

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名「ソフトナノマテリアル 3D 分子イメージング法の開発」

2. 研究代表者名及び主たる研究参加者名（研究機関名・職名は研究参加期間終了時点）:

研究代表者 松尾 二郎（京都大学大学院工学研究科 附属量子理工学教育研究センター 准教授）

3. 研究実施概要

本研究は、有機物や生体高分子などのソフトナノマテリアルを、高速重イオンによる電子励起や巨大クラスター衝突励起を用いた 2 次イオン質量分析法 (SIMS) により分子イメージングすることを目的としている。高速重イオンを用いる分子イメージング法は、固体内で核衝突をほとんど起さずに電子的に分子を脱離・イオン化させる原理に基づいており、これまで困難と考えられてきた原子衝突によるソフトなイオン化を実現する画期的な手法である。さらに、有機物を破壊することなくエッチングすることのできるクラスタービームと組み合わせて、有機物や生体高分子などのソフトナノマテリアルの 3D 分子イメージング法を確立し、ナノ・バイオテクノロジー分野に画期的な評価手法を提供する。

分析時間を短縮するため、入射ビームをパルス化することなく飛行時間法 (ToF 法) で 2 次イオンの質量を測定できる新しい 2 次イオン計測システムを構築した。小型質量イメージング装置の設計およびその試作を行い、新開発の 2 次イオン計測システムを用い 2000Pa 程度の低真空でも測定が可能な “Wet-SIMS” 装置を実現し、含水有機材料や揮発性分子の SIMS スペクトルの取得に成功した。さらに、壊れやすく変質しやすい生体組織切片や細胞の分子イメージングに必要な急速冷凍法や薄片化法等の前処理技術や組織内部の露呈を行う加工技術を開発した。これらの技術の組み合わせにより培養細胞 1 個を数ミクロンの空間分解能でイメージングすることに成功し、本手法が生命科学分野に応用可能であることを示した。

等価的に低エネルギーのクラスターイオンビームを用いた有機分子低ダメージエッチング技術を開発し、有機分子の深さ方向分析を実現する “Molecular Depth Profiling” 法を確立した。有機半導体薄膜や生体高分子薄膜などの深さ方向分析を行い、本手法の有用性を明らかにした。クラスターイオンを用いる本手法は、デファクトスタンダードとして、広く利用され始めた。また、分析装置メーカーから、XPS や SIMS に取り付けるクラスターイオンビーム装置が市販された。さらに、数ミクロンまで集束できるクラスターイオン源を開発し、本プロジェクトで開発した新しい 2 次イオン計測システムと組み合わせ走査型クラスターイオン SIMS 装置を開発した。この装置を使い組織切片の質量イメージングを行い、良好なイメージを測定することにも成功した。

4. 事後評価結果

4-1. 研究の達成状況及び得られた研究成果（論文・口頭発表等の外部発表、特許の取得状況等を含む）

生体や有機などのソフト材料の 2 次イオン質量分析法 (SIMS) に基づく 3D 分子イメージングを目的に、新しい概念に基づく分析・計測機器の実用化研究・開発を行った。即ち、①6MeV の Cu^{4+} の高速重イオンは、従来の SIMS には用いられている 25KeV の Bi^{3+} よりも収率が 3 桁高く、しかもバックグラウンドの低い SIMS を達成し、② Cu^{4+} イオンビーム走査によって細胞、組織などの生体高分子を約 50 μm の分解能のイメージングを行い、特性的な m/z のイオンを抽出し物質の分布も測定された。③Ar クラスターイオンビームを用いて有機分子の深さ分布を測定する Molecular Depth Profiling 法を開発した。例えばロイシン薄膜を Ar モノマーイオンのスパッタ前後で組成が大きく変化するが、クラスターでは変化は一切ない。④Ar クラスターや MeV 重イオンを非パルス (連続) モードで照射し、生じた二次イオンを垂直引き出し型 ToF 法に適用した新しいイメージング装置を開発した。特に、MeV 重イオンの場合は、産総研の岡山氏の指導で開発した新規の静電型四重極レンズを搭載したため、解像度が 10 μm と大幅に改善され、測定時間も②で述べた時より 300 秒に劇的に短縮され、しかも 1200Pa の水の飽和水蒸気圧中で分析でき、言わば Wet-SIMS を実現した。その結果、ラットの小脳の切片から MALDI よりはるかに微細に、特性物質の分布が測定された。Wet-SIMS は、揮発性物質でもオクタノールやエチレンカーボネートを例に測定可能な事が示された。

なお、1 μm 以下の空間分解能が実現されたことは確認できていないので、更に分解能の向上に向けた研究の継続が望まれる。

松尾チームは多数の重要な論文を発表しており、また、多数の国際会議での招待講演を行っている。新しい独創的技術を基礎に、国際的に大きな発信力を持った研究展開である。3次元SIMSに関する国際会議開催についても主導的役割を果たして、この分野のリーダー的存在であるとともに、二次イオン質量分析法に関する国際会議でも基調講演を行っているなど、この分野で注目された研究となっている。

- ① 原著論文（国内1件、海外54件）、その他の著作物・総説、書籍2件
- ② 学会招待講演（国内会議18件、国際会議36件）
- ③ 学会口頭発表（国内会議61件、国際会議76件）、ポスター発表（国内会議7件、国際会議52件）
- ④ 国内特許出願（4件）、海外特許出願（3件）
- ⑤ 受賞9件、新聞報道等0件

4-2. 研究成果の科学技術や社会へのインパクト、戦略目標への貢献

本課題で開発した高速重イオンによる表面分析技術が、欧州の研究プログラムに採択され、IAEAのテクニカルミーティングに取り上げられたことなどから、本研究課題が先行し、国際的にもイニシアチブを握り、SIMSに新しい分野を切り開いたと言える。また、産業的にも期待できる。これらは日本の分析技術の革新や高度化に大きく貢献する成果である。本CREST研究の具体的成果としては、Arクラスターイオンビーム源(JST特許)がすでに数社の民間企業のSIMS装置に搭載され商品化されており、日本企業の産業競争力強化に貢献していると高く評価される。

また、水の飽和蒸気圧中の低真空環境で分析できる”Wet-SIMS法”が開発されたことは、これまで難しかった有機材料や生体材料などのソフト材料の分析を可能とし、特にバイオ材料の評価・分析技術として本テーマは進展が期待される。そのためには、バイオ全般、医療、創薬などの分野への応用をそれぞれの専門家と密な連携の基に切り拓いて頂きたい。

応用範囲を広げるためには、MeV重イオンを用いた”Wet-SIMS法”が、現在は研究代表者の所しかないもので、早急に汎用装置化が望まれる。一般的な分析装置になって市場に出回るには、MeVの重イオン照射系、分解能や感度をの向上を含む装置化技術とともに、小型化や低価格化など商品としての価値を高める取り組みが必要である。

4-3. 総合的評価

本研究課題は、まずCREST「ナノ製造」では単に物づくりだけでなく正確な分析・計測法が不可欠であるとの方針で採択された。多くのノーベル賞が分光光学関連分野から輩出している中、我が国からはMALDIだけと言っても過言ではないと思う。計測機器は、日本独自のものの開発が停滞して、輸入超過の極めて不均衡の状態にあるのが現状である。その背景の中、本チームは京都大学で長年築かれてきた独創的なイオンビーム研究を継承し、採択方針に応え、MeV重イオンビームとクラスターイオンビームを用いたSIMSに見事に結実したことは高く評価される。本研究課題の分析・計測対象を有機物や生体高分子等のソフトマテリアルに特化したことは優れた判断である。なぜなら、ソフト材料に関しての有効な物理的な分析・計測技術がほとんど無いからである。

具体的には、まず、集束クラスターイオンビームを開発した。これは、ロックオン現象の全くない高分子などの材料の深さ方向分析を可能にしたMolecular Depth Probing法を実現し、スパッタエッチング前後にスペクトルに全く変化が無い特長を有し、有機ELの電極や化粧品などの分析でその実力が示された。このイオン源は既に国内外のXPS装置などに搭載され、商用化されていることは高く評価される。また、6MeVで加速されたCu⁴⁺の高速重イオンを用いた高分子材料のSIMSは、従来の25KeVのBi³⁺より収率が3桁高く、バックグラウンドも低く極めて優れた能力を有する。更に、MeV重イオンとクラスターイオンの両ビームを用いた非パルスモード垂直引き出し型ToF-SIMSイメージング装置を開発した。特に、MeV重イオンビームを用いると、水の飽和水蒸気圧の1200Pa下での”Wet-SIMS”が可能になった。揮発性物質や有機溶媒も測れ、新たに開発された静電型四重極レンズで集束したビームを用いるとラット小脳切片を300秒で10μmの分解能の質量イメージングが達成され、得られた特性質量数の像はMALDIでは不明だった構造を明確化した。

これらの成果は、国際的にも大きな発信力を持つ研究であり、クラスターイオン源は、新しい分析装置として、実用化されたことから、我国では注力度が必ずしも高くない分析分野の独自の研究開発を実際の機器開発まで総合的に手がけた希有な例として高く評価出来る。特に、SIMSをソフトナノマテリアル分野への応用を可能にしたことによって、バイオ、医療、創薬分野との共同研究を進展さ

せていくと極めて優れた成果として社会に貢献出来るものである。

一方、今回の研究成果を一刻も早く世の中に広く普及させていくには、高速重イオンビーム装置の安価・小型化、及び分解能の更なる向上などに加え、生体・有機高分子イメージングの分析評価技術の開発、使い易さの改善など、実用化に向けてソフトウェアとハードウェアの両面に亘る研究開発の継続が望まれる。この開発には桁違いの人・資金が必要とされ、分析装置関連企業の資金力では対応できず、国の何らかの支援が必要である。その意味でまだ、研究期間内では研究の成果は十分ではなく、今後の発展を期待するところである。

最後に、本研究では、分析原理から始まり、実際の機器作りのための機械、電子工学、電子光学など広範囲の技術の集積化が要求されが、この分野では近年人材が減少の一途を辿って行く中、研究代表者は我国では数少ない研究者であり、優れたリーダーシップを発揮した。基本的なスペクトロスコーピー機器の開発を我国に根付かせるために、このようなリーダーシップの在り方を若手の後継者にぜひ伝えていってほしい。