「光の極限制御・積極利用と新分野開拓」研究領域 領域活動・評価報告書 -2018 年度終了研究課題-

研究総括 植田 憲一

1. 研究領域の概要

本研究領域では、本質的な限界を持たないといわれる光を使って限界に挑戦し、それを超えようとする研究を推進 します。具体的には、①環境・エネルギー・ものづくり・情報通信・医療等において将来の様々な社会的要請に応え る新たな光利用を創成しようとする研究、②光の存在・介在によって出現する現象を利用して、従来の物理学・化 学・生物学・工学等の分野に大きな革新をもたらし、これらの壁を打破しようとする研究、③高エネルギー密度科学 や高強度光物理、極限物性研究などを通じて、より普遍的な原理及び現象を光科学技術の視点から確立しようとす る研究、④上記の①~③を実現するための光源、受光、計測、イメージング機能を極限まで追究し、新しい応用に提 供する研究等を対象とします。

本研究領域の推進にあたっては、横断的な光科学技術の軸を通して異分野との交流を積極的に行い、多様で複 雑な対象を扱う分野の先端研究において、新たな視点や発想を生み出すことを目指します。

本研究領域は、文部科学省の選定した戦略目標「新たな光機能や光物性の発現・利活用による次世代フォトニクスの開拓」のもとに、平成27年度に発足しました。

 事後評価対象の研究課題・研究者名 件数:13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、「光の極限制御・積極利用と新分野開拓」領域に設けた選考委員 10 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<u>選考基準</u>

(URL:http://www.jst.go.jp/pr/info/info1150/index.html)の他、以下の点を重視した。

・光科学が関与する重要なメカニズムが顕在化する条件を集中的に研究し、それによって得られた新しい知識
 を一般化、普遍化することで、より広い分野に革新をもたらすことを期待。
 ・研究計画が自分自身の言葉で表現され、課題が明確に意識されていることを重要な評価基準として選考。

4. 事前評価の選考の経緯

ー応募課題につき領域アドバイザー・外部評価者の内13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。

選考	書類選考	面接選考	採択数
対象数	276 件	28 件	13 件

5. 研究実施期間

2015年12月~2019年3月

6. 領域の活動状況

領域会議:6回

研究総括の研究実施場所訪問:研究開始後、1月~3月にかけて全サイト13ヵ所を訪問。期間中異動者については、異動後に再訪問(2ヵ所)。



7. 事後評価の手続き

研究者の研究報告書を基に、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)

- 2018 年 12 月 評価会開催
- 2019 年 01 月 研究総括による事後評価
- 2019 年 01 月 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) 異分野との交流等による新たな研究ネットワークの構築(領域独自※)
- (5)新たな視点や発想の創出、もしくは創出への貢献(領域独自※)

※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)」を加味して評価を行った。

9. 評価結果

ほとんどの研究が世界最先端の課題を扱っており、限界に挑戦する光極限にふさわしい目標を設定した。 当然、さきがけ研究機関で完結することを期待するのは無理で、どのような切り口で困難な課題に挑戦する べきかという適切な糸口を発見することが重要目標と言えた。課題の困難さを克服する中で、当初計画にな かった新しいチャレンジが果敢になされた課題が多く、全体的に高く評価される。当初から計画達成を目標視 するのではなく、研究の中から新しい課題と解決法を見出してこそ、真の科学研究であると伝え続けたことが 理解され、実際に新しい目、視点を持った研究発展が見られたことは、さきがけ研究の本来のあり方を示すも のである。研究分野によっては、巨大科学化のために大型研究装置の事情に振り回され、あるいは新しく新 規の装置を開発せざるを得ない事態が発生したが、研究者としてできる限りの努力を重ね、一見トラブルに見 える中から、新しい研究の芽を見出し成果につなげたケースもある。これらの場合、本当の研究成果はこれ からであり、一層の活躍が期待できる。多様な分野の研究者が集まったことで、多種多様なブレイクスルーが あり、努力の仕方にも多様性があることを互いに学びあった成果が出ている。さきがけ期間内に始まった多く の共同研究は今後も必須な研究ネットワークとして、互いを刺激し、支え合って発展するであろう。

それぞれの研究は、本質的な意味での分野、方向性が異なっており、評価の視点も異なっているため、もっとも光っている課題を選ぶのは難しい。その中で、がん治療という人類の重要課題に挑戦し、本質的な重要性に着眼して多重、階層的な研究を試み、確実な証拠を積み上げながら将来につながる成果を上げている小川研究者の課題を選びたい。

以下、個別課題について述べる。

1. 磯村 彰宏 研究者「遺伝子発現の光制御と光計測による生体分子の動的機能の解明」【期待以上】 細胞レベルの遺伝子発現から生体の組織形成に至る過程を研究するには細胞間の連携についての理解 が不可欠であり、生体分子の動的機能の解明はそのための有力な研究手段である。磯村氏は脊椎動物の体 節形成における遺伝子発現リズムの同期仮説を裏付けるべく遺伝子発現リズムの動的応答性の定量解析に 取り組んだ。光制御による遺伝子発現リズムの引き込み同調を発見し、その過程における同期度、位相応答 性を観察し、エントロピーに基づく定量評価につなげた。さらに光摂動の前後における位相シフト量を可視化 した位相シフト曲線を得た。単なる周期の比較ではなく、これらの物理量を扱うことで、生体が持つ時計機能 を記述できる確率的位相振動子モデルに発展させ、引き込み同調過程を見事に記述することに成功した。数 理モデルで記述することは複雑な生命現象の中に眠る時計機能を浮かび上がらせるために役立ち、HES1の 転写活性ダイナミックスは1細胞レベルで周期を維持しつつ外部刺激に同調可能な非線形振動であるとの結 論を得た。これは大枠としては同一の性質を持つ細胞が集団として組織形成に向かうために同調する基本的 機構を捉えたものといえるだろう。

このような成果を生み出した技術的背景に、磯村氏が苦労して開発してきた人工転写因子 GAVPO による 遺伝子発現パルスの加速化があることを忘れてはならない。単純な物理、科学の研究とは異なり生物のズム



は遅いので、それを 2 時間以下にしたことは、詳細な統計処理ができるデータを確保するための絶対条件で ある。地道な技術開発なしに、確実な証拠を得ることはできない。

細胞間の動的情報伝達を可能にする生体分子の解明に研究は進み、隣の細胞で、どの分子が振動すれば 動的情報を送信できるか、また情報伝達にかかる時間を 50 分と同定するなど、生体分子の動的情報の処理 速度を精密測定できることを明らかにした。これは当初目指した光制御と光計測の融合によって生体分子の 動的機能の解明が、さらに大きな目標である生体の組織形成機構やそれにおける細胞間連携機構の研究が 可能になることを示した。

2. 井上 圭一 研究者 「新規光受容タンパク質が先導する新しいオプトジェネティクス」 【期待以上】

微生物型ロドプシンライブラリーに含まれる分子に対して、アミノ酸変異などを行って高機能分子の創出を 目指す研究と、自然界に存在する過去に研究例のない分子に対して、新たに機能解析を行うことで、より高い 高機能もしくは新機能を有する分子を明らかにする研究は、異なった方向性を持つと共に相補性を持って新 しいオプトジェネティックスを展開することが実証されつつある。これは極めて重要な研究であり、異なったも のを見つめながら、その底に存在するより本質的なものを理解するという意味で、本当の科学的基礎研究を 追求しているものと評価できる。

実際、H+ポンプとNa+ポンプでは、機能も機構も違う。メカニズムの解明から、それができるなら、他のイオン も可能ではと研究を発展させ、K+、Cs+などの様々なイオンポンプを作ることに成功したのは見事な研究発展 である。また、応用分野で望まれている長波長で駆動するロドプシンの開発にも成功したが、それらの端緒は、 自然から見つける場合と、人工的に変異させたものから見つけ出す場合の両方で拾い上げに成功し ている。他人からの借り物でないアイデアとデータベースの利用方法は、研究者として本物の独創研究を追 求していることの証左である。

5000種以上を遺伝子同定したデータベースを本当に使いこなすのは、余人では困難と思える研究実績で、 実際に世界から指名されて全く新しい領域のロドプシン分析の共同研究を展開する段階に達している。まさに 研究の持つ研究実績、技術、ポテンシャルが世界の研究者を引きつけているといえる。 求められる国際共同研究こそ、研究者のあるべき姿といえるだろう。

なお、第1回領域会議のナイトセッションにおける AI 技術の評価、その学問への波及効果の自由討論が、 彼のオプトジェネティックス研究への機械学習手法の導入につながったのは予想外の進展であった。このよう に広い範囲の情報に応答する感受性も優れた研究者であることの証拠である。さきがけ内における研究協力 においても広い視野と関心は重要な役割を果たした。

小笠原 慎治 研究者「光で細胞内現象を完全再現する超精密タンパク質発現操作技術の開発と応用」
 【期待以上】

提案者自身が開発した翻訳開始因子を光制御してタンパク質の発現個数を精密制御する計画は、より長 波長に応答する CAP の開発に成功して 10 数個のタンパク質発現を可能にした。それによりゼブラフィッシュ の胚発生の光操作に成功するなど期待通りの結果を得た。光を照射しない場合にもタンパク質がリーク発現 することが精密制御の問題点であることを認識するや、リーク発現を限りなく抑える手法の開発に着手し、新 型光応答性 CAP の開発にも成功した。さらに同じ領域のさきがけ研究者(井上)の協力を得て、もう一つの新 型 CAP の開発に成功した。それまでトランス・シスの変換には方向によって2 波長の光を使っていたのに対し、 新型はシス型が不安定ですぐに元のトランス体に戻るため、青い光を当てているときだけタンパク質が発現す る方式に発展したものである。瓢箪から駒的アイデアに見えるが、実際に数 10 個単位のタンパク質発現に集 中してきたからこそ到達したよりシンプルな方式の開発で、元の研究なしには到達し得なかったといえる。

発現タンパク質の精密制御は実際に技術開発がされたといえる。大変しっかりした研究となったと理解でき、 当初期待した以上の成果が出ている。もちろん、この技術が活用されて、これでなくては生まれない新しい応 用研究はこれからの課題である。ただし、それは提案者だけでできることではなく、最先端の発生生物学や細 胞研究者の協力を得なければ、この技術の真髄を発揮できる場面を作り上げることは難しい。タンパク質発 現の精密制御が可能という結果が認知されれば、次は、このタンパク質発現をなんとか精密制御できないか というユーザーを見つけることが重要となる。これにはシーズ開発とは別の種類の活動が必要になる。研究 のステージが質的に変わることを自覚して研究を発展させてもらいたい。

4. 岡本 亮 研究者 「量子近接場光学顕微鏡の実現とその展開」 【期待以上】

近接場顕微鏡(SNOM)に量子計測技術を取り入れた量子 SNOM の最大の特徴は、量子計測技術による 高い信号検出感度、すなわち高い信号雑音比を実現することである。計測限界を決定するものは、



じられている検出感度ではなく、信号雑音比である。特に、生体観測など重要な応用分野では大きな背景光 雑音の中に存在する少数の信号光子を検出する技術が求められる。本研究はそのような要求に答えるべく 提案者が得意とする量子計測技術をSNOMに導入したものである。その結果、1 兆個以上の背景光子に埋も れた2000個の光子の検出に成功した。この結果は、量子 SNOMの原理実証に成功したと共に研究目的の正 当性を証明した。古典計測、同時計数法などとの比較結果もフェアーに行われており、理論限界まで同時計 測窓を短くした場合と比較していることは、計測技術比較として正しい研究姿勢を貫いている証拠である。実 際、試験的試料では光トポグラフィー計測に成功しており、量子 SNOMの開発の基本をクリアーした。

実際の量子 SNOM としての性能を評価するには、単純な技術評価ではなく、量子 SNOM の強みを発揮して、 応用分野の研究者、ユーザーを一挙に引き付けるデモンストレーションが必要となる。最適な対象を選択する ことに注力する事が重要となる。

量子 SNOM とは逆に「光子が対で消滅する過程」を用いた量子吸収計測法は、吸収計測という最も古典的 で単純な計測法に量子技術を応用したもので、本さきがけ研究の遂行があったらからこそ生み出された新し い考えに見える。さらにさきがけ研究者(田原)との共同研究で、位相情報を活用した量子ホログラフィック計 測を考案するなど、当初計画を忠実に実行する中で、さらなる可能性を生み出していることを高く評価する。

5. 小川 美香子 研究者 「光と生体の新たな相互作用を利用したがん治療法の開発」 【期待以上】

新しいがん治療として注目を浴びている PIT (Photo-Immuno Therapy)について、光による細胞傷害メカニ ズムの解明を目的として始まった本研究は、PIT が引き起こしているのは、細胞傷害が起因となる細胞死で あるとの結論を得た。多面的、総合的な研究が行われた結果、酵素反応は関与せず、細胞膜上の反応であ ること、一重項酸素は関与しない、小さな細胞膜傷害が起点となり水が流入し、膜傷害は徐々に大きくなり細 胞膜が修復されることがない、初めは軽微な物理的細胞傷害にはじまり最終的に細胞死を誘発する、という PIT 機構を解明した。光照射された抗体の構造変化が起こり、がん細胞に結合した薬剤だけを光で有毒化し ていることも確かめた。そのような研究をベースにあらたな光反応性薬剤の開発に着手し、さらに広範囲の分 子を標的とできるペプチドを用いるアイデアに到達した。これは脳疾患にも適用可能と考えられ、有望な研究 方向となった。さらにより長波長光が利用できる新化合物の合成にも成功した。深部がんにもPIT 有効性を生 み出すために電磁誘導型ワイヤレス LED の開発から X 線、ガンマ線利用など、あらゆる可能性を追求してい ることも本研究の特徴である。研究のための研究ではなく、PIT メカニズムの解明から更に有効な薬剤開発、 より透過性の高い波長の光応用、さらには体内ロボットの活用に至る研究の進展に伴い新しい課題が登場し、 それを解決する中で理解が更に深まり、展望が開けてくる。理想的なプロジェクト研究のあり方を実践してい ると評価する。

小川さんはさきがけ「光極限」のなかで唯一の条件を持っている。それは完全なフルの教授で研究室を主催 し、多くの学生を率いて研究を展開していることで、本来の大学研究室の機能をフルに使っている。数多くの 学生を束ね、教育しながら、高度な研究を推進するのは大変なことであるが、同時に、それは優秀な研究環 境を自ら構築する自然な道であることを示している。とかく研究デューティーを外して研究専念させれば研究 能率が上がるという考えが横行しているが、それは研究を知らないものが考えた間違いであることを証明して いる。多くの学生を抱え、教育に苦労している。それが研究を阻害することはなく、その中で研究指導者は自 ら新しいアイデアを生み出していくことが証明されたとして大変うれしく思う。苦労は報われるという証明であ る。

6. 沖野 友哉 研究者 「超高速電荷マイグレーションによる反応制御」 【期待以上】

アト秒レーザーパルスを利用したマルチフラグメント運動量画像計測法は、電荷マイグレーションより短い 光励起による分子解離により生じたフラグメントイオンの運動量計測により、化学反応の詳細な情報を得て、 化学反応の本質を捉えようとする重要な研究といえる。分子内の電子やプロトン移動より短い時間の光励起 によって解明のための重要な情報が得られるようになったとはいえ、単に時間分解能を上げたからといって即 座に機構が解明されるほど、化学反応は単純ではない。より将来的な情報を得る努力が必要とされている。 本研究はそのような方向性に沿って、従来のフラグメント計測手法を改善し、生命活動などに重要な役割を果 たしているアミノ酸の解析にまで発展させようという遠大な目標を設定した。

CO2 分子を用いたマルチフラグメント計測の原理検証実験に成功した。さらに複雑な分子に発展応用させる ために、運動量変化に色付けを行おうとする努力から、偏光カメラを用いて偏光角度の計測に至るアイデア は、Position Sensing Detectorの原理を偏光に応用したもので、偏光という光の基本的性質をスペクトル化し て利用する偏光スペクトル分光法を提案し、原理実証しているということができる。このように当初の課題を成



し遂げる過程で、より深い理解と新しい原理の必要性に到達し、それを具体化することこそ、科学研究プロジェクトの本来の目的であり、このような発展はさきがけプロジェクトとして高く評価できる。

アミノ酸分子の真空導入やレーザー誘起音響脱離法でフラグメント化できることも原理実証がされ、重要な 段階をクリアーしたといえる。もちろんアミノ酸分子の分析の実際までは長い道のりが必要で、その入口をクリ アーしたに過ぎないのは当然だが、重要な研究のステップに成功したといえる。金属薄膜をリペラー電極とし て利用し、観測領域の分子密度を圧縮する技法の開発など、実際的観測に向けた準備も進んでいる。

7. 久保 結丸 研究者 「固体中の電子スピンを用いた光-マイクロ波のコヒーレント相互変換」 【期待通 り】

量子コンピュータとネットワークの結合のためには量子情報を取り出すことが不可欠で、本研究のような光・ マイクロ波のコヒーレント相互結合による情報取り出しが重要となる。このために、光とマイクロ波の療法に遷 移がある電子スピン集団を光共振器、マイクロ波共振器に入れた量子トランスデューサーを開発することを目 的としている。極低温冷凍機、ダイヤモンド・シリコン空孔 SiV センター、極低温マイクロ波共振器、高いQ値を 持った光共振器はどれをとっても簡単に実現できるものではなく、さきがけ研究期間の大部分は準備作業と 装置開発に費やしている。これは海外から帰国してゼロから研究室を立ち上げた研究者にとっては、避けら れない問題と理解する。それでも自身が豊富な経験を有するマイクロ波関係は順調に進み、SiV センター付き ダイヤモンド結晶も間に合った。スピン集団とマイクロ波共振器の強結合はきれいなデータとして観測されて いて、この部分の技術の確かさを示している。初経験だった光共振器の部分も、さきがけ研究者(植竹)の協 力を得てセットアップが完了しており、順調に進めば、意味あるデータが観測されると期待される。

調整の過程で発見された新規な現象、Spin Maser 低温スピンマイクロ波増幅は当初の計画にはない研究 対象であるが、高い技術レベルを証明する副産物成果と評価できる。頑張っていることへの神様のプレゼント とも考えられる。もとより時間がかかることは予想通りであり、研究は着実に進んでおり、いずれ大きな成果が 出てくると期待できる。

8. 小澤 祐市 研究者 「非回折と自己湾曲性を駆使した3次元高速光イメージング」 【期待以上】

非回折性を持つベッセルビームによる直線状ニードルスポットの形成と、自己湾曲性を持つエアリービーム 変換による深さ方向情報抽出を組み合わせた新しい3次元画像形成技術の構築に挑戦し、様々な技術的困 難を克服して見事に3次元イメージングに成功した。古典光学の世界で新しい挑戦を行うのは、決してたやす いことではない。アイデアは面白いが、実現は困難だろうと予想していたのだが、小澤氏は困難を一つ一つ解 析しながらその解決法を探り当て、実際に生体試料観察が可能なレベルにまで高め、見事にイメージングをし てみせた。その結果、当初予想していなかった半導体材料に対する観察評価への応用可能性が見出される など、さきがけ研究を通じて当初目的以上の応用分野開拓にも成功している。さらにエアリービームを用いな い条件でも、計算機 CGH を用いれば、線形シフト波面も可能になり、より3次元イメージングには適した光学 システムとなりうる可能性を検討するなど、計画からはみ出る提案実現まで研究が発展している。さきがけ研 究に見られるプロジェクト研究は、単なる目標達成型研究ではなく、困難な課題設定をすることにより、より本 質的な課題を見出し、その解決策を生み出していく発展・成長型の研究であるべきであるが、古典光学のよう な成熟したと思われている分野でそれを実現したことは、研究者の並々ならぬ能力を示し、高く評価されるべ き成果である。

9. 坂本 高秀 研究者「光時間周波数離散直交変換による超高速連続光計測とその仮想化」【期待通り】 超高速光信号を光コムにより形成される時間周波数軸に投影する光時間周波数離散直交変換器の開発 には、柔軟な制御性に優れた光コムの開発、光時間周波数空間のコヒーレント化、電気的デジタル補償技術 の開発など、多くの技術要素の開発課題が存在した。技術的困難性は高いと予想されたが、提案者は自身 の持つ豊富なコヒーレント光通信技術の経験を活かし、目的に応じた技術開発に成功した。スペクトル平坦性 に優れ、光周波数間隔を柔軟に制御できる光コム開発では、従来の延長技術のみならず、新規な方式を提 案・実現するなど、光コム開発においても優れた成果を生み出した。後段の 2 課題はいずれも厳しい技術要 求を満足させる必要のある研究であるが、ここでも地道な技術開発が行われ、必要なレベルの確保に成功し た。その結果、目的とした超高速連続光計測の原理実証実験が成し遂げられた。試作されたループ型時間周 波数離散直交変換器を用いて超高速(160GSa/s)光サンプリング機能を実証したが、この方式は拡張性に富 んでおり、さらに数 100GHz サンプリングも可能である。新しい原理に基づく超高速光サンプリング計測が可能 になったと評価できる。



10. 田中 嘉人 研究者 「局在プラズモン制御による光駆動ナノモーター創出」 【期待以上】

よく用いられるような光トラップカなどではなく、プラズモニックナノ構造が発する指向性光散乱を用いる結 果、金ナノ構造のサイズ・配置などのデザイン要素を導入することが可能になり、ナノモーターの機能、応用 性を高めた研究となった。実際に、ナノファブリケーション加工技術を習得し、自身で多様な構造を作り出した ことも当初の予想を上回る結果につながった。それによりブラウン運動に打ち勝つ駆動力を並進運動、回転 運動で発生させた。プラズモニックナノモーターカーのデモンストレーションはいかにも役立つイメージを伝え てきたし、三角ナノプリズムでは入射偏光制御により 360 度外部制御可能なナノモーターも実現した。その上、 これらのナノ構造体による光散乱パターンやプラズモンモードの詳細な解析がなされており、いずれもきちん とした理論解析のもとで開発されたことが見て取れる。2 次の非線形分極を局在プラズモンに結合して第 2 高 調波放射モードを制御することで、SHG放射方向制御と非線形ナノモーターを生み出すなど、理論と実験にお いて独創的な研究を展開した。習得したナノ加工技術は高度に複雑な構造体の製作を可能にした。光捕捉し たマイクロプラットフォームに設置したナノ構造体に光圧測定用レーザーを照射することで、20 fN の光圧と 80 pNnm の光回転力を測定した。ナノモーター開発を超えて、本研究の持つ潜在力と将来応用を示す結果で ある。単なるものつくり以上に、プラズモニック物理を深く理解して、その本質を引き出す研究として高く評価で きる。

11.時田 茂樹 研究者 「超高強度サブテラヘルツ表面波フォトニクス」 【期待外れ】

金属細線に超短パルス高強度レーザーを照射することで発生するテラヘルツ表面波の拡大則を確立する ことが目的であった。提案者はテラヘルツパルスのエネルギーが照射レーザー光の強度の2乗に比例すると いう結果を発表した。その拡大則が超高強度まで成立するなら、提案者が運用しているLFEXレーザーのps、 kJ、>PW パルスを用いれば、変換効率10%、ジュール級、GV/cmの電界強度をもつテラヘルツパルスエネル ギーが可能となると予想された。テラヘルツ波研究に全く新しい学問分野、超高強度テラヘルツフォトニクスを 開拓する可能性があり、大いに期待された。

研究の経緯は期待とは異なり、当初、大きなエネルギーを持つレーザーを照射した場合、テラヘルツ光への変換効率が飽和するという結果が出た。物事はそれほど単純でないことがわかった結果、テラヘルツ発生の機構を解明することが必須となり、テラヘルツ電場波形、磁場波形の測定やレーザー生成プラズマの理論シミュレーションを開拓した。正確なパルス波形なしには異なるパルス幅をつないだパワー拡大則を議論することが困難だからである。電場・磁場の単ーショット直接計測はそれ自身、容易な技術ではなく、EOサンプリング、ファラデー効果応用磁場イメージングなど、レーザー、プラズマ計測の最先端を利用した計測技術開発に注力した。このような努力は科学的にも価値の高い計測法の開発につながったと高く評価できる。

一方、テラヘルツパルス発生に関する拡大則の研究では、精密なパルス波形の観測が反映されるようになり、テラヘルツ光エネルギーは照射レーザー強度の 1.34 乗に比例する結果となり、以前の 2 乗拡大則は否定 された。さらに 100J 級レーザーを用いたデータは同じ拡大則に従わないことも判明した。これはパルス幅の違 う実験結果は同じ拡大則で表現できないことを示したからである。一方、10J-100J 級のレーザーの拡大則は 2 乗拡大則に沿っているが、測定データが 2 点のみで、これらの拡大則を云々するのは時期尚早と言わざる をえない。もし、大エネルギー照射時の拡大則が 2 乗'拡大則なら、当初提案にあったジュール級テラヘルツ エネルギー、GW/cm の電界強度も実現可能という結果となるだけに、今後の研究に期待するところが多い。 残念ながら、現時点では、拡大則が確かめられたとはいえないだけでなく、40 fs パルスと1 ps パルスで異な る拡大則の原理的な差異の存在自身が確定できていない。テラヘルツ拡大則は未解明と評価せざるを得な い。

12. 松本 伸之 研究者 「大質量機械振動子を用いた巨視的量子力学分野の開拓」 【期待以上】

重いが熱的に振動しない量子的な振動子を実現して、重力測定可能かつ量子状態を実現することで重力 と量子の実験的統合を目標にした研究であり、まさに極限研究として採用された。当然、その実現がさきがけ 研究期間で終了するなどとは露程も期待しておらず、軸をぶらすことなく将来の研究への足がかり、糸口を掴 むことができれば大成功と考えてきた。しかし、実際に研究を推進する中で、超高Q値を持った振動子を組み 上げ、アクティブフィードバック制御で量子的な振動をリアルタイムでモニターするなど、着実に目標に向かっ て研究を推進した。もちろん、基底状態の実現は先になるが、本気で目標を追い求める姿勢が、当初の目標 だけでなく、より一般的な物理の検証である重力定数Gの測定精度向上につながるであるとか、位置・運動 量の非可換性検証、非平衡熱力学などへの展開など、大きな物理学としての課題挑戦への道筋を考察する ところまで広がった。物理学とは単に実証的なデータを生み出す作業だけではない。むしろこのように大きな 視野で将来を構想することが先にあってこそ、科学研究がスタートするのであるから、このような見地に塗した



こと自身が、期待を超えるさきがけ研究の成果と言わなくてはならないだろう。このような分野での国際共同 研究ネットワークの形成は将来への布石として大事に育てる必要がある。

このように本質的な問題は、いわゆるハイテク技術などが役に立たず、キャベンディッシュの時代と同じ原 理で重力定数の計測が行われていることに見られるように、むしろ古典的な極限技術を積み上げる覚悟がい る。雑音低減という観点でいうと、普通はパッシブな技術のほうが雑音が少なく、アクティブ制御は極限ではあ まり役立たない経験がある中で、あえてアクティブ制御で世界最高水準の Q 値に近い値を達成していることも、 新しい地平を切り開く研究として高く評価する。

13. 余語 覚文 研究者「新規量子源としての相対論的磁気リコネクション」【期待通り】

磁気リコネクションは宇宙における高エネルギー粒子の加速機構の一つである。それを超高出力レーザー ビームを用いて地上で実現する研究は、実験室宇宙物理のテーマであるとともに、新しい粒子加速器の研究 ともなる。提案者は所属する研究機関が世界最高性能をもつ LFEX レーザーを保有することを利用して、研究 を推進した。相対論強度・ピコ秒・複数本ビームと磁気リコネクションが必要とする要素を併せ持った現在世界 唯一の装置を活用して、全く新しい粒子加速機構を実現しようとした。このような機会は稀であり、そのチャン スを活かすことは研究者として必要不可欠な態度といえる。

宇宙プラズマに比べ高密度な実験室条件で MeV 以上のイオン加速を行うには、従来モデルが想定しない 激しいリコネクションが必要なことがわかり、Non-adiabatic な条件における粒子加速モデルが検討された。 Non-adiabatic な加速理論は数値シミュレーションによって必要条件を示すものの、未だ実証データはない。 実験的検証に向けて努力した結果、研究結果としては、レーザービーム進行方向寄りに異方的な>10MeV イ オンを検出し、ビームを一点に集光した場合の TNSA 加速機構と異なる加速機構の存在を確認した。実験条 件に即した加速シミュレーションの結果が待たれる段階にある。現状は強く示唆される段階であるが、シミュレ ーション結果との突き合わせ、解析によって、磁気リコネクション加速を確定すると期待している。

この種の研究は、超大型のレーザー装置、ターゲット開発、周辺計測技術の開発、さらに理論シミュレーションにしてもいずれも出来合いのものを利用することができず、長い時間かけて準備し、さらにマシンタイムが与えられる時間は短いという宿命を持っているために、通常の実験室の研究とは異なる時間スケールが要求される。それを克服するために、提案者は世界各国(EU、ロシア、中国)の研究者と共同研究を展開し、それぞれの段階で予備的なデータを取得しながら準備を進めた。

そのような努力は実を結んでおり、PIC シミュレーションコードの開発につながったのみならず、世界が新し く向かおうとしている超高出力レーザーを用いた Nuclear Photonics という学問分野の創出に寄与することとなった。

10. 評価者

研究総括 植田 憲一 電気通信大学 名誉教授

領域アドバイザー(五十音順。所属、役職は 2019 年 3 月末現在)

井上	宏明	元日本オクラロ(株)
神成	文彦	慶應義塾大学 理工学部電子工学科 教授
竹内	繁樹	京都大学 大学院工学研究科 教授
武田	光夫	電気通信大学 名誉教授
塚田	秀夫	浜松ホトニクス(株) 中央研究所 センター長
寺川	進	浜松医科大学 名誉教授
年吉	洋	東京大学 先端科学技術研究センター 教授
波多里	予 睦子	東京工業大学 工学院電気電子系 教授
松尾	由香利	法政大学 理工学部創成科学科 教授
三澤	弘明	北海道大学 電子科学研究所 教授



(参考)

件数はいずれも、2019年3月末現在。

(1) 外部発表件数

	国内	国際	計
論 文	2	50	52
口頭	161	78	239
その他	2	6	8
合 計	165	134	299

(2)特許出願件数

国内	国際	計
9	2	11

(3)受賞等

井上 圭一

·日本化学会 平成 27 年度進歩賞(2016.3)

•IUPAC Awards for excellent presentations: Young researcher oral presentation awards, Photochemical & Photobiological Sciences (2016.4)

·日本光生物学協会 第4回日本光生物学協会奨励賞(2018.2)

岡本 亮

·文部科学大臣賞表彰 若手科学者賞(2017.4)

·丸文財団 丸文研究奨励賞(2019.3)

小川 美香子

・日本分子イメージング学会 優秀発表賞(2017.5)

•Student Travel Stipend Award (2017.9)

ACCR Scholar-in-Training Award(2018.2)

Student Travel Stipend Award (2018.9)

沖野 友哉

・レーザー学会 奨励賞(2017.5)

·文部科学大臣賞表彰 若手科学者賞(2018.4)

田中 嘉人

·文部科学大臣賞表彰 若手科学者賞(2018.4)

余語 覚文

·大阪大学 大阪大学賞 若手教員部門(2017.11)

(4)招待講演

国際 36件

国内 71件



別紙

「光の極限制御・積極利用と新分野開拓」領域 事後評価実施 研究課題名および研究者氏名

研究者氏名 (参加形態)	研究課題名	現 職(2019 年 3 月末現在) (応募時所属)	研究費 (百万円)
磯村 彰宏 (兼任)	遺伝子発現の光制御と光計測による 生体分子の動的機能の解明 (京都大学)	京都大学高等研究院 特定助教 (京都大学 ウイルス研究所)	39
井上 圭一 (兼任)	新規光受容タンパク質が先導する新し いオプトジェネティクス (東京大学)	東京大学物性研究所 准教授 (名古屋工業大学 大学院工学研 究科)	35
小笠原 慎治 (専任)	光で細胞内現象を完全再現する超精 密タンパク質発現操作技術の開発と応 用 (北海道大学)	科学技術振興機構 さきがけ研究 者 (北海道大学 創成研究機構)	35
岡本 亮 (兼任)	量子近接場光学顕微鏡の実現とその 展開 (京都大学)	京都大学大学院工学研究科 准教 授 (京都大学 大学院工学研究科)	36
小川 美香子 (兼任)	光と生体の新たな相互作用を利用した がん治療法の開発 (北海道大学)	北海道大学大学院薬学研究院 教 授 (北海道大学 大学院薬学研究院)	39
沖野 友哉 (兼任)	超高速電荷マイグレーションによる反 応制御 (理化学研究所)	理化学研究所光量子工学研究セン ター 研究員 (理化学研究所 光量子工学研究 領域)	42
久保 結丸 (兼任)	固体中の電子スピンを用いた光-マイ クロ波のコヒーレント相互変換 (沖縄科学技術大学院大学)	沖縄科学技術大学院大学 スタッフ サイエンティスト・グループリーダー (仏サクレー研究所)	43
小澤 祐市 (兼任)	非回折と自己湾曲性を駆使した3次元 高速光イメージング (東北大学)	東北大学多元物質科学研究所 准 教授 (東北大学多元物質科学研究所)	40
坂本 高秀 (兼任)	光時間周波数離散直交変換による超 高速連続光計測とその仮想化 (情報通信研究機構)	情報通信研究機構ネットワークシス テム研究所 主任研究員 (情報通信研究機構 光ネットワー ク研究所)	38
田中 嘉人 (兼任)	局在プラズモン制御による光駆動ナノ モーター創出 (東京大学)	東京大学生産技術研究所 助教 (東京大学 生産技術研究所)	39
時田 茂樹 (兼任)	超高強度サブテラヘルツ表面波フォト ニクス (大阪大学)	大阪大学レーザー科学研究所 講 師 (大阪大学レーザーエネルギー学 研究センター)	35
松本 伸之 (兼任)	大質量機械振動子を用いた巨視的量 子力学分野の開拓 (東北大学)	東北大学学際科学フロンティア研究 所 助教 (東北大学学際科学フロンティア研 究所)	35
余語 覚文 (兼任)	新規量子源としての相対論的磁気リコ ネクション (大阪大学)	大阪 大阪 大学レーザー科学研究所 准 教授 (大阪大学レーザーエネルギー学 研究センター)	38



研究報告書

「遺伝子発現の光制御と光計測による生体分子の動的機能の解明」

研究タイプ:通常型 研究期間: 2015 年 12 月~2019 年 3 月 研究者: 磯村 彰宏

1. 研究のねらい

光科学技術の発展は、制御と計測に基づく精密実験科学の実践を広範な分野で牽引してき た。しかし、細胞レベルの生命現象の最も基本的なプロセスである遺伝子発現については、その 制御・計測技術の精度不足が課題となっていた。

計測技術については、蛍光イメージングなどの光計測技術の発展によって、遺伝子発現の On/Off 制御に関与する細胞内の生体分子ネットワークの動的描像が明らかとなった。その結果、 哺乳動物細胞の様々なシグナル伝達経路において 2~3 時間の周期的ダイナミクス(遺伝子発 現リズム、短周期生物時計)の存在が明らかになった。これは、 "min~hour"の特徴的な時間ス ケールを有した「生体分子(RNA 及びタンパク質)の個数の増減ダイナミクス」である。この振動現 象は細胞増殖、発生・分化、DNA 修復、免疫応答、などの生命現象で発見され、幹細胞・ガン細 胞・免疫細胞などにおける重要性が明らかになりつつある。

しかし、遺伝子発現ダイナミクスがどのようにして多様な生命現象を誘起しているのか、すな わち「生体分子の個数増減の周波数情報に隠された生物学的機能」は未だ解明されていない。 その原因は、多くの研究が必須遺伝子(必要条件)の同定を目的とした現象の観察・計測実験に 留まっており、遺伝子発現の人工制御による動的機能(十分条件)の検証が行われて来なかった 為である。よって、この問題を解決するためには、生体分子数の動的ダイナミクスを自在に制御 すると同時に細胞の内部状態を計測する技術を確立する必要がある。

そこで本研究では、光による遺伝子発現ダイナミクスの制御と計測を同時に実現する技術を 確立することを目指した。そしてその技術を活用し、「いつ、どこで、どの生体分子が、どれくらい の周期で増減することで細胞の生体情報を制御しうるのか」といった問いに答えることで、生体 分子の動的機能を明らかにすることを目的とした研究を行った。

2. 研究成果

(1)概要

本研究では、哺乳動物細胞における転写発現の振動現象に着目し、個々の細胞が転写 活性の動的パターンをどのように情報処理しているのかを明らかにするための研究を行っ た。そのたに、光遺伝学技術によって転写活性を人工制御すると同時に、発光・蛍光イメー ジングによって1細胞レベルの動的応答の精密計測を可能にする融合的な技術基盤を確立 した。さらにそれを応用して、細胞が転写活性の動的情報を送受信する過程を光によって再 構成し、その動的パターンを精密定量計測した。その結果、動的情報処理における数学的 ルール(位相応答曲線に基づく確率的位相ダイナミクス)の検証、動的情報送信を実現する のに十分な生体分子の同定、さらに情報送信過程の時定数(送信速度)の精密測定に成功 した。



(2)詳細

研究テーマA「遺伝子発現ダイナミクスの高精度光制御」

本研究ではまず、転写活性の光制御を高精度の時間分解能で実現する基盤技術の確立に取り組んだ。具体的には、青色光誘導性の転写活性化システムである LightOn システム(Wang et al. Nat. Meth. (2012).)の応答を更に加速化させることを試みた。LightOn システムは、光応答性の人工転写因子 GAVPO と、UAS プロモーターの発現カセットから構成されている。それら構成要素について遺伝子改変を検討した結果、特に UAS プロモーター下流の 3' UTR 配列を IL-2 遺伝子由来のものに置換した場合、1.5 時間で速やかにリセットされるパルス的な応答パターンを光誘導できることがわかった。一方で、Hes1 3' UTR に置換した場合も、約3時間でリセットされるパルス応答が観察され、2 時間周期の転写発現リズムを光誘導できること、光誘導される正味の発現量は IL-2 3' UTR よりも大きいことがわかった。

研究テーマB「光摂動実験による遺伝子発現リズムの動的応答特性の1細胞定量解析」

次に、応答を加速化した改変型 LightOn システムを用いて、Hes1 短周期リズムに様々な周期・ 強度の光摂動を与え、動的応答特性を定量計測した。まず、Notch シグナルの不活性化因子の Hes1 を周期的に光誘導すると同時に、短周期リズムのダイナミクスを Hes1 転写活性の生物発 光レポーターによって1細胞レベルで可視化できる細胞株(筋芽細胞株 C2C12を使用)を樹立し、 動的応答を定量計測した。

その結果、内在性短周期リズムを外部からの光摂動の周期に引きこみ同調させることに成功 した。また、引き込み可能な摂動周期の帯域は、約1.5~5.5時間と非常に幅広いことが分かっ た。そこで、どの周期が最も効率よく引き込み同調できる条件なのかを明らかにするため、1細胞 レベルの転写活性の周期的ダイナミクスの位相分布を解析し、その集団同期の度合いをエント ロピーに基づいた統計量によって定量した。その結果、2.75時間と5.5時間周期の光摂動条件で ピークが観察され、非線形振動子に特徴的な引き込み同調が起こっていることがわかった。ま た、光摂動の前後における位相シフト量をプロットして移動平均を取った結果、位相応答曲線が 可視化できた。これは、振動子に摂動が加わった際に位相(時計の時刻)をどの程度前進または 後退させるべきかを規定するための定量的な動的応答のルールの存在を示すものである。さら に、振動子の自然周期、周期の分布関数、位相応答関数といった3つの測定パラメータを元に 確率的位相振動子モデルの発展方程式を数値シミュレーションしたところ、引き込み同調過程が よく再現された。以上の結果から、Hes1の転写活性ダイナミクスは1細胞レベルで周期を維持し



PRESTO

つつ外部刺激に同調も可能な非線形振動であり、そのダイナミクスが確率的位相振動子モデル でよく説明できることが明らかとなった。

研究テーマC「細胞間の動的情報伝達を可能にする生体分子群の解明」

多細胞生物において遺伝子発現の細胞間相互作用はリガンド及びレセプター(受容体)と呼ばれ る送受信機能を担う生体分子によって実現される。しかし、細胞がパルス振動などの動的状態を 自分以外の細胞にどのように伝達しているのかは十分に明らかになっていない。例えばマウス の発生期の体節形成過程では Notch シグナルが 2~3 時間周期で振動して細胞集団レベルで 位相が同期していることが知られている。この同期現象の存在は、細胞が振動情報の送受信機 能を備えており、細胞同士がお互いの位相情報を交換して自分の位相を合わせていることを示 唆している。しかし、細胞がどの生体分子を使って実際に動的情報を隣接細胞に伝達し、さらに 周期や位相などの時間情報を解読できるのかどうかは明らかではなかった。

そこで、遺伝子発現リズムの周期・位相といった動的情報の細胞間伝達を可能にする最小要素を同定するため、Notch シグナルを介した遺伝子発現リズムの細胞間位相同期現象を光遺 伝学技術によって再構成することを試みた。具体的には、Notch シグナルの制御に関わる生体 分子の振動ダイナミクスを光遺伝学技術によって人工的に誘導・再構築した。それと同時に、遺 伝子活性の生細胞観察を可能にする生物発光レポーターを用いることで、光摂動に対する受信 細胞の動的応答を1細胞経時イメージングによって定量計測した。

その結果、リガンド分子の DII1 の発現を光制御可能な送信細胞と、隣接細胞の DII1 からの刺激に伴う応答を発光によって光計測可能な受信細胞の 2 種類の細胞を混在させて培養して周期的光刺激を与えた結果、受信細胞の周期的な応答が観察できた。この動的情報伝達の再構成実験の結果は、リガンド分子の DII1 の発現ダイナミクスが周期・位相の動的情報の細胞間伝達を実現するのに十分であることを示している。さらに、受信細胞を直接光刺激した場合と、送信細胞を介して光刺激した場合の時間差を計測することで、細胞間の情報伝達に必要な時間が50.9±4.3 分であることを見出した。

以上の結果から、光遺伝学による制御技術と生細胞イメージングの計測技術を組み合わせる ことによって、遺伝子発現の動的情報が細胞間で送信・解読されるための情報処理機構を解明 できることがわかった。





3. 今後の展開

本研究によって、哺乳動物細胞における遺伝子発現ダイナミクスの光制御と光計測の基 盤技術が整備された。そして、細胞が転写活性の動的情報を送受信する過程を、光で再構 成しながら光で精密に定量計測できるようになった。転写活性の動的情報は、胚発生にお ける規則的な組織構造を形成する局面で特に重要であると考えられている。一方で、本研 究はその一面を切り取って再構成したに過ぎない。今後は、光制御と光計測の融合的技術 を動的な時空間パターンが自発的に生成する培養細胞集団に適用することが必要である。 特に幹細胞工学によって得られるオルガノイドなどの培養系に出現する精緻な組織構造を 本手法で調べることで、生命現象における自己組織化の原理が明らかになることが期待さ れる。

4. 自己評価

本研究の提案時に掲げた、遺伝子発現ダイナミクスにおける計測と制御の融合については、 細胞間情報通信の定量解析といった具体例で実証できた。特に、これまで定性的な機能評価に 限定されてきた送信機能を担うとされる Notch シグナルのリガンド分子の動的特性について、具 体的な数値で相互に比較可能な手法を確立できた。本手法は、Notch シグナル伝達経路に限ら ない様々なシグナル伝達経路における細胞間の情報通信プロセスに適用可能であり、応用範囲 の拡大を期待している。一方で、細胞間通信以外を担う生体分子の動的機能については課題が 残っており、今後の研究を通して解決していきたい。

5. 主な研究成果リスト

(1)論文(原著論文)発表

1.*H. Shimojo, A. Isomura, T. Ohtsuka, H. Kori, H. Miyachi, *R. Kageyama, "Oscillatory control of Delta-like1 in cell interactions regulates dynamic gene expression and tissue morphogenesis", *Genes Dev.* **30**, 102–116 (2016).

2. *A. Isomura, F. Ogushi, H. Kori, *R. Kageyama,"Optogenetic perturbation and bioluminescence imaging to analyze cell-to-cell transfer of oscillatory information", *Genes Dev.* **31**, 524–535 (2017).

3. M. Matsumiya, T. Tomita, K. Y.-Kobayashi, A. Isomura, *R. Kageyama, "ES cell-derived presomitic mesoderm-like tissues for analysis of synchronized oscillations in the segmentation clock", Development **145**, dev156836 (2018).

(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) 【国際会議・招待講演】

1. "Illuminating information transfer in genetic oscillators by optogenetis", iCeM24th International Symposium "Emerging Science for Unlocking Cell's Secrets", Sep.. 3rd, 2018 (iCeMS, Kyoto Univ.).



2. "Illuminating information transfer in genetic oscillators by optogenetics", Joint Annual Meeting of 70t JSCB and 51st JSDB S10 "Optical Visualization and Manipulation of Cellular Function in Cell and Developmental Biology", Jun. 8th, 2018 (Tower-hall Funahori, Tokyo).

3. "Illuminating gene expression dynamics by optogenetics", The 4th Biomedical Imaging and Sensing Conference 2018 (BISC2018) "BISC3: Optical Imaging of Multimodal and Biomedical Information", Apr. 26th, 2018 (Pacifico Yokohama).

【解説·総説】

1. 磯村 彰宏「遺伝子発現ダイナミクスの人工光制御とその応用」生物工学, 94, 194-197 (2016).

2. "Illuminating information transfer in signaling dynamics by optogenetics",

*A. Isomura, *R. Kageyama, Curr. Opin. Cell Biol. 49, 9-15 (2017).

3. "An Optogenetic Method to Control and Analyze Gene Expression Patterns in Cell-to-cell Interactions.", *A. Isomura, *R. Kageyama J. Vis. Exp. 57149 (2018).



研究報告書

「新規光受容タンパク質が先導する新しいオプトジェネティクス」

研究タイプ:通常型 研究期間: 2015 年 12 月~2019 年 3 月 研究者: 井上 圭一

1. 研究のねらい

オプトジェネティクスは遺伝学的に生体内に光受容タンパク質を導入し、それらを介するこ とで、光によってニューロンの神経活動などの生理機能を制御する技術であり、近年神経生理 学分野を中心に高い注目を浴びており、視覚再生などの疾患治療にもその応用が期待されて いる。その中でも最も広範に用いられているのが、光によって細胞へのイオンの流入を制御す る、光受容型膜タンパク質である微生物型ロドプシンである。しかし現在オプトジェネティクスで 光操作ツールとして用いられているロドプシンは限られた機能やイオン選択性、イオン輸送量、 吸収波長などにおいて問題点が指摘されており、分子機能の大きな改良が望まれている。

それに対して本研究では既存のロドプシン分子に対してアミノ酸変異導入などを中心に分 子改変を行うと共に、新たに新奇機能を有するロドプシンを広範な生物種のゲノムデータから 探索することで、これまでにないタイプのイオン輸送を行う分子や、より厳密なイオン選択性、 高いイオン輸送能、さらには細胞毒性が低い操作が可能な長波長に吸収域を持つ、既存のも のを多く凌駕した性能を持つ光分子ツールを実現することを目的とする。そしてそのもととなる ロドプシン遺伝子群についてはNCBIなどの公的データベースや独自に獲得したものを合わせ て 5,000 種類以上を同定済みである。これらについて、特異なアミノ酸配列を持つものに着目 して、新奇機能性分子の探索を実施する。それに加え実験的な知見だけでは困難である吸収 波長制御について量子化学計算や機械学習法など、計算科学的および情報科学的アプロー チを総合的に取り入れることで、オプトジェネティクスツールの吸収波長の多様化に向けた知 見を集める。そしてそれらの知見をもとに、さらに野生型分子に対して分光計測や構造解析に よって輸送メカニズムや分子構造をより詳細に理解し、それをもとに機能向上に有用であると 期待されるアミノ酸変異を行うことで、論理的な新奇分子ツール開発に挑む。

以上のように、本研究では我々独自のロドプシンライブラリーとこれまでにない総合的なア プローチを組み合わせ得ることで、既存のロドプシンでは達成できなかった、理想的な性能を 持つオプトジェネティクスツールの開発に挑むことを主たる目的とする。

2. 研究成果

(1)概要

本研究では「井上らがこれまでに構築した 70 種類におよぶ微生物型ロドプシンライブラリー に含まれる分子に対して、アミノ酸変異などを行うことで高機能分子の創出を目指す」(研究テ ーマ A)、または「自然界に存在する過去に研究例がない分子に対して、新たに機能解析を行 うことでより高機能もしくは新機能を有する分子を明らかにする」(研究テーマB)の二つのアプ ローチを取ることで、既存のオプトジェネティクスツールを大きく凌駕した機能を有するロドプシ



ン分子の実現を目指した。

その結果まず前者の研究テーマにおいては井上らが独自に発見した Na⁺ポンプ型ロドプシンの輸送経路上にアミノ酸変異を導入することで、初めて Cs⁺や Ca²⁺の輸送が可能なロドプシンの作製に成功した。これらは光のエネルギーを用いた環境中からの放射性 Cs⁺の回収や、神経伝達や筋収縮、細胞分裂など、広範な生体現象の操作に向けた基盤ツールとなることが期待される。また新たに機械学習法を応用することで、アミノ酸配列上のそれぞれの残基が発色団レチナールの吸収波長にどれだけ影響するかを定量的に評価し、一次配列情報のみから±7.8 nm の精度で絶対吸収波長の予測が可能なアルゴリズムの開発に成功した。これにより既存のロドプシンにレチナールの長波長化が予想されるアミノ酸変異を導入することで、低侵襲かつ高い組織透過率を示す赤色~近赤外域での光操作が可能な分子設計が大きく効率化されると期待される。

ー方後者の研究テーマにおいては、これまでに構築した広範な生物種が持つロドプシン遺 伝子のデータベースから、新奇なアミノ酸配列を持つ分子に着目してその機能測定を行った。 その結果既存のチャネル型ロドプシンより大きなイオン輸送能を持ち、さらに光による輸送量 の減弱(不活化)がない分子(GtCCR4)や、自然界で初めての内向きに H*を輸送する内向き プロトンポンプ型ロドプシン(PoXeR)が見出された。これらの分子は今後より高感度の生体光 操作や、細胞内小器官の光による pH 制御などへの応用が期待される。またさらに既存のい ずれのロドプシンとも大きく配列の異なるロドプシン(ヘリオロドプシン、HeR)を見出した。HeR は既存のロドプシンと比べてタンパク質分子の膜内配向が逆転し、また光を照射してもイオン を輸送しないことから、これまでのものとは全く異なる機能を有すると考えられる。これは生物 の光利用戦略について新たな知見を与えるだけでなく、分子機能が今後解明された暁には、 それをもとにした新たな生体光操作技術の創出につながると期待される。

(2)詳細

研究テーマ A「新規イオン輸送型ロドプシンの開発」

本研究では井上らが独自に発見した Na⁺ポ ンプ型ロドプシンについてアミノ酸変異を行うこ とで、これまでにないイオン輸送性能を持った 新規ロドプシン分子の実現を目指した。これに 際し、タンパク質の細胞質側表面に Na⁺の取込 ロであると思われるボトルネック構造が存在す ることに着目し、この部分に存在するアミノ酸 について変異体スクリーニングを行ったところ、 アルカリ金属で最大のイオン半径を有する Cs⁺ まで輸送可能な分子の作製に成功した(**図**1、



図 1. イオン輸送経路のアミノ酸変異によ って作製された、Cs⁺ポンプ型ロドプシン

Konno et al., *J. Phys. Chem. Lett.* (2016))。Cs⁺は福島原発の事故以降環境中や人体中の蓄 積がしばしば問題とされるイオンであり、このロドプシンを用いて選択的に光のエネルギーで 輸送し、膜小胞などに封入して回収することができれば、環境保全や医学応用などに重要な 新規技術開発につながることが期待される。

またさらに Na⁺ポンプ型ロドプシンは発色団レチナール付近にイオン結合サイトが存在して



いることが過去の研究で明らかとしているが、この付近のアミノ酸の電荷バランスを変えるこ とで、異なる価数のイオンの結合が可能になると予想される。そこで Na⁺結合サイトを形成す るアミノ酸の一つである Asn112 を、側鎖構造はほとんど同じで負に帯電したアスパラギン酸 へ変異したところ、二価カチオンである Ca²⁺の輸送が確認された。Ca²⁺は神経伝達や筋収縮、 細胞分裂など、あらゆる生体現象に関わるイオンであり、今後この Ca²⁺ポンプ型ロドプシンを 用いることで、従来神経活動操作にのみ限定されていた、オプトジェネティクスによる光操作 の応用対象が大きく拡大されると考えられる(論文準備中)。

ー方、既存のロドプシンの多くは 450~560 nm 付近に吸収極大を有するため、オプトジェネ ティクスツールとして利用するには、これらの波長域に応じた励起光を用いる必要がある。し かしこの場合、脳などの生体組織の高い散乱性により2 nm 以上の深部にある組織の操作は 困難であり、また比較的高いエネルギーを持った光子が多数のラジカル種を生成してしまい、 生体ダメージを引きおこすという問題点がある。従って既存のロドプシンの吸収波長を長波長 化することで、これらの問題を解決することが臨まれているが、変異体作製や、構造解析、量 子化学計算など従来のアプローチでは大きなコストが必要となり、機能向上の低コスト・ハイ スループットが求められている。そこで本研究では新たにこれまで井上らが文献調査や独自 の実験などで蓄積した、およそ 800 種類のロドプシン分子のアミノ酸配列と吸収波長のデータ ベースに対して、機械学習法を応用することで、レチナールの吸収波長に各位置のアミノ酸が 与える影響を定量化することに成功した。これによりアミノ酸一次配列のみから±7.8 nm の精 度でロドプシンの吸収波長予測が可能である事が示され(Karasuyama, Inoue et al. *Nature* (2016))、今後この技術を活用することでこれまでにない長波長変異体の作製や、野生型ロド プシンのスクリーニング効率の大幅な向上が期待される。

研究テーマ B「新規機能性ロドプシン遺伝子探索」

本研究課題では自然界に存在し、より応用に適した 輸送機能を持つロドプシンの探索を行った。その際、ま ずはオプトジェネティクスツールで最も注目度の高い分 子である、カチオンチャネルについて微生物の遺伝子デ ータベースを探索したところ、クリプト藻類がこれまでの 緑藻などが持つものと、進化的に異なるタイプのチャネ ル型ロドプシン(CCR)持つことが明らかとなった。そこで 新たにその機能を評価したところクリプト藻の一種であ る Guillardia theta の持つロドプシン(GtCCR4)が従来の チャネル型ロドプシンよりも数倍大きなイオン輸送能を 持つことが明らかとなった(図 2)。またさらに既存のチャ ネル型ロドプシンは光を照射し続けると電流量が減弱す



図 2. 本研究で新たに発見した新 奇チャネルロドプシン(*Gt*CCR4) と内向き H*ポンプ型ロドプシン

る「不活化」と呼ばれる現象を示すが、*Gt*CCR4 はほぼ一定の電流を示し、不活化が起こらないことが明らかとなった(Yamauchi et al. *Biophys. Physicobiol.* (2017))。この結果は GtCCR4 がより応用に適した分子であることを示唆しており、今後さらに生体応用に向けた研究を実施していく。

また深海性の細菌である Parvularcula oceani のゲノムに存在する、新奇配列を持ったロド



プシン(PoXeR)について機能解析を行ったところ、これまでに自然界では見られていなかった、内向きプロトンポンプ機能を有することが示された(図 2)(Inoue et al. Nature Commun. (2016)、5. 主な研究成果リスト(1)-3)。これまで細胞外へ H⁺を排出する外向き H⁺ポンプ型 ロドプシンは数多く見出されているが、PoXeR は光で細胞内へ H⁺を輸送できる初めての分子 であり、リソソームやシナプス小胞などの細胞小器官内の pH を制御する新たな分子ツールと しての応用が期待される。その目的のためさらに PoXeR の輸送メカニズムを分光学的に調 べ、それによって明らかとされた H⁺輸送経路上のアミノ酸を変位することで、野生型より3倍 程度輸送活性の高い分子の作製に成功しており、今後この分子を細胞内小器官に発現させることで、実際に小器官内の pH の光制御が可能かを検証する。

そしてこれら新奇分子探索において、これまでの既存 のどのロドプシンともアミノ酸配列が大きく異なる(アミノ 酸一致度 < 15%)分子を同定し、ヘリオロドプシン(HeR) と名付けた。興味深いことにHeRは既存のロドプシンとタ ンパク質の分子配向が逆転した極めて新奇な特徴を持 つ(図3、Pushkarev and Inoue et al. *Nature* (2016)、同 (1)-5)。また HeR はイオンの輸送を示さないことから、 これまでのロドプシンと異なる機能を持つと考えられる が、それについては今後解明を目指す。そしてさらにそ



図 3. 既存の微生物型および動物 型ロドプシンと本研究で新たに見 出されたヘリオロドプシン(HeR)

の機能を応用することで、全く新しいタイプの光操作技術の創出につながると期待される。

3. 今後の展開

本研究では Cs⁺や Ca²⁺などを輸送することが可能な新たなロドプシンのほか、高機能性チャ ネルロドプシンや内向きプロトンポンプ型ロドプシンを得ることに成功した。今後は実際にこれら の分子を神経細胞や生体に導入することで、オプトジェネティクスツールとして十分に実用に資 するかどうかを検討する。またさらに本研究で作製した機械学習法や量子化学計算技術と組み 合わせることで、吸収波長のさらなる長波長化にも取組み、既存のものを大きく凌駕する分子ツ ールの実現を目指す。

そしてそれにより十分に医療転用が可能な性能を有することが実証された分子については、 iPS 細胞など再生医療技術や遺伝子のウイルス導入技術などと組み合わせることで、網膜再生 や神経疾患治療などへの応用を展開する。

4. 自己評価

①研究目的の達成状況

本研究では研究期間内に、Cs⁺ポンプ、Ca²⁺ポンプ、高輸送性チャネル、内向き H⁺ポンプな ど数多くの新規な分子の創出および発見に成功した。またさらなる分子改良に向けた機械学 習法の開発を実施し、今後より理想的な分子ツールをデザインする上で重要となる技術的基 盤の構築を行った。またさらに既存のロドプシンと大きく異なる性質を持った HeR について、生 物の光利用戦略について基礎生物学的に大きな知見を与えるのみでなく、現在未解明のその 機能を明らかにすることで、これまでにない生体光操作へとつながることが大いに期待される。 これらのことから研究目的で求められる要件について、本研究では十分な結果を達成したとい



える。

②研究の進め方(研究実施体制及び研究費執行状況)

本研究では研究代表者の井上および学生による実験研究を中心に、さらにメタゲノミクスや 分子構造解析、量子化学計算、機械学習法などを専門とする国内外の数多くの研究者と共同 研究体制を構築することによって、新規分子ツール開発に向け包括的なアプローチのもと、極 めてハイスループットな研究の実施を達成した。また研究費についてもナノ秒パルスレーザー や赤外量子カスケードレーザーを順次導入することで、分子の反応素過程について数多くの知 見を得ることに成功し、研究期間内で25報の原著論文としてその成果を発表した。

③研究成果の科学技術及び社会・経済への波及効果、領域独自の評価項目

本研究で見出された新規ロドプシンの多くが既存のオプトジェネティクスツールにはない高 機能・新機能を有しており、今後のオプトジェネティクス技術の開発に向けて新たな技術要素的 基盤をもたらすものである。またさらにそれをもとに視覚再生や光による疾患治療などの医療 応用への大きな波及効果が期待される。特に HeR については既存のロドプシンと全く異なった 存在であることから、今後基礎生物学的にも応用研究的にも数多くの知見を与えると予想され る。

④異分野との交流他による新たな研究ネットワークの構築

本研究ではロドプシンの分子探索・分子開発を通じて、先端的分光計測、メタゲノム解析、 分子構造解析、量子化学計算、人工知能開発などの異分野間での研究者ネットワークを構築 することに成功し、今後はそれをもとにした新たな研究領域の開拓が期待させる。

⑤新たな視点や発想の創出、もしくは創出への貢献)

本研究のアプローチ A では、分子構造や分光学的な知見をもとにロドプシンのイオン輸送 経路を明らかにすることで、それをもとにした論理的な分子改変に基づき、新規機能性分子の 開発が可能であることを示した。この観点でのアプローチについて、今後さらに量子化学計算 や機械学習法などの知見を総合的に取り入れることで、より効率的な分子ツールの開発につ ながると期待される。

また高機能性チャネルや内向きプロトンポンプの発見は、膜タンパク質による新たなイオン 輸送モデルを与えるだけでなく、HeR の発見は極めて新規な光生物学的視点の創出につなが ると期待され、これらについて本研究の成果は大きな貢献を果たしたといえる。

5. 主な研究成果リスト

(1)論文(原著論文)発表

 Inoue et al. Asymmetric Functional Conversion of Eubacterial Light-driven Ion Pumps. J. Biol. Chem. (2016) 291, issue 19, pp 9883-9893 (Selected for "Highlights of 2016" in the Journal)



2. <u>Inoue</u> et al. Natural Light-driven Inward Proton Pump. *Nature Communications*, (2016) 7, Article number:13415

 Inoue et al. Spectroscopic Study of Proton Transfer Mechanism of Inward Proton Pump Rhodopsin, *Parvularcula oceani* Xenorhodopsin. *The Journal of Physical Chemistry B* (2018) 122 (25), pp 6453–6461

4. Karasuyama[†], <u>Inoue</u>[†] et al. Understanding Colour Tuning Rules and Predicting Absorption Wavelengths of Microbial Rhodopsins by Data-Driven Machine-Learning Approach. *Scientific Reports* (2018) 8, Article number:15580 ([†]: Equally contributed)

5. Pushkarev[†], <u>Inoue</u>[†] et al. A Distinct Abundant Group of Microbial Rhodopsins Discovered via Functional Metagenomics. *Nature* (2018) 558 (7711), pp. 595–599 ([†]: Equally contributed)

(2)特許出願

研究期間累積件数:1件(公開前の出願件名については件数のみ記載)

1.

発明者:神取秀樹、<u>井上圭一</u> 発明の名称: プロトンポンプおよびその利用 出願人:国立大学法人名古屋工業大学 出願日:2016/9/6 出願番号:特願2016-173556

(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) 国内会議受賞講演(3件)

- 1. 光受容膜タンパク質ロドプシンの光化学の基礎研究と応用
 <u>井上圭一</u>日本化学会第 96 春季年会(2016)・進歩賞受賞講演 2016 年 3 月 24 日 京田辺
- 2. 光駆動ナトリウムポンプロドプシンのイオン輸送メカニズムの解明と新規機能性分子創成
 <u>井上圭一</u>第10回分子科学討論会・奨励賞受賞講演2016年9月15日神戸
- 物理化学的アプローチによる新奇光駆動型 Na⁺/H⁺ハイブリッドポンプロドプシンの研究
 <u>井上圭一</u> 第 20 回日本光生物学協会年会 2018 年 8 月 8-9 日 京都

国際会議招待講演(11件)

- Light-driven sodium pump rhodopsin and its transport mechanism <u>Keiichi Inoue</u>, OWLS (Optics Within Life Sciences) 2016, March 18, 2016, Munbai, India
- Spectroscopic study on the ion-transport mechanism of eubacterial light-driven ion pumps <u>Keiichi Inoue</u>, Satellite Symposium of the Retinal Protein Conference 2016 on the Molecular Reaction Mechanism of Retinal Proteins, October 2, 2016, Potsdam, Germany
- 3. Microbial rhodopsins: New types of machinery from marine bacteria



<u>Keiichi Inoue</u>, IMS Asian International Symposium "Japan-China Joint Interdisciplinary Symposium on Coordination-based Hybrid Materials", June 25, 2017, Okazaki, Japan

- Microbial rhodopsins: New types of machinery from marine bacteria
 <u>Keiichi Inoue</u>, VI International Symposium Topical Problems of Biophotonics 2017, July 30,
 2017, St. Petersburg Nizhny Novgorod, Russia
- Biophysical study on heliorhodopsin
 <u>Keiichi Inoue</u>, 18th International Conference on Retinal Proteins September 26, 2018, Ontario, Canada

他5件

国内会議招待講演(22件)

- 光駆動イオンポンプ・微生物型ロドプシンのイオン輸送メカニズム
 <u>井上圭一</u>,第89回日本生化学会大会・シンポジウム「膜輸送体学の「温故知新」~長年の 謎の解明をめざして」2016年9月27日 仙台(招待講演)
- 新規微生物型ロドプシンを用いたオプトジェネティクス技術基盤開発
 <u>井上圭一</u>,第 39 回日本分子生物学会年会・シンポジウム「バイオイメージングの技術躍進 と医学生物学への応用最前線」2016 年 12 月 1 日 横浜
- 3. タンパク質の動的構造研究とミュオン科学の融合に向けて <u>井上圭一</u>日本物理学会第 72 回年次大会(2017 年) 2017 年 3 月 19 日 豊中
- イオンの輸送を決定するロドプシンタンパク質の柔らかさ
 <u>井上圭一</u>,第66回高分子討論会 2017年9月20-22日(講演:2017年9月22日) 松山
- 5. 新奇微生物型ロドプシン探索が拓く新たなオプトジェネティクス <u>井上圭一</u>,日本学術振興会光ネットワークシステム技術第 171 委員会・第 63 回研究会「生 命ネットワーク・細胞操作と光技術」 2018 年 2 月 23 日 東京

他17件

<u>受賞</u>

1. 日本化学会平成 27 年度進歩賞

 26th IUPAC International Symposium on Photochemistry, Awards for excellent presentations: Young researcher oral presentation awards, Photochemical & Photobiological Sciences



3. 平成 28 年度 名古屋工業大学 職員褒賞制度に基づく褒賞・優秀賞

4. 第4回日本光生物学協会奨励賞

<u>著作(1件)</u>

1. 光と生命の事典「キサントロドプシン」、日本光生物学協会・光と生命の事典編集委員会 編集、(2016)、pp 60-61

新聞報道(2件)

- 1. 平成 30 年 6 月 21 日 中日新聞 3 面「光認識のタンパク質 ロドプシン新種発見 名工大 など」
- 2. 平成28年3月10日 化学工業日報5面「感光分子 イオン運搬機能を転換 名古屋工 大 医療分野に応用」



研究報告書

「光で細胞内現象を完全再現する超精密タンパク質発現操作技術の開発と応用」

研究タイプ:通常型 研究期間: 2015 年 12 月~2019 年 3 月 研究者: 小笠原慎治

1. 研究のねらい

光遺伝学という分野がある。この分野の手法を使うと、生体内でタンパク質の発現を容易に時空 間操作できる。細胞内現象の根幹をつかさどるタンパク質の発現動態を人工的に操作できる画期 的な手法であるとされた。しかし実際は、その原理上、大雑把にしか発現動態を操作できていな い。とりわけ発現数においては全く操作することができない。タンパク質は1細胞当たり少ないもの では数十個程度しか発現しておらず、さらに同じタンパク質でも時期や細胞個々で変動する。タン パク質の「数」には細胞の個性を決める何らかの機能的意味があると推察されるが、現在の手法 ではそれを再現できない。本提案では、任意のタイミングで生体内の狙った1細胞だけで、さらに は1細胞内の狙った場所だけで、数十個オーダーでタンパク質の発現を操作する「超精密タンパク 質発現操作技術」を開発し、細胞内現象を極限の忠実さをもって人工的に再現することがねらい である。そして、同技術を、発生の光操作やシナプス形成の光操作へ応用する。最終的には、超 精密タンパク質発現操作技術と最新の可視化技術を統合し、それらの過程でおこる細胞間情報 伝達を極限の時空間分解能で捉える究極の技術を誕生させる。

2. 研究成果

(1)概要

本課題では、研究者が以前開発した光応答性 cap による翻訳の光制御法を用いた。初め に、生きた細胞内でタンパク質の発現数を光操作できるよう、可視光励起できかつタンパク質 を発現しない OFF 状態での発現(リーク発現)を押さえた新型光応答性 cap を開発した。次 に、新型光応答性 cap を使いゼブラフィッシュの胚発生過程で squint タンパク質の発現を操作 し、同タンパク質の体軸形成における役割を調べた。続いて、リーク発現を徹底的に抑制する ためグアノシン四重鎖(G-quadruplex)の光制御の利用を検討した。最後に、HeLa 細胞で微 小管結合タンパク質の発現数を光操作した。

(2)詳細

研究テーマ A「新型光応答性 cap の開発」

7-メチルグアノシン(cap)の 2 位にアゾリンカーを介しフェニル基を導入した新型光応答性 cap を設計し、フェニル基のパラ、オルトおよびメタ位にメチル基を修飾した3種類を合成した。 どの光応答性 cap も 370 nm の光で、およそ 80%のコンバージョンで trans から cis へ、430 nm の光でおよそ 90%のコンバージョンで cis から trans へ異性化した。新型光応答性 cap のタン パク質発現制御能を評価するため、光応答性 cap を 5' 末端に付加した蛍光タンパク質 (Venus)の mRNA をゼブラフィッシュの胚へインジェクションし、trans および cis でのタンパク 質発現量を見積もった。結果、メタ位にメチル基を修飾したタイプの光応答性 cap が最もよい



性能を示し、cis の時のタンパク質発現量は trans に比べ 7.1 倍であった(図1a, b、論文2、特許1,2)。

数十個の精度でタンパク質の発現を操作するにはリーク発現を抑制し、限りなくゼロに近づけなくてはならない。そこで、光応答性 cap の7位のメチル基を除去し翻訳開始因子 eIF4e との結合力を低下させることで OFF 状態でのリーク発現を抑えようと試みた。その結果、PMT では検出不可能なレベルまでリーク発現を抑制することに成功した(図 1c)。



図1 (a)新型光応答性 cap の構造および翻訳の光制御の模式図。(b)trans 型および cis 型におけるタンパク質の発現量。(c)7 位メチル基除去の効果。

新型型光応答性 cap の候補として、8 位にアゾリンカーを介しフェニル基を導入し、かつ7 位 のメチル基を除去した分子の合成もおこなった。この分子は、460 nm の光で trans から cis へ、 550 nm の光で cis から trans へ異性化した。加えて、cis 型は 0.63±0.001 秒の時定数で trans 型へ熱異性化する特性を備えていた(同領域井上准教授(東京大学)との共同研究)。これ は、460 nm の光照射を止めると自動的に瞬時にタンパク質の発現が OFF になることを意味 し、発現数を数十個のオーダーで操作する本課題には利点となる。これらの特性から判断し て、このタイプの新型型光応答性 cap を採用することにした。

研究テーマ B「ゼブラフィッシュの胚発生の光操作」 テーマAで開発した新型光応答性 cap を使い、ゼブラフィッシュの胚発生過程で体軸の形成



を司るタンパク質(squint タンパク質)の発現期間を異所的に操作し、二次軸を誘導することで 同タンパク質が持つ発現期間の機能的意味を調べた。これまでの研究では、squint タンパク 質の強制発現によって頭部のない不完全な二次軸が形成され、その結果から体軸形成には 他のタンパク質が支配的であると結論づけられた。しかし、この実験系では squint タンパク質

の発現期間は無視されていた。そこで、新型光応答 性 cap を使い、squint タンパク質の発現期間を正確に 操作し、本来の機能を調べることにした。その結果、 同タンパク質の発現期間を正確に再現した場合、完 全な頭部を持つ二次軸が誘導された(図2、論文2)。 一方、長期間発現させた場合では、頭部の欠損した 二次軸が誘導され、以前の実験結果と一致した。この ことから体軸発生には、squint タンパク質が支配的に 作用し、その発現期間が重要であることが分かった。 また、同タンパク質には頭部の形成を阻害する副次 的機能があることも発見した。



図2 squint タンパク質の発現期 間を光操作し誕生した完全な頭 部を持つ二次軸。

研究テーマ C「G-quadruplex の光制御を利用したタンパク質発現の光操作」

OFF 状態でのリーク発現を徹底的に抑制するため、G-quadruplex で抑制する手段を検討した。G-quadruplex とはグアノシン四重鎖が作るコブ状の核酸構造体である。G-quadruplex が mRNA の 5'-UTR にあるとリボソームの進行を阻害し、タンパク質の発現が抑制されることが 分かっている。そこで、G-quadruplex の光制御を光応答性 cap と併用することで OFF 状態の リーク発現をさらに抑制できなかと考えた。光応答性 cap と類似構造をもつ光応答性核酸を G-quadruplex に導入し光制御した結果、光応答性核酸を4つ導入すると完全な制御が可能で あることが明らかになった。比較的合成が容易な DNA に光制御性 G-quadruplex を導入し転 写段階でタンパク質の発現を操作することで、mRNA の翻訳への応用の可能性を探ることに した。光制御性 G-quadruplex を CMV プロモーターの下流に導入した蛍光タンパク質のプラス ミドを作製し、ゼブラフィッシュの胚で転写の光操作をおこなった結果、G-quadruplex を形成し ない時の方がタンパク質の発現量は8倍多かった(論文3)。転写では RNA ポリメラーゼが DNA 上を走行し、翻訳ではリボソームが mRNA 上を走行する。このように、両者には似た機構 で作動しており、G-quadruplex の立体障害で走行を阻害する戦略は mRNA でも有効であると 結論づけられた。

3. 今後の展開

タンパク質の発現数を生きた細胞内で光操作する方法を開発することに成功した。今後は、 この方法を用いてタンパク質の発現数が持つ機能的役割を探る応用研究に重点を移していく。 特に、神経細胞内で起こる諸現象に着目した研究を進めることが有力である。なぜなら、神経細 胞では局所的な翻訳による機能発現が随所にみられ、翻訳を光制御する本法にはうってつけの 題材であり、本法でしか実現できないからである。また、胚の発生初期におけるタンパク質の発 現をターゲットにした研究にも応用していく。近年の発生生物学では、マウスよりライフサイクル が短く、飼育も容易なゼブラフィッシュを用いるケースが増えている。ゼブラフィッシュの受精卵に



mRNA をインジェクションしタンパク質の機能を調べる方法は以前からよく用いられており、本法 ではその mRNA へ光応答性 cap を付加するだけで、タンパク質の発現数を時空間操作すること が可能になり、導入するにあたり技術的障壁も少なく、得られる成果は絶大だと予想される。以 上の応用研究を通して、タンパク質の発現数の機能的役割を調べ、機能発現の閾値の存在や 発現数によって機能が変わるタンパク質を発見できれば世界初の成果となる。

4. 自己評価

本研究の目的は、タンパク質の発現数を光で操作する方法を開発し、胚発生や神経細胞で 起こる諸現象におけるタンパク質の発現数の機能的役割を解明することであった。方法の開 発は達成されたが、応用には至らなかった。また、新型光応答性 cap を胚発生の光操作へ応 用したものの、発現数が持つ機能的役割の解明にはつなげられなかった。その一因として研 究体制の問題(人員的問題)が挙げられる。人材を確保し、研究スピードを上げることができ ていればさらなる応用研究もおこなえたと考えられる。消耗品と機器類への分配、毎年度の 配分はバランスよく、研究費を効果的に執行できた。タンパク質の発現はあらゆる細胞内現 象の根幹であり、それを時空間操作はもちろん「数」まで操作できる本法は、生命科学全般 への波及効果をもたらすと期待される。本法は、ゲノムにシステムを組み込む必要がなく安 全面においても利点を有している。このことから、人工臓器作製や有用動植物の作製などへ の応用を通じて現代社会が抱える諸問題の解決に貢献できると考えられる。分子軌道計算 による光応答性 cap の設計や異性化の過渡吸収測定など領域内共同研究を通して異分野 の研究者とのネットワークを構築した。タンパク質の発現数が測定できるようになり、多くのタ ンパク質の発現数が判明してきた現在、次は発現数を人工的に操作して微小な摂動を加え ると何が起こるか?そこから逆遺伝学的にタンパク質の機能を詳細に解明することが求めら れる。そのような観点から、本研究は細胞生物学を新たな(次の)ステップへ引き上げるもの と評価できる。

5. 主な研究成果リスト

(1) 論文(原著論文) 発表

<u>S. Ogasawara</u>, Reversible Photoreguration of Gene Expression and Translation, *Methods Mol. Biol.* 2016, 1408, 55-66.

2. <u>S. Ogasawara</u>, Duration Control of Protein Expression In Vivo by Light-Mediated Reversible Activation of Translation, *ACS Chemical Biology* **2017**, *12*, 351–356.

3. <u>S. Ogasawara</u>, Transcription Driven by Reversible Photo-control of Hyper-stable G-quadruplexes, *ACS Synthetic Biology* **2018**, 7, 2507–2513.

(2)特許出願

研究期間累積件数:2件(公開前の出願件名については件数のみ記載)

- 1.
- 発明者:小笠原慎治

発明の名称:Purine nucleoside derivative, polynucleotide and RNA 出 願 人: 北海道大学



出 願 日: 2017/9/3 出 願 番 号: PCT/JP2017/032310

2.

発明者:小笠原慎治

- 発明の名称: プリンヌクレオシド誘導体、ポリヌクレオチド及び RNA 出願人:北海道大学
- 出願日: 2016/9/8
- 出 願 番 号: 2016-175758
- (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)

学会発表

- 「生体内での翻訳の可逆的光制御」<u>小笠原慎治</u>,第 98 回日本化学会春季年会,千葉,2018.3
- 2. 「光操作で生物をつくりかえる」小笠原慎治、日本女子大学バイオイメージングセンタ ーシンポジウム 2017、東京、2017. 12(招待講演)
- 3. 「発生生物学のための新規光遺伝学的手法」<u>小笠原慎治</u>, 第 88 回日本動物学会, 富山, 2017. 9

著作物

「蛋白質発現を、光で精密操作する」小笠原慎治、日経バイオテク(オンライン版)
 2017 年 03 月 27 日号 日経 BP 社

<u>プレスリリース</u>

5. 「2色の光で遺伝子発現の開始と停止を正確に操作する技術を開発」2017.1.5



研究報告書

「量子近接場光学顕微鏡の実現とその展開」

研究タイプ:通常型 研究期間: 2015 年 12 月~2019 年 3 月 研究者: 岡本 亮

1. 研究のねらい

近接場光学顕微鏡(SNOM)は、光の回折限界をはるかに超えた顕微イメージングが可能で あり、大気圧化や液中での測定が可能なことから、磁性微細構造の読みとり(書き込み)から、 生体1分子の観察まで、広く用いられている。しかし、SNOM では、波長以下の先端径を用い るために、スループットが低く、また、分解能を高めるために先端系を小さくする程、スループッ トも低下する。従って、高分解能域では、微弱な背景光でも容易に信号雑音比が低下するとい う問題がある。

本研究は、近接場光学顕微鏡に量子もつれ合い光と量子測定器を組み込んだ「量子近接 場光学顕微鏡」を開発、古典的な光では決して到達できない領域まで信号光検出感度を向上 させるものである。本研究により、これまで、信号雑音比の問題で、低い分解能でしかイメージ ングすることができなかった試料に対しても、飛躍的に分解能を高めることができる。特に、外 部から背景光になるような強い光を照射しても、高い信号雑音比が実現できるようになる。こ れにより、例えば、光照射環境下における、分子の形状変化や、吸収分光測定が可能になる。 本研究は、これまでのSNOMでは不可能だった新たな応用を切り開くことで、光を使ったナノイ メージングにイノベーションをもたらすものである。

2. 研究成果

(1)概要

本研究では、非常に微弱な信号光を背景光下で高感度に検出する量子計測法を実現、そ れを近接場光学顕微鏡(SNOM)に組み込むことで、「量子 SNOM」を実現、新たな応用を切り 拓くことを目標としている。まず、マイケルソン型の特殊な量子干渉計を採用することで、目的 とする量子計測法を実現、信号光検出感度の背景光耐性を評価した(研究項目 A)。その結 果、従来の SNOMに対して飛躍的に高い信号雑音比が期待できることを実証した。さらに、最 近注目されている別の量子計測法である同時計数法と比較しても、背景光耐性の大幅な向 上が実現できることを明らかにした。次に、構築した量子光源と量子測定系を組み込むため に、SNOM 系の設計・立ち上げを行った(研究項目 B)。SNOM 系部分は、量子光源と、量子測 定系を組み込むことが可能な特別な設計になっている。SNOM 系を立ち上げ、光子検出器を 用いたイメージング実験を行い、良好なイメージング結果を得ている。以上から、本研究の量 子計測法の性能の実証に成功、さらに、SNOM 系を立ち上げ、イメージングを行うことができ ている。後は、両者を組み合わせるのみというところまで研究が進んでおり、ほぼ当初の目標 を達成しつつあるといえる。

本研究では上記に加え、当初計画にはなかった新しい量子吸収計測法を提案、理論的に その性能評価に成功している(研究項目 C)。上記の量子計測法は、量子光源と量子測定系



からなるが、その量子測定系の位相差を制御し、測定条件を変えることで、微弱な吸収を古 典的な限界(ショットノイズ限界)を超えて計測可能なことを見出した。本研究は、単一分子と いった微弱な吸収をもった対象のイメージングや、吸収係数の同定を可能にするものであり、 非常に重要である。

さらに、本さきがけ内での議論から共同研究として、本研究を発展させた新たな研究を提案 した。光ホログラフィが専門のさきがけ領域の田原樹氏と、本提案の量子計測法とホログラ フィ技術を融合することで、古典的な限界を超えたホログラフィ技術の創成をかかげ、いくつ かの基礎実験に成功している(研究項目D)。

(2)詳細

研究テーマA「量子計測法の実現と評価」

研究テーマAでは、本研究の量子計測法を用いることで、微弱な信号光の検出感度がどの 程度向上するかを評価した。そのために、まず、もつれ合い光を生成する量子光源と、もつれ 合いを測定する量子測定器を構築した。これらを組み合わせ安定かつ精密な動作を実現す るために、マイケルソン型の特殊な量子干渉計を採用した(図 1)。また、背景光耐性向上の 工夫として、光子対は非縮退条件で発生させた(照明光子中心波長:805nm、参照光子中心

波長:815nm)。 そして、参照光子を、サンプルで あるガラス基板(反射率3%)に入射し、そこからの 微弱な反射光を、古典的には区別のつかない、 同じ周波数スペクトル、同じ偏光を持った背景光 下で検知できるかを評価した。その結果、約1兆 個の背景光子に埋もれた約2000個の光子を検 知することに成功した。さらに、比較実験として、 通常のSNOMに用いられている古典的な方法 と、同時計数法と呼ばれる、別の量子計測法でも 同様の測定を行い、信号雑音比(SNR)を比較し た。その結果、本手法では、SNRが10になる背 景光子数は、5.78×10¹²個となった。一方、同時



図1.マイケルソン型の量子干渉計 実験装置写真。

計数法(同時計数窓:2ns)では、5.83×10⁶ 個、古典法では、 5.38×10⁴ 個であった。これによ

り、本手法は、同時計数法に対して、約100万倍、古典 法に対して、約1 億倍の背景光耐性があることが分か った。また、上記は SNR の評価であったが、より直接的 な確認として、反射率の異なる領域のイメージングを行 い、同様の結果を得ている。本成果は、国内・国際会 議での発表に加え、現在論文にまとめているところであ る。

研究テーマ B「SNOM 系の設計、立ち上げ」 上記のように、量子光源と、量子測定系により、通常



図 2. SNOM 系装置写真。



の SNOM より飛躍的に高い信号雑音比が得られることを実証した。そこで、次に、それらを組み込むべく、SNOM 系部分の設計・立ち上げを行った(日本分光社と共同)。SNOM 系部分は、 量子光源と、量子測定系を組み込むことが可能な特別な設計になっている(図 2)。立ち上げた SNOM 系の動作確認のため、微弱光検出が可能な光子検出器を用いて、イメージング実験を行った。250nm 径の SNOM プローブを用いて、テストサンプルとして、ロンキー板の測定を行い、良好なイメージング結果を得ている。

研究テーマC「新規量子吸収計測法の提案」

当初の研究計画にはなかったが、上記の研究成果に加えて、新しい量子吸収計測法を発 案、計算によって、その有効性を実証している。本さきがけ研究での量子計測法は、量子光 源と量子測定系からなるが、その量子測定系の位相差を制御することで、測定条件を変える ことで、微弱な吸収を古典的な限界を超えた高い信号雑音比で計測可能なことを見出した。 そして、生成消滅演算子を用いた、量子光学的な計算手法を用いることで、信号雑音比の定 式化下に成功した。そして、実際に、様々な実験パラメータでその有効性を実証した。本研究 は、単一分子といった微弱な吸収をもった対象のイメージングや、吸収係数の同定を可能に するものであり、非常に重要である。本成果は、国内会議での発表に加え、現在論文にまと めているところである。

研究テーマD「量子計測と光ホログラフィの融合」

本さきがけ内での共同研究として、本研究を発展させた新たな提案をした。光ホログラフィ が専門のさきがけ領域の田原樹氏と、本提案の量子計測法とホログラフィ技術を融合する ことで、古典的な限界を超えたホログラフィ技術の創成をかかげ、いくつかの理論検討を行い、基礎実験にも成功している。これらの成果についての一部は、現在論文にまとめている所 である。

3. 今後の展開

本研究では、量子計測法の高い信号雑音比の実証に成功、さらに、SNOM 系を立ち上げ、イ メージングを実現している。今後は、両者を組み合わせることで、量子 SNOMを構築したい。本研 究期間中に、量子 SNOM による測定に適した試料の検討を進めており、それらを実際に測定す ることで、量子 SNOM の性能を示したい。また、本量子計測法のもつれ合い光子対の波長は、上 述の通り、異なる波長を選択することができる。例えば赤外領域における測定試料の応答を、可 視域の検出器で「視る」ことも可能である。赤外領域では、適切な検出器が入手困難な場合もあ り、本研究を発展させることで、背景光下に埋もれた微弱な赤外領域の信号光を、可視域の検 出器で検知することが可能になる。赤外領域でも特に、黒体輻射が強い領域では、本手法の高 い背景光耐性がその性能を発揮することが期待できる。また、ポンプ光をパルス光にすることで、 過渡吸収計測への展開も興味深い。研究テーマ C の新規量子吸収計測法や、研究テーマ D の 量子光ホログラフィにも同様の特長を持たせることが可能であり、様々な展開が期待できる。研 究テーマ C については、理論的な検討を終えているので、実際に実装することので、単一分子の イメージングや、吸収係数の測定といった、従来では非常に困難であった課題の解決が期待で きる。また、研究テーマ D についても、共同研究をさらに発展させることで、従来のホログラフィに



あった古典光学的な限界を超える量子光ホログラフィの創成を実現したい。

4. 自己評価

本研究では、非常に微弱な信号光を背景光下で高感度に検出する量子計測法の実現に成功、 さらに SNOM 系を設計し立ち上げ、イメージングが可能なことを確認している。後は、両者を組み 合わせるのみというところまで研究が進んでおり、ほぼ当初の目標を達成しつつあるといえる。 また、当初計画になかった研究として、新規量子吸収計測法を提案、その有効性を理論的に明 らかにした。また、同さきがけ領域の田原樹氏と共同研究を進め、互いの専門分野を横断す る形で議論を進めることで、量子光ホログラフィと言える、新たな着想を得ることができた。これら の全ての研究は、どれも従来の限界を打ち破る新しい計測・イメージング手法への道を切り拓く ものであり、今後大きく発展することが期待できる。

5. 主な研究成果リスト

(1)論文(原著論文)発表

(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)

学会発表

【国際会議(招待講演)】

1. <u>R. Okamoto</u>:

Quantum optical measurement technologies using entangled photons

OIST-JST Presto Joint Symposium on Frontiers in Optics and Photonics, (OIST, Japan) (2016/10/31).

2. R. Okamoto:

Photonic quantum circuits for quantum measurement: a quantum shutter closing two slits simultaneously and adaptive quantum state estimation

14th International Conference on Quantum Communication, Measurement and Computing, (Louisiana State University, USA) (2018/3/13).

3. <u>R. Okamoto</u>

Photonic quantum circuits for quantum measurement

11th Asia Pacific Laser Symposium, (Xi' an, China) (2018/5/28).

【国内会議(招待講演)】

- 4.. <u>岡本亮</u>、"量子もつれ光子を用いた計測技術"、一般社団法人レーザー学会学術講演会 第 37 回年次大会(徳島大学)(2017/1/9)
- 5. <u>岡本亮</u>、"量子的な光を用いたイメージング技術"、Optics & Photonics Japan 2017 (筑波大 学東京キャンパス文京校舎)(2017/11/1)

受賞

1. 平成29年4月 文部科学大臣表彰 若手科学者賞



該当なし

研究報告書

「光と生体の新たな相互作用を利用したがん治療法の開発」

研究タイプ:通常型 研究期間: 平成 27 年 12 月〜平成 31 年 3 月 研究者: 小川 美香子

1. 研究のねらい

本研究では、申請者らがこれまでに見出した、近赤外光によりがん細胞を特異的に殺傷す ることができる新たな現象 Photoimmuno therapy (PIT)について、近赤外光照射によって起こる 細胞傷害のメカニズムを解明する。これにより、現在の問題点を解決しより効果的な新規薬剤 の開発を行い、臨床応用へ向けた展開を図るとともに、本現象を利用した光の新たな医学利 用法の開拓を目指す。

◆ 光による細胞傷害メカニズムの解明(①)

PITでは、がん細胞表面に結合する抗体とフタロシアニン誘導体 IRDye700DX (IR700)からな る、光反応性薬剤を用いている。PIT では、標的細胞膜表面に特異的に光反応性薬剤が結合 して細胞傷害を引き起こすので、正常細胞は傷害されないという特長を持つ。PIT に用いる光 反応性薬剤について、より光反応性を高め効果の高いものとするためには、細胞傷害メカニ ズムの解明が不可欠である。

◆ 新規光反応性薬剤の開発(②)

IR700 の化学構造を最適化し、より光反応性・細胞傷害性が高い化合物の創製を目指す。 また、吸収波長の長波長化を図ることで光の組織透過性を高め、より深部組織まで治療可能 な化合物を開発する。これにより、深部組織であっても、また光の強度が弱くても、PIT による 効果的治療が可能になると期待できる。さらに、細胞標的化の観点においても、多くのがん (特に転移性のがん)やがん周囲の新生血管に発現するインテグリン αvβ3 を対象とした標 的化分子を用いることで、より汎用性の高い薬剤の開発を目指す。

◆ 特異的光治療法の最適化、臨床利用へ向けた展開(③-1)。

①、②の結果をもとに、動物モデルを用いて臨床応用を想定した検証を行い、治療法の最 適化を図る。モデルとしては、浸潤性で正常組織との境界が不明瞭であり、また機能損傷の 問題から通常外科手術による全摘が不可能である、脳腫瘍の中で最も悪性の難治がん GBM (glioblastoma multiform)を想定する。

◆ 異分野融合による光の新たな活用法の開拓(③-2)。

また、医学・薬学・化学だけでなく工学・光学・物理学分野と効果的に連携し、光の新たな活用法の開拓を目指す。すなわち、光照射によって薬剤放出がおこる新規 Drug delivery system (DDS)の開発などを行う。

2. 研究成果

(1)概要

本研究では、PITのメカニズム解明を行った。この結果、近赤外光照射によってIR700構造変 化に伴う物性変化が起こりそれによる細胞膜傷害が起こること、その細胞膜傷害は不可逆的



であり、免疫原性細胞死(immunogenic cell death)による細胞死に至ることを明らかにした。す なわち新しいメカニズムに基づくがん治療であることを見出した。さらに、インテグリンを標的と した新しい薬剤の開発を行った。また、生体深部の治療のため、電磁誘導によりワイヤレスで 給電可能な LED を開発し、マウス皮下に移植することでマウスのがんを治療することに成功し た。

(2)詳細

① 光による細胞傷害メカニズムの解明

PIT 後のイオン・分子の流入

近赤外光照射直後から、Na+の流入を認めた。この流入は 4°Cまたはテトロドトキシン存在 下でも見られたことから、チャネルやトランスポーターを通過せず、細胞膜を直接通過している と示唆された。一方で、Dextran 高浸透圧条件下では Na+の流入は認められなかった。以上の ことから、PIT 初期に生じる膜傷害は、イオンを通過させる程度の大きさであるが、デキストラン を通過させるほど大きくはないことが示唆された。

蛍光分子 Calcein については、光照射直後の流出は見られなかったが、その後徐々に細胞 外へと流出した。その後、時間経過とともに細胞膜の障害が大きくなると、Calcein より分子サ イズの大きい EthD-1 も細胞膜を通過して流入し始めた。これらの結果から、PIT は細胞膜にご く小さな傷害を与えた後、その膜傷害は時間経過とともに不可逆的に亢進することが示唆され た。

また、放射標識体を用いて定量評価したところ、上記保証する結果となり、①¹¹¹In³⁺や ³H-H₂O は PIT 後すぐに流入が完了していること、②¹¹¹In-DTPA 程度の大きさの分子は膜傷害 がある程度亢進してからでないと流入しないこと、③PIT によって引き起こされる膜障害は Dextran のような巨大な分子は通過できない程度であることが示された。

PIT を行った細胞では、照射量依存的に時間経過とともにアクチンが破綻してく様子が観察

された。以上のことから、PIT を行った細胞においては、細胞膜を内側から支えているアクチン繊維の破綻が起きていることが示唆され、これが細胞膜傷害の亢進に関わっている可能性が考えられた。



図1PIT の細胞膜への作用の概要

<u>PIT 後の免疫の活性化(Immunogenic cell death)による細胞死</u>

PIT では細胞の膨潤がおこり、細胞の体積が大きくなることを見出した。この膨潤は一重項酸素の消去剤を加えても変化が無かった。また、この反応に伴い、免疫原性細胞死 Immunogenic cell death (ICD)の際に放出される DAMP が放出されていることも確認され、樹状 細胞の活性化も認めた。

すなわち、PIT は小さな細胞膜傷害を起点とし、免疫活性化を伴う細胞死であることが示された。

◆ 以上の結果は論文にて発表し(成果リスト論文 2、論文 4)、日本癌学会・日本薬学会等に て報告した。また、World Molecular Imaging Congress 2017 にて Travel award を受賞した。



光照射による IR700 の構造変換に関する検討

IR700の光応答性を調べるために、IR700と同様の軸配位子を持つフタロシアニン誘導体 Pc を合成した。



続いて、光応答性の検討のため Pc 1 µ M の各種 溶液に λ = 676.5 nm (3.5 mW/cm²) の近赤外光を30 min (6.2 J) 照射し、光照射前後の吸光度変化を(光 照射後の吸光度/光照射前の吸光度 × 100)で評価 した(図 2)。結果、電子供与体存在下かつ光照射下 においてのみ吸光度変化が生じ、脱気により吸光度 変化が促進することが示された。反面、電子受容体 存在下では、吸光度変化が生じなかった。

次に、IR700の光分解物の同定を行った。

Pc 1 μM,1 mM アスコルビン酸ナトリウム (NaAA)水溶液(pH7.5) に λ= 676.5 nm(3.5

mW/cm2)の近赤外光を 30 min (6.2J)、60 min (12.4 J)照射した後に HPLC で確認した。結果 Pc は光照射 によって、二種類の分解物を生成して いることが分かった(図 3)。そこで、そ れぞれのピークを分取し、光分解物 の構造決定を行った。その結果、分 解物Aは、軸配位子が一つ切断され たもの、分解物Bは軸配位子が二つ とも切断されているものであることが 示され、分解物Aは反応中間体であ ることが判った。以上より、IR700 は

光照射により軸配位子が切断され、疎水性の化 合物Bになることが示された。

また、光照射によって抗体の形態変化や凝集 が起こることが示され、また、Alexa488 をさらに 結合させた複合体を用いることで IR700 抗体複 合体は光照射後に抗原への結合能が失われる ことが判った。

◆ 以上の結果は論文にて発表し(成果リスト

論文 1)、プレスリリースを行った。また、米国癌学会・日本薬学会等にて報告した。



図2 光照射したときの溶液の吸光度変化 水溶液に光を照射したところ沈殿を生じ、吸 光度の減少が認められた。 aNaAA: L-ascorbioc acid sodium salt (電子供与体) b 3-(4-nitrophenyl)pentanedioic acid (電子受 容体)



図3光照射後のHPLCチャート 光照射により分解物AとBが生成することが判った。



図 4 細胞膜近傍での急激な物性変化が細胞膜傷害 を誘発する。



以上、PIT の細胞障害メカニズムは、光照射によって IR700 構造変化に伴う物性変化が起こ りそれによる細胞膜傷害が起こること、その細胞膜傷害は不可逆的であり、ICD による細胞死 に至ることを明らかにした。

新規光反応性薬剤の開発

インテグリン $\alpha_{\nu}\beta_{3}$ への結合親和性と生体内安定性を高めるため2価環状にした RGD ペプ チドと IR700 を結合させた薬剤 (RGD₂-IR700)を

合成した。

HRMS (ESI⁻): m/z calcd for $C_{129}H_{180}N_{30}O_{40}S_6Si_3^{2-}$: 1532.53 [M-2H]²⁻; found: 1533.63, m/z calcd for $C_{129}H_{179}N_{30}O_{40}S_6Si_3^{3-}$: 1021.35 [M-3H]³⁻; found: 1022.08.

マ 5 インテグリン α_vβ3 を標的とした新規 薬剤

③光の臨床利用および新たな活用法の開拓

ワイヤレス給電 LED を用いた光線免疫療法に関する検討

生体深部の治療のため、電磁誘導によりワイヤレスで給電可能な LEDを開発し、体内に留置可能な PIT 光源としての利用を試みた。 開発した LED カプセルを図 6 に示す。

給電コイルから高さ 5 cm の位置の LED カプセルの光の強度(at 690 nm)は 40 mW/cm2 であった。給電コイルと LED カプセル間の距離が 20 cm でも LED の点灯を認めた。細胞実験にて効果を確認した

のち、マウスを用いた検討を行った。その結果、LEDを植えて光照射を行った腫瘍では、day 5と day 6 で LEDを植えたが植えない側に比較し有意に小さかった(図7)。一方、断線させたダミーLEDを植えたマウスにおいては LEDを植えた側と植えていない側で体積変化に差はなかった。また、LEDを植えてからマウスの体重に変化はなく、LED 植え込みによる副

Hamatanguag datagedar

図6 ワイヤレスLEDカ プセル。 bar=5 mm



図7 ワイヤレス LED カプセルによる治療の結果 LED カプセルを植えた側では腫瘍体積が減少した(左図 赤)。ダミーの LED カプセルには効果が無かった(右図赤)。

作用は認められなかった。さらに、HE 染色から、LED を植えて光照射をした腫瘍でのみがん細胞が死んでいる様子が見られた。

以上の結果から、in vitro、in vivoの両方で今回開発したワイヤレス LED を用いた NIR-PIT の効果が確認され、体外からの光が届かないような深部にある腫瘍の治療に適応できる可能 性が示唆された。

◇ 以上の結果は論文にて発表し(成果リスト論文 3)、日本癌学会・日本薬学会等にて報告した。また、World Molecular Imaging Congress 2018 にて Travel award を受賞した。



3. 今後の展開

本研究では、PIT のメカニズム解明を達成し、近赤外光照射により薬剤の物性が変化すること でがん細胞膜上で細胞特異的に細胞を殺傷するという新しい癌治療メカニズムであることを見 出した。

今後はこの解明したメカニズムに基づき、より効果と汎用性の高い新しい薬剤開発を行う。さ らに今回得られた知見は、光による化合物の物性変換が細胞機能を操作できることを示したも のであり、この観点からの技術開発にもつながると考える。すなわち、フタロシアニンに限らず他 の構造の化合物についても光による物性変換を利用した薬剤開発を行っていく。

4. 自己評価

(研究目的の達成状況)

①メカニズム解明の当初目的は達成できたと考える。②新規薬剤の開発に関しては、特許申 請も行い概ね達成されたと考えるが、今後、得られた結果を基にさらなる検討をする必要がある。 ③新しい応用については、新たな展開の可能性が見出されたため当初目的とはやや異なる方 向性での研究を進めた。その点では当初目的が達成されたとは言えないが、今後の新たな技術 開発につながったという点では評価できると考える。

(研究の進め方)

本研究成果は、学部学生を含む学生の力によるところも大きい。研究への取り組み方・結果の解釈・結果の社会実装など様々な点において考慮しつつ、効果的に進めることができたと考える。研究費は主に必要な分析機器および薬剤や実験動物などの消耗品および成果発表に使用し、効率的に使用することができたと考える。

(研究成果の科学技術及び社会・経済への波及効果)

新しい光治療メカニズムを見出した今回の成果は、既存技術の応用性の向上だけでなく新し い技術の発展にもつながるものであると考える。

(その他)

化学・生物学・物理学の研究者が光の極限に挑むという目標のもと集まった今回のさきがけ 研究で、自身にはなかった新しい観点に基づく研究展開の可能性を見出すことができた。

5. 主な研究成果リスト

(1)論文(原著論文)発表

- Sato K, Ando K, Okuyama S, Moriguchi S, Ogura T, Totoki S, Hanaoka H, Nagaya T, Kokawa T, Takakura H, Nishimura M, Hasegawa Y, Choyke PL, Ogawa M, Kobayashi H. Photoinduced Ligand Release from a Silicon Phthalocyanine Dye Conjugated with Monoclonal Antibodies: A Mechanism of Cancer Cell Cytotoxicity after Near-Infrared Photoimmunotherapy. ACS Central Sci, in press.
- Nakajima K, Takakura H, Shimizu Y, Ogawa M. Changes in plasma membrane damage inducing cell death after treatment with near-infrared photoimmunotherapy. Cancer Sci 109, 2889-2896 (2018).


- Nakajima K, Kimura T, Takakura H, Yoshikawa Y, Kameda A, Shindo T, Sato K, Kobayashi H, Ogawa M. Implantable wireless powered light emitting diode (LED) for near-infrared photoimmunotherapy: device development and experimental assessment in vitro and in vivo. Oncotarget 9, 20048–20057 (2018).
- 4. Ogawa M, Tomita Y, Nakamura Y, Lee MJ, Lee S, Tomita S, Nagaya T, Sato K, Yamauchi T, Iwai H, Kumar A, Haystead T, Shroff H, Choyke PL, Trepel JB, Kobayashi H. Immunogenic cancer cell death selectively induced by near infrared photoimmunotherapy initiates host tumor immunity. Oncotarget 8, 10425–10436 (2017).

(2)特許出願

研究期間累積件数:2件(公開前の出願件名については件数のみ記載)

(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)

- 1. 【プレスリリース】論文1に関するプレスリリースを行った。(2018/11/5)
- 2. 【学会発表】第 77 回日本癌学会学術総会(2018/9/27、大阪) Kohei Nakajima, Hideo Takakura, Mikako Ogawa, Near-infrared photoimmunotherapy (NIR-PIT) using wireless light-emitting diode system to treat tumors in deep tissue,
- 3. 【学会発表】第 77 回日本癌学会学術総会(2018/9/27、大阪) Kazuki Terada, Hideo Takakura, Kohei Nakajima, Mikako Ogawa, Development of a new therapeutic agent for photoimmunotherapy with small peptides as a targeting ligand.
- 4. 【学会発表・トラベルアワード受賞】World Molecular Imaging Congress 2018 (2018/9/15、シ アトル) Kohei Nakajima, Toshihiro Kimura, Hideo Takakura, Yasuo Yoshikawa, Atsushi Kameda, Takayuki Shindo, Kazuhide Sato, Hisataka Kobayashi, Mikako Ogawa, Development of implantable wireless powered light emitting diode (LED) for near-infrared photoimmunotherapy.
- 5. 【学会発表】BMAS2018(第 31 回バイオメディカル分析化学シンポジウム)(2018/8/29、 福岡)小川美香子「光で癌を攻略する~イメージングから治療まで~」



研究報告書

「超高速電荷マイグレーションによる反応制御」

研究タイプ:通常型 研究期間: 2015 年 12 月~2019 年 3 月 研究者: 沖野 友哉

1. 研究のねらい

化学反応は物質内の電子の運動によって駆動されるため、反応素過程を理解および制御す るためには、電子の運動を実時間で観測および制御する必要がある。現時点で、究極の時間分 解能を有するアト秒パルスは、短波長領域における超広帯域光であり、分子の複数の電子状態 をコヒーレントに励起し、電子状態の重ね合わせ状態を生成することができる。このことは、分子 の本来のもつ電子分布に大きな擾乱を与えることが可能であることを意味し、分子内の核が動く 前に電子相関に起因する電荷移動過程である電荷マイグレーション過程を誘起することで電子 分布を動的に変化させ、電子分布の変化に追随して誘起される化学結合の組み換えや切断過 程を制御する可能性を示唆している。しかしながら、従来のアト秒光源を用いた研究においては、 励起もしくはプローブ過程で非摂動的な光と分子の相互作用が含まれていたため、反応に関与 する電子状態の特定が難しく、反応機構の解明および反応制御につながるには十分には至って いない。

本研究課題では、適度な中心波長とスペクトル帯域および時間幅を有した真空紫外~極端紫 外領域のアト秒パルスと、生体分子の運動量画像観測までに対応する新規運動量画像法を用 いたアト秒非線形フーリエ分光法を用いることで従来の問題を解決し、2 原子分子から生体分子 までの分子内超高速電荷マイグレーション過程の解明およびそれを利用した化学反応制御を行 う。

電荷マイグレーション過程を誘起および観測するためには、中性分子の電子励起状態におけ る電子・核ダイナミクスと一価イオンの電子状態における電子・核ダイナミクスを観測することが 必要であることから、フラグメントイオンの運動量画像を観測量とする。一般に、分子サイズが大 きくなるにつれて生成するフラグメントイオンの種類が増加し、計測時間の増加や信号雑音比の 低下につながるため、対象とする分子から生成する全フラグメントイオン種の運動量画像を同時 に観測することが可能なフラグメント分解運動量画像法の開発を行う。また、2 原子分子のみな らず、アミノ酸・タンパク質を含む生体分子における電荷マイグレーション過程の観測を可能とす るため、生体分子を超高真空へ中性かつ解離することなく、ありのままの形で長時間導入するこ とが可能な装置の開発を行う。

2. 研究成果

(1)概要

高強度アト秒パルスを用いた多原子分子におけるポンプ・プローブ計測において不可欠と なる、全フラグメントイオンの運動量画像が同時に観測することが可能なフラグメント分解運 動量画像計測装置の開発を行った。イオンを検出する MCP/phosphor 検出器の phosphor の 時間応答(約 100 ns)でフラグメントイオンの検出器への到達時間を復元することが可能とな



った。従来の運動量画像計測装置の有する高い空間分解能を保持することが可能な手法で あるため、類似手法よりも高い空間分解能を確保することができている。

開発したフラグメント分解運動量画像計測装置を用いて、二酸化炭素分子の解離性イオン 化過程を、高強度アト秒パルス列を用いたポンプ・プローブ計測で調べた。装置の設計通り に、全フラグメントイオンの運動量画像の同時観測を実現し、各フラグメントイオンの運動量画 像のポンプ・プローブ遅延時間依存性から二酸化炭素分子の複数の振動モードに対応する 振動波束の時間発展の観測に成功した。

アミノ酸分子やタンパク質分子のように蒸気圧が低く熱分解しやすい分子において、電荷マ イグレーション過程の実時間追跡を行うためには、中性状態かつフラグメント化しない状況で 真空中に導入する手法の確立が必要であった。レーザー誘起音響脱離法を用いたアミノ酸分 子の真空導入装置の開発を行った。レーザー誘起音響脱離が起こる条件を見出したのち、速 度投影型運動量画像計測装置のリペラー電極部にアミノ酸分子の真空導入装置を組み込ん だ。反応を誘起および観測するためのレーザー光はリペラー電極近傍を通過するため、リペ ラー電極をアミノ酸分子が脱離する金属薄膜そのものとすることで、脱離直後の場所で高い 分子密度を保ちながらアミノ酸分子を真空導入することが可能となった。長時間の繰り返し計 測に対応するために、薄膜を自動 XY 中空ステージに設置し、ラスター走査することで薄膜を 熱破壊することなくアミノ酸分子を真空中に供給し続けることが可能にした。

電荷マイグレーション過程を中性分子の電子励起状態または一価イオンの電子状態におい て誘起するために真空紫外領域から極端紫外領域に中心波長を有する波長可変高次高調 波の発生を目的に可視および近赤外における数サイクルパルス発生光源の開発を行った。

(2)詳細

研究テーマ A「フラグメント分解運動量画像計測装置の開発」

従来のイオン運動量画像計測装置では、最終段で用いる2次元イメージセンサーが時間分 解能を持たないため、観測されるイオン運動量画像は全フラグメントイオン種の運動量画像 の重ね合わせとなり、イオン種の情報を失う問題があった。運動量画像計測装置で用いられ る MCP/phosphor 検出器からの蛍光強度を時間ともに単調に変調させ、変調度と飛行時間を ー対ー対応させることで、フラグメントイオンの飛行時間を復元できることに着目し、「フラグメ

ント分解運動量画像計測装置」の開発を 行った。各フラグメントイオンの運動量球 のサイズに対応する時間広がりよりも高い 時間分解時間分解能(100 ns)でフラグメ ントイオンの飛行時間を復元することを目 標とした。

開発装置の構成を図 1(a)、(b)に示す。 図 1(c)に示すように、飛行時間を方式(a)で は強度比とタグ付けし、方式(b)では偏光 角度とタグ付けを行った。本装置の鍵とな る構成部品の一つは、透光性セラミックス



図1:フラグメント分解運動量画像法 (a) 飛行時間と強度比のタグ付け法、(b) 飛行時間と偏光方角度のタグ付け法、 (c) 飛行時間の復元、(d) 電気光学空間光強度変調器の変調特性(青) 駆動電圧,赤:変調強度) BS:Beam splitter, LM:電気光学空間光強度変調器, Pol: 偏光子, Pol-can: 偏光カメラ



PMN-PT を用いた電気光学空間光強度変調器で あり、電圧を印加することで複屈折を生成し、光の 偏光を回転させることが可能で、図 1(d)に示すよ うに蛍光強度を時間とともに単調に変調させるこ とが可能である。消光比が 100:1 以上、時間応答 が 1 µs 以下を達成できるように、電極構造の設 計を行った。方式 (a)では、蛍光強度をビームス プリッターで 2 分割し、片方を参照画像とし、変調 器透過側を信号画像とする。信号画像と参照画 像の強度比より、各画素におけるフラグメントイオ ンの飛行時間を復元する。一方、方式(b)では、偏



国にCOL2がTや運動重重時の回時計測 (a) PMN-PT空間光強度変調器の時間応答とフラグメントイオンの飛行時間 (b) 検出システム応答関数:強度比の検出器中心からの距離依存性 (c) フラグメントイオンの運動量画像

光カメラを用いて電気光学空間光強度変調器で与えられるフラグメントイオン種ごとの偏光角 度を直接計測することで、各画素におけるフラグメントイオンの飛行時間を復元する。

フラグメント分解運動量画像計測装置の原理実証として、高強度アト秒パルス列照射時に 二酸化炭素(CO₂)分子から生成する全フラグメントイオンの運動量画像の同時計測を行っ た。PMN-PT 空間光強度変調器の時間応答は図 2(a)に示す通りで、フラグメントイオン C+, O+, CO+の飛行時間と透過光強度を一対一対応させるに十分である。図 2(b)は、強度比分布 の検出器の中心からの距離依存性を示したもので装置の応答関数に対応する。この応答関 数を考慮することによって、図 2(c)に示す通り、一価イオン CO₂⁺から生成する全種類のフラグ メントイオン C⁺, O⁺, CO⁺の運動量画像を分離計測することが可能であることを実証した。

さらに、ポンプ・プローブ計測を行い、CO2 分子の解離性イオン化過程の観測を行った。フラ グメントごとに異なる運動量分布のポンプ・プローブ遅延時間依存性が観測され、O*と CO*の 生成には、主に対称伸縮振動モードの励起が関与していることが明らかとなった。すなわち、 ー価イオンの B・ゴ状態に生成した振動波束の時間発展をプローブ光で C・デ状態に励起し解 離過程を誘起し観測したことに対応する。一方、C⁺の生成過程では、対称伸縮モードに対応 する周波数成分に加えて、非対称伸縮モードおよび変角モードに対応する運動量分布の遅 延時間依存性が観測された。これは、C⁺の生成を伴う解離過程が直線型から屈曲型への分 子構造変形を経て誘起されていることを示唆している。

複数種のフラグメントイオンの運動量画像を同時に観測することは、特に低繰り返しのアト 秒光源を利用する場合に有用であり、計測時間の短縮、光強度等の経時変化の影響を最小 化することが可能な計測装置が開発できたことを意味する。

研究テーマB「レーザー誘起音響脱離法を用いたアミノ酸分子の真空導入」

アミノ酸分子は一般的に蒸気圧が低く、加熱によって熱分解する。そのため、通常の気相 実験で用いられるパルスバルブとスキマーを用いた分子線として真空中に導入する手法を用 いることができない。本研究では、中性かつフラグメント化を回避し真空中に蒸気圧が低い分 子を導入することが可能である手法として知られているレーザー誘起音響脱離法を用いてア ミノ酸分子の真空導入装置の開発を行った。

また、アト秒パルスを用いたポンプ・プローブ計測においては、光子エネルギーが分子のイ オン化エネルギーよりも高いため、1光子吸収であらゆる分子がイオン化するため、超高真空



を達成できる速度投影型運動量画像 計測装置にレーザー誘起音響脱離法 を用いたアミノ酸分子の導入装置を 組み込んだ。

レーザー誘起音響脱離の誘起され る条件を調べるために、図 3(a)に示す 装置を製作し、残留ガス分析器を用 いて、アミノ酸分子由来の信号に対応 する分圧の時間変化を調べた。アミノ 酸分子は溶液としたものを Ta 薄膜に スピンコーターを用いて堆積させた。



Ta 薄膜の背面から波長 532 nm のナノ秒レーザー光を照射し、アミノ酸分子の脱離を誘起した。図 3(b)はグリシン分子の場合における脱離用レーザーのエネルギー依存性であり、レーザー強度の増加とともに脱離量が増加することが確認された。エネルギー1 mJ/pulse 以上では、薄膜に穴が開き計測が困難となることが明らかとなった。

レーザー音響脱離に必要な条件を見出したのち、図 3(c)に示す、超高真空対応の速度投 影型運動量画像計測装置にアミノ酸分子導入部を統合した。Ta 電極部は、最大 1 kHz の繰り 返し周波数での真空中に連続的に試料を導入することを可能とするため、リペラー電極として 作用する金属薄膜を超高真空対応の中空 XY ステージ上に設置し、ラスター走査を可能とし た。これにより、同じ場所を脱離用レーザーが照射し続けることで誘起される、脱離量不安定 化および薄膜の破壊を回避し、連続的に試料を真空中に導入することが可能となった。

真空紫外または極端紫外領域の高次高調波を光源とする場合、装置の到達真空度が悪いと、残留ガスが1光子吸収でイオン化し膨大なバックグランド信号となる。これを回避するために、超高真空対応の光学マウントおよび自動ステージを導入し、ベーキング無しで、10⁻⁷ Pa 前半の真空度に到達可能であることが確認された。

研究テーマ C「真空紫外から極端紫外領域で波長可変なアト秒パルスの発生」

電荷マイグレーション過程を中性分子の 励起状態または一価イオンの電子励起状 態で誘起するために、1 光子吸収で2 価イ オンが生成しない波長域(60-160 nm)で 波長可変なアト秒パルスの発生を目指し、 光源の開発を行った。図 4(a)に示す通り、 可視域(500-800 nm)または、近赤外域 (1100-1500 nm)で数サイクルパルスを発 生しその出力を用いたアト秒パルス発生 を行う。図 4(b)に示す通り、近赤外域では フィラメンテーション過程を用いて数サイク ルパルスを発生するに十分なスペクトル 帯域を得ることができた。





3. 今後の展開

本研究課題では、高強度アト秒パルスを用いたポンプ・プローブ計測で不可欠となるフラグメン トイオン分解運動量画像計測法を開発した。現時点の時間分解能は、フォスファーの蛍光寿命 および電気光学空間光強度変調器の時間応答による制限で約 100 ns であるが、高速電気光学 空間光強度変調器の開発および高速蛍光体付き MCP 検出器の導入によって数 ns まで向上さ せる。これにより、全フラグメントイオン種の3次元運動量画像の同時計測を実現し、直線偏光以 外のレーザー電場が円筒対称性を有さない任意の偏光を有する光源に対して、3 次元運動量画 像の直接観測を可能とする。

また、アミノ酸分子には複数のコンフォマーが天然に存在し、コンフォマーによって分子内の水 素原子の初期位置が異なるため、分子内の電荷移動過程が大きく異なってくることが近年の理 論計算によって報告されている。すなわち、アミノ酸分子における電荷移動過程の本質を理解す るためには、コンフォマーの選別が不可欠であることを示唆しており、新たにコンフォマーの選別 手法の開発を行う。

さらに、真空紫外領域から極端紫外領域で中心波長が可変となるアト秒光源を開発するととも に、本研究課題で開発した装置群を用いて、ポンプ・プローブ計測により分子内の電荷マイグレ ーション過程の解明および反応制御を行う。

4. 自己評価

研究開始時に目標としていた全フラグメントイオン種の運動量画像を同時に計測することが可 能な装置とレーザー誘起音響脱離法を用いたアミノ酸分子の導入装置を統合した速度投影型運 動量画像計測装置の開発は達成することができたが、波長可変高次高調波発生装置の開発に は至らなかった。光源の開発が完了していないため、電荷マイグレーション過程を用いた反応制 御の実現には至っていない。しかしながら、開発を完了した装置は、高強度アト秒パルスを用い たポンプ・プローブ計測において今後不可欠となる装置であると位置づけられると考える。

また、フラグメント分解運動量画像計測装置の中心となるアイディアは、失われたフラグメント イオンの飛行時間情報を光の偏光角度にタグ付けして復元するということであり、電荷積分型の 検出器を用いているあらゆるイメージング法で応用可能であり、新しい多次元イメージング手法 の開発に関する研究に展開することができるものと考えている。

5. 主な研究成果リスト

(1)論文(原著論文)発表該当なし

(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) (主要な学会発表:招待講演)

1. "Real-time Observation of Quantum Wavepackets of Molecules with a-Few-Pulse Attosecond



Pulse Train["], International Symposium on Ultrafast Intense Laser Science 15 (ISUILS15), Cassis, France, Oct. 3-7 (2016).

2. "Observation of Quantum Wavepackets in Molecules with Intense Attosecond Pulse Trains", IOP Publishing Young Researchers' Meeting; Frontiers in Fundamental and Applied Physics, Tokyo, Japan, Feb. 21 (2017).

3.「アト秒科学の進展:パルス計測から分子ダイナミクス計測へ」 光量子科学連携研究機構・ レーザーアライアンス合同シンポジウム/第 37 回先端光量子科学アライアンスセミナー、東京、 2017 年 12 月

4. "Attosecond molecular dynamics investigated with a-few-pulse attosecond pulse train", The 10th Asian Symposium on Intense Laser Science (ASILS10)", Mar. 2018.

5. "Observation of ultrafast molecular dynamics with a-few-pulse attosecond pulse train", 14th International Conference of Computational Methods in Sciences and Engineering (ICCMSE2018), Mar. 2018.

(受賞)

1. レーザー学会奨励賞「アト秒非線形フーリエ分子分光」(2017年5月)

2. 平成 30 年度科学技術分野の文部科学大臣表彰 文部科学省若手科学者賞「アト秒パルスを 用いた超高速分子ダイナミクスに関する研究」(2018 年 4 月)

(著作物)

 <u>沖野友哉</u>、鍋川康夫、緑川克美、「高次高調波によるアト秒量子波束計測」、分光研究、第65 巻、第2号、81-91 (2016).

2. <u>沖野友哉</u>、鍋川康夫、緑川克美、「高強度数パルスアト秒パルス列を用いたアト秒電子波束の観測」、レーザー研究、第45巻第4号、212-216 (2017).

3. <u>沖野友哉</u>、鍋川康夫、緑川克美、「アト秒科学の進展」、光技術コンタクト、第 55 巻、第 3 号、 24-30 (2017).

 <u>Tomoya Okino</u>, Yasuo Nabekawa, Katsumi Midorikawa, "Real-Time Observation of Vibrational Wavepackets of Nitrogen Molecule Using A-Few-Pulse Attosecond Pulse Train", Progress in Ultrafast Intense Laser Science XIV (Yamanouchi, K., Martin, P., Sentis, M., Ruxin, L., Normand, D. (Eds.), Springer, 2019 年 1 月発刊予定)

(国際シンポジウムの開催)

第1回アト秒科学に関する国際シンポジウムの開催(2016年7月30日) 第2回アト秒科学に関する国際シンポジウムの開催(2017年8月26日)



研究報告書

「固体中の電子スピンを用いた光-マイクロ波のコヒーレント相互変換」

研究タイプ:通常型 研究期間: 2015 年 12 月~2019 年 3 月 研究者: 久保 結丸

1. 研究のねらい

量子情報通信へ向けて、光とマイクロ波というエネルギースケールが5桁異なる電磁波同士 をコヒーレントに繋ぎ、情報伝達の低エネルギー化・高効率化の限界に挑む、情報の最小単位 である単一光子と単一量子マイクロ波(マイクロ波光子)を効率100%で変換する量子トランス デューサーを実現し、量子情報通信に必要な基盤技術を確立することを目指す。

Google, Intel, IBM, Microsoft といった主要な IT 企業がここ数年の間に量子コンピュータ開発 にの支援を立て続けに開始しており、量子コンピュータは次世代社会の基幹技術として非常に 注目を集めている. その一方で、量子コンピュータをネットワーク化する原理や方法は依然とし て確立されておらず、量子情報科学における最重要課題の一つと位置づけられている. 本研究 では固体中のスピンを用いて量子トランスデューサーを実現することを目指す.

2. 研究成果

(1)概要

3次元で常伝導体(銅)のループギャップ共振器を量子トランスデューサー用に設計し,評価した.図 1a が試作したループギャップ共振器である.この共振器の試料空間に不純物スピンを含んだダイヤモンド結晶を固定し,共振器を希釈冷凍機内に置いて温度約 10 mK の極低温において電子スピン共鳴(ESR)を測定した.本研究で用いたのは窒素-空孔(NV)中心及び置換窒素(P1)中心(図 1b)である.

図 1c に得られた結果の一例を示す. 各磁場において得られた共振器のマイクロ波透過スペクトラムを色プロットしたものである. NV 中心の ESR 周波数が共振器の周波数と一致する磁場(赤矢印)付近において示すレベル反交差が観測された. これは, 共振器中のマイクロ波光子と NV 中心のスピン集団(スピン数 ~ 1015)とが強結合していることの直接的な観測である [Ball et al., Appl. Phys. Lett., 112 204102 (2018)]. この結果から, 本研究で設計したループギャップ共振器は量子トランスデューサーに適していることが示された.

研究者は現在,ダイヤモンド中のシリコン-空孔中心(SiV 中心)を上述のループギャップ共振器を用いて極低温 ESR 測定をしている.また,光共振器の室温での動作確認を終え,低 温用の設計に着手している.





図 1 ループギャップマイクロ波共振器 (a): 試作, 実装した共振器の写真. (b): ダイヤモンド P1 中心. 結晶内の炭素の位置に窒素が置換された構造を持つ. (c): 観測された透過スペクトラム の2次元プロット. P1 中心の3本の電子スピン共鳴周波数 $[\omega_{P1,j}(j = +, o, -), 白破線] が$ $共振器周波数 (<math>\omega_{r}$, 白破線) と交わる磁場で, 強結合を示すレベル反交差が観測された. 実線 は結合系の新たな固有エネルギーである.

(2)詳細

研究テーマA「量子トランスデューサーに向けたマイクロ波共振器の設計と評価」

光との相性やマイクロ波と光の空間的モード整合の事情を考慮に入れ,スピンー超伝導 ハイブリッド量子系の研究で頻繁に用いられていた2次元の超伝導共振器ではなく、3次元 で常伝導体(銅)のループギャップ共振器を上述の量子トランスデューサー開発用に設計 し,評価した.図1aが試作したループギャップ共振器である.試料空間及び両端のループが インダクタンス(L),両隣のギャップがキャパシタンス(C)の役目を果たす3次元の集中定数 型LC共振器である.この共振器の試料空間に不純物スピンを含んだダイヤモンド結晶を固 定し,共振器を希釈冷凍機内に置いて温度約10 mKの極低温において電子スピン共鳴 (ESR)を測定した.本研究で用いたのは窒素-空孔(NV)中心及び置換窒素(P1)中心であ る.



の断面図. 交流磁場の絶対値が色プロットされている. (c): 試料部分の拡大図. (d): XY 面における交流電場の色プロット. (e): 共振器の透過スペクトラム.

図に得られた結果を示す. NV 中心(図 a,b)の状態|0>から|2>への遷移を磁場約 74 mT で 観測した. 図 c が各磁場において得られた共振器のマイクロ波透過スペクトラムを色プロット



したものである. NV 中心の ESR 周波数が共振器の周波数と一致する磁場(赤矢印)付近に おいて示すレベル反交差が観測された. これは, 共振器中のマイクロ波光子と NV 中心のス ピン集団(スピン数 ~ 10¹⁵)とが非常に強く相互作用している状況, いわゆる強結合状態の 直接的な観測である [Ball et al., Appl. Phys. Lett., 112 204102 (2018)].

置換窒素(P1)中心(図 d)に関しても同様の実験を行った. P1 中心は ¹⁴N の核スピンと電 子スピン間の超微細相互作用により, ESR 遷移が三つに分裂する(図 e). 図 f に示すよう に, これら分裂した P1 中心の ESR 遷移それぞれに関して強結合が観測された.



図 ループギャップマイクロ波共振器 (a): ダイヤモンド NV 中心の模式図. 結晶の炭素の 位置に窒素が置換され, 隣の炭素一つが欠けた(空孔)構造を持つ. (b): NV 中心の電子 スピンの ESR 遷移周波数の磁場依存性. (c): 共振器の透過マイクロ波スペクトルの色プ ロット. NV 中心の電子スピン共鳴周波数 (_{NV}, 斜め破線) が共振器周波数 (_r, 水平破 線) と交わる磁場で, 強結合を示すレベル反交差が観測された. 実線は結合系の新たな 固有エネルギーである. (d): P1 中心. 炭素の位置に窒素が置換された構造を持つ. (e): P1 中心の ESR 遷移周波数の磁場依存性. P1 中心の3本の電子スピン共鳴周波数 [_{Pij} (j =+,0,-), 斜め破線] が共振器周波数 (_r,水平破線) と交わるそれぞれの磁場で強結合 を示すレベル反交差が観測された. 実線は結合系の新たな固有エネルギーである.

研究テーマB「光共振器の設計と実装」

研究テーマ A で実証したマイクロ波共振器と組み合わせることを考慮し、本研究では光共振器にファブリー・ペロー型を選択した.ファブリ・ペロー共振器の室温での動作確認を終え,現在は極低温用のセットアップを設計している.



3. 今後の展開

本研究成果を更に発展させ、マイクロ波共振器と光共振器を組み合わせた二重共振器系を 実現する. 冷凍機内の振動の影響が無視できるような共振器の構造を実現できれば、光とマイク ロ波間でのコヒーレントな変換を実証することが可能となる.

また,本研究によって実現されたループギャップマイクロ波共振器のその他の応用として, (ダイヤモンドやシリコンなどの)半導体試料中に極微量(ppb 或いはそれ以下)含まれる不純物ス ピンを極低温において電子スピン共鳴分光による検出や,スピンアンサンブルを用いた量子マイ クロ波光子の量子 RAM などへの展開が期待される.

4. 自己評価

①:良好.マイクロ波共振器の確立ができた.当初に意図して以上に,他の研究への幅広い応用 が可能な非常に汎用的な実験系が得られた.

②:かなり良好.

③:マイクロ波共振器と光共振器を組み合わせた二重共振器系は,重力波や素粒子検出への応用の可能性を秘めており,極めて波及効果が高い.また,異なる場所にある量子コンピューターを 繋ぐ量子情報通信が可能になれば,社会及び経済に多大なインパクト及び波及効果をもたらすこ とが期待される.

④, ⑤:極めて良好.

この光極限のさきがけの領域で知り合った異分野の研究者の方々と将来の学際的な研究に関して定期的に議論を交わす体制を作ることができた.この点に関して,総括及びアドバイザーの 方々と研究者の方々にとても感謝しています.

5. 主な研究成果リスト

(1)論文(原著論文)発表

1. J. R. Ball, Y. Yamashiro, H. Sumiya, S. Onoda, T. Ohshima, J. Isoya, D. Konstantinov, and <u>Y. Kubo</u>, Appl. Phys. Lett. **112**, 204102 (2018).

(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)

 ダイヤモンド中の不純物スピン集団とループギャップ共振器の強結合, 久保結丸,ボール ジェイソン,山城悠,角谷均,小野田忍,大島武,磯谷順一,コンスタン チノフ デニス 日本物理学会 2018 年秋季大会,同志社大学京田辺,2018 年 9 月 10 日,

2. 磁気共鳴の量子限界 久保結丸

日本物理学会 2018 年年次大会, 東京理科大学野田, 2018 年 3 月 22 日, (シンポジウム



招待講演)

 ハイブリッド量子系に向けたループギャップ共振器の開発 久保結丸,ボール ジェイソン,山城悠,角谷均,小野田忍,大島武,磯谷順一,コンスタン チノフ デニス 応用物理学会 2018 年春季講演会,早稲田大学,2018 年 3 月 19 日



研究報告書

「非回折と自己湾曲性を駆使した3次元高速光イメージング」

研究タイプ:通常型 研究期間: 平成 27 年 12 月~平成 31 年 3 月 研究者: 小澤 祐市

1. 研究のねらい

現在の生命科学研究において日常的かつ必須の試料観察手法である蛍光レーザー走査型 顕微鏡法は、その原理的な制約から3次元構造の可視化には長時間の画像取得時間を要する という大きな課題が残されている。生体試料深部での細胞機能の動的な観察と解明を進める上 で、3次元での構造・機能可視化に対して従来の限界を超えた高い空間分解能と高い時間分解 能を両立することは、生命科学研究の多くの場面において試料観察や分析手法の劇的な変化と それに伴う新たな知見をもたらすことが強く期待され、そのための光イメージング技術の新規開 発が急務である。

このことを背景に、本研究提案では、【ベッセルビーム】と【エアリービーム】という2つの特異 な光ビームが有する非回折性や自己湾曲性といった通常の光ビームでは得られない極限的性 質を高度に融合した全く新しい原理に基づく3次元光イメージング法を提案する。本手法で核と なる原理は、ベッセルビームによる微小なニードル状集光スポットを用いた蛍光試料の奥行方向 (厚み方向)に対する一斉励起と、励起された蛍光試料全てが同時に発する蛍光シグナルのエ アリービームへの変換による自己湾曲伝搬を用いた試料奥行方向の位置情報の一括取得であ る。この新しい原理に基づき、観察試料の奥行方向の構造情報を検出面において横方向へと座 標変換することによって3次元での光イメージングを実現する。

本研究課題では、この独自のアイディアに基づく光イメージングの方法論の確立と実証を進 めるとともに、本手法を実装したレーザー顕微鏡システムを構築することで、従来のレーザー走 査型顕微鏡法における2次元画像取得と同程度の時間で3次元での画像を得ることを目指す。 本研究課題で開発する新しいレーザー顕微鏡システムでは、近赤外での短パルスレーザー光 源を用いた2光子励起イメージングにおいて、10μm以上の焦点深度を持つ光ニードルスポット を形成し、この焦点深度の範囲内において10点以上での奥行き方向の位置分解を目指す。こ れにより、従来の2光子励起イメージング手法と同程度の横方向分解能を維持しながら、3次元 イメージングの高速化を図る。

このように本研究構想は、光が本質的に持つ極限的性質を最大限に引き出すことで、生体 やソフトマテリアルの内部や深部での非侵襲かつ超高速 in vivo 観察を可能とする革新的光イメ ージング法の実現につなげるものである。

2. 研究成果

(1)概要

本研究では、独自の蛍光レーザー走査型顕微鏡システムを一から開発し、その原理の検 証と3次元画像化の実証を進めた。図1に示すように、本提案手法は走査励起光を長焦点深



度のニードルスポット状とした上で、試料からの蛍光シグナルをエアリービームに変換し、結 像面での強度分布を走査点毎に取得することを特徴とする。エアリービームの自己湾曲性に よって、発光試料の深さ位置に応じて、結像面でのエアリービーム像が面内方向にシフトする ため、結像面での面内方向の強度分布から、試料の深さ情報を直接取得できる。

この原理に基づく3次元イメージングを実現するために、構築したレーザー顕微鏡システム を用いて次に示す要素項目の実証を進めた。

【1】長焦点深度の2光子励起ニードルスポットの設計と実証: 波長1 µm のフェムト秒パルス レーザーを励起光源とした2光子イメージング系をベースとして、通常の15倍の焦点深度(約 15 µm)を持つニードルスポットを焦点に形成し、長焦点深度イメージングを可能にした。

【2】 蛍光シグナルの波面制御によるエアリービーム変換と深さ情報の抽出: 試料からの蛍 光シグナルを空間光変調器によってエアリービームに変換すると、当初の想定通り、ビーズ の深さ位置に応じて結像面での結像中心位置が面内方向にシフトすることを実証した。

【3】ニードルスポット走査に同期したエアリービーム像の検出と3次元画像化:3次元的に分 布した微小蛍光ビーズを評価試料として、本イメージング系で用いた実験条件において、約8 µmの深さ範囲で3次元画像構築に初めて成功した。また、空間分解能評価を行ったところ、 従来のレーザー走査型顕微鏡法と比較して、光軸方向の空間分解能が1-2倍程度の劣化に 留まる一方で、面内方向には空間分解能が向上する予想外の効果を明らかにした。

【4】線形な面内シフト性を持つ結像光学系の開発:本手法のさらなる高精度化についても 検討を進めた。その一つとして、計算機合成ホログラムの原理を応用し、観察物体の深さ位 置に対して結像面が面内方向に線形にシフトするようなホログラム設計が可能であることを明 らかにした(論文 1)。

以上の要素項目が実現可能であることを本研究期間内に全て実証し、当初のねらいに従って 10 μm 以上の焦点深度を持つニードルスポットの 1 回の 2 次元走査のみから、試料の 3 次元情報を一挙に取得する新しい 3 次元光イメージングの方法論を確立した。



図 1. 本研究で提案した新しい 3 次元イメージング手法の概念図

(2)詳細

本研究目的の達成に必要な各要素項目の具体的な成果について以下に詳細に述べる。

【1】長焦点深度の2光子励起ニードルスポットの設計と実証:

本手法の重要な要素技術の一つは、レーザー走査型顕微鏡の焦点に焦点深度の長いニー



ドル状の集光スポットを形成することである。これを 実現するために、波長 1 µm のフェムト秒パルスレ ーザーを励起光源とした 2 光子イメージング系に対 して、対物レンズの瞳をリレーした位置において液 晶空間光変調器を導入し、円環状の強度分布とな るような振幅マスクを形成した。これにより、対物レ ンズの焦点にニードルスポット状のベッセルビーム を形成した。ニードルスポットの焦点深度と面内ス ポットサイズは、円環マスクの幅と直径に依存する ことを考慮し、本研究で使用する開口数(NA)1.15 の水浸レンズに対して通常のレーザー光の集光と 同様の面内スポットサイズを維持しながら、焦点深 度のみ増大するようなニードルスポットを形成する 円環マスクを設計した。本光学系において焦点で



図 2. 焦点に形成されたニードルス ポットの強度分布

の2光子励起ニードルスポットの形状を計測し、図2に示すように通常の15倍の焦点深度(約 15 μm)を持つ光ニードルスポットが設計通り十分に形成できることを確認した。

さらに、円環状の強度分布を持つビームの集光では、集光するビームの収束角が一定の角 度範囲内に制限されることに着目し、球面収差が生ずる条件においても良好なニードルスポ ット形状を形成できることを理論的・実験的に見出した。

【2】 蛍光シグナルの波面制御によるエアリービームへの変換と深さ情報の抽出:

物体面での深さ情報を抽出するために、蛍光試料からの蛍光シグナルを検出側光路に設置した空間光変調器によってエアリービームに変換した。エアリービーム変換によって得られる結像面での面内シフト特性を定量的に評価するために、焦点に形成したニードル励起スポットの光軸に沿って微小蛍光ビーズを走査し、各 z 位置で得られる結像面でのエアリービーム像を 2 次元検出器によって記録した。図 3 に示すように、通常の検出(図 3、左列)では蛍光ビ

ーズの像は、対物レンズ焦点(z_s = 0)以外 ではボケとして検出される。一方で、蛍光 シグナルをエアリービームに変換した場合 には、エアリービームが持つ非回折性によ って焦点から外れた場合にも結像スポット を形成し、付加するエアリービーム波面の 次数を大きくすると、像として検出可能な範 囲が増大する結果が得られた(図3、2およ び3列目)。さらに、エアリービームの自己 湾曲性を反映し、蛍光ビーズの深さ位置に 応じて検出面では面内方向(h 軸方向)にシ フトする結像特性が予想通り得られること がわかった。また、エアリービームを用いた 深さ位置検出の一意性を担保するため







に、結像位置を光軸方向にシフトするためのレンズ波面を空間光変調器に重畳したところ、発 光点の深さ位置に応じて結像面内位置が設計通りシフトすることについても確かめられた(図 3、右列)。

【3】2 光子励起ニードルスポット走査に同期したエアリービーム像の検出と3 次元画像化:

以上の研究項目の結果を踏まえ、本手法による3次元画像化のためのシステム構築を行う と共に3次元結像特性の評価を行った。アガロースゲル中に3次元的に固定した直径200 nm の蛍光ビーズを評価試料として用い、ピエゾステージを用いたニードルスポットの2次元走査 に同期して、エアリービームに変換された蛍光シグナルの強度分布を高感度2次元検出器に よって測定した。本原理では、検出面における面内の1軸方向が、試料の深さ軸に直接対応 することを考慮し、2次元走査によって得られた画像データを元に3次元画像の構築を行っ た。その結果、図4上段(3次元像のxz面に対する強度分布、図では最大値投影法により表 示)に示すように、通常のレーザー顕微鏡法において複数(図では31枚)の2次元画像のスタ ックにより構築した3次元像と同様の画像を得ることに成功した。このことから、当初の構想通 り、従来のレーザー顕微鏡法では深さ位置を変化させながら複数枚の2次元画像を取得する

必要のあった3次元画像取得を、1回 のニードルスポット走査のみから取得 し、本研究で提案した3次元イメージ ング法が実現可能であることを示し た。

また、本手法における空間分解能 の評価を行ったところ(図4下段)、従 来のレーザー顕微鏡法と比べて1-2 倍程度の空間分解能の低下に留ま る一方で、面内方向には共焦点効果 により空間分解能が向上するという 当初想定していなかった効果を有す ることもわかった。

以上のように、本研究で考案した 3 次元イメージング法のアイディアが実 現可能であることを証明し、レーザー 顕微鏡法の新しい方法論として確立 することに成功した。現在、本成果を まとめ、論文として投稿準備中であ る。



図 4.3 次元画像構築結果。上段:本手法および 従来法での 3 次元像の xz 面での強度分布。z 方向に約 8 μm の範囲が可視化できている。下 段:孤立粒子を用いた空間分解能の評価。

【4】 エアリービームを用いない線形面内シフト特性を持つ結像光学系の検討

エアリービームは放物線の軌跡を示す自己湾曲性を持つことから、深さ方向の情報取得に は非線形な面内シフト性の補正プロセスを要する。この点を根本から解決するための新しい 取り組みとして、計算機合成ホログラム(CGH)の原理により、発光点の深さ位置に対して結像 位置が線形にシフトするホログラムの設計と原理検証をさきがけ情報計測領域の中村友哉



氏(東工大)と共同で行った(論文 1)。これにより、本イメージング手法に適用可能な CGH の 設計指針を得ることに成功した。今後は、CGHベースでの3次元イメージング法の開発にも展 開していく予定である。

3. 今後の展開

本研究により、ニードルスポットの1回の2次元走査のみから、試料の深さ情報を一挙に取得 できることを実証した。一方で、真に高速な3次元イメージングを実現するためには、ニードルス ポットの2次元走査に同期した高速・高感度な1次元あるいは2次元の光検出器を用いる必要 がある。ただし、今日における最先端の光学機器(例えばレゾナントスキャナ)や検出器(アレイ) を用いれば、原理的にはビデオレートでの3次元イメージングは十分可能と考えられる。

本手法の本質は、深さ方向の情報を何らかの方法(波面)で結像面での面内方向の情報に変 換することであり、本研究提案ではエアリービームの自己湾曲性および非回折性がその役割を 担っていた。しかしながら、CGH の例でも明らかなように、このような特性を持つ波面はエアリー ビームに限るのものでは無く、波面制御の最適化や全く異なる光ビーム特性の適用も考えられ、 3 次元イメージングにおける観察深度の拡大や高精度化を追求していきたい。さらに、本研究の 将来展開として、特に生命科学分野の研究者との密な連携の下で、生きた生体深部での3次元 可視化と高速な動態観察に基づく生命機能の理解へと発展させて行きたいと考えている。

4. 自己評価

蛍光レーザー走査型顕微鏡における3次元イメージングを高速に実現する従来には無い方法 を着想し、研究者自身にとっても完全に新規の研究テーマとして取り組み、その実証をさきがけ 研究期間内に示すことができた。本手法の実現には、独自の2光子励起レーザー走査型顕微鏡 系を立ち上げ、励起側に加えて検出側光学系のいずれに対しても波面制御機構を導入する必 要があったが、これに必要な装置やシステムを全て自ら構築し、研究開始時に期待していたよう な結果を得ることに成功した。当初の研究計画で設定した3次元イメージングを実現するための 主要な研究項目について、概ね達成することができたと考えている。

従来のレーザー顕微鏡法での3次元イメージングに対して、1回の2次元走査のみで3次元 画像化が実現でき、3次元画像化に要する時間の大幅な時間短縮を図ることが可能となった。 一方で、絶対値としての高速性という観点では、検出器のフレームレートに依存するという点で の装置改良等の余地が残されており、今後の研究によって真に高速な3次元イメージングを実 証していきたいと考えている。また、本結果を踏まえて、企業との共同研究へ向けた活動も進め ており、今後は本手法のさらなる高度化や高速化を目指すことに加えて、実用化への展開も図っ ていきたい。

5. 主な研究成果リスト

(1)論文(原著論文)発表

1. Tomoya Nakamura, Shunsuke Igarashi, Yuichi Kozawa, and Masahiro Yamaguchi,



"Non-diffracting linear-shift point-spread function by focus-multiplexed computer-generated hologram," Opt. Lett. (*In press*).

(2)特許出願

研究期間累積件数:3件(公開前の出願件名については件数のみ記載)

1.

発 明 者:小澤 祐市 発明の名称:光学情報検知装置及び顕微鏡システム 出 願 人:東北大学 出 願 日:2016/6/7 出 願 番号:特願 2016-113770

2.

発 明 者:小澤 祐市 発明の名称:光学情報検知装置及び顕微鏡システム 出 願 人:東北大学 出 願 日:2017/6/7 出願番号:PCT/JP2017/021138

(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) 主要な学会発表:

- (招待講演)小澤 祐市、佐藤 俊一、"光波の強度・位相・偏光の空間分布制御と光イメ ージング応用"第 19 回情報フォトニクス研究会(秋合宿)、栃木県那須郡那須町、 (2018)
- 2. (招待講演)小澤 祐市、佐藤 俊一、"レーザー光の偏光・位相の空間分布制御に基づく光イメージングの高度化"第3期第2回レーザー学会「レーザーバイオ医療」技術専門委員会、仙台、(2018)
- 3. (招待講演) Yuichi Kozawa、Shunichi Sato、"Spatial resolution enhancement in laser scanning microscopy using vector beams" The 4th Biomedical Imaging and Sensing Conference 2018 (BISC2018)、Yokoyama、(2018)
- Yuichi Kozawa, Shunichi Sato, "Extraction of Depth Information using an Airy Beam in Laser Scanning Microscopy with an Optical Needle" Focus on Microscopy 2018, Singapore, (2018)
- 5. (招待講演)小澤 祐市、佐藤 俊一 "ベクトルビームにおける振幅・偏光・位相の空間分 布制御と光イメージング応用" Optics & Photonics Japan 2017、東京都文京区、(2017)
- Yuichi Kozawa, Shunichi Sato "Long Depth-of-Focus Imaging by a Non-Diffracting Optical Needle under Strong Aberration" Conference on Lasers and Electro-Optics (CLEO), San Jose, (2017)



研究報告書

「(光の極限制御・積極利用と新分野開拓)光時間周波数離散直交変換による超高 速連続光計測とその仮想化」

研究タイプ:通常型 研究期間: 2015 年 12 月~2019 年 3 月 研究者: 坂本 高秀

1. 研究のねらい

本研究では、超高速光信号の連続・一括取得を可能とする、光時間周波数離散直交変換器 を提案・開発する。瞬間的な超高速光現象をシングルショットで捉える、柔軟かつ実践的な超 高速光計測の形態を提唱し、各分野への応用を探る。典型的に用いられてきた時間軸上での 超高速光サンプリングを廃し、超短光パルス技術・非線形光学技術への依存を回避する。代 わりに、光ファイバ通信の分野で実用化の進む光電子回路、デジタル信号処理技術を駆使し た実践的なハードウェア構成で、多様性・実用性に優れた超高速光計測技術を確立する。そこ では、本申請者等が光ファイバ通信応用のために培ってきた、コヒーレント光信号合成・検出、 光多重技術を積極的に活用し、中核的な役割を与える。

短光パルスを用いる従来型の間欠的な光サンプリングと異なり、光時間周波数離散直交 変換器では、超高速·広帯域被測定光信号を時間周波数空間に線形投影し、光振幅·位相情 報を一括して連続的に取得する。達成目標性能は、光信号帯域:数 100 GHz~THz (1011~ 1012 Hz)以上、サンプリングレート:毎秒 100 G~1T(109~1012)サンプル点以上、連続取得時 間:数 1 マイクロ~ミリ(10-6~10-3)秒以上とし、この時間周波数ブロック内で引き起こされる 全ての事象を捉える。取得信号は低速の電気信号群として、デジタル空間内に格納し、デジタ ル信号処理を施す。この操作の線形性、完全性に着目し、デジタル空間上に、既存の任意の 線形的光計測·解析手法を実装し、超高速光測定器の仮想化を目指す。時間領域のみならず、 周波数領域、時間周波数領域等での超高速光計測·解析手法の仮想化により、このアプロー チの多様性·万能性を示す。

工学的実践応用を強く意識し、超高速物理現象の解明等に貢献する、新しい超高速光計 測プラットフォームとしてのスタンダード確立を目指す。加えて、入力インターフェースの工夫に より、物理計測、光回路デバイス解析に留まらず、各分野への応用、連携展開を探る。また、 短光パルスを廃した測定器形態を活かし、光ダメージの少ない、低光尖頭値での超高速光計 測技術に繋げる。

2. 研究成果

(1)概要

本研究では、光時間周波数離散直交変換器を提案・開発し、連続測定に優れた超高速光計 測能力を実証した。この技術では、被測定光信号を時間周波数領域に直交投影し、長いタイ ムフレームを持った被測定光信号ブロック内の光振幅・位相情報を全て一括して連続取得す る。ブロック内で引き起こされる超高速光現象を捉え、真にシングルショット計測を行う超高速 光計測器を可能とする。





図1:ループ型光時間周波数離散直交変換器

図1は、本研究で実証した,ループ型の光時間周波数離散直交変換器の基本構成である。 光時間周波数離散直交変換器では、互いに直交した光コム群を発生し、被測定光信号との光 多周波ミキシングを行った。光コムの振幅、位相と整合のとれた光信号成分のみが低速電気 信号として検出され、超高速被測定光信号が光コムにより形成される光時間周波数軸に投影 される。本研究では,光段にてループ遅延構成を設け,多並列の光検出構成を持つ光時間周 波数離散直交変換器を模した.光段で、並/直列変換を行い、逐次光多周波ミキシングを行っ た後、逆の直/並列変換を電気段で行うことにより,単一の光検出器のみを用いて,高次の光 時間周波数離散直交変換を可能とする.原理実証のみにとどまらず,長時間の超高速連続測 定を可能とし,計測器としても実践性に耐える.

本構成を用いて, 次数8の光時間周波数離散直交変換を実証した. 帯域10 GHz の従来型コ ヒーレント光検出器を光検出部に用いることにより,80 GHz(=8x10 GHz)の光時間周波数離散 直交変換帯域を確保した.時間領域換算で80 GSa/sの光サンプリングレートの確保に成功し た.タイムフレームや次数の拡張は,柔軟に行うことができる. ループ型の光時間周波数離散 直交変換器の限界は,光段,電気段のメモリ長といったプラクティカルな要因により決まる. 開 発構成では,1TSa/s以上のサンプリングレート,数10usec以上の連続測定窓のハードウェア 能力を有する.

また、光時間周波数離散直交変換器の特徴である、完全性、線形性を活かし、任意の線形 操作をデジタル空間上に実装できることを示した.時間領域、周波数領域での光計測機能を確 認した.

(2)詳細

本研究では、1. 光時間周波数離散直交変換器の開発、2. 超高速光計測の実証、及びその 仮想化、3. 物理計測への応用の探求)の流れで研究開発を行ってきた。3に関しては異分野 との連携が必須であり、継続課題として後述の「3. 今後の展開」の項で述べる.

1. 光時間周波数離散直交変換器の開発(研究テーマA)

"時間周波数離散直交変換器"の開発を行うためには、柔軟な制御性に優れた光コム光源の 開発,及び,光時間周波数空間のコヒーレント化、電気的デジタル補償技術の開発が必須となる.後述の,ループ型光時間周波数離散直交変換器構築を想定し,以下の要素技術を開発を 行った.



1.1.コム光源開発

光時間周波数帯域離散直交変換器には、スペクトル平坦性に優れた光コムの適用が求められる. 光変調器型の光コム光源は、的確な駆動により、平坦スペクトルを持った光コムを生成することができ、本目的に最適である. 光時間周波数帯域離散直交変換器の光検出器帯域は、生成光コムの帯域幅により決定される. ただ、光コム帯域の拡張を図ると、変調器の駆動周波数の高周波が求められ、高周波回路への負担が大きくなる、という現実的な問題が存在する.

ここでは,光コムの光周波数間隔を柔軟に制御できる,新しいコム生成の手法を提案した. (ア)直列型光変調器を用いる方式,(イ)並列型光変調器を用いる方式を提案,検証した.

(ア)直列型光変調器を用いる方式では、Uniform 型,及び,non-uniform 型の直列方式を提示 した.前者では,直列数(N)に比例した光コム帯域拡張が図れる.一定の光コム帯域を確保す るためには,光コム周波数間隔を1/N に抑えることができる.また,non-uniform 型を適用す ることにより,光コム周波数間隔を,更に 1/M(M=2~5)程度抑えられることが確認された.

一方, (イ)並列型光変調器を用いる方式では,並列型の光変調器構成により,高周波数間 隔の光コム生成が行えることを示した.(光フィルタ等の光段の処理に依存せずに)光変調器 のみを用いて,任意の光周波数間隔を持つ光コムを生成できることを示した.また,その手法 を解析的に導出した.このような光コム生成はこれまでに存在しておらず,光コム生成の新機 軸を示すことに成功した.

上記の結果は、国際会議(OECC)、著名海外論文誌(Optics letters)に投稿し採択された.時間周波数空間投影に際して、柔軟な投影を可能とする.サンプリング操作の高分解能化、柔軟化に繋がる.コム光源自体としても多方面への応用が期待できる.

1.2. コヒーレント光時間周波数空間の確保、電気的デジタル補償技術の開発

光時間周波数離散直交変換器においては、(1)投影された光信号間のコヒーレンスを確保 し、かつ、(2)光信号歪みを回避しなくてはならない. 被測定信号波形を復元するために必要 な投影信号間の直交性を、十分に確保するためである.

前者に関しては, 被測定信号光に対し, 参照光(パイロート光)挿入することにより, 被測定信 号間位相差を確定させた. 後者に関しては, 以下に述べるように, 時間周波数領域での信号 等化手法を提案し, 理論整備を行った.

光時間周波数離散直交変換を行い, 被測定光信号を取得, 復元する際, 光ファイバ中の群 速度分散の影響が無視できず, 信号復元を阻害する主要因となる. ここでは, 群速度分散を 時間周波数領域で記述し, 光ファイバの時間周波数伝達関数を特定した. この逆関数を適用 することにより, 光時間周波数離散直交変換における分散補償をシステマティックに行うことが 可能となる. 本検討に関しては, 論文投稿準備中である.

2. 超高速光計測の実証、及びその仮想化(研究テーマB)





図2:光複素スペクトルの測定結果(例)

ループ型時間周波数離散直交変換器を開発(図1)し, 超高速光信号計測能力の実証を行った.時間周波数ミキサの実効的な並列化に欠かせない、並/直列、直/並列変換回路開発を行った。光ファイバ遅延線及び、光スイッチを用い、ループ構造を持った光遅延回路を構築し、 n 次元時間周波数離散直交変換器を構築した.この構成を用いることにより,次数はループ長 や,光スイッチの時間制御タイミングによって,柔軟に時間周波数離散直交変換器の次数 n を 達成することができる.

特に,次数 8 の光時間周波数離散直交変換器構成により,本方式の原理実証を行った.光 検出部に,帯域 10 GHz のコヒーレント光検出器を適用することにより,光検出帯域 80 GHz(=8x10 GHz)の光時間周波数離散直交変換器を構築した.本構成で得られる時間領域換 算の光サンプリングレートは,80 GSa/s となる.

2.1.基本性能(超高速光信号検出)の確認

開発したループ型時間周波数離散直交変換器を用い, 複素光スペクトル計測能力を確認した. 複素光スペクトルを得るためには, (ア)光時間周波数離散直交変換器による被測定光信号の直交投影・検出, (イ)時間波形復元, (ウ)線形光計測仮想化, の全段を作動させる必要がある. この場合, (ウ)の仮想化は, FFT 変換を適用し, 複素光スペクトル計測機能を仮想実装した. (ア)の光時間周波数離散直交変換の線型性, 完全性により, (イ)や(ウ)の操作・処理を可能とし, 原理的に保証される.

図2は,光周波数成分数が既知の平坦光コムを計測し,得られた複素光スペクトル群であ る.それぞれ,(a)2本,(b)4本,(c)8本の光周波数成分を持つ,光周波数間隔が10GHzの光 周波数コムを計測した場合の計測結果である.想定通りの光周波数成分数が得られており, 本方式の原理が実験的に確認された.(c)8本の場合においては,各光周波数成分強度にうな りが確認された.(光時間周波数領域で定義される)スプリアス成分からの影響,もしくは,ルー プ型時間周波数離散直交変換器に内在する光ファイバ,受光器の不完全性に由来すると考え られる.これらの対策に関しては,変換次数の冗長化,及び,時間周波数信号等化の適用によ り克服できると考えられる.

上述の光複素スペクトルの評価は、本方式の全ての処理、制御要素を統合することによって 得られるものであり、他の線形な光計測を柔軟に「仮想実装」が可能であることを保証できる。 光スペクトルアナライザ等といった確立された計測機器に夜計測結果と比較できるため、本計 測手法の初期校正法として、手法確立が期待できる。



2.2.光通信用信号検出による連続計測能力の実証

この回路を用い,光通信用伝送信号検出を行った.最大 160Gb/s の光通信用超高速光信号 の受信実験を行い,超高速,連続光検出機能を実証した.

被測定光信号には,時間領域,周波数領域,時間周波数領域で光多重された超高速光信号 に対し,同一のハードウェア構成での光受信能力が実証されている.時間領域,周波数領域, 時間周波数領域での光検出能力の仮想化に成功したことになる.

著名国際会議、著名海外論文誌(OSA Journal of Lightwave Technology,招待論文)での報告 を行った。また,各成果の論文投稿を準備中である.

3. 今後の展開

物理計測への応用の探求が課題として残っている. 被測定物質に光を照射し、光時間周波数 離散直交変換器で検出するための、入力インターフェースのあり方を探っていく. また、並行して、 本計測技術の需要発掘を行っていく。連携研究による発展、展開を引き続き目指していく.

また、本研究で実証したループ型光時間周波数離散直交変換器をベースに、ピコ秒級の時間 分解能を持つ超高速光オシロスコープとしての装置化を目指し、社会実装につなげていきたい.

- 4. 自己評価
 - ① 研究目的の達成状況

研究の原理実証に関しては、想定通りの結果を得た.研究成果としての対外発表等 は進行中の課題であり、研究期間、期間後を通じて、論文投稿等の活動を継続してい きたい.また、数値的な性能向上に関しては、改良の余地があり、こちらに関しても、研 究期間、期間後を通じて、向上を図って行きたい.

② 研究の進め方(研究実施体制及び研究費執行状況)

研究実施体制に関しては、基本的には、研究代表者が主体となり、責任を持って研究 活動を実施してきた.サブテーマ(光コム光源開発,信号処理等)を大学との共同研究 により展開することにより、研究進捗を加速させると共に、多くの副産物的成果を得た. また、期間中、民間企業との議論を開始し、今後の成果展開等を視野に入れた取り組 みを始めることができた.

研究費は, 的確に活用でき, 研究の終盤での部分的軌道修正にも対応できた. 展示 会出展用の増額措置による研究費も加えて的確に執行を完了する.

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)

光計測器応用として、ローエンドな応用に関しては、比較的、近い将来の実用化を十分に視野に入れられる。その一方で、ハイエンドな応用は、極限光計測技術として、光計測基盤技術として、計測技術開拓を進め、科学技術分野各方面にインパクトを与えていきたい。



<領域独自の評価項目>

- ④ 異分野との交流他による新たな研究ネットワークの構築 学会参加前後に、内外の研究機関訪問を積極的に行い、各分野の研究者との意見 交換を積極的に行った、領域存続期間等を通じて、領域内外の他のさきがけ研究者と の連携を加速させていきたい。
- ⑤ 新たな視点や発想の創出 本研究により、より高度かつ柔軟な光コム生成手法考案に繋がるなど、発展技術の 創出を行うことができ、光計測に留まらず、各方面への応用展開の可能性が見えた。
- 5. 主な研究成果リスト

(1)論文(原著論文)発表

 T. Sakamoto, and A. Chiba, "Multiple Frequency-Spaced Flat Optical Comb Generation Using Multiple-Parallel Phase Modulator," Opt. Lett., vol. 42, no. 21, pp. 4462-4465, Nov. 2017.

2. <u>T. Sakamoto</u>, G.W. Lu, and N. Yamamoto, "Loop-Assisted Coherent Matched Detector for Parallel Time-Frequency Sampling (invited paper)," *OSA J. Lightwave Technol.*, vol. 35, no. 4, pp. 807-814, Jan. 2017.

(2)特許出願

研究期間累積件数:3件(公開前の出願件名については件数のみ記載)

第 明 者:坂本 高秀
 発明の名称:空間整合受信
 出 願 人:情報通信研究機構
 出 願 日:2017/3/17
 出 願 番 号:2017-053742

2.

発明者:坂本高秀
発明の名称:間隔制御型光⊐ム
出願人:情報通信研究機構
出願日:2016/9/30
出願番号:2016-195251

3. 発明者:坂本高秀 発明の名称:コヒーレントサンプリング 出願人:情報通信研究機構 出願日:2016/05/31



出願番号: 特願 2016-109633

(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)

主要な学会発表

1. <u>T. Sakamoto</u>, and A. Chiba, "Frequency Spacing and Offset Tunable Multiple-Frequency-Spaced Optical Comb Generation Using Multiple-Parallel Phase Modulator," *the Pacific Rim Conference on Lasers and Electro-Optics (CLEO-Pacific Rim)*, Hong Kong, F2F3, Aug. 2018.

2. <u>T. Sakamoto</u>, T. Umezawa, G.W. Lu, K. Akahane, A. Matsumoto, A. Kanno, N. Yamamoto, T. Kawanishi, "Spatial Coherent Matched Detection Using High-Speed Two-Dimensional Photo-Diode Array for Full-Channel Demultiplexing and Demodulation of Mode-Division-Multiplexed Signals," 43*th European Conference on Optical Communication (ECOC 2017)*, Tu.1.F.5, Sweden, Sep. 2017.

3. <u>T. Sakamoto</u>, G.W. Lu, and N. Yamamoto, "Ultrafast Demultiplexing of Optical Time-Division Multiplexed Signals by Parallel Opto-Electronic Time-frequency Domain Sampling," *the 2017 Optical Fiber Communication Conference (OFC2017)*, M2J.5, Los Angeles, USA, Mar. 2017.

4. <u>T. Sakamoto</u>, I. Morohashi, and N. Yamamoto, "Non-uniform Operation of Cascaded Mach-zehnder Modulator Based Flat Comb Generators for Higher Spectral Bandwidth and Resolution," *OSA Fourier Transform Spectroscopy (FTS2016)*, FTh3B.3, Leipzig, Germany, Nov. 2016.

5. <u>T. Sakamoto</u>, G.W. Lu, and N. Yamamoto, "Full-Channel Parallel Measurement of 4x20-Gb/s All-Optical OFDM Signals by Using Loop-Assisted Coherent Matched Detector," 42*th European Conference on Optical Communication (ECOC 2016)*, Dusseldorf, Germany, Tu.1.E.2, Sep. 2016.

6. <u>**T. Sakamoto**</u>, "Opto-Electronic Time-Frequency Domain Sampling for Ultra High-Bandwidth Multi-Carrier Signal Detection (invited)," *the 2016 Optical Fiber Communication Conference (OFC2016)*, Th3H.4, Anaheim, USA, Mar. 2016.



研究報告書

「局在プラズモン制御による光駆動ナノモーター創出」

研究タイプ:通常型 研究期間: 2015 年 12 月~2019 年 3 月 研究者: 田中 嘉人

1. 研究のねらい

光の運動量変化に基づく放射圧(光圧)を利用したレーザーマニピュレーションは、1986 年 に Ashkin 等に提案されて以来、微小空間の非破壊操作技術として数多くの研究開発が進め られ、微小マシンの駆動方法として応用範囲を拡大してきた。例えば、光圧駆動のマイクロポ ンプ・バルブは、従来よりも小型化が可能であり、マイクロ流体力学や Lab on a chip への応用 が期待される。また近年、液中サンプルを 100fN オーダーでナノ力学イメージング可能な光圧 駆動プローブ顕微鏡が報告された。このような光駆動マシンは、レーザー集光位置の高速走 査、光変調デバイスを用いたレーザー光の空間強度分布の制御、偏光・位相の空間分布を制 御したベクトルビームの利用等、レーザー光を制御・構造化することにより、精密で複雑な操 作が実現されてきた。しかしながら、伝搬光の空間パターニングにより光運動量をデザインし て光圧を制御するレーザーマニピュレーションの場合、光の回折限界を避けることはできず、 光の波長スケールより微細な光圧分布を実現できないという問題点があった。

そこで私は、本さきがけ研究で、光波長よりも小さい金属ナノ構造体の局在プラズモン共鳴 (集団電荷振動)より光運動量を制御し、その反跳光圧が働くナノ構造体を微細加工技術でナ ノ空間に精密配列させることによって、伝搬光を用いたレーザーマニピュレーションでは原理 的に不可能な回折限界を超える微細な光圧分布を実現し、図1で示すようにナノマシンを光駆 動・制御するプラズモニックナノモーターを世界に先駆けて創出することを目指した。



- 2. 研究成果

(1)概要

デザインされた局在プラズモンの位相分布により高指向性の側方光散乱を示す金ナノロッドペアを1方向に配列したサンプルの光駆動・制御を観察し、ロッドペアに働く面内光圧の実証およびプラズモニックリニアモーターカーの実現に成功した。さらに、ロッドペアを回折限界以下のナノ空間に環状配列することによる光駆動回転モーターを実現し、伝搬光を用いたレーザーマニピュレーションでは不可能な回折限界を超える微細な光圧分布をナノロッドペアの配列により生み出せることを世界に先駆けて明らかにした。



様々な特徴・機能を持つナノモーターの創出に向けて、ナノ構造の局在プラズモン制御によ り新奇光圧作用を実験・シミュレーションより見出した。具体的には、外部操作性の高いナノモ ーターに向けて、入射偏光により指向性側方散乱を3方向に制御できる三角ナノプリズムを 見出した。また、入射光強度に対して非線形に応答するナノモーターに向けて、1次の分極と 2次の非線形分極を異なるプラズモンモードに結合することで、第二高調波の放射方向を側 方一方向に制御するYVナノ構造を明らかにした。

高精度なナノモーターをデザインするために、本研究で取り扱うような複雑な単一金属ナノ 構造体に働く光圧を正確に定量計測する新しい手法を開発した。これにより、ナノ構造体に働 く光圧とともに従来難しかった光トルクについて、世界最高レベルである 50fN と 100pN・nm の 分解能で計測できることを示した。

(2)詳細

研究テーマ A「デザインされた金属ナノロッドペアの配列による光駆動ナノモーターの実現」

光波長よりも小さい金属ナノロッドに光を照射すると、等方的な光散乱(双極子放射)が起 こり、光の運動量変化より伝搬方向に押す光圧が作用する。一方、長さによってプラズモン振 動の位相差がπ/2 異なる二つの金属ナノロッドを、波長の 1/4 の距離隔てて配置した場合、 入射光の波数ベクトルに垂直な構造面内の一方向に高強度の光散乱を示す。この一方向側 方散乱プロセスにおける光運動量変化に着目し、実験で使用する光波長(700nm~1000nm) や周辺媒質(SiO₂)に対して、ロッド長、ロッド間距離、材質をパラメーターにナノロッドペアに働

<光圧の電磁場シミュレー ション解析を行い、ブラウン 運動に打ち勝つ 2.5pN(10mW/um²)の面内 光圧を生み出す金ナノロッ



ドペア(図 2(a))を設計し 図 2 (a)金ナノロッドペア、(b)SEM 像と(c)その一方向側方散乱 た。金ナノロッドペアの作製は電子線リソグラフィ/リフトオフ法により行い、dose 量や現像プロ セス等を最適化することで、数%のサイズ誤差内で設計通りの作製を可能にした(図 2(b))。ま た、ナノ構造体と基板の接着層が面内光圧の大きさを1/3に減少させることをシミュレーション から見出し、接着層のいらないリフトオフプロセスを開発した。このナノロッドペアに長軸方向 に直線偏光した光を照射した際の光散乱パターンが図 2(c)であり、指向性の高い側方散乱が 確認できた。ナノロッドペア上に SiO₂を 300 nm 積層して埋め込み、電子線リソグラフィの二重 露光技術とドライエッチング技術を組み合わせて、ナノロッドペアを包含した SiO₂マイクロ構造 を作製・液中分散させるプロセスを開発した。

図 2(a)のナノロッドペアを一方向に配列した SiO2 構造を作製した(図 3(a))。シリンドリカルレ ンズを用いて、図で示すようにレーザー光をライン状に集光をすることで、液中のサンプルを 光捕捉した。サンプル形状を直方体にすることでラインに沿って配向することを可能にし、ナノ ロッドの向きに対する照射光の偏光方向を制御できるようにした。ロッド長軸方向に直線偏光 した光照射によりサンプルがラインに沿って直線運動を開始し、偏光方向を90度回転するこ とで停止する様子を観察することができた。これにより、ナノロッドペアに働く面内光圧を実証



するとともに、プラズモニックリニアモーターカーの実現に成功した。今度は、金ナノロッドペア を回折限界以下の間隔で環状に配列したサンプルを作製し、直線偏光照射による回転運動 を実現した(図3(b))。

これは、伝搬光を用いたレーザーマニピュレーションでは原理的に不可能な回折限界を超 える微細な光圧分布を、ナノロッドペアの配列により生み出せることを示す重要な結果であ る。また、本研究を通じて回折限界を超えた分解能でナノモーターを自由にデザインできるこ

とが明らかになったので、今後、様々な (a) 光駆動ナノアクチュエータの創出が期 待できる。

以上の結果を通じて強調したいの は、リニアモーターは照射光の運動量 ベクトルに直交し、回転モーターの照射 光は角運動量を持たない直線偏光であ り、いずれも照射光の運動量に基づく動 作ではない。つまり、従来の照射光の 運動量をデザインして光圧を制御する レーザーマニピュレーションとは全く異 なる、ナノ物性が拓く新しい光操作法を 創出することができた。



図 3 (a)リニアモーターと(b)回転モーター

研究テーマ B「局在プラズモン制御による新奇光圧作用の探索」

様々な特徴・機能を持つナノモーターを創るために、金属ナノロッドペアに働く面内光圧だけ でなく、ナノ構造の局在プラズモンを制御して新奇光圧作用を探索した。

1. 単一三角ナノプリズムの光散乱特性と面内光圧作用

図 4 で示す三角プリズム形状をした単一の金ナノ粒子が、双極子と四重極子の局在プラズ

モン干渉に基づく位相制御によって、ナノロッドペアと同様の 一方向側方光散乱を示し、入射光の直線偏光や円偏光に応 じて3つの異なる散乱方向にパッシブ制御できるナノフォトニッ ク偏光ルーターとして機能することを実験・シミュレーションよ り見出した。そこで生じる光運動量変化から、入射偏光により 面内光圧の方向を大きさ一定で 360 度制御可能であることを シミュレーションで確認しており、外部制御性の高いナノモータ ーとしての展開が期待される。また、金ナノプリズムは化学合 成による大量生産が可能であり、プラズモニックナノモーター 図4 光散乱パターンの偏光依存



2. ナノ構造体の第二高調波放射モード制御と非線形光圧作用

の実用を考える上で重要である。

金属は中心対称性があるために 2 次の非線形分極は生じないが、金属表面では中心対称 性の破れからこの制限が回避され第二高調波が発生する。しかし、表面で生じる 2 次の非線 形分極分布は複雑なため、その放射パターンやモードの制御は難しいとされてきた。そこで私



は、ナノ構造体の形状を工夫して、2次の非線形分極を局在プラズモン固有モードに結合させるという独自のアイデアによって、第二高調波(SHG)の放射モード制御を研究した。1次の分極を2次の分極が結合する2つのプラズモンモードを同時に制御することで、レイリー散乱を

対称な双極子放射、SHG の放射方向を側方一方 向に制限するVYナノ構造(図 5(a))を実験・シミュレ ーションで見出した。これにより、線形な光圧から分 離して、SHG の反跳による非線形な面内放射圧が 有効に働くので、非線形リニアナノモーターへの展 開が期待できる。また、ナノ構造から生じる SHG の 放射パターン、位相、偏光を測定・解析することで、 線形プロセスでは禁制な局在プラズモンモードの 遷移が非線形プロセスによって許容になるというこ とを見出した。この特性を活かしてナノ構造をデザ インすることで、直線偏光した光照射によって十字



図 5 (a)VY ナノ構造(b) 十字ナノ構造

ナノ構造体(図 5(b))がラジアル偏光の SHG を生み出すことを実験・シミュレーションにより明 らかにした。つまり、波長と偏光を同時に変換するナノサイズ光学素子が可能になるので、例 えば、直線偏光の光照射により円偏光の SHG が生み出せれば、光の角運動量保存則から非 線形トルクモーターの創出も期待される。

研究テーマ C「単一金属ナノ構造体に働く光圧の定量計測法の開発」

高精度なナノモーターをデザ インする上で、単一金属ナノ構 造体に働く光圧を正確に定量 計測することは極めて重要で ある。従来の光圧計測法で は、ナノロッドペアのような複 雑にデザインされたナノ構造に 働く光圧を計測することは不可 能であった。そこで、図 6 で示 すような光駆動マイクロマシン により単ーナノ構造に働く光圧 を計測する全く新しい方法を考



図6 ナノ構造体に働く光圧の計測法

案・開発した。電子線リソグラフィの二重露光技術とドライエッチング技術を組み合わせること により、単一金属ナノ構造体を中心に配置した SiO2 マイクロ構造(マイクロプラットフォーム: MPF)を作製するプロセスを開発した。また、空間光位相変調器で4つの集光レーザービーム を生成し、MPF の 3 次元的な捕捉・操作を実現した。MPF の4つのトラッキング部から測定さ れる位置揺らぎを統計熱力学的に解析することにより、並進だけでなく回転の捕捉ポテンシャ ルも得ることを可能にし、ナノ構造体に働く光圧とともに従来難しかった光トルクも同時に計測 できることを見出した。本手法により、光圧ベクトルと光トルクが、それぞれ 50 fN(既報のポテ ンシャル解析による光圧計測のレコードと同程度)と 100pN・nm の感度・分解能で計測できる



ことを示した。さらに、MPF のリアルタイムな位置に応じて集光レーザービームの強度を変調 して捕捉ポテンシャル形状をデザインする方法を考案し、力検出感度をさらに一桁向上させる ことに成功した。

3. 今後の展開

さきがけ研究期間に、1. 回折限界を超えた分解能でデザインした光駆動ナノモーターの実現、2. 局在プラズモン制御による新奇光圧作用の発見、3. ナノ構造に働く光圧計測法の開発を行い、プラズモニックナノモーターという新しい研究を創出した。今後の展開として、上記2のナノ構造体に働く新奇光圧の探索を非線形や角運動量という視点で進めるとともに、見出された光圧を上記3の方法を使って単ーレベルで定量計測し、それら光圧が働くナノ構造体を組み合わせデザインして様々な特徴・機能を持つナノモーターを上記1のように実現することで、プラズモニックナノモーターを開拓していく。さらに、局在プラズモンと分子の相互作用による光運動量変化にも着目し、表面分子の濃度・種類やその会合状態、化学反応過程等により光圧が鋭敏に応答するナノ構造体を研究することで、微小マシンの運動を分子相互作用に基づきパッシブ制御するユニークな光駆動ナノモーターへ展開する。また、この分子センシングナノモーターは原理検証で終わらせず、Lab on a chip や化学ナノイメージング、メカノバイオロジーなど様々な分野へ応用していく。

4. 自己評価

本さきがけ研究をスタートした当初は、(1)長さの異なる金属ナノロッドペアに働く面内光圧と (2)ロッドペアの配列による回折限界を超えた光圧分布を、光駆動リニアモーター・回転モータ ーの実現・制御によって証明することを主な目的とした。NIMS 微細加エプラットフォームと東 京大学超微細リソグラフィー・ナノ計測拠点の 2 つのナノテクノロジープラットフォームの共用 設備の異なる強みを巧く組み合わせ活用することでサンプル作製を実現し、ナノモーターの 光駆動・制御の観察に成功した。これにより、当初の目的の大部分(上記(1)と(2)の実証)は 達成されたと評価できる。また、本研究を通じて、伝搬光の空間パターンをデザインして光圧 を制御する従来のレーザーマニピュレーションと異なる、局在プラズモンによりナノ物性をデ ザインして光圧を制御する独自の視点に基づく全く新しい超解像光マニピュレーションを発想 することができた。さらに、光圧制御という視点でプラズモニックナノ構造を研究することで、 プラズモニックナノモーターの可能性を外部制御や非線形という形で拡張できただけでなく、 単ーナノ粒子フォトニック偏光ルーター、ナノ構造の SHG 発生メカニズム解明、単一ナノ構造 による波長・偏光変換素子など、興味深い成果も関連して数多く得られた。また、研究を進め る中で、精密なナノモーターデザインに向けて、単ーナノ構造に働く光圧の定量評価が必要 になると分かってきた。しかし、従来法では今回のような複雑な構造の光圧計測ができない ため、新しい方法を考案・開発した。結果として、この光圧計測法は、従来法の様々な問題点 (力感度、SN 比、回転ブラウン運動、ナノ物質や光圧の制限等)を克服することになり、未解 明が多いナノ物質に働く光圧研究の基盤技術になると期待される。また、ライフサイエンス等 の分野におけて未開拓なfNオーダー相互作用力の計測技術としての将来性も意義深い。以 上のように、さきがけ期間中に本研究は拡張・成長していき、当初の提案では想定されなか った多くの展開を示すことができた。



- 5. 主な研究成果リスト
 - (1)論文(原著論文)発表
 - 1. <u>*Yoshito Y. Tanaka</u> and Tsutomu Shimura, "Tridirectional polarization routing of light by a single triangular plasmonic nanoparticle," **Nano Letters**, Vol. 17, 3165–3170 (2017).
 - 2. Sanpon Vantasin, <u>*Yoshito Y. Tanaka</u> and Tsutomu Shimura, "Launching and control of graphene plasmon by nanoridge structures," **ACS Photonics**, Vol. 5, 1050–1057 (2018).
 - K. Akiyoshi, <u>*Y. Y. Tanaka</u>, T. Ishida, T. Shimura and T. Tatsuma, "Plasmonic-Diffractive Hybrid Sensors Based on a Gold Nanoprism Array" ACS Applied Nano Materials, DOI: 10.1021/acsanm.8b01829 (in press).

(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)

【主な招待講演】

- 1. 田中嘉人,「局在プラズモン制御による超解像光マニピュレーション」,第15回プラズモ ニック化学シンポジウム,首都大学東京,2018年11月.
- 田中嘉人、「プラズモニックナノ構造による超解像光マニピュレーション」、第6回フォトニクスのための材料研究会、東京大学、2018年11月.
- 3. 田中嘉人,「局在プラズモン制御による超解像光トラッピング」,応用物理学会・量子エレクトロニクス研究会,上智大学,2017年12月.
- 4. 田中嘉人,「局在プラズモン共鳴にあるナノ構造と光の新奇力学的相互作用」, 2017 年 度 分子研研究会, 岡崎コンファレンスセンター, 2017 年 8 月.
- 5. 田中嘉人,「局在プラズモン制御による光駆動ナノモーター」,第64回応用物理学会春 季学術講演会,パシフィコ横浜,2017年3月.

【受賞】

平成 30 年度科学技術分野の文部科学大臣表彰 若手科学者賞(2018 年 4 月) 「局在プラズモン制御による超解像光マニピュレーションの研究」

【解説/総説】

- 田中嘉人、「プラズモニックナノ構造体の光散乱制御とナノモーター応用」、 光技術コンタクト、日本オプトメカトロニクス協会(2018 年 12 月号).
- 田中嘉人、「局在プラズモン制御による超解像光マニピュレーション」、
 光アライアンス、日本工業出版(2016年3月号).



研究報告書

「超高強度サブテラヘルツ表面波フォトニクス」

研究タイプ:通常型 研究期間:2015年12月~2019年3月 研究者:時田茂樹

1. 研究のねらい

ピコ秒~フェムト秒で変化する高速現象を探求・応用する超高速フォトニクスは、超短パル スレーザー技術の進展とともに発展を続けており、物理学・化学・生物学等の基礎科学の発 展や、ものづくり・情報通信・医療等の分野を通じて社会の発展に大きく寄与してきた。例えば、 超高速分光、バイオイメージング、テラヘルツフォトニクス、プラズマ物理、高エネルギー密度 科学等、相互に関連しながら進展している多数の学術分野があり、レーザー加工、光通信、 眼科治療、マイクロ・ナノ手術等、幅広い応用例がある。テラヘルツフォトニクスでは、当初、微 弱なテラヘルツ波の発生・検出技術を利用した計測応用が主であったが、近年、テラヘルツ波 源の高出力化が進んだことで、物質の非線形応答を発現したり、物質に非可逆的な変化を与 えたりすることが可能になった。例えば、従来のポンプ・プローブ計測において、専らプローブ パルスとして用いられてきたテラヘルツ波を、ポンプパルスとして利用できるようになった。こ れはパラダイムシフトとも呼ぶべき大きな変化であり、テラヘルツ波源の高出力化はテラヘル ツフォトニクスの新時代を拓くキーテクノロジーである。

提案者らは、集光強度がおよそ 10¹⁸ W/cm² 以上の高強度フェムト秒レーザーを細い金属ワ イヤーに照射することにより、非常に強いサブテラヘルツ表面波が高いエネルギー変換効率 で発生できることを見出した。細い金属ワイヤーは低損失・低分散のテラヘルツ導波路である ことが知られている。ワイヤーに導波されたテラヘルツ波(表面波)は、光ファイバ中に導波さ れた光波のように柔軟に伝送できるだけでなく、テーパー形状の針先等を用いて容易に波長 以下の空間に収束させることができる。この特徴は様々な応用に利用できると考えられる。こ れまでワイヤー導波路上に非常に強いテラヘルツ表面波を発生させる技術なく、提案者らが 初めて実現した。しかしながら、本手法によるテラヘルツ発生法はまだまだ確立したものでは なく、パワースケーリングおよび高効率化の可能性を明らかにする必要がある。本研究を通し て、テラヘルツフォトニクスの新たなスキームである、「超高強度サブテラヘルツ表面波フォトニ クス」の創生をねらう。

2. 研究成果

(1)概要

金属ワイヤーに高強度超短パルスレーザーを照射した際に生じるテラヘルツ表面波につい て、実験的な調査を行い、その特性を明らかにした。研究成果の概要は以下の通りである。 研究テーマA「テラヘルツ電場波形の測定」

電気光学サンプリング法により、テラヘルツ表面波の電場の時間波形を正確に測定し、パルス幅を決定した。テラヘルツ表面波の電場の空間強度分布を正確に測定し、理論値と一致 することを確認した。また、レーザー強度に対するテラヘルツ表面波のピーク強度のスケーリ



ング則を実験的に推定した。(論文2)

<u>研究テーマB「テラヘルツ磁場波形の測定」</u>

磁気旋光効果(ファラデー効果)を利用したテラヘルツ波の磁場の時間波形のシングルショ ット測定法を提案・実証した。電気光学サンプリング法による測定とは異なる実験配置が可能 になり、感度範囲が異なるため、大型レーザーでの実験に適していることが示唆された。(学 会発表4)

研究テーマC「金属箔を利用したテラヘルツ表面波の繰り返し発生」

本手法によるテラヘルツ波発生の欠点として、レーザーを照射する度に導波路であるワイ ヤーが損傷を受けてしまう点が挙げられる。この欠点は、固体表面に超高強度レーザーを照 射した際のプラズマ生成を原理とする本手法において根本的な特性であるが、プラズマ生成 部とテラヘルツ導波部を分離することは可能である。これを実証するため、プラズマ生成部に 金属薄膜、テラヘルツ導波部に金属ワイヤーを用いる方法を提案・実証した。(論文3)

<u>研究テーマ D 「100J 級レーザーによるテラヘルツ発生」</u>

大阪大学の LFEX ペタワットレーザーを用い、我々の知る限り世界初となる 100J 級レーザ ーによるテラヘルツ発生実験を行った。この実験を行うため、LFEX レーザーと光学的に同期 したプローブレーザーシステムを構築し、空間デコーディング法によるシングルショット・テラヘ ルツ波形計測技術を開発した。観測されたテラヘルツ波の強度は予想より低かったが、レー ザーパルスエネルギーが 100J の領域でも、レーザー強度ともにテラヘルツ波の強度が増大 することを実証した。

(2)詳細

研究テーマA「テラヘルツ電場波形の測定」

京都大学の T6 レーザー(論文1、パルス幅 40 fs、波長 810 nm)を用いて、電気光学サンプ リング法により、テラヘルツ波電場強度のワイヤー直径依存性とレーザーパルスエネルギー 依存性を定量的に測定した。このような詳細な依存性の測定には多数のデータポイントが必 要になるため、長尺のワイヤーを長手方向に自動で送りながら真空中でレーザーを照射する 装置を開発し、実験を実施した。図1に示すように、テラヘルツ波の電場パルス波形はパルス 幅 2 ps 程度の半周期の波形となっており、0.5 ps 以下の急峻な立ち上がりを有することがわ かった。テラヘルツ波電場の空間分布は理論解(Hankel 関数)と一致し、観測したテラヘルツ 波が表面波であることを確認した。直径 0.3~0.9 mm の銅ワイヤーを用いて同様の実験を行 ったが、強い依存性は見られなかった。テラヘルツ波のピーク電場強度は、レーザー光のパ ルスエネルギーとともに増加し、約 0.67 乗に比例して大きくなることがわかった。





研究テーマB「テラヘルツ磁場波形の測定」

テラヘルツ波の磁場強度を直接測定したという報告はほとんどない。これは、磁気光学 (MO)効果が電気光学(EO)効果と比べ低速応答もしくは低感度であることに起因すると考え られる。しかし、テラヘルツ波の強度が非常に強くなった場合、EO効果より感度の低い MO 効 果が有利になる場合がある。また、磁場のみを増強させるような系の場合、磁場の直接測定 が不可欠となる。MO効果によるテラヘルツ波形の時間・空間分解測定技術を確立するため、 常磁性体である TGG(Tb₃Ga₅O₁₂)セラミックスを用いてテラヘルツ表面波の MO サンプリング 計測を試みた。図3に示すように、ワイヤーの直近にTGGを配置し、ワイヤーに沿って伝播す るテラヘルツ表面波と垂直にフェムト秒プローブを入射し、TGG 内に入り込んだテラヘルツ波 の磁場強度分布を可視化した。図4に測定例を示す。テラヘルツ表面波が屈折してTGG内を 伝播するため、斜めに伝播するテラヘルツ波が観測された。この画像を解析することにより、 テラヘルツ波のパルス幅は約2.7ps とわかり、EO 測定の結果とほぼ一致した。





図 4 磁気光学信号

研究テーマC「金属箔を利用したテラヘルツ表面波の繰り返し発生」

図3磁気光学測定の実験配置図

ー本のワイヤーでテラヘルツの発生と導波を兼ねる本手法はシンプルであるが、ワイヤー を固定しながら繰り返しテラヘルツ波を発生させる必要がある応用用途には不向きである。そ こで、テラヘルツ波の発生と導波を分離させた手法を提案・検証した。図 5 に示すように 10μm 程度の薄い金属箔に超高強度レーザーを照射し、その後方から出た高速電子が作る 電場をワイヤーに導波させる方法である。実験とシミュレーションの双方により、金属箔とワイ ヤーの隙間の距離が狭いほどテラヘルツ波の発生効率が高くなることが示された。ワイヤー にレーザーを直接照射する場合と比べ、テラヘルツ表面波の強度は一桁以上低く、発生効率 が著しく低いことが課題である。





システムにはピコ秒分解能で時間分解計測を行う光学装置がなかったため、本さきがけ研究 でプローブレーザー装置を開発した。装置の写真を図1に示す。LFEX レーザーの主発振器か ら約 10%のパワーの種パルスを分岐し、120m の偏波保持ファイバにて実験室へ伝送した 後、Yb:CaF2 チャープパルス増幅システムにより、1mJ までレーザー増幅を行うシステムとなっ ている。圧縮後のパルス幅は 500fs 以下、繰り返し周波数は 6Hz である。4 日間に 10 ショット を実施し、およそ 10J~200J のレーザーパルスエネルギー範囲にて、7 つのテラヘルツ電場 波形の取得に成功した。しかし、一部の結果で信号が飽和するなどしたため、有用な波形デ ータは 2 ショットのみであった。パルスエネルギー100J にて観測されたテラヘルツ波形を図 8 に示す。パルス幅は約 5ps であり、ワイヤー表面での推定電場強度は約 8MV/cm に達した。 テラヘルツのパルスエネルギーに換算すると 15mJ 程度である。入力が 100J であることから 変換効率は 1.5×10⁻⁴と低いが、まだまだ改善の余地があると考えている。



3. 今後の展開

本研究の最も大きな目的であったテラヘルツ光源としての「スケーラビリティ」の評価について、 サブジュール~100 ジュールの入力に対する実験結果が得られたことで、少なくとも 100J 級のレ ーザーを使った場合でも、テラヘルツ強度の飽和が生じないことが実証された。本手法によるテ ラヘルツ光源はパワースケーラブルな光源として有望である。しかし、100J 級レーザーでは効率 が低下し、テラヘルツ強度は予想より低くなった。LFEX レーザーのパルス幅が 1psと比較的長か ったこと、集光強度が低かったことがこの原因として挙げられる。したがって本研究の目的であっ た「高効率化」については、今後の課題として残っている。今後、大型レーザーによる実験を再度 行い、ジュール級のテラヘルツ発生を目指したい。

4. 自己評価

今後の展開で述べた通り、一番の目的であったスケーラビリティの実証については、テラヘル フォトニクスやプラズマ物理の分野にとって重要な知見が得られたと評価できる。実験構想から 実験準備、実験実施に至るまで長い年月と多大な労力を要する大型装置利用実験において、わ ずか一回の実験で成果を得られたことは、多数の研究者・技術者のご協力により綿密な計画と 準備を円滑に進んだことで成し得えた結果である。一方で、本研究の主な目的の一つであった 高効率化について、十分な成果が得られていない。数値シミュレーションなどによる現象の解析 の進捗が不十分で、現象の理解が進まなかったことが要因の一つである。理論やシミュレーショ ンを専門とする研究者との連携が不足していたと考えている。

本研究はまだまだ途中段階であり、現象を理解し制御するに至るには引き続き基礎研究が必



要である。今後、テラヘルツ波の発生効率を一桁程度向上させる余地があると推測している。高 効率化が実現できれば、テラヘルツフォトニクス及びその関連分野への波及が期待される。

5. 主な研究成果リスト

(1)論文(原著論文)発表

- S. Inoue, K. Maeda, S. Tokita, K. Mori, K. Teramoto, M. Hashida, and S. Sakabe, "Single plasma mirror providing 10⁴ contrast enhancement and 70% reflectivity for intense femtosecond lasers," Applied Optics, Vol. 55, Iss. 21, 6435–6435 (2016).
- K. Teramoto, S. Inoue, S. Tokita, R. Yasuhara, Y. Nakamiya, T. Nagashima, K. Mori, M. Hashida, and S. Sakabe, "Induction of subterahertz surface waves on a metal wire by intense laser interaction with a foil", Physical Review E, Vol. 97, Iss. 2, 023204 1–4 (2018).
- K. Teramoto, S. Tokita, T. Terao, S. Inoue, R. Yasuhara, Y. Nakamiya, T. Nagashima, S. Kojima, J. Kawanaka, K. Mori, M. Hashida, and S. Sakabe, "Half-cycle terahertz surface waves with MV/cm field strengths generated on metal wires," Applied Physics Letters, Vol. 113, Iss. 5, 051101 1-4 (2018).

(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)

主要な学会発表

- S. Tokita, S. Inoue, R. Yasuhara, K. Teramoto, T. Nagashima, M. Hashida, and S. Sakabe, "Strong sub-terahertz surface waves generated by relativistic laser pulses", SPIE Photonics West 2016 (サンフランシスコ、2016 年 2 月 16 日~18 日、招待講演)
- S. Tokita, K. Teramoto, S. Inoue, R. Yasuhara, T. Nagashima, M. Hashida, J. Kawanaka, N. Miyanaga, and S. Sakabe, "Strong sub-terahertz surface waves generated on metal wires by relativistic-intensity laser pulses", 41st International Conference on Infrared, Millimeter and Terahertz Waves (コペンハーゲン、2016 年 9 月 25 日~30 日、招待講演)
- 3. K. Teramoto, S. Inoue, S. Tokita, R. Yasuhara, T. Nagashima, Y. Nakamiya, K. Mori, M. Hashida, and S. Sakabe, "Generation of sub-THz surface wave on a metal wire by intense laser interaction with a foil target", Conference on Lasers and Electro-Optics 2017 (サン ノゼ、5 月 14 日~19 日)
- 4. S. Tokita, K. Teramoto, T. Terao, S. Inoue, R. Yasuhara, T. Nagashima, J. Kawanaka, N. Miyanaga, M. Hashida, and S. Sakabe, "Observation of Faraday rotation induced in TGG by strong THz surface waves propagating along a wire", CLEO/Europe-EQEC 2017 (ミュン へン、2017 年 6 月 25 日~29 日)
- S. Tokita, K. Teramoto, T. Terao, S. Inoue, R. Yasuhara, T. Nagashima, M. Hashida, J. Kawanaka, N. Miyanaga, and S. Sakabe, "Generation of strong terahertz surface waves on metal wires by relativistic-intensity laser pulses", International Symposium Topical


Problems of Nonlinear Wave Physics 2017 (モスクワーサンクトペテルブルク、2017 年 7 月 22 日~28 日、招待講演)

解説論文

1. 時田茂樹, "テラヘルツ帯のパワーフォトニクスへ向けた超高強度テラヘルツ光源", フォト ニクスニュース, 第4巻, 第2号, 2018年, pp. 47-51.



研究報告書

「大質量機械振動子を用いた巨視的量子力学分野の開拓」

研究タイプ:通常型 研究期間: 2015 年 12 月~2019 年 3 月 研究者: 松本 伸之

1. 研究のねらい

基底状態まで冷却された大質量機械振動子を開発し、重力・量子論に新たな知見をもたらす ことが可能となる実験分野を創成することが究極的な狙いである。これまで、様々な分野で量子 実験の巨視化・重力実験の小型化は進んできている。前者は Cavity Optomechanics 分野にお ける ng スケール振動子の基底状態実現が一つのベンチマークであり、後者のベンチマークは度 量衡分野におけるねじれ振り子を用いた重さ90gのソースマスの重力の測定(重力定数 G の測 定)である。これらの振動子の質量スケールは10¹⁰も隔たっており、重力・量子実験はこれまでの 間お互いに影響を及ぼすことがなかった。本研究では、中間的な mg スケールの振動子を用いて 量子・重力実験を同時に実現可能とする新たな装置開発を目指している。これにより、重力相互 作用による量子状態の制御(例えば、機械振動子間の量子エンタングルメント状態の生成)とい う究極の実験が実現する可能性もあり、量子重力の実験的検証に繋がる可能性がある。

mg 程度の振動子を極限まで冷却するフィードバック技術の開発により、かつてない高性能重 カセンサーが実現すると期待されている。従来の重力センサーはねじれ振り子から原子干渉計 といった様々な系で実現していたが、これらの測定対象は全て重たい(90 g 以上の物体~地球 など)ソースマスに限られていた。大きい物体の重心位置等を精密に測定することは困難なため、 これまでの重力定数測定には大きな系統誤差が伴ってきた。全ての物理定数の中で重力定数 は(光速度は定義値となったため除くと)最も早くから測定されているにも関わらずその測定精度 は最も低く、さらに測定結果の平均値が誤差の範囲内で一致していない。等価原理によりソース マスの質量は大きいほど測定感度が良いが、重力定数を精度よく測定するためには系統誤差を 低減する必要がある。そのためには、精密に作製された(重力測定の観点からは)小さな機械振 動子間の重力相互作用を測ればよい。小さな機械振動子間の重力を測定するためには、ブラウ ン運動の影響を抑えた高 Q 振動子を開発する必要があるが、これは振動子の基底状態実現と 同様の要求であるため、両者の目的は異なるがアプローチとしては同一なものとなる。

2. 研究成果

(1)概要

大質量振動子の基底状態実現のためには、振動子の量子的な揺らぎであるゼロ点振動を 読み取れる変位測定装置を開発しなければならない。振動子のゼロ点振幅は振動子の質量 が大きいほど小さくなるため、重たい振動子の基底状態実現のためにはより高性能な変位測 定系を構築する必要がある。ゼロ点振動を読み取るために必要な測定時間を振動子の熱的 デコヒーレンス時間(熱浴との相互作用により振動フォノンが一個励起する時間。揺動散逸定 理から機械散逸の大きさに反比例する。)より短く、かつ振動子の共振周波数をデコヒーレン ス率より高くできれば、基底状態を振動子の複数周期維持できる。



このような実験系を最も単純に構築するため、振動子としては懸架鏡を用い、変位測定系 としては懸架鏡を一端とした光共振器を開発した。この場合、振り子の Q 値を光トラップで向 上することで熱デコヒーレンスの影響を抑えることが可能である。本研究によって、機械的 Q 値に関しては世界最高レベルの 10⁸ を実現し、後者に関しては雑音の低減により世界最高レ ベルの測定感度を達成した [1]。10⁸ の高 Q 振動子は、直径 250 μ m の純シリカ線を加熱・ 延伸することで作製した細線(直径 1 μ m・長さ 1 cm)で懸架した鏡(振り子振動モードの Q 値 は 10⁵)を離調した光共振器で光学トラップすることで実現した。また、変位測定系の地面振 動・光源雑音・音響・埃等から生じる雑音に関しては、高真空(10⁻⁵ Pa)環境下にある5 段防振 装置上に光源安定化系・変位測定系を構築することで除去に成功した。より原理的な雑音で ある量子雑音や鏡熱雑音に関しては、変位測定系として三角光共振器を利用した自発的に 安定なハイパワー光共振器によって散射雑音を低減し、結晶コーティングの利用によって鏡 熱雑音の対策をした。現在の測定精度は、重力センサーの性能として比較すると、従来よりも 3 桁程度小さな mg 程度のソースマスが生成する重力を検出可能な性能である。振動子の冷 却の観点からは、mg 程度の振動子を μ K まで(基底状態は 50 nK 程度)冷却可能である。

更なる改良に向けた取り組みとして、光源の周波数雑音を低減するために周回長が短くか つ安定な光共振器の開発に取り組んでいるほか、振り子モードの Q 値を現状の 10⁵から 10⁶ に向上するための改造に着手している。これらの改良により mg スケールの機械振動子の基 底状態が実現できる段階まで、研究を進展させることに成功した。

(2)詳細

研究テーマA、B:熱デコヒーレンスの実効的低減の実証・直接低減

機械振動子を用いた量子実験を実現するためには、熱デコヒーレンスの影響を十分に低減 しなければならない。熱デコヒーレンス率とは振動フォノンが一つ励起されるまでの時間の逆 数であり、機械散逸の大きさで決まる。これよりも振動子の共振周波数を高く、かつ変位測定 系の振動子ゼロ点振動の読み取り時間をこの逆数よりも短くしなければならない。

振り子振動モードは散逸のない重カポテンシャルと散逸のある弱い弾性ポテンシャルの並 列ばねのモデル(Zener モデル。擬弾性を示す。)で記述されるため、機械散逸は周波数の 1 次に反比例し、さらに機械散逸の大きさは(懸架線の機械散逸)×(弾性ポテンシャルの大き さ)/(重カポテンシャルの大きさ)で決まる。つまり、重カにより散逸が低減される(散逸希薄 化)ため、熱デコヒーレンスは低減される。本研究では純シリカの細線を開発し、振り子振動モ ードの機械的 Q 値を 100 倍向上することに成功した。

本研究で使用するレーザーの発振周波数は約 300 THz なため、ほとんど全てのフォトンは 室温においてさえ基底状態にある。よって、レーザー光で実現する光学ポテンシャルは散逸 を伴ったとしても、トラップされた機械振動子はブラウン運動を励起されない。これは、冷却し た抵抗を接続した静電センサーの振動モードが実効的に冷却される cold damping と呼ばれる 現象と同様の現象である。実効的に無散逸とみなすことのできる光学ポテンシャルで振り子 振動をトラップすると、Zener モデルに無散逸ばねを並列につなぐことになるため、共振周波 数の 1 次に反比例して振動モードの散逸を低減可能であり、機械的な Q 値(共振周波数/散 逸)は共振の 2 次に比例して高くなる。実験的には、空気抵抗によって機械散逸が周波数に



依存しないことが多く(viscous damping)、機械的 Q 値は 1 次で高くなる。この場合、機械散逸 は低減しないがコヒーレンスは実効的に改善される。本研究では、viscous 領域における実効 的 Q の向上を実証した [2]。さらに、真空度を 10 μ Pa まで向上することで空気抵抗の影響を 排除し、Zener model の成り立つ領域で Q 値を 1000 倍向上することに成功した [1]。懸架線 長を(高次モード周波数・重力希薄化の観点から)最適化し、光ばねを3倍程度向上すれば基 底状態を複数周期維持できる段階まで研究は進展した。

研究テーマ C・D: 光共振器長の変動測定における雑音低減と基底状態実現・長時間維持

mgスケールの機械振動子の零点振動振幅(~10⁻¹⁷ m)を40 Hzのレートで測定可能な変位 測定系を実現するために、下記の項目を実施した。

(i)真空対応防振装置の開発

残留ガスによる懸架鏡の機械散逸の増大を防ぐために、防振装 置を設置した上で真空度 10⁻⁵ Pa を実現しなければならない。図 3 は開発を終えた真空対応防振装置の概要図と写真である。2 段防

振スタック、一段コイルスプリング、2 段振り子 から成る 5 段防振装置の最終段(main platform)上に重力センサー・光源の安定化シ ステムを全て設置している。各種信号線の取 り付けによる防振の悪化・防振装置の共振に よる変位測定系の感度悪化が開発当初は観 測されたが、信号線の細線化(直径 50~100 μ m)・ダンピング機構の微調整により現在は 対策済みである。 図





(ii) 光源の周波数安定化システム・振動子の光学トラップ・フィードバック制御系

周波数安定化用参照光共振器、光学トラップ用光共振器の鏡には結晶コーティングという 低ブラウン運動の精密変位測定用鏡を導入している(図 5 の図中の黒色コーティング)。これ らは防振装置上に設置している。周波数安定化により、周波数安定度約 100 mHz/sqrt(Hz) @100 Hz を実現している。







図 5 左から周波数安定化 用参照光共振器・懸架鏡の光学ト ラップ共振器・安定化システムや冷却システムの低雑音アナログフィードバック制御システム



(iii)他の雑音源の発見と対策

高精度変位測定系の雑音源を事前に全て予測・対策することは不可能なため、実験者自 身が各実験装置に特有の雑音源を発見し、対策することで性能を向上しなければならない。 本研究では、主に下記の雑音源の同定と対策に成功し、懸架鏡のブラウン運動・光源の雑音 のみで実験結果を説明可能な段階まで達した。

- (a) 散乱光の除去:光検出器を全て入射光に対してブリュースター角で設置し、微小な反射 光は全て ND フィルターで除去した。
- (b) pitching モードと重心振動モードのミキシング:懸架鏡においてビームミスセンタリングがある場合、鏡の重心振動とピッチ方向の回転振動は共に光共振器長変動をもたらす。また、一般に重心振動の共振周波数はピッチ共振よりも低く、ピッチモードは重心モードより機械的Q値が低い。よって光トラップによって重心振動をピッチよりも高い周波数にすれば両モードは混ざり合い、トラップによるQの向上はファクター程度低減する。この影響を、ミスセンタリングを低減することで限界近く低減することに成功した。
- (c) ミラーホルダーの共振振動:光学トラップ・冷却用の光共振器の一端に使用していたアク チュエータ付のミラーホルダーの共振モードが雑音源となっていた。ホルダーを一体型の 金属ホルダーに変更することで雑音の除去に成功した。
- (d) 信号線による防振性能の悪化:防振最終段に取り付けたアライメント用ケーブル及び各 種信号線を直径 250µm の銅線から直径 50~100µm に変更した。測定器周りの電源・ 機械系統を変化させ、防振最終段に設置したマイケルソン干渉計の信号に変化が生じる かどうかを検証することで、これらのケーブルが雑音を導入していることが判明した。

図2に、懸架鏡の変位パワ ースペクトルを示す。主に上 記の(a), (b)により、測定精度 を最大で 1000 倍程度向上で きた。精度の向上に伴い謎の ピーク構造が現れている。

図 7 が、(c), (d)の対策の結 果と図 6 の結果を比較したも のである。青線が(c), (d)の対策 の結果であり、300 Hz の共振 は光学トラップされた懸架鏡 の共振である。赤線は図 6 の 共振が光学トラップされた懸 架鏡の共振である。青線では 数 100~数 kHz の全てのピー ク構造が除去されていること が分かる。青線は懸架鏡のブ ラウン運動・光源の雑音で説明できる [1]。



図 6 精度向上のための装置改造の結果



図7 謎の機械共振の除去に成功

PRESTO

3. 今後の展開

今後の研究の主な方向性としては下記の4つが考えられる。(1)量子非破壊測定の実証による重力波検出器の感度向上への貢献、(2)量子コヒーレント状態を利用したレゲット・ガーク不等 式の検証による量子論の検証、(3)重力定数 G の高精度測定、(4)量子・重力実験の統合によ る量子重力の検証。より詳細には下記のとおりである。

- (1)本研究で開発を進めている振動子の精密変位測定系は重力波検出器と同様な技術を 用いているため、この装置を用いて世界で初となる標準量子限界感度の実現、及びそ の打破を実証できれば将来の重力波検出器の改良のために重要な知見が得られる。 また、光ばねを応用した重力波検出器の感度向上に向けた種々の提案を検証するた めのプラットフォームとしても活用可能である。
- (2)レゲット・ガーク不等式の検証により量子論の大きな謎である実在性に関する知見が得られる。このような検証実験は様々な装置で実現しているが、巨視的な物体を用いた検証は実現していない。その実現のためには、振動子の量子コヒーレント状態を生成する必要があるが、そのためにはまず基底状態を実現する必要がある。本研究の進展により実現可能であると考えられる。
- (3)従来の重力測定にはねじれ振り子や原子干渉計などのプローブが利用されてきた。プローブの改良は進んできた反面、その感度向上のためにソースマスは常に重たい物体(>90g)が利用されてきた。そのため、ソースマスのサイズに起因する種々の系統誤差が重力測定に悪影響を及ぼしていると考えられる。本研究で開発した冷却機械振動子を利用することで、小型機械振動子と冷却振動子の間の重力相互作用が観測できればこの限界を打破できる。重力定数の恒常性を高精度に検証可能な新たなセンサーを開発できれば、度量衡分野に革新をもたらすこととなる。
- (4)基底状態に冷えた振動子と光子を結合させた系を二つ用意し、それぞれの振動子の間に働く重力相互作用が支配的になれば振動子と光子の量子重ね合わせ状態が重力相互作用で変調され、さらに振動子間が重力でエンタングルする様子が観測可能であると考えられる。このように、重力実験と量子実験を統合することが、本研究の延長線上にある究極の目標である。その実現のためには、基底状態の実現・重力相互作用の観測は必要条件であり、これらに加えて機械光学結合定数の実効的な増幅機構の実現・振動子の光学的な量子状態制御技術を高度に実現しなければならないと考えられる。

これらの展開以外にも、量子・非平衡領域における熱力学の検証や種々の重力デコヒーレンス モデルの検証など、幅広い展開が期待できる。

4. 自己評価

①研究目的の達成状況

巨視的振動子の基底状態実現に向けた取り組みは世界中で進んでおり、本研究と同様に アクティブフィードバックを用いた振動子の量子状態推定・制御は大きな関心を集めている。 従来のパッシブなレーザー冷却ではラマン散乱を光共振器で選択的に増強することで冷却 を実現し、同様にラマン散乱を精密に制御することで量子状態制御を実現してきた。他方、ア



クティブフィードバックの場合、将来的にはカルマンフィルタを用いた非ユニタリーな量子状態 制御につながることが期待されており、従来の手法とは全く異なる状態制御に繋がると期待 される。しかし、あらゆる振動子のスケール(fg~kg 程度)や種類(MEMS 振動子や光学浮上 球、振り子など)においてアクティブフィードバックによる冷却は困難であり、2018 年時点では 未だ基底状態は実現していない。このような世界的な状況の中、本研究は他の研究よりも比 較的重たいスケールの振動子を扱う点で挑戦的である一方、振動子の機械Q値 10[®]という世 界最高レベルのQ値を達成した。さらに、測定が困難な高いQ値の振動子のブラウン運動の 変位スペクトルを測定可能な高精度変位測定系の実現も成功しており、着実に研究を進めら れている。

②研究の進め方(研究実施体制及び研究費執行状況)

本研究は主に研究代表者自身が進めている。具体的には、真空システムの開発・防振系 の構築・光学系の構築・光源の安定化システムの開発・フィードバック冷却システムの開発・ データ取得及び解析を研究者が担当した。これらのうち、防振系の構築・光学系の構築の一 部を研究補助者・学生と共に進めた。懸架線の開発は、Mark Sadgrove が構築したファイバ 一延伸装置を利用して博士課程在籍中の菅原大和が主体的に進め、その一部分を研究代 表者が実施した。

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)、領域独自の 評価項目

本研究で目指している量子と重力の実験的統合は 21 世紀の物理学が目指すべき課題の 一つであり、その実現は重力の量子的な性質の解明につながる可能性もある。その実現に は数十年の研究の積み重ねが必要なことは明白であるが、高性能な機械振動子とその変位 測定系の高精度化、及び振動子の量子状態制御技術の開発が問題解決のために重要であ ることは明白である。

本研究で開発した技術のさらなる発展により、これまでの限界であった質量90gよりも小さ な物体の生成する重力を精密に観測することが可能となれば、重力定数測定のソースマス の大きさに依存する系統誤差を低減可能な新たな高性能重力センサーを実現できる。これ までの度量衡分野の発展は概ね著しいものであったが、重力定数だけは200年以上もの間 測定されているにも関わらず測定精度が100倍程度しか向上していないという歴史的な背景 がある。測定精度のみならず、重力定数の測定結果の平均値が誤差の範囲内で一致してい ない実験結果が多いことも大きな問題である。本研究の進展によりこの限界を打破し、重力 定数の測定精度を数十倍程度の向上した上で、さらにその恒常性を示すことができる可能 性がある。

最後に、本研究は重力波検出器の変位測定技術を応用した研究であるため、ここで得ら れた成果の進展により世界に先駆けて標準量子限界感度の実現及びその打破(量子非破 壊測定)を実現することで、次世代重力波検出器にその技術をフィードバックすることが可能 となる。世界に先駆けて標準量子限界感度を実現するためには、やはり高 Q 振動子の開発 が不可欠であるが、本研究の成果により既に世界最高レベルの Q 値を実現している。将来 的には本研究の成果をさらに発展させることでQ値 10¹⁰を超える振動子を実現できる見込み



である。

以上のように、本研究の成果から、量子実験と重力実験の統合・重力定数の精密測定・重 力波検出器の性能向上等の波及効果が期待できる。つまり、量子論・重力理論・度量衡・重 力波天文学といった現代科学の根本から最先端まで幅広い貢献が期待できる。

④異分野との交流他による新たな研究ネットワークの構築

本研究は日本の重力波分野に所属していた研究代表者が始めたが、現在では欧米の Cavity Optomechanics 分野の研究者との交流が深まりつつある。UCL の Sougato Bose とは 量子論の検証実験に関する議論をしており、また Wiena の Markus Aspelmeyer とは振動子の 状態推定の解析に関して議論をしている。Markus Aspelmeyer のグループで重カセンサーを 現在開発しているポスドクの Tobias Westphal はもともとマックスプランク研究所で重力波検 出器 Virgo のための技術開発を行っていたが、今後は日本の重力波グループと海外の Optomechanics 分野でも交流が深まれば新たな展開が生じるかもしれない。Macquarie 大学 の Jason Twamley は我々の機械振動子を複数個用いた新たな展開として量子ソリトンの生 成に着目しており、その実現可能性に関して今後も検討を続ける。また、若手研究者との交 流に関しては、NIST の理論物理学者である Daniel Carney や Yale 大学で重力逆二乗則の検 証を開始した David Moore との交流が深まりつつある。Daniel はもともと高エネルギー物理の 領域で研究をしていたが、現在は低エネルギー領域の実験が新たな研究分野の創成に繋が らないかどうか模索している。David は光学浮上した微小球を用いて重力法則をum 領域で検 証する計画を立てており、本研究とは相補的な実験課題に取り組んでいる。光学浮上実験と は技術的にも共有可能な点が多く、今後の研究協力も期待できる。また、国内の研究者に関 しては、慶應義塾大学で量子フィードバック理論の研究をしている山本直樹とともに、カルマ ンフィルタを用いた機械振動子の最適状態推定に関する研究を進めている。東京大学の道 村唯太とは、サブミリグラム鏡を光学的に浮上させる新たな実験を進めている。振動子のフィ ードバック冷却限界に関しては北海道大学の伊藤創祐と議論を進めた。東北大学の枝松圭 一・小野崇人とは単一結晶から成るモノリシック懸架鏡の作製に関する研究を進めており、 同じく東北大学の早瀬元とはシリカファイバーと鏡の接着を改良するための手法を共同で開 発している。

⑤新たな視点や発想の創出、もしくは創出への貢献)に基づいて、研究者自身の評価を簡 潔にまとめてください。

装置開発で最も大切なことは「シンプルさ」であるという研究代表者の信念に基づき、最も単純な装置の一つである振り子の高性能化(機械Qの向上と高次モードの除去、及び振り子変位の測定系の高性能化)に関して一定の成果を残すことが出来た。これは、現在の世界の 潮流であるフォノニック結晶の開発等とは全く異なる最も単純なアプローチではあるが、その 性能は世界最高レベルまで向上することに成功した。シンプルな測定系の性能向上は、既に 説明した通り重力定数の精度向上に向けた取り組みにおいて系統誤差の低減につながるこ とが期待できる。



5. 主な研究成果リスト

(1) 論文(原著論文) 発表

 Nobuyuki Matsumoto, Masakazu Sugawara, Seiya Suzuki, Naofumi Abe, Kentaro Komori, Yuta Michimura, Yoichi Aso, Seth B Cataño-Lopez, Keiichi Edamatsu, arXiv: 1809.05081, 2018

2. Nobuyuki Matsumoto, Kentaro Komori, Sosuke Ito, Yuta Michimura, Yoichi Aso, Direct measurement of optical-trap-induced decoherence, Physical Review A, 2016, 94, 033822

(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) Invited talk: Quantum Engineering of Levitated Systems, Spain, 2018, Sep. 16 - Sep. 22



研究報告書

「新規量子源としての相対論的磁気リコネクション」

研究タイプ:通常型 研究期間: 2015 年 12 月~2019 年 3 月 研究者: 余語 覚文

1. 研究のねらい

プラズマ中において、互いに反対方向の磁場が接触して消失すると、磁力線の繋ぎ変え=リ コネクションが起こる。磁気リコネクションの結果、消失した磁場のエネルギーがプラズマの加熱 や粒子の加速につながるので、間接的ではあるが「磁場が荷電粒子を加速する」と言え、新しい 粒子加速機構となり得る。

本研究では、この磁気リコネクション現象を、高強度レーザー装置を用いて地上で再現するこ とで理解を進め、得られた知見から、新しいレーザー粒子加速機構を構築することを目指す。

実験手法としては、相対論的な集光強度(>10¹⁸ Wcm⁻²)のレーザーが誘起する磁場同士を接触させてリコネクションを起こす。このとき、集光強度 10¹⁸–10¹⁹ Wcm⁻² のレーザーとプラズマとの相互作用により、1-10 キロテスラ(kT)という非常に強い磁場を誘起してリコネクションを発生させることで、高エネルギーのイオンが加速できることを実証する。

将来的には、磁気駆動型超新星爆発やマグネターなど、高強度磁場が支配する宇宙現象に おける宇宙線の加速機構の解明を目指すとともに、最適化を進めることで、新しいレーザー粒子 加速機構として提案することを目指す。

2. 研究成果

(1)概要

2本の相対論的集光強度のレーザーを僅かにずらして集光し、それぞれのレーザーが誘起 する磁場同士を接触させてリコネクションを起こす手法で実験を行った。

その結果、レーザー進行方向に異方性を持つ高エネルギーイオン(陽子、12MeV)の成分 を測定した。この成分は、従来のレーザーイオン加速機構(TNSA 機構)、および従来の磁気リ コネクションによるプラズマ加速機構(Sweet-Parker 機構など)では説明されないものである。

そこで本研究では、極めて激しい磁気リコネクションが生じることで、プラズマ中の磁場による粒子の運動がドリフト運動として近似できない領域=non-adiabatic 領域が発生して、レーザ 一進行方向に誘導電場が発生することでイオンが加速されるという新しい機構を提案する。 現在、3 次元理論シミュレーションにより、この機構の検証を進めている。

(2)詳細

磁気リコネクションによるプラズマ加熱機構としてよく知られる Sweet-Parker モデル[Parker, Cosmical Magnetic Fields: Their Origin and their Activity, Oxford University Press (1979)]で は、図1の上下(y方向)で接近したプラズマの磁場同士が消失して、横方向(x方向)にプラズ マ圧力の勾配が発生し、これにより荷電粒子が加速される。しかしながら、近年の理論研究 [Speiser, J. Geophys. Res. 70 (1965) 4219, Zenitani and Hoshino, Astrophys. J. Lett. 562



(2001) 63, Bulanov, PPCF 59 (2017) 014029] では、現象 が極めて激しくなると、粒子の動きは3次元的になること が提唱されている。図1の磁気消失領域の厚さ(δ)の 方向(紙面奥向き)には電流シートと呼ばれる領域が発 生し、生じる誘導電場(E)は

 $c\nabla \times B = 4\pi J + \partial E / \partial t [cgs-gauss]$ (1) と与えられる。このとき、右辺第1項の対流電流(J)が無 視できるような早い過程が発生したとすると、左辺の磁 場が右辺第2項の変位電流($\partial E / \partial t$)に効率的に変換さ れることになる。その時の電子の動きを図2に示す。電



図1:Sweet-Parker モデルにおけ る電流シート。

子は磁力線の回りをドリフト運動しながら(adiabatic な近似の成り立つ状態で)押されていく が、磁気消失点近傍ではドリフト運動から逸脱する。すなわち non-adiabatic と言える条件下 であり、z方向への加速を受ける。しかしながら、この non-adiabatic 領域近傍で加速現象の解 析解を得ることは困難を伴う[Berezinskii et al., Astrophysics of Cosmic Rays, North Holland/Elsevier (1990)]。また、non-adiabatic 領域を直接測定した例はまだ無い。

そこで、本研究では、「この特殊な 現象の情報を引き出せるのは、異方 性をもって加速されてくるイオンのみ ではないだろうか?」と考え、これを 実証するための実験を実施した。

実験の概要を図3に示す。集光強 度~1×10¹⁹ Wcm⁻²、パルス幅1.5 ps のレーザー2本を、上下に50µm離 して集光している。2本のレーザー共 に上から見て42°の角度を付けて 入射しているが、従来から知られて いるイオン加速機構(TNSA)

[Macchi et al., Rev. Mod. Phys. 85 (2013) 751]では、レーザー方向にかかわらず薄 膜の裏面垂直方向にイオンが加速され る。図3には、エネルギー12 MeV の陽子と 考えられるイオンの空間分布を示すが、中 央にみられる成分は TNSA 機構によるも のと説明できる。しかしながら、その右側 (レーザー進行方向寄り)に測定された明 らかに異なる成分は説明できない。(この 成分は、レーザーを1か所に集光した場合 には測定されないことを確認した。)

non-adiabatic 領域の発生に伴う誘導電



図2:Non-adibatic 領域における荷電粒子のドリフト運動 からの逸脱。図は[Bulanov, PPCF 59 (2017) 014029] より、ただし青字は余語が追記。



図 3:イオン(陽子 12 MeV)の空間分布。



場は、レーザー進行方向に発生することが予想 [Gu et al., PRE 93 (2016) 013203, PoP 22 (2015) 103113] されており、イオンはレーザー進行方向に加速を受ける。したがって、イオン の異方成分は磁気リコネクションによって発生すると説明できる。ただし、non-adiabatic 領域 の誘導電場のみで12 MeV の加速が生じたのか、TNSA などほかの加速機構と相補的に加速 が生じたのか、現状では定かではない。

上記の仮説を検証するために、共同研究者(欧州機構、ELI-BL・理論グループ)の協力のも と、3次元シミュレーション(Particle-in-Cell: PIC simulation)を実施しており、理論シミュレーショ ンの成果を先行して論文発表する計画である。

3. 今後の展開

高強度レーザーを用いた実験的研究から磁気リコネクションに起因する誘導電場で MeV エネ ルギーの陽子が加速されたことを示唆する結果が得られた。また、理論シミュレーション研究か ら、ターゲット密度の制御がカギを握ることが明らかになった。今後は、より広範囲でプラズマ電 子密度に対するパラメータサーチを実施することで、磁気リコネクションによる高エネルギーイオ ン加速機構の確立と最適化を実施する。

4. 自己評価

①研究目的の達成状況

高強度レーザーLFEX による実験において、図3に示したように、磁気リコネクションによる高エ ネルギーイオン加速を示唆する結果が得られたことは、非常に大きな意義を持つと考える。その 一方で、得られた実験結果に対する理論的解釈を、シミュレーションを用いて実施中であるが、 現時点では完了しておらず、原著論文での発表は研究期間終了後となる見込みである。 ②研究の進め方(研究実施体制及び研究費執行状況)

実験において基盤となるイオンエネルギー分析器[論文 2]を含む計測システムを構築・整備す ることができた。また、これらのシステムを用いて、準備研究として、これまで未解明の点の多か った ps の相対論レーザーによるプラズマ加熱現象において、レーザー照射時間の経過とともに 電子温度が非線形な過程で上昇する効果(時間幅効果[論文 1,3,4])を発見し、プレス発表を実施 した。また、PIC シミュレーションをグループ内でも実施するために、クラスター計算機システムを 整備した。

また、阪大内の研究者に加えて、欧州機構、ELI-BL、およびロシア科学アカデミー高温研究所 との共同研究を開始することで、理論研究者との協力体制を構築できた。

③研究成果の科学技術及び社会・経済への波及効果

近年、国際的に、ニュークリアフォトニクス(Nuclear Photonics)という新しい学術分野が出現し つつある。これはプラズマ科学、レーザー科学、加速器科学、核物理学、宇宙物理学、素粒子物 理学といった複数の分野を横断する新しい学問領域である。本さきがけ研究は、プラズマ・レー ザー・宇宙物理を融合した成果を創出しており、ニュークリアフォトニクスにおける先駆的な成果 となったと考える。また、欧州機構の主導する大型レーザー施設群(ELI シリーズ)が本格的稼働 を迎える前に、先鞭をつける実験成果が得られたことも意義が大きい。



5. 主な研究成果リスト

(1) 論文(原著論文) 発表

- 1. A. Yogo, K. Mima, N. Iwata, *et al.*, Boosting laser-ion acceleration with multi-picosecond pulses. Sci. Rep. 7, 42451 (2017).
- 2. S. Tosaki, A. Yogo, K. Koga *et al.*, Evaluation of laser-driven ion energies for fusion fast-ignition research. Prog. Theor. Exp. Phys. 2017, 103J01 (2017).
- 3. N. Iwata, K. Mima, Y. Sentoku, A. Yogo *et al.*, Fast ion acceleration in a foil plasma heated by a multi-picosecond high intensity laser. Phys. Plasmas 24, 073111 (2017).
- 4. A. Yogo, S. V Bulanov, M. Mori et al., Ion acceleration via 'nonlinear vacuum heating' by the laser pulse obliquely incident on a thin foil target. Plasma Phys. Control. Fusion 58, 25003 (2016).

(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)

学会発表

- Golovin D. O., Yogo A., Pikuz et al., Diagnosing plasma temperature and ionization stage with high resolution x-ray spectroscopy in ion acceleration processes driven by picoseconds relativistic laser pulses, 日本物理学会第73 回年次大会 2018/3/24、東京 理科大学
- D. Golovin, A. Yogo, T. Pikuz et al., Investigation plasma parameters of Cu wire/Al foil combined target heated by high intensity LFEX laser pulse, HEDS-OPIC2017, 23-26 Apr2018, Yokohama, Japan
- 3. D. Golovin, A. Yogo, T. Pikuz et al., Development of laser driven kilo-Tesla magnetic field generator in micron scale, HEDLA2018, 30 May-1 June 2018, Kurashiki, Japan
- 4. D. Golovin, S. Bulanov A. Yogo et al., Observation of the accelerated ions during magnetic reconnection experiment on the LFEX laser facility, 2018/9/10、同志社大学
- 5. dual ps high-intensity laser pulse incidence on a foam target
- D. Golovin, A. Yogo et al., Indications on the ion acceleration with a magnetic reconnection induced by dual ps high-intensity laser pulse incidence on a foam target, AAPPS-DPP, 12-17, Kanazawa, Japan

<u>受賞</u>

 「レーザープラズマ加熱における時間幅効果の発見と粒子加速の効率化の研究」余語 覚文、大阪大学賞(若手教員部門)、2017 年 11 月 21 日

<u>プレスリリース</u>

- 1. 2017 年 2 月 15 日 日経産業 朝刊 8 面「阪大 レーザーで粒子線発生、強度 100 分の 1 で実現 がん治療装置、小型化にらむ」
- 2. 2017 年 2 月 14 日 NHK ニュース「粒子線を効率よく生み出す新技術」



- 3. 2017 年 3 月 2 日 朝日 朝刊 20 面「レーザー光で粒子加速 効率化」
- 4. 2017 年 2 月 13 日 共同通信「レーザー粒子加速を効率化 大阪大など がん治療に期 待」
- 5. 2017 年 2 月 20 日 日刊工業 朝刊 16 面「レーザーで粒子加速 阪大、新手法を発見 粒 子線がん治療に応用」



さきがけ「光の極限制御・積極利用と新分野開拓」研究領域 研究総括:植田 憲一(電気通信大学・名誉教授) がん細胞のみを攻撃する光免疫治療のメカニズムを解明



义 光免疫治療による細胞傷害メカニズム

光免疫治療では、光によって薬剤の物性が水溶性から疎水性に変化します。私たちの体は水が多い環境であり、この疎水性の 化合物は水中で大変凝集しやすい構造を持っています。がん細胞膜の表面で凝集体が形成されることで細胞膜に傷害がおこり、 細胞死へとつながります。がん細胞膜上での特異的な光化学反応によるものであり、副作用がありません。すなわち、光によりがん 細胞に結合した薬剤だけを毒に変えることができる、新しい細胞殺傷方法であると言えます。

従来の毒を以て毒を制す考えに基づく抗がん剤治 療では、正常細胞を殺すことによる副作用が問題とな ります。一方、光免疫療法は、がん細胞以外に毒性を 発揮しない副作用の小さい治療法として注目されて います。現在,臨床試験が行われており良好な結果 が報告されています。

小川

本研究では、光免疫療法の細胞殺傷メカニズム解 明に取り組みました。光免疫療法では、光感受性色 素を抗体に結合させた薬剤を用います。我々は、が ん細胞膜上で光により色素の化学構造が変化し、凝 集体を形成することで、細胞が破壊されることを見出 しました。

つまり、光のスイッチにより、がん細胞のみで薬剤を 毒に変えることができるわけです。また、この細胞死に よりがん免疫が活性化されることも判っています。

この結果は、光免疫療法をさらに発展させ今後のが ん治療を大きく変えるだけでなく、光によって生体内 で化合物の構造や性質を変える技術は、毒を無毒化 するなどの技術にも応用可能であり、多方面でのライ

フサイエンスの発展が期待されます。

>>参考情報

▶ 論文

- 1. Sato K., et al. ACS Central Science. 2018, 卷, 号, 250-255
- 2. Nakajima K., et al. Cancer Science. 2018, 109, 9, 2889-2896
- 3. Ogawa M., et al. Oncotarget. 2017, 8, 6, 2 10425-10436

▶ 特許出願

- 2件
- 受賞 \geq
 - 1. World Molecular Imaging Congress Travel Award | (2017, 2018)
- ▶ プレスリリース
- 1. 「狙った細胞のみを殺す光リモコンスイッチの開 発にはじめて成功~副作用の少ないがん治療へ の貢献に期待~」(2018年11月) https://www.hokudai.ac.jp/news/181107 pr.pdf

