

KARCFRONT

未来 ICT 研究所ジャーナル

Vol. **28**

2014

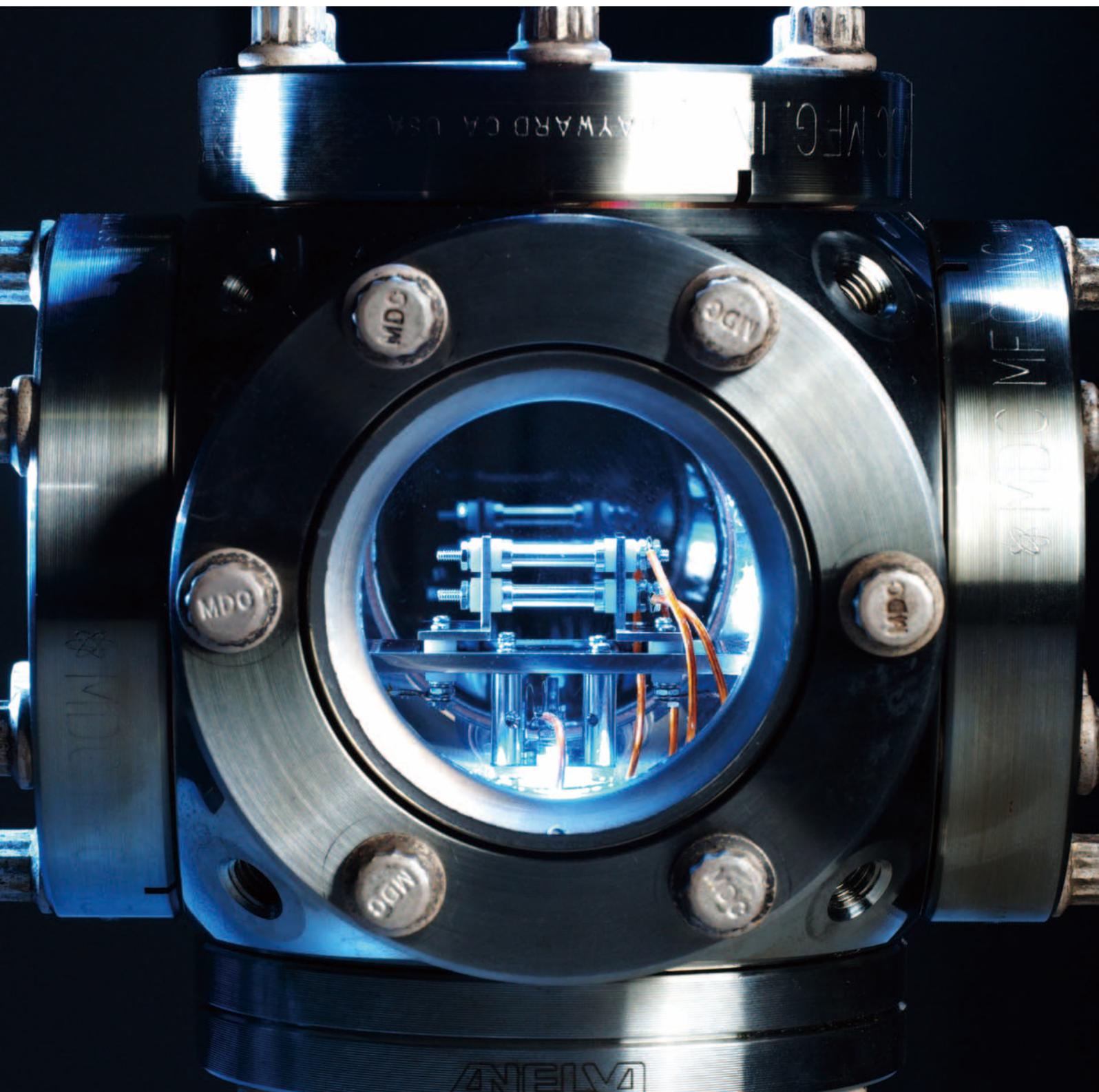
WINTER

特集 **測る／見る技術研究の最先端**

量子コンピュータ技術を用いてイオンの周波数を測る

光を受信するナノサイズのアンテナ技術

蛍光顕微鏡で細胞核の DNA を見る





特集：測る／見る技術研究の最先端1 3

原子時計の精度の向上を目指して

量子コンピュータ

技術を用いて

イオンの周波数を測る

研究マネージャー 早坂和弘 博士(理学)



特集：測る／見る技術研究の最先端2 7

光と電波の技術の融合で新技术を生み出す

光を受信する

ナノサイズのアンテナ技術

主任研究員 川上 彰 博士(工学)



特集：測る／見る技術研究の最先端3 11

高感度・高分解能の顕微鏡技術の構築

蛍光顕微鏡で

細胞核の DNA を見る

研究員 松田厚志 博士(理学)

TOPICS 15

量子 ICT フォーラム 第 2 回会合を開催／国際ワークショップ「Dynein 2013」を開催／第 21 回 細胞生物学ワークショップを開催

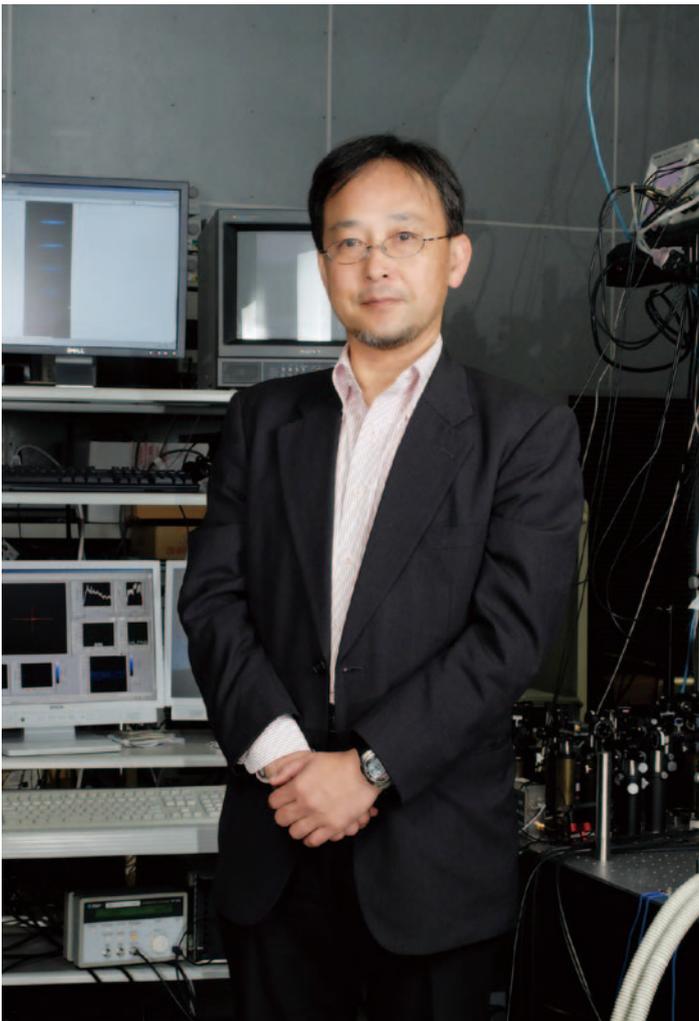
報道発表：有機電気光学ポリマーとシリコンを融合した超小型・高性能な「電気光学変調器」の開発に成功／検出効率 80%以上の「超伝導ナノワイヤ単一光子検出器」を開発

未来 ICT 研究所 STAFF 総覧 16

原子時計の精度の向上を目指して

量子コンピュータ 技術を用いて イオンの周波数を測る

データ通信の高速化や位置情報の精密化には原子時計の精度向上が欠かせません。未来 ICT 研究所では、量子コンピュータ技術を応用した新しい原子時計を実現するための量子状態観測法の開発を行っています。この技術が実現すると、原子時計の精度が 1000 倍程度向上するものと期待されています。



研究の背景

多忙な現代社会では分刻みのスケジュールになじむことが要求されます。腕時計をしばらく合わせずに使っているとズレがひどくなり、ついには正確に出発する最終電車に乗り遅れるような事態になってしまいます。ところが、電波時計は自動的に時間を合わせ、ズレを1秒以内に保ってくれるので非常に助かります。普段は1秒より正確な時間を意識することはあまりありませんが、実はそれより何桁も正確な時計が私たちの日常生活を支えているのです。

スマートフォンの最近の高速データ通信の理論上の受信速度の限界は毎秒326メガビットとされています。受信速度の逆数程度のタイミング制御が必要だと仮定すると、3ナノ（3

量子ICT研究室
研究マネージャー

早坂和弘

Kazuhiro Hayasaka

博士(理学)

学歴

1990年 東京大学大学院理学系研究科修士課程修了。

略歴

1990年 郵政省通信総合研究所(現NICT)入所、現在に至る。1997～98年マックスプランク量子光学研究所客員研究員。2007年より大阪大学大学院基礎工学研究科招へい准教授併任。

研究分野

量子光学、量子エレクトロニクス、量子情報、光周波数標準。

近況

いつ抽選に当たって出場できるかわからない神戸マラソンでの3時間台完走を目指して週末はジョギング。開催日前日にコース(の一部)を走るのがここ数年の恒例行事となっている。

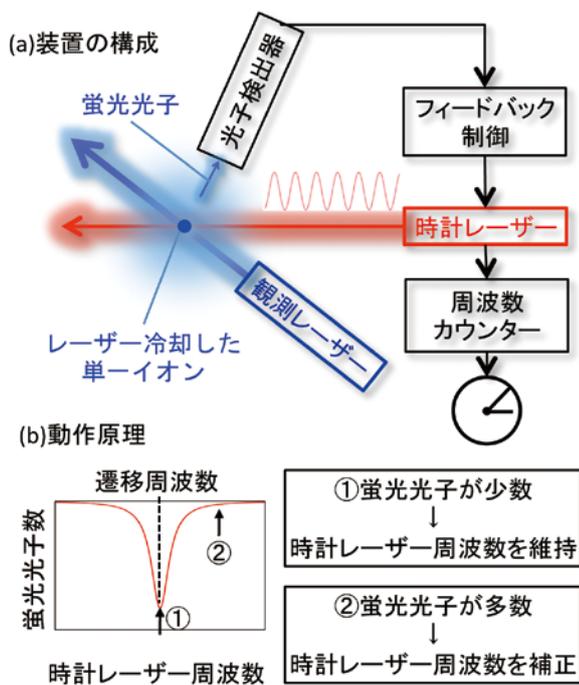


図1 デーメルトが提案した単一イオン光時計動作の (a) 装置構成と (b) その動作原理。

$\times 10^{-9}$) 秒の精度が必要となり、この精度を1日間保つには13桁の精度をもつ時計が必要です。携帯電話基地局では、GPS衛星から送られる時間情報を用いてこれを実現しています。また、最近のスマートフォンにはたいていGPS受信チップが内蔵されていて、自分の立っている位置を数メートルの精度で知ることができます。この空間情報は、複数のGPS衛星から到達する信号の時間差から得られますが、1メートルの正確さを1日間保つためには、やはり13桁の精度をもつ時計が必要となります。このように日常生活を支える時間情報と空間情報の基盤となっているのは、非常に正確な時間です。現在、1秒の定義に用いられているのはセシウム原子時計で、15桁の精度をもつとされます。世界中で稼働するセシウム時計によって正確な協定世界時(UTC)が作られますが、これを基準として制御されるGPS衛星搭

載の原子時計が、今日の高速通信や高精度位置情報を支えているのです。NICTは、UTCの生成に貢献する機関のひとつです。より高速な通信や、より精度の高い位置情報の実現には、原子時計の精度の進歩が欠かせません。

1967年に秒の定義に採用されて以来、40年間かけて3桁の精度の向上を実現したセシウム原子時計に対して、今世紀に登場してわずか10年間で14桁から18桁までの4桁もの精度の改善を成し遂げた原子時計があります。単一イオン光時計、光格子時計と呼ばれる2種類の光原子時計です。セシウム原子時計では、セシウム原子が吸収するマイクロ波周波数(9.2ギガ(10^9)ヘルツ)によって1秒を決めていたのに対して、光原子時計ではイオンや中性原子が吸収する光周波数(10^{15} ヘルツ)をもとに1秒を決めています。光原子時計の精度がセシウム原子時計のそれを上回っていることから、2019年以降にセシウム原子時計に代わる秒の再定義が予定されています。

単一イオン光時計

光原子時計のひとつである単一イオン時計は1982年にデーメルト(H. G. Dehmelt)により提案されました。デーメルトは、イオントラッ

プと呼ばれる装置に閉じ込め、レーザー冷却という方法で静止させた1個だけのイオンを基準とした18桁の精度をもつ時計を提案しました。原子やイオンは、種類に応じた固有の周波数(遷移周波数)をもっています。したがって、誰がどこで時計を作っても、同じ周波数で動作する時計を作ることができます。

ただし、ドップラー効果による遷移周波数のずれを避けるために、静止したイオンを用いる必要があります。また、イオンの内部にある電子の運動は、磁場や電場による影響を受けて遷移周波数がわずかに変化するので、変化の小さなイオンの選択が重要となります。デーメルトは、アルミニウムイオン(Al^+)やインジウムイオン(In^+)などのアルカリ土類金属型の電子配置をしたイオン種を選択することにより、18桁の精度が出せることを予言しました。

デーメルトの考える単一イオン時計の動作の概要を図1に示します。光周波数を発振するものとして、それ自体が十分安定なレーザー(時計レーザー)を準備します。時計レーザー周波数は必ずしもイオンの遷移周波数とは一致しませんし、また時間とともに変動します。そこで、以下のような方法で時計レーザー周波数を制御します。静止した1個のイオンに時計レーザーを照射した後、観測用のレーザー(観測レーザー)を当ててイオンの状態を観測します。時計レーザー周波数がイオンの遷移周波数と一致した場合には、イオンは「励起状態」に変化します。励起

状態にあるとき、イオンに観測レーザーを当ててもイオンはほとんど光（蛍光光子）を発生しません。時計レーザー周波数がずれていた場合には、イオンは元の状態（「基底状態」）に留まり、観測レーザーを当てると明るく光ります。イオンが常に励起状態に変化するように時計レーザーを制御することにより、時計レーザーはイオンの遷移周波数を正確に発生し続けます。

これは、物理学的には時計レーザーと相互作用したイオンの量子状態を観測し、その観測結果により時計レーザーへフィードバックをしていることとなります。時計レーザーが発生する正弦波の個数を数えて、遷移周波数分だけ数えたら信号を発生することにより、1秒を発生する光原子時計となります。

量子コンピュータとアルミニウムイオン光時計

デーメルトのアイデアは優れたものでしたが、技術的な問題があり実現しませんでした。デーメルトが提案するイオン種では、波長が200nm（ナノメートル）以下の短波長の観測レーザーを必要としますが、この真空紫外域と呼ばれる領域ではレーザー光の発生がほぼ不可能です。したがって、肝心のイオンの量子状態観測ができません。そのため、実際の研究開発は、精度としては劣るアルカリ金属型イオン（カルシウム（Ca⁺）、水銀（Hg⁺）など）を使って行われてきました。

一方で、レーザー冷却したイオン

の応用として、図2に示すように一列に並べたイオンを用いた量子コンピュータが1995年に提案されました。量子コンピュータは、量子重ね合わせ状態を用いて、多くの入力に対する計算を一度で実行することを得意とするとされ、多くの研究グループにより精力的に研究が行われてきました。16量子ビット程度までの量子計算はイオンを用いて行われるようになってきました。イオン量子コンピュータでは、状態を観測したいイオン自体を計測するのではなく、イオン列全体が振動する状態に写し取って、さらに別のイオンの状態に移すという量子ゲートと呼ばれる操作を行います。これをデーメルトの単一イオン光時計に応用することを考えたのが、NIST（米国の国立標準技術研究所）のワインランド（D. J. Wineland）でした。

ワインランドらは、それ自体では見ることもできないし、量子状態を測定することもできないアルミニウムイオン（Al⁺）に対して、波長313nmの紫外光レーザーで比較的簡単に状態の観測ができるベリリウムイオン（Be⁺）を組み合わせ、時計レーザー照射後のAl⁺の状態を量子ゲート操作によりBe⁺に写し取って観測することに2005年に成功しました。この方法は「量子論理分光法」と呼ばれています。

この方法で2008年には光原子時計を作ることに成功し、17桁の当時では最も正確な周波数測定を報告しました。2010年にはBe⁺に替えてマグネシウムイオン（Mg⁺）を用

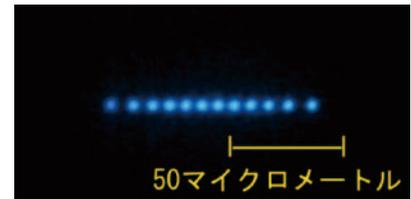


図2 イオントラップ内でレーザー冷却により一列に配置した12個のカルシウムイオン（Ca⁺）。

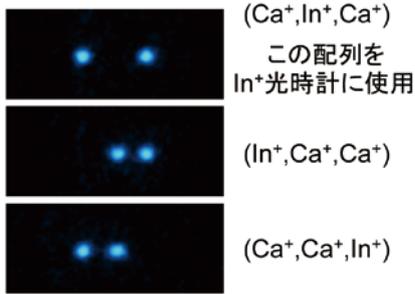
いると、Al⁺をより強く静止できるようになり、2台のAl⁺光原子時計の比較により18桁の周波数精度を報告しました。この精度が現在、文献で報告された周波数精度ではいちばん正確なものとなっています。デーメルトの提案から実に30年の研究開発期間を経て、量子コンピュータ技術を用いてAl⁺光原子時計が実現しました。ワインランドはこの貢献を合わせた量子コンピュータ研究の実績により、2012年にノーベル物理学賞を受賞しています。

研究開発の現状

未来ICT研究所では、前身の郵政省通信総合研究所関西支所で、1989年にイオントラップの研究に着手しました。カルシウムイオン（Ca⁺）に関してはレーザー冷却、時計遷移の観測などの成果を世界に先駆けて達成し、2003年以降は小金井の光・時空標準グループ（現時空標準研究室）に技術移転して、Ca⁺光原子時計の開発に協力してきました。2008年には世界で初めて時計遷移周波数の計測に成功し、現在、光原子時計としての動作では15桁の正確さを実現しています。また、国際度量衡委員会（CIPM）が「メートルの定義」としての使用を認める「周波数リスト」にも採択されています。

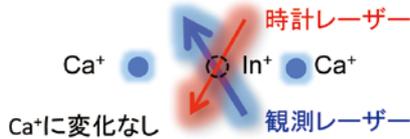
残念ながら、Ca⁺はデーメルトの

(a) In⁺とCa⁺の配列(In⁺は見えない)



(b) In⁺時計遷移の観測法

(1) In⁺時計レーザー周波数が合っているとき



(2) In⁺時計レーザー周波数がズれているとき

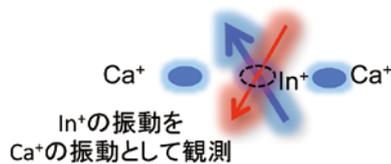


図3 In⁺とCa⁺の配列でIn⁺の時計遷移を観測する方法。

提案したイオン種には含まれておらず、16桁以上の確度を実現するのは困難だと予想されます。そこで現在取り組んでいるのが、Al⁺と同様にデーメルトが提案したインジウムイオン (In⁺) です。最近の理論的研究では18桁の精度が得られると考えられています。In⁺もAl⁺と同様に真空紫外光による観測が必要ですが、これに変わって量子論理分光法も適用可能です。量子論理分光は非常に優れた方法ですが、高度な技術が要求され、現在でもワインランドのグループの他には成功例がありません。

しかしながら、In⁺はわずかに光る弱い遷移をもっていて、これを使うことで量子論理分光とは別の方法で状態を観測できる可能性があります。私たちは、このIn⁺の弱い遷移を用いた比較的簡単な方法を考案し、これを実証する研究を進めています。

この方法では図3 (a) のように、1個のIn⁺の両側に2個のCa⁺を配置します。In⁺に時計レーザーを照射した後、以下のようにIn⁺の量子状態を計測します。弱い遷移を励起する観測レーザーをイオン全体が振動する周波数でオン、オフします。もし、時計レーザー周波数がIn⁺遷移周波数に合っていた場合、観測レーザーには反応しません。時計レーザー周波数がズれていた場合、In⁺が振動し、これによりイオン全体が振動します。In⁺が振動する様子は観測できません

がCa⁺が振動する様子ははっきりと観測できるので、In⁺の量子状態を知ることができます。

イオンによる量子コンピュータで、量子状態をイオン列全体の振動を使って伝達することに学んだこの方法を「マクロ振動誘起法」と呼び、あとわずかで実現の段階までくることができました。この方法が実現できたら、時空標準研究室によって研究開発が進められているIn⁺光原子時計に組み込んで、時計遷移の計測を行う予定になっています。

今後の研究展開

この原稿を執筆している現在、論文誌に掲載された最も正確な光原子時計の精度はAl⁺光原子時計による18桁ですが、最近では、光格子時計でもこの精度を達成したという発表がなされるようになってきました。

このように、2019年以降に予定されている秒の再定義に向けた開発競争はますます激しいものとなっています。しかしながら、すでにセシウム時計の精度を超えた光原子時計の精度を比較する方法が確立していないため、光通信ファイバー網を用いた光での比較、衛星を用いた大陸間での電波による比較、などの方法が試みられています。秒の再定義を実施する条件のひとつとして比較方法が確立されることが挙げられています。

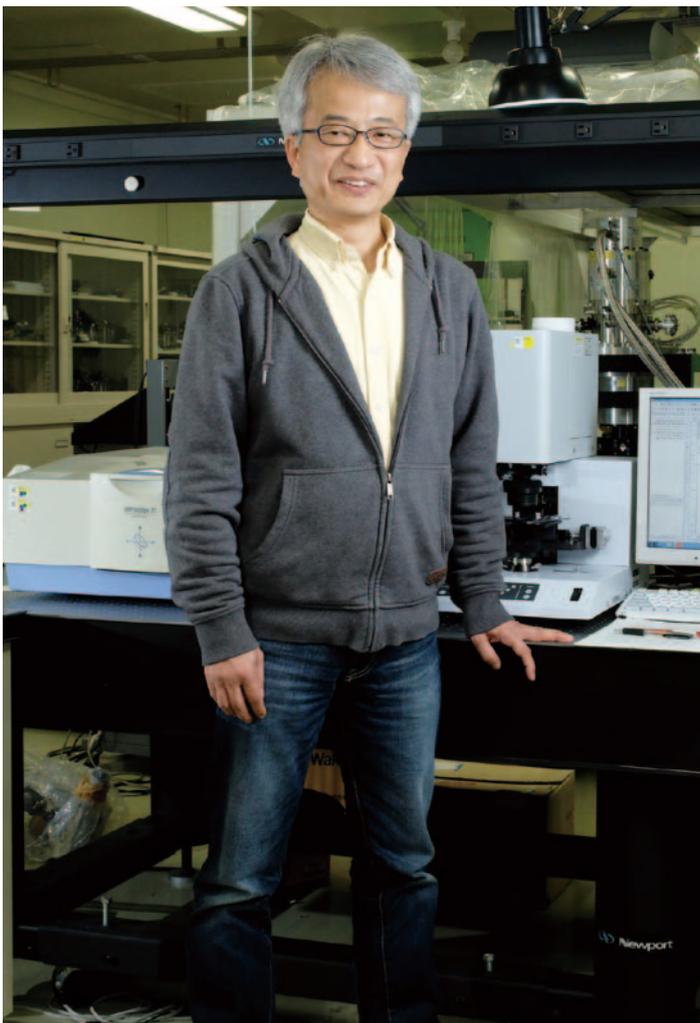
現在の秒の定義は全ての物理単位の中で最も桁数の高いものですが、これを超える光原子時計は物理学の基礎的な実験に使われています。相対論によれば、時計が動く場所の速度や高さで時計の進み方が異なることが予想されますが、実際に毎秒10メートルの速度や、数十cmの高さの違いでの時間の遅れが光原子時計で検証されています。また、異なる種類の光原子時計の時間のズレを、1年を超える期間にわたって記録すれば、物理定数が一定ではなく変化しているという理論の真偽を検証できるだろうと期待されています。これまで直接観測されたことのない重力波の検出にも、光原子時計が役立つだろうと言われてしています。

現在研究が行われている光原子時計を超える精度をもつ時計もいくつか提案されており、時間情報、空間情報の高度化による日常生活の進歩に貢献するだけでなく、新しい科学的な知見をもたらしてくれるものとして期待されています。

光と電波の技術の融合で新技术を生み出す

光を受信する ナノサイズのアンテナ技術

これまで別々に研究されてきた、周波数の異なる光と電波の技術を融合することにより、赤外光検出器など光デバイスの新しい技術分野を開拓し、その性能の向上を目指しています。



はじめに

光と電波はどちらも電磁波ですが、その呼称の違いは主に周波数の違いによって区別されています。電波法によると、「300万メガヘルツ（3テラヘルツ、THz）以下の周波数の電磁波」が“電波”で、それより高い周波数の電磁波は“光”です。

当初、光と電波はそれぞれ別々に研究・開発されてきました。そして今日では、光と電波は様々な分野で利用されており、情報通信技術の分野においても現在の高度情報化社会を支える重要な基盤技術となっています。

電磁波の特徴と光検出器

電磁波は、粒子（光子）としての性質“粒子性”と、波としての性質“波動性”の二面性を持つことが知られ

ナノICT研究室
主任研究員

川上 彰

Akira Kawakami

博士(工学)

略歴

大学院修士課程修了後、1988年、郵政省通信総合研究所（現NICT）に入所。THzジョセフソンアレー発振器、超伝導SIS受信機、エピタキシャルNbNによる超伝導デバイス作製技術の研究に従事。

研究分野

現在は、テラヘルツ帯超伝導電磁波受信機および光アンテナを用いた赤外光検出器の研究に取り組んでいます。

近況

長年の陳情の末、今年度はわが家も補正予算が認められました。そこで念願のデジタル一眼レフカメラを購入、夜な夜なカメラ片手に天体の撮影に励んでいます。

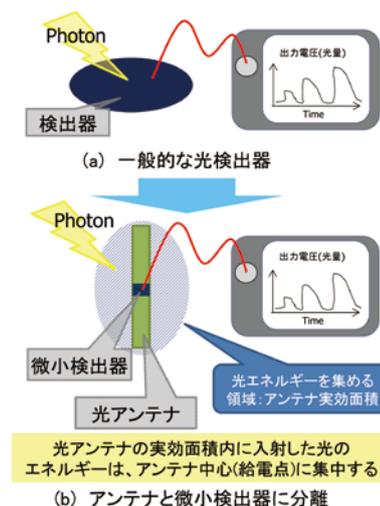


図1 光アンテナを用いた中赤外光検出器
従来一体であった受光機構と検出機構を光アンテナと微小検出器とに分離し、各々について独立に最適化を図ることで、高感性の維持と高速応答性の向上を目指している。

ています。しかし、これまで電波の検出器は主に波動性に基づき、そして光の検出器の多くは粒子性に基づいたデバイスの構造・機構を採用してきました。この違いは、光の波長は極めて短いために波動性を活かしたデバイスの構築が物理的に困難であったこと、一方で光の最小単位である“光子”が持つエネルギーは電波に比べてはるかに大きいので、光子を効率良く受ける受光面積を確保できれば光の応答信号を取り出すことなどができるといったことが要因と考えられます。

近赤外領域での高感性検出器

現在、近赤外領域での高感性検出器としては、超伝導ナノワイヤ光子検出器や超伝導転移端センサといった超伝導検出器、またアバランシェフォトダイオードなどの半導体検出器など、いくつかの優れた検出器が開発されています。これらは電磁波の粒子性に基づいたデバイス構造・機構をとっており、基本的に受光機構と検出機構が一体の構造になって

います。この場合、受光面積を確保することによって高感性を維持しているため、その面積に起因する寄生容量や寄生インダクタンス（信号に対する応答を遅くする要素）が回避です。そのため、現状の高感性検出器では、応答速度を飛躍的に向上させることは困難と考えられています（図1a）。

一方、近赤外領域の約1/50の周波数、光と電波の境界である数テラヘルツ（THz）の周波数領域では、電磁波の波動性を活かした検出器の開発も行っています。これらはテレビやラジオの受信方法と同様に、空間からの電磁波を効率良く受信するための波長サイズのアンテナと、受信した電磁波のエネルギーが集中するアンテナ給電点に配置した微小検出器によってひとつの検出器が構成されており、すでに高速性と高感性を達成しています。

私たち未来ICT研究所でも、超高速無線通信技術、地球環境計測、電波天文学などへの応用を目指して、超伝導電磁波検出器（超伝導ホットエレクトロンボロメトリックミキサ：HEBM）の研究開発を進めています。これまでに3THzにおいて、世界最高水準の高感性検出器を実現しており、またこの検出器の応答速度は数百ピコ秒（1兆分の1秒）で、優れた高速応答特性を有することも確認しています。

近赤外光領域である波長0.7～0.9 μm の光は、比較的生体を透過しやすく、脳機能イメージング装置（NIRS）など医療分野への応用が進

められています。NIRSは、人に直接影響を与えない非侵襲の計測技術であり、人と機械（コンピュータ）をつなぐ未来のインターフェースとして大いに期待されています。しかし、実用化されている現在の連続光NIRSでは、脳活動による雑音と頭皮の血流などによる雑音とを正確に分離することができません。今後の課題として、脳活動領域を特定する精度の向上が望まれています。その解決の手段として、時間分解型NIRSが考えられていますが、その実現には極めて速い高速応答性能（数百ピコ秒の時間分解能）と、高感性性能（光子レベルの微弱な光信号の強度を検出する能力）とを両立させる高速・高感性近赤外光検出器が必要です。しかし、残念ながらこれらの要件を十分に満たす近赤外光検出器は存在しないのが現状です。

検出器の受光部と検出部の分離

このような背景から、私たちは赤外光検出器の開発において、高感性・高効率性を維持しながら高速応答性を向上させる抜本的な解決法を検討しています。その1つが、アンテナによる光検出器の受光部と検出部の分離です（図1b）。これにより受光面積を確保したまま受信したエネルギーを寄生容量やインダクタンスの極めて小さい微小検出器に集中することができる、と考えています。

近年のナノ微細加工技術の進歩により、すでに光の波動性を積極的に利用した新たな光デバイスがいくつかの研究機関から提案されています。

私たちの研究が目指す光ナノアンテナ技術もその1つで、いわゆる光の波長以下のナノ微細加工技術が実現する、電波技術の光周波数領域への展開です。今回はまずその実証として、作製および評価が比較的容易な40THz付近の電磁波、中赤外光領域における光アンテナの可能性について説明します。

中赤外光ナノアンテナの作製と評価

赤外光領域でのアンテナ作製には、ナノサイズの微細加工技術が必須です。そのためアンテナの作製には、全てのパターン形成工程に電子線描画技術を導入しています。また、電子線で描かれたパターンをもとに金属薄膜を加工する技術も必要です。そこで今回、低ダメージで耐フッ素性の高いイオンビームスパッタ法による酸化マグネシウム (MgO) 薄膜を無機レジストとして用いる新しいパターンニング技術を開発しました。

図2に作製した光アンテナの概略図(a)と顕微鏡写真(b)を示しました。光アンテナはダイポールアンテナで、長さは2,400nm、幅450nm、中央

の給電点には窒化ニオブ (NbN) 微小ストリップを負荷抵抗として配置しています。アンテナ給電点に配置する負荷抵抗は、アンテナ寸法および中赤外領域でのMgO基板の屈折率 $n=1.62$ から計算した、波数 $1,400\text{ cm}^{-1}$ (約42THz) 付近におけるアンテナインピーダンス (約 $60\ \Omega$) と一致させています。

アンテナに整合負荷を接続してその透過特性を測定した場合には、アンテナ応答は整合する周波数における“吸収特性”として観測されると考えられます。さらに、ダイポールアンテナは明確な偏波面依存性を持つことから、中・近赤外フーリエ変換型赤外分光光度計 (FTIR) を用いて透過特性を評価することによって、光周波数領域のアンテナ動作が確認できると考えました。問題は、1つの光アンテナの実効面積が波長の2乗程度と極めて小さいことで、今回、明瞭な吸収特性を得るために、FTIRの光束寸法程度の $1\text{ mm} \times 1\text{ mm}$ の領域に数 $\mu\text{ m}$ 間隔で約10万個のナノアンテナを配置し、評価を行いました。

図3に、FTIRを用いたナノアンテナ評価系 (a) と透過率測定結果 (b) を示しました。入射光の偏光方向がアンテナと一致する場合は、波数 $1,400\text{ cm}^{-1}$ (42THz) 付近において明瞭な吸収特性が観測されました。一方、入射光とアンテナの偏波面が90度異なる場合には、顕著な吸収特性は見られませんでした。そこで、この波数付近でアンテナインピーダンスと負荷抵抗が一致するように設定したことから、これらは光アンテナの中赤外領域におけるアンテナ動作を裏付けていると考えています。また、最大吸収率も理論値 (約60%) とほぼ一致しており、今後、アンテナ配置の最適化を進めていけば、優れた受光効率を確保できるものと考えています。

光アンテナ結合型赤外光検出器

現在、光アンテナの設計指針の確立とともに、超伝導中赤外光検出器について検討し試作を進めています。具体的な例として、光アンテナ結合型超伝導赤外光検出器の概念図を図4 (a) に示しました。

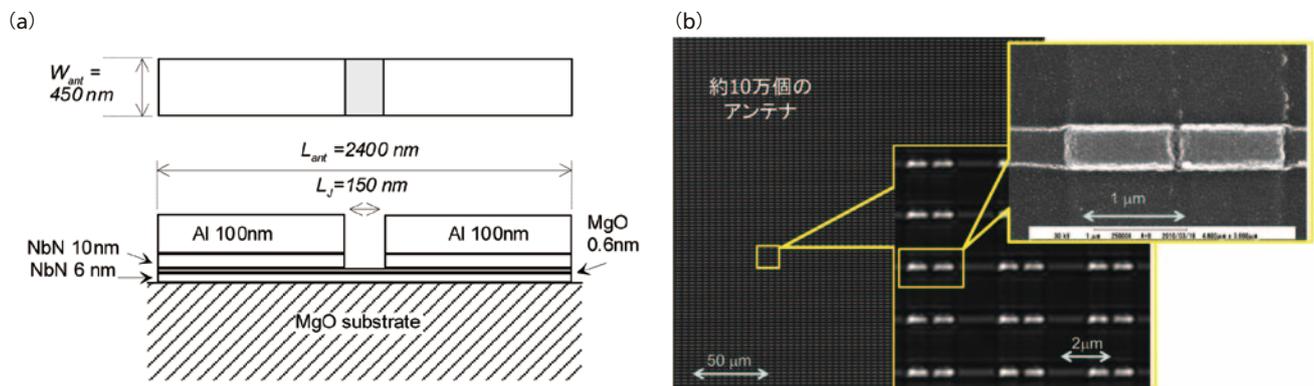


図2 光アンテナの概略図 (a) と顕微鏡写真 (b)

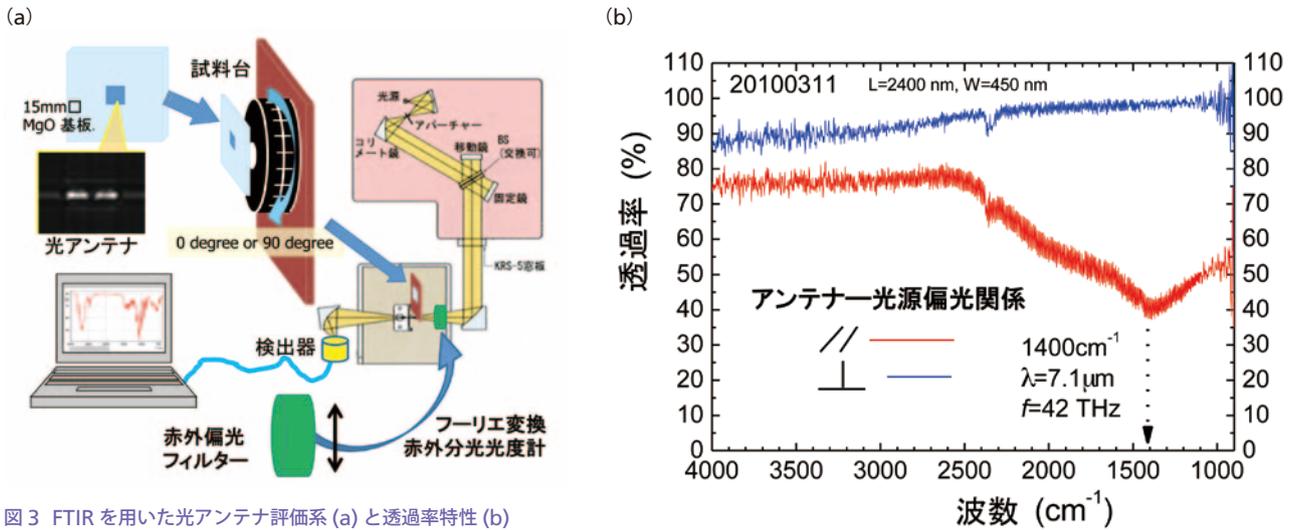


図3 FTIRを用いた光アンテナ評価系 (a) と透過率特性 (b)

この検出器は、微小検出器である超伝導薄膜ストリップを12個のダイポールアンテナ給電点に配置し、それをバイアスラインによって全て直列に接続した構成になっています。この超伝導薄膜ストリップには、抵抗ゼロの超伝導状態を維持できる最大の電流値である“臨界電流”があり、全てのストリップが均一であるという仮定の下で、検出器の動作時には、この臨界電流よりわずかに小さい直流電流を12個のダイポールアンテナを直列につないで流しておきます。この時、外部から“わずかな光入射電力”がいずれかのアンテナに入射すると、その入射電力によって超伝導薄膜ストリップの温度

が上昇し、それに伴って超伝導薄膜ストリップの臨界電流がバイアス電流未滿に減少します。その結果、超伝導状態は破壊されて抵抗状態に移移することで出力電圧が得られると考えています。もちろん超伝導薄膜ストリップは極めて小さく、3THz帯の超伝導電磁波検出器と同様に、数百ピコ秒の応答速度が得られると期待しています。

図4 (b) は試作したナノアンテナ結合型中赤外光検出器の顕微鏡写真です。試作した素子は、アンテナ給電点にNbN超伝導薄膜ストリップ(膜厚5.9nm)を持つ45個のダイポールアンテナとバイアスラインによって構成されています。NbN超

伝導薄膜ストリップの超伝導転移温度は約11.8Kで、臨界電流の均一性とともにより良好な超伝導特性を確認しました。今後、中赤外領域における光応答特性の評価を行う予定です。

今後の展望

今後、中赤外領域においてアンテナの指向性、負荷抵抗依存性、アンテナ長依存性などの特性評価を行い、光アンテナの設計指針を確立していきます。また、マイクロストリップ光伝送線路、フィルタなどの受動回路の検討も併せて行い、光の波動性を活かした新たな光デバイス技術の研究開発を進めていきたいと考えています。

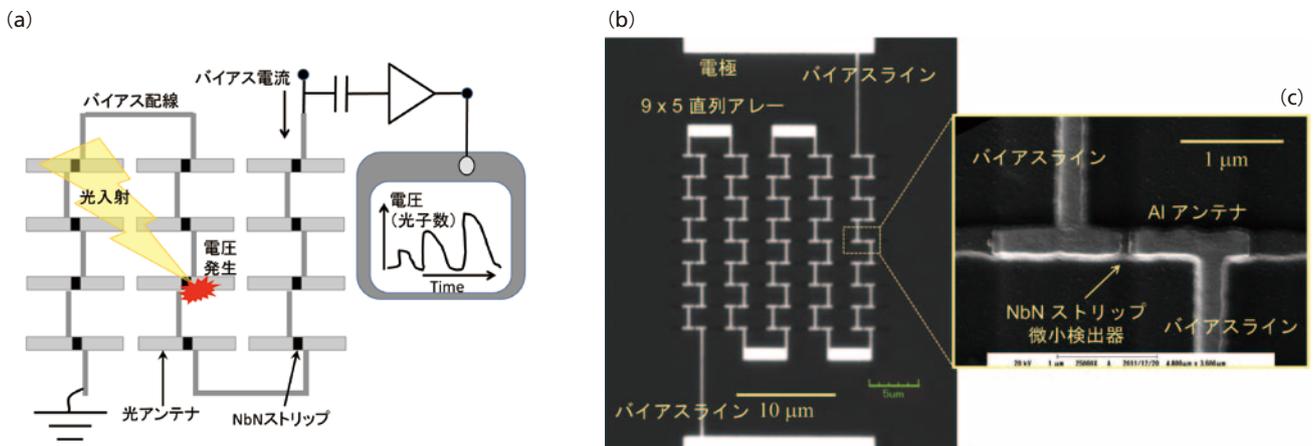


図4 直列バイアス動作によるナノアンテナ結合型赤外光検出器の試作。光アンテナ結合型超伝導赤外光検出器の概念図 (a)、光学顕微鏡写真 (b)、SEM 写真 (c)

高感度・高分解能の顕微鏡技術の構築

蛍光顕微鏡で 細胞核の DNA を見る

光学顕微鏡の分解能には、光の法則に基づく限界があります。バイオ ICT 研究室では、この分解能を超える光学顕微鏡技術の開発に取り組んでいます。この技術を用いると、細胞核内に収納された DNA の本来の姿が見えるようになってきました。



研究の背景

生物の体の中では、目に見えない無数の分子が相互作用をして、複雑な機能を果たしています。もし、私たちの体の中の分子を思うままに見ることができる技術が実現したら、どうでしょうか。そんな技術があれば、医学・生物学・農学における疑問は、ほとんどなくなるに違いありません。

バイオICT研究室では、目的とする情報を的確に検出する技術の研究開発を、生体材料を用いて行っています。この一環として、細胞内の情報を高感度かつ高分解能で検出する技術を構築しています。なかでも、顕微鏡の分解能を向上することは、生体分子を用いた情報検出に関わる研究においてきわめて重要です。私は、生命の情報媒体であるDNAから情報が引き出される現場を観察したい、という思いから、生体分子が直接観察できる高分解能の顕微鏡を

バイオICT研究室
研究員

松田厚志

Atsushi Matsuda

博士(理学)

学歴

2002年 筑波大学大学院生物科学研究科博士課程修了

職歴

パデュー大学研究員、カリフォルニア大学サンフランシスコ校研究員を経て、2010年から情報通信研究機構研究員。

近況

ベランダ菜園で楽しんでいます。冬に育つ作物は少ないのですが、部屋の中でレタスを育てています。

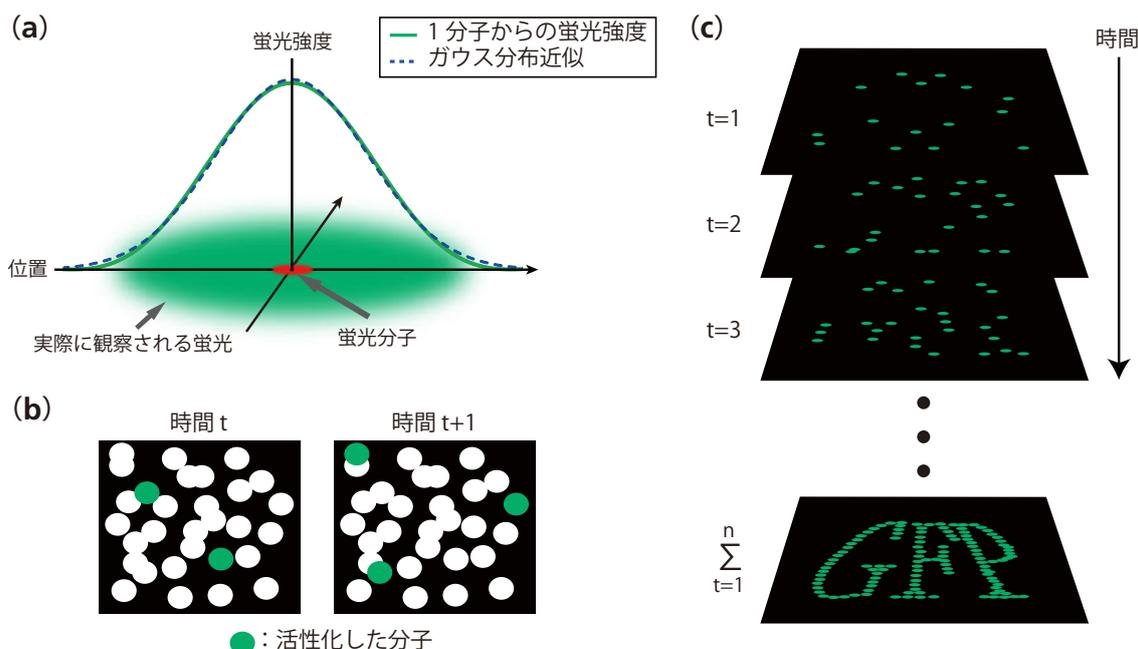


図1 PALM/STORMの原理。(a) 1 蛍光分子からの蛍光輝度分布は計算で近似できるので、分子の位置を特定できる。(b) 光活性化型蛍光分子が集積し、重なり合っている中、そのうち少数だけをランダムに活性化させると、個々の蛍光分子の蛍光を別々に観察できる。(c) bのような画像を用いて個々の蛍光分子の位置を決定し、多数のフレームを積算すると、高分解能の画像が得られる。

開発しています。

細胞の中のDNAは、ヒストンというタンパク質にコイルのように巻かれて、細胞核内に収納されています。ヒストンは、細胞内の無数のタンパク質と結合するので、細胞核内のDNAは、複雑な立体構造をとると考えられています。DNAとタンパク質などの複合体が作り出す機能的な立体構造の大きさは、10-200nm（ナノメートルは、100万分の1ミリメートル）という非常に微細な構造と考えられています。高等生物におけるDNAの情報制御では、この立体構造が重要な役割を果たしていると考えられていますが、それを観察できる手法がないため、ほとんど理解されていません。

顕微鏡の分解能の限界

顕微鏡には、分解能という制限があります。分解能とは、2つの近接

した点を2つと見分けられる最小の距離のことです。光を使用する光学顕微鏡の場合、分解能は光の波が重なり合う回折という現象のため、光の波長の約半分の大きさが分解能の限界です。

細胞内のDNAが作り出す構造は、可視光の波長（400-700nm）よりずっと小さいので、通常の光学顕微鏡では観察できません。そこで、光学顕微鏡の分解能で観察できないものには、波長が短い電子を用いた電子顕微鏡などが使用されてきました。

ところが、電子顕微鏡では、電子を通すために真空にする必要があり、生理的な条件下で観察することは困難です。また、ある特定の構造だけを観察することも困難なので、細胞核内のDNAがそのまま観察できているかどうか分かりません。そのため、細胞核内のDNAがどのような高次構造をとっているのか、納得

できる結論が得られていないのが現状です。

光学顕微鏡の一種に、分子の蛍光を利用した蛍光顕微鏡があります。観察したいタンパク質などを蛍光物質であらかじめ標識して、励起光を照射すると、暗い背景の中に蛍光が浮かび上がります。背景とのコントラストが高く、微量の分子でも観察可能なので、医学・生物学分野で特に利用価値の高い顕微鏡です。21世紀になり、この蛍光顕微鏡を用いて、これまでの光学顕微鏡の常識を覆す「超分解能」が達成されました。

超分解能顕微鏡

—PALM/STORM

光の物理法則を変えることはできませんが、その法則を上手に利用して分解能が制約される要因を回避することができます。たとえば、PALM（Photo Activated

Localization Microscopy) や STORM (Stochastic Optical Reconstruction Microscopy) と呼ばれる方法は、分解能の定義が及ばない画像の取得方法によって、超分解能を達成しています。顕微鏡の分解能とは、前述したように、近接した2点を2点として見分ける能力です。しかし、1点しかなかった場合には、この定義は当てはまりません。

1点、すなわち、1蛍光分子からの発光は、正規分布に似た輝度分布 (Airy disc) になることが知られています (図1a)。したがって、分子の位置は、計算により頂点位置を求めることによって正確に得られます (図1a)。もちろん、細胞内では多数の蛍光分子が重なり合っていますが、PALM/STORMは、無数の蛍光分子を1分子ごとに観察することによって、電子顕微鏡に匹敵する10-50nmという分解能を得ることができます。

重なり合った蛍光分子を1分子ごとに観察する手法は、光活性化型蛍光分子の開発によって可能になりました。この種の蛍光分子は、励起光

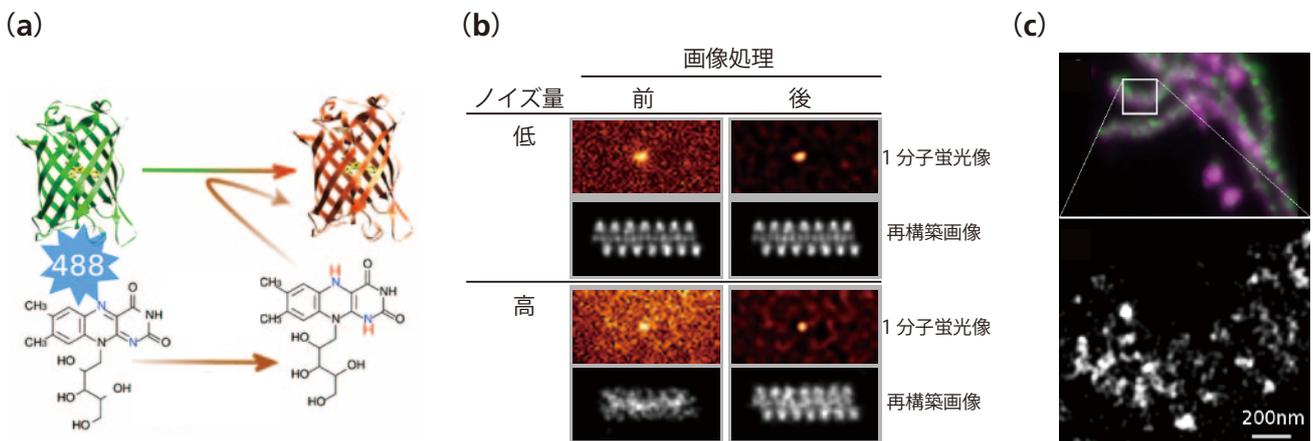
を吸収できない状態から、紫外線によって励起光を吸収して蛍光を発生するように変化します。励起光を吸収し続けると、やがて消光や褪色により再び蛍光を発生しなくなります。PALM/STORMでは、微弱な活性化刺激を用いて、一度に活性化分子数を少なくしています (図1b)。そして、この活性化、蛍光観察、褪色というサイクルを無数に繰り返し、視野内の全ての分子を別々に観察します (図1c)。

PALM/STORMに使用できる蛍光分子は、光活性化型に限られています。生命科学で最もよく使用される蛍光分子は、GFPというタンパク質ですが、GFPは活性化しないので、通常は遺伝子組み換えによって活性化するタンパク質に作り替える必要があります。動物種によってはこの遺伝子組み換えに長期間を要することもあります。

私は、還元型のビタミンB2 (リボフラビン) の存在下では、GFPが光活性化型になることを見出し、PALM/STORMに使用できることを証明しました (図2a)。この発見によって、世界中に無数に存在するGFP融合タンパク質を発現する細胞が、PALM/STORMにより観察可能になりました (参考文献1)。

PALM/STORMは1分子からの微弱な蛍光を観察するため、蛍光ノイズが高いと高分解能が得られません。特に、細胞核内の高密度のDNAの観察では、3次的に重なり合った蛍光分子のために、PALM/STORMで高分解能を得ることは非常に困難です。蛍光ノイズそのものを取り除くことは困難ですが、私は画像処理によってノイズ効果を低減し、分解能を向上させる手法を開発しました (図2b)。この手法は、画像処理だけでPALM/STORMの分解能を向上

図2 PALM/STORMの開発と結果。(a) GFP (緑の結晶構造) は、488nmの光と還元型ビタミンB2の存在下で、光活性化する(赤の結晶構造)。(b) 高ノイズ画像での1分子の位置決定精度は、画像処理により向上できる。個々の分子位置を正確に求められると、らせん型の構造が再構築される。通常の高ノイズ画像では、らせん型が再構築できないが、画像処理により再構築可能になる。(c) aやbの技術を用いて、ヒストンの一種が形成する分裂期の染色体構造を初めて高分解能で明らかにした。



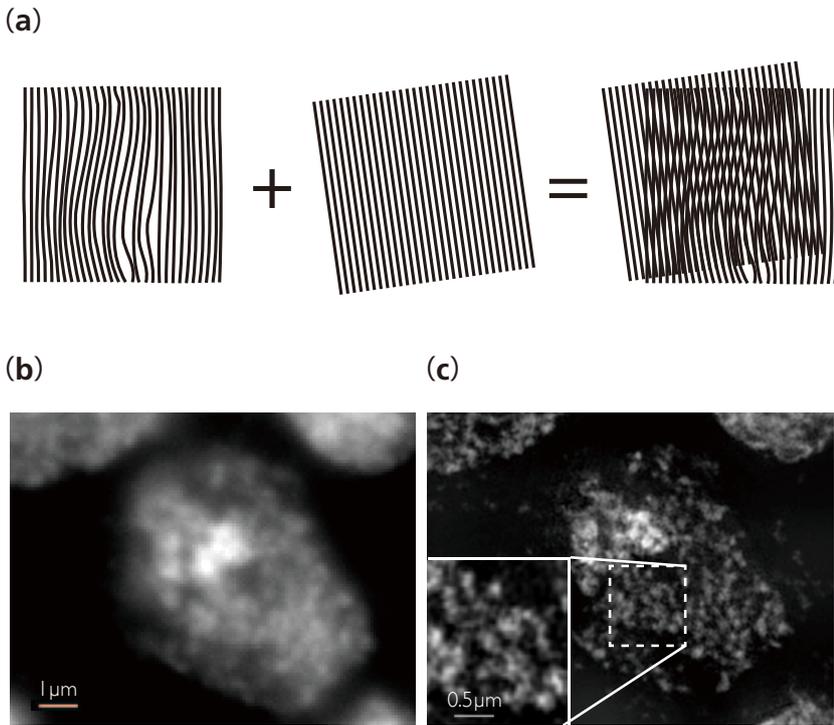


図3 SIMの原理と結果。(a) 顕微鏡の分解能より微細な模様(左)は、通常の顕微鏡では観察できない。しかし、既知の模様(中)を重ね合わせると、2つの模様の干渉により新しい模様(モアレ)が現れる(右)。モアレは大きいので、通常の顕微鏡でも観察できる。既知の模様と、観察可能なモアレから、元の微細な模様を計算によって求めることができる。(b) 通常の顕微鏡観察による核内のDNA。(c) bをSIMで観察すると、DNAの繊維を明確に観察できる。

させることができる世界で唯一の手法です。

このような開発を行うことで、世界ではじめて分裂期のDNA構造をPALM/STORMで観察することに成功しました(図2c)。現在、さらにノイズを除去する画像処理を開発することによって、細胞核内のDNA構造をPALM/STORMで観察できるようになってきています(参考文献2)。

超分解能顕微鏡—SIM

光の物理法則を変えずに顕微鏡の分解能の制約を回避するために、SIM (Structured Illumination Microscopy) は興味深い手法を用いています。SIMは、サンプル中の顕微鏡の分解能よりも微細な模様、励起光で作った別の模様を重ね合わ

せることで干渉による模様を作り出します(図3a)。この干渉模様はモアレと呼ばれ、もとの模様よりも大きな模様になります。そのため、通常の顕微鏡の分解能でも、モアレを観察することができるのです。この観察したモアレと、重ね合わせた既知の模様から、サンプル中の微細な模様を計算によって求めることができます。

SIMにより得られる分解能は、励起光で作った模様の細さに依存しますが、励起光自体にも回折限界があるので、それ以上細かくすることはできません。光学顕微鏡の分解能と、励起光の回折限界を足し合わせた分解能が得られると、それは通常の光学顕微鏡の約2倍の分解能になります。

この手法の優れた点は、3次元的

に模様を形成することにより3次元分解能が向上すること、また、多色の蛍光観察が容易なことです。このような特性は、高密度に分子が収納されている細胞核内の観察に適しています。そこでこの手法を用いて、細胞核内のDNA構造の観察ができるようになりました(図3b、c)。

現在、私はSIMの多色化に伴う様々な問題点を解決する手法を開発し、細胞核内のDNAの凝縮率を定量する解析を行っています。また、生きた細胞を用いたSIM観察手法を開発しながら、これまで観察できなかったクロマチン繊維の変化を追跡しています。

おわりに

バクテリアのDNAの読み出し調節機構は20世紀にほとんど理解されましたが、高等生物の細胞核内で、DNAからどのように情報の読み出しが制御されているのか、21世紀の現代でもまだよく分かっていません。蛍光を用いた超分解能顕微鏡の開発は、このような疑問に答えるための革新的な技術です。

今後、超分解能技術の向上により、生体中の分子を自在に観察できるような世界が実現するかもしれません。このような技術を開発し、世界に先駆けて生命のもつ情報技術を理解することを目指して、研究を行っています。

参考文献

1. PLoS ONE, 5:e12768. (2010)
2. Nature 495:389-393. (2013)

TOPICS

量子 ICT フォーラム第 2 回会合を開催

未来 ICT 研究所 量子 ICT 研究室では、NICT 自らの研究、委託研究、および総務省 SCOPE プロジェクトの量子 ICT 関連課題の研究チームによる産学官連携を強化するため、2001 年から毎年参加者が一堂に会する会合を開催しています。第 3 期中期計画では「量子 ICT フォーラム」として運営しており、今年は 10 月 23～25 日に開催しました。今回の参加登録者は 98 名でした。本フォーラムは各チームによる研究発表と総務省を交えた全体会議で構成しており、各チームの成果や進捗の相互確認、成果を統合してネットワークシステム実証を行うための議論、社会ニーズや分野動向の分析のほか将来ビジョンとロードマップ、推進体制など研究開発戦略につ



研究発表の様子



全体会議の様子

いての討議を行いました。また、フォーラム開催期間中に、Tokyo QKD Network や光格子時計など NICT の実験施設のラボツアーも行い、今後、各研究チームの成果をネットワーク上で統合していくための意識共有を図りました。

国際ワークショップ「Dynein 2013」を開催

10 月 31 日～11 月 3 日の 4 日間、神戸ファッション美術館オルビスホールにおいて、国際ワークショップ「Dynein2013」を開催しました (NICT と Dynein2013 組織委員会との共催)。本ワークショップは、細胞や生体での情報伝達にとって極めて重要な役割を果たしているタンパク質分子「ダイニン」の機能を単一分子レベルからアンサンブルレベルまで総合的・系統的に討議し、今後のダイニン研究の方向性や、生体の優れた情報処理機能の ICT への展開の道筋を、日本から世界に発信することを目的としています。2005 年に世界で初めてダイニンに関する国際会議として開催し、2009 年を経て、3 回目の開催となります。



Ian Gibbons 博士
の基調講演

いるタンパク質分子「ダイニン」の機能を単一分子レベルからアンサンブルレベルまで総合的・系統的に討議し、今後のダイニン研究の方向性や、生体の優れた情報処理機能の ICT への展開の道筋を、日本から世界に発信することを目的としています。2005 年に世界で初めてダイニンに関する国際会議として開催し、2009 年を経て、3 回目の開催となります。



「Dynein 2013」参加者

今回は、世界 9 カ国から 100 名の参加がありました。ダイニンの発見者である Ian Gibbons 博士による基調講演も行われ、参加者には研究の潮流と現在の立ち位置を再認識するまたとない機会となりました。

第 21 回 細胞生物学ワークショップを開催

バイオ ICT 研究室では、未来 ICT 研究所 (神戸) において 8 月 5～10 日の 6 日間、第 21 回細胞生物学ワークショップ (主催: NICT、大阪大学大学院、北海道大学) を開催しました。本ワークショップは、若手研究者のバイオイメージング技術修得の促進を目的としており、8 月に基礎～中級コースを未来 ICT 研究所で、秋から冬にかけて中級～上級コースを北海道大学にて行っています。今回は、全国から選抜した大学院生と若手研究者あわせて 26 名が参加しました。講師は、原口徳子上席研究員、平岡泰招へい専門員を含めた大学や企業の研究者・技術者など約 60 名が参加しました。



講義の様子



実習の様子

参加者は蛍光顕微鏡の基礎と方法論を、講義・実習を通して学びました。人材育成の観点から、研究成果の社会的還元と関連研究分野への貢献として、今後も継続して実施していきます。

報道発表

◎未来 ICT 研究所はナノ ICT 研究室から、右記のような研究成果を報道発表を通じて発信しました。詳細は、URL をご覧ください。

- ◆ **有機電気光学ポリマーとシリコンを融合した超小型・高性能な「電気光学変調器」の開発に成功**
～超高速オンチップ光配線、チップ間光通信の実現に大きく前進～
発表日: 2013 年 10 月 21 日 URL: <http://www.nict.go.jp/press/2013/10/21-1.html>
- ◆ **検出効率 80% 以上の「超伝導ナノワイヤ単一光子検出器」を開発**
～従来の 3 倍のシステム検出効率を達成!～
発表日: 2013 年 11 月 5 日 URL: <http://www.nict.go.jp/press/2013/11/05-1.html>

未来 ICT 研究所 STAFF 総覧

研究所付	竇迫 巖	研究所長	博士(理学)	
	大岩 和弘	NICTフェロー/主管研究員	理学博士	
	王 鎮	NICTフェロー/招聘専門員	工学博士	
	原口 徳子	上席研究員	医学博士	
	仙場 浩一	上席研究員	博士(工学)	
	東脇 正高	総括主任研究員	博士(工学)	
	小川 博世	客員研究員	工学博士	
	Daivasigamani Krishnamurthy	主任研究員	Ph.D Materials Science	
	上村 崇史	研究員	博士(工学)	
	WONG MAN HOI	研究員	Ph.D Electrical and Computer Engineering	
	杉浦 洋平	短時間補助員	—	
	企画室 (神戸)	久保田 徹	室長	博士(工学)
		宮内 哲	総括主任研究員	医学博士
兵頭 政春		専門推進員	博士(工学)	
金釘 敏		グループリーダー	—	
五十川 知子		主任	—	
大山 良多		有期技術員	—	
高橋 恵子		有期技術員	—	
山根 梓		有期補助員	—	
企画室 (小金井)		小倉 基志	主幹	—
	秋葉 誠	専門推進員	理学博士	
	広瀬 信光	専門推進員	博士(工学)	
	井口 政昭	有期技術員	—	
	鈴木 与志雄	有期技術員	—	
超高周波 ICT 研究室	笠松 章史	室長	博士(工学)	
	関根 徳彦	研究マネージャー	博士(工学)	
	安田 浩朗	主任研究員	博士(工学)	
	渡邊 一世	主任研究員	博士(工学)	
	小川 洋	主任研究員	博士(工学)	
	Mikhail Patrashin	主任研究員	博士(工学)	
	浜崎 淳一	主任研究員	博士(理学)	
	諸橋 功	主任研究員	博士(工学)	
	酒瀬川 洋平	研究員	博士(工学)	
	原 紳介	研究員	博士(理学)	
	山下 良美	専門研究員	—	
	量子 ICT 研究室	佐々木 雅英	室長	博士(理学)
		早坂 和弘	研究マネージャー	博士(理学)
韓 太舜		招聘専門員	博士(工学)	
武岡 正裕		主任研究員	博士(工学)	
藤原 幹生		主任研究員	博士(理学)	
和久井 健太郎		主任研究員	博士(工学)	
金 鋭博		研究員	博士(工学)	
佐々木 悦郎		有期技術員	—	
松尾 昌彦		有期技術員	—	

ナノ ICT 研究室	大友 明	室長	Ph.D.	
	田中 秀吉	研究マネージャー/専門推進員	博士(物理学)	
	寺井 弘高	研究マネージャー	博士(工学)	
	井上 振一郎	主任研究員	博士(工学)	
	笠井 克幸	主任研究員	博士(工学)	
	川上 彰	主任研究員	博士(工学)	
	三木 茂人	主任研究員	博士(工学)	
	山下 太郎	主任研究員	博士(理学)	
	山田 俊樹	主任研究員	博士(工学)	
	石井 智	研究員	Ph.D.	
	梶 貴博	研究員	博士(工学)	
	梶野 顕明	研究員	博士(工学)	
	丘 偉	研究員	Ph.D.	
	牧瀬 圭正	研究員	博士(理学)	
	青木 勲	有期技術員	—	
	今村 三郎	有期技術員	工学博士	
	上田 里永子	有期技術員	—	
	五月女 誠	有期技術員	—	
	富成 征弘	有期技術員	—	
	三木 秀樹	有期技術員	薬学博士	
	山田 千由美	有期技術員	—	
	バイオ ICT 研究室	小嶋 寛明	室長	博士(工学)
		平岡 泰	招聘専門員	理学博士
山田 章		主任研究員/専門推進員	理学博士	
小林 昇平		主任研究員	博士(工学)	
榊原 齊		主任研究員	理学博士	
田中 裕人		主任研究員	理学博士	
近重 裕次		主任研究員	博士(理学)	
丁 大橋		主任研究員	博士(理学)	
古田 健也		主任研究員	博士(学術)	
岩本 政明		主任研究員	博士(理学)	
小川 英知		主任研究員	博士(バイオサイエンス)	
平林 美樹		主任研究員	博士(工学)	
清水 洋輔		研究員	博士(農学)	
丹下 喜恵		研究員	博士(農学)	
西浦 昌哉		研究員	博士(学術)	
古田 茜		研究員	博士(理学)	
松田 厚志		研究員	博士(理学)	
山本 孝治		研究員	博士(理学)	
岡正 華澄		有期技術員	—	
小坂田 裕子		有期技術員	—	
梶谷 知子		有期技術員	—	
荒神 尚子		有期技術員	—	
堤 千尋		有期技術員	—	
森 知栄	有期技術員	—		
吉雄 麻喜	有期技術員	—		
長濱 有紀	有期補助員	—		
福田 紀子	有期補助員	—		
樋口 美香	有期補助員	—		
高村 佳美	有期補助員	—		

(2013年11月1日現在)



独立行政法人 情報通信研究機構 未来 ICT 研究所

〒651-2492 兵庫県神戸市西区岩岡町岩岡 588-2
TEL:078-969-2100 FAX:078-969-2200

〒184-8795 東京都小金井市貫井北町 4-2-1
TEL:042-327-7429 FAX:042-327-6961

E-mail:karc@ml.nict.go.jp
http://www.nict.go.jp/advanced_ict

未来 ICT 研究所ジャーナル KARC FRONT
No.28 2014年1月8日発行 発行/竇迫 巖 編集/久保田 徹



兵庫県神戸市
未来 ICT 研究所への
アクセス