

hama hot

Vol. **20**
2022

In Focus

Society 5.0、CPS型ものづくりを実現する 空間光制御技術の挑戦

新製品ニュース

イメージセンサモジュール C15853-01/-02

CERARION® 電子増倍管 R14747-80

T-SMILS® レーザ加熱システム L15570-111/-211/-311

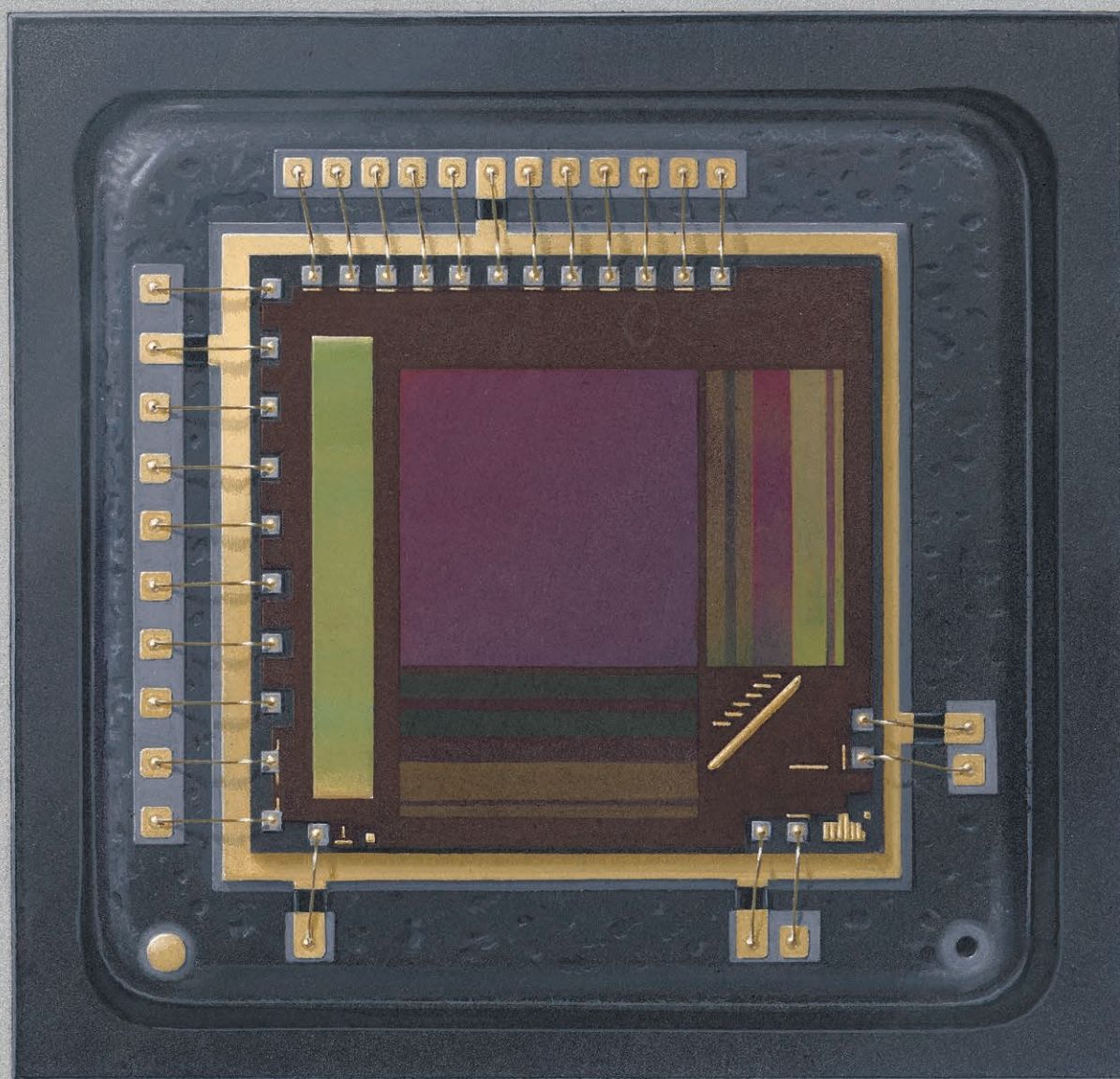
資料・データ集

連載

「ミトコンドリア」 生命と健康を支える 細胞内の小さな巨人

[第3回] PETによるアルツハイマー病の
脳内ミトコンドリア機能変化の検出

ホットニュース
Webコンテンツ紹介



Index

■ In Focus	P05
■ 新製品ニュース	
・光半導体製品	P07
・電子管製品	P09
・レーザ製品	P10
・資料・データ集	P12
■ 連載	P13
■ ホットニュース	P17
■ Webコンテンツ紹介	P18

「表紙のイラスト」 プロフィールセンサ S15366-256

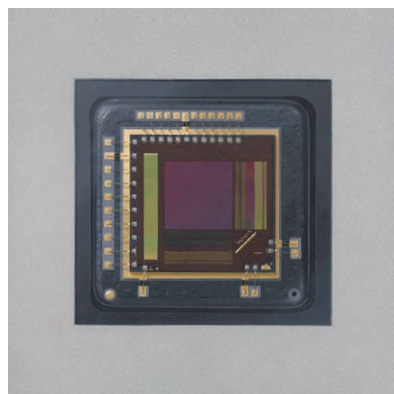


イラスト: チカツタケオ

モノの存在を静穏な空気感で描くチカツタケオさんによるイラスト。今回は、プロフィールセンサ S15366-256を描いていただきました。

Society 5.0、 CPS型ものづくりを実現する 空間光制御技術の挑戦

サイバーとフィジカルが高度に融合した、来るべき超スマート社会「Society 5.0」。このSociety 5.0や、その実現に不可欠なCPS (Cyber Physical System) を構築する上で、極めて重要な技術基盤のひとつが光・量子技術です。本ページではとくに、従来のレーザ加工の進化に貢献し、私たちのくらしのあらゆる分野のものづくりやサービスに革新をもたらすことが期待される、空間光制御技術について紹介します。

▶ P05



05

In Focus



「ミトコンドリア」 生命と健康を支える細胞内の小さな巨人

第3回

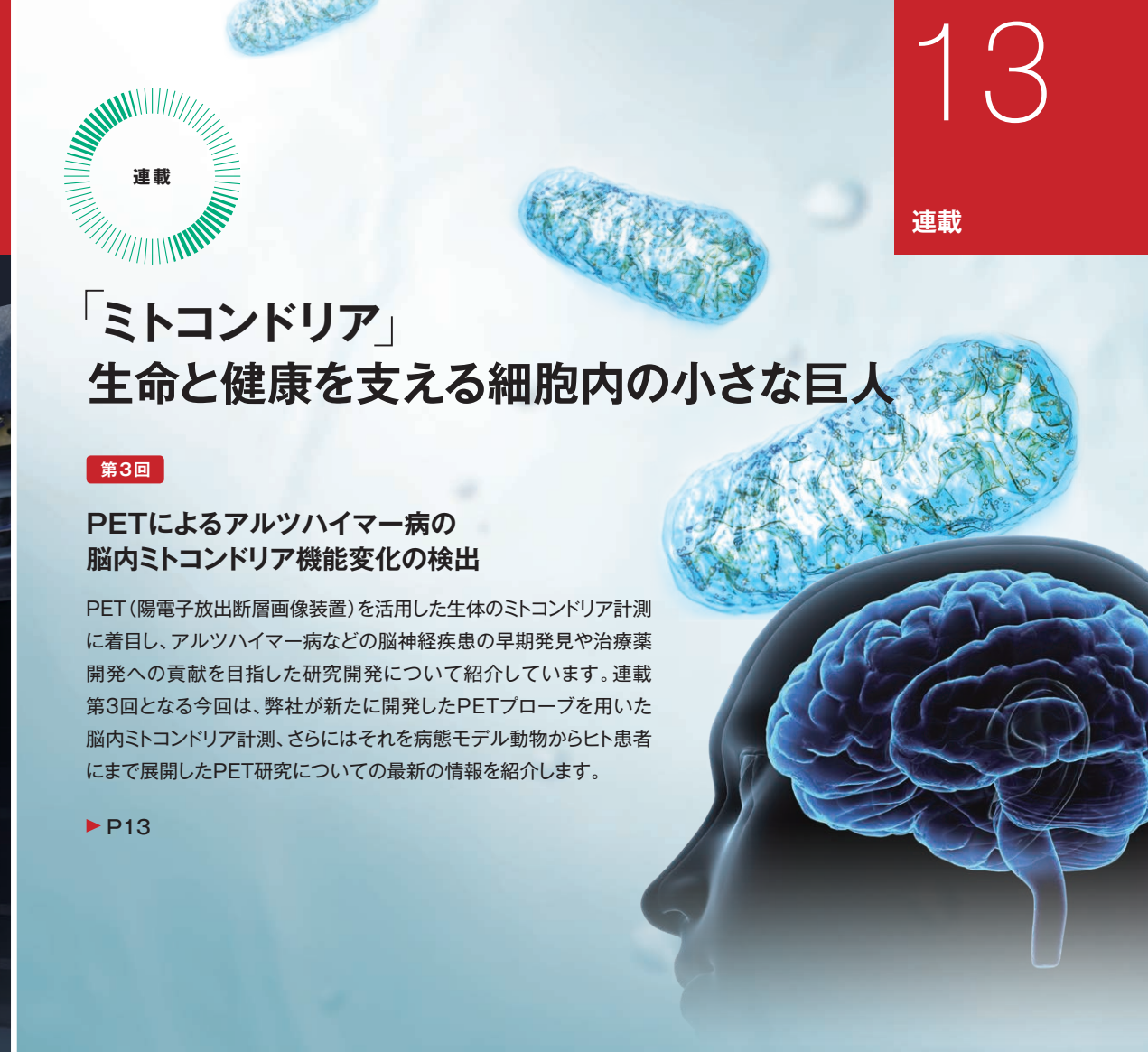
PETによるアルツハイマー病の 脳内ミトコンドリア機能変化の検出

PET (陽電子放出断層画像装置) を活用した生体のミトコンドリア計測に着目し、アルツハイマー病などの脳神経疾患の早期発見や治療薬開発への貢献を目指した研究開発について紹介しています。連載第3回となる今回は、弊社が新たに開発したPETプローブを用いた脳内ミトコンドリア計測、さらにはそれを病態モデル動物からヒト患者にまで展開したPET研究についての最新の情報を紹介します。

▶ P13

13

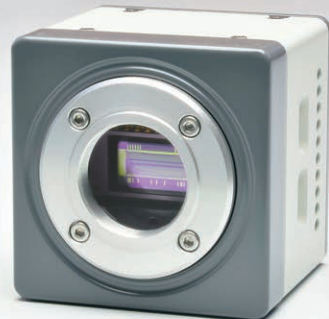
連載



新製品ニュース

浜松ホトニクスホットな新製品を紹介します。

▶ P07



イメージセンサモジュール C15853-01/-02



CERARION® 電子増倍管 R14747-80

07

新製品ニュース



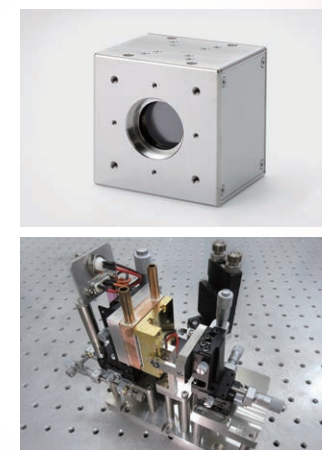
T-SMILS® レーザ加熱システム L15570-111/-211/-311

17

ホットニュース

今回のホットニュースは、「リアルタイム非破壊イメージング可能のテラヘルツイメージインテンシファイア」「周波数可変範囲0.42 THz ~ 2 THzの量子カスケードレーザモジュール」などの記事を掲載しております。

▶ P17



目 次

光半導体製品

			メ デ ィ カ ル	ラ イ フ	創 薬	計 測	分 析	半 導 体	光 通 信	セ キュ リ ティ	産 業	非 破 壊	学 術 研 究
光半導体モジュール	イメージセンサモジュール C15853-01/-02	▶ P07				●	●				●	●	
イメージセンサ	測距イメージセンサ S16443-01WT, S16444-01WT	▶ P08				●				●	●		

電子管製品

			メ デ ィ カ ル	ラ イ フ	創 薬	計 測	分 析	半 導 体	光 通 信	セ キュ リ ティ	産 業	非 破 壊	学 術 研 究
イオン検出器	CERARION® 電子増倍管 R14747-80	▶ P09	●	●	●		●			●	●		●

レーザ製品

			メ デ ィ カ ル	ラ イ フ	創 薬	計 測	分 析	半 導 体	光 通 信	セ キュ リ ティ	産 業	非 破 壊	学 術 研 究
半導体レーザ応用製品	T-SMILS® レーザ加熱システム L15570-111/-211/-311	▶ P10				●					●		●
	レーザ加熱システム L16470-111/-241, L16480-112/-344, L16490-343	▶ P11									●		

応用分野

- メ
デ
ィ
カ
ル

メ
デ
ィ
カ
ル
MEDICAL
- ラ
イ
フ

ラ
イ
フ
サイ
エ
ン
ス
LIFE SCIENCE
- 創
薬

創
薬
DRUG DISCOVERY
- 計
測

計
測
MEASUREMENT
- 分
析

分
析
ANALYTICAL
- 半
導
体

半
導
体
製
造
SEMICONDUCTOR PRODUCTION
- 光
通
信

光
通
信
OPTICAL COMMUNICATION
- セ
キュ
リ
ティ

セ
キュ
リ
ティ
SECURITY
- 産
業

産
業
INDUSTRY
- 非
破
壊

非
破
壊
検
査
NON-DESTRUCTIVE INSPECTION
- 学
術
研
究

学
術
研
究
ACADEMIC RESEARCH

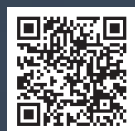
Society 5.0、CPS型ものづくりを 実現する 空間光制御技術の挑戦

サイバーとフィジカルが高度に融合した 新しい社会「Society 5.0」

「Society 5.0」は、狩猟社会、農耕社会、工業社会、情報社会に続く新たな社会で、「超スマート社会」とも呼ばれます。日本政府は、「サイバー空間（仮想空間）とフィジカル空間（現実空間）を高度に融合させたシステムにより、経済発展と社会的課題の解決を両立する、人間中心の社会」であると提唱しています。

フィジカル空間からセンサとIoTを通じてサイバー空間上であらゆる情報が集積し、人工知能（AI）がビックデータを解析。その解析結果を高付加価値としてフィジカル空間にフィードバックする— Society 5.0の実現には、このサイバー空間とフィジカル空間が高度に一体化する、CPS（Cyber Physical System）の構築が必要となります。

光・量子技術は、Society 5.0、CPSを実現する上での極めて重要な基盤技術です。弊社は、内閣府の「戦略的イノベーション創造プログラム（SIP）」第2期の課題、「光・量子を活用したSociety 5.0実現化技術」の研究課題のひとつである「高精度・高スループットレーザー加工のための空間光制御技術開発」に参画しています。弊社のもつ「高精度な空間光制御デバイスとモジュール化技術」を用いて、これと宇都宮大学のもつ「超短パルスレーザーを用いたホログラフィックレーザー加工技術」を融合し、従来のレーザー加工を進化させる高出力レーザーへの対応や多点同時加工などの実現に取り組んでいます。



Society 5.0（超スマート社会）（出典：内閣府ホームページ）
▶ http://www.cao.go.jp/lib_006/society5_0/society5_0_bigdata1.html

CPS型レーザー加工の鍵となる、空間光制御技術

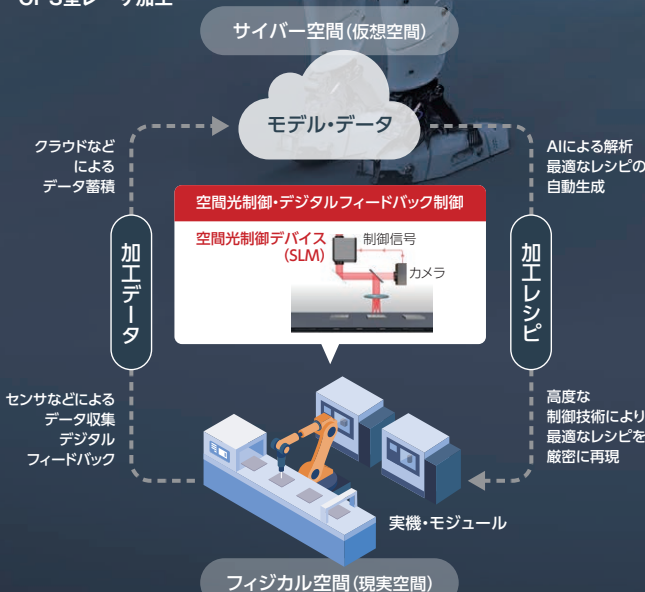
弊社が取り組む空間光制御技術は、CPSによるレーザー加工にどのような貢献をするでしょうか。

CPS型レーザー加工では、まず初めにサイバー空間において、蓄積された膨大な加工データベースを基に、AIなどを活用して、最適な加工条件・加工レシピを瞬時に導き出します。その“最適解”である加工レシピを用いて、フィジカル空間にある加工機が実際に動作します。レシピ通りの加工を実現するための鍵となるのが、空間光制御デバイス（SLM: Spatial light modulator）とデジタルフィードバック制御です。

たとえば、SLMを用いて加工点を複数にする手法があります。従来は単一のレーザービームを1点に集光して加工していたため、加工スループットの向上が制限されていました。また、加工領域と加工深さが相互に依存してしまい加工対象に合わせた加工結果を得ることが困難でした。そこで、SLMを用いて集光点を複数にすることで、並列加工が可能となり、高スループット化が実現するだけでなく、加工領域と加工深さを独立に制御できるようになります。これにより加工精度と生産性の向上を両立できます。

さらに、加工部分のセンシングと組み合わせ、製造現場の温度・湿度などの環境変化や機構部・光学素子の特性変化をとらえ、レーザー

CPS型レーザー加工



ビームの特性自体をデジタル的に制御することで、常に安定した加工を行うことが可能になります。

切断や溶接、穴あけ、微細加工、レーザーマーキング、3D造形などのレーザー加工が、空間光制御技術とデジタルフィードバック制御の組み合わせにより高速・高精度化し、かつ高い再現性で実現すると、あらゆる製造プロセスの生産性が向上します。その応用先は、自動車産業、エレクトロニクス産業、健康・医療産業など多岐にわたり、私たちのくらしのあらゆる分野の製品・サービスに革新が広がることで、新しい社会Society 5.0が実現します。



空間光制御技術のCPSへの応用
▶ <https://youtu.be/aOJ0spkpmBA>

CPS型レーザー加工が実現するものづくりの変革

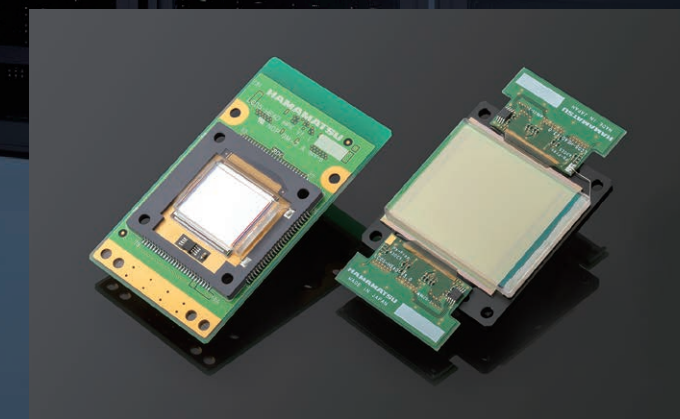


CPS型レーザー加工の社会実装への進展

デバイスの性能向上と実証実験

弊社が開発を担当するSLMにおいては、これまでに、CPS型レーザー加工において必須とされる、産業用高出力短パルスレーザー（波長1 μm帯）への対応が可能な高耐光性SLMの開発に成功しました。難加工材料に有効な、非熱的レーザー加工などの高精度かつ高スループットな加工技術の実用化が期待できます。また、SLMの有効面積サイズを従来の約4倍まで大面積化することで耐光性を向上させた、高出力の産業用CWレーザー装置向けSLMの開発にも取り組んでいます。これによりキロワット級のレーザー出力を用いたレーザー溶接・レーザー切断、金属3Dプリンタなどのレーザー熱加工の効率向上や高付加価値化が期待できます。

本プロジェクトではさらに、浜松・宇都宮の連携拠点を開設し、自動車メーカーや医療機器メーカーなどが参加する東京大学柏IIキャンパス内の加工プラットフォームにおける加工試験を通じてニーズを収集し、使いやすい空間光制御技術の提供を進めています。



SIPプロジェクトで取り組んだSLMの開発品。左が高耐光性、右が大面積化を実現。

研究成果をウェブサイトでご覧いただけます

「高精度・高スループットレーザー加工のための空間光制御技術開発」の研究成果をWeb上のバーチャルショールームにてご紹介しています。ぜひご覧ください。

https://www.hamamatsu.com/sp/hq/virtual_showroom/sip/ja/vr/index.html



本プロジェクトへのお問い合わせはこちらまでお寄せください ▶ 浜松ホトニクス中央研究所 渉外部 E-mail: crl-res@crl.hpk.co.jp

NEW

近赤外に感度をもつInGaAsリニアイメージセンサを内蔵
高速ラインレートを実現

InGaAsリニアイメージセンサ (G14714-512DE/-1024DK)を搭載したイメージセンサモジュールです。本製品は、0.95 ～ 1.7 μmの近赤外域に感度もち、高速ラインレート 40 klines/sで読み出しが可能です。取得した画像信号は、USB 3.1 Gen1インターフェースでPCへ転送されます。本体には外部トリガ入力用SMAコネクタが取り付けられており、外部機器との同期動作が可能です。なお、Cマウントレンズに対応しています。



光半導体モジュール

計測 分析 産業 非破壊

● イメージセンサモジュール C15853-01/-02

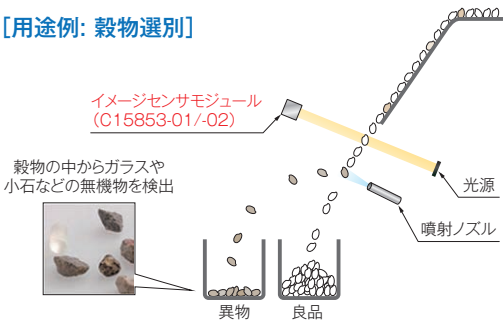
特 長

- 高速ラインレート: 40 klines/s max.
- デジタル出力
A/D分解能: 16-bit
- インターフェース: USB 3.1 Gen1
- 常温動作
- 小型モジュール

用 途

- 異物検査
- 農作物検査
- 分光測光 (分光器に搭載)

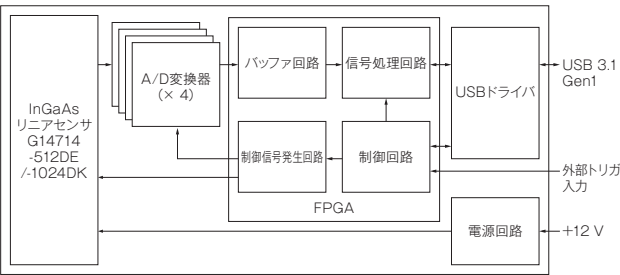
【用途例: 穀物選別】



項目		C15853-01	C15853-02	単位
A/D分解能		16		bit
インターフェース		USB 3.1 Gen1		—
寸法(W x H x D)*		60 x 60 x 54		mm
内蔵 センサ	型名	InGaAsリニアイメージセンサ G14714-512DE	InGaAsリニアイメージセンサ G14714-1024DK	—
	感度波長範囲	0.95 ~ 1.7		μm
	有効画素数	512	1024	画素
	画素サイズ(H x V)	25 x 25	12.5 x 12.5	μm
	イメージサイズ	12.8 x 0.025	12.8 x 0.0125	mm

※突起物を除く

【ブロック図】

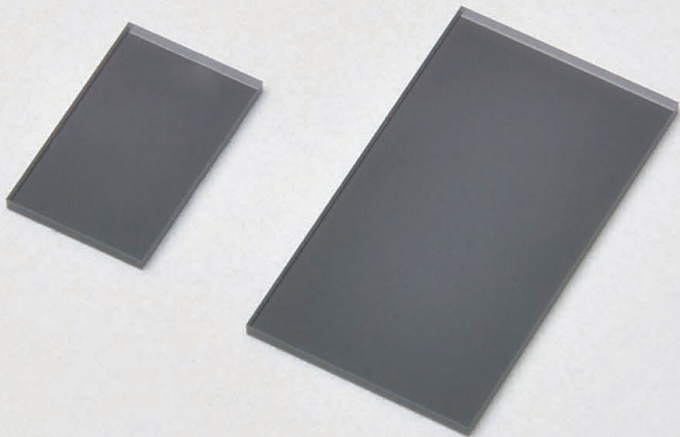


NEW

プライバシーの配慮が必要な画像モニタに対応する
TOF (Time-of-Flight) センサ

防犯用のカメラは、不審者および不審行為を捉える目的があるため、高解像度な映像が必要になります。一方で、改札・自動ドアの通過人数などの「状況モニタ」や、寝室や浴室などにおける高齢者や子どもの「見守り」といったシーンでは、プライバシーへの配慮も必要となるため、人・モノの有無や動きを低解像度でモニタリングすることが求められます。

それらのシーンで応用可能なセンサのラインアップに、測距イメージセンサ2製品 (128 x 8画素, 320 x 20画素) を新たにラインアップに追加しました。測距イメージセンサは対象物までの距離を測定するセンサで、取得した距離情報から対象物をシルエットでイメージングすることが可能です。



イメージセンサ

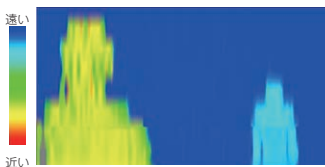
計測 セキュリティ 産業

● 測距イメージセンサ S16443-01WT, S16444-01WT

特 長

- 画素数の異なる2種類を用意
(128 x 8画素, 320 x 20画素)
- 近赤外域で高感度を実現
(従来品比)
- 外乱光耐性向上 (従来品比)
- 小型CSP (Chip Size Package)
タイプ

【撮像例】



S16443-01WTを使用 (距離画像)



市販カメラ (可視画像)

型名	NEW S16443-01WT	NEW S16444-01WT	S15452-01WT	S15453-01WT	S15454-01WT
写真					
タイプ	エリアセンサ		リニアセンサ		エリアセンサ
有効画素数	128 (H) x 8 (V)	320 (H) x 20 (V)	64	256	96 (H) x 72 (V)
画素ピッチ (μm)	20 (H), 201.5 (V)		20		50 (H, V)
イメージサイズ [H x V (mm)]	2.56 x 1.612	6.4 x 4.03	1.28 x 0.05	5.12 x 0.05	4.8 x 3.6
感度波長範囲 (nm)	500 ～ 1100				

関連製品



評価キット

測距イメージセンサ用の評価キット (センサ付き) です。
詳細は、弊社営業までお問い合わせください。



測距イメージセンサ用ASIC

測距イメージセンサの入出力用の回路 (駆動回路、A/D変換器) などを内蔵しています。
マイコンに直接接続が可能な形式でデータを出します。汎用のICを使用する場合と比べて、小型化・軽量化が可能です。

NEW

鉛フリーのチャンネル電子増倍管に
コンバージョンダイノードを搭載

鉛フリーのチャンネル電子増倍管 (CERARION) にコンバージョンダイノードを搭載しました。装置仕様に合わせ、形状・チャンネル数・出力取り出し方法のカスタマイズが可能です。コンバージョンダイノードを搭載したことで、重イオン測定がCERARIONでも可能となりました。コンバージョンダイノードの電圧極性を切り替えることにより、高速で両極性イオンの測定が可能です。



イオン検出器

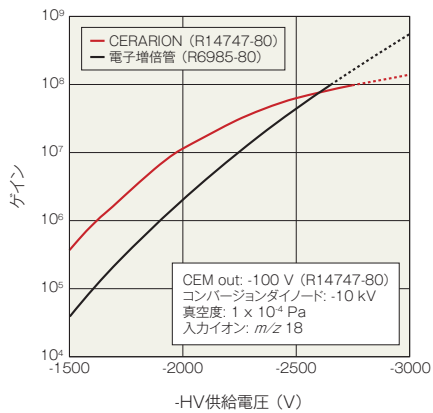
メディカル ライフ 創薬 分析 セキュリティ 産業 学術研究

CERARION® 電子増倍管 R14747-80

用途

- イオントラップ質量分析計
- 四重極質量分析計

[ゲイン特性]



項目	内容・値	単位
ゲイン (typ.) ※1 ※2	1.0×10^7	—
ダークカウント (max.) ※1	2.0	s ⁻¹
暗電流 (typ.) ※1	1.0	pA
開口部寸法	$\phi 11 \pm 0.2$	mm
上昇時間 (typ.) ※1 ※2	2.1	ns

※1 供給電圧: CEM In -2100 V, CEM Out -100 V
コンバージョンダイノード: -10 kV 動作真空度: 1.0×10^{-4} Pa
※2 入力イオン: m/z 18

NEW

加工点の温度計測、
フィードバック機能を搭載したレーザ加熱システム

温度計測機能を備えたレーザ加熱システムです。加工状態は加工点の温度に依存するため、温度計測機能を実装することで、樹脂溶着をはじめとした各種レーザ加熱加工の高精度化を実現します。PCサンプルアプリでレーザの仕様を設定できるため、条件出しが容易になります。また、外部制御にも対応しており、装置への組み込みなど量産対応が可能です。



半導体レーザ応用製品

計測 産業 学術研究

T-SMILS® レーザ加熱システム L15570-111/-211/-311

特長

- 加工点の正確な温度を計測しつつレーザ加熱加工が可能 (2色法適用)
- 一定温度で加工できるレーザ出力フィードバック機能を装備
- 均質ビームプロファイル (トップハット形状)
- 外部機器 (ロボット、PCなど) と容易に接続
- PCとの連係用にサンプルアプリを用意

項目		L15570-111	L15570-211	L15570-311	単位
光源部	光出力	30 (min)	75 (min)	200 (min)	W
	発信形態	CW			—
	ピーク発振波長	940 ± 20			nm
	冷却方式	空冷		水冷	—
照射ユニット	スポット径	直径 0.8 ～ 6.4 (照射光学系による)			mm
通信規格	プロトコル	Ethernet: TCP/IP			—

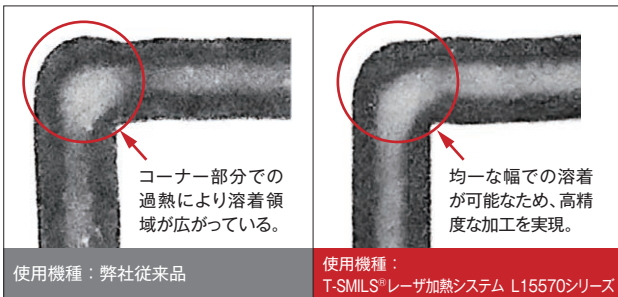
用途

- 各種レーザ加工の条件出し
 - 樹脂溶着
 - はんだ付け
 - 接着剤の熱硬化
 - 金属への焼き入れ
 - 金属ナノインクの焼結
 - 防水シール

[フィードバック機能]

フィードバック機能を搭載しているため、コーナー部分での適切な加熱制御が可能となり、より高精度な加工を実現します。

対象: 樹脂 (ABS) の溶着



NEW

特定加熱加工用に設計された レーザ加熱システム

レーザによるはんだ付け、接着剤の熱硬化、樹脂溶着の用途に合わせて、光源、ファイバ、レンズを最適に組み合わせたレーザ加熱システムです。加工点の温度モニタリング機能を搭載し、リアルタイムにレーザ加工の「見える化」を実現しています。

従来品との相違点

従来は製品仕様から必要な製品やアクセサリを選ぶ形になっていましたが、加工用途に合わせて光源と光学系をセットにすることで、機種の選定が容易になりました。



半導体レーザ応用製品

産業

● レーザ加熱システム L16470-111/-241, L16480-112/-344, L16490-343

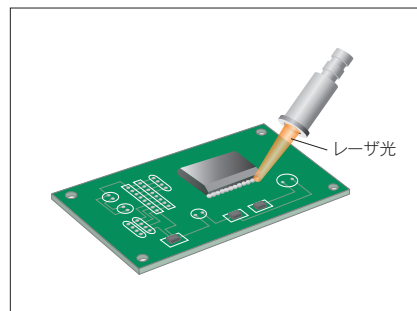
特長

- 省エネルギー／省スペース
- 機体差なし
- 量産工程に最適
- 加工温度プロセスモニタリング機能

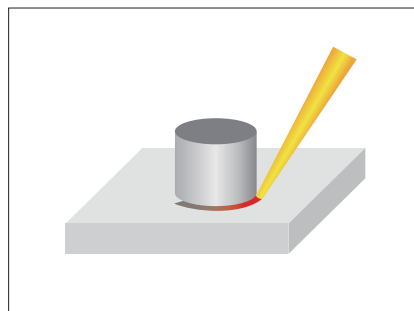
用途

- はんだ付け (L16470-111/-241)
 - 小型電子部品
 - モータ部品
 - ガラスとセラミックパッケージ
- 樹脂溶着 (L16490-343)
 - 自動車部品
 - 医療器具
 - 電子部品
- 接着剤の熱硬化 (L16480-112/-344)
 - 樹脂・金属・ガラス

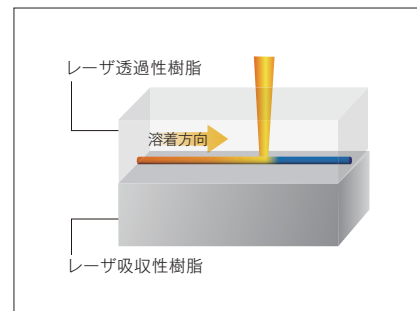
[用途イメージ]



はんだ付け (L16470-111/-241)



接着剤の熱硬化 (L16480-112/-344)



樹脂溶着 (L16490-343)

資料・データ集のご紹介

浜松ホトニクス製品・技術に関するさまざまな資料をウェブサイト上で公開しています。

<https://www.hamamatsu.com/jp/ja/support/resources.html>



アクセス方法

- ① グローバルメニューの「サポート」をクリックすると、メニューが開きます。
- ② メニュー内の「資料・データ集」をクリック!

さまざまな方法で検索可能!

各種資料のご紹介



＞ カタログ

各種総合・セクションカタログなどをラインアップ



＞ データシート

個別製品の詳細な仕様をご紹介します



＞ 技術資料

よりテクニカルな特性や動作原理、使い方などを紹介



＞ アプリケーションノート

アプリケーションに特化した切り口でご紹介



「ミトコンドリア」 生命と健康を支える細胞内 の小さな巨人

解説／浜松ホトニクス 中央研究所主幹 塚田 秀夫

第3回 PETによるアルツハイマー病の脳内ミトコンドリア機能変化の検出

前回はPET (Positron Emission Tomography: 陽電子放出断層画像装置)を用いた脳内ミトコンドリア機能の非侵襲的計測を可能にするために必要なPETプローブの開発と、脳梗塞モデル動物を用いた有効性の検証結果を紹介しました。第3回は、このPETプローブを用いた脳内ミトコンドリア機能計測と、正常老化動物およびアルツハイマー病の病態モデル動物からヒト患者にまで展開したPET研究を紹介します。

老化サル脳のミトコンドリア機能計測

老化を説明する仮説の1つに「ミトコンドリア仮説」があります。細胞活動の維持に必須のエネルギー源であるATP (Adenosine Triphosphate: アデノシン三リン酸)は、ミトコンドリアの酸化リン酸化反応により産生されますが、その副産物として傷害性を有するROS (Reactive oxygen species: 活性酸素種)も同時に産生されます。加齢に伴う抗酸化機能低下により除去しきれず過剰となったROSがミトコンドリア自身を傷害して、損傷されたミトコンドリアからより多くのROSが産生され、それがさらに傷害を増幅するという悪循環が形成されます。ROSによる酸化ストレス傷害の相手は細胞を構成するDNA・脂質・タンパク質と多岐にわたりますが、特にクロマチン構造を取らないミトコンドリアDNA (図1)では、クロマチン構造を有する核DNAに比較して傷害を受けやすく、修復能力も低いいため、加齢に伴うDNA傷害が蓄積されていきます。これらの要因により、徐々にミトコンドリア機能低下が進んでいき、ATP産生能が閾値レベルを下回りエネルギー不足により機能不全となった細胞が蓄積し、さらにこれらの細胞障害により誘導された炎症細胞がROSやさまざまな

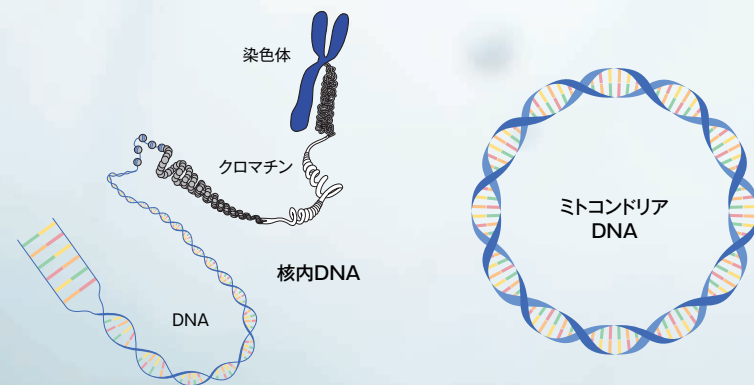


図1 ミトコンドリアの2つの設計図

ミトコンドリアを構成するタンパク質の設計図であるDNAは、ミトコンドリア自身と細胞核内の2ヶ所に存在しているが、核内DNAのようにタンパク質に巻き付いたクロマチン構造を取っていない、いわば裸の環状構造のミトコンドリアDNAは、外部からの傷害による変異をより受けやすい。

炎症性物質を分泌してこの悪循環に拍車をかけることで、徐々に生物としての恒常性が失われていくというのが、「老化のミトコンドリア仮説」です。アルツハイマー病やパーキンソン病などの脳神経疾患は、これらの老化要因にさらに異常タンパク質の集積のような各疾患特有の原因が重なって、神経細胞障害が増強された結果であることが示唆されています。

私たちはこの「老化のミトコンドリア仮説」を確認するために、加齢が及ぼすミト

コンドリアコンプレックス-I (MC-I) 活性への影響を、アカゲサルの脳を対象に検討しました。通常、実験動物を対象にしたPET計測では動物固定のために麻酔処置が不可欠ですが、麻酔薬が脳機能およびPETプローブの生体内動態に及ぼす影響は無視できません (参考文献1)。そこで、弊社が開発した覚醒下でサルの脳機能を計測できるPETカメラシステム (Hamamatsu SHR-38000) (図2)とMC-I計測用PETプローブの $[^{18}\text{F}]\text{BCPP-EF}$ を用いて、5歳前後の

若齢個体 (ヒトの20歳前後に相当) および20歳以上の老齢個体 (ヒトの80歳以上に相当) を比較した結果、加齢による脳内MC-I活性の有意な低下を検出できました (図2) (参考文献2)。これまで、死後脳や脳腫瘍の手術時に摘出された脳組織サンプルの解析で加齢によるMC-I活性低下は示唆されていましたが、生きている状態の霊長類の脳において検出したのは、これが世界初の成果です。

私たちは以前にアカゲザルを対象とした $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ (Fluoro-D-glucose) を

を用いたPET研究で、加齢に伴う全脳にわたるグルコース代謝率の低下を報告しましたが (参考文献3)、 $[^{18}\text{F}]\text{BCPP-EF}$ で計測した大脳皮質のMC-I活性が老化により平均36 %低下していたのに対して、 $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ で計測したグルコース代謝率の低下は平均27 %に留まっていた。この両者の低下度の差は、前回述べたように $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ が正常な神経細胞のみならず、加齢障害を受けた神経細胞に反応して活性化した炎症性細胞 (ミクログリア) (参考文献4) にも取り込まれてしまう特性を反映したものではないかと推察されます。

老化サル脳のAβタンパク質集積とMC-I活性

老化に伴う脳神経疾患に関する基礎研究では、老化促進マウスや病因となる異常タンパク質を脳内に強制発現させた遺伝子改変マウス (トランスジェニックマウス) を用いるのが一般的です。私たちも老化促進マウスの脳内アミロイドβ (Aβ) タンパク質の集積 (参考文献5) やトランスジェニックマウスの脳内タウ (Tau) タンパク質の集積 (参考文献6) が、脳内のMC-Iの機能低下につながることを $[^{18}\text{F}]\text{BCPP-EF}$ を用いたPET研究で明らかにしてきました。

しかし、げっ歯類 (マウス・ラット) の病態モデルはヒトの病態のある特徴的な側面のみを際立たせたものが多く、必ずしも複雑なヒトの疾患を反映したものとは言えません。一方、私たちは、長年にわたりサル脳を対象に加齢に伴う脳機能変化の

PET研究を進めてきた中で (参考文献3、7)、「サルにも老化により脳内Aβタンパク質の高集積を示す個体が出現する」という結果を得ました (参考文献8)。「Aβタンパク質の脳内高集積=サルのアルツハイマー病モデル」と言えるのかはさらなる議論が必要ですが、アカゲザルを対象に脳内のAβタンパク質の集積とミトコンドリア機能の関連性について検討しました。前述の若齢と老齢サルの結果 (参考文献2) を詳細に再解析したところ、若齢サルの脳内MC-I活性の個体差に比較して、老齢サルの個体差がより大きいことが判明し、その理由を探るため老齢サルにおけるAβタンパク質の脳内集積の個体差に注目してみました。その結果、大脳皮質において $[^{11}\text{C}]\text{PiB}$ で計測したAβタンパク質の集積量が高い個体は、低い個体に比べて $[^{18}\text{F}]\text{BCPP-EF}$ で計測し

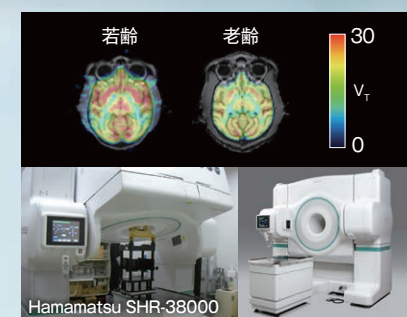


図2 覚醒下でのサルのPET計測で捉えた加齢による脳内MC-I活性低下

ガントリーを傾けることで、覚醒状態でチェアに座ったサルの脳機能計測を可能とする動物用PETカメラを用いて、若齢および老齢アカゲザルを対象に、 $[^{18}\text{F}]\text{BCPP-EF}$ を用いて計測した結果、老化による脳内MC-I活性の低下を検出した。

たMC-I活性が低下していることを見出しました (図3AおよびC) (参考文献9)。一方、Aβタンパク質の集積量が高い個体が、必ずしもグルコース代謝率を反映する $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ の集積が低下していません

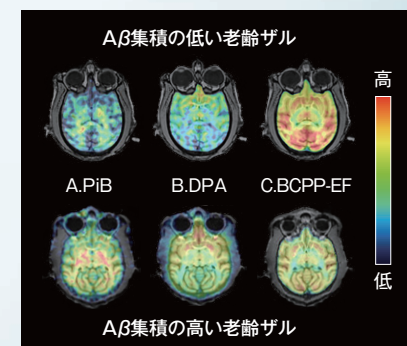


図3 Aβタンパク質集積がおよぼす炎症とMC-I活性への影響

老齢アカゲザルの中で、脳内のAβタンパク質集積 (A. $[^{11}\text{C}]\text{PiB}$) が高い個体は、低い個体に比較して脳内炎症 (B. $[^{11}\text{C}]\text{DPA-713}$) がより惹起され、MC-I活性 (C. $[^{18}\text{F}]\text{BCPP-EF}$) は低下していた。



「ミトコンドリア」 生命と健康を支える細胞内の小さな巨人

でした。Aβタンパク質の脳内集積量が高い個体は、¹¹C]DPA-713で計測した脳内炎症の程度が高いことから(図3B)、障害に応答して障害部位に集まり増殖した活性化ミクログリアが大量に¹⁸F]FDG

を取り込んでしまうため、Aβタンパク質による神経細胞の障害による¹⁸F]FDG取り込み低下を、正しく検出できていない可能性が示唆されました。この「Aβタンパク質の集積量の増加に伴って脳内炎

ヒト脳におけるMC-I機能評価

サル脳を対象に新規PETプローブ¹⁸F]BCPP-EFの評価を進めながら、ヒト患者の臨床PET研究の検討を開始した2015年に、イギリスのInvicro LLC社から¹⁸F]BCPP-EFの臨床評価に関する共同研究の申し出を受けました。Invicro社は臨床PET技術による創薬支援事業を行っています、アルツハイマー病をはじめとした脳神経疾患の治療薬の開発支援には、¹⁸F]FDG以外の新しいコンセプトのPETプローブが必須となるとの考えから、文献調査により私たちが開発した¹⁸F]BCPP-EFを含む3種類のPETプローブに着目していました。当初、Invicro社と弊社を中心にイギリス国内の大学が参画するコンソーシアム(MIND-MAPSプロジェクト)として臨床評価を開始したのですが、すぐに趣旨に賛同した欧米の複数の大手医薬品会社が加入してきたことで、医薬品会社からの視点も交えた日欧米のグローバルなコ

ンソーシアムとして新規PETプローブの臨床評価を進めることになりました。

新規PETプローブをヒトを対象にした臨床研究に適用するためには、げっ歯類を対象にした安全性試験と被ばく線量評価が必須となりますが、臨床適用を見据えていた私たちは既にそれらのデータを得ていたため、スムーズにInvicro社における臨床PET研究を開始することができました。まず、私たちがサルを対象に行ってきた結果が、ヒトを対象にした計測でも再現されるかを確認するために、健康人を対象に同じ方法でMC-I活性を算出したところ、ヒトの死後脳などで得られていた脳内ミトコンドリア活性を良く反映した結果を得ることができました。また、治療効果判定のためには同一人物で繰り返し計測した際の再現性が重要ですが、その変動幅は各個人のMC-I活性のレベルに関わらず7 %以下に留まり、ヒトを対象に

症が誘導され、¹⁸F]FDGでは神経障害の検出が難しい」という結論は、トランスジェニックマウスを対象にしたいくつかの論文において追認されました(参考文献10、11)。

したPET計測において非常に再現性の高い計測ができることも証明されました(図4A)(参考文献12)。さらに、生理学的な加齢による脳内MC-I活性の変化を評価したところ、サル脳と同様にヒト脳の各部位において有意な低下を検出できました(図4B)(参考文献13)。

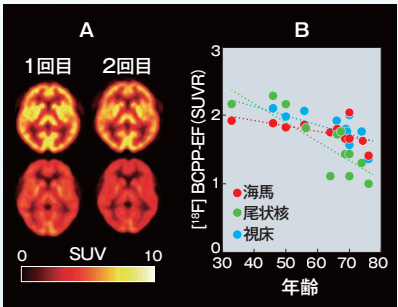


図4 健康者における¹⁸F]BCPP-EF計測の再現性と加齢の影響

健康者を対象に¹⁸F]BCPP-EFを用いて繰り返し計測した結果、MC-I活性の高い被検者(上段)および低い被検者(下段)のいずれにおいても、高い再現性を示した(A)。加齢の影響により、脳の各部位においてMC-I活性の低下が認められた(B)。

アルツハイマー病患者の脳内MC-I活性の評価

グローバルな臨床PET研究を進める中で、ヒト脳における¹⁸F]BCPP-EFを用いたMC-I計測の有用性に対する「自信」が「確信」に変わり始めた頃、浜松医科大学とアルツハイマー病患者の脳内MC-I活性の評価を目的とした臨床PET研究を開始することができました。まず、¹⁸F]BCPP-EFを用いたPET検査で、早期のアルツハイマー病患者は同年代の健康高齢者と比較して、記憶に重要な役割を司る海馬傍回におけるMC-I活性

が有意に低下していることを見出しました(図5A)(参考文献14)。また、発症早期(Braakstage I-II)で障害される脳部位の内側側頭葉の嗅内野(海馬傍回を含む)のMC-I活性と記憶能力の指標が、有意な正の相関性を示しました(図6A)(参考文献15、16)。さらに、MIND-MAPSプロジェクトにおいて、同一患者を1年半から2年間の期間を空けて繰り返し計測を行ったところ、アルツハイマー病の進行に伴う認知機能の低下を反映したMC-I

活性の低下が観察されました(図6C)(参考文献17)。一方、¹⁸F]FDGを用いたグルコース代謝率の評価では、健康人とアルツハイマー病患者の間に海馬傍回における¹⁸F]FDG集積の変化は検出されませんでした(図5C)(参考文献14)。その理由として、アルツハイマー病における早期の神経障害において、ミトコンドリア機能異常がグルコース代謝異常に先行して惹起される可能性が考えられます。また、障害に応答して活性化さ



れて障害部位に集まってきた活性化ミクログリアが¹⁸F]FDGを取り込んでしまうため(参考文献9-11)、神経細胞自体の障害を正しく検出できていない可能性も考えられます。

Tauタンパク質はAβタンパク質と共に、アルツハイマー病の原因物質と考えられています。前述した通り、私たちはTauタンパク質を発現させたトランスジェニックマウスの海馬において、¹¹C]PBB3で計測したTauタンパク質の集積量のみならず炎症・脳萎縮も、¹⁸F]BCPP-EFで計測したMC-I活性低下と関連することを見出しました(参考文献6)。また、初期のアルツハイマー病患者においてMC-I活性の低下が認められた海馬傍回(図5A)で、他のどの脳部位よりも早くTauタンパク質の異常集積が確認され(図5B)、両者の関係には有意な負の相関が認められました(図6B)が、この時点で既に大脳皮質全般にかなりの量のAβタンパク質が集積していました(参考文献15)。これらの結果は、アルツハイマー病発症のかなり前から大脳皮質全般にAβタンパク質の集積が徐々に始まり、発症早期の海馬傍回におけるTauタンパク質の異常集積とミトコンドリア機能傷害が誘導する神経機能障害が、短期記憶能力の低下を招くことを示唆してい

ます。アルツハイマー病におけるAβタンパク質・Tauタンパク質・ミトコンドリアの三者の時空間的な関連性は不明な点も残されていますが、Melovら(参考文献18)はミトコンドリアの抗酸化作用が低下したマウスとAβタンパク質が異常集積するマウスを掛け合わせて作出したマウスの検討により、神経細胞内で生成したAβタンパク質(おそらく毒性の最も強いオリゴマー型)がミトコンドリア機能に異常をきたしてROSを発生させるとともに、神経障害により誘導された活性化ミクログリアもROSを発生し、これらの亢進したROSで促進されたAβタンパク質の産生がよりROSによる酸化ストレスを増強することで、海馬におけるTauの異常集積と神経障害につながるという仮説を提唱しており、今回紹介した一連の臨床

PET計測の結果は、この仮説を支持するものとなっています。

最終回となる第4回では、ミトコンドリアが脳神経細胞のみならず、全身のほぼ全ての細胞に存在することから、脳以外でのPETによるMC-I計測の有用性に関して紹介していきます。



図5 アルツハイマー病患者の脳内PETイメージング

早期のアルツハイマー病患者の脳内では、健康者に比較してMC-I活性(A. ¹⁸F]BCPP-EF)が海馬傍回(矢印)において低下しており、早期のP-Tauタンパク質(B. ¹¹C]PBB3)の高集積部位と一致した。一方、グルコース代謝(C. ¹⁸F]FDG)は、海馬傍回を含めてどの部位でも低下を示さなかった。

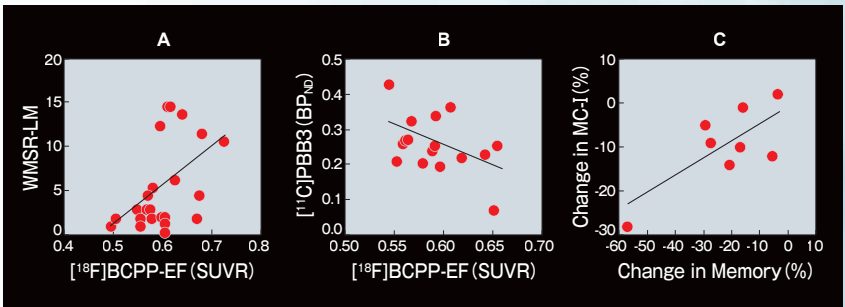


図6 アルツハイマー病患者の脳内MC-I活性・認知機能・Tau集積の関連性

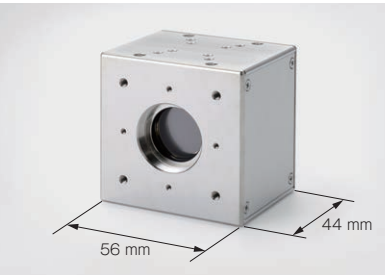
早期のアルツハイマー病患者で最初に障害される脳部位において、MC-I活性(¹⁸F]BCPP-EF)と記憶能力(WMSR-LM)は正の相関性を示し(A)、MC-I活性とTau集積(¹¹C]PBB)は負の相関性を示した(B)。1年半~2年間で低下した記憶能力とMC-I活性には、正の相関性が認められた(C)。

参考文献

1. Tsukada H. PET Imaging of Dopaminergic Function in Non-Human Primates. In Serotonin and Dopamine Receptors: Functions, Synthesis and Health Effects, Munoz M and McKinney M (Eds). Nova Science Publishers, New York, pp.45-78 (2018).
2. Tsukada H, et al. Evaluation of ¹⁸F-BCPP-EF for mitochondrial complex I imaging in conscious monkey brain using PET. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2014;41:755-763.
3. Noda A, et al. Determination of kinetic rate constants for FDG and partition coefficient of water in conscious macaque and alterations in aging or anesthesia examined on parametric images with an anatomic standardization technique. J Cereb Blood Flow Metab. 2003;23:1441-1447.
4. Kumar A, et al. Evaluation of age-related changes in translocator protein (TSPO) in human brain using ¹¹C-[R]-PK11195 PET. J Neuroinflammation. 2012;9:232.
5. Yamagishi S, et al. In vivo alterations of mitochondrial activity and amyloidosis in early-stage senescence-accelerated mice: a positron emission tomography study. J Neuroinflammation. 2021;18:288.
6. Barron AM, et al. In vivo PET imaging of mitochondrial abnormalities in a mouse model of tauopathy. Neurobiol Age. 2020;94:140-148.
7. Tsukada H. PET Imaging Research on Brain Aging in Non-human Primates. In Horizons in Neuroscience Research 27. Costa A and Villalba E (Eds). Nova Science Publishers. New York. pp.149-176 (2016).
8. Noda A, et al. Amyloid imaging in aged and young macaques with ¹¹C]PIB and ¹⁸F]FDDNP. Synapse. 2008;62:472-475.
9. Tsukada H, et al. Comparing amyloid-β deposition, neuroinflammation, glucose metabolism, and mitochondrial complex I activity in brain: A PET study in aged monkeys. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2014;41:2127-2136.
10. Brendel M, et al. Glial activation and glucose Metabolism in a transgenic amyloid mouse model: A triple-tracer PET study. J Nucl Med. 2016;57:954-960.
11. Xiang X, et al. Microglial activation states drive glucose uptake and FDG-PET alterations in neurodegenerative diseases. Sci Transl Med. 2021;13:eabe5640.
12. Mansur A, et al., Test-retest variability and reference region based quantification of ¹⁸F-BCPP-EF for imaging mitochondrial complex I in the human brain. J Cereb Blood Flow Metab. 2021;41:771-779.
13. Mansur A, et al. Characterization of 3 PET tracers for quantification of mitochondrial and synaptic function in healthy human brain: ¹⁸F-BCPP-EF, ¹¹C-SA-4503, ¹¹C-UCB-J. J Nucl Med. 2020;61:96-103.
14. Terada T, et al., In vivo mitochondrial and glycolytic impairments in Alzheimer's disease. Neurology. 2020; 94:e1592-e1604.
15. Terada T, et al., Mitochondrial complex I abnormalities is associated with tau and clinical symptoms in mild Alzheimer's disease. Mol Neurodegener. 2021;16:28.
16. Terada T, et al., Mitochondrial complex-I abnormalities underlie neurodegeneration and cognitive decline in Alzheimer's disease. Eur J Neurol. 2022;29:1324 -1334.
17. Venkataraman AV, et al. Widespread cell stress and mitochondrial dysfunction in early Alzheimer's Disease. medRxiv. <https://doi.org/10.1101/2021.08.11.21261851>
18. Melov S, et al. Mitochondrial oxidative stress causes hyperphosphorylation of tau. PLoS ONE. 2007;2:e536.

[2022年3月]

世界初、リアルタイム非破壊イメージング可能のテラヘルツイメージンシファイアを開発

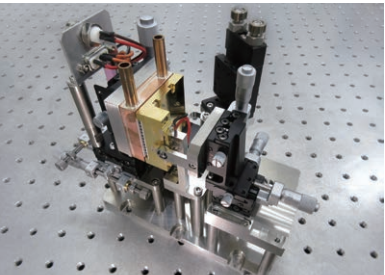


THz-I.I.

長年培ってきたイメージング技術により、テラヘルツ波^{*1}パルスによる透過、反射画像をリアルタイムで撮像する高速応答、高分解能のテラヘルツイメージンシファイア (THz-I.I.: Terahertz-Image Intensifiers) を世界で初めて開発しました。本開発品を応用することで、食品異物検査などの非破壊検査において、X線による従来手法では検出が難しい爪や薄いフィルムなどの混入をインラインで迅速に検査できると見込まれます。また、ボディスキャナへの応用により、鉄道の改札やイベント会場の入り口などでのウォークスルー方式のセキュリティ検査が実現すると期待されます。

[2022年3月]

世界初、周波数可変範囲0.42 THz～2 THzの量子カスケードレーザモジュールを開発



QCLモジュール

テラヘルツ波^{*1}の発生原理を解析し量子カスケードレーザ (QCL: Quantum Cascade Laser) ^{*2}の出力を高めるとともに、独自の光学設計技術により高効率の外部共振器^{*3}を構成することで、0.42 THz～2 THzの範囲で任意の周波数のテラヘルツ波を発生するQCLモジュールを世界で初めて実現しました。本研究成果により、一つのモジュールで周波数を切り替えて狭帯域のテラヘルツ波を発生することが可能となります。これを応用することで、テラヘルツ波を吸収する成分を含む薬剤、食品、半導体材料の品質評価や非破壊検査、高分子材料の識別などの精度を高めることができます。また、テラヘルツ波を利用する将来の超高速無線通信の実現に向けた革新的キーデバイスとしての応用が期待されます。

[2022年2月]

液体ヘリウムによる冷却不要の超高感度、長寿命の光ポンピング磁気センサモジュールを開発



OPMモジュール

長年培ってきた独自の真空技術や成膜技術により、極微弱の磁気を計測できる超伝導量子干渉素子 (SQUID: Superconducting Quantum Interference Device) と同等の超高感度ながら、液体ヘリウムで冷却する必要のない長寿命の光ポンピング磁気センサ (OPM: Optically Pumped Magnetometer) モジュールを開発しました。これにより、脳で発生する微弱な磁場を計測する脳磁計を小型化することで、てんかんをはじめとする脳の神経疾患の診断現場での普及が進むと見込まれます。また、脊髄の異常箇所を測定する脊磁計の実用化が期待されます。本開発品は、京都大学大学院工学研究科小林哲生教授との共同研究により開発しました。

※1 テラヘルツ波: 周波数が1 THz前後の電磁波で、光と電波の両方の特性をもつ。

※2 QCL: 発光層に特殊な構造を用いることで、従来のレーザと異なり、中赤外から遠赤外の波長領域において高い出力を得ることができる半導体光源。

※3 外部共振器: 半導体レーザの外部に回折格子を配置し共振器を構成する仕組み。

オンラインセミナー

カタログやウェブサイトでは説明しきれない詳細情報、質疑応答など、製品担当者による事前登録制オンラインセミナーを開催しています。開催予定はメールマガジン、弊社ウェブサイトにてお知らせします。終了したイベントは、アーカイブでご視聴いただけます。弊社ウェブサイトにて「オンラインセミナー」と検索してください。



浜松ホトニクスウェブサイト

アプリケーション「光通信」

▶ <https://www.hamamatsu.com/jp/ja/applications/optical-communication.html>



「光通信」は、高速・大容量・遠距離の情報伝達が可能であり、現代の高速デジタル通信の主要技術として幅広く普及しています。本ページでは、ガラスファイバ通信、プラスチックファイバ通信、水中光通信の発光／受光素子を紹介しています。ぜひご覧ください。

「光通信」アプリケーション一覧

- 光ファイバ通信 (ガラスファイバ)
- 光ファイバ通信 (プラスチックファイバ)
- 水中光通信



光ファイバ通信 (ガラスファイバ)



光ファイバ通信 (プラスチックファイバ)



水中光通信

「新製品ニュース hama hot」冊子発行終了のお知らせ

「新製品ニュース hama hot」は、次号のVol.21 (2023年1月発行予定) をもちまして、冊子としての発行・配布を終了させていただきます。今後は、弊社ウェブサイトを中心とした情報発信に移行させていただきます。また、「浜松ホトニクスメールマガジン」も定期的に配信しておりますので、こちらもご利用ください。

営業品目

光半導体製品

- ☐ Siフォトダイオード
- ☐ APD
- ☐ MPPC®
- ☐ フォトIC
- ☐ イメージセンサ
- ☐ PSD (位置検出素子)
- ☐ 赤外線検出素子
- ☐ LED
- ☐ 光通信用デバイス
- ☐ 車載用デバイス
- ☐ X線フラットパネルセンサ
- ☐ MEMSデバイス
- ☐ ミニ分光器
- ☐ 光半導体モジュール

電子管製品

- ☐ 光電子増倍管
- ☐ 光電子増倍管モジュール
- ☐ マイクロチャンネルプレート
- ☐ イメージインテンシファイア
- ☐ キセノンランプ / キセノンフラッシュランプ
- ☐ 重水素ランプ
- ☐ 光源応用製品
- ☐ レーザ応用製品
- ☐ マイクロフォーカスX線源
- ☐ X線イメージングデバイス

システム応用製品

- ☐ カメラ
- ☐ 分光測光装置
- ☐ 超高速測光装置
- ☐ ライフサイエンス関連製品
- ☐ メディカル関連製品
- ☐ 非破壊検査関連製品
- ☐ 半導体関連製品
- ☐ 材料研究関連製品

レーザ製品

- ☐ 単素子レーザダイオード
- ☐ レーザダイオードバーモジュール
- ☐ 量子カスケードレーザ
- ☐ 半導体レーザ応用製品
- ☐ 固体レーザ / ファイバレーザ
- ☐ レーザ関連製品

※CERARION、T-SMILSは、浜松ホトニクス(株)の登録商標です。

※この資料の内容は、2022年7月現在のものです。
製品の仕様は、改良のため予告なく変更することがあります。
ご注文の際は、最新の内容をご確認ください。

浜松ホトニクス株式会社 www.hamamatsu.com



FSC® 認証紙と植物油インキを使用しています。

仙 台 営 業 所 〒980-0021 仙台市青葉区中央3-2-1 (青葉通プラザ11階)
筑 波 営 業 所 〒305-0817 茨城県つくば市研究学園5-12-10 (研究学園スクウェアビル7階)
東 京 営 業 所 〒100-0004 東京都千代田区大手町2-6-4 (常盤橋タワー11階)
中 部 営 業 所 〒430-8587 浜松市中区砂山町325-6 (日本生命浜松駅前ビル)
大 阪 営 業 所 〒541-0052 大阪市中央区安土町2-3-13 (大阪国際ビル10階)
西 日 本 営 業 所 〒812-0013 福岡市博多区博多駅東1-13-6 (いちご博多イーストビル5階)

Tel: 022-267-0121 Fax: 022-267-0135
Tel: 029-848-5080 Fax: 029-855-1135
Tel: 03-6757-4994 Fax: 03-6757-4997
Tel: 053-459-1112 Fax: 053-459-1114
Tel: 06-6271-0441 Fax: 06-6271-0450
Tel: 092-482-0390 Fax: 092-482-0550

Cat. No. XPRD1011J21
Jul. 2022 AW
Printed in Japan(4500)