

第3回 OUS フロンティアセミナー

「デジタルでお宝発掘！？」 ～データマイニングが導く持続可能社会～

主 催：岡山理科大学フロンティア理工学研究所

開催日時：令和4年2月25日（金）13:15～17:00

会 場：オンライン開催

ポスター：オンライン掲示 (<https://ifst.ous.ac.jp/>にアクセスしてください)

令和4年2月25日（金）9:00～3月4日（金）17:00 閲覧可能

共 催：岡山理科大学

後 援：岡山県、岡山県教育委員会

本大学で培われる科学技術と最新の知見を広く社会に還元し貢献することを目的とし、地域社会と研究交流および科学技術の普及・啓発活動の一環として、一般市民、企業関係者、学生、官公庁の皆様などを対象にした「第3回 OUS フロンティアセミナー」（一般講演会）を開催いたします。

今年度は、「デジタルでお宝発掘！？～データマイニングが導く持続可能社会～」と題して、加速化する情報化社会において蓄積される膨大なデータを解析して新たな知見を見出し持続可能社会の実現に活かす「データマイニング」について、その概要から活用例について可能な限りわかりやすくご講演頂きます。

講演プログラム

13:15-13:20 開会挨拶

岡山理科大学 副学長 平野博之 氏

13:20-14:00 データマイニングとは？—基礎から応用展開まで—

多摩大学 経営情報学部経営情報学科 今泉 忠 氏

14:05-14:45 データマイニングで病気を予測できる！？

～ビッグデータ解析がもたらす次世代医療～

岡山理科大学 獣医学部獣医学科 斎藤 文代 氏

14:45-15:00 休憩

15:00-15:40 現実世界をコピーする！3Dレーザースキャナー技術

岡山理科大学 工学部情報工学科 島田 英之 氏

15:40-16:20 コロナパンデミックで心筋梗塞が減った？！

～『生気象学』という研究分野からみえた、コロナの影響とは～

岡山理科大学 生物地球学部生物地球学科 大橋 唯太 氏 講演中止

15:45-16:25 抗生剤耐性菌の発生率には類似性があるかもしれない

岡山理科大学 フロンティア理工学研究所 牧 祥 氏

16:25-16:30 閉会挨拶

岡山理科大学 フロンティア理工学研究所 所長 赤司治夫

目 次

講 演

データマイニングとは？～基礎から応用展開まで～ ······ 1
今泉 忠（多摩大学 経営情報学部経営情報学科）

データマイニングで病気を予測できる！？
～ビッグデータ解析がもたらす次世代医療～ ······ 3
齋藤 文代（岡山理科大学 獣医学部獣医学科）

現実世界をコピーする！3Dレーザースキャナー技術 ······ 5
島田 英之（岡山理科大学 工学部情報工学科）

抗生素耐性菌の発生率には類似性があるかもしれない ······ 6
牧 祥（岡山理科大学 フロンティア理工学研究所）

ポスター発表

Antibacterial Activity of Metal Complexes of Sugar-conjugated Fluorochlorin Derivatives	10
Haruo Akashi and Narumi Fujii (Okayama University of Science)	
The absence of high-pressure metamorphism in the inverted Barrovian metamorphic sequences of the Arun area, eastern Nepal and its tectonic implication	11
Takeshi Imayama, Shoji Uehara (Okayama University of Science) , Harutaka Sakai (Kyoto University) , Koshi Yagi, Chiaki Ikawa (Hiruzen Institute for Geology and Chronology) , Keewook Yi (Korea Basic Science Institute)	
薬剤スクリーニング用途を指向した3次元細胞凝集塊作製法の開発	12
岩井良輔, 草加直幸 (岡山理科大学)	
医療用 DLC 膜のためのアーク抑制型 HiPIMS 法による 膜特性制御技術の開発	13
福江紘幸, 中谷達行 (岡山理科大学) , 岡野忠之, 黒岩雅英 (東京電子株式会社) , 國次真輔 (岡山県工業技術センター) , 太田裕己, 米澤健 (ケニックス株式会社)	
Si-DLC コーティングによる生体吸収性ステントの溶出速度制御	14
田中啓太, 中谷達行, 清水一郎 (岡山理科大学), 和田晃 (日本医療機器技研)	
地磁気を用いた遺跡や岩石・地層の年代推定	15
畠山唯達, 北原優 (岡山理科大学)	
Simulation of isotope redistribution in a contact aureole - Excess argon wave	16
Hironobu Hyodo (Okayama University of Science)	
宇宙線生成 ^{39}Ar を使った月表面の K-Ar 年代分布測定の可能性について	17
兵藤博信, 竹島裕子, 板谷徹丸 (岡山理科大学)	

パソコン作業が多い人にみられる自覚症状と特徴・・・・・・・・・・・・・・・・18

牧祥（岡山理科大学）,

初田泰敏（大阪大谷大学）,

今泉忠, 岡太彬訓（多摩大学）

タンパク質結晶を液中に浮上させたまま成長させる方法・・・・・・・・・・・・22

牧祥（岡山理科大学）,

廣田憲之（国立研究開発法人 物質・材料研究機構）,

萩原政幸（大阪大学）

データマイニングとは？-基礎から応用展開まで-

今泉 忠（多摩大学 経営情報学部 経営情報学科）

1. はじめに

2020年年頭からの身近な話題としては、COVID-19が挙げられよう。2021年7月頃からはウィルス対応ワクチンの接種が進んだが、2021年11月頃から「オミクロン株 B.1.1」のような変異種が拡大発散して、別の不安な面が増えている。そこで、ウィルスがさまざまに変異することを考えて、感染率と重症化率に注目してみよう。2020年5月9日からの新規感染者数などのオープンデータは47都道府県と全国について公開されており、誰でも利用できる。例えば、岡山県、兵庫県、広島県、大阪府での重症患者数の推移数は図1のようになっている。

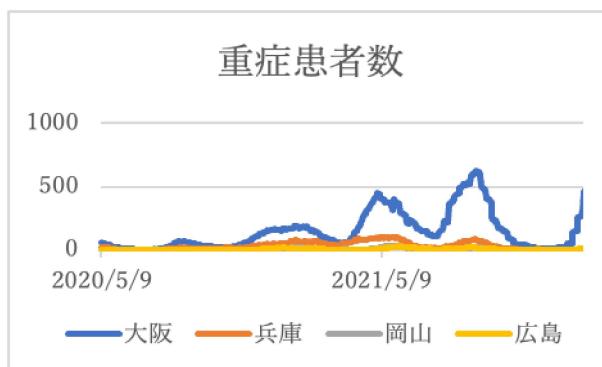


図1：重症患者数の推移

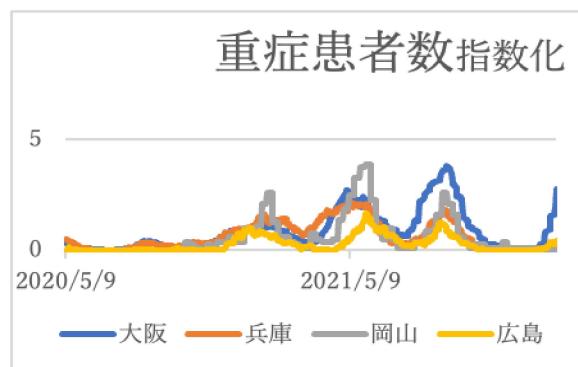


図2：重症患者数の指数
(2021/01/01での数を1として)

岡山県に着目すると図1では他に比べて重症患者数は小さいが、人口など考慮した図2の指数化データでは、重症患者数指数は、他に比べて比較的大きくなっている。

では、将来の状態について予測してCOVID-19に起因するような社会的な課題を解決したいという観点から、このデータ図1と図2から何を読み取れるかということを考えると不十分であることがわかる。つまり、解決のためには、「現在の状況をもとに未来の課題を解決するために、どのように過去のデータを活用する」という立場から考える必要がある。感染について考える場合に、もし何らかの予測モデルを適切なデータに対して用いることができれば、未来の振る舞いへの対応ができるのではないかと考えられる。例えば、ナイチングールはクレミア戦争での死者データを整理して「コウモリの翼」と呼ばれるグラフを作成して、ロンドンでの衛生的な課題の解決に役立てた。COVID-19でのデータの処理でのアプローチを考えると、研究者がデータからパターンを発見するという記述的（データドリブン）アプローチであるが、一方、そのようなデータが発生するプロセスをもとに説明する推測的（仮説検証型）アプローチもある。現在のような複雑化してきている社会では両方のアプローチから得られる知見を用いる必要がある。

2. データマイニングから始める

では、我々が扱うデータについて考えると、「データは21世紀の石油」とも考えられ、我々が未来の課題を解決するという点からは「データを変換して得られる情報は21世紀のエネルギー」と解釈できよう。この場合に、「石油が重要か石油を精製する製油所が重要か」として考えると「如何に良いエネルギー製品に変換するか」が重要であることがわかる。

このようなデータを変換する（扱う）手法としては「データマイニング(Data Mining)」から始ま

第3回 OUS フロンティアセミナー：令和4年2月25日（金）

り、最近では深層学習（Deep Learning）という手法に代表されるようなAI手法の開発の流れがある。データマイニングは、1996年に初出の語であり「大量のデータから統計学や人工知能などの分析手法を駆使して、知識を見出すための技術である」との説明がなされることが多いが”Mining”という語からは「整理されていないデータから、予想されていなかった利用可能な知識を掘り起こす」という説明が適切であろう。「整理されていないデータ」とは大規模で構造化されていないデータであることを示唆しており、そのために、これ以前に開発されていた分析手法の適用が困難であった。その後、どのように「知識」を掘り起こすについて、技術的な発展はなされてきている。この場合に、「変換スピードでは、圧倒的にAIが速い！」のは当然で、その精度は高めることができる。しかし、何の「知識」については不十分である。従来、データは、本当の姿に衣を被っている、つまり、

$$\text{データ} = \text{本当の値} + \text{誤差} \quad \text{または} \quad \text{本当の分布} = \text{データ} + \text{誤差}$$

として扱われてきた。いずれにしても、データから本当の値（分布）を推定するというアプローチである。しかし、現代では、データ収集とデータ生成で大きな問題が生じている。つまり、はじめから、異なる本当の姿を想定して、それに対応したデータを収集したり生成したりすることが容易になってきているのである。「石油である」と思ったが、「人造石油のようなもの」であった場合である。例えば、スマートフォンなどでの個人認証アルゴリズムでは、人間の顔などを学習させるが、学習データに偏りがあると思われる結果が生じる。何の「知識」を得るのか、つまり、データの背景情報を踏まえて「データにもとづいてモデルを考え」科学的に課題解決を図るデータサイエンスからのアプローチが重要となる。

3. データ間のつながり

先の COVID-19 の新規感染者数について、岡山県に隣接した県間で相関係数を求めて調べると、表1のようになった。2つの行政区分間のパターンが似ていると表の値は 1.00 に近くなる。ただし、データは 2020 年 5 月 9 日以降を用いた。

表1：近接府県間の相関行列

新規	全国	大阪	兵庫	岡山	広島	香川
全国	1.000					
大阪	0.977	1.000				
兵庫	0.972	0.990	1.000			
岡山	0.966	0.955	0.960	1.000		
広島	0.875	0.880	0.858	0.867	1.000	
香川	0.962	0.944	0.953	0.957	0.832	1.000

コロナ株の感染率などを無視しているので不適切部分があるが、大まかであるが、傾向についての基本情報は得られたと考えられる。

4. まとめ

データマイニングに関連した事柄について述べた。分析手法は「秒進分歩」で発展している。一方、データはそれ以上のスピードで収集されている。”Garbage In, Garbage Out”とは昔から言われているが、何が”Garbage”であるかわからない時代が来ているとも考えられる。その点からも、個人それぞれが適切にデータ間の繋がりを予想できる力や直観力の育成がさらに重要ななるであろう。

データマイニングで病気を予測できる！？ ～ビッグデータ解析がもたらす次世代医療～

齋藤 文代（岡山理科大学 獣医学部獣医学科）

1. はじめに

ここ最近、AI（artificial intelligence、人工知能）という単語を日常的に耳にするようになつたため、新しい科学技術だと思う方も多いかも知れないが、1950～60年代にはAI研究が始まっており（第一次AIブーム）、冬の時代を経て現在は第三次AIブームであると定義されている。さらに、新AI時代に突入し、AIなどの技術が人間より賢い知能を生み出す事が可能になる時点：シンギュラリティ（Singularity、技術的特異点）に達するのではという見方も現実味を帯びてきてている。我が国では2021年にデジタル庁が設置され、「ビッグデータ」、「データマイニング」などの単語を多く見聞するようになった一方で、実際にこれらが我々の日常生活にどう活かされているか？については、あまり知られていない部分も多い。

医療分野ではAIなどのデータ解析技術を早い段階から積極的に取り入れてきており、既に実用化されているものも多い。さらに、新AI時代に入り、病気に至る前の日常的な身体データ（学校検診、食事、運動など）から、将来起こり得る疾病リスクを若年期から予測し、生活習慣の改善に活かすというプロジェクトも既に始まっている。

本発表では、医療分野に関して、①創薬・安全性、②早期発見、③病気の診断に分け、データ解析技術をベースに既に実用化されている技術やツールを中心に紹介し、さらに、④予防医療として、ビッグデータ解析がもたらす次世代医療として、データマイニングでどこまで病気を予測できるか？の展望を示す。

2. 医療分野におけるデータ解析技術の活用例（図1）

①創薬・安全性（高い薬効、低い毒性）： 創薬では、候補薬剤の絞り込み段階で構造的に類似した化合物の薬効や毒性について予測するために、50年以上前から QSAR (Quantitative Structure Activity Relationship、定量的構造活性相関) が使われている。最近では、PubChem や ChEMBLなどの低分子化合物データベースと深層学習を組み合わせ、低分子化合物を生成する AI ツールとして、REINVENT が開発された¹⁾。これにより、専門家に頼っていたドラッグデザインを AI が担うことになり、大幅なコスト削減に繋がることが期待されている。

医薬品の前臨床段階では様々な毒性試験が行われるが、発がん性試験は実験動物に化合物を2年間投与し、数億円以上かかるため、毒性評価の律速となっている。そこで、我々は、遺伝子発現プロファイルから早期に発がん性が予測できるシステム：CARCINOscreen[®]を開発した²⁾。これにより投与期間は24分の1、コストは

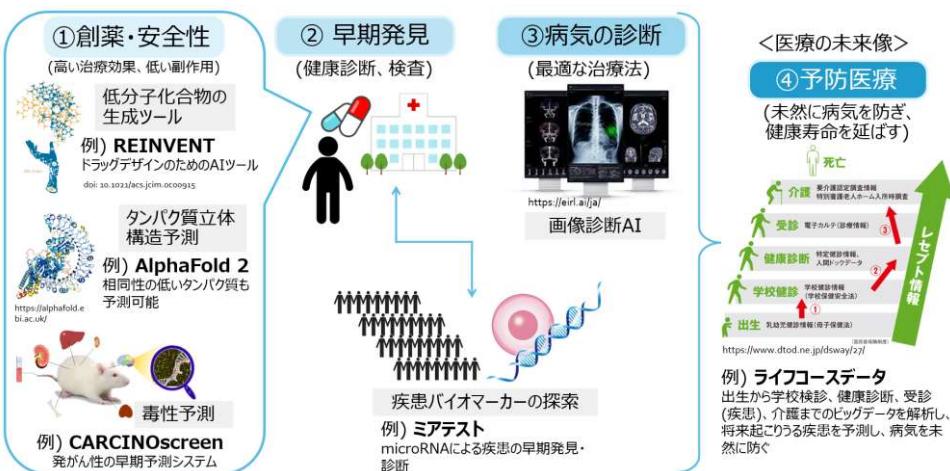


図1 医療分野におけるデータ解析技術の活用（代表例）

第3回 OUS フロンティアセミナー：令和4年2月25日（金）

100分の1まで圧縮することができた。このシステム開発では膨大な遺伝子発現量データから機械学習を用いてデータマイニングし、発がん性の予測マーカー遺伝子の絞り込みを行っている²⁾。

②早期発見（健康診断など）：病気リスクが高まる世代に入ると定期的な健康診断を受診するようになるが、一般的な検査では発見されない疾患も数多くある。特にがんは早期発見が必要不可欠であるため、早期バイオマーカー探索では様々な研究がなされている。マイクロアレイを用いた膨大な microRNA データのデータマイニングから、血液中の microRNA 量とがんが関連することが見いだされ³⁾、乳がんや膵臓がんなど画像検査では確認できない「ステージ0」レベルでも極めて早期にがんを発見することが可能となっている。

③病気の診断：病気の診断に用いられる画像診断や内視鏡検査への AI 技術の応用は比較的進んでいる。患者の画像データをビッグデータとして AI に機械学習させ、診断精度の向上と読影時間短縮が図られている。胃がんの内視鏡検査では 90%以上の精度で検出できるようになっており⁴⁾、胸部 X 線やマンモグラフィ、CT や MRI で撮影した肺や頭部の画像で異常を検出する技術開発も進んでいる。

④予防医療（未然に病気を防ぎ、健康寿命を延ばす）：次世代医療として注目されているのが、出生（母子手帳、乳幼児健診）から学校健診を経て、健康診断、介護までの一連の超ビッグデータを「ライフコースデータ」としてデータベース化し、そこから様々な疾患関連因子を探索することで、未然に病気を防ぎ、予防医療へと発展させる取り組みがすでに始まっている（京都大学デジタルヘルス学講座）。2020年1月時点での母子保健（4万5000人）、学校健診（全国150自治体、14万人）、電子カルテ（186医療機関、2000万人）などのデータが集められ、児の発育に関する疫学研究やレビューリポート型認知症に関する研究など多種多様な研究が進められている。これらの研究成果が得られれば、日常的なデータから病気リスクを AI 予測でき、未然に病気を防ぐもしくは発症を遅らせるなど個々の健康寿命を延ばすことに繋がる可能性が期待できる。

3. 最後に

コンピューター開発や情報処理技術の向上により、ここ10年余りで飛躍的にデータ解析分野が発展し、早期発見や診断技術の向上に加えて、予防医療の現実性も見えてきた。「ビッグデータ」といっても明確な定義はなくデータ量や内容は多様であるが、日々の研究でも人の眼で見て解析できない大量データが明らかに増えてきた。それらの（ビッグ）データから目的とする分子を選び出すデータマイニング技術は今後ますます一般化すると思われる。獣医学部ではヒト検体を直接扱う機会は少ないものの、CARCINOscreen[®]など実験動物を用いた毒性予測や、伴侶動物（イヌやネコ）を用いたフレイル研究など様々な疾患研究を行っており、この成果をヒトへ外挿することも重要となっている。これらの研究においてもデータマイニングは必要不可欠な技術であるため、ワンヘルスとしてヒトと動物の健康寿命の向上に貢献したい。

4. 参考文献

- 1) Blaschke T, et al: J Chem Inf Model. 60:5918–5922. doi: 10.1021/acs.jcim.0c00915 (2020)
- 2) Saito F, et al: J Toxicol Sci. 41:383–90. doi: 10.2131/jts.41.383 (2016)
- 3) Yamamoto Y, et al: Hepatol Commun. 4:284–297. doi: 10.1002/hep4.1451 (2019)
- 4) Hirasawa T, et al: Gastric Cancer. 21:653–660. doi: 10.1007/s10120-018-0793-2 (2018)

現実世界をコピーする！3Dレーザースキャナー技術

島田英之（岡山理科大学 工学部 情報工学科）

3Dレーザースキャナーは、人体に害のないレーザーを物体に照射して、物体表面の立体形状をきわめて正確に写し取ることができる計測装置です。三脚に取り付けて地面に置く、持ち歩く、台車に載せて押す、車に取り付けて走る、そして飛行機やヘリコプターやドローンに取り付けて上空からスキャンすることもできます。そのため、一般的な測量業務はもちろんのこと、道路、橋、トンネルなどの重要なインフラの機能維持などにおいても、3Dレーザースキャナーは重要な役割を果たしています。

しかし、ただスキャンしただけでは単に3次元座標データの巨大な塊が得られるにすぎません。そのデータの塊の中から有用な情報、つまり「お宝」をどうやって掘り出すかという分析の方法についても考えなければなりません。今回は、デジタルデータの中から「お宝」を見つけることについての私なりのお話から始まって、3Dレーザースキャナーの基本的な原理、その周辺技術などについてお話しします。特に、思わぬご縁をいただいたことから始まった車載レーザースキャナーのデータ処理や活用については、10年以上取り組んできましたことから、実演を交えつつさまざまな事例を紹介させていただこうと思います。

近年の3Dレーザースキャナーは、1秒間に100万点以上の3次元座標を取得できるほどに高性能化が進む一方で、あまりにデータ量が膨大なために、データの扱いや分析も難しくなるばかりです。その問題に対する最近の取り組みについてもお話しします。



抗生素耐性菌の発生率には類似性があるかもしれない

牧 祥（フロンティア理工学研究所）

1. はじめに

抗生素とは抗菌作用を利用した薬剤のことと、一般には抗生物質ともよばれる。20世紀最大の発明の一つであり、感染症の被害から多くの人命を救ってきた。しかし抗生素は、通常、数年～10数年で耐性菌が出現し、薬効が無力化されていく。耐性菌の出現と新薬開発のいたちごっこはコロナ禍の今日でも続いている。耐性菌の発生がまだほとんど無い新薬の抗生素ならば、それを投与すると感染症はほぼ克服できる。しかし耐性菌が蔓延している疾病の場合は、どの抗生素を投与すべきか選択するのは非常に難しい作業になる。臨床現場では患者への本格投与の前に抗生素を塗布した培地に患者の痰や唾液を滴下して薬効検査を行う。もし菌が発現しなければ、その抗生素は有効なので投与可能と判断する。逆にもし菌が発現すれば、それは抗生素が効かなかつたことを意味するので、別の抗生素を選択せねばならなくなる。もし2回目の抗生素でも耐性が確認された場合は、その患者は複数の抗生素に耐性がある菌に罹患していることを意味する。こうした危険な耐性菌を交叉耐性（cross-resistance）として区別し、その発生率を交叉耐性率（cross-resistance rate; CCR）という。耐性菌はいつどこで発生するか誰にも分からぬ。交叉耐性率も国、地域、季節、病院で異なり、変動する。耐性菌の感染防止の観点から、交叉耐性率の変動は常に監視しなければならないが、交差耐性に注目したデータ解析研究は極めて少ないので実情である。著者は大阪大谷大学の研究者と共に、交叉耐性のデータを一元的に集約し、瞬時に可視化する方法を提案している[1-4]。今回のOUSセミナーでは、特に交叉耐性率のデータマイニング解析で判明した新しい知見に関する報告を行う。

2. 交叉耐性率

交叉耐性率は、抗菌薬 A と抗菌薬 B のそれぞれに耐性(Resistance)を示した件数 $N(R_A \cap R_B)$ が分数の分子に来る。

抗菌薬 A を先に投与したが耐性があったので抗菌薬 B を投与した。しかし B も耐性菌だったとする。この場合、分数の分母は $N(R_A)$ となり、交叉耐性率 $CRR_{A \rightarrow B} (%)$ は以下の式となる。

$$CRR_{A \rightarrow B} = \frac{N(R_A \cap R_B)}{N(R_A)} \times 100$$

抗菌薬 B を先に投与したが耐性があったので抗菌薬 A を投与した。しかし A も耐性菌だったとする。この場合、分数の分母は $N(R_B)$ となり、交叉耐性率 $CRR_{B \rightarrow A} (%)$ は以下の式となる。

$$CRR_{B \rightarrow A} = \frac{N(R_A \cap R_B)}{N(R_B)} \times 100$$

つまり、交叉耐性率のデータ行列は、条件付確率を行列成分とする非対称な正方行列になる。交叉耐性率のデータ行列は、行データから測った列データまでの距離尺度と、列データから測った行データまでの距離尺度が異なることを示唆しており、岡太・今泉が考案した非対称行列データの類似度を評価するデータマイニング手法（Nonmetric Asymmetric Multidimensional Scaling; NAMS）[5]が適用出来ると考えた。本手法を医薬臨床分野のデータに適用したのはこれが初めての試みである。

第3回OUS フロンティアセミナー：令和4年2月25日（金）

Table 1 交叉耐性率のデータ. 堺市立総合医療センターで発生した緑膿菌の交叉耐性率

Base antimicrobial	Cross resistant rate (%) to base antimicrobial (resistant strains / total strains)											
	PIPC	PIPC/TAZ	CAZ	CPZ/SBT	CFPM	IPM	MEPM	AZT	AMK	GM	CPFX	LVFX
PIPC	-	37.5 (6/16)	62.5 (10/16)	68.8 (11/16)	50 (8/16)	43.8 (7/16)	43.8 (7/16)	81.3 (13/16)	18.8 (3/16)	50 (8/16)	31.3 (5/16)	50 (8/16)
PIPC/TAZ	85.7 (6/7)	-	100 (7/7)	71.4 (5/7)	71.4 (5/7)	42.9 (3/7)	42.9 (3/7)	85.7 (6/7)	0 (0/7)	42.9 (3/7)	28.6 (2/7)	57.1 (4/7)
CAZ	66.7 (10/15)	46.7 (7/15)	-	73.3 (11/15)	53.3 (8/15)	40 (6/15)	40 (6/15)	73.3 (11/15)	20 (3/15)	46.7 (7/15)	40 (6/15)	60 (9/15)
CPZ/SBT	55 (11/20)	25 (5/20)	55 (11/20)	-	45 (9/20)	30 (6/20)	35 (7/20)	85 (17/20)	15 (3/20)	40 (8/20)	40 (8/20)	60 (12/20)
CFPM	42.1 (8/19)	26.3 (5/19)	42.1 (8/19)	47.4 (9/19)	-	21.1 (4/19)	26.3 (5/19)	52.6 (10/19)	42.1 (8/19)	68.4 (13/19)	63.2 (12/19)	73.7 (14/19)
IPM	33.3 (7/21)	14.3 (3/21)	28.6 (6/21)	28.6 (6/21)	19 (4/21)	-	52.4 (11/21)	33.3 (7/21)	19 (4/21)	33.3 (7/21)	28.6 (6/21)	33.3 (7/21)
MEPM	46.7 (7/15)	20 (3/15)	40 (6/15)	46.7 (7/15)	33.3 (5/15)	73.3 (11/15)	-	40 (6/15)	26.7 (4/15)	46.7 (7/15)	46.7 (7/15)	46.7 (7/15)
AZT	41.9 (13/31)	19.4 (6/31)	35.5 (11/31)	54.8 (17/31)	32.3 (10/31)	22.6 (7/31)	19.4 (6/31)	-	16.1 (5/31)	32.3 (10/31)	35.5 (11/31)	48.4 (15/31)
AMK	16.7 (3/18)	0 (0/18)	16.7 (3/18)	16.7 (3/18)	44.4 (8/18)	22.2 (4/18)	22.2 (4/18)	27.8 (5/18)	-	94.4 (17/18)	50 (9/18)	44.4 (8/18)
GM	19.5 (8/41)	7.3 (3/41)	17.1 (7/41)	19.5 (8/41)	31.7 (13/41)	17.1 (7/41)	17.1 (7/41)	24.4 (10/41)	41.5 (17/41)	-	24.4 (10/41)	26.8 (11/41)
CPFX	17.2 (5/29)	6.9 (2/29)	20.7 (6/29)	27.6 (8/29)	41.4 (12/29)	20.7 (6/29)	24.1 (7/29)	37.9 (11/29)	31 (9/29)	34.5 (10/29)	-	86.2 (25/29)
LVFX	27.6 (8/29)	13.8 (4/29)	31 (9/29)	41.4 (12/29)	48.3 (14/29)	24.1 (7/29)	24.1 (7/29)	51.7 (15/29)	27.6 (8/29)	37.9 (11/29)	86.2 (25/29)	-

3. 解析データ

解析データは堺市立総合医療センターで発生した緑膿菌の交叉耐性率である。抗生素には作用機序が異なるさまざまな「系統」が存在する。使用した抗生素はペニシリン系のピペラシリン(PIPC)とダゾバクタム・ピペラシリン(PIPC-TAZ)、モノバクタム系のアズトレオナム(AZT)、セフェム系のセフタジジム(CAZ)、セフェビム(CFPM)、スルバクタム・セフオベラゾン(CPZ-SBT)、カルバペネム系のイミペネム(IPM)とメロペネム(MEPM)、ピリドンカルボン酸系のシプロフロキサシン(CPFX)とレブフロキサシン(LVFX)、アミノグリコシド系のアミカシン(AMK)とゲンタマイシン(GM)である。ペニシリン系、モノバクタム系、セフェム系、カルバペネム系は細胞壁合成阻害、ピリドンカルボン酸系はDNA阻害、アミノグリコシド系はタンパク質合成阻害の機序を持つ。

データ収集期間は2013年1月1日から2018年12月31日までで、毎月データを集計した。この集計はChansという独自のソフトを開発して行った[1,2]。2015年7月1日に病院が2キロメートル移転するというイベントがあり、移転前後の変化にも注目しながらデータの類似性を二次元布置で可視化した。

本研究は大阪大谷大学薬学部生命倫理委員会で審査し、研究の承認判定を受けた(大阪大谷大学第BE-0054-20号)。また堺市立総合医療センターの倫理委員会でも審査し、承認判定を受けた(No.H30-119)。氏名等の個人情報はコード化された状態で提供され、電子データのみを解析に使用した。従って個人が特定されたり不利益を被ったりすることは起こらない。

第3回 OUS フロンティアセミナー：令和4年2月25日（金）

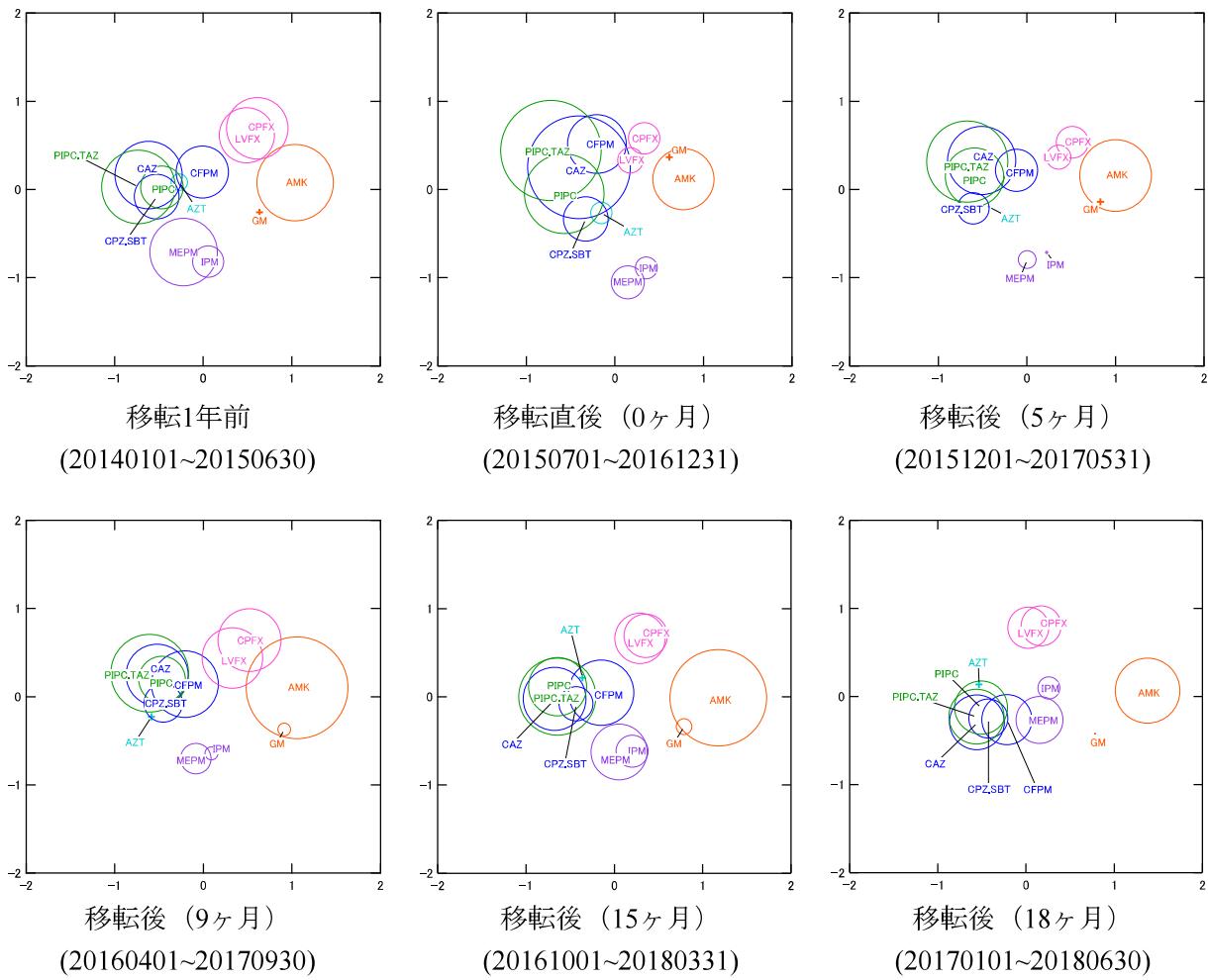


Fig. 1 緑膿菌の交叉耐性率の NAMS による解析結果。同じ系統の抗生剤は同一色で描画した。移転直後にセフェム系やペニシリン系の抗生剤の円の直径が一時的に大きくなつたが、5 カ月後には移転前の状態のほぼ戻つた。基本的な布置の配置はほぼ同じで、高い頑健性が示唆された。

4. 解析結果と考察

Fig. 1 に緑膿菌の交叉耐性率の NAMS による解析結果を示す。いずれもデータを時系列に解析したもので、各円同士の距離が近いほど類似性が高いと評価する。また円の直径は影響力の程度を示し、小さいデータ円ほど他のデータに影響を与える程度が大きいことを示している。したがって大きな円の抗生剤は小さな円の抗生剤の影響を強く受けていることを示す。

解析の結果、同系統の抗生剤は、互いに近い布置に配置された。この傾向は一時的なものではなく、病院の移転前後で布置が少し変化しても、5 カ月後にはほぼ移転前の配置に戻り、その後、安定して推移した。このことから交叉耐性率のデータは比較的頑健である可能性が高い。

さらに抗生剤の種類や系統が変わっても、作用機序の近い抗生剤同士は、互いに近い布置に配置された。これは交叉耐性率の類似性が作用機序の類似性を反映していることを示しており、当初全く予想していなかった興味深い知見であった。同様の NAMS 解析は緑膿菌以外（3 種）でも行ったが、いずれも同様の安定した布置の推移を確認した。今後、広範な医療機関と情報共有することで同様の大規模医療データを集約処理できれば、NAMS 結果を汎用的な医療ツールとして利用可能になるかもしれない。あるいは薬剤投与の際の新指標としての可能性も秘めているとい

第3回 OUS フロンティアセミナー：令和4年2月25日（金）

える。

課題としては、解析者が臨床データの背景などの情報をほとんど持っていないことである。仮に面白い結果が出たとしても布置の特徴を後から解釈するしか方法がないので、因果の検証や解明が難しいのである。そのため複数の検査と組合せ、データマイニングの結果を傍証として利用できれば NAMS の可能性は大きく開拓されると考える。

参考文献

- [1] Y. Hatsuda, S. Maki, Y. Ishimaki, K. Nagai, S. Omotani, J. Mukai, M. Taniguchi, and M. Myotoku, “Development of a new correlation diagram to visualize the trends of antimicrobial cross-resistance”, *International Journal of Biomedical Soft Computing and Human Sciences* **24** (1), pp. 39-48 (July, 2019).
- [2] Y. Hatsuda, T. Ishizaka, N. Koizumi, Y. Yasui, T. Saito, S. Maki, S. Omotani, J. Mukai, T. Tachi, H. Teramachi, M. Myotoku, “Influence of analysis conditions for antimicrobial susceptibility test data on susceptibility rates”, *PLOS ONE* **15**(6), e0235059 (16 pages) (June, 2020).
- [3] Y. Hatsuda, T. Ishizaka, N. Koizumi, Y. Yasui, T. Saito, S. Omotani, S. Maki, H. Teramachi, and M. Myotoku, “Monitoring antimicrobial cross-resistance with cross-resistance rate correlation diagrams: Changes in antibiotic susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* due to hospital relocation”, *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* **45**, (13 pages), (October 2020).
- [4] Y. Hatsuda, S. Maki, T. Ishizaka, S. Omotani, N. Koizumi, Y. Yasui, T. Saito, M. Myotoku, A. Okada, and T. Imaizumi, “Visualization of cross-resistance between antimicrobials by asymmetric multidimensional scaling”, *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* **46**, (15 pages), (November 2021).
- [5] A. Okada, and T. Imaizumi. “Developing a layout of a supermarket through asymmetric multidimensional scaling and cluster analysis of purchase data between data science and applied data analysis”, Berlin: Springer-Verlag, pp. 587-594 (2003).

Antibacterial Activity of Metal Complexes of Sugar-conjugated Fluorochlorin Derivatives

○ Haruo Akashi (Okayama University of Science), Narimi Fujii (Okayama University of Science)

1. 概要

我々は、糖連結フッ素化ポルフィリン、**H₂TFPP-Sugar** (**H₂TFPP** = **5,10,15,20-tetrakis(pentafluorophenyl)porphyrin**)、および糖連結フッ素化クロリン、**H₂TFPC-Sugar** (**H₂TFPC** = **5,10,15,20-tetrakis(pentafluorophenyl)chlorin**)の合成と光機能性（一重項酸素発生能等）および、光毒性の糖依存性について報告してきた[1]。また、我々は糖連結フッ素化クロリンを配位子とする金属錯体**M(TFPC)-Sugar** (**M** = **Mg**、**AlOH**、**Pd**、**Pt**; **Sugar** = **Glc**、**Mal**) の合成も行ってきた (Figure 1)。これらの化合物は水溶性で、可視光を照射することで、空気中の酸素を非常に強い酸化力をもった一重項酸素へと変換する光増感能を有している。

本報告では、我々が合成した、**Mg(TFPC)-SGlc**、**Mg(TFPC)-SMal**、**AlOH(TFPC)-SGlc**、**AlOH(TFPC)-SMal**、**Pd(TFPC)-SMal**、および**Pt(TFPC)-SMal** の黄色ブドウ球菌に対する抗菌活性について検討した。

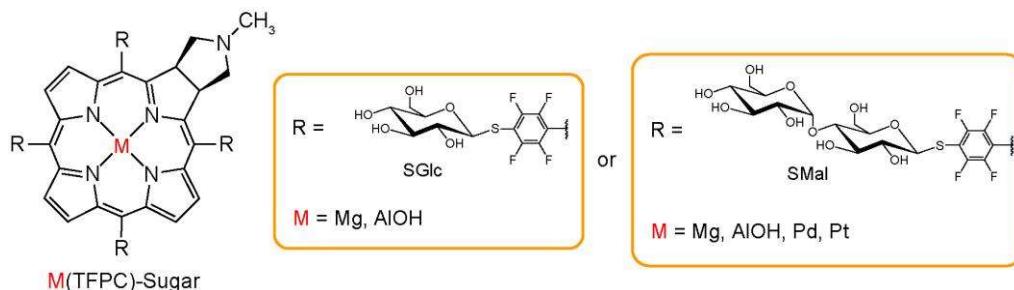


Figure 1. Sugar-conjugated fluorochlorin clusters.

2. 実験結果

光増感剤の存在下、光照射(628 nm)をしながら 30 °Cで 20 時間インキュベーション処理を行った後、吸光度の測定を行う方法で、最小発育阻止濃度 (MIC) の評価を行った。その結果、**Mg(TFPC)-SGlc**、**Mg(TFPC)-SMal**、**AlOH(TFPC)-SGlc**、**AlOH(TFPC)-SMal**、**Pd(TFPC)-SMal**、および**Pt(TFPC)-SMal** のすべてについて、黄色ブドウ球菌に対する抗菌活性が認められた。例えば、**Mg(TFPC)-SGlc** と **Mg(TFPC)-SMal** の黄色ブドウ球菌に対する MIC はそれぞれ 0.15 および 0.59 μM であった。また、光照射をしない場合、37 μM 以下の濃度では抗菌活性が認められなかった。

3. まとめ

可視光照射下で、糖連結フッ素化クロリンを配位子とする金属錯体 **M(TFPC)-Sugar** (**M** = **Mg**、**AlOH**、**Pd**、**Pt**; **Sugar** = **Glc**、**Mal**) が、黄色ブドウ球菌に対する殺菌剤となる。この抗菌活性は光増感反応によって発生した一重項酸素の強い酸化力に起因するものと考えられる。

4. 参考文献

- [1] N. Hayashi, H. Kataoka, S. Yano, M. Tanaka1, K. Moriwaki, H. Akashi, S. Suzuki, Y. Mori, E. Kubota, S. Tanida, S. Takahashi, T. Joh, *Mol Cancer Ther.*, 2015, 14, 452.

The absence of high-pressure metamorphism in the inverted Barrovian metamorphic sequences of the Arun area, eastern Nepal and its tectonic implication

○Takeshi Imayama, Shoji Uehara (Okayama Univ. Sci.), Harutaka Sakai (Kyoto Univ.), Koshi Yagi, Chiaki Ikawa (Hiruzen Inst. Geol. Chron.), Keewook Yi (Korea Basic Sci. Instit.)

1. Introduction

Whereas the regional inverted Barrovian metamorphic sequences have been recognized in eastern Nepal, Corrie et al. (2010) reported that high-pressure metamorphic rocks such as eclogite are located along the upper stream of the Arun River. However, all Barrovian metamorphic sequences along the other transects in eastern Nepal show no evidence for eclogite-facies metamorphism, and petrological and tectonic relationships between high-pressure metamorphic rocks and Barrovian metamorphic sequences are enigmatic. In this study, the metamorphic pressure-temperature (P-T) field gradient and fluid-present melting across the Main Central Thrust (MCT) zone in the Arun area have been investigated.

2. Results and discussions

The MCT marks the tectono-metamorphic boundary between the overlying high-grade High Himalaya crystalline sequences (HHCS) and the underlying low-grade Lesser Himalaya sequences (LHS). The metamorphic rocks regionally preserve an inverted Barrovian sequence (i.e. intermediate P/T type metamorphism) devoid of previously reported high-pressure metamorphism. The metamorphic grade increases upwards from 670–740 °C and 6.9–9.4 kbar in the MCT zone and lower HHCS to 760–835 °C and 10.0–11.1 kbar in the middle HHCS. Orthoamphibole gneisses in the middle HHCS yield prograde Barrovian-type metamorphism, such as staurolite inclusions in garnets, showing an intermediate P/T gradient. The differences in the tectonic setting and metamorphic evolution imply that the metamorphic units in the Arun area do not correspond to the other high-pressure units in eastern Himalaya. Zircon and monazite U-Pb ages from kyanite gneiss of the lower HHCS reveal the MCT activity, associated with fluid-present anatexis, at ca. 20–14 Ma. Further, similar K-Ar white mica ages (ca. 13–7 Ma) in the hanging wall and footwall of the MCT could represent the timing of later deformation events in shear zones or cooling, possibly associated with exhumation accompanied by activities on younger, structurally-lower thrust faults such as the lower MCT. The similar P-T conditions near the MCT in this area could result from recrystallization during syn-metamorphic thrusting, whereas the middle HHCS away from the MCT preserve the original Barrovian metamorphic sequences related to crustal thickening. This and previous studies imply that different P-T profiles near the MCT according to each transect observed in Nepal could be apparent and the cumulative result of polyphase metamorphism.

薬剤スクリーニング用途を指向した3次元細胞凝集塊作製法の開発

草加直幸, ○岩井良輔 (岡山理科大学フロンティア理工学研究所)

培養細胞を用いて動物実験に代わり得るような薬効や毒性評価の結果を得るために、細胞が生体内と近い機能を発揮できるように、培養細胞を用いて3次元的な組織構造を再現することが必要である。細胞組織体は一般に、細胞非接着性の培養皿に播種した細胞の浮遊状態での自発的な凝集化現象を利用して作製されてきたが、このような方法では細胞組織体のサイズや形状を制御することは困難であった。また、培養プレートの1穴に1個の組織体しか得られないため、大量数の薬剤のスクリーニングに用いる場合には量産性に優れない。我々の開発した細胞の自己凝集化技術 (Cell-self aggregation technique: CAT)においては、CATを誘導するポリマー (CATポリマー) を塗布した培養表面にのみ細胞が接着して形成した細胞単層シートが、一晩程度の培養の間に培養表面から自発的に剥離し凝集化することで3次元の細胞凝集塊が得られる (図1A)。CATポリマーを平板に様々な形状、数にて塗布しておくことで、その形状、数に応じた3次元の細胞凝集塊を単に細胞を平板上に播種するだけで得ることができる (図1B)。

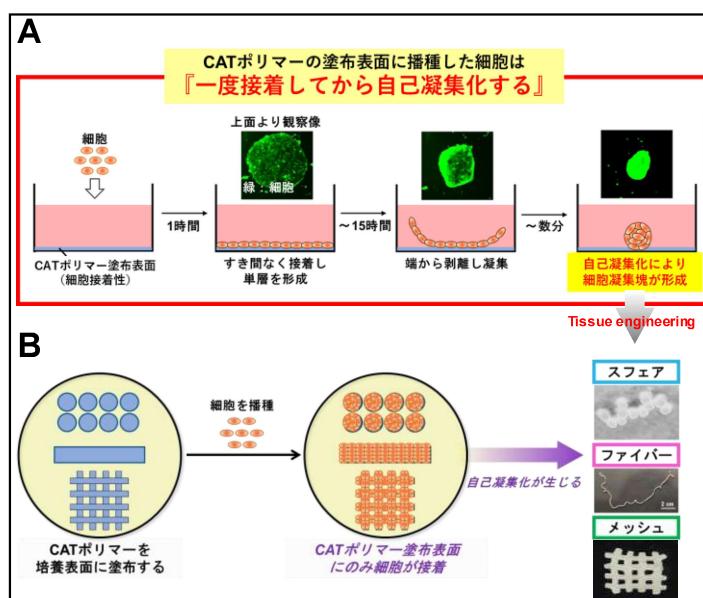


図1 細胞の自己凝集化技術 (CAT) の機構 (A) と細胞凝集塊作製への応用例 (B)

本研究では、CATを用いた細胞凝集塊の作製法において、創薬スクリーニング用途を指向した均一かつサイズ制御可能な3次元細胞凝集球塊 (スフェロイド) の量産、さらには次世代の創薬試験系として期待されるbody/organs on a chipへの応用を指向した、2次元の細胞単層と3次元の細胞凝集体が連結した生体近似構造体など、任意の形状を有する3次元細胞凝集塊を単純な細胞の播種操作のみで作製することを確かめたので報告する。

医療用 DLC 膜のためのアーク抑制型 HiPIMS 法による膜特性制御技術の開発

○福江紘幸¹, 中谷達行², 岡野忠之³, 黒岩雅英³, 國次真輔⁴, 太田裕己⁵, 米澤健^{5,1}
(¹岡山理大院工, ²岡山理大フロンティア研, ³東京電子, ⁴岡山工技セ, ⁵ケニックス)

1. 概要

欠損歯の補填方法として有効な歯科インプラントは金属アレルギーなどの問題を抱えている。そこで冠動脈ステントへの表面処理として実績があるDLC (Diamond-Like Carbon) 膜に注目した。本研究グループでは歯科インプラントへの表面処理としてアーク抑制型HiPIMS (High Power Impulse Magnetron Sputtering) 法の一つである、HF (High Frequency) -HiPIMS法を用いたDLC成膜技術の開発に取り組んでいる。本研究グループがこれまでに報告したHF-HiPIMS法は、従来のユニポーラHiPIMS法と比較し、DLC膜の高密度化と高速成膜を達成した優れた成膜法である。しかしながらこのHF-HiPIMS法の成膜条件の最適化には至っていない。そこで本研究では、HF-HiPIMS 法における放電電流特性の最適化によるDLC膜特性制御について報告する。

2. 実験方法

成膜条件は、圧力 0.5 Pa、スパッタガスとして Ar を 5 sccm 導入し、TS 間距離 100 mm、負カソード電圧 : $V_n = -770 \sim -870$ V、基板バイアス電圧を OFF とした。HF-HiPIMS 法のパルス条件は、予備放電パルス 20 μ s 後、休止区間 5 μ s を経て、主放電パルス (T3 パルス) 50 μ s 後、HF パルス : 36 μ s を印加し、周波数 200 Hz とした。HF パルスは 3 μ s のパルスの ON/OFF を 36 μ s の間、繰り返している。また、比較用のユニポーラ HiPIMS 法のパルス条件は、主放電パルス 50 μ s、周波数 200 Hz とした。放電電圧-放電電流波形の計測には、デジタルオシロスコープと電圧プローブ、電流プローブを用いた。膜特性として膜密度を測定し、X 線反射率測定法を用いた。

3. 実験結果と考察

HF-HiPIMS 法を用いた DLC 膜におけるピーク放電電流と膜密度の関係は、ピーク放電電流が 55 A 以下では膜密度と強い正の相関を、ピーク放電電流が 55 ~ 120 A では膜密度と強い負の相関を示した。ユニポーラ HiPIMS 法においてピーク放電電流と膜密度の関係は、全範囲で強い負の相関を示した。過剰な放電電流は DLC 膜のグラファイト化が示唆されており、過剰な放電電流が膜密度の低下の原因であると考えられる。HiPIMS 法はインパルス放電が特徴であり、パルスパワー電圧の評価の定義に用いられる波頭長を放電電流波形に適応した。Fig. 1 に波頭長と膜密度の関係を示す。HF-HiPIMS 法とユニポーラ HiPIMS 法の波頭長と膜密度は、強い負の相関があることが明らかになった。したがって、波頭長によって膜特性の制御が可能であることが示唆される。さらに Fig. 1 の近似直線から波頭長が 15 μ s のとき、HF-HiPIMS 法はユニポーラ HiPIMS 法と比較して 18% 膜密度が増加しており、HF-HiPIMS 法による DLC 膜の高密度化が確認できる。

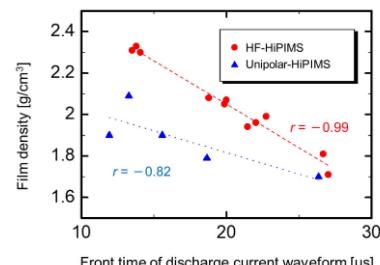


Fig. 1 波頭長と膜密度の関係

4. まとめ

本研究では、HF-HiPIMS法における放電電流特性の最適化によるDLC膜特性制御について報告した。波頭長と膜密度の強い負の相関からDLC膜特性制御の指標を得ることができた。

Si-DLC コーティングによる生体吸収性ステントの溶出速度制御

○田中啓太（岡山理科大学）、中谷達行、清水一郎、和田晃（株式会社日本医療器技研）

1. 概要

動脈硬化症に起因した心疾患、脳血管疾患の治療に生体吸収性 Mg 合金を用いたステントが注目されている。しかし、Mg 合金は容易に腐食するため長期の維持が困難である。そこで耐食性に優れた DLC (Diamond-Like Carbon) を被覆することにより腐食の抑制が期待できる。通常の DLC では剥離の危険性があるが、Si を添加することにより変形追従性の付与できることが報告されている。また、これまでの先行研究では、 $\text{CH}_4/\text{Si}(\text{CH}_3)_4$ 混合プロセスガス流量比が耐食性に与える影響を調査している。しかし、成膜時間を揃えて実験を行っていたため同一膜厚の場合の流量比が腐食速度に与える影響は明らかにされていない。

そこで本研究では、RF (Radio Frequency) - プラズマ CVD (Chemical Vapor Deposition) 法で成膜する Si 添加 DLC 被覆 AZ31 マグネシウム合金の $\text{CH}_4/\text{Si}(\text{CH}_3)_4$ 混合プロセスガス流量比の成膜時間をコントロールし、DLC、Si-DLC の膜厚を一定に制御した後に、腐食速度に与える影響および残留応力について検討した。以下 $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$ は TMS (Tetramethylsilane) と記す。

2. 実験方法

試料には、AZ31Mg 合金ディスク ($\phi 10 \text{ mm} \times 1.5 \text{ mm}$) を用いた。ボンバード処理、DLC、Si-DLC の成膜には、RF-プラズマ CVD 装置を用いた。成膜前処理として、ヘキサンで 15 分間の超音波洗浄を行い、続いてボンバード処理として、Ar を 10 sccm 流しながら時間を 60 min、RF 出力は 20 W、動作圧力は 5 Pa で行った。成膜には CH_4/TMS を 5/0、4/1、3/2、2/3、1/4、0/5 sccm の 6 条件とし、成膜時間は、順に 10、4.3、4、3、2.6、2.4 min と設定した。RF 出力は 70 W、動作圧力は 5 Pa とした。

腐食挙動の検証は CV (Cyclic Voltammetry) 法を用いた。掃引速度は 5 mV/s とし、試験溶液には 0.9% NaCl 溶液 (310 K)、参照電極には銀／塩化銀電極、対極には白金メッシュ電極を用いた。

残留応力の分析として表面形状測定機 (株式会社小坂研究所、ET4000AK31) を用いた。

3. 実験結果・考察

図 1 に AZ31Mg と DLC、Si-DLC ($\text{CH}_4/\text{TMS}=5/0\sim0/5 \text{ sccm}$) のサイクリックボルタモグラムを示す。Si-DLC を被覆した AZ31Mg 合金では、DLC 未処理の AZ31Mg、DLC を被覆した AZ31Mg と比較して、カソード電流、アノード電流ともに減少傾向にあることが確認された。これは、溶出反応と還元反応が抑制されたことによって耐食性が向上したと考えられる。表面形状測定機で測定した膜厚は、TMS 流量割合 0% の 143 nm を基準に $\pm 10\%$ の値になった。stony 式を用いて残留応力の算出を行い、得られた結果を図 2 に示す。TMS 流量割合の増加に伴い残留応力が減少していくことも確認された。以上より、図 3 に示すように残留応力が減少することで腐食時のクラックの発生が抑制される結果となり、膜の剥離が抑制されたと推察される。

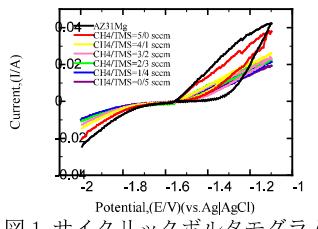


図 1 サイクリックボルタモグラム

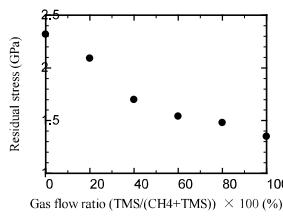


図 2 残留応力

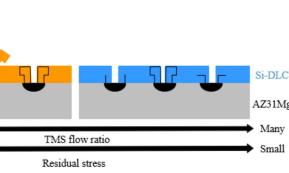


図 3 膜の剥離の模式図

4. まとめ

TMS 流量割合を増加させることで、残留応力の低減、耐食性の向上が確認された。すなわち、Si 含有量をコントロールすることにより、溶出速度の制御が可能になると期待できる。

地磁気を用いた遺跡や岩石・地層の年代推定

○畠山唯達，北原優（岡山理科大学フロンティア理工学研究所）

地球磁場（地磁気）は起源を地球核内の電磁流体现象に持つため、絶えず変化している。地表においては、観測される地磁気ベクトルの方向は100年で数度、強度は100年で数%の程度までの変動が観測される。変動には規則性がなく、また、地域によっても異なる動きとなる。過去の地磁気の様子は、岩石などに記録されている残留磁化について古地磁気学的手法を用いて解読することで復元ができる。地球上のある地域において、過去の地磁気の変化の様子が十分わかっている（標準）、年代未知の試料について古地磁気を測定することで標準と対比して年代を推定することができる。

古地磁気を用いた年代推定のうち、もっとも一般的に利用されているものは、地磁気の極性の逆転である。地磁気の成分のうち最も卓越しているのは、地心軸対称双極子（GAD）の極性の反転（地磁気逆転）である。地磁気逆転は世界中ほぼ同時に起こり、その時期に積もった海底の堆積物にはおおよそ記録されているものなので、世界中で観測できる最も強力な鍵層となる。たとえば、最近の地磁気逆転であるマツヤマーブリュンヌ逆転境界（約77.3万年前）は世界中の海底堆積物で確認され、地質時代のカラブリアン-チバニアン境界（約77.4万年前）と対比される。

地磁気変動にはさまざまな時間スケールのものがあるが、我々は地球中心核起源の変動のうちもっとも短い変動—数10年～数百年で検知される、方位や強度の変化（地磁気永年変化）である。この時間スケールの変化は差し渡し数千km程度以内の地域ごとに異なる。極東での変化はおおむね変わらない（実際には緯度に依存する成分はある）が、ヨーロッパとは異なる変動を観測している。日本においては戦後より考古遺構や遺物、歴史溶岩等を用いて変動が調査され、方位（偏角・伏角）については1980年ころまでに標準と呼ばれるものが作られた。この方位の標準曲線を利用して、様々な遺跡の被熱遺構の年代が調べられてきた。いっぽう、地磁気の強度は古地磁気記録から復元することが技術的なだけでなく試料も適したものを見極めも困難で、誤差も大きい。そんな中、20世紀末までに数十の測定事例があり、過去2～3000年間の変動が報告してきた。

我々は、方位、強度ともに永年変化の標準を新しくすることを目的に、測定と解析を行ってきた。方位については1980年以降の数々の古地磁気データを見直し、年代および古地磁気方位の値に信頼性があるものを集めて新たなデータベースを作成しているほか、より精度の高い試料採取・測定手法を使用して、新たなデータも取得してきた。強度については、20世紀末ころから開発されている新手法を用いた古地磁気強度測定を様々な種類の試料に対して適用し、古いデータの多くが実際の地磁気強度の過大評価をしていることを突き止めた。本講演では、古地磁気年代推定法、および我々の取り組みについて紹介し、放射年代等の他の年代推定法とは異なる原理に則った過去のものの年代推定について議論する。

参考文献：

- Kitahara, Y., Nishiyama, D., Ohno, M., Yamamoto, Y., Kuwahara, Y., Hatakeyama, Phys. Earth Planet. Inter., 310, 106596, <https://doi.org/10.1016/j.pepi.2020.106596>
広岡公夫, 1977, 第四紀研究, 15, 200-203
畠山唯達, 2013, 日本考古地磁気データベース, <http://mag.ifst.ous.ac.jp/>

Simulation of isotope redistribution in a contact aureole -Excess argon wave

Hironobu Hyodo

IFST, Okayama Univ. of Sci., Okayama, Japan

1. Age resetting and fluid

In many contact studies for age dating to reveal diffusion characteristics of minerals, it is assumed that accumulated radiogenic isotopes in minerals do not remain but evacuated after its release from the host mineral. Thus, expected results are total or partial reset of ages around intrusives. The extensive studies have been carried out particularly in K-Ar systematics since the first discovery of age resetting pattern by Hart [1]. On the contrary to previous results, Hyodo and York [2] reported an asymmetric but systematic excess argon distribution in a Cambrian dyke contact aureole. Systematic distributions of excess argon have also been found in several tectonic boundaries. These facts suggest an involvement of fluid in such redistribution of isotopes.

2. Result

Simulating a thermal history of a dyke intrusion by a mathematical model, and assuming weak convection current in a country rock, we have modelled a time dependence of argon pressure in the country rock (Figure 1). The results clearly illustrates that increase of argon pressure moves like a surging wave.

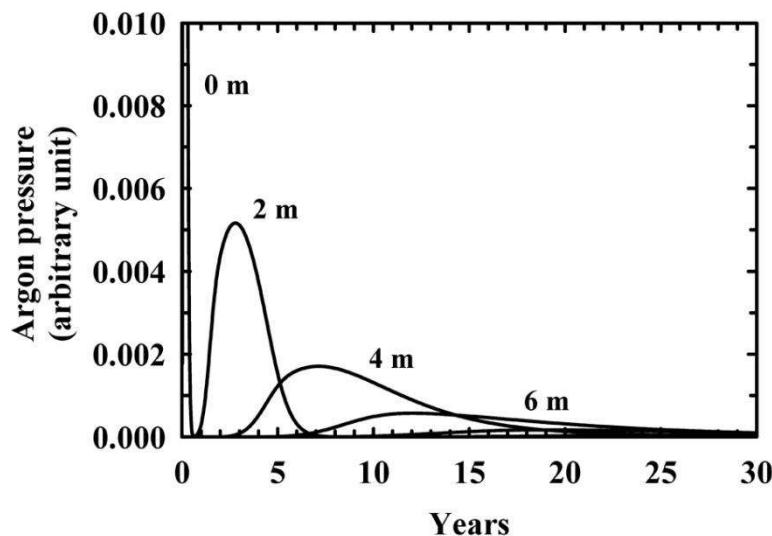


Figure 1 Time variation of argon pressure in the country rock around a 40-m-wide dyke.

The numbers denote the distance from the contact.

Summary

Presence of two minerals with different (low- and high-) argon retentivities creates an environment for excess argon acquisition. The calculation scheme is solely based on a simple mathematical diffusion model, thus it is applicable to any isotope redistribution.

宇宙線生成³⁹Arを使った月表面のK-Ar 年代分布測定の可能性について

○兵藤博信（岡山理科大学）・竹島裕子（NEC 宇宙航空システム）・板谷徹丸（J Gnet）

1. 概 要

月表面探査において迅速にかつ広範囲に年代分布を調べるにはその場分析を行う事が必要になる。宇宙線照射により³⁹Kから³⁹Arが生成されていることは隕石の希ガス研究の初期から知られ、⁴⁰Ar/³⁹Ar年代測定法の開発のきっかけにもなった。宇宙線中の速中性子束密度が時間的にほぼ一定と考えられる環境では長い時間がたつと生成と放射性壊変の平衡状態が実現され、岩石中の³⁹ArはそのK濃度に応じて一定値をしめすようになる。太陽系での速中性子の供給源は主に太陽である。太陽の活動周期による変化で速中性子密度も変化するが³⁹Arの半減期の293年ではその供給はほぼ一定と見なすことは可能であろう。ほぼ同じ照射条件下にあるとみなすことができる隕石試料または月表面の岩石を用いて原理的にはその⁴⁰Ar/³⁹Ar年代が可能になる。すなわちそれらの一つを実験室で標準試料として正確な年代測定を行う。その年代を使った同じ試料の野外でのJ-値を求め、他の未知試料の⁴⁰Ar/³⁹Ar比を測定することで年代測定が可能になる。干渉同位体による³⁹Arの生成はCa/K比が極端に大きくなれば影響は大きくならない。中性子束密度は照射される物体の深さに応じて減衰するので余り深い位置にある試料に対しては有効でない。しかし⁴⁰Arのバックグラウンドや質量測定を必要としない点、³⁶Arを考慮する必要がほとんど無い点では地球上での測定より簡便で迅速な測定に向いている可能性がある。

2. 結果

直径約0.5ミリ程度のAllendeコンドリュールから抽出されたアルゴン同位体を表1に示す。³⁹Arが観察されその量は³⁶Arよりも微量であるが⁴⁰Kの壊変から生じた多量の⁴⁰Arの蓄積が⁴⁰Ar/³⁹Ar同位体比で10⁴-10⁵という大きな数字となって表れている。

コンドリュール	全体質量(g)		⁴⁰ Ar	³⁹ Ar	³⁶ Ar	⁴⁰ Ar ^R	⁴⁰ Ar ^R / ³⁹ Ar	J-値
A1	3.48E-07	体積	2.49E-07	3.94E-12	3.65E-11	2.38E-07	6.04E+04	2.12E-04
		誤差	26.00%	21.76%	0.71%			
A2	2.53E-07	体積	6.01E-08	1.33E-12	2.30E-11	5.33E-08	4.01E+04	3.19E-04
		誤差	0.22%	14.10%	1.12%			
A4	4.72E-07	体積	6.39E-08	2.10E-12	2.56E-11	5.64E-08	2.69E+04	4.76E-04
		誤差	0.30%	13.64%	1.22%			
A6	2.07E-07	体積	9.47E-08	1.12E-13	2.62E-11	8.69E-08	7.75E+05	1.65E-05
		誤差	0.30%	280.85%	0.44%			
A8	1.71E-07	体積	1.29E-07	2.96E-12	1.26E-11	1.25E-07	4.24E+04	3.02E-04
		誤差	0.19%	7.30%	0.93%			

表1 Allende コンドリュールのアルゴン同位体（体積の単位は ccSTP）

3. まとめ

試料数が少なくJ値が一定の値に収束するか結論できていない。オーダーとしての一致はよいが、ばらつきもある。これらの結果からは、照射を必要としない⁴⁰Ar/³⁹Ar その場測定が可能であることが示唆されるが、しかし実用化には生成される³⁹Arが少量のため精度向上や日陰になる部分のしゃへいの効果などに検討の余地がある。

パソコン作業が多い人にみられる自覚症状と特徴

○牧 祥（岡山理科大学フロンティア理工学研究所）

1. はじめに

今日、パソコン(PC)を使った仕事はほとんどの業種に及んでおり、パソコン作業のやりすぎが原因で目や肩や腕に疲れや痛みといった自覚症状を訴える人が多く存在する。こうしたパソコン作業に関連した作業をVDT作業といい、現代の労働環境の代表的な職業性疾病として1980年代以降、盛んに研究が行われた[1-3]。しかし近年はVDT作業の労働調査はあまり行われておらず、過去の調査結果との比較検証が望まれている。本研究では教員養成系X大学の職員（事務員と大学教員）とその附属学校教員を対象にしてVDT作業が視覚および筋骨格系自覚症状に及ぼす健康影響について大規模な調査を実施したので報告する。

2. 調査方法

調査 2007 年から 2011 年まで毎年 11 月に実施した。問診表は独自の記名自記式調査票で、変更せず継続使用した。調査項目は国のガイドラインを参考に X 大学の職場実状を考慮しながら精選した。まず調査票を全職員に配布し、1 ヶ月以内に封緘した状態で回収した。設問の一部には自覚症状の強さに応じて 3 水準の順序尺度を導入した。自覚症状は全て複数回答を認めた。データは性別年次別に、VDT 作業の内容、環境、姿勢、使用パソコンの機種、日平均 VDT 作業時間、視覚および筋骨格系の自覚症状で分類した。有訴の高かった自覚症状は多重ロジスティック回帰分析によって作業環境要因や業務内容などを統計的に調べた。本研究は大阪大谷大学薬学部生命倫理委員会で審査し、平成 29 年 1 月に承認判定を受けた（大阪大谷大学第 BE-0029-16 号）。氏名等の個人情報をすべて削除してコード化し、電子データのみを解析に使用した。

3. 多重ロジスティック回帰分析

有訴の高かった自覚症状は眼疲労、肩こり、腰痛であった。これら主要三症状を従属変数、作業環境要因や業務内容を共変量とする多重ロジスティック回帰分析を実施した。解析は男女別に行った。共変量は以下のように決定した。まず各年次で回答率が 10%未満の少数回答項目は共変量候補から除外した。次に多重共線性の影響を排除するため、共変量同士の相関係数が 5 年間で常に 30%未満の項目を精選した。身長、年齢、日平均 VDT 作業時間、PC 機種は性別共通の 3 水準で分類し、共変量に採用した。それ以外の共変量（PC 画面が見にくい、作業机が暗い、作業机が狭い、上腕伸展姿勢入力、上体捻転作業、手首置きが欲しい、肘掛がない、猫背姿勢）は 2 水準とした。有意水準は 5%と設定し、オッズ比（OR）の変動を信頼区間で評価した。解析は SPSS ver. 15 で行った。複数年次に亘って有意差が確認された共変量は自覚症状を引き起こす要因が潜んでいる可能性が高いと考えられるので、5 年間の調査期間に 3 回以上も有意差が検出された要因に注目することにした。

4. 解析結果

4.1 眼疲労

男性（Fig. 1(A)）は、(k) 作業机が狭いと(p) 猫背姿勢で4年、(i) PC画面が見にくいで3回のORの有意な増加が見られた。（e）日平均作業時間（ $4 \leq < 6$ 時間）、日平均作業時間（ ≥ 6 時間）、(j) 作業机が暗い、(l) 上腕伸展姿勢入力、年齢（ $41 \leq \leq 50$ 歳）で1回のORの有意な変化が観察された。

女性（Fig. 1(B)）は、(f) 日平均作業時間（ ≥ 6 時間）、(h) PC機種（両方使用）、(p) 猫背姿勢で2

第3回 OUS フロンティアセミナー：令和4年2月25日（金）

回の増加が見られた。猫背姿勢と日平均作業時間 (≥ 6 時間) は、男女共通して眼疲労の原因の可能性が高いと考えられる。

4.2 肩こり

男性 (Fig. 1(C)) では、(p) 猫背姿勢で5回、(f) 日平均作業時間 (≥ 6 時間)、(k) 作業机が狭いで2回のORの有意な増加が観察された。(d) 身長 (≥ 170 cm)と(h) PC機種 (両方使用) は1回の有意差が検出された。

女性 (Fig. 1(D)) では、(g) PC機種 (ノートパソコン) と(p) 猫背姿勢で2回、(f) 日平均作業時間 (≥ 6 時間)、(l) 上腕伸展姿勢入力で1回の有意な変化が見られた。

日平均作業時間 (≥ 6 時間)と猫背姿勢は男女共通して複数回の有意差が検出され、肩こりの要因としての可能性が高いと考えられる。

4.3 腰痛

男性 (Fig. 1(E)) では、(f) 日平均作業時間 (≥ 6 時間)、(g) PC機種 (ノートパソコン)、(k) 作業机が狭いで2回のORの有意な増加が観察された。(n) 手首置きが欲しい、(p) 猫背姿勢、(e) 日平均作業時間 ($4 \leq < 6$ 時間)、(m) 上体捻転作業で1回のORの有意な増加が観察された。

女性 (Fig. 1(F)) は、(h) PC機種 (両方使用) で2回のORの有意な増加が観察された。また、(e) 日平均作業時間 ($4 \leq < 6$ 時間)、(i) PC画面が見にくい、(k) 作業机が狭い、(l) 上腕伸展姿勢入力、(n) 手首置きが欲しい、(o) 肘掛けがない、(p) 猫背姿勢で1回のORの有意な変化が観察された。

腰痛は肩こりや眼疲労と比べて訴えがやや少なく、そのため複数年次に亘る有意差の検出はあまり顕著ではなかった。

5. まとめ

猫背姿勢は男女共通して眼疲労および肩こりに特に顕著であった。作業机が狭い、作業机が暗いも眼疲労に有意な年次が多く、無視できない作業要因であると判った。これらは日常的に経験する傾向とも一致する。上腕伸展姿勢入力にはあまり有意差が見られなかった。女性は男性よりも有訴率が高かった。有訴率の年次変動が横ばいだったことから、調査による介入の効果はあまり見られず、自覚症状への効果も不明であった。

参考文献

1. Ministry of Labour, Japan, Occupational Health Guideline for VDT Work. Japan Industrial Safety and Health, Association, Tokyo 1985; Kihatsu No. 705. (in Japanese)
2. Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, Guidelines for Industrial Health Controls of VDT Operations, 2002; Kihatsu No. 0405001.
[Online in Japanese] <http://www.jaish.gr.jp/horei/hor1-43/hor1-43-9-1-2.html>
[Online in English] <https://www.jniosh.johas.go.jp/icpro/jicosh-old/english/guideline/VDT.html>
3. Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, The Occupational Health Guidelines on Information Device Work at Office 2019; Labour Standards Notification No. 0712-3.
[Online in Japanese] <https://www.mhlw.go.jp/content/000539604.pdf>

第3回 OUS フロンティアセミナー：令和4年2月25日（金）

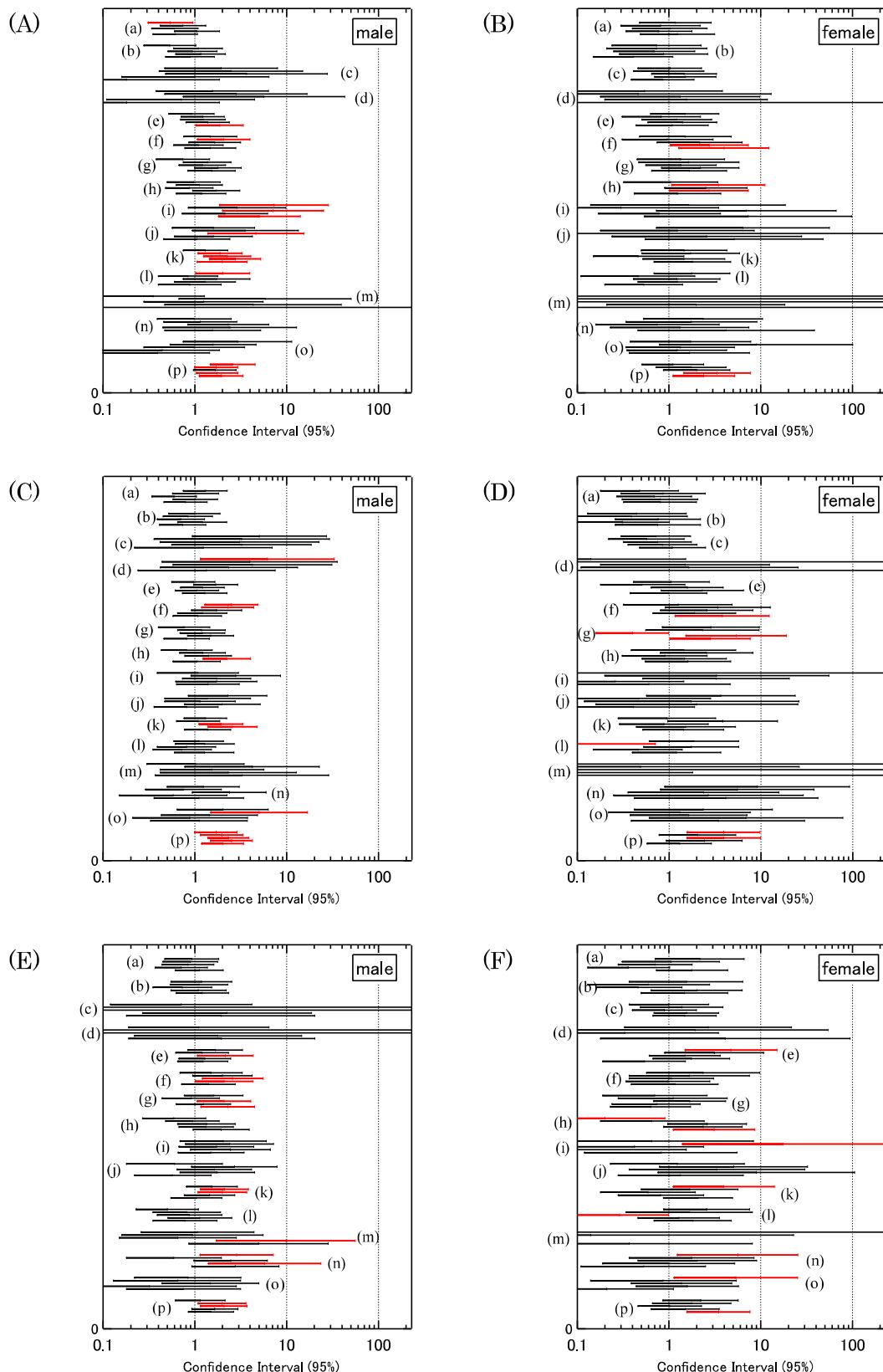


Fig. 1 多重ロジスティック回帰分析結果, (A) 男性の眼疲労, (B) 女性の眼疲労, (C) 男性の肩こり, (D) 女性の肩こり, (E) 男性の腰痛, (F) 女性の腰痛, 共変量 (a) 年齢 ($41 \leq \text{yr} \leq 50$ 歳), (b) 年齢 (≥ 51 yr), (c) 身長 ($160 \leq \text{cm} \leq 170$ cm), (d) 身長 (≥ 170 cm), (e) 日平均作業時間 ($4 \leq \text{時間} < 6$ 時間), (f) 日平均作業時間 (≥ 6 時間), (g) PC 機種 (a laptop PC user), (h) PC 機種 (both types of PC user), (i) PC 画面が見にくく, (j) 作業机が暗い, (k) 作業机が狭い, (l) 上腕伸展姿勢入力, (m) 上体捻転作業, (n) 手首置きが欲しい, (o) 肘掛けがない, (p) 猫背姿勢.

X大学における快適・健康なVDT作業のための調査票

回答日 2010年____月____日

氏名_____ 所属_____ 満____歳 身長____cm

I. あなたのVDT作業(主な作業に○、その他にする作業に○。ともに複数可。)

- | | |
|---------------------------|-------------|
| 1.既に用意されたデータ・原稿・伝票等の入力 | 2.電子メールの送受信 |
| 3.一定時間、座席に拘束される通話・照会等の作業 | 4.データの検索や修正 |
| 5.自分の考えによる文章・表・パワーポイントの作成 | 6.プログラム作成 |
| 7.CAD | 8.その他() |

II. 使用機種と時間・経験(主に使う機種に○、その他に使う機種に○)

現在の使用機種: 1.デスクトップ 2.ノート型 3.その他()

最近の1日の作業は、平均_____時間 VDT作業経験は、_____年

III. 最近の自覚症(強い症状に○、強くないがある症状に○。ともに複数可。)

- | | | | | |
|-------|---------------|---------|----------|---------------------|
| 眼: | 1.疲れる | 2.乾く | 3.痛む | 4.遠くが見にくい |
| | 5.近くが見にくい | 6.まぶしい | 7.充血する | 8.眼鏡・コンタクトレンズが合ってない |
| 筋骨格系: | 9.指が痛む | 10.手が痛む | 11.腕が痛む | 12.肩が痛む |
| | 13.肩がこる | 14.首が痛む | 15.背中が痛む | 16.腰痛 |
| | 17.その他の自覚症() | | | |

IV. 今までに自覚あるいは診断された異常や病気(すべての該当項目に○)

- | | | | | | | | |
|---------|--------|--------------|--------|-----------|--------|-------|---------|
| 1.近視 | 2.乱視 | 3.老視 | 4.緑内障 | 5.白内障 | 6.網膜剥離 | 7.飛蚊症 | 8.ドライアイ |
| 9.頸肩腕障害 | 10.腰痛症 | 11.上肢のスポーツ外傷 | 12.ばね指 | 13.その他() | | | |

V. 眼鏡・コンタクトレンズ(「常用」に○、「時々使う」に○)

- | | |
|------------------------------------|----------------------|
| 1.眼鏡(a.近視 b.乱視 c.老視 d.遠近両用 e.その他) | 2.コンタクト(a.ハード b.ソフト) |
|------------------------------------|----------------------|

VI. VDT作業環境と姿勢(すべての該当項目に○)

- | | | | |
|-----------------|------------------|----------------------------|-----------------|
| 1.画面が見にくい | 2.外景が画面に映る | 3.机上がり暗い | 4.補助照明があるとよい |
| 5.画面が小さすぎ | 6.画面が近すぎ | 7.画面が遠すぎる | 8.画面が高すぎ |
| 9.マウスが過小 | 10.マウスが過大 | 11.マウス使用面積過小 | 12.キーボード過小 |
| 13.キーばね固い | 14.机上の作業面積が狭い | 15.ノートPCの手前に書類を置き、両腕伸ばして入力 | |
| 16.風が顔に当る | 17.足元冷える | 18.全身冷える | 19.上体をひねって作業 |
| 20.空気乾燥 | 21.机が高すぎ | 22.机が低すぎ | 23.手首置きがあるとよい |
| 24.椅子の高さ調節が困難 | | 25.椅子に肘掛がない | 26.椅子の背もたれがよくない |
| 27.椅子にキャスターがない | | 28.座布団があるとよい | 29.足置きがあるとよい |
| 30.机の下が荷物・棚等で狭い | 31.作業中、猫背になりがち | 32.入力時、手首を小指側に曲げる傾向 | |
| 33.部屋の換気が悪い | 34.他に改善が必要なこと() | | |

VII. 携帯でメールやゲームをしていますか 1.している(1日に約_____分) 2.しない

VIII. VDT作業者健康診断を希望しますか 1.する 2.しない 3.わからない

(健診対象者は、一定の基準で選ぶため、希望しなくても対象になることがあります。)

タンパク質結晶を液中に浮上させたまま成長させる方法

○牧 祥（岡山理科大学フロンティア理工学研究所）

1. はじめに

高品質タンパク質結晶を実現するには成長過程で力学的な応力を与えず成長させることが不可欠である。究極の目標は容器からの影響を排除し、結晶を一度も壁に付けることなく液中で浮上させたまま成長させることである。このような結晶成長を無容器条件（containerless condition）という[1]。2002年に牧・安宅は磁気アルキメデス効果を使ってタンパク質結晶を気液界面の溶液側で成長させることに成功した[2, 3]。この成長はほぼ無容器条件といってよいものであったが、結晶を液中に浮上させたまま結晶成長させるという最終目標（= 完全無容器結晶成長）は実現しなかった。この目標を達成するため、我々は磁気力ブースター[4]という手法に注目した。磁気力ブースターとは磁性体の小型部品で、磁場中で使用する。自身が磁化されることで本体近傍の空間に局所的に強い磁気力を発生させる能力がある。これまで磁気力ブースターを使った先行研究は少なく、磁気浮上結晶成長への応用は知られていない。我々は超伝導マグネットが作る磁気力場と磁気力ブースターが作る磁気力場のそれぞれの長所を採り入れた独自形状の磁気力ブースターを新規開発した。そしてついにタンパク質結晶（卵白リゾチーム）を溶液中に浮上させたまま安定成長させることに成功した。これは結晶成長を核発生初期段階から制御できる可能性を秘めた画期的な手法といえる。本報告では発見した新しい知見などについても報告する。

2. 磁気力ブースターの特長

新型の磁気力ブースターに要求される基本性能は、鉛直方向と半径方向の両方で結晶の力学的安定性が同時に実現されなければならないという点にある。そこで我々は、鉛直方向の力学的安定性を主に超電導マグネットの磁気力によって実現し、半径方向の力学的安定性を主に磁気力ブースターによって実現させることを思いついた。従って鉛直方向の磁気力 MF_z の影響を少なく

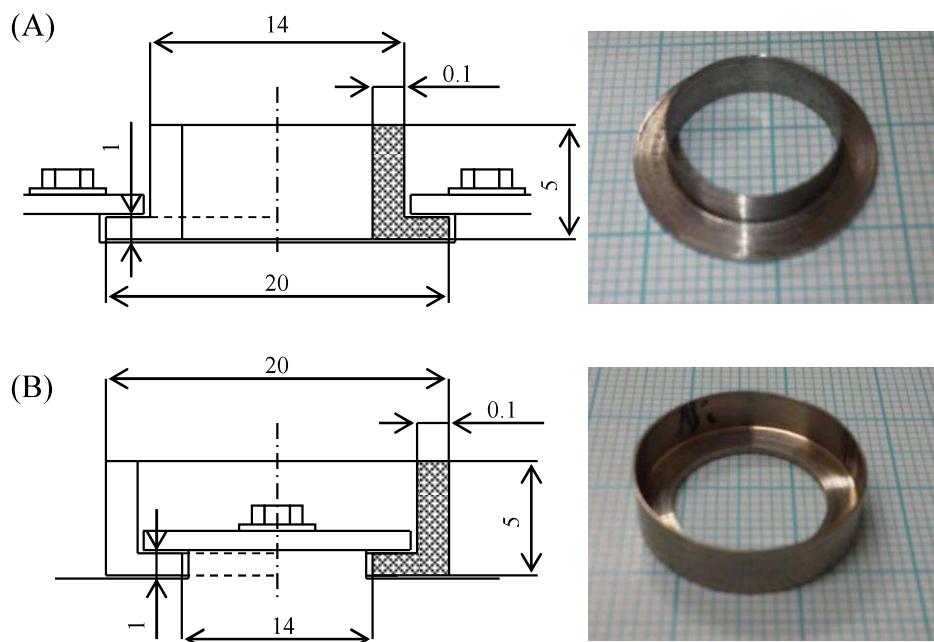


Fig. 1 新しく開発した磁気力ブースター（2種類）の模式図と実機写真。(A) シルクハット型磁気力ブースター（突起が内側）。(B) なべ型磁気力ブースター（突起が外側）。材質は共に SUS430。

第3回 OUS フロンティアセミナー：令和4年2月25日（金）

しながら半径方向の磁気力 MF_r を局的に強化する形状を探求した。Fig. 1にその磁気力ブースターの模式図と実機写真を提示する。試作機を多数製作して検討した結果、肉厚は0.1 mmの円筒型を採用した。完全無容器条件に成功したのは2種類あり、本論文ではFig.1(A)を「シルクハット型」、Fig.1(B)を「なべ型」と呼称する。材質は共にSUS430で、先行研究の磁気力ブースターよりもはるかに小型化されている。その結果、磁化された際にかかる負荷は先行研究のものよりもはるかに小さくなり、バランスをとるために欠かせなかったカウンターパートの磁性体も不要になった。小型化による省スペース化のおかげで試料交換やその場観察機器の実装が容易になった。また温度環境整備も改善された。

3. タンパク質結晶の浮上成長（完全無容器状態の実現）

結晶化条件は水 1.0030g にリゾチーム 0.0798g、1M 塩酸 0.0056g、塩化ガドリニウム 6 水和物 0.1510g をこの順番で溶かし、鉛直磁気力成分が最大になる場所の近傍になべ型の磁気力ブースターを設置して結晶化を行った。磁気力ブースターの場所は厳密かつ繊細に決定した。実験ではタンパク質溶液容器の中心が磁気力最大点の 3 mm 上方で、ブースター上端が 25mm 下方になるように水平固定した。印加磁場はコイル中心で 2.120 T、温度環境は 17°C に設定した。結晶成長過程は硬性鏡と CCD カメラを併用しながら側面からその場観察し、成長過程を録画した。OUS セミナーでは 100 倍速の録画を公開する予定である。

Fig. 2 は側面から観察した凝集成長過程の連続写真である。微結晶が容器全体から発生し(Fig. 2(B))、周辺から中心に向かって凝集し (Fig. 2(C))、やがて球殻状に成長した(Fig. 2(D))。この結晶は一度も容器壁に付着したことはなく完全無容器結晶成長が実現された。

同様の完全無容器結晶成長は「シルクハット型」でも成功した(成功回数は 5 回以上)。このことから本磁気力ブースターの有効性が証明出来たと考えている。

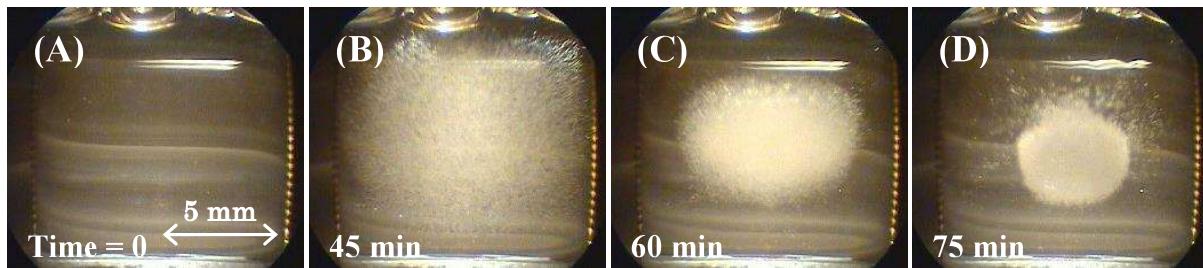


Fig. 2 完全無容器結晶成長。磁気力ブースターは「なべ型」を使用。45 分経過すると白い微結晶の発生が溶液全体で発生していることが確認出来る。やがて約 1 時間で球状に凝集した。75 分を経過すると球体周囲の微結晶も少なくなった。これは球体に付着していったためである。この凝集体は一度も容器壁に付着せずに安定的に液中に静止しながら成長した。

4. 浮上成長した結晶の特異性

Fig. 3 は実験後にマグネットボアから取り出した結晶である。球状の結晶は多結晶だったが、その中は中空となっており、球殻状の構造をしていた。このような奇妙な形の結晶成長は、知る限り、初めてである。このような結晶成長のメカニズムは次のように考えられる。微結晶が球殻状の結晶中心 (O 点) から遠く離れた位置で発生した場合、微結晶は磁気力や重力によって (O 点) に駆動される。一方 O 点付近では鉛直方向、半径方向それぞれについて外力が相殺されており完全な無重力状態になっている。従って凝集した微結晶は O 点の近くまでは行けても、O 点近

傍では駆動力が粘性抵抗よりも小さくなってしまい、O点近傍で停留する。そこに後続の微結晶が次々に集中すると、先行した結晶と衝突したり接触したりして、そのまま大きく成長していく。その結果、次第に球殻状の構造が形成されていったと考えられる。球殻表面は結晶成長に欠かせない高濃度のタンパク質溶液が絶えず供給されるので、結晶成長は安定的に進行する。一方、球殻の内側はほぼ無重力状態であるため、過飽和度が下がってもそれを均衡化するための物質輸送の駆動力は極めて脆弱である。その結果、球殻内部では結晶成長速度が遅くなり、核発生も抑制される。こうした結晶が成長しにくい環境では、球殻内部を漂う結晶核も、やがて球殻の内壁に付着するなどして球殻構造に組み込まれていく。最終的に、成長が活発な球殻と、成長の抑制された空洞という二層構造が形成されたのではないかと考えられる。

このような特異な結晶成長を実現する本磁気力ブースターは、2021年に岡山理科大と物質・材料研究機構の共同で特許出願を行った[5]。

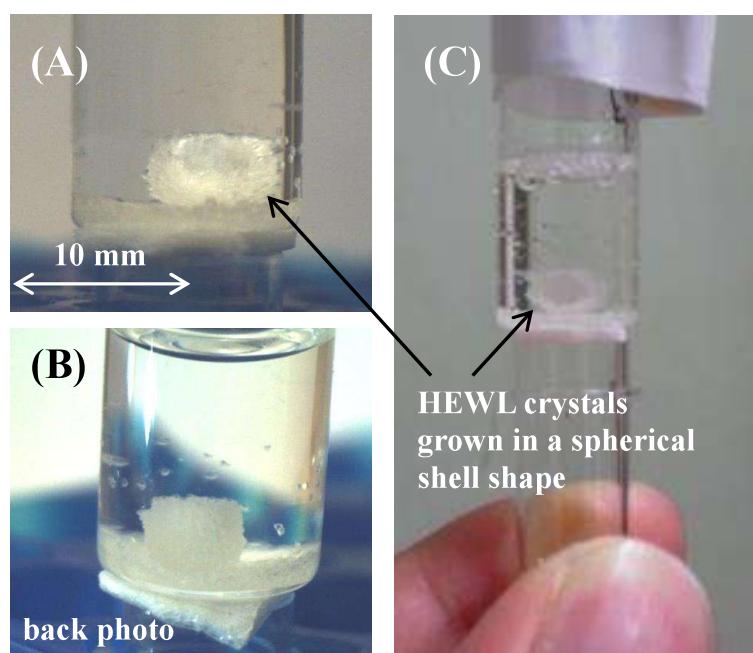


Fig. 3 実験後にマグネットボアから取り出した結晶。 (A) HEWL 結晶は内部が中空構造になっており球殻状に成長していた。 (B) 結晶背面から撮影、 (C) 結晶とその容器の全体写真。

参考文献

- [1] N. E. Chayen, Protein Eng. 9 (1996) 927.
- [2] S. Maki, Y. Oda, and M. Ataka, J. Crystal Growth **261**, 557-565 (2004).
- [3] 「無容器結晶成長法」特許第4273222号、発明者 安宅光雄、牧祥、権利者 (独) 産業技術総合研究所。
- [4] 「強磁気力場発生装置」特許第3532888号、発明者 尾崎修、木吉司、松本真治、権利者 (独) 物質・材料研究機構。
- [5] 「磁気力ブースター、強磁気力場発生装置、結晶及びその製造方法」特願2021-147094、発明者 牧 祥、廣田憲之、萩原政幸、権利者 岡山理科大学、(独) 物質・材料研究機構。