

研究報告集

第5集

2023年9月

一般財団法人 サムコ科学技術振興財団

THE SAMCO FOUNDATION

研究報告集 第5集発刊によせて

一般財団法人 サムコ科学技術振興財団
理事長 辻 理

この度、第5回（2021年度）研究助成金を贈呈した研究者の方々による研究成果を収録した「研究報告集」を発刊いたしました。ご高覧いただければ幸いです。

2016年4月1日、サムコ株式会社の掲げる「薄膜技術で世界の産業科学に貢献する」という基本理念の下、新たな薄膜技術分野へ挑戦する次世代の研究者、学生、技術者の研究開発に対し助成、顕彰を行い、広く世界に通用する基礎・応用研究及び人材育成に支援することを願い、一般財団法人 サムコ科学技術振興財団を設立いたしました。研究助成事業は本年で第7回を迎え、第1回から合わせて総勢39名に総額7,800万円を助成するに至っております。これも、ひとえに皆様方のご理解とご協力の賜物と厚くお礼申し上げます。また、審査に携われました村上正紀選考委員長を始めとする選考委員の先生方には、心よりお礼を申し上げます。

振り返れば、第5回目となる研究助成の募集には、新型コロナウイルス感染症の影響が世界中で残る中、全国の大学等高等研究機関、公的研究機関に所属する63名の研究者から応募があり、引き続き、薄膜・表面・界面に関する若手研究者の期待の大きさを感じました。その研究レベルは非常に高く、選考委員による審査も困難を極めましたが、最終5名の受領者を採択させていただきました。受領者5名の皆様には、2022年9月14日、京都リサーチパークにて開催した“第5回 研究助成金贈呈式および記念講演”にて研究助成金を贈呈いたしました。助成期間を終了された受領者の皆様には、研究助成金を最大限に活用し、当財団の受領者に相応しい研究成果を残していただいたことを大変嬉しく思います。また、2019年にノーベル化学賞を受賞された旭化成株式会社 名誉フェローの吉野 彰 様を講師にお迎えした記念講演では、「リチウムイオン電池が拓く未来社会」をテーマに、受領者の皆様へ熱いエールを頂戴いたしました。受領者の更なる研究の推進、成果の普及に努められることを大いに期待しております。

当財団では、引き続き、薄膜・表面・界面に関する科学技術を対象とした研究助成事業を行っております。今後とも薄膜技術分野へ挑戦する次世代の若手研究者の皆様の一助となれるような活動を行っていく所存であります。皆様の一層のご指導とご支援をお願い申し上げます。

2023年9月

第5回 研究助成の選考にあたって

一般財団法人 サムコ科学技術振興財団
選考委員長 村上 正紀

この度、第5回 研究助成金の受領者の方々による「研究報告集」を発刊できたことを大変喜ばしく思います。

第5回の選考にあたっては、新たに選考委員として、京都大学エネルギー理工学研究所長 森井 孝 教授に加わっていただき、下記8名の選考委員で審査させていただきました。

第5回研究助成の募集時は新型コロナウイルス感染症が世界的に流行した状況ではありましたが、全国35の研究機関から63名もの応募がありました。申請された研究内容はどれも将来を見越した画期的な提案が多く、審査を通じて特に独創的なテーマである5件を採択いたしました。今回の審査で、我々選考委員にとっても大いに学びを得ることができました。

受領者の皆様が今後も新しい分野に果敢に挑戦し、更なる独創的な研究成果に繋がることを大いに期待しております。

第5回 研究助成 選考委員（8名）

選考委員長	村上 正紀	立命館大学 特別研究フェロー 京都大学 名誉教授
選考副委員長	辻 理	サムコ株式会社 代表取締役会長
委員	鈴木 彰	京都工芸繊維大学 産学公連携推進センター 特任教授
委員	川上 養一	京都大学大学院 工学研究科 教授
委員	堀 勝	名古屋大学 低温プラズマ科学研究センター 特任教授
委員	年吉 洋	東京大学生産技術研究所 教授
委員	小山二三夫	東京工業大学 科学技術創成研究院 教授
委員	森井 孝	京都大学エネルギー理工学研究所長 教授

(所属は2023年7月時点)

目 次

第 5 回 (2021 年度) 研究成果報告書 (5 件)

超高温動作可能な炭化ケイ素集積回路開発に関する研究	1
京都大学 大学院工学研究科 電子工学専攻 助教 金子 光顕	
細胞の機械特性マッピングと細胞骨格タンパク質の遺伝子発現情報の相関を 得る高感度 MEMS	9
九州工業大学大学院 生命体工学研究科 准教授 久米村 百子	
室温で動作するマルチフェロイック酸フッ化物薄膜の開発	15
お茶の水女子大学 基幹研究院自然科学系 理学部化学科 准教授 近松 彰	
スピンホール効果を利用した磁性体超薄膜テラヘルツイメージング光源の開発	24
大阪大学 レーザー科学研究所 准教授 中嶋 誠	
遺伝子光導入剤の開発	31
東京農工大学 大学院工学研究院 教授 村岡 貴博	

第5回（2021年度）
研究成果報告書

研究課題 Research Project	超高温動作可能な炭化ケイ素集積回路開発に関する研究 Fundamental research on SiC IC operational at high temperature		
研究代表者 Research leader	金子 光顕 Mitsuaki Kaneko		
所属機関名 Affiliation	京都大学大学院 Kyoto University	役職名 Position	助教 Assistant Professor

・研究概要 (Abstract)

近年、高温環境で動作可能な集積回路に注目が集まっている。研究代表者は高温で動作可能な炭化ケイ素 (SiC) 半導体による接合型電界効果トランジスタ (JFET) を使用した相補型の回路構成 (CJFET) を提案している。本研究では、広い温度範囲における CJFET の安定動作に向け、n 型 JFET と p 型 JFET の電流のつり合いをとるため、n 型 JFET のチャンネルに深いドナーを使用することを提案する。複数のドーパントのイオン注入層の電気的性質を評価した結果、S が 340meV と大きな活性化エネルギーを有することがわかり、CJFET 応用に有望な深いドナーであることがわかった。さらに、S ドープ SiC 層の電気的性質の評価を行い、N に代表される一般的なドナーを有する n 型 SiC より 2 倍程度電子移動度が高いことがわかり、その原因としてイオン化不純物散乱が低減されていることを明らかにした。

Integrated circuits operational at high temperature have attracted much attention. We have proposed complementary logic circuits composed of silicon carbide junction field-effect transistors (CJFET), which can operate at high temperatures. For stable operation of the CJFET over a wide temperature range, we propose the use of deep donors in the channel of the n-type JFET to balance the current between the n- and p-type JFETs. The electrical properties of ion-implanted layers of several dopants were evaluated, and it was found that S has a large activation energy of 340 meV, making it a promising deep donor for CJFET applications. Furthermore, the electrical properties of the S-doped SiC layer were evaluated, and it was found that the electron mobility is about 2 times higher than that of N-doped n-type SiC, which is attributed to the reduced ionization impurity scattering

・研究目的

近年、高温環境で動作可能な集積回路に注目が集まっている。現在主流のシリコン集積回路は n 型および p 型の金属-酸化物-半導体 (MOS) デバイスを利用しているが、シリコンが約 200°C で真性領域に入り、n 型と p 型の区別がつかなくなるため、それ以上の温度での動作が不可能である。シリコンの物性限界を打破する方法として、ワイドギャップ半導体の活用が考えられる。ワイドギャップ半導体とは、バンドギャップが広い半導体のことであり、炭化ケイ素 (SiC)、窒化ガリウム (GaN) などが挙げられる。ワイドギャップ半導体は、真性キャリア密度が非常に小さく、高温環境でも n 型、p 型の区別が可能となる。

本研究では、接合型電界効果トランジスタ (JFET) を集積回路のキーデバイスとして使用する。

JFET はゲート酸化膜の問題がない、閾値電圧の温度変化が小さい、電圧駆動である等の利点から、高温動作集積回路に最適なデバイスである。また、本研究では JFET を使用した回路構成として n 型と p 型のノーモリーオフ JFET を使用した相補型の回路構成を提案する。

超高温域での安定動作を行う上で論理閾値電圧の決定および安定化は最重要課題である。論理閾値電圧は回路を構成する p 型 JFET と n 型 JFET のトランジスタ特性により決定される。高温環境で動作させることを考えた場合、温度変化によるデバイス特性の変化が論理閾値電圧の変化を引き起こす。温度変化による JFET のデバイス特性の変化は主にドナーとアクセプタのイオン化エネルギーが乖離していることに起因する。SiC においてドナーはイオン化エネルギーが小さい (0.06eV 以下) ドーパント (N or P) が存在するが、アクセプタは 0.2 eV と比較的大きいイオン化エネルギーを有するドーパント (Al) しか存在しない。そのため、温度上昇に伴い、p 型 JFET のチャネルの正孔密度が指数関数的に増大するため、p 型 JFET のドレイン電流が n 型 JFET のドレイン電流を上回ってしまい、結果的に論理閾値電圧が変動してしまう。そこで本研究では、Al と近いイオン化エネルギーを有する深いドナーの探索を行う。深いドナーを用いることで電子密度と正孔密度の温度依存性を一致させることができ、結果的に論理閾値電圧のシフトを抑えることが可能である。深いドナーの候補として As、Sb、S、O が挙げられる。これらの原子をイオン注入した Hall 素子を作製し、活性化率・イオン化エネルギー等の物性値を明らかにする。

・研究内容・成果

(1) SiC CJFET 応用に適した深いドナーの選定

前述の通り、SiC 中の深いドナーの候補として As、Sb、S、O が挙げられる。CJFET の作製の際、イオン注入によりこれらの原子をドーピングすることになるが、イオン注入直後は結晶性が悪化するため、1700°C 程度の熱処理

(活性化アニール) が必要となる。そこで、これらの原子をイオン注入した注入層に対して活性化アニールを行い、注入原子の熱拡散の有無を確認した。

As、Sb、S、O を注入した試料に対して二次イオン質量分

析 (SIMS) により導出した注入原子の深さ方向プロファイルを図 1~4 にそれぞれ示す。それぞれの図には Stopping and range of ions in matter (SRIM) により計算した設計

プロファイル、イオン注入直後の SIMS 測定結果、活性化アニール後の SIMS 測定結果を示し

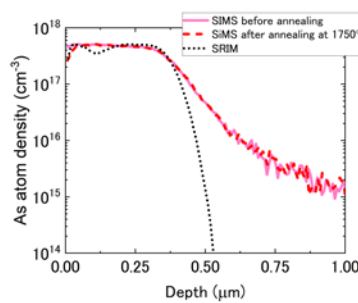


図 1: As を注入した試料の SIMS 測定結果

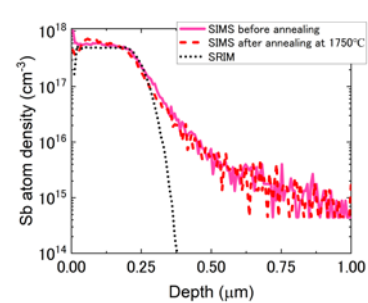


図 2: Sb を注入した試料の SIMS 測定結果

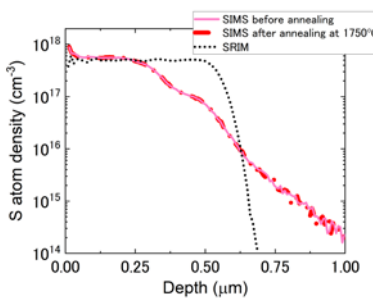


図 3: S を注入した試料の SIMS 測定結果

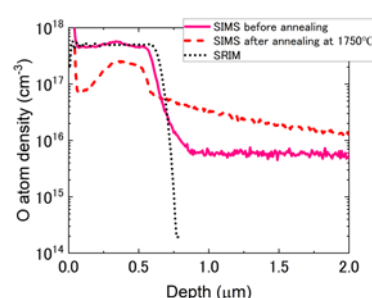


図 4: O を注入した試料の SIMS 測定結果

ている。なお、活性化アニール処理はカーボンキャップを試料表面に形成し、1750°C20 分間行った。図 1 の As イオン注入層の測定結果について、表面付近の原子密度が大きい領域では SRIM、活性化アニール前後の SIMS 測定結果いずれも一致している。表面から 0.4 μm 付近から原子密度が低下しているが、それより深い領域では SIMS 測定結果が SRIM 測定結果を上回っている。これは、結晶構造に起因する原子密度の疎密に応じて注入イオンがより深く侵入する現象（チャネリング）に起因している。このチャネリング領域の密度プロファイルを制御することは困難であるため、表面付近のプロファイルが設計と実験で一致していれば良い。As イオン注入層では、表面付近は SRIM 計算結果、SIMS 測定結果が良く一致しているため、活性化アニール処理による熱拡散は生じていないことがわかる。これは、デバイス構造の設計が容易となるため、JFET 作製の上で利点と言える。図 2、3 に示した Sb、S イオン注入層の測定結果も As イオン注入層と同様に熱拡散が生じておらず、JFET 作製に適したドーパントと言える。一方、図 4 に示した O イオン注入層では活性化アニール処理前後で SIMS 測定結果が大きく異なっており、熱拡散が生じていることがわかる。熱拡散が生じる場合でも、拡散方程式を解くことである程度プロファイルの変化を予測することが可能であるが、イオン注入後の熱拡散は結晶性の回復を伴うプロセスであり、注入ダメージの大きい表面付近の領域のプロファイルを予測することは困難である。

次に、それぞれのイオン注入層を用いて縦型のショットキーバリアダイオードを作製し、容量電圧 ($C-V$) 測定を行うことで実効ドナー密度を評価した。図 5~8 に As、Sb、S、O を注入した試料に対して $C-V$ 測定により得られた深さ方向プロファイルのプロットしたものを示す。同図には SIMS 測定により得られた注入原子の深さプロファイルも示した。図 5、6 より、As、Sb 注入層の $C-V$ 測定から得られた実効ドナー密度は SIMS 測定結果とよく一致していることがわかる。これは、活性化アニールによってほぼ全てのドーパントが電氣的に活性化したことを表している。図 7 より、S 注入層の $C-V$ 測定から得られた実効ドナー密度は SIMS 測定結果より大きな値を示している。また、表面から深い

方向にむかって増加していることがわかる。この実効ドナー密度分布については後述する。一方、図 8 より O 注入層の実効ドナー密度は SIMS 測定により得られた結果と大きく乖離している

ことがわかる。この原因はわかっておらず、O をドーパントとして用いることは困難であることがわかる。

次に、As、Sb、S、O を注入した Hall 素子を作製した。作製した素子の模式図を図 9 に示す。n 型基板の上の

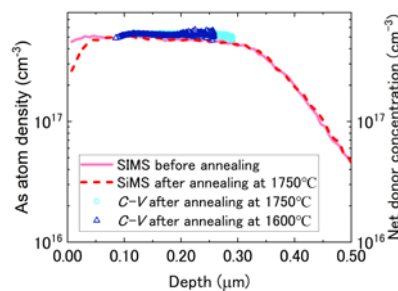


図 5: As を注入した試料の $C-V$ 測定結果

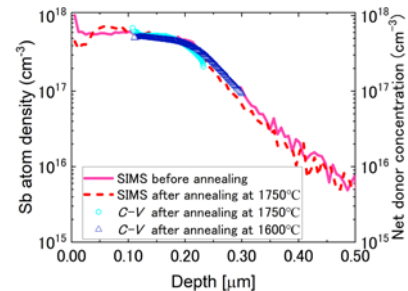


図 6: Sb を注入した試料の $C-V$ 測定結果

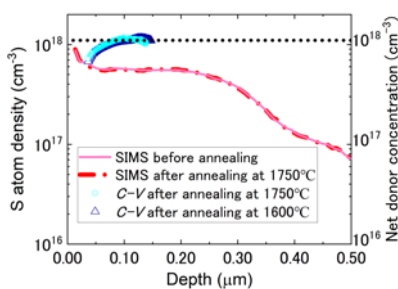


図 7: S を注入した試料の $C-V$ 測定結果

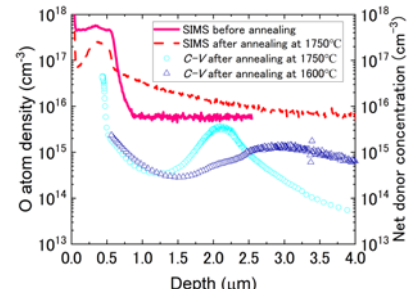


図 8: O を注入した試料の $C-V$ 測定結果

p エピ層へイオン注入を行うことで基板と電氣的に絶縁し、注入層のみに電流が流れるような構造とした。ドライエッチングを行うことでクローバリーフ形の Hall 素子を作製した。Hall 効果測定により求めた As、Sb、S イオン注入層のキャリア密度の温度依存性を図 10 に示す。図 10 には一般的なドナーである N をドーピングした SiC のキャリア密度の温度依存性も示した。N はイオン化エネルギーが小さいため、室温近傍ではほぼ 100%イオン化しており、キャリア密度の温度変化が小さいことがわかる。As、Sb についてもキャリア

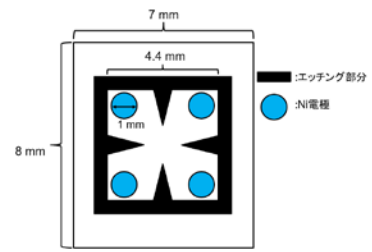


図 9: 作製した Hall 素子の模式図

密度の温度依存性が小さいため、N と同じく比較的イオン化エネルギーの小さいドナーであることがわかる。一方、S ドープ SiC のキャリア密度は室温で注入原子密度よりも 2 桁以上小さく、またその温度依存性も大きいことがわかる。これは、S ドーパントのイオン化エネルギーが大きい事を示唆している。Hall 効果測定により求めた O イオン注入層のキャリア密度の温度依存性を図 11 に示す。SIMS 測定結果より、注入されたドーパントは深さ方向に均一に分布しておらず、注入層の厚さを定義することが困難であったため、シートキャリア密度として評価した。O イオン注入層は室温近傍では測定値が得られなかったため、400K 以上で測定できた結果を示した。シートキャリア密度が温度に依存して大きく変化していることがわかる。室温近傍で測定ができなかった原因としてキャリア密度が小さすぎることが考えられる。以上より、O ドーパントのイオン化エネルギーが大きいことが示唆された。

電荷中性条件の式に基づきフィッティングを行った。フィッティング結果を図 10、11 に線で示す。フィッティング結果得られたパラメータを表 1 に示す。As、Sb はイオン化エネルギーが 60 meV 程度と N と同じくらい小さいドナーであることがわかる。一方、S、O はそれぞれ 340、900 meV とイオン化エネルギーが大きいことがわかる。CJFET の p 型 JFET に使用する Al のイオン化エネルギーが 200 meV であることを考えると、その値と比較的近いイオン化エネルギーを有する S が深いドナーとして有望であると言える。

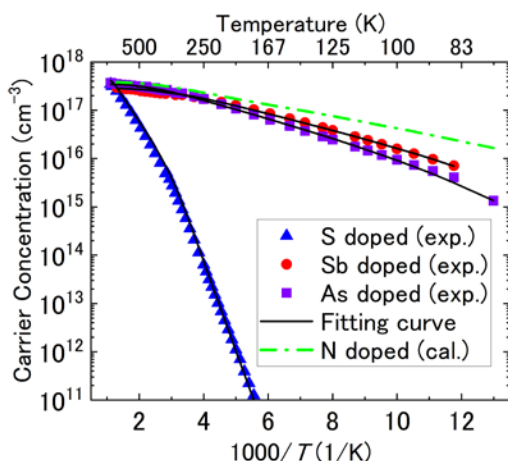


図 10: As, Sb, S をイオン注入した SiC 層のホール効果測定結果

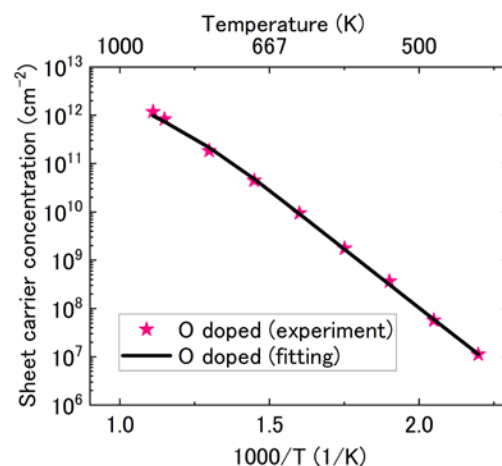


図 11: O をイオン注入した SiC 層のホール効果測定結果

(2) S ドープ SiC の電氣的特性評価

CJFET に活用する深いドナーとして S が有望であることがわかった。一般的に、デバイスを作

製する際は浅いドナーを有することが求められるため、Sなどの深いドナーを有するSiCの物性はあまり調べられていない。そこで、様々なS密度を有するSドープSiC層をイオン注入により作製し、その物性を調べた。

図12に $10^{17} \sim 10^{20} \text{ cm}^{-3}$ のS密度を有するSiCに対するSIMS測定結果を示す。図12にはそれぞれのドーピング密度に対して活性化アニール前後のSIMS測定結果を示している。いずれのドーピング密度においても、活性化アニール前後のS原子の深さ方向プロファイルは一致しており、熱拡散が生じていないことがわかる。

図13に $10^{17} \sim 10^{19} \text{ cm}^{-3}$ のS密度を有するショットキーバリアダイオードのC-V測定から得られた実効ドナー密度を示す。 10^{17} 、 10^{18} cm^{-3} の試料については図7で確認されたように、実効ドナー密度は深さに応じて変化しており、その値はSIMSで測定した結果を上回っている。一般的なドナーでは、注入した原子が100%活性化している場合、得られる実効ドナー密度とSIMS測定結果は一致する(図5、6)。一方、SはVI族原子であることから、最大二つの電子を放出して二価のイオンになることができる(ダブルドナー)。そのため、実効ドナー密度は空乏層における電荷量に応じて変化するので、SIMSで得られた値の2倍の値が得られている。

図13において、表面付近において実効ドナー密度が減少していることがわかる。ダブルドナーを有するショットキーバリアダイオードの空乏層付近のバンド図を図14に示す。ショットキー電極近傍では両方のドナー準位がフェルミ準位を上回っているため2価のイオンとなっている。一方、空乏層端近傍では、より深いエネルギー準位を有するドナー準位がフェルミ準位を下回ることによって1価のイオンに変化していることがわかる。空乏層端でイオン化率が変化するこの現象は λ 効果と呼ばれている。C-V測定で実効ドナー密度を評価する際、空乏層に含まれる全てのドナーが完全にイオン化することを仮定して導出されている。そのため、この λ 効果による実効ドナー密度の減少はC-V測定における実効ドナー密度の減少として反映される。 λ 効果を考慮した実効ドナー密度およびC-V測定から得られた実効ドナー密度の

深さ方向分布を図15に示す。実験結果と計算結果が良く一致しており、表面付近の実効ドナー密度の減少は λ 効果によるものであることがわかった。そのため、イオン注入層全体でSが電氣的に

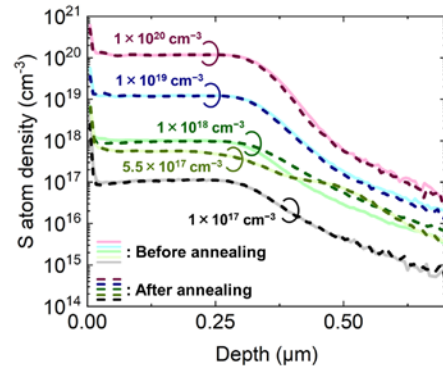


図12: 様々なS密度を有するイオン注入層のSIMS測定結果

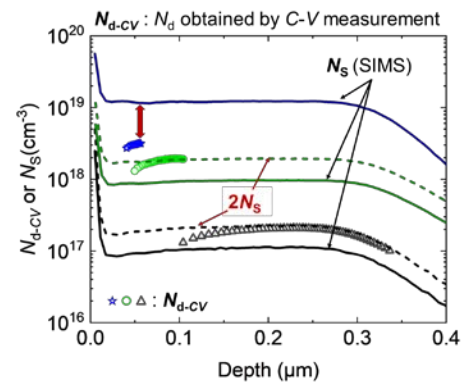


図13: 様々なS密度を有するイオン注入層のC-V測定結果

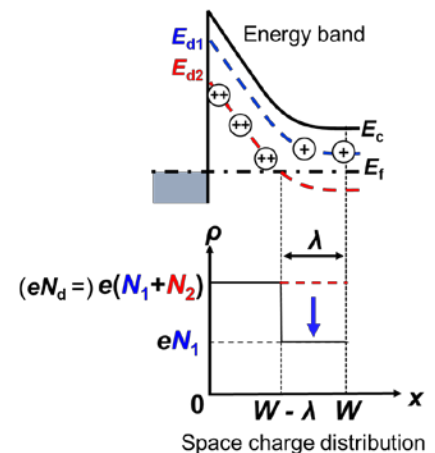


図14: ダブルドナーを有するSBDのバンド図

活性化していることが明らかとなった。一方、 10^{19} cm^{-3} の S 密度を有する試料では、実効ドナー密度が SIMS 測定結果を大きく下回っていることがわかる。これは、SiC 中にドーピングできる電氣的に活性化可能な S 密度に上限（固溶限界）が存在することを示唆している。得られた実効ドナー密度は約 $4 \times 10^{18} \text{ cm}^{-3}$ であり、ダブルドナーであることを考慮すると $2 \times 10^{18} \text{ cm}^{-3}$ が SiC 中の S の固溶限界であると示唆された。

次に、 $10^{17} \sim 10^{20} \text{ cm}^{-3}$ の S 密度を有する SiC の Hall 効果測定を行った。作製した素子構造は図 9 に示した構造と同じである。Hall 効果測定によって得られたキャリア密度の温度依存性を図 16 に示す。 10^{17} および 10^{18} cm^{-3} の試料について、S 密度の上昇に伴い、同じ温度におけるキャリア密度が上昇していることがわかる。一方、 10^{19} cm^{-3} 以上の試料については、S 密度に関わらず 10^{18} cm^{-3} の試料と 300 K 以上の温度範囲ではほぼ同じキャリア密度となっていることがわかる。これは、図 13 において明らかになった通り、SiC 中の S には固溶限界が存在するため、電氣的に活性化している S 密度がいずれも $2 \times 10^{18} \text{ cm}^{-3}$ 程度となっていることに起因すると考えられる。得られたキャリア密度の温度依存性は電荷中性条件式によりフィッティングすることができた。

図 17 に室温における S ドープ SiC 中の電子移動度のドーピング密度依存性を示す。ここで 10^{19} および 10^{20} cm^{-3} の試料は固溶限界を超えており、電氣的に活性化している S 密度は 2×10^{18} と考えられるため、S 密度が 2×10^{18} の試料としてプロットしている。比較のため、N ドープ SiC 中の電子移動度のドーピング密度依存性も同図に示した。N ドープ SiC 層の移動度と比較するといずれのドーピング密度においても S ドープ SiC 層の移動度が N ドープ SiC 層の移動度より高くなっていることがわかる。次に、各 S 密度における電子移動度の温度依存性を図 18 に示す。300 K 以上の温度範囲において、いずれの試料においても温度上昇と共に移動度が低下していることがわかる。比較のため、N ドープ SiC 中の電子移動度の温度依存性も同図に示した。室温付近では N ドープ SiC と S ドープ SiC の移動度の差が大きい、高温領域ではその差が小さくなって

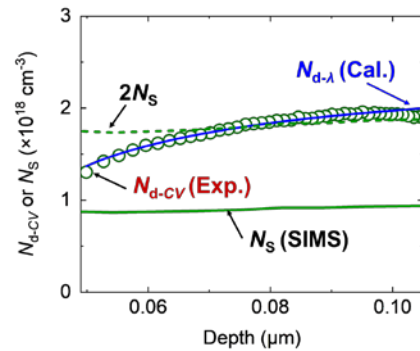


図 15: λ 効果を考慮したフィッティングにより得られた実効ドナー密度

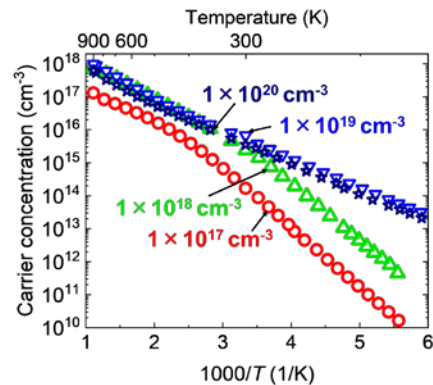


図 16: 様々な S 密度を有するイオン注入層の Hall 効果測定結果

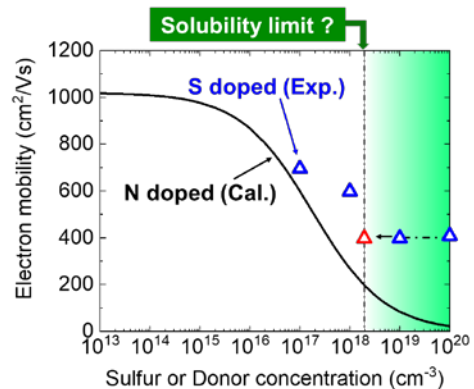


図 17: 様々な S 密度を有するイオン注入層の室温における電子移動度

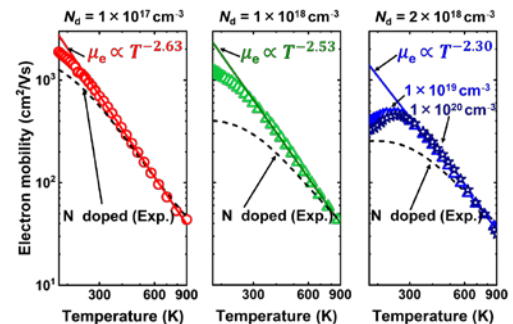


図 18: 様々な S 密度を有するイオン注入層の電子移動度の温度依存性

る。移動度の温度依存性は、複数の散乱機構のうち、どの散乱機構が支配的かによって決められており、温度依存性の片対数プロットの傾きから支配的な散乱機構を推測することが可能である。この傾きを β とすると、図18より各S密度における β の値をフィッティングにより得ることができた。 β をS密度に対してプロットしたものを図19に示した。比較のため、NドープSiCにおける β のドーピング密度依存性も示した。Nドープ

SiCでは β の値がドーピング密度によって大きく異なっており、低ドーピング密度ではフォノン散乱が、高ドーピング密度では不純物散乱が支配的であることに起因する。一方、SドープSiCでは β の値がドーピング密度にほぼ依存しておらず、2.4程度となっていることがわかる。この値はフォノン散乱が支配的な散乱機構であるときに得られるものである。NドープSiCとは異なり、ドーピング密度の広い範囲でフォノン散乱が支配的であることがわかった。

移動度の制限要因についてより詳細に考察するため、複数の散乱機構を考慮した移動度の式によりSドープSiCの移動度を計算し、実験値と比較した。散乱機構としてイオン化不純物散乱、中性不純物散乱、音響フォノン散乱、光学フォノン散乱、谷間フォノン散乱を考慮した。S密度 10^{17} の移動度の計算結果を図20に示す。計算結果と実験結果はよく一致している。各散乱機構の寄与に着目すると、イオン化不純物散乱の寄与が小さいことがわかる。これは、SはSiC中で深いドナーとなるため、イオン化率が一般的なドナーと比べて著しく小さくなり、散乱中心の密度が小さいことに起因する。次に、S密度 10^{18} の移動度の計算結果を図21に示す。 10^{17} のときと異なり、室温から低温で計算結果と実験結果に乖離がみられる。この温度範囲で支配的な散乱機構は中性不純物散乱である。ここで、中性不純物散乱の計算モデルについて考察する。中性不純物散乱のモデルとして、一般的に水素原子モデルが用いられる。水素モデルはドナーが最外殻に1個の電子を有していることを考慮している。一方、Sはダブルドナーとして機能するため、最外殻に2個の電子を有すると考えるのが妥当である。

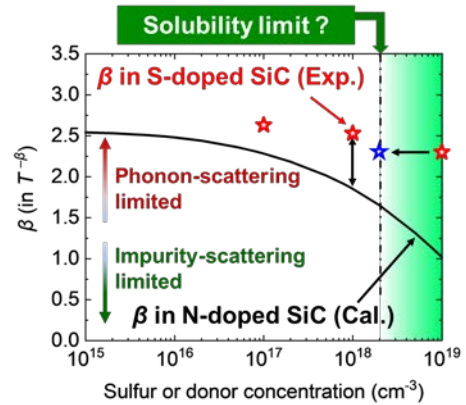


図19: 様々なS密度を有するイオン注入層の β 値

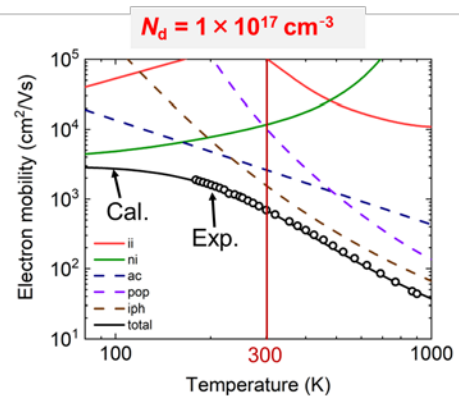


図20: 1×10^{17} のS密度を有するSiCの移動度の温度依存性と計算結果

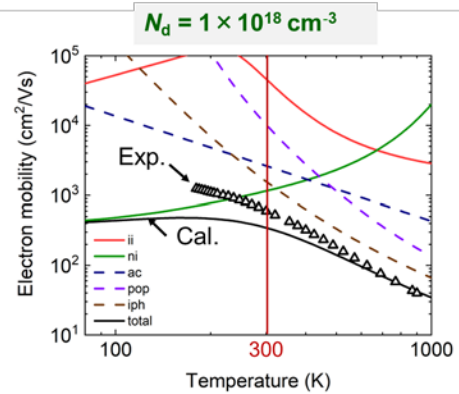


図21: 1×10^{18} のS密度を有するSiCの移動度の温度依存性と計算結果

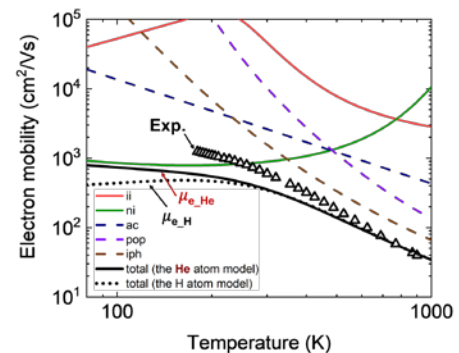


図22: 中世不純物散乱の計算モデルをヘリウム原子モデルに変更した結果

そこで、中性不純物散乱としてヘリウム原子モデルを用いて計算した結果を図 22 に示す。依然として計算結果と実験結果に乖離はみられるが、ヘリウム原子モデルを用いたことで中性不純物散乱による移動度の低下量は小さくなり、実験結果に近づいた。

・今後の取り組み・まとめ

本研究では、高温環境で動作可能な集積回路として SiC JFET を用いた相補型 JFET 論理回路の作製を提案し、その広い温度範囲における安定動作に向けて nJFET への深いドナーの適用を提唱した。

まず、深いドナーの候補として As、Sb、S、O に着目し、イオン注入層を形成した。活性化エネルギー前後の深さ方向プロファイルの比較により、As、Sb、S は熱拡散が生じないことがわかった。O は熱拡散が生じ、デバイス設計に不利であることがわかった。さらに、Hall 効果測定用試料を作製し、それぞれのイオン注入層のキャリア密度を調べて。その結果、As、Sb はイオン化エネルギーが 60 meV の浅いドナー、S、O は 340、900 meV の深いドナーであることが分かった。熱処理による安定性とイオン化エネルギーを考慮し、S が CJFET 応用に最適な深いドナーであると判断した。

S ドープ SiC 層の物性評価のため、様々なドーピング密度を有する S ドープ SiC 層を作製した。C-V 測定およびホール効果測定から、SiC 中の S には固溶限界が存在し、その値が $2 \times 10^{18} \text{ cm}^{-3}$ であることを明らかにした。ドーピング密度の広い範囲で S ドープ SiC の移動度は N ドープ SiC の移動度よりも高いことを示し、その原因として S の活性化エネルギーが大きいため S ドープ SiC ではイオン化不純物散乱の寄与が小さいことを明らかにした。さらに、S ドープ SiC の移動度制限要因を明らかにするため、複数の散乱機構を考慮した移動度の理論値を計算し、ドーピング密度が 10^{17} の場合、計算値と実験値が良く一致することを示した。ドーピング密度が 10^{18} の場合、計算値と実験値に乖離があるが、中世不純物散乱の計算モデルとしてヘリウム原子モデルを適用することである程度説明できることを明らかにした。

今後の取り組みとして、今回の研究により S が CJFET の n 型 JFET のチャンネル領域に適用するドーパントとして有力であることが明らかとなったため、実際に CJFET の作製を行い、論理閾値電圧の安定化が可能かどうか検証する必要がある。また、S が通常のドナーとは異なる興味深い性質を有することも判明したため、S ドープ SiC の基礎物性探求も行う必要がある。以上の取り組みを通じて、高温動作 SiC 集積回路の社会実装を目指す。

・謝辞

本研究を進めるにあたり、ご支援を賜りました一般財団法人サムコ科学技術振興財団に心より感謝申し上げます。

・発表論文・特許出願等

T. Matsuoka, M. Kaneko, and T. Kimoto,

“Physical properties of sulfur double donors in 4H-SiC introduced by ion implantation”,
Jpn. J. Appl. Phys., 62, 010908 (2023).

研究課題 Research Project	細胞の機械特性マッピングと細胞骨格タンパク質の遺伝子発現情報の相関を得る高感度 MEMS MEMS-based biosensor for 2D mechanical characterization and gene expression analysis of single cell		
研究代表者 Research leader	久米村 百子 Momoko Kumemura		
所属機関名 Affiliation	九州工業大学 大学院生命体工学 研究科 Kyushu Institute of Technology	役職名 Position	准教授 Associate professor
共同研究者 Collaborator	浅倉 悠斗 Yuto Asakura		
所属機関名 Affiliation	九州工業大学 大学院生命体工学 研究科 Kyushu Institute of Technology	役職名 Position	大学院生（博士前期 課程） Graduate student

・研究概要 (Abstract)

細胞の機械的な特徴と細胞内部の状態には関連性があることが示されており、さらに詳細な評価を行うため、単一細胞、細胞部位の力計測が可能な MEMS を開発・研究している。ピンセット形状 MEMS とピン型 MEMS を用いて、細胞の力計測を行ったのちに遺伝子発現解析を行い、機械特性と細胞骨格タンパク質の関係や、遺伝子に関する疾病(がんなど)との関連性を導く試みである。本研究では、現在の MEMS のプローブ構造の変更、計測プロトコルの構築を行い、細胞の局所的な力計測を実証した。単一細胞における機械特性と遺伝子発現情報マッピングの達成へ大きく前進した。

The mechanics of cells relates to nucleolus and cytoskeletons. We study the mechanical characterization of a single cell using a MEMS-based sensor, which integrates with a comb-drive actuator and displacement sensor. The MEMS has a pair of probes to trap floating cells and measures the mechanical properties such as stiffness and visco-elasticity. Recently, we developed a MEMS sensor with a single probe to measure the mechanical characteristics of an adherent cell. To conduct 2D stiffness mapping in a single adherent cell by the MEMS, we optimized the measurement protocol for data acquisition. We also fabricate the MEMS with a smaller probe and evaluate the stiffness measurements at the local area of a single cell.

・研究目的

細胞の機械的な特徴（硬さや粘弾性など）は、細胞内部の状態や、生体の疾病に関係することが報告されている[1,2]。例えば、がんの転移を引き起こすとされる血中循環細胞は、組織をすり抜けて血管に侵入し、また血管壁を通り抜けて他の臓器へと移動する。遺伝子発現解析により、細胞の機械特性に関連する細胞骨格等の遺伝子が特定されつつあるものの、単一細胞の機械特性と遺伝子発現の状態を同時に取得することはできていない。

この問題に対して、研究代表者はピンセット型 MEM を用いて細胞の捕捉と力学計測を行ったのち、遺伝子発現解析することによって、機械特性と遺伝子情報（タンパク質の発現レベルや、がんなどの遺伝的な疾病の情報）を取得する研究に取り組んでいる（図 1）。接着性細胞を対象とする場合は、ピン型の MEMS を用いることで、細胞平面の力分布をマッピングし、細胞部位ごとの詳細な機械特性-遺伝子情報関連の取得を試みる。しかし、現在のデバイスではプローブサイズ、感度が充分でなく、高感度かつ高精細な機械特性マッピングのために、これらの点を改善する必要がある。

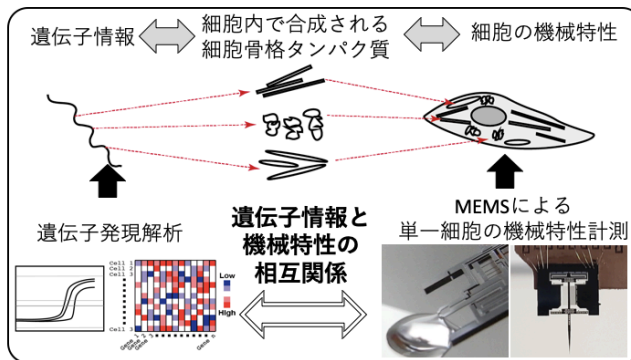


図 1 MEMS を用いた遺伝子情報と機械特性の相関評価の概要

・研究内容・成果

接着細胞の力学特性マッピングと、その部分の遺伝子発現解析を最終目標とし、本研究では、ピン型 MEMS の計測における特性評価、マッピングが可能な MEMS の開発、局所計測の実証を行なった。具体的には以下の項目を実施した。[実施項目 1] ピン型 MEMS による再現性のある計測プロトコルの確立、[実施項目 2] マッピングのための微小プローブの作製、[実施項目 3] 微小プローブによる細胞局所の力計測。以下にそれぞれの項目についての実施成果を報告する。

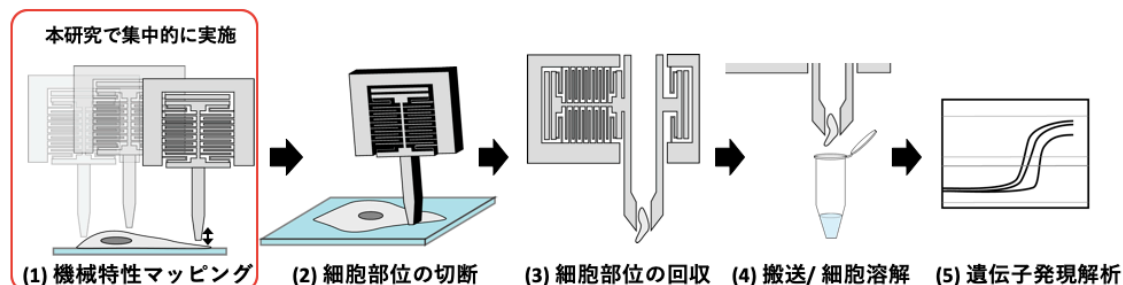


図 2 研究全体のフロー. 本研究では機械特性マッピング達成のため 3 つの項目を実施

[実施項目 1] ピン型 MEMS による計測プロトコルの確立

これまでの実験セットアップでは、プローブを細胞にアプローチする z 軸マニピュレータの精度が充分でなかったため（精度 1.5 μm ）、100 nm の精度で駆動するリニアステージを実験セットアップに組み入れた上で、計測プロトコルの最適化を行なった。はじめに基礎実験の試料として、アガロースゲルを複数の硬さに調整して試料とした。アガロースゲル（アガロース KANTOS, 関東化学）を純水に溶解させ、プラスチックディッシュにて硬化させた。濃度は、0.3、0.6、0.9% (w/v) となるように調整した。また、細胞の培養環境を模擬するために、ディッシュ内のアガロースゲル上に細胞培養液（11330-032, D-MEM/F12, Invitrogen, 10270106, FBS, Life Technologies）を加えた。図 4 にアガロースゲルを対象とした実験セットアップを示す。試料の硬さ計測は、プローブを共振周波数において振動させておき、試料に接触した際の共振周波数との差を、運動方程式に挿入し算出した。

本デバイスは、試料に対してプローブをどのくらい押し下げたかで応答が変わるため、押し込み

距離を一定とする必要がある。ディッシュに接着している細胞の力特性を計測するため微小に押し下げるが、押し込み距離が小さすぎると検出できない可能性もある。最適な押し込み距離の目安を得る目的も含めて、プローブの押し込み量について検討した。プローブの z 軸方向の移動量を、500、1000、1500、2000 nm ごとに設定し、それぞれのステップにおけるゲル表面への接触と力計測結果を評価した。結果として、押し込み距離に応じた硬さの上昇が得られた。また、アガロースゲル濃度と硬さの関係も曲線的に得られた。一方で、押し込み距離の繰り返し精度が高いと予想していた 500 nm のステップ移動にて、特に柔らかい試料において計測誤差が大きい結果となった。また、500 nm 刻みにてプローブを移動させる場合、接着細胞に接触するまでの時間が非常に長くなる点が問題として挙げられた。

アガロースゲルを対象とした実験結果を踏まえ、1 細胞ごとに計測を行う際の効率と計測の再現性を重視して、接着細胞の計測プロトコルを構築した。細胞には、

HeLa 細胞株を用いた。細胞にプローブを近づけていく際、移動ステップの距離が小さいほど、細胞の押し込み量の誤差が小さくなると予想されるが、1つの計測実験に長い時間を要する。そこで、細胞の近傍まではステップ幅を長くして時間を短縮し、細胞に近づいたところから 500 nm 程度で小刻みにアプローチすることとした。また、プローブ押し込み量を正確にするために、細胞へのアプローチを 2 段階で行うこととした。1 回目のアプローチでは、プローブが細胞に接触した点を確認し、2 回目のアプローチにて細胞硬さを計測する。具体的実施した手順は以下である。プローブが細胞に接触する直前（顕微鏡のフォーカスにより判断）まで、数十 μm ごとにプローブを降下させ、プローブが細胞に接近したところから 500 nm のステップでアプローチした。さらにプローブ降下を続けて、最初に細胞に接した点を記録したのち、一度プローブを引き上げ、再度、500 nm または 1000 nm にて細胞を押し込み、計測を行った。上記の 2 段階のアプローチによって、押し込み距離の誤差を低減させた上で、接着細胞の機械特性計測を行うことができた。

[実施項目 2] 微小プローブの作製

これまで使用していたデバイスのプローブ底面のサイズは $10 \times 30 \mu\text{m}$ であり、細胞に接触する場合は、ほぼ 1 細胞全体にプローブを押し当てる状態であった。そこで、MEMS 作製プロセスを

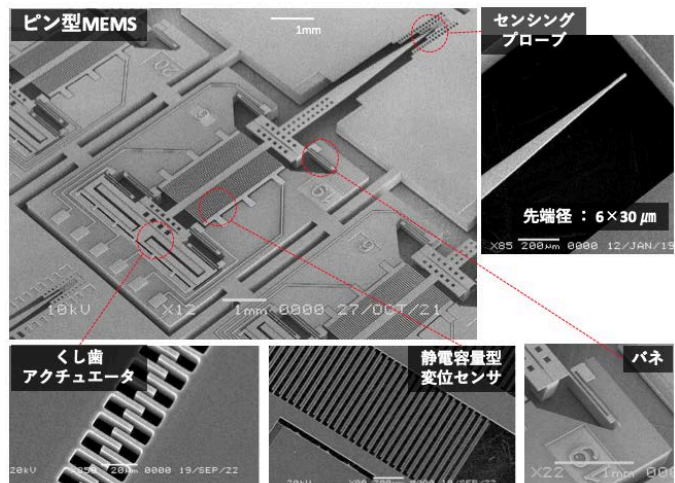


図 3 ピン型 MEMS. 試料に接触するプローブ、くし歯アクチュエータ、静電容量型変位センサから構成される

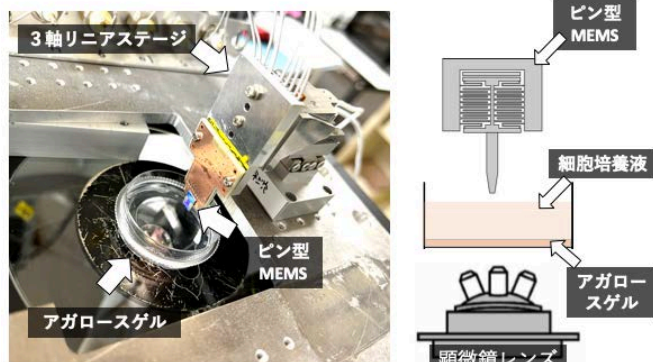


図 4 実験セットアップ. (右図) アガロースゲルを試料とした実験での MEMS と試料の配置. 細胞の計測でも同様の配置である

変更し、プローブ先端部分（細胞との接触面）の微小化を試みた。以下に微小プローブの作製プロセスを簡潔に示す。使用した SOI ウェハのデバイス層は 30 μm である。フォトリソグラフィと DRIE (Deep reactive ion etching) によりデバイス層の構造を作製したのち、熱酸化炉にてシリコン酸化膜を成膜する。アルミホイルを載せ、プローブ部分のみを残して他の構造を覆う。RIE を用いて CHF_3 ガスのプラズマによりマスクされていないプローブ部分の酸化膜

をエッチングする。アルミホイルを取り、再び DRIE を用いてプローブ部分をエッチングする。プローブは、当初、垂直に段差のある構造を想定していたが、図 5 に示すように、段差部分が緩やかな傾斜形状となった。酸化膜エッチングのマスクであるアルミホイルとデバイス層の密着性が低く、プラズマが隙間に入り込んだためと考える。エッチングするプローブ部分の領域を大きく取っていたため、プローブ先端は十分にエッチングされ、プローブ底面は直方体または直方体となった。作製した最小のプローブ面積は $1 \times 6 \mu\text{m}$ であったが、デバイスの他の部分に問題があったため実験には使用できていない。その他のプローブサイズで、 $6 \times 6 \mu\text{m}$ の面積のデバイスを細胞の局所計測実験に用いた。

今回のプローブ微小化のためのプロセスは簡易的なものであったため、プローブの根本から先端まで傾斜のある構造となったが、フォトマスクを用いたパターンニングののち酸化膜エッチングを行うことで、想定していた垂直な段差のあるプローブも作製可能である。

作製した微小プローブを、接着した細胞の限られた領域に接触できるかどうかを顕微鏡観察により確認した写真を図 6 に示す。画像は、ディッシュに培養した HeLa 細胞株をディッシュの底面から観察・撮影したものである。従来のプローブ（底面）は、 $30 \times 6 \text{mm}$ の大きさであり、単一細胞の全体に接触するような状態、あるいはプローブの方が細胞より大きい状態となっている。微小プローブを細胞表面に近づけた場合には、十分に小さいとは言えないものの、細胞表面の一部の領域に接触することが可能なサイズである。このプローブを電子顕微鏡観察と金属顕微鏡で観察し、サイズを計測した際には、 $6 \times 6 \mu\text{m}$ であったが、図に示した画像では、画像の横方向の一辺が長く、長方形に見える（長方形のエリアは全体的に黒く見えるが、実際は濃淡がある）。これは斜めから照射していた光の影響により、プローブの影が写り込んだためと考える。なお、微小プローブの画像に写っている細胞は、アクチンフィラメントを蛍光試薬で染色している。

[実施項目 3] 細胞局所の力計測

微小プローブの MEMS を用いて、細胞の局所計測を行った。対象はプラスチックディッシュに培養した HeLa 細胞株とした。細胞内部において細胞骨格タンパク質の量が領域によって異なると仮定し、今回は細胞骨格の一つである微小管をターゲットにし、あらかじめ蛍光染色 (T34075, Tubulin Tracker Green, Thermo fisher) を施した。蛍光染色の結果、蛍光の強さがある程度異なる領域が観察されたため、微小管が密な領域と疎な領域において計測を行なった。しかし、共振周波数の差はわずかであった。使用したデバイスのノイズが比較的高く、計測値の誤差が大きくなったことが主な要因であると考察している。微小管の量と硬さの関係性を明確にするためには、さら

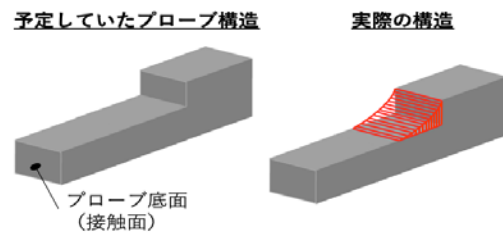


図 5 微小プローブの形状イメージ。2 回の DRIE によって得られる垂直な段差構造を想定したが、赤い線で示したように連続的に傾斜した構造となった

に追加の実験が必要である。

ピン型 MEMS の局所計測を実証するために微小管の計測を一時中断し、細胞核とそれ以外の領域の計測を行なった。細胞核は細胞の中で大きな体積を占め、存在する領域が明確であることから計測対象として選択した。細胞核の染色には、Hoechst 33342 を用いた (R37605, NucBlue Live ReadyProbe Reagent, Thermo fisher)。3 つの細胞サンプルに対して、細胞核とそれ以外の領域の同じ場所をそれぞれ 3 回ずつ計測した。細胞核の部分と核以外の領域の計測を行なった結果、核部分の硬さは、核以外の領域の硬さのおよそ 2 倍程度となり、細胞核とそれ以外の領域の硬さに有意な差が得られた。繰り返し性については、核部分の計測では再現性が良く、核以外の領域ではやや計測のばらつきが大きい結果となった。

・今後の取り組み・まとめ

本研究では接着細胞の機械特性におけるマッピングとその領域の遺伝子発現レベルの評価を最終目標とし、MEMS を用いた局所計測方法を検討した。プローブ位置の調整に用いていた従来のマニピュレータを精度の高いものに置き換え、微量なプローブの押し込み距離と押し込みに対応する試料からの応答の計測が可能となった。またピン型 MEMS を用いた計測において再現性の良い結果を得るために、アガロースゲルを対象として計測プロトコルを構築した。このプロトコルを細胞の力計測に応用した。また、単一細胞の局所計測に必須であるプローブの微小化を試み、細胞との接触面のサイズが $6 \times 6 \mu\text{m}$ のプローブを作製した。初めに細胞骨格タンパク質である微小管を対象として、細胞内において微小管の疎・密な領域の力学特性計測を試みたが、応答が微弱であったため、今後も継続して実験を行う。細胞核と核以外の領域の計測を行なったところ、両者の間において明確な機械特性の差があり、MEMS を用いた単一細胞の局所計測が可能であることが示された。

細胞核とそれ以外の領域における局所計測は達成したが、核以外の領域において力の分布と内部のタンパク質の関係はどのようになっているのかを明らかにしたいと考える。細胞の機械特性に関連する細胞内の物質として、細胞核の他には細胞骨格タンパク質が挙げられ、アクチンフィラメント、微小管、中間径フィラメントに分類される。アクチンフィラメントと微小管の蛍光染色を行ったところ、微小管の方がより疎・密の差が大きく観察されたため、今回報告した微小管の計測を引き続き継続する。細胞骨格タンパク質の疎・密な領域での機械特性計測を達成したのちは、細胞を切断し、一部分をピンセット型の MEMS で遺伝子発現解析のプロトコルへと搬送する計画である。細胞の切断については、すでに検証済みである。また細胞の搬送については、単一の接着細胞をディッシュから剥離し、回収することができている。今後、切断した細胞の一部分の回収ができるかを検討していく。解析する遺伝子については、これまで β アクチンの他、ケラチンやビメンチンな

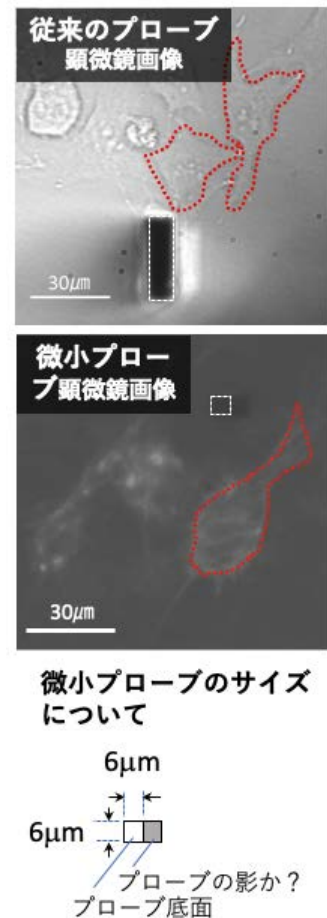


図 6 プローブと HeLa 細胞の顕微鏡画像．赤点線が細胞の輪郭、白点線がプローブ底面．微小プローブではプローブの影と思われる像により実際より大きなサイズとなっている (白点線は実際のサイズを表示)

どの中間径フィラメントの検出を試みてきた。ケラチンとビメンチンについては、検出できない場合もあったため、再実験を行うとともに試薬キットを見直す予定である。がん細胞が上皮間葉転換を起こす過程に、ビメンチンとケラチン-14の割合が変化するという文献[3]があり、機械特性とどのように関わってくるかなどを調べたいと考えている。また、RhoA, cdc42, など、がんの悪性度を示すマーカー遺伝子と細胞の機械特性との関連等についても、本研究で構築した手法を用いて評価し、バイオ・医療への貢献を目指す。

・謝辞

本研究を進めるにあたり、一般財団法人サムコ科学技術振興財団より多大なご支援を賜りました。これにより充実した環境にて研究を遂行でき、大きな進捗が得られました。心より感謝申し上げます。

・参考文献

- [1] N. Gavara, R. S. Chadwick, Relationship between cell stiffness and stress fiber amount, assessed by simultaneous atomic force microscopy and live-cell fluorescence imaging, *Biomech. Model. Mechanobiol.*, vol. 15, pp. 511–523, 2016.
- [2] A. Calzado-Martín, *et al.*, Effect of actin organization on the stiffness of living breast cancer cells revealed by peak-force modulation atomic force microscopy, *ACS Nano*, vol. 10, pp. 3365–3374, 2016.
- [3] E. W. Thompson, S. H. Nagaraj, Transition states that allow cancer to spread, *Nature*, vol. 556, pp. 442–444, 2018.

・発表論文・特許出願等

- (1) 浅倉悠斗, Karsten Stanislav L., Kudo Lili C., Ma Zhongcai, 久米村百子, 接着細胞の機械特性計測プロトコルの構築, 電気学会センサ・マイクロマシン部門総合研究会, 合同研究会, pp.43-45, 金沢, 2022年6月7-8日.

研究課題 Research Project	室温で動作するマルチフェロイック酸フッ化物薄膜の開発 Development of multiferroic oxyfluoride thin films operating at room temperature		
研究代表者 Research leader	近松 彰 Akira Chikamatsu		
所属機関名 Affiliation	お茶の水女子大学 Ochanomizu University	役職名 Position	准教授 Associate Professor

・研究概要 (Abstract)

誘電性と磁氣的挙動を同時に示すマルチフェロイック物質は、電場によって物質の磁気状態を制御するデバイスへの応用が期待されている。これまで報告されているマルチフェロイック物質は、一部を除き低温でしかその特性を示さないため、実用化に向けて室温で安定して動作する物質の開発が切望されている。本研究では、極性構造を持つ鉄酸フッ化ビスマスに注目し、これまで私が確立した複合アニオン酸化物エピタキシー法により鉄酸フッ化ビスマスの単結晶薄膜を創製し、作製した酸フッ化物のマルチフェロイック特性を調べることを目的とした。その結果、鉄酸フッ化ビスマスである $\text{Bi}_{0.8}\text{Ba}_{0.2}\text{FeO}_x\text{F}_y$ 単結晶薄膜の創製に成功し、トポケミカルフッ化反応の反応温度を変えることでフッ素量および結晶構造（ペロブスカイト構造と蛍石構造）を制御できることを明らかにした。さらに、作製した鉄酸フッ化ビスマス単結晶薄膜の電子状態と電子物性を実験的に明らかにし、鉄酸フッ化ビスマスが室温マルチフェロイック特性を示唆する結果を見出した。

Multiferroic materials, which exhibit ferroelectricity and ferromagnetism simultaneously, are expected to be applied to devices in which the magnetic state of a material is controlled by an electric field. Since most reported multiferroic materials exhibit multiferroic properties only at low temperatures, the development of multiferroic materials that can operate stably at room temperature is desired for practical applications. In this study, single-crystalline thin films of bismuth iron oxyfluorides with polar structures were fabricated by the mixed-anion oxide epitaxy methods that I have established so far and their multiferroic properties were investigated. As a result, I succeeded in fabricating $\text{Bi}_{0.8}\text{Ba}_{0.2}\text{FeO}_x\text{F}_y$ single-crystalline thin films and found that the amount of fluorine and crystal structure (perovskite and fluorite structures) can be controlled by changing the reaction temperature of the topochemical fluorination. Furthermore, I found results suggesting that bismuth iron oxyfluoride has multiferroic properties operating at room temperature by clarifying the electronic states and the electronic properties of the fabricated thin films experimentally.

・研究目的

同一の相で複数のフェロイック秩序（強誘電性、強磁性、強弾性等）を示すマルチフェロイック物質は、一方のフェロイック特性を他方の共役場で操作できる特徴を持つ[1]。今日、マルチフェロイック物質の中でも誘電性と磁氣的挙動を組み合わせた電気磁気物質が特に注目され、電場によつ

て物質の磁気状態を制御する不揮発性磁気メモリや磁気センサーなど、電気磁気効果に基づくデバイス応用が期待されている。しかしながら、これまで報告されているマルチフェロイック物質は鉄酸ビスマス等ごく一部を除き低温でしかその特性を示さない。そのため、実用化に向けて室温で安定して動作する物質の開発が切望されている。

最近、極性正方晶歪み構造を持つ鉄酸フッ化物の多結晶体が初めて合成され、酸素の一部をフッ素に置換した酸フッ化物でもマルチフェロイック特性を示す可能性が示唆された[2,3]。酸フッ化物は、酸素とフッ素 2 種類の陰イオンが陽イオンに配位するため、酸化物単体と比べて局所的な対称性が低下する。すなわち、強誘電性に必要な極性構造を取りやすくなる。また、フッ化により酸化物イオンを介した遷移金属間の磁氣的相互作用も変化し、電気伝導性や磁気特性の転移温度も変化すると推測される。このように、酸フッ化物は室温マルチフェロイック特性のポテンシャルを秘めているが、実証には至っていない。これは、誘電特性の測定に耐えうるリークのない酸フッ化物の単結晶あるいは単結晶薄膜が得られていないからである。

本研究では、高品質薄膜作製技術とトポケミカル反応を組み合わせた複合アニオン酸化物エピタキシー法を用いることで、リークのない鉄酸フッ化ビスマス単結晶薄膜を創製し、鉄酸フッ化ビスマスのマルチフェロイック特性と電子状態を調べることを目的とした。

・研究内容・成果

本研究の着想に至った経緯

近年、分子層エピタキシー技術の発展により、高温超伝導・巨大磁気抵抗・強誘電性など多彩な物性を示す強相関遷移金属酸化物の高品質なエピタキシャル薄膜が得られるようになってきた。このおかげで、物性・電子状態の精密測定が広がったとともに、膜厚（次元性）・基板応力（2軸圧力）・ヘテロ接合・周期的な超格子構造といった薄膜特有のパラメーターを物質に付加することも可能になった。これまで私は、高品質薄膜作製技術とトポケミカル反応を組み合わせた「複合アニオン酸化物エピタキシー法」を開発した。図 1 は、これまで私が確立したアニオンドープ反応の概略図である。原子レベルで制御した種々の遷移金属酸化物単結晶薄膜に対して、ヒドリド H⁻ドープ、水酸基 OH⁻（プロトン H⁺）ドープ、窒素 N³⁻ドープ、フッ素 F⁻ドープ、塩素 Cl⁻ドープ、強還元（酸素 O²⁻脱離）、強酸化（酸素 O²⁻ドープ）に成功した[4-6]。これにより、バルク体では得られないような様々な新物質薄膜の作製を可能にした。さらに、基板応力やトポケミカル反応の条件を変えることでアニオンの配列を制御させたり、酸化物 2 層からなるヘテロ構造に対して上部の酸化物のみをフッ化させることにも成功している。

酸フッ化物は、酸素とフッ素 2 種類のアニオンがカチオンに配位するため、酸化物単体と比べて局所的な対称性が低下する。また、遷移金属酸化物をフッ化する効果として、カチオン置換で見られる化学圧力効果やキャ

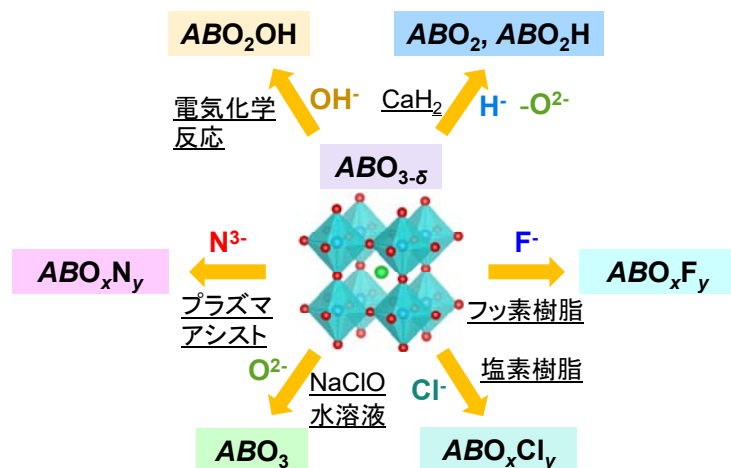


図 1. これまで確立したアニオンドープ反応

リアドープ効果が付与できるとともに、カチオン間の磁氣的相互作用を変化させられる。すなわち、フッ化により電気伝導性や磁気特性の転移温度も変化すると推測される。これまでの研究で、良質な単結晶の遷移金属酸フッ化物絶縁体／酸化物金属のヘテロ構造が作製可能になり、これらのヘテロ構造体の上部に金属電極を蒸着することで酸フッ化物単結晶薄膜の誘電特性を測定する技術を確立した[7]。マルチフェロイック特性は磁気特性と誘電特性の両方を調べる必要があるため、この技術を用いればリークのない酸フッ化物単結晶薄膜が得られ、マルチフェロイック特性を評価できると考えた。このような背景から、酸フッ化物の室温マルチフェロイック物質の開発という本研究の着想に至った。

「酸フッ化物化」と「ナノ薄膜化」の効果

遷移金属酸化物にフッ素ドーピングする効果には、酸素とフッ素のイオン半径の違いに起因する化学圧力効果、キャリアドーピング効果（酸素置換の場合は電子ドーピング、格子間挿入の場合はホールドーピング）に加え、複合アニオン化特有の機能を付加することができる[8]。例えば、結晶場分裂の導入、バンドギャップの調節、*cis*型/*trans*型の自由度、局所的な対称性の破れ、アニオン交換と結晶内拡散が挙げられる。さらには、結晶が *trans*型で統一されれば、次元性を減少（3次元から2次元（面内）と1次元（面直）に分裂）させられる。当然これらの効果により、電気・磁気・光・イオン伝導・触媒作用などの物性は著しく変化する。

また物質の形態として、本研究はナノ薄膜構造を採用した。膜厚がナノメートルオーダーの薄膜試料は、体積に対して表面積の割合が極めて大きい。トポケミカルフッ化反応では異種アニオンの拡散が鍵となるため、薄膜試料はトポケミカル反応時の反応性がバルク結晶と比べて極めて高くなる。すなわち、バルク試料では反応が十分に進行せず合成が困難だった物質も、薄膜形状ではフッ素ドーピングが可能となる。また、フッ素ドーピング前後で薄膜と基板とのエピタキシャル関係を保てれば、物性測定に不可欠な単結晶薄膜が得られるとともに、極薄膜化による次元性の減少、エピタキシャル応力の印加、ヘテロ構造や対称性の破れた構造を人工的に作製できる周期構造といった薄膜特有のパラメーターを付加することができる。さらに、基板と薄膜部分を剥離することで、エピタキシャル応力から解放された単結晶フリースタANDINGナノシートの作製も可能である。

このように、本研究は「酸フッ化物化」と「ナノ薄膜化」の長所を活かし、遷移金属酸フッ化物における室温マルチフェロイック特性発現の実現にアプローチした。

マルチフェロイック物質の研究動向

酸化物をベースとしたマルチフェロイック物質の研究は、国内外で盛んに行われている。現在知られている電気磁気効果を示すマルチフェロイック物質の種類を大別すると、1. *d₀*強誘電性-*f*電子磁性物質（EuTiO₃等）、2. 個々のフェロイクスの複合物質（BaTiO₃-CoFe₂O₄等）、3. 孤立電子対強誘電性-*d*電子磁性物質（BiFeO₃等）、4. 幾何学的強誘電性-*d*電子磁性物質（YMnO₃等）、5. 電荷秩序強誘電性-*d*電子磁性物質（Fe₃O₄等）、6. 磁気秩序強誘電性-*d*電子磁性物質（YBaCuFeO₅等）、7. 化学圧力誘起強誘電性-*d*電子磁性物質（(Sr_{1-x}Ba_x)MnO₃等）に分けられる[1]。これらの分類は新物質探索の指針となっている。前述したように、これまで報告されているマルチフェロイック物質は、酸化物や有機電荷移動錯体がほとんどであり、BiFeO₃など一部を除き低温でしかその特性を示さない。酸フッ化物に至っては、結晶構造や理論計算からマルチフェロ

イック特性を示すことが予測されているのみで、これまで実証されていない。

本研究の実験方法

はじめにパルスレーザー堆積法により、基板温度 500 °C、酸素分圧 1×10^{-2} Torr、266 nm Nd:YAG レーザーのレーザー強度 2 J cm^{-2} 、レーザー周波数 5 Hz の条件で、 $\text{Bi}_{0.8}\text{Ba}_{0.2}\text{FeO}_{2.9}$ エピタキシャル前駆体薄膜を原子レベルで平坦に作製した。その後、トポケミカル合成法を用いて前駆体薄膜を PVDF とともにアルゴン雰囲気下で 100~400 °C、12~36 時間加熱することで鉄酸フッ化ビスマス単結晶薄膜を作製した。薄膜を堆積させた基板には、絶縁性で透明の SrTiO_3 (100) (STO) 基板と導電性があり有色の Nb 0.5 wt% ドープ SrTiO_3 (001) (Nb:STO) 基板の 2 種類を選択し、薄膜評価の手法によって両者を使い分けた。薄膜の結晶構造は、X 線回折 (XRD) および逆空間マッピング (RSM) により評価した。化学組成の評価には X 線光電子分光 (XPS) およびエネルギー分散型 X 線分光法 (EDS) を用いた。薄膜の電子状態は、XPS および X 線吸収分光 (XAS) を用いて行った。誘電特性は精密 LCR メーターを用いて測定し、強誘電特性は強誘電体テスターを用いて調べた。誘電特性および強誘電特性の測定には、上部電極として直径 100 μm のプラチナ電極を使用し、下部電極として Nb:STO の導電性を利用した。磁気特性は、超伝導量子干渉素子磁力計を用いて評価した。

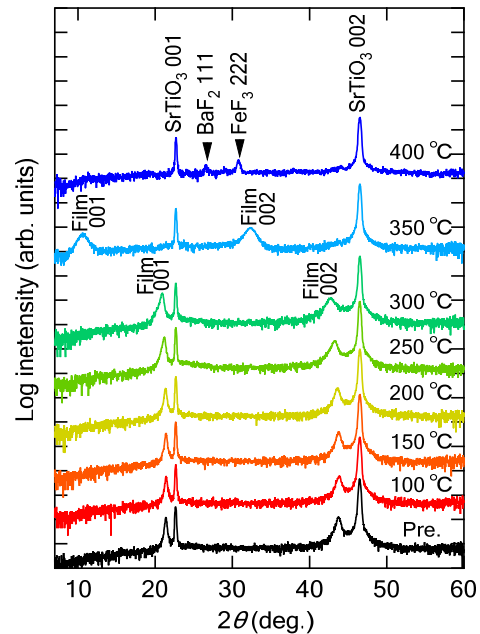


図 2. STO 基板上に作製した $\text{Bi}_{0.8}\text{Ba}_{0.2}\text{FeO}_{2.9}$ 前駆体薄膜 (Pre.) と 100~400 °C でフッ化反応させた薄膜の $\theta-2\theta$ XRD パターン。

結果と考察：薄膜の結晶構造

図 2 に STO 基板上に作製した $\text{Bi}_{0.8}\text{Ba}_{0.2}\text{FeO}_{2.9}$ 前駆体薄膜および 100~400 °C、12 時間加熱してフッ化した面直方向の $\theta-2\theta$ XRD パターンを示す。150 °C までは薄膜のピーク位置が変化しなかったことから、150 °C 以下では PVDF と反応しなかったことが見て取れる。200~300 °C の反応では、反応温度の上昇に伴い薄膜のピーク位置が低角側にシフトした。 c 軸長の格子定数は、前駆体薄膜の 4.127 Å から 300 °C のフッ化で 4.228 Å まで伸長した。これは、ペロブスカイト型構造を保ったまま徐々に格子定数が大きくなっていることを示しており、酸素とフッ素が置換していることを示唆している。一方、350 °C では薄膜のピークが低角側に大きくシフトし、 c 軸長の格子定数は 5.528 Å と大きく伸長した。この結果は、ペロ

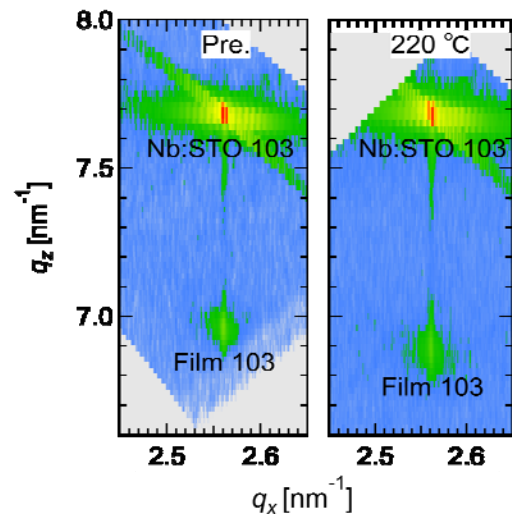


図 3. Nb:STO 基板上に作製した $\text{Bi}_{0.8}\text{Ba}_{0.2}\text{FeO}_{2.9}$ 前駆体薄膜 (Pre.) と 220 °C でフッ化反応させた薄膜の逆格子マッピング像。

ブスカイト型構造から蛍石型構造に変化したことを示している[9]。400 °CではBaF₂とFeF₃のピークが現れ、薄膜が複数のフッ化物に分解することが分かった。さらに、2次元ディテクタで2θ-γ XRD像を観測し、前駆体薄膜および100~350 °Cでフッ化した薄膜が不純物を含まない単結晶薄膜であることを確認した。なお、上記の結果はNb:STO基板上でも同様であった。

図3は、Nb:STO基板上に作製した前駆体膜と400 °C、36時間でフッ化した薄膜の逆格子マッピング像である。フッ化により、薄膜の103ピークが q_x の値を維持したまま q_z 側の下側に移動している様子を明瞭に観測した。これは、エピタキシャル関係を保ったまま薄膜がフッ化されたことを示している。

以上の結果から、作製した薄膜のトポケミカルフッ化反応における結晶構造変化は図4のように表せる。200~300 °Cでフッ化反応させたとき、図4左下に示すように、ペロブスカイト構造を保ったまま酸素の一部がフッ素に置換し、薄膜の格子定数は[001]方向に伸長する。一方、350 °Cでフッ化反応させたときは、

フッ素あるいは脱離した酸素が[001]方向のBi/BaサイトとFeサイトの間に入り、図4右下に示すような蛍石型構造になる。これにより、 c 軸長はペロブスカイト構造よりも大きく伸びる。このように、Bi_{0.8}Ba_{0.2}FeO_{2.9}薄膜のトポケミカルフッ化反応で、反応温度の違いによりドーピングされるフッ素量や結晶構造が変化することが明らかになった。

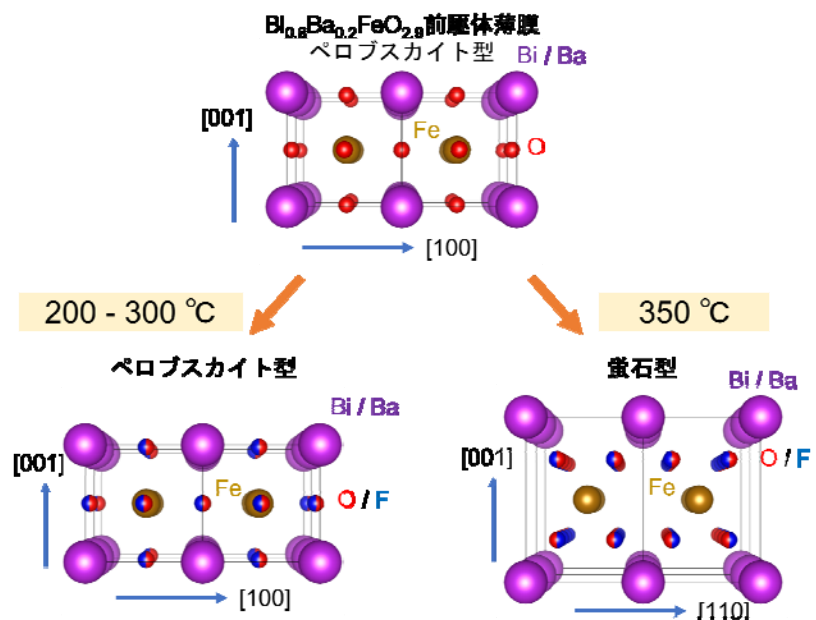


図4. Bi_{0.8}Ba_{0.2}FeO_{2.9}薄膜のトポケミカルフッ化反応における結晶構造変化の模式図。

結果と考察：薄膜の化学組成

図5に、前駆体薄膜と280 °C、350 °Cでフッ化した薄膜の加速電圧 $V_a = 10$ kV (図5(a))と $V_a = 2.5$ kV (図5(b))におけるEDSスペクトルを示す。EDSでは、加速電圧が高いほどより試料の深いところの情報が反映される。10 kVの測定では、薄膜の構成元素すべての情報が得られるとともに、基板からの情報も含まれたスペクトルが観測される。図5(a)より、Bi, Ba, Fe由来のピークの強度がフッ化反応前後で変化しなかったことから、フッ化前後でBi, Ba, Feの化学組成は変化しないことが明らかになった。一方、2.5 kVでの測定では、薄膜からのみの情報を含むスペクトルが得られるため、軽元素であるOとFの化学組成を調べることができる。図5(b)では、Fe L α を同じにしてフィッティングしたO K α とF K α の結果である。280 °C (ペロブスカイト型)では前駆体には含まれていなかったフッ素が観測され、350 °C (蛍石型)ではその量が増えていることが見て取れる。一方、酸素の量は、蛍石型がペロブスカイト型に比べて減少した。これらの結果は、トポケミカルフッ化反応によって酸素とフッ素の置換が起こったことを示している。

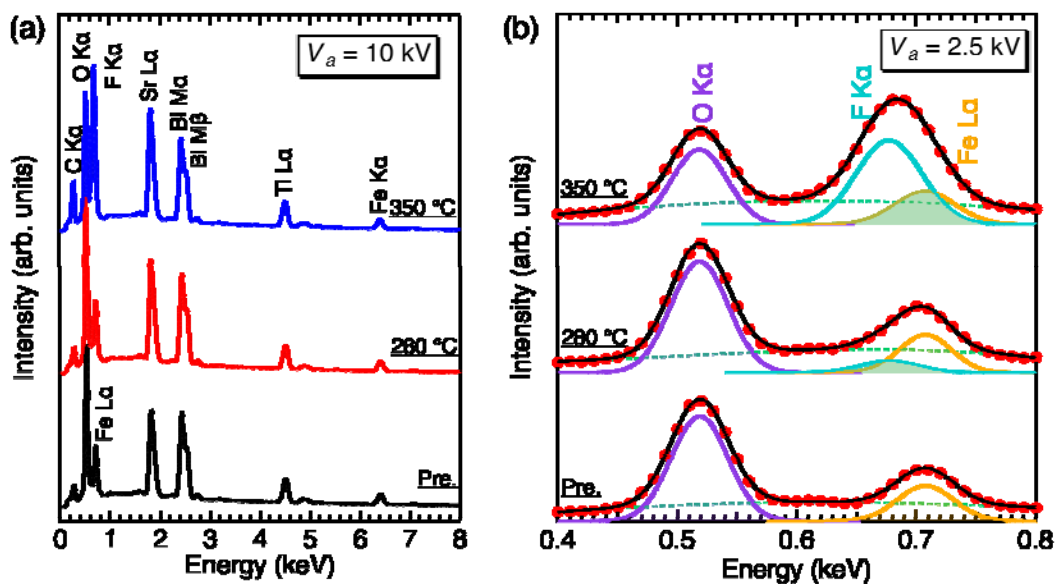


図 5. $\text{Bi}_{0.8}\text{Ba}_{0.2}\text{FeO}_{2.9}$ 前駆体薄膜と 280 °C、350 °C でフッ化した薄膜の加速電圧 $V_a = 10 \text{ kV}$ (図 5(a)) と $V_a = 2.5 \text{ kV}$ (図 5(b)) における EDS スペクトル。

結果と考察：フッ化前後の電子状態変化

薄膜の Fe イオンの価数は、XPS 測定により確認した。図 6 に前駆体薄膜と 280 °C、350 °C でフッ化した薄膜の Fe 2p XPS スペクトルを示す。Fe 2p XPS スペクトルは、Fe 2p_{1/2} と Fe 2p_{3/2} のピークとそれらの間に位置するサテライトピークからなる。前駆体薄膜と 280 °C でフッ化した薄膜の Fe 2p スペクトルのサテライトピークは 718 eV 付近に位置したが、350 °C でフッ化した薄膜では 715~718 eV にピークが広がっている様子が観測された。Fe 2p サテライトの位置は Fe の酸化状態によって異なることが知られている[10]。したがって、これらの結果から、前駆体薄膜と 280 °C でフッ化した薄膜の Fe イオンの価数は 3 価であり、350 °C でフッ化した薄膜では 3 価と 2 価との混合価数状態であることが明らかになった。

次に、作製した薄膜の価電子帯の電子状態を調べるために、前駆体薄膜と 280 °C、350 °C でフッ化した薄膜の価電子帯 XPS スペクトルを測定した(図 7)。前駆体薄膜のスペクトルと比較して、280 °C でフッ化した薄膜では ~0.5 eV の価電子帯上端の高エネルギー側へのシフトと ~6.5 eV の新たな準位が観測された。これは、フッ素は酸素よりも電気陰性度が大きいいため、カチオンと相互作用したとき酸素より高結合エネルギー側で結合軌道を作ると考えられる。一方、350 °C でフッ化した薄膜の価電子帯では、他 2 種類のものと比較して形状が大きく変化し、全体的に高エネルギーシフトする様子が確認された。加えて、フェルミ準位上にわずかではあるが状態密度が観測された。これは薄膜が金属で

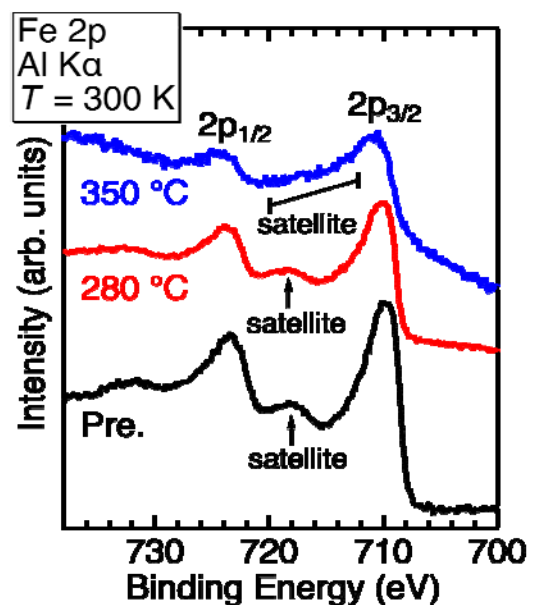


図 6. $\text{Bi}_{0.8}\text{Ba}_{0.2}\text{FeO}_{2.9}$ 薄膜と 280 °C、350 °C でフッ化した薄膜の Fe 2p XPS スペクトル。

あることを示しており、実際、二端子電気抵抗測定でも電流が流れることを確認した。これらの結果は、鉄酸ビスマス薄膜の電子状態がフッ化による結晶構造変化に支配されることを示唆している。

図 8 は、前駆体薄膜と 280 °C、350 °C でフッ化した薄膜の O K-edge XAS スペクトルである。O K-edge XAS 測定では、O 1s 電子が Bi 6s, Bi 6p, Fe 3d の電子軌道と混成した非占有の O 2p 軌道への遷移に対応し、伝導帯の様子が調べられる。図 7 を見ると、全体的なスペクトル形状は前駆体薄膜と 280 °C でフッ化した薄膜のものと同様であったが、350 °C でフッ化した薄膜では大きく異なっていた。これらの違いは、前駆体薄膜と 280 °C でフッ化した薄膜がペロブスカイト構造で Fe の価数が 3 価である一方、350 °C でフッ化した薄膜が蛍石構造で Fe の価数が 2 価と 3 価の混合状態をとることに起因する。なお、今回の測定では前駆体薄膜のノイズが大きかったため、今後精密な測定を行い、フッ化による伝導帯スペクトルの微細な形状変化について議論したいと考えている。

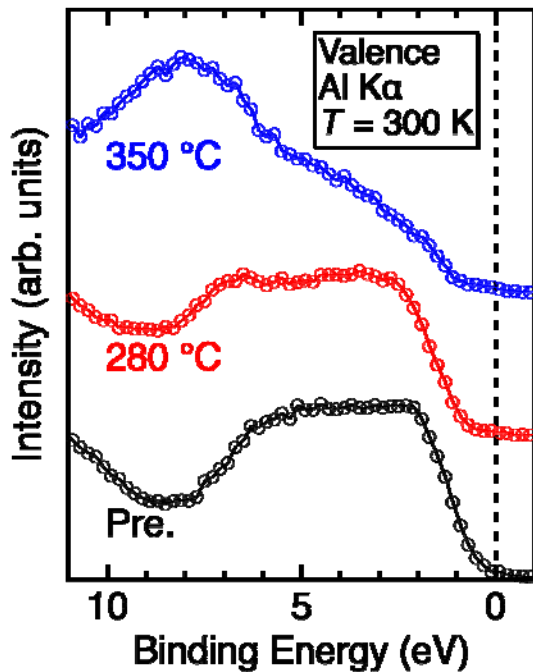


図 7. $\text{Bi}_{0.8}\text{Ba}_{0.2}\text{FeO}_{2.9}$ 薄膜と 280 °C、350 °C でフッ化した薄膜の価電子帯 XPS スペクトル。

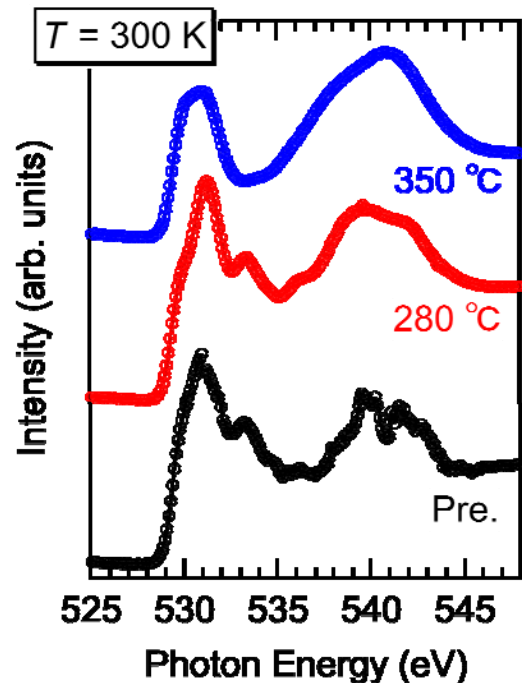


図 8. $\text{Bi}_{0.8}\text{Ba}_{0.2}\text{FeO}_{2.9}$ 薄膜と 280 °C、350 °C でフッ化した薄膜の価電子帯 XAS スペクトル。

結果と考察：フッ化後の薄膜の誘電・磁気特性

図 9 に、200 °C でフッ化した薄膜の周波数 20 kHz、300 K で測定した分極-電場曲線および電流-電場曲線を示す。分極-電場曲線では、飽和分極が $21 \mu\text{C}/\text{cm}^2$ 、抗電界が $136 \text{ kV}/\text{cm}$ であるヒステリシスループを明瞭に示したことから、作製した酸フッ化物薄膜が強誘電性を持つことが証明された。さらに、残留分極量は $18 \mu\text{C}/\text{cm}^2$ であり、強誘電体メモリーとして実際に使用されている $\text{SrBi}_2\text{Ta}_2\text{O}_9$ の残留分極量 $11.51 \mu\text{C}/\text{cm}^2$ [11] に匹敵することが明らかになった。また、電流-電場曲線から、リーク電流に起因するピークが現れていないことが確認された。図 10 は、200 °C でフッ化した薄膜の 300 K で測定した磁化-磁場曲線である。有限の磁化とヒステリシスループが観測され、作製した薄膜が強磁性を持つことが示された。以上の結果から、鉄酸フッ化ビスマスが室温でマルチフェロイック特性を示すことが示唆された。今後、強誘電特性の周波数依存性や磁化率の温度依存性を調べ、マルチフェロイック特性のさらなる調査を行っていく。

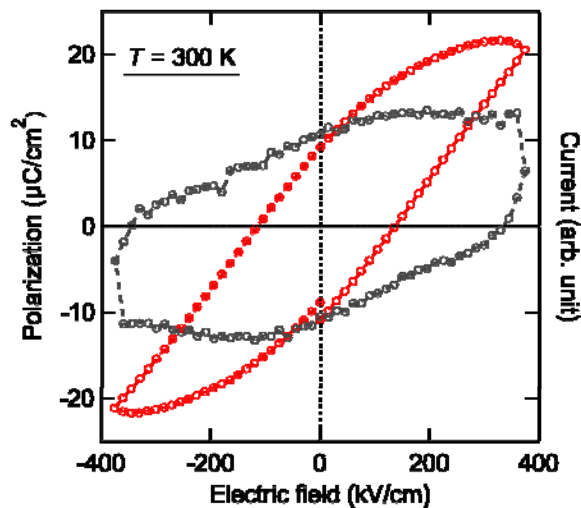


図 9. 200 °C でフッ化した薄膜の周波数 20 kHz、300 K で測定した分極－電場曲線および電流－電場曲線。

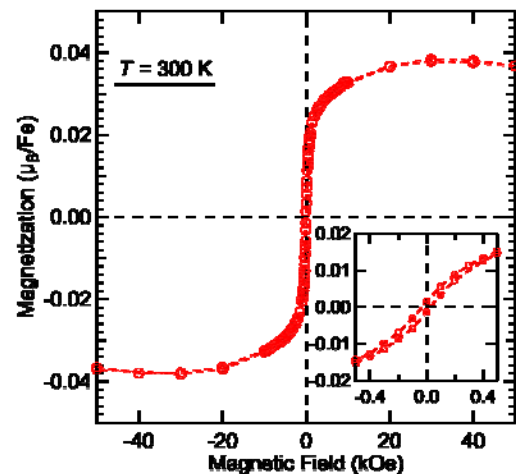


図 10. 200 °C でフッ化した薄膜の 300 K で測定した磁化－磁場曲線。挿入図は原点近傍を拡大した図。

・今後の取り組み・まとめ

本研究では、極性構造を持つ鉄酸フッ化ビスマスに注目し、これまで私が確立した複合アニオン酸化物エピタキシー法を用いて、リークのない鉄酸フッ化ビスマス単結晶薄膜を創製し、それらのマルチフェロイック特性と電子状態を調べた。その結果、鉄酸フッ化ビスマスである $\text{Bi}_{0.8}\text{Ba}_{0.2}\text{FeO}_x\text{F}_y$ 単結晶薄膜の創製に成功し、トポケミカルフッ化反応の反応温度を変えることでフッ素量および結晶構造（ペロブスカイト構造と蛍石構造）を制御できることを見出した。また、X線分光測定により、作製した鉄酸フッ化ビスマス薄膜の電子状態を実験的に明らかにした。さらに、作製した鉄酸フッ化ビスマス薄膜が室温で強誘電性と強磁性を示し、鉄酸フッ化ビスマスが室温マルチフェロイック特性を示唆する結果が得られた。

今後の取り組みとして、Bi と Ba の組成比が異なる鉄酸フッ化ビスマスや、理論計算でマルチフェロイック特性が予測されている鉄酸フッ化イットリウム、マンガン酸フッ化イットリウムに、室温マルチフェロイック物質の探索範囲を広げていく。また、前駆体成長中の酸素分圧・成長温度変化による結晶中の酸素欠損量の制御、格子定数・配向の異なる基板（ SrTiO_3 や NdGaO_3 、 LaAlO_3 等）を用いた格子歪みの導入、トポケミカル反応の温度を変化させたフッ素量・結晶構造制御を行うことで、作製した薄膜の電子物性を制御する。

新たに作製した酸フッ化物薄膜は、結晶構造、アニオン組成、誘電特性、磁気特性を評価し、結果を薄膜作製に反映させながら実験を進める。マルチフェロイック特性が発現した化学組成の薄膜について、透過電子顕微鏡や放射光実験を通して、結晶中の酸素・フッ素の位置など局所構造の観測や、分光実験による電子状態測定を行う。電子分光実験では、元素の寄与を直接観測できる X 線吸収分光にて、酸素とフッ素の局所構造が分かる線二色性や磁気構造が分かる X 線磁気円二色性測定を行う。これらの測定により、局所構造と電子状態がマルチフェロイック特性に及ぼす影響について明らかにする。

酸化物中の酸素の一部がフッ素に置換された場合、同じ置換量でもその配置の仕方（例えば *cis* 型や *trans* 型）によって誘電性や磁性は大きく変わるはずである。実験的なアプローチに加え、密度汎関数法に基づく第一原理計算と動的平均場理論の複合手法を用いて、超秩序構造と物性の関連

性を考察する。また、機械学習を用いた元素の組み合わせの最適解予測も検討する。

このように、本研究で得られた知見から上述したような研究が望まれ、本研究の発展が酸フッ化物マルチフェロイクスの学理構築に貢献すると考えられる。また、室温で安定に動作するマルチフェロイック物質は電子デバイスに応用できるため、本研究成果の産業界への貢献が期待される。

・謝辞

本研究は、当研究室のメンバーならびに東京大学理学部の長谷川哲也名誉教授、東京都立大学理学部の廣瀬靖教授、北海道大学電子科学研究所の片山司准教授等との共同研究の成果であり、その貢献に感謝致します。また、本研究を進めるにあたり、ご支援を賜りました一般財団法人サムコ科学技術振興財団に心より感謝申し上げます。

・参考文献

- [1] N. A. Spaldin and R. Ramesh, *Nat. Mater.* 18, 203 (2019).
- [2] Y. Inaguma, J. M. Greneche, M. P. Crosnier-Lopez, T. Katsumata, Y. Calage, and J. L. Fourquet, *Chem. Mater.* 17, 1386 (2005).
- [3] O. Clemens, R. Kruk, E. A. Patterson, C. Loho, C. Reitz, A. J. Wright, K. S. Knight, H. Hahn, and P. R. Slater, *Inorg. Chem.* 53, 12572 (2014).
- [4] T. Katayama, A. Chikamatsu, K. Yamada, K. Shigematsu, T. Onozuka, M. Minohara, H. Kumigashira, E. Ikenaga, and T. Hasegawa, *J. Appl. Phys.* 120, 085305 (2016).
- [5] A. Chikamatsu, Y. Kurauchi, K. Kawahara, T. Onozuka, M. Minohara, H. Kumigashira, E. Ikenaga, and T. Hasegawa, *Phys. Rev. B* 97, 235101 (2018).
- [6] A. Chikamatsu, T. Katayama, T. Maruyama, M. Kitamura, K. Horiba, H. Kumigashira, H. Wadati, and T. Hasegawa, *Appl. Phys. Lett.* 118, 012401 (2021).
- [7] A. Chikamatsu, Y. Suzuki, T. Maruyama, T. Onozuka, T. Katayama, D. Ogawa, and T. Hasegawa, *Chem. Commun.* 55, 2437 (2019).
- [8] H. Kageyama, K. Hayashi, K. Maeda, J.P. Attfield, Z. Hiroi, J.M. Rondinelli, and K.R. Poeppelmeier, *Nat. Commun.* 9, 772 (2018).
- [9] A. Chikamatsu, K. Kawahara, T. Shiina, T. Onozuka, T. Katayama, and T. Hasegawa, *ACS Omega* 3, 13141 (2018).
- [10] T. Yamashita and P. Hayes, *Appl. Surf. Sci.* 254, 2441 (2008).
- [11] I. Kim and C. W. Ahn., *Appl. Phys. Lett.* 80, 4006 (2002).

・発表論文・特許出願等

- [1] 佐野 瑞歩、上垣外 明子、若山 悠有佑、廣瀬 靖、近松 彰、「鉄酸ビスマスエピタキシャル薄膜のトポケミカルフッ化反応」、第 70 回応用物理学会春季講演会、上智大学四谷キャンパス、2023 年 3 月。
- [2] 上垣外 明子、佐野 瑞歩、片山 司、重松 圭、近松 彰、「結晶構造の違いによる鉄酸フッ化ビスマス薄膜の物性と電子状態変化」、第 70 回応用物理学会春季講演会、上智大学四谷キャンパス、2023 年 3 月。

研究課題 Research Project	スピンホール効果を利用した磁性体超薄膜テラヘルツイメージング光源の開発 Development of terahertz sources for the imaging application based on the spin-Hall effect using magnetic ultrathin film		
研究代表者 Research leader	中嶋 誠 Makoto Nakajima		
所属機関名 Affiliation	大阪大学・レーザー科学研究所 Osaka University, Institute of Laser Engineering	役職名 Position	准教授 Associate Professor
共同研究者 Collaborator	西谷 幹彦 Mikihiko Nishitani		
所属機関名 Affiliation	大阪大学・レーザー科学研究所 Osaka University, Institute of Laser Engineering	役職名 Position	特任教授 Specially Appointed Professor

・研究概要 (Abstract)

磁性体の超薄膜構造に光照射することによって生じるスピン流をスピンホール効果を利用して実電流に変換することにより、自由空間中を伝搬するテラヘルツ波放射を生じさせることが可能である。このテラヘルツ波光源の高強度化および大口径イメージング用試料の作製を実施した。ガラス基板に、Fe/Ptをそれぞれ数 nm ずつマグネトロンスパッタリングで積層させることによって磁性体テラヘルツ放射素子の作成を実施した。ガラス基板にすることでコストを抑えられるだけでなく、大口径のテラヘルツ放射素子の作成が可能となった。4 インチのガラス基板に作成したテラヘルツ放射素子を作製および評価した。テラヘルツ波放射強度の増強では、後方に放射されるテラヘルツ波をITO膜で前方に反射させ、それを半波長ずれた位置で、コヒーレント結合増強させることに成功した。ピーク・トゥ・ピークの放射波形の電場振幅で1.4倍の増強が得られた。フーリエ変換スペクトルを得て、放射強度で比較したところ、ピーク周波数で、2.4倍の強度の増強を得ることに成功した。

We developed terahertz radiation source in a ultra-thin magnetic film structure based on the spin to charge current conversion by spin Hall effect. We increased the intensity of this terahertz wave light source and prepared a sample for large-aperture imaging. A magnetic terahertz radiation sources in Fe/Pt ultra-thin heterostructure with several nanometers thickness on a glass substrate were fabricated by magnetron sputtering. Using a glass substrate not only reduces costs, but also makes it possible to create large-diameter terahertz wave emitter. We succeeded to fabricate large terahertz emitter with a 4-inch diameter glass substrate and confirmed strong terahertz emission was observed from the sample. We developed high intensity terahertz source with the ITO reflector. We succeeded in obtaining a 2.4-fold increase in intensity at the peak frequency.

・研究目的

近年のビッグデータ・IoT 社会において、データ量は飛躍的に増大しており、次世代通信帯として“Beyond 5G”・“6G”といわれるテラヘルツ領域の光源やデバイス開発が必須の状態となっている。一方で、スピンの自由度を利用するスピントロニクスや磁気デバイスは最も期待されているデバイスである。金属磁性体に光励起することにより生じるスピン流をヘテロ界面にて実電流に変換することで、高強度なテラヘルツを発生させることが可能であることがわかり、この新しい概念のテラヘルツ光源が、高効率で広帯域であることから、強い注目を集めている。本研究では磁性体テラヘルツ放射素子に着目して、従来のテラヘルツ光源(非線形光学結晶の ZnTe)よりも高強度なテラヘルツ放射光源の開発を行う。磁性体超薄膜の特徴を生かして、大口径の試料の作成も実施する。これらの目的を達成するために、比較的安価でありながら、高強度の放射強度を維持できるガラス基板を採用し、その状態での高強度化を目指す。従来の非線形光学結晶は、サイズの増加とともに、急激に価格帯が上昇し、実質的に 2 cm 角以上のテラヘルツ光源を用意することは、コスト的に不釣りあいになる。我々は、ガラス基板上に磁性超薄膜を作製する手法を持ちいることで、従来の光源に比べて、サイズで2倍以上、強度についても従来の強度を超え、イメージング用の光源として十分に機能する新たなテラヘルツ光源の開発を目指す。

・研究内容・成果

本研究の新規性として、スピン流を利用したテラヘルツ波発生に着目している点である。これまでテラヘルツ光源は、半導体光伝導アンテナや半導体表面、非線形光学結晶が多く利用されており、磁性体の利用は稀である。本研究では、磁性体に着目し、スピン流・スピンホール効果という新しい概念による効果を有効に扱うことで、既存の壁を打ち破って、新規のテラヘルツデバイスを開拓したいと考えている。薄さ数 nm という金属薄膜を利用することで、吸収等のロスを経済的に抑えることが可能であり、さらに既存の光源よりも広帯域化することが期待される。大口径で安価な素子を供給可能であるだけでなく、光学的な簡便さや工業的大量生産への容易さ、フレキシブル材料との組み合わせ等、低コストで大面積化が可能と、産業的なインパクトも十分に大きいと期待される。本研究では、それぞれ厚み 5 nm 程度の金属磁性体・非磁性金属のヘテロ構造に、フェムト秒光パルス照射によって、生じるテラヘルツ波の高強度化を目的とする。光照射によって、金属磁性体に生じるスピン流が、金属ヘテロ構造界面において、逆スピンホール効果によって実電流が生じることを介して、発生するテラヘルツ波放射光源の高度化することを目的とする。このスピン流を介した新光源は、広帯域に発生することが可能であるだけでなく、光照射耐性も高く、将来の標準光源になりうる可能性を秘めている。しかしながら現在の光源強度は、代表的に用いられる非線形光学結晶の数 10% 程度の強度であり、さらなる高強度化の研究が必須である。この光源ができれば、イメージングなどに好都合な大面積試料の作製も容易になり、作製コストも大きく低減できる利点がある。

金属磁性体および金属非磁性体のヘテロ接合試料に、フェムト秒パルスレーザーを照射することによって、金属層(数 nm)に、光子の吸収とフェルミレベル以上の d バンドから sp バンドへの電子の励起が起こり、非平衡電子分布が生じる。励起された sp バンド自由電子は、局在した d バンド自由電子よりも高い移動度を持つ。このため、強磁性層から非磁性層にかけてスピン偏極した電流 \mathbf{J}_s : スピン流が発生する。拡散により界面に達したスピン流、非磁性層に注入されたスピン偏極電

流 J_s は、逆スピンホール効果により電荷電流 J_c に変換される。スピンから電荷への電流変換過程は以下の式で表される。

$$J_c = \gamma J_s \times \sigma$$

ここで、 J_c は電荷電流、 γ は非磁性層の材料固有の値であるスピンホール角、 J_s はスピン偏極電流、 σ は外部磁場の向きによって決まるスピン偏極の単位ベクトルである。電荷電流 J_c は、分極された電気双極子のように振る舞う。電荷電流の時間微分に比例して、テラヘルツ波は自由空間に放射される。光励起によるスピン流が超高速に生成され緩和するために、放出される電磁波はテラヘルツ帯域になる。

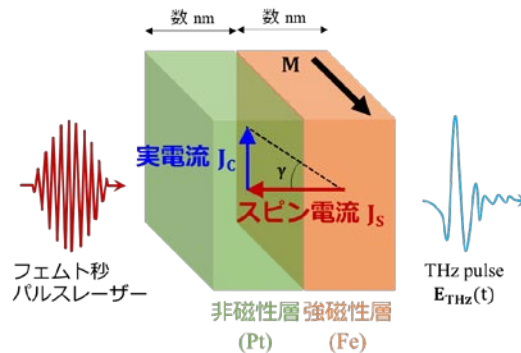


図 1 光照射スピン流生成によるスピンホール効果を紹介したテラヘルツ波放射の模式図

金属磁性体超薄膜ヘテロ構造(Spintronic emitter)をマグネトロンスパッタリングによって作製した。チャンバー内の基板の設置台にガラス基板をセットし、このサンプルホルダーは 3 cm × 3 cm の大きさのガラス基板を同時に 4 つ設置した。次にターゲット部分に蒸着させたい物質のターゲットを設置し、Fe と Pt のターゲットを使用した。ターボポンプとロータリーポンプにより真空引きを行い、 2.5×10^{-6} Torr 程度まで真空引きを行った後 Ar ガスを 100 cc/min の流量を注入した。RF 電圧を 10 W かけ、ゲートバルブを完全に閉め 5 sec 程度待った後、放電が始まり、5 分間の逆スパッタを行った。これは、ガラス基板表面に付着した不純物を除去するためである。シャッターが閉じた状態でターゲット電圧をかけターゲット放電を開始し、電圧値はターゲットの物質によって異なる。シャッターが閉じられた状態で 10 分程プレススパッタを行い、本スパッタを行った。本スパッタはシャッターの開閉によってスパッタ時間を決定した。この時間によって基板に付着する金属の膜厚が決まる。本スパッタが終わったら、真空計、ターボポンプ、ロータリーポンプ、ターゲット電圧、RF 電圧、Ar ガス流入を止め、ゲートバルブを全開にした後再び完全に閉じた。窒素ガスを注入後、サンプルを慎重に取り出し、スパッタを終了した。本 STE 作製では、ガラス基板の上に一層目に Pt、続いて二層目に Fe をスパッタした。試料の厚みはサブ nm の精度で制御し、最適な厚みや品質のテラヘルツ放射素子を作製する。研究期間中にも、この構造のテラヘルツ放射素子を、毎週 1 ~ 3 回のペースで作成を続けた。

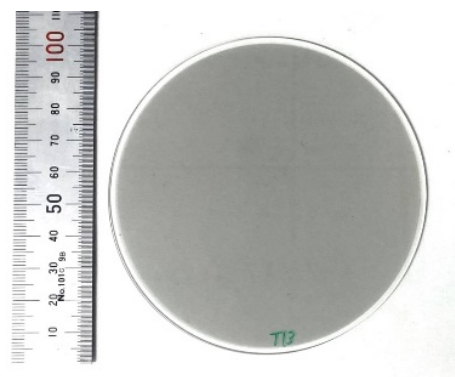


図 2 後方に放射された時間波形とのコヒーレント結合による増強

また、1 回の作成で、4 枚程を同時に作製することも可能であり、テスト項目の数によって、1 回での作成枚数の調整は行った。Fe/Pt 構造の試料に絞り、膜厚の最適化を行うことにより放射強度

の最適化を実施した。この過程で当初より 5 倍ほどの高強度化が得られている。基板材料をガラスにすることで、コストの低減を図った。ガラス材料を利用しても、試料作製条件の最適化を図ることにより、従来の単結晶基板を用いた時と、遜色のない放射強度を得ることが可能となった。実際、大口径の基板を用いて、直径 4 インチのガラス基板において、均一なテラヘルツ放射素子の試料の作成に成功している(図 2)。このような大口径の放射素子を準備することは非線形光学結晶で用意することは非常に困難であるか、そのためのコストは非常に高い状態となってしまう。図 2 は作成したガラス基板上の Fe/Pt テラヘルツ放射素子である。厚みが合わせて 5nm 程と非常に薄いので、可視光においては、半透明な状態になっていることがわかる。このように直径 4 インチ(およそ 10cm)のテラヘルツ光源は非常に限られており、貴重な成果である。また、放射分布特性も高い均一性を有しており、今後計画する近接場を利用したテラヘルツイメージング光源の候補として重要な光源の開発に成功した。

本研究におけるテラヘルツ波の発生・検出は、我々のグループが設計・製作したテラヘルツ時間領域分光システム(Terahertz time-domain measurements system)を用いて常温(室温 ~22 °C、相対湿度 30 %)で実施された。Ti:sapphire laser (中心波長 ~ 800 nm、パルス幅 ~ 100 fs、繰り返し周波数 ~ 1 kHz; Solstice、Spectra-Physics) の出力光をビームスプリッターでポンプパルスとプローブパルスに分割して使用した。適切な光学系を通過し平行化されたポンプビームは、光チョッパー(周波数~ 500 Hz)で機械的に変調された後、Spintronic emitterに対して垂直方向に入射する。ポンプパルスがガラス基板側からSTEに照射されるよう研究対象の各Spintronic emitterを取り付けた。全ての測定において、ポンプパルスの平均出力は5 mW、エミッター表面でのポンプパルスのスポット径は3 mmに保たれた。磁束密度 0.1 T の外部磁場をFe膜の平面に沿って垂直下向き(光学系定盤の垂直下向き)に印加した。STEによる逆スピンホール効果によって放射されたテラヘルツ波は、磁性体ヘテロ構造内の点光源からあらゆる方向に放射され、その一部は非軸放物面鏡を用いて前方向に収集される。収集されたテラヘルツ波は2つの非軸放物面鏡(焦点距離76.2 mm)(焦点距離 50.8 mm)を通過した後、ディテクターである厚さ1 mmのZnTe (110)結晶上に集光した。残留する光ポンプパルスは、テラヘルツ波のみがZnTeに到達するようにブロックされた。平行光プローブパルスは放射テラヘルツ波と空間的・時間的に平行な位置で重なり、テラヘルツ放射の電気光学(electro-optic, EO)サンプリング検出のために結晶を通過させた。時間領域のテラヘルツ波形は、直線並進ステージによりポンプパルスからのテラヘルツパルスとプローブパルスがディテクターに入射するタイミングを連続的に変化させることでプローブパルスとテラヘルツパルスの間の到着時間遅延の関数として、プローブパルスのテラヘルツ電界誘起変化に従って測定された。EOサンプリングによるテラヘルツパルスの検出は、プローブパルスの光遅延線として直線並進ステージを用い、 $\lambda/4$ 波長板、Wollaston prism、Balance Detector、ロックイン増幅器からなるシステムで実現された。Balance Detectorで検出された電流は電流アンプ(SR570, Low noise current preamplifier, Stanford Research Systems)により増幅された。同期検出を確実にを行い、S/N比の良いテラヘルツ信号を得るために、光チョッパーのコントローラからの参照信号(ポンプパルスの繰り返し周波数1 kHzの半分の500 Hzで変調)をロックイン増幅器への参照信号として使用した。テラヘルツ波放射は、上記のシステムにより、ピコ秒の時間領域での放射電場の振幅波形をポンププローブ法によって測定される。周波数成分については、これらの時間波形をフーリエ変換することによって、周波数上のスペクトルに変換することが可能である。今回の実験配置においては、概ね0.8THzを中心とし、高周波側の成分は2 THzにまで及び広帯域なテラヘルツ電磁波の放射波形に成功して

いる。

今回の主要な目的である放射強度の増強に向けて、これまで後方に放射されているテラヘルツ波は利用されることがなかったものであるが、これを前方に放射する機構をあらたに加えて、さらには、前方に放射される成分とコヒーレントに重ね合わせるにより大きな増強を得ることに成功した。コヒーレント増強法であるが、複数の新しいアイデアをもとに実現できた成果である。この成果について、下記で説明する。一般にコヒーレント増強法において、同じ波形同士

を重ねるためには、再度ビームスプリッタを使うなどが必要であり、大きなロスが生じることになる。一般の光源において、後方に放射された波形を前方に跳ね返して重ねても位相がずれているために、その効率は高くない。また、磁性体テラヘルツ素子から生じるテラヘルツ波はモノサイクルの時間波形であり、位相が遅れたものとコヒーレント結合を引き起こすことは難しい。今回我々が用いている磁性体素子は、厚みが数nmと非常にうすく放射素子自体では大きな位相ズレは生じない。ここで我々が取った方法は、半波長分遅らせた状態で、コヒーレント結合を起こす方法である。まず、後方に放射された時間波形の位相を反転させ、その波形は半波長、前方に放射される時間波形に遅らせる形で結合させるように試みた（図3参照）。モノサイクルの時間波形の負のセカンドピークと、後方に反射してきた時間波形の位相反転させたファーストピークを重ねることで、コヒーレント増強を図った。そのために、後方に反射したテラヘルツ波は固定端反射で位相を反転させ、適切な位相遅れをもたせるために、マイクロシートガラスを間に挟んで、上記の条件を達成するように試みた。図3に示すようにガラス基板上にマグネトロンスパッタリングによりPt(3 nm)/Fe(5 nm)のテラヘルツ波放射素子を作製した。一方で、図3に示すように、Pt(3 nm)/Fe(5 nm)の光励起側にITO (Indium tin oxide) 膜（シート抵抗は6 Ω/sq)及びマイクロシートガラス(厚み30 μm)を加えたテラヘルツ放射素子をを用意した。ITO膜は、フェムト秒レーザー光を透過し、THz波を反射する性質を持つ。厚みを30 μmにしたのは、放射テラヘルツ波の中心波長に対して半波長分ずらすためである。テラヘルツ波の発生・検出にはTi:sapphire Regen. Amp. (800 nm, 100 fs, 1 kHz)を用いて、EOサンプリング(ZnTe)検出により放射波形の測定を行った。

観測された THz 波放射波形を

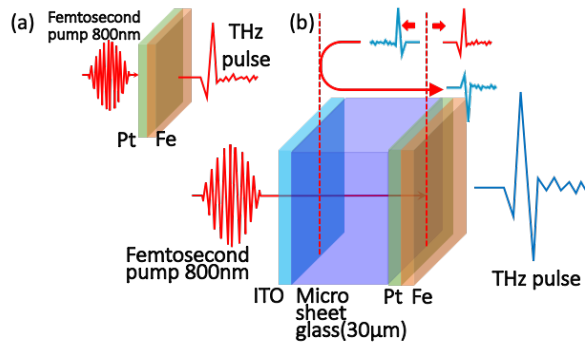


図3 後方に放射された時間波形とのコヒーレント結合による増強

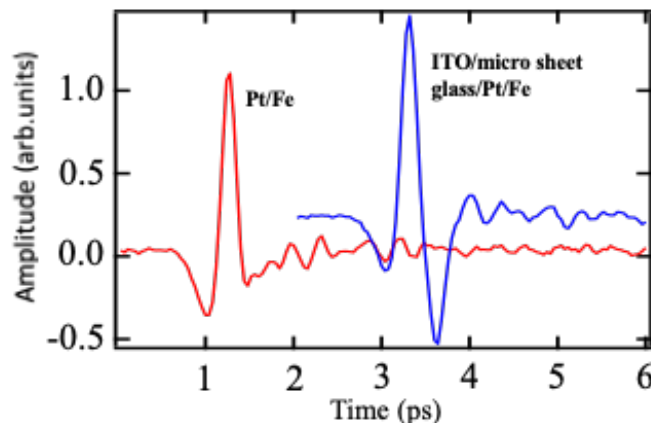


図4 Pt/Fe と ITO 構造を含む Pt/Fe テラヘルツ放射素子が発生されたテラヘルツ電磁波波形

図 4 に示す。ITO 構造を含むテラヘルツ波放射素子は、含まないものと比べてピークトゥピーク振幅で 1.4 倍の増強に成功した。さらに、これらの時間波形をフーリエ変換することによりテラヘルツ帯のスペクトル情報を得た。その結果、0.8 THz におけるピークにおけるスペクトル強度で 2.4 倍の増加が確認できた。このように、強度にして、2 倍以上の増強が得られたことは、コヒーレント結合により、電場振幅の重ね合わせによって、増強されたことによるものであることを示している。広い周波数帯域で増強させることができることも、本方法の特徴の一つである。以上の結果より、ITO 構造を用いることで磁性体テラヘルツ放射素子の放射強度を 2.4 倍にも増強させることに成功した。この THz 波放射強度は、従来までよく使われている非線形光学素子の ZnTe からの放射強度よりも高強度である。

・今後の取り組み・まとめ

今後の課題として以下の 2 点が挙げられる。

1) スピントロニックテラヘルツ放射光源のさらなる高度化

2) スピントロニックテラヘルツエミッタを用いたイメージング装置の開発

1) の高強度化については、本研究成果で、既存のテラヘルツ光源である ZnTe と同等、それ以上の放射強度を有するスピントロニックテラヘルツ光源の開発に成功した。しかしながら、分光やイメージングを行う上では、さらなる強度化が望まれる。これは、現状の放射強度が不十分ということではなく、計測時間の短縮化や高い S/N 比を得るために、継続的な開発が必要になる。この点について、これまで磁性体テラヘルツ放射素子で提案されている他の増強方法とも合わせて利用することが可能である。例えば負のスピホール角を有するタングステン W 等の金属と Pt/Fe/W の構造にすることでさらなる増強が可能である。今後は磁性体テラヘルツ素子を利用して、テラヘルツ分光やイメージング測定を実施していくことを計画している。

2) のスピントロニックテラヘルツエミッタを用いたイメージング装置の開発については、スピントロニックエミッタは厚み数 nm と既存のテラヘルツ光源と比較しても絶対的に薄い特徴がある。その特徴を生かして、下記の近接場顕微システムの構築を今後の課題として挙げたい。これは大口径のテラヘルツ光源を作製した利点を生かして、光源と測定試料を接着させて計測する方法に相当する。この方法により、波長に起因する回折限界を超えた空間分解能をえることが可能である。検出器にカメラ等を利用し、2次元データを取得することで、シングルショットでの2次元像の取得も可能となる。本研究助成で開発したテラヘルツ光源を今後テラヘルツイメージング・テラヘルツ分光において、本格利用することで、新たな知見が得られることを期待する。

・謝辞

本研究を進めるにあたり、ご支援を賜りました一般財団法人サムコ科学技術振興財団に心より感謝申し上げます。

・ 発表論文・特許出願等

特許出願

名称	テラヘルツ波出力装置およびテラヘルツ波出力方法
出願番号	特願 2022-27276
出願日	2022年2月24日
発明者	中嶋誠、西谷幹彦、松永大陽、V. Mag-usara、V. Agulto
出願人	国立大学法人大阪大学

学会発表

発表タイトル	“ITO 構造を利用した磁性体超薄膜テラヘルツ光源の高強度化”
著者	松永 大陽, 江尻 宏平, 劉 爽, 鐵川 憧英, V. K. Mag-usara, V. C. Agulto, 西谷 彰二朗, 西谷 幹彦, 吉村 政志, 中嶋誠.
学会名	第 69 回日本応用物理学会春季学術講演会, (口頭発表、3/25, 25p-D315-7) (Hybrid, 青山学院大学, 2022.3.22-26),
発表形式	口頭発表

発表タイトル	“超薄膜磁性体ヘテロ構造におけるコヒーレント結合によるテラヘルツ放射強度の増強”
著者	松永大陽, 中嶋誠
学会名	2022 年度レーザー学会 中国・四国支部, 関西支部連合, 若手学術交流研究会(口頭発表, A-15, 12/13 (広島大学 学生会館レセプションホール, 2022.12.12-13)
発表形式	口頭発表
受賞	若手優秀論文賞

発表タイトル	“High Intensity Spintronic Terahertz Emitter with ITO and Microsheet Glass Structure”,
著者	T. Matsunaga, V. K. Mag-usara, K. Ejiri, S. Tetsukawa, S. Liu ¹ , V. C. Agulto, S. Nishitani, M. Nishitani, M. Yoshimura, M. Nakajima,
学会名	47th International Conference on Infrared, Millimeter and Terahertz Waves (IRMMW-THz 2022) Aug. 28- Sep.2 2022, (Th-P-36, 9/1, poster),(Delft, Netherlands).
発表形式	ポスター発表

研究課題 Research Project	遺伝子光導入剤の開発 Development of light-triggered gene carriers		
研究代表者 Research leader	村岡 貴博 Takahiro Muraoka		
所属機関名 Affiliation	東京農工大学 Tokyo University of Agriculture and Technology	役職名 Position	教授 Professor

・研究概要 (Abstract)

遺伝子を、細胞界面である細胞膜を透過させ、細胞内導入する技術は、生物学研究の基盤操作の一つである。従来様々な遺伝子導入手法が開発されてきたが、いずれも「高い細胞侵襲性、低い導入効率、複雑な操作性」などの課題を有する。本研究では、従来技術には無い光を用いる遺伝子導入技術の確立を目指す。侵襲性の低い可視光に応答し、核酸と複合化する膜挿入性分子（オプトキャリア）を用いることで、「低い細胞侵襲性、高い導入効率、簡便な操作性」をすべて満たす革新的な遺伝子導入技術となる。さらに集光照射によって、遺伝子導入の時空間制御が可能となり、細胞生物学における新現象の発見や機序解明につながると期待される。本研究において、膜挿入性の可視光応答脂質を用いて膜変形する材料を開発し、細胞に対してメッセンジャーRNA を光輸送する技術の開発に成功した。

Techniques for introducing genes into cells by permeating the cell membrane, which is the cell interface, are one of the basic operations in biological research. Various gene transfer methods have been developed so far, but they all have problems, such as high cell invasiveness, low transfer efficiency, and complicated operability. In this research, we aim to develop a gene introduction technology that uses light, which is not available in the conventional technology. An innovative gene introduction technology, that satisfies low cell invasiveness, high transfection efficiency, and easy operation, will be developed by using Opto-Carrier, a membrane-inserting molecule that responds to low-invasive visible light and complexes with nucleic acids. Furthermore, focused light irradiation enables spatiotemporal control of gene transfer, which is expected to lead to the discovery of new phenomena and the elucidation of mechanisms in cell biology. In this study, we developed a membrane-transforming material using a membrane-inserting visible-light-responsive lipid for light-triggered transportation of messenger RNA into cells.

・研究目的

遺伝子を、細胞の界面である細胞膜を透過させ、細胞内へ導入する技術は、分子生物学における遺伝子操作を行う上で必須の操作である。遺伝子の機能や発現機序を調べる基礎研究から、遺伝子組換えによる有用物質生産や遺伝子治療など、生物学、薬学、医療に広く関わる技術である。簡便な操作性で、低い生体侵襲性と高い導入効率を可能とする遺伝子導入技術が、これら基礎研究から

応用利用において求められている。

最も汎用的に用いられる遺伝子導入法にエレクトロポレーション（電気穿孔）法がある。細胞懸濁液に電場を与え、細胞膜に対して電場強度に応じた力を加え、膜を部分的に破壊する。破壊によって膜に形成される小孔を通じて、遺伝子を細胞内へ導入する方法である。操作が簡便である反面、以下2点の技術的限界がある。

- 1) 1,000~5,000 V/cm の高電圧印加による細胞への悪影響・ストレス
- 2) 低い遺伝子導入効率

両者はトレードオフの関係にあるため、常にいずれかの問題点を抱えながら操作することとなる。この他にもウイルスキャリアやカチオン性高分子を用いる遺伝子導入方法が開発されているが、生体侵襲性または操作の簡便性のいずれかに問題点を有する。以上のように、基礎生物学研究から医療に渡る幅広い分野で行われる遺伝子導入において、低い生体侵襲性、高い操作の簡便性、高い導入効率、のすべてを満たす技術が未確立である点が、現時点での課題である。それらを満たしうる新たな細胞への遺伝子導入技術として、光で膜変形する材料を用いる光駆動遺伝子導入手法の開発を、本研究の目的とした。

・研究内容・成果

光で駆動する遺伝子導入技術の開発に向け、膜融合現象に注目した。膜で覆われた複数個のベシクル同士の融合を起こすことによって、ベシクル内部の封入物質を他方のベシクルへ導入することができる。生体においても、膜輸送システムでは巨大分子の輸送が制御されていることから、その技術構築は、短鎖核酸だけでなく長鎖核酸の細胞内導入も可能になると期待され、発展性が高いと考えられる。細胞は脂質二分子膜から成る細胞膜で覆われているため、ベシクル同士を光融合する技術を構築し細胞膜へ展開することで、ベシクル内に封入した遺伝子を、光刺激によって細胞内へ導入することが可能になると考えた。光刺激を用いることから、時空間制御が可能であることなど、付加的な利点が生まれる点も本コンセプトの利点である。

ここで、2つのベシクルが膜融合する過程について図1で考察する。膜融合の前後で、膜を構成する脂質分子が溶液中へ放出されたり、他の膜から供給されることなどは基本的には起こらず無視できるため、膜を構成するリン脂質分子の数は、膜融合の前後でほとんど変化はない。一方、2つの球体が合体し、内部体積を保持して1つの球体にまとまることから、合計の膜表面積は、融合後に減少する。従って、膜を構成する1分子あたりの専有面積は、膜融合後に減少することとなる。これらの過程を考慮し、光刺激に応答して分子専有面積を減少させる膜挿入性化合物を用いることで、膜収縮の力を生み出し、接触した膜同士での融合を駆動できると考えた。

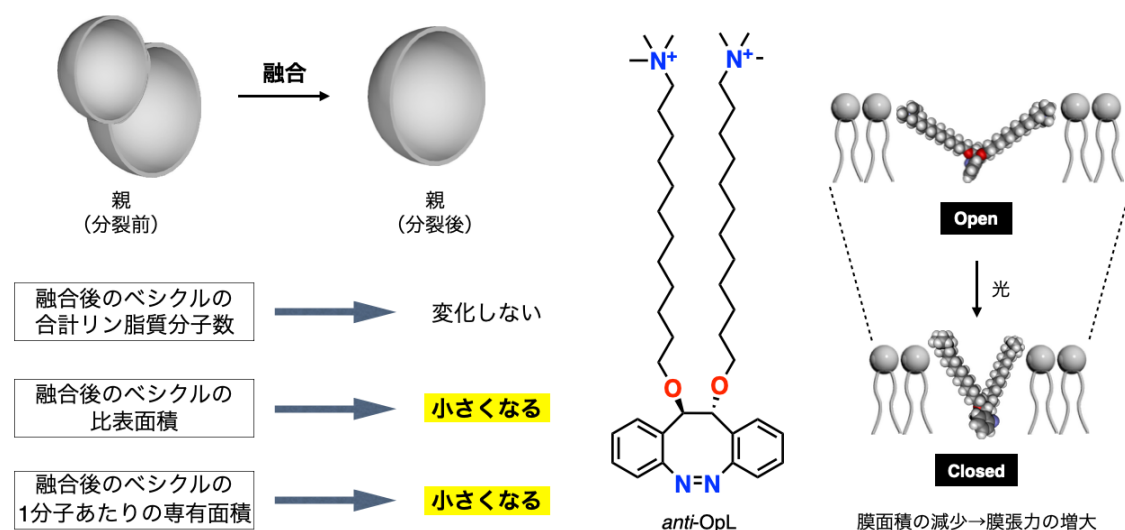


図1 膜融合前後でのリン脂質分子数・ベシクルの比表面積・ベシクルの1分子あたりの専有面積の変化、anti-OpLの分子構造、膜中でのanti-OpLの開閉運動

そこで、図1に示す anti-OpL を開発した。anti-OpL は、可視光応答性の架橋型アゾベンゼンをコアとする両親媒性化合物である。架橋部位に長鎖アルキル基が結合し、その先端に親水的なアンモニウム基を有する。両親媒性構造であるため、脂質二分子膜中に安定に挿入されると期待される。また、架橋型アゾベンゼン部分の特徴的な八員環構造から、シス型コンフォメーションが安定であり、光刺激によってアゾ結合がトランス体へ異性化することが知られる。ここで、架橋部位に、アンチ型にアルキル鎖を結合することで、シス体からトランス体への異性化にตอบสนองして、アルキル鎖間の角度が 91° から 20° へ、約 71° 小さくなるのが、単結晶 X 線構造解析、および DFT 計算による分子モデルから予測された (図2)。この光にตอบสนองした膜収縮運動を脂質二分子膜中で駆動することで、図1の原理に基づいて膜融合を誘導することができると考えた。

メタノール溶液サンプルを用いた吸収スペクトル測定において、cis 体の anti-OpL に対して 400 nm の光を照射すると、照射時間に応じて 400 nm の吸収強度が連続的に減少するとともに、 470 nm の吸収強度が増加した。このスペクトル変化は、anti-OpL が cis 体から trans 体へ異性化したことを示す特徴的なものである。重メタノール溶液サンプルを用いた $^1\text{H NMR}$ スペクトル測定からは、 400 nm の光照射によって、trans 体に帰属される低磁場側に新たなシグナルが現れた。芳香族性プロトンに由来するシグナルの面積比による解析から、 400 nm の光照射によって、光定常状態において 60% が cis 体から trans 体へ異性化することが示された。気液界面へ cis 体および trans 体の anti-OpL を展開し、暗所下で表面張力と分子専有面積の関係をプロットしたところ、cis 体に比べて anti 体の分子専有面積が小さいことが示された。この直接的な測定からも、anti-OpL が膜収縮を誘導することが示された。

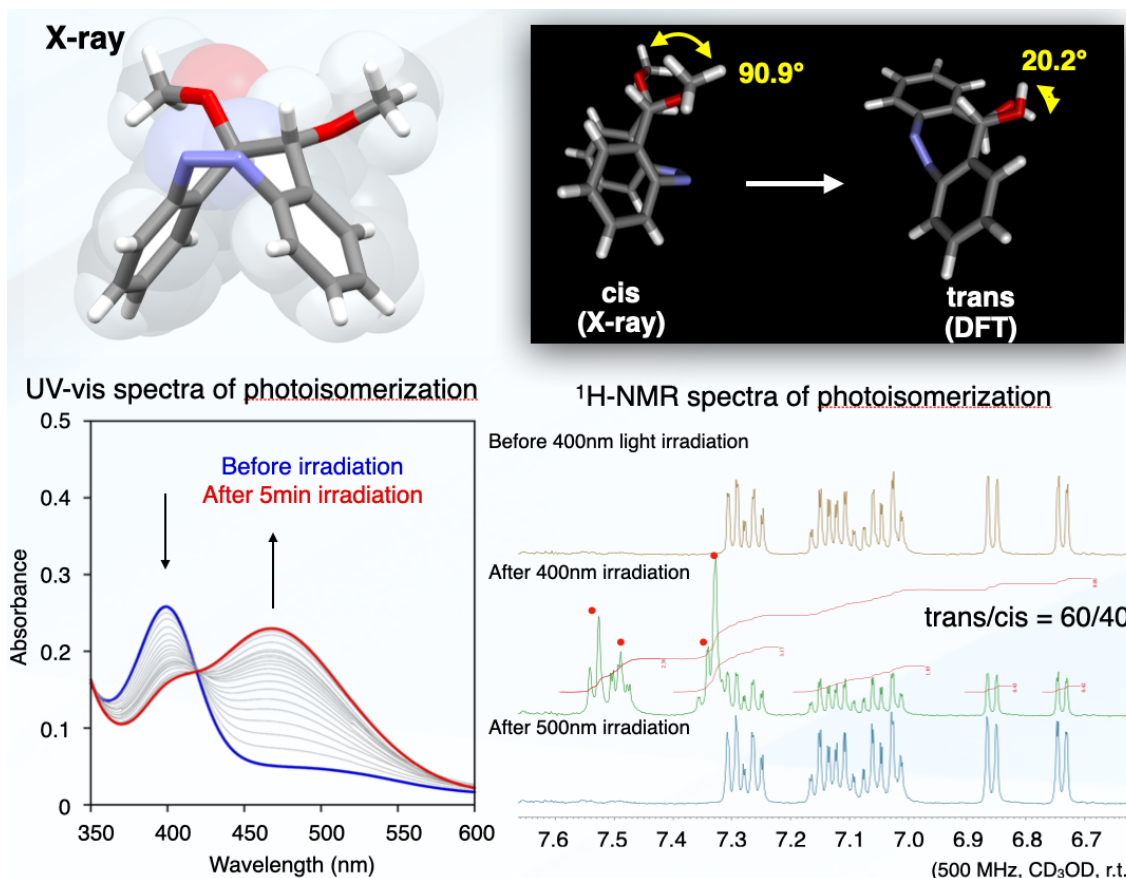


図2 anti-OpL コア部分 cis 体の単結晶構造解析、cis 体の結晶構造と trans 体の DFT 計算から導出された構造の比較とねじれ角運動、メタノール溶液中で測定された anti-OpL の光照射による UV 吸収スペクトル変化・anti-OpL の重メタノール溶液 ^1H NMR スペクトルの光照射による変化とシグナルの面積比の比較

光に応答して膜を収縮すると期待される化合物 anti-OpL を得たことから、細胞膜への膜融合機能を調べることにした。まず、細胞膜モデルとして、不飽和リン脂質であり、細胞膜を構成する脂質でもある 1,2-dioleoyl-*sn*-glycero-3-phosphocholine (DOPC) を用いて作成した細胞サイズベシクルを用いて、膜融合機能を評価した。DOPC に対して、anti-OpL を 10 mol% 混合し、静置水合法により水中でベシクルを作成したところ、位相差顕微鏡観察から直径 20~50 μm のベシクルの形成が示された (図3)。複数個のベシクル同士が接触した部分に、anti-OpL が trans 体へ異性化する 400 nm の光を照射したところ、照射時間が 300 秒を過ぎたところで膜融合が進行し、3つのベシクルが1つに融合する変形が見られた。溶液中での光照射の場合でも、anti-OpL が光定常状態に達するまでにおよそ 300 秒要したことから、この顕微鏡観察によって示された膜融合現象は、脂質二分子膜中に挿入された anti-OpL の光異性化反応に伴う膜収縮運動によって促進されることが示唆される。

ここで、比較実験として、架橋型アゾベンゼンの架橋部位 (エチレン部) に対して、*syn* 型にアルキル基を導入した *syn*-OpL を合成し、その光化学的性質と膜変形へ与える効果を検証した。*syn*-OpL も、anti-OpL と同様に cis 体が室温下において安定であった。X 線単結晶構造解析から、cis 体 *syn*-OpL は、2つのアルキル基間が 52 度であった。DFT 計算から算出された trans 体

syn-OpL のアルキル基間角度は、81 度であり、光異性化反応に伴って約 29 度広がることが示唆された。実際に、気液界面での syn-OpL 分子専有面積を測定したところ、cis 体から trans 体への異性化により、面積が拡大したことから、結晶構造解析ならびに分子構造計算から示されたものと同様のアルキル基を広げる運動を行うことがわかる。DOPC に対して、syn-OpL を 10 mol% 添加し、水中で静置水和法により細胞サイズベシクルを作成した。400 nm の光を照射したところ、syn-OpL を含むベシクルは大きく湾曲した後、膜の一部をベシクル内部へ陥入させるエンドサイトーシス型の変形を起こすことが示された。これは、ベシクル内部の一定の体積に対して、syn-OpL の膜を拡大する運動により膜表面積が相対的に大きくなったため、余剰膜表面を内部に取り込んだためと考えられる。この比較実験から、架橋型アゾベンゼンのエチレン部へ導入するアルキル基部分の立体配置によって、光異性化反応に伴うアルキル基部分の開閉運動方向が逆転し、その結果膜変形挙動が大きく変化することが示された。膜表面積の拡大、および縮小を精密に制御することが、方向を規定した膜変形を誘導する上で重要であることがわかる。

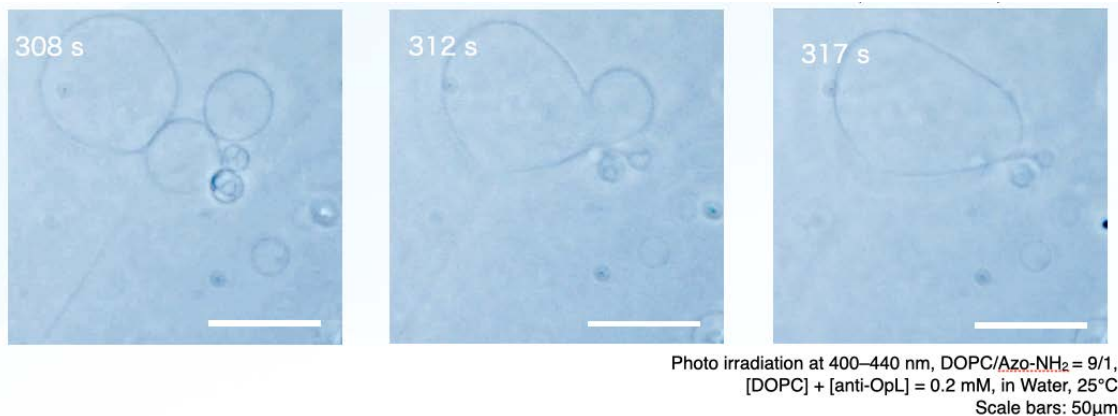


図3 DOPC と anti-OpL から作られたベシクルが 400 nm の光照射に応答して膜融合する様子を示す位相差顕微鏡画像、照射光：400-440 nm、[DOPC]/[anti-OpL] = 90/10、[DOPC] + [anti-OpL] = 0.2 mM、溶媒：水

以上より、膜表面積を縮小する anti-OpL を用いて、細胞膜モデルでの光駆動膜融合が示された。この膜融合駆動分子機械 anti-OpL を用いて、生細胞に対する膜融合と遺伝子導入を試みた。3T3 細胞を含む培地に対して、anti-OpL を含む DOPC リン脂質ベシクルを加えた。リン脂質ベシクル中には、緑色蛍光を発するタンパク質 GFP の mRNA を内包した。細胞膜とリン脂質ベシクルが膜融合することで、ベシクル内に含まれる mRNA が細胞内へ導入され、GFP へ翻訳されることを期待した。従って、mRNA の細胞内導入を、緑色蛍光タンパク質の発色で評価することができる。細胞を含む培地に対し、anti-OpL を含むリン脂質ベシクルを加えた後、光照射するまでは、緑色蛍光を発する細胞はほとんど見られなかった。cis 体 anti-OpL では、細胞膜との膜融合が起こらないことを示唆する結果であり、人工膜系での評価結果とも整合性がある。その後、400 nm の光を照射することで、図4に示すような、強い緑色蛍光を発する細胞が複数個見られた。anti-OpL を含まない DOPC のみから構成されるベシクルでは、光照射した場合でも、緑色蛍光タンパク質由来の蛍光はほとんど観察されなかったことから、この結果は anti-OpL が 400 nm 光に反応して cis 体から trans 体へ異性化することで、細胞膜との融合が促され、mRNA の細胞内導入が行われ

たと考えられる。

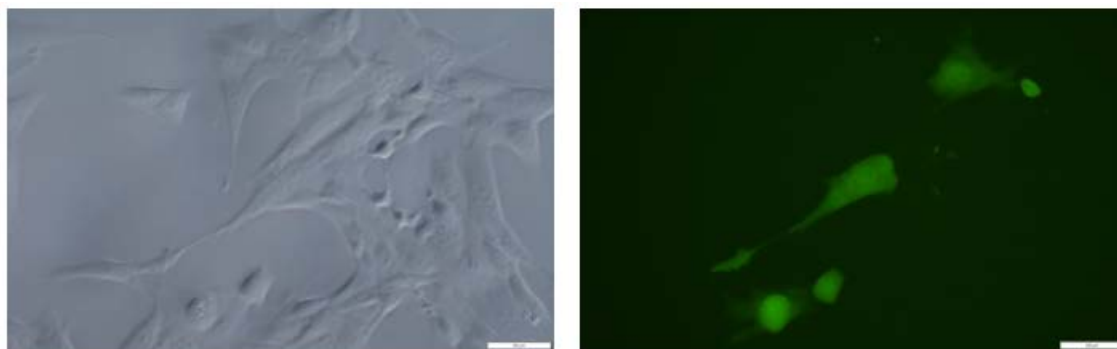


図4 3T3 細胞を含む培地に対し、anti-OpL を含むリン脂質ベシクルを加え光照射した後の位相差顕微鏡・蛍光顕微鏡写真

ここで、比較として開発した **syn-OpL** を用いた膜輸送についても紹介する。先述の通り、**syn-OpL** は膜を拡張する運動を行い、膜陥入を引き起こす。従って、ベシクルの微小空間内へ物質を光輸送し、封入する技術として利用できる。実際に、マイクロメートルサイズのファージウイルスを、**syn-OpL** を含む **DOPC** ベシクルの膜表面に吸着させ、光照射すると、ファージウイルスがベシクル内部へ取り込まれる様子が顕微鏡観察から確認された。ファージウイルスは大腸菌に対して感染し、プラークを形成する。このことを利用して、培地上でのプラーク形成に基づいた、ファージの活性を定量的に評価することができる。**syn-OpL** を含む **DOPC** ベシクルの膜表面にファージウイルスを吸着し、プラーク形成を確認したところ、比較的高い感染活性が見られた。興味深いことに、光照射した後のサンプルでは、感染活性が顕著に減少した。ベシクル内部への取込みにより、ファージウイルスの感染活性が一時的に遮蔽されていることが示唆される。実際に、界面活性剤を用いて膜を溶解し、再度プラーク形成を行ったところ、光照射前と同程度の感染活性が見られた。つまり、光照射によってファージウイルスが変性、失活したわけではなく、一時的にベシクル内に遮蔽されたため感染活性が低下したと考えられる。ベシクル内部へのファージウイルスの取込みは、ファージを外部環境から遮断し、安定化する効果を持つと期待される。例えば、ファージウイルスは、血中では抗体に認識され、速やかに分解、失活される。実際に、マウスに対して無保護のファージウイルスを血中投与すると、数分のうちに分解されることが確かめられた。それに対して、**syn-OpL** を含む **DOPC** ベシクルにファージウイルスを封入し、血中投与したところ、顕著に長い時間、滞留することが示された。この結果は、光駆動分子機械を用いる物質輸送システムによって、低分子化合物だけでなく、マイクロメートルサイズの分子集合体を輸送し、微小空間内へ精密に封入することができることを示すものである。この技術は、ファージウイルスのような生物由来物質の活性制御、保護効果を提供するものであり、物質輸送材料としての新たな利用性を切り開くものと期待される。

以上より、光に応答して膜を収縮する光応答性分子機械 **anti-OpL** を脂質二分子膜中に組み込むことで、リン脂質膜の融合を駆動することができることが示された。この膜変形は、組み込まれた分子機械の運動に大きく依存し、膜を拡大する相反する運動を示す分子機械 **syn-OpL** では膜陥入が起こることも明らかとなった。膜の表面積を増減することによって、方向性の異なる膜運動、膜変形を誘導できることを示す結果であり、分子運動に基づく膜変形科学の基盤となる成果である。

anti-OpLを用いた膜融合を利用して、リン脂質ベシクルの膜収縮に伴う細胞膜との融合も促され、その結果、mRNAの細胞内への輸送を実現することができた。

・今後の取り組み・まとめ

生体膜では、膜タンパク質の運動により膜変形が制御され、エキソサイトーシスやエンドサイトーシスなど、動的な膜輸送システムが駆動されている。生体系での膜輸送では、低分子化合物だけでなく、ウイルスなどの巨大分子集合体も輸送されている。従って同様の輸送技術を人工的に実現することは、様々な物質を方向制御した形で細胞内外へ輸送する基盤手法となり、特に生物学研究において重要なツールとなると期待される。しかしながら、人工分子を用いる膜変形技術は、人工膜系に限った場合でも未だ報告数が少なく、物質輸送システムとしての応用も乏しい現状にある。細胞膜と組み合わせた報告はほとんどなく、人工系で今後開拓すべき多くの分野が残されている。その中で本研究は、生体と同様に機械的な運動性を示す膜挿入性化合物を用いた膜融合と、それに連動した物質輸送を可能にする技術開発であり、膜変形化学において先駆的な研究成果と位置付けられる。一連の機能を分子構造、および分子運動と関連付けて制御し、膜変形人工技術の今後の発展に大きく寄与するものと期待される。特に、今後の取り組みとして、以下2つの内容を計画しており、さらなる発展が期待される。まず、膜収縮にとどまらない、様々な機械的運動を示す膜挿入性化合物を開発し、その分子運動による特徴的な膜変形技術を可能にする、基礎的、萌芽的研究である。生体膜のタンパク質システムに見られるような、一分子の変形と、多量体形成など、広く様々な運動を膜挿入性人工分子を用いて行うことで、膜変形の形状多様性と刺激応答性を広げる。この基盤的研究によって、膜変形の有用性と応用性が拡張されると考えている。この基礎的な研究内容に加えて、物質輸送システムとしての利用性を高める研究も計画している。anti-OpLを用いることで、光刺激に応答した膜融合と細胞内への物質送達が可能であることを本研究で実証した。今後、anti-OpLの分子構造を修飾することで、細胞膜との接着と融合効率を高めるベシクルの表面物性制御を行うことによって、その送達効率や応答性をさらに高められると考えている。その進展によって、電気刺激を用いた細胞内輸送システムであるオプトポレーションに対応する、光刺激に応答する細胞内輸送システム「オプトポレーション」が構築されると期待される。時空間制御性などの光刺激の利点から、本技術が特に生物学において利用され、学術の発展に寄与するものと考えている。

・謝辞

本研究を進めるにあたり、ご支援を賜りました一般財団法人サムコ科学技術振興財団に心より感謝申し上げます。

・参考文献

- 1) “Synthesis of functionalized diazocines for application as building blocks in photo- and mechanoresponsive materials”, W. Moormann, D. Langbehn, R. Herges, *Beilstein J. Org. Chem.*, 2019, 15, 727–732.
- 2) 「アズベンゼン構造を有する化合物、ベシクル及びベシクルの構造制御方法」、村岡貴博、内田紀之、笠勇之介、国立大学法人東京農工大学、特願 2021-077870

• 発表論文・特許出願等

- 1) “Neurochemistry from Supramolecular Chemistry”, Takahiro Muraoka, Neuro2022, Okinawa, Japan, 2022/7/2.
- 2) “Endocytosis-like Vesicle Fission by Membrane Expanding Molecular Machine Enabling Efficient Encapsulation of Huge Biomacromolecules”, Noriyuki Uchida, Ryu Yunosuke, Teruhiko Matsubara, Toshinori Sato, Yasutaka Anraku, and Takahiro Muraoka, 第 71 回高分子討論会, 北海道, 2022/9/7.
- 3) 「膜融合を発現する分子機械を用いた光応答性ベシクルの開発と応用」、吉澤憲、内田紀之、村岡貴博、第 12 回 CSJ 化学フェスタ 2022、2022/10/18.

研究報告集 第5集

2023年9月1日発刊

発行者 一般財団法人 サムコ科学技術振興財団

THE SAMCO FOUNDATION

〒612-8443 京都市伏見区竹田藁屋町36番地 サムコ株式会社内

TEL : 075-621-0711 FAX : 075-621-0936

E-mail : samco-stf@samco.co.jp

<https://www.samco.co.jp/foundation/>
