-

バイオと工学の融合によるナノバイオデバイスの創製  
*The Invention of the Nano-Biodevice by Fusion of Biotechnology and Engineering*

長船 智 (徳島大学)

*Tomo OSAFUNE (The University of Tokushima)*

畠岡 由香利 (徳島大学, 現 松下電器産業 先端技術研究所)

*Yukari HATAOKA (The University of Tokushima)*

馬場 嘉信 (徳島大学, 産総研 単一分子生体ナノ計測研究ラボ)

*Yoshinobu BABA (The University of Tokushima, AIST)*

1. はじめに

ヒトの設計図であるヒトゲノムのシーケンスが、2003年4月に終了した。このプロジェクトは当初の予定(2005年頃)よりも早く終了することになった。この早期の終了は、シーケンスに伴う分析技術の進歩もさることながら、それらの技術を可能にした分析機器の発展も大きく貢献している。現在、ポストヒトゲノムシーケンス時代と呼ばれており、その中で最も期待を寄せられている中の一つがオーダーメイド医療だと考えられる。現在、これを実現する次世代ナノバイオデバイスの創製(図1)に向けて様々な観点から研究が盛んに行われている[1]~[7]。これを実現することができれば個人個人の体質に合った医療を行うことができ、医療行為・薬剤選択・現状の罹患状況・個人の所有している遺伝病因子等を即座に診断できるようになる。その結果、無駄な医療行為を減らす事ができることから患者個人の身体的負担を軽減でき、診療・薬剤費などの経済的負担も軽減することができる。

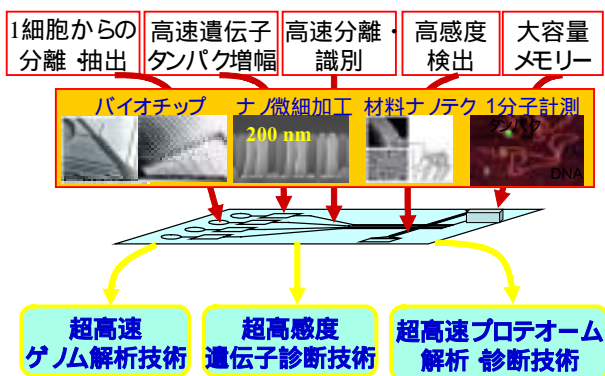


図1. ナノテクノロジーを用いた次世代ナノデバイス

しかし、上記のような真のオーダーメイド医療を実現するには、まだまだ超えなければならない壁が多く存在している。というのも、現在の最新技術でも一人のゲノ

ム配列を読み取るのに3ヶ月近くの期間と300億円以上の費用が必要とされており、個人でゲノムシーケンスを行うことはまだ不可能に近い。これらの問題点を解決するためには、まだまだ技術革新が必要である。そのためには、まだまだ生物現象を検討することが必要である。そこで新たな仕組みを発見し、それを技術としていくことが生物学領域であり、この技術を機器へと発展させるには工学の技術・知識が重要になってくる。実際、マイクロチップ電気泳動などは半導体技術の発達により可能になった技術であり、最先端の半導体技術を用いてナノ領域の構造を作製することも可能になった(図2)[8]~[9]。

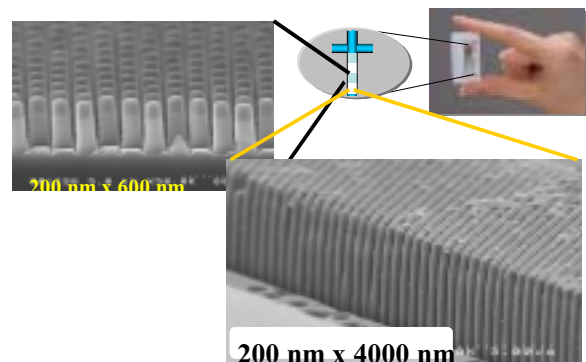


図2. 半導体技術を用いてマイクロレベルの流路内に作製されたナノピラー(柱)

このように、オーダーメイド医療等に活用できるナノバイオデバイスの創製は生物学領域だけではなく、工学などの様々な分野との連携が重要な要素となってくる。今回はそのことに重点を当てて、伝熱工学のナノバイオデバイス創製における重要性について述べたいと思う。

2. ナノバイオデバイスにおける伝熱工学の役割

2.1 生物学的手法における熱の影響

生物学的手法と熱との関係は、普通に考えるとあまり



なじみが無いように思われる。しかし、生物学的手法において熱の影響は大変重要な要素として考慮される。生体反応(酵素反応など)もさることながら、現在、DNAなどの生体試料を計測する手法として主に用いられている電気泳動は熱を無視することはできず、熱をどうやって効率良く分散させるかも大きな障害になっていた。熱を効率良く分散させなければ熱の影響により、試料や用いている試薬などに大きな影響を及ぼし、正確な泳動をすることができない。その代表として DNA シークエンスを行う方法が考えられる。DNA シークエンスは、当初ゲル電気泳動で行っていた。これは、試料をアプライしたゲルを緩衝液で満たした数十センチ四方の電気泳動層に入れて電気泳動を行い、DNA を分離する手法である。大きな電圧を用いるので泳動層には熱が生じるが、緩衝液等の影響により熱は分散されるようになっている。しかし、ゲル電気泳動は泳動距離の大きさから数百塩基を判別するのに数時間かかった。この熱の分散の効率化を果たして、高速 DNA シークエンスを可能にしたのがキャピラリー電気泳動である。泳動層をキャピラリーにし、ゲルと大気との比表面積を大きくすることによりある程度大きな電場を印加しても効率よく熱を分散するので高速シークエンスを可能にした。現在において、DNA の大きさを計測する最先端の方法としてマイクロチップ電気泳動が市販されつつある。上記のように熱をいかに効率よく分散させるかが非常に重要であった[10]。一方、熱を正確に制御できるかどうかによって生成に大きな影響が生じる方法がある。その代表が以下で大きくピックアップする PCR (Polymerase Chain Reaction) である。

## 2.2 PCR とは

PCR は特定の遺伝子を増幅させる方法であり、遺伝子を扱う学問においては必須の技術である。ナノマイクロデバイスを実現する上でも非常に重要な部分であり、生体より抽出した少ない DNA を効率よく増幅させるためのものである。PCR の大まかな原理は、以下の 3 段階からなる DNA 合成反応を繰り返して行うことにある。まず、鋳型になる DNA 2 本鎖を加熱して 1 本鎖にする (denature)。次に、増幅したい特定部位の DNA 鎖の両端に相補的な 2 種類のプライマー (5' 末端と 3' 末端) を反応系に過剰に加えた状態で温度を下げると DNA 鎖の相補的な部分と 2 本鎖を形成する (annealing)。この状態で DNA の基質となるデオキシリボ三リン酸と DNA ポリメ

ラーゼを作用させると、ポリメラーゼはプライマー部位から DNA 相補鎖を合成していき、伸長していく (extension)。この反応は各段階において最適温度があり、この 3 段階の温度調節がうまく制御できなければ、増幅したい DNA 鎖を得ることはできない。ここで実際に PCR を行った例を示す。現在、高速に PCR を行うことができるキャピラリー PCR 装置を用いて実験を行った。キャピラリーで PCR を行う利点として、加熱・分散が素早くできることからヒートブロックを用いた PCR よりも高速に DNA を増幅させることができる。実験前は目的とする DNA (300 塩基) の濃度が  $1.0\text{ng}/\mu\text{L}$  であったが、温度等の最適化を行うことにより従来の 20 分から 6 分半に時間短縮ができ、平均  $29.5\text{ng}/\mu\text{L}$  にまで増幅させることに成功している。図 3 には増幅されたことを示す電気泳動図を示す。ここで重要な要素はヒートブロック方式の PCR からキャピラリー方式の PCR にしたことにより熱の制御が効率よくできた点である。このように、熱制御は PCR において非常に重要な要因であると言える。しかし、前述したとおり、このままではナノバイオデバイスに組み込むことができないため、本研究室において、チップ上での PCR を試みた。

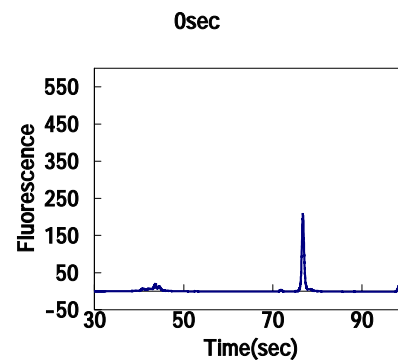


図 3. マイクロチップ 2100 バイオアナライザーによる PCR 産物の電気泳動図

## 2.3 チップ上での PCR 法と熱制御の問題

前項において最適化された条件を用いてチップ上での PCR を試みた。チップの材質としてはポリアクリル樹脂をもちいて、キャピラリー方式の装置に設置し、実験を試みた。ここでチップ素材としてポリアクリル樹脂を用いたのは、他の計測 (DNA, タンパク質等) をするのにこの樹脂が用いられていること。そして、流路構築が比較的安価に製作できることからこの樹脂を用いた。

実験を行ったところ、チップの場合において増幅産物の濃度がキャピラリーよりも少なかった。この影響として大きく考えられるのは用いる材質により熱伝導に大きな差が生まれてくるものだと考えられる。そこで Coventor Ware software (MEMS) で熱伝導のシミュレーションを行った。それによると表面と溶液との温度が4度程異なっており、そのため設定温度では増幅されなかったとわかった。

次ページにある Fig.4 において、解析 図では装置内温度は98 度なのに対し、溶液温度がそれよりも低く溶液の温度変化が外部の変化に追いついていないことが分かる(温度 高温 低温が赤 青で示されている)。外部温度と内部溶液温度が一致するのは94 度のときであり、解析 図においてそれが示されている。さらに外部温度が66 のときは内部温度が下がりきっておらず、70 のときにやっと追いついているのがわかる。このようにこのチップでは与えられた熱をチップ内の溶液にうまく伝えることができないためPCR 反応がうまく進行せず、生成物をキャピラリーよりも得ることが出来ない。Fig5 において外部とチップ内溶液の経時的変化を示す。この図からも外部とチップ内溶液の温度に差が生じていることが見て取れる。そこで、各段階における条件をチップ内溶液が目的とする温度になるように設定し PCR 反応を行うと、この条件においてはチップでのPCR 生成物量はキャピラリーでの生成物量を上回ることができた。しかし通常の温度サイクルでのキャピラリー-PCR における増幅量と比較すると依然として少ない。

この理由として、現在のチップは角張った形をしておりチャンバー形成に関係ない部分を持ち、温度コントロール的に不利な点が大きく考えられる。このように PCR 法において温度を制御することは非常に重要であり、効率よい熱伝導を行えるような素材・技術がこれからは求められる。

### 3. ナノバイオデバイスの構築と熱制御

以上に述べたように、PCR では熱制御が非常に大きな課題であることがわかる。それだけでなく、ナノバイオデバイスを構築するためにはそれぞれのポジション(抽出、PCR、分離、測定)において、それぞれ異なった温度を制御しなければならない。PCR のように約60 度~100 度までを随時制御し、効率よくチップ中の溶液に熱が伝導し、溶液を100 度くらいまで上昇させ、ある時間

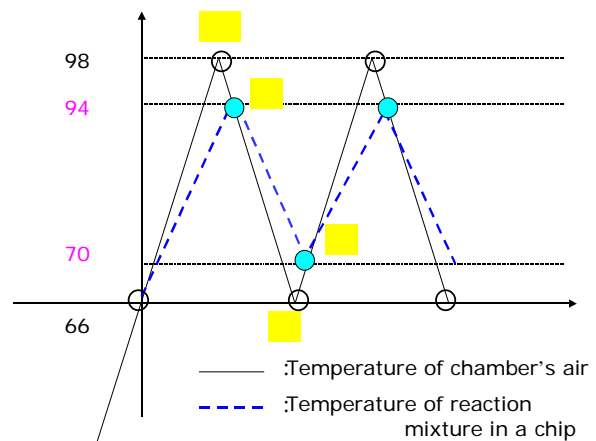


図5. Coventor によるチャンバー内の温度とチップの温度の経時的変化。各番号はFig4 の番号と相応している。

経てば60 度まで溶液温度が素早く下がるという素材や技術が必要であるとともに、ある部分では一定の温度を持続させなければならない。これら全てを一枚のチップ上で行うためにはそれぞれの熱制御に適した素材が必要であるし、技術も必要になってくる。確かに、それぞれの部分だけを取ってみれば可能なのかもしれない。そして、それらを組み合わせることによりナノバイオデバイスが構築できると考えることもできる。しかし、そのように各場所により色々な素材を使い組み合わせると、1 枚のチップ上に様々な性質を持つ素材が存在することになる。このようになると今度は素材変化による試料への影響が大きくなっていくことは当然考えられることである。試料に対する影響だけでなく、違う素材を繋げる事は簡単ではないであろうし、コスト面を考へても常識的な範疇で収まることは出来ないと考えられる。理想的にはナノバイオデバイスを構築する上でそれぞれの部位で適正な熱伝導率を持つ素材とそれを作る技術、それぞれの場所においてそれらを制御する技術の確立が必要不可欠なものとなっていくことを想像することは難しくない。そして、様々な反応を1 枚のチップ(素材)で出来るようになる事が望まれる。

最近、ナノデバイス上での熱制御の研究に基づいて、特異的な遺伝子増幅と遺伝子解析を同一デバイス上で実現することに成功した[11]。この成果により、疾患関連遺伝子を在宅で簡単にチェックし、健康状態を調べたり、食品中のSARS やインフルエンザ菌を簡便・迅速に調べ



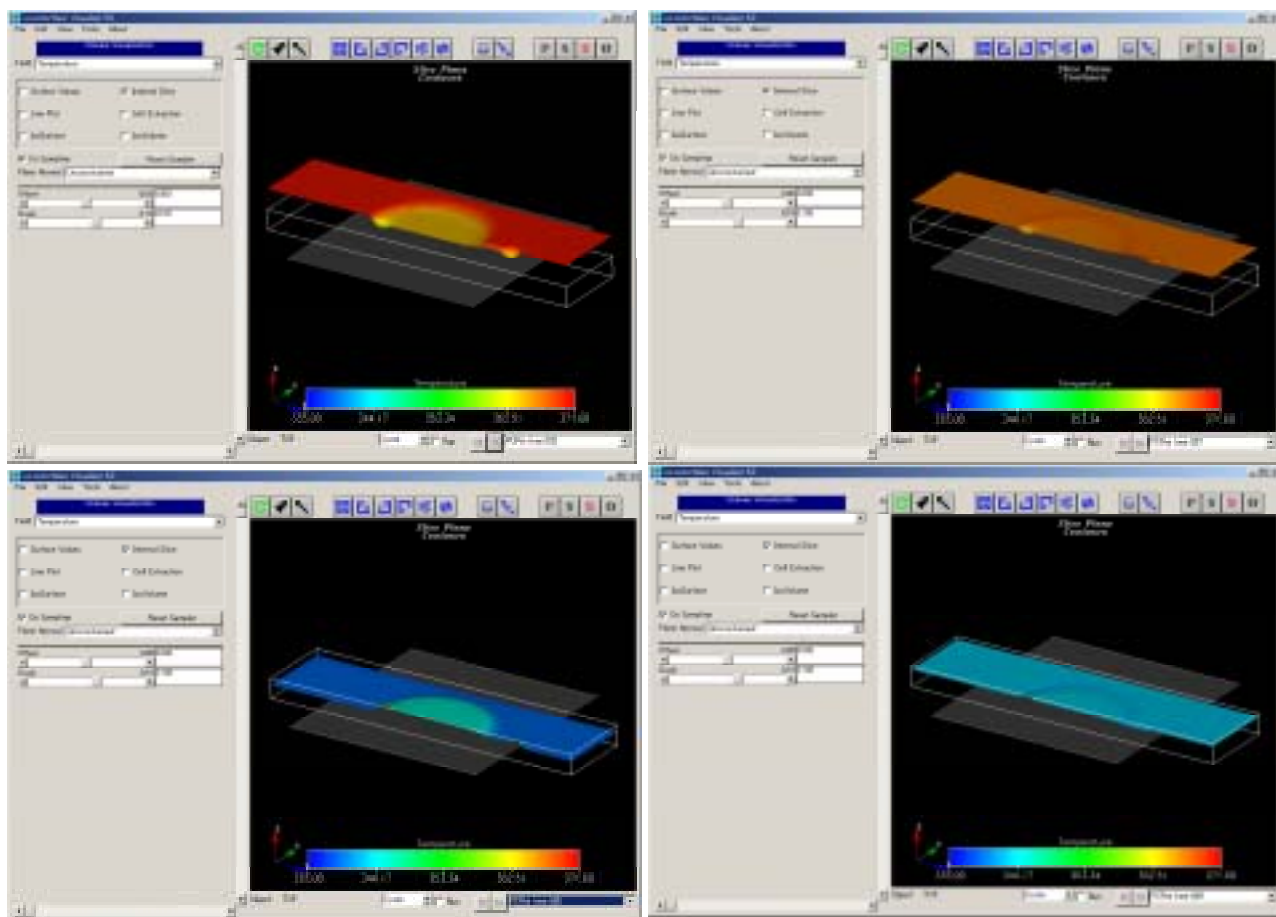


図 4. Coventor Ware software

て、食品の安全性をチェックすることが可能になると期待される。

#### 4. さいごに

本文ではバイオと熱に対するかかわりとその重要性についての概要を述べた。現在まではバイオはバイオ分野、工学は工学分野とそれぞれがそれぞれの分野で技術革新をし、世の中に還元し貢献してきた。しかし、これからはバイオだけではなく工学や理学など様々な分野の知識を融合させることによって新たな見地が生まれ、新たなブレイクスルーがおきると考えられる。そしてこの中に私たちの目指している医療ナノバイオデバイスが含まれるのではないだろうか。今後、様々な分野との融合を重ねることによって様々な分野において画期的な技術革新が進み、新たな領域へと発展することを望みつつ、我々の医療バイオ系においては超高性能な次世代ゲノム・プロテオーム解析技術と医療ナノデバイスが実現することを期待したい。

#### 参考文献

- [1] L. Zhang and Y. Baba, *Chromatography 6<sup>th</sup> ed.*, E. Heftmann (Editor), Elsevier, 2004.
- [2] 馬場嘉信:「ナノテクノロジーハンドブック 編」, オーム社, 2003, pp. 27- 32.
- [3] 馬場嘉信: 先端化学シリーズ 糖鎖, バイオマテリアル, 分子認識, バイオインフォマティクス, 丸善, 2003, pp. 207- 212.
- [4] 長船智, 馬場嘉信: 日本農芸学会誌, 2004, 26-28.
- [5] 加地範匡, 馬場嘉信: Bio ベンチャー, 羊土社, 2004, 65-67.
- [6] 平野研, 馬場嘉信: 化学, 化学同人, 59, 62-63, 2004.
- [7] 馬場嘉信: 蛋白質・核酸・酵素, 2004, in press.
- [8] N. Kaji. et al., *Anal Chem.*, 76, 2004, 15-22.
- [9] M. Tabuchi, et al., *Nature Biotech.*, 22, 2004, 227-240.
- [10] 馬場嘉信: 基礎化学コース 分析化学, 第2章「キャピラリー電気泳動」, 丸善, 2004, pp. 31- 75.
- [11] Y. Hataoka. et al., *Anal Chem.*, 2004, in press.

## 大腸菌における運動エネルギー消費と成長エネルギー消費の履歴現象

*Hysteresis of Energy Consumption of Motility and Growth in Escherichia coli.*

梅原 千慶, 安田 賢二 (東京大学)

Senkei UMEHARA, Kenji YASUDA (University of Tokyo)

### 1. はじめに

大腸菌は、外界から取り込んだ栄養物質を様々な形に変換して、自己の生命機能を維持するだけでなく、種の繁栄を目的とした自己複製などを繰り返す。この大腸菌に組み込まれた生命のプログラムの中でも特に興味深い現象のひとつに、環境の変化に対する細胞のエネルギー消費の柔軟な応答がある。

一般に多細胞生物においては、環境からの栄養物質の供給が停止することは「死」を意味するが、大腸菌などの菌類では、これは単なる生命活動の休止にしか過ぎず、環境が改善して栄養が再度供給されるようになると、生命活動を再開するようになる。

本稿では、大腸菌の成長能力・増殖能力・運動能力と環境の栄養状態との関係について、特定の1細胞（およびその直系子孫細胞）に着目して観察する「オンチップ1細胞培養計測技術」を用いて得られた結果について紹介する。

### 2. オンチップ1細胞培養計測技術

#### 2.1 オンチップ1細胞培養計測システム

この研究には特定の1細胞の環境変化に対する応答、あるいは環境応答した細胞の直系子孫細胞の振る舞いを、継続して連続的に計測する技術を用いる必要がある。われわれはこのような1細胞レベルでの変化を解明するため、マイクロ加工技術を用いて作成した微小培養空間（マイクロチャンバ）内で特定の1細胞（およびその直系子孫細胞）の経時変化を追跡することが可能なシステム「オンチップ1細胞培養計測技術」を開発した。[1-9]

まず、このシステムの基本構成を紹介するとともに、本研究のために特に開発した実時間画像処理解析技術について述べる。

##### 2.1.1 システム構成

図1に、オンチップ1細胞培養計測システムの全体構成を示す。このシステムは大きく以下の5つの部分から構成されている。すなわち、細胞を1個単位で培養するマイクロチャンバがアレイ状に2次元に表面に配置された細胞培養チップ、マイクロチャンバ内の細胞に栄養物質などを供給する栄養循環供給系、マイクロチャンバ内の細胞を非接触にハンドリングする光ピンセット（1064-nm 赤外集束光）、チップ内の細胞状態を観察・記録するカメラ付き光学顕微鏡システム、そして得られた顕微画像を解析する画像処理装置である。

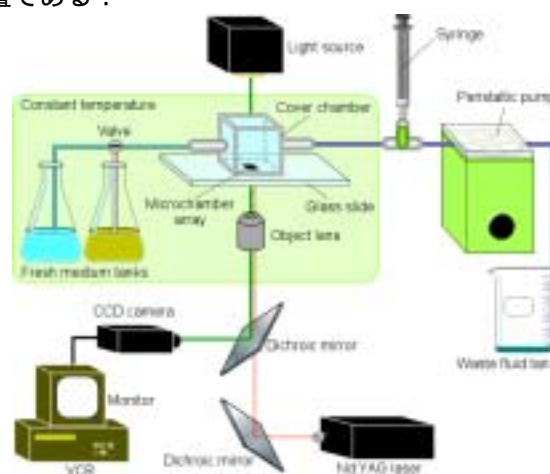


図1. オンチップ1細胞培養計測システム

観察する大腸菌細胞は、1細胞単位で上記細胞培養チップ上のマイクロチャンバに導入された後に、上に半透膜で蓋を付けられることで逃げることができない構成になっている。このとき、半透膜とチップとの接着には、アビジン（半透膜に付加）とビオチン（チップ表面に付加）の結合を用いている。

また、細胞に供給する培養液は、異なる組成のものを、条件に応じて交換し、大腸菌が溶液環境の変化によって受ける影響を、特定の細胞の計測

を続けながら行うことができるようになっている。  
2.1.2 細胞培養チップ

次に、細胞培養チップ上に構築したマイクロチャンバの構造を説明する。図2にこのマイクロチャンバの形状の模式図を示す。

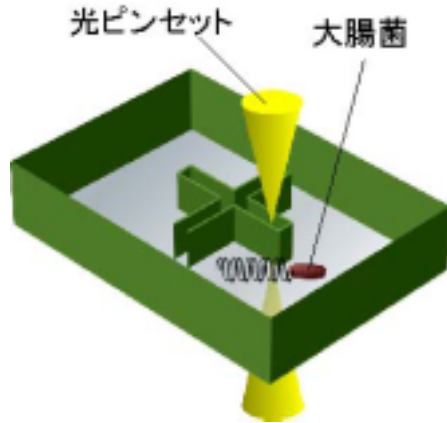


図2. 細胞培養マイクロチャンバの模式図

この図に示したマイクロチャンバ容器の壁は高さ(肉厚)4 μmの光硬化性フォトレジストSU-8によって構築されており、115 μm × 80 μm × 4 μmのマイクロチャンバ空間内で、大腸菌は自在に泳ぐことができる。図3は、実際に大腸菌がマイクロチャンバ内を運動している姿を顕微鏡観察した例である。

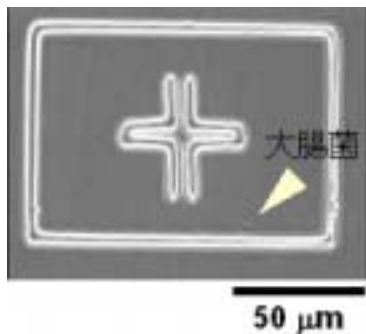


図3. 細胞培養マイクロチャンバ内の大腸菌

## 2.2 1細胞培養計測の方法

### 2.2.1 1細胞連続観察

上に述べたように、特定の1細胞の変化を追跡し、さらにその直系子孫の状態を継続して観察するために本研究ではマイクロチャンバを用いた。このマイクロチャンバには、観察する特定の1細胞が自由に運動できる広い領域と、分裂して生まれた余分の細胞を閉じ込める領域(マイクロチャ

ンバの中心にある十字の部分)が組み込まれており、光ピンセットによって余分な細胞を自在に領域間で移動させることができる。図4はこのプロセスを模式的に示したものである。

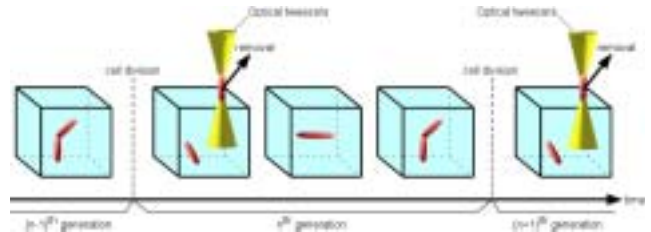


図4.1 細胞連続培養計測

大腸菌は、成長に伴って2細胞に分裂するが、分裂して生まれた2細胞のうちの1細胞を光ピンセットで捕獲して観察領域から除去し続けることで、特定の1細胞の直系子孫の振る舞いの世代間伝承などのヒステリシスを計測することが可能となる。

### 2.2.2 細胞の運動特性と細胞成長の画像解析

本研究では、マイクロチャンバ内での細胞の運動特性と細胞自身の成長について、光学顕微鏡を通して得られた画像をコンピューターで処理することで1/10秒毎に実時間で解析することが可能な画像処理システムを構築して用いた。(図5)

この画像処理システムでは、まず、CCDカメラによって1/30秒毎に得られるマイクロチャンバ内の大腸菌の位置、サイズなどを計算できるように、画像データの2値化、ノイズ除去を行う。次に、2値化によって抽出された大腸菌細胞のマイクロチャンバ内での位置、サイズ、運動方向を計

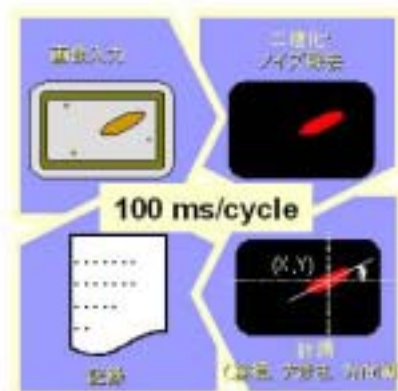


図5. 画像処理プロセス



算し、これを記録する。

これによって、細胞の運動能、細胞の成長の程度を同時に解析・記録することが可能となっている。

### 3. 実験結果

#### 3.1 マイクロチャンバ内での大腸菌の細胞運動と細胞成長

まず、上に説明したシステムを用いて、どのような現象が観察できるのか、結果の一例を示す。(図6, 図7)

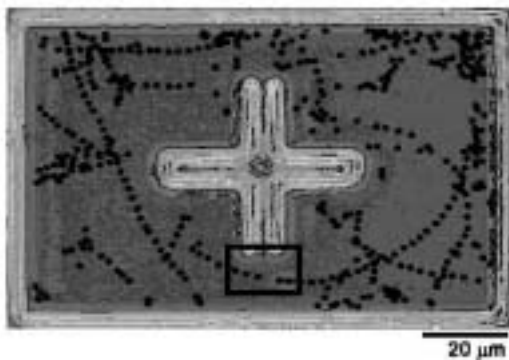


図6. マイクロチャンバ内での大腸菌の軌跡

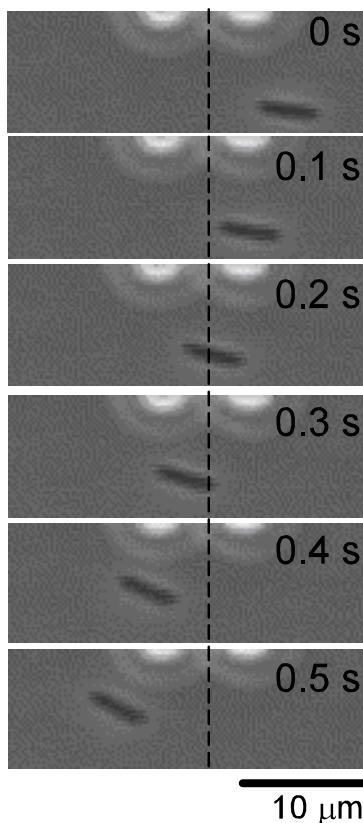


図7. 図6の四角枠内での細胞の連続実画像

図6は、実際にマイクロチャンバ内に閉じ込められた大腸菌1細胞が、運動した軌跡を、1/10秒毎に黒点でプロットしたものである。大腸菌は、マイクロチャンバの壁にぶつかることで方向を変え、直進する場合もあれば、カーブを描いて運動する場合もあることがわかる。また、図6の中の黒い四角枠の中での細胞の運動の軌跡を、詳細に示したものが図7である。図からもわかるように、1/10秒毎に記録された顕微画像は、細胞のサイズを計測するのに十分な解像度を持っている。この結果をグラフにまとめたものが図8である。

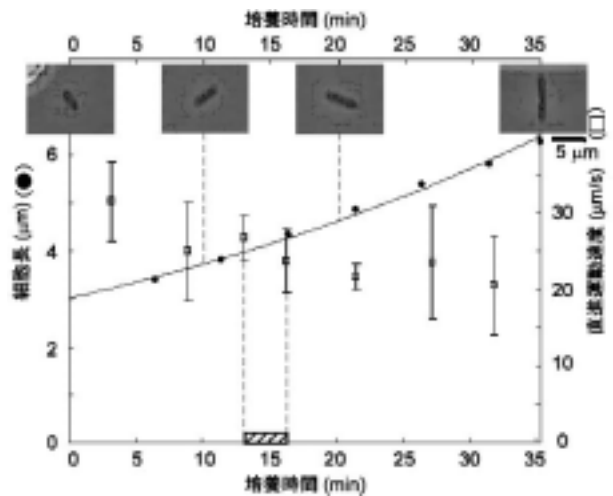


図8. 細胞成長と運動特性の変化

図8は、細胞の1周期(生まれてから分裂して次の世代に移るまでの期間)を継続して計測したものであるが、図からもわかるように、細胞は一定の速度で成長を続けるのに対して、運動速度は単調に減少してゆくことがわかる。また、このグラフの中で、培養時間15分近傍のハッチした領域が図6のデータに相当する。

この結果からも、細胞の成長と細胞の運動能が同時に計測することが可能であることが示された。

#### 3.2 環境情報の変化に対する大腸菌の細胞運動能と細胞成長能の変化

上記、図6~8に示したデータは、一定の富栄養条件下での細胞の振る舞いを示したものであるが、実際には、細胞の周りの環境は絶えず変化する。そこで、次に、積極的に、環境を富栄養から無栄養に変えたときの細胞の変化を計測した。

図9は、富栄養から無栄養、そして再度、富栄

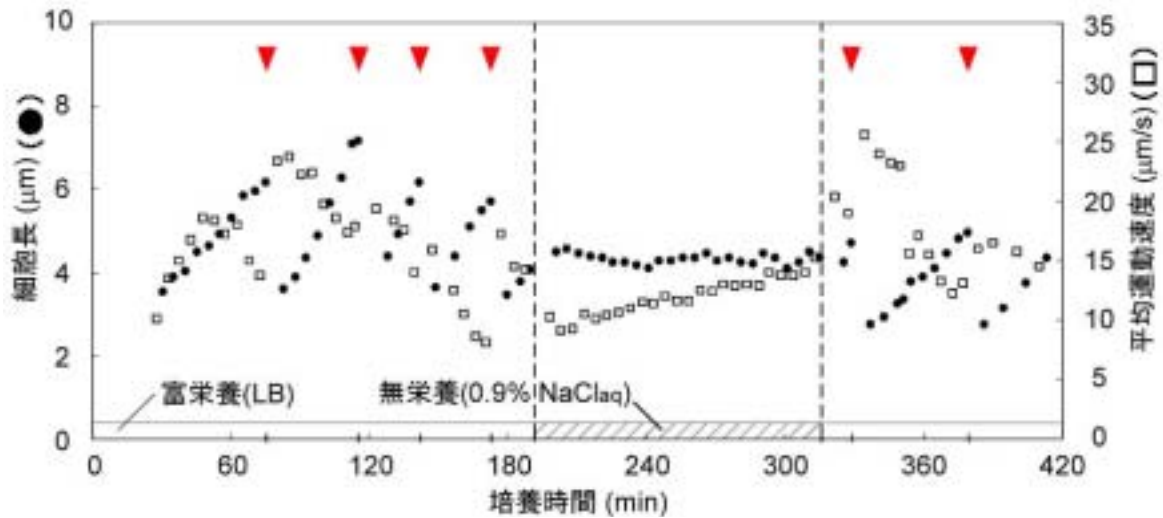


図9. 栄養条件の変化に対する大腸菌の成長と運動能の変化

養に環境条件を変えたときの細胞の応答を示したグラフである。

最初の富栄養条件下では、図8のグラフでも示したように、細胞は伸長を繰り返し、また細胞の運動速度も細胞の成長に伴って減少することが観察された。次に、無栄養条件にしたところ、細胞の成長は培養液交換後20分以内に停止が確認されたが、細胞の(直進)運動能は、その後120分経っても減少せず、むしろ速度が速くなることが観察された。

そこで、細胞の成長能力と運動能力について再度、富栄養条件にすることで、どの程度回復するか、そして細胞のこれらの性質に無栄養状態のヒステリシスが残るかどうか確認した。その結果、図9からもわかるように、細胞の成長、運動能力のいずれについても、無栄養となる前の状態と同じ性質を回復し、特にヒステリシスが残る現象は確認されなかった。

#### 4. 考察

図9で見られたように、大腸菌は無栄養状態になったとき、成長を直ち(20分程度)に停止させるが、運動能力については、停止させることなく、むしろ平均運動速度が増加する傾向が見られた。この現象は、無栄養の環境から細胞が脱出するために、成長・分裂するためのエネルギー分配を中止して、持てる栄養のすべてを運動に分配することで新たな富栄養環境を探索できる可能性を最大にするためには、合目的なプログラムであると考えられる。実際に、細胞内にこのようなエネルギ

ー分配の最適化の機構が先天的に組み込まれた結果として運動能が維持されているのか、あるいは、富栄養状態時に蓄えられた細胞内でのプロトン勾配を単に利用して運動しているのか、以下に検証した。

1 細胞内に蓄えられるエネルギーを、(細胞内グルコース分子数) × (グルコース1分子から得られるATP分子数) × (ATP1分子から得られるエネルギー)と考えると、これは(細胞の体積) × (培地濃度) × (グルコース1分子から得られるATP分子数) × (ATP1分子から得られるエネルギー)と書き直すことができる。ただし、ここで細胞内のグルコース濃度は、理想的に培地中のグルコース濃度と同じであると仮定した。すると、

$$\begin{aligned}
 & \text{(1細胞内に蓄えられるエネルギー)} \\
 & = \{ \text{円周率} \times (\text{細胞の半径})^2 \times \text{細胞の長さ} \} \\
 & \quad \text{(円筒として計算, [10])} \\
 & \times \text{培地濃度 (LB培地の粉末成分をすべて} \\
 & \quad \text{グルコースと仮定)} \\
 & \times \text{グルコース1分子から得られるATP分子数} \\
 & \quad \text{(完全酸化と仮定)} \\
 & \times \text{ATP1分子から得られるエネルギー} \\
 & \quad \text{(ATP} \rightarrow \text{ADP, 11} \sim \text{13 kcal/mol [11])} \\
 & = (\pi \times (0.55/2 \mu\text{m})^2 \times 3 \mu\text{m}) \\
 & \times \{ (15 \text{ g/l}) / (180 \text{ g/mol}) \} \times 30 \times (12 \text{ kcal/mol}) \\
 & = (7.1 \times 10^{-1} \mu\text{m}^3) \\
 & \times (8.3 \times 10^{-2} \text{ mol/l}) \times 30 \times (5.0 \times 10^4 \text{ J/mol}) \\
 & = (5.9 \times 10^{-17} \text{ mol}) \times 30 \times (5.0 \times 10^4 \text{ J/mol}) \\
 & = 9.0 \times 10^{-11} \text{ J}
 \end{aligned}$$

となる。

次に、富栄養条件下で単位時間あたりに遊泳で消費するエネルギーは、(モーター1回転で消費するエネルギー)×(回転数)×(回転モーター数(鞭毛数))とおくことができるとすると、

$$\begin{aligned} & \text{(遊泳で消費するエネルギー)} \\ & = \text{モーター1回転あたりに消費する } H^+ \text{ 数} [12] \\ & \quad \times H^+ 1 \text{ 分子から取り出せるエネルギー} ([12]) \\ & \quad \times \text{単位時間当たりの回転数} (100\sim 200 \text{ Hz} [12]) \\ & \quad \times \text{回転モーター数(鞭毛数)} \\ & = 1000 \times (2.4 \times 10^{-20} \text{ J}) \times (150 \text{ Hz}) \\ & \quad \times \text{回転モーター数(鞭毛数)} \\ & = 1.3 \times 10^{-11} \text{ J/h} \times \text{回転モーター数(鞭毛数)} \end{aligned}$$

となる。周毛性鞭毛を持つ大腸菌の場合、例えば7本で計算すると、細胞の運動はたかだか1時間程度で停止してしまうこととなる。

図9の実験結果では、細胞は無栄養条件下で120分以上、速度を少しずつ増加させながら運動を続けていた。このことは、上記計算結果と比較すると、富栄養条件下で蓄えられたエネルギーを単に消費しただけでなく、むしろさらに積極的に細胞内の構成成分を、運動エネルギー源に変換している可能性も示唆している。

#### 5. おわりに

本稿では、大腸菌の環境への応答を、細胞の運動能と成長能へのエネルギー分配の観点から実験を行い、その結果を考察した。このようなエネルギー分配の機構も、最終的には生化学的観点から特定の分子の性質に起因されるものと考えられるが、大腸菌のような原核生物ですら、生存のため

にこのような延命プログラムを内在していることは、高等生物に先天的にプログラムされていると考えられているいわゆる本能の由来を想起させる点で興味深い。

最後に、本研究に協力してくださった、安田研究室の金子智行博士はじめ研究室メンバーに感謝いたします。

#### 参考文献

- [1] Inoue, I. et al., *Lab Chip*, **1** (2001) 50.
- [2] Wakamoto, Y., et al., *Fresenius J. Anal. Chem.*, **371** (2001) 276.
- [3] Inoue, I., et al., *Proc. Japan Acad.*, **77B** (2001) 145.
- [4] Umehara, S., et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **305** (2003) 534.
- [5] Matsumura, K., et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **306** (2003) 1042.
- [6] Matsumura, K., et al., *Jpn. J. Appl. Phys.*, **42** (2003) L784.
- [7] Hattori, A., et al., *Jpn. J. Appl. Phys.*, **42** (2003) L873.
- [8] Wakamoto, Y., et al., *Sens. & Actuat. B*, **96** (2003) 693.
- [9] Takahashi, K., et al., *Jpn. J. Appl. Phys.*, **42** (2003) L1104.
- [10] 八杉龍一他編, 生物学辞典第4版. 1996, 岩波書店: 東京.
- [11] Alberts, B., et al. eds. *Molecular biology of the cell*. 3rd ed. 1994, Garland Publishing Inc.: New York, NY.
- [12] Berry, R.M. Bacterial flagella: flagellar motor. in *Encyclopedia of Life Sciences*. 2001, Macmillan Reference Ltd.: London, (www.els.net)

< カラー詳細図 >

・ P24

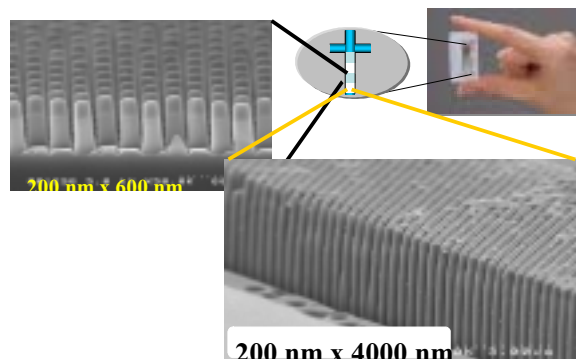
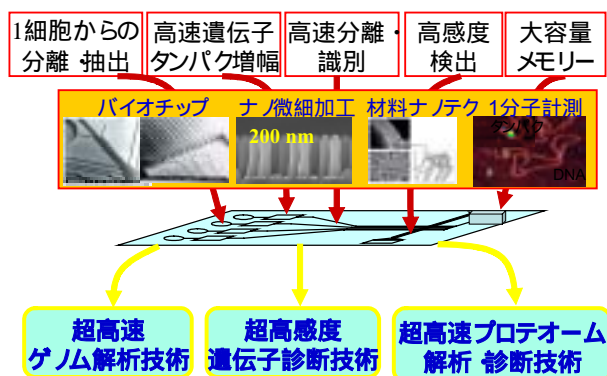


図 1. ナノテクノロジーを用いた次世代ナノデバイス

図 2. 半導体技術を用いてマイクロレベルの流路内に作製されたナノピラー（柱）

・ P27

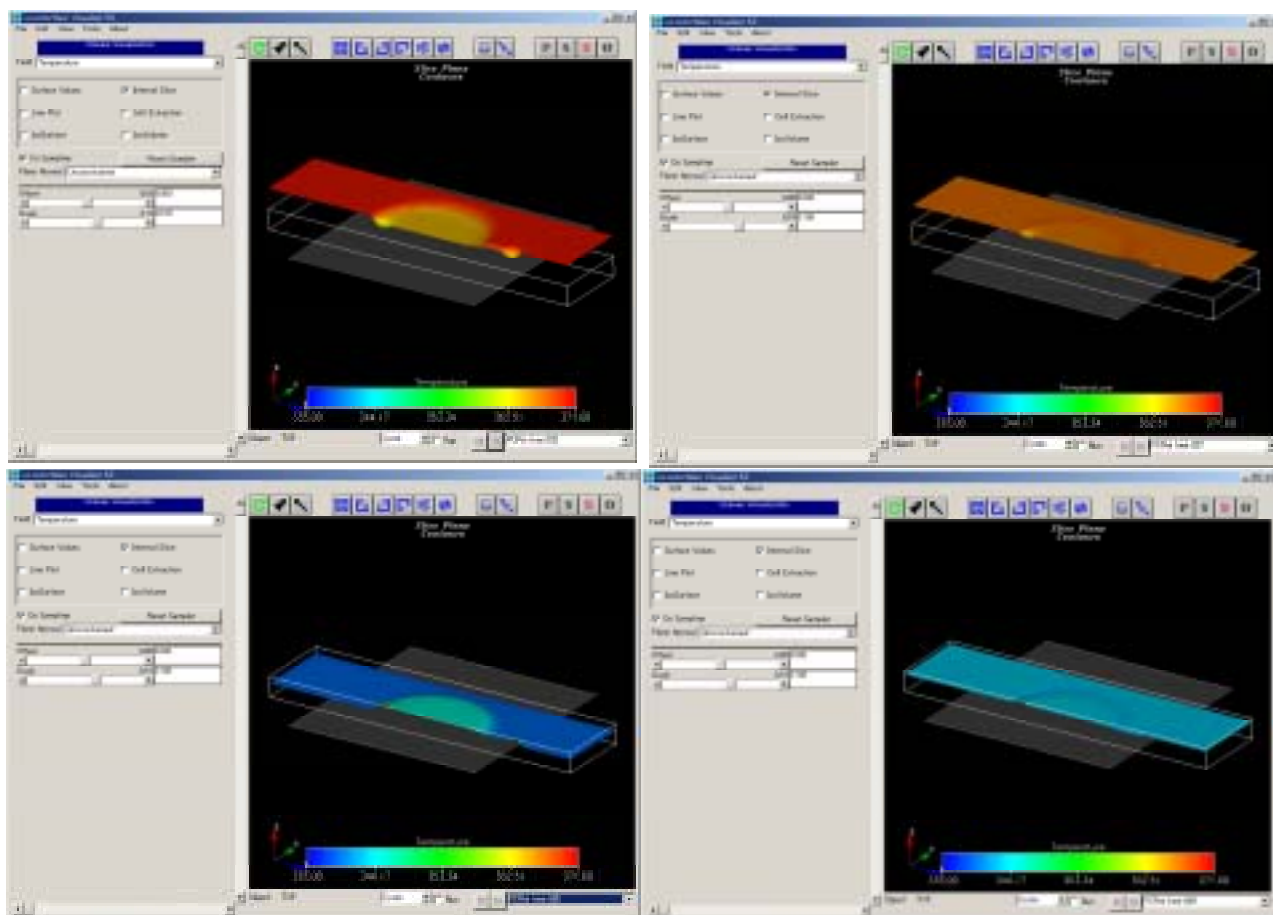


図 4. Coventor Ware software

## 「機械製作実習 スターリングエンジン」のテキスト

Education Q: A Textbooklet for "Exercise for Machine Shop Practice - Stirling Engine-"

牧野 俊郎 (京都大学)

Toshiro MAKINO (Kyoto University)

私どもの大学の工学部(学部課程)は 6 つの学科からなる。その1つが学年定員 235 名の物理工学科である。学生は 3 年進級時に 4 つのコース(学科目)のいずれかに進級する。そのコースの1つが定員 105 名の機械システム学コースである。そのコースに進級直後の 3 年生に課す実験・実習科目の1つに「機械製作実習」という半期(1 セメスター)1 単位の科目がある。学内の実習工場で旋盤・フライス盤などを用いて、曲がりなりにも機能をもつ1つのミニ機械を自分の手でつくる体験をさせる科目である。

2 年前までは、小型バイスを製作させてきた。これは、私が学生の時から不動の、“伝統の課題”であったが、昨年、それを標記の“スターリングエンジン”に置き換えた。この課題は、全国の大学あるいはむしろ高専でポピュラーなものであったと聞く。ともあれ、私どもは、遅れて、この課題を実習教育の課題に選んだ。

ついては、学生を実習工場に送る前に、「安全工学」に加えて、「工作機械」と「熱力学」のおさらいくらいの座学は必要である。かくして、「熱力学」の担当者が 100 分くらいのスターリングエンジンの講義をすることになった。次以降のページに示すのは、その講義のために準備したテキストのコピーである。ふだんの 2 年生への「熱力学」講義のテキストのときとは違って、より学生に近づいて書いたつもりである。教室の理想的な「熱力学」と実習工場で作る現物との距離を考えて、あるいは、自分がこれまでよく解らなかったあたりについては、くどく書いた。いろんなご批判・ご指摘をいただければありがたい。あて先は、

e-mail: a50141@sakura.kudpc.kyoto-u.ac.jp

さて、その講義であるが、テキストの内容に入る前に、できあがったスターリングエンジンを運転して見せ、さらに、1 つの実験をやってみせることにしている。教室に、2L ビーカーに入れた液体窒素を準備し、その中に膨らませた風船を漬けて縮ませ、その縮んで 100K くらいになった風船を 300K の熱浴(そのあたり)にさらし、風船が見る間に大きくなるようすを見せる。

その後、おまけで、残った液体窒素を教室の床にまき散らす。学生はワーッと叫んでよろこぶ。

この実験を見せる趣旨は、講義の雰囲気づくりのこともあるが、その主たる部分は、“気体を加熱するとその体積が増す”という熱力学の基本を実感させる、というところにある。その基本は、学生の誰もが知っていることであるが、それを実感として身につけている者は実は少なく、中学か高校の理科の先生がそうだと聞いたから、知識として知っているという者が大部分であるようである。もしそうであるとすると、それは次の世代の人たちにとって危険である。これが、この実験を加えた意図である。

いっぽう、この風船の実験を通じて、教える側の私自身が気づかせられたことがある。私は、それまで、気体の圧力  $p$  が増すと、その体積  $V$  は減るか変わらないかのいずれかであり、 $p$  が増加して  $V$  も増加するという現象は、ふつうには起こらないと思っていた。インジケーターが描くエンジンのサイクル図の角が丸いこと(私の理解に照らしての矛盾)については、燃焼にともなう物質数(mol 数)の変化や燃焼ガスの空間的な非均質さに起因するのであろうなどと、いい加減に考えていた。上述の簡単な実験では、しかし、その起こらないはずの現象が、いとも簡単にそのあたりで起ってしまった。(風船内の気体の)温度が上がると、(風船内の気体の)体積は増加し、(風船の張力が増加して風船内の気体の)圧力が増加する。これは、圧力  $p$  と体積  $V$  がともに増加するという、教科書の理論サイクルの  $pV$  図には見られない熱力学変化である。この「熱力学」の担当者は、ここで、自分で教えられてしまった。

なお、このテキストを書いた時点で、後ろめたく思っていることがある。それは  $pV$  図と  $pV$  図、 $T_S$  図と  $TS$  図を、きちんと説明することなく、その都度その場の都合に応じて使い分けていることである。次年度版のテキストでは、なんとかしたい。



## 機械製作実習 スターリング エンジン - 熱力学 からの Introduction -

Makinotosh iro040413

### 0. はじめに

“機械製作実習”では、実際に形になって動く“もの”をつくることを体験してほしい。“もの”ができることを頭で理解することと、自分の手で作った“もの”を動かせることとの間には、テレビのお料理番組を見るのと、ネタの仕入れから始めて自分で作った料理を味わうのとの違いくらいのもがある。教室で学んだ“熱力学”がきょうの自分の作業につながるあたりを頭と体で納得するのは、実に楽しい。スターリング(Stirling)エンジンは、そのような目的のための実習の課題としてのすぐれものである。

この講義では、これからつくる“もの”が熱力学的にはどのように説明されるかを考え始められるように Introduction する。はじめにお断りするが、“熱力学”講義の理想的なエンジンと実習で作る実際のエンジンとの間には(とくに Stirling エンジンの場合)かなりの距離がある。どこがどれだけ違うのかを考えながら実習に当たると、こんどは“熱力学”を見直したくなるかもしれない。

### 1. “熱力学”のおさらい

#### 1.1 機械工学における機関(エンジン)

機械工学は、熱エネルギーから力学的なエネルギーを得て自動車や航空機を動かし、あるいは、その力学的なエネルギーからさらに電気のエネルギーを得て、現代の生活・生産の基礎を作り出してきた。これらのエネルギー変換の装置・からくり・機械が機関(エンジン, engine)であり、その動作原理は熱力学によって説明される。日常語のエンジンは、多くの場合、自動車や航空機のエンジンを指すが、機械工学でいう機関には火力発電所・原子力発電所などの大型・設地型のエンジンも含まれる。

#### 1.2 熱力学状態変化

いま、高温高压の状態 1 にある流体を膨張させて、比較的低温低压の状態 2 に至らせる(図 1)。こ

のとき、流体は外部に仕事をする。逆に、低温低压の状態 1' にある流体を圧縮して、比較的高温高压の状態 2' に至らせる(図 1)。このとき、流体は外部から仕事をされる。これらの状態変化の過程では、熱エネルギーと力学的なエネルギーの変換(energy conversion)が行われる。

#### 1.3 熱力学サイクル

図 1 におけるようなエネルギー変換過程は、しかし、単発的なものであり、連続的に自動車を動かしあるいは連続的に電力を供給できるたぐいのものではない。(熱エネルギー → 力学的エネルギー)の変換を連続的に行うためには、図 2 に示すような熱力学サイクルを実現する装置を準備することが必要である。熱力学サイクルは、流体がその熱力学的な状態を変化させてもとの状態にもどることを繰り返させて、エネルギー変換を継続させるものである。

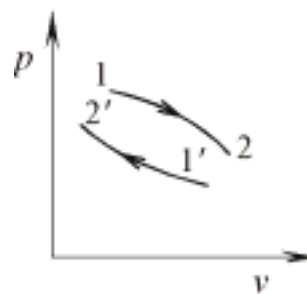


図 1. 作動流体の膨張と圧縮

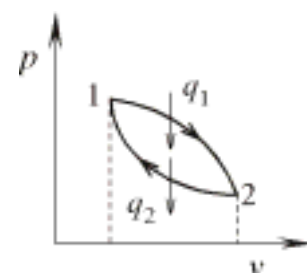


図 2. 熱力学のサイクル

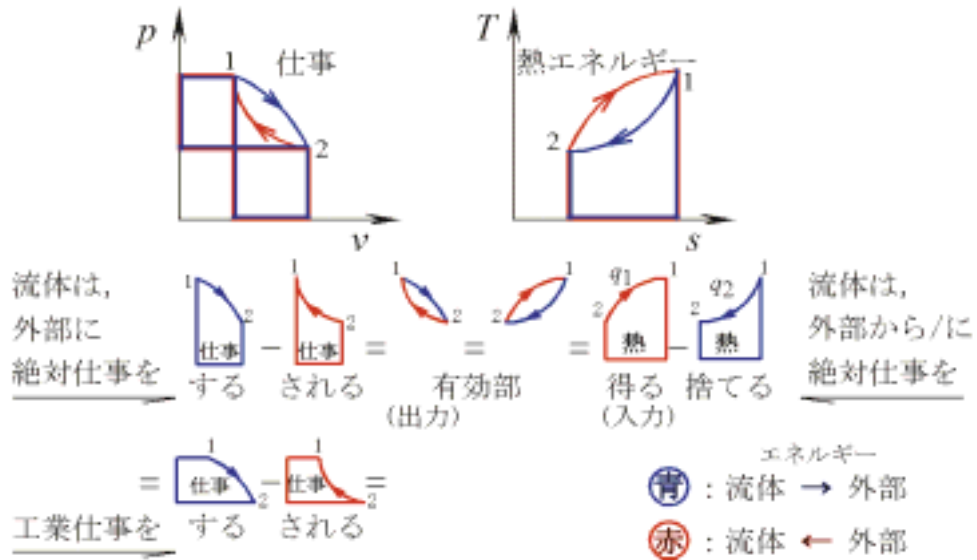


図 3. 熱力学サイクルにおける熱エネルギーと仕事の収支

1.4 サイクルにおけるエネルギー変換

熱力学サイクルにおける熱エネルギーと力学的エネルギーのやりとりは、 $p-v$  図と  $T-s$  図に表される。図 3 は、そのやりとりを図示するものである。絶対仕事や工業仕事(単位: J/kg)は  $p-v$  図上の面積で表され、熱エネルギー(単位: J/kg)は  $T-s$  図上の面積で表される。その仕事と熱エネルギーの収支(有効部)はたがいに等しい。ここで、仕事を考えるときには、

流体が外部に(絶対仕事/工業仕事)をする  
 外部が流体に(絶対仕事/工業仕事)をする

流体が外部から(絶対仕事/工業仕事)をされる  
 外部が流体から(絶対仕事/工業仕事)をされる  
 の、主語と目的語、能動態と受動態、絶対仕事と工業仕事を注意深く使い分けることが重要である。いっぽう、サイクルについて仕事の有効部を考えるとときには、絶対仕事をもとにして考えても工業仕事をもとにして考えても結果は同じになるので、あいまいに“仕事”と呼んでも誤解を生むことはない。

1.5 工業熱力学のサイクル

もっとも基礎的な熱力学のサイクルとしては、

表 1 工業熱力学のサイクル \*

	(閉鎖系) 密閉/容積型 往復(reciprocal)運動 ... 小規模も、可動型も	(開放系) 定常流動系 回転(rotary)運動 ... 大規模 <sup>1)</sup> も、設地型も
内燃機関 ... エネルギー源：高級燃料 作動流体：	Otto/ Diesel サイクル ... のりもの 燃焼ガス	Brayton サイクル ... 航空機・火力発電 燃焼ガス
外燃機関 ... エネルギー源：なんでもあり 作動流体：	Stirling サイクル ... エネルギー・環境？ 空気	Rankine サイクル ... 火力/ 原子力発電 $H_2O$

(\*: この表は、サイクルのポピュラーな機構・用途を示すものであり、サイクルを厳密に分類するものではない)

Carnot サイクルが挙げられる。しかし、実際の人間の生活・生産活動を支えるサイクルとしては、表 1 に示すものがより重要である。そのなかで、Stirling サイクルは、他のサイクルに匹敵する歴史をもつが、いまだ、Otto サイクルや Rankine サイクルに並ぶものにはなっていない。Stirling サイクルは、密閉/容積型の外燃機関(external combustion engine)のサイクルである。外燃機関では、熱エネルギーが作動流体の(内からではなく)外から供給される。外燃の“燃”は、字義的には燃焼を意味するが、より広くは熱エネルギー源の意味であり、このような機関では、たとえば太陽エネルギーの利用も考えられる。ごみ処理工場の発生する熱エネルギーを利用するなど、安価で環境に配慮する燃料を選ぶことも可能である。手に持てるくらいに小規模で可動型のもも可能である。Stirling サイクルは、今後ともに期待されるサイクルである。

1.6 身近な機関(エンジン)

Stirling エンジンを説明するまえに、身近な自動車のエンジン(内燃機関)のしくみとその理論サイクル(Otto サイクル)について確認する。図 4 は、小型自動車に用いられる 4 行程のガソリン火花点火機関のしくみを表すものである。ここでは、エネルギー源は作動流体のなかにある。<燃料と空気の予混合気をシリンダー内に吸気し(a b)>、<圧縮して(b c)>、<火花点火・燃焼させて(c d) 燃焼ガスを膨張させ(d e)>、<シリンダー外に排気する(f g)> という 4 行程(ピストンの 2 往復/クランクシャフトの 2 回転)を繰り返す。ここで、気づいてほしいのは、エンジンが積極的にピストンを駆動する力を発揮するのは、4 行程の内の 1 行程(膨張過程)においてだけであり、他の 3 行程では、ピストンは はずみ車の慣性力に依って従動的に動くことである。言い換えると、自動車は、スターターがないと動き出さない(同様に、これから作る Stirling エンジンも、手ではずみをつけてやらないと動き出さない)。図 5 に、Otto サイクルの  $pV$  図と  $Ts$  図を示す。ここでは、図 4 の吸気・排気部が省略され、曲線が理想化され、燃焼による物質質量(mol 数)の変化もないとして、あたかも一定量の作動流体が密閉系のなかで同一のサイクルの過程を繰り返すかのように(ゴマかして)表現されている。

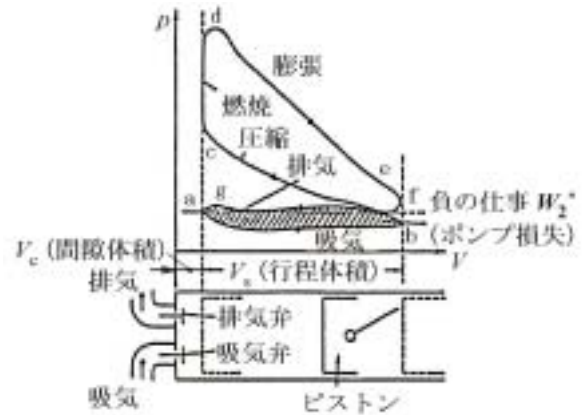


図 4.4 行程ガソリン火花点火機関

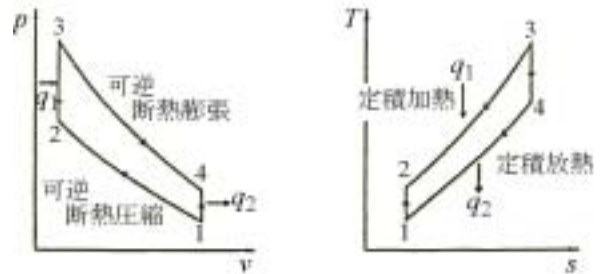


図 5. Otto サイクル ( $pV$  図と  $Ts$  図)

## 2. Stirling エンジン

### 2.1 往復運動する密閉型の外燃機関

§ 1.5 の表 1 に見たように、Stirling エンジンは、基本的に、往復運動する密閉型の外燃機関である。§ 1.6 に見たガソリンエンジンと比較すると、“往復運動する密閉型の”までは同じであるが、ガソリンエンジンの場合のようにゴマカシの“密閉型”ではなく、Stirling エンジンは厳密に“密閉型”であるのがふつうである。往復運動する外燃機関を実現するには、原理的には図 6 に示すような機構が実現できればよい。シリンダー内の気体は、暖められると膨張し、冷やされると収縮する。ピストンは往復運動する。この図はわかりやすいが、しかし、このままでは、高温熱浴と低温熱浴を 1 サイクルあたりに 2 回交換しなければならないので現実的ではない。

### 2.2 ディスプレーサー

図 6 における高温熱浴と低温熱浴の交換作業をうまく行う工夫として、流体室内に加熱部(heater)と放熱部(cooler)を設け、その間を動く可動式の

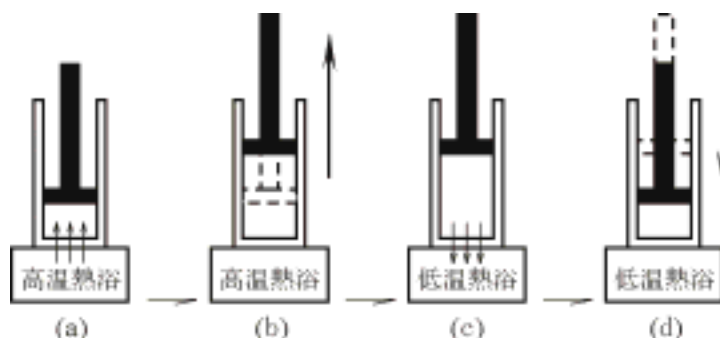


図 6. 密閉型外燃機関の考え方 [3]

物体としてディスプレーサー (displacer, DP) を置く方法が考えられる。図 7 で、加熱部では気体が加熱される。放熱部には放熱フィンなどが設けられ気体の冷却が促進される。ディスプレーサーとシリンダーの間にはすきまがあって、気体はそのすきまを行き来する。この行き来は素早く起こり、気体の温度は、流体室の全域にわたって一様になるように変化する。流体室にある気体の全体の体積  $V$  は、パワーピストン (power piston, PP) の位置によって決まり、ディスプレーサーの位置にはよらない。ディスプレーサーは、加熱部にある気体と放熱部にある気体の割合を制御する。ディスプレーサーの位置に応じて、気体は、おもに状態  $1' \rightarrow 3'$  の過程で加熱され、状態  $3' \rightarrow 1'$  の過程で冷却される。ディスプレーサーの動作のタイミングは機構的に自動化できる。すなわち、ディスプレーサーとパワーピストンの往復運動を、連結棒

(connecting rod) を介してはずみ車 (flywheel) 付きの共通の回転軸の運動に変換するとき、その回転運動の位相を、ディスプレーサーの位相の方が  $90^\circ$  だけ先行するように設定する。このディスプレーサーは力の発生には直接に寄与しない。その動きは、パワーピストンの動力とはずみ車の慣性力に従動する。いったん上り切った/下り切ったディスプレーサーやパワーピストンが、こんどは下向き/上向きに運動を始めるのは、その慣性力による。

### 2.3 再生器付きの Stirling エンジン

図 8 は、さらに再生器 (regenerator) を備えた Stirling エンジンの構造を表すものである。この図のエンジンの場合には、ディスプレーサーとシリンダーの間に気体が行き来するすきまはない。気体は、図の左側の迂回路を通してディスプレーサーの上部 (加熱部) と下部 (放熱部) の間を行き来する。迂回路には再生器が設けられている。再生器

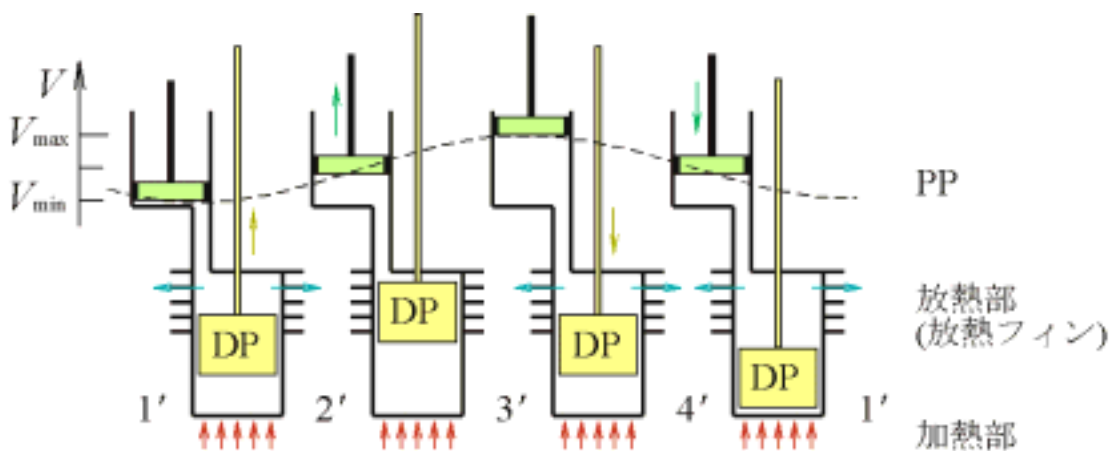


図 7. ディスプレーサー付きの外燃機関



は熱容量の大きい金網などの気体透過性の固体層であり、その層のなかには大きい温度勾配が生じる。すなわち、この再生器付きのエンジンの場合、エンジン内の気体は、理想的には、再生器の層を境にして、温度がほぼ一様に  $T_H$  である高温の気体と、温度がほぼ一様に  $T_L$  である低温の気体に二分される。その層の加熱部側の温度は加熱部の気体の温度  $T_H$  に近く、放熱部側の温度は放熱部の気体の温度  $T_L$  に近い。ディスプレイサーが上に進んで、気体が加熱部から放熱部に流れるとき、再生器を通る気体は、温度差 ( $T_H - T_L$ ) に相当する熱エネルギーをこの再生器に残して(蓄熱して)冷やされる。逆に、ディスプレイサーが下に進んで、気体が放熱部から加熱部に流れるとき、再生器を通る気体は、温度差 ( $T_H - T_L$ ) に相当する熱エネルギーをこの再生器から得て(再生加熱されて)暖められる。まとめていうと、再生器は、気体の冷却過程で放出すべき熱エネルギーの一部をいったんそこに蓄え、追って(2過程分の時間(180°分の位相)を経て)その熱エネルギーを気体の加熱に用いる蓄熱器(heat storage)・熱交換器(heat exchanger)として機能する。その結果、再生器を用いるエンジンでは、エンジンを動作させるのに必要な、気体への熱エネルギーの出入りの分の一部を、作動流体の内部での熱エネルギーのやりとりで賄うことができる。すなわち、再生器付きのエンジンの熱効率が高い。ところで、図7のエンジンでは、気体の  $p, v, T$

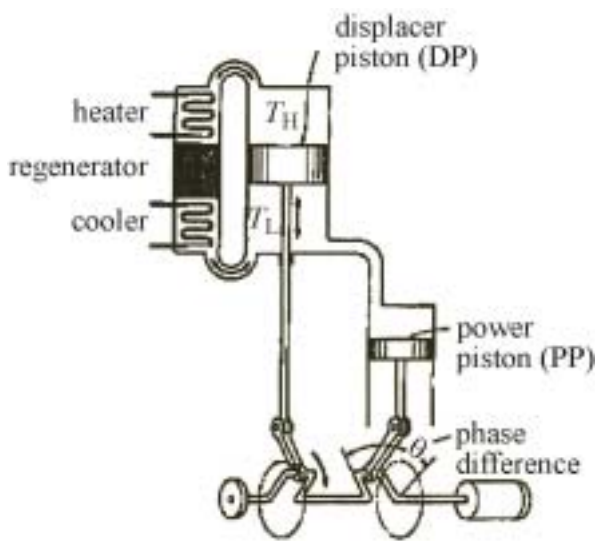


図8. 再生器付きの Stirling エンジン [3]

はエンジンの内部で一様であると見なせるものであったが、図8の再生器付きのものの場合、圧力  $p$  は流体室の全域で一様であるとしても、温度  $T$  や比体積  $v$  (あるいは質量密度  $\rho$ ) は再生器の両側でたがいに大きく異なる。そのため、図8のエンジンについて、無理やり1つずつの  $p-v$  図や  $T-s$  図を描くときには、 $T$  や  $v$  は、気体の混合平均された温度や比体積であるとして扱う。このときには、気体の質量を  $m$  として、 $v=V/m$  である。しかし、この‘無理やり’は実に乱暴なやり口であるので、図8を見せられて、次に ( $T$  や  $v$  についての断りもなく)、これがそのサイクルの  $p-v$  図や  $T-s$  図であるという図を見せられても、それで納得できるわけがない。ついては、‘そういう’ものである。教科書は、ときに不親切である。と、思って §2.4 に進んでほしい。

2.4 熱力学の理論 Stirling サイクル

熱力学の教科書には、Stirling サイクルの理論サイクルとして図9に示すようなものが示される。このサイクルは、定積加熱(1→2)、定温膨張(2→3)、定積冷却(3→4)、定温冷却(4→1)の4過程からなる。§2.3 に示したような、なにかのすぐれた熱交換手法を用いて、定積冷却過程で放出される熱エネルギーのすべてを定積加熱過程における加熱に利用することができれば、この両定積過程における熱エネルギーの収支は相殺され、このサイクルの熱効率は Carnot サイクルの熱効率に等しくなる。すなわち、サイクルの最高温度と最低温度が指定される場合には、Stirling サイクルは Carnot サイクルと同一の最高の熱効率を実現する。ただし、この理論サイクルにおける定温過程や定積過程を直接的かつわかりやすく実現する外燃機関の実機

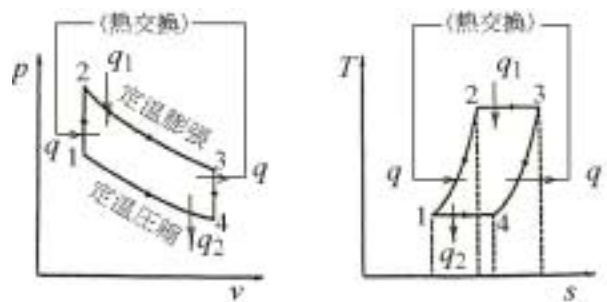


図9. 熱力学の Stirling サイクル ( $p-v$  図と  $T-s$  図)

が想定されてきたわけではない。この意味で、図 9 のサイクルは多分に理想的・非現実的なものである。図 8 のエンジンは、現実的なもののなかでは比較的 図 9 に表すものに近いサイクルをとるが、定温・定積・混合平均などに関して、その間にはかなりの距離がある。

2.5 熱力学の理想： 定温過程

理論上のことがらとして、Carnot サイクルや Stirling サイクルは、サイクルの最高温度と最低温度が指定される場合に(限り)最高の熱効率を実現するサイクルである。それは、これらのサイクルが定温過程(温度が一定の変化過程)を含み、その過程は熱エネルギーと力学的なエネルギーの変換を最高度を実現するからである。Note 1 は、このことを、状態 1 から状態 2 への定温膨張過程について説明する。この過程で、流体は加熱されるが、流体の温度は上がらない。流体の相変化がないの

に加熱しても温度が上がらないのは、いっけん不思議なことであるが、非現実的なことではない(cf. § 3.2)。逆にいうと、流体に熱エネルギーを加えることなく(断熱)膨張させると、流体の温度は下がるが、流体に適切な熱エネルギーを加えながら膨張させれば、定温膨張過程は実現できる。定温膨張過程で、流体は、その比内部エネルギーのうちの Helmholtz の比自由エネルギーの減少分  $(f_1-f_2)$  をすべて絶対仕事  $W_{12}$  [J/kg] に変換する。その比エンタルピーのうちの Gibbs の比自由エネルギーの減少分  $(g_1-g_2)$  をすべて工業仕事  $W_{t12}$  [J/kg] に変換する。外部から流体に加えらる熱エネルギー  $q_{12}$  [J/kg] は、すべて比束縛エネルギーの増加分  $T_1(s_2-s_1)$  になる。なお、Note 1 の説明は、理想気体のみならず実在気体・液体について、また、相変化があっても成立する。

Note 1. 熱力学の理想： 定温過程

一般に、熱力学の第一法則

$$dq=du+dW \qquad dq=dh+dW_t \qquad (1)$$

において、次の関係が成立する。

$$dq=Tds \qquad dq=Tds \qquad (2)$$

$$du=df+Tds+sdT \qquad dh=dg+Tds+sdT \qquad (3)$$

$$dW=pdv \qquad dW_t=-vdp \qquad (4)$$

定温変化( $dT=0$ )の場合、式(1)~(3)から、次の式が得られる。

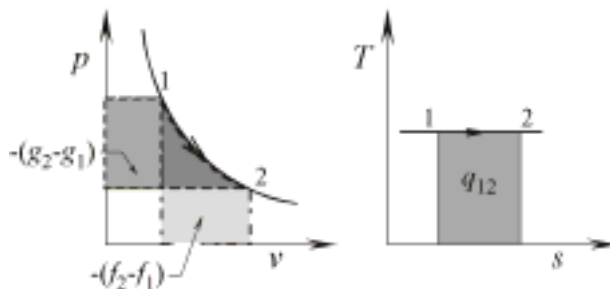
$$\underline{Tds=df+Tds+sdT+dW} \qquad \underline{Tds=dg+Tds+sdT+dW_t}$$

式(4)をあわせると、仕事については、次のとおりである：

$$\begin{aligned} dW &= -df = pdv & dW_t &= -dg = -vdp \\ W_{12} &= -(f_2-f_1) = \int_{12} pdv & W_{t12} &= -(g_2-g_1) = - \int_{12} vdp \end{aligned} \qquad (5)$$

式(2)から、熱エネルギーについては、次のとおりである：

$$\begin{aligned} dq &= d(Ts) = Tds & dq &= d(Ts) = Tds \\ q_{12} &= T(s_2-s_1) & q_{12} &= T(s_2-s_1) \end{aligned} \qquad (6)$$



3. “機械製作実習” でつくる Stirling エンジン

3.1 2 ピストン型の外燃機関

“機械製作実習” でつくる Stirling エンジンは、図 10 の図面に示すものである。図 11 には、このエンジンの動きを模式図的に示す。図 10 の突起部が外から加熱(外燃)され、エンジン内部の作動流体(空気)が加熱される。それは、図 7, 8 のエンジンとは異なり、放熱フィンもディスプレイサーも再生器(熱交換器)も明らかに(陽には)備えていない。ディスプレイサーの代わりに高温側のピストン(high temperature piston, HP) がある。このピストンは、ディスプレイサーとは異なり力を伝えることができる。図 7, 8 におけるパワーピストンは、この場合には、低温側のピストン(low temperature piston, LP) と呼ばれる。このエンジンは 2 ピストン型の外燃機関である。放熱器や再生器の機能の一部は、エンジン構造体によって代用される。このエンジンは、熱力学の教科書のもの(図 9)にはほど遠いが、Stirling エンジンとは往復運動する密閉型の外燃機関である(表 1)という基本的な理解に立てば、立派な Stirling エンジン

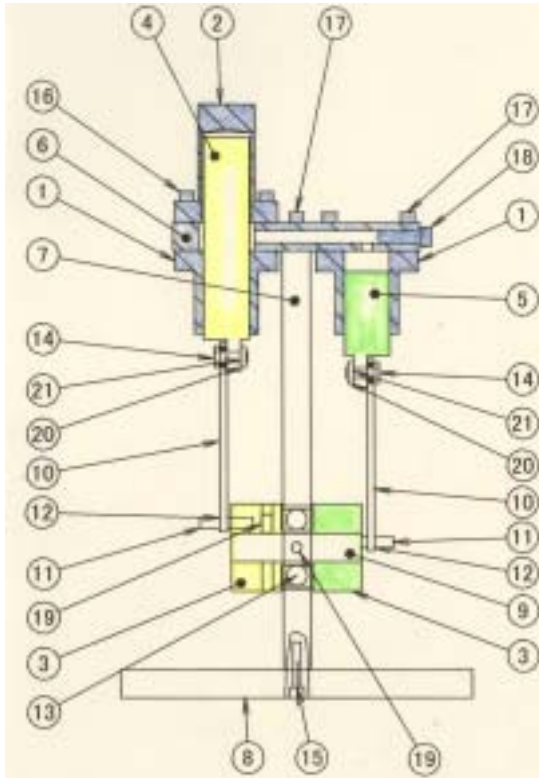


図 10. “機械製作実習” でつくる Stirling エンジン

である。そして、このようなエンジンをスターリングエンジンと呼ぶのは、機械設計製作の現場ではむしろ一般的である。すなわち、現場の理解と熱力学の講義における理解との間にはかなりの距離がある。

3.2 2 ピストン型エンジンの動作の位相図

図 11 に、“機械製作実習” でつくる Stirling エンジン(2 ピストン型外燃機関)の動作の位相図を示す。高温側ピストン(HP)と低温側ピストン(LP)がある。HP の位相が LP の位相より 90° だけ先行するように動く。図中に示す時刻が、両ピストンの動作の位相に対応する。 $z_{HP}$  と  $z_{LP}$  は、それぞれ HP と LP の位置座標である。上死点が時刻 0:00 に対応し、下死点が時刻 6:00 に対応する。時計は時計まわりに回転する。この図における  $z_{HP}$  曲線(破線)と  $z_{LP}$  曲線(実線)の間の距離が作動流体の体積  $V$  に対応する。図 11 の下部に流体室内の気体の  $p, V, T$  の変化のようすを表示する。

気体の体積  $V$  は、おもに状態 2' 3' の過程で増加し、状態 3' 4' の過程で最大  $V_{max}$  になる。状態 4' 1' の過程で減少し、状態 1' 2' の過程で最小  $V_{min}$  になる。2 つのピストンが回転の駆動力(power)を発生するのは、状態 2' 3' の過程であり、他の過程では、ピストンは慣性(inertia)に依って動く。気体の圧力  $p$  と温度  $T$  は、流体室の全域にわたって一様に変化する。温度  $T$  は、おもに状態 1' 2' の過程で増加し、状態 2' 3' の過程で最大になる。状態 3' 4' の過程で減少し、状態 4' 1' の過程で最小になる。

気体がおもに加熱(heating)されるのは、むしろ温度があまり変化しない状態 2' 3' の過程においてであり、おもに冷却(cooling)されるのは、むしろ温度があまり変化しない状態 4' 1' の過程においてである。気体の加熱・冷却という熱エネルギーの出入りと、気体の温度の増加・減少が、一対一には対応しない。それは、科学(science)における現象というより、工学(engineering)の智慧が創り出した機械の機能に属するものである。

3.3 2 ピストン型エンジンのサイクル図

さて、“機械製作実習” でつくるエンジンにおいて、作動流体は空気であり、その熱力学状態は理想気体の状態式で表される。その空気は大気圧・室温の状態にあるものを体積既知の流体室に封入するので、その質量  $m$  は評価できる。サイク



ルにおける流体室の体積  $V$  の変化は、クランク角 (あるいは位相)  $\theta$  の関数として計算できる。それゆえ、気体の圧力  $p$  あるいは温度  $T$  の変化をクラン

ク角  $\theta$  の関数として測定すれば、そのサイクルの  $pV$  図や  $TS$  図を描き、その性能を熱効率の形で定量的に評価することができるはずである。

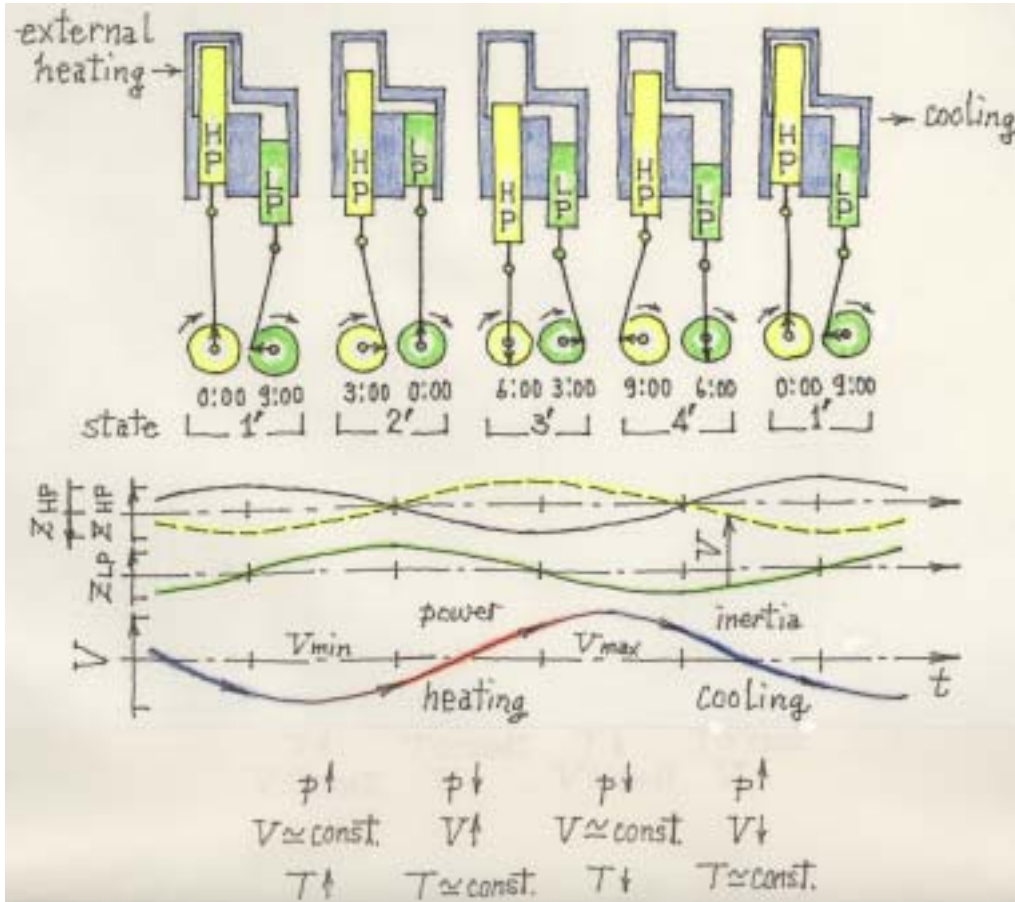


図 11.2 ピストン型外燃機関の位相図

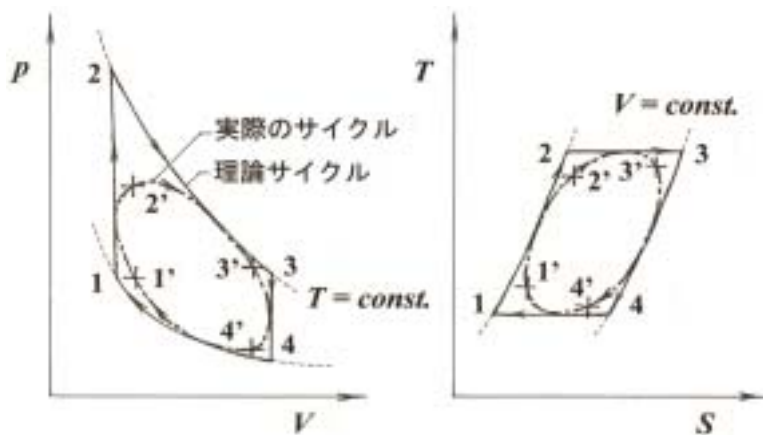


図 12.2 ピストン型の外燃機関のサイクル ( $pV$  図と  $TS$  図)

図 12 には、一般的かつアバウトに、2 ピストン型の外燃機関のサイクルの  $pV$  図と  $TS$  図を示す。Stirling サイクルの理論サイクル(実線)と実際のサイクル(一点鎖線)との違いは大きい。

#### 4. おわりに

細かいことは、あるいは定量的にはともかく、“機械製作実習”でつくる Stirling エンジンがなぜ動くのかについて納得し解ったであろうか？もし“Yes”ならよし、そうでなければ、エンジンを作りながらそれを考えて、もしエンジンが動いたら、まず、よろこんで、つぎに、“なぜ動き出したのか”を考えてみてほしい。そして、“なぜ動きつづけるのか”をより真剣に考えてみてほしい。ところで、このテキストの図 11 の位相図は、貴兄の Stirling エンジンの位相図と同じであったであろうか？

#### 謝辞 と 参考文献

このテキストを書くにあたり、本学の吉田英生教授からは貴重なご示唆・ご助言を得た。また、次の web sites を参照し、一部の図 (図 6, 8) [3]を拝借した。そもそも、この実習でつくるスターリングエンジンは、本学のオリジナルではない。web sites [4,5] には、すでに、基本的に同種のものが発表されている。ここに記して、先達の方々に感謝する。

- [1] [http://www.nmri.go.jp/eng/khirata/stirling/index\\_j.html](http://www.nmri.go.jp/eng/khirata/stirling/index_j.html)
- [2] [http://jenny.mes.titech.ac.jp/jshinozu/Engine/engine\\_j.html](http://jenny.mes.titech.ac.jp/jshinozu/Engine/engine_j.html)
- [3] <http://www.rmkooubou.mce.uec.ac.jp/contents/kisokougi/stirling/st2.html>
- [4] <http://www.bekkoame.ne.jp/~khirata/academic/seminar/index.html>
- [5] <http://www.bekkoame.ne.jp/~khirata/index.htm>

## 東北支部秋季伝熱セミナー開催報告

*A Report of Tohoku Branch Autumn Seminar on Heat Transfer*

稲村 隆夫 (弘前大学)

*Takao INAMURA (Hirotsaki University)*

日本伝熱学会東北支部で例年行われている秋季伝熱セミナーが、本年度は青森県で開催されました。その様子を報告いたします。

秋季伝熱セミナーは、例年学生さんの参加が多く、割安な会場での開催が通例化していたが、北東北ではこの時期紅葉の観光シーズンであり、有名な温泉も多いことから、せっかく遠路はるばるお出で頂くのであれば、多少割高でも気持ちの良い場所で日頃の垢を落としリフレッシュしていただく、というコンセプトでアソベの森・いわき荘で開催することとなった。いわき荘(旧国民宿舎、<http://www.iwakisou.or.jp/>)は演歌にも良く登場する岩木山の麓にあり、本年は新装オープン3年目で建物自体も非常にきれいである。また、例年この時期になると、岩木山の頂上部では紅葉が始まり、眺めもすばらしく、露天風呂も高い人気を誇っている。ただし、講演会に適した部屋がないことから、講演会は弘前大学で開催し、懇親会をいわき荘で開くこととなった。弘前大学は弘前市の中心部に位置し、いわき荘へは車で40分ほどの距離にある。

当日のスケジュールを下記に示す。

-----  
10月4日(土)

13:00~13:10 開会挨拶 日本伝熱学会東北支部  
長 三浦隆利教授(東北大学)

13:10~15:40 講演会

- ・ 力石國男教授(弘前大学)  
「積雪寒冷地の気象と地球温暖化」
- ・ 毛利邦彦氏(電源開発株)、八戸インテリジェントプラザ・技術コーディネーター  
「木質バイオマス発電を含めた分散電源の普及に対する提案について」
- ・ 永井伸樹氏(21 あおもり産業総合支援センター・コーディネーター)  
「新事業創出をサポートして - 産学連携への期待 - 」

16:00~16:40 車による移動

16:40 いわき荘到着

16:40~18:00 休憩・入浴

18:00~20:00 懇親会

10月5日(日) 朝食後解散

-----  
当日は天気にも恵まれ、ドライブには絶好の日和となった。当日の参加者は、学生さんを含め約50名で、当初の予想を上回る多くの方々に参加いただいた。

講演会では、地元弘前大学で気象を専門に研究をされている力石教授、青森県で技術の民間への移転ならびに産学官連携に携わっている毛利氏・永井氏を講師にお招きし、活発な質疑応答がなされた。北東北でも温暖化は着実に進んでいるが、積雪量はそれ程変化していないこと、八戸市は環境・エネルギー産業創造特区に選ばれ、マイクログリッドシステム構想を精力的に進めていること、産学官連携に対する青森県の取り組み、ならびに現在行われている産学官連携共同プロジェクトの紹介、は特に印象的であった。

講演会終了後、全員車で懇親会の会場に向かい、約40分ほどでいわき荘に到着した。休憩・入浴の後、午後6時より8時まで懇親会が開催された。懇親会では、セミナー実行委員長、日本伝熱学会東北支部長の挨拶に始まり、講師の先生方の紹介、乾杯の後懇談に入った。懇親会は、日頃会うことの少ない他大学の先生方・学生さん方と膝を交えて交流できるまたとない機会であり、また研究の種を探し出す良い機会でもある。懇談会は午後8時で終了したが、その後幹事室で二次会を開催し、日が変わるまで他大学の先生方と学生さんの交流が続いた。

翌日の天気も朝から良く、車でお出で頂いた方々には、帰宅までの初秋のドライブを十分楽し

んでいただいたものと思う。また、一部の先生方は、近くのゴルフコースで日頃のうっぴんを晴らしたと聞いている。

最後に、本セミナーを開催するにあたり、ご協

力いただいた青森県内の伝熱関連の先生方・学生さん、ならびに遠路はるばる青森までお出で頂いた東北支部の先生方・学生さんにこの場をお借りして御礼申し上げます。

---



行事カレンダー

行事カレンダー

本会主催行事

開催日		行事名(開催地, 開催国)	申込締切	原稿締切	問合せ先	掲載号
2004年						
5月	26日(水) ~ 28日(金)	第41回日本伝熱シンポジウム (富山国際会議場および富山県民会館, 富山市)	'04.1/16	'04.3/8	富山大学工学部 機械知能システム工 学科 第41回日本伝熱シンポジウム実行委 員会事務局 平澤良男, 喜多野一幸 thermo@eng.toyama-u.ac.jp http://www3.toyama-u.ac.jp/~thermo/ /	1月号
11月	24日(水) ~ 26日(金)	国際伝熱フォーラム International Forum on Heat Transfer(IFHT2004) (京都リサーチパーク, 京都市)	'04.2/29	'04.7/3 1	〒980-8577 仙台市青葉区片平 2-1-1 東北大学流体科学研究所 円山重直 Tel&Fax: 022-217-5243 E-mail:maruyama@ifs.tohoku.ac.jp 〒599-8531 堺市学園町 1-1 大阪府 立大学大学院工学研究科 機械系専攻 工ネルギー-機械工学分野 中部主敬 Tel: 072-254-9224 Fax: 072-254-9904 E-mail:nakabe@energy.osakafu-u.ac. jp http://www.ifht2004.energy.osakafu -u.ac.jp/	1月号

本会共催, 協賛, 後援行事

開催日		行事名(開催地, 開催国)	申込締切	原稿締切	問合せ先	掲載号
2004年						
5月	27日(木), 28日(金)	日本機械学会関西支部第268回講習会「破壊力学の基 礎と最新応用(実験実習・計算演習付き)	'04.5/20		〒550-0004 大阪市西区靱本町 1-8-4 大阪科学技術センター内(社)日本機 械学会関西支部 Tel:06-6443-2073 Fax:06-6443-6049 E-mail:j sme@soleil.ocn.ne.jp http://www.kansai.jsme.or.jp/	
5月	31日(日) ~ 6月3日 (水)	第5回混相流国際会議(ICMF2004) (パシフィコ横浜, 横浜市)	'03.9/1 (Abstract)	'04.3/2 0	〒305-8564 つくば市並木 1-2-1 産業技術総合研究所工ネルギー-利用研 究部門 竹村文男 E-mail:takemura.f@aist.go.jp http://www.jsmf.gr.jp/icmf/	
7月	19日(月) ~ 21日(水)	第32回可視化情報シンポジウム (工学院大学新宿校舎, 東京)	'04.2/27	'04.5/1 7	〒114-0034 東京都北区上十条 3-29-20-103 (社)可視化情報学会事務局 Tel:03-5993-5020 E-mail:info@vsj.or.jp http://www.vsj.or.jp/sympo2004	
7月	24日(土), 25日(日)	日本実験力学学会2004年度年次講演会 (戦災復興記念館, 仙台)	'04.4/16	'04.5/2 8	〒980-8575 仙台市青葉区星陵町 4-1 東北大学大学院歯学研究科 口腔器官 構造学分野 小西通雄 Tel:022-717-8283 Fax:022-717-8284 E-mail:konishi@anat.dent.tohoku.ac .jp http://moire.sys.wakayama-u.ac.jp/ JSEM/	
8月	5日(木) ~ 7日(土)	日本混相流学会年次講演会2004及び第23回混相流シ ンポジウム (岡山大学津島キャンパス, 岡山市)	'04.3/26	'04.6/1 1	〒700-8530 岡山市津島中 3-1-1 岡山大 学工学部機械工学科伝熱工学研究室内 日本混相流学会年次講演会2004及び 第23回混相流シンポジウム事務局 E-mail:j smf@heat6.mech.okayama-u.ac. jp http://heat6.mech.okayama-u.ac.jp/jsmf/in dex.html	



行事カレンダー

8月	9日(月) ~ 11日(水)	日本流体力学会年会 2004 (名古屋大学工学部)	'04.3/31	'04.6/1 8	日本流体力学会年会 2004 運営委員会 <a href="http://fluid.nuae.nagoya-u.ac.jp/jsfm-c/NENKAI2004/">http://fluid.nuae.nagoya-u.ac.jp/jsfm-c/NENKAI2004/</a> あるいは <a href="http://www.nagare.or.jp/">http://www.nagare.or.jp/</a>
8月	29日(日) ~ 9月3日(金)	第24回国際航空科学会議横浜大会(24th Congress of the International Council of the Aeronautical Sciences, 2004, Yokohama) (パシフィコ横浜国際会議場, 横浜市)	'03.7/31		〒105-0004 東京都港区新橋 1-18-2 日本航空宇宙学会 第24回国際航空科学会議事務局 Tel: 03-3519-4808 Fax: 03-3519-9998 e-mail: icas@jsass.or.jp <a href="http://www.jsass.or.jp/icas">http://www.jsass.or.jp/icas</a>
9月	27日(月) ~ 28日(火)	可視化情報学会全国講演会(愛媛2004) (放送大学愛媛学習センター, 松山市)	'04.5/28	'04.7/2 3	〒790-8577 松山市文京町3 愛媛大学工学部機械工学科 檜原秀樹 Tel/Fax: 089-927-9721 e-mail: vsj2004@adm.ehime-u.ac.jp <a href="http://www.vsj.or.jp/ehime/">http://www.vsj.or.jp/ehime/</a>
10月	4日(月) ~ 8日(金)	第6回原子炉熱流動と運転及び安全性に関する国際会議(NUTHOS6) (奈良県新公会堂, 奈良市)	'03.12/15 (Abstract)		e-mail: info@nuthos6.org <a href="http://www.nuthos6.org">http://www.nuthos6.org</a>
11月	11日(木), 12日(金)	AFI/TFI-2004 Fourth International Symposium on Advanced Fluid Information and Transdisciplinary Fluid Integration (仙台国際センター, 仙台市)	'04.7/15 (Abstract)	'04.8/3 1	<a href="http://www.ifs.tohoku.ac.jp/afi-tfi-2004/">http://www.ifs.tohoku.ac.jp/afi-tfi-2004/</a>
11月	13日(土), 14日(日)	熱工学コンファレンス 2004 (東北大学工学部, 仙台市)	'04.6/11	'04.9/1 0	〒980-8579 仙台市青葉区荒巻字青葉 東北大学大学院工学研究科機械知能工学専攻 熱工学コンファレンス 2004 実行委員会委員長 太田照和 e-mail: ota@cc.mech.tohoku.ac.jp <a href="http://www.e-kenkyu.com/JSME-TEC2004">http://www.e-kenkyu.com/JSME-TEC2004</a>
12月	4日(土), 5日(日)	第11回エコテクノロジーに関するアジア国際シンポジウム(ASET11) (富山国際会議場, 富山市)			〒939-8630 富山市本郷町13 富山工業高等専門学校内 ASET 事務局 袋布昌幹 Tel: 076-493-5479 Fax: 076-492-3859 <a href="http://www.toyama-nct.ac.jp/event/aset/">http://www.toyama-nct.ac.jp/event/aset/</a>

## First International Conference on Flow Dynamics

### 主催

21世紀 COE プログラム「流動ダイナミクス国際研究教育拠点」, 国立大学法人東北大学

### 趣旨

21世紀 COE プログラム「流動ダイナミクス国際研究教育拠点」は、流動ダイナミクスの発展を通じて、人類社会の持続的発展に貢献するような、高い実用展開能力と国際性を兼ね備えた人材を育成すること、また同時に流動ダイナミクス研究の世界的中核となることを目的としています。本国際会議では、複雑系の代表的事象である「流動ダイナミクス」の様々な時間・空間スケールでの現象解明、機能創成、応用に関する議論の場を設け、分野を横断する流動研究の最新の情報の発信や討論を行います。招待講演およびオーガナイズドセッションを企画するとともに、AFI-TFI 2004と同時開催で執り行いますので、多くの方々のご講演及びご参加をお待ちしています。

### 開催日・場所

2004年11月11日(木), 12日(金) 仙台国際センター(仙台市青葉区青葉山 電話 022-265-2450)

### 国際会議構成

#### 招待講演

Hideki ISHIDA (INAX Corporation) “Dynamic activity of water on the nature technology”

#### オーガナイズドセッション

[A. Highly-Coupled Flow Systems] OS1: Research and development of Japan made high performance jet plane, OS2: Nano-mega ground effect and applications, OS3: Functional fluids flow dynamics in interactive systems

[B. Shock-Wave-Driven Flow Functions] OS4: Force generation through shock wave dynamics, OS5: Alleviation of shock-induced hazards, OS6: Planetary entry flow physics

[C. Energy and Material Flows] OS7: Water Dynamics

[D. Interdisciplinary session] OS8: International Students/Young Birds Session on Flow Dynamics

### アブストラクト申し込み方法

2004年8月20日(金)締切, OS番号, 著者名, 題目, 連絡先, アブストラクト(100-200words)を記入の上, 下記電子メール宛へお申し込み下さい。詳細は, 下記ホームページをご参照願います。なお, 2004年9月3日(金)までに研究発表の採否をお知らせ致します。

### 問い合わせ先

〒980-8577 仙台市青葉区片平2-1-1 国立大学法人東北大学流体科学研究所

21世紀 COE 事務局 Tel.&Fax: 022-217-5301, E-mail: flowconf@nana.ifs.tohoku.ac.jp

ホームページ: <http://www.ifs.tohoku.ac.jp/21coe/flowconf2004/>

## 第4回高度流体情報および融合流体情報に関する 国際シンポジウム (AFI/TFI-2004)

### 主催

国立大学法人東北大学 流体科学研究所

### 趣旨

IT技術の進展によってもたらされた流体情報学と異分野・異手法の融合による融合流体情報学をテーマに、人類の永続的发展に必要な21世紀の流体力学を議論する国際シンポジウムを仙台で開催いたします。是非ご参加ください。このシンポジウムでは招待講演や口頭発表、ミニシンポジウムが開催されます。

皆様のご講演及び参加をお待ちしています。

### 開催日・会場

2004年11月11日(木)、12日(金) 仙台国際センター(宮城県)

### 参加費

10,000円(含バンケット代)

### 参加申込締切日

2004年7月15日(木)

### 講演申し込み方法

学会ホームページ(<http://www.ifs.tohoku.ac.jp/afi-tfi-2004/>)の「研究発表申し込み」欄に必要な事項を入力してください。

### 連絡先

〒980-8577 宮城県仙台市青葉区片平2-1-1

東北大学流体科学研究所

大林 茂

Tel&Fax : 022-217-5265 E-mail : obayashi@ifs.tohoku.ac.jp

21COE「流動ダイナミクス国際研究教育拠点」と同時開催で執り行います。

「伝熱」会告の書き方

## 事務局からの連絡

## 1. 学会案内と入会手続きについて

## 【目的】

本会は、伝熱に関する学理技術の進展と知識の普及、会員相互及び国際的な交流を図ることを目的としています。

## 【会計年度】

会計年度は、毎年4月1日に始まり翌年3月31日までです。

## 【会員の種別と会費】

会員種	資格	会費(年額)
正会員	伝熱に関する学識経験を有する者で、本会の目的に賛同して入会した個人	8,000円
賛助会員	本会の目的に賛同し、本会の事業を援助する法人またはその事業所、あるいは個人	1口 30,000円
学生会員	高専、短大、大学の学部および大学院に在学中の学生で、本会の目的に賛同して入会した個人	4,000円
名誉会員	本会に特に功労のあった者で、総会において推薦された者	8,000円 但し、70才以上は0円
推薦会員	本会の発展に寄与することが期待できる者で、当該年度の総会において推薦された者	0円

## 【会員の特典】

会員は本会の活動に参加でき、次の特典があります。

## 1. 「伝熱」, 「THERMAL SCIENCE AND ENGINEERING」を郵送します。

(本年度発行予定: 5, 7, 9, 11, 1, 3月号)

- ・正会員、学生会員、名誉会員、推薦会員に1冊送付
- ・賛助会員に口数分の冊数送付

## 2. 「日本伝熱シンポジウム講演論文集」を無料でさしあげます。

- ・正・学生・名誉・推薦の各会員に1部、賛助会員に口数分の部数(但し、伝熱シンポジウム開催の前年度の3月25日までに前年度分までの会費を納入した会員に限る)

## 【入会手続き】

正会員または学生会員への入会の際は、入会申込用紙にご記入の上、事務局宛にファックスまたは郵送で送り、郵便振替にて当該年度会費をお支払い下さい。賛助会員への入会の際は、入会申込用紙にご記入の上、事務局宛にファックスまたは郵送でお送り下さい。必要があれば本会の内容、会則、入会手続き等についてご説明します。賛助会員への申込みは何口でも可能です。

## (注意)

- ・申込用紙には氏名を明瞭に記入し、難読文字にはJISコードのご指示をお願いします。
- ・会費納入時の郵便振替用紙には、会員名(必要に応じてフリガナを付す)を必ず記入して下さい。会社名のみ記載の場合、入金の手続きができず、会費未納のままとなります。
- ・学生会員への入会申込においては、指導教官による在学証明(署名・捺印)が必要です。

## 2. 会員の方々へ

## 【会員増加と賛助会員口数増加のお願い】

個人会員と賛助会員の増加が検討されています。会員の皆様におかれましても、できる限り周囲の関連の方々や団体に入会をお誘い下さるようお願いいたします。また、賛助会員への入会申込み受付におきまして、A(3口)、B(2口)、C(1口)と分けております。現賛助会員におかれましても、できる限り口数の増加をお願いいたします。

## 【会費納入について】

会費は当該年度内に納入してください。請求書はお申し出のない限り特に発行しません。会費納入状況は事務局にお問い合わせ下さい。会費納入には折込みの郵便振替用紙をご利用下さい。その他の送金方法で手数料が必要な場合には、送金者側の負担にてお願い致します。フリガナ名の検索によって入金の手続きを行っておりますので会社名のみで会員名の記載がない場合には未納扱いになります。

【変更届について】

(勤務先,住所,通信先等の変更)

勤務先,住所,通信先等に変更が生じた場合には,巻末の「変更届用紙」にて速やかに事務局へお知らせ下さい.通信先の変更届がない場合には,郵送物が会員に確実に届かず,あるいは宛名不明により以降の郵送が継続できなくなります.また,再発送が可能な場合にもその費用をご負担頂くこととなります.

(賛助会員の代表者変更)

賛助会員の場合には,必要に応じて代表者を変更できます.

(学生会員から正会員への変更)

学生会員が社会人になられた場合には,会費が変わりますので正会員への変更届を速やかにご提出下さい.このことにつきましては,指導教官の方々からご指導をお願いします.

(変更届提出上の注意)

会員データを変更する際の誤りを防ぐため,変更届は必ず書面にて会員自身もしくは代理と認められる方がご提出下さるようお願いいたします.

【退会届について】

退会を希望される方は,退会日付けを記した書面にて退会届(郵便振替用紙に記載可)を提出し,未納会費を納入して下さい.会員登録を抹消します.

【会費を長期滞納されている方へ】

長期間,会費を滞納されている会員の方々は,至急納入をお願いします.特に,平成12年度以降の会費未納の方には「伝熱」「THERMAL SCIENCE AND ENGINEERING」の送付を停止しており,近く退会処分が理事会で決定されます.

3.事務局について

次の業務を下記の事務局で行っております.

事務局

《業務内容》

- )入会届,変更届,退会届の受付
- )会費納入の受付,会費徴収等
- )会員,非会員からの問い合わせに対する対応,連絡等
- )伝熱シンポジウム終了後の「講演論文集」の注文受付,新入会員への学会誌「伝熱」,論文集「THERMAL SCIENCE AND ENGINEERING」発送,その他刊行物の発送
- )その他必要な業務

《所在地》

〒113-0034 東京都文京区湯島2-16-16

社団法人 日本伝熱学会

TEL, FAX: 03-5689-3401

E-MAIL: htsj@asahi-net.email.ne.jp

HP: http://www.htsj.or.jp

(土日,祝祭日を除く,午前10時~午後5時)

(注意)

- 1.事務局への連絡,お問い合わせには,電話によらずできるだけ郵便振替用紙の通信欄やファックス等の書面にてお願いします.
- 2.学会事務の統括と上記以外の事務は,下記にて行なっております.

〒113-8656 東京都文京区本郷 7-3-1

東京大学大学院工学系研究科機械工学専攻

笠木 伸英

TEL: 03-5841-6417 FAX: 03-5800-6999

E-Mail: htsj@thtlab.t.u-tokyo.ac.jp



**寄付会費**（2004.1～2004.3.31） 8名 15,000円

資格	氏名	勤務先	資格	氏名	勤務先
正	山田 昇	東北大学	正	小山 繁	九州大学
正	藤田 恭伸	九州大学	正	桃瀬 一成	大阪大学
正	瀧本 昭	金沢大学	正	柘植 綾夫	三菱重工業（株）
正	藤井 照重	神戸大学	正	多田 寿雄	明治大学

## 日本伝熱学会正会員・学生会員入会申込み・変更届出用紙

(右の該当に を記入) 1. 正会員・学生会員入会申込書  
2. 変更名(書面による届出のみ受付け)  
(注意) ・楷書体で明瞭に記入 ・氏名にふりがなを付す  
・通信文は余白に記入 ・申込時に郵便振替にて会費納入

0	申込年月日				年			月			日	
1	会員資格	正・学										
2	氏名											
3	ふりがな											
4	生年月日	1	9		年			月			日	
5	* 勤務先・ 学校	名称										
6		〒										
7		所在地										
8		TEL										
9		FAX										
10		電子メール										
11												
12												
13	自宅	〒										
14		住所										
15		TEL										
16		FAX										
17												
18	通信先**	勤務先・自宅			自宅情報を会員名簿に記載しない...							
19	学位											
20	最終出身校											
21	卒業年次	T・S・H										
22	分専	基礎的分野	.		(下記の専門分野の番号)							
23	野門	応用分野	.									
24	学生会員の場合:指導教官名***											印

## 専門分野

## 基礎的分野

- 1: 強制対流 2: 自然対流 3: 表面張力駆動対流 4: 沸騰・蒸発・凝縮 5: 混相流  
6: 融解・凝固 7: 熱伝導 8: 放射 9: 反応・燃焼 10: 物質移動  
11: 多孔質伝熱 12: 極低温 13: 熱物性 14: 計測・可視化 15: 数値シミュレーション  
16: EHD・MHD 17: 混合物 18: マイクロ伝熱 19: 分子スケール伝熱 20: その他( )

## 応用分野

- 1: 熱交換器 2: 蓄熱 3: 冷凍・空調 4: 電子機器・情報機器 5: ヒートパイプ・熱サイフォン  
6: 航空・宇宙機器 7: 海洋機器 8: 火力発電プラント 9: ガスタービン 10: 地熱  
11: 燃料電池 12: 熱電変換 13: エネルギー貯蔵 14: 原子力発電プラント 15: 製鉄  
16: 材料・加工 17: 流動層 18: 廃棄物処理 19: 生体・人間熱科学 20: バイオ・食品  
21: エンジン 22: 住環境 23: 都市環境 24: 地球環境 25: 建築・土木  
26: MEMS 27: レーザー 28: グリーンエネルギー・小型分散エネルギー 29: その他( )

\*) 学生会員入会申込者は学校名, 学部, 学科, 研究室名, 学年(M2, D3など)を記す.

\*\*) 郵送物発送先として通信先を必ず記入する.

\*\*\*) 学生会員入会申込者は, 指導教官の署名・捺印を受ける.

\*\*\*\*) 会員名簿等作成時に自宅情報の掲載を希望しない場合はレ点をつける.

## 日本伝熱学会 賛助会員新規入会申込み届け用紙

0	申込年月日					年				月					日
---	-------	--	--	--	--	---	--	--	--	---	--	--	--	--	---

## ご記入に際しての注意

日本伝熱学会からの郵送物は代表者にお送りしておりますので、代表者の所属に変更がありましたら、書面にて事務局宛ご連絡くださるようお願いいたします。

1	会員資格	賛助会員												
2	代表者氏名													
3	ふりがな													
4	代表者勤務先	名称(所属)												
5		〒												
6		所在地												
7		TEL												
8		FAX												
9	共通・専用													
10	口数	口												
11														

## 日本伝熱学会入会のご案内

- 学会の会計年度は毎年4月1日から翌年3月末日までです。
- 賛助会員の会費は1口30,000円/年で、申し込みは何口でも結構です。申し込み口数により、次のように分けております。(3口), B(2口), C(1口)
- 会員になりますと「伝熱」「THERMAL SCIENCE AND ENGINEERING」をお申し込み口数1口につき各1部お送りします。「日本伝熱シンポジウム講演論文集」等をお申し込み口数1口につき1部無料でさしあげます。この伝熱とTHERMAL SCIENCE AND ENGINEERINGは通常、年6回(5, 7, 9, 11, 1, 3月号)発行しております。但し、日本伝熱シンポジウム講演論文集につきましては、前年度の会費を年度末までに完納された会員に限り当該年度のものを無料でさしあげます。なお、年度途中でご入会された方には残部の都合でお送りできない場合もありますので、あらかじめご承知おきください。
- 本学会では、事務作業簡素化のために会費の領収書の発行は郵便振替や銀行振込の控えをあてています。簡単な書式の領収書はご用意できますが、それ以外の場合には貴社ご指定の書式をご送付下さいますようお願い申し上げます。

申込書送付先 ; 〒113-0034 東京都文京区湯島 2-16-16  
社団法人日本伝熱学会事務局 TEL & FAX ; 03-5689-3401

## 会費の振込先 ;

- 郵便振替の場合 郵便振替口座 00160-4-14749 社団法人日本伝熱学会
- 銀行振込の場合 みずほ銀行 大岡山支店 普通預金口座 145-1517941  
社団法人日本伝熱学会
- 現金書留の場合 上記の事務局宛に御送金下さい。

広告>

センサテクノス株式会社

広告

有)テクノオフィス 3月号 更新版

広告  
日本カノマックス

## 編集後記

今月は川柳で綴ってみました。編集作業泣かせのクセ原稿が時々あります。「大した図 無いのに重い このファイル」「何か変 さてはマックで作ったな」よくあるのが遅い原稿で、「締め切り日 ほんとの締め切り いつですか」と言うのはまだ良心的、「まだですか 返った答えは 今からさ」となると版下作成に影響が出ます。ちょっとした油断でこの一年の印刷費が跳ね上がってしまい「カラーやめ ページ減らせと 上の指示」とあいになりました。しかし、特集記事のきれいな図面はやはりカラーが一番です。今月は石黒委員の企画で最先端のバイオ・メディカル系の特集を組むことができました。「ありがたや 原稿そろって ナンマイ(何枚)ダ」と手を合わせて感謝しております。

本誌への原稿の投稿、また、本誌に対するご意見・ご要望など、お近くの下記委員ないしは編集出版事務局、第42期編集出版部会委員までお寄せください。

---

副会長	太田 照和	東北大学
部会長	高田 保之	九州大学
委員		
(理事)	近久 武美	北海道大学
	北村 健三	豊橋技術科学大学
	平田 哲夫	信州大学
	藤井 照重	神戸大学
	奥山喜久夫	広島大学
(評議員)	栗山 雅文	山形大学
	稲田 茂昭	群馬大学
	花村 克悟	東京工業大学
	白樫 了	東京大学
	吉田 英生	京都大学
	石黒 博	九州工業大学
(事務)	久保田裕巳	九州大学
TSE チーフエディター		
	西尾 茂文	東京大学
TSE 出版担当		
	永井 二郎	福井大学

平成 16 年 5 月 10 日

編集出版事務局：〒812-8581 福岡市東区箱崎 6-10-1  
九州大学 大学院工学研究院 機械科学部門  
高田 保之 / 久保田裕巳  
Tel : 092-642-3398 / -3402  
Fax : 092-642-3400  
e-mail: takata@mech.kyushu-u.ac.jp



## 複写される方に

本誌に掲載された著作物を複写したい方は、日本複写権センターと包括複写許諾契約を締結されている企業の従業員以外は、著作権者から複写権等の委託を受けている次の団体から許諾を受けて下さい。なお、著作物の転載・翻訳のような複写以外許諾は、直接本会へご連絡下さい。

〒107-0052 東京都港区赤坂 9-6-41 乃木坂ビル 3F  
学術著作権協会 (Tel / Fax : 03-3475-5618)

アメリカ合衆国における複写については、次に連絡して下さい。

Copyright Clearance Center, Inc.(CCC)  
222 Rosewood Drive, Danvers, MA 01923 USA  
Phone : +1-978-750-8400 Fax : +1-978-750-4744

### Notice about photocopying

In order to photocopy any work from this publication, you or your organization must obtain permission from the following organization which has been delegated for copyright for clearance by the copyright owner of this publication.

Except in the USA

The Copyright Council of the Academic Societies (CCAS)  
41-6 Akasaka 9-chome, Minato-ku, Tokyo 107-0052 Japan  
Phone / Fax : +81-3-3475-5618

In the USA

Copyright Clearance Center, Inc. (CCC)  
222 Rosewood Drive, Danvers, MA 01923 USA  
Phone : +1-978-750-8400 Fax : +1-978-750-4744

## 伝 熱

ISSN 1344-8692

Journal of The Heat Transfer Society of Japan  
Vol. 43, No. 180

2004年5月発行

発行所 社団法人 日本伝熱学会  
〒113-0034 東京都文京区湯島 2-16-16  
電話 03(5689)3401  
Fax. 03(5689)3401  
郵便振替 00160-4-14749

Published by

The Heat Transfer Society of Japan  
16-16, Yushima 2-chome, Bunkyo-ku,  
Tokyo 113-0034, Japan  
Phone / Fax : +81-3-5689-3401

