

令和元年6月14日現在

機関番号：12601

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2017～2018

課題番号：17K20092

研究課題名（和文）生体組織の異方性の非侵襲計測のための偏光・テラヘルツ波時間領域分光システムの開発

研究課題名（英文）Development of terahertz time-domain polarizing, circular dichroism spectroscopy for non-invasive measurement of anisotropy of living tissues

研究代表者

牛田 多加志（Ushida, Takashi）

東京大学・大学院工学系研究科（工学部）・教授

研究者番号：50323522

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：直交2軸構造PCA(Photoconductive Antenna)および偏光検出可能テラヘルツデテクターを元に、対向する2対のPCAに高圧・高速変調バイアス発生回路を用いて位相をずらしながらバイアス電圧を入力する機構、およびテラヘルツ円偏光波を検出するディテクターに高感度電流検知回路を用いて、偏光分光・円二色性分光テラヘルツ時間領域分光システムを組み上げた。一方、アンテナの形状をボウタイ型に変更することにより、0.1テラヘルツの周波数帯のテラヘルツ波を共振させた。これにより、水分子、特に自由水の誘電緩和の周波数帯の近く、生体組織の水分子の状態を非侵襲的に計測できる可能性が見いだされた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

生体組織の非侵襲計測においては、テラヘルツ波を用いた研究は未だ端緒についたばかりである。テラヘルツ波は、生体組織への透過性が良好であり、水分子の分子間振動、分子内振動のエネルギー帯とオーバーラップするため、生体組織の組織形成に関する情報を得ることが可能である。本研究で実現した偏光分光・円二色性分光を組み込むことにより、生体組織および再生組織の組織形成度、組織異方性の評価を可能とすると考えられる。本システムをベースにした再生組織の非侵襲計測技術が開発されれば、再生組織の移植妥当性の客観的評価が可能となるため、再生医療の実現化に対して、その安全から大きく寄与すると考えられる。

研究成果の概要（英文）： We developed the terahertz time-domain spectroscopy system, which can realize polarizing, circular dichroism spectroscopy, by developing orthogonal photoconductive antennas, input mechanism of bias voltages by sifting the phases using bias production circuit with high/fast modulation, detectors for terahertz circular dichroism and high-sensitive circuit of current detection. On the other hand, we successfully made the system oscillate terahertz waves having the range of 0.1 to 10 terahertz, by using a bow-tie antenna. It shall realize a non-invasive measurement of water molecules' status in living tissues.

研究分野：バイオメカニクス

キーワード：テラヘルツ波 非侵襲計測 偏光分光 円二色性分光

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

テラヘルツ波は、0.1~10THz (波長 30~3000 μ m) の周波数帯にある電磁波である。フェムト秒レーザーの商用化に伴い、テラヘルツ波の活用が現実的なものとなり、各分野への応用研究がスタートしている。テラヘルツ波は、水に吸収されやすいという特徴を有しており、水分子の分子振動エネルギーレベルもテラヘルツ帯にあることが分かっている。テラヘルツ時間領域分光により得られる水の複素誘電率の虚部から、水分子の遅いデバイ緩和モード、速い緩和モード、分子間伸縮振動モード、そして分子間偏角振動モードを導出することができることも分かっている。このような背景から、テラヘルツ時間領域分光を用いて生体組織、再生組織の非侵襲計測が期待されている。一方で、組織異方性など、生体組織や再生組織をよりの確に非侵襲評価するためには、別の視点からさらに情報を追加する必要がある。しかしながら、現状のテラヘルツ時間領域分光においては、生体組織の異方性に関する情報を得ることができなかった。

2. 研究の目的

生体組織は主な成分としてコラーゲンなどの細胞外マトリックスと水分子で構成されており、生体組織の形状維持、力学的強度の維持に大きく寄与している。テラヘルツ波時間領域分光は、これまで未踏であった波長領域における分光分析を可能とするものであり、テラヘルツ波が生体分子、水分子の分子振動、分子間振動と同等のエネルギーレベルを持つことから、生体組織の新しい非侵襲計測法として大きな期待を担っている。本研究では、生体組織を対象としたこれまでの基礎データを元に、偏光分光・円二色性分光を複合化させる新規の方々を考案し、偏光分光・円二色性分光のテラヘルツ波時間領域分光の同時計測について、その実現可能性を実機で検証することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 偏光分光・円二色性分光(VCD/ORD)機能の設計・製作・実装

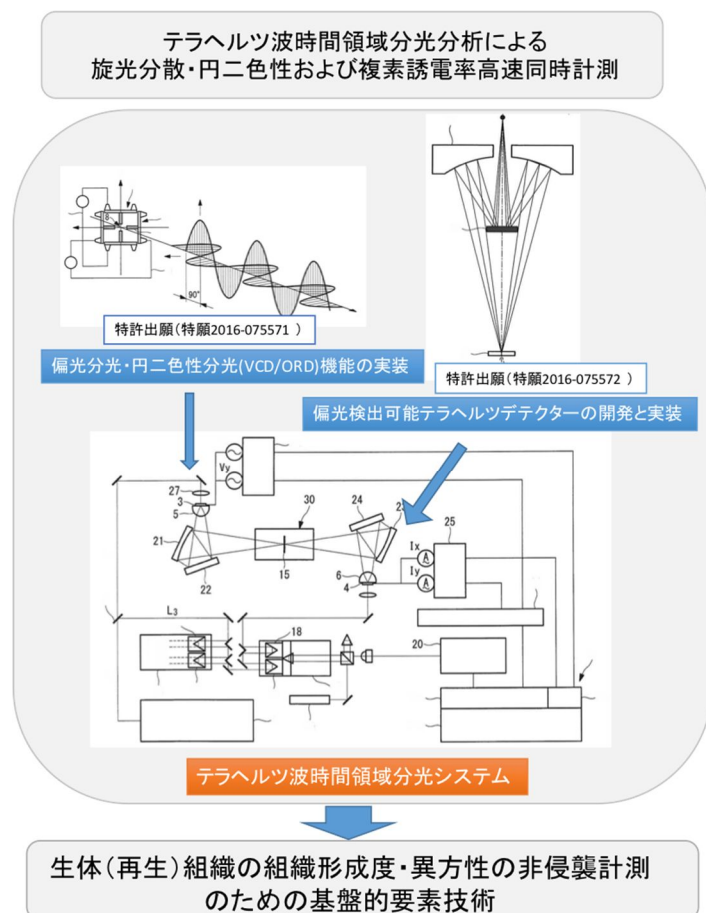
直交2軸構造PCA(Photoconductive Antenna)を製作し、その対向する2対のPCAに高圧・高速変調バイアス発生回路を用いて位相をずらしながらバイアス電圧を入力することでテラヘルツ円偏光波の発振を実現する。

(2) 偏光検出可能テラヘルツデテクターの設計・製作・実装

発振されたサンプルを透過または反射したテラヘルツ円偏光波を検出するディテクターに高感度電流検出回路および電流・電圧変換回路を設計・製作し、テラヘルツ時間領域分光システムに実装する。

4. 研究成果

本研究においては、テラヘルツ時間領域分光システムに偏光分光・円二色性分光を組み込み、それら2種類の分光を高速・同時計測可能なシステムを構築した。さらに、生体組織の非侵襲計測において重要な水分子の分子間振動、分子内振動のエネルギー帯とよりオーバーラップの度合いが高い低周波テラヘルツ波の発振を実施し、水分子を含む生体材料の計測を実施した。生体組織の非侵襲計測においては、MRI、超音波、X-CTなどのモダリティを用いた研究は多く存在するが、テラヘルツ波を用いた研究は未だ端緒にすぎたばかりである。テラヘルツ波は、遠赤外の領域にあり、生体組織への透過性が良好であり、また光子エネルギーも低い。そして、水分子の分子間振動、分子内振動のエネルギー帯とオーバーラップするため、生体組織の組織形成に関する情報を得ることが可能と考えられる。通常、テラヘルツ波発振は1軸構造PCA(Photoconductive Antenna)を用いて実現するが、本研究では新たに考案した直交2軸構造PCAを製作し、その対向する2対のPCAに高圧・高速変調バイ



アス発生回路を用いて位相をずらしながらバイアス電圧を入力することでテラヘルツ円偏光波の発振のためのハードを構築した。また、サンプルを透過またはサンプルから反射したテラヘルツ円偏光波を検出するアンテナも新たに考案し、高感度電流検知回路と電流電圧回路を組み込み、それらの回路をロックインアンプで制御することでテラヘルツ円偏光波の検出のためのハードを構築した。また、偏光分光・円二色性分光とは別に、低周波テラヘルツ波の発振をアンテナの形状を変えることにより実現した。

一方、低周波領域のテラヘルツ波の発振を目指して、従来のダイポールアンテナに比べ低周波領域の発振が可能なボウタイアンテナを設計・製作し、0.05-0.5 THz の発振と検出を可能にした。軟骨組織の主要なマトリックスの一つであるコンドロイチン硫酸を用い、0.05-0.5 THz の低周波領域のテラヘルツ時間領域分光分析を実施したところ、コンドロイチン硫酸の濃度増加に伴う複素誘電率虚部の減少が検出され、特に 0.2THz を境にした低周波側で複素誘電率虚部の顕著な減少が確認された。これは、従来の 0.3THz 以上の測定では得ることができなかった情報であり、ボウタイアンテナの使用による低周波領域のテラヘルツ時間領域分光により自由水の誘電緩和のみに着目した計測可能性が示唆された。今後は測定精度の改善や、MHz-GHz 領域の誘電分光との組み合わせによって、コンドロイチン硫酸の水和状態を定量的に評価することは可能となる。このことにより、偏光分光・円二色性分光による組織異方性の評価に併せて、マトリックスの水和の観点からの再生軟骨の組織形成度の非侵襲評価への応用が可能になることが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 4 件)

1. Tetsuri Kuwazuru, Atsushi Tsujimoto, Ayaka Kamada, Katsuko Furukawa, Seiji Nishizawa, Takashi Ushida, Estimation of Bound Water Ratio in Extracellular Matrices using Terahertz Time-Domain Spectroscopy, 9th 2018 International Symposium on Micro-NanoMechatronics and Human Science (国際学会), 2018
2. 辻本 敦司, 桑鶴 哲理, 鎌田 彩花, 黎 豊, 西澤 誠治, 古川 克子, 牛田 多加志, テラヘルツ時間領域分光法によるハイドロゲルの水和状態の検出, 日本機械学会第 57 回学生員卒業研究発表講演会, 2018/3/16, 電気通信大学(東京都調布市)
3. 桑鶴 哲理, 辻本 敦司, 鎌田 彩花, 黎 豊, 西澤 誠治, 古川 克子, 牛田 多加志, テラヘルツ時間領域分光法によるゼラチンゲルの水和特性評価, 日本機械学会関東支部第 24 期総会・講演会, 2018/3/17-18, 電気通信大学(東京都調布市)
4. 桑鶴 哲理, 鎌田 彩花, 黎 豊, 西澤 誠治, 古川 克子, 牛田 多加志, テラヘルツ時間領域分光法による軟骨基質水和状態の検出, 日本機械学会第 30 回「イオン・コリング」講演会, 2017/12/14-15, 京都大学(京都府京都市)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 2 件)

名称: 生体組織力学的物性料観測方法および生体組織力学的物性量観測装置

発明者: 牛田 多加志, 古川 克子, 西澤 誠治

権利者: 牛田 多加志, 古川 克子, 西澤 誠治

種類: 特許

番号: PCT/JP2017/014149

出願年: 2017

国内外の別: 国外

名称: 生体組織力学的物性料観測方法および生体組織力学的物性量観測装置

発明者: 牛田 多加志, 古川 克子, 西澤 誠治

権利者: 牛田 多加志, 古川 克子, 西澤 誠治

種類: 特許

番号: PCT/JP2017/014142

出願年: 2017

国内外の別: 国外

〔その他〕

ホームページ: <http://www.tissue.t.u-tokyo.ac.jp>

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：古川 克子

ローマ字氏名：Furukawa Katsuko

所属研究機関名：東京大学

部局名：大学院工学系研究科

職名：准教授

研究者番号（8桁）：90343144

(2)研究協力者

研究協力者氏名：西澤 誠治

ローマ字氏名：Nishizawa Seiji

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。