

博士論文

バイオ蛍光顕微鏡用
ハイブリッドフォトディテクタ(HPD)の
開発とプロモーション



平成 28 年 5 月

光産業創成大学院大学

深澤 宏仁

要旨

バイオ蛍光顕微鏡用ハイブリッドフォトディテクタ(HPD)の開発とプロモーション

所属企業の主力製品であり、微弱光検出が特長の光電子増倍管(PMT)は、一般的なフォトダイオードまで含むような大きな光検出器市場の中において、主に分析・研究用途であるニッチな微弱光検出器市場を独占している。しかしながら、近年では半導体光検出器が登場するなど、市場が様変わりしている様子も見られるため、他社からの破壊的技術の登場に備え、新技術を導入した自社新製品とその用途を次々に開発し、継続的に市場投入していくことも重要と考えられるようになった。しかし一方で、所属企業では、既存製品に比べて、技術が未成熟の新製品の情報を、顧客に発信することが躊躇されている。その結果引き合いが減少し、社内で新製品の有用性が過小評価される現状がある。これが原因で、新製品の開発作業が滞ってしまい、もしも破壊的技術をもった競合製品が他社から登場すれば、ビジネスを失うことにもなりかねない。そのため、微弱光検出器市場におけるビジネスの維持と拡大という、所属企業が持つ目標において、新技術を取り入れた製品(新製品)に関するビジネス戦略の構築は、非常に重要な課題である。

そのような中で、ハイブリッドフォトディテクタ(HPD)と呼ばれる光検出器が、バイオ用途における微弱蛍光検出器として、PMTと並んで急激に売上を伸ばしている事実がある。HPDは、微弱蛍光検出において重要な性能となる高感度・高時間分解能・低アフターパルス(ノイズ)の特長をもつ、超高性能の光検出器である。そこで本研究では、微弱光検出器市場におけるビジネス戦略構築のために、HPDの開発とプロモーションを行うことを目的とした。具体的には、現行製品をベースとしたバイオ用途用の新規HPDの開発、HPDの新規バイオ用途の開発、現行HPD製品の売上拡大過程の分析と、それに基づいた製品のプロモーションの実践、開発をスムーズに進めるための、社内関係部署への新製品の有用性の明示を行った。

製品開発では、現行HPD製品をベースとして、光電面冷却型、マルチチャンネル型、マルチピクセルフォトカウンタ(MPPC)内蔵型の3種類のHPDを開発した。「光電面冷却型」は、蛍光相関分光測定等の、極微弱信号を扱うような一分子計測用途に極めて有用である。光電面で発生するノイズをペルチェ素子による冷却で、従来型の1/10以下に低減した。これによって、PMTよりも精度の高い計測が可能となる。「マルチチャンネル型」は、多波長の蛍光イメージングや蛍光

寿命測定といった用途に最適である。16チャンネル×2ラインの構造をもつ。評価の結果、蛍光検出において重要な特性となる、高時間分解能、低アフターパルス(ノイズ)を確認した。「MPPC 内蔵型」は、現行HPD製品のユーザが抱える、高電圧の取り扱いの難しさという課題を解決し、レーザーキャンニング蛍光顕微鏡(LSM)等の装置への搭載をより簡単にするために開発した。数kVの低電圧駆動でシングルフォトンを観測可能という特長をもつ。

次に、新規HPDと現行HPDの新たなバイオ用途の開発を行った。「光電面冷却型」については、従来の高感度カメラや微弱光検出器では不可能だった、平面上で二次元運動する蛍光分子一分子の0.1ms時間分解能検出の用途を開発した。「現行HPD製品」においては、共同研究先と協力して、流路を移動するタンパク質の数10 μ s時間分解能検出の用途を開発し、タンパク質一分子の高速折り畳み現象の解明に貢献した。

また、新製品の市場へのスムーズな情報発信と有用性の明示という課題解決のため、現行HPD製品の売上拡大過程の分析を行った。まずプロダクト・ジェネアロジーの分析手法を用いて、現行HPD製品の売上増大に関するターニング・ポイントを抽出した。プロモーションの観点では、現行HPD製品の成功要因として、協力的関係にあった大学からの情報発信が積極的に行われ、HPDの社会的認知が進んだ事実を見出した。そして、先に説明したHPDの新しい用途について、光産業創成大学院大学(以下光産創大)や共同研究先を通して情報発信を行った。光産創大を通じたプロモーション活動によって、いくつかのユーザがHPDに興味を示し、大学を通じた情報発信が有効であることが示された。次に、抽出されたターニング・ポイントをワイドレンズの手法により分析した。その結果、LSMメーカーが採用した優れたビジネス戦略によって、販売代理店やエンドユーザにおいてHPDを使った新しい顕微鏡の価値が高まり、ビジネスの成功に結び付いた事実が見出された。所属企業とエンドユーザの視点からの分析だけでは可視化できなかった点であり、HPDの有用性の明示につながる重要な分析結果である。

以上、本研究では、独占ニッチ市場である、微弱光検出器市場におけるビジネスの維持と拡大という所属企業の持つ目標に対するビジネス戦略の構築のために、HPDの開発とプロモーションを行った。

本研究は、ニッチ市場独占状態の企業における新製品ビジネス戦略の策定に関する初の報告という点においても学術的価値があるとともに、光産業の拡大にもつながるものと考えている。

Abstract

Development and promotion of hybrid photodetectors (HPDs) used in biological fluorescence microscopes

In the big market of photodetectors that include conventional photodiodes, photomultiplier tubes (PMT) for weak light detection, which are the main products of the company to which the author belongs, have stably monopolized niche applications, mainly in analysis and research. However, the market might change because of the appearance of semiconductor photodetectors capable of detecting weak light. To prepare for the appearance of such disruptive technology from a competitor, it is important for the company to develop a new product that incorporates new technology, including the disruptive technology, and to develop new applications for this product.

However, the sales department in the company may be hesitant to introduce such a new product to potential customers because the new technology is usually not mature. As a result of the sales department hesitating to promote the new product, inquiries for the new product decrease. Then the usefulness of the new product is underestimated in the company. With that as a cause, the development of new products is easily stagnant.

In such a situation, we may lose our business when the competitor's new product with disruptive technology appears in the market. Therefore, it is important to build a business strategy for the development of new products with new technology, so the company can reach its goal of keeping and growing its business in the market of photodetectors for low light.

Under such situations, the hybrid photodetector (HPD) product recently extended sales drastically in the market of biological fluorescence microscopes. The HPD has significant advantages over PMTs in the detection of fluorescence: higher sensitivity, better timing resolution, and lower afterpulse. Thus, this study focuses on the HPDs manufactured by the company, on the development of new HPD products, and on doing business promotion to build a business strategy in the market of photodetectors for low

light.

This thesis describes the following topics, all of which were performed to achieve the aim of this study: 1) development of three new types of HPDs for biological applications, 2) development of new biological applications of the current HPD product and the newly developed HPDs, 3) analysis of the sales expansion process of the current HPD product, 4) HPD business promotion based on the analysis and 5) a clear statement of the new product's utility to the company to smoothly push forward development of new products.

The newly developed HPDs are “cooled-photocathode,” “multichannel,” and “multi-pixel photon counter (MPPC) incorporated” types. Of these three HPDs, a paper on multichannel HPD was published in a peer-reviewed journal.

The cooled-photocathode HPD is extremely useful for the detection of extremely low light levels in applications such as single molecule detection. This HPD type reduces thermal electronic noise from the photocathode to one-tenth that of the current HPD product.

The multichannel HPD is extremely useful for multiwavelength fluorescence imaging or multiwavelength fluorescence lifetime imaging. The multichannel HPD consists of 32 channels in one chip, arranged as two lines of 16 pixels, and each pixel measures 0.8 mm × 0.8 mm. As a result of the evaluation, it was found that the timing resolution and afterpulse of the company's multichannel HPD are those of the current single channel HPD.

The MPPC-incorporated HPD was developed to solve the difficulties of operating the HPD under high voltage such as 10 kV. It should lead to easy installation into laser scanning microscopes (LSM). The MPPC-incorporated HPD operates with lower voltages (photocathode voltage ~ -3 kV and MPPC bias voltage ~ +70 V) than those of the current HPD product that incorporates a normal avalanche photodiode (photocathode voltage ~ -8 kV and avalanche photodiode bias voltage ~ +450 V).

Next, the author developed new applications of the newly developed HPDs and the current HPD product in biological fluorescence microscopy. The cooled-photocathode HPD and the current HPD product found pioneering applications in single molecule fluorescence detection, enabling detection of fluorescence from mobile single molecule

fluorophores at higher temporal resolution than conventional high-sensitivity CCD cameras. The cooled-photocathode HPD detected fluorescence of single molecule Qdots that performed two-dimensional diffusion with 0.1 ms temporal resolution. The current HPD product monitored the folding process of single protein molecules with several tens of μ s temporal resolution, and this work was performed in collaboration with researchers from another university and contributed to the study of high-speed folding of proteins.

The sales expansion process of the current HPD product was analyzed. This was done because the author was convinced that an in-house arrangement should be made to explain the need to develop new products and to send information promptly to the market for product promotion. The analysis was conducted by the methods called “product genealogy” and “wide lens.”

First, product genealogy was used for the historical investigation to understand why the current HPD product increased its sales. From the view point of business promotion, the analysis found that active transmission of product information by collaborating universities promoted social awareness of the products. Based on these findings, the author actively collaborated with GPI and other universities to find new applications of the HPDs. This drew some users’ attention, demonstrating that product information transmitted by university researchers advances the promotion of new products.

In the next step, the extracted turning point was analyzed by wide-lens methods. It was found that the value of one supplier’s new LSM product, which uses an HPD, became higher and that the supplier’s excellent business strategy led to the supplier’s business success. This point cannot be seen from the view of the end user and the company. It can only be seen using the wide-lens method. It is an important result of the analysis, and it leads to a clear statement of the new product’s utility to the company.

In summary, in this thesis, the author developed and performed business promotions to build business strategies for the development of new products in order to keep and grow the company’s business in the market of photodetectors for low light.

This thesis is also valuable in that it is the first report about building business strategies for the development of new products with new technology, and this thesis will

lead to growth of the photonics industry.

目次

1. 序論	1
1-1. 研究の背景	1
1-1-1. 所属企業のビジネス状況とHPD	1
1-1-2. 所属企業における真空管型微弱光検出器の 新製品ビジネス展開における問題点	3
1-2. 研究の目的	4
1-3. 研究の課題と研究内容	5
1-4. 論文の構成	7
2. HPDの現行製品とその特性	9
2-1. 動作原理	9
2-2. 開発の歴史	10
2-3. 諸特性の解説	12
2-3-1. 現行製品のコンセプト	12
2-3-2. 光電面感度	15
2-3-3. 電子照射ゲイン特性	15
2-3-4. アバランシェゲイン特性	16
2-3-5. アノードユニフォミティ	17
2-3-6. 時間応答波形	18
2-3-7. 波高分布特性	21
2-3-8. 時間分解能	23
2-3-9. アフターパルス	24
2-3-10. 寿命特性	26
2-3-11. 温度特性	27
2-3-11-1. ダークカウントの温度特性	27
2-3-11-2. アバランシェブレイクダウン電圧の温度特性	28
2-4. 2章のまとめ	29

3. バイオ蛍光顕微鏡における微弱光用光検出器	31
3-1. 光電子増倍管(PMT)	32
3-2. 半導体光検出器	33
3-2-1. アバランシェ・フォトダイオード(APD)	33
3-2-2. ガイガーモード APD (SPAD)	34
3-2-3. イメージセンサ	35
3-3. HPD	35
3-3-1. ハイブリッドフォトディテクタ(HPD)	35
3-3-2. HPD と PMT の比較	38
3-4. 3章のまとめ	42
4. 現行 HPD が使われているバイオ蛍光顕微鏡	43
4-1. 蛍光材料と光電面	43
4-2. 現行 HPD 製品のバイオ蛍光顕微鏡用途	45
4-2-1. レーザースキャンニング蛍光顕微鏡(LSM)	45
4-2-2. 蛍光寿命イメージング(FILM)	50
4-2-3. 蛍光相関分光(FCS)	54
4-3. 4章のまとめ	55
5. 新規 HPD の開発	57
5-1. 新規開発の方向性	58
5-2. 光電面冷却型 HPD	59
5-3. マルチチャンネル型 HPD	61
5-3-1. 構造	61
5-3-2. ゲイン特性	62
5-3-3. 応答波形	66
5-3-4. 時間分解能	68
5-3-5. アフターパルス特性	68
5-4. MPPC 内蔵型 HPD	69
5-5. 5章のまとめ	72

6.	HPD のバイオ蛍光顕微鏡における新規用途の開発	75
6-1.	蛍光一分子イメージングの現状	76
6-2.	HPD のバイオ蛍光顕微鏡における新規用途	77
6-2-1.	二次元運動する一分子の高時間分解能蛍光検出	77
6-2-2.	流路を利用したタンパク質一分子の構造変化の高時間分解能検出	82
6-2-2-1.	蛍光共鳴エネルギー移動 (Fluorescence Resonance Energy Transfer : FRET)	82
6-2-2-2.	タンパク質の折り畳み(フォールディング)の観察	83
6-3.	6章のまとめ	85
7.	独占ニッチ市場におけるビジネス展開	87
7-1.	一般的なマーケティング戦略の策定手法	88
7-1-1.	経営戦略について	88
7-1-2.	マーケティング戦略について	88
7-2.	独占ニッチ市場におけるビジネスの維持と維持における問題点	90
7-2-1.	微弱光用の光検出器市場について	90
7-2-2.	光検出器市場における新製品開発の必要性と問題点	90
7-2-3.	分析手法: プロダクト・ジェネアロジー	92
7-3.	調査結果	93
7-3-1.	開発の系譜	93
7-3-1-1.	所属企業での開発 初期(プロトタイプ開発)	93
7-3-1-2.	所属企業での開発 市場投入初期	96
7-3-1-3.	所属企業での開発 成長期(分析機器への採用)	98
7-3-1-4.	GaAsP 光電面光検出器と A 社の戦略	102
7-3-1-5.	ターニング・ポイントの抽出	103
7-4.	独占ニッチ市場における新製品開発	106
7-4-1.	ワイドレンズ手法による新製品開発についての考察	107
7-4-1-1.	ワイドレンズの手法について	107
7-4-1-2.	エンドユーザの用事	111

7-4-1-3. コーイノベーション・リスク	112
7-4-1-4. アダプションチェーン・リスク	115
7-4-2. 大学を利用した情報発信(プロモーション)	120
7-5. 7章のまとめ	122
8. 結論	123
8-1. 本研究の背景	123
8-2. 研究の目的	123
8-3. 研究の課題と研究内容	124
8-4. 研究の結果	124
8-5. 結論	127
8-6. 今後	128
参考文献	131
謝辞	
業績目録	

第 1 章

序論

1-1. 研究の背景

1-1-1. 所属企業のビジネス状況と HPD

筆者の所属企業が参入している微弱光検出器の市場は、例えば一般家電等に使用されるようなフォトダイオード等まで含む、大きな光検出器市場の中に存在するニッチ市場である。そのニッチ市場において、光電子増倍管(PMT: Photo-multiplier Tube)[1]と呼ばれる真空管型光検出器が、物理学実験(例えばスーパーカミオカンデなどのチェレンコフ光観測実験など)[2]や医療(例えば PET: Positron Emission Tomography)[3]や産業分野(半導体検査装置など)[1]といった様々な用途で市場を独占している状況が長年続いている。しかし近年では、半導体技術をもとにした真空技術を使わない新しい光検出器(SPAD: Single Photon-Counting Avalanche Photodiode、SiPM: Silicon Photo-multiplier)[4-5]が他社から登場するなど、徐々に様変わりしている様子も伺える。

したがって、真空管型光検出器のビジネスは転換期に差し掛かっている。そのような半導体光検出器が、例えばクリステンセンの提唱する破壊的技術[6]に相当する技術であるかは現状ではまだわからない。しかしながら、独占ニッチ市場におけるビジネスの維持と拡大という、所属企業の持つ大きな目標に対しては、既存製品と新製品のビジネスをうまく両立しながら、将来的には新製品主体のビジネスへ緩やかに移行していくという展開が重要である。そのような中で、他社からの破壊的技術の登場に備えるためには、破壊的技術となり得る新しい技術を導入した自社新製品とその用途を次々に開発し、市場投入していくことが重要と考えられるようになってきた。したがって、新技術を取り入れた製品(新製品)のビジネス展開をどのように進めていくかというビジネス戦略の構築は、非常に重要な課題である。

そのような中で、ハイブリッドフォトディテクタ(HPD)[7]のバイオ蛍光顕微鏡での売り上げが急速拡大しているという事実がある。図 1-1 に 1997 年から 2013 年までの HPD の売上額のグラフを示す。このハイブリッドフォトディテクタは 1980 年代後半に開発が開始され、2000 年代後半まで売上が低迷していたが、2010 年代になって急激に売上が伸びている特徴的な光検出器である。

もともと高エネルギー物理学実験用に開発が開始されたが、現行HPD製品の売上の大部分は、バイオ分野で頻繁に使用される共焦点顕微鏡をベースにしたレーザースキャンニング蛍光顕微鏡(LSM)[8]となっている。

HPDは、既存製品であるPMTと比較して性能の点において大きく優れる光検出器である。そして、PMTと比較して構造が非常に単純なことから、使用する部品数が少なく、製造に係る時間も少ないため、原理的には低コストで生産することが可能である。したがって、特にバイオ用途における微弱蛍光検出器市場において、将来的にPMTに置き換わる可能性がある光検出器として大きく期待されている。クリステンセンによると、破壊的技術というのは例えば真空管に対するトランジスターに相当し、従来とは全く異なる価値基準を市場にもたらすと説明している。HPDはPMT(真空管)とアバランシェダイオード(半導体)を組み合わせたまったく新しい製品であり、既存製品であるPMTの単なる延長に存在する製品ではない。将来的に、微弱光検出器市場における破壊的技術となり得る製品(以下、「新製品」と記述)と考えるほうが適当である。

以上のまとめとして、図1-2に所属企業の微弱光検出器ビジネスの状況を示す。

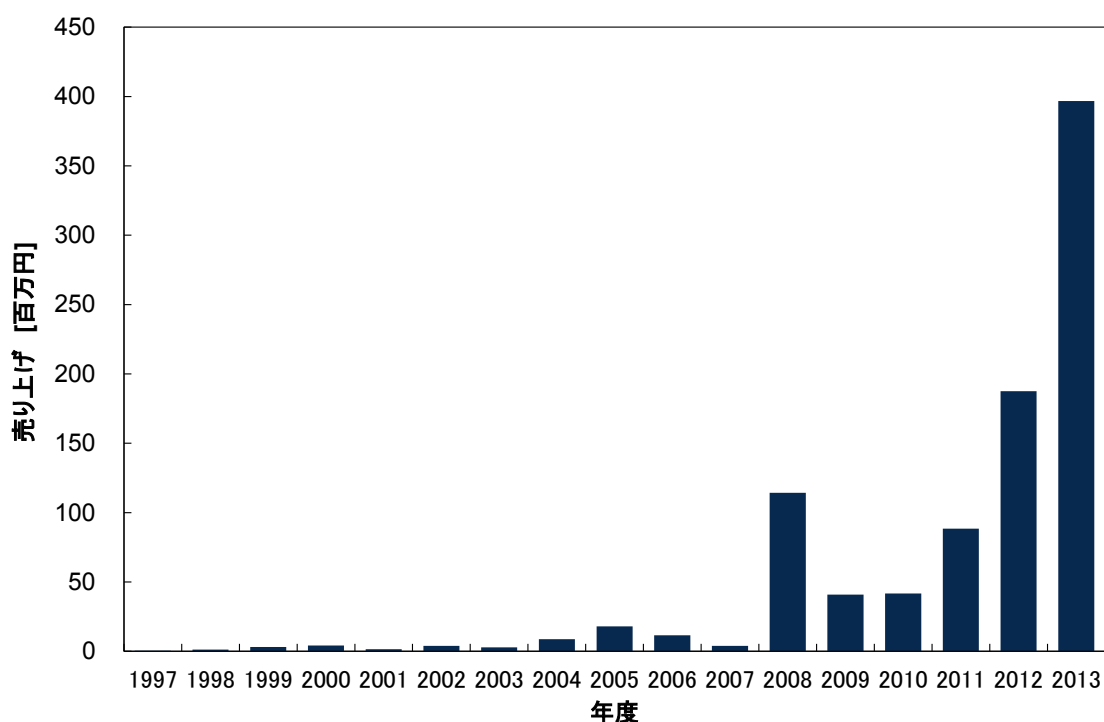


図1-1: 所属企業におけるHPDの売上推移

1997年から2013年までの売上推移(バイオ用以外のHPDも含む)

所属企業データ

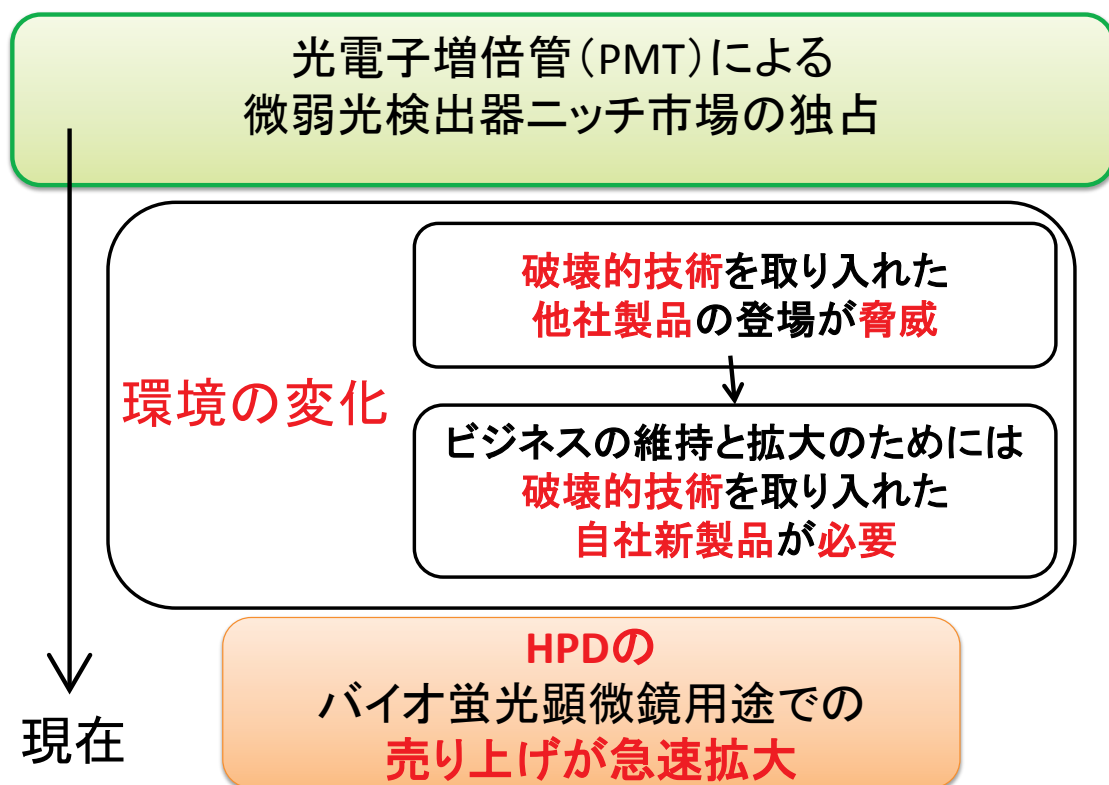


図 1-2: 所属企業の微弱光検出器ビジネスの状況

1-1-2. 所属企業における真空管型微弱光検出器の新製品ビジネス展開における問題点

新製品を速やかに開発して市場に投入することは、非常に重要である。しかしながら、所属企業の現場においては、新製品のビジネスを展開する上で、大きな問題が存在する。図 1-3 に所属企業における、既存製品担当部署、新製品担当部署、営業部の関係を示す。それぞれの製品担当部署は競合関係にあり、それぞれの部署の売上を向上する目的で製品の情報を営業部に伝えるが、新製品の情報は営業部から顧客に積極的に届けられない場合が多い。新製品は技術的に未成熟な場合が多く、ユーザサイドで問題が発生するリスクを回避する点から、営業部が積極的な情報発信をためらうことが原因と考えられる。このような状況では、顧客から新製品の引き合いが少なくなり、結果として自社内では新製品の必要性が低く見えてしまう。必要性が低い製品の開発やその改良には積極的な資源の投下が行われず、作業は滞ることになってしまう。

現行 HPD もそのような問題に直面してきた製品と考えられる。所属企業において開発を開始した 1990 年前半から、20 年近くの歳月を経てようやく売り上げが伸びてきている。しかしながら、

例えば、現行 HPD と駆動用の電源を内蔵したモジュールの自社開発など、現行 HPD 製品の改良発展においては、依然として停滞している部分が存在する。

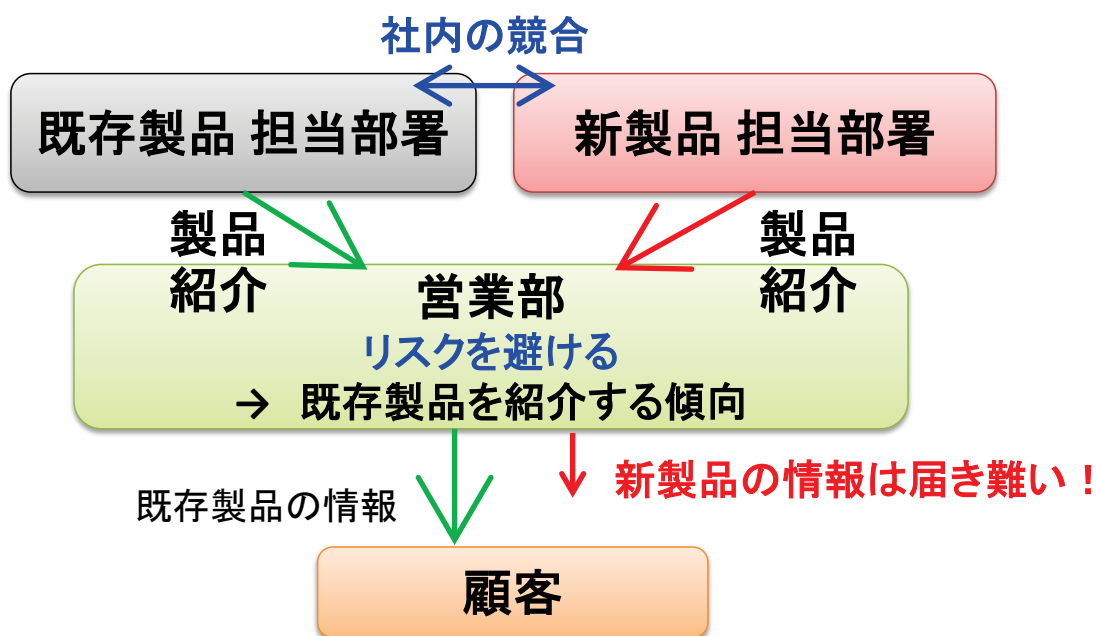


図 1-3: 所属企業における微弱光検出器新製品ビジネス展開の問題点

1-2. 研究の目的

図 1-4 に微弱光検出器市場におけるビジネス展開の概念図を示す。微弱光検出器市場は、前述したようにニッチであり、所属企業が独占している状態である。このような市場におけるビジネス展開では、既存製品と新製品のビジネスのバランスを取り、うまく両立することが重要である。つまり、PMT のビジネスを維持しつつ、その上で新製品のビジネスを拡大することで売上の拡大を達成することが重要である。そして将来的には、既存製品から新製品への緩やかな移行を達成することが重要と考えられる。

そこで、本研究では、微弱光検出器市場におけるビジネス戦略構築のために、バイオ蛍光顕微鏡用新規 HPD の開発とプロモーションを行うことを目的とした。

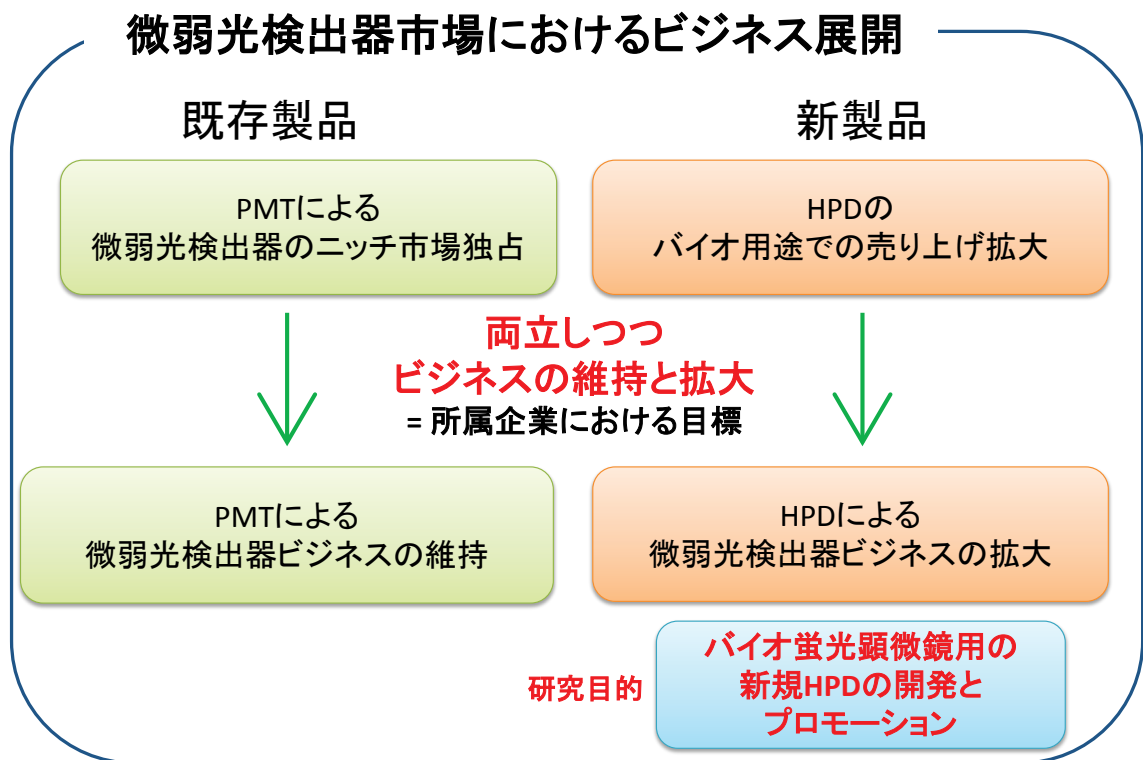


図 1-4: 微弱光検出器市場におけるビジネス展開と研究目的

1-3. 研究の課題と研究内容

現状では、所属企業の主力製品となっているPMTは、ニッチな微弱光検出器市場の大半を既に独占している状態にあるため、マーケティング・ミックスの要素である4P(Product、Promotion、Place、Price)の構築において、Place や Price という要素は構築されている状態にあると考えられる。したがって、このような独占ニッチ市場の防衛と維持において特に重要となるのは Product と Promotion の2Pである。それを推進するには、以下の4つの課題がある。

- ①新製品の開発と持続的な改良発展
- ②開発した新製品の用途開発
- ③製品とその用途に関して、市場へのスムーズな情報発信
- ④社内関係部署への新製品の有用性の明示

以上に説明した4つの課題に対して、本研究ではそれぞれ以下に示すことを行った。

- ①バイオ用途に有用な新製品の開発と持続的な改良発展

現行製品をベースとして、LSM用途に適した3種類の新規HPDを開発した。

- ②開発した新製品のバイオ用途開発

現行製品の主用途であるLSMとは異なる新しい用途として、一分子からの高時間分解能蛍光検出用途を開発した。

③新製品とその用途に関するスムーズな情報発信

新製品における営業部から顧客への情報発信の滞りを回避するための一つの手法として、大学を通じた情報発信手法を実践した。

④新製品の有用性の明示

有用性明示のために、プロダクト・ジェネアロジとワイドレンズによる分析を行った。

図 1-5 に課題と研究内容のまとめを示す。本研究において、まず新製品の開発として、現行HPD 製品をベースとして、新たに 3 種類の HPD を開発した。これによって現行製品の主な市場である LSM 市場において、売上拡大を目指した。更に、HPD の新しい用途を開発することでも、売上拡大を目指した。本研究においては、これまで CCD では達成できなかった、運動する一分子からの高時間分解及び広視野での蛍光観察という、新しい用途の開発を行った。

新製品の市場へのスムーズな情報発信と新製品の有用性の明示という課題解決のために、現行 HPD 製品の売上拡大過程の分析を行った。分析では、まずプロダクト・ジェネアロジの調査手法を用いて、HPD がなぜ売れるようになったのかの系譜学的な調査を行い、売上の急激な増加の原因となるターニング・ポイントの抽出を行い、更にワイドレンズの手法を利用して考察を行った。

なお、筆者は HPD 開発チームにおけるリーダーである。製品開発においては、顧客との技術的な情報交換や、設計担当者、製造担当者の間に入って開発がうまく進むようにコントロールを行った。新規用途開発においては、光産創大で実際に顕微鏡を操作し蛍光検出を行った。また共同研究先に対しては、光検出器に関する技術フォローを行った。また、HPD の開発の歴史の調査やその分析、学会発表等の製品プロモーションの実践に関しても、筆者自身が行った。

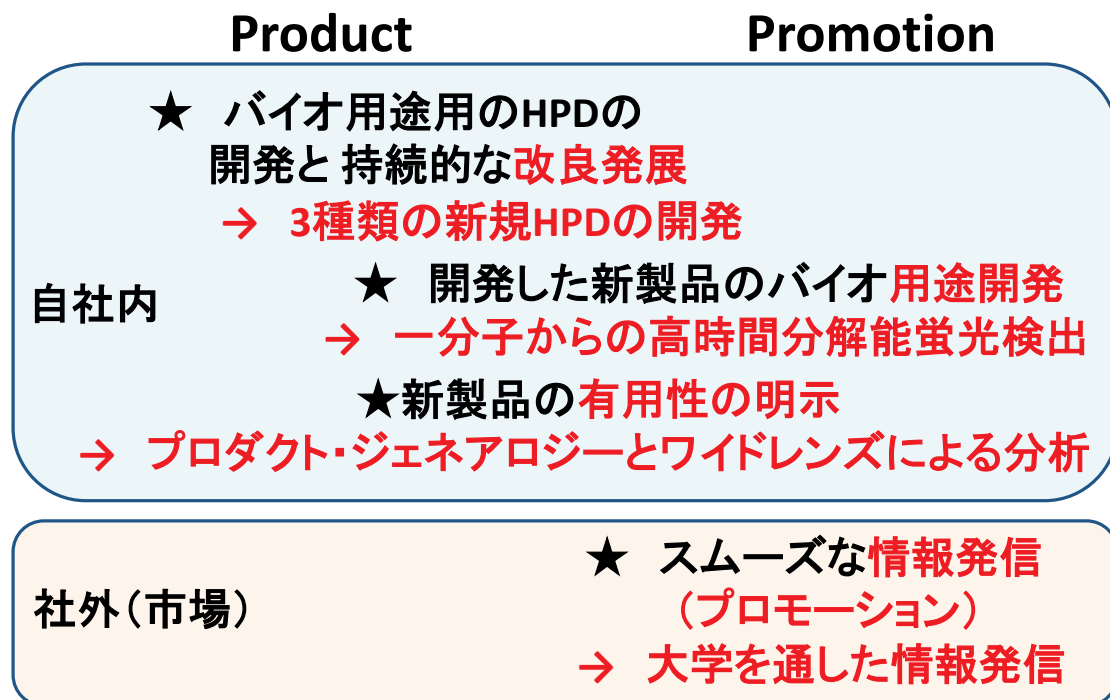


図 1-5: 目的達成のための課題と研究内容

1-4. 論文の構成

第 1 章では、まず研究の背景について説明した。その後で研究の目的を挙げ、達成のための課題とそれに対する取り組み方法を説明した。

第 2 章では、新規に開発した HPD の諸特性の説明の理解を助けるために、現行製品の特性について詳しく述べる。第 5 章で述べるバイオ用途に有用となる新規開発品の諸特性の理解や、第 6 章で述べる新規用途開発の理解が進むことを目的としている。

第 3 章では、バイオ用途で使用される微弱光検出器について説明する。HPD の売上の大半を占めるバイオ用途で使用されている光検出器とその応用について簡単に解説し、HPD と PMT の特性比較を行って、HPD の長所と短所を説明する。

第 4 章では、現行 HPD 製品が使用されているバイオ蛍光顕微鏡について説明する。

第 5 章では、3 種類の新規 HPD の特性について説明する。新規に開発した HPD は以下である。

- ①光電面冷却型 … ダークノイズを低減して微弱信号の検出精度を向上
- ②マルチチャンネル型 … 多波長同時計測や分光分析用装置におけるコストダウン

③MPPC 内蔵型 … HPD が本質的に持っている、放電などの高電圧動作に起因する問題に対する解決策

第 6 章では、新規開発品(光電面冷却型)と現行製品の新規用途開発について説明する。まず、二次元運動する一分子の高時間分解能蛍光検出を行ったので 6 章の前半で説明する。また後半では、流路を利用したタンパク質一分子の構造変化の高時間分解能観察について、その紹介を行う。

第 7 章の前半では一般的なマーケティング戦略の立案プロセスを説明し、なぜ今回プロダクト・ジェネアロジーという調査手法を用いたのかを説明する。第 7 章の後半では、プロダクト・ジェネアロジーの手法で HPD の開発の歴史を見直した結果として得られたターニング・ポイントを示し、ワイドレンズの手法を利用して分析・考察した結果について説明する。

第 8 章では本論文のまとめを行う。

第 2 章

HPD の現行製品とその特性

光産創大在学期間中に行った現行製品の応用開発と新規に開発を進めている新しい HPD の諸特性を説明するために、まずは現行製品の特性について詳しく解説する。

2-1. 動作原理

以下にアバランシェ・ダイオード(AD)を内蔵した HPD の動作原理について説明する。(図 2-1 参照)

光電面に入射した光は光電面内部で吸収され光電子が生成し、その一部が光電子として真空中に放出される。放出された光電子は、光電面と半導体素子間に印加されている電圧によって加速され、更に真空管内部の収束電極によって AD 上に 1 mm 以下のスポットで 100 %収束される。AD に入射した電子は AD 内でそのエネルギーを失いながら電子・正孔対を生成する。3.6 eV の電子エネルギーに対して一対の電子・正孔対が生成することが知られているため[1]、光電面と AD 間の電圧を用いれば電子有打ち込みによる増倍率(電子照射ゲイン)を計算することができる。即ち、

$$G_{eb} = (HV - V_{th}) / 3.6 \quad (\text{式 2-1})$$

ここで、HV は光電面と AD 間に印加されている電圧を示す。V_{th} は AD の表面に存在するデッド層に起因する閾値電圧を意味する。したがって、例えば-8 kV の電圧で加速した光電子を AD に打ち込む場合、デッド層が何もなければ電子照射ゲイン G_{eb} は計算上およそ 2200 程度となるが、実際にはデッド層の影響を受けるため電子照射ゲインは 1000 ~ 2000 程度となる。

電子打ち込み過程において増倍されたキャリアは、AD 内部に形成された電界によって加速され、電子は P+ 電極側に、正孔は N+側の電極へとドリフトする。AD 内部の電界強度がある値を超えると、キャリアが AD 内の原子に衝突してイオン化が起こり、新たな電子・正孔対が生成する。この過程をアバランシェ増倍、その増倍率をアバランシェゲイン(G_{ad})と呼ぶ。アバランシェゲインは AD の P+と N+間に印加される電圧によって決まり、電圧が高いほうがより高ゲインとなるが、

電圧が高くなりすぎると多数の電子・正孔対の生成によって大電流が流れてしまうため熱的な故障につながる事となる。したがって、AD を安全に使用できるのは大電流が流れ始める電圧より少し低い電圧までとなり、電圧の制御が必要となる。

電子照射ゲインとアバランシェゲインの二つの増幅機構によって HPD のトータルゲイン G_{total} が決定される。即ち、

$$G_{total} = G_{eb} \times G_{ad} \quad (\text{式 2-2})$$

ここで G_{eb} は電子照射ゲイン、 G_{ad} はアバランシェゲインを意味する。

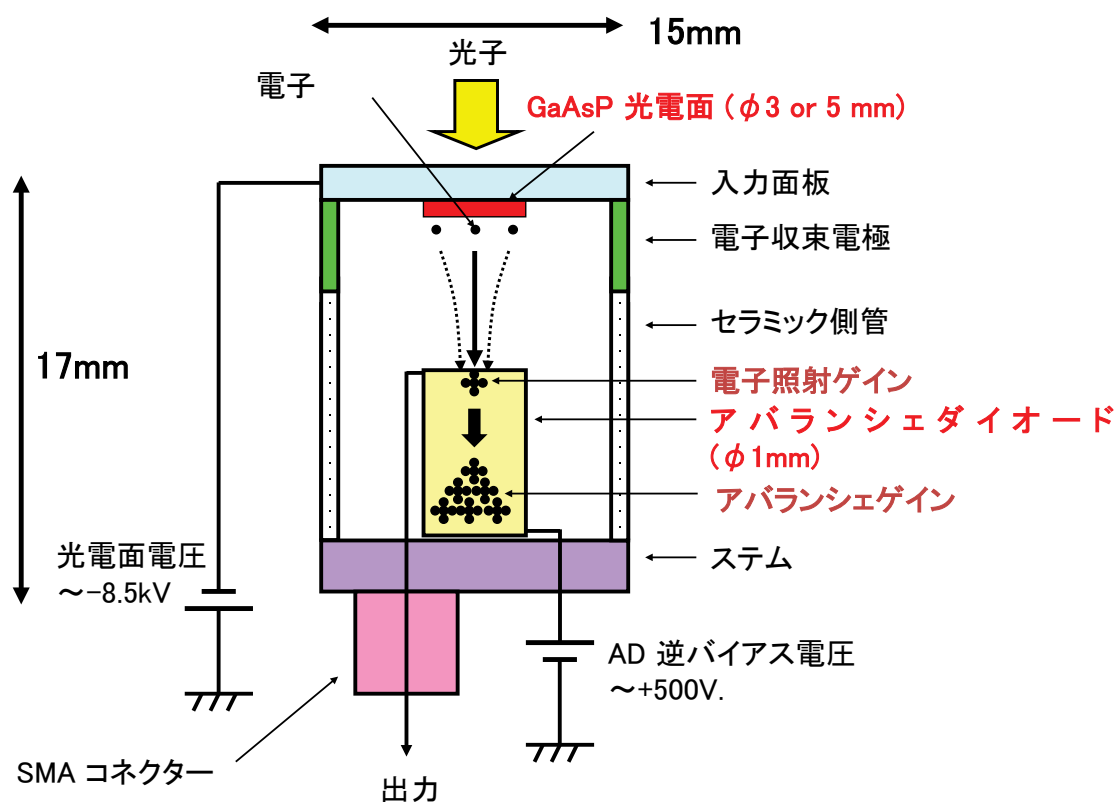


図 2-1: 現行 HPD 製品の構造図

2-2. 開発の歴史

HPD の開発の歴史は、須山の論文[2]の第 2 章の中でよくまとめられている。

1960 年代前半に、半導体素子が荷電粒子に対して感度をもつことが発見された。これらの粒

粒子は電子・正孔対を生成しながら半導体デバイス中でエネルギーを失っていく。素子に入射する粒子が低エネルギーの電子である場合、運動エネルギーの大部分は半導体素子内部で失われる。そして、入射電子のエネルギーと数に対応した電子・正孔対が素子内部に発生する。これは電子の増倍プロセスであり、入射電子数と発生した電子数の比は電子照射ゲインと呼ばれる。この増倍プロセスを使って、F. A. White and J. C. Sheffield は 1962 年に新しいタイプの光電子増倍管を提案した。そしてその中で、光電面と半導体素子の組み合わせからなる新たな光検出器の可能性について述べている[3]。このタイプの光検出器は最近では HPD と呼ばれるようになった。

最初の HPD は 1965 年に R. Kalibjian によって実現された[4]。光電面から出た電子は -5kV で加速され、静電集束レンズによって Si ダイオードに収束される。その当時の HPD は Si ダイオードでの増倍を利用して広いダイナミックレンジを達成することに目標が置かれていた。高い逆バイアス電圧がダイオードに印加され、そして 1 A を越える出力電流が得られている。このような動作は、真空中での空間電荷効果の影響で PMT では達成できないと考えられていた。

一方で当時は電子照射用のダイオードの品質が悪く、リーク電流も μA オーダーであったので、その研究はシングルフォトンの検出が対象となっていなかったが、1967 年に P. Chevalier が HPD を使ってシングルフォトンを検出する試みを行った。その実験では、1 から 3 光電子に対応する出力信号がはっきりと弁別されている[5]。

それから 4 年後の 1971 年に、マルチピクセルのダイオードを内蔵した HPD が E. A. Beaver and C. E. McIlwain によって報告されている[6]。Si ダイオードは 38ch のリニアアレイであった。この HPD は高電圧を印加する目的とイメージングを行う目的から、ユニークな構造をもっていた。 $-15\text{ kV} \sim -30\text{ kV}$ の電圧が光電面に印加され、光電面からの電子はソレノイドコイルによって磁気的に Si ダイオードに収束している。シングルフォトンに対応するピークがはっきりと観測されている。このタイプの HPD は Digicon と呼ばれていた。1975 年には R. G. Tull et al. が、この Digicon について報告している[7]。電子増倍部はリニア型 1024 ch のダイオードだった。そして各ピクセルからの出力信号をシーケンシャルに読み出し、シングルフォトンを検出することが出来た。しかし優れた性能に関わらず、Digicon は広くは使われなかった。おそらく、ソレノイドコイルや極めて高い印加電圧によってシステムが複雑で大きくなってしまったためと考えられる。

その後 HPD の可能性が真剣に議論されない状態が 10 年ほど続いたが、素粒子物理実験に使用するために R. DeSalvo が 1987 年に HPD を再び開発した[8]。さらに L. K. Greest and K. W. Stoop が、静電収束型の HPD を開発した[9]。マルチアルカリ光電面から出た電子は直径 $1 \sim 2$

mm の Si ダイオードに静電収束されている。R. DeSalvo らは、数光電子に対する波高分布を含んだ詳細な評価結果を報告している。

HPD のその他の特長は、電子増倍における良好な S/N 比である。C. Datema et al. は 1997 年に静電収束型の HPD を使ってきれいな波高分布を測定している[10]。Johansen and Johnson もまた、1993 年に素粒子物理実験のために開発した HPD について報告している[11]。

その後 1997 年に M. Suyama et al. がシングルピクセルの AD を内蔵した HPD について報告している[12]。N. Kanaya はこの HPD の詳細な評価を行っている[13]。この AD を内蔵した HPD の用途として γ 線望遠鏡があり、2000 年に R. Mirzoyan et al. によって評価結果が報告されている[14]。また、衝突型の素粒子物理実験では 1.5 T の磁場中で高い時間分解能が要求され、S. Matsui et al. は AD を内蔵した HPD がそのような実験に使用できる可能性があることを報告している[15]。

2-3. 諸特性の解説

筆者が所属する企業の現行 HPD 製品は、第 7 章で詳しく述べるように 2006 年に NSS 学会 (Nuclear Science Symposium) で発表を行った試作品[16]をベースに製品化されたものである[17]。第 5 章で述べる新規開発品のデータの理解を深める目的で、第 3 章では現在 LSM 用途で使用されている HPD 製品の諸特性について詳しく述べる。

2-3-1. 現行製品のコンセプト

図 2-2 に現行製品の写真を示す。径が 33 mm、全長は 32 mm で、HPD 本体は金属ケースに内蔵されている。

現行製品の設計コンセプトは、以下の性能を達成することである。

- ①高速応答
- ②高時間分解能

これを達成するために、全空乏化時の容量がおおよそ 4 pF と極めて低容量の AD が開発された。半導体素子の応答特性は静電容量と半導体内におけるキャリアの走行時間によるが、径が 1 mm を超えるような素子の場合は静電容量が支配的となる。したがって、比較的厚い空乏層で、面積の小さな AD が高速応答を達成できることになる。現行製品には ϕ 1 mm の電子照射用の AD が採用された。このように小さな AD に光電面から放出された光電子を完全に収束させるのは容易ではないが、今回は電子軌道の設計を見直し、新たな電極構造を採用することで ϕ 1 mm

の AD 内に 100 %の入射確率で収束させることに成功した。また、光電面の異なる場所から放出された電子の走行時間をできるだけ同じにすることで、高時間分解能を達成している。

次に重要なのは、高速の信号波形を如何に劣化させることなく取り出すかである。現行製品においては、AD からの信号を、ステムに組み込んだ同軸コネクタに短距離で接続することで、波形劣化のない構造を達成することができた。

上記のような設計コンセプトで作られたのが、現行 HPD 製品である。次節からはその特性について説明する。



図 2-2: 現行 HPD 製品の写真
上は前面から、下は背面からの写真

2-3-2. 光電面感度

図 2-3 に、現行製品の 3 種類の光電面に対する量子変換効率の特性を示す。横軸に波長を、縦軸に量子変換効率をとっている。量子変換効率とは光電面に入射した光子が吸収されて電子が生成し、その後光電子として真空に放出される確率である。量子変換効率の測定では、AD の P 電極と N 電極を短絡した状態で、波長を変えながら光電面と AD 間に流れる電流を測定した。光電面に電流計を接続し、P 電極と N 電極はまとめて +150 V が印加されている。入射光の強度は校正されたフォトダイオードでモニターし、その比較によって変換効率を計算した。現行 HPD 製品である R10467U シリーズは現在 3 種類の光電面 (GaAsP、GaAs、バイアルカリ光電面) がラインアップに存在する。GaAsP 光電面は微弱蛍光検出用途で特に重要な光電面であり、波長 500 nm で 50% 程度の量子変換効率をもつ。GaAs 光電面は GaAsP に比べて長波長に感度域が伸びており、波長 700 nm において、およそ 15% の量子変換効率をもつ。バイアルカリ光電面は、紫外域に感度のピークがあり、波長 400 nm で 30% 程度の量子変換効率をもつ。

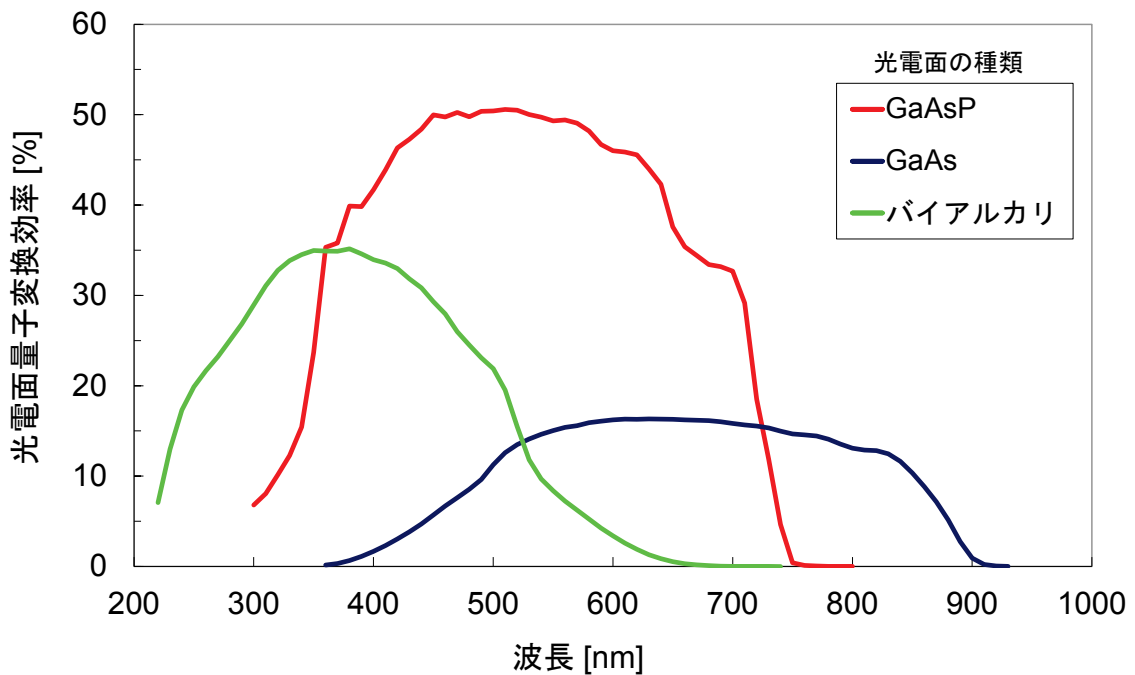


図 2-3: 現行 HPD 製品の光電面量子変換効率

2-3-3. 電子照射ゲイン特性

電子照射ゲインは 2-1 章で説明した AD への光電子打ち込み過程における増倍率である。図 2-4 に現行製品の電子照射ゲインを示す。電子照射ゲインは光電面印加電圧 (電子加速電圧)

におけるアノード電流と光電面電流の比を計算することで求められる。現行製品では-6 kV の時に 900 程度、-8 kV のときに 1500 程度である。

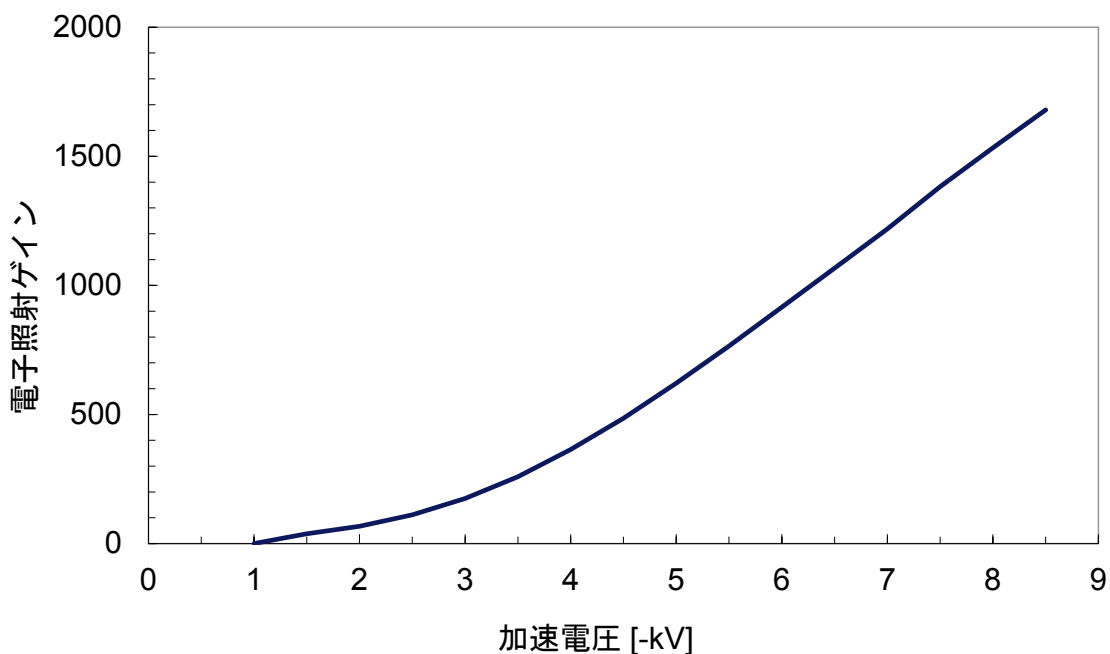


図 2-4: 現行 HPD 製品の電子照射ゲイン

2-3-4. アバランシェゲイン特性

アバランシェゲインは 2-1 章で説明したように、電子打ち込み増倍過程の後に AD 内部で続く増倍過程のことである。図 2-5 に製品のアバランシェゲイン特性及びリーク電流特性を示す。AD の N 側電極に正極性の逆バイアス電圧を印加し、電圧を変えながら P 側アノード電極からの出力電流を測定した。1 V の時の電流を基準値として、測定電圧の電流との比を求めることでゲインを計算した。なお、リーク電流(暗電流)はアノード出力電流から差し引いて計算している。逆バイアス電圧 100 V を超えたあたりからゲインが発生し始め、400 V 程度で 100 程度のゲインを示すが、逆バイアス電圧とゲインの関係は半導体の製造ロット等によっても変動する。リーク電流はゲイン 100 程度のところでは 100 pA 程度を示すのが一般的である。

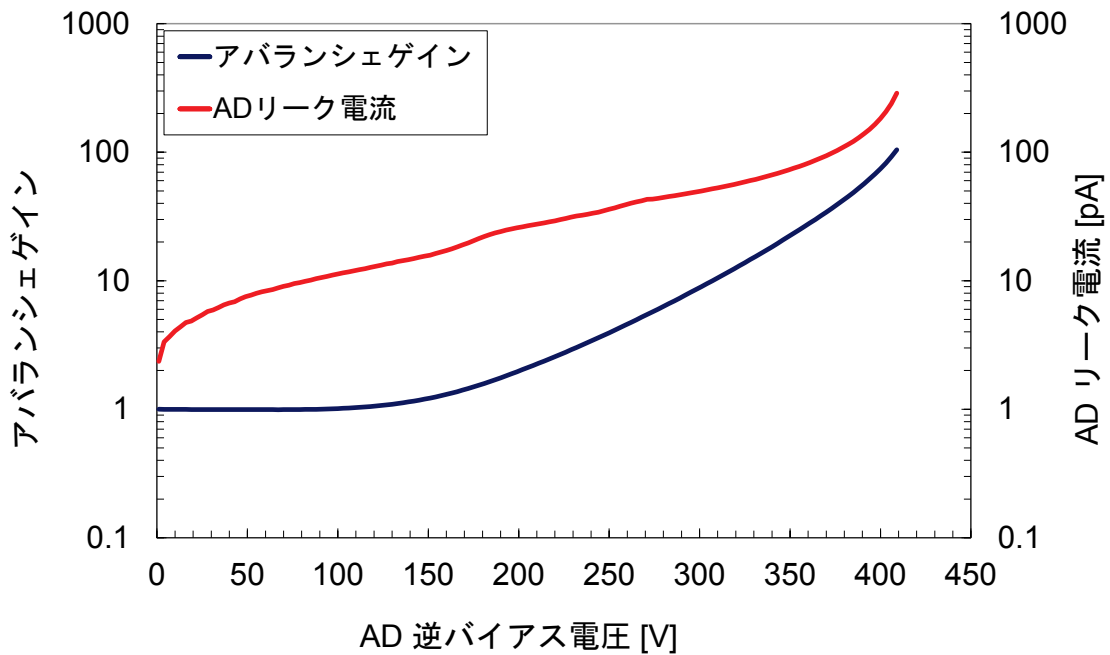


図 2-5: 現行 HPD 製品のアバランシェゲインとリーク電流

2-3-5. アノードユニフォミティ

ユニフォミティとは有効エリア内での感度の面内均一性のことである。HPD におけるアノードユニフォミティは光電面感度のユニフォミティと電子軌道上での収集効率および電子照射ゲイン、アバランシェゲインの均一性を含んでいる。図 2-6 に GaAsP 光電面タイプの HPD のアノードユニフォミティを示す。入射光は光電面上に 0.2 mm のサイズ程度に集光されており、入射位置を変えながらアノード電極からの出力電流を測定している。データは最高出力電流の場所を 100%とした相対値で示されている。光源の波長は 405 nm であり、スキャンステップは 0.2 mm である。現行製品では、有効エリア $\phi 3$ mm の全面で変動が 10 %以内という良好なユニフォミティ特性が得られている。図 2-7 に GaAsP-PMT のアノードユニフォミティを示す。PMT はダイノードの構造に起因する感度の落ち込みが縞模様のように見られ、感度の高いところと比較して 30 %程度の落ち込みを示す部分がある。用途によっては光電面上を入射光のスポットが移動するような場合があるが、HPD は入射位置によって感度がばらつかないという大きなメリットがある。

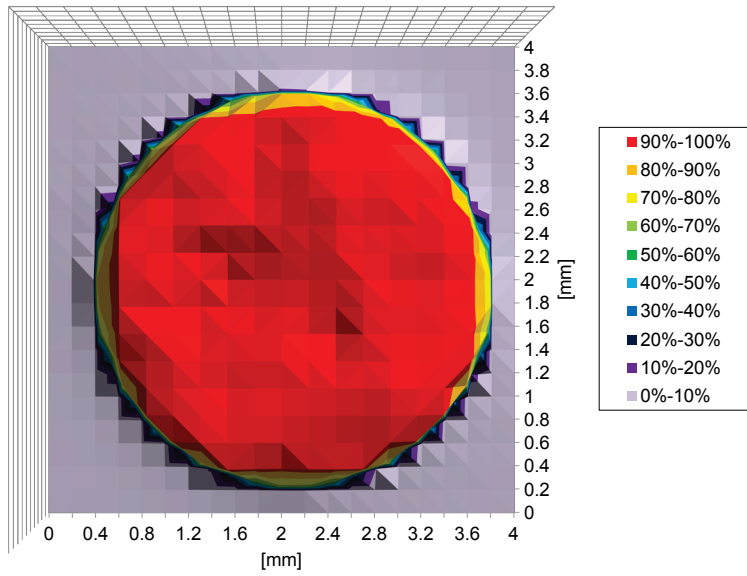


図 2-6: GaAsP 光電面 HPD のユニフォミティ

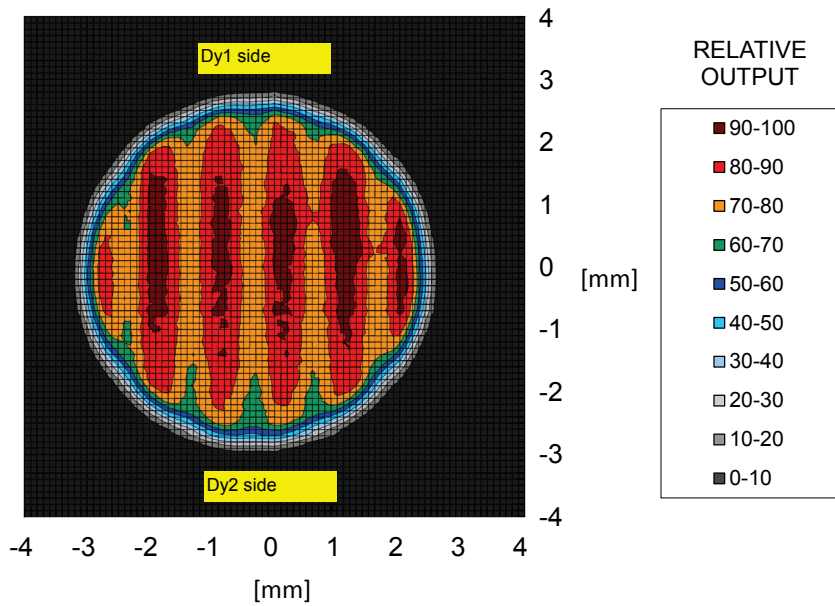


図 2-7: GaAsP PMT のユニフォミティ

2-3-6. 時間応答波形

光電面から放出される光電子の時間走行拡がりは設計段階で最適化されるため、HPD の応答波形は主に AD の時間応答特性で決まる。AD の時間応答特性は、①静電容量②キャリアの

走行時間の二つの要素で決定されるが、経験的に 1 mm 程度以上の大きさの AD では静電容量のファクターが支配的と考えられる。図 2-8 に AD の静電容量と逆バイアス電圧の関係を示す。逆バイアス電圧を印加すると急激に静電容量が低下する。300 V 程度の印可電圧になると PN 接合を中心として完全に空乏化が起こり、静電容量は一定値となる。HPD 製品では $\phi 1$ mm の AD を内蔵しているが、300 V を超えたところでの静電容量はおよそ 4 pF である。

300 V 以上の逆バイアス印加によって完全に空乏化した後の、応答波形を図 2-9 に示す。光電面印加電圧は -8 kV、AD 逆バイアス電圧は 400 V である。光源の波長は 405 nm でパルス幅(半値幅)は 70 ps である。光量はマルチフォトンレベルである。また、オシロスコープは 50 Ω の終端抵抗で、帯域は 2.5 GHz のものを使用した。データは 256 回分の波形をアベレーシングしたものである。上昇時間は 0.3 ns、下降時間 0.4 ns、半値幅 0.6 ns というように非常に高速な応答波形が確認されている。

その後、光量を落としてシングルフォトンレベルとして同様のセットアップでシングルフォトンの観測を行った。図 2-10 にシングルフォトンレベルでの応答波形を示す。オシロスコープのヒストグラムモードを使用して取得したデータである。明るいところは頻度が高いことを意味し、シングルフォトンに対応する波形がしっかりと確認できていることがわかる。-8 kV の光電面印加電圧で、アバランシェゲインが 80 倍程度の時、その波高値は約 2 mV となる。市販の高速プリアンプなどを接続してシングルフォトンの計数などを行うのに十分なレベルであることが確認されている。

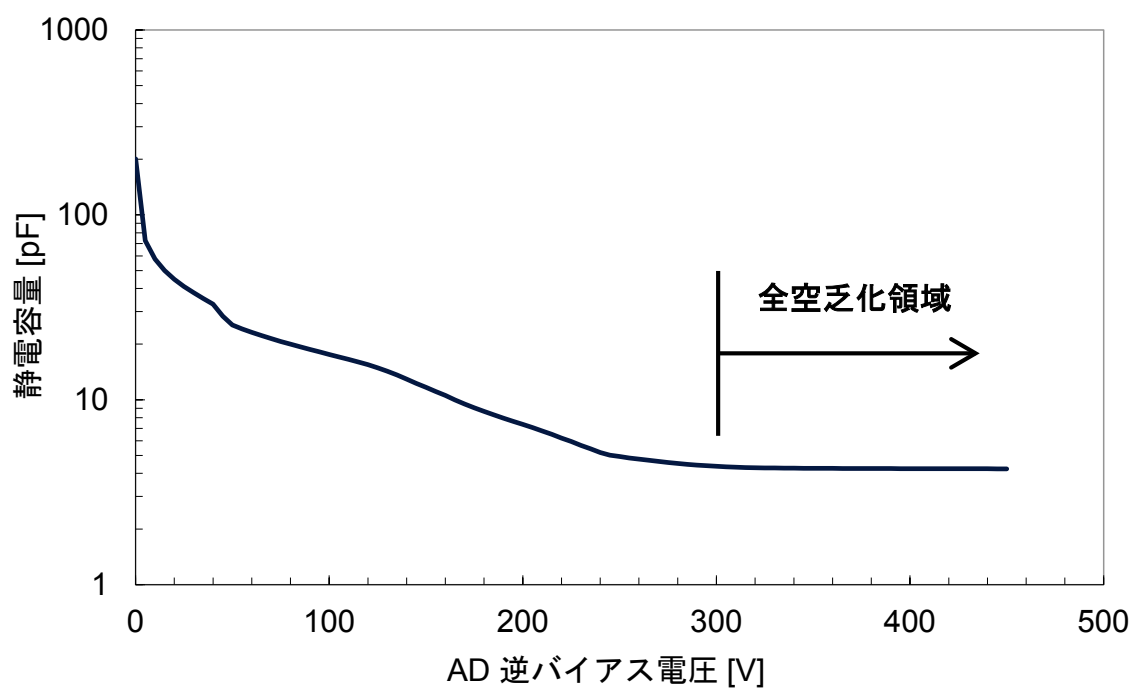


図 2-8: アバランシェ・ダイオードの静電容量

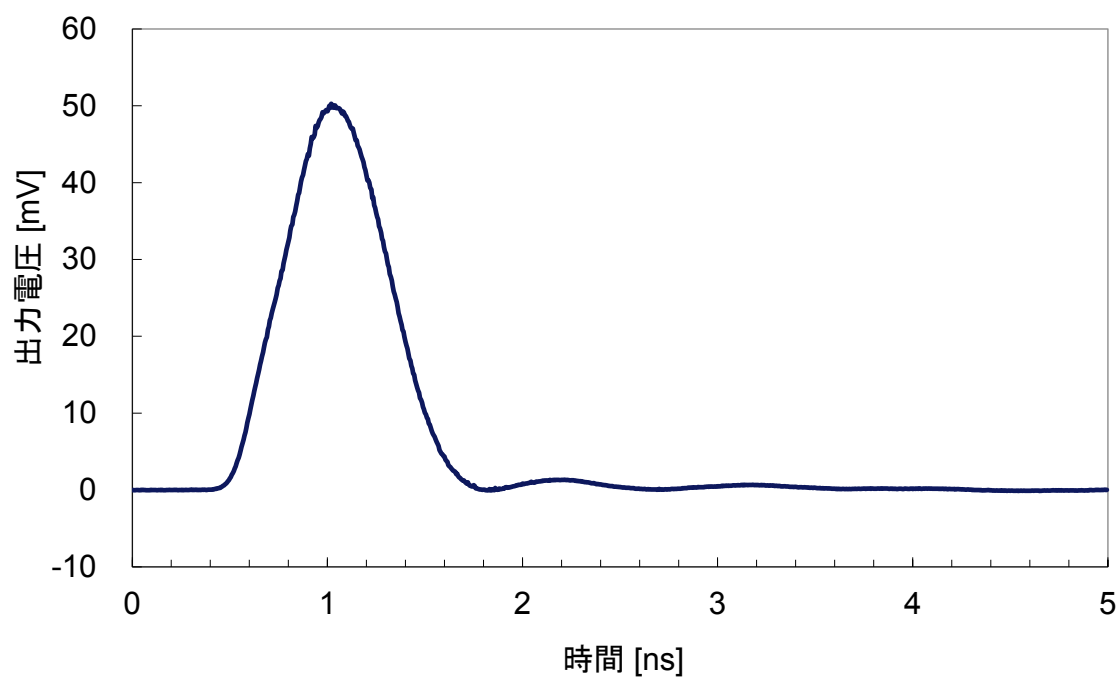


図 2-9: 現行 HPD 製品の応答波形

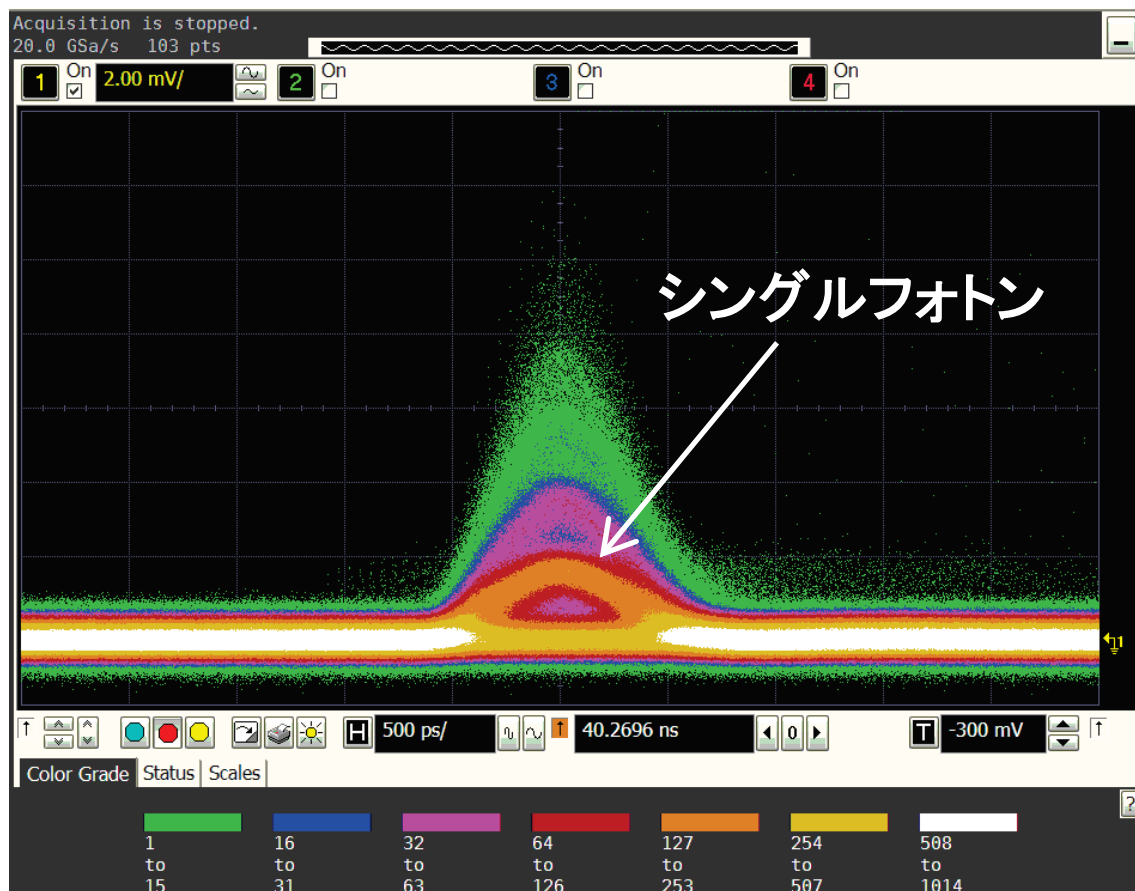


図 2-10: 現行 HPD 製品のシングルフォトン波形

2-3-7. 波高分布特性

光電子増倍管は各ダイノードにおける平均増倍率が 5 程度あり、ダイノード 10 段程度の増倍を行った場合には検出イベント毎に増倍率にかなりのばらつきが生じることとなるが、HPD は PMT の初段に相当するゲインが 1500 倍程度と非常に高いため増倍ゆらぎが原理的に非常に小さくなる[18]。

図 2-11 にマルチチャンネルアナライザを使用した波高分特性の測定セットアップを示す。光源は波長 470 nm の LED (パルス点灯) を使用した。使用したアンプは 2 種類で、Amp 1 はチャージアンプ (580K, CLEAR-PULSE Clear-Pulse, charge sensitivity: 2 V / pC) であり Amp 2 はシェイピングアンプ (3100-02, CANBERRA Canberra, shaping time: 500 ns) である。アンプで増幅、整形された信号は MCA (2100C/MCA, LABOLATRY EQUIPMENT Laboratory Equipment Corp.) に接続され、波高分布のアナログ-デジタル変換値 (ADC) が求められた。

図 2-12 に現行製品の波高分特性を示す。光電面印加電圧は -8 kV、AD 逆バイアス電圧は

380 V である。6 光電子程度までのピークがはっきりと確認された。

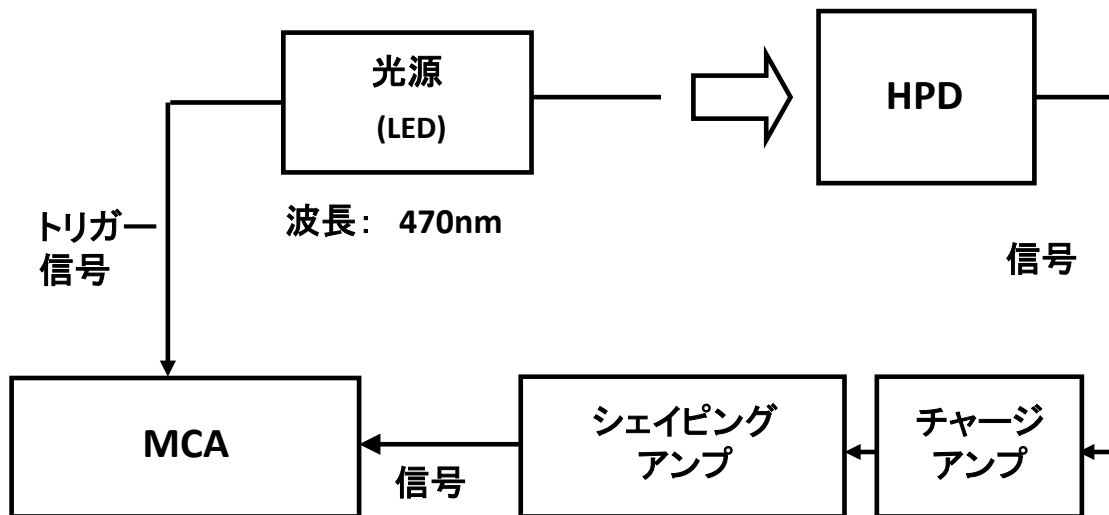


図 2-11: 波高分布特性の測定系

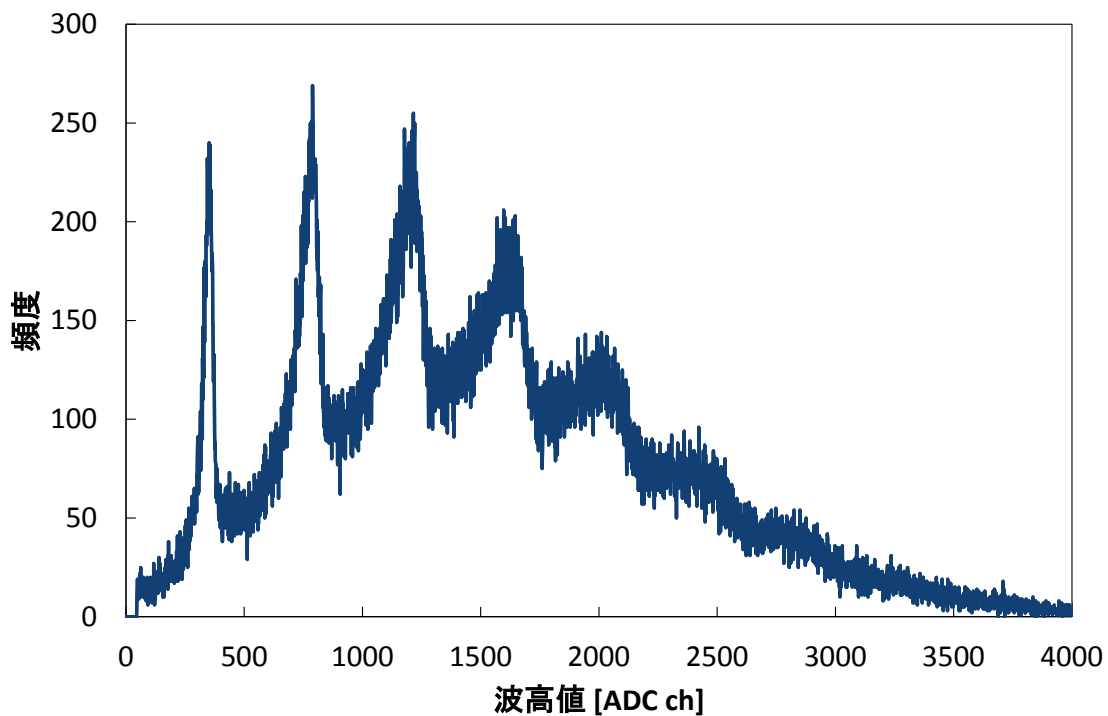


図 2-12: 現行 HPD 製品の波高分布特性

2-3-8. 時間分解能

HPD の時間分解能は、入射光が吸収されてからの光電面内での光電子の走行時間差、光電面からADまでの真空中の走行時間差、それからAD内部での走行時間差で決定される。バイアルカリ光電面タイプの時間分解能の議論は 2008 年の論文[16]で行われており、その時間分解能はおよそ 50 ps であった。一方で GaAsP 光電面はアルカリ光電面に比べて光電面が厚いため、走行時間差も大きくなる。図 2-13 に時間分解能の測定系を、図 2-14 に GaAsP タイプのシングルフォトン入射時における時間分解能を示す。光電面印加電圧-8 kV、逆バイアス電圧 405 V の条件で、半値幅は 113 ps であった。光源からのトリガー信号を二つに分けて測定系の時間分解能を測定したところ半値幅でおよそ 30 ps であった。実際の光検出器の時間分解能はレーザーのパルス幅 77 ps と測定系の時間分解能 30 ps を控除したものとなり、非常に高時間分解能であることが確認されている。各コンポーネントの時間分解能が正規分布と仮定した場合には、HPD の時間分解能は式 3-3 のように計算できる。HPD 自体の時間分解能はおよそ 77 ps である。

$$(\text{HPD の時間分解能}) = \sqrt{113^2 - 77^2 - 30^2} = 77 \text{ (ps)} \quad (\text{式 2-3})$$

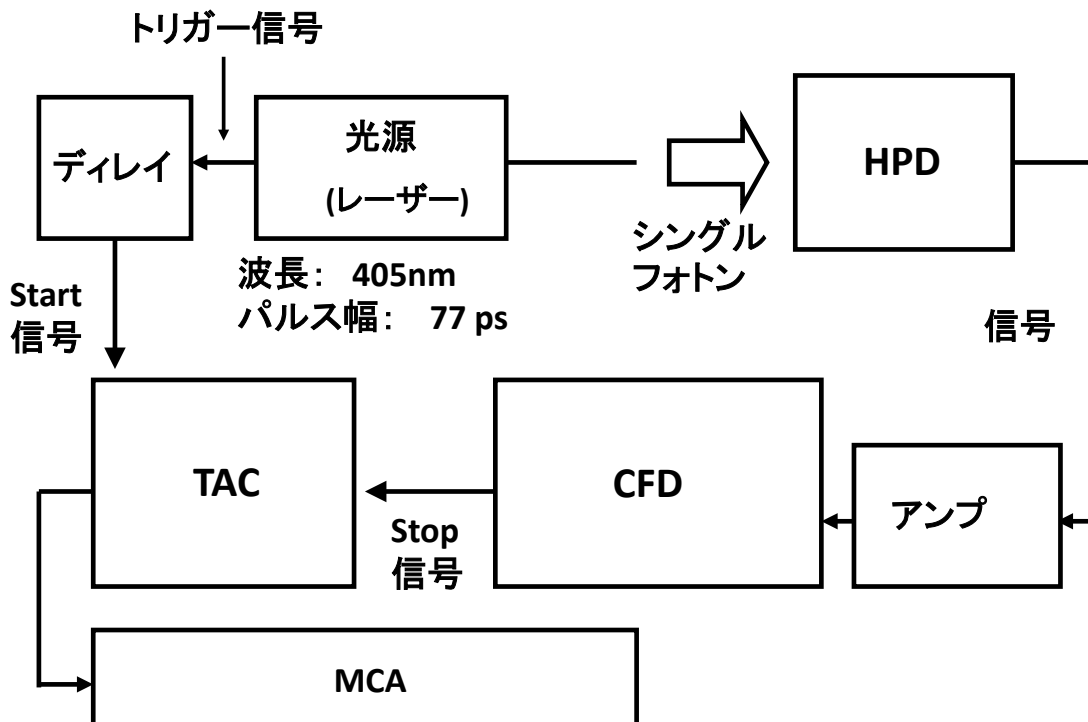


図 2-13: 時間分解能の測定系

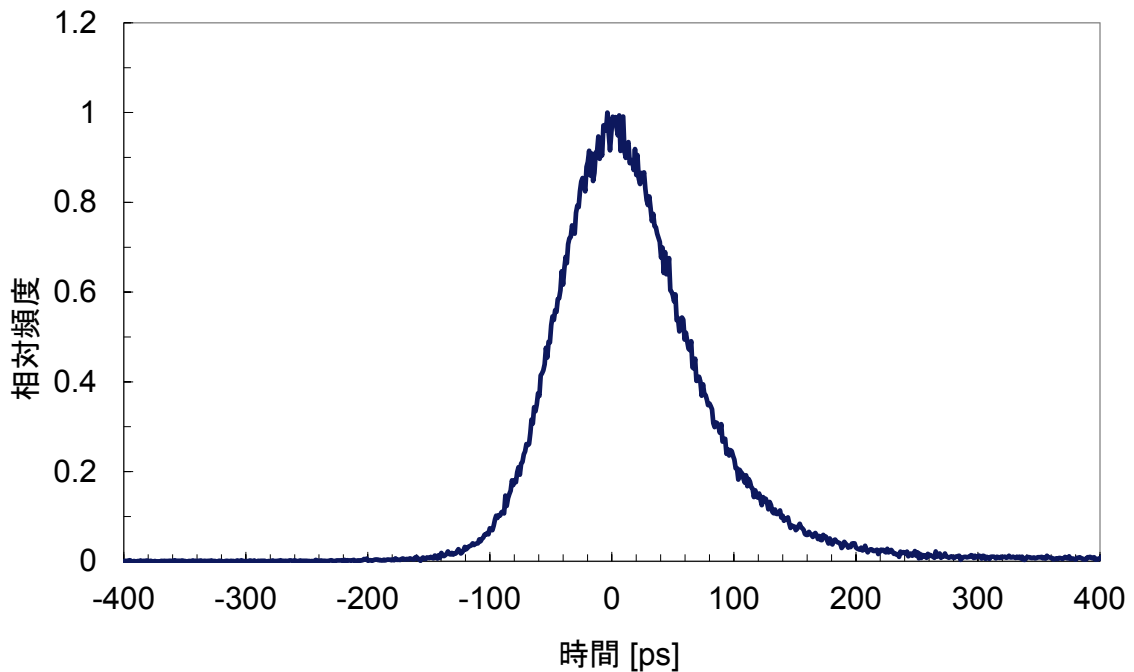


図 2-14: GaAsP 光電面タイプの HPD の時間分解能

2-3-9. アフターパルス

アフターパルスは信号からある時間差をもって発生するノイズ信号のことである。アフターパルスが多く発生すると、計測精度の低下につながって問題となる。アフターパルスの主な原因は第 2 章で説明した様にイオンフィードバックによって引き起こされることが多い。イオンフィードバックとは、光電面から放出した光電子が真空管内部に存在する残留ガス分子と衝突してこれをイオン化し、正イオン化した残留分子が管内部の電界によって光電面に衝突して光電面にダメージを与えるというものである。図 2-15 に自己相関法によるアフターパルス測定のための代表的な測定系を示す。測定は Becker & Hickl 社の SPC-150 TCSPC モジュールの中にある FIFO モードという機能を使用して行った。光源は DC 点灯した 470 nm の LED を、シングルフォトンレベルまで減光したものを用いた。光検出器からの信号パルス列をアンプ (ACA-2-37-I, Becker & Hickl, 37 dB, 1.6 GHz bandwidth) で増幅して TCSPC モジュールに入れ、そのパルス列の時間間隔を計測し、自己相関関数を計算している。自己相関法では、元になる信号に対してある時間遅れて観測された信号が、ランダムに出現したものか、それともアフターパルスのように規則性をもって発生したノイズかを統計的に見分けることができる。ランダムな現象の場合には、自己相関関数の値が 1 を中心にゆらぎをもつが、アフターパルスが存在する場合には 1 よりも有意に大きな値となる。一方、逆に 1 よりも値が小さい場合には何らかの理由で、ある時間差をもった信号は出にくいという

ことを意味しており、たとえば信号検出後にデッドタイムが存在する場合などは値が負を示すことになる。

図 2-16 に製品のアフターパルス特性を示す。光電面印加電圧は-8 kV、逆バイアス電圧は398 V である。HPD ではどの時間においてもアフターパルスが発生しているような有意なピークは見られておらず、この測定系では検出限界以下であることがわかった。比較のために測定したPMTでは、200 ~ 300 ns の辺りを中心としたピークが観測され、およそ1 μ s までアフターパルスが発生していることが確認されている。HPD はPMTと比較して非常に良好なアフターパルス特性をもつことが確認された。

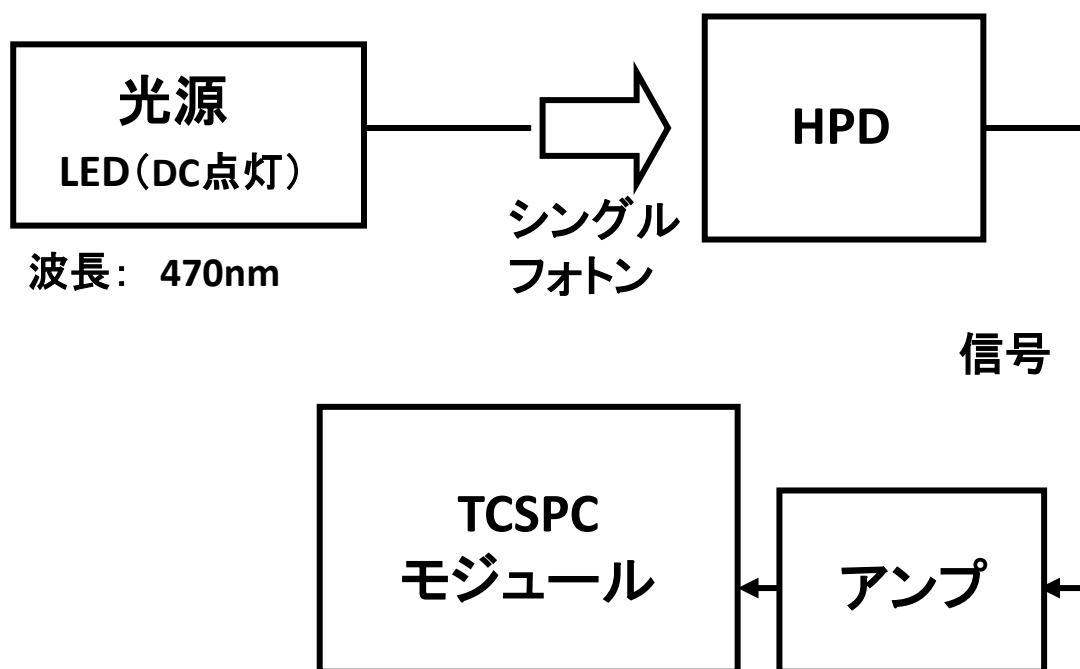


図 2-15: アフターパルス特性の測定系

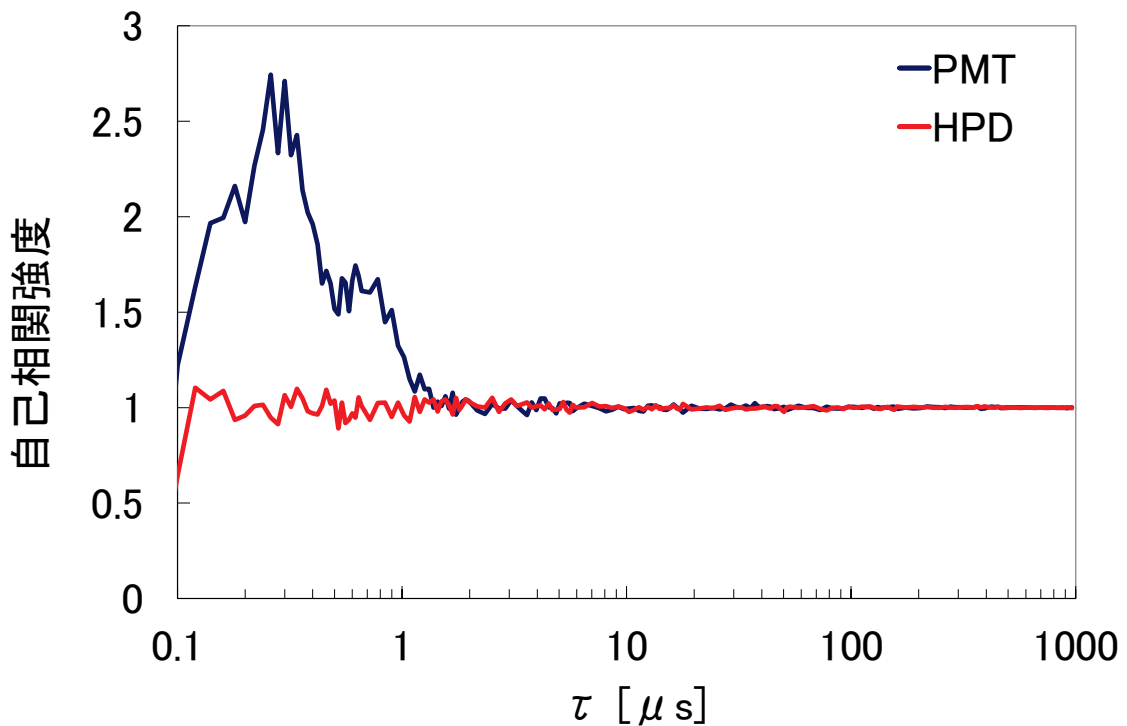


図 2-16: PMT と HPD のアフターパルス特性の比較

青線は PMT、赤線は HPD を示す。

2-3-10. 寿命特性

HPD の寿命特性の代表的なデータを図 2-17 に示す。横軸は時間、縦軸は初期のアノード電流出力を 100%とした相対値を意味している。初期出力電流は製品の最大定格である光電面電流 200 pA(アノード電流 10 μ A)にセットされている。初期出力の 50%に到達する時間はおおよそ 1000 時間である。出力低下は主に光電面感度の低下に起因しているが、電子照射ゲインも 10%程度低下することがわかっている。アバランシェゲインについては試験前後で変化はない。光電面感度の低下は、2-3-9 で説明したアフターパルスによる光電面劣化と考えられているため、様々な用途で要求されているダイナミックレンジの向上を考えるうえでは、如何に劣化の少ない光電面を製作するかがポイントとなる。もしくはイオンフィードバックの確率を下げることも対策となり、例えば管内真空度の向上は寿命特性の向上につながると思われる。

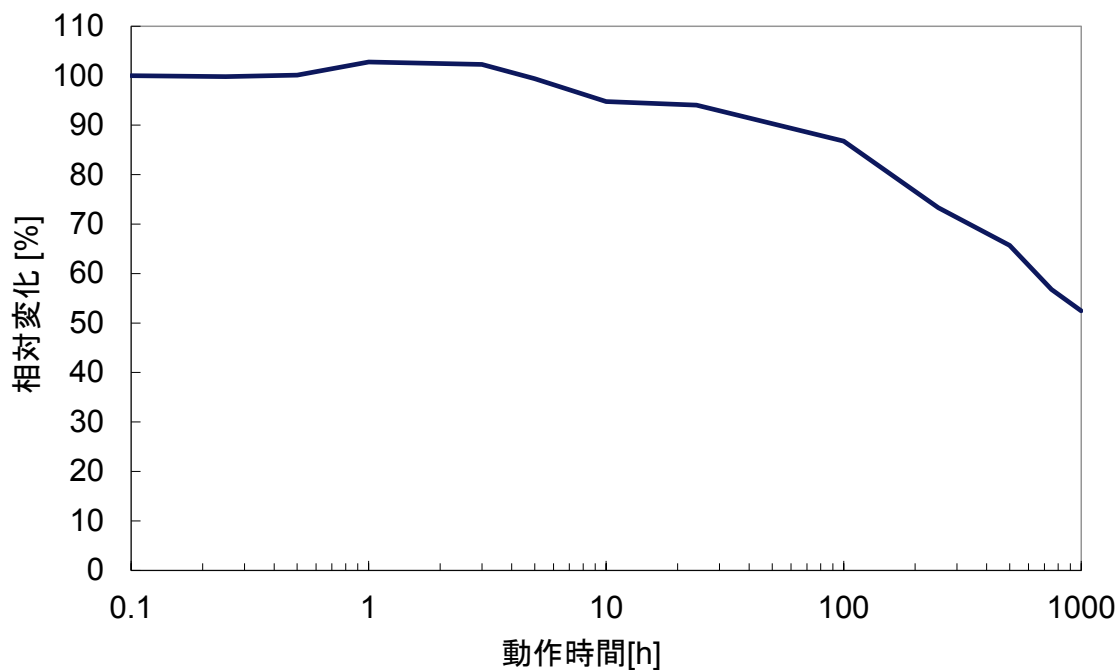


図 2-17: 現行 HPD 製品の寿命特性

2-3-11. 温度特性

HPD を使用する上では温度特性を理解しておく必要がある。特に GaAsP 光電面のダークカウントは温度によって変動が大きく、用途によっては一定に保つなどの工夫が必要である。また、AD のブレークダウン電圧も温度によって変化するため、動作中の周囲温度の変化によって AD の破壊が起きないように注意することが重要である。

2-3-11-1. ダークカウントの温度特性

フォトンカウンティングモードにおける HPD のダークカウントは、そのほとんどが光電面からの熱電子によるものと推測されており、光電面を冷却することでダークカウントは低減される。図 2-18 に GaAsP タイプのダークカウントの温度特性を示す。

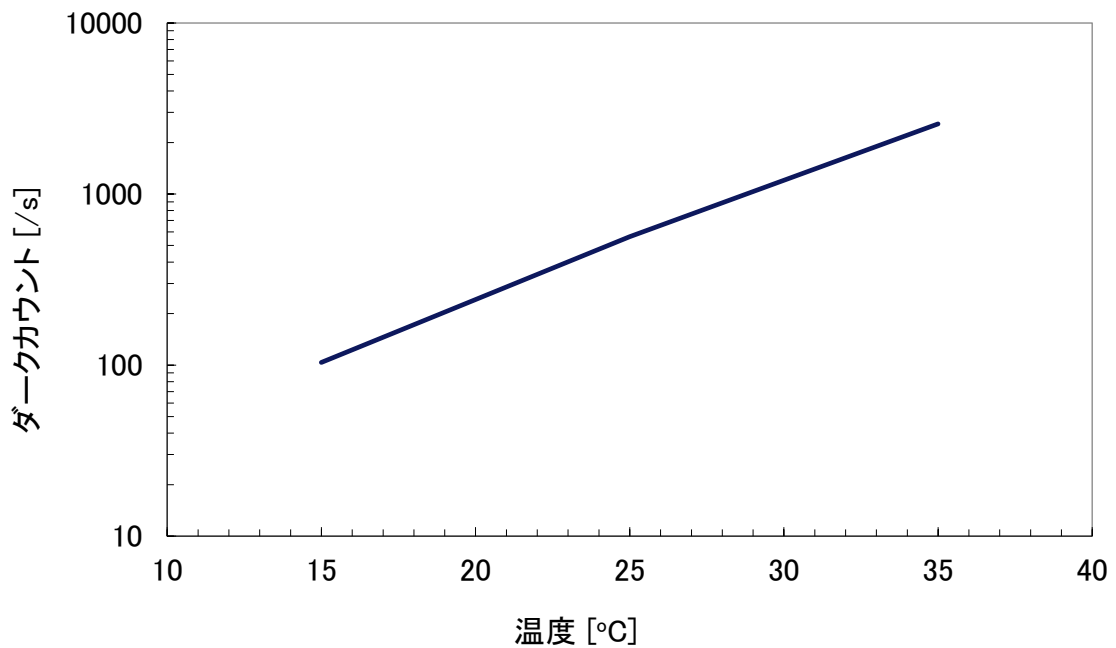


図 2-18: GaAsP 光電面タイプの HPD におけるダークカウントの温度特性

2-3-11-2. アバランシェブレークダウン電圧の温度特性

AD のブレークダウン電圧は AD の温度によって変化する。図 2-19 に AD のブレークダウン電圧の温度特性を示す。横軸は温度、縦軸はブレークダウン電圧を意味している。ブレークダウン電圧は 10 °C で 412 V、20 °C で 416 V、30 °C で 422 V であり、1 °C あたりのブレークダウン電圧の変化はおよそ 0.5 V である。したがって、ブレークダウン電圧付近の電圧(高ゲイン)で動作させる場合には注意が必要である。そのような場合で、周囲温度の変化が大きい場合には、アバランシェ・ダイオードの温度を一定に保つような工夫が必要となる。HPD を使用する上での難しさとして、高電圧の取り扱いと並んで温度特性が議論される場合が多いため、HPD に関しては内蔵モジュールの必要性が他の光検出器と比較して大きくなる。

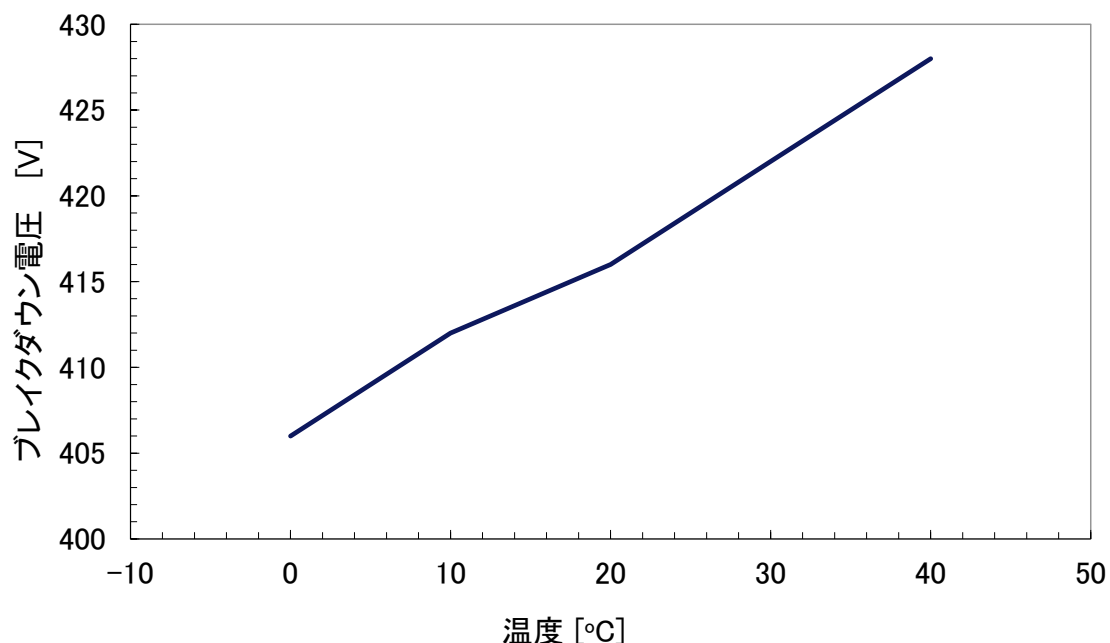


図 2-19: 内蔵アバランシェ・ダイオードのブレイクダウン電圧の温度特性

2-4. 2章のまとめ

2章ではまずHPDの動作原理を説明し、開発の歴史を解説した。その後、現行HPD製品の特性について詳細に解説した。

バイオ用途における蛍光検出用光検出器の重要な特性の一つは光電面感度である。図 2-3 に示した GaAsP 光電面は 500nm 付近に感度のピークを持ち、これがよく使われる蛍光物質の蛍光の波長とよく合っているため注目されている。この光電面は PMT と HPD に採用されているが、HPD には、図 2-9 に示した高速応答性や図 2-14 に示した高時間分解能、図 2-16 に示した低アフターパルス特性など、PMT にはない大きな特長があるため、一部のメーカーにおいて共焦点顕微鏡用の光検出器や蛍光寿命(イメージング)測定用の光検出器として採用されている。更には 6章で説明する運動する一分子の追跡においては、図 2-6 に示したアノードユニフォミティ特性が重要であることがわかった。

一方で、図 2-19 に示したように内蔵アバランシェ・ダイオードの特性は温度によって大きく変わるため、HPD を動作させる際には注意が必要である。

次章では、4章における現行HPD製品のバイオ用途についての説明の理解を深めるために、まずはバイオ蛍光顕微鏡における微弱光用光検出器について説明する。

第 3 章

バイオ蛍光顕微鏡における微弱光用光検出器

本章では、まずバイオ用途における蛍光検出用の光検出器について概観し、HPD の特性について述べる。後半で HPD の用途について簡単に説明する。

表 2-1 及び表 2-2 にバイオ用途に用いられている蛍光用光検出器の比較を示す。蛍光用光検出器は光電子増倍管のようなフォトンカウンターとカメラに大きく大別される。カメラは広視野観察に向いているが、時間的に連続するパルスペア分解能はミリ秒の領域であり、超高速の現象を解析するには不向きである。CCD や CMOS カメラ[1]をベースとした電子増倍 (EM: Electron Multiplying)-CCD や sCMOS[2]がそれにあたる。一方、フォトンカウンターは PMT や HPD などの真空管系の光検出器と単一光子アバランシェ・ダイオード (SPAD: Single Photon Avalanche Diode) や Silicon PhotoMultiplier (SiPM、MPPC) などの半導体系の光検出器に二分され、そのパルスペア分解能はフォトンカウンティング回路系の性能で決まる。これに対し、SPAD や SiPM (MPPC) は有効検出エリアが非常に小さいため、例えば運動している分子の観察には不向きである。アフターパルスは本信号からある時間差をもって発生するノイズ信号のことであるが、特に蛍光寿命測定や蛍光相関分光において重要な特性となる。HPD は、蛍光検出用フォトンカウンターの中で、極めてアフターパルス特性に優れる光検出器である。

表 3-1: 蛍光用の光検出器比較 (読み出し回路系まで含む)

	フォトンカウンター				カメラ	
	HPD	PMT	SPAD	SiPM (MPPC)	EM-CCD	sCMOS
広視野観察	○	○	×	△	○	○
パルスペア分解能	> 10 ns	> 10 ns	> 30 ns	> 30 ns	> ms	> ms
価格	80 万円	50 万円	100 万円	10 万円	数 100 万円	数 100 万円

表 3-2: 蛍光検出用光子カウンターの性能比較

	真空管			半導体素子	
	HPD	PMT	MCP-PMT	SPAD	SiPM(MPPC)
有効検出 エリアサイズ	数 mm	数 mm	数 mm	数 100 μ m	数 mm
時間分解能	100 ps 以下	数 100 ps	100 ps 以下	100 ps 以下	数 100 ps
アフターパルス	少ない	多い	多い	多い	多い

3-1. 光電子増倍管(PMT)

代表的な真空管型光検出器として光電子増倍管(PMT)[3]が挙げられる。PMT は、光電面とダイノードから成っている。光電面は光を電子に変換する役割をもっている。その歴史は古く、1930 年代には銀酸化セシウムからなる複合型の光電面(S-1 光電面)をもつ光電管が試作されている。それ以降、可視域用のバイアルカリ光電面や近赤外領域まで感度が伸びたマルチアルカリ光電面といった様々な光電面が開発され、近年では結晶光電面と呼ばれる GaAs や GaAsP 結晶膜から成る結晶光電面も開発された。一方、ダイノードは光電面から真空中に放出された電子を増倍する役割を果たしている。ダイノードはいわゆる二次電子放出面であり、放出過程の研究はやはり20世紀初頭から始まっている。1930年代頃には多段のダイノードを持つ光電子増倍管が発売されるようになった。

図 3-1 にヘッドオン型光電子増倍管の基本構造を示す。光電面(Photocathode)から放出した電子は収束電極(Focusing Electrode)によって二次電子放出面であるダイノード(Dynode)に収束され、そこで電子増倍が繰り返される。各ダイノードの増倍率は一般的に 5 前後であるが、それが8段、10段と繰り返されると、結果として $5^8 \sim 5^{10}$ 程度($\cong 10^5 \sim 10^7$)にまで電子増倍されることとなる。

従来の PMT の主な用途は放射線検出や高エネルギー物理学実験におけるチェレンコフ光検出等であり、その用途に対して改良が進められてきた歴史がある。波長検出範囲は 400 nm 程度をピークに 600 nm 程度までをカバーしているバイアルカリ光電面と呼ばれるタイプが主流で、900 nm 程度の近赤外領域までカバーしているマルチアルカリ光電面タイプもラインナップにはあるものの、感度としては十分に高いとは言えなかった。マルチアルカリ光電面タイプの光電子増倍管はバイオ分野では 500 ~ 700 nm 程度の蛍光検出用として LSM(共焦点顕微鏡や二光子

顕微鏡)で使用されていたが、感度の点で従来の製品が完璧にマッチしているとは言い難い状況であった。バイオ分野は近年のノーベル賞受賞にも見られるようにメディアでも大きく取り上げられるなど社会における注目度が上がっている分野であり、その市場も急速に拡大してきた。そのような中で、光検出器メーカーが開発していた波長 500nm 付近にピークをもつ GaAsP 結晶光電面を搭載した光検出器の出現はこの LSM の開発競争に火を付ける結果となった。Zeiss 社で 2009 年頃に結晶光電面の光検出器を搭載した顕微鏡がリリースされ、その後各社競ってこれを搭載した製品を開発し、市場へ投入することになる。

PMT は歴史の長い光検出器であり、駆動のための電源や信号読み出し回路も充実しているため、微弱光観察の用途では最も使われている光検出器である。一方で、真空管であるため、管内の残留ガス分子が原因のイオンフィードバックによってノイズが発生したり、金属蒸着による光電面・二次電子面の作成においては、作成コントロールの難しさから、比較的感度のばらつきや増倍率のばらつきが大きくなるなど、ユーザにとっては使い難い一面も存在する。

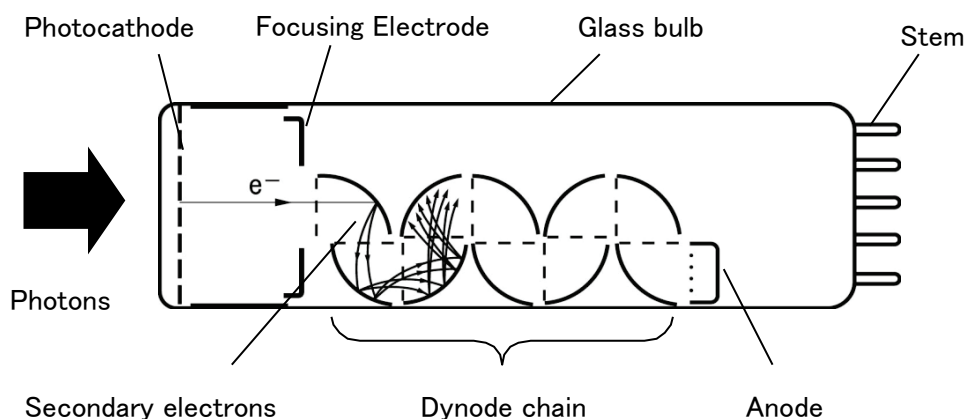


図 3-1: 光電子増倍管の基本構造

3-2. 半導体光検出器

3-2-1. アバランシェ・フォトダイオード (APD)

アバランシェ・フォトダイオード (APD) [4] は、増倍機能のあるフォトダイオードである。(HPD に内蔵しているアバランシェ・ダイオードも光に感度があるため、正確には APD であるが、HPD 用素子の場合には電子検出用であるため、アバランシェダイオード (AD) と呼んで区別している。) APD の構造図を図 3-2 に示す。P+層をグランド電位として、N+層に逆バイアス電圧を印加するこ

とで N+層と P-層の境を中心にして空乏層伸び、ある印加電圧以上で、空乏層は P+層に達し全空乏化が生じる。この状態で P+層側から光が入射すると、P-層の内部で電子・正孔対が生成する。空乏化した P-層は不純物がイオン化した状態で残っているため高電界となっており、生成したキャリア(電子及び正孔)はこの電界で加速されて結晶格子に次々と衝突し、新たなキャリアをそれぞれ生成する。これがアバランシェ増倍である。

APD は逆バイアス電圧の大きさによって、ゲインが変化するが、最大ゲインはおよそ 100 倍程度である。したがって、光電子増倍管のように、これ自体でシングルフォトンを観測することは難しいが、最近ではガイガーモードと呼ばれる動作モードでシングルフォトンの観測が可能な APD も開発されている。

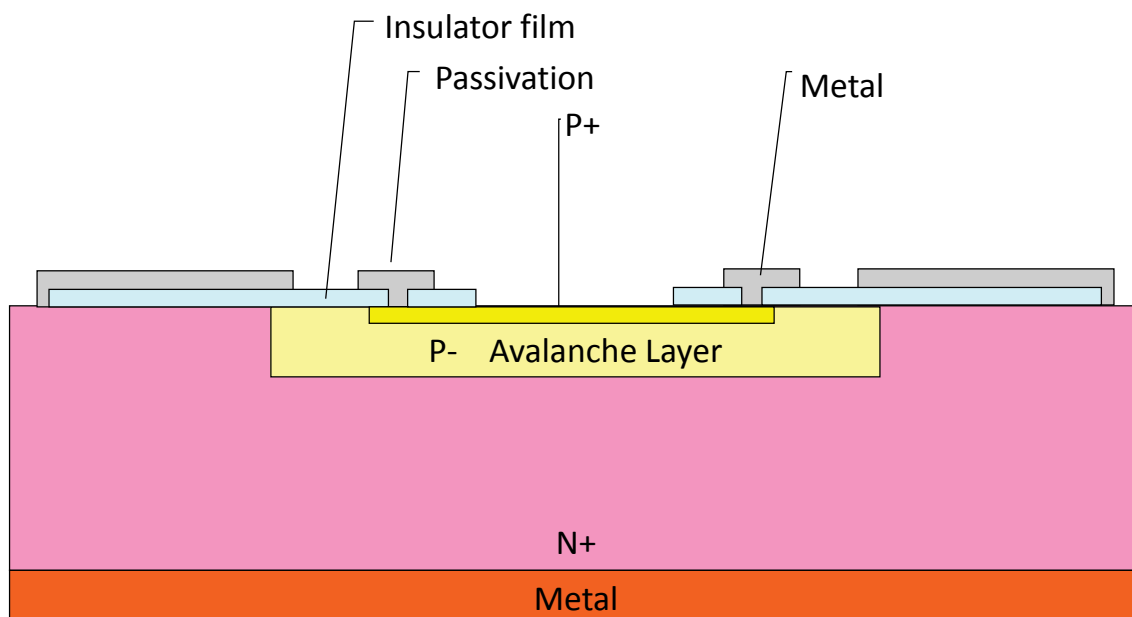


図 3-2: アバランシェ・フォトダイオードの基本構造

3-2-2. ガイガーモード APD (SPAD)

前述したように、最近ではシングルフォトンカウンティング可能な APD が開発されている。一般的にはシングルピクセルのものを SPAD (シングルフォトンカウンティング APD) [5] と呼び、これをマルチピクセル化したものを SiPM (もしくは MPPC) [6-7] と呼んでいる。

浜松ホトニクス社の半導体素子ハンドブック [8] に説明されているように、APD の逆バイアス電圧を最大印加電圧であるブレイクダウン電圧以上に大きくした場合、光入射によって素子固有

の飽和出力が得られる。このブレイクダウン電圧以上でAPDを動作させる状態をガイガーモードと呼ぶ。ガイガーモードではシングルフォトン入射に対しても十分な出力が得られるため、微弱光の観察に向いている。しかし、シングルフォトン検出の度にガイガーモードをリセットする必要があるため、50 ns 程度のデッドタイム(光を検出しない時間)が存在する。また半導体はサイズを大きくするとプロセス起因の欠陥が含まれる可能性が大きくなり、あまり有効エリアサイズを大きくできないことが、光電子増倍管と比較した場合の弱点となっている。また、ガイガーモード動作は、光入射のない暗状態でもガイガー放電を起こすため、ダークカウントのレートが高いなどのデメリットも存在する。

3-2-3. イメージセンサ

代表的なイメージセンサとして、CCD や CMOS カメラが挙げられる[1]。CCD は Charge Coupled Device(電荷結合素子)と呼ばれるものであるが、一般的な CCD イメージセンサの構成としては光を電子に換えるフォトダイオードの部分と MOS キャパシタと呼ばれる発生した電荷を蓄積する部分、CCD と呼ばれるその後電荷を読み出し電極まで順次転送する部分からなっている。微弱光検出用としては、内部で電子増幅を行うことができる EMCCD が有名である。

一方 CMOS イメージセンサは、やはりフォトダイオードで光を検出するが、その後すぐに電子を増幅し、チャンネルを選択して電圧や電流出力として信号を読み出すものである。蛍光検出用途では sCMOS (Scientific CMOS)と呼ばれるカメラがよく使われている。例えば最近の浜松ホトニクス社製の sCMOS カメラの仕様では、量子効率 80%、0.8 電子程度のノイズ、1 秒間に 100 フレームの読み出し、画素サイズ $6.5 \mu\text{m}$ で 400 万画素となっており、高性能の CMOS カメラとなっている[9]。

3-3. HPD

3-3-1. ハイブリッドフォトディテクタ(HPD)

HPD は光電面とアバランシェ・ダイオードから構成され、光電面で入射光を光電子に変換し、光電面から放出した光電子を-10 kV 程度の高電界で加速して半導体素子(ダイオードやアバランシェダイオード)に打ち込んで増幅し、信号として取り出すという光検出器である[10-12]。光電面(真空管の技術)と半導体素子の組み合わせであることから、「ハイブリッド」という言葉が名称に付いている。

図 3-3 に HPD の基本構造と動作原理を示す。主な構成部品はガラス面板上に作成された光

電面と電子照射用のアバランシェダイオード(もしくはダイオード)であり、光電面とアバランシェダイオードの間に ~ -10 kV 程度を印加して使用するため、絶縁には高純度セラミック製の側管を用いる。ダイノード構造をもつ光電子増倍管と比較すると構造は単純であり、大きさや形は様々である。現在の主な用途はバイオ実験における蛍光検出用途であるが、元々は高エネルギー物理実験におけるチェレンコフ光やシンチレーション光の検出用に開発が進んだ光検出器であり、浜松ホトニクスでも宇宙線観測実験や加速器を使用した衝突型実験用に HPD を開発してきた経緯がある[13-17]。これまでに開発された高エネルギー物理実験用の HPD を図 3-4 に示す。

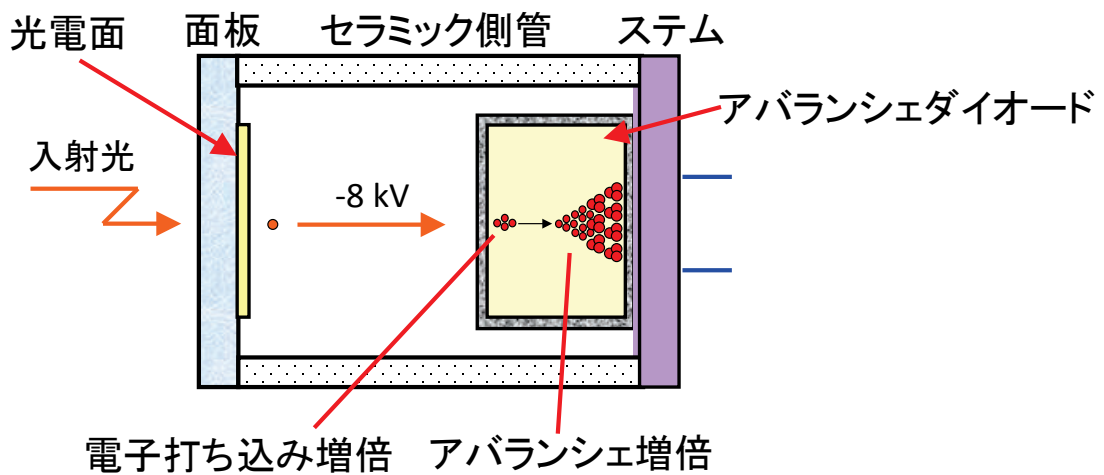


図 3-3: HPD の基本構造

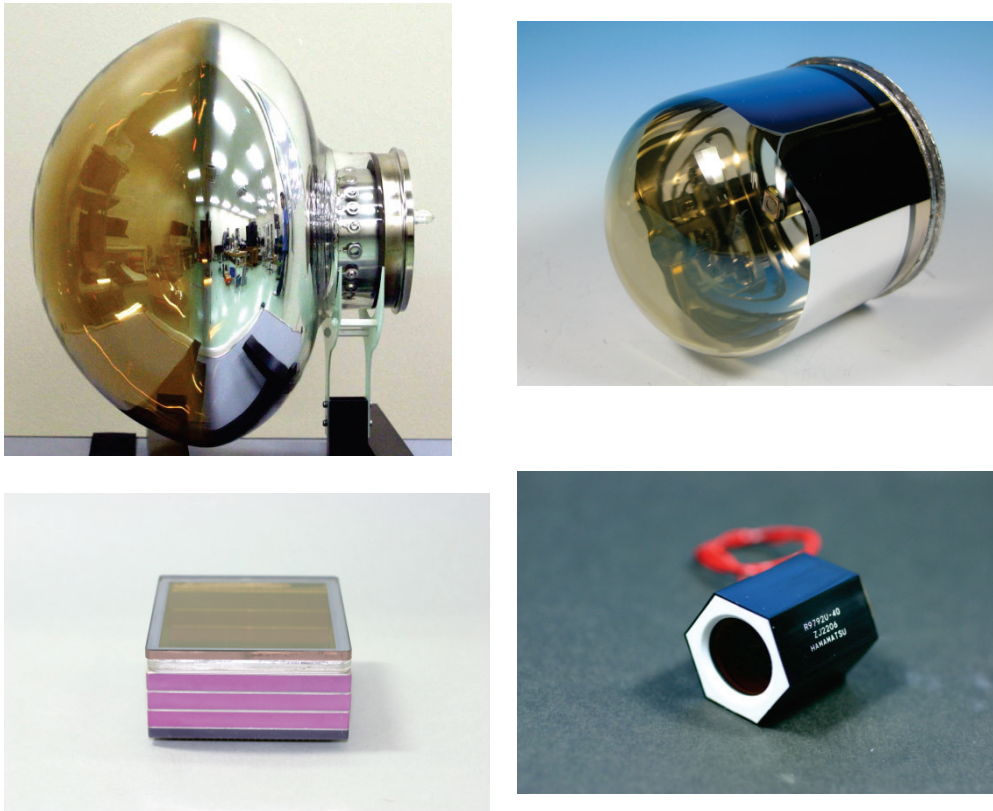


図 3-4: 高エネルギー物理実験や天文実験用の HPD

左上:水チェレンコフカウンター用、右上:ダークマター探査実験用、
左下:加速器を使った衝突型実験用、右下:ガンマ線望遠鏡実験用

図 3-4 左上にカミオカンデ等で知られる水チェレンコフカウンター用に開発した HPD を示す。大きさは 13 インチである。光電面はバイアルカリ光電面で、ターゲットとなる半導体素子は $\phi 5$ mm のアバランシェ・ダイオードが内蔵されている。

図 3-4 右上にダークマター探査実験用に開発した HPD を示す。大きさは 3 インチである。ダークマター探査実験では、光検出器は極低温下(液体キセノン温度や液体アルゴン温度)に置かれる。したがって、光検出器はそのような低温環境でも問題なく動作する必要があるが、光電面は低温になると面抵抗が下がり、光量に対するリニアリティが悪くなるため、この用途に使われる光電面は対策が施されたものが使われる。また、光検出器を含めた実験機器から出る放射線が液体キセノンを光らせるためノイズとなるので、光検出器においては放射能の少ない材料を使用している。

図 3-4 左下に加速器を使った衝突型実験用に開発したマルチチャンネル型の HPD を示す。チャンネル数は 144 であり、これを並べて使用することで、チェレンコフ光のリングイメージを取得し、

その広がりを見測することで飛来した粒子識別を行うことができる。

図 3-4 右下にガンマ線望遠鏡実験用に開発した HPD を示す。反射型望遠鏡の焦点面に 500 本程度を並べてカメラとして使用する。この HPD は $\phi 18$ mm の GaAsP 光電面で $\phi 3$ mm のアバランシェ・ダイオードに光電子を打ち込んでいる。宇宙から飛来したガンマ線が大気に入るとチェレンコフ光が発生するが、このチェレンコフ光の飛跡を観測するために使用される。

3-3-2. HPD と PMT の比較

図 3-3 に示したように HPD は非常に簡単な構造をしている。前章で説明した PMT はダイノード構造が複雑であり、HPD と比較して部品点数が非常に多い。HPD の特長はこの単純な構造からもたらされるものが多く、差別化のポイントとなっているところである。以下に HPD の長所と短所について説明する。

★HPD の長所

①高速時間応答と有効エリアサイズ

HPD の応答特性はアバランシェ・ダイオードの時間応答特性が支配的である。したがって、光電面の有効エリアサイズが大きくなっても、内蔵素子自体の応答が速ければ高速応答性を示すことになり、特長の一つとなっている。

すでに第 2 章で議論したが、内蔵素子であるアバランシェ・ダイオードの時間応答は、素子の静電容量とキャリアの走行時間で決定されるが、HPD に使用されるような有効径 1 mm 以上の素子の場合には、静電容量の寄与が大きい。したがって、高速応答を得るにはできるだけ小さいサイズの素子を選ぶほうがよいが、あまり大きな光電面から小さなアバランシェ・ダイオードへ電子を収束することは難しいため、電子軌道設計との組み合わせが重要となる。図 3-5 に LSM で使用されている GaAsP 光電面の PMT と HPD の応答波形の比較を示す。パルスの半値幅は PMT が 1.6 ns であるのに対し、HPD は 0.6 ns である。これまではこのような高速応答の光検出器に対応したフotonカウンティング回路というのは所属企業の製品ラインアップには存在しなかった。しかし、HPD の狭いパルス幅を最大限に活かした高速フotonカウンティング回路の開発も検討されており、蛍光検出用途だけでなく、その他の用途においても今後の展開が期待される。

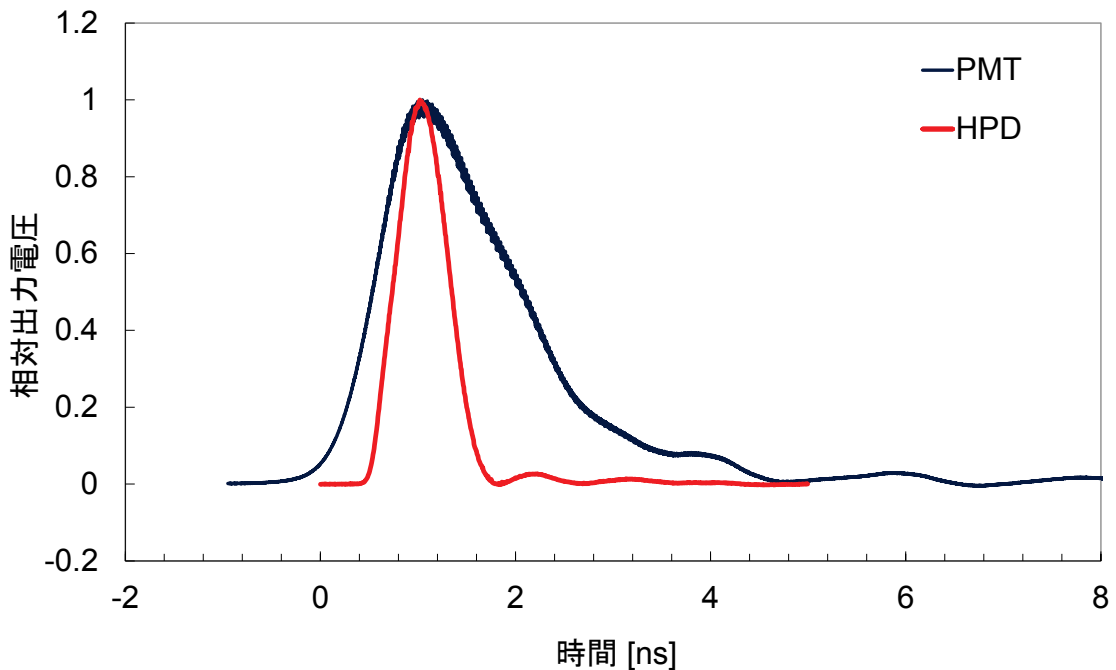


図 3-5: PMT と HPD の応答波形の比較

②高い時間分解能

時間分解能は信号パルスの検出タイミングの揺らぎを意味している。HPD の場合、時間分解能を決定する要素は、光電面内部で生成した電子の真空放出までの走行時間差、光電面からアバランシェ・ダイオードまでの真空中における走行時間差、アバランシェ・ダイオード内部での走行時間差の 3 つである。このうちアバランシェ・ダイオード内における走行時間差は、電子打ち込み増倍によって最小化されるため、現状議論になることはほとんどない。また、光電面内部の走行時間差は光電面の厚さに起因するため、厚さの厚い結晶光電面では大きくなり、非常に薄く作られるアルカリ光電面ではほとんど無視できる値となる。真空中の走行時間差は電極構造等に起因する。図 3-6 に PMT と HPD の時間分解能の比較を示す。測定は波長 405 nm、パルス幅は 77 ps のレーザーで行い、レーザーのパルス幅を含んだ値として、PMT の時間分解能はおよそ 300 ps の半値幅であり、一方 HPD はおよそ 110 ps の半値幅となった。この特性は、蛍光寿命測定において重要である。測定機器のもつ時間分解能を極力小さくすることで、蛍光寿命の時定数の測定精度が向上するため、HPD はその用途において、なくてはならない光検出器となった。

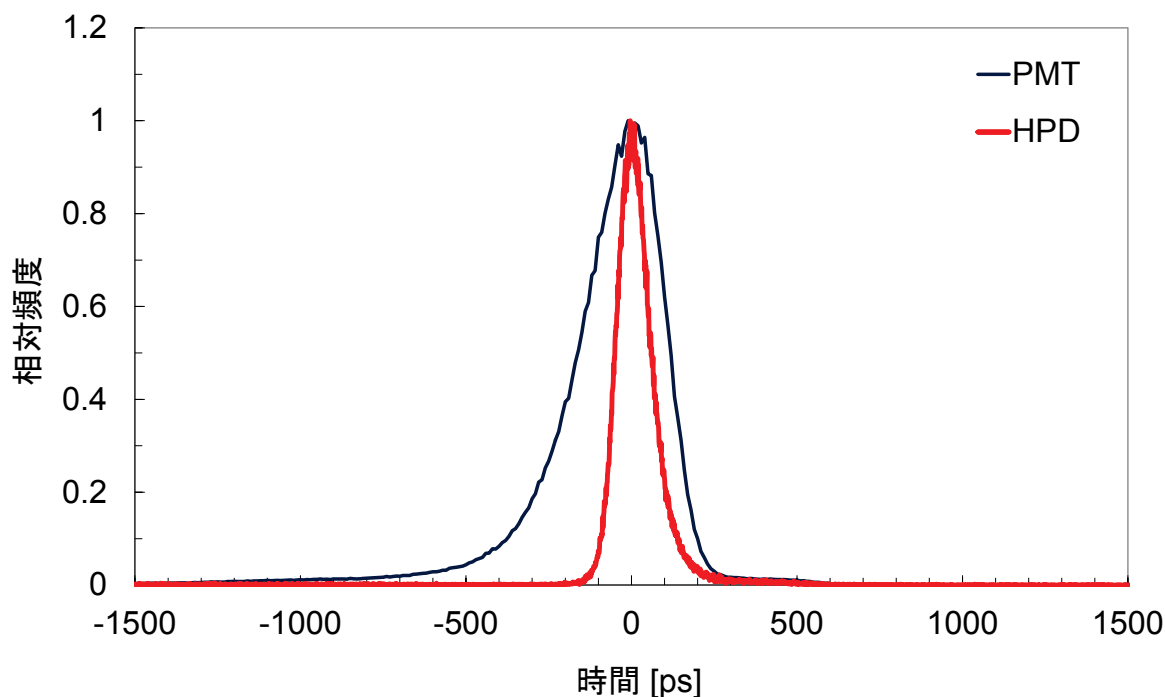


図 3-6: PMT と HPD の時間分解能の比較

③低アフターパルスと長寿命

アフターパルスは本信号からある時間差をもって発生するノイズ信号のことである。HPD はこのアフターパルス特性に優れる光検出器である。

アフターパルスの主な原因はいくつかの文献で議論されているように、イオンフィードバックによって引き起こされることが多い[18-20]。イオンフィードバックとは、光電面から放出した光電子が真空管内部に存在する残留ガス分子と衝突してこれをイオン化し、正イオン化した残留分子が管内部の電界によって光電面に衝突して光電面にダメージを与えるというものである。HPD はダイノード構造がないため、真空内部にある部品数が少なく、したがって部品等からの脱ガスも少なく、管内の真空度が光電子増倍管と比較して高いため、イオンフィードバックは発生し難く、アフターパルスが少ないと考えられる。また、真空度が非常に高いことは寿命特性に優れることを同時に意味しており、同じ GaAsP 光電面をもつ PMT と寿命を比較した場合に、同一光量であれば 100 倍程度長い時間使用できることも HPD の特長である。図 3-7 に自己相関法を利用して得られた PMT と HPD のアフターパルスの比較データを示す(図 2-16 と同じ)。縦軸は自己相関強度を示しており、アフターパルスが存在する場合には 1 を大きく外れた値をとる。PMT では 200 ns 付近にアフターパルスのピークが見られるが、HPD は全時間領域でアフターパルスは測定限

界以下であった。また、XavierらはHPDとSPADのアフターパルスの比較を行い、HPDがアフターパルス特性に優れる光検出器であることを示している[21]。

後述するように、アフターパルスの存在は、蛍光寿命の時定数決定の際の精度に、蛍光相関分光においては観測対象となる分子の大きさや量の同定に影響を与えるため、それらの用途ではHPDはなくてはならない光検出器となっている。

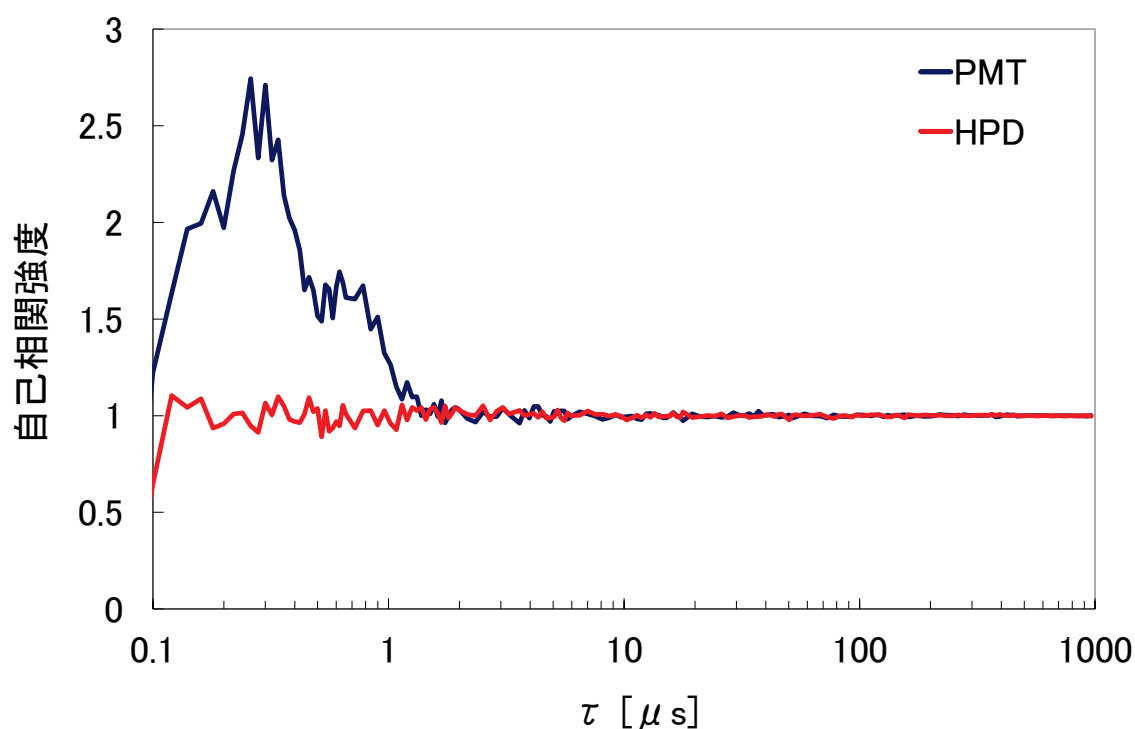


図 3-7: PMT と HPD のアフターパルスの比較

★HPD の短所

①X線フィードバックによるノイズ

Siでできたアバランシェ・ダイオードに、高電圧で加速された光電子が打ち込まれるとX線が発生することがある。Siの特性X線は1.7 keVであり、また制動放射によるX線の場合には電子の加速電圧によって最大値が異なる。このX線がある確率で光電面に吸収され、光電面から多量の光電子放出が起こる。過去に行った実験結果から推測すると、量子効率が45%程度のGaAsP光電面にSiの特性X線が戻った場合には、光電面からおおよそ100個の光電子が放出されることが経験的に知られている。また、アバランシェ・ダイオードへの1光電子の入射によってX線フィードバックノイズが発生する確率はおおよそ1/10000であることも過去の結果からわかっている。

発生確率は低いものの、アナログ検出による蛍光イメージングの場合などでは、一度に多量の光電子が放出することによって、イメージ上で輝点となってしまうため問題となる。一方、フォトンカウンティングモードによる検出の場合には、一度に大量の光電子放出が起こっても、一イベントであるため、光電面からの熱電子によるダークノイズに埋もれて問題となることはない。

②高電圧の取り扱い

HPD を動作させるためには光電子を加速させるための高電圧(-10 kV 程度)と、アバランシェ・ダイオードを動作させるための逆バイアス電圧(~ 500 V 程度)の両方が必要となるため、他の光検出器に比べて使い難い。特に高電圧はユーザが気を付けなければならないところであり、電極が露出すると放電の危険もある。この問題を解決するために、高圧電源を製品に内蔵したモジュールが望まれるが、所属企業では製品化されておらず、世界的にみても数社がこれを実現しているのみである。

3-4. 3章のまとめ

本研究でテーマとして取り上げたHPDは光電面とアバランシェ・ダイオードから構成され、光電面で入射光を光電子に変換し、光電面から放出した光電子を-10 kV 程度の高電界で加速して半導体素子(ダイオードやアバランシェ・ダイオード)に打ち込んで増倍し、信号として取り出すというユニークな光検出器である。HPD はもともと高エネルギー物理実験用に開発されたが、近年ではバイオ用途に使用が広がった。その理由はいくつか考えられるが、特性面では良好な時間分解能や高速応答性であり、そしてPMTと比較して非常に少ないアフターパルス特性である。そして500 nm 付近の波長に対して高感度なGaAsP光電面の適応によって、バイオイメージング分野に一気に普及が進んだ。

次章では、現行HPD製品のバイオ用途である蛍光顕微鏡について説明する。

第 4 章

現行 HPD が使われているバイオ蛍光顕微鏡

バイオ用途においては、細胞内にある分子がどのように働き、機能しているかを可視化することが非常に重要である。現代のバイオイメージングにおいては、サンプルからの蛍光[1-2]を測定することで、分子の構造変化等を可視化する技術が発展しており、それを達成することができる蛍光顕微鏡は研究者にとってなくてはならないツールになっている。

4-1. 蛍光材料と光電面

バイオイメージングに使用される蛍光色素と蛍光タンパクは表 4-1 に示すような発光波長を示している。蛍光顕微鏡の一つであるレーザースキャニング蛍光顕微鏡(LSM)[3-4]が登場した当初は、マルチアルカリ光電面の光検出器が使用されてきたが、GaAsP 光電面の登場によってイメージング画像が劇的に改善した。図 4-1 に示すように、GaAsP 光電面は従来蛍光検出で使用されてきたマルチアルカリ光電面と比較して量子効率が非常に高い。例えば GFP などの蛍光タンパク質の発光波長は 500 nm 程度であるが、この波長での光電面量子効率を比較すると、PMT がおよそ 25%であるのに対し、HPD では 50%となっており、2 倍の感度をもっている。この GaAsP 光電面の登場によって、エンドユーザはサンプルの励起パワーを低減することができるようになるため、細胞へのダメージが格段に少なくなり、生きたままの長時間観察が可能となるといった多大なメリットをもたらした。

表 4-1: 蛍光色素、蛍光タンパクの種類(共焦点顕微鏡活用プロトコルより)

レーザー光の種類	蛍光色素・蛍光タンパク (励起ピーク/蛍光ピーク 単位:nm)	色
ブルーダイオード 405nm	DAPI (358/461)、Hoechst33258 (352/461)	青
アルゴン 488nm	FITC(494/518)、EGFP(488/507)、Alexa Fluor 488(499/519)	緑
クリプトンアルゴン 488nm	BODIPY FL(505/513)、DiO(484/501)	
グリーンヘリウムネオン 543nm	TRITC(541/572)、Cy3(550/570)、Texas Red(595/615)	赤
クリプトン 568nm	Alexa Fluor 546(555/570)、Alexa Fluor 568(575/600)	
クリプトンアルゴン 568nm	Dil(549/565)、Mito Tracker Red(578/599)	
レッドヘリウムネオン 633nm	Cy5(649/670)、Alexa Fluor 647(650/670)	近赤外
レッドダイオード 638nm	TO-TO-3(642/660)	
クリプトンアルゴン 647nm	TO-PRO-3(642/661)	

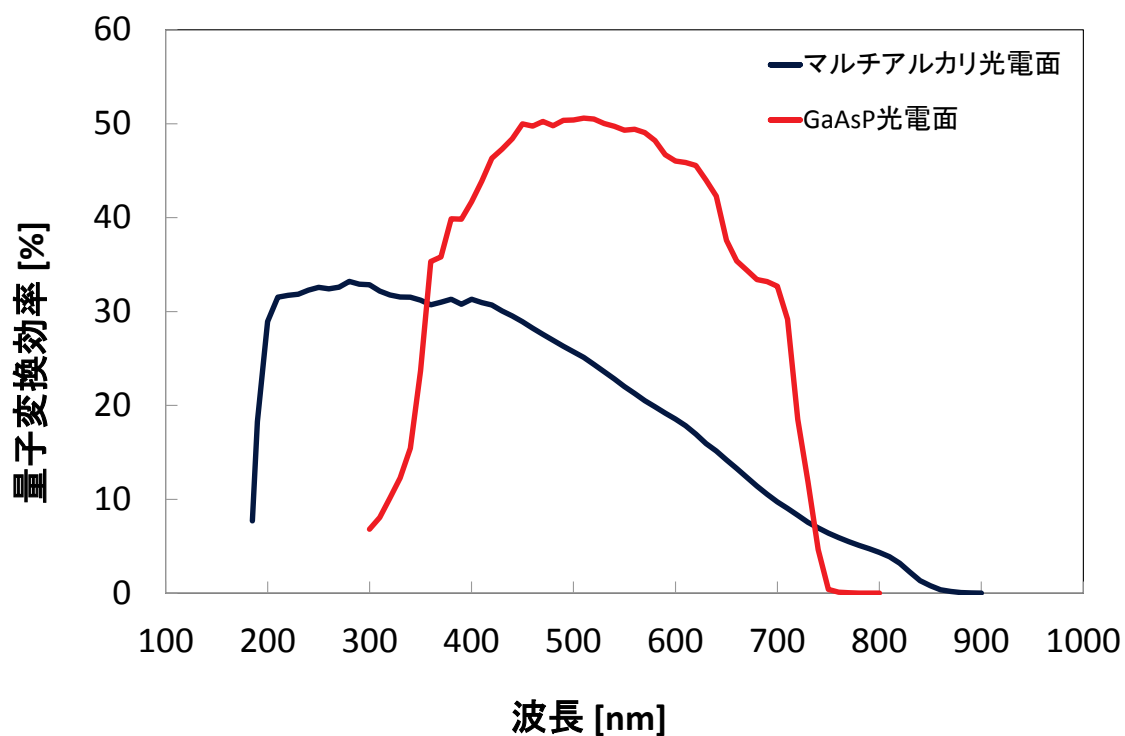


図 4-1: 光電面量子効率の比較

4-2. 現行 HPD 製品のバイオ蛍光顕微鏡用途

4-2-1. レーザースキャンニング蛍光顕微鏡 (LSM)

現行 HPD 製品の主な用途はレーザースキャンニング蛍光顕微鏡 (LSM) [3-4] における微弱蛍光検出である。レーザースキャンニングを利用しない通常の蛍光顕微鏡の場合には、CCD 等のイメージセンサが光検出器として使用されるが、レーザースキャンニングを利用して、一点から放出される蛍光を検出してイメージング画像を作る場合には、HPD や PMT のようなポイントセンサを利用することができる。LSM はサンプルに集光したレーザー光をスキャンしながら照射して、サンプルから放出される蛍光を検出するというものである。図 4-2 に LSM の一つである共焦点顕微鏡の構造模式図を示す。共焦点顕微鏡は、レーザーで励起されているサンプルのうち、対物レンズのピンホールのあった箇所付近から出た蛍光だけがピンホールを通り抜けて光検出器に到達するため、イメージングに不必要なバックグラウンドとなる蛍光を遮断できて空間分解能が高くなる。また、マルチ光子顕微鏡は二光子励起過程を利用した顕微鏡で、励起レーザーの照射密度が高い空間領域において二光子吸収が起こり、そこからのみ蛍光が発生する。したがって共焦点顕微鏡のようにピンホールを置かなくても空間分解能が高くなるという原理を利用している[3]。このように、空間分解能を高める工夫が過去から継続して続けられており、最近では超解像顕微鏡と呼ばれるような、空間分解能が回折限界を超えるような顕微鏡も登場している[5]。

検出された蛍光はほとんど場合、光学フィルターによって選択的に光検出器に導かれ、蛍光強度測定に使用されるが、場合によっては蛍光寿命測定に使用されることがある。一方、蛍光スペクトル測定の場合、検出された蛍光はプリズム等によって波長分解されて、光検出器に導かれる。蛍光スペクトル測定に用いられる光検出器はカバーする波長域に合わせて、シングルピクセルの光検出器を何台か準備する場合や、16 チャンネルや 32 チャンネルといったマルチピクセル型の光検出器が一台使用される場合があり、顕微鏡メーカーによって様々である。

LSM を使うことによって、例えば以下のことが可能となる[3]。

★ 蛍光色素で染色した細胞や組織標本の観察と 3 次元構造の解析

焦点面からの蛍光を利用してイメージングを行うことで、蛍光色素で染色した細胞等について明瞭な断層像を得ることができる。サンプルを Z 軸方向に動かしながら、断層撮影を行い、それを重ね合わせれば、3 次元構造の蛍光イメージングも行うことができる。用途は様々であるが、例えば、異なる色で蛍光標識した癌細胞と血小板の結合の様子を観察するなどである。

★イオンイメージング

イオンに結合する蛍光色素を利用して、細胞内のイオン濃度やその変化を可視化できる。細胞が機能する時に変動するイオンの濃度の変化を可視化することは重要となってきた。例えばカルシウムイオンの濃度変化の観察が代表例である。

★タンパク質の動態の解析

生きている細胞においてタンパク質を蛍光標識し、それをリアルタイムもしくはタイムラプス観察することができる。例えば、第 6 章で説明する FRET (Fluorescent Resonance Energy Transfer) や蛍光退色あるいはブリーチングと呼ばれる現象を利用した観測法である FRAP (Fluorescence Recovery After Photo-bleaching) 等を使って、細胞内の蛍光タンパク質の変化を観察することである。

上述した蛍光イメージングでは、蛍光強度のイメージングが一般的である。例として、所属企業の HPD 製品が採用された共焦点顕微鏡用モジュールで取得された PMT と HPD の比較データを図 4-3 及び 4-4 に示す[6]。図 4-3 は、キイロショウジョウバエの神経筋接合部 (Bruchpilot を mStrawberry (極大蛍光波長 596 nm) で標識) のイメージング画像である。左の PMT 画像と右の HPD による画像を比較すると HPD による画像のほうがコントラストがよく、ノイズの少ない画像であることがわかる。また、図 4-4 はチューブリンと呼ばれる真核生物の細胞内にあるタンパク質のイメージング画像である。明るい領域 (緑の円) と暗い領域 (青い円) の平均輝度値の比を比較したグラフから、HPD のほうが従来 PMT と比較してコントラストが非常に高いことがわかる。サンプルダメージを考慮してレーザーパワーを落として微弱な蛍光をイメージングするような場合には、図 4-1 で示したような感度が特に重要となる。蛍光波長 596 nm での感度は GaAsP 光電面を搭載した HPD と一般的なマルチアルカリ光電面を搭載した PMT では 2 倍以上の感度差がある。一方、ダークノイズのカウント数は両光検出器ともおよそ数 1000 /s であるため、ほとんど差はない。したがって、画像の差はほぼ光電面感度の差によるものと考えて差し支えない。ライカにおいては HPD と PMT モジュールの性能比較が行われ、議論されている[7]。

光検出器

(GaAsP光電面、マルチアルカリ光電面)

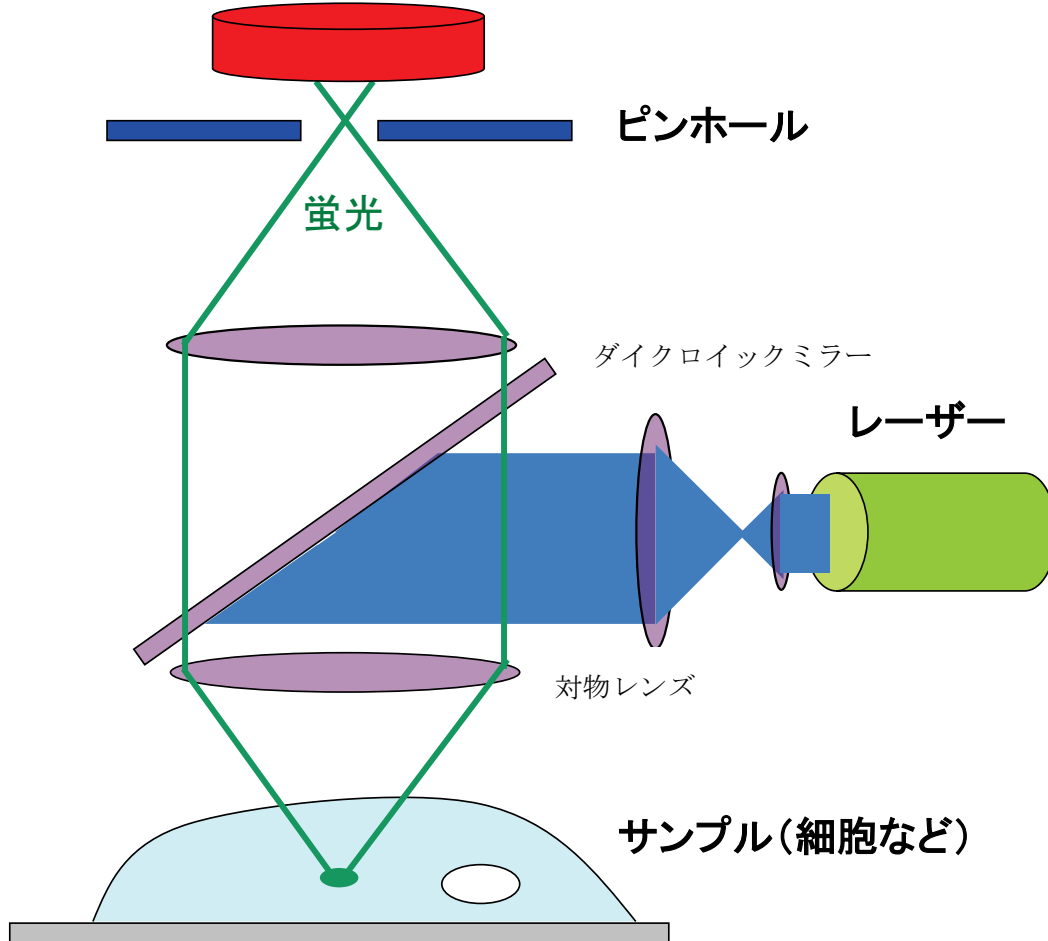


図 4-2: 共焦点顕微鏡の構造

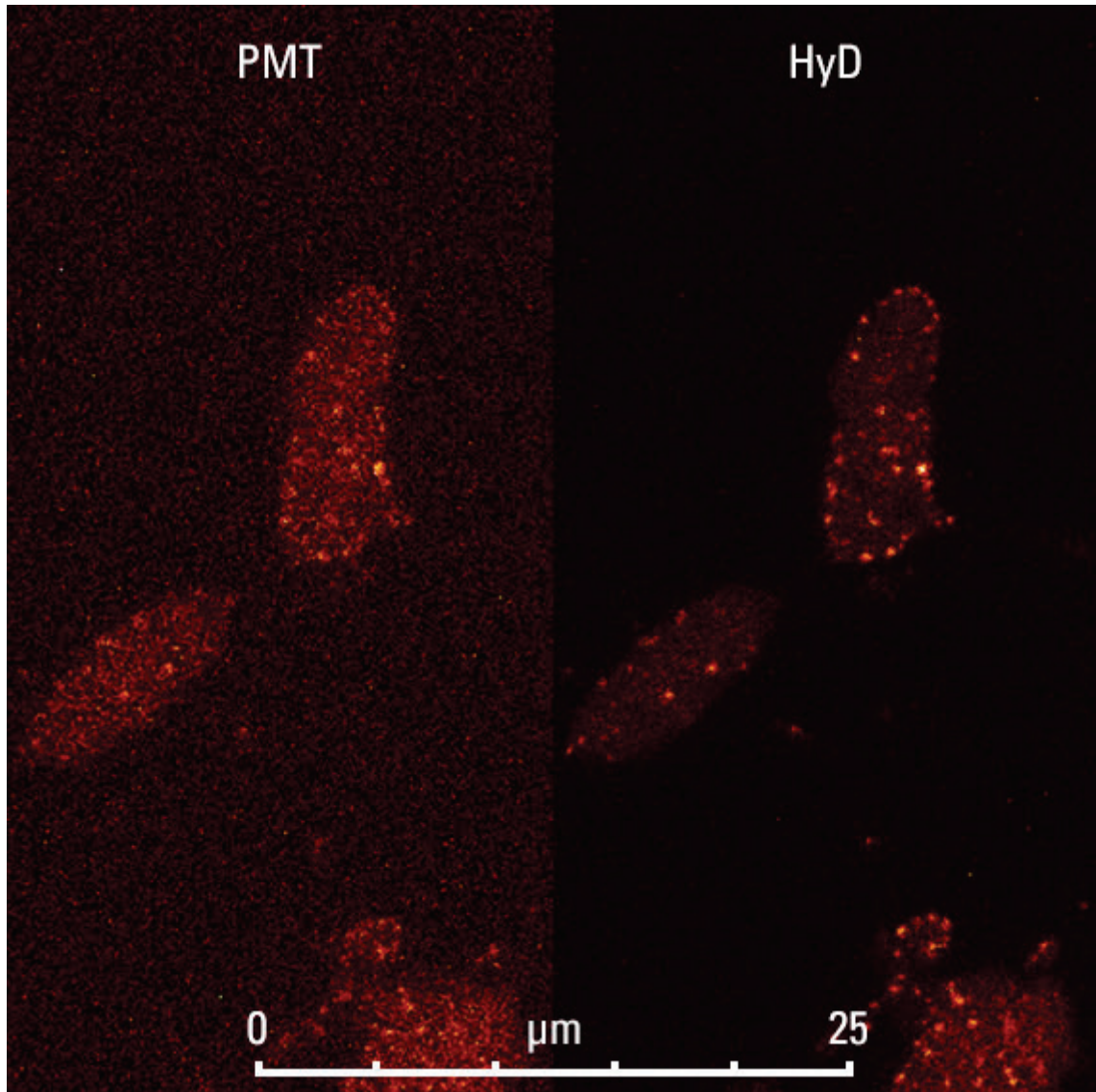


図 4-3: 共焦点顕微鏡における PMT(左)と HPD(HyD)(右)の比較①
キイロショウジョウバエの神経筋接合部(Bruchpilot を mStrawberry で標識)

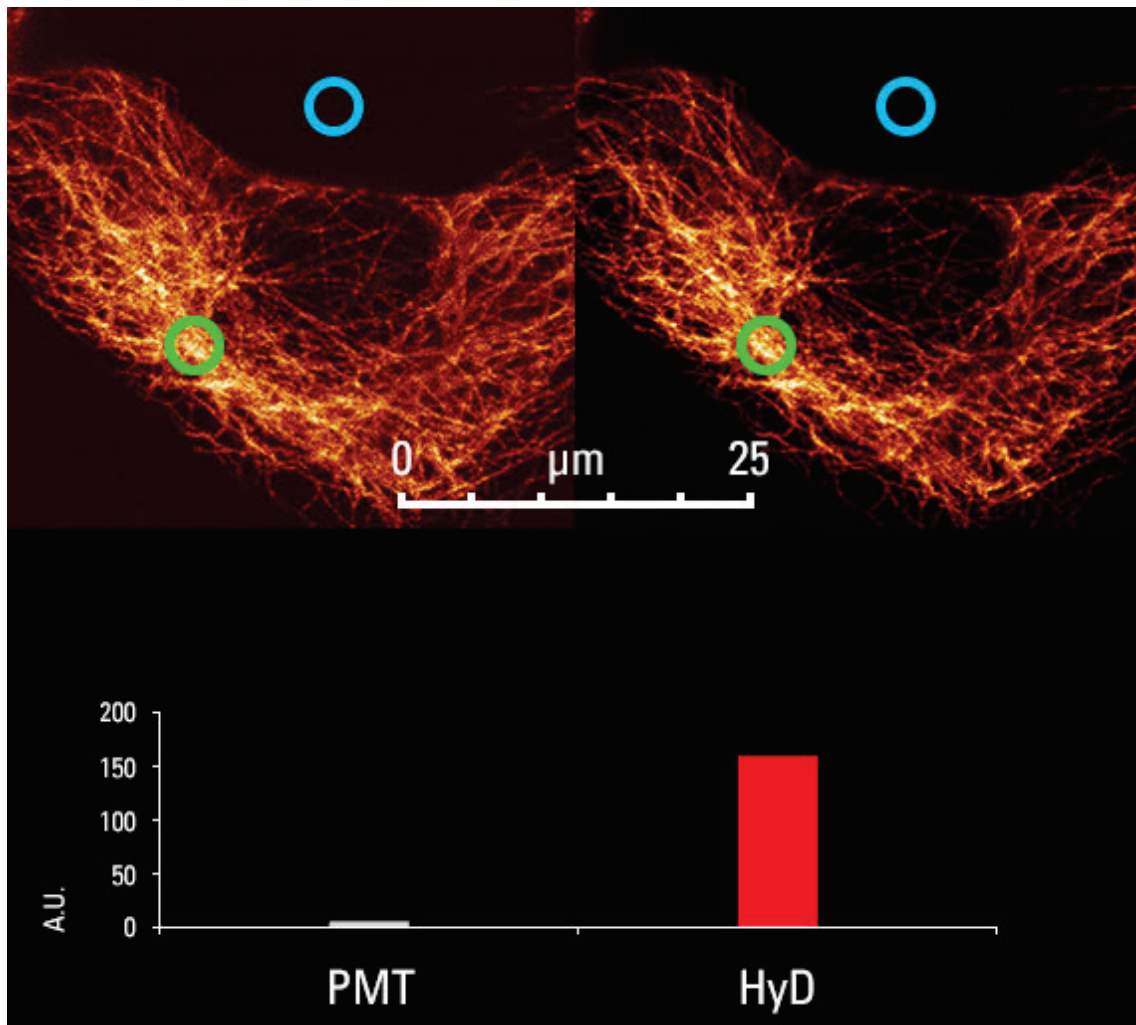


図 4-4: 共焦点顕微鏡における PMT(左)と HPD (HyD)(右)の比較②

サンプル: チューブリン

励起波長: アルゴンレーザー 488 nm、出力 0.2%

イメージング: 画像積算 16 回

蛍光波長: 500-620 nm

PMT ゲイン: 800 V

HPD ゲイン: 100 %

図下側のコントラスト比は、最も暗い領域(青)と最も明るい領域(緑)の平均輝度値の比としてプロット。

4-2-2. 蛍光寿命イメージング (FLIM)

その他の重要な測定として、蛍光物質の寿命のマッピングを行って、例えば特定の物質の濃度を定量的に調べたりすることができる蛍光寿命イメージング (FLIM: Fluorescence Lifetime Imaging Microscopy) [1][4]がある。

蛍光寿命イメージングというのは、レーザーをスキャンしながら蛍光寿命のマッピングを行い、特定の物質 (例えばカルシウムイオンやタンパク質) の検出を行ったり、FRET (Fluorescence Resonance Energy Transfer) [1][4][8]によって蛍光寿命が変化することを利用してタンパク質の構造変化が起きているエリアを観察する手法である。

蛍光は一般的に ns のオーダーで減衰し、蛍光物質に固有のものである。したがって、蛍光の発光強度のマッピングを行う一般的な蛍光イメージングと比較して、蛍光物質の濃度の差や、蛍光の退色などの影響を受けにくいという利点がある。

蛍光寿命測定は一般的には時間相関単一光子計数 (TCSPC: Time-Correlated Single Photon Counting) と呼ばれる計測手法によって行われる [9-10]。図 4-5 に TCSPC 法で使われる回路を示す。CFD (Constant Fraction Discriminator) は、一般的なエッジタイプのディスクリミネータとは違い、波高値の違いによるタイミングのズレを補正して信号を出力するディスクリミネータである。また、TAC (Time to Amplitude Converter) はトリガー信号と検出信号の時間差を電圧に変換する回路である。TCSPC 法においては各コンポーネントの時間分解能が非常に重要となる。また光検出器に対してはノイズ特性、特にアフターパルスが少ないことが測定のダイナミックレンジを決める要因になるので非常に重要である。図 4-6 に、蛍光寿命測定機器メーカーによる PMT と HPD の蛍光寿命測定結果の比較を示す。アフターパルスの存在は蛍光寿命の時定数決定の精度に影響を与えるため、検出限界以下であることが望まれているが、右図の PMT ではアフターパルスによりベースラインが上昇し、左側の HPD の結果と比較してダイナミックレンジが一桁悪くなっていることがわかる。

また、FLIM によく使用される SPAD と比較した場合には、有効エリアサイズの点でも HPD が有利である。図 4-7 に Becker & Hickl 社によって測定された HPD と SPAD の蛍光寿命イメージングの比較データを示す。HPD のイメージは、右の SPAD イメージに比べて非常に明るいことがわかる。これは数 100 μm という極めて狭い SPAD の有効エリア内に、すべての蛍光を集められていないことを示している。現行 HPD 製品は $\phi 3\text{ mm}$ の有効エリアサイズであるために、光学系の調整が非常に楽であるというメリットをユーザもたらしている。

HPD は優れた時間分解能と低アフターパルスの特性を持つ光検出器であるため、この用途で

は非常に有用な光検出器となっている。Becker & Hickl や PicoQuant といったメーカーが浜松ホトニクスの HPD を内蔵した TCSPC 用のモジュールを開発し、販売している[11-12]。これらを使用した研究例として、いくつかの参考文献を挙げておく[13-17]。

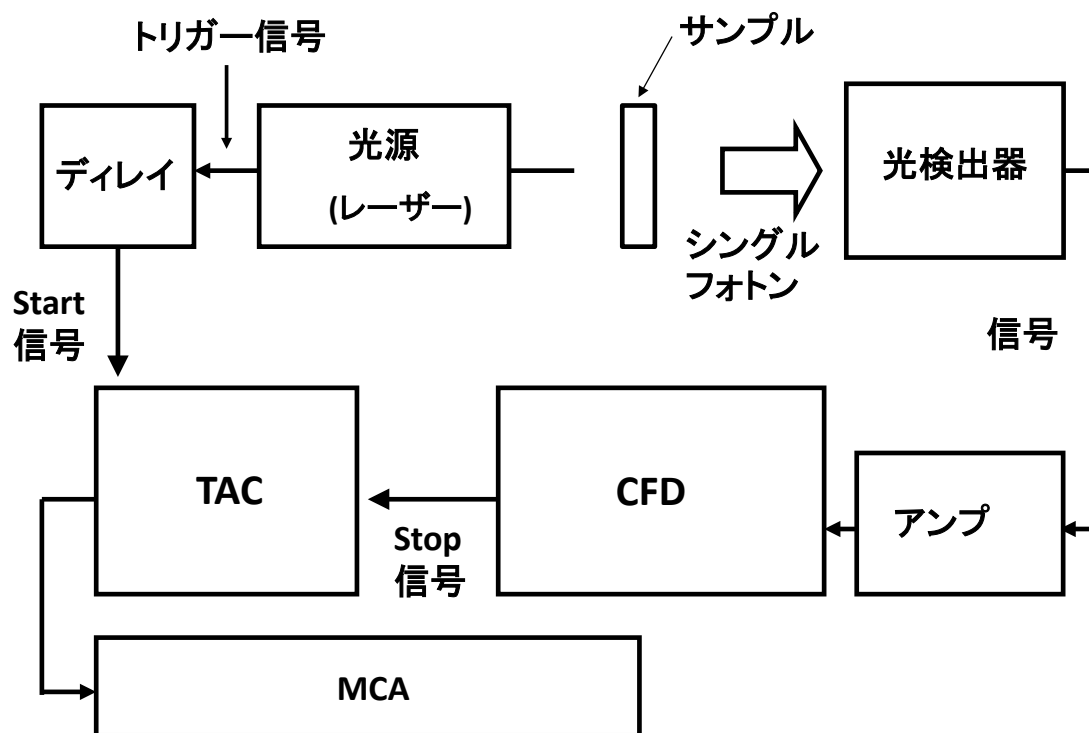
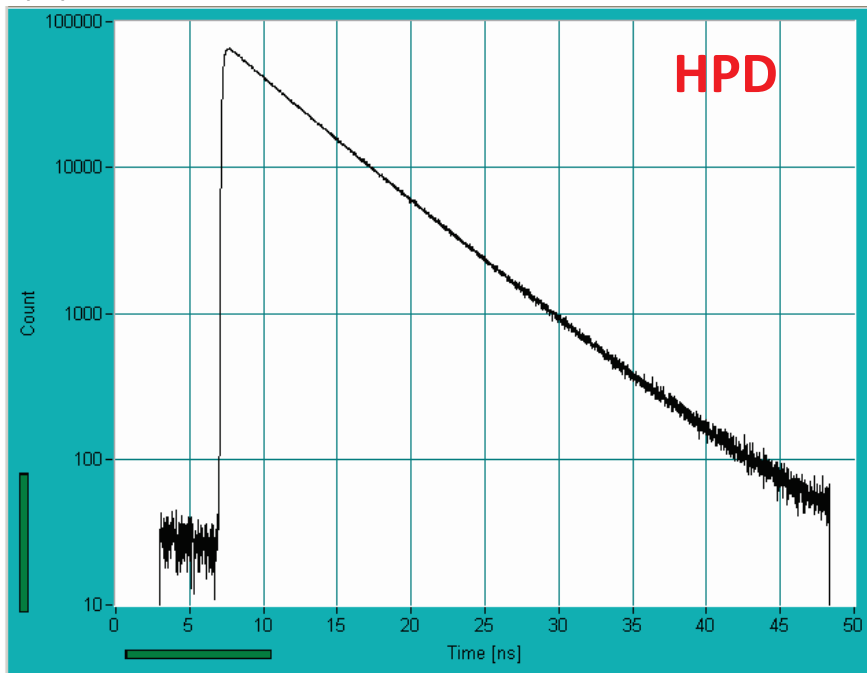


図 4-5: TCSPC 法の測定回路系

(a)



(b)

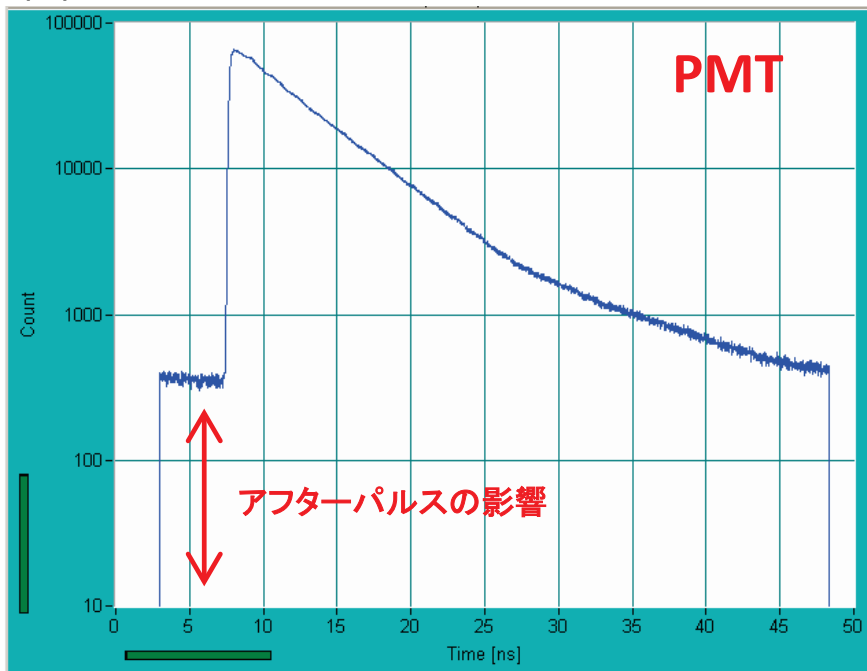
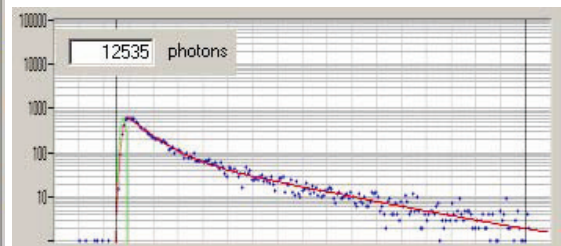
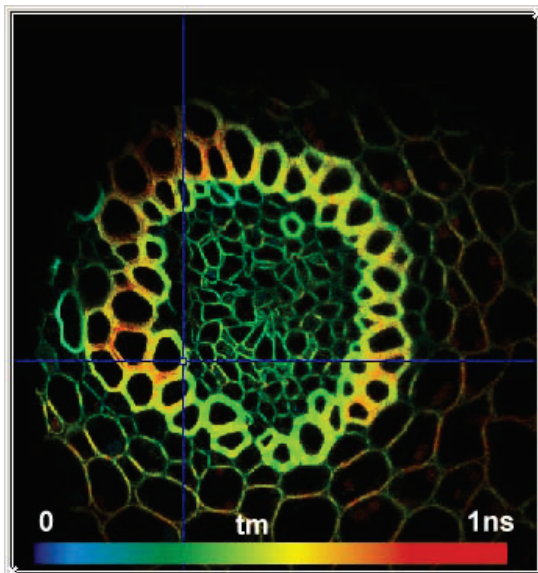


図 4-6: PMT と HPD による蛍光寿命測定結果の比較

(a) が HPD、(b) が PMT の結果を示す。

PMT はアフターパルスによりベースラインが上昇し、ダイナミックレンジが狭い。

(a) HPD 明るい



(b) SPAD 暗い

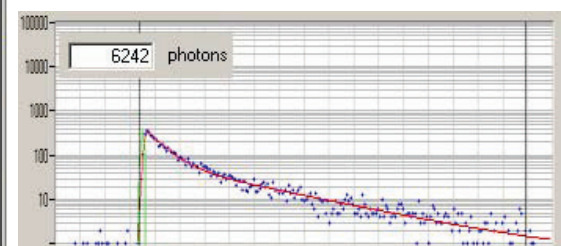
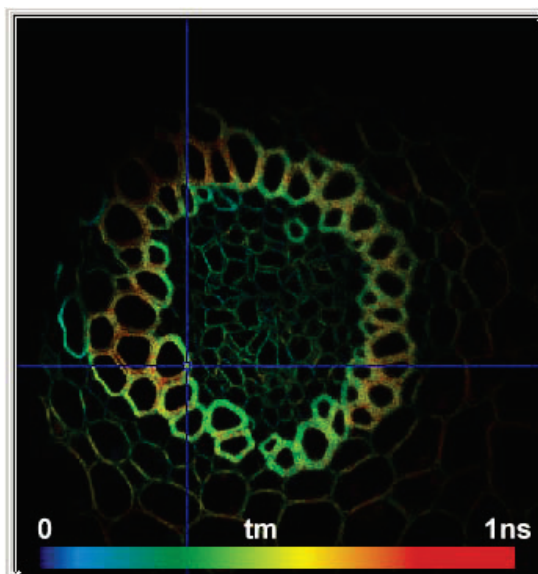


図 4-7: HPD と SPAD による蛍光寿命イメージングの比較

蛍光寿命イメージング画像と解析データ … (a)が HPD、(b)が SPAD の結果を示す。

HPD に比べて、SPAD はイメージが暗い様子がわかる。同じ位置におけるカウント数比較でも、HPD が 12535 カウントであるのに対し、SPAD は 6242 カウントと半分程度のカウント値である。

4-2-3. 蛍光相関分光(FCS)

その他の HPD の用途として、蛍光相関分光(FCS:Fluorescence Correlation Spectroscopy) [1-2]がある。FCS は基本的にレーザーをスキャンする必要はなく、レーザーが照射されている領域から出てくる蛍光を検出する。

溶液中において、分子と分子が結合して大きくなったり、分子が分解して小さくなるなどすると、ブラウン運動の速さが変化する。また、分子の結合や分解によって溶液中に存在する分子の数も変化する。FCS では、観察する分子に蛍光標識し、観察領域内の蛍光の強度の時間的なゆらぎを測定し、そのゆらぎを自己相関法を利用して統計的に解析することによって、溶液中に存在する分子の大きさや数の情報を得る測定方法である。

第3章の図3-7に示したアフターパルスのデータは、自己相関法を利用して取得したデータであり、この用途における、HPDの優位性を直接的に示している。また図4-8は、実際のFCS測定におけるPMTとHPDの比較を示している[18]。蛍光色素はAlexa 532(最大励起波長532 nm、最大蛍光波長554 nm)であり、その濃度は 1×10^{-7} mol/Lに調整されている。PMTでは1 μ s以下のところにおいてアフターパルスによるピークが重なってしまっているため、濃度の測定精度が非常に悪くなっている。一方HPDではアフターパルスがまったく見られないため、精度の高い測定が可能である。

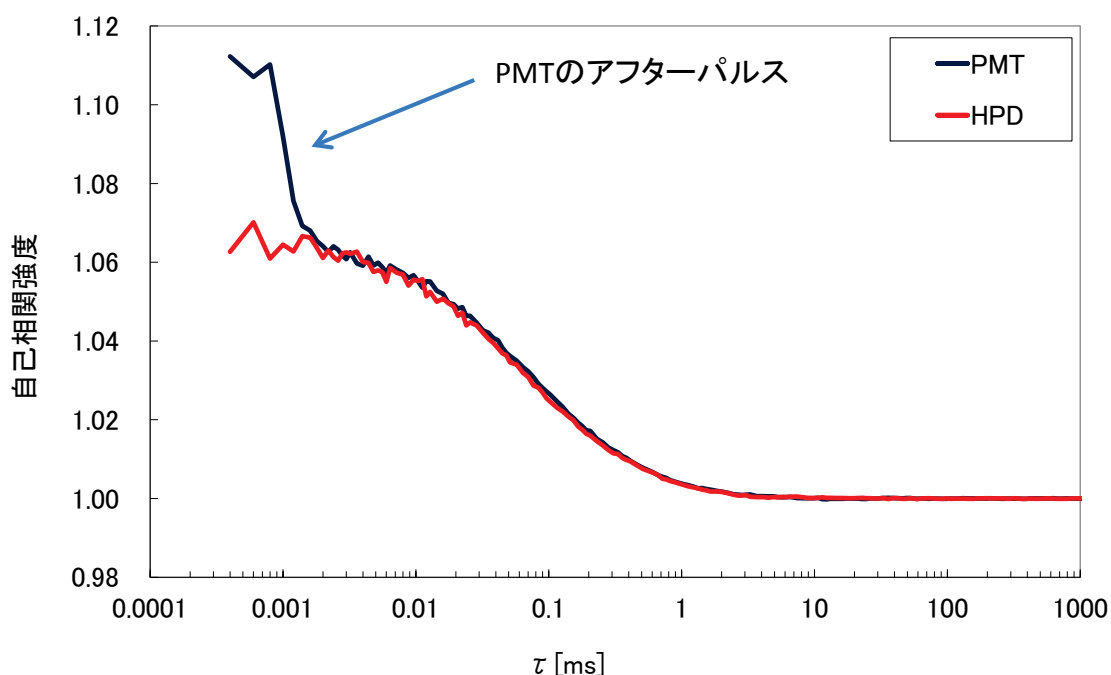


図 4-8: FCS 測定における HPD と PMT のデータの比較

4-3. 4章のまとめ

バイオイメージング用途で使用される微弱蛍光検出用の光検出器は、CCD や sCMOS などのイメージセンサの他に、PMT や SPAD などのガイガーモードで動作する APD、そして HPD などが挙げられる。用途別での光検出器の比較を表 4-2 にまとめた。蛍光検出用途の中で、HPD は主にレーザースキャンニング顕微鏡(LSM)に使用されている。測定サンプルに対してレーザースキャンを行わない場合に CCD や sCOMS といったイメージセンサを用いて蛍光観察を行うが、レーザースキャンを行う場合には PMT のようなポイントセンサが使われる。

HPD のバイオイメージング用途として、共焦点顕微鏡やマルチフォトン顕微鏡、そして超解像顕微鏡である STED 顕微鏡等の LSM への搭載が挙げられ、例えばライカマイクロシステムズのウェブサイトに掲載されているように、従来型アルカリ光電面 PMT と比較した場合、光電面感度の差に起因する圧倒的なコントラストの差が特長となっている。また FLIM 用としては、Becker & Hickl や PicoQuant などのメーカーが製品に採用しており、そのウェブサイトや文献などで特性の紹介を行っている。この用途では高時間分解能と低アフターパルス特性が蛍光寿命の時定数を求めるのに最も重要な特性となっており、その点で HPD の使用が進んでいる。また FCS においては、分子の大きさや濃度の測定精度が求められ、アフターパルスの少ない HPD はこの用途においても非常に有用な光検出器となっている。

以上に説明したように、HPD はバイオ蛍光顕微鏡の用途で非常に有用な光検出器である。独占ニッチ市場である微弱光検出器市場におけるビジネスの維持と拡大という所属企業における目標を達成するためには、近年売上が急速拡大しているバイオ用途での微弱蛍光検出用途の売り上げを、今後伸ばしていくことを検討するのが方法の一つである。そこで、現行 HPD 製品をベースとした新しい HPD 製品の開発が必要となり、本研究では 3 種類の HPD を開発した。

次章では本研究で開発した 3 種類の HPD について、その評価結果を説明する。

表 4-2: 微弱蛍光検出用途別の光検出器比較

	HPD	PMT	MCP-PMT	GaAsP-PMT	SPAD
蛍光強度イメージング	○	△	△	○	×
FLIM (蛍光寿命 イメージング)	○	△	◎	△	△
FCS (蛍光相関分光)	◎	△	△	△	△
価格	△	◎	×	○	△
扱いやすさ	△	◎	○	◎	○
総合	◎	△			△

第 5 章

新規 HPD の開発

バイオ蛍光顕微鏡における HPD の優位性については、これまでの章で説明を行ったとおりである。一方で、第 1 章でも説明したように、微弱光検出器市場におけるビジネスの維持と拡大は所属企業において非常に重要な課題となっている。そこで、近年急速に売上を伸ばしている HPD 現行製品をベースとした新しい製品を開発し、速やかに市場に投入して更なる売上向上を目指すことは、微弱光検出器市場の維持と拡大という、所属企業の掲げる目標を解決するための一つの方法であると考えた。そこで本章では、本研究において開発した 3 種類の新規 HPD の特性について説明する。表 5-1 に新規に開発した HPD の目標と開発意義について示す。なお、マルチチャンネル型については、Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A に 2015 年 12 月に受理された論文[2]の内容を参照している。

表 5-1: 新規に開発した HPD

試作 HPD の種類		目標	開発の意義
①	光電面冷却型	低ノイズ	蛍光相関分光測定 (FCS) 等の分子計測用途で極めて有用
②	マルチチャンネル型	多チャンネルで高性能	多波長でのイメージングや蛍光寿命測定で極めて有用
③	MPPC 内蔵型	低電圧駆動	現行 HPD 製品が抱える、高電圧動作の取り扱いの難しさを解決し、LSM メーカーにおける製品への HPD の適用を簡単にする。

5-1. 新規開発の方向性

過去からこれまでに実施したインタビューを含め顧客とのやり取りの中でいくつかの方向性が見えてきた。図 5-1 に HPD の開発の方向性を示す。開発の方向性は大きく分けて、「高機能の追求」と「扱いやすさの追求」である。「高機能の追求」では「光電面冷却型」、「マルチチャンネル型」、「広いダイナミックレンジをもった HPD」、「高感度の HPD」の 4 種類が挙げられる。一方、「扱いやすさの追求」においては、「コネクタ接続タイプ」、「MPPC 内蔵型」、そしてまだ形にはなっていないが、今後のビジネス展開を考える上で一番重要と思われる「電源内蔵モジュール」である。これらの新しい HPD 製品は、特にバイオ用途で非常に有用な光検出器となる可能性がある。

本論文では、「光電面冷却型」、「マルチチャンネル型」、「MPPC 内蔵型」の 3 種類について報告する。また、本研究では、試作した「光電面冷却型」を使用して、 Q_{dot} で標識した運動する一分子からの蛍光観察を行った。これについては HPD の新規用途であるので、第 6 章で詳しく説明を行う。

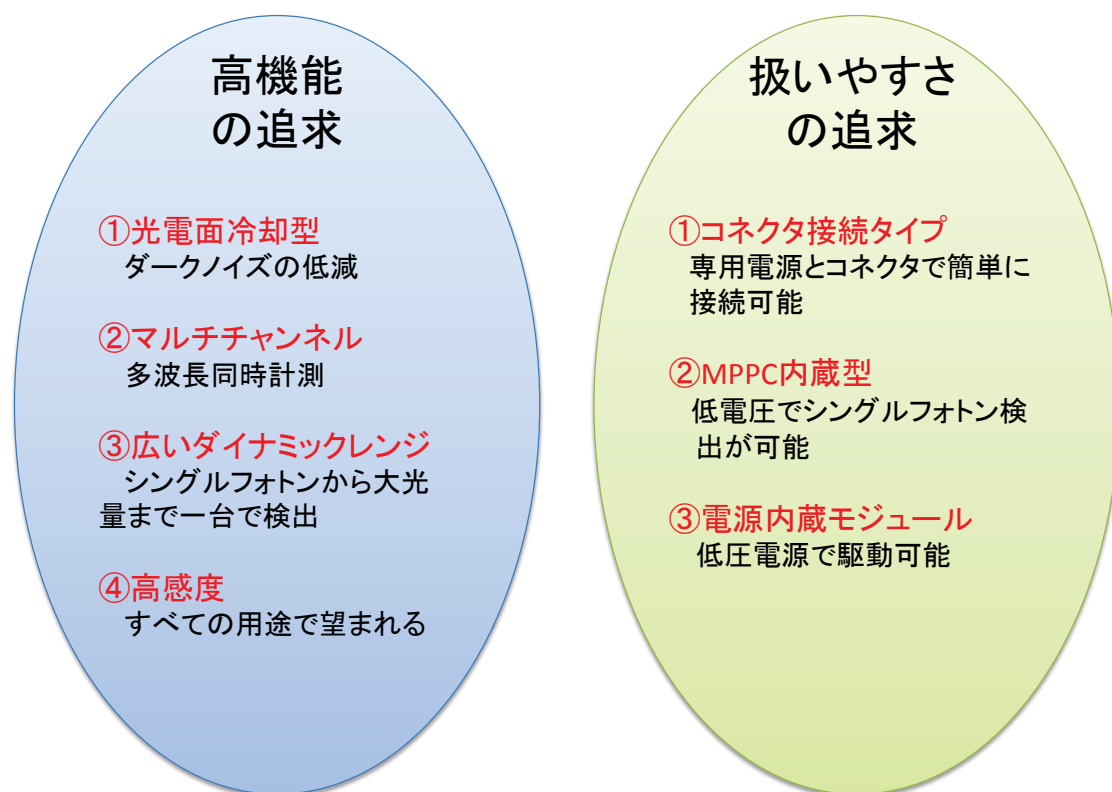


図 5-1: HPD の新規開発の方向性

5-2. 光電面冷却型 HPD

バイオ用途における蛍光一分子計測分野ではサンプルから出てくる蛍光が極微弱であり、したがって光検出器のノイズは極力低いことが望まれる。フォトンカウンティング計測においては、光電面から放出される熱電子がダークノイズとなり、問題となることがある。これを解決するために、現状では光電面をペルチェ素子で冷却したPMTが製品化されている[1]。光電面からの熱電子の量は光電面のサイズと種類に依存する。一般的に、長波長に感度のある光電面ほど、ダークノイズが大きくなる傾向がある。また、同一の光電面においては、単位面積当たりのダークノイズのレートは、製品によらずほぼ同じである。

一般的に、バイオ用途で使用されている冷却型 GaAsP 光電面(光電面サイズ ϕ 5 mm)の PMT では、ダークノイズのレート(ダークカウント)は 100 ~ 300 /s 程度であり、現状ではこの程度のダークカウントを達成できれば問題ない。一方で、現行 HPD 製品(光電面サイズ ϕ 3 mm)のダークカウントは室温で 1000 /s 前後であるため、市場からの要求を満たせない場合があった。

そこで現行製品である高速型 HPD の価値をバイオ用途において更に高めるために、光電面で発生する熱電子ノイズの低減を行った。具体的にはペルチェ素子を取り付けた HPD を試作した。HPD は -8 kV という高電圧を光電面に印加するため、光電面をペルチェ素子で冷却することは耐電圧を確保するという点において非常に困難であったが、光電面付近の構造に工夫を施すことによって解決を図ろうと考えた。内部構造は明らかにはできないが、図 5-2 にその外観写真を示す。

測定の結果、周囲温度 25 °C で、ペルチェ素子に電流を流していない時のダークカウントが 1677 /s だったのに対し、電流 1.0 A を流した結果、120 /s にまで低減できていることがわかった。ダークカウントの変化から推定して、電流値 1.0 A では、光電面は 10 °C 付近になっていると推測される。図 5-3 に、ペルチェ電流値とダークカウントの関係を示す。以上の結果から、現行 PMT と同等のダークカウントのスペックを持ちながら、これまでに説明したように高速応答・高時間分解能・低アフターパルスという特長をもった高性能の光検出器が示された。本研究で試作した光電面冷却型 HPD は、例えば蛍光相関分光測定(FCS)などの一分子計測用途において極めて有用であり、更に極微弱の蛍光検出を可能にする光検出器として大きな期待ができる。

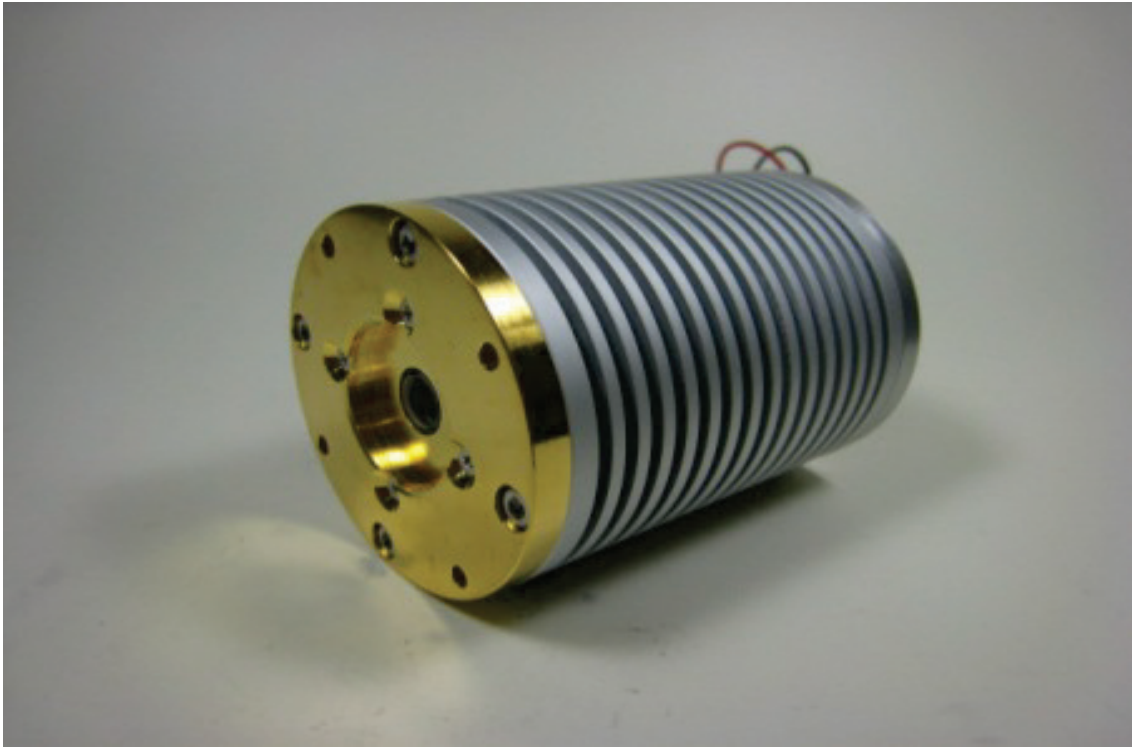


図 5-2: 光電面冷却型 HPD の写真

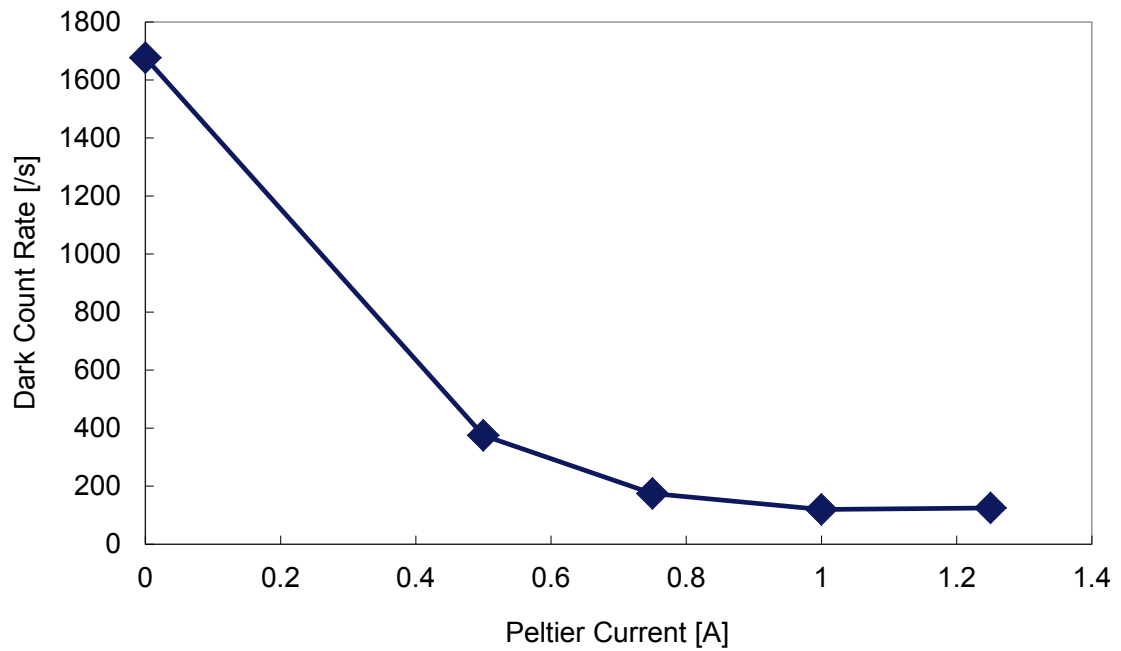


図 5-3: 光電面冷却型 HPD のダークカウントレートの
ペルチェ素子に印加した電流への依存性

5-3. マルチチャンネル型 HPD

例えば多波長の微弱蛍光を同時に計測する場合など、シングルチャンネルの光検出器をたくさん並べて使用するよりは、マルチチャンネルタイプの光検出器を利用したほうが装置サイズやコストの点で有利になることがある。バイオ用途向けとして、現状ではマルチチャンネルの PMT が製品化されており、LSM において多波長での FLIM や共焦点顕微鏡での多波長蛍光イメージング用途などですでに使用されている[2-3]。これに対して、シングルピクセルの HPD と同様に、高速応答性や時間分解能、低アフターパルス特性を持ったマルチチャンネルの HPD の製品化がバイオ市場において強く望まれている。マルチチャンネル HPD は現行製品であるマルチチャンネル PMT の上位機種もしくは PMT を置き換える新製品として、将来的に位置付けられるものである。マルチチャンネル HPD の先行研究はこれまでにいくつかあるが[4-9]、半値幅 100 ps 以下の時間分解能や低アフターパルス特性を達成したという報告はない。そこで手始めにリニア型（チャンネルがライン上に並んだタイプ）のアバランシェ・ダイオードを内蔵した高速応答のマルチチャンネル HPD を開発した。以下は Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A に 2015 年 12 月に受理された論文[10]の内容を参照している。

試作したマルチチャンネル HPD は超高性能であり、LSM における多波長同時計測に威力を発揮する、従来にない優れた光検出器となる可能性がある。

5-3-1. 構造

図 5-4 に試作したマルチチャンネル HPD の構造を示す。大きさは直径 47.5 mm で高さは 14 mm である。最終的には GaAsP 光電面での試作を計画しているが、今回の試作管における光電面はマルチアルカリ光電面で、光電面から出た電子は電極によって形成されている平行電界で加速されて対向するマルチチャンネル AD に向かう。図 5-5 に今回試作したマルチチャンネル HPD の光電面側からの写真を示す。今回使用したマルチチャンネル AD は 16 ch × 2 ラインであり、1 ch の大きさは 0.8 × 0.8 mm 角である。写真の上下にワイヤが伸びているが、今回の試作管においては既存の PMT パッケージを利用したため、AD から配線基板にワイヤボンディング用のパッドまでの距離が非常に長くなってしまっている。高速信号を扱う場合には出力信号をできるだけ短い距離で同軸ケーブルに接続する必要があるため、今後の製品化の際には専用のパッケージを設計する計画である。

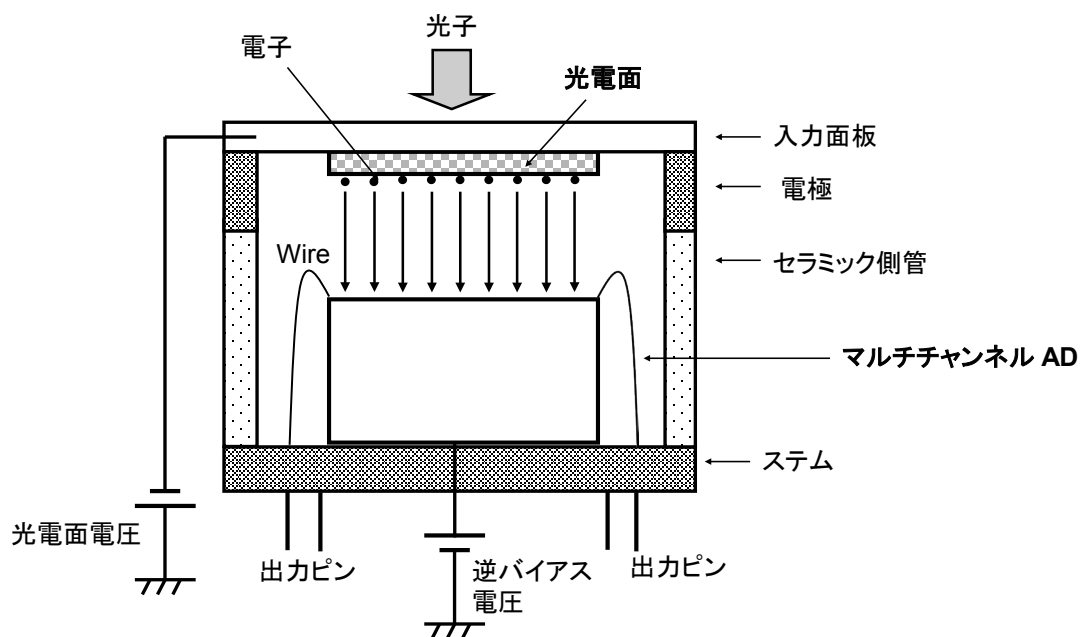


図 5-4: マルチチャンネル HPD の構造図

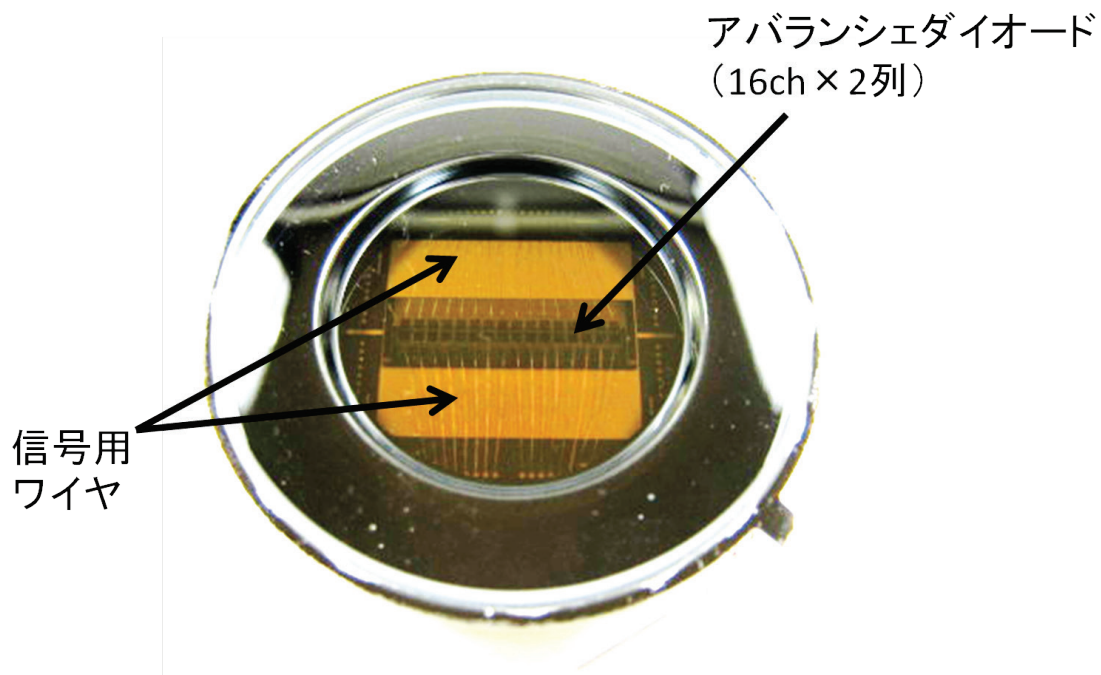


図 5-5: マルチチャンネル HPD の写真

5-3-2. ゲイン特性

図 5-6 にマルチチャンネル HPD の電子照射ゲイン特性を示す。今回試作したプロトタイプにける電子照射ゲインは、-8 kV でおおよそ 1200 であった。前章で説明した製品のゲインは-8 kV でお

よそ 1500 であるので、今回得られた結果は、製品と比較して若干低い値である。この原因については、現状では明らかになっていないが、後述するように、シングルフォトンとは問題なく観察できているので、このゲイン差は大きな問題ではないと考える。図 5-7 にはアバランシェゲイン特性を示す。試作した管では、410 V においてゲイン 50、420 V においてはゲイン 70 であった。この特性は現行製品のシングルピクセルタイプと同等である。

図 5-8 に 16 チャンネルごとのゲインのユニフォミティを示す。光源の波長は 405 nm であり、その入射光のスポットサイズは直径 0.5 mm である。このスポット光を光電面上で 0.1 mm 間隔で動かしながら、そのポイントでの出力電流値を読んでいる。測定時、光電面電圧は -8 kV、逆バイアス電圧は 410 V である。最も高い電流値を示したポイントを 100 %としたときの相対値出力をグラフにプロットしている。その結果、チャンネル間のゲイン差は非常に小さく、リファレンスとしたチャンネルと比較してそのゲイン差は 3 %以内であった。

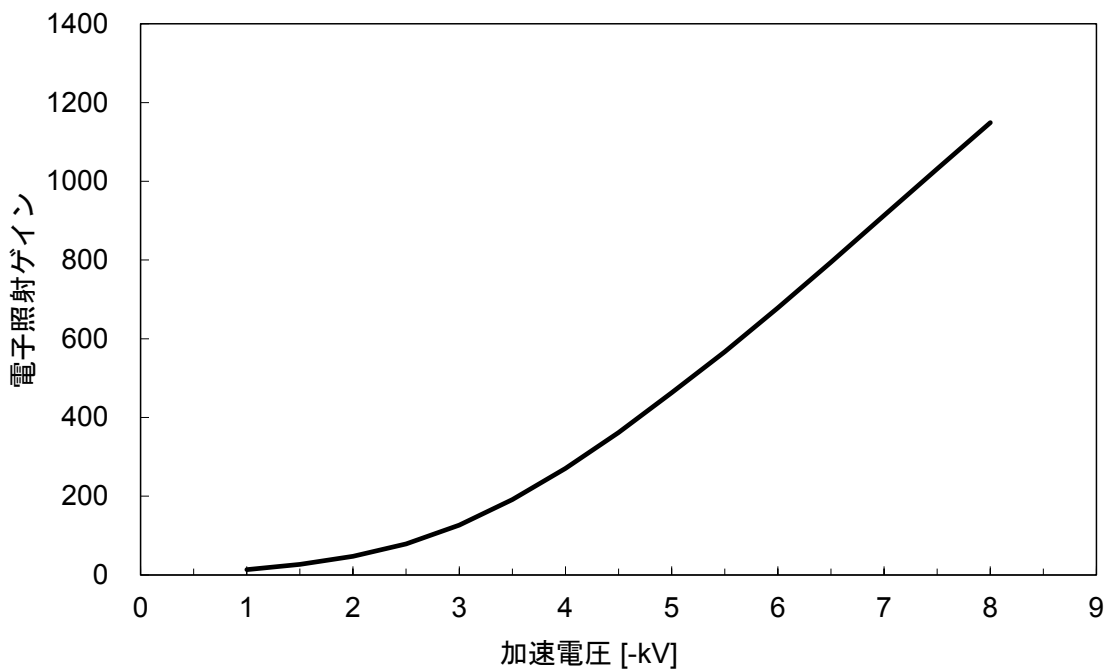


図 5-6: マルチチャンネル HPD の電子照射ゲイン特性

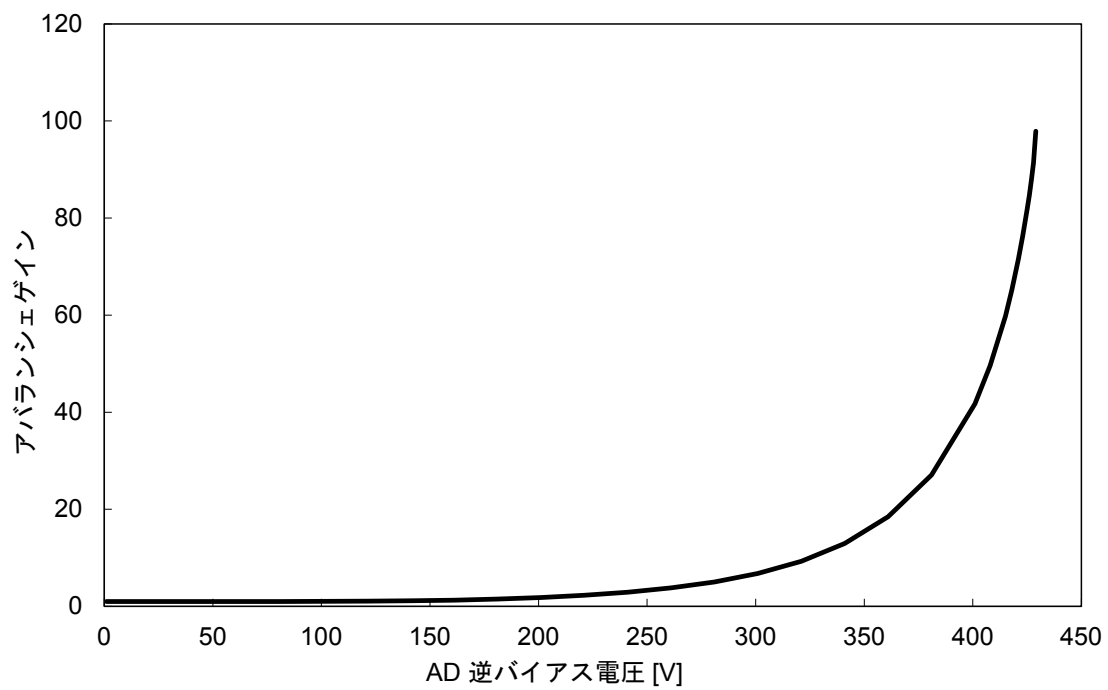


図 5-7: マルチチャンネル HPD のアバランシェゲイン特性

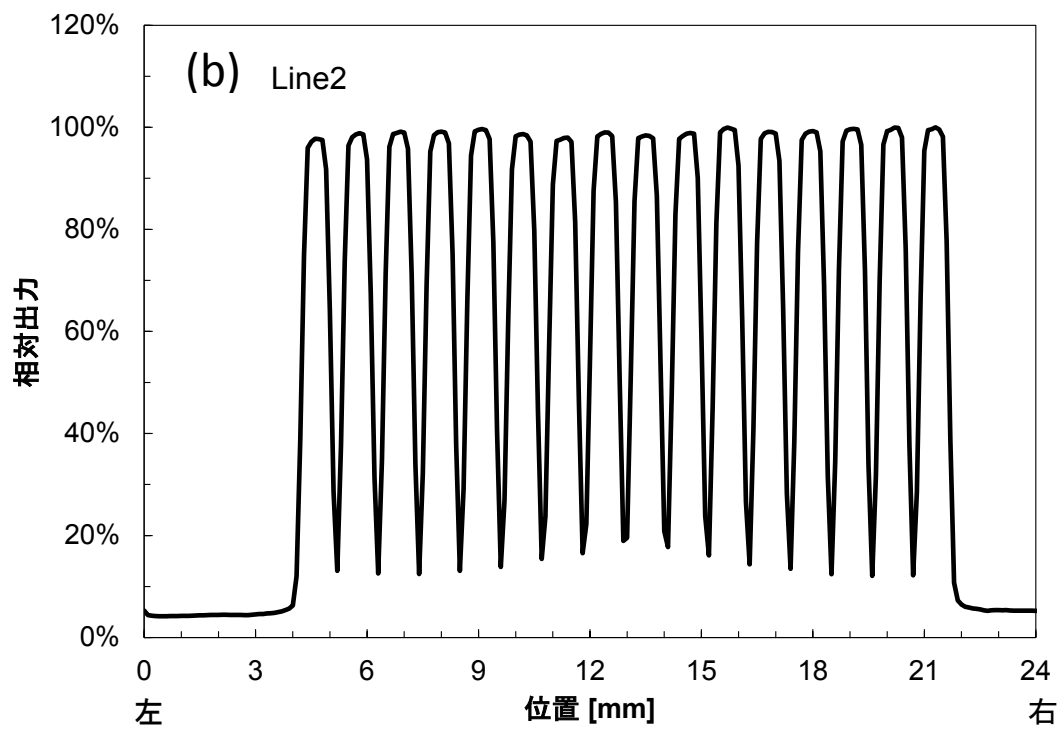
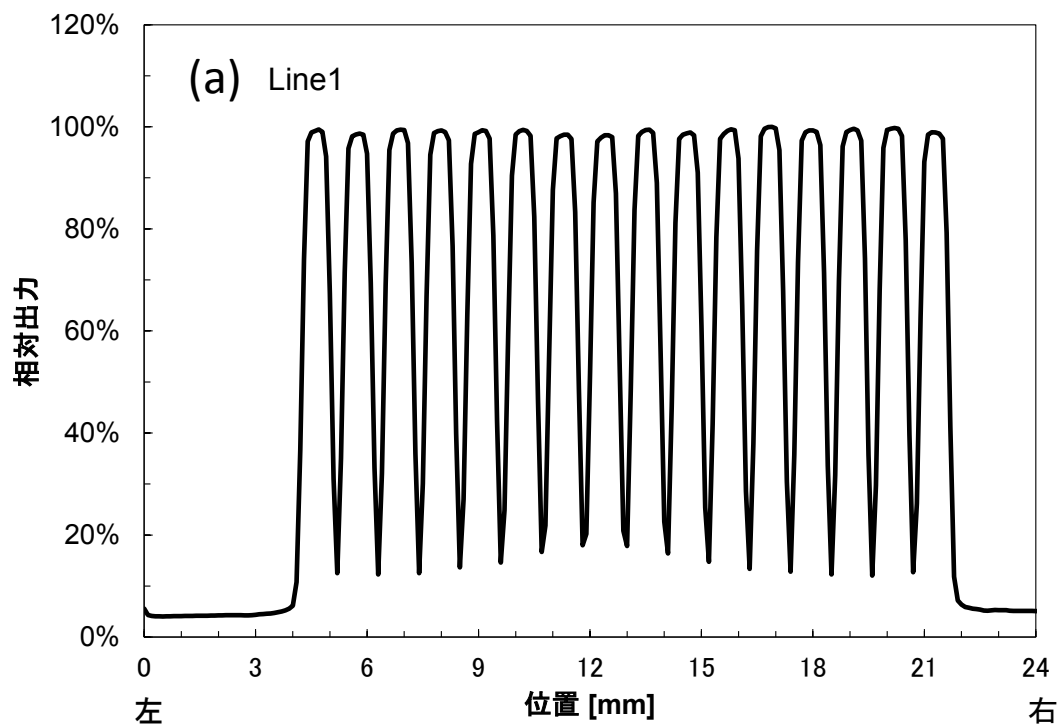


図 5-8: マルチチャンネル HPD のゲインのユニフォミティ

(a)がライン 1(16ch)、(b)がライン 2(16ch)を示す。

5-3-3. 応答波形

図 5-9 にマルチフォトン照射における出力波形を示す。図は 256 波形をアベレンジングした結果である。1 チャンネルのみがアンプ(C10778, Hamamatsu Photonics, 37 dB, 1.5 GHz bandwidth)を通してオシロスコープ(DSO9254A, Agilent, 2.5 GHz bandwidth, 20 GSa/s, 50 ohm load impedance)に接続されている。光源は波長 405 nm のレーザー(PLP10-040C, Hamamatsu Photonics)である。そのパルス幅は 77 ps であり、光検出器の応答に比べて十分に速いものを使用した。電圧条件は、光電面印加電圧が-8 kV であり、逆バイアス電圧は 420 V である。上昇時間は 0.2 ns、下降時間は 0.7 ns、半値幅は 1.6 ns と高速応答特性が得られた。波形にはピークの右側の部分に歪みが見られている。これは 5-3-1 節で説明したように、AD の配線基板が専用ではないために、AD からボンディングパッドまでの距離が非常に長くなってしまっていることに起因した、反射信号を示しているのではと推測している。今後パッケージを専用化した際に確認する予定である。

同じ測定系において、光量をシングルフォトンレベルまで減光して波形を観察した。図 5-10 にオシロスコープの機能である Infinite Persistence Mode を使って上書き測定された波形の画面コピーを示す。アンプに接続した状態でのシングルフォトンの波高値はおよそ 100 mV 程度である。この測定によって、試作したマルチチャンネル HPD は、シングルフォトンを高速で検出できる能力を持っていることが確認された。

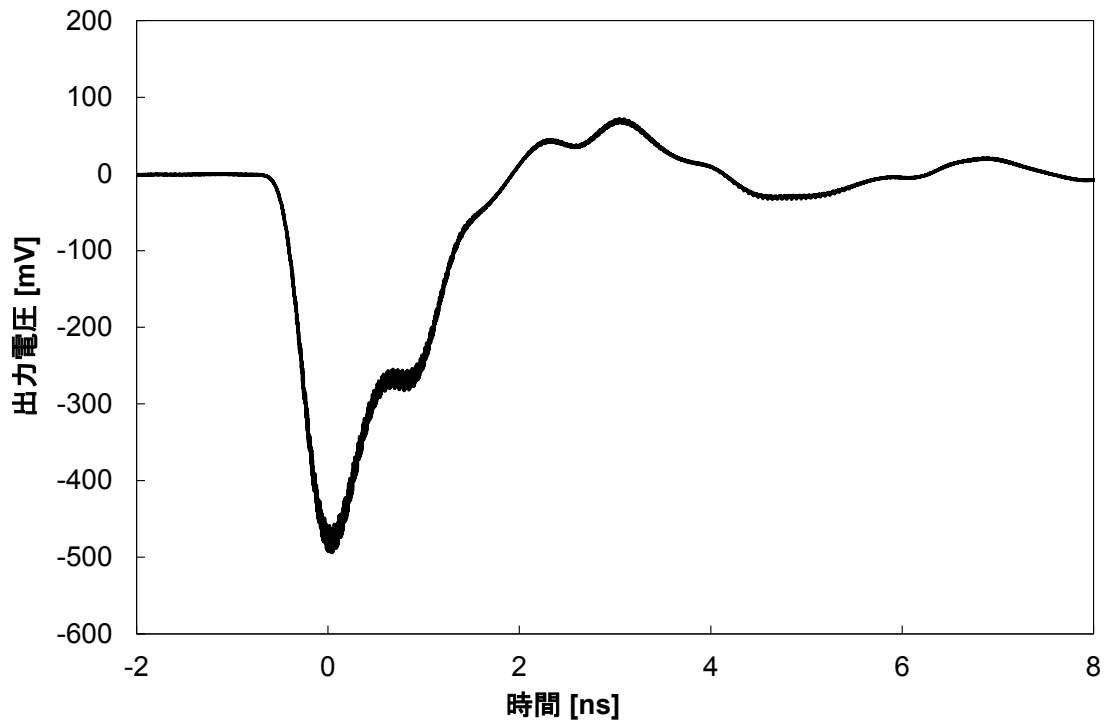


図 5-9: マルチチャンネル HPD のマルチフォトン照射における出力波形

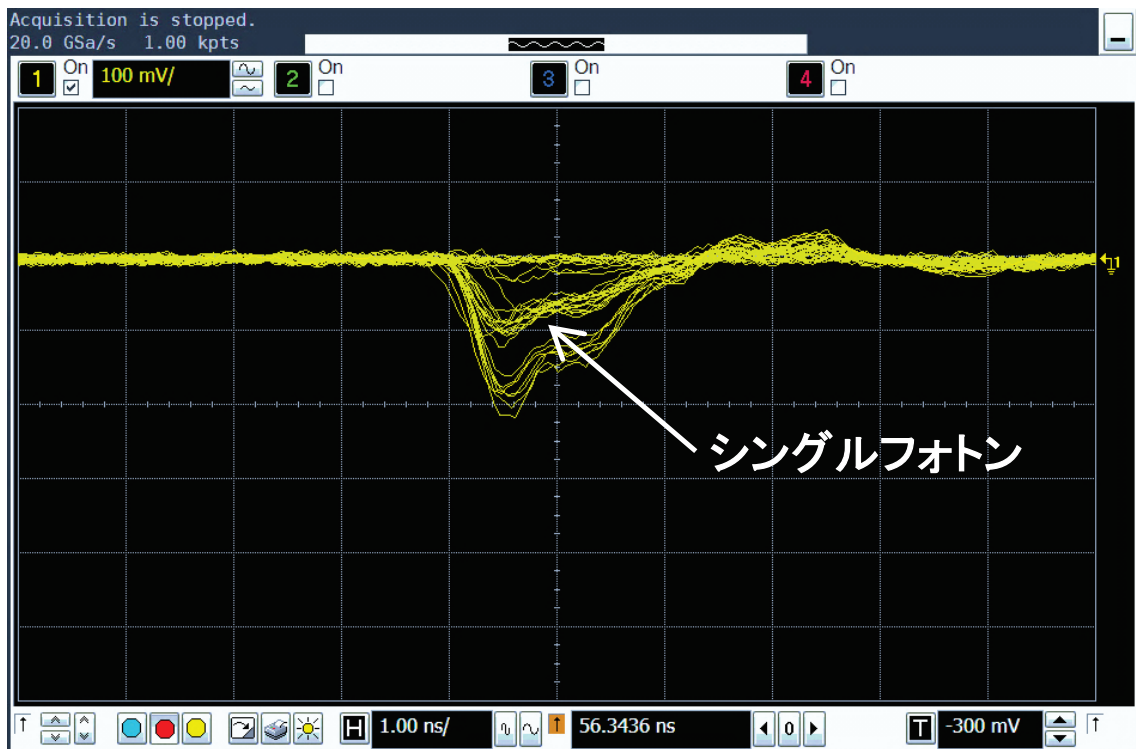


図 5-10: マルチチャンネル HPD によるシングルフォトンの観察

横軸は 1ns/div、縦軸は 100mV/div

5-3-4. 時間分解能

2-3-8 節で示した測定系で、試作したマルチチャンネル HPD の時間分解能を測定した。図 5-11 にその結果を示す。縦軸は頻度を示しているが、ピーク値で規格化された相対値である。光電面印加電圧-8 kV、逆バイアス電圧 420 V の条件で測定されており、測定系の時間分解能およそ 30 ps と光源のパルス幅 77 ps を含んだ値として半値幅 114 ps が得られた。3 章において説明したのと同様に使用した測定機器の時間分解能を差し引けば式 4-1 のようになり、HPD の時間分解能は 79 ps となる。この時間分解能は 3 章で説明したシングルピクセルタイプの時間分解能と比較して同等であり、今回試作したマルチチャンネル HPD においても高時間分解能を達成することができた。

$$(\text{HPD の時間分解能}) = \sqrt{114^2 - 77^2 - 30^2} = 79 \text{ (ps)} \quad (\text{式 5-1})$$

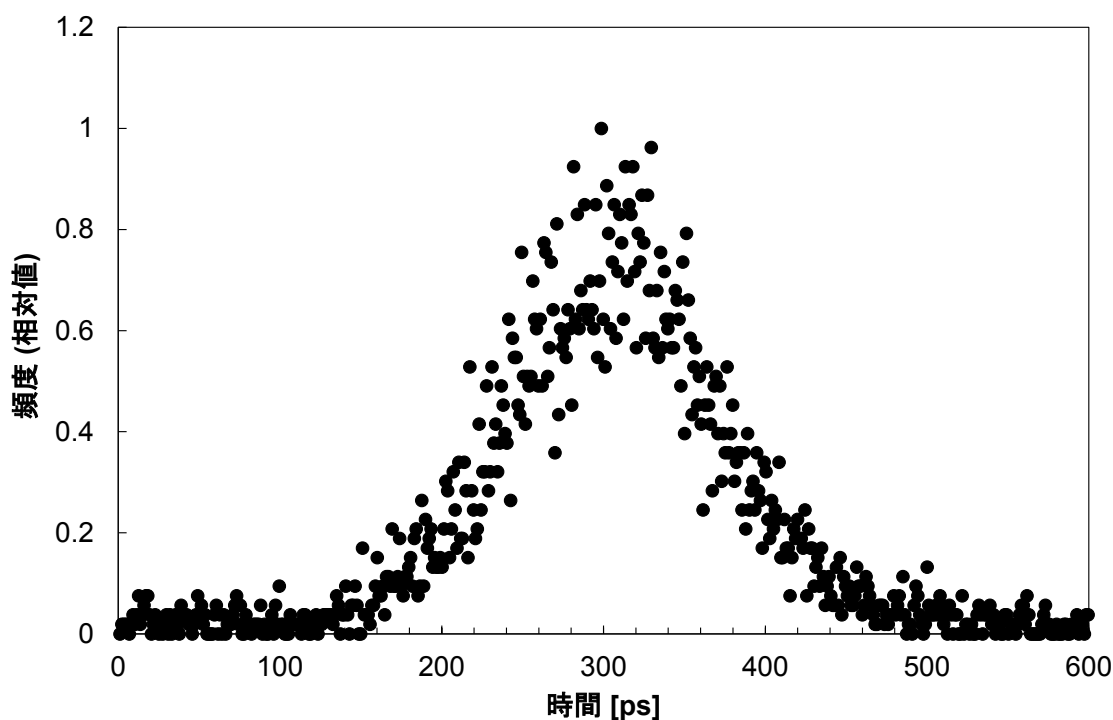


図 5-11: マルチチャンネル HPD の時間分解能の測定結果

5-3-5. アフターパルス特性

2-3-9 節で説明した自己相関法を使って試作したマルチチャンネル HPD も同様にアフターパルス測定を行った。図 5-12 にその結果を示す。電圧条件は光電面印加電圧-8 kV、逆バイアス電圧は 420 V である。信号のレートは 10 kHz に設定した。 $\tau = 120 \text{ ns}$ 以降の HPD と 3 章で示し

タリファレンスの PMT の標準偏差はそれぞれ 0.02 と 0.38 であった。またマルチチャンネル HPD の最高値は 120 ns で 1.16 である。一方、PMT は 260 ns でピークが 2.74 である。HPD の自己相関関数はほぼ 1 であるが、180 ns 以下の早い時間の領域ではきわめて弱いアフターパルスが発生している可能性も考えられる。しかしながらこの程度のアフターパルスは、ほとんどの用途で問題になることはない。3 章で説明したシングルピクセルタイプの結果と比較しても同等であり、試作したマルチチャンネル HPD においても低アフターパルスが確認された。

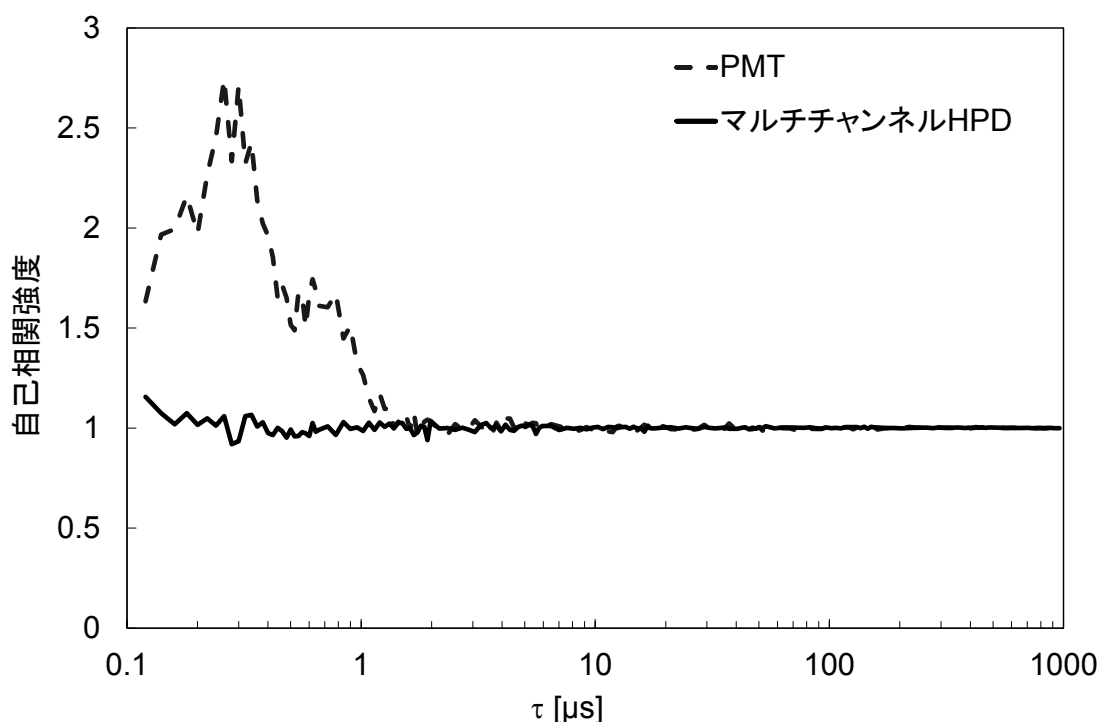


図 5-12: マルチチャンネル HPD と PMT のアフターパルス特性の比較

5-4. MPPC 内蔵型 HPD

HPD はゲインを得るために -10 kV 近い高電圧で電子を加速して打ち込むことが必要である。そのために必要な高圧電源の準備や高電圧の取扱いはエンドユーザにとっては高いハードルとなる。そのような理由で、高圧電源を内蔵したエンドユーザが簡単に扱える HPD モジュールが望まれているものの、高圧電源を小型容器に組み込んだ製品を作るのは容易ではない。そこで動作電圧を原理的に下げることができる MPPC を内蔵した新たな HPD を考え試作した。図 5-13 にこの HPD の基本構造を示す。この MPPC 内蔵型の HPD は 2012 年にイタリアにある INFN ナポリのグループで最初の評価が行われ、論文発表が行われている[11]。以下に代表的な特性デー

タを示す。

図 5-14 に MPPC のリーク電流を示す。AD を内蔵した HPD の場合、現状では逆バイアス電圧は 400 V 程度の電圧印加が必要であるが、MPPC は 70 V 程度の逆バイアス電圧で動作可能である。図 5-15 に光電面印加電圧-3 kV、逆バイアス電圧 72 V のときの波形を示す。HPD はアンプに接続され、アンプ(C5594, Hamamatsu Photonics, 36 dB, 1.5 GHz bandwidth)の出力がオシロスコープ(DSO9254A, Agilent, 2.5 GHz bandwidth, 20 GSa/s, 50 ohm load impedance)に接続されている。オシロスコープの機能を利用した表示であり、頻度に応じた色分けがされている。光源は波長 405 nm のレーザー(PLP10-040C, Hamamatsu Photonics)である。PMT 並みの-3 kV の印可電圧でシングルフォトンがきちんと検出できていることがわかった。また、図 5-16 には 2-3-7 節で説明したセットアップを使用して測定した、異なる印加電圧における波高分布特性のデータを示す。以上の結果から、PMT 並みの低加速電圧でもシングルフォトンを観測可能であり、良好な波高分布特性が得られていることが明らかになった。今回試作した HPD は、現行 HPD 製品の容器や電極を利用したものであり、電子軌道が最適化されていない。電子は MPPC の有効エリア内にスポット入射している可能性があり、ダイナミックレンジの議論は行えない。構造の最適化が今後の課題である。

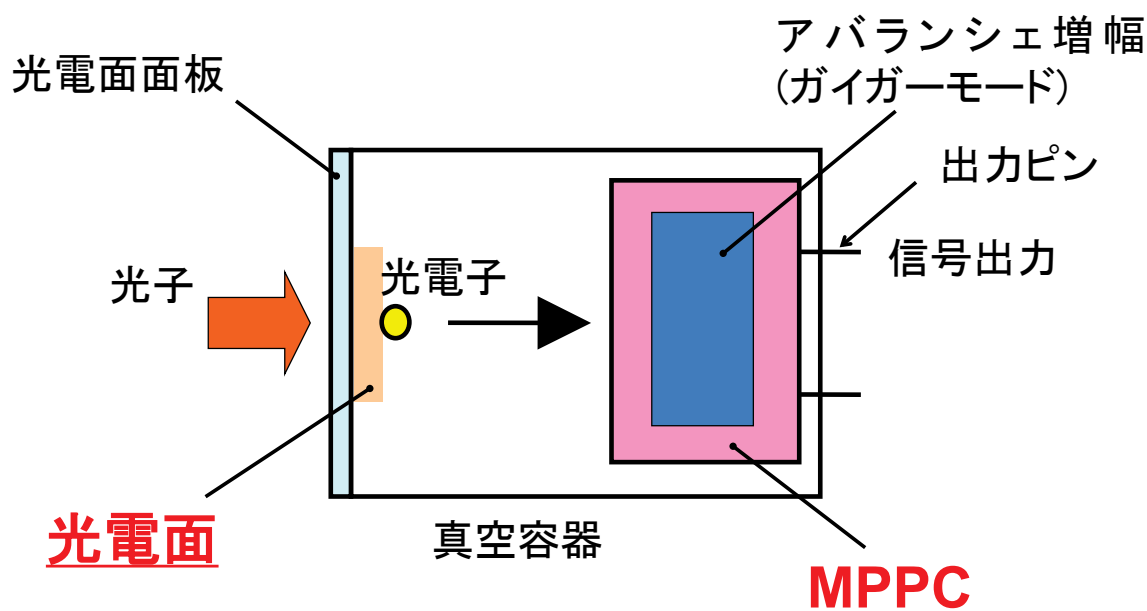


図 5-13: MPPC 内蔵型の構造

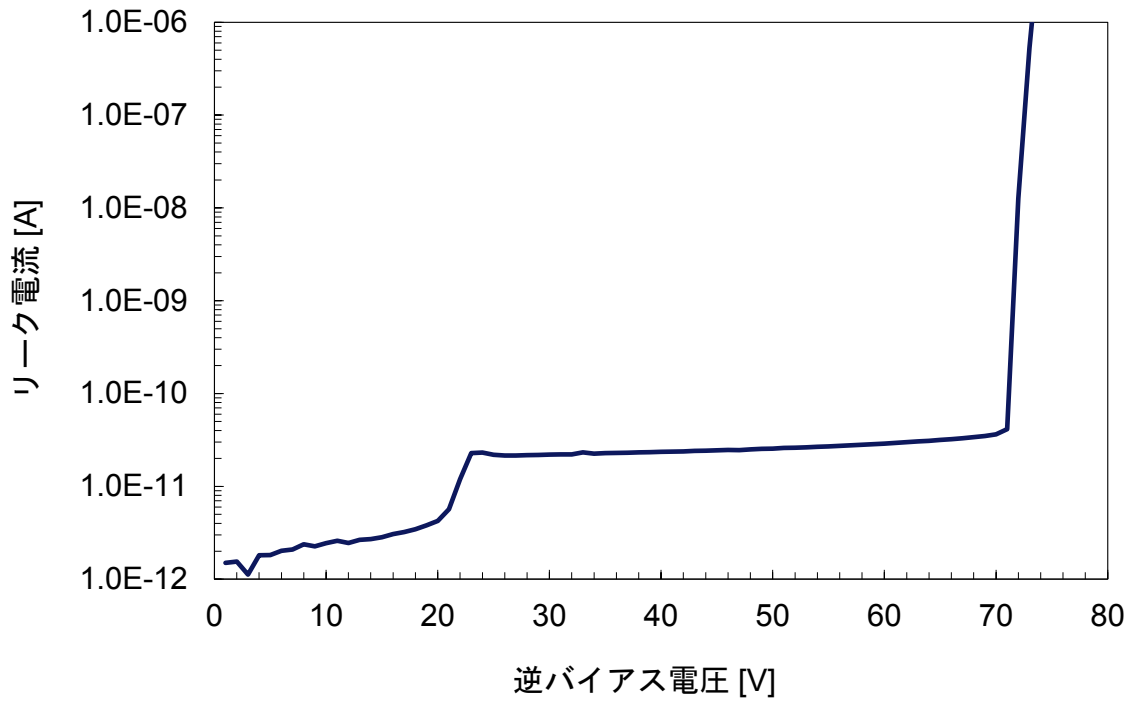


図 5-14: 内蔵 MPPC のリーク電流測定の結果

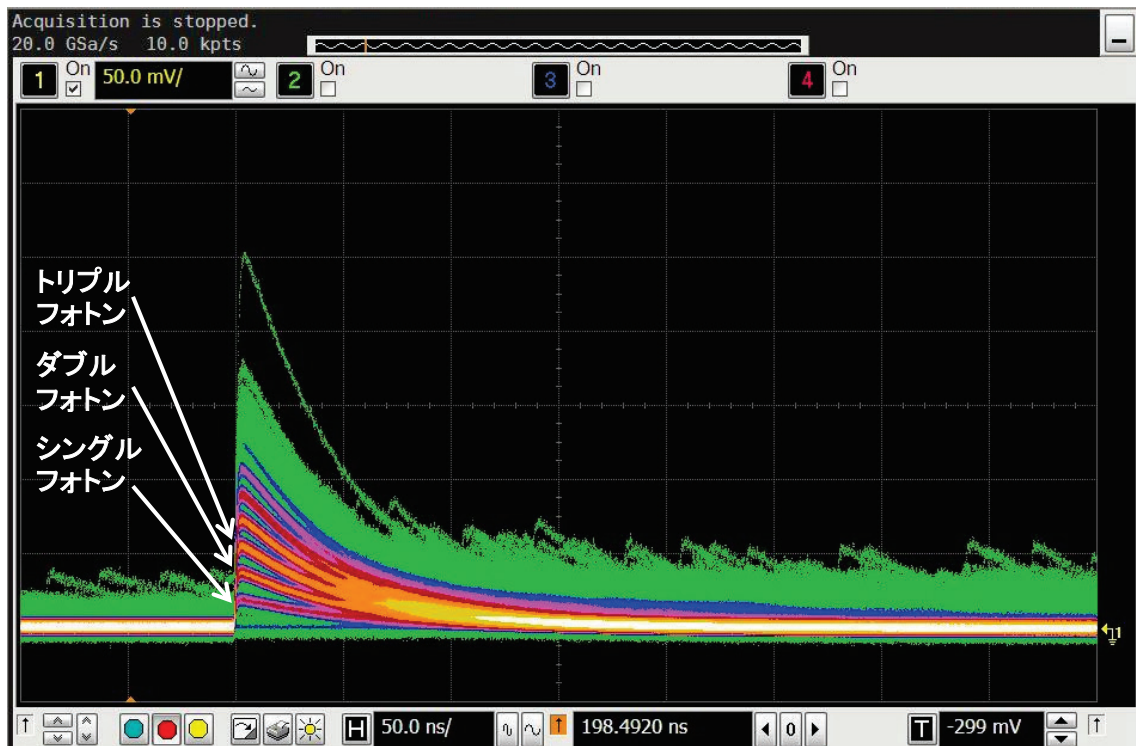


図 5-15: MPPC 内蔵型 HPD の出力波形

縦軸 50 mV/div、横軸 50 ns/div

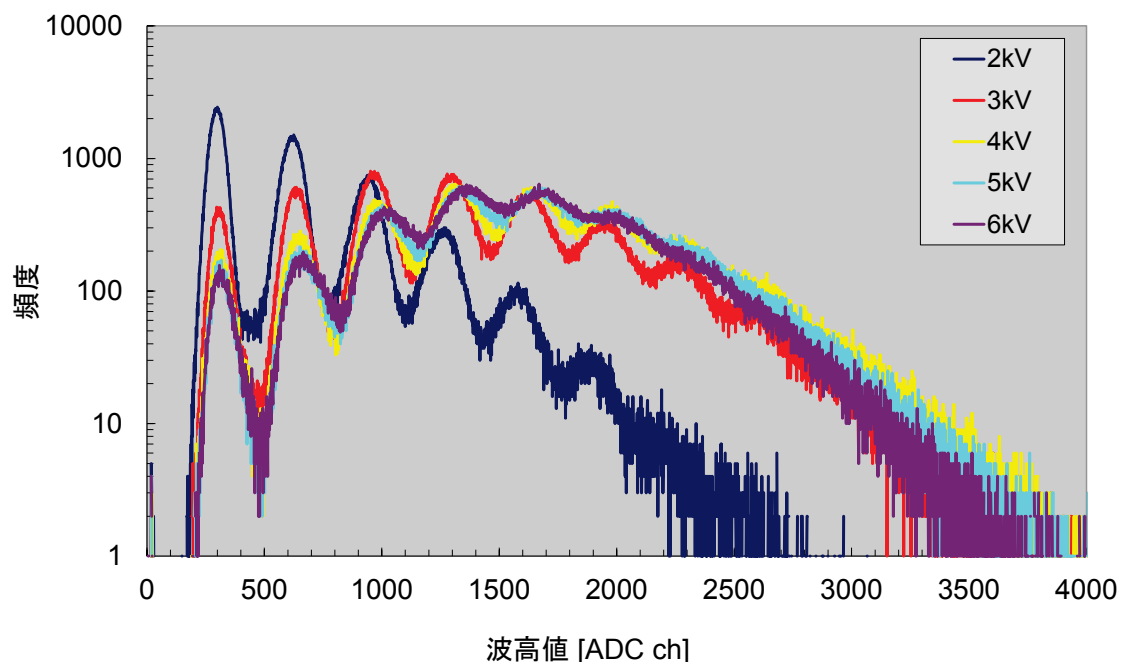


図 5-16: MPPC 内蔵型の波高分布特性

5-5. 5章のまとめ

開発の方向性は大きく分けて、「高機能の追求」と「扱いやすさの追求」である。「高機能の追求」では「光電面冷却型」、「マルチチャンネル型」、「広いダイナミックレンジをもった HPD」、「高感度の HPD」の 4 種類が挙げられる。一方、「扱いやすさの追求」においては、「コネクタ接続タイプ」、「MPPC 内蔵型」、そして所属企業の製品としてまだ存在していないが、今後のビジネス展開を考える上で一番重要と思われる「電源内蔵モジュール」である。これらの新しい HPD 製品は、特にバイオ用途で非常に有用な光検出器となる可能性があるが、本研究においては「光電面冷却型」、「マルチチャンネル型」、「MPPC 内蔵型」の 3 種類を取り上げ、本章で詳細に説明した。まとめを表 5-2 に示す。

「光電面冷却型」は、蛍光相関分光測定等の、極微弱信号を扱うような一分子計測用途に極めて有用である。光電面から放出される熱電子に起因するダークノイズの低減を目的として、光電面の入力面板上にペルチェ素子を取りつけた HPD を開発し、評価を行った。周囲温度 25 °C において、ペルチェ素子に電流を流していない時のダークカウントが 1677 /s だったのに対し、電流 1.0 A の時には 120 /s に低減できていることがわかった。今回開発した冷却型 HPD は、冷却型の PMT と比較して、同等のノイズレベルとなっていることが確認できた。

「マルチチャンネル型」は、LSM における多波長の蛍光イメージングや蛍光寿命測定といった

用途に最適である。まずは 16 ch × 2 列のアバランシェ・ダイオードを内蔵した HPD を試作し評価を行い、HPD の特長である高速応答性、高時間分解能、低アフターパルスが確認された。現在バイオ市場に投入されているマルチチャンネル PMT の上位機種、もしくは置き換えの位置付けとなる高性能マルチチャンネル光検出器の実現可能性が本研究において確認できた。今後は製品化を見据えた試作が必要となる。尚、評価結果はまとめて Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A 論文誌へ投稿を行い、受理された。

「MPPC 内蔵型」は、現行 HPD 製品のユーザが抱える、高電圧の取り扱いの難しさという課題を解決し、LSM 等の装置への搭載をより簡単にするために開発した。HPD の弱点である高電圧印加による耐電圧不良などの問題を回避するために、APD の代わりに、ゲインの高い MPPC を内蔵した。実現可能性調査のために試作した実験管では-3 kV の加速電圧でシングルフォトンを観察することができた。今後は製品化の可能性を検討し、必要であれば電子軌道の最適化を含めて構造の再設計を行う予定である。

所属企業の持つ微弱光検出器市場におけるビジネスの維持と拡大という大きな課題に対して、新製品の開発とその改良発展は非常に重要であるが、それと同様に、新規用途をいくつも開発して、売上拡大を図ることもまた非常に重要である。そこで、本研究においては、HPD の特長を活かした、これまでにない新たな用途を開発した。次章では、現行 HPD 製品と本章で説明した光電面冷却型 HPD を使った新規用途開発について説明を行う。

表 5-2: 新規に開発した HPD の結果まとめ

試作 HPD の種類		目標	結果
①	光電面冷却型	低ノイズ	ダークノイズのレート(ダークカウント)が 1/10 に低減した。
②	マルチチャンネル型	多チャンネルで高性能	シングルピクセル HPD 同様の特長が確認された。
③	MPPC 内蔵型	低電圧駆動	PMT 並みの動作電圧でシングルフォトンを観測できた。

第 6 章

HPD のバイオ蛍光顕微鏡における

新規用途の開発

第 3 章で説明したように、LSM における蛍光イメージングや FLIM や FCS 用途での HPD の有用性は、いくつかの文献ですでに報告されている[1-3]。それらの用途においては時間特性や低アフターパルスといった特長が非常に重要となり、HPD は他の光検出器と比較してそれらの特性が優れているため、分析機器メーカーの製品に採用されている経緯がある。しかし例えば時間分解能の特性だけを見れば、MCP-PMT[4]が HPD よりも更に優れた光検出器となるが、一方で MCP-PMT の価格は非常に高く、アフターパルスが存在するなどのデメリットがあるため、使いにくい面も存在する。それに対し、HPD は非常に万能な光検出器である。HPD を採用している分析機器メーカーに対するインタビューの中でも、蛍光強度のイメージングだけでなく、FLIM や FCS など様々な用途に対応できる光検出器として、なくてはならないものであるというコメントがあった。このように、用途別に異なる光検出器を用意する必要がないため、エンドユーザのメリットだけでなく分析器メーカーにおける取引コストが下がるというメリットがある。

以上に説明してきたように、HPD は LSM における、蛍光強度のイメージング、蛍光寿命測定、蛍光相関分光法で特長を見出した。一方、所属企業の持つ微弱光検出器市場におけるビジネスの維持と拡大という課題に対しては、第 1 章で説明したように、破壊的技術の登場に備えて新製品を持続的に開発し、その改良発展を行うことが重要である。そして、それと同じく重要なのは、新規用途をいくつも開発し、市場を拡大することである。

そこで本章では、これまでに確認され発表されている特長ではなく、他の特性に着目した HPD の新規バイオ用途の開発について重点的に説明を行う。この点において、前述した先行研究事例とは差別化されている。

既存製品である PMT において、光電面冷却型やマルチチャンネル型が開発されたように、新製品である HPD についても、特徴となる時間特性や低アフターパルス特性を維持したまま、更なる高性能化を図って顧客(顕微鏡メーカーやエンドユーザ)からの多様な要望に応えていく必要があった。光電面冷却型やマルチチャンネル型はそのような背景のもとで開発された製品であり本

研究によって、現行の蛍光イメージングや FLIM、FCS といった用途で更に価値を高める製品になる可能性があることが示された。

一方で、先述した用途と異なる新しい用途を開発することも破壊的技術の登場に備える意味で重要である。HPD においては、時間分解能やアフターパルス以外にユニフォミティと良好なライフ特性から来る広いダイナミックレンジというのが他の特長として挙げられる。これが活かされる用途として、運動(移動)する一分子の高時間分解能蛍光検出を考えた。

6-1. 蛍光一分子イメージングの現状

第4章で説明したように、蛍光顕微鏡技術や蛍光標識技術の発展は、生命現象の理解に対して多大な貢献をしており、例えば人間の体の中にある DNA やタンパク質といった生体分子の個々の機能を正しく理解することが、非常に重要になってきている。そのような中で、一分子蛍光検出(もしくは一分子イメージング)は生体分子の運動や機能、構造変化などを、一分子ごとに観察する手法として注目されている[5-7]。大きさが数 10 nm 程度の生体分子の観察は従来困難であったが、顕微鏡技術や蛍光標識技術の発展のおかげで、現在では、蛍光標識によって一分子の動きや機能が損なわれることなく、観察が可能となっている。一分子イメージングの発展は、野地によって良くまとめられている[8]。野地によれば、タイトルに“single molecule”を含む論文は、1996 年頃から安定的に増加がみられ、その 2013 年に至るまで加速的に増加し、2014 年の論文数はおよそ 500 本を超える勢いである。この数字は、控えめな見積もりであると説明されていて、野地によると、実際には 1000 本と軽く超える数が発表されているとのことである。これは、一分子計測の研究者が増加し、市場が拡大していることを示している。1995 年に船津、柳田らが、励起光の全反射によって発生するエバネッセント光を利用した局所照明法によって、ミオシン分子に結合、解離する ATP の一分子イメージングに成功している[9]。2000 年と 2001 年に、細胞内一分子計測でターニング・ポイントとなる論文が柳田らのグループから発表されている[10-11]。更には飯野らの研究[12]によって、計測したい一分子を蛍光タンパク質に取り付けるだけで一分子イメージングを行うことがわかり、その適用範囲が格段に広がった。近年では、超解像顕微鏡等の革新的な技術も発展を続けており、蛍光一分子イメージングの発展は目が離せないものとなりつつある。

そのような技術の発展に伴って、一分子蛍光の広視野・高時間分解能観察という用途が広がってきており、従来使用されている CCD 等のイメージセンサでは追従できないような高速の現象の理解においては、HPD のような高性能光検出器が有用となってくる可能性がある。

6-2. HPD のバイオ蛍光顕微鏡における新規用途

6-2-1. 二次元運動する一分子の高時間分解能蛍光検出

本研究では光産創大の光バイオ研究室の顕微鏡設備を利用して、開発した冷却型 HPD を用いて、脂質に標識した Qdot 一分子からの蛍光検出実験を行い、EMCCD での同時観察結果と比較した。これは HPD を使った新しい測定例を示した点で重要な意味がある。

実験では図 6-1 のように顕微鏡のポートに HPD を取り付けられた。図 6-2 にはその測定系を示す。また、サンプルは図 6-3 に示すように、1,2-Dioleoyl-sn-Glycero-3-Phosphocholine (DOPC) にわずかに含まれる Biotin-PE によって取り付けられた Qdot 655 (最大蛍光波長 655 nm) を準備した。時間分解能の低い EMCCD では観察できなかった平面上を運動している脂質に標識した Qdot 単一分子のブリンク現象[13]を、冷却型 HPD を使って 0.1 ms というカメラの応答時間を超える時間分解能ではじめて観察することができた。CCD カメラによって得られた Qdot 一分子の運動の軌跡を図 6-4 に示す。図 6-5 に HPD と EMCCD の比較データを示す。

図 6-5 におけるバックグラウンドノイズは 100 μ s 当たり 100 カウント前後である。つまり、光電面から放出される電流量は 0.16 pA ということになる。同じ GaAsP 光電面をもつ PMT では最大定格は寿命特性の観点から 2 pA に制限されているため、S/N 良く観測を行うために信号レベルを上げた場合には、最大定格以上となって製品のライフ特性の上で問題となる可能性がある。一方で HPD の最大定格は 200 pA であり、PMT の 100 倍の平均電流を流して使用できるため、PMT に比べてダイナミックレンジに優れている。このように、高速且つワイドダイナミックレンジが求められる用途の場合には、HPD が最適の光検出器であると考えられる。

この結果は 2014 年 9 月に札幌で行われた日本生物物理学会年会で発表された[14]。本研究において実施した光産創大からの学会発表は、HPD のプロモーション活動の一つでもある。微弱蛍光検出器市場において、大学からの学会発表や論文発表による情報発信の効果が大きいことを検証するために実践した。日本生物物理学会での発表では、興味を持っているユーザが見つかったため、引き続きプロモーションの実践を進める予定である。

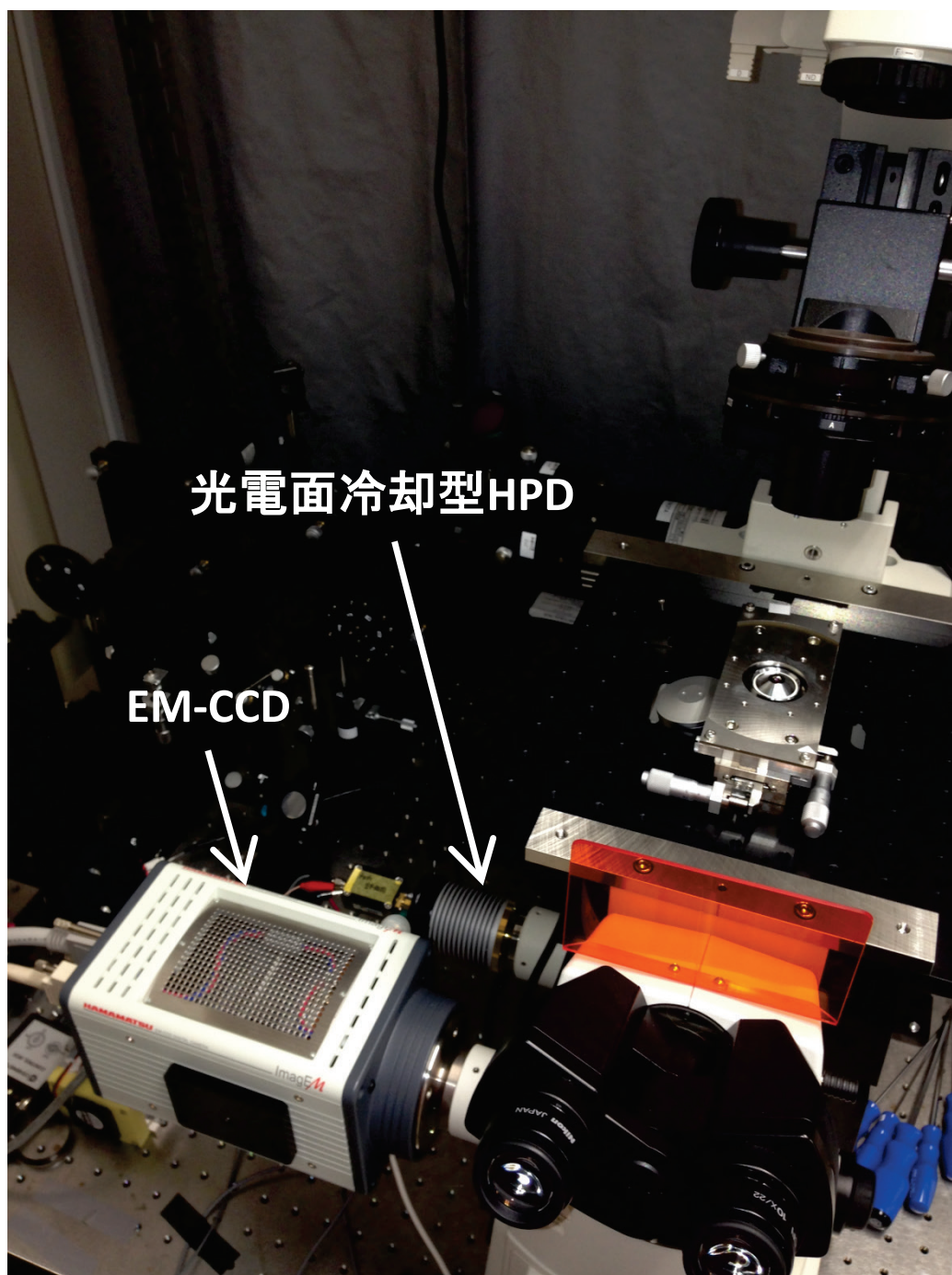


図 6-1: 二次元運動する一分子の高時間分解能蛍光検出に用いた顕微鏡装置の写真

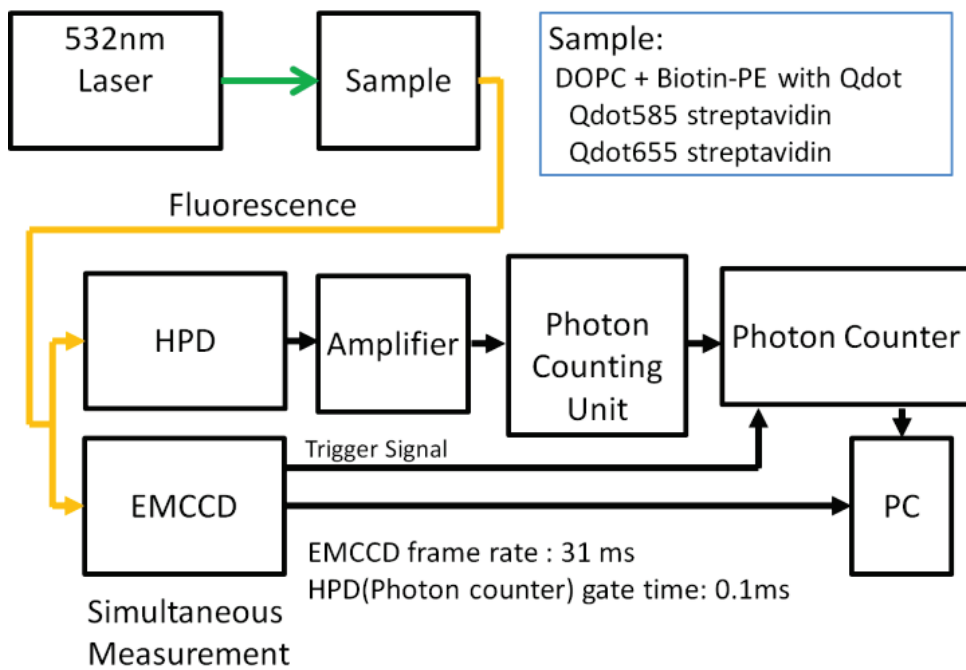


図 6-2: 二次元運動する一分子の高時間分解能蛍光検出に用いた顕微鏡の系

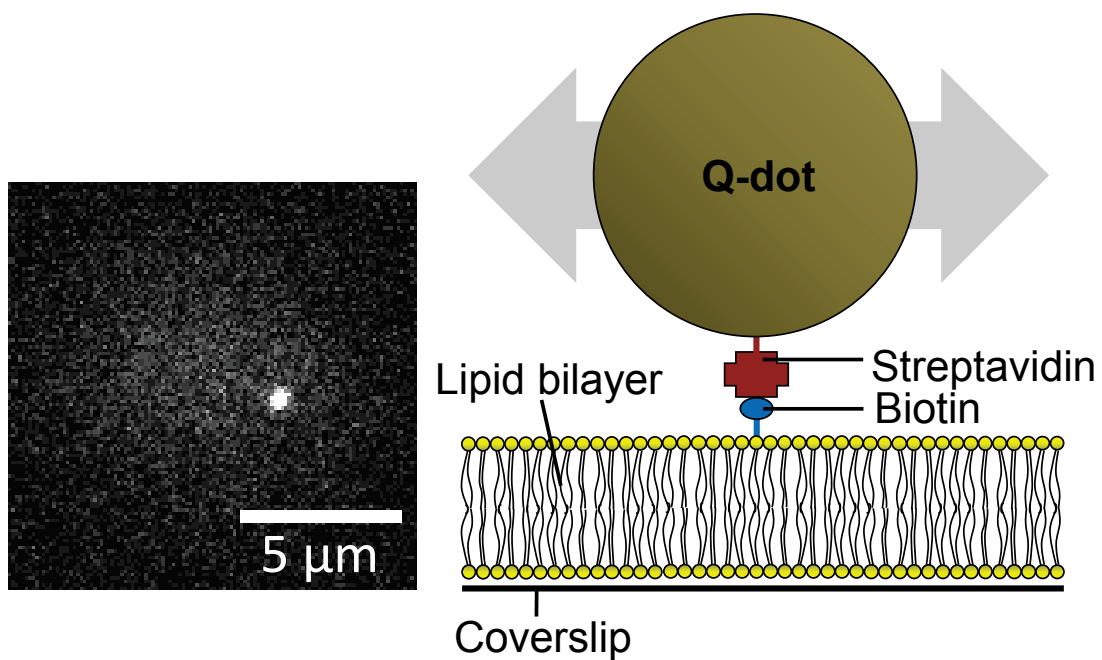


図 6-3: 脂質に標識した Qdot 一分子の蛍光像と平面脂質上での二次元運動の模式図

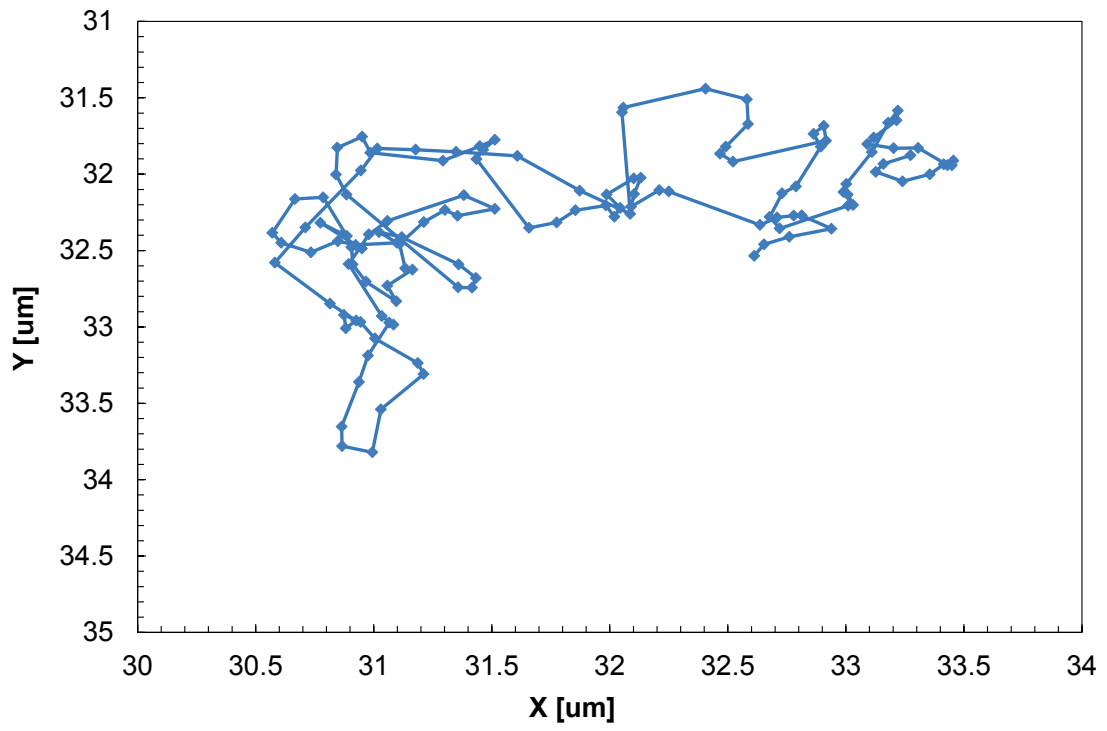


図 6-4: EM-CCD 観察による脂質に標識した Qdot 一分子の運動の軌跡

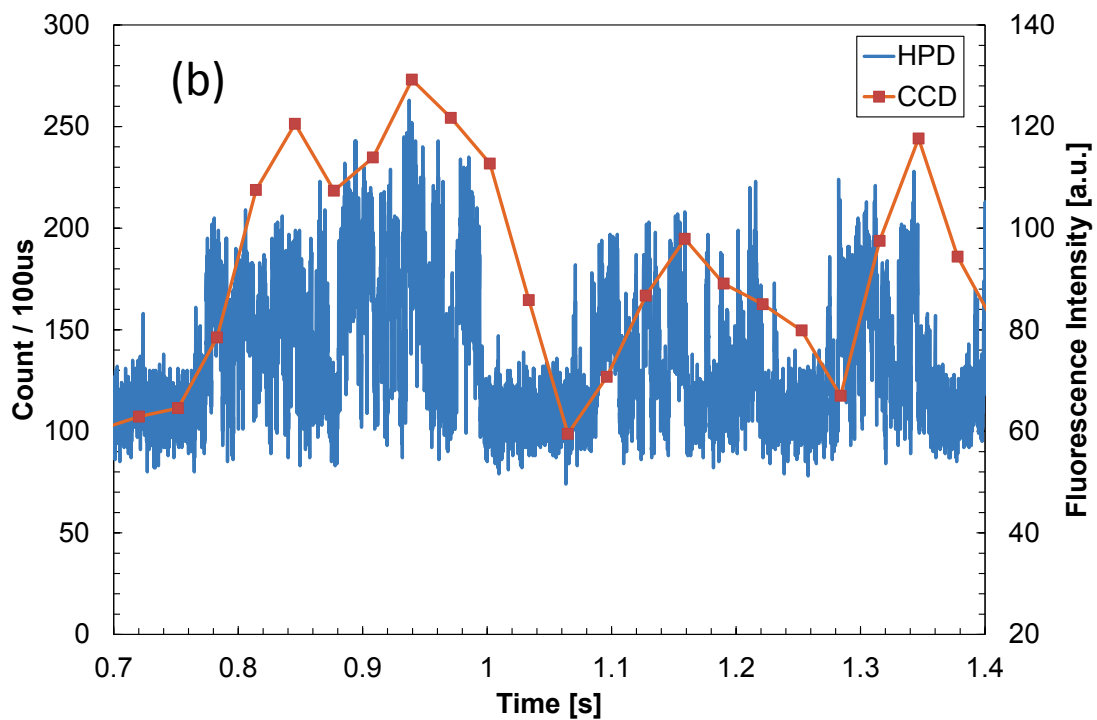
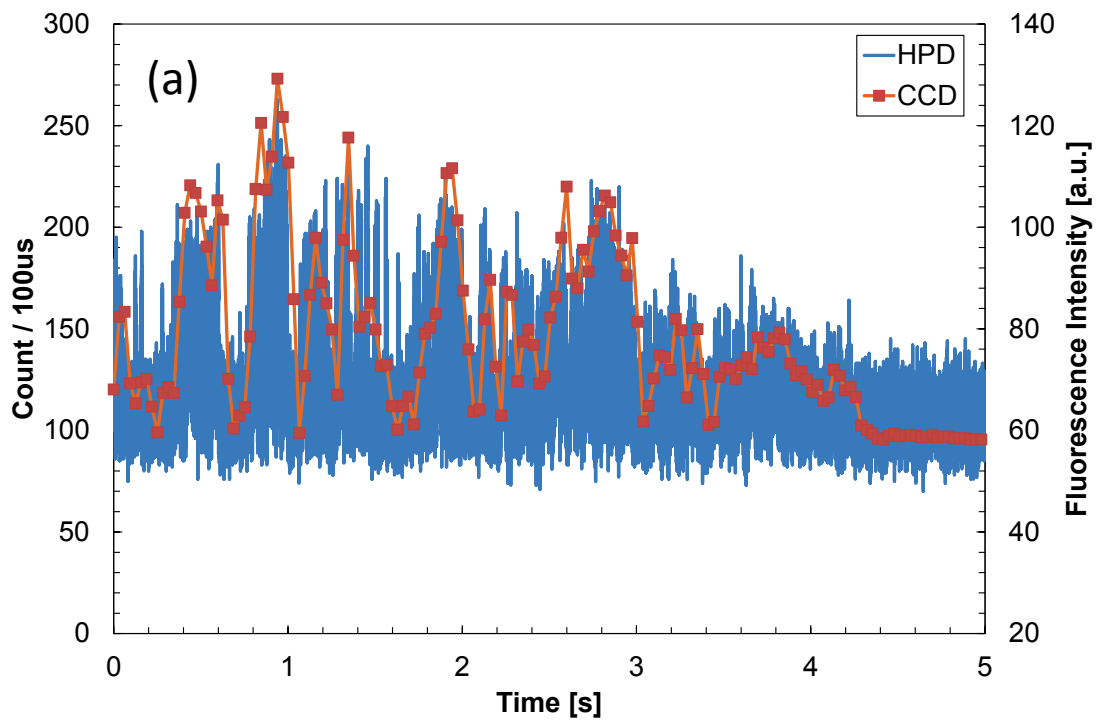


図 6-5: HPD と EMCCD の蛍光観察結果の比較

(b)図は、(a)図の 0.7~1.4s 部分の拡大を表す。

6-2-2. 流路を利用したタンパク質一分子の構造変化の高時間分解能検出

6-2-2-1. 蛍光共鳴エネルギー移動 (Fluorescence Resonance Energy Transfer : FRET)

蛍光共鳴エネルギー移動(FRET)[15-16]とは、エネルギー供与体(ドナー)である励起状態の蛍光分子からエネルギー受容体(アクセプタ)の蛍光分子へそのエネルギーが移動する現象である。1948年に Förster によってその原理が示され、生体分子の相互作用や構造変化を可視化することができる。

FRET 効率 E は励起エネルギーの受け渡しの効率を意味し、ドナー・アクセプタ間の距離を R とすれば、

$$E = R_0^6 / (R_0^6 + R^6) \quad (\text{式 6-1})$$

と表される。ここで R_0 は Förster 距離と呼ばれる値であり、FRET 効率が 50% になるときのエネルギー供与体と受容体間の距離を意味している。FRET は一般的にドナーとアクセプタ間の距離が 10 nm 以下程度になったときに検出される。ドナーとアクセプタが制限のない等方的な回転拡散をしていると仮定した場合の、Förster 距離が 5 nm のときの FRET 効率を図 6-6 に示す。FRET 効率はドナー・アクセプタ間の距離があるところまで近づくと急激に高くなることがわかる。

実際の FRET 測定では、例えば 2 種類の蛍光タンパク質を利用して FRET のイメージングが行われる。GFP 系の蛍光タンパク質(GFP、CFP、YFP など)を使った FRET 測定は、分子間 FRET と分子内 FRET に大別される。分子間 FRET は観察を行う 2 種類の分子に波長の異なる蛍光タンパク質を融合させて、分子の距離によって起こる FRET を観察する。分子内 FRET は一分子 FRET とも呼ばれ、タンパク質一分子の中に 2 種類の蛍光タンパク質を融合して、そのタンパク質一分子の構造変化に起因する FRET を観察するものである。従来の測定法では CCD のようなイメージングデバイスで観察を行っていたが、次節で説明するような移動する一分子の FRET を観察する場合には、HPD のような光検出器が非常に有用となる。

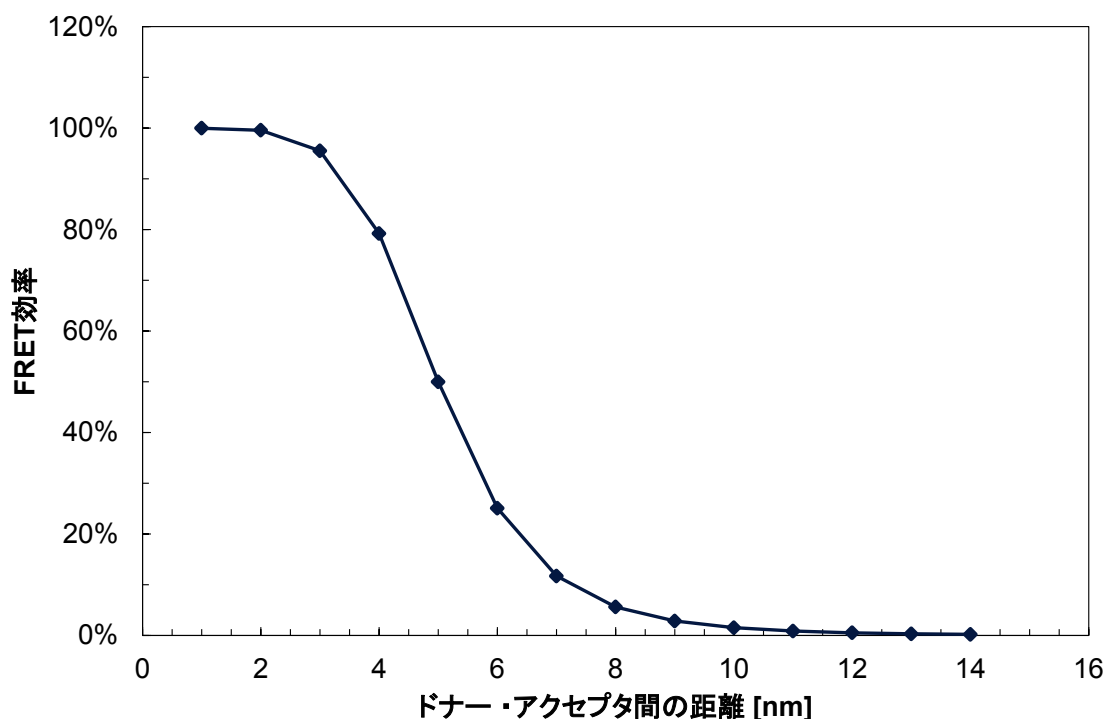


図 6-6: Förster 距離 = 5nm の場合の FRET 効率の距離依存性(理論値)

(ドナーとアクセプタが制限のない等方的な回転拡散をしていると仮定した場合)

6-2-2-2. タンパク質の折り畳み(フォールディング)の観察

光産創大に在籍する期間の中で、教員のもつネットワークを利用して HPD の新しい用途の可能性を探ることができた。2013 年の 9 月に行われた東北大学との技術交流会において、タンパク質のフォールディング(折り畳み:構造変化)の高時間分解能での観察を行いたいというエンドユーザの新たなニーズが示された点である。近年ではタンパク質の構造変化と機能の関わりの調査が議論されるようになっており、構造変化のシミュレーションから得られる結果を見ると、特にミリ秒以内で起こる構造変化が重要な役割を果たしていることがわかってきた。従来の測定系ではそのような高速な構造変化に追従することは不可能であったが、東北大の努力によって改善が行われ、数 10 μ s の時間分解能を達成した。具体的にはサンプル溶液を高速で流しながら測定を行うことで蛍光の光子数が格段に増え、また従来の共焦点顕微鏡を用いた系では励起スポット内にサンプルが滞在する時間が短くなってしまったため、励起レーザーをライン上にしたライン共焦点系を組むことで問題を解決した。東北大ではこの測定系において更なる高時間分解能化と観測時間の延長を目指しており、従来使用していたメージセンサではなく、高速の光検出器が必要となったため、現行 HPD 製品がベストの光検出器であると考えて紹介を行った。興味を示した

東北大学からは HPD 製品貸与の希望があり、その後、東北大と光産創大そして所属企業は共同研究者の関係となって研究を進めることとなった。

共同研究先におけるタンパク質のフォールディング観察では、蛍光光子数をできるだけ多くしたいという点から信号レートが高くなる。同じ GaAsP 光電面をもつ PMT の場合、仕様上シングルフォトンのレートは 12.5 M/s が最大となる。一方で HPD 製品では、3 章で説明したように波形の幅がおよそ 1 ns となるため、最大の信号レートは 1 G/s となって、光検出器自体の比較としては PMT よりも高レートの信号検出に対応可能であるため、メリットが非常に大きい。現状では所属企業には HPD の性能を最大限に活かせるような光子カウンティング回路はないため、今後の開発課題となっている。共同研究先では現状は他社製の高速カウンター[17]を使用しているとの説明があった。

またこの用途では蛍光が光検出器にスポット入射するため、ユニフォミティ特性の優れる光検出器が理想的である。3 章で説明したように、PMT は電極構造に起因する感度の落ち込みが部分的に見られるため、HPD のほうがこの用途には適していると考えられる。

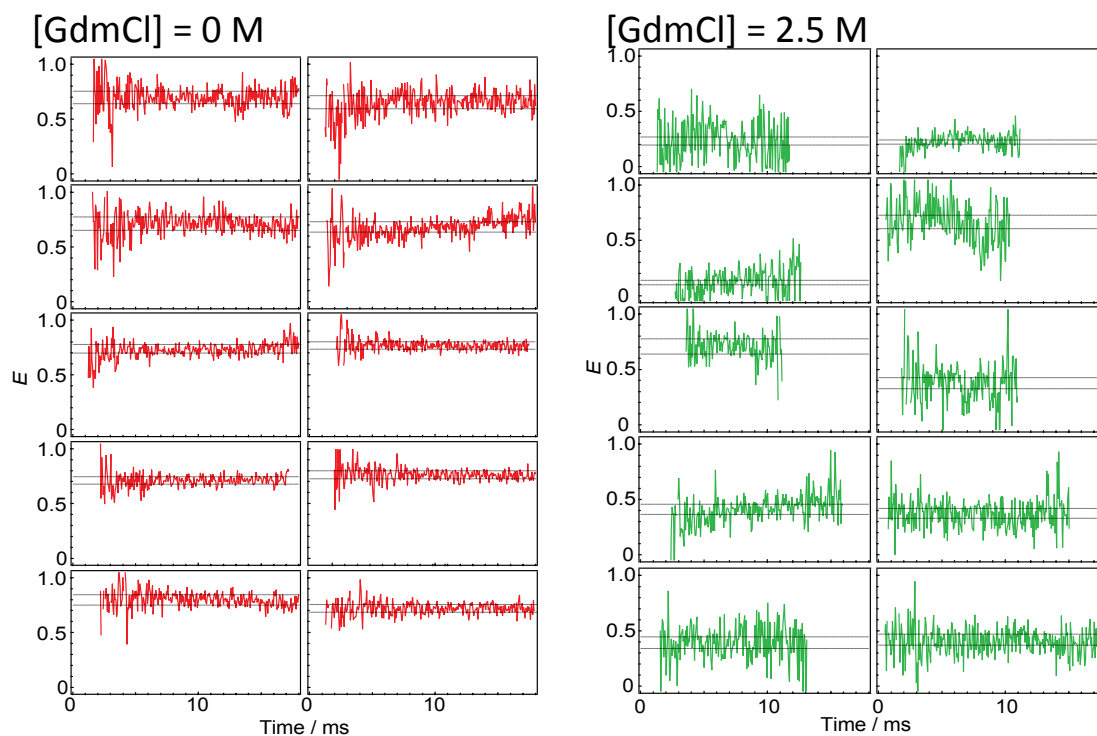
以上のように、従来の研究では蛍光の検出に CCD を使っていたが、共同研究先の研究例ではこれを HPD で置き換えた。これにより、今まで観察できなかった、より高速のフォールディング現象が見えるようになる可能性が示された。これは既存市場ではなく、今までにない新しい用途であり、新市場の発展にもつながっていくと考えられる。

最後に共同研究先での研究成果の一部を紹介する[18-25]。

図 6-7 に、蛍光色素で二重標識したタンパク質 BdpA の FRET 効率の時間変化を示す。右側の緑色のプロットは、タンパク質を変性剤溶液中(グアニジン塩酸塩)で測定したものであり、左側の赤色のプロットはリファレンスとしてグアニジン塩酸塩がない場合のデータである。それぞれ 10 個のタンパク質を測定したデータを示している。変性剤がないとき(赤色のデータ)は、ほぼ一定の FRET 効率なので、タンパク質一分子の構造変化は見られないが、一方で変性剤があるときは FRET 効率が時間的に変動している。ミリ秒の時間スケールでタンパク質が構造変化していることを示している。

この測定における受光面上での像の大きさは 1 ~ 2 mm 程度である。PMT で受光面上の感度が場所によって変わってしまうと大きな問題となる。もちろん CCD を使う場合でもピクセルごとに感度のばらつきが大きい場合は問題になる。HPD が受光面の場所によって感度が変わらないのであれば、この測定において HPD を使うことは大きな利点となるであろうとのコメントが共同研究先よりあった。

Single-molecule FRET time series of BdpA



Time resolution ~ 10 μ s, Observation time > 10 ms

図 6-7: 蛍光色素で二重標識したタンパク質 BdpA の FRET 効率の時間変化

6-3. 6章のまとめ

本章では、本研究において開発した HPD の新規バイオ用途について説明した。

新規に開発した冷却型 HPD を使用して、脂質に標識した Qdot 一分子の運動による蛍光強度変化を追跡し、EMCCD の画像から得られた蛍光強度変化と比較した結果、時間分解能がおよそ 30ms という遅い EMCCD では観察できなかった高速のブリンキング現象を HPD を使って初めて捉えることができた。この結果をまとめて、日本生物物理学会で報告した。

また、光産創大教員のつながりを利用して関係を築いた共同研究先からは、「タンパク質のフォールディング現象の研究」において、現行 HPD 製品を使った測定例が日本生物物理学会などの複数の学会で報告された[18-25]。筆者が光産創大に入学する以前は、HPD の用途は主に共焦点レーザー顕微鏡や FLIM、FCS 測定用のモジュールなどに使用が限定されていたが、本研究によって、運動する一分子からの蛍光検出という新たな用途が開発された。この用途の市場

性は今後更なる調査が必要ではあるが、学会発表は新製品のプロモーション戦略の実施例としての意味合いもあり、大学におけるこのような研究活動は、ニッチ市場における新製品プロモーションにおいて非常に有効であるということも同時に示したことは、本研究における大きな成果である。

次章では、現行製品の開発の歴史について当時の所属企業の動き及び関係先の動きの観点から見直し、どのようにして HPD が市場に受け入れられたかを、プロダクト・ジェネアロジーを用いて分析する。そして、所属企業の持つ微弱光検出器市場におけるビジネスの維持と拡大という課題の解決に対して、新製品を如何にスムーズに開発し、そしてその情報を市場にスムーズに発信するかの方法について、ワイドレンズの手法を用いて説明する。

第7章

独占ニッチ市場におけるビジネス展開

ニッチ市場を長年にわたって独占している所属企業では、ユーザ側からの要求に持続的に応えていくビジネススタイルが主流であった。そのため、仮に新製品を開発したとしても、所属企業側から市場に対してスピーディに新製品のプロモーションが行われ、ユーザに存在を認知させているとは言い難い状況があった。したがって、革新的な技術を導入して開発された製品であっても、ユーザの製品へ採用されるまでかなりの期間を要してしまう危険性や、そもそも営業担当者から情報が発信されない危険性があり、その間に破壊的技術を取り入れた競合製品の参入を許してしまう恐れがある。そのようなことを避けるためには、スムーズなプロモーションのための仕組み作りが非常に重要であると考えられる。

このような独占ニッチ市場におけるビジネス戦略の構築の際、マーケティング・ミックスの構成要素である4P(Product、Promotion、Place、Price)について検討する必要がある。しかし、競合との差別化に主眼の置かれる一般的なフレームワークは、競合の存在しない独占ニッチ市場における新製品のマーケティング戦略の構築には適さないものが多い。また、ニッチ市場でしかも独占している市場では、プロモーションは疎かになる傾向にあるが、新製品のビジネスを展開する場合には、プロモーション戦略は特に重要となる。しかし特殊な市場であるため、これまで十分な研究は行われてこなかった。

そこで本研究においては、所属企業による独占ニッチ市場における新製品展開の成功事例を調査分析することにより、独占ニッチ市場における新製品の効果的なプロモーション手法を明らかにすることを試みる。具体的には、既存製品であるPMTに対して新製品として位置付けられるHPDについて、プロダクト・ジェネアロジーと呼ばれる手法で歴史的調査を行い、更にワイドレンズの手法を用いて、所属企業や機器メーカー、エンドユーザ等のメリットを明らかにする。本章では、なぜHPDが売上を伸ばすことができたのかについて調査・分析した結果について説明する。

本章では、まず一般的なマーケティング戦略策定手法について概観し、独占ニッチ市場におけるマーケティング戦略策定には、そこで扱われるフレームワーク等が適用できない場合があることを述べる。その上で、独占ニッチ市場におけるビジネスの維持と拡大について、プロダクト・ジ

エネアロジーとワイドレンズを用いて分析し、成功要因を明らかにすると共に、効果的な手法を提案する。

7-1. 一般的なマーケティング戦略の策定手法

7-1-1. 経営戦略について

一般的に、経営戦略とは企業が成長、発展するための鍵となっている概念である[1-2]。この経営戦略にしたがって事業が構想され、各事業について事業戦略が策定される。その中には更に細かな生産戦略やマーケティング戦略、研究開発戦略などが存在する。したがって事業部で策定すべき戦略は事業戦略ということになるが、事業部の中で更に部門などの単位に分かれて事業を行っている場合には部門単位(もしくは市場単位)での事業戦略が必要となってくる。

アーカー[3]は、事業戦略を策定することは、以下の二つの中核的要素を決定することであると述べている。

- (1) 製品・市場での投資決定
- (2) 持続的競争優位を作り出すこと

事業戦略の策定プロセスに関しては、事業ドメイン、事業ミッション、環境・資源分析、事業目標、競争戦略、市場戦略の順で策定するのが一般的である。第一の事業ドメインの明示とは、事業セクターが事業を行うにあたっての事業活動の領域を明らかにすることである。第二の事業ミッションの明示とは、何のためにその事業を行うのかを明らかにすることである。第三の環境・資源分析とは、参入する市場が置かれている環境を理解することである。第四の事業目標の設定とは、組織内で共有できる共通の目標を設定することである。第五の競争戦略の策定とは、競争優位を確立するための施策と資源展開の方法を決定することである。第六の市場戦略の策定とはセグメンテーションとマーケティング・ミックスの策定が主となる。

7-1-2. マーケティング戦略について

ここではマーケティング戦略の一般論について説明する。[4-7]

アメリカのマーケティング協会が2004年に改定したマーケティングの定義は次の通りである。

「マーケティングとは、組織とその利害関係者の利益となるように、顧客にとっての価値の創造・伝達・流通を行い、そして顧客との関係を管理するための組織的な機能や一連の過程である。」

マーケティングの目標は、「利潤」ではなく「顧客満足」を獲得することにある。顧客満足を獲得

するために、どの顧客に対してどのような製品を開発することで、自社にとってもっとも高い利潤が得られるのか、その仕組みを明らかにする必要が出てくる。そのため、いろいろな分析をおこなって戦略を構築することとなる。

マーケティング戦略策定の主なプロセスは、以下の流れが一般的である。

- ①環境分析
- ②セグメンテーション
- ③ターゲティング
- ④ポジショニング
- ⑤マーケティング・ミックス策定

例えば①の環境分析では、PEST 分析、5 分析、3C 分析、SWOT 分析、PPM 分析などのフレームワークを用いて分析する。それぞれのフレームワークは以下の通りである。

PEST: 政治的(Political)、経済的(Economical)、社会的(Social)、技術的(Technological)

5F(Force): ①業界内の競合企業 ②新規参入の脅威 ③代替品の脅威

④売り手の交渉力 ⑤買い手の交渉力

3C: Customer(市場・顧客)、Competitor(競合)、Company(自社)

SWOT: 強み(Strengths)、弱み(Weaknesses)、機会(Opportunities)、脅威(Threats)

PPM: Product Portfolio Management (「スター」、「金のなる木」、「問題児」、「負け犬」の4つのポジション)

このようなマーケティングの手法は、新規市場に参入する場合や、競合の存在する市場で今後どのように振る舞うべきかといった議論を展開するためには、極めて利用しやすい手法である。しかしながら、自社の参入している市場がニッチ市場であり、更にもその中で競合も存在しないオンリーワンの存在となっているような特殊な場合は想定されていない。例えば、コラー[6-7]は市場地位別の戦略を提起しており、リーダー、チャレンジャー、フォロワー、ニッチャーといった各戦略を提起している。その中で、ニッチャー戦略については、ニッチ市場の独占状態を維持するための戦略をとるべきであり、専門技術戦略(特許・技術で囲い込み)をとることによって参入障壁を設け、先発者優位を確立すべきであると述べている。しかしながら、独占ニッチ市場において他社からの破壊的技術の登場に備えることに対しては、十分に議論されているとは言い難い。ニッチ市場の中で競合もなくオンリーワンとなっている企業がその市場の中で既存事業をどのように守り、そして成長させていくかという問題に対しては、専門技術戦略だけの議論では不十分と考えられる。

一方で、独占ニッチ市場においてもやはりマーケティング・ミックスの策定が重要であり、4P（(Product、Promotion、Place、Price)の計画構築は必要となる。しかし、独占ニッチ市場における新製品のビジネス展開では、すでに強力な既存製品が存在し、価格も安定し、販売チャネルも確立されているため、プロモーション戦略の構築が最重要課題になると考えられる。

本論文では、ニッチ市場でオンリーワンとなった企業が、その市場の中でどのように既存ビジネスを守り、成長させていくかについて議論を行う。特に独占ニッチ市場において新製品の開発を進める際の問題点と、新製品を開発した後のプロモーション戦略に焦点を当てて議論を行う。

7-2. 独占ニッチ市場におけるビジネスの維持と拡大における問題点

7-2-1. 微弱光用の光検出器市場について

HPDの開発が行われた1990年代は、PMTがPETやガンマ線カメラなどの核医学分野や高エネルギー物理実験分野などの主要な微弱光検出器市場を独占している状態にあった。微弱蛍光検出用途では、シングルフォトンカウンティング APD等の半導体光検出器も使われるようになってきてはいたものの、市場としてはまだそれほど大きくはなかった。したがって所属企業の真空管型の光検出器を担当する事業部としてもPMTに代わるような新たな光検出器(新製品)を開発する必要性をそれほど認識していなかった。しかも、所属企業では、いくつもの部門がそれぞれ別の会社のように売上目標を持って独立してビジネス活動をしており、用途によっては所属企業内の部門間で競合関係になる場合もあった。そのような状況の中で、いつ現れるか予測の難しい破壊的技術の登場に備え、市場を守るために新しい技術を取り入れた新製品を開発するのは容易なことではなかった。

次節では市場独占状態にある企業とその市場を守る際における問題点を述べる。

7-2-2. 光検出器市場における新製品開発の必要性和問題点

ニッチな極微弱光検出の市場へ参入してうまく参入障壁を築き、市場をほぼ独占した筆者の所属企業においては、製品の持続的な改良作業は非常に受け入れられやすい。しかし、既存製品に置き換わるような新技術の場合には、その製品化初期段階では技術的に未完成状態であり、たとえ理論上の性能が優れていたとしても、所属企業内で既存製品に代わる次期主力製品としてそれを強力に推進していく動きにはつながらない。一方で、現代のビジネスでは競合がどこから登場するかを予見することは難しいため、企業は常に防衛的戦略をとる必要がある。もちろん所属企業においても基幹事業である極微弱光検出器製品の市場の防衛は非常に重要と捉

えられていることは間違いない。したがって、たとえ既存市場におけるビジネスが順調な時期であったとしても、ビジネスの維持と拡大を念頭において、既存製品を置き換えるような破壊的技術を含んだ製品を自社内において開発することは、必要不可欠な作業と言える。

所属企業は複数の事業部に分かれているが、基本単位である部門(更にはその中にある製造グループ)ごとで採算性が求められるビジネスを展開している。つまり、最小単位である製造グループのレベルですべて黒字経営となっていれば、会社全体として黒字を維持できるわけである。このようなシステムは製造グループ間での競争を生むため、既存製品の持続的な改良(例えば、性能や品質向上等)の点でプラスの効果を発揮することが多く、所属企業においても順調に成長を続けてきた。一方で、ある同じ用途で競合関係にある、分析機器メーカーそれぞれに対して、それぞれの部署がそれぞれの光検出器製品を供給する事態が容易に発生するため、所属企業における各製造グループはたとえ同じ製造部の中にあっても、場合によっては競合関係になることがある。

例えば、ある用途に対して昔から製品を供給していた部門にとっては、新製品開発を行ってその用途に参入したい別の部門は競合となるのである。このような環境の中で、未完成状態の新技術を製品に使用できるレベルまで到達させ、その後順調に製品化まで辿りついたとしても、品質が安定した既存製品と比較した場合に、その使用リスクの高さから、自社内から市場に向けてスムーズに情報発信していくことが非常に困難となる場合がでてきてしまう。したがって、新製品の開発をスムーズに進めるためには、その開発によって自社だけではなく関連するメーカーや販売代理店、エンドユーザ等がどれだけ恩恵を受けるかを前もって可視化して、新製品の有用性を、自社内に明示することが重要となってくる。そうすることで、自社内でなぜその新製品を開発し、市場投入するのかに対して、共通認識が得られるのである。

ニッチ市場でオンリーワンとなった企業におけるビジネスの問題は、以上の通りである。したがって、そのような特殊な状態にある企業が市場を防衛し続けていくためには、破壊的技術を含む新製品を、自社内で開発することが当然必要であり、更にはその新製品の情報を市場に対してスムーズに発信していくための手法を確立することは、非常に重要なテーマである。そうした手法をマーケティングの一般論の中に見出すことは困難であったため、まずは自社内であって破壊的技術を含んでいると考えられる新製品の成功事例について、過去からの開発の歴史を詳細に見直すところから始めるのが最適と考えた。製品の開発の系譜を辿るプロダクト・ジェネアロジーの分析手法はそういった特殊な状況にある企業の市場防衛と成長戦略の立案において非常に有効となると考えられる。次項では、プロダクト・ジェネアロジーについて説明する。

7-2-3. 分析手法: プロダクト・ジェネアロジ

系譜学 (genealogy: ジェネアロジ) は本来ある家族の家系を辿る学問であり、例えば日本家系図学会[8]では様々な歴史の調査が行われている[9]。個人の家系を明らかにすることは重要であるが、家系に限らず系譜を辿ることは広範の歴史を明らかにすることにもつながるため、系譜を辿ったことで初めて明らかになるような事実もある。この手法を他の分野へ展開した例として、まずニーチェの『道徳の系譜』[10]が挙げられ、次にフランスの哲学者フーコーの『狂気の歴史』[11]、『監獄の誕生—監視と処罰』[12]などが挙げられる。相澤は「ミシェル・フーコーの方法論 : 系譜学の導入について」[13]の中でフーコーの思想について解説議論している。また日本では増田が『生の現場の「語り」と動機の詩学』[14]の中で語りと物語の系譜を辿る手法について議論を展開している。増田はこの手法を「温故学」と呼んでいる。「ポリシリカ鉄の研究」[15]の中ではその手法を利用し、ポリシリカ鉄の発展の研究に適用し、発展させた。これは本研究における「プロダクト・ジェネアロジ」の考え方に通じるものである。

本研究ではこの系譜学的な考え方を所属事業部の「新製品開発」に適用している。これは、ある製品の開発に始まるライフサイクルの歴史を振り返り、長い開発の歴史の中に埋もれているターニング・ポイントを一つ一つ明らかにすることで将来のビジネス展開につなげていくビジネス実践の手法である。特に前節で説明したように、ニッチ市場で競合も持たないオンリーワン企業が、自社内にある成功事例について自社内部および外部での活動の歴史を詳細に見直すことは、既存市場を如何に防衛し成長していくかの戦略立案にとって非常に有効なステップとなる。特に所属企業の製品は非常に高度な製造技術が必要とされるものであり、一製品の開発から市場投入までの期間は 10 年以上になるものも存在する。このような長期に亘る開発の場合、方向性を決定していた開発の責任者や主担当者が徐々に入れ替わることもあり、例えば活発な動きがあったであろう開発初期から市場投入時期における重要な情報が分散してしまっていることが多い。そのような分散した情報を効率的に集めて整理してターニング・ポイントを抽出することは、将来の製品開発の方向性を決めるために非常に有用な手法となる。

プロダクト・ジェネアロジにおける分析の手法は以下の通りである。

- ①製品(もしくは試作品)の誕生の歴史を文献を使って調査する。
- ②社内の開発記録・メール記録を調査する。
- ③社内開発担当者へのインタビュー(メールでのやりとりや面談)
- ④社外のユーザへのインタビュー(メールでのやりとりや面談)

以上の調査を行うことで、製品の試作開発段階から市場投入期までの歴史を振り返ることが

できる。

7-3. 調査結果

調査は文献、所属企業内関連文書、過去のメール履歴の調査の他、以下の関係者へのインタビュー(面談、メールでのやりとり)を中心に行った。インタビューの履歴を以下の表 7-1 に示す。

表 7-1: インタビューの履歴

年月日	時間	場所	相手	方法
2014年6月27日	午前	マンハイム	顕微鏡機器メーカーA社 技術者	面談
2014年7月10日	午後	浜松	所属企業 技術者Z	面談
2014年7月10日	午後	浜松	所属企業 営業担当者Y	面談
2015年4月2日	午後	ベルリン	顕微鏡機器メーカーB社 技術者	面談
2015年7月			顕微鏡機器メーカーB社 社長	電子メール
2015年7月			米国大学X教授	電子メール
2015年9月	午後	ベルリン	顕微鏡機器メーカーB社 社長	面談
2015年11月	午前	ロサンゼルス	米国大学X教授	面談

7-3-1. 開発の系譜

所属企業でのHPD開発の歴史について、当時の担当者やユーザに対してインタビューを実施した。更に2000年以降に筆者自身が開発担当者として実務を行った体験を加えて記述する。

7-3-1-1. 所属企業での開発 初期(プロトタイプ開発)

所属企業には1990年頃に社内でHPD開発の検討を開始した記録が残っている。あるユーザからの開発依頼もあり、最初に試作を行ったのは1インチ程度のサイズの実験管で、フォトダイオードを内蔵したアルカリ光電面のタイプであった。当時は競合の光検出器メーカーが同様にHPDの開発を開始したとの情報もあったので、市場の拡大よりも新しい光検出器の可能性を追求するという技術面から開発を開始したとのことであった。

最初の試作は所属企業の開発担当者3名が中心になって行い、HPDの基礎特性について評

働が行われた。開発チームのリーダーZ は、1992 年頃から所属企業の半導体関連の事業部へ出向して、技術者の指導を受けながら電子検出用のダイオードやアバランシェ・ダイオードの設計を行い、技術を蓄積した。リーダーZ によれば、所属企業内部にアバランシェ・ダイオードを試作できる環境が整っていたため、HPD の開発を効率的・継続的に進めることができたとのことである。

その頃、所属企業で技術アドバイザーをやっていた米国大学教授 X から、HPD を安価に製造することができれば SSC (Superconducting Super Collider) 実験[16-17]用の光検出器として使用できる可能性があるとの情報が入り、アバランシェ・ダイオードを内蔵したコンパクトなサイズの HPD を試作する方向へ開発が進んだ。SSC 計画は 1980 年代前半に提案された周長 87 km、ビームエネルギー 20 TeV の陽子・陽子衝突型の実験で、米国のテキサス州に設置される計画であった。当時の米国は高エネルギー物理学の進展で欧州に先を越されており、エネルギーフロンティア研究を復活させるためにこの計画が出されたようである。SSC 建設は順調に進んでいたかのように思われたが、1990 年頃に政府にて財政赤字削減が大きな問題となり、巨額の経費に膨らんだ SSC 建設は格好の削減対象となったようで、1993 年には連邦議会で計画の中止が決定された。

SSC 計画の中止によって HPD の用途が消えてしまった状態となったため、開発チームのメンバーは方向転換を図ろうと考えた。1995 年 10 月頃からはリーダーZ を中心に高効率 HPD の試作として GaAs や GaAsP 光電面を搭載した HPD の試作が行われるようになった。この段階では、原理的に波高分解能の高い HPD に高感度の結晶光電面を組み合わせれば売れるだろうとの比較的安易な考えのもと開発を進めていた様子が伺える。当時の開発報告書等の資料を調査した結果では、当時の HPD は特性が安定せず、真空状態を維持できない、光電面感度が低い、などの問題を抱えながら日々対策に追われていたようである。

その後 1997 年にはリーダーZ がシングルピクセルのアバランシェ・ダイオードを内蔵したアルカリ光電面 HPD の論文を発表した[18]。翌年の 1998 年には GaAsP 結晶光電面を搭載した HPD の評価論文を発表し、開発が終了したことを世の中に発信している[19]。図 7-1 に初期製品の写真を示す。

当時の営業関係の記録を調査したところ、リーダーZ の論文発表に合わせて 1997 年の NSS 学会併設の展示会で HPD の展示が初めて行われていることがわかった。1998 年、1999 年には GaAsP 光電面タイプの HPD の展示が行われた。このようなプロモーション活動にも関わらず、当時の売上は年間 1000 万円にも届かずに低迷していた。図 7-2 に 1997 年から 2004 年までの売

上を示す。



図 7-1: 初期 HPD 製品の外観写真

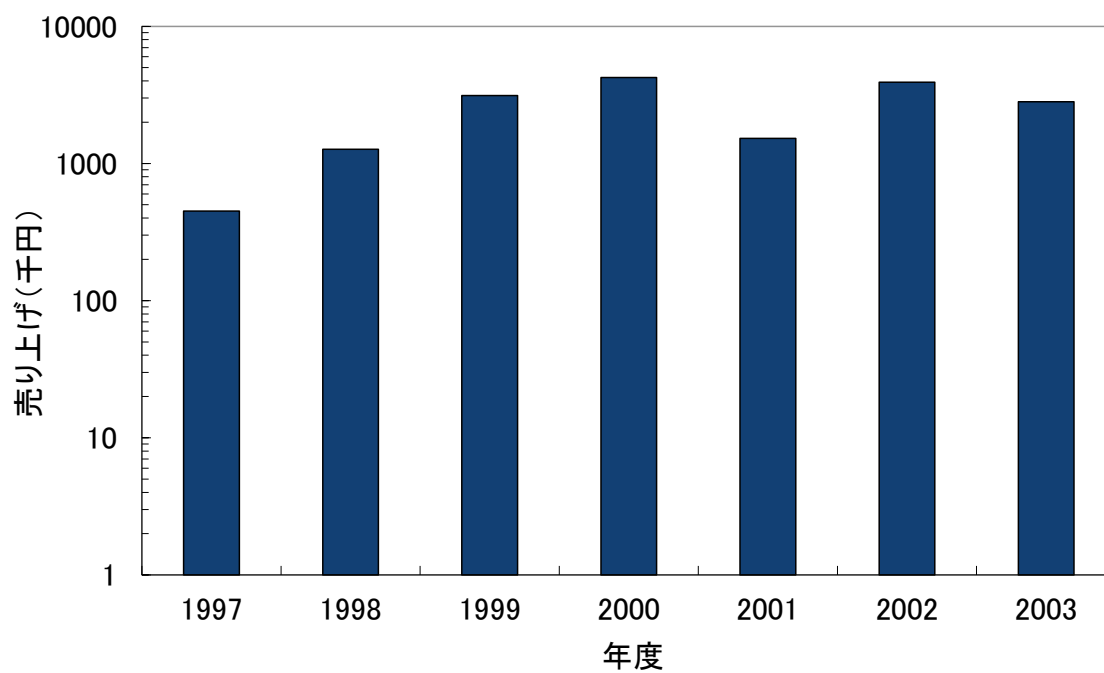


図 7-2: 1997 年から 2004 年までの初期 HPD 製品の売上

7-3-1-2. 所属企業での開発 市場投入初期

当時は売上を伸ばそうと担当者は必死であった。初期 HPD 製品の特長としては次の通りである。

★ 小型

★ 波高分解能が高く、シングルフォトン、ダブルフォトン、トリプルフォトンといったように信号の波高弁別が可能

当時はまだ、価格が従来の光電子増倍管に比べて高く、他にはこれといった特長は見られなかった。この頃、リーダーZは国内の大学院大学(所属する研究者はエンドユーザに相当)へ進学して教授Wに師事し、ユーザの立場で現行製品を見直した。また米国大学教授Xは所属企業内で講演を行うなど、HPDの重要性を社内に説き、必要性和協力を訴えた。また米国大学教授Xは2000年にNIM論文にてHPDと他の光検出器について定量的な比較を行い、HPDが理想的な光検出器になり得ることを世界に証明している[20]。

このような動きの中で、2005年にリーダーZは教授Wと相談し、現行製品のプロトタイプとなる高速型HPD開発の提案を所属企業内で行った。この高速型HPDは初期製品をベースにしているが、新たに低容量のアバランシェ・ダイオードを開発し、電子収束電極を見直すなどして、高速応答・長時間分解能を達成するという設計コンセプトを持っていた。しかしながら、この段階でもまだ具体的な用途というのは見つかっておらず、当時の所属企業内のメール履歴を調査した結果においても、とにかくこれまでにはない高性能の光検出器を作ってみようというシーズ志向の試みであることがわかっている

高速型HPDは初期製品をベースにしているため試作経費や期間が節約され、翌年2006年には試作品が完成した。筆者はこれを評価し、結果をまとめて米国で開催されたNSS2006学会にて口頭発表を行い、その後IEEE論文誌に投稿した[21]。学会発表では、ブランド力のある光検出器メーカー(所属企業)からの発表ということもあり、会場にはかなり多くの聴講者が入っていたが、発表後の質疑応答においては数多くの質問があったわけでもなく、特に目立った発表ではなかった。その後の併設展示会では、発表を聞いた研究者が所属企業の製品展示ブースにやってきて、HPD単体を使いこなすことは難しいので、電源を内蔵したモジュールにしないと売れないだろうとのアドバイスを与えてくれている。筆者はコメントを日本に持ち帰って報告した。

2006年から2007年にかけて米国大学教授Xに高速HPDを貸与した記録が所属企業内に残っている。この高速HPDがバイオ用途(極微弱蛍光検出)に使えることを察知した米国大学教授Xは、同じ大学内のBiochemistryの研究者である米国大学教授Vに紹介した。教授Vの研究室

でHPDの評価が行われ、2008年1月にサンフランシスコで開催されたBIOS学会においてXavier 研究員 U から評価結果の発表が行われた[22]。

内部資料を調査した結果、2006年12月頃に筆者はモジュールの再提案と合わせて、管単体を金属ケースに収める提案を行っていることが明らかとなった。それまでのHPD製品は樹脂製ケースに管を入れてシリコンでポッティングしていたが、使用環境によっては放電等の問題が発生して性能通りの結果を得られないことが多かった。そこで管を金属ケースに入れてケースの電位をグランド電位とすることで、周囲環境の影響を受けない、安定して信頼性の高い製品を完成させた。こうして2007年に現在の主力HPD製品が誕生した。図7-3に現行HPD製品の外観写真を示す。



図 7-3: 現行 HPD 製品の的外観写真

所属企業に残る資料では2007年にはこの現行HPD製品を現在の主要顧客となる顕微鏡機器メーカーB社や顕微鏡機器メーカーC社そして顕微鏡機器メーカーA社に貸与しており、その評価結果は3社とも良好なものであった。一方で2007年初め頃から、所属企業ではこの高性能光検出器を内蔵したモジュールの開発を開始しているが、HPDの製造担当部署が仕事の傍らで行っているため、その動きはスローなものであり、結局現在も完成に至っていない。

7-3-1-3. 所属企業での開発 成長期(分析機器への採用)

その後顕微鏡機器メーカーB社とは何度か面談を行った記録が残っている。2008年1月末頃の面談報告では所属企業のモジュール開発を待っていることが伺えた。しかしその後、所属企業での開発が進まなかったため、B社で独自のモジュールを開発し、2008年に販売を開始した。図7-4にB社で開発されたHPDモジュール[23]の外観写真を示す。

B社のHPDモジュールは世界最初のHPD内蔵モジュールである。2010年には、FLIM and FCS Detection in Laser-Scanning Microscopes: Increased Efficiency by GaAsP Hybrid Detectorsというタイトルで論文発表も行われた[24]。

2008年頃にはB社の競合先であるC社との面談も増えていたが、やはり最初の段階では所属企業製のモジュールに期待を持っていた。しかし所属企業での開発がうまく進まなかったことから、2010年頃にはやはりC社独自のモジュールを開発する方向に進んでいる。その後2011年頃にC社のモジュール[25]の販売が開始された。図7-5にその外観写真を示す。

B社やC社では、その後積極的な宣伝活動が行われている。定期的に研究会を開催して自社の製品を使った研究の成果をエンドユーザーに発表させている。

この頃大手顕微鏡メーカーであるA社からも引き合いが入り始め、2010年3月のAnalytica展示会辺りから積極的に面談等でやりとりするようになり、注文も増え始めた。そして2011年頃にA社の共焦点顕微鏡用ユニットとしてA社製のHPDモジュール[26]の販売が始まった。図7-6にA社製HPDモジュールの写真を示す。このHPDモジュールはB社やC社のモジュールとは違って汎用性はなく、A社のレーザー顕微鏡専用の光検出器モジュールである。

以上のように、2008年にB社が独自のモジュールを発売し、その後2011年にA社、C社がHPDモジュールを発売したことで売上が急速に伸びた。図7-7に1997年から2013年までのHPD製品の売上を示す。また、図7-8に2010年から2014年までのLSM用の光検出器売上の伸び率のデータを示す。HPDの市場投入によって、LSM用光検出器の売上額が大きく減少することはなく、市場は成長した。



図 7-4: B 社が開発した HPD モジュール

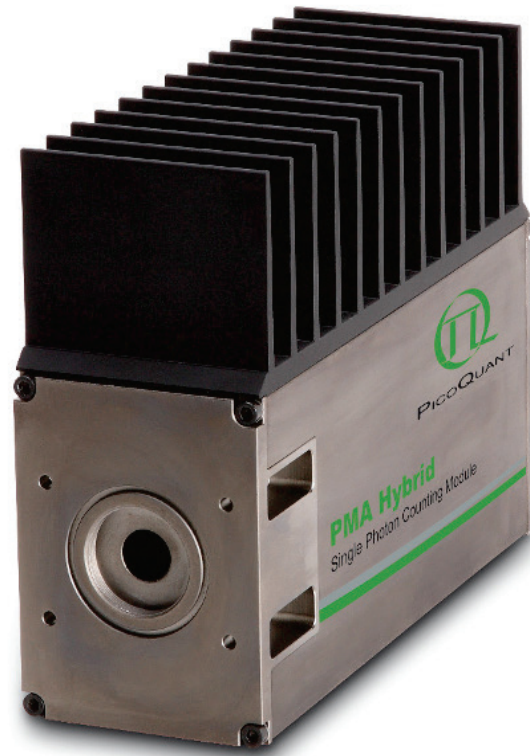


図 7-5: C 社が開発した HPD モジュール



図 7-6: A 社の HPD モジュールの外観写真(右は顕微鏡本体に装着した写真)

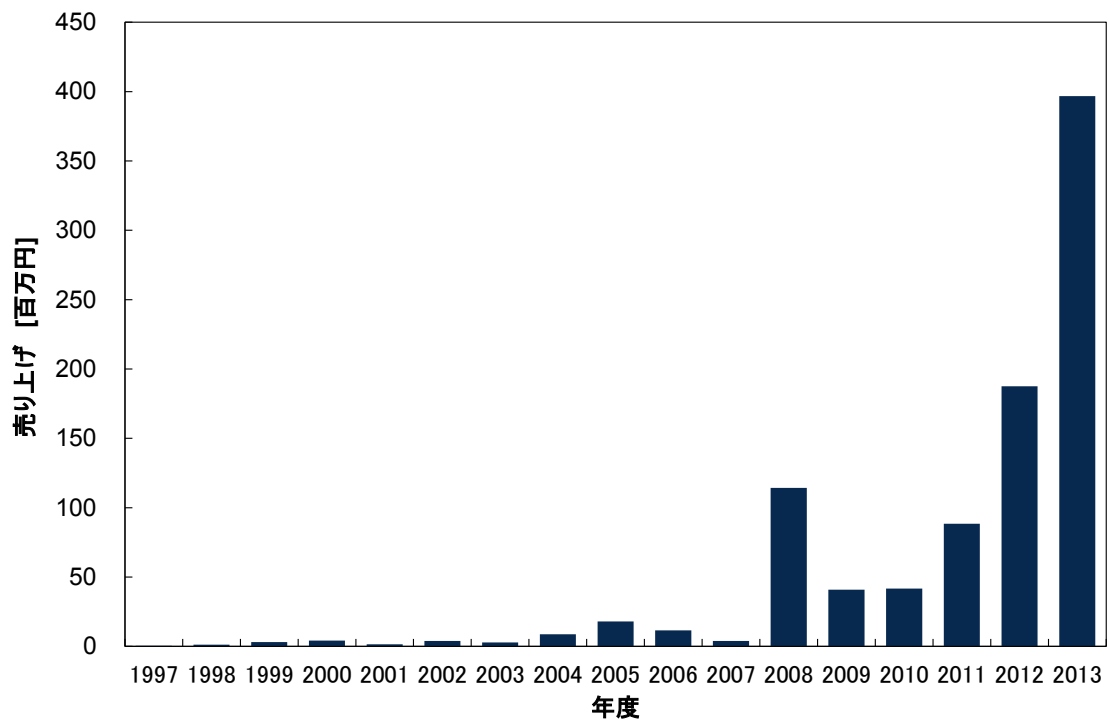


図 7-7: 1997 年から 2013 年までの HPD 製品の売上

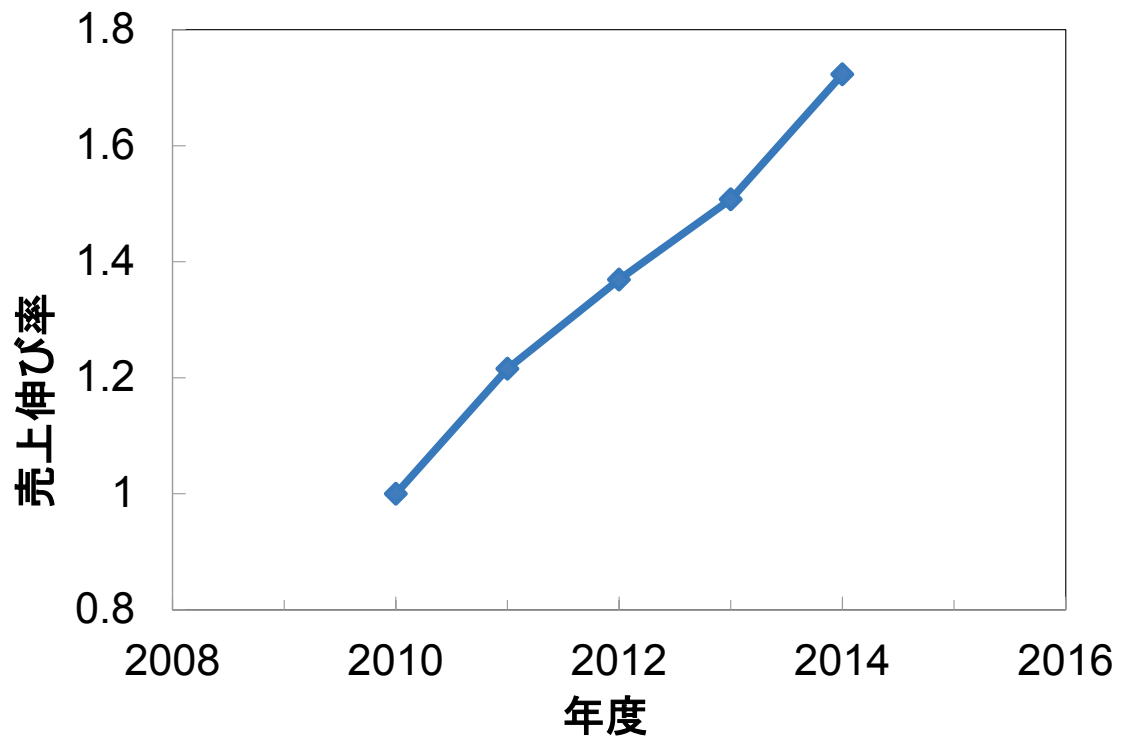


図 7-8: 2010 年から 2014 年までの LSM 用光検出器の売上伸び率

7-3-1-4. GaAsP 光電面光検出器と A 社の戦略

レーザー顕微鏡用途では各社とも従来の光検出器は所属企業製のアルカリ光電面の PMT であったが、2000 年代初期の GaAsP 光電面の高感度化技術の確立によって、その光電面量子効率(変換効率)は 500 nm の波長辺りでは 50%に達するようになり、それまでのアルカリ光電面と比較して 1.5 ~ 2 倍程度にまで到達した。一方で、細胞内のタンパク質を標識するための蛍光タンパク質は GFP をはじめ様々なものが登場していたが、その主なものの発光波長は GaAsP 光電面の感度波長域と合っていた[27]。

所属企業に残る資料を調査した結果、2000 年頃に多光子レーザー顕微鏡を手掛けていた D 社が GaAsP 光電面 PMT に興味をもっており、評価が行われていることがわかった。この後 D 社は別の顕微鏡メーカー E 社に吸収されて、多光子顕微鏡のプロジェクトもなくなったようである。この頃の E 社は D 社が手掛けた GaAsP 光電面の製品には興味をもっておらず、使い物にならないと考えていたようである。理由としては 700 nm 以上の感度がなかったことが原因なのではとのことであった。D 社は多光子顕微鏡に関する特許をもっていたとのことで、E 社はこれが欲しかったのではと、当時の所属企業の営業担当者 Y は推測している。しかし徐々に E 社の考え方が変わり、それから半年程経った頃から、GaAsP 光電面の製品は使えるかもしれないということになっていったようである。E 社が採用したのは既存製品をベースとした改良型の PMT であったにも関わらず、所属企業内では既存製品の市場に割って入る製品の開発をめぐる、かなりの議論があったようである。結局開発を開始するまでに一年程度の時間が掛かったとのことであった。先に販売されていた既存製品に近いタイプの GaAsP 光電面の PMT が E 社に採用されたことをきっかけに、その後 2009 年頃に E 社から GaAsP 光電面の改良型 PMT を内蔵したレーザー顕微鏡が市場に投入された。その後各社競って GaAsP 光電面の製品を開発し、市場へ投入することになる。ここで興味深いのは大手顕微鏡メーカーである E 社、F 社、G 社などが PMT を選択する中で、A 社だけは HPD を選択して徹底的に PMT との比較を強調するプロモーション戦略をとった点である。

顕微鏡メーカーとの面談や展示会等での営業担当者からの情報によると、A 社以外の顕微鏡メーカーでは、当初新しく発売した製品に対して GaAsP 光電面の PMT を採用したので、エンドユーザーはレーザー顕微鏡丸ごとの買い替え(数 1000 万円 ~ 1 億円)を選択しないといけなかったようである。一方で A 社の顕微鏡は、数 100 万円程度の光検出器ブロックのみを付け替えることで旧型のレーザー顕微鏡をバージョンアップさせることができたため、拡販のスピードが他社に比べて非常に速かったようである。

7-3-1-5. ターニング・ポイントの抽出

HPD 開発の歴史をまとめると以下ようになる。

- ①1990 年頃に物理実験用として HPD の開発を開始した。
- ②1993 年には想定していた物理実験が中止となってしまったため、市場を別の分野まで広げようとしたが売上が伴わなかった。
- ③2000 年頃に開発チームのリーダー Z が大学院大学(教授 W の研究室)へ進学し、エンドユーザの協力が得られるようになった。
- ④所属企業内で初期型製品の改良を進め、その後 2006 年頃に現行製品のプロトタイプとなる高速型 HPD の特性を、筆者が学会発表した。
- ⑤同じ頃、所属企業において技術アドバイザーをしていた米国大学教授 X の協力により、大学内部での学部間のつながりを利用することができるようになった。結果としてバイオ分野の研究室から HPD の評価論文が投稿された。HPD 製品のレビューも行われ、製品の品質が向上した。
- ⑥同じ頃にレーザー顕微鏡機器メーカー B 社から声がかかった。B 社での評価の結果は良好で、その後 B 社では所属企業で開発の進まなかった HPD 内蔵モジュールを世界で初めて製品化した。業界のオピニオンリーダ的存在であった B 社は積極的な製品プロモーションを行った。
- ⑦B 社の競合である C 社から声がかかり、2011 年には C 社からも同様のモジュール製品がリリースされた。
- ⑧顕微鏡大手メーカーである A 社から声がかかり、その後 A 社のレーザー顕微鏡用のメイン光検出器として採用が決まり、HPD の売上は急激に伸びた。新製品(HPD)の投入による売上の減少は見られず、市場は成長した。

以上のように、HPD 開発の歴史を振り返ったところ、以下に示すターニング・ポイントが見えてきた。

★大学との関係

所属企業と大学との関係が見えてきた。一度目はリーダー Z が学生として大学院へ進学したところである。ここではリーダー Z とエンドユーザである大学院大学の教授 W は単なる生産者と消費者という関係ではなくなり、光検出器の可能性の追求(極限へのチャレンジ)という純粋な目的の

ために情報を共有できる関係となった。これにより性能の劣っていた初期型から、市場に存在しなかった新しい高性能の光検出器へと短期間のうちに変貌を遂げることができたと考えられる。結果として既存製品である PMT との技術的な性能差別化が図られた。

二度目は米国大学教授 X との関係であるが、ここでは教授 X のもつネットワークによって、高エネルギー物理実験用途からバイオ用途（極微弱蛍光検出用途）へと市場をスムーズに変化させることができている。いずれの場合にも、所属企業に対する外部の味方ができることにより、情報の獲得・発信の点で大きなメリットが発生したと考えられる。近年では「産学連携」もしくは「産官学連携」という言葉がよく聞かれるようになったが[28]、HPD 開発の歴史においても成果が表れていることが明らかとなった。

★技術の補完

2006 年頃までに行われた製品改良において HPD の性能は確かに劇的に向上したが、この段階ではレーザー顕微鏡へ搭載できる形（電源やアンプを内蔵したモジュール）になっていなかった。所属企業内にはそのような技術自体は存在していたが、当時 HPD 製造部署と回路を担当する部署の積極的な連携は見られず社内での開発はほとんど進んでいなかった。機器メーカー等のユーザはユーザサイドで開発経費が掛かることを懸念し、当初モジュール形態での供給を期待していたが、所属企業の状況を見兼ねてユーザ側（A 社、B 社、C 社）でモジュールが開発されることとなった。これは近年よく見られるオープンイノベーション（ユーザイノベーション）と呼ばれる方法[29-30]に近いと考えられる。結果として所属企業はモジュールでの製品提供の機会は失ったものの、HPD という超高性能の光検出器は、機器メーカーや大学からの情報発信を通じて市場に認知されるようになり、売上の大幅向上にもつながったことが明らかになった。

★社外のキー・パーソン

HPD の開発の歴史を見直したところ、所属企業の間以外に二人のキー・パーソンの存在が明らかとなった。

米国大学教授 X は 1990 年代から HPD の可能性に気が付き、積極的に情報を発信していた。教授 X は開発初期の HPD の品質がまだ悪かった段階でも興味を示し、その品質の向上の助けとなっている。教授 X は、エベレット・ロジャースが提唱するイノベータ理論[31]におけるイノベータに相当すると思えることができる。図 7-9 にエベレット・ロジャースが提唱したイノベータ理論における商品普及の際に分類される 5 つのグループを示す。

一方で、その後登場した B 社の社長は、所属企業から発売する予定であったモジュールをしばらくの間興味をもって待ってはいたが、それが遅れそうだと判断すると、すぐに独自の HPD モジュールを開発して世界で最初に市場投入するなどの動きを見せた。そこから判断すれば、アーリーアダプタに相当する人物であると考えられる。

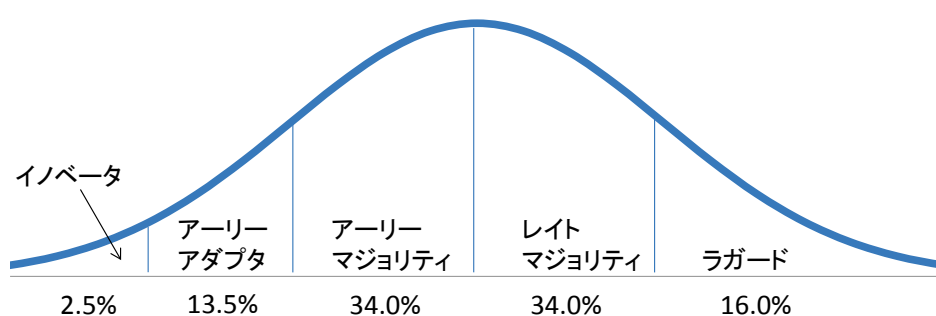


図 7-9: イノベータ理論における 5 つの購入者層

(文献[27]を元に筆者が作成)

★B 社や C 社が行っている研究会

B 社や C 社では定期的に研究会を開催してエンドユーザを集め、そこで研究成果を発表させることで情報の提供と収集を効率よく行っていることがわかった。これにより、HPD の情報が速やかにユーザに浸透したと考えられる。図 7-10 に、登録したエンドユーザに対して、B 社が送っている研究会案内メールを示す。(筆者はエンドユーザではないが、面談時に名刺交換をしているため、先方がメールアドレス登録して広告メールを送ってきていると推測される。)

★A 社の戦略

主要なレーザー顕微鏡メーカーは GaAsP 光電面が搭載された PMT を選択したが、A 社だけは GaAsP 光電面を搭載した HPD を選択した。この結果、A 社のレーザー顕微鏡は他のメーカーのものとは比べて特徴のある製品となった。

また A 社の HPD モジュールは、旧型のレーザー顕微鏡まで含めて対象とした、製品アップグレード用の光検出器モジュールだったために、エンドユーザは少ない予算でも効果的に保有しているレーザー顕微鏡の性能向上を図ることが可能となっていた。このようなビジネス戦略によって、A 社のレーザー顕微鏡ビジネスは成功を収め、HPD の売上増大につながったと考えられる。

Dear TCSPC Users,
please join us at the
10th International Workshop on Advanced Multiphoton and FLIM techniques
in Saarbruecken, Germany, June 17-19, 2015
Organised by Saarland University, Saarbrücken, and Becker & Hickl GmbH, Berlin
Topics:
Fluorescence lifetime imaging (FLIM)
Phosphorescence lifetime imaging (PLIM)
Advanced FLIM techniques
FLIM of fast metabolic effects
Calcium transients imaged by FLIM
Clinical FLIM applications
In-vivo multiphoton tomography of human skin
In-vivo FLIM of the human retina
Cars, STED, FCS, FRET
Protein interaction
Single-molecule spectroscopy
Please see www.flim.ws or www.becker-hickl.com for details and registration
Best regards

図 7-10: B 社からの案内メール

7-4. 独占ニッチ市場における新製品開発

ニッチな既存市場の中で新製品をスムーズに市場投入する場合の戦略論については、報告事例がほとんどない。そもそもそのような市場においては、強力な既存製品がすでに存在しており、新製品をわざわざ開発し、市場に投入する必要性が薄いためではないかと考えられる。しかし市場を守るためにはやはり破壊的な技術をもった新製品の開発は必要と考えられ、したがって

そのような場合には、まずはプロダクト・ジェネアロジーの手法を使って自社にある新製品の成功事例を見直し、分析することで戦略を構築することが最善であることをすでに示した。

HPD の開発から市場投入までの歴史を見直したところ、前節で説明したターニング・ポイントが明らかとなった。このターニング・ポイントを更に分析することによって、ニッチ市場における最適なビジネス戦略策定方法を考察する。今回は「ワイドレンズ」[32]の手法を利用して考察した。

ニッチな市場の中で、既存製品に代わる新製品をスムーズに市場投入したいと考える場合、まずは既存製品に代わる新製品がどれだけのメリットをユーザや自社にもたらすかについて、明らかにするところから作業を始める必要がある。そして、新製品開発において次に重要となるのは、足りない技術がある場合には誰と組んで解決するのかを明らかにすることである。そしてもう一つ重要なのは、開発した新製品をどのように市場に認知させるかである。優れた新製品も、情報の発信がうまくいかなければ採用は遅れ、最悪の場合には歴史から消えてくことになりかねない。

7-4-1. ワイドレンズ手法による新製品開発についての考察

7-4-1-1. ワイドレンズの手法について

自社内にて新製品開発の作業をスムーズに進める必要があり、そのためには既存製品に代わる新製品がどれだけのメリットをユーザや自社にもたらすかについて、明らかにしなければならない。

ニッチ市場を独占していた当時の状況の中で、所属企業(所属事業部)では積極的に新たな用途を開拓する必要はなく、したがって顧客からの要望を取り入れて製品の改良を行っていた。これはいわゆるプル型に近い戦略である。既存製品の継続的な改良によって、ある程度顧客を満足させることができるため、失敗のリスクを伴うような新しい製品開発を積極的に行う必要性が低かった。そのため、HPD のビジネス上の成功はモジュール化を行って市場投入することが必須条件であったが、社内でこれが積極的に進むことはなかった。モジュール化の技術は所属事業部内にあったものの、HPD を動かすための高電圧回路や、耐電圧をもたせるための構造など開発要素も多く、担当部署は大きな売上の予測が立たない中でリスクをとって開発を行うことはしなかった。この問題は、HPD の開発担当部署が回路開発などを担う他部署に対して、エンドユーザやその間にいるユーザ(メーカ)が手にするであろう大きなメリットを明示できなかったことにも原因があると考えられる。

ワイドレンズの手法では、市場に関わっているメーカやユーザなどの関係者をエコシステム

(生態系)として捉え、コーイノベーション・リスクやアダプションチェーン・リスクという考え方を導入してビジネス展開がうまく進むかどうかを評価している。プロダクト・ジェネアロジーで明らかとなったいくつかのポイントを考察するにあたり、エコシステムとして自社やユーザを捉える、ワイドレンズの考え方を利用することが、本研究においては有効な解析手法であると考えた。図 7-11 に今回使用したワイドレンズの手法の概念を示す。ワイドレンズの手法では、例えば自社の製品を組み込んだ製品を製造するような他メーカや販売店といった、エコシステム上に存在するパートナーにまで視点を広げることが重要であると説明している。つまり、自社が優れた製品を開発しても、その製品がエンドユーザとの間にいるパートナーに受け入れられ、そこでのイノベーションが成功しなければ、ビジネスは失敗に終わるというものである。その評価にあたっては、コーイノベーション・リスクとアダプションチェーン・リスクという評価手法を導入している。本研究においては、プロダクト・ジェネアロジーで明らかになったターニング・ポイントの中で、LSMメーカであるA社のとった特徴的なビジネス戦略を分析・考察するために、これら二つの手法を利用した。

まず、コーイノベーション・リスクの評価では、製品開発が成功するかどうかの確率は自社の技術開発だけでなく、他社の技術開発に大きく依存するということを説明している。図 7-12 にコーイノベーション・リスクの概念を示す。ある製品を開発する際には、いくつかのイノベーションが必要となる。製品開発が成功するには、それぞれのイノベーションすべてが成功する必要がある。各イノベーションの成功確率が85%と高かったとしても、図に示すように4つのイノベーションすべてが成功する確率は、52%と低くなる。パートナーにおけるリスクが高い場合には、エコシステムの組み換えなど、パートナーの変更が必要となる。これがワイドレンズで説明されるコーイノベーション・リスクの評価である。

また、アダプションチェーン・リスクの評価においては、提供する製品(サービス)に関して、エコシステム上に存在する関係者それぞれにとって何らかのリスクが存在し、デメリットがメリットを上回ってしまう場合、アダプションチェーンが切れて、エンドユーザまでうまく製品が届かないと説明している。図 7-13 にアダプションチェーン・リスクの概念を示す。メーカ1がメーカ2に部品を供給し、メーカ2が最終製品を製造して、販売代理店からエンドユーザに製品を届けるエコシステムのモデルである。メーカ1と2、エンドユーザにおけるメリット大きかったとしても、エコシステムの途中に存在する販売代理店のデメリットが大きいと、その部分でチェーンが切れる。その結果として、製品がエンドユーザまで届かなくなると、ビジネスは失敗に終わってしまう。アダプションチェーン・リスクの評価では、チェーンが切れていないことと、エコシステム上に存在する関係者のメリットが大きいたことが重要である。

エンドユーザの「用事」への対応

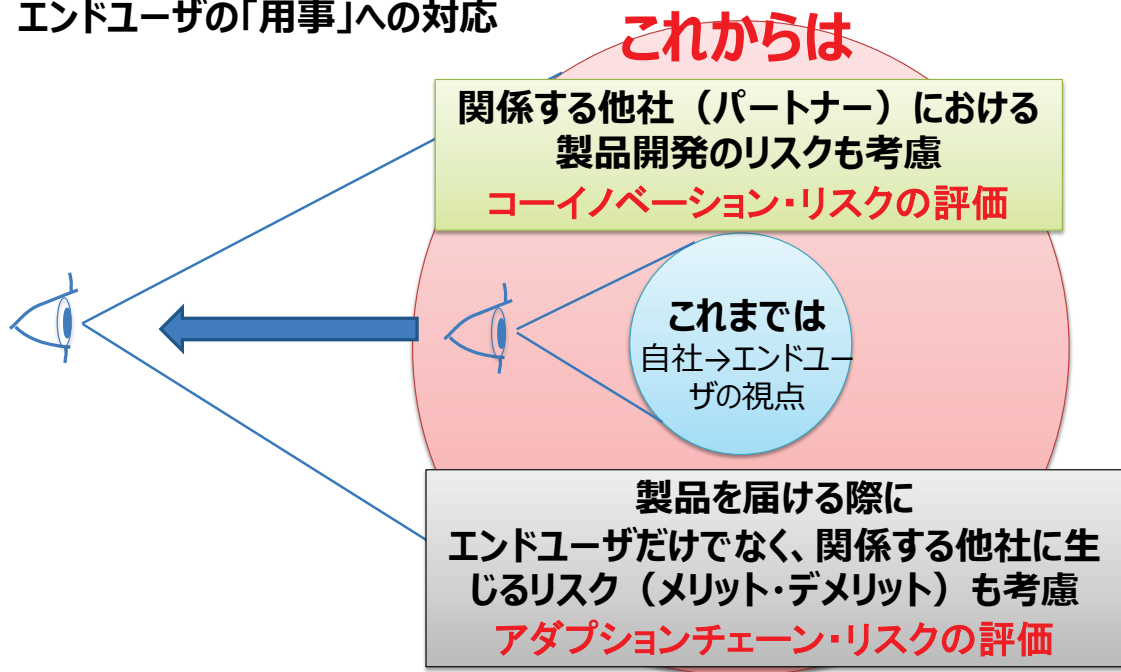


図 7-11: ワイドレンズ手法を利用したエンドユーザの「用事」への対応

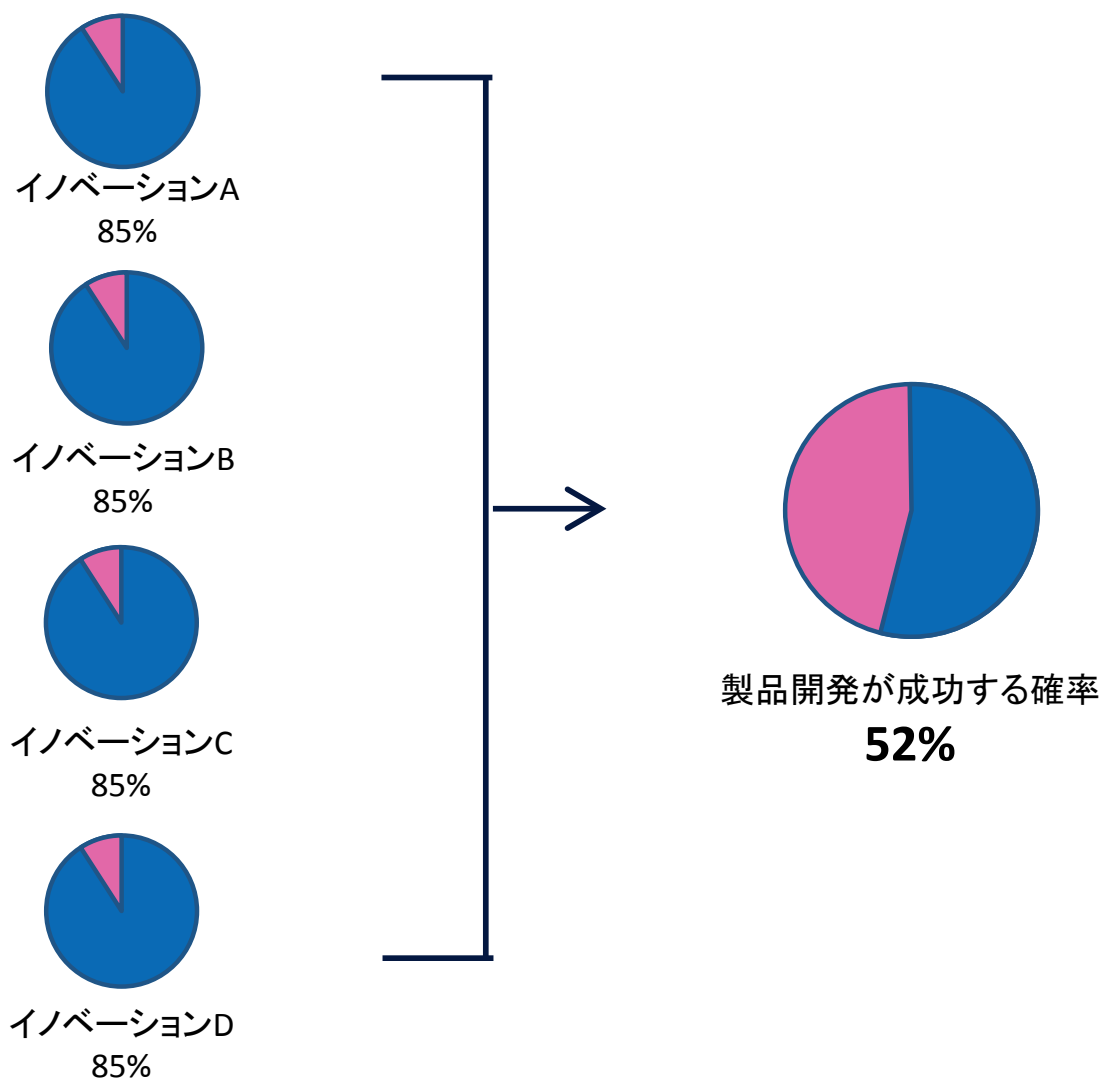


図 7-12: コーイノベーション・リスクの概念



図 7-13: アダプションチェーン・リスクの概念

7-4-1-2. エンドユーザの用事

まず、A社の特徴的なビジネス戦略を分析するにあたって重要なのは、エンドユーザがLSMで何を解決したいかということである。LSMについては第4章で説明したとおりである。

クリステンセンは著書[33]の中で、マーケティングで狙い通りの成果をあげるためには、顧客が製品を購入したり利用したりする状況の理解が重要であり、顧客には片付けなくてはならない仕事としての「用事」があり、顧客がそれに気が付くと、「用事」を片付けるために、「雇える」製品やサービスを探すと説明している。そして、分析すべきは顧客ではなく、顧客の置かれている状況であると説明している。

ここでレーザー顕微鏡ユーザの「用事」を簡単にまとめると、以下の通りである。

- ①少ない光量(サンプルへのダメージ無し)で、良好なシグナルノイズ比で蛍光(強度の)イメージング画像を取得したい。
- ②蛍光相関分光(FCS)や蛍光寿命測定(FLIM)も精度よく行いたい。
- ③少ない予算で高性能の顕微鏡を手に入れたい。

これを満足できる光検出器として、所属企業には GaAsP 光電面の PMT と GaAsP 光電面の HPD がある。蛍光強度のイメージング(検出)という用途においてだけ比較すれば、劇的に性能が変わるわけではないこの二つの製品において、A 社のみが HPD を採用し、その他は PMT を採用するという市場の構図となった理由が何であったのかを考える必要がある。

以下に、バイオ分野への HPD の応用展開に関して、ワイドレンズの手法を利用した分析結果を示す。

7-4-1-3. コーイノベーション・リスク

図 7-14 に示すコーイノベーション・リスクは、A 社が PMT と HPD を採用した場合の光検出器モジュール開発の成功確率を示している。HPD を採用する場合には、A 社は電源やアンプなどを内蔵したモジュールを開発しなくてはならないため、その部分でリスクが発生する。その成功確率は 60%と推定した。一方 PMT では、電源などが組み込まれたモジュール製品が所属企業から提供されているので、A 社内におけるモジュール開発のリスクは存在しない。その他には、信号処理系においては、従来のアルカリ光電面の PMT で、HPD に使用できるフォトンカウンティングの回路がすでにほぼ確立されている状態なので、リスクはほとんどないと考え 90%の成功確率と推定した。それぞれの成功確率の掛け合わせの結果として、PMT を採用する場合には 90%の成功確率であるのに対し、HPD の場合には 54%の成功確率となる。ではなぜ A 社は失敗する危険性の高い HPD モジュールの開発を行ったのだろうか。この点について更に分析を進める必要があると考えた。

所属企業は各レーザー顕微鏡メーカーに対して、HPD の紹介を行っていたが、採用したのは A 社だけである。主要な顕微鏡メーカーへのインタビューの結果、HPD を使いこなすことができる可能性があったのは A 社だけであったということがわかってきた。A 社より先に HPD のモジュール化に成功したメーカーとして、先に示した B 社と C 社があるが、A 社が二社のモジュール化成功を知っていたかどうかはわからない。ただし、三社とも同じドイツに所在する企業であり、B 社と C 社はレーザー顕微鏡のオプション測定用のユニットを手掛けている会社であるため、情報交換が

行われた可能性は否定できない。

A 社以外の他社が HPD を採用しなかった原因についてはコーイノベーション・リスクを考えることで明らかにすることができる。図 7-15 に他社で HPD を採用する場合のコーイノベーション・リスクを示す。他社では HPD を使うにあたってはモジュール状態での提供を強く望んだが、所属企業はそのような製品を持っていなかった。このことは他社での HPD モジュール化に大きなリスクがあったことを示しており、A 社以外の他社で、HPD モジュール開発が成功する確率は 30%と推定した。また、HPD の特性が最も活かされる信号処理系はフォトンカウンティングモードであったので、A 社以外の他社で HPD を使うためにはフォトンカウンティングの回路を開発する必要があったと推測される点である。A 社以外の他社で、HPD 用の信号処理系の開発が成功する確率は 60%と推定した。結果として、A 社以外の他社で HPD モジュールを開発する場合には、図に示すように 20%を切るような成功確率となって、採用に至らなかったと推測される。

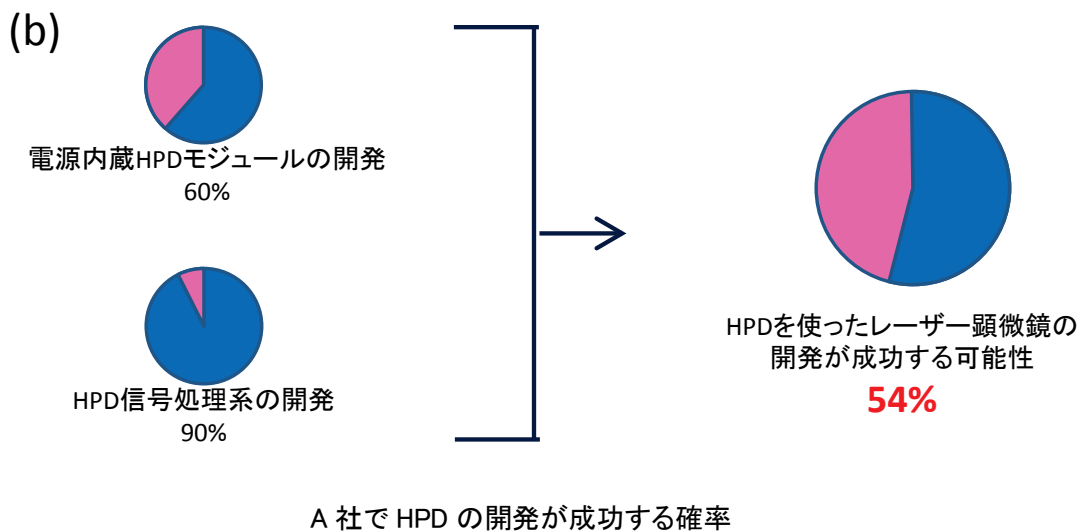
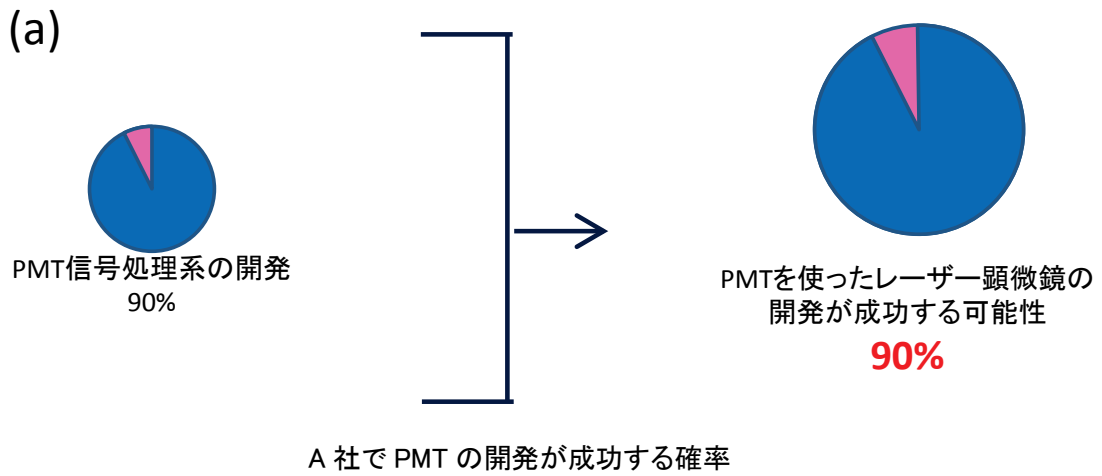


図 7-14: A 社で光検出器の開発が成功する確率
(a)が PMT の場合、(b)が HPD の場合の成功確率を示す。

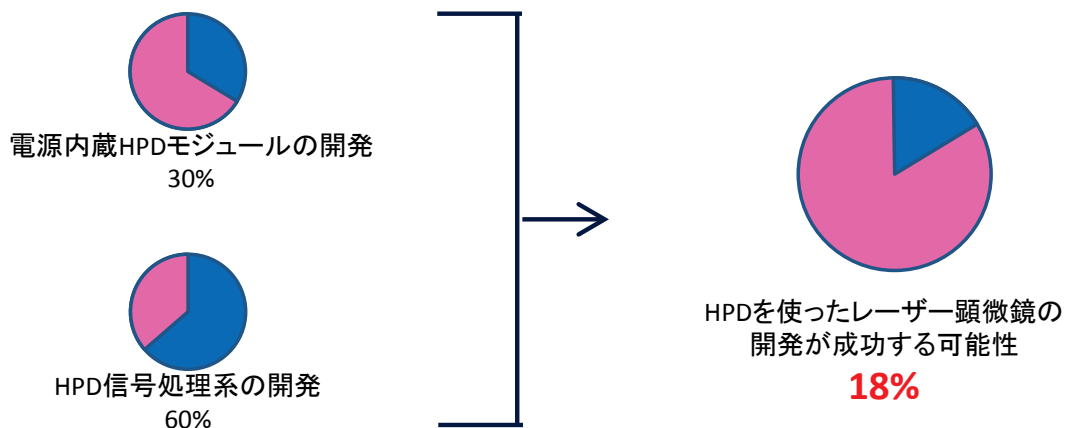


図 7-15: 他社で HPD の開発が成功する確率

7-4-1-4. アダプションチェーン・リスク

次にアダプションチェーン・リスクについて考える。表 7-2 に PMT と HPD を採用した場合のメリットとデメリットをそれぞれ数値化した。またその結果から、図 7-16 に現在における PMT と HPD のアダプションチェーン・リスクの比較を示す。図中の点数はメリット・デメリットの合計値である。

所属企業においては、レーザー顕微鏡への採用による売上拡大がメリットである。数値はプラス 3 と推定した。一方デメリットとして、PMT は多数の会社で採用されたために、注文が入った時の供給体制への不安が発生する。数値はマイナス 1 と推定する。HPD では、従来技術と比較して未成熟な新技術によって問題は発生しないかなどの不安要素が存在する。数値はマイナス 1 と推定する。どちらの合計値もプラス 2 となって、チェーンは切れない。

次にレーザー顕微鏡メーカーにおけるメリット・デメリットを考える。PMT の場合には、A 社以外のほとんどが GaAsP 光電面 PMT を採用したため、光検出器での差別化は無くなる。そのメリットは各社が従来から販売してきたアルカリ光電面 PMT モジュールとの差別化のみとなる。GaAsP 光電面のメリットは大きいと推定した。プラス 3 と推定した。HPD の場合には、従来製品との差別化(プラス 3)の他に、PMT 製品との差別化もメリットとなる。これはプラス 3 と推定した。つまり A 社の製品は他社製品と明確に差別化されているのである。その他の特徴的なメリットとしては、先に説明したように、A 社のレーザー顕微鏡では、光検出器ブロックだけを交換できた点である。これによって旧型のレーザー顕微鏡の光検出器モジュールを取り換えることができるものであったので、顧客に販売しやすいというメリットが存在する。これはプラス 3 と推定した。また、PMT を採用したメーカーは多数であったために、需要に対して PMT の供給が追い付かないという状態が発生し、供給に対する不安が発生した。これはマイナス 1 と推定する。一方で、HPD を採用したメーカーは A

社一社であったので、PMT のメーカーとは対照に、供給に対する安心感が発生した。これはプラス 3 と推定した。また、A 社においては、新技術採用への不安もあったと推測されるので、これはマイナス 1 とした。

販売代理店における A 社製品 (HPD) のメリットは、旧製品との差別化 (プラス 3) や先述したように手頃な価格のモジュール部分だけを奨められるという点 (プラス 3) である。一方デメリットは、PMT を採用した場合には供給体制への不安 (マイナス 1) があり、HPD を採用した場合には、新技術への不安 (マイナス 1) がある。

エンドユーザにおけるメリットでは、GaAsP 光電面製品の登場が蛍光 (強度) イメージングに革命を与えたという大きな点が PMT、HPD 共に存在する。これは影響が大きいと考えられるので、プラス 5 とした。一方で、PMT の場合には、高性能の GaAsP 光電面が搭載された製品を使用したい場合には、エンドユーザは新たに顕微鏡を購入する必要があり、数 1000 万円から 1 億円程度の予算を獲得する必要がある。一方、A 社の HPD の場合には、光検出器モジュールだけのビジネスなので、高額な予算を獲得する必要もなく、その時の予算に応じて部分的にアップグレードが可能であるというような、大きなメリットを得ていることが明らかとなった。このメリットはプラス 3 とした。デメリットについては、販売代理店におけるデメリットと同様である。

図に示したとおり、PMT を採用した場合でも、所属企業、レーザー顕微鏡メーカー、販売代理店、エンドユーザそれぞれの値はプラスであり、ビジネスはうまく進むことを示している。しかし、A 社のような戦略でビジネスを展開することによって、レーザー顕微鏡メーカーとエンドユーザのメリットに大きな差が出るのがわかった。レーザー顕微鏡メーカーのところの比較では、PMT の場合がプラス 2 であるのに対し、HPD ではプラス 10 となった。また、エンドユーザのところでは、PMT の場合がプラス 4 であるのに対し、HPD の場合はプラス 7 である。A 社は HPD を採用することによって、エンドユーザに更に大きなメリットをもたらすことができている。開発の成功確率が低い HPD を A 社があえて採用したのは、以上に述べたようなメリットがあるからということが解析の結果明らかとなった。

一方で、ユーザにとってこのようなメリットのある新製品は所属企業から見た場合にはどのように映っていたかを考察する。A 社の HPD モジュールのビジネスが軌道に乗ることで、既存製品である PMT の売上の減少につながるのではとの強い懸念があった。ところが、現状を示したアダプションチェーン・リスクの図においても双方の値がプラスになっているように、既存の PMT のビジネスに影響を与えないどころか、微弱蛍光検出の市場においては、HPD 製品によって更に売上を伸ばすことができている。このことは、所属企業にとっては予想外の結果であった。

仮に所属企業が HPD の開発を行っていなかったとした場合、値はすべてプラスであるため、おそらく A 社は GaAsP-PMT を採用していたであろう。この場合であっても所属企業と A 社は Win・Win の関係であるので、このビジネス展開は問題なく成功する。しかし、万が一 A 社が所属企業では扱っていない別の新製品を搭載したレーザー顕微鏡を発売していた場合には、A 社はやはり勝者となったであろうが、所属企業にとっては大きな痛手となってしまうのである。独占ニッチ市場においても、新製品を開発していかなければならない理由はここにある。

図 7-17 に、HPD 市場投入時期における、所属企業内における各部署の立場を示す。当時は現在の HPD ビジネスの結果を予測できていなかったため、所属企業内では積極的に HPD を開発する理由はなかった。むしろ、HPD という競合製品が社内に増えることで、他製造部にとっては部署の売上に悪影響を及ぼすであろうことが懸念され、また製品信頼性の観点から言えば、そのような新しい技術をもった製品を積極的にユーザに紹介していくことは営業担当者にとってはリスクがあったと考えられる。これこそがニッチ市場を独占している企業において、その市場を防衛していく際の大きな問題点となるが、このような懸念を打ち消すためにも、ワイドレンズにあるコーイノベーション・リスクの評価やアダプションチェーン・リスクの評価を行っておくことは重要といえるであろう

以上の議論により、独占状態のニッチ市場においても、市場の防衛と拡大という観点から考えて、常に現行製品に置き換わるような破壊的技術を含む新製品の開発を行っておくべきであるということが結論付けられる。新製品の開発に先だって、まずはプロダクト・ジェネアロジーの手法で、ニッチ市場を独占している企業の中にある新製品の成功事例をしっかりと見直すことが重要である。そしてその後、ワイドレンズのような分析手法を利用して、その市場に関わる企業やエンドユーザのメリットを明らかにすることで、新製品の意義がどのような点であるかを明確にすることが重要である。そのようにすれば、新製品の開発担当者は安心して開発作業に着手することができるようになると考えられる。

なお、所属企業が HPD をモジュールの形で販売した場合に、レーザー顕微鏡の市場はどのような状態になっていたかの議論もマーケティング戦略を考える上で大変興味深く、次なる課題としたい。

表 7-2: アダプションチェーン・リスクの点数(メリット・デメリット)比較表

	GaAsP-PMT 採用			GaAsP-HPD 採用		
	メリット	デメリット	合計	メリット	デメリット	合計
光検出器 メーカー	①売上の拡大 +3	①供給体制への 不安 -1	+2	①売上の拡大 +3	①新技術への 不安 -1	+2
レーザー 顕微鏡 メーカー	①旧製品との 差別化 +3	①供給体制への 不安 -1	+2	①従来製品との 差別化 +3 ②他社製品との 差別化 +3 ③モジュール部分 のビジネス +3 ④供給に対する 安心感 +3	①切り替え コスト -1 ②新技術への 不安 -1	+10
販売 代理店	①旧製品との 差別化 +3	①供給体制への 不安 -1	+2	モジュール部分 のビジネス +3 旧製品との 差別化 +3	新技術への 不安 -1	+5
エンド ユーザ	①性能への 期待 +5	①供給体制への 不安 -1	+4	①性能への期待 +5 ②モジュール部分 のビジネス +3	新技術への 不安 -1	+7

PMTの場合

光検出器メーカー



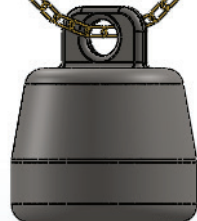
レーザー顕微鏡
メーカー



販売代理店

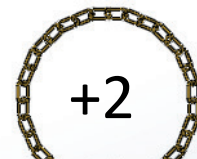


エンドユーザ



HPDの場合

光検出器メーカー



レーザー顕微鏡
メーカー



販売代理店



エンドユーザ

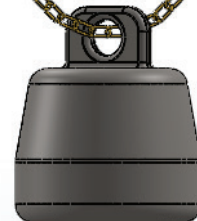


図 7-16: アダプションチェーン・リスクの比較

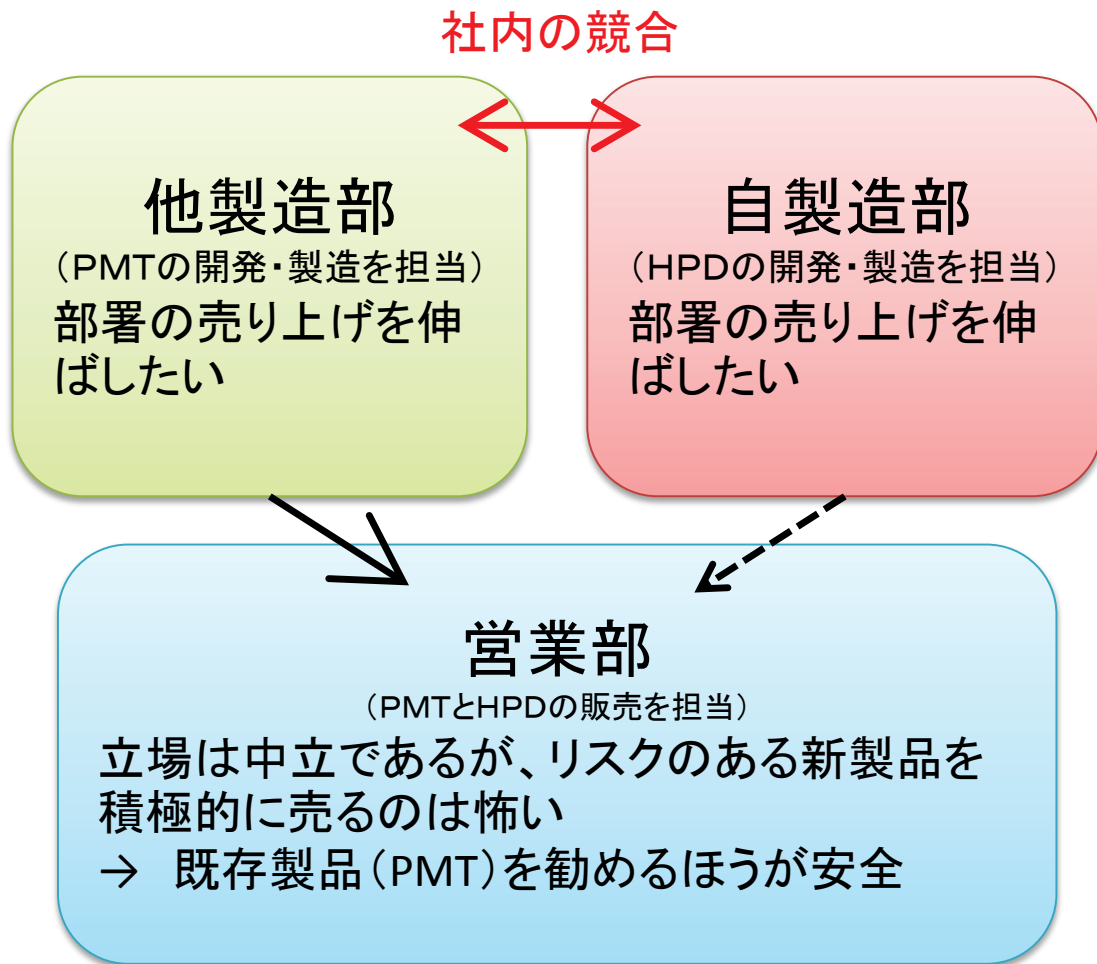


図 7-17: HPD 市場投入時期における事業部内の各部署の立場

7-4-2. 大学を利用した情報発信(プロモーション)

ワイドレンズのような手法を使ってメリットを可視化するなどして、新技術を取り入れた製品を開発する方向に自社内の関係者を説得できたとして、次に問題となるのが如何に新製品(新技術)を市場に認知させるかである。新技術は登場段階では未成熟であり、したがって市場への情報発信のタイミングを間違えると失敗の可能性が高くなる。問題が多く発生するプロトタイプをメーカーなどに最初に出す場合には特に注意が必要である。HPDではイノベータに相当するようなキー・パーソンがいたが、その人物の果たした役割は大きかった。例えばB社へ出した試作品サンプルは、すでにいろいろな故障解析が行われて対策されたものであったので、信頼性が低い段階でも試作品の評価を引き受けてくれた米国大学教授 X のような存在は非常に大きかったと考えられる。もちろん大学側としては、そのような新技術を使うことで世界の研究者に先駆けて情報を発信できるというメリットがある。ここでも双方のメリット・デメリットの差し引きがプラス値であ

るために作業がうまく進んでいると考えられる。大学から発信される情報は、その情報の正確さから社会的認知度が劇的に向上するので、新製品を開発したメーカーは、大学のもつネットワークを積極的に使うべきである。

本研究において実践した、光産創大を通じた HPD の情報発信(プロモーション)とその成果を図 7-18 に示す。光産創大に入学した筆者が、光産創大教員の持つネットワークを利用して、HPD の情報を国内の大学、研究所、顕微鏡メーカーなどへ発信した。その結果として、国内大学から 2014 年、2015 年にいくつかの学会発表[34-41]が行われた。また、光産創大からの学会発表としては、第 5 章で説明したマルチチャンネル型 HPD についての論文発表[42]や、第 6 章において説明した、運動(移動)する一分子からの蛍光検出という新しい用途についての発表がある[43]。また、経営情報学会での発表[44]も、情報発信の一つである。それらの学会発表によって、興味を示したユーザからの問い合わせが入り、結果として、営業部や回路開発部署などの他部署との連携が見られるようになった。現状では大きな売上成果には結びついていないものの、そのような非常に良い効果が見られたので、今後もこの手法の実践を進める予定である。

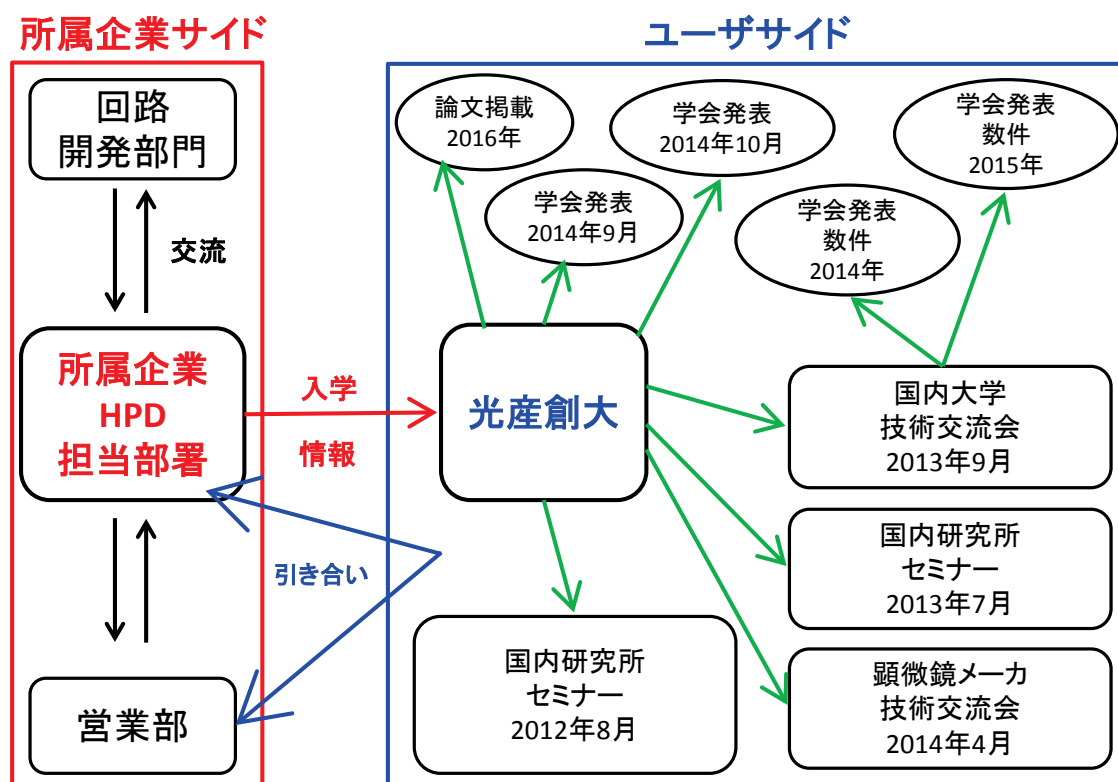


図 7-18: 光産創大を通じた HPD の情報発信とその成果

7-5. 7章のまとめ

例えば、コトラーの提起した市場地位別の戦略の一つであるニッチャー戦略論[6-7]では、参入障壁を如何に設け、先発者優位を確立するかの議論にほぼ注力されており、市場を独占した後どのように振る舞うかについて十分な議論は行われていない。ニッチ市場を独占している企業が、どのようにそのビジネスを維持拡大していくかについての議論は、部品メーカーである所属企業の光検出器事業の将来を考える上で非常に重要であるが、そのような特殊な市場においては事例研究が存在しないため、過去に自社で行った活動を調査することが最も適切な事例研究となる。

ニッチ市場を独占している企業における問題は二つある。

- ①リスクを取って新技術を取り入れた製品を開発する意義が理解されにくい。
- ②既存製品をユーザに勧めるのが無難であり、使用実績のない新製品について積極的にプロモーションを行うことがためられる。

一方で、エンドユーザとの間に存在する分析機器メーカーは競合との間で激しい競争を繰り広げており、製品の差別化を図りたいという欲求がいつも存在している。つまり、部品供給メーカーと中間のメーカーでは大きな意識のずれが存在するのである。したがって、上記の問題を解決するために、部品メーカーである所属企業においてやらなければいけないことは、新技術を取り入れた新製品の開発の意義を理解し、そして開発された新製品の情報をスムーズに世の中に届けるプロモーションの仕組みを作ることである。

ある製品の開発の歴史を見直して、ターニング・ポイントを見つけ出す手法はプロダクト・ジェネアロジーと呼ばれるが、本研究ではこの手法を使って HPD の開発の歴史を見直し、いくつかのターニング・ポイントやキー・パーソンを見出した。更には HPD が成功する要因となったいくつかのポイントをまとめる手法として、ワイドレンズを利用した考察を行った。分析の結果、新製品である HPD の必要性が明確に示され、また新製品のプロモーションを効率よく進めるための手掛かりが得られた。

本研究において使用したプロダクト・ジェネアロジーやワイドレンズといった調査・解析手法は、ニッチな極微弱光検出器市場においてビジネス戦略を実践する上で、強力なツールになる可能性がある。一方、本研究ではこれらの手法が経営学の一般論として展開できるものであるかどうかの検証にまで踏み込めておらず、今後の課題として残っている。

第 8 章

結論

8-1. 研究の背景

所属企業が参入している微弱光検出器市場は、ニッチであり、所属企業が独占している状態である。しかし近年では、半導体技術をもとにした真空技術を使わない新しい光検出器が他社から登場するなど、徐々に様変わりしている様子も伺える。所属企業においては、微弱光検出器市場におけるビジネスの維持と拡大が重要な課題となっており、他社からの破壊的技術の登場に備えるために、破壊的技術となり得る新しい技術を導入した自社新製品とその用途を次々に開発し、市場投入していくことが重要と考えられるようになってきた。

そのような独占ニッチ市場におけるビジネス展開では、既存製品と新製品のビジネスのバランスを取り、うまく両立することが重要である。つまり、PMT のビジネスを維持しつつ、その上で新製品のビジネスを拡大することで売上の拡大を達成することが重要である。そして将来的には、既存製品から新製品への緩やかな移行を達成することが重要と考えられる。このように、新技術を取り入れた製品(新製品)に関するビジネス戦略の構築は、所属企業にとって非常に重要な課題である。

しかしながら、所属企業の現場においては、新製品のビジネスを展開する上で大きな問題が存在する。市場独占状態の中においては、既存製品に比べて技術が未成熟な新製品の情報を顧客に発信することが躊躇され、結果として引き合いが減少し、社内で新製品の有用性が低く見えてしまうという点である。これによって、新製品の開発やその改良作業が滞ってしまう。そのような中で、もしも破壊的技術をもった競合製品が他社から登場すれば、市場を失うことにもなりかねない。

8-2. 研究の目的

本研究では、微弱光検出器市場におけるビジネス戦略構築のために、HPD の開発とプロモーションを行うことを目的とした。

8-3. 研究の課題と研究内容

微弱光検出器市場のような、独占ニッチ市場におけるビジネスの維持と拡大において特に重要となるのは、ProductとPromotionの2Pに関するビジネス戦略の構築である。それを推進するには、以下の4つの課題がある。

- ①新製品の開発と持続的な改良発展
- ②開発した新製品の用途開発
- ③製品とその用途に関して、市場へのスムーズな情報発信
- ④社内関係部署への新製品の有用性の明示

以上に説明した4つの課題に対して、本研究ではそれぞれ以下に示すことを行った。

- ①バイオ用途に有用な新製品の開発と持続的な改良発展

現行製品をベースとして、LSM用途に適した3種類の新規HPDを開発した。

- ②開発した新製品のバイオ用途開発

現行製品の主用途であるLSMとは異なる新しい用途として、一分子からの高時間分解能蛍光検出用途を開発した。

- ③新製品とその用途に関するスムーズな情報発信

新製品における営業部から顧客への情報発信の問題を回避するための一つの手法として、大学を通じた情報発信手法を実践した。

- ④社内関係部署への新製品の有用性の明示

有用性明示のために、プロダクト・ジェネアロジーとワイドレンズによる分析を行った。

8-4. 研究の結果

★ 新製品の開発と持続的な改良発展

既存HPD製品をベースとして、今回新たに開発した3種類のHPDは、「光電面冷却型」、「マルチチャンネル型」、「MPPC内蔵型」である。「光電面冷却型」は、蛍光相関分光測定等の、極微弱信号を扱うような一分子計測用途に極めて有用である。「マルチチャンネル型」は、多波長の蛍光イメージングや蛍光寿命測定といった用途に最適である。「MPPC内蔵型」は、現行HPD製品のユーザが抱える、高電圧の取り扱いの難しさという課題を解決し、LSM等の装置への搭載をより簡単にするために開発した。

I. 光電面冷却型

既存製品であるPMTでは、蛍光イメージングやFLIM、FCS用途に対して、光電面冷却型の低ダークカウントのモジュールが既に販売されている。そこで、HPDにおいても光電面で発生する熱電子の低減を行うため、ペルチェ素子を取り付けた光電面冷却型HPDを開発した。HPDは-8kVという高電圧を光電面に印加するため、光電面をペルチェ素子で冷却することは耐電圧を確保するという点において非常に困難であったが、光電面付近の構造に工夫を施すことによって解決を図った。評価の結果、周囲温度25℃でペルチェ素子に電流を流していない時のダークカウントが1677/sだったのに対し、電流1.0Aを流した結果、120/sにまで低減できていることがわかった。現行PMTと同等のダークカウントのスペックを持ちながら、これまでに説明したように高速応答・高時間分解能・低アフターパルスという特長をもった高性能の光検出器が示された。光電面冷却型のHPDは、蛍光相関分光測定(FCS)等の、極微弱信号を扱うような一分子計測用途に極めて有用である。

II. マルチチャンネル型

多波長の極微弱蛍光を同時に計測する場合など、シングルチャンネルの光検出器をたくさん並べて使用するよりは、マルチチャンネルタイプの光検出器を利用したほうが装置サイズやコストの点で有利になることがある。現状ではマルチチャンネルのPMTが既に製品化されており、バイオ用途においては多波長でのFLIMや共焦点顕微鏡での多波長蛍光イメージング用途などですでに使用されている。これに対して、シングルピクセルのHPDと同様に、高速応答性や時間分解能、低アフターパルス特性を持ったマルチチャンネルのHPDの製品化がバイオ市場において強く望まれているため、本研究において開発を行った。今回試作したマルチチャンネルHPDは16ch×2ラインの素子を内蔵しており、1chの大きさは0.8×0.8mm角である。微弱蛍光検出において特に重要な特性となる、高時間分解能、低アフターパルス(ノイズ)に対して評価を行った結果、レーザーパルス幅77psを含んだ結果として、時間分解能は114ps(FWHM)であり、またアフターパルスはPMTと比較して極めて良好であった。これらの特性はシングルピクセルのHPDとほぼ同等であり、従来のマルチチャンネル型光検出器(マルチチャンネル型PMT)では実現できなかった高性能が確認された。

Ⅲ. MPPC 内蔵型

HPD はゲインを得るために-10 kV 近い高電圧で電子を加速して打ち込むことが必要である。そのために必要な高圧電源の準備や高電圧の取扱いはエンドユーザにとっては高いハードルとなる。そのような理由で、高圧電源を内蔵したエンドユーザが簡単に扱える HPD モジュールが望まれているものの、高圧電源を小型容器に組み込んだ製品を作るのは容易ではない。そこで動作電圧を原理的に下げることができる MPPC を内蔵した新たな HPD を開発した。このような PMT 並みの動作電圧を持つ HPD は、例えばユーザ側での HPD モジュール開発の難易度を下げることができる。その結果、例えば HPD を現在使用していない LSM メーカー等で採用される可能性が高まり、ビジネス拡大につながる可能性があると考えた。評価の結果、PMT 並みの低加速電圧でもシングルフォトンを観測可能であり、良好な波高分布特性が得られていることが明らかになった。

★ 開発した新製品の用途開発

本研究では、「運動(移動)する一分子からの蛍光検出」という、これまでにない新しい HPD の用途を開発した。これまでの用途である蛍光イメージング、FLIM、FCS では時間特性やアフターパルス特性が重要であったが、その他の HPD の特長として、PMT と比較した場合のユニフォミティやライフ特性が挙げられる。それらの特長を活かした用途が本研究において開発された。

①二次元運動する一分子の高時間分解能蛍光観察

光産創大の光バイオ研究室の顕微鏡設備を利用して、開発した冷却型 HPD を用いて、平面脂質上に標識した Qdot 一分子からの蛍光検出実験を行い、EMCCD での同時観察結果と比較した。時間分解能の低い EMCCD では観察できなかった平面上を運動している Qdot によってマーキングした単一分子のプリンキング現象を、冷却型 HPD を使って 0.1 ms というカメラの応答時間を超える時間分解能ではじめて観察することができた。結果は 2014 年 9 月に札幌で行われた日本生物物理学会年会で発表された。

②流路を利用したタンパク質一分子の構造変化の高時間分解能検出

2013 年 9 月に行われた共同研究先との技術交流会において、タンパク質のフォールディング(折り畳み:構造変化)の高時間分解能での観察を行いたいというエンドユーザの新たなニーズが示された。従来の測定系ではそのような高速な構造変化に追従することは不可能であったが、共同研究先の努力によって、サンプル溶液を高速で流しながら測定を行ったり、励起レーザーをライン上にしたライン共焦点系を組むなどの改善が行われ、数 10 μ s の時間分解能を達成した。

共同研究先ではこの測定系において更なる高時間分解能化と観測時間の延長を目指しており、従来使用していたメージセンサではなく、高速の光検出器が必要となったため、現行 HPD 製品の紹介を行った。従来の研究では蛍光の検出に CCD を使っていたが、共同研究先の研究例ではこれを HPD で置き換えた。これにより、今まで観察できなかった、より高速のフォールディング現象が見えるようになる可能性が示され、現行 HPD 製品を使った測定例が日本生物物理学会などの複数の学会で報告された。

★ 新製品とその用途に関するスムーズな情報発信（プロモーション）

HPD 製品の売上拡大過程の分析では、まずプロダクト・ジェネアロジという調査手法を用いて HPD がなぜ売れるようになったのかの系譜的な調査からターニング・ポイントを抽出した。情報発信の観点では、過去の HPD の成功の要因として、協力的関係にあった大学からの情報発信が積極的に行われ、新製品の社会的認知が進んだ事実があることを発見した。これらの結果に基づいて、先に説明した HPD の新しい用途について、光産創大や共同研究先を通して積極的に情報発信を行った。光産創大を通じた迅速なプロモーション活動によって、いくつかのユーザーが興味を示し、新製品のプロモーションにおいては、大学を通じた情報発信が有効であることが示された。

★ 社内関係部署への新製品の有用性の明示

プロダクト・ジェネアロジによって抽出されたターニング・ポイントの中に、レーザー顕微鏡メーカー(A 社)が行った特徴的なビジネス戦略があった。これをワイドレンズの手法を用いて考察した結果、A 社が採用した優れたビジネス戦略によって、販売代理店やエンドユーザにおいて HPD を使った新しい顕微鏡の価値が高まり、ビジネスの成功に結び付いたことが明らかになった。これは、所属企業とエンドユーザの視点から分析しているだけでは、簡単には可視化できなかった点である。

8-5. 結論

独占ニッチ市場におけるビジネスの維持と拡大という、所属企業の持つ大きな課題に対して、本研究では、微弱光検出器市場におけるビジネス戦略構築のために、HPD の開発とプロモーションを行った。

①バイオ用途用新製品の開発と持続的な改良発展

3種類の新たなHPDを開発し、評価した結果、バイオ用途での微弱蛍光検出用途において、今後更なる売上拡大を見込めるような良好な結果を得ることができた。特に査読論文として投稿したマルチチャンネル型のHPDにおいては、バイオ用途の微弱蛍光検出において重要な特性となる、高時間分解能、低アフターパルス(ノイズ)が世界で初めて確認された。

②開発した新製品のバイオ用途開発

今後発展が見込まれる一分子計測用途において、HPDを用いた運動する一分子の蛍光検出という、これまでにない新しい用途を開発することができた。

③新製品とその用途に関するスムーズな情報発信

プロダクト・ジェネアロジーによって、HPD 現行製品の売上げが急速拡大することになったターニング・ポイントとして、大学との友好的関係が見出され、新製品のプロモーションにおいては、大学を通じた情報発信が有効であることを見出した。そこで、現行HPD製品と新規に開発したHPD(光電面冷却型)について、開発した新しい用途に関する学会発表を行った。大学を通して情報を発信することで、新製品の社会的証明が得られ、効果的に新製品のプロモーションを実践することができた。

④社内関係部署への新製品の有用性の明示

プロダクト・ジェネアロジーで見出した、既存HPD製品におけるビジネス成功のターニング・ポイントを、所属企業と顧客中心の視点から、その間にいる顕微鏡メーカーや販売代理店を含めた視点でビジネスを見渡すことができる、ワイドレンズの手法を利用して考察することで、所属企業と顧客中心の視点だけでは、これまで可視化することが難しかったHPDの有用性が初めて示された。

本研究は、ニッチ市場独占状態の企業における新製品ビジネス戦略の策定に関する初の報告という点においても学術的価値があるとともに、光産業の拡大にもつながるものと考えている。

8-6. 今後

本研究においては、「光電面冷却型」、「マルチチャンネル型」、「MPPC 内蔵型」の3種類の新規HPDの開発を行った。しかし、本文で説明したようにHPDの最大の課題は電源を内蔵した「モジュール化」である。現在HPDという光検出器をうまく製品化できているのは世界で数社だけで

あるため、HPD を使用できるのはそれら数社のユーザのみという状況が続いている。先の章で説明したように実際には数社のみが HPD モジュールを完成させたため、PMT を内蔵した顕微鏡と差別化がうまく図られて使用が広がったという事実があるが、今後は世の中のユーザに広く HPD という高性能光検出器を使用してもらうことが、ビジネスの観点だけでなく、科学の発展にとっても大変重要であると考え。したがって、所属企業内で HPD モジュール製品を完成させる必要がある。そのためには、自部署だけでなく、他部署もしくは他事業部を巻き込んだ製品開発が必要となり、それを迅速に確実に実行するための仕組み作りがまず必要となるであろう。

また、市場をバイオ分野に限定せずに、HPD という光検出器自体の可能性を追求する試みとしては、例えば LIDAR 用途や半導体ウェハ検査用途などに最適な、高感度・高速応答でシングルフォトンから大光量の検出まで対応可能なダイナミックレンジの広い光検出器の開発であろう。そのような光検出器は PMT やアバランシェ・フォトダイオードの両方の特性を併せ持つ正に理想の光検出器である。近年中国などで安価の光電子増倍管が製造販売されるなどの市場環境変化がある中で、所属企業においては、価格競争に耐えられるように原価低減を目指すことは当然のことであるが、電子管の持つ極限的可能性を追求するような技術的なチャレンジを将来に渡って持続的に行うことが重要であり、そしてそのような環境がいつまでも失われないように努力するつもりである。

参考文献

第 1 章

- [1] 浜松ホトニクス(株)『光電子増倍管 その基礎と応用』
- [2] 神岡宇宙素粒子研究施設 HP (2016/04)
<http://www-sk.icrr.u-tokyo.ac.jp/index.html>
- [3] 久保 敦司, 木下 文雄 (2009) 『核医学ノート』 金原出版
- [4] V. Golovin and Valeri Saveliev (2004) 『Novel type of avalanche photodetector with Geiger mode operation』Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A 518 (2004) 560–564
- [5] Valeri Saveliev (2004) 『The recent development and study of silicon photomultiplier』Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A 535 (2004) 528–532
- [6] Clayton M. Christensen (2001) 『イノベーションのジレンマ—技術革新が巨大企業を滅ぼすとき』 翔泳社
- [7] A.Fukasawa (2010) 『Semiconductor radiation Detection Systems』 CRC Press, Taylor & Francis Group, Florida, 151–170
- [8] 高田 邦昭 (2003) 『初めてでもできる共焦点顕微鏡活用プロトコール』 羊土社

第 2 章

- [1] Klein Claude A. et al., “Bandgap Dependence and Related Features of Radiation Ionization Energies in Semiconductors ”, Journal of Applied Physics, Volume 39, Issue 4, p.2029–2038
- [2] M. Suyama, “Development of a multi-pixel photon sensor with single-photon sensitivity” 総合研究大学院大学 学位論文、2003
- [3] F. A. White and J. C. Sheffield, “Reversed-Biased P-N Junctions in Electron Tubes”, Proc. IRE, Vol.50, No.6, pp.1523–1524, 1962
- [4] R. Kalibjian, “A phototube using a diode as a multiplier element”, IEEE Trans. Nucl. Sci. NS-12, No.4, pp.367–369, 1965
- [5] P.Chevalier, “Photomultiplicatuer a haute resolution utilisant un multiplicateur semiconducteur “, Nucl. Instr. and Meth. Vol50, pp346–348, 1967
- [6] E. A. Beaver and C. E. McIlwain, “A Digital Multichannel Photometer”, Rev. Sci. Instrum.

Vol.42, pp1321–1324, 1971

- [7] R. G. Tull et al., “Self-Scanned Digicon: a Digital Image Tube for Astronomical Spectroscopy”, Applied Optics, Vol.14, No.5, pp.1182–1189, 1975
- [8] R. Desalvo, “Hybrid Photo Diode tube”, CLNS 87–92, Cornell University, Ithaca NY 14853, 1987
- [9] L. K. van Greest and K. W. J. Stoop, “Hybrid phototube with Si target”, Nucl. Instr. and Meth. A310, pp261–266, 1991
- [10] C. Datema et al., “Hybrid photodiodes in scintillation counter application” Nucl. Instr. and Meth. A387, pp.100–103, 1997
- [11] G. A. Johansen and C. B. Johnson, “Operational characteristics of an electron-bombarded silicon-diode photomultiplier tube”, Nucl. Instr. and Meth. A326, pp.295–298, 1993
- [12] M. Suyama et al., “A Compact Hybrid Photodetector”, IEEE Trans. Nucl. Sci. NS-44, No.3, pp.985–989, 1997
- [13] N. Kanaya et al., “Test results on hybrid photodiodes”, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A 421 (1999) 512–521
- [14] R. Mirzoyan, “An evaluation of the new compact hybrid photodiodes R7110U-07/40 from Hamamatsu in high-speed light detection mode”, Nucl. Instr. and Meth. A422, pp.140–145, 2000
- [15] S. Matsui et al., “HAPD time-resolution study under single-photon irradiation”, Nucl. Instr. and Meth. A463, pp.220–226, 2001
- [16] A.Fukasawa et al, “High Speed HPD for Photon Counting” IEEE Trans. Nucl. Sci., vol. 55, No.2, April 2008 pp.758–762
- [17] 浜松ホトニクス(株) R10467U シリーズカタログ
- [18] 浜松ホトニクス(株) 『光電子増倍管 その基礎と応用』

第 3 章

- [1] 米本和也 (2003) CCD/CMOS イメージ・センサの基礎と応用 CQ 出版
- [2] Gerald C. Holst, Terrence S. Lomheim (2011) 『CMOS/CCD Sensors and Camera Systems, Second Edition』, SPIE

- [3] 浜松ホトニクス(株) 『光電子増倍管 その基礎と応用』
- [4] 米津宏雄 (1984) 『光通信素子工学』 工学図書
- [5] V. Golovin and Valeri Saveliev (2004) 『Novel type of avalanche photodetector with Geiger mode operation』Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A 518 (2004) 560–564
- [6] Valeri Saveliev (2004) 『The recent development and study of silicon photomultiplier』 Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A 535 (2004) 528–532
- [7] K. Yamamoto et al., International Workshop on New Photon-detectors PD07, Kobe University, Kobe, Japan, 27–29 June 2007, PoS(PD07) 004
- [8] 浜松ホトニクス(株) 『半導体素子ハンドブック』
- [9] 浜松ホトニクス(株) HP ライフサイエンスカメラ (2016/04)
http://www.hamamatsu.com/jp/ja/community/life_science_camera/index.html
- [10] R. Desalvo et al., “First results on the hybrid photodiode tube,” Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A 315 (1992) 375–384
- [11] G. A. Johansen and C. B. Jhonson, “Operational characteristics of an electron-bombarded silicon-diode photomultiplier tube,” Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A 326 (1993) 295–298
- [12] M. Suyama et al., “A Compact Hybrid Photodetector (HPD),” IEEE Trans. Nucl. Sci., vol. 44, No.3, pp. 985–989, June 1997
- [13] H. Nakayama et al., “Development of a 13-in Hybrid Photo-Detector (HAPD) for a next generation water Cherenkov detector,” Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A 567 (2006) 172–175
- [14] A. Fukasawa et al., “QUPID, a single photon sensor for extremely low radioactivity,” Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A 623 (2010) 270–272
- [15] A. Teymourian et al., “Characterization of the QUartz Photon Intensifying Detector (QUPID) for noble liquid detectors,” Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A 654 (2011) 184–195
- [16] S. Nishida et al., “Development of an HAPD with 144 channels for the aerogel RICH of the Belle upgrade,” Nucl. Instrum. Meth. A595, pp.150–153, 2008

- [17] M. Hayashida et al., "Development of HPDs with an 18-mm-diameter GaAsP photo cathode for the MAGIC-II," Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A 567 (2006) 180–183
- [18] Heejong Kim et al., "A study on ion initiated photomultiplier afterpulses," Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A 574 (2007) 121–126
- [19] V.A. Morozov et al., "Investigation of ion-feedback afterpulse spectra by the autocorrelation method,"
- [20] Y.D. Kim et al., "Time and amplitude of afterpulse measured with a large size photomultiplier tube," Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A 629 (2011) 93–100
- [21] Michalet X et al. (2008) 『Hybrid photodetector for single-molecule spectroscopy and microscopy』 Proc SPIE Int Soc Opt Eng. 2008 Feb 15; 6862(0): 68620F_1. doi: 10.1117/12.763449

第 4 章

- [1] Joseph R. Lakowicz, (2006) "Principles of Fluorescence Spectroscopy Third Edition", Springer
- [2] 御橋 廣真 (2006) 日本分光学会測定法シリーズ 42 『蛍光分光とイメージングの手法』 学会出版センター
- [3] 高田 邦昭 (2003) 『初めてでもできる共焦点顕微鏡活用プロトコール』 羊土社
- [4] 高松 哲郎 (2005) 『バイオイメージングがわかる』 羊土社
- [5] 藤田 克昌 "超解像顕微鏡の進展" 生物物理 50(4), 174–179(2010)
- [6] ライカマイクロシステムズ(株)HP HyD 資料 (2016/04)
<http://www.leica-microsystems.com/jp/%E8%A3%BD%E5%93%81%E7%B4%B9%E4%BB%8B/%E5%85%B1%E7%84%A6%E7%82%B9%E9%A1%95%E5%BE%AE%E9%8F%A1/details/product/leica-hyd/>
- [7] R. T. Borlinghaus et al., "Detectors for Sensitive Detection: HyD ", Current Microscopy Contributions to Advances in Science and Technology, 2012
- [8] R. H. Pain(編), 崎山文夫(監修), 河田康志, 桑島邦博(訳), 『タンパク質のフォールディング』 Springer
- [9] D.V.O' Connor, D. Phillips (1988), "ナノ・ピコ秒の蛍光測定と解析法", 学会出版センター

- [10] The TCSPC Handbook, 6th edition, Becker & Hickl 社
- [11] Becker & Hickl 社 HP HPM-100 シリーズ資料 (2016/04)
<http://www.becker-hickl.de/HPM-100.htm>
- [12] PicoQuant 社 HP PMA-Hybrid シリーズ資料 (2016/04)
<https://www.picoquant.com/products/category/photon-counting-detectors/pma-hybrid-series-hybrid-photomultiplier-detector-assembly>
- [13] Matthew Routledge et al., "CD47 plays a critical role in T-cell recruitment by regulation of LFA-1 and VLA-4 integrin adhesive functions ", Molecular Biology of the Cell, 2013
- [14] W. Becker et al., "FLIM and FCS Detection in Laser-Scanning Microscopes: Increased Efficiency by GaAsP Hybrid Detectors ", MICROSCOPY RESEARCH AND TECHNIQUE, 2010
- [15] Zuzana Burdikova et al.,
 "Measurement of pH micro-heterogeneity in natural cheese matrices by fluorescence lifetime imaging ", Frontiers in Microbiology, volume 6-183, 2015
- [16] J.M. Dubach et al., "In vivo imaging of specific drug-target binding at subcellular resolution ", nature communications, 2014
- [17] Dolf Weijers et al., "Structural Basis for DNA Binding Specificity by the Auxin-Dependent ARF Transcription Factors ", Cell 156, 577-589, 2014
- [18] A. Fukasawa et al., "High-performance HPD for photon counting ", Proc. SPIE 8033, Advanced Photon Counting Techniques V, 80330S (May 12, 2011); doi:10.1117/12.883605

第 5 章

- [1] 浜松ホトニクス(株) H7421 シリーズカタログ
- [2] Becker & Hickl 社 16 channel TCSPC Detector with GaAsP cathode Operating manual (2016/04)
<http://www.becker-hickl.de/pdf/pml16c27.pdf>
- [3] 高田 邦昭 (2003) 『初めてでもできる共焦点顕微鏡活用プロトコール』第 4 章 羊土社
- [4] D. Scholten et al., "First results of the 25 pixel HPD," Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A 409 (1998) 434-438

- [5] P. Cushman et al., "Custom HPD readout for the CMS HCAL", Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A 442 (2000) 289–294.
- [6] M. Moritz et al., "Performance study of new pixel hybrid photon detector prototypes for the LHCb RICH counters", IEEE Trans. Nucl. Sc. Volume 51, Issue 3, Part 3, June 2004, 1060–1066.
- [7] M. Suyama et al., "Development of a Multipixel Hybrid Photodetector with High Quantum Efficiency and Gain," IEEE Trans. Nucl. Sci., vol. 51, No.3, pp. 1056–1059, June 2004
- [8] M. Suyama et al., "Development of a multi-pixel photon sensor with single-photon sensitivity," Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A 523 (2004) 147–157
- [9] S. Nishida et al., "Development of an HAPD with 144 channels for the aerogel RICH of the Belle upgrade," Nucl. Instrum. Meth. A595, pp.150–153, 2008
- [10] A.Fukasawa et al., "Multichannel HPD for high-speed single photon counting", Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, Volume 812, 11 March 2016, Pages 81–85
- [11] F.C.T. Barbato et al., "A new generation photodetector for astroparticle physics: The VSiPMT", Astroparticle Physics, Volume 67, July 2015, Pages 18–25

第 6 章

- [1] W. Becker et al., "FLIM and FCS Detection in Laser-Scanning Microscopes: Increased Efficiency by GaAsP Hybrid Detectors", MICROSCOPY RESEARCH AND TECHNIQUE, 2010
- [2] Michalet X et al. (2008) 『Hybrid photodetector for single-molecule spectroscopy and microscopy』 Proc SPIE Int Soc Opt Eng. 2008 Feb 15; 6862(0): 68620F_1. doi: 10.1117/12.763449
- [3] R. T. Borlinghaus et al., "Detectors for Sensitive Detection: HyD", Current Microscopy Contributions to Advances in Science and Technology, 2012
- [4] 浜松ホトニクス(株) HP R3809U シリーズデータシート (2016/04)
http://www.hamamatsu.com/resources/pdf/etd/R3809U-61-63-64_TPMH1295E.pdf
- [5] 御橋 廣真 (2006) 日本分光学会測定法シリーズ 42 『蛍光分光とイメージングの手法』
- [6] 高松 哲郎 (2005) 『バイオイメージングがわかる』 羊土社

- [7] Joseph R. Lakowicz, (2006) “Principles of Fluorescence Spectroscopy Third Edition”, Springer
- [8] 野地博行 (2014) 化学フロンティア 23 『一分子ナノバイオ計測』 化学同人
- [9] T. Funatsu et al., Nature 374, 555 (1995)
- [10] Y. Sako et al., Nat. Cell Biol., 2, 168 (2000)
- [11] M. Ueda et al., Science, 294, 864 (2001)
- [12] R. Iino et al., Biophys. J., 80, 2667 (2001)
- [13] 横田浩章, “1 分子蛍光測定におけるブリンキングの問題”, 生物物理 46(3), 164-168 (2006)
- [14] Atsuhito Fukasawa, Minako Hirano, Toru Ide, Hiroaki Yokota, “Low-background wide-field sub-millisecond single-molecule fluorescence detection by a cooled hybrid photo-detector (HPD)”, 第 52 回日本生物物理学会, 札幌, 2014.9.25-9.27, 英語ポスター発表
- [15] R. H. Pain(編), 崎山文夫(監修), 河田康志, 桑島邦博(訳), 『タンパク質のフォールディング』 Springer
- [16] 高松 哲郎 (2005) 『バイオイメーキングがわかる』 羊土社
- [17] Becker & Hickl, PMS-400A data sheet (2016/04)
<http://www.becker-hickl.com/pdf/Dbpms400a.pdf>
- [18] 小井川浩之, 齊藤雅嵩, 高橋聡, 理論/実験技術「マイクロ秒分解一分子蛍光測定で観るタンパク質の構造変化」, 生物物理, 54, 276-279, (2014), 総説
- [19] Oikawa, H., Kamagata, K, Arai, M., Fukasawa, A., Yokota, H., Ide, T., Takahashi, S., “Development of the line confocal system for the single molecule tracking of fast folding dynamics of proteins”, 第 52 回日本生物物理学会, 札幌, 2014.9.25-9.27, 英語口頭発表,
- [20] Oikawa, H., “Development of the line confocal system for the single-molecule tracking of the protein folding transitions”, International workshop “Over the barriers of transition paths: dynamical processes in proteins and complex molecular systems”, Yokohama, 2014.6.28, 英語口頭発表
- [21] Oikawa, H., Arai, M., Fukasawa, A., Yokota, H., Ide, T., Takahashi, S., “Tracking microsecond single-molecule FRET dynamics on the fast protein folding by the line-confocal microscopy”, 第 53 回日本生物物理学会, 金沢, 2015.9.13-9.15, 英語口頭発表

- [22] 小井川 浩之, 新井 宗仁, 深澤 宏仁, 横田 浩章, 井出 徹, 高橋 聡, 「マイクロ秒分解一分子 FRET 測定によるタンパク質折り畳みダイナミクスの追跡」, 第 9 回分子科学討論会, 東京, 2015.9.16-9.19, ポスター発表
- [23] 小井川 浩之, 鎌形 清人, 新井 宗仁, 深澤 宏仁, 横田 浩章, 井出 徹, 高橋 聡, 「改良したマイクロ秒分解一分子蛍光測定法による高速折り畳みダイナミクスの追跡」, 第 14 回日本蛋白質科学会年会, 横浜, 2014.6.25-6.27, ポスター発表
- [24] Oikawa, H., Kamagata, K., Arai, M., Fukasawa, A., Yokota, H., Ide, T., Takahashi, S., “Development of The Line Confocal System for The Single Molecule Tracking of Fast Folding Dynamics of Proteins”, Biophysical Society 59th Annual Meeting, USA, Baltimore, 2015.2.7-2015.2.11, 英語ポスター発表
- [25] Oikawa, H., Arai, M., Fukasawa, A., Yokota, H., Ide, T., Takahashi, S., “Microsecond single-molecule FRET dynamics on the fast protein folding by the line-confocal microscopy based on hybrid photodetectors”, KAKENHI International Symposium on “Studying the Function of Soft Molecular Systems”, Tokyo, 2015.7.9-2015.7.11, 英語ポスター発表

第 7 章

- [1] 大滝精一, 山田英夫, 金井一頼, 岩田智 (2006) 『経営戦略』 有斐閣アルマ
- [2] 岸川善光 (2006) 『経営戦略 要論』 同文館出版
- [3] D.A.アーカー, 野中 郁次郎, 石井 淳蔵, 北洞 忠宏, 嶋口 充輝 (1986) 『戦略市場経営』ダイヤモンド社
- [4] 高嶋克義, 桑原秀史 (2008) 『現代マーケティング論』 有斐閣アルマ
- [5] 和田 充夫, 三浦 俊彦, 恩蔵 直人 (2012) 『マーケティング戦略』 有斐閣アルマ
- [6] Philip Kotler (2002) 『コトラーのマーケティングマネジメント』 ピアソン・エデュケーション
- [7] Philip Kotler (2003) 『コトラーのマーケティング・コンセプト』 東洋経済新報社
- [8] 日本家系図学会公式サイト (2016/04)
<http://ycr-kakeizu.com/gakkai/>
- [9] 宝賀 寿男 (2005) 『巨大古墳と古代王統譜』 青垣出版
- [10] Friedrich Nietzsche (1964) 『道徳の系譜』 木場 深定(翻訳) 岩波文庫
- [11] Michel Foucault (1975) 『狂気の歴史—古典主義時代における』 田村 俣(翻訳) 新潮社
- [12] Michel Foucault (1977) 『監獄の誕生—監視と処罰』 田村 俣(翻訳) 新潮社

- [13] 相澤伸依 (2005) 『ミシェル・フーコーの方法論：系譜学の導入について』実践哲学研究 (2005), 28: 1-20
- [14] 増田靖 (2013) 『生の現場の「語り」と動機に詩学—観測志向型理論に定位した現場研究—
＝動機づけマネジメントの方法論』 ひつじ書房
- [15] 増田靖 (2010) 『環境保全型「水道と農業」を可能にする3R マテリアル「ポリシリカ鉄」の
研究—変容する経営情報としての「語り」の視座から—』 経営情報学会誌 Vol.19 No.3
- [16] 森茂樹 (1992) 『究極の加速器 SSC と 21 世紀物理学—宇宙と物質の謎をどこまで解ける
か』 講談社
- [17] 岡田 節人, 佐藤 文隆, 竹内 啓, 長尾 真, 中村 雄二郎, 村上 陽一郎, 吉川 弘之
(1999) 『岩波講座 科学・技術と人間〈第2巻〉専門家集団の思考と行動』 岩波書店
- [18] M. Suyama et al., “A Compact Hybrid Photodetector”, IEEE Trans. Nucl. Sci. NS-44, No.3,
pp.985-989, 1997
- [19] M. Suyama et al., “A hybrid photodetector with a III-V photocathode”, IEEE Trans. Nucl.
Sci., NS-45, No.3, pp.572-575, 1998
- [20] K. Arisaka, “New trends in vacuum-based photon detectors “, Nuclear Instruments and
Methods in Physics Research A 442 (2000) 80-90
- [21] A.Fukasawa et al, “High Speed HPD for Photon Counting” IEEE Trans. Nucl. Sci., vol. 55,
No.2, April 2008 pp.758-762
- [22] Michalet X et al. (2008) 『Hybrid photodetector for single-molecule spectroscopy and
microscopy』 Proc SPIE Int Soc Opt Eng. 2008 Feb 15; 6862(0): 68620F_1. doi:
10.1117/12.763449
- [23] Becker & Hickl 社 HP HPM-100 シリーズ資料 (2016/04)
<http://www.becker-hickl.de/HPM-100.htm>
- [24] W. Becker et al., “FLIM and FCS Detection in Laser-Scanning Microscopes: Increased
Efficiency by GaAsP Hybrid Detectors “, MICROSCOPY RESEARCH AND TECHNIQUE
(2010)
- [25] PicoQuant 社 HP PMA-Hybrid シリーズ資料 (2016/04)
<https://www.picoquant.com/products/category/photon-counting-detectors/pma-hybrid-series-hybrid-photomultiplier-detector-assembly>

- [26] ライカマイクロシステムズ(株)HP HyD 資料 (2016/04)
<http://www.leica-microsystems.com/jp/%E8%A3%BD%E5%93%81%E7%B4%B9%E4%BB%8B/%E5%85%B1%E7%84%A6%E7%82%B9%E9%A1%95%E5%BE%AE%E9%8F%A1/details/product/leica-hyd/>
- [27] 高松 哲郎 (2005) 『バイオイメージングがわかる』 羊土社
- [28] 長平 彰夫, 西尾 好司 (2006) 『競争力強化に向けた産学官連携マネジメント』 中央経済社
- [29] Henry Chesbrough (2004) 『オープンイノベーション ハーバード流 イノベーション戦略のすべて』 翻訳 大前恵一朗 産業能率大学出版
- [30] Henry Chesbrough (2008) 『オープンイノベーション: 組織を越えたネットワークが成長を加速する』 翻訳 長尾高弘 英治出版
- [31] Everett M. Roger (2007) 『イノベーションの普及』 翔泳社
- [32] Ron Adner (2013) 『ワイドレンズ—イノベーションを成功に導くエコシステム戦略』 東洋経済新報社
- [33] Clayton M. Christensen (2003) 『イノベーションへの解』 Harvard Business School Press
- [34] 小井川浩之, 齊藤雅嵩, 高橋聡, 理論/実験技術「マイクロ秒分解—分子蛍光測定で観るタンパク質の構造変化」, 生物物理, 54, 276-279, (2014)., 総説
- [35] Oikawa, H., Kamagata, K, Arai, M., Fukasawa, A., Yokota, H., Ide, T., Takahashi, S.,
 “Development of the line confocal system for the single molecule tracking of fast folding dynamics of proteins”, 第 52 回日本生物物理学会, 札幌, 2014.9.25-9.27, 英語口頭発表,
- [36] Oikawa, H., “Development of the line confocal system for the single-molecule tracking of the protein folding transitions”, International workshop “Over the barriers of transition paths: dynamical processes in proteins and complex molecular systems”, Yokohama, 2014.6.28, 英語口頭発表
- [37] Oikawa, H., Arai, M., Fukasawa, A., Yokota, H., Ide, T., Takahashi, S., “Tracking microsecond single-molecule FRET dynamics on the fast protein folding by the line-confocal microscopy”, 第 53 回日本生物物理学会, 金沢, 2015.9.13-9.15, 英語口頭発表
- [38] 小井川 浩之, 新井 宗仁, 深澤 宏仁, 横田 浩章, 井出 徹, 高橋 聡, 「マイクロ秒分解—分子 FRET 測定によるタンパク質折り畳みダイナミクスの追跡」, 第 9 回分子科学討論会, 東京, 2015.9.16-9.19, ポスター発表

- [39] 小井川 浩之, 鎌形 清人, 新井 宗仁, 深澤 宏仁, 横田 浩章, 井出 徹, 高橋 聡, 「改良したマイクロ秒分解一分子蛍光測定法による高速折り畳みダイナミクスの追跡」, 第 14 回日本蛋白質科学会年会, 横浜, 2014.6.25-6.27, ポスター発表
- [40] Oikawa, H., Kamagata, K., Arai, M., Fukasawa, A., Yokota, H., Ide, T., Takahashi, S., “Development of The Line Confocal System for The Single Molecule Tracking of Fast Folding Dynamics of Proteins”, Biophysical Society 59th Annual Meeting, USA, Baltimore, 2015.2.7-2015.2.11, 英語ポスター発表
- [41] Oikawa, H., Arai, M., Fukasawa, A., Yokota, H., Ide, T., Takahashi, S., “Microsecond single-molecule FRET dynamics on the fast protein folding by the line-confocal microscopy based on hybrid photodetectors”, KAKENHI International Symposium on “Studying the Function of Soft Molecular Systems”, Tokyo, 2015.7.9-2015.7.11, 英語ポスター発表
- [42] A. Fukasawa et al., “Multichannel HPD for high-speed single photon counting”, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, Volume 812, 11 March 2016, Pages 81-85
- [43] A. Fukasawa et al., “Low-background wide-field sub-millisecond single-molecule fluorescence detection by a cooled hybrid photo-detector (HPD)”, 第 52 回日本生物物理学会年会要旨, 2014 年 9 月
- [44] 深澤宏仁, 増田靖 (2014) “プロダクト・ジェネアロジー(系譜学)によるマーケティング戦略”, 経営情報学会 秋季全国研究発表大会要旨

謝辞

本研究を進めるにあたりまして、熱心に、そして時に辛抱強くご指導を頂きました、光産創大光バイオ分野の横田浩章准教授、平野美奈子講師、井出徹客員教授に深く感謝致します。また、経営系分野に関して、情熱を持ってご指導を頂きました、尖端光産業経営分野の増田靖教授、宇佐美健一特任教授に厚く感謝致します。また、博士論文作成にあたりまして、お忙しい中、いつもの確にアドバイスを頂きました、瀧口義浩教授、藤田和久教授に深く御礼を申し上げます。そして、晝馬明理事長、加藤義章学長をはじめとした教員の皆様、事務局の皆様に厚く御礼申し上げます。

光産創大に進学する機会を与えて下さった、浜松ホトニクス株式会社電子管事業部の竹内純一専務取締役、鈴木賢次常務取締役に深く感謝致します。そして、HPD 用アバランシェ・ダイオードの開発において多大なご協力を頂きました、山本晃永専務取締役をはじめとする固体事業部の皆様に感謝致します。また、査読論文の英語の校正や博士論文の英語要旨の校正でご協力を頂きました、HAMAMATSU CORPORATION の井上逸人さん、Maridel Lares さんに深く感謝申し上げます。

浜松ホトニクス株式会社電子管事業部第 22 部門の石津智洋部門長、根木康晴主任部員、江川康幸専任部員、中野学さん、村松晃君さん、技術部電子管設計第 1G の影山明広専任部員、営業推進部の神谷昭文さんをはじめ、多くの方々のご尽力無くしては、本研究における新規 HPD の開発を推進することは不可能でした。厚く御礼を申し上げます。

また、ワイドレンズを利用した考察の部分では、技術部の小林祐二部長、井口昌彦専任部員、大学院大学の岡田晃行主任部員、近藤治靖部員、森下桂嗣さんをはじめ、多くの方にご助言を頂きました。深く感謝致します。

そして最後に、初期の HPD 開発グループの中心的技術者として新しい光検出器の開発に尽力され、当時入社して間もない私に、厳しくも情熱を持って、製品開発という仕事について指導して下さった、電子管事業部の森田哲家顧問、管理部の村松新一部長、技術部企画開発Gの須山本比呂グループ長、第 6 部門の河合克彦専任部員に深く感謝致します。

平成 28 年(2016 年) 5 月

深澤 宏仁

業績目録

1. 査読論文

主論文

Atsuhito Fukasawa, Yasuyuki Egawa, Tomohiro Ishizu, Akihiro Kageyama, Akifumi Kamiya, Terukimi Muramatsu, Gaku Nakano, Yasuharu Negi, “Multichannel HPD for high-speed single photon counting”, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, Volume 812, 11 March 2016, Pages 81–85

2. 学会・研究会発表

- ① 2014年9月25日～27日 第52回日本生物物理学会年会 札幌コンベンションセンター
Atsuhito Fukasawa, Minako Hirano, Toru Ide, Hiroaki Yokota, “Low-background wide-field sub-millisecond single-molecule fluorescence detection by a cooled hybrid photo-detector (HPD)”, ポスター発表
- ② 2014年10月25日～26日 経営情報学会 秋季全国研究発表大会 新潟国際情報大学
深澤宏仁, 増田靖, “プロダクト・ジェネアロジ- (系譜学) によるマーケティング戦略”, 口頭発表

3. プロモーション活動

- ① 2012年8月23日 理化学研究所 生命システム研究センター
発表: ハイブリッドフォトディテクタの紹介
発表者: 深澤宏仁
- ② 2013年7月9日 基礎生物学研究所 生物機能解析センター
発表: 超高感度光検出器ハイブリッドフォトディテクタの紹介
<http://www.nibb.ac.jp/lspectro/pdf/20130709seminar.pdf>
発表者: 深澤宏仁

③ 2013年9月6日 浜松ホトニクス本社事務所

発表：ハイブリッドフォトディテクタの紹介

東北大学との技術交流会

発表者：深澤宏仁

④ 2014年4月3日 光産業創成大学院大学

発表：ハイブリッドフォトディテクタの紹介

ニコンバイオサイエンス技術交流会

発表者：深澤宏仁

4. その他

① 小井川 浩之, 鎌形 清人, 新井 宗仁, 深澤 宏仁, 横田 浩章, 井出 徹, 高橋 聡, 「改良したマイクロ秒分解一分子蛍光測定法による高速折り畳みダイナミクスの追跡」, 第14回日本蛋白質科学会年会, 横浜, 2014.6.25-6.27, ポスター発表

② 小井川 浩之, 新井 宗仁, 深澤 宏仁, 横田 浩章, 井出 徹, 高橋 聡, 「マイクロ秒分解一分子 FRET 測定によるタンパク質折り畳みダイナミクスの追跡」, 第9回分子科学討論会, 東京, 2015.9.16-9.19, ポスター発表

③ Oikawa, H., Kamagata, K., Arai, M., Fukasawa, A., Yokota, H., Ide, T., Takahashi, S., “Development of the line confocal system for the single molecule tracking of fast folding dynamics of proteins”, 第52回日本生物物理学会, 札幌, 2014.9.25-9.27, 口頭発表,

④ Oikawa, H., Kamagata, K., Arai, M., Fukasawa, A., Yokota, H., Ide, T., Takahashi, S., “Development of The Line Confocal System for The Single Molecule Tracking of Fast Folding Dynamics of Proteins”, Biophysical Society 59th Annual Meeting, USA, Baltimore, 2015.2.7-2015.2.11, ポスター発表

⑤ Oikawa, H., Arai, M., Fukasawa, A., Yokota, H., Ide, T., Takahashi, S., “Microsecond single-molecule FRET dynamics on the fast protein folding by the line-confocal microscopy based on hybrid photodetectors”, KAKENHI International Symposium on “Studying the Function of Soft Molecular Systems”, Tokyo, 2015.7.9-2015.7.11, ポスター発表

⑥ Oikawa, H., Arai, M., Fukasawa, A., Yokota, H., Ide, T., Takahashi, S., “Tracking microsecond single-molecule FRET dynamics on the fast protein folding by the line-confocal microscopy”, 第53回日本生物物理学会, 金沢, 2015.9.13-9.15, 口頭発表