

テラヘルツ波を用いたバイオセンシングの可能性



特集 2

大阪大学レーザーエネルギー学研究センター
教授 斗内 政吉氏

●はじめに

私はテラヘルツ分野の研究を始めて約20年。医療・バイオの分野は全くの素人ですが、我々の研究がその分野の有効な技術になりつつあり、近い将来には医療産業分野で大いに役に立つということで紹介したいと思います。話す内容ですが、①テラヘルツ電磁波について、②新しいセンシング技術とその応用、③バイオ・生体・医薬品への応用、④新しい技術、などにわたって紹介したいと思います。

●テラヘルツ技術とは

まず電磁波ですが、周波数の低い所でパソコンなどはGHz（ギガヘルツ）ですが、携帯などは2GHzくらいを使っています。高い周波数になってくると光の領域になり、通常の光通信は200THz（テラヘルツ）の周波数が使われています。これらの間の所は未開発電磁波領域といわれた所でしたが、技術革新が起これつつあります。従来は宇宙を眺めるということで研究者が使っていた領域だったのです。概ね300GHzから10THzの周波数の所を信号として利用しようというのがテラヘルツ技術です。面白いのは、低い周波数側は電波や電気信号の分野であり、高い方は光の分野です。光は量子力学の分野で語られるもので、電気や電波は古典電磁気学という昔ながらの説明ができる学問で、ミックスしようとしてもなかなかつながらないところがあります。学問的にも面白い領域であるため、私は20年くらいにわたり関わってきました。

●テラヘルツ電磁波の特徴と可能性

電磁波は電波と光の境界領域。私たちの日常生活温度は、周波数でいうと6THzにあたります。ということは、細胞もテラヘルツの中で動いていることになります。その研究がほとんど進んでいませんでした。逆にいえば、そこが生体とか医療という最後のフロンティアという形で残っているわけです。生体以外にも、周波数が高いので情報通信力という

可能性があります。波長の小さな電波ですから、生活の中で適度により分解能をもって、イメージングなどに活用できます。物質も電波の性質を持っているので、ある程度の周波数なら壁も通ります。光は透過しませんが、電波なら物質の透過性がよく、物質を分析することができます。光のように真っ直ぐ飛んでくれるので扱いやすく、エネルギーの小さな電磁波なので人体にも安全です。

●なぜテラヘルツ技術が必要か

どんなところに役立つようとしているのか。1つには未開拓センシングとして、安全・安心、非破壊工業検査、創薬、宇宙・天文分野で活用。極限情報通信として、究極トランジスター、大容量通信・信号処理などで活用されます。未踏科学フロンティアとして、我々はテラヘルツの中で生きているので、生きたものをそのまま分析する扉を開けようとしているのがテラヘルツということになります。さらに社会基盤技術としてのEMC、環境計測、テラヘルツ標準化など、幅広い分野での活用が期待されています。



講師 斗内 政吉氏

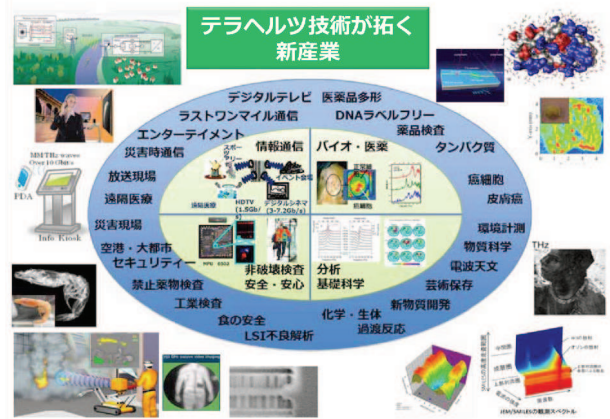
●なぜ注目されるようになったか

テラヘルツは未開発領域であったわけです。90年代に光の技術が進展し、その1つとして、フェムト秒レーザーを使ったテラヘルツ発生技術があります。それは光パルスを電磁波に変換する技術ができたからで、時間の領域で計測できるようになりました。それを使ってどのような応用ができるかといえ、例えばこれは葉っぱの分析イメージングですが、じつは水のイメージングなのです。こちらが葉っぱを切った時、こちらが2日間放置したものですが、水の分布がこのように変わっています。農業の人は水の与え方で果実を甘くするとか美味しくすることを経験知としていますが、それが数値化できるため将来的にも注目されています。

●テラヘルツ技術が拓く新産業

この図はテラヘルツ技術がどんなところに使えるかを、我々研究者達が議論して描いたストーリーですが、それが今では現実的になりつつあります。情報通信分野では、例えば北京オリンピックの時に、メイン会場「鳥の巣」と1km程度離れた所をテラヘルツ無線でつなぎました。ファイバーでつなぐ場合は災害等での遮断が想定されますが、別の所に受信網があれば災害に強い街になります。情報通信分野も大きな市場として期待できます。遠隔医療として無線による医療指導をすることも、内臓の微妙な色まで分かる高画質の送信には、大容量が必要になってきます。そうした通信にも、テラヘルツ技術は期待されます。病院の現状は配線だらけの状況ですが、無線で大容量のデータを送ることができることは、非常に魅力的だということです。

光は霧や煙で遮られてしましますが、テラヘルツは波長が割りと長く、透過するために霧や煙の向こうが見えます。災害現場にも使えることになります。宇宙での活用例ですが、これは国際宇宙ステーション「きぼう」からオゾンホールを眺めた結果で、テラヘルツ単位の環境分析ができるということです。美術に関心のある方には興味深いことなのですが、絵画の絵具の奥まで見ることができると、どんな修復がされているのか、昔の絵具と今の絵具の違いまでが分かります。最近ではルーブル美術館など大きな美術館で、テラヘルツのイメージング技術を使って実際に調べています。

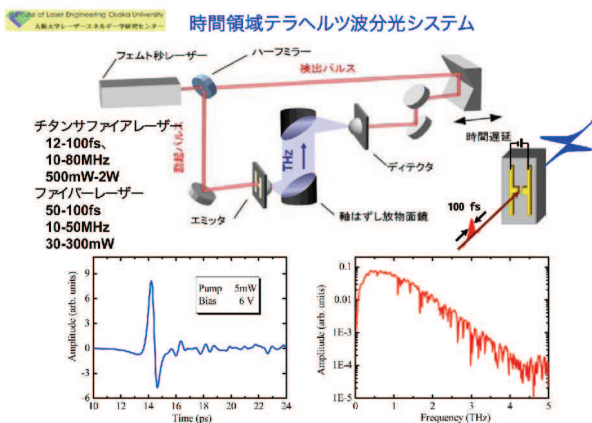


●産業応用分野とマーケット

このように分析や診断、安全・安心、情報通信、基礎科学などの分野で、大きな産業を支える技術となりつつあります。テラヘルツは特殊な言葉と思われがちですが、逆に皆さんはナノのことはご存知だと思います。ナノは技術であって様々な分野に使われるようになりましたが、ナノと同様にテラヘルツも様々な分野に使える技術です。テラヘルツ技術をベースにしたマーケットは、国内では1兆円、海外を入れると数十兆円規模になると言われています。各国の投資額ですが、これまでにEUでは300～400億円、米国では400～600億円が使われています。中国や韓国では最近100億円近い額にのぼっています。日本では新しいところには投資しないという風土があるためか、かなりの遅れをとっている状況にあります。日本はお金がなくとも、技術のレベル的には世界と互角に戦っていて、日本の研究者はかなり頑張っています。

●時間領域テラヘルツ波分光システム

テラヘルツ波のパルスの電気信号を、フーリエ変換によって周波数成分に直してやると、ゼロから数THzの広い周波数になります。従来は周波数をスイープしながら、低温で測っていたため何日も要していたことが、ここに入れてやると5秒ぐらいで分析できてしまいます。この時は、1つのパルスを2つに分けています。当然こちらの光とこちらの光は時間的にはつながっていて、相関があるわけです。1つの所でテラヘルツを出してやり、1つの所で検出し、検出器は光が入った時に動くようにしてやると、こちらから来た光ともう一方の光の時間が合致



した時だけ検出する仕掛けになっています。同じ所から出たパルスを遅らせてやると、外れた時には出ないが合った時には出る。これを時間領域の検出、分光といいます。どんな分野に使えるかといえば、例えば水を分析して誘電率が分かるし、物質のパラメータが分かります。ここに示したものは、水とエタノール、ハイドレードを測って、ハイドレードがどのように違うのかと実施してみた分析例です。

● THzTDS を基盤としたイメージング技術

次にイメージングに使えます。ビームのように飛んでくれるので、物質を透過してやるといろんなことが可能になります。性質としたプラスチックやセラミックは通しますが、金属は通しません。この写真は乾燥エビですが、水は通しにくいので乾燥したエビを測ってみました。分解能はあまりよくないとはいえ、この写真のように小さなエビの骨1本までが見えています。これをX線で撮ってはなかなか分かりません。X線は強すぎるからで、テラヘルツのようなソフトな電磁波を使うと非常によく見えるということです。

●テラヘルツトモグラフィー

トモグラフィーといって中身を3次元的に見ることが出来ます。さきほどパルス信号を使うと言いましたが、パルスが反射してくるのを測ってやると、ここここの厚さ分かる。端的に言えば塗装膜を測るようなことができ、そういうものに 응용ができます。

●皮膚の断層イメージング例

これは人の皮膚の断層イメージングをやってみた

ところです。反射で時間的にどれだけ遅れて返ってくるかによって、表皮がここで、角質層がこの間というところまでは分かるようになっています。ここが数十ミクロンあって、内臓まで測ることはできませんが、皮膚の分析ならできます。みずみずしい肌であるかどうか分かることになります。

●バイオ分野への応用

バイオや医療分野で、実際にどんな研究が行われているかについて紹介します。本日話しているものはすぐにできるようなものではありません。医療では臨床などがあって時間がかかるためですが、バイオ関係は研究用なので、研究者が使うツールとして出せるのではないかと思います。

●生命を構成する物質のスケール

生命を構成する物質は、原子のような小さいものからできていますが、最終的には我々の体のように大きな個体になります。実際には1個の機能が全てをつかさどるわけではなく、いろんな機能が合わさって細胞になっていくわけです。いま扱っているテラヘルツというのは、マイクロメートルからミリメートル回り、細胞回りのサイズに相当することになります。だから、そういった回りの機能の分析に活用するのに非常に重要になります。

●バイオ分析

今どんなことが研究対象になっているのか。昔から化学結合しているものが振動しているとか、原子が回転しているとかについて化学の先生方はよく研究されていますが、テラヘルツより少しずれたエネルギーの高い、もう少し大きな周波数で見ます。例えばこれが生きたタンパク質とします。生きているというのは、この中に生体水があってタンパク質が活動しています。また、外の水と実際のタンパク質とのやり取りには水合とあって、水が引っ付いたり離れたたりしています。その時間がピコ秒の単位、ピコ秒は1THzですが、そういったところの分析が非常に重要です。

女性の研究者の一人は、40億円の予算でテラヘルツによる水の分析を始めています。ものすごく数多く計算も複雑で、モデルもないので難しい分野です。生体の物質の中で、非常に大きなものの結合

が測れます。大きなものでゆっくり振動しているというのがテラヘルツで、逆に小さな分子がくるくる回転して速いのはもう少し高い周波数になります。こうしたゆっくりした動きを見るのに、テラヘルツは非常に重要だということです。また、DNAは水素と結合しています。水素結合の弱い所が見えるということで、DNA分析の研究も行われています。重要なことは、今までのようにサンプルとしてのタンパク質を測るのではなく、生きた生体をそのまま測ることに対して、テラヘルツが道を開こうとしているわけです。

●医薬品の分析

次は医薬品分析の関係です。よく言われるのが結晶多形といって、同じ化合物の薬でもどちら向きに分子が付いているかで機構が変わることがありますが、そのような違いが波形で表れ、医薬品の分析にも期待されます。これは最近の研究成果の例ですが、先ほど触れた時間の反射を使うと錠剤のコーティングの厚さが分かります。コーティングが薄い所と厚い所があると欠陥になりますから、不良品検査のために分析が行われています。また、錠剤を作る時に、押し込む圧力によって錠剤内のばらつきの分析が行われています。

●癌診断応用

次は癌の分析です。内臓はまだ見る事ができないので、内臓の癌は切り出し後に何日もかけて分析するのではなく、それをオンサイトでスライスしその場で測って、癌細胞を見つけることが期待されています。これは皮膚癌の分析例です。これはいま深さ

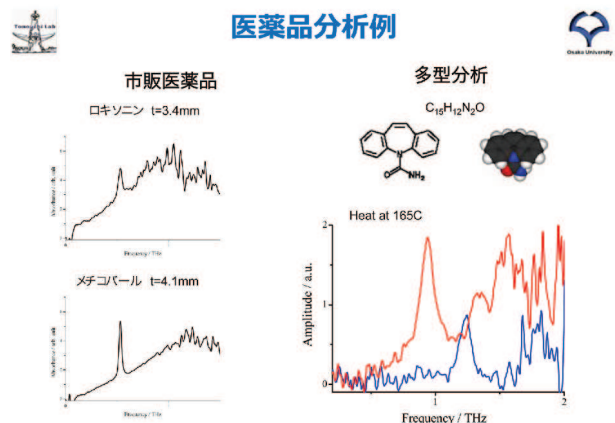
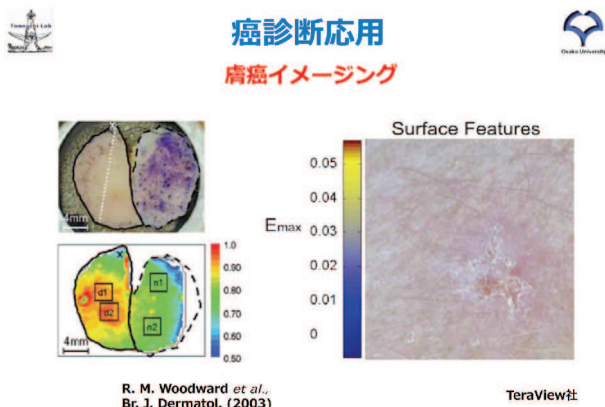
方向に入っていった分析をしています。深くなると目に見える所の奥にあるような癌細胞も分かるので、そこも含めて切除できるという可能性も出てきます。癌の深さ方向が見えるということは、非常に重要なことで研究が進められています。

●新しい技術

新しい分析技術の1例だけですが、少し触れたいと思います。テラヘルツ時間領域分光法の弱点として、微量検査に弱いとか、イメージング分析能がもう少しほしい、レーザーを使うのでイメージング時間を早くするにはコストが高くなる。こうした課題に対して我々がいま取り組んでいるのは、高速でスキッピングして、もう少しロバストで光通信帯フェムト秒レーザーを使って、近接場の高分解能にする。テラヘルツのチップをつくることでもっと高感度にならないかと研究を進めています。まだ十分な成果が得られてはいませんが、この図は我々がつくっているシステムの1例です。フェムト秒レーザーを使って、サンプルをここに置いてスキッピングすると高分解能で見えるようになり、検査チップをつくれれば微量で検査ができる。そのようなものを少しずつ開発しているところです。

●髪の毛の分析

髪の毛1本をテラヘルツで見ることはむずかしいのですが、これは我々がつくったシステムで見えたものです。見えるだけでなく、キューティクルのあるものとキューティクルのないものを水につけると、キューティクルのないものは中に水が入っています。それは局所的にどこがそうになっているかが分かる



いう面白い例ですが、デモンストレーションとしてやっています。将来的にこうした所の周波数の成分を分析していけば、髪の毛だけでなく、細胞などの研究にもつながることが考えられます。微量検査では、まだピコリットルまでいってはいませんが、ナノリットルの薬品を見ることを進めています。

●テラヘルツケミカル顕微鏡

これはケミカル顕微鏡といって、フェムト秒レーザーを使い、センサーチップを測ってやる。これは岡山大学の紀和先生が、マイクロ・タスによって薬品が反応していくことをリアルタイムで見ることができる装置をつくっています。また、抗原抗体反応の可視化にも使えます。

●まとめ

大まかに紹介させていただきましたが、この図は今すぐできるわけではないとしても将来的には、こんなところに使えるのではないかとまとめたものです。1つは癌・皮膚癌の診断。もっと期待しているのは、タンパク質などのダイナミックな水の動きを生きた状態で分析できるので、何かに感染した場合に病気になる前にそのものを測れないのか。そうし



た研究ができるようになるのではないかと思います。また、テラヘルツ波カメラを使った日常的健康のモニタリングの可能性もあります。調剤を間違えるという、誤調剤の確率が意外に高いといわれています。それを分析することによって、安くて小さいものが薬局に入るようになって誤調材がないというシステムをつくるのが期待されます。さらにコーティング検査などの医薬品の品質検査、反応を見ることによる創薬の支援、非標識のバイオチップ、細胞のコントロールや育成などが、将来的に実現していくのではないかと期待しています。

