

Synthesiology

プレス加工の課題解決における中小企業と
産総研との連携の成果

内燃機関の熱効率向上に向けた先進着火技術

糖鎖微量迅速解析システムの開発

ガスセンサを用いたヘルスケアセンシング技術の開発

シンセシオロジー編集委員会

本誌は、成果を社会に活かそうとする研究活動の目標と社会的価値、具体的なシナリオや研究手順、また要素技術の構成・統合のプロセスを記述した論文誌です。本号論文の価値が一目で判るように、編集委員会が作成したシンセシオロジー論文としてのポイントを示します。

シンセシオロジー編集委員会

プレス加工の課題解決における中小企業と産総研との連携の成果

—現場へ与える、ものづくり思想の影響—

プレス加工による微細穴開けの過程を、産総研の技術を用いて詳細に解析することにより、中小企業である小松精機製作所は、この工程の大幅な改良に成功した。小松（小松精機工作所）と中野（産総研）は、この事例をそれぞれの立場から紹介し、中堅中小企業と研究機関の共同研究を成功に導く要因を議論する。

内燃機関の熱効率向上に向けた先進着火技術

—レーザー着火によるガスエンジンの高度化実証研究—

天然ガスを燃料とするガスエンジンは、コジェネレーション用に有望と期待されているが、高効率化のために高圧縮比で希薄燃焼を図ると、スパークプラグによる着火が困難になる。高橋ら（産総研）は、メタンを用いたガスエンジンで、パルスレーザー着火により、燃焼条件を拡大し、熱効率を向上させられることを示す。

糖鎖微量迅速解析システムの開発

—誰でも簡単に糖鎖を調べることができる時代へ—

糖鎖は生体内で様々な生体機能を担う分子で、臨床診断薬などへの利用が進んでいるが、構造解析が難しいことが課題となっている。亀山ら（産総研、三井情報、島津製作所）は、それぞれの保有技術を活かし、糖鎖の質量分析スペクトルからスペクトルデータベースを用いて構造を推定する技術を開発した。知財戦略に基づいて製品化した解析システムは、多くの機関で利用されるに至っている。

ガスセンサを用いたヘルスケアセンシング技術の開発

—呼気分析用医療機器に向けて—

申ら（産総研）は、呼気の中の口臭成分や水素、揮発性有機化合物を、簡略化したセンサで低コストに検出し分析する技術を開発した。口臭検知器の商品化に成功したことに続いて、医療機関との連携やボランティア被験者の協力も得ながら、他の検知器の製品化を進めている。

Synthesiology 第8巻第4号(2015.11) 目次

論文のポイント	i
研究論文	
プレス加工の課題解決における中小企業と産総研との連携の成果 — 現場へ与える、ものづくり思想の影響 — ・・・小松 隆史、中野 禅	178-189
内燃機関の熱効率向上に向けた先進着火技術 — レーザー着火によるガスエンジンの高度化実証研究 — ・・・高橋 栄一、小島 宏一、古谷 博秀	190-199
糖鎖微量迅速解析システムの開発 — 誰でも簡単に糖鎖を調べることができる時代へ — ・・・亀山 昭彦、菊池 紀広、中家 修一、船津 慎治	200-213
ガスセンサを用いたヘルスケアセンシング技術の開発 — 呼気分析用医療機器に向けて — ・・・申 ウソク、伊藤 敏雄、伊豆 典哉	214-222
編集委員会より	
編集方針	223-224
投稿規定	225-226
第8巻総目次(2015)	231-232
編集後記	233
Contents in English	
Research papers (Abstracts)	
Effects of cooperation between a small and medium enterprise and AIST — Impacts of the idea of “Monotukuri” on technicians — --- T. KOMATSU and S. NAKANO	178
Advanced ignition technology for the achievement of high thermal efficiency of internal combustion engine — A demonstration of laser ignition in natural gas engines — --- E. TAKAHASHI, H. KOJIMA and H. FURUTANI	190
Development of a rapid analytical system for glycans using a multistage tandem mass spectral database — Toward an era where everyone can analyze glycan structure without specialist knowledge — --- A. KAMEYAMA, N. KIKUCHI, S. NAKAYA and S. FUNATSU	200
Health care application of gas sensors — Medical devices of breath analysis — --- W. SHIN, T. ITOH and N. IZU	214
Editorial policy	227-228
Instructions for authors	229-230

プレス加工の課題解決における中小企業と産総研との連携の成果

— 現場へ与える、ものづくり思想の影響 —

小松 隆史¹、中野 禪^{2*}

製造技術における中小企業と産総研との連携では、単に技術の移転だけではなく、原因の究明、問題解決の手順が重要である。原因をいかに見出すかは、解決案の策定以上に時間が掛かるが、一度経験することにより、次のステップへの展開では迅速化が図れる。プレス加工による微細穴あけでの共同研究という事例を通して、企業側、産総研側で原因の究明と問題解決がどのように展開したかを紹介する。結果的には、初期に考えた対策である表面処理による工具寿命の長期化ではなく、共同研究を継続することで分かった別の問題点を克服したことが製造現場にとって展開がしやすくコスト効果の高いものであった。このような経験を得ることで、企業とは研究が継続し、その後別テーマのサポインテーマの展開へと進んだ。企業の担当者視点と産総研の研究者視点の両面から製造技術での連携を紹介する。

キーワード: 連携、中小企業、課題解決、製造技術、共同研究

Effects of cooperation between a small and medium enterprise and AIST

– Impacts of the idea of “Monotukuri” on technicians –

Takafumi KOMATSU¹ and Shizuka NAKANO^{2*}

Case studies and problem-solving steps are more important than new-technology transfer when collaborative studies are conducted between a small and medium enterprise and AIST. Detecting causes and issues takes considerable time, however, experiences obtained during collaborative research can decrease barriers and speedup progress. This report presents a case study on a collaborative project between Komatsuseiki Kosakusho Co.,Ltd. and AIST to find a way to increase the life span of micro piercing tools. The solution, indirectly obtained by overcoming another problem is cost effective and easily applicable to factories, though it was not the surface coating technique considered at the beginning of the study. Through such experiences, it is possible to continue collaborative R&D on this as well as other projects, e.g., within the “Projects to support the advancement of strategic core technologies” framework of the Ministry of Economy, Trade and Industry.

Keywords: Cooperation, small and medium-sized enterprises, problem-solving, manufacturing technology, joint research

1 はじめに

産総研で製造技術の研究開発を行う上で最大の課題となるのは、製造現場を持たないことである。いかに最先端の技術を開発したところで、直接それを実施・評価する環境がないため、気がつけば「机上の空論」という事態に陥りやすい。それを避け、実効的な研究開発を執り行うには製造を担う企業との共同研究は必然である。我が国では優良な企業がいまだ多く残っているので一見スムーズに共同研究が始まり、成果もすぐに出せると思われがちであるが、実際はたやすくはない。藤本が、「日本国内の多くの中小規模の製造業においては、「人」「モノ」「カネ」の三拍子がすでに洗練尽くされ、各企業は選択肢が少ない状態の

中で競争を行っている。」^[1]と述べているように、企業における資源は乾いた状態にある。実際、1960年代からの高度成長期における、企業のグローバル化プロセスである、①ローカル市場での確立、②製品の海外輸出、③現地生産化、④多極生産による展開^[2]が成立する時代においては、地方の中小企業は、その地域の歴史のある中核大企業との関係構築が経営の安定のために重要であった。その環境から、多くの中小企業の経営者の考える優先順位は大企業の要望に応えることであり、大企業の指示に基づく対応を行うことが事業継続のためになによりも必要であった。中小企業の特徴は可能な限り分野を専門的になることに注力し、ヒエラルキー構造の中でその位置を確保するこ

1 (株)小松精機工作所 〒391-0012 諏訪市四賀桑原 942-2、2 産業技術総合研究所 製造技術研究部門 〒305-8564 つくば市並木 1-2-1 つくば東

1. Komatsuseiki Kosakusho Co.,Ltd. 942-2 Shigakuwahara, Suwa, Nagano 392-0012, Japan, 2. Advanced Manufacturing Research Institute, AIST Tsukuba East, 1-2-1 Namiki, Tsukuba 305-8564, Japan * E-mail: shizuka.nakano@aist.go.jp

Original manuscript received October 15, 2014, Revisions received April 16, 2015, Accepted May 7, 2015

とが経営者の最重要課題であった。

しかし、コスト競争を勝ち抜き手段として、少しでも安い人件費を求める競争が始まった。1980年代後半になると、かつて国内の市場の成長もあり競争力のあったIT産業も、市場の飽和と量販店の安値販売とともにコストを下げざるを得なくなり、工場を海外へ移転させる会社が多くなった。国境の障壁は企業経営者の中で徐々に低いものに変わっていった。さらに、中小企業であっても、グローバルマーケットを意識した展開を自ら考えなければならなくなった。

そのような中、インターネット等の通信革命により、コンピュータの発達から大量の図面等のデータを瞬時に遠隔地へ送ることができるようになった。物流の効率化は人々の移動を活発化させて、インターネットで簡単に買い物ができる環境が整い、新たな市場が生まれた。自らの技術を宣伝・広告する方法ができ、海外の顧客ともお互い母国語としない英語でコミュニケーションをすることで、直接ビジネスができる環境になった。

近年、先進国から新興国への企業移転等により熟年技術者が流出したり、国内生産現場での技能伝承の機会が減ったりしたことから最新設備を導入したことにより、急速に技術の差が無くなりつつある。時間の経過とともに巨大な情報の伝達速度向上や新興国における教育と先進国への留学の拡大から人材育成によるボトムアップが進んでいるため、先進国が新興国に将来追い越される可能性も出てきている。

国内の地方中小企業の一部では、製造現場で構築された高い専門的な技術と経験により、他の分野で基盤となる技術を生かし、グローバル展開を始めている。国際間の競争に打ち勝ち、国内製造業を生き残らせていくためには、失われつつある技術的アドバンテージを再度先端へ押し上げ、他を圧倒する製造技術を維持していくことが求められる。その一つとして、研究機関との連携は新しい環境への適応を生み出す手段であるが、実際の連携は非常に難しいのが現状である。

本報では、長野県の中堅中小企業である（株）小松精機工作所と産総研における共同研究をケーススタディとして報告する。製造現場における課題と、製造現場を持たない研究開発のリンクについて、どのような展開がなされ、「製造現場のものづくり思想」の変化等産み出されてきた成果、何を目指していくのかを報告し、これからの中小製造業と研究機関との効果的な共同研究のあり方について検討する。なお、本報は、小松精機工作所常務取締役小松隆史と、産総研製造技術研究部門中野禪とがそれぞれ記載した内容をマージして作成してある。当初は章毎に分担の計画もあったが、それぞれに意見があるため、全体をマ-

ジする方法で記載した。本章も二人の原稿を結合したものである。読みにくいところがあるかもしれないがご容赦願いたい。

2 小松精機工作所の生い立ち（大樹の陰からの独立独歩）

小松精機工作所は、1953年に、第二精工舎（現セイコーエプソン）の腕時計部品の組み立て協力会社として設立された。設立当初は、その設立目的に沿って腕時計部品の組み立てを行い、その後、部品の製造から金型の製造へと川上遡及して技術範囲を着実に拡大してきた。

しかし、第二精工舎より1970年代後半に時計市場の飽和が見込まれ、今後売り上げの拡大は見込めないことから、腕時計部品のビジネスに頼らない自助努力を行うよう示された。幸いにも、腕時計部品のプレス加工、金型製造のための研磨、切削、放電加工技術等基盤となる技術があったので、その技術を異分野へ展開するために必要な営業部門を構築した。引き合いのあった案件に端から対応していくことで、腕時計のプレス加工技術を最終的にIT関係の仕事に展開することができた。

図1に示す部品は、数十メガバイトのハードディスクが主流であった時代のサスペンションやCD用のサスペンション部品である。プレス加工に加えて、当時最新のレーザー溶接も社内で行う複合化工程を開発し、技術範囲の拡大を図った。しかし、ムーアの法則に基づいた開発スピードに金型の製作時間が追いつかず、さらにIT企業の海外展開や2000年に起こったITバブルの崩壊が拍車をかけ、小

ハードディスク用サスペンション（プレス加工時）



CD用サスペンション



図1 プレス加工で小松精機工作所が作製していた部品群

松精機工作所における IT 部品ビジネスは急速に縮小していった。

偶然にも、1980 年代後半から、腕時計製造時に培った品質管理技術を買われ、自動車部品の製造が始まっていた。人の命がかかる製品への部品供給であるが、長期的で安定的なビジネスと判断し、必要となる品質保証体制を構築した。また、自動車部品が、環境規制や安全性の向上が課題とされたことから、部品単位で高精度な要求が増え、腕時計の技術展開が可能な環境が整っていた。

図 2 に示すガソリン自動車向け電子燃料噴射部品に使用されるオリフィスは 1980 年代後半から徐々にその生産規模を拡大し、2000 年には月産 300 万個、2010 年には月産 500 万個へと増大した^[3]。この市場拡大の中で、1997 年 12 月 11 日京都議定書により始まった環境規制の強化に基づき、環境対応を左右する部品へのスモール&ハイインパクトパーツへの要求はさらに激しくなり、技術の高度化と高効率生産は今後強く求められると考えていた。

3 連携のきっかけ

小松精機工作所と産総研との連携のきっかけは、2008 年のナノテク展だった。産総研ブースにおいて、ミニマル製造技術として開発し、一つの具現化の形として作製したオンデマンド加工装置^[4]を展示していた（図 3）、そこに興味を持ったところから始まった。オンデマンド加工装置は、プレス加工・エアロゾルデポジション^[5]・熱処理等を組み合わせた小型自動生産設備であり、作るものに合わせた製造、フレキシブルな製造を目指すものであった。展示では、



図 2 ガソリン用燃料噴射オリフィスプレート（上図）、オリフィスプレート詳細図（下図）

MEMS スキャナーの加工実演を一部行っており、プレス加工に合わせ、微細穴抜きパンチの長寿命化^{[6][7]}のポスター展示も行った。微細穴抜きパンチの長寿命化は金イオン注入による表面処理により 16 倍の高寿命化を図るもので独創的な技術である。当時、小松精機工作所の生産管理課長であった小松らは、燃料噴射ノズルの受注の拡大を見込んでいたが、同時にコストダウンの要求にも対応するため、金型メンテナンス時間の削減や面積生産性の向上等の課題を抱えていた。

小松精機工作所からみると、展示会場においての説明はかねてからの課題の解決につながるとの予想ができた。さらに、会場の立ち話の中で、社内で制作しているパンチを提供し、金イオン注入を行って、穴抜きの加工実験という、サンプル提供を通じた実験計画の立案までつながった。この“味見”実験から、何かしらの方向性が分かるとの判断から、共同研究開始の基礎ができた。

4 連携による研究と改革

4.1 金イオン注入パンチの実験

金イオン注入による長寿命化パンチについて簡単に紹介する。穴抜きパンチの課題としては、加工工程が、材料の打抜、工具の引き戻しという工程にあるため、穴抜き時に最大圧縮荷重となったパンチは瞬時に応力緩和し、さらに速度 0 を経て逆転する。その際は材料との関係から引張応力となる。運動の停止と逆方向の負荷により、接触面に摩擦摩耗や凝着の課題がある。さらに、工具に掛かる応力は加工寸法に反比例するため微細孔抜きでは、工具材料の強度に匹敵するような応力が加わる。この荷重を低減



図 3 2008 年ナノテク展での展示の様子
ビックサイト内の産総研ブースの一角。

するために通常コーティング等が主流であるが、産総研ではイオン注入法を用いた表面処理技術を開発していた。イオン注入法は、材料の内部にイオン・元素を添加する技術のため、境界層のない連続した組織構造でかつ表面の状態を変化できる。コーティング系の製膜技術では剥離や寸法変化の課題が生じるが、イオン注入ではこれらの課題を除去できる。

金型工具の寿命を延ばすためには、「プレス加工の回数の多い繰り返し加工中を通して状態が安定していること」が有効である点を目指して解決に取り組み、超硬の焼結構造を連続化する、応力を分散するために柔らかくてもよい、凝着・摩耗を削減できる可能性を探した。金は質量数が大きく、超硬の原料であるタングステンより重く照射時の衝突効果を大きくとれる。結果として少量の金でも大きく結晶を壊すことが可能で、 1×10^{16} atoms/cm² という小さい照射量、75 keV という低いエネルギーでも超硬表面を均質に近いアモルファス状態に改変できる。注入後にアニーリング処理を大気中で行うことにより、アモルファス化した超硬の表面が三酸化タングステンに変化する。この時金イオンが酸化触媒の働きを示し、より短時間で深い層まで酸化する。バインダー材料のコバルト・タングステン化合物やコバルト酸化物として含有する三酸化タングステンの被膜はヤング率も小さく、摩擦係数が長時間に安定する。さらに表面凝着を減らす効果も見られ、この点からもパンチの長寿命化に結びつく結果が得られた。しかし、生産現場に投入するには、実際の加工条件で、かつ大量処理に耐えうるか等、評価する必要がある。さらに、コストダウンや、そもそも製造が可能か等の課題もあったので、サンプル提供などによる評価実験を実施した。

サンプル提供のスキームでは、小松精機工作所内で製作しているものをそのまま活用し、産総研において金イオンの注入処理をすぐに行うことができた。また、そのパンチを用いて製造現場での加工実験による評価が社内で可能で

あり、比較的短期間で検証できることから、連携した実験実施が承認された。結果としては、金イオン注入したパンチでのオリフィスの加工実験によるパンチの長寿命化の目標は達成されなかった。図4に示すようにφ0.2 mm程度のパンチで斜め30度以上の穴加工を行うため、パンチも斜めに材料に侵入し、パンチ先端部に局所的な応力が発生し、側面へも圧力が拡大することから、この手法ではパンチの寿命の改善につながらなかったと考えられる。

しかし、この共同研究の取り組みにより、小松精機工作所では「斜め細穴抜き加工」と一つのプロセスで考えていた事象を、さらに細かいプロセスに分割して、そのプロセス毎に把握する必要性に気付いた。そして、評価が難しい金型内部の現象の把握として、パンチへの摩耗等の損傷の原因の分析やφ0.2 mmの極細のパンチ加工力の測定等、新たな評価方法の展開が有効であることが分かり、違う視点での展開として共同研究へと進展した。

4.2 パンチ表面観察と微小穴加工力測定の展開

現象の見える化、可視化は状況を捉え、課題の原因を追究し、解決に導く最短の方法であるとも言えるが、金型加工は加工中の現象を視覚的に把握するのは不可能といえる。過去にガラスを使って実験する等の取り組みもあったが、実際とは条件が異なってしまう、十分な評価とはなっていない。また、生産数量での評価となればさらに難しく過去そのような研究の取り組みはされていなかった。その他、過去の研究では定期的に金型を分解し工具を取り出し評価しているが、この手法では金型を鍛圧機械から取り外し、型を分解し再度組み付けないと実験が再開できず再現性がなく、1ショット毎に評価を行うことは難しく、しかも微小穴抜きでその研究事例はない。

そこで、産総研では金型を分解せずにパンチ（雄型）に見える状態に引き上げることが可能な金型を作製し、これを顕微カメラで撮影し評価を行う装置を作製した^{[8]-[10]}。図5に装置の概要を示す。2009年度には、経済産業省の平

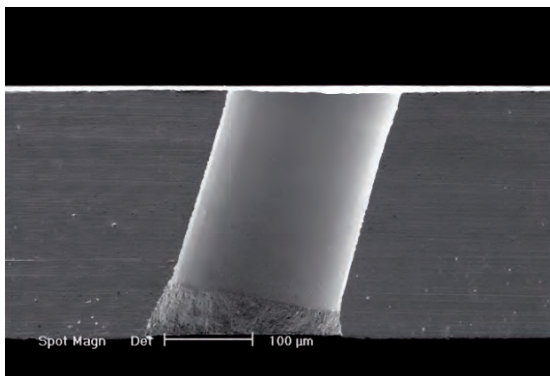


図4 斜め穴加工断面写真



図5 パンチの寿命評価装置
カメラ2台用いて、毎ショット後にパンチの表面を観察できるようにしてある。

成 21 年度補正予算によるものづくり中小企業製品開発等支援補助金を受けて、40 SPM (Shots Per Minute) を超えるスピードでの実験ができるように共同で改良を加え、実際の生産に近い 5000 ~ 10000 ショットを超える実験を全ショット撮影で行えるようになった。さらにパンチにはロードセルを、鍛圧機にはレーザー変位測定装置を取り付け、荷重 - 変位の変化のモニタリングも実現した。実験中に超硬で作られたパンチが塑性変形し、その後折れるという現象も観察できた。この評価装置を用いて加工現象が不確定な斜め穴抜きという難易度の高い加工での現象把握とパンチの折損原因の究明を行うこととした。

共同研究では、小松精機工作所において実際の加工に即した斜め穴抜き実験用の金型を作製し、5000 ~ 20000 ショットの打抜き実験を行い、パンチの損傷の変化プロセスを観察した。実験は型の調整が非常に高い精度を要求することから、小松精機工作所から技術者が産総研に行き、共同で意見交換を行いながら実験を推進した。得られた成果から一例を示す。図 6 に 5000 ショット穴抜き実験でのパンチ観察結果とその時の荷重 - ストローク線図を示す。映像でパンチ先端にワーク材料の凝着や摩耗損傷が見られる。パンチのどの部位に何時、凝着や摩耗が発生するかを直接観察できた。さらに図 7 には、図 6 と同一条件での実験だが、金型トラブルの一つであるカスづまりが生じ、それを原因にパンチの座屈変形が発生 (a)、さらに次のショットでパンチの根元から折損した状況 (b) での、観察結果と荷重 - ストローク線図を示す。図 6 ではカス押し

荷重は平坦でかつ 5 N 以下と低い。しかしトラブルが生じた図 7 (a) ではカス押し荷重が 18.6 N と増えている。画像は分かりにくいですが、僅かにパンチに反りが生じていて、座屈したことが分かった。図 7 (b) では、カス押し荷重がさらに大きく 20 N を超えたところで、2 段階で急激に荷重を失っている。その後垂直に荷重が減少した。このときパンチが折損している。ここでは省略しているが、パンチ破壊へ行きつく途中の状況もデータとして得られており、過程

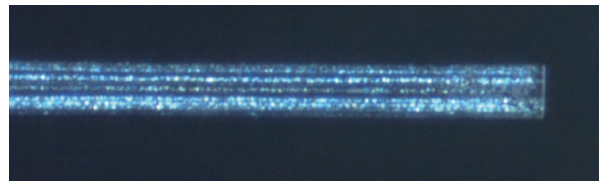
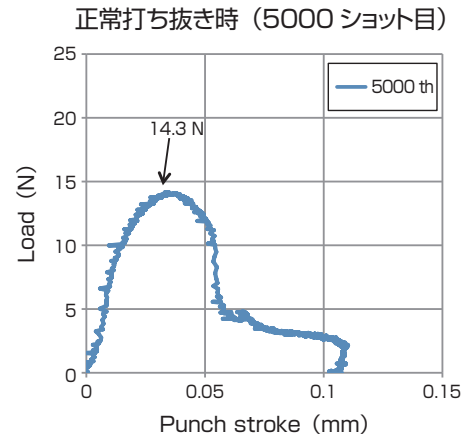
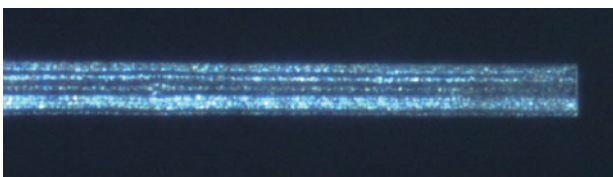
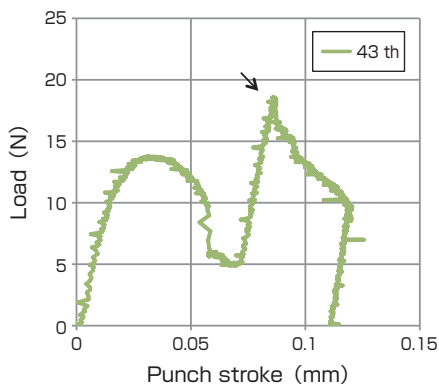


図 6 図 5 の評価装置を用いて取得した、微細穴あけ時の荷重 - 変位線図とパンチ映像 (正常に打ち抜きが行えている場合)

(a) カスづまりを生じた時 (43 ショット)



(b) パンチ座屈による折損時 (44 ショット)

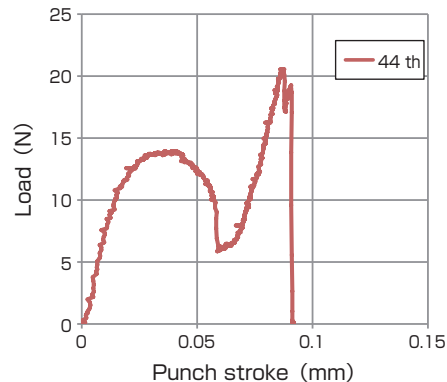


図 7 カスづまりによりカス押し荷重 (矢印) が高い (a) 43 ショット目と、座屈によりパンチ根元から折損 (b) 44 ショット目

を含めパンチの折損の状況をその原因と共に明確化した。これらの実験で得られた成果から、カスづまりの検知方法の考案も実現し、対策手段の構築を行った^[11]。

このような現象を見える形で把握できることは、プレス加工を専業に行ってきた企業でも経験はなく、さらに研究を進めることによる課題解決への期待から資金提供型の共同研究へとシフトすることになった。実験を繰り返した結果、金型のメンテナンスレベルが、パンチ表面の変化に現れ、クリアランス調整のレベルを1ショットで評価可能であることも分かった。クリアランス量は僅か数マイクロンであるが、パンチやダイの精度誤差や僅かな偏芯、ダイとの位置精度、組み付け誤差等が考えられ総合的な評価が可能なツールとなった。微細加工ではクリアランスも僅かであり、金型製作上の精度との誤差関係が非常に厳しい。このような状況においてパンチやダイの交換による位置合わせ等の影響が高いことが再確認できた。金型の状態を加工が進む前に容易に判断できることは、メンテナンス作業者の負担低減の効果が大きい。また、図8に示したように加工途中の材料を用意し、断面のひずみや硬さについて評価することにより、製品となる材料の状況についても明確化する等

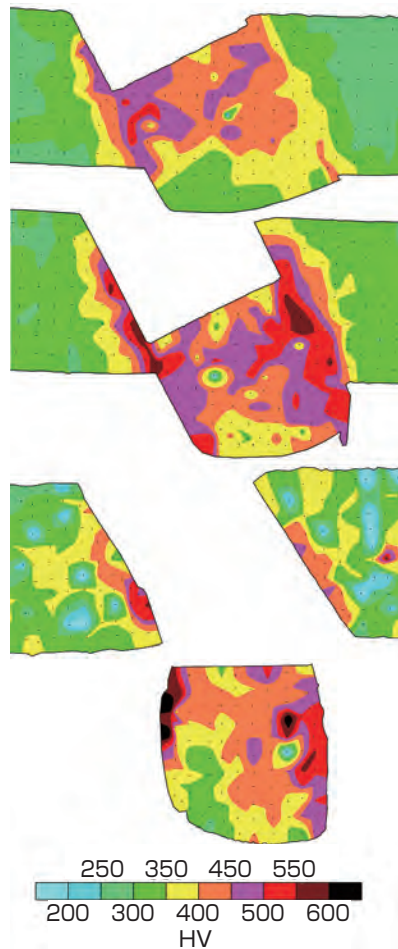


図8 斜め打ち抜きにおける断面の硬さ分布の変化^[12]

の成果を得た^[12]。この加工プロセスの見える化は、穴抜き加工という一つのプロセスと考えていた現象を、4つのプロセス(①パンチの侵入②せん断加工③切粉押し込み④パンチの引き戻し)に分割して理解することができ、各プロセスでの問題点を区別して解析することが可能になった。

この他にも、多様な問題点や現象を明らかにしているが、研究と実際のギャップとしてコスト意識や実用性、そこに加えて再現性・安定性が得られる解決策を生み出すことが望まれる。例えば、工程の変更を伴うようなものは、川下ユーザーの許可を得なければならず、内容により既存の工程に展開することが困難である。よって、工程変更にならないような、現在の作業方法を見直すなどで効果が得られるなどの方法が、即効性のあるものとして採用しやすい。今回の共同研究では当初の課題についても、多くの知見が得られたことから、その解決に金型の一部の寸法の見直しや管理の徹底という、実際はほとんどコストをかけずに済み、かつ企業内設備での運用が可能、最後に繰り返し同じ状態に持ち込みやすい手法を取ることに結び付けた。

製造においては製品が得られるということが必須の目的であり、その製品の品質が高く、安定し、コストが低いという状態が望ましい。一方研究にあっては、解決の手段を提供することになるのだが、手段=目的と混同しやすい。例えば最初の表面処理による寿命の高度化が優れているからと言って押し通したところで、企業内での生産に利用するためには設備の導入から始まり、処理条件の最適化、生産上での評価をこなさないと製造に入れないが、そこで必要とされる時間は許容されることが多い。企業が求める目的を見定め、手段を多様に提供できるかが求められる。製造技術での研究開発の難しさがそこにあり、手段に拘ると解が得られないが、手段に拘らないと研究にならない。多様な手段を捉えて常に前に進みつつ、そこに伴う分析力を糧に企業内の課題や問題点の抽出を進める、さらにそのあと次のステップに向かえるか、というような時間的なずれを生み出しつつ解決策を検討していくことが有効と考えている。見かけの成果が得られにくい、成果が一見直接的ではない等の分かりにくい成果となるが長い時定数でみれば、国内製造業への高い効果の提供となる。

この共同研究は、加工法の検討から材料の検討に展開し、金属結晶サイズを微細化した材料を準備し、その加工や製品に与える影響の評価実験を開始した。さらに加工における結晶組織の変化等のマイクロ現象を分析することにより、製品の品質や加工性の向上を進め、高度な製品を製造できる技術開発へと展開した。この進展に合わせて新たなフェーズへと発展し、企業側もEBSD (Electron Back-Scatter Diffraction) の導入等の分析力の環境強化がな

れ、顧客の期待を超える検証データの提供が可能な体制の構築が展開されるようになるなど、製造を支える部分での展開が進んだ。また、平成 25 年度からサポインテーマも採択され、より高度な穴抜き加工が要求される異形微細穴抜き加工や、接合技術^[13]を応用した金属性マイクロポンプの開発を開始している。ここでは先述の共同研究で得られた結果を踏まえ、組み立て精度やメンテナンス性をより追求したナノメートル位置精度調整ステージを組み込んだ金型を開発し、高品位な製品の実現を目指している^{[10][14]-[16]}。

5 企業内現場での展開

図 9 には、連携研究を始める前の精密金型のプレス加工における特性要因図を示す。影響する因子は、4M (Man, Material, Method, Measurement) が基本となり、各要因を個別詳細に追及する形である。人に関する部分は製造現場が担当し、材料は材料メーカーから提供されるデータを用いて、工作部門で製作された金型部品を組み込み、生産技術部門が選定した生産設備と測定機器を用いて、製品の品質管理を行ってきた。

これらの方法は、ISO9001 等の品質管理規格で規定される。各国の言語で翻訳され展開されているこの ISO を順守している限り非難をされることはないが、別の見方をすると ISO で規定されていることから世界の企業で展開可能な状態であることを考えると、競争力とはならない。

先に述べた、微細斜め穴加工時の加工力の変化線図やパンチ表面の“ばらばら漫画”を現場に提示することで、ある種の化学反応が起きた。これまで見る事が不可能であったことが見える化されたことで、説明できたなかったことが言葉と図で説明できるようになり、共通した加工プロセスの表現が可能となった。

共同研究としての連携により、現在の状態を解析し、問題を定義した後、解決策を仮定して、その検証をすることで解決をするという、従来行われてきたトライ&エラーでの解決とは違う手段が展開された。その実験結果を社内で発表したところ、研究者だけでなく現場作業者の間にも、ある変化が生じた。これまで、「斜め細穴抜き加工」と一

つのプロセスで考えていたことを、さらにプロセスを細分化し①パンチの侵入②せん断加工③切粉押し込み④パンチの引き戻し、と各プロセスによる区別した分析を始めた。

図 10 には、今年製造現場担当者が作成し、提示されたオリフィス加工時の微細斜め加工時に発生するカエリ発生の特性要因図を示す。図 9 に示した初期の特性要因図と比較すれば、問題となる事象を細かく限定し、その理解の深さと表現は大きく変化している。数種類で理解していたものを詳細に細分化することで、根本原因を追究し、その解決についても具体的な行動へと落とし込むことが可能となる。

その成果は、ロット生産をする中で、初期工程から中間工程で不良とならずに完成品となる実績の確率である、「直行率」という管理指標を大きく変化させた。2011 年当初、製品 A における直行率は 70 %を下回っていた。全部で十数工程があるが、初期に投入した製品のうち 30 %はどこかの工程で不良として廃棄される状態であった。

この状況の打開を、現場も含めた活動へ落とし込んだ。製品の製造プロセスから管理方法、人による測定方法の違い、加工時のパンチの動きにまで踏み込んだ活動が行われた。例えば、穴位置の測定を、工具顕微鏡を用いて手作業で行っていたが、個人差が出るため、画像による測定へ変更し個人差をなくす活動を行った。

これらの活動目標を、「ワンパスサクセス 100 %」という旗印の下で製造現場主体にして行った。活動が 4 か月過ぎるころには、安定的に 90 %を超えるようになり、5 か月後には 100 %を達成した。以降、安定して 95 %を超えて推移し、現在では、他の従業員や新入社員への教育可能なモデルラインとして位置づけられている。

共同研究の成果は、社内の発表会によって情報を共有した。2013 年には、金型の一部の寸法値を変更し管理基準をつけることで、パンチの寿命を延ばすことに成功した。これは金イオンパンチの研究を行った時の連携開始当初の目的であったが、当初の期待した手法では効果はなかったものの、代替の手法や解析を行う研究を継続することでたどり着いた結果である。

6 連携研究による製造現場での改善思考の変化

地方中小企業において資金面からみても研究開発部門を設置することは難しい。製品を生産しない部門は、稼がない部門と認識され、研究を行うための人的、金銭的、物理的資源も乏しくなってしまう。

230 名の小松精機工作所で年齢層を問わずに就業者の学歴割合をみると、現在、博士課程挑戦中が 2 名 (0.9%)、大学院卒業者が 5 名 (2.1%)、大学卒業者が 21 名 (9.1%)

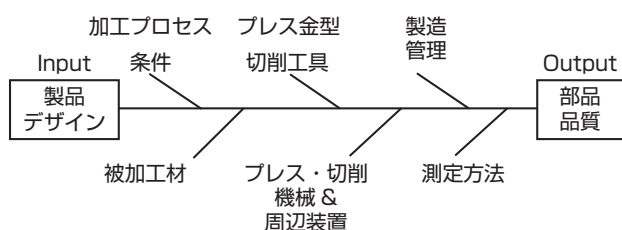


図 9 初期の特性要因図

であり、研究経験者は多く見積もっても企業内に12%程度である。無論、社会人になってから、現場での経験を経て、多くの課題解決による研究は行われているが、その多くは顧客要望に起因しており、独自の社会的または市場予測に基づく研究開発を行うことは困難である。また、研究経験者であっても、実際に研究を専門に行っている製造系の企業は少なく、顧客ニーズにいかに応えるかが日々の糧を得る必要事項として最優先と考えられる。生産規模と売り上げの拡大から従業員数は増えてきているが、製造が中心の企業においては、研究経験者の割合はむしろ減りつつある。

このような状況の解決のために、中小の製造業者が新たな展開を行うには、経営者もしくは経営に近い人が自ら連携した研究を行い、その成果を社内へ展開することが重要である。特に規模が小さいほど、トップの能力が会社の能力とイコールになる傾向があり、全体的なレベルアップは、ボトムアップよりもトップダウンの方が、計画の実行面から短期間での決断により進むため、コスト面でも効率的で

ある。スモール・スタート・アップにより、成功事例を多く作ることで、周囲の参入が可能で、連携体の構築はより容易になり、社内の体制構築も理解を得やすくなることで、徐々に規模を拡大することが可能となる。

しかし、市場ニーズを理解し、連携を行うメンバーの個々の能力の組み合わせは無限に存在するため、担当者の負荷は非常に高いものとなる。中小企業においてこの状態を「我慢ができる」担当者は経営関係者だけである。

中小企業と研究機関の共同研究において、多くの場合、課題の絞り込みにより狭義の研究がほとんどである。特に、大学との共同研究においては、その傾向が強く、一つの課題に対しての解決方法の一つに限定してしまう傾向が多い。しかし、産総研との研究においては、課題に対して、同時並行で複数の包括的な手段により解決につながっている。中小企業においては、一人の業務が多岐にわたるため、今回のような、より現場に近い研究が必要と考える。

小松精機工作所においては、研究成果の展開から新たな顧客の創造につながることを理解が進み、また、連携に

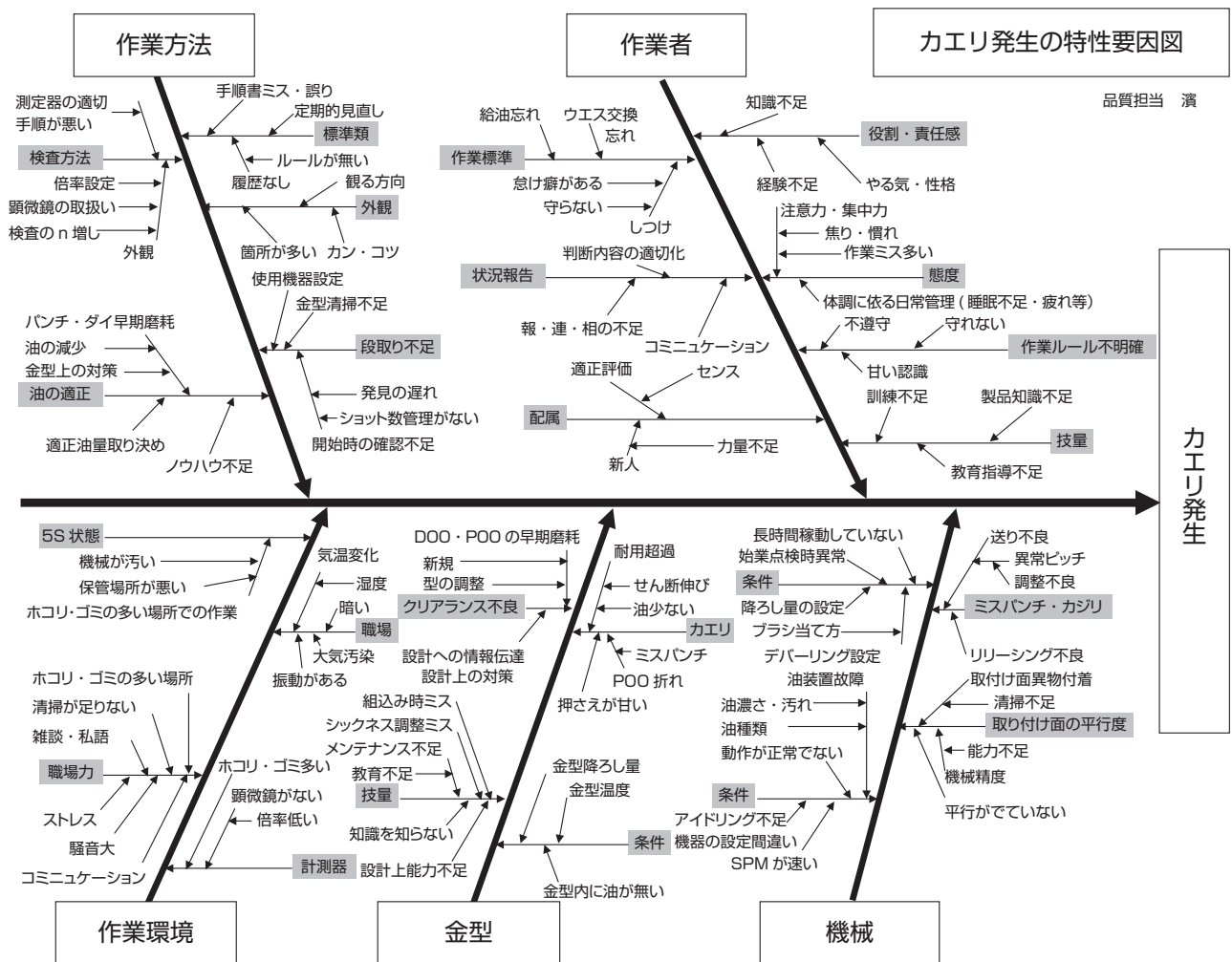


図10 発生した問題に着目した詳細な特性要因図

よる研究の活動が、競争的資金の取得や特許戦略、連携先から他のプロジェクトへの参画等、活動範囲の拡大につながった。2013年6月には新たに研究開発室を設けて、また関連会社設立^[17]により研究成果の展開を図り始めている。

産総研側から見た場合、研究事例には事欠かないが、その適用となると難しい。特に製造技術の開発においては、製造現場を持たないため生きた素材がないと言える。そこで企業との共同研究等が中心になるが、まず言葉の課題から始まる。例えば、研究では標準で「ミクロン（マイクロメートル）」を用いるが、製造現場では「〇〇分の〇」であり、ミリメートルを基準に（表現なく）分数で表現となる。「1 μm」は「1千分の1」となる。製造現場での用語と研究用語は必ずしも一致していないなど、コミュニケーションから難しい。実際上記の寸法の例でも、「50 μm」という寸法を研究者は1 μmの50倍として認識するが、現場では、「100分の5 mm」であり、感覚では1 mmの10分の1の半分、という認識である。数学的には同じ値であるが、認知としては違う物と理解した方が早い。製造現場では公差が生きているため「おおまかな値」も標準であり、数字の認識からも50 μmに対する1 μmは研究者では1 μm「も」違って2%という認識だが、百分の5に對した千分の1は僅かな違いに思える。もっとも1000分の1の精度要求の加工の難しさは現場の方が体験しているのであるが、小松精機工作所との共同研究においても、感覚のずれは当初大きい物であった。しかし、毎月技術者と共同で実験を進めることにより、相互にコミュニケーション能力を高めることができ、結局どちらの感覚も使い分けられる研究者と技術者が生み出された。それが最大の成果と考えている。小松精機工作所との技術的な検討では、現在はナノメートルのオーダーまでを普通に議論しているが、時により、100 nmという表現、時には万分の1という表現を自在にこなして議論をしている。今後の研究課題でも、新しい加工技術、製造技術が開発を進めている。これらは、既存技術の枠を超えて境際、境界領域の仕事となる。その時はさらにコミュニケーション能力が求められる。ニュートン力学すら知らずに済んだ時代から、気がつけば量子力学を普通に使う世界に入っている、知識だけではなく感覚的なすり合わせが求められていると言えよう。そのためにも一緒に一つの実験を行い、呼吸を揃えて行くことが重要である。どれほど優れた研究成果でも単純に移転できるわけではないのである。

7 終わりに

戦後の高度成長期に多くの地方中小企業にもたされた高

度化した加工技術は、そのけん引役であった企業のグローバル化とインターネットに代表される技術革命とリーマンショックに代表される経済的な問題に翻弄され、それらの環境変化に適合せざるを得ない環境になっている。地方中小企業も例外なく、グローバルな競争にさらされている^[18]。このような環境の中において競争力を維持するためには、自前主義ではなく連携による課題の解決が競争力と差別化を図る一つの方法である。特に、就業者割合の変化のないところでは自ずと課題解決に限界があり、顧客との距離を縮めることは困難をきたす。

多様化するニッチな顧客ニーズをつかむために、連携可能な周囲の人や技術や知識の理解を進め、それと有機的に連携することで、これまでにない競争力を構築することが可能になり、さらにその一方新たな顧客の創造が可能になる。

多くの地方中小企業は連携研究の推進に、「人」、「もの」、「カネ」の限界から躊躇するが、相互理解によるスモールスタート・アップにより、研究環境を構築し、拡大と現場への展開を行うことで、これまでにない範囲での効果を得ることが可能である。

産総研等の研究所から見ると製造を担っている中小の企業との連携は不可欠である。その一方研究所側としては、研究の結果がそのまま利用できると考えがちであるが、製造部分については間接的な内容が多い。実際に作っている製品毎に作り方が違うし、課題も千差万別であり、直接対応できるケースは極まれなのである。また企業側もすぐに直接的な解決を求めているケースが多いと思う。間接的な対応では、原因の究明であり、解決策の模索があり、最後に漸く解が得られるのであるが、原因の究明もなく、「今こうだから、解決して欲しい。」という進め方がよく見られる。企業にしてみれば、「今までは上手くいっていた」「新しい製品は上手くいかない」というような単純な事象から、「今までの進め方に問題はない」「悪いのは（直接トラブルの）ここだけ・・・ここを直せば問題ないはず」というような思考に陥っているケースが多い。しかしながら「今まで上手くいっていた」のはたまたま条件が良かったから、とか「運が良かったから」と言ってしまうとよいようなケースとも言えるのである。特に古くからある製造技術では日々難易度が高まっているのであるが、そこに気がつかないケースが多い。最先端では、すでに教科書には書かれていないレベルでの仕事が進み、課題の考え方も異なってきている。難しくなっていることに気がつかないと「上手くできるはず」という意識になり、本質を見つけ損なう。今回小松精機工作所との共同研究においても、「上手くいっていた」経験が悪く働き、真の問題点を見損ねていたのが原因といえる。産

総研の研究者としては、新しく作った技術に頼ることなく、現在上手いかなない理由を、一つずつ分析することにより、原因究明に努めた。その結果として課題解決を導き、その過程を通して、企業側も「さらに難しい課題を見据えて」「高いレベルでの解決策の模索」の意識を持ち、しっかりと原因の究明を進める、という心構えが強くなったと思う。今回の共同研究でも開発当初から、「この辺に問題があるのでは?」という問いかけを行っても、「今まで問題がなかったから」と後送りになっていて、一つ一つの課題要因を明確化することにより、最後に漸く原因へとつながっていった。後から振り返ればその回り道は企業と研究所が摺り寄るために必要な過程であったかと思うし、その回り道こそ次の課題、より難しい製品を目指した取り組みへと向かう基本となったと言える。昨年度から共同でサポインのテーマを開始したが、今までの技術では作れなかったような微細・精密製品の製造を可能とする難易度がさらに高い技術開発を実施している。その中でも、現在進めている共同研究では、技術を正確に分析するため、見えない加工を見える化する技術である。これは教科書の1ページを新しくするような内容であるが、企業が持つことによって、技術者の知見や経験値を高め、難易度の高い加工への進展を容易にしている。またサポインでは単独企業ではなく、上流の材料メーカと下流の最終製品を開発した企業との連携、さらに産総研・大学という研究機関を持って製品の量産を目指している。世界シェア 30 %の企業であるからこそ、少しの回り道を厭わずに次世代も世界と競争に勝ち残ろうとしている。企業側は少しの遠回りを我慢しつつ対応し、研究所側も、面倒がらずに細かな対応を行うことで、その結果より新しい、難しい、高付加価値の製品へ向かっていけるのである。製造技術の高度化は新しい産業を生み出していく礎になるがそこには時間が必要である。今行っている開発の次の、さらに厳しい条件の加工において、有効になって行く、その有効性が見える形に置き換えて行く必要がある。プレス加工は古くから使われている加工技術であり、「過去の技術」「企業中心で進めれば十分」という見方も強く、大学や研究機関での研究テーマとしては衰退している。しかしながら実際最先端の企業の現場では常に新しい課題との戦いである。それは短絡的に「新しい装置を買って来れば」、「新しい技術を買って来れば」では解決できず、原因究明と真の解決を目指してこそ次の高みに登れるのである。その意味においても研究機関の担う役割は重要である。

この論文がこれから研究所と企業の共同研究を進めるときの参考になれば幸いである。

参考文献

- [1] 藤本隆宏: *ものづくり経営学*, 光文社新書, (2007).
- [2] K. Ohmae: *The Borderless World*, HarperCollins Publishers, (1990).
- [3] 小松隆史, 小松誠, 柳沢春登, 上原恒浩, 柳沢保, 真鍋清一: 電子制御燃料噴射インジェクタ用オリフィスのプレス加工技術開発, *塑性と加工*, 52 (611), 1281-1285 (2011).
- [4] 中野禪, 芦田極: オンデマンド型MEMS製造装置に見るミニマル・マニュファクチャリング, *精密工学会誌*, 77 (3), 254-258 (2011).
- [5] 明渡純, 中野禪, 朴載赫, 馬場創, 芦田極: エアロゾルデポジション法-高機能部品の低コスト、省エネ製造への取り組み-, *Synthesiology*, 1 (2), 130-138 (2008).
- [6] S.Nakano, K. Ito, T. Inoue, M.Yoshida and H. Ogiso: Improved lifespan of micro-scale punch tools by ion implantation, *Trans. Mat. Res. Soc. Jap.*, 32 (4), 865-868 (2007).
- [7] S.Nakano, Y. Ming, M. Yoshida and H. Ogiso: Surface damage of gold-ion implanted Co-WC micro-punch tools during press processing, *Trans. Mat. Res. Soc. Jap.*, 36 (1), 83-86 (2011).
- [8] 中野禪, 白鳥智美, 鈴木洋平: 微細形状プレス加工の可視化技術開発: 微細丸孔打抜き加工の場合, *素形材*, 53 (7), 22-26 (2012).
- [9] 中野禪, 白鳥智美, 鈴木洋平, 加藤正仁: 微細打ち抜き加工の可視化実験, *第62回塑性加工連合講演会論文集*, 441-442 (2011).
- [10] 中野禪, 鈴木洋平, 栗飯原拓也, 白鳥智美: 微細穴あけ金型の可視化技術とナノ精度位置調整金型の開発, *塑性と加工*, 56 (650), 213-218 (2015).
- [11] 白鳥智美, 中野禪, 鈴木洋平: 小径孔締め打ち抜き荷重の監視によるカスづまり検知, *第62回塑性加工連合講演会論文集*, 443-444 (2011).
- [12] 加藤正仁, 白鳥智美, 鈴木洋平, 中野禪, 小松隆史: 微細粒組織を有するSUS304極薄板への微細穴の斜め抜きにおける材料変形挙動, *塑性と加工*, 55 (638), 223-227 (2014).
- [13] 加藤正仁, 白鳥智美, 佐藤直子, 鈴木洋平: オーステナイト系ステンレス鋼の組織制御に伴う拡散接合に及ぼす炭素量の影響, *第65回塑性加工連合講演会論文集*, 99-100 (2014).
- [14] 中野禪, 鈴木洋平, 栗飯原拓也, 白鳥智美: ナノステージ組み込み金型によるセンタークリアランス微細孔抜き加工評価, *第65回塑性加工連合講演会論文集*, 215-216 (2014).
- [15] 白鳥智美, 中野禪, 鈴木洋平, 栗飯原拓也: ナノステージ組み込み金型によるダイの位置調整が微細穴切り口面に与える影響, *第65回塑性加工連合講演会論文集*, 217-218 (2014).
- [16] 鈴木洋平, 白鳥智美, 中野禪, 加藤正仁, 栗飯原拓也: オーステナイトステンレス鋼の加工温度が微細穴抜き加工に及ぼす影響, *第65回塑性加工連合講演会論文集*, 219-220 (2014).
- [17] (株)ナノ・グレインズ社ホームページ: <http://www.nanograins.co.jp/>, 閲覧日2015-04-30.
- [18] 小松隆史: 地方中小企業の産学官連携の事例と連携のメリットとデメリット, *塑性と加工*, 54 (632), 787-791 (2013).

執筆者略歴

小松 隆史 (こまつ たかふみ)

1995年東京電機大学工学部機械工学科卒業。同年より1999年までアイルランドおよびイギリス留学で経営学を学ぶ。1999年小松精機工作所入社。生産技術担当を経て、生産管理課課長、製造部長を経て、現在常務取締役兼研究開発部長。2014年に株式会社ナノ・グレインズを立ち上げ代表取締役社長を兼任。この論文では、企業側における共同研究の推進責任者として、具体的な現場の課題の吸い上げと解決策推進、企業側から見た産総研との連携による成果と社内の変化について執筆。



中野 禪（なかの しずか）

1989年電気通信大学大学院修士課程修了。同年機械技術研究所入所。2001年新エネルギー・産業技術総合開発機構に出向。2003年電気通信大学より博士（工学）。マイクロマシンプログレッシブ加工を中心に製造関連技術の開発。現在は、この論文の微細プレス加工の他、ミナルファブ、金属積層造形技術を研究中。現在製造技術研究部門機能造形研究グループグループ長。この論文では、プレス加工の可視化、表面処理パンチの開発、また小松精機工作所と共同研究において、可視化技術・分析評価実施。産総研部分の執筆。



査読者との議論

議論1 全体

コメント（市川 直樹：産業技術総合研究所製造技術研究部門）

プレス加工での微細穴あけに関する課題解決を事例にして、産総研と中小企業との間で行われた連携とその展開についてそれぞれの観点から述べられている。地方中小企業の状況の変化からの産総研や大学との連携の重要性と必要性、企業と産総研の間のコミュニケーション、問題意識の共有、お互いの信頼と率直な提案、課題解決につながる幅広い技術の提案をしていくことなどが、対象とした研究課題の変遷と共に述べられ、その過程が中小企業への技術の橋渡しのために重要であることが分かる。

特に製造技術の課題解決において研究者と現場技術者の考え方の違いがあること、それを乗り越えて、どのように連携関係を構築し課題の解決を図ったのかということが具体的に報告されており、ものづくりに関する研究成果を製造現場に移転するアプローチの成功事例として重要である。研究者と現場との連携成功のポイントは、プレス加工プロセスの可視化を行ったことで現場技術者の課題解決の考え方が変わったことにある。

議論2 連携のきっかけや背景

質問（市川 直樹）

連携のきっかけから金イオン注入処理の実験、その実験を行っていく過程でパンチ力測定や金型内部の現象可視化など評価手法への展開となっていたとあるが、その間の企業側の見方の記載がもう少しあると良いと考える。実験開始の際には評価や実験が既存のもので比較的容易に行えることが企業側での承認のポイントとあり、企業側からは金イオン注入処理で寿命が延びることが当初の期待だったと思われる。それが当初の目論見から外れ、金イオン注入がうまくいかず、代わりに評価での共同研究継続になった際に、企業側としてこの結果についてどのように見ていたのか、また、共同研究を継続する判断のポイントの記載が欲しい。

回答（中野 禪）

金イオン注入処理パンチについては、現場導入での課題として、実験室と現場での状況の違いがあり、そのままでの導入は難しい事を産総研側でも当初から認識していました。特に微細穴の斜め打ち抜きという、通常では行えないような難易度の高い加工での申し出であったこともあり、研究課題としても難しいことについて、サンプル提供時点から、意見交換を十分に行えるように心がけていました。また産総研の設備として、主要な設備となる、金型工具の寿命評価装置を始めとした、研究ツールや成果も見学していただくなど、意見交換の素材を提供し、さらに現場に持ち込んだ場合の予想される課題もコメントさせていただきました。工場内の現場はノウハウの固まりのため、サンプル提供時や研究初期には、公開してもらえず、実験もお任せするしかないため研究者としては難しい対応と言えました。後に伺った話では、考えられる手法は相当試験されていて、その中で「他所では聞いたこともなかった、なにか良く分からない技術を開発

している。」という点に大きく興味を持っていただいたようで、（実際イオン注入等は十分な理解を得ていただくためには相当の説明が必要です。）とりあえず「良く分からない」可能性に賭けていただけたことが、本件に繋がったようです。

また、サンプル提供等の実験でも加工の中身を知る事、状況把握の重要性等についてご説明していったことが、「金型内での現象は、実は良く分かっていない」と認識していただけた。そこまで持ち込めたことが良かったと思います。文中にも記載しましたが、最初から最後までコミュニケーションが重要であると言う事を改めて認識しました。

回答（小松 隆史）

企業側としては、金イオンパンチによるパンチの長寿命化が実現されれば、短期的な効果が見込めるが、それ以外に、経営側として長期的な効果として産総研との連携研究により新たなもの見方が、発生することを期待していました。結果として、金イオンパンチでの工具の長寿命化に結びつかなかったが、自社の加工について新たなもの見方が始まったことが明らかになり、共同研究継続になりました。

議論3 パンチの可視化実験について

質問（市川 直樹）

金型を見ることは難しいため、ここではパンチを観察できる位置まで引き上げて、その様子を見るということがポイントかと思います。また、企業側からこうした変化を見たときの印象や将来の可能性として感じたことはどのようなことなのでしょうか？

回答（中野 禪）

プレス加工においては、見たいという意識は以前からあるのですが、1) 透明な材料で作ると、その素材より弱い材料しか加工できない、2) 分割すると条件が変わってしまう、3) 都度分解し評価すると、加工数が少ない条件しか評価できない、等見ることでできない技術でした。その中で、先人の長い時間の研究活動によりあらかじめ状況が掴まえていた、という現状でした。しかしながら加工の先進化によりより詳細に分析することが求められ、特に過去の理論上では解決策が見いだせないような微細穴加工や、複雑な異形状等、加工の本質をどう見極めるかが重要となり、見えない物が見える、もしくは推定できる技術の重要さは増大していると思います。今回の寿命評価装置も、加工の瞬間を見ているわけではなく、1回毎に打ち抜いた工具の表面を観察すること、それを40 SPM（毎分40回）というちょっと遅めの実生産レベルで実現できるようなシステムを構築できたことが、実際の加工現場の模擬試験が行えるレベルとして優れているのです。さらに、何回も繰り返し類似実験をこなすことにより、「時々生じる異常」をきちんと掴まえて検討できることが重要です。「いつも起こる現象」は解決が容易な見つけやすい課題ですが、「時々生じる現象」は捉えどころが少なく、生産現場では一番大きな課題と言えます。確率的な現象のため、数で仕事をするしかない、その僅かな確率を逃さず捕まえられる技術を作れた点がニーズに合っていたのではと思います。

コメント（小松 隆史）

企業側では、パンチの一工程ごとの工具の変化を見ることは不可能と思っていたが、その前提がこの研究により覆され、見えなかったものが見えることにより、製造現場での新たな効果を期待していました。その結果、製造現場にて事象を分解しての理解が進んで、根本原因を考えての対応が進んだことは、当初の予想と合致しました。

質問（市川 直樹）

研究や事例がないと言い切っているのですが、「そのような取り組みはされていなかった」というような表現の仕方も検討してみたらと思います。ちなみに、微細穴でなければ1ショットごとに評価したよ

うな事例はあるかと思えます。

回答（中野 禪）

例えば 1000 ショットずつ加工した後に、型をばらして評価する手法については、機械技術研究所においても実施していた例はあります。これも直径 10 mm という寸法の打ち抜きでした。この場合の課題としては型を分解するので、その後で組み直しても同じ状態に再現できないという課題があります。また例えば 10 mm クラスの微細穴ではないケースでなら、1 ショット毎の評価があったかといえ、調べた範囲では見つかりません。その理由もある程度明確で、工具に掛る応力が微細穴と相当するような厳しい条件での加工となるためには、いくつかの条件が必要です。一つ目は、板厚が孔径より厚いケースとなります。直径 8 mm の穴あけを 10 mm の板に打ち抜く例がほぼ相当するのですが、このような加工例がそもそも少ないことがあります。次の条件として、工具の加工精度ですが、微細穴あけでも通常サイズの穴あけでも工具を加工する精度は変わらないのが現状です。つまり、微細加工は相対的に精度の低い状態で加工をしないといけないのです。先の直径 8 mm で 10 mm の板を打ち抜く場合の工具の加工公差は、1 μm を実現可能です。またクリアランスを 5 % ときつめに取っても、その隙間は 0.5 mm (500 μm) あり、その中に 1 μm の加工公差の工具を組み合わせて加工を行えます。この時はクリアランス：工具精度 = 500：1 となります。一方微細加工でも加工公差は 1 μm 程度です。板厚 0.1 mm に対する 5 % のクリアランスは 5 μm ですので、クリアランス：工具精度 = 5：1 となります。現状の微細プレス加工は十分な精度を得られていないため、より寿命等の課題が顕著に表れてくるのです。逆にマクロな加工では、相対的に精度の高い工具を使い、摩擦や凝着量も同じように相対的に小さな摩擦や凝着となることから、寿命対策を十分に検討する必要が小さかったと言えます。一般的な大きさの実験では、1 ショットが与える影響が小さく、ショット毎の変化を追いかける必要がなかったから、と考えられます。微細加工では 1 ショットが与える影響が相対的に大きいので、今回の研究が必要になったのです。

議論4 連携成功のポイント

質問（市川 直樹）

具体的な開発の経緯、連携の成功のポイント等をもう少し整理してください。産総研での技術開発、企業での評価や検討等がそれぞれでどのような目標でどのようなことをやったのか、その際の相手側の意見等考え方の差異がどのようにして埋まっていく（すり合わせていく）のかが分かるようにしてください。観察装置を用いて細かい条件の変化による状態の可視化をすることで、企業側も満足する結果になったとのことですが、企業側が求めていたこととの差異やそのギャップをどのように埋められていったのでしょうか？

回答（中野 禪）

一番有効だったのは、毎月産総研で行っていた実験中の意見交換で少しずつすり合わせを進めたことだと思います。数で勝負するような実験であり、実験装置は自動化してあるので、セットしてスタートすると、後は実験中の画像や荷重等のデータを見ながら、意見交換

を進めていました。実験途中で異常があれば原因の検討等を行い、異常がない時は淡々と実験だけは進むので、予想される原因等の検討等、が実施できました。その中で、最初はいく離れていたと思う考えが少しずつ寄り、結果として現場において課題をどう評価するか、というポイントへ行きついたらと言えます。また、詳細はノウハウ部分となるためお示しできませんが、最後の現場での評価において、工場の現場の作業者に大変厳しい無理なお願いをしたのですが、小松精機工作所の直接ご担当者がその負担と得られるであろう価値を判断できるようになっていたことから、実施していただき、最後の原因解明の証明ができて、成果に繋がったのです。お互いに「根気よく」、「あきらめない」、「決めつけない」、結果として得られたと思います。

コメント（小松 隆史）

中小企業と研究機関の共同研究において、多くの場合、課題の絞り込みにより狭義の研究がほとんどであります。特に、大学との共同研究においては、その傾向が強く、一つの課題に対しての解決方法を一つに限定してしまう傾向が多くあります。しかし、産総研との研究においては、課題に対して、同時並行で複数の包括的な手段により解決に繋がっていました。中小企業においては、一人の業務が多岐にわたるため、今回のような、より現場に近い研究が必要と考えます。

質問（金丸 正剛：産業技術総合研究所エレクトロニクス・製造領域）

本報告の連携成功のポイントをより理解しやすくするために以下の点をご検討ください。可視化に取り組むにあたり、何を可視化するのかなどについての現場技術者との議論や、それを通じて評価装置に何か工夫した点。その結果としてプレス加工の特性要因図が精緻化され生産工程の改善に効果を発揮したことを述べていますが、特性要因図の精緻化が可能となった理由と、現場活動への落とし込みの具体的な例示があると可視化の効果がより明確になるのではないかと。

回答（中野 禪）

現場技術者に対しては、まず「研究として何を見ることができているのか」、また、「現場では何を見ているのか」という点からスタートしています。実際としては、「研究でも見えない物はある」「現場では分かったつもりでいる」というところですが、そこから、データの一つ一つの意味、それから、途中過程として荷重の推移等の意味、わずか数ミリ秒で行っている一つに見える加工が、実際は複数の工程に分かれていて、その中で時事刻々と状態が変わっていることを少しずつ理解していったことがあります。装置は、当初の評価装置は遅く、かつ片側しかカメラがなかったのですが、小松精機工作所との研究に合わせ両側に取り付け、高速化も実現しました。プレス加工は生産速度が速く、そこで生じる事象を把握するには高速化が必須だったのと、両側で取りこぼしのない状況への対応でした。また研究当初と最近の実験では、当然進展があり、難易度も相当向上しています。研究当初のレベルではできなかった加工が普通に生産レベルで可能という進化は、現象をしっかり捉えられた結果、加工上の問題点が正確に捉えられたからだと思えます。

内燃機関の熱効率向上に向けた先進着火技術

— レーザー着火によるガスエンジンの高度化実証研究 —

高橋 栄一^{1*}、小島 宏一²、古谷 博秀²

近年の非在来型天然ガス資源開発の拡大に伴い、コジェネレーション等に用いられる天然ガスエンジンが注目されている。その導入普及の促進のためにはさらなる熱効率の向上が重要であり、そのためには過給を組み合わせた燃焼の希薄化が必須である。しかし、従来から用いられているスパークプラグでは、この高圧で希薄な予混合気への着火は困難になりつつある。その様な状況のなか、産総研においてこれまで取り組まれてきた代替着火技術としてのレーザー着火研究を紹介する。レーザー着火によるガスエンジンの希薄安定動作限界の拡大、過給下での安定着火、並びに多点レーザー着火による熱効率の向上の実証研究について解説し、レーザー着火技術の今後の可能性も含めて論じる。

キーワード:天然ガス、希薄燃焼、高過給、レーザー着火、熱効率、コジェネレーション

Advanced ignition technology for the achievement of high thermal efficiency of internal combustion engine

– A demonstration of laser ignition in natural gas engines –

Eiichi TAKAHASHI^{1*}, Hirokazu KOJIMA² and Hirohide FURUTANI²

Natural gas engines have been attracting a lot of attention recently due to the development of unconventional natural gas sources. Achieving lean burn with supercharging is necessary to attain high thermal efficiency. Conventional spark plugs face difficulties with ignition because of the high pressure and lean air/fuel mixture. This paper describes studies on laser spark ignition which has been investigated at AIST as an alternative method for the achievement of stable ignition under such conditions. The extension of lean limit and improvement in thermal efficiency are demonstrated, and the possibilities of advanced laser ignition are also discussed.

Keywords: Natural gas, lean-burn, supercharging, laser ignition, thermal efficiency, cogeneration

1 はじめに

近年の採掘技術の進展によりシェールガス、コールベッドメタン、メタンハイドレート等の非在来型の天然ガス資源の開発が世界的に急速に進められている。非在来型のガス田を含めた世界の天然ガスの埋蔵量は200年以上に達し、それらは世界各地に分布している^{[1][2]}。また、天然ガスは石油等の一般的な液体燃料と比較して、分子中の水素の比率が炭素に対して高く(メタン H:C = 4:1、ガソリン H:C ~ 2:1)、単位発熱量当たりの二酸化炭素放出が少ないクリーンな燃料でもある。さらに、硫黄分が極めて少ないことから排気ガス規制が近年急速に進んでいる船舶用エンジンの燃料としても注目されている^[3]。したがって、今後エネルギー資源としての天然ガスはますます重要にな

ると予想される。

天然ガスはコジェネレーション(熱電併給、Combined Heat and Power)の燃料としても用いられる。コジェネレーションとは燃料から電気だけではなく熱など2種類以上のエネルギーを利用する形態で、総合的なエネルギー利用効率が高い利点を有する。しかし、2014年に発表された米国エネルギー効率経済協議会(American Council for an Energy-Efficient Economy, ACEEE)から発表された、世界のエネルギー効率に関する調査報告によると、日本はビルの省エネが遅れており、中でもコジェネレーションの導入量が少ないと指摘された^[4]。

コジェネレーションには燃料電池やガスタービンを用いるものなどさまざまなタイプがあるが、特にガスエンジンを用

1 産業技術総合研究所 省エネルギー研究部門 〒305-8564 つくば市並木 1-2-1 つくば東、2 産業技術総合研究所 再生可能エネルギー研究センター 〒963-0298 郡山市待池台 2-2-9

1. Research Institute for Energy Conservation, AIST Tsukuba East, 1-2-1 Namiki, Tsukuba 305-8564, Japan * E-mail: eiichi-takahashi@aist.go.jp, 2. Fukushima Renewable Energy Institute, AIST 2-2-9 Machiikedai, Koriyama 963-0298, Japan

Original manuscript received December 1, 2014, Revisions received May 11, 2015, Accepted May 18, 2015

いたコジェネレーションは家庭用の小規模なものから事業者用の大規模なものまで含め設置件数が最も多く、発電効率に関しても最新型のガスエンジンの熱効率は 50 %LHV に迫る。これは、希薄燃焼やミラーサイクル等の技術を総合的に用いた結果である^[5]。

コジェネレーションは電気と熱の両方を利用できるため、総合的なエネルギー利用効率は高いが、現状では熱需要が多い用途に適している。しかし、一般には利便性の高い電気の需要が多く、今後の導入を促進するためには発電の熱効率を高めることが重要な要素の一つである。

2 天然ガスエンジンの課題

2.1 エンジンの熱効率と技術開発の方向性

ガスエンジンコジェネレーションの導入普及のためには発電の熱効率を高めることが必要である。エンジンが実現しうる最大の熱効率はもちろん熱力学よりカルノーサイクルの効率となる。ガスエンジン等に用いられる実際のレシプロエンジンは不可逆機関であり、よりその動作に近いオットーサイクルを用いて熱効率の振る舞いが説明される。オットーサイクルでは、ピストンが一番圧縮した時に燃料が燃え、ピストンが一番膨張した時に排気が行われると近似している。オットーサイクルにおける熱効率は圧縮比を ϵ 、定圧比熱 C_p と定積比熱 C_v の比率である比熱比を $\kappa (=C_p/C_v)$ とすると

$$\eta_{th} = 1 - \left(\frac{1}{\epsilon}\right)^{\kappa-1}$$

と表される。この熱効率の式を図1のグラフに表す。図からわかるように、基本的に圧縮比 ϵ 、比熱比 κ が高いほど熱効率が高くなることわかる。

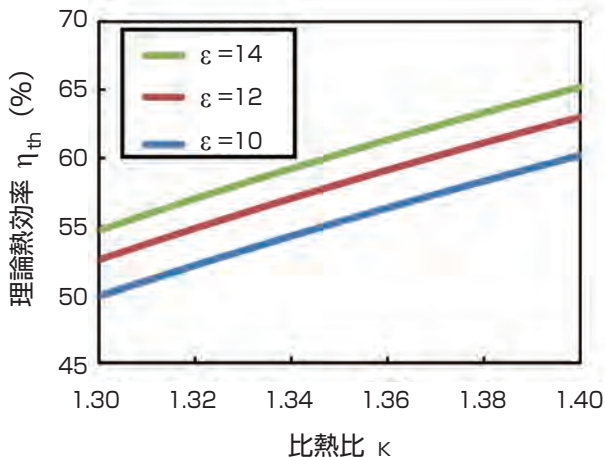


図1 オットーサイクルの比熱比と理論熱効率の関係

圧縮比 ϵ に関して、天然ガスは異常燃焼を生じにくい燃料ではあるが、実際は圧縮比を高くし過ぎると、異常燃焼を生じたり、熱損失が大きくなったりするため 14 程度の値に制限される。

一方、比熱比 κ は、分子がそれぞれ固有の値を有する。空気を構成する窒素分子、酸素分子はともに 2 原子分子であるため、並進の 3 自由度に加え回転の 2 自由度を有し、室温付近では $\kappa \sim 1.4$ となる。一方、メタンを含む燃料分子は多原子分子であるためより多くの自由度を有するため 1.3 程度となる。したがって、燃料と空気から構成される予混合気の比熱比はその混合比によって決まり、燃料が薄いほど比熱比を高くすることができる。さらに、比熱比には温度依存性があり、高温において分子の他の自由度へのエネルギー分配が可能になることから比熱比は低下する。したがって、燃焼温度を下げることも比熱比を高く保つために効果的である。

このように、熱効率を高めるために、希薄燃焼、あるいは排気ガスを再び吸気から導入し、酸素濃度を減らし燃焼温度を低下させる EGR (Exhaust Gas Recirculation) 等が用いられる。しかし、そのまま希薄燃焼を行えばサイクル当たりの燃料の導入量を減らすことになり、出力は低下してしまう。必要な出力を得るために、エンジンを大型化すると機械損失等の増大が懸念されるため、通常、空気をシリンダーに送り込む過給が併せて行われる。近年のエンジンにおける圧縮直後の圧力は高いもので 10 MPa (およそ 100 気圧) に迫る。図 2 に近年のガスエンジンに用いられる燃料の当量比と正味出力の関係を示す。当量比 ϕ が 1 の時 (ストイキ) に燃料分子と空気中の酸素がすべて反応する化学量論比の混合比となる。当量比を下げる希薄化を

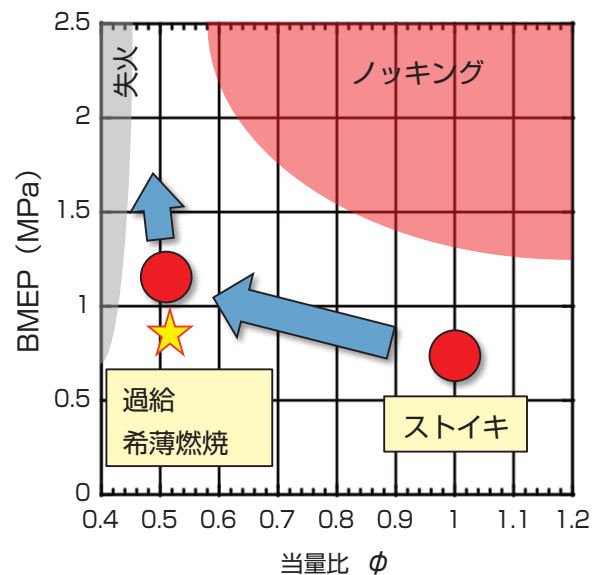


図2 正味出力と予混合気の当量比で表した技術トレンド

進めるとともに、過給を併せて行いエンジンの正味出力を増大させることが技術的な方向性である。正味出力を高めるとノッキングを引き起こしやすくなる一方、希薄化は失火につながる。この、失火とノッキングの間をいかにして進むかが課題であり、着火装置は非常に高い圧力で、希薄で着火しにくくなった予混合気に対しても安定な着火を実現する必要がある。

2.2 従来の着火法の問題点：スパークプラグ

前述のように、着火装置の重要性が高まるなか、今日広く用いられているスパークプラグによるエンジンの点火法は100年以上前に発明された方法である。スパークプラグでは、高電圧電極と接地電極間に放電プラズマを形成させることによって、着火を実現している。希薄燃焼の実現に向けてさらなるスパークプラグ放電の改良も行われている。しかし、特にガスエンジンの近年の高過給、希薄燃焼に向かった技術的な方向性の中で、スパークプラグという着火装置に限界が見え始めているとも考えられる^[6]。

スパークプラグにおける放電プラズマの形成では電極間の電界で加速された電子が雪崩のように数を増やす必要がある。気体中の電子は周囲の中性分子の中の平均自由行程のなかで加速されることで、エネルギーを得る。電子の衝突によりイオン化が生じる。基本的に、数密度が高くなると平均自由行程も短くなることから、十分なイオン化を起こすだけのエネルギーを電子に与えるためには平均自由行程の減少に応じて電界強度を高める必要がある。言い換えれば、放電現象は E/N (E : 電界強度、 N : 数密度) によってスケールされる。このことは、今後のエンジンの高過給化を考えると、過給圧が高まればそれに伴い放電電圧も高くする必要があるので都合が悪い。それは、必要放電電圧の増大は点火システムを構成するさまざまな部分で絶縁耐力等の問題を引き起こすだけではなく、点火プラグ

そのものの寿命を短くする懸念がある。

2.3 代替先進着火技術：レーザー着火

一方、パルスレーザーを着火に用いる研究が海外をはじめ^{[6][7]}、旧機械技術研究所時代から産総研で行われてきた。図3に従来のスパークプラグにより着火するエンジンと、このスパークプラグをレーザーブレイクダウンにより代替したレーザー着火エンジンの構成を示す。

このレーザーブレイクダウン着火では、パルスレーザーを、凸レンズを用いて集光し、予混合気を誘電破壊(レーザーブレイクダウン) させることで、プラズマを形成し、着火させる。両者ともに予混合気中に高温のプラズマを形成して着火をもたらしている点においては類似性があるが、そのプラズマ形成機構に大きな違いがあるため、将来のエンジンにおける技術開発の方向性に対して有用性に大きな違いが現れる。

レーザーを集光することによって形成するプラズマの形成機構は図4に示すように、大きく2段階を経る。

まず、集光された高強度レーザー光は、分子の多光子電離を引き起こす。これによって、初期電子がレーザーの集光スポット中に形成される。続いてそれらの初期電子は逆制動放射過程によってレーザーエネルギーを効率的に吸収する^[8]。これらのプロセスは基本的に数密度が高いほど進むため、高過給エンジンであったほうがレーザーブレイクダウンは容易となる。たびたび、レーザー着火はどこまで高密度化しても着火できるのか?という問いを受けるが、例えば空気よりも100倍以上密度の高い水中でもレーザーブレイクダウンは容易に形成できるが、水中での放電形成には高電圧を要することからも、エンジンの過給圧増大に対しては全く問題がないことがわかる。図5にレーザー着火とスパークプラグ放電による着火における火炎核成長の様子を高速度カメラで計測した様子を示す。上段のレーザー

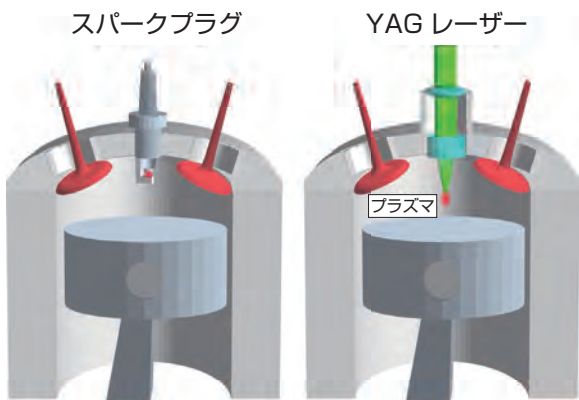


図3 レシプロエンジンにおけるスパークプラグ着火とレーザー着火の比較

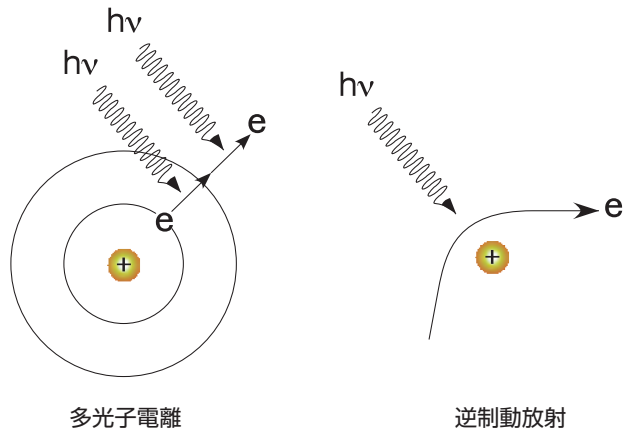


図4 レザーブレイクダウン形成過程

着火では、最初にドーナツ型の渦が形成され、これが速やかに燃え広がっている。一方、下段のスパーク着火では火炎はなかなか燃え広がっていないことがわかる。これは、電極への熱損失が大きいためである。

レーザーブレイクダウンを用いた着火ではさらに渦流動が形成されこれが保炎構造となる利点を有する。これは、通常のスパークプラグには見られない着火促進機構である。

3 レーザー着火エンジンを実用化するためのシナリオ

レーザー着火ガスエンジンが実用化するためには、本着火法の技術的な優位性を示すこと、特に過給を行った高圧状態において着火特性に優れていること、並びにレーザー着火を行った場合の熱効率の向上を示す必要がある。それによって、前にも示したガスエンジンの技術開発の方向性である高過給希薄化のトレンドなかで、従来のスパークプラグに替わる有力な代替着火技術であるかどうか判断できる。また、熱効率の改善ポイント数から削減できる燃料費を見積もることができ、したがって、この先進着火技

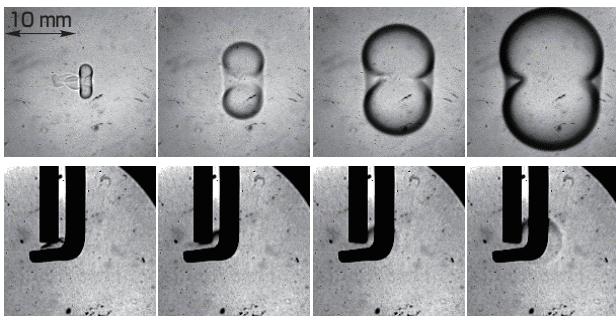


図5 レーザー着火とスパークプラグ放電による着火の火炎核成長の様子

術への投資が回収できるか否かの評価が可能となる。

一方、レーザー装置の小型化、安定化および低コスト化の見通しもレーザー着火法の導入普及には重要な要素である。レーザーの長期安定性は、コジェネレーションは何か月にも渡って連続で運転することから必要不可欠である。コジェネレーション用等のガスエンジンは大型であるため、レーザー装置導入にかかるコストが高額であっても燃料費の削減で回収できる可能性が高いが、低コスト化できれば導入普及の促進に寄与することが期待できる。

図6にこれまで産総研で行われてきたレーザー着火技術、ガスエンジン技術、およびレーザー技術の進展がどのように構成されて今後の過給希薄燃焼ガスエンジンの着火技術として実用化される見通しを表す図を示す。以下の章ではそれぞれの個別技術の説明、実証実験の詳細について述べる。

3.1 着火用小型レーザーデバイスの開発

産総研ではレーザー着火研究を旧機械技術研究所の時代から進めていた。紫外レーザーを用いた光化学過程を用いる着火法^{[9][10]}や今回の中心的な技術であるレーザーを集光して形成したブレイクダウンによる着火も行われてきた^{[11][12]}。産総研にてレーザー着火のスパークプラグに比べた基本的な優位性が示されたが、レーザー装置そのものに実用化に向けて、いくつかのイノベーションが必要とされていた。それは、レーザーは精密機器なため、不安定で耐久性に劣り、高価であるという懸念である。そのような装置をエンジンの着火に用いるためには、発振効率の向上、並びに連続発振回数の増大が不可欠であった。連続発振回数に関して、この課題は、レーザーの励起に用いられてきたフラッシュランプをレーザーダイオードに置き換えるこ

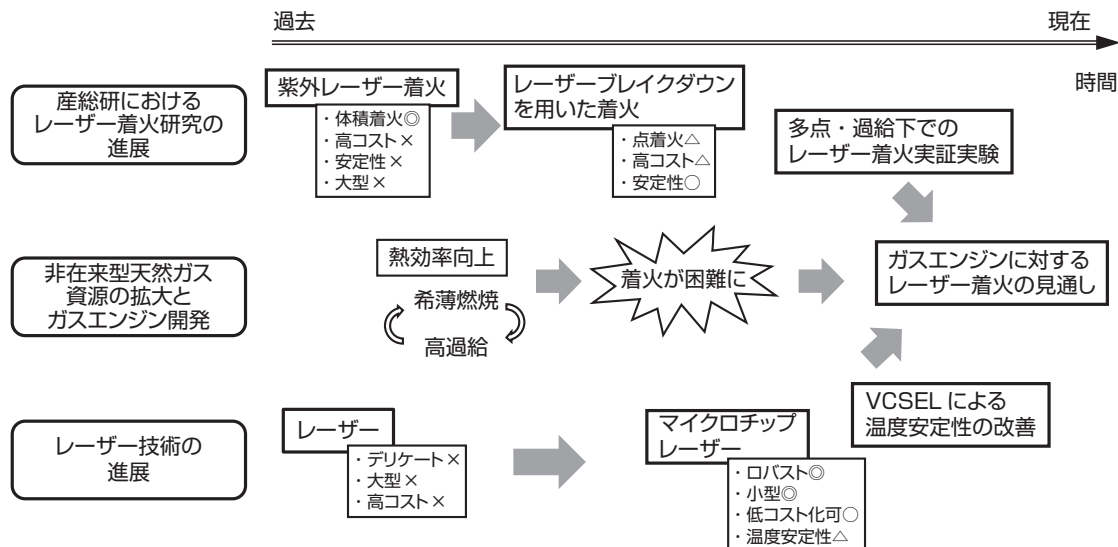


図6 レーザー着火ガスエンジンの実用化に向けた各技術の時間的進展を示す構成スキーム

とによって解決された。発振効率も1%以下であったものが数10%にも到達している。

次に重要な長期安定性とコストに関しては、光学素子を一体化することによって解決への道筋がつけられた^{[13][14]}。レーザー媒質は結晶成長させたものを用いていたが、焼結させて形成するセラミックであっても粒界が光散乱を生じない程に緻密化させることによってレーザー媒質として使用可能なことが示された。さらに分子科学研究所の平^{たいら}等らはレーザー媒質とジャイアントパルス形成するためのQスイッチ用過飽和吸収体、ミラーを一体化したマイクロチップレーザーを製作した。図7にそのマイクロチップレーザーを示す。スパークプラグと比べても全く遜色のない大きさが実現されている。このような、小型化、一体化というイノベーションが実現されて、レーザー着火に注目が集まることとなった。



図7 マイクロチップレーザー^[14]

表1 供試エンジンの諸元

ベースエンジン	NFD170
エンジンタイプ	4ストローク
ボア×ストローク (mm)	102×105
排気量 (cc)	857
圧縮比	12,14
燃料	メタン
回転数 (rpm)	1200
点火時期	MBT
スワール比	2.15~2.45
耐圧 (気圧)	80

3.2 高過給ガスエンジンにおけるレーザー着火の優位性の実証

ガスエンジンの高過給希薄化が進む中で、レーザー着火の導入を促すためにはスパークプラグに比した優位性を実証する必要があった。ここでは、産総研と三井造船との共同研究の中で行われた実証実験の結果を紹介する。

図8に本実証実験に用いたガスエンジンのレイアウトを示す。ディーゼルエンジンを改造したガスエンジンを用い、コンプレッサーからの圧縮空気を導入して過給実験を実施した。供試エンジンの諸元を表1に示す。

エンジンの耐圧力は80気圧であったため、吸気圧力は最大で1.8気圧程度を用いた。図9はその実証実験の主な結果である、当量比に対する図示出力（機械損失を含まない出力）である。横軸が燃料の当量比を表し、左側に行くにしたがって希薄な燃料を用いていることに相当する。縦

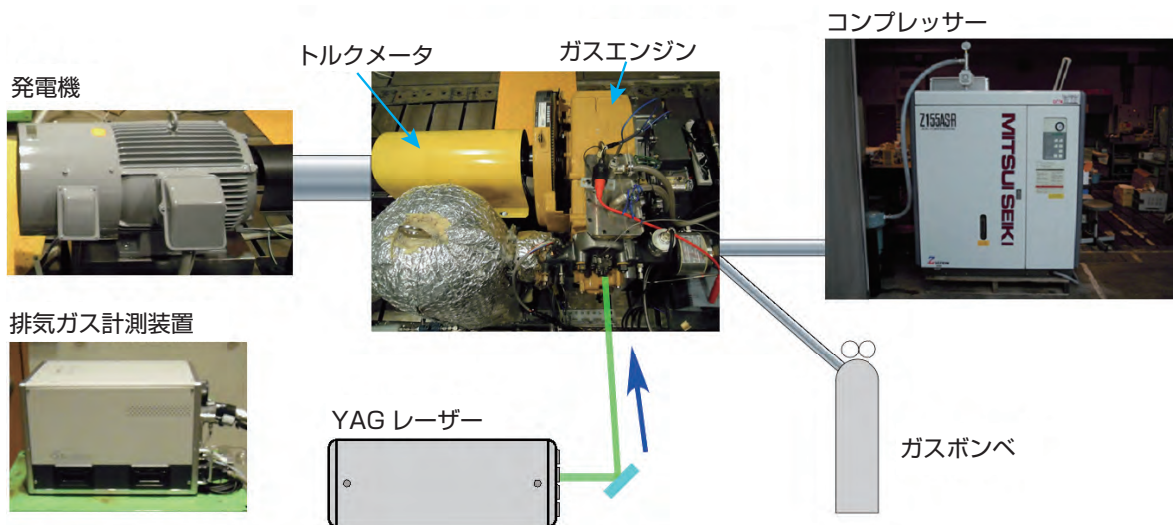


図8 ガスエンジン実証実験レイアウト

軸はエンジンからの出力を表している。図9の四角で表される点がスパークプラグによる結果、丸がレーザーによる着火を示している。まず、無過給状態を表す白抜ききの点に着目すると、レーザー着火はプラグ着火に比べてより希薄な当量比0.6以下の領域でも高い出力を保っていることがわかる。次に過給を実施すると、赤の四角で表されるスパークプラグによる実験点は急速に右側にシフトしていることがわかる。これは、過給した状態ではスパークプラグを用いて希薄予混合気に着火ができなくなったことを表している。

一方、レーザー着火は過給した状態でも安定な着火を実現し、用いたシステムでの限界となる過給圧1.8気圧でも安定な着火ができることが示された。

3.3 レーザー多点着火によるガスエンジンの熱効率向上の実証

さらなるレーザー着火による熱効率の改善を実証するために、同じガスエンジンを用いて、レーザーによる2点着火による効果を検証した。2点レーザー着火による効果として、図10は出力変動、および図11に熱効率に対する結果を示す。図10では横軸の当量比において、スパークプラグを用いた着火では、当量比が0.63以下では着火が不安定となる結果、出力変動を表すCOV of IMEPが急速に増大している。赤で示すレーザー着火を用いることで、希薄域にまで安定運転領域が広がっている。さらに、レーザーを2点で着火することにより安定領域を拡大することができた。

同様な改善効果は熱効率でも見られる。図11の図示熱

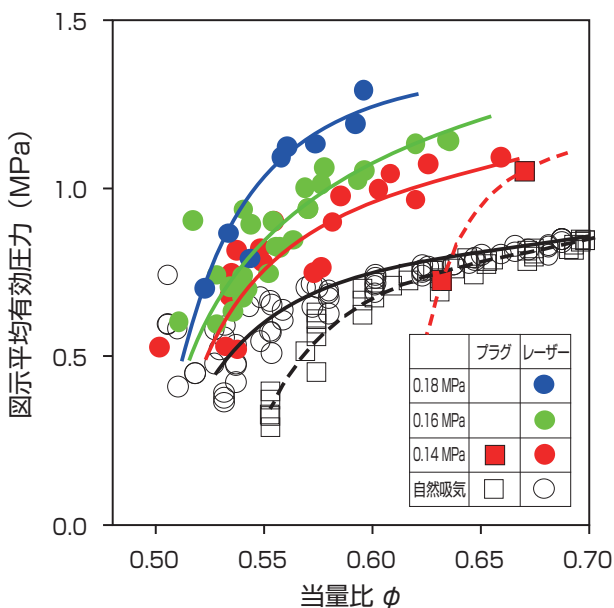


図9 過給条件における当量比と図示平均有効圧力

効率(機械損失を含まない効率)の当量比依存性を見ると、スパークプラグ着火でも希薄化が進むにつれて熱効率が增大しているが、当量比0.63程度で着火の不安定化に伴い、熱効率も急激に低下した。一方、レーザー着火を用いた場合には、より希薄化を進めることができるため、熱効率を改善できることを示した。スパークプラグを用いても安定に着火できる当量比0.7よりも濃い予混合気においてもレーザー着火がスパークプラグよりも高い熱効率を実現している理由は電極への熱損失の有無に起因する初期火炎核の形成速度にある。一方、火炎核が形成されてから筒内全体が燃焼する時間には差は見られなかった。さらに、2点レーザー着火では、1点着火よりも火炎面積が増えているため、火炎核形成後の燃焼時間も短縮され、結果として熱効率の向上につながった。

3.4 導入普及に向けた先進レーザー着火法の探求

今後、レーザー着火技術が導入普及するために必要な技術について、図12に示す。比較的大型なガスエンジンへの導入を目指すとしても、レーザー装置のコスト低減が依然として最重要課題になると考えられる。ガスエンジンのサイズはさまざまであり、また各気筒にレーザーを配置

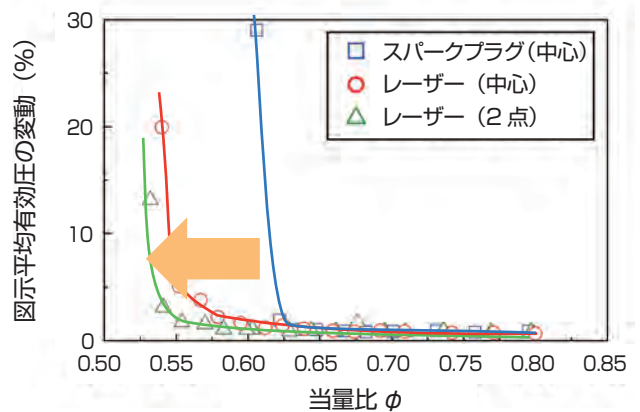


図10 図示平均有効圧力変動の着火法依存性

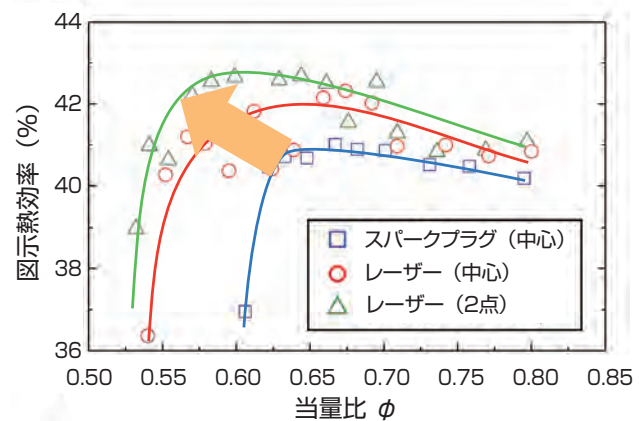


図11 多点レーザー着火による図示熱効率の向上

するか、あるいは分配できるかによってコストは大きく異なるが、概ね現状の数百万円から何桁も下がることが求められる。前述のマイクロチップセラミックレーザーは大量生産に適しており、レーザー着火ガスエンジンのマーケットが立ち上がればレーザー装置の価格が飛躍的に下がり、レーザー着火の導入、普及が相乗効果的に促進される可能性があるが、やはり着火用レーザー装置への要求仕様をいかに下げるか、特にエネルギーへの要求を下げて、レーザーのコストを下げ、耐久性を上げることが重要となる。また、レーザー着火を用いた希薄限界をさらに拡大することも必要である。それらのためには基礎に立ち返り、再びブレイクダウンプロセスに関して検討する。

レーザーブレイクダウンプロセスは前述したように、多光子吸収とそれに続く逆制動放射によるエネルギー吸収によって引き起こされるが、多光子吸収過程はレーザー光の集光強度 I の累乗の関数であるため、ブレイクダウンの形成は集光強度に強く依存する。マイクロチップレーザーでは、過飽和吸収体による Q スイッチ動作で出力されたジャイアントパルスのパルス幅がサブナノ秒と短いため、尖頭値が高くなる。着火に必要なエネルギーはマルチパルスを入射することによって得ている。一方、一般的なナノ秒のパルス幅を有するレーザーではパルスエネルギーは着火に十分な数十 mJ を容易に得られる反面、多光子吸収の制限から、レーザーエネルギーの利用効率は高くない。ここでは、それら問題の解決につながることを期待した先進的なレーザー着火技術に向けた基礎的な取り組みを紹介する。

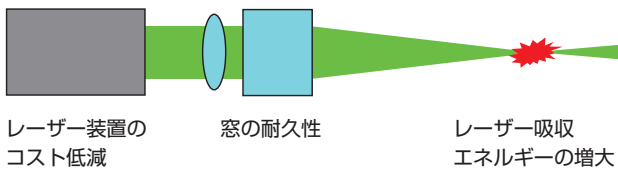


図12 レーザー着火技術の発展に必要な技術

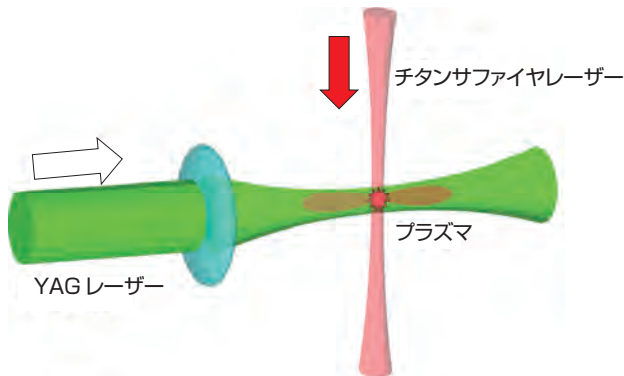


図13 初期電子を供給したYAGレーザーのブレイクダウン過程

レーザーブレイクダウン過程における多光子吸収過程と逆制動過程を分離するため、初期電子を任意の時間空間に供給しその影響の評価を行った。初期電子の供給のためにはフェムト秒のパルス幅を発生できるチタンサファイヤ (TiS) レーザーを用いた。用いたフェムト秒レーザーはパルス幅が極めて短い(今回は 150 fs) ためパルスエネルギーが 100 μ J 程度でも尖頭値は 1 GW に達し、集光することによって着火は引き起こさない微小ブレイクダウンを引き起こすことができる。このフェムト秒レーザーを YAG レーザーに交差させて入射することで影響をみた。図 13 にその実験配置を示す。YAG レーザーをレンズで集光する軸上にチタンサファイヤ (TiS) レーザーを交差させて入射している。

すると、図 14 に示した YAG レーザーの入射エネルギーに対する吸収エネルギーの結果からわかるように、YAG レーザーだけでは今回の実験では 35 mJ 程度の入射エネルギーがないとブレイクダウンを形成できなかったものが、初期電子さえ供給すればレーザーのエネルギーを効果的に吸収させることができることがわかる。TiS レーザーと YAG レーザーを同時に照射した実験では、観測された左端の数ミリジュールのエネルギーであっても着火させることができた^[15]。

さらに、図 15 にそのブレイクダウン過程の高速度カメラを用いた計測を示す。時間は左から右に 5 ナノ秒間隔で撮像されている。左端の画像に YAG レーザーの集光付近のビームを、その中心に TiS レーザーで初期電子を供給した。ブレイクダウンを生じない強度の YAG レーザーであっても

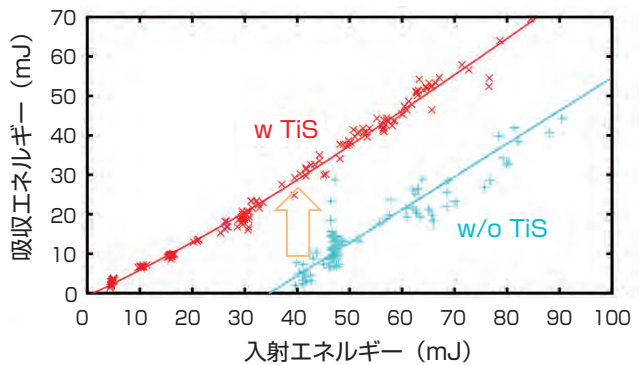


図14 YAGレーザーの入射エネルギーに対する吸収エネルギーのTiSレーザーの有無による影響



図15 初期電子供給ブレイクダウン過程

フェムト秒レーザーによりわずかに電離ポイントを生成することでそこを起点にしてブレイクダウンが始まっている。さらに、前後に電離波が伝搬していることがわかる。電離波の伝搬速度はおおよそ 10^5 m/s と評価された^[16]。

この様に、ナノ秒レーザーによるレーザー着火は初期電子を供給することで飛躍的に必要エネルギーを低下させることが可能であることがわかった。TiS 無しの YAG レーザーによるブレイクダウンが始まるしきい値エネルギーを超えても吸収エネルギーが TiS を用いた場合の線に収束していないことは、言い換えれば、このように効率的にレーザーエネルギーをプラズマに吸収させなければ多くのレーザーエネルギーが吸収されずに失われるため、希薄限界が制限されている可能性が高い。もちろん非常に複雑なフェムト秒レーザーを実エンジンの着火に用いることは現実的ではないので、簡易に初期電子の供給法を考案する必要がある。可能性としては短波長に変換したレーザー光を組み合わせる方法等を想定している。

また、図 12 に示したレーザー着火技術の発展に必要な技術の一つとしての窓の耐久性に関する検討も不可欠である。産総研のこれまでの研究ではあまり見られていないが、窓にすすやデポジットが蓄積して光の透過率が減少してしまう例が報告されている。一方、そのすすを比較的高いパワー密度のレーザー光を導入することによって焼き切るセルフクリーニング効果を示した実験、あるいは窓の温度を高く保つことで防ぐ実験結果も報告されている。この窓の曇りに関しては燃料の組成やエンジンオイルの影響が考えられるが、形成機構やその抑制方法が確立しているとは言い難いため、系統的な研究を行う必要があると考えられる。

この論文ではガスエンジンに対する着火法としてレーザー着火の可能性について論じたが、同じ内燃機関として自動車がある。自動車の市場は極めて大きく導入された場合のインパクトは極めて大きい。レーザー装置に求められるコスト、サイズ、安定性への要求もより高い。近年、励起用レーザーに環境温度によって発振波長の変化が小さい VCSEL を用いた可能性が示された^[17]。したがって、コージェネレーション等のガスエンジンにおいてレーザー着火法が導入されることで、次第にコストが低下し、また別の市場が開拓されることで徐々に普及していくことを期待したい。

4 まとめ

レーザー着火は超高压状態での着火の優位性から、天然ガスを燃料とする過給希薄燃焼ガスエンジンにおいて非常に有望な着火法である。これまでのレーザー装置そのものに関する小型化、高安定化に関するイノベーションもその実現性を後押ししている。そのような状況の中で産総研

では過給ガスエンジンにおけるレーザー着火のスパークプラグ着火に対する優位性、多点レーザー着火による熱効率の向上を実証してきた。レーザー着火が今後飛躍的に導入されるためには依然としてレーザー装置のコストが重要となることは明らかであり、その低減のために、単純にパルスレーザー光を集光するのではなく、レーザーブレイクダウン、着火プロセスといった基礎に立ち返った新たな可能性に関する研究も進めていく計画である。

参考文献

- [1] BP Statistical Review of World Energy June 2013: http://www.bp.com/content/dam/bp/pdf/statistical-review/statistical_review_of_world_energy_2013.pdf, Accessed 2014-12-01.
- [2] IEA, Golden Rules for a Golden Age of Gas, 2012: http://www.iea.org/publications/freepublications/publication/WEO2012_GoldenRulesReport.pdf, Accessed 2014-12-01.
- [3] International Maritime Organization: <http://www.imo.org/OurWork/Environment/PollutionPrevention/AirPollution/Pages/Default.aspx>, Accessed 2014-12-01.
- [4] R. Young, S. Hayes, M. Kelly, S. Vaidyanathan, S. Kwatra, R. Cluett and G. Herndon: The 2014 International Energy Efficiency Scorecard, American Council for an Energy-Efficient Economy, July 2014 Report Number E1402, (2014).
- [5] 一般財団法人コージェネレーション・エネルギー高度利用センター: www.ace.or.jp/, 閲覧日2014-12-01.
- [6] G. Herdin, J. Klausner, E. Wintner, M. Weinrotter, J. Graf and K. Iskra: Laser ignition – a new concept to use and increase the potentials of gas engines, ICEF2005-1352, 673-681, ASME, (2005).
- [7] J. Dale, P. Smy and R. Clements: Laser ignited internal combustion engine - an experimental study, *SAE Technical Paper* 780329, (1978).
- [8] L. J. Radziemski and D. A. Cremers (eds.): *Laser-Induced Plasmas and Applications*, Marcel Dekker, Inc., New York (1989).
- [9] H. Furutani, F. Liu, N. Iki, J. Hama and S. Takahashi: Observation of flat-ignition of $H_2-O_2-O_3$ mixtures with excimer laser, *archivum combustionis*, 20 (1-2), 13-18 (2000).
- [10] T. Saito, S. Miura, H. Furutani, S. Takahashi and J. Hama: The effect of surplus O radicals on the ignition of a CH_4 -air mixture, 39th AIAA Aerospace Sciences Meeting and Exhibit, AIAA2001-1073 (2001).
- [11] 齊藤 剛, 三浦 聡, 古谷 博秀, 高橋 三餘, 濱 純: 急速に圧縮されたメタン・空気予混合気のArFエキシマレーザーによる着火に関する研究 (熱工学, 内燃機関, 動力など), *日本機械学会論文集B編*, 69 (680), 1009-1016 (2003).
- [12] 齊藤 剛, 古谷 博秀, 高橋 三餘: レーザーブレイクダウンを応用した最小点火エネルギー計測に対するレーザーパルス幅の影響 (熱工学, 内燃機関, 動力など), *日本機械学会論文集B編*, 73 (727), 887-893 (2007).
- [13] H. Sakai, H. Kan and T. Taira: >1 MW peak power single-mode high-brightness passively Q-switched Nd^{3+} : YAG microchip laser, *Optics Express*, 16 (24), 19891-19899 (2008).
- [14] N. Pavel, M. Tsunekane and T. Taira: Composite, all-ceramics, high-peak power $Nd:YAG/Cr^{4+}:YAG$ monolithic micro-laser with multiple-beam output for engine ignition, *Optics Express*, 19 (10), 9378-9384 (2011).
- [15] H. Kojima, E. Takahashi and H. Furutani: Breakdown plasma and vortex flow control for laser ignition using

a combination of nano- and femto-second lasers, *Optics Express*, 22 (101), A90-A98 (2014).

- [16] H. Furutani, K. Kawana, N. Shimomura, M. Nishioka and E. Takahashi: Influence of preliminary electron feeding on breakdown of air by laser, *Proc. ASSP 2009*, -MB20 (2009).
- [17] K. Iga: Surface-emitting laser – its birth and generation of new optoelectronics field, *IEEE. J. Select. Topics in Quant. Elec.*, 6 (6), 1201-1215 (2000).

執筆者略歴

高橋 栄一（たかはし えいいち）

1994年筑波大学大学院博士課程物理学研究科修了。博士（物理学）。1994年電子技術総合研究所入所。レーザー核融合に関する研究に従事。2009年よりレーザー着火に関する研究を始めた。レーザー着火を含めたプラズマによる内燃機関の熱効率向上技術に取り組んでいる。この論文における多点レーザー着火による熱効率の向上、およびレーザーブレイクダウンプロセスに関する基礎研究を実施した。



小島 宏一（こじま ひろかず）

2012年9月京都大学大学院エネルギー科学研究科博士課程修了。2012年10月産総研ボスドク、2013年4月産総研に入所。専門はエンジン燃焼であり、現在は燃焼研究を核とした水素キャリアの高効率製造・利用に関する研究に取り組んでいる。この論文においてはYAGレーザーとTISレーザーの組み合わせによるブレイクダウンについて検討した。



古谷 博秀（ふるたに ひろひで）

1992年、筑波大学大学院博士課程を修了後、産総研の前身である工業技術院機械技術研究所に入所。これ以来、レーザーによる着火燃焼制御技術の研究に携わってきた。主にレーザーを使う側の燃焼の研究に力を注いできた。今後、レーザー着火の技術が世に出るためには、これまでやってきた燃焼とレーザーの発展の両方が両輪となり進んでいく必要があると考えている。この論文において、特に過給エンジンにおけるレーザー着火の優位性に関する実証実験を実施した。



査読者との議論

議論1 全体

コメント（矢部 彰：新エネルギー・産業技術総合開発機構）

過給、かつ、希薄燃焼が今後のガスエンジンの技術動向である点を示し、それに対して、既存のガスエンジン用スパークプラグよりも、過給希薄燃焼領域の着火を可能にできるという点で、レーザー着火の可能性を示し、実験的にも着火特性・図示出力を向上できることを実証できた点で、また、レーザー着火の有効性・特性を広く体系的に記述できている点で、さらには、課題に対するソリューション提供をしている点で、シンセシオロジーにふさわしい論文であると評価できる。

コメント（新納 弘之：産業技術総合研究所）

この研究は、レーザー着火技術の内燃機関の熱効率向上に適用す

ることにより、スパークプラグを代替するレーザー着火研究の新たな展開を目指す構成学的な取り組みであり、シンセシオロジー論文にふさわしい研究である。また、その技術的内容の水準は高い。

議論2 研究推進の時系列な整理

コメント（新納 弘之）

各節において個々の技術課題について詳しくかつわかりやすく記述されていますが、研究を進められた時系列展開の中では、萌芽の段階から各種の技術・設備、他分野専門家（人材）等々が加わり、大きく発展してきた経緯があると思います。そこで、ブレイクスルーやセレンディビティーも加えて、過去～現在～将来にわたる構成学的な「構成方法」をスキームにして図示していただければ、読者の理解を大きく助けることになると思います。ご検討ください。

回答（高橋 栄一）

ご指示いただいたように、過去から現在に至る技術の進展を表す構成方法に関する図6を示しました。ガスエンジンの課題に対して、産総研の取り組みとレーザー技術の進展がブレイクスルーをもたらしたことをご理解いただければと思います。

議論3 熱効率の着火法依存性

コメント（矢部 彰）

スパークプラグの希薄燃焼用の改良は今後も研究されるであろうし、どこまでの希薄燃焼を実現できるかは、今後の研究に依存するところであり、熱損失が少ないであろうこと、渦流による保炎機構が有効であることが、レーザー着火がスパークプラグ着火に対して技術的にどこまで優位に働くかは定量的には推定できないと思われます。

この論文の論理展開上、以下の点に対するメカニズム説明を入れることが望ましいと思われます。図11において、当量比0.7以上の所では、スパークプラグ、レーザー、2点レーザーとも図示熱効率は同じ線になるのではないかと。差が出る可能性があるならば、その理由・メカニズムが記述されるべきでしょう。また、2点着火の方が1点着火より効率が上がる理由も、定性的でも良いので同様に記述されることが必要です。

回答（高橋 栄一）

ご指摘の通り、希薄予混合気に対してスパークプラグ着火を改善する研究も行われており、近年では、気流により放電を弧の形にさせることによって、レーザー一点火と同様に電極からの熱損失を防ぎ、着火性能を向上させた結果も報告されております。しかし、今後のガスエンジンにおける過給圧力増加に対しまして、レーザー一点火とスパークプラグの性能においては論文中に示しました通り、形成方法が物理的に異なるため、レーザー着火には確かな優位性があるものと思われま

す。図11におきまして当量比が0.7以上の濃い予混合気においてはスパークプラグとレーザーが漸近するのではないかとこのことですが、我々が燃焼質量割合の時間変化を調べたところ、当量比が0.8であっても初期火炎核の形成が、レーザー着火の方がスパークプラグよりも早く、その結果が熱効率の差につながっていると考えております。一方、レーザー一点火の2点と1点の差においては、幾何学的に2点と1点の点火では火炎面の面積が2倍になることから、初期火炎核の形成時間に引き続き火炎伝播時間における燃焼時間短縮効果が熱効率の差をもたらしたと考えております。それらメカニズムの説明をこの論文に追記いたしました。

議論4 レーザー着火技術研究の発展

コメント（新納 弘之）

レーザー着火技術研究が今後大きく発展するために必要な周辺技術や研究分野について考察を行ってください。上記議論2でのシナリ

オと比較して、現状技術とのギャップとそのギャップを埋めるための今後の研究課題をもう少し詳しく記載してください。また、この内容を図表で整理されるとよりわかりやすくなると思います。

回答（高橋 栄一）

レーザー着火技術が今後大きく発展するために必要なことは、やはりレーザー装置のコストの低減と考えられます。図12を加え、研究課題について明示するとともに、基礎に立ち返って着火プロセスを考察し、レーザーエネルギー吸収率を飛躍的に増大させるブレイクダウンプロセスについて示しました。

議論5 レーザー着火技術の普及拡大

コメント（新納 弘之）

レーザー着火が今後飛躍的に導入されるためには、レーザー装置

のコストが重要であるとの指摘ですが、そのコストがどの程度になれば、どの内燃機関システムに普及するのか、その見込みを記述してください。また、そのほかに普及するための課題はありませんでしょうか。あれば、同様に議論してください。

回答（高橋 栄一）

コストに関しまして、コジェネレーションのガスエンジンもさまざまであり、また各気筒に1台ずつレーザーを設置するのか、あるいはレーザー光を分割するのかが大きく異なるので一概には言えませんが、現状の数百万円から数十万、あるいは数万の桁に下がることが一つの目安と思われます。自動車に導入するためには数千円の桁とも言われております。また、その他の普及に向けた課題としてはレーザー入射窓に曇りが生じる場合があることへの対処が課題と考えられます。コストの目安、窓の耐久性に関しまして議論を加えました。

糖鎖微量迅速解析システムの開発

— 誰でも簡単に糖鎖を調べることができる時代へ —

亀山 昭彦^{1*}、菊池 紀広²、中家 修一³、船津 慎治³

糖鎖構造解析は専門家が職人芸で行ってきた、いわば匠の技であり、そのことが糖鎖研究普及の一つの大きなボトルネックになっていた。誰でも簡単に糖鎖構造解析ができるようになれば、糖鎖研究の裾野が広がり、謎に包まれた糖鎖の機能解明とその応用が急速に進展することが期待される。糖鎖研究の基盤構築の一つとして取り組んだ糖鎖多段階タンデムMSスペクトルデータベースの構築と、それを活用した糖鎖微量迅速解析システムの開発について述べる。

キーワード: グライコミクス、質量分析、データベース、構造解析、アルゴリズム、ライブラリー、異性体

Development of a rapid analytical system for glycans using a multistage tandem mass spectral database

– Toward an era where everyone can analyze glycan structure without specialist knowledge –

Akihiko KAMEYAMA^{1*}, Norihiro KIKUCHI², Shuuichi NAKAYA³ and Shinji FUNATSU³

Conducting glycan analysis requires expertise. This requirement has been a major bottleneck in the progress of glycomics. If glycan analysis can be done easily and rapidly without specialist knowledge, then the development of glycan functional analysis and associated applications is expected to accelerate. Here, we describe the construction of a multistage tandem mass spectral database, and a system for rapid glycan analysis that utilizes this database, as examples of infrastructure development for the advancement of glycoscience.

Keywords: Glycomics, mass spectrometry, database, structural analysis, algorithm, library, isomer

1 はじめに

糖鎖工学という用語に多くの読者は馴染みがないかもしれない。実はこの用語が誕生してからすでに四半世紀が過ぎている。核酸とタンパク質の科学を基礎として発展した遺伝子工学やタンパク質工学がバイオテクノロジーとして社会に大きなインパクトを与え始めた頃、第3の生命鎖である糖鎖に関する知識の欠如が問題となった。そのような状況を背景に糖鎖生物学という学問領域が生まれ、さらにそれをバイオテクノロジーの分野へ積極的に利用していこうという考えのもとに糖鎖工学という概念が我が国で生まれた。その旨は、1992年に発刊された「糖鎖工学」(産業調査会発行)の冒頭に記載されている^[1]。その後、約10年を経て国立研究開発法人新エネルギー・産業技術総合開発機構(NEDO)の「糖鎖遺伝子ライブラリー構築プロジェ

クト」が発足し、続いて「糖鎖エンジニアリングプロジェクト」、そして「糖鎖機能活用技術開発プロジェクト」と10年にわたる糖鎖プロジェクトが成松久プロジェクトリーダーの下で精力的に進められた。臨床診断薬の製品化に至るまでのその成果は、本誌2012年第3号に掲載された「糖鎖研究のための基盤ツール開発およびその応用と実用化」にまとめられている^[2]。一般社会へ向けたアウトプット第1号は臨床診断薬として結実したが、この壮大な研究プロジェクトの成果はそれにとどまらない。ライフサイエンスに欠落していた糖鎖の研究基盤、すなわち「合成」「構造」「機能」に関するインフラストラクチャーを整備したことは重要な成果の一つである。四半世紀前に提案された糖鎖工学が実質的にスタートするのはこれからであろう。

糖鎖の構造解析は難しいといわれる。その大きな理由

1 産業技術総合研究所 創薬基盤研究部門 〒305-8568 つくば市梅園1-1-1 中央第2、2 三井情報株式会社 事業開発部 〒105-6215 港区愛宕2-5-1 愛宕グリーンヒルズ MORI タワー (現所属: バイエル薬品株式会社 オープンイノベーションセンター 〒100-8265 千代田区丸の内1-6-5 丸の内北口ビル)、3 株式会社島津製作所 分析計測事業部 〒604-8511 京都市中京区西ノ京桑原町1-1. Biotechnology Research Institute for Drug Discovery, AIST Tsukuba Central 2, 1-1-1 Umezono, Tsukuba 305-8568, Japan * E-mail: aki-kameyama@aist.go.jp, 2. Business Development Division, Mitsui Knowledge Industry Co., Ltd. Atago Green Hills Mori Tower 2-5-1 Atago, Minato-ku 105-6215, Japan (Present address: Bayer Yakuhin, Ltd. Open Innovation Center Japan 1-6-5 Marunouchi, Chiyoda-ku 100-8265, Japan), 3. Analytical & Measuring Instruments Division, Shimadzu Corporation 1 Nishinokyo Kuwabara-cho, Nakagyo-ku, Kyoto 604-8511, Japan

Original manuscript received December 24, 2014, Revisions received June 22, 2015, Accepted June 25, 2015

は、配列を読み取れば一次構造がわかる核酸やタンパク質とは異なり、糖鎖には分枝構造や位置異性、立体異性等が存在し、単純な配列解析が通用しないからである(図1)。つまり、異性体の判別をいかに行うか、これが糖鎖解析の要である。糖鎖構造解析の難しさは本誌2014年第2号の「糖鎖プロファイリング技術がもたらすパラダイムシフト」にも記載されているが^[3]、要するに糖鎖構造解析は専門家が職人芸で行ってきた匠の技であり、そのことが糖鎖研究の一つの大きなボトルネックになっていた。誰でも簡単に糖鎖構造解析ができるようになれば、糖鎖研究の裾野が広がり、謎に包まれた糖鎖の機能解明とその応用が急速に進展することが期待される。糖鎖エンジニアリングプロジェクトでは、糖鎖の構造解析に対して二つのアプローチをとった。一つは、糖鎖の部分構造を認識するタンパク質(レクチン)をスライドガラス上に多種類並べたレクチンアレイを用いる糖鎖プロファイリング法である^[4]。この手法は、疾患バイオマーカー探索や幹細胞マーカー探索において次々と成果を出してきた^{[5][7]}。精度よりも感度が要求されるマーカー探索の研究には、高感度で前処理も簡便なレクチンマイクロアレイが有効に活用された。一方で、分子レベルでマーカー本体を明らかにしたり、多種類の糖鎖の含量を一度に調べたいときなどはこの論文で紹介する質量分析による糖鎖解析が力を発揮する。両者は方法論としてのそれぞれの弱点を相互に補完する関係にある。この論文では糖鎖構造解析に関するインフラストラクチャー整備の一つとしての糖鎖多段階タンデムMSスペクトルデータベースの構築とそれを活用した糖鎖微量迅速解析システムの開発について論じる。

2 質量分析計による糖鎖構造解析

エレクトロスプレーイオン化法(ESI)とマトリクス支援レー

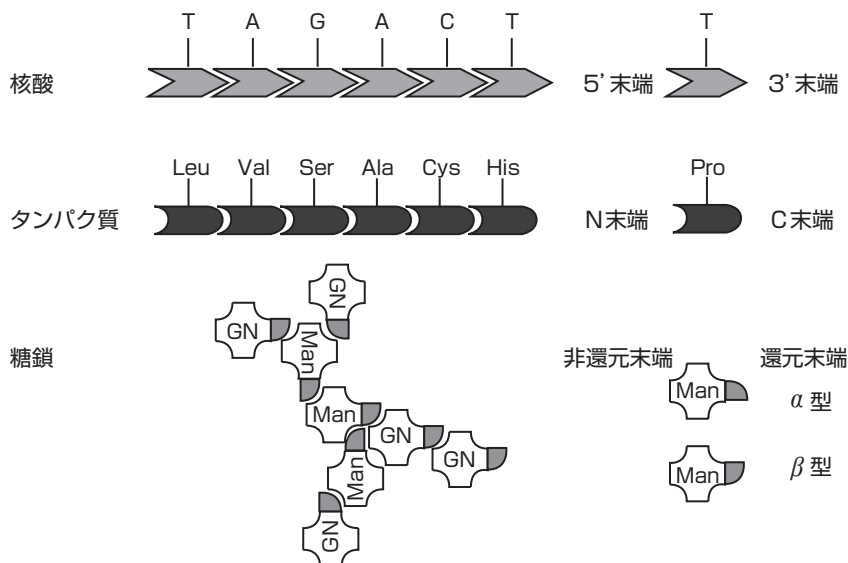


図1 糖鎖の配列解析が難しい理由
糖鎖では糖の還元末端と非還元末端が結合する。非還元末端に結合部位(扇形の凹にて表現)が4ヶ所、還元末端の結合部位(扇形の凸にて表現)には α と β の立体異性がある。このため枝分かれ構造を含む複雑な異性体ができる。

ザー脱離イオン化法(MALDI)の二つのソフトイオン化法の開発以降、質量分析計は急速にライフサイエンス分野での活用が進み、現在ではプロテオーム解析の他、薬物動態解析、バイオマーカーの探索、微生物同定等において広く利用されるようになってきている。この研究を開始した2000年代初頭にはポストゲノム研究としてのプロテオーム解析が華々しく登場した時代であり、その中心的役割を果たす質量分析計は日進月歩の勢いで進化していた。当時の糖鎖構造解析は高速液体クロマトグラフ(HPLC)で分析した際の種々の糖鎖に関する保持時間のデータベースを用いる方法が主流だった。しかし、精密なデータが迅速かつ高感度に得られる点で、質量分析計がHPLCを用いた糖鎖構造解析にとって代わることは必然の流れと考えられた。そのような背景の中、プロジェクト開始の前年に(株)島津製作所の田中耕一氏が産総研糖鎖工学研究センターを訪れ、英国で開発した新型の質量分析計であるMALDI-イオントラップ飛行時間型質量分析計(MALDI-QIT-TOF MS)を紹介した(図2)。この質量分析計はMALDIでイオン化するため糖鎖は1価イオンとなり、またイオントラップにより多段階の衝突誘起解離(CID)が可能で、さらにTOFによる質量分析のため分解能も高い。これらの性質は、高感度で異性体を判別する必要がある糖鎖構造解析に適した特長であるといえる。そこで、プロジェクトではこの装置を用いた新たな糖鎖構造解析法を開発することとなった。

2.1 研究開始当初における開発動向

質量分析計を用いた糖鎖の精密な構造解析では、糖鎖のOH基、NH基、COOH基をすべてメチル化(完全メチル化という)した後、高速原子衝撃イオン化型質量分析計(FAB-MS)の高エネルギーCID^[用語1]により得られたフラグメントイオンを詳細に解析する方法が採られていた。この方法は世界でも限られた数の糖鎖質量分析専門家が

行っていたものであり、2000年代初頭のおミクス^{用語2}ブームの中では、この方法に代わる新たな簡便手法が模索されていた。实用レベルで先行していたのは、既報の糖鎖構造すべてについて計算上のフラグメントリストを作成し、それを集積したデータベースに、分析対象糖鎖のMS²スペクトルのピークリストを参照する方法である。この方法は簡便ではあるが、糖鎖分析の要である異性体の判別はできない。異性体を含めた判別を可能とする方法は、ニューハンプシャー大学で研究が進められていたが、彼らの方法は糖鎖を完全メチル化してから分析するものであった^{[8]-[10]}。完全メチル化は専用の装置もキットも販売されておらず、専門外の人には難しい誘導体化法である。

2.2 目標とアウトカム

我々の目標は、誰でも簡単に異性体の判別を含めた糖鎖解析を行うことができる新たなシステムの開発とその製品化である。このようなシステムを世に出すことにより、これまで糖鎖を敬遠してきた多くのライフサイエンス研究者にとって糖鎖分析が身近なものとなり、同時に糖鎖を調べる

人口が増えることにより、これまで知られていなかった糖鎖の新たな機能や糖鎖バイオマーカー等の発見を加速することが期待される。そして、新たな糖鎖機能の知見がさらなる技術開発の呼び水となり、名実共に糖鎖工学がライフサイエンスの研究現場に広がっていく、そのようなアウトカムを描いた。

3 糖鎖微量迅速解析システム開発のシナリオ

目標を達成するためのシナリオがはじめてあった訳ではない。MALDI-QIT-TOF MSは新しい形式の質量分析計であったため、その装置で糖鎖を分析した場合にどのようなデータが得られるかは測定してみないと分からなかったからである。当初は、多数の糖鎖を分析することによりフラグメンテーションの法則を見だし、それを元にMSⁿ^{用語3}スペクトルから構造推定を行うというアイデアもあった。これについては産総研生命情報科学研究センターとも連携し、研究レベルではいくつかの成果を得たが実用化には結びついていない^{[11]-[13]}。

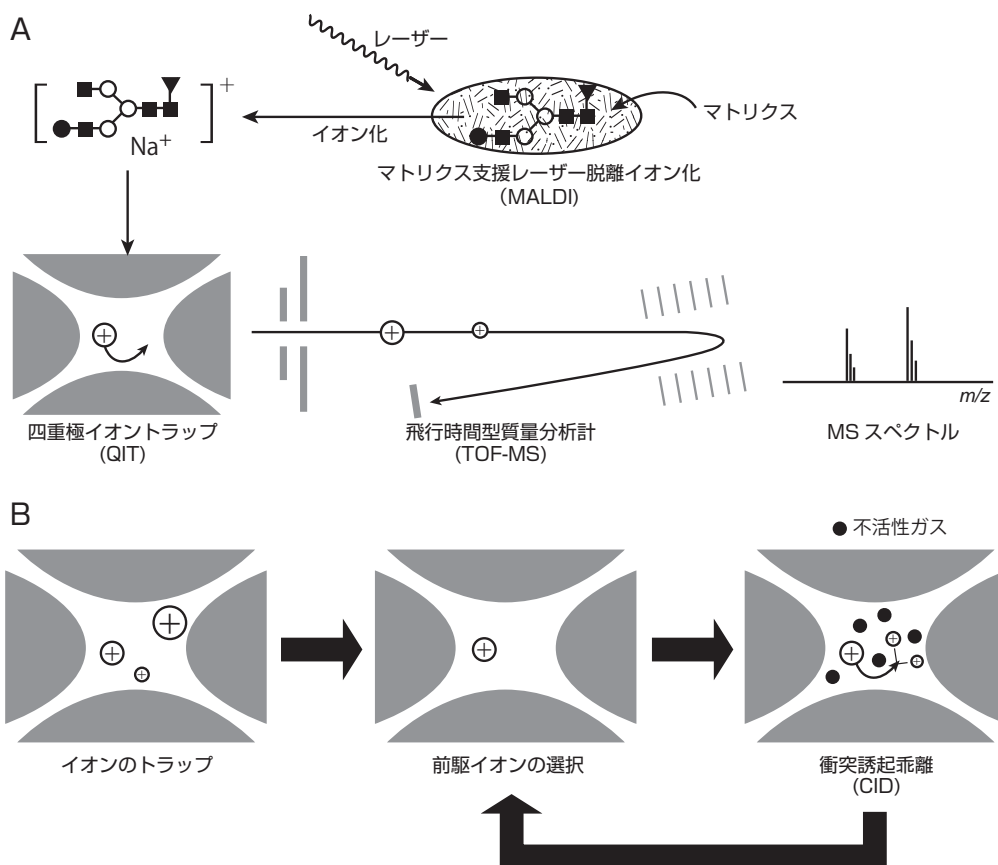


図2 MALDI-QIT-TOF MSの概略図

A: 糖鎖とマトリクスを混合した試料にレーザーを照射しイオン(図ではナトリウムイオン付加イオンを例示)を発生させる。イオンは四重極イオントラップに捕捉された後、飛行時間型質量分析計に送られ検出器に到着するまでの時間が測定される。この時間を質量電荷比(m/z)に変換したものがMSスペクトルとして表示される。

B: イオントラップは一定の範囲内にm/z値があるイオンをトラップする。これらのイオンをTOF-MSに送ればMSスペクトルが得られる。また、トラップされたイオンの中から特定のm/z値を持つイオン以外を排除することができる(前駆イオン^{用語4}の選択)。そのイオンと不活性ガスとを衝突させると小さなイオンに分解する(衝突誘起乖離)。分解したイオンをTOF-MSに送ることでMS²スペクトルが得られる。分解したイオンの中から再度前駆イオンの選択と衝突誘起乖離を行えば、MS²スペクトルが得られる。理論上は、同様の操作をn回繰り返すことによりMSⁿスペクトルが得られる。

異性体の判別が糖鎖解析の要であるという考えのもと、同一の分子量を有する複数の糖鎖の MSⁿ スペクトルを比較してみた。すると MS² では極めて類似したスペクトルを与えるものもあるが、MS³ まで比較すればほとんどの異性体が異なるスペクトルを与えることが分かった^[2]。一方、プロジェクトではその時すでにヒトの糖鎖遺伝子のほとんどをクローニングしており、各糖鎖遺伝子によってコードされる糖転移酵素^[15]のライブラリーを所有していた。糖転移酵素は特異性が極めて高いため、適切な酵素を選べば望む異性体を選択的に合成することが可能である^[14]。そこで、次のようなシナリオを考えた (図 3)。

まず構造が明らかな糖鎖標品を多種類購入し、さらに糖転移酵素によって特異的に糖鎖を伸長させることにより糖鎖標品のバリエーションを増大させる。次に、各糖鎖標品の MSⁿ スペクトルを測定し、各糖鎖の固有値としてデータベース化する。そして、分析試料の MSⁿ スペクトルとデータベース内のスペクトルを比較することにより糖鎖構造を推定するアルゴリズムの開発を行う。さらに、構造推定アルゴリズムと質量分析計のオペレーションソフトを連携させるインターフェースソフトを開発する。最後にこれらすべてを統合し、安定性、再現性、簡便性に優れた糖鎖微量迅速解析システムとして製品化する。

4 要素技術開発

上に述べたシナリオを実現するため、産総研、三井情報(株)、そして(株)島津製作所の3者共同により糖鎖微量迅速解析システムの開発を行った。産総研は糖転移酵素ライブラリーのリソースを活用して糖鎖のスペクトルデータベースの構築を、糖鎖遺伝子サーチ等糖鎖関連のインフォマティクスに実績を有していた三井情報(株)は構造推定アルゴリズムを、質量分析計とのインターフェースソフトは MALDI-QIT-TOF MS のメーカーである(株)島津製作所が担当した。以下、それぞれの詳細について述べる。

4.1 糖鎖 MSⁿ スペクトルデータベース構築に向けて

4.1.1 糖鎖標識剤の選択

糖鎖分析では、一般的には蛍光標識された糖鎖あるいは完全メチル化された糖鎖が用いられ、誘導体化されていないそのままの糖鎖を分析することは少ない。したがって、データベースもそれに合わせて誘導体化された糖鎖標品を用いて作成しておく必要がある。その際、1種類の糖鎖について多種の誘導体を用意するのは現実的ではないため、どれかに絞らなければならない。糖鎖の蛍光標識剤は複数種あり、日本では 2-Aminopyridine (PA)、欧米では 2-Aminobenzamide (2-AB) が多用される^{[15][16]}。研究者によって蛍光標識剤の好みがあり、NEDO の糖鎖プロジェクト内部でも Pyrene 誘導体や 3-Aminobenzoic acid (3-AA) など他の標識剤を推す声もあった。標識剤を選択するにあたって指標としたことは、MALDI におけるイオン化効率、低エネルギー CID^[15]により得られる MSⁿ スペクトルの情報量、糖鎖研究現場での普及率の3点である。分かり易く言いかえれば、高感度に検出でき、わずかな構造上の違いが MSⁿ スペクトルに反映され、そして多くの人に使われていることに着目したことになる。種々、検討の結果、我々は国内で多用されていた PA が感度と MSⁿ における情報量においてバランスがよいと判断し、これをデータベース構築のための糖鎖標識剤として選定した。

4.1.2 データの再現性確保

データベースとして利用するためにはデータの再現性が必須である。しかし、低エネルギー CID によるタンデム質量分析では、前駆イオンに与えるエネルギー (CID エネルギー) の大きさに応じてスペクトルが変化する上に、厳密にそのエネルギーを制御することは不可能であるため、再現性のよいスペクトルを得るためには何らかの工夫が必要であった。我々は、前駆イオンがほぼ消失する CID エネルギーでスペクトルを測定した場合、CID エネルギーが前後に多少ぶれても毎回ほぼ同じ MSⁿ スペクトルが得られるこ

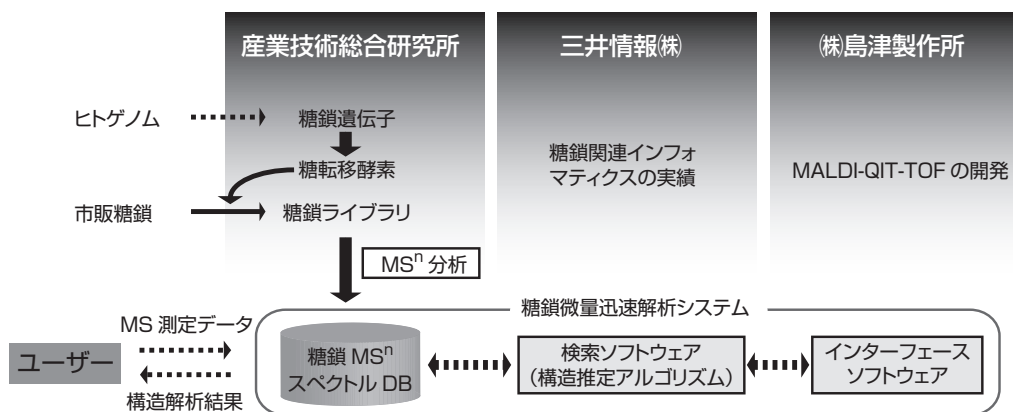


図3 各要素技術とそれらの背景および相互関係

とに着目した (図 4)。そこで、種々検討の結果、前駆イオンの強度が最大ピークの 15 % 以下となる CID エネルギーで MSⁿ スペクトルを測定するという基準を設けた^[17]。さらに 1 種類の前駆イオンについて、MS² スペクトルについては 2 件のスペクトルデータ、データがぶれやすい MS³ 以上の高次のスペクトルでは 3 件のスペクトルデータをデータベースに格納することで実測値のばらつきを吸収できるようにした。

4.1.3 測定モードおよび前駆イオン種の統一

質量分析計は分子をイオン化して、そのイオンを質量電荷比で分離、検出する装置である。正電荷を持つイオンを分析する測定モードを正イオンモードと呼び、負電荷を持つイオンを分析する測定モードを負イオンモードという。データベースを構築するに際し、どちらの測定モードを選択するかについても検討した。負イオンモードでは糖鎖構造推定に役立つ特殊なフラグメントを生じるケースが報告されており魅力を感じたが^{[18][19]}、イオン化の点で不利なことが分かり正イオンモードを選択した。また、イオン化においてもプロトン、ナトリウムイオン、カリウムイオン等が付加した種々のイオンが生成し、付加イオンの種類によってフラグメンテーションに違いがあるため、イオン種を決める必要がある。糖鎖の場合、ナトリウムイオン付加イオンを前駆イオンとする方が、プロトン付加イオンを前駆イオンとするよりも異性体間でスペクトルに差が出やすいことが分かり、前者を選択することとした。また、フコース含有糖鎖のプロトン付加イオンはイオントラップ内でフコースが転位するという報告もあり^[20]、その点からもナトリウムイオン付加イオンの

方が適していた。

4.1.4 マトリクスを選択

MALDI ではマトリクスを選択も重要である。糖鎖は酸性条件下で分解しやすく、酸性のマトリクスを用いた場合にはイオン化の時点で分解物が生じるケースも少なくない。また、試料とマトリクスの共結晶を作製する際に生じる試料濃度のムラのため、レーザーを当てて目的のシグナルが得られる場所は限られるといういわゆるスイートスポットの問題もある。データベースではデータの再現性が求められるため、測定はオペレーターの手が入らない自動測定で行うことが望ましいが、スイートスポットがあるとそれが難しくなる。種々のマトリクスを検討したが、我々は 2,5-ジヒドロキシ安息香酸 (DHB) をマトリクスとして用い、一旦、共結晶を作製した後、エタノールで再結晶させることによりスイートスポットのない均一な微小結晶を作製する方法を採用した^[21]。DHB は酸性マトリクスでありイオン化時に糖鎖の分解を起こすケースもあったが、感度やスイートスポットの問題を考慮するとこの方法がベストであった。

4.1.5 データベース化するための糖鎖標品

市販で入手できる PA 化糖鎖は種類が少ないので、糖鎖工学研究センターで保有していた糖転移酵素を用いて市販 PA 化糖鎖を修飾し、バリエーションを増大させた。糖鎖ライブラリーの合成では糖鎖工学研究センター伊藤浩美研究員 (現公立大学法人福島県立医科大学) が中心的役割を担った。これらを試料として上述の測定を行い、最終的に 2897 スペクトルを糖鎖 MSⁿ スペクトルデータベースに組み込んでいる。

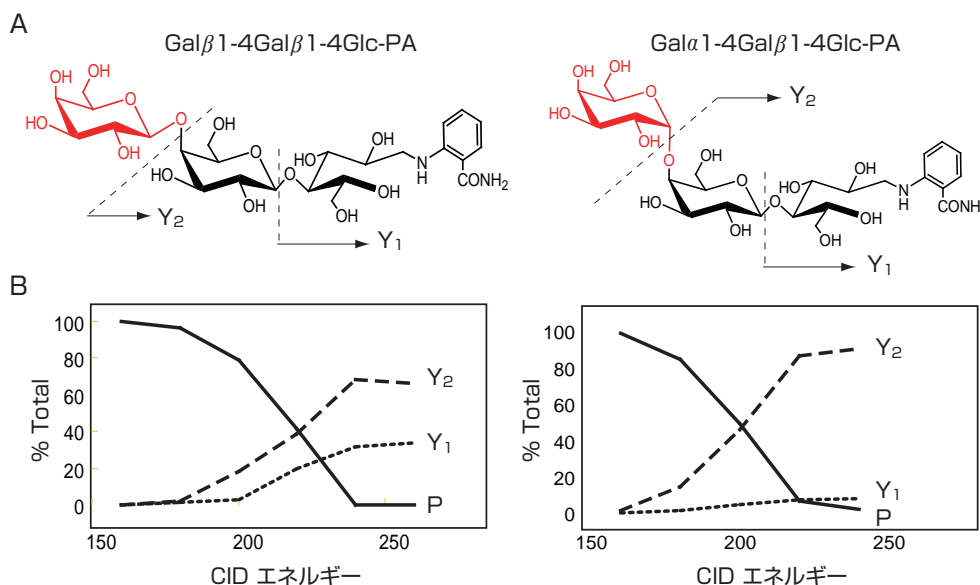


図4 イオントラップによる糖鎖のフラグメンテーション

左右の糖鎖は末端ガラクトース (赤部分) の立体配置のみ異なる異性体である。下段はCIDエネルギーを増大させていった時、それぞれの糖鎖から生じるフラグメントイオンのピーク強度の変化を表したものである。Pがほぼ消失するP<15 %付近以上のCIDエネルギーではY₁/Y₂の比率がほぼ一定となる。また、一定となったY₁/Y₂比は二つの異性体間で異なっていることが判る。P: 前駆イオン、Y₁/Y₂: フラグメントイオン。

4.2 構造推定アルゴリズムと検索ソフトウェア

4.2.1 糖鎖記述法

データベースには糖鎖の構造情報と、その糖鎖の MSⁿ スペクトルデータが格納されている。糖鎖構造では分岐や結合様式を表現する必要があり、コンピューターで取り扱うことが難しいため、プロジェクト開始当初は標準化されたデータ記述法が存在していなかった。そこで XML^{用語7} による糖鎖記述法 CabosML (Carbohydrate sequence markup language) の開発を行った^[22]。CabosML 形式で記述された構造をデータベース化し、各種アプリケーションは CabosML 形式をインプットデータとして開発した。

4.2.2 ノイズピークの除去

検索ソフトウェアでは、測定された構造未知の MS スペクトルとデータベースに蓄積された構造既知のスペクトルを比較し、ピーク強度を含めたスペクトル形状の類似性をもとに構造推定を行う。参照用のスペクトルデータにノイズピークが含まれると、ノイズピークの影響で検索精度が低くなる。そこで糖鎖構造から理論上のフラグメントを計算し、各フラグメントのモノアイソトピック質量^{用語8}と一致するピークのみをスペクトルデータから抽出した。こうして得た強度情報を含むピークリストを検索用のスペクトルデータとした。

4.2.3 糖鎖ピークの検出

試料の MS スペクトルは、調べたい糖鎖のピーク以外にも夾雑物や分解物、マトリクス由来のピーク等種々のピークを含んでいる。したがって、データベース検索の最初のステップは、測定スペクトルから糖鎖のピークを検出することである。種々の方法があるが、データベースを用いた構造推定においては、データベースに登録されていない糖鎖ピークを解析する意味はないため、糖鎖ピークの検出は、それがデータベースに登録されているか否かを判断基準とした (図 5)。

後に述べるインターフェースソフトからはピークリストの他に標識剤やアダクト^{用語9}等の試料情報が送信される。検索ソフトウェアでは、それらの情報を考慮した上で、登録ピークと同じ m/z 値を持つ前駆イオンを検索し、見つかったピークを糖鎖由来のピークとしてインターフェースソフトに通知する。見つからない場合は、後述する Extended Search モードで糖鎖ピークを検出する (4.2.7 項参照)。

4.2.4 MS²検索

MS² 検索では、試料の MS² スペクトルとデータベース中の MS² スペクトルとの類似度を調べる。類似度は、各ピークの m/z 値とピーク強度からなるベクトルを用いて算出し、その値が閾値以上となった糖鎖を推定構造候補とする。

4.2.5 MS³検索と迅速同定

推定構造候補が複数存在する場合、MS³ の測定により

絞り込みを行う。MS³ では MS² スペクトル上の各ピークが前駆イオン候補となる (図 6)。MS² スペクトルの各ピークについて MS³ を測定し、その都度、データベース内のスペクトルと比較していたのでは手間も時間もかかってしまう。そこで、「どのピークの MS³ を測定すると一つに絞り込むことができるか」をあらかじめ DB 内の MS³ スペクトルを用いて予測し、それをインターフェースソフトに送信することで迅速同定を達成している。

4.2.6 Extended Searchモード

先に述べたように、我々はデータベース構築のために糖鎖の蛍光標識剤を PA に一本化した。したがってユーザーが異なる標識剤を用いている場合は、糖鎖構造推定ができない。このことは、他の標識剤を多用する欧米への普及を考えた場合に大きな弱点となる。そこでデータベースの中身を追加することなく、検索方法の工夫によってこの問題を解決した。それが Extended Search モードと名づけた検索方法である。Extended Search モードでは下記のような検索を実施する。

4.2.7 Extended Searchモードにおける糖鎖ピークの検出

ユーザーは分析している糖鎖の標識剤、アダクト等の試料情報を入力する。システムは、これらの情報を元に単糖の組み合わせにより理論上考えられるさまざまな糖鎖の m/z 値を計算し、その m/z 値の集合を作成する。測定された MS スペクトルの各ピークの m/z 値が、上記 m/z 値集合内に存在する場合、その m/z 値を糖鎖ピーク候補として提示する (図 5 右)。

4.2.8 キーフラグメントの提示

提示された糖鎖ピーク候補の MS² スペクトルは標識剤が異なるため、そのままではデータベース内のスペクトルとの類似度を判定できない。しかし、MS² スペクトル上に現れ

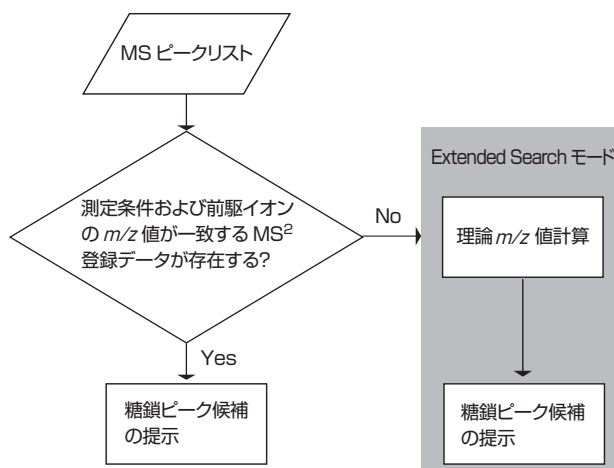


図5 糖鎖ピーク検出のロジックフロー

ているフラグメントの中には標識剤部分が外れたものも多く存在する。そして、これらを前駆イオンとしたMS³スペクトル同士を比較すれば構造推定できそうに思える。ここで注意すべきことは、MS²スペクトルの各ピークは単一のフラグメントからなるとは限らないという点である。ほとんどのピークは同一のm/z値を持つ複数のフラグメントの重ね合わせからなっている。そのようなピークを前駆イオンとしたMS³を比較しても構造推定には役立たない。構造推定するためには、標識剤を含まない単一のフラグメント構造からなるピーク(キーフラグメント)をMS³の前駆イオンとして選択しなくてはならない。N-結合型糖鎖では、還元末端のキトビオース部分が切断されやすく、この部分で切断されたフラグメントのm/z値は理論上、他のフラグメント構造を含み得ないためキーフラグメントとして利用できる(図7)。

そこで検索ソフトウェアでは糖鎖ピーク候補の前駆イオンのm/z値からキーフラグメントのm/z値、すなわち[m/z値 - (labeled GlcNAc)]もしくは[m/z値 - (Fuc labeled GlcNAc)]の値を計算し、ユーザーが測定したMS²データ内にそれが存在するかどうかを参照する。ただし、還元末端のGlcNAcにFucが結合した構造(図7A)からは[m/z値 - (labeled GlcNAc)]のピークは生じず、[m/z値 - (Fuc labeled GlcNAc)]のみを与える(図7B、キーフラグメントに対応)。これを考慮し、図8のようなロジックフローで検索を行う。

4.2.9 MS³検索

キーフラグメントのMS³測定データが検索システムに送られた場合は、データベース内のMS³データに対して検索を実行し類似度の高いものを探す。類似度が閾値を越える

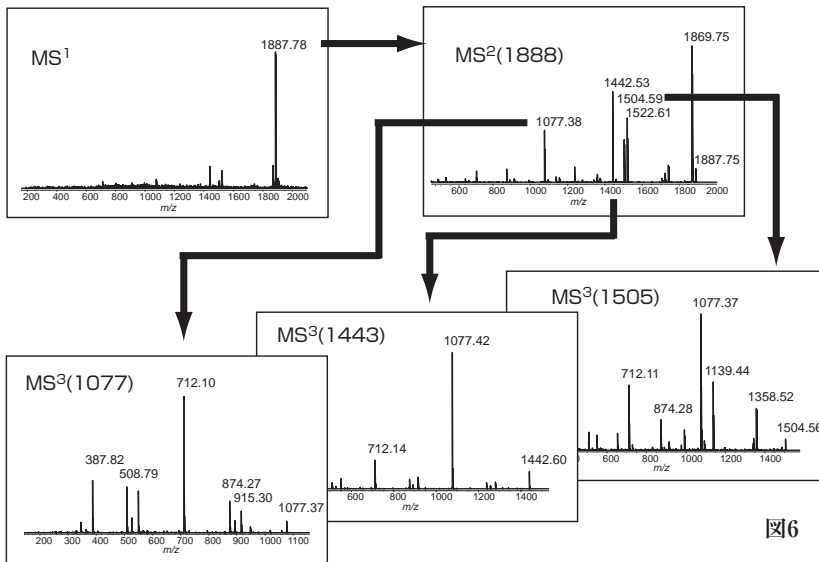


図6 多段階MSのツリー構造

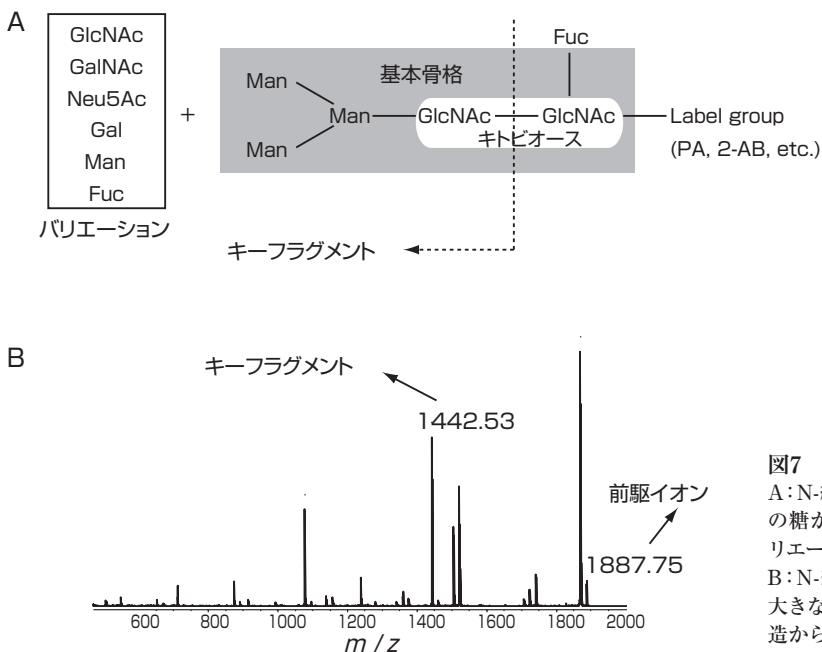


図7 N-結合型糖鎖の構造的特徴とキーフラグメント
A: N-結合型糖鎖は基本骨格の左端のManに白枠内の種々の糖がさまざまな結合様式で複数連結することによってバリエーションが生まれる。
B: N-結合型糖鎖のMS²スペクトルではキーフラグメントが大きなピークとなる。このピークは標識剤を含まない単一構造からなる。

糖鎖構造候補が複数存在した場合、それらの候補を絞り込むために利用できる MS⁴ データの前駆イオンの m/z 値をインターフェースソフトに送り、測定と検索を実行する。MS⁴ 候補がデータベース内に存在しない場合は検索を終了する。

4.3 インターフェースソフトウェア

糖鎖微量迅速解析システムは、検索ソフトウェアのナビゲーションを得ながら MS スペクトルを測定すれば、分析した試料の推定構造に誰でも簡単にたどりつけることを目的としている。これを実現するためには、質量分析計を制御・操作する分析ソフトウェアおよび検索ソフトウェア/データベースの他に、この両者と連携し“誰でも簡単に”使うこ

とができるようにするインターフェースソフトウェアが必要である。そこで、開発したインターフェースソフトウェアにはボタンクリック一つで、検索ソフトウェアからのデータを分析ソフトウェアへ渡す機能を実装し、また、分析ソフトウェアにもボタンクリックによりスペクトルデータをインターフェースソフトウェアへ渡すことができる機能を追加した。インターフェースソフトウェアを用いた分析フローの概要を図9に記す。

4.3.1 インターフェースソフトウェアを介した測定補助

測定された MS スペクトルデータは、分析ソフトウェアによって各ピークの m/z 値とピーク強度値で構成されるピークリスト形式に変換されてインターフェースソフトウェアに渡される。

インターフェースソフトウェアでは、検索用パラメータの入力を最初に行う。パラメータには分析した糖鎖の標識剤、アダクト等の試料情報、および検索ソフトウェアで使用するトレランス（許容誤差の設定値）等が含まれる。次いで分析ソフトウェアから受け取ったピークリストの情報に、ユーザーが設定したパラメータを付加して検索ソフトウェアに送信する。インターフェースソフトウェアは、次に測定すべき前駆イオンのリストを検索ソフトウェアから受信し、表示する。リストには優先順位がつけられており、ユーザーが選択した前駆イオンの情報が分析ソフトウェアに送られる。

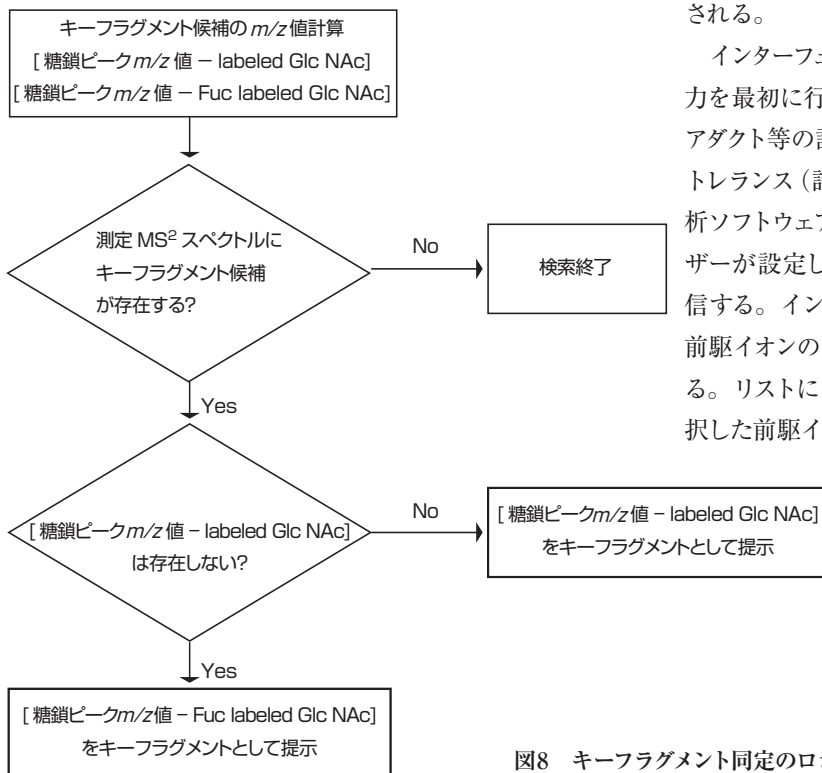


図8 キーフラグメント同定のロジックフロー

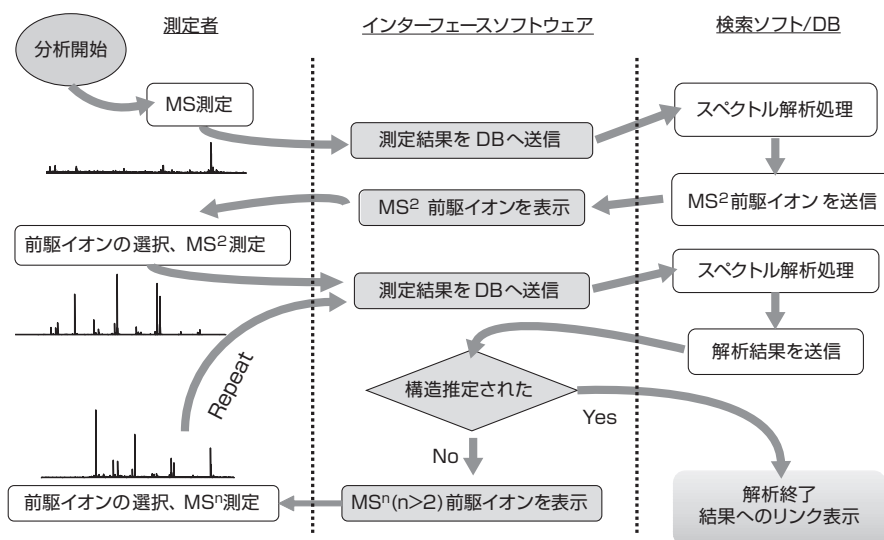


図9 糖鎖微量迅速解析システムの分析フロー
インターフェースソフトウェアは図の中央部分の機能を担い、測定者と検索ソフトの間を仲介する。

なお、測定候補の前駆イオン表示は、ユーザーが視覚的に理解し易い表示方法を採用した。具体的には、検索 ID ごとにツリー形式で測定候補をまとめることで、現在測定している MSⁿ の乗数や前段の前駆イオンの m/z 値等を容易に把握できる。また、各前駆イオンのアイコンは、スペクトルデータの取得状況等に応じて色を変えている (図 10)。

分析ソフトウェアでは、受け取った前駆イオン情報を MSⁿ 分析条件の設定欄に反映する。ユーザーは適切な CID エネルギー値を設定して MSⁿ 分析を実行する。得られた MSⁿ スペクトルデータを再びインターフェースソフトへ渡して検索を実行する。

4.3.2 結果の表示

インターフェースソフトウェアには、サーバーからのメッセージを表示する機能を実装した。検索ソフトウェアで構造推定結果が得られた場合、そのメッセージが表示されユーザーは分析終了を認識できる。また、構造推定結果は検索ソフトウェアで HTML 形式の Web ページに集約されており、閲覧はインターネットブラウザで行う。インターフェースソフトウェアには検索ソフトウェアから推定結果ページの Web アドレスが通知されており、ボタンクリックでインターネットブラウザが起動して構造推定結果の Web ページが表示される。推定結果には、グラフ形式でのスコア表示、推定糖鎖構造およびその糖鎖構造に関連する情報を日本糖鎖科学統合データベース (JCGGDB) で閲覧するためのリンクが表示されている (図 11)。

5 知財戦略

製品化するためには知財確保が必須である。このシステムの特許は「糖鎖構造同定方法及び同解析装置」という

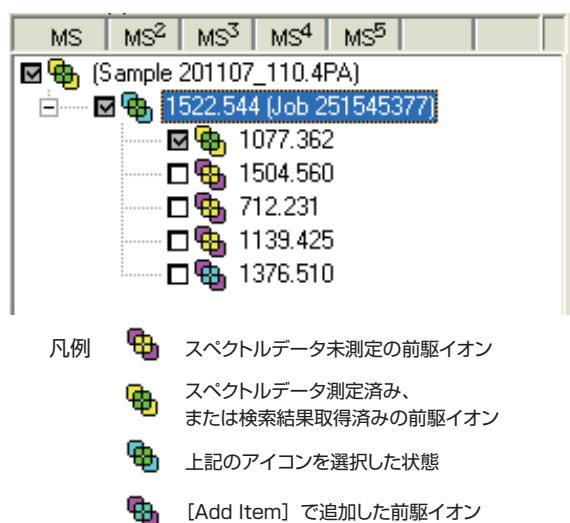


図10 測定候補前駆イオンのリスト表示

名称で出願した^[23]。方法とその方法を具現化したモノをクレームする特許である。分析対象物のスペクトルをデータベース内のスペクトルにマッチングさせて構造推定する方法は特に目新しい方法ではなく、対象を糖鎖に限ってもすでに先行特許が出願されていた。そこで弁理士と相談して、このシステムのコアとなるアイデアを前面に出すことにした。それは、「糖鎖構造解析の要は異性体判別にあり」という思想に基づくものであり、MS³ 以上の高次のタンデム MS スペクトルのマッチングにより構造推定する際に、異性体間で最もスペクトルに差が出るであろう MS³ スペクトルをデータベース内で検索し、その類似度が所定値以下の MS³ スペクトルのみを比較するという方法である。実際の請求項では、このアイデアを MS³ のみならず MSⁿ まで拡張している。研究者の感覚としては、これまでには存在しなかった糖鎖 MSⁿ データベースを活用した方法であるというだけで特許化できるように思いがちなので注意が必要であった。この特許は何度かのオフィスアクションを経て日本、ドイツ、中国で登録されている^{[24][25]}。

知財戦略としては、特許の他にも著作物として知財登録し権利を確保する方法がある。糖鎖微量迅速解析システムの構成は、質量分析計、糖鎖 MSⁿ スペクトルデータベース、構造推定アルゴリズム、インターフェースソフトである。この内、糖鎖 MSⁿ データベースは知的基盤の一つであり独立して利用する可能性もあるため産総研単独の著作物と

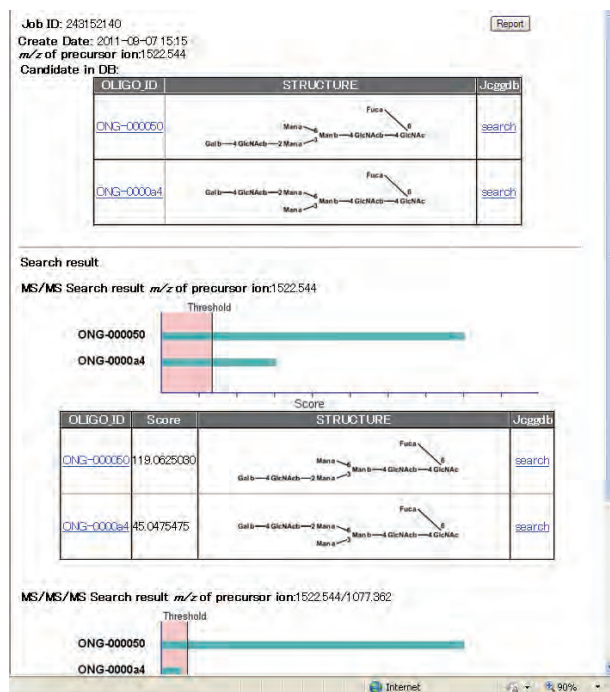


図11 検索結果の表示画面
スコアバーが閾値以内 (赤色部分) にある糖鎖がマッチした構造。Jcgddb欄のsearchをクリックすると、その糖鎖に関する情報のページが開く。

して作成し知財登録した^[26]。また、構造推定アルゴリズムを搭載した検索ソフトウェアは「CASIS」という名称で三井情報(株)と産総研の共同著作物として知財登録している^[27]。なお、質量分析計とインターフェースソフトは(株)島津製作所の特許および著作権でカバーされている。

なお、特許出願後の製品化に向けた本格研究は、当時の産総研知財部が担当していた特許実用化共同研究という枠組みで進めた。この枠組みがなければ製品化は実現していなかったかも知れない。

6 糖鎖微量迅速解析システムの製品化

本システムを普及するため、(株)島津製作所は3つの構成ユニット(データベース、検索ソフトウェア、インターフェースソフトウェア)をパッケージ化した製品の開発を進めた。本システムに格納されている糖鎖のMSⁿスペクトルデータベースは、ヒト細胞で生合成される糖鎖を対象として作られてきたことから、ヒトを研究対象とする分野にターゲットを絞り、特に当時、開発件数が増加傾向をたどっていた抗体医薬品をメインターゲットとして、産総研/三井情報(株)/(株)島津製作所3者での特許実用化共同研究を開始した。

糖鎖エンジニアリングプロジェクトでは、1台の質量分析計でデータ収集、検証等を実施していたため、製品化にあたっては質量分析計の機体間差を加味した上で正しい検索が行われることを確認する必要があった。そこで、プロジェクトで使用した質量分析計と同型の装置を複数台用意し、それぞれの装置で測定したデータを比較検証し、機体間でのデータの差が検索に大きな影響を与えないよう検索アルゴリズムの変更等を実施し、また装置状態を検査する方法も確定した。これらの作業と同時に、糖鎖MSⁿスペクトルデータベースの拡充も試みた。シアル酸含有N-結合型糖鎖を中心として、さらに多くの糖鎖MSⁿスペクトルをデータベースへ追加することが計画された。しかし、バイオ医薬の主要な生産宿主であるチャイニーズハムスター卵巣細胞(CHO)で得られる抗体医薬はシアル酸をほとんど含まないこと、またシアル酸含有糖鎖の測定はメチルエステル化という化学処理が別途必要となることから、これらのデータの収録は中止してソフトの完成に注力することを決めた。こうして、プロジェクト期間中に開発された機能を搭載した糖鎖微量迅速解析システム Accurate Glycan Analyzerの初期バージョンの市場投入を達成した(2010年6月)。

当時このシステムはPA標識されたN-結合型糖鎖および糖鎖の還元末端を糖アルコールに還元したO-結合型糖鎖の構造推定が可能なシステムで、さまざまな企業や研究者の注目度は高かったが、一方でPA標識以外の標識法

を採用している方々からは改良の要望が挙がっていた。そこで我々は、PA以外のさまざまな標識を施された糖鎖、たとえば2-AB化された糖鎖や2-aminobenzoic acid (2-AA)化された糖鎖等でも糖鎖構造推定を可能とする新たな機能(上述のExtended Searchモード)、さらにユーザー自身でデータベースを拡張できる機能やユーザー登録データを使用した検索を可能とするためのデータ検証機能を有した、よりユーザーの要求に答えられる改良版システムの開発を計画した。

上述の機能追加をすべて実施するための要求仕様を検討したところ、共同研究予算を大幅に上回る開発費用が必要となることが判明したため、コアとなる機能への絞り込みが必要となった。3者での議論を重ねた結果、各種ラベル化への対応を最優先すべきとの結論に至り、PA、2-AB、2-AAといった一般的な糖鎖標識だけでなく、ユーザー独自の標識剤を用いた場合にも既存データベースを利用して糖鎖構造推定ができるExtended Searchモードを有した改良版糖鎖微量迅速解析システムを開発することを決定した。こうして、各種糖鎖標識試薬への対応を実装した、改良版糖鎖微量迅速解析システム Accurate Glycan Analyzer 2を上市することができた(2011年12月)。

7 成果とその意義

7.1 トレンドに振り回されることなく貫く

糖鎖微量迅速解析システムは、2010年6月に初期バージョンを市場投入し、その後ユーザーからの要望に基づいた改良を加えて2011年12月に2ndバージョンを上市することができた。振り返ってみると、開発に着手した頃の競合相手はいずれも製品化には至っていない。世の中に出すためには世間のトレンドに振り回されることなく、製品化を目指して地道な作業を辛抱強く続けなければならない。このプロジェクトに関していえば、開発当初、質量分析計を用いた新しい糖鎖解析手法の開発はグライコミクスの中心的課題でもあり世界各地で活発な研究が進められたが、3年程度後にはトレンドが疾患バイオマーカーへシフトした。糖鎖解析手法の研究をしていた人たちの多くはさまざまな臨床試料の糖鎖分析を我先にと進め、次から次へとバイオマーカーの論文や特許出願を競い合った。解析手法の開発が未完成でも、それを投げ出して次のトレンドへシフトさせたのである。NEDOの糖鎖プロジェクトもバイオマーカー探索がテーマとなり、著者らもその波に吞まれ、NEDOプロジェクトにおけるシステム開発は断念せざるを得なかった。しかし、幸いにも糖鎖微量迅速解析システムの実用化研究は2007年から知財部の予算で別途進められることになり、最終的に上記の成果までこぎつけることができた。

現在では、6か国の10ヶ所の大学・企業・研究機関で利用されている(2015年4月現在)。また、実測MSⁿスペクトルデータベースは、それ自体をデータベースとして無償公開した。公開版は数値データではなくMSⁿスペクトルの画像のみとすることにより、学術的な有用性を保ちつつ、糖鎖微量迅速解析システムの出ないよう配慮した。

7.2 実験科学に裏付けられたソフトの力

我々が開発した製品は、実測MSⁿスペクトルデータベースを搭載した世界初の糖鎖解析システムである。誰でも簡単に糖鎖解析の要である異性体の判別をすることができる。現在のところ実測データベースを利用した糖鎖解析システムは我々の製品以外には上市されていない。このシステムは、新しいタイプの質量分析計というハードに、3つのソフト(スペクトルデータベース、構造推定アルゴリズム、インターフェースソフト)を組み合わせることで誕生した。ハードの能力を最大限に活かすためには、現場のニーズを捉えたソフトの力が必要である。カーナビシステムが見知らぬ場所でも目的地への行き方を案内するように、このシステムは糖鎖解析を知らないユーザーでもインタラクティブに推定構造へと導く。とはいえ、このシステムの開発は情報科学だけで成し遂げられたものでなく、糖鎖遺伝子や糖鎖分析等の実験科学が基礎になっていることを強調しておきたい。

なお、理論データベースを利用した糖鎖解析ソフトは市販されているが、無償のものも含めて現時点で世界標準になっているものは存在しない。

7.3 時代を先取りしすぎたか

糖鎖解析の要は異性体をいかに判別するかにある。我々はそのためにこのシステムを開発してきた。位置異性や立

体異性による糖鎖構造の違いは生体内で全く異なる機能を担うことは明白なのだが、それを調べようとするのは、今のところ従来から糖鎖を研究してきた糖鎖生物学研究者だけのようである。一般のライフサイエンス研究者にとっては糖鎖の分子量さえ判れば彼らにとって十分な進歩であり、そこに異性体の可能性が存在することは想像さえしないようである。この状況は糖鎖の機能解明がさらに進展することにより変化していくだろうと思われるが、現状、誰でも簡単に糖鎖を調べられるようにすることを目指して我々が開発した糖鎖微量迅速解析システムは、かなり時代を先取りしすぎた傾向がある。

8 アウトカムの実現に向けて

本当のアウトカムは、創薬や再生医療等ライフイノベーションの実現に第3の生命鎖「糖鎖」の知見が常態的に有効活用されている姿である。言い換えれば、糖鎖を調べておくことが当たり前になっている状態である。レクチンマイクロアレイや糖鎖微量迅速解析システムは、そのための布石の一部にすぎない。実のところ、糖鎖科学の技術基盤はまだ脆弱である。我々がデータベース化した糖鎖はヒトの糖鎖に限定したものである。粘膜や体液の粘性成分であるムチンは巨大な糖タンパク質で疾患との関連が示唆されているが、分析が難しいため機能の理解は進んでいない。最近、iPSマーカーとして報告されたポドカリキシンも実はムチン様タンパク質である^[28]。そのムチンの糖鎖であるO-結合型糖鎖の分析法は現在も研究が進められている。また、糖鎖分析のためには糖タンパク質を前処理して糖鎖を分析できる状態に誘導する必要があるが、この前処理プロセスも糖鎖研究普及の妨げになっており改善が必要である

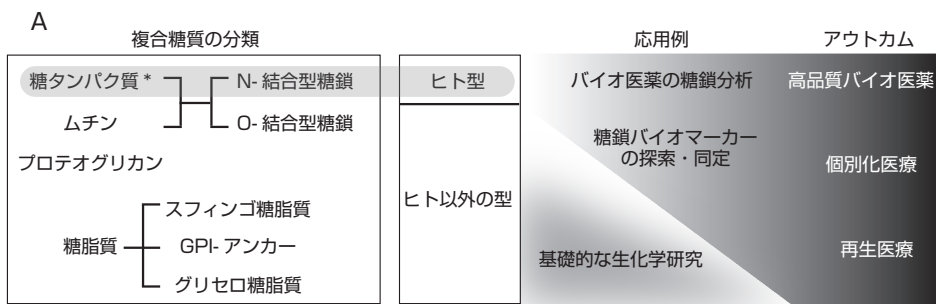
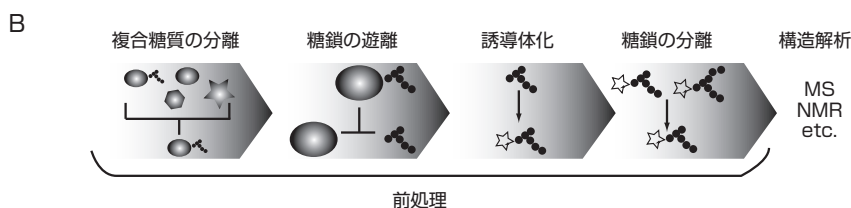


図12 複合糖質研究における本システムの位置付けと今後の課題
 A: 糖鎖はタンパク質や脂質に結合した複合糖質として存在する。種々の複合糖質があるが、本システムでは糖タンパク質のヒト型N-結合型糖鎖のみを対象にしている。*ムチンやプロテオグリカンも糖タンパク質であり、それらと区別するため、ここでは糖含量が50%以下の糖タンパク質を指している。
 B: 複合糖質の分析には多段階の前処理が必要である。本システムは最終段階の構造解析のみをサポートする。

このシステムの適用範囲



（図12）。これらの課題はほんの一例であり、「合成」や「機能」に関する課題を合わせれば、我々の前にはまだまだ大きな壁が立ちはだかっている。

アウトカムの実現には産業化が不可欠だが、糖鎖関連の研究については日本のお家芸と言われながらも、それを産業技術として社会に普及させた例は数少ないのが現状である。その意味で、数々の糖鎖リソース（知識、技術、そして人材）を蓄積してきた産総研は、今後、それらを深化、発展させるのみならず、企業と協力し産業技術として世に出していくことが重要になる。一方で、企業が製品として世に出す重要な要件として採算性がある。糖鎖関連の新技术を製品化しようとしたとき、最初に突き当たるのがこの問題である。市場を拡大するためには、製薬企業やライフサイエンス研究者に広く糖鎖の重要性が認識される必要がある。それには糖鎖機能解明の積み上げを継続し、インパクトのある実例を見出していかななくてはならない。凡庸な結論になるが、アウトカム実現には糖鎖に関する基礎研究から企業への橋渡しまでを含めた幅広い研究を今後も地道に進めていく必要があると考えている。

用語の説明

用語1: 高エネルギーCID:ここでは磁場セクター型質量分析計および飛行時間型質量分析計におけるCIDを指す。衝突により分子はさまざまな部位で切断されるが、複数箇所が同時に切断されることはないという特徴がある。

用語2: オミクス:ある生物に含まれる特定の生体分子種全体を網羅的に調べる研究手法。対象が遺伝子の場合はゲノミクス、タンパク質の場合はプロテオミクスという。2000年代初頭、質量分析計の急速な発展に伴ってメタボロミクスやグライコミクス等さまざまなオミクスが生まれた。

用語3: MSⁿ:多段階タンデム質量分析。イオントラップを用いたMSⁿについては図2Bを参照。

用語4: 前駆イオン:タンデム質量分析において、断片化するために選択されたイオン。

用語5: 糖転移酵素:糖を転移して糖鎖を伸長する酵素。結合位置や立体異性に関する特異性が極めて高い。そのため適切な糖転移酵素を選択することにより、精密な糖鎖の合成が可能となる。

用語6: 低エネルギーCID:ここでは四重極型質量分析計やイオントラップ型質量分析計におけるCIDを指す。分子内の弱い結合が切断される。糖鎖では複数箇所が切断されたフラグメントもしばしば観測される。電荷を有する糖鎖標識剤を用いるとイオン化効率は上がるが、標識剤を含むフラグメントのみが観測されることになり情報量が低下する。電荷を持たない標識剤でも標識剤を含むフラグメントと含まないフラグメントで観測される強度

の差が大きい場合は同様にスペクトルの情報量が低下する。

用語7: XML:Extensible Markup Languageの略称。文章の論理的な構造や意味をタグと呼ばれるマークアップで指定し、文章を構造化して記述するためのコンピューター言語の一種。文章を構造化して記述することによりデータの共有やプログラムによる処理を容易にすることができる。

用語8: モノアイソトピック質量:元素には種々の天然同位体がある。分子の各構成元素について最大存在比同位体の質量のみを用いて計算された質量をモノアイソトピック質量という。

用語9: アダクト:付加体。ここでは、質量分析における糖鎖のイオン化の際に生じるイオン付加イオンを指す。プロトン付加イオン、ナトリウムイオン付加イオン等がある。

参考文献

- [1] 木幡陽: 糖鎖工学 (糖鎖工学研究協議会 監修), 3-3, 株式会社産業調査会, 東京 (1992).
- [2] 成松久: 糖鎖研究のための基盤ツール開発およびその応用と実用化—過去10年間の産総研糖鎖医工学研究センターの研究戦略, *Synthetiology*, 5 (3), 190-203 (2012).
- [3] 平林淳: 糖鎖プロファイリング技術がもたらすパラダイムシフト—フロントル・アフィニティ・クロマトグラフィーからエバネッセント波励起蛍光検出法へ, *Synthetiology*, 7 (2), 105-117 (2014).
- [4] A. Kuno, N. Uchiyama, S. Koseki-Kuno, Y. Ebe, S. Takashima, M. Yamada and J. Hirabayashi: Evanescent-field fluorescence-assisted lectin microarray: a new strategy for glycan profiling, *Nat. Methods*, 2 (11), 851-856 (2005).
- [5] A. Kuno, Y. Ikehara, Y. Tanaka, K. Saito, K. Ito, C. Tsuruno, S. Nagai, Y. Takahama, M. Mizokami, J. Hirabayashi and H. Narimatsu: LecT-Hepa: A triplex lectin-antibody sandwich immunoassay for estimating the progression dynamics of liver fibrosis assisted by a bedside clinical chemistry analyzer and an automated pretreatment machine, *Clin. Chim. Acta*, 412 (19-20), 1767-1772 (2011).
- [6] A. Matsuda, A. Kuno, H. Matsuzaki, T. Kawamoto, T. Shikanai, Y. Nakanuma, M. Yamamoto, N. Ohkohchi, Y. Ikehara, J. Shoda, J. Hirabayashi and H. Narimatsu: Glycoproteomics-based cancer marker discovery adopting dual enrichment with *Wisteria floribunda* agglutinin for high specific glyco-diagnosis of cholangiocarcinoma, *J. Proteomics*, 85, 1-11 (2013).
- [7] H. Tateno, M. Toyoda, S. Saito, Y. Onuma, Y. Ito, K. Hiemori, M. Fukumura, A. Matsushima, M. Nakanishi, K. Ohnuma, H. Akutsu, A. Umezawa, K. Horimoto, J. Hirabayashi and M. Asashima: Glycome diagnosis of human induced pluripotent stem cells using lectin microarray, *J. Biol. Chem.*, 286 (23), 20345-20353 (2011).
- [8] D. Ashline, S. Singh, A. Hanneman and V. N. Reinhold: Congruent strategies for carbohydrate sequencing. 1. Mining structural details by MSⁿ, *Anal. Chem.*, 77 (19), 6250-6262 (2005).
- [9] H. Zhang, S. Singh and V. N. Reinhold: Congruent strategies for carbohydrate sequencing. 2. FragLib: an MSⁿ spectral library, *Anal. Chem.*, 77 (19), 6263-6270 (2005).
- [10] A. J. Lapadula, P. J. Hatcher, A. J. Hanneman, D. J. Ashline, H. Zhang and V. N. Reinhold: Congruent strategies for

- carbohydrate sequencing. 3. OSCAR: an algorithm for assigning oligosaccharide topology from MSⁿ data, *Anal. Chem.*, 77 (19), 6271-6279 (2005).
- [11] K. Fukui, A. Kameyama, Y. Mukai, K. Takahashi, N. Ikeda, Y. Akiyama and H. Narimatsu: A computational study of structure-reactivity relationships in Na-adduct oligosaccharides in collision-induced dissociation reactions, *Carbohydr. Res.*, 341 (5), 624-633 (2006).
- [12] A. Kameyama, S. Nakaya, H. Ito, N. Kikuchi, T. Angata, M. Nakamura, H. K. Ishida and H. Narimatsu: Strategy for simulation of CID spectra of N-linked oligosaccharides toward glycomics, *J. Proteome Res.*, 5 (4), 808-814 (2006).
- [13] H. Suzuki, A. Kameyama, K. Tachibana, H. Narimatsu and K. Fukui: Computationally and experimentally derived general rules for fragmentation of various glycosyl bonds in sodium adduct oligosaccharides, *Anal. Chem.*, 81 (3), 1108-1120 (2009).
- [14] H. Ito, A. Kameyama, T. Sato, K. Kiyohara, Y. Nakahara and H. Narimatsu: Molecular-weight-tagged glycopeptide library: efficient construction and applications, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 44 (29), 4547-4549 (2005).
- [15] S. Hase: Pyridylamination as a means of analyzing complex sugar chains, *Proc. Jpn. Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci.*, 86 (4), 378-390 (2010).
- [16] P. J. Domann, A. C. Pardos-Pardos, D. L. Fernandes, D. I. Spencer, C. M. Radcliffe, L. Royle, R. A. Dwek and P. M. Rudd: Separation-based glycoprofiling approaches using fluorescent labels, *Proteomics*, 7 (Suppl 1), 70-76 (2007).
- [17] A. Kameyama, N. Kikuchi, S. Nakaya, H. Ito, T. Sato, T. Shikanai, Y. Takahashi, K. Takahashi and H. Narimatsu: A strategy for identification of oligosaccharide structures using observational multistage mass spectral library, *Anal. Chem.*, 77 (15), 4719-4725 (2005).
- [18] D. J. Harvey: Collision-induced fragmentation of negative ions from N-linked glycans derivatized with 2-aminobenzoic acid, *J. Mass Spectrom.*, 40 (5), 642-653 (2005).
- [19] D. J. Harvey: Fragmentation of negative ions from carbohydrates: part 1. Use of nitrate and other anionic adducts for the production of negative ion electrospray spectra from N-linked carbohydrates, *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, 16 (5), 622-630 (2005).
- [20] M. Wuhrer, C. A. Koeleman, C. H. Hokke and A. M. Deelder: Mass spectrometry of proton adducts of fucosylated N-glycans: fucose transfer between antennae gives rise to misleading fragments, *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, 20 (11), 1747-1754 (2006).
- [21] D. J. Harvey: Quantitative aspects of the matrix-assisted laser desorption mass spectrometry of complex oligosaccharides, *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, 7 (7), 614-619 (1993).
- [22] N. Kikuchi, A. Kameyama, S. Nakaya, H. Ito, T. Sato, T. Shikanai, Y. Takahashi and H. Narimatsu: The carbohydrate sequence markup language (CabosML): an XML description of carbohydrate structures, *Bioinformatics*, 21 (8), 1717-1718 (2005).
- [23] 亀山昭彦, 成松久, 菊池紀広, 中家修一: 特許第4025850号「糖鎖構造同定方法及び同解析装置」, 平成16年3月19日出願, 平成19年10月19日登録.
- [24] 亀山昭彦, 成松久, 菊池紀広, 中家修一: ドイツ特許第112005000598.4号「糖鎖構造同定方法及び同解析装置」, 平成17年3月18日出願, 平成21年2月5日登録.
- [25] 亀山昭彦, 成松久, 菊池紀広, 中家修一: 中国特許第ZL200580008027.4号「糖鎖構造同定方法及び同解析装置」, 平成17年3月18日出願, 平成21年6月3日登録.
- [26] 亀山昭彦, 伊藤浩美, 佐藤隆, 成松久: データベースH23PRO-1310「糖鎖多段階タンデム質量分析スペクトルデータベースver-2」, 平成23年9月12日登録.
- [27] 亀山昭彦, 菊池紀広: プログラムH23PRO-1311「CASIS-ver2」, 平成23年9月14日登録.
- [28] H. Tateno, A. Matsushima, K. Hiemori, Y. Onuma, Y. Ito, K. Hasehira, K. Nishimura, M. Ohtaka, S. Takayasu, M. Nakanishi, Y. Ikehara, M. Nakanishi, K. Ohnuma, T. Chan, M. Toyoda, H. Akutsu, A. Umezawa, M. Asashima and J. Hirabayashi: Podocalyxin is a glycoprotein ligand of the human pluripotent stem cell-specific probe rBC2LCN, *Stem Cells Transl. Med.*, 2 (4), 265-273 (2013).

執筆者略歴

亀山 昭彦 (かめやま あきひこ)

1994年岐阜大学連合大学院連合農学研究科博士課程修了(農学博士)。日清製油(株)医薬品部、アルバータ大学理学部博士研究員、アマシヤムファルマシアバイオテック(株)シニアサイエンティストを経て、2005年産総研主任研究員、2006年産総研糖鎖医工学研究センター研究チーム長、2012年産総研生物プロセス研究部門研究グループ長、2015年4月産総研創薬基盤研究部門上級主任研究員、現在に至る。岐阜大学連合大学院連合農学研究科客員教授(2013年～)。大学時代より一貫して糖鎖研究に取り組んできた。この論文では、1章～3章、4.1章、5章、7章、8章の執筆および全体の編集を担当した。



菊池 紀広 (きくち のりひろ)

1999年東京理科大学理工学研究科応用生物科学専攻修士課程修了。2006年博士(医学)取得(筑波大学)。三井情報(株)事業開発部パーソナルゲノム室室長(～2014年8月)。2014年9月よりバイエル薬品株式会社オープンイノベーションセンターマネージャー。この論文では4.2章の執筆を担当した。



中家 修一 (なかや しゅういち)

2002年東京大学大学院新領域創成科学研究科修士課程修了。(株)島津製作所分析計測事業部グローバルアプリケーション開発センター主任。この論文では、6章の執筆を担当した。



船津 慎治 (ふなつ しんじ)

2001年福井県立大学生物資源学部卒業。(株)島津製作所分析計測事業部ライフサイエンス事業統括部MSビジネスユニット主任。この論文では、4.3章の執筆を担当した。



査読者との議論

議論1 全般

コメント（久保 泰：産業技術総合研究所）

タンパク質や核酸と比べて、糖鎖はその構造と機能の多様性・複雑性故に本態解明と利用技術は大幅に遅れていたが、国の積極的なサポートのもとで日本の糖鎖研究及び医療、創薬を始めとするバイオテクノロジー技術は大きく進展し、今や世界をリードしているといえる。その中で産総研研究者の果たした役割は大きい。著者らは、糖鎖エンジニアリングプロジェクトにおいて糖鎖構造解析を担当してきた。この論文では、糖鎖構造を質量分析する際に遭遇する問題点を著者らがいかに解決して構造を解析しさらにはそれを利用する技術を確立したか、またさらにはこれらの要素技術を統合して糖鎖解析システムを作り上げ、知財確保を意識しながらそれを汎用性ある製品にするまでの過程が述べられている。シンセシオロジー誌の趣旨に沿った論文と言えます。

コメント（田尾 博明：産業技術総合研究所）

この論文は、今後の糖鎖研究、糖鎖工学に不可欠な「異性体や分枝構造を解析できる糖鎖分析システム」の製品化の背景、要素技術、開発シナリオ、現時点での製品としての能力、アウトカム実現に向けての将来展望を記したものです。産総研、分析装置製造会社、情報処理会社の3者の得意技術とその融合戦略が適切に記述されており、新たな学術分野を開拓するうえで、まず必要となる分析装置、分析システムの開発を目指す研究者や技術者にとって有用な情報が含まれていることから、シンセシオロジーに掲載する価値は十分あると考えます。

議論2 研究シナリオ

コメント（久保 泰）

3章のシナリオは、シンセシオロジー誌にとって重要なポイントとなります。4章で述べられている個々の要素技術開発も含めて、研究開発から製品化に至る流れを一つの図として作っていただきたい。

コメント（田尾 博明）

3章のシナリオは、「3糖鎖微量迅速解析システム開発のシナリオ」として、記述したほうがよいと考えます。なお、ここで開発前に各社が有していた技術、例えば、産総研であれば、ヒトの糖鎖遺伝子のクローニング、糖転移酵素ライブラリー、島津であればMALDI-MS等の技術と、本システムのために新たに開発することになった技術を図示して頂ければ、全体の戦略が理解しやすくなると考えられます。

回答（亀山 昭彦）

「図3 各要素技術とそれらの背景および相互関係」を3章に追加しました。

議論3 要素技術

コメント（久保 泰）

4章は、糖鎖構造解析の汎用システムを作り上げるために直面した種々の問題の解決策、工夫が書かれてあり、力の入っているところですが、専門外の読者にとっては専門用語が多用されているために理解が追いつかない箇所が多いのが問題です。全体的にそれを念頭に記述の見直しをお願いします。用語の説明を最後につけることも読者の助けになります。質量分析法の概略図を最初に見せるという工夫もあるのではないのでしょうか。

回答（亀山 昭彦）

この研究で使用した質量分析計の概略図を説明文とともに2章に追加しました。また、末尾に用語解説を載せました。

議論4 検索ソフトウェア・分析ソフトウェア

質問・コメント（久保 泰）

糖鎖MSスペクトルデータの再現性ある取り方や利用可能なデータベースとするための構造記述法やピーク抽出法等については、手探り状態からの解決努力が欧米との技術比較も交えて述べられています。検索・分析ソフトウェアについては、世界標準はどうでしょうか。またJCGGDB以外のデータベースとの互換性は図られているのでしょうか。その辺り、他の競合との比較/互換についても言及していただきたい。

回答（中家 修一）

糖鎖検索ソフト・分析ソフトの世界標準は存在していないと思われます。よく使われている検索ソフトとしては、ExPASy protein serverに登録されているGlycoMod Toolが挙げられます。Web上のツールですが、無料使用できます。しかし、これは構造解析に利用するものではなく、MSスペクトル中の糖鎖ピークを検出するとともに分子量から推定される糖鎖組成を表示するのみです。また、最近、普及しつつあるものとしてSimGlycan (Premier Biosoft社) という有料ソフトウェアがありますが、実測スペクトルのデータベースではなく、計算したフラグメントのデータベースを利用したものです。これら以外で質量分析を利用したのものとしては各MSメーカーが独自に開発・販売している状態です。また、インターフェースソフトを介しての検索については現状、JCGGDBのデータベース以外に互換性はありません。

回答（亀山 昭彦）

糖鎖構造解析の要は異性体の判別であると考えています。そうすると、計算したフラグメントのデータベースでは役に立ちません。この旨は2.1に記載済みです。

議論5 成果とその意義

コメント（田尾 博明）

7.3「時代を先取りしすぎたか」では、本当に記述したいこと、あるいはすべきことは、「最先端を切り開く者の困難と、それでも、糖鎖研究に貢献する信念」のように感じました。そのためには、本システム導入の効果、有効な応用例を紹介することができればよいと考えます。

回答（中家 修一）

本システムは、海外の医薬品開発支援企業にてバイオシミラー開発における糖鎖構造差異解析に本システムを利用すべく導入されています。

回答（亀山 昭彦）

導入の効果や有効な応用例はこれから出てくると信じています。

議論6 アウトカムの現実に向けて

コメント（田尾 博明）

8章で本システムの応用可能な研究対象等が記述されていますが、これらを体系的に図示できると、糖鎖研究の全体像を把握でき、読者に分かり易くなると考えます。そのためには、例えば、糖鎖の種類を示す糖鎖の全体像、その中で、本システムが適用できる糖鎖、適用できない糖鎖に対する、今後の研究開発の方向性等が示されればよいと考えます。

回答（亀山 昭彦）

8章に図12「複合糖質研究における本システムの位置付けと今後の課題」を追加しました。

ガスセンサを用いたヘルスケアセンシング技術の開発

— 呼気分析用医療機器に向けて —

申 ウソク*、伊藤 敏雄、伊豆 典哉

人間の生体情報を非侵襲的に得る呼気等の生体ガスモニタリング技術において、呼気分析システムが広く普及するためにはシステムの低コスト化が必須となる。この研究では、複ガスセンサ素子単体に十分な感度とガス選択性を持たせることにより、複雑な前処理システムを必要とせず、かつ医療診断が可能なレベルまでの高性能な呼気ガス検知機器の作製を目標として、センサデバイスおよび検知機の開発を行った。センサおよび検知機器開発に必要な構成要素を、社会的なニーズという境界条件に合わせて、各要素の特長を最大に引き出すことができた。

キーワード: 口臭センサ、水素センサ、VOC ガス検知、呼気分析、ナノ粒子

Health care application of gas sensors

– Medical devices of breath analysis –

Woosuck SHIN*, Toshio ITOH and Noriya IZU

For the research goal of exhaled breath detection system in human health care or medical application, gas-selective and sensitive gas sensors have been developed. High performance sensors satisfying the boundary conditions, such as fast response and highly sensitive and selective detection, were developed with three essential components of a novel working principle, nanoparticle technology, and a ceramic integration process of sensing materials.

Keywords: Halitosis sensor, hydrogen sensor, VOC sensor, breath analysis, nanoparticle

1 はじめに

高齢化が進む中、健康、医療、介護分野においては、ヘルスケア関連機器とサービスの充実および社会福祉コストの抑制が社会課題として挙げられている。こうした中、呼気を用いた検診は人体には非侵襲で、手軽に検体を採取することができる、迅速に結果が確認できるという利点もあり、新たな診断技術として注目されている。

人間の呼気は、大気中に最も多く含まれる窒素、呼吸によって生成する二酸化炭素、消費されずに残った酸素、体液から発生する水蒸気が主成分であるが、100種類以上のガス成分で構成されて、その成分と濃度から病気やストレスの有無など健康状態のモニタリングに役立つ情報が引き出せる。これらの分析または検診には、呼気に含まれる多様なガス種と、口臭、代謝、疾患との因果関係のある重要なガス種を選択的に検知しその濃度を計測する技術が必要である。

ガスセンサの技術は、すでに民間企業の開発レベルも高く、しっかりとした製造技術があり、我々はそれとの差別化ということで、従来のガスセンサ技術とは異なる検知機構のセンサを開発した。我々は、酸化物ナノ粒子を用いて、口内の口臭の成分を高感度で迅速に計測するセンサを開発し、口臭検知器への商品化に成功した。また、新しい熱電式センサを用いて呼気中の水素、一酸化炭素モニタリングに向けた検知器を開発している。さらに、肺がん等のマーカー物質と考えられる揮発性有機化合物 (VOC) ガスについて、ガスクロマトグラフィー (GC) の分離技術と半導体ガスセンサとを活用したセンシング技術を開発している。現在、我々が開発したセンサおよびシステムを実応用するにあたっての社会受容性の観点から、医学分野との連携を精力的に進めている^[1]。

将来、この研究で開発されたガス分析機器が日常的な呼気モニタリングを可能にし、個々が自身の健康状態を管

産業技術総合研究所 無機機能材料研究部門 〒463-8560 名古屋市守山区下志段味穴ヶ洞 2266-98
Inorganic Functional Materials Research Institute, AIST 2266-98 Anagahora, Shimo-Shidami, Moriyama-ku, Nagoya 463-8560, Japan
* E-mail: w.shin@aist.go.jp

Original manuscript received April 30, 2015, Revisions received July 6, 2015, Accepted July 9, 2015

理できる生活が実現すれば、今後の医療費抑制にも大きく寄与しうると期待されている。世界のヘルスケア・メディカル需要額が2011年32兆円から2020年49兆円になるとの見通しが発表されている^[2]。ヘルスケアに使われる機器等は輸入品が多く、事業化が難しい問題がある。すなわち、医療機器は各機器のマーケットが小さいこと、許認可を含む実用化に不可欠な医工連携が欧米と比較して遅れていること等により、国内メーカーの開発経験が少ない。したがって従来の製品開発では、国内外の医療現場で使用可能な新規技術の市場化は困難な状況にある。この論文では、ヘルスケア分野を中心とする応用において、我々のセンサ技術の開発成果をいかに新産業創出に繋げられるかについて考察した。

2 センサに求められる社会的なニーズ（性能）

最近、医師法に触れずに簡単にしかも無侵襲で健康状態を測り、病気を事前に予測する、そういったことが注目されている。中でも簡単なのは、昔は医師が患者の匂いを嗅いでいたように、生体ガスから予測することである。図1にさまざまな生体ガスと関連しているといわれている人間状態または疾患との関係およびセンシング方式をまとめた。代表的な例は呼気中のアルコール検知であり、アルコールチェッカーが販売されている。しかし、これらは外因的なもので、人間状態の指標とすることは難しい。ここでは挙げてないがピロリ菌を発見するための尿素呼気試験装置、喘息の患者が使っているNOを測る装置がある。

最近、話題になっているのが水素である。人間が水素水を飲むと元気になるといった理由で商売も広がっている。人間が水素を吸うと活性酸素を殺すという学説が日医大から発表^[3]されたことをきっかけに水素に対する関心が高くなっている。人間は水素を作らないが、腸内環境の中で細菌が作る。食べ物が小腸で吸収されなかった場合、そのまま大腸に流れていくと細菌の餌となり、細菌が大量繁殖してさらにガスが大量発生する^[4]。

つまり、食べ物が自分のお腹（消化器）と合うのかどうかで水素がたくさん出たり、出なかったりすることから、水素を計測するニーズがあり、それに向けて水素検知器を開発している。我々が手掛けているのは、水素、メタン、一酸化炭素、主に腸内環境のモニタリングである。日本人のほとんどは水素しか出ないが、他のアジアの人やヨーロッパの人はメタンが出るらしい。

消化と代謝では、メタボリックガスとして、アセトン、イソブレンが注目されている。過去にアセトンが血糖値を反映すると信じられて、多くの研究開発が行われていたが、血糖値との相関はない。その代わりに、ダイエットコントロールで応用されている。例えば、体型を気にする人は脂肪を効率良く燃やしたい、自分の脂肪を燃やした分だけ美味しいケーキとかを食べたいといった欲求があるが、これらに対応するための腹ぺこセンサは呼気または皮膚のアセトンを測る^[5]。アセトンが脂肪を燃やす指標で、イソブレンが筋肉を代謝してエネルギーとして使う際の指標として、こういったメタボ系のガス検知は非常に高いニーズがある。ア

大分類	化学式	ガス名称	体調との関連（文献情報）	センシング方式
還元性	H ₂	水素	腸内嫌気性菌の異常	半導体 (ppm)
	CH ₄	メタン	腸内嫌気性菌の異常	
	CO	一酸化炭素	喫煙、酸化ストレス	El-Chem(ppm)
	C ₂ H ₅ OH	エタノール	飲酒	半導体 (ppm)
	CH ₃ COCH ₃	アセトン	糖尿、肥満、ダイエット	
	H ₂ O ₂	過酸化水素	喫煙	
	C ₅ H ₈	イソブレン	コレステロール合成中間体	半導体 (ppm)
硫黄系	H ₂ S	硫化水素	歯周炎	GC/MS(ppb)
	CH ₃ SH	メチルメルカプタン	歯周炎、肝疾患、大腸がん	GC/MS(ppb)
アミン系	NH ₃	アンモニア	肝炎、ピロリ菌検査	半導体 (ppm)
VOC	C ₉ H ₁₈ O	ノナナール	肺がん	GC/MS(ppb)
		ベンゼン系	肺がん	

高精度で且つ高速応答する
湿気に影響されずに水素検知
全てのガスに同じく応答する



図1 生体ガスの種類と体調または疾患との関係。センシング方式を併記した。

ンモニアによる肝機能モニター、イソプレンによるコレステロール代謝の評価、一酸化炭素による血中カルボキシヘモグロビンモニター等、各種疾病と呼気成分の関連を明らかにする研究が活発に行われている。

呼気中の臭気成分複合分析による歯周病判定装置はすでに販売されている。口臭を測る、その計測装置を必要とするのは歯科医である。口臭の主な原因は歯周炎によって発生するメチルメルカプタンと言われている^[6]。メチルメルカプタン等の硫黄系の生体ガスは、大腸がん、肝疾患等のマーカーであるという報告もあり、今後、その計測のニーズが期待できる。実際、歯科医は、患者の口を開けて診るため、歯周炎の有無はすぐ判る。しかし、口臭を気にする方が多いので、歯周炎の治療の前後で口臭が大分減ったことを数値で見せるということで、口臭測定器が販売されている。

そして、世の中で関心度が一番高く、今では日本の疾患による死亡率のトップである肺がんについてである。肺がんの死亡率が高い背景としては、肺がんは病院で診断されて、告知された際に、すでに手遅れのケースが多いためである。肺がんの兆候が早めに判れば、手術して治せることができるはずだが、なかなかいい測定方法が無い。胸部エックス線では発見が難しく、精密検査としてCT検査、痰を出してもらっての検査を経て診断する。ほとんどが技術的には程遠いが、匂いで肺がんが判るというニュースが度々出るのを見てその期待感の高さを改めて認識できる。実際に、肺がんのマーカーと注目されているのはアルデヒド系のVOCである。特にノナナールガスについて報告が多い^[7]。このノナナール等のVOCを肺がんまたは色々ながんとの関

係を疑って非常に精度の高い分析機器を用いて測っている研究が盛んである。ノナナールは、加齢臭ともいうが、分子量が多いため、普通の半導体式センサでは検知がやや難しい。

3 ガスセンサ開発での構成学的要素

3.1 呼気分析に必要な技術要素について

現在の医療機関において、受診した人の生体ガスを採集し病理室に持ち込み、診断に使うことは減多にないが、研究として呼気等を分析する事例は多くなっている。特に、医療機関で一番多いのがガスクロマトグラフ質量分析計（GC-MS）で代表されるガス分析装置の性能が、分析速度と分析精度の面で大きく改善されていることが一番の背景である。

図2に示したように、計測器の分析の流れは、ガスクロマトグラフィー（GC）を通してガス種を分離して、そのあと、質量分析計でその量を測るとというのが一般的である。他には、より簡単なFlame ionization detector (FID) 分析器を使う場合もある。これらの機器は、フローガスにヘリウムを使ったり、設備が大きかったり、オペレーターがいないと医師が自分では使えないということで、まだまだ手軽に測れる環境とは言えない。生体ガス分析、環境ガス分析のニーズが高まり、より簡便にガス分析ができるように、GCを通して、半導体式センサを用いてガス検知器の商品が開発されている。我々も肺がんの分析のために、同じような検知器を開発しているが、その違いと特徴については後で述べる。

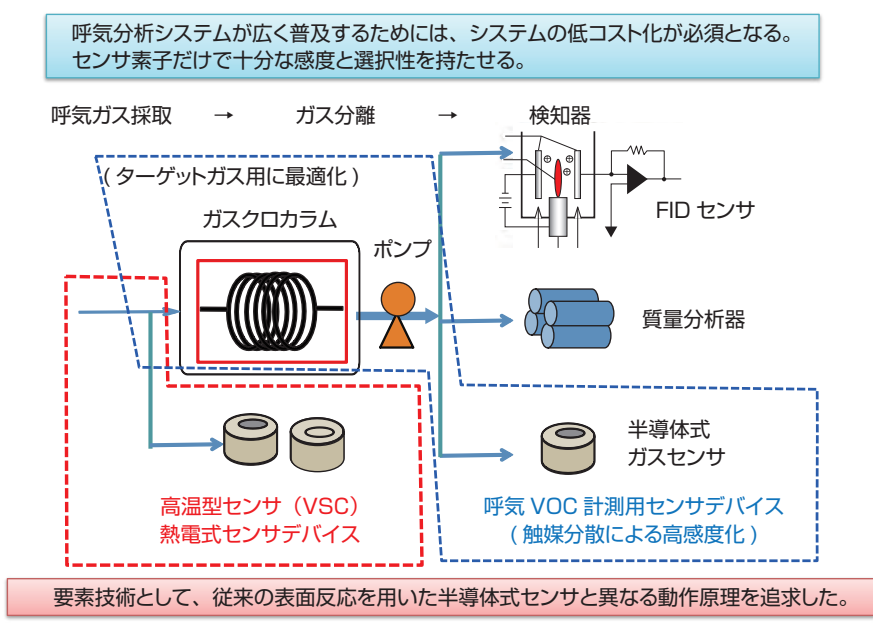


図2 呼気分析における計測方法の構造と流れ

ガス分析が広く使われるためには、このような分析機器がより簡単に手軽に使われる必要がある。この研究では、複雑な前処理システムを必要としない、ガスセンサ素子単体でも十分な感度とガス選択性を持たせることで、医療診断が可能なレベルまでの高い測定精度・性能の呼気ガス検知を目標とした。最もシンプルな構造だと、図2の赤い破線で示したように、ガス分離機構を通さずに呼気から直接測るのであり、それを実現させるのは、ガス選択性と高感度検知を両立させる要素技術である。今まで無かった新しい技術への挑戦であり、我々にとっては従来技術の弱点を見直す契機となった。

3.2 二つの主要要素技術

我々が開発した高温動作型セリアセンサ、熱電式水素センサは、センサのみを簡易検知器に組み込む簡単な呼気計測システムである。この2つは、呼気を直接測って、大体数十秒レベルで何ppbである、または何ppmである、ということを示すという機器である。

硫黄系生体ガスであるメチルメルカプタンは歯周炎による口臭の主成分である。また、最近は大腸がんまたは肝疾患とも相関があると報告されている。この揮発性硫黄化合物（VSC）ガスを湿気の高い環境で、素早く計測する新しいセンサの開発に成功した。図3に、高温動作型セリアセンサのメチルメルカプタンを選択的に検知するメカニズムを、従来の表面反応型の原理と比較した。従来の表面反応を用いた半導体式センサは、高感度であるが、湿気の影響を受けやすく、応答速度が遅かった。我々は、これと異なる動作原理のバルク応答型を追求し、材料全体の電導キャリア濃度を用いる方法をガス検知性能として実現した。

我々が開発したバルク応答型である高温動作型セリアセンサ^[8]は、電子伝導性の酸化物の酸素空孔から生じるキャリア電子濃度の変化でガスを検知する。表面反応 $2Ce_{Ce}^{x} +$

$O_2 \rightarrow 2Ce_{Ce}^{x} + V_{O}^{\cdot\cdot} + 1/2O_2$ で生じる酸素空孔の拡散速度が非常に速いため、キャリア電子濃度変化は表面だけでなくバルク全体を使っており、そのためにセンサ温度を高く上げる必要があり、500℃以上の温度で動作させる。この動作温度はVSCセンサとしての応用にも重要なポイントで、VSC以外のガス種は高温のためガスセンサ厚膜のセリア近傍で酸化反応が生じやすくなることから、セリアのキャリア電子濃度変化への寄与が小さくなる。よって、高温動作型セリアセンサは、VSCガスに対するppbレベルの高感度と選択的な検知が両立できた。動作温度が高いことで応答が速く、旧型のセンサに代わって搭載することになり、商品名は今までの商品名に“II”を付けて区別した^[9]。

腸内環境の指標である水素の検知の場合、これとは逆に、センサの触媒を100℃に保つ。熱電式水素センサでは、燃焼触媒が水素だけを燃やすように、触媒の温度を低くしている。この水素センサは、燃焼熱を電気信号に変換する方法が新規な動作原理であり、高湿度で0～200ppmの水素濃度である呼気水素計測といった新たな応用先へと開発を進めた。この技術は半導体式の抵抗変換の原理ではなく、水素燃焼を用いて、かつ、微弱な燃焼熱を熱電変換原理で効率良く検知するため、湿気の影響、他の可燃性ガスの影響を受けにくくなり、高感度ガス検知が実現できた^[10]。応答速度も速く、特にガスを成分分離する時間が不要なことから1検体当たりおよそ1分での計測が可能で、自動校正、自動吸引と計測等の機能を設けて現場の医療従事者が簡単に操作できるような検知器を試作した。

3.3 3番目は要素間合成と統合システム化

3番目のガスセンサ技術は、疾患と関連するといわれている匂い（VOC）のセンサについてである。例えば、アルデヒド系VOCが肺がんあるいは他のがんと関係があるの

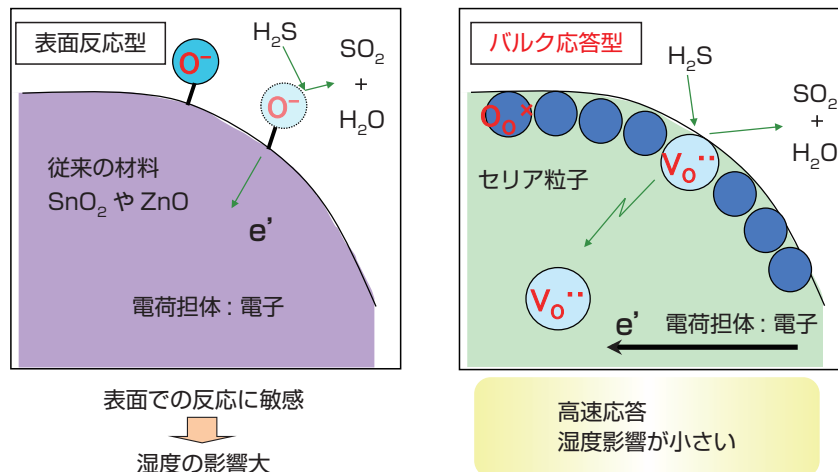


図3 同じ酸化物半導体の抵抗変化型センサであっても表面反応型とバルク応答型は根本的にメカニズムが異なり、実用上の信頼性が異なる。(O₂^xとV_O²⁺は、それぞれ結晶中の酸素と酸素が抜けてできた酸素空孔を示す)

ではないかと、高価で操作の難しい分析装置で計測して調べる。しかし、VOC だけが問題であれば、すべてのガス種を全部測る必要はなく、幾つかの VOC だけを測ることができればいい。その場合、センサにはどのような性能が必要かが問題である。まずは、匂い物質である VOC はそれほど高い濃度ではなく、ppb レベルが多いことから、センサは低濃度のガスをしっかりと計測する高い精度が必要である。呼気には、水素が多く、また、湿気、その他の色々なガスに対して選択性がどうあるのかである。高感度でありながら高選択性というのは極めて難しい。

そのため、先ずガスを分離する GC との組み合わせを考えたシステムが、図 2 の青い破線のものである。このような簡易 GC とセンサのシステムの場合は、GC と組み合わせることでガス分離機構が設けられていることから、センサには、特定のガスを選択的に測れるというよりもむしろ均等に全部のガス種が測れる必要があるというニーズがある。我々は、呼気 VOC センサとして、触媒を多く担持するナノ粒子分散技術とそれを用いた塗膜技術で低濃度ガス検知を実現し、VOC センサ感度を向上させることを試みた。

応答を向上させるために、センサ材料の分散ペーストの開発と共に、膜厚とセンサ応答の関連を明らかにすることで、センサの高感度化を試みた。Pt、Pd、Au を SnO₂ 微粒子に担持させたセンサ材料の均一分散ペーストの作製に向け、エチルセルロース含有のピヒクル（有機分散剤）との混合過程における材料の分散技術を開発し、基板上に塗布・焼成することによって、均一な膜厚とガスの出入りが可能な空孔を持った触媒担持膜を形成させた。センサ応答

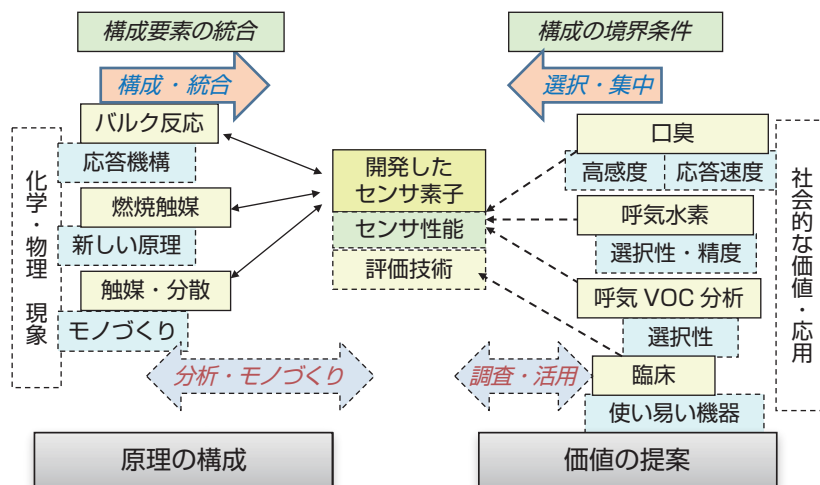
に対する膜厚の最適化を行うことによって、肺がんマーカーの候補であるノナナールの 55 ppb 濃度の検知を達成した^[11]。この半導体式センサと GC 分離技術を活用し、呼気中の VOC 検知を ppb レベルで分析することができた。

4 研究結果

4.1 構成要素と構成条件

上記で述べた、口臭センサは、既存製品の応答性能を大きく改善することで、新商品となった。水素センサは、簡便な呼気水素計測が可能であり、医療機関において集団計測の実施に応用された。呼気 VOC センサは、肺がんを早期診断する機器開発の要素技術として開発を進めている。ただし、この論文での検知器開発での一番の骨子は、各センサの技術的内容より、それを実際に使えるレベルにまでどうやって進めていくかということである。図4にはユーザーが必要とする、製品の価値、つまり、構成の境界条件と、それに向けて開発を進めた構成要素の統合を整理した。

口臭センサについては、応答速度が遅いセンサ素子を使った旧型の検知器では、口内ガスをサンプリングして測定する時間は 45 秒で、実際体験してみると長く感じる。ガスサンプリングは筒状の部品（マウスピース）をくわえて口を完全に閉じた状態を作り、鼻呼吸をする必要があるのだが、この体勢を 45 秒間維持するのはつらい。集中していると口が開いてしまったり、口呼吸をしてしまったりする。これを体験するとセンサの応答時間を短縮する必要性を痛切に感じられる。ここで注意しないといけないのは、商品



複雑な前処理システムを必要としない、ガスセンサ素子単体でも十分な感度とガス選択性を持たせることで、医療診断が可能なレベルまでの高い測定精度・性能の簡易検知器を実現した。

図4 センサ開発における構成学的な要素とそれを構成するための境界条件の相関図

としての応答速度とセンサ素子の応答速度は同じではないことである。商品では安全率をかけているので、センサ素子の応答時間は商品の応答時間よりもかなり短くする必要がある。

水素センサについては、水素センサを搭載した呼気水素検知器を用いて、あいち健康プラザにおいて、簡単・迅速・高精度に水素ガス濃度の測定を行い、同時に、被験者に詳細な問診を行うことにより、水素ガス濃度と生活習慣や食事、あるいは病気との関連を解明した^[12]。約 200 人の呼気ガス中の水素濃度を計測し、1) 息の水素ガス濃度と年齢、運動習慣、牛乳摂取、排便、脂質異常症、貧血について関連性が認められた。2) 特に、運動習慣、牛乳摂取、脂質異常症、貧血については、「あり」の群で、明らかに息の水素ガス濃度が高かったとの結果が得られた。呼気水素濃度については、いまだ十分な数の計測が行われていないため、引き続き行っている、延べ 600 人規模の計測が実現できれば、日本人の呼気水素濃度の平均値を得ることも可能である（世界的にも平均値はまだ発表されてない）。

肺がんのセンサ、つまり、呼気 VOC センサと検知器については、愛知県がんセンターの肺がん患者、約 200 人の手術前後の呼気を全部 GC-MS で分析し、呼気ガスのマーカーとそれを検知する機器について特許出願した。発明の内容は、ノナールという一つのガス種だけではなく、幾つかのガス成分の組み合わせである。

それに併せて開発するのが先ほどの GC とセンサを組み合わせたもので、GC によって分離されたさまざまなガス種に均等にレスポンスして、キャリブレーションが容易なセンサ特性が求められる。実際に医師の使い勝手がいい、実際に現場で使える簡易的な、世の中に貢献できるような検知器に必要なセンサとして開発が必要である。

4.2 製品化へのシナリオ

研究開発で新しいものを社会に出すのは構成学的な技術要素とそれを構成するための境界条件としての社会ニーズのマッチングが不可欠である。今まで、以下の4つのステップでその流れを説明した^[13]。しかし、ヘルスケア、医療機器の場合、もっと工夫が必要である。

- ①アイデア：新しい着想で発見する、またはニーズを発掘する
- ②知識の融合：それを具体化した実験等で定量化する
- ③構成する：応用に必要な特性を定め（目標）、開発を進める
- ④仕上げる：研究成果をまとめ、次の研究に繋げる

医療機器等は、研究開発に多くの資源が必要であり、さらに臨床での有効性を確認する等の資金と時間も要る。しかし、実際のマーケットはこれらの投資をペイバックするほ

ど大きくない。研究開発および製品化に向けたリスクが非常に高く、鋭い経営判断が最も求められる。技術者の観点からリスクを減らすためには、プラットフォーム技術を培うことである。

例えば、ベーカリーで言うと、いろいろなパンを焼くのに、使っている技術と機械は同じでなければいけない。マイクロヒーターがあり、触媒を乗せる集積化技術があり、その触媒が分散良くきちんとデバイスに塗布できるセラミックスの技術があり、さらには、ガスを流して応答を評価できる、ガス計測の評価システムがあり、そういったものをしっかりと持つことである。今、ガスセンサの研究開発を行っている大学の研究室もだいぶ少なくなり、産総研でも我々の研究室だけでここを何とか守って技術を維持することが重要である。

商品化への最後の課題は医工連携である。図 5 にこの論文でのセンサ 3 つを並べた。左側の口臭センサは製品化された。真ん中の水素センサは 2016 年度製品化の予定である。右の VOC 検知器は臨床での実証実験をきちんと行ってからでないと実用化の展開は不明である。呼気水素センサは 2014 年度から愛知県の健康プラザで約 600 人のボランティアの方の呼気を測定し、水素濃度と健康状態の相関を調べる臨床研究を実施した。それがなかったらなかなか商品化の企画は難しかったと考えられる。医療機関での実績が無いと計測器は単なる研究用の設備または遊び道具になるわけである。

今後の課題として、生体ガスの採集方法についての検討が必要である。図 5 に示したように、生体ガス種によって、さらには疾患によって、ガスサンプリングの方法が異なる。水素の場合、被験者に指導する際に、息を吸ってから 2、3 秒間息を止めて、最初の 1、2 秒間息を吐き出して、そのあとの呼気を採集するプロトコルを使う。口臭の場合は、その逆で、鼻呼吸してもらい、口内のガスをポンプで吸い取る。喘息患者が使う NO 計測の場合、一定の流速で装置に息を吹き続ける。皮膚からの採集、排泄物からのガスサンプリングの場合はもっと複雑で、かつ、統一されたサンプリング方法が無い。センサを開発する研究集団からすると、研究要素が無いようにみえるが、これらを最後まで仕上げる過程で、新しい着想・発見があると思う。

5 考察；シナリオの次

5.1 どう使うのかを積極的に提案するべき

製品化のシナリオでも述べたように、簡易検知器ができて、医療現場で使ってもらうにはガス濃度と健康指標・疾患との関係の定量化が不可欠である。ヘルスケア・医療分野との連携が重要であるが、実際は異なる分野間の壁

が存在する。産総研での研究開発で優れた技術が得られたら、いかに事業化するかという最終ゴールを目指したい。しかし、ヘルスケア・メディカル事業の場合、中小、大手企業を問わず実用化へ進むが難しい。特に事業化の経験が少なく、バリューチェーンが判らない。

この現状を変えるべく、ヘルスケア応用を目指したセンシング技術を中心に、産総研コンソーシアムを立ち上げた。材料メーカー、計測機器開発メーカー、医療用標準ガスの製造メーカー、ガスセンサメーカー、医療機器メーカー等、さまざまな企業の法人会員と、大学、公的機関、医療機関によるアカデミック会員で構成している。企業会員と共に、先ず医療機関従事者とどう付き合いをすべきか、どのようなニーズがあるのか、今後は何が必要であるか、その方向性等を探っている。コンソーシアム活動の講演会は、外部組織との医工連携だけではなく、産総研内のライフ系の研究者との協業の可能性を模索する場としても活用している。いずれ面白い話が生まれてほしい。

新しい技術の場合より積極的な提案が必要である。著者は、水素ガス計測の事例、疾患との関係を共同研究のメンバーの医学部の先生たちに教えてもらおうと、お願いをしたことがある。しかし、数回の打ち合わせの後、工学系の著者が医学系の論文を調べてまとめることになった。米国とは大きく異なる文化である。医療機関の従事者は、工学系の提案を待っている。

空気の汚れやにおいを嗅ぐ電子嗅覚を備えるスマートフォンが早ければ2～3年の内に市販されると予測されている。将来的には、医療機器に匹敵する機器が一般的な家電製品またはモバイル機器として普及する。その際には、ヘルスマonitoringという形で未病への適用、健康管理にも使ってもらえるように、小型化と高精度を兼ね備えた開発を急がねばならない。

6 まとめ

人間の生体情報を非侵襲的に得る呼気等の生体ガスモニタリング技術において、呼気分析システムが広く普及するためにはシステムの低コスト化が必須となる。この研究では、複雑な前処理システムを必要としない、ガスセンサ素子単体でも十分な感度とガス選択性を持たせることで、医療診断が可能なレベルまでの高性能の呼気ガス検知機器を目標としたセンサデバイスおよび検知機の開発を行った。それらを実現するために、目的基礎研究で培った、ナノ粒子化技術、ペースト技術、高温動作のための小型ヒーター技術の組み合わせが重要であった。しかし、それだけでは事業化は難しく、実際に検知器を使う医療現場の医師が、どうすれば使い勝手がいいのか、さらには生体ガスを測れば何が判るのか、積極的に提案する努力が不可欠である。

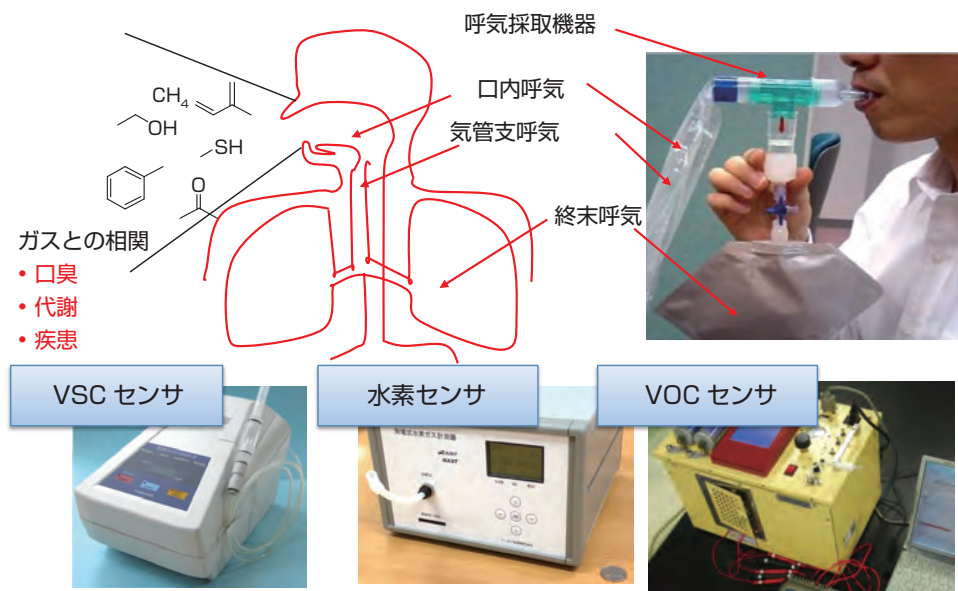


図5 呼気計測に応用されるセンサ技術と人体ガスとの相関のまとめ

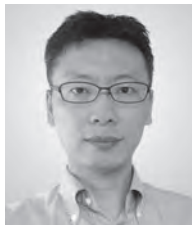
参考文献

- [1] 知の拠点あいち: 重点研究プロジェクト事業 プロジェクト3 超早期診断技術開発プロジェクト, <http://www.astf-kha.jp/project/project3/>, 閲覧日2012-04-01.
- [2] 電子情報技術産業協会: JEITAセンサ・グローバル状況調査, 2012年12月.
- [3] I. Ohsawa, M. Ishikawa, K. Takahashi, M. Watanabe, K. Nishimaki, K. Yamagata, K. Katsura, Y. Katayama, S. Asoh and S. Ohta: Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals, *Nature Med.*, 13, 688-694 (2007).
- [4] 石黒洋, 三井隆弘, 藤木理代, 成瀬達, 近藤孝晴: 呼気テストによる消化器疾患の病態診断呼気中水素および亜酸化窒素測定による消化吸収機能および消化管内細菌叢の評価, *消化器科*, 39 (2), 144-148 (2004).
- [5] 山田祐樹, 檜山聡: 「バイオチップ携帯」の実現に向けた呼気アセトン計測装置の開発, *NTT DoCoMoテクニカル・ジャーナル*, 20 (1), 49-54 (2012).
- [6] K. Yaegaki and K. Sanada: Biochemical and clinical factors influencing oral malodor in periodontal patients, *J Periodontol*, 63 (9), 783-789 (1992).
- [7] P. Fuchs, C. Loeseken, J. K. Schubert and W. Miekisch: Breath gas aldehydes as biomarkers of lung cancer, *Int. J. Cancer*, 126 (11), 2663-2670 (2010).
- [8] T. Itoh, Y. Taguchi, N. Izu, I. Matsubara, S. Nakamura, K. Suzuki, K. Kanda, W. Shin and M. Nishibori: Alternating current impedance analysis of CeO₂ thick films as odor sensors, *Sensor Letters*, 9 (2), 703-705 (2011).
- [9] 新コスモス電機株式会社 (2012-06-19): 測定時間を2/3に短縮した歯科医院向け口臭測定器を開発しました, ニュースリリース, <http://www.new-cosmos.co.jp/news/newsrelease/20120619.html>, 閲覧日2012-06-19.
- [10] W. Shin, M. Nishibori, N. Izu, T. Itoh, I. Matsubara, K. Nose and A. Shimouchi: Monitoring breath hydrogen using thermoelectric sensor, *Sensor Letters*, 9 (2), 684-687 (2011).
- [11] T. Itoh, T. Nakashima, T. Akamatsu, N. Izu and W. Shin: Nonanal gas sensing properties of platinum, palladium, and gold-loaded tin oxide VOCs sensors, *Sensors and Actuators B: Chemical*, 187, 135-141 (2013).
- [12] 知の拠点あいち (2014-10-30): 「知の拠点あいち」重点研究プロジェクトにおいて、ヒトの息を調べて健康管理に役立てる実証試験に取り組んでいます!, <http://www.pref.aichi.jp/0000077082.html>, 閲覧日2014-10-30.
- [13] 申ウソク, 西堀麻衣子, 松原 一郎: 水素センサーの研究開発-水素安全技術から国際規格まで-, *Synthesiology*, 4 (2), 92-99 (2011).

執筆者略歴

申 ウソク (しん うそく)

1998年名古屋大学大学院工学研究科博士後期課程応用化学専攻修了、同年工業技術院名古屋工業技術研究所入所。2001年産総研、2008年より名古屋工業大学未来材料創成工学専攻准教授(兼務)、現在、無機機能材料研究部門電子セラミックスグループ研究グループ長。博士(工学)。産総研技術移転ベンチャーの㈱NASTを立上げて産総研発のセンサ技術の実用化に従事。専門は水素センサ、熱電変換材料、熱電物性計測技術およびマイクロデバイス加工技術の開発。この論文では、熱電式水素センサデバイスおよび全体構想の取りまとめを行った。



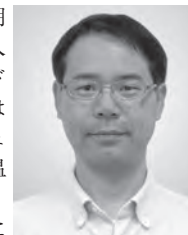
伊藤 敏雄 (いとう としお)

2005年名古屋大学大学院工学研究科博士後期課程修了、同年産総研入所。現在、無機機能材料研究部門電子セラミックスグループ主任研究員。VOCセンサ、半導体式ハイブリッド材料の開発に従事。ISO等国際標準化事業を担当。この論文では、VOCセンサの開発およびセリアナノ粒子によるVSCセンサの応答メカニズム解析部分を担当した。



伊豆 典哉 (いず のりや)

1997年大阪大学大学院工学研究科博士前期課程材料開発工学専攻修了。2001年産総研入所。現在、無機機能材料研究部門テラードリキッド集積グループ主任研究員。専門分野はガスセンサ、結晶化学、ナノ粒子であり、コアシェル型ナノ粒子の開発および応用技術開発、高温動作型ガスセンサ開発に従事。この論文では、口臭センサ(VSCセンサ)開発を担当し、特にセンサ材料であるセリアナノ粒子の開発を行った。



査読者との議論

議論1 全体

コメント(小林 哲彦:産業技術総合研究所)

この論文は、ガスセンサを用いて呼気等のガス成分を分析することにより、安価な健康モニタリングや医療診断を実現する技術を提供しようとするものです。ガス分析システムの開発のみならず、ヘルスケア/医療機関とも連携して、開発した技術の有用性の検証も行っています。社会ニーズを強く意識した開発であり、シンセシオロジーへの掲載に値すると判断されます。

コメント(角口 勝彦:産業技術総合研究所)

人体に影響を及ぼさず健康状態・病気の有無を簡便に判断するための医療・計測機器の開発は、世界的なマーケット拡大が予想されるヘルスケア・医療分野における今日的ニーズを的確に捉えた課題です。独自の呼気センサ・分析技術を改善し、要素技術のシステム化・製品化を医療機関、ボランティアの協力を得て達成したプロセスは、構成的に記述するに相応しい内容を含んでいます。

議論2 医療分野(異分野)における開発手法・アプローチについて

質問(角口 勝彦)

この研究では医療機関と被験者(患者)の協力の下、多数のサンプルを入手し技術開発を進めています。一方で最終的に、この技術を取り入れた機器を簡便にかつ広く活用してもらうには、実際に医師が患者の治療を行う現場に研究者が同席し、その作業を観察し、患者への指摘・指導等を把握しつつ、診察上のニーズ、場合によっては医師本人も気づかないようなニーズをエスノグラフィックに拾い上げ、これを踏まえて開発することが最も理想的でしょう。しかしこれは患者の個人情報守秘の観点からはほぼ不可能であり、ここにこの技術開発の難しさがあると判断されます。コンソーシアム形式でのニーズ把握はどうしても間接的になりがちではないかと推察しますが、いかがでしょうか。

回答(申 ウソク)

機器開発において、医師が患者の呼気を採集する現場に立ち会うことは重要です。実際、医師には呼気採集方法につき患者への指導を的確に伝えています。肺がんの患者の呼気採集は診療室で行われるため、立ち会いは難しいです。メタボ系の呼気計測の場合は、集団健診等の場を借りて、呼気採集方法を直接指導しています。ご指摘のとおり、医療従事者が気づかないようなニーズをエスノグラフィック

クに収集するのは重要だと考えています。今後医工連携の開発を行う時にはあらかじめ研究計画に盛り込みたいと思います。また、モノづくりの研究グループがこれらを担当するのは無理があり、所内または外部機関との連携が不可欠で、いかに総合的な体制作りをするのが開発の成果の質を高めるポイントとなります。

議論3 発展性・将来展開について

コメント（角口 勝彦）

ヘルスケアの観点では、病院または自宅における日常的なセルフチェック（自己診断）という実態も想定されます。この場合機器使用者は医師や看護師ではなく一般人となるので、協力的な被験者を探して試作品を実際に使ってもらえる等の開発上のアプローチも可能かと考えられます。現状の技術開発は医療現場での使用を対象としていると判断されますが、将来的にこのような裾野の広い分野への展開をどのように考えるか、この技術の将来展望（例えば専門家用から一般用への展開、病気の治療のみならず未病への適用等）についても言及していただければと考えます。

回答（申 ウソク）

ご指摘の展開につき、近年のモバイル機器の進化に伴うニーズと共に、考察の最後に言及しました。

議論4 異常の検知に関して

質問（角口 勝彦）

この技術の適用に際し、個体差の部分はどのように処理されているのでしょうか（男性と女性、大人と子供、身長・体重の大小等）。また同一人の場合でも、病気や体調不良とまではいかななくても、空腹時と満腹時、休息十分な時と疲労時等で、呼気の成分への影響はないのでしょうか。

回答（申 ウソク）

ご質問のような医学的な疑問に対して、呼気水素ガスについては、

2014年度にボランティア426名を対象とした実験を行いました。

対象者の呼気水素平均値は 20.2 ± 21.1 ppmであり、性差は認められませんでした。呼気水素の基準範囲（呼気水素測定値の95%信頼区間）は0～79.4 ppmと考えられました。呼気水素は年齢と弱い正の相関を示し、女性の高齢者で高値を示しました。呼気水素と生活習慣の関連では、牛乳摂取、排便、運動習慣の項目において関連が認められました。なお本内容については、「安定同位体と生体ガス：医学応用」（2015年11月）に投稿中です。

議論5 センサ技術について

コメント（小林 哲彦）

ガスセンサについてももう少し詳しい技術的な説明があったほうが、読者がセンサ技術者の場合に理解が深まるのではないかと思います。例えば1)揮発性硫黄化合物（VSC）センサの選択性が出る理由、2) VSCセンサでバルク応答型でも高感度が出る理由、3)熱電式水素センサで従来の触媒燃焼式ではなく熱電変換を用いるメリット等。

回答（申 ウソク）

それぞれこの論文にガスセンサの技術的説明を追記しました。

議論6 産総研内の異分野研究連携について

質問（小林 哲彦）

外部組織との医工連携は記述されていますが、産総研内のライフ系研究者と材料・デバイス系研究者との連携についてはどのようにお考えでしょうか。

回答（申 ウソク）

まだ具体的な連携には至ってないのですが、コンソーシアム活動の講演会に産総研のライフ系研究者を招き、連携を模索しております。いずれ面白い「化学反応」が起きることを期待しています。

編集方針

シンセシオロジー編集委員会

本ジャーナルの目的

本ジャーナルは、個別要素的な技術や科学的知見をいかに統合して、研究開発の成果を社会で使われる形にしておくか、という科学的知の統合に関する論文を掲載することを目的とする。この論文の執筆者としては、科学技術系の研究者や技術者を想定しており、研究成果の社会導入を目指した研究プロセスと成果を、科学技術の言葉で記述したものを論文とする。従来の学術ジャーナルにおいては、科学的な知見や技術的な成果を事実（すなわち事実に知識）として記載したものが学術論文であったが、このジャーナルにおいては研究開発の成果を社会に活かすために何を行なえば良いかについての知見（すなわち当為的知識）を記載したものを論文とする。これをジャーナルの上で蓄積することによって、研究開発を社会に活かすための方法論を確立し、そしてその一般原理を明らかにすることを目指す。さらに、このジャーナルの読者が自分たちの研究開発を社会に活かすための方法や指針を獲得することを期待する。

研究論文の記載内容について

研究論文の内容としては、社会に活かすことを目的として進めて来た研究開発の成果とプロセスを記載するものとする。研究開発の目標が何であるか、そしてその目標が社会的にどのような価値があるかを記述する（次ページに記載した執筆要件の項目1および2）。そして、目標を達成するために必要となる要素技術をどのように選定し、統合しようと考えたか、またある社会問題を解決するためには、どのような新しい要素技術が必要であり、それをどのように選定・統合しようとしたか、そのプロセス（これをシナリオと呼ぶ）を詳述する（項目3）。このとき、実際の研究に携わったものでなければ分からない内容であることを期待する。すなわち、結果としての要素技術の組合せの記載をするのではなく、どのような理由によって要素技術を選定したのか、どのような理由で新しい方法を導入したのか、について論理的に記述されているものとする（項目4）。例えば、社会導入のためには実験室的製造方法では対応できないため、社会の要請は精度向上よりも適用範囲の広さにあるため、また現状の社会制度上の制約があるため、などの理由を記載する。この時、個別の要素技術の内容の学術的詳細は既に発表済みの論文を引用する形として、重要なポイントを記載するだけで良いものとする。そして、これらの要素技術は互いにどのような関係にあり、それらを統合

するプロセスにおいて解決すべき問題は何であったか、そしてどのようにそれを解決していったか、などを記載する（項目5）。さらに、これらの研究開発の結果として得られた成果により目標にどれだけ近づけたか、またやり残したことは何であるかを記載するものとする（項目6）。

対象とする研究開発について

本ジャーナルでは研究開発の成果を社会に活かすための方法論の獲得を目指すことから、特定の分野の研究開発に限定することはしない。むしろ幅広い分野の科学技術の論文の集積をすることによって、分野に関わらない一般原理を導き出すことを狙いとしている。したがって、専門外の研究者にも内容が理解できるように記述することが必要であるとともに、その専門分野の研究者に対しても学術論文としての価値を示す内容でなければならない。

論文となる研究開発としては、その成果が既に社会に導入されたものに限定することなく、社会に活かすことを念頭において実施している研究開発も対象とする。また、既に社会に導入されているものの場合、ビジネス的に成功しているものである必要はないが、単に製品化した過程を記述するのではなく、社会への導入を考慮してどのように技術を統合していったのか、その研究プロセスを記載するものとする。

査読について

本ジャーナルにおいても、これまでの学術ジャーナルと同様に査読プロセスを設ける。しかし、本ジャーナルの査読はこれまでの学術雑誌の査読方法とは異なる。これまでの学術ジャーナルでは事実の正しさや結果の再現性など記載内容の事実性についての観点が重要視されているのに対して、本ジャーナルでは要素技術の組合せの論理性や、要素技術の選択における基準の明確さ、またその有効性や妥当性を重要視する（次ページに査読基準を記載）。

一般に学術ジャーナルに掲載されている論文の質は査読の項目や採録基準によって決まる。本ジャーナルの査読においては、研究開発の成果を社会に活かすために必要なプロセスや考え方が過不足なく書かれているかを評価する。換言すれば、研究開発の成果を社会に活かすためのプロセスを知るために必要なことが書かれているかを見るのが査読者の役割であり、論文の読者の代弁者として読者の知りたいことの記載の有無を判定するものとする。

通常の学術ジャーナルでは、公平性を保証するという理由により、査読者は匿名であり、また査読プロセスは秘匿される。確立された学術ジャーナルにおいては、その質を維持するために公平性は重要であると考えられているからである。しかし、科学者集団によって確立されてきた事実的知識を記載する論文形式に対して、なすべきことは何であるかという当為的知識を記載する論文のあり方については、論文に記載すべき内容、書き方、またその基準などを模索していかなければならない。そのためには査読プロセスを秘匿するのではなく、公開していく方法をとる。すなわち、査読者とのやり取り中で、論文の内容に関して重要な議論については、そのやり取りを掲載することにする。さらには、論文の本文には記載できなかった著者の考えなども、査読者とのやり取りを通して公開する。このように査読プロセスに透明性を持たせ、どのような査読プロセスを経て掲載に至ったかを開示することで、ジャーナルの質を担保する。また同時に、査読プロセスを開示することによって、投稿者がこのジャーナルの論文を執筆するときの注意点を理解する助けとする。なお、本ジャーナルのように新しい論文形式を確立するためには、著者と査読者との共同作業によって論文を完成させていく必要があり、掲載された論文は著者と査読者の共同作業の結果ともいえることから、査読者氏名も公表する。

参考文献について

前述したように、本ジャーナルの論文においては、個別の要素技術については他の学術ジャーナルで公表済みの論文を引用するものとする。また、統合的な組合せを行う要素技術について、それぞれの要素技術の利点欠点について記載されている論文なども参考文献となる。さらに、本ジャーナルの発行が蓄積されてきたのちには、本ジャーナルの掲載論文の中から、要素技術の選択の考え方や問題点の捉え方が類似していると思われる論文を引用することを推奨する。これによって、方法論の一般原理の構築に寄与することになる。

掲載記事の種類について

巻頭言などの総論、研究論文、そして論説などから本ジャーナルは構成される。巻頭言などの総論については原則的には編集委員会からの依頼とする。研究論文は、研究実施者自身が行った社会に活かすための研究開発の内容とプロセスを記載したもので、上記の査読プロセスを経て掲載とする。論説は、科学技術の研究開発のなかで社会に活かすことを目指したものを概説するなど、内容を限定することなく研究開発の成果を社会に活かすために有益な知識となる内容であれば良い。総論や論説は編集委員会が、内容が本ジャーナルに適しているか確認した上で掲載の可否を判断し、査読は行わない。研究論文および論説は、国内外からの投稿を受け付ける。なお、原稿については日本語、英語いずれも可とする。

執筆要件と査読基準

(2008.01)

項目	執筆要件	査読基準
1	研究目標 (「製品」、あるいは研究者の夢) を設定し、記述する。	研究目標が明確に記述されていること。
2	研究目標と社会とのつながり	研究目標と社会との関係が合理的に記述されていること。
3	シナリオ	道筋 (シナリオ・仮説) が合理的に記述されていること。
4	要素の選択	要素技術 (群) が明確に記述されていること。要素技術 (群) の選択の理由が合理的に記述されていること。
5	要素間の関係と統合	要素間の関係と統合が科学技術の言葉で合理的に記述されていること。
6	結果の評価と将来の展開	研究目標の達成の度合いを自己評価する。本研究をベースとして将来の研究展開を示唆する。
7	オリジナリティ	既刊の他研究論文と同じ内容の記述をしない。

投稿規定

シンセシオロジー編集委員会

制定	2007年12月26日
改正	2008年6月18日
改正	2008年10月24日
改正	2009年3月23日
改正	2010年8月5日
改正	2012年2月16日
改正	2013年4月17日
改正	2014年5月9日
改正	2014年11月17日
改正	2015年4月1日
改正	2015年10月1日

1 掲載記事の種類と概要

シンセシオロジーの記事には下記の種類がある。

・研究論文、論説、座談会記事、読者フォーラム

このうち、研究論文、論説は、原則として、投稿された原稿から査読を経て掲載する。座談会記事は編集委員会の企画で記事を作成して掲載する。読者フォーラムは読者により寄稿されたものを編集委員会で内容を検討の上で掲載を決定する。いずれの記事も、多様な研究分野・技術分野にまたがる読者が理解できるように書かれたものとする。記事の概要は下記の通り。

①研究論文

成果を社会に活かすことを目的とした研究開発の進め方とその基となる考え方(これをシナリオと呼ぶ)、その結果としての研究成果を、実際に遂行された研究開発に関する自らの経験や分析に基づき、論理立てて記述した論文。シナリオやその要素構成(選択・統合)についての著者の独自性を論文としての要件とするが、研究成果が既に社会に活かされていることは要件とはしない。投稿された原稿は複数名の査読者による査読を行い、査読者との議論を基に著者が最終原稿を作成する。なお、編集委員会の判断により査読者と著者とで直接面談(電話・メール等を含む)で意見交換を行う場合がある。

②論説

研究開発の成果を社会に活かすあるいは社会に広めるための、考えや主張あるいは動向・分析などを記述した記事。主張の独自性は要件としないが、既公表の記事と同一あるいは類似のものではないものとする。投稿された原稿は編集委員による内容の確認を行い、必要な修正点等があればそれを著者に伝え、著者はそれに基づいて最終原稿を作成する。

③座談会記事

編集委員会が企画した座談会あるいは対談等を記事にしたもの。座談会参加者の発言や討論を元に原稿を書き起したもので、必要に応じて、座談会後に発言を補足するための追記等を行うことがある。

④読者フォーラム

シンセシオロジーに掲載された記事に対する意見や感想また本誌の主旨に合致した読者への有益な情報提供など

を掲載した記事とする。1,200文字以内で自由書式とする。編集委員会で内容を検討の上で掲載を決定する。

2 投稿資格

投稿原稿の著者は、本ジャーナルの編集方針にかなう内容が記載されていれば、所属機関による制限並びに科学技術の特定分野による制限も行わない。ただし、オーサーシップについて記載があること(著者全員が、本論文についてそれぞれ本質的な寄与をしていることを明記していること)。

3 原稿の書き方

3.1 一般事項

3.1.1 投稿原稿は日本語あるいは英語で受け付ける。査読により掲載可となった論文または記事はSynthesiology (ISSN1882-6229)に掲載されるとともに、このオリジナル版の約4ヶ月後に発行される予定の英語版のSynthesiology - English edition (ISSN1883-0978)にも掲載される。このとき、原稿が英語の場合にはオリジナル版と同一のものを英語版に掲載するが、日本語で書かれている場合には、著者はオリジナル版の発行後2ヶ月以内に英語翻訳原稿を提出すること。

3.1.2 研究論文については、下記の研究論文の構成および書式にしたがうものとし、論説については、構成・書式は研究論文に準拠するものとするが、サブタイトルおよび要約はなくても良い。

3.1.3 研究論文は、原著(新たな著作)に限る。

3.1.4 研究倫理に関わる各種ガイドラインを遵守すること。

3.2 原稿の構成

3.2.1 タイトル(含サブタイトル)、要旨、著者名、所属・連絡先、本文、キーワード(5つ程度)とする。

3.2.2 タイトル、要旨、著者名、キーワード、所属・連絡先については日本語および英語で記載する。

3.2.3 原稿等はワープロ等を用いて作成し、A4判縦長の用紙に印字する。図・表・写真を含め、原則として刷り上り6頁程度とする。

3.2.4 研究論文または論説の場合には表紙を付け、表紙には記事の種類(研究論文か論説)を明記する。

3.2.5 タイトルは和文で10~20文字(英文では5~10ワード)前後とし、広い読者層に理解可能なものとする。研究

論文には和文で15～25文字（英文では7～15ワード）前後のサブタイトルを付け、専門家の理解を助けるものとする。

3.2.6 要約には、社会への導入のためのシナリオ、構成した技術要素とそれを選択した理由などの構成方法の考え方も記載する。

3.2.7 和文要約は300文字以内とし、英文要約（125ワード程度）は和文要約の内容とする。英語論文の場合には、和文要約は省略することができる。

3.2.8 本文は、和文の場合は9,000文字程度とし、英文の場合は刷上りで同程度（3,400ワード程度）とする。

3.2.9 掲載記事には著者全員の執筆者履歴（各自200文字程度。英文の場合は75ワード程度。）及びその後、本質的な寄与が何であったかを記載する。なお、その際本質的な寄与をした他の人が抜けていないかも確認のこと。

3.2.10 研究論文における査読者との議論は査読者名を公開して行い、査読プロセスで行われた主な論点について3,000文字程度（2ページ以内）で編集委員会が編集して掲載する。

3.2.11 原稿中に他から転載している図表等や、他の論文等からの引用がある場合には、執筆者が予め使用許可をとったうえで転載許可等の明示や、参考文献リスト中へ引用元の記載等、適切な措置を行う。なお、使用許可書のコピーを1部事務局まで提出すること。また、直接的な引用の場合には引用部分を本文中に記載する。

3.3 書式

3.3.1 見出しは、大見出しである「章」が1、2、3、…、中見出しである「節」が1.1、1.2、1.3…、小見出しである「項」が1.1.1、1.1.2、1.1.3…、「目」が1.1.1.1、1.1.1.2、1.1.1.3…とする。

3.3.2 和文原稿の場合には以下のようにする。本文は「である調」で記述し、章の表題に通し番号をつける。段落の書き出しは1字あけ、句読点は「。」および「、」を使う。アルファベット・数字・記号は半角とする。また年号は西暦で表記する。

3.3.3 図・表・写真についてはそれぞれ通し番号をつけ、適切な表題・説明文（20～40文字程度。英文の場合は10～20ワード程度。）を記載のうえ、本文中における挿入位置を記

入する。

3.3.4 図については画像ファイル（掲載サイズで350 dpi以上）を提出する。原則は白黒印刷とする。

3.3.5 写真については画像ファイル（掲載サイズで350 dpi以上）で提出する。原則は白黒印刷とする。

3.3.6 参考文献リストは論文中の参照順に記載する。

雑誌：[番号] 著者名：表題、雑誌名（イタリック）、巻（号）、開始ページ～終了ページ（発行年）。

書籍（単著または共著）：[番号] 著者名：書名（イタリック）、開始ページ～終了ページ、発行所、出版地（発行年）。

ウェブサイト：[番号] 著者名（更新年）：ウェブページの題名、ウェブサイトの名称（著者と同じ場合は省略可）、URL、閲覧日。

4 原稿の提出

原稿の提出は紙媒体で1部および原稿提出チェックシート（Word ファイル）も含め電子媒体も下記宛に提出する。

〒305-8560

茨城県つくば市梅園1-1-1 つくば中央第1

産業技術総合研究所 企画本部広報サービス室内

シンセシオロジー編集委員会事務局

なお、投稿原稿は原則として返却しない。

5 著者校正

著者校正は1回行うこととする。この際、印刷上の誤り以外の修正・訂正は原則として認められない。

6 内容の責任

掲載記事の内容の責任は著者にあるものとする。

7 著作権

本ジャーナルに掲載された全ての記事の著作権は産業技術総合研究所に帰属する。

問い合わせ先：

産業技術総合研究所 企画本部広報サービス室内

シンセシオロジー編集委員会事務局

電話：029-862-6217、ファックス：029-862-6212

E-mail：synthesiology-ml@aist.go.jp

Editorial Policy

Synthesiology Editorial Board

Objective of the journal

The objective of *Synthesiology* is to publish papers that address the integration of scientific knowledge or how to combine individual elemental technologies and scientific findings to enable the utilization in society of research and development efforts. The authors of the papers are researchers and engineers, and the papers are documents that describe, using “scientific words”, the process and the product of research which tries to introduce the results of research to society. In conventional academic journals, papers describe scientific findings and technological results as facts (i.e. factual knowledge), but in *Synthesiology*, papers are the description of “the knowledge of what ought to be done” to make use of the findings and results for society. Our aim is to establish methodology for utilizing scientific research result and to seek general principles for this activity by accumulating this knowledge in a journal form. Also, we hope that the readers of *Synthesiology* will obtain ways and directions to transfer their research results to society.

Content of paper

The content of the research paper should be the description of the result and the process of research and development aimed to be delivered to society. The paper should state the goal of research, and what values the goal will create for society (Items 1 and 2, described in the Table). Then, the process (the scenario) of how to select the elemental technologies, necessary to achieve the goal, how to integrate them, should be described. There should also be a description of what new elemental technologies are required to solve a certain social issue, and how these technologies are selected and integrated (Item 3). We expect that the contents will reveal specific knowledge only available to researchers actually involved in the research. That is, rather than describing the combination of elemental technologies as consequences, the description should include the reasons why the elemental technologies are selected, and the reasons why new methods are introduced (Item 4). For example, the reasons may be: because the manufacturing method in the laboratory was insufficient for industrial application; applicability was not broad enough to stimulate sufficient user demand rather than improved accuracy; or because there are limits due to current regulations. The academic details of the individual elemental technology should be provided by citing published papers, and only the important points can be described. There should be description of how these elemental technologies

are related to each other, what are the problems that must be resolved in the integration process, and how they are solved (Item 5). Finally, there should be descriptions of how closely the goals are achieved by the products and the results obtained in research and development, and what subjects are left to be accomplished in the future (Item 6).

Subject of research and development

Since the journal aims to seek methodology for utilizing the products of research and development, there are no limitations on the field of research and development. Rather, the aim is to discover general principles regardless of field, by gathering papers on wide-ranging fields of science and technology. Therefore, it is necessary for authors to offer description that can be understood by researchers who are not specialists, but the content should be of sufficient quality that is acceptable to fellow researchers.

Research and development are not limited to those areas for which the products have already been introduced into society, but research and development conducted for the purpose of future delivery to society should also be included.

For innovations that have been introduced to society, commercial success is not a requirement. Notwithstanding there should be descriptions of the process of how the technologies are integrated taking into account the introduction to society, rather than describing merely the practical realization process.

Peer review

There shall be a peer review process for *Synthesiology*, as in other conventional academic journals. However, peer review process of *Synthesiology* is different from other journals. While conventional academic journals emphasize evidential matters such as correctness of proof or the reproducibility of results, this journal emphasizes the rationality of integration of elemental technologies, the clarity of criteria for selecting elemental technologies, and overall efficacy and adequacy (peer review criteria is described in the Table).

In general, the quality of papers published in academic journals is determined by a peer review process. The peer review of this journal evaluates whether the process and rationale necessary for introducing the product of research and development to society are described sufficiently well.

In other words, the role of the peer reviewers is to see whether the facts necessary to be known to understand the process of introducing the research finding to society are written out; peer reviewers will judge the adequacy of the description of what readers want to know as reader representatives.

In ordinary academic journals, peer reviewers are anonymous for reasons of fairness and the process is kept secret. That is because fairness is considered important in maintaining the quality in established academic journals that describe factual knowledge. On the other hand, the format, content, manner of text, and criteria have not been established for papers that describe the knowledge of “what ought to be done.” Therefore, the peer review process for this journal will not be kept secret but will be open. Important discussions pertaining to the content of a paper, may arise in the process of exchanges with the peer reviewers and they will also be published. Moreover, the vision or desires of the author that cannot be included in the main text will be presented in the exchanges. The quality of the journal will be guaranteed by making the peer review process transparent and by disclosing the review process that leads to publication.

Disclosure of the peer review process is expected to indicate what points authors should focus upon when they contribute to this journal. The names of peer reviewers will be published since the papers are completed by the joint effort of the authors and reviewers in the establishment of the new paper format for *Synthesiology*.

References

As mentioned before, the description of individual elemental technology should be presented as citation of papers published in other academic journals. Also, for elemental technologies that are comprehensively combined, papers that describe advantages and disadvantages of each elemental technology can be used as references. After many papers are accumulated through this journal, authors are recommended to cite papers published in this journal that present similar procedure about the selection of elemental technologies and the introduction to society. This will contribute in establishing a general principle of methodology.

Types of articles published

Synthesiology should be composed of general overviews such as opening statements, research papers, and editorials. The Editorial Board, in principle, should commission overviews. Research papers are description of content and the process of research and development conducted by the researchers themselves, and will be published after the peer review process is complete. Editorials are expository articles for science and technology that aim to increase utilization by society, and can be any content that will be useful to readers of *Synthesiology*. Overviews and editorials will be examined by the Editorial Board as to whether their content is suitable for the journal. Entries of research papers and editorials are accepted from Japan and overseas. Manuscripts may be written in Japanese or English.

Required items and peer review criteria (January 2008)

	Item	Requirement	Peer Review Criteria
1	Research goal	Describe research goal (“product” or researcher's vision).	Research goal is described clearly.
2	Relationship of research goal and the society	Describe relationship of research goal and the society, or its value for the society.	Relationship of research goal and the society is rationally described.
3	Scenario	Describe the scenario or hypothesis to achieve research goal with “scientific words” .	Scenario or hypothesis is rationally described.
4	Selection of elemental technology(ies)	Describe the elemental technology(ies) selected to achieve the research goal. Also describe why the particular elemental technology(ies) was/were selected.	Elemental technology(ies) is/are clearly described. Reason for selecting the elemental technology(ies) is rationally described.
5	Relationship and integration of elemental technologies	Describe how the selected elemental technologies are related to each other, and how the research goal was achieved by composing and integrating the elements, with “scientific words” .	Mutual relationship and integration of elemental technologies are rationally described with “scientific words” .
6	Evaluation of result and future development	Provide self-evaluation on the degree of achievement of research goal. Indicate future research development based on the presented research.	Degree of achievement of research goal and future research direction are objectively and rationally described.
7	Originality	Do not describe the same content published previously in other research papers.	There is no description of the same content published in other research papers.

Instructions for Authors

“*Synthesiology*” Editorial Board

Established December 26, 2007

Revised June 18, 2008

Revised October 24, 2008

Revised March 23, 2009

Revised August 5, 2010

Revised February 16, 2012

Revised April 17, 2013

Revised May 9, 2014

Revised November 17, 2014

Revised April 1, 2015

Revised October 1, 2015

1 Types of articles submitted and their explanations

The articles of *Synthesiology* include the following types:

- Research papers, commentaries, roundtable talks, and readers’ forums

Of these, the submitted manuscripts of research papers and commentaries undergo review processes before publication. The roundtable talks are organized, prepared, and published by the Editorial Board. The readers’ forums carry writings submitted by the readers, and the articles are published after the Editorial Board reviews and approves. All articles must be written so they can be readily understood by the readers from diverse research fields and technological backgrounds. The explanations of the article types are as follows.

① Research papers

A research paper rationally describes the concept and the design of R&D (this is called the scenario), whose objective is to utilize the research results in society, as well as the processes and the research results, based on the author’s experiences and analyses of the R&D that was actually conducted. Although the paper requires the author’s originality for its scenario and the selection and integration of elemental technologies, whether the research result has been (or is being) already implemented in society at that time is not a requirement for the submission. The submitted manuscript is reviewed by several reviewers, and the author completes the final draft based on the discussions with the reviewers. Views may be exchanged between the reviewers and authors through direct contact (including telephone conversations, e-mails, and others), if the Editorial Board considers such exchange necessary.

② Commentaries

Commentaries describe the thoughts, statements, or trends and analyses on how to utilize or spread the results of R&D to society. Although the originality of the statements is not required, the commentaries should not be the same or similar to any articles published in the past. The submitted manuscripts will be reviewed by the Editorial Board. The authors will be contacted if corrections or revisions are necessary, and the authors complete the final draft based on the Board members’ comments.

③ Roundtable talks

Roundtable talks are articles of the discussions or

interviews that are organized by the Editorial Board. The manuscripts are written from the transcripts of statements and discussions of the roundtable participants. Supplementary comments may be added after the roundtable talks, if necessary.

④ Readers’ forums

The readers’ forums include the readers’ comments or thoughts on the articles published in *Synthesiology*, or articles containing information useful to the readers in line with the intent of the journal. The forum articles may be in free format, with 1,200 Japanese characters or less. The Editorial Board will decide whether the articles will be published.

2 Qualification of contributors

There are no limitations regarding author affiliation or discipline as long as the content of the submitted article meets the editorial policy of *Synthesiology*, except authorship should be clearly stated. (It should be clearly stated that all authors have made essential contributions to the paper.)

3 Manuscripts

3.1 General

3.1.1 Articles may be submitted in Japanese or English.

Accepted articles will be published in *Synthesiology* (ISSN 1882-6229) in the language they were submitted. All articles will also be published in *Synthesiology - English edition* (ISSN 1883-0978). The English edition will be distributed throughout the world approximately four months after the original *Synthesiology* issue is published. Articles written in English will be published in English in both the original *Synthesiology* as well as the English edition. Authors who write articles for *Synthesiology* in Japanese will be asked to provide English translations for the English edition of the journal within 2 months after the original edition is published.

3.1.2 Research papers should comply with the structure and format stated below, and editorials should also comply with the same structure and format except subtitles and abstracts are unnecessary.

3.1.3 Research papers should only be original papers (new literary work).

3.1.4 Research papers should comply with various guidelines of research ethics.

3.2 Structure

3.2.1 The manuscript should include a title (including subtitle), abstract, the name(s) of author(s), institution/contact, main text, and keywords (about 5 words).

3.2.2 Title, abstract, name of author(s), keywords, and institution/contact shall be provided in Japanese and English.

3.2.3 The manuscript shall be prepared using word processors or similar devices, and printed on A4-size portrait (vertical) sheets of paper. The length of the manuscript shall be, about 6 printed pages including figures, tables, and photographs.

3.2.4 Research papers and editorials shall have front covers and the category of the articles (research paper or editorial) shall be stated clearly on the cover sheets.

3.2.5 The title should be about 10-20 Japanese characters (5-10 English words), and readily understandable for a diverse readership background. Research papers shall have subtitles of about 15-25 Japanese characters (7-15 English words) to help recognition by specialists.

3.2.6 The abstract should include the thoughts behind the integration of technological elements and the reason for their selection as well as the scenario for utilizing the research results in society.

3.2.7 The abstract should be 300 Japanese characters or less (125 English words). The Japanese abstract may be omitted in the English edition.

3.2.8 The main text should be about 9,000 Japanese characters (3,400 English words).

3.2.9 The article submitted should be accompanied by profiles of all authors, of about 200 Japanese characters (75 English words) for each author. The essential contribution of each author to the paper should also be included. Confirm that all persons who have made essential contributions to the paper are included.

3.2.10 Discussion with reviewers regarding the research paper content shall be done openly with names of reviewers disclosed, and the Editorial Board will edit the highlights of the review process to about 3,000 Japanese characters (1,200 English words) or a maximum of 2 pages. The edited discussion will be attached to the main body of the paper as part of the article.

3.2.11 If there are reprinted figures, graphs or citations from other papers, prior permission for citation must be obtained and should be clearly stated in the paper, and the sources should be listed in the reference list. A copy of the permission should be sent to the Publishing Secretariat. All verbatim quotations should be placed in quotation marks or marked clearly within the paper.

3.3 Format

3.3.1 The headings for chapters should be 1, 2, 3..., for subchapters, 1.1, 1.2, 1.3..., for sections, 1.1.1, 1.1.2, 1.1.3, for subsections, 1.1.1.1, 1.1.1.2, 1.1.1.3.

3.3.2 The chapters, subchapters, and sections should be enumerated. There should be one line space before each paragraph.

3.3.3 Figures, tables, and photographs should be enumerated. They should each have a title and an

explanation (about 20-40 Japanese characters or 10-20 English words), and their positions in the text should be clearly indicated.

3.3.4 For figures, image files (resolution 350 dpi or higher) should be submitted. In principle, the final print will be in black and white.

3.3.5 For photographs, image files (resolution 350 dpi or higher) should be submitted. In principle, the final print will be in black and white.

3.3.6 References should be listed in order of citation in the main text.

Journal – [No.] Author(s): Title of article, *Title of journal* (italic), Volume(Issue), Starting page-Ending page (Year of publication).

Book – [No.] Author(s): *Title of book* (italic), Starting page-Ending page, Publisher, Place of Publication (Year of publication).

Website – [No.] Author(s) name (updating year): Title of a web page, Name of a website (The name of a website is possible to be omitted when it is the same as an author name), URL, Access date.

4 Submission

One printed copy or electronic file (Word file) of manuscript with a checklist attached should be submitted to the following address:

Synthesiology Editorial Board
c/o Public Relations Information Office, Planning Headquarters, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology(AIST)
Tsukuba Central 1, 1-1-1 Umezono, Tsukuba
305-8560

E-mail: synthesiology-ml@aist.go.jp

The submitted article will not be returned.

5 Proofreading

Proofreading by author(s) of articles after typesetting is complete will be done once. In principle, only correction of printing errors are allowed in the proofreading stage.

6 Responsibility

The author(s) will be solely responsible for the content of the contributed article.

7 Copyright

The copyright of the articles published in “*Synthesiology*” and “*Synthesiology English edition*” shall belong to the National Institute of Advanced Industrial Science and Technology(AIST).

Inquiries:

Synthesiology Editorial Board
c/o Public Relations Information Office, Planning Headquarters, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology(AIST)
Tel: +81-29-862-6217 Fax: +81-29-862-6212
E-mail: synthesiology-ml@aist.go.jp

Synthesiology 第8巻総目次(2015)

第8巻第1号

研究論文

技術アーキテクチャ分析の提案

-カーナビゲーション開発への適用事例-

・・・能見 利彦、池田 博榮 1-14

過酸化水素を用いるクリーンで実用的な酸化技術

-新規触媒の開発とファインケミカルズへの展開-

・・・今 喜裕、田中 真司、佐藤 一彦 15-26

有害物質規制に対応するためのプラスチック認証標準物質の開発

-RoHS指令対応の重金属分析用および臭素系難燃剤分析用-

・・・日置 昭治、大畑 昌輝、松山 重倫、衣笠 晋一 27-40

マグネシウム合金連続鋳造材の鍛造プロセス開発

-結晶粒微細化を利用した鍛造技術-

・・・斎藤 尚文、岩崎 源、坂本 満、神原 和夫、関口 常久 41-52

第8巻第2号

研究論文

水素エネルギー社会実現に向けた高圧水素ガス中材料試験装置の開発と材料評価方法の国際比較

-国際標準化への貢献を目指した取り組み-

・・・飯島 高志、阿部 孝行、井藤賀 久岳 62-69

NEDOプロジェクト開発成果の社会的便益に関する研究

-「NEDOインサイド製品」トップ70に関する考察-

・・・山下 勝、萬木 慶子、木村 紀子、宍戸 沙夜香、吉田 朋央、一色 俊之、竹下 満 70-88

電子加速器を利用した研究の産業技術への橋渡し

-レーザーコンプトン光子ビームの発生と非破壊検査への応用-

・・・豊川 弘之 89-96

導波モードセンサーを用いたインフルエンザウイルスの検出

-手のひらサイズの高感度センサーを開発-

・・・栗津 浩一、藤巻 真、Subash C. B. GOPINATH、王 曉民 97-106

第8巻第3号

研究論文

大気圧電子顕微鏡 ASEM による水中観察法の開発 -半導体の超薄膜技術とバイオ顕微鏡の融合研究-	・・・小椋 俊彦、西山 英利、須賀 三雄、佐藤 主税	116-126
交流電圧標準を導く薄膜型サーマルコンバータの開発 -交流電圧標準のトレーサビリティ体系構築の取り組み-	・・・藤木 弘之、天谷 康孝、佐々木 仁	127-144
製造工程と製品のグリーン化を実現するためのレーザーを用いた材料プロセッシング技術の開発 -光を用いたものづくり手法の確立と社会への貢献を目指して-	・・・新納 弘之	145-157
高度な専門知識不要の IT システム開発ツール: MZ Platform -製造業におけるエンドユーザー開発の実現-	・・・澤田 浩之、徳永 仁史、古川 慈之	158-168

第8巻第4号

研究論文

プレス加工の課題解決における中小企業と産総研との連携の成果 -現場へ与える、ものづくり思想の影響-	・・・小松 隆史、中野 禅	178-189
内燃機関の熱効率向上に向けた先進着火技術 -レーザー着火によるガスエンジンの高度化実証研究-	・・・高橋 栄一、小島 宏一、古谷 博秀	190-199
糖鎖微量迅速解析システムの開発 -誰でも簡単に糖鎖を調べることができる時代へ-	・・・亀山 昭彦、菊池 紀広、中家 修一、船津 慎治	200-213
ガスセンサを用いたヘルスケアセンシング技術の開発 -呼気分析用医療機器に向けて-	・・・申 ウソク、伊藤 敏雄、伊豆 典哉	214-222

編集後記

本年最後の発行となる、8巻の最終号をお届けいたします。

本誌は、基礎研究の成果を社会に活かす道筋を具体的な事例に基づいて論述し、知識として蓄積することを目的としています。一般に、技術の実用化には、異分野に属する複数の要素技術を、目的に即して統合することに加え、ヴァリューチェーンや社会的受容性など、社会に受け入れられる要件を整えることが必要になります。これを単独の研究グループが独力で完遂することは困難であり、得意分野が異なる複数機関の協力が、効果的です。むしろ、そのような連携をいかに構築できるかが、技術を社会に広く活かす鍵と言えるでしょう。

本号に掲載する論文4報は、プレス加工から内燃機関、ヘルスケアセンシング、生体分子の構造解析と、対象が多岐に亘っていますが、いずれも産総研単独の開発成果ではなく、他機

関との協力が重要な位置を占めています。一方で、連携協力の様態は、様々です。本号の中では、現場のニーズに日々、接している中堅企業が、基礎技術を持つ産総研と協力して、プレス加工の高度化に成功した論文や、質量スペクトルから生体分子の構造を推定するシステムを3機関の連携で製品化した論文が、端的な例でしょう。

多様化する課題に迅速に応えるために、多くの技術を効率的に統合することが、ますます必要になっています。企業の開発戦略として他機関の力を援用するオープンイノベーションの現実感が高まり、産総研のような研究機関に橋渡し機能強化が求められる所以です。本号の論文から、イノベーションに向けて連携への手がかりを読み取っていただければ幸いです。

(編集委員長 金山 敏彦)

シンセシオロジー編集委員会

委員長：金山 敏彦

副委員長：湯元 昇、四元 弘毅

幹事（編集及び査読）：池上 敬一、栗本 史雄、清水 敏美、富樫 茂子、山田 由佳

幹事（普及）：赤松 幹之、小林 直人（早稲田大学）、山崎 正和

幹事（出版）：高橋 正春

委員：安宅 龍明、綾 信博、一村 信吾（名古屋大学）、上田 完次（兵庫県立工業技術センター）、小野 晃、景山 晃、後藤 雅式、竹下 満（国立研究開発法人 新エネルギー・産業技術総合開発機構）、多屋 秀人（株式会社 J-Space）、内藤 茂樹、松井 俊浩、吉川 弘之（国立研究開発法人 科学技術振興機構）

事務局：国立研究開発法人 産業技術総合研究所 企画本部広報サービス室内 シンセシオロジー編集委員会事務局

〒305-8560 つくば市梅園 1-1-1 中央第1 産業技術総合研究所企画本部広報サービス室内

TEL：029-862-6217 FAX：029-862-6212

E-mail：synthesiology-ml@aist.go.jp

ホームページ：http://www.aist.go.jp/aist_j/aistinfo/synthesiology/index.html

●本誌掲載記事の無断転載を禁じます。

Synthesiology Editorial Board

Editor in Chief: T. KANAYAMA

Senior Executive Editor: N. YUMOTO, H. YOTSUMOTO

Executive Editors: K. IKEGAMI, C. KURIMOTO, T. SHIMIZU, S. TOGASHI, Y. YAMADA, M. AKAMATSU, N. KOBAYASHI (Waseda University), M. YAMAZAKI, M. TAKAHASHI

Editors: T.ATAKA, N. AYA, S. ICHIMURA (Nagoya University), K. UEDA (Hyogo Prefectural Institute of Technology), A. ONO, A. KAGEYAMA, M. GOTOH, M. TAKESHITA (New Energy and Industrial Technology Development Organization), H. TAYA (J-Space Inc.), S. NAITOU, T. MATSUI, H. YOSHIKAWA (Japan Science and Technology Agency)

Publishing Secretariat: Public Relations Information Office, Planning Headquarters, AIST

c/o Public Relations Information Office, Planning Headquarters, AIST

Tsukuba Central 1, 1-1-1 Umezono, Tsukuba 305-8560, Japan

Tel: +81-29-862-6217 Fax: +81-29-862-6212

E-mail: synthesiology-ml@aist.go.jp

URL: http://www.aist.go.jp/aist_e/research_results/publications/synthesiology_e

● Reproduction in whole or in part without written permission is prohibited.

「Synthesiology」の趣旨 — 研究成果を社会に活かす知の蓄積 —

科学的な発見や発明が社会に役立つまでに長い時間がかかったり、忘れ去られ葬られたりしてしまうことを、悪夢の時代、死の谷、と呼び、研究活動とその社会寄与との間に大きなギャップがあることが認識されている。そのため、研究者自身がこのギャップを埋める研究活動を行なうべきであると考え。これまでも研究者によってこのような活動が行なわれてきたが、そのプロセスは系統立てて記録して論じられることがなかった。

このジャーナル「Synthesiology - 構成学」では、研究成果を社会に活かすために行なうべきことを知として蓄積することを目的とする。そのため本誌では、研究の目標設定と社会的価値、それに至る具体的なシナリオや研究手順、要素技術の統合のプロセスを記述した論文を掲載する。どのようなアプローチをとれば社会に生きる研究が実践できるのかを読者に伝え、共に議論するためのジャーナルである。

Aim of Synthesiology — Utilizing the fruits of research for social prosperity —

There is a wide gap between scientific achievement and its utilization by society. The history of modern science is replete with results that have taken life-times to reach fruition. This disparity has been called the *valley of death*, or the *nightmare stage*. Bridging this difference requires scientists and engineers who understand the potential value to society of their achievements. Despite many previous attempts, a systematic dissemination of the links between scientific achievement and social wealth has not yet been realized.

The unique aim of the journal *Synthesiology* is its focus on the utilization of knowledge for the creation of social wealth, as distinct from the accumulated facts on which that wealth is engendered. Each published paper identifies and integrates component technologies that create value to society. The methods employed and the steps taken toward implementation are also presented.

Synthesiology 第8巻第4号 2015年11月 発行

編集 シンセシオロジー編集委員会

発行 国立研究開発法人 産業技術総合研究所



Research papers

Effects of cooperation between a small and medium enterprise and AIST

—*Impacts of the idea of “Monotukuri” on technicians*—

T.KOMATSU and S.NAKANO

Advanced ignition technology for the achievement of high thermal efficiency of internal combustion engine

—*A demonstration of laser ignition in natural gas engines*—

E.TAKAHASHI, H.KOJIMA and H.FURUTANI

Development of a rapid analytical system for glycans using a multistage tandem mass spectral database

—*Toward an era where everyone can analyze glycan structure without specialist knowledge*—

A.KAMEYAMA, N.KIKUCHI, S.NAKAYA and S.FUNATSU

Health care application of gas sensors

—*Medical devices of breath analysis*—

W.SHIN, T.ITOH and N.IZU

Editorial policy

Instructions for authors

Aim of *Synthesiology*