

第 67 回 UV/EB 研究会聴講記

標記研究会は平成29年11月10日（金）午後1時半から5時半まで住友クラブにおいて、武村 祐一朗氏（近畿大学）、佐藤主税氏（産業技術総合研究所）、大山智子氏（量子科学技術研究開発機構）、田川精一氏（大阪学産業科研究所）の4名の講師をお招きして開催した。座長は前半2件を、古田雅一氏（大阪府立大学）が、後半2件を大島明博氏（大阪大学）が務めた。なお、講演会終了後、講師の先生を囲んで技術交流会が行われた。

1. 大気圧プラズマの応用技術と殺菌処理

近畿大学 理工学部 武村祐一朗

まずプラズマとはの説明から講演が始まった。高温での原子の状態の1つで、熱プラズマは電子とイオンの温度がほぼ同じで熱平衡プラズマであり、プラズマ溶解等に用いられる。一方低温プラズマは電子に比べてイオン温度が低いもので、非平衡プラズマであり触れても熱くない。大気圧プラズマの利点は真空装置が必要でないという点で、装置が簡素化できる。

大気圧プラズマでは水との親和性を良くする表面改質、排水や医療現場での浄化等に用いられる液体反応、光触媒性能向上等を目指す表面処理、滅菌等が可能である。図2はプラズマの分光測定結果である。ガスの発光のみならず、分子の発光も含まれることが分かる。

滅菌は、医療現場や食品加工で必要不可欠である。薬品を使った滅菌法では残留成分の発がん性が問題になることもある。放射線照射は国内では食品にはジャガイモを除いて行われていない。高圧蒸気滅菌は高温蒸気を使うため水に弱いもの、高温に弱いものには使えない。紫外線滅菌は細菌のDNAを破壊するもので、様々な菌に有効である。一方プラズマ照射では、熱の効果や紫外線による影響は少ない。殺菌効果はフリーラジカルの発生による酸化反応による。

次に香辛料の滅菌の話に移った。以前は非加熱滅菌法としてEOG滅菌（エチレンオキシドガス）が利用されていたが、処理後残留しているエチレンオキシドの毒性・発ガン性のため、わが国においては使用が禁止され、代わり



図 1 講演中の武村講師。

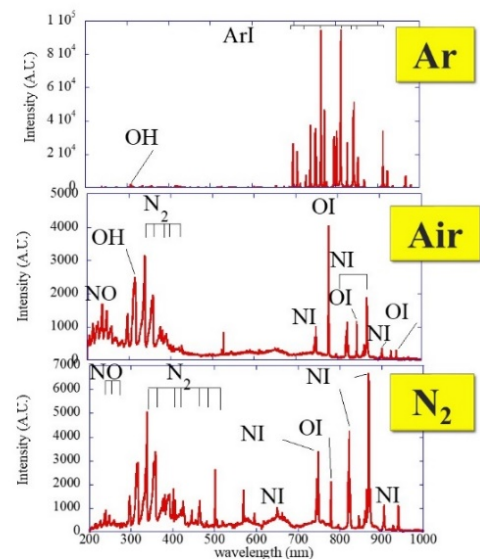


図 2 プラズマの状態と分光分析の結果。

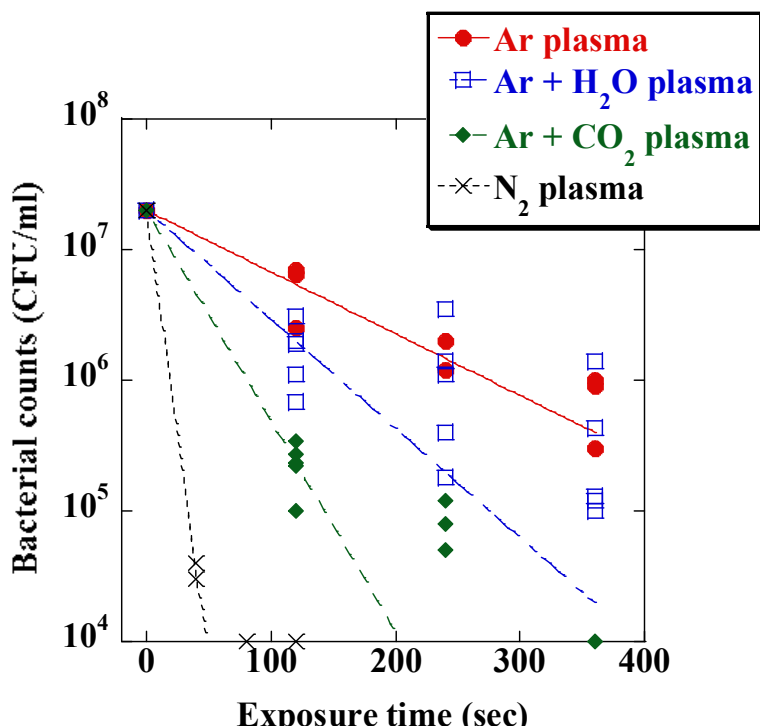


図3 各種のプラズマによる殺菌効果。

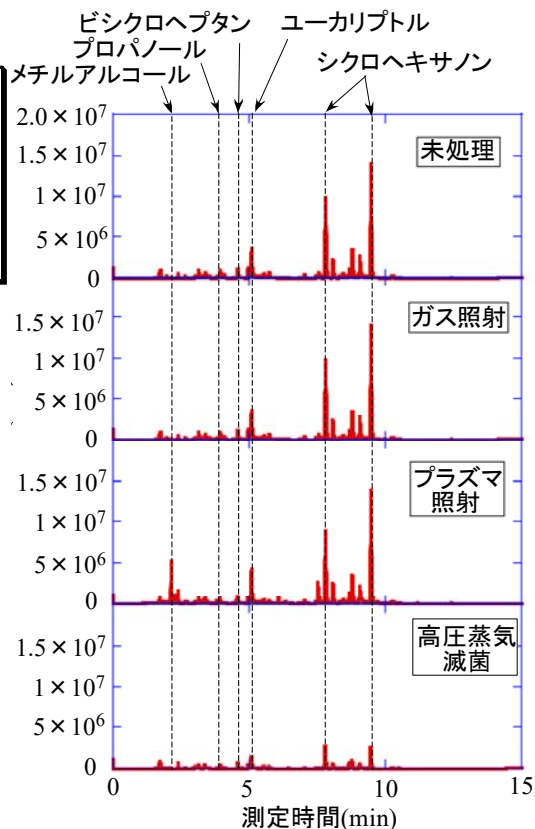


図4 香気成分分析。

に気流式過熱水蒸気滅菌が用いられている。しかしごく短時間の過熱水蒸気の処理であっても、香辛料の種類によっては色・風味等に影響を及ぼすものが多い。図3はプラズマに滅菌作用があることを示す。図4は香気成分分析の結果である。ガス照射は成分ピーク値の変化が無い。プラズマ照射では成分ピーク値変化が小さいが、高圧蒸気滅菌は成分ピーク値変化が大きいことが分かる。このことは、プラズマ照射が高温蒸気滅菌に比べて、香気の変化が少ないことを示す。プラズマ滅菌ではArは良いが、N<sub>2</sub>やCO<sub>2</sub>では臭いが付着することもあり得るとのことである。これはNO<sub>x</sub>の発生等による。

香料の放射線滅菌は外国では行われており、香りを保つ有効な方法とされている。国内では放射線による食品照射はまだ進んでいない。プラズマ滅菌は香料の品質を保ったまま滅菌できるので、講師の研究は非常に有用である。

(義家敏正記)

## 2. Cryo-TEMと大気圧走査電子顕微鏡 (ASEM) による親水環境での観察：タンパク質・細胞・組織を中心として

国立研究開発法人 産業技術総合研究所 バイオメディカル研究部門 構造生理研究室 佐藤主税

タンパク質の構造解析は、一般的には結晶を作ってX線や中性子回折により行われる。しかし本当に必要なのは、タンパク質が身体の中でどう機能しているか、水の中での移動等である。講演者は、親水環境での電子顕微鏡観察法を進展させ、氷の中で様々に向いたタンパク質粒子を撮影し、3次元構造を計算する単粒子構造解析と、水環境で細胞・組織の微細構造をそのまま観察できる大気圧電子顕微鏡 (ASEM) による細胞内複合体の構造と機能研究を行っている。

タンパク質は電子照射によりダメージを受けやすい。従って撮影条件が限られているので、ノイズに

埋もれた微かな像しか得られない。そのため、耐ノイズ化とオートメーション化を取り入れた単粒子解析法が開発されたとのこと。電子顕微鏡により数万枚の粒子像を撮影する。その後粒子の中心と回転を考慮して2次元平均画像を作成する。その3次元角（オイラー角）を推定して3次元密度分布を求める。初期には人間の膨大な労力が必要であったが、近年急速に発展を遂げた情報科学技術、特にニューラルネットワーク（Neural Network:NN）法や焼きなまし（Simulated Annealing:SA）法等を導入したそうである。

電子顕微鏡で観察されたものはある方向（角度）に投影された画像である。それからタンパク質の構造を推測し、それを投影した画像を作り観察画像と比較してその差を点数（エネルギー）として求める。そのエネルギーが最小になるように（global minimum）、画像の角度を修正する。実際にはlocal minimumへ落ち込むこともあるが、その場合は熱活性度を上げるために温度を上げると同様のプロセス（annealing）で、そこから抜け出るように工夫されている。多枚数の平均化による画像の改善については図2に示す。これらソフトウェア全体をSPINNS（Single Particle Image analysis method using Neural-Networks and Simulated-annealing）と名づけられている。この手法を用いて、神経活動の制御に主体的役割を果たす種々のイオンチャネルや膜タンパク質の構造解明に成功した。

酸化ストレスは様々な分子を変性させ、発癌・心臓病等の主要原因になることが広く知られている。脳に関しても、脳卒中や認知症を含む様々な疾患群の原因となる。単粒子解析により、我々の細胞中で酸化ストレスを感知するセンサーであるKeap1タンパク質の構造を負染色ではあるが解明することにも成功している。

次に倒立型走査電子顕微鏡（ASEM）の話に移った。従来、溶液中の細胞を観察するには主に光学顕微鏡（以下、光顕）が利用されてきた。電子顕微鏡は高い分解能を有するが、電子線の散乱を防ぐためカラム内は真空であり、



図1 講演中の佐藤講師。

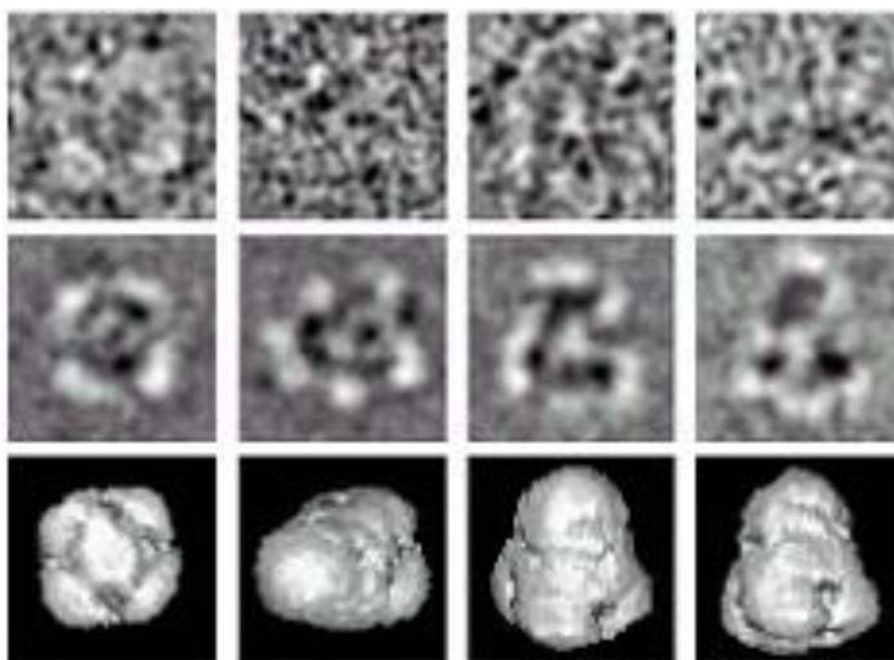


図2 多枚数の平均化による画像の改善と3次元化。電圧感受性Naチャンネルのクライオ像の重ね合わせ平均化と3次元再構成。上段が撮影した画像、中段が100枚ほど平均した画像、下段が求めた3次元構造。縦列は同じ角度を示す。



その中で試料を観察する装置である。そのため、細胞を観察するには、脱水・乾燥を含む数時間から数日に及ぶ前処理により、真空に耐えるようにする必要があった。

新装置はSEM を倒立させ、下端に電子銃を、上端には2-3 ml の液体を保持できる窓（ディッシュ）を配置する（図3）。窓の底面には、半導体微細加工技術を用いて作製したSiN 薄膜窓を備えている（以下、薄膜ディッシュ）。薄膜は原子で数十個と十分に薄く、高分解能を損ねず電子線を透過できる。しかも、1気圧の圧力差にも耐える。薄膜上の物体に膜下から電子線を照射し、物体から反射される電子を検出することによりSEM 観察する。通常電子顕微鏡観察に必要な前処理は不要である。そのため、試料の変形の恐れが少なく、且つ高スループットな観察ができる。また本装置では薄膜の上方に液浸レンズを備えた光顕も配置され、同一細胞の同一視野を観察できる。さらに薄膜ディッシュ上部は開放されているため、薬等の投与も容易にできる。投与し、その後固定してSEM で即座に観察することもできる。更に、この薄膜ディッシュは取り外せる設計なので、薄膜ディッシュに数ml の培養液を入れれば、CO<sub>2</sub> 培養器内で細胞の培養を長時間行うことができる。また、SiN 膜表面は製造工程において酸化によりSiO<sub>2</sub> になっている。そのため、ガラスと同様の性質を有し、コラーゲンやフィブロネクチン等でコーティングすることで、神経細胞・上皮細胞・免疫細胞等、比較的培養が難しい様々の細胞を培養できる。

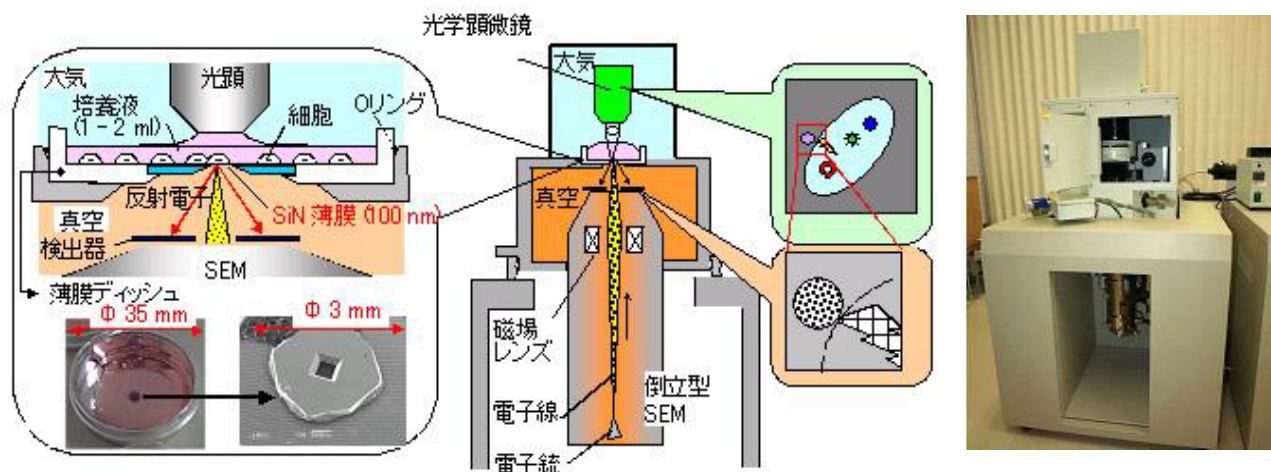


図3 ASEM の原理。倒立型SEM に対向して光顕を配置し、それらの間に耐圧薄膜を備えた窓（ディッシュ）を備える。薄膜ディッシュは取り外して細胞培養が可能で、SiN 薄膜窓を底面に持つ。本薄膜は半導体加工技術によって生まれ、電子線を透過するほど薄い、大気圧を支えて電子顕微鏡カラム内の真空を保持できる。薄膜を透して液中の細胞に電子線を照射し、反射電子を検出する。高分解能ASEM で見つけた構造は、蛍光顕微鏡法による像と比較することで、その構成タンパク質を同定する。

神経臓器の発生活動に重要な小胞体の微小構造の解明、溶液中での薬結合構造決定、生物ではないが、デンドライトの成長や水中でのシリカ粒子の再配列（結晶化）等が観察されている。またガン細胞が直接観察できるので、クライオ薄切し染色後光顕観察する従来の方法に比較して、検査時間が大幅に短縮できる。

2017年度のノーベル化学賞はクライオ顕微鏡の開発に関してであり、本講演は非常に時宜を得たものであった。現在の最高の電子顕微鏡での分解能は2015年に得られた2.2Åであり、ベンゼン環の穴が辛うじて分かる程度である。収差補正器付の電子顕微鏡を導入すれば1.9Åが可能になり、大きな飛躍ができるそうである。今後の講師の活躍に期待が持たれる。

（義家敏正記）

3. 量子ビーム技術による高分子材料の微細加工研究

国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構 大山智子

量子ビームとは高精度に制御された放射線、電子線・イオンビーム・X線・極短紫外線 (EUV) 等である、との定義から講演は始まった。量子ビーム微細加工技術が、幅広い産業応用が期待される最先端技術であることの紹介として、①量子ビームの最大規模の産業応用: EUVリソグラフィの課題解決に向けた基礎研究と、②先端医療・バイオ研究: 安全で高機能なバイオデバイスの開発の2つについて講演された。

半導体製造業の市場規模は現在年間40兆円である。その中でリソグラフィは半導体製造を支える重要な技術である。ムーアの法則に従って高集積化は現在まで順調に進んできた。近いうちに7 nmを実現すべく、波長13.5 nm EUVの量産ラインが完成するが、その先の波長6. X nm、Beyond-EUV (BEUV) も計画されているそうである。そのため、レジストの反応機構の理解・制御は光化学から量子ビーム化学へ移っている。なお、EUVとそのレジスト開発については本研究会の最後の講演で、田川講師が詳しく解説している。

露光装置は非常に高価であり、生産現場にしか設置できない。従って露光実験環境が整っていない状態で、レジスト及び露光プロセスの開発研究をしなければならないのが現状である。そのため装置が普及している電子線 (EB) を使ってEUVLの研究ができないかを探究している (図2)。



図1 講演中の大山講師。

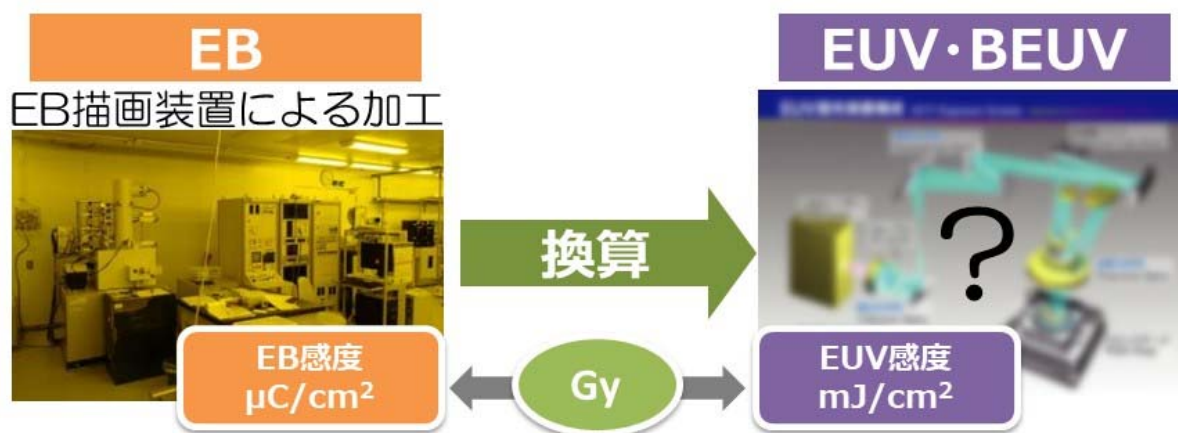


図2 電子線を用いて EUV・BEUV の研究ができないか。

図3はPoly methacrylate系レジン (PMMA) や非化学増幅型のポジ型電子線レジスト (ZEP520A) の放射光による軟X線の感度測定とEBを用いで予測した感度の比較である。直線上に良く乗ることから、EUV

とEBでレジスト中に起きる反応は類似しているという予想を裏付けている。講師は既存のEB装置でEUVレジストの評価・開発をする手法を確立する予定である。

次にバイオデバイスの開発の話に移った。バイオデバイスとは、細胞や組織の培養、細胞の機能を制御するための材料で、細胞が育ちやすい環境を提供し、且つ細胞機能を操作できる機能を持つことが必要である。そのためには生体適合材料の改質・機能化や精密加工が不可欠である。量子ビームならば、薬剤を使わずに生体適合材料を精密加工できる。その例としてポリ乳酸とコラーゲンの研究が紹介された(図4)。ポリ乳酸の微細加工では集束イオンビームが用いられ、図5のように非常に微細な加工を行うことができることが示された。

細胞の遺伝子発現・分化等の機能は、周囲の環境に依存する。再生医療においては、細胞ソースの調整と培養が重要である。そのため数々の硬さを持つ材料とその微細な加工が必要となる。講師は量子ビーム技術により、これらを克服した生体材料の開発が可能であることを示した。

	種類	耐熱性	耐薬品性	加工性
テフロン (PTFE)	合成	◎	◎	×
ポリ乳酸	植物由来	×	×	△
コラーゲン	生体由来	×	×	×

図4 代表的な生体適合性高分子とその性質。

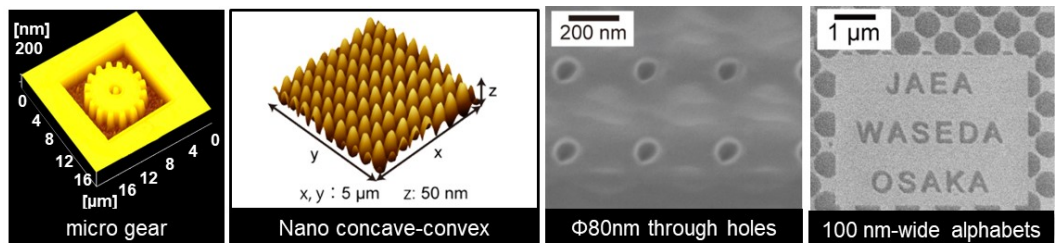


図5 ポリ乳酸の精密な微細加工 (T. G. Oyama, et al., App. Phys. Lett., 103, 163105 (2013))。

講師は、東京で開催された第15回と第16回の放射線プロセスシンポジウムで、連続してポスター発表で最優秀賞を受賞していることから分かるように、この分野の第一人者である。照射により微細加工技術と改質技術を組み合わせた材料創製は、多くの分野での応用が期待される。

(義家敏正記)

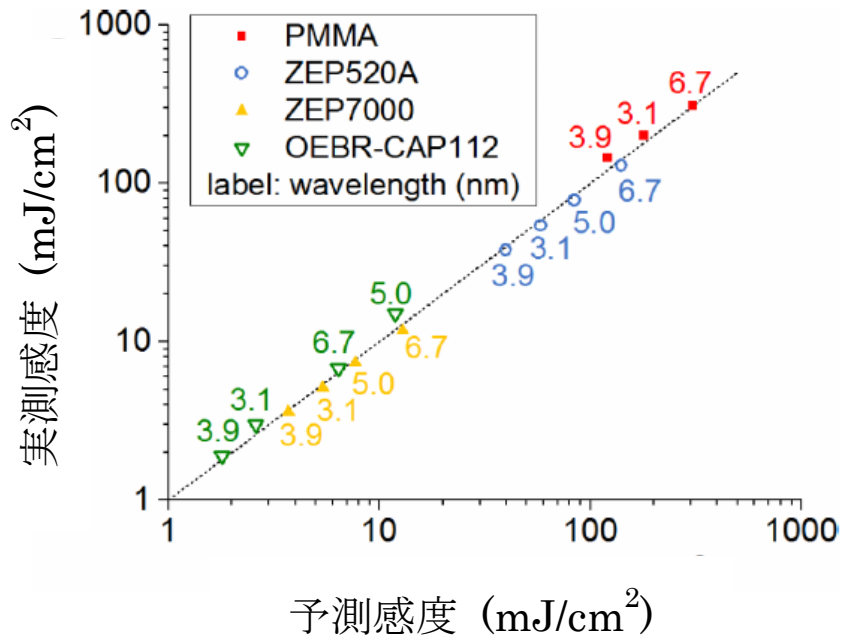


図3 SPring-8で測定した波長3.1~6.7 nmのEUV(軟X線)に対する各種レジストの実測感度と予測感度 [T. G. OYAMA et al., AIP Advances, 6 (2016) 085210-1-7]。



4. 実用化直前のEUVリソグラフィの展望：EUVリソグラフィと放射線化学

国立大学法人 大阪大学 産業科研究所 田川精一

半導体産業は経済規模が 40 兆円を超え、スマホ等のメモリー需要の増大による長期的な好調が続いている。今後も AI や IoT、ビックデータ等の半導体利用分野の拡大により長期的な成長が予想されるため、半導体産業のイノベーションは必要不可欠である。半導体の製造コストの 5 割以上は、リソグラフィという半導体微細加工プロセスのコストである。図 2 にその工程を示す。リソグラフィは光化学反応や、光化学反応と熱反応の組合せを水中で露光したり、マルチパターンニングとの組合せたりと工夫して、光の波長の 1/10 ぐらいの微細加工を行っている。ムーアの法則（図 3）が昔からあったので、業界ではそれに沿っての実現に向けて努力がなされてきた。しかし光学系とレジスト材料・プロセス開発は次第に厳しくなっている。

次世代のリソグラフィの光源は極端紫外光（Extreme Ultraviolet：EUV）という放射線が使用される予定である。EUV リソグラフィの早期実用化が望まれている。新聞報道によるとサムソンが 2018 年度から量産を始める予定とのことである。

EVUV レジストの特徴は、①初めての電離放射線を用いた量産リソグラフィである、②放射線利用の中で半導体分野は既に大きな経済効果を持つが、EUV の実用化で突出した経済効果をもつ放射線利用分野が出現する、③究極のリソグラフィとなる、である。

しかし EUV リソグラフィの実現のためには、高強度の光源を作ることが最大の課題である。そして将来の課題はレジスト材料である。最初は化学増幅型レジストが使用できるが、その後は困難である。新しいタイプのレジストの開発が不可欠である。そのためには基礎研究、特にレジスト中の放射線化学反応の解明が不可欠である。

レジストのパターン形成過程、特に放射線化学の部分は講師のグループが単独で解明し、世界のレジスト開発の指針となっている。講師等は酸触媒反応の最適化の指針を明示し、いろいろな新しい提案も行ってきた。全プロセスは材料に依存しているので、お互いに相関している。最適化は全プロセスで行う



図 1 講演中の田川講師。

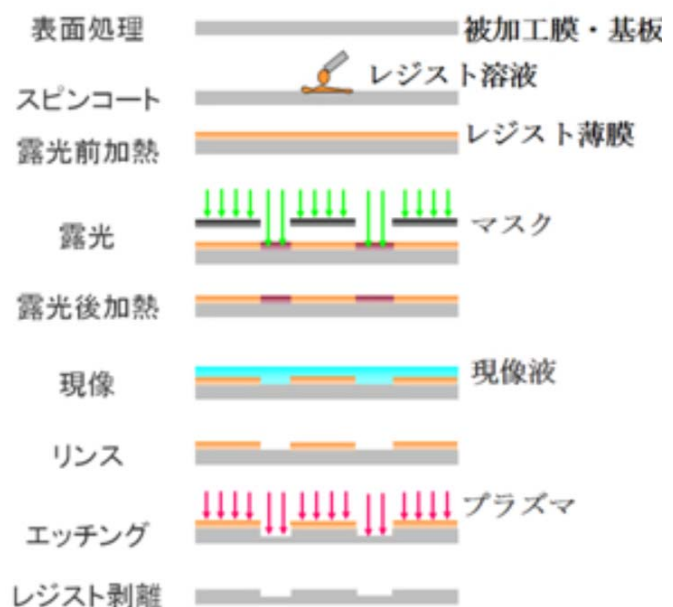


図 2 典型的なリソグラフィ工程。

必要があり、レジスト、酸発生剤、モノマー、高分子等の最適化のために企業において膨大な研究が行われた。図4にレジストのパターン形成過程を示す。露光から酸分布形状の生成までの放射線化学の研究の殆どに講師は関係している。

2013年以前は量産に必要な光がまだ十分でなく、レジストの高感度化は不可欠で、放射線化学反応と酸触媒反応（熱反応）を用いるプロセスは理論限界に近づきつつあり、大きな進展はなかった。そのため既存技術を飛躍的に向上させる新しい考えが必要になってきた。2013年に阪大からPSCAR（PhotoSensitized Chemically Amplified Resist）という放射線化学反応・光化学反応・熱反応を融合した新しい技術が発表された。これは、図4の酸分布生成までの放射線科学部分を飛躍的に向上させる新しい考えで、光増感化学増幅レジストという、放射線・光・熱プロセスを融合した技術である。

大学の量子ビームと放射線化学の基礎研究から生まれた新しい技術を、長い年月をかけて非常に高度化、複雑化させてきた半導体の量産プロセスに置き換えるという前例のない開発を企業が行うのには、非常に大きな決断が必要であったが、実用化開発が開始された。この大学発のプロセスが、年1回全ての主要半導体メーカーが集まるSPIE Advanced Lithography 2016で世界のトップメーカーの連合体から初めて公表された。

PSCARを用いたEUVリソグラフィは、次世代の半導体の量産プロセスで、基礎科学に基づく電離放射線を用いた巨大産業応用である。今後の益々の発展が期待される。

ONSAでもレジスト産業と放射線利用の重要性を十分認識してきた。例えば平成27年度のONSA賞は、兵庫県立大学高度産業科学技術研究所 渡邊健夫教授で受賞タイトルは「放射光を利用したレジストの開発に関する研究」であった。又、平成

28年度は大阪市立大学 大学院工学研究科 堀邊英夫教授でタイトルは「イオンビーム照射レジストの除去技術の確立とレジスト材料の開発—放射光を利用した感光性樹脂（レジスト）の開発—」であり、更に、29年度第2回目の見学会を渡邊教授の研究拠点である兵庫県立大学 高度産業科学研究所・ニュースバル放射光施設で行った、ONSAニュース本号の見学会報告の写真3は世界初のEUV露光装置と渡邊教授である。また本研究会の大山講師の講演では、高価なEUVを使わずに基礎実験を電子照射で行うことの可能性について述べられている。ONSAとしても今後ともこの分野に注目し、研究会等で最新情報を発信していく予定である。

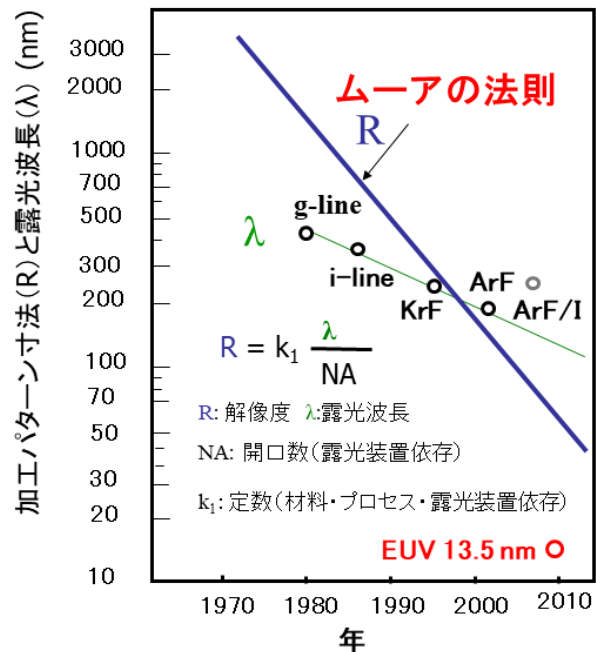


図3 半導体加工寸法 (R) の微細化と露光波長 (λ) の短波長化。

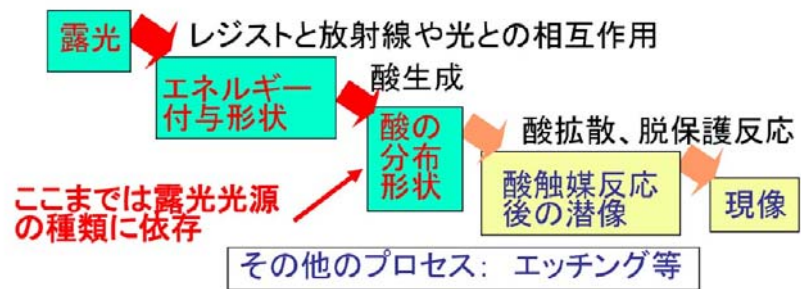


図4 レジストのパターン形成過程。

(義家敏正記)