

令和 6 年 6 月 20 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(A)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20H00210

研究課題名（和文）二光子重合造形の深紫外領域への展開と応用

研究課題名（英文）Deep-UV two-photon polymerization

研究代表者

田口 敦清（Taguchi, Atsushi）

北海道大学・電子科学研究所・准教授

研究者番号：70532109

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 34,500,000円

研究成果の概要（和文）：材料の深紫外吸収帯を利用する二光子重合を開発した。これにより、二光子重合法において、生体毒性や材料純度低下といった問題があった重合開始剤の添加を不要とし、純粋に材料の光重合・合成に立脚した二光子重合加工法を確立した。アクリレート樹脂、金属酸化物、生体試料、金属に適用し、開発した手法の有効性を示した。さらに、加工分解能の向上、加工閾値の低下と効率向上、材料選択の広範囲化を実現した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

二光子重合造形の波長を従来の近赤外から可視域に短波長化し、材料との深紫外電子遷移を介した光化学的相互作用を活用した立体加工法を探索した。紫外光リソグラフィ技術の観点からは、二光子に展開することで、三次元加工性の付加、さらに、可視光を用いたことで、可視光学系を使った光学系の簡略化の意義もたらされた。二光子重合技術の観点からは、様々な課題があった重合開始剤の添加を不要とし、材料純度を維持できる二光子重合加工法を確立し、材料の選択性を拡張できた。二光子重合造形の新機軸として、今後、ナノエレクトロニクスデバイス、生体適合材料を使った三次元バイオプリンティングなど、実際の応用に繋がる成果が得られた。

研究成果の概要（英文）：We have developed a two-photon polymerization method utilizing deep-UV absorption of materials, which eliminates the need for polymerization initiator additives, thereby maintaining material purity. The effectiveness of this principle was demonstrated with acrylate resins, metal oxides, biological samples, and metals. This method has improved processing resolution, a broader range of material selection, and increased efficiency. Future applications are expected in nanoelectronics devices and three-dimensional bioprinting using biocompatible materials.

研究分野：レーザー微細加工、二光子重合、フォトニクス、紫外光学技術

キーワード：二光子重合 二光子吸収 微細3次元加工 無機材料 生体適合材料 金属酸化物 重合開始剤フリー

### 1. 研究開始当初の背景

光を用いた立体造形技術は、複雑で微細な三次元構造の作製を比較的簡便に行えることから、マイクロ流路やマイクロリアクター、微小光学、エレクトロニクス、再生医学など幅広い分野で応用が期待される。中でも、光重合と二光子吸収を組み合わせた二光子重合造形法[1、2]は、1光子重合にはない3次元加工性を有し、空間分解能にも優れるため、マイクロスケールからサブマイクロスケールの立体造形を実現する技術として期待される。

二光子吸収は、いわゆる、非線形光学現象であり、光の強度が高い領域で発生する。歴史的に、二光子重合造形法の発明は、フェムト秒パルスレーザーの製品化が進んだ時期と重なり、フェムト秒パルスレーザーのパルス光を高開口数 (NA) の対物レンズで集光することで、光子密度を時間的かつ空間的に高め、二光子吸収の発生を効率良く行えるようになったことが、この手法を生んだ背景として挙げられる。以降、フェムト秒パルスレーザーは二光子重合の光源として常識的に用いられており、フェムト秒パルスレーザーに使われるチタンサファイア結晶の利得帯域が近赤外領域にあることから、近赤外光が二光子重合に用いられてきた。

近赤外光の二光子エネルギーは可視光の 400-500 nm 付近に位置することになる。しかし、モノマー分子の多くは、この波長帯で透明である。そのため、図1左下のパネルに示すように、二光子重合に近赤外光を用いる場合、材料自身を光重合させてはいない。その代わりに、二光子吸収断面積を可視域に持つ重合開始剤を材料に添加し、重合開始剤を二光子でラジカル化し、これを起点として材料を重合させる、間接的なプロセスとなっている。

しかし、重合開始剤は生体毒性を有することが多く、再生医療の足場材料に用いると培養細胞が生存しない問題が明らかになってきた[3]。また、重合開始剤を添加した際の材料純度の低下や、加工したい材料に対して、適当な重合開始剤を見つけ出すことが難しい場合があり、二光子重合造形の対象となる材料に制約があるという課題があった。

以上を背景として、本研究では、二光子重合に近赤外光ではなく、材料の深紫外吸収を直接励起できる程度の高いエネルギーを有する可視光を使うことで、重合開始剤を介さずに材料を直接光で重合・合成し構造化する深紫外二光子重合を開拓し、重合開始剤に関わる課題の解決や、二光子重合技術の材料拡張の可能性を探った。

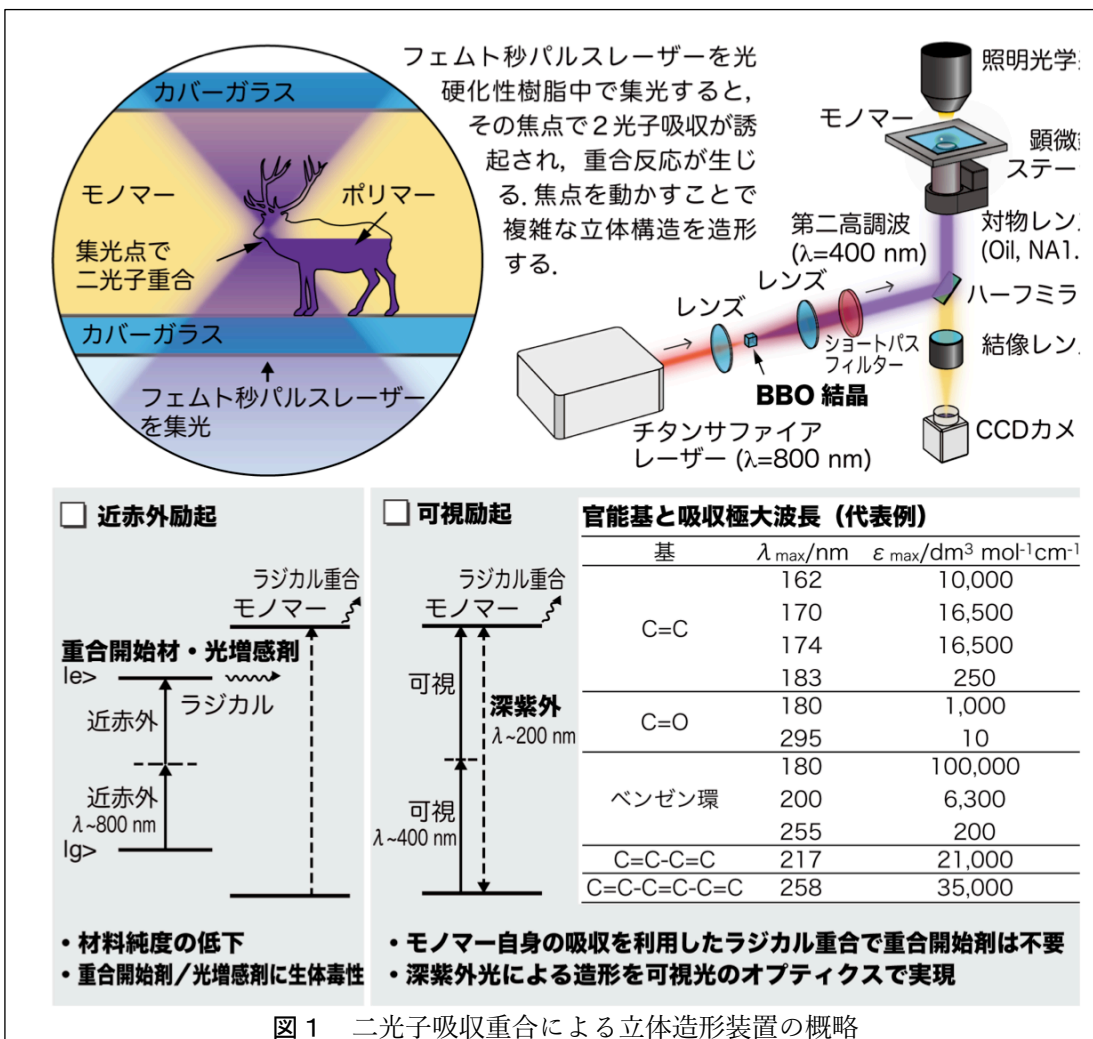


図1 二光子吸収重合による立体造形装置の概略

## 2. 研究の目的

これまで常識的に近赤外光励起が使われてきた二光子重合に対し、可視励起を用いることで材料の深紫外吸収を直接励起してラジカル重合反応を誘起する。これにより、二光子造形の対象となる材料拡張を狙う。また、融合開始剤フリーで材料純度を乱さないナノ造形技術が可能であるか検証し、ナノサイエンス、ナノデバイス工学、ナノ材料科学、ナノバイオ医療工学への適用可能性を探索する。

## 3. 研究の方法

本研究では、二光子吸収の励起光に、近赤外光ではなく可視光を用いることで、可視光の二光子エネルギーに相当する深紫外吸収を励起する。図1の右下パネルに示されているように、深紫外光領域では多くの分子の官能基の吸収帯が存在する[4]。これらの官能基を二光子励起によりラジカル化し、その後、ラジカル重合反応により液体のモノマーを重合させる。この手法により、重合開始剤を別途添加することなく、二光子重合造形を実現する。

可視フェムト秒パルス光を用いる二光子重合装置の概略を図1右上に示す。従来の近赤外光を用いた二光子造形装置と異なる点は、チタンサファイアレーザー光源後に置いた波長変換素子 (BBO 結晶) の有無である。逆に言えば、波長変換以外、顕微鏡対物レンズやビーム走査光学系は従来の装置構成と変わらず、同じ構成を踏襲できる。本実験では、フェムト秒レーザー光源の中心波長を 800 nm にチューニングし、レンズで BBO 結晶に集光し、その第二高調波である波長 400 nm のパルス光を得た。その後、ショートパスフィルターにより波長 800 nm の基本波をカットし、波長 400 nm のパルス光を、油浸対物レンズ (NA 1.4) を用いてモノマー液中に集光した。レーザー集光点に対し、顕微鏡ステージを三次元に走査することで、立体構造を造形した。

## 4. 研究成果

### (1) 樹脂の重合開始剤フリー造形

アクリレート系の架橋剤である DPHA (di-pentaerythritol hexaacrylate) を材料として二光子重合造形実験を行った。近赤外励起の二光子重合では、ベンジルなどの重合開始剤を DPHA に数%添加する。本研究では、重合開始剤を添加しない純粋な DPHA に波長 400 nm の可視フェムト秒パルス光を照射した。DPHA の吸収スペクトルを図 2(a) に示す。DPHA オリゴマーは無吸収の透明物質で、波長 280 nm 以下に強い吸収を示すことを確認した。波長 400 nm の可視フェムト秒パルス光を DPHA 内に集光し、集光点を三次元的に走査し、得られたマイクロサイズの動物の電子顕微鏡像を図 2(b) に示す。体長 10  $\mu\text{m}$  の動物はガラス基板上に自立しており、骨格や手足、角が再現されていることを確認した。シカの角の先端部分の直径はおよそ 300 nm である。シカの角のように細長くてアスペクト比の大きな形状の立体造形が可能であることを確認した。

アクリレート系オリゴマーDPHA に波長 400 nm の可視パルス光を照射する前と、パルス照射し硬化した後のラマンスペクトルの測定結果を図 3 に示す。ラマンスペクトルの励起光には、材料に吸収のない波長 532 nm を用いた。また、スペクトル間で相互に強度比較をするため、反応に寄与しないとバンドのラマン強度を内部標準として用い、それぞれ強度を規格化した。ラマンスペクトルの硬化前後の変化として、C=C 伸縮モード ( $1,630\text{ cm}^{-1}$ ) の減少を確認した。このことから、C=C 二重結合が切れて C-C ネットワークを形成したことが示唆される。C=C の減少に伴い、共役な C=O が乖離する。これも C=O 伸縮モード ( $1,720\text{ cm}^{-1}$ ) の減少としてスペクトル変化に現れている。また、CH<sub>2</sub> 基は C=C に繋がっているため、C=C 二重結合が切れることが CH<sub>2</sub> のバンド ( $1,402\text{ cm}^{-1}$ ) の減少と相関する。このように、ラマンスペクトルの変化は、光重合反応過程を矛盾なく説明しており、深紫外吸収の二光子励起によって二光子重合反応を誘起できることを強く示唆している。

この実験では、重合に必要なレーザー光強度は、近赤外光励起の時と比べ、7 倍程度小さくなった。従来の近赤外光励起の二光子重合では、重合開始剤の比率は数%程度であるが、本実

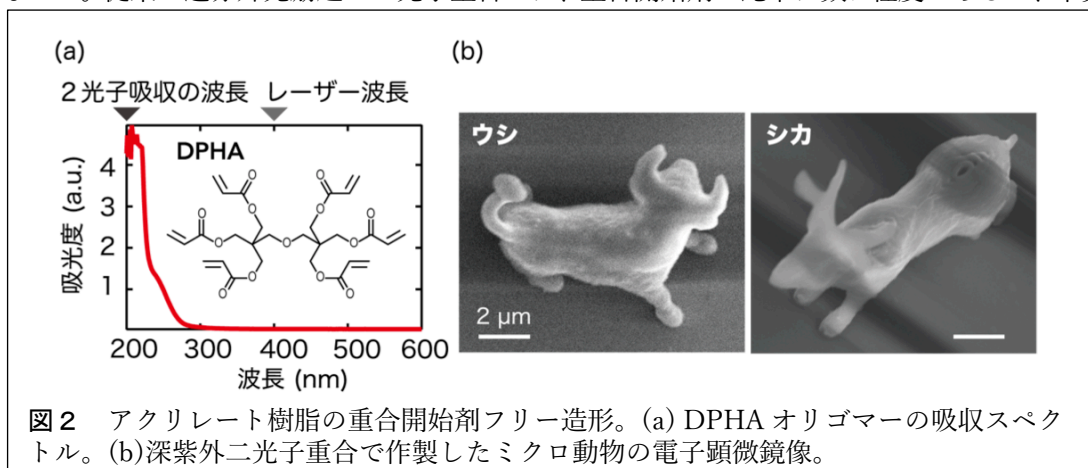


図2 アクリレート樹脂の重合開始剤フリー造形。(a) DPHA オリゴマーの吸収スペクトル。(b) 深紫外二光子重合で作製したマイクロ動物の電子顕微鏡像。

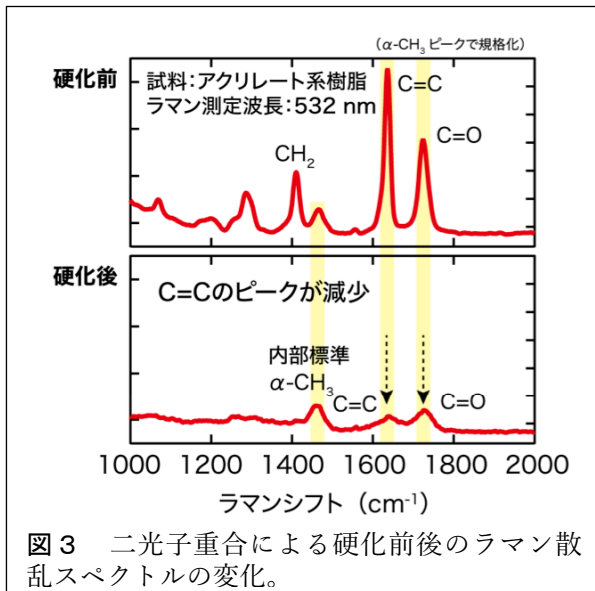


図3 二光子重合による硬化前後のラマン散乱スペクトルの変化。

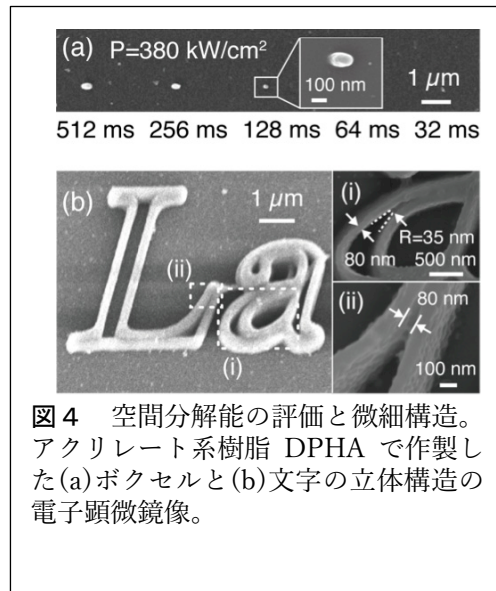


図4 空間分解能の評価と微細構造。アクリレート系樹脂 DPHA で作製した(a)ボクセルと(b)文字の立体構造の電子顕微鏡像。

験のように深紫外吸収を利用する場合、レーザー集光スポット中に含まれるすべてのモノマーが重合開始剤として働く。そのため、重合効率が向上し、小さいレーザーパワーで重合を進めることができたと考えられる。

図4はDPHA材料に対して空間分解能を調査した結果である。入射光強度を380 kW/cm<sup>2</sup>に固定し、露光時間を512 msから32 msまで変化させたところ、得られるボクセルの大きさは小さくなる傾向が見られ、最小のボクセル幅は80 nm程度となった。得られた最小のボクセルの幅は、点像分布関数の計算から予測される値とほぼ一致した[5]。図4(b)は文字構造をDPHAで描いたものである。エッジがシャープに描かれている。文字の高さは1 μmである。“L”の文字の先端部分や“a”の文字の外壁部では、線の幅は80 nm程度であり、図4(a)で示したボクセルの最小サイズと同程度の線幅となっている。また、線が分岐する部分を拡大してみると、線が分解して描画できている部分の溝の幅も80 nm程度である。線が交差する部分の曲率半径は35 nm程度が得られた。これらの結果から、100 nmを切る空間分解能が得られることが分かった。

## (2) 金属酸化物の造形

酸化ジルコニウムと酸化チタンの造形実験を行った。酸化ジルコニウムは硬度が高く研磨剤として工業的に用いられている他、屈折率(誘電率)が非常に大きいことから、光学材料やHigh-κゲート絶縁体として有望な材料である。また、酸化チタンは半導体光触媒として知られる。前駆体として、ジルコニウムもしくはチタンを含むメタルオキシクラスタを合成し、その吸収スペクトルを測定した。図5(a)に示すように、メタルオキシクラスタが深紫外に吸収を持ち、可視光領域に吸収がないことを確認した。メタルオキシクラスタは深紫外光照射で、官能基部分が光分解してラジカル化し、クラスタ同士が架橋してネットワークを作る。波長400 nmのフェムト秒パルス光を集光し、集光点を走査して形状を描画した後、試料を温度600度で加熱し有機リガンドを完全に分解した。上記の手順で作製した“ZrO<sub>2</sub>”、“TiO<sub>2</sub>”の文字構造、ブリッジ構造、フィン構造の電子顕微鏡像を図5(b)-(d)に示す。これらの結果より、金属酸化物の立体造形が可能であることが分かった。

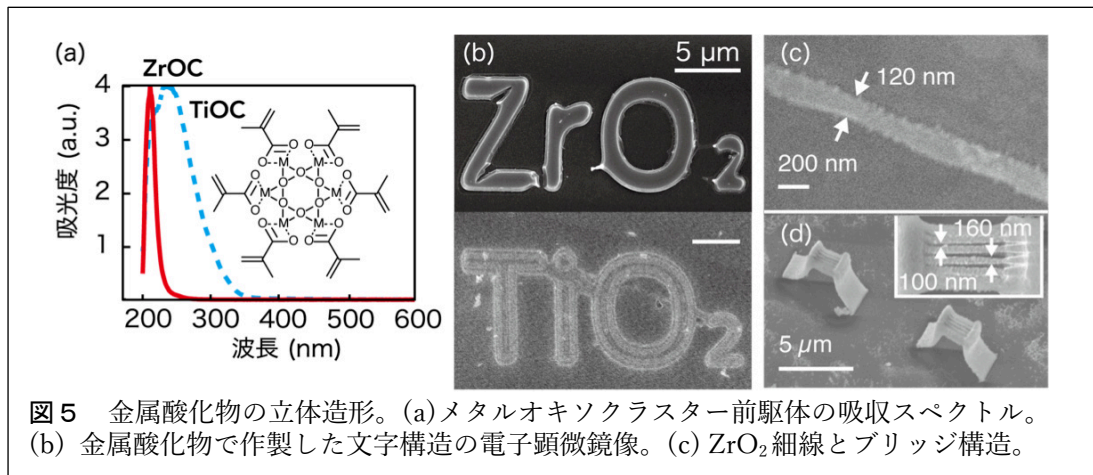


図5 金属酸化物の立体造形。(a)メタルオキシクラスタ前駆体の吸収スペクトル。(b)金属酸化物で作製した文字構造の電子顕微鏡像。(c) ZrO<sub>2</sub>細線とブリッジ構造。

## (3) 生体適合性材料

再生医療や組織工学において、細胞を培養する立体足場構造を二光子重合で作製する試み

がなされているが、細胞が培養中に死滅する現象が報告されている。原因として、樹脂に添加した重合開始剤が生体毒性を示すことが示唆されている[3,6]。そこで、重合開始剤フリーで生体適合性材料の立体造形を試みた。図6(a)はアミノ酸のひとつであるシステインの結果である。吸収スペクトルは、可視光には透明で深紫外光に吸収を持つ。アミノ酸水溶液に波長400 nmの可視パルス光を集光し、走査領域に固体構造を得た(図6(a)下)。スラブの厚みは1  $\mu\text{m}$ である。この構造は、二光子励起によりシステインがジスルフィド結合してシスチンとなり、析出結晶化したと考えられる。このように、生体分子も重合開始剤など添加剤を加えることなく、立体構造化できることが分かった。図6(b)に、二光子重合で造形したコラーゲンの自家蛍光像、図6(c)にPEGda水素ゲルの吸収スペクトルと作製した構造の電子顕微鏡観察像も示す[7]。これらの材料も重合開始剤を無添加で立体造形を実現したことから、生体適合性材料の応用に新たな可能性を示した。

#### (4) 総括

本研究では、二光子重合造形の波長を従来の近赤外から可視域に短波長化し、材料の深紫外電子準位との相互作用による光化学反応を活用した立体加工法を探索した。これにより、従来の二光子重合で課題があった重合開始剤の添加を不要とし、材料純度を維持できる二光子重合加工法を確立し、二光子重合の新機軸を提示した[8]。アクリレート樹脂、金属酸化物、生体試料に対し、原理の有効性を示した。加工分解能の向上、材料選択の広範囲化、高効向上が実現した。

未発表のため詳細は別の機会に譲るが、金属についてもレーザー描画による構造作製の成果が得られており、加工分解能も同様にサブ100 nm程度を実現できた。今後、ナノエレクトロニクスデバイスへの応用や、生体適合材料を使った三次元バイオプリンティングへの応用が期待できる。

#### 参考文献

- [1] S. Maruo, O. Nakamura, S. Kawata, "Three-dimensional microfabrication with two-photon-absorbed photopolymerization," *Opt. Lett.* 22, 132–134 (1997).
- [2] S. Kawata, H.B. Sun, T. Tanaka, K. Takada, "Finer features for functional microdevices," *Nature* 412, 697–698 (2001).
- [3] Z. Li, J. Torgersen, A. Ajami, S. Muehleder, X. Qin, W. Husinsky, W. Holnthoner, A. Ovsianikov, J. Stampfl, R. Liska, "Initiation efficiency and cytotoxicity of novel water-soluble two-photon photoinitiators for direct 3D microfabrication of hydrogels," *RSC Adv.* 3, 15939–15946 (2013).
- [4] 尾崎幸洋, 岩橋秀夫, "生体分子分光学入門" 共立出版 (1992).
- [5] A. Taguchi, A. Nakayama, R. Oketani, S. Kawata, K. Fujita, "Multiphoton-excited deep-ultraviolet photolithography for 3D nanofabrication," *ACS Appl. Nano Mater.* 3, 11434–11441 (2020).
- [6] C.G. Williams, A.N. Malik, T.K. Kim, P.N. Manson, J.H. Elisseeff, "Variable cytocompatibility of six cell lines with photoinitiators used for polymerizing hydrogels and cell encapsulation," *Biomaterials* 26, 1211–1218 (2005).
- [7] A. Nakayama, Y. Kumamoto, M. Minoshima, K. Kikuchi, A. Taguchi, K. Fujita, "Photoinitiator-Free Two-Photon Polymerization of Biocompatible Materials for 3D Micro/Nanofabrication," *Adv. Opt. Mater.* 10, 220047 (2022).
- [8] 藤田克昌, 田口敦清, "光造形装置, 及び構造物の製造方法", 特願 2018-018938, PCT/JP2019/002861.

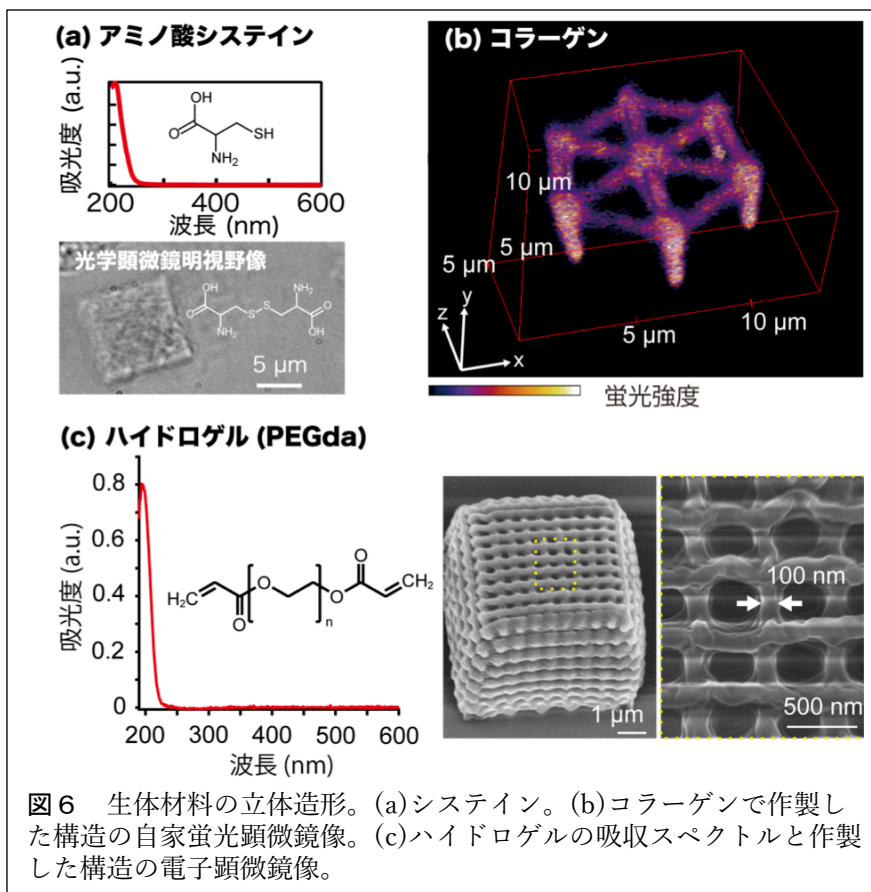


図6 生体材料の立体造形。(a)システイン。(b)コラーゲンで作製した構造の自家蛍光顕微鏡像。(c)水素ゲルの吸収スペクトルと作製した構造の電子顕微鏡像。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Atsushi Nakayama, Yasuaki Kumamoto, Masafumi Minoshima, Kazuya Kikuchi, Atsushi Taguchi, Katsumasa Fujita	4. 巻 10
2. 論文標題 Photoinitiator Free Two Photon Polymerization of Biocompatible Materials for 3D Micro/Nanofabrication	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Advanced Optical Materials	6. 最初と最後の頁 220047
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/adom.202200474	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 田口敦清	4. 巻 35
2. 論文標題 紫外領域のナノ光学	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 光アライアンス	6. 最初と最後の頁 33-41
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 田口敦清	4. 巻 87
2. 論文標題 紫外領域のプラズモニクスとナノ光学	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 精密工学会誌	6. 最初と最後の頁 725 ~ 729
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Taguchi Atsushi, Nakayama Atsushi, Oketani Ryosuke, Kawata Satoshi, Fujita Katsumasa	4. 巻 3
2. 論文標題 Multiphoton-Excited Deep-Ultraviolet Photolithography for 3D Nanofabrication	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ACS Applied Nano Materials	6. 最初と最後の頁 11434 ~ 11441
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acsnm.0c02519	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 田口敦清, 中山篤志, 藤田克昌	4. 巻 72
2. 論文標題 添加材不要の二光子重合造形: 進展する材料拡大と空間分解能の向上	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 化学工業	6. 最初と最後の頁 124 ~ 129
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計15件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 中山篤志, 田口敦清, 藤田克昌
2. 発表標題 添加材不要の3次元光ナノ造形法: 3次元バイオプリンティングの新機軸
3. 学会等名 第19回産総研・産技連LS-BT合同研究発表会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 福井岳人, 田口敦清, 笹木敬司
2. 発表標題 キラリティを有するナノギャップ構造の探索
3. 学会等名 第82回応用物理学会秋期学術講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中山篤志, 熊本康昭, 田口敦清, 藤田克昌
2. 発表標題 添加材不要の2光子造形法を用いた生体材料の3次元ナノ造形
3. 学会等名 第82回応用物理学会秋期学術講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Atsushi Taguchi
2. 発表標題 Pushing DUV Raman microscopy to its limits: toward nanoscale resolution
3. 学会等名 SciX2021 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 竹原光, 笹木敬司, 田口敦清
2. 発表標題 深紫外顕微鏡用反射対物レンズの高NA化の検討
3. 学会等名 Optics & Photonics Japan 2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 福井岳人, 田口敦清, 笹木敬司
2. 発表標題 トポロジ-最適化を用いたナノギャップアンテナ構造の設計
3. 学会等名 Optics & Photonics Japan 2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Atsushi Taguchi
2. 発表標題 DUV spectroscopy at nanoscale: pushing its limits with surface plasmons
3. 学会等名 Pacifichem 2021 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年



1. 発表者名 Hikaru Takehara, Keiji Sasaki, Atsushi Taguchi
2. 発表標題 A design of high NA reflective objective for DUV microspectroscopy
3. 学会等名 Pacifichem 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yamato Fukui, Atsushi Taguchi, Keiji Sasaki
2. 発表標題 Finding chiral nanogap antenna structures using inverse design
3. 学会等名 Pacifichem 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Atsushi Nakayama, Yasuaki Kumamoto, Atsushi Taguchi, Katsumasa Fujita
2. 発表標題 Photoinitiator-free micro/nano fabrication of biomaterials with nonlinear deep UV excitation
3. 学会等名 SPIE Photonics West 2022 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 土井敬介, 笹木敬司, 田口敦清
2. 発表標題 深紫外二光子重合を用いた3次元微細構造の造形特性評価
3. 学会等名 第57回応用物理学会北海道支部 / 第18回日本光学会北海道支部合同学術講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hikaru Takehara, Keiji Sasaki, Atsushi Taguchi
2. 発表標題 A design of high NA reflective objective for DUV micro-spectroscopy
3. 学会等名 Global Nanophotonics 2022 (GNP2022) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 福井岳人, 田口敦清, 笹木敬司
2. 発表標題 キラルナノギャップ構造のトポロジ-最適化による探索
3. 学会等名 第69回応用物理学会春期学術講演会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田口敦清
2. 発表標題 深紫外ラマン顕微鏡の現在と未来
3. 学会等名 2020年度日本分光学会北海道支部シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西川洋平, 笹木敬司, 田口敦清
2. 発表標題 可視パルス光を用いた重合開始剤不要の二光子重合装置の構築
3. 学会等名 第56回応用物理学会北海道支部/第17回日本光学会北海道支部合同学術講演会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	石飛 秀和 (Ishitobi Hidekazu) (20372633)	大阪大学・生命機能研究科・准教授  (14401)	
研究分担者	田中 慎一 (Tanaka Shin-ichi) (30455357)	呉工業高等専門学校・自然科学系分野・准教授  (55401)	
研究分担者	田口 智清 (Taguchi Satoshi) (90448168)	京都大学・情報学研究科・教授  (14301)	
研究分担者	笹木 敬司 (Sasaki Keiji) (00183822)	北海道大学・電子科学研究所・教授  (10101)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------