

産総研

National Institute of Advanced Industrial Science and Technology

TODAY

02

2006 February

Vol.6 No.2

特集

02 骨・関節の再生テクノロジー

トピックス

- 16 **スピントルクダイオード効果**
MgOバリアヤ巨大トンネル磁気抵抗素子の新しい応用

リサーチ・ホットライン

- 20 世界最高速の量子ドットレーザを開発
22 酵素連続反応による糖鎖自動合成法
24 光機能が期待される新型二酸化チタンの創製
26 創薬を変えるトランスフェクション（遺伝子導入）アレイ
28 ナノメートルの目盛りを持つ“ものさし”
30 計算機群と超広帯域光ネットワークの連携実験

パテント・インフォ

- 32 偏光有機電界発光素子 次世代ディスプレイへの利用が期待されるEL素子
33 長期安定性を持ったスイッチング素子 高分子系二次非線形光学材料

シリーズ

- 34 ナノテクノロジーの社会的影響：最終回
ナノテクノロジーのリスク評価・リスク管理

テクノ・インフラ

- 38 極微量の岩石鉱物試料の地質年代測定 精密な時間軸を入れた火山活動史の解明へ向けて
40 NMIJによる標準供給の現状（1） 計量標準の校正・試験サービスの紹介



骨・関節の再生テクノロジー

実用化へのプロセスを加速する 医学と工学の連携

産学官連携コーディネータ
守谷 哲郎

骨・関節を再生する医療技術

ここ数年、再生医療が注目を集めています。再生医療全般ということになると、臨床での治療に関する医学から細胞や組織の培養・増殖に関するバイオ技術、治療に使用する生体材料、機能再生過程でのリハビリにいたるまでの非常に広範囲な話題を含みますが、今回の特集では再生の対象を骨・関節に限定し、医学と工学の接点である「再生エンジニアリング」に焦点を当てました。

わが国では、急速に若年世代の人口が減少しており、同時に労働力不足も目立ってきています（図1）。この状況に対処するためにも、高齢者が心身の機能の衰えや障害を乗り越えて、社会で活躍で

きる環境が望まれます（図2）。骨・関節の再生エンジニアリングは最も具体的にこの要望に答えようとする技術の一つです。再生医療はいずれの課題も要素技術だけでは解決できず、さまざまな分野の研究者の協力のもとに成り立つ総合技術の典型です。いわゆる“医工連携”の体制は、研究者仲間の掛け声だけで終わることなく、ユーザーを含めた実用の世界でその実力を発揮する必要があります。

産総研での研究展開の特徴

平成17年4月に発表された産総研の「第2期研究戦略」で「精密診断及び再生医療による安全かつ効果的な医療の実現」が重要な戦略目標に掲げられていますが、

産総研の骨・関節の再生エンジニアリングの研究は、医学と工学が最もうまく協力して成果を上げている分野です。本来、工学はどちらかというと固いものを扱うのが起源となっています。人が道具を使い始めたとき、石や木を削るところから技術が発生し、工学として発展してきました。一方、医学は人を扱うわけですから、柔らかい生物学的要素を扱うのが中心、すなわち有機物が中心の学問です。ところが、骨と関節は特殊な位置を占めています。動物は個体として運動、移動するため、生物でありながら機械的原理を駆使する必要があるからです。工学分野では、材質、力学特性、可動メカニズムなど従来の材料工学や機械工学の成果をふ



図1 総人口と高齢化率の将来推計
高齢化率=65歳以上の人口/総人口。

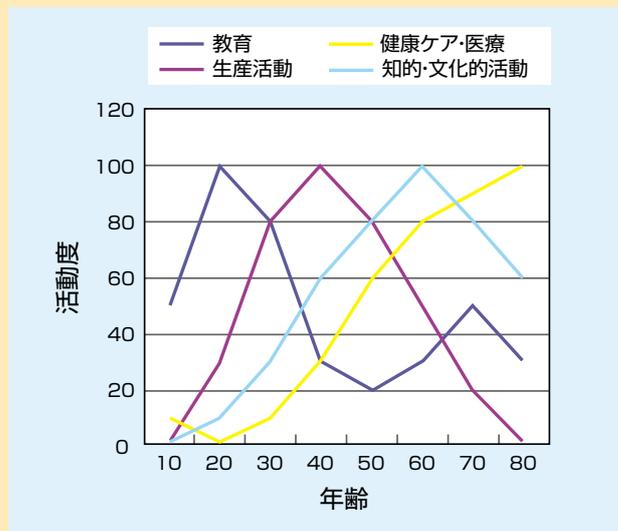


図2 生涯活動度の変動要素動態
将来、再生医療は高齢化社会の活動度を保障する健康ケア・医療の重要な要素となる。

んだんに利用できる状況にあります。一方、医学分野では、整形外科を中心にした新しい治療法に加えて、骨組織や、軟骨の再生という細胞、組織レベルでの再生医学が大きく進展してきている心強い状況があります。

こういった中で、産総研の広範な研究分野の連携体制が効率的に役立っています。産総研は、病院こそ持っていない

ものの、ライフサイエンス、ナノテクノロジー・材料・製造、情報通信、標準分野など広範な研究者をかかえており、医学系の研究者も再生エンジニアリングに積極的に参加するなど、真に融合的な研究が推進されています。加えて、文部科学省や厚生労働省の研究機関、病院などの広い連携チャンネルを持っているので、技術の実用化を臨床レベルで進める

ことができます。

今回取り上げた骨・関節再生のテーマは連携・融合の特徴を最もよく示すもので、執筆者の所属も4つの研究ユニットにわたっています。これらの研究開発テーマが、臨床応用に向けて大いに発展することを期待しています。

産総研への期待

国立身体障害者リハビリテーションセンター研究所
福祉機器開発部長 諏訪 基

今回、産総研TODAYの特集号として「骨・関節の再生テクノロジー」が出版されることをお聞きしまして、一言産総研の再生テクノロジー並びにそれを支える方々への期待を述べさせていただきます。

私どもの国立身体障害者リハビリテーションセンターは厚生労働省に属する機関で、身体に障害のある方々のQOL(生活の質)の向上並びに自立と社会参加を促進することにより障害者福祉に寄与することを目的に設立されています。障害のある方々(身体障害者手帳をお持ちの方)や身体障害者になるおそれのある方々を対象として、医師、看護師、理学療法士、作業療法士、運動療法士、言語聴覚士、視能訓練士、医療社会事業専門職、義肢装具士などが診断と治療及び医学的リハビリテーションを行っており、同時に、日常生活や仕事への復帰を目的とした訓練も実施しています。また、研究所ではリハビリテーションに関する課題を、医学、工学、行動科学、社会科学、福祉機器工学等の連携を図って研究・開発を行っています。障害のある方が社会参加をするためには、個人を取り巻く人的・物的環境や法制度など社会的環境因子にも注

目することが不可欠であります。

昨今は再生医療に関する多くの治療技術が話題になっていますが、骨・関節の再生テクノロジーはリハビリテーションに携わる我々として、大変注目している分野です。骨・関節機能の衰えは人の行動に直接影響を及ぼし生活の質を大きく変えてしまうので、高齢社会で増加する骨粗鬆症などの対策として重要になります。人体機能の再生テクノロジーは高度な研究に裏打ちされていることはもちろんですが、医学と工学の連携がいかにかうまくいくかで結果が左右されます。また、人工骨や人工関節を治療に使った医療では機能回復度合いによってリハビリの方法や予後管理が異なるので医師や工学研究者等の治療前後の協力が不可欠です。こういった良好な治療と機能回復過程を実現するためには様々な分野を含む総合技術の助けが必要ですが、産総研は非常に多くの工学分野に取り組んでいますので、その要望に応える選ばれた研究機関だと思えます。医工連携に基づいたすばらしい成果を期待すると共に、産総研との協力関係強化の機会となれば幸いです。

患者自身の間葉系幹細胞を用いた骨・軟骨の再生テクノロジー

セルエンジニアリング研究部門 組織・再生工学研究グループ

大串 始、寿 典子

健康に暮らすための要となる体の組織 骨・軟骨

わが国は、世界に類を見ない少子高齢化社会を迎え、高齢者特有の疾患による問題点が指摘されています。そうした疾患の中に、関節軟骨がしだいに変性する変形性関節症があり、高齢者の日常生活の動作を妨げる大きな要因となっています。

骨・軟骨は、体の中でも私たちが動くときの「要」になる組織です。さて、骨・軟骨の場合、障害が起こったときに、風邪が治るように自然治癒するのでしょうか。答えはノーです。骨の場合、骨折したらギプスで固定して治せるように、もともと自己修復能(自分で再生する能力)を持っていますが、複雑な骨折だと自己修復も難しく、部位によっては偽関節(骨が正常にくっつかない状態)が生じたりします。また、軟骨は自己修復能が非常に乏しく、自然には治癒しません。骨移植の従来法と再生療法についてまとめた

ものを図1に示します¹⁾。このように、骨・軟骨損傷に対する従来の治療は、人工骨や人工関節などの生体材料に置き換えたり、体内の別の部分から骨・軟骨を移植するなどの方法がとられていました。しかし、これらの方法では人工物の耐用年数を考慮する必要があったり、体の健康な部分を傷つけてしまうことになってしまいます。

成人にも幹細胞は存在する

私たちは、これらの問題点を少しでも解決するために、「再生医療」という分野で社会に貢献できるような技術開発に取り組んでいます。例えば、骨・軟骨を試験管内で再生させて、患者の体に移植するまでの過程を総合的に研究しています。再生医療は植物の栽培にたとえると、種子(幹細胞)を花壇(患者)に移植していろいろな花(組織・臓器)を咲かせる(再生させる)ということです。また、場合によっては、苗床(試験管内)に種子(幹

細胞)と肥料(分化誘導因子)をまいて苗木(たとえば細胞から作る再生培養骨)にまで育てて、その苗木を花壇(患者)に移植することも行ないます。ここ本稿では、おもに再生培養骨の作製について紹介します。

幹細胞とは、幹(みき)つまり「中心」という意味の漢字が入っているように、いろいろな組織を構成する細胞へと特殊化(分化と呼びます)していく前の状態(未分化状態)の細胞のことを指します。この幹細胞としては、受精卵から得られる胚性幹細胞(ES細胞)と骨髄中にある間葉系幹細胞(MSC)がよく知られています。これらの細胞は、適切な分化誘導因子とともに培養すると、骨や軟骨だけではなく神経や肝臓など、あらゆる組織や臓器に分化する可能性を秘めています(図2)²⁾。この未分化の幹細胞は、赤ちゃんや成長期の子供にしか存在しないと思われがちですが、私たちの研究では80歳代の患者から採取した骨髄にも存在することが分かっています³⁾。つまり、何歳になっても自分自身の骨髄を用いて、再生医療が受けられるということです。患者への臨床応用を考えたとき、倫理的に抵抗のあるES細胞に比べて、自分自身の骨髄を利用できるというのは安全性の面からも非常に意味のあることです。

骨・軟骨を試験管内で再生させる

骨髄中には確かにMSCが含まれていますが、その比率は骨髄細胞のわずか0.01~0.1%にしかすぎません。ところが再生医療には大量のMSCを必要とするので、大量の骨髄が必要になってきます。しかし、大量の骨髄を採取するのはあまりにも非現実的です。そこで私たちは、骨髄中のMSCを試験管内で分化能を保ったまま殖やすことを試み、再生医療に必要な数の細胞を培養によって確保できるよう

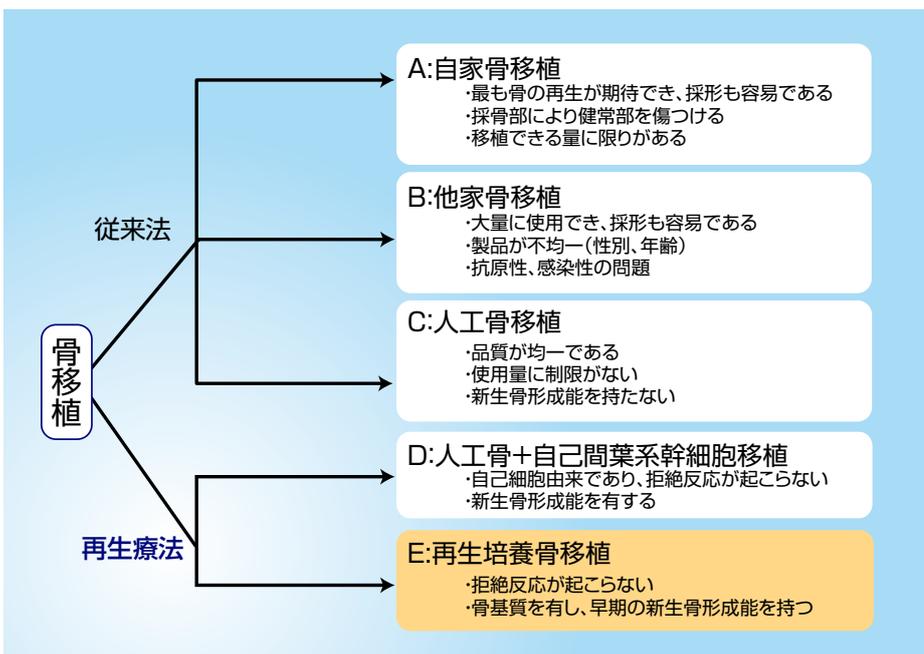


図1 骨移植における従来法と再生療法の比較

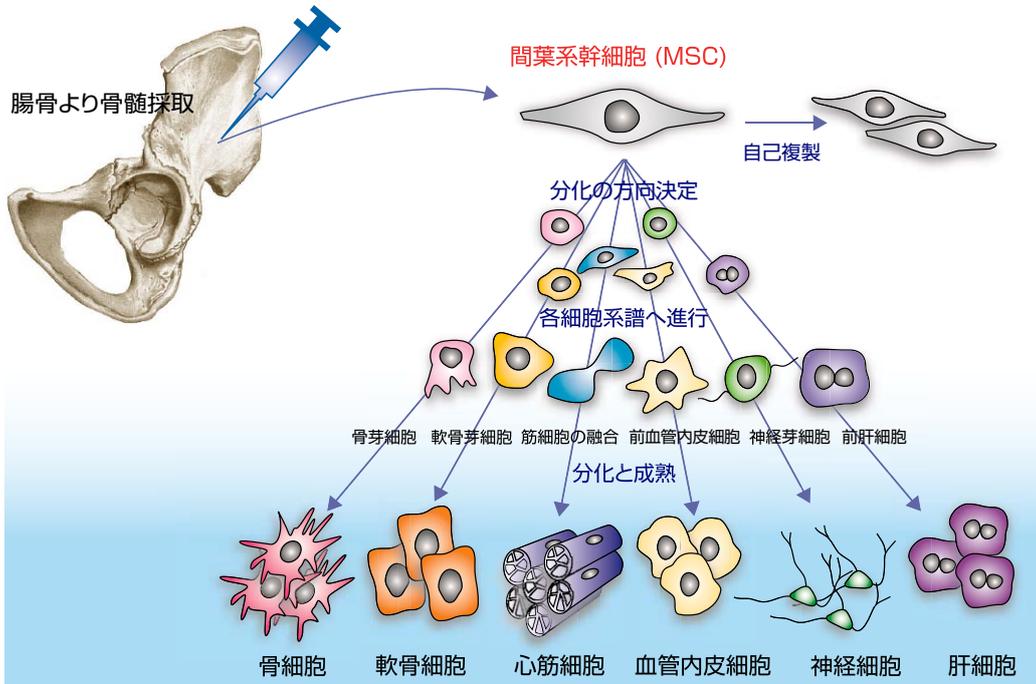


図2 MSCの分化系譜
骨髓中に含まれるMSCは適切な分化誘導因子の元で培養すると、骨・軟骨をはじめ、様々な細胞へと分化する。

になりました⁴⁾。図3aに示すようにこのMSCは培養皿上では紡錘形をしており⁵⁾、さらに分化誘導因子を加えて培養すると骨・軟骨などをつくる細胞(骨芽細胞や軟骨細胞と呼ばれる)に分化します(図3b)⁶⁾。

骨芽細胞はその分化にともなって、I型コラーゲンを生産し、アルカリホスファターゼという酵素の活性が上昇します。これは骨の分化のマーカーとして知られ

ているものです。そして骨芽細胞の周りには、リン酸カルシウムでできた骨を構成する成分、ハイドロキシアパタイトを主成分とするミネラルが沈着していきます。図3bの矢印で示したように、塊状のものがミネラルです。また、図4に示すように軟骨細胞はII型コラーゲンや、プロテオグリカンと呼ばれる糖タンパクを多く生産していることが染色により確認できます。これらのタンパクを生産す

ることで、軟骨の重要な機能である水分を大量に保持し、関節においてクッションの役割を果たしています。

このように幹細胞が特殊化された細胞へ分化し、コラーゲンなどの細胞外物質を生産することによって、試験管内で組織が形成(再生)されていきます。つまり生体外で行う(能動的な)培養操作によって、未分化の細胞から骨・軟骨組織が構築できるのです。

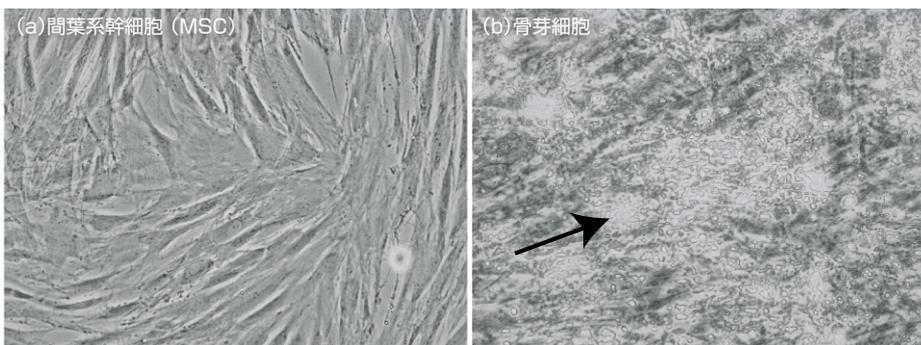


図3a 「MSCの形態」MSCはこのように紡錘形をしている。
図3b 「MSCより分化した骨芽細胞の形態」矢印は沈着したミネラルを示す。

再生した骨・軟骨を移植に適した状態にする

ここで紹介したように、試験管内で骨・軟骨を再生することはできましたが、生体に移植できる骨・軟骨に仕上げるには、生体材料と組み合わせることが必要です。なぜなら、生体は立体的な構造をしているのに対し、試験管内で細胞だけから作製された骨・軟骨組織は、そのままでは平面状の構造にしかならないからです。それでは、細胞だけで立体的な構

造を試験管内で作り上げればいいじゃないか、と思うかもしれませんが、現在の技術では細胞だけからなる立体的な構造で、なおかつ移植に使用できるような大きさと機能をもった組織を作製することはまだまだ困難です。そこで、生体内での機能や強度を補うために、細胞や生体となじみやすい生体材料を使用するわけです。

生体材料とは、体の中で使用したり、細胞やタンパク質などの生体成分と直接に接触したりするような状況で使用される材料の総称です。骨再生にはハイドロキシアパタイトやリン酸カルシウム、アルミナなどのセラミックスが、そして軟骨再生にはコラーゲンスポンジや生分解性高分子であるポリ乳酸が生体材料として使用されます。これまでの研究から多孔質のハイドロキシアパタイトやリン酸カルシウム、そしてコラーゲンスポンジなどは細胞が増殖・分化する足場として適していることが分かっています。とくに、これらの生体材料は内部に細胞が入り込める多数の細かい穴が開いているの

で、表面だけでなく内部でも細胞は組織を再生することができます。

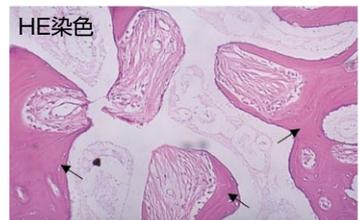
前述したように、生体材料は単独でも十分に治療効果のあるもので、実際に臨床の現場で使用されています。私たちはこれらの生体材料に細胞のもつ組織再生能力を付加し、それぞれの利点を併せ持つ移植用材料を開発し、2001年からこれまでに大学病院と共同で約60症例の応用を行ってきました。

患者自身のMSCを用いた骨・軟骨再生

私たちの研究グループは、患者に移植できる品質の細胞を培養するための施設（セルプロセッシングセンター）をもっています。この施設には空気清浄度の高い、そして無菌状態で作業ができるクリーンルームがあります(図5)。

図6は、この施設で行っている臨床応用研究の流れです。患者の骨髄と血液が大学病院からこの施設に搬送されると、まず血液から細胞培養の栄養素となる血清を分離し、細胞培養液を作ります。次に骨髄を細胞培養液でフラスコ培養する

骨分化



軟骨分化

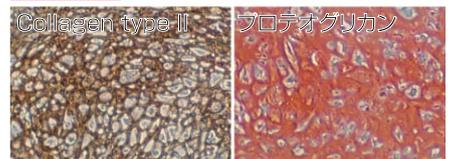


図4 生体材料上で分化誘導した骨・軟骨の組織染色像
骨組織は HE 染色により、矢印のようにピンク色に染色されます。軟骨組織では抗体染色でII型コラーゲンが褐色に染色され、サフランIN0染色でプロテオグリカンが赤く染色されます。

と、MSCが増殖してきます。骨再生の場合は、このMSCをアルミナなどの生体材料の上に播種し、骨分化誘導因子を加えた培養液中で約2週間培養します(図7a)。すると、細胞外物質をふんだんに生産した細胞と生体材料とのハイブリッド(混成物)ができあがります(再生培養骨)。この再生培養骨は試験管内で新た



図5 クリーンルーム
患者から採取した骨髄は非常に清潔な作業空間で取り扱われる。

な新生骨を誘導することが確認できます(図7b)。さらに、培養中に感染などが起こっていないことを確認してから、患者に移植します。軟骨組織を作る場合には増殖したMSCをコラーゲンが成分であるゲル状の物質に混ぜて、コラーゲンスポンジに播種します(図7c)。骨再生の場合は、試験管内でMSCを骨細胞に分化誘導させてから患者に移植しますが⁶⁾、軟骨再生の場合は、MSCの状態に移植しても十分に効果があることが確認されているため、試験管内で分化誘導せず、つまり骨髓採取してから比較的短期間で移植に用いています。

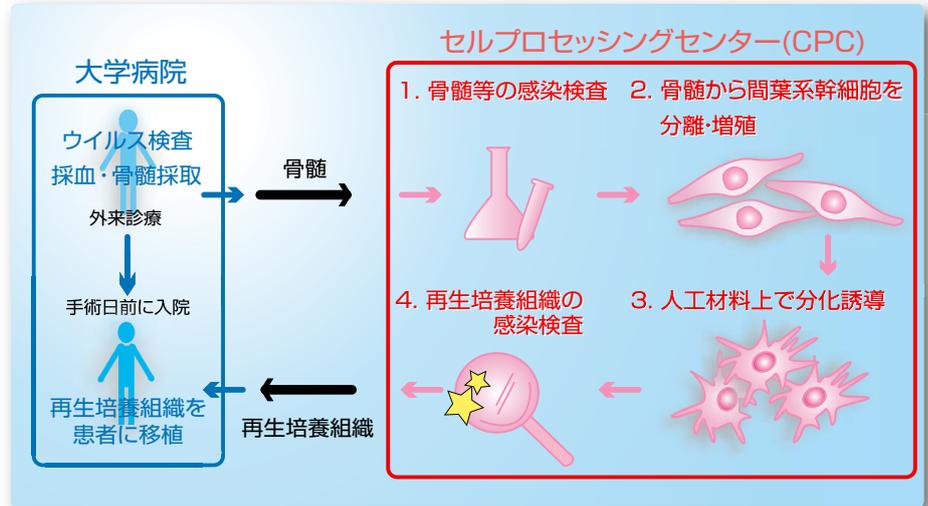


図6 大学病院と共同で進めている臨床応用研究の流れ

今後の展開

世界に先駆けた再生培養骨の移植を始めて約4年が経過しています。まだ短期の経過観察ですが、炎症反応や感染などの副作用も発生せず、非常に良好な結果を保っています。ここに紹介したように、再生医療技術によって、患者自身の組織を犠牲にすることなく、最小限の侵襲で採取された骨髓から生体の骨と同じ構造と機能をもつ骨組織が作製可能となり、種々の骨疾患の治療に用いられる時代がやってきました。また、体内での自然治癒は難しいと考えられてきた軟骨も、再生医療によって治癒する可能性ができました。

今後、MSCがもつさまざまな組織構成細胞への分化能力を利用して、骨・軟骨疾患だけでなく、幅広い組織や臓器の再生における臨床応用が期待できます。

現在、私たちが行なっている再生医療は、残念ながらどこの医療機関においても受けられる医療にはまだ成熟していません。私たちのチームでは、この再生医療を広く普及させるため、さらなる基礎研究を進めていくことはもちろん、再生医療技術の標準化をはじめ、培養や評価(系)などに用いる機器の開発を大学や企業とともに進めていくことも重要な役割と考えています。

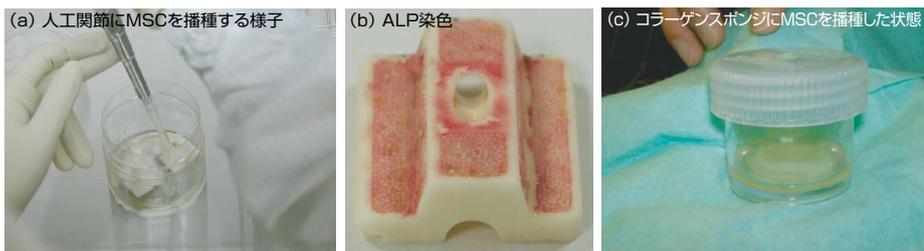


図7a アルミナ製人工関節にMSCを播種する様子
 図7b ALP染色により骨分化が確認された再生培養骨
 これは、ハイドロキシアパタイトにMSCを播種し、骨分化誘導させた再生培養骨である。赤く染色されている部位が骨としての活性を持つ部分である。
 図7c 軟骨再生のためにMSCが播種されたコラーゲンスポンジ

参考文献

- 1) Ohgushi H, Kotobuki N, Funaoka H, Machida H, Hirose M, Tanaka Y, Takakura Y. Tissue engineered ceramic artificial joint-ex vivo osteogenic differentiation of patient mesenchymal cells on total ankle joints for treatment of osteoarthritis. *Biomaterials*. 2005;26:4654-61.
- 2) Kotobuki N, Hirose M, Takakura Y, Ohgushi H. Cultured autologous human cells for hard tissue regeneration: preparation and characterization of mesenchymal stem cells from bone marrow. *Artif. Organs*. 2004;28:33-9.
- 3) Ohgushi H, Miyake J, Tateishi T. Mesenchymal stem cells and bioceramics: strategies to regenerate the skeleton. *Novartis Found Symp*. 2003;249:118-27; discussion 127-32, 170-4, 239-41.
- 4) Wakitani S, Goto T, Pineda SJ, Young RG, Mansour JM, Caplan AI, Goldberg VM. Mesenchymal cell-based repair of large, full-thickness defects of articular cartilage. *J. Bone Joint Surg. Am*. 1994 Apr;76(4):579-92.
- 5) 寿典子, 大串 始, 三宅 淳. 細胞プロセッシングセンターの実例 ~ティッシュエンジニアリング研究センター(TERC)~. *老年医学* 41 1837-1841, 2003
- 6) Ohgushi H, Caplan AI. Stem cell technology and bioceramics: from cell to gene engineering. *J. Biomed. Mater. Res*. 1999;48(6):913-27.

微小人工骨ユニットの集積による自由な人工骨の設計と製造

モザイク人工骨の提案

先進製造プロセス研究部門 生体機構プロセス研究グループ
寺岡 啓

はじめに

再生医療の台頭により、人工骨は補綴物というよりも、生命現象を積極的に享受するためのインターフェイスとして期待されるようになってきました。再生医療に込め得る人工骨として、セラミック多孔体が最も注目されています¹⁾。

多孔質人工骨の体内における理想的な作用機序は、細胞や細胞増殖因子などの生体由来因子を気孔(細孔)内部に取り込み、組織に転化させ、最終的には材料自身が消失して生体組織に置換されることです。多孔質人工骨の気孔の形状、大きさ、分布といった幾何学的要素が骨再生速度に大きく影響を与えることは広く知られているものの、一般的な多孔体中の気孔は、さまざまな幾何学的要素で構成されているため、どの要素が骨再生に寄与しているか、その因果関係は未だに明らかになっていません。また、気孔の連通性(つながり)に関する明確な製品保証はなく、ロット間のばらつきが大きいことも問題です。さらに、多孔体に限らずセラミックスは、賦形性に制限があるな

ど、一般的に使い勝手が悪いことも、実用化を阻む大きな問題です。

私たちは、これらの問題を解決するために、“モザイク人工骨”形成法という新しい製造プロセスを開発しました。このプロセスの特徴は、1)微小な人工骨ユニットを集積化することにより、人工骨を望みの形状にデザインできる、2)集積体内部に人工骨ユニット間隙からなる連通空間ネットワークを構築できる、という点にあります。このときの連通空間の形状は、用いる人工骨ユニットの形状を選択することによって、制御することが可能です。また、骨形成を促進する構造、いわゆる“骨伝導構造”を、人工骨ユニット内部に導入することにより、人工骨ユニットを確実に機能する最小単位とすることができます。例えば、1ユニットに骨伝導構造を1つ導入した場合、モザイク人工骨には“1個/ユニット体積”の骨伝導構造分布が保証されます。モザイク人工骨形成法は、人工骨の形状と骨伝導空間構造を人工的にデザインするためのプラットフォームなのです。

球状アパタイトビーズを利用したモザイク人工骨の作製

ここでは、モザイク人工骨の具体的な作製方法を紹介します。モザイク人工骨は、図1に示すように、骨伝導構造として円柱状の貫通孔(約300 μm ϕ)を有する球状の水酸アパタイトビーズ(以下、HAビーズと示します。約1mm ϕ)を、円柱状のセル(5mm ϕ \times 高さ5mm)の中に充填することにより作製します²⁾。

球は集積時に閉鎖間隙を作らないので、ビーズ間隙と粒子内部に導入した貫通孔より構成される、いわゆる“完全連通孔ネットワーク”を構築することができます。マイクロフォーカスX線CTにより見積もったこのモザイク人工骨のマクロ気孔率は47.7 \pm 1.9%でした。この完全連通孔ネットワークには、生体由来因子が容易に侵入することができるため、良好な骨形成が期待できます。また、HAビーズは注射針から比較的容易に吐出することができるため、注入療法的な手法により、モザイク人工骨を構築することも可能です。

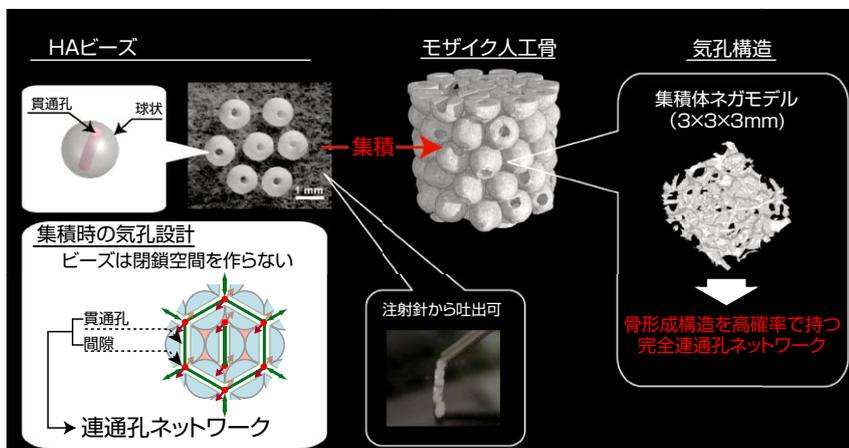


図1 球状人工骨ユニット (HA ビーズ) を利用して作製したモザイク人工骨
HAビーズは任意の形状に集積することができ、そのとき、完全連通孔ネットワークを形成する。また、1mm ϕ の HAビーズは16Gの注射針から吐出することができる。HAビーズ集積体の画像は、マイクロX線CTデータに基づく3D-CGモデルである。

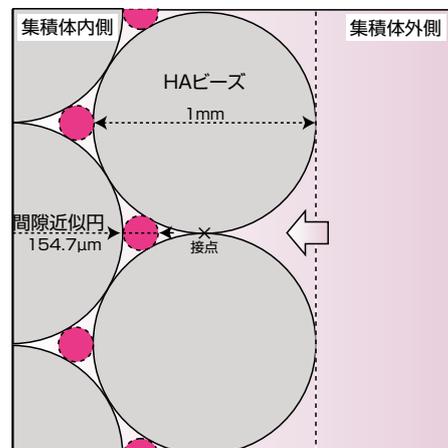


図2 直径1 mm ϕ の HA ビーズの最密充填状態の模式図

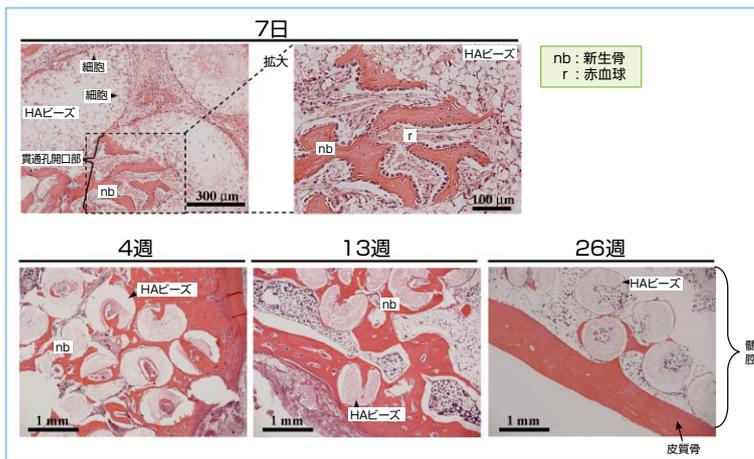


図3 貫通孔およびHAビーズ間隙の骨伝導を示す組織標本
健康雄SPFウサギ(12週齢)の脛骨近位端に形成した直径5mmφ×高さ5mmの骨欠損部位に、HAビーズを充填することにより、ビーズ間隙と貫通孔からなる完全連通孔ネットワークを形成した。HAビーズを集積体に固定することも可能である。

このモザイク人工骨においては、貫通孔に加えて、ビーズ間隙が人工骨内マクロ空間構造の設計・解釈・理解のよりどころとなります。最密充填構造のHAビーズ間隙模式図を図2に示します。HAビーズ同士の接点に向かってだんだんすぼまっていく間隙構造が、従来の人工骨にない特徴です。また、例えば、間隙を内接する円として考えると、HAビーズ直径が1mmの場合、間隙内接円の直径は154.7μmとなります。ビーズ径を変えることにより、この間隙内接円もマクロからナノスケールで調整することができます。

HAビーズ集積体を用いて動物実験を行い、その骨伝導性を調べた結果を図3に示します。ウサギ脛骨近位端埋入7日後、貫通孔内部に骨の自然治癒過程の特徴である膜性骨化と判断できる新生骨(nb)組織と血管新生を示唆する赤血球(r)が観察されました。またHAビーズ内部でも細胞の侵入が認められました(7日)。4~13週にかけては、新生骨の形成が広範囲で認められ、特に13週後の組織には、骨髄の貫入による皮質骨と髄腔の境界が形成されつつありました。

HAビーズ貫通孔径の評価

前項では直径300μmの貫通孔の骨伝導機能を確認しましたが、最適貫通孔径を

示したわけではありません。研究者の間では、200~300μmがよいとされていますが本当でしょうか？

私たちは、骨再生に最適な貫通孔サイズを決定するため、HAビーズを用いて骨伝導性能を評価する手法を検討しています。貫通孔径の異なる種々のHAビーズを用いて、モデル空間を作製し、その空間内での骨伝導性を評価するものです。具体的には、細胞懸濁液に異なるサイズの貫通孔径を有するHAビーズを浸漬し、貫通孔に取りこまれる細胞数と、その後の増殖・分化の状態から、貫通孔径と骨伝導との相関関係を調べます。

これまでのところ、貫通孔径226μmφのHAビーズを用いた場合、顕著な細胞増殖が確認できました。このビーズは、浸漬後5日目に、全サンプルの中で最も高い細胞密度(細胞数/HAビーズの表面積)を記録しました。また5日間以上培養を続けた場合、貫通孔をふさぐように細胞凝集塊が形成されました(図4)。これらの結果は、直径226μmφの貫通孔内の細胞増殖が、内壁に沿う方向だけではないことを示唆しています。例えば、貫通孔内に付着した細胞が近くのもの同士で架橋し、新たな細胞増殖の足場を提供するような増殖機序を考えることができます。

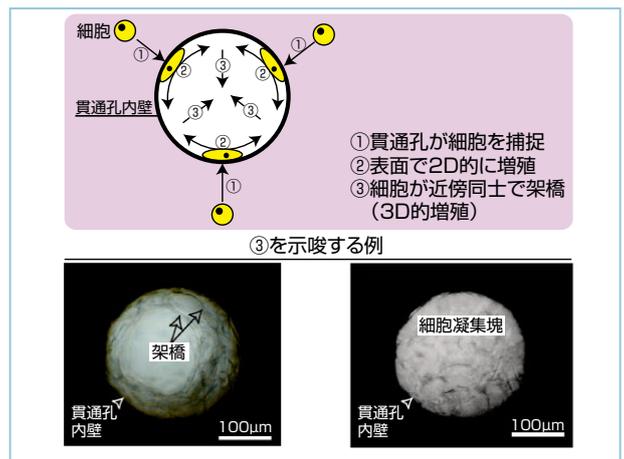


図4 貫通孔内で考えられる細胞増殖機序およびそれを示唆する貫通孔内の細胞画像

まとめ

「人工骨のユニット化」をコア・コンピタンスとした人工骨(モザイク人工骨)と周辺技術について、私たちの最近の研究を紹介しました。本製造プロセスによれば、人工骨を、あたかもブロックのごとく任意形状に作り上げること、および製造プロセス的に完全連通孔を保証することができます。また、本手法は、注入療法による人工骨形成へも応用することが可能です。さらに、人工骨ユニットを、気孔と骨伝導の相関を追求するための試金石として提案することができました。

再生医療の成立には多分野にわたる協力が必要ですが、とりわけ足場材料への不満が再生医療の臨床応用を遅らせているという見解に信憑性を感じます。今後、人工骨研究を通してそれらの不満に応えながら、材料開発による再生医療の発展を目指したいと考えています。

参考文献

- 1) C. Klein, P. Patka and W. den Hollander, Biomaterials 10, 59-62 (1989).
- 2) K. Teraoka, Y. Yokogawa and T. Kameyama, J. Ceram. Soc. Japan, 112, 863-864 (2004).

微小重力バイオリアクターで大型の3次元軟骨組織を構築

ナノテクノロジー研究部門 ナノバイオ・メディカルテクノロジーグループ

植村 壽公

新しい軟骨再生技術

変形性関節症などの関節疾患(図1)の治療法として、軟骨再生技術の確立が急がれています。しかし、生体外での細胞培養の際に生じる障害によって培養組織が壊死してしまうため、広範囲の軟骨欠損に応用できる大型の軟骨組織の再生技術はまだありません。そこで私たちは、従来の軟骨再生技術における問題点を解決し、大型の3次元軟骨組織の再生に応用するため、細胞障害の少ない微小重力環境を模倣したバイオリアクターを利用して新しい軟骨再生技術を開発しました。

地球重力の影響を回避するバイオリアクター

軟骨疾患の治療法のひとつとして期待されているのが、患者自身の骨髄に由来する間葉系幹細胞を用いて欠損した軟骨組織を再生する技術です。間葉系幹細胞は高い増殖能力と骨、軟骨、脂肪、靭帯

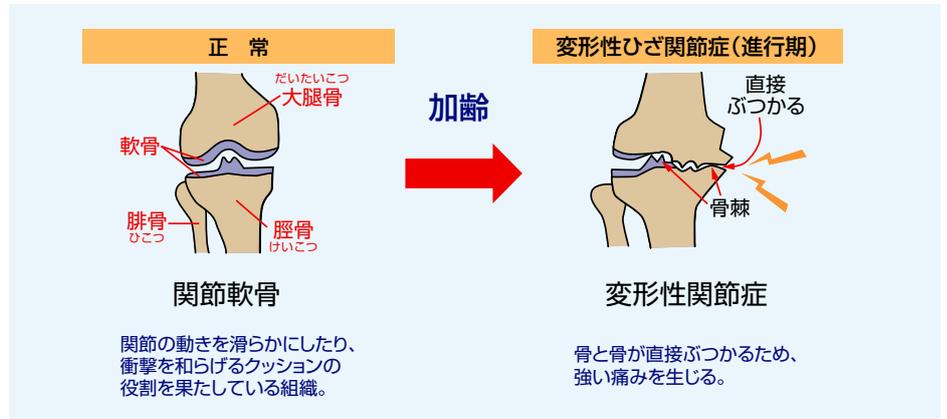


図1 関節軟骨と変形性関節症

などへの分化能を持っており、適切な分化誘導因子の存在下で3次元培養を行なうと軟骨組織へ分化します(図2)。しかし、生体外で培養を行なうと、地球の重力の影響を受けて細胞はシャーレの底に沈んでしまうため、培養組織は2次元のシート状にしかありません。また、軟骨細胞は2次的に培養すると、繊維芽細胞

様の細胞に脱分化してしまいます。そのため、人工の生体材料を使った3次元培養法や、攪拌培養などが行なわれていますが、細胞が高密度に凝縮すると培養液の組織内部への浸透が阻害されたり、攪拌によるストレスで細胞傷害を受けたりして培養組織が壊死してしまいます。このような問題点を解決する方法の

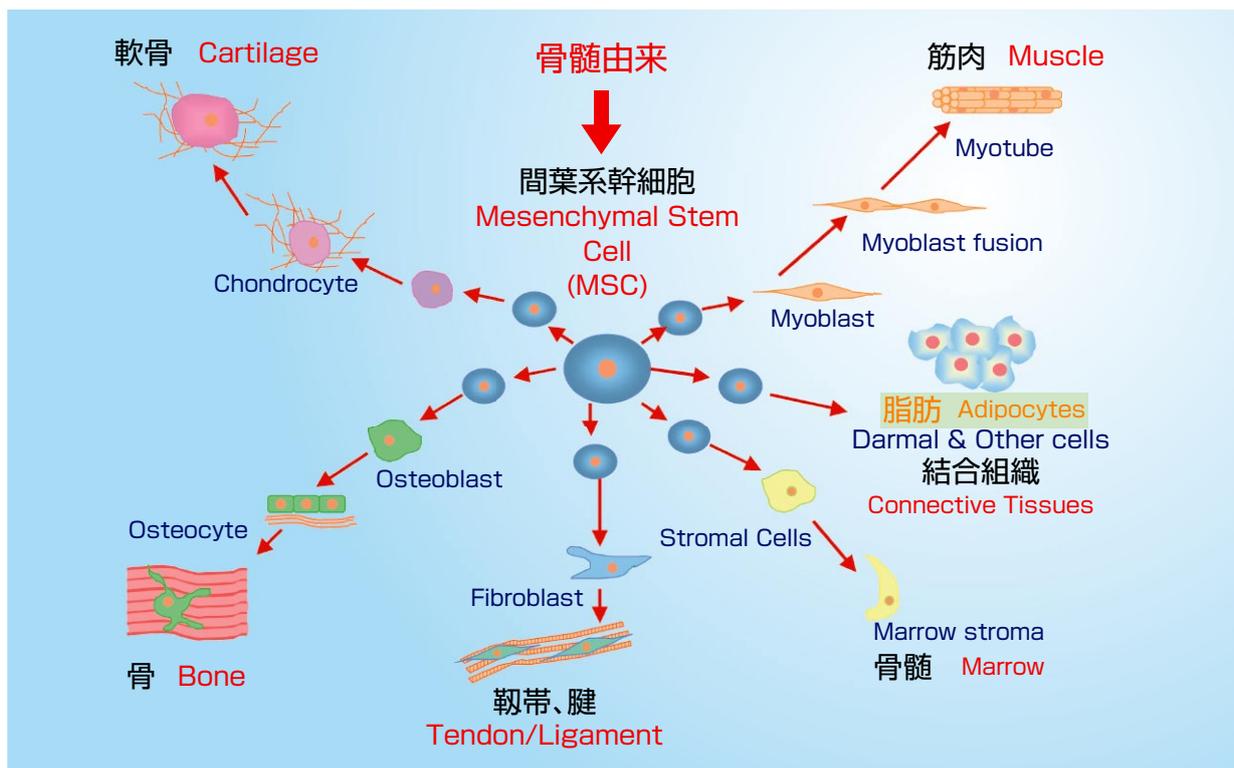


図2 間葉系幹細胞の種々の組織への分化過程

ひとつとして、無重力に近い環境、すなわち微小重力環境での3次元培養法が考えられます。この微小重力での細胞培養を実現するために開発されたのが、回転するバイオリアクター、RWV (Rotating Wall Vessel) です(図3)。RWVは、ガス交換膜を裏側に備えた円形のベッセル(容器)が回転することで、細胞に及ぼす重力の方向を絶えず変化させ、結果として時間平均すると、地上重力の100分の1という微小重力環境を模倣することができます。ベッセルが回転するので、細胞はベッセルの底に沈むことなく、培養液中にふわふわと浮いた状態で徐々に3次元の集合体を形成することになります。

大型で均質な3次元軟骨組織の形成に成功

私たちは、まずRWVバイオリアクターを用いて、ウサギの骨髄細胞から軟骨組織の構築を試みました。JWラビット(10日齢)の長骨から骨髄細胞を採取し、通常条件下で3週間培養して増殖させた後、軟骨誘導因子TGF- β などを添加した培養液中でRWVバイオリアクターによる回転培養を行いました。その結果、4週間で長径1.5cm、短径0.8cmの大型で均質な、しかも生体内の軟骨の半分から4分の1程度の強度をもつ3次元軟骨組織を形成させることに成功しました(図4)。遠心で固まりをつくっただけのペレット培養では、強度が弱く、内部が壊死した組織しか得ることができませんでした。組織切片を作製し、軟骨基質を染めるサフラニンOによる染色、軟骨に特異的なアグリカン(軟骨組織に存在する代表的な大型のケラタン硫酸/コンドロイチン硫酸プロテオグリカン)やコラーゲンIIのmRNA発現が見られることから、それが軟骨組織であることを確認しています。さらに、ウサギの膝関節全層欠損モデル

にRWVバイオリアクターで構築した軟骨様組織を移植し、その後の経過を観察しました。肉眼での所見や組織切片のサフラニンO染色、アグリカンやコラーゲンIIの発現量から見て、良好な軟骨形成と宿主(宿主)の軟骨や骨との良好な結合が確認されました。このようにウサギを用いた移植モデルでは、たいへん良い結果が得られています。

今後の方針

私たちはさまざまな形の軟骨疾患に対応するため、細胞が付着する種々の足場材料(スキャホールド)の検討を行っています。また、十分なインフォームドコンセントを行ったうえで、患者より採取した骨髄細胞からRWVバイオリアクターを用いて軟骨組織の再構築を行っており、個々の患者に応じた培養方法を検討しています。

現在、自家軟骨組織から軟骨細胞を採取、培養し、移植する方法が試みられていますが、自家軟骨を用いる限り、採取

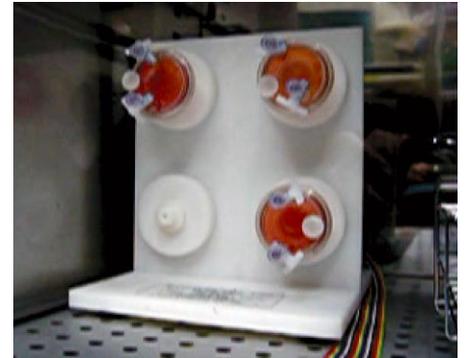


図3 RWV(Rotating Wall Vessel)バイオリアクター

できる細胞数には限界があります。また、健全な軟骨に損傷を与えることも避けられません。一方、骨髄細胞は間葉系幹細胞を含んでいるので、これを培養して増殖させ、多数の軟骨細胞を得られることが大きな長所です。大型の軟骨欠損の修復を目指して、私たちは、独立行政法人物質材料研究機構・生体材料研究センター、筑波大学整形外科、鈴鹿医療科学大学と共同研究体制を組み、臨床応用を目指した多角的な研究を進めています。

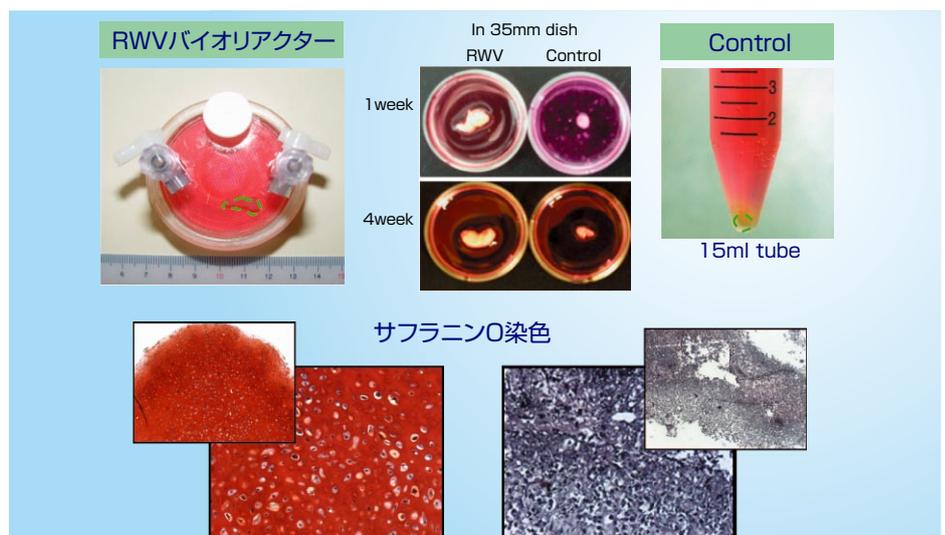


図4 上左:ウサギ骨髄細胞をRWVバイオリアクターで培養しているところ。軟骨組織が形成されている(緑の波線内)。
上右:コントロールとしての試験管内培養
上中:35mm皿中での写真観察(無染色)
下左:軟骨組織がサフラニンOによって赤く染まっている
下右:試験管内培養のものは染まらない

骨粗鬆症治療のための生体材料

人間福祉医工学研究部門 高機能生体材料グループ

伊藤敦夫

はじめに

骨粗鬆症患者はヨーロッパ、米国、日本を合わせて約7,500万人、日本だけでも約1,075万人(2000年推計)といわれています。WHOの推計によれば、骨粗鬆症が主原因である大腿骨頸部骨折(大腿骨の腰に近い部分で、細くくびれた場所の骨折)は、世界で年間約130～160万件発生しており、2025年までに600万件に増加すると予測されています。特に、平均寿命の伸びからみて、600万件のうち400万件は日本を含めたアジア地域で発生すると予測されています。

世界的にみると骨粗鬆症の治療には、カルシウム製剤、ビスフォスフォネー

ト、エストロゲン製剤、ステロイド、カルシトニン、ビタミンK₂などが現在臨床で使用されており、フッ化ナトリウム(NaF)製剤、モノリン酸フッ化ナトリウム(Na₂PO₃F)製剤が米国食品医薬品局(FDA)で審査中です。その他、ヒトの場合には、骨吸収防止、骨形成促進に効果がある因子として、マグネシウム、亜鉛、銅を挙げることができます。最近の知見によれば、閉経後10年までの女性の骨量低下はエストロゲンが関与していますが、男性高齢者および閉経後10年以上の女性高齢者の骨量減少はビタミンD、カルシウム、亜鉛や銅欠乏が関与している疑いが強くなっています。例えば、骨

粗鬆症患者に対して、カルシウム投与(1000 mg Ca/day)の他に、亜鉛(15.0 mg/day)、マンガン(5.0 mg/day)、銅(2.5 mg/day)を2年間投与した臨床研究では、カルシウムに加えてこれら微量金属を投与することが、骨密度低下を防止するのに効果的であるという結果が出ています(J. Nutr. 124: 1060-1064, 1994)。

材料自身に骨再生促進機能がある亜鉛含有リン酸カルシウム材料

私たちは生体吸収性のリン酸三カルシウム(TCP: Ca₃(PO₄)₂)に、適量の亜鉛を含有させて焼結した亜鉛徐放性リン酸三カルシウムセラミック材料(ZnTCP)を開発してきました^{1,2)}。骨代謝に関しては、亜鉛は骨芽細胞を活性化して、破骨細胞の活動を抑制するので、ZnTCPは材料自身に組織再生促進機能がある(in situ tissue regeneration)バイオマテリアルであるといえます。この材料の開発過程で、ZnTCPが骨粗鬆症の発症を予防していると思われる現象を発見しました。すなわち、ZnTCPを含むアパタイトセラミック(ZnTCP/HAP)を家兎の大腿骨骨幹部に長期間埋入して、経過を観察したところ、家兎が不動と加齢のために埋入して12週目以降には骨吸収が顕著となり、家兎の皮質骨部が擬似的な骨粗鬆状態を呈しました(骨に孔が開いている)。亜鉛非含有のTCP/HAPでは、骨とTCP/HAPが接触している界面でも同じような骨吸収が発生し、24～60週ではTCP/HAPが骨から部分的に剥離しているのが観察されました(図1上)。一方、亜鉛含有量0.316wt%のZnTCP/HAPでは、ZnTCP/HAPから遠く離れた部分では骨吸収が生じているものの、骨とZnTCP/HAPが接触している界面では骨吸収の発生が少ないという結果でした(図1下)。すなわち、ZnTCP/HAPは骨粗鬆症の症状である骨吸収を防

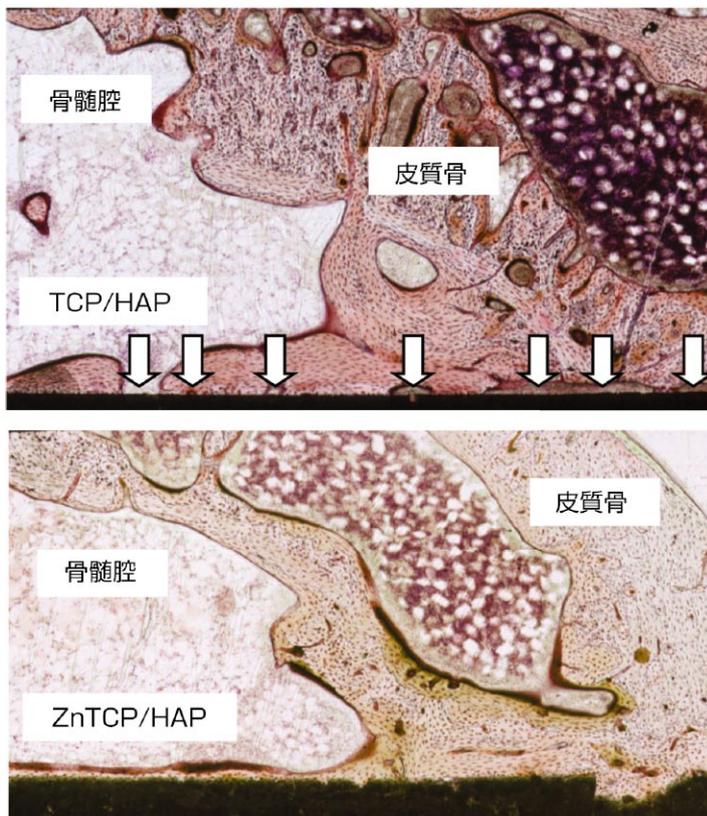


図1 TCP/HAP (Ca/P=1.60、亜鉛含有量 0wt%) (上) 及び ZnTCP/HAP ((Ca+Zn)/P=1.60、亜鉛含有量 0.316wt%) (下) を家兎大腿骨中に 24 週間埋入後の骨組織

TCP/HAPと骨の界面は骨吸収により隙間(矢印)が生じているが、ZnTCP/HAPには皮質骨が密着している。

(H. Kawamura, A. Ito et al., J. Biomed. Mater. Res., 65A, 468-474, 2003, Weily Periodicals, Inc., より転載)

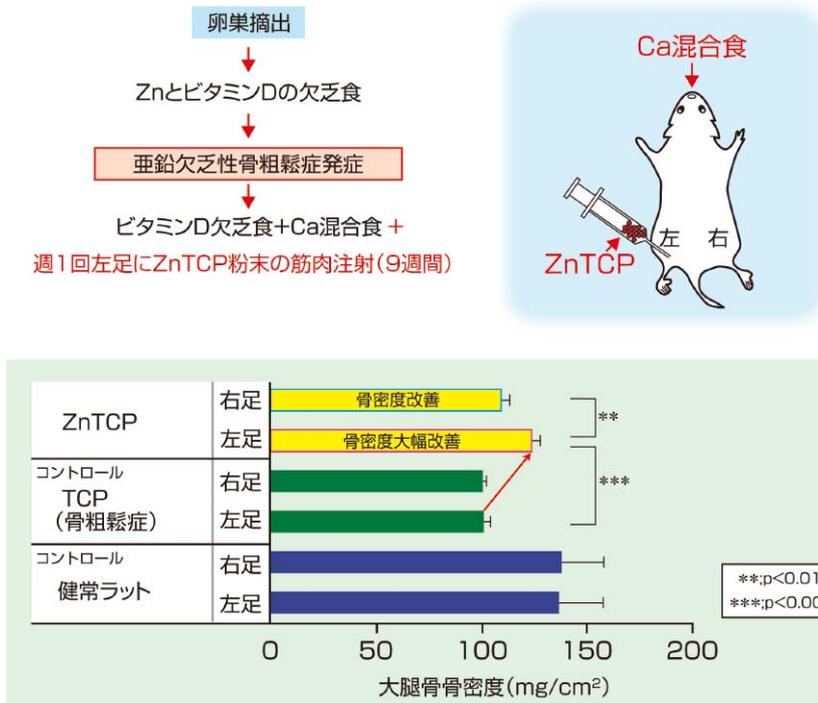


図2 ZnTCP粉末の筋肉内注射による亜鉛欠乏性骨粗鬆症改善効果
ZnTCPの亜鉛含有量は12.05wt%で、CaZn₂(PO₄)₂との混合物。(伊藤他、骨形成をコントロールする亜鉛徐放性セラミックス、バイオマテリアル、21、383-388 (2003)、日本バイオマテリアル学会、より転載)

止していることが示唆されました。

骨粗鬆症治療にむけて

上記のような結果を踏まえて、ZnTCPに骨粗鬆症治療効果があるのかどうかを確かめる実験を行いました³⁾。5週齢雌ウイスター系ラットの卵巣を摘出し、低亜鉛低ビタミンD食を与えて飼育することで亜鉛欠乏性骨粗鬆症病態にしました。その後、Ca混合食を与えながら毎週1回ZnTCP粉末(Zn含有量12.05wt%) 10mgを左足大腿骨近傍の筋肉内に注射し、9週間後に骨密度計測を行いました(神戸薬科大学大塚誠元助教授との共同研究)。この実験では骨の中にZnTCPを埋入したわけではありません。筋肉内にZnTCP粉末を注射しただけです。しかし、注射を行った側の左大腿骨骨密度が9週間後までに大きく改善しました(図2)。ZnTCP投与を受けていない側の右大腿骨骨密度は、左大腿骨骨密度に比べて、有意に低い結果となりました。ZnTCPを注射投与した大

腿部の皮膚には発赤や脱毛などの異常所見は認められず、注射したZnTCPは1週間で消えて無くなり、筋肉組織には、炎症、浸潤液、肉芽組織は認められませんでした。つまり、カルシウムの経口投与にZnTCPの筋肉内注射を組み合わせることによって、亜鉛欠乏性骨粗鬆症病態ラットの骨密度を局所的に回復できることがわかりました。この結果は、骨密度が低く骨折リスクが高い部位を局所的に骨形成促進させ、骨折を未然に防止する局所治療が可能であることを示唆しています。

なお、現在この研究は、さらに効果の高い組成物となるように、亜鉛のほかにマグネシウムとフッ素を追加し、米国保健衛生研究所(NIH)グラントプロジェクト(Project Title: Biomaterials (Mg/Zn/F-BCPs) for osteoporosis therapy; Grant Number: 1R01EB003070)として推進中です。

参考文献

- 1) Ito A., et al. "Zinc-releasing calcium phosphate for stimulating bone formation," *Materials Science and Engineering C*, 22(2002)21-25
- 2) Ito A., et al., "Zinc-containing tricalcium phosphate and related materials for promoting bone formation," *Current Applied Physics*, 5(2005)402-406
- 3) Otsuka M., et al., "Effect of controlled zinc release on bone mineral density from injectable Zn-containing β -tricalcium phosphate suspension in zinc-deficient diseased rats," *J. Biomed. Mater. Res.*, 69A(2004)552-560

インプラント産業の活性化を目指した標準化研究

人間福祉医工学研究部門 高機能生体材料グループ

岡崎 義光

医療機器の性能評価

再生医療技術との融合が期待される整形インプラントでは、力学(構造)的な安全性が長期の臨床成績に影響を与えるため、チタン材料など強度の高い金属材料が多く使用されています。使用量の増加、体重の増加といったことで使用環境が過酷になったり使用期間が長期化することにより、インプラントの破損などの不具合が増加する傾向がみられます。私たちは、材料の製造工程を含めたデザイン上の問題を中心に性能評価の方法を検討しています。

平成17年4月から「改正薬事法」が施行され、診断機器などクラスIIの医療機器の製造承認申請においては、JIS(日本工業規格)に基づく第三者認証制度が導入され、整形インプラントなどクラスIIIおよび生命の安全性に直結するクラスIVの医療機器に対しては、規格・基準に基づく審査が導入されています。その結果、製造承認の審査過程の透明化・迅速化が可能になりましたが、そこで必要になるJISをはじめとする明確な評価基準の早急な策定が求められています。

ここでは、整形インプラントに不可欠

な金属材料を中心とした標準化の動向、骨接合用品を中心とした力学的な性能評価の有効性について、最新の研究成果を紹介します。

骨接合用品の力学的性能評価技術

骨接合用品では、不具合全体において破損の占める割合が高く、力学的な性能評価が重要となります。製品に必要な力学特性としては、骨が癒合する前の治療初期の加重に耐えられる強度と剛性が重要です。使用されている素材としては、工業用純チタンとチタン合金がほとんどで、ステンレス鋼の使用は僅かです。骨プレートの力学的性能評価法を図1に示しました。骨プレートの破損は、ほとんどが骨折線に近いネジ穴からの破損であるため、材料力学的には4点曲げ試験による評価が推奨されています。骨プレートでは、骨と接する面を上にして圧縮荷重をかけ、荷重-変位曲線を測定して、図1に示した式から曲げ強度と曲げ剛性を算出します。図1には、8穴プレートが例として示してありますが、支持ローラと荷重ローラ間の距離はできるだけ広くする(2穴程度)ことが望まれます。同じ形状で

材質を変化させたチタンのストレートプレートについての4点曲げ疲労試験結果を図2に示しました。新しいチタン材料を用いた場合でも従来品とほぼ同程度の疲労強度が得られており、4点曲げ疲労試験は、新しい材料を用いた製品の耐久性評価に有用であることがわかります。同様に、CHS(Compression hip screw)、スクリュー、ネイル、髓内釘についても力学的評価を行うことができます。

規格化されている金属材料

国際標準化機構(ISO)では、外科用インプラントを中心に標準化が進められています。整形外科分野では、金属材料が多く使用されているため、チタン材料、ステンレス鋼、コバルトクロム合金について、その化学成分や強度に関する規格改定が積極的に行われています。チタン材料、コバルトクロム合金、ステンレス鋼の中では、生体適合性が最も優れたチタン材料の使用量が多く、チタン合金の中では、Ti-6Al-4V合金の使用量が多くなっています。Niを含有する合金でもNiの溶出量は少なく、整形インプラントではアレルギーなどの問題はほとんどみられません。Niを含むステンレス鋼の使用は減少しています。Co-Cr-Mo鑄造合金は、人工関節ステムや骨頭および人工膝関節の摺動部を中心に使用されています。NiとFeが添加されたCo-Cr-Ni-Mo-Fe合金は、加工性に優れワイヤー製品への使用が拡大しています。

チタン材料は、化学組成と金属組織(マイクロ構造)の違いにより、素材の耐食性、機械的性質、疲労特性が変化します。工業用純チタンでは、鉄と酸素の量を増加させるにつれて引張強度が増加し、鉄と酸素の量が最も多い工業用純チタン4種を室温で加工した冷間加工材では、チタン合金とほぼ同レベルの引張強度と破

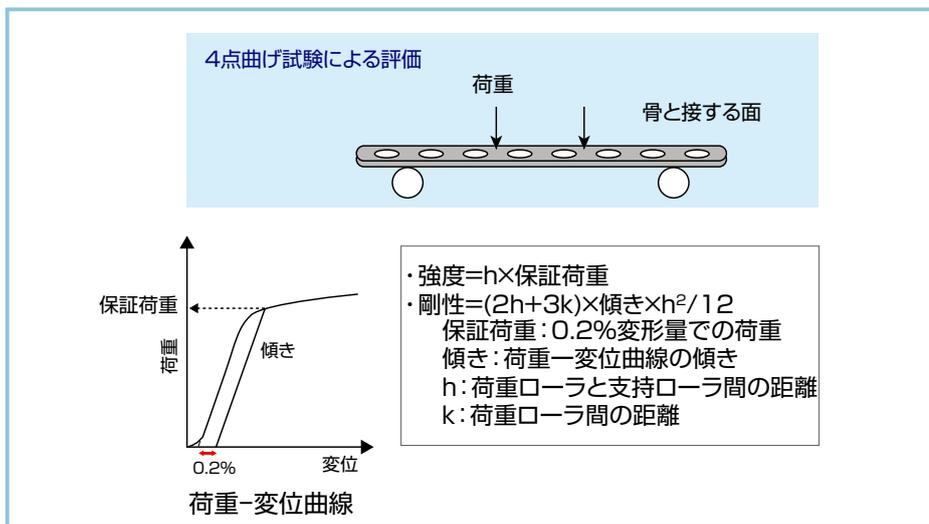


図1 骨プレートの力学的性能評価法

骨プレートは、ストレートプレート、アングルプレート、骨端プレート、その他折り曲げて使用するプレートなどがあり、材質としては工業用純チタン、チタン合金、ステンレス鋼が使われている。

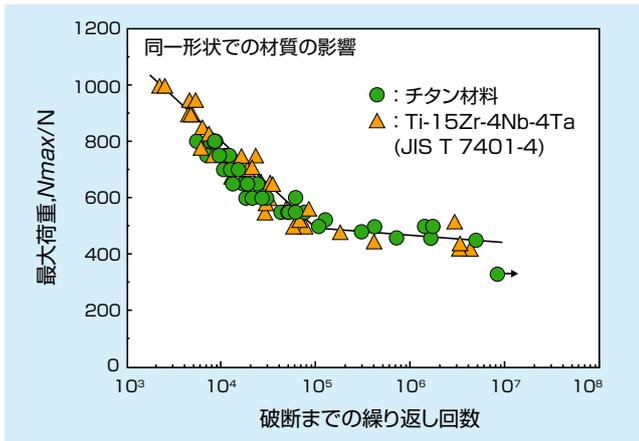


図2 ストレートプレートでの4点曲げ疲労試験結果

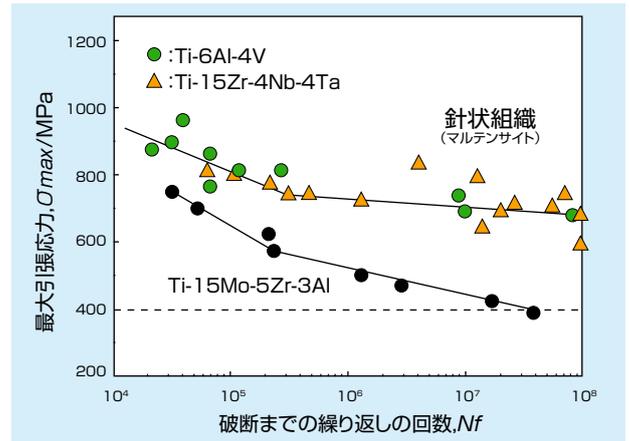


図3 チタン合金の疲労特性の比較

断伸びが実現できます。チタン合金では、引張強度800 MPa以上、伸び12%以上の合金がJISとして規格化されています。図3に示したように、Ti-6Al-4VとTi-15Zr-4Nb-4Ta合金^{1, 2)}では、単純な焼鈍処理(700℃-2 h)をすると、微細な針状(マルテンサイト)組織が得られ、高い疲労強度を示します。図3には、最大応力と破断までの繰返し回数の関係を示したS-N曲線の比較が示してありますが、10⁸回(1億回)での疲労強度は、700 MPa以上とTi-15Mo-5Zr-3Al合金の溶体化焼鈍処理材(約400 MPa)に比べてかなり高くなります。

生体適合性が優れており、耐食性を向上させる元素であるZr、Nb、Taを複合添加したTi-15Zr-4Nb-4Ta合金がインプラント用のチタン合金として日本で開発され、日本オリジナルのチタン合金としてJIS化されています。図4に示すように、

この合金の溶解方法(同一である場合を1とします)、製造プロセス、製造コスト、熱処理、加工条件などは、Ti-6Al-4V合金とほぼ同一ですが、金属イオンの溶出量がかなり少なく^{3, 4)}、また、骨組織を模擬したアパタイトセラミックスとの摩擦環境下においてもTi-6Al-4V合金に比べて耐食性が優れています⁵⁾。なお、セメントタイプのTi-6Al-4V合金製の人工関節ステムにおいて隙間腐食が報告されており、この隙間腐食の改善には、摩擦環境下でも耐食性が優れているこの合金の使用が期待されます。これは、TiにZr、Nb、Taが複合添加されると、不動態皮膜中でZrO₂、Nb₂O₅、Ta₂O₅系の酸化物を形成し、このZrO₂が不動態皮膜をより強固にするためです。今後、これらの新しい材料の使用が期待されます。

増大する標準化の役割

金属材料を例に、標準化されている材料および製品の力学的性能評価の有用性について示しました。標準化することで製造承認申請に必要な基準が明確になるとともに、デザインの変更や優れた材料を使いやすくなるのが、十分に理解していただけだと思います。国内のインプラント産業を活性化させ、将来的には日本の優れた技術を活かしてアジアを中心に輸出できる体制が確立されることを期待しています。

産総研では、産学官連携推進部門工業

標準部が中心になり、産業の国際競争力の強化を念頭に置いて、研究開発と標準化を一体的に推進するため、工業標準化ポリシーを掲げ、研究成果の着実な標準化とそれに必要な支援に努めています。また、標準化研究の推進と広報活動の拠点として、「くらしとJISセンター」を設置し、標準基盤の研究をしています。さらに、JISなどの規格の活用法を含めて、薬事審査を効率化するための道筋および判定基準を明確にするガイドラインの策定に貢献しています。日本のインプラント産業を早期に活性化するためには、JIS制定などの標準化が果たす役割は今後いっそう増大していくものと思います。

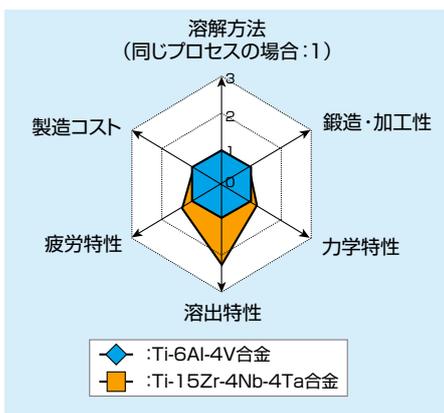


図4 チタン合金の比較

参考文献

- 1) Okazaki Y, Rao S, Ito Y, et al. Corrosion resistance, mechanical properties, corrosion fatigue strength and cytocompatibility of new Ti alloy without Al and V. *Biomaterials* 1998; 19:1197.
- 2) Okazaki Y, Gotoh E. Corrosion fatigue properties of metallic biomaterials in Eagle's medium. *Materials Transactions* 2002; 43:2949.
- 3) Okazaki Y, Gotoh E, Manabe T et al. Comparison of metal concentrations in rat tibia tissues with various metallic implants. *Biomaterials* 2005; 26:11.
- 4) Okazaki Y, Gotoh E. Comparison of metal release from various metallic biomaterials in vitro. *Biomaterials* 2005; 26:11.
- 5) Okazaki Y. Effect of friction on anodic polarization properties of metallic biomaterials. *Biomaterials* 2002; 23:2071.
- 6) Okazaki Y, Gotoh E, Nishimori M et al. Osteocompatibility of stainless steel, Co-Cr-Mo, Ti-6Al-4V and Ti-15Zr-4Nb-4Ta alloy implants in rat bone tissue. *Materials Transactions* 2005; 46:1610.

スピントルクダイオード効果

MgOバリア巨大トンネル磁気抵抗素子の新しい応用

産総研とキャノンアネルバ株式会社が開発したMgOをバリアとする巨大トンネル磁気抵抗素子がマイクロ波の整流検波作用を持つことを発見した。これまでの研究で、同素子ではスピン注入磁化反転が実現し、直接通電によって磁気書き込みのできる記録素子として磁気ランダムアクセスメモリ(MRAM)への応用が期待されている。また、非常に敏感な磁場センサともなるため、ハード磁気ディスクの読み出しヘッドへの応用研究が急ピッチで進んでいる。今回の発見は、さらにこの素子がマイクロ波を周波数選択的に検波する作用を持つことを示したもので、電子の二つの性質である電荷とスピン(磁石としての性質)を同時に使うスピントロニクス素子に新たな応用が拓けるものと期待される。

Rectification function has been observed in a CoFeB/MgO/CoFeB magnetic tunnel junction (MTJ), which shows the giant tunneling magneto-resistance effect. The junction size was about 100nm x 200nm. Applied radio frequency (RF) current exerts a spin-torque interaction on magnetization in the MTJ, and causes resonant precession of spins. The MTJ shows high resistance only for one direction of the applied RF current and yields dc voltage as a result. The output voltage would be larger than those of semiconductor diodes if critical voltage to switch magnetization is smaller than 25mV. We named this device "spin-torque diode". New applications of spin-tronics devices such as high frequency devices, are expected.

はじめに

電子はマイナスの電気を帯びており、半導体などを用いて、この電子の運動(電流)を制御することにより、情報の伝達と演算処理が可能となる。一方、電子はそれ自体が小さな磁石(スピン)であり、これを整列させることにより永久磁石がつけられ、その配列を制御することで磁気記録を行う。これら、半導体工学と磁気工学はそれぞれ別々に

発展してきたが、1988年の巨大磁気抵抗効果の発見以来、これら2つの分野を融合して新しいエレクトロニクス、即ち「スピントロニクス」を築き上げようという試みが盛んに行われている(図1)。本稿では、このような研究の中でわれわれが発見した「スピントルクダイオード効果」について紹介する。

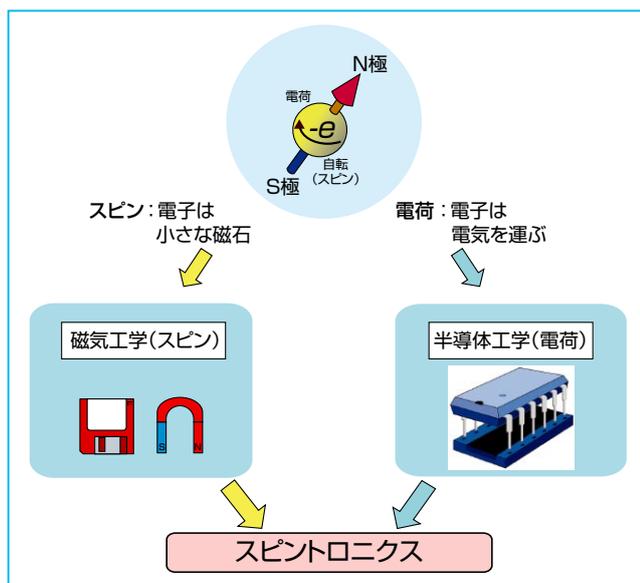


図1 スピントロニクス

電子はもともと電気を運ぶ性質(電荷)と磁石となる性質(スピン)を同時に持っている。スピントロニクスは磁気工学と半導体工学を融合し、新機能/新素子を生み出す。

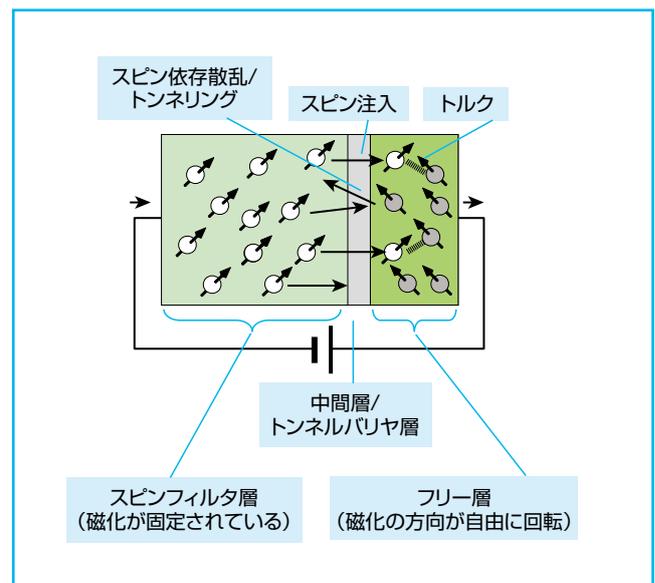


図2 スピン注入の概念

中間層(トンネルバリア層)で隔てられた強磁性層間に電流を流すと電子がそのスピンを保持したまま注入される。その結果、スピンに依存した散乱やトルクが生じる。

スピントロニクス素子の4つの機能

金属スピントロニクス素子の代表的な構造を図2に模式的に示す。Cuなどの非磁性金属やMgOなどの非磁性絶縁体を強磁性層ではさんだ構造をしている。この素子に通電すると、一方の磁化を固定した強磁性金属層（スピンフィルタ層）でスピンの向きを揃えられた伝導電子が他方の強磁性金属層（フリー層）にスピンを保存したまま注入され（スピン注入）、界面でスピン依存散乱を受けたり、また、フリー層内部で局在磁気モーメントと相互作用してトルクが生じるなどの現象を引き起こす。

この結果、これまでに金属スピントロニクス素子には、室温において3つの機能が発見されていた。即ち、①強磁性層の磁化配置によって電気抵抗が大きく変化する巨大磁気抵抗効果およびトンネル磁気抵抗効果、②強磁性層間に通電することにより磁化配置が変化するスピン注入磁化反

転、および、③電流と磁場を同時に加えたときに生じるマイクロ波のスピン注入自励発振である（図3）。

巨大磁気抵抗効果およびトンネル磁気抵抗効果は、ハード磁気ディスクや磁気RAM（MRAM）の記録の読み出しに利用される。スピン注入による磁化反転は、磁場を用いない省エネルギー型MRAMにおける記録の書き込み技術として利用される。

スピントルクダイオード効果

われわれは、これら3つの効果に加えてトンネル磁気抵抗素子には高周波電流を整流する特性、すなわちスピントルクダイオード効果があることを発見した（図3④）¹⁾。図4にスピントルクダイオード効果の測定回路および測定例を示した。図中左側の積層構造はCoFeB/MgO/CoFeBトンネル磁気抵抗素子^{2, 3)}の側面模式図である。素子の上面

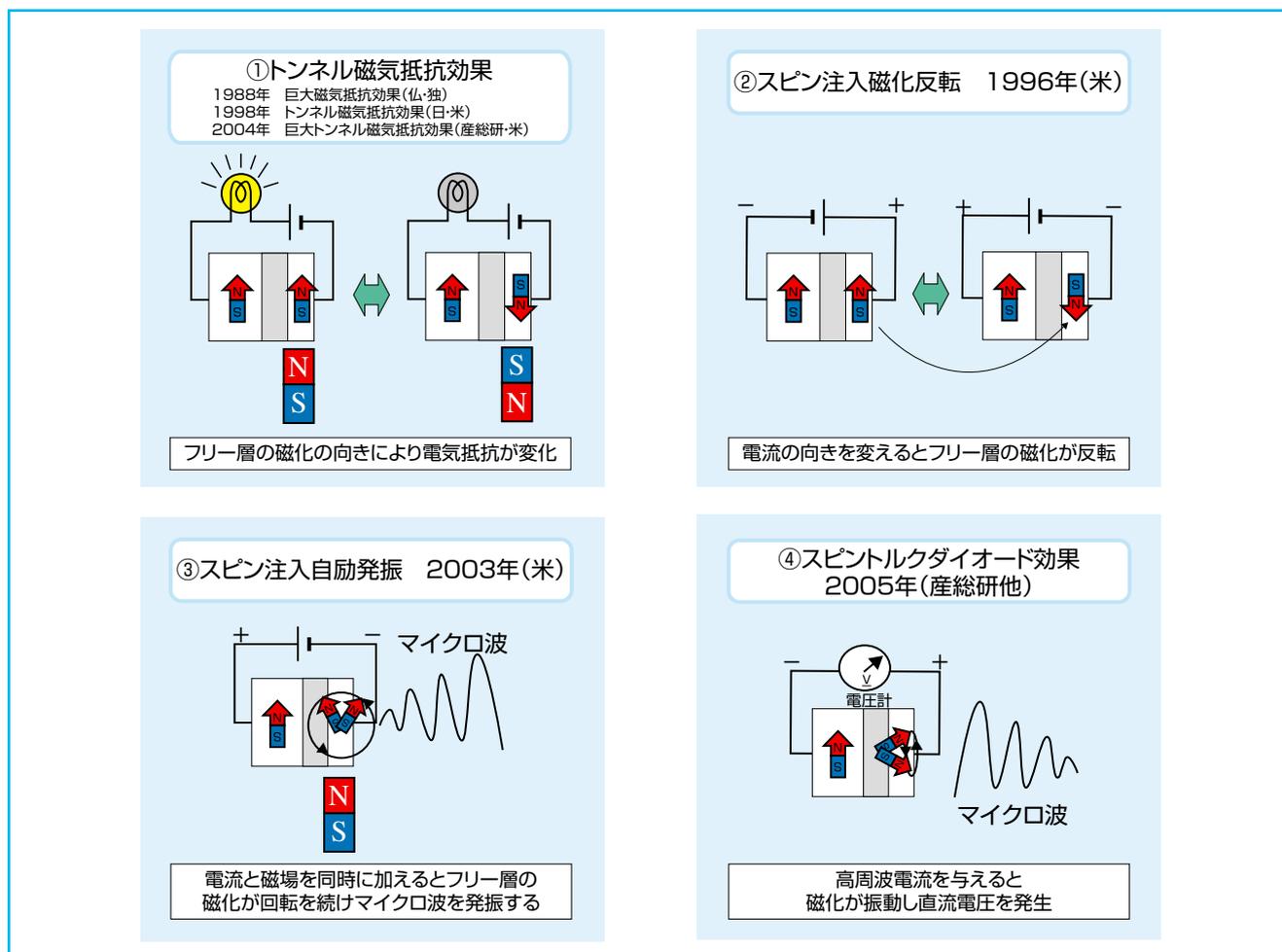


図3 強磁性金属スピントロニクス素子が示す4つの効果

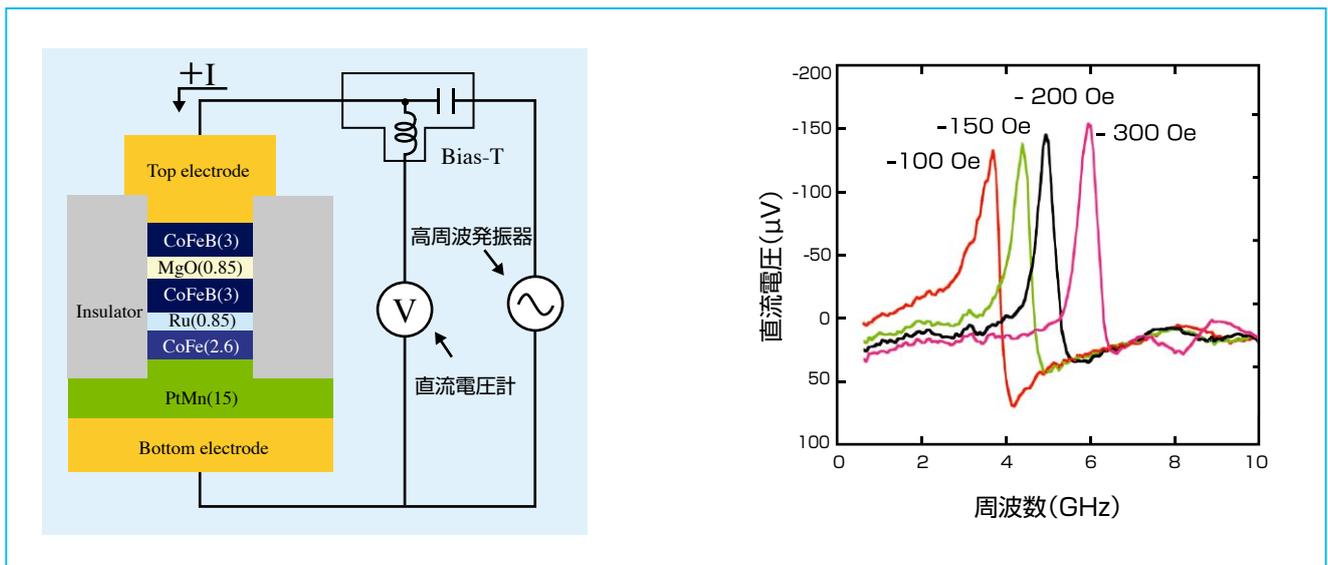


図4 スピントルクダイオード効果を測定する素子と回路（左図）、および測定信号（右図）

左図で、カッコ内の数字は膜厚（nm）を示す。測定は室温で行い、外部磁場を下部固定磁性層に30度傾けて印加した。右図中の-100 Oeなどの数字は印加した外部磁場の大きさを表す。

は約100nm × 200nmの楕円である。高周波発振器はコンデンサを通して高周波電流をトンネル磁気抵抗素子に印加し、電圧計は素子で発生した直流電圧を測定する。また電圧計に高周波電流が流れ込まないようにインダクタンスを設けた。図4右に測定結果を示した。特定の周波数の高周波電流を与えると大きな直流電圧が得られる。

図5にスピントルクダイオード効果の原理を示した。図5(A)においてスピンを伴った電子は素子の下部から上部に向かって通過する。このとき電子は下から上にスピンを伴って流れる。これをスピン流とも呼ぶ。この結果、上部のフリー磁性層の磁化は下部の固定磁性層の磁化と平行になる方向に回転し、磁気抵抗効果により素子の抵抗が小さくなる。

このため電流を流しても素子の両端に現れる電圧は正で小さい。一方、上部から下部に向かって電子が通過すると（図5(B)）、先程とは逆に上部フリー磁性層から右向きスピンが失われていくのでフリー層の磁化は、下部固定磁性層の磁化と反平行になる方向に回転する。その結果、電気抵抗が大きくなり同じ電流に対して大きな負の電圧が素子の両端に発生することになる。高周波電流を素子に流すと(A)および(B)の状態が高速で繰り返すことになる。その結果、平均的に素子両端に負の直流電圧が発生する。これが、整流作用である。

実際には素子に加わる交流電流は小さく磁化の振動も小さい。ところが高周波電流の周波数が素子のフリー磁性層

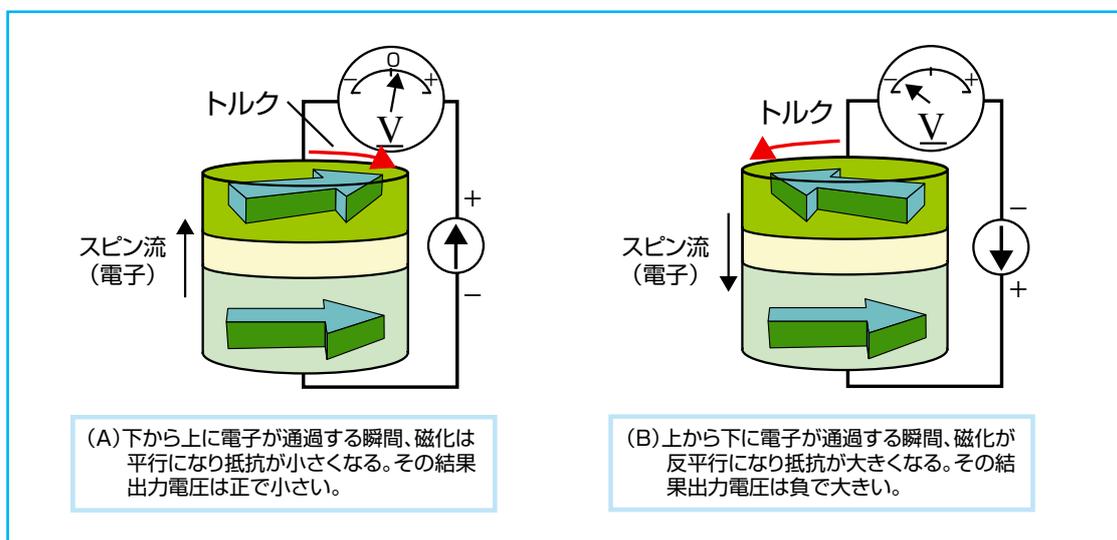


図5 スピントルクダイオード効果の原理

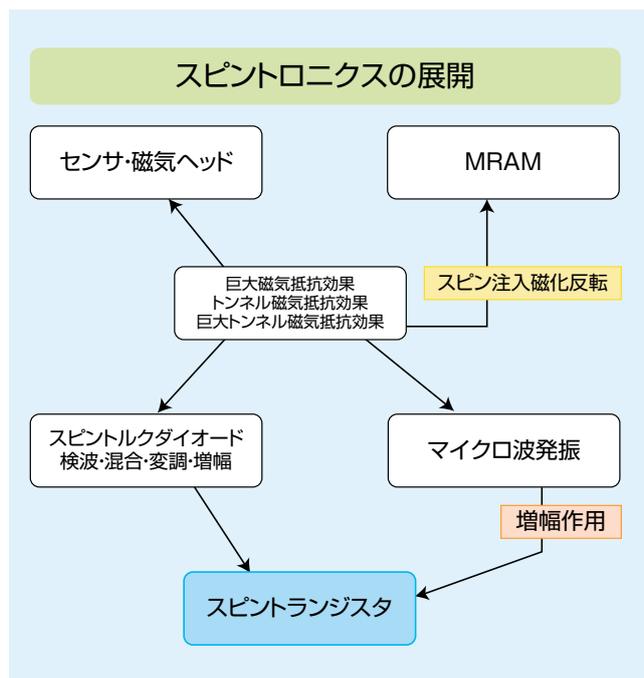


図6 スピントロニクス素子の今後展開

巨大磁気抵抗効果の発見に始まったスピントロニクス素子は、ハード磁気ディスクの読み取りセンサからMRAMさらにはマイクロ波素子へと応用の可能性を拡げている。

の磁化の固有振動数(歳差運動の周波数)と一致すると共鳴して、磁化は激しく振動し、素子の両端には大きな直流電圧が現れる。これが、図4において特定の周波数で大きな電圧が発生した理由である。即ち、スピントルクダイオード効果では高周波は周波数選択的に整流される。

素子に現れる電圧は与えた交流電圧の二乗に比例する(二乗検波)。また、整流出力電圧はスピン注入磁化反転の臨界電圧 V_c が小さいほど大きくなる。 V_c が25mVより小さくなるとスピントルクダイオードの特性は半導体ダイオードを凌駕する可能性がある。現在の V_c は約1ボルトである。

まとめと今後の展開

スピントロニクス素子の今後の展開の概念図を図6に示す。

金属スピントロニクス素子でダイオードができたことの意味は大きい。半導体の場合もそうであったように今後、3端子化ができればトランジスタ動作が期待できる。巨大磁気抵抗素子では既に高周波の発振が起きていることから、原理的には電気信号の増幅が可能と考えられる。強磁性体からできたトランジスタは原理的に増幅率と記録特性を併せ持つため「スピントランジスタ」として、その実現が期待されている。また、2端子素子には、高周波の検波の

他に、発振、混合(周波数変換)、変調、増幅などの機能が期待できる。即ち、スピントロニクスはMRAMやセンサ以外にも高周波応用など新しい応用分野を生み出す可能性がある。

今後は、本素子を使った回路の帰還位相特性(フィードバックの位相特性)を制御することにより増幅作用を実証したいと考えている。さらに、3端子化することにより世界初の室温で増幅率のあるスピントランジスタを実現したい。

関連情報

- 1) A. A. Tulapurkar, Y. Suzuki, A. Fukushima, H. Kubota, H. Maehara, K. Tsunekawa, D. D. Djayaprawira, N. Watanabe, and S. Yuasa, Nature, 438(2005)339.
- 2) S. Yuasa, A. Fukushima, T. Nagahama, K. Ando, Y. Suzuki, Jpn. J. Appl. Phys., 43 (2004) L588, and S. Yuasa, T. Nagahama, A. Fukushima, Y. Suzuki and K. Ando, Nature Mater. 3 (2004) 868.
- 3) D. D. Djayaprawira, K. Tsunekawa, M. Nagai, H. Maehara, S. Yamagata, N. Watanabe, S. Yuasa, Y. Suzuki and K. Ando, Appl. Phys. Lett., 86(2005) 092502.
- 共同研究者
元産総研・現スタンフォード大: Ashwin Tulapurkar, 産総研エレクトロニクス研究部門: 福島章雄、久保田均、湯浅新治、キヤノンアネルバ: 前原大樹、恒川孝二、David Djayaprawira、渡辺直樹

● 問い合わせ先

独立行政法人 産業技術総合研究所

エレクトロニクス研究部門 (大阪大学大学院基礎工学研究科教授)

客員研究員 鈴木 義茂

E-mail: suzuki-y@mp.es.osaka-u.ac.jp

〒 560-8531 大阪府豊中市待兼山町 1-3

世界最高速の量子ドットレーザを開発

高密度・高均一量子ドットを用いた半導体レーザの実現

われわれは、独自に開発した As_2 分子線と組成傾斜歪み緩和層を用いることで、高密度 ($1 \times 10^{11} \text{ cm}^{-2}$) かつ高均一 (発光の半値幅: 23 meV) な量子ドットを世界で初めて製造した。この量子ドットを用いることで、これまでの量子ドットレーザには必須であった特殊なレーザ構造を用いなくて、容易にレーザ動作が得られた。さらに世界最高クラスの 40 cm^{-1} を超える高い光増幅特性が可能となった。

We fabricated a five-layered 1.3- μm InAs quantum dot (QD) with a high density and uniformity of $1.0 \times 10^{11} \text{ cm}^{-2}$ and 23 meV, respectively, by employing an As_2 source and a gradient composition strain reducing layer. This five-layered QD laser with a 0.5-mm cavity length and cleaved facet emits 1.3 μm wavelength light at room temperature. Moreover, we could achieve a high modal gain of 43 cm^{-1} at 1.3 μm due to the high density and uniformity of the QDs.

光情報通信と量子ドット半導体レーザの背景

近年、通信容量の爆発的な増大にともない、中短距離での大容量光通信網の重要性が増している。中短距離の光通信用光源として、光ファイバのゼロ分散波長帯 (最適波長帯) である 1.3 μm で発光する材料が注目されている。その中でも安価な GaAs 基板を用いている InAs 量子ドット半導体レーザへの期待が高まっている。また、量子ドットレーザは高い量子効率や温度無依存特性などの今までの半導体レーザを越える優れた特性を持つことから、低コスト化や低消費電力化の実現も同時に実現できるとされている。このことから、中短距離用の通信光源としてだけでなく

光インターコネクタ分野をはじめ、いろいろな分野への普及が期待される。

しかし、従来の量子ドット構造は $2 \times 10^{10} \text{ cm}^{-2}$ ほどの少ない面密度しか製作できていなかった。このため、扱えるキャリア数が非常に少なく、十分な光増幅を得ることができなかった。光増幅が小さいためにレーザ発振には高反射膜ミラー構造や長共振器構造などの特殊構造が必要であり、通信用光源としては動作速度などの性能面に問題があった。この問題を解決する大きな光増幅を実現するために、発光に寄与する量子ドット数を向上させる高密度かつ高均一な量子ドットの出現が望まれている。

高密度・高均一な量子ドットの製造

この研究では、高密度かつ高均一な量子ドットは、 As_2 分子線が使用できる分子線エピタキシー装置を用いて高密度な微小量子ドット構造を製造し、さらに量子ドットの直後に歪み緩和層として組成傾斜型を製造することで実現した。通常の量子ドット製造では As 材料に As_4 分子線を用いているが、 As_4 分子線では、量子ドットが不均一となり、また結晶欠陥の原因となる巨大なドット

天野 建 あまの たける
takeru-amano@aist.go.jp
光技術研究部門
光電子制御デバイスグループ
(つくばセンター)

博士課程では MEMS を用いた光機能デバイスの研究に従事し、2004 年 3 月に東京工業大学博士課程を修了。同 4 月産業技術総合研究所光技術研究部門に入所。入所以降、量子ドットを用いた光デバイスの開発に従事する。世界に先駆けて高密度かつ高均一な量子ドットの開発に成功し、高密度量子ドット分野の道を切り開いた。現在は高密度量子ドットを応用した半導体レーザの研究を主に行っているが、今後は他デバイスへの応用も考えて研究を進めている。

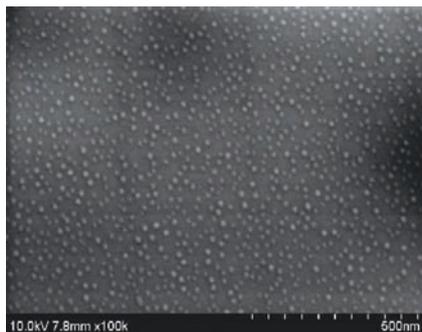


図 1 量子ドットの走査型電子顕微鏡写真

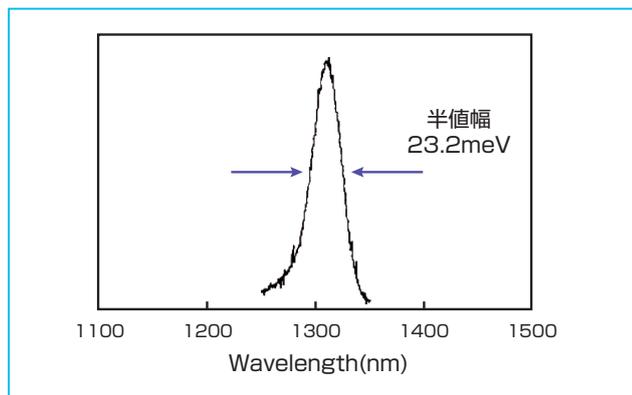


図2 量子ドットの発光スペクトル

トが発生してしまう。そこで、これを改善するため、 As_2 分子線を用いることで、欠陥ドットなしの良質で高密度 ($1 \times 10^{11} \text{ cm}^{-2}$) な量子ドットの製造が可能となった(図1)。さらに組成傾斜歪み緩和層構造を用いることで、通常歪み緩和層よりも格子定数差を少なくできることから、高品質化が期待できる。実際に組成傾斜歪み緩和層を用いることによって、高均一化による細い発光スペクトル(半値幅: 23 meV)で、かつ長波長化(1.3 μm)された高密度量子ドットの製造が可能になった(図2)。現在、高密度かつ高均一な量子ドットは他の波長帯での実現も考えられており、光通信分野だけでなく広い範囲での応用が期待できる。

高密度・高均一な量子ドットの半導体レーザへの応用

われわれは、この高密度かつ高均一な量子ドット層を5層積層したものを活性層に用いた量子ドットレーザを試作した。活性層の性能を評価するために、レーザ導波構造は最もシンプルな利得導波路構造を用いている。従来の量子ドットレーザとは異なり、高反射膜ミラーを用いず、かつ比較的短い共振器長(0.5mm)でも1.3 μm 帯でのレーザ発振が可能となった(図3)。さらに最大モード利得(光増幅)を評価した(図4)。比較

のために、量子ドット層を3層積層したレーザの結果も併せて示した。3層の積層構造では 25 cm^{-1} ほどでモード利得が飽和してしまう。しかし、5層の積層構造では 43 cm^{-1} の大きな値が飽和せずに得られた。他の研究機関で報告されている値は、12層の積層構造でも 40 cm^{-1} となっており、この研究の量子ドットレーザでは少ない積層数で大きな光増幅が得られていることがわかる。これは量子ドットが高密度かつ高均一であるためと考えられる。

今後の展開

今回、高密度かつ高均一な量子ドットの製造に成功した。また、この量子ドットを用いた半導体レーザを製作し、

大きな光増幅を実証した。高密度かつ高均一であるこの量子ドット構造を用いれば、理論的に40 GHzを超える高速直接変調動作が可能であり、大容量光通信に必要な、高速動作性能が得られると予想される。今後は高速直接変調動作を実証する。

この技術は、量子ドットレーザの高速動作を実現するためには非常に重要な技術である。これにより、量子ドットレーザの産業化が大きく促進されるであろう。安価で高性能な量子ドットレーザが実用化されれば、大きな通信速度を必要とする高画質な映像なども家庭で楽しめる時代がくるものと期待される。

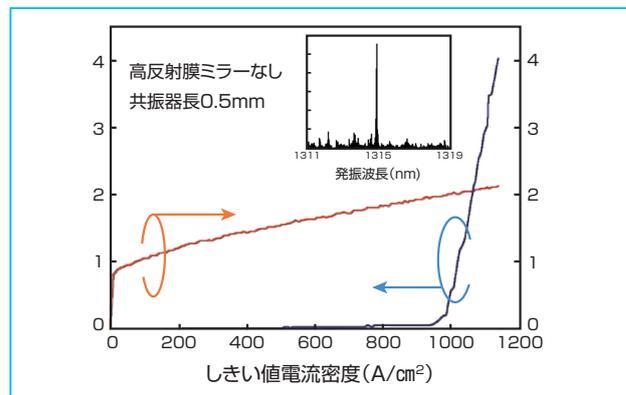


図3 量子ドットレーザの発振特性と発振波長

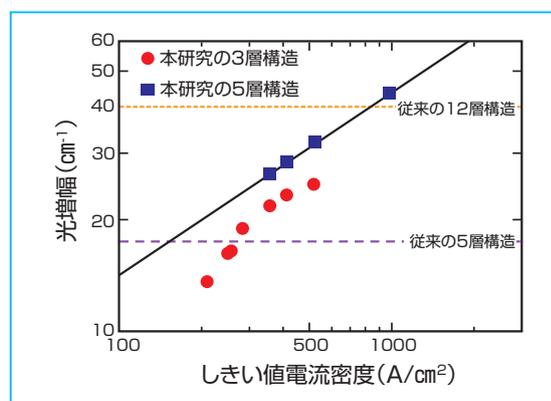


図4 大きな光増幅特性

関連情報:

- T. Amano : Japan. J. Appl. Phys. vol.44, No.12, L432-L434 (2005)

酵素連続反応による糖鎖自動合成法

糖鎖自動合成装置 Golgi™ の開発

生体内での糖鎖合成機構をヒントにして、酵素連続反応による世界初の糖鎖自動合成装置 Golgi™ の開発に成功した。この装置には、酵素固定化用の磁性体ビーズ技術や分子量分画用ろ過膜技術などが新たに導入されており、全ての工程を 36 穴あるいは 96 穴型反応用ベッセルプレート内で完了できるように設計されている。また、ペプチド自動合成装置と併用すれば、種々の生理活性糖ペプチドの平行合成などにも応用できることが実証されている。

An automated carbohydrate-synthesizer (glycoconjugate-synthesizer) “Golgi™” was developed by mimicking biosynthetic system of the Golgi apparatus in cells. The system was improved by using tailored-magnetic beads for immobilizing glycosyltransferases and fine-filter membrane system to achieve fully-automated synthesis in 36 or 96-well reaction vessel. It was demonstrated that combined use of Golgi™ with a conventional peptide-synthesizer allows for high throughput parallel synthesis of biologically important glycopeptides.

西村 紳一郎 にしむら しんいちろう (中)
tiger.nishimura@aist.go.jp

糖鎖工学研究センター
糖鎖自動合成チーム チームリーダー
(北海道大学理学研究科教授兼任)
(北海道センター)

新しい創薬基盤技術のひとつとしての糖鎖自動合成法を産学連携による実用化研究に積極的に活用して産総研発の新技術をもさらに大きく発展させたい。

清水 弘樹 しみず ひろき (右)
hiroki.shimizu@aist.go.jp

糖鎖工学研究センター
糖鎖自動合成チーム 研究員
(北海道センター)

液晶 NMR を用いた糖鎖-タンパク質間相互作用の解析、マイクロ波を用いた新規グリコシル化反応の開発など、従来の方法論では困難な生体分子間相互作用解析データの抽出法や新規な合成法を実現したい。

比能 洋 ひのう ひろし (左)
h.hinou@aist.go.jp

糖鎖工学研究センター
糖鎖自動合成チーム 研究員
(北海道センター)

自動合成技術を駆使して糖鎖を中心とした生体機能探索プローブの分子設計とその効率的合成法への展開を進めたい。

生合成機構をヒントとした糖鎖自動合成技術の開発

核酸、ペプチドに続く第3の生体鎖として糖鎖が注目されている。われわれは、図1に示した生体内における糖タンパク質の生合成プロセスを参考に、糖鎖の自動合成法を開発した。

われわれは、①糖鎖はまずランダムコイル型のタンパク質に導入されること、②糖転移酵素は細胞内のゴルジ膜表面に高密度に分布して機能していること、に着目し、これで糖タンパク質の生合成を再現するために、(a)糖転移

酵素の大量発現と固定化技術、(b)特異的な操作が可能な多官能性リンカーや機能性高分子担体などの開発を進めてきた。その結果、糖転移反応に必要な3成分(酵素、受容体基質、供与体基質)をそれぞれ、不溶性担体支持成分、可溶性高分子成分、低分子成分に分けて取り扱うことが可能となり、分離の大幅な簡素化と受容体基質の集積効果による高い反応効率を実現した。

プロトタイプから製品化まで

2001年7月、実用化への第一歩とし

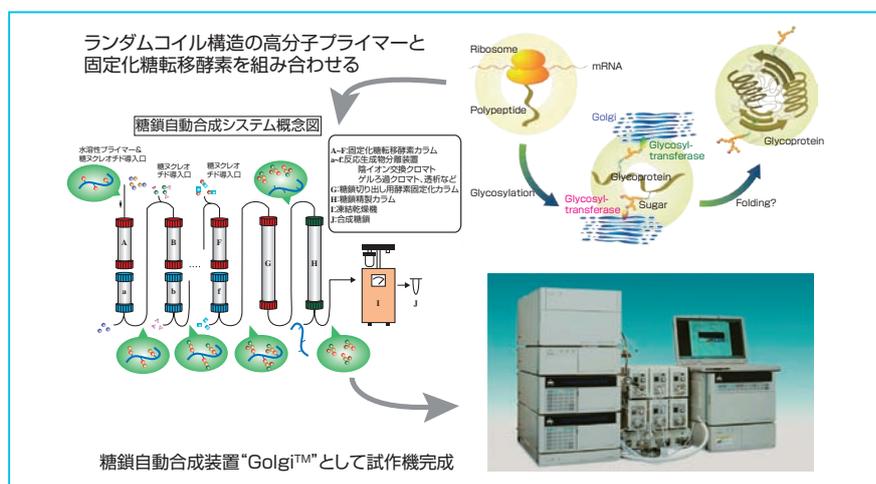


図1 生合成の仕組みを模倣した糖鎖合成法





図2 平成17年9月に完成した製品版“Golgi™”

て自動合成装置Golgi™ 1号機¹⁾(図1右下)を試作し、実際に糖鎖合成の完全自動化が可能であることを検証した。この1号機以降、反応液の流路、目的物の分離・精製法、糖転移酵素の利用法などを改良した結果、2005年9月には、図2の“Golgi™4号機”を完成・発表²⁾した。この“Golgi™”では、磁性体ナノビーズに固定化された酵素と遊離型酵素の両方を必要に応じて使用することができ、汎用性に富んだシステムになっている。なお、この装置は(株)日立ハイテクノロジーズから受注生産により販売されている。

創薬研究には複合糖質合成が必須

この装置の特徴は、糖鎖だけでなく糖鎖以外の物質と結合した多様な“複合糖質”の合成にも対応している点である。糖鎖に関連した医薬品開発が期待されているが、それらの創薬研究を加速するためには糖脂質や糖ペプチドなどの多様なリード化合物ライブラリーを構築する必要がある。例えば、糖脂質の合成では、脂質の疎水性によるプライマーの凝集を防ぐための糖脂質合成用プライマーを開発した。このプライマーを用いて、構造の均一な天然ガングリオシドとその誘導体を得ることができた(図3)。³⁾一方、糖ペプチ

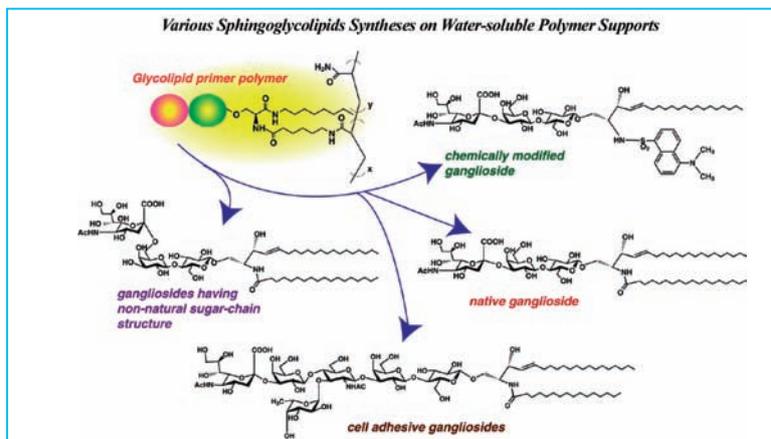


図3 糖脂質合成システム

ド合成では、小さな糖残基をもつ糖アミノ酸誘導体を用いてペプチド合成を行うことにより、ペプチド配列、糖鎖配列、糖鎖導入位置をそれぞれ独立に制御できるようにした(図4)。すでに、この糖ペプチド合成システムを利用して、短時間で300種以上のムチン型糖ペプチドライブラリーの作成^{4, 5)}に成功している。

今後の展望

近年、極微量の糖鎖試料でもその

構造や機能の解析研究が可能となりつつあるが、実際には、多様な複合糖質合成を実現できる汎用性のある技術が糖鎖機能の解明とその応用において重要と考えられる。糖鎖自動合成装置“Golgi™”は、高速自動合成が可能であり、糖鎖に限らず糖脂質や糖ペプチド・糖タンパク質などの多様な複合糖質合成にも柔軟に対応できるため、今後、次世代バイオ医薬品開発や診断用バイオマーカー探索などの実用化研究の推進に結びつくことを期待している。

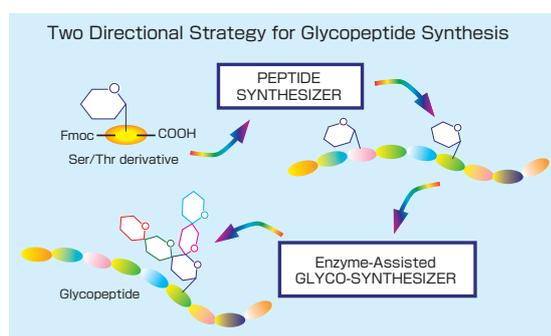


図4 糖ペプチド合成システム

関連情報：

- 共同研究者：清水和美、松下隆彦（糖鎖自動合成チーム）、山田久里子、麓呂高、大藪巨樹、岩田一道、太田尚志（バイオテクノロジー開発技術研究組合）
- 1) 日経バイオテック、2001年7月16日号
- 2) 毎日新聞、2005年9月27日
- 3) K. Yamada et al.: J. Am. Chem. Soc., Vol. 119, No. 43, 10555-10556 (1997)
- 4) M Fumoto et al.: Angew. Chem. Int. Ed., Vol. 44, No. 17, 2534-2537 (2005)
- 5) M Fumoto et al.: J. Am. Chem. Soc., Vol. 127, No. 33, 11804-11818 (2005)

光機能が期待される新型二酸化チタンの創製

インターグロース構造による電子状態制御

ルチル型やアナターゼ型二酸化チタン TiO_2 とは異なる結晶構造と電子構造をもつ新型二酸化チタンを創製した。この材料の特徴は、ラムステライト型の部分構造とルチル型の部分構造が交互に積層したインターグロース構造を有し、かつこの両者の部分構造の割合を任意に制御可能なことである。本研究成果により、二酸化チタンの電子状態制御が可能となり、光触媒など新規光機能材料への可能性が大いに期待される。

Titanium dioxide with a new crystal structure was synthesized upon heating the ramsdellite-type TiO_2 . This form has an intergrowth structure between the rutile- and ramsdellite-type ones. The band gap can be controlled from 3.34 eV to 3.00 eV upon heating, accompanying a continuous structural change. As the electronic structures can be controlled by the heating temperatures, the new TiO_2 will be expected as candidate photofunctional materials.

二酸化チタン

二酸化チタンは顔料、食品や医薬品の添加剤などとしても多用される工業的に重要な材料であり、近年、有機物を分解する光触媒として非常に注目されている。現在使用されている二酸化チタンは、ルチル型もしくはアナターゼ型の結晶構造をもつものが多いが、

それらの混合物や、一部を他の元素に置き換えたものを用いて、さらなる応用分野が開発されている。我々は、アルカリ遷移金属酸化物を中心とした機能性無機酸化物に関する研究を進めてきたが、今回、出発原料であるラムステライト型二酸化チタン TiO_2 (R) を $150^\circ\text{C} \sim 400^\circ\text{C}$ で熱処理を行うことに

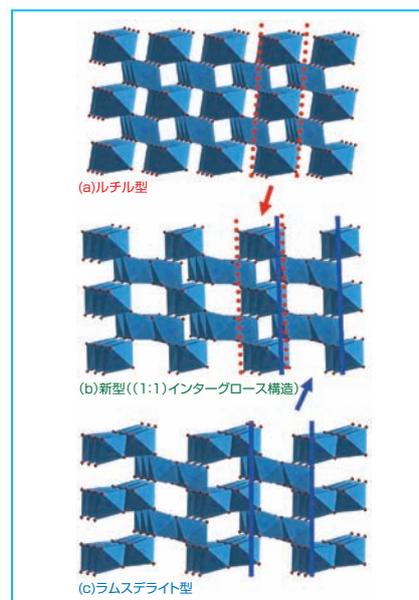


図1 ルチル型二酸化チタン (a)、新型二酸化チタン (b)、ラムステライト型二酸化チタン (c) の結晶構造

ここで新型二酸化チタン (b) は、ルチル型とラムステライト型それぞれの割合が 1 : 1 の場合についてのインターグロース構造を示した。

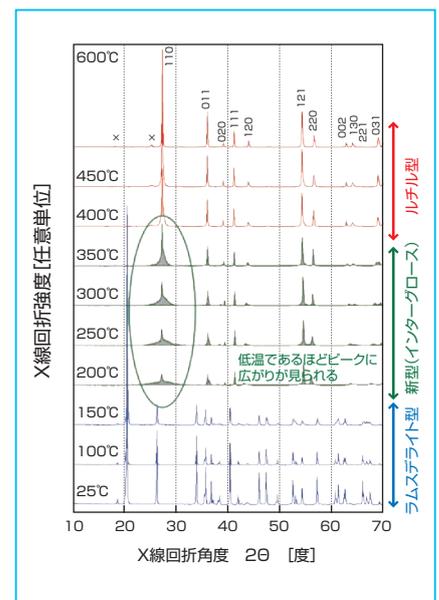


図2 ラムステライト型二酸化チタン、新型二酸化チタン、ルチル型二酸化チタン粉末試料の粉末 X 線回折図形

新型二酸化チタンの図形から、加熱処理温度が低いほど、ピークプロファイルが広がっている様子が見られる。

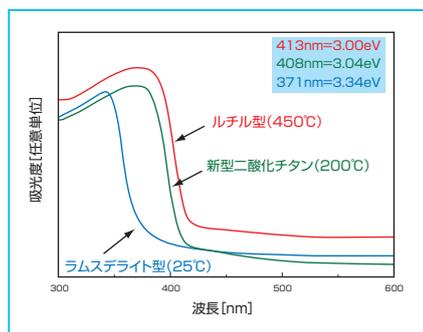


図3 ラムスデライト型、ルチル型及び新型二酸化チタン粉末試料の吸収スペクトル測定結果
バンドギャップ値はそれぞれラムスデライト型: 3.34eV, 新型二酸化チタン: 3.04eV, ルチル型 3.00eVである。

よって、新たな結晶構造を有する二酸化チタンの創製と製造方法の確立に成功した。この新型構造は、 TiO_6 の八面体が稜共有して2列つながったラムスデライト型の部分構造と、1列からなるルチル型の部分構造が交互に積層したインターグロース構造を持ち、しかもこの両者の部分構造の割合を任意に制御できることが大きな特徴である(図1)。

新型二酸化チタンの作製

出発原料は、ラムスデライト型 $Li_{0.5}TiO_2$ を化学酸化によりリチウム脱離処理して得られるラムスデライト型二酸化チタン TiO_2 (R) である。次に、この白色粉末を、空气中25℃~600℃の温度範囲で1時間精密に加熱処理して粉末試料を作製した。加熱処理後の室温における粉末X線回折データを図2に示す。熱処理温度の上昇に伴って、200℃付近からインターグロース構造を有する新型二酸化チタンが生成し、さらに温度を上げると約400℃でルチル型二酸化チタンに構造が変化した。新型二酸化チタンのX線回折ピークはルチル型と類似しているが、ピークプロファイルが広がっていることで区別できる。また、ラムスデライト型二酸化チタンから新型二酸化チタン及びル

チル型二酸化チタンへの構造変化が連続的であることも明らかとなった。

二酸化チタンの光特性

上記3種類の二酸化チタンについて、光機能において重要となるバンドギャップ E_g を決定するために、300nmから600nmの可視紫外吸収スペクトルを測定した。得られた結果(図3)より、ラムスデライト型二酸化チタンから、新型二酸化チタン及びルチル型二酸化チタンへの吸収スペクトル変化も連続的に起こることが明らかとなった。さらに単結晶X線回折法から得られた結晶構造を初期パラメータとして(図4)ラムスデライト型および、ルチル型二酸化チタンの電子状態を計算したところ(図5)、 E_g の値は、絶対値としては若干過小であるが、定性的に実験結果

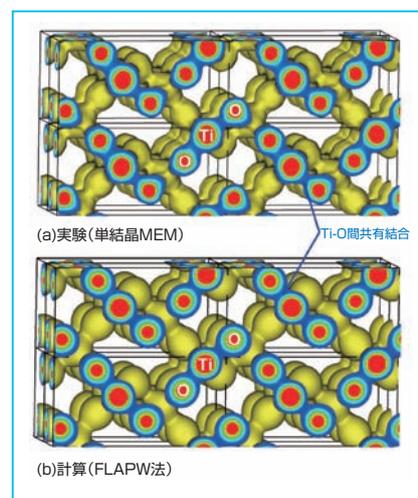


図4 最大エントロピー法(実験)及び第一原理計算法(計算)により得られたラムスデライト型二酸化チタンの三次元電子密度分布

とよく整合しており、ラムスデライト型二酸化チタンのバンドギャップが他の結晶構造の二酸化チタンより大きいことが明らかとなった。ただし新型二酸化チタンにおけるインターグロース構造の電子状態を計算する上では、結晶構造の詳細を明らかにすることが重要であり、現在鋭意研究中である。

今後の展開

今回紹介した新型二酸化チタンは、出発原料や熱処理温度を変化させることにより結晶構造や電子構造、さらには光触媒などの光機能性を広範に制御できることが期待される。これらの制御変数が結晶構造や電子構造、光物性等に及ぼす影響を詳細に検討し、新規光機能材料の開発に展開していきたい。

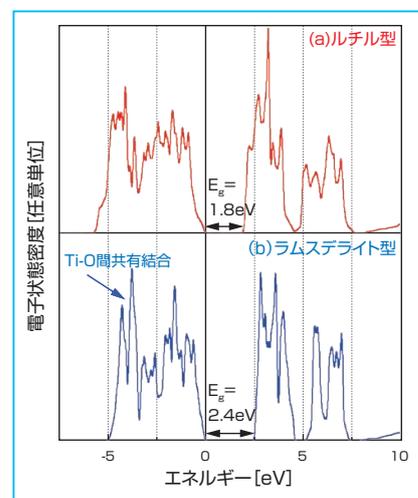


図5 第一原理計算により得られたルチル型(a)、ラムスデライト型(b)二酸化チタンの電子状態密度

関連情報:

- 共同研究者: 木嶋倫人、秋本順二 (先進製造プロセス研究部門)
- 特願 2005-329774 「新型二酸化チタン及びその製造方法」(高橋靖彦、木嶋倫人、秋本順二)
- Y. Takahashi, N. Kijima and J. Akimoto: Chem. Mater., (in press (2006))
- AIST Today: Vol.3, No.7, p.14 (2003)
- Computer program VENUS System: <http://homepage.mac.com/fujiiozumi/>
- Computer program Wien2k: <http://www.wien2k.at/>

創薬を変えるトランスフェクション(遺伝子導入)アレイ

促進剤により RNA 干渉法を実用レベルまで高効率化

遺伝子導入ができる新しい DNA マイクロアレイを開発した。導入促進剤を開発することで、チップの集種化、低コスト化が可能となった。このアレイ上で細胞を培養しながら、導入した遺伝子が細胞に与える影響を経時的・多角的に把握することができる。本マイクロアレイ技術を細胞のシグナル伝達パスウェイ解析に応用するための研究を推進している。

The Cell Informatics Research Group of Research Institute for Cell Engineering has developed a novel DNA microarray for multiple gene transfection. We found a method to significantly increase the on-chip transfection efficiency. Real-time and multiple gene transfection assays are performed on the microarray under the variable tissue culture conditions. The newly developed microarrays are applied to analyze intracellular signaling pathways.

創薬標的探索におけるこれからの技術ニーズ

創薬の標的を効率的に探索するためには、治療に係わるシグナル伝達ネットワーク(パスウェイ)の解析が必要不可欠である。そのため、RNA干渉法がアンチセンス法に代わる新しい細胞パスウェイ解析ツールとして浮上してきた。これは短い二本鎖RNA分子を細胞内に導入して、メッセンジャーRNAのタンパク質への翻訳を阻害する方法である。様々な遺伝子をRNA

干渉法で阻害したときの細胞の変化を調べることにより、医薬等の化合物の作用に関与する細胞のシグナル伝達パスウェイを系統的かつ網羅的に解析できる。

しかし現状は、実際の細胞への導入(トランスフェクション)が難しくRNA干渉法が非常に限られた対象にしか応用されていない。細胞種によってトランスフェクションの起こりやすさが異なり、同じ細胞種であっても、実験間のばらつきが大きい等の問題が

三宅 正人 みやけ まさと
masato-miyake@aist.go.jp

セルエンジニアリング研究部門
細胞情報工学研究グループ 研究グループ長
(関西センター)

ヒト代替技術としての細胞アレイ等の研究に従事。化合物がヒトに及ぼす影響を支配している遺伝子ネットワークを分析するための研究から、トランスフェクションマイクロアレイや酵素動力学チップ(Nature Biotech. 23, 622 (2005))等の細胞機能解析ツールを開発した。今後はこれらの技術を情報工学と融合させ、ヒトに安全な創薬標的、化合物の設計を可能にする新しい技術を開発し、細胞を用いた薬物のヒト代替評価技術の確立を目指したい。上記技術の移転により設立した産総研ベンチャー企業の育成にも注力している。

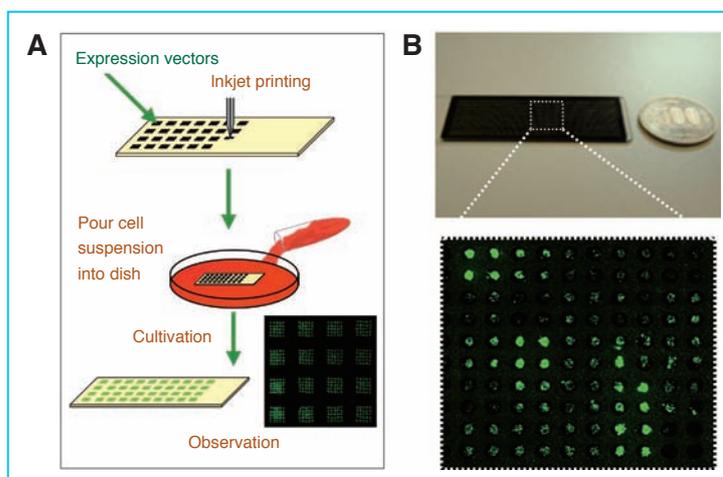
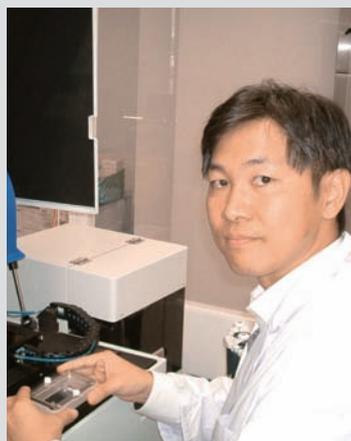


図1 トランスフェクションマイクロアレイ™

A: インクジェットを用いて DNA/トランスフェクション試薬を固着させてアレイチップを製造する。チップをシャーレに入れ、細胞懸濁液を注ぐと、細胞がチップ表面に付着し、トランスフェクションが起こる。

B: トランスフェクションマイクロアレイ。緑色蛍光タンパク質(EGFP)を付けたレポーター遺伝子を導入して、観察された蛍光。蛍光の強さがパスウェイの強弱を示す。

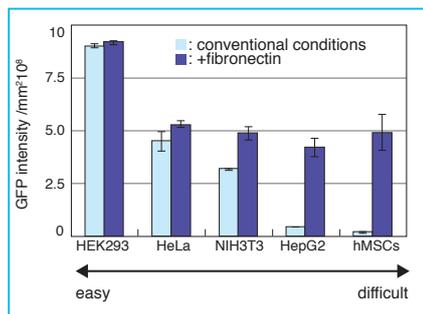


図2 トランスフェクション促進剤（フィブロネクチン）の効果

ある。このような問題が実験精度を下げ、複雑な細胞のシグナル伝達パスウェイを解析できる大規模なRNA干渉実験を実用上困難にしていた。また、1回のトランスフェクション実験には $10^5 \sim 10^7$ 個程度の細胞が必要であり、初代培養細胞の場合、細胞の供給速度が間に合わず、しかも高コストであることが普及の妨げになっていた。

遺伝子導入促進剤によりコストを100分の1以下に

RNA干渉法による細胞パスウェイ解析を実用的に可能にするために、我々は、RNAやプラスミドDNAを高効率で安定に導入できる、トランスフェクションマイクロアレイTMを開発した(図1)。さらに、トランスフェクション促進剤を開発したことで、細胞の種類に関わらず、大規模なRNA干渉実験を高速化することに成功した¹⁻³⁾。例えば、開発した促進剤により、ヒト間葉系幹細胞へのプラスミドDNAの導入効率は40倍に向上させることができた(図2)。

効率が向上したことで、アレイをミニチュア化することもできるようになり、1枚のスライドガラス上で1512種類のトランスフェクション試験を同時に行えるようになった。その結果、1試験(約100細胞使用)あたりのコストは24ウェルプレートを用いた試験の

100分の1以下にまで下がった。また、細胞を基板上に固定化する分子を用いて、浮遊系細胞への応用も可能にした³⁾。トランスフェクションマイクロアレイTMはさまざまな外部刺激に対する細胞内分子、細胞形状の応答を同時多元的に、しかも時系列で計測できることを特徴とする。

細胞の代謝パスウェイ解析へ応用

我々は、細胞のシグナル伝達パスウェイの解析を実現する研究を始めている。まず、外部刺激に相当するsiRNA (small interfering RNAs: RNA干渉で使用する21~23塩基の二本鎖RNA) と蛍光を発する細胞内パスウェイレポータープラスミドを同時に細胞へ導入し、各パスウェイに与する

る転写因子の活性を定量化できることを確認した(図3)。さらにパスウェイレポーターやsiRNAの種類を拡大したアレイを設計し、株化ガン細胞の転写調節ネットワークの解析を試み、パスウェイ間の連関を示す近似解を得た。実用性を評価するために、チロシンキナーゼをターゲットとしたsiRNAを網羅したアレイを用いてパスウェイの異なる神経分化誘導系へ与えるsiRNAの影響を解析した。その結果、神経突起伸長に関わるチロシンキナーゼ遺伝子を網羅的に同定することができ、実用的な技術になりつつあることが確認された。現在、細胞のシグナル伝達パスウェイ解析システムの実用化に向けてさらに開発を推進している。

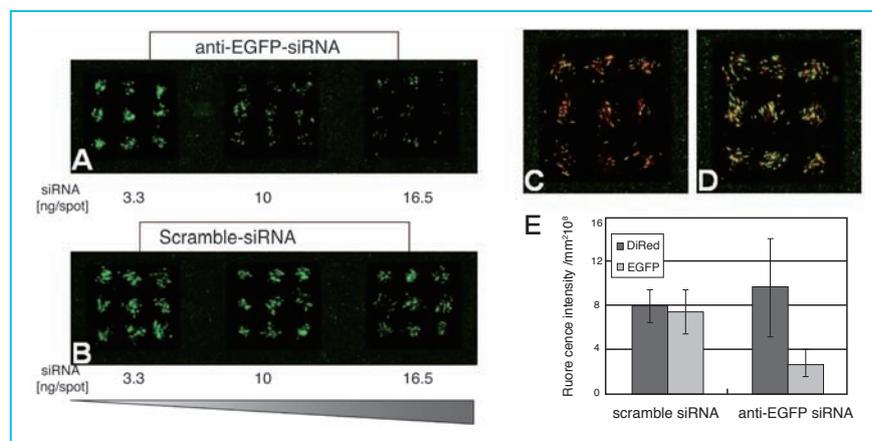


図3 種々の siRNA と蛍光性レポータープラスミドをアレイ上でヒト間葉系幹細胞に導入した結果
A: 抗 EGFP 遺伝子 siRNA+EGFP 発現プラスミド: siRNA の固着量に依存して EGFP の発現(緑色蛍光)が抑制されていることがわかる。
B: スクランブル siRNA-EGFP 発現プラスミド: EGFP 発現量(緑色蛍光)は siRNA の影響を受けない。
C: 抗 EGFP 遺伝子 siRNA+EGFP 発現プラスミド+Ds-Red 発現プラスミド: EGFP 発現(緑色蛍光)のみが抑制され Ds-Red の赤い蛍光が観測された。
D: スクランブル siRNA+EGFP 発現プラスミド+Ds-Red 発現プラスミド: EGFP と Ds-Red の蛍光がともに観測された。
E: C と D の結果を数値化し、比較した。

関連情報:

- 1) T. Yoshikawa et. al., J. Controlled Release 96, 227-232 (2004)
- 2) E. Uchimura et. al., Neuroscience Letters. 378, 40-43 (2005)
- 3) E. Uchimura et al., Cytometry Research. 14, 39-44 (2004)
- 4) K. Kato et al., BioTechniques 37:444-452 (2004)
- 5) Transfection Array Project (<http://unit.aist.go.jp/rice/research/cellinfo/index.htm>)

ナノメートルの目盛りを持つ“ものさし”

薄膜・多層膜標準物質の開発

角度標準の校正法を取り入れたトレーサブルX線反射率測定装置の開発を行っている。これにより薄膜・多層膜構造の膜厚を国家標準として、更にはトレーサブルした認証標準物質 (GaAs/AlAs 多層膜および極薄 SiO₂ 膜) の供給を目指している。これら標準物質はナノメートルサイズの最小目盛りを持つ“ものさし”として使用されることになるだろう。

We have been developing a traceable X-ray reflectometer (T-XRR) which keeps traceability by using the angle standard. Thickness of thin SiO₂ and GaAs/AlAs multilayer films will be certified by the T-XRR. These certified standard materials are expected to be reference standard materials, and will be rulers with nanometer-size scale.

薄膜・多層膜標準物質

多くの工業製品に用いられている薄膜・多層膜材料の微細化にともない、それらの生産には原子レベルでの制御が求められるようになってきた。高性能材料の開発のためには、作製技術のさらなる進歩だけではなく、材料を評価する技術の高精度化や信頼性の確保、評価装置の性能管理が非常に重要になってくる。我々はそのために、薄膜・多層膜構造材料の性質に大きな影響を与える「膜厚」を特性値とした標準物質の開発を行っている。目標とし

ているのは、不確かさが1分子層以下で膜厚が10 nm以下の、国家標準にトレーサブルな標準物質の開発である。

トレーサブルX線反射率測定装置

薄膜・多層膜標準物質の特性値の決定にはX線反射率 (XRR) 法を用いる。X線反射率プロファイルはX線を試料表面すれすれに入射し、鏡面方向に反射したX線の強度を角度走査しながら測定することで得る。このプロファイルには、表面を含む薄膜構造内部の異なる界面から反射されたX線の干渉により図1 (上) のような干渉パターンが現れる。この干渉パターンの角度周期とX線の波長から膜厚を決定することができる。XRR法は標準物質を必要としない、X線の波長と角度を基準とした膜厚の絶対測定法である。

我々は、国家標準にトレーサブルな特性値を持つ標準物質を開発するため、角度標準へのトレーサビリティを確保した「トレーサブルX線反射率測定装置 (T-XRR)」の開発を行っている (図2)。この装置には自己校正機能付きゴニオメータが用いられており、産総研 計測標準研究部門 長さ計測科 幾何標準研究室により開発された角度標準に用いられた手法を用いて、角度の校正を行っている。試料の平面形状がX線反射強度に影響を与えるため、試

東 康史 あすま やすし

azuma.y@aist.go.jp

計測標準研究部門
先端材料科 材料評価研究室
(つくばセンター)

2001年産業技術総合研究所入所。計測標準研究部門先端材料科に所属し、主に薄膜・多層膜標準物質の開発に従事。これまでにSiO₂/Si多層膜標準物質 (NMIJ CRM 5202-a) の開発に携わった。高品質な標準物質の開発のために、高精度評価技術の開発にも力を入れていきたいと考えている。

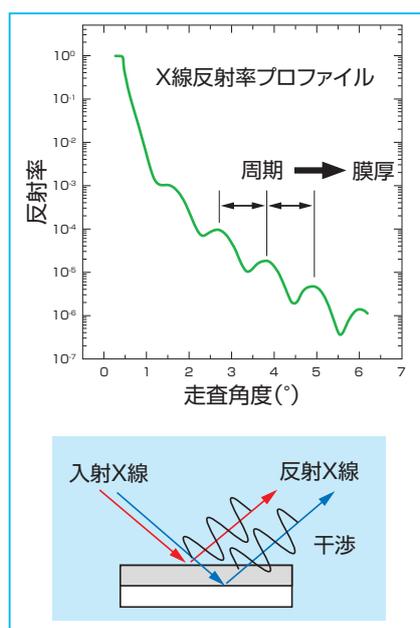
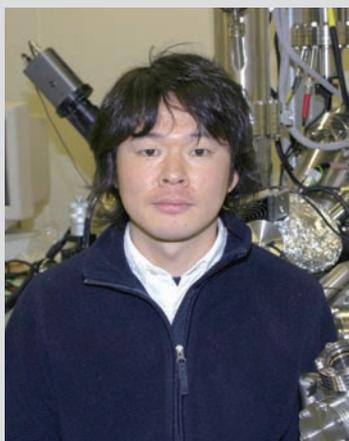


図1 X線反射率プロファイル
干渉の周期とX線波長から膜厚が求められる。

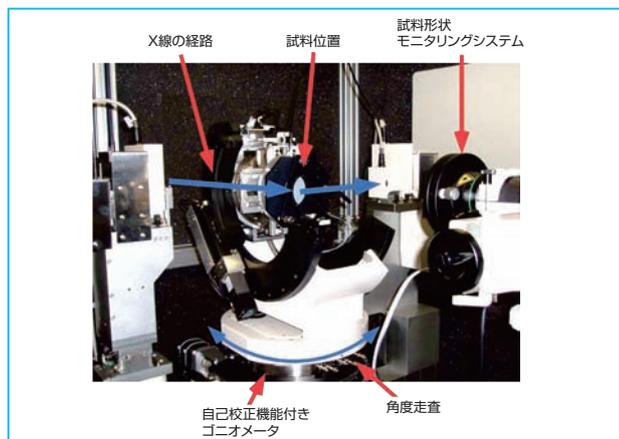


図2 トレーサブルX線反射率測定装置

料の形状による不確かさを低減する目的でT-XRR装置にはレーザー干渉計を利用した試料形状モニタリング装置を搭載しており、*in-situ*でXRR測定と試料形状の測定が可能である。又、高精度な測定を安定して行うために微振動の除去や防音にも注意を払った装置となっている。

標準物質の清浄化

平面形状以外に試料由来の不確かさの原因として、試料表面上の水や有機物等の吸着層がある。図3に熱酸化法により作製したSi基板上的SiO₂膜試料を膜形成炉から取り出した後の“評価膜厚値”の変化の様子を示した。この測定はSiO₂膜の膜厚測定に良く用いられる分光エリプソメトリーを用いて行った。この変化は実際のSiO₂膜の膜厚の変化ではなく表面への吸着物の影響によるものである。この膜厚の変化量は24時間でおおよそ0.4 nmであり、この試料の膜厚のおおよそ10%にも相当する。現在目標としている不確かさで特性値を決定し、さらにはこの標準物質を用いるための校正マニュアルを作成するためには、吸着層による不確かさを最小限にする試料洗浄技術を確立する必要がある。ここで求められるの

は試料の膜厚増加や損傷がなく、ユーザーにも容易に用いることができるように、特別な装置・薬品・ガス等を必要とせず、可能な限り安全であり、極めて高い再現性がある手法である。いくつかの方法のうち、もっとも効果的な方法は大気中で試料を加熱する方法であった。400℃で30分間加熱するとSiO₂膜の膜厚の増加・減少は確認されず、極めて高い再現性で膜厚測定が可能になることが確認できた(図4)。

開発中の標準物質

現在、GaAs/AlAs多層膜標準物質

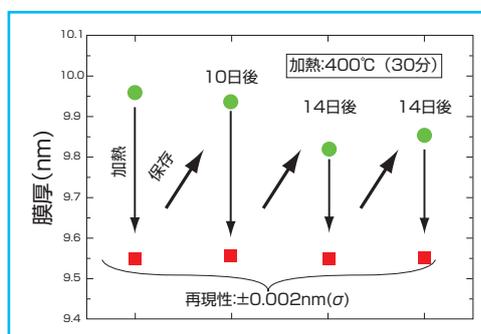


図4 同一試料に対する、加熱(400℃、30分)によるSiO₂膜の評価膜厚の再現性

試料は加熱後、大気中で保存した。加熱前の膜厚はばらついているが、加熱後、膜厚はきわめて高い精度で一致する。

関連情報：

- 本研究は NEDO 産業技術研究開発関連事業「3D ナノメートル評価用標準物質創成技術プロジェクト」において行われている。
- 共同研究者：(計測標準部門先端材料科) 藤本俊幸、寺内信哉、張ルウルウ、山岸秀一、小島勇夫、(計測標準部門長さ計測科) 高辻利之、渡辺司

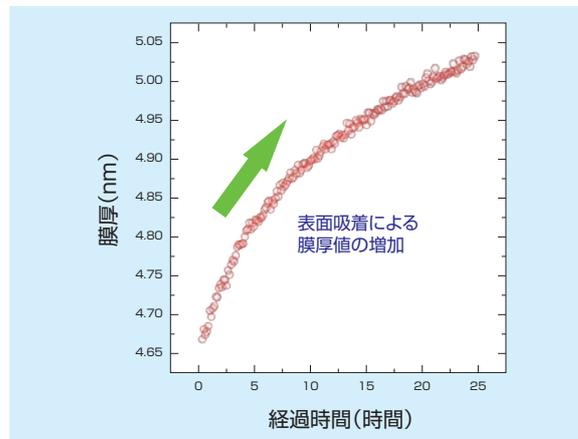


図3 SiO₂膜のエリプソメトリーによる評価膜厚値の変化
横軸は試料を膜形成炉から取り出した時間を0としている。(大阪大学大学院工学研究科精密科学専攻・森田研究室との共同研究)

(各層9.5 nm、全6層)と極薄シリコン酸化膜(SiO₂)標準物質(10 nm以下、数種類)の開発を行っている。これらの標準物質は、平成19年度に産総研計測標準総合センターから標準物質として認証、頒布される予定になっている。現在、一部試料の試験的な配布を行い、さまざまな評価法による試験測定を行っている段階である。

これらの標準物質がナノメートルサイズの最小目盛りを有する“ものさし”として使用されることを期待している。

計算機群と超広帯域光ネットワークの連携実験

ネットワークと計算機を自在に組み合わせた情報処理基盤

2005年9月に米国サンディエゴで開催された iGrid2005 において、超広帯域光ネットワークと計算機を組み合わせた情報処理基盤を必要に応じて構築する実証実験を世界で初めて実施した。1) 分散した計算機群および計算機群間のネットワークの確保のためのグリッドスケジューリングシステムの開発、2) 性能・品質を考慮した予約と割り当ての実行、3) 分散した計算機間を光ネットワークで接続、4) GMPLS プロトコルによるネットワーク制御、を行った。これによりスケジューリングシステムの作動を実証した。

A new grid scheduling system was demonstrated at iGrid2005 held in San Diego, U.S.A. The system consists of a grid resource scheduler, computing and network resource management systems, computers at 6 sites in Japan and a network tested with the GMPLS protocol. Through a web services interface in San Diego, the scheduling system could reserve the resources in Japan and molecular dynamics calculations were performed successfully.

グリッドと超広帯域ネットワーク

グリッドとは、地理的に離れた計算機や記憶装置、観測装置等の様々な資源を複数連携させることで大規模な科学技術計算を実行する、次世代情報処理基盤である。だれもが簡単に超高性能計算機が使えるようにするためには、利用者がどこに配置された計算機を利用しているかを意識することなく、科学技術計算を安定した性能で実行できるようにすることが重要である。

そのために、まずは計算機群の確保が必要となるが、それだけでは十分ではない。各計算機資源を接続するネットワークの通信能力(帯域)と安定性が保証されなければ、各計算機の性能を十分に引き出すことができず、安定し

た性能を提供することができないからである。しかし、計算機等の資源は組織ごとに管理され、ネットワークの管理主体はそれぞれ別組織であることから、計算機などの資源とネットワークを一体として確保することは難しいとされてきた。

この研究では、株式会社 KDDI 研究所(KDDI 研)、日本電信電話株式会社(NTT)と協力して、分散した計算機群を必要に応じて柔軟に確保するスケジューリングシステムを開発し、計算機群とその間のネットワークの性能・品質を考慮した予約ベースの割り当てを実現した(図1)。分散した計算機群には拠点ごとに計算資源管理システムを配置し、グリッド資源スケジューラが

竹房 あつ子 たけふさ あつこ
atsuko.takefusa@aist.go.jp
グリッド研究センター
基盤ソフトチーム
(秋葉原サイト)

グリッド計算の性能評価、グリッドのスケジューリング評価シミュレータおよびスケジューリング手法の開発に従事してきた。

2005年4月入所後、G-lambda プロジェクトで主にグリッド資源スケジューラの開発に取り組んでいる。グリッドスケジューラの実用化に向けて研究を進め、誰もがいつでも簡単に必要な情報処理環境を利用できるグリッドの運用に貢献したい。

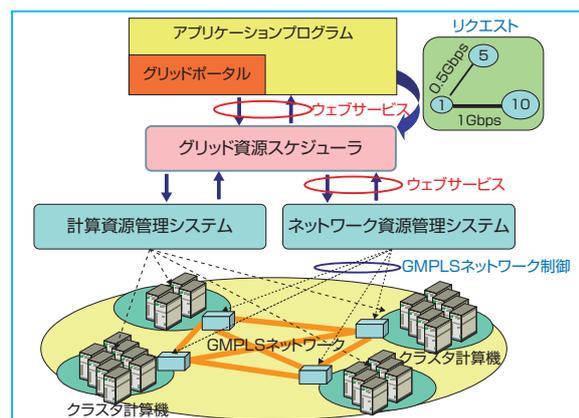


図1 スケジューリングシステムの構成

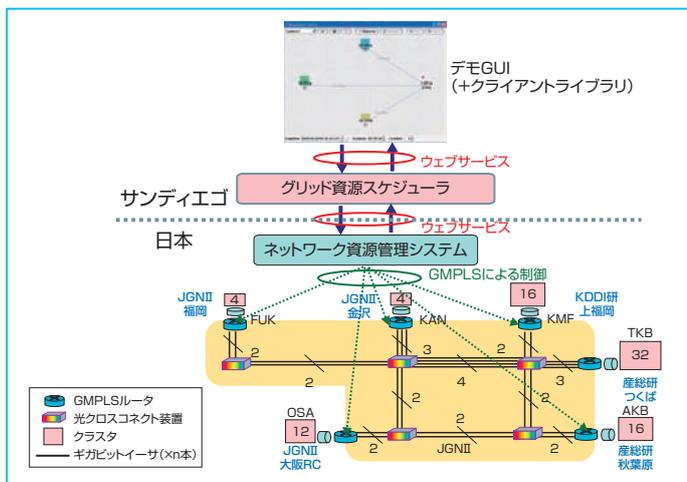


図2 iGrid2005 実験環境

全体の予約状況を管理して計算性能を保証する。計算機群間のネットワークはネットワーク資源管理システムにより制御される。グリッド資源スケジューラは、グリッドでは標準のウェブサービスを介してネットワーク資源管理システムによって、必要なネットワークの予約、修正、解放、予約状況の取得を行う。高品質で広帯域のネットワークを提供するために、拠点間の帯域を保証できる光ネットワークを利用し、ネットワークの制御にはIETFで標準化が進められているGMPLS (Generalized Multi-Protocol Label Switching)を用いた。

iGrid2005における実証実験

2005年9月に米国カリフォルニア大学サンディエゴ校(Univ. Calif, San Diego)で開催されたグリッドに関するデモストレーションを中心とした国際会議iGrid2005において本グリッドスケジューリングシステムの実証実験を行った。実験システムはグリッド資源スケジューラ、ネットワーク管理システム、日本の6拠点(つくば、秋葉原(産総研)、上福岡(KDDI研)、金沢、大阪、福岡(JGNII))に配置された計算機群と計算資源管理システム、さらにそれら間を結ぶネットワークにより構成される(図2)。実証実験にあたり、産総研、KDDI研、

NTTがグリッド資源スケジューラとネットワーク資源管理システム間のウェブサービスインタフェースを開発し、産総研が開発したグリッド資源スケジューラ、KDDI研が開発したネットワーク資源管理システムを用いた。また、独立行政法人情報通信研究機構(NICT)が運営するJGNIIのネットワークテストベッド上にKDDI研、NTTが動作環境を構築した。

実証試験では、GUI (Graphical User Interface)から簡単な操作で計算機の台数とその間のネットワーク帯域、予約時間を入力し、グリッド資源スケジューラに送信する。グリッド資源スケジューラはネットワーク資源管理システムと計算資源管理システムに適切な計算機や、ネットワークを予約し、その結果をGUIを介してユーザーに通知する。予約された時刻になると、ネットワーク資源管理システムが予約された拠点間の光ネットワークを利用できる状態にし、予約された高品質計算機群・ネットワーク上で

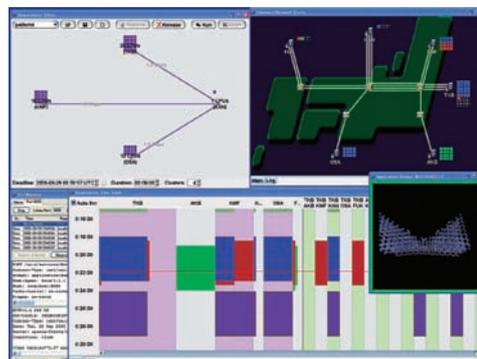


図3 iGrid2005 会場で発表した実証実験操作画面
 左上：予約要求入力画面
 右上：資源モニタ画面
 中央下：資源予約テーブル画面
 右下：分子動力学計算の実行結果

分子動力学計算を実行させた(図3)。本実験により、地理的に分散した計算機群とその間の高品質ネットワークをウェブサービスインタフェースを介して統一して扱い、必要に応じて柔軟に確保・提供できることを世界で初めて実証した。

今後に向けて

産総研、KDDI研、NTTと共同で進めているG-lambdaプロジェクトでは、ウェブサービス技術により計算機群とその間のネットワークを動的に連携させて高品質な情報処理基盤を作るためのインタフェースの規格化を進めている。グリッド上で高品質ネットワークを提供する試みはドイツ、カナダ、アメリカでも進められており、今後国内外の通信事業に携わる研究機関と協力してグリッドにおけるネットワークのインタフェースの標準化を目指す。また、ユーザーとも協力し、高品質な計算サービスを提供するグリッドスケジューリングシステムの実用化を進めていく。

関連情報：

- 実証実験共同研究者：工藤知宏、中田秀基、田中良夫、谷村勇輔、武宮博、岡崎史裕、関口智嗣(産総研)、鈴木正敏、田中英明、大谷朋広、鶴沢宗文、林通秋、宮本崇弘(KDDI研)、長津尚英、鮫島康則、今宿互、大原拓也、築島幸男、神野正彦、滝川好比郎(NTT)、岡本修一、下條真司、秋山豊和(NICT JGNII RC)
- プレス発表 2005年9月21日：「グリッドと超広帯域光ネットワークの連携実験に世界で初めて成功」
- G-lambda プロジェクト：<http://www.g-lambda.net/>

偏光有機電界発光素子 次世代ディスプレイへの利用が期待される EL 素子

特許 第3586717号 (出願2002.3)

● 関連特許 (出願中：国内2件 国外2件)

目的と効果

自発光、高速応答、低消費電力等の特長を持ち、次世代ディスプレイとして開発が進んでいる有機電界発光 (Electroluminescence : EL) 素子は、正孔輸送層 (α -NPD)、電子輸送層 (Alq_3) としての有機色素または導電性高分子の積層膜を電極で挟み込んだ構造になっています。ディスプレイとして利用するには、数十~百 μm の画素 (ピクセル) ごとに電場および電荷注入するための一対の電極を二次元的に配置 (配線) する必要があります。また、高性能のディスプレイのためには個々の画素ごとにトランジスタを組み込むことも行われています。本研究開発技術は、サブ μm (100~500 nm) の幅の配線を一つの電極とするものです。

[適用分野]

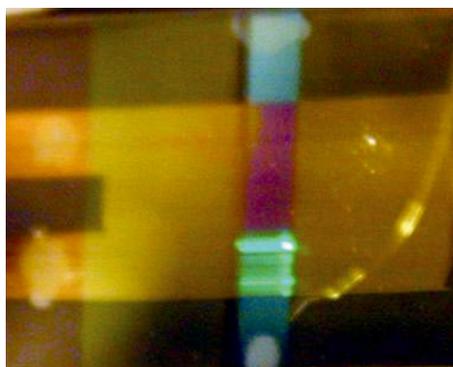
- 大画面表示素子 ● 大面積照明
- 液晶ディスプレイ用バックライト (偏光性を示すことから、低消費電力化が可能)

技術の概要、特徴

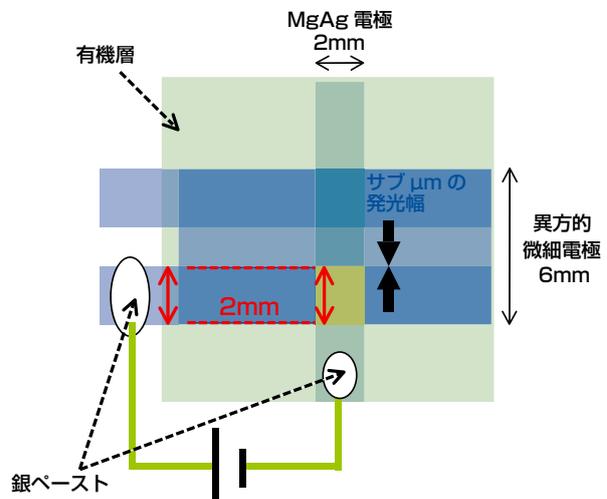
本技術により得られる偏光発光素子は、ガラス、プラスチックなどの透明基板上的高分子 (絶縁性) と金属のストライプからなるサブ μm (100~500 nm) の間隔を有する異方的微細配線の上に形成されています。この微細配線は、高精細の自発光型表示素子における各画素への電荷注入のための電極配置において、発光層の上に形成する電極を形成する時に、同時に百 μm の間隔で下部電極の配線 (アドレス) を可能とするものであり、プロセスの短縮も可能とします。

発明者からのメッセージ

本素子は、面型発光体でありながら、偏光発光します。そのため、入射光の 20~50% の損失を伴う偏光フィルターが不要となり、低消費電力での偏光発光体としての活用が期待されます。本技術は、非常に簡便な手法でありながら、発光部位の選択、偏光発光など、優れた機能を有機 EL に付与できます。



EL素子の拡大画像(左)とその説明図(右)



IDEA

産総研が所有する特許
のデータベース

<http://www.aist.go.jp/aist-idea/>

長期安定性を持ったスイッチング素子 高分子系二次非線形光学材料

特許 第3607937号 (出願 1997.9)

● 関連特許 (出願中: 国内3件)

目的と効果

光通信の分野では今後の大容量化・高速化に向けて、より高速な光スイッチング素子の開発が期待されています。高分子系二次非線形光学材料はその有力候補の一つですが、熱的・時間的耐久性に問題があるとされてきました。私たちは、長期にわたって安定に特性が維持でき、加工性にも優れた二次非線形光学高分子を新たに開発しました。

[適用分野]

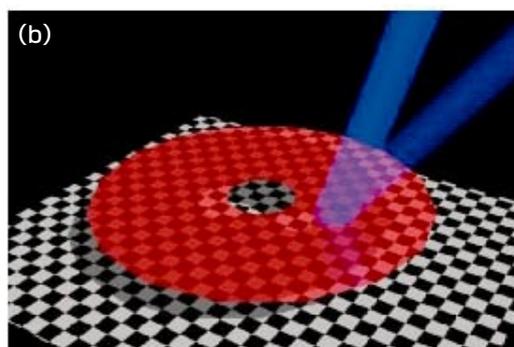
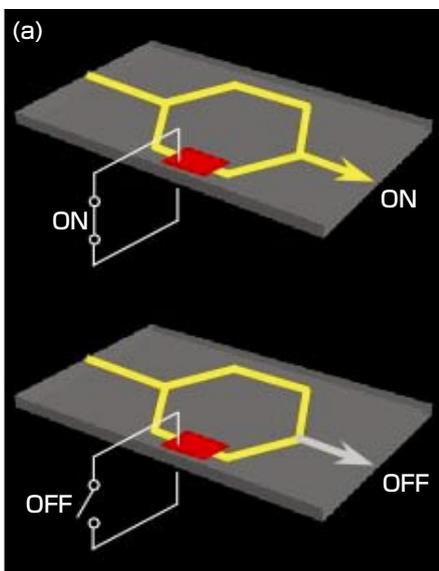
- 電気-光スイッチング素子
- 電気-光情報記録素子

技術の概要、特徴

二次非線形光学材料は、電場によって屈折率が変化する電気光学効果を示し、光通信分野でのスイッチング素子や、近年、次世代記録デバイスとして注目されるホログラム材料などへの応用が期待されています。特に有機高分子系材料はスピコート法、インクジェット法などの手法を用いて簡便に各種基板上に作製することが可能であり、プロセス上優位であるものの、その二次非線形光学能の経時的安定性に問題がありました。経時的安定性は活性中心部位の熱的配向緩和が原因であり、ポリイミドのような熱物性に優れた高分子でその抑制が確認されているものの、ポリイミド系材料は加工性に問題も多く、その改善が期待されていました。このような問題に対して私たちはアクリルアミド系高分子がその解決に重要であることを見出しました。アクリルアミド系高分子は各種有機溶媒に可溶でありながら、ポリイミドと同等の耐熱性を有しており、加工性と長期安定性の双方を満足する材料です。

発明者からのメッセージ

光通信分野での光スイッチング素子は、長期にわたって使用されることから材料の長期安定性は重要です。本技術はその解決の一助足りうと期待しております。また、近年盛んに研究されている大容量ストレージであるホログラムディスクの書き換え可能型ディスクへの適用も期待されます。



アクリルアミド系二次非線形光学高分子の応用が期待される分野の概念図

(a)電気光学的光スイッチング

(b)リライタブルホログラムディスク

産総研イノベーションズ
(経済産業省認定 TLO)

紹介案件担当者 山上

〒305-8568
つくば市梅園 1-1-1
産業技術総合研究所
つくば中央第2

TEL : 029-862-6158
FAX : 029-862-6159
E-mail : aist-innovations
@m.aist.go.jp

ナノテクノロジーのリスク評価・リスク管理

化学物質リスク管理研究センター 研究センター長 中西準子 / 健康リスク評価チーム 研究チーム長 川崎一 /
 リスク管理戦略研究チーム 研究チーム長 蒲生昌志 / リスク管理戦略研究チーム 研究員 小倉勇 /
 リスク管理戦略研究チーム 研究員 岸本充生 / 化学物質リスク管理研究センター 総括研究員 米澤義堯

新規技術には、スペックの一つとしてリスク評価結果があることが望ましいという問題意識から、ナノ素材のリスク評価が始まりました。ナノ素材は多くを期待されていますが、早くからナノ素材の有害性についての危惧が喧伝されています。しかし、有害情報の多くは、試験素材のサイズや形状、成分(化学構造、不純物)がはっきりせず、有害性がナノサイズに起因しているのか、その不純物や処理方法に起因するのかがはっきりしません。まず、物理的・化学的特性を測定しつつ、有害性試験をすべきではないか、私たちは強く主張してきました。製造・計測・環境・リスク評価の全分野を揃えている産総研こそが、この研究に適していると自負しつつ、リスク評価の研究に踏み出しています。研究成果は、随時OECDの会議で報告されています。

1. 背景

化学物質リスク管理研究センターが環境管理、計測関係、ナノ製造技術関係の研究ユニットと共同でナノテクノロジーのリスク評価に取り組むことになったのには二つの背景があります。ひとつは、新技術には、そのスペックの一つとしてリスク評価結果がつけ加えられるべきであるとかねがね考えていたことです。ナノテクノロジーは将来有望な技術体系で、産総研も強い分野であったこと、また、まだその技術の芽が出ないうちから、国内外で有害性についての議論が広がり、この状態を傍観すればナノテクノロジーが陽の目を見ないこともありうるかもしれぬという危機感から、産総研が技術とリスク評価を同時に出す任を担うべきだと考えたのです。技術情報部門の阿多誠文氏や、当時理事であった田中一宜氏らが、海外の情報をいち早く伝えてくれたことも、私たちの思いの現実化を加速させました。

背景の第2は、ナノ材料(特に粒子)に起因する有害性試験には、試験試料の粒子の大きさ(真にナノスケールであるか)、形状、組成の測定が必須ですが、産総研が優れた測定技術をもっていたことです。測定技術とナノ素材の生

産技術をリスク評価に生かすことができれば、産総研は世界一恵まれた研究条件を備えていることになるので、是非このような共同研究体制を作りたいと考えたのです。

2. 新しい局面ーナノは新規物質か？

かくして、2004年秋に産総研内に研究ユニットを超えた研究体制ができ動き始めたのですが、その過程でナノリスク評価研究に新しい側面がさらに二つ加わりました。

その一つはアスベスト問題の再燃により、ナノ粒子の有害性について、社会に様々な不安が引き起こされ、アスベストとナノ粒子に有害性の点で共通性があるかについて早急に確かめることを私たちは迫られたことです。

もう一つは、ナノスケール独特の有害性の有無が、現在までの化学物質審査制度そのものの変更を迫る要素を持ち始めたことです。規制の面から、化学物質は新規物質と既存物質とに大きく二分され、新規物質については、「化学物質の審査および製造等の規制に関する法律(化審法)」に基づき上市前(市場に出る前)の有害性試験などが義務づけられ、場合によっては製造禁止になることもあります。既存物質にはそのような試験の義務は存在しません。通常

表1 ナノリスク評価研究プロジェクト

研究課題	年度	研究代表者	研究財源 (研究費：億円) *
ナノテクノロジーの社会受容促進に関する調査研究	2005	阿多誠文(産総研)	科振費(0.3)
ナノ材料の安全性に関する研究	2005	奥山喜久夫 (広島大学大学院)	NEDO(0.3)
ナノ粒子の安全性評価方法の標準化(基準認証)	2005～07	川崎一(産総研)	経産省(1.0)
新技術のリスク評価・管理手法の研究 ーナノテックのケース研究ー(分野重点)	2005～07	中西準子(産総研)	産総研(2005年度1.0)
ナノ粒子の特性評価研究	2006～10		NEDO(20)

* 研究費の規模は筆者による推定値

の化審法解釈では、バルクケミカルが既存物質であれば、ナノサイズになったからといって新規物質とは考えられておらず、化審法による上市前試験は義務づけられていないとされています。しかし、ナノ粒子にナノスケール独自の特性があることをもって、それらを新規物質として扱うとすれば、当然化審法の適用を受けることになりますが、それは、例えば結晶構造や他の物理的な性質の違いによって新規物質として扱うのかという問題を引き起こし、化学物質規制の枠組を大きく変えてしまうことを意味するのです。新規化学物質と既存化学物質とに分けて規制する仕組みは、先進国共通のものでありますから、このことがOECDでの大きな議題になっています。因みに、2005年12月米国EPA（環境保護局）は、炭素系ナノ素材やシリコサンなど10種のナノ物質について新規物質と規定し、TSCA（化審法と同様の法律）を適用することを決めています。ナノの新規物質に適した有害性試験法はまだ提案されていません。

3. ナノリスク研究の特徴

ナノリスク評価研究の枠組は、社会受容性研究や技術のベネフィット評価研究も含むものですが、当面はナノ素材

（わが国ではナノ粒子と呼ばれている）のリスク評価そのものの研究に努力を傾注しています。現在進行中または計画中のナノリスク評価に関する研究プロジェクトの一覧を表1に示しました。最下段にあるNEDOプロジェクト(2006年度から)の研究主体はまだ決まっていますが、私たちが参加できれば、どのように対応したいかという視点で、このプロジェクトも含めて研究構想を書きました。

リスク評価は有害性評価と暴露評価を基礎にして行われ、その結果に、技術もたらす有用性や規制の功罪、国際動向なども加味して如何に管理するかを考えるのが、リスク評価・管理の一般的な枠組です。この基本的な枠組は変わらないのですが、ナノの場合には、有害性評価の前に、試験試料の物理的・化学的特性の測定(characterization)と調製という非常に難しい課題があり、これをクリアしなければならぬことが、この研究の大きな特色です。

ナノ素材の測定技術確立に努力し、well-characterizeされた試料について、有害性試験を行うということを、私たちは第1の目標にしており、そのことをOECDの会議でも表明してきました。

しかし、測定以上に難しい課題が分散状態(必ずしもmonodisperseを意味しない)のナノ粒子を用意することだ

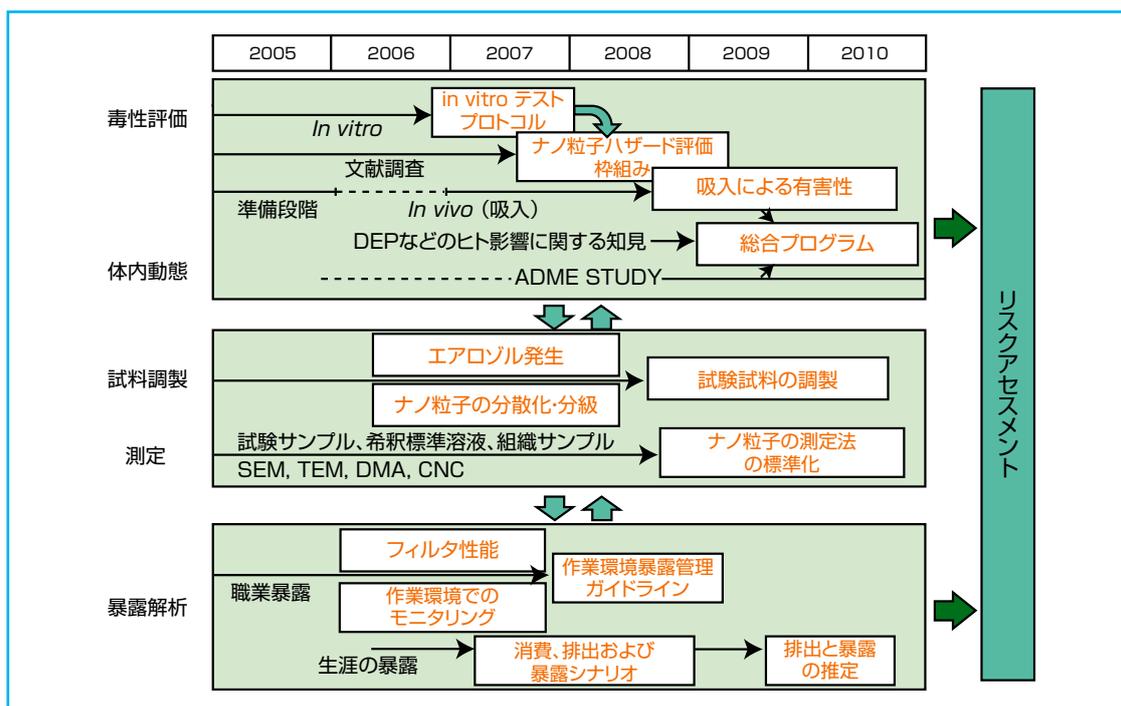
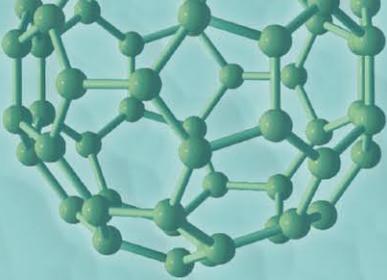


図1 リスク評価研究のロードマップ



ということがわかってきました。吸入などによる有害性試験のためにも、また、有害性にナノスケールのサイズ効果があるかを確かめるためにも、分散状態のナノ粒子が必要ですが、ナノ素材は一般的に集合体になっていて (aggregated や agglomerated と呼ばれる状態)、通常の処理では分散状態にできないのです。そもそも集合体なのだから、分散状態で試験は不要という主張をしばしば耳にしますが、そういう考えはリスク評価では通用しないのです。生産から廃棄、リサイクルのどこかの過程で、分散状ナノ粒子が人に暴露する可能性は否定できず、また、炭素系のナノ粒子が有機溶剤や、タンパク質などの生体構成分子 (biomolecule) との結合性が強いために、ある種の環境下ではこういう分子によってナノ粒子の集合体は分散あるいは溶解する傾向があるからです。

世界中で、多様な方法でナノ粒子の分散化が試みられているのですが、その過程で粒子の表面構造などが変化するなどの多くの問題が未解決です。私たちも多様な方法に挑戦しているのですが、未だ1合目にも到達せず、全く別のアプローチも含めた検討も必要と考えています。

4. 有害性試験の階層構造

有害性試験について、私たちは以下のような階層的取り組みを提案し、一部すでに実施しています。

【Tier-1】 *in vitro* 試験 (試験管試験)

【Tier-2】 吸入暴露に焦点を絞った *in vivo* 試験 (動物試験) の簡易予備試験

【Tier-3】 吸入暴露による *in vivo* 試験

どういうタイプの影響がありうるのか、それは物質によって異なるのか、粒子サイズによるのかなどの最初の知見を

得るためには、費用も安く、手軽であることから *in vitro* 試験が有用です。ただし、*in vitro* 試験はあくまでもスクリーニング試験であり、すぐに有害性を示すものでないことに注意が必要です。

図1には、暴露解析なども含めたロードマップを示しましたが、*in vitro* 試験については、試験系を構築し試験を行い、かつその標準試験法を2007年度末までに提案することを目標にしています。表2には、今年度取り組んでいる *in vitro* 試験の内容を示しました。この実験は、京都大学大学院生命科学研究所稲葉研究室で行われています。

Tier-2、Tier-3は動物を用いた吸入系の有害性を調べるための試験系です。Tier-2は、気管内注入などの予備的試験、Tier-3は本格的な吸入試験です。図1に示す通り、2006年度から準備に入り、2007年度には本格的な試験に入ることを目標にしています。この時点で本格的な吸入試験を行うことは世界的に見ても早いし、技術としてもかなり難しい点があると予想されますが、わが国では、ナノ粒子の有害性がアスベストの有害性との関連で論じられることが多く、吸入による有害性試験を急ぐべきだと考えています。表1の二番目に書かれている広島大学大学院教授奥山喜久夫研究室と産業医科大学産業生態科学研究所 (田中勇武教授) の研究により、ナノスケールの金属酸化物の吸入試験についてかなりの知見・手法が蓄積されていますので、実施可能性が高いと判断しているのです。

これら動物実験の結果から、人間への影響を推定することが最終的なステップです。そのためには、メカニズム研究 (図1にある、ADME STUDYとは、吸収、分布、代謝、排泄に関する研究の意味) と、これまで人への影響が調べられているディーゼル排出微粒子 (DEP) などの系で得られ

表2 今年度と取り組んでいる *in vitro* 試験

測定エンドポイント	測定指標	想定される生体内影響	想定される有害影響
酸化ストレス	8-OH-dG (DNA 付加体) の生成	脂質の過酸化、DNA 付加体形成	細胞障害性、非遺伝毒性発癌
ミトコンドリアの破壊	SEM、TEM による観察	エネルギー産生系の障害	細胞障害性 (脳、神経系、腎臓、肝臓など)
初期炎症性サイトカイン生成	TNF、IL-6、IL-8、MCP-1 など	炎症、細胞増殖刺激	気道・肺における強い炎症 (塵肺) など

TNF = 腫瘍壊死因子、IL = インターロイキン、MCP = 単球走化性タンパク質

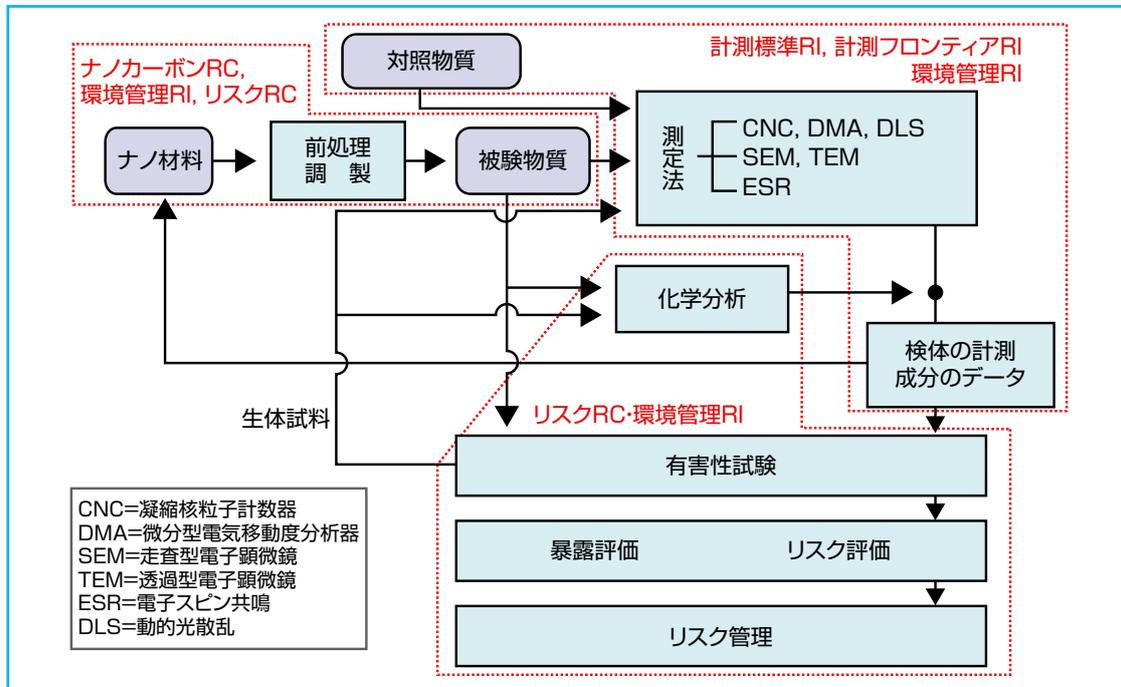


図2 ユニット間の研究協力関係（現状）

ているヒトへの健康影響に関する知見を総合して行うので
す(統合プログラム)。

5. 暴露評価の重要性

現状では、ナノ粒子による暴露は小さいので、暴露評価の重要性が低いと考える人が多いのですが、新規物質のリスク評価の世界では、暴露評価の重要性はとても大きいものです。リスクとは、大雑把に考えれば、有害性の大きさと暴露量の積で決まります(算術的な積ではなく、概念としての積)。新規物質であれば、有害性情報の量も少ないし、確度も低いのですが、暴露量の推定はかなり高い確度での予測が可能でし、費用もかかりません。むしろ、暴露量を基に必要な有害性試験のレベルを考えるべきではないかという考え方をわれわれはもっています。因みに米国は、新規物質と規定した10種のナノ物質のうちある種の用途のCNT（カーボンナノチューブ）について、暴露量が低いという理由で、新規物質として必要な上市前有害性試験を免除する決定をしています。

ナノ粒子のように物理的、化学的性質もはっきりしない新規物質の場合には、暴露評価はかなり理論的な推定に頼ることになります。従前の暴露評価は、その多くをモニタ

リングに依存してきましたが、ナノ粒子の場合には、計算機科学を駆使した推定が重要になるでしょう。基本的に事前規制の枠組の中にどのように組み込むかという視点を重視して、暴露評価研究を進めるつもりです。

このリスク評価研究では、2007～08年にかけて各種試験プロトコルを、2010年までに最終的なリスク評価書と政策提言を提出し、その間随時結果をOECDの議論に反映させてゆきたいと考えているのですが、どの程度の研究ができるかは今後得られる研究資金の規模に支配されることとなります。

最後に、現状での産総研内での研究協力関係を図2に示します。この外側に、ヒト健康影響(医学)と測定(工学)の分野について、それぞれ外部の専門家による二つのAdvisory Boardが組織され、全体の流れをチェックする体制になっています。

路傍の石ころに気を配る気持ちがないとリスクを見逃し、世界を見なければ大きさを見誤ります。リスク評価に王道はないのです。

極微量の岩石鋳物試料の地質年代測定

精密な時間軸を入れた火山活動史の解明へ向けて

放射年代測定

火山活動、地殻変動等の地質現象を理解する上で、それらがいつどういう順序で生じ、変化していったかを知る、すなわち時間軸を入れることは極めて重要かつ本質的なことである。

K-Ar法、 ^{40}Ar - ^{39}Ar 法はいずれもカリウムの放射壊変を利用した年代測定法で、岩石、鋳物試料の年代決定に幅広く適用されている。岩石・鋳物中に含まれるカリウムのうち、0.01167%が放射性元素の ^{40}K である。この ^{40}K のうち約89%が ^{40}Ca に β -壊変するが、残りの約11%は ^{40}Ar へと電子捕獲壊変する。従って、岩石・鋳物中の ^{40}K に対する放射性起源の ^{40}Ar の割合を知ることにより、それらの形成年代を求めることができる。

極微量試料の測定

従来のK-Ar法の場合、数百ミリグラムから数グラムの試料を測定に使用するのが一般的であった。これに対して ^{40}Ar - ^{39}Ar 法は、試料を原子炉に入れて中性子照射することにより、岩石中の ^{39}K を ^{39}Ar に変換するため、Ar同位体比の測定のみで年代決定でき、はるかに少ない量の試料で年代値が得られる。ここで主に使用されているのが、試料をレーザービームで加熱融解させる方法(レーザー加熱法)である。この手法は、月の岩石の試料を測定するために1970年代に初めて適用された。極微量試料を精度よく分析するためには、試料から放出されるガスを抽出精製する超高真空ラインや、アルゴン同位体比を測定する質量分析計内のブランク(装置内の管壁等から放出されるアル

ゴン、あるいはアルゴンと同じ質量数をもつ物質)を低く抑える必要がある。

この手法により行われた研究の例として、恐竜の絶滅に関連したと考えられている隕石が地球に衝突した年代決定や、人類化石を産出する地層の上下に位置するテフラ(火山灰層)の年代測定を通じて、人類の祖先が生きていた年代を決定した研究などが知られている。

火山岩石基試料の年代測定とその応用

産総研では、1994年よりこの年代測定システムの導入、開発を行い、陸上及び海域の火山活動史の解明に役立っている。われわれの年代測定システムの特徴として、単結晶で精度よく年代を決定する試みと同時に、数ミリグラム程度の火山岩の石基(火山岩の大きな結晶(斑晶)以外の部分)を用いて、試料を段階的に加熱しながら、各温度ごとに年代測定を行う方法を確立したことがあげられる(図1)。この測定法を実現するためには、試料を均質に加熱することが必要となるが、通常のレーザービームはエネルギー分布が均質でないため、そのままでは使用できない。このため、レーザービームを光ファイバーケーブルに通すことでエネルギー分布を均質化した上で、試料に照射する方法をとっている(図2)。試料加熱中、高感度CCDカメラを用いて試料表面の熱エネルギー分布をモニターし、試料が均質に加熱されていることの確認も行われている。またAr同位体比測定に用いる質量分析計の高感度アナログ検出器を、デジタル(イオンカウンティング)方式の検出システムに変更することにより、バックグラウンド補正による誤差を低減するな

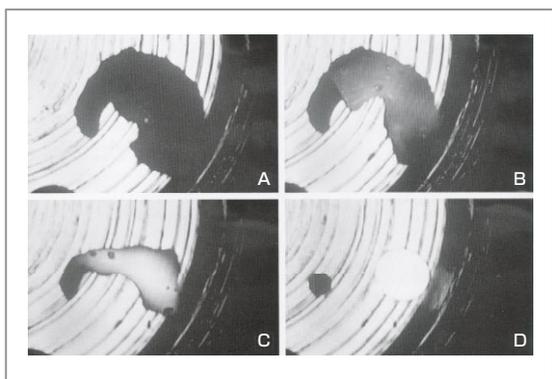


図1 試料がレーザー加熱により融解していく様子(試料サイズは約300マイクロメートル) レーザ出力の上昇とともに試料の温度は上昇し、融解、発泡し、最終的には完全に融解してガラス玉となる。このプロセスで分析対象となる試料中のアルゴンガスが超高真空ライン中に放出される。

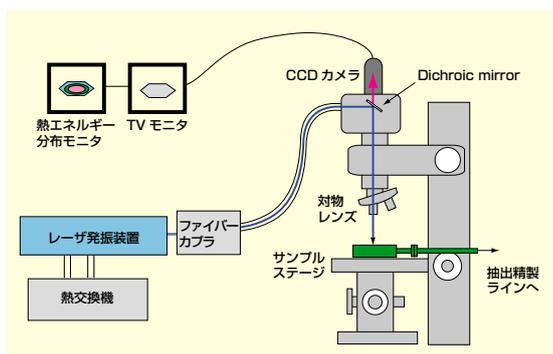
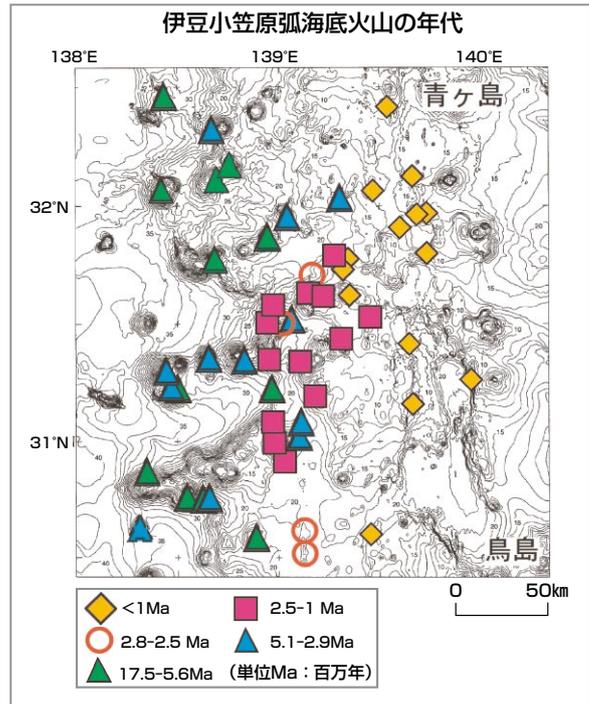


図2 レーザ加熱システム レーザ発振装置から発振されたビームは、集光されて光ファイバーケーブルに導入される。その後ビームは、顕微鏡の光学系を通過し、超高真空試料チャンパー内の試料に覗き窓を通して照射される。

図3 伊豆小笠原弧中部の海底に分布する火山体から採取された火山岩についての⁴⁰Ar-³⁹Ar年代測定結果

得られた年代値を年代別に色分けし、海底地形図上で各試料採取地点にプロットしたものの。この結果、大局的には時代とともに火山活動の場が東側に移動していった、あるいは火山活動の起きている地域の西端が東側に移動し、火山活動の場が東側に収束していったことが明らかになった。また赤丸で示した、南北方向に伸びた地形から得られた玄武岩溶岩は、いずれも極めて近い年代を示し、この地形が広域にわたってほぼ同時期に形成されたこともわかる。



どして、微弱なシグナルを精度よく測定するための工夫を行っている。

この手法は従来法に比べて、ボーリングや調査航海等により得られた貴重かつ少量の試料について、信頼性、精度ともに高い年代値が得られること、変質等、岩石鉱物が形成された後で被った影響について、ある程度客観的な評価ができることがメリットとしてあげられる。

この手法の導入により、これまで特に年代測定が困難で解明が進んでいなかった日本周辺の海底の火山活動史の解明が飛躍的に進んだ。その一例として、伊豆-小笠原地域で明らかになった海底火山活動の時間・空間変化を図3に示す。海底火山の岩石以外に、海底を構成する基盤岩類の年代測定も実

施しており、これにより日本周辺海域、さらに広くアジア地域の地殻構造発達史や、火山活動分布の時間変遷を理解する上で必要な基礎データを提供している。

2004年度からは、国家的な取り組みが行われている、国連への大陸棚延伸

申請のための日本周辺の大陸棚限界画定調査において、海底基盤岩類の同定を目的とした年代決定を行っている。

今後の展開

現在使用している可視光レーザーでは困難な斜長石等の透明な鉱物の段階加熱測定をCO₂レーザーを用いて実現することを目指している。また低ブランクの小型抵抗炉を用いた、より多くの試料を均質に加熱できるシステムを製作中である。

参考文献

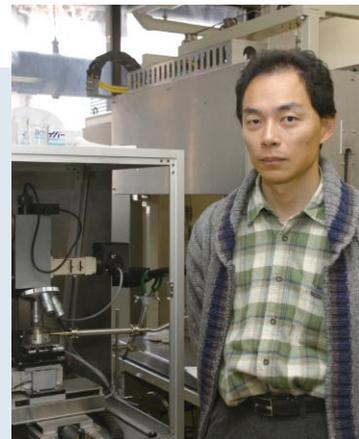
- O. Ishizuka, K. Uto, M. Yuasa, A.G. Hochstaedter: Volcanism in the earliest stage of back-arc rifting in the Izu-Bonin arc revealed by laser-heating ⁴⁰Ar/³⁹Ar dating. J. Volcanol. Geothermal Res., 120, p71-p85 (2002)
- O. Ishizuka, K. Uto, M. Yuasa: Volcanic history of the back-arc region of the Izu-Bonin (Ogasawara) arc. Geol. Soc. Spec. Publ., 219, p187-p205 (2003)
- 石塚 治, 小原泰彦, S.H. Bloomer, 木村純一, M. Reagan, R.J. Stern, R.N. Taylor, Y.B. Li, 石井輝秋: 伊豆小笠原弧形成初期におけるマグマ起源物質の時空変化について. 月刊地球 号外 52 202-209 (2005)
- G.H. Megrue: Spatial distribution of ⁴⁰Ar/³⁹Ar ages in lunar breccia 14301. J. Geophys. Res., 78, p3216-p3221 (1973)
- C.C. Swisher III, J.M. Grajales-Nishimura, A. Montanarini et al.: Coeval ⁴⁰Ar/³⁹Ar ages of 65.0 million years ago from Chicxulub Crater melt rocks and Cretaceous-Tertiary boundary tektites. Science, 257, p954-p958 (1992)
- R.C. Walter, P.C. Manega, R.L. Hay, R.E. Drake, G.H. Curtis: Laser-fusion ⁴⁰Ar/³⁹Ar dating of Bed I, Olduvai Gorge, Tanzania. Nature, 354, p145-p149 (1991)

地質情報研究部門 (つくばセンター)

石塚 治

E-mail : o-ishizuka@aist.go.jp

1994年に地質調査所に入所以来、レーザー加熱法による⁴⁰Ar/³⁹Ar年代測定システムの確立を行い、その応用として、伊豆小笠原弧背弧地域の火山活動史を解明する仕事を手がけた。調査船、潜水船による海底地質調査と陸上調査により得た試料について、年代測定及び化学組成、同位体比測定技術を用いて、地質現象に精密な時間軸を入れ、その上で特に鳥島火山及び熱水活動による物質の移動、濃集過程を明らかにする研究を行ってきた。上記の技術を生かして統合国際深海掘削計画等でも火山(マグマ)活動による鳥島地殻形成過程の調査研究に貢献していきたい。



NMIJによる標準供給の現状(1)

計量標準の校正・試験サービスの紹介

計量標準総合センター (NMIJ) と計量標準整備

計量標準総合センター (NMIJ : National Metrology Institute of Japan) は、産総研の計測標準研究部門と計量標準管理センターにより構成されており、一体となって、国内的にも国際的にも国家計量標準を担う組織として活動している。

現在NMIJでは、欧米並みの国家計量標準を整備することを最重要課題として取り組んでいる。2000年12月に、経済産業省(当時の通商産業省)に設けられた知的基盤整備特別委員会の中間報告で、図1のように、2010年までに物理標準250種類と化学標準250種類の整備を行うことが定められ、その目標に沿って整備を進めてきた。

標準整備は順調に進んでおり、ちょうどその折返し点である2005年末現在、約200種類の物理標準、約190種類の化学標準の整備が終わり、標準供給を実施している。これまで、「産総研TODAY」では、個別の標準についての記事は掲載されていたが標準供給の全体像の記事はなかったので、この

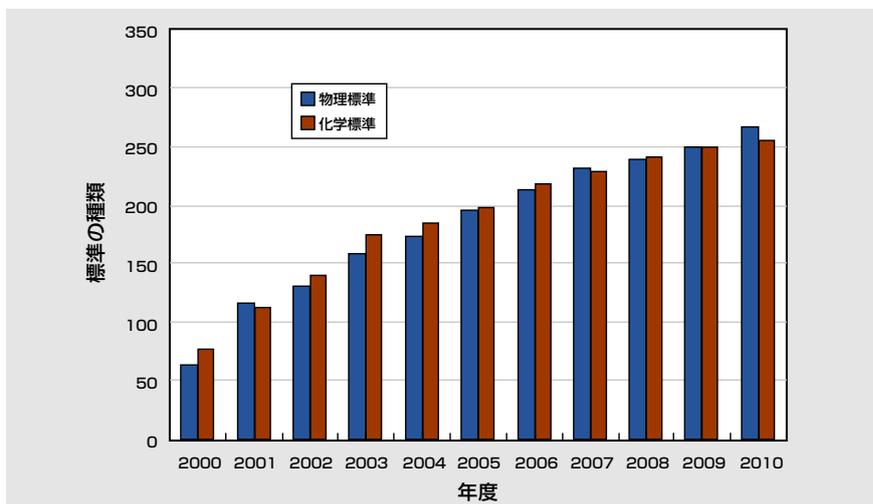


図1 標準整備計画の年次展開

機に、NMIJで行っている計量標準の供給の概要を説明したい。本号では、主に物理系の校正・試験サービスについて、次号では化学系の標準物質や物理標準の成果普及品について紹介する。

校正・試験サービスの供給スキーム

校正・試験サービスを目的別に整理したものが表1である。NMIJによる物理系の校正・試験サービスには、(1)計量法校正事業者登録制度(JCSS : Japan Calibration Service System)を

通じた供給、(2)依頼試験(一般)による供給、(3)政府関係機関や他国の標準機関などを対象にしたサービス、(4)法定計量がある。

(1) JCSSを通じた標準供給

JCSSとは、工場や試験所等の計測器ユーザが、各種計測器についてその信頼性を確保するため、国家標準にトレーサブルな校正を受けられるようにするために、計量法のもとで運用されている任意の制度である。国家標

表1 計量標準の校正・試験サービスの目的別種類

校正・試験サービスの種類	対象者
(1) JCSS 制度のための校正サービス 特定標準器による校正 (jcss 校正) 特定副標準器の校正 (依頼試験 (特殊)) 技能試験のための参照値 (依頼試験 (特殊))	JCSS 登録校正事業者 日本電気計器検定所 (JEMIC) 日本品質保証機構 (JQA) (独) 製品評価技術基盤機構 (NITE)
(2) 一般ユーザのための校正・試験サービス 依頼試験 (一般)	一般ユーザ
(3) 目的・対象機関を限定した校正サービス 依頼試験 (特殊)	政府関係機関、海外国家計量標準機関など
(4) 法定計量関連の試験サービス 基準器検査、型式承認試験、検定・比較試験	都道府県、計量法に規定された製造事業者など

準である「特定標準器」を維持している NMIJ 等の機関が登録校正事業者の計量標準の校正サービスを提供し、登録校正事業者が一般ユーザに対して校正サービスを行うこと、さらには、製品評価技術基盤機構 (NITE) が登録校正事業者の校正能力を確認することにより、JCSS 校正された計測器のトレーサビリティの確保を確実にしている。一般に、登録校正事業者が行う校正は JCSS 校正、NMIJ 等の機関が行う校正は jcss 校正と呼ばれ、校正証明書に記載されるロゴも、それぞれ、大文字、小文字となっている。

JCSS 制度のために NMIJ が行う校正・試験サービスには、1) 特定二次標準器 (登録校正事業者の標準器) の校正 (特定標準器による校正)、2) 日本電気計器検定所や日本品質保証機構が所有する、登録校正事業者の特定二次標準器の校正に用いる特定副標準器の校正、3) NITE が登録校正事業者の能力を確認する際に行う技能試験に用いる計測器の参照値の供給がある。

(2) 依頼試験 (一般)

JCSS のもとでサービスが行われていない場合に、一般ユーザ向けの依頼試験として NMIJ が直接校正サービスを実施しているものがある。現在、34 種類の量に関する 110 項目 (校正器物) の計測器について校正・試験サービスが行われている。ほとんどが、機械量、電気量などの物理標準に関わるものであるが、化学分野では有機分析 (純度測定) の一部が依頼試験に登録されている。また、法定計量の対象計量器の構成要素及び検査装置の試験の一部も、依頼試験として行われる。

(3) 依頼試験 (特殊)

依頼試験の中で、海外の標準機関や日本国政府機関などに限定したサービスを、依頼試験 (特殊) として実施している。民間との競合を避けるため、一般ユーザが JCSS の登録校正事業者による校正サービスを受けることができる校正品目に関しては、依頼試験 (一般) のサービスを行っていない。その

ため、対象となる機関と校正の目的を限定して校正ができるような仕組みをとっている。(1) で述べた 2)、3) の校正もこれに含まれる。

(4) 法定計量

特定計量器と呼ばれる、はかりやガスメーターなど商取引に用いられる計量器や体温計、騒音計といったものは計量法の法規制の対象となっており、JCSS と並び、国内の計量標準の供給体系の大きな柱となっている。NMIJ では、これらの計量器のための基準器検査、型式承認試験、検定・比較試験を行っている。

以上、物理系の校正・試験サービスの概要について紹介したが、詳しくは NMIJ ホームページ <http://www.nmij.jp/> をご覧いただきたい。

また、JCSS の制度や登録事業者の情報などについては、NITE のホームページ <http://www.nite.go.jp/> の“適合性評価分野”に詳しく掲載されている。

計量標準管理センター標準供給保証室長 (つくばセンター)

小池 昌義

E-mail : masa.koike@aist.go.jp

旧工業技術院計量研究所に入所後、計測数理研究室で「計測におけるマン・マシンシステムの研究」「成形における品質設計システムの研究」などを通して計測における誤差評価、不確かさ評価の研究を進めてきた。2001年より現職。



タイで国際ワークショップが集中的に開催される

2005年12月13～16日、産総研のアジア戦略、およびアジア環境エネルギーパートナーシップの一環として、産総研が中心に関わる複数の国際会議がタイ・バンコクで集中的に開催されました。同時開催により、相乗効果的で効率的な会議となりました。

第2回バイオマス・アジア・ワークショップ(Biomass-Asia Workshop)など多国間会議 * <http://unit.aist.go.jp/internat/biomassws>

産総研が事務局を勤めるバイオマス・アジア・リサーチ・コンソーシアム(国内の公的研究機関、大学、企業からなる農工連携研究チーム)と農林水産省(「バイオマス・ニッポン総合戦略推進会議」事務局)は、タイ(科学技術大臣、各省庁次官、中核研究機関等からなるバイオマス・アジア委員会)との共催で、第2回バイオマス・アジア・ワークショップを12月13日～15日に開催しました。

今回のワークショップでは、アジアのバイオマス利活用にかかわる政策担当者と研究者が一堂に会し、各国の具体的取り組みや今後の技術開発の方向性にかかわる意見交換、交流が行われました。初日はタイから Pravich 科学技術大臣、各省庁次官、日本から中島産総研理事(リサーチコンソーシアムを代表)、農水省染技術総括審議官

の挨拶があり、約500人の参加者が集まり、各国からのバイオマス利活用の現状と今後の方針について報告しました。Sakarindr NSTDA長官の基調講演や、国連大学ゼロエミッションフォーラム藤村会長やその他の講演者から興味深い利活用技術も紹介され、小林在タイ日本大使にもご挨拶をいただきました。二日目は農産・林産物資源の持続可能な利活用、自動車燃料としての応用、今後のバイオマスエネルギー技術、マテリアル技術、LCA評価などの重要テーマごとにパネルディスカッション形式で深く掘り下げた議論が行われ、また、最先端の研究成果がポスターにて発表されました。全体総括として議長報告がまとめられ、アジア・バイオマスの優位性、今後の研究開発の方向性、フォローアップ等について

言及されました。最終日にはタイの推進するバイオエタノール生産工場の見学が行われました*。

このワークショップに引き続き、12月15～16日には、NSTDAと産総研との共催によりInternational Workshop "Capacity Building on Life Cycle Assessment in APEC Economies" (産総研ライフサイクルアセスメント研究センター担当)が開催されました。



第2回バイオマス・アジア・ワークショップのオープニングセレモニーでの参加各機関代表。右から3人目が中島産総研理事。

第3回日タイ(NSTDA-TISTR-AIST)ワークショップなど日タイ2国間会議

産総研は、2004年11月、タイの中核研究機関であるNational Science and Technology Development Agency (NSTDA) およびThailand Institute of Scientific and Technological Research (TISTR) と包括研究協力協定を締結、連携ワークショップを開催しました。そのフォローアップを2005年3月に開



第3回日タイ(NSTDA-TISTR-AIST)ワークショップのオープニングで挨拶する3機関の代表。左から、中島産総研理事、Nongluck TISTR院長、Sakarindr NSTDA長官。

催、連携課題の戦略面での絞り込み、今後の展開に関わる総合的な意見交換を行いました。また、2005年9月には、日タイで合意に至った日タイ経済連携協定(JTEPA)の一環として、日タイ間の共同研究開発を両国で促進することが合意されました。

これらを受けて、今回は、12月15～16日にバンコクで、第3回日タイ共同研究開発に係るワークショップを開催し、エネルギー・環境、IT、および地質情報関連分野に関わるそれぞれの共同研究開発課題の現状(前回からの進展)を把握し、今後のアクションプランを議論しました。

ワークショップでは、各テーマの進捗状況に応じて、NEDO等のファンド応募、今年度スタートしたAISTフェローシップ等による人材交流など、共

同研究の加速のための方策が議論されました。

その中で、既にNEDOファンド「提案公募型開発支援研究協力事業」により実施されている「低緯度帯における太陽電池評価の標準化のための研究開発」では、熱帯地域における屋外暴露データの収集、評価方法の標準化技術開発のため、今回、NSTDAに太陽光パネルなどの実証施設が完成し、プロジェクトが順調に進められていること、および事業の一環として、(財)産業創造研究所、産総研太陽光発電研究センター、NSTDA等が中心となってワークショップが12月14日にバンコクで開催され、プロジェクト推進のための情報交換がなされたことが報告されました。

nano tech 2006 国際ナノテクノロジー総合展、出展のお知らせ

ナノテクノロジーは、物質・材料の機能を飛躍的に向上させる製造技術であり、情報通信、エネルギー・環境、バイオなど様々な技術の究極の基盤技術です。東京ビッグサイトにおいて2月21日～23日に開催される“nano tech 2006”は、国内外の成果が発表される世界最大級の国際総合展・技術会議です。本展示・技術会議は、最新の研究開発成果が展示・発表されるばかりでなく、関心を持つ多くの関係者同志が国際的な情報交換、国際協力、交流促進などを図る良い出会いの場ともなっています。また、ベンチャー企業などのビジネス・チャンス創出の場になると期待されており、この方面からの参加が多いのも特徴となっています。

産総研では、自ら進めているナノテクノロジー分野での研究成果の一部を産総研展示ブースにおいて紹介するほか、経済産業省や文部科学省が推進するナノテクノロジー関連プロジェクトの成果を当該展示会のNEDOブースにおいても紹介しています。

今回は、ナノオプティクス、ナノマテリアル、ナノ加工・ナノ計測、ナ

ノバイオなど社会的に注目されている分野から約25件の研究成果を出展しています。ビジネス・チャンスに繋がるよう、これまで以上にプロトタイプ化した形で展示しているのも特徴となっています。また、ベンチャー開発戦略、ナノテクノロジーと社会との関わりについての研究成果の一端もポスター展示しています。産総研のナノテクノロジー研究の今後の動向を知って頂く良い機会となっております。是非とも多くの皆様の参加を期待しています。

申込み、その他詳細情報は、主催者HPをご参照下さい

<http://www.ics-inc.co.jp/nanotech/index.html>



昨年の産総研ブースの様子。

産総研展示ブースでの主な紹介技術

<出展技術タイトル>	<研究ユニット>
透明材料の大面積・深溝加工	光技術研究部門
親水性分子の超撥水特性	エネルギー技術研究部門
基板へ吸着したタンパクの水和能の測定	光技術研究部門
高分子の機能パターンニング	光技術研究部門
エピタキシャル酸化物薄膜の室温合成	先進製造プロセス研究部門
色素ナノ粒子/ファイバーによる重金属簡易試験紙の開発	コンパクト化学プロセス研究センター
分子による光電変換	ナノテクノロジー研究部門
ナノ分散高分子ブレンドの開発	ナノテクノロジー研究部門
耐油・耐熱性に優れた熱可塑性エラストマーの開発	ナノテクノロジー研究部門
有機材料で大きな“結晶”を作る	光技術研究部門
次世代低損失パワー素子の開発	パワーエレクトロニクス研究センター
ナノチューブをポリイミドにナノ分散	光技術研究部門
白色/黄色蛍光量子ドットの応用	実環境計測・診断研究ラボ

EVENT Calendar

1月10日現在
http://www.aist.go.jp/aist_j/event/event_main.html

2006年2月 → 2006年4月

●は、産総研内の事務局です。

期間	件名	開催地	問い合わせ先
2 February			
3日	産総研九州センター研究講演会	福岡	0942-81-3606●
4日	イノベーション経営シンポジウム	東京	03-5501-0970●
4日	IR3S公開シンポジウム「サステナビリティ学が拓く地球と文明の未来」	東京	03-5841-1544
7日	サイバーアシストコンソーシアム シンポジウム in 京都	京都	03-5298-4728●
9～10日	彩の国ビジネスアリーナ2006 産学官連携フェア	埼玉	029-862-6162●
14日	産総研 環境・エネルギーシンポジウム「21世紀の化学反応プロセス」	つくば	029-855-1267
22日	光技術シンポジウム「アクセス系・情報家電に求められる次世代光技術」	東京	072-751-9530●
22日	計測フロンティア研究部門シンポジウム	東京	029-861-5300●
23日	スタートアップ開発戦略タスクフォース成果報告会	東京	03-3263-8697
3 March			
3日	デジタルヒューマン・ワークショップ2006	東京	03-3599-8509●
9日	界面ナノアーキテクトニクスワークショップ	つくば	029-861-4460●
4 April			
19～21日	最新科学機器展/計測計測総合展	名古屋	03-3273-6177

「スーパーグロースCVD法による単層カーボンナノチューブの大量合成」

ナノカーボン研究センター 島 賢治さん

新しい炭素系材料

カーボンナノチューブ (CNT) という物質をご存知でしょうか? 炭素 (カーボン) だけからできた細いチューブ状の物質で、その直径はナノメートル (10億分の1メートル) 程度です。炭素だけからなる物質というと、ダイヤモンドやグラファイト (黒鉛) が知られていましたが、CNTはグラファイトのシートを丸めたチューブが1層 (単層CNT) あるいはいくつか重なった (多層CNT) 構造をしています。1985年にフラーレンというサッカーボールの形をした物質が発見され、新しい炭素材料として興味を集めてきましたが、1991年には飯島ナノカーボン研究センター長によってCNTが発見され、ナノ炭素材料としてフラーレン以上の興味を集めるようになりました。

ナノテクノロジーの発展に伴い、いまやCNTはナノ粒子のひとつとして非常に注目を浴びています。CNTの示す様々な特殊な性質から、科学的興味だけではなく、ナノテクノロジー産業としての発展が非常に期待されるようになってきています。ただし、工業的に利用するには生産効率が悪く、現状では1gで数万円と、あまりにも高価であることが産業化の際の問題になっています。



スーパーグロースCVD法

島さんたちは従来のCVD法 (化学気相成長法) を改良して、CNTを大量に合成できるスーパーグロースCVD法という手法を開発しました。この方法は、極微量の水分を用いることで触媒の活性を大幅に増大させ、従来に比べて数百倍の効率で単層CNTを合成することができます。CNTはナノメートルサイズなのですが、肉眼で見える大きさ (ミリメートルサイズ) の集合体の合成も可能となりました。しかも、合成されたCNTは非常に高純度であるという特徴があります。配向性も高く、また、花びらのような形などいろいろな構造体を作ることも可能なのです。この技術は2005年2月にはナノテクフェア2005で素材部門賞を受賞しました。

島さんたちはスーパーグロースCVD法の研究をすすめていく上で、合成条件の検討や、合成機構を解明することにより、CNTのサイズなどを自由にコントロールすることを目指しています。また、高純度で大量のCNTが合成できるため、それを使って産業的な用途開発にも精力的に取り組んでいます。大量のCNTが使えるため、今まで考えられていない用途も検討の対象になります。スーパーグロースCVD法は内外の興味を集めており、すでに30あまりの研究機関、企業との共同研究を開始しています。島さんたちは、これら多くの共同研究を通じて、スーパーグロース法による単層CNTが世界的なデファクトスタンダードになることを目指していきます。



島さんからひとこと

単層カーボンナノチューブを中心としたナノカーボン材料の合成・評価・応用開発を研究しております。特に2004年度に開発されたスーパーグロース技術は、カーボンナノチューブの世界最高の合成技術であり、不純物、配向性、量産性といった従来のカーボンナノチューブが抱えていた複数の技術課題を同時に解決することができます。スーパーグロースをコア技術と位置づけ、さらなる発展を通じて、科学界のフロンティアリーダーの地位を築きつつ、企業と共同でカーボンナノチューブの工業的量産を目指したいと考えております。最終目標はスーパーグロースから日本発のカーボンナノチューブ産業を創造することです。

産総研
TODAY

2006 February Vol.6 No.2

(通巻61号)
平成18年2月1日発行



独立行政法人
産業技術総合研究所

編集・発行
問い合わせ

独立行政法人産業技術総合研究所
広報部出版室

〒305-8568 つくば市梅園1-1-1 中央第2

Tel : 029-862-6217 Fax : 029-862-6212 E-mail : prpub@m.aist.go.jp

ホームページ

<http://www.aist.go.jp/>

● 本誌掲載記事の無断転載を禁じます。 ● 所外からの寄稿や発言内容は、必ずしも当所の見解を表明しているわけではありません。

