

S CIENTIFIC I NSTRUMENT NEWS

HITACHI

MARCH
VOL.44

2002
No.2

■ ● 目 次 ● ■

ご挨拶

Scientific Instrument News ご挨拶
樋口紀昭 1

報 文

Duchenne型筋ジストロフィーの治療方法を求めて
吉田瑞子 2
EDXマッピング用ドリフト補正装置と半導体デバイス中極微量ドーパント領域の可視化
高口雅成 中村邦康
常田るり子 5

ラウンジ

チーターとHelicobacter属細菌
宇根有美 8

解 説

FDA 21 CFR Part11に対応可能なHPLC用データ処理装置EZChromEliteの紹介
本田俊哉 10
H-7600 透過電子顕微鏡における自動粒子検索システム
中澤英子 長沖 功 12

学会発表ミニファイル

新製品ニュース
・S-4300SE / N形
走査電子顕微鏡 9
・OURSTEX100シリーズ
小型蛍光X線分析装置 16

お知らせ

・呼称変更のお知らせ 16

ご挨拶

Scientific Instrument News ご挨拶

樋口紀昭*

日頃より、本 S INews(Scientific Instrument News)をご愛読いただくとともに、当社の事業活動にも多大なるご支援をいただき、誠にありがとうございます。新会社が発足いたしまして第一号の S INews をお届けするにあたり、一言ご挨拶申し上げます。

当社は、昨年10月1日に日製産業と日立製作所の計測器および半導体製造装置グループとの事業統合により、「株式会社 日立ハイテクノロジーズ」としてスタートいたしました。商社機能と製造機能を併せ持つユニークな企業として、新製品・新技術をスピーディにお取引先の皆様にご提供することに努めてまいり所存でございます。

さて、世界経済はIT不況を中心に依然として低迷を続けており、回復の兆しもなかなか見えてこない状況であります。このような厳しい経済環境下ではありますが、バイオ・医療、情報通信、環境などのナノテクノロジー分野は、ますます重要性が高まるとともに今後大きな成長が期待される分野であります。この将来性のある分野で、より確かな潮流を創りあげるために、グローバルな営業力と世界トップクラスの技術力の有機的な結合を図りました。これにより、半導体製造装置やバイオ関連製品の事業で、開発から製造・販売・サービスまでの一体化により、市場変化にスピーディに対応できる体制を整え、世界中のお客様から「選ばれる企業」を目指してまいります。

この目標の達成に向けて、全社員一丸となって努力してまいりますが、加えて皆様方の絶大なるご支援とご鞭撻をよろしくお願い申し上げます。

最後に、本誌は長年に亘り日立製作所・計測器グループが発行していましたが、上記の事業統合によりまして今号からは当社が引継いで発行いたします。どうか皆様方には、従来同様にご愛読いただきますとともに、本誌に対する忌憚のないご意見・ご要望をお寄せいただければ幸甚に存じます。



報文

Duchenne型筋ジストロフィーの治療方法を求めて

In pursuit of therapies for Duchenne Muscular Dystrophy

吉田瑞子*

今から二十数年前、Duchenne型筋ジストロフィーの患者の方々から血液をいただくために、ある国立療養所の病院を訪ねた。療養所というところを訪ねるのも、筋ジストロフィーの患者さんに会うのも、私にとって生まれて初めてのことであった。門を入ってから、松林の中を抜け建物の中に入った。行きなれた病院とは違い、外来患者でごった返す待合室のようなところがない、とても静かなところである。標識にしたがって長い廊下を進みさらに渡り廊下を歩いて、筋ジストロフィー病棟にたどり着いた。スリッパに履き替えて入ったとたんに、目に入ってきた子供たちの姿。ぎこちない姿で廊下を走っている可愛い男の子。細くなってしまった腕を使い、懸命に車椅子で移動している男の子。広い部屋の中では、車椅子の子供たちが、一生懸命に工作をしていた。ふと目をやるとベッドの上に人工呼吸器を付けられ、身動きしないで寝ている人がいる。3-5歳で足の筋力低下により歩行異常が出て、11歳頃から自力歩行が不可能となり車椅子を使用し、20-30歳前後で肺炎あるいは心不全でこの世から去ると言う、本で読んだ筋ジストロフィーの一生を目の当たりにしたのである。私が生まれて初めて五体満足とは、何と贅沢なことかと思った一瞬である。自分の足で歩ける幼い子供たちも、毎日お兄さん達の姿を見ていて、いずれ自分も同じ道をたどるということを自覚しているとのこと。私は、胸が締め付けられた。もう少し美しかったら、頭脳が良かったらなど思っていたことはとんでもないことだったと、私は恥ずかしくなり深く反省をした。そして必ずや病気の原因を明らかにして、治療方法を見つけねばと決心したのである。

Duchenne型筋ジストロフィーは、横紋筋が壊死して消滅する(横紋筋の総ての部位が壊死するわけではない)。この病気の横紋筋には、ジストロフィンというタンパク質がない。それはジストロフィンのアミノ酸配列を決めていた遺伝子の一部が、欠失しているために(まれには重複している)ジストロフィンが出来ないのである。この遺伝子は、性染色体Xの上腕p21.2にある。ジストロフィンは、分子量、430KDaの巨大な、細長いタンパク質である。このタンパク質は正常の骨格筋細胞では(ここでは骨格筋について述べる)、細胞膜の内側にある。また胎児初期には、ジストロフィンが無く、ユトロフィンというジストロフィンに似たタンパク質が筋細胞膜内側にある。分子量が400KDaで、遺伝子は常染色体6番にある。このタンパク質は、正常骨格筋であれば、胎児の後半期には無くなり、ジストロフィンに代わってしまう。しかし筋ジストロフィーでは、生後11

ヶ月までかなり残っていて、年齢とともに減少する。10歳位までは僅かに残っている場合がある(自立歩行ができないくなる頃である)。

そこでジストロフィンの役割は、筋細胞が伸びたり縮んだりするときに、膜を安定化しているのではないかと想定されている。この想定に基づき、Duchenne型筋ジストロフィーの筋細胞の壊死は、次のように考えられている。細胞の内側にジストロフィンが無いため、細胞膜が弱く、神経から刺激が来て筋細胞が収縮すると、膜に穴が開き、その穴から細胞外にある高濃度のカルシウムイオンが細胞内に入り、局的にカルシウムイオンの増加が生じ、その場所で過収縮が起こる。筋細胞内に増加したカルシウムイオンが蛋白分解酵素(カルパイン)を活性化して、筋細胞の形を無くし壊死すると想定されている(私の考えは後述する)。筋細胞が壊死すると吸収されるか、マクロファージが出てきて貪食し掃除する。筋細胞が無くなったあとには、筋細胞膜の外側にねむっていた筋衛星細胞が活性化して筋細胞は再生する。筋細胞の壊死・再生は9歳頃まで活発に行われるがだんだん病状が進み、筋細胞は減少してゆき、末期にはほとんど無くなり結合組織と脂肪に置き換わってしまう。

Duchenne型筋ジストロフィーには、幸いモデルマウス、mdxが存在する。このマウスの筋細胞は、ヒトと同じ様にジストロフィンが無く、ヒトの筋細胞と同じ道をたどって壊死する。ジストロフィンが無いだけで、筋細胞が壊死するのかどうか、モデルマウスを使って調べた人がいる。神経から筋細胞へ刺激が伝わらないようにして、筋細胞が動かないようにした。その結果ジストロフィンが無くても、筋肉は壊れないと言う結果が出た。マウスにもユトロフィンがあり、生後2日齢頃までに無くなる(ジストロフィンは、胎仔13日齢位から発現していく)。mdxマウスでは、生後7日齢位まで僅かに残っている。しかし生後10日齢頃までは、筋細胞が収縮したり伸びたりしても、筋細胞の崩壊は見られない。ではどうして筋細胞が壊れるのか、今もってその原因是明らかになっていない。**病気になる原因遺伝子が判明し、その遺伝子が作るタンパク質、ジストロフィンが無い**と言つことが分かっても、筋細胞が壊れる直接の原因是、未だに分からないのである。従つて対症療法的治療方法が見つからない。もちろん遺伝子異常による病気であるため、究極の治療法は、遺伝子治療である。ジストロフィンを作る遺伝子を、患者の筋細胞の中に入れて、正常な筋細胞を作れるようにすることである。この方法を成功させるために、全世界で研究が続けられている。しかし遺伝子治療が完成するまでは、対症療法で、出来る限り筋ジストロフィーの子供達が元気に過ごせるようにしなけれ

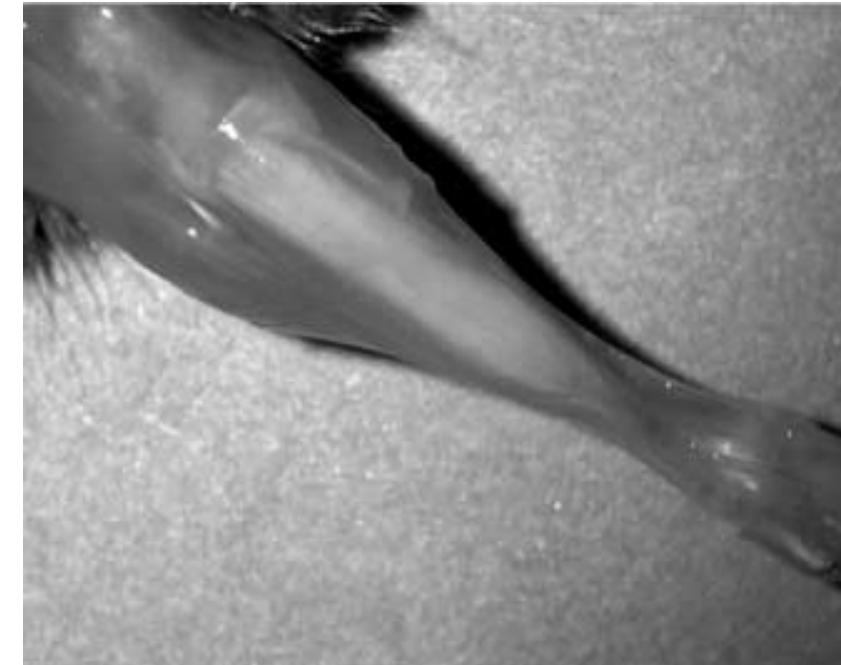


図1 mdxマウス20日齢の後肢
筋細胞の壊死部分が淡黄色に変色している

ばならない。それには筋細胞が壊れる真の原因を見いだし、それに基づき治療方法を開発しなければならないと考えている。

筋細胞壊死の真の原因を見出すために、モデルマウス、mdxに役に立てる。筋細胞が壊れると、筋細胞内に多量にある物質が外に流出する。流出した物質は、血管を通過して血液の中に入る。従つて血液を調べれば、筋肉細胞が壊れているか否か分かる。その指標に一番よく使われているのは、酵素の一種で筋細胞の中にしかないクレアチニキナーゼである。

mdxマウス・20日齢の血液中のクレアチニキナーゼ活性値は、正常対照マウスのその値に比べて約20倍高い。このようにクレアチニキナーゼ活性値が高くなつた20日齢mdxマウスの中には、図1に見るよう筋肉が淡黄色になっているところがある。この筋肉の横断面の切片組織をみると図2-1に見るよう筋細胞が大小さまざま丸くなりバラバラになり、染色も均一に染まっていない。これは、筋細胞が壊死した状態である。壊死した細胞の中には、カルシウムが多く含まれている。さらに日齢が進むと図2-2に示したように筋細胞(25日齢)が形をなしていないところが出てくる。これは、血管からお掃除をするマクロファージ(貪食細胞)が出てきて、壊死した筋細胞を掃除しているのである。掃除されたあと的一部分には、分かりにくいが再生筋細胞がでてきている。(mdxマウスは、このように正常な筋細胞が無くても、臨床症状は全くなく、元気に走り回っている。正常なマウスと区別が付かない。その上マウスの寿命を全うする。ヒトと大きく違うところである)。さらに日齢が進み30日齢頃には、図2-3に見るよう再生した筋細胞で埋まる。再生筋の核は、細胞の中心にある。正常対照B10マウスの筋組織は、図2-4に見るようほぼ同じ大きさで、角形で詰まっている。ほとんどの細胞の核は、細胞周辺にある。B10マウス20日齢の筋組織も同じである。

筋ジストロフィーで、このように骨格筋細胞が崩壊するのは、何故か?

筋細胞が収縮したり伸びたりしなければ、筋細胞は崩壊しない、また生後10日齢までの筋細胞は、正常に機能していることから、私は刺激応答の機構に異常があるのでないかと考えた。特に筋ジストロフィーの筋細胞にはカルシウムが蓄積していることから、細胞膜内側にあるべきジストロフィンが無いために、刺激が来たら開くカルシウムチャンネルの開きかたに異常が起きているのではないかと考えた。

筋細胞の外側の体液には、カルシウムイオンの濃度が数mMあるが、筋細胞が刺激を受けていないときの筋細胞内のカルシウムイオン濃度は、40-100nMで非常に低い。筋が刺激を受けて収縮するときに、一時的に500nMから1μM位まで高くなるが、筋細胞内外のカルシウムイオンの濃度差は、約1万倍ある。神経から筋細胞に刺激が来ると、刺激の大きさに応じてカルシウムチャンネルが開き、細胞外のカルシウムイオンが細胞内に入る。そこで電気生理的手法を用いて、mdxマウス骨格筋のカルシウムチャンネルの働きについて調べた。その結果、正常マウスのカルシウムチャンネルに比べて、より小さな刺激に対しても開くことが分かった。結果的に、mdxマウスの筋細胞の中に、正常筋細胞よりも多くのカルシウムイオンが入り込むことが分かった。これが筋細胞壊死の原因だと考えた。mdxマウスの筋細胞では、余分に入りすぎたカルシウムイオンがカルシウムプールに蓄積されて行き、強い刺激が来たときに過収縮が起き、細胞膜に機械的に穴があき、さらに外からカルシウムイオンが細胞内に大量に流入して、壊死に陥ると考えた(過収縮が起きない限り細胞膜に穴あるいは破れは生じないと考えている)。

それならカルシウムイオンの細胞内への流入を抑えれば良いではないか。それにはカルシウムチャンネルの働きを

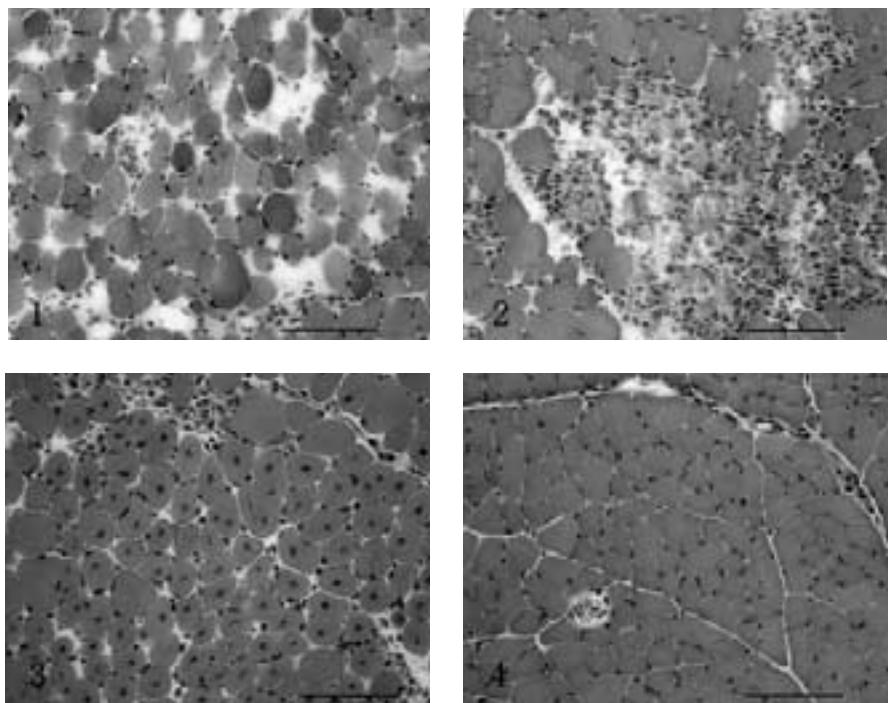


図2 mdxマウスと対照マウスB10の前脛骨筋
mdxマウス (1)20日齢 (2)25日齢 (3)30日齢
B10マウス (4)30日齢
横棒: 100 μm

阻害すればよいと考え、カルシウムチャンネル阻害剤を、mdxマウスに注射した。生理食塩水にポリエチレングリコールを入れた溶媒を作り、その中にカルシウムチャンネル阻害剤を溶かして注射液として使用した。mdxマウスの7日齢から20日齢まで、一日2回、背から肩にかけて皮下に注射をした。

尾の付け根のところを親指と人差し指の先でしっかり挟み、親指と人差し指で出来る丸のところに、マウスの背中が出来るように、手の中に包み込むように軽く掴み注射をした。マウスの仔にもいろいろ性格があり、ヒトの手の中に包み込まれて、気持ちよいのか、観念しているのか、じっとして動かない仔たち。尾の付け根を捕ましても、捕まっている手にかみつき、なんとか逃げようと努力する仔たちがいる。おとなしい仔を産む親からは、いつもおとなしい仔が生まれ、元気でやんちゃな仔を産む親からは、いつもやんちゃな仔が生まれてきた。

マウスの仔達に、いやな思いを2週間我慢してもらい、血液中のクレアチニーゼ活性値と筋肉組織を調べた。その結果を見て驚いた。なんと溶媒のみを注射したmdxマウスのクレアチニーゼ活性値が半分に減少している。すなわち溶媒のみで、筋肉が壊れていくのを抑えているのである。もちろんカルシウムチャンネル阻害剤もより強く筋崩壊を抑制した。しかし溶媒の抑制効果とカルシウムチャンネル阻害剤の抑制効果には統計的差は無かった。そこで、生理食塩水とポリエチレングリコールのどちらが筋崩壊を抑えているのか、調べてみた。その結果、**食塩が筋崩壊を抑える**と出た。この結果には大変驚いた。食塩が筋肉の崩壊を抑える結果が再度出たときは、とても嬉しかった。

こんな簡単なものが筋崩壊を抑制するとは、おもしろい。しかし食塩が筋細胞崩壊を抑制するからと言って、患者に食塩を沢山与える訳にはいかない。どの様な機構で食塩、塩化ナトリウムが筋肉の崩壊を抑制するのか。それが明らかになれば、治療方法につながると考えた。

食塩が筋肉の崩壊を抑える結果を、誰もが興味を持つてくれる信じて疑わなかった。ところが、ヒトのいろいろな病気に携わり、治療に臨んできた経験豊かな人々のなかには、「こんなことがあるはず無いでしょう。生理食塩水を、いろいろな患者に使っているのですよ。このようなことを言つたら馬鹿にされるだけですよ。」と高飛車に言い放なたれた。しかしどんなに偉い人々に言われようと、実験事実は、事実として真摯に受け取らなくてはいけないと自分の考えを貫くことにした。

塩化ナトリウムが何故筋細胞崩壊を抑制するのか？

今想定できることは、塩化ナトリウムを多量に取ると血液中のナトリウムイオン濃度が高くなる。すると筋細胞外の体液中のナトリウムイオン濃度も必然的に高くなる。その結果細胞膜にあるナトリウムイオンとカルシウムイオンの交換機構が働き、筋細胞内のカルシウムイオンが細胞外に出てくる。すると細胞内のカルシウムの蓄積量が減少し、筋崩壊を防ぐことができたと考えた。もしこの考えが正しければ、筋細胞内の過剰になったカルシウムを取り除くことをすれば、治療に結びつくと考えている(例えばナトリウムイオンとカルシウムイオン交換機構を活性化する方法)。

私の予想が正しいか否かを調べるため、mdxマウスに食塩を与え、そのマウスの筋肉中のカルシウム含量を日立ICP発光分析装置を用いて測定中である。

EDXマッピング用ドリフト補正装置と半導体デバイス中極微量ドーバント領域の可視化

A specimen-drift auto-compensation system for EDX mapping of HD-2000 and applications to visualize low-dosed area in fine semi-conductor devices

高口雅成* 中村邦康* 常田るり子*

却水を含む装置温度管理やオペレーションにノウハウや経験が求められ、安定に多くの試料を観察することを困難にしていた。

EDXマッピングの高感度化と安定動作を目指し、試料ドリフトの自動補正装置を開発した。これにより、従来20分程度の収集時間を30時間以上に増加させ、EDXマッピング感度の1桁向上と半導体デバイス中ドーバント領域の可視化を実現した。以下、詳細を報告する。

2. ドリフト補正装置

電子顕微鏡には、加速電圧200kVのSTEM専用機であるHD-2000、EDXシステムは米国Noran社のVantageを用いた。図1にシステム全体構成の概略図を示す。EDXマッピング時のビーム径は0.5~1.0nmである。像サイズは256×256画素、スキャンスピードは40 μsec/pixとした。即ち、STEM像、EDX像は約1Hzで同時に出力される。初めに基準像としてSTEM像を1フレーム記憶する。この後、逐次STEM像を取り込み、最初の基準像とのずれ量(画素)を算出する。ここで検出されたずれ量(画素)に対応したスキャン領域の追跡、すなわち偏向コイルによるイメージシフトを行うことで、常に同一視野をイメージングできる。ここでのずれ量算出には、ASIC化された画像処理を用いる

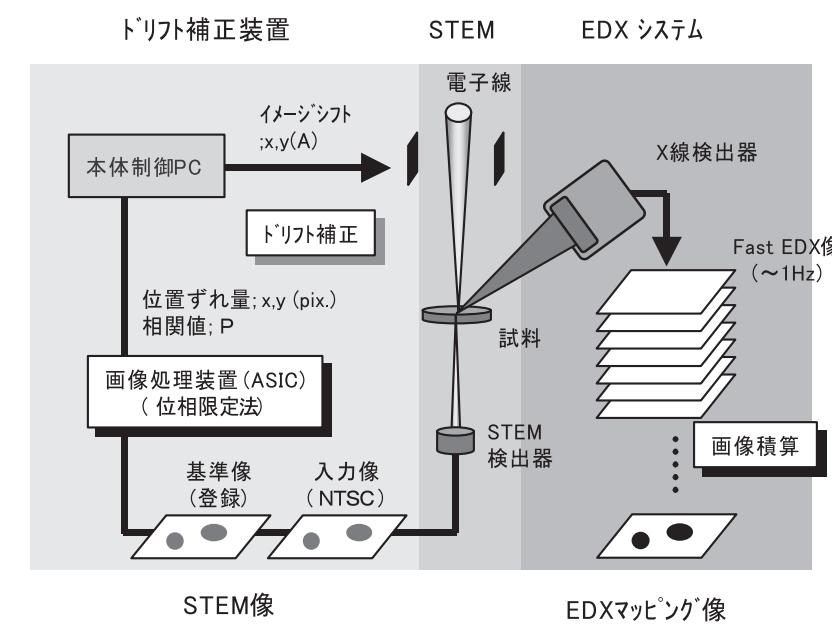


図1 STEM-EDX用ドリフト補正システム構成図

ことで、高速かつ高精度な位置ずれ解析を可能とした。即ち、画像入力、計算とSTEMへのフィードバック全てが1秒以下で行われる。また、画像処理に位相限定法[1]を用いることで、電子顕微鏡像のような低コントラスト像にもかかわらず1画素以下の位置ずれ解析精度が実現できた[2]。今回開発したシステムでは、フィードバックループの周期は5秒と設定した。また、イメージシフトは12ビット階調のデジタル制御であり、制御精度を0.4nm/digitと設定することにより、±800nm内のドリフト補正を可能とした。継続的にSTEM像を参照像としたドリフト補正を作させることにより、100,000フレーム程度、即ち30時間以上のドリフト補正を可能にした。

画像処理に用いた位相限定法の特長として、位置ずれ量と同時に算出される相関値Pを、ドリフト補正の動作モニタとして活用できる点にある。相関値は、画像処理の対象となる2枚の像が完全に一致するときに100、完全に不一致なときに0となる。ドリフト補正を阻害する要因は、(1)長時間測定によるコンタミの付着や焦点ずれに伴う入力像品質の劣化、(2)エミッション電流低下にともなう入力像強

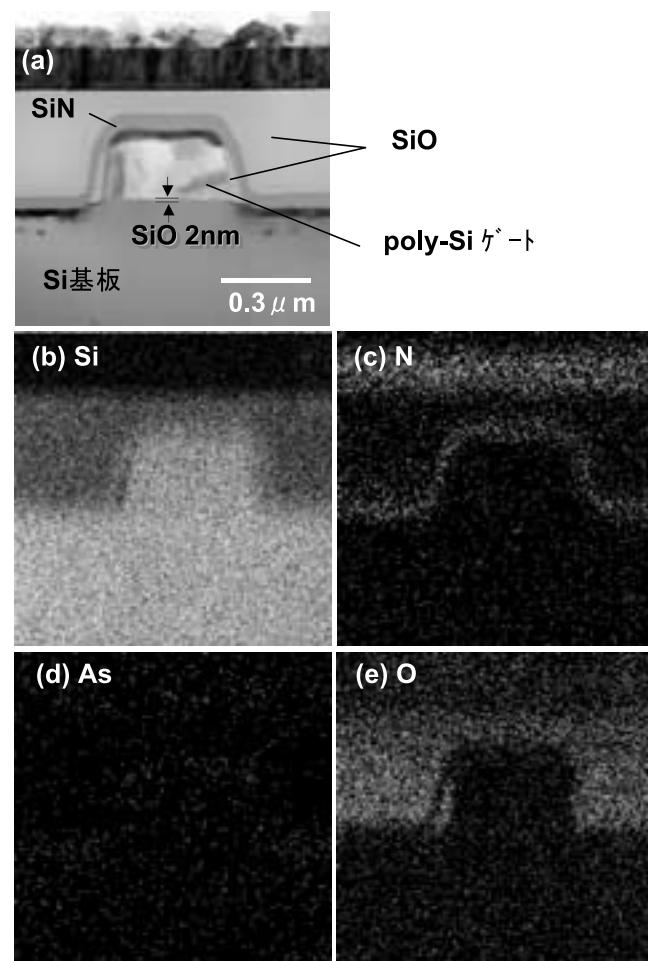


図2 ドリフト補正システムを用いない場合のn-MOSトランジスタ
(a)明視野STEM像,(b)Siマッピング像,(c)Nマッピング像,
(d)Asマッピング像,(e)Oマッピング像
注:オリジナルはカラー表示

度の低下が挙げられる。今回開発したシステムでは、(2)の問題に対しては、絶えず相関値と像強度をモニタし、像強度を一定に保つようにBrightness/Contrastを調整する機能を設けた。現在、ドリフト補正時間の限界は、結局原因(1)で律せられている。位相限定法は、従来のパターンマッチングで多用されている相互相関法に比べ、低S/N像でも追従でき、解析精度も1画素以下であることから、相互相関法より10倍近い時間、像積算が可能になっている[2]。

3. 評価結果

図2には、典型的なn-MOSトランジスタのゲート周辺の明視野STEM像と組成マッピング像(Si,N,As,O)を示す。ドリフト補正是用いず、観察時間は20分である。SiやOのマッピング像から明らかなように、ドリフトにより像の流れや分解能低下が発生している。この結果、厚さ2nmのゲート酸化膜はイメージングされていない。また、積算時間が短く、1%未満のAsドーパント領域も全く認められない。

図3は図2と同一の試料を、ドリフト補正を機能させながら8時間観察した結果である。図2(a)に示したデバイス微細構造と良く対応したマッピング像が得られている。CoSi/poly-Si/Si界面のシリコン酸化膜が明瞭に観察されるほか、ドーパントのAsが、CoSi上下界面で高濃度であり、ここから基板に拡散している様子が観察される。

図4はAsドーパントによるエクステンション構造を可視化した例を示す。図4(a)には、典型的なMOSトランジスタの構造を示す。ここに示すように、MOSゲート下の両脇に広がるエクステンション構造のプロファイルは、SiNの

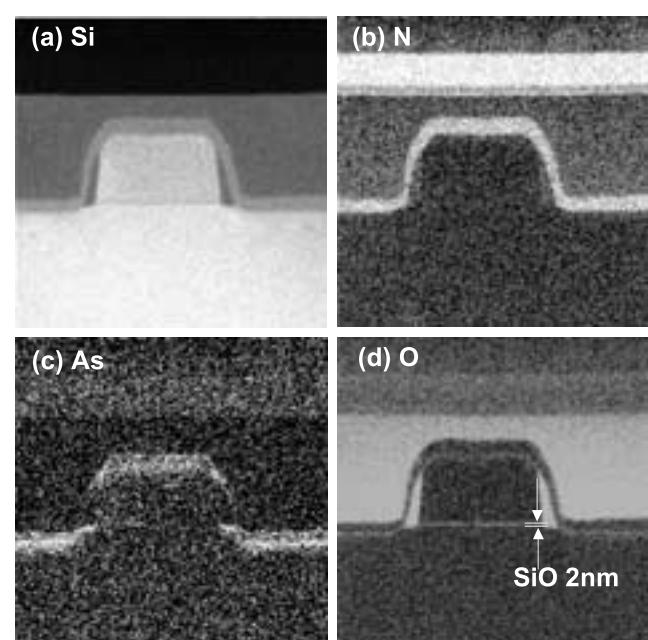


図3 ドリフト補正システムを用いた場合のn-MOSトランジスタ
(a)明視野STEM像,(b)Siマッピング像,(c)Nマッピング像,
(d)Asマッピング像,(e)Oマッピング像
注:オリジナルはカラー表示

サイドウォールスペーサーの下とその外側で形状が異なる2重構造になる。ここでは、測定時間を24時間とした。この結果、図4(b)に示すAsのマッピング像が得られた。ここでは、低濃度から高濃度に向かって、青から赤に変化するカラー表示を施してある。図から、基板表面近傍、CoSi/Si基板界面のAs濃度が高く、ここから基板深部に向かってAsが拡散している様子がわかる。さらに、エクステンション構造に特有な2重構造も認められる。図4(c)に2次元平滑化フィルタを施した結果が図4(c)である。濃度の絶対値は、構造のない平面的なイオン注入試料を本システムと

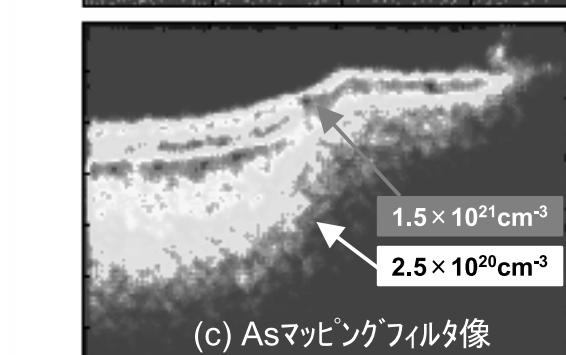
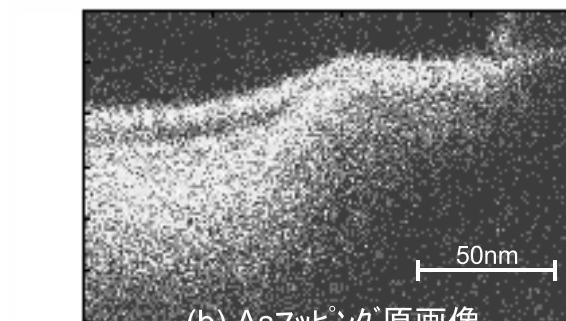
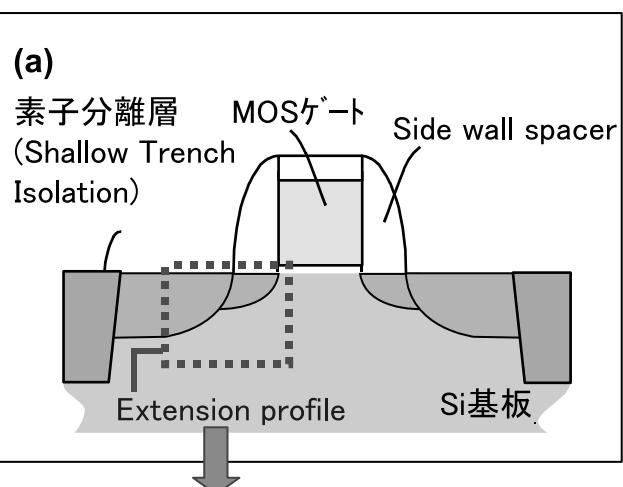


図4 エクステンション構造におけるAs分布
(a)MOSトランジスタ構造,(b)Asマッピング原画像,
(c)2次元平滑化フィルタ像
注:オリジナルはカラー表示

SIMSで測定し、EDXマッピング像強度をSIMSから得られる絶対値のプロファイルで校正することで可能である。校正の結果得られた濃度値を図4(c)中に記載した。これにより、等濃度領域の分布がより明瞭になり、例えば、ドーパント不良形状箇所の特定や、2次元拡散長の算出とシミュレーションとの対応付け等の定量評価、プロセス設計へのフィードバックが可能になってくる。

4. 結論

以上の検討により、ドリフトの影響のないEDX像を30時間以上積算できるようになった。この結果、補正を行わない場合20分程度の積算が限界であったマップ像について、統計精度を約100倍、感度(S/N)を約10倍改善できた。これにより、1%($\sim 5 \times 10^{20} \text{cm}^{-3}$)程度のマッピング感度を0.1%($\sim 5 \times 10^{19} \text{cm}^{-3}$)以下とし、1nmの分解能で、半導体中極微量ドーパント領域可視化への可能性が開けた。

本報告では、ドリフト補正を半導体デバイスのドーパント領域可視化に適用したが、材料やデバイス種類に関わらず、ドリフトはEDXマッピング時の大きな問題であった。従って、磁気ヘッドや化合物半導体レーザの超格子をはじめ、ナノメータレベルの超微細構造のマッピングを常に安定して観察できる点で、本システムは極めて有用であると言える。また、試料を加熱、もしくは冷却せながら観察する、温度的に非定常な場合でも、本システムは威力を発揮するものと予想している。

References

- [1] Kobayashi K., Nakajima H., Aoki T., Kawamata M., and Higuchi T.: (1996) Principles of Phase Only Correlation and Its Applications : ITE Technical Report Vol. 20 No. 41 : 1-6.
- [2] Tsuneta R., Koguchi M., Nakamura K. and Nishida A, A specimen-drift-free EDX mapping system equipped a STEM for observing two-dimensional profile of low-dose elements in fine semi-conductor devices : J. Electron Microsc^c in press)

ラウンジ

チーターと*Helicobacter*属細菌

Cheetah and Helicobacters

宇根有美*

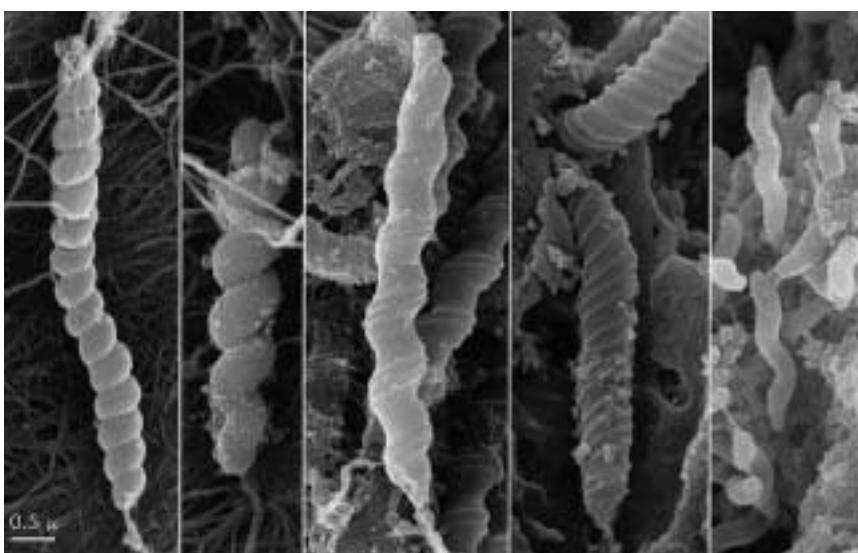
チーターCheetah(*Acinonyx jubatus*)は、時速110キロ以上で走る地上最速の動物として、どなたも一度はその映像を目撃されたと思います。ライオンと同じ大型ネコ科動物ですが、爪が引っ込まないなどネコとしては特異な解剖学的特徴を持っています。生息数は100年前の10万頭から、1970年代には7000頭以下にまで激減しました。この数字は種の存続を考える時、非常に危機的状態で、その後世界的規模で保護・繁殖が行われ、現在では回復しつつあります。しかし、1度、bottle neckを味わった動物には、遺伝子の多様性が欠落し、繁殖や疾病などで重大なリスクを抱えることになります。実際、チーターでは、血縁関係がないのに免疫抑制なしで皮膚移植が可能といった報告もあり、他のネコ科動物より感染症に冒されやすい傾向があります。

さて、日本でのチーターの飼育状況は、1994年の時点ですで9カ所の動物園で80頭が飼育されていました。この数字は本来の生息地であるアフリカと、アメリカに次ぐ飼育頭数といわれています。毎年1~3カ所の動物園で自然繁殖が行われて、延べ個体数は増加してきましたが、現在は約50頭に落ち込んでいます。今から7年前、群馬サファリパークでチーターが次々と死亡し、その原因を調べてほしいとの依頼がありました。それが病理学者の私がチーターと関わることになったきっかけです。獣医師は魚から象まで、

あらゆる動物を対象とします。野生動物やエキゾチックアニマルについては、生態、解剖、生理および疾病についての情報が乏しく、病因を解明するのも手探り状態ですが、チーターの場合、ネコの延長線上にあるものと考えてお引き受けしました。群馬サファリパークの検査結果は、胃炎や胃潰瘍が非常に多いこと、さらに腎臓に生体にあってはならない異常な物質(アミロイド)が蓄積して腎臓の機能を著しく損なっていることでした。そのため、当初はチーターはストレスなどに弱いのかしら?などと漠然と考えていました(非科学的)。その後の1997年日本動物園水族館協会の種の保存委員会チーター繁殖会議の協力を得て、全国の動物園から検体が集まり、その年に死亡した20頭を含め、今私の手元には60頭分のチーターの材料があります。これらの材料を詳細に検査したところ、若くして死亡した個体を除けば、すべてのチーターに種々の程度の胃炎があり、かなり高度なアミロイド沈着が腎臓を主体として各種の臓器に見られました。このため、チーターは慢性腎不全や多臓器不全に陥り、死亡していました。

その後の研究で、チーターのアミロイド沈着の原因の1つが胃炎にあることがわかりました。

さて、日本人によく見られる胃炎や胃潰瘍の原因は、以前は食事の内容や過度のストレスと考えられていました。



左から*H. heilmanni* long type, *H. heilmanni* short type, *H. felis*, *Flexispira rappini*, *H. acinonyx*
同倍率

しかし、1982年WarrenとMarshallが分離・培養に成功した*Helicobacter pylori*が胃炎、胃潰瘍、胃癌と関連しているとわかつてから、消化器の疾患に対する概念が大きく変わりました。実はチーターの胃にも、この*Helicobacter*属細菌(以下H菌)が感染して胃炎を起こしていたのです。一言でH菌といつても、*H. pylori*を含めて現在23種の菌がこのグループに分類されています。細菌の同定や分類は培養性状によって行われますが、この細菌は採材してから短期間に培地に植えないと死滅してしまいます。残念なことにチーターには、培養法が確立している*H. pylori*ではなく、培養のできない*H. heilmanni*が高率に感染していました。

しかし、チーターの胃炎を起こす原因や感染様式を確実に解明するため、また除菌方法を検討するためにも、どうしても、菌の種類を見極めることが必要でした。そこで、日製サイエンスの技術部にご協力いただきました。細菌は形状で球菌、桿菌、ラセン菌などに区分されます。前2者は走査型電子顕微鏡で観察しても、菌種の同定は困難ですが、H菌はラセンを描きます。そのラセンはタイトであったり、ルーズであったり、回転数が少なかったり、多かったり、

また、菌体の周囲に細胞周囲線維(pericytoplasmic fiber)を持っていたり、鞭毛の形状、数と位置、もちろん菌の大きさなどによっておおよそ分類ができます。そして、チーターの胃に数種のH菌を見つけました(写真参照)。この中には、チーターで初めて確認できた*Flexispira rappini*も含まれています。この成果を今年のヨーロッパ獣医病理学会で報告しましたところ、質の高い画像のおかげで、学会賞を受賞することができました。また、その後のアメリカ獣医病理学会では、チーター研究の世界的権威からアフリカで開催されるチーター会議に日本代表として出席要請を受けるなど、思わず驚いています。

さて、現在はこれらの結果に基づいて菌の感染経路を検討したり、チーターの胃を接種したマウスから分離した複数の菌ごとの病原性を検討しています。また、このモデル動物を用いての除菌実験から治療法を検討し、その成果を、チーターに応用している段階です。かけがえのない希少動物を次の世代に残すため、頼もしい日製サイエンスの技術部スタッフのお知恵を拝借しながら、この研究はしばらくは続きそうです。

新製品紹介

S-4300SE/N形 走査電子顕微鏡

低真空走査電子顕微鏡(低真空SEM)は、試料室圧力(真空度)を観察目的に応じて低真空(10Pa~270Pa)および高真空(10~4Pa)に設定でき、絶縁物試料や含水/含油試料をそのまま観察可能なことから急速に普及しつつある。最近ではその応用分野が拡大されるにつれて、一層の高分解能化や含水試料の長時間観察を可能にするための圧力範囲拡大が求められている。こうした要求に応えて、ショットキーエミッション型電子銃と多段差動排気システムを採用したS-4300SE/N形走査電子顕微鏡(Super Natural Eye)を発売した。

1. 主な仕様

- (1) 二次電子像分解能: 1.5nm(at 30kV)
/ 5.0 nm(at 1 kV)
- (2) 反射電子像分解能: 3.5nm(at 30kV,
低真空モード10Pa)
- (3) 試料室圧力範囲: 10~1000Pa(低真
空時), 10⁻⁴Pa(高真空時)



図1 S-4300SE/N形低真空SEMの外観

(3) 低真空下で、試料表面において発生した二次電子を加速して残留ガス分子に衝突させ、その電離作用を応用したガス增幅型二次電子検出器を採用した。(オプション) 低真空においても、二次電子像を用いて試料表面構造をクリアに観察できる。

(4) Windows環境のもと、SEMとしての操作性を追求した画像・操作一体型のマウスオペレーションと日本語メニュー表示によるOA感覚の操作を実現した。

(株)日立サイエンスシステムズ 伊藤祐博)

解説

FDA 21 CFR Part11に対応可能なHPLC用データ処理装置 EZChromEliteの紹介

New HPLC System Manager for FDA 21 CFR Part11 Compliance

本田俊哉*

1.はじめに

「FDA 21 CFR Part 11(以下Part11と略す。)は、米国食品药品医薬品局(FDA)が規定する要求事項のもとで行われる「電子記録・電子署名」に適用される規則である。米国において医薬品の申請に関して、従来は書類(紙)でFDAに提出していた。これを電子化することにより、膨大な紙の書類を減らそうというのがFDAのねらいである。しかし、文書等が電子されることにより、データの改ざんなどの問題がある可能性が新たに発生する。それを防ぐ目的として「電子化」する場合の要求事項をまとめたものがPart11である。したがって、今まで通り、紙を使う場合はこの規則の適用はない。なお、この規則は1997年8月20日から適用されている。

このPart11への対応は分析装置の分野においても必要である。最近の分析装置はほとんどPC化され、データも電子化された形で保存されている。これにより、特に製薬分野において使用される分析装置のデータに関するPart11対応が急務になってきている。

なかでも、製薬分野で最も多く使用されている装置である高速液体クロマトグラフ(HPLC)のデータ処理装置におけるPart11への対応については最も要求が高まっている。

そこで今回は、新たに発売したHPLC用データ処理装置(EZChromElite:イージークロム・エリート)について、このPart11対応の機能及び特徴を紹介する。

2. Part11が要求する内容

Part11が要求する項目を簡単にまとめる以下のようになる。

(1)電子記録／電子サインシステムのアクセス権は、規則に従って制限されること。そのためにユーザID及びパスワードなどで管理されること。

(2)データが不正に変更されないこと。また、書き換えが行われる場合はその履歴と共にその理由が併せて保存されること。また、人間が読める形で、電子記録を出力でき、長期間の保存が可能のこと。

(3)電子記録／電子サインシステムは、サインされた電子記録が、サイン行為と関連する以下のことを明示する情報を含むこと。

(a)サイン者の名前

(b)サインを行った日時

(c)サインの理由(作成、審査、承認、責任等)

Part11には以上のような内容が盛り込まれている(詳細は省略)。次にEZChromの紹介とこれらの機能について順次紹介する。

3. EZChromEliteとは

EZChromEliteはNTドメイン下での使用など適正な管理の元で運用することにより、Part11に対応した機能を持ち、ネットワーク環境下での使用に適したデータ処理装置である。

図1にEZChromEliteを用いたHPLCのクライアント・サーバシステムのイメージを示す。

HPLCに接続されたPCはデータ収集サーバと呼ばれ、分析データや分析ファイルはデータサーバ(エンタープライズサーバ)に格納される。さらに、他のPCに接続されている装置の制御を行う機能も有している(リモートコントロール)。このように、複数台のHPLCのデータ管理を効率よく行うシステムが構築可能である。

4. EZChromEliteのPart11対応機能

4.1 確実な集中ユーザ管理及び多彩なセキュリティ管理

(1)ユーザ管理

Windows2000(NT)サーバのドメインコントローラによるユーザ管理が可能である。ユーザ名とパスワードにより使用ユーザを特定することができる。これにより、データ処理装置ごとの設定は必要なく、サーバ上で一括して確実なユーザの管理が行える。

(2)セキュリティ管理

使用できる装置やファイルを保存するプロジェクトをユーザごとに設定することができる。したがって、装置やデータを確実に管理することができる。たとえば他の人が占有しているHPLCを誤って使用したりすることを防ぐことができ、装置の管理が的確になる。装置の設定やファ

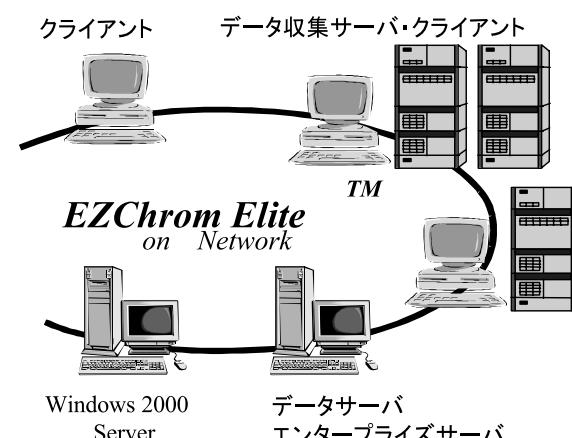


図1 EZChromを用いたクライアント・サーバシステムのイメージ

解説：FDA 21 CFR Part11に対応可能なHPLC用データ処理装置EZChromEliteの紹介

[4039]



図2 ユーザごとに設定できる装置や機能などを設定する画面

イルの読み書きに関してユーザごとにその内容を詳細に設定することが可能である(図2)。この機能により、データの不正なアクセスなどを防ぐことができる。

4.2 オーディットトレイルの自動作成機能

Part11の要求に対応するユーザのシステムへのアクセスの来歴やデータファイルへのアクセス状況の来歴を自動的に保存することができる。また、分析条件(メソッド)の変更来歴を変更内容も含め、自動的に保存することができる。

4.3 電子サイン付きレポートの出力が可能

Part11が要求する電子サインとは、「特定の個人にユーザーでなければならず、他の個人によって再使用されたり、他の個人に付与されなければならない」と記載されている。EZChromEliteではこれを実現するために、「ユーザID」及び「パスワード」により、個人を特定する方法をとっている(非生物学的な方法)。これらの入力の他にサインの目的(理由)を要求されるが、これはあらかじめ登録されている項目から選択する。これらの組み合わせにより、図3に示すようなサインを生データ上にサイン情報(署名者、時刻、理由)を含めて付加することができる。

5. EZChromEliteのその他の機能紹介

EZChromEliteは今まで説明してきたPart11対応の機能以外にさまざまな特長を持っている。以下にその機能を記述する。

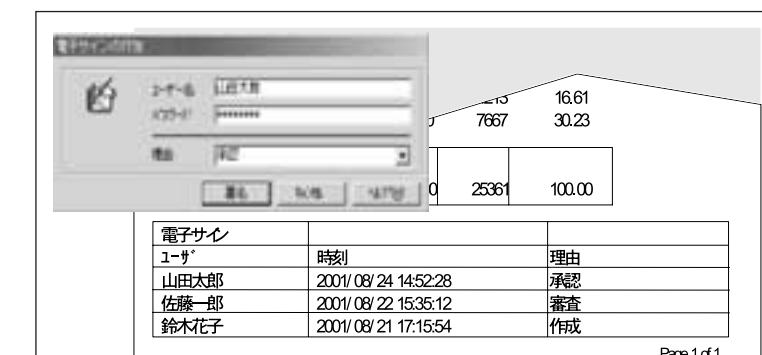


図3 電子サインの設定とサイン付きレポートの出力例

H-7600 透過電子顕微鏡における自動粒子検索システム

Automated particle search system for the H-7600 TEM

中澤英子* 長沖 功**

1.はじめに

H-7600透過電子顕微鏡(以下TEM)ではTVシステムを標準装備し、オートフォーカス機能をはじめ、デジタル画像のサムネール表示や試料ステージのオートドライブ機能など数多くの便利な機能によって操作性の大幅な向上が図られている。TEMの観察試料は非常に微小なため、グリッド上の広汎な視野から目的の試料を探すには多くの時間がかかる。そこで、検鏡作業の効率向上を目的として自動粒子検索システムを開発したので、その概要と応用例を紹介する。

2.自動粒子検索システムの概要

2.1 システムの構成と主な仕様

本システムは画像パターンマッチングの手法を取り入れた画像認識機能を導入することによって自動的に微小粒子



図1 H-7600透過電子顕微鏡の外観

表1 自動粒子検索システムの主な仕様

項目	仕様
適応倍率	×8,000以上
検索対象の粒子径	10 nm以上
画像サイズ(容量)	640×480ピクセル(約300KB*)
画像データの形式	TIFF

* 画像のみ、検索粒子のマーキング等画像処理後は約1MB

*(株)日立サイエンスシステムズ、医学博士

** (株)日立ハイテクノロジーズ

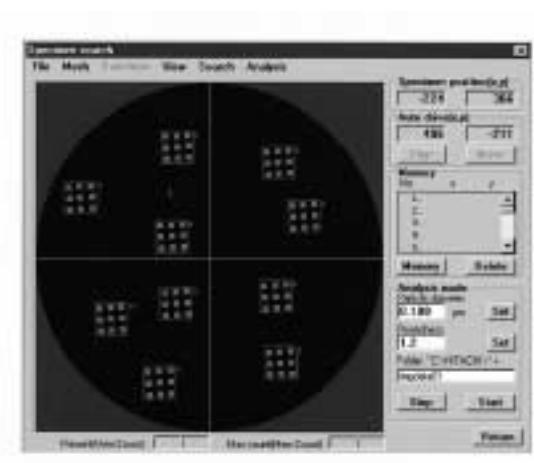


図2 自動粒子検索システムの基本動作画面

の検索を行うもので、TVカメラと画像処理装置とで構成されている。TVカメラで受像したNTSC方式の画像信号がPCに送られ、画像処理される。表1に本システムの主な仕様を示す。

2.2 自動粒子検索の動作

図2は本システムの基本動作画面である。自動検索を行うには、まず検索範囲と検索試料の粒子径、橋円率などの検索パラメータを設定する。図2に示すようにグリッドの孔を単位として縦横3個ずつ、計9個を1組として、ひと孔ずつ、万遍なく検索が行われる。画像が取り込まれ、画像処理による粒子判定の結果、その画像内に粒子が確認されると自動的にその画像が指定フォルダ内に保存される。続いて、試料ステージが次の視野に自動的に移動して、前述と同様のプロセスが全範囲に対し連続して自動的に行われる。図3は高分子ラテックス粒子の自動検索例である。検索粒子を含む全画像はサムネール表示され、それぞれの画像には画像プロパティとして観察条件が付属されている。これには試料の座標位置も保存されているので、オートドライブ機能によってその視野へ自動的に試料ステージを動かすことができるようになっている。図4はネガティブ染色したヒト小型球形ウイルス(SRSV)の検索例で、検索視野のデジタル像および検索終了後に試料ステージをオートドライブして再撮影したTEM像を示している。SRSVは径約30nmの微小粒子だが、このように効率良く検索され、さらに試料ステージの高精度制御によって検索視野を正確に再現することができるようになっている。

2.3 応用例

本システムはこれまで主として、ネガティブ染色試料など比較的均一な背景を持った微小粒子を対象に行ってきましたが、さらに応用範囲を拡大するために、組織切片中の粒子の自動検索を試みた。

図5は免疫染色したラット脳下垂体の分泌顆粒上の金コロイドをターゲットとして検索した結果である。図5(a)のデジタル画像上に個体番号を伴った検索された粒子がマーキングされている。さらにこの検索結果を表計算ソフト上で処理して、検索粒子の粒度分布を求めたものが図5(b)である。このように、複雑な背景を持つ試料においても高精度で目的の粒子を検索することができる。

3.まとめ

自動粒子検索システムは粒子状の試料を対象として検索範囲とパラメータを設定するだけで自動的に検索を行うものである。H-7600では、観察条件を付属した検索画像のデータベース化や自動焦点によるオートフォト機能を併用しての検索視野の自動撮影など、さらに機能性の向上を図った。今回は組織切片中の粒子についても検索を試みたが、今後はさらにソフトウェアの改良を進め、検索粒子の形態計測の自動化、画像処理による粒子識別など検索機能の拡充を図りたい。

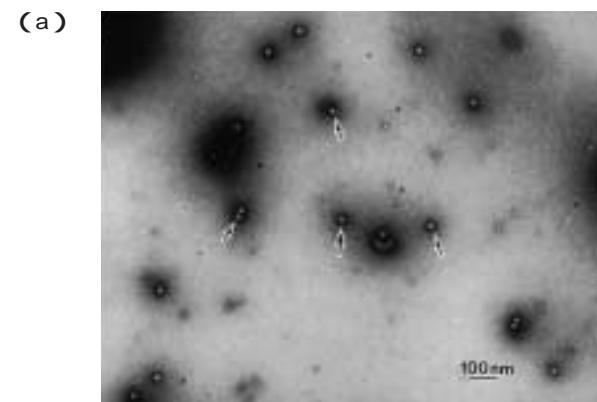
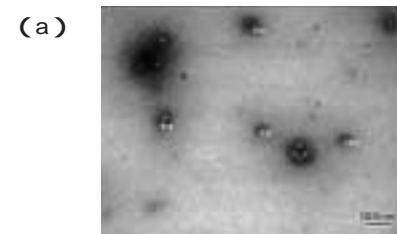


図4 ヒト小型球形ウイルスの自動検索例
(a) 検索視野のデジタル画像(640×480ピクセル、検索パラメータ；粒子径10nm、橋円率1.5)
(b) 検索視野(a)を再現して撮影したTEM像(矢印；検索粒子)
加速電圧：100kV、観察倍率：25,000倍
(試料ご提供：国立感染症研究所ウイルス2部 宇田川悦子先生)

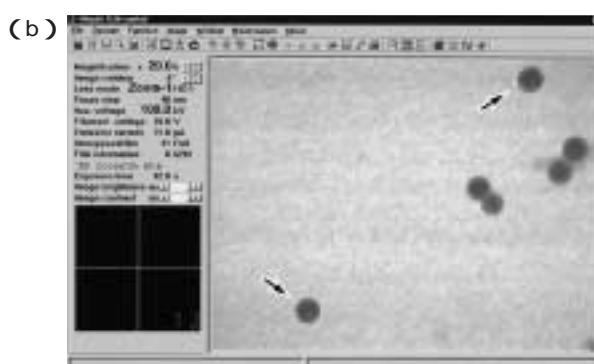


図3 高分子ラテックス粒子の自動粒子検索例
(a) 検索画像のサムネール表示
(b) 検索された粒子(矢印)をマーキングして表示した画像
加速電圧100kV、観察倍率：20,000倍

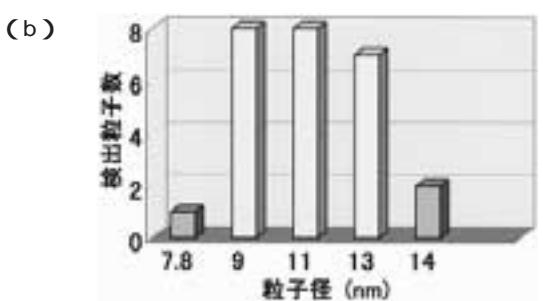
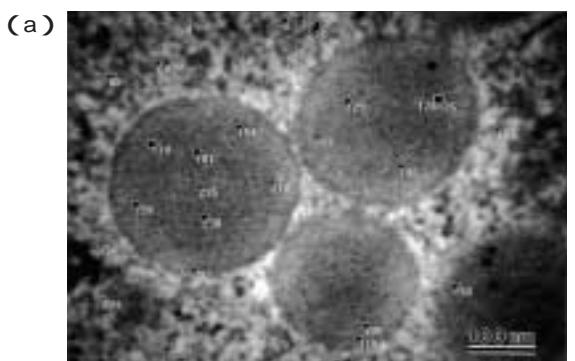


図5 免疫染色したラット脳下垂体の自動検索例
(a) 検索画像(640×480ピクセル、検索条件；粒子径10nm、橋円率1.5)
(b) 検索結果
加速電圧：100kV、観察倍率：50,000倍
(試料ご提供：山梨医科大学解剖学教室 嶋田 修先生)


**学会発表
ミニファイル**
(電子顕微鏡編)
1. Microscopy & Microanalysis (2001・8/5-9, 米国)

矢口(日立サイエンスシステムズ): Three dimensional characterization of a specific site by an FIB micro-sampling technique

2. SCAN TECH 2001 (2001・8/31-9/1, 群馬)

多持(日立サイエンスシステムズ): ここまで見える低真空SEM

山田(日立サイエンスシステムズ): SEMで寸法を正しく測るには?

西村(日立サイエンスシステムズ): カラーSEMの進歩

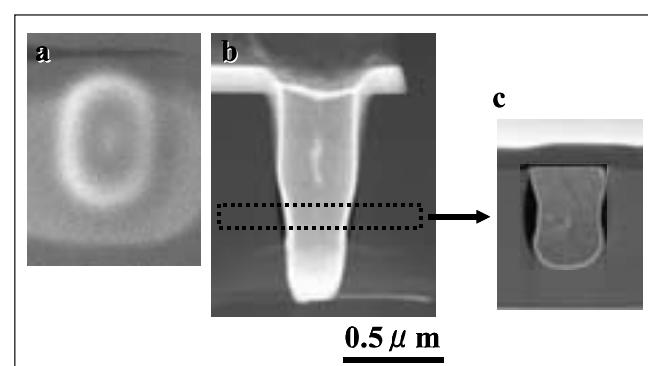
3. 第17回分析電顕討論会 (2001・9/12-13, 東京)

黒田(日立サイエンスシステムズ): FIB/STEMシステムによる特定領域の三次元構造解析

今野(日立サイエンスシステムズ): FIBを用いた樹脂包埋試料の薄膜化とその観察

4. 韓国電子顕微鏡学会シンポジウム (2001.11.8, 韓国 光州)

上野(日立サイエンスシステムズ): Three-dimensional characterization of a specific site in electronic devices using an FIB/STEM system


図1 Siデバイス(SRAM)のプラグ欠陥部の三次元構造解析例

急速に構造の緻密化が進む電子デバイスの分野では、電子顕微鏡解析技術の必要性が高まっている。電子顕微鏡を用いた解析では、目的とする領域から正確に薄膜試料を作製する必要がある。そのようなニーズへの対応として、FIBマイクロサンプリング技術と高電圧STEMの組み合わせによる局所領域三次元構造解析法を開発した。試料は数 μm の厚い状態から加速電圧200kVでSTEM像およびSEM像観察を行いながら平面、断面、平面の三種類の加工を順次行う。これにより、目的とする領域とその領域に存在する欠陥の微細構造を三次元的にとらえることができる。図1はこの手法をSiデバイス(SRAM)のプラグの故障解析に応用した例で、図1aは約3 μm の厚い状態での平面STEM像、図1bは約0.5 μm に断面加工したあとのSTEM像、図1cは図1bの点線で囲んだ部分を約0.1 μm に平面加工したあとのSTEM像である。

5. LSIテスティングシンポジウム (2001・11/8-9, 大阪)

大西(日立ハイテクノロジーズ): 集束イオンビーム加工観察装置FB-2100のご紹介

藤井(日立サイエンスシステムズ): 超臨界CO₂を利用したパターン倒れ防止用微細構造乾燥装置(SRD-2020)の紹介

小瀬(日立ハイテクノロジーズ): 帯電のある試料の測長値補正

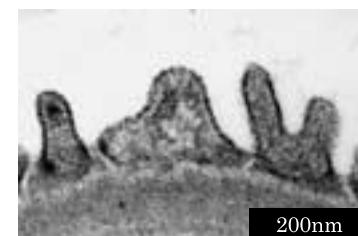
矢口(日立サイエンスシステムズ): FIBマイクロサンプリング法による特定箇所の三次元構造解析

山田満彦 望月康平
(株式会社日立サイエンスシステムズ)

6. 第9回医学生物学電子顕微鏡シンポジウム (2001・11/10, 仙台)

坂上万理(日立サイエンスシステムズ): 低加速STEM法の生物組織観察への応用

走査透過電子像(STEM)観察装置をFE-SEMに装着して加速電圧7~30kVで生物組織切片の観察およびEDX分析を試みた。結果として、厚さ0.1 μm 程度の無染色切片試料において図2に示すような優れたコントラスト、シャープネスを有するSTEM像を観察できた。また、加速電圧が低くなると特性X線発生に係るイオン化断面積が小さくなることが知られているが、それによってEDXマッピング像でS/Nが改善されることを確認した。この手法は、組織や遊離細胞を最も自然な状態で観察できる凍結切片観察/分析へ応用が期待されており、バイオサイエンス分野の新たな微細構造解析ツールとして注目されている。


**図2 ヒト腎炎腎臓糸球体足突起
(試料厚さ0.1 μm , 無染色)**
7. 日本電子顕微鏡学会試料前処理研究部会 (2001・12/3, 名古屋)

上野: FIBによるTEM試料作製

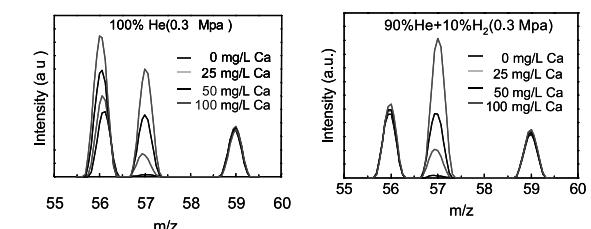
(分析関係)
1 , 2001 国際分析科学会議 (2001・8/6~, 早稲田大学)

照井(日立・計測器グループ), 他; Performance of ICP-3DQMS by using of different kind of buffer gas.

ICP/MSでは、プラズマに由来する分子イオンが目的元素に干渉し、定量に影響する場合がある。ICP/3DQMSでバッファーガスとしてHe(90%)+H₂(10%)を用いることで、Feに干渉するCaO⁺をCaOH⁺にし、干渉抑制を行ってFeの定量性を確保できた。

2 , 日本分析化学会第50年会 (2001・11/23~25, 熊本大学)

米谷(日立サイエンスシステムズ), 他; ICP発光分析を用いたマウス骨筋中の金属分析における前処理方法の検討


図3 Ca存在時のHe添加効果
分析結果(Zn)

T-検定: 分散が等しくないと仮定した2標本	
Zn(21365m)	新鮮 13.76
平均 (a.u.)	室温 16.51
分散 0.888	分散 1.5
標本数 12	標本数 11
自由度 18	自由度 21
t 6.6	t 0.732
標準直面割 21002	標準直面割 20761

有意水準5%における

図4 解凍法(室温, 水中)による分析値の変化

山本(日立サイエンスシステムズ), 他; ICP-3DQMSを用いた土壤抽出液の分析

管(日立中研), 他; 高速溶媒抽出 大気圧化学イオン化法を用いたダイオキシンの簡易測定

3 , ガスクロマトグラフィー研究会 (2001・12/7, 国立公衆衛生院)

本田(日立ハイテクノロジーズ); SPMEを用いたカビ臭の分析例及びその他の分析例紹介

4 , 研究論文, 学術報告

白崎(日立サイエンスシステムズ): 「窒素マイクロ波誘導プラズマ質量分析法による河川, 湖水中的

バナジウム, クロム, ヒ素, セレン, モリブデンの分析」

分析化学, Vol. 50, (2001)

新製品紹介

OURSTEX100シリーズ 小型蛍光X線分析装置

従来、蛍光X線分析装置は素材開発、環境分析、品質管理等、幅広い分野で用いられてきたが、実験室設備タイプの大型製品が中心であった。ところが分析・計測の重要性の高まりにつれ、スピードとその場での測定したいという新しい要求が出されるようになった。そこで弊社はこの要求に応えるべく、大阪のアワーズテック(株)の小型蛍光X線分析装置の販売をこのほど開始した。

OURSTEX100シリーズ小型蛍光X線分析装置には種々の応用に対応して以

下のようなラインナップが用意されている。

いずれも

- ・小型X線管の採用により小型化を実現

・シリコンドリフトディテクタ(SDD)の採用で冷却水不要、液体窒素不要などの特長を持っている。

(特約店販売促進部 黒田一寛)

OURSTEX100シリーズラインナップ



100F型
大型試料・異形試料に最適
可搬・オンサイト分析向



110型
高計数率・高分解能で他を圧倒する分析精度を実現



120型
土壤中の有害重金属元素に最適
可搬・オンサイト分析も可能



140型
高いP/B比を追求した高精度タイプ
特に軽元素の微量分析に最適

お知らせ

平成13年10月1日の弊社日立ハイテクノロジーズの発足を機に、従来皆様との共同研究、あるいは購入検討のためのデモンストレーション等にご活用戴いておりました各センターの呼称を次のように変更いたしました。

那珂カスタマーセンター
(旧 テクノリサーチセンター)
森の里カスタマーセンター
(旧 SIセンター)
関西カスタマーセンター
(旧 関西SIセンター)
製造と販売の一体化に伴い、より

スピーディで幅広い対応ができるよう、更に充実したデモラボをめざして再スタートをきりました。従来にも増して皆様のお役に立つべくスタッフ一同張り切っておりますので、今後とも皆様のご支援を宜しくお願ひいたします。

株式会社 日立ハイテクノロジーズ

本 社 電話 東京 (03) 3504-7211

北海道支店 電話 札幌 (011) 221-7241
東北支店 電話 仙台 (022) 264-2219
筑波支店 電話 土浦 (0298) 25-4801
横浜支店 電話 横浜 (045) 451-5151

中部支店 電話 名古屋 (052) 583-5811
北陸営業所 電話 金沢 (076) 263-3480
関西支店 電話 大阪 (06) 4807-2511
京都営業所 電話 京都 (075) 241-1591

四国営業所 電話 高松 (087) 862-3391
中国支店 電話 広島 (082) 221-4511
九州支店 電話 福岡 (092) 721-3511

編集後記
21世紀幕開けの年に激動の2001年が過ぎ、希望の年2002年が明けました。皆様はどうのようにこの新年を迎えたでしょうか。小誌にとっても2001年は変動の年といえます。2001年10月1日を持って(株)日立製作所 計測器グループと日製産業(株)が統合し、(株)日立ハイテクノロジーズの発足となりました。小誌は、引き続き電子顕微鏡、分析機器を仲介としてユーザーとメーカーを結び付けるものとして存続していくことになりました。そのため、小誌の名称、発行巻数などはそのまま継承することになりました。編集者一同新たな気持ちで小誌の編集作業に取り組んでまいります。今後とも皆様のご支援やご叱責等いただければ幸いです。

(加藤義昭 記)

インターネットホームページ
(株)日立ハイテクノロジーズ
ライフサイエンス関連
URL:<http://www.hitachi-hitech.com/science/>
ナノテクノロジー関連
URL:<http://www.hitachi-hitech.com/device/>
本ニュースに関するお問い合わせは、下記、または、(株)日立ハイテクノロジーズの上記各事業所へご連絡ください。
(株)日立ハイテクノロジーズ
インフォメーションセンタ
〒105-8717 東京都港区西新橋1-24-14
電話 (03) 3504-7811(ダイヤルイン)
FAX (03) 3504-7756
(株)日立サイエンスシステムズ
那珂カスタマーセンター

〒312-8504 茨城県ひたちなか市市毛882番地
電話 (029) 274-5093(代)

HITACHI
SCIENTIFIC INSTRUMENT NEWS
MARCH, 2002 VOL. 44 No. 2

発行 2002年3月10日
発行人 横川 信幸
編集人 加藤 義昭
発行 株式会社日立ハイテクノロジーズ
〒100-8220
東京都港区西新橋1-24-14
電話 (03) 3504-7811(ダイヤルイン)
印刷 日立インターメディックス株式会社