

研究成果展開事業

先端計測分析技術・機器開発プログラム

成果集

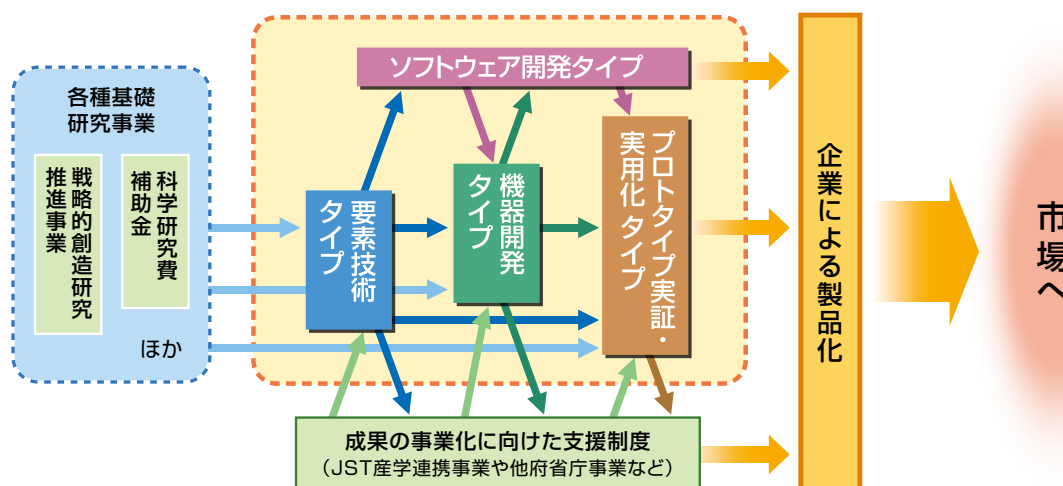
2012

先端計測分析技術・機器開発プログラム

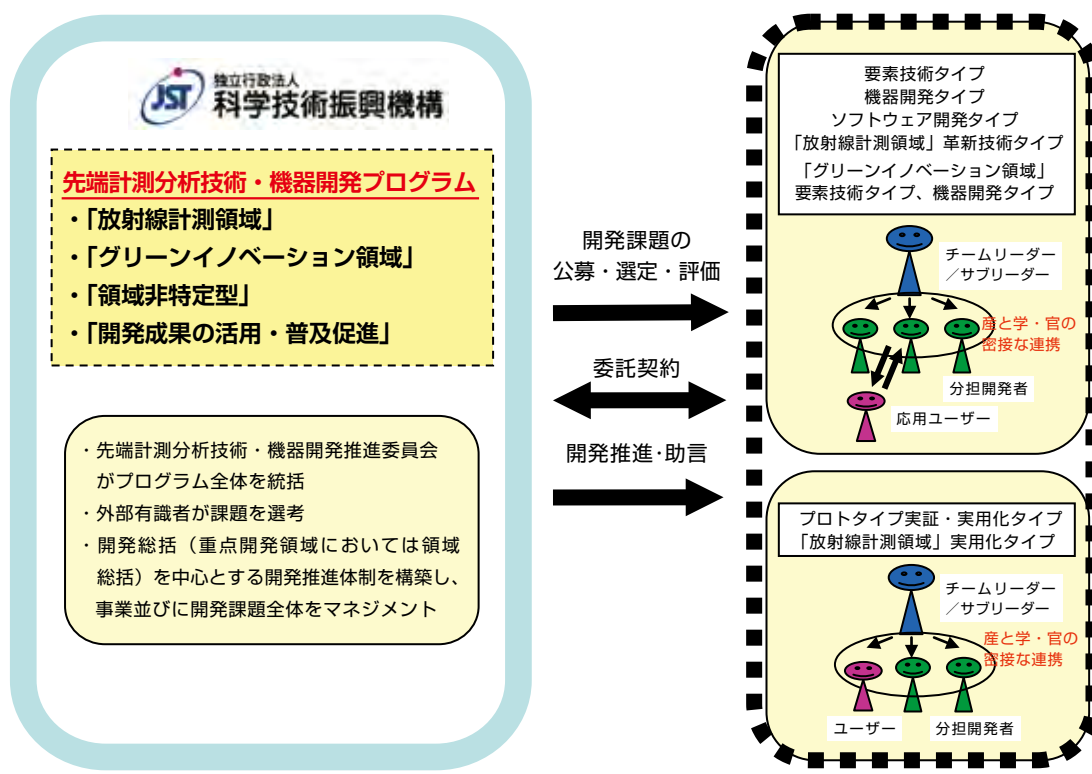
わが国の将来の創造的・独創的な研究開発活動を支える基盤の強化を図るため、先端計測分析技術・機器及びその周辺システムの開発を推進します。

- 「要素技術タイプ」、「機器開発タイプ」、「ソフトウェア開発タイプ」及び「プロトタイプ実証・実用化タイプ」の4つのタイプ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
- 「プロトタイプ実証・実用化タイプ」では、チームリーダーは原則企業の方が担当し、世界トップレベルのユーザーも開発チームに参画

先端計測分析機器の事業化に向けたロードマップ（一例）



事業の仕組み



CONTENTS

●医療・生命科学計測のための機器

開発成果 1	チームリーダー 成果タイトル	内山聖一（東京大学大学院薬学系研究科・助教） 生細胞内部の温度分布を画像化できる蛍光試薬	要素技術タイプ	6
開発成果 2	チームリーダー 成果タイトル	大塚浩二（京都大学大学院工学研究科・教授） 簡易操作型試料濃縮一分離デバイスによるオリゴ糖分析の高感度化	要素技術タイプ	8
開発成果 3	チームリーダー 成果タイトル	石丸伊知郎（香川大学工学部・教授） 赤外分光イメージングによる生体組織分光断層像計測	要素技術タイプ	10
開発成果 4	チームリーダー 成果タイトル	花岡隆昌（独立行政法人産業技術総合研究所コンパクト化学プロセスセンター ナノ空間設計チーム・副センター長兼チーム長） 高次ナノ構造体-酵素複合体、及び、それを用いた迅速・高感度な農業センサの開発 一極微量な残留農薬をその場で迅速に検出することが可能にー	要素技術タイプ	12
開発成果 5	チームリーダー 成果タイトル	飛田成史（群馬大学大学院工学研究科・教授） イリジウム錯体のりん光を用いて、癌などの低酸素組織をイメージングする方法を開発	要素技術タイプ	14
開発成果 6	チームリーダー 成果タイトル	廣瀬謙造（東京大学大学院医学系研究科・教授） 生理活性物質を特異的に認識するハイブリッド型蛍光プローブ作製技術の開発と応用	要素技術タイプ	16
開発成果 7	チームリーダー 成果タイトル	木戸 博（徳島大学疾患酵素学研究センター・教授） インフルエンザウイルス感染感受性診断、ワクチン接種必要性診断タンパクチップの開発	要素技術タイプ	18
開発成果 8	チームリーダー 成果タイトル	寺川 進（浜松医科大学量子医学研究センター・教授） LCOS-SLMによる収差補正型顕微鏡開発	機器開発タイプ	20
開発成果 9	チームリーダー 成果タイトル	大森真二（ソニー(株)メディカル事業ユニット 医用技術研究部・統括課長） 単一細胞のラベルフリー分析／分取を実現する誘電スペクトロサイトメーター	機器開発タイプ	22
開発成果 10	チームリーダー 成果タイトル	川島隆太（東北大学加齢医学研究所・教授） 超小型近赤外分光測定装置の開発	機器開発タイプ	24
開発成果 11	チームリーダー 成果タイトル	丸山征郎（鹿児島大学大学院歯学総合研究科・教授） 超高感度エンドトキシン測定法の確立	機器開発タイプ	26
開発成果 12	チームリーダー 成果タイトル	白木 央（中立電機株式会社FA事業部、技監（前取締役事業部長）） 従来の10倍高性能な遺伝子発現のリアルタイム測定解析システムの開発と実用化	ソフトウェア開発 タイプ	28
開発成果 13	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） 光バイオプシー診断のための立体断層画像の超高速ビデオ撮像装置	ソフトウェア開発 タイプ	30
開発成果 14	チームリーダー 成果タイトル	鵜沼 豊（シャープ株式会社研究開発本部 健康システム研究所・室長） 全自動2次元電気泳動装置の実用化および新規プロテオミクス装置の試作完了	プロトタイプ実証・ 実用化タイプ	32
開発成果 15	チームリーダー 成果タイトル	上田雅人（株式会社島津製作所分析計測事業部 GC・TA・ビジネスユニット長） 高速・高分離マルチカラムガスクロマトグラフシステム	プロトタイプ実証・ 実用化タイプ	34
開発成果 16	チームリーダー 成果タイトル	長束澄也（コニカミノルタエムジー(株)開発本部・画像応用開発チームリーダー） 高アスペクト比X線格子を用いた位相型高感度X線医用診断機器	プロトタイプ実証・ 実用化タイプ	36
開発成果 17	チームリーダー 成果タイトル	長倉 誠（バイオテック株式会社・代表取締役社長） 世界最速のSNP検出装置・個別化医療の実現に向けて廉価、迅速、正確なSNP検出を実現	プロトタイプ実証・ 実用化タイプ	38
開発成果 18	チームリーダー 成果タイトル	小河 潔（株式会社島津製作所基盤技術研究所・主幹研究員） 組織切片の形態観察、生体分子の分布とその同定を可能にする顕微質量分析装置	プロトタイプ実証・ 実用化タイプ	40
開発成果 19	チームリーダー 成果タイトル	加藤千比呂（株式会社トーメーコーポレーション技術部・部長） 眼球の三次元デジタルコピー ― 高速三次元光断層診断 ―	プロトタイプ実証・ 実用化タイプ	42
開発成果 20	チームリーダー 成果タイトル	濱田和幸（システム・インスツルメンツ(株)技術部・取締役技術部長） 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	プロトタイプ実証・ 実用化タイプ	44

● 材料計測のための機器

開発成果 1	チームリーダー 成果タイトル	渡辺賢一（名古屋大学大学院工学研究科・准教授） 熱・熱外中性子用高効率シンチレータ検出器の開発	要素技術タイプ	48
開発成果 2	チームリーダー 成果タイトル	新井康夫（高エネルギー加速器研究機構素粒子原子核研究所・教授） SOI技術を用いた超小型・高機能X線イメージングデバイスの開発	要素技術タイプ	50
開発成果 3	チームリーダー 成果タイトル	石原進介（京都電子工業株式会社開発推進部・テクニカルエキスパート） 四重極電磁石による電磁スピニング法を用いた粘弾性計測の要素技術開発	要素技術タイプ	52
開発成果 4	チームリーダー 成果タイトル	門叶冬樹（山形大学理学部・准教授） ガス電子増殖を用いた新型光検出器の開発	要素技術タイプ	54
開発成果 5	チームリーダー 成果タイトル	戸野倉 賢一（東京大学環境安全研究センター・准教授） 二酸化炭素の安定炭素同位体比の高精度連続計測	要素技術タイプ	56
開発成果 6	チームリーダー 成果タイトル	八木原 晋（東海大学理学部・教授） 水分子をプローブとするセメントから生体までの評価手法の開発	要素技術タイプ	58
開発成果 7	チームリーダー 成果タイトル	竹田美和（名古屋大学大学院工学研究科・教授） ガラス蛍光体とLEDとを一体化した小型近赤外広帯域光源	要素技術タイプ	60
開発成果 8	チームリーダー 成果タイトル	房安貴弘（長崎総合科学大学情報学部・准教授） GEMによる超高感度・大面積ガンマ線イメージセンサー	要素技術タイプ	62
開発成果 9	チームリーダー 成果タイトル	山村和也（大阪大学大学院工学研究科附属超精密科学研究センター・准教授） 中性子集光用高性能作り込みスーパーミラーデバイスの開発	要素技術タイプ	64
開発成果 10	チームリーダー 成果タイトル	河合 潤（京都大学大学院工学研究科・教授） 超高感度全反射蛍光X線ポータブル有害元素分析装置	要素技術タイプ	66
開発成果 11	チームリーダー 成果タイトル	齊藤 準（秋田大学工学資源学研究科・教授） 高周波磁場検出・磁気力顕微鏡の開発	機器開発タイプ	68
開発成果 12	チームリーダー 成果タイトル	尾崎幸洋（関西学院大学理工学部・教授） ラジカル測定用時間分解ATR-FUV分光システムの開発	機器開発タイプ	70
開発成果 13	チームリーダー 成果タイトル	松本弘一（東京大学大学院工学系研究科・特任教授） 光周波数コムを用いた絶対位置・長さ計測装置	機器開発タイプ	72
開発成果 14	チームリーダー 成果タイトル	京増幹雄（プレサイスゲージ(株)技術開発室・室長） SHG光顕微鏡により有機太陽電池のキャリアライフタイム計測を実現	機器開発タイプ	74
開発成果 15	チームリーダー 成果タイトル	福山博之（東北大学多元物質科学研究所・教授） 静磁場と電磁浮遊法を組み合わせた高温融体の高精度熱物性計測	機器開発タイプ	76
開発成果 16	チームリーダー 成果タイトル	仲井和之（日本ベル株式会社・代表取締役） 吸着プロセスや機能性材料の評価を高速化する高圧吸着測定装置の開発	機器開発タイプ	78
開発成果 17	チームリーダー 成果タイトル	水野 敬（㈱JEOL RESONANCE 技術部開発グループ 研究員） 検出系冷却型 高感度・固体高分解能NMRプローブ	プロトタイプ実証・ 実用化タイプ	80
開発成果 18	チームリーダー 成果タイトル	竹中久貴（NTTアドバンステクノロジー(株)・主幹担当部長） AFM探針評価試料の作製とナノ材料の高精度形状計測	プロトタイプ実証・ 実用化タイプ	82
開発成果 19	チームリーダー 成果タイトル	東山尚光（株式会社エス・ティ・ジャパン商品開発部・部長） 次元圧縮型イメージファイバーによる携帯側ラマンイメージ装置	プロトタイプ実証・ 実用化タイプ	84
開発成果 20	チームリーダー 成果タイトル	久嶋浩之（浜松ホトニクス(株)電子管事業部 電子管設計第1G・グループ長） 新規光検出器「デジタルHPD」の開発	プロトタイプ実証・ 実用化タイプ	86
開発成果 21	チームリーダー 成果タイトル	伊東祐博（株式会社日立ハイテクノロジーズ先端解析システム第一設計部・統括主任技師） 走査電子顕微鏡（SEM）のリアルタイム3D観察を可能	プロトタイプ実証・ 実用化タイプ	88
開発成果 22	チームリーダー 成果タイトル	長村俊彦（株式会社ユニソク・会長） 多探針プローブ顕微鏡と多機能プローブ	プロトタイプ実証・ 実用化タイプ	90
開発成果 23	チームリーダー 成果タイトル	樋岡克哉（㈱JEOL RESONANCE 技術部 開発グループ 第3チーム 副主幹研究員） 微量試料の高感度測定を可能にする世界最小の固体NMRシステム	プロトタイプ実証・ 実用化タイプ	92

● 環境計測のための機器

開発成果 1	チームリーダー 成果タイトル	竹川暢之（東京大学先端科学技術研究センター・准教授） 大気環境中のエアロゾルの化学組成や物理特性をオンライン計測する複合分析装置	機器開発タイプ	96
開発成果 2	チームリーダー 成果タイトル	佐々木真人（東京大学宇宙線研究所・准教授） 3次元高精度リアルタイム撮像ライダー	機器開発タイプ	98
開発成果 3	チームリーダー 成果タイトル	黒田章夫（広島大学大学院先端物質科学研究科・教授） アスベスト結合タンパク質 & 蛍光イメージング & 画像解析でアスベストを自動計測!	ソフトウェア開発 タイプ	100
開発成果 4	チームリーダー 成果タイトル	遠藤克己（株式会社トヤマ・代表取締役社長） FIB光イオン化ナノ質量イメージング装置の実用化開発	プロトタイプ実証・ 実用化タイプ	102
開発成果 5	チームリーダー 成果タイトル	植松彰一（矢崎総業株式会社技術研究所電子デバイス研究部・部長） 高精度な二酸化炭素計測装置の開発	プロトタイプ実証・ 実用化タイプ	104
開発成果 6	チームリーダー 成果タイトル	野村 聡（株式会社堀場製作所開発センター水質・バイオ開発部・部長） 疎水性イオン液体を用いる高精度高安定塩橋の実用化開発	プロトタイプ実証・ 実用化タイプ	106
開発成果 7	チームリーダー 成果タイトル	工藤政都（日本電子株式会社SM事業ユニット・副ユニット長） 超高真空環境下での高感度極微量質量分析システム	プロトタイプ実証・ 実用化タイプ	108



医療・生命科学計測のための機器

生細胞内部の温度分布を画像化できる 蛍光試薬

チームリーダー 内山 聖一（東京大学大学院薬学系研究科・助教）

Keyword 温度、細胞、蛍光、イメージング

タイプ 要素技術タイプ

開発課題名 細胞内温度計測用プローブの開発

■参画機関：奈良先端科学技術大学院大学

■開発期間：平成22～25年度（予定）

課題概要

細胞内で起こるさまざまな生命現象を温度の視点から詳細に解明するため、高い温度分解能と空間分解能を備えた細胞内温度計測用蛍光プローブを開発する。また、簡便で誰にでも使用可能な細胞内温度計測技術の確立を目指し、これらの分解能を備え、さらに培地から細胞質への移行能、各細胞内小器官への移行能を付加したプローブを開発する。

得られた開発成果の概要

■開発の背景／経緯

生きた細胞の複雑な機能は、細胞温度と密接な関係にあると考えられています。細胞の温度は、細胞の内部で起こるさまざまな化学反応に由来する生命現象に影響を及ぼします。実際に、がん細胞などの病態細胞は、正常細胞と比較して高温であることが指摘されており、医学分野においても細胞の温度計測に興味が持たれています。しかしながら細胞のサイズは数～数十 μm と非常に小さいため、熱電対やサーモグラフィといった既存の温度計測技術を利用することが困難でした。

本開発チームは、2009年に細胞1個を測定可能な温度計測用蛍光プローブを開発してきました。しかしながら、この蛍光プローブは細胞内部で互いに集まって凝集体を形成してしまい、細胞内部の小器官や、より小さな領域の温度や温度の分布を測定することはできませんでした。

今回新たに、細胞内で凝集しづらい温度計測用蛍光プローブを開発することで、温度測定の空間分解能を劇的に向上させることに成功しました。さらに、蛍光の強度ではなく、その寿命を測定することで、プローブの濃度や照射光強度といった測定条件の影響を受けにくくし、生きた細胞内部の温度分布の計測を実現しました。

■開発の成果

はじめに、細胞内に広く分散しうる温度計測用蛍光プローブ（図1）を合成しました。本蛍光プローブは、温度変化を感知するユニット、細胞内での凝集を防ぐユニット、蛍光シグナルを発するユニットで構成され、水溶液中にて温度依存的な蛍光寿命を示します（28℃にて4.6 ns、40℃にて7.6 ns）。この蛍光プローブは温度の変化に敏感で、0.18℃ものわずかな温度差を検出可能です。また、本プローブの温度検出性能は、pH、イオン強度など、細胞内部で局所的に大きく変化しうる要因には影響を受けません。次に、合成したこのプローブを、先端径が0.7 μm のガラス製針を通してCOS7細胞（アフリカミドリザル腎臓由来）に導入し、蛍光寿命イメージング顕微鏡を用いて蛍光寿命像を取得しました。その結果、細胞核や中心体が細胞質と比較して温かいこと（図2）、ミトコンドリアの近くで局所的に温度が上昇していること（図3）などを鮮明にとらえることに成功しました。同様の細胞内温度分布は、HeLa細胞（ヒト子宮頸がん由来）を使用した実験においても観測されました。

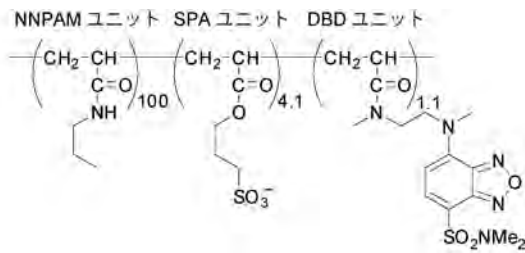


図1 細胞内温度分布計測を可能にする蛍光プローブ

本蛍光プローブは、温度変化を感知するNNPAMユニット、細胞内での凝集を防ぐSPAユニット、蛍光シグナルを発するDBDユニットで構成され、平均分子量は約19,300です。

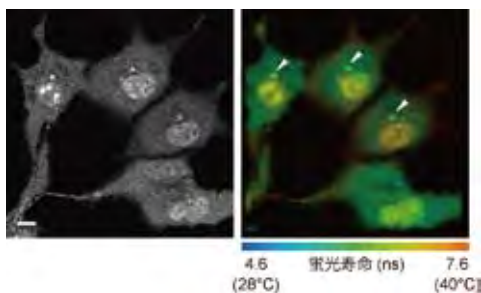


図2 生細胞内の温度分布計測（細胞全体）

蛍光プローブを導入したCOS7細胞（4個）の蛍光像（左）および蛍光寿命像（右）です。蛍光寿命像では、蛍光寿命の長い（温度が高い）ところを赤く、短い（温度が低い）ところを青く示しています。この蛍光寿命像より、

細胞核（細胞内の丸円部分）の温度が細胞のほかの部分（細胞質）に比べて高いことがわかります。62個の細胞に対してデータ解析を行ったところ、これらの細胞において細胞核と細胞質の平均温度差は0.96℃でした。また同様に、中心体（矢頭で示す）も細胞質より平均0.75℃高温であることが明らかとなりました（細胞35個に対する解析より）。なお、蛍光像内の白線は10 μmを表しています。

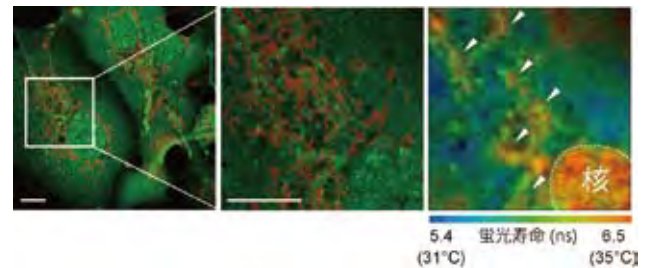


図3 生細胞内の温度分布計測（ミトコンドリア付近）

蛍光プローブを導入したCOS7細胞の蛍光像（左および中）および蛍光寿命像（右）です。右2つの画像は蛍光像（左）内の四角内に対応する拡大像です。また、蛍光像（左および中）において温度計測用蛍光プローブは緑色、ミトコンドリアは赤色で示しています。蛍光寿命像より、ミトコンドリアの近くで局所的に熱が発生している様子が確認できます（矢頭で示す）。なお、蛍光像内の白線は10 μmを表しています。

細胞の温度を測る

今回開発した細胞内の温度分布計測法は、どのような種類の細胞にも応用可能である。本成果は、さまざまな細胞の機能や病態化のメカニズムを、細胞内の局所的な温度とその分布から解明する可能性をもたらした。これは、従来の生物学や医学では考慮することができなかった観点であり、本成果が、生物学や医学分野における研究の発展に寄与するものと期待される。

すでに、アメリカ、イギリスを始めとする世界各国の

さまざまな分野の研究者から今回開発した温度計測用蛍光プローブの提供を要請されており、日本発の新技术が世界中の研究者によって広く利用されることが期待される。現在、開発チームは、この蛍光プローブにさらなる改良を行うことによって、より正確で、かつ針を通して細胞内へ注入する操作を必要としない簡便な細胞内温度分布計測法の確立を目指している。

上記成果の科学技術的根拠

【発表論文等】

1. Kohki Okabe, Noriko Inada, Chie Gota, Yoshie Harada, Takashi Funatsu, Seiichi Uchiyama, "Intracellular temperature mapping with a fluorescent polymeric thermometer and fluorescence lifetime imaging microscopy" Nature Communications, 3, 705 (2012).
2. 内山聖一、郷田千恵、大和田智彦、特願2008-533148、「蛍光性分子温度計」

簡易操作型試料濃縮一分離デバイスによるオリゴ糖分析の高感度化

チームリーダー 大塚浩二（京都大学大学院工学研究科・教授）

Keyword

マイクロチップ電気泳動、オンライン試料濃縮、超微量分析、バイオ分析

タイプ 要素技術タイプ

開発課題名 簡易操作型電気泳動チップによるバイオ分析技術の開発

■参画機関：京都大学、弘前大学

■開発期間：平成22～25年度（予定）

課題概要

微量生体試料の電気泳動分離を簡便な操作で実現するためのマイクロデバイスを開発する。直線状微小流路の注入口に試料溶液を滴下し、単電圧を印加するだけで試料成分を濃縮・分離できる要素技術を進展させ、検出感度を10,000倍以上に向上させる。さらに、チャンネルアレイデバイスおよび二次元分離デバイスへと発展させ、MS検出との統合により生体機能解析のハイスループット化に貢献できるシステムの構築を目指す。

得られた開発成果の概要

■開発の背景／経緯

本開発の最大の目標は、溶液リザーバーにnLレベルの生体試料を滴下するだけでチャンネル内に充填され、単電圧を印加するだけで5分以内に試料を10,000倍以上に濃縮したうえで、高性能な分離を達成できる簡易操作型分析デバイスの作製である。この目標にあたり、電気浸透流の制御に基づくオンライン試料濃縮法（large volume sample stacking with electroosmotic flow pump; LVSEP）、ミクロスケール分離技術であるマイクロチップ電気泳動（MCE）および広範な生体試料の吸着を抑制できるポリビニルアルコール（PVA）修飾を組み合わせた手法について検討を行っている。

簡易操作型試料濃縮一分離デバイスとして、ポリジメチルシロキサン（PDMS）基板上に幅、深さともに50～100 μm の直線状チャンネルを作製し、PVA修飾を施すこ

とで、LVSEP-MCE用デバイスとした。アミノピレントリッスルホン酸（APTS）で蛍光誘導体化したグルコースラダーを標準試料とし、泳動緩衝液組成や試料マトリクスのイオン強度などの最適化を行った結果、標準試料の濃縮率4,200倍、ラダー全体濃度ベースでの検出下限250 ppt、およびG1～G20の分離度1.7以上を達成した（図1）。また、糖タンパク質（リボヌクレアーゼB）から遊離させた糖鎖試料のLVSEP-MCE分析についても泳動液として1×TBE緩衝液（pH 8.3）を用いることで最も高い濃縮率が得られ、3,500倍の濃縮率を得ることに成功した。

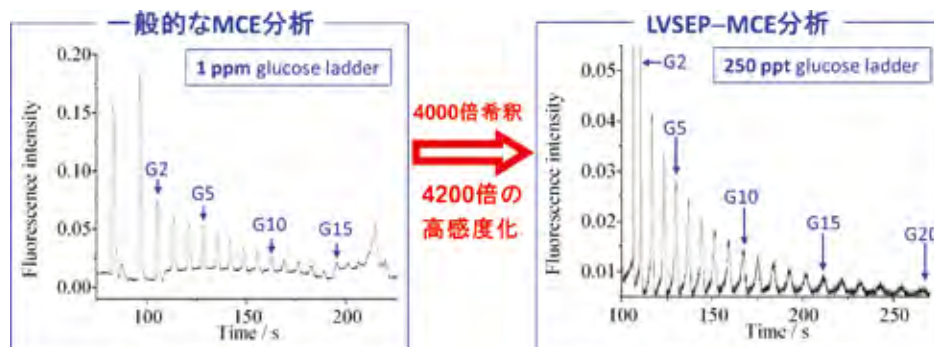


図1 LVSEP-MCEデバイスによるオリゴ糖の高速・高感度分析

さらにピーク容量の向上を目指し、LVSEP-MCEデバイスの二次元化について開発を行った。PVA 修飾を施した一次元目チャンネルにおけるLVSEP 濃縮・ゾーン電気泳動分離と、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) ポリマーゲルを充填した二次元目チャンネルにおけるゲル電気泳動分離の結合を目指し、PDMS 製T字型チャンネルデバイスを作製した(図2)。蛍光イメージングにより、アニオン性試料成分が一次元目チャンネルで LVSEP により濃縮され、泳動の向きが反転した後、二次元目チャンネルへ導入される様子が観測され、濃縮率365倍を達成した。さらにDNAのサイズ分離にも成功したことから、作製した二次元分離デバイスによる生体高分子の高効率濃縮・高性能分離・高感度検出の実現が期待される。

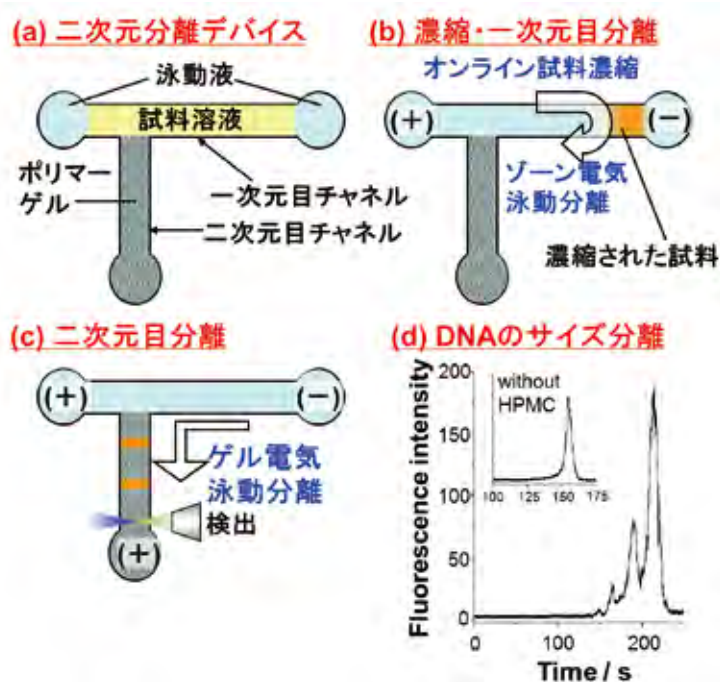


図2 二次元 MCE 分離デバイスによる生体試料のLVSEP濃縮・高性能分離

生体高分子試料の高効率濃縮・高性能分離・高感度検出が可能に

近年のバイオテクノロジーの進展にともない、試料の微量化、測定迅速化・高感度化、装置の小型化、多検体の短時間分析などが求められている。また、プロテオミクス研究などにおいて必須な分析ツールである二次元分離についても、従来のスラブゲル電気泳動に頼らざるを得ない状況であり、分析に膨大な時間と労力を要している。したがって、MCEをベースとした高感度な多次元分離デバイスを構築できれば、バイオ関連研究において多大な貢献を果たせるものと期待される。

LVSEP法をMCE分析に適用した例はこれまでになく、注入口に試料を滴下した後、単電圧を印加するだけで試料の濃縮・分離を実現できる。一般的なクロス

型チャンネルにおける試料注入プロセスを大幅に簡素化できるばかりか、濃縮による高感度化と、移動の向きの反転をともなう特異的な泳動挙動に起因する高分離能を両立できる点で優れている。なお、本開発で達成した分析時間 300秒での濃縮率4,200倍は、MCEデバイスにおいて達成されたことがなく、世界トップクラスの性能と言える。また、LVSEPで濃縮した試料をゾーン電気泳動分離してから、ゲルを充填した別の分離チャンネルに導くことにも成功し、DNAのサイズ分離が実現された。これまでにオンライン試料濃縮と二次元分離を結合したMCEデバイスは例がなく、超微量生体試料の高性能分離システムとしての発展が期待される。

上記成果の科学技術的根拠

【発表論文等】

1. T. Kawai, K. Sueyoshi, F. Kitagawa, K. Otsuka, "Microchip Electrophoresis of Oligosaccharides Using Large-volume Sample Stacking with an Electroosmotic Flow Pump in a Single Channel", Anal. Chem., 82 (2010) 6504-6511.
2. T. Kawai, M. Watanabe, K. Sueyoshi, F. Kitagawa, K. Otsuka, "Highly Sensitive Oligosaccharide Analysis in Capillary Electrophoresis Using Large-volume Sample Stacking with an Electroosmotic Flow Pump", J. Chromatogr. A, 1232 (2012) 52-58.
3. T. Kawai, H. Koino, K. Sueyoshi, F. Kitagawa, K. Otsuka, "Highly Sensitive Chiral Analysis in Capillary Electrophoresis with Large-volume Sample Stacking with an Electroosmotic Flow Pump", J. Chromatogr. A, in press.

赤外分光イメージングによる 生体組織分光断層像計測

チームリーダー 石丸伊知郎（香川大学工学部・教授）

Keyword 分光イメージング、フーリエ分光、赤外分光、生体組織分光断層像計測、環境計測

タイプ 要素技術タイプ

開発課題名 中赤外光対応結像型2次元フーリエ分光法の開発

■参画機関：なし

■開発期間：平成21～23年度

課題概要

医療、材料などさまざまな分野において、非接触で高感度、高空間解像度で赤外域の分光特性を計測するニーズが高まっている。本開発では、中赤外光対応の結像型2次元フーリエ分光法を開発し、高感度分光分析装置への適用を目指す。その分光特性から多様な成分を特定可能である中赤外領域へ光学系を拡張することにより、無侵襲血糖値センサや集積回路の異物成分分析などの、多様な用途への応用展開が期待できる。

得られた開発成果の概要

■開発の背景／経緯

中赤外光にも対応した、分光イメージング装置を開発した。本装置は、手のひらサイズで可搬性が高く、広視野の分光イメージングが可能である。そこで、日常生活空間で用いる分光装置として、無侵襲血糖値センサや、眼底カメラに搭載した網膜分光断層像計測の実現を目指している。また、地球温暖化ガスなどの分布を、中赤外光の分光分光分布からイメージングする環境計測装置への適用展開も可能である。

開発技術は、結像光学系に位相シフターを搭載した物体光間位相シフト干渉に基づくフーリエ分光法であり、計測面を合焦面内に深さを限定して2次元でフーリエ分光特性を取得可能である。そこで、合焦面を機械的に深さ方向に走査することにより、3次元の分光イメージングが可能になる。特に、皮膚の透過性の高い近赤外光（波長：1 μm ～2.5 μm 程度）を使用すれば、皮膚などの生体組織の分光断層像計測を実現することができる。また、二酸化炭素などの吸収が顕著に観察される中赤外領域（波長：2.5 μm ～20 μm 程度）に適用すれば、広視野の分光環境イメージングも可能である。

図1は、皮膚の透過性の高い近赤外光を光源に用い、InGaAsカメラを受光デバイスとした分光イメージング装置により取得したラットの耳の近赤外光分光断層像である。合焦面を皮膚表層から深部に走査していく過程で、耳組織内部の血管像が観察できる皮膚表層近傍に計測深さを限定して分光イメージングを行っている。特に1.4 μm 近傍において、血管領域と皮膚の領域で異なる分光特性を取得できていることが確認できた。

また、環境計測においては、計測対象を照明出来るとは限らず、物体自身の熱から生じる輻射熱を観察する中赤外分光イメージングが必要となる。輻射熱は、中赤外領域で相対的に強い光量を有し、また分光分光特性から物質を特定するのにも適した波長である。そこで、通常はサーモグラフィとして用いられている非冷却マイクロボロメータ型のカメラを受光器とした分光イメージングを行った。その結果、観葉植物自体から生じている輻射光であっても、物体光間位相シフト干渉強度変化であるインターフェログラムの取得に成功し、フーリエ分光イメージングが可能であることを実証した。

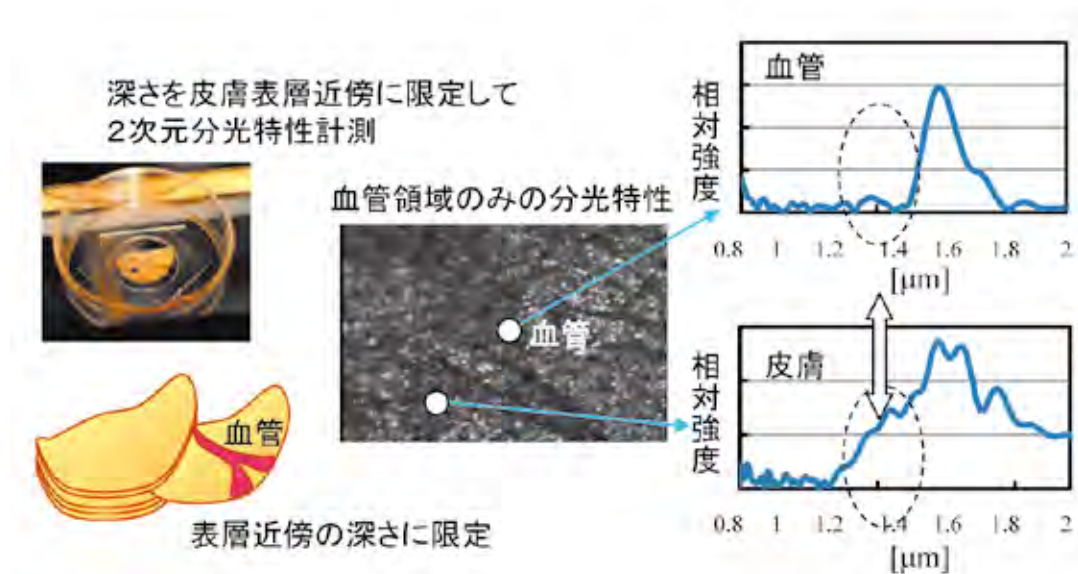


図1 ラット耳の近赤外分光断層像計測結果例

無侵襲・可搬型医療機器への応用が期待

可搬性に優れた手のひらサイズの小型フーリエ分光イメージング装置の開発に成功した。図1に示すように、計測深さを合焦面内に限定して生体組織内部の分光断層像イメージングが可能である。これは、従来、近赤外光の吸光特性からグルコース濃度である血糖値を無侵襲で計測する試みが多くなされてきた。しかし、これらは、0次元のポイントでの分光特性を計測する従来の分光装置を用いていた。そのため、計測面内の平均的な分光特性を取得することになり、また深さを限定できないことから生体組織内部を複雑に透過してきた光線も計測することになる。そのため、血管領域

の微小なグルコース濃度変化は、様々な外乱に影響されることになり、血糖値を精度良く計測するには至らなかった。本開発手法は、図1に示すように、計測深さを生体組織の影響を受けにくい皮膚表層近傍に限定して2次元で分光イメージングを行うことが可能である。そのため、血管領域のみの分光特性を高感度 to 取得することが可能であることから、無侵襲血糖値センサーの実現が期待されている。また、手のひらサイズで可搬性が高いことから生活空間で使用できるため、日常的な糖尿病のモニタリング技術としても有効利用され则认为している。

上記成果の科学技術的根拠

【特許】

1. 石丸伊知郎、特許第4555925号、立体形状測定装置
2. 石丸伊知郎、特許第4474535号、立体形状測定及び分析装置

【論文】

1. Y.Inoue,I.Ishimaru et al., "Variable phase-contrast fluorescence spectrometry for fluorescently stained cells", Applied Physics Letters, 89, 121103 (2006)

高次ナノ構造体-酵素複合体、及び、それを用いた迅速・高感度な農薬センサの開発—極微量な残留農薬をその場で迅速に検出することが可能に—

チームリーダー 花岡隆昌（（独）産業技術総合研究所コンパクト化学プロセスセンター ナノ空間設計チーム・副センター長兼チーム長）

Keyword 高次ナノ構造、シリカ、酵素、残留農薬、その場検出、迅速・高感度、スクリーニング

タイプ 要素技術タイプ

開発課題名 高次ナノ構造・酵素を利用した迅速・高感度な農薬センサの開発

■参画機関：（株）船井電機新応用技術研究所

■開発期間：平成21～23年度

課題概要

安全・安心な生活実現のため、食品や環境中の残留農薬を迅速・高感度にその場で検出する技術が求められている。現在、残留農薬検査はガスクロマトグラフィー/質量分析法により行われているが、費用と時間を要するため、現場での検査には適していない。本開発では、ナノメートルの寸法で制御された高次ナノ構造体を酵素センサに応用することで、濃度1ppbの残留農薬を5分以内で確実に検出する革新的な小型センサを開発する。本技術は、現場でのスクリーニングを可能にし、食や環境の安全を守るキーテクノロジーとして期待できる。

得られた開発成果の概要

■開発の背景／経緯

経済のグローバル化による食品の産地・種類の多様化を背景に、食の安全・安心に対する関心が高まっている。近年、中国加工食品・野菜の残留農薬問題、未登録農薬使用問題等が発生し、残留農薬の問題は特に大きな関心を集めている。現在、残留農薬検査はガスクロマトグラフィー/質量分析法により行われているが、費用と時間を要するため、現場での検査には適していない。そこで、実際の現場における残留農薬スクリーニングのため、専門的な知識や技術が不要な簡便な方法でありながら、極微量の農薬でも迅速で確実にその場で検出できる高性能なセンシング技術及びセンサの開発が要望されていた。

本開発では、酵素の優れた特性を大きく引き出すことができる高次のナノ構造体を酵素センサへ応用し、濃度1ppbの残留農薬を5分以内で確実に検出する農薬センサを開発することを目指して開発を行なった。

■開発の成果

まず、界面活性剤のアルキル基鎖長、拡張剤の添加、前駆溶液調整条件などの調製により、ナノメートルの寸法で制御した高次ナノ構造体(図1a)を再現性良く作製する技術を確認した。本構造体は口径約200nm、長さ約50 μ m程度の両端が開いた微細管の束(1次ナノ構造)から成る薄膜状構造体であり、各微細管の壁面部分に直径13~14nmの

大きさの無数の微細孔(2次ナノ構造)を有している(図1b、c)。微細管方向の物質拡散制限がないため、2次ナノ構造部に酵素を固定することにより、酵素の反応効率を大幅に向上させることができる。実際に、微細孔内にアセチルコリンエステラーゼ(大きさ約13nm)を高密度で効率的に固定化し、十分な反応効率の確保と安定性(経時、温度、有機溶媒耐性)を飛躍的に向上させることに成功した。

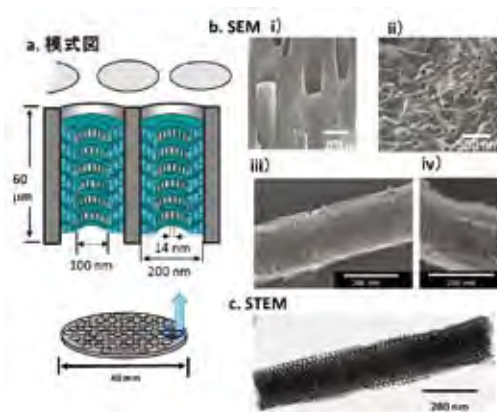


図1 開発した高次ナノ構造体の模式図とSEM、STEM画像

さらに、高次ナノ構造体-酵素複合体をスクリーン印刷により作製した電極上に固定化し、電流検出型の農薬センサを開発した。数種類の有機リン系及びカーバメート系農薬に対し、農薬濃度10ppbが5分以内で検出できることを確認している。なお、今回開発した試作品の検出部への試料の導入には簡便で安価なディスペンス方式を採用し、大きさは10cm×10cm×10cm以内を実現した(図2)。現在、材料を含めた最適化と検出プロトコルの改良を進め、濃度1ppbを5分以内で検出する革新的な農薬センサの実現を目指している。



図2 残留農薬検出センサ(試作品)

食品や環境中の極微量な残留農薬をその場で迅速に検出することが可能に

本開発のセンサにより、従来の手法では不可能であった食品や環境中の極微量な残留農薬を、その場で迅速に検出可能となる。このため、専門的な知識・技術が不足しがちな農家などの生産現場、大型小売店などの流通現場、税関などの国際物流現場などでも、本センサを利用することによって、簡便かつスピーディーに残留農薬の有無を判定できる。将来的には、小型で高性能な農薬検出機器として、これまで十分な対応を取ることができなかった各種現場において、手軽に最高レベルの迅速検査(スクリーニング)が可能となり、我々の安全・安心・快適な生活及び環境を実現するキーテクノロジーとして、大きく貢献することが期待される。

れる。

また本開発の高次ナノ構造体-酵素複合体は、酵素技術を利用する分野・産業に大きな波及効果をもたらすことも期待できる。酵素技術は人や環境に優しい物質の生産・変換技術として、食品工業、繊維・化学工業、電池産業、エネルギー生産分野など多くの分野で利用されている。本要素技術をこれらの産業分野で活用し、酵素の触媒能力と安定性を飛躍的に向上させることにより、生産性が大きく向上すると期待され、エネルギーや資源を効率良く利用する、低環境負荷型の社会実現へ幅広く貢献することが期待される。

上記成果の科学技術的根拠

【出願特許】

1. 特開2010-154785「担体、この担体を備える反応物質複合体及び担体の製造方法」、
出願人：(株)船井電機新応用技術研究所、(独)産業技術総合研究所
2. 特開2010-166861「担体、この担体を備える反応物質複合体及び担体の製造方法」、
出願人：(株)船井電機新応用技術研究所、(独)産業技術総合研究所
3. 特願2010-168920、「酵素電極及び当該酵素電極を用いた酵素センサ」、
出願人：(株)船井電機新応用技術研究所、(独)産業技術総合研究所
4. 特許出願2010-168923、「酵素センサ及び当該酵素センサを用いた検出対象物質測定方法」、
出願人：(株)船井電機新応用技術研究所、(独)産業技術総合研究所
5. 特許出願2010-210088、「円筒状のアルミナ細孔内における界面活性剤を鋳型としたメソポーラスシリカチューブ」、
出願人：(独)産業技術総合研究所、(株)船井電機新応用技術研究所

【発表論文等】

1. T. Itoh, T. Shimomura, Y. Hasegawa, J. Mizuguchi, T. Hanaoka, A. Hayashi, A. Yamaguchi, N. Teramae, M. Ono, and F. Mizukami, "Assembly of an artificial biomembrane by encapsulation of an enzyme, formaldehyde dehydrogenase, into the nanoporous-walled silica nanotube-inorganic composite membrane", J. Mater. Chem., 21, 251-256 (2011).
2. T. Shimomura, T. Itoh, T. Sumiya, T. Hanaoka, F. Mizukami, and M. Ono, "Amperometric detection of phenolic compounds with enzyme immobilized in mesoporous silica prepared by electrophoretic deposition", Sens. Actuators B: Chem. 153, 2;20, 361-368 (2011).

イリジウム錯体のりん光を用いて、 癌などの低酸素組織をイメージングする方法を開発

チームリーダー 飛田成史（群馬大学大学院工学研究科・教授）

Keyword

がん、低酸素、イリジウム錯体、りん光

タイプ 要素技術タイプ

開発課題名 低酸素癌組織イメージング用発光プローブの開発

■参画機関：なし

■開発期間：平成21～23年度

課題概要

イリジウム錯体のりん光は酸素によって顕著に消光される。この性質を利用して、癌などの低酸素生体組織を非侵襲的かつ高感度に可視化するイメージング技術を開発する。本開発では、発光イメージング実験によりプローブ分子の細胞・組織内動態を解明し、その結果をフィードバックして癌組織光イメージングに資する最適発光プローブを開発する。これにより、新しい癌診断法の確立が期待できる。

得られた開発成果の概要

■開発の背景／経緯

近年、医学や生物学の分野で分子イメージング技術が注目されている。この技術を使うと、これまで目で見えなかった生物の様々な生命現象を、細胞や動物が生きたままの状態、リアルタイムで可視化することができる。光を用いた分子イメージング技術は、近年、細胞を対象とした基礎的研究において必須の技術となるとともに、がん（癌）などの病態組織を簡便な装置を使って放射性フリーで検出できる方法としても注目されている。通常、光イメージング技術には分子の励起一重項状態（ S_1 ）からの発光である“蛍光”が利用されている（図1）。一方、一部の特殊な分子ではあるが、励起三重項状態（ T_1 ）からの発光である“りん光”を示す分子も存在する。りん光は蛍光と異なり寿命が長く、周囲の酸素分子との衝突により顕著な消光を受けやすい。我々はこの酸素によるりん光消光現象を利用して、がんなどの低酸素組織を選択的に光イメージングする技術の開発を進めている。りん光物質として、近年、有機EL（electroluminescence）材料として注目されているイリジウム錯体に着目した。イリジウム錯体のりん光を利用した光イメージング法は、細胞レベルでの酸素濃度計測に加えて個体レベルでの測定にも適用可能で、個体レベルでは低酸素状態にあるがん組織の特異的検出に応用できる。

イリジウム錯体の優れた性質として、配位子の構造を設計することにより、その発光特性や細胞親和性等の物理化学的性質を制御できることが挙げられる。図2はイリジウム錯体BTPとその配位子の π -電子系を拡張し、さらに水溶性を向上させたBTPHSAを担癌マウスの尾静脈から投与し、in-vivoイメージング測定した結果である（図2左）。BTPの発光ピーク波長が615nmであるのに対し、BTPHSAの発光ピーク波長は720nmとなり近赤外化することができた。

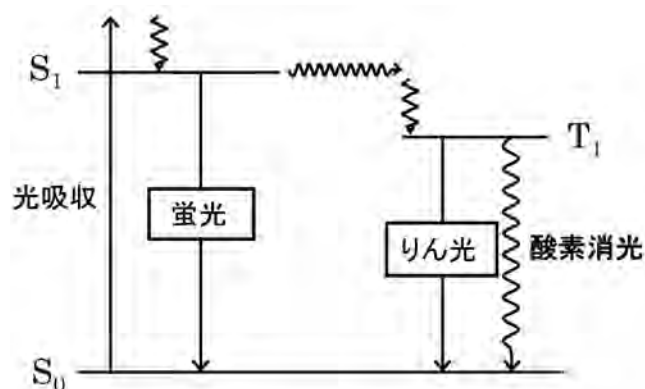


図1 分子のエネルギー状態図

BTPの画像（図2右）では検出できないマウスの身体深部（6-7mm）に移植した腫瘍をBTPHSAではイメージングすることができた。また、新たに開発された装置を用いて、図2と同様のマウス身体からの発光の発光寿命を測定した。その結果、正常組織に局在したイリジウム錯体のりん光寿命は明らかに長くなり、確かにがん腫瘍が低酸素状態にあることが確認できた。この方法は、個体組織の酸素分圧を非侵襲的に求める方法として有用である。

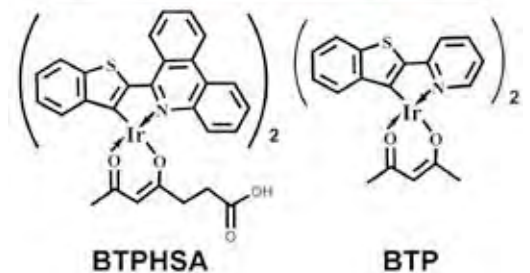
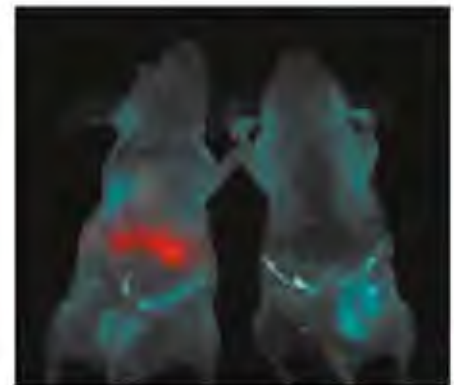


図2 癌細胞SCC-7を移植した担癌マウスから癌腫瘍を切り出し、約1mm³の大きさにカットした。この腫瘍を別のマウスの腹腔を開いて肝臓の裏側に約4mm間隔で4個固定し、腹部を閉じてから尾静脈からBTPHSAまたはBTPを投与して発光イメージング測定を行った。励起波長：575-605nm、観測波長：>645nmで、腫瘍部のBTPHSAの発光を明確に捉えることができた。

光イメージングによる各種疾患モニタリングが可能に

がん組織の発光イメージング技術を実用化するには、イメージング装置（ハード）と発光プローブ（ソフト）が一体となって進歩することが求められる。しかし、現状ではソフトとなる発光プローブの開発が遅れており、優れたプローブ分子が開発されれば、生体発光イメージング技術は飛躍的に進歩すると予想される。生体内の病態を可視化する技術としては、X線を用いたCTやPET、磁気を用いたMRI、超音波診断などがルーチンに行われている。このうち、超音波を除くと高額な設備を必要とし、CTやPETは放射線管理区域を設けなければならない。光技術は、最近、内視鏡でヘムの吸収を用いて微小血管を描出するNarrow

Band Imaging (NBI)が実用化され、眼底の血管異常を描出するfluoresceinやindocyanin greenによる検査、また励起光でポルフィリンから活性酸素を産出させて癌細胞を殺傷するPhotodynamic Therapy (PDT)が行われている。しかし、光イメージングで生体の低酸素部位を検出する技術は確立されていない。生体の低酸素部位は血流が不足・欠乏するがん、動脈硬化プラーク、脳梗塞、心筋梗塞などの病態組織で観測される。本技術はこのような病態を容易に検出可能にするもので、消化管粘膜などの表在癌、糖尿病血管障害のひとつである眼底の血流不足による低酸素病態、移植臓器の酸素供給状態モニタリング等に応用できる。

上記成果の科学技術的根拠

【出願特許】

1. PCT出願13/124, 166, 「Novel Compound and Functional Luminescent Probe Comprising the Same」、出願人：国立大学法人群馬大学

【発表論文等】

1. S. Zhang et al., "Phosphorescent-Light Emitting Iridium Complexes Serve as a Hypoxia-Sensing Probe for Tumor Imaging in Living Animals", *Cancer Res.*, 70, 4490-4498 (2010).
2. T. Yoshihara et al., "Iridium Complex Probes for Monitoring of Cellular Oxygen Levels and Imaging of Hypoxic Tissues", *Proc. SPIE*, 8233, 82330A1-82330A8 (2012).
3. 飛田成史、吉原利忠、穂坂正博、竹内利行、"りん光プローブの設計・開発に基づくin vivo低酸素環境イメージング、実験医学、Vol.30、No. 7、82-88 (2012).

生理活性物質を特異的に認識するハイブリッド型蛍光プローブ作製技術の開発と応用

チームリーダー 廣瀬謙造（東京大学大学院医学系研究科・教授）

Keyword ハイブリッド型蛍光プローブ、ハイスループット技術、分子イメージング

タイプ 要素技術タイプ

開発課題名 多分子ライブイメージングを可能とする蛍光プローブの開発

■参画機関：なし

■開発期間：平成21～24年度（予定）

課題概要

蛍光プローブを用いて分子を可視化する蛍光イメージング技術が近年注目されている。本開発では、観測対象分子に結合するタンパク質と蛍光色素の複合体からなるハイブリッド型蛍光プローブをハイスループットに作製する系を構築し、さまざまな色（蛍光波長）の蛍光プローブを迅速・簡便に作製する技術を開発する。この技術開発により、生きた細胞で複数の分子を同時にイメージングする技術が確立し、新薬開発や生命科学研究への貢献が期待できる。

得られた開発成果の概要

■開発の背景／経緯

分子イメージングとは、生体内での標的分子のダイナミクスを可視化する技術であり、生命科学・医学研究において重要な役割を果たしている。特に、蛍光顕微鏡を用いたイメージング技術は、色もなく目には見えないサイズの分子を優れた時空間分解能で描出することが可能である。その際に、標的分子と結合もしくは反応することにより蛍光特性を変化させる蛍光プローブが重要なツールとして大きく注目されている。

蛍光プローブは、フルオレセインなどを基にした有機小分子型とGFPなどを基にした蛍光タンパク質型に分類される。有機小分子型蛍光プローブは、精密設計により大きな蛍光特性変化をもたらすことが可能であるが、光学活性を持つアミノ酸や糖などの標的分子を特異的に認識させることが難しい。一方、蛍光タンパク質型蛍光プローブは、GFPやその変異体とリガンド結合ドメインから構成され、標的分子を特異的に認識することが可能であるが、大きな蛍光特性変化を得ることは難しい。このように両者の特性は相反するものであるが、本開発では、独自のハイスループット作製技術の開発により、両者の特長を活かしたハイブリッド型蛍光プローブの開発を行った。

■開発の成果

ハイブリッド型蛍光プローブは、リガンド結合タンパク質に有機小分子蛍光色素を標識することによって作製し、リガンドの結合時にリガンド結合タンパク質に生じる構造変化を蛍光色素が鋭敏に捉えることで蛍光特性が変化する（図1）。高性能なハイブリッド型蛍光プローブの作製において、蛍光色素の導入位置が重要となるが、リガンド結合時の構造変化を捉えるのに最適な位置を予測することは困難である。本開発では、蛍光色素の導入位置を網羅的に変えたハイブリッド型蛍光プローブのハイスループット作製技術（図2）を確立し、一例として神経伝達物質であるグルタミン酸に対する高性能な蛍光プローブを開発した。開発した蛍光プローブを用いることにより、小脳スライス標本において神経線維への刺激に応じてシナプス外に漏れ出したグルタミン酸のイメージングに世界で初めて成功した（図3）。

本技術を用いて、グルタミン酸の他、ATPやグルコースなどに対する高性能なハイブリッド型蛍光プローブの開発にも同様に成功している。さらに、蛍光プローブ作製の際に蛍光波長の異なった色素を用いることにより、蛍光プローブのマルチカラー化を行い、神経細胞におけるグルタミ

ン酸とATPの二分子同時イメージングにも成功している。これらの成果は、従来技術では成し得なかった分子イメージングを可能とし、生命科学研究において新たな知見を得ることに貢献すると十分に期待できる。

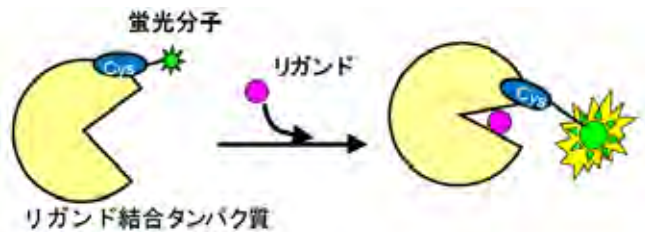


図1 ハイブリッド型蛍光プローブの模式図

タンパク質内の最適な個所に蛍光色素を標識することでリガンドの結合を検出できる。

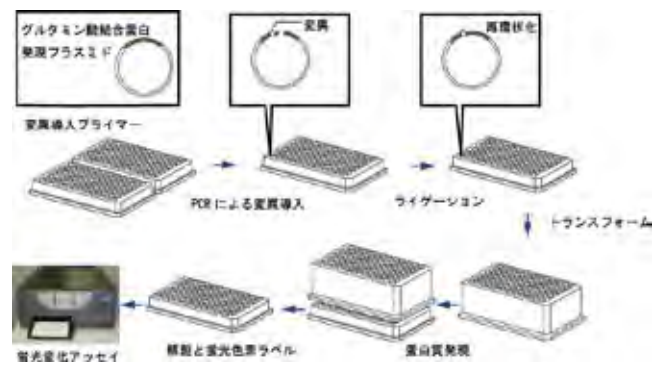
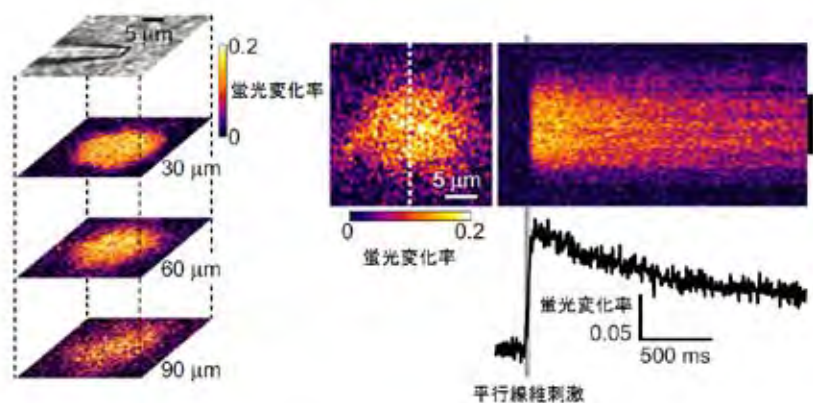


図2 ハイブリッド型蛍光プローブのハイスループットスクリーニングによる開発のスキーム

図3 小脳スライス標本におけるグルタミン酸イメージング（左図）小脳スライス標本の深部におけるグルタミン酸動態。（右図）平行線維刺激時にシナプスから漏洩したグルタミン酸の空間的広がり経時変化。



多分子ライブイメージングによる生命現象の解明に貢献

本開発で確立したハイスループット作製技術は、自動液体分注機を導入したシステムを構築することで、ハイブリッド型蛍光プローブを高効率かつ簡便に作製し、それらの性能評価を迅速に行うことが可能である。本システムでは、蛍光プローブ候補を700種類作製する一連の工程を5日で完了することができ、これまで半年以上は掛かると考えられていた蛍光プローブの作製期間を1か月以内へと大幅に短縮することができた。また、ハイブリッド型蛍光プローブの開発により、従来リアルタイムに可視化することが困難であった種々の生理活性分子の検出が可能となり、さらには、導入

する蛍光色素の蛍光波長を選択することで蛍光プローブのマルチカラー化も実現できる。

本開発の成果によって、生体において複数の生理活性分子の時空間情報を可視化する多分子ライブイメージングが実現可能となる。これまで1種類の蛍光プローブにより1種類の標的分子のダイナミクスを可視化するイメージングがほとんどであったが、多分子ライブイメージングにより、生命現象の複雑な本質を詳細かつ簡便に解析することが可能となり、多くの細胞機能や病態の分子基盤を解明することに役立つと期待できる。

上記成果の科学技術的根拠

【発表論文等】

1. S. Namiki, H. Sakamoto, S. Iinuma, M. Iino & K. Hirose. "Optical glutamate sensor for spatiotemporal analysis of synaptic transmission", Eur. J. Neurosci. 25, 2249-2259, 2007.
2. Y. Okubo, H. Sekiya, S. Namiki, H. Sakamoto, S. Iinuma, M. Yamasaki, M. Watanabe, K. Hirose & M. Iino. "Imaging extrasynaptic glutamate dynamics in the brain", Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 107, 6526-6531, 2010.

インフルエンザウイルス感染感受性診断、ワクチン接種必要性診断タンパクチップの開発

チームリーダー 木戸 博（徳島大学疾患酵素学研究センター・教授）

Keyword タンパクチップ、抗体価測定、ウイルス感染感受性測定、インフルエンザ

タイプ 要素技術タイプ

開発課題名 ウイルス感染感受性およびワクチン接種必要性診断技術の開発

■参画機関：なし

■開発期間：平成21～24年度（予定）

課題概要

感染予防対策において、社会を感染から守るには感染リスクの高い人を予め診断して優先的にワクチン接種する必要がある。ウイルスが最初に感染する鼻腔や気道の抗ウイルスIgA抗体量が、個人の感染感受性を判定する最も良い指標であることをコホート研究から初めて明らかにした。本開発では、鼻汁と血液の極微量検体で感染リスクを迅速に診断し、ワクチン接種の必要度を診断するハイスループット汎用型アレイを開発する。

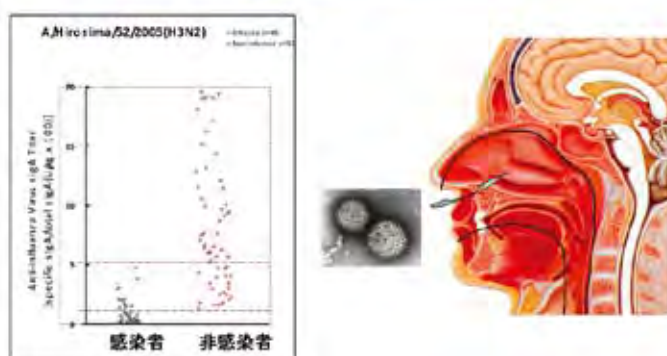
得られた開発成果の概要

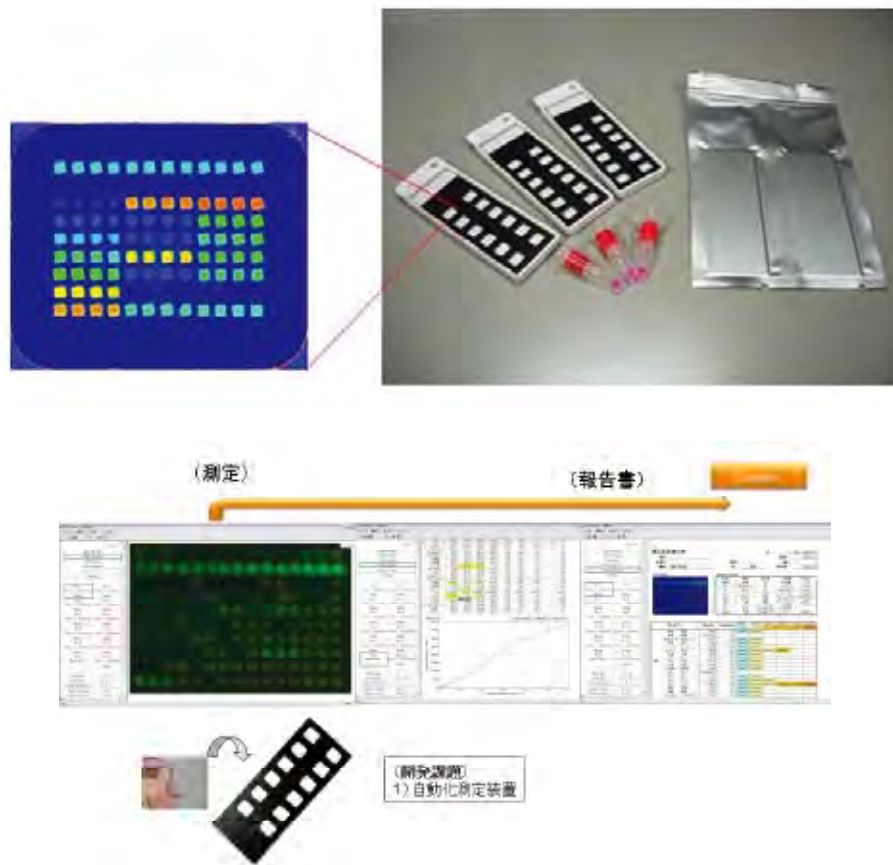
■開発の背景／経緯

新型インフルエンザ、高病原性鳥インフルエンザは世界に広がりを見せ、パンデミックの脅威が高まっている今日、世界はその対策を急がなくてはならない。我が国の現状の生産体制では、全ての国民に行き渡るワクチンの生産は困難で、ワクチン接種の必要性の判定方法とその判断基準の作成が切望されている。本プロジェクトで開発する「感染リスク診断アレイ」は、個人のウイルス感染感受性を鼻腔の抗ウイルスIgA抗体量から判定すると共に、血液中の抗ウイルスIgG抗体量の測定から重症化リスクを評価して、総合的に感染リスクを判定するハイスループットアレイである。この感染リスク診断アレイは、限られた量のインフルエンザワクチンをリスクの高い人に優先的に投与する技

術を提供して社会を感染から防御するだけでなく、個人の感染感受性を評価するデバイスとして有用である。また小児期にワクチン接種したものの、大人になって麻疹、風疹、百日咳、おたふく風邪などへ再感染する人口が増加していることから、これらの抗ウイルス抗体価をインフルエンザ抗体価と共に同時測定できる利便性の高いアレイを開発した。この要素技術の基盤技術はほぼ完成しており、鼻汁と血液からインフルエンザ、麻疹、風疹、百日咳、おたふく風邪の抗体価を微量の検体（数マイクロリットル）で定量が可能となった。今後、このタンパクチップの全自動測定装置への開発を進める必要がある。本研究は、国民に「安全と安心」を提供するだけでなく、「高い医療経済効果」を提供するものと期待される。

感染者群と非感染者群の鼻汁中の抗インフルエンザIgA抗体量の比較





ワクチン接種の必要度を迅速・簡単に判断し、医療経済に貢献

- インフルエンザの感染リスクを、鼻汁中の抗インフルエンザIgA抗体の量から、重症化リスクを血液中のIgG抗体量から、定量的に評価できるようになった。
- 毎年違う型のインフルエンザウイルスが流行するが、鼻汁と血液中の抗体と流行株との交叉免疫性を評価することで、感染予防効果を予測できるようになった。
- 微量の検体（数マイクロリッター）で、上記の抗体

価の測定が可能になった。過去10年間に流行したインフルエンザウイルス株、麻疹、風疹、百日咳、おたふく風邪に対する抗体価を一度に測定できるハイスループット化が可能となった。

- これまでは、インフルエンザワクチン接種後に、どのくらい抗体価が誘導されたかを評価することは稀であったが、この測定方法により抗体誘導を容易に評価できるようになった。

上記成果の科学技術的根拠

【出願特許】

1. 特許第4660756号 発明者：木戸博、多田仁美他、 出願日：2005年3月25日、
「ダイヤモンドチップへの蛋白質/ペプチドの固定化方法」
2. 特許出願番号 2008-223385 発明者：木戸博、寺島薫 出願日：2008年9月1日、
「インフルエンザ罹患リスクの予測方法」

【発表論文等】

1. Takako Sawabuchi, Satoshi Suzuki, Kazuhiro Iwase, Chika Ito, Dai Mizuno, Hajime Togari, Isamu Watanabe, Sadiqur R. Talukder, Junji Chida and Hiroshi Kido. Boost of mucosal secretory immunoglobulin A response by clarithromycin in paediatric influenza. *Respirology* 14(89, 1173-1179 (2009)

Keyword

空間光変調器、共焦点顕微鏡、インビボイメージング、FCS、CMOSセンサ

タイプ 機器開発タイプ

開発課題名 瞳孔数制御による高度多機能光学顕微鏡の開発

■参画機関: 浜松ホトニクス(株)、静岡大学、北海道大学

■開発期間: 平成21～25年度(予定)

課題概要

液晶空間変調器(SLM)を顕微鏡光学系に組み込み、瞳面での波面(位相)制御をすることで光学系全体の収差を補正して、広視野高深部に亘って精度の高い3D計測ができる顕微鏡を開発する。これを基本に、変調器による照射輝点の走査と多点化を開発する。その応用として2光子法、共焦点法、蛍光相関法、TIRF法などの高度な機能を持つ顕微鏡を試作検証する。これにより、照明条件などが切り替えられ、多様な機能が実現可能となる。

得られた開発成果の概要

■開発の背景/経緯

本研究計画は、光学顕微鏡の瞳面に空間光変調器(LCOS-SLM)を挿入し、光波面を2次元的に制御して、対物レンズを通して送受する光の収束性を高めたり、種々の構造化照明をするなど、多様な機能を実現し、光学顕微鏡によるイメージングを高度化しようとするものである。

まず、顕微鏡制御用に適切な新規の液晶型多画素空間変調器を開発した。生体など、水より屈折率の高い組織の深部を顕微鏡観察するとき、通常対物レンズを使用すると収差が大きくなるため、鮮明な画像が得られない。そこで、開発した空間光変調器を用いて、対物レンズの光ビーム収束性を改善し、深部に対して焦点を合わせたときにも鮮明な画像が得られるようにした(図1)。

さらに、微小な光輝点を多数生成し、それらの点を照明や励起に使用して、各点からの情報を得たり、走査して画像を得たりすることを目指した。これには、空間光変調器へ送る制御信号を調整して、多数の輝点の配列を生成するだけでなく、各輝点の光強度が同じレベルに揃うようにする必要がある。そこで、繰り返し型アルゴリズムを考案し、輝点の強度の不揃いを修正した。16x16個の輝点配列において、試験前には17%の変動幅であったが、調整アルゴリ

ズム実施後には1.6%以内の変動幅に収まるようになった。これによってFCS(蛍光相関スペクトル)測定などに使える安定な多数の輝点光源が得られることとなった(図2左)。

上記の多数輝点を用いて、標本上の多点を二光子モードで蛍光励起することを試みた。多点にすることによって光源のビームは分割されることになり、それぞれの輝点の強度は低下し、二光子励起が困難になる。そこで、空間光変調器のミラー部分に新たに700 nmから1000 nmまでの広い波長帯域で95%以上の高い反射率を有する誘電体多層膜を設けた、新規の空間光変調器を試作した。それによって、輝点の光強度を高めることにより、標準的な色素(カルセインなど)を使用して、二光子蛍光像を得ることに成功した(図2右)。

照明光の構造化に伴って、画像を得るためのビデオチップについても、応分の高機能化が求められる。2次元面内の輝点に対応した位置の画素について、アドレス選択により排他的に信号を取り出す機能や、アドレス指定の画素について、高い時間分解能で光強度の時間記録を取り出す機能などを持つCMOSチップの新開発も行った。

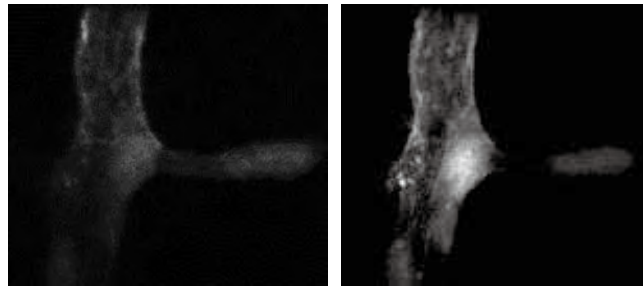


図1 瞳関数制御によって、対物レンズの球面収差を補正した例。ゼブラフィッシュの稚魚体内で、GFPを発現した血管内皮細胞を観察（約100 μm の深さ）。左、収差補正なし。右、補正後。

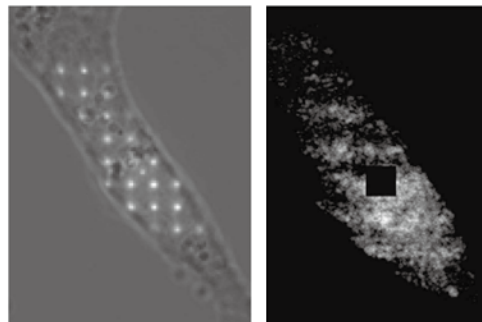


図2 カルセインで染色したヒト咽頭ガン細胞の多点二光子励起蛍光像。左、多数輝点の配列による励起。右、励起輝点を走査して得た蛍光像。

顕微鏡光学素子の電子制御化が達成された

光学顕微鏡はこれまで、光学的な調整が必要な場合には、機械的な仕組みを手で操作することによっておこなっていた。最近は手動の代わりに電動のものも使われているが、原理には変わりがない。特にレーザ輝点を走査して画像を作る共焦点顕微鏡などでは、レーザビームを電磁駆動の鏡で動かす方法がとられている。また、収差補正についてもレンズの設計に工夫をこらし、補正環を手で回すことによって最適な位置を得ていた。このように機械的な駆動に頼るため、自由度が落ち、複雑なことはできない。そこで、空間光変調器を顕微鏡光学系に導入して波面制御を行うことで、光

ビームの方向や光強度分布を自由に変えて、光学顕微鏡の電子的（非機械的）な制御を実現した。これによって、焦点を変える、照明のパターンを変える（構造化照明）、多点による照明をする、輝点の走査をする、球面収差の補正をする、などができるようになった。収差補正によって、これまで観察が難しかった生体深部の鮮明な画像が得られるようになった。将来的には、レンズや鏡、プリズム、フィルタなどの顕微鏡を構成する光学素子が空間光変調器に置き換えられていく可能性もあり、新技術分野が拓かれたといえる。

上記成果の科学技術的根拠

【出願特許】

1. 松本直也, 井上卓, 瀧口優 出願番号：2012-096817 ズームレンズ

【発表論文等】

1. Strömqvist J, Johansson S, Xu L, Ohsugi Y, Andersson K, Muto H, Kinjo M, Höglund P, Widengren J. 'A modified FCCS procedure applied to Ly49A-MHC class I cis-interaction studies in cell membranes.' Biophys J. 101(5): 1257-69, 2011.

【学会】

1. 瀧口優, 松本直也, 高本尚宜, 金田雅充, 深見正, 井上卓, 岡崎茂俊, 寺川進：空間光変調器による収差補正を用いた水浸対物レンズ下における生体組織深部蛍光観察。第47回 光波センシング技術研究会講演会 2011年6月14日、15日

2. Kanada M, Sakurai T, Terakawa S: Involvement of VEGF in extravasation of cancer cells visualized by in vivo imaging in the zebrafish. 7th World Molecular Imaging Congress (WMIC) 2011.9.7-10 San Diego, USA The Best Poster Award

単一細胞のラベルフリー分析／分取を実現する誘電スペクトロサイトメーター

チームリーダー 大森 真二 (ソニー(株)メディカル事業ユニット 医用技術研究部・統括課長)

Keyword

単一細胞分析、ラベルフリー、マイクロ流路、インピーダンス測定

タイプ 機器開発タイプ

開発課題名 誘電スペクトロサイトメーターの開発

■参画機関：東京医科歯科大学

■開発期間：平成21～24年度（予定）

課題概要

再生医学において、標的細胞をラベルフリーで分析・採取できる装置は国内外に現存しない。本開発は、マイクロ流路中を高速で流れる細胞の誘電スペクトルを瞬時に分析して標的細胞のみを採取する誘電スペクトロサイトメーターの実現を目指す。これにより、標的細胞を染色せず生きたまま採取する単一細胞分析技術の装置化が可能となり、将来的に再生医学の先端研究分野に大きく寄与することが期待される。

得られた開発成果の概要

■開発の背景／経緯

誘電スペクトロサイトメーター（DSCM）という新しいコンセプトの分析装置のプロトタイプを製作した（図1）。微細な配管に細胞溶液を流し、途中に設けた検出部（アナライザー）を一個一個の細胞が通過するときに、その電気インピーダンスを測定する。細胞に対して力を加えて流れる方向を変える仕組み（ソーター）も開発しており、今後はこれを検出部の下流側に設けることで、特定範囲のインピーダンスをもつ細胞のみを取り分けることができるようにする。

単一細胞の直流インピーダンスを測定する装置はすでに存在する。それに対してDSCMは、細胞の誘電率が構造や物性に依存した特徴的な変化を示すメガヘルツ周波数帯において、多点にわたる交流インピーダンスを測定する。単一細胞による微小なインピーダンス変化を、高速で流れる細胞が検出部にとどまる短時間のうちに、多点周波数にわたって測定するという「三重苦」を克服しなくてはならない。塩濃度の高い細胞溶液では、電極分極という現象によって細胞に起因するインピーダンス変化が正確に測定できないという問題もあった。

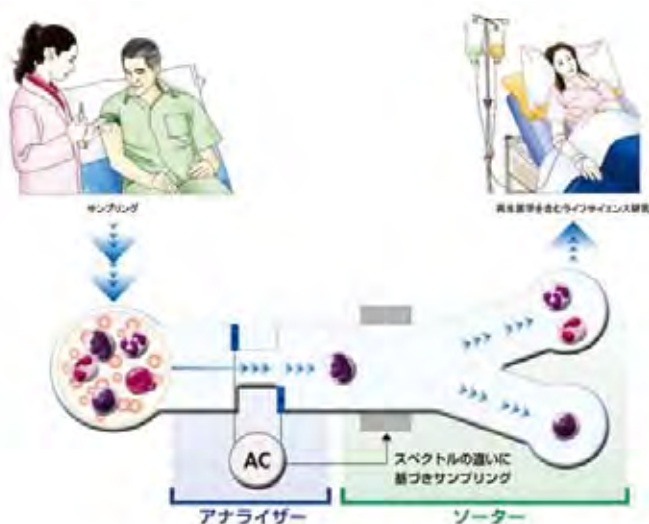


図1 誘電スペクトロサイトメーターの原理と将来的な応用



図2 電極埋込型マイクロ流路素子

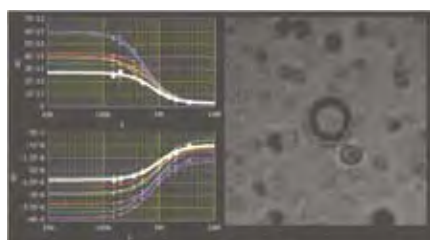


図3 単一細胞の誘電スペクトルと対応する細胞像

これらの課題を解決するために二つの要素技術の開発を進めた。ひとつは電極埋込型マイクロ流路デバイスである。電極分極の影響を抑制し、単一細胞に対する測定感度を実現するユニークな流路構造を考案した。この構造をもつデバイスを安価に製造するために、電子デバイスの製造インフラを利用した量産性のある製造プロセスで試作した。それによってアナライザーとソーターをひとつの使い捨てデバイス上に統合する設計が実現した（図2）。もうひとつの要素技術は高速インピーダンス測定器である。広い周波数範囲にわたって測定をおこなう場合、周波数を走査する従来のインピーダンス測定器では測定時間が長すぎる。そこで多点周波数同時測定が可能な独自のインピーダンス測

定器を開発した。測定対象と電気的特性に近い固定素子に対する評価においては、細胞検出が可能なサンプリング速度においても、定評のあるインピーダンス測定器と同等の精度をもつ。

これらの要素技術を組み合わせて原理検証用装置を試作した。インピーダンス測定だけではなく、それと同期して同じ細胞の画像を高速カメラで撮影できるようにして、世界で初めて単一細胞の誘電スペクトル測定を実証した（図3）。その後、測定自動化とソフトウェア改良によりユーザーの操作性を向上させたプロトタイプ装置を製作した（図4）。



図4 誘電スペクトロサイトメーターの試作装置

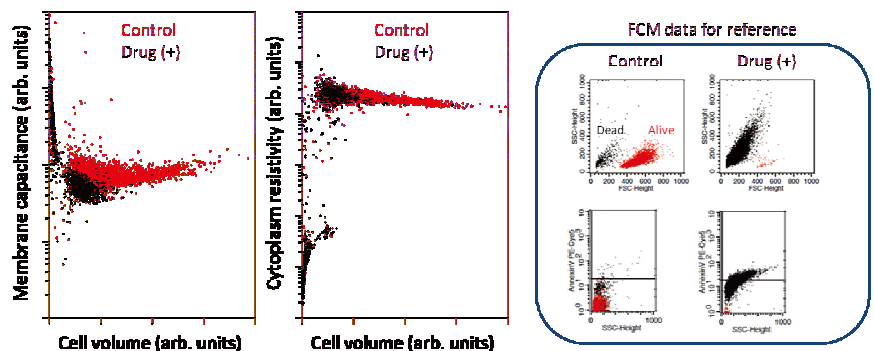


図5 培養細胞株の抗がん剤に対する感受性試験

単一細胞をラベルフリーで分析、再生医学に貢献

従来の単一細胞分析装置であるフローサイトメーター（FCM）では、細胞を色素でラベルし、レーザー光によって励起された蛍光を検出する。FCMは幹細胞研究など最先端のライフサイエンス研究に不可欠なツールとなっている。DSCMは、FCMのように細胞の違いを分子レベルで分析することはできない。しかしながら、細胞を生きたままラベルフリーで分析/分取するという利点を活かすことで、低コストの血球検査、あるいは再生医学を含む幅広い分野のライフサイエンス研究に応用できると考えられる。

企業の装置開発拠点を参画機関である東京医科歯科

大学内のオープンラボに設けることで緊密な産学・医工連携体制を構築した。この体制の中でDSCMならではの応用事例を探索している。まずは装置性能を確認するために、遺伝的背景の異なる培養細胞株の抗がん剤に対する感受性試験を実施した。細胞容積の他に細胞膜の電気容量と細胞質の導電率を算出し、スキャタグラムを作成した（図5）。細胞死の過程だけでなく、形態を保った生細胞の電気的物性的変化も観測されている。今後は評価実験の結果を積極的に公開し、装置の応用に関する専門家からの意見を幅広く募り、開発に反映させていく。

上記成果の科学技術的根拠

【出願特許】

1. 特願2010-243765、「誘電サイトメトリ装置及び誘電サイトメトリによる細胞分取方法」、出願人：ソニー株式会社、他6件

【発表論文等】

1. Shinji Omori et al., Prototyping of Dielectric Spectro-Cytometer, XXV Congress of the International Society for Advancement of Cytometry (Seattle, 2010).
2. 長澤正之ほか、造血幹細胞移植患者の赤血球細胞誘電率測定、日本造血細胞移植学会総会（2010）

チームリーダー 川島隆太（東北大学加齢医学研究所・教授）

Keyword NIRS、脳機能イメージング、複数脳、共感脳、超小型、複数人同時計測

タイプ 機器開発タイプ

開発課題名 超小型近赤外分光測定装置の開発

■参画機関：(株) 日立製作所

■開発期間：平成21～23年度

課題概要

光トポグラフィ技術は、日本発の小型簡便な無侵襲脳機能画像計測技術だが、これまで被験者にストレスの無い状態での多人数のリアルタイム同時計測は不可能であった。本開発では、無線通信化された超小型近赤外分光測定装置を開発して20人までの同時計測を行い、‘複数脳の相互作用’・‘複数脳の共鳴’の解明を目指す。脳科学や認知心理学にブレークスルーをもたらし、教育現場への応用も期待される。

得られた開発成果の概要

■開発の背景／経緯

本研究開発の目的は、日本発の小型簡便な無侵襲脳機能画像計測技術である光トポグラフィ技術を超小型化し、さらに多人数同時計測を可能とする開発を行い、実世界における‘複数脳の相互作用’・‘複数脳の共鳴’など、世界をリードする脳科学研究・臨床応用を可能とするものである。今日、近赤外分光計測技術（光トポグラフィ等）により、簡便に日常生活に近い環境での脳活動測定が可能になってきた。しかし、これらの技術はシステムが大規模で、フィールドへ持ち出したり、複数の装置を利用して社会インタラクション（‘複数脳の相互作用’、‘複数脳の共鳴’）を研究したりすることが難しかった。本課題では、具体的な開発の目標を、①超小型化、②複数脳同時測定、③リアルタイム計測性の解決としている。

■開発の成果

①「超小型化」

事前研究とQFD分析により本研究に必要な仕様を限定し、重量目標を0.1kg以下とおき、更に利便性を上げる為、乾電池連続駆動1時間以上を目標仕様とした。これを実現するため、信号処理部のLSI化を図り、従来の大規模な回路、PCによる分析アルゴリズムをワンチップLSIに収め、装置重量0.09kg(電池除)、乾電池連続駆動6時間(常温)を実現した。更に取り付け利便性、非拘束性を向上させるデザイン設計を行い、測定器取り付け

時間10秒以内を可能とした。

②「複数脳同時計測」

従来の機器では、センサーが具備されたヘッドセットと信号処理装置間が多数の電線で繋がっており、またスタンドアロンでの使用に限定されていることから複数人の脳機能イメージング計測が困難であった。今回はデータ伝送を最適化したZigbeeプロトコルにより無線化し、これまでパソコンで処理していた多くの信号処理アルゴリズムをヘッドセット内のLSIで処理することにより、PCでの処理プロセスを軽減させ、20人までの同時脳機能イメージング計測を可能とした。

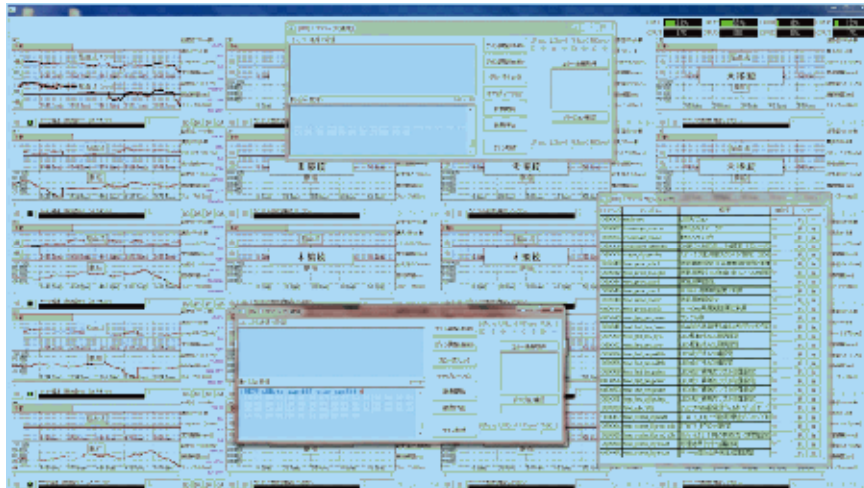


開発したLSI（左）と試作機（右）

③「リアルタイム計測性」

従来の頭部近赤外分光測定装置においては、計測している信号に脳血流変化だけではなく、皮膚血流ゆらぎ等のノイズも含まれていた。今回、新たに皮膚血流変化を取得するセンサーを具備し、LSI内において独自のアルゴリズムによる統計処理にてリアルタイムにノイズである皮膚血

流変化成分を除去する機能を具備した。また、このLSIで処理され、ZigBee無線通信で送られてきた情報をリアルタイムに描画、保存するアプリケーションも開発し、リアルタイムに複数人（20人まで）の脳機能イメージング測定を可能とした。



リアルタイム計測画面

多人数を同時計測可能な脳機能測定装置の実現

基礎研究としては、本開発によって、多人数の脳活動データを同時計測可能な超小型近赤外分光装置が開発されることによって、自然な環境における行動や認知活動に伴う脳活動の計測が可能となり、脳科学および認知科学領域で大きなブレイクスルーが期待できる。

また、多人数の脳活動の同時計測と、時間と空間を共有する個人間の脳活動のインタラクションが可能となることで、応用研究としては、第一に教育現場での実践が期待できる。超小型近赤外分光装置を児童・生徒側に装着し、授業中の児童・生徒の脳活動情報をオンラインで教師側にフィードバックすることにより、児童・生徒の理解度や集中度を客観的にモニターすることが可能となる。このような教育実習を行うことに

より、例えば新人教師や教育実習において、よりよい教授法の開発と習得が可能となることが期待される。第二に、脳活動のインタラクションを解析することによって、多人数が存在する環境下で、より効率的なコミュニケーション手法の獲得、チーム作業のより効率的な遂行法の開発、チーム作業におけるエラー誘発の機構の解明など、さまざまな面での応用研究が期待できる。さらに、多人数の環境下での、対人関係パターンの定量解析法が開発できれば、他者との関わりがうまくいかないことによって生じる社会的ストレスとそれに対する不適合状態への対応法の開発などメンタルヘルス領域での研究開発にも応用可能となる。

上記成果の科学技術的根拠

【出願特許、意匠（出願済）】

1. 発明の名称：「対数関数の近似演算回路」、発明者：川島隆太、荻野武、他
2. 発明の名称：「高速フーリエ変換装置」、発明者：川島隆太、荻野武、他
3. 発明の名称：「複数脳観測システム」、発明者：川島隆太、荻野武、他
4. 意匠の名称：「超小型近赤外分光測定装置」、考案者：川島隆太、荻野武、他

【発表論文等】

1. Hosseini H, Mano Y, Rostami M, Takahashi M, Sugiura M, Kawashima R. Decoding what one likes or dislikes from single-trial fNIRS measurements. Neuroreport 印刷中

チームリーダー 丸山 征郎（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科・教授）

Keyword

エンドトキシン、敗血症性ショック、リムルステスト、グラム陰性菌、カプトガニ

タイプ 機器開発タイプ

開発課題名 革新的高感度エンドトキシン測定装置の開発

■参画機関：旭化成クラレメディカル（株）、（財）微生物化学研究会

■開発期間：平成20～22年度

課題概要

高感度かつ選択的なエンドトキシンの測定は、臨床医学のみならず製薬食品加工業など広い分野で大きな問題であるが、現状は測定法と測定感度に問題があり、その基準値も一定でなく混乱している。新規原理に基づく、超高感度（従来法の5000倍以上）、かつ簡便な測定法により、測定現場で使用しやすい測定機器の開発を目指し、あらたなLPSの関与する世界を開拓する。

得られた開発成果の概要

エンドトキシンはグラム陰性菌の菌体毒素で、構造的には lipopolysaccharide(LPS)である。LPSは極微量で生体の免疫細胞ほか体内の諸細胞に広く発現しているTLR-4（Toll Like Receptor-4）を介して細胞内にシグナルを送り、炎症、血栓などの病態を惹起し、場合によってはショック、播種性血管内凝固症候群（DIC）など致死性病態の原因となる。米国をはじめ、先進諸国でもなお死因の上位10位以内に入るので重要な臨床的課題である。このエンドトキシンの臨床の問題点は、エンドトキシンの検出

が難しい点である。そこで我々はエンドトキシンの簡便、かつ高感度の測定法の確立を目指した。

革新的エンドトキシン測定装置の開発

コアギュリン凝集法に基づくこれまでのエンドトキシン測定法は感度や特異性の点で問題がありエンドトキシン血症の診断は、臨床現場では結局、細菌培養や臨床症状に依存しているのが現状である。

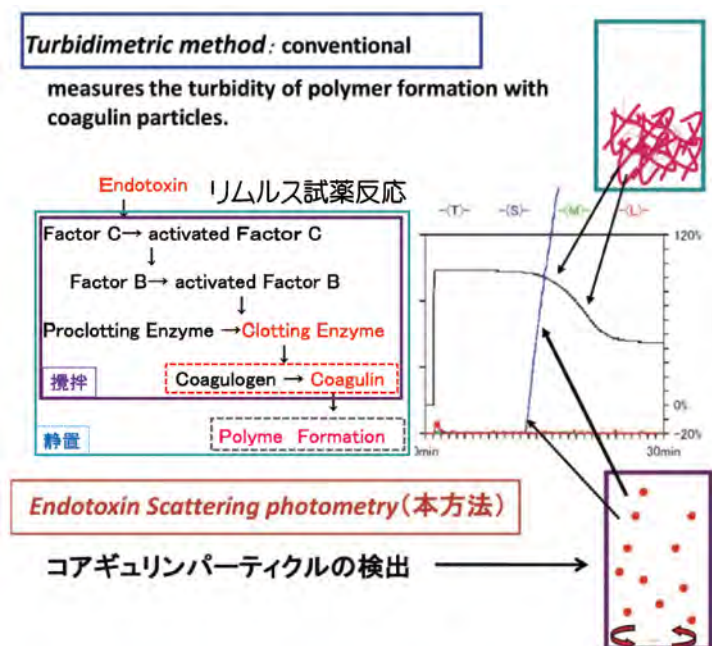


図1 本方法(Endotoxin Scattering Photometry, ESP法)の原理と従来法(リムルス法)

これらの欠点を克服すべく、我々は、コアギュリンポリマーを比濁法で測定する方法に代わり、その1歩前のコアギュリン粒子を、レーザー散乱測光で測定する方法を考案した(図1)。本方法は従来法に比べ、短時間に、従来法の5,000~10,000のものの超高感度で、エンドトキシンを定量できることが明らかになってきた(図2)。臨床現場で利用できるエンドトキシン測定機の開発については、

簡単な構成の光学系でScattering photometry測定が可能であることを実証し、3チャンネルのプロトタイプを完成させた。ノートパソコンをユーザーインターフェースとして用いることで、測定条件設定、測定結果表示、測定結果の解析が簡単にできるようになった。

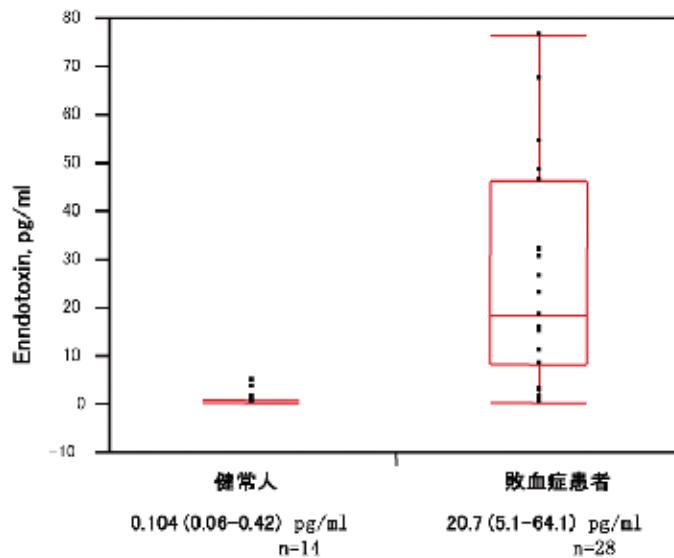


図2 健常人と敗血症患者の血中ETX濃度

短時間で高感度なエンドトキシン測定が救急現場で可能に

エンドトキシンを高感度に、かつ臨床の現場で簡便に測定するという事は救急や感染症、外科領域では大きな課題である。

今回の研究成果では以下のような結果が得られつつあり、長年の上記課題が実現しようとしている。

- 1) 超高感度、かつ短時間にベッドサイドでエンドトキシンの測定が可能となり、臨床の診断に大いに寄与しつつある。時間は1時間以内に結果を出すことがかのである。感度も従来法(リムルステスト法の5,000~10,000倍の感度が可能である。
- 2) これにより、臨床現場で採血し、エンドトキシン血症の

診断と、早期の治療(抗生剤の投与など)が可能となりつつある。

- 3) さらに現在、エンドトキシンからその受容体(TLR-4)へのシグナルをブロックする薬剤、細胞内シグナル伝達を抑制する薬剤、エンドトキシン吸着剤などが次々の開発中であるが、それらの効果判定や治験に本方法は威力を発揮するものと期待される。
- 4) 近年、食の安全性が問題となっているが、本方法は、人工透析に利用される医療用の水だけでなく、飲用水や食料、化粧品などの品質管理などにも展開可能である。

上記成果の科学技術的根拠

【発表論文等】

1. Obata T., Nomura M., Kase Y., and Shirasawa Y. "Early detection of the Limulus amoebocyte lysate reaction evoked by endotoxins", *Analy. Biochem.*, 373,281-6 (2008)
2. Terawaki H., Yokoyama K., Yamada Y., Maruyama Y., Iida R., Hanaoka K., Yamamoto H., Obata T., Hosoya T. "Low-grade endotoxemia is contributing to chronic inflammation in hemodialysis patients: Examination with the novel LPS detection method (ESP method)", *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, in press (2009)
3. 小幡徹、「臨床試料における高感度エンドトキシン測定法」、日本血栓止血学会誌、20巻：66-71頁(2009)
4. 小幡徹、ブレイクスルー「新しい高感度エンドトキシン測定法の開発ーそれでなにが分かるか?ー」、エンドトキシン研究、11巻4-6頁、編：日本エンドトキシン研究会、医学図書出版株式会社(2009)

従来の10倍高性能な遺伝子発現のリアルタイム測定解析システムの開発と実用化

チームリーダー 白木 央（中立電機（株）FA事業部、技監（前取締役事業部長））

Keyword

遺伝子発現、生物発光、in vivoリアルタイム測定、ルシフェラーゼ

タイプ ソフトウェア開発タイプ

開発課題名 生物発光リアルタイム測定解析ソフトウェアの開発

■参画機関：名古屋大学、中部大学、（株）コーネット

■開発期間：機器開発タイプ：平成17～21年度、ソフトウェア開発タイプ：平成21～24年度（予定）

課題概要

生物発光リアルタイム測定法は、遺伝子発現を生物発光として生きたままの細胞で連続的に自動測定する強力な手法であり、遺伝子発現を極めて高い感度・精度・時間分解能で詳細にリアルタイム解析することができる。本課題では、ユーザビリティの高いソフトウェアを開発して「機器開発タイプ」で開発した“従来の10倍高性能”な生物発光測定装置に搭載し、誰もが簡単にこの測定法を活用できるシステムを実用化する。

得られた開発成果の概要

■開発の背景／経緯

ポストゲノム時代では遺伝子機能の解明や有用遺伝子の探索が重要な課題です。次世代DNAシーケンサが実用化されたことで、遺伝子情報が劇的な速度で蓄積しており、飛躍的に処理能力が高く、高精度な遺伝子機能の解析法や有用遺伝子の探索法が求められています。細胞内の遺伝子発現は外部刺激や時刻などの要因で変動するので、発現の時系列変化を連続的に測定することが、遺伝子の機能を解明するために重要です。これまではノザン解析法、RT-PCR法、ウェスタン解析法などの手法が用いられてきましたが、細胞を破碎してRNAやタンパク質を抽出する必要があり、同一試料における遺伝子発現の時系列解析が不可能でした。また、煩雑な試料の前処理に多大な時間と労力が必要なため、自動化やハイスループット化が困難でした。「生物発光リアルタイム測定法」は、遺伝子発現を生きたままの細胞で生物発光として時系列測定する手法であり、自動化や大規模化が可能です。我々は、誰もが容易に「生物発光リアルタイム測定法」を活用できる測定装置とソフトウェア（生物発光リアルタイム測定解析システム）を開発してきました。

■開発の成果

（1）従来の発光測定装置と比較して10倍高感度な「高感度生物発光測定装置」（図1）と10倍処理が高速な「ハイスループット生物発光測定装置」を開発しました。また、周辺技術（要素技術）として生物発光の測定に最適化した高感度光電子増倍管やUSB小型計数器なども新たに開発しました（「機器開発タイプ」において浜松ホトニク

ス（株）が参画）。



図1 実用化した高感度生物発光測定装置CL24-Wの外観

（2）そのソフトウェアを使うことにより、誰もが容易に高感度生物発光測定装置を操作することができるようになり、そして、装置から出力される膨大な時系列の測定データをリアルタイムに視覚化して解析することができるソフトウェアを開発しました。そして、このソフトウェアを搭載した高感度生物発光測定装置CLシリーズを実用化（製品化）しました。この装置は、従来の高感度装置に比べ、ホタルルシフェラーゼ（黄緑色）の生物発光に対して10倍（汎用な測定装置の500倍）、赤色発光ルシフェラーゼの生物発光に対して50倍（汎用な測定装置の1,700倍）の高感度を達成しました（図2）。

（3）さらに大規模な時系列データを取り扱ったり、様々な実験用途に対応する柔軟かつ多彩な解析機能を備えた新たなソフトウェアを試作しました（開発は継続中）。このソフトウェアでは、Fuzzy ART (fuzzy adaptive

resonance theory) を応用したクラスタリング機能（時系列発光パターンの分類機能）などを新機能として開発しました（図3）。Fuzzy ARTは、既知の関数式や数値の閾

値に依存せずに、柔軟にパターン分類を行うことができるので、遺伝子発現のような未知の時系列パターンの解析に適しています。

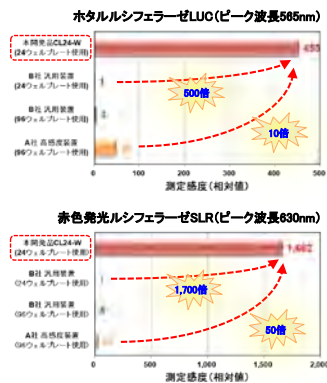


図2 実用化した高感度生物発光測定装置の測定感度。数値は24ウェルプレートを使用してA社汎用装置で測定した場合の感度を1とした相対値で表示しました。



図3 開発した測定解析ソフトウェアのFuzzy ARTによるクラスタリング機能（発光パターンの自動分類機能）

簡単な操作で遺伝子発現を生きたままの細胞で高感度に測定解析

■今後の展望

実用化した高感度生物発光測定装置によって、これまで検出が困難であった極微弱な遺伝子発現のリアルタイム測定や、これまでの測定装置では検出感度の問題から活用が困難であった赤色発光シフェラーゼの有効利用が可能となりました。試作したハイスループット生物発光測定装置は、マイクロプレート、シャーレ、試験管、生物個体などの多種多様な試料に対応しており、96マイクロプレートならば一度の実験で200枚（19,200試料）、微生物コロニーならば40万コロニー、大型試験管ならば1,000本（イネの苗が1,000個体）を、最短100分間隔で測定できます。開発成果品は、環境、食料、エネルギー、医薬品開発などの広い分野において、遺伝子発現の詳細な解析や、鍵遺伝

子の発現パターンを指標とした突然変異体（有用生物株）や化合物（有用物質）のスクリーニングへの応用が期待されます。特にハイスループット生物発光測定装置は、次世代DNAシーケンサと連携して活用することで、有用遺伝子の網羅的な高速探索に威力を発揮することが期待されます。

■開発成果の貢献

植物種子における油脂生産性を増大させる新規遺伝子の発見（特願2010-054484）や生物時計タンパク質および時計関連タンパク質の機能解析に貢献しました（Genes Cells 17:398-419など）。その他にも、藻類や植物のバイオマス増産、ほ乳類細胞の分化シグナル、植物細胞の物質輸送、農作物のストレス耐性や耐病性などの広範囲な研究分野に貢献しています。

上記成果の科学技術的根拠

【出願特許】

1. 発明者：小内清、石浦正寛、白木央、太田武司、大久保充宏、川角康之； 出願番号：特願2010-070074；
発明名称：測定処理を高速化した発光測定装置
2. 発明者：小内清、石浦正寛、白木央、大久保充宏、伊藤英樹、中村隆司、長谷川寛； 出願番号：特願2010-070075；
発明名称：高感度発光測定装置
3. 発明者：小内清、石浦正寛、白木央、大久保充宏、神谷聡、八木良樹、岡悦男、戎晃； 出願番号：特願2010-095985；
発明名称：分配装置、及び分配方法
4. 発明者：中村研三、河合都妙、橋本実佳、石浦正寛、松田雅敏、小内清； 出願番号：特願2010-054484；
発明名称：植物の種子油脂生産性を増大させる遺伝子及びその利用方法

【発表論文等】

1. 小内清、石浦正寛； 生物発光リアルタイム測定システムの歴史と展望 ～生物発光からゲノム学・生物物理学への潮流～、生物物理、50(3):141-145 (2010)
2. 小内清、石浦正寛； 生物発光リアルタイム測定解析システム = 有用生物株や有用遺伝子の網羅的な高速探索のための新システム =、光アライアンス、22(3):20-26 (2011)
3. Valencia S J, Bitou K, Ishii K, Murakami R, Morishita M, Onai K, Furukawa Y, Imada K, Namba K, Ishiura M; Phase-dependent generation and transmission of time information by the KaiABC circadian clock oscillator through SasA-KaiC interaction in cyanobacteria. Genes Cells, 17:398-419 (2012)

光バイオプシー診断のための立体断層画像の超高速ビデオ撮像装置

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 光バイオプシー、OCT、光断層画像法、癌の診断

タイプ ソフトウェア開発タイプ

開発課題名 光バイオプシー診断における超高速処理ソフトウェアの開発

■参画機関：(株)システムハウス

■開発期間：要素技術タイプ：平成17～20年度、ソフトウェア開発タイプ：平成21～23年度

課題概要

これまでに3次元の立体光断層画像を動画で見ることができる計測速度の超高速光コムOCTの「生体計測用・超侵達度光断層撮像技術」を開発した。本機器では、計測終了後にデータを解析して3次元動画を製作してきた。実際の光バイオプシーの診断では実時間の3次元動画の表示が必要なため、本課題では超高速処理を可能にするソフトウェアを開発する。これにより、時間軸を含めた超高速実時間4次元光断層画像表示を実現する。

得られた開発成果の概要

生体の臓器ががんであるかを判定するために、病変部位の組織を切り取って染色し、顕微鏡で断面を観察する組織病理検査（バイオプシー）が行われています。この検査は正常な組織も切り取ってしまうという欠点があります。OCT（オプティカル・コヒーレンス・トモグラフィー）を用いると、組織を切り取らずに臓器の断層画像を撮像することができます。正常な組織とがん組織とではOCT画像に差があり、OCTを使う光バイオプシー診断の実現が求められています。

しかし、既存のOCTでは多大な時間がかかり、組織の動きによって画像が歪むという欠点があります。OCTの計測速度を飛躍的に高め、瞬時の3次元OCT立体断層画像の動画を撮影が求められていました。そこで、この課題に先立つ先端計測分析技術・機器開発事業の要素技術プログラムで超高速OCTのプロトタイプ機を開発し、1秒間に60以上の3次元立体断層画像の超高速撮像（世界最速）に成功しました。しかし、この開発では、動画映像を表示するには、元データを一時メモリに記憶し、後で映像化処理をしなければならませんでした。

本開発では、先に開発したプロトタイプ機を光バイオプシー装置として実用化するために、膨大な測定データをより高速に転送・画像化することが可能なプログラムを新たに開発し、超高速OCT装置から43分の1秒の短時間で取得された3次元立体断層画像のデータを測定するのと同様に、連続的に3次元立体断層映像として撮像可能にしました。これに成功したのは世界で初めてであり、光バイオプシーを実用可能とする技術が確立されました。

光バイオプシー診断装置の概念図を図1に示します。分かり易い例として本開発のソフトウェアを用いて、人の指の皮膚の3次元OCT立体断層映像を測定しました例を図2に示します。図2（a）は指紋で、映像はPCの画面上で任意の方向に回転させることができ、映像を指の動きに追従して歪むことなく撮像できます。汗腺が出たり消えたりする変化を時々刻々と観察することも可能です（図2（b））。図3（a）は豚の食道で、診断しているその場で、（b）、（c）、（d）に示すように、さまざまな方向から組織を仮想的（バーチャル）に切り取った映像を表示し、内部を調べることができます。

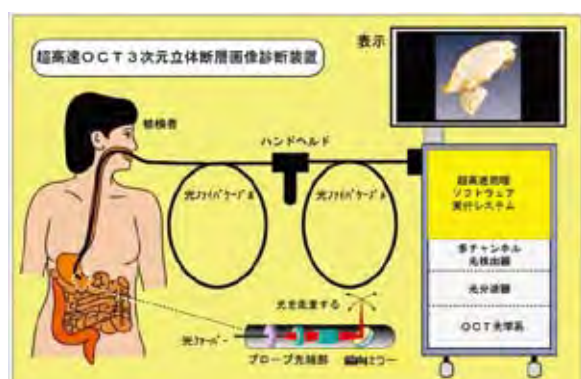


図1



(a)

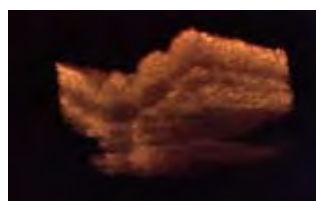


(b)

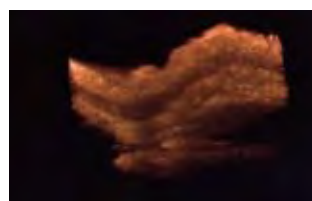
図2



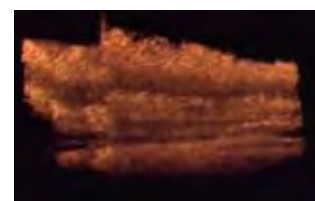
(a)



(b)



(c)



(d)

図3

3次元・リアルタイムの光バイオプシー診断を可能にするソフトウェアを開発

現在、医療現場では、がんの診断のためにいろいろな断層画像診断法が用いられています。X線CT、超音波、核磁気共鳴画像法（MRI）、ポジトロン断層法（PET）などは組織を切り取らずに診断できる非侵襲性が組織をとる組織病理検査（バイオプシー）よりも優れていますが、分解能が不十分なためがんの最終的な判定にはバイオプシーを行わなければなりません。一方OCTは、非侵襲的であるうえに他の方法に比べて分解能が高いので、光バイオプシーを可能とし、初期のごく小さながんの病巣を見つけ出すことができると期待されていますが、従来のOCTは計測速度が遅く、測定後に3次元断層画像を作成していました。本成果によって、世界で初めて3次元OCT立体断層画像の超高速撮像が可能となり、診断中にその場でが

んの判定をする光バイオプシー技術が実証されました。

OCT計測の高速化は世界的に先端研究者が凌ぎを削って開発が進められてきています。当該開発は、世界に類例のない方法で最も超高速のOCTを実現するとともに、実用的な3次元立体断層画像のビデオ映像撮像を世界で初めて可能とし、OCTの開発・研究に大きなインパクトを与えた。

この技術により、将来的には手術の過程を立体断層映像としてモニターしながら記録し、手術に先だってバーチャルな手術を実時間で行うなどの用途にも期待されます。また、血流の3次元立体実時間表示なども期待されます。OCT用内視鏡プローブを付加して、光バイオプシー診断装置として実用化する目途が立ちました。

上記成果の科学技術的根拠

【出願特許】

1. Inventors: Kohji Ohbayashi and Kimiya Shimizu; Assignee: School Juridical Person Kitasato Institute; Name of invention "Optical coherence tomography apparatus" United State Patent 7,940,398, May 10 (2011).

【発表論文等】

1. K. Ohbayashi, D. Choi, H. Hiro-oka, A. Kubota, T. Ohno, R. Ikeda, and K. Shimizu; "Ultra-high speed real-time 4D display system installed in ultra-high speed parallel OCT system at a volume rate of 12 volumes/sec," SPIE 7889, 7889Z-1-8 (2011).

全自動2次元電気泳動装置の実用化および新規ブロッティング装置の試作完了

チームリーダー 鵜沼 豊 (シャープ(株)研究開発本部 健康システム研究所第二研究室・室長)

Keyword プロテオミクス、タンパク質、2次元電気泳動、ウェスタンブロッティング

タイプ プロトタイプ実証・実用化タイプ

開発課題名 全自動2次元電気泳動・ウェスタンブロッティング装置の開発

■参画機関：熊本大学

■開発期間：平成21～23年度

課題概要

バイオ基礎研究から創薬開発・早期診断・個別化医療に繋がるプロテオーム解析研究の飛躍的な進歩に貢献するための、高速・高感度・高分解能をもつタンパク質解析ツールを開発する。当グループは従来不可能であった2次元電気泳動と電氣的膜転写工程を自動化したプロトタイプ機を既に開発している。本開発では転写効率の向上を図るとともに、分解能・再現性・簡易性の向上等のレベルアップを図った実用機を開発する。

得られた開発成果の概要

1) 全自動2次元電気泳動装置の実用化

2次元電気泳動を全自動化するに当たって最も問題になる1次元目電気泳動完了後のゲルの2次元目への接続工程を改善した。

ゲルの変形、僅かな位置ずれが泳動結果に大きな影響を及ぼすが、当グループはゲルの精密搬送機構と接続機構の開発に成功し、使用チップ類の製造誤差、設定誤差等をキャンセルし毎回高精細な泳動結果を再現させることに成功した。また冷却能力の最適化と密閉性の向上、ユーザー

インターフェスの改良により全自動2次元電気泳動装置の商品化に成功した。

2) 新規ブロッティング装置の試作

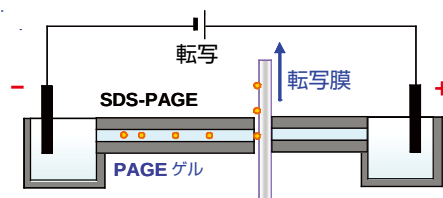
2次元電気泳動自動化から更に転写工程までを含めた連続自動化を目指し、当グループが開発した新規転写方法である「排出転写」方式試作機の小型化と簡易操作化を図った。分解能の向上のための分離ゲルと転写膜との接続構造、転写膜引き上げ機構の改良を行い90%以上の転写率、ばらつき(CV値)5%以下を達成し実用化に目処を得た。



全自動2次元電気泳動装置商品化
Auto2D BM-100



全自動2次元電気泳動・転写装置 実用化試作機



排出転写方式原理図



グリオーマ ビメンチンタンパク質の転写結果

3) 疾病プロテオミクスへの応用

当グループ熊本大学・荒木研究室は開発した全自動2次元電気泳動装置が少量のサンプルで分析可能であることを活用してこれまで識別が困難であったグリオーマ幹細胞と正常細胞とでビメンチンタンパク質の翻訳後修飾パターン

が異なり識別が可能であることを見出した。更に本開発装置の高分解能性を活かして抗がん剤の感受性の相違がタンパク質の翻訳後修飾パターンで判別可能であることを示すとともにその抗がん剤抵抗性の機序を明らかにした。

簡便・高速なタンパク質分析装置を実現し、医学・生化学の分野に貢献

1) タンパク質の網羅的な研究が進められているなか、簡易で高速なタンパク質分析装置が求められている。

2次元電気泳動法およびウェスタンブロットニング法は多数のタンパク質を同時に視覚的に捉えることができる優れた手法であるが、ゲルの取り扱い等に熟練を要していた。当グループの開発により全自動化され誰でも約100分で結果を得ることが可能となりプロテオミクス研究の展開の加速に貢献できる。

2) 従来比較

従来2次元電気泳動から転写までの作業は手作業にて行なわれ、特に転写はゲルのカセットからの剥離および転写膜、電極との重ね合わせ等煩雑で誤差の大きな作業をとめない再現性の高い結果を得ることは困難だった。排出転写方式の開発によりゲルを剥がす操作が不要となり全自動化を達成した。

	本開発	従来
操作性	全自動	手作業・ゲルはがし操作が必要
全分析時間	2〜3時間	3〜4日
転写効率	90%以上	70%以下
定量評価	可(高再現性)	困難

3) 抗がん剤感受性に関するメカニズム解明と癌幹細胞特異タンパク質検出

当グループの熊本大学大学院生命科学研究部の荒木准教授は本開発の全自動電気泳動転写装置を用いて脳腫瘍のプロテオーム解析を行ない、リン酸化による等電点シフトが分離可能な性能を活かし、抗がん剤感受性の相違、及び抗がん剤耐性のメカニズム解明を行なった。また、極微量のサンプルで分析が可能な特長を活かし、癌幹細胞に特異的および分化によって発現するタンパク質を捉えることができ癌幹細胞研究に貢献することができた。

4) 疾病プロテオミクス研究の加速とオミックス医療

遺伝子に比べ遥かに複雑なプロテオミクスは必要性を認識されながらシステムチックな取組みは遅れていた。疾患サンプルからのタンパク質分離、質量分析にデータベース構築・検索、経路解析、検証実験、疾患モデル検証の研究サイクルのなかで本開発成果は検証実験のオートメーション化に貢献するものであり、オミックス医療へ向けての必要となる膨大な研究開発の効率化に貢献できると考える。

上記成果の科学技術的根拠

【出願特許】

1. 発明者：大木博、他5人 出願番号：2011-107651 発明の名称：ゲル固定用基材、電気泳動用反応器具、電気泳動用反応器具の製造方法及び電気泳動用キット
 2. 発明者：楠本晃司、他3人 出願番号：2011-108709 発明の名称：電気泳動方法、及び電気泳動装置
 3. 発明者：松永貴輝 出願番号：2011-128525 発明の名称：データ解析装置、データ解析方法およびデータ解析プログラム
 4. 発明者：荒木令江 出願番号：2012-075242 発明の名称：融合プロテオミクスによるNF1特異的タンパク質の同定方法、NF1特異的タンパク質発現抑制方法、NF1特異的タンパク質の腫瘍マーカー及び治療ターゲットとしての使用方法
- その他平成23年度17件出願

【発表論文等】

1. Silsirivanit A, *Araki N, Pairojkul C, Wongkham C, Narimatsu H, Kuwahara K, Wongkham S, Sakaguchi N. ,A novel serum carbohydrate marker on MUC5AC: values for diagnostic and prognostic indicators for cholangiocarcinoma. Cancer, 117(15):3393-403, 2011
2. Esaki K, Terashima Y, Toda E, Yoshinaga S, Araki N, Matsushima K, *Terasawa H. ,Expression and purification of human FROUNT, a common cytosolic regulator of CCR2 and CCR5. Protein Expression and Purification, 77(1):86-91, 2011
3. Araki, N*, Integrated proteomics for studying cellular mechanism of neural tumor formation. Connective Tissue Research, 2012 in press

高速・高分離マルチカラム ガスクロマトグラフシステム

チームリーダー 上田雅人 ((株)島津製作所分析計測事業部 GC・TA・ビジネスユニット長)

Keyword

ガスクロマトグラフ、高速分析、省エネ、MEMS、省スペース

タイプ プロトタイプ実証・実用化タイプ

開発課題名 高速・高分離マルチカラムGCシステムの実用化開発

■参画機関：日本大学、首都大学東京

■開発期間：平成22～24年度（予定）

課題概要

複雑な組成を持つ石油精製製品の品質を維持管理し、貴重な石化燃料を最大限に有効活用するためのGCシステムを開発する。先の先端計測機器開発事業で開発したプロトタイプを更に高度化し、プレート型カラムを異なる分離モードで並列或いは直列接続することで高速・高精度分析を実現する。従前数時間を要していた組成分析を数分の1の時間で実現し、石油精製、流通、貯蔵の各現場に配置可能な、迅速・高精度・省エネルギー型GCの実用化を目指す。

得られた開発成果の概要

■開発の背景／経緯

ガソリンを始めとする化石燃料の分析では、安定供給のため品質管理と成分のコントロールが重要であり、現在ではこの厳重な品質管理によって低燃費が実現され、また有害排出物が抑制されることで環境への影響が低減されている。ガスクロマトグラフ（以下GC）は石油化学分野での品質管理上必要不可欠な装置であり、また石油精製製品の分析とともに発展してきた装置であるといえる。この石油化学分野において、今後、バイオエタノール等、代替燃料の多様化や流通の複雑化が進み、管理すべき成分分析のサンプル数は飛躍的に増大すると考えられる。一方でこれらの分析には多成分系の全組成分析と特定成分の詳細分析が両方必要であり、単純な分離系で短時間に分離分析を行うことは難しい。さらに品質管理現場が流通の上流～下流まで多岐にわたるため、コンパクトかつ省エネルギーの装置が求められている。本開発ではこれらの要求に応えるべく、複雑な組成を持つ石油精製製品の品質維持管理の効率化に寄与できる、高速・高分離を両立するコンパクトなGCシステムの実現を目的としている。

■開発の成果

複雑成分の高速・高分離を両立させるため、不要成分は粗分離のみ行い、必要な成分のみを詳細に分析するスイッ

チング分析機能、また分離モードの異なるカラムを並列化して同時分析を行う機能（マルチカラム・マルチ検出器）を備えた省スペース対応のマルチカラムGCシステムを開発した。新規に開発したプレート型分離カラムを用いることで、カラム温調機構の小型化を実現している。これにより従来のカラムオープンと比較して熱容量が大幅に低減され、カラム温調の昇降温速度の向上、消費電力量の低減が達成されている。

システムには、独立温調可能な2つのカラムカートリッジが内蔵され、分離モードの異なるカラムカートリッジを並列あるいは直列接続することで、高速でかつ高分離なクロマト分析を行う。

さらに検出器として、汎用検出器であるFID（水素炎イオン化検出器）に加え、選択性検出器として原子発光検出（AED）の開発を行った。ラジオ波放電型マイクロプラズマトーチによる原子発光を分光測定することで、コンパクトなユニットでありつつ、市販GC用AED（マイクロ波誘導プラズマ使用）に匹敵する感度を有したAEDを開発した。本AEDをシステム搭載することで、石油成分中の硫黄成分、含酸素成分の選択的検出が可能となる。

現在、石油化学分野のユーザーによる評価を実施しており、先進的なアプリケーションデータを取得することで、実用化に向けた開発を推進する計画である。



図1 マルチカラムGCシステム(プロトタイプ機)

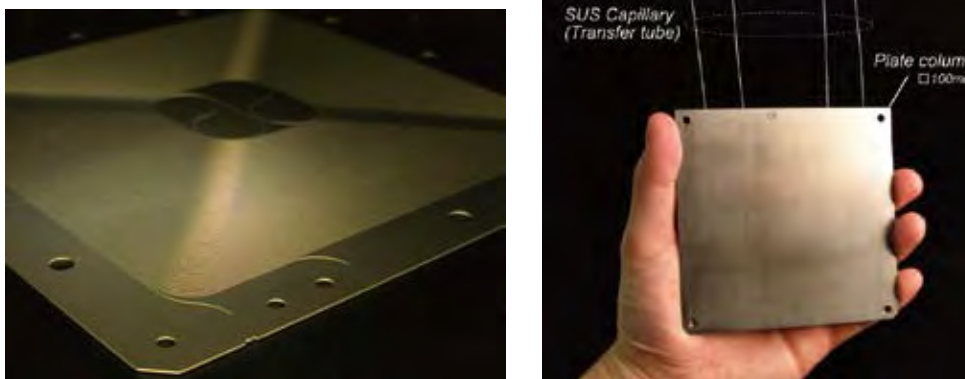


図2 プレート型カラム(流路パターン、外観)

コンパクトなシステムで、複雑成分の高速・高分離を両立した分析を実現

従来のキャピラリーカラムをプレート型カラムとすることで、カラム温調機構を大幅にダウンサイジングし、かつ熱容量を削減することが可能となった。これにより、1台のコンパクトな筐体のGCに、GC複数台の機能を集約することが可能になり、従来と比較してより高速・高分離の、さらにより省エネルギーなGCシステムを実現した。

これまで大型システムで長時間分析が必要であった複雑成分分析が、本システムにより短時間で行うことができるため、石油化学分野のみならず、多くの分析分野で効率的な分析が可能となり、研究開発の推進、品質管理の効率化寄与が期待される。

上記成果の科学技術的根拠

【出願特許】

1. 発明者：叶井正樹、西本尚弘、西野正憲、松岡諭史(島津製作所)、特願2011-226987、「流路プレート及びそれを備えたカラムユニット」
2. 発明者：叶井正樹、西本尚弘、西野正憲、松岡諭史(島津製作所)、特願2012-113571、「プレート型カラム及び温調装置並びにガスクロマトグラフ装置」

【発表論文等】

1. 三國武尊、齊藤和憲、中金達朗、「ガスクロマトグラフィーによる酸素の選択的検出を目的とした対向同軸電極を備えたシースフロー型原子発光検出デバイスの試作」、分析化学、掲載承認(印刷中)、2012

高アスペクト比X線格子を用いた 位相型高感度X線医用診断機器

チームリーダー 長束 澄也 (コニカミノルタエムジー(株)・開発本部・画像応用開発チームリーダー)

Keyword X線、位相、格子、Talbot、医用機器、リウマチ、マンモグラフィ

タイプ プロトタイプ実証・実用化タイプ

開発課題名 位相型高感度X線医用診断機器の実用化開発

■参画機関：埼玉医科大学、東京大学、東北大学

■開発期間：機器開発タイプ：平成19～23年度、プロトタイプ実証・実用化タイプ：平成23～25年度（予定）

課題概要

1万分の1度ほどのX線の屈折を検出することにより、従来のX線画像では困難であった軟組織を描出し、疾患の早期診断を実現する位相型高感度X線医用診断機器を開発する。これにより、リウマチなどの関節疾患や乳癌が従来に無い精度と信頼性で診断できる医用画像診断装置の実用化につなげる。また、非破壊検査装置や荷物検査装置など、他のX線画像分野への広範な波及効果を狙う。

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-Lau干渉計（図1）を構成し、弱吸収物体によるX線の微弱な屈折（言い換えれば位相シフトの微分）を通常のX線源を用いて可視化する位相型高感度X線医用診断機器（図2）を開発した。

X線の位相情報を利用する高感度撮像技術は、X線Talbot-Lau干渉計を構成することによって病院内で実現できるようになった。我々は、実際に本技術による撮像装置を病院内に設置し、従来とは異なる新たな画像による読影法の検討を含め、早期リウマチ診断や早期乳がん診断のための実験的検討を進めている。

図3は埼玉医科大学に設置した位相型高感度X線医用診断機器で人体の手指関節を撮影した結果である。軟骨が抽出できており、リウマチの早期診断の応用が期待されるものである。

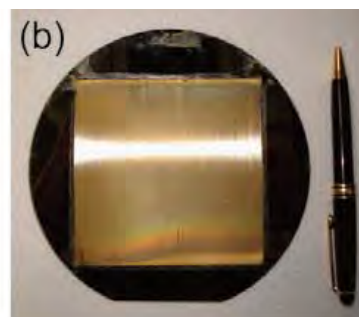
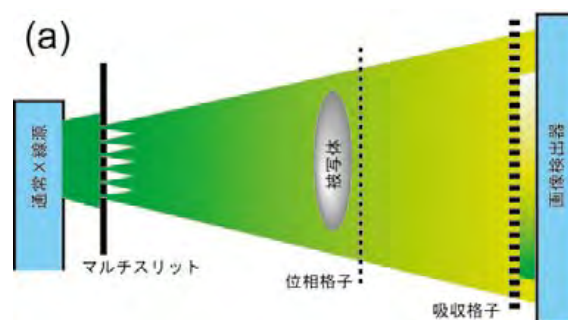


図1 X線Talbot-Lau干渉計の構成(a)と開発したX線振幅格子(b)。



図2 位相型高感度X線医用診断機器。



図3 位相型高感度X線医用診断機器で撮影した人体手指関節の微分位相画像。

X線位相イメージング技術によりリウマチや乳ガンの早期発見が可能に

我々のX線位相画像撮像技術は、病院などの医療現場での利用に加えて、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適用可能であり、X線透視画像に関わる広い分野への波及に努めている。

■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きたが、品質の高いX線を供給する巨大なシンクロtron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、医療現場へ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。

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、および、乳がん診断の検証実験を開始させており、近い将来には病院にてこれらの装置による診断が実現しそうである。

上記成果の科学技術的根拠

【特許】

1. US7,180,979, "X-ray imaging system and imaging method", 出願人：A.Momose
2. 特許第4445397号、「X線撮像装置および撮像方法」、出願人：百生敦

【出願特許】

1. PCT/JP2010/53978, 「X線撮影装置、X線画像システム及びX線画像生成方法」、出願人：コニカミノルタエムジー
2. 特願2009-108998, 「X線撮影装置、X線画像システム及びX線画像生成方法」、出願人：コニカミノルタエムジー
3. 特願2009-198724, 「X線撮影装置」、出願人：コニカミノルタエムジー
4. 特願2009-214483, 「X線撮影装置、X線画像システム及びX線画像生成方法」、出願人：コニカミノルタエムジー
5. 特願2010-061973, 「X線撮影装置」、出願人：コニカミノルタエムジー
6. 特願2010-061983, 「X線画像撮影システム及びX線画像撮影方法」、出願人：コニカミノルタエムジー
7. 特願2010-061993, 「X線撮影システム」、出願人：コニカミノルタエムジー

【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. M. Matsumoto, K. Takiguchi, M. Tanaka, Y. Hunabiki, H. Takeda, A. Momose, Y. Utsumi, and T. Hattori, "Fabrication of diffraction grating for X-ray Talbot interferometer", Microsyst. Technol. 13 (2007) 543-546
3. W. Yashiro, Y. Takeda and A. Momose, "Efficiency of capturing a phase image using cone-beam x-ray Talbot interferometry", J. Opt. Soc. Am. A 25 (2008) 2025-2039

世界最速のSNP検出装置:個別化医療の実現に向けて廉価、迅速、正確なSNP検出を実現

チームリーダー 長倉 誠 (バイオテック株式会社・代表取締役社長)

Keyword

個別化医療、ポイントオブケア、一塩基多型(SNP)、SmartAmp、薬物代謝酵素、副作用

タイプ プロトタイプ実証・実用化タイプ

開発課題名 世界最速SNP診断装置の開発

■参画機関: (独)理化学研究所、(株)ダナフォーム

■開発期間: 平成21~22年度

課題概要

「個の医療」を実現する上で、安価で正確、迅速なSNP診断方法とその装置開発は必要不可欠である。30分以内で遺伝子多型診断するSmartAmp法を技術基盤として世界最速SNP診断装置を開発し、薬物トランスポーターや薬物代謝酵素等の遺伝子多型診断を実現することを目指す。本開発において、国産技術の粋を集積したSNP診断装置プロトタイプの性能を検証し更なる性能アップを目指す。

得られた開発成果の概要

安価で正確、迅速なSNP診断方法とその装置開発は、「個の医療」を実現する上で必要不可欠である。しかしながら、従来のPCR法、Invader法、DNAチップ法等は海外企業によって開発されたものであり、遺伝子診断のたびに海外企業に特許使用料を払わなければならず、わが国の医療制度にとって不利である。したがって、「個別化医療」を広く普及させるためには、わが国が独自の技術に基づくSNP検出装置を開発し、それを実用化することが不可欠である。

当該JSTプロジェクトにおいて、我々はわが国独自の技術で世界最速のSNP検出装置を開発する。

理化学研究所とダナフォーム社が開発したSmartAmp法によるSNP検出反応を現在開発中の装置の中で行い、光学的にSNP検出する。

プロト機による性能検証および改良を行い、既存装置と比較して同等の結果が得られた。性能検証項目: 検出感度、反応量、温度精度

量産試作機の開発

- 量産試作機の新規蛍光試薬が測定可能な装置
- 各ユニットの小型化に向けた設計
- ソフトの開発
- 評価テスト



図1 量産試作機

腋臭症に關与するABCC11 遺伝子のSNPを検出する試験を実施して、良好な結果を得た。

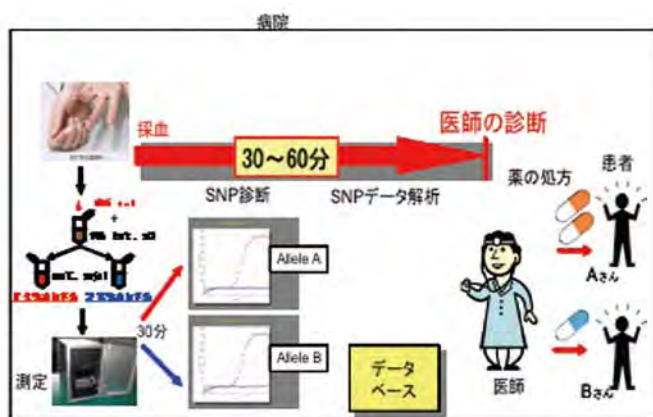


図2 個別化医療にむけて

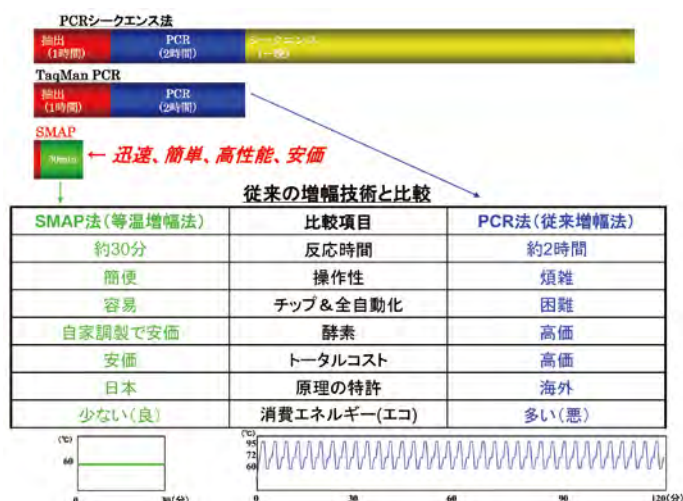


図3 従来のSNP診断技術と比較

新たな遺伝子診断によりオーダーメイド医療の実現が可能に

個別化医療の市場が望むSNP診断装置のニーズは、安価、迅速性、正確性である。具体的には、1検体あたり、数千円以下、診断時間30分以内、100%の正確さが求められる。またさらに、ユーザーが望む機能としては、1検体でも100を超える多検体でも、同様に簡便迅速に診断できる手法ならびに製品が望まれる。

SNP検出装置には一定の温度に保温する加熱装置、および微弱蛍光を検出するための励起光源・検出器を収める必要がある。そこで加熱・励起光・検出それぞれのユニットの小型化、およびコストダウンの検討を行っている。また96wellを同時に且つ均一に測定する方法、および2波長の蛍光色素が測定可能な光学系の開発を行っている。加熱装置に関しては、温度の均一性および温度制御(温度上昇時間の短縮、オーバーシュート)が課題であるが、その解決には目処がたった。

■特許的優位性：ユニークな反応

SmartAmp法は、血液をアルカリ熱変性させた後、中等度好熱好酸菌 *Alicyclobacillus acidocaldarius*

(Aac) 由来の鎖置換活性を有するAac DNAポリメラーゼを用いて等温(60℃)で30分間DNA増幅させることにより遺伝子型(野生型ホモ、ヘテロ、または変異型ホモ)を判定する方法である。さらに、指数関数的に上昇するバックグラウンドを抑えるために2つの新技術が用いられている。1つは、高度好熱性細菌 *Thermus aquaticus* (Taq) 由来ミスマッチ結合タンパク質 Taq MutSで、MutSがミスマッチ部位に結合することでバックグラウンドを抑えることができる。もう1つは、非対称プライマーを用いたことである。

■国際市場における優位性の確立

遺伝子多型診断に基づく個別化医療を実現するには、薬物動態に關与する薬物代謝酵素とトランスポーターに限定して、その遺伝子多型を検査する装置とプライマーを製作して販売する。そして将来、総合病院ばかりでなく地域の診療所でも使用できるように、その結果をICチップに掲載し、その情報を読み取ると最適な医薬品と最適処方量の情報を得られるようなトータルシステムを開発する。

上記成果の科学技術的根拠

【発表論文等】

1. Mitani Y. *et al.* Rapid SNP diagnostics using asymmetric isothermal amplification and a new mismatch-suppression technology. *Nature Methods* 4(3), 257-262 (2007)
2. Mitani Y., Lezhava A., Sakurai A., Horikawa A., Nagakura M., Hayashizaki Y., and Ishikawa T. A rapid and cost-effective SNP detection method: Application of SmartAmp2 to pharmacogenomics research. *Pharmacogenomics* 10(7), 1187-1197 (2009)
3. Ishikawa T., Sakurai A., Hirano H., Lezhava A., Sakurai M., and Hayashizaki Y. Emerging new technologies in pharmacogenomics: Rapid SNP detection, molecular dynamic simulation, and QSAR analysis methods to validate clinically important genetic variants of human ABC Transporter ABCB1 (P-gp/MDR1). *Pharmacol. Ther.* 126, 69-81 (2010)

組織切片の形態観察、生体分子の分布とその同定を可能にする顕微質量分析装置

チームリーダー 小河 潔 (株式会社 島津製作所基盤研究所・主幹研究員)

Keyword

質量分析イメージング、顕微鏡、脳、タンパク質、脂質

タイプ プロトタイプ実証・実用化タイプ

開発課題名 顕微質量分析装置の実用化開発

■参画機関: 浜松医科大学、慶應義塾大学

■開発期間: 機器開発タイプ:平成16~20年度、プロトタイプ実証・実用化タイプ:平成21~23年度

課題概要

質量分析とレーザーによって病気の原因物質を見て取る「顕微質量分析装置」を開発し、実用化を進めている。この装置は、試料切片を高解像度で形態観察するとともに、未知の物質分布を生体内から発見すると同時に構造解析できるという、既存の装置にない新性能を有する。脂質、糖鎖、薬物や、未知の物質等を単一細胞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における異常原因をその場で観察することができるため、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分布を発見すると同時に構造解析できるという、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することにより、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。

さらにレーザーをスキャンし、各測定点において検出されたシグナルの強弱から物質の分布強度を示す二次元画像を構築する顕微質量分析法の開発に成功し、ネイチャー誌バイオイメージング特集および新聞各紙で報道された。

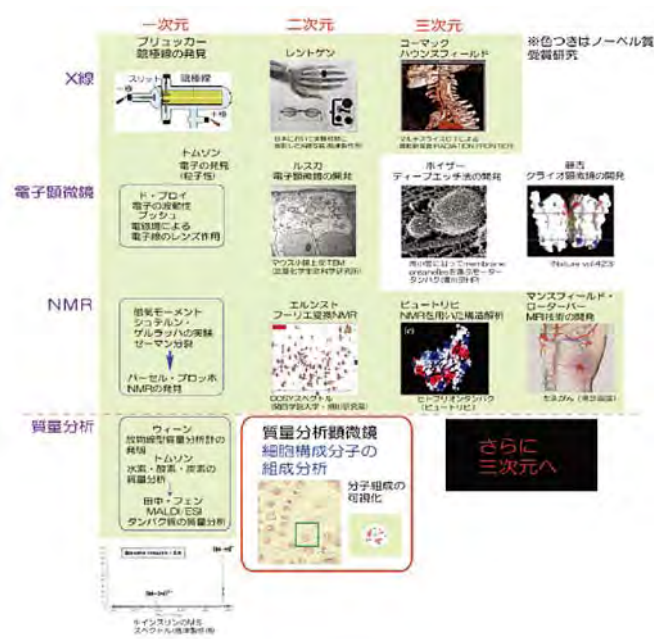


図1 分析手法の発展

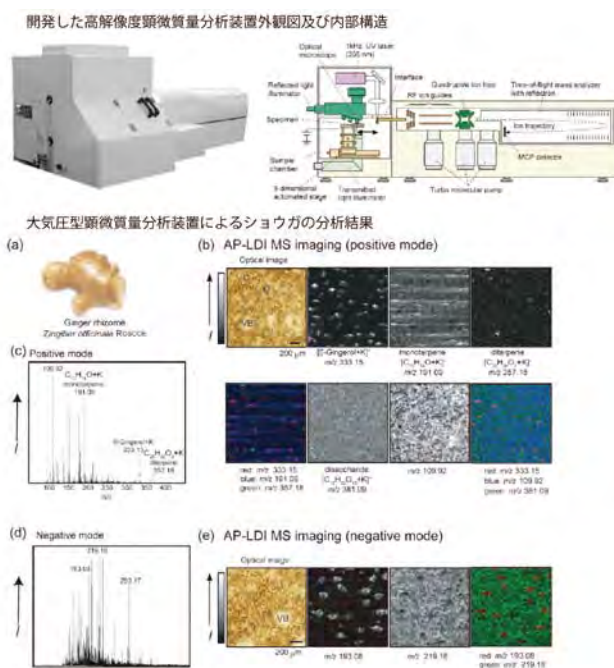


図2 顕微質量分析装置 Harada, T. et al. Anal. Chem. 2009, 81 (21), pp 9153-9157

分析手法の発展に示されるように光学顕微鏡では光、電子顕微鏡では電子、レントゲンではX線を用いて可視化しているが、今回開発した顕微質量分析装置はレーザーを用いて質量を可視化している（図1）。

レーザー照射により組織切片から生成する特定のイオンを、イオントラップを用いて選択し、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）。

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（図2）。近い将来、生体試料の変化を時間軸を加えた三次元で解析することが可能になると考えている。

組織切片の直接測定を可能にしたのはハードウェア製作だけではない。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、様々な関連技術の開発を行った。これらの開発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となり、実用化に近づきつつある。図3は、ヒトの大腸ガンを免疫不全マウスに移植した病態モデルの組織切片に本装置を適用した例で、疾病部での代謝物の蓄積の違いを明確にした。

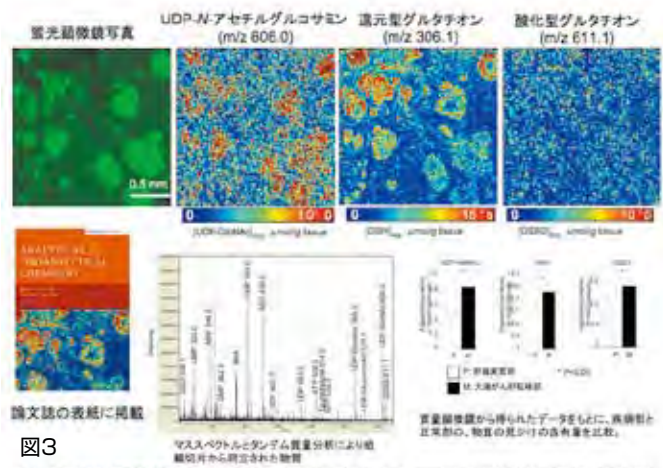


図3

ヒト大腸がん肝転移モデルの分析例 Kubo, A et al., Anal Bioanal Chem. 2011, 2011, 400, (7), 1895-1904.

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。

■医学への応用

我々の研究室では顕微質量分析装置を病理組織試料の解析へ応用し、ある重篤な疾患の病理組織における特異的な脂質蓄積などを発見している。まさに既存の分析手法では解き明かすことが不可能だった現象を顕微質量分析装置によって明らかにしており、現在では多くの臨床

研究の先生方から解析依頼および共同研究のお話をいただいている。

■薬物動態の解析への期待

顕微質量分析装置では生体内に存在する薬剤とその代謝物の検出も可能であり、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電子素子の欠陥分析などのモノづくり産業からも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 33件を含む56件。主要特許は以下の通り。

1. PCT/JP2009/001492、「質量分析装置」、出願人：(株) 島津製作所、国立大学法人浜松医科大学
2. US12/297160、「質量分析用試料調製方法」、出願人：大学共同利用機関法人自然科学研究機構、(株) 島津製作所
3. 特願2007-66533、「レーザー照射質量分析装置」、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、国立大学法人大阪大学
4. 特願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
5. PCT/JP2006/303614、「Mass analyzer」、Applicants: Shimadzu Co., National Institute of Natural Sciences

【発表論文等】

以下の論文等英文原著54件を含む81件。関連教科書1件。

1. Yao, I. et al. Proteomics, 2008, 8, 3692-3701
2. Taira, S. et al. Anal. Chem., 2008, 80 (12), pp 4761-4766
3. Shimma, S. et al. Anal. Chem., 2008, 80 (3), pp 878-885
4. Yao, I. et al. Cell, 2007, 130, 943-957
5. Ikegami et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2007, 104 (9) 3213-3218
6. 瀬藤光利編「質量顕微鏡法—イメージングマスマスペクトロメトリー実験プロトコル」シュプリンガー・ジャパン 2009.
7. Harada, T. et al. Anal. Chem. 2009, 81 (21), pp 9153-9157
8. Setou, M Ed. Imaging mass spectrometry, Springer 2010.
9. Kubo, A et al., Anal Bioanal Chem. 2011, 2011, 400, (7), 1895-1904,

眼球の三次元デジタルコピー — 高速三次元光断層診断 —

チームリーダー 加藤千比呂（株式会社トーメーコーポレーション新規開発部・部長）

Keyword

生体計測、断層映像、眼科計測、内視鏡

タイプ プロトタイプ実証・実用化タイプ

開発課題名 光断層装置「フーリエ光レーダー」高機能臨床型の開発

■参画機関：筑波大学

■開発期間：機器開発タイプ：平成16～19年度、プロトタイプ実証・実用化タイプ：平成20～23年度

課題概要

前眼部疾患の診断のために非破壊・非侵襲にヒトの眼球の三次元断層を取得する装置を開発する。この装置は前眼部光干渉断層計（CAS-OCT）と呼ばれる装置であり、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、非接触でかつ高速に眼球の三次元トモグラフィーを取得することが可能である。本課題では、CAS-OCTの原理に加え、前眼部診断のための高精度化を行い、同時に各種疾患の診断プログラムの開発を行い、「医療機器」としてのCAS-OCTの開発を行う。

得られた開発成果の概要

■開発の背景／経緯

平成16年-平成19年度に機器開発プログラムの一環として高速フーリエ光レーダー（光干渉断層計：OCT）の開発が行われた。このプログラムでは消化器分野・循環器分野での技術としてOCTの開発を行ってきたが、同時に、本技術が前眼部の診断にきわめて有用であることが確認された。

しかし、本技術の前眼部眼科分野での実用化のためには、医療サイドと密に協力しての臨床研究による知見の収集、装置の高精度化、高機能化、各種診断プログラムの開発など非常に多くの、かつ、多岐に渡る課題が残されていることも確認された。

そこで、本プロトタイプ実証・実用化プログラムでは前眼部診断機器分野で多くの経験を持つトーメーコーポレーションおよびOCT開発の経験の深い筑波大学が開発グループを組織し、さらに、東京医科大学眼科、筑波大学眼科、大阪大学眼科の臨床サイトと密に協力することにより、前眼部OCTの早期実用化を目指すこととなった。

■開発の成果

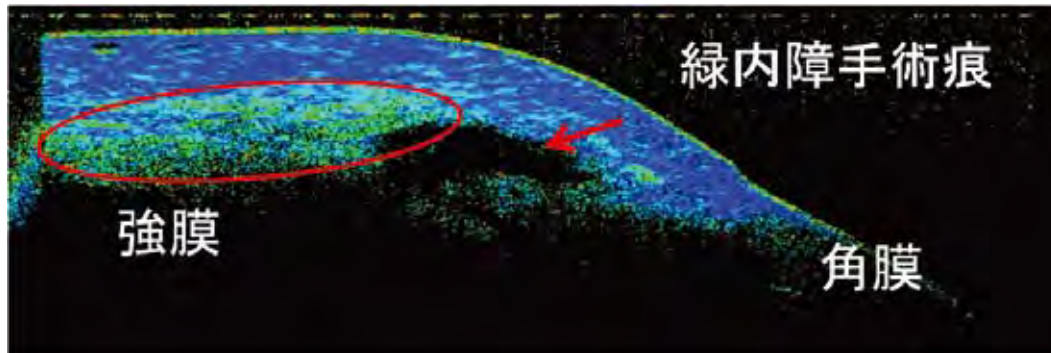
本プロジェクトで開発された技術を元にした高速三次元前眼部診断装置 CASIA がトーメーコーポレーションより上梓された。この装置はわずか 0.3～2.4秒でヒト前眼部の三次元トモグラフィーを取得することが可能である。こ



三次元前眼部診断装置CASIA（左）とCASIAによって撮影されたヒト前眼部の三次元断層（右）。

れにより、診断に携わる医師は患者との対面撮影が終了した後も患眼前眼部の三次元情報を取り出し、任意の方向からの断層観察が可能になる。また、前眼部形状解析、トポメトリック角膜解析等の高度な診断補助プログラムを備えており、これにより、撮影データを元に緑内障、円錐角膜などの失明につながる疾患の危険度・進行度を定量的な数値として把握することが可能である。

さらに、CASIAの技術をベースにした多機能前眼部OCTの開発が進んでいる。この次世代OCTのは偏光OCTと呼ばれ、病変部の組織特性と強く結びついた「複屈折」の断層可視化が可能である。これにより、例えば、緑内障手術の術後評価を行い、その後の治療方針の決定を正確に行うことができることが期待される。



偏光OCTによって撮影された緑内障手術痕。矢印の部分に手術によって意図的に作られた水隙が見える。その左の赤い楕円で囲まれた部分に緑色で表された部位が見える。これは組織が線維化を初めていることを示唆しており、この状態が進行すると再手術が必要になる場合がある。

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

- (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、世界的な規模で市場に受け入れられ、緑内障、円錐角膜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変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をさらに発展させ、人体の偏光特性を三次元的に可視化する偏光OCT装置の開発が進んでいる。

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 **濱田 和幸** (システム・インスツルメンツ(株)・取締役社長)

Keyword

糖鎖、疾患診断、質量分析、バイオマーカー

タイプ プロトタイプ実証・実用化タイプ

開発課題名 全自動糖鎖プロフィール解析診断システムの開発

■ 参画機関：北海道大学、ブルカー・ダルトニクス（株）、サイエンス・テクノロジー・システムズ（株）

■開 発 期 間：機器開発タイプ:平成16～20年度、プロトタイプ実証・実用化タイプ:平成21～23年度

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、システムインスツルメンツ（株）、サイエンス・テクノロジーシステムズ（株）、ブルカーダルトニクス（株）等は、平成16～20年度の「機器開発プログラム」で開発した糖鎖自動前処理装置（装置名SweetBlot®）を用い、血清中複合糖質糖鎖を選択的に回収した後、自動測定装置部によって糖鎖構造プロファイルを取得するまでの全解析を行うことが可能な自動糖鎖解析装置の開発を目的とした。

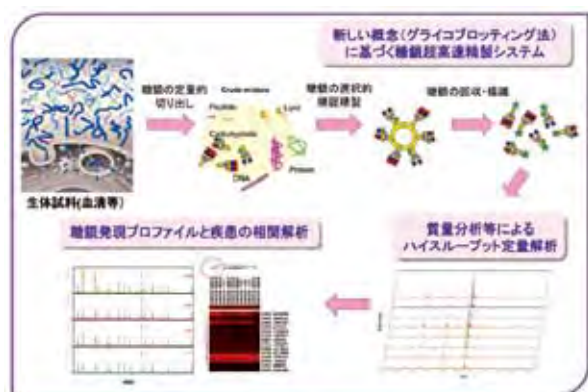
生体の中に存在するタンパク質のほとんどは翻訳後修飾という形で糖鎖の付加を受けており、糖鎖の存在は様々な生命現象に深く関わっている。それら糖鎖の構造と疾患は密接に関係し、多くの疾患で糖鎖構造に変化の起こることが知られているが、解析が複雑なため詳細な検討は困難を極める。そ

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

「糖鎖自動前処理装置 (SweetBlot®)」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。

全自動解析装置は、糖鎖自動前処理装置と質量分析装置の一体化制御により、糖鎖自動前処理装置により糖鎖を精製した後に質量分析装置 (MALDI TOF-MS) へ導入、最終的には測定条件を自動で設定した後、測定を行うことが可能となった。



Glycoblotting法



全自動糖鎖プロファイル診断システム

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
4. PCT/JP2008/68111「糖鎖自動前処理装置」、出願人：北海道大学、システム・インスツルメンツ（株）
5. PCT/JP 2008/71709「糖鎖分析による肺疾患の診断方法」、出願人：北海道大学、塩野義製薬（株）
6. PCT/JP2009/70859「糖鎖分析による膵臓がんの診断方法」、出願人：北海道大学、塩野義製薬（株）
7. PCT/JP2009/70860「糖鎖分析による肺がんの診断方法」、出願人：北海道大学、塩野義製薬（株）

【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 tagconversion", 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., "BlotGlycoABCTM: 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)
4. Kuroguchi M., Amano M., Fumoto M., Takimoto A., and Kondo H., and Nishimura S.-I., "Reverse glycoblotting allows rapid enrichment glycoproteomics of biopharmaceuticals and disease-related biomarkers", Angew. Chem. Int. Ed., 46, 8808-8813 (2007)
5. Nishimura S.-I., Niikura K., Kuroguchi M., Matsushita T., Fumoto M., Hinou H., Kamitani R., Nakagawa H., Deguchi K., Miura N., Monde K., Kondo H., "High-Throughput Protein Glycomics: Combined Use of Chemoselective Glycoblotting and MALDI-TOF/TOF Mass Spectrometry", Angew. Chem. Int. Ed., 44, 91-96 (2005)
6. Nagahori N., Abe M., Nishimura S.-I., "Structural and functional glycosphingolipidomics by glycoblotting with aminoxy-functionalized gold nanoparticle", Biochemistry, 48, 583-594 (2009)
7. Amano M., Yamaguchi M., Takegawa Y., Yamashita T., Terasima M., Furukawa J.-i., Miura Y., Shinohara Y., Iwasaki N., Minami A., and Nishimura S.-I., "Threshold in Stage Specific Embryonic Glycotypes Uncovered by a Full Portrait of Dynamic N-Glycan Expression during Cell Differentiation", Mol. Cell. Proteomics., 9, 523-537(2010)

※本プログラムの中から生まれた開発成果などにより

◎イノベーションジャパン2005スペシャルアワード優秀賞 受賞 「複合糖質糖鎖精製キット S-Bio BlotGlyco」

◎第7回産学官連携推進会議 産学官連携功労者表彰 日本学術会議会長賞 受賞 世界初の糖鎖自動解析装置「Sweet Blot」



材料計測のための機器

熱・熱外中性子用高効率シンチレータ 検出器の開発

チームリーダー 渡辺 賢一（名古屋大学大学院工学研究科・准教授）

Keyword

中性子、シンチレータ

タイプ 要素技術タイプ

開発課題名 熱・熱外中性子用高効率シンチレータ検出器の開発

■ 参画機関：東北大学

■ 開発期間：平成22～25年度（予定）

課題概要

本課題では、中性子断面積の大きなリチウムを含んだ中性子用シンチレータ結晶の高品質化・大型化とシンチレーション発光特性の違いを利用した信号波形処理法に基づく中性子-ガンマ線弁別法の開発を進めることにより、熱中性子および熱外中性子に対し高い感度を持ちつつ、ガンマ線起因の信号を除去可能な中性子検出器を実現する。

得られた開発成果の概要

中性子は、新しい材料の構造解析や核物質探知等、幅広い分野で活用されている。中性子検出器材料として LiCaAlF_6 シンチレータに着目し、開発を進めている。このシンチレータの中で、中性子は Li の中の ${}^6\text{Li}$ という同位体に吸収され、最終的にシンチレーション光と呼ばれる光が放出される。この光を検出することで中性子を検出することができる。

中性子はエネルギーが低い方が、 ${}^6\text{Li}$ に吸収される確率が高くなる。逆に言えば、高いエネルギーの中性子を吸収する確率は低いため、高いエネルギーの中性子を検出するには大きなシンチレータが必要となる。本課題では、周囲の物質と熱平衡に達している程、低エネルギーの熱中性子と、それより少しエネルギーの高い熱外中性子を検出対象とし、シンチレータを大型化することで、これらを高効率に検出できる検出器の開発を進めている。

シンチレーション光はシンチレータの外まで出てきて初めて信号として検出されるため、シンチレータに求められる性能としては、発光量が大きくかつ、その光に対して高い透過率を持つということが必要となる。また、シンチレータは中性子だけでなく、中性子が存在する場に必ずと言っていいほど存在するガンマ線に対しても感度を有する。このように、単にシンチレータを大型化するだけでは、高

効率で熱・熱外中性子を検出することはできない。そこで、我々は高品質で大型なシンチレータ結晶の育成技術の確立と、ガンマ線信号の除去を目的とした信号処理法の高度化を進めてきた。

図1には育成した大型 LiCaAlF_6 シンチレータ結晶を示す。サイズ直径1インチ×13cmの結晶を育成する技術を確立した。これにより熱外中性子に対しても高い検出効率が見通しが得られた。また、Ce添加 LiCaAlF_6 シンチレータでは、図2に示されるようにガンマ線起因の発光では高速発光成分を有し、中性子起因の発光では高速成分を生じないという特徴を示す。この高速発光成分の有無を利用し、ガンマ線起因の信号を除去することが可能であり、こういった信号処理法を適用することでガンマ線起因の信号を1/10以下に抑制することに成功した。



図1 育成した大型LiCaAlF₆シンチレータ結晶。直径1インチ×13 cm

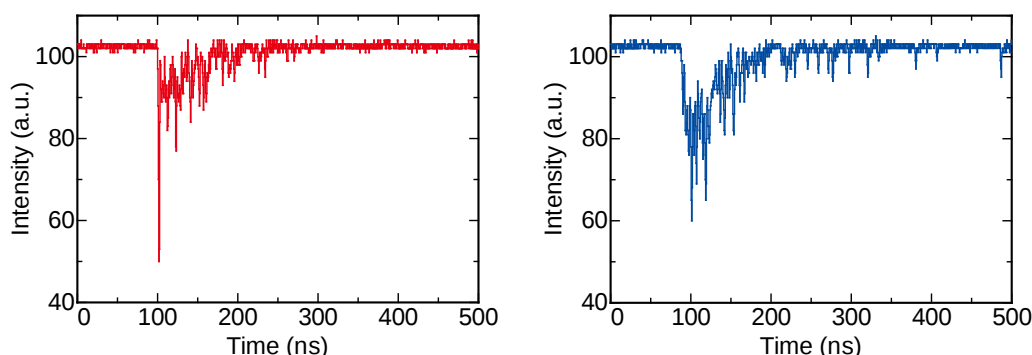


図2 ガンマ線（左）および中性子（右）による信号波形

³Heに代わる中性子検出器のゴールドスタンダードを目指して

中性子利用の需要が高まる中、中性子検出器の材料物質のゴールドスタンダードである³Heは、現在、深刻な供給量不足という問題を抱えている。こういった状況の中、³Heに代わる中性子検出器材料の開発が進められており、我々はLiCaAlF₆シンチレータ結晶という新しい中性子検出材料に着目し、開発を進めている。このシンチレータの特長の一つは、多くの高性能シンチレータで問題となる潮解性を示さず、さまざまなアプリケーションに対してハンドリングが容易であると

いう点である。さらに潮解性を示さない無機のシンチレータの中では唯一、発光の時間特性の違いを利用し中性子とガンマ線による信号を区別することが可能である。また、本開発により、高品質・大型化技術が確立され、高効率かつガンマ線の影響を抑制可能な中性子検出器を実現することが可能となってきた。このように、今回開発したシンチレータは、³Heに代わる中性子検出器材料のゴールドスタンダードとして、非常に有力な候補となっている。

上記成果の科学技術的根拠

【出願特許】

1. 渡辺 賢一、山崎 淳、河口 範明、福田 健太郎、須山 敏尚、吉川 彰、柳田 健之、横田 有為、井口哲夫、国際公開番号：WO/2011/145651、「中性子線検出器、中性子線検出用シンチレーターおよび中性子線とγ線とを弁別する方法」
2. 石津 澄人、福田 健太郎、河口 範明、吉川 彰、柳田 健之、横田 有為、藤本 裕、国際公開番号：WO/2012/060381、「コルキライト型結晶、中性子検出用シンチレーター及び中性子線検出器」

【発表論文等】

1. T. Yanagida, A. Yamaji, N. Kawaguchi, Y. Fujimoto, K. Fukuda, S. Kurosawa, A. Yamazaki, K. Watanabe, Y. Futami, Y. Yokota, A. Uritani, T. Iguchi, A. Yoshikawa, M. Nikl, "Europium and Sodium Codoped LiCaAlF₆ Scintillator for Neutron Detection", Appl. Phys. Express 4 106401 (2011)
2. A. Yamazaki, K. Watanabe, A. Uritani, T. Iguchi, N. Kawaguchi, T. Yanagida, Y. Fujimoto, Y. Yokota, K. Kamada, K. Fukuda, T. Suyama, A. Yoshikawa "Neutron-gamma discrimination based on pulse shape discrimination in a Ce:LiCaAlF₆ scintillator", Nucl. Instr. and Meth. A, 652 435-438 (2011).

SOI技術を用いた超小型・高機能X線イメージングデバイスの開発

チームリーダー 新井康夫（高エネルギー加速器研究機構素粒子原子核研究所・教授）

Keyword

X線イメージング、SOI、2次元放射線検出、3次元積層化技術、高速時分割測定

タイプ 要素技術タイプ

開発課題名 SOI技術を用いた超小型・高機能X線イメージングデバイスの開発

■ 参画機関：なし

■ 開発期間：平成19～22年度

課題概要

従来、放射線検出用SiとLSI用Siとは特性が異なることから、一体化させることが難しかったが、貼合せSOI(Silicon-On-Insulator)の登場により一体化が可能になった。本課題では、SOI下部Siにp-n接合センサーを形成し、上部CMOS回路と接続することにより、高分解能の2次元X線イメージセンサー（～50 μ m角/pixel、256x256画素程度）を開発する。一体化により高感度、高速処理、低価格化が期待できると共に、各ピクセルに計数回路を持たせる事により、反応の計数/時間測定/エネルギー測定を同時に行なえると共に、計数回路をメモリーとして使用する事で超高レートの測定にも使用出来る。

得られた開発成果の概要

従来、X線等の放射線検出器と読み出しエレクトロニクスとは、別々に製造され機械的な方法で多くの信号を繋げなければならなかった。我々はSilicon-On-Insulator(SOI)技術を用いて、放射線センサー用の高純度シリコンと集積回路用の低抵抗率シリコンとを張合わせたウエハーにより、センサー及びエレクトロニクスを一連の半導体プロセスにより一体化して製造する技術を開発した。

図1にSOIイメージングデバイスの概念図を示す。下部のシリコンには高純度のシリコン結晶を用い、低い電圧で厚い空乏層（～500 μ m）を形成し、高い放射線検出効率を持たせた。さらに、埋め込み酸化膜(BOX)で絶縁された上

部シリコンには0.2 μ m CMOSプロセスにより集積回路を形成し、センサー部のp-n接合と繋ぎ、増幅/エネルギー選別/計数回路等様々な機能を実現している。図2にこのデバイスで撮像した小魚のX線画像の一例を示す。

SOIデバイス構造ではセンサー部にかける高い電圧がMOSトランジスターの動作に影響することが問題であったため、これを避けるように埋め込みp層(BPW)というのを

SOI Pixel Detector

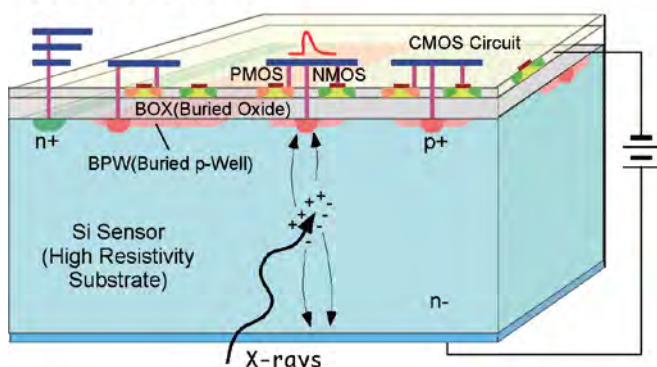


図1 SOIイメージングデバイスの概念図

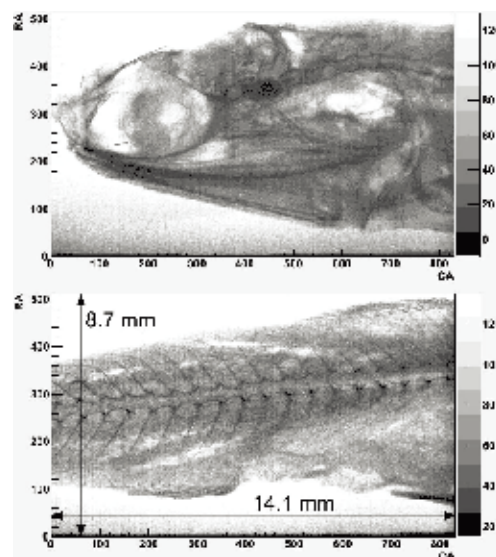


図2 SOIセンサー（ピクセルサイズ17 μ m×17 μ m、ピクセル数512×832）で取得した小魚のX線透過画像（3枚の画像を重ね合わせ）。

設け(特許申請中)、回路動作を安定化させる事が出来た。
機械的な接続に対し、半導体プロセスによるセンサー部の接続により、センサー容量は $\sim 10\text{fF}$ と従来の物に比べて1ケタ以上低くノイズを低減する事ができている。各画素

に持たせる機能(回路規模)により画素サイズは変わるが、小さい物では $10\mu\text{m}$ 角の物を試作し、また $60\mu\text{m}$ 角のピクセル内に600個のトランジスタを詰め込んだデバイスも開発している。

高速・短時間の事象を測定できるX線イメージングセンサーを開発

このデバイスはこれまでの放射線検出器と比べて、格段に小型化出来、また半導体プロセスを利用しているので量産による低価格化も望める。さらに各ピクセル毎に様々な処理回路を載せられるので、アイデア次第で使い道はいろいろと考えられる。例えば、画素毎にX線パルスの計数回路を設ける事で、ノイズの無い状態で非常に高計数率で実質的に無限大のダイナミックレンジのX線イメージを取る事が出来る。さらに画素毎に複数メモリを持たせる事で、短時間(～数百ナノ秒)で変化するよう

な事象に対して高速撮影出来るようになる。このような測定は、特にX線構造解析に於いて強く求められている物である。

又小型で高解像度であることから、将来は体内に埋め込んでリアルタイムに体内物質の変化を捕らえたと行った使い方も可能になるかもしれない。現在CMOSカメラがあらゆる所に使われているのと同じように、あらゆる所で放射線イメージングを行えるようにしたい。

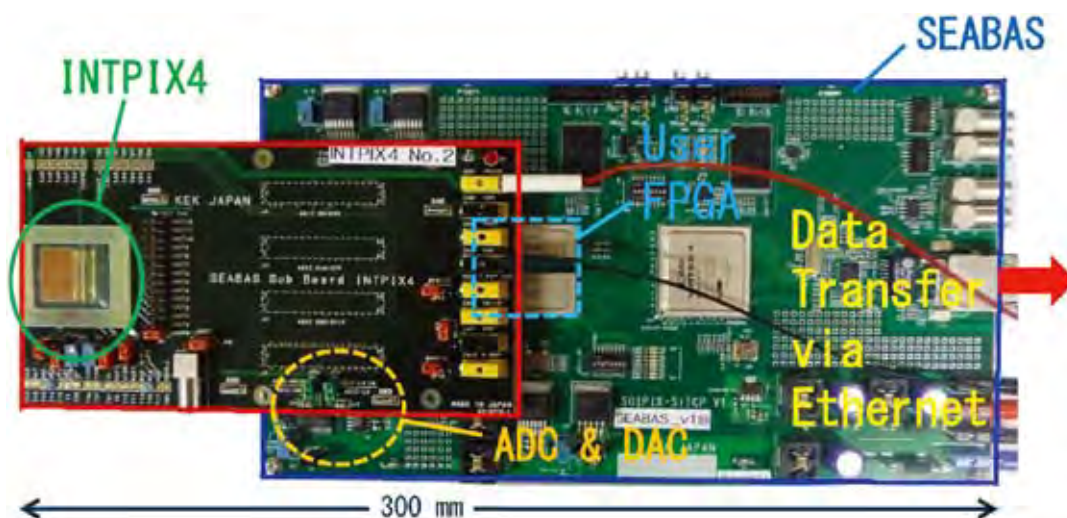


図3 試験ボードに実装したSOIイメージングデバイス(左端の長方形のもの、10 mm x 15 mm)

上記成果の科学技術的根拠

【出願特許】

1. 特願2010-52173、「半導体装置及び半導体装置の製造方法」、出願人：高エネルギー加速器研究機構、(株) OKIセミコンダクタ、PCT/JP2011/055546.
2. 特願2010-226717、「半導体装置」、出願人：高エネルギー加速器研究機構、(株) OKIセミコンダクタ

【発表論文等】

1. "Silicon-on-insulator technology enables next-generation radiation image sensors", Y. Arai and . Miyoshi, 5 August 2009, SPIE Newsroom, doi: 10.1117/2.1200907.1725.
2. "Development of SOI Pixel Process Technology", Y. Araia, et al., Nucl. Instr. and Meth. doi:10.1016/j.nima.2010.04.081.Vol. 636, Issue1, Nov. 2010, pp. S31-S36..

四重極電磁石による電磁スピニング法を用いた粘弾性計測の要素技術開発

チームリーダー 石原進介（京都電子工業株式会社開発推進部・テクニカルエキスパート）

Keyword

粘弾性計測、四重極電磁石、電磁スピニング法

タイプ 要素技術タイプ

開発課題名 革新的粘弾性計測手法実現への要素技術開発

参画機関：東京大学生産技術研究所

開発期間：平成21～23年度

課題概要

流体を工業的に扱う際に、粘弾性特性が重要な物性値になる。この計測には、数十年前に開発された計測方式が今でも使用されている。本開発は、新たな方法論をもとに、非接触かつ少量の試料で粘弾性を計測可能な装置の開発を目指す。この開発により、新規材料開発、希少価値の高い医療分野などへの応用が可能になるとともに、簡便に測定ができることにより、計測機会を増大させることが期待される。

得られた開発成果の概要

近年、粘弾性計測技術における技術革新は停滞しており、従来法では測定前の装置調整や測定後の洗浄等、測定に関わる一連の操作に測定者の熟練度が要求されている。また、試料を開放系でしか測定できない等の課題もある。本開発で実現しようとしている電磁スピニング法の粘弾性計測装置では、こうした課題の解決策を提供することができる。具体的には、測定者は試料を密閉容器に入れて装置にセットするだけで測定でき、測定後も試料容器ごと使い捨てが可能等、革新的な特長がある。これらの特長により、様々な分野で粘弾性計測を行う機会の拡大に繋がると考えられる。

東京大学の酒井啓司教授によって考案された電磁スピニング法は、次のような測定原理の粘弾性計測手法である。小型試料容器に金属球、試料を入れ、回転磁場を印加する。これ

により球内に誘起された誘導電流と磁場の間のローレンツ相互作用によってトルクが発生し球が回転する。外部磁場と球の回転速度を測定・解析することにより粘弾性計測が可能となる。これらを実現するために、要素技術開発を行い、以下のような成果が得られている。

①電磁スピニング法のキーデバイスとなる電流制御型磁場生成機構の実現

四重極電磁石方式（QEMS）を開発することにより、電氣的に制御可能な時間変動磁場の生成技術の構築に成功した。今回試作したQEMSの外観写真を図1に示す。QEMSにより、可動部のない装置にすることができ、装置の信頼性を向上させた。さらに磁場強度のフィードバック制御を用いた駆動回路により各種外乱の影響を受けない安定強磁場を実現



図1 QEMSの外観写真

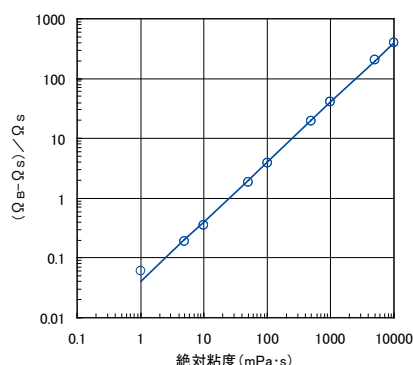


図2 検量線測定結果

し、定量性の高い計測を可能とした。また粘弾性計測装置の実用化には必須の要素となる測定試料の高精度な温度制御機構を含めたセンシング部の開発を行った。

② QEMS回転磁場による粘度測定の実験検証

粘度既知の各種ニュートン流体標準試料に対して、外部磁場の回転速度 Ω_B を変化させ、球の回転速度 Ω_S を測定した。粘度と $(\Omega_B - \Omega_S) / \Omega_S$ の関係を両対数目盛でグラフ化すると図2が得られる。すなわち、球の回転速度 Ω_S を測定することにより、試料粘度を算出することが可能となる。

また、QEMSでは、時間的に任意にベクトル磁場の大きさと向きを制御することが可能となったことから、従来は徐々に周波数を変化させながら測定を行っていた粘弾性スベ

クトルについて、パルス応答計測などによりごく短時間のうちに粘弾性スペクトルの全体を計測する多周波同時測定を試みた。デバイン型の粘弾性緩和を示す界面活性剤（CTAB）水溶液を試料とし、パルス状のトルクを印加した後の金属球の回転を計測し、その過渡応答から粘弾性スペクトルを求めた(図3)。得られた過渡応答波形は流動を示すダッシュポットにマックスウェル型の粘弾性緩和を示すばねダッシュポット並列系を、直列につないだ力学モデル(図4)の挙動とよく一致した。これにより緩和部分の緩和強度並びに周波数と、古典粘性部分の大きさを一度の測定で決定することが可能であることを示した。

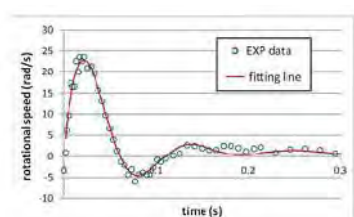


図3 球回転速度の過渡応答

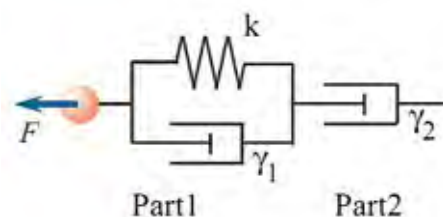


図4 ばね-ダッシュポットモデル

新たな粘弾性計測手法により、材料研究開発の現場で少量試料による計測が可能に

新しい方式の粘弾性計測手法を実現する上で必須の要素技術開発を成功させることにより、将来的に革新的な粘弾性計測装置の実現に繋がる。QEMSでは、従来法と比較して次のような優位性がある。

QEMS方式を社会に広めていくことにより、流体物性計測の現場に革新をもたらすことが可能となる。現在、研究開発を行っている技術者に労働集約的な作業を強い

ていた従来法に対して、本方式のような簡便な装置を提案するインパクトは非常に大きいと期待される。最先端の材料研究開発の現場において、流動特性をより積極的に評価する機会を飛躍的に増大させることが可能となる。また医療分野における生体試料の流動特性に関する疫学データ取得、新規合成材料における物性評価の迅速化、工業製品の品質管理精度の向上など、基盤技術として幅広い社会貢献につながるものと信ずる。

表1 QEMSと従来法との比較

方式	測定操作・時間	装置可動部	密閉測定	治具洗浄	試料量
QEMS	簡単操作、短時間で測定可	なし 装置の信頼性向上	可 揮発性試料測定可	使い捨て可、 洗浄不要	数100 μ L 合成材料・生体試料も測定可
従来法	装置調整作業に 時間を要す	あり 可動部の故障・破損	不可	洗浄要	数10mL

上記成果の科学技術的根拠

【出願特許】

1. 特許願2010-032375、「粘度測定方法および粘度測定装置」、出願人：京都電子工業（株）
2. 特許願2010-032376、「粘度測定装置」、出願人：京都電子工業（株）

【発表論文等】

1. K. Sakai, T. Hirano, and M. Hosoda, "Electromagnetically Spinning Sphere Viscometer", Appl. Phys. Express, Vol. 3, pp. 016602 1-3 (2010)
2. 保田正範、倉内奈美、中村美希、平野太一、酒井啓司、「球回転型(EMS)粘度計の各種レオロジー材料計測への応用」、日本レオロジー学会誌、Vol.39,Nos.1-2,pp.29-35 (2011)

Keyword

ガス放射線検出器、光検出器

タイプ 要素技術タイプ

開発課題名 ガス電子増殖による新型光検出器の開発

■参画機関：首都大学東京、浜松ホトニクス（株）

■開発期間：平成21～24年度(予定)

課題概要

古くて新しい放射線検出器の1つであるガス検出器と、紫外から可視光波長領域に高い感度を持つ光電変換膜とを複合化させた「ガス増倍型光検出器」を開発する。従来の光センサーである光電子増倍管や半導体受光素子と比較して、広い有効面積、高い感度特性と均一性とを兼ね備え、かつ高磁場環境下においても動作可能な新しい高感度光センサーを開発し、学術研究のみならず幅広い分野での産業利用につなげることを目指す。

得られた開発成果の概要

■開発の背景／経緯

本課題の目標は、大きな有効面積、デッドスペースの小さいフラットな受光部、高い感度特性と均一性、そして高磁場の環境下においても動作可能な第三世代の光センサーを、放射線検出器の一つであるガス検出器と紫外から可視光に高い感度を持つ光電面とを複合化させた『ガス増倍型光検出器』として開発し、本センサーを幅広い分野での研究および産業利用につなげることである。

図1に示すように『ガス増倍型光検出器』は、マイクロパ

ターンガス検出器(MPGD)と光電面を複合化させた構造からなるため、可視光から紫外線波長領域に感度を持つアルカリ光電面と化学的相性のよい材質を用いて、細孔型・メッシュ型のマイクロパターンガス検出器（MPGD）を開発する必要がある。そこで、光電面を形成する材料であるアルカリ金属との反応性が低いガラスやセラミック等を用いて、マイクロプラストおよびエッチング加工法により細孔型およびメッシュ型MPGDを製作する方法を提案した。また、三次元有限要素法電場解析とガス電子増幅のシミュレーションにより、

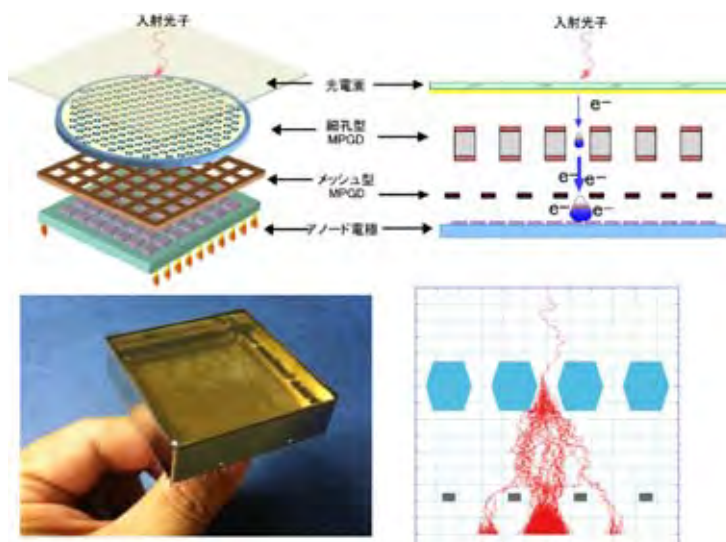


図1. 『ガス増倍型光検出器』の概念図

MPGDの形状、厚み、サイズ、ピッチの最適化法を確立した。以上の手法により製作した細孔型およびメッシュ型MPGDの素材と作成した『ガス増倍型光検出器』の試作器を図2に示す。X線ビームを用いたMPGD単体の特性試験から、電子増幅度10,000以上、エネルギー分解能18% (5.9keVのX線) をそれぞれ達成することができた。細孔型およびメッシュ型MPGDとアルカリ光電面を複合化させた『ガス増倍型光検出器』に対して、光電面の陰極ルーマン感度と分光感度特性を調べた結果、いずれも量子効率約8%を得ることで、また、光電面陰極感度は、それぞれ20.1、27.3 $\mu\text{A}/\text{lm}$ であった。上記結果は、可視光から紫外線波長領域に感度を持つアルカリ光電面が形成できていることを示しており、アルカリ金属と化学的相性のよい材質から成る細孔型MPGDやメッシュ型MPGDとアルカリ金属光

電面との複合化を実証することができた。現在、『ガス増倍型光検出器』の実用化に向けて、光電面製作条件の最適化、封入ガス種およびガス圧の最適化に取り組んでいる。

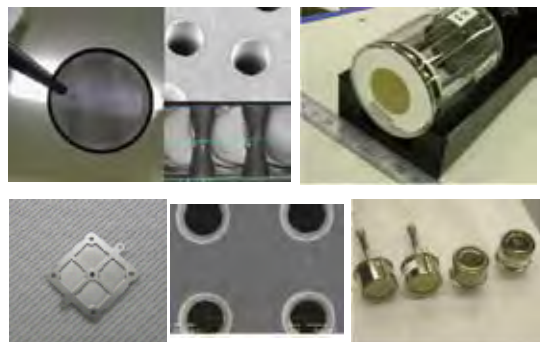


図2 細孔型およびメッシュ型MPGDと『ガス増倍型光検出器』の試作器

高磁場存在下での動作が可能な「ガス光電子増倍管」を開発し、学術研究・産業利用に貢献

本プログラムの成果で期待される『ガス光電子増倍管』は、(a)電子とガス分子との雪崩的電離作用を利用した内部信号増幅機構と(b) 紫外から可視光波長領域に高い感度を持ち、広い受光面積を形成できるアルカリ光電面とを融合することにより、従来の光電子増倍管の特長である『大きい受光面積をもち、かつ高い信号対雑音比を有する』ことを生かしつつ、欠点であった「低容積（薄型）化・低コスト化」を克服できる新型光センサーである。

この様に『ガス光電子増倍管』は従来の光電子増倍管と固体光センサーの良い特長を合わせ持つため、光計測を利用する様々な分野の発展に寄与できるデバイスである。対象市場は従来の光電子増倍管、固体光センサーの市場の中で、学術分野（高エネルギー物理実験、宇宙放射線物理）、計測分野（放射線計測、衛生モニター用）分析分野（環境計測、生化学計測）医用分野（ガンマカメラ、MRI-PET）などを想定してい

る。『ガス光電子増倍管』は、光電子増倍管の高感度特性を生かしつつ大面積薄型パネル状の2次元検出器が実現できること、高磁場存在下での動作が可能であることから、例えば

- ①実現が難しかった光検出器の大面積を、MRI装置や超伝導マグネット周りの高磁場環境下で実現することが可能となり、国際的に精力的に進められている高エネルギー物理実験の大型プロジェクトが近年要求されている装置大型化や過酷な環境下での測定の要求に応えることができる。
- ②今後老朽化が進む公共インフラの維持管理には非破壊検査技術の技術革新が求められている。大面積・省スペース・低コストの2次元光検出器が放射線イメージング検出器や中性子イメージング検出器へ適用されることでこれら分野への要求に応えることができる。と考えている。

上記成果の科学技術的根拠

【出願特許】

1. 特許第4058359号、キャピラリープレート、その製造方法、ガス比例計数管、及び撮像システム、
発明者:門叶冬樹、櫻井敬久、郡司修一、岡田晃行、出願人:科学技術振興機構、(株)浜松ホトニクス
2. 特願2006-209071、PCT/JP2006/315062、マイクロチャネルプレート、ガス比例計数管、及び撮像装置、
発明者:門叶冬樹、櫻井敬久、郡司修一、住吉孝行、岡田晃行、遠藤哲朗、藤田良雄、出願人:科学技術振興機構、(株)浜松ホトニクス
3. 特願2008-155772、検出器及びその製造方法、発明者:門叶冬樹、櫻井敬久、住吉孝行、岡田晃行、杉山浩之、出願人:(株)浜松ホトニクス
4. 特願2008-155778、光電子増倍管、発明者:門叶冬樹、櫻井敬久、住吉孝行、岡田晃行、大村孝幸、大石登、杉山浩之、出願人:(株)浜松ホトニクス
5. "Development of gaseous PMT with micropattern gas detector", F. Tokanai, T. Sumiyoshi, H. Sugiyama, T. Okada, N. Ohishi, T. Ohmura, H. Sakurai and S. Gunji, Nucl. Instr. and Meth., A 610 (2009) 164-168.
6. "Sealed gaseous photomultiplier with CsI photocathode", Fuyuki Tokanai, Takayuki Sumiyoshi, Hiroyuki Sugiyama, Teruyuki Okada, Noboru Ohishi, Hirohisa Sakurai, Shuichi Gunji, Shunji Kishimoto, Nucl. Instr. and Meth., A 628 (2011) 190-193.

Keyword

温室効果ガス、安定炭素同位体、レーザー分光

タイプ 要素技術タイプ

開発課題名 近赤外レーザーを応用した安定同位体計測法の開発

■参画機関：京都大学、理研計器（株）

■開発期間：平成21～24年度（予定）

課題概要

気体分子の安定同位体比を測定することにより、温室効果ガスの発生源に関する知見を得ることが可能であるが、従来法では、採取サンプルの持ち帰り、前処理の必要があったため、現場でのリアルタイム測定は出来なかった。本開発では、近赤外レーザーを基盤とした新規な分光分析法による、前処理を必要としない可搬型の大気微量ガスのリアルタイム同位体計測装置を開発する。地球温暖化防止に加え、医療現場に於ける呼気分析による胃腸の健康診断・代謝診断など広い分野への応用が期待される。

得られた開発成果の概要

温室効果ガスである二酸化炭素(CO₂)、メタン(CH₄)の大気中の収支を解明することは、温室効果ガスの抑止を施策するに極めて重要な課題です。大気、陸上生物圏、海洋におけるCO₂とCH₄の交換速度は、安定炭素同位体比(¹³C/¹²C)の観測から質量数により異なることが知られています。図1に二酸化炭素の安定炭素同位体の大気循環を安定炭素同位体比の千分率(δ¹³C)で示します。二酸化炭素の起源によりその安定炭素同位体比が異なっていることがわかります。したがって、温室効果ガスの安定炭素同位体比を現場において高い時間分解能で直接測定できれば、温室効果ガスの排出源の特定とその削減に関する策定が立てられます。しかしながら、これまでの一般的な安定炭素同

位体の測定においては、採取サンプルを持ち帰り、さらに前処理が必要であったため、現場でのリアルタイム測定は出来ない等の問題があり、これらの問題を克服した計測手法の開発が望まれていました。

本開発では、光通信に開発された半導体レーザーを光源として用い、多重反射光学セルと波長変調吸収分光法を基盤とした、安定炭素同位体を連続計測が可能な可搬型波長変調吸収分光装置の開発に取り組みました。本分光装置の開発では、精密な温度と圧力の制御をすることによって、高精度に安定炭素同位体比を測定することが可能となりました。図2は開発装置で計測した大気中の二酸化炭素濃度(下図)とδ¹³C値

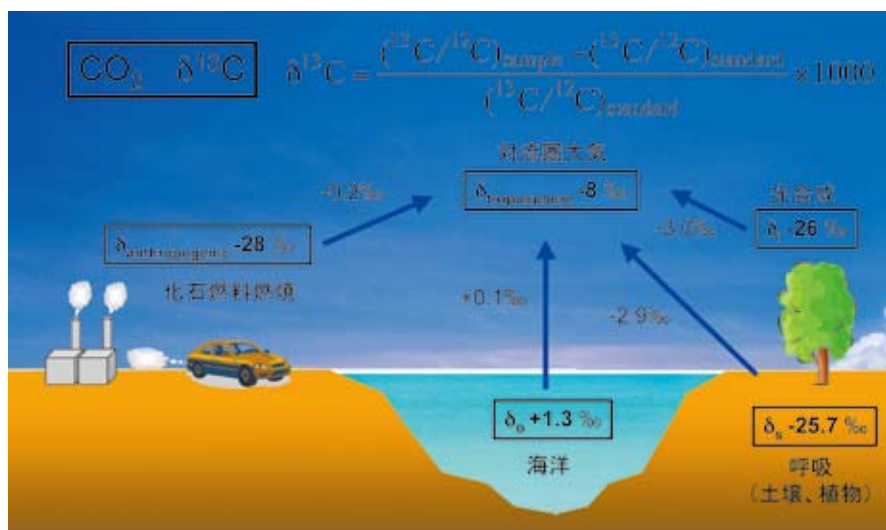


図1 二酸化炭素の安定炭素同位体の大気循環。安定炭素同位体比を千分率(δ¹³C)で示している。二酸化炭素の起源により、その安定炭素同位体比が異なっていることがわかる。

(上図)を示しています。開発装置では、従来法では困難であった大気中の二酸化炭素の安定炭素同位体比を高精度で連続計測できていることがわかります。従来法に比べ、連続かつ迅速な温室効果ガスの同位体比計測が可能ですので、これまでに比べ、より詳細な温室効果ガスの排出挙動の把握ができるようになります。したがって、本要素技術により、地球温暖化防止に対するより効果的な施策を講じることが可能となります。

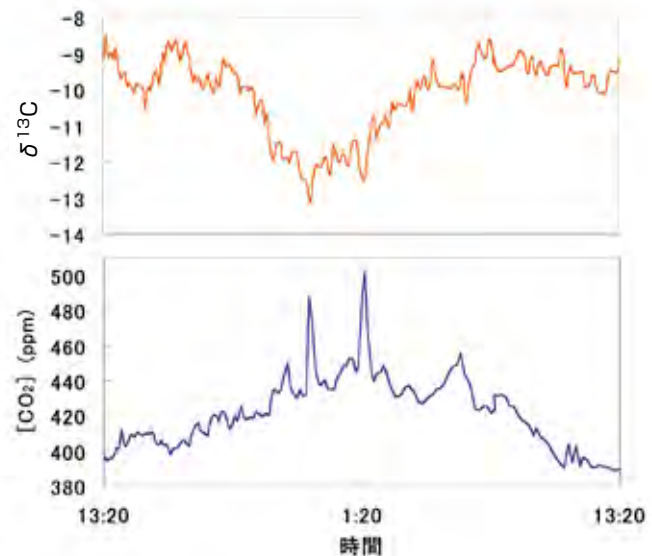


図2 開発装置による大気中の二酸化炭素濃度(下図)と安定炭素同位体比の千分率($\delta^{13}\text{C}$:上図)の測定結果。

CO₂濃度の高感度・高精度測定により、環境計測等への貢献が期待

二酸化炭素による地球温暖化の寄与は全温室効果ガスの半分以上であり、その排出挙動を知ることは今後の地球温暖化抑止を施策するにあたり必要不可欠であります。本開発では、これまで困難であった大気中の二酸化炭素の安定炭素同位体比のオンサイト迅速分析を高い時間分解能で高精度に連続計測することが可能となりました。また、狭帯域のレーザーを光源として用いていることから、他の大気微量ガスの干渉がなく、二酸化炭素濃度を公定法である非分散型赤外分光計(NDIR)より高感度・高精度に測定が可能です。

医療現場における呼気による胃腸診断や代謝診断においても、二酸化炭素安定炭素同位体計測装置は有用

であります。我々の体にも大量に存在し、同位体効果の小さい安定炭素同位体を用いた呼気診断は、安全かつ有用であり、21世紀の医療診断分野において新展開が期待されます。また、地球惑星化学・災害リスク分野においては、火山ガスの二酸化炭素安定炭素同位体比測定による火山活動予測の応用についても期待されます。

本要素技術開発は、社会的に関心の高い地球温暖化問題の解明・対策についての応用だけでなく、医療現場における呼気診断、森林生態系における温室効果ガスの収支挙動、火山活動予測といった幅広い分野への応用が可能であり、社会的に大きなインパクトがあります。

上記成果の科学技術的根拠

【発表論文等】

1. T. Asakawa, N. Kanno, and K. Tonokura, "Diode laser detection of greenhouse gases in the near-infrared region by wavelength modulation spectroscopy: Pressure dependence of the detection sensitivity", *Sensors*, 10, 4686-4699 (2010).
2. Y. Sakamoto, K. Tanaka, T. Asakawa, and K. Tonokura, "Wavelength modulation spectroscopy detection of N₂O using mid-infrared laser from a direct-bonded quasi-phase-matched LiNbO₃ ridge waveguide", *Jpn. J. Appl. Phys.* 50, 062401 (2011)
3. K. Tanaka, and K. Tonokura, "Sensitive measurements of stable carbon isotopes of CO₂ with wavelength modulation spectroscopy near 2 μm ", *Appl. Phys. B*, 105, 463-469 (2011)
4. 田中光太郎, 高橋けんし, 戸野倉賢一, "近赤外レーザー吸収分光法による大気中の二酸化炭素安定炭素同位体比計測装置の開発", *日本機械学会論文集(B編)*, 78, 56-60 (2012).

水分子をプローブとするセメントから生体までの評価手法の開発

チームリーダー 八木原 晋（東海大学理学部・教授）

Keyword

水構造、含水物質、生体、健全性評価、非破壊・非侵襲計測

タイプ 要素技術タイプ

開発課題名 水分子をプローブとする物質・生体評価手法の開発

■ 参画機関：なし

■ 開発期間：平成21～24年度(予定)

課題概要

あらゆる物質や生体には、含有されている水分子による構造形成と機能発現のメカニズムが備わっている。1 μ Hz～30GHzの広帯域でダイナミックな水構造を直接観測する電磁波分光装置に対し、水構造観測用電極と構造や物性・機能評価の解析手法を開発する。生体、食品からコンクリート建築物に至るあらゆる含水物質について、水分子をプローブとした品質・健全性評価システム構築へとつなげる。

得られた開発成果の概要

■ 開発の背景／経緯

物質や生体中の水は他の分子と相互作用することで構造を形成する。このような水分子は束縛され、運動性が落ちるスローダイナミクスの挙動をとっている。つまりスローダイナミクスとは物質や生体の「構造化」の過程である。様々な物質・生体の状態は、水構造（水分子の凝集構造やダイナミクス）によって特徴づけられる。20GHz付近に観測される誘電緩和現象として捉えられる純水の水構造は、様々な含水物質や生体中ではスローダイナミクスを引き起こし、それぞれの系に特徴的な周波数域にシフトする。図1は水構造が着目される物質群や現象について、これまでわかってきた典型的な周波数域を示す。水構造は平均的なダイナミクスを示す特性周波数以外にも、構造不均一性による特性周波数のゆらぎや含水量などのパラメータで特徴づけられる。多様な水構造を評価するには、図2のような広い周波数域での系統的広帯域観測による評価が極めて有用である。

本開発では、生体を含む様々な含水物質の水構造や健全性の評価システム開発を多様な水構造の観測・解析による物性機能の分子機構の理解を通して幅広い応用分野で行うため、被測定物の電気的性質だけでなく熱力学的、粘弾性的な特性などの様々な性質に応じた適切な電極（図3）や電極周りの

工夫、さらに含水物質全般に使用できる普遍的解析から各試料特性に対応して特化した解析手法まで幅広く開発を行っている。

本開発によって強化された広帯域測定によって、これまで以下の知見が得られてきた。

(1) 含水物質のピコ秒域観測から、水や他の構成分子間水素結合ネットワークのダイナミクスとスローダイナミクスが物性や機能を決定していることがわかった。

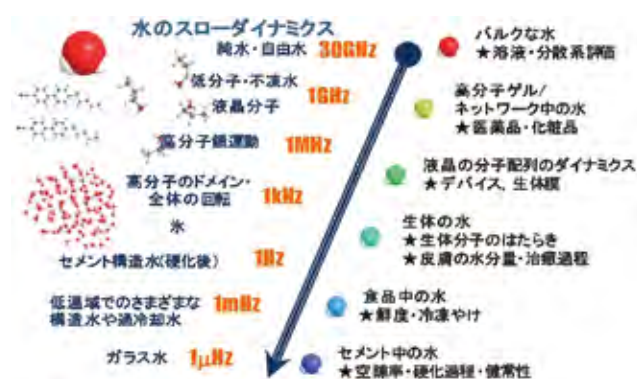


図1 多様な水構造のダイナミクス

- (2) 低温域測定から、含水物質中の不凍水の詳細な挙動や、複数のガラス転移が存在することを明らかにした。
 (3) 多彩な水構造観測・解析から、水複雑系のユニヴァーサルな特徴づけに「動的フラクタル構造」の新たな概念による表現が有効であることがわかってきた。

ルな特徴づけに「動的フラクタル構造」の新たな概念による表現が有効であることがわかってきた。

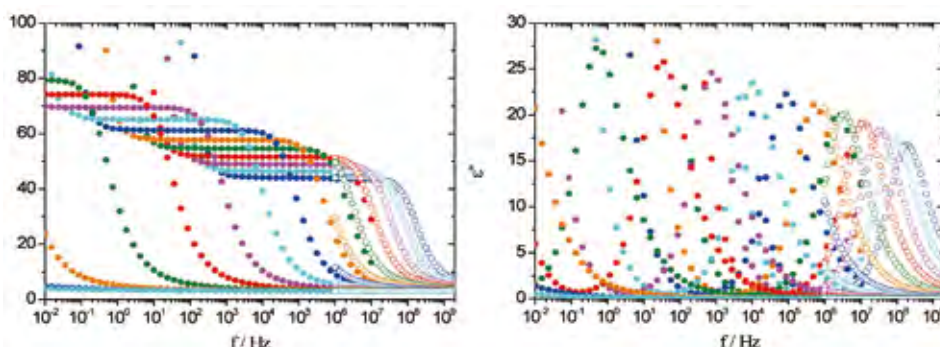


図2 グリセロールの誘電分散曲線（上）と吸収曲線（下）（25℃～100℃）



図2 （左）平面終端高周波測定用電極。（右）平面終端低周波測定用三軸型電極。

水分子をプローブとし、あらゆる物質の品質評価が可能に

ピコ秒域でダイナミクス測定を行うためには、本開発で試作してきたような様々な電極と測定法が必要になり、従来の市販のものでは不足である。また、様々な物質や生体に特徴的な階層的構造ゆらぎを動的フラクタルの概念で解釈することで、あらゆる水混合系に適用可能な解釈があることを示した。溶液系から分散系までの広範囲の水系物質群に適用できる共通の解析手法は従来なかったものである。また、本開発における低温域解析では不凍水の観測・解析が任意の温度で可能であり、従来のように凍結・融解温度域に限定された観測・解析に比較すると、より正確で適用範囲の広い解析が可能になるものである。

これらの開発技術から得られた基礎的知見を、生体モデルとしてのタンパク質や糖類の低温測定に適用したところ、溶質・分散分子や氷の他、特に不凍水の低温域挙動が様々な物性・機能発現の上で非常に重要な役割を負っていることがわかった。またセメント硬化過程における水構造の経時変化だけでなく、各種添加剤によって水構造への影響が異なる分子機構や、経年セメント中の不凍水の束縛・構造化の評価が可能であることもわかってきた。これらの開発技術を、医療、食品から土木・建築までの広い分野で、基礎的知見に裏付けられた物性・健全性評価技術につなげていくことが期待される。

上記成果の科学技術的根拠

1. 八木原 晋、新屋敷 直木、喜多 理王 「物質中のダイナミックな水構造の直接観測－広帯域誘電分光から判ったこと」日本バイオレオロジー学会誌 25 (1), 2-11 (2011).
2. Naoki Shinyashiki, Anna Spanoudaki, Wataru Yamamoto, Eri Nambu, Kaoru Yoneda, Apostolos Kyritsis, Polycarpus Pissis, Rio Kita, Shin Yagihara, "Segmental Relaxation of Hydrophilic Poly (Vinyl Pyrrolidone) in Chloroform Studied by Broadband Dielectric Spectroscopy" Macromolecules, 44, 2140-2148 (2011).
3. N. Shinyashiki, M. Asano, M. Shimomura, S. Sudo, R. Kita, and S. Yagihara, "Dynamics of polymer and glass transition in partially crystallized polymer solution studied by dielectric spectroscopy" J. Biomaterials Science: Polymer Edition, 21, 1937-1946 (2010).

分散量子ドットによる小型近赤外広帯域光源、及び ガラス蛍光体とLEDを一体化した小型近赤外広帯域光源

チームリーダー 竹田美和（名古屋大学大学院工学研究科・教授）

Keyword

生体高透過率、近赤外線、広帯域、分散量子ドット、ガラス蛍光体、小型光源

タイプ 要素技術タイプ

開発課題名 生体透過率の極めて高い小型広帯域光源の開発

■参画機関：エルシード(株)

■開発期間：平成21～23年度

課題概要

近年、生体の内部観察や食品などの分析に、非接触簡便で高い透過力を持つ光を用いる方法が注目されている。特に、近赤外領域は、生体への透過率の高さや種々の物質に特徴的なスペクトルが得られるため重要である。本開発では、このような近赤外領域の小型高出力光源として、今までにない「分散量子ドットLED」や「LED励起蛍光体」の開発を行う。これらの光源は生体観察や食品分析への応用が広く期待される。

得られた開発成果の概要

■開発の背景／経緯

生体に対して透過率が高い近赤外線領域は、生体深部の情報を非侵襲に取得することができるため、生体イメージング装置や分光分析用光源として重要である。また、近年注目されている光干渉断層撮影装置の高分解能化、生体イメージ像のスペクトル分解、分光分析の統計処理を行うためには、広帯域であることが望ましい。我々は、既存の装置への組み込みや、使い易いモバイル型装置の開発を視野に入れ、ハロゲンランプを凌駕する特性を有する小型近赤外広帯域光源の開発をおこなっている。

■開発の成果

本開発では、「分散量子ドットLED」及び「ガラス蛍光体と

LEDの一体化」によって、小型近赤外広帯域光源の実現を目指した。

「分散量子ドットLED」では、図1に示すように、積層InAs量子ドット/GaAsを発光層に用いた実装LEDを開発した。発光層の結晶成長条件(InAs量子ドットの作製条件、GaAsスペーサ層の条件、最大積層数等)を明らかにした後、15層積層InAs量子ドット/GaAs LEDチップを作製し、中心発光波長1144nm、半値幅約100nmの発光を得た。また、実装LEDを2個用い(サイズは5mm×10mm程度)、最大光出力5.2mWを実現した。

「ガラス蛍光体とLEDの一体化」については、これまで開発してきたYb³⁺、Nd³⁺共添加Bi₂O₃系近赤外広帯域ガラス蛍光

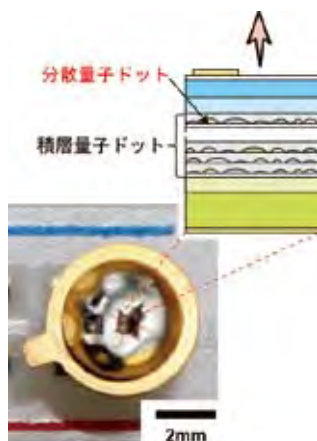


図1 積層InAs/GaAs LEDによる小型光源

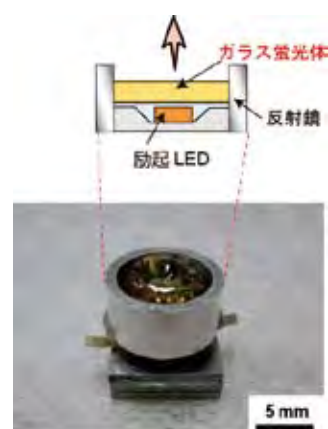


図2 ガラス蛍光体とLEDを一体化した小型光源

光体（中心発光波長1020nm、半値幅約100nm）とLEDの一体化を進めた。サイズを小さくしつつ界面（LEDと空気、及び空気とガラス蛍光体）の光反射を抑制するために、LEDとガラス蛍光体を樹脂により一体化した。また、光取り出し効率が高い形状のガラス蛍光体を作製した。さらに、側面方向に放射される光を上方へ変換するための反射鏡を設けた。その結果、図2に示すような、横サイズ10mm、厚さ9mmの光源で、最大光出力7.5mWを実現した。

本開発では、光ガイドと結合した光源作製に向けて、図3に示すような光源ユニットも試作した。ユニット内部に図2の光源と可視光カットフィルタを組み込んでおり、光ガイドを挿入口から差し込むことで光源システムとなる。現状では、直径6mm程度の光ガイドを挿入することが可能である。光ガイド出射端での最大光出力は、1.1mWである。

図1から図3に示す開発成果物は、直ちに既存の装置に組み込み・接続することができる。そこで、医学関係者や農学関係者との応用検討を始めている。また、応用範囲を広げるために、光ファイバと結合した光源の開発も進めている。



図3 光ガイドと接続した光源

小型高出力広帯域光源により、いつでもリアルタイムに分光分析が可能に

■医療用装置への期待

本開発の小型広帯域光源を用いて人間の指を反射観察すると、皮膚の下数mmの血管を簡単に観察することができる。（なお、透過観察であれば2cm程度の厚さの指を軽々と透過する。）本開発の光源は、内視鏡のような既存生体イメージング装置への接続を視野にいており、装置に接続されている光ガイドを単に付け替えるだけで医療関係者が使用できるようになる。例えば、内視鏡を用いた手術において、観察面の内奥や裏面側に何があるのか観察しつつ手術を進めるといった画期的な方法が実現できると期待される。

■分光分析装置への期待

本開発の小型広帯域光源を用いると、現在はハロゲンランプを光源に用いているハンディ糖度測定器（寸法70mm×170mm×90mm、重さ600g）のよう

な装置を、ペンライトサイズの小型の装置に発展させることができる。糖度のみならず、水分、油分、化学物質に対応させることも原理的には可能である。これにより、「一家に一台、買い物袋に入る分析機器」を実現し、個人の嗜好に合わせた買い物（油分をチェックしながら買い物をする等）ができるようになると期待される。

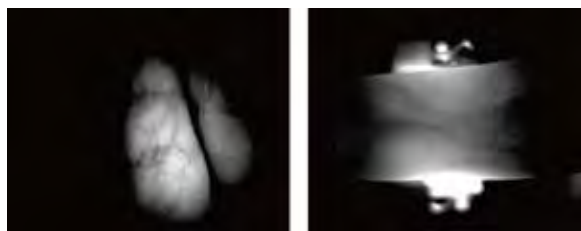


図4 開発中の光源を用いて撮影した指の反射像(左)と透過像(右)

上記成果の科学技術的根拠

【出願特許】

1. 淵 真悟、竹田美和、「広帯域ガラス蛍光体」、特許5000028.
2. 淵 真悟、竹田美和、小林俊一、「発光装置」、特願2011-39740.

【発表論文等】

1. S. Fuchi and Y. Takeda, "Fabrication of Wideband Near-Infrared Phosphor Combining Sm^{3+} -doped Glass and Yb^{3+} , Nd^{3+} co-doped Glass Phosphors," Fourth International Conference on Optical, Optoelectronic and Photonic Materials and Applications (ICOOPMA2010), 15-20 August 2010. (Best Poster Award 受賞).
2. S. Fuchi, A. Sakano, R. Mizutani, and Y. Takeda, "Optimization of Bi_2O_3 - B_2O_3 based glass phosphor co-doped with Yb^{3+} and Nd^{3+} for Optical Coherence Tomography Light Source," Applied Physics B, Vol. 105, pp. 877-881 (2011).
3. S. Fuchi, K. Tani, T. Arai, S. Kamiyama, and Y. Takeda, "Wideband near-infrared light source with over 1mW power by stacked InAs quantum dots/GaAs LED," Fifth International Conference on Optical, Optoelectronic and Photonic Materials and Applications (ICOOPMA2012), 3-7 June 2012.
4. S. Fuchi, S. Kobayashi, K. Oshima, and Y. Takeda, "Radiation pattern control by sidewall angle of Bi_2O_3 - B_2O_3 based glass phosphor doped with Yb^{3+} and Nd^{3+} ," European Journal of Glass Technology, accepted for publication.

GEMによる超高感度・大面積ガンマ線イメージセンサー

チームリーダー 房安貴弘（長崎総合科学大学情報学部・准教授）

Keyword

ガンマ線、エックス線、イメージング、その場観察、非破壊検査、建造物、文化財調査

タイプ 要素技術タイプ

開発課題名 GEMによる超高感度・大面積ガンマ線イメージセンサー

■参画機関：東京大学、（独）国立文化財機構東京文化財研究所、サイエナジー（株）

■開発期間：平成20～23年度

課題概要

現在、硬X線やガンマ線によるイメージングは、反応効率の低さから線源の大型化・強度化が避けられないが、GEM(Gas Electron Multiplier)の発明により、高感度かつコンパクトなイメージング測定が可能になってきた。本開発では、GEMを用いた超高感度ガンマ線センサーと高密度実装システムLSIとを組み合わせることにより、大面積かつ高精度なイメージングを実現する。ポータブル非破壊検査や陽電子断層撮影（PET）などに使用できる。

得られた開発成果の概要

■開発の背景／経緯

現在、高度成長期時代に建造された建築物の老朽化が社会問題となり、コンクリート内部の欠陥検査や、橋梁の劣化検査などのニーズが高まっている。これらの構造物の非破壊検査において、従来は高感度フィルムを用いることが一般的であった。しかしながらコンクリートなどの厚いものを写す際に、露光時間がかかり掛かってしまう上に、現像などの後処理の時間も問題となっている。そこで本開発では、素粒子・原子核科学の実験的研究を経て培った知見を活用し、検出効率が低下する高いエネルギーのエックス線やガンマ線に対しても、フィルムと同等程度の有感領域を持ち、かつ半導体検出器と同等の使用性をもった、その場で確認出来る大型のイメージングセンサーの開発を行っている。

■開発の成果

本開発では、エックス線やガンマ線を光電コンバータにより電子に変換し、その電子をGEM（Gas Electron Multiplier: ガス電子増幅器）と呼ばれるデバイスにより増幅し、ストリップ面で受けてLSIにより電子信号を処理する。建造物などの大型構造物を透過検査できるよう、エックス線／ガンマ線のエネルギー領域を511キロ電子ボルト付近に設定しているが、これは多くの非破壊検査で用いられる100キロ電子ボルト付近に対してかなり高いエネルギー領域であり、検出効率は著しく低下しやすい。そこで本開発では、エックス線やガンマ線を効率よく電子に変換できる高効率コンバータの開発を行なった。

GEMにより増幅された電子は、X方向とY方向にそれぞれ設置されたストリップにより検出され、検出信号はフロントエンドエレクトロニクスによって画像構築のための処理が為される。このエレクトロニクスは、エックス線／ガンマ線粒子の1つ1つを見分け、その到達した位置、時間、増幅電荷量を計測しなくてはならないため、独自のLSIを開発し、同LSIをベースに読み出しボード開発を行なった。現在、検出部に読み出しボードを組込んでシステム化しており、イメージング技術を確立しつつある。



光電コンバータの試作。透けて見える部分が
高効率光電変換のための加工部



GEM信号を処理する試作LSIおよび読み出しボード

大面積かつ高精度なイメージングの実現により、各種検査への応用が期待

建造物の劣化程度を適切に判断することは、安全性とコストを両立する上で不可欠である。劣化は経年変化のみならず、災害等によっても発生しうる。全半壊を免れた全ての建造物に対して、安全に使用を継続できるかどうかを適切に判断するには、非破壊検査の精度向上とコスト低下が必要であろう。本開発による成果が普及することにより、こうした検査を短時間で行なえるようになれば、より緻密な検査が可能であり、社会への貢献は大きい。

また、文化財研究への活用も興味深い。今までにも

仏像の엑스線透過撮影により、製作技法や修復の履歴、後補の可能性などが解明されたり、制作者の特定につながる例があった。ところが、塑像のような物質の大きな作品の場合は、軟엑스線撮影では内部観察が困難であったり、そもそも持ち出しが許可されない作品については撮影そのものが困難という問題があった。高エネルギーかつポータブルな엑스線撮影を可能とする本開発成果により、未解明の文化財調査にも光が当てられると期待している。

上記成果の科学技術的根拠

【出願特許】

1. 房安貴弘、特開2011-099813、「2次元読み出し回路」

【発表論文等】

1. T. Fusayasu, S. Koshimuta, H. Hamagaki, Y. Tanaka and M. Inuzuka, A Frontend LSI for Large-Area Gamma-Ray Imaging Detectors with Gas Electron Multipliers, 2009 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record N19-5, pp.1100-1102 (2009).
2. 犬塚将英、房安貴弘、越牟田聡、田中義人、浜垣秀樹、超高感度・大面積ガンマ線イメージセンサーの開発と移動が困難な文化財の調査、日本文化財科学会・要項集、2010年。

中性子集光用高性能作り込みスーパーミラーデバイスの開発

チームリーダー 山村和也 (大阪大学大学院工学研究科附属超精密科学研究センター・准教授)

Keyword

中性子集光スーパーミラー、斜入射小角散乱測定、即発γ線分析、中性子粉末回折

タイプ 要素技術タイプ

開発課題名 中性子集光用非球面スーパーミラーデバイスの開発

■参画機関: (独)日本原子力研究開発機構

■開発期間: 平成21～24年度(予定)

課題概要

非接触化学的形狀創成法のローカルウェットエッチング法と、イオンビームポリッシュを援用したイオンビームスパッタ成膜によるスーパーミラー形成技術とを融合させ、世界最高性能の中性子二次元集光用非球面スーパーミラーデバイスの製造プロセスを確立する。これにより、高密度記録媒体の微小領域精密磁気構造解析などの高機能材料の開発促進が期待される。

得られた開発成果の概要

■開発の背景／経緯

中性子はX線と比較すると、物質に対する透過性に優れるので固体内部からの散乱が観測できる、水素等の軽元素の位置を特定できる、磁気双極子モーメントを有するので磁気散乱を利用して物質の磁性を調べることができる、熱・冷中性子のエネルギーは数ミリから数百ミリeV程度であるため格子や分子振動等の素励起を調べるのに適する等の能力に優れており、物性研究において極めて有用なプローブである。近年、J-PARC (日)、SNS (米)、ISIS (英) に代表される大強度陽子加速器施設が建設され、それらで発生する大強度のパルス中性子ビームを用いた計測技術が注目されているが、発生した中性子ビームを有効に活用するためには高性能な集光デバイスが不可欠である。

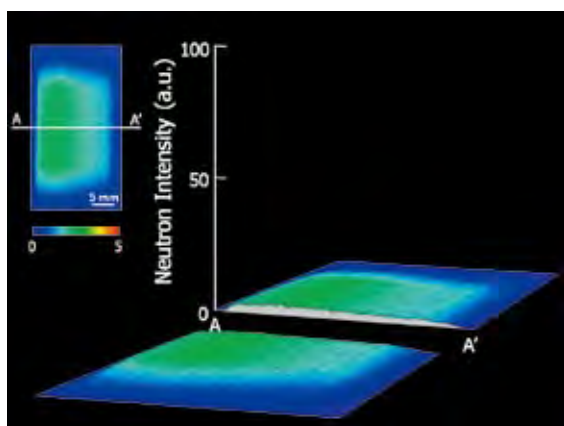
本開発では、大阪大学で独自に開発された数値制御ローカルウェットエッチング法 (NC-LWE) を適用したナノメートルレベルの形状創成技術と日本原子力研究開発機構で開発されたイオンビームスパッタ成膜を適用した高品位多層膜の成膜技術とを融合し、高性能中性子集光ミラーデバイスの製造技術基盤を確立することを目的としている。具体的には、集光強度を向上するために、ミラー基板サイズの大型化、基板表面および多層膜界面粗さの低減、回転非球面体基板の加工および成膜、ミラー基板の多重化等に取り組んでいる。

■開発の成果

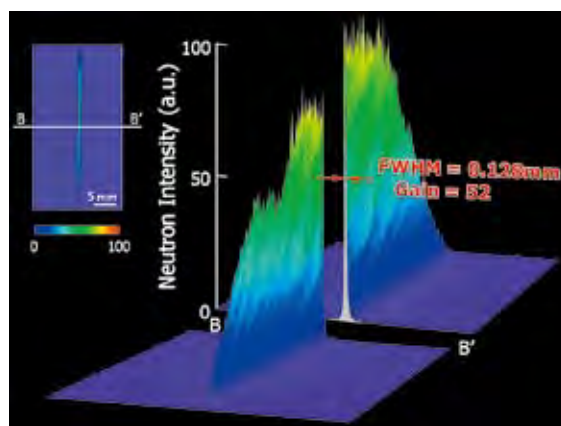
NC-LWEと低圧研磨プロセスにより、形状精度がサブマイクロメートルレベルで自乗平均粗さが0.2 nm以下の表面粗さを有する楕円面集光ミラー基板を作製し、その基板上に1,200層からなるNiC/Ti多層膜をイオンビームスパッタにより成膜することで、Niミラーの4倍の臨界角を有する長尺スーパーミラー集光デバイスを作製した。J-PARCのビームラインにおいてイメージングプレートを用いて集光性能を評価し、等倍光学系における楕円の第一焦点位置に設置した光源スリットの幅を0.1 mmにした場合、第二焦点位置において半値幅0.128 mmを得るとともに、未集光の場合と比較してピーク強度において52倍の集光ゲインを達成した。(図1、図2)



図1 J-PARCにおける長尺楕円面集光スーパーミラーの集光性能評価



(a) 未集光時



(b) 集光時

図2 イメージングプレートで計測した中性子ビームの集光プロファイル

中性子をプローブとした物性計測の高分解能化・高効率化に貢献

本開発で作製するスーパーミラーを用いた集光光学素子は、短波長中性子を含めた広範なエネルギー範囲の中性子を集束することができ、かつエネルギー収差がないことから、各種の中性子散乱実験装置、即発γ線分析装置に応用することで飛躍的な性能向上が期待される。例えば、J-PARCに建設中の反射率計では、斜入射小角散乱測定が計画されているが、本光学素子の実用化によって100倍以上の性能向上が期待され、これまで測定不可能であった量子ドットや磁気ドメインの成長や生体膜の機能解明など新たなサイエンスの展開が期待される。また、J-PARCの超高压・高温下での物性研究を目的とした粉末回折装置に応用することで、地球・惑星深部での構造研究が飛躍的に進展することが期待される。さらに、即発γ線分析装置では、微小領域の多元素同時分析が可能となり、理工学から

産業利用にいたる広範な利用が促進される。現在、さまざまな中性子計測システムに応用できるように、コンパクトかつ高効率な集光が可能な多重ミラーデバイス（図3）や回転楕円体ミラーによる2次元集光デバイスの開発に取り組んでいる。



図3 厚さ1mmの楕円面ミラー基板を4枚スタックした多重集光ミラーデバイス

上記成果の科学技術的根拠

【出願特許】

1. 特開2007-200954、「表面加工方法及び装置」、出願人大阪大学、関西ティー・エル・オー（株）

【発表論文等】

1. M. Nagano, F. Yamaga, D. Yamazaki, R. Maruyama, H. Hayashida, K. Soyama, K. Yamamura, "One-dimensional neutron focusing with large beam divergence by 400mm-long elliptical supermirror", J. Phys. Conf. Ser., 340, 012034_1_6 (2012).
2. M. Nagano, F. Yamaga, D. Yamazaki, R. Maruyama, H. Hayashida, K. Soyama, K. Yamamura, "High-precision figured thin supermirror substrates for multiple neutron focusing device", J. Phys. Conf. Ser., 340, 012016_1_7 (2012).
3. M. Nagano, F. Yamaga, N. Zettsu, D. Yamazaki, R. Maruyama, K. Soyama, K. Yamamura, "Development of fabrication process for aspherical neutron focusing mirror using numerically controlled local wet etching with low-pressure polishing", Nucl. Instr. and Meth., A 634, S112-S116 (2011).
4. M. Nagano, H. Takai, D. Yamazaki, R. Maruyama, K. Soyama, K. Yamamura, "Fabrication of plano-elliptical neutron focusing supermirror by numerically controlled local wet etching with ion beam sputter deposition", J. Phys. Conf. Ser., 251, 012077_1_4 (2010).
5. D. Yamazaki, R. Maruyama, K. Soyama, H. Takai, M. Nagano, K. Yamamura, "Neutron beam focusing using large-m supermirrors coated on precisely-figured aspheric surfaces", J. Phys. Conf. Ser., 251, 012076_1_4 (2010).
6. K. Yamamura, M. Nagano, N. Zettsu, D. Yamazaki, R. Maruyama, K. Soyama, "High-reflectivity (m=4) elliptical neutron focusing supermirror fabricated by numerically controlled local wet etching with ion beam sputter deposition", Nucl. Instr. and Meth. A, 616, 193-196 (2010).
7. K. Yamamura, M. Nagano, H. Takai, N. Zettsu, D. Yamazaki, R. Maruyama, K. Soyama, S. Shimada, "Figuring of plano-elliptical neutron focusing mirror by local wet etching", Opt. Express, 17, 6414-6420 (2009).

超高感度全反射蛍光X線ポータブル 有害元素分析装置

チームリーダー 河合 潤（京都大学大学院工学研究科・教授）

Keyword

X線分析、超微量分析、元素分析、ポータブル

タイプ 要素技術タイプ

開発課題名 ハンディー型全反射蛍光X線元素センサー

■参画機関：なし

■開発期間：平成19～21年度

課題概要

片手で持ち運びができる超小型全反射蛍光X線元素センサーを製作し、ICP-MSに匹敵する定量下限濃度を実現する（トレース・アナリシス）。しかもその濃度の分析に必要とされる水溶液の絶対量がわずかでもできるようにすることを目指す（マイクロ・アナリシス）。具体的には遷移金属元素についてサブ・ナノグラム（0.1 ng）の絶対定量下限を達成する。そのために、X線光学系とX線発生法に関する開発も行う。

得られた開発成果の概要

●重量6kg、X線管の電力5W、最も感度が良い元素（コバルトやニッケル）の感度として最低10pgまで分析できる実用的なポータブル型全反射蛍光X線元素分析装置を開発し、市販した（写真1）。この装置は、クロム、ヒ素、鉛、水銀、カドミウムなどの有害元素を手軽に分析するのに適した装置である。ケイ素より原子番号が大きい全元素を数分で同時検出・定量分析できる。試料は水溶液の場合が最も感度が良い。河川水、土壌滲出水などが分析対象となる。水溶液以外に、ワイン、血液、海水などもマイクロ波分解と組み合わせると検出感度は極めてよい。粉末状試料や髪の毛をそのまま測定すると、全反射条件を満たさないので分析感度はやや悪くなるが、従来の元素分析法に比べて、簡単に感度よく測定できる。

●手の平にのる電子プローブ蛍光X線分析器を開発した。3mm×3mm×10mmのLiTaO₃単結晶（焦電結晶）を長さ5cm、直径3cmのガラス管の中に2個向かい合わせて設置し、ペルチェ素子で温度を変化させると、合計80kVの高電圧を発生させることができた（写真2）。この焦電結晶の+側の先端に分析したい試料を貼り付けてロータリーポンプで真空に引くと電子衝撃による特性X線を観測できた。ゴムのOリングで密封してあるので、簡単に試料片が交換でき、mm以下の小さなサイズの試料片の構成元素を分析することができる。これは掌サイズの電子プローブ蛍光X線分析装置で、将来的に電子ビームを絞る電子レンズを付加することによって掌サイズのEPMAを実現できる可能性がある。



写真1

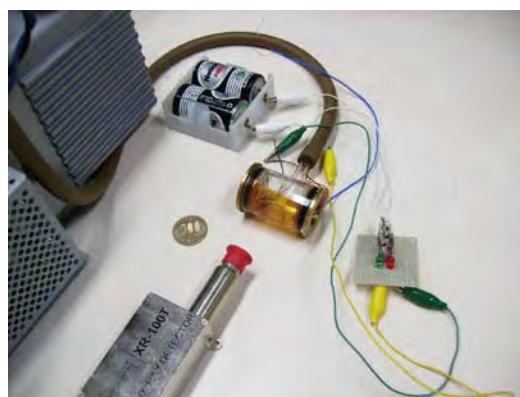


写真2

● ノートパソコンのマイク端子へX線検出器を接続してスペクトルを計測するプログラムを製作し市販した(写真3)。このプログラムは、ノートパソコンをデジタルシグナルプロセッサとして使用することができるソフトである。測定しながらスムージングしたりフーリエ変換したりするソフトを自分で追加することができる。デジタルオシロスコープとしても使うことができる。中学や高校の理科の実験に使うこともできる。



写真3

ナノグラムの検出が可能な小型装置を開発し、有害元素分析がどこでも可能に

- 本開発では、X線導波路を光学部品として新しく開発して用いているので、X線を絞る新しい方法として今後広く用いられる可能性がある。
- 5WのX線管で従来の元素分析装置を超える元素検出感度を達成した。シンクロトロン放射光のようにあまり強力なX線を使ってももうこれ以上は感度の向上は望めないことがわかった。SPRING-8のような大型シンクロトロン放射光施設でなければ実現できないと思われていた超高感度分析が、懐中電灯なみの低出力のX線管で実現できることを示すことができた。
- 工場の製造ラインを洗浄した後に水を流して不純物元素を検出できた。このように製造プロセスの洗浄の効果をチェックできる。不純物が溶け出すと好ましくない機械部品の製造プロセスにおいて機械部品から水中へ拡散する微量元素を分析して製品の製造プロセスを最適化した。冷却水中に拡散する高温プロセスに使用される機械部品の元素成分をチェックすることにより、高温プロセスの機械部品の劣化を知ることができる可能性を示した。
- 土壌滲出水、河川水、プラスチック製おもちゃなどから溶け出す鉛など微量有害元素を分析することに成功した。プラスチック製おもちゃとは、例えば笛である。幼児が口に入れて遊ぶおもちゃであり、通常元素分析では検出できないほど微量でも、有害な量の鉛が含まれていることが分析できた。髪の毛などをそのまま測定して感度よく元素組成を決めることができた。髪の毛の元素成分と癌との関係が研究されており、将来、癌など病気の診断に役立つ可能性がある。

上記成果の科学技術的根拠

【出願特許】

1. 河合潤、国村伸祐：全反射蛍光X線分析装置及び全反射蛍光X線分析方法、特願2008-225046(2008.09.02)。
2. 河合潤、国村伸祐：全反射蛍光X線分析装置及び全反射蛍光X線分析方法、PCT国際出願、出願番号：PCT/JP2009/004328、出願日：2009年(平成21年)9月2日。

【発表論文等】

1. S. Kunimura, J. Kawai: Handy waveguide TXRF spectrometer for nanogram sensitivity, Powder Diffraction, 23, 146-149 (2008).
2. 国村伸祐、河合潤：高感度ハンディー蛍光X線分析装置、化学と工業、61, 1050-1052 (2008).
3. S. Kunimura, S. Hatakeyama, N. Sasaki, T. Yamamoto, J. Kawai: Portable TXRF Spectrometer with 10^{-11} g Detection Limit and Portable XRF Spectromicroscope with Sub-mm Spatial Resolution, AIP Conference Proceedings 2010;1221(1):24-29.
4. S. Kunimura and J. Kawai: Polychromatic excitation improves detection limits in total reflection X-ray fluorescence analysis compared with monochromatic excitation, Analyst, 135, 1909-1911 (2010).
5. S. Kunimura and J. Kawai: Application of a portable TXRF spectrometer to determine trace amounts of toxic elements, Advances in X-ray Analysis, 53, 180-186 (2010).
6. 国村伸祐、河合潤：高感度ハンディー全反射蛍光X線分析装置、X線分析の進歩、41 (2010), 29-44.

【受賞】

1. 2009 堀場雅夫賞特別賞、国村伸祐：「超高感度小型全反射蛍光X線分析装置の開発」
2. 日本分析化学会近畿支部第2回平成夏季セミナー 若手優秀賞(2009年)、中江保一：「焦電結晶を用いたイオン化法の開発」
3. 日本分析化学会近畿支部第3回平成夏季セミナー 若手優秀賞(2010年)、中江保一：「デジタル録音を用いたX線計測ソフトウェアの開発」
4. 2011 Denver X-ray Conference XRF Poster Award, Y. Nakaye, J. Kawai. "A Noise Reduction Algorithm for Digital Signal Processors"

チームリーダー 齊藤 準 (秋田大学工学資源学研究科・教授)

Keyword

磁気力顕微鏡、高周波磁場計測、高分解能磁場計測、磁気記録ヘッド

タイプ 機器開発タイプ

開発課題名 ナノスケール高周波磁場検出・磁気力顕微鏡

■ 参画機関: 秋田県産業技術センター

■ 開発期間: 要素技術タイプ:平成20~22年度、機器開発タイプ:平成23~26年度(予定)

課題概要

高密度磁気記録媒体などの微細磁化状態の評価に現在広く用いられている磁気力顕微鏡をベースとして、新たに見出した交流磁場印加により磁性探針に発生する探針振動の周波数変調現象を利用したナノスケール高周波磁場検出・磁気力顕微鏡を開発する。目標スペックは空間分解能が10nm、最大検出周波数が数MHzである。開発する顕微鏡は高密度化・高周波化が進む次世代高度情報デバイスなどの研究開発に有用なツールとなる。

得られた開発成果の概要

磁気力顕微鏡(MFM)は、探針に強磁性体を用いて、磁場により発生する磁気力を検出するタイプの非接触原子間力顕微鏡(NC-AFM)であり、直流磁場の場合には10nm程度の高い空間分解能が得られるので、高密度磁気記録媒体やナノサイズ磁性体等の微細磁区観察に広く用いられている。しかしながら、交流磁場の場合には、探針の共振周波数以外の周波数では計測が困難であり、広い周波数範囲での計測が望まれていた。本課題では、新たに見いだした、探針に交流磁場を印加することで探針振動に発生する周波数変調現象を用いて、直流近傍から数MHzまでの広い周波数範囲で、大気中においても交流磁場イメージングが可能な高周波磁場検出・磁気力顕微鏡を開発した。本装置は、汎用のNC-AFMに、周波数復調器、ロックインアンプおよび交流磁場印加機構、等を追加することにより実現できる。その特長は以下である。

- 交流磁場の強度のみならず、交流磁場発生源に対する位相も計測できる。位相計測により、従来は困難であった磁場の極性(上向き・下向き)も、磁場強度と同時に画像化できる。
- 数kHz以下の低周波領域では、磁場計測時に、探針の試料表面からの高さ制御を磁場計測と独立に高精度で行うことができるので、従来は困難であった試料表面近傍での磁場計測を高い空間分解能で行うことができる。この特長を用いることで、磁気記録ヘッドの交流磁場計測で、8nm程度(最小検出波長の半値で評価)の世界最高レベルの高い空

間分解能を実現した。図1にこの場合の観察像を示す。磁場周波数は100Hzである。図(a)は表面凹凸像であり、図(b)は交流磁場の3次元像、図(c)は交流磁場像、図(d)は図(c)における断面プロファイルである、ここでは、交流磁場像として磁場発生電源との同期像を示している。磁場を

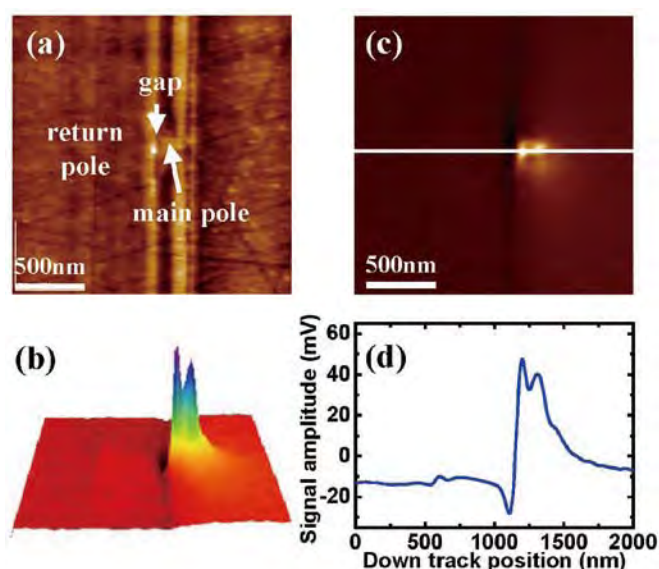


図1 磁気記録ヘッド(磁場周波数:100 Hz)の (a)表面凹凸像、(b) 3次元交流磁場像 (c) 交流磁場像(磁場発生電源との同期像)、(d) 交流磁場像の断面プロファイル。

発生する主磁極付近で強い磁場が観察されており明瞭に磁場分布が観察できる。

- 数kHz～数MHzの高周波領域では、周波数変調により発生する振動スペクトルの側帯波の一つを、探針の共振周波数に一致させることにより、交流磁場を高感度に計測でき

る。図2に100kHzでの交流磁場の振幅像(b)と位相像(c)を示す。位相像は明暗の2値画像であり、明暗間の位相差は180度であり、磁場の向きが反転していることが明瞭に観察できる。探針の励振周波数を走査することにより、交流磁場成分の周波数分光も可能である。

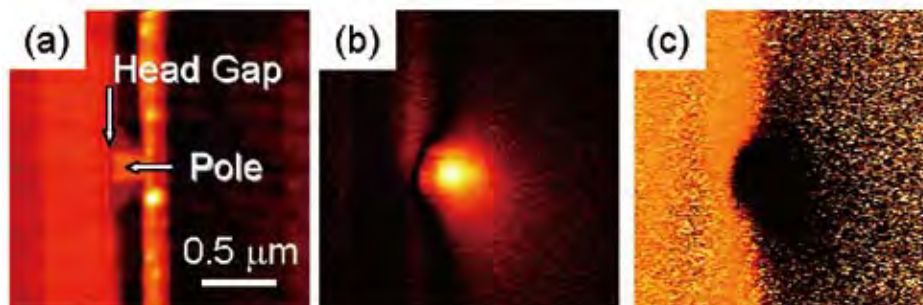


図2 磁気記録ヘッド(磁場周波数: 100 kHz)の (a)表面凹凸像、(b)交流磁場振幅像 (c) 交流磁場位相像。

新たな磁気イメージング技術により、磁気デバイス・磁性材料の研究開発を効率化

開発した高周波磁場検出・磁気力顕微鏡は、磁気力顕微鏡を包含する非接触原子間力顕微鏡(NC-AFM)において、初めて探針の共振周波数以外の広い周波数領域で、交番力の計測を高い空間分解能で実現したものである。

- 従来の磁気力顕微鏡と比較すると、これまで困難であった、1) 直流近傍から数MHzまでの広い周波数範囲での交流磁場計測、2) 磁場の極性(方向)計測、3) 試料表面近傍での磁場計測が可能であり、高密度磁気情報デバイスに対して広範な応用が期待できる。
- 本手法では、試料表面に垂直な磁気モーメントを有する高保磁力の磁性探針を用いることで垂直磁場の計測を行うが、この保磁力が垂直磁場の計測に十分かどう

かが、振動スペクトルの計測により評価できるので、データの質の保証を容易に行うことができる。実験ではFePt高保磁力探針(SI-MF40-Hc、日東光器(株)と共同開発)を用いて、明瞭な垂直磁場像を得た。

- 磁気記録ヘッドの研究開発現場では、これまで計算機シミュレーションによる設計のみで、磁場分布を直接計測する手段が皆無であった。本装置は、磁気記録ヘッドの高周波磁場の高分解能観察を可能にしたものであり、磁気記録ヘッドの研究開発に極めて有効となる。
- 本装置は、既存のNC-AFMに対しても、周波数復調器、ロックインアンプおよび交流磁場印加機構、等を追加することにより、大気中で実現できるため、機能追加が容易であり広い汎用性を有する。

上記成果の科学技術的根拠

【出願特許】

1. 齊藤準、PCT/JP2009/052338、「表面状態計測装置及び該計装置を用いた表面状態計測方法」
2. 齊藤準、米国出願番号 US2011/0030109A1、「Surface state measuring device, and surface state measuring method using the device」
3. 齊藤準、吉村哲、特願2010-196271、「磁気ヘッド素子評価装置及び磁気ヘッド素子評価方法」
4. 齊藤準、吉村哲、特許第4769918号、「磁場観察装置及び磁場観察方法」
5. 齊藤準、吉村哲、PCT/WO2012/029973A1、「Magnetic Field Observation Device and Magnetic Field Observation Method」

【発表論文等】

1. W. Lu, Z. Li, K. Hatakeyama, G. Egawa, S. Yoshimura, and H. Saito, "High resolution magnetic imaging of perpendicular magnetic recording head using frequency-modulated magnetic force microscopy with a hard magnetic tip", Applied Physics Letter, 96 (2010) 143104
2. H. Saito, W. Lu, K. Hatakeyama, G. Egawa, and S. Yoshimura, "High frequency magnetic field imaging by frequency modulated magnetic force microscopy", J. Appl. Phys., 107 (2010) 09D309
3. W. Lu, K. Hatakeyama, G. Egawa, S. Yoshimura, and H. Saito, "Characterization of magnetic field distribution in a trailing-edge shielded head by frequency-modulated magnetic force microscopy", IEEE Trans. Mag., 46 (2010) 1479

ラジカル測定用時間分解ATR-FUV分光システムの開発

チームリーダー 尾崎幸洋（関西学院大学理工学部・教授）

Keyword

ラジカル反応、時間分解ATR-FUV分光、遠紫外分光

タイプ 機器開発タイプ

開発課題名 ラジカル測定用時間分解ATR-FUV分光システムの開発

■参画機関：倉敷紡績(株)、(独)農業・食品産業技術総合研究機構

■開発期間：平成21～24年度（予定）

課題概要

近年、ラジカル種の酸化還元力を半導体洗浄プロセス、食品の殺菌洗浄、環境汚染物質の分解処理などに利用する技術の重要性が高まっている。本開発では、水の遠紫外（FUV）吸収スペクトルのピークを含む分光スペクトルをナノ秒オーダーで解析することで、水溶液中で起こるラジカル反応を追跡する時間分解ATR-FUV分光システムの実現を目指す。この方法では溶媒そのものをプローブするため、ラベルフリーでラジカル濃度を測定することが可能となる。これにより、最先端の半導体洗浄プロセスにおけるラジカル測定など、ものづくり現場での具体的ニーズへの革新的な応用が期待される。

得られた開発成果の概要

報告者らは平成21年10月から時間分解ATR-FUVシステムの開発を行ってきたが、最近その開発に成功した。本開発においてこれまで技術的な問題となっていたのは、(a)プローブ光強度が弱いこと、(b)励起光による雑音が強いつことであった。これらの問題点を解決するため次に示す4点の改良を計画した。

- (1)強い光源（エキシマ光源など、新しい光源）を用いる。
- (2)分光システムの配置を変え、分光器を励起光が照射されるATR部と検出器の間に置く、いわゆる後ろ分光システムに変更する。
- (3)セル壁面の大部分を励起光透過窓に置き換えるようにセル構造を改造する。
- (4)測定時間の4割程度の時間を占めているカウンティングゲート設定毎に操作の自動化を行い積算効率・再現性の改善を行う。

この改良計画をもとに完成した時間分解ATR-FUV分光システムを図1に示す（論文4）参照）

計画通り、(1)これまでよりも観測領域において強度の大きな光源を用い、(2)サンプル後段に分光器を設置することで、励起光照射後に入ってくるレーザー雑音を完全に除去するシステムとし、(3)励起光レーザーの雑音を除去するためにサンプル透過励起光を装置外に逃がす窓を設置した。

このシステムを用いることで、図2(a)に示す通り、レーザー雑音に比べて大きな信号を得ることができ、その結果、得られる信号の感度は吸光度の標準偏差にしておよそ0.001となった。実現したシステムでは、フォトカウンティングシステムを用いることなく、十分なS/Nで測定することが可能となり、測定の設定数を大幅に減少させ効率を高めることができた。(4)自動化は行わなかった。

開発した装置を用いて、ラジカル連鎖反応と水和のキネティックス解明を行う。さらに多変量解析法に基づくデータ解析を実データに適用し、ラジカルやラジカル以外の化学種の定量分析を試みる。この開発した装置で得られた知見をもとにして、小型プロセス用FUV分光装置を試作開発する。

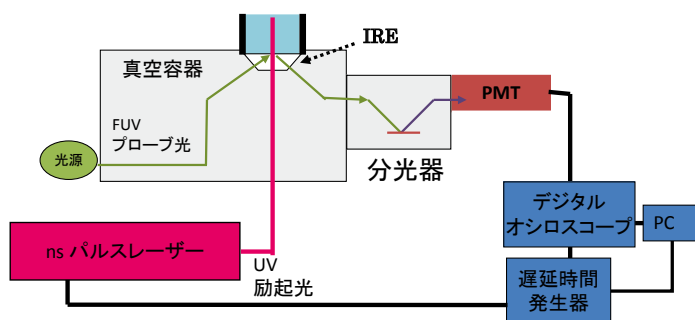


図1 完成した時間分解ATR-FUVシステム

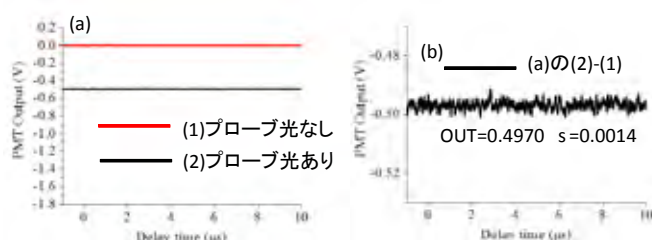


図2(a) 図1のシステムにより得られた励起レーザー光を照射した状態における、174 nmのプロブ光のあり、またはなしの時の検出信号。いずれの場合でも雑音となる励起光となるレーザー光の雑音はほとんど観測されない。(b)(a)の(2)から(1)を引いて導出した検出信号。約0.5Vの信号に対してその雑音は0.0014Vである。

ラジカルをオンラインでモニタリング

本装置の完成は以下のような重要な意味を持つ。学問的な立場で優れた貢献としては、世界で初めて遠紫外（FUV）領域で使える時間分解分光装置が完成したということである。これまで、赤外域や紫外可視域で使える時間分解装置はあったが、遠紫外域ではなかった。この装置が開発されたことにより、新しいラジカル反応や、その他化学反応一般の研究が進むものと期待される。一方産業応用という観点では、現場でラジカルをモニタリングする小型プロセスFUV分光装置を開発するための基礎となる。小型分光装置を用いることにより、例えば実際の半導体洗浄プロセスで利用される洗浄水中のラジカル濃度測定ができる可能性がある。このラジカル測定は現在行われているものに比べ、完全にオンライン化できるという点、実時間測

定が可能である、環境にやさしい、といった優れた面を持つ。もちろん半導体洗浄液だけでなく、色々なラジカル洗浄のモニタリングに使える可能性がある。

本時間分解分光システム開発の成果を産業応用に活用するために、安価なインコヒーレント光源のパルス化に周波数同期した信号検出を特徴とする小型プロセス分光装置を試作開発する。小型化のポイントは、駆動部を排除した光源のパルス変調機構をいかにして実現するかにあるが、MEMS（Mechanical Electronic Machining System）機構を応用した水中ラジカルのリアルタイムモニタ実用プロトタイプ機を世界に先駆けて試作する。MEMS機構のFUV分光への応用も今後多方面への発展が期待できる革新技术である。

上記成果の科学技術的根拠

【出願特許】

1. 発明の名称：ヒドロキシルラジカル濃度の測定方法及び測定装置
公開番号：特開2011-242166 発明者：東 昇、荻山直美、尾崎幸洋
2. 発明の名称：全反射吸収測定装置および全反射吸収測定方法
出願番号：特願2012-076824 発明者：東 昇、荻山 直美、尾崎幸洋

【発表論文等】

1. Low-n Rydberg Transitions of Liquid Ketones Studied by Attenuated Total Reflection Far-Ultraviolet Spectroscopy, Yusuke Morisawa, Akifumi Ikehata, Noboru Higashi, Yukihiro Ozaki, J. Phys. Chem. A, 115, 562-568 (2011) [DOI: 10.1021/jp108510c]
2. Far-Ultraviolet Spectra of n-Alkanes and Branched Alkanes in the Liquid Phase Observed by an Attenuated Total Reflectance-Far Ultraviolet Spectrometer, Shin Tachibana, Yusuke Morisawa, Akifumi Ikehata, Harumi Sato, Noboru Higashi, Yukihiro Ozaki, Appl. Spectrosc. 65(2), 221-226, (2011). [DOI: 10.1366/10-06036]
3. Effect of Cations on Absorption Bands of First Electronic Transition of Liquid Water, Akifumi Ikehata, Motoki Mitsuoka, Yusuke Morisawa, Naomi Kariyama, Noboru Higashi, Yukihiro Ozaki, J. Phys. Chem. A, 114(32), 8319-8322 (2010). [DOI: 10.1021/jp104951m]
4. Development of A Time-Resolved Attenuated Total Reflectance Spectrometer in Far-Ultraviolet Region, Yusuke Morisawa, Noboru Higashi, Kyoko Takaba, Naomi Kariyama, Takeshi Goto, Akifumi Ikehata, Yukihiro Ozaki, Rev.Sci. Instrum. in press.

【総説】

1. 遠紫外分光法による水および水溶液の分析（総説），池羽田 晶文，後藤 剛喜，森澤 勇介，東 昇，尾崎 幸洋，分析化学，60(1)，19-31 (2011)。
2. “Far-Ultraviolet Spectroscopy in the Solid and Liquid States: A Review”, Applied Spectroscopy, Yukihiro Ozaki, Yusuke Morisawa, Akifumi Ikehata, Noboru Higashi, Vol. 66, p.p. 1-25 (2012)

【著書】

1. 食品表示を裏づける分析技術－科学の目で偽装を見破る－，表示・起源分析技術研究懇談会編集（東京電機大学出版局，2010年），2章4節「遠紫外分光法」池羽田晶文，東 昇，尾崎幸洋。

チームリーダー 松本弘一 (東京大学大学院工学系研究科・特任教授)

Keyword

光コム、空間位置計測、絶対測長、トレーサビリティ、ヘテロダイン干渉

タイプ 機器開発タイプ

開発課題名 光コムを用いた空間絶対位置超精密計測装置の開発

■参画機関: ネオアーク(株)、(独)産業技術総合研究所、高エネルギー加速器研究機構

■開発期間: 平成21～24年度(予定)

課題概要

近年、大型科学・生産工学・安全工学などの分野においては、長さ・距離測定の精密化が重要な課題となっている。本開発では、光コムレーザーの精密パルス干渉性と高周波数群とを利用して、空間絶対位置を精密に計測する装置を試作・開発し、また大型部品の三次元空間位置設置技術の実現も目指す。これにより、我が国の国家戦略として期待される次世代フォトンファクトリー建設の他、ものづくり産業における品質管理やインフラ設備の安全確保などに貢献することが期待される。

得られた開発成果の概要

■開発の背景／経緯

モード間周波数が安定した周波数群よりなるスペクトルの光周波数コムは、計測分野、特に長さ計測分野において魅力があり、その特長を生かした新しい空間位置の絶対計測装置を開発する。

1) 計測用光周波数コムの開発: 光コムは野外での使用を想定し、コンパクトで堅牢なパッケージにケーシングした。またモード間周波数はGPSにより配信される原子時計周波数標準を基準として安定化することにより、 10^{-11} レベル

の高安定を実現し、半導体レーザーを位相ロックした(写真1)。

2) 空間位置の精密計測装置の開発: 位置計測のための時間的コヒーレンス干渉法を見出し、その原理を実証した。さらに50m以上の距離での空間位置決めを $2\mu\text{m}$ の精度で実現するために、音響光学変調器を利用した光コムのヘテロダイン干渉法を開発し、403mの距離においても目標の安定性を実証できた。写真2に示すように安定化と高精度化を実現し、世界最高の精度(403mで $6\mu\text{m}$)の精密計測装置

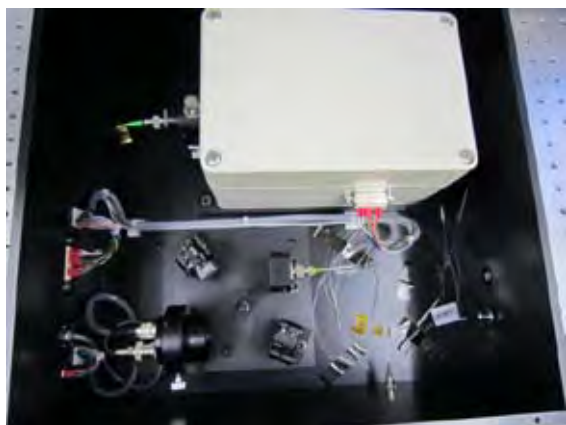


写真1 光コムに位相ロックされた半導体レーザー光源

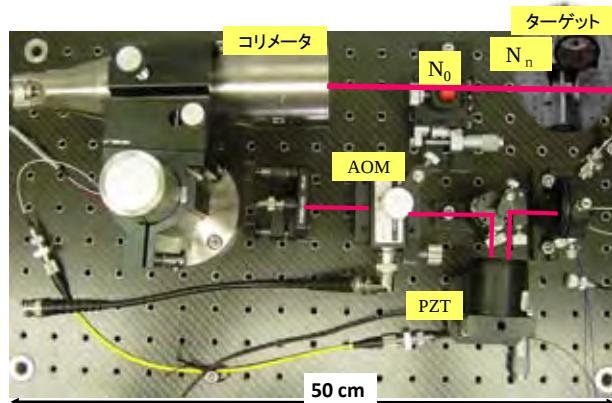


写真2 コンパクト・高安定空間位置計測用干渉計

を構築した（図1）。また、光コムオフセット周波数の光波干渉法による評価法も実現した。

3) 新干渉絶対測長装置の開発：産業ニーズの高い、新しい概念の絶対測長器を開発するために、複数のスーパー

ヘテロダイン信号（特許申請）の位相検出の実証実験を終え、パラレル位相測定に切りかかった。また、表面粗さが $0.4\mu\text{m}$ 以上の物体の非接触計測を実現し、機器化を行っている（図2）。

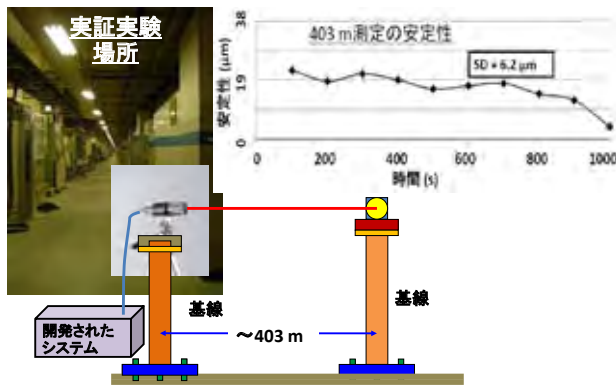


図1 基線間隔測定の実証実験場所と403 m距離の測定結果

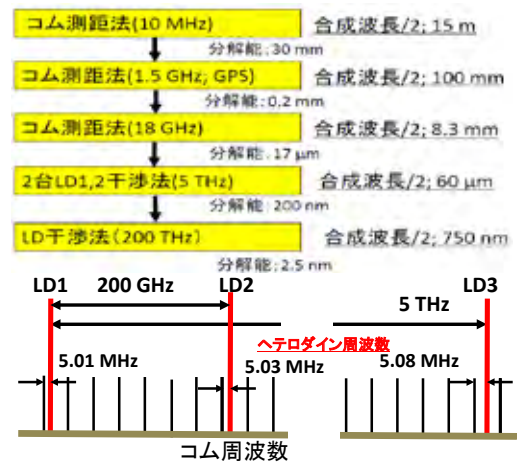


図2 光コム基準絶対干渉測長法 (LD：半導体レーザー)

光周波数コムによる精密計測の実現により、学術研究・産業利用に貢献

光周波数コムは、21世紀になって初めて実用化された若い技術であるが、多くの可能性を含んでいる。取り分け、位置・長さの先端計測においては、光コムの正確な周波数群を利用した計測技術を開発することによって、計測の精密化と絶対測長を実現できると同時に、国家標準にトレーサブルな計測を達成できる。

1) 計測用光周波数コムと位相ロック半導体レーザーを開発した。従来のコムの精度を維持した上で、コストとコンパクトさなどの利便性の良い、既存の製品には無い特長を有している。

2) 新しい光コムの利用法を開発し、その有用性を実証した。この技術による空間位置の精密計測装置を製

作することによって、次世代大型科学及びものづくり産業のための標準器や計測装置として大きなインパクトを与えることが期待できる（図1）。

3) ステージを利用しない絶対測長技術は当該分野の夢である。半導体レーザーのオフセット周波数ロックや音響光学変調器を利用したスーパーヘテロダイン干渉技術開発は、光ファイバー等の光学系、機械系及び電気系の改良により、精密さは元より利便性・コンパクト性を実現した。さらに、10m程度の距離の物体（表面粗さ： $0.4\mu\text{m}$ ）を非接触で測定する技術は、完成度が高いので、製品化は容易である。

上記成果の科学技術的根拠

【出願特許】

1. 【発明者】 松本弘一、高増潔、石橋爾子、【出願番号】 特願2012-042298、
【発明の名称】 「光ヘテロダイン距離計」 2012年2月28日出願。

【発表論文等】

1. X. Wang, S. Takahashi, K. Takamasu, H. Matsumoto: "Space position measurement using long-path heterodyne interferometer with optical frequency comb", Optics Express, 20 (3), 2725-2732, 2012.
2. H. Matsumoto, X. Wang, K. Takamasu, T. Aoto: "Absolute Measurement of Baselines up to 403 m Using Heterodyne Temporal Coherence Interferometer with Optical Frequency Comb", Applied Physics Express, 5, 046601, 1-3, 2012.
3. C. Narin, S. Takahashi, K. Takamasu, H. Matsumoto: "A new method for high-accuracy gauge block measurement using 2 GHz repetition mode of a mode-locked fiber laser", MEASUREMENT SCIENCE AND TECHNOLOGY, 23, 054003, 2012.
4. D. Wei, S. Takahashi, K. Takamasu, H. Matsumoto: "Theoretical Analysis of Length Measurement Using Interference of Multiple Pulse Trains of a Femtosecond Optical Frequency Comb", Japanese Journal of Applied Physics, 50, 022701, 1-5, 2011.

SHG光顕微鏡により有機太陽電池のキャリアライフタイム計測を実現

チームリーダー 京増幹雄（プレサイスゲージ（株）技術開発室・室長）

Keyword

有機太陽電池、光第2次高調波発生(SHG)法、キャリアライフタイム

タイプ 機器開発タイプ

開発課題名 有機太陽電池用界面電界・寿命評価装置の開発

■参画機関：東京工業大学

■開発期間：平成21～24年度(予定)

課題概要

有機太陽電池は、大面積で安価な物ができる反面、光電変換効率が悪いことが問題となっている。本開発では、光電変換効率の良い有機太陽電池開発のため、光を電気に変換する機構の中でさまざまなパラメータを計測する機器の開発を行う。本開発により、変換効率を上げるために重要と考えられるパラメータの解析が可能となり、高光電変換効率の有機太陽電池の開発が期待される。

得られた開発成果の概要

■開発の背景／経緯

有機太陽電池は、大面積で安価なものができる半面、光電変換効率が低いことが問題となっている。高い光電変換効率を達成するために新規有機分子や新規素子構造の開発競争が行われている。しかし、太陽電池構造中の材料性能を評価技術は未発達である。とくにキャリアの振る舞いの解明は不十分である。これは、先行するシリコン系太陽電池のデバイス物理が有機材料による太陽電池にそのまま適用できないため、従来の太陽電池パラメータ評価装置をそのまま用いることが適切でないことが大きな原因となっている。さらに太陽電池中のキャリアの振る舞いを可視化できる装置が開発されていないことも、デバイス物理の異なる有機太陽電池のキャリア寿命などの評価を困難にしている。そこで光学計測装置のシステムアップ技術と光第2次高調波発生（SHG）法による有機デバイス中のキャリア挙動直接可視化技術を融合し、高い変換効率の有機太陽電池を実現するために重要と考えられるキャリアライフタイムの3次元マッピングを可能とする計測装置開発を行うことにした。

■開発の成果

本装置は、光第2次高調波により、太陽電池内部で発生したキャリアがその周りにつくる電界を計測することを測定原理としている（SHG法）。平成22年度は原理確認

用SHG計測システムを構築し、ヘテロ型有機薄膜太陽電池（膜厚100nm）のヘテロ界面で湧き出した電荷が消失する応答時間を直接検出することに世界で初めて成功した。図1は現在の有機系太陽電池で研究報告例の多い銅フタロシアニン／フラーレンを用いたヘテロ型有機薄膜太陽電池の測定結果である。光照射のON/OFFにともなうキャリアの発生・消失を反映してSHG光強度が変化する。このときの応答時間を解析することでレーザー照射位置でのキャリアライフタイム計測を実現した。現段階での開発装置性能は、ライフタイム100 ns～25 ms、電界測定精度は最大で 5×10^3 V/cm（およそ界面キャリア密度 10^{12} C/cm²に相当）を達成している。さらに、材料固有のSHG光波長と電界レスポンスをライブラリ化することで、キャリア発生量の定量的測定も可能である。

本装置を汎用的な評価装置とするには、微弱なSHG光の効率的な検出により、測定の迅速化が必要である。縦型デバイスである有機太陽電池中では、発生キャリアはデバイス膜厚方向（面方向に垂直）に電界をつくる。このため、SHG光レスポンスを効率よく発生させるには、従来の技術ではレーザービーム（プローブ光）を膜厚～100nmの発電領域に真横から入射しなければならない。そこで我々の開発グループでは、従来の顕微鏡のようにレーザー

ビームを太陽電池試料面に垂直入射し、かつその軸方向に発生する光キャリアによる電界を計測できるよう、特殊な偏光子を導入してプローブ光の偏光分布を加工することでこの問題を解決することにした。図2は本コンセプトに基づいて実際に開発した装置であり、本装置を用いてフラー

レン膜の膜厚方向電界が測定できることを実証済みである。現在はキャリアライフタイムの空間分布を3次元マッピングするための精密位置調整部のシステムアップと計測・解析プログラムによる測定の自動化を進めている。

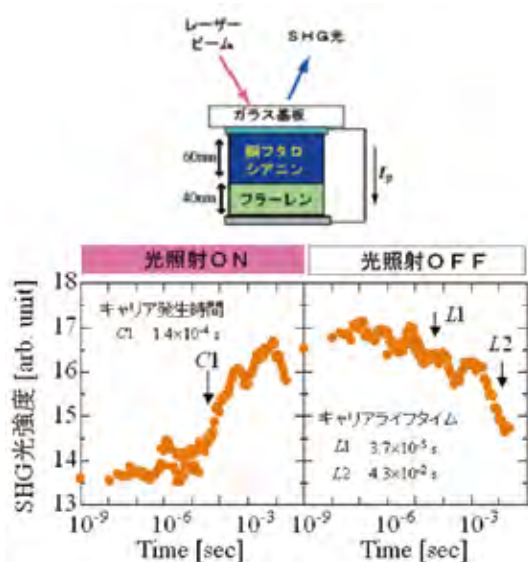


図1 マルチプローブ顕微鏡の実証機の外観

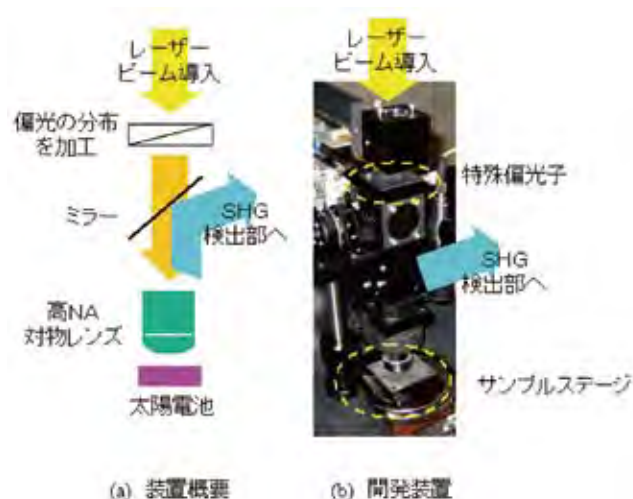


図2 開発中の装置

変換効率向上のためのパラメータ解析を可能とし、高光電変換効率の有機太陽電池の開発に貢献

21世紀の電力需要に応えるクリーンなエネルギー源として、太陽電池の開発競争が全世界的に繰り広げられている。とりわけ有機太陽電池は大面積で安価に製造可能であるため、従来の原子力発電や火力発電に代わるエネルギー源として将来を期待されている。現在は材料開発が先行しているが、有機材料を実際に太陽電池にしたときの性能を評価する技術の開発は立ち遅れており、その開発が急がれる。本装置は有機太陽

電池のキャリアライフタイムの3次元計測実現を目指しており、太陽電池効率のボトルネックとなるキャリアライフタイムの空間的分布を可視化できるようになる。本装置により材料パラメータや製造パラメータへフィードバックをするための“眼”を手に入れることができれば、手さぐりによる効率改善から研究開発のスピードを飛躍的に高めることができる。

上記成果の科学技術的根拠

【出願特許】

1. 京増幹雄、岩本光正、間中孝彰、田口大、烏田哲州、榊原正樹、高橋文博、特願2010-175396「電界分布またはキャリア分布を高次高調波の強度に基づいて検出する検出装置」
2. Mikio Kyomasu, Mitsumasa Iwamoto, Takaaki Manaka, Dai Taguchi, Tetsushu Karasuda, Masaki Sakakibara, Fumihiro Takahashi, 米国出願番号13/020,149“DETECTION APPARATUS FOR DETECTING ELECTRIC FIELD DISTRIBUTION OR CARRIER DISTRIBUTION BASED ON THE INTENSITY OF HIGH-ORDER HARMONICS”3. 特願2010-273978、提出日：平成22年12月4日、「ラマン分析装置」、出願人：株式会社エス・ティ・ジャパン

【発表論文等】

1. Dai Taguchi, Tatsunori Shino, Le Zhang, Jun Li, Martin Weis, Takaaki Manaka, and Mitsumasa Iwamoto, “Direct Probing of Photovoltaic Effect Generated in Double-Layer Organic Solar Cell by Electric-Field-Induced Optical Second-Harmonic Generation,” Applied Physics Express, 4, 021602, 2011.
2. Dai Taguchi, Tatsunori Shino, Xiangyu Chen, Le Zhang, Jun Li, Martin Weis, Takaaki Manaka, and Mitsumasa Iwamoto, “Analyzing Carrier Lifetime of Double-Layer Organic Solar Cells by Using Optical Electric-Field-Induced Second-Harmonic Generation Measurement,” Applied Physics Letters, 98, 133507, 2011.

静磁場と電磁浮遊法を組み合わせた 高温融体の高精度熱物性計測

チームリーダー 福山博之（東北大学多元物質科学研究所・教授）

Keyword

電磁浮遊、静磁場、高温融体、比熱、熱伝導率、放射率、表面張力、密度

タイプ 機器開発タイプ

開発課題名 高度ものづくり支援—超高温熱物性計測システムの開発

■参画機関：アルバック理工（株）、慶應義塾大学、首都大学東京、学習院大学、東北大学（工）

■開発期間：平成19～21年度

課題概要

半導体の結晶製造や超耐熱合金の精密鋳造あるいは精密溶接など高温融体が関連する高付加価値製造プロセスにとって数値シミュレーションは必要不可欠なツールであり、その基盤を支える融体の熱物性値データベースの充実が求められている。本開発では、電磁浮遊法に静磁場を重畳することによって液滴の振動と表面の対流を抑制し、高温融体の熱伝導率、比熱、放射率、密度、表面張力を高精度に測定するシステムを開発することを目的とする。

得られた開発成果の概要

高温融体は化学的にきわめて活性で容器との反応が避けられない。また、融体は容易に流動するため、僅かな温度差で自然対流やマランゴニ対流が生じ、これが真の熱伝導率測定を困難にしている。さらに、表面張力は、雰囲気酸素分圧に大きく影響される。以上の理由から、高温融体の熱物性計測は、極めて困難で、ほとんど整備されていないのが現状である。本開発で提案する熱物性計測システム（図1）では、上記の課題を克服するため、以下の3つの技術をコアとする世界初の装置開発を行っている。

- (1) 電磁浮遊法によって、試料融体を浮遊させ、試料の汚染を回避する。
- (2) 静磁場を重畳することによって、浮遊する融体の振動と内部の対流を抑制・制御する。
- (3) 気液ガス平衡法あるいは酸素ポンプを用いて雰囲気酸素分圧を制御する。上記のように浮遊状態および周囲の酸素分圧を制御した液滴に対して、下記の熱物性計測技術を構築した。

● **レーザー周期加熱カロリーメトリー法**：浮遊液滴上部から正弦波でレーザー照射を行い、液滴下部からその温度応答を測定し、温度振幅および位相差から、液滴の定圧モル熱容量（比熱）、熱伝導率、放射率を測定する。図2は、熔融シリコンの熱伝導率の磁場および温度依存性を示す。磁場を大きくすると融体内部の流れが抑制され、見かけの熱伝導率の値は徐々に小さくなる。4T以上では、流れの影響が無視できるほど小さくなったため、真の熱伝導率が測定できるようになった。

● **液滴振動法による表面張力測定**：浮遊液滴の固有振動数から表面張力を測定する。酸素分圧の制御された雰囲気中で測定を行い、融体の表面張力の温度係数が、高温で正の値から負の値へと変化する挙動を実測することに成功した。融体表面の酸素の吸着平衡を考慮して、表面張力を温度および酸素分圧の関数として定量的に評価することができるようになった。

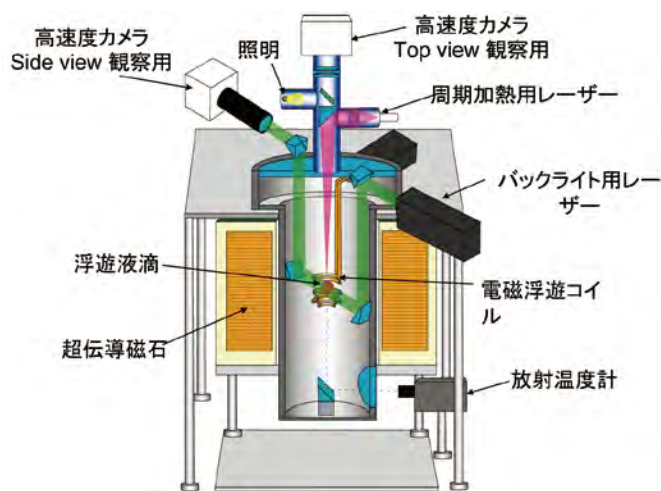


図1 超高温熱物性計測システム

● **レーザーイメージングによる高精度密度測定**：レーザー光を試料に照射し、試料の影を撮影して、液滴形状を観察する。通常のレーザー光では、レーザー光強度がガウス分布をしているため、歪んだ試料形状として計測されてしまう。こ

のため、レーザー光強度をガウス分布から、フラットなパルス状強度へ変換し、ビームエクパンダーで拡大し、平行光を得た。こうして、温度や位置によらない高精度液滴形状観察ができるようになった。

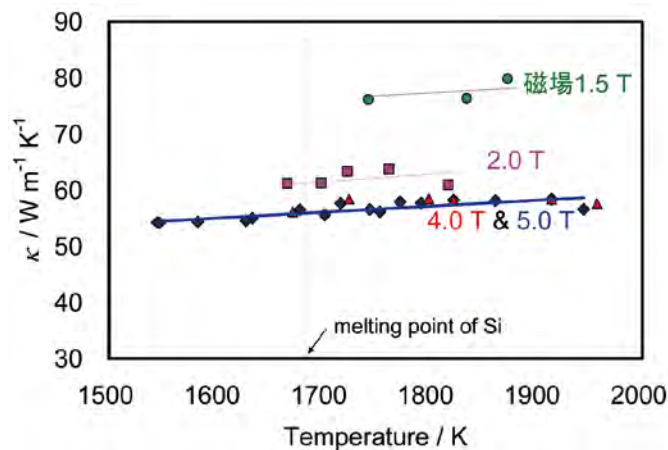


図2 溶融シリコンの熱伝導率の磁場及び温度依存性

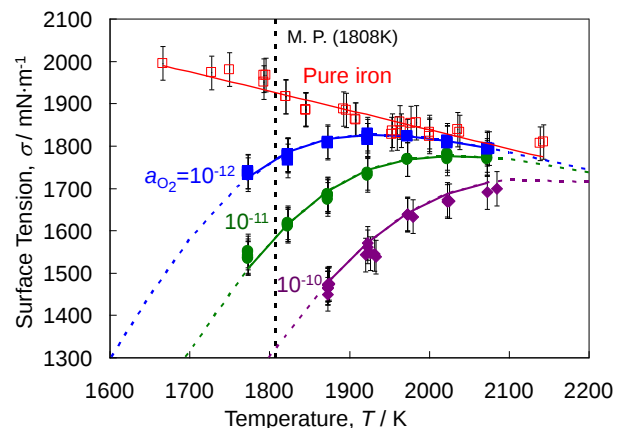


図3 溶融鉄の表面張力の温度および酸素分圧依存性

浮遊する高温融体の熱物性を測定する世界初の装置を開発

材料プロセス開発においては、高温融体の熱物性に関しても潜在的ニーズがあるにも関わらず、これまではユーザーの要求を満たす測定装置が無かったため市場も未開発であった。本装置の開発により、容易に高温融体の熱物性測定が可能となれば、下記の産業分野や大学・研究機関において大きな需要が見込める。

- エネルギー産業：原子炉・核融合炉用材料、発電用タービン材料開発
- 航空宇宙産業：ロケット・航空機用エンジン及び構成部材開発
- 半導体・素子産業：結晶成長、鋳造、凝固、溶接などのプロセス開発
- 大学等研究機関：熱工学・材料工学・物性物理学

● 依頼測定機関・公立の技術センター：各種金属材料の依頼測定、材料開発

ものづくりを支援するための熱物性基盤を構築するためには、得られた熱物性値をデータベース化することが必要である。(独)産業技術総合研究所(AIST)計測標準研究部門が作成している分散型熱物性データベースへの連携も行う。

本研究の成果は、高温融体の物性物理の発展にも大きく貢献できる。すでに、溶融シリコンの熱伝導に自由電子の寄与が支配的であることを実証し、また、表面張力測定から融体表面の酸素の吸着平衡に関する知見を得ることに成功した。

上記成果の科学技術的根拠

【発表論文・受賞】

1. H. Kobatake, H. Fukuyama, T. Tsukada, S. Awaji, "Noncontact modulated laser calorimetry in a dc magnetic field for stable and supercooled liquid silicon", Meas. Sci. Technol. vol. 21 (2010) 025901 2010 Measurement Science and Technology Outstanding Paper Awards(Sensors and Sensing Systems) 受賞
2. 杉江一寿、小島秀和、福山博之、馬場雄也、杉岡健一、塚田隆夫 "非接触レーザー周期加熱カロリーメトリー法による溶融Feの熱物性計測法の開発"、鉄と鋼 Vol.96 (2010) 673-682(社)日本鉄鋼協会 依論文賞受賞
3. Y. Baba, K. Sugioka, M. Kubo, T. Tsukada, K. Sugie, H. Kobatake, H. Fukuyama, "Relationship between applied static magnetic field strength and thermal conductivity values of molten materials measured using the EML technique", J. Chem. Eng. Jap., Vol. 44 (2011) 321-327 Outstanding Paper Award of 2011 受賞

吸着プロセスや機能性材料の評価を高速化する高圧吸着測定装置の開発

チームリーダー 仲井和之（日本ベル株式会社・代表取締役）

Keyword

吸着、水素貯蔵、CO₂固定化、高圧、物性測定

タイプ 機器開発タイプ

開発課題名 高圧型定圧吸着量測定装置

■参画機関：信州大学

■開発期間：平成20～22年度

課題概要

高圧定圧吸着量測定装置を開発する。吸着等圧線は実プロセスでは重要であるがこれまで分析装置は市販化されていないように変。本装置により水素貯蔵において高精度な吸着等圧線が測定可能となり、温度を変化させた際に吸着量がどのように変化するかが測定可能となる。また水素貯蔵材料の吸放出速度や従来のPCT曲線の測定も可能であり、貯蔵材や吸着剤の評価・分析を簡単かつ精度よく短時間で測定することが可能とな

得られた開発成果の概要

■開発の背景／経緯

固体表面や細孔性物質の物性を評価するために、一定温度における吸着量測定、すなわち吸着等温線の測定が行われてきた。一定圧力における吸着量の温度依存性である「吸着等圧線」は、水素貯蔵などの実プロセスで重要であるにもかかわらず、直接測定できるような分析装置は市販されていなかった。

た。既存の装置でこの「吸着等圧線」や、一定吸着量における試料温度と圧力の相関である「吸着等量線」を得るには、異なる試料温度における吸着等温線を多数測定して各物理量を得る必要があり、測定に多大な時間を要した。この問題を解決すべく、我々は従来とは異なる測定原理を用いた「高圧型定圧吸着量測定装置」を開発した(図1)。



図1 40MPa高圧型定圧吸着装置外観

■開発の成果

本開発機器は電気的なフィードバック機構によって、測定系の圧力を目標値で一定になるよう導入側と排出側の流量を制御する。吸着量はこれらの流量の測定からリアルタイムに決定できるため、試料温度・圧力・吸着量を独立に制御・測定できるという従来にない特徴を持った装置である。温度制御にはクライオスタットを用い、高い応答性と安定性、広い温度範囲での測定を可能とした。

本開発機器では系内の圧力を一定に保ちつつ試料温度を段階的に変化させることによって、複数の吸着等温線測定を行うことなく、目標の圧力における吸着等圧線をダイレクトかつ短時間で得ることができる。この機構を用いて得られた活性炭への水素吸着等圧線を図2に示す。図2に示すように、臨界温度近傍の低温から室温に至るまでの吸着量変化を得ることを可能とした。これにより細孔性物質の冷却条件での水素貯蔵能を直接知ることができる。

また本開発機器は、世界で初めて吸着等量線の直接測定を可能とした。これは吸着量が一定の値をとり続けるように温度と圧力を変化させ、それらの相関を得ることによって実現する。吸着等量線からは吸着分子と多孔体の間に働く相互作用の大きさを示す吸着エンタルピーを導出できるため、本機能

は吸着系のキャラクタリゼーションに非常に有用である。

本開発機器を用いて得られた吸着量は既存の測定法で得られた結果とよい一致を示しており、実用化が可能な段階である。上述の成果は1MPaまでの圧力に対応した装置における結果であるが、現在40MPaまでの測定を可能とする装置を開発しており、応用分野における更なる需要が期待される。

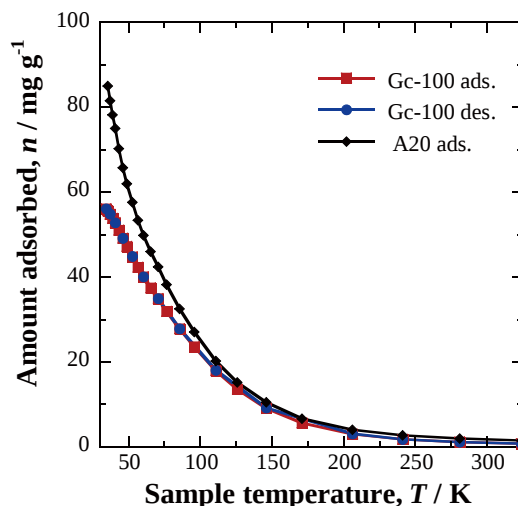


図2 活性炭への水素吸着等圧線 (0.95 MPa)

水素の貯蔵や分離の最適条件を迅速に決定可能に

本開発機器によって試料温度・圧力・吸着量の相関が高精度かつ容易に得られるようになり、高圧領域や低温領域での測定も可能であることから、本機器1台で幅広い測定領域をカバーできる。また、既存の測定法では10本のデータをもつ吸着等圧線を得るには温度の異なる10本の吸着等温線の測定を必要とするために2週間程度の時間を要したが、本機器では繰り返して測定を行う必要がないため、測定時間は1日程度と大幅な短縮を可能とし、試料の劣化・破損の問題も軽減した。測定はプログラムによってほぼ自動で行われる。

地球温暖化や化石エネルギーの枯渇に対する懸念から近年世界規模で多くの注目を集めている水素貯蔵分野では、一般に一定温度で圧力を増加させたときの吸着

では、一般に一定温度で圧力を増加させたときの吸着量変化によって貯蔵量の評価が行われているが、実用面においては一定圧で供給した際の貯蔵量の変化、すなわち吸着等圧線を得ることが重要である。本機器によって耐圧容器の限界圧力下での最適な貯蔵／放出温度や、相互作用のより強い吸着系の組み合わせなどの知見を得ることができる。またさらに、圧力スイング吸着法(PSA)などによるガス分離や、温室効果ガスとして知られる二酸化炭素を地中の石炭に吸着させ、置き換わったメタンを回収する二酸化炭素回収・貯留(CCS)技術など広い分野に対して応用できるため、本開発機器が新規貯蔵材料開発や最適条件の検討において大いに貢献することが期待できる。

上記成果の科学技術的根拠

【出願特許】

1. 特許第45722297号、「多孔性物質の特性測定装置および多孔性物質の特性測定方法」、出願人：信州大学
2. 特開2011-112404、「吸着等量線作成用情報の測定方法、吸着等量線作成方法、吸着熱計算方法、プログラムおよび測定システム」、出願人：信州大学・日本ペル(株)

検出系冷却型 高感度-固体高分解能 NMRプローブ

チームリーダー 水野 敬 (株)JEOL RESONANCE 技術部開発グループ 研究員

Keyword

固体高分解能NMR, 高感度化

タイプ プロトタイプ実証・実用化タイプ

開発課題名 検出系冷却型—固体高分解能NMRプローブの実用化開発

参画機関: 京都大学

開発期間: 平成22～24年度(予定)

課題概要

非晶質固体においても局所構造解析が可能な固体核磁気共鳴(NMR)法は、これまで、膜タンパクなど長距離秩序を持たない生体高分子の局所構造研究に適用され、多大な成果をあげており、リチウム電池に含まれる正極材料やナノ材料など、他の手法では局所構造解析が困難な無機非晶材料法への適応が希求されている。本開発では、無機固体への適用を難しくしているNMRの低感度問題を克服することを可能にしたクライオコイルMASSプローブの実用化開発を行う。

得られた開発成果の概要

先行基礎研究の検出系冷却型—固体高分解能NMRプローブプロトタイプは、単純な感度向上効率の確認のために単一共鳴回路における実証試験を目的としたものだった。今回、実用化に際して、以下に掲げる技術要素に関して取り組み、それぞれ記載の成果を得た。

1) 二重共鳴回路: 上記プローブを市場的汎用性の高い ^1H - ^{13}C 二重共鳴回路に対して適用し、汎用的な手法である ^1H - ^{13}C CPMAS/ ^1H デカップル法が可能な状態で感度向上率3倍以上(～10倍のスループットの向上)を目指した。二重共鳴回路を旧プロトタイプに組み込み、真空・低温・電気技術とその複合的な技術的課題(放電など)を克服すべく技術的検討を加えた。現在、NMR感度性能テストとして ^{13}C 1パルス/ ^1H デカップル法を行い、3.2倍の感度向上率(FIG 1)を得た。

2) 高速回転: 高分解能測定に必要な15kHz以上の回転速度を有する試料回転システムを開発した。すなわち、後述の実験試作機に適合するように設計された、従来より軸長の長い外径4mmの試料管において当初目標を上回る18kHzの回転速度を達成した。また、ユーザビリティに配慮して、試料の出入れを容易化するトップローディング技術を開発した。

3) 冷凍機: 立上げが早く、長期間連続(数日以上)運転可能な閉サイクル冷却循環システムを開発した。一次冷却系と二次冷却系の配管システムを完全に分離した閉サイクル冷

却循環システムにおいて、1)に示す性能を達成するに足る冷凍機を作製し、立上げ時間4～6時間を要することを確認した(FIG 2)。

4) 実験試作機: 上記1)～3)に加え、感度需要の高い低-磁気回転比の核種への適用を念頭に多周波数対応型の二重共鳴回路を取り入れた実験試作機(写真)を製作中である(FIG 3)。

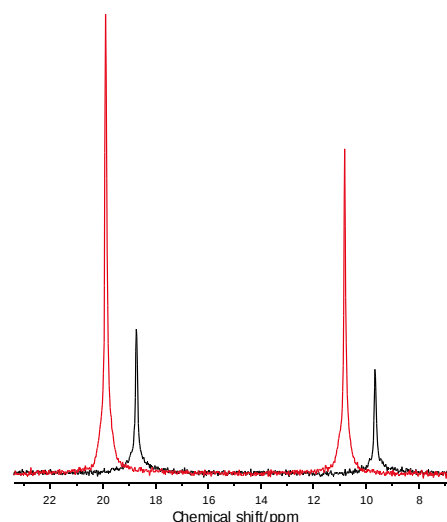


FIG 1. 旧プロトタイプにおける ^{13}C MAS/ ^1H デカップルNMRスペクトル。有機固体試料(アダマンタン)。検出感度を室温時(黒線)および低温運転時(赤線)で比較したもの。静磁場7T。

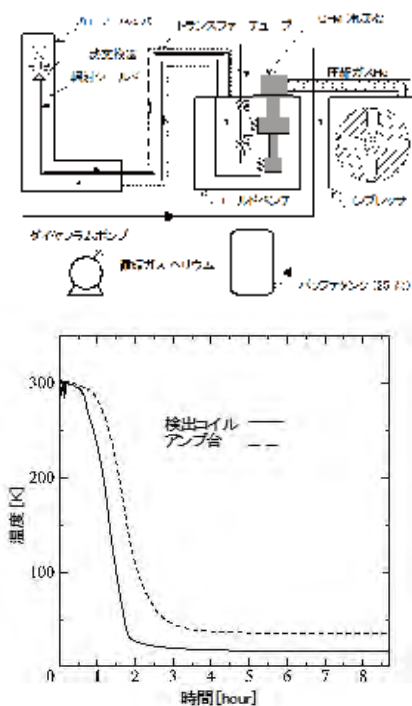


FIG 2. 冷却循環システムの概念図と、旧プロトタイプにおける冷却実験結果（立上げ時間）。



FIG 3. 検出系冷却型-固体高分解能NMRプローブ実験試作機。7T~14Tワイドボアマグネットに対応する。

Cryocoil MAS —— 固体NMRに、ひとつ上のスタンダード

検出系冷却型-固体高分解能NMRプローブは、超伝導磁場に比べて導入コストを格段に安価に、感度を少なくとも3倍以上向上させ、従来は低感度ゆえに莫大な測定時間を要し実用的に適用困難であった測定を、その1/10の時間で可能とする装置である。本装置は、冷凍機を使う以外は、特殊なシステムを必要とせず、通常の固体高分解能NMRプローブと何ら変わるところが無い。最大の特徴は検出系から真空断熱された大気圧下に試料を設置できる性能を有することである。つまり、本装置は、固体NMRがその有用性を発揮している様

々な非晶質の材料——無機材料、生体高分子、薬剤、電子材料、合成高分子、有機材料など——のナノ構造解析において、その興味深い物性を発現している温度（特に室温付近）に応じ、その測定感度をそのままベースアップすることができるため、固体NMR測定のデータ量の蓄積速度を速め、研究者の固体NMRへのアクセシビリティを向上し、材料開発研究の質的転換をもたらし、その結果、学術的に興味深い種々の物質現象の解明に資することが期待されている。

上記成果の科学技術的根拠

【出願特許】

1. 竹腰清乃理、水野敬、特願2007-83324、高分解能NMRプローブ
2. 竹腰清乃理、水野敬、特願2008-261498、核磁気共鳴装置用送受信切替回路および核磁気共鳴装置

【発表論文等】

1. Takashi Mizuno, K. Takegoshi, "Development of a cryogenic duplexer for solid-state nuclear magnetic resonance", Review of Scientific Instruments, vol. 80, 124702(1-5), 2009
2. Takashi Mizuno, Katsuya Hioka, Koji Fujioka, K. Takegoshi, "Development of a Magic-angle Spinning Nuclear Magnetic Resonance Probe with a Cryogenic Detection System for Sensitivity Enhancement", Review of Scientific Instruments, vol. 79, 044706(1-6), 2008

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 竹中久貴 (NTTアドバンステクノロジー(株)・主幹担当部長)

Keyword

原子間力顕微鏡、探針、カンチレバー、プローブキャラクタライザ、CD計測

タイプ プロトタイプ実証・実用化タイプ

開発課題名 AFM探針形状評価技術の開発

■参画機関: NTTアドバンステクノロジー(株)、(独)産業技術総合研究所、オリンパス(株)、大研化学工業(株)、(独)物質・材料研究機構、東京理科大学

■開発期間: 平成21～23年度

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。多層膜プロセスを確立し、5～100nmの凸凹周期構造と1.5nm精度の孤立構造を持つ標準試料を実用化し、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。しかしながら、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。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手順を開発し、探針評価用標準物質を実用化する。

■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 of ナノ構造を標準試料として作製した。開発した多層膜プロセスを利用すると5nmの孤立線や3nmの間隙が実現可能である。実用的に量産可能な最初のプロトタイプ(図1)として15nmの薄板ナイフエッジ、複数のトレンチ構造(10nm～50nm)、25nmピッチ(20周期以上)の校正用グレーティングをもつ試料を開発した。高い形状精度を実現するために選択性の高いエッチング条件を探索し、ウエハーの直接接合技術を利用してパターンが試料の中央に配置される使いやすい標準試料を開発した。その断面TEM画像とパターンの概略が図1(b, c, d)である。探針形状測定の不確かさを決めるパターンのエッジ曲率半径2nm以下(典型

的には1.5nm)、側壁角度の誤差0.5度以内の精度を実現した。この標準試料を用いることによって1～2nmの不確かさで探針の評価が可能となる。なお、標準試料は基本的な機能を有するものの他、校正用スケール付の試料、オーダーメイドでの特注品をNTTアドバンステクノロジーから供給する予定である。

ナノ材料の寸法を計測する場合には探針先端を試料に対して弱い接触状態にする必要がある。AFMプローブが試料の表面・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て正確な形状トレースを実現した。図2はAFMプローブ形状を標準試料で測定し多層カーボンナノチューブ(MW-CNT)の径(横方向の幅)の補正に利用した例である。太いMW-CNTの画像から探針形状を補正し1nm程度の不確

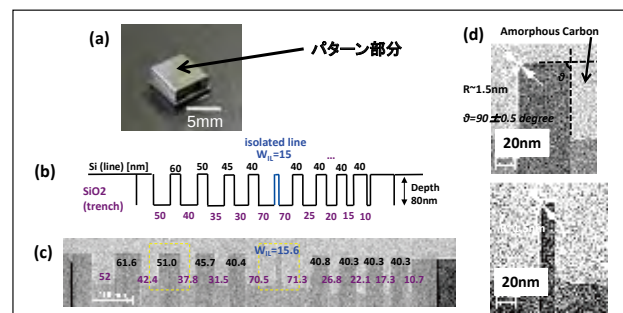


図1 上図は作成したプローブ評価用の標準試料の断面TEM画像。(a)製品のプロトタイプ外観。(b)設計値。(c)作成した試料の実測値。(d)40nmおよび15nmラインの拡大TEM画像。

かさで形態を計測可能である。このAFMプローブキャラクタライザを用いるとナイフエッジ(中央の15nm線)測定による外形だけでなく、探針のトレンチ深さ計測の測定限界(いわばAFMの装置関数、探針形状特性)を測定できる特徴がある。図2の(b)は分解能の実空間表示(探針の幅と長さの関係)であ

るが横軸を画像の空間再生周波数特性として表示することも可能である。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。このタイプはプローブの実形状を容易に計測可能であり、それぞれに適した用途が期待される。

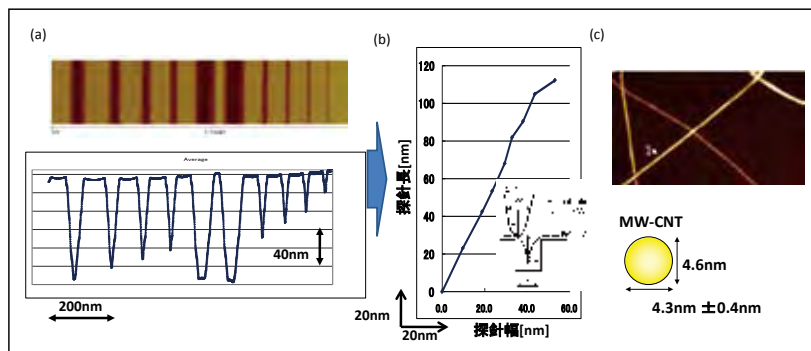


図2

(a)試作したプローブキャラクタライザのAFM画像とラインプロファイル。

(b)探針特性曲線(探針の幅と長さの関係)。

(c)探針形状を利用して、MW-CNTの径(横幅)を補正した例。

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

■シリコン系の標準試料の実用化

有害物質を含まず、現場で使い易いシリコン膜とシリコン酸化膜との多層膜を利用した標準試料の実用化を行った。この結果、表面粗さや半導体計測分野を始め、多くの汎用アプリケーションに対応することが可能となる。

■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。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(測長走査電子顕微鏡)に加えてAFMが半導体向けの測長に用いられ始めている。開発したプローブ形状測定用試料に含まれる櫛形構造を利用してトレンチ深さの計測に必要な実効プローブ径が測定可能であり、AFMプローブやAFM装置の開発に使われ始めている。

■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中であり、標準化を通じた成果の普及が期待される。

上記成果の科学技術的根拠

【出願特許】

1. 井藤浩志、一村信吾、藤本俊幸、野中秀彦、特許483440「探針形状評価用標準試料」

【発表論文等】

1. C. Wang, H. Itoh, Y. Homma, J. Sun, J. Hu, D. H. Shen, and S. Ichimura, "Characterizing Atomic Force Microscopy Tip Shape in Use", J. Nanosci. Nanotechnol., 9, No. 2, 803-808, (2009).
2. S. Ichimura, H. Itoh, and T. Fujimoto, "Current standardization activities for the measurement and characterization of nanomaterials and structures", J. Phys. Conf. Series 159, 012001, (2009).
3. H. Takenaka, M. Hatayama, H. Ito, T. Ohchi, A. Takano, S. Kurosawa, H. Itoh, and S. Ichimura, "Development of Si/SiO₂ Multilayer Type AFM Tip Characterizers", J. Surf. Anal. 17, 264, (2011).
4. J.L. Sun, H. Itoh, D. H. Shen, J. Hu, "Cantilever Tilt Causing Amplitude Related Convolution in Dynamic Mode Atomic Force Microscopy", Anal. Sci. Vol. 27, 143-147, (2011).
5. H. Itoh, H. Takagi, C. Wang, "Artifacts of the AFM image due to the probe controlling parameters", Proc. of SPIE Vol. 7971, 79711A, (2011).

【実用化(開発製品)】

NTT-AT社URL:<http://www.ntt-at.com/product/afm/>

次元圧縮型イメージファイバーによる 携帯側ラマンイメージ装置

チームリーダー 東山尚光（株式会社エス・ティ・ジャパン製品開発部・部長）

Keyword

携帯型ラマンイメージング装置、次元圧縮型イメージファイバー、短時間測定

タイプ プロトタイプ実証・実用化タイプ

開発課題名 文化財等複合材料評価用ラマンイメージング装置の開発

参画機関 埼玉大学、人間文化研究機構国立歴史民俗博物館

開発期間 平成21～23年度

課題概要

文化財測定に適合する、分光器部に「液晶チューナブルフィルター (LCTF)」を用いた可搬型のラマンイメージング装置を既に開発した。LCTF は特定波長（波数）でのイメージングには最適なものの、広い波数範囲のスペクトル取得には波長（波数）掃引が必要となり、比較的長い測定時間を要していた。本開発では、装置の実用化と応用範囲の拡大を目指し、革新的な「次元圧縮型イメージファイバー」と、これに適合する「分散型小型分光器」を開発し、波長掃引やイメージ走査することなく、フルスペクトルとイメージデータを、数秒から数分で同時取得できる装置の実現を目指す。

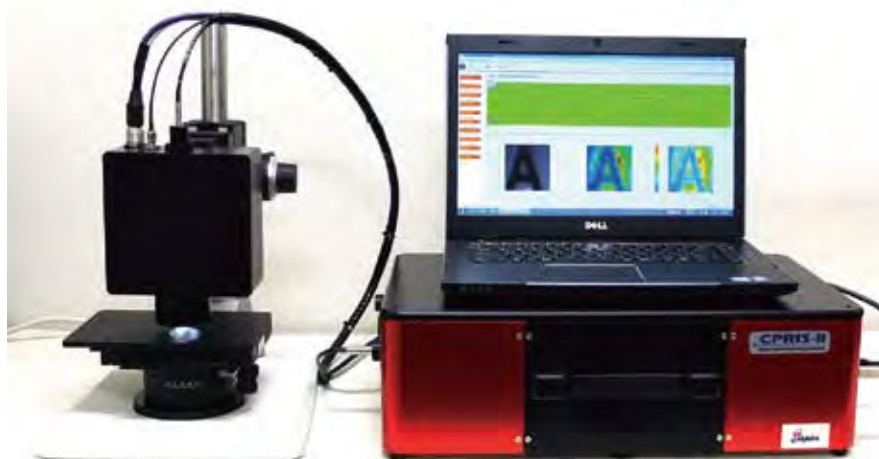
得られた開発成果の概要

液晶チューナブル (LCTF) を用いたプロトタイプの可搬型ラマンイメージング装置を開発したが、「測定時間」「スペクトル分解」「価格」に問題があった。これらの問題点を克服する為に「次元圧縮型ファイバー」と「小型透過型分散素子」を組み合わせたラマンイメージング装置の開発を行っている。

まず、2次元に配列したイメージファイバーを1次元配列に変換した「次元圧縮型ファイバー」を開発した。これは、試料側のファイバー配列が正確に正形状で、かつ一定の間隔を有しており、分光器側のファイバーの配列は1直線であつ一定

間隔になるように並べ直したものである。この次元圧縮型イメージファイバーと小型透過型分散素子を使用した分光器を用いることにより、イメージ測定領域すべての点のフルラマンスペクトルを「同時」に「短時間」（試料にもよるがおおよそのイメージ測定時間は数秒～1分程度）で取得できるようになった。また、同時に測定箇所の可視像も保存されるので、データベースへの登録においても測定箇所が明確になる。

下図に今回開発したラマンイメージング装置を示す。プローブ部は軽量（2Kg）でイメージファイバーによって分光

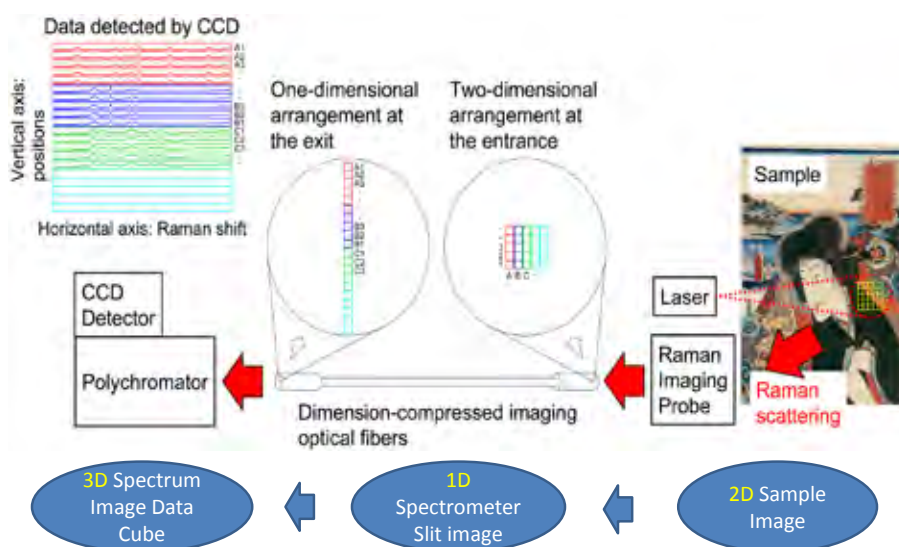


ラマンイメージング装置

器と接続されているので、測定対象に対して容易に、自由度を持って対応することができる。

スペクトル解能もLCTFを用いたプロトタイプでは、その基

本構造からスペクトル分解が 10 cm^{-1} 程度に制約されていたが、今回の開発装置では 5 cm^{-1} を実現している。



次元圧縮方式のラマンイメージング装置の概略図

高解像度でその場測定が可能なラマンイメージングにより、文化財の保護や年代推定が可能に

1. 測定対象エリア全域のラマンスペクトルを同時かつ短時間に測定することができる。
2. 測定プローブ部が小さく多様な測定環境に対応できる。
3. 装置内部に機械的な可動部や摺動部が無く、かつLCTFのように波長掃引の必要がないため、装置が堅牢な上に、波長再現性に優れ測定データに対する信頼性が向上している。
4. 測定部位を可視像で正確にモニターが可能で、測定後に実施する試料分析の正確性・信頼性が高いものになる。
5. 文化財のスペクトル解析に必要な着色剤、和紙、布、膠着剤などの文化財構成材料スペクトルデータベースの充実、および文献などから過去に報告されている文化財の材料の組成・構造、色、修復記録などの知識データベースを作成し、これに今回の実測定の結果を追加することにより、総合的知識データベースの基盤確立を考えて作業を進めている。

上記成果の科学技術的根拠

【出願特許】

1. 特願2009-257918、提出日：平成21年11月11日、「ラマンイメージング装置」、出願人：株式会社エス・ティ・ジャパン 埼玉大学
2. 特願2010-104163、提出日：平成22年4月28日、「光学系」、出願人：株式会社エス・ティ・ジャパン
3. 特願2010-273978、提出日：平成22年12月4日、「ラマン分析装置」、出願人：株式会社エス・ティ・ジャパン

【発表論文等】

1. A.Sakamoto, S.Ochiai, H.Higashiyama, K.Matsutani, J.Kimura, E.Koseto-Horyu, M.Tatsumi, "Raman Studies of Japanese Art Objects by a Portable Raman Spectrometer Using Liquid Crystal Tunable Filters" J.Raman Spectrosc., published online on October 27, 2011:DOI 10.1002/jrs.3080.
2. 坂本章（埼玉大院理工）、落合周吉、東山尚光、増谷浩二、木村淳一（（株）エス・ティ・ジャパン）、小瀬戸恵美（国立歴史民俗博物館）「ラマンイメージング装置による伊勢市版歌川派錦絵および版木の色材分析」、「国立歴史民俗博物館研究報告」第153集 pp.1-19 2009

新規光検出器「デジタルHPD」の開発

チームリーダー 久嶋浩之 (浜松ホトニクス(株)電子管事業部 電子管設計第1G・グループ長)

Keyword

光検出器、半導体

タイプ プロトタイプ実証・実用化タイプ

開発課題名 半導体素子増幅による光検出器の実用化開発

■参画機関: 東京大学

■開発期間: 機器開発タイプ:平成16～20年度、プロトタイプ実証・実用化タイプ:平成21～23 年度

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モジュールを開発する。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

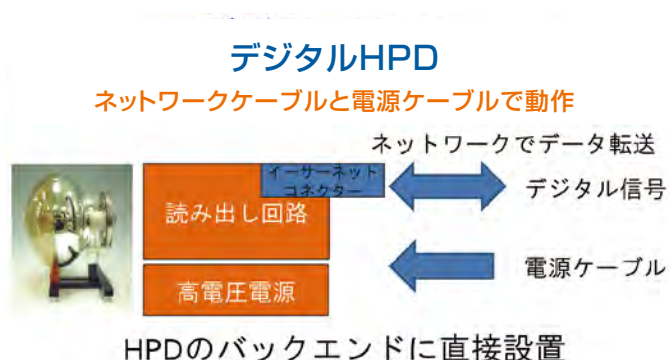
我々は、微弱な光を検出するための計測機器、次世代光検出器「ハイブリッド光検出器(Hybrid Photondetector, HPD)」の開発を行っている。本検出器は既存の光電子増倍管を超える性能を持つ。さらに、高電圧電源と読み出し回路を内蔵し数Vの低圧電源とネットワークケーブルを光検出器モジュールに接続するだけで、簡単にデータが取れるデバイス、デジタルHPDの開発を目指している。

■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（8-20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。試作した直径8インチのHPDは、1フォトン事象において、時間分解能100ピコ秒(1ピコ秒は1ナノ秒の千分の1)を達成してい

る。高電圧電源、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8インチHPDモジュールの試作とその動作を確認した。これにより、低圧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。

	8インチ HPD	8インチ 光電子増倍管
1フォトンエネルギー分解能 [%] FWHM	47	100
1フォトン時間分解能 [ps]	100	1019

HPDは光電子増倍管に比べて、エネルギー分解能で2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ーデジタル変換器は、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、以上の性能を有することから、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.
3. 次世代大口径光検出器の開発
阿部利徳、相原博昭、田中真伸、河合克彦、久嶋浩之、須山本比呂、高エネルギーニュース Volume28 Number3 pp157-163 (2009)
4. R&D status of large aperture Hybrid Avalanche Photo-Detector, T. Abe, H. Aihara, M. Iwasaki, K. Kasimura, S. Mineo, T. Uchida, M. Tanaka, Y. Kawai, H. Kyushima, M. Suyama, M. Shiozawa Nucl. Instrum. Meth. A623:279-281, 2010.

走査電子顕微鏡 (SEM) のリアルタイム 3D 観察を可能

チームリーダー 伊東祐博 (株式会社日立ハイテクノロジーズ 先端解析システム第一設計部・統括主任技師)

Keyword

3D、SEM、リアルタイム、裸眼

タイプ プロトタイプ実証・実用化タイプ

開発課題名 リアルタイムステレオSEMの開発

■参画機関: 新潟大学、静岡大学、(株)ナナオ

■開発期間: 平成21～23年度

課題概要

既に開発されたプロトタイプ機は、高倍率のリアルタイムステレオ観察実現のため、軸外収差を低減させる電子光学系(収差低減光学系)技術を採用している。しかし、収差低減光学系を設定するには多くのマニュアル操作を必要とし、操作性に課題がある。本開発では、主にこの課題を解決するためグラフィカル・ユーザー・インターフェース(GUI)を含めた収差低減電子光学系設定の制御ソフト作成、電子光学系の構成見直しと共に、裸眼対応高解像度立体表示装置の開発を行う。

得られた開発成果の概要

■開発の背景／経緯

走査電子顕微鏡(SEM)は、試料の表面形状を立体的に観察できるという魅力的な特徴をもつが、一般のSEM像は1方向から見た単眼視の情報であり、立体情報が十分に生かされていない。また、SEM像を3D画像として観察する場合、試料を物理的に傾斜させ、角度の異なる2枚の傾斜画像を取得する必要があるが、そのままではリアルタイム(実時間)での観察ができないという問題があった。そこで我々は、リアルタイムで3D観察が可能なリアルタイムステレオSEMの開発を行ってきた。試作装置の概観を図1に示す。

■開発の概要

(1) リアルタイムステレオSEM

本装置は、リアルタイムの3D観察を可能とするため、電子線を傾斜させて2枚の傾斜画像を取得する。電子線の傾斜方向は、専用の電磁コイルを用いて1ライン単位、または1フレーム単位で切替が可能である。しかし、電子線傾斜時は対物レンズの軸外を電子線が通過するため、電子線傾斜に伴う収差が発生し、分解能が低下する。そこで、対物レンズから見て電子源側に電子線傾斜に伴う収差を低減するためのレンズ(収差低減レンズ)を追加し、対物レンズで発生する収差を収差低減レンズで発生する収差を用いて低減し、高倍率の3D観察が可能となる。電子線傾斜角と分解能の関係を図2に

示す。

設計した収差低減光学系は、傾斜角 $3(^{\circ})$ で分解能15(nm)、観察倍率にして20,000倍が可能である。収差低減光学系で取得した傾斜角約 $3.0(^{\circ})$ 、20,000倍の傾斜画像を図3に示す。

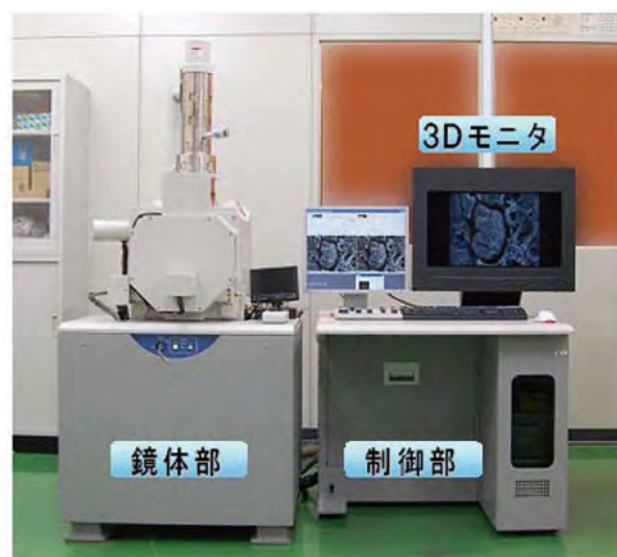


図1 試作装置概観

(2) 裸眼3D液晶モニタ

リアルタイムの3D観察には、一般的に偏光方式やアナグリフ方式などメガネを用いる必要があり、輝度低下などにより長時間の観察には適していない。また、メガネを用いないものに視差バリア方式やレンチキュラ方式の3Dモニターがあるが、解像度の低下やモアレ、逆視などの問題があった。そこで、楕円ミラーを用いたDirectional Backlight（指向性光源）を採用し、上記の問題を解決した。また、楕円ミラーを用いた場合でも、電気系レイアウトの見直しを行うことで目標値と遜色の無い外観奥行きの実現が可能との見込みから、楕円ミラーをベースとして実用化に必要な視野裕度および信頼性の確保を目的とした評価を行った。最終的に外観奥行き262mmを達成、FDF2301-3Dとして2011年度から量産・販売を開始した。

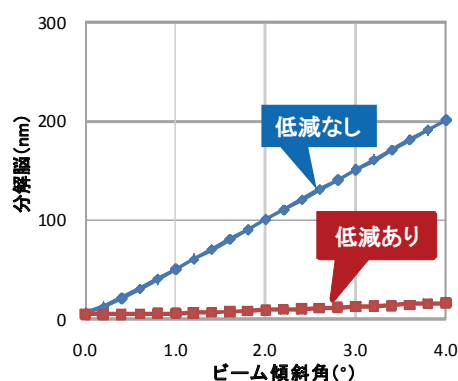


図2 傾斜角と分解能

■ 成果例

本開発における電子線傾斜走査技術の一部を用いてSEMのオプション機能として、リアルタイムステレオ観察機能を実用化した。実用化したステレオ観察機能は、2012年度に販売予定である。実用化したリアルタイムステレオSEM、および裸眼3D液晶モニターの組合せ外観を図4に示す。

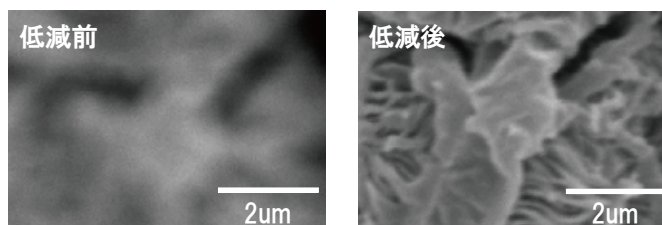


図3 収差低減画像

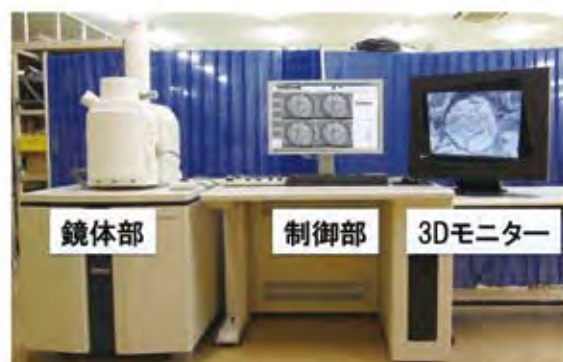


図4 オプション機能を搭載した装置外観

ナノオーダー構造を実時間で立体視することにより、半導体など材料分野への応用が可能に

開発成果は、株式会社日立ハイテクノロジーズ社製SEMのオプション機能として、2012年度に製品販売を予定している。

上記成果の科学技術的根拠

【出願特許】

1. 特願2012-001617, 「荷電粒子線装置及び傾斜観察画像表示方法」 出願人: (株)日立ハイテクノロジーズ
2. 特願2012-064897, 「画像表示装置」 出願人: (株)ナナオ

【発表論文等】

1. Akinori Hayashi, Akira Sakai, Tomohiro Kometani, Hiroshi Ito : Cross-talk Caused by Light Reflected on a Back-face of a LCD glass in Auto-stereoscopic Display with Field-sequential Method and Directional Backlight System: SID Display Week 2011/5/15-20 Digest P-2, pp.1098-1011
2. F. Iwata, Y. Mizuguchi, H. Ko, T. Ushiki : Nanomanipulation of biological samples using a compact atomic force microscope under scanning electron microscope observation: Journal of Electron Microscopy, 60(6) (2011) 359-366

チームリーダー 長村俊彦（株式会社ユニソク・会長）

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

タイプ プロトタイプ実証・実用化タイプ

開発課題名 マルチプローブ顕微鏡プローバーシステム

■参画機関：東京大学、豊田工業大学

■開発期間：要素技術タイプ：平成16～18年度、プロトタイプ実証・実用化タイプ：平成20～22年度

課題概要

走査型トンネル顕微鏡（STM）は物質表面の深さ方向の導電性を原子レベルで導電特性の計測し、画像化することができるが、水平方向の電気特性を精密に計測することができなかった。本開発では4探針のプローブを独立にSEMで観測しながら探針の位置制御ができ、水平方向の電気特性をナノスケールで計測できる装置を実用化した。また、カーボンナノチューブプローブ、抵抗検出プローブ、特殊金属プローブ等を実用化し、その量産化技術を確立して、多探針顕微鏡に使用することにより、計測機能の拡大と性能の向上を実現した。

得られた開発成果の概要

■開発の背景／経緯

微小領域の導電特性の計測は、STMを使用して原子スケールで可能であるが、水平方向の計測は4本のプローブを備えた顕微鏡で始めて実現できる。

デバイスの高集積化に伴って、マイクロ・ナノスケール導電特性の計測装置の必要性が増し、基礎研究の実験装置としても、ナノワイヤー、ナノ構造体の量子効果や接触抵抗等の計測手段として多探針プローブ顕微鏡の開発が要望されるようになった。また、この装置において、表面に接触して繰り返し使用でき、導電性の優れたプローブが必要になる、そこで、試料表面との接触圧を検出でき導電性の良い、ピエゾ抵抗カンチレバーの開発と、ナノスケールのコンタクトができるCNTつき金属プローブの開発を実施し、その量産技術を確立した。

■開発の成果

多探針プローブ顕微鏡の開発

ナノスケールで導電特性を計測するためには、超高真空環境が必須であり、ナノスケールの位置決めには、試料の測定ポイントとプローブ位置を観測できる電子顕微鏡（SEM）が不可欠である。近年、原子分子の表面物性の計測において低温環境が重要であることが判明している。そこで超高真空、極低温下で動作し、4本のプローブが独立にSTM機能を持つ装置を実用化することが本開発の目標で

ある。さらに応用範囲を広くするために、絶縁体上のナノ構造や微小デバイスに適用できるAFM機能を組み込み、微小電極やマイクロ・ナノ構造の加工を超高真空中で行なえる集束イオンビーム（FIB）装置を接続し、真空中を移送して微小電極上に各種導電薄膜を蒸着形成できる処理室を設けた。この装置は非常に多様な機能と計測パラメータがあるため、装置の操作が複雑になる。そこで、プローブの位置決め、SEMの操作、計測操作を統合して制御、計測が可能な一体型の制御装置と一台のコンピューターであらゆる操作を管理できるソフトウェアの開発も平行して行なった。その結果、世界に類例を見ない、超高真空・極低温マルチプローブ顕微鏡が完成した。

計測要素としては、独立した4個のプローブによるSTMとAFM観測が原子分解能で可能であり、超高真空中で精製した薄膜の導電特性を4端子法で正確な導電性計測が可能となり、磁性プローブによるスピン流の計測、磁気ホルダーに固定した試料薄膜のホール効果の計測、ナノ構造体の局所導電測、金属や有機ワイヤーの導電特性を広い温度範囲で計測、表面電位の微小領域のSTM・AFMによる画像化（ポテンショメトリー）、3次元薄膜MOS構造体の特性計測、その他の広い応用範囲にわたって、従来不可能であった計測が実現できるようになった。

多機能プローブの開発

マルチプローブ顕微鏡に必要なプローブとして、
・接触圧をナノメーターの分解能で検出できるピエゾ抵抗カンチレバーを完成し、量産化の目途をつけた。このプローブは接触型AFMプローブとして使用できる。
・CNT付き金属プローブの実用化に成功し、量産化技術を確立した。
このプローブは試料表面に何回も接触しても使用でき導電測定に有効であり、チューニングフォーク型AFMプローブの先端に貼り付けてSTM・AFMの同時測定が可能な導電測定プローブとして使用する。また、AFMカンチレバーの先端に直接CVD法でCNTを成長させることに成功し、AFMの高分解能化を実現した。また、磁性粒子を内包したCNTプローブは高分解能MFMとして使用できることも実証した。



図1 マルチプローブ顕微鏡の実証機の外観

従来STMプローブはほとんどタングステンを電解研磨先鋭化したものが使用されているが、ニッケルと白金イリジウムのプロブを実用化し、量産できる見通しを得た。Niプローブは電解研磨で複数本同時に製作できる装置を完成した。ユーザに試験を依頼し、性能評価の結果空気中で安定であり、磁性プローブとしても使用でき、CNTプローブの基材としても有用であることを見出した。白金イリジウム細線を機械研磨をした後、電解研磨により先鋭化することにより、有機分子の観測に有用な高分解能プローブを実用化した。

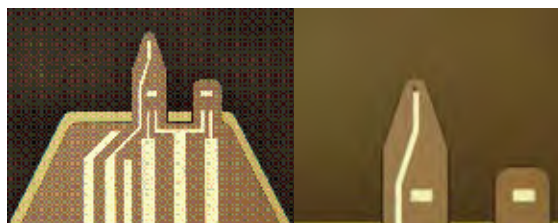


図2 ピエゾ抵抗付きカンチレバー 先端部

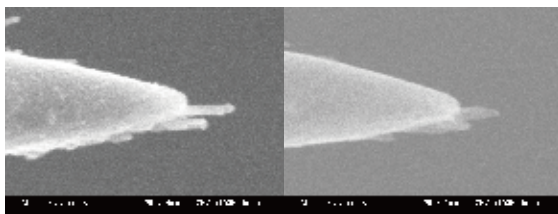


図3 CNT付き金属プローブの例

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

■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タ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、それらナノメータ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。

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. Atomic-scale transport in epitaxial graphene Shuai-Hua Ji, F. M. Ross etc. Nature Materials Published:20 Nov. 2012
2. 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).
3. 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).
4. H. Konishi, Y. Murata, W. Wongwiriyan, 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).

微量試料の高感度測定を可能にする 世界最小の固体NMRシステム

チームリーダー 樋岡克哉 (株)JEOL RESONANCE 技術部 開発グループ 第3チーム 副主幹研究員)

Keyword

固体NMR、微量試料測定

タイプ プロトタイプ実証・実用化タイプ

開発課題名 極細試料管固体NMRプローブの製品化

■参画機関：東京農工大学

■開発期間：要素技術タイプ：平成16～19年度、プロトタイプ実証・実用化タイプ：平成20～22年度

課題概要

固体NMRは構造生物学、材料化学など多くの分野で用いられ極めて有用であるが、基本的に感度が低いので多量のサンプルが必要であった。これを克服するために、本事業「要素技術プログラム」においてマイクロコイルを用いた超微量の固体NMRプローブのプロトタイプ機を製作し、高感度化に成功している。本開発では、このプロトタイプをベースに、広い測定ニーズに合わせられるように、性能および、耐久性を向上させ販売可能な製品を開発する。

得られた開発成果の概要

■開発の背景／経緯

固体NMRは、有機・無機材料を始め、生体試料、高分子など幅広い分野で構造解析に利用されている。NMRは原子レベルの分解能で詳細な動的・静的構造を与える。NMRで扱う核スピンのエネルギーは非常に小さく、非破壊というNMRの大きな特徴を与える。その一方で、このエネルギーの小ささは、低い感度というデメリットにもつながる。この問題を克服するために大量の試料がNMR測定には要求される。また、固体NMRにおいては分解能の向上のために、試料を磁場中で高速回転(MAS: magic angle sample spinning)させる技術が用いられている。高速の試料回転を実現するためには、外径の小さい試料管が望ましい。固体NMRにおいては、大量の試料と小さい試料管という相反する要素の妥協が常に要求される。我々は、通常の試料管の1/100程度の容積の非常に微細な試料管を持つシステムを開発することにより、単位試料量当たりの感度を向上させ、また通常の試料管の10倍程度に及ぶ超高速の試料回転により、微量試料の高感度測定を目指した。

■開発の成果

我々は、1 mmの世界最小の外径を持つ固体試料管システムを開発した。必要となる試料量はわずか0.8 μ Lであり、また世界最高速の80 kHzの試料回転が実現される。高速の試料回転は ^1H NMR信号を先鋭化させ、感度の向上と分解能の向上を同時に実現する。図1に生体試料に適用した例を示す。高速の試料回転によりアラニン3量体の ^1H NMRの高分解能測定が可能となり、二つの異なる結晶形を区別することができた。多くの生体試料は大量に用意することが困難であり、0.8 μ Lという微量で測定が可能な本開発の1 mm MASプローブは有用である。

微量測定が有効な場面は材料化学の分野でも多く見受けられる。材料の局所的な欠陥や劣化の解析、また薄膜試料、ファイバー試料の解析において、微量試料の解析が要求される。図2にLED蛍光体の劣化機構解析に用いた例を示す。 ^{27}Al NMRを測定することにより、LED蛍光体が劣化した時の構造変化が観測された。原子レベルの分解能で構造解析が可能なNMRの特徴と、本開発で可能になった微量試料の測定を組み合わせることにより初めて明らかになった成果である。

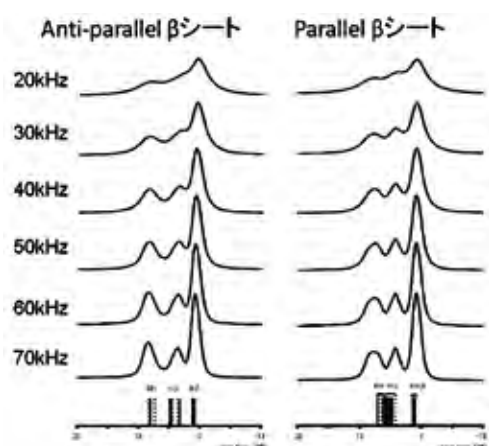


図1 アラニン3量体の¹H固体NMRスペクトル

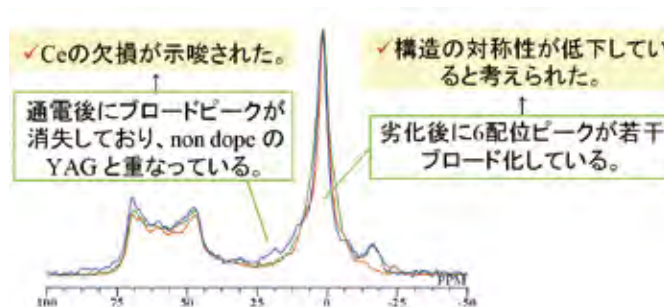


図2 LED蛍光体の²⁷Al NMRスペクトル

固体NMRプローブの開発により、微量試料による高感度NMR測定が可能に

高速回転・微量試料・強いrf磁場という1 mm MASシステムの特徴を生かし、¹⁴N NMRの高感度・微量測定を実現した。窒素は、化学・生体・材料など広い範囲で中心的な役割を果たす重要な元素であり、いずれもNMRで観測可能な二つの同位体¹⁴Nと¹⁵Nが存在する。自然界に存在する窒素のうち99%以上は¹⁴Nが占めているにもかかわらず、核四極子相互作用という非常に大きな内部相互作用が測定を妨害するため、¹⁴N NMRの測定は困難でほとんど行われてこなかった。高速回転による高感度化、大きな内部相互作用を操作する強いrf磁場により、0.8 μLという微量試料ながらもわずか数分で¹⁴N NMR測定が可能となった。図3にジペプチドに応用した例を示す。これまでアクセスできなかった

¹⁴Nの情報を通じて、ハイスループットでの構造解析に寄与すると期待している。

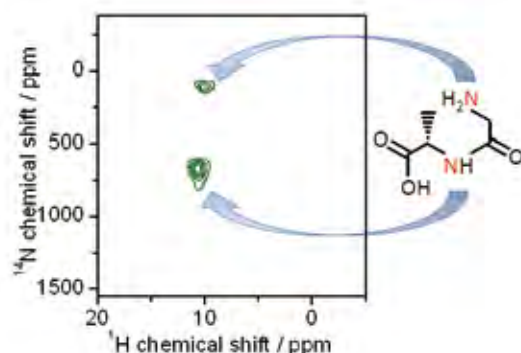


図3 グリシルLアラニンの¹H/¹⁴N HMQCスペクトル

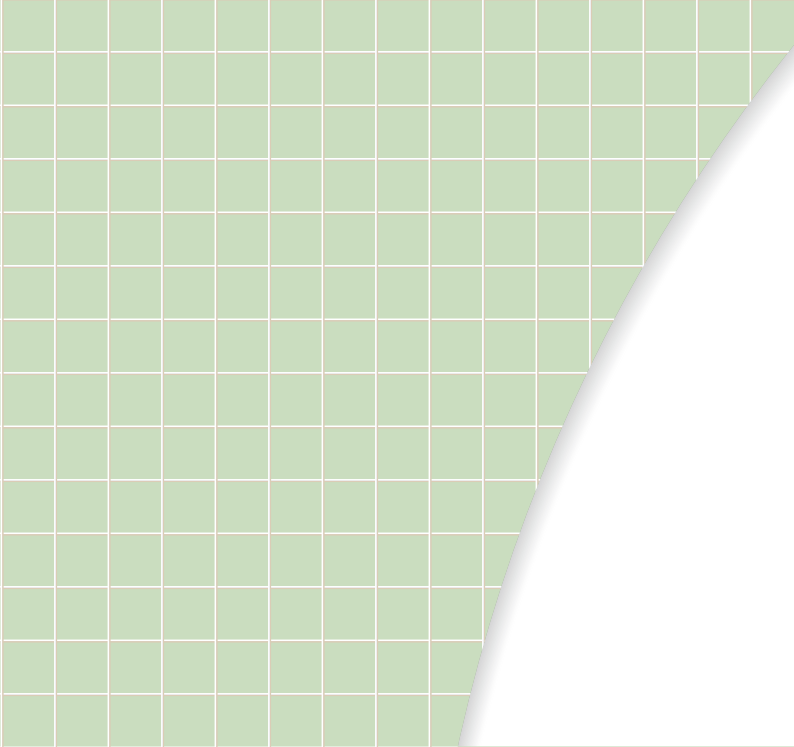
上記成果の科学技術的根拠

【出願特許】

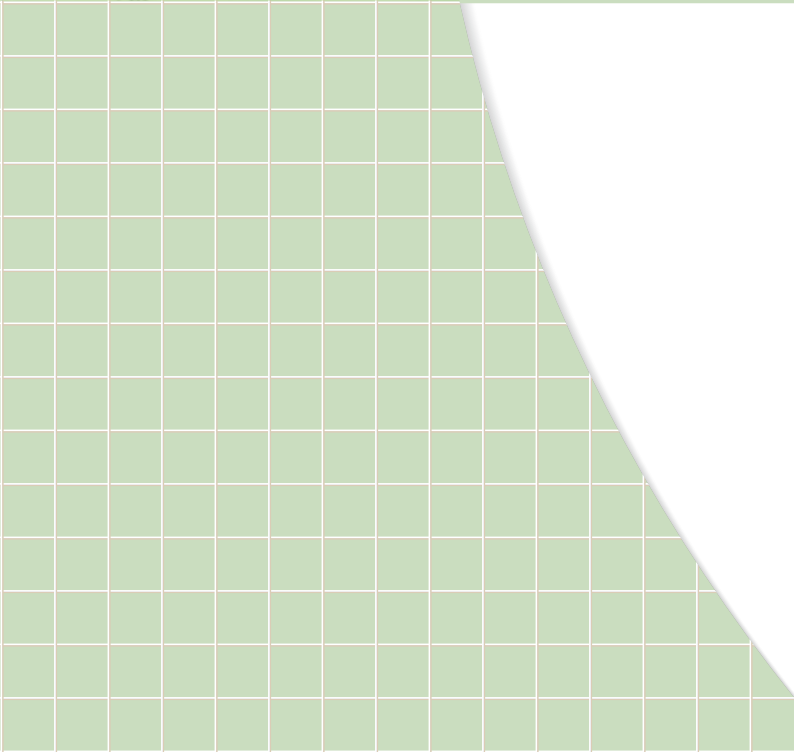
1. 遠藤由宇生、樋岡克哉、山内一夫、「固体NMR用試料管および固体NMR測定法」、特願2010-85798、2010年4月
2. 遠藤由宇生、樋岡克哉、山内一夫、「固体NMR用試料管および固体NMR測定法」、特願2010-170166、2010年7月
3. 遠藤由宇生、樋岡克哉、山内一夫、「Sample Tube and measurement Method for Solid-State NMR」、12/849,998 USA、2010年8月4日

【発表論文等】

1. Kazuo Yamauchi, Shizuo Yamasaki, Rui Takahashi, Tetsuo Asakura, "Microscopic structural analysis of fractured silk fibers from Bombyx mori and Samia cynthia ricini using ¹³C CP/MAS NMR with a 1mm microcoil MAS NMR probehead", Solid State Nuclear Magnetic Resonance, Volume 38, Issue 1, July 2010, Pages 27-30
2. Yusuke Nishiyama, Yuki Endo, Takahiro Nemoto, Hiroaki Utsumi, Kazuo Yamauchi, Katsuya Hioka, Tetsuo Asakura, "Very fast magic angle spinning 1H-14N 2D solid-state NMR: Sub-micro-liter sample data collection in a few minutes", J. Magn. Reson., Volume 208, Issue 1, January 2011, Pages 44-48
3. Yu Suzuki, Akihiro Aoki, Yasumoto Nakazawa, David P. Knight, Tetsuo Asakura, "Structural analysis of the synthetic peptide (Ala-Gly-Ser-Gly-Ala-Gly)₅, a model for the crystalline domain of Bombyx mori silk fibroin, studied with ¹³C CP/MAS NMR", Macromolecules, 2010, 43 (22), pp 9434-9440



環境計測のための機器



大気環境中のエアロゾルの化学組成や物理特性をオンライン計測する複合分析装置

チームリーダー 竹川暢之（東京大学先端科学技術研究センター・准教授）

Keyword

環境分析、エアロゾル、気候変動、大気汚染、PM_{2.5}

タイプ 機器開発タイプ

開発課題名 実時間型エアロゾル多成分複合分析計の開発

■参画機関：富士電機(株)、(独)海洋研究開発機構

■開発期間：平成20～24年度（予定）

課題概要

大気エアロゾルは気候変動や大気汚染に重大な影響を与えます。これらの環境問題の解明に本質的に重要なパラメータ（粒径別化学組成、混合状態、光学特性など）を多角的・定量的に高速分析するために、レーザー・真空技術を駆使した複合分析計を開発する。本技術は、クリーンルーム・製造環境の粒子分析などにも応用可能であると期待される。

得られた開発成果の概要

■開発の背景／経緯

エアロゾル（大気中に浮遊する微粒子）は、気候変動や大気汚染へ重大な影響を及ぼす。エアロゾルの直接効果（太陽光を散乱・吸収する効果）、間接効果（雲凝結核としての効果）ともに、全球平均で見ればCO₂に匹敵するほどの放射強制力を持つ（図1）。さらに、都市のディーゼル排ガスや光化学スモッグ、あるいは大陸から輸送される黄砂など、

エアロゾルは我々の社会生活に直接的な悪影響を与える。このように、エアロゾルはローカルからグローバルに至るまで極めて重要な成分である。

本課題では、粒径0.1～2.5μmのエアロゾルの化学組成や物理特性（粒径、混合状態、光学特性等）を多角的・定量的にオンライン分析できる装置を開発することを目的としている。これらの情報はエアロゾルの環境影響を解明する上で必要不可欠なものである（図2）。

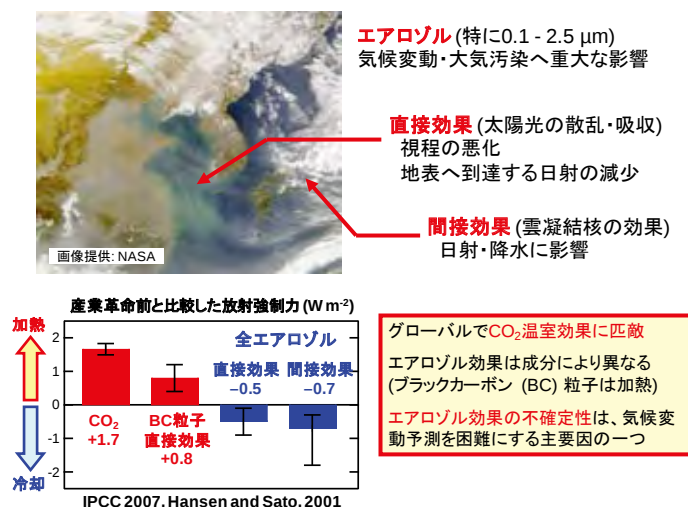


図1 開発の背景

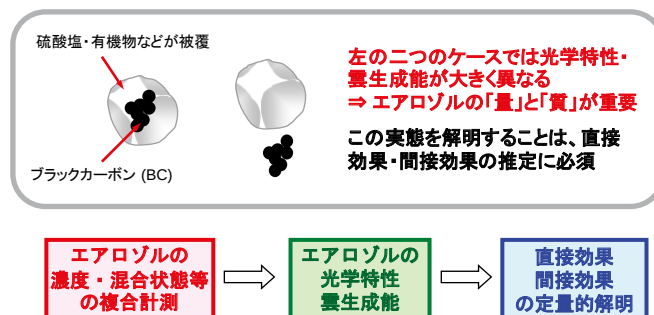


図2 複合分析計の目指すもの

■開発の成果

エアロゾル多成分複合分析計は、試料空気に対して複数の分析法（レーザー散乱光検出、質量分析等）をタンデムに適用し、粒子を多角的に計測することを特徴とする。これまで、各要素技術の開発と複合化のコンセプト設計を進めてきた。主要な要素技術である質量分析部分の構成図を図3左に示す。粒子を捕集した後CO₂レーザーで気化し、脱離ガスを質量分析することで化学組成を定量する。現在、

米国エアロダイン社エアロゾル質量分析計（AMS）などが世界的に用いられているが、粒子の捕集・気化方式に起因する定量性の問題が指摘されている。我々は、図3右に示すように微細加工技術を駆使して新しい概念の粒子トラップを開発した。これにより、従来技術に比べて定量性を大幅に改善し、世界最先端の研究ニーズに応えることができると期待される。

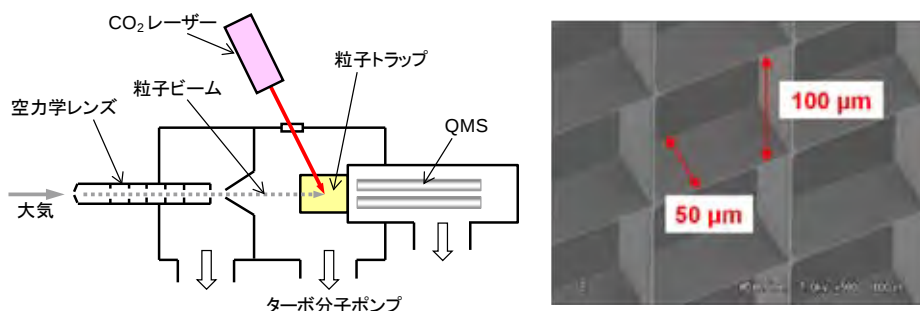


図3 質量分析部分の構成図(左)と粒子トラップ(右)

エアロゾルの多角的・定量的計測により、数値モデルの精度が向上し地球温暖化予測に貢献

■地球環境問題のメカニズム解明への貢献

複合分析装置を用いて広域で大気観測が行われることにより、エアロゾルの放射・雲生成への影響を解明するための重要なデータが得られる。これらのデータは気候モデルの精度向上に直接的に役に立つため、IPCC報告書等を通じて将来の地球温暖化予測に貢献することが期待される。また、多種多様なエアロゾルの発生および生成過程の解明にも役立つため、PM_{2.5}大気汚染問題への対策にも貢献することが期待される。

■ものづくり現場への貢献

複合分析装置は、ものづくり現場においても効力を発揮すると期待される。クリーンルーム・製造環境においては、半導体製造プロセスにおける物理汚染や化

学汚染がデバイスの歩留まり、品質、信頼性に大きな影響を及ぼしている。従来は粒子の数濃度のみをモニターするか、あるいは製造環境で捕集した試料をオフライン分析する方法が用いられていた。これらの方法では、汚染源を迅速に特定することはできない。複合分析装置を用いることで、粒子の化学組成や物理特性をリアルタイムにモニターできるため、汚染源をその場ですばやく特定し、有効な対策を施すことが可能となる。

■実用化・事業化を目指す分野

気候変動の研究に資するエアロゾル高精度分析
PM_{2.5}組成の連続モニタリング
クリーンルーム・製造環境の粒子分析

上記成果の科学技術的根拠

【出願特許、意匠（出願準備中）】

1. 特願2010-060467、「微粒子組成分析方法及び微粒子組成分析装置」、出願人：東京大学、富士電機システムズ株式会社
2. 特願2010-148659、「粒子の分級装置及び分級方法」、出願人：東京大学
3. 特願2010-235120、「微粒子形状分析装置」、出願人：東京大学
4. 特願2011-054055、「粒子測定装置」、出願人：富士電機株式会社
5. PCT/JP2010/071818、「微粒子組成分析方法及び微粒子組成分析装置」、出願人：東京大学、富士電機株式会社

【発表論文等】

1. Moteki, N., N. Takegawa, K. Koizumi, T. Nakamura, and Y. Kondo, Multiangle Polarimetry of Thermal Emission and Light Scattering by Individual Particles in Airflow, *Aerosol Science and Technology*, 45, 1184-1198, 2011.
2. Takegawa, N., T. Miyakawa, T. Nakamura, Y. Sameshima, M. Takei, Y. Kondo, and N. Hirayama, Evaluation of a new particle trap in a laser desorption mass spectrometer for online measurement of aerosol composition, *Aerosol Science and Technology*, 46, 428-443, 2012.

チームリーダー 佐々木真人（東京大学宇宙線研究所・准教授）

Keyword

環境計測、大気圏影響評価、次世代環境影響評価、オゾン層、ライダー、リモートセンシング

タイプ 機器開発タイプ

開発課題名 3次元高精度リアルタイム撮像ライダー装置

■参画機関：(株)ジェネシア、千葉大学、茨城大学

■開発期間：平成20～23年度

課題概要

大気の組成の高度分布を遠隔計測する装置としてライダーが有用である。しかし、従来のライダーでは光学系の視野の狭さから大気環境の3次元分布測定は困難であった。本開発では、宇宙線撮像監視用に開発された超広視野かつ分角精度にて同時高速撮像できる望遠鏡を応用し、大気環境を高速高精度で3次元リアルタイム撮像監視する装置を実用化する。交差点における自動車排ガスエアロゾル、建物屋上から監視した都市エアロゾルや広域オゾンの観測を行う。

得られた開発成果の概要

■開発の背景／経緯

大気の状態をリアルタイムで計測できる技術へのニーズがますます高まってきている。例えば車から排気される有毒ガスや、都市全域での大気汚染、そして隣国からの産業排出ガスの流出など心配は尽きない。また自然現象による健康被害の影響も懸念されている。身近な例としては、2001年に三宅島が噴火を起こしたとき、有毒ガスである二酸化硫黄が、時々刻々風にのり首都圏を直撃した。その影響はシミュレ

ーションによって計算されているが、実測データはほとんどない。このような突発的な現象を実測で、リアルタイムで見ることが出来れば、恐ろしい大気汚染による災害から回避でき、かけがえのない健康で安全な生活を守ることができる。そのため我々は高速パルスレーザーと宇宙線検出の技術を融合して、3次元に高精度で大気の状態やオゾン層の状態を観測できるレーザー散乱光によるライダーの開発を行った。

■開発の成果

3次元高精度リアルタイム撮像ライダーは、多波長高速レーザー射出装置、広視野高精度受光装置から成る。レーザーはエアロゾルや雲を計測するための3波長(355,532,1064nm)とオゾン計測用の1波長(308nm)

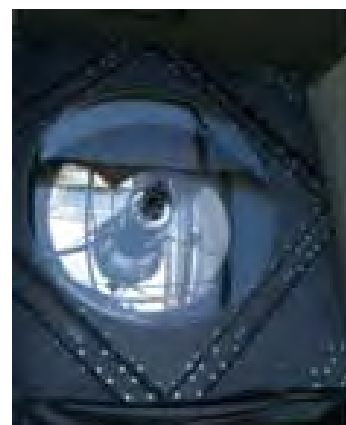
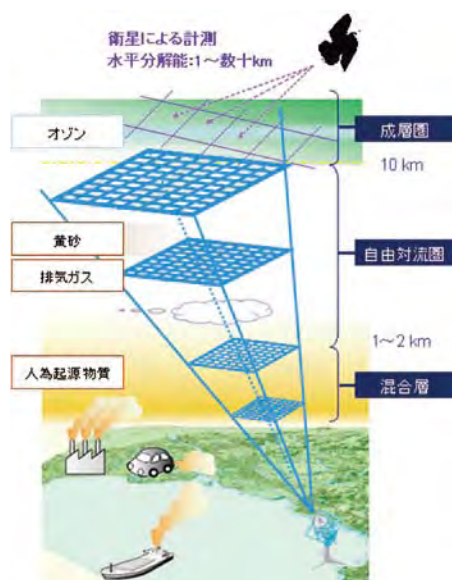


図1 3次元高精度リアルタイム撮像ライダーのコンセプト(左)と開発した可搬型(中)と広域型(右)の受光装置

の合計4波長からなる。このレーザー光を我々の開発した多波長高速レーザー射出装置を用いて2軸高速走査(50回転/秒以上)を行うことにより、0.4度刻みで200点×200点の領域を1回の走査で照らし出す事が出来る。受光装置は全角42度、撮像精度0.9-1.3分角(設計値)の広視野・高解像度望遠鏡である。鏡、レンズ及び焦点面といった光学系を実装したうえで夜間に点源撮影を行い統合焦点広がり1.5分角を達成した。3次元高精度リアルタイム撮像ライダーの受光装置



図2 3次元リアルタイム撮像ライダーの受光装置で撮像された昼間風景像

で撮像された昼間風景像と夜間人工光源像の画像解析結果を図に示した。今後、この多波長高速レーザー射出装置と広視野高精度受光装置を組み合わせることで、大気の状態のリアルタイム監視観測が可能となる。

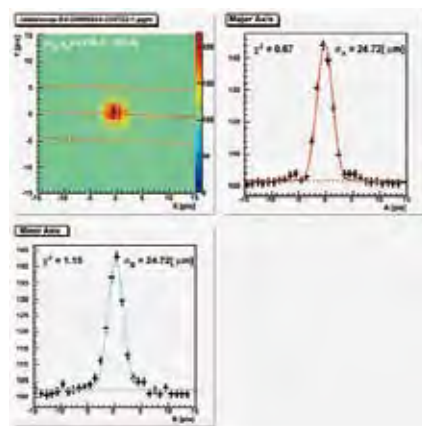


図3 夜間人工光源像の画像解析結果

大気汚染物質濃度の3次元分布をリアルタイムに可視化し、有毒ガスの早期検出が可能に

従来のライダーシステムでは、望遠鏡視野の狭さや装置のアラインメントの問題から、大気汚染や浮遊粒子状物質の3次元分布のリアルタイム監視は困難であった。また人工衛星からの撮像は広範囲であるが、空間分解能は1～数十kmと非常に粗い。我々の開発した高感度で全方位かつ高精度の撮像方法を用い、望遠鏡の観測方向を固定したままでレーザー光の方向を掃引もしくは等方に放出することにより、広域でのリアルタイムでの大気中散乱体の計測が可能になる。また有毒ガスの飛来などの突発的災害の早期発見にも利用できる。



図4 可搬型モデルによる車排ガス監視の応用例

図は、開発中の可搬型と広域型の3次元高精度リアルタイム撮像ライダーの概念図と応用例である。1台で視野角40度以上を高分解能で常時見渡せる望遠鏡と、多波長で高速のパルスレーザーを組み合わせれば、基準濃度を超えた有毒ガスを排出する車を瞬時に発見可能である。また、複数台の望遠鏡を組み合わせれば、広範囲の都市の大気汚染や、大切なオゾン層の3次元分布の時間変化をビデオ映像のように、いきいきと鮮明に映し出すことも可能となる。

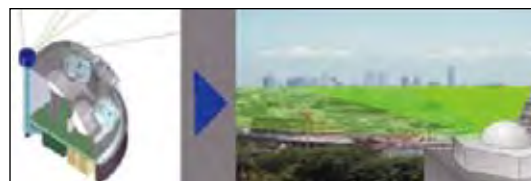


図5 広域型モデルによる都市大気汚染監視の応用例

上記成果の科学技術的根拠

【出願特許】

- 「2次元マクロセル制御イメージセンサ、撮像素子、及び撮像方法」
公開番号：特開2005-051352、特許番号：特許第3993541号
出願人：佐々木 真人 発明者：佐々木 真人、青木 利文、新井 康夫
- 「反射型光学系」
公開番号：特開2005-345959、特許番号：特許第4617459号 出願人：国立大学法人東京大学 発明者：佐々木 真人
- 「光電撮像センサ及びそれに用いられる出力電極アレイ」
公開番号：WO 2005/086202 A1、特許番号：US7476838 B2特許第3951037号
出願人：国立大学法人東京大学 発明者：佐々木 真人
- 「光分配型撮像装置および撮像方法」公開番号：特開2006-254502、特許番号：特許第4284671号
出願人：佐々木 真人 発明者：佐々木 真人
- 「撮像装置、リレー光学系、及び計測システム」公開番号：特開2011-244357
出願人：国立大学法人東京大学 発明者：佐々木 真人

アスベスト結合タンパク質 & 蛍光イメージング & 画像解析でアスベストを自動計測！

チームリーダー 黒田章夫（広島大学大学院先端物質科学研究科・教授）

Keyword アスベスト、バイオイメージング、バイオアッセイ、蛍光顕微鏡、画像解析

タイプ ソフトウェア開発タイプ

開発課題名 バイオ蛍光法によるアスベスト自動計測ソフトウェアの開発

■参画機関：（株）インテック、（有）シリコンバイオ

■開発期間：要素技術タイプ：平成19～22年度、ソフトウェア開発タイプ：平成22～24年度（予定）

課題概要

安全な社会構築のため、アスベストの迅速・高感度・簡易検出技術が求められている。現在アスベストの検出は、位相差顕微鏡による方法が最も多用されているが、アスベスト繊維の判定が難しい問題や、超微細アスベストは検出できない等の問題がある。電子顕微鏡やX線を利用した方法は優れた方法だが、高価で時間のかかる方法であり、簡易法とはなりえない。我々はアスベストに結合するタンパク質を発見した。本開発では、アスベスト結合タンパク質を用いた迅速・高感度・簡易アスベスト検出キットの開発を行う。

得られた開発成果の概要

アスベストを含む建材は4000万トンあるとされ、今後これらが使われた古い建物の解体のピークを迎える。その際、アスベストの飛散がないかどうかを現場で知る必要があるとされている。現状の大気アスベスト検出の方法としては、大気をサンプリングしたフィルターを透明化し、位相差顕微鏡により観察する方法が用いられている。しかし、アスベスト、非アスベスト繊維の判定が難しいことや、光の波長以下の微細アスベストを見逃す危険がある。我々はアスベストに特異的に結合するタンパク質を利用し、フィルター上のアスベストを蛍光顕微鏡で簡便かつ高感度にとらえる方法（バイオ蛍光法、図1）を開発した（JST先端計測・要素技術開発、平成19～22年度）。アスベストの定義は、長さ5ミクロン以上、幅（直径）3ミクロン未満で、アスペクト比3以上の繊維と定められている。また、実際の計測時には、アスベスト繊維に粒子が付着している場合や、枝分かれているような場合があり、それぞれ計測上のルールに従って判定しなければならない。50から100に及ぶ視野（画像）に対して人の目による判定と計測を行うため、計測者によって大きなバラツキを生じている。そこで、熟練の計測者でなくとも誰でもルールに従った一定の信頼性のある値を得られるアスベスト自動計測ソフトウェア開発に取り組んだ。

実際のサンプルでは、粒子の付着や、交差、からまり、湾曲など様々な状態の繊維が存在する。それらに対して「アスベスト計測ルール」に従って処理するための機能と、撮影条

件やサンプルの違いにより生じる蛍光画像の輝度ムラや繊維輝度の違いを補正するための輝度補正機能を開発した。さらに蛍光を発する粒子状物質が存在する場合もあるため、粒子領域のマスク処理（粒子領域の切り取り）や、粒子領域毎に局所的な輝度の再補正を行うことによって、正確に繊維認識が行えるよう調整した。その結果、従来のアスベスト計測法よりはるかに簡便な操作で、相関の高い結果が得られることから、迅速なアスベスト検査法として本ソフトウェアの有効性が確認できた（図2）。さらに認識精度を向上させるとともに、より利便性の高いソフトとなるように開発を進めている。

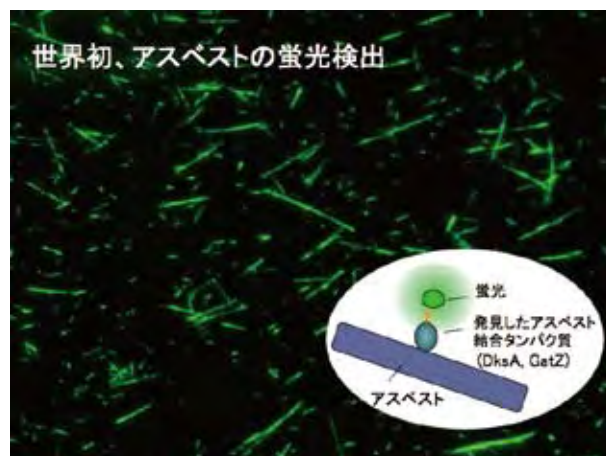


図1 バイオによるアスベスト検出の原理



図2 アスベスト自動計測ソフトウェア操作画面

顕微鏡に接続したCCDカメラを通して画像を取り込む。一括計測ボタンで50枚の画像からアスベストを自動で抽出。アスベスト繊維の長さ、幅、アスペクト比をテーブル形式でリストアップする。

バイオと画像解析技術によるアスベスト自動検出システム：熟練者のアスベスト検査をソフトで実現

これまでのアスベスト検査では、熟練を要する検査法のため、検査機関や測定者間で検査時間や検査結果に大きなバラツキが生じていた。バイオ蛍光法では、タンパク質がアスベストを見分けるため、アスベストか、非アスベストかの識別のための特別な操作は不要となり、また複雑な「アスベスト計測ルール」をソフトウェアでカバーするので初心者でも熟練者と同じようにアスベスト検査を行うことができるようになった。2012年石綿飛散防止へ向けて法改正が行われる。現在は、業者からアスベスト使用の届け出がある場合のみ、自治体が立入検査できる。しかし法改正後は、届け出がなくとも、アスベスト飛散の恐れがある場合に、自治体が立ち入りできる様になる。バイオ蛍光法は、アスベスト検査の熟練者でなくとも、迅速にアスベスト

を検査できる。立ち入り検査の際に、簡易迅速検査法として、バイオ蛍光法が利用されることを期待する。

また、東日本大震災の被災地の瓦礫処理などに伴うアスベスト飛散状況の監視に本開発技術が活用されることを期待する。



図3 携帯可能なアスベスト自動計測システム

上記成果の科学技術的根拠

【出願特許】

1. 特願2008-192731、「アスベスト結合タンパク質のスクリーニング方法、並びにアスベスト結合タンパク質およびその利用」、出願人：広島大学
2. 特願2011-177254、「アスベスト検出方法」、出願人：広島大学

【発表論文】

1. 黒田章夫、石田丈典、「蛍光顕微鏡を用いた大気中アスベスト検出」、光学、41(1)、28-32 (2012)
2. T. Ishida, M. Alexandrov, T. Nishimura, R. Hirota, K. Sekiguchi, N. Kohyama, A. Kuroda, "Evaluation of Sensitivity of Fluorescence-based Asbestos Detection by Correlative Microscopy", J. Fluorescence, 22, 357-363 (2012)

【その他】

1. 環境省アスベストモニタリングマニュアル第4版、p64-72、平成22年6月
2. 市田越子、河崎哲男、青木功介、松田俊寛、河尻寛之、関口潔、西村智基、石田丈典、Alexandrov Maxym、黒田章夫、「アスベスト大気検査のための蛍光顕微鏡画像の解析」、MIRU2011 画像の認識・理解シンポジウム要旨集 (平成23年7月20日)
3. 黒田章夫、石田丈典、平成24年度文部大臣表彰科学技術賞開発部門受賞

FIB光イオン化ナノ質量イメージング装置の実用化開発

チームリーダー 遠藤克己（株式会社トヤマ・代表取締役社長）

Keyword

大気浮遊粒子状物質、質量顕微鏡法、収束イオンビーム、レーザーイオン化

タイプ プロトタイプ実証・実用化タイプ

開発課題名 FIB 光イオン化ナノ質量イメージング装置の実用化開発

■参画機関：工学院大学、東京工業大学、新日本製鐵(株)、(株)島津製作所

■開発期間：機器開発タイプ:平成16～21年度、プロトタイプ実証・実用化タイプ:平成22～24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有機物の高効率な検出が可能なレーザーイオン化を融合した新たな局所分析法により、大気汚染微粒子の表面ならびに内部の組成分布計測が可能な「単一微粒子履歴解析装置」を、ナノ構造の解析が必要な材料開発にも適用できる分析装置として実用化する。専用高輝度レーザー光源の安定化とスペクトルデータベース、ユーザーインターフェースの拡充により、市販可能な装置を完成させる。

得られた開発成果の概要

■開発の背景／経緯

このプロジェクトに先だって行われた機器開発プログラムでは、大気環境微粒子1つ1つの表面ならびに内部の組成分析から粒子の生成・浮遊履歴の情報を得る「単一微粒子履歴解析装置」を開発した(図1)。この装置は、1 μm 以下の微粒子の表面および内部のイメージング分析ができ、無機物・有機物を問わず計測できるため、既存の装置では難しい有機ナノ構造の任意局所の解析にも適用が見込める。そこで本プロジェクトでは、環境科学および材料開発への貢献を目的に、上記装置を改良し、安定なシステムとして製品化する。



図1 プロトタイプ機外観

■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）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、マッピング分解能として40nmの世界最高水準の分解能を達成した。

■レーザーイオン化法の実用化開発

本装置に最適な小型・高繰返し（1kHz）・高輝度のマイクロチップUVパルスレーザーを開発。複雑な混合物である大気環境微粒子から有害物質（ピレン）の選択的検出に成功。また、有機分子や高分子材料の質量イメージングを



図2 大気微粒子の内部解析の例

所要時間10分と実用的な時間内で行えるようにした(図3)。更に消耗品の寿命評価を行い1年相当の稼働時間に目途を立てた。

■ユーザーインターフェースの拡充

分析操作ならびにデータ解析用のソフトウェアを開発し、ユーザーが安全かつ容易に利用できる環境を整えた。また、レーザーイオン化質量スペクトルのデータベース構築を進め、環境有害物質ならびにポリマー等機能性材料を中心に20種以上のスペクトルデータを取得した。

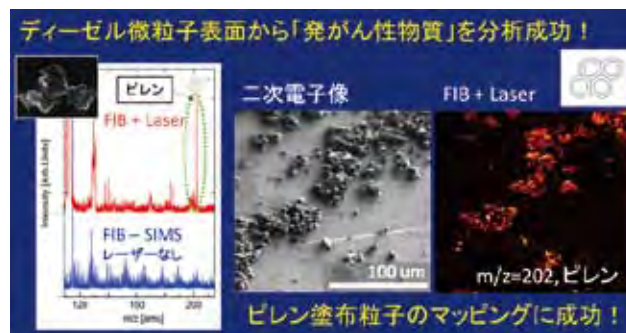


図3 揮発性多環芳族(ピレン)の分析例

環境分析や先端材料開発を通してグリーンイノベーションに貢献

■環境科学への貢献

「単一微粒子履歴解析装置」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、軽量かつ簡易な携帯型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ニーズを有する。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では、STM、AFMなど主に表面形状を走査する顕微鏡だけでは不十分であり、材料内部をナノメートル単位で選択的にサンプリングして成分分析できる本装置の適用が期待される。

■実用サンプルによる実証分析

これまでにプロジェクト参画ユーザー等から提供を受けたディーゼル微粒子、触媒微粒子、機能性高分子微粒子、ブレンドポリマー素材、Liイオン電池、鉄鋼材料など多くの実用サンプルに本装置を適用し、従来装置で得られない知見を獲得している。すなわち、本装置はオンリーワンの先端分析装置として、環境分析、及び、材料開発に役立つことが実証されている。製品化による装置の普及により、グリーンイノベーションへの貢献が期待される。



上記成果の科学技術的根拠

【出願特許】

1. 特許4785193、「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）
2. 特許4761378、「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）

【発論文等】

1. Tetsuo Sakamoto, Masaomi Koizumi, Jyunji Kawasaki and Jyun Yamaguchi, "Development of a High Lateral Resolution TOF-SIMS Apparatus for Single Particle Analysis", Applied Surface Science, 255 (4), 1617-1620 (2008).

高精度な二酸化炭素計測装置の開発

チームリーダー 植松 彰一（矢崎総業株式会社技術研究所電子デバイス研究部・部長）

Keyword

二酸化炭素、CO₂、ゾンデ、高精度、計測装置

タイプ プロトタイプ実証・実用化タイプ

開発課題名 二酸化炭素モニタリング用超小型計測装置

■参画機関：人間文化研究機構総合地球環境学研究所、京都大学、北海道大学、名古屋大学、明星電気（株）

■開発期間：平成20～22年度

課題概要

温室効果ガスとして最も重要な二酸化炭素（CO₂）の大気中高度分布が計測できると、大気濃度の将来予測に重要な要素であるCO₂発生と吸収の評価の精度を飛躍的に向上させ、気候変化予測の精度を高めることが可能となる。その目的に合致した超小型光学式CO₂センサの量産体制化を行う。また気球計測が可能であり、地上においては多数の学校に配置し、CO₂地域分布マップを描く環境教育ネットワークを構築できる仕様とする。

得られた開発成果の概要

■開発の背景／経緯

地球温暖化のメカニズムを解明する上で、温室効果ガスである二酸化炭素（CO₂）の大気中濃度を高精度に計測することが求められている。大気中CO₂濃度の高度分布を調べるための気球搭載型CO₂計測装置（CO₂ゾンデ）や、環境教育および地上観測用の学校教育用CO₂計という二つのCO₂計測装置の開発を行った。これらは、高精度、安価、小型という特徴を同時に実現することを目的としている。

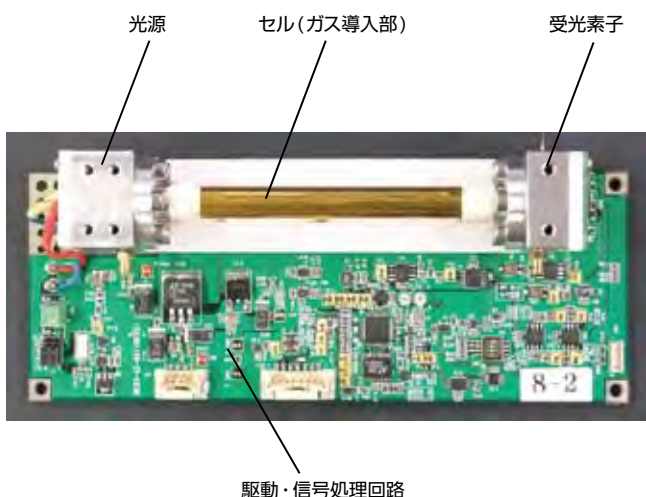


図1 CO₂センサ 試作品

■開発の成果

センシング部分には、光学式の非分散型赤外線吸収（NDIR）式CO₂センサを用いた。従来のNDIR式CO₂センサを用いた計測装置は、高精度な計測を行うには、高価で装置が大型になり、安価で小型の装置では、高精度な計測を

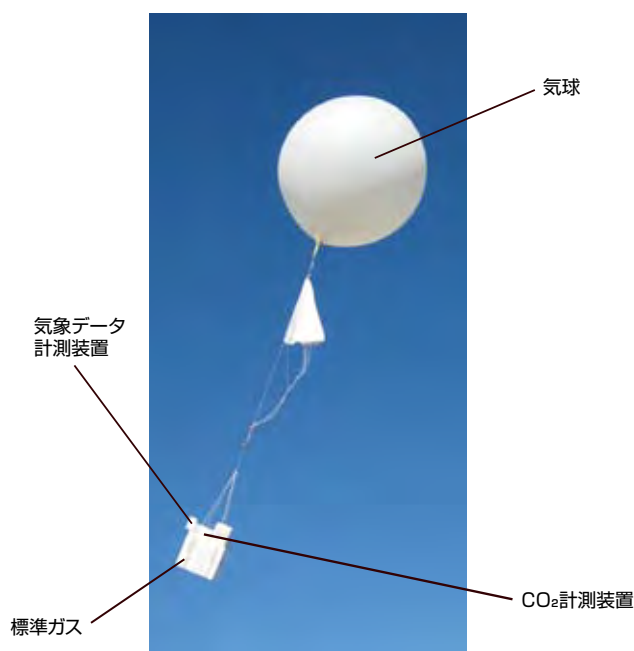


図2 CO₂ゾンデ 試作機

実現することは難しかった。そこで、CO₂センサの光源、受光素子、セル(材質、長さ)、駆動方法、信号処理方法、温度補正方法の最適化を行い、高精度、安価、小型を同時に実現するCO₂計測装置向けのCO₂センサ(図1)を開発した。このCO₂センサを用いて、CO₂ゾンデおよび学校教育用CO₂計の開発を行った。

CO₂ゾンデとは、計測機器を気球に搭載し打ち上げて、上昇中のCO₂濃度、温度、湿度、位置情報をリアルタイムに地上へ送信する装置である。試作機(図2)では、高精度な計測を実現するため、2種類のCO₂標準ガス(370ppm、400ppm)を搭載し、外気と標準ガスを切り替えて測定している。また、装置筐体として発泡スチロールケースを用いることにより、軽量化、定温度化を図った。試作機を実際に放球した実験では、大気中CO₂濃度の高度分布を、高度分解能 250m程度、精度 1ppm程度で計測することに成功した。そして、試作機を用いた放球実験を重ね、安定して、大気中CO₂濃度の高度分布が計測できることを確認した。

環境教育に用いるための学校教育用CO₂計の開発を行った。試作機(図3)では、CO₂計本体にディスプレイを実装して、CO₂濃度を表示できるようにし、データをSDメモリやパソコンに保存できるようにした。バッテリーによる駆

動や、GPSの実装のように、野外観測が可能な仕様とした。また、パソコンと接続し、電話回線を利用したデータ送信を試験している。実際に試作機を学校の教室に設置すると、計測値のバラツキ±1ppm程度で、生活活動に伴うCO₂濃度変動を観測することができた。



図3 学校教育用CO₂計 試作機

教室の二酸化炭素濃度の測定により、子どもたちの環境教育に活用が可能

■CO₂ゾンデ

温室効果ガスであるCO₂濃度の計測では、その高度分布を、精度良く、地球規模の広範囲で計測することが求められている。しかし、運用が開始され始めた衛星観測では、地球全体を広範囲で計測することは得意であるが、高度分布の計測や雲がある場合の計測は難しい。高度分布に関しては、航空機計測で行うことは可能であるが、費用の問題がある。これらの欠点を補うものとして、CO₂ゾンデが開発されると、地球規模でCO₂濃度の高度分布を調べることが可能となり、国

際的な観測態勢が構築され、気象変化予測や温暖化防止活動に貢献できると考えられる。

■学校教育用CO₂計

環境教育にCO₂計を用いることにより、生徒・学生の環境に対する理解を深め、環境への意識を高めることに貢献できると考えられる。これだけではなく、高精度なCO₂計が、全国の学校に設置されれば、CO₂計をネットワーク化し、CO₂濃度分布マップを描くことが可能になる。そして、国内の詳細なCO₂観測態勢の整備、CO₂排出削減量の検証等に利用できると考えられる。

上記成果の科学技術的根拠

【発表論文等】

1. Y. Matsumi, T. Nakayama, M. Kawasaki, G. Inoue, S. Uematsu, K. Shimizu, "(T4-073) Development of balloon-borne CO₂ instruments", 8th International Carbon Dioxide Conference, 13-19 September 2009, Jena, Germany
2. 竹川翔一郎、笹子宏史、金田昌廣、鳥山哲郎、杉田明宏、宮崎芳郎、清水健作、柴田耕志、中山智喜、松見豊、川崎昌博、井上元、「(P-22) CO₂センサを搭載した小型気球によるCO₂高度分布の計測」、第15回 大気化学討論会、2009年10月20日～22日、茨城(つくば国際会議場)、p.58
3. 大内麻衣、竹川翔一郎、笹子宏史、中山智喜、松見豊、宮崎芳郎、谷川純也、清水健作、「(P-17) 小型気球搭載CO₂濃度計測装置の改良」、第16回 大気化学討論会、2010年11月17日～19日、東京(首都大学東京)、p.78

疎水性イオン液体を用いる高精度高安定塩橋の実用化開発

チームリーダー 野村 聡（株式会社堀場製作所開発センター 水質・バイオ開発部・部長）

Keyword

塩基、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

タイプ プロトタイプ実証・実用化タイプ

開発課題名 高精度高安定pH計測用イオン液体型参照電極の開発

■参画機関：京都大学、秋田大学、（財）日本環境衛生センター、日本ヘルス工業（株）

■開発期間：要素技術タイプ：平成17～19年度、プロトタイプ実証・実用化タイプ：平成20～22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電極を実現するものである。有機系イオンからなる疎水性イオン液体を用い、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、低導電率試料において安定したpH精密計測を可能とした。本研究の成果を生かし、更に電極の微小化による高精度マイクロセンシングデバイスへの展開も期待される。

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電極を実現するため、被験溶液との接触部位として新規の「イオン液体塩橋」を開発してきた。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

要素技術プログラムにおいて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。この成果は、プロトタイプ実証・実用化プログラムに引き継がれ、要素技術プログラムで得られた知見を基にし

た塩橋用イオン液体の最適化をおこない、それを用いた塩橋を組み込んだ pH複合電極を試作し、特にこれまで実用的な測定が困難とされてきた酸性雨などの希薄溶液への適用を試みた。その結果、標準試料となる希薄硫酸で、従来法より真値に近い値の測定を実現し、かつ、応答性が優れていることを確認できた（図1）。また、雨水の実試料でもその優位性を確認できた。

さらに、2つのプログラムを通し、イオン液体塩橋の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。加えて、イオン液

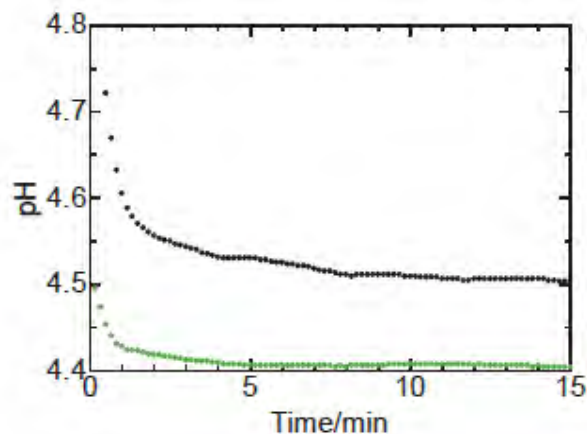


図1 20 μ M 希薄硫酸のpH応答
緑線：本研究開発による試作電極 黒線：従来電極
(pH理論値：4.402)

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。なお、堀場製作所では、本研究開発の成果に基き、低導電

率試料を対象とした高精度 pH 複合電極の販売を 2011 年度中に開始した。



図2 イオン液体型比較電極を搭載した高精度 pH 電極

KClの塩橋を用いない新しいpH電極で、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. 電位は液絡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標準液検定の新しい手段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計測などポテンショ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が発掘される、
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。

イオン液体塩橋は、従来の塩橋に代わり、電気化学計測のより広い用途に普及できるポテンシャルを有している。真に優位性をもって従来法に代わるためには、単に応答するというだけでなく、本塩橋の採用によって得られる測定値の信頼性、再現性、そして、長期安定性などの視点でも、原理的な検証に基づいた差別化がされる必要がある。

上記成果の科学技術的根拠

【出願特許、意匠（出願準備中）】

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).
3. H. Sakaida, Y. Kitazumi, T. Kakiuchi, "Ionic liquid salt bridge based on tributyl(2-methoxyethyl)phosphonium bis(pentafluoroethane sulfonyl)amide for stable liquid junction potentials in highly diluted aqueous electrolyte solutions," Talanta., 83, 663 (2010).
4. M. Shibata, M. Yamanuki, Y. Iwamoto, S. Nomura, T. Kakiuchi, "Stability of a Ag/AgCl Reference Electrode Equipped with an Ionic Liquid Salt Bridge Composed of 1-Methyl-3-octylimidazolium Bis(trifluoromethanesulfonyl)-amide in Potentiometry of pH Standard Buffers," Anal. Sci., 26, 1203 (2010)
5. Manabu Shibata, Hideaki Sakaida, and Takashi Kakiuchi, "Determination of the Activity of Hydrogen Ions in Dilute Sulfuric Acids by Use of an Ionic Liquid Salt Bridge Sandwiched by Two Hydrogen Electrodes," Anal. Chem., 83, 164 (2011)
6. Yousuke Fujino and Takashi Kakiuchi, "Ionic liquid salt bridge based on N-alkyl-N-methylpyrrolidinium bis(pentafluoroethanesulfonyl) amide for low ionic strength aqueous solutions," J. Electroanal. Chem., 651, 61-66 (2011).
7. Takashi Kakiuchi, "Salt bridge in electroanalytical chemistry: Past, Present, and Future," J. Solid State Electrochem., (2011) DOI 10.1007/s10008-011-1373-0

チームリーダー 工藤政都（日本電子株式会社 SM 事業ユニット・副ユニット長）

Keyword

超高真空、収差補正イオン光学系、マルチターン飛行時間型質量分析、レーザー励起

タイプ プロトタイプ実証・実用化タイプ

開発課題名 超高感度極微量質量分析システムの実用化

■参画機関：大阪大学、北海道大学、九州大学

■開発期間：平成20～22年度

課題概要

コンタミネーションの影響を最小限におさえるために、「サンプル周りの環境を超高真空化するためのシステムの開発」、「空間分解能の向上を目的として、励起用一次イオン光学系に収差補正技術を応用することによってイオンプローブの微細化」、および「質量分析系とレーザー光学系を含めた部分の改良」の3項目を開発課題とし実用化を目指す。本装置は貴重な宇宙試料を世界に類のみの高精度分析可能とするのみならず、半導体等のnm領域の超微量不純物分析にも応用できる。

得られた開発成果の概要

■開発の背景／経緯

このプロジェクトに先立って実施された機器開発プログラムにおいて、集束イオンビーム装置、イオン化用レーザー装置、およびマルチターン飛行時間分解型質量分析装置の組み合わせによる高感度質量分析システムが構築され、評価が行われた。その結果、サンプルが置かれる分析室の真空度が 10^{-8} Pa程度であることによりコンタミネーションが発生して分析精度を悪くすること、励起用一次イオンビーム径が大きく極微小部の分析が難しいこと等が判明した。

本プロジェクトはこれらの結果を受け、分析室を 10^{-8} Paオーダーの超高真空に対応させることと、イオン光学系に収差補正器を搭載し、より微小部の分析が可能となるシステムを目指した。

■開発の成果

サンプルが置かれる分析室を超高真空にするために、以下のような方式を採用した。

- (1) 集束イオンビーム装置の対物レンズと収差補正器の間に絞りで仕切られた隔室を設け、その隔室を専用のターボ分子ポンプと直結し、差動排気されるようにした。
- (2) 質量分析装置は、イオンを引き込んでから集束・偏向するための光学系の一部を上記と同様に隔室で仕切った上で、ターボ分子ポンプと直結させて差動排気対応とした。
- (3) 分析室自身と、サンプルを載置するゴニオステージ、電荷中和用電子線照射装置、光学顕微鏡取付ポート、エア

ロック室等も全て超高真空仕様とした。

- (4) レーザービームは試料面上を通過した後、真空外に取り出してから終端処理をするようにし、終端部で発生する熱による脱ガスの影響がないようにした。

これらの工夫を施した装置の外観を図1に示す。この状態で分析室の真空度は 2×10^{-8} Paまで到達することが確認されている。

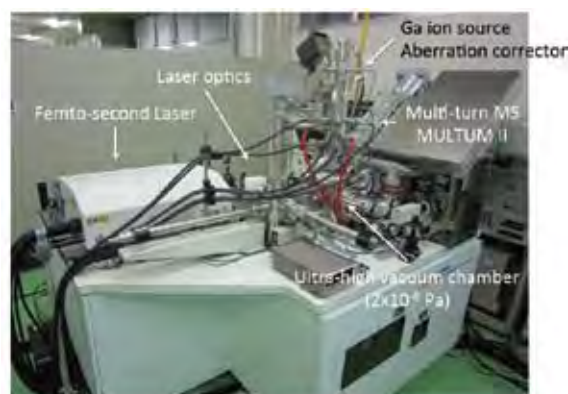


図1 装置の外観図

イオンビーム用の収差補正器としては、静電型12極子8段のものを採用し、30kVの加速電圧で10nm以下のイオンビーム径が得られ、収差補正をしない場合に比べてビーム径を3分の1程度にすることができるようになっていて、空間

分解能として3.5nmが実現可能である。図2に収差補正のON/OFFによる空間分解能の違いを示した。

質量分析系に対しては、レーザービームのパルス幅やイオンゲートの改良などにより更に高感度・高分解能化をはかっ

ている。図3にレーザービームによるポストイオン化の効果を示す。また、図4に質量分解能目標仕様 ($\Delta M/M=7500$) が達成されていることを示す質量スペクトルを示す。

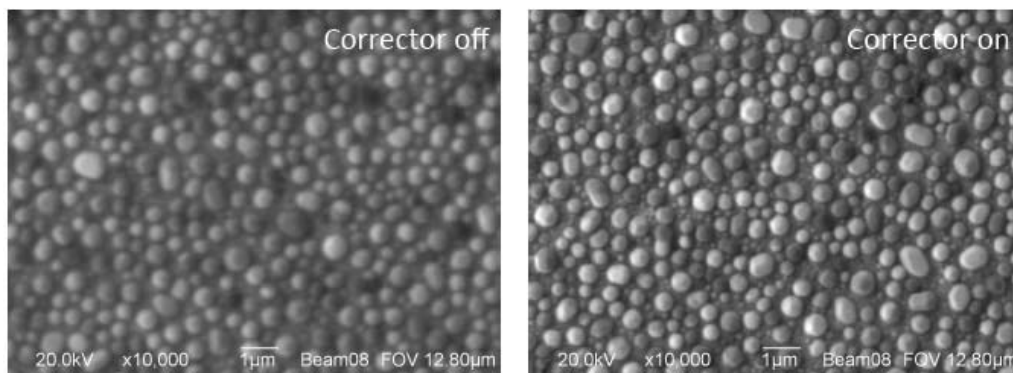


図2 収差補正のON/OFFによる空間分解能の違い
加速電圧20kV、イオンビーム電流100pA

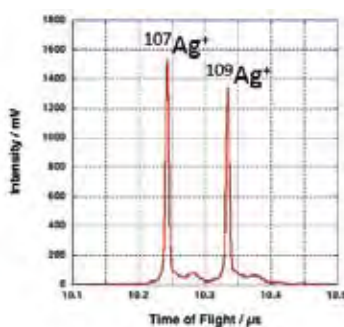
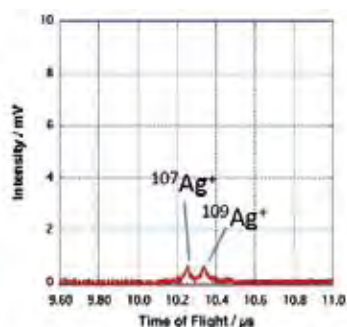


図3 レーザー照射の効果(左：照射なし、右：あり)

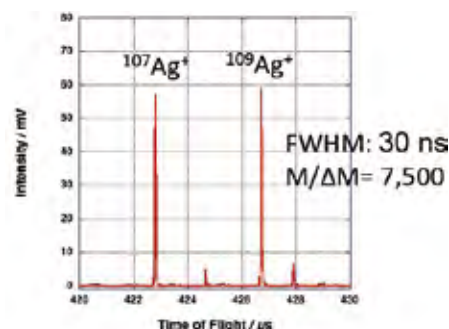


図4 質量スペクトルの一例

高速・高感度・高分解能な質量分析装置により、惑星探査サンプルの試料分析が可能に

極微量元素の超高感度分析を、ナノメートルオーダーの高い空間分解能で、しかも超高真空環境下でコンタミネーションの影響を受けずに正確に行うことができるようになる。

本装置は平成23年度から「研究成果展開事業

(先端計測分析技術・機器開発プログラム)「開発成果の活用・普及促進」に採択され、外部研究者に開放される形となっている。

現在は北海道大学に設置されており、惑星探査サンプルの同位体分析等を開始している。

上記成果の科学技術的根拠

【出願特許、意匠（出願準備中）】

1. 発明者：坂本尚義、坂口清志、・出願番号：2009-216413、・名称：集束イオンビーム装置
2. H. Yurimoto et. al., Development of Laser Ionization Mass Nanoscope (LIMAS), ALC '11 (Atomic Level Characterization 2011)
3. 糸瀬 悟 他、収差補正FIBを装備したレーザーイオン化質量分析ナノスコープ (LIMAS) の開発、日本顕微鏡学会 第67回学術講演会
4. Shingo Ebata, Morio Ishihara, Kiichiro Uchino, Satoru Itose, Miyuki Matsuya, Masato Kudo, Ken-ichi Bajo and Hisayoshi Yurimoto, Development of laser ionization mass nanoscope (LIMAS), Surface and Interface Analysis, DOI: 10.1002/sia.4857.

索引

名 前	フリガナ	成果タイトル	頁
新井 康夫	アライ ヤスオ	SOI技術を用いた超小型・高機能X線イメージングデバイスの開発	50
石原 進介	イシハラ シンスケ	四重極電磁石による電磁スピニング法を用いた粘弾性計測の要素技術開発	52
石丸 伊知郎	イシマル イチロウ	赤外分光イメージングによる生体組織分光断層像計測	10
伊東 祐博	イトウ スケヒロ	走査電子顕微鏡（SEM）のリアルタイム3D観察を可能にする	88
上田 雅人	ウエダ マサヒト	高速・高分離マルチカラムガスクロマトグラフシステム	34
植松 彰一	ウエマツ ショウイチ	高精度な二酸化炭素計測装置の開発	104
内山 聖一	ウチヤマ セイイチ	生細胞内部の温度分布を画像化できる蛍光試薬	6
鵜沼 豊	ウヌマ ユタカ	全自動2次元電気泳動装置の実用化および新規プロッティング装置の試作完了	32
遠藤 克己	エンドウ カツキ	F I B光イオン化ナノ質量イメージング装置の実用化開発	102
大塚 浩二	オオツカ コウジ	簡易操作型試料濃縮・分離デバイスによるオリゴ糖分析の高感度化	8
大林 康二	オオバヤシ コウジ	光バイオブシー診断のための立体断層画像の超高速ビデオ撮像装置	30
大森 真二	オオモリ シンジ	単一細胞のラベルフリー分析／分取を実現する誘電スペクトロサイトメーター	22
小河 潔	オガワ キヨシ	組織切片の形態観察、生体分子の分布とその同定を可能にする顕微質量分析装置	40
尾崎 幸洋	オザキ ユキヒロ	ラジカル測定用時間分解ATR-FUV分光システムの開発	70
加藤 千比呂	カトウ チヒロ	眼球の三次元デジタルコピー ― 高速三次元光断層診断 ―	42
河合 潤	カワイ ジュン	超高感度全反射蛍光X線ポータブル有害元素分析装置	66
川島 隆太	カワシマ リュウタ	超小型近赤外分光測定装置の開発	24
木戸 博	キド ヒロシ	インフルエンザウイルス感染感受性診断、ワクチン接種必要性診断 タンパクチップの開発	18
久嶋 浩之	キュウシマ ヒロユキ	新規光検出器「デジタルHPD」の開発	86
京増 幹雄	キョウマス ミキオ	SHG光顕微鏡により有機太陽電池のキャリヤライフタイム計測を実現	74
工藤 政都	クドウ マサト	超高真空環境下での高感度極微量質量分析システム	108
黒田 章夫	クロダ アキオ	アスベスト結合タンパク質 & 蛍光イメージング& 画像解析でアスベストを自動計測！	100
齊藤 準	サイトウ ヒトシ	高周波磁場検出・磁気力顕微鏡の開発	68
佐々木 真人	ササキ マコト	3次元高精度リアルタイム撮像ライダー	98
白木 央	シラキ ナカバ	従来の10倍高性能な遺伝子発現のリアルタイム測定解析システムの開発と実用化	28
竹川 暢之	タケガワ ノブユキ	大気環境中のエアロゾルの化学組成や物理特性を オンライン計測する複合分析装置	96
竹田 美和	タケダ ヨシカズ	蛍光体とLEDとを一体化した小型近赤外広帯域光源	60
竹中 久貴	タケナカ ヒサタカ	AFM探針評価試料の作製とナノ材料の高精度形状計	82
寺川 進	テラカワ ススム	LCOS-SLMによる収差補正型顕微鏡開発	20

名 前	フリガナ	成 果 タイトル	頁
門叶 冬樹	トカナイ フユキ	ガス電子増殖を用いた新型光検出器の開発	54
戸野倉 賢一	トノクラ ケンイチ	二酸化炭素の安定炭素同位体比の高精度連続計測	56
飛田 成史	トビタ セイジ	イリジウム錯体のりん光を用いて、癌などの低酸素組織をイメージングする方法を開発	14
仲井 和之	ナカイ カズユキ	吸着プロセスや機能性材料の評価を高速化する高圧吸着測定装置の開発	78
長倉 誠	ナガクラ マコト	世界最速のSNP検出装置：個別化医療の実現に向けて 廉価、迅速、正確なSNP検出を実現	38
長束 澄也	ナガツカ スミヤ	高アスペクト比X線格子を用いた位相型高感度X線医用診断機器	36
長村 俊彦	ナガムラ トシヒコ	多探針プローブ顕微鏡と多機能プローブ	90
野村 聡	ノムラ サトシ	疎水性イオン液体を用いる高精度高安定塩橋の実用化開発	106
花岡 隆昌	ハナオカ タカアキ	高次ナノ構造体-酵素複合体、及び、それを用いた迅速・高感度な農薬センサの開発 —極微量な残留農薬をその場で迅速に検出することが可能に—	12
濱田 和幸	ハマダ カズユキ	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	44
樋岡 克哉	ヒオカ カツヤ	微量試料の高感度測定を可能にする世界最小の固体NMRシステム	92
東山 尚光	ヒガシヤマ ナオミツ	次元圧縮型イメージファイバーによる携帯側ラマンイメージ装置	84
廣瀬 謙造	ヒロセ ケンゾウ	生理活性物質を特異的に認識するハイブリッド型蛍光プローブ 作製技術の開発と応用	16
房安 貴弘	フサヤス タカヒロ	GEMによる超高感度・大面積ガンマ線イメージセンサー	62
福山 博之	フクヤマ ヒロユキ	静磁場と電磁浮遊法を組み合わせた高温融体の高精度熱物性計測	76
松本 弘一	マツモト コウイチ	光周波数コムを用いた絶対位置・長さ計測装置	72
丸山 征郎	マルヤマ イクロウ	超高感度エンドトキシン測定法の確立	26
水野 敬	ミズノ タカシ	検出系冷却型 高感度-固体高分解能NMRプローブ	80
八木原 晋	ヤギハラ シン	水分子をプローブとするセメントから生体までの評価手法の開発	58
山村 和也	ヤマムラ カズヤ	中性子集光用高性能作り込みスーパーミラーデバイスの開発	64
渡辺 賢一	ワタナベ ケンイチ	熱-熱外中性子用高効率シンチレータ検出器の開発	48

キーワード索引

ア

アスベスト	100	蛍光顕微鏡	100
安定炭素同位体	56	計測装置	104
イオン液体	106	携帯型ラマンイメージング装置	84
位相	36	原子間力顕微鏡	82
一塩基多型 (SNP)	38	健全性評価	58
遺伝子発現	28	建造物	62
イメージング	6, 62	元素分析	66
医用機器	36	顕微鏡	40
イリジウム錯体	14	高圧	78
インピーダンス測定	22	高温融体	76
in vivoリアルタイム測定	28	高感度化	80
インビボイメージング	20	格子	36
インフルエンザ	18	高次ナノ構造	12
ウイルス感染感受性測定	18	高周波磁場計測	68
ウェスタンブロッティング	32	高精度	104
エアロゾル	96	酵素	12
液間電位差	106	高速時分割測定	50
SEM	88	高速分析	34
SOI	50	広帯域	60
X線	36, 62	抗体価測定	18
X線イメージング	50	高分解能磁場計測	68
X線分析	66	小型光源	60
FCS	20	固体NMR	92
塩基	106	固体高分解能NMR	80
遠紫外分光	70	個別化医療	38
エンドトキシン	26		
OCT	30		
オゾン層	98		
温室効果ガス	56		
温度	6		
オンライン試料濃縮	8		

サ

細胞	6
3次元積層化技術	50
参照電極	106
残留農薬	12
CO ₂	104
CO ₂ 固定化	78
CD計測	82
CMOSセンサ	20
時間分解ATR-FUV分光	70
磁気記録ヘッド	68
磁気力顕微鏡	68
次元圧縮型イメージファイバー	84
脂質	40
四重極電磁石	52
次世代環境影響評価	98
疾患診断	44
質量顕微鏡方法	41, 102
質量分析	44
質量分析イメージング	40
斜入射小角散乱測定	64
収差補正イオン光学系	108
収束イオンビーム	102
省エネ	34
省スペース	34
シリカ	12
迅速・高感度	12
シンチレータ	48
水素貯蔵	78
スクリーニング	12
SmartAmp	38

カ

カーボンナノチューブ探針	90
ガスクロマトグラフ	34
ガス放射線検出器	54
画像解析	100
カプトガニ	26
ガラス蛍光体	60
がん	14
眼科計測	42
環境計測	10, 98
環境分析	96
含水物質	58
カンチレバー	82
癌の診断	30
ガンマ線	62
気候変動	96
キャリヤライフタイム	74
吸着	78
共感脳	24
共焦点顕微鏡	20
近赤外線	60
空間位置計測	72
空間光変調器	20
グラム陰性菌	26
蛍光	6

3D	88	光検出器	54, 86
静磁場	76	光コム	72
生体	58	光第2次高調波発生 (SHG) 法	74
生体計測	42	光断層画像法	30
生体高透過率	60	光バイオブシー	30
生体組織分光断層像計測	10	比熱	76
生物発光	28	非破壊・非侵襲計測	58
赤外分光	10	非破壊検査	62
絶対測長	72	表面張力	76
即発γ線分析	64	微量試料測定	92
その場観察	62	フーリエ分光	10
その場検出	12	副作用	38
ゾンデ	104	複数脳	24
タ 大気汚染	96	複数人同時計測	24
大気圏影響評価	98	物性測定	78
大気浮遊粒子状物質	102	プローブキャラクタライザ	82
Talbot	36	プロテオミクス	32
単一細胞分析	22	文化財調査	62
短時間測定	84	分光イメージング	10
探針	82	分散量子ドット	60
断層映像	42	分子イメージング	16
タンパク質	32, 40	pH計測	106
タンパクチップ	18	ヘテロダイン干渉	72
中性子	48	ポイントオブケア	38
中性子集光スーパーミラー	64	放射率	76
中性子粉末回折	64	ポータブル	66
超高真空	108	ポテンショメトリー	106
超小型	24	マ マイクロチップ電気泳動	8
超微量分析	8, 66	マイクロ流路	22
低酸素	14	マルチターン飛行時間型質量分析	108
電磁スピニング法	52	マルチプローブ顕微鏡	90
電磁浮遊	76	マンモグラフィ	36
糖鎖	44	水構造	58
トレーサビリティ	72	密度	76
ナ 内視鏡	42	MEMS	34
ナノ電気伝導	90	ヤ 薬物代謝酵素	38
NIRS	24	有機太陽電池	74
二酸化炭素	104	ラ ライダー	98
2次元電気泳動	32	裸眼	88
2次元放射線検出	50	ラジカル反応	70
熱伝導率	76	ラベルフリー	22
粘弾性計測	52	リアルタイム	88
脳	40	リウマチ	36
脳機能イメージング	24	リムルステスト	26
ハ バイオアッセイ	100	リモートセンシング	98
バイオイメージング	100	りん光	14
バイオ分析	8	ルシフェラーゼ	28
バイオマーカー	44	レーザーイオン化	102, 103, 109
敗血症性ショック	26	レーザー分光	56
ハイスループット技術	16	レーザー励起	108
ハイブリッド型蛍光プローブ	16		
半導体	86		
PM _{2.5}	96		

独立行政法人

科学技術振興機構 産学基礎基盤推進部 先端計測室

〒102-0076 東京都千代田区五番町 7 K's五番町6階 Tel:03-3512-3529 Fax:03-5214-8496

E-mail:sentan@jst.go.jp <http://www.jst.go.jp/sentan/>