

THE CHEMICAL TIMES

KANTO CHEMICAL CO., INC.



2012 No.3 (通巻225号)

ISSN 0285-2446

フラットパネルディスプレイ概論(9) FPDの製造技術(2)新規導入技術	鵜飼 育弘	2
血栓症と体内時計	大藏 直樹 大石 勝隆	7
無電解めっきによるAuマイクロバンプ形成技術	徳久 智明	16
最近のトピックス／編集後記		24



フラットパネルディスプレイ概論(9)

FPDの製造技術(2)新規導入技術

Introduction to Flat Panel Display (9) Production Technology of FPD (2) Introducing New Technology

Ukai Display Device Institute 代表 工学博士 鵜飼 育弘
YASUHIRO UKAI Ph.D.

Ukai Display Device Institute

1. はじめに

前号では、「a-Si TFTアレイ製造」と題してa-Si TFTアレイ製造工程を中心にTFT-LCD製造の概略を述べた。低温ポリシリコン(Low Temperature poly-Si : LTPS) TFTは高精細TFT-LCDやTFT-OLEDのバックプレーンとしては欠かせない。一方、大型化、高精細化、高品位化には従来のラビング技術に代わる配向技術が注目され、量産適用されている。今回は、LTPS-TFT製造の固有技術と、液晶セル工程に新たに導入された光配向技術を紹介する。

2. LTPS TFT-LCD製造の固有技術

2.1 ELA(Excimer Laser Annealing)による結晶化技術

poly-Si膜の形成方法は大きく分けて、(1)a-Siのエキシマレーザアニール(ELA)による結晶化、(2)a-Siからの固相成長、(3)poly-Siの直接堆積(as-depo poly-Si)があるが、ここでは現在量産プロセスに用いられているELAによる結晶化を取り上げる。なお、(2)のa-Siからの固相成長は、高温poly-Si膜の製造に適用されている。

レーザ光源としてはガス寿命の長いXeCl(波長 $\lambda = 308\text{nm}$)を用いることが多く、a-Si膜の吸収の大きい紫外光のエキシマレーザが使われている。レーザの照射法としては図1に示すように、光学系を組んでラインビーム形成し、ラインを重ね打ちするのが一般的である。面ビームによる一括照射も検討されているが、現時点での主流はラインビーム照射である。プリカーサに用いるa-Siは内部エネルギー

が高い状態にあるが、結晶化によって内部エネルギーが小さい状態に移移する。単発のレーザ照射でTFT作製に最適な結晶化状態が実現できれば量産的にみて好ましいが、現実には複数発のレーザ照射(マルチショット)をした方が良好なTFT特性が得られる。これは、結晶粒界エネルギーおよび結晶粒界内の欠陥が複数発照射中に減少し、より安定状態に移行するためと考えられる。ラインビームを走査しながら重ね打ちする場合、大面積にわたってpoly-Si膜の結晶均一性を確保するためには、照射ビーム強度の安定性は極めて重要なパラメータである。図1に示したように、良好な結晶が得られるレーザエネルギーマージンが非常に狭いこともあって、ビームエネルギー強度の厳密な制御が要求される。この方法では、矩形ビームの長軸ビーム長によって再結晶化される領域が制限される。LTPS TFT-LCDが量産され始めた1999年頃の装置は200mmのビーム長を有し、つなぎ合わせなしで作製できるパネルサイズは12.1型であった。現在では750mmの装置が量産に適用され55型OLED-TVの量産にも寄与している。

エキシマラインビームレーザ(308nm)

膜厚と結晶性

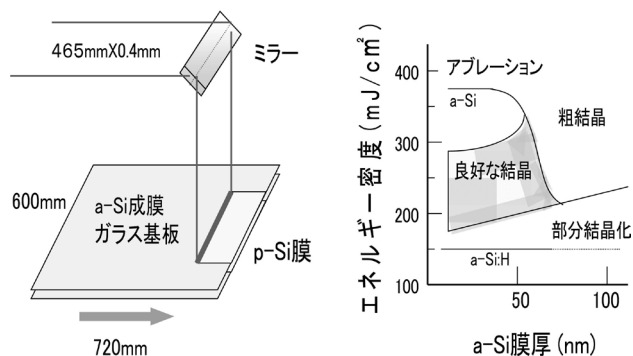


図1 ELA装置の概念とa-Si膜厚と結晶性の関係

図2に示すように現在量産に用いられている装置では、レーザ発信周波数が最高600Hz、最大出力1200W、パルスエネルギー密度Max. $2\text{J}/\text{cm}^2$ の矩形パルス・ビームをa-Si膜上に照射させ、a-Si膜を溶かし過冷却状態にした後に再結晶化させる。プリカーサ膜としてPECVD (Plasma Enhanced Chemical Vapor Deposition) 法で形成したa-Siを用いた場合、膜中に $\sim 10\%$ の水素を含むのでいきなりレーザ照射を行うと、結晶化と同時に膜中の水素が爆発的に抜け出る「爆発的結晶化(Explosive Crystallization)」が起こってしまう。従って、結晶化に先立ちプリカーサ膜を400 $\sim$ 450 $^{\circ}\text{C}$ 程度で熱処理して膜中の水素を数%以下に脱離させるか、もしくはまず低エネルギー密度でレーザ照射して膜中の水素を脱離させる脱

水素工程を導入することが必要になる。

2.2 イオンドーピング技術

LTPS TFT構造は、a-Si TFTと同様にボトムゲート型とトップゲート型に大別される。ELA法による結晶化の観点から両者の違いは、前者は下側の SiO_2 膜と接している結晶の初期成長側をチャネルに用い、後者は上側の自由表面側をチャネルに用いるものである。いずれの構造においてもイオンドーピングが必要な箇所は駆動回路部と画素部である。駆動回路の低消費電力化のためCMOS構造が採用されている。CMOSのソース/ドレイン(S/D)部はトランジスタの動作信頼性を高めるため、画素部のn-ch TFTはリーク電流低減のため図3に示すLDD (Lightly Doped Drain) 構造が必要である。ドレイン端での電界を緩和させてホットキャリアによる劣化を低減させることで信頼性が向上する。またリーク電流は、逆バイアスを印加した場合、ドレイン近傍の空乏層にある欠陥準位で電子とホールが生成される速度で決まる。これをLDD構造にすることで低減できる。また、TFTのしきい値電圧(V_{th})制御のためにリン(P)またはボロン(B)を精度良く注入することもTFTの開発およびTFT-LCDの応用が進むにつれ必要になってきた。これらS/D、LDD、チャネルドーピング(V_{th} 制御)それぞれについて必要なイオン種とドーズ量をまとめると、次のようになる。

- (1) S/D部:P, $5 \times 10^{14} \sim 5 \times 10^{15}/\text{cm}^2$
- (2) LDD部:P, $1 \times 10^{12} \sim 5 \times 10^{13}/\text{cm}^2$
- (3) V_{th} 制御:BまたはP, $5 \times 10^{11} \sim 2 \times 10^{12}/\text{cm}^2$

エキシマレーザ

- ・波長 308nm
- ・パルスエネルギー密度 Max. $2\text{J}/\text{cm}^2$
- ・最大出力 1200W
- ・繰り返し周波数 600Hz
- ・エネルギー安定性 $<0.45\%$ rms



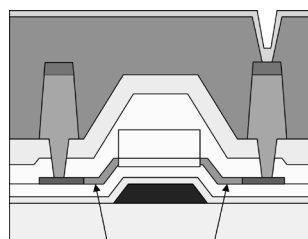
ラインビーム用光学系

- ・ライン長 750mm
- ・ライン幅 $\sim 480\mu\text{m}$
- ・均一性 $<1.8\%$ 2s
- ・Active Beam Stabilization
- ・Online Monitoring
- ・Line Beam Profiler

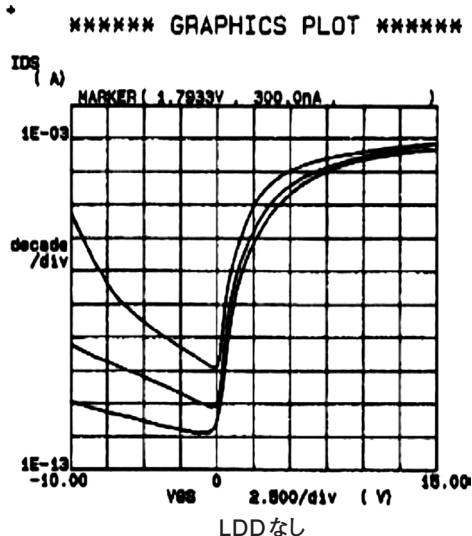
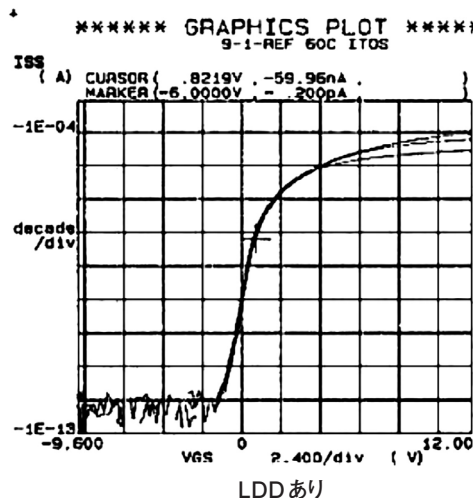


(Coherent: SID' 11 Business Conference)

図2 ELA用レーザと光学系



この部分がLDD



ソース、ドレイン領域とチャネルの間に比較的低濃度の不純物を添加する。
(=Lightly doped drain)

- ・チャネル-ソース間の電界を緩和することによりオフ電流(リーク電流)を下げる効果がある。
- ・ソース-ドレイン耐圧を向上させる。

図3 LTPS-TFTのLDD構造と特徴

イオンエネルギーは、デバイス構造に依存するが5～100KeVである。量産当初、図4に示すような非質量分離装置が使われていた。この方式は基板上へのイオンビームの一括照射が可能であるため、あまり高いビーム電流密度を必要とせずに高濃度注入が可能である。しかし、イオンビームの均一性を確保するためにはイオン源を大型化する必要があるが、これは低濃度注入での制御性に乏しく、基板サイズの大型化には適さない。LTPSを用いたTFT-LCDの高機能化が進むにつれ、図5に示す質量分離型のイオン注入装置が量産に適用されている。これは、非質量分離型装置の欠点である

- (1) 低真空領域でのイオン注入で生じるイオンの中性化と水素イオンのコンタミネーションによるドーズ量制御の困難性、
- (2) H^+ やその他多量の不純物イオンの混入による基板温度の上昇、特にレジストをマスクに用いた場合のレジスト焼けなどの欠点を解消できる。図6に示すように第5.5世代の基板サイズ(1300mm×1500mm)に対応できる装置が実用化されている。

イオンドーピングプロセスでは、それに引き続く活性化プロセスも重要である。活性化の手段としては、電気炉によるバッチ式アニール法、ELA法、RTA(Rapid Thermal Annealing)法がある。電気炉によるアニール法は単純で安定しているが活性化率が低く、低抵抗のドレイン・ソース領域を実現するには多量の不純物ドーピングが必要である。ELA法は活性化率が高いが、配線などが熱損傷を受ける場合がある。しかも装置価格が最も高い。RTAによる活性化プロセス装置は、ガラス基板をキセノンアークランプと反射鏡の隙間を枚葉搬送するものである。この装置の特徴は、高スループットでの活性化が可能であり、しかも大型ガラス基板への対応も容易であることにある。最近、ゾーンコン

トロール誘導加熱によるアニール装置が開発され量産工程に導入され始めた。この装置の特徴は、基板温度を短時間で制御可能でしかも面内の温度分布も良好であることが挙げられる。従来のアニール方式と比較して処理時間が1.3倍早く、COO(Cost of Ownership)を改善できる装置である。

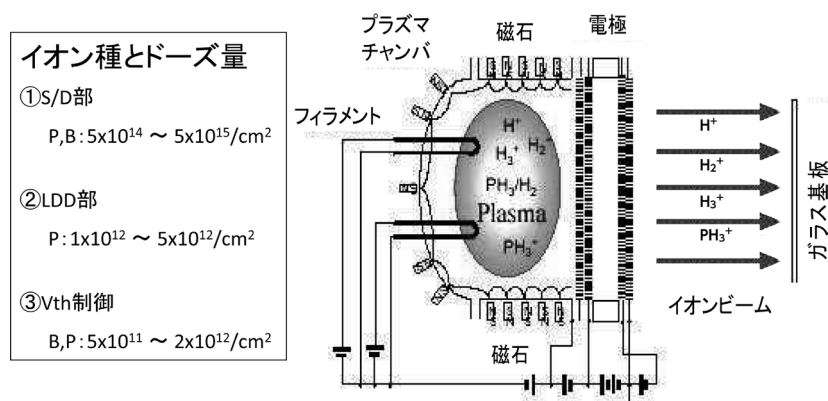


図4 非質量分離型イオン注入装置の概念図

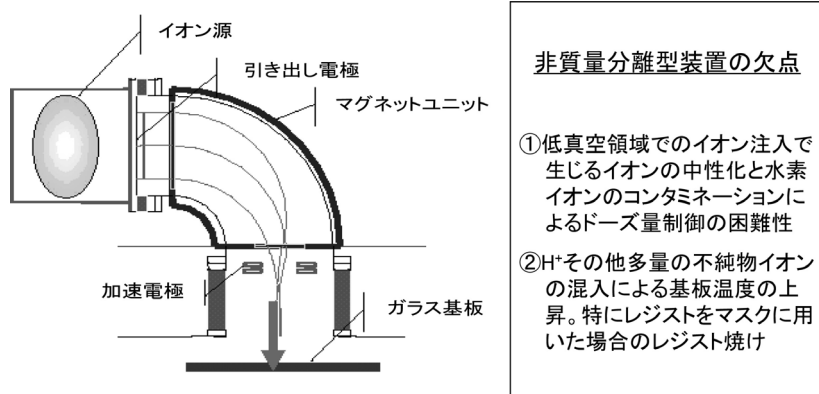
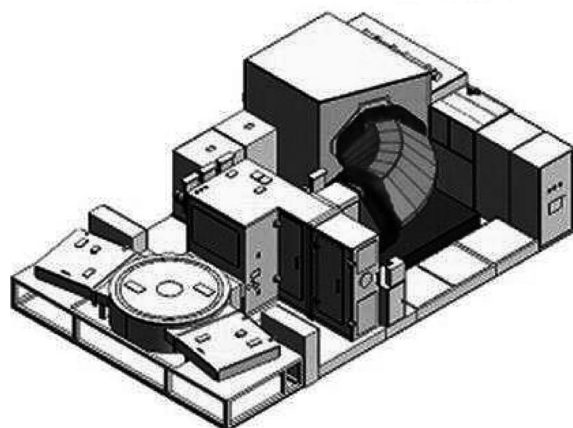


図5 質量分離型イオン注入装置の概念図

ガラス基板サイズ : 1300mm × 1500mm
イオン種 : リン、ホウ素
装置寸法 : W7500mm × L12500mm × H3908mm
装置重量 : 約102t



(日新イオン機器)

図6 第5.5世代用イオン注入装置概略図

3. 光配向技術

前号の図2に示したように、液晶の配向処理としてはポリイミド(PI)膜を布でこする、いわゆるラビングが用いられている。しかし、ラビングには次の問題点があった。①ラビングによる生産歩留まりの低下、すなわち、布を高速でこすりつけるため発塵(抜けたラビング布の毛や、配向膜の削りカス)が避けられず、この異物が布やガラス基板表面に付着すると、ラビングローラーそのものが異物を引きずってしまうため、スジ状の表示ムラが発生。②またガラス基板表面に付着した異物は洗浄工程により完全に取り除く必要があり、もし残存すれば、後の工程で液晶層の厚みが均一にならないため、液晶パネルの不良要因となる。③ラビングでは布がPI(絶縁膜)を擦ることで静電気を発生し、TFTが静電破壊を起こすことがある。そこで、ダストおよび静電気フリーのクリーンプロセスとして光配向が注目されてきた光配向技術が量産工程に導入され始めた。

3.1 UV²A(Ultraviolet induced multi-domain Vertical Alignment)技術

VA-mode TFT-LCDにおいては、マルチドメインの形成法として斜め電界法が用いられている。しかし、この方法では液晶パネルの透過率の低下をもたらすため、PSA(Polymer-Sustained Alignment)方式が提案され実用化されている。この方法は液晶に光重合性のモノマー(Reactive Mesogen: RM)を微量添加し、硬化させることで配向を安定化させる。しかも、液晶に電圧を印加し液晶分子を傾斜させた状態で紫外線を照射して硬化させることで、液晶分子が傾斜配向する方位を制御するため、均一性や信頼性の課題が皆無とは言えない。シャープは、テレビ向け次世代液晶パネルの中核技術として、「光配向技術」を実用化した。これはシンプルなパネル構造で、液晶分子の向きを精密に制御できる光配向技術「UV²A技術」を開発し、世界で初めて本格的に生産導入した。この技術は、図7に示すように、紫外線

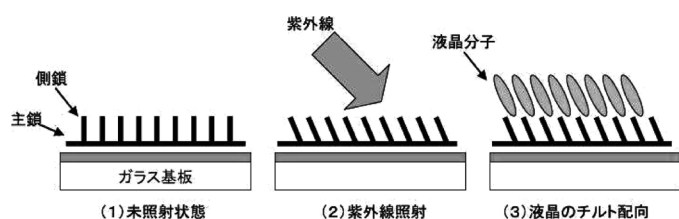


図7 UV²A技術の光配向の模式図

(シャープ資料)

によって反応する特殊な材料を配向膜として採用し、照射方向によって液晶分子の並びを高精度に制御するものである。独自の材料開発や照射装置、プロセス技術の結集による成果で、大きさがわずか2ナノ程度の液晶分子を、ピコスケールの精度で傾斜制御できるナノテクノロジーを超えた「ピコテクノロジー」という。バックライトユニット(Buck Light Unit: BLU)からの光モレがなく、「沈み込んだ黒」の表示が可能のほか、液晶パネルの開口率も高く、高効率にバックライト光を活用できるのであざやかな色を表示しながら、省エネ化も図れる。光配向技術「UV²A技術」を採用した液晶パネルの特長は、

- ①高コントラスト5000:1(従来比:1.6倍)
- ②開口率従来比:20%以上アップ
- ③高速応答(従来比2倍の速さ)
- ④パネル構造のシンプル化による生産効率の向上

である。なお、この技術を実用化するにあたって、開発した課題は主に3つある。第1は配向膜材料の開発、第2は従来にない斜め露光装置の開発、第3は前後の工程を含む、まったく新たな配向プロセスの確立である。配向の安定性は液晶分子を配向する方位角が経時変化しないこと。配向膜の加工は、UV光の照射方向に揃うように配向膜表面の高分子の主鎖を傾ける方法を用いる。

3.2 IPS-ModeおよびFFS-Mode用光配向技術

スマートフォンやタブレットの高精細化および高品位化の要望が高まっている。ここで用いられるFPDは、IPS/FFSモードTFT-LCDが大きな地位を占めている。その理由はタッチパネルとの相性が良く、本質的にタッチムラが生じないことによる。しかし、IPS/FFSモードの配向処理は旧態依然としてラビングが用いられている。ところが、高精細化および大型ガラス基板対応が困難で、しかもコントラスト比の改善にはラビングに代わる技術が求められる。

(1) UV光配向技術の課題

LCD-TVの代表的な表示モードは、VA-ModeとIPS-Modeが市場を二分している。VA-Mode TFT-LCDの配向処理方法としては、PSAやUV²Aが実用化されている。しかし、IPS-Modeの配向処理法は旧態依然としてラビングが用いられている。ラビング処理は基板表面にポリイミドなどの高分子膜を塗布・焼成後、クロスでラビング(PI表面をこする)することで水平配向を得ている。この配向処理で液晶分子は基板に水平に配向する。

基板表面と液晶分子のチルト角 (tilt angle) は1~2°で強い配向規制力 (anchoring strength) が得られる。ラビング処理を必要とするLCD-ModeはIPS-Mode以外に、広く用いられているTN-Modeがある。したがって、水平配向処理にも光配向技術の導入が急がれていたが、次の課題があり量産には適用されていない。

- ①強い配向規制力が得られないため、ラビングと同等の電気光学特性が得られない
- ②焼き付き (image sticking) が発生し、信頼性の面の大きな課題
- ③配向膜の光照射に対する感度が低く、処理時間が長く掛り量産的でない

しかし、Chimei Innolux Corporation (CMI) は、光配向技術を使ったIPS方式のTFT-LCDを開発し、FPD International 2011に出展した。画面寸法は4.5型、画素数は720×1280で、スマートフォンなどの中小型液晶パネルの量産を今年中に始める予定という。

(2) UV 配向装置

V-Technology Co.,LtdはVA-Mode TFT-LCDの光配向用露光装置としての量産実績を有す。昨年9月に北京で開催されたFPD International Chinaで植木氏から光配向用露光装置AEGISの紹介があった。この装置は表1に示すように、IPS/FFS用光配向装置である。光配向装置とは、直線偏光紫外線で配向膜に異方性を持たせ、所定の方向に液晶を並べる装置である。適用基板サイズには制限がない。なお、シャープ堺工場は第10世代対応の基板ガラスが採用されUV²A技術によ

る配光処理が行われている。光源には3kW水銀 (Hg) ランプが用いられている。露光波長は285nm-320nm、主波長は313nmである。照射均一性は±5%、消光比 (Extinction ratio : ER) は30%以上である。なお、消光比の一般的定義は「光強度変調器で、透過光の強度を変化したときの最小と最大の透過光の強度の比」である。転じて光配向装置では、消光比ERは偏光の質を表す数値として、P偏光強度 I_p とS偏光強度 I_s を用いて $ER = I_p / I_s$ と表せる。照射光の偏光軸の設定は自由で、例えば、0 / 45 / 90 / 135°などが可能である。偏光軸の設定精度は±0.1°。偏光軸ムラ (±°) は、照射面における偏光方向 θ の場所ムラを表す量で、 $\pm(\theta_{max} - \theta_{min}) / 2$ で表される。

偏光板の透過率は85%以上。タクトタイムは、照射エネルギー密度30mJ/cm²で第6世代基板 (1850mm×1500mm) 当たり35秒である。

4. おわりに

長年、FPDのターゲットはテレビであった。しかし、今やFull High Definition (FHD) を上回る解像度のディスプレイを用いた応用製品が商品化されている。例えば、つい先ごろ発売されたApple 新iPadは9.7型、画素数2048×1536、解像度246ppiとFHD以上の画素数を有す。したがって、今後はFPDが新しい応用分野を切り開くとともに、新しい商品が我々の生活に溶け込みライフスタイルに大きな影響を与えている。

ここで紹介したLTPS-TFT製造の固有技術や光配向技術は、新しいFPDの世界を切り開く基盤技術と言える。これらの装置の多くは、依然として日本メーカーの存在価値が高い。しかし、いつまでもこの地位を維持できるかは、国内のパネルメーカーの今後に依存しているといっても過言でない。FPDに限らず物作りのなくなつたところに、装置や部材メーカーの存続はあり得ないことを肝に銘ずべきである。

表1 光配向用露光装置

Item	Spec.	Remark
Application	Optical Alignment for IPS / FFS	
Applicable Glass Size	All Generation (No limitation)	
Light Source	Hg Lamp (3 kW)	
Exposure Wavelength	285 - 320nm	Main : 313nm
Illumination Uniformity	± 5 %	
Extinction ratio	≥ 30:1	
Polarization axis angle	Arbitrary Setting	0 / 45 / 90 / 135 ... deg
Polarization axis setting accuracy	± 0.1 deg	
Polarizer Transmittance	≥ 85%	
Tact Time	35 sec	G6 (1850x1500) Dose (30mJ/cm ²)

(V-Technology資料)

血栓症と体内時計

Thrombosis and Biological Clocks

帝京大学薬学部 病態生理学研究室 准教授 **大藏 直樹**

NAOKI OHKURA, PhD. (Associate Professor)

Associate professor, Molecular Physiology and pathology, School of Pharma-Sciences, Teikyo University

(独)産業技術総合研究所 バイオメディカル研究部門 生物時計研究グループ グリープリーダー **大石 勝隆**

KATSUTAKA OISHI, PhD. (Group Reader)

Biological Clock Research Group, Biomedical Research Institute, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST)

1. はじめに

心筋梗塞、脳梗塞、深部静脈血栓症など、血液が固まってできる血栓が原因の疾患は午前中に発症頻度が高いことがわかっている。また、血栓を溶かす血栓溶解療法の効果が午前中は弱く、血栓症の治療薬であるヘパリンやワルファリンに効果が出やすい時間帯があるなど、血栓に関連する病気の治療効果が時刻によって違うことも古くから知られている。一方で、体内時計に関する研究の進歩により、血液凝固系や線溶系など血栓の形成に関わる反応系は体内時計によってコントロールされていることが明らかになってきた。

本稿では、血液凝固系や線溶系に日内リズムがあることを紹介し、体内時計による血液凝固線溶反応の制御や、糖尿病や肥満が原因で起こる血栓症と時計遺伝子との関係について、著者らがマウスを用いて行った研究成果を紹介しながら、体内時計と血栓症との関連について考えてみたい。

2. 血液凝固系と血栓

血液は血管の内側を、流動性を保ちながら流れている。血管内皮細胞は、血管の内側を覆う細胞で、血液が凝固しないように保つ働きを持つ。しかし、外傷や炎症などで血管壁が損傷を受けると、損傷部分に血小板が粘着して凝集する。また、傷害を受けた血管内皮細胞には組織因子というタンパク質が発現して外因系凝固反応を活性化し血栓を形成する。粘着し活性化した血小板からは細胞内刺激物質が放出され、さらに多くの血小板を活性化して大きな血栓を形成する。形成した血栓が組織への血流を妨げると、組織障害が起こり脳梗塞や心筋梗塞が発生する(図1)。一方、線溶系は凝固反応によりできた血栓を溶解させるシステムとして存在し、線溶系が働くことにより不必要な血栓が血管内から除かれる。すなわち、凝固系が働くと止血や血栓形成の方向に作用し、血栓ができた時は線溶系が働いて血栓を溶かすというバランスを保ち血液の

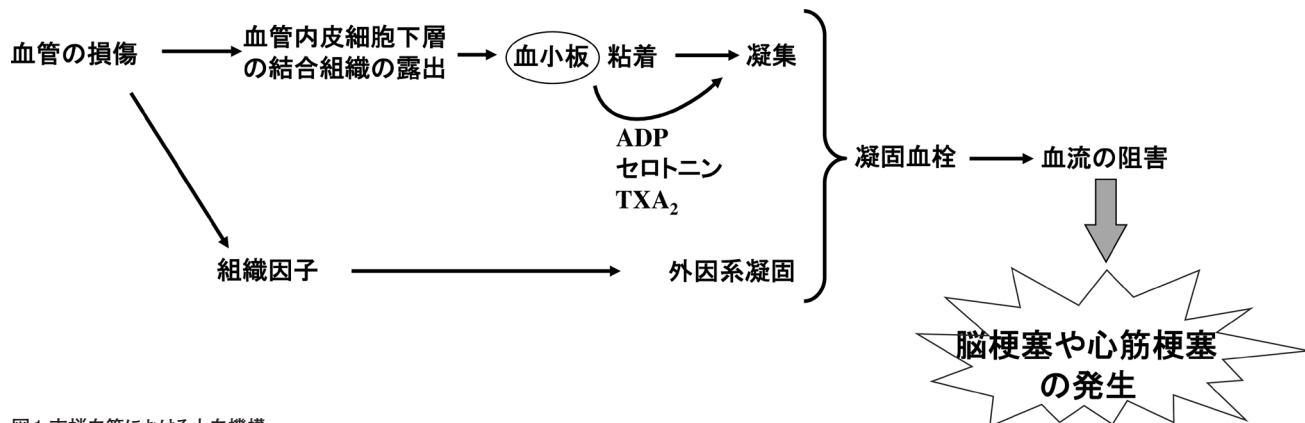


図1 末梢血管における止血機構

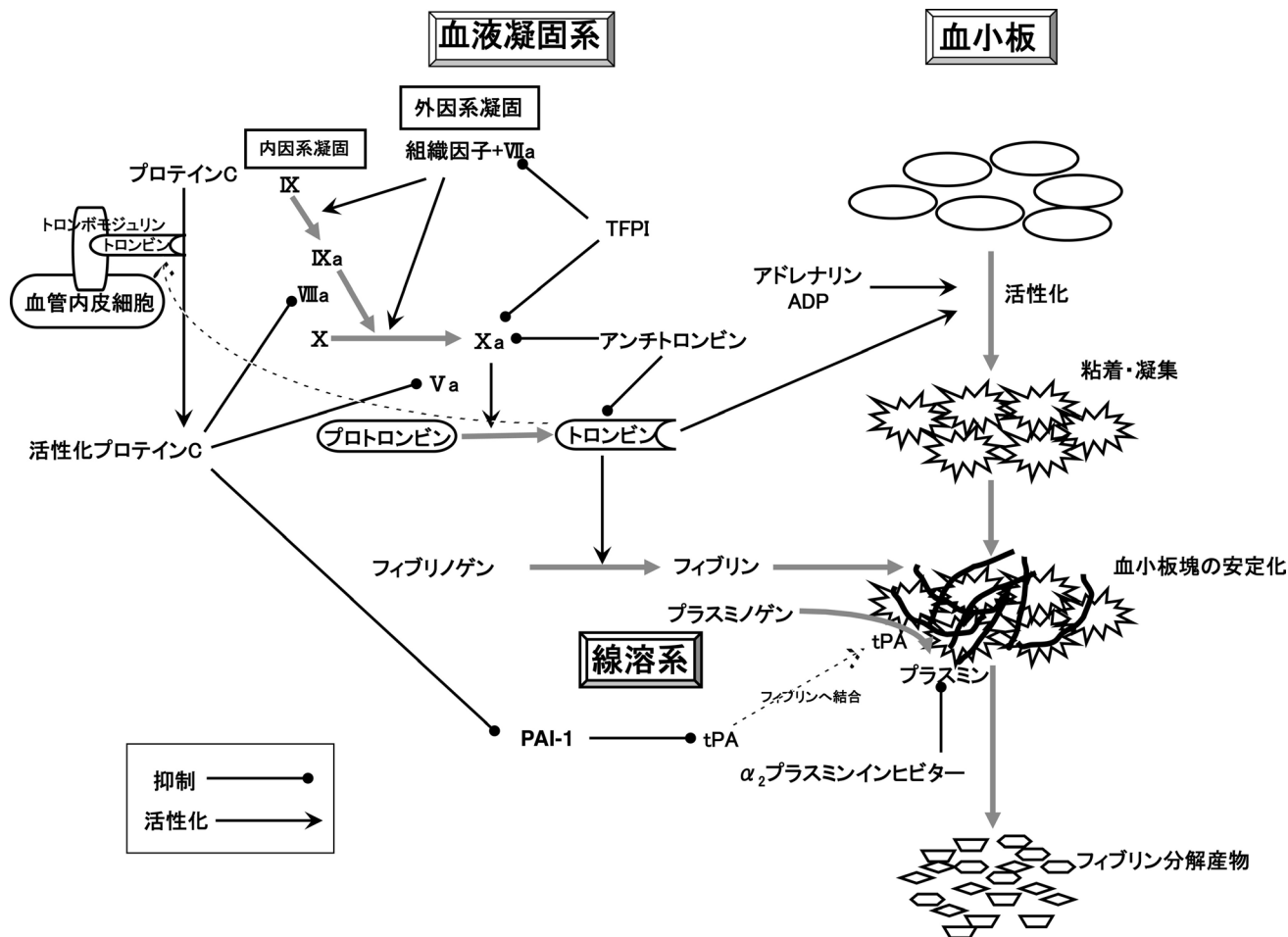


図2 血液凝固系と線溶系のしくみ
血液凝固線溶系は、血小板、血液凝固因子、凝固抑制因子、血液線溶因子などが複雑に相互作用して機能するが、これらが持つ日内リズムが血栓形成時刻の好発時間出現に反映されと考えられる。

循環を維持している。図2は、本稿で紹介する血液凝固反応と線溶反応およびこれらを調節する主な因子とその働きの全体像を示したものである。詳細は他の成書や文献を参照されたい。

一方、静脈に血栓ができる静脈血栓症は、血液が凝固する反応を抑制する因子(凝固抑制因子)の欠乏や形成された血栓を溶解する因子(線溶因子)の異常など

3. 血栓性疾患が発生しやすい時間は午前中である

動脈硬化が起こり局所の動脈に狭窄が起こると、その部分で血流速度が増加して余分な力が加わる。それにより、動脈硬化巣の脂質を多く含んだ粥腫が破れると、そこに血小板が凝集して血栓が形成されて血流が止まる。そして、血流が止まった組織は障害されて心筋梗塞や脳梗塞が発生する。心筋梗塞や脳梗塞などの発症数は早朝から午前中に多いことがわかっている(図3)¹⁾²⁾³⁾。この原因は、起床後の交感神経の興奮による血圧上昇や心拍数の増加によって動脈硬化巣の粥腫が破れることが大きな原因となると考えられてきた。

疾患発症の日内リズム

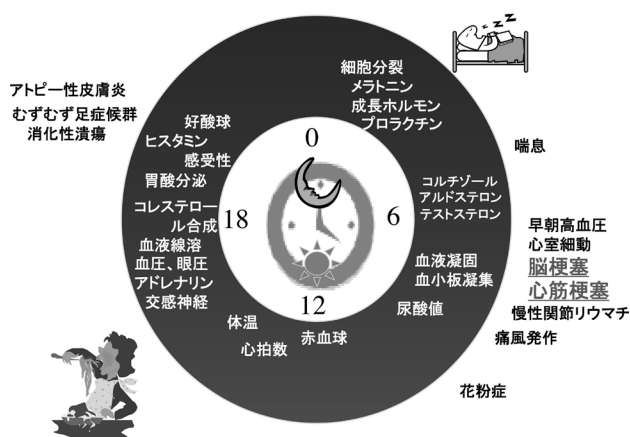


図3 ヒトの生理機能および疾患の症状や発症に見られる概日リズム
心筋梗塞や脳梗塞の血栓性疾患の発症頻度には早朝から午前中にかけてピークとなる日内リズムが存在する

が原因の一つであるといわれているが、静脈血栓症も午前中に発症頻度も高いことが示されており¹⁾⁴⁾、発症には、血液凝固系因子の日内リズムが何らかの形で関わっていると考えられる。興味深いものとして、長時間座った姿勢をとった後に発症するエコノミークラス症候群も静脈血栓症に属するが、発症に昼夜を通したロングフライトによる血液凝固線溶系のリズムの乱れが関わる可能性もある。この可能性を示唆する研究として、明暗を変化させてジェットラグを模倣して飼育したマウスでは、活動期の初めに亢進する凝固系ピークの時間がずれることを示したものがある⁶⁾。また、大地震後の避難生活では、エコノミークラス症候群や虚血性心疾患の発症頻度が著しく増加することが問題となっている⁶⁾⁷⁾。さらに、虚血性心疾患は大地震後に高い頻度で発生するが、これらは夜間から朝にかけて発症頻度のピークがある⁷⁾。これには、地震のストレスによる血液凝固系の亢進に加え、体内時計に依存した凝固線溶系の日内リズムがかかわると考えられる。

4. 体内時計の分子メカニズム

体内時計は、ヒトなどの哺乳類だけでなくバクテリアなどの原始的なものまで、地球上のほとんど全ての生物に存在し、個体の行動や様々な生理機能のサーカディアンリズム(概日リズム)を作りだしている。哺乳類では脳内視床下部の視交叉上核(SCN)に時計中枢があり、活動リズムや睡眠覚醒、血圧、体温、心拍数などの概日リズムを支配している。近年の研究で、概日リズムを刻む分子機構が明らかとなりつつあり、時計遺伝子間での転写調節を介したフィードバックループモデルが提唱されている(図4)。体内時計を構成する時計分子には、転写因子として特定の時計遺伝子の転写を活性化する正の制御因子(CLOCK, BMAL1)と、正の制御因子の作用によって発現された後に正の制御因子の転写活性を阻害することによって、自身の発現を抑制する負の制御因子(PER1, PER2, CRY1, CRY2, Rev-erb α)が存在する。CLOCKとBMAL1は、負の制御因子の遺伝子上に存在するE-boxという特徴的な配列(CACGTG)に結合して、負の制御因子の日周発現を制御している。従って、多くの時計遺伝子は明確な概日リズムを示しながら発現しており、この約24時間周期のフィードバックループが体

内時計の本体であると考えられている。時計遺伝子は脳内の時計中枢であるSCNだけでなく、心臓や肝臓、腎臓、骨格筋、血管内皮細胞や血球細胞に至るまで個体のほとんど全ての組織で発現している。DNAマイクロアレイを用いて行った網羅的な発現遺伝子解析により、末梢組織においても数%から10%もの遺伝子が日周発現していることが報告された。著者らは、時計遺伝子*Clock*の変異マウスを用いた解析から、CLOCKが、糖・脂質代謝や細胞周期、薬物代謝や免疫機能などに関わる非常に多くの遺伝子の日周発現を制御している可能性を示した⁹⁾。これまで明らかとなったCLOCKの転写標的遺伝子には、脂肪酸代謝系において中心的な役割を担っているperoxisome-proliferator-activated receptor α (PPAR α)や、転写因子であるalbumin D-site binding protein(DBP)、細胞周期を調節しているWee1、そして血栓症と関連が深いPAI-1などがある。なお、文中のイタリック表記の*clock*、*cry*などは遺伝子を示し、大文字のCLOCK、CRYなどはそれらの遺伝子産物を示す。

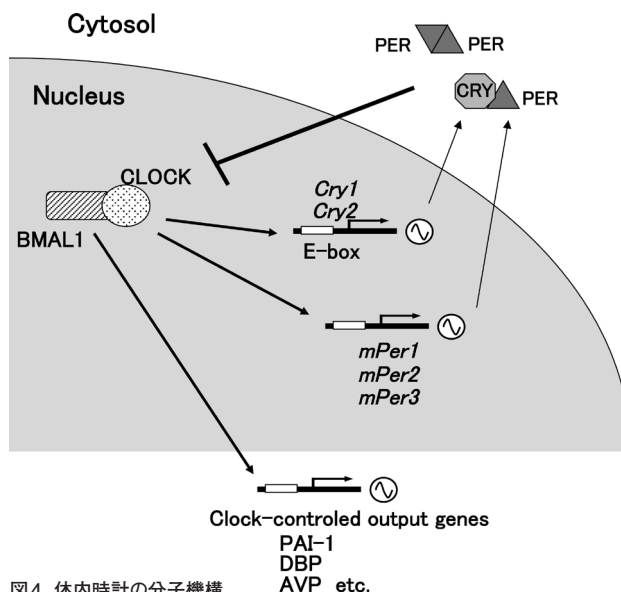


図4 体内時計の分子機構

5. 血栓形成に関わる因子の日内リズム

血栓形成に関わる凝固因子や線溶因子の多くは、活性や血中濃度が日内リズムを示すことがわかっている。日内リズムを示す意義は明らかではないが、活動期に止血する能力を高め、休息期に血液線溶活性を高めて血栓が溶解しやすくすることは、個体の生命維持に重要なことであるのかもしれない。

5.1 血小板

午前中に血小板が凝集しやすくなることが、動脈に発生する血栓が午前中に多いことの大きな要因であると考えられてきた^{10) 11)}。血小板は、外界からの様々な刺激に迅速に反応して凝集しやすくなる。血小板を活性化する刺激には、カテコールアミン類、トロンビン、ADPなどのアゴニスト、コラーゲン、フィブリノーゲンなどの多価タンパク質がある。血小板の凝集活性が日内リズムを示すメカニズムについては不明な点が多いが、これらのアゴニストや多価タンパク質の血中濃度の日内リズムと密接な関連があると考えられる。午前中に血小板が凝集しやすい理由の最も有力なものに、起床後の活動量の増加に伴うカテコールアミン類の血中濃度の急な上昇による血小板凝集能の増加が考えられる¹⁰⁾。起床後の血圧上昇、心拍数増加に加え、活動量の増加に伴って生じる血小板凝集能の亢進は、午前中に心筋梗塞や脳梗塞などが起こりやすくなることに深く関係すると思われる。

5.2 血液凝固因子

静脈で血流がうっ滞して起こる血栓形成においても、活性化した血小板膜上で血液凝固反応が進行して血栓が生じる動脈の血栓形成においても、血液凝固因子は大きな役割を果たす。血液凝固因子の血液中の濃度の日内リズムや、血液凝固因子が作用する形に変換される活性化の日内リズムについても多くの研究がなされてきた。これらの研究の中には、凝固反応の最終段階で生成するフィブリンの前駆体であるフィブリノーゲンの血中濃度のピークは午前中に見られることを示したものの¹²⁾、フィブリノーゲンをフィブリンに転換するトロンビンの生成量は午前中に高い値を示すことを示したものの^{13,14)}、健常人血中のⅦ因子活性が朝8時で昼2時に比べて有意に高いこと示したもののなど¹⁵⁾、ヒトでは午前中に凝固因子の増加や凝固反応の活性化が起こることを示した報告がみられる。

著者らが行ったマウスの血漿を用いた検討では、フィブリノーゲン、第Ⅶ因子、第Ⅹ因子、プロトロンビンなどの凝固因子の抗原量は一日中ほぼ一定であった。また、外因系凝固活性と内因系凝固活性の指標であるPTやAPTTも一日中ほとんどリズムしなかった¹⁶⁾。しかし、一方で、血液凝固の活性化反応(外因系凝固反応)

の起きやすさに日内リズムがあること、また、第Ⅶ因子活性のピークも活動期の初めにあることもマウスで示されている^{17) 18)}。

5.3 血液凝固抑制因子

凝固抑制因子は、凝固因子の活性を抑制し凝固反応を調節する因子である(図2)。凝固抑制因子の活性や量の低下は血栓を作りやすくなることに繋がる。これらの因子のうちプロテインC、プロテインS、アンチトロンビン、外因系凝固インヒビター(TFPI)などは日内リズムを示すことがヒトの研究で示されている¹⁹⁾。著者らのマウスによる検討では、ICR系マウスでプロテインCやアンチトロンビンの日内リズムがあることを示し、プロテインCについてはmRNAの発現レベルで日内リズムが調節されている可能性も示した²⁰⁾。ICR系マウスではプロテインCもアンチトロンビンも活動期の初めに低値を示す傾向にあり、これらの凝固抑制因子の低下も活動期の初めの血栓傾向に関与している可能性が示された。また、後述のようにトロンボモジュリンが日内リズムを示すことをマウス個体やヒトの培養血管内皮細胞を用いた検討で示している²¹⁾。

5.4 血液線溶系因子

線溶系は組織型プラスミノーゲンアクチベーター(tPA)がプラスミノーゲンに作用して生成されたプラスミンによって、血栓の主成分であるフィブリンが溶解されるシステムである(図2)。血栓形成時の虚血状態などが刺激となりtPAが大量に放出されると、tPAはフィブリンに結合し、フィブリン上でプラスミンを効率よく生成しフィブリンの溶解反応が始まる。一方、プラスミノーゲンアクチベーターインヒビター1(PAI-1)はtPAの阻害タンパク質であるが、PAI-1は正常ヒト血漿中にtPAよりも大量に存在し、生成されたtPAと速やかに結合して阻害するとともに、tPAのフィブリンへの結合を阻害して線溶反応をコントロールしている。従って血栓形成後にtPAが増加しても血中PAI-1が増加するような状況では、プラスミンの生成が抑制され、正常な線溶反応が起こらない。

線溶系因子のうち、PAI-1は特に日内リズムが大きくて明確なため、血栓症の日内リズムとの関連が注目されてきた。PAI-1は種々の疾患により遺伝子転写レベルで産生が影響を受けるが、その遺伝子の発現は、CLOCK

とBMAL1/BMAL2によって転写レベルで制御されており、*PAI-1* 遺伝子転写調節領域に存在するE-boxを介した日周発現を示す。ヒト*PAI-1* 遺伝子の転写調節領域には4G/5G多型が存在している。疫学的に4G/4G型で血中PAI-1値が高く、血栓症のリスクが高いことが知られているが、*PAI-1* の日周発現を調節しているE-boxと4G/5G多型領域は重複しており、時計分子によるPAI-1発現の日内変動の制御に、この多型が影響している可能性も考えられる。朝の時間帯の血中PAI-1上昇が4G/4G型では他の遺伝子型に比べ有意に高くなるとの報告があることも興味深い²²⁾。

PAI-1は、血管内皮細胞をはじめ、平滑筋細胞、心筋細胞、脂肪細胞など多くの細胞により産生されており、血糖や脂質など様々な因子によって発現が制御される。血糖や脂質などが異常となる糖尿病や肥満などの代謝性疾患では、血中のPAI-1の上昇がみられる。詳しくは後述するが、代謝性疾患でPAI-1の上昇が起こること自体にも体内時計が深く関係することがわかってきた。

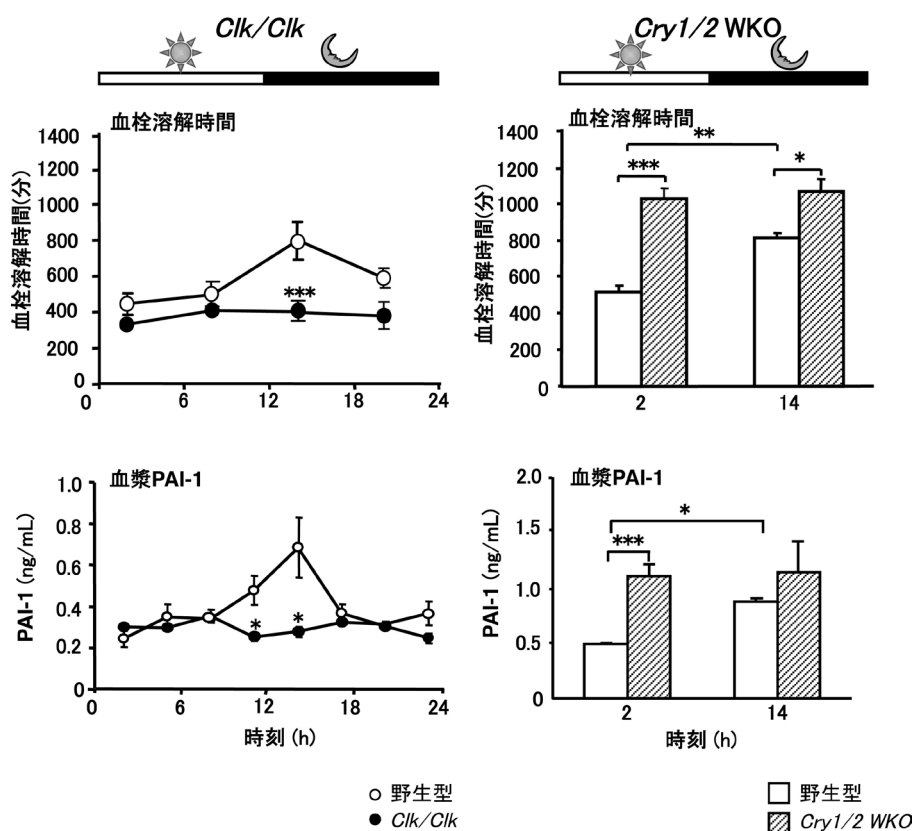


図5 野生型マウスと時計遺伝子変異マウスにおける線溶活性の日内リズムと血中PAI-1濃度
PAI-1は線溶を阻害するため、血中PAI-1が上昇すると血栓が溶解するまでの時間は延長する。野生型マウスでは線溶活性に日内リズムが見られ、PAI-1の日内リズムとの間に相関が見られたが、*Clock*遺伝子変異マウス(*Clock/Clock*)でこの日内リズムは消失していた。一方、*Cry*遺伝子KOマウス(*Cry1/2 WKO*)では線溶活性は一日を通して上昇し、血中のPAI-1も日内リズムを消失していた。(文献16より改変して引用)

6. 時計遺伝子変異マウスを用いた血液凝固線溶系の研究

著者らのグループでは時計遺伝子変異マウスを用いて、血液凝固系や線溶系および血小板と体内時計との関連を調べてきた。以下は、著者らのグループが行ってきた研究の成果を中心に解説する。なお、本稿における時刻表示は、明期を0時から12時、暗期を12時から24時としているが、げっ歯類であるマウスは夜行性であり、昼行性であるヒトとは昼夜が逆転している。すなわち、12時から24時が活動期である。マウスで夜間(12時から24時)に見られる現象はヒトにおいては昼間に見られるものと解釈して頂きたい。

6.1 血液線溶系

マウス血漿を用いた検討で、線溶系の指標である血栓溶解活性(正確にはユーグロブリン溶解時間)に活性が高い時間と低い時間があること、線溶系の日内リズムはPAI-1の日内リズムと一致する結果であることを示した(図5)。時計遺伝子変異マウスでの検討では、野生型マウスで見られた線溶活性の日内リズムが、*Clock*遺伝子変異マウスでは消失していることがわかった。また、野生型マウスでは血中PAI-1や*PAI-1* mRNAは日内リズムを示したが、*Clock*遺伝子変異マウス(*Clock/Clock*)では恒常的にPAI-1発現が低下していた(図5)。マウス転写開始点付近にE-boxが存在し、マウスにおいてもCLOCK分子が直接PAI-1遺伝子の日周発現を制御していることも明らかにしている²³⁾。一方、*Cry*遺伝子KOマウス(*Cry1/2 WKO*)ではPAI-1の発現が亢進するとともに、線溶活性の日内リズムが消失した(図5)¹⁶⁾。*Clock*遺伝子変異マウスではプラスミノーゲンが恒常的に高値を示し、CLOCK分子がPAI-1以

外の分子の産生にも関り線溶を制御している可能性を示した¹⁶⁾。時計遺伝子変異による凝固系への大きな影響は観察されなかった¹⁶⁾。

6.2 血液凝固系

著者らの検討では、マウスの凝固因子について大きな日内リズムは確認できなかった¹⁶⁾。また、時計遺伝子変異マウスでも野生型マウスと血中濃度やmRNAで大きな差はみられなかったことから、時計遺伝子は凝固系に関連する因子には大きな影響を与えないと考えられる。ところで、血液凝固因子の異常や低下のスクリーニング検査、抗凝固療法に用いられるワルファリンの効果などはプロトロンビン時間(PT)や活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)を利用して調べる。PTやAPTTには日内リズムがみられるとの報告もあるが、著者らの結果を考えるとそのリズムは大きなものではなく、これらの測定に採血時間はさほど影響しないのかもしれない。

6.3 血液凝固抑制系

トロンボモジュリン(TM)は、血管内皮細胞に発現する血栓を作らないように働くタンパク質で、血流中の凝固抑制タンパク質であるプロテインCを活性化してトロンビンの生成を抑制することで、血液の流動性を保つ役割を持つ。著者らはマウスを用いた研究で、肺におけるTM発現に日内リズムが存在することを示した²¹⁾(図6)。*Clock* 遺伝子変異マウスの肺では、この発現のリズムが消失することから、TM発現の概日リズム形成も時計遺伝子による発現制御の影響下にあることが示された。また、ヒトTM遺伝子の転写調節領域には、転写開始

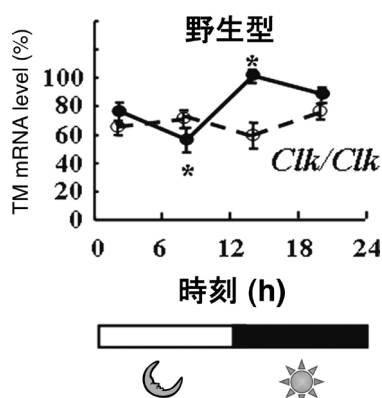


図6 野生型マウスと時計遺伝子変異マウスにおけるトロンボモジュリンの日内リズム
野生型マウスではトロンボモジュリンの発現に日内リズムが見られ、*Clock* 遺伝子変異マウスではこの日内リズムは消失していた。(文献21より改変して引用)

点より上流の2ヶ所にE-boxが存在していた。レポーターアッセイ法で時計遺伝子によるTM遺伝子の転写調節機構を検討した結果、CLOCK-CLIFのヘテロ二量体存在下で転写が促進することや、E-boxへの変異の導入によりこの活性化が起これなくなることも確認している²¹⁾。非常に興味深いのは、マウスの制限給餌による実験でTMの日内リズムは末梢組織の時計遺伝子により制御されていることを示したものである(図7)。このことは、不規則な食事が、血栓を作らないように働く仕組みのリズムを乱す可能性を示すものであり、規則正しい食生活が血栓の予防につながることを示唆するのもかもしれない。

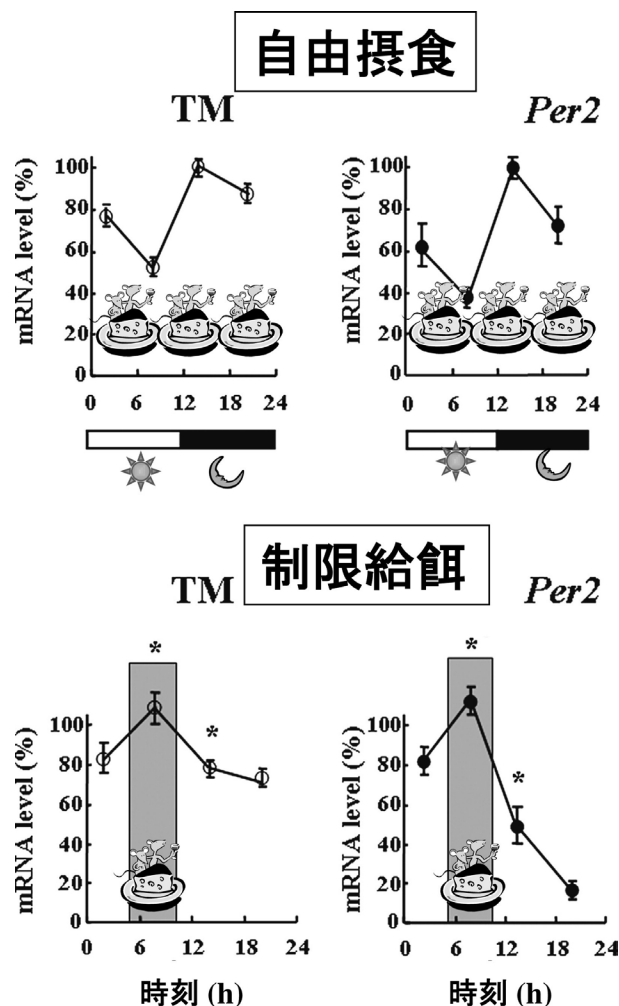


図7 トロンボモジュリンの日内リズムへの摂食の影響
マウス肺におけるトロンボモジュリンmRNA発現の日内リズムは、制限給餌によって位相が変化した。(文献21より改変して引用)

6.4 血小板

マウスの血小板機能の日内リズムをしらべてみると、血小板の数は一日中ほとんど変化が見られなかった

(図8)²⁴⁾。しかし、マウスの出血時間(出血が止まるまでの時間)には日内リズムがあり、マウスが行動しない時間には、出血が止まりやすいことがわかった(図8)²⁴⁾。出血時間は血小板機能と密接に関連することから、血小板の凝集能を調べたところ、明期の朝9時では、暗期の夜21時と比較して血小板凝集能は著しく高い値を示した(図9)²⁴⁾。*Clock* 遺伝子変異マウスで同様の検討を行ってみると、出血時間は一日を通して短縮し、血小板の凝集活性は高いままであった。この結果から血小板も時計遺伝子の支配を受けており、血小板の凝集能は時計遺伝子の支配を受けて低下する傾向にあることがわかった²⁴⁾。ヒトでは活動期の初めに血小板の機能は増加するようであり、午前中の血栓症の発症と強く関わるといえるが、マウスでは、休息期に活性が高いことがわかった。ヒトとマウスでこのような違いがある理

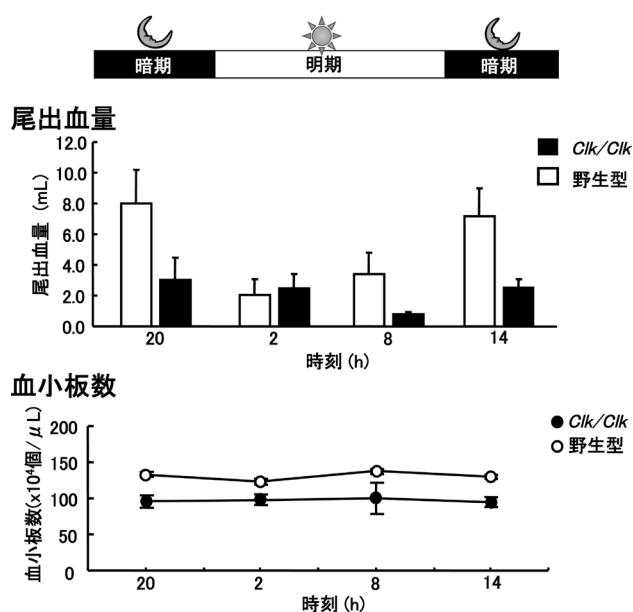


図8 *Clock* 遺伝子変異マウスにおける出血時間と血小板数の日内リズム (文献24より改変して引用)

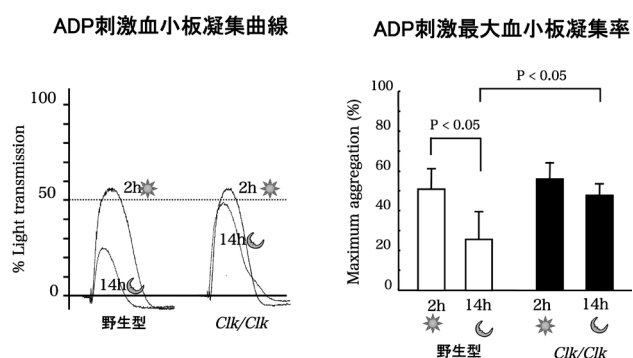


図9 *Clock* 遺伝子変異マウスにおける血小板凝集の日内リズム (文献24より改変して引用)

由はわからないが、マウスでは休息期に攻撃を受けた時にすぐに止血できるような生体防御機構を備えているのかもしれない。

7. 糖尿病や肥満などの生活習慣病における血栓症と体内時計

糖尿病や肥満などの代謝異常による生活習慣病では血栓が出来やすい状態になるが、これには血中のPAI-1増加が関与していると考えられる。肥満に伴い血中に増加するインスリン、グルココルチコイド、VLDL、グルコース、中性脂肪や遊離脂肪酸や、肥満・糖尿病に起因する慢性的な炎症状態で分泌されるTNF α やTGF β などの炎症性サイトカインによりPAI-1産生は誘導されるためと考えられる。生活習慣病では、血中PAI-1の上昇に加え日内リズムが血栓症発症の引き金になる可能性も考えられる。そこで我々は代謝異常におけるPAI-1発現と体内時計との関連性を解明するため、ストレプトゾトシンを投与して作った糖尿病モデルマウス²⁵⁾やレプチン欠損による肥満マウスモデル(*ob/ob*)²⁶⁾および高脂肪低炭水化物食であるケトンダイエット負荷による代謝異常マウス²⁷⁾を用いて検討を行った(図10)。これらのすべての病態モデルマウスにおいて、心臓、肝臓、脂肪組織などでPAI-1の発現増加が認められ、血中のPAI-1も増加していた。PAI-1は日内リズムを示したまま上昇していることから、生活習慣病などの代謝異常に伴う血栓症発症には、体内時計が関与している可能性が考えられた。そこで、PAI-1 遺伝子の日内リズムを直接転写制御している時計分子CLOCKがどのように関与するかについて調べた。STZを投与したマウスではインスリン分泌が低下し高血糖状態となるが、*Clock* 遺伝子変異マウスにSTZを投与しても野生型マウスと同様に高血糖となり糖尿病が誘発された²⁵⁾。この糖尿

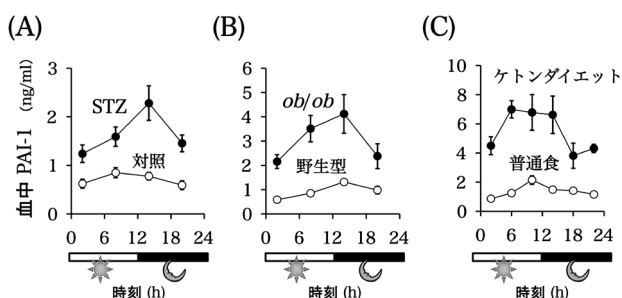


図10 糖尿病モデルマウス(A)、レプチン欠損肥満マウス(B)、ケトンダイエット負荷マウス(C)における血中PAI-1抗原量の日内リズム (文献25,26,27より改変して引用)

病になった *Clock* 遺伝子変異マウスの PAI-1 を調べたところ、野生型マウスで見られたような日内リズムは消失しており、PAI-1 増加も抑制されていた。従って、この糖尿病マウスにおける PAI-1 発現亢進には *Clock* 遺伝子が関与していること、すなわち、体内時計は糖尿病時に発生しやすくなる血栓症に関与していると考えられる。また、肥満とそれによる糖尿病が原因の血栓症と体内時計の関係についても PAI-1 を対象に肥満モデルマウスを使って検討した。この研究では *ob/ob* マウスおよび *ob/ob* マウスと *Clock* 遺伝子変異マウスとの交配を行なって作製した *Clock* 遺伝子の変異した肥満モデルマウス *Clk/Clk; ob/ob* マウスを作製して検討を行った (26)。*ob/ob* マウスでは血中 PAI-1 は日内リズムを持ったまま増加しており、肥満に伴う PAI-1 発現量増加に体内時計が関与している可能性が考えられた。また、*Clk/Clk; ob/ob* マウスは *ob/ob* マウスに比べて肥満が大きいにもかかわらず、血中の PAI-1 濃度は肥満していない野生型マウスと同レベルまで低下していることがわかった (図 11)。肥満や糖尿病患者では血栓症発症の頻度が高いが、我々の結果は、体内時計の存在は血液凝固の日内リズムだけでなく凝固系因子の活性や量にも影響し、これらの患者の血栓症発症にも関わっている可能性を示すといえる。

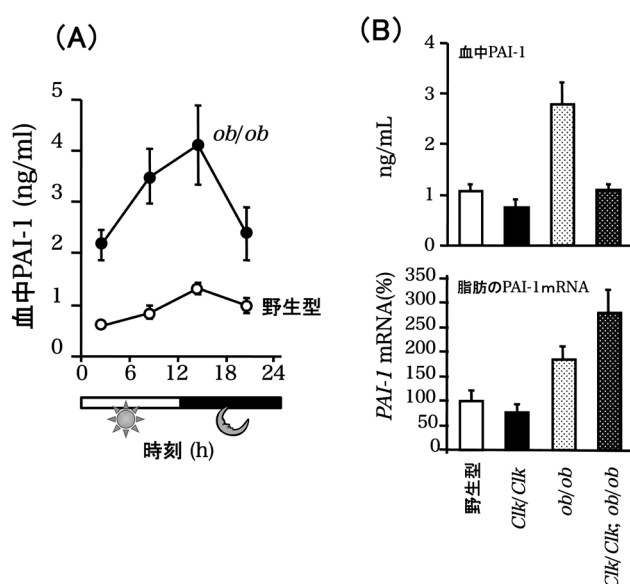


図 11 *ob/ob* マウスの血中 PAI-1 の日内リズム (A)、*Clk/Clk; ob/ob* マウスの血中 PAI-1 濃度と脂肪組織の PAI-1 mRNA (B)
ob/ob マウスでは血中 PAI-1 濃度は日内リズムを持ったまま増加しており、肥満に伴う PAI-1 発現量増加に体内時計が関与している可能性が考えられた。*Clock* 遺伝子変異マウスと *ob/ob* マウスの交配によって作製した *Clk/Clk; ob/ob* マウスでは、脂肪の PAI-1 mRNA 発現量が顕著に増加したにもかかわらず、血中 PAI-1 濃度が野生型レベルにまで低下していた。時計分子である CLOCK が肥満や糖尿病に起因する線溶活性の低下に重要な役割を担う可能性を示すと思われる。(文献 26 より改変して引用)

8. 加齢による血栓症と体内時計

「ヒトは血管とともに老いる」と言われるように、加齢は、肥満症や糖尿病などの生活習慣病と同様、血栓症のリスク因子として考えられている。加齢に伴う血栓傾向には、動脈硬化などの血管自体の病態な変化とともに、血液凝固第Ⅸ因子や第Ⅷ因子などの凝固因子の活性亢進や、血液線溶活性の低下が関与しているものと考えられる。著者らは、血液線溶系の阻害因子 PAI-1 の加齢に伴う発現変化について、マウスを使った日内リズムの観点から検討を行った (図 12) (28)。5 週齢の若齢マウスと、15 カ月齢の中高齢マウスを用いて比較を行ったところ、血中の PAI-1 抗原量については、ともに休息期に低く活動開始時間帯に高い日内リズムが存在し、若齢マウスと中高齢マウスの間には有意な差異が認められなかった。ところが、心臓における PAI-1 遺伝子の mRNA 発現量については、中高齢マウスにおいて有意な高値を示したばかりでなく、昼夜の発現リズムが消失していることが判明した。その一方で、おそらく血中の PAI-1 抗原量を左右しているものと考えられる肝臓での PAI-1 発現については、中高齢マウスで有意に低値を示しており、PAI-1 遺伝子発現に対する加齢の影響が、臓器により特異的に制御されている可能性が示された。心筋梗塞などの心血管障害のリスクが高齢者で高くなることを考えると、加齢に伴う心臓に特異的な PAI-1 発現の増加がこれらの疾患の発症と深く関連する可能性が高い。今後、加齢に伴う心臓に特異的な PAI-1 発現の増加と疾患との関連や、分子メカニズムの解明が期待される。

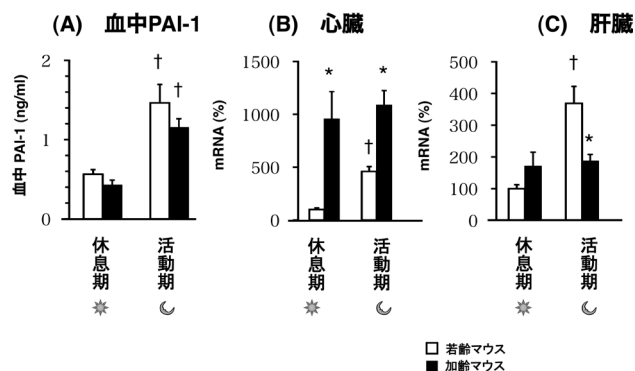


図 12 PAI-1 発現の日内リズムに与える加齢の影響
加齢により、若齢マウスで見られた PAI-1 mRNA 発現の日内リズムが消失する。血中 PAI-1 レベルの日内リズムには加齢の影響が認められないが、心臓では恒常的に発現が亢進する。(文献 28 より改変して引用)

9. おわりに

血液凝固線溶系に関わる様々な因子が日内リズムを示していることは明らかで、それらが複雑に関りあって血液凝固線溶系全体としての日内リズムを形成していると考えられる。血液凝固線溶系や血小板機能の日内リズムを考慮に入れることが血栓症の予防や治療を行う上で重要であることは間違いなく、血栓症発症の日内リズムを生むメカニズムの解明が望まれる。また、体内時計は日内リズムだけでなく、代謝性疾患や加齢による凝固因子の発現量の調節に関与することも明らかになってきた。今後の研究が進めば、時刻依存的な血栓症の予防や治療のみならず、生活習慣病や加齢に起因した血栓傾向の改善など、体内時計の調整によって行う血栓症の新しい治療や予防が可能になるかもしれない。今後の研究が発展し血栓症の予防や治療に応用されることを期待する。なお、筆者らと共同研究者(女子栄養大学・堀江修一教授)によるこの分野の他の解説も参照頂ければ幸いである²⁹⁻³²⁾。

参考文献

- 1) Bilora F, Manfredini R, Petrobelli F, Vettore G, Boccioletti V, Pomerri F : *Panminerva Med.* 43(1):7-10. (2001)
- 2) Cohen MC, Rohtla KM, Lavery CE, Muller JE, Mittleman MA : *Am J Cardiol.* 79(11):1512-1516. (1997)
- 3) Muller JE, Tofler GH, Stone PH : *Circulation.* 79(4):733-743 Review. (1989)
- 4) Gallerani M, Manfredini R, Ricci L, Grandi E, Cappato R, Calo G, Pareschi PL, Fersini C : *Eur Heart J.* 13(5):661-665 (1992)
- 5) Colognesi I, Pasquali V, Foa A, Renzi P, Bernardi F, Bertolucci C, Pinotti M : *Chronobiol Int.* 24(2):305-313. (2007)
- 6) Inoue K : *Disaster Manag Response.* 4(1):25-27. (2006)
- 7) Kario K, Matsuo T, Kayaba K, Soukejima S, Kagamimori S, Shimada K : *J Epidemiol.* 8(3):131-139 (1998)
- 8) Matsuo T, Suzuki S, Kodama K, Kario K : *Int J Hematol.* 67(2):123-129 (1998)
- 9) Oishi K, Miyazaki K, Kadota K, Kikuno R, Nagase T, Atsumi G, Ohkura N, Azama T, Mesaki M, Yukimasa S, Kobayashi H, Iitaka C, Umehara T, Horikoshi M, Kudo T, Shimizu Y, Yano M, Monden M, Machida K, Matsuda J, Horie S, Todo T, Ishida N. *J Biol Chem.* 278(42):41519-41527. (2003).
- 10) Andrews NP, Gralnick HR, Merryman P, Vail M, Quyyumi AA.: *J Am Coll Cardiol.* 28(7):1789-1795. (1996)
- 11) Jafri SM, VanRollins M, Ozawa T, Mammen EF, Goldberg AD, Goldstein S : *Am J Cardiol.* 69(9):951-954. (1992)
- 12) Bremner WF, Sothorn RB, Kanabrocki EL, Ryan M, McCormick JB, Dawson S, Connors ES, Rothschild R, Third JL, Vahed S, Nemchausky BM, Shirazi P, Olwin JH. *Am Heart J.* 39(1 Pt 1):164-73. (2000)
- 13) Deguchi K, Noguchi M, Yuwasaki E, Endou T, Deguchi A, Wada H, Murashima S, Nishikawa M, Shirakawa S, Tanaka K, et al. : *Am J Hematol.* 38(2):86-89 (1991)
- 14) Kapiotis S, Jilma B, Quehenberger P, Ruzicka K, Handler S, Speiser W : *Circulation.* 96(1):19-21 (1997)
- 15) Pinotti M, Bertolucci C, Portaluppi F, Colognesi I, Frigato E, Foà A, Bernardi F : *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 25(3):646-649 (2005)
- 16) Ohkura N, Oishi K, Fukushima N, Kasamatsu M, Atsumi GI, Ishida N, Horie S, Matsuda J : *J Thromb Haemost.* 4(11):2478-2485 (2006)
- 17) Bertolucci C, Pinotti M, Colognesi I, Foà A, Bernardi F, Portaluppi F. *J Biol Rhythms.* 20(3):219-224. (2005)
- 18) Bertolucci C, Pinotti M, Colognesi I, Foa A, Bernardi F, Portaluppi F : *J Biol Rhythms.* 20(3):219-224. (2005)
- 19) Undar L, Ertugrul C, Altunbaş H, Akça S. *Thromb Haemost.* 81(4):571-575. (1999)
- 20) Ohkura N, Oishi K, Sakata T, Kadota K, Kasamatsu M, Fukushima N, Kurata A, Tamai Y, Shirai h, Atsumi G, Ishida N, Matsuda J, Horie S : *Chronobiology International.* 24(4):1-19 (2007)
- 21) Takeda N, Maemura K, Horie S, Oishi K, Imai Y, Harada T, Saito T, Shiga T, Amiya E, Manabe I, Ishida N, Nagai R: *J Biol Chem.*, 282(45):32561-32567 (2007).
- 22) van der Bom JG, Bots ML, Haverkate F, Kluft C, Grobbee DE : *Blood.* 101(5):1841-1844 (2003)
- 23) Oishi K, Shirai H, Ishida N : *J Thromb Haemost.* 5(2):428-431 (2007)
- 24) Ohkura N, Oishi K, Sudo T, Hayashi H, Shikata K, Ishida N, Matsuda J, Horie S. *Thromb Res.* 123(3):523-527 (2009)
- 25) Oishi K, Ohkura N, Amagai N, Ishida N : *FEBS Lett.* 579(17):3555-3559 (2005)
- 26) Oishi K, Ohkura N, Wakabayashi M, Shirai H, Sato K, Matsuda J, Atsumi G, Ishida N : *J Thromb Haemost.* 4(8):1774-1780 (2006)
- 27) Oishi K, Uchida D, Ohkura N, Doi R, Ishida N, Kadota K, Horie S. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 29(10):1571-1577. (2009)
- 28) Oishi K, Koyanagi S, Ohkura N. *Exp Gerontol.* 46(12):994-999. (2011)
- 29) 大石勝隆 血栓止血学会誌 19(1):118-128 (2008)
- 30) 大藏直樹 時間生物学 13(2):8-15 (2007)
- 31) 大石勝隆 ファルマシア 47(7) : 643-647 (2011)
- 32) 堀江修一 時間栄養学(女子栄養大学出版部 2009) 109-135

無電解めっきによる Au マイクロバンプ形成技術

Fabrication technology of Au micro-bump by electroless plating.

関東化学株式会社 技術・開発本部 中央研究所 第四研究室 徳久 智明

Tomoaki Tokuhisa

Central Research Laboratory, Technology & Development Division, Kanto Chemical Co., Inc.

1. はじめに

近年、小型かつ高性能な電子機器が普及しており、最近のスマートフォンを例に挙げると、“携帯電話”という領域を超え、様々なアプリケーションを併せ持った“モバイル端末”として、幅広く利用されている。このような性能を実現するには、機器内部における半導体パッケージング技術が重要となり、ICチップと搭載基板との接続技術向上が大きな課題となる。

ICチップの接続技術は、ワイヤボンディング(以下WB)とフリップチップ(以下FC)の2つが一般的である。WB(図1-a)は、Al、Au、Cuなどの金属ワイヤでチップと基板間を接続する。一方、FC(図1-b)は、はんだやAuで形成したバンプという突起状の端子により、チップと基板間を接続する。FCの方が配線長を短縮でき、高速伝送性の向上や高密度化などに有効である。現在のパッケージング技術は、これら2つを利用し、複数のチップを1つの基板上にまとめたシステムインパッケージ(SiP)が主である¹⁾。

ここ数年さらなる高性能化に向けてパッケージング技術はめまぐるしく変遷しており、Siインターポーザを用いた2.5Dパッケージ、チップを積層する3Dパッケージングといった新たな形態が、各デバイスメーカーの用途に応じて模索されている(図2)。2013~2014年にTSV(Through Silicon Via:シリコン貫通電極)を利用した3D LSIが量産化される見通しで、当面2.5D/3Dパッケージングが主流になることが予想される²⁾。

したがって、これらパッケージングを実用化するにあたり、微細化・高密度化に対応可能かつ高い信頼性を持

つ“TSV埋め込み法”や“マイクロバンプ形成法”といった微細加工技術の開発がポイントとなる。本報では、(独)産業技術総合研究所(以下産総研)と共同開発

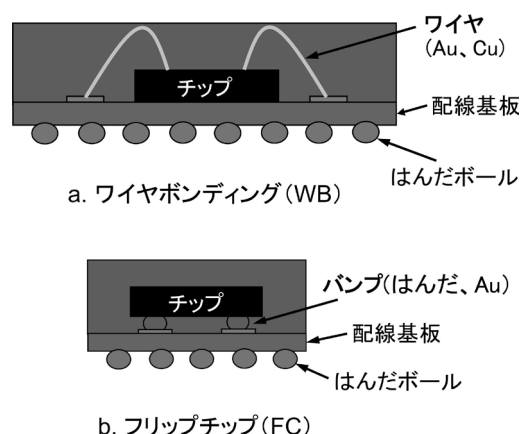
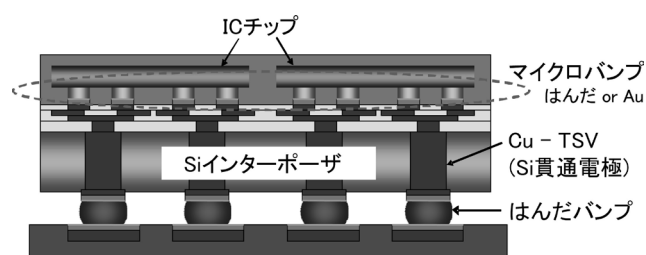


図1 ワイヤボンディングとフリップチップボンディング



- ・パッケージの小型化
- ・チップの高密度実装
- ・高速伝送性
- ・消費電力の低減 など

図2 2.5D/3Dパッケージングの例

した「無電解めっきによる $\phi 20\mu\text{m}$ 以下のAuマイクロバンプ形成技術」を中心に紹介する。

2. 現行のマイクロバンプ形成技術における課題

現在のマイクロバンプ材料には、鉛フリーはんだまたはAuが主に利用されている^{3)~6)}。鉛フリーはんだは、微細化・狭ピッチ化が進むにつれて、熔融時の濡れ広がりやウイスカの影響による接続不良が問題になると推測される^{7)~10)}。そのため、接続信頼性の観点から、鉛フリーはんだはマイクロバンプ材料としては適当ではない。

一方、Auは耐食性に優れ、高い接続信頼性が期待できる。ただし、微細化に対応した形成法に課題がある。現行のAuマイクロバンプ形成法は、スタッド法と電解めっきの2つが利用されている。スタッド法は、WBを応用したもので圧着したワイヤを適当な長さで切断し、バンプを形成する。ただし、バンプサイズがワイヤ径に依存するため、ある一定の大きさから微細化することは難しい。また、電解めっきは、析出速度が速く、液ライフが長いなど生産性に優れているものの、バンプ高さの面内均一性が電流密度分布に依存する¹¹⁾ため、バンプ径が ϕ 数 μm オーダーになると実用例はない。以上から、現行技術ではバンプ径 ϕ 数 μm オーダーのマイクロバンプ形成に対応できないといえる。

3. 無電解めっきによるAuマイクロバンプ形成技術の検討

電解めっきとは別にもう1つ一般的なめっき法として、無電解めっきがある。無電解めっきは、置換型と還元型に大別され、本報では還元型無電解めっきのみを取り扱う。

無電解めっきは、析出速度が $1\mu\text{m/hr}$ 程度と遅く、電解めっきに比べ生産性に劣ることからAuマイクロバンプ形成に利用された報告はほとんどない。仮に析出速度を上げるために、Au塩や還元剤の増量を行なうと浴寿命を低下させる原因となる。また、浴安定性の高いシアントタイプのめっき浴は、レジストや基材にダメージを与えることや毒物であるシアン化合物を含むため、Auマイクロバンプ向けの新規プロセス開発にはノーシアンタイプが必須と考える。

しかしながら、無電解めっき故のメリットもいくつかある。たとえば、リード線が不要であるため独立回路にめっきできる、電流密度分布を考慮する必要がなく、バンプ高さの均一性を攪拌等で容易に制御できるなどがある。表1に電解めっきとの比較をまとめた。これらのことから、バンプ径が ϕ 数 μm オーダーのマイクロバンプ形成に関しては、電解めっきに比べて無電解めっきが有効な手法であると考ええる。そこで、無電解めっきによるマイクロバンプ形成技術の確立を目標に検討を行った。

2008年から産総研と共同で、Auマイクロバンプを利用したFC接続の実用化検討を開始した^{12)~16)}。目標とするバンプサイズは、図3に示すようにバンプ径 $\phi 5\sim 20\mu\text{m}$ 、バンプ高さ $10\mu\text{m}$ 、ピッチ $30\mu\text{m}$ 以下と、当時まだ実現されていない極めて微細なレベルであった。当社は、これまでにプリント基板用ノーシアン無電解めっき浴“OTKシリーズ”を製品化していたので、これをベースにマイクロバンプ形成用無電解Auめっき浴の開発を担当した。

表1 マイクロバンプ形成におけるめっき法の比較

	電解めっき	無電解めっき
析出速度	速い	遅い
リード線 (導電性)	必要	不要 (独立パターン可)
バンプ高さ均一性	電流分布に依存	攪拌等で容易に制御
浴寿命	長	短
微細化対応	困難	有利

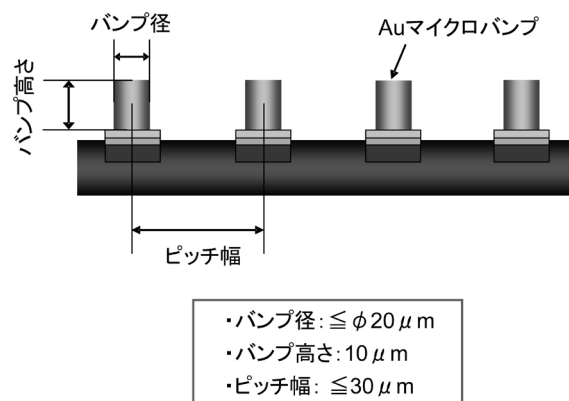


図3 目標とするマイクロバンプの形態

4. マイクロバンプ形成用無電解めっき浴の開発

当社“OTK シリーズ”は、ノーシアンタイプ、pH 中性、処理温度 50℃前後とマイルドな操作条件で、Au 表面上を触媒として Au を還元析出させるため、“自己触媒型無電解 Au めっき”と呼ばれている。自己触媒型無電解 Au めっきの反応イメージを図 4 に示す。

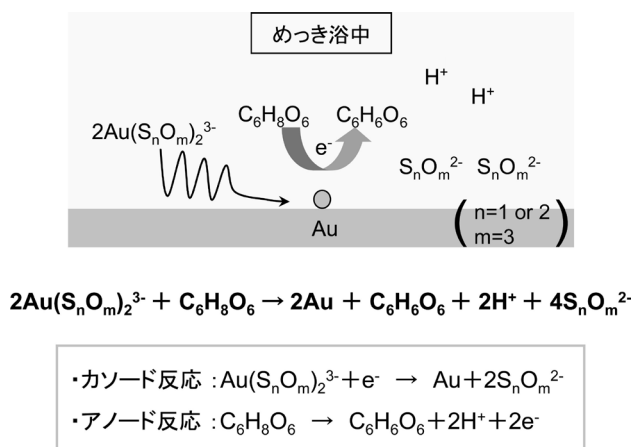


図 4 自己触媒型無電解 Au めっきの反応イメージ

マイクロバンプ形成における無電解 Au めっきの課題は、析出速度を高速化することである。先にも述べたが、ノーシアンタイプが必須であり、かつ浴寿命の観点から、析出速度を上げるために Au 塩や還元剤の増量はできない。このほか析出高速化のため、浴の高温化、高 pH 化なども考えられるが、これらもレジストへのダメージや浴寿命低下の要因となるため現実的ではない。よって、基本条件を変更せずに高速化することが重要となる。以上を踏まえ我々が取り組んだ浴組成設計について示す。

長い間、微細配線めっきとして Cu ダマシメめっきが利用されている。Cu ダマシメめっきは、トレンチやビアの埋め込みを行うために、塩化物イオン、ビス(3-スルホプロピル)ジスルフィド (SPS)、ヤヌスグリーン B (JGB)、ポリエチレングリコール (PEG) といった添加剤により、めっき成長を制御している^{17)~19)}。このような析出メカニズムを Au めっきへ応用し、微細加工への可能性を検討した。

めっき浴のベース組成は表 2 に示したように錯化剤に亜硫酸塩-チオ硫酸塩、還元剤にアスコルビン酸塩を

使用した²⁰⁾。析出をコントロールする添加剤には、含硫黄化合物、含窒素化合物、界面活性剤、金属イオンなど種々の添加剤を一から数種類添加し、様々な組み合わせをトレースした。その結果、いくつかの条件で微細パターンにおける高速析出を確認した。その析出速度は、5~10 μm/90min であり、市販浴と比べて 3 倍以上となった(図 5)。この開発浴を用いて、産総研と実用化に向けた性能評価を行った。その評価の詳細を次項に示した。

表 2 めっき浴のベース組成

	成分
錯化剤	M_2SO_3 $\text{M}_2\text{S}_2\text{O}_3$
pH 緩衝剤	Phosphate buffer
金属塩	$\text{M}_3 [\text{Au}(\text{SO}_3)_2]$
還元剤	$\text{MC}_6\text{H}_7\text{O}_6$

(M: alkali metals)

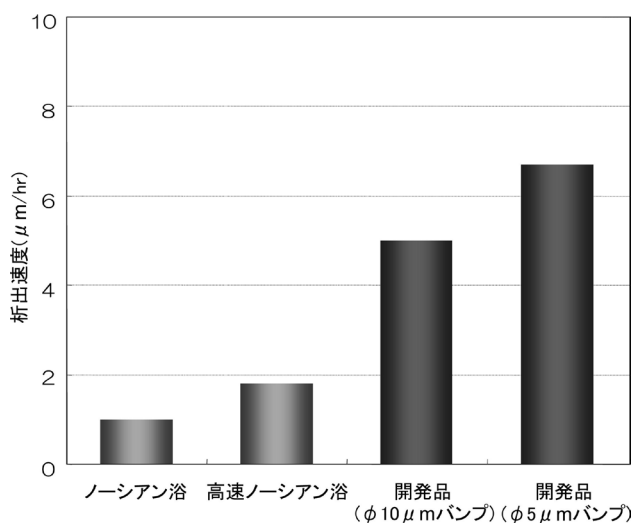


図 5 市販品との析出速度の比較

5. ウエハ上へのマイクロバンプ形成と特性評価

5.1 ウエハめっき

テスト用ウエハは産総研で作製し、3inch Si ウエハ (Au / Ti or Ni / Cu 配線) に、15mm 角のチップを 9 チップあるいは 16 チップパターンニングした。レジストパターンは、バンプ径 φ10 μm、ピッチ 30 μm、バンプ数 1,200 バ

ンブ/チップであり、3inchウエハ当たり10,000 バンプ程度になる。ウエハの概略図を図6に示す。

マイクロバンプ形成過程の断面イメージを図7に示す。まず、アルカリ洗浄により開口部内のレジスト残渣を除去し、酸洗浄を経て、めっき液にウエハを浸漬すると開口部内にAuが埋設される。めっき後、レジストを剥離すると、Auマイクロバンプが形成される。基板上に形成したAuマイクロバンプの評価は、産総研にてバンプ高さ測定、FC接続、接続強度測定、高周波特性評価を行った。

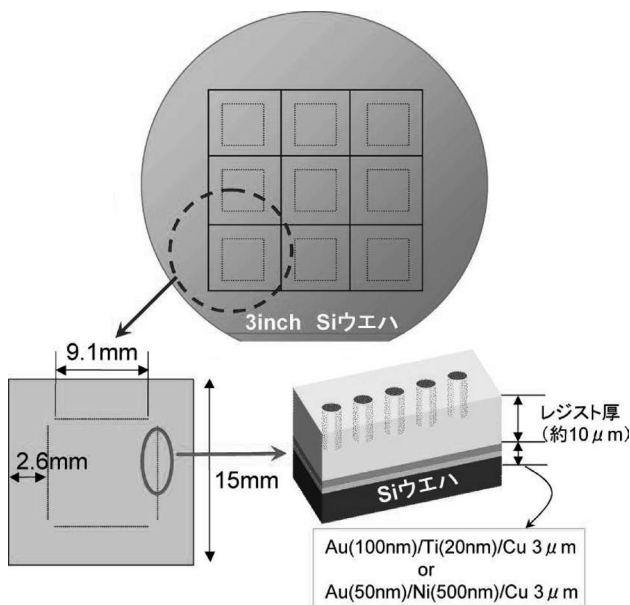
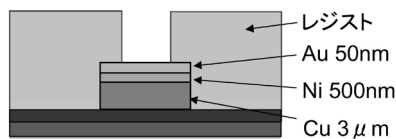


図6 テスト用ウエハの概略図

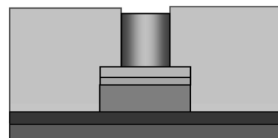
1. パターン開口部洗浄

レジスト残渣除去+酸洗浄



2. 無電解Auめっき

pH 7.2
浴温度:50℃
めっき時間:90min



3. レジスト剥離

溶剤洗浄

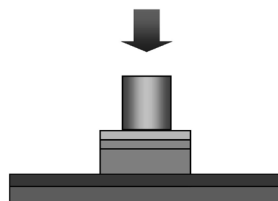
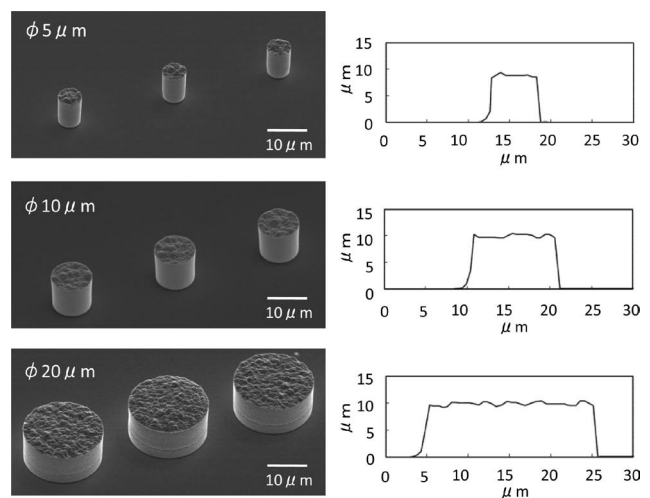


図7 マイクロバンプ形成過程

5.2 AuマイクロバンプのFE-SEM 観察

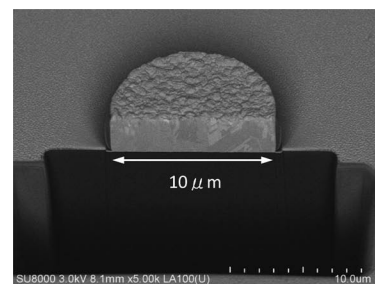
ウエハ上に形成したAuマイクロバンプのSEM像を図8に示す。バンプ径 $\phi 5 \sim 20 \mu\text{m}$ 、高さ $10 \mu\text{m}$ 、ピッチ $30 \mu\text{m}$ のマイクロバンプがチップ上に均一に形成される様子が確認できる。

マイクロバンプをFIBにより断面加工し、FE-SEMにより断面観察を行った。図9に添加剤の配合を変えて作製したマイクロバンプのSEM像を示す。どちらもバンプ内部にボイドが形成されていないことが確認できた。

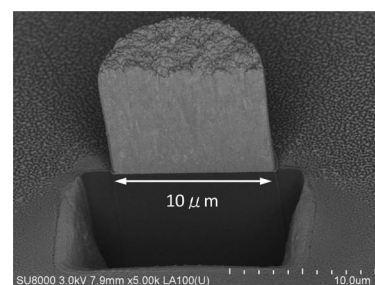


※めっき処理条件: 50℃ — 60~120min

図8 マイクロバンプのSEM像と高さ測定



①添加剤 A+B+C

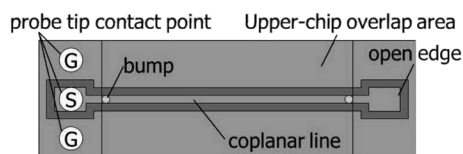


②添加剤 A+B+C+D

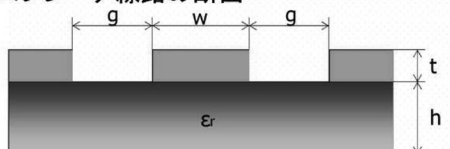
図9 FIBにより断面加工したマイクロバンプのSEM像

@コプレーナ線路の構造

・コプレーナ線路の上面

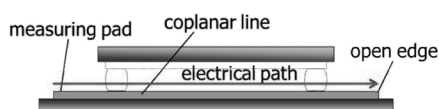


・コプレーナ線路の断面

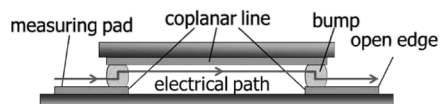


@コプレーナ線路の伝送経路

・バンプなしの場合



・2つのバンプを経由する場合



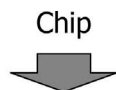
・特性インピーダンス		50 Ω
・伝送線路の線幅	w:	22 μm
・信号線とグラウンドのギャップ	g:	13 μm
・配線の厚さ	t:	3 μm
・Si ウエハの比誘電率	ε _r :	12
・Si ウエハの厚さ	h:	380 μm

図10 コプレーナ線路の構造と伝送経路

5.3 FC接続と高周波特性評価

バンプ特性評価は、コプレーナ線路を用いた高周波信号の伝送試験を行った。図10に評価に使用したコプレーナ線路の構造と伝送経路を示す。今回のコプレーナ線路は特性インピーダンスが50Ωとなるように設計されている。伝送経路は、2つのバンプを経由する場合としない場合との2パターンを評価し、両者を比較することでバンプ接続部の高周波特性を確認した。

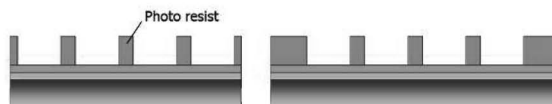
この試験に使用したチップならびに搭載基板のCu



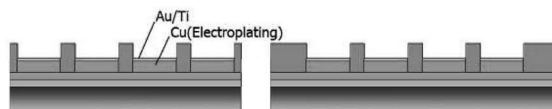
(1) Deposition of isolation, diffusion barrier and seed layers



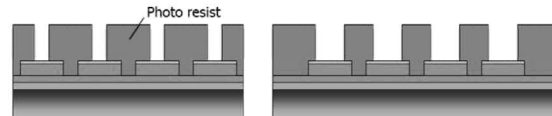
(2) Lithography of wiring pattern



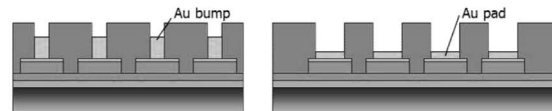
(3) Deposition of wiring pattern, barrier and seed layers



(4) Lithography of bump/pad pattern



(5) Electroless plating of bump/pad



(6) Stripping of seed layer

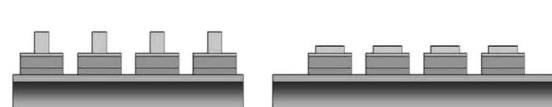
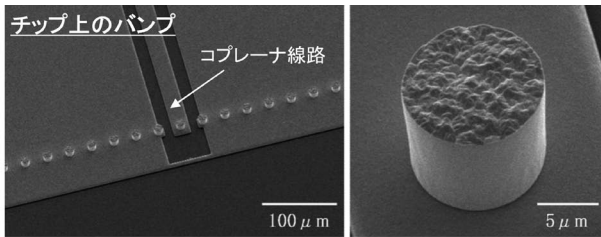
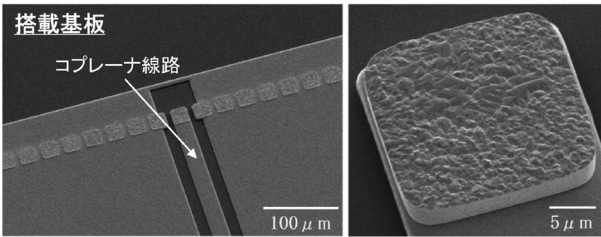


図11 Cu配線からAuバンプおよびパッドの形成過程

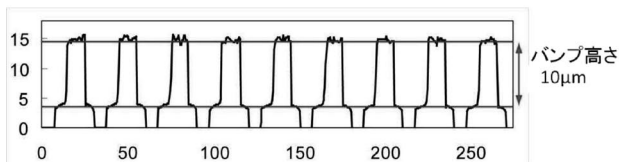
配線形成からAuパッドおよびAuマイクロバンプ形成までのプロセスを図11に示す。はじめに絶縁層、バリア層、シード層を形成し、フォトリソによる配線パターンを形成する。電解Cuめっきにより配線パターンを形成し、スパッタリングや蒸着によりバリア層Ti、シード層Auを成膜する。リフトオフした後、再度フォトリソを塗布しパッドおよびマイクロバンプパターンを形成し、パターン内部を無電解Auめっきで埋め込み、レジストならびにシード層を除去するとAuバンプとAuパッドが形成される。



チップ上のバンプ
コプレーナ線路
バンプ径 $\phi 10 \mu\text{m}$ -Pitch $30 \mu\text{m}$ 高さ $10 \mu\text{m}$



搭載基板
コプレーナ線路
パッドサイズ $10 \mu\text{m}$ -Pitch $30 \mu\text{m}$ 厚さ $3 \mu\text{m}$



チップ上に形成したバンプの高さ測定

図12 めっき後のAuバンプおよびパッドのSEM像と高さ測定

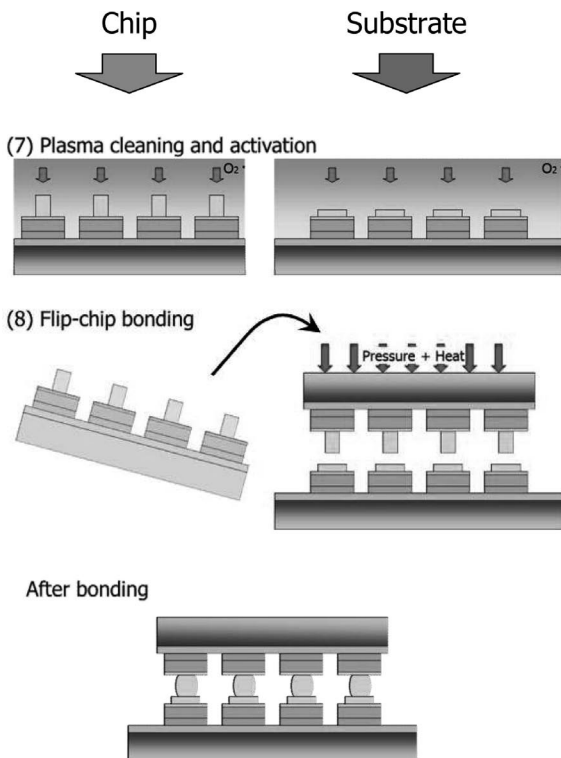


図13 フリップチップ接続過程

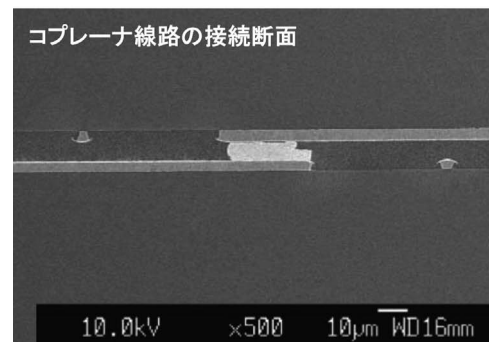
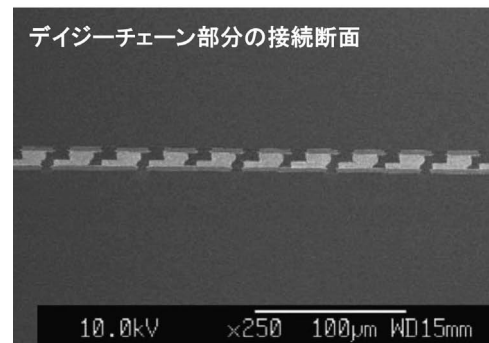
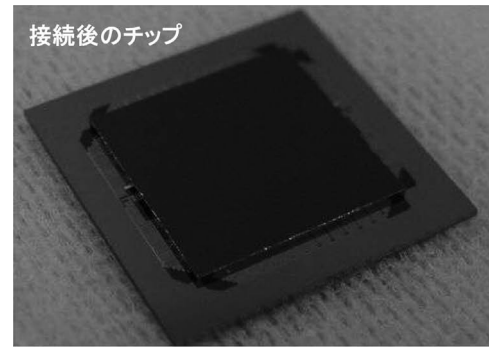
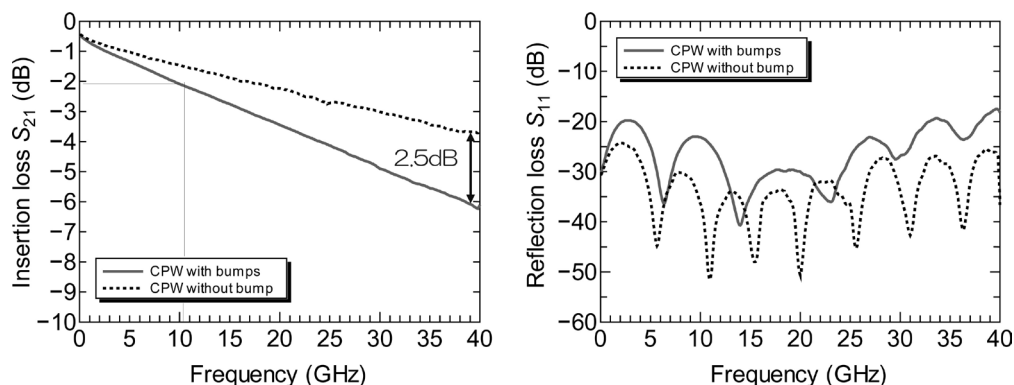


図14 フリップチップ接続したチップ断面のSEM像

このように形成したコプレーナ線路上のAuバンプとAuパッドのSEM像を図12に示す。このようにパッドおよびバンプ高さが均一な様子が確認でき、バンプ高さは $10 \mu\text{m}$ 程度となった。

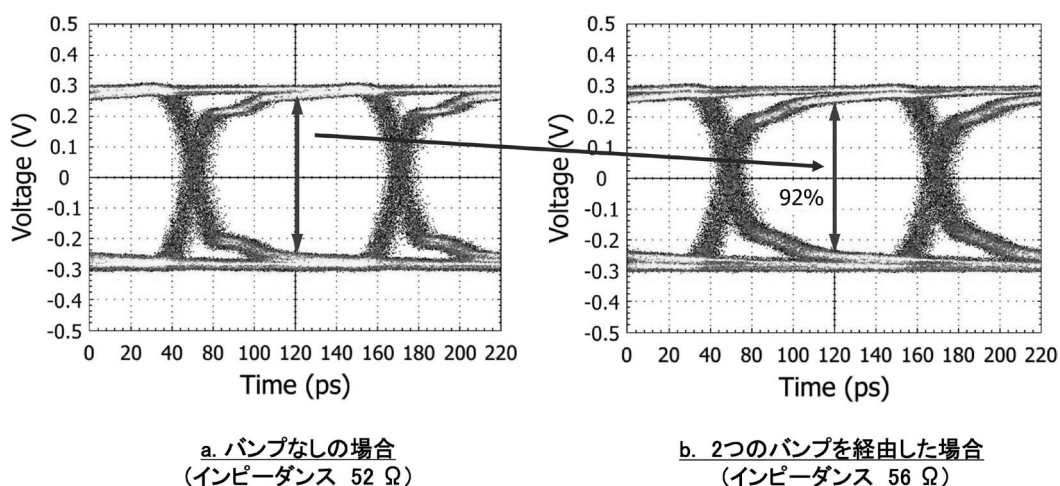
これらチップと搭載基板を用い、FC接続を行った。その接続過程を図13に示す。 O_2 プラズマアッシングによりバンプとパッド表面をクリーニングし、温度 325°C 、荷重 194Mpa でFC接続した。このように接続したチップの断面をFE-SEMで観察した結果、接続性が良好な様子が確認できた。そのSEM像を図14に示した。バンプ高さがFC接続により40～50%減少していることがわかる。



a. インサージョンロス(挿入損失)

b. リフレクションロス(反射損失)

図15 ベクトルネットワークアナライザ(VNA)によるSパラメータ測定



a. バンプなしの場合
(インピーダンス 52 Ω)

b. 2つのバンプを経由した場合
(インピーダンス 56 Ω)

図16 10Gbps信号伝送試験におけるアイパターン

この接続したチップを使用し、高周波特性を評価した。ベクトルネットワークアナライザ(VNA)によるSパラメータ測定を行い、インサージョンロス(挿入損失)とリフレクションロス(反射損失)の結果を図15に示した。挿入損失は、40GHzにおいて、バンプを経由した場合(グラフの実線)は、2.5dBほど損失が増大したが、実用上問題ないレベルである。また、10GHzで-2.2dBとなり、現行デバイスを想定しても十分に損失が小さいといえる。一方、反射損失は2つのバンプを経由しても-20dB程度となっており、高い品質といえる。

高速伝送特性評価として、10Gbps信号伝送試験におけるアイパターンを図16に示した。2つのバンプを経由することで8%ほど伝送特性の低下はみられるが、アイ開口は十分な高さが得られており、10Gbpsの高速伝

送が可能なのことが確認できたといえる。以上から、無電解めっきにより形成したマイクロバンプが高周波デバイスに十分対応可能なことが示唆される。

6. 応用技術の検討

この技術を応用した検討例を3点示す。

① エリアアレイ型マイクロバンプ

バンプ径 $\phi 10\mu\text{m}$ 、ピッチ $20\mu\text{m}$ 、チップサイズ4mm角のエリアアレイ型のバンプ形成である。1チップのバンプ数は4万個、3inchウエハあたり64万個となる。形成したマイクロバンプをFE-SEMで観察した結果(図18-a)、バンプの未析出なく、高さ $3\mu\text{m}$ (めっき時間: 90min)のバンプが均一に形成できている様子が確認

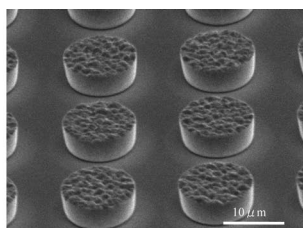
できた(図17-a)。

②マイクロビア埋め込みめっき

現行のビア埋め込み手法は電解Cuめっきが一般的に利用されている。高コストなAuを埋め込んだ報告はなく、また無電解Auめっきの実施例もない。そこで、ビア埋め込みへの汎用性を確認するため、実際に埋め込みめっきを試みた。ビア径 $\phi 10\mu\text{m}$ 、深さ $30\mu\text{m}$ (アスペクト比3)の埋め込みを試験したところ、ボイドが形成されることなく埋め込みできている様子が確認できた(図17-b)。

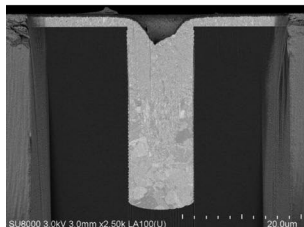
③マイクロ構造体形成

$\phi 2\mu\text{m}$ のドットを連続的に並べて、線状構造体の作製を試みた。図17-cに示したように連続したドットパターンを形成することで、特殊形状の構造体が形成できた。



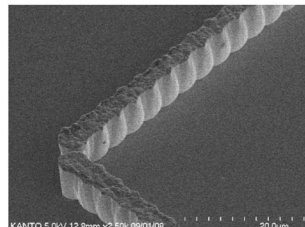
※ $\phi 10\mu\text{m}$ -Pitch $20\mu\text{m}$

a. エリアアレイ型マイクロバンプ



※ $\phi 10\mu\text{m}$ -t $30\mu\text{m}$

b. ビア埋め込みめっき



※ $\phi 2\mu\text{m}$ 連続ドット

c. 線状構造体

図17 マイクロバンプ形成法の実用技術

7. まとめ

無電解めっきによるマイクロバンプ形成技術の実用性評価を行った結果、バンプ径 $\phi 20\mu\text{m}$ 以下、高さ $10\mu\text{m}$ のAuマイクロバンプを均一に形成できた。高周波特性評価の結果、無電解めっきにより形成したAuマイクロバンプが実用性能に適応できることを確認した。また、応用技術として、様々なマイクロ構造体形成への利用が期待される。

参考文献

- 1) 畑田賢造, エレクトロニクス実装技術, **24**(12), 36-44 (2008)
- 2) 湯之上隆, *Electronic Journal*, (216), 34-37 (2012)
- 3) 折井靖光, 佐久間克幸, 松本圭司, 鳥山和重, エレクトロニクス実装学会誌, **12**(7), 588-595 (2009)
- 4) 鳥山和重, 岡本圭司, 小原さゆり, 折井靖光, エレクトロニクス実装学会誌, **14**(5), 372-374 (2011)
- 5) 八坂慎一, 大屋誠志郎, 神奈川県産業技術総合研究所研究報告, (10), 70-71 (2004)
- 6) 福井太郎, 松下電工技報, **52**(1), 9-16 (2004)
- 7) 井上俊明, 鈴木孝直, 飯塚祐一, フジクラ技報, (112), 61-63 (2007)
- 8) T.H. Chuang, S.F. Yen, *J. Electron. mater.*, **35**(8), 1621-1627 (2006)
- 9) T.H. Chuang, C.Y. Cheng, T.C. Chang, *J. Electron. mater.*, **38**(12), 2762-2769 (2009)
- 10) F.Y. Ouyang, K. Chen, K.N. Tu, Y.S. Lai, *Appl. Phys. Lett.*, **91**, 231919 (2007)
- 11) 内海裕二, 特許公開2008-297586
- 12) 野村建太郎, 横島時彦, 山地泰弘, 菊地克弥, 仲川博, 越地耕二, 青柳昌宏, 岩井良太, 加藤勝, 第18回マイクロエレクトロニクスシンポジウム論文集, 51-54 (2008)
- 13) 野村建太郎, 横島時彦, 山地泰弘, 菊地克弥, 仲川博, 越地耕二, 青柳昌宏, 岩井良太, 徳久智明, 加藤勝, 第23回エレクトロニクス実装学会講演大会講演論文集, 109-110 (2009)
- 14) T. Yokoshima, K. Nomura, Y. Yamaji, K. Kikuchi, H. Nakagawa, K. Koshiji, M. Aoyagi, R. Iwai, T. Tokuhisa, M. Kato, *Transaction of The Japan Institute of Electronics Packaging*, **2**(1), 109-115 (2009)
- 15) 野村建太郎, 横島時彦, 加藤史樹, 山地泰弘, 根本俊介, 菊地克弥, 仲川博, 越地耕二, 青柳昌宏, 岩井良太, 徳久智明, 加藤勝, 第24回エレクトロニクス実装学会講演大会講演論文集, 278-279 (2010)
- 16) F. Kato, K. Nomura, T. Yokoshima, S. Nemoto, K. Kikuchi, H. Nakagawa, K. Koshiji, M. Aoyagi, R. Iwai, T. Tokuhisa, M. Kato, *Proceedings of International Conference on Electronics Packaging*, 500-505 (2010)
- 17) 縄舟秀美, 赤松謙祐, 鶴岡孝章, *Electrochemistry*, **79**(3), 172-178 (2011)
- 18) 近藤和夫, 林克彦, 田中善之助, 山川統広, エレクトロニクス実装学会誌, **3**(7), 607-612 (2000)
- 19) 近藤和夫, 田中善之助, 山川統広, エレクトロニクス実装学会誌, **5**(7), 672-676 (2002)
- 20) 加藤勝, 新倉恵子, 星野重孝, 大野凜, 表面技術, **42**(7), 729-735 (1991)

最近のトピックス

～ 院内感染対策について (MDRP) ～

多剤耐性緑膿菌 (Multiple-Drug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*: MDRP) は、主要な抗緑膿菌薬に対して広く耐性を獲得した緑膿菌であり、分離報告および院内感染事例が各地の医療施設において多数報告されるようになってきた¹⁾。MDRPはアミノグリコシド系薬、フルオロキノロン系薬、カルバペネム系薬の3系統の抗菌薬に対して耐性を示し、治療が極めて困難であるとともに院内感染を引き起こします。

このMDRPの集団感染が疑われる場合にはパルスフィールドゲル電気泳動法 (PFGE法) のような分子疫学解析が実施されておりますが、少なくとも3日と時間がかかり、複雑なバンドパターンを解析する必要があるためデータベース化や結果報告に熟練した技術が必要とされます。そこで、このPFGE法の問

題点の解決策として、愛知県衛生研究所の鈴木匡弘先生と金沢医科大学の飯沼由嗣先生らはマルチプレックスPCRを用いて緑膿菌中の病原遺伝子等を含むGenomic islet領域とファージを検出することで、PFGE法と同等の識別能を有する簡便なPCR-based ORF Typing法 (POT法) を開発されました²⁾。弊社ではこの技術をベースにしてより操作性の向上を図った簡便なキット「シカジーニアス® 分子疫学解析POTキット (緑膿菌用)」を発売致します。水平伝播した可能性の低い141株の緑膿菌についてPOT法で識別試験を行ったところ、94種の遺伝子型に分類できました。本キットは集団感染から得られた分離株を迅速に識別することができ、早期の院内感染対策 (伝播防止) に貢献できると期待しております。

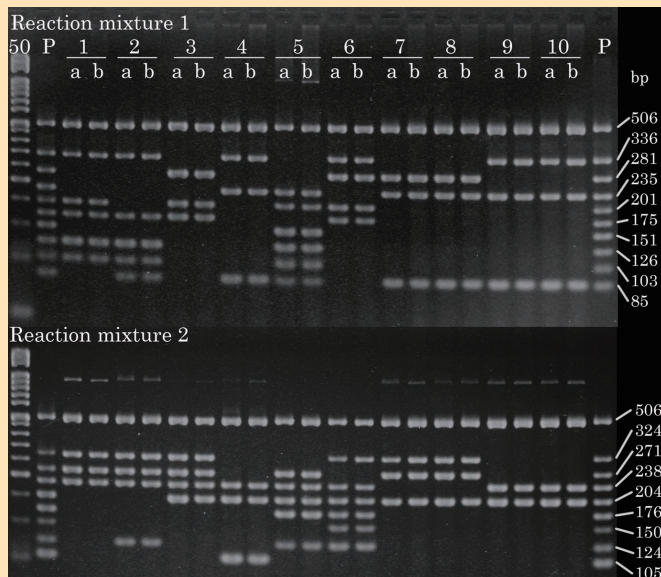


図 8株についてPOT法解析した電気泳動パターン例

引用文献

- 1) 飯沼由嗣, MDRPの院内感染事例と対策 (2), 臨床と微生物, 34 (2), 125-129 (2007)
- 2) 飯沼由嗣, 鈴木匡弘, 長尾美紀, VRE, MDRP等の伝播様式と蔓延防止に関する研究, 新型薬剤耐性菌等に関する研究 平成22年度総括・分担研究報告書, 163-169 (2011)

50: 50 bpラダー, P: positive control, 1: ATCC 27853, 2: ATCC 35554, 3: PAO1, 4: imp陽性臨床分離株, 5: vim陽性臨床分離株, 6: 臨床分離株, 7,8: 集団感染事例1から得られた臨床分離株, 9,10: 集団感染事例2から得られた臨床分離株

表紙写真

イワカガミ (岩鏡) (イワウメ科 イワカガミ属)

イワカガミは日本各地の低山帯から亜高山帯にかけて見られる多年草で、岩場や急傾斜地などに群生しています。メタリック調で、一見硬そうに見える葉には光沢があり、これが岩鏡の和名の由来となっています。花期は日本アルプスのような亜高山帯では7月頃から。白色もありますが多くは淡紅色で、直径1～1.5cm程の美しい花を付けます。花冠の先端は多数に分かれ、おしべは5本で中心部に1本の赤紅色の柱頭があってアクセントになっています。これは北アルプス鏡平から双六小屋へのコース中に撮影したものです。

(写真・文 北原音作)

編集後記

緑深まり活力みなぎる空気に包まれる初夏は、軽快で心も豊かになるものです。ところが、我が国の電力需給問題は未だ解決しておらず、政府の方針も定まりません。必死の節電で昨夏は乗り切れたものの、果たして今年は…と街中の景気はイマイチ盛り上がりがないと感じる次第です。

とは言え、美しい金冠日食に沸き、開業した東京スカイツリーには日本全国から人が押し寄せました。様々な関連商品で経済効果は相当なものらしいのですが、さらにすごいのが「涼しさを演出する」商品の産業のようです。ビールと枝豆ももちろんですが、最近すっかり定着した感のあるクールビズ、通気性、脱臭効果と素材や紡織技術の

開発が進み、繊維業界が活気づいているとのこと。また、団扇や扇子の良さも見直されているとか。

今号は鶴飼先生の連載「フラットパネルディスプレイ概論 (9)」と大蔵先生の「血栓症と体内時計」の他に、弊社中央研究所徳久の「無電解めっきによるAuマイクロバンプ形成技術」も掲載させていただきました。

今年はオリンピック年で、これから寝不足に悩まされるスポーツ党の読者もおられると思います。TVは観たいけれど、節電も…。このような方は、涼しさの工夫を楽しまれてはいかがでしょうか。サッパリ部屋中に団扇で「ガンバレ日本!!」。



関東化学株式会社

〒103-0022 東京都中央区日本橋室町2丁目2番1号
室町東三井ビルディング
電話 (03) 6214-1056 FAX (03) 3241-1029
インターネットホームページ <http://www.kanto.co.jp>
編集責任者 原田 義美 平成24年7月1日 発行

「無断転載および複製を禁じます。」