

国際共同研究事業（ICORP）における
平成 22 年度追跡評価結果について

平成 23 年 7 月 27 日
イノベーション推進本部
基礎研究制度評価タスクフォース

国際共同研究事業（ICORP）における研究プロジェクトの追跡評価を実施したので報告する。なお、この評価は「基礎研究に係る課題評価の方法等に関する達」（平成 21 年 6 月 24 日）等に基づき実施したものである。

1. 対象研究プロジェクトおよび評価報告書

下記の 2 プロジェクトである。（研究期間：平成 11～16 年度）

■細胞力覚プロジェクト

共同研究相手国：アメリカ合衆国

共同研究相手機関：ニューヨーク州立大学

代表研究者：曾我部 正博（名古屋大学 大学院医学研究科 教授）
Frederick Sachs（ニューヨーク州立大学 教授）

■フォトンクラフトプロジェクト

共同研究相手国：中国

共同研究相手機関：中国科学院 上海光学精密機械研究所

代表研究者：平尾 一之（京都大学 大学院工学研究科 教授）
Ruxin Li（中国科学院 上海光学精密機械研究所 副所長）

2. 評価委員

「細胞力覚プロジェクト」（代表研究者：曾我部 正博）

◎安藤 譲二 委員 独協医科大学 特任教授
石黒 正路 委員 新潟薬科大学 応用生命科学部 教授
佐藤 正明 委員 東北大学 大学院医工学研究科 研究科長
永山 國昭 委員 自然科学研究機構
岡崎統合バイオサイエンスセンター 兼 生理学研究所 教授

注：◎印は主査(以下同じ)

「フォトンクラフトプロジェクト」(代表研究者：平尾 一之)

伊藤 節郎 委員 東京工業大学 応用セラミックス研究所 特任教授

角野 広平 委員 京都工芸繊維大学 大学院工芸科学研究科 教授

◎野上 正行 委員 名古屋工業大学 環境材料工学科 教授

西井 準治 委員 北海道大学 電子科学研究所 教授

藤原 巧 委員 東北大学 大学院工学研究科 教授

3. 評価の進め方

評価用資料の委員への送付

↓

追跡評価委員会

↓

評価コメントの作成(評価委員)

↓

評価委員会主査による評価報告書(案)まとめ

↓

評価報告書の確定(評価委員会)

↓

JST 理事会報告

↓

公表

4. 主な評価項目

- ・研究成果の発展状況や活用状況
- ・研究成果から生み出された科学技術的、社会的および経済的な効果・効用および波及効果

5. 資料

細胞力覚プロジェクト追跡評価用資料

フォトンクラフトプロジェクト追跡評価用資料

**(独) 科学技術振興機構
国際共同研究事業
追跡評価用資料**

**ICORP
細胞力覚プロジェクト
(2000-2004)**

2011.4.19

目次

目次.....	1
細胞力覚プロジェクトの展開状況	5
第1章 プロジェクトの概要.....	6
1.1 スタート時の背景とプロジェクトの狙い	6
1.2 プロジェクトの主な成果	7
1.2.1 MS チャネルの構造・機能.....	7
1.2.2 力伝達機構	8
1.2.3 機械シグナルの細胞間伝達	13
1.2.4 MS チャネルブロッカーの開発	14
1.3 国際共同研究の実際と効果.....	15
1.3.1 研究交流.....	15
1.3.2 研究者の交流.....	15
1.3.3 共同研究の意義と効果	15
第2章 プロジェクト終了から現在に至る状況.....	17
2.1 各研究テーマの現在の状況.....	17
2.1.1 MS チャネルの構造・機能.....	17
2.1.2 力伝達機構	18
2.1.3 機械シグナルの細胞間伝達	19
2.1.4 MS チャネルブロッカーの開発	19
2.2 プロジェクトメンバーの活動状況	20
2.2.1 主要研究者	20
2.2.2 学位取得者	21
第3章 プロジェクト成果の波及と展望	22
3.1 科学技術への波及と展望	22
3.1.1 メカノバイオロジーの研究を主導	22
3.1.2 代表的論文と被引用件数の年次推移	23
3.1.3 キーワード検索の結果	24
3.2 社会経済への波及と展望	26
3.2.1 生理学的応用.....	26
3.2.2 医学的応用	27
3.2.3 ベンチャー企業設立	28
参考文献	30

概要

あらゆる細胞は外部からの力を感知することに着目し、代表研究者曾我部正博は「細胞力覚」という言葉を創出した。これは、機械的刺激（メカニカルストレス、MS）が細胞に加わったとき、細胞がそれをどう受容し、反応を起こすかということである。従来細胞の応答は主としてホルモンやニューロトランスミッターのようなケミカルメディエーターの刺激で調節されていると考えられていた。近年、細胞自身が発生する力、あるいは細胞の置かれている物理的な環境で発生した MS 刺激が加わると、細胞は特殊な機構で情報を認識することが分かってきた。細胞レベルのメカニクスと MS に対する応答機構の研究は極めて新しい学際領域である。細胞に生じる微細な力や変形を測定する手段が無かったので、研究が非常に難しく、これを可能にするには幾つかのブレークスルーが必要であった。

1980 年代後半からニューヨーク州立大学の Sachs 教授と名古屋大学の曾我部教授らにより、SA(Stretch Activated) チャネルの存在と、それが細胞膜に生じる張力により開口することが証明された。又、1990 年代後半には、曾我部研究室で真核生物から機械受容チャネル遺伝子が初めて同定され、Sachs 研究室では SA チャネル阻害剤の候補が見出された。これらの成果をベースにして、2000 年に両研究室を中心にした ICORP (国際共同研究) がスタートすることになった。

日本側が分子細胞生物学的アプローチを、米国側が生物物理・生化学的アプローチを進め、(1) MS チャネルの構造・機能、(2) 力伝達機構、(3) 機械シグナルの細胞間伝達、(4) MS チャネルブロッカーの開発、を主要な研究目標として研究を進めた。

(1) MS チャネルの構造・機能では、先ず、心筋 SAKCA チャネルの遺伝子の同定に成功した。鶏胚心筋細胞から調整したライブラリーを元に、遺伝子クローニングを試みて、既知の BK チャネルと非常に高い相同性を持ち、C 末に 59 アミノ酸残基からなる STREX と呼ばれる特異的配列が挿入された 1172 アミノ酸残基から成る構造の同定に成功した。又、ヒトにも SAKca と同様の機械受容チャネルが存在することを見出した。伸展刺激による活性化に STREX 配列が重要な役割を果たしており、他種（マウス、ラット、ウサギ）では伸展活性を示さない。ヒトと鶏に共通なアミノ酸 LERA 配列が重要であることが分かった。その後、血管内皮細胞の MS チャネル候補として、hTRPV2 と hTRPV4 の全長遺伝子をクローニングした。さらに、世界で初めて高等植物である「シロイヌナズナ」の MS チャネル候補遺伝子を同定した。

(2) 力伝達機構では、大腸菌の機械受容チャネルの刺激感知部位の同定を検討した。大腸菌には MscL と MscS の 2 種類の機械受容チャネルが有り、チャネルの立体構造も知られていた。MscL では細胞膜に接する 21 個のアミノ酸を水溶性のアスパラギンに置換したミュータントを作り、作用を検討したところ、7 ヶ所のメカノセンサー部位を見出した。MscS では 31 ヶ所のアミノ酸をアスパラギンに置換し、5 ヶ所のメカノセ

ンサー部位を検出すると共に、細胞膜の外側と内側の両方を感知することが分かった。高等生物では細胞骨格が機械刺激の伝達を行うと共に、細胞骨格自身もストレスを感知するメカノセンサーであることが分かった。

(3) 機械刺激の細胞間伝達では、機械刺激により ATP が細胞外に放出されて、様々な生理作用を行っていることが明らかになった。例えば乳腺に関しては、乳腺上皮細胞の袋がミルクを作って溜めているが、乳首を吸うと、シグナルが脳に行き、脳からオキシトシンというホルモンが分泌され、腺胞が収縮して乳反射が起こる。このとき機械刺激により ATP が分泌され、オキシトシンの限界濃度を 1/10 に下げて、乳汁の分泌がスムーズに行えるような仕組みを作っていることが判明した。

(4) MS チャネルブロッカーの開発では、Sachs 研究室で毒蜘蛛タランシユラの Venom (毒成分) から GsMTx-4 というペプチドから成るブロッカーが単離され、伸展依存性心房細動を抑制するという結果を得た。曾我部研究室では種々の短鎖ペプチドミメティクスを合成し、GsMTx-4 と同等以上の阻害効果を持つものを見出した。

プロジェクト終了から現在に至る状況は次のようである。

(1) MS チャネルの構造・機能に関しては、先ず、SAKCA が不整脈に関係しているということが分かってきた。心臓をランゲルドルフの液に漬け、心室にバルーンを入れてストレッチすると不整脈が起こる。1 個の心筋を炭素繊維でストレッチし、心臓の収縮をフィードバックするシステムを作ると、ある薬が SAKCA をブロックすることが分かった。血管内皮細胞の機械受容チャネル TRPV2 のノックアウトマウスを作成してこれがメカノセンサーであることを証明した。単細胞藻類クラミドモナスから初めて MS チャネルの遺伝子を同定することができた。これはバクテリア MS チャネルの、世界で初めての真核生物でのホモログでもある。

(2) 力伝達機構では MscL の開閉機構を分子動力学の計算及び電子顕微鏡による観察で確認した。高等生物では接着斑も機械センサーであることが判明した。

(3) ATP 放出のイメージングについては高い技術を習得することができた。ATP は細胞のエネルギー源であり、全ての細胞に存在する。しかし、エネルギーのみならず情報伝達物質としても普遍的に機能していることが分かった。最近、脳の切片からの ATP 放出のイメージングに成功した。

(4) MS チャネルブロッカーについては、共同研究で作成した蜘蛛毒由来の短鎖ペプチドは心房細動の受攻性に明らかな変化を示さなかった。他の薬物の検討を開始し、スタチン類中に有意に心房細動の受攻性を減少させる化合物があることが明らかになった。

本プロジェクトには代表研究者以外に 8 名の研究員が参加した。プロジェクト終了後、4 名は SORST 研究員として、ICORP の研究の継続、発展の研究に従事し、4 名は別の大学の教授になり、2 名は別の大学の助教になったが、その内 1 名は米国の大学に留学

中である。全員が適職を得て研究を継続しており、プロジェクトは人材の育成上大きな役割を果たしたといえる。

プロジェクトの成果の波及と展望について、

(1) 科学技術に関しては近年急速に研究及び応用展開が図られているメカノバイオロジーの研究を主導したといえる。曾我部らは本分野で、ICORP 期間中に発表論文（英文）50 報、招待講演は海外 33 回、国内 44 回、ICORP 終了後、発表論文（英語）49 報、招待講演は海外 42 回、国内 59 回の多きに涉っている。代表論文の被引用件数は、発表後現在まで増加を続けている。“Mechanosensitive channel(s)”及び、“Mechanotransduction”によるキーワード検索では、年次に沿って急速に増加しており、この分野の研究が急速に活発化していることを裏付けている。

(2) 社会経済的には生理学的応用と、医学的応用が急速に図られている。生理学的には発生分化や、心身の正常な発育、活性化にとって「細胞力覚」という概念が非常に重要な役割を果たしていることが明らかになりつつある。医学的には、神経系への展開として、シナプスの形成や可塑性など、細胞形態の変化を伴う機能には細胞力覚が関与している。創傷治癒のメカニズムに細胞力覚が関与することが分かり、細胞の伸展が治癒を著しく促進することが判明した。細胞は重力を感知しており、宇宙環境では骨粗鬆症や筋萎縮が起こる。現在細胞力覚を元にその分子論的研究が活発に行われている。ICORP 研究員であった岡山大学の成瀬教授は医療分野でベンチャー会社を設立し、病態分野、再生医療分野、生殖医療分野で研究を続行すると共に、新しい研究システムや治療のための材料を提供している。

ICORP「細胞力覚プロジェクト」はこの分野で最初の大型プロジェクトで、生物物理学的アプローチで未踏の分野を切り開いたという特徴を有している。細胞のMSチャネルの分子構造及び開閉機構、高等生物のメカノセンサーの同定や解析等、パッチクランプ法、高分解能顕微鏡技術、レーザーピンセット、全反射顕微鏡の技術を駆使して、極めて独自性の高い成果を上げている。しかし、この分野の研究は歴史も浅く、未だ緒についたところとも言え、今後もより広範かつ深い研究が必要と思われる。

細胞力覚プロジェクトの展開状況

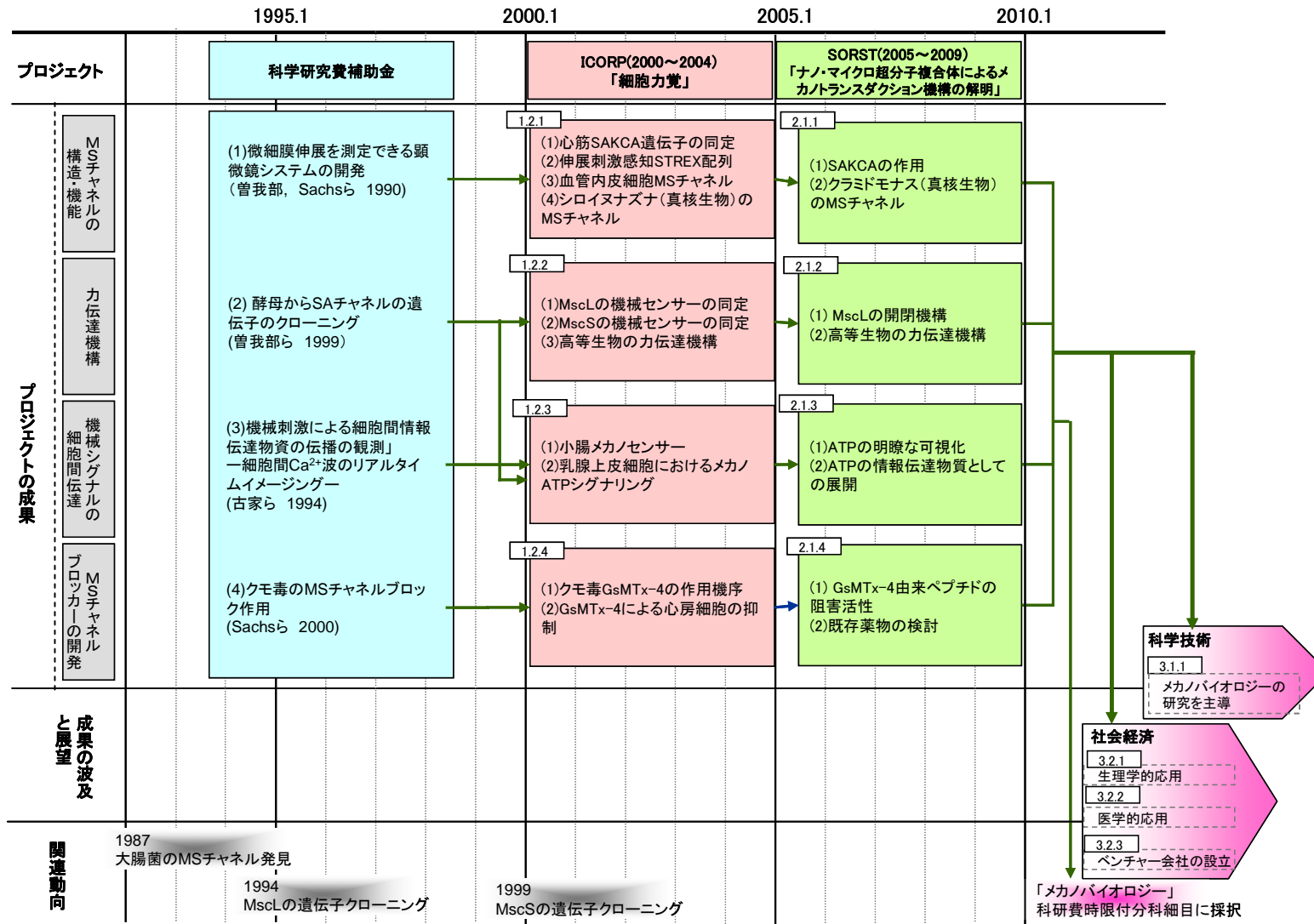


図 プロジェクトの展開状況 (まとめ図)

第1章 プロジェクトの概要

1.1 スタート時の背景とプロジェクトの狙い

細胞力覚は MS (メカニカルストレス) が細胞に加わったとき、細胞がどう受容し、反応を起こすかということである。細胞への情報伝達の機構としては ① ホルモンやニューロトランスミッターのような化学的刺激、② 電氣的刺激、③ 機械的 (力学的) 刺激があるが、機械的刺激に関する細胞レベルのメカニックスの研究は極めて新しい。測定する手段が無かったので、研究が非常に難しく、可能にするには幾つかのブレークスルーが必要であった。

1984 年に Sachs ら¹が、パッチクランプ法を用いて、鶏の胸の筋肉細胞に対する刺激に反応する SA (Stretch Activated) チャネルを見出し、この分野の研究のスタートが切られたといえる。曾我部らは超高倍率ビデオ顕微鏡を用いて、パッチクランプ下の膜の形状を nm の精度で計測することに成功した²。その結果、パッチ膜は従来の仮定に反して、陰圧刺激に対して大きく伸展し、曲率半径も大幅に変化することが判明した。この方法で初めてパッチ膜の張力が推定可能となり、最終的に SA チャネルは膜の張力で活性化することが証明された³。1 つの細胞には複数個の SA チャネルが存在するのが普通で、例えばトリ心室筋やラット胚グリア細胞には 5 種以上の SA チャネルが存在している。1987 年には Martinac らによって、大腸菌の SA チャネルとして、MscS 及び MscL が見出された⁴。MscL の遺伝子は 1994 年に Sukharev らによりクローニングされ⁵、1998 年には Chang らにより、結晶構造が報告されている⁶。MscS に関しても、1999 年に Levina らによって遺伝子が決まり⁷、2002 年には Bass らによって結晶構造が明らかになった⁸。真核生物の MS チャネルとしては、曾我部グループによる、酵母由来の Mid1 チャネル⁹を初めとして、数多くの MS チャネル候補が報告されているが、未だ詳細な電気生理学的解析に耐えうる状況にはなかった。高等生物に関しては、鶏胚から単離した培養心筋細胞を使って、

¹ Guharay F et al., *J.Physiol*, 352, 685-701, 1984(参考文献 1)

² Sokabe M et al., *J.Cell Biol*, 111, 599-606, 1990(参考文献 2)

³ Sokabe M et al., *Biophys.J*, 59, 722-728, 1991(参考文献 3)

⁴ Martinac B et al., *Proc Natr Acad Sci USA*,84, 2297-2301, 1987(参考文献 4)

⁵ Sukharev et al., *Nature*, 368, 265-268, 1994(参考文献 5)

⁶ Chang G et al.,*Science*, 282, 2220-2226, 1998(参考文献 6)

⁷ Levina N et al., *EMBO J*, 18, 1730-1737, 1999(参考文献 7)

⁸ Bass RB et al., *Science*, 298, 1582-1587, 2002(参考文献 8)

⁹ Kanzaki M et al., *Science*, 285, 882-886, 1999(参考文献 9)

パッチクランプ法によるスクリーニングが行われた¹⁰。曾我部グループも同様の標本を使って、再スクリーニングを行い、心筋における最初の BK チャネル¹¹を見出し、SAKca,ATP チャネルと命名した¹²。

一方、Sachs 研究室では、SA チャネルのブロッカーを開発し、当時有望な結果を得つつあった。これにより 2000 年 1 月に、曾我部、Sachs 両研究室の共同で、ICORP「細胞力覚プロジェクト」を開始することになった。本共同研究では新規高等生物 SA チャネル遺伝子の同定と力伝達機構の解明、高次構造が判明している細菌 SA チャネルの力伝達部位の同定、機械シグナルの細胞間伝達、SA チャネル特異的ブロッカーの作用機構の解明と、医療への応用の可能性を目指して、研究を進めることにした。細胞力覚は生命を支える根本的機能であり、そのメカニズムの解明は基礎生物学を始め、医療分野、宇宙医学や農業等へ大きなインパクトを与えることと思われる。又、SA チャネルブロッカーの発見は、脳梗塞の発症を招く心房細動の新規治療薬の開発を導くことが期待されていた。

1.2 プロジェクトの主な成果

1.2.1 MS チャネルの構造・機能

(1) 心筋 SAKca チャネル SAKCA 遺伝子の同定

鶏胚心室筋細胞から調整したライブラリーを元に SAKca,ATP チャネルの遺伝子クローニングを試みた。その結果、既知の BK チャネルと非常に高い相同性を持ち、C 末に 59 アミノ酸残基からなる STREX(Stress-Axis-Regulated-Exon) と呼ばれる特異的配列が挿入された 1172 アミノ酸残基からなる構造の同定に成功し、SAKCA¹³と命名した¹⁴。

ヒト心筋 cDNA ライブラリーを用いて PCR 法により、STREX 配列を持つ BK チャネルの検索を行い、ヒト心筋にも STREX 配列を持つ BK チャネルが存在することが分かった。この遺伝子を RT-PCR¹⁵クローニングし、CHO(Chinese Hamster Ovary)細胞に一過性発現を試み、鶏 SAKca と同様の機械受容チャネルであることを確認した。

(2) 伸展刺激感知 STREX 配列

SAKCA から STREX 配列を除去したミュータントは、その伸展刺激活性化が認められ

¹⁰ Ruhnndin A et al., *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 264, H960-H972, 1993 (参考文献 10)

¹¹ Big K channel 大コンダクタンスカルシウム活性化カリウムチャネル

¹² Kawakubo T et al., *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 276, 1827-1838, 1999(参考文献 11)

¹³ Stress Activated Kalium Calcium ATP

¹⁴ Tang QY et al., *J Membrane Biol*, 196, 185-200, 2003(参考文献 12)

¹⁵ Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction

なくなったことから、STREX 配列が伸展刺激活性化に重要な役割を果たしていることが判明した。STREX 配列を含む他種（マウス、ラット、ウサギ）では伸展活性を示さないため、2次構造を推定して比較した結果、鶏型とヒト型に共通な 671-674 位の LERA（アミノ酸、ロイシン、グルタミン酸、アルギニン、アデニン）配列が、伸展活性能に重要な役割を果たしていると考えられた¹⁶。

(3) 血管内皮細胞の MS チャネル

血管内皮細胞 (HUVEC) から mRNA を抽出し、RT-PCR により、hTRPV¹⁷2, hTRPV4 の全長をクローニングした。hTRPV2 を導入した COS7（サル由来の細胞）、CHO 細胞は伸展依存性 Ca²⁺上昇を認めることから、hTRPV2 が機械受容チャネルとして働いている可能性が高い。しかし、HEK 細胞では伸展依存性 Ca²⁺上昇の確認が困難であることから、hTRPV2 が機械受容チャネルとして機能するには何らかの補助因子が必要で、それは COS7 や CHO 細胞には発現しているが、HEK (Human Embryonic Kidney)には発現していない可能性が考えられた。

(4) シロイヌナズナの MS チャネル

真核生物（酵母）で初めて発見した Ca²⁺透過性機械受容チャネル Mid1 のホモログ遺伝子を高等植物シロイヌナズナで初めて同定し (MCA1 と命名)、それが機能的にも Ca²⁺透過性機械受容チャネルとして働くことを証明した。又、このチャネルは植物の根における接触感知センサーであることが示唆された¹⁸

世界で初めての高等植物におけるメカノセンサー分子の発見である。植物は重力や風や接触等の刺激に敏感に応答するが、MS の実体が全く不明で研究が進んでいなかった。本研究でその第一歩が踏み出され、基礎及び応用植物生物学の分野に大きなインパクトを与えるものである。2006~2007 年に曾我部らは放物線飛行を利用した微小重力環境で、重力特異的な細胞の Ca²⁺応答を同定し、それに MCA1 が関与することを発見している。

1.2.2 力伝達機構

(1) MscL の機械センサーの同定

(i) 大腸菌には MscS と MscL の 2 つの機械受容チャネルがあることが知られている。周辺が低張になったとき、最初は MscS が開き、次いで MscL が開いて、細胞内部の液やイオンが流出し、破裂が起これないように調節されている。プロジェクトでは先ず MscL

¹⁶ Naruse K et al., *Biochem Biophys Res Commun*, 385, 634-639, 2009(参考文献 13)

¹⁷ human Transient Receptor Potential Vanilloid(カプサイシンが結合する受容体)

¹⁸ Nakagawa Y et al., *Proc Natl Acad Sci USA*, 104, 3639-3644, 2007(参考文献 14)

のメカノセンサーの検討を行った。実験方法としては、Asparagine scanning mutagenesis という手法を取った。細胞膜に接している TM1 の 6 個、TM2 の 15 個の疎水性アミノ酸を 1 残基ずつ親水性のアスパラギンに置換して、パッチクランプ法 (*in vitro*) と低浸透圧ショック法 (*in vivo*) でその影響を調べた。大腸菌のままだと、小さくてパッチクランプができない。大腸菌に cephaloxin という抗生物質を加えると分裂を防いで、1 本のスネーク状になり、縦に長く繋がる。これに lysozyme を加えると細胞壁が溶解して、直径 5~10 μm の Giant spheroplast(巨大球状細胞)になる。これを先端 1 μm のピペットで吸い込むと、膜だけピペットの先端に入り込む。吸引圧を加えると、最初 MscS が開口して電流が流れる。更に吸引圧を上げると MscL が開口して流れる電流値が高くなり、そのときの吸引圧との比がパッチクランプ値となる。MscL の開口が阻害されると、この値が高くなるか、測定不能となる。低浸透圧ショック法は、大腸菌を高張な溶液 (500 mM NaCl) 中で培養した後、低張溶液 (純水) で培養し、コロニーをカウントする。MscL が機能しないと、細胞に水が入りパンクして生き残ることができない。

(ii) パッチクランプ法も低浸透圧ショック法でも、結果が完全に一致した。TM1 では、36、40、41、TM2 では 78、79、83、87 がメカノセンサー (膜張力感知部位) ではないかと考えた。結晶構造から、閉じた状態では膜の外側に位置し、開くと一直線上に並んでいる。これらのアミノ酸が膜の張力を感じて、ゲートに情報を伝えていると判断した¹⁹。

¹⁹ Yoshimura K et al., *Biophysical J*,86,2113-2120,2004(参考文献 15)

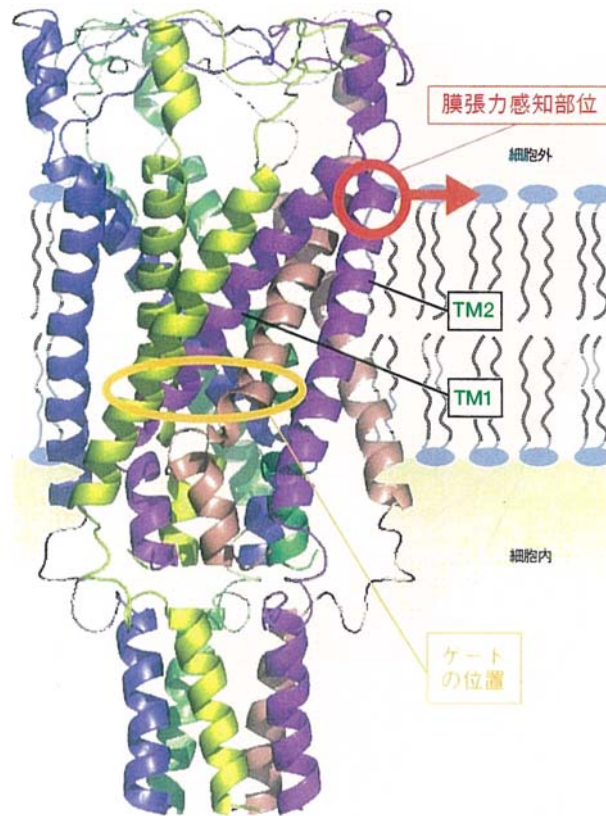


図 1 細菌 SA チャンネル MscL の結晶構造²⁰

(2) MscS の機械センサーの同定

(i) 1-1 項に記したように、MscS の結晶構造は 2002 年に明らかになり⁸、MscS は同一の 7 量体で、膜貫通領域は 3 回あり、1 つのサブユニットは 30kDa、286 アミノ酸から成っていることが分かった。そこで、本プロジェクトでは、主に膜と接している TM1 の 20 個、TM2 の 11 個のアミノ酸を 1 残基毎にアスパラギンに置換して (TM3 は内部にあり、膜と接していない)、MscL の場合と同様、パッチクランプ法と低浸透圧法による検討を行った。

(ii) パッチクランプ法で MscS/MscL の数値を比較すると、ワイルドタイプでは 0.52236 で、開きにくくなるほど数値は高くなる。A34N、L55N、F68N、A85N、L86N は MscS を開口するのに必要な圧力が高くなることが分かった。MscS は内側にも張力感知のセンサーが見られ、細胞の外側と内側の両方に張力を感知するアミノ酸が存在することが分かった。MscL と同様、細胞膜の親水性と疎水性の間にあるグリセロールとの相互作用で開

²⁰ 曾我部正博, *Medical Bio*, 32-39,2007(参考文献 16)

くと考えている²¹。

(3) 高等生物の力伝達機構

(i) 原核生物は細胞膜を引っ張るだけで活性化するが、より高等な生物の場合は膜を引っ張るだけでなく、他の要因がチャネルの活性化に関与しているのではないかという観点から検討を行った。チャネルの活性化は細胞内 Ca^{2+} のイメージングで見ようとしたので、分解能の高い光学系を用いる必要があった。細胞外基質をコーティングした直径 $10 \mu\text{m}$ のガラスビーズを HUVECs 細胞の上に置き、このビーズを動かすことを考えた。置いたビーズの周囲に、細胞の上側であっても細胞骨格や細胞斑ができる。空間分解能を上げるためにエバネッセント照明で見ると、接着斑周辺ガラスビーズ近辺に Ca^{2+} の流入が起こっていることが分かる。ビーズを大きく動かすと Ca^{2+} の流入量も多くなる。Cytochalasin²² でアクチン系の細胞骨格を壊すと、 Ca^{2+} の流入は起こらない。

(ii) さらに、アクチン系細胞骨格に Phalloidin²³ を付けたビーズを注入しておいて、 $0.5\sim 0.7 \mu\text{m}$ のアグリゲートになったものを光ピンセットで動かすと Ca^{2+} が入ってくる。ビーズから接着斑に直線的に伸びている SF (Stress Fiber) の末端である接着部位から Ca^{2+} が出る。照明時間を短くして $2\sim 4 \text{ms}$ の間、光を入れ、どこで Ca^{2+} が上がっているのかを測定した。インテグリンの密度が高い接着斑の中心から $0.5\sim 0.7 \mu\text{m}$ の所に Ca^{2+} の上昇が見られた。細胞骨格を通じて伝わった力が近傍にある機械受容チャネルを活性化していると推定される²⁴。その仕組みは、細胞が基質の堅さを測定して移動するというアクティブタッチセンシングの実体であることが判明し、組織再生や癌細胞の浸潤機能の解明につながる重要な発見として注目されつつある。

²¹ Nomura T et al., *Biophysical J*, 91, 2874-2881, 2006 (参考文献 17)

²² カビの産生する代謝抑制物質。アクチンの重合を阻害する。

²³ タマゴテングタケにより作られる環状ヘプタペプチド。アクチンフィラメントと結合・安定化してアクチンの重合を促進させる。

²⁴ Hayakawa K et al., *J Cell Sci*, 121, 496-503, 2008 (参考文献 18)

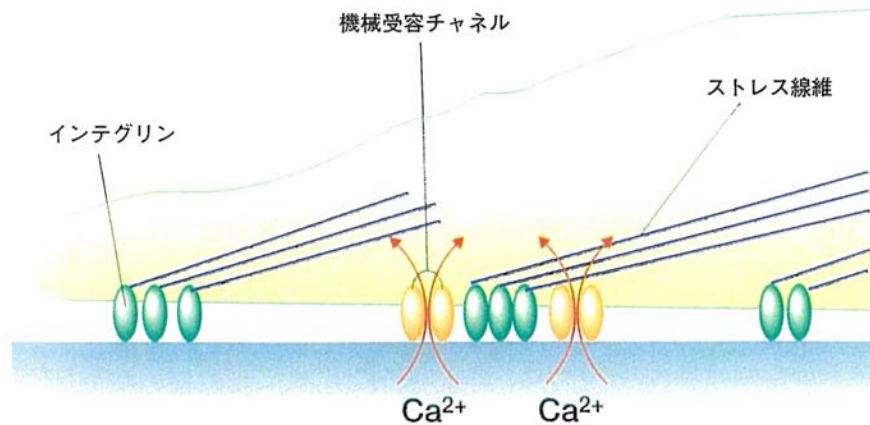


図 2 細胞骨格モデル²⁰

細胞に負荷された機械刺激はアクチン細胞骨格を介して伝達され、接着斑周辺に局在する MS チャンネルを活性化する。

(iii) 細胞に周期的に伸展刺激を加えると、SF が伸展軸に直交の方向に配列する。伸展状態では SF は消失しないが、張力が無くなったことを感知すると SF が消失し、次に直交方向に SF ができてくる。アクチンファイバーの切断因子 Cofilin²⁵ を加えたとき、張力がかかっていると Cofilin が結合しにくくなり切断が阻害されるが、張力がなくなるとアクチンの消失が起こることが分かった。これはアクチン線維自身が負のメカノセンサーとして働くことを意味し、非チャネル型のメカノセンサーの存在を初めて明瞭に示した極めて重要な発見である。

²⁵ 全真核細胞に存在するアクチン脱重合因子

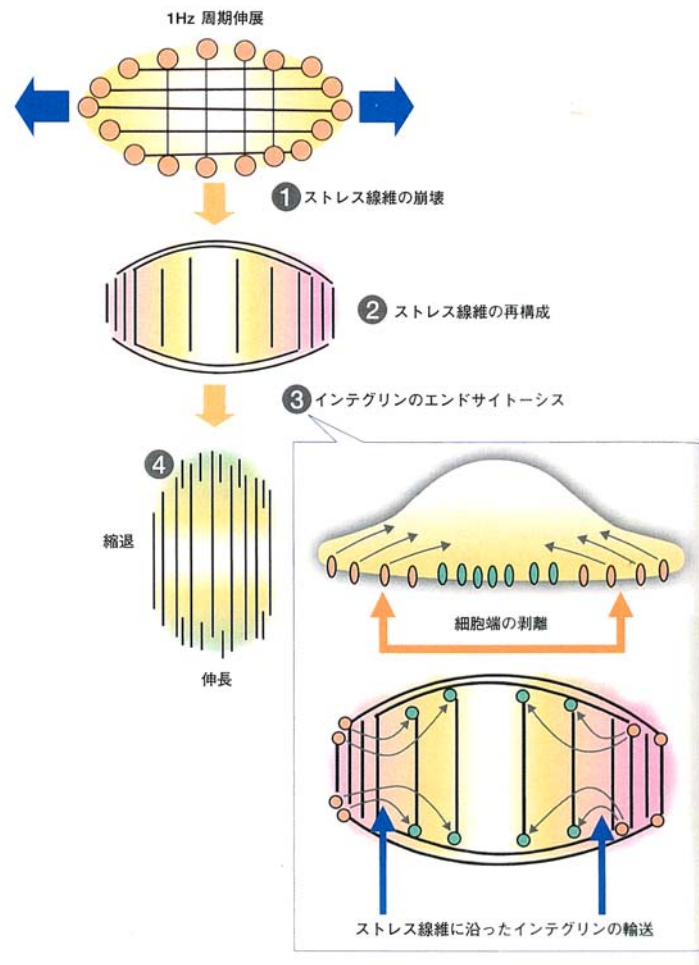


図 3 伸展依存性リモデリング²⁶

1.2.3 機械シグナルの細胞間伝達

細胞中の ATP は機械的刺激で細胞外に放出され、情報伝達物質として働いている。ATP のこの作用は 1970 年代からイギリスの研究者(Burnstock G)²⁷が提唱していたが、あまり注目されていなかった。1990 年代になって、ATP の受容体である P2X と P2Y が発見され、種々の組織に広く分布していることが分かり、情報伝達物質として作用していることが明らかになってきた。本プロジェクトでは、乳腺及び小腸での作用について検討した。

(1) 乳腺への作用

乳腺上皮細胞の袋がミルクを作って溜めているが、乳首を吸うとシグナルが脳にいき、

²⁶ 曾我部正博, *Bionics*, 44-49, 2004(参考文献 19)

²⁷ Burnstock G, *Pharmacol Rev*, 24, 509-581, 1972 (参考文献 20)

脳から筋上皮細胞にオキシトシンというホルモンが分泌されるが、高々50 pM であり、乳腺筋上皮が収縮するためには100 pM はないと働かない。機械的な刺激で放出された ATP にはホルモンの働きをモデュレートする機能があり、ATP が1 μ M あると、オキシトシンの限界濃度が10 pM と1桁下がり、50 pM でも収縮可能となる。しかし、ミルクの溜まっている腺胞は収縮するが、空の腺胞は収縮しない²⁸。

(2) 小腸への作用

小腸絨毛下線維芽細胞は絨毛上皮でネットワークを形成し、神経、上皮、血管、平滑筋、免疫細胞と相互作用しており、機械刺激によって ATP の放出と P2Y1 受容体の活性化による細胞間 Ca²⁺の発生が起こる。腸に水や食物が入るとそれが機械刺激となり蠕動運動が開始され、食物を先に送るとともに消化吸收の働きを強める。小腸絨毛下線維芽細胞は絨毛の動きを感受するメカノセンサーとして機能していることが強く示唆された²⁹。

1.2.4 MS チャネルブロッカーの開発

Sachs 研究室では1990年代からMSチャネルのブロッカーのスクリーニングをおこなってきた。毒蜘蛛タランチュラのVenom(毒成分)に有効成分が含まれている可能性を見出し、プロジェクト開始後間もなくGsMTx-4と呼ばれる35残基の候補ペプチドを単離することに成功した³⁰。プロジェクトでの研究により、GsMTx-4はチャネルのポアを塞いでブロックするのではなく、メカノゲーティング機構に作用して、機械刺激による活性化を抑制するという仕組みが明らかになった³¹。SAKCA に対しては μ M オーダーでほぼ完全に抑制し、条件次第では10 nM 程度で十分な抑制効果がある。又、灌流心標本で誘発された伸展依存性心房細動がGsMTx-4で抑制されるという結果も得ている³²。更に、GsMTx-4の構造を参考にして、種々の短鎖ペプチドを合成し、その阻害効果を調べている。その内、10残基以下の幾つかの短鎖ペプチドの中に、GsMTx-4と同等かそれ以上の阻害活性を示すものが得られた。

²⁸ Nakano H et al., *Pflugers Archiv*, 442, 57-63, 2001(参考文献 21)

²⁹ Furuya K et al., *J Cell Sci*, 118, 3289-3304, 2005(参考文献 22)

³⁰ Suchyna TM et al., *J Gen Physiol*, 115, 583-598, 2000(参考文献 23)

³¹ Suchyna TM et al., *Nature*, 430, 235-240, 2004(参考文献 24)

³² Bode F, Sachs F, Franz MR, *Nature*, 409, 35-36, 2001(参考文献 25)

1.3 国際共同研究の実績と効果

1.3.1 研究交流

- (1) 研究材料として、米国側から SA チャンネルブロッカーである GsMTx4 の提供を受け、日本側から心筋 SA チャンネル SAKCA の cDNA を提供した。
- (2) 研究手法として、米国側から SA チャンネル解析用に開発されたソフトウェア QuB の提供と講習を受け、日本側は、GsMTx4 の生化学的精製法のノウハウを提供した。
- (3) 測定技術として、米国側からは、原子間力顕微鏡 (AFM) の測定技術、日本側からは細胞内 Ca²⁺測定技術が提供された。

1.3.2 研究者の交流

(1) 技術交流

日本側研究者が毎年 Sachs 研を訪れ、相互の進捗状況を確認し、次の課題を検討すると共に、技術の相互提供を行った。更にインターネットによる意見交換を頻繁に行った。

(2) シンポジウム、ワークショップ等の交流会

(i) 2 件の ICORP 報告会に米国側代表者が参加した。

Sokabe M(Chairman)

The 1st ICORP Symposium on “Cell Mechanosensing”

Nov. 7th, 2002, Nagoya, Japan

Sokabe M(Chairman)

The 2nd ICORP Symposium on “Cell Mechanosensing”

Nov. 26th, 2004, Nagoya, Japan

(ii) 4 年に 1 度開催される、生理学の最大集会である国際生理学会議で下記シンポジウムを共同で組織した。

Sokabe M & Sachs F (Organizer)

Symposium on “Structure-Function of Mechano-Gated Ion Channels”

35th Int Cong Physiol Sci (IUPS 2005)

March 31st April 5, 2005, San Diego, USA

1.3.3 共同研究の意義と効果

相互の研究材料や技術を交換することにより、単独ではできない研究を行うことができ

た。米国側から供与された蜘蛛毒成分 GsMTx-4 を用いることで、世界で初めて心筋由来の機械受容チャネル遺伝子 SAKCA をクローニングすることに成功した。又、日本側でクローニングした SAKCA の供与は GsMTx-4 の特異的なブロッカー作用研究に必須のものであった。

第2章 プロジェクト終了から現在に至る状況

2.1 各研究テーマの現在の状況

2.1.1 MS チャネルの構造・機能

(1) SAKCA チャネル

SAKCA は不整脈にからんでいるらしいということが、最近分かってきた。心臓をランゲルドルフ液に漬け、心室中にバルーンを入れてストレッチすると不整脈を起こすことができる。単一心筋ストレッチができるようにして、分子レベルで Ca^{2+} イメージングを検討しはじめた。

(2) 血管内皮細胞の MS チャネル

本プロジェクト進行中に、TRPV サブファミリーと MS チャネルの密接な関係について他のグループの研究も進展し、TRPV については、V4 は低浸透圧で細胞が膨張すると活性化されるため、メカノセンサーとして注目された。しかし、その後、圧力や酸にも反応することが分かり、1 次的なものではないことが明らかになった³³。一方、マウス心筋に TRPV2 が発現している報告³⁴を元に、TRPV2 のノックアウトマウスを使用してメカノセンサーとしての機能を検討したところ、V2 をストレッチすると、 Ca^{2+} が入り分裂できることが証明された。

(3) クラミドモナスの MS チャネル

単細胞藻類クラミドモナスのゲノム中で細菌機械受容チャネル MscS のホモログ遺伝子を検索し、MSC1、MSC2、MSC3 という三つの遺伝子を同定した³⁵。この内 MSC1 の全長配列をクローニングし、異所発現させたところ、MS チャネルであることが確認された。これは、世界で初めて真核生物から、原核生物の細菌機械受容チャネル MscS の機能的ホモログを同定したものである。MSC1 は藻類では葉緑体に発現しており、細胞内におけるメカノトランスダクションという新分野開拓へのブレークスルーとなる可能性がある。

³³ Suzuki M et al., *J Biol Chem*, 278, 22664-22668, 2003 (参考文献 26)

³⁴ Iwata Y et al., *J Cell Biol*, 161, 957-967, 2003 (参考文献 27)

³⁵ Nakayama Y et al., *Proc Nat Acad Sci USA*, 104, 5683-5688, 2007(参考文献 28)

2.1.2 力伝達機構

(1) MscL の開閉機構

チャンネル蛋白のフェニルアラニンをアスパラギンに改変(F78N、F83N)すると、力が伝わらないことが分かった。MD (Molecular Dynamics:分子動力学)で構造解析を行うと、フェニルアラニンの π 電子と脂質の CH_2 が相互作用していることが分かった。このような立体構造を元に組み上げたシュミレーションの結果と電子顕微鏡による MscL の構造の観察が一致することを見出した³⁶。

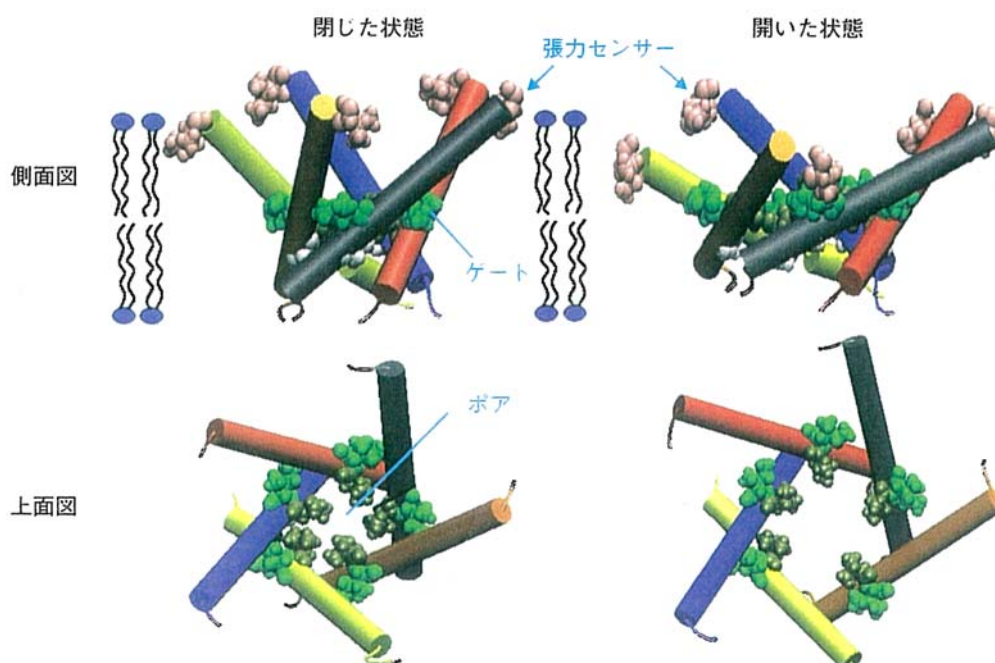


図 4 MscL の開閉機構²⁰

チャンネルはねじれて真ん中に穴が開いておりロックされているが、力をかけるとスライドが離れていく。

(2) 高等生物の力伝達機構

細胞の形を決めるのは細胞骨格と接着分子であることを想定して、接着斑について検討を行った。SF は遠く離れた接着斑と両端で結合し、自らの収縮力で常時接着斑を引っ張っている。細胞を弛緩させて SF を消失させると、そこに連結していた接着斑は徐々に消失することが分かった。これは主要な接着斑タンパク質である接着分子インテグリンが接着力を失い、細胞内に取り込まれることによるものである。一方、SF を伸展すると接着斑が徐々に成長すると共に SF も成長し太くなる。接着斑も機械刺激の変化に応じて動態

³⁶ Yoshimura K et al., *Proc Natl Acad Sci USA*, 105, 4033-4038, 2008(参考文献 29)

を変化させるメカノセンサーであるといえる。伸展刺激が加わると、Zyxin³⁷ が Ena/VPSP³⁸を連れて集積し、アクチンの重合を促進し、アクチンフィラメントが強化されることを見出した。

2.1.3 機械シグナルの細胞間伝達

(1) ATP の明瞭な可視化

ATP を本格的に観ることができるようになった。細胞外に放出される ATP はリセプターを活性化して作用し、直ぐに分解する。細胞外の液に Luciferin-Luciferase を入れておくと、放出された ATP で発光するので、観察することができる。測定システム自体に特に目新しいことはないが、冷却 CCD カメラとイメージインテンシファイアーを組み合わせ、光の透過性の極めて高いレンズを用いる等、多くのノウハウを組み合わせ、世界最高の品質の画像が得られている。

(2) ATP の情報伝達物質としての展開

ATP は細胞のエネルギー源であり、全ての細胞に存在する。しかし、エネルギーのみならず、情報伝達物質としても普遍的に機能していることが分かってきた。ATP は脳中のミクログリアに存在し、免疫作用の増強や痛みにも関与している。個別には多くの作用が見出されてきたが、全体としては未だ分かっていない。最近、脳の切片から ATP 放出のイメージングの撮影に成功したので、今後の展開が期待されている。

2.1.4 MS チャネルブロッカーの開発

プロジェクト研究の中で単離された蜘蛛毒由来短鎖ペプチドの心房細動受動性に及ぼす影響について 1.2.4 項と同様な系で検討したが、このモデルでは使用した 2 種類のペプチド共、心房細動の受動性に明らかな変化を及ぼさなかった。そこで、方針を変更し、既存の薬物の検討を開始した。

近年、開胸手術後の心房細動再発の抑制にスタチン製剤の前投与が有効であるという報告が続いており、本研究においてもスタチンの心房細動の受動性に及ぼす影響について検討を開始した。水溶性のスタチンとしてプラバスタチン (10-30 μ M)、脂溶性のスタチンとしてロバスタチン (1-3 μ M) を用いて、その評価を行った。その結果、スタチンは有意に心房細動の受動性を減少させることが明らかとなっていった。今後はスタチンが具体的

³⁷ Zn を結合したリン酸化タンパク質で、接着斑やアクチン細胞骨格に濃縮され、アクチンの重合を調節する。

³⁸ Enabled/Vasodilator-stimulated Phosphoprotein: アクチンの重合を促進するタンパク質

にどのシグナル伝達経路に影響を与えるのかについて検討を行っていく予定である。

2.2 プロジェクトメンバーの活動状況

(詳細は添付資料 参照)

プロジェクトに参加した研究者は代表研究者以外に 8 名で、プロジェクト終了後、その内 4 名は SORST 研究員として、ICORP の研究の継続、発展の研究に従事している。2 名は別の大学の教授になり、後 2 名は別の大学の助教授になったが、その内 1 名は米国の大学に留学中である。全員が適職を得て研究を継続しており、本プロジェクトは人材育成上大きな役割を果たしたといえる。主要研究者の活躍状況は次のようである。

2.2.1 主要研究者

(1) 成瀬 恵治

プロジェクトで SAKCAC の研究を行った後、2005 年に岡山大学大学院医歯薬学総合研究科システム生理学教授に就任し、細胞力覚の展開の研究を行っている。研究の基本は「メカノバイオロジーで切り拓く医学・医療」で、心不全、不整脈、喘息、筋ジストロフィー等の病態、ストレッチ培養、自己集合ペプチドゲル等の再生医療、精子分離チップ、受精卵培養等の生殖医療の分野の研究を行っている。成瀬は又、「ストレックス株式会社」を創設し、種々の研究システムを創出しながら、臨床への応用を図ることを計画しており、ICORP「細胞力覚プロジェクト」の応用展開を極めて活発に行っている。

(2) 古家 喜四夫

ICORP のグループリーダーとして、乳腺上皮細胞や小腸線維芽細胞への機械的刺激により分泌される ATP の作用メカニズムについて研究した。ICORP 終了後 SORST 研究員として ATP の作用を中心に研究を進め、神経系への展開を図っている。

(3) 吉村 健二郎

本プロジェクトで大腸菌 MscL の機械刺激伝達機構について研究し、チャンネル分子での膨張力感知部位の同定に大きな成果を挙げた後、筑波大学に移り、助教授として SORST の共同研究者となり、真核生物クラミドモナス MscS のホモログ遺伝子のクローニングを行った。

現在はメリーランド大学に留学中である。

(4) 早川 公英

ICORP 研究員として高等生物での外部刺激伝達機構及びストレスファイバーや接着斑がメカニカルセンサーであることを実証した。本プロジェクト終了後は SORST 研究員として、ストレスファイバーの細胞内での挙動、Cofilin の作用等について研究を進めている。

2.2.2 学位取得者

プロジェクト技術員 唐キョウ瑤はプロジェクト研究により、2004 年 2 月に医学博士の学位を得た。

第3章 プロジェクト成果の波及と展望

3.1 科学技術への波及と展望

3.1.1 メカノバイオロジーの研究を主導

近年、生体の各臓器の細胞が化学的メディエーターだけでなく、圧力、張力、摩擦力といった機械的刺激を認識して細胞応答を起こすこと、その反応が各臓器の形態や機能の調節に重要な役割を果たしていることが明らかになってきた。こうした問題を解析する力学的生物学（メカノバイオロジー）が新しい研究の潮流として登場してきており、平成 22 年度科学研究費補助金細目に採用されることになった。

曾我部らは 1980 年代初頭から本分野の研究を開始し、本プロジェクト期間中に報文（英文）50 報、招待講演は海外 33 回、国内 44 回、プロジェクト終了後、報文（英文）49 報、招待講演は海外 42 回、国内 59 回の多きに渉り、主として生物物理学的な新手法を駆使して世界をリードする成果を挙げてきたといえる。特に評価の高い論文は次のようである。

(1) Yoshimura K, Nomura T, Sokabe M, Loss-of-function mutations at the rim of the funnel of mechanosensitive channel MscL, *Biophys J*, 86, 2113-2120, 2004

世界で初めて代表的メカノセンサーである機械受容チャネルの力感知部位をアミノ酸レベルで同定した。

Nature Reviews, 7, 109-119, 2006 の中で、特に重要な論文として引用され、更に、*Nature Reviews Microbiology*, 15, 397-405, 2007 では、機械受容チャネルの脂質との相互作用について主にこの論文を元に考察している。*Current Opinion in Neurobiology*, 15, 397-405, 2005 では、極めて興味深い論文として紹介されている。

(2) Nomura T, Yoshimura K, Sokabe M, Lipid-protein interaction of the MscS mechanosensitive channel examined by scanning mutagenesis, *Biophys J*, 91, 2874-2881, 2006

世界で初めて機械受容チャネル MscS の力感知部位をアミノ酸レベルで同定したものである。上記の MscL と比較し、その違いと共通性を明らかにした意義は大きい。

本論文の査読者からは 'excellent attempt' と評価され、*Nature Reviews Microbiology*, 5, 431-440, 2007 では、重要文献として紹介され、Faculty 1000 of Biology (2007)では、本論文が 'New finding' で、'Recommended' の論文として評価されている。

(3) Nakagawa Y, Katagiri T, Shinozaki K, Qi Z, Tatsumi H, Furuichi T, Kishigami A,

Sokabe M, Sato S, Kato T, Tabata S, Kojima I, Iida K, Terashima A, Ikeda M, Yamanaka T, Iida H, 'Stretch-activated calcium channel component required for touch sensing in arabidopsis roots', *Proc Natl Acad Sci USA*, 104, 3639-3644, 2007

真核生物で初めて見出した酵母由来の Mid1 のホモログ遺伝子を高等植物シロイヌナズナで初めて同定し、MCA1 と命名した。本論文の査読者からは、"This paper describes a significant progress towards understanding mechanosensitivity in plant. Mca1 is an entirely new find and its discovery opens up a vast area of exploration in plant biology" という評価を得ている。

(4) Furuya K, Sokabe M, Furuya K, 'Characteristics of subepithelial fibroblasts as a mechano-sensor in the intestine: Cell-shape dependent ATP release and P2Y1 signaling', *J Cell Sci*, 118, 3289-3304, 2005

小腸絨毛下線維芽細胞は絨毛上皮でネットワークを形成し、神経、上皮、血管、平滑筋、免疫細胞と相互作用しており、機械刺激に応じた ATP 放出によって絨毛におけるメカノセンサーとして働く。掲載誌の巻頭に注目すべき論文として写真入りで紹介され、査読者から'excellent study'なる評価を得た。

(5) Hayakawa K, Tatsumi H, Sokabe M, 'Stress fiber acts as a force-transmitting and -focusing structure to activate MS channels in endothelial cells', *J Cell Sci*, 121, 496-503, 2008

アクチン細胞骨格の張力が MS チャネルを活性化することを、画期的な新手法で初めて明らかにした。Faculty 1000 of Biology (2009)で、'New Finding'、'Tech Advance' として紹介されている。

3.1.2 代表的論文と被引用件数の年次推移

代表研究者が選んだ上記の論文 5 報に下記 2 報を加えて、主要論文 7 報の被引用件数の年次推移を図 5 に示した。

(6) Tang QY, Qi Z, Naruse K, Sokabe M, 'Characterization of a functionally expressed BKca channel cloned from chick ventricular myocytes', *J Membrane Biol*, 196, 185-200, 2003

(7) Qi Z, Kishigami A, Nakagawa Y, Iida H, Sokabe M, 'A mechanosensitive anion channel in Arabidopsis thaliana mesophyll cells', *Plant Cell Physiol*, 45, 1704-1708, 2004

(6)は鶏の心室筋細胞からクローニングした BKca チャンネルの機能の評価をしたもので、(7)はシロイヌナズナの細胞の機械刺激受容チャンネルに関する論文である。

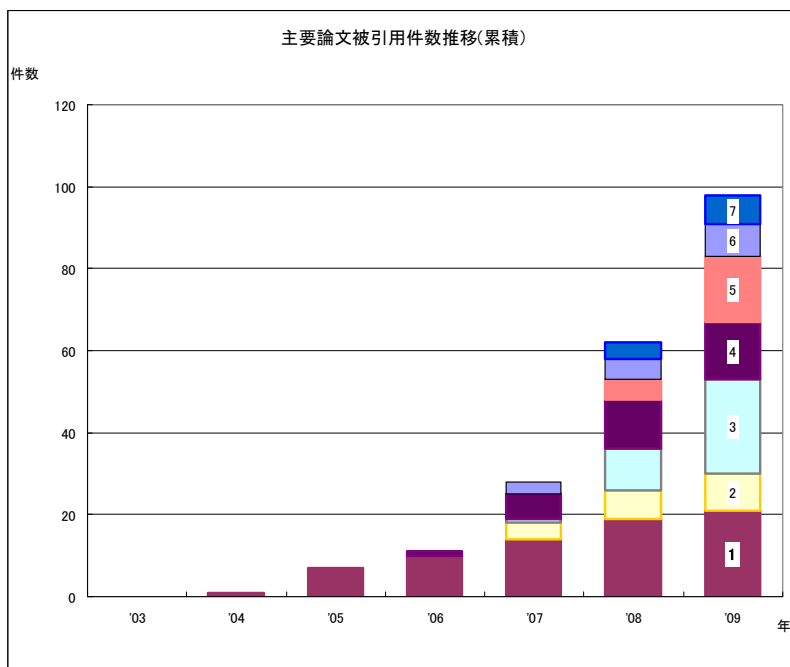


図 5 主要論文の被引用件数の年次推移 (累積)
(グラフ内の数字は上述の論文(1)から(7)に対応している)

図 5 に示したように被引用件数は発表後調査時点の 2009 年末まで増加の傾向にある。ことに(3)や(5)などの 2007 年以降の論文の引用が急増していることは、プロジェクト終了後に、この分野の研究が活発に行われていることを物語っている。

3.1.3 キーワード検索の結果

本プロジェクトの研究のキーワードとして、“Mechanosensitive Channel(s)” と “Mechanotransduction(s)”を選び、該当論文数を Web of Science で検索した。表 1 及び図 6 に示した“Mechanosensitive Channels”に関しては、曾我部グループが検討を始めた 1990 年代初頭から論文が出始め、年次に沿ってかなり増加していることが分かる。

プロジェクトが開始された 2000 年から一段と増加しており、プロジェクトは適切な時期に開始されたと言える。曾我部グループの論文数は 5 番目である。表 2 及び図 7 に示した “Mechanotransduction(s)”に関しては、曾我部、Sachs らが、SA チャンネルが膜の張力で活性化することを証明した 1991 年以来過去 17 年間で 40 倍以上と論文数が急増しており、今後の大きな発展が期待できる。

表 1 キーワード検索結果

("Mechanosensitive Channel(s)")

PY	*	All
'91		4
'92		11
'93	1	10
'94		14
'95		10
'96	1	24
'97		22
'98	1	22
'99	1	30
'00	1	39
'01	1	43
'02	1	43
'03	1	52
'04	3	66
'05	4	65
'06	2	52
'07	2	73
'08	5	60
'09	2	49
Total	26	689

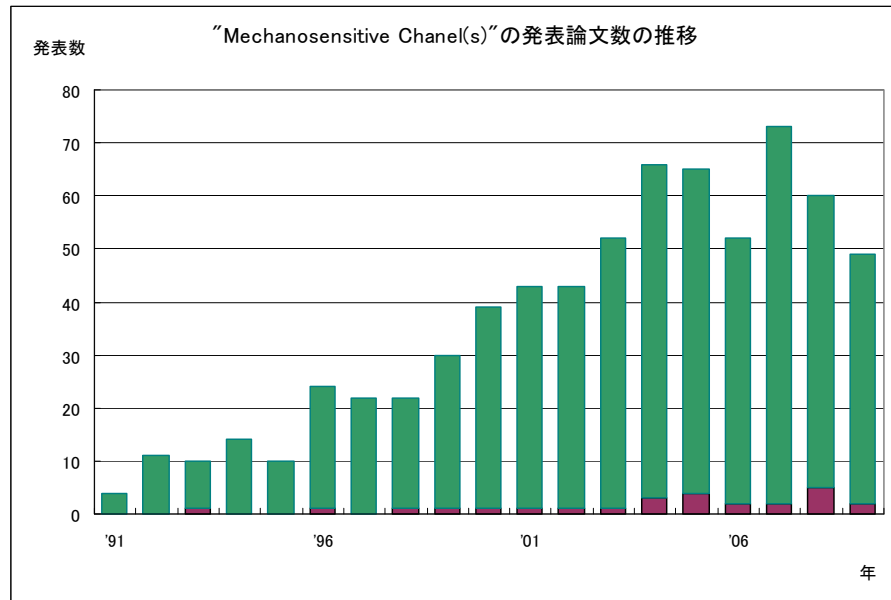


図 6 キーワード検索 ("Mechanosensitive Channel(s)")

(緑は全体の論文数を紫は曾我部グループの論文数を表している)

*: Sokabe M OR Naruse K OR Furuya K

表 2 キーワード検索結果

(“Mechanotransduction(s)”)

PY	*	All
'71-'89		4
'91		8
'92	1	9
'93		10
'94		21
'95		30
'96		27
'97	1	54
'98		76
'99	1	92
'00		119
'01	1	143
'02		183
'03	1	160
'04		185
'05	2	215
'06	1	246
'07	4	293
'08	3	319
'09	1	289
Total	16	2,486

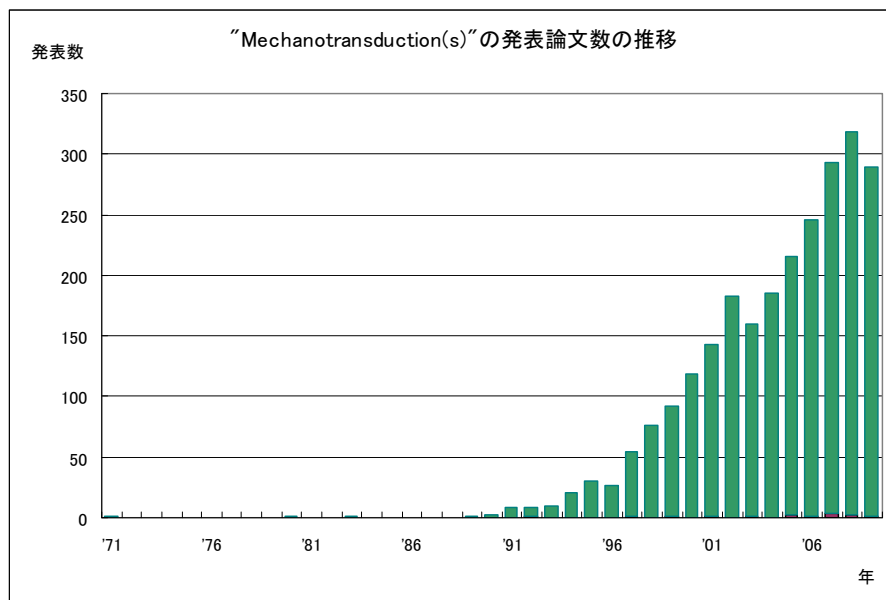


図 7 キーワード検索(“Mechanotransduction(s)”)

(緑は全体の論文数を紫は曾我部グループの論文数を表している)

*: Sokabe M OR Naruse K OR Furuya K

3.2 社会経済への波及と展望

最近、身体を構成する全ての細胞に力覚があることが分かってきた。特に、生理学、医学分野での研究が進み、応用展開が図られ、バイオベンチャーも発足している。

3.2.1 生理学的応用

臓器や血管の形成や活性化には細胞力覚が大きく影響している。体内の血流量の局所調節機構が破綻すると、高血圧や動脈硬化などの疾病に繋がるため、血流に起因する機械的

刺激である剪断応力とそれに作用する血管内皮細胞の関係を探ることで、血管系システムの制御機構が解明されることは、臨床医学的にも重要である。この分野では独協医大の安藤譲二教授、慶応義塾大学の谷下一夫教授、国立循環器病センターの中山泰秀先生らの多くの研究がある。これらの研究成果より、発生や分化における遺伝子発現や身心の正常な発育、老化の防止等に、細胞への機械的刺激が極めて大きな影響を与えていることが、次第に明らかになりつつある。

3.2.2 医学的応用

世界各国でさまざまな検討が行われているが、詳細は不明なので、ここでは曾我部グループと、成瀬グループの研究状況について記す。

(1) 曾我部グループ

(i) 神経系への展開

シナプスの形成や可塑性など、細胞形態の変化を伴う機能には細胞力学が関与している。短時間で強力な可塑性を誘起する神経ステロイドについて検討を開始している。DHEA (ジハイドロエピアンドロステロン) が脳の活性化に顕著な効果を示すこと、PREGS (プレグネノロンサルフェート) がアルツハイマーの治療に有効であるという結果を得ている。シナプスはステロイドで変形するが、この変形にはアクチンと接着分子が関与している。

(ii) 創傷治療

創傷治療のメカニズムとして、Cell migration(細胞の移動)が考えられ、細胞力覚の応用として検討している。細胞の動きは延伸によって加速されるので、縫合するときに圧迫せず、伸張した方が傷口はつながりやすい。

(iii) 細胞重力感知機構

地上の生物は全て1Gの下で進化している。宇宙に行くとGが無くなるので、2週間で骨粗鬆症や筋萎縮が起こり歩けなくなる。この仕組みは未だ明らかになっていない。クリノスタットという地上の重力をキャンセルする装置の中で実験を行っている。内皮細胞が減少しており、アクチンレベルで反応していることが分かった。

植物は風や音楽を感知している。根が下に茎が上を向くのも重力感知の結果である。例えばシロイヌナズナという植物にはメカノセンサーの遺伝子が有ることが知られている。

(2) 成瀬グループ

病態、再生医療、生殖医療に展開している。

(i) 病態

消化器官、呼吸器官、心臓、血管、膀胱、生殖、重力の感知、全てに力覚が関与し、細

胞分裂、がん転移、細胞運動、全てに機械刺激が関係していることが分かってきた。これらの器官や機能を正常に保つために、常に運動刺激が必要である。

(ii) 再生医療

ジメチルシロキサン製の厚さ 100~200 μm の板で、細胞培養伸展システムを作った。細胞や組織のストレッチの研究に有効である。次いでコラーゲンに代わるペプチドゲルも開発した。シート状で 99.6%が水であり、メカニカルストレスで液状になる。現在は 3 次元的に細胞培養に利用しているが、止血剤として有望であり、治験を行う予定である。

(iii) 生殖医療

不妊治療の一貫として精子分離チップと受精卵培養の検討を行っている。精子分離は一般的には遠心分離機を用いているが、精子が壊れやすい。そこで、精子を層流で流し、運動能力の高い精子が横に移動してくるのを集めるシステムを考案し、2009 年秋以降製造し、先ず畜産分野への利用を試みている。卵子は受精後卵管内の繊毛から shear stress が掛かっており、人工授精の場合も適切な shear stress を掛けることが重要である。受精卵を細管に入れ、傾けて転がすことによって、受精卵の発育が促進されることが分かった。人の臨床にも使用する予定である。

3.2.3 ベンチャー企業の設立

2003 年 10 月に、当時名古屋大学医学部助教授兼 ICORP「細胞力覚プロジェクト」研究員であった成瀬恵治が、プロジェクトでの研究成果を活用し、新エネルギー・産業技術開発機構 (NEDO) などから研究助成を受け、医療分野のベンチャー会社「ストレックス株式会社」を設立した。本社は大阪にあり、研究開発室は岡山大学大学院医歯薬学総合研究科システム循環生理学内にある。事業内容は医薬研究開発機器および医療関連機器の企画・開発・製造・販売であり、現在、次のような製品の事業化又は開発を行っている。

(1) 培養細胞伸展システム

ジメチルシロキサン製の厚さ 100~200 μm の上で細胞を培養し、伸展倍率や伸展頻度を変更できるシステムである。細胞に伸縮、圧縮刺激を加えながら培養することで、生体内に近い環境を与えるため、静的培養とは異なる細胞の変化・応答が観察できる。このシステムは循環器、整形外科、泌尿器科の研究者に需要があり、特に外国の大学に売れている。

(2) ペプチドゲル

コラーゲンは動物由来で、狂牛病等の危険性を含むため、コラーゲンに代わる自己集合化ペプチドゲルを開発し、販売し始めた。このゲルは 99.6% 含水のシート状で、3次元の細胞培養にも適している。また、純度は高く、分子間結合のみなので、メカニカルストレスで液状になる。メニコン(株)が製品化し、3D マトリックス社で細胞培養用ゲルとして販売する計画がある。当初は MIT で開発されたが、pH が酸性だったので扱いにくく、研究を進め、pH7.4 で液状化 reversible の製品を開発した。特許は岡山大学とメニコン社で出願しており、MIT の特許には抵触しないと考えている。このゲルは止血剤にもなり、市場が大きくなるのではないかと期待されている。肝臓を切ると出血するが、このゲルで止血できるため、米国の Johns Hopkinns 大学の教授が興味を持ち、中国の武漢の Science Park で動物実験から治験を行う交渉を始めている。

(3) スパームソーター (運動能力良好精子分離装置)

不妊治療で人工受精を行う場合には運動能力が良好な精子が必要である。2つの液体を隣りあわせて層流で流すと、交じり合わないで流れる。1層に精子を入れて流すと、元気な精子はランダムに動くので、隣の層に入ってくる。この元気な精子を集めて、人工受精に用いるというシステムである。深さ 25 μm 、幅 300~500 μm の溝を、ジメチルシロキサンを使って、鋳型に入れて作成している。従来、遠心分離により、精子を分離していたが、時間もかかる (2~3 時間) し、精子が壊れやすいという欠点があった。本システムでは短時間 (15~20 分位) で、精子に無理な力がかからない。顕微受精では成績が上がっており、安全性試験は終わっているので、臨床試験を行っている。畜産分野で、牛や豚の人工受精にも利用することができる。

参考文献

No	書誌事項
1	<u>Guharay F, Sachs F</u> Stretch-activated single ion channel currents in tissue-cultured embryonic chick skeletal muscle <i>J Physiol</i> , 352, 685-701, 1984
2	<u>Sokabe M, Sachs F</u> The structure and dynamics of patch-clamped membranes: a study using differential interference contrast light microscopy <i>J Cell Biol</i> , 111, 599-606, 1990
3	<u>Sokabe M, Sachs F, Jing ZQ</u> Quantitative video microscopy of patch clamped membranes stress, strain, capacitance, and stretch channel activation <i>Biophys.J</i> , 59, 722-728, 1991
4	<u>Martinac B, Buechner M, Delcour AH, Adler J, Kung C</u> Pressure-sensitive ion channel in Escherichia coli <i>Proc Natr Acad Sci USA</i> , 84, 2297-2301, 1987
5	<u>Sergei I. Sukharev, Paul Blount, Boris Martinac, Frederick R. Blattner , Ching Kung</u> A large-conductance mechanosensitive channel in E. coli encoded by mscL alone <i>Nature</i> , 368, 265-268, 1994
6	<u>Chang G, Spencer RH, Lee AT, Barclay MT, Rees DC</u> Structure of the MscL Homolog from Mycobacterium tuberculosis: A Gated Mechanosensitive Ion Channel <i>Science</i> , 282, 2220-2226, 1998
7	<u>Levina N, Töttemeyer S, Stokes NR, Louis P, Jones MA, Booth IR</u> Protection of Escherichia coli cells against extreme turgor by activation of MscS and MscL mechanosensitive channels: identification of genes required for MscS activity <i>EMBO J</i> , 18, 1730-1737, 1999
8	<u>Bass RB, Strop P, Barclay, Rees DC</u> Crystal Structure of Escherichia coli MscS, a Voltage-Modulated and Mechanosensitive Channel <i>Science</i> , 298, 1582-1587, 2002
9	<u>Kanzaki M, Nagasawa M, Kojima I, Sato C, Naruse K, Sokabe M, Iida H</u> Molecular Identification of a Eukaryotic, Stretch-Activated Nonselective Cation Channel <i>Science</i> , 285, 882-886, 1999

10	<u>Ruknudin A, Sachs F, Bustamante JO</u> Stretch-activated ion channels in tissue-cultured chick heart <i>Am J Physiol Heart Circ Physiol</i> , 264, H960-H972, 1993
11	<u>Kawakubo T, Naruse K, Matsubara T, Hotta N, Sokabe M</u> Characterization of a newly found stretch-activated KCa,ATP channel in cultured chick ventricular myocytes <i>Am J Physiol Heart Circ Physiol</i> , 276, 1827-1838, 1999
12	<u>Tang QY, Qi Z, Naruse K, Sokabe M</u> Characterization of a functionally expressed stretch-activated bkca channel cloned from chick ventricular myocytes. <i>J Membr Biol</i> , 196, 185-200, 2003
13	<u>Naruse K, Tang, QY, Sokabe M</u> Stress-Axis Regulated Exon (STREX) in the C term inus of BKCa channels is responsible for the stretch sensitivity <i>Biochem Biophys Res Commun</i> , 385, 634-639, 2009
14	<u>Nakagawa Y, Katagiri T, Shinozaki K, Qi Z, Tatsumi H, Furuichi T, Kishigami A, Sokabe M, Kojima I, Sato S, Kato T, Tabata S, Iida K, Terashima A, Nakano M, Ikeda M, Yamanaka T, Iida H</u> Arabidopsis plasma membrane protein crucial for Ca ²⁺ influx and touch sensing in roots <i>Proc Natl Acad Sci USA</i> , 104, 3639-3644, 2007
15	<u>Yoshimura K, Nomura T, Sokabe M</u> Loss-of-function mutations at the rim of the funnel of mechanosensitive channel MscL. <i>Biophys J</i> , 86, 2113-2120, 2004
16	<u>曾我部正博</u> 細胞はどのようにして“力”を感じるのか <i>Medical Bio</i> , 32-39,2007
17	<u>Nomura T, Sokabe M, Yoshimura K</u> Lipid-protein interaction of the MscS mechanosensitive channel examined by scanning mutagenesis <i>Biophys J</i> , 91, 2874-2881, 2006
18	<u>Hayakawa K, Tatsumi H, Sokabe M</u> Actin stress fibers transmit and focus force to activate mechanosensitive channels <i>J Cell Sci</i> , 121, 496-503, 2008
19	<u>曾我部正博</u> 変形する細胞の“力覚”モデル <i>Bionics</i> , 44-49, 2004

20	<u>Burnstock G</u> Purinergic signalling: past, present and future <i>Pharmacol Rev</i> , 24, 509-581, 1972
21	<u>Nakano H, Furuya K, Yamagishi S</u> Synergistic effects of ATP on oxytocin-induced intracellular Ca ²⁺ response in mouse mammary myoepithelial cells. <i>Pflugers Arch</i> , 442, 57-63, 2001
22	<u>Furuya K, Sokabe M, Furuya S</u> Characteristics of subepithelial fibroblasts as a mechano-sensor in the intestine: Cell-shape-dependent ATP release and P2Y1 signaling. <i>J Cell Sci</i> , 118, 3289-3304, 2005
23	<u>Suchyna TM, Johnson JH, Hamer K, Leykam JF, Gage DA, Clemo HF, Baumgarten CM, Sachs F</u> Identification of a Peptide Toxin from Grammostola spatulata Spider Venom That Blocks Cation-Selective Stretch-Activated Channels <i>J Gen Physiol</i> , 115, 583-598, 2000
24	<u>Suchyna TM, Tape SE, Koeppe RE, Andersen OS, Sachs F, Gottlieb PA</u> Bilayer-dependent inhibition of mechanosensitive channels by neuroactive peptide enantiomers <i>Nature</i> , 430, 235-240, 2004
25	<u>Bode F, Sachs F, Franz MR</u> Tarantula peptide inhibits atrial fibrillation A peptide from spider venom can prevent the heartbeat from losing its rhythm(Brief Communications) <i>Nature</i> , 409, 35-36, 2001
26	<u>Suzuki M, Mizuno A, Kodaira K, Imai M</u> Impaired pressure sensation in mice lacking TRPV4 <i>J Biol Chem</i> , 278, 22664-22668, 2003
27	<u>Iwata Y, Katanosaka Y, Arai Y, Komamura K, Miyatake K, Shigekawa M</u> A novel mechanism of myocyte degeneration involving the Ca ²⁺ -permeable growth factor-regulated channel <i>J Cell Biol</i> , 161, 957-967, 2003
28	<u>Nakayama Y, Fujiu K, Sokabe M, Yoshimura K</u> Molecular and electrophysiological Characterization of a mechanosensitive channel expressed in the chloroplasts of Chlamidomonas <i>Proc Nat Acad Sci USA</i> , 104, 5683-5688, 2007

29	Yoshimura K, Usukura J, Sokabe M Gating-associated conformational changes in the mechanosensitive channel MscL. <i>Proc Natl Acad Sci USA</i> , 105, 4033-4038, 2008
----	--

添付資料

- A. 論文リスト
- B. 特許リスト（および被引用特許リスト）
- C. 招待講演リスト
- D. プロジェクトメンバーの動静

**(独) 科学技術振興機構
国際共同研究事業
追跡評価用資料**

**ICORP
フォトンクラフトプロジェクト
(2000-2005)**

2010.11.04

目次

目次.....	1
報告書要旨.....	3
フォトンクラフトプロジェクトの展開状況.....	5
第1章 プロジェクトの概要.....	6
1.1 スタート時の背景とプロジェクトの狙い.....	6
1.1.1 スタート時の背景.....	6
1.1.2 プロジェクトの狙いと具体的なアプローチ.....	6
1.1.3 プロジェクトの推進体制.....	7
1.1.4 関連プロジェクト「ナノガラス技術」(NEDO).....	7
1.2 ICORP プロジェクト「フォトンクラフト」の成果.....	8
1.2.1 成果の全般.....	8
1.2.2 フェムト秒レーザーによる空間選択的超微細構造の制御.....	8
1.2.3 屈折率制御による微小光学素子の創製.....	10
1.2.4 フェムト秒レーザーのマルチビーム干渉による超微細構造形成.....	12
1.2.5 非線形干渉場による光機能性付与.....	15
1.2.6 「フォトンクラフト」最終シンポジウムの開催.....	15
1.3 関連プロジェクト「ナノガラス技術」(NEDO)の成果(平尾研究室によるもの).....	16
1.3.1 光通信用デバイス-3次元光回路.....	16
1.3.2 光通信用記録技術.....	22
1.3.3 表示技術(ディスプレイ)-PDP 高強度ガラス.....	23
第2章 プロジェクト終了から現在に至る状況.....	24
2.1 全般.....	24
2.2 「三次元光デバイス高効率製造技術」プロジェクト(NEDO,2006~2010).....	24
2.2.1 プロジェクト出発時の状況と狙い.....	24
2.2.2 プロジェクト推進体制.....	25
2.2.3 プロジェクトの成果.....	25
2.2.4 NEDO 特別講座「光集積ラボラトリー」(2006~2010).....	30
2.3 その他フォトンクラフトの継続展開研究.....	30
2.3.1 ナノ粒子の空間選択的沈殿.....	30
2.3.2 ガラス中ナノ構造の誘起.....	31
2.3.3 アゾ染料ドーブ無機/有機複合物中の回折格子.....	32
2.3.4 光誘起二次非線形性.....	33
2.3.5 金属ナノワイヤ・ナノロッド.....	34

2.3.6	内部加工時の変形過程の追跡	35
2.3.7	ガラス材料中のイオン交換.....	36
2.3.8	ガラス中のシリコンナノ構造誘起	37
2.3.9	光誘起ナノ構造のメモリー応用.....	37
2.4	プロジェクトメンバーの活動状況.....	38
2.4.1	日本側メンバー.....	38
2.4.2	中国側メンバー.....	38
第3章	プロジェクト成果の波及と展望	39
3.1	科学技術への波及と展望.....	39
3.1.1	全 般.....	39
3.1.2	論文被引用件数から見た本プロジェクトの科学技術上の位置づけ(影響度)	39
3.1.3	本分野の発表論文数推移から見た本プロジェクトの科学技術上の位置づけ (関連キーワード検索による)	41
3.2	社会経済への波及と展望.....	43
3.2.1	全 般.....	43
3.2.2	企業サイドの取り組み.....	44
3.2.4	メディカル分野への応用例.....	46
	参考文献.....	48

報告書要旨

ガラス材料内部へ向けたフェムト秒レーザーの集光照射による局所的屈折率の増大や、それを利用した光導波路の作製、光誘起結晶成長などの仕事は、先行の ERATO プロジェクト「平尾誘起構造」ですでに手がけられており、その意味で ICORP「フォトンクラフト」のスタート時には「フェムト秒レーザープロセッシング」の基礎は作られていたと言える。ただしレーザーのコヒーレンス性を活かした干渉パルス光による加工はこの段階ではまだ行われておらず、ICORP ではじめて実現の運びとなった。

本プロジェクトでは、上記 ERATO の業績を継続しつつ、光/光相互作用の利用により技術の奥行きを広げた形で研究が推進された。その結果、「空間選択的微細構造の制御」「微小光学素子の形成」「マルチビーム干渉による超微細構造の形成」「非線形干渉場による光機能性付与」など、新規な機能性ナノ構造の創出や、全光集積システムの基礎となるナノデバイスの作製をはじめ、次段階へのさらなる発展につながる多彩な成果を蓄積し得た。

また ICORP とほぼ同時期に実施された「ナノガラス技術」プロジェクト(NEDO)では、ERATO で得られた知見をもっぱらガラス材料の新しい応用展開に利用し、光通信用に向けたデバイスや記録技術に重点をおいで進められた。光導波路やフォトニック結晶、超微細深溝回折格子などの光通信用デバイス、光メモリディスク・メモリヘッドなどの記録材料がその主な成果である。

これらの成果はそのまま「三次元光デバイスの高効率製造技術」プロジェクト(NEDO)に継承され、新たに開発された液晶型空間光変調器(LCOS-SLM)をホログラムの手法と組み合わせた高速高精度一括加工方式を実現、加工の効率を飛躍的に高めるとともに使用レーザーの波長領域を 800nm から 1300nm まで拡大することによりガラス以外の材料(プラスチック、セラミックス、シリコン、化合物半導体)にも対象を広げた。

「フォトンクラフト」関連の仕事もその後、科研費などのグラントを得て続行されており、「金属ナノ粒子の空間選択的沈殿」「ガラス中ナノ構造の誘起」「無機/有機複合物中の回折格子」「光誘起 2 次非線形性」「金属ナノワイヤ・ナノロッド」「内部加工時の変形過程の追跡」「ガラス材料中のイオン交換」「光誘起ナノ構造のメモリ応用」など、多岐にわたる結果を上げつつある。

これらの個別技術を統合・体系化した「フェムト秒レーザープロセッシング」が近い将来、普遍的な加工システムとして確立され、材料分野の標準的・代表的な加工技術として定着する可能性もあり得る。ただしそのためには製造コストの低減や大面積加工などのブレークスルーが必須であり、今後のさらなる展開が期待される所以である。

プロジェクト報文の被引用件数では、ERATO の光導波路関連が上位を占めており、この技術への関心の高さがうかがわれる。また“Femtosecond Laser × Nanostructure”その他の関連キーワードで検索した報文の数は 2003 年頃から目立って増加しており、ERATO、ICORP 各プロジェクトの影響度を示している。

なお、ユニークな波及効果として、マイクロメスへの応用がある。微小な生体組織からサンプルを切断採取するもので、取り扱い時に熱の発生がないため、切片および周辺部に損傷を与えないまま採取できる大きい利点がある。

なお、本プロジェクトがそれまで欧米との共同研究を主体としていた ICORP としては日中間の最初のプロジェクトであったことの意義は大きい。本プロジェクトの推進は困難を極めたが、関係者の尽力によって日中間共同研究プロジェクトの基盤が構築され、本プロジェクトの推進のみならず後進の研究プロジェクトの発展に大きく貢献し、日中友好関係の構築に寄与した。

フォトンクラフトプロジェクトの展開状況

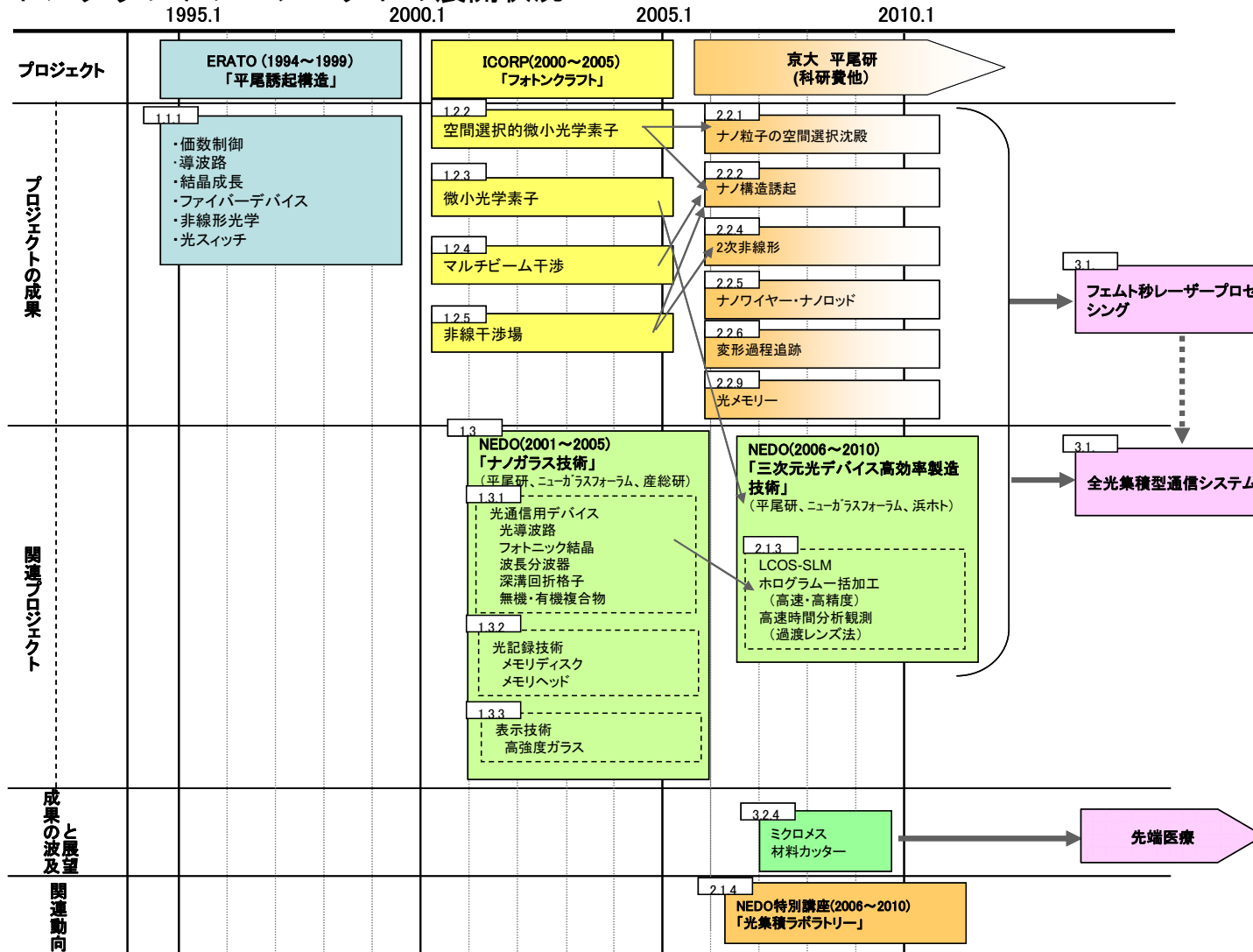


図 プロジェクトの展開状況 (まとめ図)

第1章 プロジェクトの概要

1.1 スタート時の背景とプロジェクトの狙い

1.1.1 スタート時の背景

フェムト秒レーザーの高いピークパワー、集光性、超短時間作動などの特色を利用した材料のナノ加工や、それによる光導波路をはじめとする各種機能デバイスの作製は、本プロジェクトに先立つ ERATO「平尾誘起構造プロジェクト」で先鞭をつけられていた。すなわちレーザーの集光照射による屈折率の増大¹、それを利用した光導波路の作製^{2,3}、ガラス内部の光誘起結晶成長⁴、光ファイバーデバイス⁵、金属微粒子分散ガラスの非線形光学応答⁶、光ポーリングによる非線形光学効果⁷など、多岐にわたる成果が蓄積され、超短パルスレーザー加工による新材料・新デバイスの創製のための基礎技術がここで生み出された。

ただしここまでの段階では、レーザーの代表的な特質である「コヒーレンス性」を活かしたアプローチは希薄で、物質中の光／光相互作用を利用し、材料の高次構造の制御により新たな光機能素子の概念を提案し、開発することは実行されておらず、次段階の ICORP「フォトンクラフト」プロジェクトに持ち越された。

1.1.2 プロジェクトの狙いと具体的なアプローチ

上記 ERATO の成果は、一部を除いてほぼそのまま本プロジェクト「フォトンクラフト」（国際共同研究、ICORP）に継承され、ERATO で残されていた問題点をカバーする意味合いで、レーザーのコヒーレンス性、集光性、超短パルス化を最大限に活用し、多光子過程など物質内の光／光相互作用により新しい材料の効率的な作製（いわゆるフォトンクラフト）を目指した。

具体的には、特定の希土類の f-f 遷移を励起する二つのレーザー光の量子力学的な干

¹ Davis KM et al., *Opt Lett*, 21, 1729-1731, 1996(参考文献 1)

² Miura K et al., *Nuclear Instruments & Methods in Phys Res B*, 141, 726-732, 1998(参考文献 2)

³ Hirano K et al., *J Non-Cryst Solids*, 239, 91-95, 1998(参考文献 3)

⁴ Kondo Y et al., *Jpn J Appl Phys*, 37, L94-L96, 1998(参考文献 4)

⁵ Kondo Y et al., *Opt Lett*, 24, 646-648, 1999(参考文献 5)

⁶ Inouye H et al., *Jpn J Appl Phys*, 37, L1520-L1522, 1998(参考文献 6)

⁷ Si J et al., *Appl Phys Lett*, 72, 762-764, 1998(参考文献 7)

渉効果によって物質の光学的な性質が劇的に変化する新たな現象の発見やメゾスコピック粒子を周期的・規則的に配列することを検討の対象とする。たとえば、紫外域のレーザー光とレーザー光の干渉場により発現される物質の線形・非線形相互作用を利用し、非晶質の無秩序構造内に溶解しているナノメートルオーダーの光機能要素を3次的に規則配列させ、かつ超機能を発現させた新材料の合成を試みる（その際、外部の電磁場を同時に印加することも視野に入れる）。この種のフォトンクラフトにより作製された格子材料は高効率の発光素子や光変調材料などの創製に寄与するだけでなく、新たな光素子の概念の創出にも役立つと考えられる。

1.1.3 プロジェクトの推進体制

本プロジェクトは中国との国際共同研究として行われ、日本側はけいはんなプラザに研究拠点を置き、中国側は中国科学院上海光学精密機械研究所に実験室を設けた。日本側はレーザー物理化学と量子光学の研究を行い、ナノレベルの人工光学結晶製作、超高速スキャニング技術等を開発し、フェムト秒レーザーを用いた超微細3次元構造の作製を可能にした。中国側では結晶化学、量子化学をベースとする材料研究、たとえば、希土類含有光学材料の開発などを行った。光コンピューター、超高速光メモリーなど光通信光学の構築を最終ターゲットとし、そのための手段として空間選択的かつ超微細領域に加工した光学素子の開発やその原理の解明が進められた。

プロジェクトの組織は総括の平尾一之教授の下に機能解明グループと機能素子合成グループを置き、それぞれのグループリーダーに中国の司金海氏と邱建榮氏を当てた。日中の研究陣を融合して両者の積極的な協力システムを確立させ、最大の効果を上げるためにこれら2グループの下に中国ならびに日本の研究者を配置して研究を推進した。

1.1.4 関連プロジェクト「ナノガラス技術」(NEDO)

本プロジェクトに一年おくれて、NEDO「ナノガラス技術プロジェクト」がナノマテリアルプロセス技術の一環として実施された(2001～2005, ニューガラスフォーラム・産総研関西センター光技術研究部門・京大平尾研究室その他共同研究者)。ガラスの本来有している潜在的な特性や機能を有効に引き出すためのナノレベルのガラス構造制御を確立することを目的としたもので、ナノ超微粒子や異質相をガラス内部に分散させる構造制御技術、異質相をガラスの中に規則的に配列して新たな機能を発現させる技術、光回路に適した低損失の導波路用ガラス材料の開発をテーマとしている。

フォトンクラフトがフェムト秒レーザーの活用を中心に光誘起構造の技術確立を目指しているのに対し、ナノガラス技術ではガラスの新しい応用展開に力点を置いているが、その一部でフェムト秒レーザーを基盤技術として使っており、両プロジェクトの研究内

容を一部重複させることにより有効な成果を上げることが期した。

1.2 ICORP プロジェクト「フォトンクラフト」の成果

1.2.1 成果の全般

ERATO の成果を継承するとともに、フェムト秒レーザーを特徴づける「光のコヒーレンス性」を活かした光／光相互作用(干渉効果)の利用により研究の奥行きを広げた形でプロジェクトを推進した。その結果、「空間選択的微小構造制御」「微小光学素子の形成」「マルチビーム干渉による超微小構造形成」「非線形干渉場による光機能性付与」など、新規な機能性ナノ構造の創出や光通信システムの基礎となるナノデバイスの作製をはじめ、次段階での展開につながる多彩な成果を蓄積した。

1.2.2 フェムト秒レーザーによる空間選択的超微小構造の制御

(1) 遷移金属イオンの価数マニピュレーション⁸

Mn,Fe を共ドーブした透明シリケートガラスに 800nm のフェムト秒レーザーを照射し、ガラス内部の照射域で $Mn^{2+} \rightarrow Mn^{3+}$ の空間選択的酸化反応が進んでいることを認めた。生じた Mn^{3+} イオンは 300°C 以下で安定であった。図 1 に照射前後の吸収スペクトルを示す。ガラスマトリックス中で、 Mn^{2+} はホールトラッピングセンター、 Fe^{3+} は電子トラッピングセンターとして作用している。この結果は透明媒質中の 3 次元カラー画像作製に応用できる。

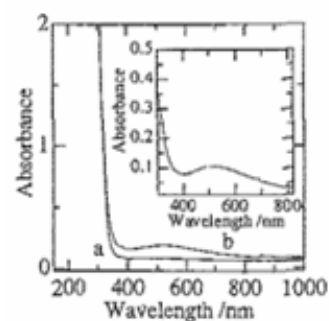


図 1 照射前後の吸収スペクトル⁸

(2) Au ナノ粒子の空間選択的析出

Au_2O_3 ドープシリケートガラスにフェムト秒レーザーを照射、熱処理して透明材料の内部に Au ナノ粒子を沈殿させた。この反応は、A. 多光子プロセスによる Au^{3+} イオンの光還元、B. 熱処理による Au ナノ粒子の凝集沈殿（灰色から赤色に変化）の 2 段階からなっており、レーザー条件の調整でナノ粒子のサイズや空間分布を制御できることを示した⁹。同様の手法でナノ粒子の溶解や熱処理-再沈殿も可能である。この結果は 3 次元光メモリーや全光スイッチ集積回路、さらに結晶核・結晶成長の制御に利用できる

⁸ Qiu J et al., *Appl Phys Lett*, 79, 3567-3569, 2001(参考文献 8)

⁹ Qiu JR et al., *Angew Chem Int Ed*, 43, 2230-2234, 2004(参考文献 9)

10. このガラスに UV を当てると黄白色（レーザー照射部）、橙黄色（Au 沈殿部）の発光が認められ、超高速非線形光学応答および 3 次の非線形磁化率($\sim 10^{-11}$ esu)を呈した¹¹。

(3) Ag ナノ粒子の空間選択的沈殿^{12,13}

Ag₂O ドープシリケートガラスに 800nm のフェムト秒レーザーを照射後熱処理することにより Ag ナノ粒子を空間選択的に沈殿させた。照射された領域は灰色に、続く熱処理($\sim 400^\circ\text{C}$)で黄色に着色する。照射/熱処理部分の吸収スペクトル中の 402nm のピークから、この領域に Ag ナノ粒子が沈殿していることが示唆される（図 2）。

Au の場合と同様、レーザー照射により多光子過程で Ag⁺が原子に光還元され、熱処理でナノ粒子が堆積したものである。この系でも透明媒質中への多色イメージ書き込み（図 3）や超高速スイッチ系への適用が考えられる。



図 3 透明媒質中への多色イメージ書き込み¹³

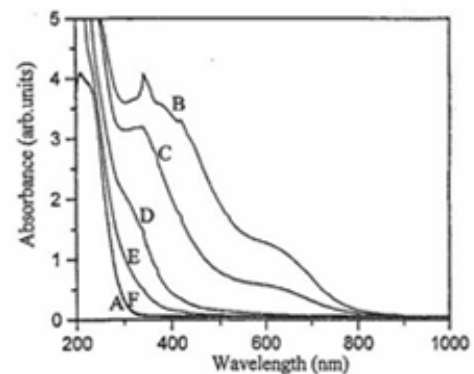


図 2 照射・熱処理領域の吸収スペクトル¹²

(4) 希土類イオンの書き込みと消去¹⁴

フェムト秒レーザー照射による Sm³⁺イオンの価数変化を利用した 3 次元光メモリー記録・読み取り・消去方法を創出した。径 200nm 光還元ビットをレーザーで記録、蛍光（488nm 励起、0.5mW Ar⁺レーザー）で読み取られる。この還元ビットは室温で安定であり、CW レーザー（514.5nm、10mW Ar⁺レーザー）での光酸化により消去される。ガラス中の光還元ビットは 150nm の間隔で多層状構造を作り、数百層が記録用に供される。記録容量はガラス媒体(10×10×10mm)中 1T ビットまで可能である。

¹⁰ Qiu J et al., *Opt Lett*, 29, 370-372, 2004(参考文献 10)

¹¹ Jiang X et al., *J Mater Res*, 18, 2097-2100, 2003(参考文献 11)

¹² Jiang X et al., *Proc SPIE*, 5061, 133-137, 2003(参考文献 12)

¹³ Qiu J et al., *Appl Phys Lett*, 81, 3040-3041, 2002(参考文献 13)

¹⁴ Miura K et al., *Appl Phys Lett*, 80, 2263-2265, 2002(参考文献 14)

1.2.3 屈折率制御による微小光学素子の創製

(1) フェムト秒レーザー照射による屈折率変化のメカニズム

フェムト秒レーザーの照射／熱処理による Au^{3+} ドープシリケートガラスの屈折率変化は主としてカラーセンターの形成と Au ナノ粒子の沈殿に由来しており、局所的な構造（密度）変化の寄与は小さい。レーザー照射条件により屈折率の値を制御できることがわかった。種々の光学デバイスを作製する際の有力な手がかりとなる¹⁵。

また Nd^{3+} ドープりん酸ガラスについて熱処理温度と屈折率変化の関係を調べ、処理温度を上げると屈折率が低下することを認めた¹⁶。カラーセンターの生成と構造変化が屈折率に影響し、センターが消滅すると構造の変化が重要な要因となる。レーザー照射条件と熱処理条件を調整して屈折率の値を制御することにより、内部回折格子や光導波路を作ることができる。同様の実験を LiYF_4 の結晶についても行い、カラーセンター生成のメカニズムを考察した¹⁷。

(2) 光導波路の作製^{18,19}

ERATO の高品質シリカガラスに替えて多くの実用ガラスを用いて光導波路の作製を検討した。レーザーの照射条件、パルス幅、繰り返し速度、波長などを調整することにより各種希土類イオン (Er^{3+} , Nd^{3+} , Pr^{3+} , Tm^{3+}) ドープのフッ化ガラスやりん酸ガラスに立体的導波路の書き込みを行い、シングルモード、マルチモードで機能することを確認した。この結果は NEDO のナノガラス、三次元光デバイスの各プロジェクトに実用化研究として展開されている。

(3) レリーフ型格子の作製²⁰

フェムト秒レーザーの方向性、超短パルス性、集光性を利用して種々の微細加工による高機能性付与の検討が進められた。ここでは線形干渉場により材料を最適化することでレリーフ状格子を形成するとともに、内部深さ方向に屈折率が変化した周期構造を創成した。回折効率は 90%以上であった。

(4) ダンマン型格子とバイナリーレンズ^{18,21}

¹⁵ Zhao QZ et al., *J Appl Phys*, 96, 7122-7125, 2004(参考文献 15)

¹⁶ Zhao QZ et al., *Opt Mater*, 27, 1159-1162, 2005(参考文献 16)

¹⁷ Zhao QZ et al., *Acta Optica Sinica*, 23, 568-569, 2003(参考文献 17)

¹⁸ 邱建栄, *マテリアルインテグレーション*, 16, 52-56, 2003(参考文献 18)

¹⁹ Qiu J et al., *Proc SPIE*, 5061, 82-87, 2003(参考文献 19)

²⁰ 邱建栄他, *レーザー研究*, 30, 233-238, 2002(参考文献 20)

フェムト秒レーザーによる屈折率変化を利用してシリケートガラスの内部に光のスプリットング機能を備えたダンマン型格子(6×6)を作製し、照射条件と回折効率の関係を調べた。さらに集光機能を持つバイナリーレンズと組み合わせて集積化したマイクロ光分割器を開発し、その性能評価を行った(図4)。

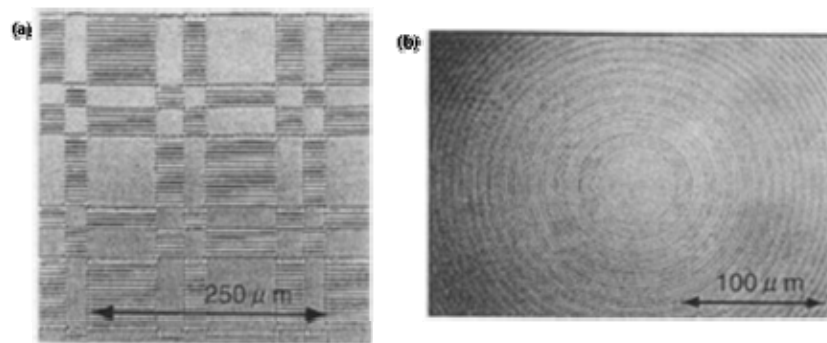


図4 ダーマン格子(a)とマイクロレンズ(b)¹⁸

(5) 光減衰器

ERATOの導波路および光ファイバーデバイスの展開として、シリカガラス光ファイバー(シングルモード)のコア部分にフェムト秒レーザーを集光照射した時の照射点の増加と減衰の大きさが比例関係にあることを利用した光ファイバー減衰器を開発した。波長 $1.55\mu\text{m}$ での光学的減衰は20dBまで制御可能であった。この場合の減衰は光散乱によるものであることが示唆されている。このシステムの耐久性を評価した結果、ハイパワーレーザーを伝送しても温度上昇が見られないことが確認された。

(6) 2重回折格子のホログラム書き込み²²

シングルフェムト秒レーザーの照射/熱処理(500°C)により Ag_2O ドープシリケートガラス中にホログラフィック2重回折格子を書き込んだ。マイクロ格子はガラス中Agナノ粒子の沈殿により形成され、1次回折効率は~4.9%であった。この結果は量子ワイヤやフォトニック結晶、光スイッチなどに利用できる。図5にホログラム系のシステム図を示した。

²¹ Nakaya T et al., *Chin Phys Lett*, 21, 1061-1063, 2004(参考文献 21)

²² Qu SL et al., *Chem Phys Lett*, 384, 382-383, 2004(参考文献 22)

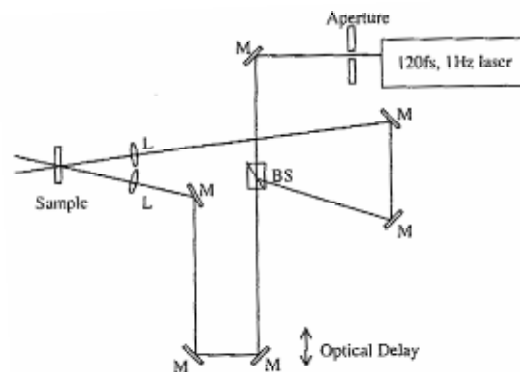


図 5 ホログラム系のシステム図²²

(7) その他

これらの他にも CaF_2 結晶の回折格子作製²³や、 LiF 結晶中へのマイクロ構造の書き込み²⁴などにも研究が展開された。

1.2.4 フェムト秒レーザーのマルチビーム干渉による超微細構造形成

(1) マルチビームレーザー干渉によるアゾ染料ドーブポリマー内の周期的マイクロ構造

アゾ染料をドーブしたポリメチルメタクリレート(PMMA)の内部に 4 ビームおよび 5 ビームのマルチレーザー干渉光を用いてそれぞれ 2 次元構造および 3 次元周期構造を誘起させた²⁵。フェムト秒レーザーの波長は 800nm でポリマー試料の吸収域外にある。照射前後のラマンスペクトルから、マルチレーザーの照射により多光子吸収によるアゾ染料分子の分解反応が生じ、周期的なマイクロ構造が形成されたものと推定される。

この干渉レーザービームによるマイクロなモディフィケーションは光回折デバイスやフォトニック結晶、多層メモリーなどに適用可能である。図 6 に光誘起された 3 次元マイクロ周期構造を示した。

²³ Zhao QZ et al., *Opt Express*, 12, 742-746, 2004(参考文献 23)

²⁴ Zhao QZ et al., *Chin Phys Lett*, 20, 1858-1860, 2003(参考文献 24)

²⁵ Si JH et al., *Chem Phys Lett*, 399, 276-279, 2004(参考文献 25)

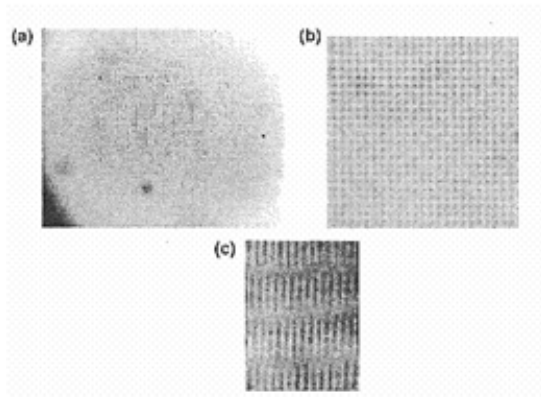


図 6 光誘起された 3 次元マイクロ周期構造²⁵

別に 2 本のコヒーレントなフェムト秒レーザービーム、および 3 本のコヒーレントナノ秒ビームによりアゾ染料ドーブ PMMA 中にそれぞれ 3 次元ホログラフィック格子と 2 次元の周期的マイクロ構造を形成させた²⁶。格子の 1 次ブラッグ回折効率と光誘起屈折率変化の読み取り光強度への依存性を調べ、光誘起された格子はアゾ染料分子の多光子吸収による分解反応で屈折率が変化したものであることを示した。3 ビーム干渉系ではポリマーの表面に生じる 2 次元マイクロ構造の周期が読み取り光のビーム間の（入射）角度調整により変ることを見出した。フェムト秒レーザー干渉ビームの場合、格子は限られた領域のみに記録される。

(2) ペリレンオレンジドーブ複合物中の 3 次元ホログラフィック格子形成²⁷

フェムト秒レーザーの干渉場によりレーザー染料(ペリレンオレンジ)ドーブ無機/有機複合物中に 1 次ブラッグ回折効率の高い (35%以上) 3 次元ホログラフィック格子を誘起した。多光子プロセスにより試料の内部に屈折率変調された 3 次元格子が生じた。格子の形成はレーザー染料分子の異性化と配列によりもたらされる。この種のレーザー染料/アゾ染料を共ドーブした、内部に光誘起格子を持つ物質は可変調レーザーを作製する材料として有望である。

(3) マルチビーム干渉フェムト秒レーザーによるシリコン上マイクロアレイ構造の生成²⁸

5 本のフェムト秒レーザー干渉ビームによりシリコンウエハーの表面にマイクロアレイ構造を作製し（光干渉法）、光学顕微鏡および SEM の観察から μm オーダーの構造がたしかめられた。この手法を用いてシリコン表面に一段階で機能性オプトエレクトロニクスデバイスを形成できることが示された。図 7 は得られた構造の光学顕微鏡および

²⁶ Si JH et al., *Appl Phys B*, 75, 847-851, 2002(参考文献 26)

²⁷ Qian G et al., *Appl Phys Lett*, 83, 2327-2329, 2003(参考文献 27)

²⁸ Zhao QZ et al., *Appl Surface Sci*, 241, 416-419, 2005(参考文献 28)

SEM イメージ、図 8 はその回折パターンである。

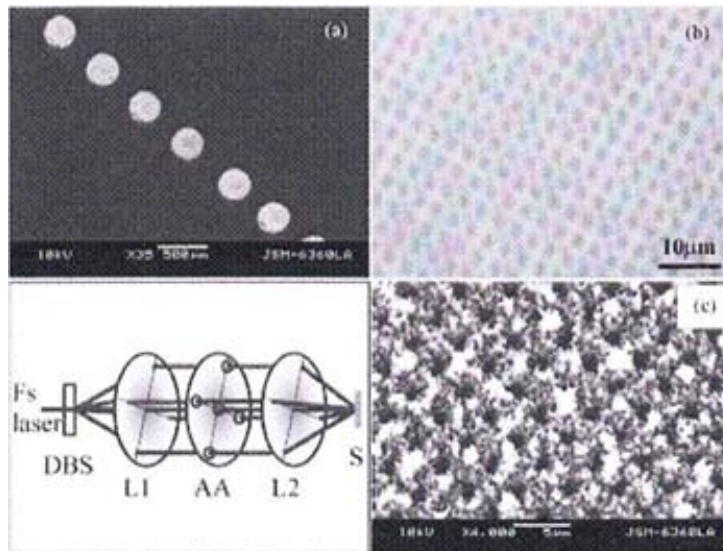


図 7 干渉パルスレーザーによるマイクロアレイ(SEM, 光学顕微鏡写真)²⁸

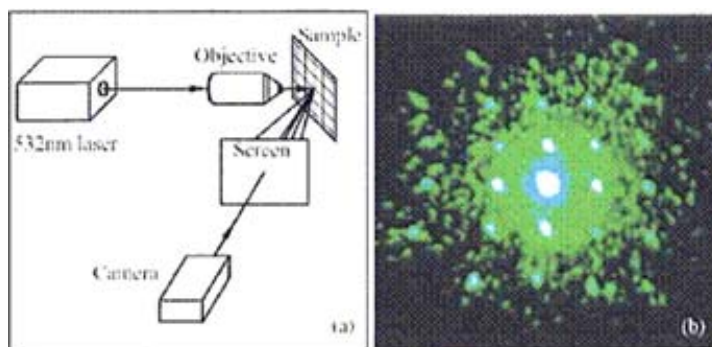


図 8 ミクロアレイの回折パターン²⁸

(4) 干渉フェムト秒レーザーパルスによる Au_2O ドープガラス中の金属ナノ粒子周期アレイの作製²⁹

干渉フェムト秒レーザーパルス照射／熱処理(550°C)のプロセスにより、シリケートガラスの内部に Au ナノ粒子の周期アレイを制御された形で沈殿させた。ナノ粒子の沈殿はレーザーの照射領域だけに生じる。ナノ粒子の 1 次元周期アレイは、干渉レーザーパルスのエネルギーおよび入射ビーム間の角度により制御される。得られたアレイの最小幅は 300nm であった。アレイ形成に必要なビームは 2 本でよく、超高容量の光メモリー、高回折効率のマイクロ回折格子、マイクロ集積光スイッチなど各種デバイスの作製用に適している。

²⁹ Qu SL et al., *Appl Phys Lett*, 84, 2046-2048, 2004(参考文献 29)

1.2.5 非線形干渉場による光機能性付与

(1) カルコゲナイドガラスにおける光誘起 2 次高調波(SHG)³⁰

Nd:YAG ナノ秒レーザーからの基底および 2 次波を用いてカルコゲナイドガラス中に 2 次の非線形性を誘起した。20Ge・20As・60S ガラスの SHG は 15Nd₂O₅・85TeO₂(mol%) の値より 10⁴ 大きく、室温ポーリングの後、減衰は認められない。このガラス材料の安定した高い第 2 次非線形光学係数 $\chi^{(2)}$ の値はカルコゲナイドガラスの欠陥構造と大きい $\chi^{(3)}$ に由来していると推定した。SHG 強度の時間変化を図 9 に示す。

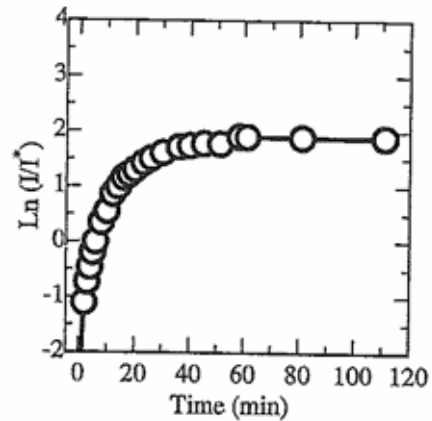


図 9 SHG 強度の時間変化³⁰

(2) 非共鳴コヒーレント励起によるアゾ染料ドーブポリマーフィルムの非中心対称の全光学的制御

アゾ染料ドーブ PMMA の非中心対称性の全光学的制御を非共鳴コヒーレント励起により行った。SHG のフィルム厚さ依存性から、SHG との位相整合条件を満たす $\chi^{(2)}$ 格子がフィルム中に光学誘起されていることを証明し、非共鳴の全光学的処理がバルク試料の対称性を制御する手段となり得ることを示した³¹。

さらにフェムト秒レーザーのコヒーレント場によりアゾ染料ドーブ PMMA のホログラフィック永久格子を形成させ、光誘起された格子に表面のレリーフ格子と内部の屈折率変調 3 次元格子の 2 種あることを提示した³²。1 次ブラッグ回折効率は 90% と見積もられた。

1.2.6 「フォトンクラフト」最終シンポジウムの開催

2004 年 9 月にプロジェクトの成果をまとめた最終シンポジウムが開催され、前項までの各テーマを網羅した 23 件の発表が行われた。内容はプロジェクトの基本的な性格を反映した「フェムト秒レーザー照射による各種ガラス内部のナノ構造誘起」に関するテーマが大部分を占め、爾後の文科省科研費研究や NEDO のプロジェクトにつながるものが多数含まれている。表 1 はその講演内容 (プログラム) である。

³⁰ Qiu J et al., *Opt Lett*, 26, 914-916, 2001(参考文献 30)

³¹ Si JH et al., *Appl Phys Lett*, 77, 3887-3389, 2000(参考文献 31)

³² Si J et al., *Appl Phys Lett*, 80, 359-361, 2002(参考文献 32)

表 1 「フォトンクラフト」最終シンポジウムプログラム

(1)	フォトニクス用アモルファス薄膜の構造
(2)	フォトリソグラフィにおけるセレンとテルル
(3)	SiO ₂ 系ガラスの準安定（メタステーブル）欠陥の生成・変化および消滅
(4)	ガラス内部活性イオンの価数制御
(5)	Nd ドープ高品質シリカガラスの蛍光
(6)	シリケートガラス中 Au ナノ微粒子のレーザー制御による沈殿および溶解
(7)	干渉 fs レーザービームによる金属薄膜マイクロ構造の光学遷移
(8)	超ブロードバンド増幅用の Bi,Al コドープ酸化ゲルマニウムガラス
(9)	シリカガラスのガラス転移研究の現状と展望
(10)	光クラフトー光によるガラスの特異な性質発現
(11)	希土類ドープガラスの現状と展望
(12)	干渉マルチビーム fs レーザーによるポリマー内部の周期的マイクロ構造の光誘起
(13)	fs レーザーパルスによりガラス内部に誘起された屈折率変化のリアルタイム観測
(14)	fs パルスレーザー照射による光学ガラスの作製
(15)	fs パルスレーザー単ビームによる透明物質中ナノ格子構造の作製
(16)	fs レーザーによる集積マイクロ光学素子の作製
(17)	Ag/ポリピロール(PPy)の合成と光学的性質
(18)	fs パルスレーザーによるナノ微粒子コロイド中の Ag ナノプリズムの変換
(19)	Nd ³⁺ ドープシリケートガラスの光学結晶ファイバー
(20)	fs レーザーで誘起されるガラス・結晶のマイクロ構造転移
(21)	fs レーザーを用いたシリカガラス内部の 3 次元 hold-drilling
(22)	ガラス内部での Au ナノ微粒子の空間選択的沈殿
(23)	合成シリカガラスの超短パルスレーザーへの耐久性

1.3 関連プロジェクト「ナノガラス技術」(NEDO)の成果(平尾研究室によるもの)^{33,34,35,36}

1.3.1 光通信用デバイスー3次元光回路

平尾教授の定義によれば、ナノガラスとは、「ナノテクノロジーとの融合を通じて、

³³ 平尾一之, マテリアルインテグレーション, 19, 77-83, 2006(参考文献 33)

³⁴ 平尾一之他, 応用物理, 75, 833-842, 2006(参考文献 34)

³⁵ 平尾一之, 電気学会技術報告, 1060, 34-39, 2006(参考文献 35)

³⁶ 三浦清貴他, 化学工業, 58, 1-7, 2007 (参考文献 36)

原子・分子レベルの構造・機能を変化させ、新規な機能発現・制御を可能にしたガラス系の新材料」とされている。ここでナノテクノロジーとは、ガラス中にイオンや原子・分子、超微粒子をハイブリッド化し分散させる技術や、電子線・レーザーなどの照射によりガラス内部や表面に微細加工を施す技術を指している。

フォトクラフトとほぼ時期を同じくして行われたこのプロジェクトでは、もっぱらガラス材料の新しい応用展開に主眼を置いており、扱った対象も光通信に向けたデバイスや記録技術が大きい割合を占めている。とくに図 10 に掲げた 3 次元光回路のシステムは、新材料の開発・光導波路・分波器・フォトニック結晶・レーザー加工技術・分散技術など種々の技術群が集積されてはじめて実現するもので、本プロジェクトの中でも強いインパクトが期待される。表 2 に本プロジェクトの核となるナノガラス関連の材料技術を示した。

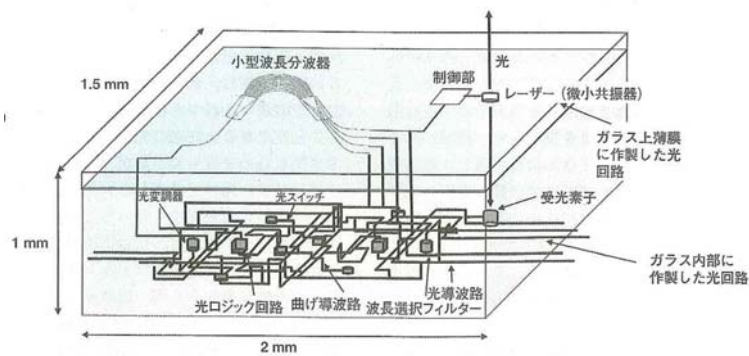


図 10 3次元光回路の模式図³⁴

表 2 「ナノガラス技術」プロジェクトの核となる材料関連技術(平尾研究室)³⁴

大項目	中項目	小項目	想定される主な用途
①「超微粒子分散など構造制御技術」	1) 異質相微細析出技術		アサーマルガラス, レーザー発振波長安定器など
	2) 超微粒子分散技術		ディスプレイ, 蛍光材料, ドラッグデリバリーシステムなど
②「高次構造制御技術」	1) 周期的構造形成技術	a) 高次構造化材料	光回折格子など
		b) 高強度化ガラス材料	プラズマ・ディスプレイ・パネル用ガラスなど
	2) 有機-無機ハイブリッド技術	a) 導電性膜	燃料電池電界膜など
		b) 気孔配向膜	ガス分離フィルターなど
	3) 外部場操作技術		マイクロレンズアレイなど
③「三次元光回路材料技術」	1) 低損失光導波路用材料技術	a) 低損失光導波路用材用	光導波路など
		b) 三次元光回路用材料	三次元光回路など
	2) 大容量光メモリー用材用技術	a) 大容量光メモリーディスク用集光機能材料	DVD 大容量化
		b) 大容量光メモリーヘッド用ガラス材料	光メモリーヘッド

(1) 光導波路^{37,38}

高集積化、マルチチャンネル化に加えて FTTH(Fiber to the Home)により全家庭に光通信網を広げようとするれば光導波路の小型化が必須であり、このためにはコア(光導通部)とクラッド(周辺部: SiO₂)の屈折率差を大きくして光を効率的に閉じ込めなければならない。コアの低損失化とともに導波路に関する中心的な課題である。

ここではコア材料として SiO₂ に Ge などをドーピングした系を用いることにより、従来の屈折率差 $\Delta=0.75\%$ を 3% まで拡大した結果、部品の大きさを面積比で 1/20 にすることができた。またコアの伝搬損失低減化については 400°C のプラズマ CVD 法を用いた製膜プロセスを採用し、高純度ガスとの反応(不純物混入防止)、薄膜の均一化、使

³⁷ Hiramatsu S et al., *IEEE Photonics Tech Lett*, 16, 2075-2077, 2004(参考文献 37)

³⁸ Okada K et al., *Jpn J Appl Phys*, 45, 6663-6666, 2006(参考文献 38)

用ガスのプラズマ化などで品質を安定化させた。

導波路の作製に当たっては、リソグラフィーやエッチング時の側壁荒れと屈折率のゆらぎを防ぎ、高精度の加工技術を確立させた。これらの手法を、ガラスの内部にレンズ、ミラー、光スイッチ、検出器、フォトダイオードなどを作りこむ3次元光回路技術と組み合わせれば、完全光信号用 LSI をガラス中に実現できる。従来の LSI と異なり、ガラスは3次元的にデバイスを作りこむことができるので、平面上の1/10の縮小ができれば3次元では1/1000の小型化も原理的には可能になる。

なお、ナノガラスプロジェクトから派生した実用化指向の FOCUS21 では、日立電線がプラズマ CVD プロセスを用いた低損失ガラス薄膜を開発し、さらに光回路形成技術を確立して、都市部の近距離ネットワークを想定した光通信向け導波路の高集積化・小型化を目指している。

(2) フォトニック結晶^{39,40}

フォトニック結晶を利用してガラスの中に屈折率の異なる材料を光の波長オーダーの周期構造で配列することにより、光の閉じ込めや急激な曲げなど、数百 nm のレベルで光路を制御する技術を開発した。ここでは化合物半導体イオンや金属イオンを含有したガラスの内部にフェムト秒レーザーを照射し、半導体や金属の微粒子を析出させて量子ドットを作った。II-VI系化合物半導体の CdSe やIII-V系、金属材料で検討を進めている。これら物質の光屈折率はII-VI系で2.5~3、III-V系で3.5~4程度であり、ガラス(1.5)との差が大きく、フォトニック結晶として利用することができる。レーザーの照射軌跡を制御することでドットやラインを選択的に作りこむことができるし、ラインを導波路に用いることも可能である。図11はガラス内部に作成した3次元ナノ周期構造の模式図と光学顕微鏡像、および赤外領域の反射スペクトルである。

別に外部場から光の進路を直接制御するフォトニック結晶技術も検討されている。

³⁹ Takeshima N et al., *Opt Lett*, 30, 537-539, 2005(参考文献 39)

⁴⁰ Oya K et al., *Opt Lett*, 30, 192-194, 2005(参考文献 40)

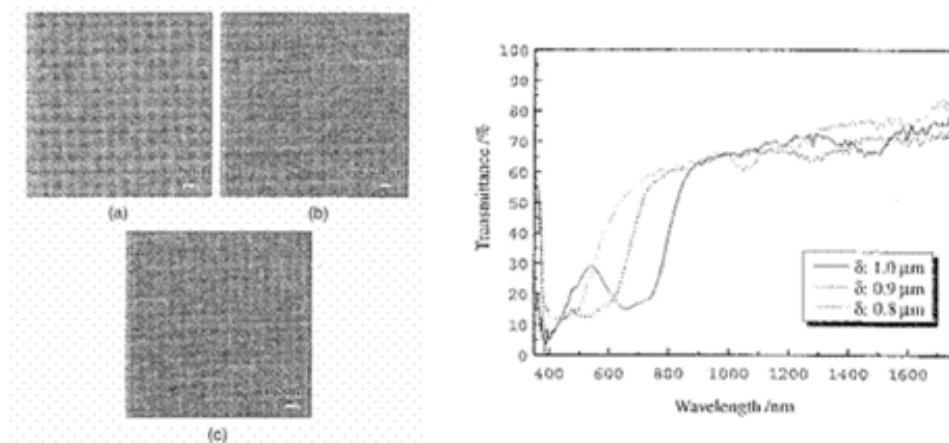


図 11 ガラス内部に誘起された 3 次元周期構造と反射スペクトル³⁹

(3) 超微細深溝回折格子³³

波長多重通信に対応して波長分派器の役割が重要になり、とくに一般家庭用の小型分派器の出現が急がれている。従来品に替わる波長分離用超小型回折格子が開発されているが、そのための基盤技術はガラス表面や内部への高精度な周期構造形成技術である。通常回折格子は、半導体製造技術をベースとした深溝格子で、ドライエッチングによりアスペクト比（溝の深さと幅の比）を高めていたが、アスペクト比が大きくなるほど深部のエッチングが困難となり、先端が先細りの V 字型を呈してしまう。高い回折効率、分波特性を発揮させるためにはこの V 字型を解消する必要があり、そのために独自のプラズマ CVD 装置を開発するとともに、エッチング耐性の異なる 3 種類(GeO_2 , B_2O_3 , SiO_2)の液体ソースを混合した製膜手法を確立した。最初にエッチングされやすい膜質層を設け、表面に近づくほどエッチングされ難い膜質を積層する（傾斜層）ことにより V 字構造は消滅して回折特性は 10% 向上した（図 12）。

本プロジェクトではさらなる効率アップを目指して、別の視点から多層膜回折格子の開発を進めている。屈折率の異なる光学薄膜を 2 次的に積層した回折格子は、各層からの反射と干渉の相互作用でより高い効率が得られることがわかった。

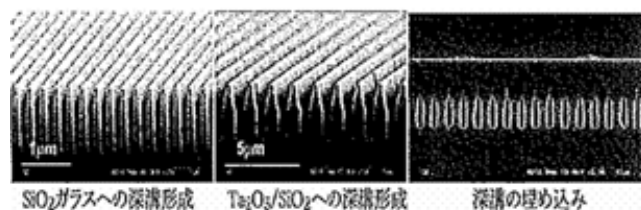


図 12 超微細深溝回折格子³³

(4) 波長分離デバイス

前項の技術を分波器に応用して高精度の波長分離デバイスを試作した(図 13)。回折格

子を衝撃や汚れから保護するために、格子形成後プラズマ CVD でガラスを製膜してカバーする形とし、10nm×6mm、厚さ 1mm まで超小型化した分波デバイスを作製した⁴¹。この分波機能を備えた回折格子を次世代ディスク用メモリーヘッドに応用する研究も同時に進めている（1.3.2 項参照）。

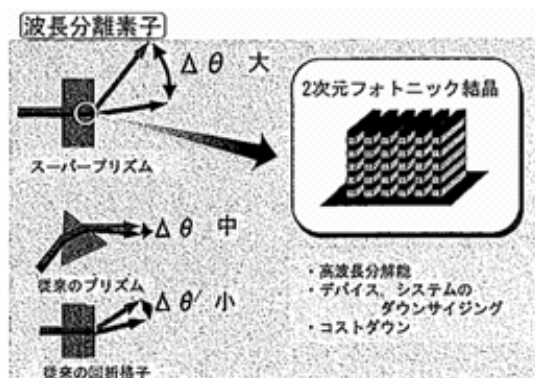


図 13 波長分離デバイス³³

(5) 無機/有機複合物

表面修飾した多孔質ガラスのチオール基を酸化して無機/有機ハイブリッド構造を備えたイオン伝導性材料を作製した⁴²。複合物の表面に生じた細孔はプロトン透過路として機能し、相対湿度 100%、120°C で $4.2 \times 10^{-2} \text{Scm}^{-1}$ のプロトン伝導率を示した。無機のフレーム構造のため 100°C 以上の耐熱性がある。さらに多孔質ガラスと有機シラン化合物からプロトンドナーとしてスルホン酸基を含有する無機/有機混合膜を合成した^{42,43}。多孔性表面にあるシラノール基は有機シラン分子と反応し、表面がスルホン酸基でカバーされる。混合膜のプロトン伝導率は、水分のキャピラリー凝縮と水分子の摩擦との関係で孔径に依存する。140°C までの耐熱性があり、メタノール中でも化学的に安定である。図 14 に表面スルホン酸基を生じる酸化反応を示した。

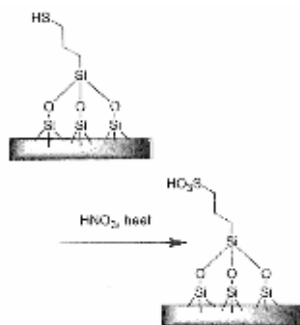


図 14 表面スルホン基の生成反応⁴²

⁴¹ Nakazawa T et al., *Opt Lett*, 29, 1188-1190, 2004(参考文献 41)

⁴² Kikukawa T et al., *J Am Ceramic Soc*, 87, 504-506, 2004(参考文献 42)

⁴³ Kikukawa T et al., *J Membrane Sci*, 259, 161-166, 2005(参考文献 43)

1.3.2 光通信用記録技術

(1) 光メモリディスク³³

ガラスを含有した Co_3O_4 薄膜によるレーザー集光機能を利用した大容量化を検討した。 Co_3O_4 はレーザー光が照射された部分のみ屈折率が上昇し、照射を止めれば元の値に戻るという可逆的屈折率変化特性を有する⁴⁴。この照射域と非照射域の屈折率の差によって照射部分のレーザー光を集める仕組みになっている。この特性を利用してレーザーの受け手となるディスク側に集光機能層を設け、レーザー光を絞って記録サイズを縮小し、記録密度を増大させる（レーザービーム径で1/2、記録サイズでは1/4に縮小できる→4倍の大容量化になる）。 Co_3O_4 はスパッタリングによりDVDの記録層表面に70nm厚の薄膜として形成され、膜の表面に数nm大のハニカム形状にナノ柱状の結晶粒子が析出、その隙間に約1nm幅のガラスが入り込む（図15）。ガラスはCoの結晶粒径をそろえる役割を果たす。 Co_3O_4 100%で製膜した場合、結晶の粒径は10nmを超え（平均径11.48nm、標準偏差3.51nm）ばらつきが大きいのが、ガラスの混入で平均粒径6.6nm、標準偏差1.38nmと揃ってくるのがわかった。

この現象はもともと日立製作所の発見になるもので、 Co_3O_4 に赤色レーザーを照射すると10ナノ秒で5.5%増大、さらに青色レーザーでは屈折率が42%増大し、記録サイズは25nmまで縮小できることを見出した。これは当初のプロジェクト目標を十分クリアするもので、直ちにFOCUS21として実用化研究テーマに採択され、同社が実用化に向けての開発を始めている。

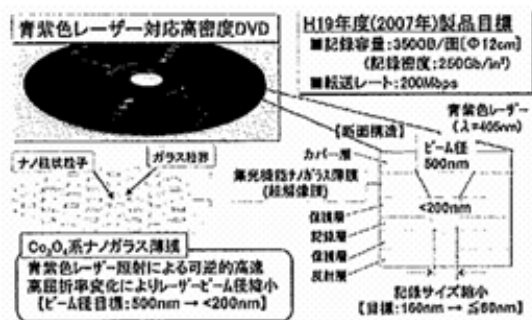


図 15 大容量光メモリーディスク³³

(2) 光メモリヘッド³³

前述した超小型回折格子が持つ多重波長の効率的な分波機能を次世代光ディスク用メモリヘッドに転用する検討も本プロジェクトで行われている。ここでは光ディスクの大容量化に集光層薄膜を利用した記録ビットの高密度化と並んで、多重波長による光信号の高速書き込み・読み出し技術の開発という線での開発が進められており、このために

⁴⁴ Yamamoto H et al., *Appl Phys Lett*, 81, 999-1001, 2002(参考文献 44)

はより広角に、より高効率に多重波長を分波する必要が生じる。これまでの深溝構造では限界があるので、理論的に広角分波が可能な多層膜構造の三角形プリズムを検討している（図 16）。

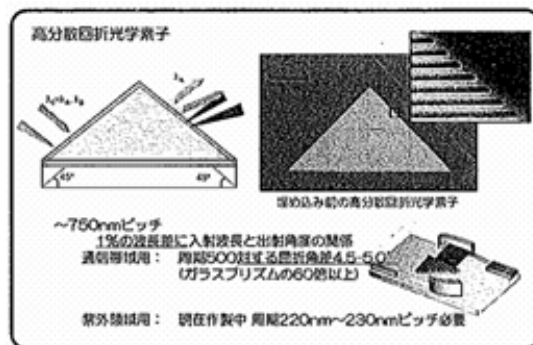


図 16 多層膜構造の三角形プリズム³³

1.3.3 表示技術（ディスプレイ）－PDP 高強度ガラス³³

ガラス表面には製造時に生じる数 nm～100nm 程度のマイクロクラックがあり、そのために本来備えている強度の 1/100 から 1/200 の値を呈するに過ぎないと言われている。ガラスの強度を上げるには、このクラックを伝播させない対策が必要となる。従来の強度ガラスでは、予め圧縮力を加えてクラックの伝播を防ぐ（具体的には 700～800℃で製造後に急冷し圧縮する）他、ガラス表面に含まれているイオンを、より原子半径の大きいイオンに置換し圧縮するなどの手法がとられている。これには多大な資源エネルギーと時間を要するという問題点がある。

本プロジェクトでは、フェムト秒レーザーの照射で形成した異質相を利用した高強度化を検討した。すなわちガラスの任意の部分へ集光し、多光子吸収反応によってガラスの組成を変えて大きさ数 nm～数十 nm の異質相を形成し、その異質相を障害物としてクラックの伝播を防止することでガラス強度を向上させようというものである。この方法で相対強度が 1.5 倍にアップすることが確認されている。この方式ではガラスを透明のまま室温で部分的・選択的に構造設計することが可能になる。強度向上は材料の小型化、軽薄短小化をもたらし、省エネルギー・省資源化にも貢献する。

この技術は FOCUS21 プロジェクトのテーマに採択され、セントラル硝子が行き詰まってきた。大型の方向に向かうディスプレイ市場では、将来 80 インチ化が達成された場合、全重量 60kg のうち 50kg がガラスで占められるという。この技術を用いると、半分の 25kg への軽量化が期待されることになる。

ナノガラスの応用分野は、上記以外にも薄型テレビ用のプラズマ・ディスプレイ・パネル(PDP)やガラス蛍光体があり、幅広い形で開発が進められている現状である。

第2章 プロジェクト終了から現在に至る状況

「概要」あるいは「全般」

2.1 全般

フォトンクラフトプロジェクト成果の中、基礎的な色彩の強いものは、その後もつばら科研費グラントによる研究に引き継がれ、ナノ粒子の空間選択的沈殿、ガラス中へのナノ構造誘起、金属ナノワイヤ・ナノロッド作製、ガラス中へのサブ波長構造書き込み、シリコン内部の光誘起マイクロチャンネルの形成など、重要な知見が蓄積された。

一方フォトンクラフトの応用面での成果、およびナノガラス技術プロジェクト(NEDO)の結果はほぼそのまま「三次元光デバイス高効率製造技術」プロジェクト(NEDO)に継承され、将来の実用化を見すえた検討が行われた結果、光の位相を2次元的に制御する液晶型空間光変調器(LCOS-SLM)の作製とそれを用いたフェムト秒レーザー照射／ホログラムの組み合わせによる高速・高精度3次元一括加工方式を実現し、加工の精度と速度を飛躍的に向上させる技術を完成させた。さらに光／プラズマ電子の干渉を利用して光の回折限界を超えたナノ加工を創出し、使用するレーザー波長を従来の800nmから1300nmに拡張したことと併せて対象物質の範囲を大きく拡大した。

また、過渡レンズ法による超高速時間分解観測装置を開発し、フェムト秒レーザー照射時のガラス内部の初期過程や屈折率変化の状態を観察し、メカニズム解明の手がかりとなる知見を収集し得た。

2.2 「三次元光デバイス高効率製造技術」プロジェクト(NEDO,2006～2010)

2.2.1 プロジェクト出発時の状況と狙い

2005年までに実施された「フォトンクラフト」(JST-ICORP)および「ナノガラス技術」(NEDO)両プロジェクトでは、フェムト秒レーザーのコヒーレンス性を活かした光／光相互作用による加工法の精緻化と、それを用いた新規な光機能デバイスの創製の二つの面で多岐にわたる成果を上げた。しかしこれらの結果を実用化に結びつけ、全光通信システムの構築を実現するためには、以下に示すような問題点が残されていた。

- (1) 利用したフェムト秒レーザーのエネルギーが小さいため、具体的な問題に適用するには増幅と圧縮を繰り返し行うこととなり、大規模な装置を必要とした。
- (2) フェムト秒レーザー加工をXYZステージ上で一点ずつ行うため、低効率で長時間を要する。
- (3) 用いたレーザーの波長が800nm(赤外領域)に限られていたため、扱える対象物

質を広範囲に選択できない。

本プロジェクトでは、先行の「ナノガラス技術」を直接継承した形で、上記の問題を逐一解決しつつ、これまでに蓄積されてきた基盤技術を「実用化するための製造技術」に発展させ、フェムト秒レーザーと波面制御技術を組み合わせた加工法により、ガラス内部の3次元形状の高速一括加工による製造コストの大幅な低減および高性能化によるデバイス特性の向上を図ることを主眼とした。また3次元加工システムの応用として具体的なデバイスへの適用に取り組み、「三次元光デバイス高効率製造技術」の有効性を実証することも視野に入れて推進した。

2.2.2 プロジェクト推進体制

平尾教授をプロジェクトリーダーとし、京都大学、ニューガラスフォーラム、浜松ホトニクス三者の参画により進められた。主な役割分担は次の通りとした。

- (1) 京都大学ーデバイス加工用ガラス材料共通技術, 3次元光回路導波路デバイス用ガラス材料技術, 3次元光回路導波路デバイス技術
- (2) ニューガラスフォーラムーデバイス加工用ガラス材料共通技術, 3次元光回路導波路デバイス用ガラス材料技術, 3次元加工システム技術, 波面制御3次元加工システム技術, 3次元光学デバイス技術, 3次元光回路導波路デバイス技術
- (3) 浜松ホトニクスー空間光変調器3次元加工システム技術

2.2.3 プロジェクトの成果

- (1) 実用化へ向けた基本的な問題への対応

2.1.1 各項に述べた問題点等を以下の対応でそれぞれ解決した。

- A. エネルギーおよび加工速度については、液晶位相変調型空間変調器(LCOS-SLM)による3次元立体加工を実現し、加工速度を大幅に上昇させた。
- B. 使用するフェムト秒レーザーの波長を1300nmまで拡張し、取り扱う対象を不透明なセラミックや生体試料までひろげた。
- C. さらにレーザー光/プラズマ電子の干渉を利用することで、光の回折限界を超えたナノ加工を創出し、対象物質の範囲を拡大した。この結果、Au,Ag,ZnO,TeO₂などの単結晶作製が可能になった。

- (2) ホログラムによる高速・高精度三次元レーザー加工

ホログラムを利用して3次元の任意形状を自由に形成し、加工精度と加工速度を同時

に向上させる技術が開発された⁴⁵。ホログラムは作製しようとする像の形状を光の振動分布と位相分布で記録したもので、デバイス情報を書き込んだホログラムにフェムト秒レーザー光を照射すると、ホログラムを通過する際に書き込まれた情報で位相が変調される。その光をガラス材料に入射し、3次元形状のデバイス情報にもとづいて3次元の実像を結像する。この手法を用いればデバイスを一度の照射で作製できることになる(図17)。一括加工なので従来の逐次照射法で問題となる光射出角度や強度の時間的なゆらぎやステージ移動時の変動はなく、高精度で短時間の作製が可能になる。3次元のパターンを形成するには、「絶対位置」「相対位置」「異質相形状」の3要素を正確に制御する必要がある。これを実施するために通常計算機合成ホログラムCGH(Computer-Generated Hologram)が用いられる。図18は石英ガラス中に書き込んだ3次元異質相のパターンと加工像の光学顕微鏡写真である。

ガラスホログラムによるデバイス加工技術は、使用するガラス材料、レーザー出力、ガラスホログラムの対光性と精細性、全加工システム、加工メカニズム解明などの諸要素技術が有機的に結合してはじめてその機能がフルに発揮されることになる。

本手法はレーザー光源の波長に対して透明な材料であれば、種類に関係なく適用できる。本プロジェクトでは使用レーザーの波長が従来の800nmから1300nmまで長波長側に拡大されており、その分対象の選択範囲が大きく広がった(ガラスの他にプラスチック、セラミック、シリコン、化合物半導体など)。

製造コストについては、加工速度が従来(逐次照射)法に比して数万倍の高速化が可能であり、その分コストも大きく低減できる。一方でレーザーの出力が増大しても価格はほぼ一定なので、今後ホログラム加工方式が普及してゆくと予想される。

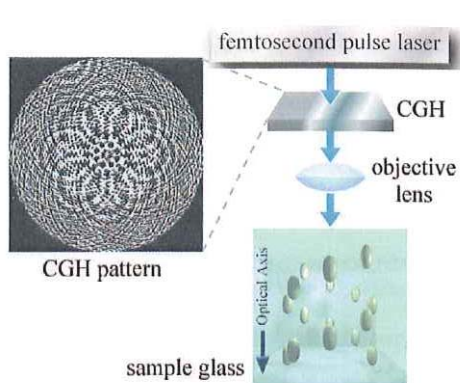


図17 ホログラムを用いた一括作製法⁴⁵

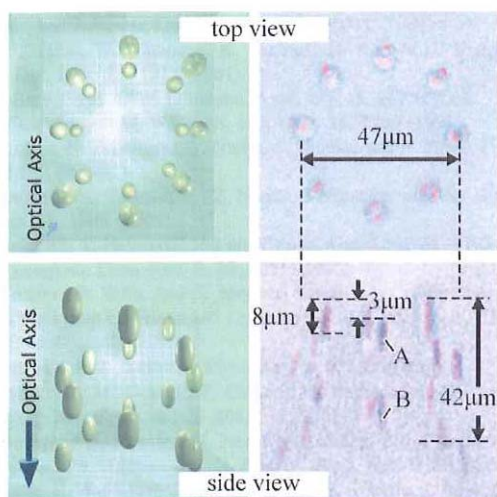


図18 3次元異質相のパターンと加工像⁴⁵

⁴⁵ Yamaji M et al., *Appl Phys Lett*, 93, 041116, 2008(参考文献 45)

(3) フェムト秒レーザープロセッシング⁴⁶

フェムト秒レーザーにかかわる重要な技術分野に「フェムト秒レーザー材料プロセッシング」がある。とくにガラスのような透明材料内部の局所的な微細構造改質にはフェムト秒レーザーは有力な加工ツールとなる。すなわちこの種レーザーは非常に高い電場密度を容易に作り出し、レーザーの波長に対して透明な材料でも、多光子吸収などの非線形過程を経てレーザーのエネルギーをガラスに伝達することで光との相互作用を起こすことができる。さらに光のエネルギーがフェムト秒オーダーの超短時間でガラスに吸収され、熱伝導や熱膨張によるエネルギーの損失もないから、レーザー照射領域では電子系／格子系の温度不一致による非平衡状態が形成され、内部構造の自由度が大きいガラス物質では構成元素・組成比とレーザー照射条件との組み合わせで、通常の光相互作用では起こり得ない反応を進めることも可能である。

フェムト秒レーザーをガラスに照射すると、光の強度に応じてガラス中の電子により高周波分極が誘起され、この電子分極の非線形成分により一時的な局所的屈折率変化がガラスの内部に生じる。これと同時に多光子吸収による光エネルギーの伝達が起こって内部にある原子の電離を引き起こし、生じた電子が多光子プロセスでさらに光子と衝突してプラズマ発生や電子過熱が進む。フェムト秒レーザーによるガラス内部の構造改質で重要なのは、レーザー集光点の中心が光イオン化により生じたプラズマの消失で急激に温度上昇し、その結果生じる熱ひずみとその緩和過程で発生する圧力波の伝播を積極的に利用している。

図 19 は波長 800nm のレーザーパルスをガラスの表面と内部にそれぞれ集光照射した時の AFM および光学顕微鏡写真である。ガラスの表面では照射されたスポットで熱衝撃を伴うアブレーションが起こっている一方、内部の場合は照射スポットが周辺領域より明るくなっており（レンズ効果による）、集光領域の屈折率が変化していることがわかる。

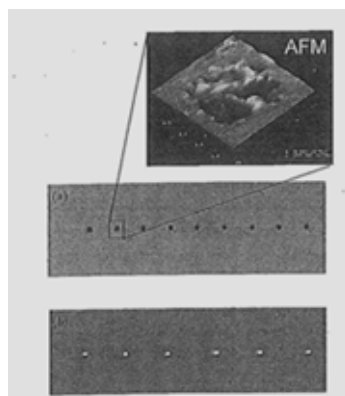


図 19 ガラス表面および内部への集光照射⁴⁷

⁴⁶ 坂倉政明他, *レーザー研究*, 35, 109-115, 2007(参考文献 46)

(4) 空間光変調器によるレーザー光波面制御

光の位相を二次元的に制御する空間光変調器(Space Light Modulator, SLM)の必要性がレーザー加工、顕微鏡、光ピンセット、光メモリなどの技術分野で高まっている。ここでは液晶を用いたデバイス LCOS(Liquid Crystal On Silicon)-SLM を開発し、それによるレーザー光波面制御やレーザー加工への応用について検討した^{48,49}。

空間光変調器は光情報を並列に表示して処理するデバイスであり、二次元または一次元の読み出し光の位相、偏波面、振幅、強度、伝播方向の分布を書き込み情報によって変調させる機能を備えている(図 20)。アドレス部と光変調部から構成され、書き込み情報により光変調部の光学特性を変化させ、それに応じて読み出し光が変調されることで、書き込み情報を反映した出力光を得る並列 3 端子のデバイスである。本プロジェクトでは液晶を用いたデバイス LCOS-SLM を試作した。

図 21 に今回開発した LCOS-SLM の断面を示す。アドレス部はシリコン基板に形成されたアクティブマトリクス回路上に画素電極が配置されたもの、また光変調部はシリコン基板と、対向するガラス基板との間に保持されたネマチック液晶で、液晶分子は基板と平行に配向されている。書き込み信号の強度に応じて画素電極と、対向するガラス基板上に形成された透明電極との間の電圧が制御される。この電圧変化にともなって液晶分子が傾き、屈折率が変化することによって読み出し光に位相変化が与えられる仕組みである。作製した LCOS-SLM の入出力特性を図 22 に示した。

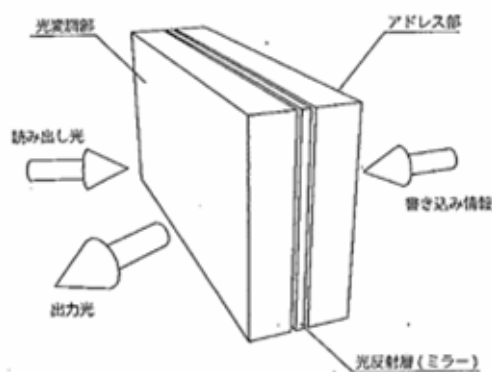


図 20 空間光変調器の模式図⁴⁸

⁴⁷ 三浦清貴, *機能材料*, 29, 18-27, 2009(参考文献 47)

⁴⁸ 伊藤晴康他, *機能材料*, 29, 28-36, 2009(参考文献 48)

⁴⁹ Itoh H et al., *Jpn J Appl Phys*, 45, 5761-5763, 2006(参考文献 49)

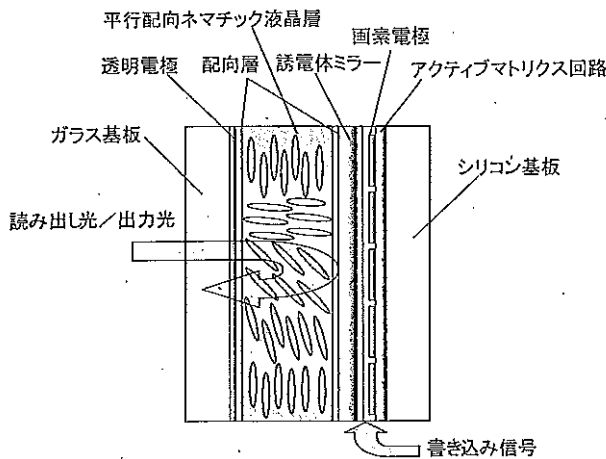


図 22 LCOS-SLM の断面構造⁴⁸

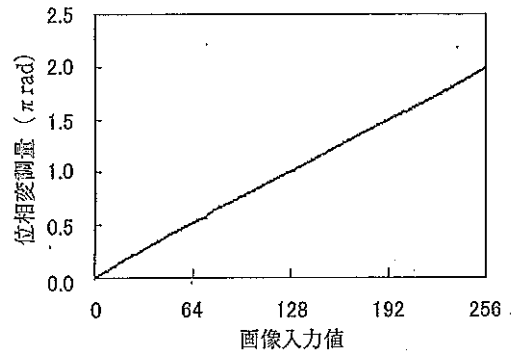


図 21 LCOS-SLM の入出力特性⁴⁸

(5) 超高速時間分解観測装置の開発とフェムト秒レーザー加工の観測⁵⁰

フェムト秒レーザーの集光照射によるガラス内部での構造変化の初期過程観測のために超高速時間分解観測装置を開発した。内部の構造変化は A. 密度上昇による高屈折率構造の形成、B. ミクロ破裂による空洞の形成、C. 欠陥・色中心形成、不純物電子状態変化の 3 種に分類されるが、これらの変化が生じるきっかけやダイナミクスを解明するには電子顕微鏡観察だけでは不十分で、超高速時間分解観測により高屈折率化や空洞発生の現場を直接捉えることが必須である。

ここではレーザー加工時のダイナミクス観測に過度レンズ法を用いた。これはレンズ効果の時間経過を観測する方法であり、レーザー照射で誘起されるガラス内部の屈折率変化の分布は、励起レーザーの空間分布が光軸に対して対称である場合レンズに似た効果を呈するので、励起領域に別のレーザー光（プローブ光）を透過させるとレンズ効果により集光あるいは拡散されることを利用したものである。

この装置を用いてレーザー照射による内部構造変化の初期過程を観測した結果、非常に短い時間での光励起により照射領域の温度が急激に上昇し、それともなって発生した局所的な熱応力の作用で圧力波を生じることが明らかになった。図 23 は過度レンズ法の原理図である。

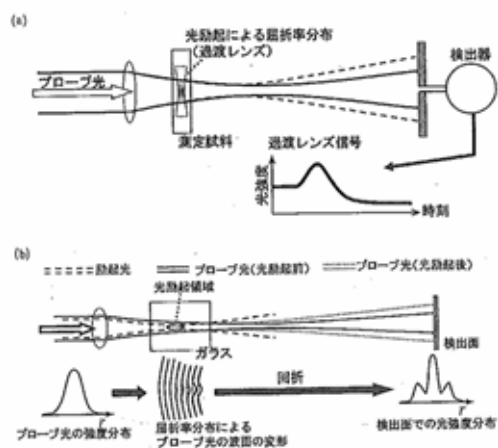


図 23 過度レンズ法の原理図⁵¹

⁵⁰ Sakakura M et al., *Phys Rev B*, 71, 024113, 2005(参考文献 50)

2.2.4 NEDO 特別講座「光集積ラボラトリー」(2006～2010)

「ナノガラス技術」「三次元デバイス」をコアプロジェクトとして、産学連携・人材育成事業「NEDO 特別講座－光集積ラボラトリー」が開設された。コアプロジェクトで培われた研究技術の成果を、関連企業との連携下に人材育成・人材交流・周辺研究の推進に活かす目的で、特任教官制度を利用して講演会、セミナー、人材育成プログラムなどを実施している。

2.3 その他フォトンクラフトの継続展開研究

実用化に焦点を合わせた「ナノガラス技術」「三次元光デバイス高効率製造技術」とは別に、2006年以降もフォトンクラフトの継続発展と目される研究が、NEDO(人材育成)や各種科研費の裏付けを得て推進され現在に至っている。直接的な継続研究としては、「ナノ粒子の空間選択的沈殿」「ガラス中へのナノ構造誘起」などがあり、フォトンクラフトの成果をベースにさらなる展開を試みたものとしては、「金属ナノワイヤ」「変化過程の追跡」他のテーマがあげられる。これらのうち主なものを以下に紹介する。

2.3.1 ナノ粒子の空間選択的沈殿

(1) フェムト秒レーザーによる金属ドーピングガラスのマイクロ改質⁵²

透明材料内部 Ag, Cu ナノ粒子の制御された沈殿作製を検討した。金属ドーピングしたシリケートガラスに 800nm のフェムト秒レーザーを室温照射した後、550°C でアニールすることにより照射部の各金属イオンが還元されて金属ナノ粒子が沈殿する。レーザーの基調光により多光子還元反応が誘起され、析出した金属が熱拡散してナノ粒子を形成したものと解釈した。この結果は透明材料中の 3 次元多色イメージやマイクロ光スイッチに応用できる。

(2) シリケートガラス中の空間選択的 Ag 沈殿⁵³

Er^{3+} , Ag^+ を共ドーピングしたシリケートガラスにフェムト秒レーザーを照射して Ag のナノ粒子を沈殿させた。Er の局所的加熱効果により Ag が析出する。この方法は Ag 以外の機能性ナノ粒子にも適用可能であり、透明材料中の光導波路や増幅器の作製に有用

⁵¹ 坂倉政明, *機能材料*, 29, 54-64, 2009(参考文献 51)

⁵² Hua B et al., *JLMN-J Laser Micro/Nanoengineering*, 2, 36-39, 2007(参考文献 52)

⁵³ Guo IY et al., *J Alloys Compounds*, 468, 563-565, 2009(参考文献 53)

である。

2.3.2 ガラス中ナノ構造の誘起

(1) 透明材料中のナノファブリケーション⁵⁴

透明物質内部へのフェムト秒レーザー照射の効果として、屈折率の変化、空間選択的活性イオンの価数制御、ナノ格子の形成、ナノ粒子の沈殿・分散などがあげられる。ここでは内部に誘起された構造の形態について検討し、 Ag^+ ドープシリケートガラス中にラグビーボール状の非対称構造が生じることを見出した。この構造は照射位置で還元された Ag ナノ粒子が堆積したもので、その大きさはパルスの時間間隔によって定まる。 Zn-Te 系ガラスの場合、 TeO_2 は照射中心に多く集まり、 ZnO は外側に移動する傾向を示した。

(2) 4 干渉ビームによる染料ドープ材料中の多光子誘起マイクロ二次元構造生成⁵⁵

フェムト秒レーザー干渉4ビームの多光子誘起によりアゾ染料をドープした材料の内部に2次元の周期構造を作製した。周期構造の形成は非共鳴吸収プロセスによる多光子光分解反応で誘起された屈折率変化にもとづいている。多種の透明材料に適用可能で、複数種の染料をドープした材料内の光誘起マイクロ構造が新たな機能を備えたフィードバックレーザーの作製に供され得ることを示唆している。図 24 はレーザー加工システムの模式図である。

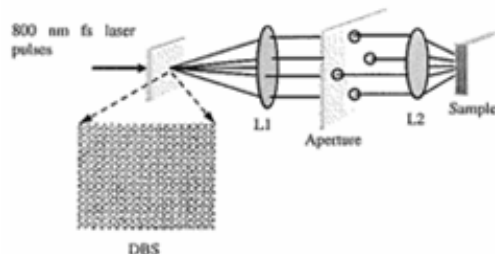


図 24 多光子誘起レーザー加工システムの模式図⁵⁵

(3) ガラス中へのサブ波長構造の書き込み⁵⁶

フェムト秒レーザーによるガラス材料中へのサブ波長構造の自己組織的書き込みおよび複屈折の発現について検討した。レーザー強度により、構造の変化は、A. 低強度—スムーズな屈折率変化、B. 中強度—複屈折の発現、C. 高強度—ボイドの発生 の3

⁵⁴ Shimotsuma Y et al., *J Non-Cryst Solids*, 352, 646-656, 2006(参考文献 54)

⁵⁵ Guo JY et al., *Chem Phys Letts*, 424, 189-192, 2006(参考文献 55)

⁵⁶ Kazansky PG et al., *J Ceramic Soc Jpn*, 116, 1052-1062, 2008(参考文献 56)

種に分類される。Aは導波路やカップラー、Cはデータの貯蔵やフォトニック結晶にそれぞれ利用される。Bの構造は従来あまり注目を引いていなかったが、直接的な書き込みや材料プロセッシング、光トラッピングなどに使える可能性がある。

(4) シリコン内部の光誘起マイクロチャンネル⁵⁷

フェムト秒レーザーによりシリコンウエハーの内部に光誘起マイクロチャンネルを作製した。レーザーの波長 800nm はシリコンの吸収域にあり、生成したマイクロチャンネル断面のアスペクト比はレーザーの走査速度を上げると低下する傾向にある。チャンネルの生成はエネルギーの吸収と急激なイオン化によるマイクロな破裂現象に由来するものと推定した。図 25 は光誘起マイクロチャンネルの SEM 写真である。

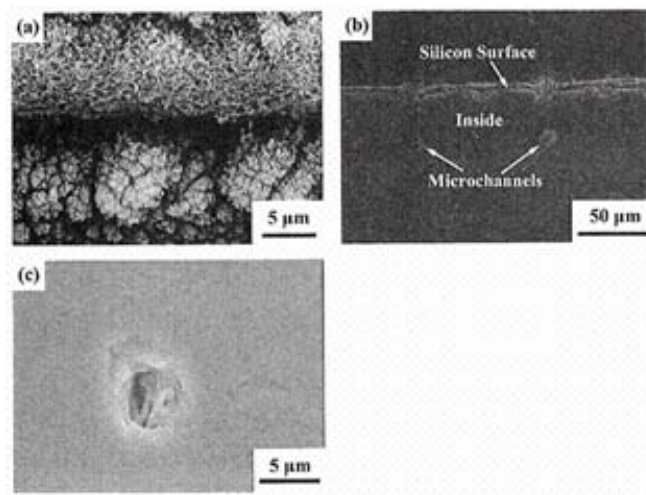


図 25 シリコン内部の光誘起マイクロチャンネル⁵⁷

2.3.3 アゾ染料ドーブ無機/有機複合物中の回折格子⁵⁸

アゾ染料ドーブ無機/有機複合物へのフェムト秒レーザー直接照射により材料の内部に回折格子を誘起した。レーザーの強度、走査速度、格子の周期を変えると1次ブラッグ回折効率が大きく変化する(強度を下げ、格子周期を大きく、走査速度を上げると効率は上昇する—図 26)。

⁵⁷ Chen T et al., *Appl Phys Lett*, 93, 051112, 2008(参考文献 57)

⁵⁸ Guo JY et al., *Mater Lett*, 62, 3800-3802, 2008(参考文献 58)

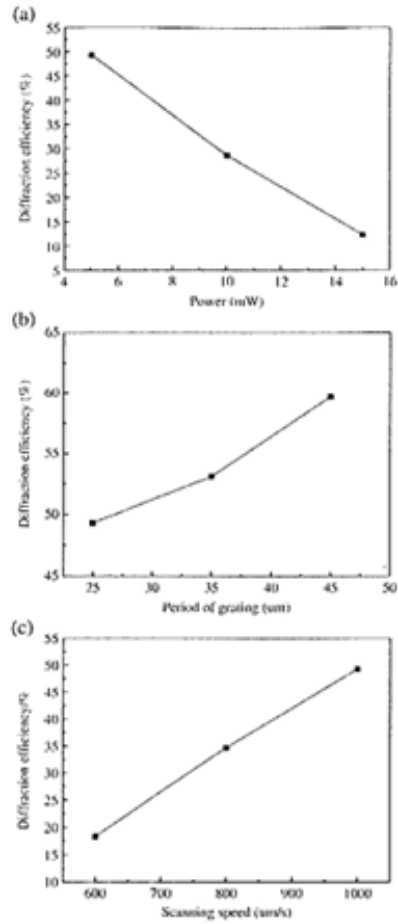


図 26 無機/有機複合物中の回折格子⁵⁸

2.3.4 光誘起二次非線形性

(1) 6H-SiC 結晶上のナノ粒子配列⁵⁹

6H-SiC 結晶の表面に 800nm, 400nm の分極フェムト秒レーザーを同時照射して周期 150nm、80nm のマイクロ構造を生成させた。ナノ粒子が全域で平行に並んだ形で形成される。入射光により励起された表面の 2 次調子がマイクロ構造の発現に重要な役割を果たしていることを認めた (図 27)。

⁵⁹ Jia TQ et al., *Appl Phys Lett*, 88, 111117, 2006(参考文献 59)

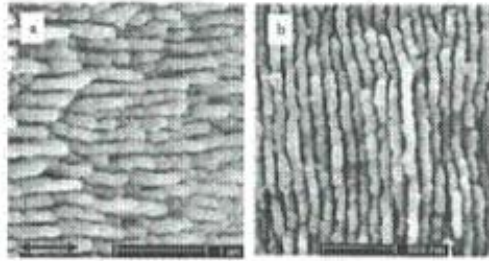


図 27 6H-SiC 上のナノ粒子配列⁵⁹

(2) ゲルマノシリケートガラスの光誘起二次非線形性⁶⁰

ゲルマノシリケートガラスの光誘起二次非線形性に及ぼす $\text{GeO}_2/\text{SiO}_2$ 組成の影響について、光誘起 SHG(Second Harmonic Generation)を用いて検討した。SHG は 800nm(基調光)と 400nm(2次光)のコヒーレントな重ね合わせにより生じ、非線形性はガラス中 GeO_2 の比率が高くなるにしたがって増大する。この挙動はガラス内部の光誘起電場の組成依存性にもとづいていることがわかった。

2.3.5 金属ナノワイヤ・ナノロッド

(1) Cu 系ナノ粒子からなるナノワイヤ

超高速フェムト秒レーザーパルスにより Cu のフレークをナノワイヤまたはナノ球に光変換した⁶¹。レーザー照射により二つの表面プラズモンが生じ、レーザー光と表面プラズモン-ポラリトン波(SPW)の干渉により Cu フレークから 50nm 径のナノワイヤが作られた。この結果の応用として光分極の制御や電気伝導性ナノ材料、金属触媒などがあげられる。

図 28 はレーザー照射時間と生成物形状との関係を示した SEM 写真である。

⁶⁰ Si J et al., *Opt Express*, 14, 4433-4438, 2006(参考文献 60)

⁶¹ Shimotsuma Y et al., *Chem Mater*, 19, 1206-1208, 2007(参考文献 61)

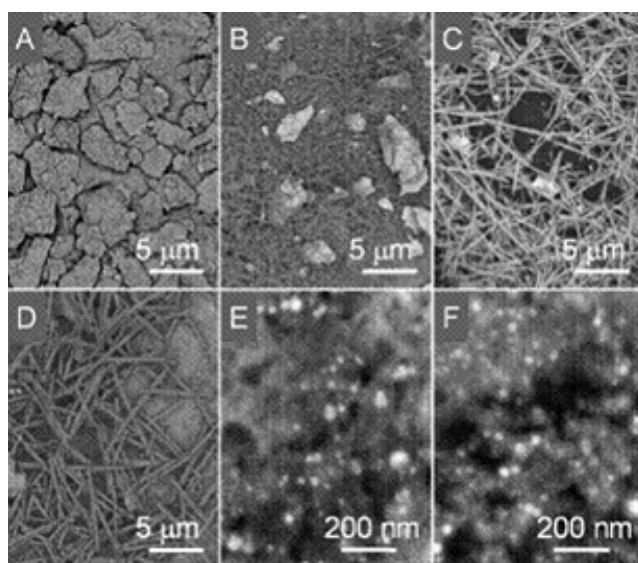


図 28 照射時間と生成物の形状⁶¹

別に市販のスケール状 Cu 粒子をメタノール中に分散させた系からも光変換により Cu のナノワイヤを作製した⁶²。ナノワイヤ生成は核成長プロセスによるものと思われる。

(2) 金属ナノワイヤの形状制御

アルコール溶液中に分散させたスケール状 Cu ミクロフレークへの超短パルスレーザーの照射/エージング処理により、長さ $5\mu\text{m}$ 、径 100nm の金属ナノワイヤを生起させ、レーザー照射条件、エージング処理条件、溶媒の影響などを調べた⁶³。光誘起生成物の形状および光学的性質は特異的で、ワイヤのアスペクト比は大きい。

(3) ZnO ナノロッドの光誘起成長⁶⁴

触媒や活性剤フリーの Zn アミン錯体 $\text{Zn}(\text{NH}_3)_4^{2+}$ 水溶液へのフェムト秒レーザーパルス照射/熱処理によるヘテロ核形成過程を経たナノロッド中の結晶成長について検討した。上端がフラットで平滑面を持つヘキサゴナル ZnO ナノロッドは径 $>100\text{nm}$ 、長さ $<1\mu\text{m}$ の形状で、レーザー照射により成長する（照射前は多孔ロッド状）。

2.3.6 内部加工時の変形過程の追跡

従来の過渡レンズ法を、プローブ光中央の強度変化のみを検出する方式に改良したシステムを用いることにより、材料やレーザー照射条件に依存する誘起屈折率変化を短時

⁶² Chang G et al., *Appl Surface Sci*, 254, 4492-4498, 2008(参考文献 62)

⁶³ Nakao A et al., *J Ceramic Proc Res*, 9, 425-429, 2008(参考文献 63)

⁶⁴ Lee ETY et al., *Mater Lett*, 62, 4044-4046, 2008(参考文献 64)

間かつより厳密に比較できるようになった。その結果、フェムト秒レーザーによるガラスの内部加工時の変形過程と熱エネルギー散逸過程が観測可能となり、従来法では検出されなかった減衰振動の信号を観測し、回折光学にもとづくシミュレーションによりその由来を明らかにすることができた^{46,65}。

観測されたデータから、加工時の変形過程および熱エネルギー散逸過程として以下の知見が得られた。

- A. 光励起後に 1~3 μm 幅の孤立圧力波が発生する。
- B. 励起光強度に対して圧力波の強度と幅が大きくなる。
- C. 光励起により、中心から数 μm 程度の小さい領域が高温になる。
- D. 数 μs 以内に熱拡散により励起領域の冷却過程が終了する。

2.3.7 ガラス材料中のイオン交換⁶⁶

市販のクラウンガラスの内部へのフェムト秒レーザー照射で、周辺部にイオン交換と屈折率分布が生じることを明らかにした。屈折率のプロファイルはリング状で、内部に局所的な高密度化が進んでいることを示す。イオンビームのドライエッチングプロセスで、照射域の周りに密度分布を反映する不規則な表面が形成された。レーザー集光点とその周辺領域にイオン交換が起こっている。~1s 程度の短時間である種のイオンは急速に集光点から外部に拡散するが、別のイオンはその領域に凝集する傾向を呈した。図 29 はレーザー照射域における屈折率のプロファイルである。

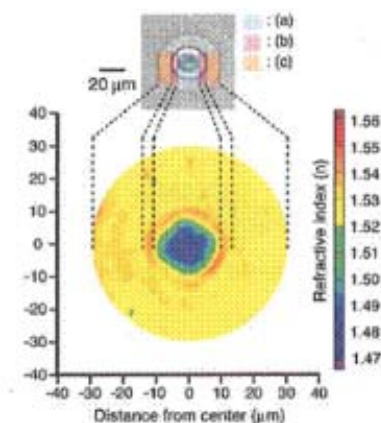


図 29 照射域の屈折率プロファイル⁶⁶

⁶⁵ Sakakura M et al., *Opt Express*, 15, 5674-5686, 2007(参考文献 65)

⁶⁶ Kanehira S et al., *Appl Phys Lett*, 93, 023112, 2008(参考文献 66)

2.3.8 ガラス中のシリコンナノ構造誘起

(1) Al 分散シリケートガラス中シリコンの 3 次元堆積^{67,68}

フェムト秒レーザー照射／熱処理により Al 分散シリケートガラス中にシリコン構造を作った。O 欠陥や Si のクラスターがレーザー照射で Si ナノ粒子となり、さらに Si リッチな部分が熱処理によるテルミット反応でマイクロ粒子に成長する。Si 析出プロセスにおけるパルスレーザーの役割を時間分解過渡レンズ法で分析し、局所的な高温高压、衝撃波の発生が Si 粒子の析出に寄与していることをたしかめた。衝撃波による酸素の拡散と Al リッチな構造の部分が Si-O 結合を切断し、Si を多く含む構造を形成する原因となっている。

2.3.9 光誘起ナノ構造のメモリー応用⁶⁹

フェムト秒レーザーで誘起されたマイクロおよびナノ構造を 3 次元光メモリーに応用することを検討した。誘起された局所的密度変化に由来する屈折率の増大、原子欠陥の生成をたしかめるとともに過渡レンズ法を用いて照射後の光熱効果をリアルタイムに観測した。過渡レンズの信号は～800ps 周期の振動減衰を示すが、集光照射域に生じる圧力波とその外方向への伝播により再生される。ソーダライムガラスの場合、室温での圧力波の速度は縦方向の音速とほぼ等しく(5.8 μm/ns)、また Sm³⁺ ドープホウ酸ガラスでは照射により Sm³⁺→Sm²⁺ の局所的な光還元が進行する。3 次元の光還元ビットはフェムト秒レーザーで記録され、Ar⁺ レーザー(488nm)からの蛍光で読み出し、さらに Ar⁺ レーザー(514.5nm)の光酸化により消去できることを示した。光還元ビットはガラス中で 150nm 間隔に配列され、1Tbit のメモリー容量が可能である(10mm×10mm×1mm のガラス片内部)。

さらにフェムト秒レーザー光／電子波(音響モード)の干渉により分極依存の周期的ナノ構造を観測するとともに、シリケートガラス中、光伝播面上のレーザーパルスを用いてサブ波長の自己組織的周期構造を作製し得た。図 30 はフェムト秒レーザーにより誘起された種々のマイクロ構造である。

⁶⁷ Miura K et al., *Proc SPIE Int Soc Opt Eng*, 6413, 64130K1-64130K13, 2007(参考文献 67)

⁶⁸ Miura K et al., *Appl Phys A*, 93, 183-188, 2008(参考文献 68)

⁶⁹ Shimotsuma Y et al., *J Nanoscience & Nanotechnology*, 7, 94-104, 2007(参考文献 69)

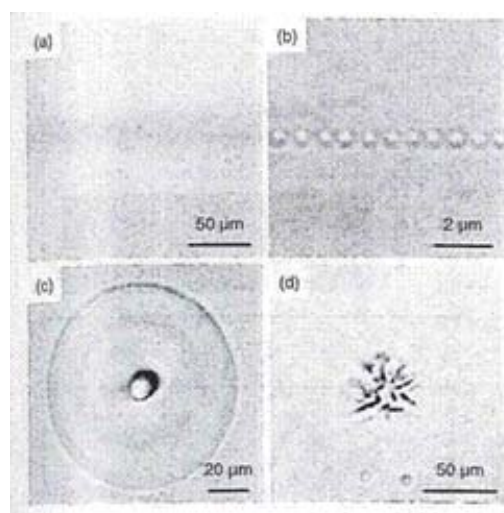


図 30 照射により誘起された種々のマイクロ構造⁶⁹

2.4 プロジェクトメンバーの活動状況

2.4.1 日本側メンバー

三浦清貴氏は、セントラル硝子から京都大学准教授に、堤直人氏は京都工芸繊維大学教授に、井上英幸氏は奈良先端科学技術大学を経てコヒレント・ジャパン(株)にそれぞれ移籍した。

ただし3氏とも本プロジェクトには研究推進員の資格で参加している。

その他企業からの派遣研究者の大半は出身企業に復帰した。

2.4.2 中国側メンバー

邱建栄氏は浙江大学教授、中国教育部長江学者特聘教授、司金海氏は西安交通大学教授、趙全忠氏は中国科学院上海精密光学機械研究所教授の職についている。

2.4.3 国際交流

平尾一之教授と邱建栄氏の提案によって京都大学と浙江大学の間で“機能性ガラス国際研究センター”が2008年10月16日に設立された。本センターではフォトンクラフトプロジェクト技術を基盤とする機能性ガラスの研究が進められている。

平尾一之教授、邱建栄氏、および、Himanshu Jain氏（アメリカLehigh大学教授）は研究会（US-Japan-China Winter School on New Functionalities in Materials）を2008年1月8日に設立し若手研究者の国際交流を推進している。

第3章 プロジェクト成果の波及と展望

3.1 科学技術への波及と展望

3.1.1 全般

レーザー光のコヒーレンス性を活かした干渉光およびレーザー光／プラズマ電子の相互作用の利用は、回折限界を超えた材料加工やそれによる単結晶作製など、研究手段として有効性を深化させ、研究の裾野を大きくした。また波長の範囲をひろげる(800nm→1300nm)ことにより、取り扱える対象物質が拡大され、それ自体不透明なセラミックス、半導体、高分子材料などの各分野に適用可能にしたことの影響も少なくない。さらに過渡レンズ法による超高速時間分解観測の実現は、レーザー加工のメカニズム解明にとどまらず、基礎科学分野のアプローチに強力な手段を提供した点、今後幅広く利用されるものと期待される。別に金属ナノ粒子の空間選択的沈殿(析出)法も新規材料の創製面で大きなインパクトを与えるであろう。

3.1.2 論文被引用件数から見た本プロジェクトの科学技術上の位置づけ(影響度)

表3は ERATO、ICORP およびそれ以後のプロジェクトから発表された報文のうち、被引用件数の大きいものから10件を並べたもの、また図31はその各について年次別の推移(累積)を図示したものである。10件中8件が ERATO、2件が ICORP からのもので、発表後の経過年数を考慮に入れても、ERATO の成果に対する注目度の高いことが知られる。とくに1,2,4位がフェムト秒レーザー照射による導波路の書き込みに関するもので、この技術への強い関心が見て取れる。それ以外には、回折格子や金属ナノ粒子の沈殿、超寿命りん光、3次元光メモリーなどが含まれている。

表3 プロジェクト報文の被引用件数

No	書誌事項	被引用 件数	備考
1	<u>Davis KM, Miura K, Sugimoto N, Hirao K</u> Writing waveguides in glass with a femtosecond laser <i>Opt Lett</i> , 21, 1729-1731, 1996	792	ERATO
2	<u>Miura K, Qiu JR, Inouye H, Mitsuyu T, Hirao K</u> Photowritten optical waveguides in various glasses with ultrashort pulse laser <i>Appl Phys Lett</i> , 71, 3329-3331, 1997	469	ERATO

3	<u>Kondo Y, Nouchi K, Mitsuyu T, Watanabe M, Kazansky PG, Hirao K</u> Fabrication of long period fiber gratings by focused irradiation of infrared femtosecond laser pulses <i>Opt Lett</i> , 24, 646-648, 1999	143	ERATO
4	<u>Hirao K, Miura K</u> Writing waveguides and gratings in silica and related materials by a femtosecond laser <i>J Non-Cryst Solids</i> , 239, 91-95, 1998	139	ERATO
5	<u>Shimotsuma Y, Kazansky PG, Qiu JR, Hirao K</u> Self-organized nanogratings in glass irradiated by ultrashort light pulses <i>Phys Rev Lett</i> , 91, 247405, 2003	138	ICORP
6	<u>Inouye H, Tanaka K, Tanahashi I, Hirao K</u> Ultrafast dynamics of nonequilibrium electrons in a gold nanoparticle system <i>Phys Rev B</i> , 57, 11334-11340, 1998	107	ERATO
7	<u>Qiu JR, Miura K, Inouye H, Kondo Y, Mitsuyu T, Hirao K</u> Femtosecond laser-induced three-dimensional bright and long-lasting phosphorescence inside calcium aluminosilicate glasses doped with rare earth ions <i>Appl Phys Lett</i> , 73, 1763-1765, 1998	89	ERATO
8	<u>Qiu JR, Miura K, Hirao K</u> Three-dimensional optical memory using glasses as a recording medium through a multi-photon absorption process <i>Jpn J Appl Phys Part 1-Regul Pap Short Notes Rev Pap</i> , 37, 2263-2266, 1998	86	ERATO
9	<u>Davis KM, Agarwal A, Tomozawa M, Hirao K</u> Quantitative infrared spectroscopic measurement of hydroxyl concentrations in silica glass <i>J Non-Cryst Solids</i> , 203, 27-36, 1996	78	ERATO
10	<u>Peng MY, Qiu JR, Chen DP, Meng XG, Yang IY, Jiang XW, Zhu CS</u> Bismuth- and aluminum-codoped germanium oxide glasses for super-broadband optical amplification <i>Opt Lett</i> , 29, 1998-2000, 2004	77	ICORP

被引用件数年次推移(累積)

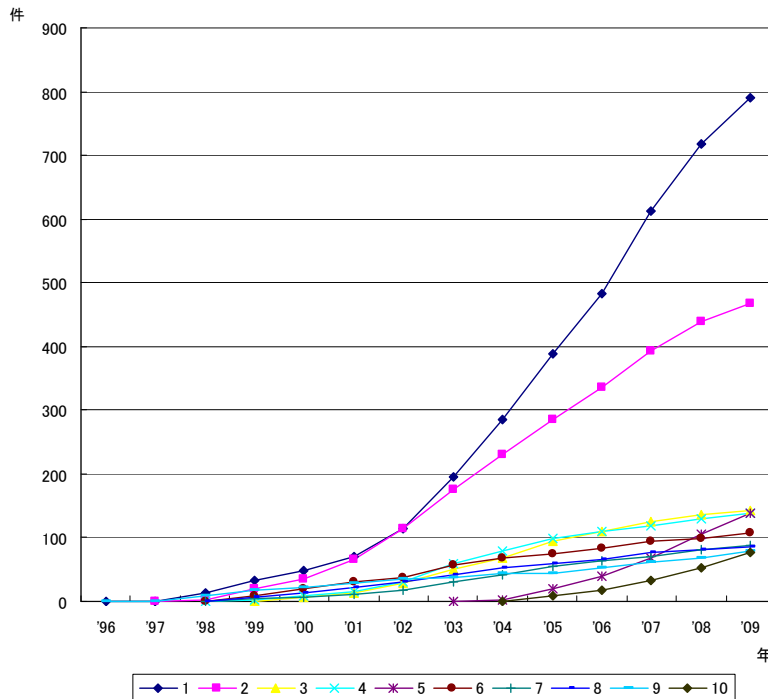


図 31 被引用件数の年次別推移（累積）（検索日 2010/2/19 WOS）

3.1.3 本分野の発表論文数推移から見た本プロジェクトの科学技術上の位置づけ（関連キーワード検索による）

プロジェクトのインパクトを評価する目的で、図 32～図 35 に “Femtosecond Laser and Nanostructures”、“Femtosecond Laser and Optical Devices”、“Femtosecond Laser Processing”、“Induced Structure and Femtosecond Laser” の各々をキーワードとする報文数の年次経緯を検索した結果を表示した。いずれのデータも 2003 年頃から論文数が目立って増加していることを示している。ERATO(1994～1999)、ICORP(2000～2005)、および NEDO で蓄積された各プロジェクトの成果が何らかの影響を及ぼしていると考えられる。本プロジェクトの発表論文の中の 2 報は “レーザーに関する論文引用頻度上位 100” にランクインしている。^{70,71,72}

⁷⁰ 神成 文彦, レーザー研究, 4, 294, 2010(参考文献 70)

⁷¹ Davis KM et al., *Opt Lett*, 21, 1729-1731, 1996 (参考文献 71)

⁷² Miura K et al., *Appl Phys Lett*, 71, 3329-3331, 1997 (参考文献 72)

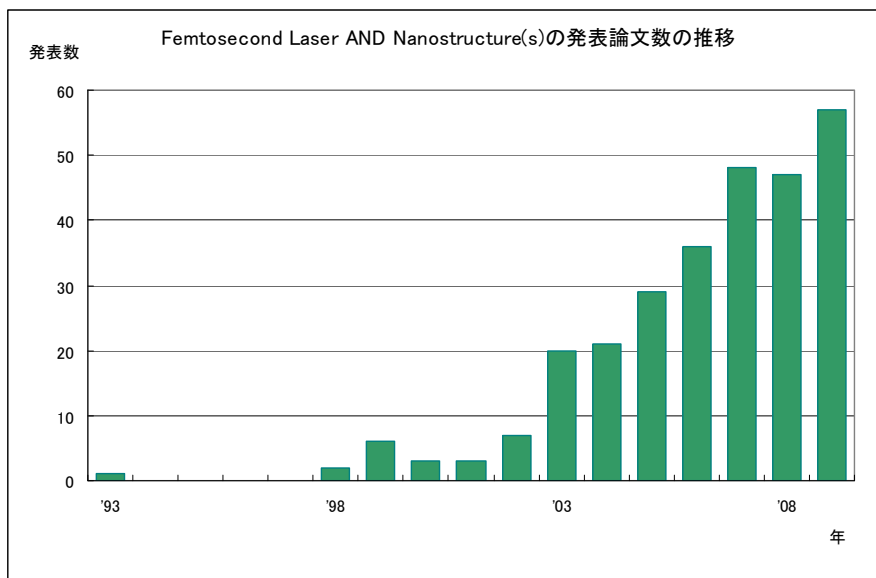


図 32 キーワードによる報文数の年次推移 1 (検索日 2010/2/17 WOS)

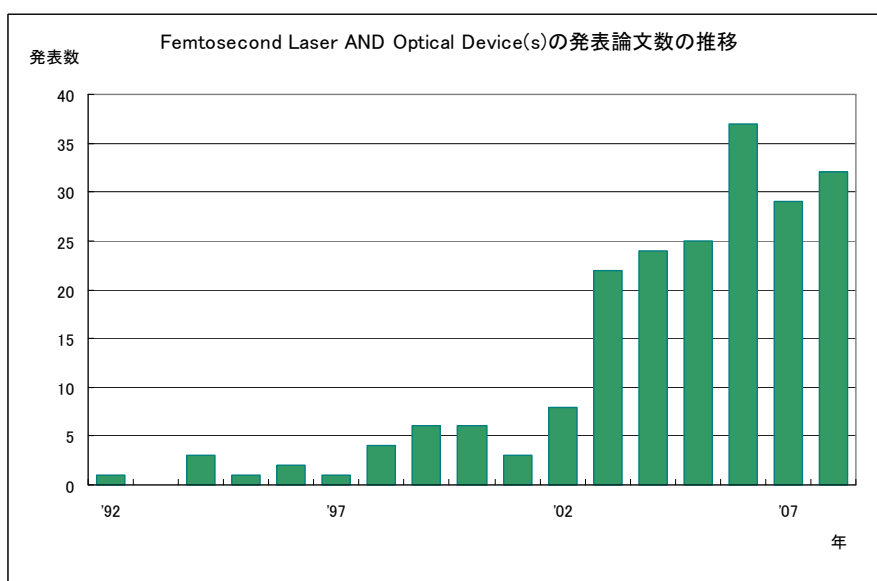


図 33 キーワードによる報文数の年次推移 2 (検索日 2010/2/17 WOS)

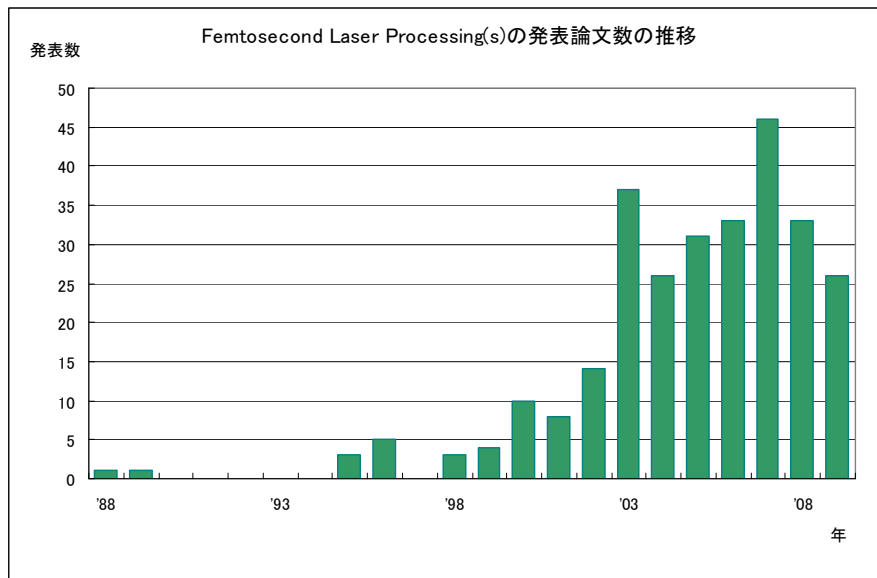


図 34 キーワードによる報文数の年次推移 3 (検索日 2010/2/17 WOS)

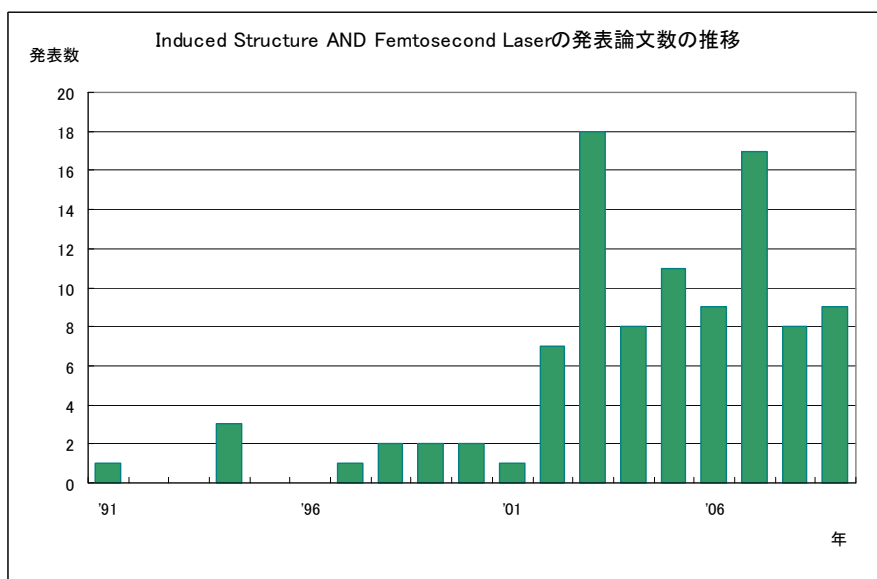


図 35 キーワードによる報文数の年次推移 4 (検索日 2010/2/17 WOS)

3.2 社会経済への波及と展望

3.2.1 全般

本プロジェクトの中心はフェムト秒パルスレーザー技術というやや特殊な分野に属し、それも光通信の媒体としてではなく、もっぱら加工手法に焦点が当てられている

関係で波及の範囲も自ずから限られてくる。たしかに多光子吸収や干渉パルスの利用、さらにはホログラムを用いた一括加工など、注目すべき成果の数々を上げており、さらに導波路や回折格子をはじめとするナノ領域のデバイスも生み出されているが、現在のところそれらの手法なり結果なりが光通信技術の分野に広く普及して技術開発の主流を成しているとも言えない。また全光集積回路をトータルシステムとして構築する具体的な動きも将来はともかく、少なくとも現時点では十分熟しておらず、その意味で本プロジェクトで得られた成果の直接的な影響は今後の問題に持ち越されている。たとえば十年後、二十年後になってはじめて「フェムト秒レーザープロセッシング」本来の位置づけが定まってくるものと考えられるべきであろう。

個別的・具体的にはホログラフィーと組み合わせたフェムト秒パルスレーザーの照射その他の技術進歩により加工の生産性と加工品の品質が大幅に向上した。その結果として個々のデバイス作りやシステムの構築が実用化を視野に入れた開発を進められる段階に達し、ひいては全光集積回路を基盤とするシステムへの第一歩を踏み出すスタートラインに立ったと考えてよい。ただしそのためにはなお生産技術を含む多くのバリアがあり、それらの問題を一つ一つクリアしながら推進して行く必要がある。その意味ではこれからが「開発の本番」と言うべきであろう。とくに、高価なフェムト秒レーザーを生産設備として使用することから来る「フォトンコスト」の問題はきわめて重要であり、実用化のためにはどうしても設備面でのコスト低下を図ることが要請されよう。

3.2.2 企業サイドの取り組み⁷³

フェムト秒レーザー技術の参入企業は、東京インスツルメンツ、スペクトラ・フィジックス、サイバーレーザー、アイシン精機、シーシーエス、シグマ光機、コヒレント・ジャパン、サンインスツルメンツなどである。国産メーカーとしては東京インスツルメンツが比較的先行しているように見えるが、欧米メーカーのものも多く輸入されている。

(1) アイシン精機(微細加工など応用技術開発)

アイシン精機は2008年8月に微細加工などに使うフェムト秒レーザーの応用技術開発を加速すると発表した。同社は9年5月に開発を担当する米国の研究開発会社に新オフィスを建設し、開発員を20人ほど増員して80人とする計画である。同社によれば、基礎研究に一定の成果が出たため、今後は微細加工技術や新材料開発、材料分析技術などをテーマに実用化につながる開発を進めて行くという。

(2) シーシーエス(加工技術—光学部品、照明の開発)

⁷³平尾一之他, 機能材料, 29, 65-69, 2009(参考文献 73)

シーシーエスは 2008 年 8 月に京都大学平尾教授と共同で、フェムト秒レーザー加工技術を応用した次世代光学部品や照明の開発に乗り出したと発表した。開発の焦点は発光ダイオード(LED)バックライトの輝度むらを改善した高付加価値 LED 照明の技術確立であり、工業用や植物育成用・医療用などの光学技術開発も視野に入れて 2011 年をめどに実用化を目指す。

京都大学との共同開発では、空間光変調機を用いて 1 本のフェムト秒レーザーを複数本に分け、一括して加工する技術を手がける。ガラスや樹脂などの透明な材料に光を当てて複数箇所の屈折率を変え、輝度むらを 0.5%以内に押さえた拡散板の開発を図っている。

同社によれば、均一に面発光する LED 照明が商品化できれば、工業検査用の照明装置で微小な傷の検査などがより正確に行えるようになるとのことである。

(3) メガオプト(フェムト秒レーザー装置の製品化、高性能化)

メガオプトは理化学研究所の成果を産業化することを目的として設立された「理研ベンチャー企業」の一つであり、とくに高性能全固体レーザーの開発製造を行う先端ベンチャーである。2008 年 2 月、同社は民間企業向けにファイバーレーザーとフェムト秒レーザーの汎用タイプを製品化すると発表した。民間向け主力製品の高出力パルスレーザーの商品化にめどがついたことから新製品の開発に着手し、研究機関向けや特注品として開発した技術を生かすとしている。それにより市場投入する製品を増やして民間向けの売り上げ比率を引き上げる計画である。

このうちフェムト秒レーザーについては YAG 結晶を採用することでシステムを簡素化し、光変換効率を向上させて従来品より高精度な加工が可能になったとしている。

(4) 古河電気工業(フェムト秒パルス光源の開発)

古河電気工業は、2007 年 4 月にクリーン環境が不要で繰り返し周波数可変機能などを備えた、発信波長 1.55 μm 帯の光ファイバー型フェムト秒パルス光源の実用化技術を開発したと発表した。今後同社は、出力波長領域の拡大と高出力化を進め、幅広い加工、分析の用途に対応できる光ファイバー型パルス光源としての商品化を目指す。

同社は 2005 年から、NEDO の助成を受けて操作性と耐環境性にすぐれたフェムト秒パルス光源の開発に取り組んでいる。光通信用の半導体レーザーを使って電気信号で直接変調駆動、ピコ秒の光パルスを生成し、独自に開発した光ファイバー型の圧縮技術を適用することによって、数百~100 フェムト秒まで圧縮することに成功した。またモード同期機構が不要であるため環境変化の影響を受けにくく、325mm×291mm×127mm という小型で、100V の AC 電源で利用できる扱いやすい装置を実現できた。さらに直接変調方式により繰り返し周波数を 10~250MHz の範囲で任意に設定でき、光パルス圧縮器を調整することで光のパルス幅を制御することが可能になったとしている。構成

部品は光通信分野で実績のあるものを使い、とくに能動部品は電気制御を行っているため、従来の固体レーザーやモード同期レーザーにない高信頼性、高安定性、簡便な操作性を実現したという。

3.2.3 市場動向

フェムト秒レーザーによる材料の加工は熱が周辺部に伝わりにくいため、高いエネルギー密度での微細加工に適している。そのためセラミックスやさまざまな金属合金の加工でデブリが少なく、洗浄工程の簡略化にもつながる。フェムト秒レーザーは現在、半導体や通信、ライフサイエンスの分野で実績を上げており、レーザー加工機は年間数億円の市場規模と推定されている。

3.2.4 メディカル分野への応用例

ユニークな例として、メディカル分野でのマイクロメスへの応用—生体試料からの微小組織の採取法—を紹介する。

フェムト秒レーザーは生体試料から組織や細胞を切断採取するための有望な手段となり得る。レーザーによる表層部からの切り取りでは照射により生じる泡が障害となってしまう行かず、組織の損傷も大きい。フェムト秒レーザーの特性を利用し、組織の内部でスポットを移動することにより切断する「生体内部採取法」が有効であることを見出し、熱で損傷を受けやすい植物組織(*eucommia ulmoides*)やゼブラフィッシュの稚魚について実証した⁷⁴。図 36 はフェムト秒レーザーで切断採取した植物組織である。

(b),(c)は切断前後の組織、(d)は切り取った試料断片で、この方法により必要な部分のみを正確に、かつターゲット組織とその周辺部への影響を最小限にして採取することができる(切り口がきれいで微細であることがわかる)。ただしフェムト

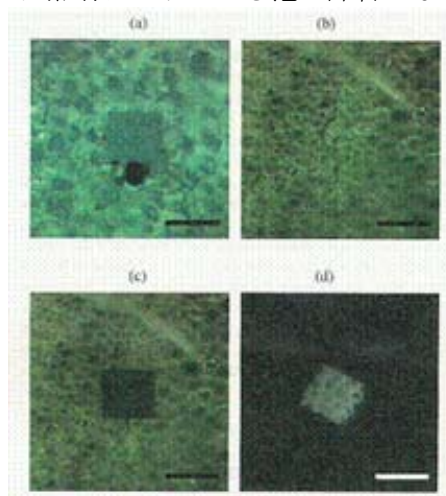


図 36 フェムト秒レーザーで切断採取した植物組織⁷⁴

秒レーザーは静止している固体への照射には適しているが、生体試料では流体に近いサンプルが対象となるので、レーザーの照射方法にはなお改良の余地が残されており、またレーザー装置そのものも一部手直しする必要がある。

⁷⁴ Sakakura M et al., *Jpn J Appl Phys*, 46, 5859-5864, 2007(参考文献 74)

メディカル分野については、他に前出の LCOS-SLM が波面制御により光学系の歪を補正する機構を備えた光ピンセットや外科用光メスなどへの展開が検討されている。ピンセットの場合には、光が物体の界面で屈折・反射する際に発生する光放射圧を利用して微小な対象を捕らえるもので、LCOS-SLM により一本のレーザービームを高い光利用効率でマルチビーム化し、分岐制御信号をリアルタイムで変換することで複数個の微小物体を操作できる特徴を活かしてソーティングやバイオチップ制御の方面に波及する可能性がある。

また浜松ホトニクスでは、文部科学省のリーディングプロジェクト事業「光技術を融合した生体機能計測技術の研究開発」におけるサブテーマ「医療画像の検索診断技術の開発」からの委託を受けて、LCOS-SLM の技術をフェムト秒レーザー加工時のビーム品質向上と組み合わせることで、自由度を持った高効率微細 3 次元デバイス製造技術の確立を目指している。現在は眼底カメラに波面制御技術を導入することにより角膜や眼球の光学歪を補正して網膜細胞や毛細血管の観察を行っており、その延長でレーザー治療に展開する期待をかけている。

参考文献

1.	Davis KM, Miura K, Sugimoto N, Hirao K Writing waveguides in glass with a femtosecond laser <i>Opt Lett</i> , 21, 1729-1731, 1996
2.	Miura K, Inouye H, Qiu J, Mitsuyu T, Hirao K Optical waveguides induced in inorganic glasses by a femtosecond laser <i>Nuclear Instruments & Methods in Phys Res B</i> , 141, 726-732, 1998
3.	Hirano K, Miura K Writing waveguides and gratings in silica and related materials by a femtosecond laser <i>J Non-Cryst Solids</i> , 239, 91-95, 1998
4.	Kondo Y, Suzuki T, Inouye H, Miura K, Mitsuyu T Hirao K Three-dimensional microscopic crystallization in photosensitive glass by femtosecond laser pulses at nonresonant wavelength <i>Jpn J Appl Phys</i> , 37, L94-L96, 1998
5.	Kondo Y, Nouchi K, Mitsuyu T, Watanabe M, Kazansky PG, Hirao K Fabrication of long-period fiber gratings by focused irradiation of infrared femtosecond laser pulses <i>Opt Lett</i> , 24, 646-648, 1999
6.	Inouye H, Tanaka K, Takahashi I, Hirao K Femtosecond optical krr effect in the gold nanoparticle system <i>Jpn J Appl Phys</i> , 37, L1520-L1522, 1998
7.	Si J, Mitsuya T, Ye P, Shen Y Optical poling and its application in optical storage of a polyimide film with high glass transition temperature <i>Appl Phys Lett</i> , 72, 762-764, 1998
8.	Qiu J, Zhu C, Nakaya T, Si J, Kojima K, Ogura F Space-selective valence state manipulation of transition metal ions inside glasses by a femtosecond laser <i>Appl Phys Lett</i> , 79, 3567-3569, 2001
9.	Qiu JR, Jiang X, Zhu C, Shirai M, Si J, Jiang N, Hirao K Manipulation of gold nanoparticles inside transparent materials <i>Angew Chem-Int Edit</i> , 43, 2230-2234, 2004
10.	Qiu J, Jiang X, Zhu C, Inouye H, Si J, Hirao K Optical properties of structurally modified glasses doped with gold ions <i>Opt Lett</i> , 29, 370-372, 2004
11.	Jiang XW, Qiu JR, Zeng HD, Zhu CS Laser-controlled precipitation of gold nanoparticles in silicate glasses

	<i>J Mater Res</i> , 18, 2097-2100, 2003
12.	Jiang X, Zeng H, Zhu C, Qiu J Space-selective precipitation of silver nanoparticles in Ag ₂ O doped silicate glass by irradiation of femtosecond laser <i>Proc SPIE</i> , 5061, 133-137, 2003
13.	Qiu J, Jiang X, Zhu C, Shirai M, Nakaya T, Si J, Hirao K Space-selective precipitation of metal nanoparticles inside glasses <i>Appl Phys Lett</i> , 81, 3040-3042, 2002
14.	Miura K, Qiu J, Fujiwara S, Sakaguchi S, Hirao K Three-dimensional optical memory with rewriteable and ultrahigh density using the valence-state change of samarium ions <i>Appl Phys Lett</i> , 80, 2263-2265, 2002
15.	Zhao QZ, Qiu JR, Jiang XW, Zhao CJ, Zhu CS Mechanisms of the refractive index change in femtosecond laser-irradiated Au ³⁺ -doped silicate glasses <i>J Appl Phys</i> , 96, 7122-7125, 2004
16.	Zhao QZ, Qiu JR, Jiang XW, Zhou QL, Zhao CJ, Zhu C Temperature dependence of femtosecond laser induced refractive index change in Nd ³⁺ -doped phosphate glass <i>Opt Mater</i> , 27, 1159-1162, 2005
17.	Zhao QZ, Qiu J, Yang L, Jiang X, Zhu C Refractive index change and color center formation in LiYF ₄ crystal induced by femtosecond laser <i>Acta Optica Sinica</i> , 23, 568-569, 2003
18.	邱 建荣 フォトンクラフトシンポジウム報告 マテリアルインテグレーション, 16(6), 52-56, 2003
19.	Qiu J, Miura K, Hirao K Space-selective microscopic modifications of glass structure by a femtosecond laser <i>Proc SPIE</i> , 5061, 82-87, 2003
20.	邱 建荣, 平尾一之 フェムト秒レーザーによる透明材料内部への微細パターン書き込みとその応用 レーザー研究, 30(5), 233-238, 2002
21.	Nakaya T, Qiu JR, Zhou CH, Hirao K Fabrication of dammann gratings inside glasses by a femtosecond laser <i>Chin Phys Lett</i> , 21, 1061-1063, 2004
22.	Qu SL, Zeng HD, Zhao CJ, Qiu JR, Zhu CS One-off holographic writing of double-microgratings in Ag ₂ O-doped glass by a single femtosecond laser

	<p>pulse</p> <p><i>Chem Phys Lett</i>, 384, 382-385, 2004</p>
23.	<p>Zhao QZ, Qiu JR, Jiang XW, Zhao CJ, Zhu CS</p> <p>Fabrication of internal diffraction gratings in calcium fluoride crystals by a focused femtosecond laser</p> <p><i>Opt Express</i>, 12, 742-746, 2004</p>
24.	<p>Zhao Q, Qiu J, Yang L, Jiang X, Zhao C, Zhu C</p> <p>Fabrication of microstructures in LiF crystals by a femtosecond laser</p> <p><i>Chin Phys Lett</i>, 20, 1858-1860, 2003</p>
25.	<p>Si JH, Meng ZC, Kanehira S, Qiu HR, Hua B, Hirao K</p> <p>Multiphoton-induced periodic microstructures inside bulk azodye-doped polymers by multibeam laser interference</p> <p><i>Chem Phys Lett</i>, 399, 276-279, 2004</p>
26.	<p>Si JH, Qiu JR, Hirao K</p> <p>Photofabrication of periodic microstructures in azodye-doped polymers by interference of laser beams</p> <p><i>Appl Phys B-Lasers Opt</i>, 75, 847-851, 2002</p>
27.	<p>Qian G, Si J, Guo J, Wang M, Qiu J, Hirao K</p> <p>Holographic volume gratings in bulk perylene – orange – doped gydrid inorganic materials by a femtosecond laser</p> <p><i>Appl Phys Lett</i>, 83, 2327-2329, 2003</p>
28.	<p>Zhao QZ, Qiu JR, Zhao CJ, Jiang XW, Zhu CS</p> <p>Formation of array microstructures on silicon by multibeam interfered femtosecond laser pulses</p> <p><i>Appl Surf Sci</i>, 241, 416-419, 2005</p>
29.	<p>Qu SL, Qiu JR, Zhao CJ, Jiang XW, Zeng HD, Zhu CS, Hirao K</p> <p>Metal nanoparticle precipitation in periodic arrays in Au₂₀-doped glass by two interfered femtosecond laser pulses</p> <p><i>Appl Phys Lett</i>, 84, 2046-2048, 2004</p>
30.	<p>Qiu J, Si J, Hirao K</p> <p>Photoinduced stable second-harmonic generation in chalcogenide glasses</p> <p><i>Opt Lett</i>, 26, 914-916, 2001</p>
31.	<p>Si JH, Qiu J, Hirao K</p> <p>Controlling the noncentrosymmetry of azodye-doped polymers by nonresonant dual-frequency coherent excitation</p> <p><i>Appl Phys Lett</i>, 77, 3887-3889, 2000</p>
32.	<p>Si J, Qiu J, Zhai J, Shen Y, Hirao K</p> <p>Photoinduced permanent gratings inside bulk azodye-doped polymers by coherent field of a femtosecond laser</p>

	<i>Appl Phys Lett</i> , 80, 359-361, 2002
33.	平尾一之 ナノテクノロジーによる新機能ガラスの開発 <i>マテリアルインテグレーション</i> , 19(3), 77-83, 2006
34.	平尾一之, 三浦清貴 ナノ構造制御・ナノ加工技術による新機能性ガラスの開発と未来 <i>応用物理</i> , 75(7), 833-842, 2006
35.	平尾一之 4.1 ナノガラス – ナノ構造制御・ナノ加工技術による新機能ガラスの開発 <i>電気学会技術報告</i> , (1060), 34-39, 2006
36.	三浦清貴, 平尾一之 フェムト秒レーザー加工によるフォトニクス材料の創製 <i>化学工業</i> , 58(1), 1-7, 2007
37.	Hiramatsu S, Mikawa T, Ibaragi O, Miura K, Hirao K Laser-written optical-path redirected waveguide device for optical back-plane interconnects <i>IEEE Photonic Technol Lett</i> , 16, 2075-2077, 2004
38.	Okada K, Kasa H, Kintaka K, Hirao K Resonance modes in si micro-cubic cavity coupled with Ge : SiO ₂ waveguide <i>Jpn J Appl Phys Part1-Regul Pap BriefCommun Rev Pap</i> , 45 , 6663-6666, 2006
39.	Takeshima N, Narita Y, Nagata T, Tanaka S, Hirao K Fabrication of photonic crystals in ZnS-doped glass <i>Opt Lett</i> , 30, 537-539, 2005
40.	Oya K, Nakazawa T, Kittaka S, Tsunetomo K, Kintaka K, Nishii J, Hirao K Uhrasmall demultiplexer by use of one-dimensional photonic crystal <i>Opt Lett</i> , 30, 192-194, 2005
41.	Nakazawa T, Kittaka S, Tsunetomo K, Kintaka K, Nishii J, Hirao K Compact and monolithic coarse wavelength-division multiplexer-demultiplexer fabricated by use of a highspatial-frequency transmission grating buried in a slab waveguide <i>Opt Lett</i> , 29, 1188-1190, 2004
42.	Kikukawa T, Kuraoka K, Kawabe K, Yasuda K, Hirao K, Yazawa T Preparation of an organic-inorganic hybrid ionic conductive material with thermal and chemical stability <i>J Am Ceram Soc</i> , 87, 504-506, 2004
43.	Kikukawa T, Kuraoka K, Kawabe K, Yamashita M, Fukumi K, Rirao K, Yazawa T Stabilities and pore size effect of proton-conducting organic-inorganic hybrid membranes prepared through surface modification of porous glasses

	<i>J Membr Sci</i> , 259, 161-166, 2005
44.	Yamamoto H, Tanaka S, Naito T, Hirao K Nonlinear change of refractive index of Co3O4 thin films induced by semiconductor laser ($\lambda=405\text{nm}$) irradiation <i>Appl Phys Lett</i> , 81, 999-1001, 2002
45.	Yamaji M, Kawashima H, Suzuki J, Tanaka S Three dimensional micromachining inside a transparent material by single pulse femtosecond laser through a hologram <i>Appl Phys Lett</i> , 93, 041116, 2008
46.	坂倉政明, 寺嶋正秀, 三浦清貴, 平尾一之 フェムト秒レーザーを用いた透明媒質内部加工における変形過程とエネルギー散逸過程の観測法 <i>レーザー研究</i> , 35, 109-115, 2007
47	三浦清貴 フェムト秒レーザープロセッシングの特徴と可能性 <i>機能材料</i> , 29, 18-27, 2009
48	伊藤晴康, 大林寧, 原勉 光・レーザーによるものづくり・機能材料をよみがえらせるフェムト秒レーザー3次元加工技術 空間光変調器によるレーザー光波面制御 <i>機能材料</i> , 29, 28-36, 2009
49	Itoh H, Urakami T, Aoshima SI, Tsuchiya Y Femtosecond pulse delivery through long multimode fiber using adaptive pulse synthesis <i>Jpn J Appl Phys</i> , 45, 5761-5763, 2006
50	Sakakura M, Terazima M Initial temporal and spatial changes of the refractive index induced by focused femtosecond pulsed laser irradiation inside a glass <i>Phys Rev B</i> , 71, 024113, 2005
51	坂倉政明 超高速時間分解観測装置の開発とフェムト秒レーザー加工の観測 <i>機能材料</i> , 29, 54-64, 2009
52	Hua B, Shimotsuma Y, Nishi M, Miura K, Hirao K Micro-modification of metal-doped glasses by a femtosecond laser <i>JLMN-J Laser Micro/Nanoengineering</i> , 2, 36-39, 2007
53	Guo IY, Hua B, Qian GD, Wang MQ, Si JH, Qiu JR, Hirao K Direct space selective precipitation of silver nanoparticles inside silicate glasses through local heating of erbium <i>J Alloy Compd</i> , 468, 563-565, 2009

54	Shimotsuma Y, Hirao K, Qiu JR, Miura K Nanofabrication in transparent materials with a femtosecond pulse laser <i>J Non-Cryst Solids</i> , 352, 646-656, 2006
55	Guo JY, Si JH, Qian GD, Hua B, Qiu JR, Wang MQ, Hirao K Multiphoton-induced two-dimensional microstructures in dye-doped bulk materials by four-beam interference of femtosecond pulses <i>Chem Phys Lett</i> , 424, 189-192, 2006
56	Kazansky PG, Shimotsuma Y Self-assembled sub-wavelength structures and form birefringence created by femtosecond laser writing in glass: properties and applications <i>J Ceram Soc Jpn</i> , 116,1052-1062, 2008
57	Chen T, Si JH, Hou X, Kanehira S, Miura K, Hirao K Photoinduced microchannels inside silicon by femtosecond pulses <i>Appl Phys Lett</i> , 93, 051112, 2008
58	Guo JY, Hua B, Qian GD, Wang MQ, Si JH, Qiu JR, Hirao K Diffraction gratings inside bulk azodye-doped hybrid inorganic-organic materials by a femtosecond laser <i>Mater Lett</i> , 62, 3800-3802, 2008
59	Jia TQ, Zhao FL, Huang M, Chen HX, Qiu JR, Li RX, Xu ZZ, Kuroda H Alignment of nanoparticles formed on the surface of 6H-SiC crystals irradiated by two collinear femtosecond laser beams <i>Appl Phys Lett</i> , 88, 111117, 2006
60	Si J, Kanehira S, Miura K, Hirao K Composition dependence of photoinduced second-order nonlinearity of germanosilicate glasses <i>Opt Express</i> , 14, 4433-4438, 2006
61	Shimotsuma Y, Yuasa T, Homma H, Sakakura M, Nakao A, Miura K, Hirao K, Kawasaki M, Qiu JR, Kazansky PG Photoconversion of copper flakes to nanowires with ultrashort pulse laser irradiation <i>Chem Mater</i> , 19, 1206-1208, 2007
62	Chang G, Shimotsuma Y, Sakakura M, Yuasa T, Homma H, Oyama M, Miura K, Qiu JR, Kazansky PG, Hirao K Photo-conversion and evolution of one-dimensional Cu nanoparticles under femtosecond laser irradiation <i>Appl Surf Sci</i> , 254, 4992-4998, 2008
63	Nakao A, Shimotsuma Y, Nishi M, Miura K, Hirao K Morphological control of nanoparticles by femtosecond laser irradiation <i>J Ceram Process Res</i> , 9, 425-429, 2008

64	Lee ETY, Shimotsuma Y, Sakakura M, Nishi M, Miura K, Hirao K Photo-initiated growth of zinc oxide (ZnO) nanorods <i>Mater Lett</i> , 62, 4044-4046, 2008
65	Sakakura M, Terazima M, Shimotsuma Y, Miura K, Hirao K Observation of pressure wave generated by focusing a femtosecond laser pulse inside a glass <i>Opt Express</i> , 15, 5674-5686, 2007
66	Kanehira S, Miura K, Hirao K Ion exchange in glass using femtosecond laser irradiation <i>Appl Phys Lett</i> , 93, 023112, 2008
67	Miura K, Shimotsuma Y, Sakakura M, Kanehira S, Hamabe M, Hirao K Three-dimensional deposition of silicon from silicate glass with dispersed metallic aluminum by a femtosecond laser <i>Proc SPIE Int Soc Opt Eng</i> , 6413, 64130K1-64130K13, 2007
68	Miura K, Hirao K, Shimotsuma Y, Sakakura M, Kanehira S Formation of Si structure in glass with a femtosecond laser <i>Appl Phys A-Mater Sci Process</i> , 93, 183-188, 2008
69	Shimotsuma Y, Sakakura M, Miura K, Qiu JR, Kazansky PG, Fujita K, Hirao K Application of femtosecond-laser induced nanostructures in optical memory <i>J Nanosci Nanotechnol</i> , 7, 94-104, 2007
70	レーザー学会編集委員会委員長 神成 文彦 レーザーに関する論文引用頻度上位 100 レーザー研究, 4, 294-304, 2010
71	Davis KM, Miura K, Sugimoto N, Hirao K Writing waveguides in glass with a femtosecond laser <i>Optics Letters</i> , 21, 1729-1731, 1996
72	Miura K, Qiu JR, Inouye H, Mitsuyu T, Hirao K Photowritten optical waveguides in various glasses with ultrashort pulse laser <i>Applied Physics Letters</i> , 71, 3329-3331, 1997
73	平尾一之他(編集部) 光・レーザーによるものづくり・機能材料をよみがえらせるフェムト秒レーザー-3次元加工技術 フェムト秒レーザーの技術動向と関連市場 機能材料, 29, 65-69, 2009
74	Sakakura M, Kajiyama S, Tsutsumi M, Si J, Fukusaki E, Tamaru Y, Akiyama S, Miura K, Hirao K, Ueda M Femtosecond pulsed laser as a microscalpel for microdissection and isolation of specific sections from

	biological samples <i>Jpn J Appl Phys Part1-Regul Pap BriefCommun Rev Pap</i> , 46, 5859-5864, 2007
--	--