



国立研究開発法人

量子科学技術研究開発機構

高崎量子技術基盤研究所

第72号

高崎研だより

役立つ科学

生体模倣システムの開発

お知らせ

研究所の名称変更、プレス発表

My favorite

本棚からの応援

日本/世界見聞録

デンマークの港湾都市オーフス

研究装置紹介

触針型膜厚計

催し物のご案内

The 7th QST International Symposium

高崎研だより問い合わせ先：高崎量子技術基盤研究所 (TEL)027-346-9232

e-mail : taka-soumu@qst.go.jp ホームページ : <https://www.qst.go.jp/site/taka>

高崎研



Q1. 生体模倣システムとはどのようなものですか？

人々の心や身体が健康で安心した暮らしを実現するため、病気の治療方法や新薬の評価、食品成分のアレルギー分析、さらには環境中に放出された化学物質の人に対する影響解析などが日常的に行われています。これらの試験は、一般に培養皿上の細胞試験、動物試験、そしてヒト試験の順番で評価されますが、時間を要することに加えて、細胞や動物で得られた試験結果がヒト試験の結果と一致しないことが多く見られるという大きな問題があります。このような問題を解決する手段の一つとして、「生体模倣システム」と呼ばれるヒトの身体を模倣した実験装置の開発があります。

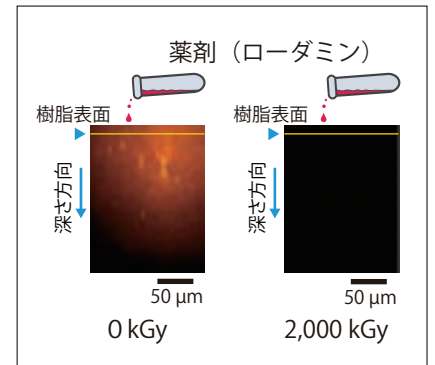
具体的には、手のひらサイズの化学素材のボディに培養細胞から製作した心臓、肝臓、腎臓といったミニ臓器を人体模型のように配置し、それらの間に血液のような液体を流せるように、流路を施した装置です。この装置に薬や物質などを流すことで、身体の中で起こるような人体への影響を正確に評価できるようになります。さらに、動物試験やヒト試験も不要となるため、動物愛護や試験期間の短縮といった点からも優れており、将来性の高い開発として期待されています。

Q2. 化学素材のボディとはどのようなものですか？

ヒトの身体は血液を介して、酸素やさまざまな物質が流れていき、それらが必要な臓器へ届けられます。このようなヒトの身体を模倣したボディを、シリコン樹脂を用いて製作しました。

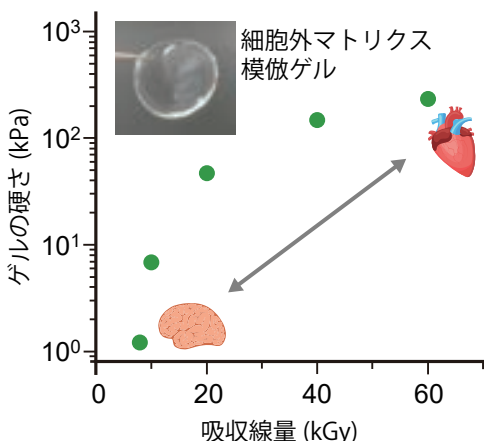
シリコン樹脂は、ミニ臓器が育ち、そして働くのに必要な酸素を通し、血液の代わりとなる液体は漏らさない材料です。しかし、この材料は親油性で、有機物質を原料とする薬などの物質は流れずに樹脂に染み込んでしまうため、薬や化学物質などの評価に使うことができません。そこで、放射線の1つである電子線をシリコン樹脂に照射し、空気中の酸素を介して樹脂に親水基 (-OH) を付加し、照射後の樹脂に薬剤がどの程度しみ込むのか調べました。

その結果、右図のように電子線を照射していない樹脂は、表面から深さ方向に薬剤が染み込みましたが、電子線を 2,000 kGy 照射した樹脂は薬剤が染み込まないことが分かりました。一方、吸収線量の増加による酸素の透過性はほとんど変化しませんでした。酸素の透過性はそのままに、薬剤を樹脂の表面に染み込ませず、シリコン樹脂ボディの血管に見立てた流路の中に流すことができるようになりました。



シリコン樹脂の薬剤染み込み評価

Q3. ミニ臓器の製作方法についても教えてください



細胞外マトリクス模倣ゲルの硬さ制御

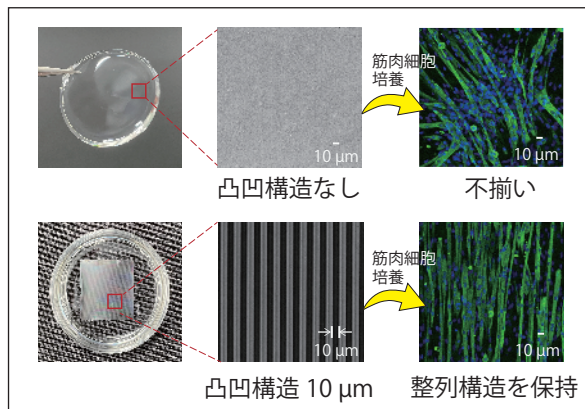
さまざまな臓器の細胞へと成長できる、人工的に作られた細胞 (iPS 細胞) にいろいろな栄養素を与えることで、心臓や肝臓、腎臓などのミニ臓器を製作することができます。しかし、ヒトの身体の中にある実際の臓器と同様な働きをするミニ臓器は、これまで製作することができませんでした。その理由として、ミニ臓器を育てている周りの環境、すなわち細胞が接触している、培養皿の原料であるプラスチックやガラスの「化学的性質」や「硬さ」が原因と考えられています。

ヒトの臓器を構成する細胞は、身体の中で細胞外マトリックスと呼ばれるタンパク質でできた柔らかいゲルに包まれています。

そこで、私たちは最初に「化学的性質」の課題を解決するため、生物由来のゼラチンタンパク質に放射線を照射して、この細胞外マトリックスを模倣したゲルの開発に着手しました。このゲルで最も重要なことは、細胞との接着性です。製作したゲルは、細胞との接着に不可欠なアミノ酸（グリシン、アスパラギン酸、アルギニン）の放射線による損傷を最小限に抑える一方、ゼラチン分子のゲル化に必要な架橋は、別のアミノ酸（チロシン、フェニルアラニン、ヒスチジン）が担っています。また、プラスチックやガラスは身体の中の臓器と比べて硬いですが、前頁左図のように、ゼラチンに照射する吸収線量を変えることで、臓器に近い硬さのゲルを製作することが出来ました。

放射線を照射して細胞外マトリックス模倣ゲルを製作することで、「化学的性質」及び「硬さ」の課題は解決できましたが、iPS 細胞から製作したミニ臓器をゲル上で培養しても、その働きがヒトの身体中の実際の臓器とは必ずしも一致しませんでした。その理由として、細胞外マトリックスの「硬さ」や「微細な構造」が、臓器の種類によっ

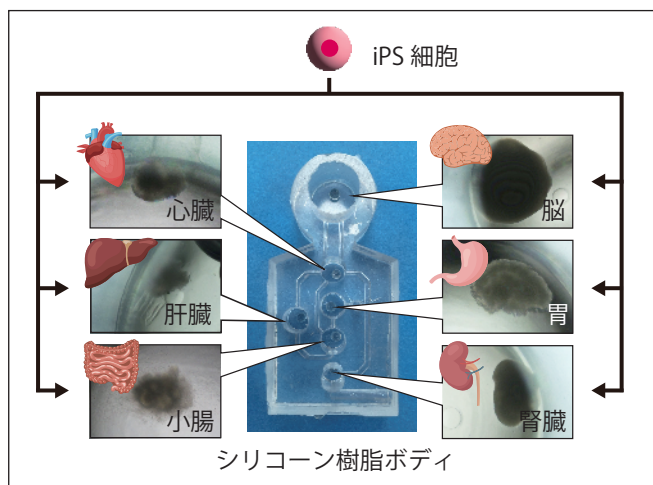
て異なることが原因と考えられます。そこで、私たちは「化学的性質」と「硬さ」に加え、さまざま



凹凸構造の細胞外マトリックス模倣ゲルの効果

な凹凸構造を細胞外マトリックス模倣ゲルの表面に製作してみました。その結果、上図のように、例えば凹凸構造に合わせて整列した縦長の筋肉の細胞を得ることに成功しました。

現在は、iPS 細胞から製作したさまざまな種類のミニ臓器を、Q2 で紹介したシリコン樹脂のボディに人体と同様の位置に埋め込み（左写真参照）、これらを血管に見立てた流路でつなぎ合わせた生体模倣システムを構築しました。そして、このシステムに毒性を有する化学物質を流したところ、その影響を正しく評価できることを確認しました。



生体模倣システムの構築

Q4. この研究は、今後どのように展開していくのでしょうか？

今後は、シリコン樹脂を材料とするヒトの身体を模倣したボディに、細胞外マトリックスを模倣したゼラチンゲル上で iPS 細胞から製作したミニ臓器を埋め込んだ生体模倣システムを用いて、薬剤やアレルギー物質などに対するミニ臓器の反応などの具体的な評価基準を定め、システムの社会実装を目指します。

インタビュアー（広報事務局）

お知らせ

【研究所の名称変更】

令和6年4月より、「高崎量子応用研究所」は、「高崎量子技術基盤研究所」に名称を変更しました。

【プレス発表】

「元素比率がそろっていない量子材料でも高い電子移動度が発現することを実証

- 超省エネ・高速化の次世代デバイスと期待される量子デバイスの開発促進 -」

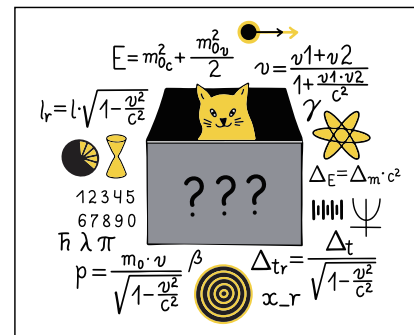
プレス文



高崎量子技術基盤研究所 先進ビーム利用施設部 河裾厚男 他

我が家の本棚は、かつて量子力学の本であふれかえていました。数年前息子が、突然「量子力学を専攻することにしたから」と宣言したからです。

「小さな量子が結びつくと、地球が消失するほどの大きなエネルギーになるんだよ！」と楽しそうに語ってくれました。それ以降、我が家の本棚は、次第に「量子力学」で埋め尽くされ、日常も「量子」という言葉で彩られていきました。息子は常に量子の素晴らしさを語り、研究に打ち込んでいました。息子 LOVE な私は、楽しそうな彼を見ているだけで充実した毎日を送れました。その後、大学院へ進学した息子は量子力学からプラズマ関係に進み、我が家の本棚にあった量子力学の本たちは、息子と共に新たな人生へと旅立っていきました。



その頃、私は高崎量子技術基盤研究所で仕事を得ることができました。息子を直接助けることは難しいですが、同じように研究に打ち込んでいる方々を支えることができればと思ったのです。そして、昨年やっと息子と同じ分野の研究者の本棚と出会えました。見覚えのある本たちがぎっしりと並んでいるその本棚を見ていると、「昔の息子の姿」と「今遠い空の下にいる息子の姿」がつながり交差し、「未来の息子の姿」が目に見えてくるのです。

量子力学の本が並んでいる本棚は、私に初心を思い出させ、何があっても前進できるよう応援してくれているように思えます。何かあるとこっそり職場の本棚を眺めに行き、勇気をもらう私なのです。

息子 LOVE 母 (ペンネーム)

日本/世界見聞録

デンマークの港湾都市オーフス

2023年11月に粒子線イメージング実験に参加するため、デンマークのオーフス大学病院を訪れました。実験はドイツのミュンヘン大学が主導しており、最先端の研究とその装置について学ぶことができ、大変有意義でした。また、同分野の研究者とも交流し、自分の研究について情報を共有する機会も得ることができました。

オーフスは人口約 30 万人のデンマーク第 2 の都市です。旧市街に行くと、数多くの歴史的建造物を見ることができます。中でも特に印象的な建造物は、オーフス大聖堂です。この大聖堂は、12 世紀の終わりごろに建てられ、その高さ・奥行ともにデンマーク国内一です。その巨大さと精巧なデザインに圧倒されます。



オーフスは、カナダの学会に参加し、さらにドイツの大学で研究交流を行った後に訪問し、海外での初めての実験参加ということもあり、心身ともに疲れていました。そこで実験後、気持ちをリフレッシュするため、オーフスの穏やかな雰囲気と美しい街並みを散策し、近くのレストランに立ち寄りました。ランチ限定のシーフードを注文したのですが、サラダやハンバーガー、リゾットなど新鮮な魚介類を堪能することができ、心身の疲れを癒すことができました。



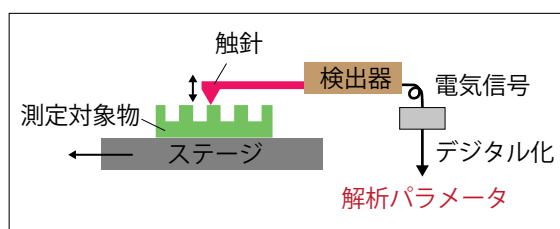
カナダ、ドイツ、デンマークと連続した出張であったため、帰国後は長旅で疲れ果ててしまい、家に帰るとすぐに布団に入り、しばらく出ることができませんでした。やはり一番落ち着くのは自分の家ですね。

【原理と特徴】

触針型膜厚計は、先端が尖った針（触針）を測定対象物の表面に一定の低針圧で接触させてなぞることにより、段差、表面粗さ、うねり等を測定する装置であり、半導体の製造工程で使用されるレジストの膜厚や加工溝の深さ等の測定が可能です。触針型膜厚計は測定対象物質に直接触れるため、測定における信頼性は高くなります。

膜厚計には、接触または非接触により測定するタイプの2種類があります。接触による測定には触針型その他、電磁型や過電流型などがありますが、どちらも非磁性体の物質が測定対象となります。非接触タイプは主に光を利用したもので、赤外線を対象物質に照射して、透過または反射した赤外線強度から物質での吸収率と膜厚の関係を求め、膜厚を算出します。

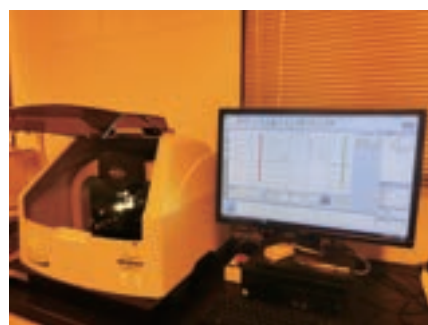
触針型膜厚計の原理を右図に示します。サンプルステージに固定した測定対象物の表面に触針を接触させ、ステージを直線的に移動させます。すると、測定対象物表面の凸凹に沿って触針が上下に振れるため、その動きを電気信号に変換します。さらに、その電気信号を増幅、デジタル化し、傾きやベースラインの補正、指定範囲の平均値抽出等といったデータ処理を行うと、表面形状のプロファイル、表面粗さ、うねり等の解析パラメータを得ることができます。



触針型膜厚計の原理

微細な形状や粗さを高精度かつ高分解能で測定するため

には、触針の先端半径、及び接触圧が小さいことが求められます。一般的に、触針の先端半径は約 $10\text{ }\mu\text{m}$ 以下であり、触針の形状は球状の先端を持つ円錐になります。このため、先端半径より幅の狭い溝や傷などは正しく測定できないという短所もあります。原子間力顕微鏡（Atomic Force Microscopy: AFM）も、針を試料の表面に接触させて、その上下の動きから表面形状を調べることができます。ナノサイズの凸凹の測定に優れますが、観察の範囲が数 $10\text{ }\mu\text{m}$ と狭くなります。一方、触針型膜厚計は、水平方向に mm 単位でスキャンでき、かつ垂直方向（膜厚方向）には $\text{\AA}$ （オングストローム）オーダーの分解能を持つという特徴があります。

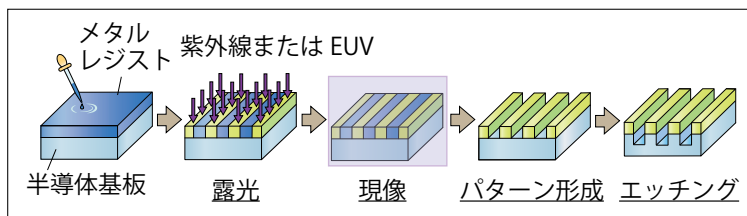


触針型膜厚計

触針型膜厚計は、シリコン（Si）ウェハやガラス基板などに形成された薄膜の有無による段差をなぞることにより、膜厚の測定が可能です。接触させる針圧は一定で、非常に小さく設定することにより、高分子材料やフォトリソレジストといった柔らかい材料も測定できます。しかしながら、触針の摩耗のため、標準試料を使って定期的に装置の精度を調べる必要があります。また、触針はダイヤモンド等の硬い材質のものを使用しているため、測定対象物質の表面に傷をつけてしまうサンプルや粘着性のある試料は測定できないことがあります。

【実際の使用例】

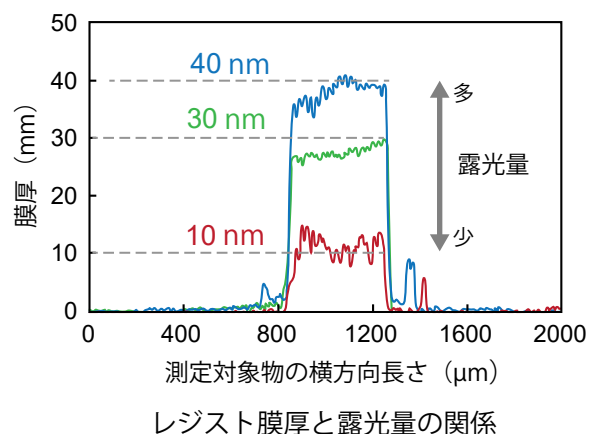
新規レジスト材料の開発を目的に、メタルレジストの露光量に対する膜厚を触針型膜厚計を用いて調べました。レジストとは半導体の表面を覆う材料で、これに紫外線または EUV（非常に波長の短い紫外線: Extream Ultraviolet の略）を露光（照射）し、微細な高密度回路パターンを形成させます。右図のように、メタルレジストは露光した部分がパターンとして残るネガ型です。これに対して、露光した部分が現像液によって溶け出すレジストはポジ型といいます。



半導体リソグラフィの工程

パターン形成されたレジストの溝を利用して、エッチングという手法で同じパターンを半導体基板上に転写（型取り）し、集積回路を製造します。レジストは、半導体基板にエッチングを行う際の保護膜の役割を果たします。この一連の工程をリソグラフィ技術といいます。

ネガ型のメタルレジストは、露光量が増加するとともにレジストの膜は厚くなります。そこで、合成したメタルレジストを用いて、露光量とレジスト膜厚の関係を調べたところ、右図のように露光量が増加するにつれて、膜厚が増加する結果が得られました。このように、触針型膜厚計は10 nm や 40 nm の薄膜でも容易に測定できるため、レジスト開発において必要不可欠なツールとなっています。



催し物のご案内

The 7th QST International Symposium (第7回 QST 国際シンポジウム)

"Quantum Technologies" towards Harmonious Future



【Date】 **July 24th(Wed) ~ 25th(Thu), 2024**

【Venue】 G Messe Gunma / Main Hall

【Plenary Speakers】

Jörg WRACHTRUP (University of Stuttgart, Germany)

David AWSCHALOM (The University of Chicago, USA)

Brant GIBSON (RMIT University, Australia)

【Topic Areas】

Quantum Material

Quantum Sensing

Quantum Computer & ICT

Quantum Life Science, etc

【Participation Fee】 Free

【Registration】

Please register [using the online form here](#)



Qメッセージ

新年度を迎え、当研究所は、次世代量子デバイスの研究・開発や量子ビームによる創製・計測技術など幅広い分野からなる量子技術の基盤研究を推進する方針を明確にするため「高崎量子技術基盤研究所」に名称を変更いたしました。英文表記はこれまでの「Takasaki Institute for Advanced Quantum Science」を継続いたします。量子ビーム科学の強みを活かし、高品質な量子マテリアルを含む量子機能材料創製研究を中心に、カーボンニュートラル・循環型社会に資するエネルギー・環境材料の創製や健康長寿社会やバイオエコノミーの実現に資するバイオ材料・デバイスの開発、放射性同位体 (RI) を利用した医療・農業応用に関する研究を継続して参ります。引き続き、ご支援のほど、よろしくお願い申し上げます。

(高崎量子技術基盤研究所長 前川 康成)



高崎研だよりは、今年度よりページ数を2ページ増やして計6ページの季刊誌(4月、7月、10月、1月発行)となります。研究成果の内容をより充実させるほか、催し物の紹介も掲載いたします。今後ご愛読いただきますよう、よろしくお願いいたします。

(令和6年4月発行)