

「ナノシステムと機能創発」研究領域 領域活動・評価報告書

－平成27年度終了研究課題－

研究総括 長田 義仁

1. 研究領域の概要

本研究領域は、ナノテクノロジーにおけるトップダウン手法の技術の高度化、精密なボトムアップ手法の駆使、あるいはそれらの手法の融合によって、要素の単なる総和や重ね合わせではない自律的、非線形的に新たな機能を生み出す(“創発する”)研究を推進し、次世代ナノシステムの構築を目指す。

具体的には、生命科学、物質科学、精密工学、電子工学、医用工学、知能情報工学などの様々な分野における、自律的機能創発のしくみの解析・解明、あるいは機能を創発するシステムのナノレベルでの設計・創製等、独創的・挑戦的な研究を対象とする。

2. 事後評価対象の研究課題・研究者名

件数: 2件

※研究課題名、研究者名は別紙一覧表参照

3. 事前評価の選考方針

選考の基本的な考えは下記の通り。

- 1) 選考は、「ナノシステムと機能創発」領域に設けた選考委員15名および外部評価委員8名の協力を得て、研究総括が行う。
- 2) 選考方法は、書類選考、面接選考及び総合選考とする。
- 3) 選考に当たっては、さきがけ共通の選考基準(URL: <http://www.jst.go.jp/pr/info/info825/besshi4.html>)の他、以下の点を重視した。即ち、自律的機能創発のしくみの解析・解明ならびに機能創発の実現を目指したシステムのナノレベルでの設計・創製等を研究し、既存の学問領域や手法を統合・融合し独自の発想にもとづいた挑戦的な提案を求める。

4. 事前評価の選考の経緯

一応募課題につき領域アドバイザー・外部評価者3名が書類審査し、書類選考会議において面接選考の対象者を選考した。続いて、面接選考および総合選考により、採用候補課題を選定した。上記選考を経た課題の内、大挑戦型審査会(書類選考会議)へ3課題を推薦した。

選 考	書類選考	面接選考	採択数			
			15件	内 訳	3年型	13(0)件
対象数	254件	38件			5年型	2(1)件

()内は大挑戦型としての採択数。

備考:平成22年度採択課題のうち、以下を今年度の事後評価対象とする。

- ・池内 真志 研究者、山田 智明 研究者
- 研究期間が5年で、今年度終了するため。

5. 研究実施期間

平成22年10月～平成28年3月(5年型、5年型・大挑戦)

6. 領域の活動状況



会 議 名	開 催 日	開 催 場 所
第13回領域会議(「ナノシステムと機能創発研究会」)	平成27年7月19日～20日	名古屋大学 ベンチャーインキュベーションホール
継続研究者フォローアップ会議	平成27年9月25日	JST 東京別館
ナノシステム3領域合同シンポジウム	平成27年9月29日	コクヨホール(品川)
終了研究者検討会	平成27年11月17	JST 東京別館
平成27年度成果発表会	平成27年12月25日	JST 東京別館

(1) 領域会議: 9回

(2) 研究総括とアドバイザーによる直接指導: 2回

成果発表会に向けて、さきがけ研究者3期生 5 年型の2名への直接の指導を、JST 東京館会議室において一人当たり2時間かけて実施。研究者と研究総括、及び領域アドバイザーによる直接的指導は、具体的な詳細な発表方法から成果のまとめ方に及び、その後の研究展開にも極めて有益であった。

(3) サイトビジット: 6回

(4) CREST2研究領域との合同会議

平成26年度「プロセスインテグレーションによる次世代ナノシステムの創製」という戦略目標のもとに設置された CREST 2 領域とさきがけ当領域のメンバーが参加する会議を実施した。さきがけ- CREST 合同第3回「ナノシステム」シンポジウムを、9月29日(火)に実施した。領域アドバイザーなどのさきがけ関係者含めて、国内外研究者、大学、企業、研究機関等から、総計224名の参加を頂いた。

(5) 成果評価会、及び終了後1年間の進捗報告、終了研究者によるさきがけ終了後の顕著な研究進捗報告を5回実施した。

7. 事後評価の手続き

研究者の研究報告書を基に、成果評価会(研究報告会、領域会議等)での発表・質疑応答、領域アドバイザーの意見などを参考に、下記の流れで研究総括が評価を行った。

(事後評価の流れ)

平成 27年 12月	成果評価会においてアドバイザー講評・評価
平成 28年 2月	研究総括による事後評価
平成 28年 3月	外部評価委員による査読・評価
平成 28年 3月末	被評価者への結果通知

8. 事後評価項目

(1) 研究課題等の研究目的の達成状況

(2) 研究実施体制及び研究費執行状況

(3) 研究成果の科学技術及び社会・経済への波及効果(今後の見込みを含む)

(4) 研究展開の独創性、適切性と妥当性(本領域独自)

(5) さきがけ研究としての意義と今後の発展性(本領域独自)

(6) 大挑戦型については、さらに、大挑戦型として取り組んだ挑戦的な研究項目に対する進展についても評価項目とした。

※該当する成果がある場合には「世界レベルの若手研究リーダーの輩出の観点から、本さきがけ研究が、研究者としての飛躍につながったか(今後の期待を含む)」を加味。

9. 評価結果

【総論】

本領域では1期生2名、2期生3名（うち1名は大挑戦型、期間延長により5年間）、3期生2名の計7名がそれぞれ5年間研究を行った。さきがけ研究者の多くが限られた期間内に見える成果を挙げなければならないという自己暗示にとらわれ、ややもすると成果主義に追われる傾向があるとするならば、それは本来のさきがけ研究の趣旨とするところではないであろう。将来にわたって世界で活躍する先導的・指導的研究者を育成するための素養と知識を養成することを目的とするならば、研究者個々が有する資質を育て、将来の研究方向と方針、そして科学のあり方に対する基本的考え方を醸成する機会としなければならない。その観点から言えば、5年という比較的余裕のある時間が研究資金と共に若手研究者に対して与えられるのは研究者にとって極めて貴重な機会を与えるプログラムとすることができよう。

池内研究者は、また別の視点から5年研究の意義を振り返っている。同氏によると、本来の研究テーマの目標からは外れるが、その過程で見出した興味深い発見・発明をA、さきがけ成果を活用した共同研究をBと仮に分類してみると、3年型研究の場合では終了時の成果報告（論文、知財など）を考えると実質的には2年半で研究終了しなければならない、申請テーマ以外のA研究に着手するのはハードルが高い。しかし5年型であれば、寄り道、回り道をする余裕がある。Bについては、「私のような工学分野の研究者が、医学・生物系との共同研究を進めるには、独自の技術的イノベーションがあり、かつ、時間的・精神的に余裕があることが必須である。本筋の技術開発に絞れば、3年型×2回でも5年型と同等以上の成果が得られるかもしれないが、少なくとも私の場合、異分野との共同研究を進められたのは、研究機関が5年あることで、3年目以降に技術的成果が上がってきた段階で、さきがけ異分野交流会に参加し、他の領域の研究者のニーズに耳を傾ける余裕があったからである。また企業からの問合せが増えたのも4、5年目である。このような経験から、5年型に採択して頂いたことは、異分野融合、実用化に非常に有効であったといえる」と述べている。池内研究者もまた5年の研究期間中に実用化、商品化するという目覚ましい研究成果を収めているのは別記記載の通りである。3年間のさきがけ研究者が別の領域で再度応募したり採択されたりしている現実が少なからずあることを考えると池内研究者のコメントは重要であろう。

山田研究者は、ペロブスカイト酸化物を取り上げて飛躍的に高い圧電特性を示すナノスケール圧電体を創製した。アスペクト比の高いナノ構造体をエピタキシャル成長およびナノプレートの成長制御という緻密なトポロジカル的構造制御法でバルク単結晶に匹敵する圧電定数を示す圧電体を創出することに成功した。この種の研究は周到な理論的準備と卓越した構造制御技術を伴わなければ不可能であり、ともすれば試行錯誤的な伝統的材料開発研究とは異にするリスクと困難を伴う勇気のいる道である。物質を固定化したうえで、ナノ構造の次元性とサイズ制御というトポロジカル視点からの正統的研究が、5年間という研究期間があれば可能になるという、極めて重要な事実を示している。5年というさきがけ研究期間がそれを可能にしたり、促進したりするならば、その意義は極めて大きいと言わざるを得ない。

【評価結果】

1. 池内 真志 研究者「膜マイクロマシニング技術を基盤とする共創的再生医療プラットフォームの構築」（5年型大挑戦）

「トップダウンで作製した血管状微細流路（人工毛細血管床）の周囲にナノファイバー構造のマトリックスを構築した立体細胞培養システムの構築」を目指して研究を進めた。それは、①高密度な細胞培養が可能、②血管と実質部分との複合機能化が容易、③移植時に生体側の血管との吻合が可能というメリットを有しているからである。初めの3年間で、独自のトップダウン方式による膜加工技術を駆使して従来不可能とされていたコラーゲンの微細加工に成功し、世界最先端に位置する三次元細胞培養組織体を構築した。この手法をさらに発展させ、4年目以降は従来に比べ10倍以上の効率でiPS細胞の胚様体を作製できるアレイの開発にも成功した。さらに生体外で血管網を含む厚い組織や臓器の再生を目指し、独自の膜マイクロマシニング技術を用いて生分解性ポリマー製のナノファイバーカプセル型細胞培養足場を開発した。この装置は幹細胞の分化、増殖をコントロールするだけでなく、組織再生の段階に応じて足場構造や誘導因子放出などの機能を更新するというすぐれた能力を持つ。これらの研究は組織再生技術のブレークスルーになると高く評価されており製品化を進めるなど実用化の成果も出ていて今後も引き続き飛躍的成果が得られると期待される。

本研究者は工学（微細加工）専攻であり、医学・生物分野という異分野で研究を進めるには、時間的・精神的に余裕があることが必須であるが本研究の成果は5年継続されて初めて得られたものと判断される、また企業との共同研究が進展したのも4、5年目であるという。以上のように5年型研究に採択されて一層、異分野融合研究、実用化研究が進展するようになったのは特記すべきことであろう。

2. 山田智明 研究者「スマートセンシングのためのナノオブリック圧電体の創製」(5年型)

高感度センサーや小型高性能発電素子の開発が長らく待たれているが、それには飛躍的にすぐれた特性をもつナノスケール圧電素子の実現が不可欠である。山田研究者はこのような背景の下、従来にくらべ飛躍的に高い電気-機械エネルギー変換特性（圧電特性）を示すナノスケール圧電体の創製を目指した。研究目標としては、①クラumping効果の低減化、②新規巨大圧電メカニズムの発見、を挙げて研究を重ねてきた。研究者が着目した点は、材料開発では常法の元素選択による特性向上という手法ではなく、ナノ構造の次元性とサイズ制御で特性向上を目指そうとする点にある。まず、1) アスペクト比の高いナノ構造のボトムアップ成長技術の構築を行い、優れた圧電応答を示すペロブスカイト酸化物を中心にナノ構造のボトムアップ気相成長技術を確立した。第一原理計算で得た表面エネルギーを求めた結果、エピタキシャル成長に適した格子整合性の高い基板上で、低温かつ高圧力下でレーザー堆積するという方法が最適であることを見出し、ペロブスカイト酸化物ナノロッドの作製に成功し、ナノプレートのエピタキシャル成長制御法を確立した。次に 分極が垂直配向したペロブスカイトナノロッドの圧電特性を、放射光電界下時間分解 XRD システムで研究し、ナノロッドはエピタキシャル膜の2倍で、しかもバルク単結晶に匹敵する高い圧電定数を示すことを見出した。これらの成果は 分極傾斜（オブリック）配向ナノロッドはバルク単結晶を超える圧電性をもっている可能性を示すものであり、1次元ナノ構造に特異な電氣的境界条件がもたらす全く新しい圧電メカニズムの発見につながるものである。この原理を利用した今後の応用展開が期待できる。

材料開発で常に重視される元素選択による探索研究や特性向上ではなく、本研究のように敢えてナノ構造の次元性とサイズの制御による特性向上というより困難で勇気のいる道を選ぶには、5年間という研究期間が必要であり、これがすぐれた成果が収められた重要な要因の一つであろう。

10. 評価者

研究総括 長田 義仁（独）理化学研究所 客員主管研究員

領域アドバイザー（五十音順。所属、役職は平成27年1月末現在）

（*1 平成22年3月～参画）

新井 史人	名古屋大学 大学院工学研究科・教授
生田 幸士	東京大学 大学院情報理工学系研究科・教授
居城 邦治 *1	北海道大学 電子科学研究所・教授
今堀 博	京都大学 物質-細胞統合システム拠点・教授
宇佐美 光雄	株式会社R&V・代表取締役
江刺 正喜	東北大学 原子分子材料科学高等研究機構（WPI-AIMR）・教授
須賀 唯知	東京大学 大学院工学系研究科・教授
染谷 隆夫	東京大学 大学院工学系研究科・教授
田口 善弘	中央大学 理工学部・教授
中西 八郎	東北大学 本部事務機構 監事（名誉教授）
原 正彦	東京工業大学 大学院総合理工学研究科・教授
原田 慶恵	京都大学 物質-細胞統合システム拠点・教授
三谷 忠興 *1	北陸先端科学技術大学院大学 グリーンデバイス研究センター ・アドバイザー（名誉教授）
山下 一郎	奈良先端科学技術大学院大学 物質創成科学研究科・客員教授
渡辺 順次 *1	東京工業大学 大学院理工学研究科・教授

（参考）

件数はいずれも、平成27年2月末現在。

(1)外部発表件数

	国 内	国 際	計
論 文	2	43	45
口 頭	57	26	83
その他	17	19	36
合 計	76	88	164

(2)特許出願件数

国 内	国 際	計
2	2	4

(3)受賞等

池内 真志

1. 第9回科学技術の「美」パネル展 優秀賞「コラーゲン膜で作られた人工毛細血管床」 2015/4/1
2. 第41回日本臓器保存生物医学会学術集会「胚様体の均一・大量生産を実現する培養デバイス“TASCL”の量産化」池内真志 豊田悠司 宮本義孝 生田幸士 林衆治会長賞 2014/11/29
3. 日本機械学会 ROBOMECH 賞「光駆動マイクロロボットを用いたリアルタイム3次元力計測システム」嶋田直矢、浅野剛次、池内真志、生田幸士 2014/5/27
4. 第2回新化学技術研究奨励賞「膜 MEMS 技術を用いた胚様体自動培養チップの開発」 2013/5/30
5. The Hamlyn Symposium on Medical Robotics Best Oral Paper Award “Micro Medical Robot with Magnetic Remote Control in 3D Space”, Masato Yasui, Masashi Ikeuchi, Koji Ikuta 2012/7/1
6. 日本機械学会 ROBOMECH 賞「中空マイクロカプセルによる光硬化樹脂の軽量化」安井真人、池内真志、生田幸士 2012/5/28

山田 智明

該当なし

(4)招待講演

国際 2件

国内 2件

別紙

「ナノシステムと機能創発」領域 事後評価実施 研究課題名および研究者氏名

(5年型、大挑戦)

研究者氏名 (参加形態)	研 究 課 題 名 (研究実施場所)	現 職(平成○年3月末現在) (応募時所属)	研究費 (百万円)
池内 真志 (兼任)	膜マイクロマシニング技術を基盤とする共創的再生医療プラットフォームの構築 (東京大学先端科学技術研究センター)	東京大学先端科学技術研究センター 講師 (東京大学先端科学技術研究センター 助教)	101

(5年型)

研究者氏名 (参加形態)	研 究 課 題 名 (研究実施場所)	現 職(平成○年3月末現在) (応募時所属)	研究費 (百万円)
山田 智明 (兼任)	スマートセンシングのためのナノブリック圧電体の創製 (名古屋大学大学院工学研究科)	名古屋大学大学院工学研究科 准教授 (東京工業大学大学院総合理工学研究科 特任助教)	101

研究報告書

「膜マイクロマシニング技術を基盤とする共創的再生医療プラットフォームの構築」

研究タイプ: 大挑戦型(増額有)

研究期間: 平成 22 年 10 月～平成 28 年 3 月

研究者: 池内 真志

1. 研究のねらい

生体外で組織・臓器を再生するために、細胞をスポンジ状やゲル状の生分解ポリマー内で培養し、3次元的な組織を構築する試みが多数なされてきた。しかし、mm オーダーの厚みを持つ3次元的な組織や、膵臓や肝臓のような複雑な構造を持った組織の生体外での再生は、未だ成功していない。一般に、組織の厚さが 0. 2mm 程度になると、組織内部に栄養や酸素を届けることができず、ネクロシスを起こす。これを防ぐには、再生させる組織内部に、生体の血管に相当する微細な流路網を張り巡らせる必要がある。そのために、世界中で多くの研究が行われているが、未だ十分な成功例はない。従来の研究は、ほぼ全て「ナノファイバーや、ゲルなどの足場材料の一部を除去して流路網を作る」というコンセプトに基づいている(Fig.1a)。しかし、高空隙率・高含水率で、強度の低い足場の内部に、微細な流路網を構築し、長期間維持することは、原理的に困難である。

それに対して、本研究では「予め用意した血管状の微細流路(人工毛細血管床)の周囲に、ナノファイバー構造を持つ足場を構築する」というコンセプトで研究を進めている(Fig.1b)。その主なメリットは以下の3点である。①予め流路が存在するので、初期から高密度な細胞培養が可能。②血管と実質部分との複合機能化が容易。③流路は生体内の血管と同様、膜で作られているため、移植時に生体側の血管との吻合が可能。

このコンセプトに基づき、新原理薄膜加工技術による 3 次元マイクロ流路「人工毛細血管床」と、静電力と相分離現象を利用した「生分解ナノファイバーカプセル」の、2つの膜マイクロマシニング技術を融合させ、幹細胞の分化、増殖をコントロールすると同時に、デバイスから細胞へ的一方通行のコントロールではなく、細胞・組織の成長過程に対応して、デバイス自らも内部構造、誘導因子放出機能等を更新してゆく、共創的組織再生プラットフォームを構築する。それにより、従来、不可能であった、1cm 以上の厚さを持つ組織の生体外での再生を目指す。

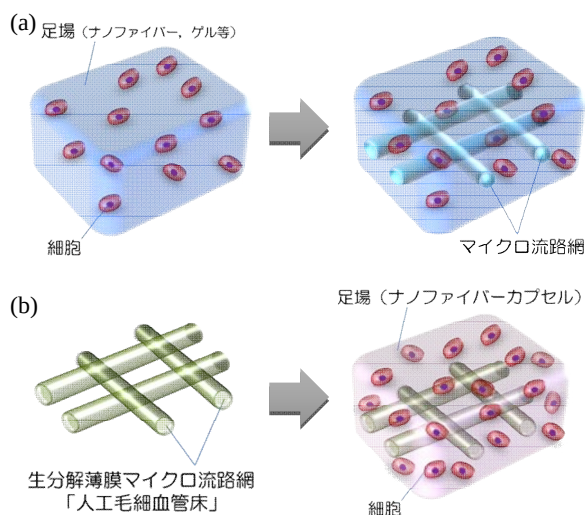


Fig.1 (a) 従来の流路構造を含む組織再生用足場の構築手法概念図 (b) 本研究で提案する、人工毛細血管床とナノファイバーカプセルに基づく足場構築手法概念図

2. 研究成果

(1) 概要

生体外で血管網を含む厚い組織や臓器の再生を目指し、生体高分子膜で作製された人工毛細血管床と、生分解性ポリマーで作製されたナノファイバーカプセルという、独自の膜マイクロマシニング技術を用いた新たな細胞培養足場の開発を進めてきた。幹細胞の分化、増殖をコントロールすると同時に、組織再生の段階に応じて、足場構造や誘導因子放出などの機能を更新できる、組織培養プラットフォームを構築することを目指し、下記 A～C3つの研究テーマに取り組んだ。

(A) コラーゲンを用いた膜マイクロ流路の作製プロセス

(B) ナノファイバーカプセルのパターニング

(C) 胚様体大量生産デバイスの開発

細胞培養プラットフォーム作製の基盤技術(A、B)については概ね確立できた。特に、Aの膜マイクロ流路の作製技術については、当初予定していた生分解性樹脂では問題が発生したため、これに替わるコラーゲンビトリゲルを用いた流路網の作製技術を世界で初めて開発した。また、研究過程で、幹細胞の分化誘導を効率化するための胚様体培養デバイスを独自に開発し(テーマC)、外部の研究者の要請を受けて、機能組織の再生への応用を行うとともに、産学連携により実用化を進めている。

(2) 詳細

(A) コラーゲンを用いた膜マイクロ流路の作製プロセス

人工毛細血管床の流路壁の厚さは数 μm で、透水性を有し、細胞は流路壁面に保持されるが、ガスや培地成分は流路内外を透過する必要がある。人工毛細血管床の実現には、自立した膜構造のマイクロ流路網の加工技術が必要不可欠である。当初、材料として、多孔質ポリ乳酸膜を用いていたが、生体内で炎症により流路構造が破壊される問題が生じた。そこで、生体の血管壁の主成分であるコラーゲンを用いることに方針変更した。コラーゲンは、従来の用途では、緩衝液を加えて、高含水率のゲルとして用いられる。しかし、ゲル状態では強度が低く、厚さ数 μm の膜構造の微細な流路を維持できない。一方、再構成したコラーゲンゲルを数週間静置して、自然乾燥させることで、高密度の繊維構造を有するコラーゲン薄膜(コラーゲンビトリゲル)を得る手法が、竹澤らにより報告されている[1]。しかし、この手法では、対象が平坦な膜や、糸、円筒などの単純な形状に限定され、複雑な微細流路網を作製することはできない。また、一般的な樹脂薄膜の微細成型手法としては、熱インプリントや、有機溶媒に溶解して注型する等の方法があるが、生体高分子はこれらのプロセス条件下では変性するため、適用できない。

そこで、我々はコラーゲンビトリゲルを用いて、3次元構造を作製する新たな手法「Centrifugal Imprinting during Vitrification (CIV) プロセス」を開発した(Fig.2)。本プロセスでは、ま

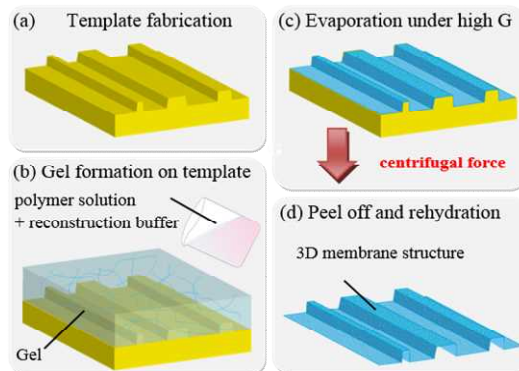


Fig. 2 減圧下遠心インプリント法によるコラーゲンビトリゲル薄膜を用いた膜マイクロ流路の作製

コラーゲンの酸性溶液と緩衝液を微細鋳型内に注入して、ゲル化させる。この段階で、コラーゲンの細繊維構造が自発的に構築される。このゲルと鋳型を、チャンバー内に設置された回転バレルに固定して遠心力を加えるとともに、チャンバー内を徐々に減圧する。この過程で、コラーゲンゲル中の自由水と結合水が除去され、コラーゲン繊維は鋳型表面に堆積し、鋳型の表面形状に沿って乾燥したコラーゲン薄膜が得られる。別途用意しておいたコラーゲン薄膜で上面をシーリングし、最後に、薄膜を鋳型から取り外して膜構造の微細流路を得る。本プロセスの原理を実証するため、内径 100 μm 、一辺 200 μm のハニカム状の人工毛細血管床を作製した(Fig.3a)。薄膜の表面、裏面共に、流路網が正確に転写されていた(Fig.3b、c)。表面に見られる多数の長繊維構造は、再構成されたコラーゲン繊維と考えられる。着色した水溶液を流路網の入り口から注入した結果、全ての流路の導通を確認した(Fig.3d)。

成型した人工毛細血管床の細胞培養適性を検証するため、ヒト血管内皮細胞(HUVEC)を培養した。比較対象として、従来手法である、コラーゲンの酸性溶液に水溶性カルボジイミドを加えて化学的に架橋して乾燥させた薄膜を使用した。CIV プロセスにより作製した薄膜では、従来手法の 2 倍程度の細胞増殖率が得られた(Fig.4a)。また、細胞の生死を判別する蛍光試薬で染色した結果では、ほぼ全ての細胞が緑(生細胞)に染色され、いずれの薄膜でも赤く染色された死細胞はほとんど見られなかった(Fig.4b、c)。この結果から、CIV プロセスと従来の化学架橋プロセス、いずれの方法により作製された薄膜も、細胞毒性は有さないと考えられる。毒性に差がないにも関わらず、CIV プロセスによる薄膜上での増殖率が大きく上回った理由は、CIV プロセスで再構成されたコラーゲン繊維構造が細胞接着を促し、さらに、接着刺激により足場依存的増殖が亢進したためと考えられる。これにより、従来、培養には理想的でありながら微細加工が困難であった、コラーゲンをを用いたマイクロデバイスが実現可能となった[2]。

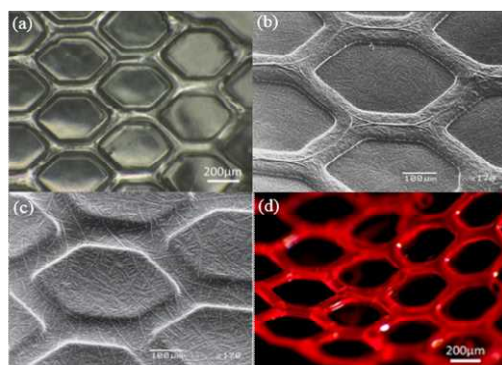


Fig.3 (a) 人工毛細血管床外観 (b) 表面 SEM 像 (c) 裏面 SEM 像 (d) 注水後の外観

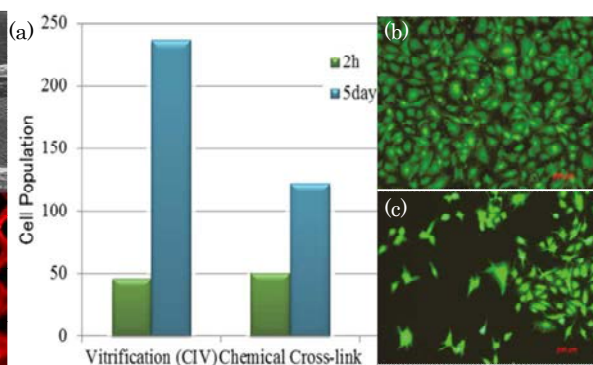


Fig. 4 (a) HUVEC 培養試験 (b、c) 新手法(b)と従来手法(c)により作製したコラーゲン薄膜上での HUVEC 培養。正細胞のみ着色。

(B) ナノファイバーカプセルの2D・3D パターニング

人工毛細血管床の周囲に組織を構築する際の、細胞を支持する足場として、我々が開発してきた生分解性ナノファイバーカプセルを充填する(Fig.5)。ナノファイバー構造は、細胞接着や細胞増殖を積極的に促すことが知られているが、従来は、厚みのない不織布構造しか作製できず、立体的な構造作製は困難であった。それに対して、我々が開発してきたナノファイバーカプセルは、ナノファイバー同様の多孔質表面と、カプセル構造による高い比容積率、という2つの特長を持つ。よって、高い細胞接着性を維持しながら、厚みのある構造を作製することができる[3]。

生分解性ナノファイバーカプセルの生成は、独自に開発してきた相分離支援エレクトロスプレー法を用いる。一般に、エレクトロスプレーでは、高電圧を印加した金属ノズルから、材料となる高分子の溶液を噴霧することで、連続的に微粒子が生成される。この際に、特定の溶媒組成で、高湿度環境中で噴霧を行うことにより、飛行中の微小液滴表面で相分離が起こり、直径10-20 μm 程度のナノファイバーカプセルが生成される。本プロジェクトでは、足場内での細胞の分化誘導を実現するために、各種薬物を徐放化したナノファイバーカプセルを空間的にパターンニングすることを目指している。検証実験として、エレクトロスプレーに使用するポリ乳酸溶液に蛍光試薬を混合し、溶液組成を調整して、蛍光試薬を含有するナノファイバーカプセルの作製を行った。蛍光試薬は有機相であるファイバー骨格に取り込まれ、カプセルの殻が赤く蛍光していることが確認できる。2種類のカプセルのパターンニングは、第1のカプセルを堆積させた後、レーザ除去加工により所定パターンの溝を形成し、第2のカプセルを溝に充填することで行った。蛍光試薬を含有するカプセルの層と含有しないカプセルの層を任意の間隔で配置することに成功した(Fig.6)。パターン形状はレーザで自由に加工できるため、目的の細胞や組織に合わせた3次元パターンの設計が可能である。これにより、三次元的な足場内での局所的分化誘導を行う基礎技術を確認した[4]。

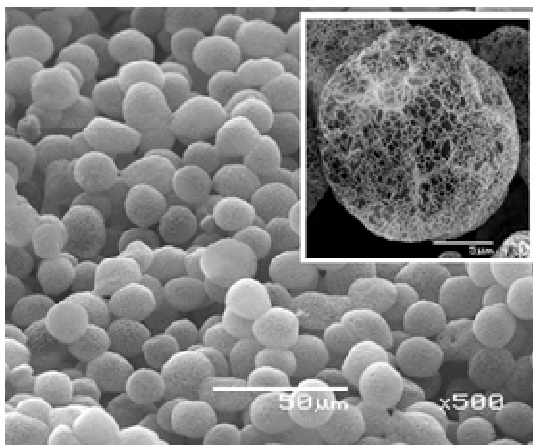


Fig. 5 相分離支援エレクトロスプレーにより生成した生分解性ナノファイバーカプセル（枠内は拡大像）

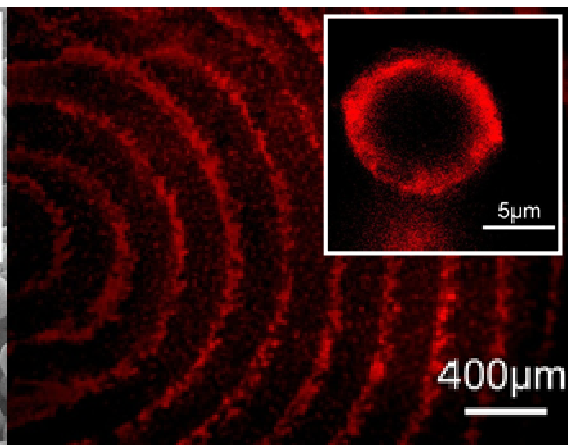


Fig. 6 蛍光試薬をドープしたナノファイバーカプセルをパターンニングした結果（枠内はカプセル断面の拡大像）

(C) 胚様体大量生産デバイスの開発

ES/iPS 細胞から各種細胞へ分化誘導するには、浮遊系で ES/iPS 細胞を培養して、胚様体と呼ばれる直径200~300 μm の球状の組織を形成させた後、接着系に展開して、さらに分化誘導を進めることが一般的である。胚様体の形成には、従来、ハンギングドロップ (Hanging Drop: HD) 法が用いられている。この手法では、培養皿の蓋の裏側に、細胞懸濁液を滴下し、蓋から懸垂された液滴の中で細胞を培養する。液滴内の細胞は、接着すべき足場が存在しないため、凝集塊を形成して成長する。しかし、HD 法の操作は極めて煩雑で、均一な胚様体を得るには熟練を要し、かつ、大量の胚様体形成を行うには適さない。そこで、3 次元微細加工技術を応用して、新たな胚様体形成デバイス (Tapered Stencil for Cluster Culture: TASCL) を開発した。

TASCL は、Polydimethylsiloxane (PDMS) シートに、500 μm 四方の貫通孔を多数配置したもので、貫通孔の壁面は底部に向かって滑らかに傾斜している (Fig. 7)。PDMS は自着性を有するため、通常の培養皿や、温度応答性培養皿、多孔メンブレン、マトリゲルなどに接着剤を用いることなく貼付できる。TASCL 上に細胞を播種すると、細胞は斜面上を貫通孔の底面に向かって沈降する。TASCL の上面には平坦な部分が全く無いため、播種した細胞は均等に各孔に分配される (Fig.8)。これにより、一回の播種操作で、1cm 四方あたり400個という、大量の均一な胚様体が形成できる仕組みである。TASCL の素材である PDMS は疎水的であるが、両親媒性高分子で表面を親水化し、細胞の接着を抑制している。そのため、沈降した細胞群は自ら凝集し始め、最終的に球状の組織体を形成する。マウス iPS 細胞を用いた実験では、播種後1日で明瞭な輪郭を持つ胚様体が形成され、単位面積当たりの生産性、形状均一性ともに、従来法と比べて極めて優れていることが示された[5]。また、宮本らとの共同で、肝細胞スフェロイドを用いた創薬スクリーニング用途への展開もあり、一度の操作で、複数条件の分布形状と密度下でのスフェロイド培養を実現した[6]。

これらのデバイスは、当初、手作業で注型加工していたが、共同研究先からの提供依頼が多くなったため、大量生産手法が必要不可欠となってきた。そこで、企業と共同で PDMS 系の素材をシート状に塗布して半硬化状態とした後に、超硬鋳型でインプリントとパンチングを行い、その後、鋳型内で加熱して完全に硬化させる成型手法を新たに開発した (Fig.9)。鋳型の構造及び、インプリント条件を最適化することで、正確な転写を実現した。また、新素材細胞毒

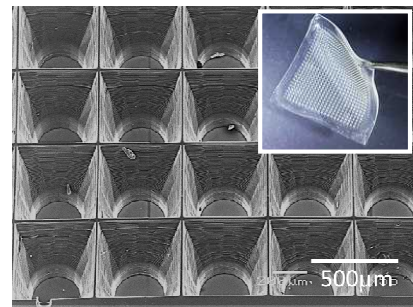


Fig. 7 TASCL のマイクロウェル部分の SEM 像 (枠内は全体像)

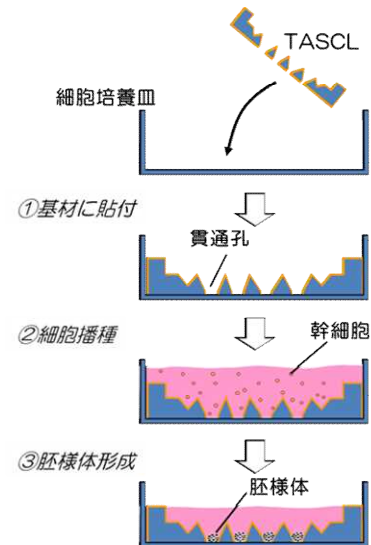


Fig. 8 TASCL 上での胚様体培養の流れ

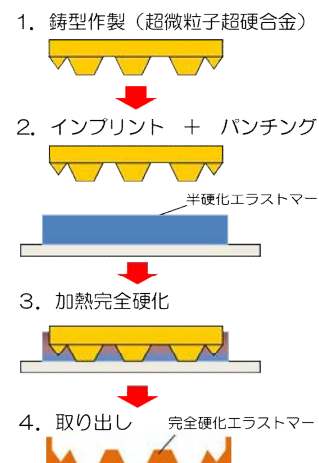


Fig. 9 TASCL の新規作製手法

性、細胞接着性の制御手法についても確立し、実用化の目処がついた。

- [1] T. Takezawa, K. Ozaki, A. Nitani, C. Takabayashi, T. Shimo-Oka, *Cell Trans.* 13, pp.463–73, 2004
- [2] M. Ikeuchi, K. Ikuta, *Proc. IEEE MEMS 2013*, pp.291–294, 2013
- [3] M. Ikeuchi, R. Tane, K. Ikuta, *Biomedical Microdevices* 14(1), pp.35–43, 2012
- [4] R. Tane, M. Ikeuchi, K. Ikuta, *Proc. IEEE MEMS 2011*, pp.1047–1050, 2011
- [5] H. Yukawa, M. Ikeuchi, H. Noguchi, K. Ikuta, S. Hayashi, *Biomaterials* 32(15), pp.3729–3738, 2011
- [6] Y. Miyamoto, M. Ikeuchi, H. Noguchi, T. Yagi, S. Hayashi, *Cell Medicine* 7(2), pp. 67–74, 2015

3. 今後の展開

本事業では、組織を生体外で構築するための組織再生プラットフォームを開発してきた。基盤技術として、各種生分解性ポリマー薄膜及び生体高分子膜の3次元微細成型技術や、相分離エレクトロスプレーによる多孔体のパターンニング技術確立した。これらの技術を用いて作製した人工毛細血管床での長期培養も実現した。今後、人工毛細血管床と細胞との共培養系を1cm程度の厚さに積層し、長期の生存性や機能評価を行う。また、胚様体大量生産デバイスについては、胚様体経由の各種細胞への分化誘導の検証を進めるとともに、肝スフェロイドやニューロスフェア培養への適用も進める。さらに、本事業で確立した、ポリマー薄膜やナノファイバーを用いた3次元マイクロ・ナノ構造作製技術を応用し、異分野の研究者、企業とも積極的に共同研究を進める。

4. 評価

(1) 自己評価

(研究者)

本事業では、生体外で血管網を含む厚い組織や臓器の再生を目指し、高分子膜で作製された人工毛細血管床と、生分解性ポリマーで作製されたナノファイバーカプセルを用いた新たな細胞培養プラットフォームの開発を進めてきた。人工毛細血管床の素材として、当初、生分解性樹脂を用いていたが問題が生じることが判明し、生体高分子に変更した。そのため、新たな加工プロセスを考案・開発する必要が生じたものの、プラットフォームの要素技術は期間内に確立できた。大挑戦型課題として、生体外で1センチ以上の厚みを有する組織の再生を目指したが、分化誘導手法や3次元培養下での均一性維持の課題があり、期間内での実現ができなかった点は私の力不足である。今後、実現に向けてさらに努力したい。また、5年という期間と、本領域の総括や参事の柔軟な運営方針のおかげで、当初計画以外の研究にも積極的に取り組むことができた。幹細胞の3次元培養下での新しい現象の発見や、独自開発した加工技術・デバイスを核とした異分野融合研究、企業と共同での実用化研究でも成果を挙げることができた。とりわけ、本事業を進める中で産まれた3次元大量培養デバイスは、均質な細胞や組織を低コストで生産することを可能とし、今後、創薬スクリーニングや再生医療の実用化に貢献できると考えている。

(2) 研究総括評価(本研究課題について、研究期間中に実施された、年2回の領域会議での評価フィードバックを踏まえつつ、以下の通り、事後評価を行った)。

(研究総括)

「トップダウンで作製した血管状微細流路(人工毛細血管床)の周囲にナノファイバー構造のマトリックスを構築した立体細胞培養システムの構築」を目指して研究を進めた。それは、①高密度な細胞培養が可能、②血管と実質部分との複合機能化が容易、③移植時に生体側の血管との吻合が可能というメリットを有しているからである。初めの3年間で、独自のトップダウン膜微細加工技術を駆使して従来不可能とされていたコラーゲンの加工を行い、世界最先端に位置する三次元細胞培養組織体の構築に成功した。この手法をさらに発展させ、4年目以降は従来に比べ10倍以上の効率でiPS細胞の胚様体を作製できるアレイの開発に成功した。さらに、生体外で血管網を含む厚い組織や臓器の再生を目指し、独自の膜マイクロマシニング技術を用いて生分解性ポリマー製のナノファイバーカプセル型細胞培養足場を開発した。この装置は幹細胞の分化、増殖をコントロールするだけでなく、組織再生の段階に応じて足場構造や誘導因子放出などの機能を更新する能力を持つことを証明した。これらの研究は組織再生のブレークスルー技術になると高く評価されており、製品化を進めるなど実用化の成果も出ており、今後も引き続き飛躍的成果が得られると期待される。

本研究者は工学(微細加工)が専攻であり、医学・生物分野という異分野で研究を進めるには、時間的・精神的に余裕があることが必須であるが本研究の成果は5年継続されて初めて得られたものと判断される、また企業との共同研究が進展したのも4、5年目であるという。以上のように5年型研究に採択されてはじめて本研究のような、異分野融合研究、実用化研究が可能となったのは特記すべきことであろう。

5. 主な研究成果リスト

(1)論文(原著論文)発表

1. M.Ikeuchi, R. Tane, K. Ikuta, Electro spray deposition and direct patterning of polylactic acid nanofibrous microcapsules for tissue engineering, Biomedical Microdevices, Vol.14, No.1, 35-43, 2012
2. H. Yukawa, M.Ikeuchi, H. Noguchi, Y. Miyamoto, K. Ikuta, S. Hayashi, Embryonic body formation using the tapered soft stencil for cluster culture device, Biomaterials, 32(15), pp.3729-3738, 2011
3. M. Yasui, M.Ikeuchi, K. Ikuta, Density controllable photocurable polymer for 3D magnetic microstructures with neutral buoyancy, Appl. Phys. Lett. 103, 201901 2013
4. Y. Miyamoto, M. Ikeuchi, H. Noguchi, T. Yagi, S. Hayashi, "Three-Dimensional in vitro Hepatic Constructs Formed Using Combinatorial Tapered Stencil for Cluster Culture (TASCL) Device", Cell Medicine 7(2), pp. 67-74, 2015
5. Y. Miyamoto, M. Ikeuchi, H. Noguchi, T. Yagi, S. Hayashi, "Spheroid Formation and Evaluation of Hepatic Cells in a Three-Dimensional Culture Device", Cell Medicine 8, pp.47-56, 2015

(2)特許出願

研究期間累積件数:4件

1. 「細胞培養装置および細胞培養方法」、池内真志、林衆治、豊田悠司、特願2014-232224

2. 「細胞培養装置およびこれを備える細胞培養試験観察システム」、池内 真志、生田 幸士、安川 あかね、東京大学、特願2014-151084
3. 「細胞培養用シートおよびその製造方法」、池内真志、林衆治、豊田悠司、日東電工、特願2014-123483
4. 「細胞集団を複数の集団へと分けるためのマスク材」、池内真志 他4名、日東電工、特願2013-037627

(3)その他の成果(主要な学会発表, 受賞, 著作物, プレスリリース等)

A.受賞

1. 科学技術団体連合主催 『第9回科学技術の「美」パネル展』優秀賞、「コーゲン膜で作られた人工毛細血管床」、池内真志、2015
2. 第41回日本臓器保存生物医学会学術集会 会長賞「胚様体の均一・大量生産を実現する培養デバイス“TASCL”の量産化」、池内真志、豊田悠司、宮本義孝、生田幸士、林衆治、2014
3. 日本機械学会ロボティクス・メカトロニクス部門ROBOMECH賞「光駆動マイクロロボットを用いたリアルタイム3次元力計測システム」、嶋田直矢、浅野剛次、池内真志、生田幸士、2014
4. 新化学技術研究奨励賞「膜MEMS技術を用いた胚様体自動培養チップの開発」、池内真志、2013
5. 日本機械学会ロボティクス・メカトロニクス部門ROBOMECH賞「中空マイクロカプセルによる光硬化樹脂の軽量化」、安井真人、池内真志、生田幸士、2012

B.著作物

1. 池内真志、生田幸士、“新概念マイクロマシンから攻める再生医療三次元微細加工技術による胚様体培養アレイ”、バイオマテリアル、31(3)、165-170、2013
2. 池内真志、“膜マイクロ・ナノファブリケーション技術による組織再生デバイス”、月刊BIOINDUSTRY、31(1)、37-44、2014

C.新聞報道

1. 日経新聞 2011年12月5日朝刊 11面「細胞培養技術 再生医療後押し」
2. 日経新聞 2013年10月1日朝刊 17面「iPS細胞を自動培養」
3. 日刊工業新聞 2014年1月24日 27面「微小電気機械システム」

研究報告書

「スマートセンシングのためのナノオブリック圧電体の創製」

研究タイプ: 通常型

研究期間: 平成 22 年 11 月～平成 28 年 3 月

研究者: 山田 智明

1. 研究のねらい

圧電体薄膜の機械-電気エネルギー変換機能(圧電特性)を利用して、小型のアクチュエータや高感度な圧力・加速度・振動センサと高効率発電素子を融合した小型で持続可能なセンシングシステムの実現が期待されている。しかし薄膜は、バルクに比べて絶対変位量や出力電圧が小さいだけでなく、サイズ効果による圧電定数の低下や、基板拘束の影響(クランピング効果)による逆圧電性の低下が顕著に現れることが知られている。従って、上記の応用を広く可能にするためには、デバイス構造の工夫だけでなく、材料そのものにも大きな革新が期待される。具体的には、(A)薄膜をはじめとするナノスケール構造におけるクランピング効果やサイズ効果の負の影響の低減と、(B)バルクの圧電性を超える全く新しい圧電メカニズムの創発、が期待される。

そこで本研究では、従来より飛躍的に高い圧電特性を示すナノスケール圧電体の創製を目指した。本研究の特徴は、材料開発で常に重視される元素選択による特性向上ではなく、ナノ構造の次元性とサイズの制御で特性向上を目指した点にある。特に、アスペクト比の高いナノ構造(ナノロッド・ナノプレート)に注目し、まず(1)独自の高い酸素圧力下でのレーザー堆積法(高圧 PLD 法)を用いて高品質な単結晶ナノロッド・ナノプレートのボトムアップ成長技術の確立を目指した。そして、これらの低次元構造に特異な(2)機械的境界条件と(3)電氣的境界条件が圧電応答に及ぼす影響を明らかにし、バルク単結晶に匹敵する圧電特性の実現を試みた。更に、これらの知見を積極的に利用して、分極が傾斜(オブリック)配向したナノロッドにおける全く新しい巨大圧電メカニズムの創発を目指した。

2. 研究成果

(1)概要

本研究の主な成果は、(1)アスペクト比の高い圧電体ナノ構造のボトムアップ成長技術の構築と、これらの低次元構造に特異な(2)機械的境界条件と(3)電氣的境界条件の操作による圧電特性の向上に分けられる。以下にこれらの概要を示す。

1)アスペクト比の高い圧電体ナノ構造のボトムアップ成長技術の構築

優れた圧電応答を示すペロブスカイト酸化物 $\text{Pb}(\text{Zr}_x\text{Ti}_{1-x})\text{O}_3$ [以下 PZT]を中心に、ナノ構造のボトムアップ気相成長技術を確立した。ペロブスカイトは対称性が高く、平衡プロセスではアスペクト比の高いナノ構造を得られない^[1]。そこで、エピタキシャル成長に適した格子整合性の高い基板上に、通常の薄膜成長より低温且つ高い気相圧力下でレーザー堆積させることで、表面拡散の抑制と射影効果の促進を図った。その結果、PZT ナノロッドの気相エピタキシ

ナル成長に初めて成功した。また、ペロブスカイト層状酸化物 $\text{Bi}_4\text{Ti}_3\text{O}_{12}$ のナノプレート構造の成長制御にも成功した^[2]。

2) 機械的境界条件のマニピュレーション

～分極垂直配向ナノロッドが示すバルク単結晶に匹敵する圧電性～

分極が垂直配向した PZT ナノロッドの圧電特性を、放射光電界下時間分解 XRD システムで明らかにした。その結果、ナノロッドはエピタキシャル膜^[3]の 2 倍、且つバルク単結晶に匹敵する圧電定数を示すことを見出した。これらの実験から、アスペクト比の高いナノ構造の成長により、基板拘束による圧電応答の低下を最小限に抑えられることを示した。

3) 電氣的境界条件のマニピュレーション

～分極オブリック配向ナノロッドが示すバルク単結晶を超える圧電性の可能性～

PZT ナノロッドのサイズと分極電荷の補償状態を制御することで、分極方位が選択可能であることを見出した^[5]。また、分極が傾斜配向したナノロッドでは、1 μs 以上の長い緩和時間でバルク単結晶を超える大きな圧電応答を示すことが明らかとなった。1次元ナノ構造に特異な電氣的境界条件がもたらす全く新しい圧電メカニズムとして、今後の応用展開が期待できる。

(2) 詳細

1) アスペクト比の高い圧電体ナノ構造のボトムアップ成長技術の構築

1-A) 高圧 PLD 法による PZT ナノロッドのボトムアップ成長

PZT を始めとする多くの優れた圧電体の結晶構造は単純ペロブスカイト型で対称性が高く、成長速度の異方性も小さい。そのため、高いアスペクト比を有するナノ構造の成長は一般に困難である。そこで本研究では、独自の高圧 PLD 法を提案した。これは、薄膜堆積時の 10 倍以上高い気相圧力下でレーザー堆積を行う方法で、レーザーでアブレーションされた粒子が基板表面に到達するまでに多数回の散乱が起こり、射影効果が促進される。これを、エピタキシャル成長に適した格子整合性の高い基板上に低温で堆積させることで、表面起伏の凸部に付着したアブレーション粒子の表面拡散の抑制とエピタキシャル成長の両立を狙った (Fig.1)。その結果、PZT ナノロッドの気相エピタキシャル成長に初めて成功した。

実際に酸素圧力 2 Torr 下で成長させた PZT ナノロッドの SEM 写真を Fig.2 に示す。図で明らかのように、高圧 PLD 法を用いる事で、基板に垂直配向したナノロッドが成長することを見出した。成長したナノロッドは、基板と同じ結晶方位でエピタキシャル成長しており、ナノロッドの成長方位は基板の方位で制御可能である事を明らかにした。また、得られたナノロッドは特徴的な結晶外形を有しており、成長環境を考慮した表面エネルギーの第一原理計算から、ナノロッドの表面は主に $\text{PbO}(100)$ ファセットが

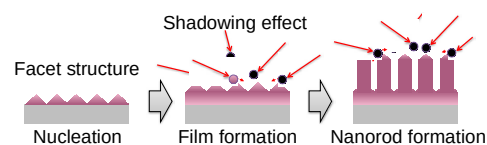


Fig.1 Growth process of $\text{Pb}(\text{Zr,Ti})\text{O}_3$ nanorods by PLD at elevated pressure.

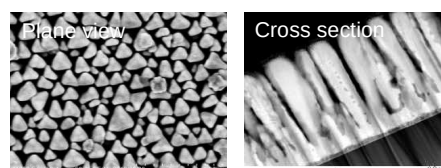


Fig.2 SEM images of $\text{Pb}(\text{Zr,Ti})\text{O}_3$ nanorods grown by PLD at elevated pressure.

ら成ることが分かった^[1]。また、得られたナノロッドは明瞭な強誘電性と圧電性を示した。

1-B) 鉛を含まない $\text{Bi}_4\text{Ti}_3\text{O}_{12}$ ナノプレートのボトムアップ成長

本研究テーマでは、環境に有害な鉛を含まない圧電体として知られる Bi 層状ペロブスカイトの結晶構造の異方性に着目し、成長温度と結晶方位を制御することで、アスペクト比の高いナノ構造のボトムアップ成長に取り組んだ。Bi 層状ペロブスカイト $\text{Bi}_4\text{Ti}_3\text{O}_{12}$ の結晶構造を Fig.3 左図に示す。図に示されるように $\text{Bi}_4\text{Ti}_3\text{O}_{12}$ のペロブスカイトユニットは Bi-O 原子層に挟まれており、その結晶成長速度は Bi-O 原子層面に平行な $[100]$ 、 $[010]$ 方向に速く、Bi-O 原子層に垂直な $[001]$ 方向に遅い。そこで、 $\text{Bi}_4\text{Ti}_3\text{O}_{12}$ を (100) 、 (010) 配向にエピタキシャル成長させることで、アスペクト比の高いナノ構造の実現を試みた。その結果、核成長が抑制される 600°C 以下の堆積温度で垂直に配向した $\text{Bi}_4\text{Ti}_3\text{O}_{12}$ ナノプレート構造が成長し (Fig.3 右図)、ナノプレートの幅と間隔は、堆積温度と気相圧力で制御可能であることを見出した^[2]。得られたナノプレートは明瞭な強誘電性と圧電性を示した。

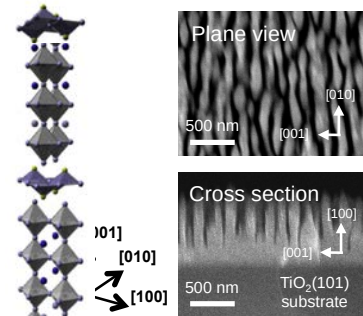


Fig.3 Crystal structure of $\text{Bi}_4\text{Ti}_3\text{O}_{12}$ (left) and typical SEM images of $\text{Bi}_4\text{Ti}_3\text{O}_{12}$ nanoplates grown on $\text{TiO}_2(101)$ at 600°C (right).

2) 機械的境界条件のマニピュレーション

～分極垂直配向ナノロッドが示すバルク単結晶に匹敵する圧電性～

高アスペクト比の圧電ナノ構造における基板拘束 (クランピング) の低減効果を明らかにするために、分極が垂直配向した (001) PZT ナノロッドに電界を印加し、そのときの格子歪みを SPring8 BL13XU に構築された放射光電界下時間分解 XRD システムで測定した。電子ビーム蒸着法で作製した Pt 上部電極に、200 ns の電圧パルスを繰り返し印加しながら、PZT の格子面間隔の変化を記録し、圧電定数を求めた。その結果、Fig.4 に示すように、分極軸が垂直配向した PZT ナノロッドの圧電定数 d_{33} は、エピタキシャル膜^[3]の 2 倍、且つバルク単結晶と同等であることを見出した。このことから、ナノロッドは基板による拘束をほとんど受けず、バルク単結晶に匹敵する圧電性を示すことを明らかにした。

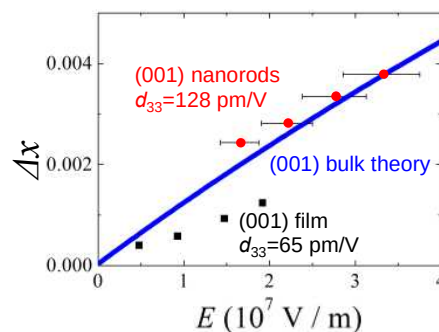


Fig.4 Electric field-induced lattice strain of (001) -oriented $\text{Pb}(\text{Zr},\text{Ti})\text{O}_3$: nanorod (circle), film (square) and bulk theory (line).

また、基板拘束を低減する方法として、ナノロッドをはじめとする高アスペクト比のナノ構造の作製だけでなく、薄膜のドメインの微細化も有効であることを明らかにした。例えば、正方晶 PZT と菱面体晶 PZT を積層したバイレイヤー膜では非常に微細なドメインが生成し、電場印加に対して不可逆ではあるが、極めて容易に分極回転が起こることを見出した。また、正方晶 PZT を (111) 配向に成長させることで微細ドメインの生成が可能であり、バルク単結晶と同等の可逆的な圧電応答を示すことを見出した^[4]。

これらの結果から、ナノスケール圧電体の機械的境界条件を操作することで基板拘束の大幅な低減が可能であり、バルクに匹敵する圧電特性の実現が可能であることが分かった。

3) 電氣的境界条件のマニピュレーション

～分極オブリック配向ナノロッドが示すバルク単結晶を超える圧電性の可能性～

圧電体の厚みが数百 nm 以下になると、表面での分極電荷の不完全なチャージスクリーニングによって分極量が減少する現象(サイズ効果)が知られている。一般に、2次元構造の薄膜では誘電性や圧電性を低下させる大きな原因と言われているが、本研究では、電氣的境界条件が薄膜と大きく異なる1次元構造のナノロッドに注目し、1次元構造に特異なサイズ効果を積極的に利用して、バルクの特性を超える全く新しい圧電メカニズムの創発を目指した。

ナノロッドは側面が外界と接しているため、側面に向いた(水平配向した)分極は不完全なチャージスクリーニングにより、側面に沿った(垂直配向した)分極よりも不安定であると予測できる。そこで、{100}PZT ナノロッドのサイズと分極電荷の補償状態を制御することで、分極方位が選択可能であるか検証した。あらかじめ *a*ドメイン(水平配向領域)と *c*ドメイン(垂直配向領域)が混在する{100}PZT 膜を、集束イオンビームを用いてサイズを精密に制御したナノロッド形状に加工し、相転移温度以上に短時間加熱してナノロッドで安定なドメイン構造を作製した。その結果、Fig.5 に示すように、ナノロッドの幅の減少とともに *a*ドメインが減少し、アスペクト比 1 以上のロッドでは完全 *c*ドメイン構造に変化した。さらに、ナノロッド側面に白金を蒸着して分極電荷の補償を向上させた結果、*a*ドメインが増加することも分かった。これらの結果から、ナノロッドの電氣的境界条件の操作により、分極方位の選択が可能であることを明らかにした^[5]。

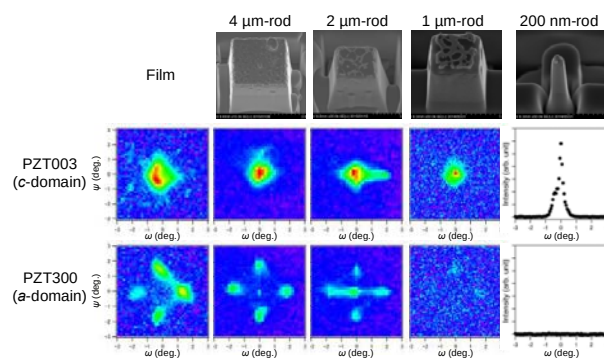


Fig.5 Synchrotron micro XRD ω - ψ maps for PZT 003 (c-domain) and 300 (a-domain) for the film and nanorods of 4 μm -, 2 μm -, and 1 μm -widths. ω -scans at $\psi = 0^\circ$ are also shown for the nanorod of 200 nm-width.

さらに、分極が傾斜(オブリック)配向した(111)PZT ナノロッドでは、1 μs 以上の長い緩和時間ではバルク単結晶を超える大きな圧電定数を示すことが明らかとなった。そのメカニズムについては今後さらなる検討が必要だが、オブリック配向した不安定な分極軸が電場印加によってロッド長手方向に回転した可能性や、酸素欠陥等に起因するナノロッド表面の僅かな導電性により、電界印加・除去時の電荷補償状態が動的に変化し、その結果バルクを超える大きな分極量の変化が起きた可能性がある。1次元ナノ構造に特異な電氣的境界条件がもたらす全く新しい圧電メカニズムとして、今後の応用が期待できる。

3. 今後の展開

本さがけ研究では、圧電体ナノ構造(ナノロッド・ナノプレート)のボトムアップ成長に成功し、基板拘束の大幅低減によりバルク単結晶に匹敵する圧電定数を達成した。さらに、ナノロッドのサイズと分極電荷の補償状態を制御することで分極方位が選択可能であること、分極が傾斜したナノロッドではバルク単結晶を超える大きな圧電応答を示すことを明らかにした。これ

らの結果は、ナノスケール圧電体の機械的境界条件と電気的境界条件を操作することで、圧電応答を大きく向上することが可能であることを示している。

今後は本研究で得られた知見を元に、以下の2つのアプローチで研究を展開したいと考えている。1つ目は、分極傾斜配向ナノロッドが示すバルク単結晶を凌駕する大きな圧電応答のメカニズムの解明である。これは、ナノロッドにおける分極と表面の特異な相互作用による新しい圧電メカニズムであると考えられ、これを解明することでさらなる圧電特性の向上が期待できるほか、材料の構成元素(化学組成)を変えずに大きな圧電応答を得る新たな設計指針として広く貢献できることを期待している。

2つ目は、ナノスケール圧電体の分極と表面の相互作用を利用した新しい応用機能の創発である。ガスや湿度のセンサやフォトリソグラフィデバイス等への応用も検討したいと考えている。そのためには、ボトムアップ成長プロセスによるナノロッドのサイズ制御が必要となる。そこで、ナノロッドの成長起点として作用するナノテンプレート基板を開発し、ナノロッド集合体の精密サイズ制御技術を確認したい。

4. 評価

(1) 自己評価

(研究者)

当初の研究計画では、主にナノスケール圧電体の機械的境界条件に着目し、ボトムアップ成長技術を駆使してナノ構造を作製することで、従来より大きな圧電特性の実現を目指していた。この点については、前半の研究期間でアスペクト比の高いナノロッドの作製に成功し、その結果、バルク単結晶に匹敵する圧電定数を達成することができた。更に、後半の研究期間で新たに電気的境界条件に着目した結果、分極オブリック配向ナノロッドがバルク単結晶を超える圧電特性を示すことを見出した。これにより、圧電体の次元性とサイズを制御する事で、材料の構成元素を変えずに大きな圧電特性を得ることが可能であることを示した。従って、ナノ構造のボトムアップ成長による圧電特性の向上とそのメカニズムの探求という側面で、当初の予測を大きく上回る成果を得ることができたと考えている。

一方で、ナノ構造の作製プロセスの構築と再現性の確保には、予想を超える長い期間を費やした。また、当初計画で予定していたファセット周期表面を利用したナノ構造のサイズ制御が予想以上に困難であり、イオンビームエッチングやナノインプリントを用いたナノテンプレート基板の作製を行う必要が生じた。そのため、ナノスケール圧電体の精密サイズ制御については、今後課題を残す結果となった。

これらの研究成果のうち、特にアスペクト比の高い PZT ナノロッドの成長とその高い圧電特性については、幸いにも国際会議の招待講演依頼を多数頂いた。また、これらがきっかけで基礎研究と応用研究の2つの側面で、国内外の複数の研究機関と共同研究を始めるきっかけとなった。

最後に、本研究は通常型ですが研究期間を5年間頂けた事により、困難な課題に腰を据えて取り組むことができたこと、領域総括およびアドバイザーの先生方から本質的な視点に基づく極めて重要なご指摘を数多く頂けたことが、本研究を遂行する上で不可欠でした。深く感謝申し上げます。

(2) 研究総括評価(本研究課題について、研究期間中に実施された、年2回の領域会議での評価フィードバックを踏まえつつ、以下の通り、事後評価を行った)。

(研究総括)

高感度センサや小型高性能発電素子の開発が長らく待たれているが、それにはこれまでにない飛躍的にすぐれた圧電性を示すナノスケール圧電素子の実現が不可欠である。山田研究者はこのような背景の下、従来にくらべ飛躍的に高い電気-機械エネルギー変換特性(圧電特性)を示すナノスケール圧電体の創製を目指した。研究目標としては、①クランピング効果の低減化、②新規巨大圧電メカニズムの発見、を挙げ、研究を重ねてきた。研究者が着目した点は、材料開発では常法の元素選択による特性向上という手段ではなく、ナノ構造の次元性とサイズの制御で特性向上を実現した点にある。まず、1)アスペクト比の高いナノ構造のボトムアップ成長技術の構築を行い、優れた圧電応答を示すペロブスカイト酸化物を中心に、ナノ構造のボトムアップ気相成長技術を確立した。第一原理計算で表面エネルギーを求めた結果、アスペクト比の高いナノ構造は得られないことが予想されたので、エピタキシャル成長に適した格子整合性の高い基板上に、低温且つ高い気相圧力でレーザー堆積させることで、ペロブスカイト酸化物ナノロッドのエピタキシャル成長およびナノプレートの成長制御に成功した。次に 分極が垂直配向したペロブスカイトナノロッドの圧電特性を、放射光電界下時間分解 XRD システムで研究し、ナノロッドはエピタキシャル膜の 2 倍、且つバルク単結晶に匹敵する圧電定数を示すことを見出した。これらの成果は 分極傾斜(オブリック)配向ナノロッドはバルク単結晶を超える圧電性をもっている可能性を有しており、1次元ナノ構造に特異な電氣的境界条件がもたらす全く新しい圧電メカニズムである。この原理を利用した今後の応用展開が期待できる。

材料開発で常に重視される元素選択による探索研究や特性向上ではなく、敢えてナノ構造の次元性とサイズの制御による特性向上というより困難で勇気のいる道を選ぶには、周到な理論的準備と卓越した構造制御技術を伴わなければ不可能である。ともすれば試行錯誤的な従来の材料開発とは異にする本研究はリスクを伴うものの、このような正攻法による研究は5年間という研究期間があつて初めてすぐれた成果が収められる課題であろう。

5. 主な研究成果リスト

(1) 論文(原著論文)発表

1. Y. Takagi, T. Yamada *et al.*, “*Ab-initio* Study on Face Azimuth Dependency of Surface Energy and Structure in PbTiO_3 ”, *Ferroelectr.*, (2016) in press.
2. T. Yamada *et al.*, “ $\text{Bi}_4\text{Ti}_3\text{O}_{12}$ Nanowall Growth Driven by Anisotropic Growth Rate and Size Control”, *Jpn. J. Appl. Phys.*, (2013) **52** 09KA09-1-4.
3. T. Fujisawa, T. Yamada, O. Sakata, H. Funakubo *et al.*, “Direct Observation of Intrinsic Piezoelectricity of $\text{Pb}(\text{Zr,Ti})\text{O}_3$ by Time-resolved X-ray Diffraction Measurement using Single-crystalline Films”, *Appl. Phys. Lett.*, (2014) **105** 012905-1-5.
4. T. Yamada, *et al.*, “Negligible Substrate Clamping Effect on Piezoelectric Response in (111)-epitaxial Tetragonal $\text{Pb}(\text{Zr,Ti})\text{O}_3$ Films”, *J. Appl. Phys.*, (2015) **118** 072012-1-6.
5. T. Yamada *et al.*, “Domain Structure of Tetragonal $\text{Pb}(\text{Zr,Ti})\text{O}_3$ Nanorods and its Size

Dependence”, *Jpn. J. Appl. Phys.*, (2015) **54** 10NA07-1-4.

(2)特許出願

研究期間累積件数:0 件

(3)その他の成果(主要な学会発表、受賞、著作物、プレスリリース等)

- ・ プレスリリース:「広く使用されている圧電体の圧電基礎特性の測定に成功」東京工業大学、物質・材料研究機構、名古屋大学(2014 年 7 月). 記事掲載:科学新聞、日刊工業新聞、マイナビニュース、サイエンスポータル
- ・ カバーレター: *Journal of Applied Physics*, 118 巻 7 号(2015 年 8 月 21 日出版)
- ・ 招待講演:PacRim-9(2011 年), IEEE ISAF-PFM-2011(2011 年), AMEC-8(2012 年), IMRC2012(2012 年), AMF-8(2012 年), WCAM-2014(2014 年), PFM-2014(2014 年), EM-NANO 2015(2015 年), IUMRS-ICAM 2015(2015 年), Pacificchem2015(2015 年)等