

# 研究活動

北海道大学電子科学研究所

令和5年度

— 点検評価報告書 —

## Research Activities

Research Institute for Electronic Science

Hokkaido University

2023-2024

## はじめに

2023年5月8日、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は、感染症法上の位置づけが「5類感染症」に移行され、ついに緊急事態宣言による行動制限や、入院勧告などの対策は行われなくなりました。これにより、本学の新型コロナウイルス感染症対策本部は廃止され、2023年度の学部の授業については、対面での実施を基本とする方針が出されました。活動の多くがオンラインを基本としていた多くの学会が対面に移行し、出張の制限もなくなり、研究活動はほぼ正常化しました。

一方で2022年2月24日に始まったロシアによるウクライナ侵攻は終わりの見えない状況にあるだけでなく、今度は中東で2023年10月にハマスによるイスラエルへの越境攻撃を端緒とするイスラエル軍によるガザへの侵攻がおり、世界を揺るがせました。これらの紛争は世界中の経済に多大な影響を及ぼし、特に2021年以降のエネルギー価格の高騰に拍車をかけました。資源の多くを輸入にたよる日本でもその影響は避けられず、円安が追い打ちをかけ輸入物価や消費者物価が上昇しました。この影響は電気料の高止まり、研究資材の高騰に繋がり、限られた予算内での研究活動の重荷になっています。また、気候変動も激しくなり、2023年の夏（6～8月）の日本の平均気温が、1898年の統計開始以降で最も高くなりました。猛暑日が過去151年で一度もなかった北海道函館市で初めて記録されるなど、異例づくめの夏でした。気候変動だけでなく、天災にも見舞われました。2024年1月1日に能登半島でM7.6の地震が発生しました。内陸部で発生する地震としては日本でも稀な大きさの地震であり、多くの方が被災しました。

明るい話題もありました。2023年2月にRapidus株式会社が、次世代半導体工場の建設予定地として、北海道千歳市を選定しました。新工場で先端半導体2ナノの量産化をめざします。これにあわせて本学では2023年10月に半導体拠点形成推進本部が設置され、学内の半導体人材育成、半導体研究開発を推進することになりました。電子科学研究所も半導体拠点形成推進本部のメンバーとなり、本所のクリーンルームやナノテク機器を活用して、これらのミッションに取り組んでいます。

人事に大きな動きがありました。2023年3月をもって、附属グリーンナノテクノロジー研究センターの三澤弘明教授と西井準治教授が定年退職され、代わって2023年4月に田中嘉人教授と長島一樹教授が着任し、田中教授は光科学研究部門極微システム光操作研究分野を、長島教授は物質科学研究部門インタラクション機能材料研究分野をそれぞれ立ち上げました。

電子科学研究所のミッションである学際領域研究を推進するために、国内外の研究組織との共同研究体制の整備を続けています。電子科学研究所と東北大学多元物質科学研究所、東京科学大学総合研究院化学生命科学研究所（旧東京工業大学資源化学研究所）、大阪大学産業科学研究所、九州大学先導物質化学研究所がネットワークを組むことで、アライアンス5研究所間の連携を2007年に開始し、2022年度からは東北大学多元物質科学研究所が代表機関となり概算要求事業「人と知と物質で未来を創るクロスオーバーアライアンス」がスタートしました。東北大学多元物質科学研究所に「CORE<sup>2</sup>協働センター」を設置して、アライアンス5研究所内の共同研究を推進して、充実した研究環境の提供に注力して、社会課題の解決に取り組んでいます。

アライアンス5研究所が関連する研究者コミュニティ全体の研究力を高めることを目的として、アライアンス5研究所で組織される物質・デバイス領域共同研究拠点が、2010年度に文部科学省に認定されました。数多くの国内外の研究者からの共同研究を受け入れる

ことで研究者の要請に応え、日本の研究力のボトムアップに貢献しています。当拠点は第1期（2010年度～2015年度）及び第2期（2016年度～2021年度）において拠点ネットワークとして精力的に活動を展開し、連続3回のS評価を獲得し、令和4年度から第3期が始まりました。研究者コミュニティ全体の研究力を高めるだけでなく、全国のネットワーク型拠点のお手本としての役割も期待されています。

国際共同研究も活発化しています。電子科学研究所は昨年度に引き続き、海外の教育研究機関と15の連携協定を推進しています。電子科学研究所は毎年、世界から著名な研究者を招いて国際シンポジウムを開催しており、2023年12月に第24回RIES-HOKUDAI国際シンポジウム（開）を開催しました。国際連携の活動として、2018年度に台湾国立交通大学理学院（現・台湾国立陽明交通大学理学院）と共同研究教育センターを設置し、アライアンス5研究所と台湾2機関2部局（台湾国立陽明交通大学理学院と中央研究院応用科学センター）からなる5+2アライアンスを推し進めています。2023年度は国立陽明交通大学において対面で5+2国際共同講義を実施しました。2023年12月に5+2アライアンスで国際会議を北海道ニセコにおいて開催しました。また、2019年度にスタートした学術振興会研究拠点形成事業(Core-to-Core Program)「1分子・1粒子レベルの細胞間コミュニケーション解明のための先端研究拠点の確立」では、ベルギーのルーバン大学とオーストラリアのメルボルン大学を連携拠点として世界的水準の研究交流拠点を構築しており、2023年11月にルーバン大学で最後の国際シンポジウムを開催しました。

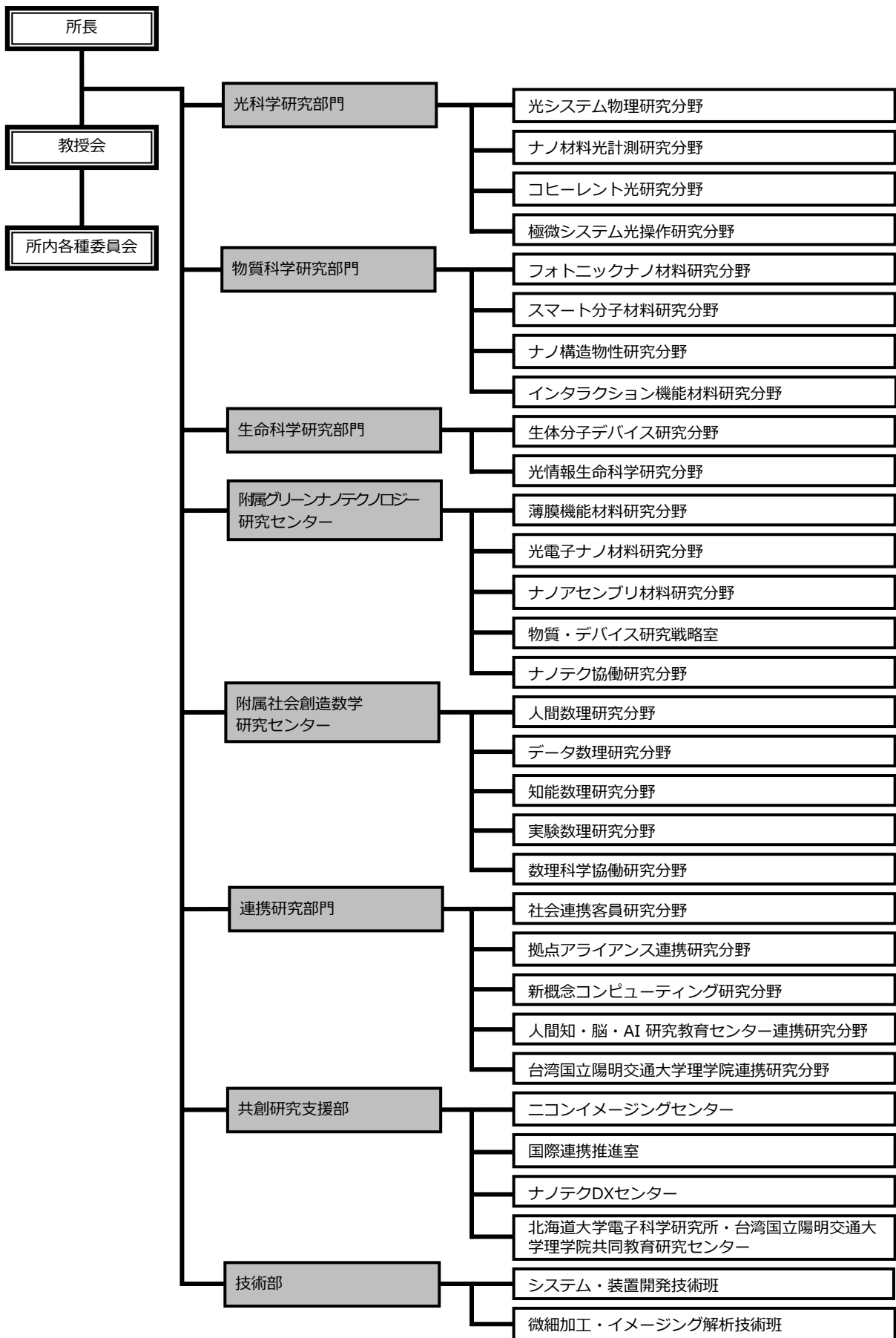
“北大近未来戦略150”を含む北海道大学が掲げるミッションを果たすために、2019年度に開始した概算要求事業「フォトエキサイトニクス研究拠点-光励起状態制御の予測と高度利用」（理学研究院、遺伝子病制御研究所）に参画することで遺伝子病制御研究所との密な連携を通じて生命医科学分野における北海道大学の研究力向上に貢献しています。2021年度から概算要求事業「新たな学際領域を生み出す異分野融合研究拠点をコアにした若手研究者育成」（遺伝子制御病研究所）に参画することで、遺伝子病制御病研究所とさらに緊密な連携を図り、異分野融合研究を進めるとともに、北海道大学部局横断シンポジウムを開催して若手研究者の異分野交流をリードしました。また、新たに2022年度にスタートしたマテリアル先端リサーチインフラ事業に参画して、「マテリアルDXプラットフォーム」を構築することで、マテリアル革新力の強化に貢献しています。

2018年に化学反応創成研究拠点(ICReDD)が世界トップレベル研究拠点プログラム(WPI)の新たな拠点として北海道大学に設立されました。電子科学研究所の教授1名が主任研究者(PI)として参画して成果を上げています。

2023年度は、戦争、自然災害の災禍が重なり、多くの国民が先行きの不透明感や不安定性を実感しています。今後も複合領域ナノサイエンスを通じてグローバルな社会課題や“北大近未来戦略150”を含む北海道大学のミッションに対して関与、貢献することが重要だと考えております。

この「研究活動」は自己点検報告書であると共に、外部の第三者による評価を受けることを目的として、2023年度の各研究部門・分野ならびに附属施設の研究成果を中心に研究活動をまとめたものです。2020年度末に行われました第6回外部評価の内容とあわせて、関係各位には、忌憚のないご批判・ご批評を賜りますようお願い申し上げます。

北海道大学電子科学研究所長 居城邦治



# 目 次

巻頭言  
組織図

## I. 研究成果・活動

### 光科学研究部門

光システム物理研究分野	4
ナノ材料光計測研究分野	8
コヒーレント光研究分野	12
極微システム光操作研究分野	16

### 物質科学研究部門

フォトニックナノ材料研究分野	22
スマート分子材料研究分野	28
ナノ構造物性研究分野	32
インタラクション機能材料研究分野	36

### 生命科学研究部門

生体分子デバイス研究分野	42
光情報生命科学研究分野	49

### 附属グリーンナノテクノロジー研究センター

薄膜機能材料研究分野	56
光電子ナノ材料研究分野	65
ナノアセンブリ材料研究分野	69
ナノテク協働研究分野	74

### 附属社会創造数学研究センター

人間数理研究分野	78
データ数理研究分野	88
知能数理研究分野	101
数理科学協働研究分野	106

### 共創研究支援部

ニコンイメージングセンター	110
国際連携推進室	113
ナノテク DX センター	114

## II. 各種データ

II-1. 研究成果公表に関する各種の統計表	118
II-2. 予算	119
II-3. 外国人研究者の受入状況	121
II-4. 修士学位及び博士学位の取得状況	122

## III. 研究支援体制

III-1. 技術部	126
III-2. 学術情報	127

IV. 資料	
IV-1. 沿革	130
IV-2. 建物	134
IV-3. 現員	134
IV-4. 教員の異動状況	135
IV-5. 構成員	136



# I. 研究成果・活動





# 光科学研究部門

## 研究目的

本研究部門では、光と電子系との相互作用に関わる先端的な計測・制御・操作技術、高度光ナノイメージング技術、および微細加工技術をベースとして、フォトンマニピュレーション、プラズモニック分光、強結合光反応制御、コヒーレントX線イメージングなどの光科学・光技術のフロンティア開拓に取り組んでいます。このような研究を、量子情報通信や機能性ナノ材料デバイスなどの量子工学や、生命現象や病理の解明などの生命科学に広く応用展開します。

## 光システム物理研究分野

教授 笹木敬司 (阪大院、工博、1997.11~2024.03)

准教授 田口敦清 (阪大院、工博、2019.4~)

助教 Christophe Pin (University of Bourgogne Franche-Comte, Ph.D., 2016.10~2024.02)

助教 An-Chieh Cheng (National Chiao Tung University, Ph.D., 2021.05~2024.02)

その他のメンバー

博士課程 砂場侑司、竹原光

修士課程 篠原僚太、尾川功起、永岡太一

### 1. 研究目標

本研究分野では、光テクノロジーの究極を目指して、光の量子性・波動性を活用した新しい概念に基づく光情報処理、光計測制御など、新世代の光化学の研究に取り組んでいる。具体的には、単一光子制御デバイスや高効率レーザーの開発を目指して、微小球や金属ナノ構造、ランダム構造、テーパファイバー等の微細構造体における光子閉じ込めの解析や発光ダイナミクス制御の研究を進めている。さらに、プラズモン場を利用したナノ空間の光計測技術やマニピュレーション、単一分子・単一ナノ微粒子の分光計測、光の偏光・位相によるプラズモン場の直接制御や電子状態制御に関する研究を行っている。

### 2. 研究成果

#### (a) ナノフォトニック構造の計算機逆設計

数理的な最適化理論に基づく設計技術であるトポロジー最適化は、研究者や技術者の直感が及ばない複雑な未知構造の探索や機能開拓を可能とする。本研究では、トポロジー最適化を円偏光電磁解が絡む円偏光デバイスの設計に応用し、円偏光の回転方向に対して特異的に結合するギャップアンテナの導出を行い、その光学特性を解析した。さらに、光のスピ角運動量ベクトルの構造内部における挙動を流体モデルとして可視化し、スピ角運動量がナノギャップ部で吸い込まれて「光学キラリティ」と呼ばれる物理量に変化され局所的に増大する描像を捉えた。光学キラリティは、鏡像対称にある分子（エナンチオマー）の選択的励起に関わる物理量であることが示唆されており、その物理的解釈や応用技術に、近年、大きな注目が集まっている。本設計法および設計構造が、光学キラリティに関する理解を深め、将来のキラル分子分光やキラル化学反応制御に繋がると期待する。

最適化を行った計算領域の構成を図1(a)に示す。400<sup>3</sup> nm<sup>3</sup>の立方体領域（設計領域と呼ぶ）があり、設計領域内部の誘電体の分布を最適化する。設計領域に対しz軸の正負の方向から、右回り円偏光が対向して入射する。入射光の波長は532 nmである。設計領域の中心地点（x = y = z = 0 nm）に4<sup>3</sup> nm<sup>3</sup>の電場強度モニターを置き、モニターの強度を最大化するように設計領域内の誘電率分布を最適化した。誘電体材料として、可視光に対して高い屈折率をもつ二酸化チタンを用いた。計算領域（1.1 μm = 1.1 μm = 1.0 μm）の外縁は吸収境界で囲った。

最適化によって得られた構造を図1(b)に示す。構造はz=0 nm面を挟んで上下に鏡像対称を特徴とする、ねじれた構造となった。Z = 0 nm面にはギャップが形成されている。図1(b)右の電場強度分布から、ギャップ部において電場強度が増強することを確認した。構造の140,000倍模型を3Dプリンターで作製し（図1(c)）、この構造が自立できるもの

であることを確認した。

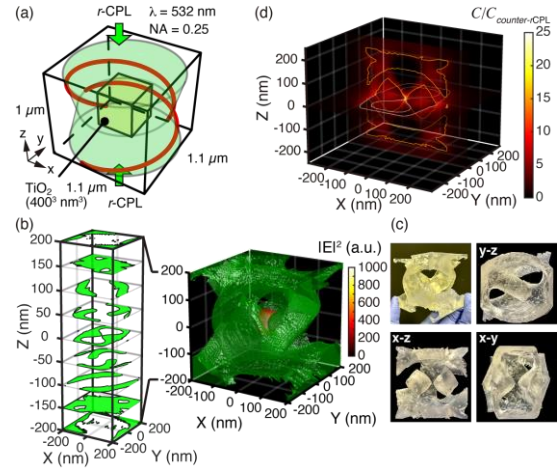


図1 対向右回り円偏光に対するトポロジー最適化。(a) コンフィギュレーション。(b) トポロジー最適化構造。電場強度分布をカラースケールで示す。(c) 最適化構造の縮尺 140,000/1 模型。3Dプリンターで作製。(d) 光学キラリティ分布。

電磁場の光学キラリティ構造がある時の光学キラリティを数値計算し、構造がない場合（円偏光入射場のみ）の光学キラリティで規格化した。光学キラリティの分布を図1(d)に示す。図に示されるように、ギャップ部で光学キラリティが増大しており、増強度は約25倍程度となった。このことから、設計されたギャップ構造は、円偏光を受光してナノギャップ部に集め、電場強度と光学キラリティを同時に増大できることがわかった。

次に、円偏光が構造の内部を伝搬する時にどのように振る舞うのかを調べるため、光のスピ角運動量密度 (spin angular momentum; SAM) を計算した。その分布を図2(a)および2(c)に示す。図に示されるように、構造の上下両端から入射した右回り円偏光がもつSAMは、構造内部を伝搬しながら徐々にギャップ部に収束していく。構造の上下から対向するSAMは、それぞれ、正負反対の符号をもっているため、ギャップ部で互いに打ち消し合う。SAMの発散をとると、図2(b)および2(d)に示されるように、ギャップ部で発散が負値となっていることから、ギャップ部にSAMの吸込みが形成されていると解釈できる。ここで、SAMは光学キラリティのフラックスと比例関係にあるため、SAMの吸込みは光学キラリティフラックスの吸い込みに対応する。このことから、図2は、光学キラリティフラックスが流入し消失した箇所に光学キラリティが生成されることを表している。これは、光学キラリティとフラックスに関する保存則がナノ構造中で成り立っていることを意味する。

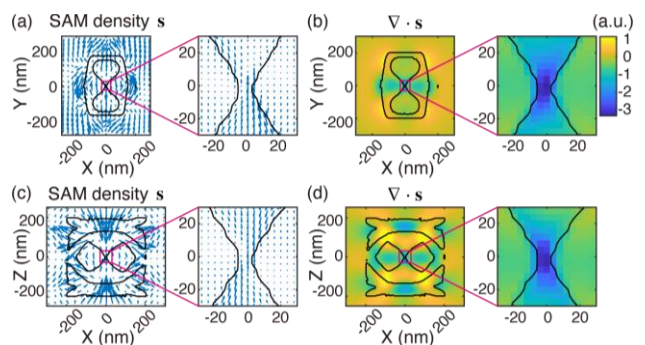


図1 (a, c) スピン角運動量密度 (SAM) ベクトルを (a) X-Y 断面と (c) X-Z 断面の図示。 (b, d) SAM の発散。 .

今後、この構造を実際のサイズで作製する新たな3次元加工技術の確立や、それを用いた分光計測技術の実証等を進めていく。

### (b) Plasmonic nanovortex field excited by a circularly polarized plane wave

We previously reported on how a plasmonic multimer antenna may enable a conformable transfer of angular momentum state between incident photons and the resonant evanescent electric field localized in the central nanogap of the antenna. We report now on how plasmonic multimer nanoantennas can convert angular momentum. We especially demonstrate how creating an optical nanovortex in a nanogap is possible when irradiating a multimer antenna with a circularly polarized incident plane wave. For this purpose, we have designed hexamer antennas composed of two interlocked trimer structures with  $\pi$  phase delay difference. In this case, an optical nanovortex of the same spin and the same topological charge as the incident photons' spin number is generated. The topological charge of the optical nanovortex can be increased by increasing the number of metal nanoparticles forming the two interlocked structures. Whereas a non-resonant nanovortex antenna is formed by combining two multimer antennae with red-shifted and blue-shifted dipole resonances, a 3D assembly of dipole resonators is needed to design a resonant nanovortex antenna. Alternatively, a 2D resonant nanovortex antenna may alternatively be designed by combining dipole and longitudinal quadrupole resonators (see Figure 3).

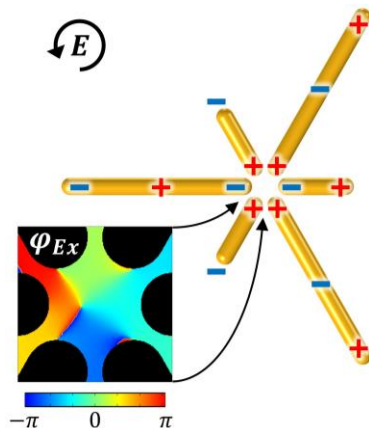


図3 2D nanovortex antenna composed of two interlocked trimer antennas. The resonant excitation of both dipole and quadrupole modes results in the presence of a phase singularity of the electric field localized in the nanogap.

## 3. 今後の研究の展望

27年間にわたり、当該研究分野を主宰してきた笹木教授が2024年3月に定年退職を迎えられました。研究グループとしてはひとつの区切りを迎えましたが、フォトンクスが社会課題解決において果たしうる役割はこれからも変わることはありません。当該研究分野で培ってきた光ナノマニピュレーション、プラズモニクス、ナノフォトンクスの技術をベースとしてさらなる発展を目指し、私達メンバーは、それぞれの新天地で新しい光技術を究め、光システム物理分野の新領域を切り開く挑戦的課題に取り組んでいきます。

## 4. 資料

### 4.1 学術論文 (査読あり)

- 1) A. Cheng, C. Pin, T. Sugiyama and K. Sasaki: "Enantioselectivity in Chiral Crystallization Driven by the Canonical and Spin Momentum Forces of Optical Vortex Beams", J. Phys. Chem. C, 128(10): 4314-4320 (2024)
- 2) E. Cao, X. SHI, T. Oshikiri, Y. Liu, Q. Sun, K. Sasaki and H. Misawa: "Improving Charge Transfer under Strong Coupling Conditions via Interfacial Modulation", ACS Photonics, 11(3): 1205-1212 (2024) 【電子研内共著】
- 3) T. Sugiyama, T. Lin, H. Su, A. Cheng and K. Sasaki: "Enantioselective control in chiral crystallization of ethylenediamine sulfate using optical trapping with circularly polarized laser beams", J. Chem. Phys., 160: 064502- (2024)
- 4) S. Inoue, T. Yokoyama, K. Sasaki, H. Misawa and H. Ishihara: "Scheme to Enhance Hot Carrier Generation Owing to the Localized Mode of Hybridized Plasmon in Gold Nanoparticle Arrays", J. Phys. Chem. C, 128(7): 2796-2802 (2024) 【電子研内共著】
- 5) Y. Sunaba, C. Pin and K. Sasaki: "Shaping of multimer plasmonic fields with fractional angular momentum", Proc. SPIE-Int., 12606: 174-177 (2023)
- 6) K. Sasaki: "Spiral-structured crystal of ethylenediamine sulfate fabricated by optical trapping", Proc. SPIE-Int., 12606: 140-143 (2023)
- 7) Y. Sunaba, M. Ide, R. Takei, K. Sakai, C. L. Pin and K. Sasaki: "Nano-shaping of chiral photons", Nanophotonics, 12(13): 2499-2506 (2023)
- 8) Y. Liu, X. SHI, T. Yokoyama, S. Inoue, Y. Sunaba, T. Oshikiri, Q. Sun, M. Tamura, H. Ishihara, K. Sasaki and H. Misawa: "Quantum-Coherence-Enhanced Hot-Electron Injection under Modal Strong Coupling", ACS Nano, 17(9): 8315-8323 (2023) 【電子研内共著】
- 9) S. M. Muhamad, K. Shahrul and K. Sasaki: "Optical trapping of a single chloroform microdroplet in water", Jurnal Teknologi, 85(3): 117-123 (2023)

### 4.2 学術論文 (査読なし)

該当なし

### 4.3 総説・解説・評論等

該当なし

### 4.4 著書

該当なし

#### 4.5 特許

- 1) 田口 敦清：特願2023-189132 (2023年11月6日)
- 2) 片山 司、田口 敦清、龔 李治坤：特願2023-176752 (2023年10月12日)

#### 4.6 講演

##### a. 招待講演 (国際学会)

- 1) 田口 敦清\*：「Advanced instrumentation for DUV Raman microscopy: Finer, faster, and brighter」、SciX2023, Sparks, United States of America (the) (2023-10)
- 2) A. Taguchi\*：「Advanced material 3D fabrication with DUV light」、SPIE Optics + Photonics, San Diego Convention Center, San Diego, United States of America (the) (2023-08)
- 3) K. Sasaki\*：「Analysis of Optically and Plasmonically Driven Nanoscale Motion of Nanoparticles」、SPIE Optics + Photonics Optical Trapping and Optical Micromanipulation XX, San Diego Convention Center, United States of America (the) (2023-08)
- 4) A. Taguchi\*：「Inverse photonic design as a tool for structured light science」、2023 Structured Laser and Matter, National Yang Ming Chiao Tung University, Taiwan (2023-06)

##### b. 招待講演 (国内学会)

- 1) 笹木 敬司\*：「プラズモニックナノ局在渦場の物理特性」、第84回応用物理学会秋季学術講演会、熊本城ホール、Japan (2023-09)

##### c. 一般講演 (国際学会)

- 1) 田口 敦清\*、福井 岳人、笹木 敬司：「Inverse design finds chiral nanogap antennas」、Optics & Photonics International Congress 2023 (OPIC 2023)、Yokohama, Japan (2023-04)
- 2) Y. Sunaba\*、C. Pin、K. Sasaki：「Shaping of multimer plasmonic fields with fractional angular momentum」、Optics & Photonics International Congress 2023 (OPIC 2023)、Yokohama, Japan (2023-04)
- 3) C. Pin\*、H. Fujiwara、K. Sasaki：「Laser-induced hydrothermal synthesis of vanadium dioxide on gold thin films and nanostructures」、The 31st International Conference on Photochemistry (ICP 2023)、Sapporo, Japan (2023-07)

##### d. 一般講演 (国内学会)

- 1) 田口 敦清\*、笹木 敬司：「キラリティ増強のためのナノフォトニック構造トポロジー設計」、第71回応用物理学会春期学術講演会、東京都市大学 世田谷キャンパス、Japan (2024-03)
- 2) 篠原 僚太\*、笹木 敬司、田口 敦清：「二次元半導体材料の円偏光分光解析に向けた低温蛍光分光イメージング装置の構築」、第59回応用物理学会北海道支部/第20回日本光学会北海道支部 合同学術講演会、札幌、Japan (2024-01)
- 3) C. Pin\*、K. Sasaki：「Plasmonic edge states in multimer nanostructures」、第84回応用物理学会秋期学術講演

会、熊本城ホール、Japan (2023-09)

- 4) C. Pin\*、K. Sasaki：「Topological properties of plasmonic multimer nanostructures」、Optics & Photonics Japan 2023、北海道大学、Japan (2023-11)

##### e. 研究会・シンポジウム・ワークショップなど (学会以外)

- 1) 笹木 敬司\*：「ナノ局在トポロジカル光場による物質制御・操作」、2023年度日本分光学会北海道支部シンポジウム、北海道大学、Japan (2024-02)
- 2) 田口 敦清\*：「キラルナノフォトニック構造のデザイン工学」、学術変革領域研究「キラル光物質科学」領域会議、仙台、Japan (2023-12)
- 3) 笹木 敬司\*：「光の形をナノスケールで自在に操る」、第25回プラズモニック化学シンポジウム、大阪大学 医学・工学研究科東京ランチ、Japan (2023-11)
- 4) 竹原 光\*、笹木 敬司、田口 敦清：「深紫外ラマン顕微鏡の開発：液浸化高NA反射型対物レンズの設計」、学術変革領域研究「キラル光物質科学」「メゾヒエラルキー」合同シンポジウム、千葉、Japan (2023-10)
- 5) 田口 敦清\*：「金属に対応したトポロジー逆設計の実装とナノギャップ構造の導出」、学術変革領域研究「キラル光物質科学」「メゾヒエラルキー」合同シンポジウム、千葉、Japan (2023-10)
- 6) 田口 敦清\*：「深紫外の先端技術」、分光基礎セミナー、オンライン、Japan (2023-06)
- 7) H. Takehara\*、K. Sasaki、A. Taguchi：「Development of DUV reflective objective with NA 1.30 for high-resolution slit-scanning Raman microscope」(poster)、The 24th RIES-HOKUDAI International Symposium、北海道大学、Japan (2023-12)
- 8) C. Pin\*、R. Kakuta、K. Sasaki：「Nonlinear optical trapping of VO<sub>2</sub> particles: Phase transition and spin-to-orbital angular momentum conversion」(poster)、The 24th RIES-HOKUDAI International Symposium、北海道大学、Japan (2023-12)
- 9) C. Pin\*、H. Fujiwara、K. Sasaki：「Optical sorting of nanodiamonds using optical nanofibers and microcapillaries」、Workshop on Applications of Optical Nanofibers (ONNA2023)、OIST、Japan (2023-12)
- 10) C. Pin\*、Y. Sunaba、K. Sasaki：「Angular momentum conversion using plasmonic multimer nanostructures」、第4回光渦研究会、北海道大学、Japan (2024-03)

#### 4.7 シンポジウムの開催

該当なし

#### 4.8 共同研究

##### a. 所内共同研究

該当なし

##### b. 民間等との共同研究

該当なし

##### c. 委託研究

該当なし

#### d. 国際共同研究

該当なし

### 4.9 予算獲得状況(研究代表者、分類、研究課題、期間)

#### a. 科学研究費補助金

- 1) 笹木 敬司、基盤研究 A 一般、プラズモニックナノ局在場の極限制御、2021~2023年度
- 2) 笹木 敬司、萌芽研究、光圧ナノスペクトロスコープ、2022~2023年度
- 3) 田口 敦清、新学術領域研究 A、光の螺旋性を操るプラズモニクスの開拓とナノキラル物質操作、2022~2027年度
- 4) 田口 敦清、基盤研究 A、深紫外ナノラマン・イメージング顕微鏡の開発と応用、2023~2027年度
- 5) C. Pin、基盤研究 B 一般、Fabrication of chiral plasmonic nanogaps by hot electron-induced metal growth for enhanced enantioselective light-matter interactions、2022~2024 年度
- 6) C. Pin (天田財団) : 「レーザー誘起水熱合成を利用して金と二酸化バナジウムのハイブリッドナノ構造を作製」、2021~2023 年度、2000 千円、ナノスケールで調整可能なプラズモニックナノデバイスの設計と製造を行う。

#### b. 大型プロジェクト・受託研究

該当なし

### 4.10 受賞

- 1) A. Taguchi : Optics & Photonics International Congress 2023 (OPIC2023) “The OMC Best Paper Award” 2023 年 04 月
- 2) 篠原僚太: 第 59 回応用物理学会北海道支部/第 20 回日本光学会北海道支部 合同学術講演, “第 9 回日本光学会北海道支部発表奨励賞” 2024 年 1 月

### 4.11 社会教育活動

#### a. 公的機関の委員

- 1) 笹木 敬司 : 科学技術振興機構戦略的創造研究推進事業(さきがけ)領域アドバイザー (2017年04月12日~2024年03月31日)
- 2) 笹木 敬司 : 日本学術会議ICO(International Commission for Optics)分科会委員 (2017年10月02日~2023年09月30日)
- 3) 笹木 敬司 : 日本学術会議連携会員 (2017年10月02日~2024年03月31日)
- 4) 笹木 敬司 : 日本学術会議北海道地区会議運営協議会委員 (2017年11月24日~2024年09月30日)
- 5) 笹木 敬司 : 科学技術振興機構戦略的創造研究推進事業(CREST)領域アドバイザー (2019年06月01日~2024年03月31日)
- 6) 田口 敦清 : 科学研究費委員会専門委員 (2022年11月01日~2023年10月31日)

#### b. 国内外の学会の役職

- 1) 田口 敦清 : 日本分光学会紫外フロンティア分光部会・幹事 (2018年02月24日~現在)
- 2) 田口 敦清 : SPIE Optics & Photonics: UV and Higher

Energy Photonics, Chair (2018年09月01日~現在)

#### c. 兼任・兼業

- 1) 田口 敦清 : 大阪大学招へい研究員 (2019 年 04 月 01 日~現在)

#### d. 外国人研究者の招聘

該当なし

#### e. 北大での担当授業科目(対象、講義名、担当者、期間)

- 1) 工学部、光工学、笹木 敬司、2023年04月01日~2023年09月30日
- 2) 情報科学研究科、情報エレクトロニクス特別演習、笹木 敬司、2023年04月01日~2024年03月31日
- 3) 情報科学研究科、情報エレクトロニクス特別研究第一、笹木 敬司、2023年04月01日~2024年03月31日
- 4) 全学共通、令和5年度全学教育科目、笹木 敬司、2023年04月01日~2023年06月30日
- 5) 情報科学研究科、電子情報工学演習Ⅱ、笹木 敬司、2023年10月01日~2024年03月31日
- 6) 工学部、電気電子工学実験Ⅴ、田口 敦清、2023年10月01日~2024年03月31日
- 7) 情報科学研究科、光情報システム学特論、笹木 敬司、2023年10月01日~2024年03月31日
- 8) 情報科学研究科、情報エレクトロニクス特別研究第二、笹木 敬司、2023年10月01日~2024年03月31日
- 9) 情報科学研究科、光情報システム学特論、田口 敦清、2023年10月01日~2024年03月31日
- 10) 工学部、電磁気学、田口 敦清、2023年10月01日~2024年03月31日

#### f. 北大以外での非常勤講師(対象、講義名、担当者、期間)

- 1) 笹木 敬司、北海学園大学工学部、光工学、2023 年 10 月 01 日~2024 年 03 月 31 日

#### g. アウトリーチ活動

該当なし

#### h. 新聞・テレビ等の報道

該当なし

#### i. ポスドク・客員研究員など

客員研究員(4名)

杉山 輝樹 (National Yang Ming Chiao Tung University) , 酒井 恭輔, 煮雪 亮 (北海道科学大学高等学校) , 藤原 英樹 (北海学園大学)

#### j. 修士学位及び博士学位の取得状況

修士学位 : 1人

- 1) 篠原 僚太 : ナノ材料の円偏光分光解析に向けた低温フォトルミネッセンス分光イメージング装置の構築

博士学位 : 0人

該当なし

## ナノ材料光計測研究分野

教授 雲林院 宏(東北大院、博(理学)、2015年7月～)

准教授 平井 健二(京大院、博(工学)、2017年12月～)

助教 Taemaitree Farsai(東北大院、博(工学)、2022年3月～)

博士後期課程 Feng Guiling, Tian Ya, Li Jiangtrao

修士課程 佐々木郁人、渡邊琴巳、大森健司、石田郁巳、熊谷裕士、長阪雄介、吉岡跳生

学部生 阿部奎太、関香祐、山下雄大

### 1. 研究目標

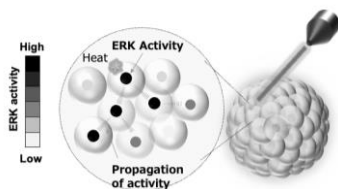
本研究分野では、有機から無機まで、様々なナノ材料を化学的手法により作製し、その光特性を調べ、その光特性を最大限に利用した高感度センサー基板や、新たな光学顕微鏡法を開発している。また、これらナノ構造や新たな光学顕微鏡法を用いて、生体細胞など、不均一で複雑なシステムの理解、病理診断・治療への応用を目指している。

### 2. 研究成果

#### Cellular Responses Upon Photothermal Therapy in 3D Cancer Cell System

##### [Background]

Nanoparticle-mediated photothermal therapy (PTT) has attracted much attention as an alternative tumor treatment that allows to control their actions in a spatio-temporal manner. However, while many studies have demonstrated great laboratory promises and fair clinical trials, the physiologically active responses of cancer cells or tumor tissues by PTT, such as stress-induced cell behavior and cell-cell signaling, have not been unveiled. In this regard, extracellular signal-regulated kinase (ERK) activity, which plays a key role in cell proliferation and differentiation, cellular adaptation/survival, and apoptosis, might be a signaling pathway to monitor in order to predict the therapeutic outcome. Nonetheless, effective methods for studying such phenomena, especially in solid tumors, are lacking; therefore, minor knowledge is available, hindering further therapy development.



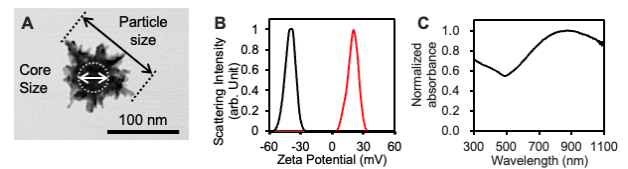
**Figure 1** ERK activity and signal propagation in response to photothermal stimulation.

We investigate how nanoparticle-mediated local heat generation induced by plasmon affects cellular behavior and fate in solid tumors by monitoring changes in the ERK activity at a single-cell level. We used gold nanostars (GNS) as photothermal transducers to generate localized temperature increases in 3D cancer

spheroid models (Figure 1). The active response of cancer cells expressed with FRET biosensor for ERK activity is visualized in real-time using two-photon microscopy, in combination with the 3D image analysis tool, 3DeeCellTracker. The results obtained by our method will offer vital insights for developing next-generation nanoparticle-mediated photothermal therapy and establish a new practical toolset for uncovering and understanding complex biological processes in 3D cancer models.

##### [Results and Discussions]

Gold nanostars (GNS) in this work were synthesized via seed-mediated growth according to the previously reported literature. The surface of GNS was modified by cysteamine to promote the adsorption of the particles to cell and spheroid surfaces. The size and morphology of cysteamine-modified GNS (GNS-Cys) were evaluated using STEM (Figure 2A). The obtained particles displayed a well-defined star shape with multiple spikes. An averaged particle size and core diameter were acquired from independent images and determined to be  $37.8 \pm 6.5$  nm and  $101.3 \pm 15.0$  nm, respectively. Surface charges of the synthesized GNS and GNS-Cys were determined by zeta potential measurements (Figure 2B). The positive shift in surface charge of GNS-Cys ( $+19.5 \pm 5.1$  mV) as compared to GNS ( $-40.4 \pm 4.9$ ) confirmed the successful cysteamine functionalization. The extinction spectrum of GNS-Cys showed a very broad plasmonic band, typical of the star shape, which falls in the NIR region, with a peak at 890 nm (Figure 2C). The photothermal conversion efficiency was estimated to be 32.4%, enabling heating by irradiating near-infrared light.

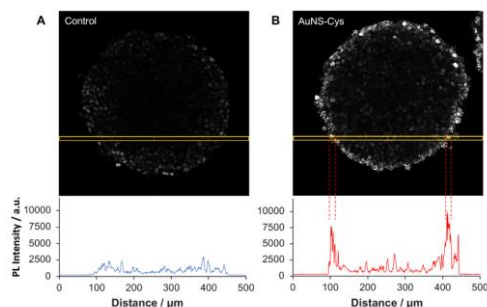


**Figure 2** Characterization of GNSs (A) STEM image of GNS-Cys. (B) Zeta-potential measurements of GNS (left) and GNS-Cys (right). (C) Extinction spectra of GNS-Cys in water.

3D spheroids of HeLa cells expressed with EKAREV-NLS, FRET biosensor for ERK activity, were prepared in a 96-well U-shape plate. GNS-Cys were added to the spheroid 48 h after seeding and incubated for 10 min, followed by washing to remove the non-adsorbed particles from the culture medium. Cancer spheroids incubated with GNS-Cys were then transferred to a glass bottom dish and imaged by a two-photon excitation microscope using 850 nm excitation wavelength pulse laser. The confocal fluorescence images revealed that GNS-Cys were mainly localized in the peripheral layer of the spheroid (Figure 3A and 3B), with most of the particles adhering to the surface.

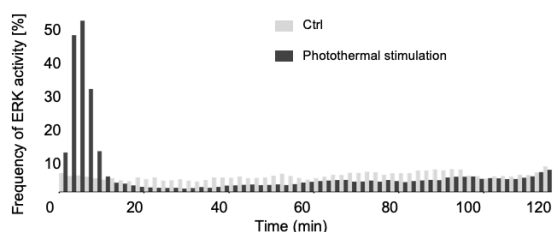
Upon GNS-mediated photothermal stimulation, a drastic increase in the FRET intensity ratio of cancer cells inside the spheroid was observed, indicating the active ERK response. This activity gradually decreases over time and returns to normal after 10 min. As GNS-Cys were located mostly on the spheroid

periphery, suggesting that immediate photothermal stimulation would be more likely to happen on cells located on the outer layer of the spheroids. Interestingly, ERK-active cells were observed even in a few cellular layers beneath the surface of the spheroid, indicating the occurrence of intercellular signaling events upon local thermal stress.



**Figure 3** Two-photon laser confocal fluorescent images of control spheroid (A) and of spheroids after 10 mins of incubation with **GNS-Cys**. **GNS-Cys** (B) are observed from their photoluminescence. X-Y images are extracted from the Z-stack at 100  $\mu\text{m}$  depth from the coverglass.

Further analysis was performed using 3Dee-CellTracker to extract the ERK signal variation over time from single cells in a spheroid. Cells exhibiting high FRET efficiencies ( $>2$  SD above the overall mean) were identified as ERK-active cells. The frequency of ERK occurrence in control spheroids and spheroid with **GNS-Cys** was plotted as a function of time (**Figure 4**). Basal ERK activity of the control spheroid is as low as  $3.9 \pm 0.6\%$ , which was expected due to its high cell density. This is similar to what was observed in 2D cell monolayers approaching confluency, where ERK activity decreases as cells undergo contact inhibition of growth, functioning as a mechanism controlling proliferation. On the other hand, transient increases in ERK activity occurred in  $53.7 \pm 11.0\%$  of the cells in the spheroid with **GNS-Cys** immediately after the two-photon excitation. Interestingly, after 15 min of the initial activation upon the laser excitation, the frequency of ERK active cells significantly dropped, and the activity in most of the cells was suspended for a long period, only returning to the normal state after 95 min.



**Figure 4** Frequencies of ERK-active cells as a function of time with (black) and without **GNS-Cyn** (gray).

We observed the cell proliferation effect under mild photothermal stimulation ( $1.5 \text{ mW mm}^{-2}$ ). It is known that ERK activity can govern cell proliferation, and increased ERK activity can, in turn, promote cell

division. Cell division was determined as the division of cell nuclei that occurred 2 h after the photoexcitation. The photo-thermal stimulation increased the frequency of ERK activity and also promoted the number of following cell divisions significantly. Consequently, the present method can visualize the ERK activity and related photo-thermal response in the cells in spheroid at the single cell level, allowing us to reveal dosed photo-energy dependent events with deactivation or activation of the cells.

### 3. 今後の研究の展望

The study uncovered new insights into how cells within a spheroid respond to locally generated heat. The results obtained showed that (i) ERK activity occurs randomly and spontaneously in a small number of cells within an unperturbed spheroid, (ii) the number of ERK-activated cells drastically increased when the spheroid was exposed to plasmon-induced heat, (iii) the ERK signal propagates for several microns from the local heat source, (iv) the signal propagation could be associated to intercellular communication. The unique information revealed by our study is crucial for predicting the therapeutic effect of photothermal treatments, which will help in shaping the design of the next-generation photothermal strategies. Additionally, the approach developed in this work could serve as a universal tool for studying the effect of various therapeutic stimuli at the single-cell level in solid tumor.

### 4. 資料

#### 4.1 学術論文 (査読あり)

- 1) Kenji Hirai, James Andell Hutchison, Hiroshi Uji-i, 'Optical Cavity Design and Functionality for Molecular Strong Coupling', *Chem. Eur. J.*, 30, e202303110 (2024).
- 2) Tomoko Inose, Shuichi Toyouchi, Shinnosuke Hara, Shoji Sugioka, Peter Walke, Rikuto Oyabu, Beatrice Fortuni, Wannes Peeters, Yuki Usami, Kenji Hirai, Steven De Feyter, Yasuhiko Fujita, Hiroshi Uji-i, Hirofumi Tanaka, 'Visualizing Ribbon-to-Ribbon Heterogeneity of Chemically Unzipped Graphene Nanoribbons by Silver Nanowire-Based Tip-Enhanced Raman Scattering Microscopy', *Small*, 20, 2301841 (2023).
- 3) Guiling Feng, Nozomu Suzuki, Qiang Zhang, Jiangtao Li, Tomoko Inose, Fasai Taemaitree, Muhammed Shameem K. M., Shuichi Toyouchi, Yasuhiko Fujita, Kenji Hirai, Hiroshi Uji-i, 'A Light-mediated Covalently Patterned Graphene Substrate for Graphene-Enhanced Raman Scattering', *Chem. Commun.*, 59, 11417-11420 (2023).
- 4) Hideki Fujiwara, Seigo Daikokuya, Tatsuki Mirokuin, Kyohei Hayashi, Mizuki Matsuzaka, Yuri Ohashi, Christophe Pin, Hideo Kaiju, Kenji Hirai, Hiroshi Uji-i, 'Site-specific Synthesis of Conductive Graphitic Nanomaterials on a NiFe Thin Film by Localized Laser Irradiation', *ACS Appl. Nano Mater.*, 6, 13885-13893 (2023).
- 5) Kenji Hirai, James Andell Hutchison, Hiroshi Uji-i, 'Molecular Chemistry in Cavity Strong Coupling', *Chem. Rev.*, 123, 8099-8126 (2023).
- 6) Beatrice Fortuni, Monica Ricci, Raffaele Vitale, Tomoko



Inose, Qiang Zhang, James Andell Hutchison, Kenji Hirai, Yasuhiko Fujita, Shuichi Toyouchi, Sandra Krzyzowska, Indra van Zundert, Susana Rocha, Hiroshi Uji-i, 'SERS Endoscopy for Monitoring Intracellular Drug Dynamics', ACS Sensors, 8, 2340-2347 (2023).

- 7) Qiang Zhang, Taku Murasugi, Kotomi Watanabe, Han Wen, Ya Tian, Monica Ricci, Susana Rocha, Tomoko Inose, Hitoshi Kasai, Fesai Taemaitree, Hiroshi Uji-i, Kenji Hirai, Beatrice Fortuni, 'Selective Detection of Intracellular Drug Metabolism by Metal-Organic Framework-Coated Plasmonic Nanowire', Adv. Opt. Mater., 11, 2300856 (2023).
- 8) Guiling Feng, Tomoko Inose, Nozomu Suzuki, Han Wen, Fesai Taemaitree, Mathias Wolf, Shuichi Toyouchi, Yasuhiko Fujita, Kenji Hirai, Hiroshi Uji-i, 'Liquid-Phase Photo-induced Covalent Modification (PICM) of Single-Layer Graphene by Short-Chain Fatty Acids', Nanoscale, 15, 4932-4939 (2023).
- 9) Wannes Peeters, Shuichi Toyouchi, Yasuhiko Fujita, Mathias Wolf, Beatrice Fortuni, Eduard Fron, Tomoko Inose, Johan Hofkens, Takahiko Endo, Yasumitsu Miyata, Hiroshi Uji-i, 'Remote Excitation of Tip-Enhanced Photoluminescence with a Parallel AgNW Coupler', ACS Omega 2023, 8, 38386-38393 (2023).

## 4.2 学術論文 (査読なし)

該当なし

## 4.3 総説・解説・評論等

- 1) 平井健二, '光共振器を使った機能物性化学', 応用物理学会有機分子・バイオエレクトロニクス分科会誌, 34, 58-61 (2023).

## 4.4 著書

該当なし

## 4.5 特許

該当なし

## 4.6 講演

### a. 招待講演 (国際学会)

- 1) Kenji Hirai, 'Control of Reactions and Crystallization under Cavity Strong Coupling', The 12th Asian Photochemistry Conference, オーストラリア (2023年11月28日)

### b. 招待講演 (国内学会)

- 1) 雲林院宏, 'Remote excitation of tip enhanced luminescent microscopy', 千葉、日本化学会第104春季年会 (2024年3月19日)

### c. 一般講演 (国際学会)

- 1) Ya Tian, Qiang Zhang, Kenji Hirai, Han Wen, Guiling Feng, Jiangtao Li, Farsai Taemaitree, Tomoko Inose, Kohsuke Kanekura, Hiroshi Uji-i, 'Spatially Heterogeneous Dynamics of droplets formed by arginine-rich dipeptides and polyA RNA during liquid-liquid phase separation', 福岡、KJF-ICOME 2023年 (2023年8月31日)
- 2) Farsai Taemaitree, 'Intracellular investigation of carrier-

free nano-prodrugs dynamics toward highly efficient anticancer drug delivery systems', 神戸、第45回日本バイオマテリアル学会大会 (2023年11月7日)

- 3) Farsai Taemaitree, Qiang Zhang, Susana Rocha, Tomoko Inose, James Andell Hutchison, Hitoshi Kasai, Kenji Hirai, Beatrice Fortuni, Hiroshi Uji-i, 'Plasmonic Nanowire SERS Endoscopy for Unveiling Intracellular Drug Dynamics', タイ、The 8th International Conference on Nanotechnology - NanoThailand 2023 (2023年11月30日)

### d. 一般講演 (国内学会)

- 1) 大森健司、Farsai Taemaitree、山口大輔、山口和志、平井健二、高野勇太、根本知己、雲林院宏, '光熱刺激に伴うがん細胞のERK活性モニタリング', 千葉、日本化学会第104春季年会 (2024年3月19日)

### e. 研究会・シンポジウム・ワークショップなど (学会以外)

- 1) Kenji Hirai, 'Modulation of Organic Reactions and Crystallization in Microcavities', The 7th Australia-Belgium-Japan joint symposium on excitonics and cellular communication, ベルギー (2023年11月24日)
- 2) Taemaitree Farsai, 'Visualization of ERK Activity Induced by Surface Plasmon-mediate Photothermal Effect', The 7th Australia-Belgium-Japan joint symposium on excitonics and cellular communication, ベルギー (2023年11月24日)
- 3) 平井健二, 'メゾ強結合', 学術変革領域研究(A)「キラリ光物質科学」「メゾヒエラルキー」合同シンポジウム, 千葉 (2023年10月26日)
- 4) 平井健二, '自動制御システムを導入した光共振器による選択的化学反应', JST 新技術説明会, オンライン (2023年10月20日)
- 5) 平井健二, 'Reaction Control under Cavity Strong Coupling', 2023 Taiwan-Japan Symposium on Reaction Control, 台湾 (2023年7月28日)
- 6) 平井健二, '光共振器を使った機能物性化学', 応用物理学会 M&BE 研究会「有機分子・バイオエレクトロニクス研究の最前線」, 大阪 (2023年6月22日)

## 4.7 シンポジウムの開催

該当なし

## 4.8 共同研究

### a. 所内共同研究

- 1) 高野勇太 (フォトニックナノ材料研究分野)
- 2) 中村貴義、高橋仁徳 (ナノアセンブリ材料研究分野)

### b. 民間等との共同研究

該当なし

### c. 委託研究

該当なし

### d. 国際共同研究

- 1) Prof. Steven De Feyter, KU Leuven, Belgium
- 2) Prof. Johan Hofkens, KU Leuven, Belgium
- 3) Prof. Susana Rocha, KU Leuven, Belgium
- 4) Dr. James A. Hutchison, University of Melbourne, Australia

#### 4.9 予算獲得状況(研究代表者、分類、研究課題、期間)

##### a. 科学研究費補助金

- 1) 雲林院宏、平井健二、学術変革領域研究(A)、メゾ強結合、2023~2027年度
- 2) 雲林院宏、松崎典弥、金蔵 孝介、猪瀬 朋子、笠井 均、基盤研究(A)、単一細胞エンドスコピック増強ラマンによる薬剤の相分離局在化解明と創薬への応用、2021~2024年度
- 3) 平井健二、基盤研究(B)、光共振器による量子光学現象を利用したイオン伝導度の向上、2021~2023年度
- 4) 雲林院宏、挑戦的研究(萌芽)、プラズモン導波路を利用したリモート励起 fs-SRS の開発、2022~2023年度
- 5) Taemaitree Farsai、研究活動スタート支援、Label-free intracellular dynamics investigation of carrier-free nanoparticle-based drug delivery systems、2022~2023年度
- 6) 笠井均、雲林院宏、根本 知己、石岡千加史、小関 良卓、基盤研究(A)、がん細胞特有の刺激に応答し薬物を放出する新規抗がん薬ナノ粒子の開発、2022~2025年度
- 7) 古川 修平、猪瀬 朋子、亀井 謙一郎、雲林院 宏、挑戦的研究(開拓)、生体ガスポンプ・プローブ法の開発と一酸化窒素拡散挙動と血管機能相関の可視化、2021~2023年度
- 8) 猪瀬朋子、雲林院宏、古川修平、基盤研究(B)、細胞集団操作に向けた化学的-機械的刺激の連動を可能にする単一細胞内視鏡技術の開発、2023~2025年度

##### b. 大型プロジェクト・受託研究

- 1) 雲林院宏、1分子・1粒子レベルの細胞間コミュニケーション解明のための先端研究拠点の確立、研究拠点形成事業、2019~2024年度

#### 4.10 受賞

- 1) Guiling Feng、北海道大学 大学院情報科学研究院 学院長賞

#### 4.11 社会教育活動

##### a. 公的機関の委員

該当なし

##### b. 国内外の学会の役職

- 1) 平井健二、応用物理学会 有機分子・バイオエレクトロニクス分科会 幹事
- 2) 平井健二、KJF-ICOMEF 2023, Organizing Committee

##### c. 兼任・兼業

- 1) 平井健二、国立台湾陽明交通大学 理学院 応用化学系 客員准教授
- 2) Taemaitree Farsai、東北大学 多元物質科学研究所 助教

##### d. 外国人研究者の招聘

該当なし

##### e. 北大での担当授業科目(対象、講義名、担当者、期間)

- 1) 工学部、応用物性工学、雲林院宏、平井健二 2023年10月2日~2023年11月27日
- 2) 情報科学院、ナノマテリアル特論、雲林院宏、平井健二、Taemaitree Farsai 2023年6月14日~2023年8月2日

- 3) 工学部、情報エレクトロニクス演習、平井健二、2023年4月20日~2023年5月25日

- 4) 工学部、生体情報工学演習 II、平井健二、2023年10月2日~2024年1月29日

- 5) 工学部、生体情報工学実験 I、Taemaitree Farsai、2023年4月12日~2024年8月5日

- 6) 工学部、生体情報工学実験 II、Taemaitree Farsai、2023年10月6日~2023年12月24日

##### f. 北大以外での非常勤講師(対象、講義名、担当者、期間)

該当なし

##### g. アウトリーチ活動

- 1) 平井健二、'鏡で挟まれた分子', 日本化学会第 104 春季年会(2024) 市民公開講座, 2024年3月20日

##### h. 新聞・テレビ等の報道

該当なし

##### i. ポスドク・客員研究員など

該当なし

##### j. 修士学位及び博士学位の取得状況

修士学位: 2人

- 1) 佐々木郁人、情報科学院: 修士(情報学)、強結合を利用したニトロスチレン誘導体の光環化反応
- 2) 渡邊琴巳、情報科学院: 修士(情報学)、金属有機構造体を被覆したナノワイヤによる抗がん剤分子の代謝過程の観測

博士学位: 1人

- 1) Guiling Feng、情報科学院: 博士(情報学)、Liquid-Phase Photo-induced Covalent Modification (PICM) of Single-Layer Graphene

## コヒーレント光研究分野

教授 西野吉則 (阪大院、理博、2010.4~)  
准教授 鈴木明大 (阪大院、工博、2016.4~)  
学術研究員 新井田雅学 (2015.12~)  
事務補助員 石野松美 (2021.4~2023.5)  
事務補助員 村口美佐 (2023.6~2024.3)  
派遣社員 幸谷かおり (2021.4~)  
学部生 生田悠介、野崎峻平

### 1. 研究目標

X線回折は、伝統的に、結晶試料に対する原子構造解析に威力を発揮してきた。さらに、位相の揃ったコヒーレントX線を用いることにより、例えば、細胞や細胞小器官など、結晶化できない試料に対しても、X線回折に基づく構造解析への扉が開く。X線の高い透過性を活かすことにより、透過電子顕微鏡では困難な、マイクロメートルを超える厚みのある試料も、薄片にする必要なく、丸ごと3次元的にイメージングできる。これにより、試料が機能する自然な状態に近い内部構造の観察が実現する。

本研究分野では、放射光や自由電子レーザーなどの先端短波長コヒーレント光源の特徴を最大限活かし、マクロな世界から原子の世界までをイメージングする基礎および応用研究を展開する。これは、我々にとって関心の対象となるマクロな機能を、原子・ナノ構造と結びつけて理解する上で極めて重要であり、生命科学から物質科学に至る幅広い科学分野で、新しい知見を与えるブレークスルーをもたらすと期待する。

### 2. 研究成果

X線自由電子レーザー (XFEL) を用いた複雑系生体粒子等の構造可視化を目指して、独自提案したパルス状コヒーレントX線溶液散乱 (PCXSS) 法の構築を進めている。PCXSS法は、XFELを用いた溶液試料に対するコヒーレントX線回折である。測定したコヒーレント回折パターンに位相回復計算を適用することにより、試料像を再構成できる。なお、位相回復計算には、試料はXFELビームサイズよりも小さいことが要請される。また、コヒーレント回折パターンを円環平均することによりX線散乱曲線を得て、XFELのシングルショットで小角X線散乱 (SAXS) 解析を行うこともできる。

PCXSS法では、XFELがフェムト秒オーダーのパルス幅を持つことを利用して、X線照射による試料の損傷なく、溶液中で自然な状態にある生物試料等をスナップショットイメージングできる。PCXSS測定において溶液試料を自然な状態に保持するマイクロ液体封入アレイ (MLEA) の作製には、創成科学研究棟のクリーンルーム内の微細加工装置群を利用している。

日本のXFEL施設SACLAには、コヒーレント回折実験を行う装置が2つ整備されている。MAXIC-IIと名付けられた装置では、1  $\mu\text{m}$ 程のビームサイズのXFELビームを用いて、サブマイクロメートルサイズの試料をイメージングできる。達成可能なXFELシングルショット分解能は10 nm程である。また、MAXIC-Sと名付けられた装置では、100 nm程のビームサイズのXFELビームを用いて、サブ100 nmサイズの試料をイメージングできる。MAXIC-Sの試料位置での光子数密度は、諸外国XFEL施設のコヒーレント回折装置を凌駕しており、これにより、我々の研究グループは、XFELのシングルショットで分解能2 nmという世界最高性能を実証した。

### (a) X線自由電子レーザーを用いた高度好熱菌 *Thermus thermophilus* の倍数体性のイメージング

高度好熱菌 *T. thermophilus* HB27のX線自由電子レーザー (XFEL) イメージングに関する研究を実施した。モデル生物のひとつである *T. thermophilus* は、分子生物学的な実験にもとづき、1つの細胞に4つから5つの核様体のコピーがある倍数体細胞であると考えられてきたが、イメージング実験による直接的な証拠はこれまでなかった。本研究の目的は、その倍数性を直接的に明らかにするため、XFELによって、*T. thermophilus* HB27生細胞の内部構造をイメージングすることである。パルス幅がフェムト秒のXFELをプローブとして用いれば、ダメージフリーで生細胞のナノスケールスナップショットイメージングができる。試料像再構成計算には、XFELビームサイズよりも小さな試料が求められる。通常の *T. Thermophilus* HB27の長さは4  $\mu\text{m}$ 程度で、SACLAのMAXIC-IIで利用できる集光ビームサイズよりも大きい。そのため、我々は細胞サイズを制御する新しい細胞培養方法を開発した。そして、デンプンとカゼインが豊富な培地を利用することで、支配的な細胞長さが、試料像再構成計算がぎりぎり可能な2  $\mu\text{m}$ 程度になることを発見した。

新たな方法で培養した *T. Thermophilus* 細胞を、半自動チップアライメント装置を用いてMLEAに封入し、XFELを照射して孤立した細胞からのコヒーレント回折パターンを取得することに成功した。測定したコヒーレント回折パターンに、本研究用に改良した位相回復アルゴリズムを適用することで、試料像を再構成した。図1に、*T. thermophilus* のXFELシングルショットコヒーレント回折パターンと再構成計算で得られた試料像の例を示す。再構成像には、電子密度が相対的に高い5つの強度ピークが存在し、これらは細胞内の核様体を反映していると解釈できる。核様体の数はこれまでの定説と矛盾のないものであった。これは、高度好熱菌 *T. thermophilus* の倍数体性の最初のイメージング結果である。画像からは、それぞれの核様体がほとんどすき間なく、細胞の長さ方向に並んでいる様子が確認できた。以上の結果は、XFELイメージングの微生物学への新たな知見への貢献を示すものである。

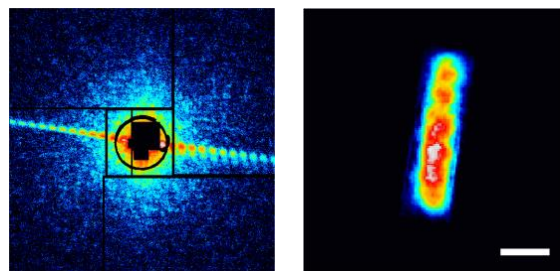


図1 高度好熱菌 *T. thermophilus* HB27生細胞にXFELをシングルパルス照射して取得した (左) コヒーレント回折パターンと、位相回復計算により再構成した (右) 試料像。細胞の中には、核様体と解釈される5つのピークが見える。スケールバーは500 nm。

### (b) X線自由電子レーザーを用いた燃料電池触媒材料の無損傷ナノレベル観察

XFELを用いた燃料電池触媒材料の無損傷ナノレベル観察を、令和2年度に採択されたNEDO「燃料電池等利用の飛躍的拡大に向けた共通課題解決型産学官連携研究開発事業」(研究分担者: 西野吉則) のPEFC評価解析プラットフォームの一環として進めた。

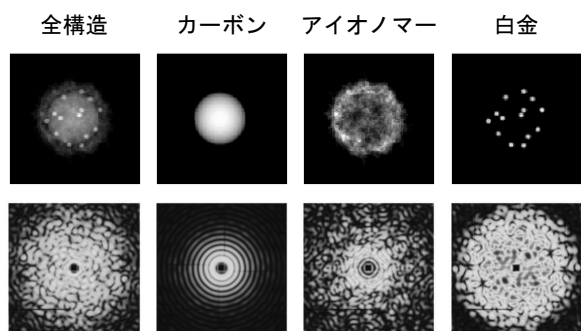


図2 触媒インク一次粒子の全原子モデルを用いたコヒーレント回折パターンのシミュレーション。(上段)実空間構造。(下段)コヒーレント回折パターン。カーボン球の直径は20 nm。

カーボンニュートラルの実現に向けて、水素と酸素の化学反応により発電を行う燃料電池に対する期待が高まっている。固体高分子型燃料電池 (PEFC) は作動温度が低く、軽量でコンパクトであり、燃料電池自動車などで実用化されている。PEFCの触媒層には触媒金属を担持したカーボンブラック (CB) と、CBを薄く覆うアイオノマーが存在する。触媒性能を向上させるためにはアイオノマー被覆状況の理解が重要であるが、従来の電子線やX線を用いた解析では、放射線照射によるアイオノマーの損傷が懸念された。そこで、XFELを用いた放射線損傷のない解析を進めた。研究では100 nm程に集光したXFELビームを利用したMAXIC-Sを用いた。コヒーレント回折イメージングでは、試料はビームサイズよりも小さな一次粒子に限られるが、SAXS解析は、一次粒子のみならず粒子凝集体 (アグロメレート) にも適用でき、適用範囲が広がる。

MAXIC-Sが実現した100ナノメートル集光XFELを用いることにより、従来のSAXS解析では出来なかった、局所構造を特定したナノ構造解析が行えることを新たに提案している。コヒーレント回折データからは、XFELが1次粒子に命中したか、粒子集合体に命中したか、上記いずれにも該当しないがXFELが周辺の触媒金属に当たったかが判別でき、それぞれの分類で特有の散乱曲線が得られた。乾燥試料と溶液試料にも、散乱曲線に違いがみられた。異なる試料で、シングルショット毎の散乱曲線のわずかなばらつきにも違いがみられた。

実験データを解釈すべく、反応分子動力学計算による触媒インクの全原子モデルを用いて、MAXIC-Sの測定条件を考慮したコヒーレント回折パターンの数値シミュレーションを行った。複数のモデル構造に対するコヒーレント回折パターンの円環平均の平均を取ることで、1次元の散乱曲線を算出した。全原子モデルは、東北大学金属材料研究所の久保百司教授らのグループから提供いただいた。図2に、触媒インク一次粒子に対する数値シミュレーションの例を示す。数値シミュレーションでは、全構造のみならず、触媒インクを構成するカーボン、アイオノマー、白金からのコヒーレント回折パターンを計算できる。さらに、一次粒子をランダムに回転・並進させたコピーを配置することにより、触媒インクの粒子凝集体 (アグロメレート) の全原子モデルも作成し、コヒーレント回折パターンのシミュレーションを行った。

アイオノマーの被覆厚を変えた触媒インクの粒子凝集体の全原子モデルに対する数値シミュレーションと実験データとの比較などから、実験データに見られた100ナノメートル局所領域毎のX線散乱曲線の違いは、アイオノマー被覆量の違いによるものと解釈できることが示された。

### (c) MAXIC-S を用いた固定標的コヒーレント回折測定の高スループット化

PCXSS測定のスループット向上のため、MLEAの高集積化に着手した。従来のMLEAでは、およそ14 mm角のサイズに、24×24の2次元アレイ状に配置された、計576の溶液槽が集積している。2次元イメージングであれば、1枚のコヒーレント回折パターンから試料像を再構成できるため、従来のMLEAで、これまで問題なかった。しかし、通常、数1000枚以上のコヒーレント回折パターンが必要な3次元イメージングへの展開を考えると、MLEAの高集積化が望まれた。MLEAは、自立した窒化ケイ素 (SiN) 薄膜が2次元アレイ状に配置されたシリコン (Si) チップを2枚貼り合わせた構造をしている。各Siチップの作製において、これまででは、水酸化カリウム (KOH) 溶液によるシリコン (Si) の異方性エッチングを利用してきた。しかしながら、KOHエッチングの異方性のためにできるテーパー構造が集積度を律速していた。

この制約を克服するために、垂直にSiを加工できる深掘り反応性イオンエッチング装置 (DeepRIE) の利用を試みた。DeepRIE装置は、創成科学研究棟のクリーンルーム内のSPPテクノロジー製APX-ASE-Pegasus-Polestarを利用した (図3 (上))。MLEA用のSiウエハに最適化した加工条件を探索した結果、垂直深掘りに成功し (図3 (下))、従来のおよそ5倍の集積度を達成した。一方で、DeepRIEは、KOH溶液と比較して材料選択性が乏しいため、SiN薄膜の加工も無視できない。その結果、最終的にX線入射窓となるSiN薄膜の表面粗さが悪化し、XFELのバックグラウンド散乱ノイズが増えることが確認された。そこで、DeepRIEでSiを全て加工するのではなく、DeepRIEではSiを僅かに残してエッチングし、その後のKOHで残りのSiをエッチングするプロセスを考案した。これにより、集積度とSiN膜の優れた表面粗さを両立したチップの作製が可能となった。作製したチップの上に金属ナノ粒子溶液を滴下し乾燥させた試料に対してコヒーレント回折測定が問題なくできること、また、高集積化によって測定スループットが向上したことを確認した。

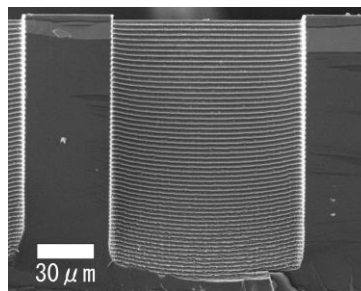


図3 (上) 創成科学研究棟のクリーンルーム内のSPPテクノロジー製DeepRIE装置APX-ASE-Pegasus-Polestarと (下) DeepRIEにより加工したシリコンチップの断面SEM像。

### 3. 今後の研究の展望

当研究分野ではXFEL施設SACLAや大型放射光施設SPring-8を利用したイメージング研究を推進している。溶液中で自然な状態にある生物試料をイメージングする研究や、溶液中でのみ構造を保ち機能を発揮するナノ物質をイメージングする研究を継続させる。学術研究に加えて、NEDOのプロジェクト等も通じて、産業界と連携した研究を今後さらに発展させる。例えば、100ナノメートル局所領域毎の触媒金属の粒径分布解析を検討している。

### 4. 資料

#### 4.1 学術論文 (査読あり)

- 1) A. Suzuki, T. Moriya, T. Oshima, Y. Yang, Y. Niida, K. Tono, M. Yabashi, T. Ishikawa, Y. Joti, Y. Nishino and Y. Bessho: "Thermus thermophilus polyploid cells directly imaged by X-ray laser diffraction", J. Gen. Appl. Microbiol., Applied Microbiology, Molecular and Cellular Biosciences Research Foundation (2023)

#### 4.2 学術論文 (査読なし)

該当なし

#### 4.3 総説・解説・評論等

- 1) A. Suzuki and Y. Nishino: "Intact sea-island nanostructures of solid-state electrolytes snapshotted with a femtosecond X-ray laser", SPring-8/SACLA Research Frontiers 2022 : 86-87 (2023)
- 2) 湯本 博勝、小山 貴久、鈴木 明大、城地 保昌、新井田 雅学、登野 健介、別所 義隆、矢橋 牧名、西野 吉則、大橋 治彦: 「超高精度多層膜X線集光光学素子を用いた高分解能化」、光学、52(6): 237 (2023)
- 3) 湯本 博勝、小山 貴久、鈴木 明大、西野 吉則、大橋 治彦: 「多層膜集光光学系を用いた超高フルエンスビームによるフェムト秒 X 線レーザーイメージングの分解能向上」、放射光、日本放射光学会、36(3): 150-158 (2023)
- 4) 鈴木 明大、田中 展望、山重 寿夫、折笠 有基、別所 義隆、城地 保昌、西野 吉則: 「X線レーザーによるガラスセラミックス固体電解質の海島ナノ構造イメージング」、FC Report、41(2): 52-57 (2023)

#### 4.4 著書

該当なし

#### 4.5 特許

該当なし

#### 4.6 講演

##### a. 招待講演 (国際学会)

- 1) Y. Nishino\*: "Femtosecond Coherent X-ray Diffractive Imaging", The Second International Conference on Science and Technology of Advanced Materials (STAM23), Mar Athanasius College, Kothama, Kerala, India (2023-04)

- 2) A. Suzuki\*: "Single-particle imaging with tightly focused XFEL pulses", SACLA Users' Meeting 2024, Sayo, Hyogo, Japan (2024-03)

##### b. 招待講演 (国内学会)

- 1) 西野 吉則\*: 「X線自由電子レーザーによるフェムト秒コヒーレントイメージング」、日本材料学会第205回X線材料強度部門委員会、オンライン、Japan (2023-04)
- 2) 西野 吉則\*: 「蓄積リング放射光やX線自由電子レーザーを用いた新規分析技術」、ニューガラスフォーラム第149回若手懇談会、(一社)ニューガラスフォーラム (東京都新宿区)、Japan (2023-05)

##### c. 一般講演 (国際学会)

- 1) Y. Ikuta, A. Suzuki, Y. Niida and Y. Nishino\*: "○ Damage-Free Femtosecond X-ray Laser Diffraction Studies of Catalyst Layer Nano-Structures of Polymer Electrolyte Fuel Cells", The 3rd Materials Research Meeting (MRM2023), Kyoto, Japan (2023-12)

##### d. 一般講演 (国内学会)

該当なし

##### e. 研究会・シンポジウム・ワークショップなど (学会以外)

- 1) S. Nozaki\*, Y. Niida, A. Suzuki and Y. Nishino: "High-density liquid cell arrays by deep reactive ion etching for efficient X-ray laser imaging", The 2023 RIES-CEFMS Joint International Symposium, Rusutsu, Hokkaido, Japan (2023-12)
- 2) Y. Ikuta\*, Y. Niida, A. Suzuki and Y. Nishino: "Structural Analysis of Fuel Cell Catalyst Ink by 100-nm Focused X-ray Free-Electron Laser", The 2023 RIES-CEFMS Joint International Symposium, Rusutsu, Hokkaido, Japan (2023-12)
- 3) S. Nozaki\*, Y. Niida, A. Suzuki and Y. Nishino: "High-density liquid cell arrays by deep reactive ion etching for efficient X-ray laser imaging", The 24th RIES-HOKUDAI International Symposium, Sapporo, Hokkaido, Japan (2023-12)
- 4) 鈴木 明大\*: 「大面積かつ清浄な多層グラフェンを用いた結晶ホルダ開発に向けて」、令和5年度新学術領域 ?速分?動画 シンポジウム、神奈川県横浜市、Japan (2023-05)

#### 4.7 シンポジウムの開催

- 1) 西野 吉則: 「基礎科学が導くSDGs達成への道 ~結晶&生命&技術革新~」、オンライン (オンライン) (2023年05月27日)

#### 4.8 共同研究

##### a. 所内共同研究

- 1) 松尾 保孝 (光電子ナノ材料研究分野)

**b. 民間等との共同研究**

該当なし

**c. 委託研究**

該当なし

**d. 国際共同研究**

該当なし

年06月01日～現在)

**c. 兼任・兼業**

1) 西野 吉則：理化学研究所客員研究員 (2010年04月01日～現在)

2) 鈴木 明大：理化学研究所客員研究員 (2016年06月01日～現在)

**d. 外国人研究者の招聘**

該当なし

**4.9 予算獲得状況(研究代表者、分類、研究課題、期間)**

**a. 科学研究費補助金**

1) 鈴木 明大、基盤研究 B、ナノ磁気構造観察に向けた高感度軟X線構造化照明顕微鏡の開発、2023～2025年度

2) 鈴木 明大、萌芽研究、単粒子X線レーザーイメージングの実現に向けたグラフェン溶液セル、2022～2024年度

3) 鈴木 明大、新学術領域研究、散漫X線散乱による動的構造解析に向けた高感度計測システムの実現、2022～2023年度

**b. 大型プロジェクト・受託研究**

1) 西野 吉則(NEDO):「担体構造・アイオノマー被覆状態の解析」、2020～2023年度、X線自由電子レーザー施設SACLAを用いたコヒーレント回折イメージングにより燃料電池用触媒材料評価を実施する。

2) 鈴木 明大(日立金属・材料科学財団):「スピントロニクス薄膜の高分解能軟X線イメージング」、2023年度、1000千円

3) 鈴木 明大(公益財団法人日揮・実吉奨学会):「構造化軟X線ナノビームによる高分解能磁気イメージング」、2022～2024年度、2000千円

**4.10 受賞**

1) 生田 悠介: 生体情報工学学生研究賞 「100-nm集光X線自由電子レーザーによる燃料電池触媒インクの構造解析」 (北海道大学工学部生体情報コース) 2024年03月

**4.11 社会教育活動**

**a. 公的機関の委員**

1) 西野 吉則：日本学術会議連携会員 (2017年10月01日～現在)

2) 西野 吉則：CREST・さきがけ複合領域「計測技術と高度情報処理の融合によるインテリジェント計測・解析手法の開発と応用」 領域アドバイザー (2016年06月16日～2024年03月31日)

3) 西野 吉則：文部科学省科学技術政策研究所科学技術動向研究センター専門調査員 (2013年06月27日～現在)

**b. 国内外の学会の役職**

1) 西野 吉則：日本光学会X線・EUV結像光学研究グループ幹事 (2021年04月01日～現在)

2) 西野 吉則：SACLAユーザー協団体 評議員 (2013年05月01日～現在)

3) 鈴木 明大：日本放射光学会 編集委員 (2023年10月01日～現在)

4) 鈴木 明大：日本放射光学会 プログラム委員 (2022

**e. 北大での担当授業科目(対象、講義名、担当者、期間)**

1) 全学共通、ナノテクノロジー・ナノサイエンス概論 I -光・物質・生命・数理の融合科学、鈴木 明大、2023年08月01日～2023年08月03日

2) 全学共通、ナノテクノロジー・ナノサイエンス概論II、西野 吉則、2023年11月16日

3) 工学部、応用光学II、西野 吉則、2023年10月01日～2024年03月31日

4) 全学共通、物理学II、鈴木 明大、2023年10月01日～2024年03月31日

5) 工学部、生体情報工学実験I、鈴木 明大、2023年04月01日～2023年09月30日

6) 工学部、生体情報工学実験II、鈴木 明大、2023年10月01日～2024年03月31日

7) 工学部、生体工学概論・生体医工学基礎、西野 吉則、2023年10月01日～2024年03月31日

8) 情報科学研究科、ナノイメージング特論、西野 吉則、2023年04月01日～2023年09月30日

9) 工学部、情報エレクトロニクス演習(電気回路)、鈴木 明大、2023年04月01日～2023年09月30日

10) 全学共通、2030年エレクトロニクスの旅、鈴木 明大、2023年04月01日～2023年09月30日

11) 全学共通、環境と人間「ナノテクノロジーが拓くバイオサイエンスの新潮流」、西野 吉則、2023年04月01日～2023年09月30日

12) 工学部、科学技術英語演習、西野 吉則、2023年04月01日～2024年03月31日

**f. 北大以外での非常勤講師(対象、講義名、担当者、期間)**

1) 西野 吉則、大阪大学ナノサイエンス・ナノテクノロジー高度学際教育研究プログラム、X線顕微鏡法、2023年06月22日

**g. アウトリーチ活動**

該当なし

**h. 新聞・テレビ等の報道**

該当なし

**i. ポスドク・客員研究員など**

該当なし

**j. 修士学位及び博士学位の取得状況**

修士学位：0人

該当なし

博士学位：0人

該当なし

# 極微システム光操作研究分野

教授 田中嘉人 (阪大院、博士 (工学)、2023年.4月 ~)  
 助教 橋谷田俊 (総研大、博士 (理学)、2023年.4月 ~)

## 1. 研究目標

本研究分野では、先端微細加工技術、光計測制御技術、電磁場シミュレーション技術をベースに、プラズモニック構造、メタマテリアル・メタサーフェス、フォトニック結晶等の人工ナノ構造と光との相互作用の学理を攻究することで、幅広いサイエンスとテクノロジーにインパクトを与える革新的基盤技術、ナノ構造光圧アクチュエータという新たな価値の創造を目指している。これにより、光学浮上技術、それを用いた共振器オプトメカニクス、超高感度力センサ、非破壊光子検出、巨視的量子性の検証、さらには宇宙空間での超高速レーザー推進など様々な応用展開に挑戦する。

## 2. 研究成果

### 2-1 負の屈折現象に基づくナノ構造光圧アクチュエータ

レーザーが長距離伝搬しても広がらない特性 (指向性) を活かして、超薄型の宇宙船をレーザービームの光圧により光速の20%の速度で推進させることを目標に掲げるスターショット計画が2016年に発表された。しかし、光の運動量を最も効率よく推進力に変換できる円板形状の物体には、図1(a)で示すように光軸に対する僅かな傾きや横方向への位置ずれによって、ビームから押し出す方向に光圧や光トルクが働く。我々はこれまで、光の受け手側である人工ナノ構造により光運動量・光圧を制御することで、従来のようにレーザービームの集光・走査を必要としない光圧アクチュエータを提案してきた。本研究では、図1(b)で示すように、円板の位置や姿勢をパッシブに復元する光圧・光トルクを生み出すナノ構造、及びその光学特性をシミュレーションにより明らかにした。

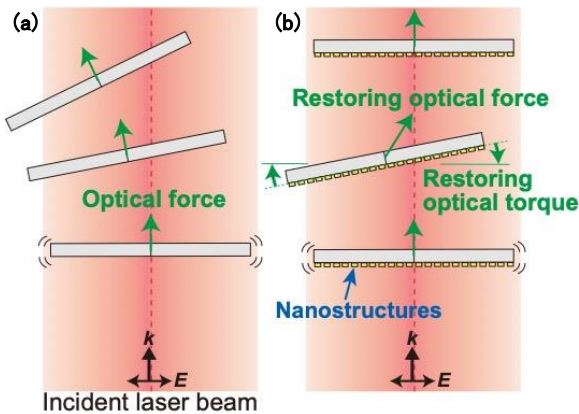


Fig. 1 Laser propulsion of a thin disk (a) without and (b) with nanostructure optical actuator.

図2(a)で示す、直径153 nmと179 nmで高さ595 nmのSiナノピラーペアを光波長(850nm)よりも小さい680 nmの間隔で周期的に配列した構造に、直線偏光した光を照射すると、光の回折とナノピラー道波路による位相変調によって、ナノ構造に斜め入射した光が「く」の字型に曲がる負の屈折現象が非常に高い効率で生じることを発見した。さらにこの構造を中心対称になるように円板上に分布し、直線偏光

した Gauss ビームを入射した際に働く光圧・光トルクを、マクスウェル応力テンソル法を用いて計算したところ、図2(b)で示すように、光軸からの変位(x, y)を復元する光圧  $F_x$ ,  $F_y$  および傾き  $(\theta, \phi)$  を復元する光トルク  $\tau_x$ ,  $\tau_y$  を生み出せることを見出した。したがって、負の屈折現象を示すナノ構造によって、図1(b)で示すように円板の位置と姿勢を復元する光圧・光トルクを生み出すアクチュエータが期待される。

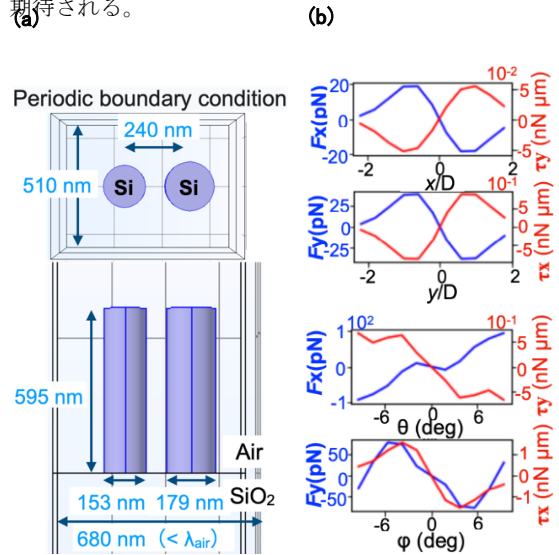


Fig. 2 (a) Nanostructure model. (b) Restoring optical forces and torques acting on the center-symmetric distribution of the nanostructures in Fig. 2.

### 2-2 光駆動マイクロマシンを用いたナノ構造に働く横軸周りの光トルク計測

我々はこれまで、人工ナノ構造による光伝搬制御を光の運動量変化という独自の視点から研究し、レーザービームを集光する従来のアプローチでは実現できない特徴の光圧が生み出せることを見出し、その光圧が働くナノ構造を物体表面に作製することで光ピンセットでは難しい光駆動を可能にする、ナノ構造光圧アクチュエータを世界に先駆けて提案してきた。しかし、異方性が高く複雑な人工ナノ構造に働く光圧・光トルクを既存の方法で計測評価することは難しいため、図3で示すようにナノ構造を中心に配置したマイクロプラットフォーム (MPF) を用いた全く新しいナノ光圧計測法を提案・開発してきた。

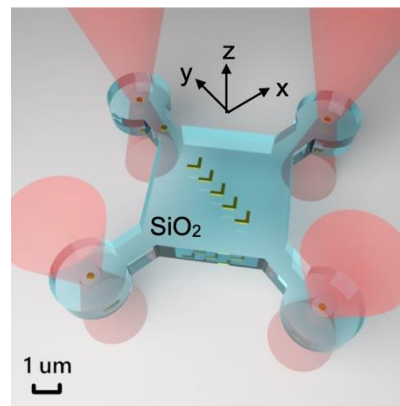


Fig. 3 Optically trapped microplatform (MPF). Nanostructures are embedded in the center of the MPF.

今年度は、MPFの並進運動と回転運動全てに対する捕捉が

テンシャルの測定を可能にすることで、V字ナノ構造に働く新奇光トルクの実証に初めて成功した。SiO<sub>2</sub>構造に働く光圧や内部多重反射の効果を除去するために、分散溶液の屈折率とマッチングさせたMPFの暗視野像である。MPFアームに埋め込んだ4つのナノ粒子の輝点の3次元的な位置情報からMPFの3次元的な重心位置と姿勢を測定し、その位置揺らぎと姿勢揺らぎより、xyz方向の並進とxyz軸周りの回転に対する捕捉ポテンシャルを求めた。これより得られたバネ定数とノイズ解析から力検出感度を見積もったところ、常温常圧環境で世界最高クラスの1.5fN(光圧)と2.0pNm(光トルク)であった。本計測法のImpactを検証するため、これまで実証が困難であった、V字ナノ構造(図1)に働くことされる、光軸に垂直な横軸周りの光トルク計測を行った。円偏光の光をナノ構造に照射するとy軸周りの光トルクが観察され、その符号が光波長および光ヘリシティにより逆転した(図4)。これらの結果はシミュレーション結果とよく一致しており、従来の光学応答では難しい新奇な横軸光トルクを初めて実験的に明らかにすることができた。

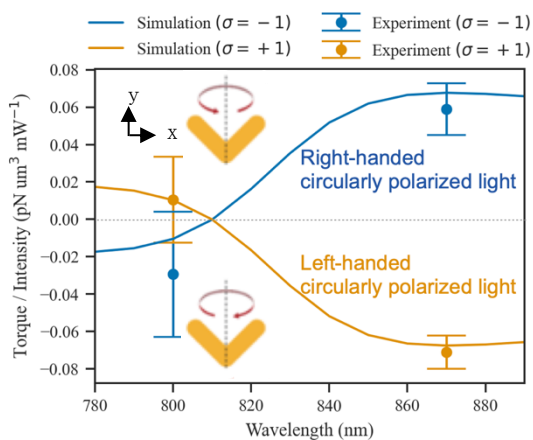


Fig. 4 Transverse optical torque around y-axis acting on V-shaped nanostructures in Fig. 1 for different wavelengths and helicity of an incident light.

### 2-3 高精度らせん二色性計測に向けた高速光渦変調

光学的二色性の測定は、直交する光の状態(例えば、水平および垂直の直線偏光)に対する物質の光学応答の差を定量化するものであり、その二色性信号は物質構造の対称性、特に異方性やキラリティを強く反映する。パステールによる分子キラリティ(分子がその鏡像と重ね合わせることができないという性質)の発見以来、物質のキラリティの検出にはしばしば円二色性(CD)が用いられてきた。CDは、左巻きおよび右巻きの円偏光に対する物質の光吸収の差として定義される。円偏光はキラララせん状の電磁場構造を持つため、キララプローブとして機能する。また、円偏光は1光子あたり「 $s\hbar$ 」( $s = \pm 1$ )のスピン角運動量(SAM)を持つ。しかし、円偏光に基づくキララ光学計測法は、分子のサイズと円偏光の波長 $\lambda$ の空間スケールのミスマッチにより、多くの場合、物質キラリティの検出感度が低い。キララプラズモニックメタマテリアルによって生成されるキララ近接場は、その有効波長(または空間周波数)が同じエネルギーの円偏光よりも短い(または高い)ため、キララ検出感度の向上に利用されている。キララ光物質相互作用を増強するもう一つの戦略として、光渦の利用が考えられる。光渦は波面の回転によりキララらせん位相構造を示す。光渦は「 $l\hbar$ 」( $l = 0, \pm 1, \pm 2, \dots$ )の量子化された軌道角運動量(OAM)を持つ( $l$ はトポロジカルチャージ)。光渦のらせんピッチは $|\lambda/l|$ として表される。原理的に $|l|$ を無限大にできるため、十分に大きな $|l|$ 値を

持つ光渦を用いることで、分子のサイズと光渦のらせんピッチの間の空間的スケールのミスマッチを大幅に減少させ、キララ相互作用を増強できると期待されている。そのため、CDの拡張概念である、らせん二色性(HD)は、左巻きおよび右巻きの光渦または円偏光、あるいはそれらの組み合わせ(円偏光光渦)のキララな光のペアに対する光吸収の差として定義され、従来のCD計測では捉えられなかった物質のキララ特性を明らかにできる可能性がある。

これまでのHD研究では、左巻きおよび右巻き光渦の生成には、通常、空間光変調器(SLM)が用いられてきた。SLMによって様々な $l$ の光渦を容易に生成できる一方で、応答時間が遅いという制限がある。左右の光渦の切り替えの時間スケールは100 Hz程度であり、これは測定環境の変化をもたらす低周波ノイズと同程度である。この制限により、HD信号とノイズの分離が困難である。そこで我々は、約50 kHzという高い周波数で左右の光渦を高速に変調する方法を開発した(図5)。音響光学変調器を用いた円偏光のSAMの高速変調技術と、特殊な波長板であるq-plateを用いた光学的SAM-OAM変換技術を組み合わせることで、左右の光渦のOAMの高速変調を実現している。この方法で発生させた高速変調光渦( $I_{in}$ )を用いて、SLMで生成したキララらせん位相構造( $I_{SLM}$ )のHD計測を試みたところ、 $|I_{in}| = |I_{SLM}|$ の場合にHD信号の極値が観測され、かつ $I_{SLM}$ とHD信号の符号が対応していた。これらの結果は、本研究で我々が開発した手法で左右の光渦の高速変調が実際に実現されていること、そして試料のHD信号が測定できることを意味している。今回我々が開発した方法は高精度なHD計測法の基礎を築くものと期待される。

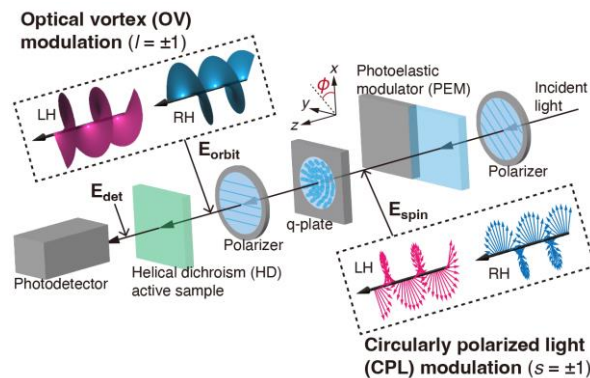


Fig. 5 Schematic illustration of the optical system for the rapid modulation of the left-handed and right-handed optical vortices and the helical dichroism (HD) measurements.

### 2-4 光の角運動量の散逸におけるスピン・軌道角運動量の寄与の解析

光の角運動量はMaxwell方程式から導かれる保存量であるため、光-物質相互作用を介して光と物質の間でやりとりされる。円偏光のSAMや光渦のOAMが物質の光吸収・散乱によって散逸されると、光のAMが物質に転写されることで物質に光トルク(回転力)が働き、物質の回転運動が誘起される。光のAMの保存則から、物質に流入・流出する実効的な(時間平均した)光のAMの流束の収支を電磁場計算することで、実効的な物質による光のAMの散逸(光トルク)を定量的に評価することができる。しかし、この方法では光のAMの散逸におけるSAMとOAMの寄与を区別して評価することができない。そのため、光のSAMとOAMの保存則を別々に導出することが試みられている。最近、光のSAMとの関連が指摘されていた光のキラリティを表すパラメーターであるZilch(Optical chirality)の流束から保



存則を導出することで、物質による光の SAM の散逸の評価が可能になった。今回我々は、時間微分した場で構成される高次の光の AM を SAM と OAM に分離し、それぞれの保存則を導いた。興味深いことに、SAM の一部である位置に依存しない項の実効的な流束が式(1)と同一であった。一方、SAM の位置に依存する項の実効的な流束と散逸はゼロになることがわかった。また、光の OAM の流束を導出し、物質による光の OAM の散逸を評価することが可能になった。物質による光の SAM と OAM の散逸の評価法は、光-物質相互作用による光の SAM-OAM 変換の解析や、キラル物質の円偏光や光渦に対する二色性の解析に有用と期待される。

### 3. 今後の研究の展望

光圧研究については、負の屈折現象に基づくナノ構造光圧アクチュエータの実現に向けて、我々が提案している光駆動マイクロマシンを用いたナノ光圧計測法を用いて実験的検証を行なっていく。キラル研究については、らせん二色性計測システムをさらに発展させ、顕微分光イメージングできるようにするとともに、ビーム形状の改善を含む改良を行なっていく。さらにこのシステムを用いて、プラズモニックナノ構造を対象に軌道角運動量由来の多重極遷移に基づくらせん二色性を世界に先駆けて明らかにする。

## 4. 資料

### 4.1 学術論文 (査読あり)

該当なし

### 4.2 学術論文 (査読なし)

該当なし

### 4.3 総説・解説・評論等

該当なし

### 4.4 著書

該当なし

### 4.5 特許

該当なし

### 4.6 講演

#### a. 招待講演 (国際学会)

- 1) Y. Y. Tanaka\*, "Nanoplasmonic Linear Motors by Asymmetric Light Scattering", 2023 Gordon Research Conference (GRC) on Plasmonically Powered Processes, LA, USA (2023-06).
- 2) Y. Y. Tanaka\*, "Light-driven plasmonic nanomotors by controlling light scattering", The 24th RIES-HOKUDAI International Symposium 開 (kai), Sapporo, Japan (2023-12).
- 3) Y. Y. Tanaka\*, "Nanoplasmonic Forces and Actuators by Asymmetric Light Scattering", PHOTOPTICS 2024, 13th International conference on Photonics, Optics and Laser Technology, Roma, Italy (2024-2).
- 4) Y. Y. Tanaka\*, "Nanoplasmonic forces and actuators by controlling light scattering", 2024 Asia Light Conference, Singapore (2024-3).

#### b. 招待講演 (国内学会)

- 1) 田中嘉人:「スピンや軌道の角運動量をもつ光とナノ構造との相互作用」、第10回光科学異分野横断萌芽研究会、熱海、日本 (2023-9)
- 2) 田中嘉人:「ナノ構造の光制御が拓く新奇光圧アクチュエータ」、日本光学会年次学術講演会 (OPJ2023)、札幌、日本 (2023-11)
- 3) 田中嘉人:「ナノ構造の光制御が拓く新奇光圧アクチュエータ」、レーザー学会学術講演会第44回年次大会、東京、日本 (2024-1)
- 4) 田中嘉人:「プラズモニックナノ構造における第二高調波の放射モード解析と制御」、日本物理学会2024年春季大会、オンライン (2024-3)
- 5) 田中嘉人:「スピンや軌道の角運動量をもつ光とキラルプラズモニックナノ構造との相互作用」、学術変革領域研究「キラル物質科学」「メゾヒエラルキー」合同シンポジウム、千葉、日本 (2023-9)

#### c. 一般講演 (国際学会)

該当なし

#### d. 一般講演 (国内学会)

- 1) 田中嘉人:「負の屈折現象に基づくナノ構造光圧アクチュエータ」、2024年第71回応用物理学会春季学術講演会、東京、日本 (2024-3)
- 2) 田中嘉人、福原竜馬、志村努:「光駆動マイクロマシンを用いたナノ構造に働く横軸周りの光トルク計測」、2024年第71回応用物理学会春季学術講演会、東京、日本 (2024-3)
- 3) 田中嘉人、橋谷田俊:「軌道角運動量を持つ光渦に対するキラル光学応答のメカニズム」、2024年第71回応用物理学会春季学術講演会、東京、日本 (2024-3)
- 4) 橋谷田俊、田中嘉人:「光トルクにおける光のスピン・軌道角運動量の寄与」、2024年第71回応用物理学会春季学術講演会、東京、日本 (2024-3)
- 5) 橋谷田俊、田中嘉人:「高精度光渦二色性計測に向けた高速光渦変調」、日本光学会年次学術講演会 (OPJ2023)、札幌、日本 (2023-11)

#### e. 研究会・シンポジウム・ワークショップなど (学会以外)

該当なし

### 4.7 シンポジウムの開催

該当なし

### 4.8 共同研究

#### a. 所内共同研究

該当なし

#### b. 民間等との共同研究

該当なし

#### c. 委託研究

該当なし

#### d. 国際共同研究

該当なし

### 4.9 予算獲得状況 (研究代表者、分類、研究課題、期間)

#### a. 科学研究費補助金

- 1) 田中嘉人、学術変革領域研究 A、超螺旋光によるキラル非線形光学応答、2021～2026年度
- 2) 橋谷田俊、基盤研究C、キラル縦偏光の創出と物質キラリティ検出、2022～2025年度
- 3) 橋谷田俊、若手研究、禁制光検出による迅速なキラル近接場光スペクトル測定法の開発、2020～2023年度

**b. 大型プロジェクト・受託研究**

- 1) 田中嘉人、JST 創発的研究、ナノ構造が拓くマクロな物体の光マニピュレーション、2021～2029年度

**4.10 受賞**

該当なし

**4.11 社会教育活動**

**a. 公的機関の委員**

該当なし

**b. 国内外の学会の役職**

該当なし

**c. 兼任・兼業**

該当なし

**d. 外国人研究者の招聘**

該当なし

**e. 北大での担当授業科目（対象、講義名、担当者、期間）**

- 1) 全学共通、環境と人間、田中嘉人、春ターム
- 2) 工学部、応用電気回路、田中嘉人、夏ターム
- 3) 工学部、生体工学特論、田中嘉人、冬ターム
- 4) 情報科学研究院、ナノフォトニクス特論、田中嘉人、橋谷田俊、秋ターム
- 5) 大学院共通授業科目、自然科学・応用科学、田中嘉人、秋ターム

**f. 北大以外での非常勤講師（対象、講義名、担当者、期間）**

- 1) 学習院大学理学部、応用物理学特論、田中嘉人、夏ターム

**g. アウトリーチ活動**

該当なし

**h. 新聞・テレビ等の報道**

該当なし

**i. ポスドク・客員研究員など**

該当なし

**j. 修士学位及び博士学位の取得状況**

修士学位：0人

該当なし

博士学位：0人

該当なし



# 物質科学研究部門

## 研究目的

本研究部門では、電子科学や生命科学を支える物質創製と物性評価技術をベースとして、フォトニクスのための光機能性分子とナノ材料の創製、生体の情報機能や運動機能を理解し応用するための分子機能材料の創製、新規な太陽電池システムの物理学とクリーン系およびスピントロニクスへの物性理論を用いた基礎物理の解明、無機ナノ材料の構造-組成-機能設計とデバイス展開に取り組んでいます。このような研究は、実社会で役に立つ機能材料や機能デバイスの創製に貢献します。

## フォトニックナノ材料研究分野

教授 BIJU Vasudevan Pillai (Kerala大学、Ph.D.化学、2016.2～)

准教授 高野 勇太 (筑波大学、博士(理学)、2017.4～)

助教 岡本 拓也 (大阪市立大学、博士(理学)、2022.12～)

事務補助員 藤井 敦子

博士課程 ZHAO Hanjun, ZHANG Dong, AKTER Rumana, 吉田和矢, KHATUN Most Farida, DASTIDAR Rahul Ghosh, WANG Tianci, ASWATHI Maladan, ZHOU Haichao (環境科学院)

修士課程 XU Kangjian, LEI Duan, WANG Qiankun, JIA Yifei (環境科学院)

研究生 S. L. Aneesha

### 1. 研究目標

本研究分野は、半導体量子ドットと有機分子材料の新しい光学特性と量子効果を利用した有機・無機フォトニックナノ材料の開発、およびそれらを使用したレーザー光学技術と細胞工学向け応用技術の開発を行っている(図1)。

新しいフォトニック材料やレーザー光学技術の開発達成により、高性能な発光材料や光発電材料、医療用光検知試薬や光治療薬、レーザー加工技術などの技術革新やブレイクスルーが期待される。

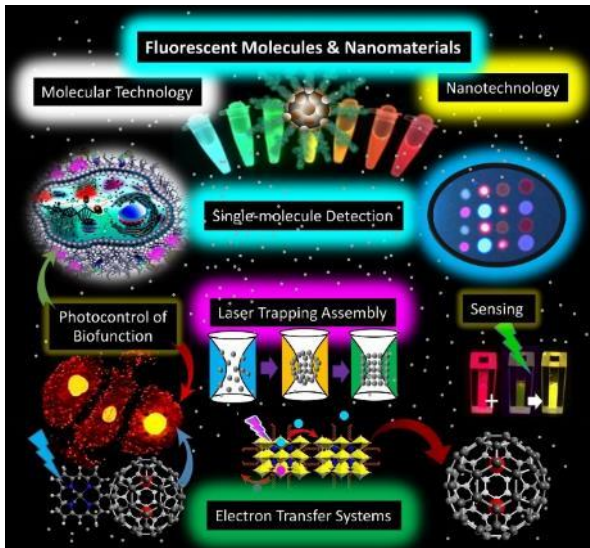


図1 本研究分野の研究概要

### 2. 研究成果

本年度はハロゲン化鉛ペロブスカイトについて、機械的刺激に対して安定な超結晶の形成、ポリマー中の自己組織化量子ドットの熱による構造と光物性の制御、両親媒性配位子による安定なハロゲン化物ペロブスカイトナノ結晶、そしてペロブスカイトマイクロ結晶の核形成と結晶成長制御についてそれぞれ検討した。

まず、両端に配位官能基を有する二座配位子(eicosanedioic acid)を用い、CsPbBr<sub>3</sub>ナノ結晶の配位子交換反応を行うことで超結晶を形成した [資料4-1-1][図2]。作成した超結晶が、ナノ結晶の高秩序な周期構造を示

すことを電子顕微鏡観察により明らかにした。さらに、超結晶の構造と光物性が機械的刺激に対し安定であることを見出した。この研究はペロブスカイトナノ結晶集積体の欠点であった機械的刺激に対する低い安定性と非ジェミネート性の励起子再結合を克服したという点で重要である。

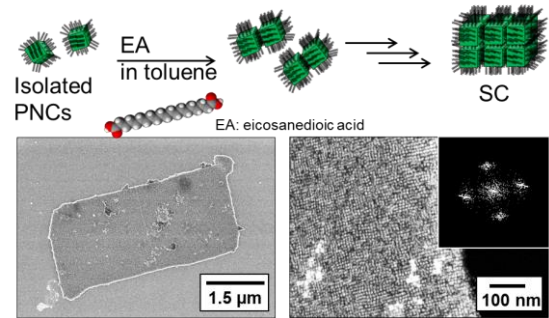


図2 二座配位子によるペロブスカイト超結晶の形成とその電子顕微鏡像【資料4-1-1】

CH(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>PbBr<sub>3</sub>ペロブスカイト量子ドットを合成し、有機ポリマー(ポリブタジエン)内にて自己組織化させた[資料4-1-4][図3]。電子顕微鏡観察を行ったところ、ポリマーとの混合前では5 nm程度の分散した量子ドットがみられ、混合後ではポリマー内にて自己組織化量子ドットがみられた。ポリマーの熱膨張を利用することで自己組織化量子ドットの蛍光波長および蛍光寿命の制御に成功した。この研究で得られた知見は、ペロブスカイト量子ドットにおける外部刺激による可逆な発光挙動制御において重要である。

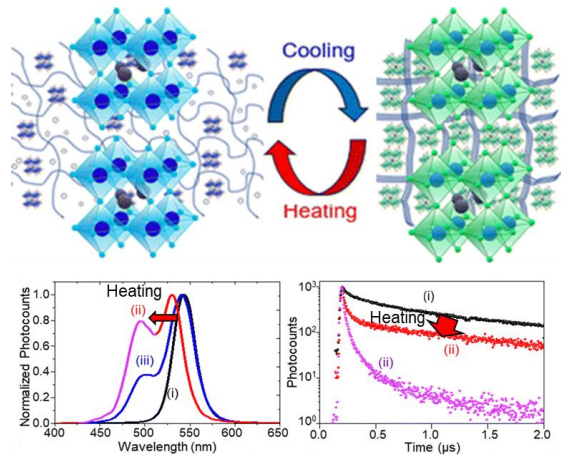


図3 有機ポリマー中にて自己組織化した量子ドットの熱による構造と光物性の制御【資料4-1-4】

両親媒性配位子をCsPbBr<sub>3</sub>ナノ結晶に修飾させることで極性溶媒中におけるナノ結晶の安定性向上に成功した[資料4-1-3][図4]。このナノ結晶を用いてハロゲン欠陥回復による蛍光増強やハロゲン交換反応による蛍光波長制御などについて検討した。これらの知見は、ペロブスカイトナノ結晶を発光材料として利用する際に、高効率な発光特性や、高耐久性、そして新奇光物性を発現するために重要である。

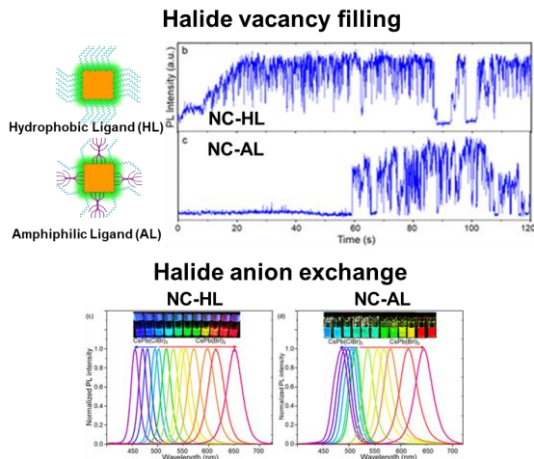


図4 両親媒性配位子の導入によるCsPbX<sub>3</sub>ナノ結晶の蛍光安定性の増加とハロゲン交換反応によるナノ結晶コロイドの蛍光波長制御【資料4-1-3】

CH<sub>3</sub>NH<sub>3</sub>PbBr<sub>3</sub>ペロブスカイトマイクロ結晶について核形成と結晶成長を速度論的かつ熱力学的に制御し、結晶のサイズ、形状、そして蛍光物性の最適化を行った【資料4-1-2】[図5]。結晶化温度および添加剤（1-Cyclohexyl-2-pyrrolidone）の濃度と形成した結晶の平均サイズ、形状、蛍光寿命の相関について検討し、等方的かつ均一なサイズの結晶を得るには190度程度の高い結晶化温度が必要であり、添加剤の濃度を高くすることで前駆体溶液の急速な蒸発による望ましくない急激な結晶化を抑制できることを明らかにした。これらの知見は、良質なペロブスカイトマイクロ結晶をデバイスに直接形成させる上で重要である。

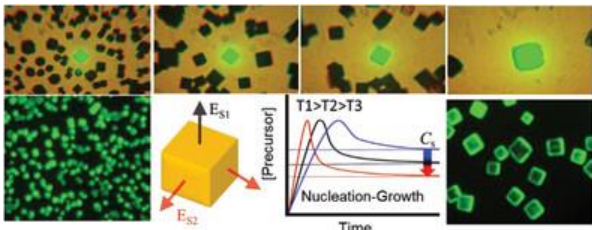


図5 結晶化温度および添加剤濃度によるペロブスカイトマイクロ結晶のサイズ制御【資料4-1-2】

また、毒性のある鉛を用いない有機無機ハイブリッドハロゲン化金属材料を開拓するため0次元有機無機ハイブリッドハロゲン化銅マイクロ結晶の発光制御について検討した【資料4-1-12】[図6]。合成したマイクロ結晶は結晶形成基板の種類や粉碎化、さらに温度により発光波長を制御できることを見出した。また、ナノアセンブリ材料研究分野の高橋助教との共同研究により合成したマイクロ結晶の結晶構造を明らかにした。この研究は既報のハイブリッドハロゲン化銅のバルク結晶が微結晶化および粉碎により発光波長を制御できるという新規物性を見出した点で重要である。

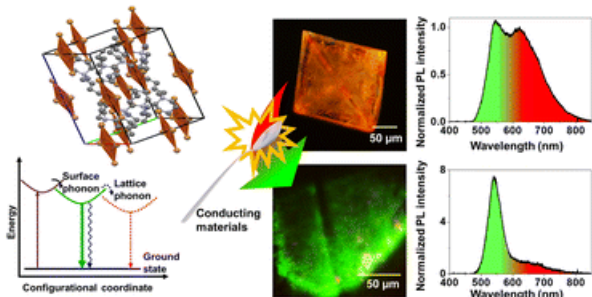


図6 粉碎による0次元有機無機ハイブリッドハロゲン化銅マイクロ結晶の発光波長制御【資料4-1-12】

さらに、三澤弘明研究推進教授との共同研究にてCdSe/ZnS量子ドットからプラズモニックFabry-Pérotナノ共振器への距離依存型エネルギー移動機構について検討した【資料4-1-13】[図7]。金ナノ粒子、酸化チタン薄膜、金薄膜、石英基板からなるプラズモニックFabry-Pérotナノ共振器を作製し、CdSe/ZnS量子ドット薄膜を共振器上に形成した。プラズモニックFabry-Pérot共振器上の量子ドットの光物性について酸化チタン薄膜、金薄膜、酸化チタン/金薄膜からなるFabry-Pérot共振器の場合と比較を行ったところ、量子ドットはすべての薄膜および共振器上で消光を示した。特に量子ドットからプラズモニックFabry-Pérot共振器へ最も効率よくエネルギー移動することが明らかとなった。この知見は半導体量子ドットの励起エネルギーを効率よく利用する上で重要である。

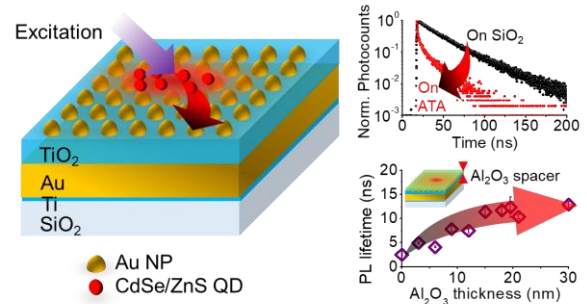


図7 CdSe/ZnS量子ドットからプラズモニックナノ共振器への高効率なエネルギー移動と量子ドット-ナノ共振器間の距離依存性の解明【資料4-1-13】

また、フォトニック材料を用いた将来的な光治療薬開発の一環として、近赤外(NIR)光感受性物質である $\pi$ 拡張ポルフィリン型感光剤(rTPA)の誘導体を開発し、ミトコンドリア標的光線力学療法(PDT)への応用を検討した【資料4-1-8, 11】。rTPAの構造を一段階のアミド化反応で修飾し、5種類の誘導体を合成し、包括的に検証した。これらの誘導体は、水溶液中で分子構造と電荷に応じた特性を示した。特にrTPA-NH<sub>2</sub>@MPというDDSとの組み合わせが、膀胱がん細胞に対して最も高い殺傷能力を示した。DFT計算により、修飾がrTPAの光物理学的特性に大きな影響を与えないことが確認され、ミトコンドリア標的ドラッグデリバリーシステム(DDS)キャリアであるMITO-Porterを用いることで、細胞内取り込みが劇的に改善した。この研究は、効果的なDDSベースの光機能性化合物開発のための指針を提供する。

そしてrTPAを用いた応用展開の一環として、将来的な歯科インプラント周囲炎の治療のために、カーボンナノホーン(CNH)と近赤外光感受性物質(rTPA)を組み合わせた新しい抗菌性コンジュゲート(CNH-rTPA)を開発した【資料4-8-9】[図8]。CNH-rTPAは、一般的に使用されているインドシアニングリーンよりも優れた光安定性を示し、近赤外光照射下で顕著な抗菌効果を発揮した。特にCNH-rTPA(1:1)という組成比で作成したものが最も効果的で、インプラント周囲炎の原因菌の一つであるAggregatibacter actinomycetemcomitanceに対して65%の殺菌効果を示した。さらに、この処理は線維芽細胞に対して最小限の影響しか与えなかった。この新しいアプローチは、従来の治療法に代わる有望な選択肢となる可能性がある。

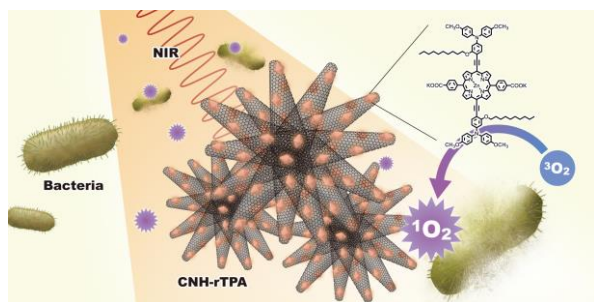


図8 歯科インプラント周囲炎の治療のための、カーボンナノホーン(CNH)と近赤外光感受性物質(rTPA)複合体【資料4-1-9】

### 3. 今後の研究の展望

ペロブスカイト型結晶、半導体量子ドット、そして多様な有機分子について、革新的な合成手法の探求、基礎的特性の解明、および実用化に向けた包括的な研究を今後も推進していく。加えて、新規発光物質の探索や、細胞間相互作用の新たな理解を目指した先進的なプローブ材料の創出と、その応用技術の確立にも取り組む。これらの取り組みを通じて、ナノマテリアル、生体有機化学、光物理学といった分野に適用可能な、革新的光学分子材料の開発基盤を模索し、確立することを目指す。

### 4. 資料

#### 4.1 学術論文 (査読あり)

- 1) T. Okamoto, V. Biju, "Slipping-Free Halide Perovskite Supercrystals from Supramolecularly-Assembled Nanocrystals" *Small*, 19 (32): 2303496 (2023).
- 2) D. Zhang, T. Okamoto, V. Biju, "Thermodynamically and Kinetically Controlled Nucleation and Growth of Halide Perovskite Single Crystals" *Small*, 19 (48): 2304900 (2023).
- 3) S. Ghimire, M. F. Khatun, B. M. Sachith, T. Okamoto, J. Sobhanan, C. Subrahmanyam, V. Biju, "Highly Luminescent and Stable Halide Perovskite Nanocrystals by Interfacial Defect Passivation and Amphiphilic Ligand Capping" *ACS Appl. Mater. Inter.*, 15 (34): 41081-41091 (2023).
- 4) M. F. Khatun, T. Okamoto, V. Biju, "Self-assembled halide perovskite quantum dots in polymer thin films showing temperature-controlled exciton recombination" *Chem. Commun.*, 59: 13831-13834 (2023).
- 5) T. Kumar. Sahu, S. Pratap . Sahu, K. P. Hembram, J. Lee, V. P. Biju and P. Kumar: "Free-standing 2D gallium nitride for electronic, excitonic, spintronic, piezoelectric, thermoplastic, and 6G wireless communication applications", *NPG Asia Materials*, Springer Japan, 15(1): 49 (2023)
- 6) M. Bhagatram, M. Kumar, R. K . Hocking, S. Juodkazis, V. P. Biju, S. Palyam and C. Subrahmanyam: "Exploring CuBi2O4 as a Promising Photocathode Material for PEC Water Splitting", *Energy & Fuels*, American Chemical Society, 37(18): 14280-14289 (2023)
- 7) S. Liu, V. P. Biju, Y. Qi, W. Chen and Z. Liu: "Recent progress in the development of high-efficiency inverted perovskite solar cells", *NPG Asia Materials* , Springer Japan, 15(1): 27- (2023)
- 8) 【電子研内共著】 H. Zhao, R. Naganawa, Y. Yamada, Y.

Osakada, M. Fujitsuka, H. Mitomo, Y. Miyatake, H. Harashima, V. P. Biju and Y. Takano: "π-extended porphyrin-based near-infrared photosensitizers for mitochondria-targeted photodynamic therapy", *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, Elsevier B.V., 449: 115397- (2023)

- 9) E. Hirata, Y. Takano, D. Konishi, Y. Maeda, N. Ushijima, M. Yudasaka and A. Yokoyama: "An antibacterial conjugate of carbon nanohorns for NIR-light mediated peri-implantitis treatment", *Chemical Communications*, Royal Society of Chemistry, 59(73): 11000-11003 (2023)
- 10) J. Sobhanan, K. Ono, T. Okamoto, M. Sawada, P. S. Weiss V. Biju, "Photosensitizer-singlet oxygen sensor conjugated silica nanoparticles for photodynamic therapy and bioimaging" *Chem. Sci.*, 15, 2007-2018 (2024).
- 11) R. Naganawa, H. Zhao, Y. Takano, M. Maeki, M. Tokeshi, H. Harashima and Y. Yamada: "Investigation of the Nanoparticulation Method and Cell-Killing Effect following the Mitochondrial Delivery of Hydrophobic Porphyrin-Based Photosensitizers", *International Journal of Molecular Science*, mdpi
- 12) 【電子研内共著】 R. G. Dastidar, T. Okamoto, K. Takahashi, Y. Takano, C. Vijayakumar, C. Subrahmanyam, V. Biju, "Dual-color photoluminescence modulation of zero-dimensional hybrid copper halide microcrystals" *Nanoscale*, 16: 5107-5114 (2024).
- 13) 【電子研内共著】 T. Okamoto, A. Onishi, X. Shi, T. Oshikiri, K. Ueno, H. Misawa, V. Biju, "Distance-Dependent Energy Transfer under Modal Strong Coupling from CdSe/ZnS Quantum Dots to a Plasmonic Fabry-Pérot Cavity" *J. Phys. Chem. C*, 128 (10): 4208-4214 (2024).

#### 4.2 学術論文 (査読なし)

該当なし

#### 4.3 総説・解説・評論等

- 1) I. López-Fernández, D. Valli, C.-Y. Wang, S. Samanta, T. Okamoto, Y.-T. Huang, K. Sun, Y. Liu, V. S. Chirvony, A. Patra, J. Zito, L. D. Trizio, D. Gaur, H.-T. Sun, Z. Xia, X. Li, H. Zeng, I. Mora-Seró, N. Pradhan, J. P. Martínez-Pastor, P. Müller-Buschbaum, V. Biju, T. Debnath, M. Saliba, E. Debroye, R. L. Z. Hoye, I. Infante, L. Manna, L. Polavarapu *Adv. Funct. Mater.*, 34 (6): 2307896 (2023).
- 2) J. Sobhanan , J. V. Rival, A. Anas, E. S. Shibu, Y. Takano and V. P. Biju: "Luminescent Quantum Dots: Synthesis, Optical Properties, Bioimaging and Toxicity", *Advanced Drug Delivery Reviews*, Elsevier: 114830- (2023)
- 3) 岡本拓也, "ハロゲン化鉛ペロブスカイトの電場変調吸収分光", *分光研究*, 73 (1): 18-20 (2024).

#### 4.4 著書

該当なし

#### 4.5 特許

- 1) 高野 勇太 : 特願2023-79183、微粒子の製造方法、微粒子、微粒子分散液、及び複合粒子、2023年05月12日

## 4.6 講演

### a. 招待講演 (国際学会)

- 1) Vasudevan Pillai Biju\* : 「Excitons and free carriers in semiconductor quantum dot systems」、ICAMS 2023、Calicut Univ.、India (2023-12)
- 2) V. P. Biju\* : “Excitons and Free Carriers in Quantum Dots”, ICMM2023, IIT Madras, India (2023-12)
- 3) T. Okamoto and V. P. Biju\* : “Excitons in Halide Perovskite Nanocrystals and Assemblies”, APC2023, Melbourne,, Australia (2023-11 ~ 2023-12)
- 4) Vasudevan Pillai Biju\* : 「Exciton and carrier dynamics in halide perovskite crystals」、Emerging Materials 2023、IISER Pune、India (2023-07)
- 5) Y. Takano\* : “Development of near-infrared light-controlled phototherapeutic compounds”, The 14th Indian Scientists Association in Japan Annual Symposium, Hokkaido University (Sapporo), Japan (2023-11)
- 6) T. Okamoto\* : “Excitons in Halide Perovskite Assembly”, The 2023 RIES-CEFMS (Research Institute for Electronic Science-Center for Emergent Functional Matter Science) Joint International Symposium, Hokkaido, Japan, (2023-12).

### b. 招待講演 (国内学会)

- 1) V. P. Biju\* : “Exciton Recombination Dynamics in Halide Perovskite Nanocrystals, Microcrystals, and Supercrystals ”, Department Special Lecture, IITH, India (2023-09)

### c. 一般講演 (国際学会)

- 1) T. Okamoto\*, V. Biju, “Structures and Optical Properties of Halide Perovskite Assemblies”, The 31st International Conference on Photochemistry, Sapporo, Japan, (2023-7).
- 2) Y. Takano\*, D. Sasikumar, H. Zhao, Y. Miyatake and V. P. Biju : “Fluorescent probe molecules that “store” singlet oxygen detection”, The 31st International Conference on Photochemistry, Sapporo Park Hotel (Sapporo), Japan (2023-07)
- 3) D. Zhang\*, T. Okamoto, V. Biju, “Thermodynamically Size- and Shape-Controlled Crystallization of MAPbBr<sub>3</sub> Single Crystals”, The 31st International Conference on Photochemistry, Sapporo, Japan, (2023-7).
- 4) M. F. Khatun\*, T. Okamoto, V. Biju, “Heat-Induced Modulating the Excitonic Properties of Halide Perovskite Assemblies using Polymer Microenvironments”, The 31st International Conference on Photochemistry, Sapporo, Japan, (2023-7).
- 5) M. F. Khatun\*, T. Okamoto, V. Biju, “Defect passivation and halide exchange in amphiphilic ligand-capped CsPbBr<sub>3</sub> perovskite nanocrystals”, The 24th RIES-Hokudai International Symposium, Sapporo, Hokkaido, (2023-12).
- 6) R. G. Dastidar\*, T. Okamoto, C. Subrahmanyam, V. Biju, “Preparation and Properties of Low-Dimensional Hybrid Metal Halide Crystals”, The 24th RIES-Hokudai International Symposium, Sapporo, Japan, (2023-12).
- 7) T. Wang\*, T. Okamoto, V. Biju, “Methylammonium lead

bromide perovskite supercrystals prepared by ligand exchange on nanocrystals”, The 24th RIES-Hokudai International Symposium, Sapporo, Japan, (2023-12).

- 8) T. Wang\*, D. Lei, T. Okamoto, V. Biju, “Blinking Photoluminescence of Narrow Bandgap Halide Perovskites”, The 2023 RIES-CEFMS (Research Institute for Electronic Science-Center for Emergent Functional Matter Science) Joint International Symposium, Sapporo, Japan, (2023-12).
- 9) R. G. Dastidar\*, T. Okamoto, K. Takahashi, Y. Takano, C. Subrahmanyam, V. Biju, “Dual Photoluminescence of Copper Halide Single Crystals”, The 2023 RIES-CEFMS (Research Institute for Electronic Science-Center for Emergent Functional Matter Science) Joint International Symposium, Sapporo, Japan, (2023-12).

### d. 一般講演 (国内学会)

- 1) 吉田 和矢\*, 小阪田 泰子, 藤塚 守, Vasudevan Pillai Biju, 高野 勇太 : 「硫黄原子のd\*-π\*混成軌道を利用した光温熱がん治療向け近赤外光吸収色素」、日本ケミカルバイオロジー学会 第17回年会、大阪大学、Japan (2023-05)
- 2) 長縄 莉奈\*, 高野 勇太, Zhao Hanjun, 真栄城 正寿、渡慶次 学、原島 秀吉、山田 勇磨 : 「癌光治療用ミトコンドリア標的型ナノカプセルの殺細胞効果を高める光感受性物質の探索」、日本薬学会北海道支部第150回支部例会、札幌コンベンションセンター (北海道)、Japan (2023-05)
- 3) 長縄 莉奈\*, 高野 勇太, Zhao Hanjun, 真栄城 正寿、渡慶次 学、原島 秀吉、山田 勇磨 : 「癌光治療用ミトコンドリア標的型ナノカプセルの殺細胞効果向上を目指した試み」、第39回日本DDS学会学術集会、幕張メッセ (千葉)、Japan (2023-07)
- 4) T. Okamoto\*, V. Biju, “Slipping-Free Halide Perovskite Supercrystals Formed from Nanocrystals using Bidentate Ligands”, 2023年光化学討論会, 広島, (2023-9).
- 5) D. Zhang\*, T. Okamoto, V. Biju, “Thermodynamically Controlled Crystallization of Halide Perovskites”, 2023年光化学討論会, 広島, (2023-9).
- 6) R. G. Dastidar\*, T. Okamoto, V. Biju, “Luminescent 0D Hybrid Copper Halide Single Crystals”2023年光化学討論会, 広島, (2023-9).
- 7) 岡本 拓也\*, V. Biju, “化学修飾による半導体ナノ結晶のマイクロコンタクトプリンティング”, 日本化学会 第104春季年会 (2024), 千葉, (2024-3).
- 8) T. Wang\*, L. Duan, T. Okamoto, V. Biju, “Plasmon-influenced photoluminescence blinking behavior of lead halide perovskite quantum dots”, 日本化学会 第104春季年会 (2024), 千葉, (2024-3).
- 9) 高野 勇太\*, 平田 恵理, 小西 大輔, 前田 由佳利, 牛島 夏未, 湯田坂 雅子, 横山 敦郎 : 「歯科インプラント周囲炎治療に向けた 近赤外光増感剤-カーボンナノホーン複合体の開発」、日本化学会104春季年会 (2024)、日本大学船橋キャンパス (千葉)、Japan (2024-03)
- 10) R. G. Dastidar\*, T. Okamoto, V. Biju, “Dual Emission Modulation of Zero-Dimensional Hybrid Copper Halides”, 日本化学会 第104春季年会 (2024), 千葉, (2024-3).

### e. 研究会・シンポジウム・ワークショップなど (学会以



外)

- 1) Wang Qiankun\*, Vasudevan Pillai Biju : 「Interfacial electron transfer in FAPbI<sub>3</sub> perovskite-based electron donor-acceptor systems」、日本化学会北海道支部2023年夏季研究発表会、北海道教育大学旭川校、Japan (2023-09)
- 2) Xu Kangjian\*, Palyam Subramanyam、岡本 拓也、Vasudevan Pillai Biju : 「Simulated Solar Light Harvesting Efficiencies of FAPbI<sub>3</sub> Perovskite-based Solar Cells」、日本化学会北海道支部2023年夏季研究発表会、北海道教育大学旭川校、Japan (2023-09)
- 3) K. Yoshida, Y. Osakada, M. Fujitsuka, V. P. Biju and Y. Takano\* : “Cancer photothermal therapy using dye molecules that utilize near-infrared light for high tissue permeability”, The 7th Australia-Belgium-Japan joint online symposium on excitonics and cellular communication , KU Leuven, Belgium (2023-11)
- 4) R. Akter\*, T. Wang, S. Palyam, T. Okamoto, Y. Takano and V. P. Biju : “An Efficient electron transport from Perovskites Nanocrystals to A C60-RCOOH ligand for solar cells Development”, 14th ISAJ Annual Symposium, 北海道大学, Japan (2023-11)
- 5) R. Akter\*, Y. Takano, N. Kirkwood, P. Malvaney and V. P. Biju : “Development of Photo-functional Mesoscopic Quantum Dot Assemblies”, RIES International symposium, 北海道大学, Japan (2023-12)
- 6) Y. Xia\* and V. P. Biju : “Controlling anion exchange in lead halide perovskite microcrystals”, 化学系学協会北海道支部2024年冬期研究会, 北海道大学, Japan (2024-01)
- 7) K. Xu\* and V. P. Biju : “Photoinduced electron transfer in halide perovskite-based donor-acceptor systems for solar energy harvesting”, 化学系学協会北海道支部2024年冬期研究会, 北海道大学, Japan (2024-01)
- 8) L. Duan\* and V. P. Biju : “Excitonic and biexcitonic recombination processes in halide perovskites”, 化学系学協会北海道支部2024年冬期研究会, 北海道大学, Japan (2024-01)

#### 4.7 シンポジウムの開催

V. P. Biju : “The 2023 RIES-CEFMS Joint International Symposium”, ルスツリゾートホテル (留寿都村) (2023年12月07日～2023年12月08日)

#### 4.8 共同研究

##### a. 所内共同研究

- 1) ナノアセンブリ研究分野 (高橋仁徳助教) との、新規半導体ナノ結晶のX線構造解析による新規開発半導体材料の構造解明
- 2) 三澤弘明研究推進教授との、半導体量子ドット-プラズモンナノ共振器における蛍光制御
- 3) ナノ材料計測研究分野 (P I : 雲林院宏教授) との、細胞間コミュニケーションの解明に向けた光機能性材料開発と分光測定

##### b. 民間等との共同研究

該当なし

##### c. 委託研究

該当なし

##### d. 国際共同研究

- (1) Prof. C. Subrahmanyam, Indian Institute of Technology Hyderabad, India (3 ongoing Joint JICA Projects)
- (2) Dr. C. Vijayakumar, National Institute of Advanced Interdisciplinary Science and Technology, Trivandrum, India
- (3) Prashant Kumar, University of New Castle, Australia (Collaborative research on 2D materials, Joint international publications)
- (4) Dr. Edakkatuparambil Shibu, The University of Calicut, India (Joint JSPS Bridge Fellowship)

#### 4.9 予算獲得状況 (研究代表者、分類、研究課題、期間)

##### a. 科学研究費補助金

- 1) 岡本拓也、若手研究、ペロブスカイト結晶-ナノ共振器を用いた低閾値かつ狭帯域ナノレーザーの開発、2021～2023年度
- 2) 高野 勇太、基盤研究 B、高輝度安定型量子ドットと革新的マイクロ細胞組織による光治療薬開発と1分子動態解明、2021～2024年度
- 3) Vasudevan Pillai Biju、基盤研究 B、Development of stable halide perovskite heterojunction supercrystals by photochemical assembly、2023～2026年度

##### b. 大型プロジェクト・受託研究

- 1) 高野 勇太、クロスオーバーアライアンス若手FS共同研究プログラム、ヒト体内での光合成実現に向けた光機能性有機分子の開発、2022～2023年度
- 2) 高野 勇太、2国間交流事業、先進的3D in vitroモデルを用いたがん光治療向け化合物の開発、2023～2024年度

#### 4.10 受賞

- 1) Rahul Ghosh DASTIDAR, 2023年 光化学討論会優秀学生発表賞 (ポスター発表)
- 2) Vasudevan Pillai Biju : 2023年光化学協会賞 2023年09月

#### 4.11 社会教育活動

##### a. 公的機関の委員

該当なし

##### b. 国内外の学会の役職

- 1) 高野 勇太 : 日本化学会北海道支部幹事
- 2) 高野 勇太 : FNTG学会ナノカーボンバイオシンポジウム運営委員

##### c. 兼任・兼業

- 1) Vasudevan Pillai Biju : IITハイデラバード客員教授 2023年3月～現在

##### d. 外国人研究者の招聘

- 1) S L ANEESHA, India, (2023年10月10日～2024年01月31日)
- 2) ABDULAZIZ ANAS, India, (2023年09月17日～2023年09月30日)

##### e. 北大での担当授業科目 (対象、講義名、担当者、期間)

- 1) 地球環境科学研究科、光電子科学特論 I、Vasudevan Pillai Biju、高野 勇太、2023年10月1日～2024年03月31日

f. 北大以外での非常勤講師（対象、講義名、担当者、期間）

該当なし

g. アウトリーチ活動

該当なし

h. 新聞・テレビ等の報道

該当なし

i. ポスドク・客員研究員など

該当なし

j. 修士学位及び博士学位の取得状況

修士学位：3人

- 1) XU Kangjian、環境科学院：環境科学、Photoinduced electron transfer studies of FAPbI<sub>3</sub> nanocrystal-tetracyanobenzene and tetracyanobenzoquinone systems for optimizing the electron transport layer in perovskite solar cells
- 2) LEI Duan、環境科学院：環境科学、Exciton recombination rate control in MAPbBr<sub>3</sub> perovskite single crystals with different sizes
- 3) WANG Qiankun、環境科学院：環境科学、Interfacial electron transfer studies of FAPbI<sub>3</sub> nanocrystal-tetrachlorobenzene and tetrachlorobenzoquinone systems for optimizing the electron transport layer in perovskite solar cells

博士学位：2人

- 1) ZHAO Hanjun、環境科学院：環境科学、Development of stable and biocompatible sensitizers and sensors for singlet oxygen generation and detection
- 2) ZHANG Dong、環境科学院：環境科学、Size-controlled synthesis and photoluminescence and electroluminescence optimization of MAPbBr<sub>3</sub> perovskite microcrystals

## スマート分子材料研究分野

教授 玉置信之(千葉大院、工博、2008.10~)  
助教 P. K. Hashim(北海道大院、生命博、2021.9~)  
助教 Ammathnadu S. Amrutha(北海道大院、生命博、2022.7~)  
博士研究員 Saugata Sahu(2022.6~)  
学生  
博士課程 齊嘉俊、林潤澤、Thuluvanchery Salim Fazil、  
許楚哈、Shifa Ahmad

### 1. 研究目標

生体内では、DNA、タンパク質、糖、脂質などが、生体内外の刺激を受け、分子構造、集合状態、他の分子との相互作用を変化させることで結果的に情報を処理して、何らかの最終的な化学的または物理的変化として出力を行う、いわゆる「スマート分子」として働いている。われわれは、スマート分子を合成によって創成することを目的として、光等の刺激によって構造変化を示す分子の合成、分子構造変化によって誘起される分子集合状態や他の分子との相互作用の変化の解析を行っている。具体的には、光刺激を利用した分子内の回転運動の制御、生体分子機械の運動の光スイッチ、光エネルギーを使って位置を変化させる光駆動分子機械の創成、光応答性分子による液晶分子配列の制御、物理的キラル場による分子キラリティーの誘起を目指している。

### 2. 研究成果

#### (a) 光応答性オーキシンドグロン法の開発

細胞内のタンパク質機能、特に病気との関わりを解析する際に、そのタンパク質を除去して何が起きるのかを観察することは非常に有効な手段である。近年、タンパク質除去の早さと効率の良さから、低分子化合物を利用したタンパク質分解技術に注目が集まっている。これまでに、オーキシン誘導性デグロン(AID)システムと呼ばれるタンパク質の分解制御技術の開発が行われてきた。このシステムでは、オーキシン応答性ユビキチンリガーゼを構成するTIR1を、酵母や動物細胞等の真核生物由来の細胞に導入し、オーキシンの添加の有無やタイミングを調整することで、分解タグを付加した標的タンパク質の分解を制御することができる(N. Nishimura, et al., Nature Method, 6, 917 (2009)、A. Yesbolatova, et al., Nature Commun., 11, 5701 (2020))。

AIDシステムではオーキシンの添加依存的に標的タンパク質の分解が可能であるが、多くの細胞が存在する中で一定の位置にある細胞の中の標的タンパク質のみを分解することは困難であった。また、標的タンパク質の働きを時系列で調べるために、一定のタイミングで細胞を、オーキシンを含まないもしくは含むバッファー液と交換する方法が取られているが、その方法ではバッファー液を取り替え

ている間の細胞の状態を観察することはできず、不連続な観察になってしまうという問題点があった。これらの課題に対する改善が求められていた。

本研究では、変異型TIR1と、前記変異型TIR1に対して一方の異性体でのみ親和性を有するように分子設計された光応答性オーキシン1を組み合わせた、光応答性AIDシステムを構築し、それを用いた時空間を限定した標的タンパク質分解の可能性を調べた。

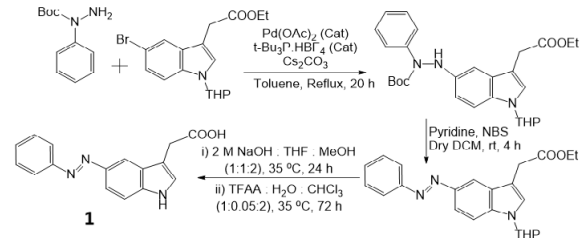


図1 光応答性オーキシン1の構造と合成ルート

化合物1は、インドール酢酸の5位にフェニルアゾ基を導入した構造を持ち、トランス体とシス体の幾何異性構造を取る。トランス体は、今回用いる変異型TIR1の本来のオーキシンである5-フェニルインドール酢酸と同様の棒状構造を取るために変異型TIR1に認識されるが、シス体では、折れ曲がり構造となり、変異型TIR1のオーキシン認識サイトに認識されないと考えた(図2)。

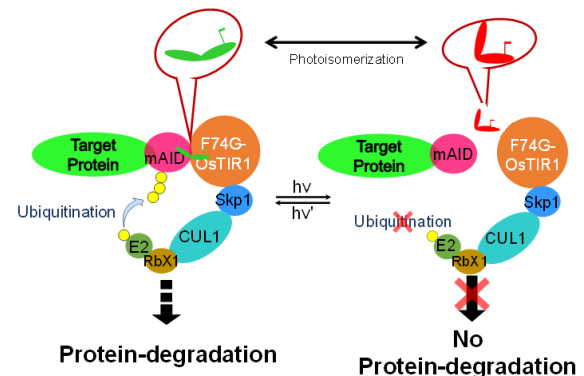


図2 光応答性オーキシンの光異性化反応(緑がトランス体、赤がシス体)(上)とその異性体構造による変異型TIR1による認識の違いと標的タンパク質分解の制御(下)

オーキシンを認識するデグロン部位を導入した標的タンパク質GFPと変異型TIR1の両者を発現させたHEP1細胞を使い、化合物1の有無、365 nm 光照射の有無によるGFP分解の様子を調べた結果、図3に示すとおり、1を添加したとき、暗所下ではGFPが分解されるが、365 nm 光を照射したときにはGFPが分解されないことがわかる。また、1の濃度依存性の実験から10 nM - 1 μMの濃度範囲で光による標的タンパク質の分解の差が大きくなることがわかった。

全体を1のトランス体からシス体への光異性化反応を

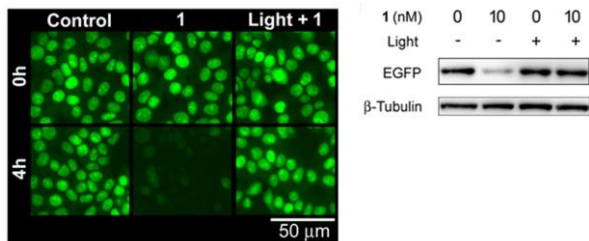


図3 初期 (0h) と4h 後における HEP1 細胞内の GFP からの緑色蛍光の様子 (左) と各条件で培養した細胞中の GFP 量を示すウェスタンブロットのバンド (右)。

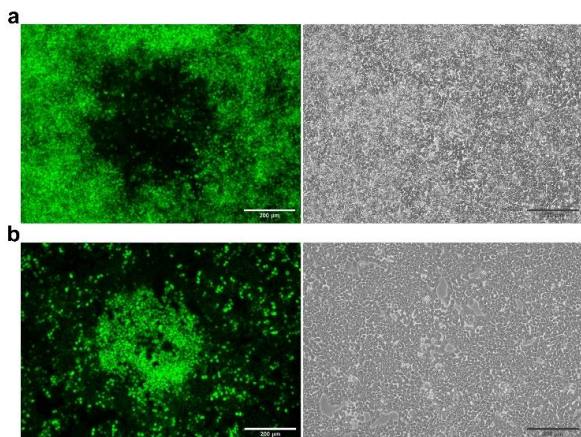


図4 a) 全体を 365 nm 光で照射し、直径約 400mm の部分を 525 nm 光で照射。b) 中心の部分のみを 365 nm 光で照射。いずれも左は蛍光像、右は明視野像。

誘起する 365 nm の光を照射し、同時に、部分的にシス体からトランス体への光異性を優先させる 525 nm の光を照射することで図 4 a) に示すように狙った場所でのみ標的タンパク質を分解することに成功した。さらに、暗所→365 nm 光照射→暗所→365 nm 光照射を時系列で繰り返すことで、バッファー溶液を取り替えることなく、のぞみのタイミングで標的タンパク質を分解することができた (図なし)。

以上の結果より、今回構築した光応答性オーキシシンを用いる AID システムは、時空間で制御した形での標的タンパク質の分解を達成できることが示された。

### (b) 光応答性 CENP-E 阻害剤の長波長応答化

細胞分裂には、そのタイミングによっていくつかのモータータンパク質がその役割を担っている。我々は、その中でいわゆる M 期において染色体の赤道面への運搬を司っているモータータンパク質 CENP-E の機能を可逆的に阻害する光応答性阻害剤を開発している。CENP-E 阻害剤は、細胞分裂を頻繁に繰り返しているがん細胞を死滅させる抗がん剤のターゲットとして期待されている。光応答性阻害剤をがん患者に投与し、必要なタイミングで必要な場所で、光の作用によって阻害効果を制御することで、がん細胞のみで細胞分裂をストップしてアポトーシスへと導き、がん細胞を選択的に死滅しようと考えられる。我々が開発した

光応答性 CENP-E 阻害剤を用いれば、位置、時間選択的に CENP-E の働きを繰り返し制御できたが、2つの波長の光のうち一方は、潜在的に生体に害がある紫外線を用いなければならなかった。また、阻害、非阻害の状態をスイッチするために2つの波長の光を用いなければならず操作が煩雑であった。そこで今回は、可視光単一波長で可逆的な光制御が可能な光応答性 CENP-E 阻害剤を開発することを目的とした。

図5には、可視光に対して応答性を持つように設計した化合物 3 と 4 の構造を、第一世代の光応答性 CENP-E 阻害剤 2 とともに示した。いずれにおいても電子供与性のアミノ基を導入することで吸収帯の長波長化を計る戦略を取った。同時に、シス体からトランス体への熱異性化速度を高める効果も期待できる。

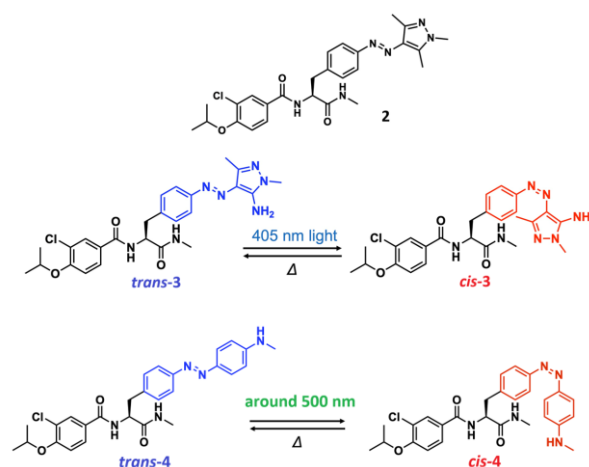


図5 紫外線に応答する第一世代の光応答性 CENP-E 阻害剤 2 と青色光に反応する第2世代と青緑光に反応する第3世代の光応答性 CENP-E 阻害剤 3, 4 の分子構造と光異性化反応。

図6に示されるとおり、合成した 3 と 4 は400 nm 以上の可視域に吸収極大を示し、2 に比べて大きく長波長シフトしていた。特に 4 では吸収が500 nm 以上にわたり、実際に532 nm のレーザーによってシス体が生成することが、レーザーフラッシュフォトリスで確認できた (図6b)。レーザーフラッシュフォトリスの結果により、3 と 4 のシス体の寿命はそれぞれ0.57と14 ms と十分短いことが判明した。

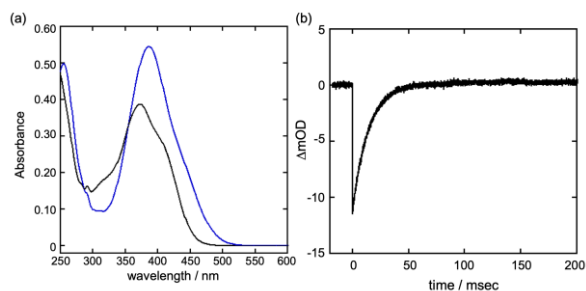


図6 (a) 3 (黒線) と 4 (青線) のアセトニトリル溶液の吸収スペクトル (b) 4 の溶液に 532 nm 光を照射したときの過渡吸収 (モニター波長は 407 nm)

4を添加したM期のHeLa細胞に対し、共焦点レーザー走査型顕微鏡を使って、赤道面に配列する前の片側の染色体のみに488 nm光を照射すると、照射された染色体だけが、赤道面に向かって配列する通常の動きを示した。一方、488 nm光が当たっていない染色体の動きは停止したままだった。同様に、3を添加した細胞においては、405 nm光によって選択された染色体のみを配列させることに成功した(図はなし)。光照射部では、阻害効果がほぼないシス体を生成するため、CENP-Eが染色体を赤道面へ運搬する働きを示す。光が当たっていない場所では、阻害効果を示すトランス体が存在し、CENP-Eの働きを停止している。光照射部で生成したシス体は、時間とともに非照射部へも拡散して

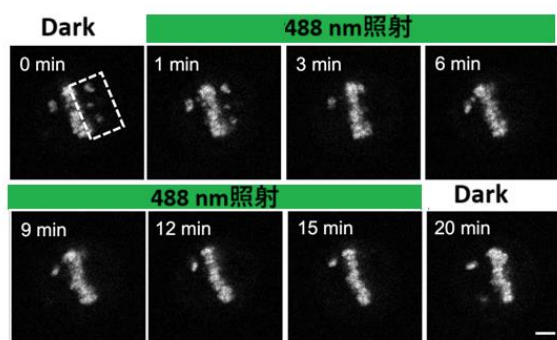


図7 4を添加した細胞の右側の染色体(点線長四角内)だけに488 nm光を照射したときの染色体の移動の様子。488 nm光照射部にある染色体のみが赤道面へ移動して配列している。

いくが、シス体は速やかにトランス体へと熱異性化を起すため、非照射部へのシス体の蓄積はない。

以上の結果は、3と4が可視光単一波長によって位置選択的にCENP-Eの活性を制御するための有用な化合物であることを示した。また、共焦点レーザー走査型顕微鏡と組み合わせあわせることにより、細胞内の一部の細胞活動を光で制御できることが示された。

### 3. 今後の研究の展望

光応答性オーキシシグロン法に関しては、GFP以外の重要な標的タンパク質を、選択された場所、時間で分解し、細胞活動への影響を調べ、本手法の細胞研究における有用性を証明したい。また、化合物1は、トランス体からシス体への光異性化反応には365 nmの紫外線を使う必要があるため、より安全な可視光を利用できる光応答性オーキシシグロンの開発が必要である。可視光応答性CENP-E阻害剤に関しては、この化合物を使って細胞実験をしたいとの申し出が来ているので、サンプルとして提供していきたい。また、今回示したアゾクロモフォアにアミノ基を導入することで可視光単一波長制御を可能にする分子設計指針は、他の光応答性阻害剤にも適用できる一般的な手法となりうるため、他の阻害剤にも適用し、本手法の有用性と一般性を示していきたい。

## 4. 資料

### 4.1 学術論文(査読あり)

- 1) R. Lin, P. K. Hashim, S. Sahu, A. S. Amrutha, N. M. Cheruthu, S. Thazhathethil, K. Takahashi, T. Nakamura, T. Kikukawa, N. Tamaoki, "Phenylazothiazoles as visible-light photoswitches", *J. Am. Chem. Soc.*, **2023**, 145, 9072-9080. 【電子研内共著】
- 2) P. K. Hashim, H. M. Dokainish, N. Tamaoki, "Chaperonin GroEL hydrolyses ortho-nitrophenyl  $\beta$ -galactoside", *Org. Biomol. Chem.*, **2023**, 21, 6120-6123.
- 3) P. K. Hashim, S. Sahu, K. Takahashi, S. Thazhathethil, T. Nakamura, N. Tamaoki, "Geometry-Induced Oligomerization of Fluorine-Substituted Phenylazothiazole Photoswitches", *Chem. Eur. J.*, **2024**, 30, e202400047 【電子研内共著】

### 4.2 学術論文(査読なし)

該当なし

### 4.3 総説・解説・評論等

- 1) Y Kim, K Iimura, N Tamaoki, "Mechanoresponsive diacetylenes and polydiacetylenes: novel polymerization and chromatic functions", *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **2024**, 97, u0ae034

### 4.4 著書

該当なし

### 4.5 特許

- 1) 玉置信之、斉嘉俊、「イミダゾール系生理活性物質の前駆体及びイミダゾール系生理活性物質の生成方法」、特願2023-072462
- 2) 玉置信之, Saugata Sahu, 上原亮太, 吉澤晃弥, 「タンパク質分解制御化合物, 剤, 方法及びキット」, 特願2024-073342

### 4.6 講演

#### a. 招待講演(国際学会)

- 1) Nobuyuki Tamaoki, "Phenylazothiazoles as Visible-Light Photoswitches" Gordon Research Conference on Artificial Molecular Switches and Motors, New Hampshire, United States, 2023年6月20日
- 2) Nobuyuki Tamaoki, "A new way of caging imidazoles for visible-light photopharmacology", Photopharmacology IV, Hong Kong, 2023年11月27日

#### b. 招待講演(国内学会)

該当なし

#### c. 一般講演(国際学会)

- 1) P. K. Hashim, "Development of Novel "heteroaryl azo" Photoswitches for Photopharmacology Applications A new way of caging imidazoles

for visible-light photopharmacology”, *Photopharmacology IV*, Hong Kong, 2023年11月28日

#### d. 一般講演（国内学会）

- 1) 加藤沙耶、土橋良平、近藤侑矢、玉置信之、関淳志、青木健一：「ジアセチレンジアミド誘導体のアルキル Spacer 長が分子集合および光重合挙動に与える影響」、高分子討論会 2023 年（2023-09）
- 2) 田上夏鈴、近藤侑矢、玉置信之、関淳志、青木健一：「ジアセチレンビスウレタン結晶の加熱に伴う分子集合状態および光重合挙動の変化」、高分子討論会 2023 年（2023-09）
- 3) 平山湧人、林潤澤、玉置信之、伊藤亮孝、Rico Tabor, 和泉雅之、越智里香：「クラウンエーテル構造を有するアゾベンゼン誘導体の熱異性化挙動ならびに金属イオン応答性」日本化学会第 104 春季年会（日本大学船橋キャンパス）（2024-03）

#### e. 研究会・シンポジウム・ワークショップなど（学会以外）

該当なし

### 4.7 シンポジウムの開催

該当なし

### 4.8 共同研究

#### a. 所内共同研究

- 1) ナノアセンブリ材料研究分野の高橋仁徳助教と光分子スイッチの X 線結晶構造解析に関する共同研究を行った。

#### b. 民間等との共同研究

該当なし

#### c. 委託研究

該当なし

#### d. 国際共同研究

該当なし

### 4.9 予算獲得状況（研究代表者、分類、研究課題、期間）

#### a. 科学研究費補助金

- 1) 玉置信之、基盤研究 B（代表）、新世代分子スイッチによる ATP システムの完全制御、2022～2024 年度

#### b. 大型プロジェクト・受託研究

該当なし

### 4.10 受賞

該当なし

### 4.11 社会教育活動

#### a. 公的機関の委員

該当なし

#### b. 国内外の学会の役職

該当なし

#### c. 兼任・兼業

該当なし

#### d. 外国人研究者の招聘

該当なし

#### e. 北大での担当授業科目（対象、講義名、担当者、期間）

該当なし

- 1) 生命科学院、生命融合科学概論、玉置 信之、2023年4月
- 2) 全学共通、全学教育科目「環境と人間」ナノテクノロジーが拓く光・マテリアル革命、玉置信之、2023年5月
- 3) 生命科学院、生命物質科学特論（分子組織科学）、玉置 信之、2023年11月

#### f. 北大以外での非常勤講師（対象、講義名、担当者、期間）

該当なし

- 1) 記入例；対象、講義名。担当者、期間

#### g. アウトリーチ活動

該当なし

- 1) 記入例；担当者、「タイトル」、年月日

#### h. 新聞・テレビ等の報道

該当なし

- 1) 記入例；報道機関、「タイトル」、年月日

#### i. ポスドク・客員研究員など

該当なし

- 1) 記入例；名前（雇用プロジェクト名）

#### j. 修士学位及び博士学位の取得状況

修士学位：0人

該当なし

博士学位：1人

- 1) Runze Lin、大学院における所属研究科：学位名、Study of Phenylazothiazoles as Visible-Light Photoswitches

# ナノ構造物性研究分野

教授 石橋 晃 (東大院、理博、2003.01~2024.03)  
 准教授 近藤憲治 (東大院、工博、2003.04~)  
 学生 周子凌 (D3)  
 加藤直人 (M2)  
 呉禾 (M2)  
 呉丹 (M2)  
 研究補助員 澤村信雄  
 事務補助員 石田真美

## 1. 研究目標

本来、地球人類は、宇宙空間に置いて太陽という地球外遠隔地にあって大出力でかつ長期的に安定である完全な核融合炉を有していると捉えることができる。太陽・地球間は、真空であり、空間伝送時のエネルギーロスはない。課題は、その最終段階、即ち、当該核融合エネルギーによる黒体輻射の地球上におけるディテクター（太陽電池）の効率が低いことと、太陽光エネルギー密度が低いことである。他方、人類はコンピュータ技術の発展に伴い、情報処理・通信環境に関して、有史以来嘗てない高度で便利な環境を実現しているが、反面、体にとっての環境としては、汚染物質増加や空気中塵埃、感染性の細菌の浮遊等、現代社会は必ずしも良好な状況とは言い難い。

トップダウン系に対するアンチテーゼとして最近その重要性が認識されてきた一つの流れは、自律分散型相互作用など内在的ルールにより構造が決まっていくボトムアップ系である。バイオ系に代表される自律分散系の他、たとえば半導体量子ドットなど無機物のセルフアSEMBル系を含め、広くボトムアップ系に期待が集まっている。しかしながら、両系は未だに専ら独立で、トップダウン、ボトムアップ両系の間に橋渡しする事は極めて重要にも係らず、未だ実現されていない。当研究室では、上記の諸課題を解決すべく、新しい量子機能・高機能デバイス、次世代エネルギー・環境システム (Energ-environmental System) の創出を目指した研究を実験と理論の両面から進めている。

## 2. 研究成果

SDGs (Sustainable Development Goals : 持続可能な開発目標) を早期に達成するためという観点から、図1に示すように、視点をアトム(Atom)・ビット(Bit)・エネルギー(Energy)/環境(Environment)空間 [ABE<sup>2</sup>空間] において、今後ナノテク・ナノサイエンス分野で得られる新しい効果や機能を既存の Si ベースの IT インフラ構造と接続し相乗効果を引き出し、最終的にナノとマクロを結合して、新しいエネルギー・環境科学技術を実現することを目指し、その要素技術を確認してきた。

次世代デバイスの作製に向け、極限高潔環境を実現するクリーンユニットシステムプラットフォーム (CUSP) を利用して、特に次世代高機能メモリーや、高効率の光電変

換素子創製を目標としている。特に、クリーンルーム技術と在来型太陽電池における空間的な機能縮退を解消し、組み替えることにより、新しいエネルギー・環境科学技術 (New Energo-environmental system: NEES) を実現することを目指してきた。

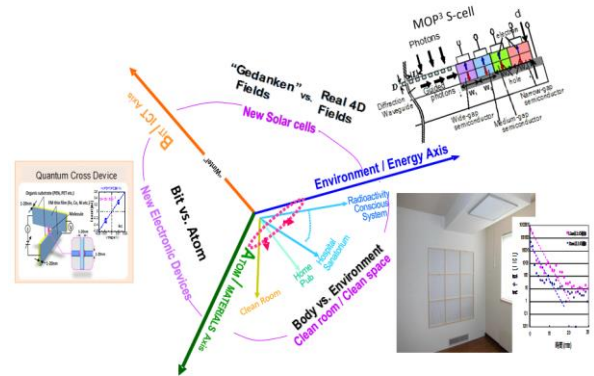


図1. 4次元 ABE<sup>2</sup>空間における多角的な展開

### (1) 新型高効率光電変換システム

ここでは図1の橙[左上向き]と青[右向き]のベクトルが張る空間での展開を図ってきた。リニューラブルエネルギー技術として期待される太陽電池は、本来可能な熱力学限界 (~85%) に比べ、まだ低い変換効率に留まっていた

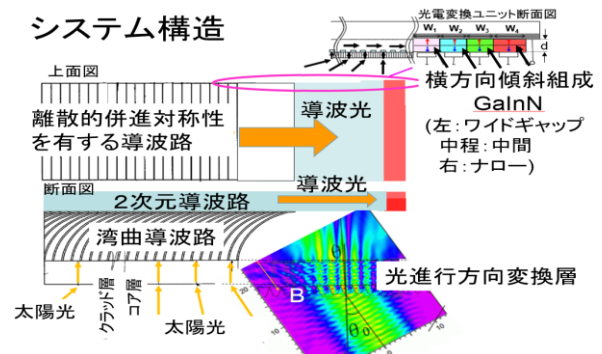


図2. 新しい2次元光捕集発電 (2D-PhotoRecepto-Conversion: 2DPRC) スキーム。中段が上面図で、下段は光ハーベスト部の断面図 (下段右図は光進行方向変換層 [PDC] を通過する光場のシミュレーション) で、上段右は、マルチ (N=4) ストラップ光電変換ユニットの断面図。

る。典型的な在来型太陽電池では、光を受けたところで発電する (受光と発電という2機能が同じ場所で行われる [= 空間的に縮退している]) ため、大規模出力を得るには、対応して膨大な面積を占める太陽光パネルが必要となる点が課題であった。そこで我々は、図2に示すように、光を収穫する Photo-reception 部分 (受光部) とこの光を電力化する Photoelectro-conversion 部 (発電部) を空間的に分離しつつ、2次的に接続する (2-Dimensional PhotoRecepto-Conversion Scheme: 2DPRCS) というアイデアを提示した。再生可能エネルギー技術から見た特徴は、下記の通りである :

・光ハーベスト部と光電変換部を分離すること（機能の空間的縮退解消）で、集光太陽電池系が極めて自然に実現する。

・2次元導波路のコア層を挟むクラッド層が周期的に途切れる（離散的併進対称性を有する）ことで、光が導波路の途中から合流し、かつ遠方へも伝搬可能な新型導波路（リダイレクション導波路：RDW）を採用することで、高い光収穫能と遠距離伝搬性を両立できる。

・フォトキャリア移動方向と光進行方向が直交した配置を取ることが可能で、光吸収最適化とキャリア収集効率最適化を完全に両立できるため高光電変換効率を得られる。

・複数(N本)の半導体ストライプを、導波光の進行方向に沿ってバンドギャップが小さくなるように配置して、太陽光の全エネルギー成分を一挙に光電変換し得ることから、熱としての散逸を最小化した全太陽光スペクトル光電変換が可能となる。

・集光熱による温度上昇問題がある在来集光システムと異なり、本研究のエッジ入射が可能とする光電変換部への上下からのヒートシンキングにより効率的に熱を逃がし、上記の熱散逸極小化と相俟って、素子温度上昇による効率低下を抑制できる集光太陽電池システムとなる。

・曇天時等の拡散光では像が結ばず、変換効率が低下する従来集光発電系と異なり、光波進行方向変換層（PDC）と

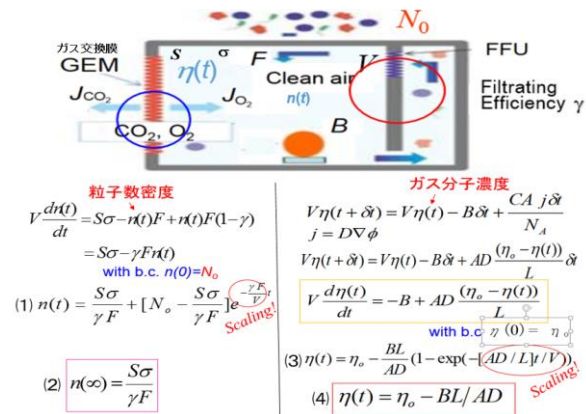


図3. CUSP・GEU系の塵埃数  $n(t)$ 、及びガス分子濃度  $\eta(t)$  の解析。左)  $V$ : 体積、 $S$ : 内表面積、 $\sigma$ : 単位面積・時間当たりの塵埃発生量、 $F$ : ファンフィルターユニット (FFU) の風量、 $\gamma$ : 同ゴミ捕集効率。右)  $\eta_o$ : 外界のガス分子濃度、 $B$ : ガス消費/発生レート (酸素は正の、二酸化炭素  $B$  は負の値となる)、 $D$ : ガス交換膜のガス分子拡散係数、 $L$ : ガス交換膜厚み、 $A$ : 同面積。

上記の離散的な併進対称性を有する構造とが結合していることで、拡散光にも強い集光型太陽光発電システムを実現できる。半導体ストライプ数  $N=2$  で約 50%,  $N=4$  で 60% という高光電変換効率を達成しうる。

・紫波長以短の高エネルギー光子を、中間及びナローギャップ半導体へ進入させない事でボンドの変性を未然に防ぎ (劣化の内因の抑制により)、更なる素子寿命延伸・高信頼性が期待できる。

／光無線給電 (パワービーミング) に於いて、空气中を伝搬するレーザービームの空間的ふらつきに対する耐性が高く、使用半導体量も少なく済む。更に、ラヘルツ帯の電磁波のハーベスト能を持つ構造 (給電と制御信号の多重性を許す高性能アンテナ) として I T / I T C 産業用へと分野を超えた拡張性・普遍性を有する。

### (2) 新型高潔浄環境 (Clean Unit System Platform: CUSP)

ここでは図1の青[右向き]と緑[左下向き]のベクトルが張る空間での展開を図ってきた。図3に示すこの新しい高潔浄環境の特徴は、下記の通りである：

#### <塵埃・菌粒子数低減>

・空気清浄機 (FFU) を外界と室内の界面に置くのではなく、室内に完全に取り込む (In-room FFU とする) ことで、吐出エア全量が FFU の給気へ 100% 戻る、内外で気流としての空気のやり取りのないクロードエアフローシステムを構成する。

・室内の塵埃を FFU で直接捕捉するアクティブなシステムであり、一旦室内が清浄化した後は、無負荷運転となり、フィルターの目詰まりはほぼゼロとなる。

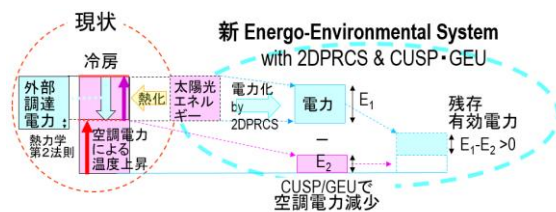
・これにより、フィルターは半無限の寿命を有する高機能なエコシステムとなる。

#### <換気・ガス分子濃度制御>

・部屋と外界を隔てるガス交換膜の両側の気体分子濃度勾配に伴う分子拡散を通じて部屋内部の注目するガス分子 (酸素、二酸化炭素、他) の濃度を制御する。

・空気の 80% を占める窒素が移動せず、通常やりとりする二酸化炭素量は最大 5000 ppm (対応して酸素量としては 0.5%) 程度であることから、断熱性向上により、従来比、約百分の一への換気ロス抑制を以って、SDGs を達成する次世代システムを実現できる。

## 3. 今後の研究の展望



### 2-Dimensional PhotoRecepto-Conversion Scheme (2DPRCS)



図4. CUSP・GEMを各部屋に組込んだビルで、2DPRCSにより発電することで、空調の対象となる太陽光起源の熱発生を未然に防ぎながら電力化することで、換気・空調によるエネルギーロスが極小で、太陽光を最大活用する新 Energo-environmental Systemを実現する。



在来型太陽光発電では、受光と発電の2機能が空間的に縮退している。集光系太陽光発電は、ある意味、受光と発電を分離しているが、両者は3次的に結ばれているため、非常にバルキーなシステムとなり（例えば北米の乾燥地帯には設置できても）大都市には設置できない。また、在来型清浄環境技術では、濾過と換気の2機能が空間的に縮退している。これらの縮退は一定の効果を発揮するが、今後、飛躍的な性能向上を実現する上では、むしろ足かせとなる。そこで、上の(1)、(2)に述べたように、この2組の縮退を解いた上で、これらを構成する4要素項目の組換え(襻がけ接続)を推進する。即ち、受光と発電を分離し、且つ、両者を2次的に接続すること(2D-PhotoRecepto-Conversion System:2DPRCS)により、断熱材を兼ねる2次元受光導波路で太陽光をビルの全側面で受け、導波路端に設置した太陽電池で発電する。この電力を(濾過と換気の空間的機能縮退を解いた)CUSP・GEU系のFFUへ供給する事で空気浄化を行うと共に、室温の熱エネルギーkTによる分子拡散を可能とする断熱性を付与したGEUにより無電力で換気を行う事で、超省エネルギーシステムが実現する。こうして図4に示す(換気と空気濾過に要する消費電力が極小な)ビルよりなるメトロポリタンエリアにメガソーラーを出現させ得る(エネルギー版の地産地消が実現し、送電ロスによる電力の無駄も発生し無い最善のシステムとなる)。2DPRCSが設置されるビルの各部屋や廊下などの共用スペースに上述のClean Unit System Platform (CUSP)とGas Exchange Unit (GEU)によるクローズドエアフローシステムを用いることで、低消費電力高清浄環境システムが実現し、高エネルギー利用効率と飛躍的相乗効果を実現しうる。

## 4. 資料

### 4.1 学術論文 (査読あり)

- 1) Z. Zhou, N. Kato, T. Hsieh, S. Liang, M. Yasutake and A. Ishibashi: "Closed air-flow system, CUSP, for preventing SARS-CoV-2 infection, promoting health care, and achieving SDGs", Jpn. J. Appl. Phys., 63: 017003-1-017003-9 (2024)
- 2) Y. Wang, X. Hong, D. Wu, H. Wu and A. Ishibashi: "Cylindrical Waveguides and Multi-Junction Solar Cell Investigated for Two-Dimensional Photorecepto-Conversion Scheme", Photonics, 10(3): 299-1-299-12 (2023)
- 3) A. Ishibashi, S. Liang, N. Kato, Z. Zhou, T. Hsieh, J. Matsuda and N. Sawamura: "Designing coupling of 2-Dimensional PhotoRecepto-Conversion Scheme (2DPRCS) with Clean Unit System Platform (CUSP)", Energies, 16(4): 1838-1-1838-13 (2023) 【電子研内共著】

### 4.2 学術論文 (査読なし)

該当なし

### 4.3 総説・解説・評論等

該当なし

### 4.4 著書

該当なし

### 4.5 特許

- 1) 石橋 晃：特許第7291355号、清浄環境システムおよびエネルギー環境システム、特許査定 2023年06月07日
- 2) 石橋 晃：特願2023-094379、高エネルギー効率・高清浄環境システム、2023年06月07日
- 3) 石橋 晃：特許第7270252号、光導波装置、光電変換装置、建築物、電子機器、移動体および電磁波導波装置、特許査定 2023年04月27日

### 4.6 講演

#### a. 招待講演 (国際学会)

該当なし

#### b. 招待講演 (国内学会)

該当なし

#### c. 一般講演 (国際学会)

- 1) Z. Zhou\*, H. Wu, T. Hsieh, S. Liang, H. Yamaguchi and A. Ishibashi: "Sleep Assessment Trial in a High Air-Quality Nap-Box based on Clean Unit System Platform (CUSP)", 2023 IEEE 12th Global Conference on Consumer Electronics (GCCE 2023), Nara Royal Hotel, Japan (2023-10)
- 2) Z. Zhou, S. Liang, N. Kato, T. Hsieh, J. Matsuda, N. Sawamura and A. Ishibashi\*: "Application of Two-Dimensional PhotoRecepto-Conversion Scheme (2DPRCS) to compact Clean Unit System Platform (CUSP)", The 5th Optical Wireless and Fiber Power Transmission Conference (OWPT 2023), PACIFICO Yokohama ハイブリッド, Japan (2023-04)
- 3) Z. Zhou\*, H. Wu, T. Hsieh, Y. Yamaguchi and A. Ishibashi: "Research for sleep in a high air quality nap box based on Clean Unit System Platform (CUSP)", The 24th RIES-Hokudai International Symposium, Sapporo, Japan (2023-12)
- 4) D. Wu\*, N. Sawamura and A. Ishibashi: "A new type of Two-Dimensional PhotoRecepto-Conversion Scheme (2DPRCS)-based Solar Cells", The 24th RIES-Hokudai International Symposium, Sapporo, Japan (2023-12)
- 5) D. Wu\*, Y. Wang, X. Hong, H. Wu and A. Ishibashi: "Solar Cells with Cylindrical Waveguides", The 2023 RIES-CEFMS Joint International Symposium, Sapporo, Japan (2023-12)
- 6) H. Wu\*, T. Hsieh, S. Liang, D. Wu, Z. Zhou and A. Ishibashi: "Handy Clean Unit System Platforms (CUSPs)", The 2023 RIES-CEFMS Joint International Symposium, Sapporo, Japan (2023-12)

#### d. 一般講演 (国内学会)

- 1) 呉 禾\*、周 子凌、呉 丹、Hsieh Tsung-Hao、Liang Sheng-Fu、山口 裕也、石橋 晃：「High Air-Quality Nap-Box based on Clean Unit System Platform(CUSP)」、日本応用物理学会 2023年秋季大会、熊本城ホール(オンサイトオンラインハイブリッド開催)、Japan (2023-09)

#### e. 研究会・シンポジウム・ワークショップなど(学会以外)

- 1) 周子凌\*, 石橋 晃 : 「Closed air-flow system, CUSP, for promoting health care, and Achieving SDGs」、令和5年度 物質・デバイス領域共同研究拠点事業『新型太陽電池並びに清浄環境の新展開～次世代デバイス・システムの展望』研究会、北海道大学、Japan (2023-10)

#### 4.7 シンポジウムの開催

- 1) 令和5年度物質・デバイス領域共同研究拠点事業『新型太陽電池並びに清浄環境の新展開～次世代デバイス・システムの展望』研究会、北海道大学 電子科学研究所 (2023年10月20日)
- 2) 令和5年度電子研学術講演会、北海道大学 電子科学研究所 (2023年06月07日)

#### 4.8 共同研究

##### a. 所内共同研究

該当なし

##### b. 民間等との共同研究

- 1) 榎本 良治(東京大学宇宙線研究所) : 「放射線検出器γ I と清浄環境C U S Pの結合の展開」
- 2) 松岡 隆志(東北大学未来科学技術共同研究センター) : 「ラテラル方向に組成の傾斜したInGaAlN層に基づくマルチストライプ フォトン・フォトキャリア直交型太陽電池の研究」
- 3) 安武 正弘(日本医科大学) : 「新清浄環境技術 Clean Unit System Platform (CUSP)の健康増進・医療応用に関する研究」
- 4) 松田 順治(飛栄建設株式会社) : 「就労・居住・静養空間への清浄環境C U S Pの展開の検討」

##### c. 委託研究

該当なし

##### d. 国際共同研究

- 1) S. Liang, T. Hsieh(台湾国立成功大学(TWN)) : 「清浄環境C U S Pを利用した睡眠品質解析の検討」,

#### 4.9 予算獲得状況(研究代表者、分類、研究課題、期間)

##### a. 科学研究費補助金

該当なし

##### b. 大型プロジェクト・受託研究

- 1) 石橋 晃 (広葉樹合板株式会社) : 「CUSP ベース睡眠アセスメントの仮眠ボックス応用の基礎検討」

#### 4.10 受賞

該当なし

#### 4.11 社会教育活動

##### a. 公的機関の委員

- 1) 石橋 晃 : 国立研究開発法人科学技術振興機構 A-STEP トライアウト (大学発新産業創出基金事業 可能性検証) 専門委員 (2022年04月14日～2024年03月31日)

##### b. 国内外の学会の役職

- 1) 石橋 晃 : Optical Wireless Power Transmission Conference, Program Committee (2019年10月01日～現在)

- 2) 石橋 晃 : レーザー学会光無線給電技術専門委員会委員 (2018年09月01日～2024年03月31日)

##### c. 兼任・兼業

- 1) 石橋晃: シーズテック株式会社 (北海道大学認定スタートアップ) 技術担当取締役[CTO] (2007-04-現在)

##### d. 外国人研究者の招聘

該当なし

##### e. 北大での担当授業科目(対象、講義名、担当者、期間)

- 1) 理学院、半導体物理学 I、石橋 晃、2023年10月01日～2024年03月31日
- 2) 理学部、物理外国語演習 I、石橋 晃、2023年04月01日～2023年09月30日
- 3) 大学院共通講義 現代物理学入門 (分担)、石橋 晃、2023年04月01日～2023年09月30日
- 4) 全学共通、現代物理学入門 (分担)、石橋 晃、2023年04月01日～2023年09月30日
- 5) 全学共通、ナノテクノロジー (分担)、石橋 晃、2023年04月01日～2023年09月30日

##### f. 北大以外での非常勤講師(対象、講義名、担当者、期間)

該当なし

##### g. アウトリーチ活動

該当なし

##### h. 新聞・テレビ等の報道

- 1) Built・ITmedia 2023年08月01日 「オフィスで“立ったまま寝る”仮眠ボックス「giraffenap」 近未来と森の2タイプで新たな休憩スペースを提案 <https://built.itmedia.co.jp/bt/articles/2308/01/news172.html>.
- 2) Impress Watch 2023年12月08日 「異色の立ち寝型「仮眠ボックス」 街中の癒やし空間に <https://xtrend.nikkei.com/atcl/contents/18/00923/00005/>

##### i. ポスドク・客員研究員など

該当なし

##### j. 修士学位及び博士学位の取得状況

修士学位: 3人

該当なし

- 1) 加藤直人、理学院物性物理学専攻、理学修士、新たな太陽光発電系に必要な導波路の特性
- 2) Wu Dan、理学院物性物理学専攻、理学修士、New energy-environmental system as a solution to smart agriculture with CUSP/GEU-2DPRCS-based clean greenhouse
- 3) Wu He、理学院物性物理学専攻、理学修士、Clean Unit System Platform and the Application in sleep Analysis

博士学位: 1人

- 1) Ziling Zhou、理学院物性物理学専攻、理学博士、Study on Factors Affecting the Quality of Life Based on a Closed Air-flow System

# インタラクティブ機能材料研究分野

教授 長島 一樹 (阪大, 博士 (工学), 2023.4~)

助教 Narathon Khemasiri (モンクット王工科大学ラートクラバン校, Ph.D., 2023.4~9)

学部生 風間 勇汰、松村 竜之介

## 1. 研究目標

我々の身の回りに存在する分子群がもつ化学情報は、熱・力・光・音などの物理情報と比較して膨大な情報量を誇り、情報化社会やエネルギー社会の次なる発展へ向けてその有効利用への期待が高まっている。これまで我々の社会を支えてきたエレクトロニクス材料・デバイスは、環境中での劣化を防止するために優れた封止技術によって外界から切り離されてきたが、人や環境から分子情報を収集し、利活用するための材料・デバイスは外界と積極的に相互作用する必要がある。本研究分野では、分子情報の利活用へ向けて、堅牢性と分子認識能を兼ね備えた機能性材料を原子・分子レベルで設計し、人や環境と触れ合うことで生きるインタラクティブな電子デバイスを創製すると共に、マテリアルデバイスデータに跨る融合サイエンスを展開し、分子情報に基づく新しい科学技術の創出と価値の創造を目指している。

2023年度は主に耐熱堅牢性を備えた金属酸化物のナノ材料設計に軸足を置き、(a) 原子層金属酸化物ナノシート、並びに (b) 金属酸化物ナノワイヤにおける合成・構造設計上の本質的な技術課題の解決に取り組んだ。また、共同研究において(c)金属酸化物ナノワイヤアレイを利用した超高感度疾病マーカー検出プラットフォームの開拓に取り組んだ。

## 2. 研究成果

### (a) 原子層金属酸化物ナノシートの完全選択合成

金属酸化物ナノシートは、金属酸化物の多彩な機能性と二次元結晶の構造特性(厚み方向の制限ナノ空間や機械的柔軟性など)を併せ持つ魅力的なナノ材料としてナノエレクトロニクス分野で注目を集めている。気液界面に配列した界面活性剤分子層をテンプレートとする“イオン層エピタキシー法(ILE法)”は、広範な酸化物材料への適用可能性がある一方で、副生成物の生成が不可避であり、ナノシートのデバイス応用展開へ向けて本質的な技術障壁となっていた。本研究では、金属酸化物の代表材料である酸化亜鉛ナノシート(ZnO NSs)において、副生成物の形成メカニズムを明らかにすると共にZnO NSsにおける完全選択合成の設計指針構築を目指した。

既報条件(Small 16, 2005520 (2020))で成長を行った所、多量の副生成物の生成が確認された。副生成物に対する各種トリートメント(O<sub>2</sub>プラズマ照射/酸処理)、組成解析の結果から、副生成物は不完全に反応したZn化合物であることを明らかにした。実際に合成温度を80℃まで上昇させた際には、反応が完全に進行し副生成物はナノロッド(NRs)形状へと変化し、上記モデルを支持する結果を得た。核形成理論に基づく選択成長の可能性探索として、Zn濃度を系統的に変化させた所、NSs・NRs間で臨界核形成濃度の差異は見られなかったが、Zn濃度の減少に伴って副生成物であるNRsの発生が急激に抑制されることを見出した。そこで、気液界面近傍における界面活性剤の分布を制御し(Fig.1(a))、Znイオンの界面局在化を試みた所、NSs・NRsの臨界核形成濃度の差異に由来するナノシート選択的合成条件窓

“Concentration Window”が発現することが確認された。本設計指針に基づき、Zn濃度を精密制御した結果、副生成物のない清浄な厚さ1 nm以下のZnO NSsの完全選択成長に成功した(Fig.1(b))。本研究で用いたILE法および選択合成設計指針は、多種多様な金属酸化物材料の二次元ナノシート化に適用可能であると考えられ、新規機能性金属酸化物ナノシートやデバイス応用展開に向けて重要な基盤技術になると期待される。

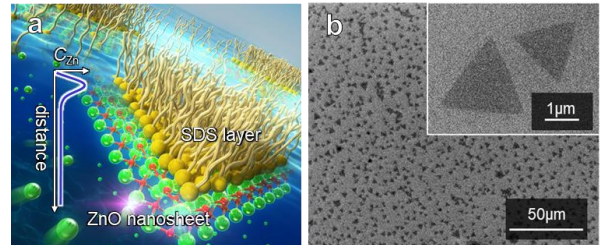


Fig.1 (a) Schematic illustration of ionic layer epitaxy (ILE) ZnO nanosheet growth. Spatial distribution of Zn precursor is controlled by that of surfactant at the air-water interface. (b) SEM image of selectively grown ZnO nanosheets.

### (b) 金属酸化物ナノワイヤアレイの表面積限界打破

基板上にナノワイヤが起立した構造を有する金属酸化物ナノワイヤアレイは、化学センサやエネルギー発電、バイオ分析など多岐に渡るデバイス応用展開が期待されている。ナノワイヤの表面積は上記デバイス群の特性を支配する最も重要なパラメータである。しかし、結晶面に由来して平滑な表面を有する通常のナノワイヤアレイにおいては、その表面積がナノワイヤの直径・長さ・密度などの幾何学因子によって決定されるため、表面積の増加には技術的な限界があった。本研究では、金属酸化物ナノワイヤで最も多くの研究がなされてきた酸化亜鉛(ZnO)ナノワイヤにおいて、平滑な表面に微細なナノ構造を形成する化学エッチング技術を導入することで、ナノワイヤアレイにおける表面積の限界を本質的に打破することを目指した(Fig.2(a))。

ZnOナノワイヤアレイは、Si/SiO<sub>2</sub>基板上にゾルゲル法またはスパッタ法を用いてZnOシード層を形成した後、原料を含む水溶液中に同基板を浸漬させることにより作製した。長時間且つアンモニア過剰添加条件下にてZnOナノワイヤ合成を行うと、表面に数nmスケールの極めて微細なナノ構造をもつZnOナノワイヤが形成されることを見出した(Fig.2(b))。合成過程の経時的な形状変化より、表面ナノ構造は長さ方向の成長が停止した後に形成されることを明らかにした。種々の添加試薬を用いた検討および水溶液内イオン分布計算の結果から、Zn-NH<sub>3</sub>錯イオンの形成反応に起因する化学エッチングの重要性が示唆された一方で、NH<sub>3</sub>水溶液による化学エッチングのみでは表面ナノ構造が形成されなかったことから、当該表面ナノ構造は局所的な結晶成長と化学エッチングの協奏的作用により形成されたものと考えられる。本形成メカニズムでは水溶液中に残存するZn前駆体とZnOナノワイヤの間の反応平衡が構造設計の鍵となる。そこで、予め水溶液内のZn前駆体を消費させた状態でナノワイヤ合成を行うことで、ナノワイヤの長さ変調と表面ナノ構造体の形成をそれぞれ独立に制御することに成功した。更に、従来の平滑表面ナノワイヤと比較すると、得られた巨大表面ナノワイヤでは、分子吸着能および分子センシング感度が劇的に向上することを見出した(Fig.2(c))。以上の結果は、結晶成長と化学エッチングの協奏的作用に基づく本提案手法が、金属酸化物ナノワイヤアレイの表面積限界打破において極めて有効なアプローチであることを示している。

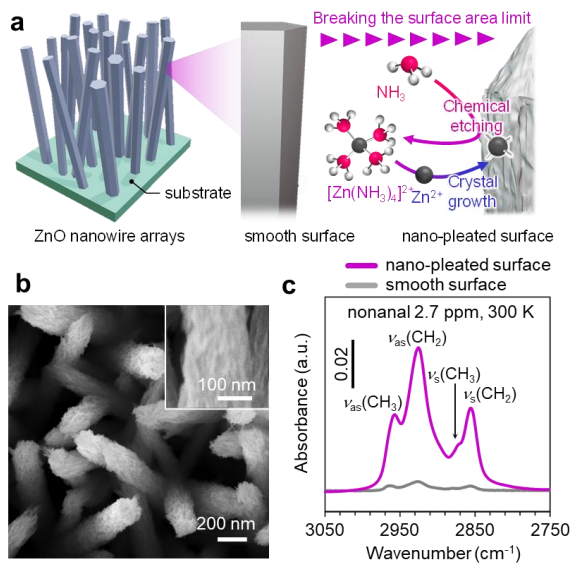


Fig. 2 (a) Schematic illustration of formation mechanism of surface nano-pleated ZnO nanowire array. The nano-pleated surface is formed by an interplay of chemical etching and crystal growth. (b) SEM image of surface nano-pleated ZnO nanowire array. Inset shows a magnified-image. (c) FTIR spectra of nonanal adsorbed onto smooth surface ZnO nanowire array and nano-pleated ZnO nanowire array.

### (c) 金ナノ粒子修飾金属酸化物ナノワイヤアレイによる Deng 熱検出プラットフォームの開拓

液体の中でも特に尿に含まれる生体分子マーカー検出による疾病の非侵襲的診断は、標的分子の濃度が低い様々な検出技術が発展した現在においても依然として挑戦的な課題である。また、検出対象となる尿には様々な夾雑物質が含まれ、アッセイを阻害する可能性がある。Deng ウイルスの非構造タンパクの1つであるDeng NS1 (non-structural protein 1)は、Deng 出血熱とDeng ショック症候群の重要なバイオマーカーである。本研究では、金ナノ粒子修飾金属酸化物ナノワイヤプラットフォームを開発し、これを尿中のDeng NS1を検出するためのサンドイッチ型蛍光結合免疫吸着剤試験 (FLISA) に応用した (Fig. 3(a))。

このプラットフォームでは、ウェルプレート内に配した酸化亜鉛 (ZnO) ナノワイヤにより高い表面積を確保すると共に、ナノワイヤ表面をAuナノ粒子で被覆することにより、表面プラズモン共鳴を介してDeng NS1抗体を修飾した際の蛍光強度を向上させた。本研究では円状のガラス基板 (直径15.4mm, 厚み0.13mm) 上にAuナノ粒子修飾ZnOナノワイヤを構築し (Fig. 3(b)), ウェルプレート底面にガラス基板を配置することで目的とするデバイスを作製した。上記デバイスを用いてFLISAを行った所、1.35 pg/mLの検出下限値でDeng NS1を特異的に検出することに成功した (Fig. 3(c))。本検出下限値は、市販のDeng NS1酵素結合免疫吸着測定キット (ELISAキット) における検出下限値6.19 ng/mLの4500分の1であった。また、Auナノ粒子未修飾ZnOナノワイヤでは検出下限値が6.89 pg/mLであり、Auナノ粒子修飾により高感度化が実現したことが示された (検出下限値5分の1)。更に、人由来の尿中Deng NS1の検出を試みた結果、市販のELISAキットでは検出不可能であった検体に対しても十分な感度をもってDeng熱を診断することに成功した (Fig. 3(d))。加えて、血液検査で陰性であった検体に関しても陽性と判断される結果を得ており、本提案手法により従来血液検査よりも高い感度でDeng熱診断を行える可能性が示唆された。

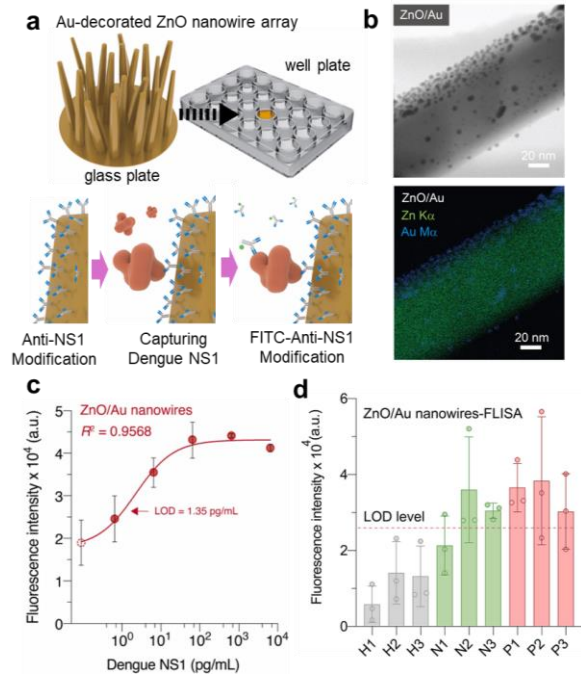


Fig. 3 (a) Schematic illustration of ZnO/Au nanowires-FLISA. (b) STEM image (upper image) and EDS elemental mapping (lower image) of ZnO/Au nanowire. (c) Dengue NS1 concentration dependence on fluorescence intensity of ZnO/Au nanowires-FLISA. (d) Urinary Dengue NS1 detection via our ZnO/Au nanowires-FLISA. Samples are healthy control (H1-H3), Dengue negative (N1-N3), Dengue positive (P1-P3), respectively.

## 3. 今後の研究の展望

本年度で構築した金属酸化物ナノシートの完全選択合成設計指針、および巨大表面積金属酸化物ナノワイヤアレイを基盤として、今後は機能性金属酸化物二次元材料の創製を目指すと共に、低次元ナノ材料の構造的特徴に基づく高感度センサデバイスの創製に取り組む予定である。

## 4. 資料

### 4.1 学術論文 (査読あり)

- 1) S. Jessadaluk, N. Khemasiri, N. Kayunkid, A. Rangkasikorn, S. Wirunchit, N. Tammarugwattana, K. Mano, C. Chananonawathorn, M. Horprathum, A. Klamchuen, S. Rahong, J. Nukeaw, "Influence of Antimony Species on Electrical Properties of Sb-Doped Zinc Oxide Thin Films Prepared by Pulsed Laser Deposition", *Nanomaterials* **13**, 1799 (2023)
- 2) N. Sucheewa, W. Wongwiriyan, P. Rattanawarinchai, T. Wuttikhun, K. Sinthiptharakoon, S. Youngjan, P. Khemthong, G. Tumcharern, T. Lertvanithphol, N. Limsuwan, A. Pankiew, M. Horprathum, S. Porntheeraphat, V. Yordsri, N. Khemasiri, M. Obata, M. Fujishige, K. Takeuchi, M. Endo, A. Klamchuen, J. Nukeaw, "Reusability, Long-Life Storage and Highly Sensitive Zirconium Nitride (ZrN) Surface-Enhanced Raman Spectroscopy (SERS) Substrate Fabricated by Reactive Gas-Timing Rf Magnetron Sputtering", *Adv. Mater. Interfaces* **10**, 2300472 (2023)
- 3) K. Sitthisuwannakul, R. Sukthai, Z. Zhu, K. Nagashima,

K. Chattrairat, S. Phanthanawiboo, A. Klamchuen, S. Rahong, Y. Baba and T. Yasui, "Urinary dengue NS1 detection on Au-decorated ZnO nanowire platform", *Bio-sens. Bioelectron.* **254**, 116218 (2024)

#### 4.2 学術論文 (査読なし)

該当なし

#### 4.3 総説・解説・評論等

- 1) 長島一樹, "におい×情報処理 – においで人を理解する –", *情報処理*, 64, e25-e26 (2023)

#### 4.4 著書

- 1) 長島一樹, ジラヨバットチャイヤナ, 高橋綱己, 細見拓郎, 田中 航, 柳田 剛, "匂い・香りの科学と評価・可視化・応用技術" 第5章 第2節: 人工嗅覚センサを介した呼気センシングによる個人認証技術 pp.185-194, *サイエンス&テクノロジー* (2023)
- 2) 長島一樹, "生体センシング技術開発の現状と研究開発のポイント" 第5章 第1節: 呼気センシングによる生体認証の技術開発 pp.145-156, *情報機構* (2024)

#### 4.5 特許

該当なし

#### 4.6 講演

##### a. 招待講演 (国際学会)

- 1) K. Nagashima, "Design of Inorganic Nanowires based on Coordination Structure for Smart Artificial Olfactory System", 36th International Microprocesses and Nanotechnology Conference (MNC2023), Sapporo, Japan, November 16, 2023

##### b. 招待講演 (国内学会)

- 1) 長島一樹, "匂いのデジタル化と応用展開", 日本分析化学会北海道支部 第39回緑陰セミナー, 旅亭雪の屋, 2023年7月9日
- 2) 長島一樹, "呼気のニオイで人を知る~化学情報による偽造できない生体認証技術実現へ期待~", 第13回CSJ化学フェスタ, タワーホール船堀, 2023年10月17日

##### c. 一般講演 (国際学会)

- 1) Y. Kazama, R. Matsumura, N. Khemasiri and K. Nagashima, "Synthesis of 'Dressed' ZnO Nanowires by Overtime Hydrothermal Growth with Excess Ammonia", 14th ISAJ Annual Symposium on Integrated Science for A Sustainable Society, Sapporo, Japan, November 10, 2023
- 2) R. Matsumura, Y. Kazama, N. Khemasiri and K. Nagashima, "Prevention of Byproduct Synthesis in Ionic Layer Epitaxy of Monolayered Zinc Oxide Nanosheets", 14th ISAJ Annual Symposium on Integrated Science for A Sustainable Society, Sapporo, Japan, November 10, 2023

##### d. 一般講演 (国内学会)

- 1) 風間勇汰, 松村竜之介, N. Khemasiri, 長島一樹, "局所的な結晶成長と化学エッチングの協奏的作用に基づく巨大表面ZnOナノワイヤの創製", 第59回応用物理学会北海道支部/第20回日本光学会北海道支部合同学術講演会, 北海道大学, 2024年1月7日

- 2) 松村竜之介, 風間勇汰, N. Khemasiri, 長島一樹, "イオン層エピタキシー法によるZnOナノシートの完全選択合成", 第59回応用物理学会北海道支部/第20回日本光学会北海道支部合同学術講演会, 北海道大学, 2024年1月6日

##### e. 研究会・シンポジウム・ワークショップなど (学会以外)

- 1) 長島一樹, "人工嗅覚センサを介した呼気センシングによる生体認証" (招待講演), 第133回有機デバイス研究会, オンライン, 2023年5月19日
- 2) K. Nagashima, "Nanowire technology accelerates chemical data collection" (Invited), The 12th imec-Handai International Symposium, Osaka, Japan, November 8, 2023
- 3) 長島一樹, "においのデジタル化と生体化学情報の収集" (招待講演), ノーステック財団主催交流会イベント ~研究・技術シーズの社会実装に向けて~, 札幌ガーデンパレス, 2023年12月4日
- 4) K. Nagashima, "Metal Oxide Nanowire Array as a Powerful Probing Tool to Reveal Surface Molecular Behaviors of Volatile Organic Compounds" (Invited), The 2023 RIES-CEFMS Joint International Symposium, Rusutsu, Japan, December 8, 2023
- 5) K. Nagashima, "Nanowire Technology Accelerates Odor Chemical Sensing Beyond Limits" (Invited), HU-PNU Mini Symposium on Functional Materials Science, Sapporo, January 11, 2024
- 6) 長島一樹, "ヒューマンデジタルツインの実現へ向けた生体化学情報の収集" (招待講演), 日本学術振興会産学協力委員会R041委員会第6回研究会, パナソニック(株), 2024年3月8日
- 7) Y. Kazama, R. Matsumura, N. Khemasiri and K. Nagashima, "Exploring A Way to Break Surface Area Limit on Hydrothermally Grown ZnO Nanowire Array", The 24th RIES-Hokudai International Symposium, Sapporo, Japan, December 6, 2023, **Best Poster Award**
- 8) R. Matsumura, Y. Kazama, N. Khemasiri and K. Nagashima, "Nucleation Phenomena Based Designed Synthesis of ZnO Nanosheets in Ionic Layer Epitaxy", The 24th RIES-Hokudai International Symposium, Sapporo, Japan, December 6, 2023
- 9) Y. Kazama, R. Matsumura, N. Khemasiri and K. Nagashima, "Novel Synthetic Approach for ZnO High-Order Nanostructures by Competition of Crystal Growth and Chemical Etching", The 2023 RIES-CEFMS Joint International Symposium, Rusutsu, Japan, December 7, 2023
- 10) R. Matsumura, Y. Kazama, N. Khemasiri and K. Nagashima, "Ionic Layer Epitaxy of Monolayered Zinc Oxide Nanosheet", The 2023 RIES-CEFMS Joint International Symposium, Rusutsu, Japan, December 7, 2023

#### 4.7 シンポジウムの開催

該当なし

#### 4.8 共同研究

##### a. 所内共同研究

- 1) 長島一樹 (光電子ナノ・松尾保孝) "イオン層エピタキシー法によるZnOナノシートの完全選択合成"

##### b. 民間等との共同研究

- 1) 長島一樹 (産業技術総合研究所・藤岡正弥) “無機層状化合物の新規創製と機能物性開拓”
- 2) 長島一樹 (東京工業大学・安井隆雄) “Auナノ粒子修飾ZnOナノワイヤを用いた Denging 熱検出プラットフォームの開拓”
- 3) 長島一樹 (大阪大学産業科学研究所・吉田秀人) “金属酸化物ナノワイヤアレイの表面積限界打破”
- 4) 長島一樹 (九州大学先端物質化学研究所・斉藤光) “原子層金属酸化物ナノシートの完全選択合成”

#### c. 委託研究

該当なし

#### d. 国際共同研究

- 1) K. Nagashima (INFLPR・Dr. M. Aurelian, Romania), “Metal Oxide Nanowire SAW Molecular Sensor”

### 4.9 予算獲得状況 (研究代表者、分類、研究課題、期間)

#### a. 科学研究費補助金

- 1) 長島一樹, 基盤研究B (代表), 生体の匂い情報処理システムを模倣した新しい原理の人工嗅覚センサ, 2022~2024年度
- 2) 長島一樹, 挑戦研究(萌芽) (代表), 匂いセンシングデータのアンサンブル解析に基づく堅牢な呼吸診断技術の開発, 2022~2023年度
- 3) 長島一樹, 基盤研究A (分担), 融合型電子材料ナノワイヤのマクロスケール機能開拓, 2023~2026年度
- 4) N. Khemasiri, 研究活動スタート支援 (代表), Development of Robust Artificial Enzymatic System based Electrochemical Sensing Platform, 2023~2024年度

#### b. 大型プロジェクト・受託研究

- 1) 長島一樹, 科学技術振興機構・AIP加速課題 (代表), 難発見性婦人科系疾患の無侵襲検出・早期治療へ向けた人工嗅覚センサシステムの構築, 2023~2025年度
- 2) 長島一樹, 公益財団法人池谷科学技術振興財団 (代表), 無機ナノワイヤ表面への人工嗅覚受容体の創製と応用, 2023年度
- 3) 長島一樹, 公益財団法人ノーステック財団 (代表), 同一素子上分子構造・電流計測に基づく堅牢な高分子分子認識センサの開発, 2023年度

### 4.10 受賞

- 1) 長島一樹, 第22回JSAPフォト&イラストコンテスト最優秀賞 “梔子香る初夏の夜”, 公益社団法人応用物理学会, 2023年9月23日
- 2) Y. Kazama, Best Poster Award, “Exploring A Way to Break Surface Area Limit on Hydrothermally Grown ZnO Nanowire Array”, The 24th RIES-Hokudai International Symposium, December 7, 2023

### 4.11 社会教育活動

#### a. 公的機関の委員

- 1) 長島一樹, 独立行政法人日本学術振興会, 科学研究費委員会専門委員 (2022年11月1日~2023年10月31日)
- 2) 長島一樹, 独立行政法人日本学術振興会, 科学研究費委員会専門委員 (2023年10月25日~2024年10月24日)

日)

#### b. 国内外の学会の役職

- 1) 長島一樹, 公益社団法人応用物理学会, プログラム編集委員 (2018年4月1日~2024年4月30日)
- 2) 長島一樹, 公益社団法人応用物理学会, 企画運営委員 (2023年5月1日~2024年4月30日)
- 3) K. Nagashima, 18th International Conference on Electronic Materials 2024 (IUMRS-ICEM2024), International Advising Committee (2023.7~2024.5)

#### c. 兼任・兼業

- 1) 長島一樹, 独立行政法人日本学術振興会, 科学研究費委員会専門委員
- 2) 長島一樹, 一般法人日本宇宙フォーラム, JAXA「きぼう」船内利用テーマ科学評価

#### d. 外国人研究者の招聘

該当なし

#### e. 北大での担当授業科目 (対象、講義名、担当者、期間)

- 1) 理学部, ナノ物性化学(分担), 長島一樹, 2023年5月15日~6月12日
- 2) 全学共通, 環境と人間 ナノテクノロジーが拓く数理・バイオサイエンスの新潮流(分担), 長島一樹, 2023年7月21日
- 3) 大学院共通, ナノテクノロジー・ナノサイエンス概論 I-光・物質・生命・数理の融合科学-(分担), 長島一樹, 2023年8月3日
- 4) 大学院共通, 世界を先導する分子化学ⅢA(分担), 長島一樹, 2023年8月31日
- 5) 全学共通, 化学II, 長島一樹, 2023年10月2日~2024年2月5日

#### f. 北大以外での非常勤講師 (対象、講義名、担当者、期間)

- 1) 国立陽明交通大学(台湾), Current Topics in Emergent Materials and Devices-Cooperated with Advanced Research Network in Materials and Devices in Japan 5-Star Alliance, CEFMS-NCTU, and RCAS Academia Sinica-2023, 長島一樹, 2023年10月23日

#### g. アウトリーチ活動

該当なし

#### h. 新聞・テレビ等の報道

該当なし

#### i. ポスドク・客員研究員など

- 1) 客員研究員・藤岡正弥 (産業技術総合研究所)
- 2) 客員研究員・Chaiyanut Jirayupat (mi-6/東京大学)

#### j. 修士学位及び博士学位の取得状況

修士学位: 0人

該当なし

博士学位: 0人

該当なし



# 生命科学研究部門

## 研究目的

本研究部門では、高速イメージングや解析、分子配列制御などの基盤技術をベースとして、生きたままの個体、組織深部の“*in vivo*”観察・操作を実現する新しい生命機能の解析法の開発、DNAやタンパク質およびナノ粒子などの超分子構造体創製などに取り組んでいます。このような研究は、生命現象の基盤となる生体分子ネットワークや生命機能発現の解明のみならず、光と細胞や脳科学などの学際領域やナノテク・バイオ融合領域の発展に貢献すると共に、新しい治療や臨床応用へと繋がります。



## 生体分子デバイス研究分野

教授 居城邦治(東工大院、工博、2004.3~)  
准教授 三友秀之(東工大院、博(工)、2011.4~)  
准教授 佐藤譲(東大院、学博、2020.4~)  
助教 与那嶺雄介(東工大院、博(工)、2018.4~)  
特任助教 中村聡(北大院、博(理)、2022.12~)  
学振PD 谷地起拓(東北大院、博(学術)2023.4~)  
非常勤研究員 熊 坤(北大院、博(ソフトマターの科学)2023.4~)  
学 生  
博士課程 関澤祐佑、Han Lin、Melda Taspika、楊婧妍、石雅而、杉山亮、Wenting Wei、何正毓、木桜棋、高天旭  
修士課程 蔣子睿、丹羽萌乃佳、長谷川侑花、宍戸峽仁、渡邊ほのか、中村美緒、池水友紀、Huayan Chen  
学部生 荻原帆乃、栗元衿佳

### 1. 研究目標

自己組織化現象は自然界に広く見ることができる。例えば生体内では、アミノ酸、糖、脂質、タンパク質、核酸などの分子が互いに相互作用し、自己組織化により複合体を形成することで様々な機能を発現している。近年、自己組織化による創発現象は、エネルギーを極力使わないボトムアップ型の微細加工技術として注目されており、これを駆使することにより、ナノスケールオーダーでの複雑な構造体をより簡便に作り出すことが可能となる。当研究分野ではプラズモン共鳴現象に基づく蛍光やラマン散乱の増強などを示す金のナノ粒子の自己組織化による集合体形成の制御法の開発ならびに新奇な光学物理現象の発見とその応用展開をめざしている。令和5年度は、(a) 三角形金ナノ粒子自己組織化膜とハイドロゲルの複合化基材を用いた超高感度ラマンセンシング法の開発、(b) 高分子ブラシ基板上での棒状金ナノ粒子の可逆的集合制御、(c) 細胞表面から伸長した長鎖DNAによる微細藻類の機能拡張、(d) 非線形確率現象における確率カオスの研究において顕著な成果をあげたので報告する。

### 2. 研究成果

#### (a) 三角形金ナノ粒子自己組織化膜とハイドロゲルの複合化基材を用いた超高感度ラマンセンシング法の開発

金ナノ粒子は、局在表面プラズモン共鳴(LSPR)と呼ばれるユニークな光学特性を発現する。本研究では、金属ナノ構造体が特定波長の光の照射下で示す表面プラズモン共鳴を利用した生体高分子の高感度検出法として、表面増強ラマン散乱(SERS)測定基材の開発に取り組んでいる。表面プラズモン共鳴は金属ナノ構造体の中でも鋭利な部分で強く増強され、特に狭いギャップ部位において著しく増強されることが知られているが、その狭いギャップ部位に効率的に測定対象物質を導入できるかが重要な課題となっている。我々はこれまでに「ハイドロゲルを利用して金属ナノ構造体のギャップ距離を自在に制御する技術」を開発し、タンパク質などの大きな分子が立体障害により狭いナノギャップに入りにくいという問題を解決してきた。しかしながら、測定感度の点で実用化に届かないものであつた。

そこで、金ナノ構造体の形状の最適化、および、測定対象物質をナノギャップ部位に積極的に導入するための新しい仕組みを開発し、高感度化を行った。

まず、金ナノ構造体の形状としては、新たに三角形プレート状金ナノ粒子(AuNT)を用いた自己組織化膜を作製した。作製した金ナノ粒子自己組織化薄膜は、固体基板上に移し取った(図1A)。電子顕微鏡観察を行った結果、広範囲に高い密度でAuNTが集積していることが確認できた。また、AuNTの自己組織化構造として、三角形の頂点が向かい合つて正六角形のユニットを形成していることも確認された。三角形金ナノ粒子の表面は有機分子で被覆されているため、電子顕微鏡像においては粒子間に隙間があるようにみえる。一方で、頂点が集まった部分は、有機分子も存在しないナノサイズの空孔が形成されることも予測された(図1B)。この電子顕微鏡像を基に、電磁場のシミュレーションを行った結果、頂点が集まるナノ孔付近に強い増強電場が形成されることが確認された(図1C)。この増強電場は、球状金ナノ粒子と同様に形成されるものよりも強いものであつた。

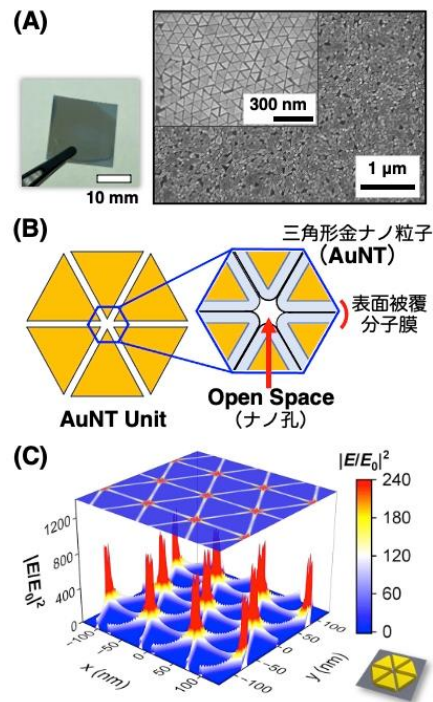


図1 (A) ITO 基板上に移し取った三角形金ナノ粒子自己組織化膜のSEM像、(B) 三角形ナノ粒子集合体が形成するナノ孔のイメージ、(C) 三角形ナノ粒子集合体が形成する増強電場のFDTD計算結果

この三角形プレート状金ナノ粒子(AuNT)自己組織化膜を温度応答性ゲルの表面に移し取り、ナノギャップ制御可能なSERS基板(AuTAG)を作製した。AuTAGを用いたSERS測定において、新たに「ゲルの特性を利用した測定対象物質をナノギャップ部位に導入する手法」を開発した。本手法ではまず、AuTAGを32℃に温めてゲルを脱水(収縮)させ、しみ出してきた水を除去した。その後、AuTAGを18℃に冷やし、AuTAGの上に測定対象であるタンパク質の溶液を少量(15 μL)滴下した。AuTAGは膨潤するために水を吸収するが、その際溶液に溶けているタンパク質は、AuNT間で露出しているゲル表面に引き寄せられる(図2A)。水はゲルに吸収されるが、タンパク質はその大きさ故、ゲルの表面にトラップされる。最後に、ゲルを再度収縮させ、粒子間距離を狭めた後、ラマン測定を行うことで、タンパク質のSERS検出

を行った。その結果、 $10^{-8}$  mg/mLという希薄溶液においても、タンパク質のSERSシグナルを検出することができた(図2B)。本研究成果はACS Nano誌に採択された。

本手法により、1滴の血液や唾液などから様々な成分の検出が可能になると期待される。今後は、簡便に健康状態を検査可能な新奇デバイスへの応用展開を進めて行く予定である。

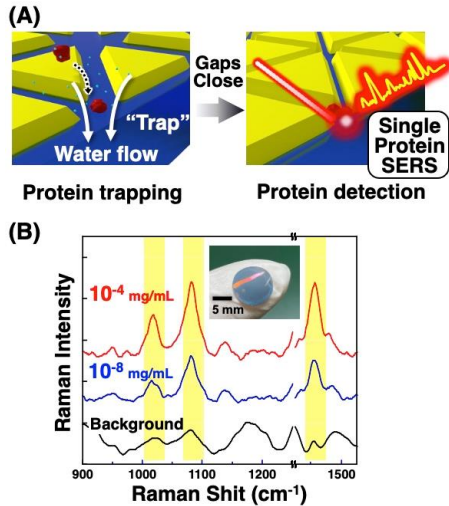


図2 (A)三角形金ナノ粒子集合体のナノギャップを利用した新奇SERS測定のスキームと(B)AuTAGを用いたHemoglobin (15 μL)のSERS測定結果

### (b) 高分子ブラシ基板上での棒状金ナノ粒子の可逆的集合制御

金ナノ粒子で起こる局在表面プラズモン共鳴は、粒子の大きさや形状に依存し、異方的な形状の粒子では複数のプラズモン吸収ピークを示す。特に、長波長側でみられるLongitudinal LSPR (L-LSPR)は、短波長側のTransverse LSPR (T-LSPR)よりも高い光応答性を示し、その形状により波長を制御可能であることなどから、その応用が広く検討されている。中でも、棒状の金ナノ粒子(金ナノロッド)は、その強いL-LSPRピークと波長の制御性から広く使われている。この金ナノロッドのL-LSPRは、粒子の向きと光の電場の振動方向のなす角度に強く影響をうける。そのため、金ナノロッドの配向を揃えることが重要な課題であった。我々はこれまでに、配向が揃った高分子材料として知られる高分子ブラシを鋳型として金ナノロッドを吸着させることで、基板上に垂直配向固定化できることを報告した。一方で、金ナノ粒子の局在プラズモン共鳴は、粒子間距離に依存して、プラズモンのカップリング現象が起こることが知られており、粒子間距離を制御することも重要な課題である。特に我々は、粒子間距離を動的に制御可能にすることを目的とし、独自の分子で粒子表面を修飾することで、温度に応答して集合・分散状態を変える温度応答性ナノ粒子を開発してきた。これまでに、粒子の配向を揃える研究、環境に応答して粒子間距離を変化させる研究がそれぞれ進められてきたが、これらを両立する研究はなかった。本研究では、DNAブラシを足場として温度応答性を賦与した金ナノロッドを垂直に配向固定化した上で、溶液の温度を変えることで動的に粒子の集合・脱集合状態を制御する方法を開発した(図3)。

まず、基板に二本鎖DNAを片末端で固定化することで、アニオン性の高分子ブラシを作製した。次に、末端にアミノ基を有するカチオン性のリガンド分子と末端にエトキシ基を有する温度応答性のリガンド分子を混合して表面被覆を行

ったカチオン性金ナノロッドを作製し、高分子ブラシ基板に静電吸着させた。金ナノロッドが垂直に配向固定化されたことを消光スペクトルから確認した。基板に垂直に配向固定化された金ナノロッドは、s-偏光照射下ではL-LSPRの吸収は見られないが、p-偏光の照射においてのみL-LSPRの特異的な吸収が確認された。このことは、金ナノロッドの垂直配向を強く支持するとともに、p-偏光からs-偏光を引いた差スペクトルを得ることで、垂直配向固定化された金ナノロッドの状態をより明確に評価できるようになった(図4)。その結果、基板(溶液)の温度を変化させたときに、高温(50°C)において金ナノロッドが垂直配向したまま集合化することで、side-by-sideの集合体を形成し、L-LSPRが短波長シフトすることが確認された。この温度に応答したプラズモンの波長変化は可逆的であり、金ナノロッドの配向を制御しながら、粒子の集合・脱集合を制御可能な新しいプラズモンスイッチングシステムであることが実証された。これまでにない新しいプラズモンデバイスへの応用展開が期待される成果である。本研究成果はBCSJ誌に採択された。

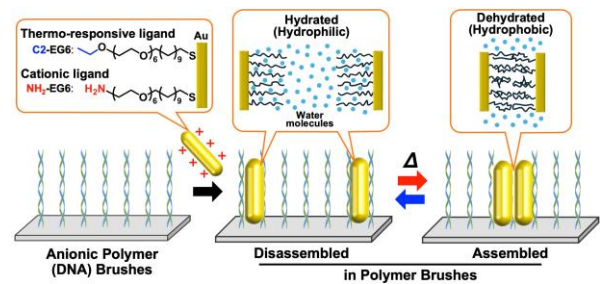


図3 高分子ブラシに固定化した金ナノロッドの動的な集合状態制御システムの模式図

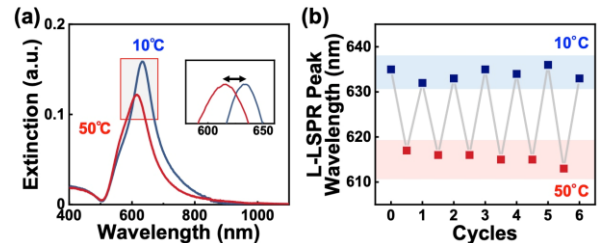


図4 (A)DNAブラシ基板上に垂直に配向固定化した金ナノロッドのp-偏光およびs-偏光の差スペクトル、(B)繰り返し温度変化させたときのL-LSPRピーク波長のシフト

### (c) 細胞表面から伸長した長鎖DNAによる微細藻類の機能拡張

細胞工学の発展により、遺伝子変異の導入によって細胞の性質を増強したり機能を付与することが可能となったが、変異体の性質を劇的に改変することは依然として難しい。一方、生体の優れたシステムを模倣するバイオミメティクスの分野では、生体機能模倣材料が開発されており、選択できる素材の自由度が高く、化学反応も多彩に揃っている。しかし、天然の細胞に匹敵するような高性能なマテリアルを人工的に再現するには至っていない。そこで我々は、細胞表面に機能性マテリアルを付加し、細胞に欠けている変容性を補った「機能拡張細胞」の創出を目指した。これを実現するためには、細胞と機能性材料との接着を仲介し、細胞へのダメージを緩衝するポリマー層を細胞表面に形成する必要がある。生理的条件下(水溶液中、常温常

圧)で行うことが望ましい。

DNA は高い生体適合性をもつ生体高分子であり、酵素反応により細胞培養条件下でも伸長可能である。また二本鎖 DNA は、らせん構造の内側に核酸塩基がスタッキングした疎水的な環境を有しており蛍光色素がインターカレートしたり、リン酸アニオンに対してカチオン性の化合物をイオン結合で修飾することも可能である。さらに、配列特異的なハイブリダイゼーションや酵素切断も利用可能である。

本研究では、繰り返し配列の DNA を伸長し続ける酵素 (Klenow Fragment *exo(-)*, KF) [*Colloids, Surf. A*, **2006**, 284, 246] を利用して、光合成を行う微細藻類の細胞表面から生理的条件下で長鎖 DNA を伸長し (最大で数  $\mu\text{m}$ )、十分な厚みを持った DNA 層で細胞を被覆した。さらに DNA が負電荷を持つことを利用し、DNA 層にカチオン性材料 (金ナノ粒子、脂質分子) をイオン結合で修飾して、細胞機能拡張の実行可能性を検証した (図 5)。

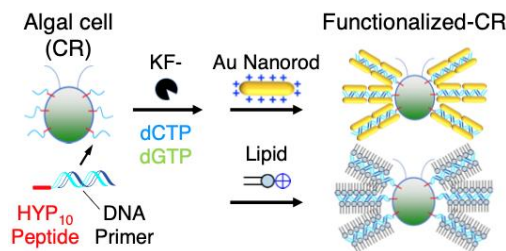


図 5 本研究の概要：微細藻類の表面に DNA 層を形成し正電荷材料 (金ナノ粒子・脂質分子) を修飾して細胞の機能を拡張する

微細藻類は *Chlamydomonas reinhardtii* (CR) 細胞を用いた。CR の細胞表面は 4-hydroxyproline (HYP) の繰り返しペプチドと強く結合するため [*PNAS*, **2005**, 102, 11963], N 末端をマレイミド基で修飾した 10 mer の HYP ペプチド (HYP<sub>10</sub>) と 5' 末端にチオール基を修飾した DNA (dC<sub>15</sub>) を結合させ HYP<sub>10</sub>-DNA (dC<sub>15</sub>) を作製し、これに相補鎖 (dG<sub>15</sub>) をハイブリダイゼーションさせて二本鎖 DNA プライマーとした。これを HSM 培地中で CR 細胞に添加して細胞表面に二本鎖 DNA プライマーを固定した。続いて KF と DNA モノマー (dCTP および dGTP) を添加して DNA 伸長を行い細胞表面に DNA 層を形成した。この DNA 伸長 CR 細胞の懸濁液に、正電荷を持つリガンド分子 (MTAB) で修飾したロッド状金ナノ粒子 (Au NR) を添加し、消光スペクトル測定および暗視野顕微鏡観察したところ、静電的相互作用により Au NR が DNA 伸長 CR 細胞表面に結合したことが分かった (図 6)。

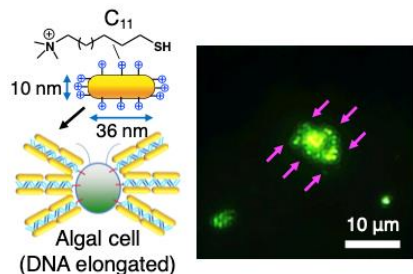


図 6 金ナノ粒子修飾 CR 細胞の暗視野顕微鏡画像 (矢印は金ナノ粒子の位置を示す。)

また DNA 伸長 CR 細胞に、正電荷を持つ脂質分子 (Dioctadecyldimethylammonium bromide, 2C<sub>18</sub>N<sup>+</sup>) を添加して細胞表面に DNA-脂質複合体 [*J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1992**, 18, 1339] を形成したところ、疎水性相互作用によって CR 細胞が集合化した。さらに疎水化したガラス

基板と接触させ顕微鏡観察を行ったところ、細胞集合体は疎水化基板上に強固に捕捉された (図 7)。

以上の結果から、生細胞表面から酵素反応で DNA を伸長して長鎖 DNA 層を形成し、静電的相互作用で機能性材料を修飾する手法が確立できた。今後、DNA 層を形成した藻類細胞に、光の波長を変換する材料 (蛍光性：UV 光→可視光、アップコンバージョン：NIR 光→可視光) を修飾し、光合成に利用できる波長を拡張して細胞の機能拡張を実証する。

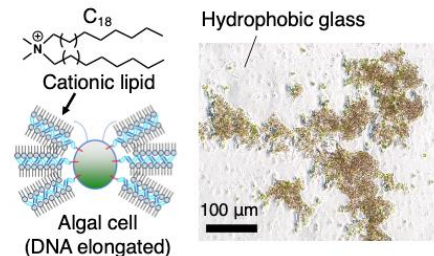


図 7 脂質修飾 CR 細胞の疎水化基板への捕捉

#### (d) 非線形確率現象における確率カオスと間欠性の研究

非線形確率現象のひとつである確率カオスをランダム力学系理論の立場から概念化、定式化する。確率共鳴、ノイズ同期、確率カオスといった非線形確率現象は様々な系に普遍的に存在する。今年度はランダム力学系における雑音誘起間欠性の研究、大規模データの時系列解析の研究を行った。

### 3. 今後の研究の展望

当研究分野では生物あるいは生体分子に着目し、自己組織化原理そのものを模倣することで新しい電子デバイス・光学素子・医療素子などの開発をめざしている。最近は特に、金ナノ粒子の表面修飾を利用した界面制御のみならず、ナノ粒子の形状にも着目した研究やキラルプラズモンに関する研究に注力している。今後はここで構築した自己組織化による集合体の機能をシミュレーションも含めさらに検証し、金ナノ粒子ならではのプラズモンをベースとした特異な機能性をもつ階層性構造を構築することで、単分子ラマン散乱センサー、キラルセンサーや新規な細胞工学などへの応用を追求していく。また、確率カオスを示すランダム力学系におけるランダムストレンジアトラクター、確率カオスなどの新しい定常状態の概念を、実験データ解析に基づいて気象、生物、社会系、機械学習といった実世界あるいは人工物の複雑現象に見出し、予測制御への応用を探究する。

### 4. 資料

#### 4.1 学術論文 (査読あり)

- 1) 河本千宙、中居豪佑、堀内秀与、中村郁哉、弘中翔大、三友秀之、居城邦治、佐々木直樹、木村廣美(須田)「ヒメマスの椎骨における骨強度と骨質の椎骨位置依存性」、*日本骨形態計測学会雑誌*, **33**(1)、176 (2023)
- 2) S. Nakamura, H. Kakiuchida, M. Okada, A. Hozumi\* “Statically Very Hydrophilic but Dynamically Hydrophobic Surfaces Showing Surprising Water Sliding Performance”, *Advanced Functional Materials*, **34**, 2310265 (2023)

- 3) J. Wei\*, Y. Yu, Y. Matsuo\*, L. Zhang, H. Mitomo, Y. Chen, K. Ijro, Z. Zhang\* “Size Segregation of Gold Nanoparticles into Bilayer-Like Vesicular Assembly”, *Langmuir*, **39**, 17939–17946 (2023) 【電子研内共著】
  - 4) Y. Sekizawa, Y. Hasegawa, H. Mitomo\*, C. Toyokawa, Y. Yonamine, K. Ijro\* “Dynamic Orientation Control of Gold Nanorods in Polymer Brushes by Their Thickness Changes for Plasmon Switching”, *Adv. Mater. Interfaces*, 2301066 (2024)
  - 5) Y. Suganami, T. Oshikiri, H. Mitomo, K. Sasaki, Y-E. Liu, X. Shi, Y. Matsuo, K. Ijro, H. Misawa\* “Spatially Uniform and Quantitative Surface-Enhanced Raman Scattering under Modal Ultrastrong Coupling Beyond Nanostructure Homogeneity Limits”, *ACS Nano*, **18**, 4993–5002 (2024) 【電子研内共著】
  - 6) H. Zhao, R. Naganawa, Y. Yamada\*, Y. Osakada, M. Fujitsuka, H. Mitomo, Y. Miyatake, H. Harashima, V. Biju\*, Y. Takano\* “ $\pi$ -extended porphyrin-based near-infrared photosensitizers for mitochondria-targeted photodynamic therapy”, *Journal of Photochemistry & Photobiology, A: Chemistry*, **449**, 115397 (2024) 【電子研内共著】
  - 7) J. Yan, M. Majumdar, S. Ruffo, Y. Sato, C. Beck, R. Klages, “Transition to anomalous dynamics in a simple random map,” *Chaos*, **34**, 23128 (2024)
- Using Polymer Gels”, 14th ISAJ Annual Symposium on Integrated Science for a Sustainable Society, Hokkaido University (2023–11)
- 6) S. Nakamura\*, “Orientation Control of Gold Nanorods with Polymer Brushes”, The 2023 RIES-CEFMS Joint International Symposium, Rusutsu Resort Hotel (2023–12)

#### b. 招待講演 (国内学会)

- 1) 三友秀之\*:「オリゴエチレングリコール被覆金ナノ粒子のデザインと表面物性」、第74回コロイドおよび界面化学討論会、信州大学長野 (工学) キャンパス (2023–9)

#### c. 一般講演 (国際学会)

- 1) Y. Sekizawa\*, H. Mitomo, Y. Yonamine, T. Isono, K. Tajima, H. Satoh, and K. Ijro, “Orientational Change of Gold Nanorods with Synthetic Polymer Brush by Solvent Exchange, APNFO14, 釜山、韓国 (2023–6)
- 2) H. Lin\*, H. Mitomo, Y. Yonamine, Z. Guo, and K. Ijro, “Discrete Chiral Gold Nanorods with Tunable Chiroptical Activities by pH and Electric Potential Dual Modulation, APNFO14, 釜山、韓国 (2023–6)
- 3) Y. Sekizawa\*, H. Mitomo, Y. Yonamine, T. Isono, K. Tajima, T. Satoh, K. Ijro, “Anionic polymer brushes can change anisotropic nanoparticle’s orientation”, IPC2023, Sapporo Convention Center (2023–7)
- 4) T. Yachi\*, M. Matsubara, X. Zeng, G. Ungar, A. Muramatsu, K. Kaine, “Liquid-Crystalline Dendron-Modified Iron Oxide Magnetic Nanoparticles: Dynamic Control of Array Structure by Thermal Phase Transition”, IPC2023, Sapporo Convention Center (2023–7)
- 5) H. Lin\*, H. Mitomo, Y. Yonamine, Z. Guo, K. Ijro, “Tunable chiroptical activities of discrete chiral gold nanorods by pH and electric potential dual modulation”, 14th ISAJ Annual Symposium on Integrated Science for a Sustainable Society, Hokkaido University (2023–11)
- 6) Y. Mu\*, Y. Yonamine, H. Mitomo, K. Ijro, “Confocal laser microscopy examination of surface coating of an algal cell with elongated DNA strands via a DNA polymerase for functionalization with cationic materials”, 14th ISAJ Annual Symposium on Integrated Science for a Sustainable Society, Hokkaido University (2023–11)
- 7) T. Yachi\*, M. Matsubara, X. Zeng, G. Ungar, A. Muramatsu, K. Kaine, “Control of Magnetic Nanoparticles Array by Surface Modification with Liquid-Crystalline Dendron”, The 24th RIES-HOKUDAI International Symposium, Hokkaido University (2023–12)
- 8) T. Gao\*, H. Mitomo, X. Shi Y. Yonamine, K. Ijro, “Protein Trapping into Inter-particle Area on Gap Distance Tunable SERS Substrate for Sensitive Protein Detection”, The 24th RIES-HOKUDAI International Symposium, Hokkaido University (2023–12)
- 9) Y. Mu\*, Y. Yonamine, H. Mitomo, K. Ijro, “Surface coating of an algal cell with elongated DNA strands via a DNA polymerase for functionalization with cationic materials and examined by confocal laser microscopy”, The 24th RIES-HOKUDAI International Symposium, Hokkaido University (2023–12)
- 10) H. Watanabe\*, R. Sugiyama, H. Mitomo, Y. Yonamine, K. Ijro, “Preparation of gold nanoparticle vesicles using lig-

## 4.2 学術論文 (査読なし)

該当なし

## 4.3 総説・解説・評論等

- 1) 与那嶺 雄介「光照射で集合し活性化する膜タンパク質ナノポア」、*ファルマシア*、**60**(1)、63 (2024)

## 4.4 著書

- 1) H. Mitomo, K. Ijro : “Metal Nanoarchitectonics: Fabrication of Sophisticated Gold Nanostructures for Functional Plasmonic Devices”, *Materials Nanoarchitectonics, From Integrated Molecular Systems to Advanced Devices*, Chapter 7, 137–159, Elsevier (2023)

## 4.5 特許

該当なし

## 4.6 講演

### a. 招待講演 (国際学会)

- 1) H. Mitomo\*, “Actively configurable gold nanorod array on DNA brushes”, CNSN-X (The 10th Chemical Nanoscience Symposium), Newcastle, UK (2023–5)
- 2) H. Mitomo\*, “Flexible Control of Gold Nanorod Arrangements on Polymer Brush Substrates”, APNFO14, 釜山、韓国, (2023–6)
- 3) H. Mitomo\* “Active Control of Plasmonic Nanoparticles Using Polymers”, IPC2023, Sapporo Convention Center (2023–7)
- 4) Y. Sato\* “Anomalous diffusion and intermittency in random dynamical systems,” Kipas Dynamics Days, Keio University, Tokyo, Japan (2023–9)
- 5) H. Mitomo\*, “Active Control of Plasmonic Nanoparticles

ands with amino groups”, The 24th RIES-HOKUDAI International Symposium, Hokkaido University (2023-12)

#### d. 一般講演 (国内学会)

- 1) 谷地赳拓\*, 松原正樹, X. Zeng, G. Ungar, 村松淳司, 蟹江澄志: 「液晶性デンドロン修飾磁性ナノ粒子の自己組織化および熱相転移による粒子配列動的制御」、ナノ学会第21回大会、函館市民会館 (2023-5)
- 2) 与那嶺雄介\*, チア ウェイジエ, 三友秀之, 居城邦治: 「リプレッサーを模倣したRNA合成酵素のローリングサークル転写制御」、第72回高分子学会年次大会、Gメッセ群馬 (2023-5)
- 3) 丹羽萌乃佳\*, 三友秀之, 熊坤, 与那嶺雄介, 居城邦治: 「生体環境における分散性改善に向けたオリゴエチレングリコール被覆温度応答性金ナノ粒子の表面デザイン」、第74回コロイドおよび界面化学討論会、信州大学長野 (工学) キャンパス (2023-9)
- 4) 高天旭\*, 三友秀之, 石旭, 与那嶺雄介, 居城邦治: 「表面増強ラマン散乱による高感度タンパク質検出のための可動型三角形金ナノ粒子アレイの開発」、第74回コロイドおよび界面化学討論会、信州大学長野 (工学) キャンパス (2023-9)
- 5) 三友秀之\*, 丹羽萌乃佳, 熊坤, 与那嶺雄介, 居城邦治: 「オリゴエチレングリコール被覆金ナノ粒子の温度応答性とバイオ界面機能」、第72回高分子討論会、香川大学幸町キャンパス (2023-9)
- 6) 与那嶺雄介\*, 岡田直大, 木桜棋, 三友秀之, 居城邦治: 「細胞表面から伸長した長鎖DNAによる細胞の機能拡張」、第72回高分子討論会、香川大学幸町キャンパス (2023-9)
- 7) 与那嶺雄介\*, 石雅麗, 三友秀之, 居城邦治: 「脂質複合化 DNA ブラシに吸着した金ナノ粒子の溶媒による集合変化」、日本化学会第104春季年会、日本大学理工学部 船橋キャンパス (2024-3)
- 8) Y. Mu\*, Y. Yonamine, H. Mitomo, K. Ijiro Surface coating of an algal cell with elongated DNA strands to control the loading and releasing of cationic materials.」、日本化学会第104春季年会、日本大学理工学部 船橋キャンパス (2024-3)
- 9) T. Gao\*, H. Mitomo, Xu Shi, Y. Yonamine, K. Ijiro, “Ultra-sensitive SERS at single-protein level via a new delivery technique for analytes into hotspots”, 日本化学会第104春季年会、日本大学理工学部 船橋キャンパス (2024-3)
- 10) 池水友紀\*, C. Weijie, 与那嶺雄介, 三友秀之, 居城邦治, “金ナノ粒子を用いた光活性化siRNA転写のための鋳型環状DNAの設計”, 日本化学会第104春季年会、日本大学理工学部 船橋キャンパス (2024-3)
- 11) 谷地赳拓\*, 三友秀之, 蟹江澄志, 居城邦治: 「Au-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> ヤスナノ粒子の液液界面における自己組織化によるベシクル形成」、日本化学会第104春季年会、日本大学理工学部 船橋キャンパス (2024-3)
- 12) T. Gao\*, H. Mitomo, Xu Shi, Y. Yonamine, K. Ijiro, “A New Delivery Technique for Analytes into Narrow Hotspots for Ultra-sensitive SERS at Single-protein Level”, 第71回応用物理学会春季学術講演会、東京都世田谷キャンパス (2024-3)

#### e. 研究会・シンポジウム・ワークショップなど (学会以外)

- 1) 居城邦治\*: 「Ringsdorf先生とドイツワインとバイオミメティクス」、23-1バイオミメティクス研究会、産業

技術総合研究所 臨海副都心センター (2023-6)

- 2) 与那嶺雄介\*, 石雅麗, 三友秀之, 居城邦治: 「疎水性金ナノ粒子の脂質複合化 DNA ブラシ中での集合挙動」、第33回バイオ・高分子シンポジウム、東京工業大学 大岡山キャンパス (2023-7)
- 3) 木桜棋\*, 与那嶺雄介, 三友秀之, 居城邦治: 「Surface coating of an algal cell with long DNA strands elongated by a DNA polymerase for functionalization with cationic materials」、第33回バイオ・高分子シンポジウム、東京工業大学 大岡山キャンパス (2023-7)
- 4) 丹羽萌乃佳\*, 三友秀之, 熊坤, 与那嶺雄介, 居城邦治: 「癌温熱治療への応用に向けた温度応答性金ナノ粒子の表面分子デザイン」、第33回バイオ・高分子シンポジウム、東京工業大学 大岡山キャンパス (2023-7)
- 5) 関澤祐侑\*: 「ポリマーブラシの構造変化を利用した棒状金ナノ粒子の配向制御」、38th Summer University in Hokkaido & 2023年度北海道高分子若手研究会、定山溪ホテル鹿の湯 (2023-8)
- 6) 渡邊ほのか\*: 「アミノ基を付与したリガンドを使用した金ナノ粒子ベシクルの作製」、38th Summer University in Hokkaido & 2023年度北海道高分子若手研究会、定山溪ホテル鹿の湯 (2023-8)
- 7) Y. Sato\*: “Stochastic chaos in random dynamical systems” Waseda University, Tokyo, Japan (2023-8)
- 8) Y. Sato\*: “Stochastic chaos in random dynamical systems,” Dynamics Days Kagurazaka, Tokyo, Tokyo University of Science, Tokyo, Japan (2023-12)
- 9) 丹羽萌乃佳\*, 三友秀之, 熊坤, 与那嶺雄介, 居城邦治: 「バイオ応用を志向したオリゴエチレングリコール被覆温度応答性金ナノ粒子の表面デザイン」、高分子学会第58回北海道支部研究発表会、北海道大学 学術交流会館 (2024-1)
- 10) 長谷川侑花\*, 三友秀之, 関澤祐侑, 与那嶺雄介, 居城邦治: 「塩濃度変化を利用した DNA ブラシに吸着した金ナノロッドの配向制御」、高分子学会第58回北海道支部研究発表会、北海道大学 学術交流会館 (2024-1)
- 11) 居城邦治\*: 「ナノ粒子とキラル分子のプラズモニック円偏光二色」、分子情報生命科学セミナー、日本工業大学 (2024-2)
- 12) Y. Sato\*: “Anomalous diffusion and intermittency in random dynamical systems”, Random dynamical systems and ergodic theory, Osaka University, Osaka, Japan (2024-3)

#### 4.7 シンポジウムの開催

- 1) Y. Sato: ICIAM mini symposium on applications in random dynamical systems I,II,III, Waseda University, Tokyo, Japan (2023-8)

#### 4.8 共同研究

##### a. 所内共同研究

- 1) 三友 秀之, 居城 邦治: 「金ナノ粒子集合体の構造解析」、西野 吉則, 鈴木 明大 (コヒーレント光研究分野)
- 2) 三友 秀之, 居城 邦治: 「モーダルストロングカップリングによる表面増強ラマン散乱分光法」、三澤 弘明, 松尾 保孝, 石 旭 (光電子ナノ材料研究分野)、

榎木 敬司 (光システム物理研究分野)

#### b. 民間等との共同研究

- 1) 居城 邦治 (産業技術総合研究所・穂積 篤): 「滑水性に優れた親水性表面の創製と応用」、2023年度物質・デバイス領域共同研究 基盤共同研究
- 2) 居城 邦治 (納谷ラボ・納谷 昌之): 「フォトリソグラフィマイクロ液滴ロボットの基礎研究」、2023年度物質・デバイス領域共同研究 基盤共同研究
- 3) 居城 邦治 (公立千歳科学技術大学・木村-須田 廣美): 「資源環境がベニザケのミネラル代謝に及ぼす影響」、2023年度物質・デバイス領域共同研究 基盤共同研究
- 4) 居城 邦治 (日本工業大学・佐野 健一): 「ナノ構造体を利用した細胞透過性DDS担体の開発」、2023年度物質・デバイス領域共同研究 基盤共同研究
- 5) 居城 邦治 (公立千歳科学技術大学・中村 郁哉): 「振動分光法による軟骨組織評価法の開発」、2023年度物質・デバイス領域共同研究 次世代若手
- 6) 居城 邦治、三友 秀之 (神戸大学・江原 靖人): 「新興・再興感染症ウイルスを高感度で検出するデバイスの作製」、2023年度物質・デバイス領域共同研究 機動的プロジェクト
- 7) 三友 秀之 (慶應義塾大学・斎木 敏治): 「アルキル鎖/DNAを介した金ナノ粒子融合体におけるラマンホットスポットの制御」、2023年度物質・デバイス領域共同研究 展開共同研究
- 8) 三友 秀之 (北海道大学・山本 拓矢): 「ナノ粒子界面における環状ポリエチレングリコールの水和膨潤挙動の解明」、2023年度物質・デバイス領域共同研究 機動的プロジェクト課題 (研究所間横断型共同研究)
- 9) 三友 秀之 (北海道大学・佐藤敏文): 「“超”重合法の創成—高機能性高分子材料の“超”高効率合成法の開発—」創成特定研究事業
- 10) 居城 邦治 (九州大学・玉田 薫): 「局在プラズモンシートによる細胞接着ナノ界面の超解像度ライブセルイメージング」

#### c. 委託研究

- 1) 居城 邦治 (㈱エスケーエレクトロニクス): 「再生医療向け細胞培養基材としてのノウハウ提供、基板設計、および細胞培養に関する可能性検討」、2023~2024年度

#### d. 国際共同研究

- 1) K. Ijiri (Newcastle University(GBR), UK): 「Development of Conducting DNA」(2007年-)
- 2) K. Ijiri (National Chiao Tung University, Taiwan(TWN), ROC): 「Development of Nanoparticle Devices」(2013年-)
- 3) 居城 邦治 (中国海洋大学(CHN)・王 国慶): 「金ナノワイヤーで覆われた金ナノプレートの表面増強ラマン散乱による細胞イメージングと光熱療法」(2022年-)
- 4) 居城 邦治 (中国海洋大学(CHN)・王 国慶): 「Inhibition of bacterial pathogen infection by Au nanocluster-mediated gene silencing」、2023年度物質・デバイス領域共同研究 基盤共同研究
- 5) 佐藤 譲: UFRJとのランダム力学系の計算機援用証明に関する共同研究

#### 4.9 予算獲得状況 (研究代表者、分類、研究課題、期間)

##### a. 科学研究費補助金

- 1) 居城 邦治、基盤研究 S (分担)、局在プラズモンシートによる細胞接着ナノ界面の超解像度ライブセルイメージング、2019~2023 年度
- 2) 居城 邦治、萌芽研究 (代表)、生体透過性の高い近赤外線ガン治療をするためのヤヌス型金ナノ粒子の開発、2022~2023 年度
- 3) 三友 秀之、基盤研究 B (代表)、新奇ナノポアデバイスの創製に向けた金ナノ構造の精密制御技術の構築、2021~2023 年度
- 4) 三友 秀之、萌芽研究 (代表)、金ナノ粒子の表面デザインを駆使したプロテインコロナの光制御法の開発、2022~2024 年度
- 5) 佐藤 譲、基盤研究 B (代表)、非線形確率微分方程式系における確率カオスの定量解析とその応用、2021~2025 年度
- 6) 佐藤 譲、基盤研究 B (分担)、ランダムな実および複素力学系、正則写像半群とフラクタル幾何学の研究、2019~2023 年度
- 7) 佐藤 譲、基盤研究 B (分担)、古典および量子統計的システムにおける新規な情報幾何構造の探究、2017~2022 年度
- 8) 与那嶺 雄介、基盤研究 C (代表)、藻類色素に安定同位体を導入して多色化した高感度ラマン検出剤の開発、2023~2025年度
- 9) 谷地 起拓、特別研究員奨励費(代表)、液晶配向に基づく基板上での金ナノロッド自在配列制御技術の開発と機能性材料への展開、2023~2025年度

##### b. 大型プロジェクト・受託研究

該当なし

#### 4.10 受賞

- 1) Han Lin: APNFO14 BEST POSTER AWARD, "Discrete chiral gold nanorods with tunable chiroptical activities by pH and electric potential dual modulation" (2023-6)
- 2) Tianxu Gao: The 24th RIES-HOKUDAI International Symposium@Hokkaido University Poster award, "Protein Trapping into Inter-particle Area on Gap Distance Tunable SERS Substrate for Sensitive Protein Detection" (2023-12)
- 3) Tianxu Gao: 日本化学会 第104春季年会 学生講演賞, 「Ultra-sensitive SERS at Single-protein Level via a New Delivery Technique for Analytes into Hotspots」 (2024-3)

#### 4.11 社会教育活動

##### a. 公的機関の委員

- 1) 三友 秀之: 独立行政法人日本学術振興会 科学研究費委員会専門委員 (2022年11月1日~2024年10月24日)
- 2) 与那嶺 雄介: 文部科学省科学技術・学術政策研究所 専門調査員 (2023年4月1日~2024年3月31日)

##### b. 国内外の学会の役職

- 1) 居城 邦治: 公益社団法人高分子学会 バイオ・高分子研究会 運営委員 研究会運営委員長 (2002年4月1日~現在)
- 2) 居城 邦治: 公益社団法人高分子学会 北海道支部 幹事

(2004年4月1日～現在)

- 3) 三友 秀之:公益社団法人高分子学会 第36期広報委員会委員(2022年6月9日～2024年6月8日)

**c. 兼任・兼業**

- 1) 居城 邦治: ISO/TC266 バイオミメティクス国内審議委員会 委員 (2012年10月1日～現在)  
2) 居城 邦治: 特定非営利活動法人バイオミメティクス推進協議会 理事 (2014年7月1日～現在)  
3) 居城 邦治: 国立陽明交通大学(台湾) 客員教授(2022年8月～2025年7月)  
4) 三友 秀之: 国立陽明交通大学(台湾) 客員准教授(2022年8月～2025年7月)  
5) 三友 秀之: 東北大学多元物質科学研究所 准教授(クロスアポイントメント) (2023年9月～2024年3月)  
6) Y. Sato: External Fellow, London Mathematical Laboratory, London, UK

**d. 外国人研究者の招聘**

- 1) Isaia Nisoli (UFRJ), Hokkaido Summer Institute 非常勤講師 (2023年8月14日～18日)  
2) Jiun-Tai Chen, Taiwan, National Yang Ming Chiao Tung University, Professor (2023年11月17日)  
3) Haeshin Lee, Korea, KAIST, Professor (2023年11月16日～18日)

**e. 北大での担当授業科目(対象、講義名、担当者、期間)**

- 1) 全学共通、環境と人間 ナノテクノロジーが拓く光・マテリアル革命、居城 邦治、2023年4月10日～2023年6月9日  
2) 全学共通、環境と人間 ナノテクノロジーが拓く数理・バイオサイエンスの新潮流、居城 邦治、2023年6月12日～2023年8月4日  
3) 生命科学院、ソフトマター分子科学特論(高分子化学)、居城 邦治、三友 秀之、2023年6月12日～2023年8月4日  
4) 生命科学院、ソフトマター分子科学特論(超分子化学)、居城 邦治、2023年10月2日～2023年12月1日  
5) 生命科学院、ソフトマター科学研究、居城 邦治、2023年4月1日～2024年3月31日  
6) 生命科学院、ソフトマター科学実習、居城 邦治、2023年4月1日～2024年3月31日  
7) 生命科学院、ソフトマター科学論文購読Ⅰ、居城 邦治、2023年4月1日～2024年3月31日  
8) 生命科学院、ソフトマター科学論文購読Ⅱ、居城 邦治、2023年4月1日～2024年3月31日  
9) 生命科学院、ソフトマター科学特別研究、居城 邦治、2023年4月1日～2024年3月31日  
10) 基礎、化学Ⅰ、三友 秀之、2023年4月7日～2023年8月4日  
11) 全学共通、微分積分学Ⅰ、佐藤 譲、2023年1学期  
12) 理学部/理学院、数理科学概説「カオスとランダムネス」、佐藤 譲、2023年2学期  
13) 理学部 数学総合講義Ⅰ「機械学習の基礎」、佐藤 譲、2023年1学期  
14) 理学院 数理解析額特別講義「機械学習の基礎」、佐藤 譲、2023年1学期  
15) 理学部/理学院 Hokkaido Summer Institute 「Introduction to computational ergodic theory」、佐藤 譲、2023

年1学期

**f. 北大以外での非常勤講師(対象、講義名、担当者、期間)**

- 1) 与那嶺 雄介: 千歳科学技術大学、応用化学生物学実験B (2023年4月1日～2023年9月30日)  
2) 佐藤 譲、千歳科学技術大学、幾何学Ⅰ (2023年4月1日～2023年9月30日)  
3) 佐藤 譲、千歳科学技術大学、幾何学Ⅰ演習 (2023年4月1日～2023年9月30日)  
4) 佐藤 譲、千歳科学技術大学、数値計算概論 (2023年10月1日～2024年3月31日)

**g. アウトリーチ活動**

該当なし

**h. 新聞・テレビ等の報道**

該当なし

**i. ポスドク・客員研究員など**

- 1) 谷地 起拓 (JSPS特別研究員)  
2) 熊 坤 (電子科学研究所非常勤研究員)

**j. 修士学位及び博士学位の取得状況**

修士学位: 3人

- 1) 丹羽 萌乃佳、生命科学院ソフトマター専攻: 修士(ソフトマター科学)、オリゴエチレングリコール被覆金ナノ粒子の生体応用を志向した表面分子デザイン  
2) 宍戸 峯仁、生命科学院ソフトマター専攻: 修士(ソフトマター科学)、機能性材料の開発に向けた三角形金ナノプレートの自己組織化  
3) 長谷川 侑花、生命科学院ソフトマター専攻: 修士(ソフトマター科学)、DNAブラシの膜厚変化による金ナノロッドの配向制御

博士学位: 2人

- 1) 関澤 祐佑、生命科学院ソフトマター専攻: 博士(ソフトマター科学)、Dynamic Orientation Control of Gold Nanorods on Polymer Brush Substrates  
2) Han LIN、生命科学院ソフトマター専攻: 博士(ソフトマター科学)、Control of Plasmonic Chiroptical Properties by the Design of Gold Nanostructures

## 光情報生命科学研究分野

教授 三上秀治 (東大院、博 (理学)、2020.6~)  
准教授 澁川敦史 (北大院、博 (情報科学)、2021.4~)  
助教 石島歩 (東大院、博 (工学)、2022.9~)  
特任助教 富菜雄介 (北大院、博 (生命科学)、2021.1~)  
大学院生  
修士課程 広岡隆、米山裕貴、樋口諒太、村山風輝  
 萩本一輝、宍戸耀、高橋瑛介、孫孝政  
学部生 奥山亮、佐藤虹太、杉原美咲

### 1. 研究目標

当研究分野では、光技術と情報技術を融合した新技術を開発して生命科学の新たな展開を生み出すことを目標としており、さらに研究成果の実用化・事業化を通じた社会還元も目指している。特に、生体試料の観察に欠かせない蛍光顕微鏡などのバイオイメージング手法や生体を光で操作する光遺伝学のための高速光制御技術、さらに撮像データから情報を最大限に引き出すデータ解析技術を開拓することにより、これまでは捉えることが困難であったさまざまな生命活動のダイナミクスを捉え、生命科学の進展に貢献することに注力する。

### 2. 研究成果

#### 1) 全光学的神経系観察法の開発

自由行動する動物の脳神経系の包括的な理解を目指し、高速3D蛍光撮像、リアルタイム画像処理、3次元光刺激を統合した閉ループ系である全光学的神経系記録・操作法を開発している。本年度は、線虫への応用を念頭に、10細胞の追跡と1細胞への3次元光刺激を100 msの閉ループ時定数で実行することを目標とし、リアルタイム画像処理手法と3次元光刺激手法の開発に着手した。リアルタイム画像処理手法開発では、3次元蛍光撮像に用いたライトシート顕微鏡の画像再構成アルゴリズムと多細胞追跡アルゴリズムを実装し、処理時間と追跡精度を評価した。その結果、画像再構成と細胞追跡の処理時間はそれぞれ22 msと4 msであった。細胞追跡の精度については、細胞が密集する領域で誤認識が確認されたものの、1細胞レベルの空間分解能で追跡に成功している条件も確認した (図1)。今後、追跡アルゴリズムを見直し、追跡精度を改善していく。3次元光刺激手法の開発では、光学設計と構築を完了した。今後、基礎評価を進め、高速3D蛍光撮像との統合を目指す。

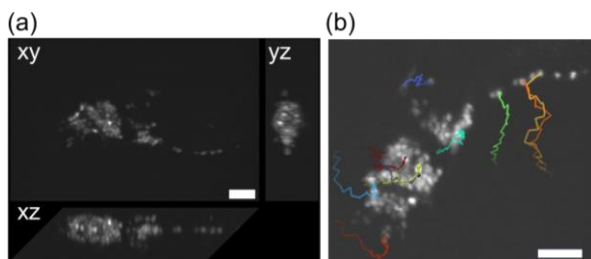


図1. リアルタイム画像処理結果. (a) ライトシート顕微鏡画像再構成例. (b) 10細胞の追跡の様子. スケールバーは20  $\mu\text{m}$ .

#### 2) 高速・大規模多光子励起蛍光顕微鏡法の開発

本研究では、生きたマウスの脳神経活動の測定などに用いられる多光子励起蛍光顕微鏡の計測の高速化およびそれに伴う大規模化を目指している。提案する高速多光子顕微

鏡では、蛍光分子を励起する励起レーザー光の集光位置を通常のラスターキャンのように網羅的に走査するのではなく、計測対象にのみ励起レーザー光を走査することで、不要な計測を省略して高速化を図る。今年度は、理論解析および数値シミュレーションによって提案する高速多光子顕微鏡の性能評価を行い、例えばマウスの脳皮質領域では、無駄な計測を最大限排除した上で、2MHzの計測速度を達成できる見込みを得た。さらに、線虫への提案する高速顕微鏡の応用を想定し、運動する線虫の神経細胞を追跡するための実用的アルゴリズムを提案・検証した。本アルゴリズムでは、追跡したい細胞周辺の異なる場所に複数回励起レーザー光を走査し、励起された複数の蛍光信号を基に、疑似逆行列を用いた行列計算により細胞位置を推定する。原理検証として、線虫の複数の神経細胞を三次元的に検出する数値シミュレーションを実装し、少なくとも線虫が固定されている状態では、神経細胞を高い精度で検出できることを確認した。また、細胞の位置検出精度と測定点数 (細胞周辺への励起レーザー光の走査回数) の関係性を調査し、測定点数が4回以下になると検出精度が大きく劣化することが判明した。

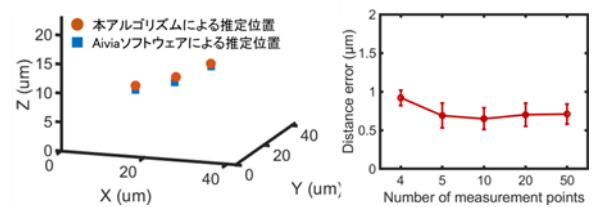


図2. 本アルゴリズムによる線虫の神経細胞の検出結果 (左) および検出位置精度の測定点数依存性 (右)。

#### 3) 高速ライトシート顕微鏡による線虫の全脳カルシウムイメージング

動物の多様な行動を生み出す神経制御機構の解明は、生命科学における重要課題の一つである。モデル動物である線虫 (*Caenorhabditis elegans*) の行動生成に関与する神経回路の研究では、3D蛍光顕微鏡を利用した全脳カルシウムイメージング法が用いられてきたが、従来手法における撮像速度の制約により、神経活動記録時に線虫の動きを制限して低速で撮像する必要があった。本来の神経回路の機能的意義を明らかにするためには、不自然な行動制限を行わずに、より多様で自然な行動レパートリーを示す線虫から神経活動を記録し、解析する技術が望まれる。そのために、高速ライトシート顕微鏡を利用して、自然な行動条件下における線虫の全脳カルシウムイメージング法を実現した。

本研究では、赤色蛍光タンパク質tdTomatoと緑色カルシウムインジケータタンパク質GCaMP6fを個々の神経細胞の細胞核に発現させた遺伝子組換え線虫を利用した。高速ライトシート顕微鏡を適用し、50 volumes/secの速さで線虫頭部を200秒間撮像した。自作の自動追従システムを用いて、自由に動き回る線虫の頭部を常に視野中心に固定した。取得画像に対して、深層学習ベースソフトウェア3DeeCellTracker (Wen et al. 2021, eLife) を適用し、tdTomatoの画像情報を基に個々の細胞を半自動的に検出・追跡した。その結果、自由行動中の線虫の脳から約150個を超える神経細胞集団を検出し、そのうち90個以上の細胞を200秒間にわたって追跡し、それらの細胞から神経活動シグナル (GCaMP6fの輝度変化) を抽出した (図3)。これにより、従来の低速な3D撮像方式 (Nguyen et al. 2016, PNAS) では撮像不可能であった自然な行動条件下において、全脳規模での神経細胞集団の活動の解析を可能とした。



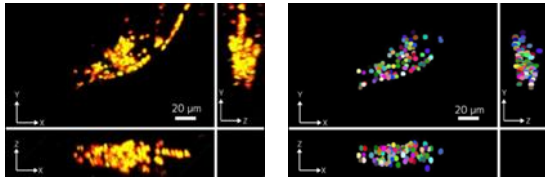


図3. 高速ライトシート顕微鏡による自然行動中の線虫における全脳 3D カルシウムイメージング. 個々の神経細胞核に tdTomato (赤) と GCaMP6f (緑) が発現 (蛍光画像. 左図). tdTomato の局在情報を基に 200 秒間追跡した 93 個の細胞. 個々のラベルが細胞の位置を示す (右図).

#### 4) マウス脳皮質全体をカバーする広視野二光子励起蛍光顕微鏡の開発

広視野なカスタム顕微鏡は、収差のないフラットな像面をもつ対物レンズをカスタマイズすることで、従来実現されてきた。一方の本研究では、空間光変調器 (SLM) を用いた高解像度な波面収差補正を行うことを前提に、補正可能な収差を許容した対物レンズをカスタム設計している。本研究では、この従来とは異なるアプローチによって、空間分解能 (0.5 μm) とマウス脳皮質全体をカバーできる超広視野 (10 mm) を兼ね備えた二光子励起蛍光顕微鏡を開発する。今年度は、Zemax シミュレーションソフトウェアを用いて、0.5 μm の空間分解能と 10 mm の超広視野を両立させた対物レンズの設計に成功した。幾何学的収差は SLM によって補正可能な範囲に収めることができ、かつ、色収差も使用するレーザー光源の波長帯域では影響しない程度に抑えることができた。このカスタム対物レンズは、二枚の平凸球面レンズと一枚の球面ダブレットレンズによる従来対物レンズより遥かにシンプルな構成をもつため、レンズメーカーに依頼せず自身で組み立て可能なものである。

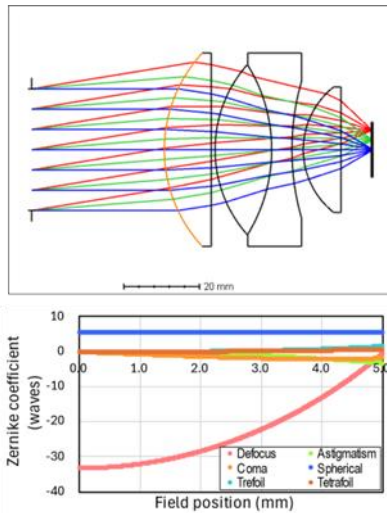


図4. カスタム対物レンズの外観 (上) および幾何学的収差特性 (下)。

#### 5) 高速ブリルアン散乱顕微法の開発

生体試料の粘弾性の変化と生命現象の包括的な理解を目指し、生体の粘弾性特性を三次元的に1分以内に撮像する高速ブリルアン散乱顕微法を開発している。今年度は、培養細胞への応用を念頭に、計測に用いるレーザーパルスを波形整形することで計測を高速化することを目指し、光波形整形技術を開発した。チャープしたレーザーパルスのスペクトルを4f 波形整形器により平坦化し、イメージセンサの各画素に入射する光子数を飽和電荷量まで引き上げるこ

とで、ショットノイズに対する信号光の比率を増大した。加えて、分光器と4f 波形整形器との間にフィードバックループを形成することで、規格化スペクトルの標準偏差を 0.28 (波形整形なし) から 0.02 (波形整形あり) に低下させ、平坦なスペクトルを実現した。過渡反射率のノイズレベルを評価するために、スペクトルを平坦化したプローブ光を用い、ポンプ光を入射せずに過渡反射率を計測した結果 (図5)、最大 46 dB ノイズを抑制可能であったことから、光波形整形により計測の平均化回数を2桁程度低減できることが示唆された。

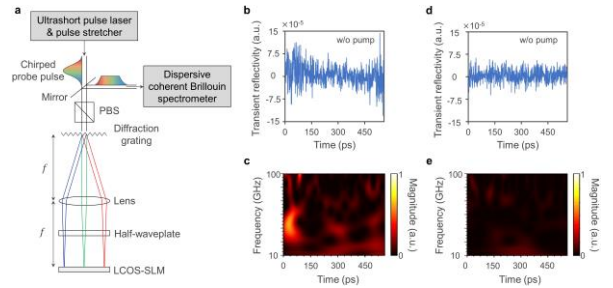


図5. 光波形整形結果. (a) 4f 波形整形器の概略図. (b) プローブ光を整形しない場合の過渡反射率の時間変化と (c) その瞬時周波数解析結果. (d) と (e) はプローブ光を整形した場合における結果.

#### 6) 縮重性を備えた神経回路網の動的制御機構の解明

複雑な神経回路網の動的制御機構を理解するための一つの視点が、神経回路の縮重性 (異なる性質をもつ神経細胞群が、状況に応じて同一の機能を発揮する性質) である。ヒル (*Hirudo verbana*) は縮重性をもつ神経回路の研究に適した、シンプルな神経系をもつ実験動物である。本研究では、データ駆動型のアプローチを採用し、分子・シナプス接続・神経生理学に関する実データを収集する探索的実験とそれに基づいてヒルの神経回路モデルを構築する理論的研究に分かれる。今年度は、探索的実験の準備として、下記 (1)-(3) について取り組んだ。

- (1) 過去に開発済みのヒル神経節の網羅的膜電位イメージングを現所属機関で再現するために、正立顕微鏡をベースとしたイメージング装置に電気生理学装置を組み合わせた実験システムの構築を行った。
- (2) シナプスレベルのデータを得るための準備として、過去に取得した生理-解剖学コネクトームのオープンソースデータ (40 TB 超) のアクセス環境を整えた。解析済みデータにリモートアクセスするためのシステムを、Google Colaboratory を用いて構築した (図6)。
- (3) 個々のニューロンの膜特性や応答性がどのような分子実体に基づくか明らかにするため、神経突起に発現する膜タンパク質の局在の調査に関して、基礎生物学研究所の専門家と事前検討を行った。

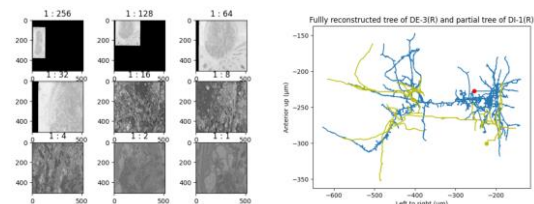


図6. 生理-解剖学コネクトームのオープンソースデータのアクセス環境. 遠隔のストレージに保存された膨大な 3D 電子顕微鏡画像データにおいて、任意の関心領域に素早くアクセス可能 (左図). 電子顕微鏡画像からマニュアルセグメンテーションした2つの神経細胞の形態 (右図).

### 3. 今後の研究の展望

#### 1) 全光学的神経系観察法の開発

全光学的神経系記録・操作法の要素技術の開発が概ね完了したため、今後は高速3D蛍光撮像、リアルタイム画像処理、3次元光刺激の各要素技術を統合し、閉ループ系を用いた生物実験を実施する。具体的には、1細胞単位での光操作を行い、操作と計測のフィードバックループにより所望の行動や神経活動パターンを誘起することを目指す。

#### 2) 高速・大規模多光子励起蛍光顕微鏡法の開発

実際に高速多光子励起蛍光顕微鏡を構築し、視野、空間分解能、計測速度、信号のSN比などの顕微鏡の基本性能を評価する。さらに、開発する高速蛍光顕微鏡を用いて、マウス脳の皮質領域での高速かつ大規模な神経活動計測を実施する。例えば、開発する顕微鏡の高速性・大規模性を生かして、1000個の神経細胞の膜電位を1kHzの速度で同時計測する事を目指す。

#### 3) 高速ライトシート顕微鏡による線虫の全脳カルシウムイメージング

高速ライトシート顕微鏡は、ライトフィールド顕微鏡のような他の高速3D撮像法と比較して、高速な画像出力が可能であるため、リアルタイムでの全光学的神経系観察法の開発にも利用している(全光学的神経系観察法の項目参照)。また、顕微鏡技術は、さまざまな小型・透明生物種に適用可能である。すでに線虫以外の生物として、クラミドモナス、ゼブラフィッシュ幼生、ホヤ幼生、クマムシなどに適用を試みており、高速な3D撮像が要求される生理学的研究への応用展開を目指している。

#### 4) マウス脳皮質全体をカバーする広視野二光子蛍光顕微鏡の開発

本研究で開発する広視野二光子励起蛍光顕微鏡の設計が完了し、カスタム対物レンズを除き全ての顕微鏡部品が揃っている。今後は、実際に広視野顕微鏡を構築し、カスタム対物レンズの視野および空間分解能などの性能を評価する。さらに、開発する広視野二光子顕微鏡を用いて、マウス脳皮質での広視野インビボイメージングを実施する。

#### 5) 高速ブリルアン散乱顕微鏡法の開発

開発した光波形整形器を用いた原理検証を完了したため、今後は光波形整形器を統合したブリルアン散乱顕微鏡を用い、生体試料を対象とした計測に移行する。また、ブリルアン画像と細胞構造の関連性を明確にするために、蛍光イメージング系との統合によるマルチモーダル化を実施する。

#### 6) 縮重性を備えた神経回路網の動的制御機構の解明

神経生理学実験としては、今後、網羅的膜電位イメージング手法により、ヒルの行動選択に関わる縮重系神経細胞群の神経活動データを取得する。また、神経突起におけるシナプス活動の統合過程を明らかにする目的で、高速ライト

シート顕微鏡を利用したカルシウムイメージングについて事前検討を行う。シナプス接続に関する解剖学的データについては、縮重系神経細胞群の神経突起の記載とシナプスの同定を遂行する。その際、すでに取得済みのデータを訓練データとして、深層学習を利用した自動セグメンテーションの適用を試みる。分子生理学的なレベルの実験については、基礎生物学研究所との共同研究により、ヒルゲノムの読み直しと、その情報を利用した single cell RNA-seqを行う。以上、探索的実験により分子からシナプス・細胞レベルでの種々のデータ収集を行うことで、リアリスティックな神経回路モデルの構築を目指す。

### 4. 資料

#### 4.1 学術論文 (査読あり)

- 1) T. Saiki, K. Shimada, A. Ishijima, H. Song, X. Qi, Y. Okamoto, A. Mizushima, Y. Mita, T. Hosobata, M. Takeda, S. Morita, K. Kushibiki, S. Ozaki, K. Motohara, Y. Yamagata, A. Tsukamoto, F. Kannari, I. Sakuma, Y. Inada, K. Nakagawa: "Single-shot optical imaging with spectrum circuit bridging timescales in high-speed photography", *Science Advances*, 9: ead38608 (2023)
- 2) K. Shimada, A. Ishijima, T. Saiki, Y. Inada, K. Nakagawa: "Spectrum shuttle for producing spatially shapable GHz burst pulses", *Advanced Photonics Nexus*, 3(1): 016002 (2023)

#### 4.2 学術論文 (査読なし)

該当なし

#### 4.3 総説・解説・評論等

該当なし

#### 4.4 著書

該当なし

#### 4.5 特許

該当なし

#### 4.6 講演

##### a. 招待講演 (国際学会)

- 1) H. Mikami\*: "High-speed fluorescence microscopy for next-generation life science", The Optics and Photonics International Congress (OPIC) 2023 BISC2023, Pacifico Yokohama, Japan (2023-04)

##### b. 招待講演 (国内学会)

- 1) 渋川 敦史\*, 須藤 雄気, 三上 秀治, ムサク ジャング: 「Large-volume focus control at 10 MHz refresh rate via fast line-scanning amplitude-encoded scattering-assisted holography」, *Optics & Photonics Japan*, 北海道大学 (2023-11)

##### c. 一般講演 (国際学会)

- 1) Y. Tomina, Y. Toyoshima, H. Shishido, K. Mukumoto, K. Sato, Y. Murakami, S. Oe, T. Ishihara, K. Goda and H. Mikami\*: "High-Speed Light-Sheet Microscopy Using Scanned Multi-Plane Imaging", *Focus on Microscopy 2023*, Porto, Portugal (2023-04)

#### d. 一般講演（国内学会）

- 1) 村山 風輝\*、広岡 隆、富菜 雄介、渋川 敦史、三上 秀治：「多段階深層学習ネットワークによる高速・高解像度 蛍光顕微イメージング」、第32回日本バイオイメージング学会学術集会、北海道大学（2023-11）
- 2) 渋川 敦史\*、孫 孝政、三上 秀治：「Development of ultra-large field-of-view focusing lens by complex wavefront compensation towards mouse brain cortex-wide imaging」、日本光学会年次学術講演会Optics & Photonics Japan 2023、北海道大学（2023-11）
- 3) 広岡 隆\*、米山 裕貴、石島 歩、渋川 敦史、三上 秀治：「3Dランダムアクセス集光による高速多細胞探索・追跡アルゴリズムの提案と数値シミュレーションによる検証」、日本光学会年次学術講演会 Optics & Photonics Japan 2023、北海道大学(2023-11)
- 4) 米山 裕貴\*、広岡 隆、石島 歩、渋川 敦史、三上 秀治：「3Dランダムアクセス集光による高速多細胞探索・追跡アルゴリズムの実験的検証」、日本光学会年次学術講演会 Optics & Photonics Japan 2023、北海道大学（2023-11）
- 5) 奥山 亮\*、石島 歩、三上 秀治：「4f 波形整形器による分散コヒーレントブリルアン散乱分光法の高感度化」、第 59 回 応用物理学会北海道支部、第 20 回日本光学会北海道支部合同学術講演会、北海道大学（2024-01）

#### e. 研究会・シンポジウム・ワークショップなど（学会以外）

- 1) K. Shimada, Y. Inada, A. Ishijima, K. Nakagawa: “Accurate measurement of a two-dimensional line-integrated electron density distribution in irreproducible microscale high-density plasmas”, The 4th University of Toronto, McMaster University and the University of Tokyo (UT-MAC) Student Workshop, The University of Tokyo, Tokyo, Japan (2023-5)
- 2) K. Shimada, Y. Inada, A. Ishijima, K. Nakagawa: “Two-dimensional electron density measurement of ultrafast laser ablation plume with Shack-Hartmann sensor”, The 24th International Symposium on Laser Precision Microfabrication, Hirosaki Bunka Center, Aomori, Japan (2023-6)
- 3) T. Koike, Y. Ito, G. Ren, A. Ishijima, N. Sugita: “Study on the propagation behaviour of ultrashort pulses inside synthetic silica glass”, The 24th International Symposium on Laser Precision Microfabrication, Hirosaki Bunka Center, Aomori, Japan (2023-6)
- 4) 石島歩、富菜雄介、澁川敦史、三上秀治: 「音響光技術のバイオイメージングへの展開」、日本学術会議公開シンポジウム「光もたらす未来社会～ICOの新たな発展に向けて～」、日本学術会議講堂（2023-7）
- 5) 富菜雄介: 「高速ライトシート顕微鏡によるリアルタイム in vivo 3D神経活動記録法」、第9回北海道大学部局横断シンポジウム、北海道大学（2023-10）
- 6) 米山 裕貴\*、広岡 隆、石島 歩、渋川 敦史、三上 秀治：「3Dランダムアクセス集光による高速多細胞探索・追跡法の実験的検証」、第9回北海道大学部局横断シンポジウム、北海道大学（2023-10）
- 7) 宍戸 耀\*、富菜 雄介、豊島 有、金森 真奈美、久世 晃暢、村上 悠子、大江 紗、石原 健、飯野 雄一、三上 秀治：「カルマンフィルタを活用した行動線虫の全脳神経活動計測における自動追跡システムの開

発」、第9回北海道大学部局横断シンポジウム、北海道大学（2023-10）

- 8) 高橋 瑛介\*、米山 裕貴、石島 歩、渋川 敦史、三上 秀治：「マウスの脳神経活動計測の大規模化に向けた超高速多光子励起蛍光顕微鏡法の開発」、第9回北海道大学部局横断シンポジウム、北海道大学(2023-10)
- 9) 石島歩: 「ブリルアン散乱光の空間多重化計測によるバイオイメージング」、Optics & Photonics Japan 2023 レーザ顕微鏡研究会ジョイントシンポジウム、北海道大学（2023-11）
- 1 0) 石島歩: 「音響光技術とバイオイメージング」日本光学会光エレクトロニクス産学連携専門委員会第337回研究会、東京理科大学森戸記念館（2023-12）
- 1 1) Y. Tomina: “Shedding Light on Neuronal Dynamics: Whole-brain imaging innovations and insights with simple nervous systems from two worms”, The 24th RIES-HOKUDAI International Symposium “開”, Hokkaido University, Japan (2023-12)
- 1 2) R. Hirooka\*, Y. Yoneyama, A. Ishijima, A. Shibukawa and H. Mikami: “Proposal of a Fast 3D Multi-Cell Search and Tracking Algorithm using Random Access Focusing and Its Validation by Numerical Simulation”, The 24th RIES-HOKUDAI International Symposium “開”, Hokkaido University, Japan (2023-12)
- 1 3) E. Takahashi\*, Y. Yoneyama, A. Ishijima, A. Shibukawa, Y. Tomina, M. Kanamori, K. Kuze, Y. Murakami, S. Oe, T. Ishihara, Y. Toyoshima, Y. Iino and H. Mikami: “Development of ultrafast multiphoton microscopy for large-scale, single-cell-resolution neural activity recording in the mouse brain”, The 24th RIES-HOKUDAI International Symposium “開”, Hokkaido University, Japan (2023-12)
- 1 4) K. Mukumoto\*, Y. Tomina, H. Shishido, Y. Toyoshima, M. Kanamori, K. Kuze, C. Wen, Y. Murakami, S. Oe, T. Ishihara, Y. Iino and H. Mikami: “Whole-brain neural activity analysis of freely moving Caenorhabditis elegans by deep learning-based software”, The 24th RIES-HOKUDAI International Symposium “開”, Hokkaido University, Japan (2023-12)
- 1 5) R. Tomioka\*, T. Takatsu, K. Inoue, A. Shibukawa and M. Takabayashi: “Numerical simulations on complex-valued optoelectronic deep neural network”, The First International Symposium on Photonic Computing, The University of Tokyo, Japan (2024-03)

#### 4.7 シンポジウムの開催

該当なし

#### 4.8 共同研究

##### a. 所内共同研究

- 1) ニコンイメージングセンター

##### b. 民間等との共同研究

- 1) 三上 秀治(慶應義塾大学(堀田 耕司)): 「ホヤの運動神経回路発生過程のイメージング」、2023年度、物質・デバイス領域共同研究 基盤共同研究
- 2) 三上 秀治(自然科学研究機構生理学研究所(堤 元佐)): 「先端光学顕微鏡の遠隔観察支援ネットワークの確立」、2023年度、物質・デバイス領域共同研究

クロスオーバー共同研究

- 3) 渋川 敦史(九州工業大学(高林 正典)):「光電子融合型深層ニューラルネットワークハードウェアの設計と実装」、2023年度、物質・デバイス領域共同研究 基盤共同研究
- 4) 渋川 敦史(岡山大学(小島 慧一)):「深海に潜む超高感度ロッドプシンの探索と深部オプトジェネティクスへの実現」、2023年度、物質・デバイス領域共同研究 基盤共同研究
- 5) 石島 歩(東京大学(中川 桂一)):「超高速音響光技術開発」、2023年度、物質・デバイス領域共同研究 基盤共同研究

#### c. 委託研究

該当なし

#### d. 国際共同研究

該当なし

### 4.9 予算獲得状況(研究代表者、分類、研究課題、期間)

#### a. 科学研究費補助金

- 1) 三上 秀治、基盤研究 B、情報通信技術を応用した光学的大規模膜電位計測法の開拓、2021~2023年度
- 2) 渋川 敦史、基盤研究 B、コンプレックス光波面整形を基軸とする光アクセス可能なマウス脳空間の飛躍的拡大、2021~2023年度
- 3) 石島 歩、基盤研究 B、新奇分光手法による高速高感度バイオイメーキング、2022~2024年度
- 4) 三上 秀治、萌芽研究、ニューロンレベル脳・人工脳インターフェース、2022~2023年度
- 5) 石島 歩、萌芽研究、バイオイメーキングのための超音波時空間制御法と高感度検出手法の開発、2023~2024年度
- 6) 富菜雄介、若手研究、ヒル神経系の大規模な機能的コネクトームを利用した多機能性回路ネットワークの解析、2021~2026年度

#### b. 大型プロジェクト・受託研究

- 1) 渋川 敦史(科学技術振興機構・創発的研究支援事業):「世界最速光波面シェイピングによる光散乱との共生」、2021年度~
- 2) 三上 秀治(科学技術振興機構・戦略的創造研究推進事業CREST):「高速・高次元閉ループ光計測技術の確立と神経科学への応用「高速・高次元閉ループ光計測技術の技術開発」」、2022~2028年度
- 3) 富菜 雄介(科学技術振興機構・創発的研究支援事業):「縮重性を備えた神経回路網の動的制御機構の解明」、2023年度~
- 4) 三上 秀治(公益財団法人 武田科学振興財団):「光・情報技術の融合による網羅的膜電位計測法の創出」、2021年度~
- 5) 石島 歩(公益財団法人 村田学術振興財団):「コヒーレント音響フォノンの時空間多重化計測で切り拓く細胞力学ダイナミクス」、2023~2024年度
- 6) 石島 歩(公益財団法人 住友財団):「コヒーレント音響フォノンによる力学特性の高速バイオイメーキング」、2023~2024年
- 7) 富菜 雄介、武田科学振興財団 2021 年度ライフサイエンス研究助成 「超高速三次元イメーキング技術を利用した感覚-運動の集団コーディングにおける多

機能性ニューロンのシナプス統合過程の解明」(2021-8 - 2023-7)

- 8) 富菜 雄介、成茂動物科学振興基金「ヒル神経系を利用した三次元高速膜電位イメーキング」(2021-9 - 2023-7)

### 4.10 受賞

- 1) M.Schleyer, 富菜 雄介: 金賞“Investigating the mechanisms for the impact of sugar intake on memory performance using the world’s fastest light-sheet microscope”(第9回北海道大学部局横断シンポジウム) 2023年10月
- 2) 宍戸 耀、富菜 雄介、豊島 有、金森 真奈美、久世 晃暢、村上 悠子、大江 紗、石原 健、飯野 雄一、三上 秀治: ベストポスター賞 “カルマンフィルタを活用した行動線虫の全脳神経活動計測における自動追跡システムの開発”(第9回北海道大学部局横断シンポジウム) 2023年10月
- 3) R. Hirooka, Y. Yoneyama, A. Ishijima, A. Shibukawa and H. Mikami: Poster Award “Proposal of a Fast 3D Multi-Cell Search and Tracking Algorithm using Random Access Focusing and Its Validation by Numerical Simulation”(The 24th RIES-HOKUDAI International Symposium “開”) 2023年12月
- 4) K. Mukumoto, Y. Tomina, H. Shishido, Y. Toyoshima, M. Kanamori, K. Kuze, C. Wen, Y. Murakami, S. Oe, T. Ishihara, Y. Iino and H. Mikami: Poster Award “Whole-brain neural activity analysis of freely moving Caenorhabditis elegans by deep-learning based software”(The 24th RIES-HOKUDAI International Symposium “開”) 2023年12月

### 4.11 社会教育活動

#### a. 公的機関の委員

該当なし

#### b. 国内外の学会の役職

該当なし

#### c. 兼任・兼業

該当なし

#### d. 外国人研究者の招聘

該当なし

#### e. 北大での担当授業科目(対象、講義名、担当者、期間)

- 1) 工学部、情報エレクトロニクス演習、石島 歩、2023年04月01日~2023年09月30日
- 2) 情報科学研究科、脳神経科学特論、三上 秀治、渋川 敦史、富菜 雄介、2023年04月01日~2023年09月30日
- 3) 全学共通、環境と人間 ナノテクノロジーが拓く光・マテリアル革命、三上 秀治、2023年04月01日~2023年09月30日
- 4) 全学共通、環境と人間 2030年エレクトロニクスの旅、三上 秀治、2023年04月01日~2023年09月30日
- 5) 全学共通、一般教育演習フレッシュマンセミナー 科学を通して見る世界、石島 歩、2023年04月01日~2023年09月30日
- 6) 工学部、量子力学、三上 秀治、渋川 敦史、2023年04月01日~2023年09月30日

- 7) 工学部、生体情報工学実験Ⅰ、石島 歩、2023年04月01日～2023年09月30日
- 8) 大学院共通、ナノテクノロジー・ナノサイエンス概論Ⅰー光・物質・生命・数理の融合科学ー、三上 秀治、石島 歩、2023年8月01日～2023年8月03日
- 9) 全学共通、物理学Ⅰ、渋川 敦史、2023年04月01日～2023年09月30日
- 1 0) 工学部、生体情報工学実験Ⅱ、石島 歩、2023年10月01日～2024年03月31日
- 1 1) 大学院共通、ナノテクノロジー・ナノサイエンス概論Ⅱーナノテクノロジー・ナノサイエンスと光科学ー、三上 秀治、2023年11月15日～2023年11月17日
- 1 2) 工学部、生体工学概論、三上 秀治、2023年12月01日～2024年03月31日

**f. 北大以外での非常勤講師（対象、講義名、担当者、期間）**

該当なし

**g. アウトリーチ活動**

該当なし

**h. 新聞・テレビ等の報道**

該当なし

**i. ポスドク・客員研究員など**

該当なし

**j. 修士学位及び博士学位の取得状況**

修士学位：3人

- 1) 広岡 隆、情報科学院生体情報工学コース：修士（情報科学）、自由行動下線虫の神経活動の全光学的記録・操作に向けたリアルタイム多細胞追跡手法の開発
- 2) 米山 裕貴、情報科学院生体情報工学コース：修士（情報科学）、自由行動下線虫の神経活動の全光学的操作・記録に向けたリアルタイム3D光刺激システムの開発
- 3) 村山 風輝、情報科学院生体情報工学コース：修士（情報科学）、多段階深層学習ネットワークによる高解像度3D蛍光顕微イメージング

博士学位：0人

該当なし

# 附属グリーンナノテクノロジー研究センター

## 研究目的

本研究センターでは、幅広いナノテクノロジーを基盤としたグリーンイノベーションを目的としており、高効率な熱電変換システム、生物を模倣した構造による低摩擦表面創製などの省エネルギー創出につながるデバイス開発、さらには、燃料電池に用いるプロトン伝導体となる分子性電子材料などのグリーンナノテクノロジー研究に取り組んでいます。これらの研究成果は、有機的な産学連携研究に繋がっています。

## 薄膜機能材料研究分野

教授 太田裕道 (東工大、博士(工学), 2012.9~)  
准教授 片山 司 (東大、博士(工学), 2021.4~)  
助教 曲 勇作 (高知工科大、博士(工学), 2022.9~)  
博士研究員 Prashant Ghediya (2022.4~2024.3)、  
Ahronng Jeong (2023.4~)  
事務補助員 尾崎麻美子 (2021.4~)  
学生  
博士課程 呉宇璋、龔李治坤、卞志平、Kungwan Kang、  
周璋琨  
修士課程 劉耀名、吉村充生、丸野内洸  
学部 定平光、陳荻文、三津谷怜、赤塚翔天、  
久保田拓真、村木理恩

### 1. 研究目標

従来セラミックスとして扱われてきた機能性酸化物を素材として、原子レベルで平坦な表面を有する高品質薄膜を作製し、機能性酸化物の持つ真のポテンシャルを最大限引き出し、世の中で役に立つデバイスの開発を目指している。具体的には、耐熱性が高く、毒性がない「熱電変換材料」、次世代「酸化物メモリデバイス」、テレビで実用化「透明酸化物薄膜トランジスタ」、磁性・強誘電特性を持つ「マルチフェロイック材料」、曲げても使える「フレキシブル酸化物薄膜」の開発を行っている。そのために必要な高品質薄膜を作製するための「特殊なエピタキシャル薄膜成長方法」の開発も行っている。

#### (a) 熱電変換材料の開発

熱を電力に変える「ゼーベック効果」と、電流で冷やす「ペルチェ効果」に代表される、金属や半導体などの導体が示す、熱⇄電気変換効果は、総称して「熱電効果」と呼ばれている。熱電効果は、熱源さえあれば電力を取り出せるという特長を利用した惑星探査機の動力源や、振動・騒音を発生しない冷却が可能という特長を利用した小型冷蔵庫として実用化されている。希少・毒性元素を含まず、化学的・熱的に安定な金属酸化物で高い変換性能を示すものが見つかれば、例えば、工場や発電所、自動車などから排出される熱を電力に変換できるようにする。現在は、超精密な薄膜合成技術を武器として、極薄の金属酸化物が示す巨大な熱電効果の起源を解き明かし、真に実用的な変換性能を示す酸化物熱電材料の実現を目指している。

#### (b) 次世代酸化物メモリデバイスの開発

遷移金属酸化物の多くは、酸素過剰/欠損やプロトン化などの非化学量論組成とすることにより、その光・電気・磁気特性が大きく変化することが知られている。例えば、エレクトロクロミック材料として知られるWO<sub>3</sub>は、そのままでは可視光に対して透明な絶縁体だが、電気化学反応を利用してプロトン化する (H<sub>x</sub>WO<sub>3</sub>) ことで青色の金属に変化する。また、ブラウンミラライト型の結晶構造を有するSrCoO<sub>2.5</sub>は、磁石にならない絶縁体だが、酸素中で加熱して酸化するか、電気化学的に酸化すると、ペロブスカイト型の結晶構造を有するSrCoO<sub>3</sub>に変化し、電気が良く流れる強磁性金属になることが知られている。このように、遷移金属酸化物をうまく利用することで、光透過率と電気伝導度、磁性と電気伝導度を切替える、記憶するデバイスが実現できると考えられる。遷移金属酸化物にとって、H<sup>+</sup>イオン (プロトン) は強力な還元剤、OH<sup>-</sup>イオンは強力な酸化剤として働くので、電気化学反応を利用すれば上記デバイスは実現可能だが、電解液などの液体を用いなければならないと

いう課題がある。当研究分野では、ナノ多孔質ガラスのナノ孔に自然に導入される水を電解液の代わりに使い、様々な機能性酸化物の光・電気・磁気特性を切替えることに成功した。

#### (c) 透明酸化物薄膜トランジスタの開発

ITO (スズ添加酸化インジウム) に代表される透明導電性酸化物は、古くから液晶テレビや有機ELテレビの透明電極として利用されている。一般的には、スパッタリング法などでガラス基板上に作製されたセラミックスのような多結晶薄膜が用いられている。当研究室では、透明導電性酸化物を、透明酸化物半導体として利用可能にするための研究を行っている。具体的には、積層構造の作製を可能にし、高いキャリア移動度を実現するための高品質エピタキシャル薄膜の作製と、製造コストを下げ、実用化が可能な材料にするために、室温下で高品質アモルファス薄膜を作製する研究を行っている。高品質薄膜化することで、化合物半導体で実現されてきたダイオードやトランジスタが実現した。当研究室では、こうした透明酸化物半導体薄膜の作製と物性計測について、基礎から応用まで、幅広く研究している。

#### (d) マルチフェロイック材料の開発

外部磁場によりN極/S極が反転する強磁性材料や、電場により電気分極の向きをスイッチできる強誘電材料はメモリやセンサーなど様々な分野で活用されている。近年、その両方の強制的秩序を併せ持つマルチフェロイック材料の開発も広く行われている。マルチフェロイック材料では電場(磁場)による磁化(電気分極)の制御も可能となり、省エネルギー等新たな応用が期待される。しかしながら、強誘電秩序と磁気秩序の両立は難しく、マルチフェロイック材料の報告例は限られている。特に室温で強誘電分極や自発磁化を有する材料がほとんどなく、新たな材料系の探索が求められている。当研究室では単結晶基板上に薄膜を合成することで、単結晶基板からの応力を利用し、最安定構造でない新しい準安定相のマルチフェロイック材料の創出を目指している。

#### (e) フレキシブル酸化物薄膜の開発

金属酸化物は強誘電や光触媒などの多種多様な機能を示す。近年、これらの酸化物材料を単結晶酸化物シートとして得ることが可能になった。単結晶酸化物シート合成では、まず単結晶基板上に水溶性膜と酸化物膜のヘテロ構造を作製し、その後、水に浸けて水溶性膜を溶かすことで酸化物膜を剝離し、単結晶酸化物シートを得る。この合成手法は(1)容易であること、(2)ほとんどの酸化物に適用できること、(3)フレキシブル市場に参入できること、(4)高価な単結晶基板が再利用可能なこと、などの期待から高い注目を集めている。しかし応用という観点からは課題も多い。その最大の課題は、大面積シートの合成が難しいという点にある。当研究室では、大面積シートを得る手法の開発を目的に研究を進めている。

## 2. 研究成果

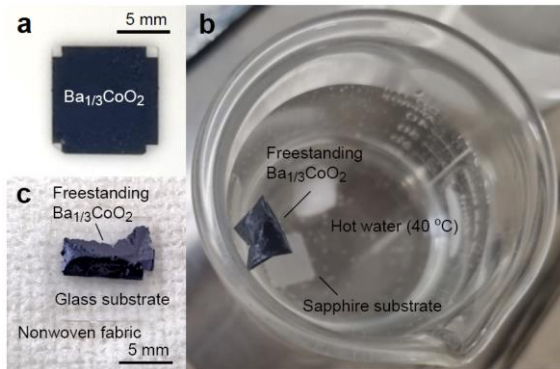
### (a) 実用的な熱電材料の単結晶化に成功

熱電変換は、工場や自動車から排出される高温の廃熱を再資源化する技術として注目されている。酸化物熱電材料は、PbTeなどの金属カルコゲン化物熱電材料と比較して、熱的・化学的に安定で、毒性が低いことから、高温・空气中で使用可能な熱電材料として期待されている。2022年、研究グループは、Ba<sub>1/3</sub>CoO<sub>2</sub>薄膜が空气中・600℃においても安定であり、数ある酸化物熱電材料の中で最も高く、実用化されたPbTeに匹敵する熱電変換性能指数 $ZT$ ( $\sim 0.55$ 、空气中・600℃)を示すことを発見した。

Ba<sub>1/3</sub>CoO<sub>2</sub>を熱電材料として実用化するためには、単結晶やセラミックスの形態であることが必要不可欠である。基板付きの薄膜を使うと、熱電変換に寄与しない基板(絶縁体)にも熱が伝わり、全体として性能が低くなるためである。この点に関しては、2014年、2015年に、中国科学院上海珪酸塩研究所の研究グループがBa<sub>1/3</sub>CoO<sub>2</sub>セラミックスを作製し、その熱電特性を報告したが、単結晶薄膜と比較して桁違いに熱電性能が低いという問題があった。すなわち、結晶粒界のない単結晶でなければBa<sub>1/3</sub>CoO<sub>2</sub>の高い熱電性能を活かすことはできない。

本研究では、サファイア基板上にBa<sub>1/3</sub>CoO<sub>2</sub>単結晶膜を作製する際に、膜/基板界面に自然に生成する水溶性のBa-Al-O層に着目した。Ba<sub>1/3</sub>CoO<sub>2</sub>膜は単結晶であることから、水溶性Ba-Al-O層を水で溶解するだけで、だるま落としの要領でBa<sub>1/3</sub>CoO<sub>2</sub>単結晶膜を簡単に剥離することができる考えた。図1に実際の剥離実験の様子を示す。サファイア基板上に作製したBa<sub>1/3</sub>CoO<sub>2</sub>単結晶膜(図1a)を、水温40°Cの温水中に浸したところ、Ba<sub>1/3</sub>CoO<sub>2</sub>単結晶膜がサファイア基板から剥離し、自立膜となって水面に浮かんだ(図1b)。海苔のように見えるものが自立Ba<sub>1/3</sub>CoO<sub>2</sub>単結晶膜である。この自立Ba<sub>1/3</sub>CoO<sub>2</sub>単結晶膜をガラス基板上に掬い取り(図1c)、十分に乾燥させた。

次に、室温・空气中で熱電特性を計測した。表剥離後にはBa<sub>1/3</sub>CoO<sub>2</sub>単結晶がわずかに変形するため、剥離前後の特性を比較すると、わずかに剥離後の導電率が減少したが、熱電能及び熱伝導率は誤差範囲内で一致し、Ba<sub>1/3</sub>CoO<sub>2</sub>単結晶膜は剥離後においても剥離前と変わらず高い熱電性能を維持することが分かった。[Kungwan Kang et al., ACS Appl. Electron. Mater. (2023)] (北大・名大共同プレスリリース)



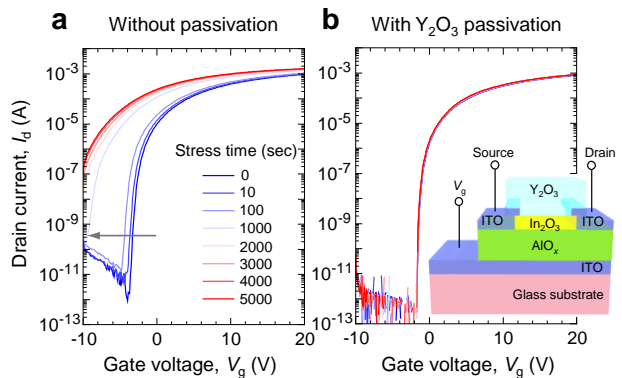
**FIG. 1** | Fabrication of freestanding Ba<sub>1/3</sub>CoO<sub>2</sub> single crystalline films. (a) Photograph of the as-grown Ba<sub>1/3</sub>CoO<sub>2</sub> epitaxial film (~600-nm thick) on the (0001)  $\alpha$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> substrate. (b) Photograph of the separation of the Ba<sub>1/3</sub>CoO<sub>2</sub> epitaxial film in hot water (40 °C) gives a freestanding Ba<sub>1/3</sub>CoO<sub>2</sub> film. The Ba<sub>1/3</sub>CoO<sub>2</sub> epitaxial film floated on the surface of the water like seaweed. (c) Photograph of the peeled-off Ba<sub>1/3</sub>CoO<sub>2</sub> epitaxial film pasted on a glass substrate.

### (b) 高移動度を示す透明酸化物薄膜トランジスタの高信頼性化

透明酸化物半導体は、可視光線に対して無色透明であるにも関わらず、キャリア電子を導入することにより半導体の材料であるSiのように電子伝導性が制御できるようになる材料として知られており、現在、有機ELテレビや、タブレットPC、スマートフォンの画面を駆動するための薄膜トランジスタ(TFT)の活性層に広く応用されている。数多く知られている透明酸化物半導体の中でも、In<sub>2</sub>O<sub>3</sub>は、現在の有機ELテレビなどに応用されているIGZOの約10倍の高いキャリア電子移動度(~100 cm<sup>2</sup> V<sup>-1</sup> s<sup>-1</sup>)を示すことから、

超高解像度テレビ用の材料として期待されている。しかし、実際に用いられるTFTには、使用状況を想定した電氣的ストレス下において安定動作することが求められるが(高信頼性)、In<sub>2</sub>O<sub>3</sub> TFTのゲート電極に負バイアスを長時間印加したストレス試験(NBS)において、しきい値電圧の大幅な負シフト(特性劣化)が観測されており、信頼性に課題があった(図2a)。

本研究では、高移動度を示す多結晶In<sub>2</sub>O<sub>3</sub>薄膜の結晶粒界への水分子などのガスの脱吸着によるキャリア生成・トラップが信頼性劣化の主要因と仮説を立て、In<sub>2</sub>O<sub>3</sub> TFTの表面を様々な絶縁膜(保護膜)で覆い、In<sub>2</sub>O<sub>3</sub> TFTの信頼性を評価した。具体的には、In<sub>2</sub>O<sub>3</sub>と同じ結晶構造を有する希土類酸化物: Ln<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (Ln: 希土類元素(Y, Er, Gd, Yb, Sm, Nd))を中心に保護膜を検討し、In<sub>2</sub>O<sub>3</sub> TFTのゲート電極に正バイアス(+20 V)および負バイアス(-20 V)を5000秒間印加し続け、しきい値電圧の変化量を調べた。その結果、①Y<sub>2</sub>O<sub>3</sub>およびEr<sub>2</sub>O<sub>3</sub>保護膜を形成した場合のみ優れた信頼性を示すこと(図2b)、②Y<sub>2</sub>O<sub>3</sub>/In<sub>2</sub>O<sub>3</sub>界面でヘテロエピタキシャル成長が起きていること、③In<sub>2</sub>O<sub>3</sub>と同じ結晶構造の絶縁膜を保護層に用いることでガス脱吸着を抑制し信頼性が改善すること、を明らかにした。



**FIG. 2** | Negative bias stress ( $V_g = -20$  V) test results of the In<sub>2</sub>O<sub>3</sub> TFTs (a) without and (b) with Y<sub>2</sub>O<sub>3</sub> passivation layer.

### (c) 熱トランジスタの熱伝導率制御性能の向上

電気化学酸化・還元により、活性層酸化物の熱伝導率( $\kappa$ )を高熱伝導率(On)/低熱伝導率(Off)に可逆的に切替えることができる熱トランジスタが注目されている。本研究では、活性層酸化物としてCeO<sub>2</sub>に着目した。CeO<sub>2</sub>は立方晶蛍石型の結晶構造をとり、YSZ単結晶基板上にエピタキシャル成長することが知られている。バルクCeO<sub>2</sub>の室温における $\kappa$ は約15 W m<sup>-1</sup> K<sup>-1</sup>である。また、CeO<sub>2</sub>は電気化学還元を行うことにより酸素欠陥が規則的に配列した結晶相が安定化されるという報告もある。還元相では低 $\kappa$ が期待できることから、高On/Off比や広い $\kappa$ 変化幅など、熱トランジスタの高性能化に繋がると予想した。

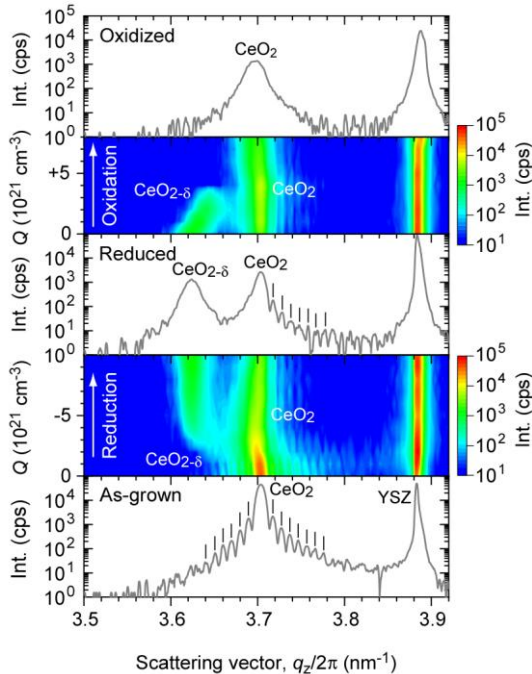
PLD法により膜厚105 nmのCeO<sub>2</sub>薄膜を(001) YSZ基板上にエピタキシャル成長させた後、膜面・基板裏面にPt薄膜をDCスパッタして熱トランジスタとし、空气中、280°Cで還元→酸化したときの結晶相変化と $\kappa$ 変化を、それぞれXRDとTDTRにより調べた。

Ex-situ out-of-plane XRDパターンの変化(図3)から、還元側・酸化側ともに通電密度 $Q = 4 \times 10^{21}$  cm<sup>-3</sup>の通電によりCeO<sub>2</sub>単相  $\leftrightarrow$  CeO<sub>2</sub>/CeO<sub>2- $\delta$</sub> 二相共存の結晶相変化が起こることが分かった。還元状態における $\kappa$ は約2.5 W m<sup>-1</sup> K<sup>-1</sup>であったが、酸化 $Q$ に対してほぼ線形に12 W m<sup>-1</sup> K<sup>-1</sup>まで上昇した。また、還元 $\leftrightarrow$ 酸化を5回繰り返した後においても結



晶相変化および $\kappa$ の変化は可逆的であった。以上の結果から、CeO<sub>2</sub>薄膜を活性層として用いることにより、On/Off比 = 4.8、 $\kappa$ 変化幅 = 9.5 W m<sup>-1</sup> K<sup>-1</sup>の熱トランジスタ特性が得られることが分かった。

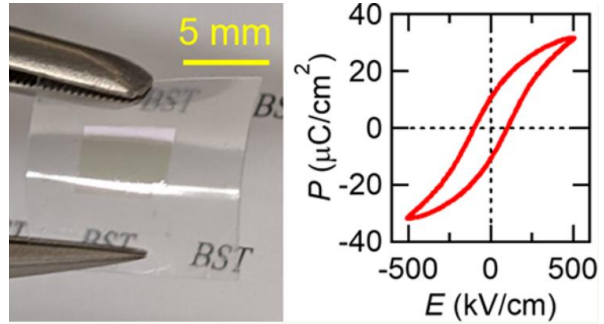
本研究の全固体電気化学熱トランジスタは、将来の熱管理技術に向けた次世代デバイスになる可能性を秘めていると考えており、現在も特性改善に取り組んでいる。[Zhiping Bian et al., ACS Appl. Mater. Interfaces (2023)]



**FIG. 3** | Change in the out-of-plane XRD patterns of a CeO<sub>2</sub> film grown on a (001) YSZ substrate upon electrochemical redox treatment.

#### (d) 剥離を利用した強誘電シートの開拓

強誘電性と高誘電率を示すフレキシブル酸化物シートは、さまざまな電子デバイスの進展に重要となる。しかし、酸化物は厚さを大幅に減少させると容易にクラックが入るため、大面積でクラックのない柔軟な酸化物シートを実現することは困難であった。本研究では、高い誘電率と電場誘起による誘電率の変化を持つ Ba<sub>1-x</sub>Sr<sub>x</sub>TiO<sub>3</sub> (BST) に着目し、研究を進めた。10 nm 以上の厚さを持つアモルファス AlO<sub>x</sub> 保護層を使用することで、クラックのないミリメートルサイズの BST エピタキシャルシートの作製に成功した。対照的に、保護層なしで作製したシートは破損を示した。さらに、多結晶インジウムスズ酸化物層が適切な下部電極として機能することを確認した。x = 0.25 の組成を持つ BST シートは、直径 100 μm の電極を使用しても優れた強誘電スイッチング挙動と最小限の漏れ電流を示しました。また、x = 0.5 の組成を持つ BST シートは、高誘電率 ( $\epsilon_r \sim 3500$  at 10 kHz) と可変性 (56%) を同時に示し、バルク材料と薄膜材料の両方の望ましい特性を兼ね備えている。これらの誘電特性の向上は、基板誘起ひずみがないことに起因しており、これは薄膜材料では見られない特性であった。[R. Yu et al., ACS Appl. Electron. Mater. (2023)]



**FIG. 4** | Photograph and ferroelectric behavior of the BST sheet.

#### (e) 六方晶希土類鉄酸化物マルチフェロイック材料の探索

六方晶希土類鉄酸化物 (*h*-RFeO<sub>3</sub>) は強誘電秩序と磁気秩序を同時に示すマルチフェロイック材料である。しかし、その磁性と強誘電との結合はあまり大きくなく、更なる探索が必要であった。本研究では、*h*-RFeO<sub>3</sub> (R = Tb および Ho) エピタキシャル薄膜をパルスレーザー堆積法により作製し、その強誘電特性と磁気特性を調べた。*h*-RFeO<sub>3</sub> 相は準安定相であるが、今回 ITO バッファ層を用いたことで、高い結晶性が得られた。その結果、リーク電流は小さくなり、強誘電特性の調査が可能になった。*h*-TbFeO<sub>3</sub> 薄膜は、30K 以下で反強磁性 (AFM) から弱強磁性 (wFM) への磁場誘起転移を示した。また、室温においても強誘電反転を示した。磁気相転移に伴い誘電率が変化し、磁気誘電率はヒステリシスを示した。一方、*h*-HoFeO<sub>3</sub> 薄膜は反強誘電様の挙動と AFM-wFM 相転移を示した。*h*-HoFeO<sub>3</sub> 薄膜は、AFM-wFM 相転移時に残留分極が急激に増加し、強誘電成分が増加することが確認された。*h*-RFeO<sub>3</sub> 系の反強誘電的挙動と強誘電ドメイン壁の移動との強い関連性を考慮すると、磁気相転移時の強誘電特性のこの大幅な変化は、クランプ効果によって誘起される wFM 相での強誘電ドメイン壁のより高速な移動に起因する可能性がある。これらの発見は、特にドメイン壁クランプ特性を利用した場合、磁気相転移が磁気電気結合を強化する効果的な手段であることを示している。[L. Liu et al., ACS Appl. Mater. Interfaces (2024)]

### 3. 今後の研究の展望

全固体電気化学熱トランジスタについては、オン/オフ比や熱伝導率制御幅を向上させるための材料探索を引き続き行う予定である。透明酸化物薄膜トランジスタの研究では、熱電能電界変調法により高電界効果移動度化するためのヒントを導き出す研究を今後も続けて行う予定である。熱電変換材料の研究については、Ba<sub>1/3</sub>CoO<sub>2</sub> の熱的安定性などを調査する予定である。また、機能性酸化物にフレキシブル性を付加することで、さらなる特性向上を狙う。なお、機能性酸化物の薄膜化・デバイス化に関する基礎研究については、今後も国内外の大学・研究機関を中心として共同研究を広く展開し、世の中で役立つ材料・デバイス開発に貢献する。

### 4. 資料

#### 4.1 学術論文 (査読あり)

- 1) Binjie Chen\*, Chuchu Yang, Bin Feng, Yuichi Ikuhara, and Hiromichi Ohta\*, "Suppression of Strain Relaxation in VO<sub>2</sub>/TiO<sub>2</sub> Multilayered Films", ACS Appl. Electron. Mater. 5, 2433-2438 (2023).

- 2) Binjie Chen\*, Jinghuang Lin, Bin Feng, Yuichi Ikuhara, and Hiromichi Ohta\*, "High-Mobility Rutile SnO<sub>2</sub> Epitaxial Films Grown on (1-100)  $\alpha$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>", **J. Ceram. Soc. Jpn.** 131, 640 (2023).
- 3) Lizhikun Gong, Rui Yu, Hiromichi Ohta, and Tsukasa Katayama\*, "Synthesis and transparent conductivity of crack-free La:BaSnO<sub>3</sub> epitaxial flexible sheet", **Dalton Trans** 52, 6317 (2023)
- 4) Zhiping Bian\*, Qian Yang, Mitsuki Yoshimura, Hai Jun Cho, Joonhyuk Lee, Hyoungjeen Jeon, Takashi Endo, Yasutaka Matsuo, and Hiromichi Ohta\*, "Solid-State Electrochemical Thermal Transistors with Strontium Cobaltite - Strontium Ferrite Solid Solutions as the Active Layers", **ACS Appl. Mater. Interfaces** 15, 23512-23517 (2023). 【電子研内共著】
- 5) Mitsuki Yoshimura, Qian Yang, Zhiping Bian, and Hiromichi Ohta\*, "Significant Reduction in the Switching Time of Solid-State Electrochemical Thermal Transistors", **ACS Appl. Electron. Mater.** 5, 4233 (2023).
- 6) Rui Yu, Lizhikun Gong, Hiromichi Ohta, Tsukasa Katayama\*, "Ferroelectricity, high permittivity, and tunability in millimeter-size crack-free Ba<sub>1-x</sub>Sr<sub>x</sub>TiO<sub>3</sub> flexible epitaxial sheets", **ACS Appl. Electron. Mater.** 5, 5234-5239 (2023).
- 7) Kungwan Kang, Fumiaki Kato, Akitoshi Nakano, Ichiro Terasaki\*, Takashi Endo, Yasutaka Matsuo, Hyoungjeen Jeon\*, and Hiromichi Ohta\*, "Fabrication and Thermoelectric Properties of Freestanding Ba<sub>1/3</sub>CoO<sub>2</sub> Single Crystalline Films", **ACS Appl. Electron. Mater.** 5, 5749-5754 (2023). 【電子研内共著】
- 8) Morito Namba, Hiroshi Takatsu, Hao-Bo Li, Kantaro Murayama, Ryo Terada, Qian Yang, Takahito Terashima, Hiromichi Ohta, and Hiroshi Kageyama\*, "Pure Fluorine Intercalation into Brownmillerite Oxide Thin Films by using Ionic Liquid Gating", **Chem. Mater.** 36, 2076-2084 (2024).

## 4.2 学術論文 (査読なし)

該当なし

## 4.3 総説・解説・評論等

- 1) 太田裕道, "Ba<sub>1/3</sub>CoO<sub>2</sub>-高温・空气中で安定した性能を示す実用的な熱電変換材料-", **機能材料** 43 (4), 3-9 (2023).
- 2) 太田裕道, "Ba<sub>1/3</sub>CoO<sub>2</sub>: 空气中・600°Cで性能指数 ZT=0.55 を示す酸化物熱電材料", **日本結晶成長学会誌** 50 (3), ID: 50-3-01 (2023).
- 3) Yuqiao Zhang\* & Hiromichi Ohta\*, "Recent progress in thermoelectric layered cobalt oxide thin films", **NPG Asia Mater.** 15, 67 (2023).

## 4.4 著書

該当なし

## 4.5 特許

- 1) 太田裕道, 曲 勇作, ゲディア プラシヤント ラマニクラル, "薄膜トランジスタ", 特願 2023-185660, 2023 年 10 月 30 日

- 2) 太田裕道, 曲 勇作, ジョンアロン, 卞 志平, 吉村充生, "熱トランジスタ", 特願 2024-018066, 2024 年 2 月 8 日出願

## 4.6 講演

### a. 招待講演 (国際学会)

- 1) Hiromichi Ohta, "Film Growth of Functional Oxide Thin Films and Their Applications towards Optoelectronics and Thermoelectrics", Lecture at Jiangsu University, School of Chemistry and Chemical Engineering, Jiangsu University, China, May 29-31, 2023 (Invited).
- 2) Yusaku Magari, Prashant Ghediya, and Hiromichi Ohta, "High-mobility polycrystalline In<sub>2</sub>O<sub>3</sub>:H thin-film transistors fabricated through low-temperature solid-phase crystallization", The 30th International Workshop on Active-Matrix Flatpanel Displays and Devices (AM-FPD23), Kyoto, Japan, July 4-7, 2023.
- 3) Yusaku Magari and Hiromichi Ohta, "High-mobility thin-film transistors with polycrystalline In<sub>2</sub>O<sub>3</sub> channel deposited by pulsed laser deposition under high-base pressure", The 23rd International Meeting on Information Display (iMID 2023), Busan, Korea, August 22-25, 2023 (Invited).
- 4) Hiromichi Ohta, "SrCoO<sub>x</sub>-based solid-state electrochemical thermal transistors", International Conference on Condensed Matter and Device Physics (ICCMDP-2023), Gandhinagar, September 27-29, 2023 (Invited).
- 5) Hiromichi Ohta, "Functional oxide thin film growth and application - An introduction -", Global Scholar Seminar for Emerging Semiconductor, Emerging Display, Automobile, and Energy, Hanyang University, Korea, October 19, 2023 (Invited).
- 6) Hiromichi Ohta, "A thermoelectric oxide, Ba<sub>1/3</sub>CoO<sub>2</sub>", 14th ISAJ Annual Symposium (Integrated Science for a Sustainable Society), Hokkaido University, Sapporo, November 14, 2023 (Plenary).
- 7) Tsukasa Katayama, "Development of synthesis method for single-crystal oxide flexible sheets", MRM2023/IUMRS-ICA2023 (Symposium D-1), Kyoto, December 11-16, 2023. (Invited)
- 8) Hiromichi Ohta, "Solid-State Electrochemical Thermal Transistors", MRM2023/IUMRS-ICA2023 (Symposium A-4), Kyoto, December 11-16, 2023. (Invited)

### b. 招待講演 (国内学会)

- 1) 太田裕道, "全固体電気化学熱トランジスタ: 遷移金属酸化物の熱伝導率を電気的に切替える固体スイッチ", 第 84 回 応用物理学会秋季学術講演会「イオントロンクスにおける酸化物・カルコゲナイトの新機能」, 熊本城ホールほか 3 会場, 2023 年 9 月 19 日-23 日 (Invited).
- 2) Lizhikun Gong, Binjie Chen, Rui Yu, Hiromichi Ohta, Katayama Tsukasa, "[Young Scientist Presentation Award Speech] Flexible BaTiO<sub>3</sub> Epitaxial Films with Bulk-like Ferroelectricity and Piezoelectricity", 第 84 回 応用物理学会秋季学術講演会「イオントロンクスにおける酸化物・カルコゲナイトの新機能」, 熊本城ホールほか 3 会場, 2023 年 9 月 19 日-23 日 (Invited).
- 3) 片山 司, "高配向酸化物自立膜の合成と機能", 日本表面真空学会東北・北海道支部 令和 5 年度学術講演会, 北海道大学 (ハイブリッド), 札幌市, 2024 年 3 月 6 日-7 日 (招待講演)

c. 一般講演 (国際学会)

- 1) Yusaku Magari, Prashant Ghediya, Hui Yang, Yuqiao Zhang, Yasutaka Matsuo, Hiromichi Ohta, “Base Pressure Controlled Fabrication of High-Mobility  $\text{In}_2\text{O}_3$  Thin Film Transistors”, 2023 International Conference on Semiconductor Technology for Ultra Large Scale Integrated Circuits and Thin Film Transistors (ULSIC VS TFT 8), Otaru, Japan, May 15–18, 2023
- 2) Katelyn A. Kirchner, Melbert Jeem, Sohei Ogasawara, Hiromichi Ohta, Shinji Kohara, Tomoyuki Koganezawa, Rosantha Kumara, Masaya Fujioka, Junji Nishi, Yasutaka Matsuo, John C. Mauro, Madoka Ono, “Controlling the atomic structure of thin film  $\text{SiO}$  using crystal surfaces”, 2023 Glass & Optical Materials Division Annual Meeting (GOMD 2023), New Orleans, USA, June 4–8, 2023
- 3) Yusaku Magari, Prashant Ghediya, Hui Yang, Yuqiao Zhang, Yasutaka Matsuo, and Hiromichi Ohta, “High-mobility  $\text{In}_2\text{O}_3$ :H thin-film transistors by pulsed laser deposition under high-base pressure”, The 4th Workshop on Functional Materials Science (FMS2023), Busan, South Korea, June 18–21, 2023. (oral)
- 4) Zhiping Bian, Qian Yang, Mitsuki Yoshimura, Hai Jun Cho, Joonhyuk Lee, Hyoungjeen Jeon, Takashi Endo, Yasutaka Matsuo, and Hiromichi Ohta, “Thermal Conductivity Modulation of  $\text{SrCoO}_y$ - $\text{SrFeO}_y$  Solid Solution in Solid-State Electrochemical Thermal Transistors”, The 4th Workshop on Functional Materials Science (FMS2023), Busan, South Korea, June 18–21, 2023. (poster)
- 5) Kungwan Kang, Fumiaki Kato, Ichiro Terasaki, Hyoungjeon Jeon, and Hiromichi Ohta, “Direct measurement of in-plane thermal conductivity for freestanding  $\text{Ba}_{1/3}\text{CoO}_2$  films”, The 4th Workshop on Functional Materials Science (FMS2023), Busan, South Korea, June 18–21, 2023. (poster) **Outstanding Presentation Award**
- 6) Mitsuki Yoshimura, Qian Yang, Zhiping Bian, Hai Jun Cho, and Hiromichi Ohta, “Reduction of the Electrical Resistance of Solid-State Electrochemical Thermal Transistors”, The 4th Workshop on Functional Materials Science (FMS2023), Busan, South Korea, June 18–21, 2023. (poster)
- 7) Shun Sasano, Ryo Ishikawa, Hiromichi Ohta, Naoya Shibata, and Yuichi Ikuhara, “Atomistic Origin of Grain Boundary Resistivity in  $\text{Li}_x\text{La}_{2/3-x}\text{TiO}_3$ ”, International workshop on Advances and In-situ Microscopies of Functional Nanomaterials and Devices (IAMNano 2023), Matsue, Shimane, Japan, June 28–July 1, 2023
- 8) Yusaku Magari, Prashant Ghediya, Hui Yang, Yuqiao Zhang, Yasutaka Matsuo, and Hiromichi Ohta, “High-mobility  $\text{In}_2\text{O}_3$  thin films and thin-film transistors deposited under varied base pressure by pulsed laser deposition”, 2023 Asia-Pacific Workshop on Advanced Semiconductor Devices (AWAD2023), Tokyo Institute of Technology, Yokohama, Japan, July 10–11, 2023.
- 9) Hiromichi Ohta, Qian Yang, Hai Jun Cho, Zhiping Bian, Mitsuki Yoshimura, Joonhyuk Lee, Hyoungjeon Jeon, Jinghuang Lin, Jiake Wei, Bin Feng, Yuichi Ikuhara, “ $\text{SrCoO}_y$ /YSZ-based Solid-State Electrochemical Thermal Transistors”, 29th International Workshop on Oxide Electronics (iWOE29), Busan, Korea, October 15–18, 2023. (Oral)
- 1 0) Zhiping Bian, Mitsuki Yoshimura, Qian Yang, Hai Jun Cho, Joonhyuk Lee, Hyoungjeon Jeon, Takashi Endo, Yasutaka Matsuo, and Hiromichi Ohta, “Solid-State Electrochemical Thermal Transistors with Perovskite Cobalt Oxide-based Solid Solutions as the Active Layers”, 29th International Workshop on Oxide Electronics (iWOE29), Busan, Korea, October 15–18, 2023. (Poster)
- 1 1) Kungwan Kang, Fumiaki Kato, Akitoshi Nakano, Ichiro Terasaki, Hyoungjeon Jeon, and Hiromichi Ohta, “Direct Thermal Conductivity Measurement for Freestanding  $\text{Ba}_{1/3}\text{CoO}_2$  and  $\text{Sr}_{1/3}\text{CoO}_2$  Films in the In-plane direction”, 29th International Workshop on Oxide Electronics (iWOE29), Busan, Korea, October 15–18, 2023. (Poster) **Best Presentation Award**
- 1 2) Ahrong Jeong, Zhiping Bian, Mitsuki Yoshimura, and Hiromichi Ohta, “Thermal Conductivity Modulation in  $\text{Sr}_{1-x}\text{Ba}_x\text{CoO}_y$  Epitaxial Films”, 29th International Workshop on Oxide Electronics (iWOE29), Busan, Korea, October 15–18, 2023. (Poster)
- 1 3) Kungwan Kang, Fumiaki Kato, Akitoshi Nakano, Ichiro Terasaki, Takashi Endo, Yasutaka Matsuo, Hyoungjeon Jeon, and Hiromichi Ohta, “Fabrication and Thermoelectric Properties of Freestanding  $\text{Ba}_{1/3}\text{CoO}_2$  Single Crystal-line Films”, 14th ISAJ Annual Symposium (Integrated Science for a Sustainable Society), Hokkaido University, Sapporo, November 14, 2023
- 1 4) Ahrong Jeong, Zhiping Bian, Mitsuki Yoshimura, and Hiromichi Ohta, “Alkaline earth-ion substituted strontium cobaltite films as solid-state electrochemical thermal transistors”, The Mini-Workshop on Functional Materials Science (Organizers’ meeting), Sapporo, Japan, December 1–2, 2023. (Poster)
- 1 5) Ko Marunouchi, Lizhikun Gong, Hiromichi Ohta, and Tsukasa Katayama, “Al and Ga doping effects on ferroelectric and dielectric properties of  $\text{BaTiO}_3$  epitaxial films”, The Mini-Workshop on Functional Materials Science (Organizers’ meeting), Sapporo, Japan, December 1–2, 2023. (Poster)
- 1 6) Kungwan Kang, Fumiaki Kato, Akitoshi Nakano, Ichiro Terasaki, Takashi Endo, Yasutaka Matsuo, Hyoungjeon Jeon, and Hiromichi Ohta, “Preparation and thermoelectric properties of freestanding  $\text{Ba}_{1/3}\text{CoO}_2$  single crystal-line films”, The Mini-Workshop on Functional Materials Science (Organizers’ meeting), Sapporo, Japan, December 1–2, 2023. (Poster)
- 1 7) Lizhikun Gong, Hiromichi Ohta, and Tsukasa Katayama, “Flexible epitaxial  $\text{BaTiO}_3$  films with bulk-like ferroelectricity and piezoelectricity”, The Mini-Workshop on Functional Materials Science (Organizers’ meeting), Sapporo, Japan, December 1–2, 2023. (Poster)
- 1 8) Prashant Ghediya, Yusaku Magari, Yuqiao Zhang, Yasutaka Matsuo, and Hiromichi Ohta, “Stability improvement of high-mobility  $\text{In}_2\text{O}_3$ :H TFTs by yttria passivation”, The Mini-Workshop on Functional Materials Science (Organizers’ meeting), Sapporo, Japan, December 1–2, 2023. (Poster)
- 1 9) Mitsuki Yoshimura, Haobo Li, Zhiping Bian, Ahrong Jeong, Yusaku Magari, Hidekazu Tanaka, and Hiromichi Ohta, “Thermal conductivity of  $L_n\text{NiO}_3$  ( $L_n = \text{La}, \text{Pr}, \text{Nd}, \text{and Sm}$ ) epitaxial films”, The Mini-Workshop on Functional Materials Science (Organizers’ meeting), Sapporo, Japan, December 1–2, 2023. (Poster)

- 2 0) Yuzhang Wu, Yusaku Magari, Prashant Ghediya, and Hiromichi Ohta, "Modulation of electron transport properties of amorphous In-Zn-O films with varied Zn concentrations", The Mini-Workshop on Functional Materials Science (Organizers' meeting), Sapporo, Japan, December 1-2, 2023. (Poster)
- 2 1) Zhiping Bian, Mitsuki Yoshimura, Qian Yang, Hai Jun Cho, Joonhyuk Lee, Hyoungjeen Jeon, Takashi Endo, Yasutaka Matsuo, and Hiromichi Ohta, "Solid-state electrochemical thermal transistors with perovskite cobalt oxide-based solid solutions as the active layers", The Mini-Workshop on Functional Materials Science (Organizers' meeting), Sapporo, Japan, December 1-2, 2023. (Poster)
- 2 2) Zhiping Bian, Mitsuki Yoshimura, Ahrong Jeong, Hiromichi Ohta, "[A4-O202-06] Absence of High On-to-Off Thermal Conductivity Ratio in the  $\text{La}_x\text{Sr}_{1-x}\text{CoO}_y$ -based Thermal Transistors", MRM2023, Kyoto, Japan, December 11-16, 2023. (oral)
- 2 3) Hiromichi Ohta, Xi Zhang, Yuqiao Zhang, Liao Wu, Akihiro Tsuruta, Masashi Mikami, Hai Jun Cho, "[B1-O203-02]  $\text{Ba}_{1/3}\text{CoO}_2$ : A Promising Thermoelectric Oxide Showing a Reliable  $ZT$  of  $\sim 0.55$  at  $600^\circ\text{C}$  in Air", MRM2023, Kyoto, Japan, December 11-16, 2023. (oral)
- 2 4) Kungwan Kang, Fumiaki Kato, Akitoshi Nakano, Ichiro Terasaki, Hyoungjeen Jeon, Hiromichi Ohta, "[B1-O301-01] Direct Measurement of In-Plane Thermal Conductivity for Freestanding  $\text{Ba}_{1/3}\text{CoO}_2$  and  $\text{Sr}_{1/3}\text{CoO}_2$  Films", MRM2023, Kyoto, Japan, December 11-16, 2023. (oral)
- 2 5) Ahrong Jeong, Zhiping Bian, Hiromichi Ohta, Byung-Koog Jang, "[B1-O301-05] Thermal Conductivity Suppression of Ga and In Co-Substituted Zinc Oxide Epitaxial Films", MRM2023, Kyoto, Japan, December 11-16, 2023. (oral)
- 2 6) Mitsuki Yoshimura, Qian Yang, Zhiping Bian, Hiromichi Ohta, "[D1-O301-02] Significant Reduction in the Switching Time of Solid-State Electrochemical Thermal Transistors", MRM2023, Kyoto, Japan, December 11-16, 2023. (oral)
- 2 7) Yusaku Magari, Prashant Ghediya, Yuqiao Zhang, Yasutaka Matsuo, Mamoru Furuta, Hiromichi Ohta, "[S2-O202-03] Strong Dependence of Solid-Phase Crystallization Atmosphere on the Performance of  $\text{In}_2\text{O}_3$ :H Thin Film Transistors", MRM2023, Kyoto, Japan, December 11-16, 2023. (oral)
- 2 8) Prashant Ghediya, Yusaku Magari, Yuqiao Zhang, Yasutaka Matsuo, Hiromichi Ohta, "[S2-O202-04] Origin of the Instability of High-Mobility Polycrystalline  $\text{In}_2\text{O}_3$ :H-based Thin Film Transistors", MRM2023, Kyoto, Japan, December 11-16, 2023. (oral)
- d. 一般講演 (国内学会)
- 1) 佐々野駿, 石川亮, 太田裕道, 柴田直哉, 幾原雄一, "( $\text{Li}_{3x}\text{La}_{2/3-x}$ ) $\text{TiO}_3$  対称傾角粒界における原子・電子構造解析およびイオン伝導測定", 日本顕微鏡学会 第 79 回学術講演会, くびきメッセ (島根県松江市) 2023 年 6 月 26 日-28 日
- 2) 馮斌, 中出博暁, 桒木栄太, 太田裕道, 柴田直哉, 幾原雄一, "TEM その場観察を用いたジルコニアセラミックス強化機構の解明", 日本顕微鏡学会 第 79 回学術講演会, くびきメッセ (島根県松江市) 2023 年 6 月 26 日-28 日
- 3) Yaoming Liu, Binjie Chen, Yosuke Hamasaki, Hiromichi Ohta, Tsukasa Katayama, "Magnetic phase transition induced modulation of ferroelectric properties in hexagonal  $R\text{FeO}_3$  ( $R = \text{Tb}, \text{Ho}$ ) system", 第 84 回 応用物理学会秋季学術講演会, 熊本城ホールほか 3 会場, 2023 年 9 月 19 日-23 日
- 4) 曲 勇作, ゲディアブラシャント, 張 雨橋, 松尾保孝, 古田 守, 太田裕道, "多結晶  $\text{In}_2\text{O}_3$ :H 薄膜トランジスタ特性の固相結晶化雰囲気依存性", 第 84 回 応用物理学会秋季学術講演会, 熊本城ホールほか 3 会場, 2023 年 9 月 19 日-23 日
- 5) Prashant Ghediya, Yusaku Magari, Yuqiao Zhang, Yasutaka Matsuo, Hiromichi Ohta, "Negative Bias Stability Improvement of  $\text{In}_2\text{O}_3$ :H TFTs by Yttria Passivation", 第 84 回 応用物理学会秋季学術講演会, 熊本城ホールほか 3 会場, 2023 年 9 月 19 日-23 日
- 6) Kungwan Kang, Fumiaki Kato, Akitoshi Nakano, Ichiro Terasaki, Hyoungjeen Jeon, Hiromichi Ohta, "Direct Measurement of In-Plane Thermal Conductivity for Freestanding Oxide Films", 第 84 回 応用物理学会秋季学術講演会, 熊本城ホールほか 3 会場, 2023 年 9 月 19 日-23 日(ポスター)
- 7) Zhiping Bian, Mitsuki Yoshimura, Ahrong Jeong, Hiromichi Ohta, "Absence of High On-to-Off Thermal Conductivity Ratio in the  $\text{La}_x\text{Sr}_{1-x}\text{CoO}_y$ -based Thermal Transistors", 第 84 回 応用物理学会秋季学術講演会, 熊本城ホールほか 3 会場, 2023 年 9 月 19 日-23 日
- 8) 太田裕道, 楊 倩, Hai Jun Cho, Zhiping Bian, 吉村充生, Joonhyuk Lee, Hyoungjeen Jeon, Jinghuang Lin, Jiakue Wei, Bin Feng, 幾原雄一, "全固体電気化学熱トランジスタの開発", 第 49 回固体イオニクス討論会, 北海道大学フロンティア応用科学研究棟, 2023 年 11 月 15 日
- 9) Ahrong Jeong, Zhiping Bian, Mitsuki Yoshimura, and Hiromichi Ohta, "Solid-State Electrochemical Thermal Transistors with Alkaline Earth-ion substituted Strontium Cobaltite Films", 第 49 回固体イオニクス討論会, 北海道大学フロンティア応用科学研究棟, 2023 年 11 月 15 日
- 1 0) 吉村充生, 卞志平, ジョンアロン, 太田裕道, " $\text{LnNiO}_3$  ( $\text{Ln} = \text{La}, \text{Pr}, \text{Nd}, \text{Sm}$ ) エピタキシャル薄膜の熱伝導率—全固体熱トランジスタの活性層探索—", 第 49 回固体イオニクス討論会, 北海道大学フロンティア応用科学研究棟, 2023 年 11 月 15 日
- 1 1) Kungwan Kang, Fumiaki Kato, Akitoshi Nakano, Ichiro Terasaki, Takashi Endo, Yasutaka Matsuo, Hyoungjeen Jeon, and Hiromichi Ohta, "Fabrication and thermoelectric properties of freestanding  $\text{Ba}_{1/3}\text{CoO}_2$  single crystalline films", 第 49 回固体イオニクス討論会, 北海道大学フロンティア応用科学研究棟, 2023 年 11 月 15 日
- 1 2) Kungwan Kang, Fumiaki Kato, Akitoshi Nakano, Ichiro Terasaki, Hyoungjeen Jeon, and Hiromichi Ohta, "Fabrication and Thermoelectric Properties of Freestanding  $\text{Ba}_{1/3}\text{CoO}_2$  Single Crystalline Films", 第 59 回 応用物理学会北海道支部 / 第 20 回 日本光学会北海道支部合同学術講演会, 北海道大学, 札幌市, 2024.1.6 - 7.
- 1 3) 三津谷 伶, 龔 李治坤, 周 璋琨, 太田裕道, 片山 司, "単結晶  $\text{BiFeO}_3$  自立膜の合成", 第 59 回 応用物理学会北海道支部 / 第 20 回 日本光学会北海道支部合同学術講演会, 北海道大学, 札幌市, 2024.1.6 - 7.
- 1 4) 吉村充生, 李 好博, 卞 志平, ジョンアロン, 曲 勇

- 作, 田中秀和, 太田裕道, “LaNiO<sub>3</sub> 薄膜を活性層とする全固体熱トランジスタの作製”, 第 59 回 応用物理学会北海道支部 / 第 20 回 日本光学会北海道支部合同学術講演会, 北海道大学, 札幌市, 2024.1.6 - 7. 発表奨励賞 受賞
- 1 5) Yuzhang Wu, Yusaku Magari, Prashant Ghediya, and Hiromichi Ohta, “Modulation of Electron Transport Properties of Amorphous In-Zn-O Films with Varied Zn Concentrations”, 第 59 回 応用物理学会北海道支部 / 第 20 回 日本光学会北海道支部 合同学術講演会, 北海道大学, 札幌市, 2024.1.6 - 7.
  - 1 6) 丸野内 洗, 太田裕道, 片山 司, “反応性固相エピタキシャル成長法による Pb<sub>2</sub>MO<sub>3</sub>F 薄膜(M = Fe, In)の合成”, 第 59 回 応用物理学会北海道支部 / 第 20 回 日本光学会北海道支部 合同学術講演会, 北海道大学, 札幌市, 2024.1.6 - 7.
  - 1 7) ジョンアロン, 卞 志平, 吉村充生, フウビン, 幾原雄一, 曲 勇作, 太田裕道, “大きな熱伝導率変化幅を示す CeO<sub>2</sub> 全固体電気化学熱トランジスタ”, 2024 年 第 71 回 応用物理学会春季学術講演会, 東京都市大学 世田谷キャンパス, 東京, 2024 年 3 月 22 日-25 日.
  - 1 8) 吉村充生, 李 好博, 卞 志平, ジョンアロン, 曲 勇作, 田中秀和, 太田裕道, “高電子熱伝導率 LaNiO<sub>3</sub> 薄膜を活性層とする全固体熱トランジスタの作製”, 2024 年 第 71 回 応用物理学会春季学術講演会, 東京都市大学 世田谷キャンパス, 東京, 2024 年 3 月 22 日-25 日.
  - 1 9) 丸野内 洗, 近松 彰, 太田裕道, 片山 司, “反応性固相エピタキシャル成長法による Pb<sub>2</sub>MO<sub>3</sub>F 薄膜(M = Fe, In)の合成”, 2024 年 第 71 回 応用物理学会春季学術講演会, 東京都市大学 世田谷キャンパス, 東京, 2024 年 3 月 22 日-25 日.
  - 2 0) Kungwan Kang, Diwen Chen, Masato Imaizumi, Akitoshi Nakano, Chuchu Yang, Yuqiao Zhang, Yusaku Magari, Takashi Endo, Bin Feng, Yasutaka Matsuo, Yuichi Ikuhara, Ichiro Terasaki, Hiromichi Ohta, “Difficulty of Bulk Ceramic Fabrication of Ba<sub>1/3</sub>CoO<sub>2</sub> Showing High Thermoelectric ZT”, 2024 年 第 71 回 応用物理学会春季学術講演会, 東京都市大学 世田谷キャンパス, 東京, 2024 年 3 月 22 日-25 日.
  - 2 1) 小笠原颯平, Katelyn A. Kirchner, 木崎和郎, 田尻寛男, 小原真司, 太田裕道, John C. Mauro, 松尾保孝, “結晶基板を用いたアモルファスシリカ膜の構造制御”, 2024 年 第 71 回 応用物理学会春季学術講演会, 東京都市大学 世田谷キャンパス, 東京, 2024 年 3 月 22 日-25 日.
  - 2 2) Prashant Ghediya, Yusaku Magari, Takashi Endo, Mamoru Furuta, Yuqiao Zhang, Yasutaka Matsuo, Hiromichi Ohta, “Reliable Device Operation in High-Mobility Indium Oxide Thin Film Transistors”, 2024 年 第 71 回 応用物理学会春季学術講演会, 東京都市大学 世田谷キャンパス, 東京, 2024 年 3 月 22 日-25 日.
  - 2 3) Yuzhang Wu, Yusaku Magari, Prashant R. Ghediya, Yuqiao Zhang, Yasutaka Matsuo, Hiromichi Ohta, “Role of Zn Introduction in In<sub>2</sub>O<sub>3</sub> TFTs - Suppression of Grain Boundary Scattering -”, 2024 年 第 71 回 応用物理学会春季学術講演会, 東京都市大学 世田谷キャンパス, 東京, 2024 年 3 月 22 日-25 日.
  - 2 4) Zhiping Bian, Mitsuki Yoshimura, Ahrong Jeong, Haobo Li, Takashi Endo, Yasutaka Matsuo, Yusaku Magari, Hidekazu Tanaka, Hiromichi Ohta, “Solid-State Electrochemical Thermal Transistors with Large Thermal Conductivity Switching Widths”, 2024 年 第 71 回 応用物理学会春季学術講演会, 東京都市大学 世田谷キャンパス, 東京, 2024 年 3 月 22 日-25 日.
  - 2 5) ジョンアロン, 卞 志平, 吉村充生, フウビン, 幾原雄一, 曲 勇作, 太田裕道, “CeO<sub>2</sub> 薄膜の電気化学酸化・還元-熱トランジスタの高性能化に向けて-”, 2024 年 第 71 回 応用物理学会春季学術講演会, 東京都市大学 世田谷キャンパス, 東京, 2024 年 3 月 22 日-25 日.
- e. 研究会・シンポジウム・ワークショップなど(学会以外)
- 1) Ahrong Jeong, Zhiping Bian, Mitsuki Yoshimura, and Hiromichi Ohta, “Alkaline Earth-ion Substituted Strontium Cobaltite Films as Solid-State Electrochemical Thermal Transistors”, The 24th RIES-HOKUDAI International Symposium 開 [kai], Hokkaido University, Sapporo, Japan, December 6-7, 2023.
  - 2) Yuzhang Wu, Yusaku Magari, Prashant Ghediya, and Hiromichi Ohta, “Modulation of Electron Transport Properties of Amorphous In-Zn-O Films with Varied Zn Concentrations”, The 24th RIES-HOKUDAI International Symposium 開 [kai], Hokkaido University, Sapporo, Japan, December 6-7, 2023.
  - 3) Zhiping Bian, Mitsuki Yoshimura, Qian Yang, Hai Jun Cho, Joonhyuk Lee, Hyoungjeen Jeon, Takashi Endo, Yasutaka Matsuo, and Hiromichi Ohta, “Solid-State Electrochemical Thermal Transistors with Perovskite Cobaltate-based Solid Solutions as the Active Layers”, The 24th RIES-HOKUDAI International Symposium 開 [kai], Hokkaido University, Sapporo, Japan, December 6-7, 2023.
  - 4) Kungwan Kang, Fumiaki Kato, Akitoshi Nakano, Ichiro Terasaki, Takashi Endo, Yasutaka Matsuo, Hyoungjeen Jeon, and Hiromichi Ohta, “Preparation and Thermoelectric Properties of Freestanding Ba<sub>1/3</sub>CoO<sub>2</sub> Single Crystalline Films”, The 24th RIES-HOKUDAI International Symposium 開 [kai], Hokkaido University, Sapporo, Japan, December 6-7, 2023.
  - 5) Mitsuki Yoshimura, Haobo Li, Zhiping Bian, Ahrong Jeong, Yusaku Magari, Hidekazu Tanaka, and Hiromichi Ohta, “Thermal Conductivity of LnNiO<sub>3</sub> (Ln = La, Pr, Nd, and Sm) Epitaxial Films - Towards High Performance Solid-State Electrochemical Thermal Transistors -”, The 24th RIES-HOKUDAI International Symposium 開 [kai], Hokkaido University, Sapporo, Japan, December 6-7, 2023.
  - 6) Lizhikun Gong, Atsushi Taguchi, Hiromichi Ohta, Tsukasa Katayama, “Flexible BaTiO<sub>3</sub> Epitaxial Films with Bulk-like Ferroelectricity and Piezoelectricity”, The 2023 RIES-CEFMS (Research Institute for Electronic Science - Center for Emergent Functional Matter Science) Joint International Symposium, Rusutsu Resort Hotel and Convention Center, Japan, December 7-8, 2023. (Poster)
  - 7) Zhiping Bian, Mitsuki Yoshimura, Qian Yang, Hai Jun Cho, Joonhyuk Lee, Hyoungjeen Jeon, Takashi Endo, Yasutaka Matsuo, Hiromichi Ohta, “Solid-State Electrochemical Thermal Transistors with Perovskite Cobalt Oxide-based Solid Solutions as the Active Layers”, The 2023 RIES-

CEFMS (Research Institute for Electronic Science - Center for Emergent Functional Matter Science) Joint International Symposium, Rusutsu Resort Hotel and Convention Center, Japan, December 7-8, 2023. (Poster)

- 8) Kungwan Kang, Fumiaki Kato, Akitoshi Nakano, Ichiro Terasaki, Takashi Endo, Yasutaka Matsuo, Hyoungjeen Jeon, Hiromichi Ohta, "Fabrication and Thermoelectric Properties of Freestanding  $Ba_{1/3}CoO_2$  Single Crystalline Films", The 2023 RIES-CEFMS (Research Institute for Electronic Science - Center for Emergent Functional Matter Science) Joint International Symposium, Rusutsu Resort Hotel and Convention Center, Japan, December 7-8, 2023. (Poster)
- 9) Y. Liu, B. Chen, Y. Hamasaki, H. Ohta, T. Katayama, "Magnetic Phase Transition Induced Modulation of Ferroelectric Properties in Hexagonal  $RFeO_3$  ( $R = Tb, Ho$ ) System", The 2023 RIES-CEFMS (Research Institute for Electronic Science - Center for Emergent Functional Matter Science) Joint International Symposium, Rusutsu Resort Hotel and Convention Center, Japan, December 7-8, 2023. (Poster)
- 10) Mitsuki Yoshimura, Zhiping Bian, Ahrong Jeong, Hiromichi Ohta, "Thermal Conductivity of  $RNiO_3$  ( $R = La, Nd, Pr, \text{ and } Sm$ ) Epitaxial Films", The 2023 RIES-CEFMS (Research Institute for Electronic Science - Center for Emergent Functional Matter Science) Joint International Symposium, Rusutsu Resort Hotel and Convention Center, Japan, December 7-8, 2023. (Poster)

#### 4.7 シンポジウムの開催

- 1) THE 26TH HU-SNU JOINT SYMPOSIUM SATELLITE SESSION, "NEXT-GENERATION OXIDE SEMICONDUCTOR MATERIALS AND DEVICES", Research Institute for Electronic Science, Hokkaido University, November 1-3, 2023 (<https://sites.google.com/view/hu-snu-2023/home>)
- 2) MINI WORKSHOP ON FUNCTIONAL MATERIALS SCIENCE (ORGANIZERS' MEETING), December 1st - 2nd, 2023 - Sapporo, Japan (<https://sites.google.com/view/minifms2023/home>)

#### 4.8 共同研究

##### a. 所内共同研究

- 1) 松尾教授との共同研究成果が *ACS Appl. Mater. Interfaces* 誌に掲載された (2023.5.3)。
- 2) 松尾教授との共同研究成果が *ACS Appl. Electron. Mater.* 誌に掲載された (2023.10.16)。

##### b. 民間等との共同研究

該当なし

##### c. 委託研究

該当なし

##### d. 国際共同研究

- 1) 中国・江蘇大学の Qian Yang 助教授、韓国・釜山大学の Hyoungjeen Jeon 教授との共同研究成果が *ACS Appl. Mater. Interfaces* 誌に掲載された。
- 2) 韓国・釜山大学の Hyoungjeen Jeon 准教授との共同研究成果が *ACS Appl. Electron. Mater.* 誌に掲載された。

#### 4.9 予算獲得状況(研究代表者、分類、研究課題、期間)

##### a. 科学研究費補助金

- 1) 太田裕道(代表)、新学術領域研究(研究領域提案型)領域番号 6103 「機能コアの材料科学」(領域代表者: 松永克志 教授・名古屋大学) 19H05791 界面制御による高機能薄膜材料創製(研究代表者) 2019年度~2023年度
- 2) 太田裕道(代表)、基盤研究(A) 22H00253 全固体熱トランジスタの創製(研究代表者) 2022年度~2025年度
- 3) 片山司(代表)、基盤研究(B) 「高密度ナノドメインが拓く電荷・スピン機能開発」2019年度~2023年度
- 4) 曲勇作(代表)、若手研究 「半導体レーザーによる酸化半導体の単結晶帯成長と高性能フレキシブルデバイスの創出」2022年度~2025年度

##### b. 大型プロジェクト・受託研究

- 1) 片山司、さきがけ「誘電・光学応用に向けた新奇酸フッ化物材料の創出」2021年10月~2025年3月

#### 4.10 受賞

- 1) Kungwan Kang, Outstanding Presentation Award, Kungwan Kang, Fumiaki Kato, Ichiro Terasaki, Hyoungjeen Jeon, and Hiromichi Ohta, "Direct measurement of in-plane thermal conductivity for freestanding  $Ba_{1/3}CoO_2$  films", The 4th Workshop on Functional Materials Science (FMS2023), Busan, South Korea, June 18-21, 2023.
- 2) Lizhikun Gong, 第54回(2023年春季)応用物理学会講演奨励賞, "Flexible  $BaTiO_3$  Epitaxial Films with Bulk-like Ferroelectricity and Piezoelectricity" (Lizhikun Gong, Binjie Chen, Rui Yu, Hiromichi Ohta, Katayama Tsukasa) (2023.09.19 受賞)
- 3) Kungwan Kang, Best Presentation Award, Kungwan Kang, Fumiaki Kato, Ichiro Terasaki, Hyoungjeen Jeon, and Hiromichi Ohta, "Direct Thermal Conductivity Measurement for Freestanding  $Ba_{1/3}CoO_2$  and  $Sr_{1/3}CoO_2$  Films in the In-plane direction", 29th International Workshop on Oxide Electronics (iWOE29), Busan, Korea, October 15-18, 2023.
- 4) 吉村充生, 第27回応用物理学会北海道支部 発表奨励賞,  $LaNiO_3$  薄膜を活性層とする全固体熱トランジスタの作製(共著者: 李好博, 卞志平, ジョンアロン, 曲勇作, 田中秀和, 太田裕道)(2024.1.19)

#### 4.11 社会教育活動

##### a. 公的機関の委員

- 1) 太田裕道, 科学研究費委員会専門委員, 2022年11月1日-2023年10月31日
- 2) 太田裕道, さきがけ領域アドバイザー「物質探索空間の拡大による未来材料の創製」(研究総括: 陰山洋、京都大学 教授) 2021年10月-

##### b. 国内外の学会の役職

- 1) 太田裕道, 日本熱電学会: 評議員 (2018.9-)
- 2) 太田裕道, 日本セラミックス協会東北・北海道支部: 幹事 (令和5年度)

##### c. 兼任・兼業

- 1) 太田裕道、JST さきがけ陰山領域、領域アドバイザー (2021.10-)
- 2) 太田裕道、文部科学省研究振興局、審査意見書作成
- 3) 太田裕道、日本学術振興会、科学研究費委員会専門委員

#### d. 外国人研究者の招聘

該当なし

#### e. 北大での担当授業科目 (対象、講義名、担当者、期間)

- 1) 工学部情報エレクトロニクス学科、電子デバイス工学、太田裕道、2023年4月～7月.
- 2) 工学部情報エレクトロニクス学科、応用数学Ⅱ演習、片山司、2023年4月～6月.
- 3) 工学部情報エレクトロニクス学科、電気電子工学実験Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ (分担)、太田裕道、曲勇作、2023年4月～8月.
- 4) 工学部情報エレクトロニクス学科、電気電子工学実験Ⅳ、Ⅴ (分担)、片山司、2023年10月～2024年2月.
- 5) 全学教育科目「環境と人間」ナノテクノロジーが拓く光・マテリアル革命 (分担)、太田裕道、2023年5月12日.
- 6) 工学部情報エレクトロニクス学科、電気電子工学実験基礎 (分担)、片山司、曲勇作、2023年10月～2024年2月.
- 7) 工学部情報エレクトロニクス学科電気電子工学コース、科学技術英語演習、太田裕道、2023年11月～2024年3月.
- 8) 大学院、電子材料学特論 (分担)、太田裕道、片山司、2023年12月～2024年2月.

#### f. 北大以外での非常勤講師 (対象、講義名、担当者、期間)

該当なし

#### g. アウトリーチ活動

該当なし

#### h. 新聞・テレビ等の報道

- 1) “Solid-State Electrochemical Thermal Transistors - A New Transistor Class with Great Potential”, NETZSCH (blog), 2023.4.13
- 2) “高性能熱電材料「Ba<sub>1/3</sub>CoO<sub>2</sub>」の単結晶化に成功——サファイア基板上から単結晶膜を剥離 北海道大学ら”, fabcrossエンジニア, 2023.10.24
- 3) “熱電変換材料としての実用化に一步 北大などの研究Gが実用的な発電材料の単結晶化に成功”, 文教速報デジタル版, 2023.10.25

#### i. ポスドク・客員研究員など

- 1) Prashant Ghediya (科研費新学術ポスドク)
- 2) Ahrong Jeong (科研費新学術ポスドク)
- 3) NOH, Junho & LEE, Hwangyu (客員研究員, 韓国・成金館大学校 [2023. 7. 18-8. 2])

#### j. 修士学位及び博士学位の取得状況

修士学位: 1人

- 1) 劉 耀名、情報科学院: 修士 (情報科学)、Magnetic phase transition induced modulation of ferroelectric properties in hexagonal rare-earth iron oxides

博士学位: 1人

- 1) 龔 李治坤、情報科学院: 博士 (工学)、Synthesis

and Functionality of Freestanding Perovskite Oxide Sheets using Amorphous Oxide Protection Layer 中国政府「国家建設高水平大学公派研究生」

## 光電子ナノ材料研究分野

教授 松尾保孝 (北大院、博士 (工学)、2023.4～)

学生

博士課程 西田章浩、辻岡一真

修士課程 小方透子、齋藤瞭太、小笠原颯平 (~2023.9)、  
香田明里

学部 藤井優祐

### 1. 研究目標

当研究分野では、微細加工技術を用いたナノ・マイクロ構造の作製により機能性表面を創出する研究に取り組んでいる。特に、光との相互作用を増強する表面・界面を創出することで多様な応用デバイス開発が可能になる。また、表面の創出に当たっては自然界の生物や自然現象由来のパターンを活用することで省エネルギーなプロセス構築が期待される。また、ナノ・マイクロデバイスにおいて表面修飾技術が非常に重要であることから、その材料開発にも力を入れている。

本稿では、表面ナノ構造を用いた質量分析チップへの応用技術、生物模倣を取り入れた新規吸着材料の創出と機能解明、ナノ薄膜技術である原子層堆積法に関する新規材料の研究成果を紹介する。

### 2. 研究成果

#### 2.1 ナノ構造基板によるレーザーソフトイオン化

質量分析は試料をイオン化し、質量電荷比を検出することで実現している。そのため試料をイオン化する手法が、測定可能な試料の種類や検出状態を決定づける。現在、高分子などの質量が大きな分子に対してはレーザー脱離イオン化法 (Laser Desorption/Ionization, LDI) が広く利用されているが、試料に直接レーザー光を照射することによる過剰エネルギーでのフラグメンテーションが問題となっている。

本研究では、シリコン (Si) のナノ構造に注目したソフトイオン化について研究を行った。既報によりシリコン微細構造がイオン化を促進することは知られているが、そのメカニズムについては明らかになっていない。そこで、電子線リソグラフィ、ドライエッチングを利用することで、シリコンナノ構造を作製して評価することとした。シリコンピラーの直径、中心間距離、配列などのパラメータを独立させて設定し、イオン化を評価することでイオン化に最適なSiピラー表面構造の探索、詳細なイオン化メカニズムについて考察を行った。図1に作製したSiピラー構造による質量分析結果を示す。測定試料としては照射するレーザー波長 (355nm) に吸収を持たないグリシン分子を用いた。直径を100nm~300nm、ピラー中心間距離を200nm~800nmで作成したところ、構造を持たないSi基板上ではイオン化が観測されなかったが、ピラー構造上からは照射レーザー光強度が70%程度の照射でグリシンのプロトン付加体にあたる76m/zにピークが検出され、レーザー光強度を低減させてもイオン化を生じさせることができることが明らかになった。また、異なるピラー間隔でイオン化効率について検討したところ、直径200nmでピラー間隔が250~400nm (ギャップが50~200nm) の場合に多くのイオンが検出されることが明らかとなった。これは、適切なピラー間隔にサンプルが保持される空間が必要であることを示した。

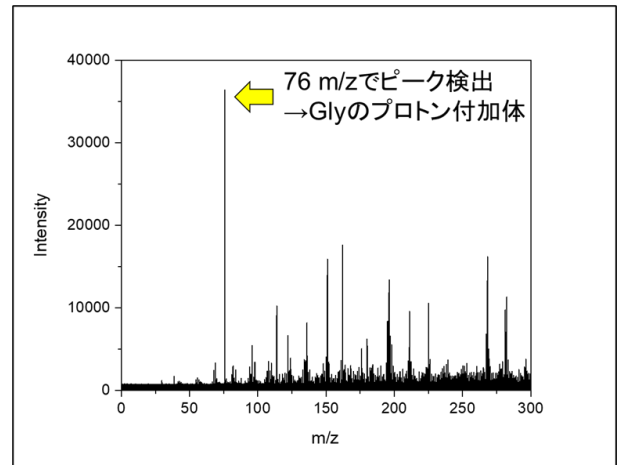


図1 直径 200nm、中心間距離 400nm、レーザー強度 70%の質量スペクトル

#### 2.2 生物模倣表面による新規吸着材料の創製

生物の中にはnm- $\mu$ mスケールの表面微細構造によって優れた機能を発現する種が存在する。これらの表面微細構造機能は時に人間の抱える問題解決の糸口になる場合があるため、新たな構造機能を発見しその原理を解明することは機能性材料創出のために重要である。我々の研究グループは魚類の一種であるウバウオに着目した。ウバウオは腹部の吸盤によって通常では接着困難な水中の凹凸面でも強固に吸着可能であり、吸盤には粘液で覆われた微細な毛が存在する [2]。これまでの我々の研究で、接着に必要な柔らかさと硬さは柔らかい材料と硬い毛状構造で両立可能であり、柔らかい材料の接着力を毛状構造で強化できることが明らかとなっている。

本研究では、硬い微粒子を水中接着可能なポリジメチルシロキサン (PDMS) に埋め込むことでウバウオのように水中の粗い面でも強固に接着可能な材料を作製した。実験ではPDMSに直径 500 nm のシリカ粒子とヘキサン (粘度を下げ微粒子を均一に混合するため) を混合した。ポリスチレンフィルム上にスピコートした後、フィルムを脱気してヘキサンを除去、PDMSを70°Cで12時間熱架橋させた。作製したサンプルを引張試験機にてガラスに10 Nの力で10秒間押し付けた後、10 mm/minの速度で引き戻した際の最大接着強度を測定した。その結果、粒子を含むサンプルは粒子を含まないサンプルに比べて水中、空気中のいずれも高い接着強度を示した (図2(c))。これはウバウオのように、接着表面近傍に存在する薄いPDMS層が接着層となり、硬い微粒子によるフィルター効果で接着力が強化したためであると考えられる。また、水中の粗い紙やすり (Ra : 4.56  $\mu$ m) に対しても高い接着力を有していた (図2(d))。以上の結果より、ウバウオに学ぶ接着力増強メカニズムは微粒子を用いた場合でも効果が示され、材料を選択することで高機能性を示すことが明らかとなった。

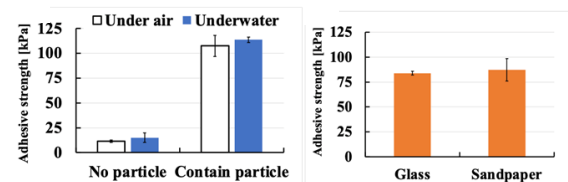


図2 粒子含有 PDMS の接着力比較 (左) および粗面への接着強度比較 (右)



### 2.3 原子層堆積用の新規材料・プロセス開発

原子層堆積 (ALD) 法は化学気相成長法の一つである。基本原理は1970年代に考案されて以降、少しずつ利用の幅を広げてきている。プロセスとしては①被覆材料の原料となる金属錯体を気化、②被覆したい材料・デバイス表面への金属錯体輸送と吸着、③表面で化学反応を誘起する反応剤の供給、④不要な原料や反応剤、副生成物の除去、以上を繰り返すことによりモノレイヤーレベルで表面を被覆していく成膜手法である。その特徴としては、原料を気相で供給することで3次元構造などへの成膜が容易であること、モノレイヤー成長であるために被覆性が非常に良く、薄い膜厚でもピンホール欠陥などが少ないという部分にある。また、先に述べた①~④を1サイクルとして成膜を行うため、一般的な成膜プロセスで行う「時間」による膜厚制御とは異なるデジタル成膜である部分が膜厚制御性を大きく高めることにつながっている。

これらの特徴から、現在では先端半導体デバイスを構築するためには必須のプロセスとなっており、新しい原料の開発等が精力的に進められている。特に、メモリデバイス等の先端半導体では高誘電材料の ALD 成膜が重要なプロセスとなっている。

本研究ではイットリウム (Y) を用いた Y<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 成膜についての研究を行った。これまで原料としては低蒸気圧の固体材料や合成が難しい異なる配位子を有する錯体分子のため、コスト面や高品質成膜で問題が生じていた。そこで高温でも熱安定性を有する図3の様な液体原料分子を合成して成膜を行った。高温でも熱安定性を有する図3の様な液体原料分子を合成して成膜を行った。結果として約11.5の誘電率を示し (図3右)、優れた Y<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 成膜に成功した。

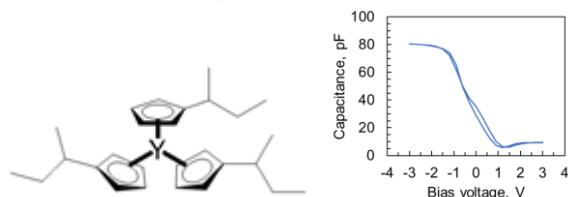


図3 新規の ALD 材料 Y(sBuCp)<sub>3</sub> (左)、成膜した薄膜の CV 特性 (右)

### 3. 今後の研究の展望

表面・界面は異なる物資の境界面であり、特異な物理的・化学的現象を生み出す場となっている。その場に新しいナノ・マイクロ加工技術を用いた機能性構造を構築することにより、表面/界面での現象を増強させることができると考えられる。この、階脱創出するために、今年度の研究では表面に創出する構造設計の部分に生物模倣の観点を取り込むこと、表面に存在させる新たな物性材料とプロセスの創出、作り出した表面構造が生み出す新しい光機能と、表面に対して、3つの視点からのアプローチを試みることで一定の成果を得た。今後は材料については分子設計のみでなく低コストで行えるプロセスにつながる部分と計算科学による効率化の検討、設計については有限要素法などのシミュレーション技術による実験効率化といった計算科学を取り入れた研究の推進と、応用に直結するデバイス表面創製では短期間で成果をえるための共同研究を推進する予定である。

## 4. 資料

### 4.1 学術論文 (査読あり)

- 1) Di Zhang, Yutaro Hirai, Koki Nakamura, Koju Ito, Yasutaka Matsuo, Kosuke Ishibashi, Yusuke Hashimoto, Hiroshi Yabu, Hao Li, "Benchmarking pH-field coupled microkinetic modeling against oxygen reduction in large-scale Fe-azaphthalocyanine catalysts", *Chemical Science* 15(14) 5123-5132 (2024).
- 2) Y. Shimada, K. Tsujioka, Y. Matsuo, M. Shimomura, Y. Hirai, "Influencing role of anisotropic metal microstructures on friction force", *Molecular Crystals and Liquid Crystals* 768(5) 158-167 (2024).
- 3) Kuang-Li Lee, Hsien-San Hou, Xu Shi, Meng-Lin You, Ming-Yang Pan, Yasutaka Matsuo, Ji-Yen Cheng, Hiroaki Misawa, Pei-Kuen Wei, "Aluminum-Coated Nanoridge Arrays with Dual Evanescent Wavelengths for Real-Time and Label-Free Cellular Analysis", *The Journal of Physical Chemistry C* 128(8) 3384-3392 (2024). 【電子研内共著】
- 4) Yoshiki Suganami, Tomoya Oshikiri, Hideyuki Mitomo, Keiji Sasaki, Yen-En Liu, Xu Shi, Yasutaka Matsuo, Kuniharu Ijro, Hiroaki Misawa, "Spatially Uniform and Quantitative Surface-Enhanced Raman Scattering under Modal Ultrastrong Coupling Beyond Nanostructure Homogeneity Limits", *ACS Nano* 18(6) 4993-5002 (2024). 【電子研内共著】
- 5) Jinjian Wei, Yi Yu, Yasutaka Matsuo, Liang Zhang, Hideyuki Mitomo, Yuqin Chen, Kuniharu Ijro, Zhide Zhang, "Size Segregation of Gold Nanoparticles into Bilayer-like Vesicular Assembly", *Langmuir* 39(49) 17939-17946 (2023). 【電子研内共著】
- 6) Kungwan Kang, Fumiaki Kato, Akitoshi Nakano, Ichiro Terasaki, Takashi Endo, Yasutaka Matsuo, Hyoungjeen Jeon, Hiromichi Ohta, "Fabrication and Thermoelectric Properties of Freestanding Ba<sub>1</sub>/3CoO<sub>2</sub> Single-Crystalline Films", *ACS Applied Electronic Materials* 5(10) 5749-5754 (2023). 【電子研内共著】
- 7) Akihiro Nishida, Tsukasa Katayama, Yasutaka Matsuo, "Atomic Layer Deposition of HfO<sub>2</sub> Films Using Tetrakis(1-(N,N-dimethylamino)-2-propoxy)hafnium [Hf(dmap)<sub>4</sub>] for Advanced Gate Dielectrics Applications", *ACS Applied Nano Materials* 6(19) 18029-18035 (2023). 【電子研内共著】
- 8) Akihiro Nishida, Tsukasa Katayama, Yasutaka Matsuo, "Atomic layer deposition of Y<sub>2</sub>O<sub>3</sub> films using a novel liquid homoleptic yttrium precursor tris(sec-butylcyclopentadienyl)yttrium [Y(sBuCp)<sub>3</sub>] and water", *RSC Advances* 13(39) 27255-27261 (2023). 【電子研内共著】
- 9) Zhiping Bian, Qian Yang, Mitsuki Yoshimura, Hai Jun Cho, Joonhyuk Lee, Hyoungjeen Jeon, Takashi Endo, Yasutaka Matsuo, Hiromichi Ohta, "Solid-State Electrochemical Thermal Transistors with Strontium Cobaltite-Strontium Ferrite Solid Solutions as the Active Layers", *ACS Applied Materials & Interfaces* 15(19) 23512-23517 (2023). 【電子研内共著】

### 4.2 学術論文 (査読なし)

該当なし

### 4.3 総説・解説・評論等

該当なし

### 4.4 著書

該当なし

### 4.5 特許

該当なし

### 4.6 講演

#### a. 招待講演（国際学会）

該当なし

#### b. 招待講演（国内学会）

該当なし

#### c. 一般講演（国際学会）

- 1) Ryota Saito, Hiroshi Furutani, Junichi Osuga, Michisato Toyoda, Yasutaka Matsuo: "Precise Nanostructure Fabrication to Enhance Soft Laser Desorption/Ionization", The 2023 RIES-CEFMS Joint International Symposium, 2023/12/7, Rusutsu Resort Hotel & Convention
- 2) Kazuma Tsujioka, Yuji Hirai, Masatsugu Shimomura, Yasutaka Matsuo: "Comparison of clingfish-learning adhesive materials using nanoparticles or nanofilaments on adhesive properties", The 24th RIES International Symposium, 2023/12/6, Hokkaido University
- 3) Ryota Saito, Hiroshi Furutani, Junichi Osuga, Michisato Toyoda, Yasutaka Matsuo: "Fabrication of Nano Structure for Matrix Free Mass Spectrometry", The 31st International Conference on Photochemistry (ICP2023), 2023/7/25, Sapporo
- 4) Kazuma Tsujioka, Yuji Hirai, Masatsugu Shimomura, Yasutaka Matsuo: "The effect of hierarchical surface microstructures of *Necrophila japonica* on friction properties", The 13<sup>th</sup> SPSJ International Polymer Conference (IPC2023), 2023/7/21, Sapporo

#### d. 一般講演（国内学会）

- 1) 辻岡 一眞、平井 悠司、下村 政嗣、松尾 保孝：「オオヒラタシデムシから学ぶ階層的な表面微細構造による摩擦低減」、第72回高分子討論会 2023年9月28日、口頭、香川大学
- 2) 香田 明里、辻岡 一眞、平井 悠司、下村 政嗣、松尾 保孝：「モスアイ構造が持つ光学特性および摩擦特性の材料依存性」、第72回高分子討論会 2023年9月27日、ポスター、香川大学
- 3) 齋藤瞭汰、古谷浩志、大須賀潤一、豊田岐聡、松尾保孝：「レーザーソフトイオン化を支援するナノピラー構造作製」、日本分析化学会第72回年会 2023年9月15日、口頭、熊本城ホール
- 4) 齋藤瞭汰、古谷浩志、大須賀潤一、豊田岐聡、松尾保孝：「ナノ加工技術を用いたソフトイオン化支援基板の開発」、第71回質量分析総合討論会 2023年5月17日、ポスター、グランキューブ大阪
- 5) 香田 明里、辻岡 一眞、平井 悠司、下村 政嗣、松尾 保孝：「有限要素シミュレーションを用いたモスアイ構造の多機能性調査」、第72回高分子学会年次大会 2023年5月25日、ポスター、Gメッセ群馬
- 6) 小方 透子、松尾 保孝：「転写法による高分子フィル

ム上への種々のメタ表面作製」、第72回高分子学会年次大会 2023年5月25日、ポスター、Gメッセ群馬

- 7) 辻岡 一眞、平井 悠司、下村 政嗣、松尾 保孝：「オオヒラタシデムシから学んだ摩擦低減効果を持つ階層的な表面微細構造」、第72回高分子学会年次大会 2023年5月25日、ポスター、Gメッセ群馬

#### e. 研究会・シンポジウム・ワークショップなど（学会以外）

- 1) 辻岡 一眞、「ウバウオのように水中の粗い面でも強固に接着可能な高機能性粘着テープの作製」、2023年度 北海道高分子若手研究会、2023年8月26日、定山溪温泉ホテル鹿の湯
- 2) 小方 透子、「微細構造転写による高分子フィルム上へのメタ表面作製」、2023年度 北海道高分子若手研究会、2023年8月25日、定山溪温泉ホテル鹿の湯
- 3) 小笠原 颯平、「PLD法によるアモルファスアルミナの自立薄膜の作製と評価」、2023年度 北海道高分子若手研究会、2023年8月25日、定山溪温泉ホテル鹿の湯

### 4.7 シンポジウムの開催

該当なし

### 4.8 共同研究

#### a. 所内共同研究

該当なし

#### b. 民間等との共同研究

該当なし

#### c. 委託研究

該当なし

#### d. 国際共同研究

該当なし

### 4.9 予算獲得状況（研究代表者、分類、研究課題、期間）

#### a. 科学研究費補助金

該当なし

#### b. 大型プロジェクト・受託研究

該当なし

### 4.10 受賞

- 1) Kazuma Tsujioka, IPC2023 Young Scientist Poster Award, "The effect of hierarchical surface microstructures of *Necrophila japonica* on friction properties", 2023/8/25
- 2) 辻岡一眞、2023年度 北海道高分子若手研究会 最優秀講演賞、「ウバウオのように水中の粗い面でも強固に接着可能な高機能性粘着テープの作製」、2023年8月26日

### 4.11 社会教育活動

#### a. 公的機関の委員

該当なし

#### b. 国内外の学会の役職

該当なし

#### c. 兼任・兼業

該当なし

**d. 外国人研究者の招聘**

該当なし

**e. 北大での担当授業科目（対象、講義名、担当者、期間）**

- 1) 理学部、ナノ物性化学、松尾保孝、小松崎民樹、水野雄太、長島一樹、2023年4月～2023年8月
- 2) 総合化学院、物質科学（ナノフォトニクス材料論）、松尾保孝、2023年6月～2023年8月
- 3) 全学教育科目「環境と人間」ナノテクノロジーが拓く光・マテリアル革命（分担）、松尾保孝、2023年4月～2022年6月

**f. 北大以外での非常勤講師（対象、講義名、担当者、期間）**

- 1) 千歳科学技術大学、ナノテクノロジー。松尾保孝、2023年10月10日

**g. アウトリーチ活動**

該当なし

**h. 新聞・テレビ等の報道**

該当なし

**i. ポスドク・客員研究員など**

該当なし

**j. 修士学位及び博士学位の取得状況**

修士学位：2人

- 1) 小方透子、総合化学院：修士、金属パターン転写法によるフレキシブルな光学メタ表面作製光
- 2) 齋藤瞭太、総合化学院：修士、三次元微細構造による高効率ソフトイオン化

博士学位：1人

- 1) 西田章浩、総合化学院：博士（理学）、Study on Atomic Layer Deposition (ALD) of Dielectric Films Using Novel Liquid Homoleptic Precursors for Advanced CMOS Devices（次世代のCMOSデバイス向けの新規な液体ホモレプティック前駆体を用いた原子層堆積法による高誘電膜に関する研究）

## ナノアセンブリ材料研究分野

教授 中村貴義 (東大院、理学博士、1997. 4~)  
助教 高橋仁徳 (東北大院、博(工)、2017. 8~)  
黄瑞康 (中山大院、博(理)、2020. 12~)  
薛晨 (南京理工大院、博(工)、2020. 12~)  
吳佳冰 (北大院、博(環境科学)、2023. 4~)

学 生

博士課程 金丸和矢、羽田将人

修士課程 京谷悠里、堀川真実子、劉希陽

### 1. 研究目標

分子が発現する機能は多岐にわたり、光・電子機能性、生理活性など、様々な特性を持っている。これらの分子はエレクトロニクス・材料・医療など幅広い分野で応用されている。また、複数の分子が集合すると、それぞれの分子に起因する機能だけでなく分子間の相互作用により、新たな機能が発現することがある。ナノアセンブリ材料研究分野では、ナノメートル領域で複数の分子が集合した「ナノアセンブリ」に着目し研究を進めている。分子の自己集積過程を設計・制御することで、新奇なナノアセンブリ構造を実現し、集合体における協同現象を積極的に利用することで、単一分子では実現できない機能の創出を目指している。我々の研究目標は、ナノアセンブリ材料の構造と機能の相関を詳細に検討し、次代を担う新奇な材料を開拓することである。

### 2. 研究成果

超分子化学の手法を用いる事で、磁性や伝導性を有する機能性分子集合体の構造制御や物性の複合化が可能である。各種カチオンとクラウンエーテルが非共有結合性の分子間相互作用から形成する超分子集合体カチオン構造に着目し、生体分子系で見られる分子モーター構造等を模倣した新規な分子ローター構造、分子・イオン輸送構造等の設計とその機能開拓を行っている。

当研究分野ではこれまでに、有機・無機カチオン-クラウンエーテルからなる超分子カチオンを構築し、アニオンラジカル  $[\text{Ni}(\text{dmit})_2]$  と組み合わせることで、超分子カチオン構造に基づく新奇な電子的・磁氣的機能の開拓を行ってきた。例えば、*m*-fluoroanilinium<sup>+</sup> (*m*-FAni<sup>+</sup>) と dibenzo[18]crown-6 からなる超分子カチオンを導入した結晶 (*m*-FAni<sup>+</sup>)(dibenzo[18]crown-6)[Ni(dmit)<sub>2</sub>] では、*m*-FAni<sup>+</sup> が結晶内で回転可能であり、*m*-FAni<sup>+</sup> の C-F 結合に基づく分極が結晶全体で反転するため強誘電体となる。超分子アプローチに基づく固相内分子運動と、それと連動した電気・磁気物性を示す物質系の開拓は、新奇な物性開拓を実現する独自のアプローチである。

(a) 固体結晶における超分子ローターに由来する熱膨張スイッチング材料の開拓

対称性が低い構造を持つ分子からなる結晶では、温度上昇によって生じる分子再配列が異方的であるため、結晶が負の熱膨張 (NTE) を示したとしても一軸性の場合が殆どである。一方、対称性の高い結晶構造をもつ無機結晶では、等方的に NTE を示すことがある。すなわち対称性の高い分子からなる結晶では、多軸方向の NTE を発現できる可能性がある。対称性の高い分子構造を持つカチオンとクラウンエーテルを組み合わせることで、分子の高い対称性を生かしつつ、NTE の方向性を制御できると考えた。そこで、球形分子

であるアダマンタンにアンモニウム基を導入した 3-chloro-1-adamantaneaminium (ClADA<sup>+</sup>) と [18]crown-6 (18C6) からなる超分子カチオンを導入した分子性イオン結晶 (ClADA<sup>+</sup>)(18C6)(ClO<sub>4</sub>) (1) を合成し、その分子運動特性および熱膨張挙動を調査した。この結晶は、*b*軸に沿って一貫して正の熱膨張 (PTE) を示す一方、*a*軸および*c*軸が低温では PTE、中間温度範囲 (250–317 K) ではゼロ熱膨張 (ZTE)、高温では NTE を示した (図1)。

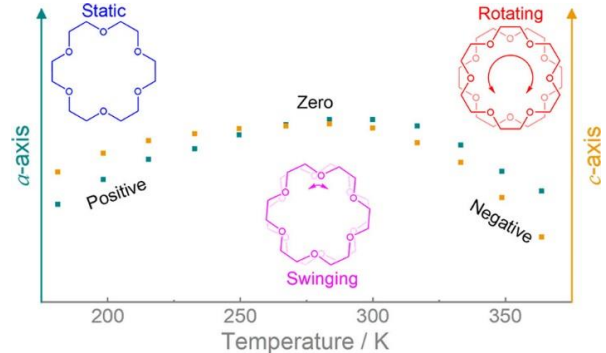


図1. 結晶1における18-クラウン-6の分子運動および分子運動に由来するPTE-ZTE-NTE熱膨張転移挙動。

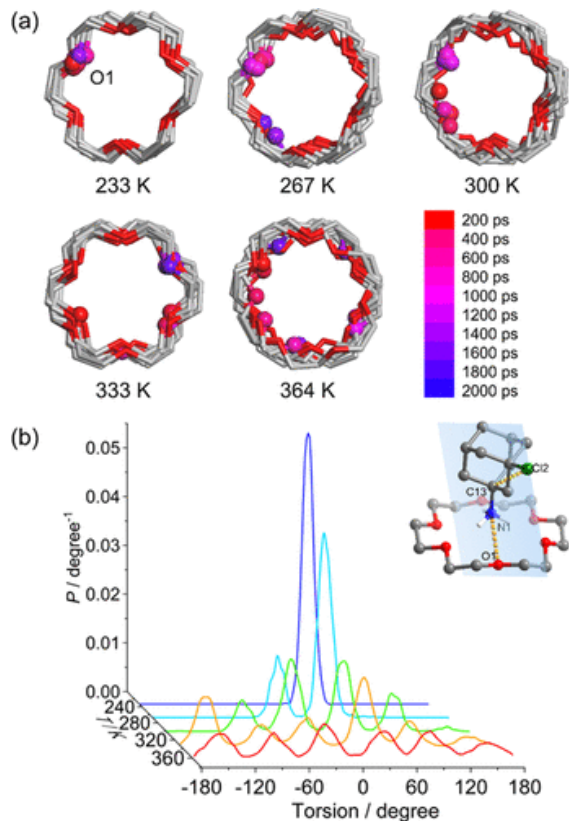


図2. 結晶1における[18]crown-6 (18C6)の分子運動に着目したMDシミュレーション。(a) MDシミュレーションを行った各温度において18C6のスナップショットを重ね合わせた図。角スナップショットにおけるO1原子を異なる色で強調表示し、H原子は省略している。(b) 各温度におけるC1...C13...N1...O1原子のねじれ角の確率分布。

これらの転換を引き起こすメカニズムを解明するために、可変温度単結晶 X 線回折、示差走査熱量測定 (DSC)、および分子動力学 (MD) シミュレーションを用いた。構造解析および DSC の結果、調査した温度範囲にわたって結晶の全体構造を保ち、構造相転移は見られなかった。ClO<sub>4</sub>の再配列が物質固有の PTE に寄与する一方、ClO<sub>4</sub>の再配列と 18C6

の分子運動に基づく加熱収縮効果が拮抗することで二次元面内での特異な熱膨張が引き起こされていることがわかった。MD シミュレーションにより18C6の動的挙動を評価すると、低温では18C6が静止していることがわかった(図2a)。そのため、低温では  $\text{ClO}_4^-$  の再配列に基づく PTE を引き起こす。高温では18C6が動的に分子面内で回転し、これが  $\text{ClO}_4^-$  の再配列に基づく PTE を凌駕するため、NTE を示す。一方、中間温度では、これらの効果が拮抗し、ZTE が生じた。18C6の静止から揺動・回転の運動状態の変化は、観察された PTE-ZTE-NTE 転換を理解する上で極めて重要である。

### (b) 超分子手法を用いた磁気隔離による単分子磁性体

単分子磁石 (Single molecule magnets, SMMs) は、分子レベルで磁気挙動を示す材料の一種である。従来の磁石が、整列した磁気モーメントを持つ原子の大規模な配列で構成されるのに対して、SMMs は分子内にスピンを有し、有意な磁気モーメントを持つ個々の分子である。外部磁場の影響下で操作可能な磁気モーメントがあるため、SMMs は永久磁石のような磁気ヒステリシスを示すとともに、磁気モーメントの方向が変わるか、低エネルギー状態に達するために長い時間を要する磁化の遅延現象を示す。この特性は、基礎研究や分子エレクトロニクス、スピントロニクス、量子コンピューティングなどの分野での潜在的な応用において興味を引いている。SMMs では、隣接する磁性分子間に磁気的な相互作用が生じていると熱的な緩和効果が生じるため、磁化の遅延を阻害し SMMs としての特性が生じなくなる。SMMs を設計するうえで、隣接磁性分子間の相互作用を抑制する必要がある。我々は超分子カチオンのかさ高さを利用し、磁性アニオンを磁気的に隔離することを考えた。

この研究では、静電的に中性な Mn- salen 錯体  $[\text{Mn}(5\text{-MeOsalen})(\text{Cl})]$  ( $5\text{-MeOsalen}^{2-}$ :  $\text{N,N}'\text{-エチレンビス(5-メトキシサリチリデンイミン酸)}$ ) に着目した。Mn- salen 錯体は、 $S_T=4$  という高い基底状態スピント、大きな負のゼロ磁場分裂パラメータ(D)を持つ正方晶ヤーンテラー歪みを伴う大きな一軸磁気異方性から、優れた SMM 候補である。実際に、Mn- salen 錯体の2量体は、結晶中で磁気的に孤立した場合に、SMM 応答を実現することが知られている。

分子の大きさを考慮して、 $[\text{Mn}(5\text{-MeOsalen})(\text{Cl})]$  の中性2量体を単離するため、DB24C8と組み合わせることを考えた。 $[\text{Mn}(5\text{-MeOsalen})(\text{Cl})]$  2量体と DB24C8の間で多点相互作用に基づく超分子集合体を形成し、 $[\text{Mn}(5\text{-MeOsalen})(\text{Cl})]$  2量体が結晶中で磁気的に孤立することで、SMM 挙動を示すことを期待した。

得られた超分子結晶  $[\text{Mn}(5\text{-MeOsalen})(\text{Cl})]_2(\text{DB24C8})$  (2) において、 $[\text{Mn}(5\text{-MeOsalen})(\text{Cl})]$  と DB24C8は、 $[\text{Mn}(5\text{-MeOsalen})(\text{Cl})]$  のエチレン基の水素原子あるいは phenyl 基2位に結合した C-H 基と DB24C8 の O 原子間で、多点 C-H $\cdots$ O 相互作用を形成し、超分子化していた。図3に示すように、 $[\text{Mn}(5\text{-MeOsalen})(\text{Cl})]$  は DB24C8 に囲まれる形で2量体を形成している。 $[\text{Mn}(5\text{-MeOsalen})(\text{Cl})]$  2量体間は、 $[\text{Mn}(5\text{-MeOsalen})(\text{Cl})]$  分子内のスピン密度が小さい箇所でのみ接触しているため、 $[\text{Mn}(5\text{-MeOsalen})(\text{Cl})]$  2量体は磁気的に孤立した構造とみなすことができる。

結晶2の多結晶試料に対し、1.8-2.4 K での温度範囲で交流磁化率測定を行った。得られた Cole-Cole プロットから異方性障壁  $U_{\text{eff}}$  を26 K と算出した。この値は、既報の Mn- salen 錯体において最大であった。クラウンエーテルを用いた超分子手法が、中性の SMM 錯体の磁気隔離においても有効であることを示した。

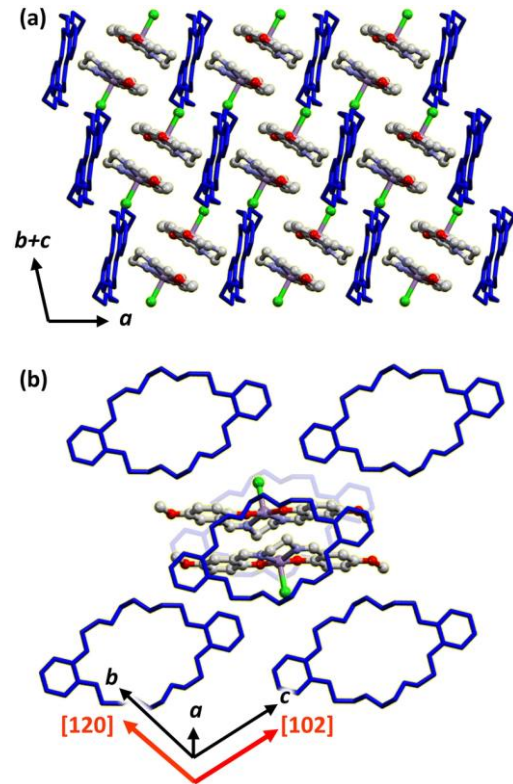


図3. 結晶2の結晶構造。DB24C8 をスティックモデル、 $[\text{Mn}(5\text{-MeOsalen})(\text{Cl})]$  をボール&スティックモデルで描画している。(a) The  $[0\ 1\ -1]$  投影図。(b) 6つのDB24C8に囲まれた $[\text{Mn}(5\text{-MeOsalen})(\text{Cl})]$  2量体。

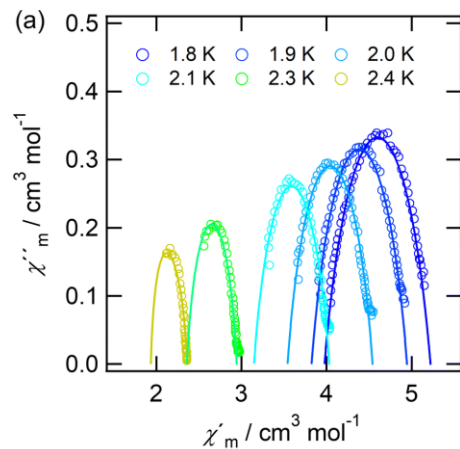


図4. 結晶2の交流磁化率測定から得られた Cole-Cole プロット (温度範囲: 1.8-2.4 K)。

## 3. 今後の研究の展望

ナノアセンブリ材料として、(1)分子運動をトリガーとする正-ゼロ-負の熱膨張転移が生じる超分子結晶、(2)超分子手法を用いた磁気隔離による Mn- salen 単分子磁性体の構築を進めてきた。いずれの材料系においても、分子集合体内における分子間相互作用を制御し、それを活用することが機能発現の鍵となっており、単一分子では実現しがたい、分子集合体特有の性質を積極的に利用した材料系であるといえる。分子集合体を用いる最大の利点は、多数の分子による共同現象を利用できることである。共有結合で機能ユニットがつながっていないために、ある程度分子間の相互

作用を時空間的に制御できる点も利点である。これら分子集合体の特徴を生かし、今後も分子集合に基づく機能材料の開拓を進めていく。

## 4. 資料

### 4.1 学術論文 (査読あり)

- 1) R. Lin, P.K. Hashim, S. Sahu, A.S. Amrutha, N.M. Cheruthu, S. Thazhathethil, K. Takahashi, T. Nakamura, T. Kikukawa and N. Tamaoki\*, "Phenylazothiazoles as Visible-Light Photoswitches", *J. Am. Chem. Soc.*, **2023**, 145, 9072-9080. 【電子研内共著】
- 2) S. Y Ge, R. Huang\*, J. Wu, K. Takahashi, C. Lee\* and T. Nakamura\*, "Planar Positive-Zero-Negative Thermal Expansion Transition in Crystalline Supramolecular Rotors", *Chem. Mater.*, **2023**, 35, 4311-4317.
- 3) D. Matsumoto, C. Tanaka, M. Fujibayashi, S. Nishihara, K. Takahashi, T. Nakamura, T. Akutagawa, M. S. Suzuki and R. Tsunashima\*, D. Matsumoto, C. Tanaka, M. Fujibayashi, S. Nishihara, K. Takahashi, T. Nakamura, T. Akutagawa, M. S. Suzuki and R. Tsunashima\*, *CrystEngComm.*, **2023**, 25, 4793-4797.
- 4) J. Manabe, N. Sako, M. Ito, M. Fujibayashi, C. Kato, G. Cosquer, K. Inoue, K. Takahashi, T. Nakamura, T. Akutagawa, S. Shimono; H. Ishibashi, Y. Kubota, S. Nishihara, "Irreversible Structural Phase Transition in [(9-triptycylammonium) ([18]crown-6)][Ni(dmit)<sub>2</sub>]: Origin and Effects on Electrical and Magnetic Properties", *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2023**, 26, e202300449.
- 5) K. Takahashi, T. Takeda, X. Zheng, S. Noro, T. Akutagawa, T. Nakamura, "Selective Gas Sensing under Mixed Gas Flow by One-dimensional Copper Coordination Polymer", *Inorganic Chem.*, **2023**, 62, 14942-14948.
- 6) P. K. Hashim\*, S. Sahu, K. Takahashi, S. Thazhathethil, T. Nakamura, N. Tamaoki\*, "Geometry-induced Oligomerization of Fluorine-substituted Phenylazothiazole Photoswitches", *Chem. Eur. J.*, **2024**, 30, e202400047. 【電子研内共著】
- 7) R. G. Dastidar, T. Okamoto, K. Takahashi, Y. Takano, C. Vijayakumar, C. Subrahmanyam, V. Biju, "Dual-color photoluminescence modulation of zero-dimensional hybrid copper halide microcrystals", *Nanoscale*, **2024**, 16, 5107-5114. 【電子研内共著】

### 4.2 学術論文 (査読なし)

該当なし

### 4.3 総説・解説・評論等

該当なし

### 4.4 著書

該当なし

### 4.5 特許

該当なし

### 4.6 講演

#### a. 招待講演 (国際学会)

- 1) T. Nakamura, "Multifunctional Molecular Crystals by Supramolecular Approach" 8<sup>th</sup> International Conference on Superconductivity and Magnetism, Fethiye, Türkiye, (2023-05)
- 2) T. Nakamura, "Single Chain Electret based on Pseudo Poly-Rotaxane Structure" The 12th International Symposium on Nano & Supramolecular Chemistry (ISNSC-12), Chiang Mai, Thailand (2023-07)
- 3) T. Nakamura, "Supramolecular Approach to Novel Ferroelectrics and Multiferroics" International Congress on Pure & Applied Chemistry (ICPAC), Bali, Indonesia (2023-09)
- 4) T. Nakamura, "Type-I Multiferroics *via* Supramolecular Strategies" International conference on Spin Transition, Kumamoto, Japan (2023-12)

#### b. 招待講演 (国内学会)

該当なし

#### c. 一般講演 (国際学会)

- 1) R. Huang, "Towards molecular multiferroics by supramolecular rotor and [MnCr(oxalate)<sub>3</sub>]<sup>-</sup>salts", 18th International Conference on Molecule-Based Magnets (ICMM), Nanjing, China(2023-09)
- 2) C. Xue, "Coexistence of spin-canting and spin-flop in CoII trimer-based metal-organic framework", 18th International Conference on Molecule-Based Magnets (ICMM), Nanjing, China (2023-09)

#### d. 一般講演 (国内学会)

- 1) 堀川真実子、高橋 仁徳、広瀬 昂生、黄 瑞康、薛 晨、中村 貴義：「擬ポリロタキサン型超分子を含む [Ni(dmit)<sub>2</sub>] 結晶のリラクサー類似誘電応答とドーピング効果」、錯体化学会第 73 回討論会、水戸、Japan (2023-09)
- 2) 京谷悠里、高橋仁徳、広瀬昂生、黄瑞康、薛晨、中村貴義：「Dibenzo-24-crown-8-ether に誘導される Mn-salen 二量体の孤立系とその磁気特性」、錯体化学会第 73 回討論会、水戸、Japan (2023-09)
- 3) 高橋 仁徳、鄭鑫、高橋 優太、野呂 真一郎、中村 貴義：「分子性イオン結晶 (Na) ([2.2.2]cryptand) [Ni(dmit)<sub>2</sub>] における選択的吸着挙動と構造、磁性」、日本化学会第 104 春季年会、船橋、Japan (2024-03)
- 4) 金丸和矢、高橋仁徳、黄瑞康、薛晨、呉佳冰、中村貴義：「2-hydroxy-2-methylpropan-1-aminium/[18]crown-6 誘導体からなる超分子カチオンを導入した [Ni(dmit)<sub>2</sub>] 塩の構造と物性」、日本化学会第 104 春季年会、船橋、Japan (2024-03)
- 5) 羽田将人、高橋仁徳、黄瑞康、呉佳冰、薛晨、中村貴義：「2,2'-Disulfanediybis(ethan-1-aminium) ([18]crown-6)<sub>2</sub>[Ni(dmit)<sub>2</sub>] 2 結晶の負の熱膨張と誘電挙動」、日本化学会第104春季年会、船橋、Japan (2024-03)

e. 研究会・シンポジウム・ワークショップなど(学会以外)

- 1) Y. Saito, Y. Song, X. Zheng, K. Takahashi, T. Nakamura and S. Noro; "Highly photo-control-able guest release systems using 4-styrylpyridine-coordinated Werner clathrate", 9<sup>th</sup> Asian Conference of Coordination Chemistry, Bangkok, Thailand (2024-02)
- 2) S. Noro, M. Sugiura, K. Takahashi and T. Nakamura: "Flexible Metal-Organic Frameworks with Gated CO<sub>2</sub> Sorption near Room Temperature", MRM2023/IUMRS-ICA2023 Grand Meeting, Kyoto, Japan (2023-12)
- 3) K. Takahashi, R. Huang, J. Wu, C. Xue and T. Nakamura; "Crystal-to-Crystal Structural Transformation of (Na) ([2.2.2]cryptand) [Ni(dmit)<sub>2</sub>] Associated with Selective CH<sub>3</sub>CN Adsorption", The 2023 RIES-CEFMS Joint International Symposium, Rusutsu, Japan (2023-12)
- 4) M. Haneda, K. Takahashi, R. Huang, J. Wu, C. Xue and T. Nakamura; "Relaxor-Like Dielectric Response of 2,2'-Dithiobis(Ethylammonium) / Crown Ether Derivatives Supramolecular Cations in [Ni(dmit)<sub>2</sub>]<sup>-</sup> Salts", The 2023 RIES-CEFMS Joint International Symposium, Rusutsu, Japan (2023-12)
- 5) K. Kanamaru, K. Takahashi, R. Huang, J. Wu, C. Xue and T. Nakamura; "Magnetism, Negative Thermal Expansion, and Structural Transformation of [Ni(dmit)<sub>2</sub>] Salts with Branched-Chain Alkylammonium/Dibenzo[18]Crown-6", The 2023 RIES-CEFMS Joint International Symposium, Rusutsu, Japan (2023-12)
- 6) M. Horikawa, K. Takahashi, K. Hirose, R. Huang, C. Xue, J. Wu and T. Nakamura; "Dielectric response and doping effect of [Ni(dmit)<sub>2</sub>] crystals with pseudo-polyrotaxane structure", 14th Japan-China Joint Symposium on Conduction and Photoconduction in Organic Solids and Related Phenomena, Nagoya, Japan (2023-12)
- 7) Y. Kyoya, K. Takahashi, W. Kosaka, R. Huang, C. Xue, J. Wu, H. Miyasaka and T. Nakamura; "Magnetism of Mn-salen Dimers Isolated by Dibenzo[24]crown-8", 14th Japan-China Joint Symposium on Conduction and Photoconduction in Organic Solids and Related Phenomena, Nagoya, Japan (2023-12)
- 8) X. Liu, J. Wu, K. Takahashi, R. Huang, C. Xue and T. Nakamura; "Structure and Physical Properties of (x-fluoroanilinium) (benzo[18]crown-6) [FeIICrIII(oxalate)<sub>3</sub>] Crystals", 14th Japan-China Joint Symposium on Conduction and Photoconduction in Organic Solids and Related Phenomena, Nagoya, Japan (2023-12)
- 9) C. Xue, S. Nishihara, K. Takahashi, R. Huang, J. Wu and T. Nakamura; "Inorganic Chain Mediated Excitonic Properties in One-Dimensional Organic Lead Halide Perovskites" 14th Japan-China Joint Symposium on Conduction and Photoconduction in

Organic Solids and Related Phenomena, Nagoya, Japan (2023-12)

- 1 0) Y. Saito, Y. Song, X. Zheng, K. Takahashi, T. Nakamura and S. Noro; "Photo-controlled release of guests from 4-styrylpyridine-coordinated Werner clathrates", The 31st International Conference on Photochemistry, Sapporo, Japan (2023-07)
- 1 1) 高橋仁徳\*, 金丸 和矢, 蓮尾 直洋, 黄 瑞康, 薛 晨, 中村 貴義: 「2-haloethylammonium と benzo[18]crown-6 からなる超分子カチオンを導入した[Ni(dmit)<sub>2</sub>] 塩の構造とリラクサー強誘電体類似の誘電応答」、第 31 回有機結晶シンポジウム、吹田、Japan (2023-11)
- 1 2) 金丸和矢, 高橋仁徳, 黄瑞康, 薛晨, 吳佳冰, 中村貴義: 「分岐鎖アルキルアンモニウムを含む超分子カチオンを導入した[Ni(dmit)<sub>2</sub>]塩の溶媒和, 脱溶媒結晶の構造と物性」、第 31 回有機結晶シンポジウム、吹田、Japan (2023-11)
- 1 3) 羽田将人, 高橋仁徳, 蓮尾直洋, 黄瑞康, 薛晨, 吳佳冰, 中村貴義: 「柔軟な cystamine 構造を含む超分子カチオンを導入した[Ni(dmit)<sub>2</sub>]塩の構造とリラクサー類似誘電応答」、第 31 回有機結晶シンポジウム、吹田、Japan (2023-11)
- 1 4) 高橋仁徳: 「結晶内の動的分子が生み出す機能」、第9回錯体化学若手の会北海道支部勉強会、札幌、Japan、(2023-11)

#### 4.7 シンポジウムの開催

該当なし

#### 4.8 共同研究

##### a. 所内共同研究

- 1) Vasudevan Pillai BIJU 教授 (フォトニクスニクナノ材料研究分野) との共同研究で *Nanoscale* 誌への論文発表
- 2) 玉置信之教授・P.K. Hashim 助教 (スマート分子材料研究分野) との共同研究で *J. Am. Chem. Soc.* 誌、*Chem. Eur. J.* 誌への論文発表

##### b. 民間等との共同研究

- 1) 中村貴義、高橋仁徳、野呂真一郎 (北海道大学): 「気体吸着を示す配位高分子の構造評価」
- 2) 中村貴義、高橋仁徳、久木一朗 (大阪大学): 「水素結合型有機多孔体の構造・物性評価」
- 3) 中村貴義、高橋仁徳、相良剛光 (東京工業大学): 「機械刺激応答性発光材料の構造評価」
- 4) 中村貴義、高橋仁徳、芥川智行 (東北大学): 「超分子アプローチに基づく固相分子運動系の開拓」
- 5) 中村貴義、高橋仁徳、西原禎文 (広島大学): 「超分子アプローチに基づく単分子磁性」
- 6) 中村貴義、高橋仁徳、綱島亮 (山口大学): 「分子運動と運動した分子構造変形を示す分子結晶の評価」
- 7) 中村貴義、高橋仁徳、久保和也 (兵庫県立大学): 「自チオレート錯体の構造・物性評価」

#### b. 民間等との共同研究

該当なし

#### c. 委託研究

該当なし

#### d. 国際共同研究

該当なし

### 4.9 予算獲得状況(研究代表者、分類、研究課題、期間)

#### a. 科学研究費補助金

- 1) 中村貴義、基盤研究A、低次元分極配列に基づくリラクスーおよび新奇磁気電気効果の開拓、2022-2024年度
- 2) 黄瑞康、若手研究、Polar-axis-deformation induced molecular pyroelectrics for waste heat harvesting、2022-2023年度

#### b. 大型プロジェクト・受託研究

- 1) 高橋仁徳、科学技術振興機構(JST)、(ACT-X) スケラブル分子強誘電体の開拓と理解、2023-2025年度
- 2) 高橋仁徳、分子運動を強く反映した立体的な有機構造体群の創製とその機能、クロスオーバーアライアンス若手フェイジビリティスタディ課題研究、2022-2023年度

### 4.10 受賞

該当なし

### 4.11 社会教育活動

#### a. 公的機関の委員

該当なし

#### b. 国内外の学会の役職

- 1) 高橋仁徳: 日本熱測定学会: 学会誌編集委員(2021.11-2023.11)
- 2) 高橋仁徳: 日本熱測定学会: 学会誌拡大編集委員(2023.11-)
- 3) 高橋仁徳: 錯体化学若手の会: 北海道・東北支部世話人代表(2023.04-)

#### c. 兼任・兼業

該当なし

#### d. 外国人研究者の招聘

該当なし

#### e. 北大での担当授業科目(対象、講義名、担当者、期間)

- 1) 環境科学院、光電子科学特論 II、中村 貴義、2023年6月14日~8月2日
- 2) 全学共通、全学教育科目「環境と人間」ナノテクノロジーが拓く光・マテリアル革命【春ターム】、中村 貴義、2023年4月28日
- 3) 環境科学院、分子環境学特論 III、Huang Rui Kang、2024年1月18日

#### f. 北大以外での非常勤講師(対象、講義名、担当者、期間)

- 1) 国立陽明交通大学(台湾) International Course "Current Topic in Emergent Materials and Devices"、高橋仁徳、2023年11月13日
- 2) 第8回材料相模セミナー「超分子カチオンを導入した分子性イオン結晶の機能開拓: ガラス転移・負の熱膨

張・低次元誘電体」、高橋仁徳、2023年11月29日

#### g. アウトリーチ活動

該当なし

#### h. 新聞・テレビ等の報道

該当なし

#### i. ポスドク・客員研究員など

該当なし

#### j. 修士学位及び博士学位の取得状況

修士学位: 3人

- 1) 京谷悠里、環境科学院: 修士(環境科学)、超分子アプローチに基づく Mn-salen 錯体の集合状態制御および複合機能開拓
- 2) 堀川真実子、環境科学院: 修士(環境科学)、擬ポリロタキサン構造の一次元分極構造に由来するリラクスー応答とドーピング効果
- 3) 劉希陽、環境科学院: 修士(環境科学)、Synthesis, magnetic and dielectric properties of  $[M^{II}M^{III}(\text{oxalate})_3]^-$  complex with supramolecular cations

博士学位: 0人

該当なし



## ナノテク協働研究分野

准教授 押切 友也 (大阪大学大学院、博士 (理学)、2022.10~)

助教 小関 良卓 (東北大学大学院、博士(理学)、2022.10~)

### 1. 研究目標

全国の5つの国立大学法人の研究所が、各々の得意分野で相互に連携・ネットワークを組み相補的・協力的な体制を取る「人と知と物質で未来を創るクロスオーバーアライアンス」では、異なる研究領域のグループ間で人と知をクロスオーバーさせ、「人」を中心とした安全安心・健康・地球環境保全・創&省エネルギー・持続可能社会を実現するための社会課題解決型のプロジェクトを実施している。プロジェクトの目的を達成させるために、クロスアポイントメント制度を活用した研究所間を跨る「CORE<sup>2</sup>-Aラボ (Cross Over collaborative REsearch & CORE (中核) - Allianceラボ)」を設置し、人材の流動化により促進される異分野連携研究を通じて社会課題解決に資する共同研究を進展させている。押切は「精密ナノ構造設計・高速加工技術の融合に基づくメタサイトの創製」、小関は「Nanoプロドラッグ細胞内代謝ダイナミクス解明と新規DDS開発」の各プロジェクトに参画し、研究を推進している。

### 2. 研究成果

#### 2.1. 抗がん剤の副作用を軽減させることを目的としたナノ・プロドラッグの開発

近年、がん細胞選択的に作用する抗がん剤の開発に向けて、ジスルフィド結合を有するリンカーで薬物分子を結合させたプロドラッグで構成されるプロドラッグナノ粒子 (NPs) の研究が進められている。この NPs は、Enhanced Permeation and Retention (EPR)効果に基づくナノ粒子の高い腫瘍集積性とがん細胞内で高濃度に存在するグルタチオン (GSH) によるプロドラッグのジスルフィド結合切断を起点とした薬物放出により、がん細胞選択的に薬効を発揮することが見込まれる。しかし多くの場合、NPs を構成するプロドラッグは抗がん剤とリンカーがエステル結合で連結されるため、血中や正常組織に遍在するエステラーゼにより加水分解を受け、非選択的に薬物放出を起こすことが懸念される。この課題を解決するために、抗がん剤 SN-38 とジスルフィドリンカーのエステル結合の  $\alpha$  位に gem-ジメチル基を有する SN-ss-4Me、シクロペンタン部位を有する SN-ss-CP を考案した (図1)。これらのプロドラッグは、エステル  $\alpha$  位の置換基が全身に遍在するエステラーゼの接近を妨げるとともに、がん細胞内到達後は GSH のジスルフィド結合切断を起点とした環化反応により、GSH 選択的に SN-38 を放出することが期待される (図2)。本研究では、これらのプロドラッグで構成された NPs の細胞増殖抑制活性試験と薬物放出試験を行うことで、NPs の薬物放出特性を評価した。合成したプロドラッグのジメチルスルホキシド溶液を激しく攪拌した超純水中に急速に注入したところ、いずれも粒径100 nm 以下の球形ナノ粒子の形成が確認された (図3)。

作製した NPs の抗がん活性評価を行うために、MCF-7細胞株 (ヒト乳がん細胞株由来) に NPs および SN-38 を添加し、48時間後の細胞生存率を測定した。その結果、SN-ss-0Me NPs は SN-38 と同程度の薬理活性を示した一方で、SN-ss-4Me NPs と SN-ss-CP NPs は薬理活性が低下した。プロ

ドラッグのエステル  $\alpha$  位の置換基の種類により薬理活性に差が生じたことから、エステル  $\alpha$  位の置換基ががん細胞内における NPs からの SN-38 放出特性に寄与していることが示された。

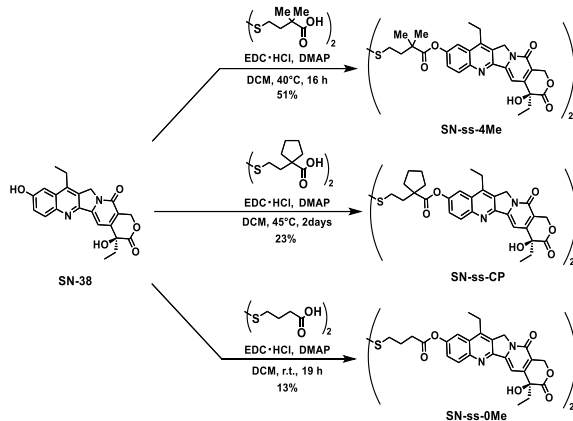


図1 SN-38 二量体プロドラッグの合成。

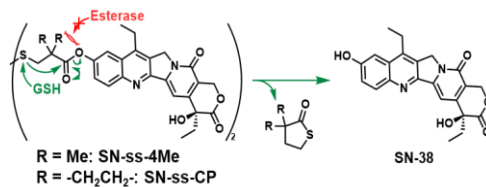


図2 予想される薬物放出機構。

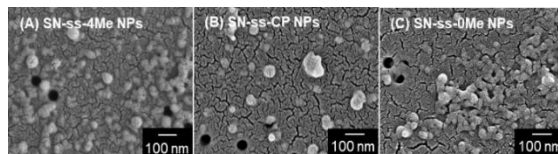


図3 NPs の SEM 画像。(A) SN-ss-4Me NPs、(B) SN-ss-CP NPs、(C) SN-ss-0Me NPs。

#### 2.2. 自己組織化ナノ粒子を用いた強結合系ラマン散乱デバイスの作製

金属や誘電体のナノ構造は、バルクでは示さない特異な光学応答を示し、その性質はサイズや形状、配置といった幾何・空間情報によって制御可能である。これを分子などの物質との相互作用に適用する場合、精密な設計と実構造による特性評価の高速なフィードバックが必須である。我々は、未知の物理化学現象を誘起可能な人工的に作製されたナノ空間を「メタサイト」と定義し、CORE2-A ラボの設置によって電子研が有するトップダウン・ボトムアップ精密ナノ構造作製技術と、多元研が有する高速・高精度加工技術を融合させ、新規反応場であるメタサイトを創製することを目的とし、研究を行った。具体的には従来の加工法ではマイクロメートルスケールであった加工範囲を、センチメートルスケールへ拡大し、メタサイトの機能を発現させることを目指した。

2023年度は、金属ナノ構造作製、半導体薄膜作製、ボトムアップ構造作製に基づくナノ粒子配列制御技術を組み合わせ、空間均質性に優れ、高効率に光と物質が相互作用可能なメタサイト構造の作製に注力した。その中で特筆すべき成果として、金ナノ粒子/酸化チタン/金薄膜から成る構造 (ATA 構造) の、金属ナノ粒子を自己組織的に配列することで、極めて緻密にナノ粒子を配列することに成功し

た(図4)。その構造が作製された範囲は $1\text{ cm}^2$ であり、従来用いられてきた電子ビーム描画法(代表的な加工領域は $<100\ \mu\text{m}^2$ )から飛躍的に大きな加工範囲を達成した。このとき、金ナノ粒子が示す局在プラズモンと、酸化チタン/金薄膜からなる薄膜共振器モードとが結合可能であることがわかっているが、その結合強度は粒子数密度に依存する。従って、自己組織化法により金ナノ粒子を最密充填することで、「超強結合」と呼ばれる極めて強い結合状態を形成することに成功した。その結果、ナノ粒子が示す局所電場が2次元方向に均質化されることがわかった。図5に示すように、超強結合形成下では増強電場に基づく表面増強ラマンシグナルが大幅に増大するだけでなく、 $1\text{ mm}^2$ の範囲で空間的に均質なラマン増強を示すことがわかった。

本研究成果は北大電子研居城教授、松尾教授、三澤教授、笹木教授、三友准教授、石准教授らとの共同研究研究に基づくものである。

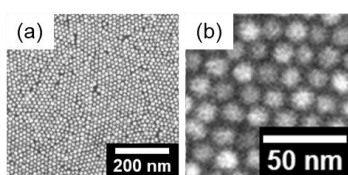


図4 自己組織化的に配列した金ナノ粒子の走査型電子顕微鏡像。

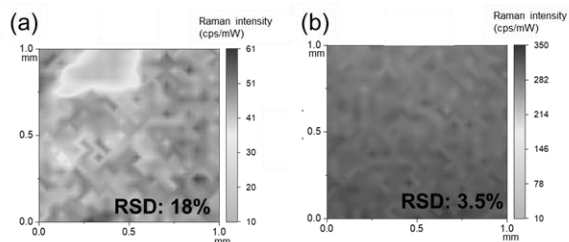


図5 クリスタルバイオレット分子( $1\ \mu\text{M}$ )を担持した基板のラマン強度マッピング。励起波長  $785\ \text{nm}$ 、観測波数  $1617\ \text{cm}^{-1}$ 。(a) 金ナノ粒子/酸化チタン基板(超強結合なし)、(b) ATA 基板(超強結合あり)。RSDは信号強度ばらつきを示す。

### 3. 今後の研究の展望

「精密ナノ構造設計・高速加工技術の融合に基づくメタサイトの創製」、「Nanoプロドラッグ細胞内代謝ダイナミクス解明と新規DDS開発」の両プロジェクトは2023年度をもって終了したが、引き続き北大電子研の研究メンバーとの緊密な連携を行い、共同研究を推進する。本プロジェクトを通して、大学間、研究所間、アライアンスグループ間の研究内容、人材、保有技術、設備の共通理解、交流が促進され、大型プロジェクトや最先端学際領域の開拓に繋がるものと期待される。

## 4. 資料

### 4.1 学術論文(査読あり)

- 1) M. Machida, T. Sugimura, S. Kajimoto, F. Taemaitree, Y. Koseki, H. Kasai, T. Nakabayashi, “Label-Free Tracking of Nanoprodrug Cellular Uptake and Metabolism Using Raman and Autofluorescence Imaging”, *J. Phys. Chem. B*,

**127**, 3851–3860 (2023).

- 2) Y.-E. Liu, X. Shi, T. Yokoyama, S. Inoue, Y. Sunaba, T. Oshikiri, Q. Sun, M. Tamura, H. Ishihara, K. Sasaki, H. Misawa, “Quantum-Coherence-Enhanced Hot-Electron Injection under Modal Strong Coupling”, *ACS Nano*, **17**, 8315–8323 (2023). 【電子研内共著】
- 3) X. Zang, X. Shi, Y. Suganami, Y.-E. Liu, T. Oshikiri, H. Misawa, “Investigation of Enhanced Water Oxidation under Plasmon-Nanocavity Strong Coupling Using In Situ Electrochemical Surface-Enhanced Raman Spectroscopy”, *J. Phys. Chem. C*, **127**, 15087–15095 (2023). 【電子研内共著】
- 4) H. Niinomi, T. Yamazaki, H. Nada, T. Hama, A. Kouchi, T. Oshikiri, M. Nakagawa, Y. Kimura, “Anisotropy in spinodal like dynamics of unknown water at ice V-water interface”, *Sci. Rep.*, **13**, 16227 (2023).
- 5) H. Niinomi, T. Yamazaki, H. Nada, T. Hama, A. Koichi, T. Oshikiri, M. Nakagawa, Y. Kimura, “Chiral Spinodal-Like Ordering of Homomiscible Water at Interface between Water and Chiral Ice III”, *J. Phys. Chem. Lett.*, **15**, 659–664 (2023).
- 6) H. Niinomi, K. Gotoh, N. Takano, M. Tagawa, I. Morita, A. Onuma, H. Y. Yoshikawa, R. Kawamura, T. Oshikiri, M. Nakagawa, “Mie-Resonant Nanophotonic-Enhancement of Asymmetry in Sodium Chlorate Chiral Crystallization”, *J. Phys. Chem. Lett.*, **15**, 1564–1571 (2023).
- 7) K. Setoura, M. Tamura, T. Oshikiri, T. Iida, “Switching Nanoscale Temperature Fields with High-Order Plasmonic Modes in Transition Metal Nanorods”, *RCS Adv.*, **13**, 34489–34496 (2023).
- 8) E. Cao, X. Shi, T. Oshikiri, Y.-E. Liu, Q. Sun, K. Sasaki, H. Misawa, “Improving Charge Transfer under Strong Coupling Conditions via Interfacial Modulation”, *ACS Photonics*, **11**, 1205–1212 (2024). 【電子研内共著】
- 9) T. Okamoto, A. Onishi, X. Shi, T. Oshikiri, K. Ueno, H. Misawa, V. Biju, “Distance-Dependent Energy Transfer under Modal Strong Coupling from CdSe/ZnS Quantum Dots to a Plasmonic Fabry-Pérot Cavity”, *J. Phys. Chem. C*, **128**, 4208 (2024). 【電子研内共著】
- 10) Y. Suganami, T. Oshikiri, H. Mitomo, K. Sasaki, Y.-E. Liu, X. Shi, Y. Matsuo, K. Ijro, H. Misawa, “Spatially Uniform and Quantitative Surface-Enhanced Raman Scattering under Modal Ultrastrong Coupling Beyond Nanostructure Homogeneity Limits”, *ACS Nano*, **18**, 4993–5002 (2024). 【電子研内共著】
- 11) T. Oshikiri, T. Hayakawa, H. Niinomi, M. Nakagawa, “Strong Light Confinement by a Plasmon-Coupled Parabolic Nanoresonator Array”, *J. Phys. Chem. C*, **128**, 5271–5279 (2024).

### 4.2 学術論文(査読なし)

該当なし

### 4.3 総説・解説・評論等

該当なし

### 4.4 著書

該当なし

#### 4.5 特許

該当なし

#### 4.6 講演

##### a. 招待講演（国際学会）

該当なし

##### b. 招待講演（国内学会）

1) 押切友也, 近接場キラリティの設計と観測, 学術変革領域研究「キラル光物質科学」「メゾヒエラルキー」合同シンポジウム, 千葉 (2023. 10. 26)

2) 押切友也, 窒素分子変換のための光強結合反応場の創成, 日本化学会第104春季年会(2024), 船橋 (2024. 3. 18-3.21)

##### c. 一般講演（国際学会）

1) Musashi Kazui, Farsai Taemaitree, Beatrice Fortuni, Yoshitaka Koseki, Anh Thi Ngoc Dao, Ryuju Suzuki, Hiroshi Uji-I, Hitoshi Kasai, Engineering the Surface of Nanoproducs by Biotin-modified Liposomes and Evaluation of their Active Targeting Ability, International Symposium for the 80th Anniversary of the Tohoku Branch of the Chemical Society of Japan, Sendai (2023.9.8)

2) Tomoya Oshikiri, Hiromasa Niinomi, Masaru Nakagawa, Hiroaki Misawa, Super Chiral Field on an Achiral Gold Nanostructure, The 31st International Conference on Photochemistry (ICP-2023), Sapporo, Japan (2023. 7. 23-28)

3) Tomoya Oshikiri, Takashi Katsurahara, Noriko Kubota, Hiromasa Niinomi, Yasutaka Matsuo, Hiroaki Misawa, Masaru Nakagawa, Fabrication of nickel oxide thin films for photocathodes through wet and gas phase processes, 36th International Microprocesses and Nanotechnology Conference (MNC 2023), Sapporo, Japan (2023. 11. 14-17)

4) Tomoya Oshikiri, Takashi Katsurahara, Noriko Kubota, Hiromasa Niinomi, Yasutaka Matsuo, Hiroaki Misawa, Masaru Nakagawa, Photoelectrochemical properties of plasmonic photocathode using nickel oxide, The 12th Asian Photochemistry Conference (APC2023), Melbourne, Australia (2023. 11.27-12.1)

##### d. 一般講演（国内学会）

1) 数井 武蔵, Farsai Taemaitree, Beatrice Fortuni, 小関良卓, Anh Thi Ngoc Dao, 鈴木 龍樹, 雲林院 宏, 笠井 均, リポソームにより被覆したナノ・プロドラッグのがん細胞内/外挙動の解析, 第45回日本バイオマテリアル学会大会, 神戸 (2023. 11. 6)

2) 押切 友也, 葛原 隆, 久保田 紀子, 新家 寛正, 松尾保孝, 三澤 弘明, 中川 勝, 湿式・焼成プロセスを導入した金ナノ粒子/酸化ニッケル/白金電極の光電気化学反応特性, 2023年光化学討論会, 広島 (2023. 9. 5-7)

3) 押切友也, 葛原隆, 久保田紀子, 新家 寛正, 松尾 保孝, 三澤 弘明, 中川 勝, 水素製造光カソード構築に向けた酸化ニッケル膜の作製と界面でのホール輸送能, 第72回高分子討論会, 香川 (2023. 9. 26-28)

##### e. 研究会・シンポジウム・ワークショップなど（学会以外）

該当なし

#### 4.7 シンポジウムの開催

該当なし

#### 4.8 共同研究

##### a. 所内共同研究

該当なし

##### b. 民間等との共同研究

該当なし

##### c. 委託研究

該当なし

##### d. 国際共同研究

該当なし

#### 4.9 予算獲得状況（研究代表者、分類、研究課題、期間）

##### a. 科学研究費補助金

該当なし

##### b. 大型プロジェクト・受託研究

該当なし

#### 4.10 受賞

該当なし

#### 4.11 社会教育活動

##### a. 公的機関の委員

該当なし

##### b. 国内外の学会の役職

該当なし

##### c. 兼任・兼業

該当なし

##### d. 外国人研究者の招聘

該当なし

##### e. 北大での担当授業科目（対象、講義名、担当者、期間）

該当なし

##### f. 北大以外での非常勤講師（対象、講義名、担当者、期間）

該当なし

##### g. アウトリーチ活動

該当なし

##### h. 新聞・テレビ等の報道

該当なし

##### i. ポスドク・客員研究員など

該当なし

##### j. 修士学位及び博士学位の取得状況

修士学位：0人

該当なし

博士学位：0人

該当なし

# 附属社会創造数学研究センター

## 研究目的

諸科学の「合意言語」の側面も有している数学は、普遍性の高い学問であると同時に、理論的にはあらゆる学問分野を横断する機能を持っています。本センターでは、数学・数理科学の持つ社会の難問を解決し社会を本質的に変革する潜在力を生かして、大学や企業で活躍する研究者と連携し、数学・数理科学による課題解決研究に取り組みます。具体的には、客観的に抽出される知見と仮説先行型の理論科学を融合する新しい研究手法の枠組みの中で実験事実在即した概念の創出を目指します。そして、数学・数理科学と周辺学問領域との「組織的な協働と出会い・議論の場」である“知のオープンファシリティ”を展開し、数学・数理科学者と異分野研究者間の個別連携から「複数の異分野の協働を基盤とする」全体連携を加速することで、北海道大学における数理連携の中心拠点の構築を行います。

## 人間数理研究分野

教授 長山 雅晴 (東大院、博士 (数理科学)、2012年4月～)

准教授 小林 康明 (東大院、博士 (理学)、2019年3月～2024年3月)

助教 西野 浩史 (岡山大院、博士 (理学)、2015年4月～)

助教 劉 逸侃 (東大院、博士 (数理科学)、2019年8月～2023年9月)

助教 石井 宙志 (北大院、博士 (理学)、2023年11月～)

特任助教 高 月圓 (2021年4月～2023年8月)

特任助教 EOM Junyong (2023年1月～)

特任助教 香川 溪一郎 (2023年4月～)

特任助教 上田 祐暉 (2023年10月～)

特任助教 内海 晋弥 (2023年10月～)

博士研究員 中山 まどか (2021年10月～2023年8月)

客員研究員・研究推進教授 中村 玄 (2019年10月～)

客員研究員・研究推進教授 西浦 廉政 (2019年10月～)

客員研究員・リサーチフェロー 水波 誠 (2023年4月～)

技術補助員 堂前 愛 (2017年5月～)

技術補助員 富澤 ゆかり (2019年10月～)

学生

博士課程: 成田 雅昭

修士課程: 小原 晋、清水端 歩、村田 涼、吉本 暁紀、  
和田 一真、野田 裕真、本橋 樹、LI Yiwei

学部: 草間 昌、石田 佳也、長山 ゆい

研究生: 安藤 慧人、WEI Yuxiao

## 1. 研究目標

### 1) 生命現象や社会科学の数理解析

氷などの結晶成長、液滴運動、生物の形作り、細胞運動、アメーバ細胞、無脊椎動物などのロコモーション様式、人間や複雑な環境に適応した動物の脳の働きなど我々の身の回りには様々な現象が満ち溢れている。そして、どの現象にもそれらを引き起こすメカニズムが必ず存在している。我々はこのメカニズムの探究を目標としている。例えば、細胞内では非常に多くの物質が相互に複雑に絡み合い、自由度の大きい系(高次元系)を構成しており、発生現象等の複雑な生命現象を、高い自由度のまま理解することは不可能に近い。そこで、まずは自由度の小さいモデル系(toyモデル)を構成し、モデル系が現象を説明しているのかを考察するのである。トップダウン的なこの考え方は、うまくtoyモデルを構成出来れば一見複雑に見える現象も見通しよく簡単に説明することができる。しかし、現象の細部には目をつぶらねばならない場合もある。そこで、toyモデルを構成し実際の現象を深く観察・実験しtoyモデルに不足分を付け加えることで現象を説明する最小限のモデルを作ることを目指す。即ち、現象を再現するための数理モデル化ではなく、数理モデルを作りながら現象の本質となっている部分を抜き出すのである。我々はこの一連のプロセスを単に数理の範疇だけで行うのではなく、実験系研究者と緊密に連携を取りながら、生命現象に潜むメカニズムを解明していくことが目標である。

また、社会問題への数理科学の応用を考える。この研究では医学や社会科学の分野と共同研究を進め、社会実装・社会貢献を目指した数理モデリング研究を展開していく。

### 2) 培養表皮細胞の粗密形成の数理モデル

細胞が隙間なく並んだ細胞シート上では、細胞の疎密がつくる空間パターンや、疎密の時間的振動パターンが観察される。胚の発生の初期過程や創傷治癒において重要なこれらの時空間パターンの発生メカニズムとして、細胞の力学的な因子と化学的な因子の相互作用が注目されてきている。化学反応で駆動されるパターン形成に比べて、力学的な要素が駆動する、細胞の疎密を伴うパターン形成の理解は進んでおらず、理論的な定式化が十分でない。そこで細胞シートにおいて力学的な因子によって生じるパターン形成を記述するための、数理解析が可能な連続体モデルを構築する。まず平面内における細胞シートの疎密パターンを記述するミニマルモデルを提案し、さらに化学物質の濃度場や、シートの法線方向への微小変形を考慮した、より一般的なモデルへと拡張する。モデルの解析を通して、細胞シートの時空間パターンの発生原理を明らかにすることを目指す。

### 3) 昆虫をモデルとした感覚情報処理機構の解明と応用

近年、持続可能な開発目標(SDGs)のひとつとして環境低負荷型の害虫防除が注目されており、種特異的なシグナル(フェロモン等)を用いた選択的防除の領域で神経生物学との緊密な連携が進みつつある。また、速い情報処理を発達させている昆虫の構造や機能を工学的に模倣(生物模倣学)しようという機運も高まっている。

本研究では、昆虫の五感の神経レベルでの情報処理様式の解明を主軸としつつ、得られた知見を環境低負荷型のペストコントロールや生物模倣などの応用指向の研究へと発展させていくことを目標とする。

### 4) 非整数階偏微分方程式の数学解析

不均質媒質における粒子の特異拡散、細胞膜におけるタンパク質の輸送などの現象において、マルコフ性が破綻し、通常の発展方程式で記述できない場合がある。これらの非マルコフ過程に対し、非局所モデルが数多く提唱されたが、特に0.5階、1.3階などの時間微分をもつような非整数階偏微分方程式が注目されている。このような方程式の解の一意存在性などの基礎理論を構築した上、解の漸近挙動や形状など解析的および幾何的特徴を解明することを目的とする。同時に、応用上で重要な数値解法(有限要素法など)を開発し、数値解析を行い数値精度の保証を行う。一方、解の欠落データから方程式の構成要素である未知の初期値や係数などを決定する逆問題について、順問題の性質に基づき、実用的な問題設定で未知の要素の一意性と条件付き安定性を証明し、効率的な再構成方法を創出する。さらに、いくつかの側面から非整数階偏微分方程式と通常の発展方程式の本質的な違いと共通点を見極め、整数階と非整数階の場合を横断する統一な数学理論の確立を目指す。

### 5) 非局所反応拡散系の数理解析

神経細胞や色素細胞において、細胞間の距離に応じて強さや働きが異なる相互作用が確認されている。このような相互作用は、細胞間の距離に応じた働きを表現する積分核との畳み込み積分で数式化され、数学では非局所効果と呼ばれている。非局所効果を持つ反応拡散系は生物の拡散・増殖過程、感染症の流行、磁性体の相転移など、様々な分野の現象の数理モデルとして提案されている。

非局所反応拡散系では、積分核形状を決定するモデルパラメータを変えていくことにより、多様な時空間パターンが生成されることが数値計算により確認されている。特に

積分核形状のわずかな違いで、解の時空間ダイナミクスが大きく変化することも報告されている。そのため、考える現象に応じて適切な制約条件を考えた上で、積分核形状を決定することが求められている。しかし、非局所効果により解析手法が限られてしまうため、パターン形成過程における積分核形状の影響の数理的な理解は十分に進んでいないのが現状である。そのため本研究では、非局所反応拡散系に対する解析手法の構築を進めることで、非局所効果を用いたモデリング手法の拡充・深化を目指している。

## 2. 研究成果

### 1) 数理皮膚科学

今年度も昨年に引き続き、毛包形成モデルの構築を行った。実験から提唱されているテレスコープモデルを支持するような数値計算結果が、どのような仮定の下で得られるか調べた。実験からブラコード上の基底細胞の分裂抑制が示されたため、真皮線維芽細胞からのシグナル伝達による基底細胞の分裂抑制を仮定した。その仮定に加え、真皮線維芽細胞からのシグナルによって基底膜と真皮の物理的特性が変化することを仮定することで陥入が開始されることがわかった。さらに、基底膜のリモデリングおよび基底細胞の分裂活性を導入することによって毛包シリンダー形状が形成されることがわかった。このとき自然に毛乳頭が形成されることもわかった。

### 2) 糖代謝数理モデリング

昨年度に引き続きムーンショットプロジェクトの中で糖代謝モデルの構築を東北大学の水藤寛教授らと行った。肝臓内で起こっている糖代謝の詳細なモデルと臓器間ネットワークとしての血流体循環を相互作用とした9コンパートメントのグルコース・インスリン・C-ペプチドダイナミクスの数理モデルを構築した。このモデルを用いて食種別(通常食摂取と高脂肪食摂取)マウスの実験週数時系列の経口糖負荷試験データに対する解析を行った。試験データを用いて数理モデルが持つパラメータの推定を行い、その結果を用いて、各臓器でのグルコース代謝、インスリン代謝等を定義することで、臓器別代謝データを用いてクラスタリングし、分類重要因子の特定を行った。その結果、実験週数4から7において食種別マウスのクラスタリングが可能であった。このとき、重要因子は骨格筋でのグルコース取込およびインスリン取込であった。この結果から、骨格筋インスリン感受性を定義した。この感受性の値によって完全に分類できることがわかった。従って、糖尿病の初期発症(早期段階)は、この感受性が指標となることが示唆された。超早期段階は実験週数1から4にあると考えられるため、超早期段階でのデータ解析を進める。

### 3) 自己駆動系の数理科学

今年度は、 $L^2$  勾配流から導出される Phase-Field 型の数理モデルを構築し、そのモデルを拡張することから形状変形する液滴運動から形状変化しない固体運動までを1パラメータで表現できる反応拡散型の自己駆動数理モデルの構築に成功した。このモデルの特異極限下で得られる自由境界問題が、これまでに導出した自己駆動体の界面エネルギー、水面の表面エネルギー、面積保存エネルギーから導出される方程式と同一であることも確認できた。

### 4) 社会創造数学研究の展開

今年度は、昨年度行ったライフプランを支援するためのプラン最適化問題に対する実装可能性について研究を行っ

た。このモデルでは、関数は集合から集合への写像となるため、目的関数の微分を計算することが可能な集合間の演算を定義することから開始した。適切に演算を導入することによって、目的関数の微分は劣微分として定義できることがわかった。従って、目的関数のエネルギー最小値への収束性は保証されることも明らかになった。実装可能かどうか確認するために簡単な最適化問題に対するプログラミングを行い、収束することを確認した。今年度の研究によって「プラン最適化問題」の数学的な定式化は整った。

### 5) 培養表皮細胞の粗密形成の数理モデル

培養表皮細胞において生じる粗密パターンが細胞接着の効果のみで生じることが実験から示唆されており、このことを検証するための数理モデル構築を行った。2次元系において細胞密度と細胞接着力の2つの場を考え、接着力が細胞密度に依存し、また接着力が局所的に細胞の移流を誘導するという、実験事実に基づいた仮定の下で数理モデルを導出した。数値計算の結果、接着強度が弱い場合は細胞密度が一樣な状態が安定に存在するが、接着強度が十分大きければ細胞密度の一樣状態が不安定化し、粗密パターンが形成されることを見出した。(図1)

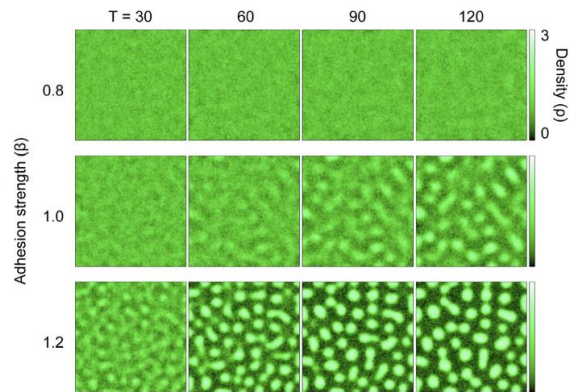


図1 培養表皮細胞の粗密形成シミュレーション.細胞接着強度が十分強ければ接着のみで粗密が形成されることを示す。

### 6) 昆虫の耳小骨の建築工法の解明

コオロギ科の昆虫は前肢脛節に我々ヒトと同じ周波数分波型の聴覚器(鼓膜器官)を持っており、外骨格内部にヒトの耳小骨に相当する硬いキチン質でできたレバー状の構造(上皮コア)を成虫脱皮後に作り出す。

本研究では、代表種であるフタホシコオロギ、およびコオロギ亜科に属する類縁種21種の聴覚器の詳細な観察に成功し、上皮コアの形成過程、耳小骨の適応的進化について重要な示唆を得た。

まず、上皮コアの形成は上皮細胞の陥入、気管への定着、キチン分泌の繰り返しと、同時並行で起こるプラズマ細胞(食細胞の一種)によるトリミング成形からなることがわかった。器官培養実験では上皮細胞第一層の定着→キチン分泌しかおこらず、上皮細胞の積層化には液性のシグナル因子が寄与することが示唆された。

また、種間比較からは、樹上性のコオロギには耳小骨構造が存在せず、鼓膜の振動が体液を通じて感覚細胞の樹状突起を直接刺激する仕組みが備わっていること、末端系統であるコオロギ亜科(Gryllinae)に入ってから上皮コアが出現し、地面に適応した種でコアが大きく発達すること、を突き止めた(図2)。

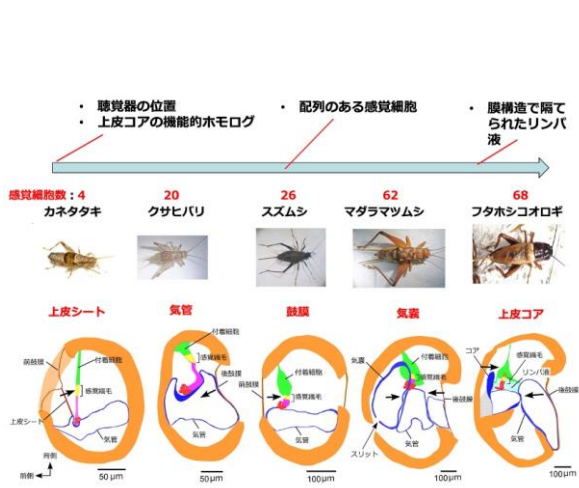


図2 コオロギ科の聴覚器の進化。下は聴覚器の横断面。矢印は想定される音圧方向を示す。

### 7) コオロギの学習メカニズムの解明

コオロギの社会学習のメカニズムを解析した。他個体が水場で飲水をするのを観察したコオロギは水場の匂いを学習し、水が欲しい時にはその匂い源に向かうようになる。この学習は2次条件づけの仕組みにより起こることを明らかにした。また他個体の飲水行動の観察の際にオクトパミンニューロンが活性化して水の報酬情報を伝え、匂いと水との連合が成立することを明らかにした。

### 8) 非整数階発展方程式の逆問題の数学解析と数値解析

非整数階時間微分をもつ発展方程式に対する近年の新展開を踏まえ、関連するいくつかの逆問題の設定を一般化し、理論と応用の双方から以下の成果を得た。

- (a) 一部の不均質媒質の状態が未知のとき、部分境界における一回のみの観測から、複数のパラメータを同時に決定する問題を調べた。かなり一般的な境界入力に対応する出力データが、初期条件やソース項を知らなくても、微分階数と拡散係数の形状を一意に決定することを証明した。一方、漸近展開、解析接続およびレベルセット法を組み合わせた数値アルゴリズムを提案した。
- (b) 非整数階発展方程式に含まれるソース項の時間成分が負冪のソボレフ空間に入っているとき、ソース項の時間あるいは空間成分を適切な観測データにより決定する逆問題を調べた。従来の非整数微分に対し、共役作用素を導入することで一般化した。これにより問題を既存の定式化に帰着し、ソース項の一意性を示した。
- (c) 時間微分回数が1と2の間にある非整数階波動方程式の解は振動し、最大値原理は成り立たないが、解の長時間定符号性を証明した。すなわち、解の符号変化は有限であり、時間が十分経つと定符号になるが、その符号は初期値に依存することを示した。応用として、関連する時間ソース項決定逆問題の一意性も示した。

### 9) 非整数階反応拡散式(系)のダイナミクスの解析

単独かつ線形の非整数階拡散方程式に関する先行研究に基づき、「線形の非整数階拡散方程式系」と「単独の非整数階反応拡散方程式」を考察し、それぞれ解の適切性と爆発について解明した。

- (a) 異なる時間微分階数をもつ空間1回微分まで結合する線形の非整数階拡散系の初期値・境界値問題を解析し、解のいくつかの性質を解明した。具体的には、カップリングする部分をソース項の一部とみなすことによってマイルド

解を定義した上、逐次近似法で解を構築し、その一意存在性と正則性を示した。また解の漸近挙動について、短時間では最大の時間微分階数に、長時間では Laplace 変換を用いて最小の階数に依存することを示した。一方、微分階数を決定する逆問題について、カップリングの効果が一定の強さをもつことを仮定し、1つの成分に対する空間1点における観測データによってすべての階数が一意的に決められることも証明した。

(b) 藤田型の非線形項をもつ半線形の非整数階反応拡散方程式について、斉次 Neumann 境界条件の下で爆発解と時間大域解を考察した。非線形項のべき数が1以上の場合、非整数階常微分方程式の初期値問題に対する比較原理を確立した上、爆発する特殊な劣解を構成することによって解は L1 ノルムの意味で爆発することを確認した。さらに、劣解から爆発時刻の下からの評価を得た。一方、非線形項のべき数が1以下の場合、Schauder の不動点定理を用いて時間大域解の存在を証明した。

### 10) 非局所反応拡散系の数理解析

非線形性が強い場合の非局所効果の影響を解析するために、2相に分離された時空間パターンの界面の挙動について考察をした。非局所反応拡散系に対して特異極限問題を考えることで、界面運動の運動方程式を導出した。これにより特定の形状の界面における空間伝播速度や安定性などに対する非局所効果の影響を明らかにすることができた。

また、初期状態から物質が広がっていく過程における非局所効果の影響を考察するために、解のレベルセットの挙動を考え、その長時間挙動における非局所効果の影響を考察した。特に線形の場合には高次漸近展開法を拡張した理論を構築することにより、解の零点の長時間挙動を積分核の両側ラプラス変換によって特徴づけることに成功した。

増殖・飽和過程を記述する非線形性を考慮した場合も取り扱い、異常拡散現象の記述に用いられる非対称で多項式減衰する積分核が空間伝播に与える影響を考察した。レベルセットの長時間挙動を調べるために形式的な進行波解を導入し、その解について解析をすることにより、解の伝播速度の特徴量を導出し、その妥当性を数値計算により検証した。この場合にも伝播速度として、積分核のラプラス変換が特徴量として現れることを明らかにした。

## 3. 今後の研究の展望

### 1) 数理皮膚科学

次年度以降は、毛包シリンダー形状に基底細胞の分化区画が生じる仕組みについて数理モデリングによる仮説提唱を目指す。細胞接着力の違いによる細胞選別等を仮定することで、テレスコープモデルに必要な条件を明らかにする。さらに、基底細胞の接着力や線維芽細胞の分布を変化させる振動実験を行うことで、基底細胞と基底膜・真皮相互作用によって生じるパターンについても調査する。

また、成長に伴い表皮も伸張し、同時に毛包発生場所(ブラコード)も徐々に増えていくが、このブラコードが形成される場所(毛包プレパターン)の形成過程を数理モデル化する。毛包プレパターンの形成はチューリングパターンだと提唱されているが、表皮の伸張に伴い毛包プレパターンがどのように形成されていくか数理モデルから明らかにし、毛包プレパターン形成に対する理論を展開する。

### 2) 自己駆動系の数理科学

次年度以降は、反応拡散型の自己駆動数理モデルから得

られる特異極限自由境界問題の数学的正当性および自由境界問題の解の大域的存在性について調べる。また、自由境界問題に対する特殊解として、定常解の存在および進行波解の存在を明らかにする。

さらに、空間1次元に問題を制限することで、反応拡散型自己駆動体モデルに対する定常解や進行波解の存在、定常解から進行波解への分岐現象を示す。さらに、特異極限で得られる自由境界問題が、これまで研究を進めてきた樟脳運動の数理モデルに一致することを数学的に示す。

加えて、反応拡散型自己駆動体モデルを拡張することで、三角形形状や楕円、ダンベル形状といった固体運動を記述する数理モデリングを行う。これにより、反応拡散型自己駆動体運動モデルによって固形から液滴までの自己駆動体運動全体を1つの数理モデルによって表現できることを示す。

### 3) 糖代謝数理モデリング

次年度は、肝臓内で起こっている糖代謝の詳細なモデルと臓器間ネットワークとしての血流体循環を相互作用とした9コンパートメントのグルコース・インスリン・C-ペプチドダイナミクスの数理モデルを用いて、大迫コフォートデータに対するデータ解析を行い、ヒトデータに対する数理モデルを用いたデータ解析の有効性を示す。

また、血糖値恒常性維持機能を持つ数理モデルの構築にも着手する。そのために、栄養吸収モデルの構築に挑戦する。

### 4) 社会創造数学研究の展開

次年度は、仮想「振り返りデータベース」をつくり、我々の構築した「プラン最適化数理モデル」を計算機上に実装する。それと同時に「振り返りデータベース」構築の事前準備を行う。データベースを構築するためには多くの経験者からのアンケート結果が必要であり、どのような項目を質問とするか検討を進める。また、アンケート作成とアンケートへの回答をどのように行うか検討を行う。

### 5) 培養表皮細胞の粗密形成の数理モデル

細胞シートで観察される疎密の伝播と振動現象を取り扱う。この現象においては細胞外シグナル調節キナーゼ(ERK)と呼ばれる因子の活性が細胞の伸展・収縮をコントロールし、力学と相互作用していることが明らかになっている。そこで細胞の形状に影響を与える化学因子の濃度場を変数として導入する。この濃度場と密度場との相互作用を実験事実に基づいて適切に与えることでモデルを構築する。広範な数値計算を行ってパターンを分類を試みる。とくに疎密の伝播と振動が観察されることを確かめる。

### 6) 家屋性ゴキブリのフェロモン処理システムと進化の解明

クロゴキブリに代表される *Periplaneta* 属のゴキブリは世界的な家屋害虫で、配偶者識別や同種の集合に種特異的な匂い(フェロモン)を用いている。ところが、性フェロモンや集合フェロモンの主成分は多くの種で特定されていない。本研究では、*Periplaneta* 属のゴキブリ13種を対象とし、大糸球体やそこから出力する投射ニューロンの形態や応答特性を機能解剖学と *in vivo* 細胞内記録により精査する。この情報を行動アッセイと照合し、各種がどのフェロモンを主成分として利用しているのかを特定する。また、フェロモン成分と系統樹や種特異的な形質との機能的リンクを探ることで、家屋のような閉鎖環境に適応した昆虫の嗅覚情

報処理システムの進化を紐解くことを目標とする。

### 7) 昆虫の学習のメカニズムの解明

コオロギのパプロフ型条件付けおよび社会学習のメカニズムの解明を進める。パプロフ型条件付けでは報酬学習系と罰学習系が独立に働くという仮説の検証を進める。社会学習ではコオロギは水場に他個体の死体があるとその水場の匂いを避けるようになる。この忌避性の社会学習に関わるドーパミンニューロンの働きについて解析する。

### 8) 非整数階発展方程式の逆問題の数学解析と数値解析

非整数階偏微分方程式のうち、時間微分階数  $\alpha$  が  $(0,1)$  区間にある非整数階拡散方程式は多くの注目を浴びてきたが、 $\alpha$  が  $(1,2)$  区間にある非整数階波動方程式は、粘弾性モデルにおいて重要であるにもかかわらず、解析上の困難により研究が少なく、その性質も十分に解明されていない。これからは非整数階波動方程式の初期値・境界値問題に焦点を当て、今まで非整数階拡散方程式に適用した手法を受け継ぎながら、新たに解の漸近挙動、形状や保存則の観点から非整数階波動方程式の特有な性質を発見し、その性質が逆問題にもたらす効果を評価する。さらに非整数階波動方程式を(非整数階)拡散方程式および波動方程式と比較し、類似性と差異を見極め、時間微分  $\alpha$  が  $(0,2)$  に渡る発展方程式の全体的な一般的理論へと深化させる。

### 9) 非整数階反応拡散式(系)のダイナミクスの解析

今まで得られた成果を整理し示唆を受け、線形の非整数階拡散方程式系と非整数階反応拡散方程式に対してそれぞれつぎの研究を行う: 単独の非整数階拡散方程式の一意接続性および数値解析に関する結果をサーベイし、方程式系への一般化を試みる。また単独の場合にないカップリング効果に焦点を当て、解の一部の成分の局所的なデータから全体の局所的な情報を決める可能性を探る。同様に、関連する各種の逆問題に対しても、カップリング効果で観測データを必要最小限にする可能性を調べる。一方、非整数階反応拡散方程式に関しては、解の適切性と比較原理に関する先行研究からヒントを受け、初めに順序保存系に対して整数階の場合の結果を一般化する。同時に、様々な非線形項に対して数値実験を行い、解のダイナミクスを検証する。

### 10) 非局所反応拡散系の数理解析

これまで空間対称な積分核を用いた数理モデルが多く報告されてきたが、実現象では非対称な空間相互作用がいくつか報告されている。実際、消化管の神経系においては神経細胞間の相互作用が非対称であることにより、口側から肛門側へ一方向の蠕動運動を実現させていると考えられている。非対称な積分核の場合には、時空間パターンがより多様になり、積分核の選び方がより繊細な問題になるとともに、数理解析の方法もさらに限られる。そのため、空間非対称な積分核の影響の解析を進めていき、解析のための方法論を拡充していくことが今後の展望の1つである。

## 4. 資料

### 4.1 学術論文(査読あり)

- 1) Masaharu Nagayama, Harunori Monobe, Koya Sakakibara, Ken-Ichi Nakamura, Yasuaki Kobayashi, Hiroyuki Kitahata, "On the reaction-diffusion type modelling of the self-propelled object motion", *Scientific Reports* 13, (1), 2023-08.



- 2) Johannes Strauß, Nataša Stritih-Peljhan, Hiroshi Nishino, “Vibration receptor organs in the insect leg: neuroanatomical diversity and functional principles”, *Current opinion in insect science* 101153-101153. Dec. 2023.
- 3) Hiroshi Nishino, “Spatial odor map formation, development, and possible function in a nocturnal insect. “Current opinion in insect science, 2023 Oct:59:101087. 2023 Jul 17.
- 4) Z. Li, X. Huang, Y. Liu, “Well-posedness for coupled systems of time-fractional diffusion equations”, *Fract. Calc. Appl. Anal.*, 26(2), 533-566 (2023).
- 5) Y. Kian, Y. Liu, M. Yamamoto, “Uniqueness of inverse source problems for general evolution equations”, *Commun. Contemp. Math.*, 25(6), 225009 (33pp) (2023).
- 6) S. Cen, B. Jin, Y. Liu, Z. Zhou, “Numerical recovery of multiple parameters in subdiffusion from one lateral boundary measurement”, *Inverse Problems*, 39(10), 104001 (31pp) (2023).
- 7) Y. Liu, M. Yamamoto, “Uniqueness of inverse source problems for time-fractional diffusion equations with singular functions in time”, *Practical Inverse Problems and Their Prospects, Mathematics for Industry*, 37, Springer, Singapore, 145-162 (2023).
- 8) X. Huang, Y. Liu, “Long-time asymptotic estimate and a related inverse source problem for time-fractional wave equations”, *Practical Inverse Problems and Their Prospects, Mathematics for Industry*, 37, Springer, Singapore, 163-179 (2023).
- 9) Yueyuan Gao, Natsuhiko Yoshinaga, “Inverse problems of inhomogeneous fracture toughness using phase-field models”, *Physica D: Nonlinear Phenomena*, (2023).
- 1 0) Yasumasa Nishiura, Takashi Teramoto, and Kei-Ichi Ueda, “Arbitrarily weak head-on collision can induce annihilation - The role of hidden instabilities, arXiv:2306.06421v1, (2023).
- 1 1) Yasumasa Nishiura, Takashi Teramoto, and Kei-Ichi Ueda, “Arbitrarily weak head-on collision can induce annihilation - The role of hidden instabilities”, *JJAIM* (2023).
- 1 2) Yasumasa Nishiura, Takashi Teramoto, and Kei-Ichi Ueda, “Arbitrarily weak head-on collision can induce annihilation - The role of hidden instabilities”, arXiv.2306.06421, (2023).
- 1 3) Edgar Avalos, Takashi Teramoto, Yutaro Hirai, Hiroshi Yabu, and Yasumasa Nishiura: “Controlling the Formation of Polyhedral Block Copolymer Nanoparticles: Insights from Process Variables and Dynamic Modeling”, *ACS Omega Article ASAP* (2024).
- 1 4) Junyong Eom, Gen Nakamura, Goro Nishimura, C. L. Sun, “Local analysis for locating a single point target in time-domain fluorescence diffuse optical tomography”, *Differential and Integral Equations*, (2024). 【電子研内共著】
- 1 5) Shuli Chen, Junyong Eom, Gen Nakamura, Goro Nishimura, “Approximate peak time and its application to time-domain fluorescence diffuse optical tomography”, *Communications on Analysis and Computation*, (2023). 【電子研内共著】
- 1 6) Junyong Eom, Manabu Machida, Gen Nakamura, Goro Nishimura, C. L. Sun, “Expressions of the peak time for time-domain boundary measurements of diffuse light”, *Journal of Mathematical Physics*, (2023). 【電子研内共著】
- 1 7) Junyong Eom, Gen Nakamura, Goro Nishimura, “Chunlong Sun, Local analysis for locating a single point target in time-domain fluorescence diffuse optical tomography”, *Differential Integral Equations* 37(1/2): 27-58 (2024). 【電子研内共著】
- 1 8) Masahisa Tabata, Shinya Uchiumi, “Behavior of Lagrange-Galerkin solutions to the Navier-Stokes problem for small time increment”, *Numerical Methods for Partial Differential Equations*, 39(6), 4295-4316, (2023).
- 1 9) Ken Yamamoto, Seiya Uezu, Keiichiro Kagawa, Yoshihiro Yamazaki, Takuma Narizuka, “Statistical analysis of player and team ball possession time in football”, *Phys. Rev. E*. arXiv:2308.05460.
- 2 0) Sun Shiwei, Nakamura Gen, Wang Haibing, “Numerical studies of domain sampling methods for inverse boundary value problems by one measurement”, *Journal of Computational Physics*, 485 (2023).
- 2 1) M. de Hoop, M. Kimura, C-L. Lin, G. Nakamura, “Resolvent estimates for viscoelastic systems of extended Maxwell type and their applications (2023)”, *SIAM J. Math. Analysis*.
- 2 2) H. Itou, V. A. Kovtunen, G. Nakamura, “Forward and inverse problems for creep models in viscoelasticity”, *Philosophical Transaction Royal Soc., A*, 382 (2024).
- 2 3) S. Chen, G. Nakamura, H. Wang, “Simultaneously identifying piecewise smooth conductivity and initial value for a heat conduction equation”, *Inverse Problems and Imaging* (2024).

## 4.2 学術論文 (査読なし)

該当なし

## 4.3 総説・解説・評論等

該当なし

## 4.4 著書

該当なし

## 4.5 特許

該当なし

## 4.6 講演

### a. 招待講演 (国際学会)

- 1) Masaharu Nagayama, “Phase-Field Approximation

Model for a Self-Propelled Motion”, The 13th AIMS conference series on Dynamical Systems and Differential Equations, University of North Carolina Wilmington(Wilmington, USA), 2023-05.

- 2) Masaharu Nagayama, “On a Numerical Bifurcation Analysis of a Particle-Reaction-Diffusion Model for a Motion of Two Self-Propelled Disks”, The 13th AIMS conference series on Dynamical Systems and Differential Equations, University of North Carolina Wilmington(Wilmington, USA), 2023-05.
- 3) Hiroshi Ishii, “Motion of phase-separated patterns in nonlocal reaction-diffusion equations”, RIMS Conference: Multidisciplinary Research on Nonlinear Phenomena: Modeling, Analysis and Applications, Kyoto University (Japan), Nov. 2023.
- 4) Hiroshi Ishii, “Propagating front solutions in time fractional Fisher-KPP equations”, RIMS Conference: Geometric Aspects of Partial Differential Equations, Kyoto University (Japan), Dec. 2023.
- 5) Hiroshi Ishii, “Effect of integral kernel shape on interface dynamics in a nonlocal bistable equation”, Continuum Mechanics Focusing on Singularities, Online, Dec. 2023
- 6) Gen Nakamura, “Properties of solutions for anisotropic viscoelastic system”, AIP2023, Minisymposium “Inverse problems Fractional and Nonlocal Equations”, September 4, 2023, Göttingen, Germany
- 7) Yasumasa Nishiura, “Multiscale pattern formation in space and time”, MS656 Minisymposium “Multiscale pattern formation”, ICIAM2023 10th International Congress on Industrial and Applied Mathematics, Waseda University, Tokyo, Japan, 2023-08.
- 8) Matsumoto C. S., Matsumoto Y., Mizunami M. “Roles of octopamine neurons in the vertical lobe of the mushroom body for the execution of a conditioned response in cockroaches”, *Neurobiology of Learning and Memory*, 203:107778 (2023).
- 9) Kulkarni, A., Ewen-Campen, B., Terao, K., Matsumoto, Y., Li, Y., Watanabe, T., Kao, J. A., Parhad, S. S., Ylla, G., Mizunami, M., Extavour, C. G. “*oskar* acts with the transcription factor *Creb* to regulate long-term memory in crickets”, *Proceedings of the National Academy of Science*, 120:21, e2218506120 (2023).
- 10) Segi Y, Hashimoto K, Mizunami M. “Octopamine neurons mediate reward signals in social learning in an insect”, *iScience* 26: 106612 (2023).
- 11) Matsumoto C. S., Matsumoto Y., Mizunami M. “Roles of octopamine neurons in the vertical lobe of the mushroom body for the execution of a conditioned response in cockroaches”, *Neurobiology of Learning and Memory*, 203:107778 (2023).

#### b. 招待講演 (国内学会)

該当なし

#### c. 一般講演 (国際学会)

- 1) Masaharu Nagayama, Makoto Okumura, Kei-Ichiro

Kagawa, Yasuaki Kobayashi, Hironobu Fujiwara, Ritsuko Morita, Duligengaowa Wuergezhen, “Mathematical investigation into the mechanism of hair follicle morphogenesis”, ICIAM2023, Mini-symposium (Computational Biology), Waseda University (Tokyo, Japan), 2023-08.

- 2) K. Tateishi, T. Watanabe, M. Domae, H. Nishino, M. Mizunami, H. Watanabe, “Functional elucidation of two sex pheromones in the American cockroach; from receptions to behaviors”, International Conference for Blattodea Research, ICBR 2023 (poster presentation), Munster Castle, Germany (hybrid), 2023-04.
- 3) T. Watanabe, H. Nishino, K. Tateishi, H. Watanabe, M. Mizunami, “Transcriptomic and phylogenetic analyses for the periplanone receptor gene family in the antennae of Blattidae cockroaches”, International Conference for Blattodea Research, ICBR 2023 (poster presentation), Munster Castle, Germany (hybrid), 2023-04.
- 4) Y. Liu, “Parameter inverse problem for coupled time-fractional diffusion systems”, The 10th International Congress on Industrial and Applied Mathematics, Waseda University (Tokyo), 2023-08
- 5) Keiichiro Kagawa, Yoshihiro Yamazaki, “Relaxation process of Cahn-Hilliard equations with dynamic boundary conditions”, ICIAM2023, Waseda Univ., (Tokyo) (Online hybrid), 2023-08.
- 6) 寺尾勘太、Álvarez Beatriz、神前裕、松本幸久、水波誠, “フタホシコオロギ *Gryllus bimaculatus* における消去”、日本動物学会関東支部会、明治大学農学部 (川崎市)、2023-03.
- 7) Kanta Terao, Beatriz Alvarez, Shun Fujimaki, Yutaka Kosaki, Yukihiisa Matsumoto, Makoto Mizunami, “Extinction and renewal in classical conditioning in an insect”. 日本比較生理生化学学会、大阪大学 (大阪市), 2023-03.

#### d. 一般講演 (国内学会)

- 1) Gao Yueyuan、水藤 寛、千葉逸人、長山雅晴、片桐秀樹, “グルコース、インスリンとC-ペプチドのダイナミクスを記述するコンパートメント体循環モデルのパラメータ推定”、第28回計算工学講演会、つくば国際会議場 (つくば市)、2023-05.
- 2) 奥村真善美、長山雅晴、小林康明、後藤真紀子、宮井雅史、中西忍、菅原美郷、“ある細胞接着タンパクの分解酵素を考慮した角層剥離モデル”、第28回計算工学講演会、つくば国際会議場 (つくば市)、2023-05.
- 3) 小林康明、景山義之, “自励振動する分子集合体の弾性体モデル”, 日本物理学会第78回年次大会, 東北大学川内キャンパス (仙台市), 2023-9.
- 4) 堂前愛、加藤巧、西野浩史, “Identification of sex pheromone-responsive glomeruli and interneurons in the cockroach *Periplaneta fuliginosa*”, JSCP2023(日本比較生理生化学回第45回大阪大会), 2023-12.
- 5) Junyong Eom, Gen Nakamura, Goro Nishimura, C. L. Sun, “Reconstruction of location for a single point target in time-domain fluorescence

- diffuse optical tomography”, ICIAM 2023 Tokyo/Waseda Univ. (Tokyo), 2023-08.
- 6) Junyong Eom, Gen Nakamura, Goro Nishimura, C. L. Sun, “Local analysis for locating a single point target in time-domain fluorescence diffuse optical tomography”, 2023 日本数学会秋季総合分科会、東北大学 (仙台市)、2023-09.
  - 7) Keiichiro Kagawa, Yoshihiro Yamazaki, “Relaxation process of Cahn-Hilliard equations with dynamic boundary conditions”, ICIAM2023, Waseda Univ. (Tokyo), 2023-08.
  - 8) 木村正人、李敬潼、劉逸侃、中村玄、野津裕史、上田好寛、 “Zener 型粘弾性方程式の弱解の一意存在と漸近挙動”、日本数学会年会 2024 年度年会 応用数学分科会、大阪公立大学 (大阪市) 2023-03.
- e. 研究会・シンポジウム・ワークショップなど (学会以外)
- 1) Masaharu Nagayama, “Mathematical modeling of a self-propelled materials motion and its mathematical analysis”, Prediction science seminar, RIKEN (Kobe), 2023-04.
  - 2) Makoto Okumura, Masaharu Nagayama, Yasuaki Kobayashi, Hironobu Fujiwara, Ritsuko Morita, Duligengaowa Wuerghezhen, “Challenges from mathematical modeling to elucidate the formation mechanism of the cylinder structure of hair follicles” (Poster Presentation), International Symposium on Skin Stem Cell Dynamics, Tokyo University (Tokyo), 2023-05.
  - 3) Yueyuan Gao, Hiroshi Suito, Hayato Chiba, Hideki Katagiri, Masaharu Nagayama, “Parameter estimation of the compartmental model of systemic circulation describing the Glucose, Insulin and C peptide dynamics”, ICIAM2023, Mini-symposium (Computational Biology), Waseda University (Tokyo, Japan), 2023-08.
  - 4) Eom Junyong, Gao Yueyuan, 中岡慎治、水藤寛、片桐秀樹、長山雅晴、 “グルコース、インスリンダイナミクスを記述する 9 コンパートメント体循環数理モデルのパラメータ推定と解析”、札幌非線形現象研究会 2023、北海道大学 (札幌市)、2023-08.
  - 5) Eom Junyong, Gao Yueyuan, 中岡慎治、水藤寛、片桐秀樹、長山雅晴、 “グルコース、インスリンダイナミクスを記述する 9 コンパートメント体循環数理モデルのパラメータ推定と解析”、応用数理研究会、休暇村千里浜 (石川県羽咋市)、2023-09.
  - 6) 村田涼、田崎創平、中山まどか、長山雅晴、 “バクテリアコロニー形成モデルの構築を目指して”、応用数理研究会、休暇村千里浜 (石川県羽咋市)、2023-09.
  - 7) 香川溪一郎、奥村真善美、小林康明、Duligengaowa Wuerghezhen、森田梨津子、藤原裕展、長山雅晴、 “毛包形成の数理モデリング”、応用数理研究会、休暇村千里浜 (石川県羽咋市)、2023-09.
  - 8) 長山雅晴、香川溪一郎、奥村真善美、藤原裕展、森田梨津子、Wuerghezhen Duligengaowa、 “毛包形成メカニズムの解明に向けた数理モデリングからの挑戦”、新時代における高性能科学技術計算法の探究、京都大学 (京都市)、2023-10.
  - 9) 長山雅晴、榊原航也、物部治徳、中村健一、小林康明、北畑裕之、 “自己駆動体運動の反応拡散系モデル”、One Day Workshop on Mathematical Analysis in Hakodate, はこだて未来大学 (函館市)、2023-10.
  - 10) Masaharu Nagayama, “Reaction-diffusion type modeling of the self-propelled motion” (invited), International Conference on Recent Developments of Theory and Methods in Mathematical Biology, National Taiwan University (Taipei), 2023-10.
  - 11) 長山雅晴、榊原航也、物部治徳、高棹圭介、中村健一、小林康明、北畑裕之、 “反応拡散系に自己駆動体運動モデルについて”、第 3 回はこだて現象数理研究集会、はこだて未来大学 (函館市)、2023-11.
  - 12) Junyong Eom, Yueyuan Gao, Sinji Nakaoka, Hiroshi Suito, Hideki Katagiri, Masaharu Nagayama, “9-compartment mathematical model and its parameter estimation for glucose-insulin dynamics” (Poster Presentation), The 24th RIES-HOKUDAI International Symposium, Hokkaido University (Sapporo), 2023-12.
  - 13) Keiichiro Kagawa, Makoto Okumura, Yasuaki Kobayashi, Duligengaowa Wuerghezhen, Ritsuko Morita, Hironobu Fujiwara, Masaharu Nagayama, “Study of Hair Follicle Morphogenesis Mechanism Using Mathematical Modeling” (Poster Presentation), The 24th RIES-HOKUDAI International Symposium, Hokkaido University (Sapporo), 2023-12.
  - 14) Keiichiro Kagawa, Makoto Okumura, Yasuaki Kobayashi, Duligengaowa Wuerghezhen, Ritsuko Morita, Hironobu Fujiwara, Masaharu Nagayama, “Mathematical Modeling of Hair Follicle Morphogenesis Mechanism” (Poster Presentation), RIES-CEFMS (Rusutsu), 2023-12.
  - 15) Eom Junyong, Gao Yueyuan, 長山雅晴、中岡慎治、水藤寛、久米真司、片桐秀樹、 “グルコース・インスリンダイナミクスを記述する 9-コンパートメント体循環数理モデルに対するパラメータ推定と解析”、応用数学合同研究集、龍谷大学 (滋賀県大津市)、2023-12.
  - 16) 村田涼、田崎創平、中山まどか、長山雅晴、 “バクテリアコロニー形成モデルの構築を目指して”、応用数学合同研究集会、龍谷大学 (滋賀県大津市)、2023-12.
  - 17) 香川溪一郎、奥村真善美、小林康明、Duligengaowa Wuerghezhen、森田梨津子、藤原裕展、長山雅晴、 “毛包形成の数理モデリング”、応用数学合同研究集会、龍谷大学 (滋賀県大津市)、2023-12.
  - 18) 長山雅晴、榊原航也、物部治徳、中村健一、小林康明、北畑裕之、 “2 次元自己駆動体運動の反応拡散系モデル”、非線形現象の数値シミュレーションと解析 2024、北海道大学 (札幌市)、2024-03.
  - 19) 香川溪一郎、奥村真善美、小林康明、Duligengaowa Wuerghezhen、森田梨津子、藤原裕展、長山雅晴、 “毛包の形態形成の再現を目指した数値シミュレーション”、日本数学会年会、大阪公立大学杉本キャンパス (大阪市)、2024-03.
  - 20) 長山雅晴、Junyong Eom、上田祐暉、内海晋弥、Yueyuan Gao、水藤寛、片桐秀樹、 “グルコース・インスリン代謝臓器間ネットワークモデルを用いたデータ解析と未病因子へのアプローチ” (ポスター)、Moonsot 目標 2 技術交流会 (東京都)、2024-03.

- 2 1) Jyunyong Eom, 上田祐暉、内海晋弥、Yueyuan Gao、水藤寛、片桐秀樹、長山雅晴、“グルコース・インスリン体循環モデルを用いたパラメータ推定及びデータ解析”、北陸応用数理研究会 2024、石川県しいのき迎賓館（金沢市）、2024-03.
- 2 2) 香川溪一郎、奥村真善美、小林康明、Duligengaowa Wuergezhen、森田梨津子、藤原裕展、長山雅晴、“Bead-spring モデルに基づく毛包形態形成の数値シミュレーション”、北陸応用数理研究会 2024、石川県しいのき迎賓館（金沢市）、2024-03.
- 2 3) 長山雅晴、榊原航也、物部治徳、中村健一、小林康明、北畑裕之、高棹圭介、“2 次元自己駆動体運動の反応拡散系モデル”、北陸応用数理研究会 2024、石川県しいのき迎賓館（金沢市）、2024-03.
- 2 4) Yasuaki Kobayashi, Akinori Yoshimoto, “Bifurcation analysis of a chemically driven elastic sheet”, The 2023 RIES-CEFMS Joint International Symposium, Rusutsu Resort Hotel and Convention Center, Rusutsu, Japan, 2023-12.
- 2 5) Yasuaki Kobayashi, Akinori Yoshimoto, “Bifurcation analysis of a chemically driven elastic sheet,” The 24th RIES-Hokudai International Symposium “Kai”, Akira Suzuki Hall, Sapporo, Japan, 2023-12.
- 2 6) Yasuaki Kobayashi, Yoshiyuki Kageyama, “Autonomous oscillations of chemically driven elastic sheets”, International WorkShop on Applied Mathematics, Hokkaido University, Sapporo, Japan, 2023-07..
- 2 7) 小林康明, 景山義之, “光照射によって自励振動する薄膜の数理モデル”, 数理合同セミナー, 北海道大学, 2023-06.
- 2 8) 劉逸侃, “時間非整数階偏微分方程式に対する逆問題の近年の新展開”, 数学教室談話会、北海道大学（札幌市）、2023-07
- 2 9) 石井宙志, “非局所反応拡散方程式に現れる界面の運動について” (招待講演)、第 3 回はこだて現象数理研究集会、公立はこだて未来大学 (函館市)、2023-11.
- 3 0) Hiroshi Ishii, “Motion of phase-separated patterns in nonlocal reaction-diffusion equations” (Invited)、RIMS Conference “Multidisciplinary Research on Nonlinear Phenomena: Modeling, Analysis and Applications”、Kyoto University (Kyoto)、2023-11.
- 3 1) 石井宙志, “時間非整数階微分を持つ Fisher-KPP 型方程式の解の挙動について” (招待講演)、第 13 回室蘭非線形解析研究会、室蘭工業大学 (室蘭市)、2024-01.
- 3 2) 石井宙志, “非局所項を持つ反応拡散モデルのパターン形成問題”、令和 5 年度電子研交流会、北海道大学電子科学研究所 (札幌市)、2024. 01.
- 3 3) Junyong Eom, Gen Nakamura, Goro Nishimura, C. L. Sun, “Local analysis for locating a point target in time-domain fluorescence diffuse optical tomography”、第 141 回 HMMC セミナー、北海道大学電子科学研究所 (札幌市) 2023-07.
- 3 4) 香川溪一郎, “境界での未知関数の時間変化を伴う Cahn-Hilliard 方程式における緩和の遅れ”、2023 年度 非平衡・多階層・複雑系研究会、早稲田大学 (東京都) (ハイブリッド)、2023-08.
- 3 5) 香川溪一郎, “境界での未知関数の時間発展を伴う空間 1 次元 Cahn-Hilliard 方程式の数値解析”、第 17 回応用数理研究会、休暇村能登千里浜 (石川県羽咋市)、2023-09.
- 3 6) 香川溪一郎, “動的境界条件下での Cahn-Hilliard 方程式の数理解析及び数値解析”、第 138 回 HMMC セミナー、北海道大学電子科学研究所 (札幌市)、2023-05.
- 3 7) 儀我美一、上田祐暉, “4 階全変動流問題の split Bregman method に基づく数値計算”、偏微分方程式セミナー、北海道大学理学部 (札幌市)、2023-12.
- 3 8) 儀我美一、上田祐暉, “4 階全変動流問題の split Bregman method に基づく数値計算”、2023 年度応用数学合同研究集会、龍谷大学 (滋賀県大津市)、2023-12
- 3 9) Y. Giga, Y. Ueda, “Numerical computations of split Bregman method for fourth order total variation flow”, The 24th RIES-HOKUDAI International Symposium, Hokkaido University (Sapporo)、2023-12.
- 4 0) 儀我美一、上田祐暉, “泡の破裂を表現する簡易モデルの時間周期的な挙動について”、北陸応用数理研究会 2024、石川県政しいのき迎賓館 (金沢市)、2024-03.
- 4 1) 内海晋弥, “Stokes “問題の有限要素/スペクトル近似の inf-sup 安定性について”、北陸応用数理研究会 2024、石川県政記念しいのき迎賓館 (金沢市)、2024. 03.
- 4 2) 内海晋弥, “Stokes 型問題の有限要素/スペクトル混合近似に現れる inf-sup 定数について”、2023 年度応用数学合同研究集会、龍谷大学 (滋賀県大津市)、2023. 12.

#### 4.7 シンポジウムの開催

- 1) 長山雅晴、応用数学交流研究会、北海道大学電子科学研究所 (札幌市)、2023-05.
- 2) 長山雅晴、反応拡散系パターンダイナミクスの新展開、札幌アスティ 45 (札幌市)、2023-06.
- 3) 長山雅晴、札幌非線形現象研究会 2023、北海道大学電子科学研究所 (札幌市)、2023- 08.
- 4) 西浦廉政、Summer Workshop 2023 “Patterns and Waves in Niseko”、ニセコ町民センター (北海道ニセコ町) 2023. 08.
- 5) 長山雅晴、第 17 回 応用数理研究会、休暇村能登千里浜 (石川県羽咋市)、2023-09.
- 6) 長山雅晴、2023 年度応用数学合同研究集会、龍谷大学セタキャンパス (滋賀県大津市)、2023-12.
- 7) 長山雅晴、非線形現象の数値シミュレーションと解析 2024、北海道大学理学部 (札幌市)、2024-03.
- 8) 長山雅晴、北陸応用数理研究会、石川県政記念しいのき迎賓館 (石川県金沢市)、2024-03.
- 9) 西野浩史、水波誠、The present and future research on cockroaches, Organized by Takayuki Watanabe, Hiroshi Nishino and Makoto Mizunami、日本比較生理生化学会、大阪大学 (大阪市)、2023-12.

#### 4.8 共同研究

##### a. 所内共同研究

- 1) Eom Junyong、中村玄、西村吾朗、“蛍光拡散トモグラフィにおける内部のターゲットがポイントターゲットの場合、放射光の漸近挙動を導いてポイントターゲットの位置を同定する数学的理論構築、そして計算アルゴリズムの開発及び数値実験”

##### b. 民間等との共同研究

- 1) 長山雅晴、株式会社資生堂、皮膚数値モデルの視覚的改良、2015年度～2023年度
- 2) 西野浩史、アース製薬株式会社、集合フェロモンを用いた衛生害虫誘引剤の開発、2023～2024年

##### c. 委託研究

該当なし

##### d. 国際共同研究

- 1) 水波誠、Beatriz Alvarez (Research Associate, University of Oviedo, Spain)とコオロギの学習についての共同研究を実施。

#### 4.9 予算獲得状況(研究代表者、分類、研究課題、期間)

##### a. 科学研究費補助金

- 1) 長山雅晴(代表)、学術変革領域研究(A)、多細胞-ECMの統合的な三次元力学動態の構築、2023年度～2027年度
- 2) 長山雅晴(代表)、基盤研究(B)一般、自己駆動体の集団運動に対する数値モデリングと数理解析、2021～2024年度
- 3) 長山雅晴(分担)、基盤研究(B)一般、時空間発展する自己駆動体の構築、2020年度～2023年度
- 4) 長山雅晴(分担)、基盤研究(B)一般、濃度場を通して相互作用する自己駆動体粒子系モデルの構築と解析、2021年度～2024年度
- 5) 長山雅晴(分担)、基盤研究(B)一般、表皮水疱症の創傷治癒遅延因子の同定とその克服、2023年度～2025年度
- 6) 長山雅晴(分担)、学術変革領域研究(A)、領域研究「細胞外情報を統御するマルチモーダルECM」との統括と運営、023年度～2027年度
- 7) 小林康明(代表)、基盤研究(C)一般、時空パターンを形成する細胞シート連続体モデル構築と解析、2022～2024年度
- 8) 西野浩史(代表)、基盤研究(C)一般、比較神経行動学によるゴキブリの性ホルモン処理系の機能構築の解明、2023年度～2025年度
- 9) 劉逸侃(代表)、若手研究、非整数階時間微分をもつ反応拡散方程式(系)に対する解のダイナミクスの解析、2022年度～2025年度
- 10) 劉逸侃(分担)、国際共同研究加速基金(海外連携研究)、検知技術の革新のための逆問題理論、2023年度～2027年度
- 11) 石井宙志(代表)、若手研究、非局所反応拡散方程式のパターン形成における積分核形状の影響の解析、2023年度～2027年度
- 12) EOM Junyong(代表)、研究活動スタート支援、蛍光拡散トモグラフィに於ける短時間漸近解析とその応用、2023年8月～2024年年度

- 13) 香川溪一郎(代表)、研究活動スタート支援、境界での時間発展を考慮したCahn-Hilliard方程式の解のダイナミクスの探索、2023年8月～2024年度

- 14) 上田祐暉(代表)、若手研究、流体問題の数値計算手法におけるパラメータの選択について、2021年度～2026年度

- 15) 内海晋弥(代表)、若手研究、高レイノルズ数流れに頑強で領域に柔軟な有限要素/スペクトル法とその解の品質評価、2021年度～2024年度

- 16) 内海晋弥(代表)、若手研究、流体問題における粘性係数依存性を克服する有限要素スキームとその高速求解法の確立、2018年度～2023年度

- 17) 中村玄(代表)、基盤研究(C)一般、粘・弾性方程式の逆問題解析の研究、2022年度～2024年度

- 18) 西浦廉政(代表)、挑戦的研究(開拓)、散逸系複雑ダイナミクスの万能細胞をめざして、2020年度～2023年度

- 19) 西浦廉政、挑戦的研究(萌芽)、最不安定解から見るポテンシャル風景と時定数問題、2023年6月～2024年度

- 20) 高月圓(代表)、若手研究、Theoretical and numerical analysis for a phase-field model describing the crack growth phenomenon、2019年度～2022年度

- 21) 中山まどか(代表)、基盤研究(C)一般、バクテリアコロニー形成パターンの数値モデルとその数理解析、2023年度～2025年度

##### b. 大型プロジェクト・受託研究

- 1) 長山雅晴、JST 研究成果展開事業 共創の場形成支援プログラム、こころとカラダのライフデザイン共創拠点、2021年11月～2031年3月

- 2) 長山雅晴、JST ムーンショット型研究開発事業、恒常性の理解と制御による糖尿病および併発疾患の克服、2020年度～2024年度

- 3) 長山雅晴、JST CREST、体表多様性を創発する上皮一問充織相互作用の動的制御機構の解明、2019年度～2024年度

#### 4.10 受賞

該当なし

#### 4.11 社会教育活動

##### a. 公的機関の委員

- 1) 長山雅晴、文科省技術政策研究所専門調査委員(2014.4.1～)。

- 2) 西野浩史、文科省技術政策研究所専門調査委員(2020.4.1～)。

- 3) 西野浩史、特別研究員等審査会専門委員、卓越研究員候補者選考委員会書面審査員及び国際事業委員会書面審査員・書面評価員(2023.7.1～)。

- 4) 劉逸侃、文科省技術政策研究所専門調査委員(2022.4.1～2024.3.31)

##### b. 国内外の学会の役職

- 1) 西野浩史、日本比較生理生化学学会、評議員・編集委員(2015.4.1～)

##### c. 兼任・兼業

- 1) 長山雅晴、北海道大学人間知・脳・AI研究教育センター、兼務教員(2023.4～)。

- 2) 長山雅晴、北海道大学 産学・地域協働推進機構 産業創出部門、北の社会イノベーション部門 兼務教員 (2023. 4~) .
- 3) 長山雅晴、明治大学先端数理科学インスティテュート、明治大学共同利用・共同研究拠点「現象数理学研究拠点」運営委員、(2022. 4~) .

**d. 外国人研究者の招聘**

- 1) Beatriz Alvarez, Research Associate, University (Oviedo, Spain), 2024. 03. 08~08. 13.
- 2) Roland Potthast, ドイツ気象局(ドイツ), 局員 /University of Reading(United Kingdom), 教授, 2023. 07. 25~2023. 8. 07
- 3) Ching-Lung Lin, 国立成功大学 (台湾), 教授, 2023. 06. 30~2023. 07. 14

**e. 北大での担当授業科目(対象、講義名、担当者、期間)**

- 1) 理学部 3・4年生、数理科学A、長山雅晴、2023 年度後期
- 2) 理学部 3年生、数理科学演習、長山雅晴、Eom Junyong、香川溪一郎、2023 年度後期
- 3) 理学部 4年生、数理科学B、小林康明、2023 年度前期
- 4) 全学、微分積分学 1 (月 2)、小林康明、2023 年度前期
- 5) 全学、微分積分学 1 (金 4)、小林康明、2023 年度前期
- 6) 全学教育、微分積分学 I、劉逸侃、2023 年度前期

**f. 北大以外での非常勤講師(対象、講義名、担当者、期間)**

該当なし

**g. アウトリーチ活動**

- 1) 長山雅晴、国民との科学・技術対話事業アカデミックファンタジスタ 2023 公開講義(北海道旭川東高等学校)、2023 年 12 月 8 日.

**h. 新聞・テレビ等の報道**

- 1) 西野浩史、ゴキブリ飼育が静かなブーム? AERA dot. 2023 年 12 月 8 日.

**i. ポスドク・客員研究員など**

- 1) Eom Junyong (特任助教、JST/ムーンショット「数理モデル解析による恒常性の理解とその応用」)
- 2) 香川溪一郎 (特任助教、JST/CREST「理論駆動モデリングとデータ駆動モデリングの融合による器官形成原理の解明」、科学研究費/学術変革領域研究 (A)「多細胞-ECM の統合的な三次元力学動態の制御機構」)
- 3) 上田祐暉 (特任助教、JST/ムーンショット「数理モデル解析による恒常性の理解とその応用」)
- 4) 内海晋弥 (特任助教、JST/ムーンショット「数理モデル解析による恒常性の理解とその応用」)
- 5) 高月圓 (特任助教、JST/ムーンショット「数理モデル解析による恒常性の理解とその応用」)
- 6) 中山まどか (博士研究員、JST/ムーンショット「数理モデル解析による恒常性の理解とその応用」、JST/COI-NEXT「こころと体のライフデザイン共創拠点」)
- 7) 堂前愛 (技術補助員、科学研究費/基盤研究 (C)「嗅覚並行処理経路の統合様式の解明」)
- 8) 中村玄 (客員研究員・研究推進教授)、北海道大学名誉教授

- 9) 西浦廉政 (客員研究員・研究推進教授)、北海道大学名誉教授

- 10) 水波誠 (客員研究員・リサーチフェロー)、北海道大学名誉教授

**j. 修士学位及び博士学位の取得状況**

修士学位：5 人

- 1) 小原晋、理学院数学専攻：修士 (理学)、非整数階波動方程式に対するソース項決定逆問題の一意性と数値計算法について
- 2) 清水端歩、理学院数学専攻：修士 (理学)、1 次元増殖細胞シートの形態形成モデル
- 3) 村田涼、理学院数学専攻：修士 (理学)、バクテリアコロニー形成数理モデルの構築を目指して
- 4) 吉本暁紀、理学院数学専攻：修士 (理学)、化学反応が駆動する 1 次元弾性体の振動現象
- 5) 和田一真、理学院数学専攻：修士 (理学)、非整数階拡散方程式系とその微分階数決定逆問題に対する数値解法

博士学位：0 人

該当なし

## データ数理研究分野

教授 小松崎 民樹 (総研大、理博、2007.10～)  
准教授 田畑 公次 (北大院、博 (情報科学)、2022.1～)  
助教 水野 雄太 (東大院、博(学術)、2019.8～)  
助教 西村 吾朗 (阪大院、理博、2007.10～)  
特任助教 Mikhail Tsitsvero (ローマ・ラ・サピエンツァ大、PhD、2019.10～)、Jean-Emmanuel Clement(University of Burgundy、PhD、2021.1～)  
博士研究員 Joshua Arenson (UC Merced、PhD、2021.10～2024.3)、松村 祥宏 (京大院、博 (工学)、2022.4～)、Zannatul Ferdous (北大院、博 (生命)、2023.4～)  
学 生  
博士課程 Abdul Halim Bhuiyan、Md. Menhazul Abedin、Mohamma Ali、Md. Mohiuddin、近藤 僚哉、田中 綾一  
修士課程 高見 亮介、橋場 峻一、野永 竣太  
学 部 高橋 拓矢、菊池 健太、野村 祐介、首藤 匠、柴田 真衣、宮 智洋

### 1. 研究目標

生体分子、細胞、組織、そして個体に至る生命システムは常に外界に晒(さら)されながら、ミクロレベルでの「刺激」がマクロレベルまで伝達し頑健な機能を作り出している。生体系の反応現象の多くは、複雑な中に特異性、すなわち、選択性・機能性を保有していて、その特異性が生命現象の豊かさの源泉となっている。生体機能とは「外界からの刺激に対する応答として始まる一連の構造変化とそれに伴う化学反応」であり、階層を越えた「状態変化」のつながりの産物といえる。そのような生命システムを理解するためのアプローチには、大別して、背後に存在する数理構造を提唱するトップダウン的構成論的手法と微視的な立場からマクロな現象の再現を試みるボトムアップ的還元論的手法が存在する。前者は大胆な仮定や粗視化のために自然と乖離したモデルに陥る可能性が存在する一方で、後者は個々の微視的事象を枚挙するだけでシステム全体を捉えることは困難である。

自然科学研究において革命的な発展をもたらすものは、多くの場合、新しい実験技術とその新しい実験事実に基づいた理論・概念の転回である。近年、一分子計測技術等の飛躍的な進展により、「観測」の在り方が大きな変貌を遂げ、サブミリ秒程度の時間分解能で、一分子レベルの大規模構造変形や細胞の分化の経時変化を直接観測することが可能になってきた。

当該研究分野では、化学反応や生体分子の構造転移などの状態変化における「偶然と必然」、「統計性と選択性」、「部分と全体」の基礎原理を解明するとともに、“トップダウン”と“ボトムアップ”の両アプローチを橋渡しする概念や方法論を確立し、できるだけ自然現象に照らし合わせながら生命システムの階層性の論理を構成し、生命の中に積木細工をこえる新しい概念を創出することを目指している。

この他、単一分子分光を用いた生体計測を通して、階層を越えた構造と機能の相関を探っている。具体的には、700～1400 nmの近赤外波長領域の光計測技術を用いた非侵襲計測により、生きたままの生体組織の定量的生体計測技術を確立する。それにより、単一分子レベルから個体レベルまでの階層をまたいだ総合的理解を目指している。

### 2. 研究成果

#### (1) イジング計算機を用いた化学反応ネットワーク上の経路探索

化学反応ネットワーク上の経路探索は、化学プロセスの解明と設計に重要であり、合成計画や代謝経路解析などの重要な応用がある。そのような経路探索問題は、所与のネットワーク上で原料物質と標的物質をつなぐ化学反応の組合せを求める制約付き組合せ最適化問題として定式化できる。組合せ爆発により、最適な経路を見つけるための計算時間はネットワークのサイズに対して指数関数的に増大する。量子アニーリングやシミュレーテッドアニーリングデバイスなどのイジング計算機は、そのような計算困難な組合せ最適化問題に対する有望な次世代専用コンピュータである。しかし、我々の知る限り、化学における経路探索問題にイジング計算機を適用した例はなかった。

本研究では、化学経路探索問題に対するイジング/量子計算のアプリケーションを開拓した。経路探索問題から翻訳されたイジングモデルには、数種類の制約違反に対する罰則項が含まれる。異なる種類の制約に対して適切な罰則の大きさをどのように設定するかは明らかではない。この困難に対処するため、我々はパラメータチューニングのためのベイズ最適化を採用した。さらに、背後にある問題の構造に応じて罰則項をグループ化することでチューニングの性能を上げる技術も導入した。

D-Wave Advantage (量子アニーリングマシン) とシミュレーテッドアニーリングを用いて、提案アルゴリズムの性能評価と解析をおこなった。ベンチマークの結果から、提案アルゴリズムで厳密な最適解を求めることは困難であることが分かったが、コスト値にある程度の誤差を許容すれば、近似最適経路を求めることは可能であることがわかった。

本研究成果は Physical Review Research 誌上で出版された。

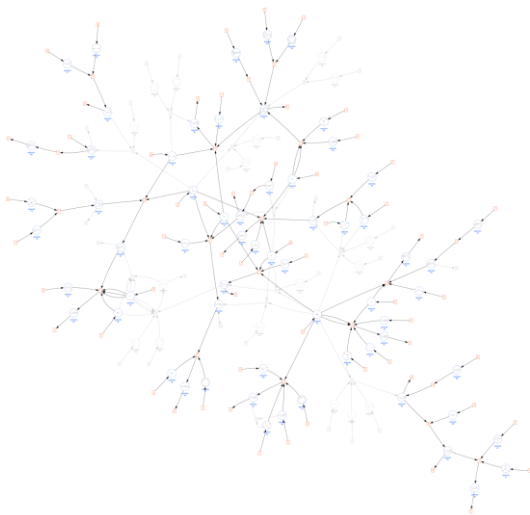


図1. D-Wave Advantage を用いて求めた合成経路の例

#### (2) イジング計算による最大クリーク列挙を通じた原子マッピングの高速化

原子マッピング (Atom-to-Atom Mapping, AAM) は、与えられた化学反応式の反応物と生成物の原子間の一対一対応を求める過程である。AAM は、化学反応中に切断/形成された化学結合や反応中心の特定など、化学構造の変換に関す

る情報をあたえる。このような情報は、逆合成解析、反応分類、部分構造および類似性検索、酵素反応のメカニズムの解明、代謝経路の探索など、さまざまな応用にとって重要である。そのため、AAM は、ケモインフォマティクス研究で広く使用されている化学反応データベースの開発において、重要な役割を果たしている。

AAM は、専門家によるキュレーションやコンピュータによる自動計算でおこなわれてきた。しかし、手作業による AAM は、専門的な化学知識に依存する労働集約的かつ時間のかかるプロセスであり、化学反応データセットの複雑さや規模が増加するにつれて非現実的になる。そのため、自動化されたアプローチが重要性を増している。既存のアプローチでは、AAM は通常、最大共通部分グラフ探索などの NP 困難な組合せ最適化に帰着される。したがって、化学反応に関与する原子の数が増加するにつれて、正確なマッピングを同定するための計算時間が指数関数的に増加してしまう。この NP 困難性のため、既存の問題定式化やアルゴリズムは、既知の反応ルールや機械学習技術を組み込むといったヒューリスティクスにしばしば依存する。しかし、どの反応ルールを考慮するかは基準はアドホックであり、さまざまな化学反応に対して適切な反応ルールを特定することは困難である。さらに、未知の反応に対するルールベースの自動 AAM の精度は、既知の反応ルールがないため、低くなると考えられる。また、機械学習の結果は、訓練データに含まれる反応パターンに大きく依存する。したがって、特に未知の反応に対して、正確な自動 AAM のためには、既知の反応ルールや訓練データに依存しない最小限の化学知識に基づく普遍的なアルゴリズムが必要となる。

さらに、一つの化学反応に対して複数のもっともらしいマッピングが存在することがある。このような場合には、同位体実験などから正しいマッピングが決定される。そのため、可能性のある候補マッピングを網羅的に列挙することは、未知の反応メカニズムを分析するために有効である。

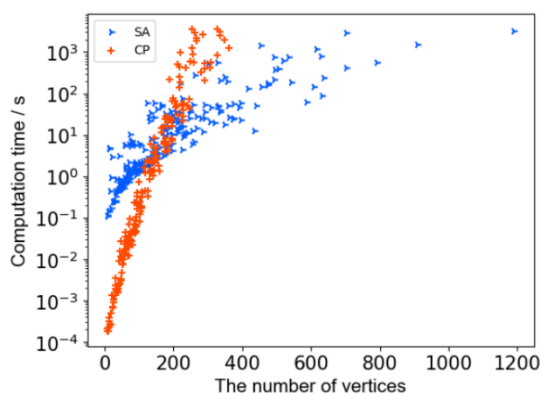


図2. 本研究で提案するシミュレーテッドアニーリング (SA) を利用したイジング計算に基づく列挙アルゴリズムと、既存の CP アルゴリズムの計算時間の比較

我々は、最小限の化学知識で考えうるすべてのマッピングを列挙する AAM アルゴリズムを開発した。このアルゴリズムはまず、AAM 問題を最大共通部分グラフ問題として定式化し、それを最大クリーク問題に帰着させる。次に、この最大クリーク問題を、イジング計算を利用した列挙アルゴリズムにより解く。この列挙アルゴリズムは、最近当研究室で開発されたものである。このアルゴリズムが依拠するイジング計算は、化学を含むさまざまな分野で計算困難な組合せ最適化問題を効率的に解くための新しいパラダイムとして注目を集めている。

提案アルゴリズムの性能評価を、241 反応からなるベンチマークセットを用いておこなった。その結果、提案アルゴリズムは、従来の最大クリーク列挙アルゴリズムと比較して、より少ない計算時間で最大クリークの列挙ができることがわかった (図2)。さらに、それらの最大クリークから化学的に正しいマッピングを 100% の確率で計算することに成功した。本研究成果は、反応メカニズムのより正確かつ効率的な調査、新規反応の設計、および代謝経路の特定を促進する、ケモインフォマティクスコミュニティにとって貴重なツールになると期待される。

### (3) 量子微分方程式ソルバーと統合された動的モード分解のための量子アルゴリズム

我々は、量子微分方程式ソルバーによりシミュレートされた時系列データを解析する量子アルゴリズムを開発した。提案アルゴリズムは、流体力学や分子動力学、疫学などの様々な分野で用いられている動的モード分解アルゴリズムの量子版である。我々の量子アルゴリズムは、対応する線形力学系を解析することで、行列の固有値と固有ベクトルを計算することもできる。このアルゴリズムは幅広い範囲の行列、とくに複素固有値をもつような行列も扱うことができる。我々の量子アルゴリズムの計算コストは、 $N$ 次元系に対して  $O(\text{poly log } N)$  である。これは、少なくとも  $O(N)$  のコストがかかる既知の古典アルゴリズムに比べて、指数関数的加速である。このように、我々の量子アルゴリズムは、古典計算機では取り扱えないような高次元力学系の解析や大規模行列の固有値分解を可能にするものと期待される。

本研究成果は Physical Review Research 誌上に掲載が決定した。

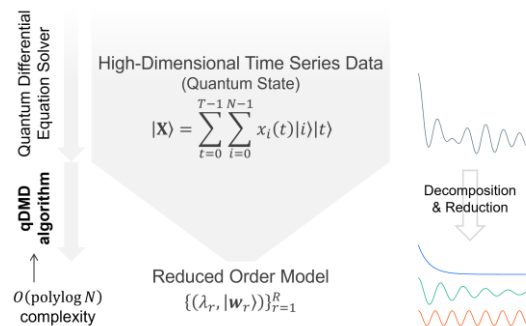


図3. 量子動的モード分解の概略図

### (4) 化学情報と空間情報を統合したラマン画像の情報理論的解析

ラマン画像はラマンスペクトルの空間分布を提供し、画像診断への応用が期待されている。細胞や組織は空間的に不均一な構造を持ち、化学種の空間分布にパターンがある。しかし、空間分布を考慮したラマン画像解析法の研究は少ない。これまでの多くの研究では、空間情報を無視した単なるラマンスペクトルの集合としてラマン画像を解析したり、同一細胞内のスペクトルを平均化して解析したりすることで、空間情報が失われてしまっていた。そこで本研究では、化学情報と空間情報を統合したデータ解析法の開発を目指した。

空間情報を取り入れるために、近接した化学的微小環境に着目した。各計測点 (ピクセル) のラマンスペクトルとその周辺で計測されたスペクトルとの差異をユークリッド距離で表し、空間不均一性と定義した。画像全体の不均一性を把握するために、Information Bottleneck 法と呼ばれる教師なし学習を用いて空間不均一性に基づくピクセル分類をおこなうアルゴリズムを開発した。この提案アルゴ



リズムを、組織形態異常に基づいて診断・解析される非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) に適用した。従来、NAFLD は病態がほぼ進行しない NAFL と急速に進行する NASH に分類される。提案手法による分類の結果、正常な組織の不均一性は高く、NASH と診断された組織の不均一性は低かった。NAFL と診断された組織は不均一性の大小で正常に近い画像と NASH に近い画像の 2 種類に分類され、従来の標準的な画像診断法である染色画像では識別・予測できない病態識別が可能であることを見いだした。

さらに、上記の提案手法と従来の化学情報のみを考慮したクラスタリングによる分類を統合した解析を行った。各ピクセルに対して、本研究の提案手法と従来手法によるクラス分類のペアを計算できる。各画像でこのペアの頻度比率を計算したところ、同じ病態でも他と異なる傾向を有するものが見いだされた。この異常を手がかりに、その画像に特に多く含まれている化学種を検知することができた。

また、上記に関連する研究テーマとして、ラマン画像からの固有な情報を定量する情報理論的解析法の開発を行っている。ラマン画像は染色画像よりも多くの化学情報を持っていると期待される。しかし、実際にラマン画像が HE 染色画像をはじめとする他の画像よりも多くの情報を与えるか否かを定量的に判断する研究はない。そこで、各計測方法から得られる情報を情報理論的に定量化し、病態や診断目的に応じて適切な計測法を選ぶ参考基準を確立するための計算法を提案することを目的として現在研究を進めている。

#### (5) 教師付き次元縮約を用いた化学反応における反応性クラスの次元縮約

動力学効果が反応性に大きな影響を与える化学反応が数多く見つかっているが、その系統的な解析方法はいまだ確立されていない。化学反応の動力学を、位置と運動量の空間である相空間で議論することで、動力学効果の起源を系統的な手法で明らかにすることができると期待されるが、そのような議論はこれまで少数自由度系に限られてきた。本研究では、化学反応を相空間で議論するための次元縮約手法の開発を行なった。

分子動力学のトラジェクトリと相空間内の断面との交点を考える。この時、反応性が同じトラジェクトリに対応する点は、断面上でクラスター構造を作ることが知られている。したがって、反応性のラベルと相空間内の断面上の座標との関係ができる限り保たれるような次元縮約、すなわち教師付き次元縮約手法を用いた。特に本研究では、教師付き次元縮約として、教師付き主成分分析を採用した。

手法の有効性を検証するため、2 自由度モデル系である Hénon-Heiles 系に熱浴的振動モードを加えて拡張した多自由度系の解析を行なった。図 4 は、8 自由度系における相空間内の断面の次元縮約の結果である。比較のため、(a) に元の 2 自由度系に射影した単純な次元縮約の結果を、(b) に本手法の結果を示した。赤色が濃ければ濃いほど、同じラベルが集まってクラスターを形成していることを意味する [特に、(b) の右側の濃い部分]。このことから、本手法は、単純な次元縮約と比べて、より同種の反応性ラベルが集まるように次元縮約できることがわかった。本研究に関する論文は、プレプリント公開済み (arXiv:2403.04128) であり、現在ジャーナルに投稿中である。

#### (6) 機械学習を用いた異なるサイズのトレフォイル結び目分子の動力学と NMR スペクトルの解析

分子が結び目構造を持つと、その動力学は NMR スペクトルに大きな影響を与え、化学シフトの時間平均化を引き起こす。その結果、実験的な NMR スペクトルで観察されるように、異なる核スピンからの信号が狭いピークに融合する。我々の最近の機械学習ベースの手法 (図 5、Tsitsvero *et al.*,

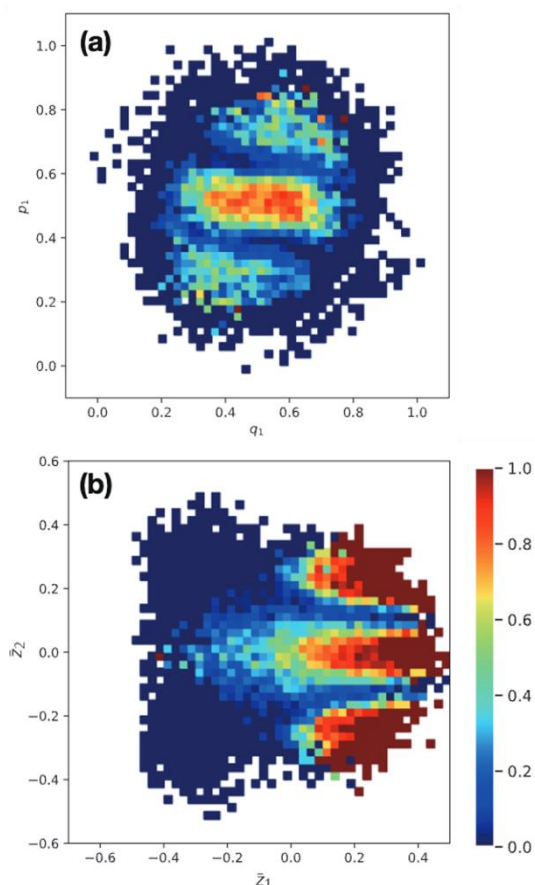


図 4. 8 自由度モデル系における次元縮約の結果。(a)単純な次元縮約の結果。(b) 教師付き次元縮約 (提案手法) による結果。

*et al.*, J. Chem. Phys. 2023) は、これらの時間平均シフトを予測し、実験データと一致する結果を得るとともに、分子動力学中の核スピンの局所的な化学環境の履歴に関する洞察も与えた。分子結び目の縮まり具合は NMR スペクトルに大きな影響を与え、縮まった結び目では緩い結び目に比べ、核スピンの化学環境がより制約され明確に定義されたものとなる。

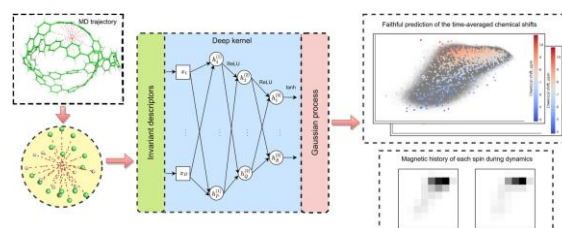


図 5. 機械学習を用いたトレフォイル結び目分子の動力学と NMR スペクトルの解析のフレームワーク

名古屋大学の Jenny Pirillo 特任助教および土方 優特任准教授との共同研究において、私たちは以前の研究 (Tsitsvero *et al.*, J. Chem. Phys. 2023) を基に、異なるサイズの結び目が NMR スペクトルの形成に及ぼす動的な影響を評価した (Pirillo *et al.*, in preparation)。機械学習手法を用いて、18、24、および 25 個のフェニル環で構成される 3 つのトレフォイル結び目分子 (図 6) における時間平均化された化学シフトを分析・比較した。数値実験の結果、knot-24 および knot-25 分子の時間平均化 NMR スペクトルの融合パターンは類似している一方、knot-18 分子では異なるパターンが見られることが分かった (図 7)。この比較分析は、結び目のサイズや動力学が NMR スペクトルの特性に与える影響を理解する上での知見を深め、これ

により新しい結び目分子の正確な構造特性評価に役立つ可能性がある。

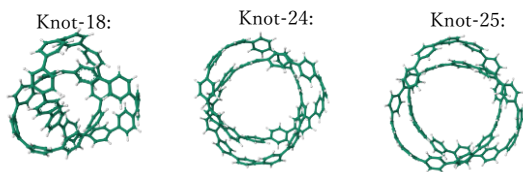


図 6. 異なるサイズのトレフォイル結び目分子

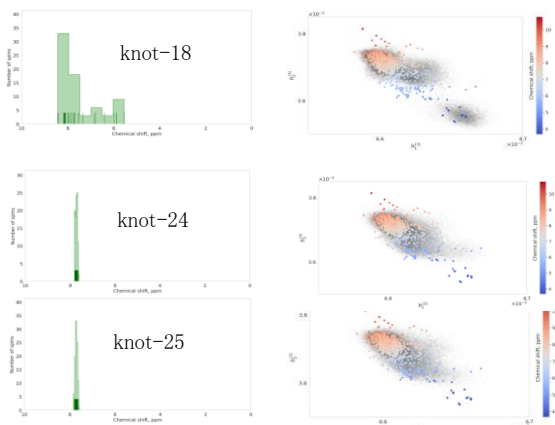


図 7. 異なるサイズのトレフォイル結び目分子の NMR スペクトルのパターン

### (7) 機械学習に基づく広大な化学空間の効率的探索

溶媒に溶かした低分子を金属有機構造体 (MOF) が取り込む量 (内包量) は、溶液系における MOF の機能発現の最も重要な要素である (図 8)。しかし、化学的な直観に基づいて予測するのは容易ではない。本研究では、特定の MOF に対する様々な低分子の内包量実験データを用いた機械学習モデルに基づき数万の低分子候補の内包量を予測し、実験で確認しながら探索を進めている。ここで、特徴量選択手法 Boruta を適用して重要な特徴量を抽出している。作成した機械学習モデル (図 9 左) により算出した各候補分子の内包量の予測値 (図 9 右) のうち、高い内包量が予測された分子を実験で確かめた。その後、高い内包量が必要とされる結晶スポンジ法が実証され機械学習アプローチの有用性が示された。

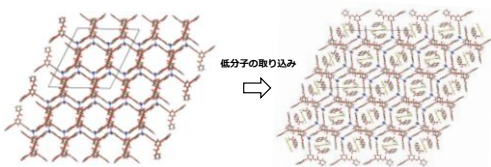


図 8. MOF への低分子の取り込み

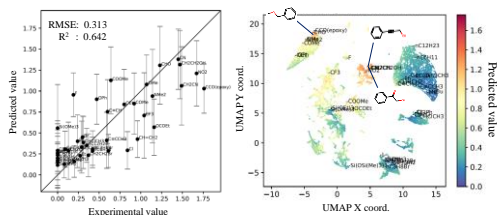


図 9. 機械学習モデルの精度 (左) と候補の予測 (右) 精度は Leave one out cross validation の結果であり、予測値は UMAP を用いて 2次元にマッピングしている。

### (8) 強化学習に基づく分子構造空間の効率的探索

計算機の発展とともに数千以上の局所安定構造とそれらをつなぐ遷移状態からなる化学反応経路ネットワークが計算可能となってきている。しかし、比較的小さな化学反応系であっても反応経路を網羅的に調べるのは困難である。本研究では、反応系と生成系が予めわかっている条件下で両者をつなぐ重要な (速度論的に起こりうる) 経路を反応系からスタートしていかに早く見つけるかという問題を設定している (図 10)。各ステップでそれまでに見つかった局所安定構造から 1つ選んで反応経路を 1つサンプリングすることをゴール (生成系) までの重要な経路が見つかるまで繰り返す。各局所安定構造の期待値スコアは生成系との距離そして既に見つかった反応経路で隣接した構造群のスコアを反映させて決定し、期待値スコアが高い構造とスコアは低いけどまだ十分に選択されていない構造をバランス良く選択する様々な戦略を導入した。2つの化学反応経路ネットワーク (SCAN データ) に適用した結果 (図 11)、Thompson sampling (TS) 戦略が安定してよいパフォーマンスを示した。

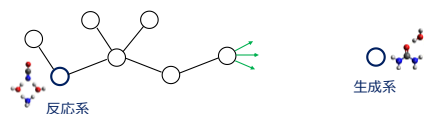


図 10. 反応系から生成系への反応経路ネットワーク探索 (ノード: 局所安定構造, ライン: 反応経路)

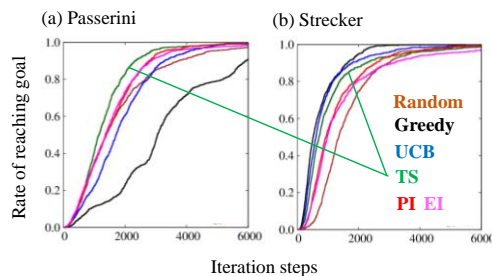


図 11. 各ステップでのゴール (生成系) への到達割合 1000 試行の平均であり、複数の戦略を比較している。 (a) パッセリーニ反応, (b) ストレッカー反応

### (9) 薬剤スクリーニング迅速化のための多目的最適化型バンディット

薬剤スクリーニングは、新規薬物候補がどれだけ効果的かを調べる過程を指す。複数の薬剤候補のうち効果的な薬剤を効率的に発見するには、「探索」と「知識利用」のバランスを取ったスクリーニングを行うことが求められる。「探索」は全ての候補薬を広範に調べる過程で、「知識利用」は既存の知見に基づいて最も有望な薬を絞り込む過程である。この二つのアプローチはトレードオフの関係にある。

そこで我々は多腕バンディット (MAB) を使い、探索と知識利用のトレードオフを考慮したアルゴリズムを開発した。通常薬剤スクリーニングでは、薬効が高い薬を少ない試行で高確率に同定することを目指す。しかし、薬効にばらつきが大きい場合、その薬を投与してもほとんど効果がないというリスクが生じるため、最大薬効の薬が必ずしも最適とは限らない。そこで本研究では薬効とリスクの両方を最適化する多目的最適化型 MAB 問題として定式化した。この問題設定では、各個体の薬効の平均が高く、かつ、分散 (リスク) が低い薬が重要度の高い薬となる。アルゴリズムの目的は、探索と知識利用のバランスをとりつつ、重要度の低い薬物を実験するためのリソースをできるだけ減らして、その分重要度の高い薬の実験回数を大きくすることである。Hoeffding の不等式により、平均、分散の信頼区間をそれぞれ導出し、Lower and Upper Confidence Bound

(LUCB) [1]手法をベースとしたアルゴリズムの開発を行った。シミュレーション実験結果の一つを図 12 に示す。今後は、東京大学理学部合田教授と合同で進めている Flow Zometry (疾患モデルの透明化ハエ幼虫をキャピラリーに自動的に流しライトシート顕微鏡で計測する装置) により計測された疾患モデルハエ幼虫の翅原基の 3D 蛍光画像の形態異常から深層学習により評価される薬効指標に対して、実際に開発したアルゴリズムを適用し、性能の検証及びアルゴリズムの改善を行う。

本研究は、JST/CREST 革新的計測解析 JPMJCR2333 の支援により行った。

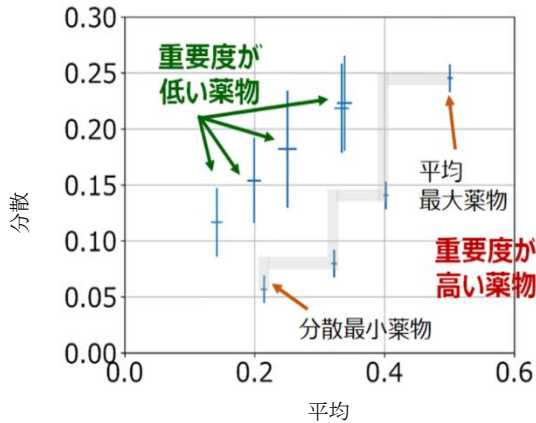


図 12. 信頼区間図。横軸と縦軸はそれぞれ平均と分散を表す。図中の十字は各薬剤候補の平均分散の信頼区間を表す。

参考文献：

[1] S. Kalyanakrishnan, A. Tewari, P. Auer, and P. Stone, "PAC subset selection in stochastic multi-armed bandits," in Proc. 29th Int. Conf. Mach. Learn., 2012, pp. 227-234.

### (10) 精度保証つきオンザフライラマン計測

自発ラマン顕微鏡はラベルフリーで豊富な化学情報を観測することができ、医療診断における信頼性向上に貢献してきた。しかし、その S/N 比の低さを補うために診断に必要な測定時間が長いという問題点があった。本研究では、この問題に対処するために、適切な照明点を逐次的に決定することで必要な照射領域を減らすアプローチをとった。これを実現するため、我々は逐次的最適化手法である多腕バンディットアルゴリズムを用いたイメージング技術を開発した。提案アルゴリズムは、それまでに行った計測の結果に基づいて、計測中のサンプルが特定の条件を満たすかどうかをできるだけ少ない計測回数で検出するのに有効な照明パターンを計測システムに自動的にフィードバックする。さらに、全平面を計測した場合と診断結果が同じになるよう理論的な識別精度を保証する停止条件の提案も行った。ヒトの濾胞状甲状腺細胞と濾胞状甲状腺癌細胞のラマン画像のデータセットを用いたシミュレーション実験を行い、開発技術は単純なラスタースキャンと比較して、3333 倍から 31683 倍少ない照明回数で表現型を識別できることを示した。

また、必要な識別精度に応じた照明回数を定量的に評価するために、異常組織と正常組織を模したポリマー粒子混合サンプルを準備し、実機を用いた実験を行ったところ、アルゴリズムを組み込んだプログラム可能照明顕微鏡は標準的な点照明ラマン顕微鏡と比較して、104 倍から 4350 倍少ない照明数でサンプル条件を識別できることを確認した。このアルゴリズムは、測定条件をリアルタイムで制御でき

他の顕微鏡にも応用可能で、医療診断を含む様々な応用の迅速化に適用可能である。

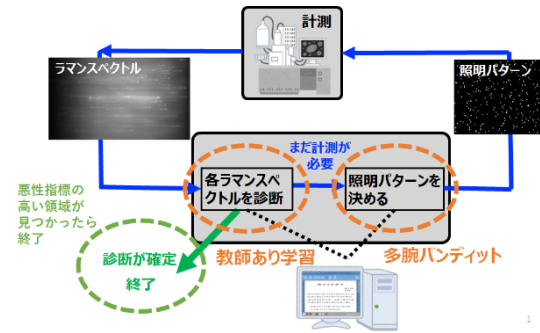


図 13. 多腕バンディットアルゴリズムを組み込んだプログラムラマン計測システムの処理の流れ。

### (11) 神経膠芽腫 (GBM) のがん幹細胞の生成について

神経膠芽腫 (GBM)、別名神経膠芽腫多形性膠芽腫は、高度に侵襲性で急速に増殖する脳腫瘍で、グレード IV の星状細胞腫に分類される。これは成人における最も一般的かつ悪性度の高い原発性脳腫瘍であり、その迅速な増殖と隣接する脳組織への浸潤が特徴である。他のがんと異なり、GBM は中枢神経系以外に広がることは稀だが、脳内での侵襲的な性質が治療を特に困難にしている。本研究では、標的療法の開発などに応用できる可能性がある神経膠芽腫のがん幹細胞システムの生成を対象とした。血清不使用の培地に塩基性線維芽細胞増殖因子および上皮成長因子を添加し、超低付着性ディッシュで培養した際に、神経膠芽腫細胞 KMG4 のがん幹細胞マーカーの発現が上昇することを示した。

まず、神経膠芽腫細胞 KMG4 は、超低付着性ディッシュで 8 日間培養した際に、凝集した細胞形態を示し、浮遊する様子が観察された (図 14(a))。これらの細胞をポリスチレンディッシュ (PS ディッシュ) に戻すと、PS ディッシュの表面に付着し、成長を続ける。PS ディッシュに戻した 6 時間後の細胞形態は図 14(b) に示されている。図 14(c) および図 14(d) では、細胞が付着状態で成長を続け、特定の場所で成長している様子が観察され、細胞間のコミュニケーションが強く、これがこのような細胞形態を引き起こしていることが示唆される。

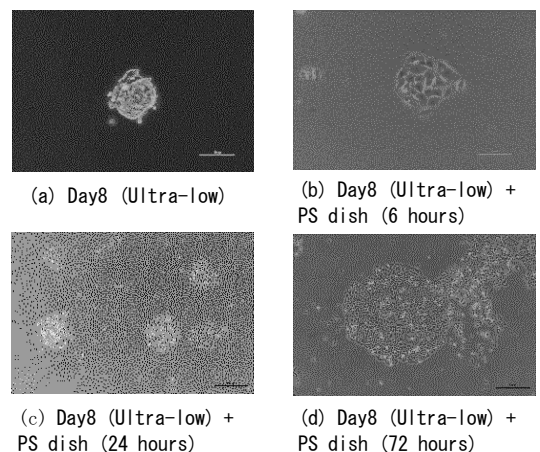


図 14. KMG4 細胞形態。(a) 超低付着性ディッシュで 8 日間培養した細胞。(b), (c), (d) はそれぞれ、その後 PS ディッシュに移した 6、24、72 時間後。

また、Sox2、Nanog、Oct4 などのがん幹細胞に関連するマーカーの mRNA 発現レベルを評価したところ、超低付着性ディッシュで培養した際に幹細胞性マーカーの発現が有意

に増加した。この方法は、分化した神経細胞から神経幹細胞を生成する従来の方法であり、がん幹細胞の生成にも応用できることが分かった。その後、PS ディッシュに移した際にも幹細胞性マーカーが保持されており、さらに図 16 の免疫蛍光画像からも、細胞が核内で Sox2 タンパク質を発現している様子が観察された。また、Sox2 の発現は細胞間で不均一であり、細胞集団が高度に不均一であることを示唆している。図 16 (b) における Sox2 の発現レベルを見ると、図 16 (a) における Sox2 発現の強度と比較して、強度が低下していることがわかり、これは mRNA の発現とも一致している。この観察結果から、がん幹細胞を必要とする薬物開発など、さまざまな研究にこのシステムを利用できることがわかる。

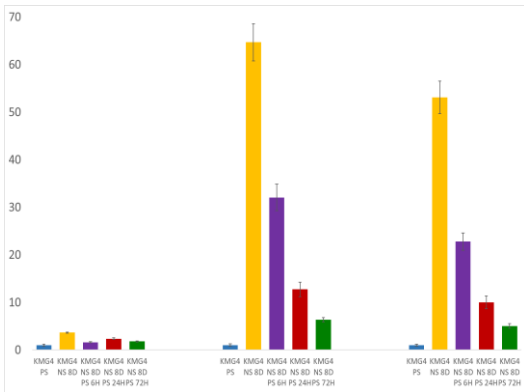


図 15. KMG4 細胞の幹細胞性マーカーの発現

(a) Day8 (Ultra-low) + PS dish (6 hours) (b) Day8 (Ultra-low) + PS dish (24 hours)

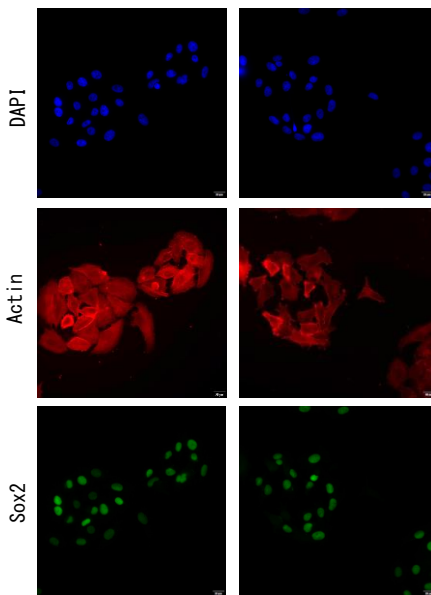


図 16. PS ディッシュに移したあとの免疫蛍光画像

### (12) 時系列データに基づく集団内の直接的および間接的相互作用の推測

個々のエージェントがグループ内で他者と相互作用する際、直接的および間接的な相互作用が積み重なることで、集団としての一体的な行動が生じる。個々のエージェント間の相互作用を理解することは、グループ全体の行動を理解する上で極めて重要である。しかし、多数のエージェント間の複雑な相互作用は、因果関係を推測することを困難にする。それぞれ固有の過去の履歴をもつエージェントは、

他者に交絡的影響をあたえる。本研究では、次の問いに取り組んだ：一対のエージェントのデータのみが与えられたとき、どうすれば彼らの相互作用が直接的か間接的かを推定できるだろうか？我々は、修正転送エントロピーの解析を通じて、直接的な相互作用と間接的な相互作用を区別する枠組みを見出した。我々の発見は、次のような明確なパターンを明らかにした。すなわち、直接的に相互作用するエージェントペアでは遅延時間に対して修正転送エントロピーが一貫して減少するが、間接的に相互作用するエージェントペアではそうではないということである。この手法は、複雑なシステムの根底にある直接的および間接的な相互作用を探るための堅牢なツールを提供する。

本研究では、図 17 に示すエージェント X、Y、Z に対する相互作用を考えた。ロジスティックモデル [Sun *et al.*, Physica D **2014**] および Vicsek モデル [Sattari *et al.*, Science Advances **2022**] を用いてシミュレーションされた時系列データに修正転送エントロピー [Shu *et al.*, Comput. Chem. Eng. **2013**] を適用し、直接的に相互作用するペア (X, Y)、(Y, Z) および間接的に相互作用するペア (X, Z) の遅延時間にわたる情報フローを推定した。情報フローは、直接的に相互作用するペア (X, Y) [図 18 (a) & 19 (a)] では遅延時間にわたって一貫して減少し、間接的に相互作用するペア (X, Z) [図 18 (b) & 19 (b)] とは対照的であることがわかった。

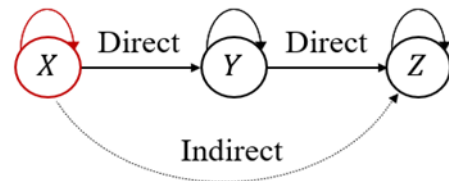


図 17. 3 つのエージェント X、Y、および Z の相互作用の概略図

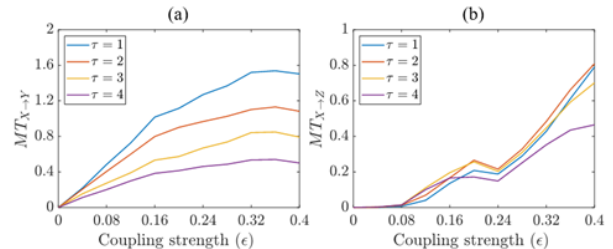


図 18. ロジスティックモデルにおけるカオス値 4 での情報フローと遅延の関係

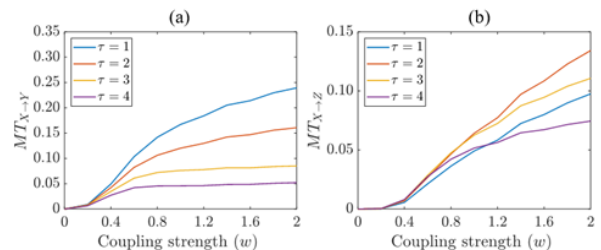


図 19. ノイズ  $\pi/2$  における Vicsek モデルでの情報フローと遅延の関係

### (13) 癌診断の発展

ヒドロゲル環境下でのマウス筋芽細胞 C2C12 は、通常の石英基板環境下のときと比べ、代謝の変化によるものと推

測される影響がみられる。この影響がどのようなものかを知るためには、異なる環境におけるそれらの細胞のラマン画像を識別することが重要である。本研究では、石英基板と PAMPS ヒドロゲル上のマウス筋芽細胞 C2C12 のスペクトルを区別するために、3つの前処理パイプライン（標準補正、平均補正（JN Taylor et al., Anal Chem 2023）、および局所補正（J-E Clement et al., 投稿準備中））におけるランダムフォレスト分類器とリッジロジスティック回帰の性能を評価した。以下の繰り返しの技術的再現性を含むホールドアウト検証スキームを実施した。このスキームでは、石英ラベル付きサンプルの筋芽細胞画像4枚と PAMPS ヒドロゲルラベル付きサンプルの筋芽細胞画像4枚をトレーニングセットに選び、それぞれのタイプから2枚ずつの画像をテストセットに使用した。1400の可能な組み合わせの中から200をランダムに選び、モデルパラメータが異なるセットにおける分類器の挙動を評価した。標準的な前処理パイプラインのほとんどのモデルは、石英と PAMPS サンプルの細胞スペクトルを区別するのに100%の精度で完璧な分類を達成した（図20）。しかし、この識別は主に924  $\text{cm}^{-1}$ および1410  $\text{cm}^{-1}$ での PAMPS の特徴によって駆動されており、細胞からのラマン信号ではないことに注意が必要である。平均背景補正も、特定のモデルのハイパーパラメータ範囲内で完璧な分類を達成した。図21に示すように、標準および平均背景補正スキームの両方により、識別特徴は1410  $\text{cm}^{-1}$ 、924  $\text{cm}^{-1}$ 、788  $\text{cm}^{-1}$ 、および1110  $\text{cm}^{-1}$ 付近の領域で、特に PAMPS ゲルおよび石英基板に関連していた（つまり、細胞からのラマン信号ではない）。一方、局所背景補正法は、テストされたハイパーパラメータ範囲内で最大95%の中央値精度を達成した。局所補正の特徴重要度は、石英および PAMPS 情報の減少と、974  $\text{cm}^{-1}$ 付近の DNA/RNA ピーク、1007  $\text{cm}^{-1}$ のフェニルアラニン、1339  $\text{cm}^{-1}$ のシトクローム-b、および1633  $\text{cm}^{-1}$ の潜在的な脂質ピークまたは水の配位ピークの増加を示している。これにより、ヒドロゲル上で培養された細胞の代謝変化をラマンイメージングで探索する生物学的議論が可能であることが示唆される。図22は、単一ピクセルスペクトル（細胞からの）が PAMPS 基板に属する確率を示している。図22A および図22B では、標準および平均背景補正の結果、細胞領域の大部分が PAMPS として認識されているのに対し、局所背景補正では、補正による認識の最小化により、細胞領域の一部が PAMPS として認識されていない。興味深いことに、局所背景前処理では、PAMPS 上で培養された細胞の良好な予測因子として、エンドプラズミックレティキュラム活動を示唆するユニークな構造が現れた。

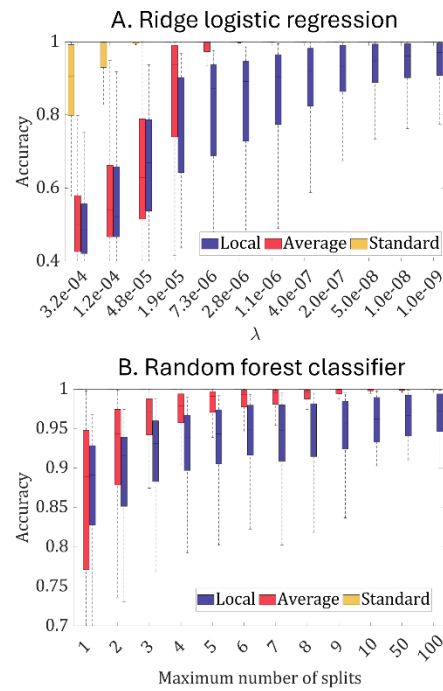


図 20. リッジロジスティック回帰とランダムフォレストのモデルの複雑さに応じた精度

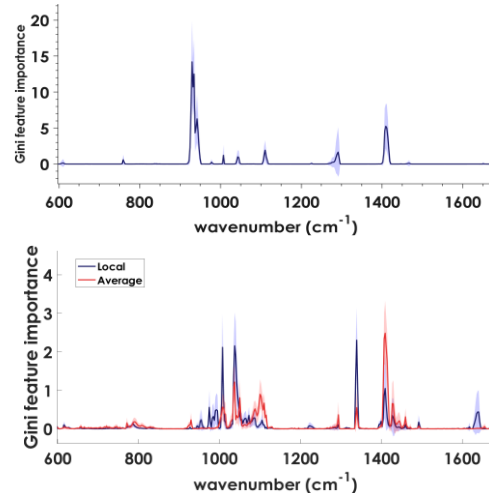


図 21. Raman シフトの相対的な特徴の重要性 (上) ローカルおよび平均背景補正 (下) 標準補正

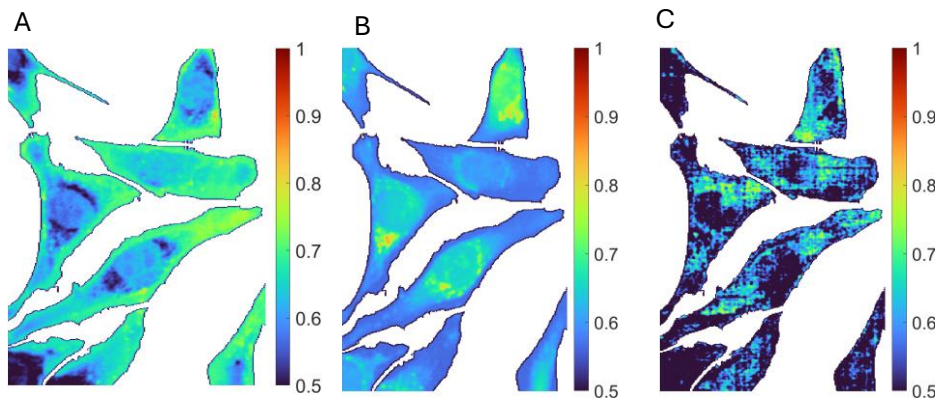


図 22. 各単一ピクセルが PAMPS 信号と類似する確率マップ A. 標準補正 B. 平均背景補正 C. ローカル背景補正

#### (14) 動的特徴選択を伴う分子特性の逐次実験のための多腕バンディットアルゴリズム

本研究の目標は、強化学習、特に線形バンディット（不確実性に対して楽観的な線形バンディット-OFUL）フレームワークを用いて、化学反応の設計を加速し、化学者が求める特定の特性（例えば、薬効や溶媒親和性など）を最も高い分子を与えられた分子候補集合から見つけるアルゴリズムの開発である。具体的には、化学と情報科学を結びつけ、できるだけ少ない実験で、化学者が望む最高/最低の量的特性を持つ分子や触媒を発見することを目指している。

例えば、低い水和自由エネルギーを持つ分子を見つけることは重要である。これは、その分子の溶解度が高いことを意味するからである。本研究では、線形バンディットアルゴリズムを使用して、できるだけ少ない実験で最低の水和自由エネルギーを持つ分子を見つけることを目指している。線形バンディットは、各分子を特徴づける特徴変数、またはそれらのべき級数が目標とする量と線形に関連していると仮定するアルゴリズムである。

現在、我々はこのアルゴリズムに基づく方法を開発し、実験的および計算された642の分子の水和自由エネルギーを含むFreeSolvベンチマークデータを用いて、その性能を評価した。現在の解析では、よく知られたトポロジーの断片による特徴を使用した。LASSO（最小絶対収縮および選択オペレーター）回帰分析を用いて、無関係な特徴を削除するための特徴選択を行っている。アルゴリズムを実データに適用する前に、2つの人工データセットを調査した。データには、i) 全特徴を用いたOFUL（OFUL-AF）、ii) 選択された特徴を用いたOFUL（OFUL-SF）、iii) ベイズ最適化（BO）、およびiv) ランダム検索（RS）など、4つの分子の選択方策を適用した。

本研究では以下の実事を見つけた。図23は、FreeSolvデータにおける最良分子の発見時間と停止時間のボックスプロットを示しており、分子の総数は642、特徴変数の総数は447である。最良分子の発見時間の中央値は、RS、BO-AF、BO-SF、OFUL-AF、OFUL-SFでそれぞれ370.0、7.5、11.0、7.5、および12.0の反復ステップである。停止時間に関しては、RS、BO-AF、BO-SF、OFUL-AF、OFUL-SFでそれぞれ632.0、97.0、34.0、500.5、および36.0の反復ステップである。最良分子の発見時間と停止時間における観察された傾向は、OFUL-AFの結果を除き、人工データセットの実験結果とよく一致していた。

停止時間におけるBO-AFとOFUL-AFの間の違いは、人工データセットと比較してより顕著であり、OFUL-AFは総特徴数が多いため、信頼区間の縮小により多くのサンプル数を必要とする。RSは最大反復ステップ数の「632 (= 642候補-ランダムに選ばれた初期シード10個)」に達したが、他の方法はそれよりも前に停止し、高い成功率で最良候補を識別した。BO-AF、OFUL-AF、BO-SF、およびOFUL-SFの成功率はそれぞれ100%、100%、90%、および90%だった。これらの結果は、特徴選択が信頼区間の収縮とともに停止プロセスを加速する一方で、初期シードに依存して成功率が低下する可能性があることを示している。これは、初期シードおよび連続的に選ばれた候補によって広がる特徴空間の領域が、最良分子によって広がる領域と著しく異なり、孤立している場合、選ばれた特徴変数が最良候補の期待される報酬を必ずしも予測しないことを意味する。しかし、成功率が90%であっても「パフォーマンスが著しく低い」わけではない。ガウス過程（BO）および線形回帰モデル（OFUL）の枠組みでは、許容誤差率  $\delta=0.05$  が最大で5%の失敗予測を許容しているからである。また、この方法をエナンチオ選択性データやフォトスイッチデータなどの他の2つの実データにも使用し、同様の結果を得ている。

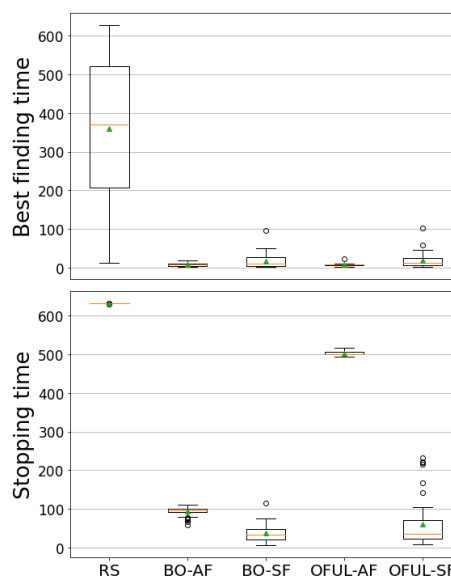


図 23. FreeSolv データセットにおける最良分子の発見時間（上）と停止時間（下）のボックスプロット。FreeSolv データセットの分子総数は 642 で、実験はランダムに選ばれた 10 個のシードから開始される。

#### (15) 散乱体内部に埋め込まれた蛍光ターゲットの深さ方向の検出感度に関する検討

生体組織の内部の病変部の高感度検出法では、放射性プローブを用いた手法が一般的であるが被曝の問題などから蛍光プローブなどに置き換えることが望ましい。しかし、光学的手法は、生体組織の強い散乱により、深部にある蛍光プローブの検出や位置形状の特定は極めて難しい。このような強い散乱の中で拡散する蛍光からその蛍光体の位置や形状を特定する手法は拡散蛍光トモグラフィ（FDOT）と呼び、多くの研究が行われているが、外乱に弱く確立した手法はない。本年度は、より簡便な蛍光体の存在のみを同定する際の深さ方向の感度に関して考察を行った。

一般的に散乱体中の蛍光体を定量する場合FDOTと呼ばれる逆問題を解く必要がある。しかし存在が検出できれば医療的に有用である応用もある。今回の検討はそのような存在のみに注目し、バックグラウンドとなる自家蛍光や外来光の存在下での深さ検出限界を最大にするための光学配置などを議論した。

ひき肉の生体模擬試料に対し1点から入射した励起光により内部に埋め込まれた蛍光体を励起する。そこから発する蛍光を表面の1点で測定し、蛍光体の深さに対して蛍光強度を測定した。このデータを解析するために、背景光の影響を一樣に分布する蛍光散乱体としてモデル化し、ターゲットとなる蛍光体からの蛍光に重畳するものとした。事件で得られた蛍光強度の深さ依存性は、このモデルによりよく説明され、さらに実効的な資料の減衰係数を導出することができた。検出限界の決定基準としてショットノイズの標準偏差を用いた。実験データの標準偏差は、試料そのものから来るものに外来光が重畳していると考えたと説明が付くことがわかった。それをもとに評価すると、励起検出点の間隔を10-15mm程度にすることにより、最大30mm程度の深さまで検出が可能であることが示された。外来光を完全に遮断することができる場合、励起検出点間隔を30mm程度に広げることにより、5mm以上深く検出できることもわかった。この研究は気管と食道への分岐点である梨状陥凹と呼ばれる部位に残留する食物を評価する方法に応用し誤嚥リスクを評価する計画である。

### 3. 今後の研究の展望

生体機能を司る分子は、多くの場合、アボガドロ数個ではなく、少数個が参画し、有限時間内に生体機能は生起する。そこでは平衡統計の枠組みが必ずしも成立している保証はなく、一分子観察を通して、長時間の分子記憶などの動態現象として具現化されているものと思われる。しかしながら、シグナル伝達、エネルギー伝達、DNA複製などの細胞機能において重要な役割を果たす分子機械は、熱揺らぎに晒されながら、入力刺激に対する応答として始まる一連の構造変化とそれに伴う化学反応から成り、平均熱エネルギー ( $\sim kBT$ ) よりもさほど大きくない入力に対し、その機能を効率的かつ選択的に発現する。しかしながら、その指導原理は未だに解明されていない。それゆえ、統計性を予め仮定しない基礎理論から化学反応や構造転移の根本原理を追求するとともに、あらかじめ系についての性質 (統計性、次元性など) を前提としないで、(実際に観測される) 一分子時系列情報から背後に存在する動態構造について読み解く方法論を確立することは熱揺らぎ存在下における生体機能の指導原理を考察するうえで本質的に重要である。今後、引き続き、一分子生物学における自由エネルギー地形概念そのものの再考、生体分子系ダイナミクスと熱揺らぎの拮抗関係、時空間スケールの異なる階層間の情報伝達、環境に適応しながら時々刻々変化する階層ネットワーク構造の遍歴現象などを考察していき、一分子基礎学の創出を目指していく予定である。

一方、近赤外波長域を用いた生体組織レベルでの定量的計測法の確立を目指し、それを用いた生物システムの階層をまたいだ計測とその医学生物学応用を進めていく予定である。またそれにとどまらず幅広い応用も進めて行く。

### 4. 資料

#### 4.1 学術論文 (査読あり)

- 1) K. Tabata, J. Komiyama, A. Nakamura and T. Komatsuzaki: "Posterior Tracking Algorithm for Classification Bandits", Proceedings of The 26th International Conference on Artificial Intelligence and Statistics, 206: 10994-11022 (2023)
- 2) M. Tsitsvero, J. Pirillo, Y. Hijikata and T. Komatsuzaki: "NMR spectrum prediction for dynamic molecules by machine learning: A case study of trefoil knot molecule", The Journal of Chemical Physics, 158(19): 194108-1-194108-10 (2023)
- 3) K. M. Helal, H. Cahyadi, N. J. Taylor, A. Okajima, K. Tabata, Y. Kumamoto, K. Mochizuki, Y. Itoh, T. Takamatsu, H. Tanaka, K. Fujita, T. Komatsuzaki and Y. Harada: "Raman imaging of rat nonalcoholic fatty liver tissues reveals distinct biomolecular states", FEBS Letters, 597(11): 1517-1527 (2023)
- 4) A. H. Bhuiyan, J. Clément, Z. Ferdous, K. Mochizuki, K. Tabata, Nicholas J. Taylor, Y. Kumamoto, Y. Harada, T. Bocklitz, K. Fujita and T. Komatsuzaki: "Differentiability of cell types enhanced by detrending a non-homogeneous pattern in a line-illumination Raman microscope", The Analyst, 148: 3574-3583 (2023)
- 5) U. S. Basak, S. Sattari, M. M. Hossain, K. Horikawa and T. Komatsuzaki: "Comparison of particle image velocimetry and the underlying agents dynamics in collectively moving self propelled particles", Scientific Reports, 13 12566 (2023)
- 6) N. J. Taylor, A. Péliissier, K. Mochizuki, K. Hashimoto, Y. Kumamoto, Y. Harada, K. Fujita, T. Bocklitz and T. Komatsuzaki: "Correction for Extrinsic Background in Raman Hyperspectral Images", Analytical Chemistry, 95(33): 12298-12305 (2023)
- 7) X. Sun, J. Alfermann, H. Li, M. B. Watkins, Y. Chen, T. E. Morrell, F. Mayerthaler, C. Wang, T. Komatsuzaki, J. Chu, N. Ando, H. D. Mootz and H. Yang: "Subdomain dynamics enable chemical chain reactions in non-ribosomal peptide synthetases", Nature Chemistry 16, 259-268 (2024)
- 8) T. Hayashi, N. Ito, K. Tabata, A. Nakamura, K. Fujita, Y. Harada and T. Komatsuzaki: "Gaussian Process Classification Bandits", Pattern Recognition, 149, 110224 (2024)
- 9) Y. Mizuno and T. Komatsuzaki: "Finding optimal pathways in chemical reaction networks using Ising machines", Physical Review Research, 6: 013115-1-013115-24 (2024)
- 1 0) K. Tabata, H. Kawagoe, N. J. Taylor, K. Mochizuki, T. Kubo, J. Clement, Y. Kumamoto, Y. Harada, A. Nakamura, K. Fujita and T. Komatsuzaki: "On-the-fly Raman microscopy guaranteeing the accuracy of discrimination", Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 121(12): e2304866121(2024)
- 1 1) S. Sattari, U. S. Basak, M. Mohiuddin, M. Toda and T. Komatsuzaki: "Inferring the roles of individuals in collective systems using information-theoretic measures of influence", Biophysics and Physicobiology, (2024)
- 1 2) J. Eom, G. Nakamura, G. Nishimura, and C. L. Sun, "Local analysis for locating a single point target in time-domain fluorescence diffuse optical tomography", Differential and Integral Equations, 37 (2024) 27-58.
- 1 3) J. Eom, M. Machida, G. Nakamura, G. Nishimura and C. L. Sun, "Expression of the peak time for time-domain boundary measurements in diffuse light", Journal of Mathematical Physics, 64 (2023) 083504.
- 1 4) S. Chen, J. Eom, G. Nakamura and G. Nishimura, "Approximate peak time and its application to time-domain fluorescence diffuse optical tomography", Communications on Analysis and Computation, 1 (2023) 379-406.

#### 4.2 学術論文 (査読なし)

該当なし

#### 4.3 総説・解説・評論等

該当なし

#### 4.4 著書

該当なし

#### 4.5 特許

該当なし

#### 4.6 講演

**a. 招待講演 (国際学会)**

- 1) T. Komatsuzaki\* : “A Structure of Kinetic Hierarchy in Reaction Network”, Energy Landscapes: Theory and Applications 2023, Porquerolles, France (2023-06)
- 2) T. Komatsuzaki\* : “On-the-fly Raman microscopy guaranteeing the accuracy of diagnosis by reinforcement learning”, Biomedical Raman Imaging 2023, Atlanta, United States of America (2023-06)
- 3) T. Komatsuzaki\* : “Reinforcement Learning Strategy to accelerate measurements and reaction discovery”, International WorkShop on Applied Mathematics, Sapporo, July 11 – 12 (2023)
- 4) J. Clement\*, Z. Ferdous, T. Bocklitz, K. Fujita, J. P. Gong, S. Tanaka and T. Komatsuzaki : “Advancing cancer stem cell detection through line illumination Raman microscope and hydrogel substrate”, 12th International Conference on Advanced Vibrational Spectroscopy, Krakow, Poland (2023-08 ~ 2023-09)
- 5) Tamiki Komatsuzaki: “A Structure of Timescale Hierarchy in Reaction Network”, The 5th conference of Theory and Applications of Computational Chemistry (TACC) (2023-9)
- 6) J. Clément\*, Z. Ferdous, M. Tsuda, S. Tanaka, J. P. Gong, T. Bocklitz, K. Fujita and T. Komatsuzaki : “Standardizing Raman Line Illumination Microscopy Data to Investigate Hydrogel-Mediated Reprogramming of Cancer Stem Cells”, FACSS SciX 2023, Nevada, United States of America (the) (2023-10)
- 7) T. Komatsuzaki\* : “On-the-fly Raman microscopy guaranteeing the accuracy of discrimination”, RamanFest 2023, Paris, France (2023-11)
- 8) T. Kubo\*, K. Tabata, H. Kawagoe, J. Taylor, J. Clement, Y. Harada, A. Nakamura, K. Fujita and T. Komatsuzaki : “On-the-fly slit-scanning confocal Raman microscope guaranteeing the accuracy of discrimination”, SPIE Photonics West, San Francisco, United States of America (the) (2024-01 ~ 2024-02)
- 9) K. Tabata\*: “Advancements and Applications of Pure Exploration in Bandit Feedback”, The 15th Asian Conference on Machine Learning, Acibadem University Conference Center, Istanbul, Turkey(2023-11)

**b. 招待講演 (国内学会)**

該当なし

**c. 一般講演 (国際学会)**

- 1) K. Tabata\*, J. Komiyama, A. Nakamura and T. Komatsuzaki : “Posterior Tracking Algorithm for Classification Bandits”, The 26th International Conference on Artificial Intelligence and Statistics (AISTATS), Valencia, Spain, Spain (2023-04)
- 2) R. Tanaka\*, Y. Mizuno, T. Tsutsumi, M. Toda, T. Taketsugu and T. Komatsuzaki : “A Phase Space Structure Analysis of Chemical Reaction Dynamics Using Supervised Dimensionality Reduction”, Energy Landscapes: Theory and Applications 2023, Porquerolles, France (2023-06)
- 3) S. Hashiba\*, K. Tabata, Y. Matsumura, K. Terayama and T. Komatsuzaki : “Efficient Exploration of Highly Enantioselective Reactions by Bayesian Optimization”, 38th Symposium on Chemical Kinetics and Dynamics, 福岡市, Japan (2023-06)

- 4) Y. Mizuno\* and T. Komatsuzaki : “Enumerating all optimal solutions in combinatorial optimization using Ising machines”, Adiabatic Quantum Computing Conference 2023 (AQC 2023), Albuquerque, New Mexico, United States of America (the) (2023-06)
- 5) R. Kondo\*, J. N. Taylor, Y. Mizuno, J. Clement, K. Fujita, Y. Harada and T. Komatsuzaki : “Raman Histology: Information Theoretical Evaluation of Disease State Based on Chemical-Spatial Information”, Biomedical Raman Imaging 2023, Atlanta, United States of America (the) (2023-06)
- 6) J. Clement\*, Z. Ferdous, M. Tsuda, S. Tanaka, J. P. Gong, T. Bocklitz, K. Fujita and T. Komatsuzaki : “Advancing the Detection of Cancer Stem Cells Using Line Illumination Raman Microscopy and Hydrogel Substrates”, ICBP 2023-11th International Conference on Biological Physics 2023, Seoul, Korea (the Republic of) (2023-08)
- 7) R. Tanaka\*, Y. Mizuno, T. Tsutsumi, M. Toda, T. Taketsugu and T. Komatsuzaki : “An Analysis of Chemical Reaction Dynamics in Dimensionally Reduced Phase Space”, The 5th conference of Theory and Applications of Computational Chemistry (TACC), Hokkaido University, Japan (2023-09)
- 8) 近藤 僚哉\*, 水野 雄太, Clement Jean-Emmanuel, 藤田 克昌, 原田 義規, 小松崎 民樹 : 「情報理論に基づくラマン画像と他計測法による画像に含まれる情報の関係性の定量」、第61回日本生物物理学会年会、名古屋国際会議場、Japan (2023-11)
- 9) K. Tabata\*, H. Kawagoe, T. Kubo, J. N. Taylor, K. Mochizuki, J. Clement, Y. Kumamoto, Y. Harada, A. Nakamura, K. Fujita and T. Komatsuzaki : “Fast and accurate discrimination high-speed Raman imaging combined with multi-armed bandit algorithm in reinforcement learning”, SPIE Photonics West, San Francisco, United States of America (the) (2024-01 ~ 2024-02)
- 1 0) R. Kondo\*, Y. Mizuno, J. Clement, K. Mochizuki, K. Fujita, Y. Harada and T. Komatsuzaki : “Development of information theoretic analysis to quantify information specific to Raman images”, SPIE Photonics West, San Francisco, United States of America (the) (2024-01 ~ 2024-02)
- 1 1) Y. Inoue, H. Fujii, G. Nishimura\*, “Nonlinear concentration-dependent scattering coefficient with a colloidal solution and its origin”, 21th International Conference on NIR, (NIR2023, Aug.20-24, 2023, Innsbruck, Austria, Poster).

**d. 一般講演 (国内学会)**

- 1) 田中 綾一\*, 水野 雄太, 堤 拓朗, 戸田 幹人, 武次 徹也, 小松崎 民樹 : 「教師つき次元縮約を用いた化学反応動力学の相空間構造解析」、第25回理論化学討論会、資生堂 S/PARKホール、Japan (2023-05)
- 2) 近藤 僚哉\*, ジェームス ニコラス テイラー、水野 雄太、Clement Jean-Emmanuel、藤田 克昌、原田 義規、小松崎 民樹 : 「ラマン分光組織学-化学-空間情報を用いた情報理論的病態評価」、第25回理論化学討論会、資生堂 S/PARKホール (オンライン発表)、Japan (2023-05)
- 3) 西村吾朗、鈴木崇弘、山田幸生、丹羽治樹、小池卓二、 「背景光存在下での散乱体に埋め込まれた蛍光体計測」 Optics and Photonics Japan 2023 (2023.11.27-29, 北海道大学学術交流会館)



e. 研究会・シンポジウム・ワークショップなど(学会以外)

- 1) Y. Mizuno\*, Y. Sumiya, Y. Himeoka: "Simulating fast and slow chemical kinetics with dynamic mode decomposition", 38th Symposium on Chemical Kinetics and Dynamics, 九州大学 西新プラザ, Japan (2023-06)
- 2) 田中 綾一\*, 小松崎 民樹: 「相空間幾何学による化学反応動力学の解析」、研究会「理論化学若手セミナー」、相空間幾何学による化学反応動力学の解析、Japan (2023-07)
- 3) M. Abedin\*, K. Tabata, Y. Matsumura and T. Komatsuzaki: "Linear Bandit Algorithm for the Sequential Experiments of Molecular Properties", 北大理論化学合同 Workshop 2023, 北海道大学 化学反応創成研究拠点 (ICReDD), Japan (2023-08)
- 4) S. Hashiba\*, K. Tabata, Y. Matsumura and T. Komatsuzaki: "Efficient Exploration of Highly Enantioselective Reactions by Bayesian Optimization", 北大理論化学合同 Workshop 2023, 北海道大学 化学反応創成研究拠点 (ICReDD), Japan (2023-08)
- 5) 田畑 公次\*, 中村 篤祥, 小松崎 民樹: 「単調増加制約のある閾値バンディット」、第7回計測インフォマティクス研究会(人工知能学会第2種研究会)、産総研 臨海副都心センター 人工知能研究センター、Japan (2023-08)
- 6) 小松崎 民樹\*: 「情報科学と計測科学の今後の展開」、SPRING-8 シンポジウム 2023「SPRING-8/SACLA とデータ科学の融合が生み出す可能性」、大阪大会館、Japan (2023-09)
- 7) 小松崎 民樹\*: 「計測介入型 AI ラマン計測」、研究会「理論と実験」2023、広島大学、Japan (2023-10)
- 8) 野永 竣太\*, 田畑 公次, 小松崎 民樹: 「高次モーメントを活用したリスク回避型バンディット」、第26回情報論的学習理論ワークショップ、北九州国際会議場、Japan (2023-10 ~ 2023-11)
- 9) S. Nonaga\*, K. Tabata and T. Komatsuzaki: "Risk - Averse Bandits using Higher Order Moments", The 2023 RIES-CEFMS (Research Institute for Electronic Science-Center for Emergent Functional Matter Science) Joint International Symposium, Rusutsu, Japan (2023-12)
- 1 0) M. Ali\*, Y. Mizuno and T. Komatsuzaki: "Accelerating Atom Mapping with an Ising Machine", The 2023 RIES-CEFMS (Research Institute for Electronic Science-Center for Emergent Functional Matter Science) Joint International Symposium, Rusutsu, Japan (2023-12)
- 1 1) M. Mohiuddin\*, S. Sattari, U. Basak and T. Komatsuzaki: "Inferring Direct and Indirect Interactions among Agents in Collective Motion using Pairwise Information Flow Measure Transfer Entropy", The 2023 RIES-CEFMS (Research Institute for Electronic Science-Center for Emergent Functional Matter Science) Joint International Symposium, Rusutsu, Japan (2023-12)
- 1 2) M. M. Abedin\*, K. Tabata, Y. Matsumura and T. Komatsuzaki: "Sequentially Molecular Properties Prediction using Linear Bandit Algorithm", The 2023 RIES-CEFMS (Research Institute for Electronic Science-Center for Emergent Functional Matter Science) Joint International Symposium, Rusutsu, Japan (2023-12)
- 1 3) R. Kondo\*, N. J. Taylor, Y. Mizuno, J. Clement, K. Fujita, Y. Harada and T. Komatsuzaki: "Use of Spatial Chemical

Heterogeneity for Raman Histology: An Information Theoretical Analysis", The 24th RIES-HOKUDAI International Symposium, Sapporo, Japan (2023-12)

- 1 4) R. Tanaka\*, Y. Mizuno, T. Tsutsumi, M. Toda, T. Taketsugu and T. Komatsuzaki: "Visualization of Chemical Reaction Phase Space Using Supervised Dimensional Reduction Method", The 24th RIES-HOKUDAI International Symposium, Sapporo, Japan (2023-12)
- 1 5) M. Ali\*, Y. Mizuno, S. Akiyama, Y. Nagata and T. Komatsuzaki: "Accelerating Atom Mapping with Ising Machines", The 24th RIES-HOKUDAI International Symposium, Sapporo, Japan (2023-12)
- 1 6) M. Mohiuddin\*, S. Sattari, U. S. Basak and T. Komatsuzaki: "Detecting direct and indirect associations in collectively moving agents by employing a pairwise information flow metric", The 24th RIES-HOKUDAI International Symposium, Sapporo, Japan (2023-12)
- 1 7) J. Clément\*, Z. Ferdous, M. Tsuda, S. Tanaka, J. P. Gong, T. Bocklitz, K. Fujita and T. Komatsuzaki: "Advancing the Detection of Cancer Stem Cells Using Line Illumination Raman Microscopy and Hydrogel Substrates", The 24th RIES-HOKUDAI International Symposium, Sapporo, Japan (2023-12)
- 1 8) 高見 亮佑\*, 田畑 公次, 和田 弥生, 園下 将大, 小松崎 民樹: 「強化学習による薬剤最大耐量の効率的な推定法の開発」、2023 年度 日本生物物理学会北海道支部-東北支部合同例会、オンライン、Japan (2024-03)
- 1 9) 野永 竣太\*, 田畑 公次, 小松崎 民樹: 「薬剤スクリーニング迅速化のための多目的最適化」、2023 年度 日本生物物理学会北海道支部-東北支部合同例会、オンライン、Japan (2024-03)
- 2 0) 田畑 公次\*: 「識別精度を保証したオンザフライラマン計測」、第 32 回日本バイオイメーjing学会学術集会、北海道大学 学術交流会館、Japan (2023-11)
- 2 1) 田畑 公次\*: 「計測と情報の技術を融合した計測技術の開発と応用」、令和 5 年度 電子科学研究所 研究交流会、北海道大学 電子科学研究所、Japan (2024-01)
- 2 2) 田畑 公次\*: 「多腕バンディットを用いたラマン分光法による診断迅速化」、令和 5 年度 電子科学研究所 研究交流会、北海道大学 電子科学研究所、Japan (2024-01)

#### 4.7 シンポジウムの開催

- 1) 小松崎 民樹: 「新領域探索シンポジウム2024」、北海道大学 フード&メディカルイノベーション (FMI) 国際拠点 多目的ホール (2024年3月21日)

#### 4.8 共同研究

##### a. 所内共同研究

該当なし

##### b. 民間等との共同研究

- 1) 株式会社日立製作所「数学モデルとハードウェアアルゴリズムに基づく社会応用」2016-2023年度

##### c. 委託研究

該当なし

##### d. 国際共同研究

- 1) J. N. Taylor, 小松崎民樹 (北海道大学)、T. Bocklitz博士 (Leibniz Inst. Photonic Tech.、ドイツ) との共同研究「ラマン分光計測における標準化手法の統一とオンライン計測」

#### 4.9 予算獲得状況 (研究代表者、分類、研究課題、期間)

##### a. 科学研究費補助金

- 1) 水野 雄太、若手研究、相空間幾何学に基づく力学的反応経路図の自動作成法の開発、2020~2023 年度
- 2) Jean-Emmanuel Clement、若手研究、Establishment of a novel platform of Raman microscope for diagnosis of hydrogel-generated cancer stem cells、2022~2023年度
- 3) 西村吾朗、学術変革(A)(公募研究)、多重散乱体での光渦の伝搬解析と拡散蛍光イメージングへの応用、2023~2024年度

##### b. 大型プロジェクト・受託研究

- 1) 小松崎 民樹、株式会社日立製作所、数理モデルとハードウェアアルゴリズムに基づく社会応用、2016~2023年度
- 2) 小松崎 民樹、CREST、数学に依拠する精度保証等の安全・安心を担保する最適化問題の研究、2018~2023 年度
- 3) 水野 雄太、さきがけ、離散的化学反応論のための量子計算技術、2020~2023 年度、科学技術振興機構
- 4) 小松崎 民樹、START、個体表現型スクリーニングに立脚した新規治療薬探索基盤の確立、2021 年度~2023 年度
- 5) 小松崎 民樹、AMED、強化学習駆動型のショウジョウバエ表現型スクリーニングによる抗腫瘍天然物の開発、2021年度~2023年度
- 6) 小松崎 民樹、AMED、代謝制御因子を標的とする新規膵がん治療法の開発、2023年度~2024年度
- 7) 小松崎 民樹、CREST、個体差を活かしたオンライン最適化による迅速スクリーニング計測基盤の開発、2023~2024年度

#### 4.10 受賞

該当なし

#### 4.11 社会教育活動

##### a. 公的機関の委員

- 1) 小松崎 民樹: Editorial Board “Scientific Reports” Division of Chemical Physics (2017年2月~現在)
- 2) 小松崎 民樹: 人工知能学会第2種研究会 計測インフォマティクス研究会 (Special Interest Group on Measurement Informatics: SIG-MEI) 幹事(2018年1月~現在)
- 3) 小松崎 民樹: 情報計測オンラインセミナー運営委員会委員 (2023年4月~現在)

##### b. 国内外の学会の役職

- 1) 小松崎 民樹: 生物物理学学会刊行「Biophysics and Physicobiology」編集委員 (2013年1月~現在)、副編集委員長 (2020年1月~)
- 2) 小松崎 民樹: 日本生物物理学学会北海道支部幹事 (2020年~)
- 3) 小松崎 民樹: 日本化学会北海道支部賞選考委員

(2020年~

- 4) 小松崎 民樹: SIAM Conference on Applications of Dynamical Systems (DS23) Organizing Committee (2022年4月~現在)
- 5) 小松崎 民樹: 日本化学会代議員 (2022年10月~現在)
- 6) 小松崎 民樹: 生物物理学学会「生物物理」編集委員長 (2024年1月~現在)
- 7) 小松崎 民樹: 生物物理学学会分野別専門委員 (非線形・カオス・複雑系) 2024年1月~現在)
- 8) 西村吾朗: Optics and Photonics Japan 2024(日本光学会年次学術講演会) 実行委員 (2023.1-12)

##### c. 兼任・兼業

- 1) 小松崎 民樹: JST/さきがけ量子情報処理アドバイザー (2019年6月~)
- 2) 小松崎 民樹: 大阪大学産業科学研究所 特任教授 (2022年7月~現在)
- 3) 小松崎 民樹: JST創発アドバイザー (2023年10月~現在)
- 4) 小松崎 民樹: JST/ERATO選考パネルメンバー (2023年2月~2023年9月)
- 5) 小松崎 民樹: 学術変革領域B「嫉妬の科学」外部アドバイザー (2022年4月~現在)
- 6) 小松崎 民樹: 大阪大学 先導的学際研究機構 超次元ライフイメージング研究部門 招へい教授 (2022年4月~現在)
- 7) 小松崎 民樹: 東京大学 客員共同研究員 (2021年11月~現在)
- 8) 西村吾朗、JSPS、国際先導研究 審査意見書作成委員 (2023.6-7)

##### d. 外国人研究者の招聘

- 1) Sattari Sulimon、米国、Medical Informatics Corp.、(2024年1月15日~27日)

##### e. 北大での担当授業科目 (対象、講義名、担当者、期間)

- 1) 理学研究院数学専攻、数学総合講義 I 「化学反応の相空間幾何構造・反応デザインと化学反応ネットワーク理論の数理」、小松崎民樹・田畑公次・水野雄太、期間 2023 年度後期
- 2) 総合化学院、物質化学 (現代化学反応理論)、小松崎民樹、田畑公次、水野雄太、2023 年度後期
- 3) 理学部化学科、ナノ物性化学、小松崎民樹 (分担)、水野雄太 (分担)、2023 年度前期
- 4) 全学教育科目、一般教育演習 (フレッシュマンセミナー)、水野雄太 (分担、責任教員)、2023 年度前期

##### f. 北大以外での非常勤講師 (対象、講義名、担当者、期間)

該当なし

##### g. アウトリーチ活動

該当なし

##### h. 新聞・テレビ等の報道

該当なし

##### i. ポスドク・客員研究員など

- 1) Joshua Arenson (博士研究員)
- 2) Zannatul Ferdous (博士研究員、化学反応創成研究拠点)
- 3) 松村 祥宏 (博士研究員、化学反応創成研究拠点)

##### j. 修士学位及び博士学位の取得状況

修士学位：2人

- 1) 高見 亮佑、総合化学院物質化学コース:修士(総合化学)、強化学習による薬剤最大耐量の効率的な推定法の開発
- 2) 橋場 峻一、総合化学院物質化学コース:修士(総合化学)、ベイズ最適化を用いた高エナンチオ選択的な反応の効率的な探索

博士学位：1人

- 1) Abdul Halim Bhuiyan、総合化学院物質化学コース:博士(総合化学)、Study on Single Cell Raman Analysis to Enhance Differentiability of Cell Types in Non-homogeneous Environments (不均一環境下における細胞識別性向上に関する 1 細胞ラマン解析研究)

## 知能数理研究分野

教授 中垣俊之 (名大院、学博、2013.10～)

准教授 佐藤勝彦 (京大院、理博、2014.12～2024.2)

助教 西上幸範 (兵大院、理博、2018.9～)

博士研究員 谷口篤史 (兵大院、理博、2022.4～)、  
Charles Fosseprez (PSL、PhD、2022.5～)

客員研究員 落合広 北海道大学名誉教授、  
折原宏 北海道大学名誉教授

事務補助員 岩下利香 (2020.4～2023.12)、  
藤原菜月 (2023.4～2024.3)

学生

博士課程： 佐藤耀、越後谷駿、松本絃汰、石浦卓也  
高橋奏太

修士課程： 神田幸輝、王茜、越優希、米田翼、  
山岸柊哉、対馬舞

学部： 生形綾音、寺内理音

## 1. 研究目標

生命システム特有の情報処理のしくみは、古代ギリシャ時代から今日に至るまで、その時代の学問を総動員して連続と問い直されてきた問題である。これに取り組むことは、基礎学問として、人間そのものの理解を深めるであろう。生物らしい情報処理の方法を捉えることができれば、人間になじみの良い住環境・生活スタイルの設計応用も期待できる。

当研究室は、細胞の行動を主な対象として、生物の情報処理能力の高さを実験により評価し、さらにそのしくみをダイナミクスの観点から解明することを目指す。あらゆる生物の共通の最小構成単位である細胞という特質を活かして、モノの運動法則から生物行動を理解するという、いわば生命情報処理の原点を志向している。そのために、理論や実験ならびにフィールド調査を、また生命科学や数物科学および情報科学を活用する。

具体的には以下の研究テーマを掲げている。(1)単細胞生物からヒトにいたる生命知の基本アルゴリズムの探求、(2)生体システムの用不用適応則から読み解く形状と機能の最適化、(3)原生生物と線虫の行動に関するバイオメカニクスと細胞生物学、(4)微小な生物の動きを捉えるイメージング技術の開発、(5)繊毛虫の遊泳力学と電気生理学、(6)アメーバの這行力学と高分子レオロジー、(7)胚発生の形態形成における細胞集団の力学解析、(8)収縮性タンパク質のレオロジーから読み解く細胞運動。

## 2. 研究成果

(1) 複合環境に適応的な粘菌の輸送ネットワークの輸送性能の評価

真正粘菌モジホコリの変形体は、生物の体内輸送網研究のモデル系として近年、注目を集めつつある。この変形体は、多核の巨大アメーバ状生物であり時として数メートルにも及ぶ。この巨大な体には血管網のような輸送ネットワークがあり、このネットワークは、変形体が環境に合わせて数時間ほどの時間で大きく変形し移動するのにともない劇的に再構成(リモデリング)される。今回、この輸送ネットワークが、体全域に渡って体内各所間でどのように物質を交換しているのか、またどのように物質を攪拌・混合しているのかを動画像処理法を用いて定量的に調べた。そ

の結果、細胞内物質が、樹脂状に分岐した輸送路を往復する際に、少しずつ異なる流速分布パターンによって物質粒子は互いに分散していくことがわかった。それにより、物質粒子は体内各所に分配されかつ全体で攪拌されるしくみがわかった。

(2) 細胞運動を記述する数理モデルの開発とその解析

前年度に、細胞は細胞境界に掛かる収縮力、細胞内の体積を保存しようとする静水圧、環境との摩擦力(接着力)の力の釣り合いをすべての点で満たしながら集団で移動できることを数理モデルで示したが、今年度はその数理モデルをさらに発展させて解析すると細胞の硬さに場所依存性があると(例えば前側が柔らかく後ろ側が硬いなど)その硬さの違いの効果によって細胞は動きうることを示した。この見解はソフトマター・アクティブマター的にも新しい見解であり、さらなる検証が必要となる。

(3) 粘菌の振動パターンを記述する数理モデルの解析

粘菌を周期的な収縮力を持つ粘弾性体と考えて、細胞質に掛かる静水圧で相互作用をする結合振動子と考えてモデルリングを行いその解析を行った。昨年度にはそのモデルによって粘菌ドロプレットに現れる振動パターンを数値的に再現したが、今年度はその振動パターンがなぜこの結合振動子モデル出るとかを解析した。このモデルは細胞質を保存することから来る非局所的な排他的な相互作用を持ち、その相互作用が粘菌に現れる振動パターンを再現する要素であることを分岐現象における技術を駆使して明らかにした。

(4) 繊毛虫ソライロラップムシの周囲の幾何形状に応じた固着場所の選択

水環境中を自由遊泳により移動する体長1 mm程の繊毛虫ソライロラップムシは、周囲の環境に応じて遊泳と固着の2種類の運動状態を切り替えながら生きる単細胞生物である。自然界には複雑な形状をした堆積物がありふれており、野外から採取してきた池の水や培養下において、しばしば入り組んだ構造をもった堆積物に付着している。そこで微細加工技術を用いて幾何的な性質をさまざまに変えた観察容器を製作し、ラップムシの行動を撮影することで、ラップムシの固着場所選択行動と細胞周囲の形状との関係を調査した。遊泳時においてラップムシは観察容器の壁と構造物で構成された角形状の狭空間に滞在することわかった。ただ固着場所に関しては、それらの領域から特定の場所を選択しており、角を構成する角度と曲率が固着場所選択に影響を与えることがわかった。

(5) 有殻アメーバにおける鱗片の誤配置補完

有殻アメーバと言われる殻を持つアメーバである(*Paulinella micropora*)は約50個の珪酸質の鱗片をレンガのように並べて、卵型の殻を構築する。この際、細胞は細胞内で構築した鱗片を一度細胞外に運搬し、その後仮足を用いてこの鱗片を並べる。私たちは、この細胞が造る建築物の構造に興味を持ち、その三次元的な配置を、集束イオンビーム走査型電子顕微鏡を用いて明らかにした。これまでの研究で、約50枚の鱗片は長辺の長さや表面の模様異なる10種類の鱗片が5セットあり、それらが特定の場所に並べていると考えられていた。本研究でも同様の結果が得られたが、観察した標本の中には鱗片が適切な場所に並べられていないものが存在した。その結果構築した殻には穴があいていたが、細胞はその部分をセメント様物質で埋

めることで生存していることが分かった。

### 3. 今後の研究の展望

(1) 粘菌のネットワーク最適化から読み解く樹木の構造最適化 ～トラス構造物の梁ネットワークの動的最適化～

機械工学で典型的に扱われるトラス構造とは、三角形メッシュ状に組みあがった梁が相互に力を伝えあうネットワークであるとの見方が可能で、建築物や樹木の力学構造を解析する強力な手法である。樹木の構造や形は、梁に伝わる力に応じて梁の太さを変えようという流量強化則によって構築され、力学的な最適性を実現している。この流量強化則は、粘菌のそれと同様の運動方程式で記述できることを発見しており、より一般的に用不用則と呼ぶことにする。本研究では、樹木の力学構造、特に風や振動の負荷に対して全倒壊しないように部分倒壊する特質に注目し、その機構を解明する。これは、振動エネルギーの効率的な散逸と予定調和的な枝折れによる。このような構造が、自己組織化される仕組みを解明する。

(2) 固着場所選択を行うラップムシの空間把握の行動アルゴリズムと細胞内メカニズムの解明

絨毛虫ラップムシは、我々のように空間情報をスキャンする「目」を持っていないにも関わらず、周囲の幾何形状に応じた行動遷移を示す。ラップムシは遊泳状態において、周囲の壁などの構造物と接しながら空間中を移動している様子が観察される。ラップムシやゾウリムシをはじめとした絨毛虫では、細胞表面と構造物との接触等による機械刺激依存的なイオン流入が生じることが知られている。今後は、周囲の構造物との接触に焦点をあて、接触頻度と行動遷移の関係性や、機械刺激と行動遷移を媒介する細胞内部のメカニズムの解明を目指す。

(3) 変形菌の被水応答機構の解明

変形菌は行動のモデル生物として古くから研究に用いられてきた。この細胞は湿度の高い環境を好むため、多くの実験は寒天上を移動する細胞を対象に行われてきた。環境中でも変形菌は枯れ葉や朽木の中など、湿度の高い場所で見つかる。一方で、このような環境に生息する変形菌は雨などによって、細胞が水中に沈むこともしばしばあると考えられる。そこで、私たちは変形菌が水に浸かった際や、水と細胞が接触した際にどのような行動をとるのかを調べている。これまでに、変形菌は長時間の水没によって死滅することや、水より細胞の質量密度が高いにも関わらず水上に浮くことを発見した。またこの際に細胞表面の疎水度合いを高めていることが分かった。今後は、この細胞表層の疎水性が上昇する機構を明らかにする予定である。

(4) アルケラの運動機構の解明

本研究ではこのようなアメーボゾアに分類される有殻アメーバであるアルケラのアメーバ運動機構を調べる。アルケラは鍋型の殻を持ち、そこから複数の仮足をはやすことで、タコのように移動する。この運動機構はその見た目から仮足で歩いていると考えられてきたが、この機構に迫った研究はない。これまでに仮足の存在位置や細胞重心の運動の統計的な特性を明らかにした。今後は牽引力顕微鏡によって、細胞の出す力と運動方向の関係性を明らかにする予定である。

## 4. 資料

### 4.1 学術論文（査読あり）

- 1) Takuya Chiba, Etsuko Okumura, Yukinori Nishigami, Toshiyuki Nakagaki, Takuma Sugi, Katsuhiko Sato, Caenorhabditis elegans transfers across a gap under an electric field as dispersal behavior, *Current Biology*, 33, 1-10 (2023).
- 2) Yukinori Nishigami, Itsuki Kunita, Katsuhiko Sato, Toshiyuki Nakagaki, Cellular Ethological Dynamics in Diorama Environments, *Journal of the Physical Society of Japan*, 92, 121009 (2024).
- 3) Mami Nomura, Keisuke Ohta, Yukinori Nishigami, Takuro Nakayama, Kei-Ichiro Nakamura, Kenjiro Tadakuma, Josephine Galipon, Three-dimensional architecture and assembly mechanism of the egg-shaped shell in testate amoeba *Paulinella micropora*, *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 11, 1232685 (2023).

### 4.2 学術論文（査読なし）

該当なし

### 4.3 総説・解説・評論等

- 1) 西上幸範：「原生生物の行動と運動 -単細胞真核生物の生存戦略-」、可視化情報、44：11-14 (2024)
- 2) 杉琢磨、佐藤勝彦：「線虫は静電気でジャンプ移動していた」、化学 78 (9) p. 72 (2023)

### 4.4 著書

- 1) 谷口篤史、西上幸範：「アメーボゾア」、原生生物学事典、朝倉書店 (2023)
- 2) 谷口篤史、西上幸範：「ディスコセア」、原生生物学事典、朝倉書店 (2023)
- 3) 谷口篤史、西上幸範：「ツブリネア」、原生生物学事典、朝倉書店 (2023)
- 4) 梁瀬隆二、西上幸範：「運動関連装置」、原生生物学事典、朝倉書店 (2023)
- 5) 中垣俊之：「考える粘菌 生物の知の根源を探る」、山と溪谷社、ヤマケイ文庫 (2024)

### 4.5 特許

該当なし

### 4.6 講演

#### a. 招待講演（国際学会）

- 1) Toshiyuki Nakagaki, Ethological Dynamics in Diorama Environments -Foraging behavior of slime mold-, Gordon Research Conference, Robotics - Physical Intelligence -, Ventura, CA, USA, 2024 Jan
- 2) Toshiyuki Nakagaki, EXCHANGE DAY -Hokkaido University and University of Bremen- Biological Physics of adaptive behavior in cells and higher organisms, Bremen, Germany, 2023 Dec
- 3) Toshiyuki Nakagaki, Multiple behaviors of single-celled organism under the experimental conditions, STATPHYS28 Satellite Meeting on Physics of Open Systems and Beyond, Sapporo, Japan, 2023 Aug

- 4) Katsuhiko Sato, A cell membrane model that reproduces single and cluster cell migration, International Workshop on Applied Mathematics, 2023 Jul,
- 5) Katsuhiko Sato, Direction dependent contraction forces on cell boundaries drive unidirectional movement of epithelial cells within their sheet, Integrated Science For a Sustainable Society 14th ISAJ Annual Symposium, 2023 Oct

#### b. 招待講演（国内学会）

- 1) 中垣俊之、真菌と粘菌の接点一輸送システムの自律分散構築一、第42回関東医真菌懇話会、東京、2023 Jun
- 2) 佐藤耀、西上幸範、佐藤勝彦、中垣俊之、粘菌変形体における体型変化に伴う体内流路網モデリングと物質輸送、第35回バイオエンジニアリング講演会、仙台、2023 Jun
- 3) 中垣俊之、原生生物の遊走と空間探索、トヨタコンポジット研究所 未踏探索における個性と集団の役割 第2回ワークショップ、京都、2024 Feb
- 4) 中垣俊之、原生生物の生き様を探る一細胞のジオラマ行動力学一、2024年日本農芸化学会大会、産学官学術交流フォーラム、東京、2024 Mar
- 5) 千葉拓也、奥村悦子、西上幸範、中垣俊之、杉拓磨、佐藤勝彦、*C. elegans*の周りの電場を用いた高速跳躍、日本機械学会 第35回バイオエンジニアリング講演会、仙台、2023 Jun
- 6) 佐藤勝彦、*C. elegans* の静電的力を利用した拡散行動、日本生物診断研究会、online、2023年12月
- 7) Yukinori Nishigami, Movement and behavior of protists, 第61回日本生物物理学学会年会、2023年11月14日
- 8) 西上幸範、繊毛虫 *Tetrahymena pyriformis* の走流性メカニズム、第45回日本比較生理生化学会大会、2023年12月3日

#### c. 一般講演（国際学会）

- 1) Syun Echigoya, Katsuhiko Sato, Osamu Kishida, Toshiyuki Nakagaki, Yukinori Nishigami, Anchoring behavior affected by geometrical cues in the ciliate, *Stentor coeruleus*, EMBO | EMBL Symposium “Theory and concepts in biology”, EMBL Heidelberg, 2023 Jul

#### d. 一般講演（国内学会）

- 1) 佐藤勝彦、細胞運動を表す膜モデル、日本物理学会第78回 年次会、東北大学、2023年9月
- 2) 佐藤勝彦、細胞運動の力学的機構、日本数理生物学会、奈良女子大、2023年9月
- 3) 佐藤勝彦、細胞がクラスターとなって移動する仕組みを解き明かす膜モデル、第61回日本生物物理学学会、名古屋国際会議場、2023年11月
- 4) 越後谷駿、佐藤勝彦、岸田治、中垣俊之、西上幸範、細胞周囲の幾何形状に応じた繊毛虫ラップムシの固着場所選択行動、日本原生生物学会+日本寄生虫学会東日本支部+日本衛生動物学会東日本支部 3学会合同大会、東京戸山サンライズ、2023 Oct
- 5) 越後谷駿、西上幸範、佐藤勝彦、中垣俊之、繊毛虫ラップムシの周囲幾何形状に応じた固着場所の選択、日本動物学会2023、山形大学、2023 Sep
- 6) 松本紘汰、佐藤勝彦、中垣俊之、西上幸範、有殻アメーバ*Arcella* sp.の運動特性とその機構、日本原生生物学会+日本寄生虫学会東日本支部+日本衛生動物学会東日本支部 3学会合同大会、東京戸山サンライズ、2023 Oct

- 7) 石浦卓也、中垣俊之、佐藤勝彦、西上幸範、変形菌の水場環境での振る舞い、日本原生生物学会+日本寄生虫学会東日本支部+日本衛生動物学会東日本支部 3学会合同大会、東京戸山サンライズ、2023 Oct

#### e. 研究会・シンポジウム・ワークショップなど（学会以外）

- 1) 佐藤勝彦、作業員(細胞)の集団運動のメカニズムを明らかにするCortical flowモデル、からだ工務店第4回領域会議、大阪、2023年6月
- 2) 佐藤勝彦、線虫の周りの電場を用いた高速ジャンプ、からだ工務店夏季ワークショップ(夏合宿)、福岡、2023年9月
- 3) 佐藤勝彦、細胞のクラスター移動の仕組みを解き明かす膜モデル、生体運動研究合同班会議2024、神戸、2024年1月
- 4) 佐藤勝彦、線虫の高速ジャンプ、アライアンスG3分科会、九州大学、2024年2月
- 5) 佐藤勝彦、細胞運動を表す数理、富山数理ワークショップ 2024、富山大学、2024年2月
- 6) 佐藤勝彦、細胞運動を記述する膜モデル、北陸応用数理研究会2024、石川、2024年3月
- 7) Syun Echigoya, Katsuhiko Sato, Osamu Kishida, Toshiyuki Nakagaki, Yukinori Nishigami, Selecting of anchoring location by geometrical cues in the unicellular organism, The 2023 RIES-CEFMS Joint International Symposium, Rusutsu, 2023 Dec
- 8) Syun Echigoya, Katsuhiko Sato, Osamu Kishida, Toshiyuki Nakagaki, Yukinori Nishigami, Selecting of adhering place by geometrical cues in the swimming ciliate, *Stentor coeruleus*, The 24th RIES-HOKUDAI International Symposium, Akira Suzuki Hall, 2023 Dec
- 9) 越後谷駿、佐藤勝彦、岸田治、中垣俊之、西上幸範、「すみっこ」好きのソライロラップムシ～単細胞生物の空間探索にせまる！～、第9回北大・部局横断シンポジウム、北海道大学、2023 Oct

#### 4.7 シンポジウムの開催

- 1) 中垣俊之、ハンスギュンタードブレイナー教授（ブレーメン大学）、国際ワークショップ「Biological Physics of adaptive behavior in cells and higher organisms」（北大ブレーメン代交流デーの一環）、2023年12月11-12日

#### 4.8 共同研究

##### a. 所内共同研究

該当なし

##### b. 民間等との共同研究

- 1) 中垣俊之、佐藤勝彦、西上幸範、佐藤謙：株式会社ジイ・シイ企画、「集団的知性の探求ならびにその社会動態や経済現象への展開応用に関する研究」、2019～2024年度、3,000千円

##### c. 委託研究

該当なし

##### d. 国際共同研究

- 1) 中垣俊之：オックスフォード大学植物科学科マーク・フリッカー博士、町と道の共発展ダイナミクスに関する研究
- 2) 西上幸範、佐藤勝彦、中垣俊之：リヨン第1大学、ジ

キャンボール・リュー教授、細胞運動の力学に関する研究

#### 4.9 予算獲得状況(研究代表者、分類、研究課題、期間)

##### a. 科学研究費補助金

- 1) 佐藤 勝彦、研究代表者、「3次元空間内に埋め込まれた細胞集団運動の新しいメカニズム」、科学研究費補助金 基盤(C) No. 20K03871 (2020-2023).
- 2) 佐藤 勝彦、研究分担者、「繊毛虫・アメーバの集団的空間探査と空間活用のアルゴリズムの解明」、学術変革領域研究(A) No. 21H05310 (2021-2026).
- 3) 西上幸範、研究分担者、「環境連成力学を基盤とした微生物行動シミュレータの開発」、学術変革領域研究(A) No. 21H05308 (2021-2026).
- 4) 中垣俊之、研究代表者、「ジオラマ環境で覚醒する原生知能を定式化する細胞行動力学」、科学研究費補助金 学術変革領域研究(A) No.21H05303 (2021-2026).
- 5) 中垣俊之、研究代表者、「繊毛虫・アメーバの集団的空間探査と空間活用のアルゴリズムの解明」、学術変革領域研究(A) No. 21H05310 (2021-2026).

##### b. 大型プロジェクト・受託研究

- 1) 越後谷駿: 研究代表者、「細胞とのインタラクションを通じた単細胞生物の外空間認識方法の解明」、住友財団 2023年度 基礎科学研究助成、(2023-2024).

#### 4.10 受賞

- 1) 越後谷駿、最優秀発表賞、細胞周囲の幾何形状に応じた繊毛虫ラップムシの固着場所選択行動、日本原生生物学会+日本寄生虫学会東日本支部+日本衛生動物学会東日本支部 3学会合同大会、2023 Oct

#### 4.11 社会教育活動

##### a. 公的機関の委員

- 1) 西上幸範: 第四期ナショナルバイオリソースプロジェクトゾウリムシ運営委員会委員 (2022.4-現在)
- 2) 西上幸範: 文部科学省 科学技術・学術政策研究所 科学技術予測・政策基盤調査研究センター、科学技術専門家ネットワーク・専門調査員 (2023.5-現在)

##### b. 国内外の学会の役職

- 1) 西上幸範: 日本原生生物学会編集委員 (2014.10-現在)
- 2) 西上幸範: 日本原生生物学会評議委員 (2018.10-現在)
- 3) 西上幸範: 日本原生生物学会評議委員 (2021.10-現在)
- 4) 西上幸範: 日本原生生物学会ネットワーク委員委員長 (2019.10-現在)
- 5) 越後谷駿: 日本原生生物学会ネットワーク委員 (2022.02-現在)

##### c. 兼任・兼業

該当なし

##### d. 外国人研究者の招聘

該当なし

##### e. 北大での担当授業科目(対象、講義名、担当者、期間)

- 1) 全学共通、フレッシュマンセミナー「暮らしの中のサイエンス」、西上幸範、2023年1学期
- 2) 理学部専門科目、生物系のための物理学、佐藤勝彦、2023年1学期

- 3) 生命科学院専門科目、ソフトマター物理学特論(連続体力学)、佐藤勝彦、2022年6-8月

- 4) 生命科学院専門科目、中垣俊之、西上幸範、ソフトマター物理学特論「非線形現象」、1単位、2023年12月

- 5) 全学共通、中垣俊之、全学教育科目「環境と人間: ナノって何なの? 最先端光ナノテク概論」、1/15単位、2021年08月21日

- 6) 全学共通、中垣俊之、ソフトマター概論、1/15単位、2021年04月01日-09月30日

- 7) 理学部生物科学科(高分子機能学専修分野)、生体高分子学実験 III、中垣俊之、佐藤勝彦、西上幸範、第2学期

- 8) 理学部生物科学科(高分子機能学専修分野)、高分子機能学文献購読、中垣俊之、佐藤勝彦、西上幸範、通年

- 9) 理学部生物科学科(高分子機能学専修分野)、高分子機能学卒業研究、中垣俊之、佐藤勝彦、西上幸範、通年

- 10) 生命科学院ソフトマター専攻修士課程、ソフトマター科学研究、中垣俊之、佐藤勝彦、西上幸範、通年

- 11) 生命科学院ソフトマター専攻修士課程、ソフトマター科学実習、中垣俊之、佐藤勝彦、西上幸範、通年

- 12) 生命科学院ソフトマター専攻修士課程、ソフトマター科学論文購読 I、中垣俊之、佐藤勝彦、西上幸範、通年

- 13) 生命科学院ソフトマター専攻修士課程、ソフトマター科学論文購読 II、中垣俊之、佐藤勝彦、西上幸範、通年

- 14) 生命科学院ソフトマター専攻博士課程、ソフトマター科学特別研究、中垣俊之、佐藤勝彦、西上幸範、通年

##### f. 北大以外での非常勤講師(対象、講義名、担当者、期間)

- 1) 公立はこだて未来大学、「物質の科学」、2単位、中垣俊之、2021年8月29日-9月4日

##### g. アウトリーチ活動

- 1) (NPO) hello tomorrow Asia Pacific SUMMIT 2023 (シンガポールのNational Gallery Singaporeにて開催)のAI-ternative Intelligence Session 「Brainless、 but capable of complex decision-making」にて、Keynote Speech 「Capable of remembering、 anticipating、 and deciding、 to think that single-celled organisms are stupid would be wrongful」を行い、その後のパネル討論 「Hidden in plain sight: intelligence as we don't know it」をした。

- 2) サイエンスアゴラ2023 (国立研究開発法人科学技術振興機構主催、内閣府/外務省/文部科学省/経済産業省/日本学術会議/日本経済団体連合会/国立大学協会/日本私立大学団体連合会等後援、東京台場テレコムセンターにて)にて企画出展「単細胞なんていわせない! 原生生物、驚異の生存戦略」

- 3) 日本科学振興協会主催 会いに行ける科学者フェス「おもしろまじめな科学者たち: イグノーベル賞の世界」、ジオラマ環境で覚醒する原生知能を定式化する細胞行動力学、東京秋葉原UDX

- 4) 日本科学未来館にてイグノーベル賞公式イベント「Ig Nobel Face-to-Face 2023 in JAPAN」に参加して「ひとはなぜ科学をするのか」についてのパネルディスカッションにおいて、当研究領域の一端を紹介し

ました。その様子が、NHK TV ニュースで放映された。

- 5) 北海道大学電子科学研究所一般公開「身近で不思議な原生生物を観察しよう」参加者750名。
- 6) さくらサイエンスプログラム (JST)の海外学生 (大学生、高校生9名) を受け入れ、原生生物の生態と行動について、体験型学習プログラムを実施した。
- 7) 「原生生物の巧みな行動」に関する研究が、Webメディア「リケラボ」の動画コンテンツにて紹介されました。
- 8) 株式会社NTTデータエンジニアリングシステムズが発行する情報雑誌「人とシステム」の人気連載「社長インタビュー No.107: 視点を変えることで広がる可能性～解決策の糸口を見つける二つの視点と知識～」にて、「粘菌をはじめとする原生生物の巧みな行動能力」が紹介された。
- 9) 2023年3月30日-2024年3月30日 中垣俊之、佐藤勝彦、西上幸範・谷口篤史、シャルル・フォッセプレ、大学院生らが、北海道日本ハムファイターズ エスコンフィールド タワーイレブンミュージアムにて「原生生物粘菌の行動」に関する展示。
- 10) 2023年11月20日スイスの高校生Gilles LavanchyとMartion Molteniによるインタビュー動画「Interview Toshiyuki Nakagaki - Le BLOB -」(フランス語字幕)を作成して公開した。
- 11) 中垣俊之、西上幸範、さっぽろ市民カレッジ2024冬期/ちえりあ学習ボランティア企画講座「微生物は私たちの未来を変える」において、2024年3月1日と8日の2回にわたって原生生物の生態と高度な行動について市民の方々に紹介した。簡易スマホ顕微鏡による繊毛虫の実観察が好評であった。

#### h. 新聞・テレビ等の報道

- 1) 2023年11月8日、中垣俊之、読売新聞「エウレカ北大賢い単細胞通じ知性問う」
- 2) 2023年12月19日、中垣俊之、北海道新聞の夕刊コラム「魚眼図」、「お熱いのが好き」
- 3) 2023年9月12日、中垣俊之、北海道新聞の夕刊コラム「魚眼図」、「ヒトが単細胞に戻るとき」
- 4) 2023年7月4日、中垣俊之、北海道新聞の夕刊コラム「魚眼図」、「体内の小さい毛がすごい」
- 5) 2023年8月29日、中垣俊之、北海道新聞の夕刊コラム「魚眼図」、「研究者の役どころ」
- 6) 2023年10月24日、中垣俊之、NHKサイエンスZERO「単細胞の”知性”に迫る 謎多き粘菌の世界」(2022年11月13日放映)が海外向け「The Super-powers of Slime Molds」に作り直されて、NHK WORLD-JAPANで国際放映された。
- 7) 2024年2月4、10日、中垣俊之、NHK Eテレ サイエンスZEROにて「単細胞の“知性”に迫る 謎多き粘菌の世界」(2022年11月13日に初放送)が再放送された。この番組は、好評のため2023年10月23日のNHK WORLD-JAPAN国際放映に続いて、再び国内地上波で放映された。
- 8) 2023年7月2日、佐藤勝彦、日経新聞、「静電気で飛ぶ線虫 ハチに乗り移動か」
- 9) 2023年7月6日、佐藤勝彦、yahooニュース、「線虫、静電気を利用し飛び上がる 昆虫くつつき移動、拡散か」
- 10) 2023年7月6日、佐藤勝彦、日刊工業新聞、「線虫、静電気で“飛ぶ”」

11) 2023年7月7日、佐藤勝彦、毎日新聞、「線虫、静電気使いジャンプ 昆虫にくつつき、遠くへ移動か」

12) 2023年7月31日、佐藤勝彦、読売新聞、線虫「静電気ジャンプ」

13) 2023年8月18日、佐藤勝彦、読売新聞オンライン、「体長1ミリ「線虫」驚きの生態」

14) 2023年9月3日、佐藤勝彦、毎日新聞 Web版、「線虫はどうやって「飛んだ」のか」

#### i. ポスドク・客員研究員など

1) 谷口篤史 (学術変革領域研究(A))

2) Charles Fosseprez (学術変革領域研究(A))

#### j. 修士学位及び博士学位の取得状況

修士学位：2人

1) 高橋奏太、生命科学院：生命科学修士、「変形菌の厚み振動における時空間パターン形成にみられる力学的フィードバックを考慮した非局所結合振動子の研究」

2) 神田幸輝、生命科学院：生命科学修士、「繊毛虫ハルテリアの捕食者からの逃避行動」

博士学位：2人

1) 越後谷駿、生命科学院：生命科学博士、Transition and selection of behaviours influenced by extracellular geometrical cues in the ciliate, *Stentor coeruleus*.

2) 千葉拓也、生命科学院：生命科学博士、*Caenorhabditis elegans* transfers across a gap under an electric field as dispersal behavior.



## 数理学協働研究分野

教授 永井 健治 (東京大学、博士(医学)、2022年4月～)

### 1. 研究目標

「生命とは何か？」この素朴で、しかし深遠なテーマに迫るために、私たちの研究室では生きた細胞の中で起こる現象を観て理解する研究を行っています。生命の理解に役立つ蛍光タンパク質や生物発光タンパク質を用いたバイオセンサーや、トランススケールスコープ等の他に類例を見ないイメージング技術を開発するだけでなく、これまで見過ごされてきた外れ値的特徴量を有する極めて少数の細胞が生起する生命システムの臨界的状態変化を解明する「シンギュラリティ生物学」を展開し、新たなパラダイムの創出を目指しています。また、次世代の超省エネルギー社会の実現に向けて、電力を必要とせず二酸化炭素も排出しない次世代の照明デバイスとして自発光植物の開発も進めています。

### 2. 研究成果

#### 2.1 学術論文 (査読あり)

- 1) T. Nagai, “Editorial: Singularity Biology and Beyond”, *Biophys. Physicobiol.* **21**, e211013 (2024)
- 2) T. Ichimura, T. Kakizuka, Y. Sato, Y. Fujioka, Y. Ohba, K. Horikawa, T. Nagai, “Strength in numbers: Unleashing the potential of trans-scale scope AMATERAS for massive cell quantification” *Biophys. Physicobiol.* **21**, e211017 (2024)

#### 2.2 学術論文 (査読なし)

該当なし

#### 2.3 総説・解説・評論等

- 1) 垣塚太志, 市村垂生, 永井健治, “オルガノイドがもたらすライフサイエンス革命”, 実験医学増刊, 42, 154-160 (2024)
- 2) 市村垂生, 垣塚太志, 永井健治, 糸賀祐弥, 大浪修一, “細胞画像ビクデータによるバイオDX”, 光アライアンス, 34, 48-52 (2023)
- 3) 市村垂生, 糸賀祐弥, 垣塚太志, 大浪修一, 永井健治, “巨大データを生み出すトランススケールスコープとその取扱いを可能にする情報プラットフォーム”, 光技術コンタクト 61, 43-53 (2023)

#### 2.4 著書

- 1) 坂本丞, Lu Kai, 和沢鉄一, 永井健治, 亀井保博, “温度ストレスによる生体応答ダイナミクス” 第8章 解析/計測技術 第1節 遺伝子コード可能な温度プローブを利用した高速生体温度イメージングによる熱物性解析, S&T出版 (2023)

#### 2.5 特許

該当なし

#### 2.6 講演

#### a. 招待講演 (国際学会)

- 1) T. Nagai, “Singularity created by bioluminescent protein technologies”, 5+2 Lecture Series, National Yang Ming Chiao Tung University, Taiwan, 2023.11.27
- 2) T. Nagai, “Multicolor autoluminescent proteins for long term visualization of various biological events”, OptoRevolution: Exploring the Frontiers of Physiology with Light, Sanya, China, 2023.11.20
- 3) T. Nagai, “Multicolor autoluminescent proteins for long term visualization of various biological events”, Advances in Optical Interrogation of Living Cells and Organisms: Focus on the Brain, Cold Spring Harbor Asia, China, 2023.10.19
- 4) T. Nagai, “Development and Advance of New Microscopy for Biological System”, The 20th International Microscopy Congress (IMC20), BEXCO, Korea, 2023.10.6
- 5) T. Nagai, “Automated Trans-scale Scope Opens up a New Horizon in Life Science Research”, The Uehara International Symposium 2023, Hyatt Regency Tokyo & Online, 2023.6.5

#### b. 招待講演 (国内学会)

- 6) 永井健治, “自動化トランススケールスコープが拓く生命科学の新たな地平”, 第82回日本癌学会術総会, パシフィコ横浜, 2023年9月22日
- 7) 永井健治, “スマートフォンを利用した生体物質の簡易迅速検査法の開発と展望”, 第1回 研究者をつなぐ研究フォーラム ～ライフサイエンスの交差点～, オンライン, 2023年8月23日
- 8) 永井健治, “外れ値を科学するためのトランススケールスコープ”, 第18回 大阪大学・ニコイイメージングセンター シリーズセミナー, 大阪大学・ニコイイメージングセンター&オンライン, 2023年4月18日
- 9) 永井健治, “発光植物ビジネス”, 大阪ベンチャー研究会 第203回研究会・第18回総会, 日刊工業新聞社 大阪支社&オンライン, 2023年4月15日

#### c. 一般講演 (国際学会)

該当なし

#### d. 一般講演 (国内学会)

該当なし

#### e. 研究会・シンポジウム・ワークショップなど (学会以外)

該当なし

#### 2.7 シンポジウムの開催

該当なし

#### 2.8 共同研究

##### a. 所内共同研究

該当なし

##### b. 民間等との共同研究

該当なし

##### c. 委託研究

該当なし

##### d. 国際共同研究

該当なし

## 2.9 予算獲得状況（研究代表者、分類、研究課題、期間）

### a. 科学研究費補助金

該当なし

### b. 大型プロジェクト・受託研究

該当なし

## j. 修士学位及び博士学位の取得状況

修士学位：0人

該当なし

博士学位：0人

該当なし

## 2.10 受賞

- 1) T. Wazawa, R. Noma, S. Uto, K. Sugiura, T. Washio, T. Nagai, 第38回論文賞応用研究(生物)部門, “A photoswitchable fluorescent protein for hours-time-lapse and sub-second-resolved super-resolution imaging, *Microscopy* 70, 340-352 (2021)”, 公益社団法人日本顕微鏡学会, 2023年6月

## 2.11 社会教育活動

### a. 公的機関の委員

該当なし

### b. 国内外の学会の役職

- 1) 永井健治, 一般社団法人 日本生物物理学会, 理事
- 2) 永井健治, 日本バイオイメージング学会, 理事

### c. 兼任・兼業

該当なし

### d. 外国人研究者の招聘

該当なし

### e. 北大での担当授業科目（対象、講義名、担当者、期間）

該当なし

### f. 北大以外での非常勤講師（対象、講義名、担当者、期間）

該当なし

### g. アウトリーチ活動

該当なし

### h. 新聞・テレビ等の報道

- 1) “LEP”, MBS 「MBSよしもと新喜劇NEXT」～小藪千豊には怒られたくない～ 関西のSDGsから 2024年2月14日
- 2) “電気不要、自ら光る植物 環境に優しい自ら光る植物を開発”, 日本テレビ 博士は今日も嫉妬する 人生が楽しくなる最新テクノロジー 2024年1月21日
- 3) “Photo未来、照らす街路樹”, 毎日新聞 読む写真 2023年10月7日
- 4) “「トラウマ」はどう生まれる？生理研などが一端を解明 PTSD治療法の開発期待“, 中日新聞 2023年10月6日
- 5) “温暖化も防ぐ？オドロ木、「光る樹木」。NO電力で環境にやさしい、イルミネーション実現へ。”, テレビ大阪 やさしいニュース 2023年10月3日
- 6) ““自ら光る”樹木 ～いずれは電力を使わないイルミネーションに～”, 関西テレビ newsランナー 2023年9月26日
- 7) “電気を使わず明るく照らせ ～「光る樹木」実用化への挑戦～”, 朝日放送 newsおかえり 2023年9月26日
- 8) “未来のタネ～光る植物で街を照らせ！～おはよう関西”, NHK関西 おはよう関西 2023年6月13日

### i. ポスドク・客員研究員など

該当なし



連携研究部門

共創研究支援部

## ニコンイメージングセンター

- 教授 三上秀治（東大院、博士（理学）、2020.06～）  
 教授 松尾保孝（北大院、博士（工学）、2012.03～）  
 客員教授 根本知己（東工大院、博士（理学）、2012.03～）  
 特任助教 富菜雄介（北大院、博士（生命科学）、2021.01～）  
 技術職員 小林健太郎（北大院、博士（理学）、2012.03～）、中野和佳子（2021.04～）

### 1. 活動目標

近年になって蛍光バイオイメージング技術の必要性が増大し、そうした需要に応えて遺伝子導入技術、蛍光タンパク質をはじめとする分子マーキング技術や機能指示薬の作成技術も大きく向上している。また顕微鏡やカメラなどの各種機器の性能も、飛躍的な向上を遂げている。しかしながら、これらの最新技術・機器を用いることで、誰でも即座に優れたデータを得ることができる訳ではないところに、蛍光バイオイメージング技術の難しさがある。

ニコンイメージングセンターは、最新の光学顕微鏡を利用できる施設として、平成18年にニコンインテック社（現ニコンソリューションズ社）をはじめとした多数の協賛企業の協力による寄附研究部門として設立された。平成24年度の研究所の改組に伴い、現在は共創研究支援部の一部門として活動している。

特に近年では、イメージング機器の多様化・先端化と最新鋭イメージング機器の高額化、操作技術の高度化、あるいは画像解析技術の高度化により、大学等の各研究機関が優れた機器を整備し、運用を継続することは一層困難となっている。当センターは、平成28年4月より開始された文部科学省・科学研究費助成事業・「学術変革領域研究（学術研究支援基盤形成）」の「先端バイオイメージング支援プラットフォーム（ABiS）」にも参画して、先端イメージング機器を運用する国内機関と更なる連携を取り、生命科学を幅広く包括した先端イメージングの支援を開始している。

当センターの特色は、所内や学内の研究者のみならず、全国の研究者が広く設備等を利用可能な点である。専任スタッフが機器操作やソフトウェアの利用方法などを説明することにより、光学顕微鏡を取り扱ったことのない初級者でも、観察技術全般を習得できる。特に近年では、遠方の大学や企業の研究者からサンプルを送付してもらい、スタッフが観察を行う依頼観察や、遠隔地から実際に機器操作も可能とするリモート利用支援への対応も開始した。その一方で、利用者の視点に基づく機器等の詳細な要望や感想が寄せられるため、協賛企業への迅速かつ綿密なフィードバックも開設当初より行っている。

このように研究者と企業の双方と緊密な連絡を取り合うことにより、ニーズとシーズを結びつけ、利用者の要望を速やかに反映させた更なる技術改良や新技術開発、およびその多様な研究分野への応用と推進を目的としている。更には本学と顕微観察技術の関連企業との連携強化、ならびに本学における教育研究の量と質の充実や活性化、そして国際的な交流をも視野に入れて、以下の項目に沿った活動を展開している。

- 最先端の顕微鏡とイメージング関連機器を設置し、基礎研究の環境を提供する。
- 顕微鏡に馴染みのない研究者からハイエンドユーザーまで、さまざまなレベルに合わせて顕微観察法のトレーニングを行う。

- 研究者へのイメージングの知識と技術の習得を目的として、専任スタッフがイメージング操作の指導を行う。
- 顕微鏡ユーザーのアイデアを反映した新型顕微鏡、ならびにその関連技術の開発を行う。
- イメージングに関する最先端の研究、関連技術などを、選挙区的に紹介する。

### 2. 活動成果

#### (a) 研究実績

令和5年度の延べ利用人数・利用時間は、513人・3062時間となった。平成24年度以降の利用実績を図1のグラフに示す。利用者の所属ごとの年間利用人数は棒グラフ（上部の第1軸）で、年間総利用時間は折線グラフ（下部の第2軸）で表示する。令和2年度-令和3年度は、緊急事態宣言の発令など、研究活動が大幅に制約を受けた中ではあったが、当センターの利用は概ね例年と同程度であった。

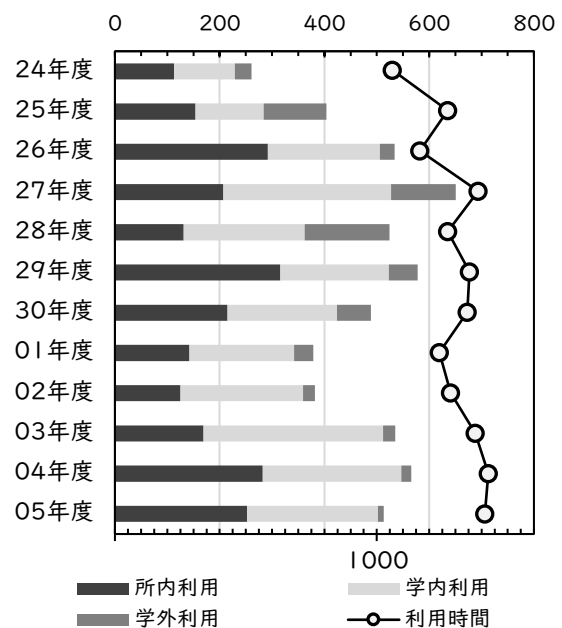


図1 平成24年度以降のイメージングセンター利用状況。

この利用者所属の詳細を、図2のグラフで示す。当研究所内の利用が50%程度、医学系研究者の利用が26%となっている。

また令和5年度は、当センターの利用者が著した7報の論文が学術誌に掲載された。

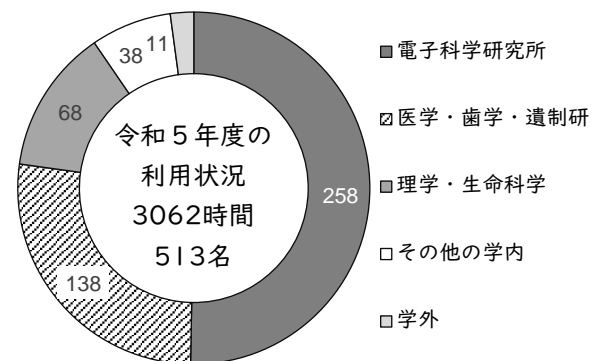


図2 利用状況と所属の詳細（グラス数値は、延べ利用人数）。

#### (b) イメージングに関連する知識と技術の普及

当センターの各顕微鏡の利用を希望する研究者には、顕微鏡やソフトウェアの操作指導を行っている。令和5年度は19件の新規の利用相談が寄せられ、計44名の研究者に操作指導を行った。利用相談が寄せられた案件について、実際の利用動向を図3に示す。半分程度は継続して当センターを利用しているものの、継続的な利用には至らなかった事例も少なからず存在するため、一層のサポート体制の充実が課題である。

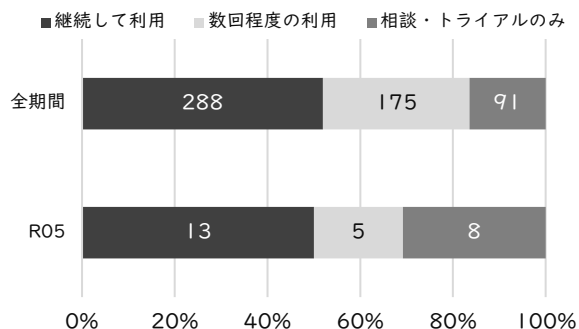


図3 当センターへの利用相談後の動向

平成24年度の研究所の改組以降、ニコソリュージョンズ社をはじめとした協賛企業等とともにシンポジウムを積極的に開催し、顕微鏡関連分野の最先端研究の紹介を行うことで、研究者とメーカーの双方がフィードバックを行う環境を定期的に提供している。令和5年度は「第10回 蛍光イメージング・ミニシンポジウム」をオンライン形式で開催した。参加者（最大接続数）が82名となり、全国から多くの研究者が聴講して盛況となった。

### 3. 今後の展望

引き続き、学内外へ当センターを広くアピールするとともに、光学顕微鏡機材の提供およびイメージングの指導・トレーニングを行う。今後は、画像解析の支援も積極的に手掛けていく予定である。また協賛企業と連携した新型光学顕微鏡観察技術の開発や各種セミナーの開催など、顕微鏡やその関連手法に関する知識と技術の更なる深化と普及に努めてゆく。

## 4. 資料

#### 4.1 学術論文（査読あり）

該当なし

#### 4.2 学術論文（査読なし）

該当なし

#### 4.3 総説・解説・評論等

該当なし

#### 4.4 著書

該当なし

#### 4.5 特許

該当なし

#### 4.6 講演

##### a. 招待講演（国際学会）

該当なし

##### b. 招待講演（国内学会）

該当なし

##### c. 一般講演（国際学会）

該当なし

##### d. 一般講演（国内学会）

該当なし

##### e. 研究会・シンポジウム・ワークショップなど（学会以外）

- 1) 中野和佳子、小林健太郎、富菜雄介、松尾保孝、三上秀治 「ニコソイメージングセンターの活動紹介」、第9回北大部局横断シンポジウム（2023-10）

#### 4.7 シンポジウムの開催

- 1) 第10回 蛍光イメージング・ミニシンポジウム（オンライン開催）、主催：北海道大学ニコソイメージングセンター、共催：株式会社ニコソソリューションズ、新学術領域研究・学術研究支援基盤形成 先端バイオイメージング支援プラットフォーム（ABIS）、参加者82名、北海道大学（2023-05）

#### 4.8 共同研究

##### a. 所内共同研究

該当なし

##### b. 民間等との共同研究

該当なし

##### c. 委託研究

該当なし

##### d. 国際共同研究

該当なし

#### 4.9 予算獲得状況（研究代表者、分類、研究課題、期間）

##### a. 科学研究費補助金

- 1) 三上秀治、科研費新学術領域研究・学術研究支援基盤形成 「先端バイオイメージング支援プラットフォーム」（2022-4 - 2028-3）

##### b. 大型プロジェクト・受託研究

該当なし

#### 4.10 受賞

該当なし

#### 4.11 社会教育活動

##### a. 公的機関の委員

該当なし

##### b. 国内外の学会の役職

該当なし

##### c. 兼任・兼業

該当なし

##### d. 外国人研究者の招聘

該当なし

**e. 北大での担当授業科目（対象、講義名、担当者、期間）**

- 1) 北海道大学 工学部応用理工系学科、分析化学Ⅱ、富菜雄介、小林健太郎（責任者：真栄城正寿准教授）、2023年度後期（担当日：2024年1月25日）

**f. 北大以外での非常勤講師（対象、講義名、担当者、期間）**

該当なし

**g. アウトリーチ活動**

該当なし

**h. 新聞・テレビ等の報道**

該当なし

**i. ポスドク・客員研究員など**

該当なし

## 国際連携推進室

室長：教授 Biju Vasudevan Pillai (Kerala大学、Ph. D. 化学、2016. 2～)  
副室長：准教授 高野 勇太(筑波大学、博士(理学)、2017. 4～)  
教授 小松崎 民樹(総合研究大学院大学、理学博士、2007. 10～)  
教授 笹木 敬司(大阪大学、工学博士、1997. 11～)  
教授 太田 裕道(東京工業大学、工学博士、2012. 9～)  
教授 雲林院 宏(東北大学、理学博士、2015. 7～)  
事務補助員 藤井 敦子(2021. 4～)

### 1. 活動目標

国際連携推進室は、電子科学研究所の国際連携活動に関する企画立案・企画助言の役割を担うとともに、電子科学研究所が国際研究ネットワークのハブとして連携を充実・強化するために平成24年度に設置されたものである。電子科学研究所は、欧米やアジア各国の研究所・センターと部局単位の交流協定を締結し、スタッフや学生の交流、ジョイントシンポジウム等や共同研究プロジェクトを積極的に実施している。電子科学研究所の国際連携活動を発展させ、国内の研究所ネットワークと海外活動の研究組織ネットワークが連携するプログラムなどの計画・支援も行っている。

### 2. 活動成果

2023年度はコロナ禍の影響を払拭した年であり、ウィズコロナ時代における国際連携を推進する年になった。

#### (a) 国内の研究所ネットワークと海外の研究組織ネットワークが連携するプログラムの推進

オンライン会議システム（Zoomなど）を利用して、電子科学研究所の各研究分野が国際連携戦略を推進するための準備補助、国際連携イベントの運営を行った。具体例として、ルーヴァン・カトリック大学（ベルギー）、メルボルン大学（オーストラリア）と電子科学研究所の3カ国協力関係を構築した上で雲林院宏教授が主導する日本学術振興会先端拠点形成事業の運営を補佐している。2023年度は、1回のオンライン会議と1回のベルギー会議の運営支援をおこなった。

また室長を主要メンバーとしてJICA FRIENDSHIPプロジェクトによる、IITハイデラバードとの国際連携強化も行っている(2022～2028年度)。

#### (b) 世界的トップランナー達との研究・教育における協働体制の構築

国際的に活躍する人材育成および共同研究の推進によるグローバル協働体制の構築により、北海道大学が掲げる「創基150周年に向けた近未来戦略」のビジョン「世界の課題解決に貢献する北海道大学」の達成にむけ、活動を行っている。その一貫として、各国のトップ研究者を招却しての国際交流のサポートを行っている。

今後も、本学本部からのサポートを受けての各国から研究のトップランナーの招へいと、これを基にした講義などを通じたグローバル人材育成を行っている。

#### (c) 第24回RIES-HOKUDAI国際シンポジウム「開」開催のサポート



本シンポジウムは北大・電子科学研究所が毎年主催し、海外、国内および学内の各研究機関に広く開かれた国際シンポジウムである。電子科学研究所の関係機関との新たな連携と分野横断的な学問や技術を生み出す土壌を提供することを目的としている。本年は2023年12月6-7日に対面とオンラインのハイブリッド形式にて開催した。本学をはじめ国内では東北大学、大阪大学、九州大学などから、海外からは、オーストラリアメルボルン大学、フランスソルボンヌ大学、台湾中央研究院、台湾国立陽明交通大学などから総勢160人を超える大学院生、ポスドク、研究者らが参加し、11件の口頭発表・50件のポスター発表をもとにした研究議論が行われた。ポスター発表を行った大学院生・若手研究者の優れた発表にはポスター賞を授与し、多岐の分野に渡る研究のさらなる活発化と国際化を推進し盛会となった。

#### (d) 2023 International Symposium of RIES & Center for Emergent Functional Matter Science (CEFMS) の開催

12/7-8日に北海道ルスツリゾートホテル&コンベンションでRIES-CEFMS（台湾）の合同シンポジウムを開催した。両国から合わせて86人が参加し、口頭発表とポスター発表を通して活発な研究交流が行われた。

### 3. 今後の展望

2023年度は完全にコロナ禍の影響を払拭し、国際交流の機会が回復し、オンラインと対面の両方を活用した国際的なコミュニケーションが進展した。国際連携推進室としては、これらの取り組みを今後も維持・拡大し、電子科学研究所を中心とした国際ネットワークの構築を推進していく。既に学術協定を結んでいる海外の研究機関との協力関係をさらに強化し、新たな学術協定の締結や先端拠点形成事業の支援を基盤に、新たな研究展開やプロジェクトの立ち上げを通じて、電子科学研究所の国内研究ネットワークと海外ネットワークの連携をサポートしていく。



## ナノテクDXセンター

教授 松尾保孝 (北大院、博士 (工学)、2018.1~)  
准教授 石 旭 (北大院、博士 (情報)、2020.4~)  
特任助教 王 永明 (2023.10~)  
特任助教 ピョー・テンダー・テン (2022.4~)  
特任助教 遠堂 敬史 (2022.8~)  
博士研究員 佐々木仁 (2019.4~)  
博士研究員 中村圭佑 (2022.4~)  
学術研究員 福本 愛 (2023.10~)  
学術研究員 細井浩貴 (2023.10~)  
学術研究員 山崎郁乃 (2019.4~)  
学術研究員 浮田桂子 (2019.6~2024.2)  
客員研究員 三澤弘明 (2023.4~)  
学術研究員 山口由美子 (2023.4~)

### 1. 活動目標

ナノテクDXセンターはグリーンイノベーションやライフイノベーションといった社会的課題を解決するための学術研究・技術・産業創出に欠かせない超微細加工やナノ領域の構造解析・分析といったナノテクノロジーの利用を支援する組織となっている。通常、ナノテクノロジーを利用・活用するためにはクリーンルームのような特殊環境や最新鋭の大型研究設備を有し、かつ運用するための知識と経験が無くてはならないが、近年の装置の高額化やシステムの高度化により単独の研究室や研究者だけでそれらを実現することは困難になりつつある。そこで、ナノテクDXセンターでは電子研技術部と協力しながら電子研オープンファシリティー機器 (共用装置) に関する運営、学内外からのナノテクノロジー研究の相談窓口としての機能を担っている。

加えて、日本が強みを持つマテリアル領域でのデータ駆動型研究を先導するマテリアルDXプラットフォーム (統合イノベーション戦略2020) 構想が打ちだされ、それを実現する文部科学省「マテリアル先端リサーチインフラ事業 (ARIM)」によるデータを基軸とする研究推進への参画を令和3年度から行っている。本事業の参画機関は7つの重要領域のいずれかに属し、本学は「量子・電子制御により革新的な機能を発現するマテリアル」領域スポーク機関として活動する。本事業前身である「ナノテクノロジープラットフォーム」事業を引き継ぎ、創成研究機構・ナノテクノロジー連携研究推進室が事業全体の運営を担い、電子科学研究所ナノテクDXセンターはその主たる業務実施者である工学研究院 (ナノ・マイクロマテリアル分析研究室、光電子分光分析研究室、超高压電子顕微鏡室)、情報科学研究科と連携し、学内だけでなく全国の大学・公的研究機関・民間企業に対してナノテクノロジーに関する支援に取り組んでいる。特に、超微細加工と微細構造解析の2つの機能を有機的に連携させた支援を実現し、光・電子・スピンを制御する新規ナノデバイス創製、および新機能ナノ物質創出に関する研究開発を支援することを目的として事業推進を行っている。

原子層堆積装置やプラズマCVD装置、超高精度EB 描画装置、マスクアライナー、RIE 装置、ICPドライエッチング装置、FIB 装置、イオンビームスパッタ装置などのナノ加工・デバイス化装置による超微細加工に関する支援を行うとともに、高性能 STEM、超高压透過型電子顕微鏡、各種プローブ顕微鏡、X線光電子顕微鏡装置、オージェ電子分光装置、集束イオンビーム加工・分析 装置などによる種々のナノ計測・表面分析支援までを幅広く行っている。

## 2. 活動成果

(a) 利用実績 (令和5年 4月~令和6年 3月)

令和5年度の支援状況について記載する。全支援件数は166件 (内学外利用76件) であった。また、自主事業として32件の支援を行っている。装置稼働率は45% (日数ベース)、装置利用日数の内で42%が外部共用となっており、北海道外の多くのユーザーに活用されている。

(b) マテリアル先端リサーチインフラ事業活動 (ARIM)

ARIMでは、重要技術領域である「量子・電子を制御により革新的な機能を発現するマテリアル」のスポーク機関として、ハブ機関 (NIMS)、スポーク機関 (産総研、東工大、量子科学技術研究開発機構) と連携し、装置共用のみならず、領域で必要となるデータ収集に努め利活用が可能な研究開発支援を行っている。今年度は、ARIM装置として登録した60台のうち、49台のデータセットテンプレートを運用版レベルでの準備を完了した。また、ARIM予算にて導入したチップ増強対応ラマン顕微鏡については、ARIM全機関では初めての登録となったが、マッピングデータの構造化に関するテスト用コードを本学で作成した。また、直接的にデータを取り出すのが困難な微細加工装置については、量子・電子領域NIMSハブが提案したPDL形式を採用、装置の使用記録簿からPDL形式を出力できる「北大微細加工リポジトリシステム」を独自に開発して、ユーザー・スタッフ双方の負担を軽減できる仕組みづくりを行った。

装置共用に関する点においては、継続して、研究支援と共に関連する会議などにおいて支援成果報告や広報活動を行っている。また、技術職員を含めた研究支援者は外部での技術研修に参加し、より優れたナノテクノロジー支援の実現を目指して技術研鑽に務めるとともに、学生研修や技術支援員を受け入れての技術トレーニングによりナノテク技術の普及への活動を継続して実施した。

(c) 設備運用状況

令和5年度は、電子科学研究所へ顕微ラマン分光装置 (堀場、EvolutionHR) が導入され、ラマンマッピングを行える設備増強を行った。

## 3. 今後の展望

ナノテク連携室は引き続き文部科学省「マテリアル先端リサーチインフラ事業 (ARIM)」を核として研究支援活動を行っていく予定である。ARIM事業を統括するセンターハブ・ハブ機関 (物質・材料研究機構) との連携による支援活動の充実、学内の共同利用施設とも密な関係を築き、データ駆動型研究の先鞭となる共用機器から生み出される膨大なデータの利活用が実現できる環境の構築を進める。これにより、政府成長戦略の一つの柱となっているマテリアルDXの実現に向けた支援活動を実施する。また、技術部とも協力して、新しい支援技術の開発や民間企業を含めた学内外との共同研究、若手研究者や企業技術者への技術指導を行い、研究開発力強化への支援を継続していく。

## 4. 資料

### 4.1 学術論文 (査読あり)

1) E. Cao, X. Shi, T. Oshikiri, Y. Liu, Q. Sun, K. Sasaki, H. Misawa, "Improving Charge Transfer under Strong Coupling Conditions via Interfacial Modulation", ACS Photonics 2024, 11,

1205-1212. 【電子研内共著】

2) T. Okamoto, A. Onishi, X. Shi, T. Oshikiri, K. Ueno, H. Misawa, V. Biju, “Distance-Dependent Energy Transfer under Modal Strong Coupling from CdSe/ZnS Quantum Dots to a Plasmonic Fabry-Pérot Cavity”, J. Phys. Chem. C 2024, 128, 4208-4214. 【電子研内共著】

3) K. Lee; H. Hou; X. Shi; M. You; M. Pan; Y. Matsuo; J. Cheng; H. Misawa; P. Wei, “Aluminum-Coated Nanoridge Arrays with Dual Evanescent Wavelengths for Real-Time and Label-Free Cellular Analysis”, J. Phys. Chem. C 2024, 128, 3384-3392. 【国際共著】

4) Y. Suganami, T. Oshikiri, H. Mitomo, K. Sasaki, Y. Liu, X. Shi, Y. Matsuo, K. Ijro, H. Misawa, “Spatially Uniform and Quantitative Surface-Enhanced Raman Scattering under Modal Ultrastrong Coupling Beyond Nanostructure Homogeneity Limits”, ACS Nano 2024, 18, 4993-5002. 【電子研内共著】

5) Y. Liu, X. Shi, T. Yokoyama, S. Inoue, Y. Sunaba, T. Oshikiri, Q. Sun, M. Tamura, H. Ishihara, K. Sasaki, H. Misawa, “Quantum-Coherence-Enhanced Hot-Electron Injection under Modal Strong Coupling”, ACS Nano, 2023, 17, 8315-8323. 【電子研内共著】

6) C. Huang, Y. Lee, T. Kudo, X. Shi, K. Ueno, T. Sugiyama, H. Misawa, H. Masuhara, “Unidirectional Optical Swarming of Gold Nanoparticles on Lithographically Fabricated Gold Nanopatterns”, J. Phys. Chem. C 2023, 127, 19044-19054. 【国際共著】

7) X. Zang, X. Shi, Y. Suganami, Y. Liu, T. Oshikiri, H. Misawa, “Investigation of Enhanced Water Oxidation under Plasmon-Nanocavity Strong Coupling Using In Situ Electrochemical Surface-Enhanced Raman Spectroscopy”, J. Phys. Chem. C 2023, 127, 15087-15095.

## 4.2 学術論文（査読なし）

該当なし

## 4.3 総説・解説・評論等

該当なし

## 4.4 著書

該当なし

## 4.5 特許

該当なし

## 4.6 講演

### a. 招待講演（国際学会）

該当なし

### b. 招待講演（国内学会）

該当なし

### c. 一般講演（国際学会）

1) X. Shi, Y. Wang, T. Oshikiri, and H. Misawa, “Strong Coupling between Fabry-Pérot Nanocavity and Localized Surface Plasmon Resonance and Its Application for Efficient Water Splitting”, International Conference on Photochemistry 2023, Sapporo, Japan (2023.7).

### d. 一般講演（国内学会）

1) X. Shi, X. Zang, T. Oshikiri, and H. Misawa, “Investigation of Enhanced Water Oxidation Under Plasmon-Nanocavity Strong Coupling Using In Situ Electrochemical Surface-Enhanced Raman Spectroscopy”, 光化学討論会 2023, 広島, 日本 (2023.9).

### e. 研究会・シンポジウム・ワークショップなど（学会以外）

1) Phyoo Thandar Thant, “Towards Data-Empowered Science: Shaping the Future of Science Research”, The Northeast Asia Symposium 2023, Sun-Yat-Sen University, Guangzhou, China (2023.11).

## 4.7 シンポジウムの開催

該当なし

## 4.8 共同研究

### a. 所内共同研究

該当なし

### b. 民間等との共同研究

1) 松尾保孝、遠堂敬史、「ALDによる多層誘電体膜に関する共同研究」、日産自動車、ミツミ電機

### c. 委託研究

該当なし

### d. 国際共同研究

該当なし

## 4.9 予算獲得状況（研究代表者、分類、研究課題、期間）

### a. 科学研究費補助金

1) 石 旭、基盤研究C一般、Development of a novel photocathode under strong coupling conditions for carbon dioxide reduction、2023～2025年度

### b. 大型プロジェクト・受託研究

該当なし

## 4.10 受賞

該当なし

## 4.11 社会教育活動

### a. 公的機関の委員

該当なし

### b. 国内外の学会の役職

該当なし

### c. 兼任・兼業

該当なし

### d. 外国人研究者の招聘

該当なし

### e. 北大での担当授業科目（対象、講義名、担当者、期間）

該当なし

### f. 北大以外での非常勤講師（対象、講義名、担当者、期間）

該当なし

**g. アウトリーチ活動**

該当なし

**h. 新聞・テレビ等の報道**

該当なし

**i. ポスドク・客員研究員など**

1) 三澤弘明 (2023.4-2024.3)

2) Li Mu-En (2024.2-2024.3)

## II. 各種データ

## II-1. 研究成果公表に関する各種の統計表

### 1. 学術論文

部門等		年度			
		令和2年	令和3年	令和4年	令和5年
光科学 研究部門	欧 文	24 (20)	11 (8)	12 (10)	17 (17)
	邦 文	0	0	0	0
物質科学 研究部門	欧 文	37 (34)	40 (37)	23 (23)	22 (22)
	邦 文	1 (1)	0	0	0
生命科学 研究分野	欧 文	5 (5)	9 (9)	10 (10)	8 (8)
	邦 文	0	0	1 (0)	1 (1)
附属社会創造 数学研究センター	欧 文	36 (36)	32 (31)	17 (17)	39 (39)
	邦 文	1 (1)	2 (0)	6 (4)	0
附属グリーンテクノロジー 研究センター	欧 文	54 (51)	25 (25)	23 (23)	25 (25)
	邦 文	0	0	0	0
共創研究支援部	欧 文	2 (2)	4 (4)	2 (2)	5 (5)
	邦 文	0	0	0	0
計	欧 文	158 (148)	121 (114)	87 (85)	116 (116)
	邦 文	2 (2)	2 (0)	7 (4)	1 (1)

( )内の数はレフェリー付き  
※出版済のものを集計。客員研究  
分野は除外して集計。  
※共著に関しては、筆頭著者の分  
野にて集計。  
※令和2年度より共創研究支援部  
の集計開始。

### 2. 総覧、解説、評論等及び著書数

部門等		年度			
		令和2年	令和3年	令和4年	令和5年
光科学 研究部門	総説等	5 (0)	2 (0)	1 (0)	5 (1)
	著 書	0	0	0	0
物質科学 研究部門	総説等	7 (2)	5 (3)	8 (5)	5 (3)
	著 書	1 (1)	2 (1)	1 (1)	2 (0)
生命科学 研究部門	総説等	5 (2)	3 (1)	1 (0)	1 (0)
	著 書	2 (0)	1 (0)	0	1 (1)
附属社会創造 数学研究センター	総説等	4 (2)	5 (1)	3 (1)	5 (0)
	著 書	1 (0)	3 (1)	2 (0)	6 (1)
附属グリーンテクノロジー 研究センター	総説等	4 (0)	1 (1)	2 (1)	3 (1)
	著 書	0	2 (1)	0	0
共創研究支援部	総説等	0	0	1 (0)	0
	著 書	0	0	0	0
計	総説等	25 (6)	16 (6)	16 (7)	19 (5)
	著 書	4 (0)	8 (3)	3 (1)	9 (2)

( )内の数は欧文  
※客員研究分野は除外して集  
計。  
※共著に関しては、筆頭著者の  
分野にて集計。  
※令和2年度より共創研究支援  
部の集計開始。

### 3. 国際学会・国内学会発表件数

部門等	年度		令和2年	令和3年	令和4年	令和5年
	国際	国内				
光科学 研究部門	国際		10(7)	25(10)	20(6)	18(11)
	国内		13(5)	20(5)	17(5)	19(9)
物質科学 研究部門	国際		39(3)	31(14)	29(9)	27(9)
	国内		68(3)	56(9)	52(0)	19(3)
生命科学 研究部門	国際		0	11(6)	13(9)	18(7)
	国内		20	16(3)	26(3)	19(2)
附属社会創造数学 研究センター	国際		29(4)	19(4)	38(17)	49(30)
	国内		29(3)	30(8)	25(2)	30(12)
附属グリーンテクノロジー 研究センター	国際		10(4)	23(3)	23(6)	50(12)
	国内		31(5)	51(3)	21(3)	45(5)
共創研究支援部	国際		1	0	1(0)	1(0)
	国内		0	2(2)	3(2)	1(0)
計	国際		88(18)	109(77)	124(47)	163(69)
	国内		161(16)	175(30)	144(15)	133(31)

( )内の数は招待講演数  
 ※客員研究分野は除外して集計。  
 ※シンポジウム・研究会は除外して集計。  
 ※共著に関しては、筆頭著者の分野にて集計。  
 ※令和2年度より共創研究支援部の集計開始。

## II-2. 予算

### II-2-1) 全体の予算

(単位：千円)

内訳	令和2年度	令和3年度	令和4年度	令和5年度
業務費	196,168	195,716	173,668	173,757
科学研究費補助金	267,675(79)	317,330(83)	355,618(79)	351,317(99)
その他の補助金	39,155(5)	40(1)	0(0)	500(2)
寄附金	14,876(14)	28,475(16)	22,800(13)	14,360(10)
受託事業等経費	280,846(36)	185,207(34)	166,515(23)	334,135(34)
(受託研究費)	252,870(26)	163,452(27)	143,091(17)	300,979(25)
(共同研究費)	27,976(10)	21,755(7)	23,424(6)	33,156(9)
合計	798,720(134)	726,768(134)	718,601(115)	874,069(145)

( )内の数は受入件数

## Ⅱ-2-2) 外部からの研究費受入状況

部門別の受入状況

(単位：千円)

部門等	研究費	令和2年度	令和3年度	令和4年度	令和5年度
光科学研究部門	科学研究費補助金	85,835(18)	55,150(15)	76,200(17)	138,877(27)
	その他の補助金	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
	寄附金Ⅰ	2,500(3)	2,000(1)	8,300(5)	0(0)
	寄附金Ⅱ	810(1)	570(1)	0(0)	0(0)
	受託事業等経費	37,732(6)	37,104(5)	22,339(3)	15,626(1)
	(受託研究費)	37,232(5)	36,335(4)	21,954(2)	15,626(1)
	(共同研究費)	500(1)	769(1)	385(1)	0(0)
	小計	126,877(28)	94,824(22)	106,839(25)	154,503(28)
物質科学研究部門	科学研究費補助金	33,437(16)	38,555(10)	55,200(11)	52,277(14)
	その他の補助金	0(0)	0(0)	0(0)	500(2)
	寄附金Ⅰ	3,600(3)	2,730(4)	2,250(2)	2,000(2)
	寄附金Ⅱ	0(0)	0(0)	650(1)	1,350(2)
	受託事業等経費	19,710(7)	7,996(7)	32,796(4)	39,725(3)
	(受託研究費)	17,710(6)	4,150(6)	28,950(3)	39,000(1)
	(共同研究費)	2,000(1)	3,846(1)	3,846(1)	725(2)
	小計	56,747(26)	49,281(21)	90,896(18)	95,852(23)
生命科学研究部門	科学研究費補助金	14,445(7)	45,275(13)	43,706(14)	26,450(17)
	その他の補助金	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
	寄附金Ⅰ	6,300(3)	16,500(5)	8,000(2)	8,600(3)
	寄附金Ⅱ	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
	受託事業等経費	22,775(1)	12,250(2)	24,087(3)	90,590(5)
	(受託研究費)	22,775(1)	12,250(2)	24,087(3)	87,535(4)
	(共同研究費)	0(0)	0(0)	0(0)	3,055(1)
	小計	43,520(11)	74,025(20)	75,793(19)	125,640(25)
附属社会創造教学研究センター	科学研究費補助金	41,170(21)	68,213(28)	77,900(23)	87,205(28)
	その他の補助金	14,850(1)	0(0)	0(0)	0(0)
	寄附金Ⅰ	500(1)	0(0)	0(0)	880(1)
	寄附金Ⅱ	0(0)	0(0)	0(0)	1,530(2)
	受託事業等経費	146,072(12)	97,960(12)	60,327(8)	135,647(16)
	(受託研究費)	128,260(7)	85,900(9)	44,000(5)	111,144(12)
	(共同研究費)	17,812(5)	12,060(3)	16,327(3)	24,503(4)
	小計	202,592(35)	166,173(40)	138,227(31)	225,262(47)

部門等	研究費	令和2年度	令和3年度	令和4年度	令和5年度
附属 グリーン ナノテク ロジー 研究 センター	科学研究費補助金	89,750(14)	108,537(16)	102,312(13)	46,008(12)
	その他の補助金	6,244(2)	0(0)	0(0)	0(0)
	寄附金Ⅰ	1,165(3)	3,700(2)	3,600(3)	0(0)
	寄附金Ⅱ	0(0)	475(1)	0(0)	0(0)
	受託事業等経費	54,557(10)	21,463(7)	15,507(3)	25,152(6)
	(受託研究費)	46,893(7)	16,383(5)	12,640(2)	20,279(4)
	(共同研究費)	7,664(3)	5,080(2)	2,867(1)	4,873(2)
	小計	151,716(29)	134,175(26)	120,879(18)	71,160(18)
その他	科学研究費補助金	3,039(3)	1,600(1)	300(1)	500(1)
	その他の補助金	18,061(2)	40(1)	0(0)	0(0)
	寄附金Ⅰ	0(0)	2,500(2)	0(0)	0(0)
	寄附金Ⅱ	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
	受託事業等経費	0(0)	8,434(1)	11,460(2)	27,395(3)
	(受託研究費)	0(0)	8,434(1)	11,460(2)	27,395(3)
	(共同研究費)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
	小計	21,100(5)	12,574(5)	11,760(3)	27,895(4)

( ) 内の数は受け入れ件数。 寄附金Ⅰ：申請による財団等からの研究補助金。 寄附金Ⅱ：Ⅰ以外のもの。

### II-3. 外国人研究者の受入(招へい)状況

#### a. 年度別統計表

部門等	年			
	令和2年	令和3年	令和4年	令和5年
光科学研究部門	0	0	3	0
物質科学研究部門	0	0	0	2
生命科学研究部門	0	0	1	3
附属社会創造数学研究センター	0	0	1	4
附属グリーンナノテクノロジー 研究センター	0	0	0	0
計	0	0	5	9



## II-4. 修士学位及び博士学位の取得状況

### II-4-1) 令和5年度 修士学位

#### 情報科学院

- 篠原 僚太 : ナノ材料の円偏光分光解析に向けた低温フォトルミネッセンス分光イメージング装置の構築
- 佐々木 郁人 : 強結合を利用したニトロスチレン誘導体の光環化反応
- 渡邊 琴巳 : 金属有機構造体を被覆したナノワイヤによる抗がん剤分子の代謝過程の観測
- 広岡 隆 : 自由行動下線虫の神経活動の全光学的記録・操作に向けたリアルタイム多細胞追跡手法の開発
- 米山 裕貴 : 自由行動下線虫の神経活動の全光学的操作・記録に向けたリアルタイム 3D 光刺激システムの開発
- 村山 風輝 : 多段階深層学習ネットワークによる高解像度 3D 蛍光顕微イメージング
- 劉 耀名 : Magnetic phase transition induced modulation of ferroelectric properties in hexagonal rare-earth iron oxides

#### 環境科学院

- XU Kangjian : Photoinduced electron transfer studies of FAPbI<sub>3</sub> nanocrystal-tetracyanobenzene and tetracyano benzoquinone systems for optimizing the electron transport layer in perovskite solar cells
- LEI Duan : Exciton recombination rate control in MAPbBr<sub>3</sub> perovskite single crystals with different sizes
- WANG Qiankun : Interfacial electron transfer studies of FAPbI<sub>3</sub> nanocrystal-tetrachlorobenzene and tetrachlorobenzoquinone systems for optimizing the electron transport layer in perovskite solar cells
- 京谷 悠里 : 超分子アプローチに基づく Mn-salen 錯体の集合状態制御および複合機能開拓
- 堀川 真実子 : 擬ポリロタキサン構造の一次元分極構造に由来するリラクサー応答とドーピング効果
- 劉 希陽 : Synthesis, magnetic and dielectric properties of [MIIM' III(oxalate)<sub>3</sub>]- complex with supramolecular cations

#### 生命科学院

- 丹羽 萌乃佳 : オリゴエチレングリコール被覆金ナノ粒子の生体応用を志向した表面分子デザイン
- 宍戸 峯仁 : 機能性材料の開発に向けた三角形金ナノプレートの自己組織化
- 長谷川 侑花 : DNA ブラシの膜厚変化による金ナノロッドの配向制御
- 高橋 奏太 : 変形菌の厚み振動における時空間パターン形成にみられる力学的フィードバックを考慮した非局所結合振動子の研究
- 神田 幸輝 : 繊毛虫ハルテリアの捕食者からの逃避行動

#### 総合化学院

- 小方 透子 : 金属パターン転写法によるフレキシブルな光学メタ表面作製光
- 齋藤 瞭太 : 三次元微細構造による高効率ソフトイオン化
- 高見 亮佑 : 強化学習による薬剤最大耐量の効率的な推定法の開発
- 橋場 峻一 : ベイズ最適化を用いた高エナンチオ選択的な反応の効率的な探索

#### 理学院

- 加藤 直人 : 新たな太陽光発電系に必要な導波路の特性
- Wu Dan : New energy-environmental system as a solution to smart agriculture with CUSP/GEU-2DPRCS-based clean green-house
- Wu He : Clean Unit System Platform and the Application in sleep Analysis
- 小原 晋 : 非整数階波動方程式に対するソース項決定逆問題の一意性と数値計算法について
- 清水 端歩 : 1 次元増殖細胞シートの形態形成モデル
- 村田 涼 : バクテリアコロニー形成数理モデルの構築を目指して
- 吉本 暁紀 : 化学反応が駆動する 1 次元弾性体の振動現象

■和田 一真 : 非整数階拡散方程式系とその微分階数決定逆問題に対する数値解法

## II-4-2) 令和5年度 博士学位

### 情報科学研究所

■Guiling Feng : Liquid-Phase Photo-induced Covalent Modification (PICM) of Single-Layer Graphene

■龔 李治坤 : Synthesis and Functionality of Freestanding Perovskite Oxide Sheets using Amorphous Oxide Protection Layer

### 環境科学研究所

■ZHAO Hanjun : Development of stable and biocompatible sensitizers and sensors for singlet oxygen generation and detection

■ZHANG Dong : Size-controlled synthesis and photoluminescence and electroluminescence optimization of MAPbBr<sub>3</sub> perovskite microcrystals

### 生命科学研究所

■Runze Lin : Study of Phenylazothiazoles as Visible-Light Photoswitches

■関澤 祐侑 : Dynamic Orientation Control of Gold Nanorods on Polymer Brush Substrates

■Han LIN : Control of Plasmonic Chiroptical Properties by the Design of Gold Nanostructures

■越後谷 駿 : Transition and selection of behaviours influenced by extracellular geometrical cues in the ciliate, *Stentor coeruleus*

■千葉 拓也 : *Caenorhabditis elegans* transfers across a gap under an electric field as dispersal behavior

### 総合化学研究所

■西田 章浩 : Study on Atomic Layer Deposition (ALD) of Dielectric Films Using Novel Liquid Homoleptic Precursors for Advanced CMOS Devices (次世代の CMOS デバイス向けの新規な液体ホモレプティック前駆体を用いた原子層堆積法による高誘電膜に関する研究)

■Abdul Halim Bhuiyan : Study on Single Cell Raman Analysis to Enhance Differentiability of Cell Types in Non-homogeneous Environments (不均一環境下における細胞識別性向上に関する 1 細胞ラマン解析研究)

### 理学院

■Ziling Zhou : Study on Factors Affecting the Quality of Life Based on a Closed Air-flow System

## II-4-3) 大学院生在籍数

研究科名	年	修士			博士		
		令和3年	令和4年	令和5年	令和3年	令和4年	令和5年
理 学 院		11	16	11	3	2	2
環 境 科 学 院		5	6	7	5	14	11
情 報 科 学 院		22	19	21	19	17	10
生 命 科 学 院		13	17	14	17	21	20
総 合 化 学 院		7	7	7	4	4	8
計		58	65	60	48	58	51



### III. 研究支援体制

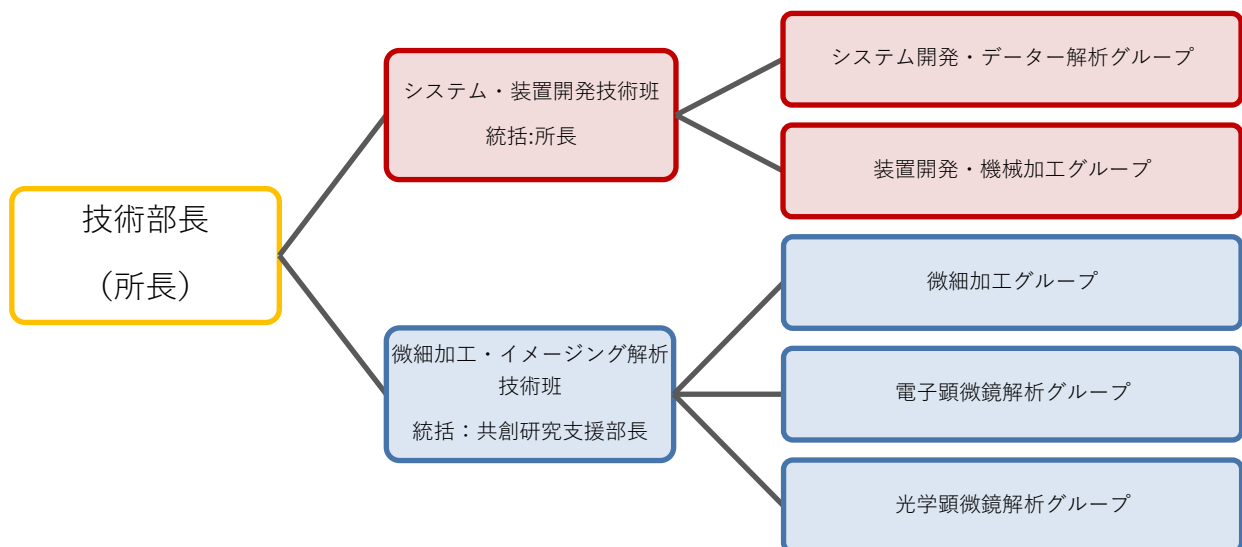
### III-1. 技術部

技術部は、システム・装置開発技術班、微細加工・イメージング解析技術班の2班で構成されており、令和三年度現在では10名の技術職員が配置されている。

システム・装置開発技術班は、広報・情報・ネットワーク・研究所のWebサイト管理運営・IoT技術を駆使したシステム開発などを行うシステム開発・データ解析グループと、各種工作機械や3DCADシステム・3Dプリンタなどを利用して市販されていない研究機器などの製作にあたる装置開発・機械加工グループで構成される。近年ではシングルボードコンピュータを用いた装置制御の需要にも対応し、数多くの研究機器の開発・製作を行っている。

微細加工・イメージング解析技術班は、微細加工グループ、電子顕微鏡解析グループ、光学顕微鏡解析グループから構成されている。各グループでは、クリーンルームや微細加工装置、電子顕微鏡、光学顕微鏡といった最先端共用設備の維持・管理や装置利用の指導に携わり、また技術相談も受けている。

他にも技術部では、研究所全体に関わる業務として、研究所行事の支援や液化窒素ガス汲み出し作業従事者への講習会の支援なども行っている。



## Ⅲ-2. 学術情報

平成20年の北キャンパス移転に伴い電子科学研究所図書室は(旧)北キャンパス図書室と統合し、平成20年8月に電子科学研究所・触媒化学研究センター・創成研究機構の3部局共通の図書室である「北キャンパス図書室」として運営されることとなった。図書室はカードロックシステムを導入しており、研究所の教職員、学生は24時間利用できる。

### a. 図書・学術雑誌

単行本は、各研究分野で購入し管理されている。図書室には参考図書を中心に配架されている。学術雑誌は、共通分野で利用され研究所として必要と認められたものは、図書室で管理されている。この他、各分野の必要性から、各分野で購入・管理されている雑誌もある。また、研究所の教職員、学生は北キャンパス図書室以外にも、附属図書館本館・北図書館をはじめ大学の各部局図書室からも図書の貸出を受けることができる。

#### 1. 蔵書冊数

年 度	令和2年*	令和3年*	令和4年*	令和5年*
和 書	5,438	5,489	5,444	5,434
洋 書	17,257	17,301	17,288	17,307
計	22,695	22,790	22,732	22,741

#### 2. 所蔵雑誌種類数

年 度	令和2年*	令和3年*	令和4年*	令和5年*
和雑誌	103	109	110	107
洋雑誌	383	385	387	387
計	486	494	497	494

#### 3. 雑誌受入種類数

年 度	令和2年*	令和3年*	令和4年*	令和5年*
和雑誌	25	31	26	23
洋雑誌	3	7	5	5
計	28	38	31	28

#### 4. 学外文献複写数

年 度	令和2年*	令和3年*	令和4年*	令和5年*
依 頼	9	19	10	5
受 付	30	29	31	9

\* 北キャンパス図書室全体としての数字

### b. 電子ジャーナルやデータベースの利用

図書室内には無線LAN (HINES-WLANとeduroam) が整備されており、所属学生の自習等に活用されている。

学内のLAN (HINES-WLAN) に接続することで、本学が契約する約20,000タイトルの電子ジャーナルのフルテキストを閲覧できる。また、“Web of Science” や “CAS SciFinder-n” といった著名な文献書誌・抄録データベースや、新聞記事データベース、辞典類や出版情報等も利用可能である。これらの学術情報は、附属図書館が提供するリモートアクセスサービスにログインすることにより、一部のタイトルを除き、出張先、自宅など学外からも利用可能となっている。なお、学外の研究者はeduroamのアカウントがあれば、インターネットに接続することができる。

近年では、“CAS SciFinder-n” や “Reaxys” といったデータベースの利用方法を解説する講習会が、学生や教員向けにオンラインで実施されている。



## IV. 資料



## IV-1. 沿革

### 超短波研究所

- 昭和16. 1 超短波研究室が設置される
- 18. 1 超短波研究所に昇格  
第二部門、第四部門、第六部門、第七部門開設
- 18. 3 第三部門開設
- 19. 1 第一部門、第五部門開設
- 20. 1 第八部門開設

### 応用電気研究所

- 21. 3 応用電気研究所と改称する  
部門構成：電気第一部門、電気第二部門、物理第一部門、物理第二部門、化学部門、  
医学及び生理第一部門、医学及び生理第二部門、数学部門
- 24. 5 北海道大学附置研究所となる
- 36. 4 メディカルエレクトロニクス部門新設
- 37. 4 電子機器分析部門新設
- 38. 4 メディカルトランスデューサ部門新設
- 39. 2 研究部門は一部名称変更等により次のとおりとなる(昭和38年4月1日適用)  
電子回路部門、電波応用部門、物理部門、化学部門、生理部門、生体物理部門、  
応用数学部門、メディカルエレクトロニクス部門、電子機器分析部門、メディカルトランスデューサ  
部門
- 39. 4 メディカルテレメータ部門新設
- 42. 6 強誘電体部門新設
- 46. 4 生体制御部門新設
- 48. 4 附属電子計測開発施設新設
- 50. 4 光計測部門新設(10年時限)
- 53. 4 感覚情報工学部門新設
- 60. 3 光計測部門廃止(時限到来)
- 60. 4 光システム工学部門新設(10年時限)

### 電子科学研究所

- 平成4. 4 研究所改組により電子科学研究所となる
- 14. 4 附属電子計測開発施設を附属ナノテクノロジー研究センターに改組転換
- 15. 5 電子情報処理研究部門感覚情報研究分野を廃止
- 17. 4 電子計測制御研究部門適応制御研究分野を廃止  
電子計測制御研究部門ナノシステム生理学研究分野を新設
- 17. 10 電子材料物性研究部門光材料研究分野をナノ光高機能材料研究分野に名称変更  
電子情報処理研究部門信号処理研究分野を極限フォトンプロセス研究分野に名称変更  
電子情報処理研究部門計算論的生命科学研究分野を新設  
寄附研究部門「ニコンバイオイメージングセンター研究部門」を新設(開設期間3年)  
英国・ニューカッスル大学ナノスケール科学技術研究所との学術交流協定締結(22. 10 協定終了)
- 19. 4 附属ナノテクノロジー研究センターの「10年時限」撤廃
- 19. 10 電子材料物性研究部門相転移物性研究分野を量子情報フォトンクス研究分野に名称変更  
電子機能素子研究部門超分子分光研究分野を廃止  
電子計測制御研究部門自律調節研究分野を分子生命数理研究分野に名称変更
- 20. 1 バングラデシュ・ダッカ大学物理化学生物薬学先端科学研究センターとの学術交流協定締結  
(21. 12 大学間交流協定へ移行 責任部局：大学院歯学研究科)
- 20. 1 台湾・国立台湾師範大学光電科学技術研究所との学術交流協定締結
- 20. 4 台湾・国立台湾大学物理学科との研究交流に関する覚書締結

20. 6 米国・カリフォルニア大学ロサンゼルス校カリフォルニアナノシステム研究所を代表するカリフォルニア大学評議会との学術交流協定締結
- 20.10 電子情報処理研究部門極限フォトンプロセス研究分野をスマート分子研究分野に名称変更  
 附属ナノテクノロジー研究センターナノ材料研究分野を極限フォトンプロセス研究分野に名称変更  
 附属ナノテクノロジー研究センターナノデバイス研究分野をバイオ分子ナノデバイス研究分野に名称変更  
 寄附研究部門「ニコンバイオイメージングセンター研究部門」開設期間更新（更新期間3年）
22. 3 フランス・リヨン高等師範学校との学術交流協定締結
22. 4 電子材料物性研究部門ナノ光高機能材料研究分野をコヒーレントX線光学研究分野に名称変更  
 電子機能素子研究部門分子認識素子研究分野を光波制御材料研究分野に名称変更  
 電子計測制御研究部門量子計測研究分野を生体物理研究分野に名称変更  
 附属ナノテクノロジー研究センターナノ理論研究分野をナノ光高機能材料研究分野に名称変更  
 連携研究部門理研連携研究分野を新設
22. 9 ドイツ・オットー・フォン・ゲーリケ大学マクデブルク自然科学部との学術交流協定締結
23. 1 台湾・国立交通大学理学院との学術交流協定締結
23. 9 寄附研究部門「ニコンバイオイメージングセンター研究部門」開設期間満了
24. 4 改組に伴い研究部門名、研究分野名を全面改称  
 附属ナノテクノロジー研究センターを附属グリーンナノテクノロジー研究センターに改組転換  
 研究支援部を新設  
 支援部構成：ニコンイメージングセンター、国際連携推進室、ナノテク連携推進室
25. 7 ベルギー・ルーヴェン・カトリック大学との学術交流協定締結
- 25.11 英国・グラスゴー大学理工学部との学術交流協定締結
26. 3 中国・吉林大学、ハルビン工業大学及び北京国家ナノテクノロジーセンターとの学術交流協定締結
- 26.12 台湾・中央研究院応用科学研究センターとの学術交流協定締結
27. 3 台湾・中央研究院物理研究所との学術交流協定締結
27. 4 附属社会創造数学研究センターを設置  
 数理科学研究部門を廃止  
 数理科学研究部門複雑系数理研究分野を生命科学研究部門複雑系数理研究分野に改組  
 研究支援部に数理連携推進室を新設  
 連携研究部門産研アライアンス研究分野を廃止
27. 6 中国西安交通大学との学術交流協定締結
27. 6 中国西安理工大学との学術交流協定締結
- 27.12 香港城市大学との学術交流協定締結
27. 9 生命科学研究部門複雑系数理研究分野を廃止
28. 6 産業創出分野「新概念コンピューティング産業創出分野」を新設（設置期間2年10月）
30. 6 研究支援部を共創研究支援部へ改組  
 連携研究部門台湾国立交通大学理学院連携研究分野を新設
31. 4 産業創出分野「新概念コンピューティング産業創出分野」設置期間更新（更新期間3年）
- 令和元.10 中国武漢紡織大学化学・化学工学院との学術交流協定締結
- 令和2. 3 連携研究部門人間知・脳・AI 研究教育センターを新設
- 令和2. 9 中国・香港城市大学理学部との学術交流協定締結  
 中国・香港城市大学工学部との学術交流協定締結
- 令和3. 2 台湾・国立陽明交通大学理学院との学術交流協定締結
- 令和3. 4 附属グリーンナノテクノロジー研究センターにエキゾティック反応場研究分野を新設
- 令和3.10 連携研究部門理研連携研究分野を廃止  
 連携研究部門台湾国立交通大学理学院連携研究分野を台湾国立陽明交通大学理学院連携研究分野に  
 名称変更  
 附属グリーンナノテクノロジー研究センターグリーンフォトンクス研究分野及びナノ光機能材料研究  
 分野を廃止

- 令和 3.12 共創研究支援部数理連携推進室を廃止  
共創研究支援部に北海道大学電子科学研究所・台湾国立陽明交通大学理学院共同教育研究センターを  
新設
- 令和 4.4 産業創出分野「新概念コンピューティング産業創出分野」設置期間更新（更新期間1年）
- 令和 5.4 附属グリーンナノテクノロジー研究センターエキゾチック反応場研究分野を廃止  
光科学研究部門極微システム光操作研究分野、物質科学研究部門インタラクション機能材料研究分野、  
附属グリーンナノテクノロジー研究センターナノテク協働研究分野、附属グリーンナノテクノロジー  
研究センター物質・デバイス研究戦略室及び社会創造数学研究センター数理科学協働研究分野を新設  
物質科学研究分野分子フォトンクス研究分野をフォトニックナノ材料研究分野に、共創研究支援部ナ  
ノテク連携推進室をナノテク DX センターに名称変更、薄膜機能材料研究分野を物質科学研究部門から  
附属グリーンナノテクノロジー研究センターへ部門移動  
産業創出分野「新概念コンピューティング産業創出分野」設置期間更新（更新期間1年）
- 令和 6.3 韓国・釜山大学校自然科学大学物理学科との学術交流協定締結

[歴代所長]

超短波研究室	昭和16年2月20日～昭和18年1月31日	蓑島 高	
超短波研究所	昭和18年2月1日～昭和21年3月31日	蓑島 高	
応用電気研究所	昭和21年4月1日～昭和21年9月10日	蓑島 高	
	昭和21年9月11日～昭和35年7月31日	淺見 義弘	
	昭和35年8月1日～昭和38年7月31日	東 健一	
	昭和38年8月1日～昭和45年3月31日	松本 秋男	
	昭和45年4月1日～昭和48年3月31日	望月 政司	
	昭和48年4月1日～昭和51年3月31日	馬場 宏明	
	昭和51年4月1日～昭和54年3月31日	吉本 千禎	
	昭和54年4月1日～昭和57年3月31日	馬場 宏明	
	昭和57年4月1日～昭和60年3月31日	山崎 勇夫	
	昭和60年4月1日～昭和63年3月31日	達崎 達	
	昭和63年4月1日～平成4年4月9日	安藤 毅	
	電子科学研究所	平成4年4月10日～平成6年3月31日	安藤 毅
		平成6年4月1日～平成9年3月31日	朝倉 利光
		平成9年4月1日～平成13年3月31日	井上 久遠
平成13年4月1日～平成15年3月31日		下澤 楯夫	
平成15年4月1日～平成15年9月30日		八木 駿郎	
平成15年10月1日～平成17年9月30日		西浦 廉政	
平成17年10月1日～平成21年9月30日		笹木 敬司	
平成21年10月1日～平成25年9月30日		三澤 弘明	
平成25年10月1日～平成29年3月31日		西井 準治	
平成29年4月1日～令和3年3月31日		中垣 俊之	
	令和3年4月1日～現在	居城 邦治	

[名誉教授]

昭和32年4月	(故) 蓑島 高	令和5年4月	西井 準治
昭和37年4月	(故) 淺見 義弘		
昭和43年4月	(故) 東 健一		
昭和45年4月	(故) 松本 秋男		
昭和55年4月	(故) 吉本 千禎		
昭和57年4月	(故) 横澤彌三郎		
昭和62年4月	(故) 羽鳥 孝三		
	(故) 馬場 宏明		
	(故) 松本 伍良		
昭和63年4月	(故) 達崎 達		
	山崎 勇夫		
平成7年4月	安藤 毅		
平成9年4月	朝倉 利光		
	小山 富康		
平成13年4月	(故) 井上 久遠		
	永井 信夫		
平成18年4月	八木 駿郎		
平成19年4月	狩野 猛		
	下澤 楯夫		
	下村 政嗣		
	伊福部 達		
平成21年4月	栗城 眞也		
平成23年4月	上田 哲男		
平成27年4月	太田 信廣		
平成28年4月	末宗 幾夫		
	西浦 廉政		
令和3年4月	三澤 弘明		

## IV-2. 建物

本研究所は、平成15年度に現在の創成科学研究棟新築（北21西10）に伴い、ナノテクノロジー研究センター及び関連研究分野が北12条西6丁目から移転し、平成20年度に北キャンパス総合研究棟5号館が新築され、平成21年度に同館5階の一部が増築された。平成21年度には中央キャンパス総合研究棟2号館（旧B棟）が改修された。

建物名称	構造	建面積 ㎡	延面積 ㎡	建築年度
創成科学研究棟	鉄筋コンクリート造5階建	—	4,154	平成15年度
北キャンパス総合研究棟5号館	鉄筋コンクリート造5階建	1,104	5,419 (116)	平成20年度 (平成21年度増築)
中央キャンパス総合研究棟2号館	鉄筋コンクリート造5階建	—	1,294	平成21年度 (改修)
計		—	10,867	

延面積欄の（ ）内の数字は増築分で内数

## IV-3. 現員（令和5年度）

（3月末日現在）

職名	人数
教授	16(8)
准教授	12(1)
講師	0
助教	18
特任教授	1
特任准教授	0
特任講師	0
特任助教	9
教員小計	56(9)
技術部	11
合計	67(9)

（ ）内の数字は客員で外教

#### IV-4. 教員の異動状況（令和5年度）

##### ○転入状況

所属部門	職名	氏名	採用年月日	前職
光科学研究	教授	田中 嘉人	R5. 4. 1	東京大学助教
物質科学研究	教授	長島 一樹	R5. 4. 1	東京大学准教授
光科学研究	助教	橋谷田 俊	R5. 4. 1	中央大学科研費研究員
物質科学	助教	NARATHON KHEMASIRI	R5. 4. 1	タイ国立科学技術開発庁国立ナノテクノロジーセンター博士研究員
グリーンテクノロジー研究センター	助教	WU JIABING	R5. 4. 1	北海道大学博士研究員
社会創造数学研究センター	助教	石井 宙志	R5. 11. 1	京都大学特定研究員
社会創造数学研究センター	特任助教	香川 溪一郎	R5. 10. 1	北海道大学博士研究員
社会創造数学研究センター	特任助教	EOM JUNYONG	R5. 10. 1	北海道大学博士研究員
社会創造数学研究センター	特任助教	内海 晋弥	R5. 10. 1	学習院大学助教
社会創造数学研究センター	特任助教	上田 祐暉	R5. 10. 1	東京大学特任助教

##### ○転出状況

所属部門	職名	氏名	退職年月日	転出先
社会創造数学研究センター	特任助教	GAO YUEYUAN	R5. 8. 31	島根大学助教
物質科学研究	助教	NARATHON KHEMASIRI	R5. 9. 30	
社会創造数学研究センター	助教	劉 逸侃	R5. 9. 30	京都大学准教授
光科学研究	助教	CHENG AN CHIEH	R6. 2. 29	分子科学研究所特任助教
社会創造数学研究センター	准教授	佐藤 勝彦	R6. 2. 29	富山大学特命教授
光科学研究	教授	笹木 敬司	R6. 3. 31	(定年退職) 北海道大学学術研究員
物質科学研究	教授	石橋 晃	R6. 3. 31	(定年退職) 佐賀大学医学部客員研究員
社会創造数学研究センター	准教授	小林 康明	R6. 3. 31	城西大学准教授
連携研究	准教授	押切 友也	R6. 3. 31	(クローバ期間満了)
連携研究	助教	小関 良卓	R6. 3. 31	(クローバ期間満了)
光科学研究	特任助教	PIN CHRISTOPHE LOUIS MARIE	R6. 3. 31	沖縄科学技術大学院大学 スタッフサイエンティスト

(R6. 3. 31)

IV-5. 構成員 (令和5年度)

所長	居城邦治	助教	小関良卓
		客員教授	根本知己 (自然科学研究機構)
光科学研究部門		客員准教授	平井悠司 (千歳科学技術大学)
光システム物理研究分野		新概念コンピューティング研究分野	
教授	笹木敬司	客員教授	山岡雅直 (株)日立製作所
准教授	田口敦清	客員教授	竹本享史 (株)日立製作所
助教	CHENG AN CHIEH	客員教授	湊真一 (京都大学)
特任助教	PIN CHRISTOPHE LOUIS MARIE	人間知・脳・AI研究教育センター連携	
ナノ材料光計測研究分野		台湾国立陽明交通大学理学院連携	
教授	雲林院 宏	附属グリーンナノテクノロジー研究センター	
准教授	平井健二	センター長(兼)	松尾保孝
助教	TAEMAITREE FARSAI	薄膜機能材料研究分野	
コヒーレント光研究分野		教授	太田裕道
教授	西野吉則	准教授	片山司
准教授	鈴木明大	助教	曲勇作
極微システム光操作研究分野		光電子ナノ材料研究分野	
教授	田中嘉人	教授	松尾保孝
助教	橋谷田俊	ナノアSEMBリ材料研究分野	
物質科学研究部門		教授	中村貴義
フォトリックナノ材料研究分野		助教	高橋仁徳
教授	BIJU VASUDEVAN PILLAI	助教	薛晨
准教授	高野勇太	助教	黄瑞康
助教	岡本拓也	助教	WU JIABING
スマート分子材料研究分野		附属社会創造数学研究センター	
教授	玉置信之	センター長(兼)	長山雅晴
助教	PADINHARE KAYAKALI HASHIM	人間数理研究分野	
助教	AMMATHNADU SUDHAKAR AMRUTHA	教授	長山雅晴
ナノ構造物性研究分野		准教授	小林康明
教授	石橋晃	助教	西野浩史
准教授	近藤憲治	特任助教	石井宙志
インタラクション機能材料研究分野		特任助教	香川溪一郎
教授	長島一樹	特任助教	EOM JUNYONG
生命科学部門		特任助教	内海晋弥
光情報生命科学研究分野		データ数理研究分野	
教授	三上秀治	教授	小松崎民樹
准教授	澁川敦史	准教授	田畑公次
助教	石島歩	助教	水野雄太
生体分子デバイス研究分野		助教	西村吾朗
教授	居城邦治	知能数理研究分野	
准教授	三友秀之	教授	中垣俊之
准教授	佐藤譲	助教	西上幸範
助教	与那嶺雄介	実験数理研究分野	
特任助教	中村聡	共創研究支援部	
連携研究部門		部長(兼)	松尾保孝
社会連携客員研究分野		ニコノイメージングセンター	
客員教授	村松淳司 (東北大学)	センター長(兼)	三上秀治
客員教授	江端新吾 (東京工業大学)	特任助教	富菜雄介
客員教授	西寫一泰 (読売新聞大阪本社)	国際連携推進室	
客員教授	坪井裕 (株)島津製作所	室長(兼)	BIJU VASUDEVAN PILLAI
拠点アライアンス連携研究分野		ナノテックDXセンター	
教授	永井健治		
准教授	押切友也		

室長（兼） 松 尾 保 孝  
 特任助教 遠 堂 敬 史  
 特任助教 PHYO THANDAR THANT  
 北海道大学電子科学研究所・台湾国立陽明交通大学理学院共同教育研究センター

技術部

技術部長（兼）	居 城 邦 治
システム・装置開発技術班	
班 長	武 井 将 志
技術専門職員	楠 崎 真 央
技術専門職員（主任）	遠 藤 礼 暁
技術専門職員	今 村 逸 子
技術職員	富 樫 綾
微細加工・イメージング解析技術班	
班 長	小 林 健太郎
技術専門職員	大 西 広
技術専門職員（主任）	中 野 和佳子
技術専門職員（主任）	平 井 直 美
技術専門職員	森 有 子
特定専門職員	小 島 俊 哉
契約職員・短時間勤務職員	
博士研究員	GHEDIYA PRASHANT RAMNIKLA
〃	JEONG AHRONG
〃	中 村 圭 佑
〃	細 井 浩 貴
〃	ARENON JOSHUA GABRIEL
〃	谷 口 篤 史
〃	FOSSEPREZ CHARLES CLAUDE D
〃	QIAO LIN
学術研究員	山 田 美 和
〃	新井田 雅 学
〃	浦 田 絵 美
〃	竹 内 智 恵
〃	奥 原 亜 希
〃	福 本 愛
〃	堂 前 愛
〃	山 口 由美子
非常勤研究員	SAHU SAUGATA
研究支援推進員	大 滝 希志子
〃	河 村 夢 乃
事務補佐員	小井田 まつ枝
〃	佐 藤 美 加
〃	小 林 梨 江
〃	岡 内 啓 子
事務補助員	齊 藤 奈穂子
〃	村 口 美 佐
〃	藤 井 敦 子
〃	石 田 真 美
〃	藤 原 由美恵
〃	尾 崎 麻美子
〃	野 口 絵 美
〃	藤 原 菜 月
〃	赤 塚 正 訓
技術補助員	富 澤 ゆかり

（令和6年3月末日現在）





北海道大学電子科学研究所

〒001-0020 札幌市北区北20条西10丁目  
TEL (011)706-9102 FAX (011)706-9110

URL <https://www.es.hokudai.ac.jp/>