



先端計測分析技術・機器開発事業

成果集 2008

先端計測分析技術・機器開発事業

[概要] 本事業は、最先端の研究やものづくり現場でのニーズに応えるため、将来の創造的・独創的な研究開発に資する先端計測分析技術・機器及びその周辺システムの開発を推進します。

[特徴]

- 「要素技術プログラム」、「機器開発プログラム」及び「プロトタイプ実証・実用化プログラム」の3事業により独創的な開発を実施
- チームリーダーを核とする産と学・官の密接な連携による開発チームを構成（「要素技術プログラム」は単独の機関による実施も可）
- 「プロトタイプ実証・実用化プログラム」では、チームリーダーは原則企業の方とし、マッチングファンド形式により開発を推進（平成20年度新規発足）
- 開発の進捗に対して支援する開発総括（PO）と、事業化に関して支援する事業化推進顧問（BO）が開発チームをサポート



要素技術プログラム

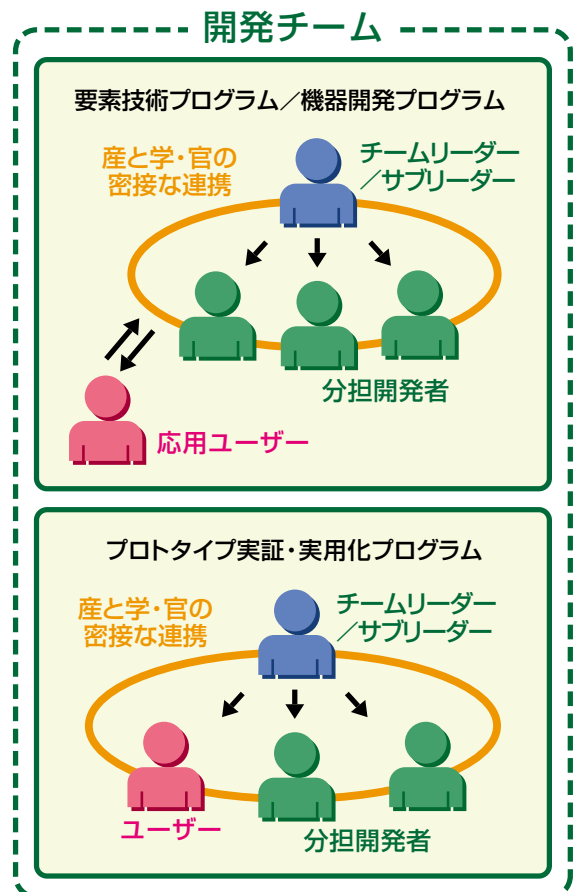
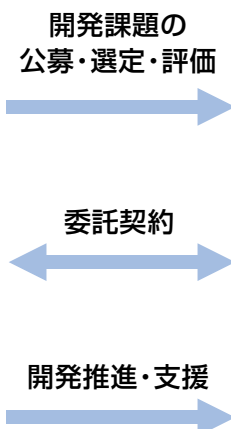
[一般領域] [応用領域]

機器開発プログラム

[一般領域] [応用領域]
[領域非特定型]

プロトタイプ実証・ 実用化プログラム (平成20年度新規発足)

- ・ 評価委員会が課題を選考
- ・ 開発総括および事業化推進顧問による開発推進体制を構築し、事業並びに開発課題全体をマネジメント



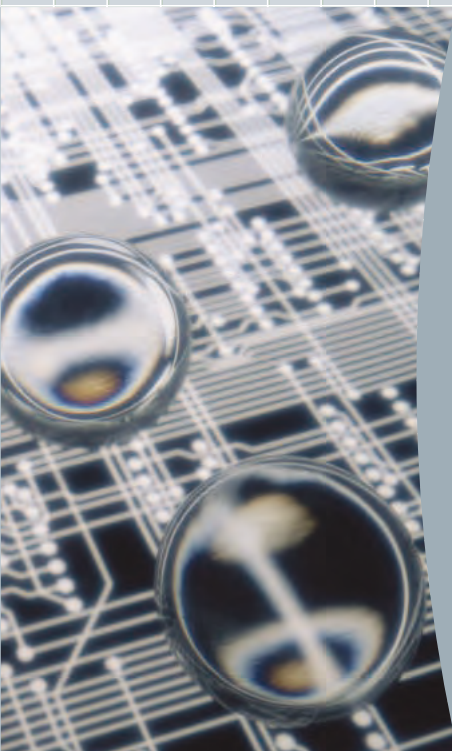
CONTENTS

機器開発プログラム

開発成果 1	チームリーダー 成果タイトル	瀬藤光利（浜松医科大学分子イメージング先端研究センター・教授） 「顕微質量分析装置は組織切片上における 生体分子の分布とその同定を可能にする。」	4
開発成果 2	チームリーダー 成果タイトル	長 康雄（東北大学電気通信研究所・教授） 「誘電計測で半導体素子の評価から原子分解能まで」	6
開発成果 3	チームリーダー 成果タイトル	相原博昭（東京大学大学院理学系研究科・教授） 「新規光検出器「デジタルHPD」の開発」	8
開発成果 4	チームリーダー 成果タイトル	内山一美（首都大学東京都市環境学部・教授） 「オンサイト測定のための超小型高性能ガスクロマトシステム」	10
開発成果 5	チームリーダー 成果タイトル	中村利廣（明治大学理工学部・教授） 「可搬型環境分析用高感度X線回折装置の基本性能検討結果」	12
開発成果 6	チームリーダー 成果タイトル	藤井正明（東京工業大学資源化学研究所・教授） 「単一微粒子の履歴解析装置;有機物が計れる イオンビーム質量分析とナノスケール質量イメージング」	14
開発成果 7	チームリーダー 成果タイトル	松見 豊（名古屋大学太陽地球環境研究所・教授） 「大気中のエアロゾルを一粒ずつ化学分析する装置を開発し、 日本に飛来する黄砂分析で威力を実証」	16
開発成果 8	チームリーダー 成果タイトル	内海英雄（九州大学大学院薬学研究院・教授） 「生体内レドックス動態の高感度画像解析装置および手法の開発」	18
開発成果 9	チームリーダー 成果タイトル	谷森 達（京都大学大学院理学研究科・教授） 「新しい放射線画像診断薬の開発、 新しい創薬開発プロセスの開発」	20
開発成果 10	チームリーダー 成果タイトル	東條 徹（株式会社トプコンファインテックビジネスユニット・次長） 「デフォーダブルミラー（DM）を用いた 人眼観察用補償光学技術の開発」	22
開発成果 11	チームリーダー 成果タイトル	谷田貝豊彦（筑波大学大学院数理物質科学研究科・客員教授） 「生きたままの生体の三次元内部構造を実時間で可視化する。」	24
開発成果 12	チームリーダー 成果タイトル	西村紳一郎（北海道大学大学院先端生命科学研究院・教授） 「バイオマーカー探索用血清由来糖タンパク質 糖鎖自動抽出装置および定量解析法の開発」	26

● 要素技術プログラム

開発成果 1	チームリーダー 成果タイトル	大久保雅隆（独立行政法人産業技術総合研究所計測フロンティア研究部門・副研究部門長） 「特定疾患研究から環境科学の基盤となる超伝導粒子検出技術」	30
開発成果 2	チームリーダー 成果タイトル	夏目 徹（独立行政法人産業技術総合研究所生物情報解析研究センター・チームリーダー） 「タンパク質超高感度質量分析のための 次世サンプル導入システムの開発」	32
開発成果 3	チームリーダー 成果タイトル	平岡賢三（山梨大学クリーンエネルギー研究センター・特任教授） 「探針エレクトロスプレーの生体試料への応用」	34
開発成果 4	チームリーダー 成果タイトル	一村信吾（独立行政法人産業技術総合研究所・理事） 「AFM探針評価試料の作製とナノ材料の高精度形状計測」	36
開発成果 5	チームリーダー 成果タイトル	片山栄作（東京大学医科学研究所・教授） 「細胞内における蛋白質複合体の挙動を 直接捉えるための光学／電子顕微鏡基盤技術の開発」	38
開発成果 6	チームリーダー 成果タイトル	長谷川修司（東京大学大学院理学系研究科・准教授） 「4探針走査トンネル顕微鏡」	40
開発成果 7	チームリーダー 成果タイトル	中西 彊（名古屋大学大学院理学研究科・教授） 「新型スピン偏極電子源により従来型に比べて 1000倍のビーム輝度、3倍のスピン偏極度を達成」	42
開発成果 8	チームリーダー 成果タイトル	中嶋一雄（東北大学金属材料研究所・所長） 「高温塑性変形による単色化X線集光素子の実現」	44
開発成果 9	チームリーダー 成果タイトル	山内一夫（東京農工大学大学院共生科学技術研究院・助教） 「世界最小サンプル量を扱う高感度高分解能固体NMRプローブ」	46
開発成果 10	チームリーダー 成果タイトル	垣内 隆（京都大学大学院工学研究科・教授） 「疎水性イオン液体を用いる高精度高安定塩橋の開発」	48
開発成果 11	チームリーダー 成果タイトル	大林康二（北里大学大学院医療系研究科・教授） 「新型レーザーを用いたOCTおよび新方式超高速光コムOCT」	50
開発成果 12	チームリーダー 成果タイトル	百生 敦（東京大学大学院新領域創成科学研究科・准教授） 「高アスペクト比X線格子の開発と それを用いたX線位相画像撮像装置」	52
開発成果 13	チームリーダー 成果タイトル	安田賢二（東京医科歯科大学生体材料工学研究所・教授） 「オンチップ・セロミクス技術を用いた心筋細胞 ネットワーク・リエントリーモデル創薬支援システム」	54



機器開発プログラム

このプログラムでは、要素技術開発から応用開発、プロトタイプによる実証までを一貫して実施することによって、最先端の研究やものづくり現場のニーズに応えられるような計測分析・機器及びその周辺システムの開発を行うことを目的としています。

顕微質量分析装置は組織切片上における生体分子の分布とその同定を可能にする。

チームリーダー 瀬藤光利 (浜松医科大学分子イメージング先端研究センター・教授)

Keyword

質量分析イメージング、顕微鏡、脳、タンパク質、脂質

開発課題名 顕微質量分析装置の開発

■ 参画機関名: (株)島津製作所、大阪大学、(財)癌研究会、(株)三菱化学生命科学研究所

■ 開発期間: 平成16~20年度(予定)

課題概要

質量分析のイオンビームによって病気の原因物質を見て取る「顕微質量分析装置」を開発する。この装置は、未知の物質を生体内から発見と同時に同定できるという、既存の装置にない新性能を有す。蛋白質や核酸、脂質、糖鎖、それら同士の修飾、未知の物質等までも単一細胞内レベルで対象にすることができる。この手法は患者の病理組織での異常の原因をその場で見るため、迅速な診断や医薬、治療法の開発に貢献する。

得られた開発成果の概要

■ 開発の背景/経緯

我々は、生体組織から採取した試料を顕微鏡下で観察し、見たものを直接質量分析する顕微質量分析装置を開発した。この装置により、生体内の未知の物質を発見と同時に同定できるという、既存の装置にない計測・分析・解析が可能となる。

■ 開発の成果

組織切片に対して直接レーザー照射し、様々な質量の物質

とその存在量をシグナルとして検出した(学術誌、日経バイオで報道)。

さらにレーザーをスキャンし、物質の分布を示す二次元画像を構築する質量顕微鏡法(高解像質量イメージング)に成功し、ネーチャー誌バイオイメージング特集に掲載され、新聞各紙で報道された。

光学顕微鏡が光で、電子顕微鏡が電子で、レントゲンがX線で可視化しているが、今回作成した顕微質量分析装置は質量を用いて可視化している(図1、2)。

レーザー照射により組織切片から生成するイオンを、イオントラップを用いて選択し、不活性ガスと衝突させることにより物質を断片化することで物質の構造を特定することも可能にした(米国分析学会誌2008、新聞各紙で報道)。

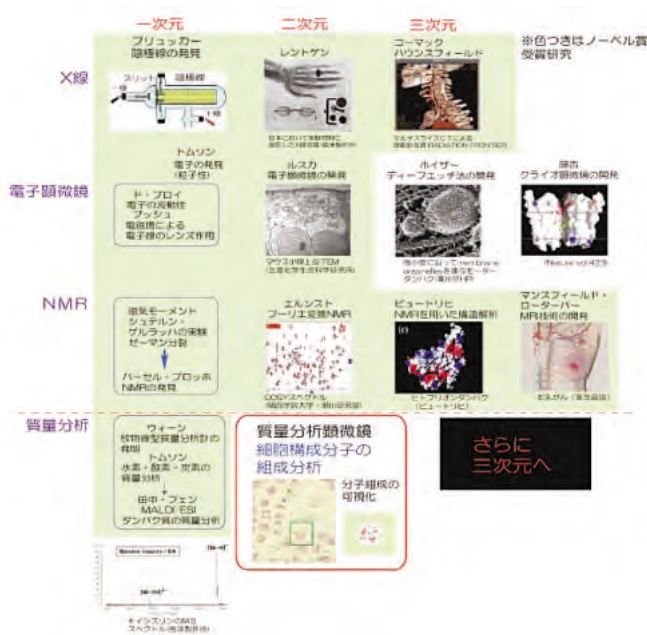


図1 分析手法の発展

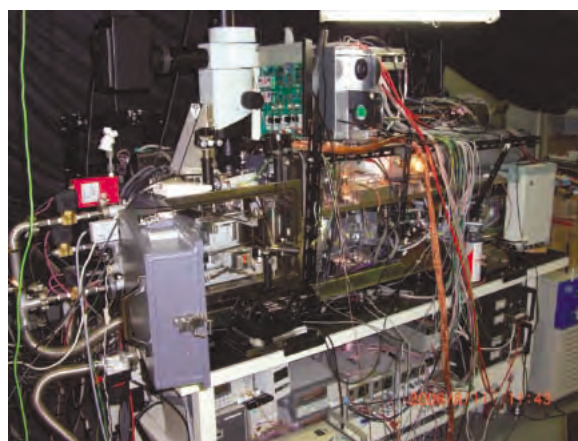
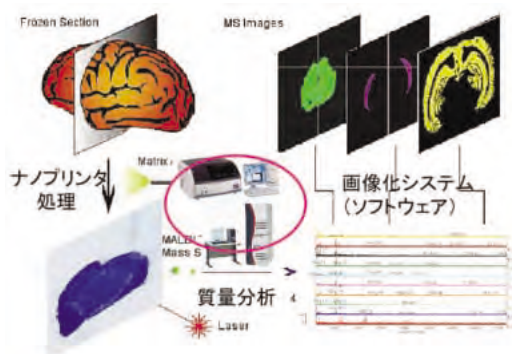


図2 顕微質量分析装置

最新型のプロトタイプ機は、これまで真空環境だったイオン化部を大気圧環境に改良し、“生のまま試料を観察する”ことが可能になっている。近い将来、時間軸を加えた三次元での生体試料の変化を解析することが可能であると考えている。

組織切片の直接測定を可能にしたのはハードウェア作成だけではない。組織切片の厚さを薄く調整、蛋白質の消化処理、導電性を有する特殊フィルムの使用、イオン化のために使用するマトリックスの溶解溶媒の組成を改良、新規ナノマトリックスの合成、マトリックス溶液の塗布方法の改善、画像化ソフトウェアの作成や改良等々様々な関連技術開発を行った。これらの



検討をすることによって初めて高分解能・高解像度の質量分析イメージングが可能になった。その結果として、図3に示すように、脂質の分子種による分布の違いを明らかにした。開発技術は合わせて27件の特許を出願し、47本以上の論文を発表した。

Lipid Imaging (Positive mode)

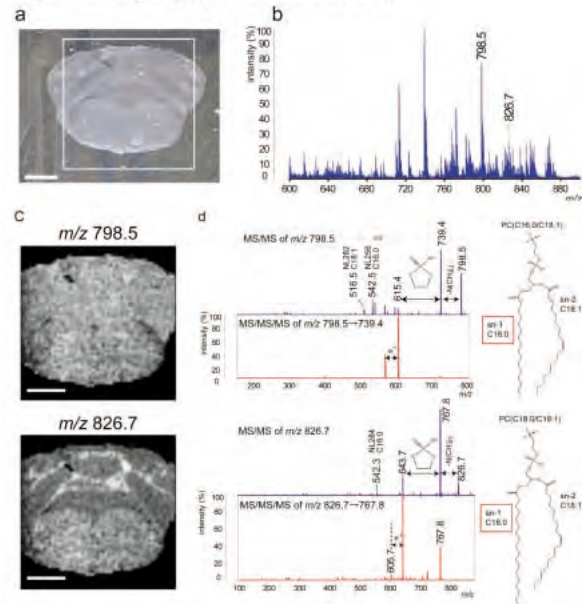


図3 質量分析イメージングの実際

病理組織を観察しながら、その場で原因物質を明らかに

我々の装置は、医学生物学研究、製薬業界のみならず、物性分析などのモノづくり分野に貢献する。

■医学生物学への応用

我々の研究室では分析法を開発し米国分析化学会誌2006年、2008年などに報告するのはもちろんのこと、質量分析法を医学生物学にすぐさま応用した。また、重なったピークを分離したい、などの質量分析分野における

最先端研究からのニーズを装置開発に反映させている。

■薬物動態の解析への期待

開発中の新薬の動態を可視化できる方法として製薬企業から期待されている。また加工食品の物性分析や有機発光素子の欠陥分析などのモノづくり産業からの大きな反響をいただいている。

上記成果の科学技術的根拠

【出願特許】

国際特許10件を含む27件。主要特許は以下の通り。

1. 特開 2007-127485、「イメージ質量分析装置」、出願人：(株)島津製作所、大学共同利用機関法人自然科学研究機構
2. 特開 2007-257851、「質量分析装置」、出願人：(株)島津製作所、大学共同利用機関法人自然科学研究機構
3. 特開 2007-66533、「レーザー照射質量分析装置」、出願人：株式会社島津製作所、大学共同利用機関法人自然科学研究機構、大阪大学
4. PCT/JP2006/303614, "Mass analyzer", Applicants: Kiyoshi Ogawa, Mitsutoshi Setou
5. PCT/JP2007/055949, "Method of preparing mass spectrometry sample", Applicants: Shuichi Shimma, Mitsutoshi Setou, Yuki Sugiura, Masaru Furuta, Takahiro Harada

【発表論文等】

以下の論文等英文原著22件を含む47件。

1. Shimma, S. *et al.* Anal. Chem., 2008.
2. Yao, I. *et al.* Cell, 2007.
3. Ikegami *et al.* Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2007.
4. Sugiura, Y. *et al.* Anal. Chem., 2006.
5. Taira, S. *et al.* Anal. Chem., 2006.

誘電計測で半導体素子の評価から 原子分解能まで

チームリーダー 長 康雄 (東北大学電気通信研究所・教授)

Keyword

走査型非線形誘電率顕微鏡、SNDM、誘電体、フラッシュメモリ

開発課題名 複合型走査型非線形誘電率顕微鏡の開発

■ 参画機関名：エスアイアイ・ナノテクノロジー(株)、富士通(株)

■ 開発期間：平成16～20年度(予定)

課題概要

静電容量変化に対する高い感度とサブナノメートルの空間分解能を持ち、線形・非線形誘電率の分布が計測可能な走査型非線形誘電率顕微鏡(SNDM)法を発展させ、従来にない高性能複合型SNDMシステムを開発する。この開発により、誘電材料中の分極、半導体中の電荷および高分子の誘電特性とそれらに固定された電荷などが世界最高の性能で可視化できるようになり、種々の材料・素子の評価・分析に大きく貢献する。

得られた開発成果の概要

■ 開発の背景／経緯

我々は、材料表面の誘電率分布を高分解能に観察・測定するための装置「走査型非線形誘電率顕微鏡(Scanning Nonlinear Dielectric Microscopy, SNDM)」を発展させ、応用範囲拡大を試みている。SNDMは、強誘電体材料(ICカードのメモリ、大容量コンデンサーなどに用いられる)の、表面の分極マッピング用の装置として開発されてきた。しかし、下

記に述べる半導体アプリケーションや原子レベルの双極子モーメントの画像化はできなかった。

■ 開発の成果

技術的課題として、従来の装置では適応環境は大気中の常温測定のみであること、再現性および検出感度の不足、分解能の不足、操作性が悪い等があった。これらの課題を解決するプロセスとして、先ずSNDMの適応を広げ、測定環境(温度、湿度、雰囲気ガス)を制御できるSNDM装置を作成した。環境制御の結果、SNDMの適応環境が広がり、物性試験器への可能性が広がった。一方、カーボンナノチューブ(CNT)を用いたプローブ(図1)で観測することにより、高分解能が達成され、高次のSNDM信号を用いることで、より微細化されたデバイスにおいても蓄積電荷の高分解能評価が可能となった。ここで

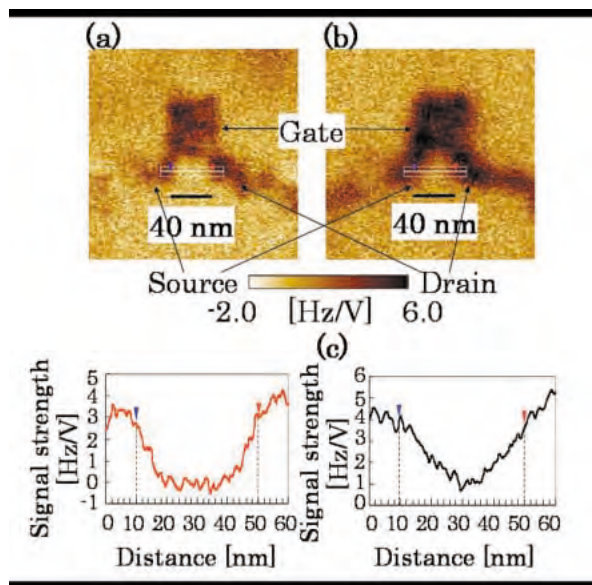


図1 CNTプローブ(a)とPtコートプローブ(b)によるN型チャネルトランジスタ断面SNDM像、チャネル幅での信号強度分布における両プローブの分解能比較(c)

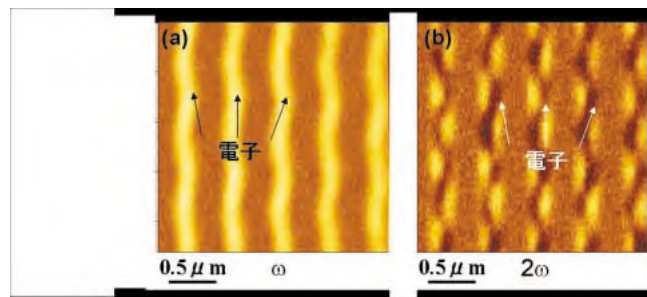


図2 (a),(b) 電子のみを互い違いに注入したFlashメモリセルで従来のSNDM信号を出力した ω 像(a)と、高次の非線形誘電率信号を出力した 2ω 像(b)の比較

開発されたアプリケーション技術は、近年生産量が増大しているフラッシュメモリに適用可能で大きな市場性を持つものと考えられる。また本プロジェクトの要素技術開発で、検出感度を飛躍的に向上させた検出器をUHV-SNDM(超高真空SNDM)に搭載し、非接触で原子レベルの双極子モーメントの測定が可能

になった(図3)。

最後にこれら開発した要素と測定機能を統合し、高性能で高機能でありながら、カンチレバー交換が容易で、熟練したオペレータでなくても再現性の良いデータが得られる高機能複合型SNDM(図4)を開発中である。

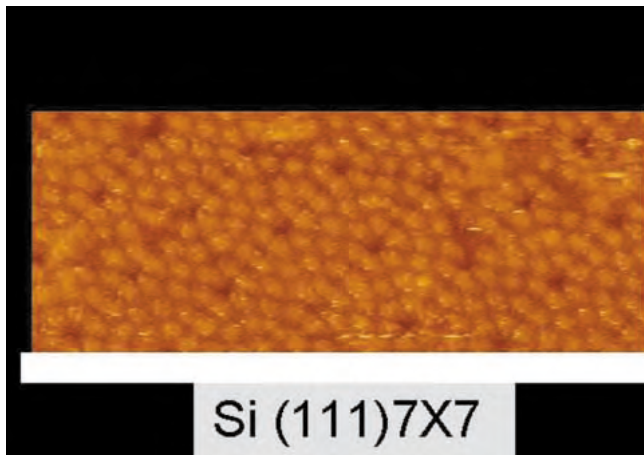


図3 新開発非接触SNDM法により、誘電計測で世界初のSi(111)7X7原子構造の解像に成功

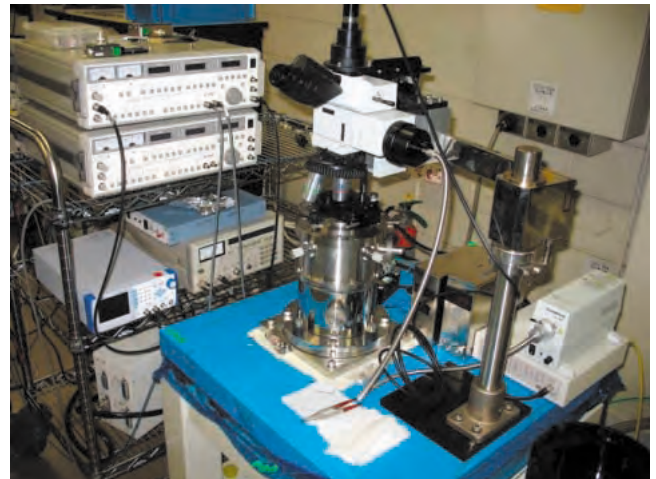


図4 開発中の高機能複合型SNDM装置

高感度誘電率顕微鏡によりフラッシュメモリの固定電荷の可視化が可能に

■記録素子等の研究開発、ものづくり現場での利用に期待

従来技術の微小領域誘電計測である走査型静電容量顕微鏡(SCM)の典型的感度は 10^{-19} F程度と報告されており、強誘電分極やその他半導体等を高感度に観測するには絶対感度が不足していたが、それに比べて本開発SNDMは(要素技術評価段階ではあるが)桁違いに高感度になったため、SCMが検出感度の問題で計測できな

った計測対象物の多くが計測可能になった。これにより、主に記録素子としてフラッシュメモリの固定電荷の可視化や、FeRAM(半導体メモリ)の最先端研究や、MOSロジック等集積回路の研究、評価、故障解析等のものづくり現場で多用されるようになると思われる。

今回開発している高機能複合型SNDMはその期待に応えることのできる装置となることを目指している。

上記成果の科学技術的根拠

【発表論文等】

1. Koichiro Honda and Yasuo Cho: "Visualization using scanning nonlinear dielectric microscopy of electrons and holes localized in the thin gate film of a metal-SiO₂-Si₃N₄-SiO₂-semiconductor flash memory", Appl. Phys. Lett., Vol.86, No. 1, pp. 013501-1-013501-3 (2005).
2. Tomoyuki Sugihara and Yasuo Cho: "Three-dimensional observation of nanoscale ferroelectric domains using scanning nonlinear dielectric microscopy with electric field correction by Kelvin probe force microscopy", Nanotechnology, Vol.17, No.7, pp.S162-S166 (2006).
3. Kenya Ishikawa, Koichiro Honda and Yasuo Cho: "Resolution enhancement in contact-type scanning nonlinear dielectric microscopy using a conductive carbon nanotube probe tip", Nanotechnology, Vol. 18, No.8, pp.084015-1-084015-6 (2007).
4. Yasuo Cho and Ryusuke Hirose: "Atomic Dipole Moment Distribution of Si Atoms on a Si(111)-(7x7) Surface Studied Using Noncontact Scanning Nonlinear Dielectric Microscopy", Physical Review Letters, Vol.99, No.18, pp.186101-1-186101-4 (2007).

チームリーダー 相原博昭 (東京大学大学院理学系研究科・教授)

Keyword 光検出器、半導体

開発課題名 半導体素子増幅による光検出器の開発

■ 参画機関名：浜松ホトニクス(株)

■ 開発期間：平成16～20年度(予定)

課題概要

半導体素子技術と光電子増倍管技術、さらにICエレクトロニクス技術を融合させたハイブリッド光検出器を開発する。従来の光電子増倍管より優れた時間分解能、早い読み出し時間、優れた波高分解能を有するデバイスの構築を目指す。これによって、非常に弱い光源から来る光の粒子(フォトン)をひとつずつ精度よく、かつ高速に測定できるようになる。基礎科学の実験から実用まで汎用性の高いデバイスである。

得られた開発成果の概要

■ 開発の背景／経緯

我々は、微弱な光を検出するための計測機器、次世代光検出器「ハイブリッド光検出器(Hybrid Photondetector, HPD)」の開発を行っている。本検出器は既存の光電子増倍管を超える性能を持つ。さらに、電源とネットワークケーブルを光検出器に接続するだけで、簡単にデータが取れるデバイス、デジタルHPDの開発を目指している。

■ 開発の成果

HPDは、半導体素子アバランシェダイオード(AD)と光電子増倍管技術さらに半導体エレクトロニクス技術を融合したデバイスであり、従来の光電子増倍管より優れた時間分解能、早い読み出し、優れた波高分解能を有することが可能である。さ

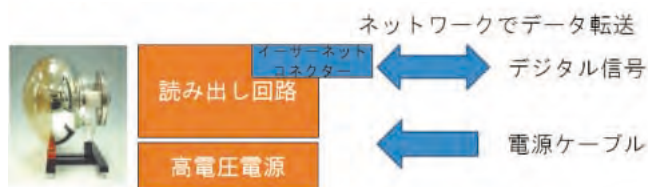
らに、HPDは、製造過程の簡素化により、光電子増倍管よりも低価格で大型の光検出器を実現できる。HPDにおいては、光(フォトン)があたる光電面から放出された電子を高電圧(10-20キロボルト)で加速、ADに打ち込み、そこでの電子・ホール対生成とアバランシェゲインとから、1電子あたり、およそ10万個の二次電子を発生する。HPDでは従来の光電子増倍管と異なり電子増倍部に複雑な電極が存在せず、二次電子の軌道長のばらつきがないため、フォトンが光電面に到達してからパルス信号となるまでの時間のバラツキは原理的に存在しない。その結果、大きな光電面を持つ検出器でも優れた時間分解能が期待できる。またこの信号は、プリアンプで増幅された後、アナログパイプラインメモリーに蓄えられ、その後アナログデジタル変換器でデジタル信号に変換される。

したがって本開発により、時間分解能1ナノ秒(10億分の1秒)、フォトン1個ずつの検出可能性、増幅ゲイン10万以上、さらに



デジタルHPD

ネットワークケーブルと電源ケーブルで動作



HPDのバックエンドに直接設置

1マイクロ秒(100万分の1秒)メモリーといった優れた特性を持つ光デバイスが実現する。同時に量産に適し、超小型から大口径までの汎用・応用性の高い光検出器である。プロトタイプHPDは、1フォトン事象において、時間分解能190ピコ秒(1ピコ秒は1ナノ秒の千分の1)を達成している。平成19年度には、高電圧電源の小型化、アナログパイプラインメモリーとデジタ

ル信号処理、イーサネットの出力を持った小型読み出しモジュールの試作機が完成し、HPDの後段信号読み出し部への実装が行えた。これにより、電源とネットワークケーブルを光検出器に接続するだけで、簡単にデータが取れるデバイス、デジタルHPDが可能になった。

光の粒子を高分解能かつ高速に検出する画期的な光検出器

■ニュートリノ物理学、環境科学研究への貢献

我々の開発したHPDは、以下の三点において、最先端研究分野に貢献することができると考えている。

1. HPDは、既存の光検出器である光電子増倍管と比べると、その性能がさまざまな点で優れている。特に、実際のアプリケーションで問題となるエネルギー分解能と時間分解能は、下記ようになる。

	13インチ HPD	13インチ 光電子増倍管
1フォトンエネルギー分解能 [%]	24	70
1フォトン時間分解能 [ps]	190	1400

HPDは光電子増倍管に比べて、エネルギー分解能で3倍、時間分解能で10倍優れた性能を持っている。

2. 後段信号読み出し回路のアナログパイプラインメモリーは、1ナノ秒の間隔で、信号をサンプリングでき、10

ビット以上の分解能を持っている。同様のサンプル間隔を実現できるアナログ→デジタル変換器は、8ビットの分解能しか持たない。このような高速サンプル高分解能を実現したデバイスを、HPDと独立したオンラインデジタル信号処理機能付きイーサネット読み出し回路とすることにより、HPD以外の検出器の読み出し回路としても簡単に使用することができる。

3. HPDは、優れた1フォトン検出機能をもっている。HPDを使うと、蛍の発する光のような微弱な生物発光(1フォトン事象)を測定することができる。

HPDは、以上の性能を有すことから、100万トン級の水タンクの中でニュートリノが水分子と反応を起こして発生するきわめてかすかな光(チェレンコフ光)の到達時間を高精度に測定する必要がある次世代ニュートリノ物理学実験や、湖沼の微生物の生物発光をモニターすることによる環境分析など、微少な光(フォトン一個)を大きな体積あるいは面積にわたって検出する必要がある分野において、画期的分析機器となることが期待できる。

上記成果の科学技術的根拠

【発表論文等】

1. Y. Kawai *et al.* "Large-aperture hybrid photo-detector," Nucl. Instrum. Meth. A579: 42-45, 2007.
2. T. Abe *et al.* "R&D Status of Readout System for a Large Photocathode HAPD," 2007 IEEE Nuclear Science Symposium And Medical Imaging Conference (NSS MIC 2007) conference record 2373, 2007.

オンサイト測定のための 超小型高性能ガスクロマトシステム

チームリーダー 内山一美（首都大学東京都市環境学部・教授）

Keyword オンサイト分析、マイクロガスクロマトシステム、環境計測、小型化

開発課題名 オンサイト環境計測用マイクロガスクロマトシステム

■ 参画機関名：(株)島津製作所、弘前大学、富士電機システムズ(株)、東京都健康安全研究センター

■ 開発期間：平成17～19年度

課題概要

ガスクロマトグラフの要素技術の超小型化によって、オンサイトで微量有害物質を測定するガスクロマトグラフ分析システムを開発する。本開発では、微量試料導入用マイクロチップ試料インジェクター、オンチップカラムユニット、また、検出システムとして電子捕獲検出ユニット・原子発光スペクトル検出ユニットの小型化・高感度化を達成する。これにより、世界初のオンサイトガスクロマト分析システムを実現する。

得られた開発成果の概要

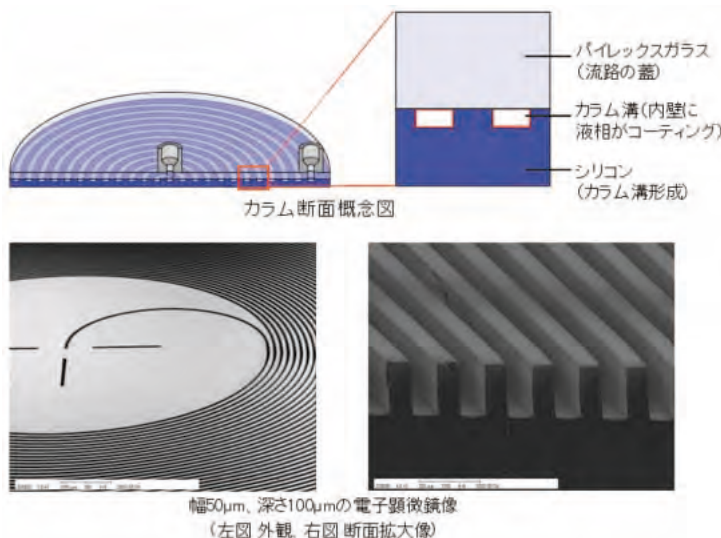
■ 開発の背景／経緯

環境中の有害物質を、分析測定が必要な現場で、迅速・高感度に測定する「超小型マイクロガスクロマトシステム(μ GC)」を開発した。分析対象は環境中のPCB(ポリ塩化ビフェニル)や農薬のような有害化学物質である。環境用分析装置は、可搬型であることが要求される。そこで我々は、従前の高性能GCの性能を維持し、かつ小型化を試みた。

■ 開発の成果

極微量の試料を高精度でGCに注入するため、数pL～数10nLの試料が導入可能な世界最小の試料導入装置を開発した。検出システムでは、放射線源(※)を用いた電子捕獲型イ

オン化検出器(ECD)、及びHeプラズマを用いた超小型・高性能原子発光検出器(AED)を開発した。ECDは約 10^3 の濃度範囲で直線性が得られ、検出限界は $0.04\text{pg}(S/N=10)$ と極めて高感度で、更に検出器の汚染に対する安定性を大きく改善した。超小型AEDではイオウおよびリンの選択的検出を検討したところ市販のものに匹敵する感度を達成した。本AEDはこのタイプでは世界最小であり消費電力も極めて小さい。また、超小型フローコントローラチップを試作した。従来品に比べ、体積は $1/4$ 以下で重量も $1/10$ 程度まで低減することができた。試料の高精度分離のため、マイクロガスクロマトグラフィシステム用オンチップマイクロキャピラリーカラムを開発し、本力



ラムに適合したカラムオープンに搭載したGCシステムを開発した。シリコン基板を高精細にエッチングして微小な溝を形成後、ガラスと接合、内壁に種々の固定相を塗布し、作製したオンチップマイクロキャピラリーカラムは、種々の固定相で約4000段/mの性能を得た。これまで報告されたシリコンチップカラムの中では最も高性能である。上記の要素技術を集約したシステムを用いたとき、分析時間はモデル試料では数分であった。本開発によるガスクロマトグラフシステムは従前の実験室にあった高性能GCの性能を維持したまま現場に持ち込むことが可能で、広い応用が期待される。

※近年法改正により100MBq未満の放射線源は移動して使用することが可能となった。



世界最小のガスクロマトシステムとして環境分析に貢献

■環境分析への貢献

ナノリットルレベルの極微小液滴を再現性良く導入し、分析測定が必要な現場で使用可能なマイクロガスクロマトシステムを開発した。シリコン製チップカラムを用いた高性能なGCはこれまでに例がない。

インクジェット技術を利用した試料導入装置は、数pL～数10nLの極微量の液体試料の導入が可能であり、現在知られている導入装置ではもっとも小さい導入量であると思われる。これにより、分析対象となる物質が必ずし

も多く入手できない分析測定現場でも、極微量な試料の高精度な解析が可能となる。

また、我々の開発した白金電極を同軸上に配置した極微小原子発光検出器(AED)は、1Wの電力でも安定なプラズマが形成でき、感度は市販のものと同等であった。また本検出器はこのタイプのAEDでは世界最小である。省電力化、および小型化により、環境分析に有効な装置となっている。

上記成果の科学技術的根拠

【出願特許】

1. 特願 2006-148816 号、「同軸型プラズマトーチを内蔵した原子発光検出器」、出願人：(株)島津製作所
2. PCT/JP06/316879、「ガスクロマトグラフ」、出願人：(株)島津製作所

【発表論文等】

1. 斎藤望・角川淳・中釜達朗・内山一美、「同軸型マイクロプラズマトーチを備えたガスクロマトグラフィー用原子発光検出器の開発と含硫黄及び含リン有機化合物の検出」、分析化学、Vol.56(9)、pp729-735 (2007)
2. T. Nakagama, N. Seino, K. Uchiyama, *et al.* "Development of an Ultra-micro Sample Injector for Gas Chromatography Using an Ink-jet Microchip", Analytical Sciences, 23 (4), pp389-393 (2007)
3. T. Nakagama, N. Seino, K. Uchiyama, *et al.* "Ink-jet Microchip Interface between Liquid Flow and Flame-ionization Detector", Chem. Lett., 35 (3), pp272-273 (2006)
4. 江口裕子・中釜達朗・清野信子・内山一美他、「ピコ液滴試料導入用インクジェットマイクロチップとフィンガーサイズ原子発光検出器を備えた小型元素分析システム」、分析化学、Vol.54(9)、pp869-875 (2005)
5. 中釜達朗・清野信子・内山一美他、「インクジェットマイクロチップを用いるガスクロマトグラフィーのための超微量インジェクターの開発」、分析化学、Vol.54(6)、pp533-539 (Jun. 2005)

他

可搬型環境分析用高感度X線回折装置の 基本性能検討結果

チームリーダー 中村利廣（明治大学理工学部・教授）

Keyword アスベスト、遊離珪酸、X線回折、鉱物分析

開発課題名 可搬型環境分析用アスベスト高感度X線回折装置の開発

■ 参画機関名：(株)リガク

■ 開発期間：平成18～20年度（予定）

課題概要

現場において、アスベストや遊離珪酸等の含有量を正確に分析できる装置のニーズが高くなっているが、本開発では、0.1～0.3質量%程度の極微量アスベストの検出を可能とし、しかも100V電源と水道水による冷却で動作し、車載が可能で、さらに簡易な試料前処理でも分析できるX線回折装置の開発を行う。さらに、この測定に必要な標準物質及び試料前処理方法の開発も併せて行う。本開発により、鉱物資源等のインフィールド分析にも波及が期待できる。

得られた開発成果の概要

■ 開発の背景／経緯

X線回折装置は、アスベストや遊離珪酸等の環境汚染物質を定量できる数少ない手段として多くが利用されている。しかし、従来の装置は、大型（一般的な2kW出力型でW1000×D1000×H2000mm、500kg程度）であり、設置条件（2kW出力型で1φAC200V-40Aもしくは3φAC200V-25A程度）も厳しい。また、専用の大型冷却送水装置が別途必要であることから、拠点集約的な分析にしか使用できない。そこで、本開発では、極微量アスベストの検出が可能であり、一般的な家庭用電灯線（1φAC100V-15A）と水道水による冷却で動作でき、

なおかつ車載及び人力による移動が可能で、世界最高水準の可搬型高感度X線回折装置を開発し、さらに測定評価に必要な標準物質及び標準測定手順の開発を行うことを目的とする。

■ 開発の成果

外形寸法W600×D400×H700mm、総重量70kg、入力電源1φAC90～264V、X線出力600W(40kV-15mA)の試作機を完成。従来の据置型装置に比較して、1/3以下のX線出力ながら検出感度は10～20倍以上が得られた。現在、具体的な環境汚染物質分析に適用して最終評価中である。



図1 開発装置の外観

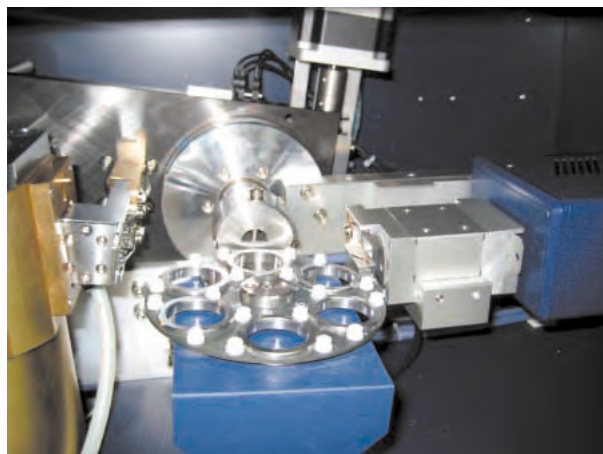


図2 試作装置主要部

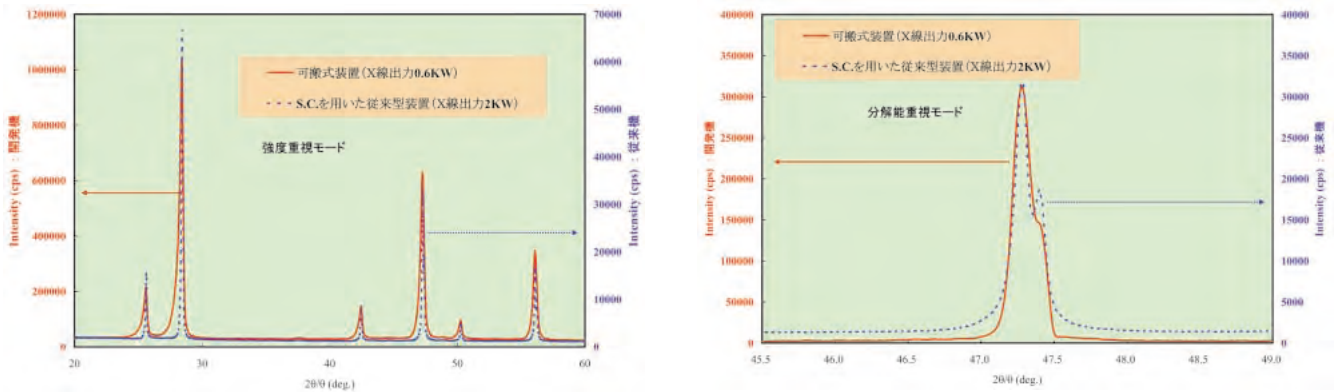


図3 従来型装置と開発試作機との比較（左：強度優先モード、右：分解能優先モード）

極微量のアスベストを、検査したい現場で、簡易に検出可能に

■基礎研究分野への貢献

小型で設置条件を選ばないことから、他の分析装置と複合することが可能である。また、装置そのものを特殊環境下に持ち込める。

■環境分析分野への貢献

小型で設置条件を選ばない上、極めて高感度であるの

で、環境汚染物質の発生する場所で分析することが可能である。

■品質管理分野への貢献

小型で設置条件を選ばない上、全世界対応のワイド電源で動作する為、世界中のあらゆる鉱物資源地域でインフィールド分析が可能となる。

上記成果の科学技術的根拠

【発表論文等】

1. 旭智治、小林新史、杉本篤史、松平崇臣、北野大、中村利廣、「建材中クリソタイルアスベストのX線回折分析(1)」、第42回X線分析討論会、P-28, 20/10/2006、川崎 日本分析化学会
2. 小林新史、旭智治、杉本篤史、松平崇臣、北野大、中村利廣、「建材中クリソタイルアスベストのX線回折分析(2)」、第42回X線分析討論会、P-29, 20/10/2006、川崎 日本分析化学会
3. 旭智治、北野大、中村利廣、「建材中クリソタイルアスベストのX線回折分析」、第68回分析化学討論会、P1007、20/5/2007、宇都宮 日本分析化学会

単一微粒子の履歴解析装置；有機物が計れる イオンビーム質量分析とナノスケール質量イメージング

チームリーダー 藤井正明（東京工業大学資源化学研究所・教授）

Keyword 大気浮遊粒子状物質、収束イオンビーム

開発課題名 収束イオンビーム/レーザーイオン化法による単一微粒子の履歴解析装置

■参画機関名：新日本製鐵(株)、分子科学研究所、工学院大学

■開発期間：平成16～21年度(予定)

課題概要

ナノスケール加工可能な収束イオンビームと特定の分子種を選択検出できるレーザーイオン化を融合した新たな局所分析法により、微粒子の表面と内部の組成の違いを計測する単一微粒子履歴解析装置を開発する。有害な大気浮遊粒子状物質のうち環境場や発生源に特徴的な微粒子に適用し、年輪の様に刻まれている組成分布情報から発生源や浮遊履歴を解明する。これにより汚染物質の生成機構を明確化する事で環境科学に貢献する。

得られた開発成果の概要

■開発の背景／経緯

大気浮遊粒子状物質は多様な発生源を有する極めて複雑な混合物であり、しかも存在する環境場の影響により複雑な反応を経て変化する。そこで、汚染の実態把握と対策への貢献を目指し、微粒子に年輪のように刻まれている組成分布を計測する「単一微粒子の履歴解析装置」の開発を行った。

■開発の成果

有害有機物の選択検出

環境微粒子は無機・有機を含め複雑な混合物である。このなかから有害物質だけを検出するために、従来のFIBスパッタリングによって発生する二次イオンではなく、紫外線領域のレーザー光によりイオン化し、有害物質(ピレン)を選択的に検出することができた(図1)。

大気環境微粒子内部の分析

FIBで狙った粒子を断面加工し、ユーセントリック回転機構と併せたナノサンプリング法(特許出願)を用いることで、断面をマッピングすることに成功した。図2の例では一般大気から捕集した粒子においてMgとCaが相補的に分布していることが明らかとなり、粒子の発生機構に関する情報が得られる。また、

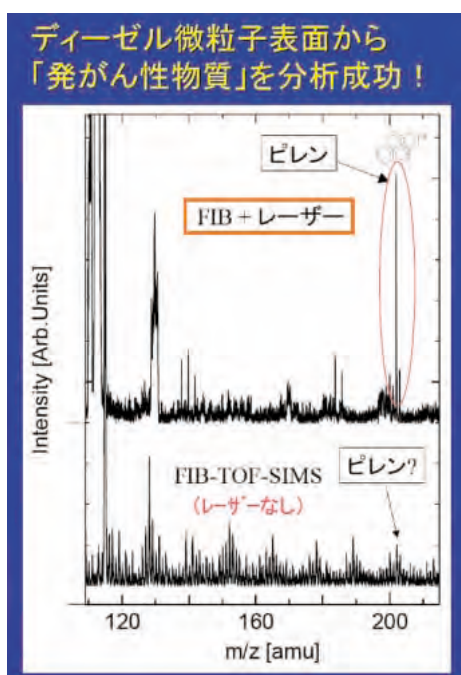


図1 ディーゼル粒子の分析結果

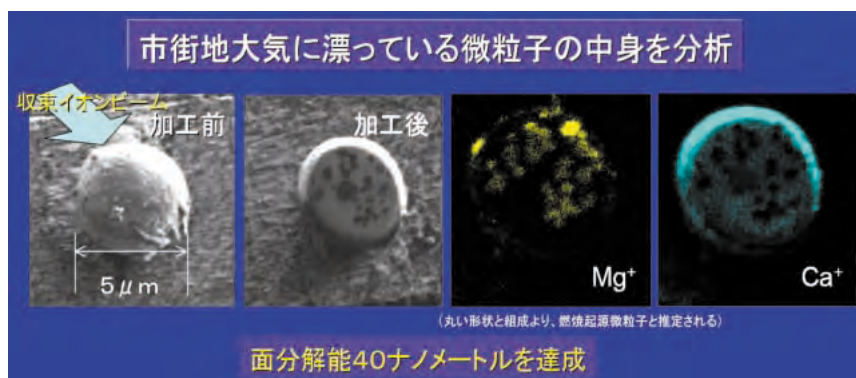


図2 大気微粒子の内部解析の例

マッピング分解能として40 nmの世界最高分解能を達成した。
マイクロチップUVレーザー試作とレーザーイオン化法の開発
本装置に最適な小型・高繰返し・高輝度のマイクロチップUV

パルスレーザーを試作し100Hzでの有機物イオン化分析に成功した。kHz台の高繰返し化が可能であり有機分子のナノスケールマッピングの実現が期待される。

大気浮遊粒子を削って汚染物質の生成のしくみを明らかにし、 環境問題への取り組みを支援

本プロジェクトは次世代の夢の環境分析装置「単一微粒子履歴解析装置」を実現するものであるが、環境解析のみならず、材料開発などの分野へも貢献が期待される。現状でも無機物に関しては成分別にナノスケール質量イメージングが実現されているが、開発後半で追加した高繰返し専用レーザー開発が完了すると、有機物に関しても化学構造情報を保持したイメージングが可能になる。これにより、様々な最先端研究やナノテク時代のものづくり現場のニーズに応える事の出来る先端分析装置としての寄与も見込まれる。

■環境科学への貢献

「単一微粒子履歴解析装置」の目指す分析機能は僅か1個の微粒子からその成分のみならず発生源とその後の飛来経路や成長履歴を明らかにするものであり、特定地点で検出された環境微粒子の発生源と経路の特定など、従来は不可能と思われた様々な分析が可能になる。また、単一微粒子による分析は究極の微量環境分析であるため、軽量かつ簡易なパーソナルサンプラーを用いて広い地域での同時多点測定が可能であり、浮遊履歴まで含めての微粒子の時間・空間変動の解析を実現可能とする。

■材料開発への貢献

本装置の有する「非破壊観察可能なナノ加工・分析機能」、「有機物にも使えるナノスケール顕微質量分析機能」は有機薄膜、液晶、ブレンドポリマー素材など材料分野に対して極めて広範な二

ーズを有する。さらに、ナノテクノロジーの目指す分子デバイス・分子エレクトロニクスの開発にはSTM、AFMのような主に表面形状を走査する顕微鏡だけでは不十分であり、ナノメートル単位でサンプリングして成分分析できる手段が必要不可欠である。特にナノテクノロジーが作り上げるデバイスの多くは有機物を含むもので、これを分析できるのは本プロジェクトで開発するFIB-REMPL装置において他には存在しない。即ちオンリーワンの先端分析装置である。さらに、本装置の根幹である収束イオンビーム質量分析部の性能は分析時の面分解能が40nmに達しており、世界最高の分解能である。レーザーと組み合わせた場合の信号増強により、従来の方法と比較して感度も30倍以上高い。従って、本分析装置は世界最高性能の表面質量分析装置である。



上記成果の科学技術的根拠

【出願特許】

- 特開 2008-39521、「集束イオンビームを用いる微細部位解析装置」、出願人：東京工業大学、新日本製鐵(株)
- 特開 2007-327929、「イオン化分析装置及びイオン化分析方法」、出願人：東京工業大学、新日本製鐵(株)

【発表論文等】

- Tetsuo Sakamoto, Masaomi Koizumi, Jyunji Kawasaki and Jyun Yamaguchi, "Development of a High Lateral Resolution TOF-SIMS Apparatus for Single Particle Analysis", 16th International Conference on Secondary Ion Mass Spectrometry (SIMS XVI), P-INS-06, p.319. (Applied Surface Science誌に掲載予定)

大気中のエアロゾルを一粒ずつ化学分析する装置を開発し、日本に飛来する黄砂分析で威力を実証

チームリーダー 松見 豊 (名古屋大学太陽地球環境研究所・教授)

Keyword 光イオン化、微粒子、揮発性有機物、質量分析、黄砂粒子

開発課題名 光イオン化質量分析法による微粒子・微量成分計測

■ 参画機関名：(株)堀場製作所、東京大学、京都大学、(独)国立環境研究所、(株)トヤマ

■ 開発期間：平成16～20年度(予定)

課題概要

サイズごとに微小粒子の化学成分を測定するレーザーイオン化微粒子質量分析器、および揮発性有機化合物を高感度検出する可搬型高感度光イオン化質量分析器を開発する。健康への悪影響が懸念されるディーゼル排ガス粒子などの大気中の微小粒子の分析、およびダイオキシン前駆体、シックハウス症候群原因物質や危険物などの高感度検出定量が可能となり、大気環境問題やリスク低減へ貢献する。

得られた開発成果の概要

■ 開発の背景／経緯

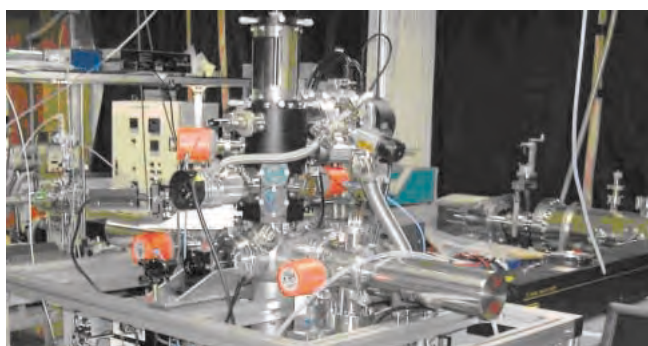
大気環境問題の解決に当たっては、大気中の微粒子の分別やその化学組成の解明、また排出源の特定、各地域における大気濃度分布の詳細な測定等が必要である。そのため本課題では、サイズごとに微小粒子の化学成分を測定する「レーザーイオン化微粒子質量分析器」、および揮発性有機化合物を高感度検出する「可搬型高感度光イオン化質量分析器」を開発した。

■ 開発の成果

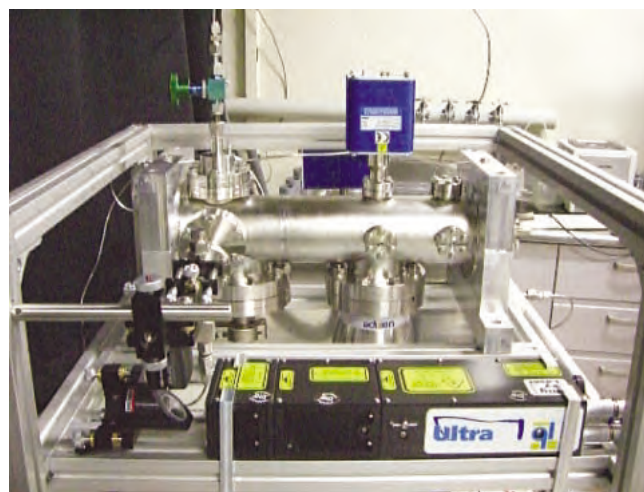
レーザーイオン化微粒子質量分析器では一つ一つのエアロゾルの粒子に高い強度のレーザー光を照射して、気化・イオン化させて、そのイオンを質量分離して成分を測定する。粒子の真空導入部、粒子の検出とサイズ測定部、粒子の気化・イオン化部、質量分析部、およびイオン検出器とその信号処理部からなる。大気中の粒子を、段階的に真空度を高めた部屋を通して粒子ビームの形でイオン化領域に到達させる。真空チャン

バーに取り込んだ大気エアロゾル粒子を、紫外パルスレーザー光を照射し、粒子をアブレーション・イオン化する。粒子から生成した化学成分のイオンを質量分離して計測する。質量分離に飛行時間型質量分離法 (time-of-flight mass spectrometry, TOF-MS) を用いる。TOF-MSは一度に全ての質量のイオンを検出して質量スペクトルを得ることができる。これにより、微粒子一粒ずつの質量スペクトルをリアルタイムで計測することができるようになった。

揮発性有機化合物 (VOC) のフィールド測定を目的とした真空紫外光をイオン化源とした可搬型光イオン化飛行時間型質量分析計の開発を行った。質量分析の問題点の一つとして、イ



レーザーイオン化微粒子質量分析器



可搬型光イオン化飛行時間型質量分析器

オン化の際のフラグメンテーションがある。真空紫外一光子イオン化法を用いることでVOCのイオン化における余剰エネルギーを小さく抑えることができ、フラグメントの少ない単純な質量スペクトルが得られリアルタイムの計測が可能となった。これにより、従来の質量分析法では困難であった都市大気など

の混合気体系における高感度・高精度のVOC計測が可能となった。また、フィールドへの持ち運びが可能な小型装置の設計・開発を行った。装置全体のスケールとして50×50×60 cm³、重さ約30kgと小型であるにも関わらず質量分解能800@m/z=112の高質量分解能を達成した。

黄砂や排ガス粒子などのその場分析により、環境問題に貢献

開発した「レーザーイオン化個別粒子質量分析計」は、大気微粒子一つ一つの粒子径とそれらに含まれる化学組成の詳細が実時間で得られる、環境問題の解決に不可欠な情報を提供する装置である。また、「可搬型微量有機成分検出器」については、環境・安全に対するリスク低減への貢献も期待される。

■黄砂粒子の分析への活用

レーザーイオン化個別粒子質量分析計を用いて、日本に飛来する大気中の黄砂粒子の分析を行った。日本で地上に沈着する黄砂エアロゾルが、汚染大気物質の窒素酸化物や硫酸化物を吸着していることを見出した。中国から日本に飛来する際に、中国や韓国の都市域や工業地帯の上空を通過するためであると考えられる。大気汚染物質の付着により呼吸器官等への健康影響も懸念される。この観測結果は、国際的な地球物理の学術誌に掲載された(下記論文1)、さらに新聞やテレビで大きく取り上げられた(右参照)。

■排ガス中微粒子等の分析への活用

ディーゼルエンジンの排ガス中の微粒子に含まれる健康影響が懸念される多環芳香族分子(PAH)の解析応用が注目を集め、自動車技術会の専門委員会などで招待講演を行っている。これから微粒子の環境影響問題が重要になるが、開発している微粒子計測器はそのニーズにこたえるものである。

■環境リスク低減への貢献

可搬型微量有機成分検出器は光化学スモッグの原因物質であるVOC、ダイオキシン前駆体、シックハウス症候群原因物質などの大気環境問題に関連した化学物質のリアルタイムでの高感度計測が可能である(下記論文2)。

■安全対策への貢献

また、可搬型微量有機成分検出器は、空港手荷物検査での化学兵器関連化学物質の検出や空港や街などでの麻薬の検出など幅広い用途に応用が可能である。



新聞報道：読売新聞 2006年4月25日朝刊
他にも日経新聞2008年4月1日など多数



テレビ報道：2007年5月2日朝日放送テレビ
他にも2008年3月31日NHKテレビなど多数

上記成果の科学技術的根拠

【出願特許】

1. 特開 2006-133149、「粒子分析装置」、出願人：名古屋大学、(株)堀場製作所

【発表論文等】

1. J. Matsumoto, K. Takahashi, Y. Matsumi, A. Yabushita, A. Shimizu, I. Matsui and N. Sugimoto, "Scavenging of pollutant acid substances by Asian mineral dust particles", Geophys. Res. Lett., Vol. 33, No. 7, L07816, 10.1029/2006GL025782 (2006).
2. N. Kanno and K. Tonokura, "Vacuum ultraviolet photoionization mass spectra and cross sections for volatile organic compounds at 10.5 eV", Appl. Spectrosc. 61, 896-902 (2007).

生体内レドックス動態の高感度画像解析装置 および手法の開発

チームリーダー 内海英雄 (九州大学大学院薬学研究院・教授)

Keyword フリーラジカル、酸化ストレス疾患、オーバーハウザー効果MRI、ニトロキシラジカル

開発課題名 レドックス動態の磁気共鳴統合画像解析システム

■ 参画機関名：日本電子(株)、崇城大学、(株)日立メディコ、富士電機システムズ(株)、田辺三菱製薬(株)、(独)放射線医学総合研究所

■ 開発期間：平成16～20年度(予定)

課題概要

生活習慣病に深く関わる「活性酸素・フリーラジカル・レドックス」の動態を無侵襲画像解析するために、高分解磁気共鳴統合画像解析装置および最適化プローブ剤からなるシステムを開発する。本システムを種々の酸化ストレス疾患や脳機能障害のモデル実験動物に適用し、レドックス動態・機能障害の無侵襲画像解析手法を確立することで、生活習慣病・脳機能障害の発症機序の解明と新たな診断法の確立・医薬品の開発に貢献する。

得られた開発成果の概要

■ 開発の背景／経緯

多くの生理現象や疾患の成因・進展に活性酸素・フリーラジカルを含むレドックス代謝が密接に関与している。従って、実験動物でのレドックス動態を個体レベルで可視化できれば、生命現象や生活習慣病の発症機序の解明に繋がることが期待される。

我々が開発している「オーバーハウザー効果MRI (OMRI)」は、フリーラジカルの電子スピンを励起させ、その後、水分子の水素核スピンを偏極させMRI測定を行うことで高感度画像化

が可能な装置である。しかしこれまでの装置は、MRI磁場が0.015Tと非常に低いため、感度・分解能共に悪く、正確な生体内臓器・組織画像を得ることができなかった。

■ 開発の成果

そこで我々は、動物移動装置の設計・試作、MRI漏洩磁界を補正可能なESR励起磁石の開発、画像シークエンスの検討・改良、並びに本装置に適した造影剤開発と実験動物モデルでの評価を並行して行った。その結果、0.4 T MRIをベースとした統合型磁気共鳴画像化装置の試作に成功した(図1)。本試

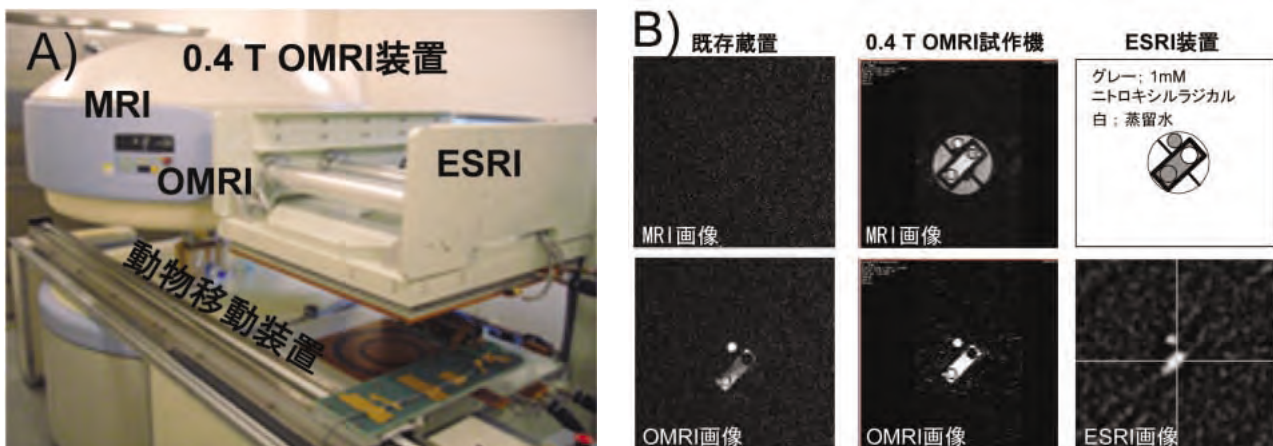


図1 A) 0.4 T OMRI(統合型磁気共鳴画像化装置)試作機、B) 既存装置、並びにESRI装置との比較(溶液ファントムのMRIおよびOMRI画像)

作機は、既存装置では全く得られないMRI画像とフリーラジカル画像を明瞭に得ることができ、3次元の画像撮像にも成功した。一方で、組織移行性の異なるニトロキシラジカルの窒素核を同位体標識することで、細胞膜内・外での反応を区別できる手法を開発した(図2)。これらの成果をもとに、1.5T高磁場OMRI装置(プロトタイプ機)を開発し、さらなる高感度化にも成功している。本成果は、新たなフリーラジカル画像化法として生体計測の非常に有効な機器となることが期待される。

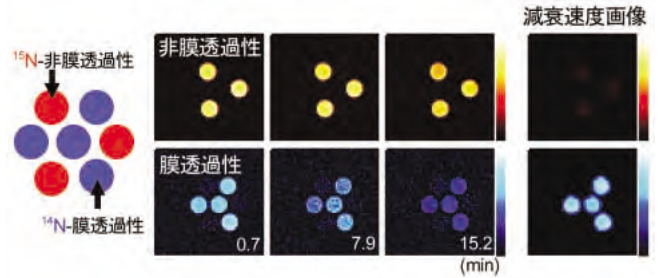


図2 リポソーム細胞膜内・外でのレドックス反応を区別する同時分離画像
アスコルビン酸含有リポソームを含む7本のチューブファントムに膜透過性の異なるニトロキシラジカルの窒素核を ^{14}N 、 ^{15}N で標識し移行性の違いを同時分離が増加した。

生体内器官の酸化・還元状態などを可視化することにより 生活習慣病の発症機構の解明が可能に

我々の装置は酸化ストレス疾患の成因・進展を解明するものであり、主に医学研究分野や医薬品開発現場での利用が期待される。一連の開発成果は、実験小動物でのレドックス動態を個体レベルで可視化できることを示し、将来的に生命現象の解明・疾病の解析とその治療法の確立・医薬品の開発に大きく貢献するであろう。

■ 医学研究分野や医薬品開発現場での利用

生体内で産生するフリーラジカル・活性酸素などのレドックス変動は、疾患の成因・進展に密接に関与しており、これら分子の可視化が切に求められていた。しかしこれまでの装置は、画像解像度や、測定時間等の問題点があった。また一方で本システムの最終目標は、専門家でなくても十分信頼度の高いデータを取得できる装置開発である。そのためには、磁気共鳴統合画像解析装置の一般化を十

分に考慮し、設計の段階から現場でのニーズを意識し研究開発する必要がある。我々は、装置開発のみに留まらず、そのために必要な造影剤、並びに実験動物モデルでの実証といった一貫した研究を立案し、開発・実証した。これは、産・学・官の密接な連携関係を有し、ハード設計からプローブ合成、動物応用研究の全てを網羅した融合研究の成果である。その結果、これまでにないフリーラジカルの画像化に成功(図1)すると共に、ESRが持つスペクトル情報を生かしたOMRIシーケンスを開発することで、細胞膜内・外でのレドックス状態の可視化手法の開発にも成功した(PNAS, 2006)。

また、様々な酸化ストレス疾患動物モデルを作成し、疾患の発症・進展にフリーラジカル反応、レドックス反応が密接に関連していることを明らかにし、既存の医薬品の薬効評価にも成功している。

上記成果の科学技術的根拠

【出願特許】

1. 特開 2006-204551、「生体計測装置及びその方法」、出願人：九州大学
2. 特開 2007-71607、「電子スピン共鳴装置及び電子スピン共鳴装置における画像作成方法」、出願人：九州大学
3. 特開 2007-316008、「磁気共鳴イメージング装置」、出願人：(株)日立メディコ
4. 特願 2007-022042、「ニトロキシラジカルの合成法」、出願人：九州大学

【発表論文等】

1. Utsumi H, Yamada K, Ichikawa K, Sakai K, Kinoshita Y, Matsumoto S, Nagai M. "Simultaneous Molecular Imaging of Redox Reactions Monitored by Overhauser-enhanced MRI with ^{14}N - and ^{15}N -labeled nitroxyl radicals", *Proc Natl Acad Sci USA* 103: 1463, 2006.
2. Matsumoto S, Yamada K, Hirata H, Yasukawa K, Hyodo F, Ichikawa K, Utsumi H. "Advantageous Application of a Surface Coil to EPR Irradiation in Overhauser-enhanced MRI", *Magn Reson Med* 57: 806, 2007.

新しい放射線画像診断薬の開発、 新しい創薬開発プロセスの開発

チームリーダー 谷森 達 (京都大学大学院理学研究科・教授)

Keyword

核医学、分子イメージング、ガン画像診断、電子飛跡検出型コンプトンカメラ

開発課題名 到来方向測定による高感度ガンマ線3Dカメラの開発

■参画機関名：京都大学(医、薬)、慶應義塾大学、(株)日立メディコ

■開発期間：平成16～20年度(予定)

課題概要

ガンマ線は、体内代謝を直接観測できる唯一の手法であるが、到来方向の測定が難しく可視化が困難であった。我々はコンプトン散乱を完全に測定できる装置を開発し、世界で初めて医療用のガンマ線の到来方向決定を単ガンマ線毎に行い、雑音が大変少ない高画質な3次元像を得る手法を開発した。この手法をもとに、30cm角の検出部面積を持つプロトタイプを製作し、実験小動物生体内の単一細胞の動的移動・代謝の可視化を実現し、新規測定機器を開発する。

得られた開発成果の概要

■開発の背景／経緯

我々は、核医学等に使用されるガンマ線のイメージング技術を飛躍的に進歩させ、ガンマ線発生核種によらない汎用ガンマ線イメージング手法の開発を目指す。現在核医学の検査手法としては、PET(陽電子放出型断層撮影装置、positron emission tomography)が普及している。しかしPETでは用いることのできる放射性トレーサーが陽電子放出核(^{18}F 、 ^{11}C など)に限られ、その他は画像化が不可能である。このような核種は短寿命のため、糖代謝のような短時間で起きる現象は観測可能だが、抗体反応など長時間かかる生理現象の観測は困難である。さらに異なる核種の同時イメージングで可能となる複数の生命機能の同時観測も困難である。そこで我々は、多くの単ガンマ線放射核種の画像化をPETと同質の解像度で

達成するため、ガンマ線と物質の基本相互作用であるコンプトン散乱を完全に3次元計測し、ガンマ線の到来方向を単ガンマ線毎に決定することで画像化を実現する、「電子飛跡検出型コンプトンカメラ(ETCC)」を開発した。

■開発の成果

高画質を得るため、コンプトン散乱電子の微細な3次元検出が不可欠である。このため、多くの要素技術を独自に開発した。電子飛跡検出を可能にするために検出器にはガスという低密度物質を用いる一方、独自の大面積ガス増幅型ピクセル検出器を、高密度実装技術を応用し開発した。このガス増幅ピクセル検出器はX線および中性子線画像検出器として、またシンチレータ・ピクセル化技術はPETやSPECT等への応用で注目を集めている。さらに、反跳ガンマ線検出のための高エネルギー

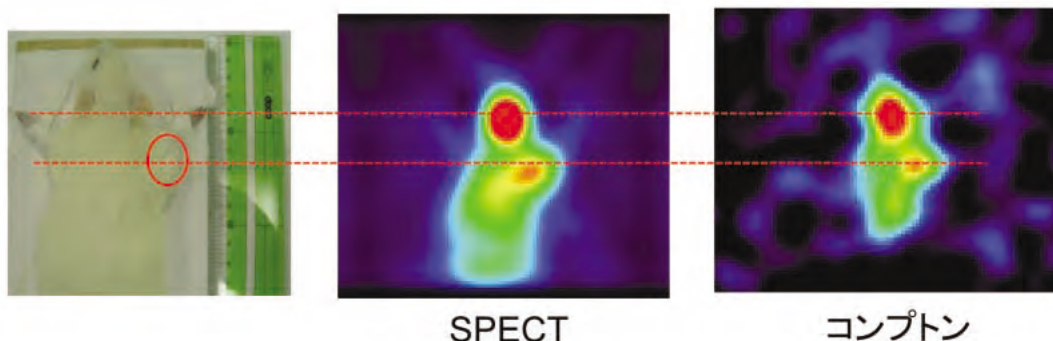


図1 ^{131}I -anti-MT1-MMP抗体を用いてラット投与後48時間後の画像。ラットに移植した癌細胞へのMT1-MMPの選択的集中を確認。SPECTとの定量性比較のため ^{131}I を使用、今後は高エネルギー核種に変え、高感度にする。(MT1-MMP：癌細胞や新生血管を標的とする抗がん剤)

分解能シンチレータとしてLaBr₃ (ランタンプロマイド)を採用した。LaBr₃はその潮解性のためピクセル化構造の開発が困難と考えられてきたが、これを実現した。さらに、数千チャンネルを超える信号処理回路およびデータ処理法の開発を、高エネルギー加速器研究機構の回路グループや企業と協力するなど広く技術を集結させ、複雑なETCCシステムの開発に短期間で成功した。

また、このETCCの特徴を活かした診断、創薬手法の開発を行っている。効果を発生するのに半日以上が必要な薬(PETでは画像化が不可能)、また選択性の高い抗体反応を利用した薬の画像化に成功し(図1、投与後48時間後の画像)、定量性も確認出来た。ガンマ線エネルギーの異なる、複数の核種の同時画像化にも成功した(図2)。

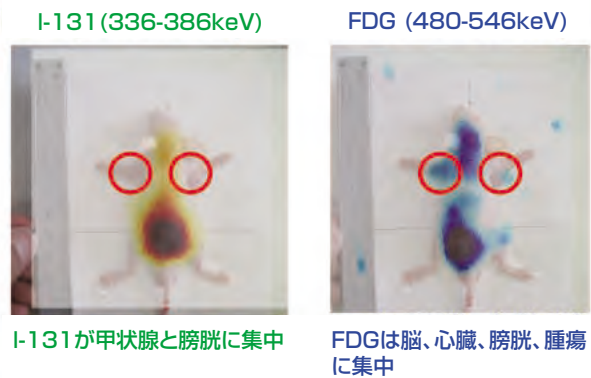


図2 両肩に腫瘍を持ったマウスのDual Tracer画像、FDGではどちらの腫瘍も捕らえられているが、Iでは集積が見られない。

PETでは困難な癌の画像診断や薬物動態の解析を可能に

ガンマ線イメージングは、この開発で主な目的とする核医学や分子イメージングへの貢献のみならず、原子炉、核物質監視装置、ガンマ線非破壊検査、微量物質環境調査など広い分野での応用が期待される重要な基本的計測技術である。

■医療への貢献

抗体反応を利用した抗ガン剤は、癌細胞だけを選択的に標的とすることが期待される。この作用の解析には長時間観察が必要と考えられる。我々のETCCでは数日以上の上の長寿命の放射性トレーサーを用いることで、このような抗がん剤の作用の解析が可能になる。またさらにβ・ガンマ線放出核を導入することで診断薬と治療薬兼用の夢の抗ガン剤が可能となる。また一般的な診断に関しても、広視野観測が可能なETCCの特徴を活かし、全身診断、手術中の病巣分布モニタなど、PETでは不得意とする検

診も可能にする。また粒子線治療でビーム動作環境(中性子雑音のある環境)下でも診断可能な唯一のガンマ線画像装置であることも指摘されている。

■創薬への貢献

複数の核種の同時画像化に成功した。これにより、一分子の薬の異なる部位毎にプローブを導入し、薬が体内で分解する過程を観察することや、必要な病巣への無分解での集積率を測定することが可能となった。医薬品開発において常に大きな問題である副作用について有益な情報が得られると共に、医薬品のスクリーニングにおいて、これまでと異なるアプローチが提案できる。このように薬物動態の研究や新薬のスクリーニングに広く貢献するものと期待される。このような革新的創薬手法は、我々の開発しているコンプトンカメラ「ETCC」を用いることで初めて可能となる。

上記成果の科学技術的根拠

【出願特許】

1. 特願2007-97851、「仕切反射板の製造方法及び放射線検出器」、出願人：(有)ワールドエンジニアリングシステム

【発表論文等】

1. S. Kabuki *et al.*, "Development of Electron Tracking Compton Camera using micro pixel gas chamber for medical imaging", Nucl. Instr. and Meth. A 580. 1031-1035, 2007.
2. S. Kabuki, *et al.*, "Diagnostic Approach of Using an Electron tracking Compton Gamma-Ray Camera Based on Small Animal and Phantom Experiments", 2007 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record, pp.3395-339, 2007.
3. Y. Kuge *et al.*, "Distribution Profiles of Membrane Type-1 Matrix Metalloproteinase (MT1-MMP), Matrix Metalloproteinase-2 (MMP-2) and Cyclooxygenase-2 (COX-2) in Rabbit Atherosclerosis: Comparison with Plaque Instability Analysis", Biological & Pharmaceutical Bulletin Vol. 30, No. 91634, 2007.

デフォーマブルミラー (DM) を用いた 人眼観察用補償光学技術の開発

チームリーダー 東條 徹 (株式会社トプコンファインテックビジネスユニット・次長)

Keyword

視細胞観察、補償光学、波面センサー、眼底トラッキング、高分解光学系

開発課題名 高分解能眼底顕微鏡

■ 参画機関名：大阪大学

■ 開発期間：平成17～20年度(予定)

課題概要

医療分野で使用される眼底カメラの高精度・高機能化を目指す。生体網膜上の視細胞を観察することはさまざまな要因から現状では困難である。本開発では、眼球の動きを把握できるセンサーと、完全トラッキング高分解能光学システムを新たに開発するとともに、補償光学系技術・分光分析技術を更に高精度化し、約 $2\mu\text{m}$ の視細胞を観察できる高分解能眼底顕微鏡を開発する。これにより、生体網膜組織の観察、網膜の活性化評価等を可能とし医療分野の発展に寄与する。

得られた開発成果の概要

■ 開発の背景／経緯

我々は、医用の分野で使用される眼底カメラを高精度・高機能化し、これまで観察することが出来なかった視細胞の観察が可能な眼底顕微鏡を開発している。

眼底の視細胞を観察するには、眼球収差を補正する補償光学系の要素技術の開発が必須である。

■ 開発の成果

図1に補償光学系の基本構成を示す。眼球波面を測定する波面形状測定器(波面センサー)、測定波面を補償する機能、補償用アルゴリズムが重要な要素である。本開発では波面補償

にデフォーマブルミラー(DM:薄膜ミラーを静電力で任意に変形)を用いたことが特徴である。理想光学系の波面目標値をRMS(Root Mean Square) $<0.05\mu\text{m}$ (レイリーの定義では $<\lambda/4$ 、Mare'chel条件では $<\lambda/14$ 、 λ :波長)と定めて、以下の課題に関し評価と開発を行った。①人眼収差測定結果から目標RMS達成に必要な修正ゼルニケ次数を決定、②DM変形に必要な電極数の決定、③DM変形量の評価と対策、④DM変形の高速度とダンピング方式の決定、⑤補正アルゴリズムの開発を実施した。この結果、DM補正方式の課題(補正次数、補正量)を解決し実用化に目処をつけた。

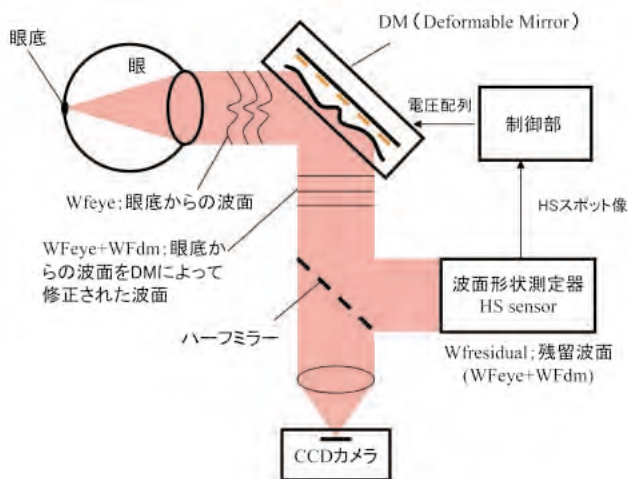


図1 補償光学系の概念図

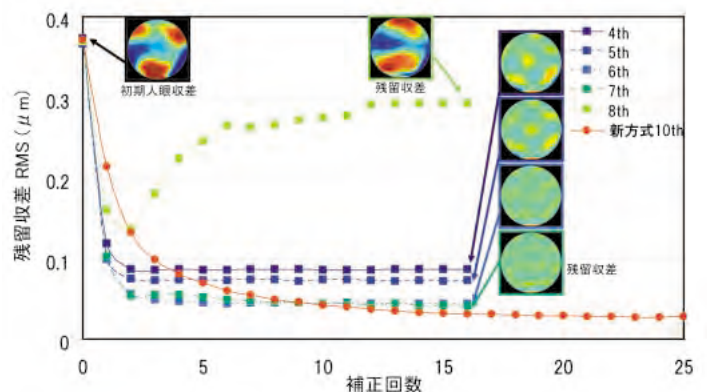


図2 高次補正限界とアルゴリズムによる収束性評価

20～50代の68眼の収差形状を、開発したDM・補正アルゴリズムを用いて評価した結果、約84%は最終目標(残留収差 $RMS \leq 0.05 \mu m$)を達成できることが分かった。図2に高次

補正限界と新アルゴリズムを用いた補正限界(赤で表示)、図3にDM補正後の残留収差量を示す。今後、改良を更に加えていくが、補償光学系の実用化に目処をつけた。

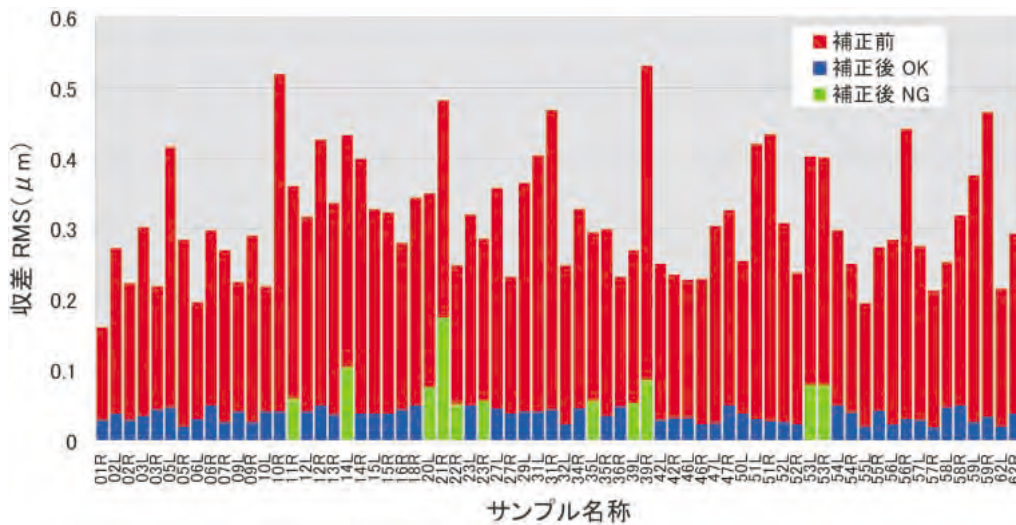


図3 人眼(68眼)のDM補正後の残留収差量

眼球光学系の収差補正技術(補償光学)で、視細胞の観察・検査を可能に

■ 医用機器や光学検査・観察分野での応用

補償光学系は近年のMEMS技術の発達により小型化が進み、1990年後半から補償光学系の医用への応用が盛んになった。開発した補償光学系は眼底顕微鏡に使用される卓上タイプの小型装置である。眼底から反射される像を理想レンズに近い収差で結像させることが出来た。通常型眼底カメラに本要素技術を使うことで高性能が達成できる。既に各種眼底カメラへの横展開の可能性を議論している。波面を修正し画像改善が応用できる医用機器や光学検査・観察分野での応用が考えられる。

■ 医学／光学／画像計測分野での貢献

民生用途に市販されているDMIは存在するが、価格が数千万円と高価で普及型ではない。実用性を考え、DM製造方法、高次ゼルニケ作成電極数、高速応答、残留振動、各モードの変形量、薄膜残留応力、高精度波面センサー、 $RMS < 0.05 \mu m$ を達成する駆動アルゴリズムなどを総合的に検討し、高次(10次)のゼルニケ次数まで補正できる高性能補償光学系を開発した例は、世界で始めてである。DMを用いた高次次数の作成の可能性、高速応答と残留振動、駆動アルゴリズムを理論的・実験的に検討した例は無い。

上記成果の科学技術的根拠

【出願特許】

1. 特開2008-161406、「眼科装置」、出願人：(株)トプコン
2. 特願2007-65523、「波面収差補正装置」、出願人：(株)トプコン
3. 特願2007-65525、「波面収差補正装置」、出願人：(株)トプコン

【発表論文等】

1. 川島ほか、「静電駆動型DMの開発」、日本機械学会 IIP2007情報・知能・精密機器部門講演会、pp.56-59 (2007.3.19).
2. A. Kobayashi et al., "Novel Adaptive Optics System with an Electrostatically-driven Deformable Mirror and Wavefront Compensation Algorithm", Optical MEMS and Nanophotonics 2007, pp.105-106 (2007.8.12).
3. 斉藤ほか、「静電駆動型DMによる波面収差補正アルゴリズムの開発」、日本機械学会2007年度年次大会、G10-4, No.0118 (2007.9.10).

生きたままの生体の三次元内部構造を 実時間で可視化する。

チームリーダー 谷田貝豊彦（筑波大学大学院数理物質科学研究科・客員教授）

Keyword

生体計測、断層映像、眼科計測、内視鏡

開発課題名 生体計測用超高速フーリエ光レーダー顕微鏡

■ 参画機関名：富士フイルム（株）

■ 開発期間：平成16～19年度

課題概要

生きたままの生体試料の断層画像を実時間で測定する顕微鏡を開発する。生体試料からの反射光を基準参照光と干渉させ、そのスペクトルをフーリエ変換することにより、非接触・非破壊・無侵襲で生体組織の断層映像を高速に取得する装置である。眼球の観察や皮膚組織の評価はもちろんのこと、内視鏡にこの顕微鏡を組み込むと、胃や肺の表層組織の観測、あるいは、ガン組織の評価・診断なども可能になり、医療の高度化に貢献する。

得られた開発成果の概要

■ 開発の背景／経緯

眼科、内科などの医療現場においては、病変部位の形態学的変化を、生きたまま、非侵襲で可視化することが適切な診断、治療に必須である。本プロジェクトで開発した「フーリエ光レーダー顕微鏡」は、生体試料に近赤外光を照射し、その反射光を基準参照光と干渉させ、この干渉光のスペクトルをフーリエ変換することで、生体断層映像を非侵襲で取得できる。この方法は、機械的走査なしに、試料の奥行き情報を取得できるので、極めて高速に計測（実時間計測）できる。

■ 開発の成果

医療診断を目的として、生体試料の実時間 *in vivo* 計測を実現するため、(1) 高速度測定試作機、(2) 光ファイバー試作機、(3) 偏光感受型試作機の装置、などを試作・評価し最終スペッ

クを達成するための諸課題を解決することとした。

この結果、測定速度向上のためデータ転送速度の向上のための方式の検討を行い18.7K A-scan/secのA-scanレート、36fpsのフレームレート、97.7%のデューティサイクルの計測時間を実現した。また、95.1dBの計測感度を実現した。特に、位相シフト法の実装およびこれを利用した複素データの効率的な処理法の開発を行い、この方式により、18.7K A-scan/secのA-scanレート、18fpsのフレームレート、50%のデューティサイクル、38.3M pix/sec（世界記録）の計測時間を実現した。また、基本感度で93dB、残存アーチファクト比22.4dBの計測感度を実現した。眼底計測例を図1に示す。また、この技術の一部は技術移転され、三次元眼底計測装置として市販されている（図2）。

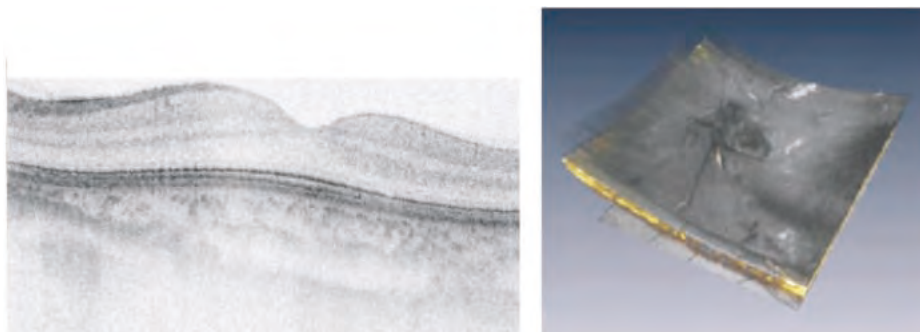


図1 正常眼底の三次元計測の測定例
左：正常眼底の黄斑部分の断層像、右：正常眼視神経乳頭部の三次元像

上記の成果をもとに、光源の波長走査方式を採用することにより、 $1.3\mu\text{m}$ 帯で3次元イメージングを2秒で実現することが可能となった。波長走査幅 105nm の光源の使用により奥行き分解能 $7.3\mu\text{m}$ を達成した。また、波長走査の非線形性の補正を適応的なフィルタリング手法の導入により実現し、OCT像の滲みを低減できた。

最終試作機において、実用化を第一に考え、コスト面への配慮から上記偏光測定機能を除外した。また、メンテナンスフリーでの安定動作を目指し、ラインレート(実験上の最高速度 39KHz)を 20KHz に制限した。この結果、最終試作機は中心周波数 $1.3\mu\text{m}$ 、走査速度 20KHz をもち、かつメンテナンスフリーでの長期安定動作が可能な波長操作型OCT装置となった。深さ分解能は $11\mu\text{m}$ である。これは、上記試作機よりも低い値であるが、アプリケーションを考慮した結果、深さ分解能を一部犠牲として、高侵達特性を強化したためである。また、感度に関してはさらなる最適化を行い、 107dB の計測感度を実現した。



図2 Topcon 3-D OCT-1000装置外観

高速・高分解能で測定でき、しかも低コストで操作性の高い光断層撮像装置(OCT)として、既に医療現場で活躍

■眼科、内科の診断技術向上への貢献

- (1) 世界最高レベルの性能を持った生体断層映像装置の開発に成功した。
- (2) 医療診断に利用可能な周辺技術開発にも成功し、眼底計測用の装置は技術移転により製品化され、世界的な規模で市場に受け入れられ、加齢黄斑変性、網膜剥離、緑内障などの眼疾患の診断に用いられている。通常の診察だけでは分かりにくい病変部位の形態学

- 的变化を明らかにすることにより、より適切な治療方針の決定や、治療効果の判定に役立っている。
- (3) 本プロジェクトで開発された技術は、眼底計測ばかりでなく前眼部計測、内視鏡との組み合わせにより消化器、呼吸器などにも応用可能である。応用のための臨床的な研究も進展しており、さらなる市場拡大が期待できる。

上記成果の科学技術的根拠

【出願特許】

1. 特開 2007-127425、「光断層画像化法における補正方法」、出願人：筑波大学
2. 特開 2007-298461、「偏光感受光画像計測装置」、出願人：筑波大学

【発表論文等】

1. M. Yamanari *et al.*: "Fiber-based polarization-sensitive fourier domain optical coherence tomography using b-scan-oriented polarization modulation method", *Opt. Express*, 14, 6502-6515 (2006).
2. Y. Nakamura *et al.*: "High-speed three-dimensional human retina imaging by lime-field spectral domain optical coherence tomography", *Opt. Express*, 15, 7103-7116 (2007).

バイオマーカー探索用血清由来糖タンパク質糖鎖自動抽出装置および定量解析法の開発

チームリーダー 西村 紳一郎 (北海道大学大学院先端生命科学研究院・教授)

Keyword 糖鎖、疾患診断、質量分析、バイオマーカー

開発課題名 疾患早期診断のための糖鎖自動分析装置の開発

■ 参画機関名: (株)日立ハイテクノロジーズ、北海道大学(医)、慶應義塾大学(医)、弘前大学(医)

■ 開発期間: 平成16~20年度(予定)

課題概要

一滴の血清などから、現在の450倍の速さで全自動で糖鎖を分析する、世界初の「糖鎖自動分析装置」を開発する。癌や各種生活習慣病などで発現が変化する糖鎖の異性体構造を含む20種類以上の構造と量の解析を実現する。医療費の高騰や高齢化社会など、疾患予防診断の必要性が益々増大しているが、疾患により変化する糖鎖の解析は予防診断上不可欠な技術であり、本技術の開発により社会貢献を目指す。

得られた開発成果の概要

■ 開発の背景/経緯

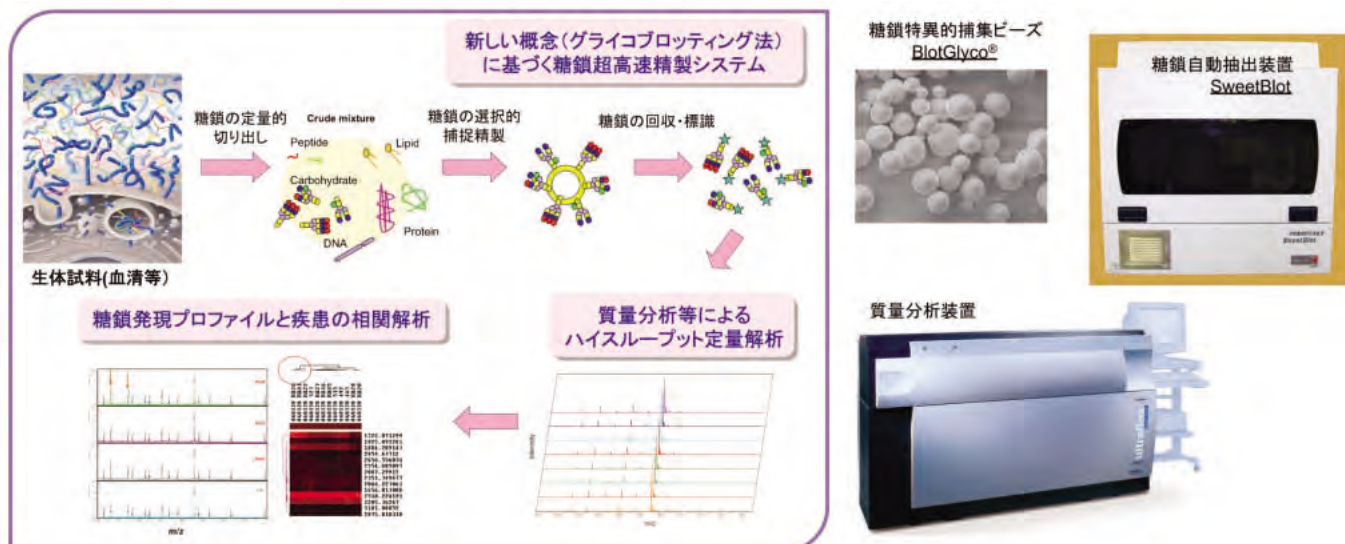
北海道大学大学院・先端生命科学研究院の西村紳一郎教授と、住友ベークライト(株)、塩野義製薬(株)、(株)日立ハイテクノロジーズ、システムインスツルメンツ(株)等は共同で、現在の数百倍のスピードで糖鎖を生体試料から自動抽出する、「糖鎖自動抽出装置」を開発した。

私たちの体の中に存在するタンパク質のほとんどは翻訳後修飾という形で糖鎖の付加を受けており、糖鎖の存在は様々な生命現象に深く関わっている。それら糖鎖の構造と疾患は密接に関係し、多くの疾患で糖鎖構造に変化の起こることが知

られているが、解析が煩雑なため詳細な検討は困難を極める。そのため、スクリーニングなどの大規模構造解析を可能にする優れた手法や解析装置は開発されておらず、欧米特許に基づく遺伝子解析が先行している状況にある。本開発では、生体内に微量に存在する糖鎖を高速かつ簡便に回収し、定量的に測定可能な環境を開発することで、疾患の予防あるいは早期診断に貢献を果たすことを目的としている。

■ 開発の成果

糖鎖自動抽出装置は、多様な成分を含む生体試料から糖鎖のみを高い選択性のもと高速に回収し精製する独自の画期的



な概念(Glycoblotting法)により開発されており、糖鎖捕捉担体の開発・担体上でのオリゴ糖修飾法開発など複数の要素技術開発の上に成り立っている。

本開発の技術的特長

- 血清の前処理から糖鎖発現プロファイル解析までの全ての工程を世界で初めて自動化することにより、飛躍的な処理速度を達成。
- 複雑な構成成分からなる生体試料から糖鎖のみを高選択的

かつ高速に捕捉・精製する独自の画期的な概念による「糖鎖自動前処理装置(仮称:SweetBlot®)」を開発。

- 精製回収された糖タンパク質糖鎖をハイスループットに質量分析にて定量解析するために必要な酸性糖シアル酸のメチルエステル化工程を自動化処理に世界初導入。
- 複雑な混合物中から特異的に糖鎖のみを回収する糖鎖捕捉用担体として、BlotGlyco®ビーズを開発し、既に上市。Glycoblotting法による可逆的な糖鎖の捕捉・遊離が可能。

生体内の微量の糖鎖分析で病気の早期診断が可能に

■糖鎖解析の迅速化、簡易化への貢献

本システムにより、生体試料由来糖鎖の大規模解析がはじめて可能となり、100例以上の血清試料中の疾患特異的糖鎖発現プロファイルの取得がわずか数日で可能になった。従来、熟練した研究者の手によっても数ヶ月かかっていたが、装置のオペレータにより、非常に簡単にそして高速に取得できる。

■糖鎖バイオマーカーの探索への貢献

多くの疾患で、糖鎖の発現は量・質ともに変化のあることが示されており、今後、糖鎖の変化から病気を診断すると

いったバイオマーカーの探索に、大きな展開が期待される。

■糖鎖の定性・定量的な発現動態(グライコミクス)解析の方法論の標準化

Glycoblotting法とBlotGlyco®ビーズにより、従来困難であった糖鎖の分析が誰にでもできるようになった。糖鎖生物学研究に興味を持つ多くの研究者の参入を促しつつある。本成果を広く発信するために本研究チームリーダーらによって糖鎖の解析からタンパク質・ゲノムへと遡ってその機能を探るGFRG(Glycoform-focused Reverse Genomics)研究会が2007年に発足した。

上記成果の科学技術的根拠

【出願特許】

1. 特願 2006-217165、「糖鎖捕捉物質およびその用途」、出願人：北海道大学、住友ベークライト(株)
2. 国際公開番号 WO2008/001888(特願 2006-181292)、「糖鎖分析用血清前処理法」、出願人：北海道大学、塩野義製薬(株)
3. 国際公開番号 WO2007/099856(特願 2006-046173)、「質量分析用生体関連分子のエステル化法及び得られたエステル化誘導体の質量分析方法」、出願人：北海道大学

【発表論文等】

1. Furukawa J.-i., Shinohara Y., Kuramoto H., Miura Y., Shimaoka H., Kuroguchi M., Nakano M., and Nishimura S.-I., "A comprehensive approach to structural and functional glycomics based on chemoselective glycoblotting and sequential tag conversion", *Anal. Chem.*, 4, 1094-1101 (2008)
2. Miura Y., Hato M., Shinohara Y., Kuramoto H., Furukawa J.-i., Kuroguchi M., Shimaoka H., Tada M., Nakanishi K., Ozaki M., Todo S., and Nishimura S.-I., "BlotGlycoABC™: An integrated glycoblotting technique for rapid and large-scale clinical glycomics", *Mol. Cell. Proteomics*, 7, 370-377 (2008)
3. Kita Y., Miura Y., Furukawa J., Nakano M., Shinohara Y., Ohno M., Takimoto A., and Nishimura S.-I., "Quantitative glycomics of human whole serum glycoproteins based on the standardized protocol for liberating N-glycans", *Mol. Cell. Proteomics*, 6, 1437-1445 (2007)



要素技術プログラム

このプログラムでは、計測分析機器の性能を飛躍的に向上させることが期待される、新規性のある独創的な要素技術（計測分析技術・手法）の開発を行うことを目的としています。

開発課題名 質量分析用超高感度粒子検出技術

■参画機関名：浜松医科大学、コアックス(株)、岩通計測(株)

■開発期間：平成17～20年度(予定)

課題概要

質量分析は、分子量を電荷数で割った比(質量/電荷比)によって粒子を分離分析する計測技術である。しかし、巨大なタンパク質分子に対して検出感度が極めて低い、同じ質量/電荷比をもつ異なるイオンは分離できないという原理的限界があった。これらの原理的限界の突破を可能とする超伝導粒子検出器を開発し、その性能を実証した。この先端計測要素技術は、アルツハイマー病に代表される特定疾患と関係が深いタンパク質凝集体形成メカニズムの解明や医薬品(抗体)のアレルギー原因解明等のバイオテクノロジー分野、イオン化断面基礎データ取得による大気圏中のイオン反応解明といった環境科学からエッチングや成膜で使われるプラズマ中の多価イオン分析等のナノテクノロジー分野への貢献が期待される。

得られた開発成果の概要

■開発の背景/経緯

質量分析は、一定のエネルギーに加速されたイオンを、分子量を電荷数で割った値(m/z 値)に従って時間的あるいは空間的に分離して分析する。従来型の粒子検出器では、検出感度が分子量の増加にしたがって低下すること、同じ m/z 値の異なるイオン(例えば、 N_2^{2+} と N^+)は分離できないという原理的な限界がある。我々は、この2つの問題を解決できる「超伝導検出器」を開発した。

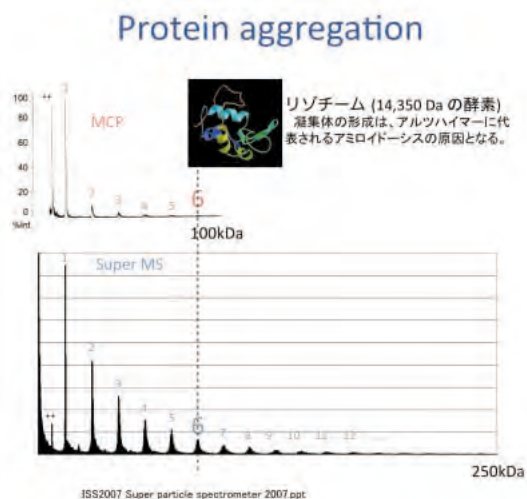


図1 フラットな感度の超伝導検出器と従来型検出器(MCP)による質量スペクトル比較

■開発の成果

図1は、従来型の検出器(マイクロチャンネルプレート: MCP)と超伝導検出器で測定した質量スペクトルの比較である。分

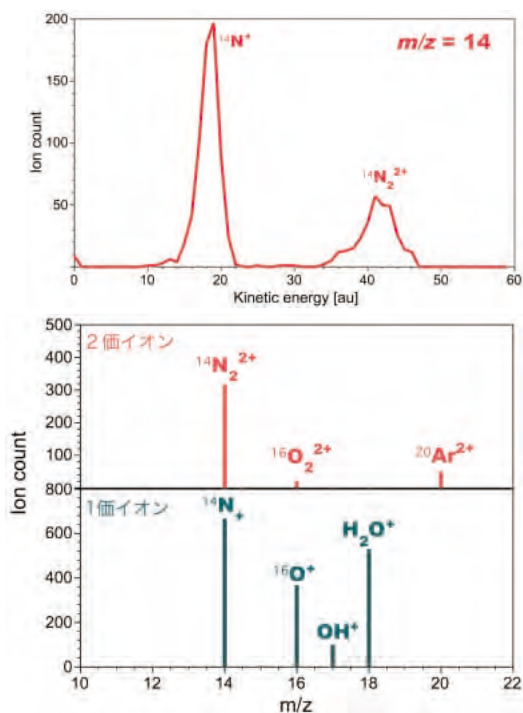


図2 運動エネルギー質量分析の実現

子量に依存しない検出効率100%の超伝導粒子検出器により、特定疾患の原因となるリゾチーム多量体が高分子量領域まで分析できることが分かる(フラットな感度)。図2は、価数によ

てイオンの運動エネルギーが変わることを利用して、同じ m/z 値である N_2^{2+} と N^+ を運動エネルギー軸上で質量分析した初めての例を示す(運動エネルギー質量分析)。

従来の分析装置の原理的境界を突破する性能を有する、画期的な質量分析性能を実現

本要素技術は、バイオテクノロジーにおける生体分子分析、環境科学におけるイオン反応分析、ナノテクノロジーにおいて多用される成膜やナノスケールエッチングのようなプラズマプロセス分析等において、従来不可能であった分析を可能とする革命的な先端計測分析機器への発展が期待される。

■ バイオテクノロジー研究への貢献

アルツハイマーに代表される特定疾患アミロイドーシスの研究や医療用抗体の製造においては、凝集体、多量体あるいは抗体フラグメントが重要視されている。凝集体や多量体は重篤な特定疾患や抗体投与後のアレルギーの原因となる。このような巨大な生体分子の分析は、図1に示すように一般の質量分析装置では不可能で、本要素技術の超伝導検出器を使用することにより可能となる。

従来の質量スペクトルでは、1価、2価、3価等のイオンが重畳しており、質量スペクトルの解析が推測の域を出

ない。高分子に対する超高感度な性能と運動エネルギー質量分析の能力を活かして、本来純粋であることが理想である抗体(IgG)試料中に不純物として存在する、抗体の軽鎖(L-chain)や重鎖(H-chain)のフラグメント、それらとIgGの複合体、多量体が存在することを明らかにすることができた。

■ 環境化学、ナノテクノロジーへの貢献

窒素分子の2価イオンの分析が今まで不可能であったことは、単純な分子であるだけに驚きである。本要素技術によりこれが可能となった。このような分子の分析やそのイオン化に関する基礎化学的知識の蓄積は、環境科学におけるイオン反応や、ナノテクノロジー分野で多用されるエッチングや成膜といったプラズマプロセスの分析に威力を発揮すると期待される。また、従来の質量分析は原理的にイオンを電場や磁場で分離するため中性粒子の質量分析は困難であったが、運動エネルギー質量分析は、これを可能とする画期的な質量分析機器を実現できる。

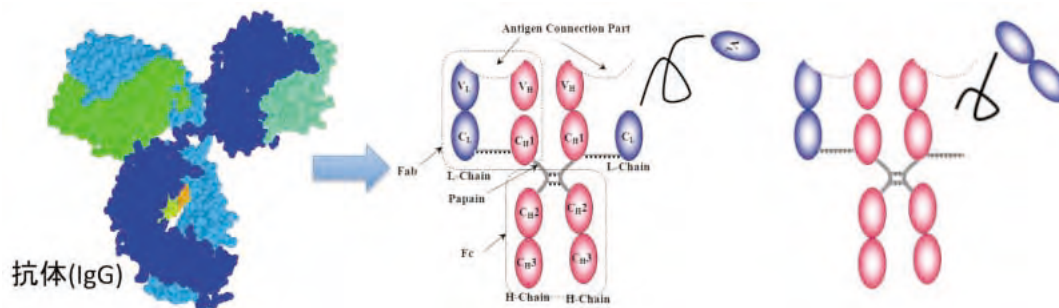


図3 超高感度と運動エネルギー質量分析で明らかにされた抗体試料中に存在する軽鎖と重鎖のフラグメントの例

上記成果の科学技術的根拠

【出願特許】

1. 特願2007-184178、「粒子・光子検出器」、出願人：(独)産業技術総合研究所
2. 特願2007-184130、外国出願 2007-184130PCT、「熱シールド」、出願人：(独)産業技術総合研究所

【発表論文等】

1. S. Tomita, Y. Sato, M. Ohkubo, M. Ukibe, S. Hayakawa, "Pulse height reduction effects of superconducting tunnel junction particle detectors for low-energy light molecular ions," Appl. Phys. Lett., 91 (5) 053507 (2007).
2. K. Suzuki, S. Miki, S. Shiki, Z. Wang, M. Ohkubo, "Time Resolution Improvement of Superconducting NbN Stripline Detectors for Time-of-Flight Mass Spectrometry," Appl. Phys. Exp., 1031702 (2008).
3. S. Shiki, M. Ukibe, Y. Sato, S. Tomita, S. Hayakawa, M. Ohkubo, "Kinetic-energy-sensitive mass spectrometry for separation of different ions with the same m/z value," J. Mass Spectrom. (in press).
4. Y. Kobayashi, M. Ukibe, K. Chiba-Kamoshida, H. Nakanishi, S. Shiki, K. Suzuki, M. Ohkubo, "STJ detectors for protein detection," Physica C (in press).
5. M. Ohkubo, "Superconducting detectors for particles from atoms to proteins," Physica C (in press).

タンパク質超高感度質量分析のための次世代サンプル導入システムの開発

チームリーダー 夏目 徹 (独立行政法人産業技術総合研究所生物情報解析研究センター・チームリーダー)

Keyword

タンパク質微量解析・質量分析・プロテオミクス

開発課題名 超高感度質量分析のためのサンプル前処理・導入システムの開発

■ 参画機関名: (独)理化学研究所、(株)テクニスコ、日京テクノス(株)

■ 開発期間: 平成16~19年度

課題概要

最新の質量分析計は 10^{-18} モルという超微量のタンパク質を検出することが理論的には可能である。しかし、タンパク質一つ一つが様々な形状・性質を持ち不安定なため、容易に吸着分解・消失してしまい、実際には、超高感度分析を行うことは極めて困難である。この問題を克服し、質量分析によるタンパク質解析の感度を飛躍的に向上させるため、ここ数年急速に進歩した超微細金属成形加工法(精密電鑄)と精密ロボットを組み合わせたサンプル前処理・質量分析導入システムの開発を行う。

得られた開発成果の概要

■ 開発の背景/経緯

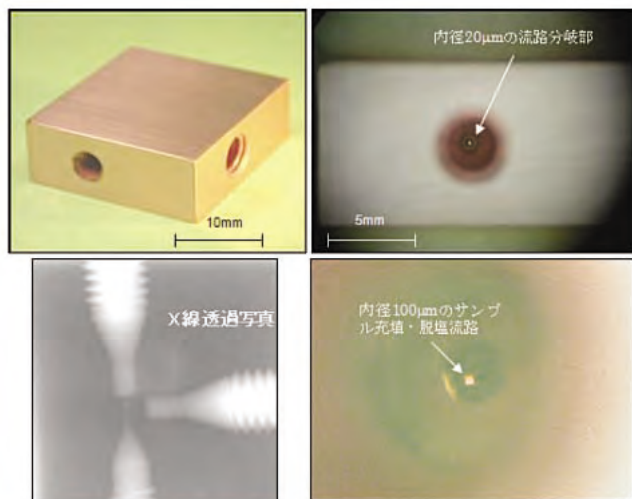
医学・生命科学分野・製薬・バイオテクノロジー産業において、高感度・ハイスループットな質量分析が必須である。その重要性は島津製作所の田中耕一フェローがノーベル賞を受賞したことが如実に物語っている。現在最も高感度な質量分析計は 10^{-18} モルという微量のタンパク質を検出することが理論的に可能である。

しかし、実際の測定現場において、そのような高感度分析が

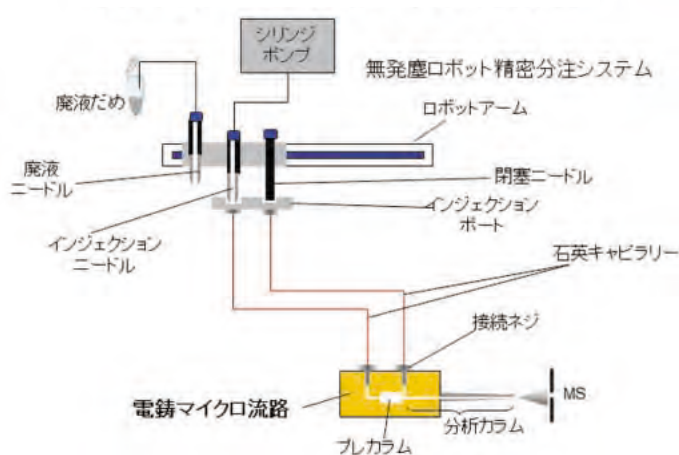
行われることは残念ながらない。それは、10万種類のタンパク質の一つ一つが、千差万別の形状と大きさをもち、化学的な性質も様々で且つ不安定だからである。従ってタンパク質サンプルは、容器・流路中のわずかな時間で分解・変性・吸着し消失してしまう。そしてこの消失問題が質量分析の検出限界を決めている。

このように失いやすいサンプルを分析する唯一の方法は、死容量(デッドボリューム)を極小化した流路を介し、濃縮した

電鑄マイクロ流路の外観



次世代サンプル導入システムの全体図



状態で解析装置にサンプルを導入することである。これを実現するには微小な容器と流路をデザインし、その極微空間でタンパク質を取り扱わなければならない。また、質量分析計にサンプルを導入する過程で混入が避けられない各種の微量異物質が、S/N比を下げるとともに、サンプルのイオン化効率を妨げ、実質的な解析感度を大幅に低下させている。従って、微量異物質の混入を避け、微量サンプルを失うことなく、質量分析計に導入する技術が不可欠なのである。

■ 開発の成果

まず、微量のタンパク質サンプルを失うことなく、且つ妨害物質の混入なく質量分析装置に導入するために、精密電鍍加工法によるマイクロ流路を開発した。電鍍とは、金属塩溶液の中に吊るした母型の上に、電気分解により金属を電着させ、母型の持つパターンを正確に金属へと転写する技術である。電

鍍品は、構造が一体の金属であるため、微細な立体構造に高い強度が付与出来る。この電鍍マイクロ流路により、サンプル導入流路の死容量（デッドボリューム）を極小化し、微量のサンプルを失うことなく質量分析装置に導入することに成功した。

また、質量分析計にサンプルを導入する過程で混入が避けられない各種の微量異物質混入の問題を解決するため、無発塵精密ロボットによる精密分注技術も開発した。それにより、ノイズ源あるいはイオン化を阻害する微量異物質を根絶することに成功した。

その結果、これまで検出不可能であった微弱な、あるいはノイズに埋もれていたシグナルから有意なアミノ酸配列情報を効率よく取得可能となり、実際の生物材料を用いた検出感度は200倍以上という、飛躍的な高感度化を達成した。

電鍍マイクロ流路により、超微量タンパク質の質量分析を可能に

本課題では、タンパク質サンプルの消失という本質的な問題に日本の強み（精密電鍍加工法とロボット技術）を活かして取り組み、分析に付きものである流路中の死容量（デッドボリューム）とノイズ源を大幅に減少し、超高感度な分析を実現した。実際に示されたスペックは世界のトップレベルの水準を凌駕し、世界「ダントツ」トップである。このような技術を普及し産業化することは、医学・生命科学・バイオテクノロジー産業の分野において、極めて大きい波及効果をもたらすものと期待される。

■ 医学・生命科学分野・製薬・バイオテクノロジー産業への貢献

医学・生命科学分野・製薬・バイオテクノロジー産業において、高感度・ハイスループットな質量分析によるタンパク質の解析が必須である。なぜなら、生体を構成する一つの細胞の中には10数万種類以上の様々なタンパク

質がネットワークや複合体を構成し機能しているからである。そのようなタンパク質を分析するためには、細胞から大量のタンパク質を抽出し単離精製しなければならず、たった一つのタンパク質を分析するために数年の月日を要することも少なくなかった。しかし、質量分析技術の進歩と本プログラムの成果により、わずかな試料からたった1時間で数千のタンパク質を同時に解析することが可能となった。これにより、疾患の発症メカニズムや、診断マーカーあるいは創薬ターゲットの決定等が短時間に大規模に行えるようになった。

今回の開発により、さらなる高感度化とハイスループット化が可能な、発展型の装置への目処も立った。この発展型の装置の実現は、従来の質量分析という手法の概念を凌駕する、質量分析の新たなパラダイムへのシフトを促すであろう。

上記成果の科学技術的根拠

【出願特許】

1. 特開2007-142159、「流路形成体の製造方法と流路形成体」、出願人：(株)テクニスコ
2. 特願2007-144768、「流路切替装置」、出願人：(独)理化学研究所、(独)産業技術総合研究所

チームリーダー 平岡賢三 (山梨大学クリーンエネルギー研究センター・特任教授)

Keyword

探針エレクトロスプレー、生体ナノイメージング、細胞計測、バイオマーカー探索

開発課題名 走査エレクトロスプレーによる分子イメージング

■ 参画機関名：山梨大学 (大学院医学工学総合研究部、医学部)、(独)理化学研究所、アリオス(株)

■ 開発期間：平成18~21年度(予定)

課題概要

大気圧下、前処理なしの生体組織を走査プローブ顕微鏡観測下で直接局所質量分析する走査エレクトロスプレー分子イメージング装置を開発する。XYZ軸ピエゾ素子駆動STM探針を、Z方向駆動の振動数:数kHz、振幅:数10 μ mで上下振動させ、nmオーダー空間分解能で生体試料と接触させて、針先に試料分子を電場誘起効果により捕捉する。探針先端に捕捉した試料分子をプラズモン支援エレクトロスプレーによって脱離イオン化し、直交型飛行時間質量分析計を用いて質量分析する。この走査をXY方向に掃引し、生体試料のnm領域分子イメージング像を測定する。

得られた開発成果の概要

■ 開発の背景/経緯

我々は、生体組織を、ナノスケールの分解能でのイメージングを可能にする「探針エレクトロスプレー質量分析 (probe electrospray ionization/MS:PESI/MS) 装置」を開発する。生体試料や、工業製品などを対象とした既存のイメージング質量分析法は、レーザー脱離イオン化法 (MALDIおよびLDI)、二次イオン質量分析法 (SIMS) であるが、試料を大気圧下でそのままの状態に保ちつつ、かつ非破壊でイメージング像を実時間ナノスケール計測する質量分析法はこれまでにない。

2002年のノーベル化学賞の対象となった「エレクトロスプレー」は、ライフサイエンス分野など多分野において汎用されている。この方法では、高電圧が印加された金属キャピラリーに電解質溶液を含む溶液を送液し、キャピラリーの先端から流出する液体試料を帯電液滴として噴霧させる。噴霧された帯電液滴から溶媒が気化すると帯電液滴内の同符号のイオン間のクーロン反発によって、帯電液滴中のイオンが気相に脱離し、これを質量分析することにより分析種がイオンとして検出される。

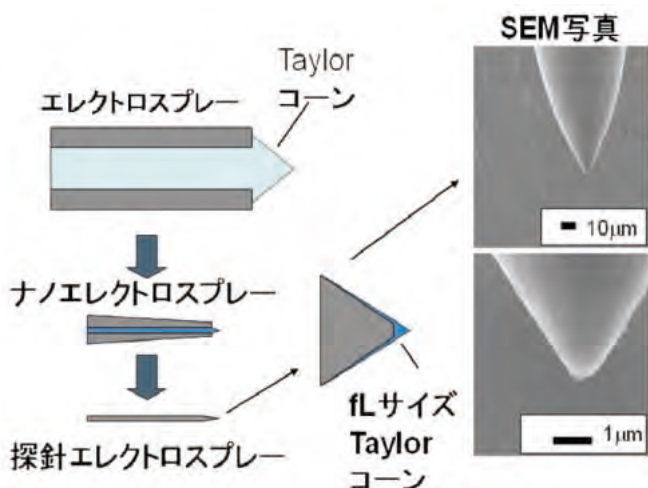


図1 エレクトロスプレーのダウンサイジング



図2 探針エレクトロスプレーのシステム

■ 開発の成果

エレクトロスプレーには、通常キャピラリーが使用される。エレクトロスプレーにおけるイオンシグナルは、試料の流量には依存せず、濃度に依存するという傾向がある。これは、試料の流量を減らすことで検出感度が上がることを意味する。このため、図1に示すようなエレクトロスプレーのナノ化が進んでいる。ナノエレクトロスプレーにおけるキャピラリー内径は～1μmが下限である。これは、キャピラリーの目詰まりやスプレーしにくさに起因する。そこで、我々は図1に示すような探針を用いるエレクトロスプレーを開発した。探針エレクトロスプレーのシステムを図2に示す。先端曲率半径が400nm程度の探針を上下運動させる。下至点において探針先端と液体試料をわずかに接触させた後、上方に移動させ、上至点付近において3kV

程度の高電圧を印加し、探針先端に捕捉した試料をエレクトロスプレーさせ、生成イオンを真空中に導入して質量分析する。これまでに以下のような成果が得られている。

1. 探針先端に捕捉された液量はpLオーダーと見積もられる（曲率直径400nmの探針使用）。
2. 高電圧印加後、約5ms経つと探針先端にfL程度の液滴が現れ、ここからエレクトロスプレーが発生する。スプレーされた液滴直径は数10nm以下と見積もられる。
3. 生理食塩水濃度の生体試料に対して、一回の試料採取で、試料由来の強いイオンシグナルが得られるが、塩由来のシグナルはほとんど現れない（塩によるサプレッション効果がない）。

「短針エレクトロスプレー」で生体組織の直接・低侵襲な質量分析を可能に

■ 医薬学分野、工学・農学・食品製造等への貢献

探針エレクトロスプレーでは、試料調製なしで、ほとんどあらゆる生体試料の直接測定が可能である。

図3にマウスの脳及び肝臓の切片を直接測定したマススペクトルを示す。数多くのイオンシグナルが一回の探針操作で得られた。先端曲率半径数10nm探針でも同様のマススペクトルが得られることから、以下のような応用展開が考えられる。

1. 生体組織の機能や疾患の予防・診断に役立つバイオマーカーの探索や、低侵襲生体試料分析への応用
2. μm以下の空間分解能をもつナノイメージング（バイオプシー、細胞など）
3. 生体反応（経時変化）追跡

4. 試料無調製で実時間その場分析可能: 医薬学分野に加え、工学・農学・食品製造等における分野の品質管理と迅速フィードバック (speaking sample approach)
5. フィールド対応可搬型探針エレクトロスプレー／質量分析装置への展開

生体組織直接測定

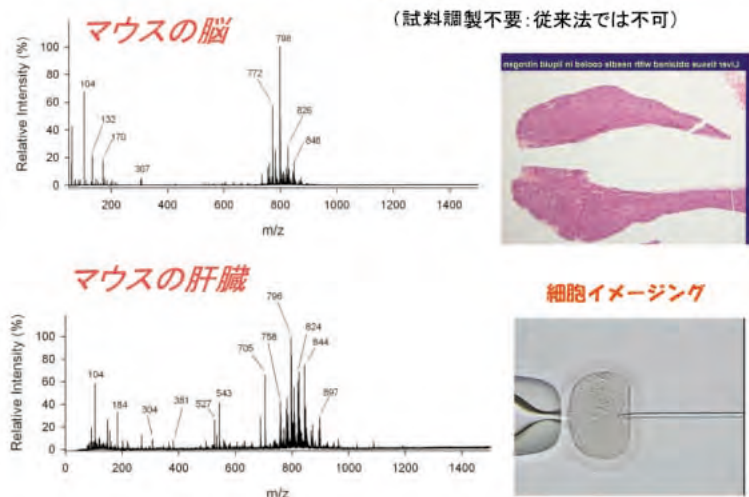


図3 マウスの脳、肝臓の測定結果

上記成果の科学技術的根拠

【出願特許】

1. PCT/JP2007/059438 (特願2006-135205)、「エレクトロスプレーによるイオン化方法および装置」、出願人：山梨大学

【発表論文等】

1. K. Hiraoka, K. Nishidate, K. Mori, D. Asakawa, S. Suzuki, "Development of probe electrospray using a solid needle", Rapid Commun. Mass Spectrom. 2007, 21, 3139-3144.

AFM探針評価試料の作製と ナノ材料の高精度形状計測

チームリーダー 一村信吾（独立行政法人産業技術総合研究所・理事）

Keyword

原子間力顕微鏡、探針、プローブ、プローブキャラクタライザ、CD計測

開発課題名 AFM探針形状評価技術の開発

■ 参画機関名：東京理科大学、(独)物質・材料研究機構、NTTアドバンステクノロジー(株)

■ 開発期間：平成17～20年度(予定)

課題概要

原子間力顕微鏡 (AFM) においては探針の先端形状のわずかな違いが測定結果 (観察画像) に大きな影響を与える。本開発では、先端形状評価用標準試料と評価技術の確立をめざす。化合物半導体成膜技術を応用して、5～100nmの凸凹周期構造と1nm精度の孤立構造を持つ標準試料を開発し、探針形状の精密測定を可能にする。さらに標準試料による形状補正アルゴリズムを開発して、AFMにおけるナノ測定の定量化、標準化に貢献する。

得られた開発成果の概要

■ 開発の背景／経緯

ナノテクノロジー、特にナノ構造体を産業技術に展開する上で、ナノ構造体の形態 (形状) 計測が可能な原子間力顕微鏡 (AFM) の活用が必須である。しかし、AFMでは、プローブ形状が含まれた情報として計測対象表面の三次元形状が画像化され、正確な表面形状の測定が容易ではない。そこで我々は、プローブによる形状誤差を取り除き、ナノ構造体の正確な形態評価を可能にする評価技術と評価用標準物質の開発を行った。

■ 開発の成果

プローブに由来する形状誤差には、プローブ形状そのものによるものと、プローブと試料の相互作用に基づくものが存在する。まずAFMのプローブ形状を測定するため、プローブと同等以下のサイズのナノ構造を標準試料として作成した。半導体超格子の断面をエッチングする方法を開発し、13種類の

櫛型間隙構造 (5nm～100nm)、5nmの薄板ナイフエッジ、30nmピッチ (12周期) の校正用グレーティングを持つ試料を作製した。その際ウエハーの張合せ技術を利用し、パターンが試料の中央に配置される形で試作した。その断面TEM画像とパターンの概略が図1である。

次に、プローブや試料の弾性変形による形状誤差を検出するために、プローブ先端が試料に接触する際のカンチレバーの非線形振動に由来する高調波を検出し、変形の少ない条件での観察可能な装置を開発した。プローブとの相互作用による形状誤差は、標準試料のAFM画像を測定する場合にも生じる。引力領域の制御では、プローブが基準構造から離れているためプローブは太く観察され、強い斥力の領域では過剰に細く観察される。この効果が、凸構造と凹構造で異なることを利用し、最適条件でプローブ形状を測定する方法を確立した。

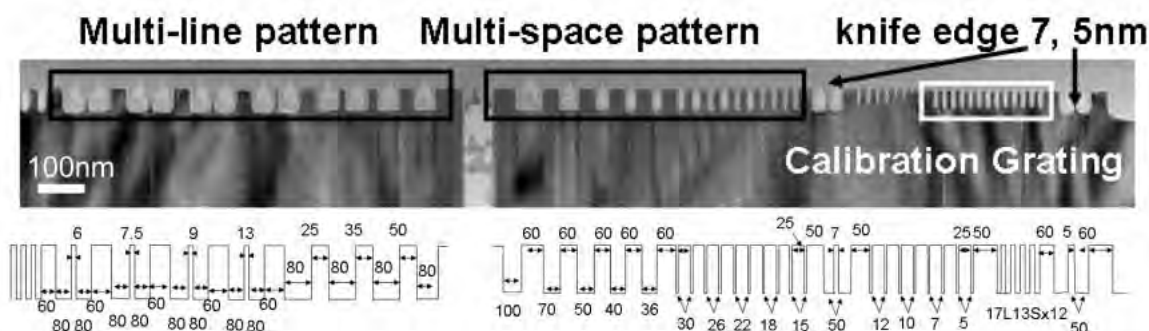
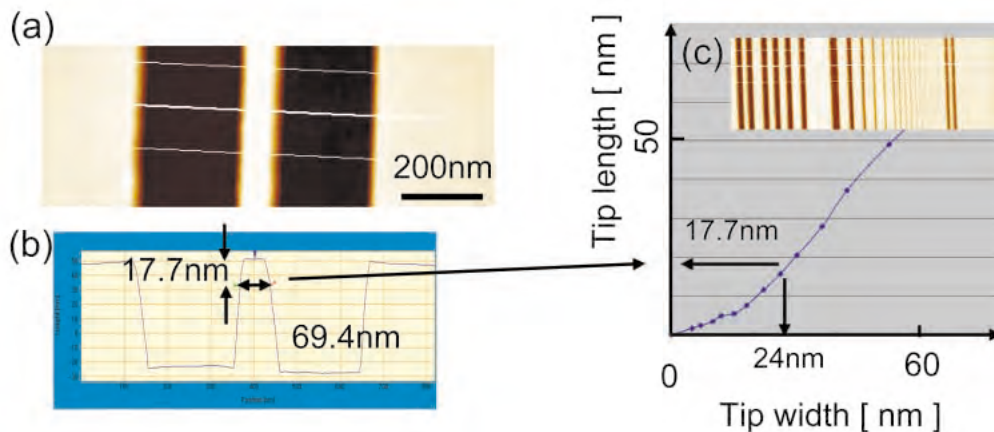


図1 上図は作成したプローブ評価用の標準試料の断面TEM画像。下図はパターンの概略 (単位はnm)

ナノ材料の幅を計測する場合には、横方向を弱い接触状態にする必要がある。AFMプローブが試料の側面で接触した場合の位相変化を用いる位相変化検出法を開発し、この測定条件を実現した。更にこの方法で測定した画像を、プローブ形状情報を用いて画像補正し、1nmの精度で形状の測定を可能にする技術を開発した。これら開発技術の総合評価のために、図2に示すNISTレーサブルな線幅(保証値:45.7nm±0.7nm)を計測した。見かけ線幅の測定値(69.4nm)から探針幅

(24.0nm)を差し引いて線幅を求めたところ、その値は45.4nmであり、線幅スタンダードの保証値と誤差の範囲で一致することを確認した。

さらに高精度にプローブ径を測定するために、櫛型構造にカーボンナノチューブを架橋させた試料の試作も行った。このタイプは、より高い精度でプローブ形状を計測する用途が期待される。



AFMプローブの形状評価方法を標準化して、ナノ材料計測の精密度、信頼性を向上

■新規ナノ材料開発や、生体関連試料などの精密観測技術開発への貢献

産業界で多用される振幅制御方式のダイナミックAFMにおいて、5~8nm径のカーボンナノチューブの形態を識別することができた[発表論文1]。この成果は、カーボンナノチューブを代表とする新規ナノ材料開発や、生体関連試料など柔らかい材料の精密観測技術開発に繋がるものとして期待される。

■半導体素子開発への貢献

CD-SEM(側長走査電子顕微鏡)に加えてAFMが半導体向けの測長に用いられ始めている。今回開発したブ

ローブ形状測定用試料では、加える力(又は力積)に依存した相互作用アーティファクトを含む、有効プローブ径を測定することが可能である。この利点を活かし、本研究で開発した標準試料等が、国内外の半導体ウエハー向けのAFMプローブやAFM装置の開発に使われ始めている[発表論文2]。

■国際標準の確立

本研究の成果で得られた原子間力顕微鏡のプローブのその場評価方法は、ISO国際標準として提案する計画であり、標準化を通じた成果の更なる普及が期待される。

上記成果の科学技術的根拠

【出願特許】

1. 特開2007-78679、「探針形状評価用標準試料」、出願人：(独)産業技術総合研究所 海外出願有(米国11/504015、ドイツ102006038148.3)

【発表論文等】

1. Chunmei Wang, Hiroshi Itoh, Yoshikazu Homma, Jieli Sun, Jun Hu, and Shingo Ichimura, "Geometric Characterization of Carbon Nanotubes by Atomic Force Microscopy in Conjunction with a Tip Characterizer", Jpn. J. Appl. Phys. Vol. 47, No. 7B, (2008) (in press.)
2. Hiroshi Itoh, Vladimir Ukraintsev, Max Ho, Sean Hand and Bernard Liu, "CDAFM Measurements of Lines and Spaces Ranging from 50nm to 5nm", SCANNING 2008, April 2008, NIST (USA).

細胞内における蛋白質複合体の挙動を直接捉えるための光学／電子顕微鏡基盤技術の開発

チームリーダー 片山栄作 (東京大学医科学研究所・教授)

Keyword

顕微鏡観察、3次元再構成、標識蛋白質、構造解析、構造差分検出法、精製用タグ、蛍光蛋白質

開発課題名 細胞内蛋白質統合検出システム

■ 参画機関名：工学院大学、順天堂大学、国立精神・神経センター、(独)産業技術総合研究所

■ 開発期間：平成17～20年度(予定)

課題概要

細胞内で機能している蛋白質分子構築の立体構造を高分解能で検出するための構造解析法を開発し、生命科学者の夢、「1分子の構造生物学」の実現を目指す。既に構築済みの急速凍結レプリカ電子顕微鏡画像からの3次元再構成法を発展させ、さまざまな条件における生体試料の立体構造解析を可能にする。また、高精度、多機能の特異的標識法などを組み合わせた統合検出システムにより、一般の研究者が通常の機器を用いて生体分子構築の高分解能構造情報を得ることが可能となる。

得られた開発成果の概要

■ 開発の背景／経緯

われわれは、生きた細胞の動態をそのまま捉えられる光学顕微鏡法と、高分解能で個々の分子の直接画像が得られる電子顕微鏡法の利点を組み合わせ、細胞や分子構築の構造変化の時系列を記録しながらある一瞬に固定し、ほぼ同一の視野を電子顕微鏡で観察する手法を開発している。

■ 開発の成果

まず、「アポダイズド位相差光学系」を開発した。これは既に市販の顕微鏡に採用され、好評を博している。並行して、蛍光

および特徴的な棒状構造により顕微鏡下で認識される標識を開発した。この標識は、蛋白質の精製に便利なアフィニティタグを内包するため、局在部位を確認した対象やそれを含む分子構築をそのまま高純度に精製できる。これまで膜蛋白質と細胞骨格の研究に使用しているが、薬物などの受容体の探索への応用も可能であろう。

急速凍結した生体試料中では対象の立体構造が保たれ、同一視野の連続傾斜電子顕微鏡像を撮影すれば任意の対象の3次元構造を再構成できる。われわれは従来の逆投影法とは全く異なる新たな再構成法を開発して電子線トモグラフィの最大の難点であるゴースト像の出現を完全に回避することに成功

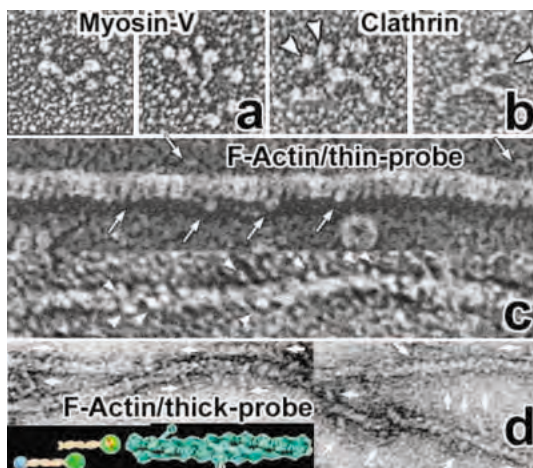


図1 蛍光／電子顕微鏡兼用の標識モジュール融合蛋白質の例
標識先端の球状部位はGFPなどの蛍光蛋白質で構成され、蛍光顕微鏡を用いて明瞭に観察できる。

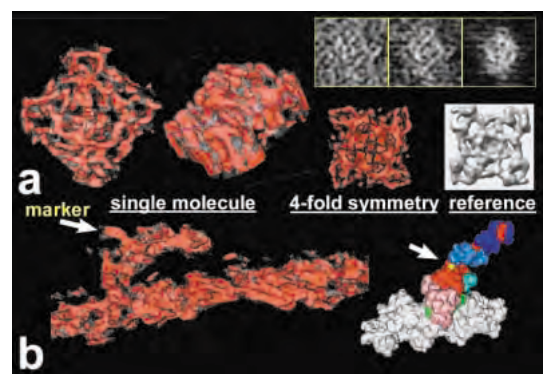


図2 ネガティブ染色した蛋白質1分子の像から新たなトモグラフィ法により再構成した例
a：リアノジン受容体、b：アクトSI複合体。矢印はN端の棒状標識。

した。また、従来法よりはるかに少数の傾斜画像から高精度の再構成が可能となった。このソフトウェアは既に商品化した。より広範囲の材料や試料作成法にも対処できるよう、さらに改良中である。急速凍結レプリカ試料の電子顕微鏡像は極めてコントラストが高く、蛋白質表面の凹凸を直接検出することが可能である。その特長を生かし、視野中の蛋白質1分子の画像をその原子モデルから作成した多数のシミュレーション画像と

定量的に比較してそれらの異同を検出し、特定の粒子の向きやコンフォメーションを決定する「構造差分検出法」を開発した。この手法においては「回転式モルフォロジー・フィルター」による画像処理が重要な役割を果たすが、画像中に含まれる微妙な形態情報を抽出して分かりやすく提示する「モルフォロジー処理」は、医学・生命科学に留まらず、物理学や天文学など一般の科学画像にも広く適用できる優れた汎用手法である。

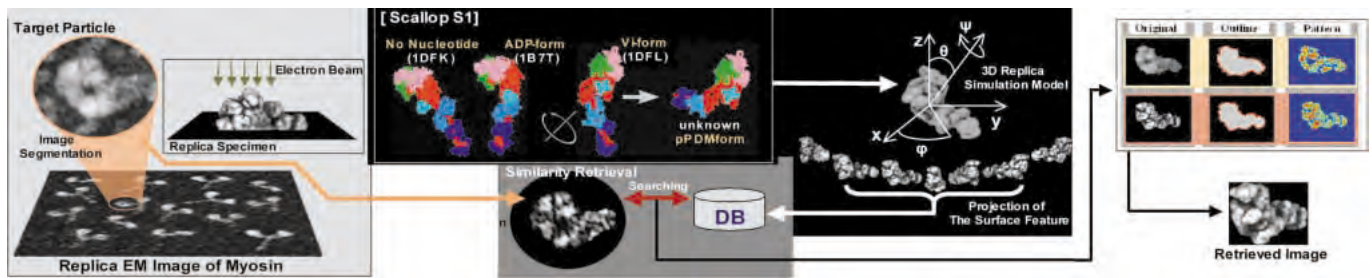


図3 構造差分検出法の概要
急速凍結フリーズ・レプリカ電子顕微鏡法で観察される蛋白質分子表面の凹凸を、その3次元空間内のあらゆる方向に回転した原子モデルと比較照合し、最も類似度の高いものを探すことにより、その分子のコンフォメーションと投影方向を決定する。

細胞内における蛋白質複合体の立体構築の観察を可能に

■ 生命科学研究への貢献

アポダイズド位相差光学系は(株)ニコンの位相差顕微鏡シリーズの一つとして、また電子線トモグラフィのソフトウェアは(株)日立ハイテクノロジーズの透過電子顕微鏡のオプションとして製品化された。われわれの要素技術は、生命科学の新たな解析手法として有用である。

■ 「分子モーター」の解析への適用

構造変化が非常に大きくその動きも確率的で、従来の解析法では対処が困難であった「分子モーター」の作動機構を探るため、実際に滑り運動中のアクトミオシンの画像に上記の「構造差分解析法」を適用した結果、反応中

間体とみられる新たな構造を見出した。この構造を想定すればこれまで謎であったさまざまな現象を合理的に説明でき、その構造は実際の滑り運動において重要な役割を果たすものと想定される。

■ 医学・生命科学の研究への貢献

類似の目標を目指す要素技術も最近いくつか提案されたが、われわれのように生命現象に関わる蛋白質分子の構造解析まで目標に含めた例はない。個々の手法や装置はいずれもユニークで、単独でも非常に性能の良いツールである。全ての要素が完成すれば、医学・生命科学の研究に使える強力な統合システムとなるであろう。

上記成果の科学技術的根拠

【出願特許】

1. 国際公開番号 W02006/062/32、「立体画像再構成法装置、立体画像再構成方法及び立体画像再構成プログラム」、出願人：東京大学、(株)東京大学 TLO
2. 特開 2006-343207、「顕微鏡解析用プローブ及び顕微鏡解析方法」、出願人：東京大学
3. 国際公開番号 W02008/069232、「回転式モルフォロジー・フィルター及びそれを用いた画像処理法」、出願人：東京大学
4. 特願 2006-332530、「分子モジュール」、出願人：東京大学、順天堂大学

【発表論文等】

1. Kimori Y., Oguchi Y., Ichise N., Baba N. and Katayama E. "A procedure to analyze surface profiles of the protein molecules visualized by quick-freeze deep-etch replica electron microscopy", Ultramicroscopy, 107, 25-39. (2007)
2. Baba N. and Katayama E. "A novel "ghost"-free tomographic image reconstruction method applicable to rotary-shadowed replica specimens", Ultramicroscopy, 108, 239-255. (2008)
3. Noguchi T. Q. P., Kanzaki N., Ueno H., Hirose K. and Uyeda T. Q. P. "A novel system for expressing toxic actin mutants in Dictyostelium and purification and characterization of a dominant lethal yeast actin mutant", J. Biol. Chem. 282, 27721-27727. (2007)

Keyword

マルチプローブ顕微鏡、ナノ電気伝導、カーボンナノチューブ探針

開発課題名 4探針STMの制御系および多機能ナノチューブ探針の開発

■ 参画機関名：大阪大学、(株)ユニソク

■ 開発期間：平成16～18年度

課題概要

走査トンネル顕微鏡 (STM) に4本の探針を組み込み、お互いの位置関係を認識しながら独立に駆動して電気計測を可能とする「4探針STM制御系」、および金属層や誘電体層で被覆して多様な機能をもたせた「被覆型カーボンナノチューブ探針」を開発する。これにより次世代ナノテクノロジーのためのナノスケール電気計測法として「4探針STM法」を確立し、さらに今までにない画期的な「グリーン関数STM法」を実現する。

得られた開発成果の概要

■ 開発の背景／経緯

ナノメータスケールの構造体の計測のため走査トンネル顕微鏡が用いられるが、1つ探針を有する場合、形状等は計測できるが、その電気伝導特性の直接的な計測は不可能である。このため我々は、4本の探針を備えた走査トンネル顕微鏡 (STM) 装置を開発し、ナノメータスケールの構造体の電気伝導特性の計測を可能とする。

■ 開発の成果

1台のコントローラで4本の探針を有機的・統合的に駆動・制御する (図1)。そのために、(1) 探針位置を観察する走査電子顕微鏡 (SEM) とSTMの統合コントローラ、(2) 吸収電流像による各探針位置の自動認識法、(3) 複数の測定モード (STM測定、グリーン関数測定、4探針電気伝導測定) を切り替えられるプリアンプ、などを開発した。また、アスペクト比の高い導電

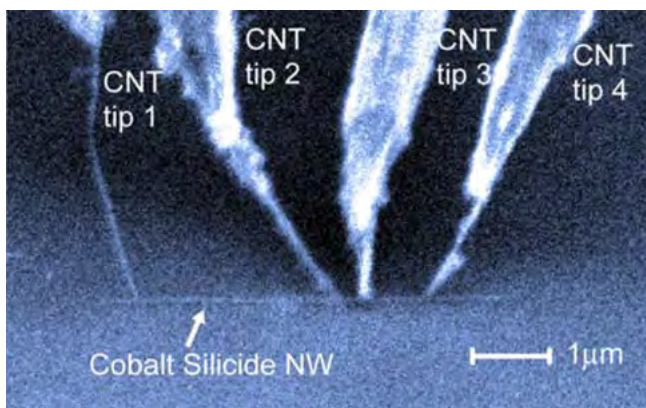


図1 4本のPtIr被覆CNT探針による電気伝導計測

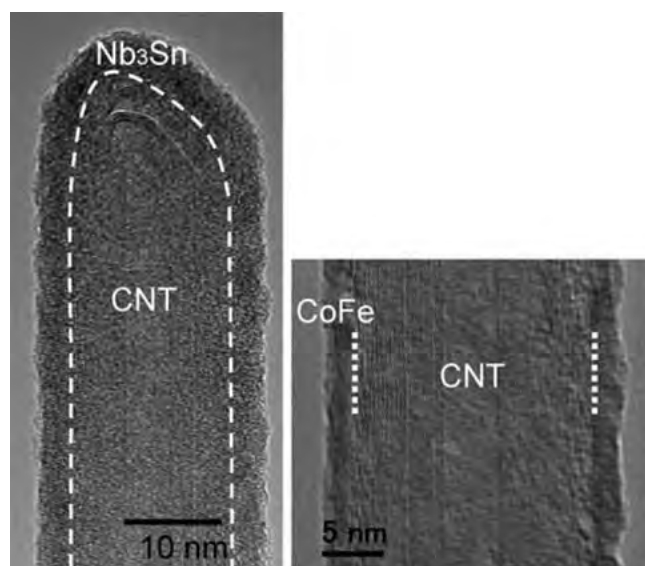


図2 さまざまな金属で被覆したCNT探針のTEM像

性カーボンナノチューブ (CNT) 探針も開発した。導電性および機械的耐久性を確保するため、パルスレーザー蒸着法によって探針全体を金属被覆する技術を開発した (図2)。これにより、探針間隔を20nm程度まで近づけて電気伝導度測定が可能となった。この装置は、ナノメートルスケールのデバイスやナノワイヤ、量子ドット、表面原子層、DNA分子、高分子膜や鎖、な

どの電気伝導特性の計測に汎用的に利用できるため、ナノサイエンス・ナノテクノロジーに重要な計測装置となる。また、複数本の探針によるSTS (走査トンネル分光) 計測を行えば、今までに不可能だったグリーン関数の直接計測も可能となり、電子波動関数の伝播や寿命に関する情報が得られる。

4本のカーボンナノチューブ探針によって半導体集積回路の評価などを可能に

この装置は下記の計測ニーズに貢献でき、研究用の試作器としてではあるが既に年間数千台販売されている。

■半導体産業の研究開発・品質管理の現場への寄与

現在、半導体産業の研究開発・品質管理の現場において、半導体集積回路の特性評価・不良箇所の解析等のために、プローバーという装置が広く用いられている。それは、複数本の金属探針をSEMまたは光学顕微鏡観察しながら集積回路の特定の箇所に接触させて電気信号を検出する装置である。デバイスのサイズがナノメートル領域まで小さくなると、現状のプローバーの分解能では不十分となり、STMの原子レベルの探針位置制御および極細な導電性探針が必要となる。金属被覆した導電性CNTを装着した本4探針STM装置は、まさにその性能を有しており、このニーズに貢献できる。

■ナノエレクトロニクス・生物物理学研究への寄与

各種ナノワイヤ、高分子鎖、DNA分子、量子ドット、超格子原子層などは、ナノエレクトロニクスまたは分子エレクトロニクスでのデバイス・コンポーネントとして利用されようとしているが、それらナノメートルスケール構造体の電気伝導特性の評価のために本4探針STM装置がすでに有効活用されている。また、SEMではなく、光学顕微鏡を

用いて大気中・液中で4探針STMを稼働させれば、神経細胞など生体試料の電気特性の測定にも利用できる。

■実験物理学への寄与

(1) ナノ電子輸送物理への寄与

電子波長程度 (サブミクロン・スケール) の構造体の電子輸送現象を扱う「メソスコピック物理」をさらに進化させ、ナノメートル・スケール構造体の電子輸送物理の計測手法として不可欠な実験装置となる。リソグラフィ技術に依らずに、複数本の探針を電極として利用できるため、本装置は汎用性が極めて高いと言える。電子のコヒーレンス長以内で複数本の探針でキャリアの入出力を行えるので、キャリアの干渉効果、多体効果、量子もつれ状態などの研究に有用である。

(2) グリーン関数の実空間マッピングへの寄与

単一探針STM装置では、個々の原子や分子を直接観察できただけでなく、電子波動関数を可視化することができ、物理学に大きなインパクトを与えた。本多探針STMでは、さらに進んで、電子波動関数の伝播を記述するグリーン関数の可視化が可能であることが理論的に予言されている。それを実現した例は未だ無いが、それが実現すれば、実験物理学史上、極めて大きな学問的なインパクトを与えることは間違いない。

上記成果の科学技術的根拠

【出願特許】

1. 特願 2007-039718、「プローブの位置決め装置」、出願人：東京大学、(株)ユニソク

【発表論文等】

1. S. Yoshimoto, Y. Murata, K. Kubo, K. Tomita, K. Motoyoshi, T. Kimura, H. Okino, R. Hobara, I. Matsuda, S. Honda, M. Katayama, and S. Hasegawa: "Four-Point Probe Resistance Measurements Using PtIr-Coated Carbon Nanotube Tips", Nano Letters 7, 956 (2007).
2. R. Hobara, N. Nagamura, S. Hasegawa, I. Matsuda, Y. Yamamoto, K. Ishikawa, and T. Nagamura: "Variable-Temperature Independently-Driven Four-Tip Scanning Tunneling Microscope", Review of Scientific Instruments 78, 053705 (2007).
3. H. Konishi, Y. Murata, W. Wongwiriyanpan, M. Kishida, K. Tomita, K. Motoyoshi, S. Honda, and M. Katayama, S. Yoshimoto, K. Kubo, R. Hobara, I. Matsuda, and S. Hasegawa, M. Yoshimura, J.-G. Lee and H. Mori: "High-yield synthesis of conductive carbon nanotube tips for multiprobe scanning tunneling microscope", Review of Scientific Instruments 78, 013703 (2007).

新型スピン偏極電子源により従来型に比べて 1000倍のビーム輝度、3倍のスピン偏極度を達成

チームリーダー 中西 彊 (名古屋大学大学院理学研究科・教授)

Keyword スピン偏極電子源、輝度、偏極度、投影型表面電子顕微鏡(LEEM)

開発課題名 スピン偏極電子源

■ 参画機関名：大阪電気通信大学

■ 開発期間：平成17～20年度(予定)

課題概要

強く絞りこんだ円偏光レーザー光を、GaAs-GaAsP歪み超格子結晶薄膜に照射し、特定のスピン状態にある価電子のみを伝導帯へ励起する方法により、高偏極度並びに高輝度・大電流をもったスピン偏極電子源を開発する。これを用いて電子顕微鏡によるナノ磁区構造の実時間観察などを可能にする。

得られた開発成果の概要

■ 開発の背景／経緯

電子はスピン(自転による角運動量)を持っているため、厳密には右巻きと左巻きの2つの種類に分かれる。普通の物質では2種の個数差が小さくスピン効果は目立たないが、磁性体などでは大きな差となって現れる。磁石の最小単位はスピン磁気モーメントで、N極やS極の向きもスピンの向きで決まる。我々が開発しているのは、この電子スピンの右巻きと左巻きの比率(偏極度)を人工的にコントロールできる偏極ビーム(電子源)である。この偏極電子ビームを用いると、微小なスピン効果も観測可能となり、磁性体のマイクロな表面磁区構造や半導体のバンド構造のスピン依存性を解析することが可能となる。

■ 開発の成果

我々は、この偏極電子ビーム源の輝度を画期的に向上させることに成功した。図1のようにレーザー光(波長 $0.78\mu\text{m}$)をGaAs系フォトカソードの裏面から入射し、焦点位置で生成した偏極電子ビームを前面から放出させて加速する機構を採用した(特許1)。電子源のサイズを $1.3\mu\text{m}$ まで小さくできた

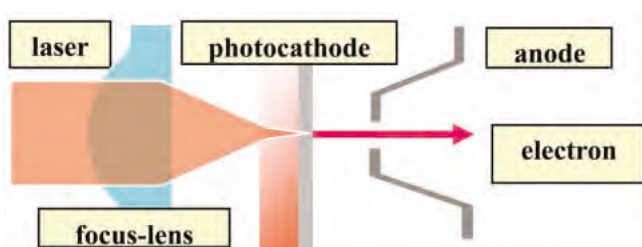


図1 透過光吸収フォトカソード型スピン偏極電子源

ことが、従来型に比べて1000倍も高い輝度を実現できた決め手である。このフォトカソード結晶構造は、図2のように、レーザー光を透過させるGaP基板とGaAs-GaAsPバッファ層

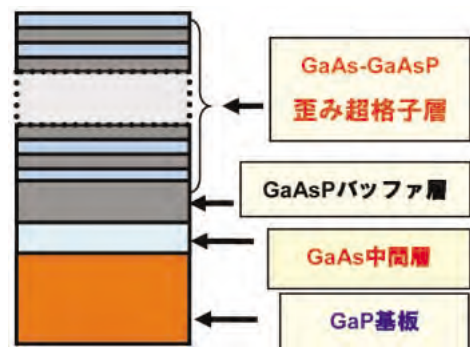


図2 透過光吸収型フォトカソード

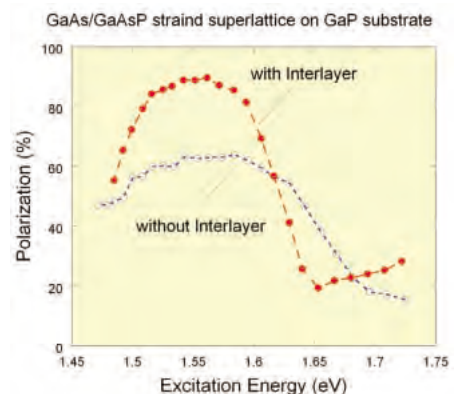


図3 スピン偏極度90%を達成

の上に、偏極電子の生成を担う歪みGaAs-GaAsP超格子(厚さ0.1 μm)薄膜層を積み上げたものである。この電子ビームの偏極度のスペクトルを観察すると、図3のようになった。**GaAs中間層を挿入して、バッファ層の歪みを圧縮性から引張り性に変えたことにより、ピーク偏極度90%が達成できた**

ことがわかる(特許2)。

透過型偏極電子源の性能を市販品と比較したのが表1である。市販品はレーザー前面入射方式で集光スポットが大きいために輝度が高くできず、古いGaAsフォトカソードを用いているので偏極度も低い。

電子源タイプ	電子源サイズ(μm)	ビーム輝度($\text{A}/\text{m}^2/\text{sr}/\text{V}$)	スピン偏極度(%)
透過型	1~2	$\sim 10^7$	~ 90
従来型(市販品)	>100	$\sim 10^4$	~ 30

表1 従来型偏極電子源に比べて、偏極度は3倍、輝度は1000倍を達成

物質の電子スピン効果を高精度に観測し、ハードディスク開発などに貢献

■コンピューターのハードディスクの高性能化への期待

上記の画期的性能を持つ我々の電子源が活躍する場として、多いに期待されるのがスピン低速電子顕微鏡(SPLEEM)への応用である。コンピューターのハードディスクもスピンの向きを揃えた磁区を用いており、**その高性能化には基板上に形成するスピン磁区構造の変化をナノスケールでリアルタイム観測できる装置が必要である**。SPLEEM装置に本電子源を搭載し、偏極電子ビームを磁性薄膜に入射して、反射してきた電子ビームのイメージ像を観察すると、図4のように、ビームと試料のスピながなす角度によって全く違ったコントラスト像が観測できる。我々の新型偏極電子源を**世界に先駆けて応用することにより、従来は不可能であったリアルタイムで磁区形成**

過程を観察できるSPLEEM装置を完成させる研究が現在進行中である。

■スピン物理学研究への寄与

スピンは磁性体に限らず多くの物質の性質を決定する重要な役割を担っているが、**高性能化された偏極電子ビームを用いると今まで観測不可能であったスピン物性を調べることができる**。スピン逆光電子分光学がその一例である。また、偏極電子ビームをリニアコライダーなどの**高エネルギー加速器**に应用すると、素粒子理論が予言する**宇宙開闢の謎に迫る超対称性粒子など多くの未知の基本粒子の発見**に役立つと考えられている。素粒子の間に働く4つの基本的な力の一つである弱い力は、左巻きの電子には働くけれど右巻きの電子には全く働かないという不思議な性質が利用できるからである。

自然界にスピンの関与する現象は普遍的に存在するにもかかわらずその効果を見るのは簡単ではなかったが、我々のスピン偏極電子ビームを応用すれば、1eVの低エネルギー域から1TeVの高エネルギー域までスピン現象の解明を目指すあらゆる実験に対して確かな前進をもたらすと考えられる。

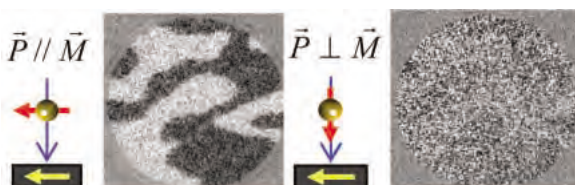


図4 SPLEEMによる磁区観測

上記成果の科学技術的根拠

【出願特許】

- 特開 2007-258119、「スピン偏極電子発生装置」、出願人：名古屋大学
- 特願 2008-079292、「スピン偏極電子源」、出願人：名古屋大学、大同特殊鋼(株)、大同工業大学

【発表論文等】

- Naoto Yamamoto, Tsutomu Nakanishi, Atsushi Mano, Hideaki Nakagawa, 他12名, "High brightness and high polarization electron source using transmission photocathode with GaAs-GaAsP superlattice layer", Journal of Applied Physics vol.103, No. 6 (2008), 064905
- Xiuguang Jin, Naoto Yamamoto, Yasuhide Nakagawa, Atsushi Mano, 他11名, "Super-high brightness and high spin-polarization photocathode", Applied Physics Express Vol. 1 (2008), No. 4, Article No.: 045002

高温塑性変形による 単色化X線集光素子の実現

チームリーダー 中嶋一雄 (東北大学金属材料研究所・所長)

Keyword

X線集光回折結晶、高温塑性加工

開発課題名 高効率回折・分光のための精密点集光結晶の実用化

■ 参画機関名：京都大学

■ 開発期間：平成18～20年度(予定)

課題概要

本課題ではシリコン、ゲルマニウム結晶の高温塑性変形を利用した精密な高温加圧加工技術を開発し、それに最適化された光学系を設計することによってX線光学基幹要素としての点集光結晶レンズの劇的な性能向上を実証する。具体的にはこれまでの基礎研究から明らかになってきた結晶の高温加工・成長と高温変形原理に関する知見を発展させることにより、集光取込角が0.05sr(全反射コンフォーカルミラーの1.5桁上)の実現につながる点集光2次元集光結晶レンズの作成技術を確立する。

得られた開発成果の概要

■ 開発の背景／経緯

材料開発におけるプロセスならびに物質開発研究の現場では、製造した物質の迅速かつ高精度な同定評価のため、X線分析装置の利用が不可欠である。我々は、X線分析装置のための要素技術、「X線集光素子」の開発を行っている。従来塑性加工による形状制御が困難であると考えられてきた半導体結晶を、融点に近い高温で塑性変形することにより、結晶表面を鏡面状態に保ったままで、3次元的に自在の形状に変形が可能であることを見出し、これをX線集光回折結晶の実現に利用することを目的とした。

■ 開発の成果

X線の回折現象を集光・分光に利用する場合には、加工結晶の結晶性の制御が塑性加工の精度と並び、重要な課題となる。この、(1)曲率半径の小さな加工をすることと、(2)結晶性はX線回折性能を劣化させない程度に制御することという、相反する二つの要求を両立・バランスさせることができる高温精密塑性加工法の確立が技術的な課題である。従来は結晶性を大幅に損なうことなくSiやGe半導体結晶に大変形を施す(曲率半径を小さくする)ことが困難であった。本開発では回折結晶に要求される加工精度と単結晶の変形機構からみた変形条件との総合的な検討を行うことにより、1次元あるいは2次元曲率をもつ回折集光結晶に加工し得ることが明らかとなった。図1は、本開発において得られた塑性変形結晶のX線回折によって得られた加工精度の評価結果である。円筒状あるいは球殻

状に変形した単結晶ウエハが広い角度範囲で設計どおりの結晶格子面の曲率を実現していることを実証した。また、結晶の各部分でおこるX線回折の鋭さ(回折半値幅)はグラファイトなどの従来型湾曲結晶の示す半値幅と比べてきわめて狭いことが実証された。図1で示される測定結果は、本手法で加工した結晶の利用により、通常のX線発生装置における回折実験での

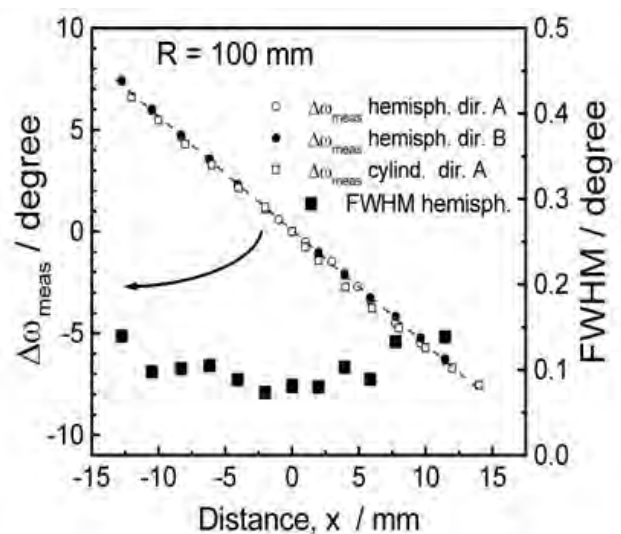


図1 曲率半径10cmで変形した円筒および球殻状SiのX線回折による曲率精度と結晶性(半値幅)の分布の測定結果。横軸は変形結晶中の位置。広い角度範囲にわたって一樣な曲率で結晶格子面が湾曲していることがわかる。

利用に必要な角度精度と同程度の分解能を維持したままで、利用可能なX線の見込み角の範囲を1桁以上向上させることができることを示している。集光結晶の重要性は、X線が発生した後、距離が離れるほど発散するX線を、試料上あるいは検出器上に収束させることで、測定精度を損なわずに強いX線強度を得られる点にある。

上記のように、本方法によれば革新的な性能をもつ高効率集光結晶が実現可能であることが示されたが、実用機材への実装を考えた場合には単純な円筒や球殻に限らず、回折条件や装置の幾何学的な配置に対応した任意形状への高精度加工と結晶性の両立を実現する必要がある。このような加工の例として点集光回折結晶の実証を試みた。図2はその実現例である。点集光の条件を満たす結晶においては、結晶表面の曲率と結晶格子面の曲率が異なる曲面を作る必要がある。微小焦点X線源から発生したX線が集光結晶位置近傍 (L_1) では約2cmのビームに広がっており、焦点位置 (L_2) では再度2mm弱のビームに収束していることが確認できた。

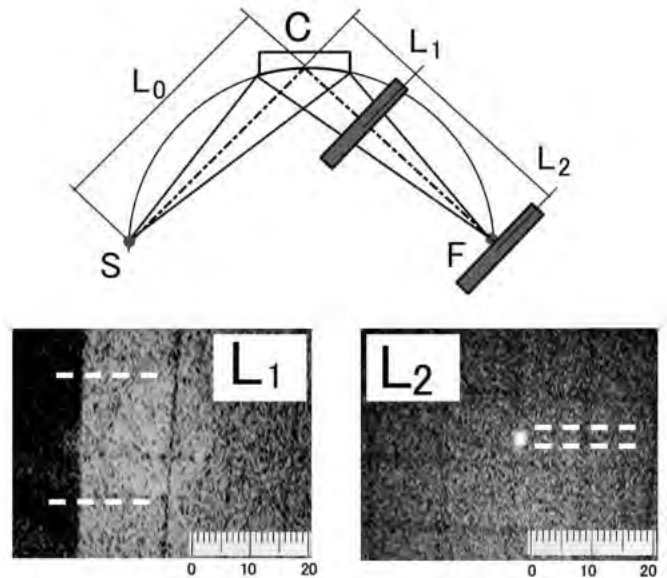


図2 微小焦点X線源 (S) から発生したX線が本開発集光結晶 (C) で回折され、CuK α 特性X線が焦点位置 (L_2) で一点に収束する様子の蛍光スクリーンによる観察結果。

材料開発等の現場で多用されるX線分析装置の基幹技術

■ 材料開発現場への貢献

我々の開発したX線集光素子は、主に材料開発におけるプロセスならびに物質開発研究の現場に貢献する。材料開発現場などでは、製造した物質の迅速かつ高精度な同定評価および研究開発へのフィードバックが常時求められている。これが高出力（強力）X線発生装置や放射光が材料開発の必須ツールとなっている理由である。中でも粉末X線解析やX線小角／散漫散乱測定、蛍光X線解析などの評価手法は、合成・プロセスごとに頻繁な測定と即時のフィードバックがルーチンとして求められており、本要素技術の応用が期待できる。

この分野での測定の迅速化のためには、従来はX線発生源の高出力化、検出器の2次元化等が図られているが、発生装置の高出力化では装置の大型化や高価格化、検出器の2次元化では維持管理や解析手法の複雑化、検出器の著しい高価格化などが課題となっていた。我々が実現しようとしている技術は、X線発生装置から発生したX線の使用効率（利用可能立体角）を、装置本体の性能を大きく変えることなく、最終的に1桁向上させる。物質やプロセスの開発での効率を左右する「迅速、高感度／高精度評価」を開発の現場で実現するための強力な手段として、研究開発への大きな貢献を可能にすると考える。

上記成果の科学技術的根拠

【発表論文等】

1. Nakajima, K. *et al.*, Nature Materials, 4(2005), 47-50.
2. Okuda, H. *et al.*, J. Appl.Cryst., 41(2008), 798-799.

世界最小サンプル量を扱う 高感度高分解能固体NMRプローブ

チームリーダー 山内一夫（東京農工大学大学院共生科学技術研究院・助教）

Keyword

固体NMR、プローブ（検出器）、マイクロコイル、マイクロ試料管

開発課題名 超微量用固体NMRプローブの開発

■ 参画機関名：なし

■ 開発期間：平成16～19年度

課題概要

超微量のサンプルについて、固体NMR観測を可能とする、微量サンプル用のマイクロコイルプローブを開発する。固体NMRは一般的に測定感度が低いため多量のサンプルを必要とし、現在ミリグラム以下の微量の試料についてはNMRが適用できていない。マイクロコイルプローブの製作および、新しいサンプル調整技術などを開発し、ナノグラム単位の微量試料のNMR観測を実現する。

得られた開発成果の概要

■ 開発の背景／経緯

核磁気共鳴法（NMR）は分析化学において頻繁に用いられる機器の一つで、非常に重要な情報を多く与えることができる。しかしながら、その感度が他の分析機器に比べ低いことが問題であった。特に、固体NMRにおいては数十ミリグラムから百ミリグラム程度の試料が必要とされていた。そこで、今までにNMRスペクトルが得られなかった微量試料の測定を可能とするプローブの開発を行った。

■ 開発の成果

開発されたプローブの全景を図1に示す。このプローブは通常のNMR装置に装着可能な形状およびサイズになっている。そのため、新たにNMR装置を購入しなくても現在使用の装置で本プローブを使用することにより、微量試料の高感度スペクトルが得られるというコスト面でも有利な開発品となっている。

本プローブの中核を成す開発技術は「NMRマイクロコイルを用いた検出システム」と「固体NMR用マイクロ試料管」である。今までのプローブでは、検出コイルおよび試料管は大きなサイズで、それぞれ離れた場所に設置されており、少量試料には効率が悪い状態であった。これは固体NMRの試料は通常1秒間に数千回転以上の高速回転を行い高分解能化スペクトルを得るために、機械的な機構を優先したためであった。本開発では検出システムを微小化し試料に対して極近に設置することができるように設計・製作を行った。さらに検出コイルに呼応して、プローブの高周波回路も新たに設計製作を行った。

これらはすべてNMRの強磁場中で正常に働く素材で構成

されている。これにより、微小の検出器が用いられる本プローブでも通常の固体NMRと同じパルスプログラムが使用できるようにした。また、試料管についても固体NMRでは世界でも最も細く高速回転ができる図2のような試料管を製作した。素材



図1 開発した高感度高分解能固体NMRプローブ

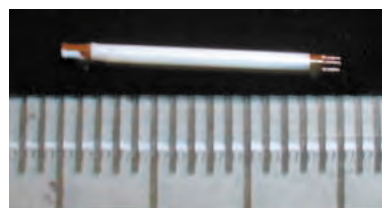


図2 固体NMRプローブ用微量試料管（サンプル管の直径1mm）

や加工技術についても検討を行い、NMRのバックグラウンド信号が出ることが少ない素材で精密加工を行い、高速回転が可能な試料管を完成した。

これらの基本的技術を利用し、いくつかのプロトタイプ製の

作を行ってきた。それに関わる特許、およびノウハウとして蓄積された事項は、現在販売が予定されている分析機器会社へ技術移転を行っている。製作コスト面での改善の後、数年後に販売の予定である。

“大量のサンプルを必要とする”というNMRの弱点を克服し、医薬品開発などでの応用範囲を拡大

この開発品はNMRの検出器を微量試料に対して高感度化させたプローブであるので、今までの固体NMRから得られる情報は基本的にすべて得られる。唯一違う点は、測定従来に比べて微量で測定ができることであり、他の分析法では十分な情報が得られなかった微量試料へ、固体NMRの特徴である非破壊・あるがままの分子構造およびその立体構造が得られるという利点が生かされた分析が可能となる。

■微量試料解析への応用

微量しか得られない生体物質の構造解析、電子材料表面などに含まれる微量高分子など多くの分野で本開発品は活用することができる。

■医薬品開発への貢献

例として、図3に、結晶多系を持つ医薬品を挙げる。利尿剤薬のプロセמיד(図3a)は複数の結晶を形成するがマイナーな結晶系の試料は今までNMRが測定できるほど多量に作製できなかった。ここで、本開発プローブを使用することにより従来に比べ微量でスペクトルが測定できるため図3bのように1mg以下しか得られない結晶系であってもNMRスペクトルの測定が可能となった。スペクトルを比較すると違った結晶系に起因するピーク位置が観測され、結晶の同定に利用することができるようになった。

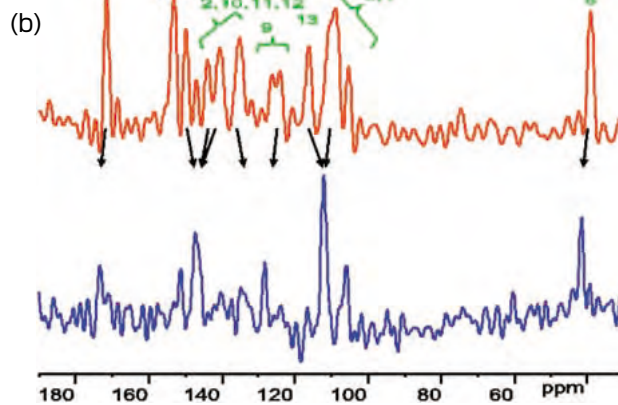
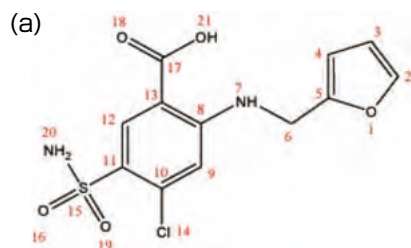


図3 (a) 利尿剤薬であるプロセמידの構造式と (b) 結晶多系のI型(赤)およびIV型(青)のスペクトルと各ピークの帰属(サンプル提供：(株)三菱化学科学技術研究センター)。両サンプルとも1mg以下の試料を用いて約4000回の積算で結晶系の違いが化学シフトの違いとして観測されている。

上記成果の科学技術的根拠

【出願特許】

1. 国際公開番号 WO2006/057082、「固体磁気共鳴装置マジック角高速回転法用試料管、及び、それを用いた核磁気共鳴スペクトルの測定方法」：“SAMPLE TUBE FOR SOLID-STATE NUCLEAR MAGNETIC RESONANCE APPARATUS MAGIC ANGLE HIGH-SPEED ROTATION METHOD AND METHOD FOR MEASURING NUCLEAR MAGNETIC RESONANCE ABSORPTION SPECTRUM EMPLOYING IT”、出願人：東京農工大学

【発表論文等】

1. Yamauchi, K., Imada, T., Asakura, T. "Use of Microcoil Probehead for Determination of the Structure of Oriented Silk Fibers by Solid-State NMR", *J. Phys. Chem. B* 2005, 109, 17689-17692.
2. Yamauchi, K., Asakura, T. "Development of MicroMAS NMR probehead for mass-limited solid state samples", *Chemistry Letters* 2006, 35, 426-427.

疎水性イオン液体を用いる 高精度高安定塩橋の開発

チームリーダー 垣内 隆 (京都大学大学院工学研究科・教授)

Keyword

塩橋、イオン液体、ポテンシオメトリー、pH計測、液間電位差、参照電極

開発課題名 高精度高安定pH計測用イオン液体塩橋の開発

■参画機関名：(株)堀場製作所

■開発期間：平成17～19年度

課題概要

本技術は新たな疎水性イオン液体を塩橋に用いることにより高精度高安定なpHメーターを実現するものである。従来のKClに替わる、有機系イオンコンプレックス化合物からなる疎水性イオン液体を開発し、低揮発性かつ優れた電気化学的特性を持つイオン液体の特性を活かし、メンテナンスフリーで安定したpH精密計測を可能とする技術を開発する。更に電極の微小化によるマイクロセンシングデバイスに道を開くことを目的とする。

得られた開発成果の概要

■開発の背景／経緯

我々は、高精度高安定なpHメーターを実現するため、被験溶液との接触部位として新規の「イオン液体塩橋」を開発している。もっとも広範に用いられているpHメーターでは、ガラス電極によるポテンシオメトリーに基礎をおいているが、この測定法には本質的な問題点がある。それは、参照電極と被験溶液との液間電位差である。この液間電位差の変動を抑えるためにこれまでに用いられてきたほとんど唯一の方法は塩化カリウム (KCl) などの濃厚塩溶液を用いる塩橋による液間電位差の動的な低減であった。しかしこの方法では、雨水など低イオン強度の試料の正確なpH測定が困難であることに加え、

KClの漏出による試料の汚染および参照電極の劣化などのKClを用いる限り避けがたい問題点がある。

■開発の成果

疎水性イオン液体を塩橋として用いることにより、原理的に新しい方法で、KClなど濃厚塩溶液を用いる塩橋では避けがたい問題点の解決を図ることが出来ることを実証した。また、長期間安定にpHの精密計測を実施しうる技術的基盤を確立し、参照電極の微小化によるマイクロセンシングデバイスの開発に道を開いた。図1は1-octyl-3-methyl-imidazolium bis (trifluoromethyl-sulfonyl) imide (C8mimC1C1N)ゲルをpH測定用の参照電極複合型ガラス電極に組込んだ例で



図1 pH測定用の参照電極複合型ガラス組込ゲル化C8mimC1C1N塩橋

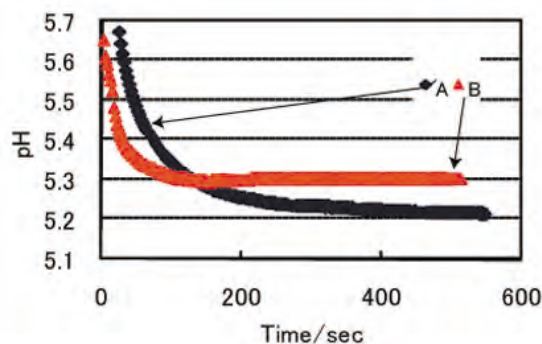


図2 模擬酸性雨に対する参照電極の応答
A：KCl型塩橋、B：イオン液体型塩橋

ある。図2は模擬酸性雨に対するイオン液体塩橋の応答が優れていることを示す。

実用化の視点から見た問題点の洗い出しを行い、そこに存在する学術的課題を明確することができた。事業化に向けた計画が具体的に進行中である。

イオン液体塩橋開発の指針となる基礎的知見が蓄積され、イオン液体塩橋に適したイオン液体設計、合成の基盤を形成することができた。これは、イオン液体塩橋の開発、利用、最適化などにおいて重要であるだけでなく、分析化学、物理化学など関連学術領域にも少なからぬ寄与を成すものである。

KClの塩橋を用いない新しいpHメーターで、酸性雨など低イオン強度の試料も正確に測定

■電気化学計測への貢献

Bjerrum以来、100年以上にわたって使われてきたKCl型塩橋は、性能面のみならず、ハンドリング、メンテナンスの点でも問題が多いものであるが、他に選択肢なく、使われ続けてきた。我々の開発したイオン液体塩橋は、疎水性イオン液体を用いることで原理的に新しい塩橋を提案するもので、電気化学計測技術におけるブレークスルーである。

従来技術と比較して優れているポイントは、

1. メンテナンスを大幅に軽減する、
 2. KClの流入による試料の汚染がない、
 3. 希薄水溶液でも液間電位は安定である、
 4. 電位は液溶部の形状によらない、
 5. 小型化が容易である、
- などである。これらはさまざまな電気化学計測分野のニーズに対応する計測システム設計に大きな自由度を与える。また、pH標準液検定の二次標準としてきわめて有望である。

■分析化学、物理化学への貢献

イオン液体塩橋をもちいた参照電極は学術的にも意義深い。

1. 希薄水溶液におけるKCl型塩橋の液間電位差に存在する曖昧さを明確にする、
2. 希薄水溶液の精密なpH計測が可能となる、
3. 非水溶液のpH計測などポテンシオメトリーに道を開く、
4. イオン液体 | 水界面、イオン液体 | 固体界面の電位差、構造に関する学術的に興味深い多くの課題の発掘している、
5. イオン液体化学の基盤を構築するのに資する、などである。

今後は、イオン液体塩橋を用いた電気化学デバイスが多種類、出てくると予想される。ミニチュア化は重要なポイントである。今後、開発競争が進行する、あるいは既に進行している。大まかに応答すればよいという目的では、誰でも作成できるものであるから、信頼性、再現性、長期安定性などにおいて、差別化を図る必要がある。

上記成果の科学技術的根拠

【出願特許】

1. 国際公開番号 WO2008/032790、「参照電極およびその参照電極を用いた電気化学測定装置」、出願人：京都大学、(株)堀場製作所

【発表論文等】

1. Takahiro Yoshimatsu and Takashi Kakiuchi, "Ionic liquid salt bridge in dilute aqueous solutions," *Anal. Sci.*, 23, 1049-1052 (2007).
2. Takashi Kakiuchi, Takahiro Yoshimatsu, and Naoya Nishi, "New class of Ag/AgCl electrodes based on hydrophobic ionic liquid saturated with AgCl," *Anal. Chem.*, 79, 7187-7191 (2007).

新型レーザーを用いたOCT および新方式超高速光コムOCT

チームリーダー 大林康二（北里大学大学院医療系研究科・教授）

Keyword

光断層画像法、オプティカル・コヒーレンス・トモグラフィー、OCT、光バイオプシー

開発課題名 生体計測用・超侵達度光断層撮影技術

■参画機関名：なし

■開発期間：平成17～20年度（予定）

課題概要

近赤外光を用いて無侵襲的に生体の断層画像を超高速、高分解能で測定する光断層撮影技術を開発する。開発では、光源に高速で波長走査が可能な超周期構造回折格子型DBRレーザーを用い、試料光と参照光を干渉させる。干渉信号のフーリエ解析等の信号処理により光路差および反射率が求められ、光走査および波長走査により3次元断層画像が得られる技術を確立する。

得られた開発成果の概要

■開発の背景／経緯

人体の3次元断層を撮像する、「3次元断層画像診断用オプティカル・コヒーレンス・トモグラフィー（OCT）」の要素技術を開発している。OCTは、測定に赤外線を用いるのでX線のように放射線被ばくの心配はなく、数ミクロンという高い分解能が実現できるので早い段階の組織病変を見つけることができる。

■開発の成果

当該研究グループは、OCT用の光源として、高速で波長走査が可能な近赤外レーザーを新たに開発し、深い計測可能距離と高い生体侵達度を実現した。図1は、計測可能距離12mmで人の前眼部全体の断層像測定を可能にした装置を、緑内障手術後の濾過胞の診断に応用したものである。従来の

OCT計測と同じ時間で生体の3次元断層画像を得ることができた。図1(a)は濾過胞の写真、図1(b)は2次元断層OCT画像で濾過胞の層状構造が見えている。図1(c)は濾過胞の患部の立体断層画像である。図2は歯の2次元断層画像である。4mmという深い侵達度が実現できている。

新方式の超高速光コムOCTでは、光源の光を光干渉計を通して生体に照射する（図3）。光源は、たくさんの波長の光が同時放射される光コム光源を用い、光照射光学系で生体に照射する光の方向を走査し、生体から反射された光を光照射光学系で集め、干渉計を通して光ディマルチプレクサに導く。ここで分光された光をマルチチャンネルの検出器で受けて信号をコンピュータに送って処理し、3次元の立体的な断層像を図

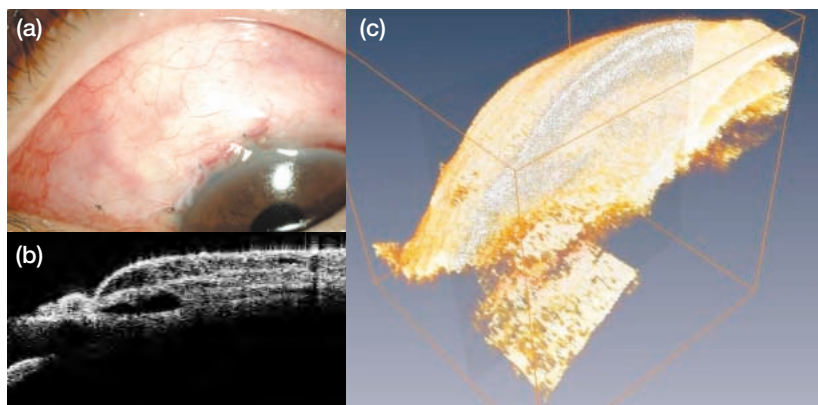


図1

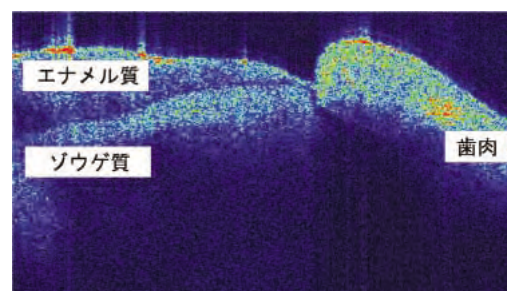


図2

3(b)のように表示する。このように、光ディマルチプレクサとマルチチャンネル光検出器での同時並列計測を可能にしたことにより、1秒間に60以上の立体的な断層画像を取得できる超

高速のOCT計測が実現できた。図3の挿入画像は指の指紋であるが、(b)の立体断層画像と(a)の表面画像が同時にビデオレートで撮像できる。図4は超高速光コムOCT装置の写真である。

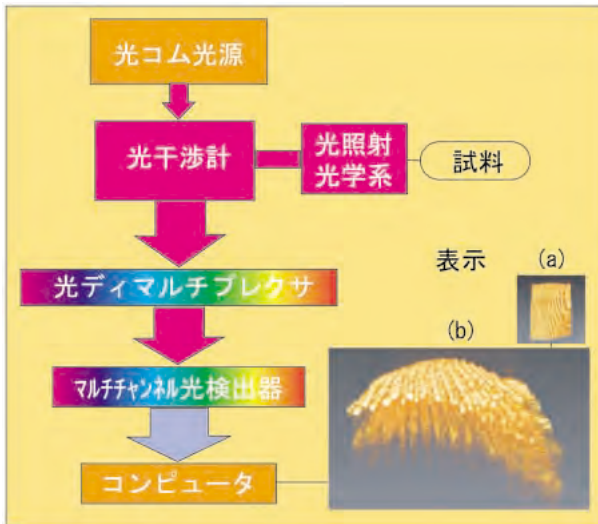


図3

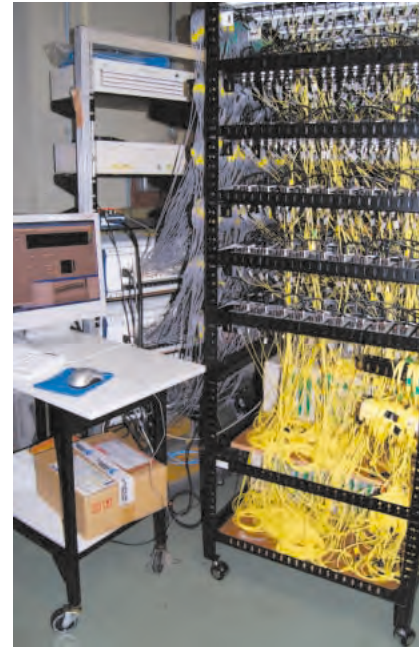


図4

新方式の超高速光断層撮像 (OCT) 技術で、生体断層画像を見ながらの手術も可能に

■眼科、歯科診断への貢献

眼科機器のOCTはすでに市販されているが、生体侵襲度と測定速度の向上により、生体の4mm程度の深さまで測定可能となり、眼科より深い生体侵襲度が要求される歯科診断にも適用できるようになった。

■内科診断への貢献

これまで内視鏡を用いて撮っていた内臓の表面反射画像の代わりに、新方式のOCTにより内部構造も示した高

分解の立体画像を、従来の内視鏡と同じビデオレートでリアルタイムに示すことができ、光による無侵襲の光バイオプシーが可能になる。つまり、生体を切り出して行われていた生体検査に代わり、X線を使わずに生体を傷つけることなく生体検査が可能になる。超高速診断法が確立されると、大腸がんなどは検査しながら同時に手術を行うことも可能となる。

上記成果の科学技術的根拠

【出願特許】

1. 特開 2005-156540、「光干渉トモグラフィ用の可変波長光発生装置及び光干渉トモグラフィ装置」、出願人：日本電信電話(株)、学校法人北里学園

【発表論文等】

1. P. Jayavel, T. Amano, D. Choi, H. Furukawa, H. Hiro-oka, K. Asaka and K. Ohbayashi, "Improved Sensitivity of Optical Frequency Domain Reflectometry-Optical Coherence Tomography Using a Semiconductor Optical Amplifier," *Jpn. J. Appl. Phys.* 45, L1317-L1319 (2006).
2. D. Choi, H. Hiro-oka, H. Furukawa, R. Yoshimura, M. Nakanishi, K. Shimizu and K. Ohbayashi, "Fourier domain optical coherence tomography using optical demultiplexers imaging at 60,000,000 lines/s," *Opt. Lett.* 33, 1318-1320 (2008).

高アスペクト比X線格子の開発とそれを用いたX線位相画像撮像装置

チームリーダー 百生 敦 (東京大学大学院新領域創成科学研究科・准教授)

Keyword

X線、位相、X線格子、X線リソグラフィ、狭所メッキ、トモグラフィ、医用機器

開発課題名 X線位相情報による高感度医用撮像技術の開発

■ 参画機関名：兵庫県立大学

■ 開発期間：平成16～19年度

課題概要

X線位相情報を利用することにより、生体軟組織に低感度な従来のX線透視画像に比べ感度を最大約1,000倍改善したX線撮像技術を開発する。これまでSR光源からのX線を用いた研究を行ってきたが、医療応用などの実用への鍵となる小型X線源の利用が難しいことが問題であった。本開発では、LIGAプロセスで製作するX線回折格子と小型X線源を用いる新しい光学設計が特徴であり、非破壊検査など医療分野を筆頭としたX線画像が関係する分野での質的変革を目指す。

得られた開発成果の概要

■ 開発の背景／経緯

従来のX線画像は、生体軟組織や高分子材料など、軽い元素から成る弱吸収物体の描出が原理的に困難であった。我々は、X線を物体に照射して得られる位相情報を利用することにより、広く一般に撮られているX線画像に比べて格段に高感度な画像を得ることができる撮像装置を開発した。

■ 開発の成果

X線透過格子を組み合わせることによってX線Talbot干渉計(図1(a))を構成し、被写体によるX線の微弱な屈折(あるいは位相シフトの微分)を可視化する装置を開発した。X線Talbot干渉計には、高アスペクト比(格子の間隔と格子高さの比)構造を有するX線透過格子が必須となる。これを微小な深堀加工が可能なX線リソグラフィと狭所メッキ技術によって製作することを本開発の中心的目的とした。格子の面積はそのまま撮像視野に対応するので、大面積化も極めて重要な項目である。最終的に、周期 $5.3\mu\text{m}$ 、パターン高さ $30\mu\text{m}$ 、サイズ 10cm 角のX線透過格子(図2(左))を製作した。これを用いたX線Talbot干渉計装置(図2(右))によって微分位相コントラストを発生することができ、生体軟組織(軟骨など)の描出に成功した(図3)。

X線Talbot干渉計を動作させるためには、空間的干渉性が比較的高いX線を用いる必要があり、実験室でこれを実現する場合にはマイクロフォーカスX線源を使う。しかし、マイクロフォーカスX線源は焦点が小さい分パワーが弱く、1枚の画像を

撮るのに約100分を要するという問題があった。これを打開するために、通常フォーカスX線源が使えるX線Talbot-Lau干渉計による高感度X線位相撮像装置の開発へさらに展開した。X線Talbot-Lau干渉計とはX線Talbot干渉計の構成にX線源付近にマルチスリットを付加するものである(図1(b))。

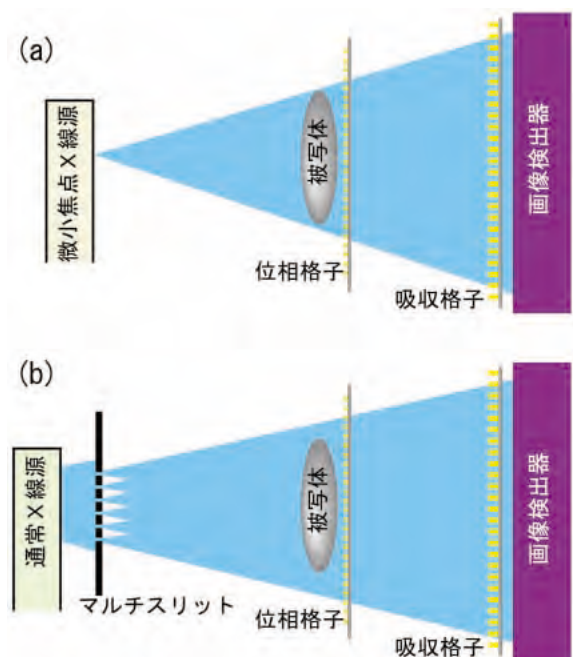


図1 X線Talbot干渉計(a)とX線Talbot-Lau干渉計(b)の構成

病院において乳がん診断装置で使用されている仕様のX線源を用いて撮像したところ、現時点で視野は限定されるが撮像時間が約10秒に短縮できた。

X線の位相情報を利用することによる高感度撮像技術は、これによって病院内で実現できる見通しを得た。今後撮像装置としてシステム開発すれば、医用画像診断分野において有効に利用できるものとなり、社会福祉に大いに貢献しうるのであると考える。実際、医用機器メーカーと共同で、当該技術に基

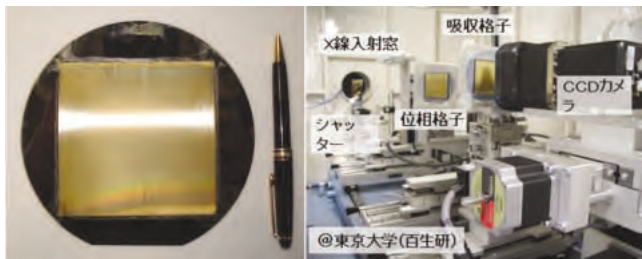


図2 10cm角X線格子(左)と開発した撮像装置(右)

づく早期リウマチ診断装置、および、乳がん診断装置の開発を、先端計測分析技術・機器開発事業(機器開発)にて開始したところである。

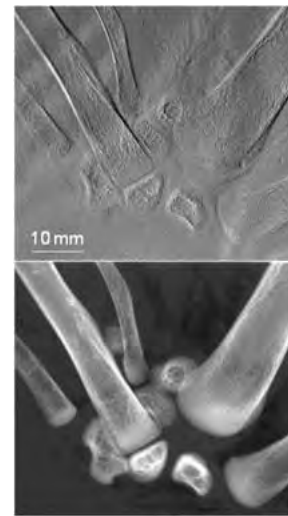


図3 X線Talbot干渉計とマイクロフォーカスX線源を用いて撮影した手羽(上)と従来法による画像(下)

X線位相イメージング技術により乳ガンの早期発見が可能に

我々のX線位相画像撮像装置は、病院などの医療現場での利用、また非破壊検査装置やX線顕微鏡など、高い空間分解能が要求されるアプリケーションにもX線Talbot干渉計の適用を進めており、X線透視画像に関わる広い分野に波及しつつある。

■医療現場への貢献

病院などの医療現場においては、X線画像の高感度化は画像診断の精度向上や限界打破のために強く望まれているが、従来の吸収コントラストに頼る方式においては解決が難しい。X線位相情報を用いれば、格段の高感度化が実現でき、1990年代前半にいわゆるX線位相撮像法の概念が報告されて以降、その応用展開が切に望まれ

ていた。いくつかのX線位相撮像法が実施されているが、品質の高いX線を供給する巨大なシンクロトロン放射光施設を用いることが前提であり、そのままでは実用化が難しく、診断法の普及には繋がらない。コンパクトなX線源を用いてX線位相撮像法が実現できることが鍵であり、これを可能とするのがX線Talbot干渉計あるいはX線Talbot-Lau干渉計である。撮像視野についても、10cm角のX線格子が開発でき、実用に耐えるレベルに達した。

軟組織の観察に有効性が発揮される当該手法の応用として、早期リウマチ診断装置、および、乳がん診断装置の具体的開発を開始させており、首尾よく進めば、近い将来には病院にてこれらの装置による診断が行われていると思われる。

上記成果の科学技術的根拠

【出願特許】

1. 特開 2006-259264、「X線タルボ干渉計に用いられる位相型回折格子と振幅型回折格子の製造方法」、出願人：(財)新産業創造研究機構
2. 特開 2008-145111、「X線撮像装置、これに用いるX線源、及び、X線撮像方法」、出願人：東京大学

【発表論文等】

1. A. Momose, W. Yashiro, Y. Takeda, Y. Suzuki, and T. Hattori, "Phase Tomography by X-ray Talbot Interferometry for Biological Imaging", *Jpn. J. Appl. Phys.* 45 (2006) 5254-5262
2. D. Noda, M. Tanaka, K. Shimada, and T. Hattori, "Fabrication of Diffraction Grating with High Aspect Ratio Using X-ray Lithography Technique for X-ray Phase Imaging", *Jpn. J. Appl. Phys.* 46 (2007) 849-851
3. 百生敦、「医用画像分野におけるX線位相イメージングの期待」、*応用物理* 76 (2007) 363-368

オンチップ・セラミクス技術を用いた心筋細胞ネットワーク・リエントリーモデル創薬支援システム

チームリーダー 安田賢二（東京医科歯科大学学生体材料工学研究所・教授）

Keyword

細胞ネットワーク、創薬・毒性検査、心臓リエントリーモデル、神経LTP機能モデル

開発課題名 薬物・医療スクリーニングを目指したオンチップ・セラミクス計測技術

■ 参画機関名：長崎大学

■ 開発期間：平成16～18年度

課題概要

1細胞単位で細胞集団の空間配置・種類・数などの「パターン」を制御することにより、臓器組織と同様な応答を期待できる「細胞集団ネットワーク」をマイクロチップ上に構築する。これを薬物・医療スクリーニングに用いる「臓器モデルとなる細胞集団ネットワーク」計測手法の確立に役立てる。これらの技術により、動物実験に代わる新しい細胞ネットワーク計測の産業化を実現する。

得られた開発成果の概要

■ 開発の背景／経緯

ヒトES細胞、ヒトiPS細胞の発明によって、「細胞」レベルの解析の潜在的重要性が指摘されつつあるがこの市場は細胞の分化制御等の原理検討段階であり、分化細胞を利用した応用技術の開発はいまだ未開拓である。本開発課題では、「細胞」レベルの新しい標準技術として、構成的に1細胞単位で細胞集団の空間配置・種類・数などの「パターン」を制御することで臓器組織と同様な応答を期待できる「細胞集団ネットワーク」をマイクロチップ上に構成的に構築し、これを薬物・医療スクリー

ニングに用いる「臓器モデルとなる細胞集団ネットワーク」計測手法の確立を目的とした。

■ 開発の成果

培養計測装置システム、細胞ネットワーク培養マイクロチップなどの「ハードウェア」の開発と、診断・薬効・毒性判断基準データベースなどの「ソフトウェア」の開発を並行して推進し、「細胞ネットワーク」の「パターン」の重要性の理解に基づいた新しい計測技術を実現し、生命システムの新たな理解を得ることができた。特に「心臓」の機能の中で、創薬・毒性検査に

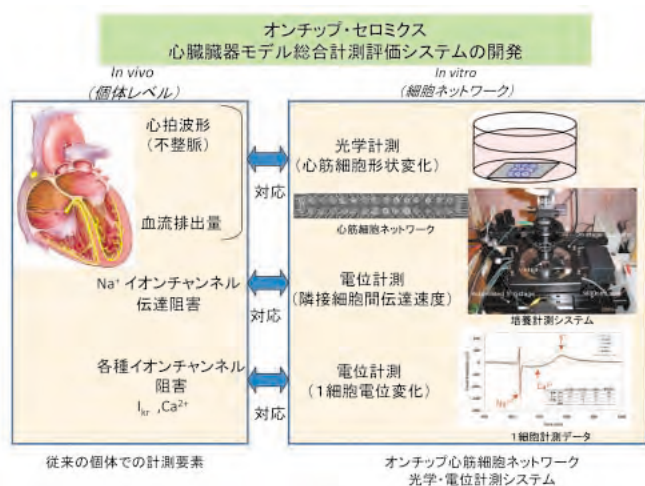


図1 オンチップ心臓モデル計測システムの全体像

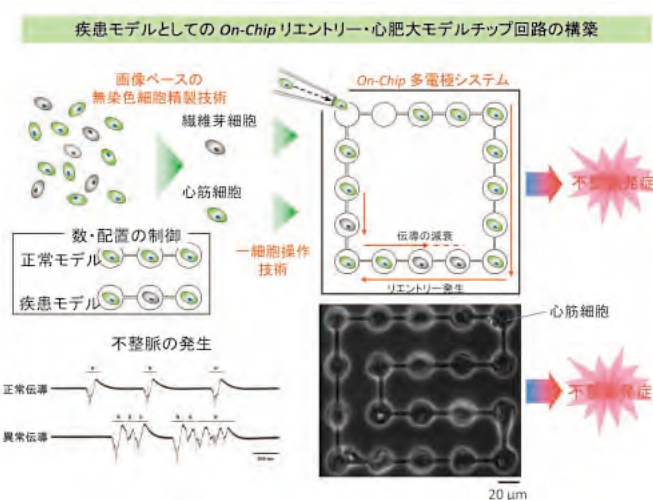


図2 心筋細胞ネットワークを用いたリエントリーモデルの構築の概念

必要な機能要素をチップ上に再現して、従来の細胞ベースでは計測が困難であった期外収縮（不整脈）などの発生過程を計測できる「リエントリーモデル」の構成的構築に成功した。「リエントリーモデル」は、培養細胞系や実験モデル動物では難しかった、ヒト個体の期外収縮の発生過程を予測できる、従来に無い技術である。またこの細胞ネットワークに組み入れる繊維芽細胞の数を制御することで、ヒト心肥大モデルなどの病理モデルの構築も簡単に実現できるものである。また神経細胞でも、

「神経の記憶モデル」を最小限の神経細胞ネットワークサイズで再構成することに成功した。現在、このシステムをヒト個体予測システムとすべく、ヒトiPS細胞から分化させた心筋細胞を利用することによって動物実験・ヒト個体実験に代わる細胞ネットワーク計測による心毒性計測創薬支援技術の産業化をNEDOプロジェクトの中で製薬企業と協力して継続推進している。

1 細胞計測技術で生きた細胞を用いた創薬分野の早期スクリーニングが可能に

■創薬・毒性検査への応用

1) チップ上に構成的に細胞ネットワークを構築することで臓器機能モデルの構築に成功。

心臓の臓器機能のうち創薬・毒性検査において重要な検査対象となる、隣接細胞間伝達異常（Naイオンチャンネル伝達異常）、細胞表面イオンチャンネルブロック（IKr、Caなど）、及び拍動トルク変化（拍動強度）の計測を、世界で初めて培養細胞系で実現した。特に、心臓の線維芽細胞の数と並びを制御することで、心肥大モデルを簡単に構成的に構築できることを示した。このような臓器機能モデルは、人体での検査が難しい新薬の毒性検査など、創薬・毒性検査の現場で将来的に活用されることが期待される。

2) 心臓のリエントリーモデル回路による期外収縮発生を計測できる毒性検査技術の開発に成功

薬剤の副作用として深刻である心毒性（期外収縮）を直接計測できるリエントリーモデルの構築に成功し、また、心室細動、心房細動モデルの構築の原理検討に成功した。

実際に、副作用が知られている薬剤によって本システムで期外収縮が発生することを確認した。

■細胞生物学研究への貢献

細胞の同期化が生じる際の「集団効果」についても検証を行い、細胞集団では、より安定した状態の細胞に不安定な細胞が追従して同期化が進むことを明らかにした。この発見は、細胞の質をセルソーターで厳密に制御しなくても、細胞自体が持つ自律的に同期化する機構を利用することで細胞の質を揃えることができることを明らかにしたものである。この新たに発見した細胞「集団」の性質の理解は、再生医療に向けた細胞精製の必要性の意義、安定した機能を移植細胞集団に持たせるために必要な細胞集団のサイズ、空間構成が存在することを示唆している。また、この細胞「集団」の性質を効果的に利用することで、特定の細胞数以上の細胞集団の応答の質を揃え、産業化に必須である細胞ネットワークを用いた毒性検査の応答解析の安定性、再現性を高めることに成功した。

上記成果の科学技術的根拠

【出願特許】

1. 特願 2007-111322、「細胞応答計測装置及び方法」、出願人：東京医科歯科大学
2. 特願 2007-152692、「心臓リエントリーモデルチップおよび心臓リエントリーモデルチップによる薬剤の評価装置および方法」、出願人：東京医科歯科大学、(株)三菱安全科学研究所
3. 特願 2007-152696、「モデル細胞による薬効評価装置」出願人：東京医科歯科大学、(株)三菱安全科学研究所
4. 特願 2007-152711、「心筋毒性検査装置、心筋毒性検査チップおよび心筋毒性検査方法」、出願人：東京医科歯科大学、(株)三菱安全科学研究所

【発表論文等】

1. T. Kaneko, K. Kojima, K. Yasuda. "An on-chip cardiomyocyte cell network assay for stable drug screening regarding community effect of cell network size", *Analyst*, 132, 892-898, 2007.
2. T. Kaneko, K. Kojima, K. Yasuda. "Dependence of the community effect of cultured cardiomyocytes on the cell network pattern", *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 356, 494-498, 2007.
3. I. Suzuki, K. Yasuda. "Detection of tetanus-induced effects in linearly lined-up micropatterned neuronal networks: application of a multi-electrode array chip combined with agarose microstructures", *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 356, 470-475, 2007.

索引

名 前	フリガナ	成果タイトル	頁
相原 博昭	アイハラ ヒロアキ	新規光検出器「デジタルHPD」の開発	8
一村 信吾	イチムラ シンゴ	AFM探針評価試料の作製とナノ材料の高精度形状計測	36
内山 一美	ウチャマ カツミ	オンサイト測定のための超小型高性能ガスクロマトシステム	10
内海 英雄	ウツミ ヒデオ	生体内レドックス動態の高感度画像解析装置および手法の開発	18
大久保 雅隆	オオクボ マサタカ	特定疾患研究から環境科学の基盤となる超伝導粒子検出技術	30
大林 康二	オオバヤシ コウジ	新型レーザーを用いたOCTおよび新方式超高速光コムOCT	50
垣内 隆	カキウチ タカシ	疎水性イオン液体を用いる高精度高安定塩橋の開発	48
片山 栄作	カタヤマ エイサク	細胞内における蛋白質複合体の挙動を直接捉えるための光学／電子顕微鏡基盤技術の開発	38
瀬藤 光利	セトウ ミツシ	顕微質量分析装置は組織切片上における生体分子の分布とその同定を可能にする。	4
谷森 達	タニモリ トオル	新しい放射線画像診断薬の開発、新しい創薬開発プロセスの開発	20
長 康雄	チョウ ヤスオ	誘電計測で半導体素子の評価から原子分解能まで	6
東條 徹	トウジョウ トオル	デフォーマブルミラー (DM) を用いた人眼観察用補償光学技術の開発	22
中嶋 一雄	ナカジマ カズオ	高温塑性変形による単色化X線集光素子の実現	44
中西 彊	ナカニシ ツトム	新型スピン偏極電子源により従来型に比べて1000倍のビーム輝度、3倍のスピン偏極度を達成	42
中村 利廣	ナカムラ トシヒロ	可搬型環境分析用高感度X線回折装置の基本性能検討結果	12
夏目 徹	ナツメ トオル	タンパク質超高感度質量分析のための次世代サンプル導入システムの開発	32
西村 紳一郎	ニシムラ シンイチロウ	バイオマーカー探索用血清由来糖タンパク質糖鎖自動抽出装置および定量解析法の開発	26
長谷川 修司	ハセガワ シュウジ	4探針走査トンネル顕微鏡	40
平岡 賢三	ヒラオカ ケンソウ	探針エレクトロスプレーの生体試料への応用	34
藤井 正明	フジイ マサアキ	単一微粒子の履歴解析装置;有機物が計れるイオンビーム質量分析とナノスケール質量イメージング	14
松見 豊	マツミ ユタカ	大気中のエアロゾルを一粒ずつ化学分析する装置を開発し、日本に飛来する黄砂分析で威力を実証	16
百生 敦	モモセ アツシ	高アスペクト比X線格子の開発とそれを用いたX線位相画像撮像装置	52
安田 賢二	ヤスダ ケンジ	オンチップ・セロミクス技術を用いた心筋細胞ネットワーク・リエントリーモデル創薬支援システム	54
谷田貝 豊彦	ヤタガイ トヨヒコ	生きたままの生体の三次元内部構造を実時間で可視化する。	24
山内 一夫	ヤマウチ カズオ	世界最小サンプル量を扱う高感度高分解能固体NMRプローブ	46

キーワード索引

ア	アスベスト	12	心臓リエントリーモデル	54
	アミロイドーシス	30	スピン偏極電子源	42
	イオン液体	48	精製用タグ	38
	位相	52	生体計測	24
	医用機器	52	生体ナノイメージング	34
	液間電位差	48	走査型非線形誘電率顕微鏡	6
	SNDM	6	創薬・毒性検査	54
	X線	52	タ	
	X線回折	12	大気浮遊粒子状物質	14
	X線格子	52	探針	36
	X線集光回折結晶	44	探針エレクトロスプレー	34
	X線リソグラフィ	52	断層映像	24
	塩橋	48	タンパク質	4
	OCT	50	タンパク質微量解析	32
	オーバーハウザー効果MRI	18	超伝導検出器	30
	オプティカル・コヒーレンス・トモグラフィ	50	電子飛跡検出型コンプトンカメラ	20
	オンサイト分析	10	投影型表面電子顕微鏡 (LEEM)	42
			糖鎖	26
			トモグラフィ	52
カ	カーボンナノチューブ探針	40	ナ	
	核医学	20	内視鏡	24
	眼科計測	24	ナノ電気伝導	40
	ガン画像診断	20	ニトロキシラジカル	18
	環境計測	10	脳	4
	眼底トラッキング	22	ハ	
	輝度	42	バイオマーカー	26
	揮発性有機物	16	バイオマーカー探索	34
	狭所メッキ	52	波面センサー	22
	巨大分子	30	半導体	8
	蛍光蛋白質	38	光イオン化	16
	原子間力顕微鏡	36	光検出器	8
	顕微鏡	4	光断層画像法	50
	顕微鏡観察	38	光バイオプシー	50
	高温塑性加工	44	標識蛋白質	38
	黄砂粒子	16	微粒子	16
	構造解析	38	フラッシュメモリ	6
	構造差分検出法	38	フリーラジカル	18
	抗体	30	プローブ	36
	鉍物分析	12	プローブ (検出器)	46
	高分解光学系	22	プローブキャラクタライザ	36
	小型化	10	プロテオミクス	32
	固体NMR	46	分子イメージング	20
サ	細胞計測	34	pH計測	48
	細胞ネットワーク	54	偏極度	42
	酸化ストレス疾患	18	補償光学	22
	3次元再構成	38	ポテンショメトリー	48
	参照電極	48	マ	
	CD計測	36	マイクロガスクロマトシステム	10
	視細胞観察	22	マイクロコイル	46
	脂質	4	マイクロ試料管	46
	疾患診断	26	マルチプローブ顕微鏡	40
	質量分析	16,26,30,32	ヤ	
	質量分析イメージング	4	誘電体	6
	収束イオンビーム	14	遊離珪酸	12
	神経LTP機能モデル	54		



お問い合わせ先

独立行政法人

科学技術振興機構 戦略的創造事業本部 先端計測技術推進部

〒102-0075 東京都千代田区三番町5 三番町ビル5階

Tel: 03-3512-3529 Fax: 03-3222-2067 E-mail: sentan@jst.go.jp

URL: <http://www.jst.go.jp/sentan.html>

2008年8月発行 許可無く複写・複製することを禁じます。