

機関番号：14603

研究種目：若手研究（A）

研究期間：2007～2010

課題番号：19686007

研究課題名（和文） 集光フェムト秒レーザーが蛋白質溶液および細胞に引き起こす非線形現象の制御

研究課題名（英文） Control of nonlinear processes of protein solution and biological cells induced by focused femtosecond laser

研究代表者

細川 陽一郎 (HOSOKAWA YOUCHIROH)

奈良先端科学技術大学院大学・物質創成科学研究科・特任准教授

研究者番号：20448088

研究成果の概要（和文）：高強度の近赤外フェムト秒レーザーパルスを生体材料に集光すると、多光子吸収によりその集光点で爆発的な水の形態変化が誘起され、衝撃波およびキャビテーションバブルが発生する。本研究では、原子間力顕微鏡(AFM)を利用した新規な微小領域圧力測定方法を開発し、フェムト秒レーザーを生体試料に集光したときに発生する衝撃波およびキャビテーションバブルの時間的・空間的発展が調べられ、それを細胞や細胞内蛋白質の新しい制御・計測方法に利用する新しい方法論が考案された。

研究成果の概要（英文）：When an intense infrared-femtosecond-laser is focused into biological materials, shockwave and cavitation bubble are generated at the laser focal point, in which an explosive morphological change of water is induced by an effective multiphoton absorption. I developed a new local force measurement system to estimate the impulsive force due to the shockwave and cavitation bubble generated in biological materials and elucidated time and spatial evolution of these phenomena. On the basis of this knowledge, new control and measurement methods of single cell or intracellular protein were devised.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	8,400,000	2,520,000	10,920,000
2008年度	5,400,000	1,620,000	7,020,000
2009年度	3,200,000	960,000	4,160,000
2010年度	2,800,000	840,000	3,640,000
総計	19,800,000	5,940,000	25,740,000

研究分野：工学

科研費の分科・細目：応用物理学 基礎工学・応用光学 量子光工学

キーワード：フェムト秒レーザー, 原子間力顕微鏡, 蛋白質, 細胞, 衝撃波

## 1. 研究開始当初の背景

(1)高強度のパルスレーザー光を顕微鏡下で水溶液中に集光すると、集光点で爆発現象が引き起こされ、衝撃波と応力波が集光点から伝搬する。レーザー集光点近傍では、これらの波が衝撃力として細胞に作用する。特に光子を極限にまで時間的に集中させたフェムト秒レーザーを用いると、効率的な多光子吸収と励起状態吸収により、微弱なエネルギー(数 10 nJ/pulse程度)で爆発現象を引き起こす

ことができ、顕微鏡下ではその爆発により影響を受ける領域を数 10  $\mu\text{m}$ 程度に制限することができる。

(2)これまでに我々は近赤外フェムト秒レーザーを細胞培養液中に集光し、この衝撃力を細胞操作に利用している。この方法では、機械式の細胞マニピュレーターよりも遙かに高精度に細胞を操作でき、さらにはレーザーピンセットでは操作の難しい基板に接着した細胞を剥離することもできることをデモ

ンストレーションしている。この衝撃力を細胞の操作方法としてのみでなく、細胞間の接着力や細胞内の蛋白質の力学的な影響を調べたりするための計測手段として利用するためには、衝撃力が細胞に及ぼす力学作用を明らかにすることが不可欠である。一般に溶液中の局所的な応力波の測定にはドロフォンが用いられるが、集光フェムト秒レーザーにより引き起こされる数 10  $\mu\text{m}$  の局所領域に局在した微小な応力波を測定することは不可能であった。

## 2. 研究の目的

(1) 本研究では、この局在した集光フェムト秒レーザーが誘起する水の形態変化により発生する衝撃力を原子間力顕微鏡(AFM)により検出する新手法を開発した。この方法を駆使し、AFM探針の位置とレーザー集光点の空間配置依存性を調べ、圧力伝搬の様子を時空間的に明らかにすることを目的とした。

(2) さらに、AFM探針の代わりに動物細胞を単層培養した基板を配置し、単一細胞間の接着力や細胞内蛋白質の力学応答を調べる新手法を開発した。

## 3. 研究の方法

(1) 図1に原子間力顕微鏡を用いた局所応力計測のための実験系を示す。再生増幅器付きチタンサファイアレーザー(Spectra physics, Hurricane: 120 fs, 20Hz)が倒立顕微鏡に導入されており、顕微鏡手前のコリメーターレンズにより、レーザーが顕微鏡の結像位置で集光されるように調整されている。顕微鏡手前にはゲートタイム 50 ms の機械式のシャッターが配置されており、これにより単発のレーザーパルスを切り出し、顕微鏡に導入されるようになっている。顕微鏡ステージ上には、スタンドアロン型の AFM ヘッド (Pacific Nanotechnology, Nano-R) が配置されており、AFM探針がフェムト秒レーザー集光位置近傍にくるように調整されている。フェムト秒レーザーの集光点で発生する衝撃力が付加されると AFM探針がたわみ、四分割フォトダイオードへの検出レーザーの入射位置が変化する。四分割フォトダイオードの上部と下部の電位差が直接オシロスコープに出力されており、AFM探針のたわみを電圧差の時間変化として検出することができる。この電位差と探針のたわみ量は、探針をピエゾ素子により基板に押しつけた時の探針の位置変化と四分割フォトダイオードの電位差の関係を調べることでより分かり、本実験条件では、15 mV/nm であった。

(2) 上記実験により、フェムト秒レーザー誘起応力波の強度を定量化した後、AFM探針の代わりに生体に存在する細胞配置を模した細胞培養系を配置した。その細胞培養系の細胞

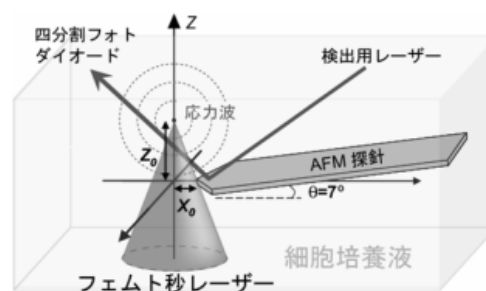


図1 フェムト秒レーザー誘起応力波検出のための原子間力顕微鏡を用いた局所応力計測システムの実験概念図

近傍もしくは直接細胞にフェムト秒レーザーを集光照射し、細胞間の接着力を引き剥がしたり、細胞活性を促したりした。これらのときに細胞に加えられた応力波の大きさをレーザーと細胞の幾何学配置を考慮したシミュレーションにより求めた。

## 4. 研究成果

(1) 図2に本研究で開発したAFMを用いた局所応力計測システムにより検出したAFM探針の振動挙動の一例をしめす。AFM探針が、フェムト秒レーザー誘起応力波により大きくたわみ、その後たわみが過渡減衰振動として緩和していく挙動を明確に観察することに成功した(図中灰線)。このような微小領域に働く力を評価した例はこれまでになく、本研究により達成された世界初の成果である。

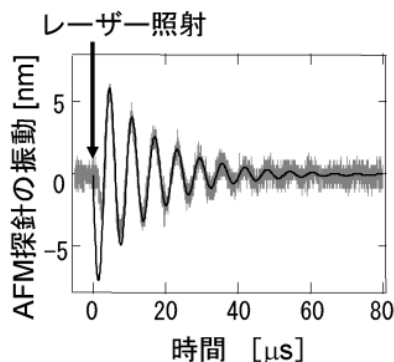


図2 局所応力計測システムで計測したフェムト秒レーザー誘起応力波

ここでAFM探針に加えられる外力を $F(t)$ とすると、探針の運動は、

$$m \frac{\partial^2 Y(t)}{\partial t^2} + c \frac{\partial Y(t)}{\partial t} + kY(t) = F(t) \quad (1)$$

で表すことができる。ここで、 $F$ 、 $\omega$ 、 $\alpha$ 、 $k$  は、それぞれ外力、角速度、減衰係数、探針のバネ定数である。外力は衝撃力であり、 $F(t)$  がデルタ関数であると仮定すると、1式の解は、

$$Y(t) = \frac{\omega^2 + \alpha^2}{\omega} \frac{F}{k} e^{-\alpha t} \cdot \sin\{\omega \cdot t\} \quad (2)$$

となる。本実験で使用した探針のバネ定数は 34 N/m であり、 $\omega$ 、 $\alpha$ 、 $k$  を変数として 2 式により実験結果を最小二乗フィッティングすることで、最初の振幅以外の振動を、ほぼ再現することができた（図中黒線）。このようにして、AFM 探針により発生した衝撃波の大きさを定量評価することができた。

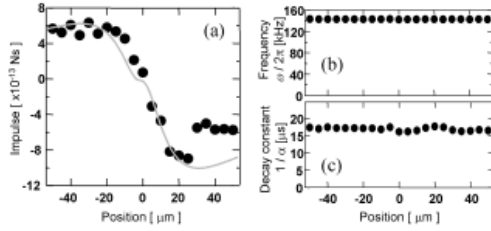


図3 AFM 探針の振動解析パラメーター (a:  $F$ , b:  $\omega$ , c:  $\alpha$ ) のレーザー集光位置依存性。黒丸は、2式より求めた実験結果であり、(a)の灰線は3式による計算結果。

(2) 図3に、 $F$ 、 $\omega$ 、 $\alpha$  を変数として最小二乗フィッティングしたときの、それぞれの係数のZ方向依存性を示す。 $F$ はZ方向の集光位置の変化に従い、正の方向から負の方向に大きく変化するが、 $\omega$ 、 $\alpha$ はほぼ一定であった。 $\omega$ は探針の固有振動、 $\alpha$ は溶媒の粘性に依存する係数であり、これらが集光位置に依存しないことは、本解析の妥当性を示す結果である。ここではレーザー集光点で爆発現象が誘起されて $F_0$ の力が発生し、その力がレーザー集光点(0, 0,  $Z_0$ )から当方的(球状)に、分散しない波束として伝搬すると仮定すると、応力波の力は、集光点からの距離 $R$ の2乗に反比例して減衰すると考えることができ、AFM探針に加わる力は、

$$\Delta f_z(x, y) = -\frac{F_0}{4\pi} \frac{Z_0^3}{\left\{ (X_0+x)^2 + y^2 + Z_0^2 \right\}^{3/2}} \cdot \frac{\Delta x}{\sqrt{(X_0+x)^2 + Z_0^2}} \cdot \frac{\Delta y}{\sqrt{y^2 + Z_0^2}} \quad (3)$$

$$\begin{pmatrix} X_0 \\ Z_0 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \cos \theta & -\sin \theta \\ \sin \theta & \cos \theta \end{pmatrix} \begin{pmatrix} X_0 \\ Z_0 \end{pmatrix}$$

と表すことができる。ここで座標系を $\theta$ で回転させているのは、AFM探針の7度の傾きを考慮しているためである。3式を用いて、AFM探針が受ける力をシミュレーションした結果を図3に示す。Z方向にレーザー集光点が探針近きとき、探針の先端のみに力は加わるが、X方向成分の力が多く、探針を押しZ方向成分の力は小さくなる。Z方向にレーザー集光点が探針から離れると、Z方向成分

の力の関与が増大し、約 20  $\mu\text{m}$ 離れた位置で力の総量最大となるが、それより離れると、力が探針全体に分散し、その総量も低下する。また、7度の探針の傾きのために、レーザーを探針の上方向(+方向)に集光した時の方が、下方向(-方向)に集光したときよりも大きな力が探針に加わる。3式を用いて、実験結果をほぼ再現することができた。ここで $F_0$ のみを不定数として実験結果をフィッティングしており、この解析により $F_0$ を応力波の空間伝搬を考慮して精度良く見積もることに成功した。

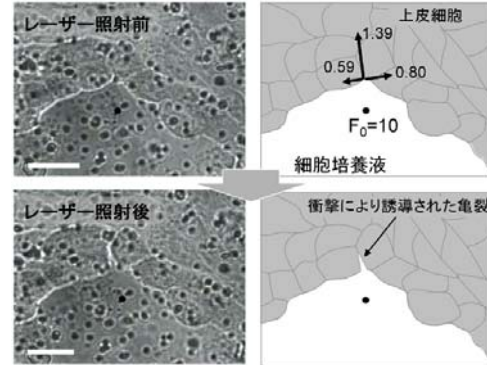


図4 フェムト秒レーザー衝撃力による上皮細胞間の接着結合の乖離。左側はフェムト秒レーザーの入射方向から見た上皮細胞の透過顕微鏡写真であり、写真に見える多数の黒点は、細胞培養基板の通気孔である。右側は左側の写真に対応するモード図であり、灰色の領域に上皮細胞が存在し、白い領域には細胞培養液のみが存在する。上側と下側は、それぞれレーザー照射前と後の顕微写真とモード図である。図中黒点はレーザー集光点であり、レーザー照射後に集光点(爆発点)に近い上皮細胞間に亀裂が誘導された。右上図中の数字は、力積で換算された力であり、単位は $[10^{-12} \text{ Ns}]$ である。

(3) つぎに、AFM探針の代わりに培養細胞を配置し、接着細胞間に衝撃力を付加し、細胞同士を乖離させる実験をおこなった。図4にその代表例を示す。ここで用いられた上皮細胞は、細胞接着分子であるカドヘリンにより互いに強固に接着していることが知られており、容易にその細胞同士を引き剥がすことはできない。興味深いことに、フェムト秒レーザーにより発生した極短時間の強い衝撃力は、細胞の弾性を無視し、岩を割れ目から裂くように、細胞同士を引き裂がし、結果として亀裂が観察された。この結果は、従来方法では細胞同士が強く結びつきすぎて評価が不可能であった細胞間接着に対しても、本手法が適用できる可能性を示すものである。

(4)前述(1)のとおり、レーザー集光点で発生した衝撃力の大きさはAFMにより見積もられており、これを基に上皮細胞と細胞培養液の界面に付加される力を見積もった。その大きさと方向は図4右上中に示されるようになり、 $10^{-12}$  [Ns]程度と換算された。細胞への衝撃力の付加時間は、 $\mu\text{s}$ 程度であると考えられる。つまり図3の計算結果は、 $\mu\text{s}$ の時間に $\mu\text{N}$ 程度の力 ( $\mu\text{s} \times \mu\text{N} = 10^{-12}$  [Ns]) が付加されることにより、上皮細胞間の接着が乖離したことを意味している。

(5)本実験は上皮細胞間の接着力評価に限定されるものではなく、顕微鏡下で観察できる様々な細胞培養系に適用できる。本研究では、血管内皮細胞に接着した白血球の接着力評価、神経細胞に接着したマスト細胞の接着力評価などにも成功し、あらゆる形態にある細胞間の接着を一律の基準で評価することに世界で初めて成功した。この成果は高く評価され、主たる成果は米国アカデミー紀要 (**Proceedings of the National Academy of Sciences of USA**) に掲載され、朝日、読売、産経など6社以上の新聞に報道された。

(6)さらに現在、この研究を発展させ、生体組織内の内部応力を定量評価するための新たな計測手法を確立していこうと考えている。生物の発生段階において、その形状形成の方向性はまず組織内の内部応力分布として反映される。AFM探針を生体組織にコンタクトさせて、そこに衝撃力を付加し、その後のAFM探針の振動挙動を解析することにより、従来になかった新しい生体組織の評価方法が確立できると考えられ、今後この方針でこの研究を発展させていきたいと考えている。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計15件)

- ①Y. Hosokawa, M. Hagiwara, T. Iino, Y. Murakami, A. Ito, Non-contact estimation of intercellular breaking force using a femtosecond laser impulse quantified by atomic force microscopy, Proc. Natl. Acad. Sci., Vol.108, 1777-1782, 2011, 査読有
- ②K. Okano, D. Yu, A. Matsui, Y. Maezawa, Y. Hosokawa, A. Kira, M. Matsubara, I. Liau, H. Tsubokawa, H. Masuhara, Induction of the cell-cell connections by using in-situ laser lithography on a perfluoroalkyl-layered cultivation platform, ChemBioChem, Vol.12, pp.795-801, 2011, 査読有
- ③Y. Maezawa, K. Okano, M. Matsubara, H. Masuhara, Y. Hosokawa, Morphological evaluation of cell differentiation after

the isolation of single cells by a femtosecond laser-induced impulsive force, Biomed. Microdevices, Vol.13, pp.117-122, 2011, 査読有

- ④T. Iino, Y. Hosokawa, Direct measurement of femtosecond laser impulse in water by atomic force microscopy, Appl. Phys. Express, Vol.3, p.107002, 2010, 査読有
- ⑤Y. Maezawa, Y. Hosokawa, K. Okano, M. Matsubara, H. Masuhara, In situ observation of cell detachment process initiated by femtosecond laser-induced stress wave, Appl. Phys. A., Vol.101, pp.127-131, 2010, 査読有
- ⑥C. Hosokawa, M. Suzuki, T. Taguchi, A. Kiyohara, Suguru. N. Kudoh, Y. Hosokawa, K. Okano, H. Masuhara, Micro-channel fabrication by femtosecond laser to arrange neuronal cells on multi-electrode arrays, Appl. Phys. A, Vol. 101, pp.423-428, 2010, 査読有
- ⑦A. Kira, K. Okano, Y. Hosokawa, A. Naito, K. Fuwa, J. Yuyama, H. Masuhara, Micropatterning of perfluoroalkyl self-assembled monolayer for arraying proteins and cells on a chip, Appl. Surf. Sci., Vol.255, pp.7647-7651, 2009, 査読有
- ⑧Y. Hosokawa, S. Iguchi, R. Yasukuni, Y. Hiraki, C. Shukunami, H. Masuhara, Gene delivery process in a single animal cell after femtosecond laser microinjection, Appl. Surf. Sci., Vol. 255, pp.9880-9884, 2009, 査読有
- ⑨C. Hosokawa, S. N. Kudoh, A. Kiyohara, Y. Hosokawa, K. Okano, H. Masuhara T. Taguchi, Femtosecond laser modification of living neuronal network, Appl. Phys. A, Vol. 93, pp. 57-63, 2008, 査読有
- ⑩A. Yamaguchi, Y. Hosokawa, G. Loit, T. Asahi, H. Masuhara, Nanoparticle injection to single animal cells using femtosecond laser-induced impulsive force, Appl. Phys. A, Vol. 93, pp. 39-43, 2008, 査読有
- ⑪S. Matsuo, S. Kiyama, Y. Shichijo, T. Tomita, S. Hashimoto, Y. Hosokawa, H. Masuhara, Laser microfabrication and rotation of ship-in-a-bottle optical rotators, Appl. Phys. Lett., Vol.93, p.051107, 2008, 査読有
- ⑫M. Takagi, T. Kitabayashi, S. Koizumi, H. Hirose, S. Kondo, M. Fujiwara, K. Ueno, M. Hiroaki, Y. Hosokawa, H. Masuhara, S. Wakitani, Correlation between cell morphology and aggrecan gene expression level during differentiation from

mesenchymal stem cells to chondrocytes, *Biotechnol. Lett.*, Vol. 30, pp. 1189-1195, 2008, 査読有

⑬ M. Takagi, T. Kitabayashi, S. Koizumi, H. Hirose, S. Kondo, M. Fujiwara, K. Ueno, M. Hiroaki, Y. Hosokawa, H. Masuhara, S. Wakitani, Correlation between cell morphology and aggrecan gene expression level during differentiation from mesenchymal stem cells to chondrocytes, *Biotechnol. Lett.*, Vol. 30, pp. 1189-1195, 2008, 査読有

⑭ Y. Hosokawa, R. Yasukuni, T. Kaji, A. Yamguchi, S. Iguchi, T. Asahi, H. Masuhara, Single cell control based on femtosecond laser-induced nonlinear phenomena, *The Rev. Laser Eng. (Japanese)*, Vol. 35, pp. 430-435, 2007, 査読有

⑮ T. Kaji, S. Ito, H. Miyasaka, Y. Hosokawa, H. Masuhara, C. Shukunami, Y. Hiraki, Non-destructive micro-patterning of living animal cells using focused femtosecond laser-induced impulsive force, *Appl. Phys. Lett.*, 91, p. 023904, 2007, 査読有

[学会発表] (計 26 件)

① 細川陽一郎, 第 58 回 応用物理学関係連合講演会, フェムト秒レーザー誘起衝撃力による培養筋芽細胞の過渡力学応答の蛍光イメージング解析, 2011. 3. 24, 神奈川 (地震により中止) .

② 細川陽一郎, 第 52 回日本植物生理学会年会, Development of manipulation and stimulation methods for single plant cells utilizing femtosecond, 2011. 3. 20, 宮城, **招待講演** (地震により中止) .

③ 平岡章宏, 細川陽一郎, レーザー学会学術講演会第 31 回年次大会, フェムト秒レーザー誘起衝撃力を用いた培養動物細胞の過渡力学応答の検討, 2011. 1. 9, 東京.

④ 細川陽一郎, レーザー学会学術講演会第 31 回年次大会, フェムト秒レーザー誘起マイクロ津波による細胞操作, 2011. 1. 9, 東京, **招待講演**.

⑤ 飯野敬矩, 細川陽一郎, 第 71 回応用物理学学会学術講演会, フェムト秒レーザー誘起衝撃力と原子間力顕微鏡を用いた神経-マスト細胞間接着の力学的評価, 2010. 9. 14, 長崎.

⑥ 細川陽一郎, 第 73 回レーザー加工学会, 超短パルスレーザー誘起衝撃力による細胞操作とその定量評価, 2010. 5. 25, 大阪, **招待講演**.

⑦ 飯野敬矩, 細川陽一郎, 萩山満, 伊藤彰彦, 岡野和宣, 増原宏, 2010 年春季 第 57 回 応用物理学関係連合講演会, フェムト秒レー

ザー誘起衝撃力による神経-マスト細胞間接着の力学的評価, 2010. 3. 17, 神奈川.

⑧ 細川陽一郎, 飯野敬矩, 萩山満, 岡野和宣, 伊藤彰彦, 増原宏, 2010 年春季 第 57 回 応用物理学関係連合講演会, 原子間力顕微鏡によるフェムト秒レーザー津波の及ぼす局所応力測定システム 4-上皮細胞間の接着力測定-, 2010. 3. 17, 神奈川.

⑨ 細川陽一郎, 飯野敬矩, 萩山満, 伊藤彰彦, 岡野和宣, 増原宏, 2009 年秋季 第 70 回応用物理学学会学術講演会, 原子間力顕微鏡によるフェムト秒レーザー津波の及ぼす局所応力測定システム 3 -セル凝集アッセイとの比較検討, 2009. 9. 8, 富山.

⑩ 細川陽一郎, CREST講演会「光で拓く細胞から染色体の世界」, 基礎医学のためのフェムト秒レーザー衝撃力による異種細胞間の個別接着力評価, 2009. 8. 20, 東京, **招待講演**.

⑪ 細川陽一郎, 飯野敬矩, 岡野和宣, 増原 宏, 2009 年春季 第 56 回応用物理学関係連合講演会, 原子間力顕微鏡によるフェムト秒レーザー津波の及ぼす局所応力測定システム 2, 2009. 3. 30, 茨城.

⑫ Y. Hosokawa, A. Ito, K. Okano, Y. Murakami, H. Masuhara, The 25th Progress In Electromagnetics Research Symposium (PIERS 2009), Estimation of local force of biological cellular adhesion by Femtosecond Laser Micro "Tsunami", 2009. 3. 23, Beijing China.

⑬ Y. Hosokawa, H. Masuhara, A. Ito, The 5th International Congress on Laser Advanced Materials Processing (LAMP2009), Cell Detachment Induced by Femtosecond Laser "Tsunami" and the Force Estimation Using Atomic Force Microscope, 2009. 2. 29, 兵庫.

⑭ Y. Hosokawa, K. Okano, H. Masuhara, Photonics West LASE 2009, Local force detection of femtosecond laser-induced stress wave using atomic force microscope, 2009. 1. 24, California USA.

⑮ 細川陽一郎, 第 31 回日本生物学会年会第 81 回日本生化学会大会合同大会, フェムト秒レーザー衝撃波を利用した新しい細胞操作と生命科学研究への展開, 2008. 12. 9, 兵庫, **招待講演**.

⑯ Y. Hosokawa, H. Masuhara, 6th International Conference on Photo-Excited Processes and Applications (ICPEPA2008), Micro-activation of cultured animal cells by focused femtosecond laser, 2008. 9. 9, 北海道, **招待講演**.

⑰ 細川陽一郎, 岡野和宣, 増原 宏, 2008 年秋季 第 69 回応用物理学学会学術講演会, 原子間力顕微鏡を用いたフェムト秒レーザーマイクロ津波の局所応力計測システムの開発,

2008.9.2, 愛知.

⑱Y. Hosokawa, M. Kashii, H. Yoshikawa, H. Adachi, Y. Mori, H. Masuhara, XXI Congress and General Assembly of the International Union of Crystallography, Femtosecond laser etching of protein crystal to process and to isolate the single crystal, 2008.8.23, 大阪, 招待講演.

⑲細川陽一郎、瀧澤典子、宇和田貴之、岡野和宣、増原宏, 第55回応用物理学関係連合講演会, 集光フェムト秒レーザーを利用した生体材料のマイクロパターニング4-動物培養細胞の分化誘導過程による細胞非破壊性の評価-, 2008.3.27, 千葉.

⑳細川陽一郎、瀧澤典子、宇和田貴之、岡野和宣、増原宏, レーザー学会学術講演会第28回年次大会, 集光フェムト秒レーザーによるラット褐色腫由来細胞のパターニング過程, 2008.1.30, 愛知.

(21)Y. Hosokawa, Y. Jiang, I. Oh, N. Takizawa, T. Uwada, K. Okano, H. Masuhara, Photonics West BiOS 2008, Femtosecond laser manipulation techniques for individual patterning of biological micro-object, 2008.1.19, California USA.

(22)細川陽一郎、瀧澤典子、宇和田貴之、岡野和宣、増原宏, 第30回日本分子生物学会年会, オールウェットレーザーナノプロセスによる細胞および生体材料の集積化(1)-高速カメラを用いたフェムト秒レーザー誘起細胞転写過程の観察-, 2007.12.11, 神奈川.

(23)細川陽一郎、中村和彦、増原宏, 2007年光化学討論会, 「高速画像計測によるアントラセンのフェムト秒パルス誘起結晶化ダイナミクスの研究」, 2007.9.26, 長野.

(24)Y. Hosokawa, J. Takabayashi, H. Masuhara, K. Fujiyama, T. Seki, The 9th annual Conference on Laser Ablation, Nondestructive Separation of Fission Yeast Cells by Femtosecond Laser-induced Impulsive Force, 2007.9.24, Tenerife, Spain.

(25)A. Yamaguchi, Y. Hosokawa, G. Louit, T. Asahi, H. Masuhara, C. Shukunami, Y. Hiraki, Nanoparticles injection into single animal cells by femtosecond laser-induced impulsive force, 2007.9.24, Tenerife, Spain.

(26)細川陽一郎、梶貴博、宇和田貴之、瀧澤典子、岡野和宣、伊都将司、宮坂博、増原宏, 第68回応用物理学学会学術講演会, 集光フェムト秒レーザーを利用した生体材料のマイクロパターニング3-フェムト秒レーザー誘起衝撃波・キャビテーションバブルの細胞非破壊性の実証-, 2007.9.4, 北海道.

〔図書〕(計4件)

①細川陽一郎, 「リアルタイム計測による生命現象の解析」第4章: フェムト秒レーザー誘起衝撃力を利用した細胞接着力の非接触計測, シーエムシー出版, 33-41, 2011 (分担執筆).

②長谷川晴哉, 細川陽一郎, 中嶋琢也, 光ナノ科学への招待, 化学同人, 2010 (編著).

③H. Masuhara, Y. Hosokawa, T. Uwada, G. Louit, T. Asahi, "Molecular Nano Dynamics: Spectroscopic Methods and Nanostructures" Chapter 28: Femtosecond laser tsunami processing and light scattering spectroscopic imaging of single animal cells, Wiley-VCH, Berlin, 545-570, 2009 (分担執筆).

④細川陽一郎、安国良平、増原宏, 「バイオプロセスハンドブック」第3編第2章: フェムト秒レーザーが可能とする細胞内加工とそのイメージング, NTS出版, 368-376, 2007 (分担執筆).

〔産業財産権〕

○出願状況(計1件)

名称: 試薬添加方法および試薬添加装置  
発明者: 岡野和宣、細川陽一郎、宇和田貴之、増原宏

権利者: 岡野和宣

種類: 特願

番号: 2008-135869

出願年月日: 2008.5.23

国内外の別: 国内

〔その他〕

ホームページアドレス

<http://hskw.jp>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

細川陽一郎 (Hosokawa Yoichiroh)

奈良先端科学技術大学院大学・物質創成科学研究科・特任准教授

研究者番号: 20448088