

高速で廉価なPOC診断を可能にする 単光子計数モジュールの発展

バーニシー・フォン

シリコン製アバランシェフォトダイオードをベースにするSPCMによって、ヘルスケア応用に向けた多光子パラメータを高速に、効率よく検出する。

技術の急速な発展によって、単光子計数モジュール (SPCM) は新たな応用分野の幅広い領域で実用的となっている。つい最近まで、SPCMは制御環境下、ほとんどが研究室や研究開発環境で使われていた。今日では、SPCMは多くの実用的な応用向けとしてOEMデバイスに組み込まれている。そして、創薬、がん研究や遺伝子研究、臨床検査室における診断において、エマルジョン中や溶液中の環境毒素、タンパク質、ナノ粒子などの成分の検出や測定のために用いられている。

同時に、ヘルスケアの発展によって、高速で廉価なポイント・オブ・ケア (POC) ソリューションのニーズが加速しており、新たな分析・生体医学イノベーションを刺激している。膨大な量のPOC市場が、より性能がよく、入手しやすい診断機器の需要を作り出している。その結果、ますます洗練されたPOC診断と分析機器によって、非常に複雑なデバイスの統合や配置といった大がかりな製造が要求されている。そこにはSPCMも含まれる。

診断応用に必要な情報には、蛍光強度、拡散、寿命、偏光といった多様な光子パラメータを高速かつ効率的に検出することが求められる。これらのパラメータは、特定の遺伝子やタンパク質の特徴を区別する分子特性である。SPCMは、これらを含む因子を高速かつ効率的に収集、計測できる。

SPCM技術

SPCMは、単光子を特定し、計数できる超高感度な検出器である。検出器は、光電子倍增管 (PMT)、アバランシェフォトダイオード (APD)、シリコン製光電子倍增管 (SiPM)、超伝導ナノワイヤがベースとなり得る。理想的なSPCMは、安価であること、紫外線から近赤外線までのフルスペクトル光において光子検出効率 (PDE) が高いこと、ダークカウント (ノイズ)、アフターパルス、不感時間がゼロであることだろう。

現実には、検出器の性能とモジュールデザインのトレードオフによって、理想的な組み合わせは達成できない。それぞれのタイプには欠点があるのだ。PMTベースのSPCMは、紫外線スペクトルにおいて高いPDEをもつが、近赤外線では劣る。APDベースのSPCMは、他のデバイスに比べて同じアクティブエリアでもダークカウントが多い。SiPMの光子計数モジュールは、他のSPCMのタイプと比較してアフターパルスが多い。超伝導ナノワイヤの光子計数検出器は、非常に高価だ。

シリコン製APDベースのSPCMは、パフォーマンスにおいて最小限の妥協に抑え、ベストな組み合わせを包含したものである。半径およそ150 μm の小さなアクティブエリアで、ダークカウントは1秒あたり10カウント以下を実現する。このタイプのモジュールは、

シグナルノイズ比のよいパフォーマンスで、紫外線から近赤外線までの波長に応答する。アフターパルスの確率は1%以下であり、クイックレスポンスに対する不感時間も非常に短く、比較的成本効率もよい。

光子計数では、単光子アバランシェダイオード (SPAD、ガイガーモードAPDまたはGMAPDとも呼ばれる) という特殊なAPDは「ガイガーモード」で機能する。ガイガーモードでは、APDは降伏電圧以上に偏る。降伏電流を制限することで、APDはダメージなしに絶縁破壊を超え、安定した「オフ」の状態を維持できる。搬送波から生成された光子がSPADの倍增領域内で放出されると、電子と正孔が放出、倍增され、衝突イオン化が起きる。単光子吸光によって、106個もの電子を生成できるアバランシェ降伏が生じる。

APDが降伏電流でダメージを受けないようにするためには、ガイガーモードのAPDで連続するクエンチング抵抗が必要である。絶縁破壊中の抵抗を通じて電圧が上昇すると、APDの倍增領域内の電圧が減少し、最終的にAPDはクエンチされる。これはSPADの「受動クエンチ」と呼ばれている。一旦APDがクエンチされるかリセットされると、ダイオードは続く光子検出のために、降伏電圧を超えた状態で再び機能するための待機状態となる。この受動クエンチング回路の欠点は、次

に光子検出できるまでの長い不感時間だ。そこで、APDをクエンチ、リセットするための高速トランジスタスイッチを使う能動クエンチングが使われ、より短い不感時間、より高い計数率を実現している。

一般的に、ガイガーモードのAPDが効率よく動作するためには、温度安定性が求められる。そのため、フォトダイオードは熱電的に冷却されて温度制御されており、周囲の温度変化に影響されずに一定のパフォーマンスと最適なシグナルノイズ比を保証する。ほとんどのSPCMのエレクトロニクスでは、研究室の機器に組み込まれやすくするために、検出される光子についてはトランジスタ・トランジスタ・ロジック(TTL)パルスのかたちでパルスを出力する。

ヘルスケア応用

多くの新興ヘルスケア、バイオイメージング、ライフサイエンス応用では、650～900nmの波長領域における極めて弱い光シグナルや蛍光の検出が必要となる。高い感受性をもつ検出技術が要求されるが、そこには赤色から近赤外線の高いPDEをもつSPCMが含まれる。

これらの応用ではまた、高いデータレート、高解像度、短い不感時間(20ns以下)、高速な計数率をもつSPCMが求められる。短い不感時間と短パルスをもつ、非常に高速な能動クエンチング回路によって、SPCMはこの種の応用で要求される高速計数率を実現できるだろう。

光子相関分光法は、ライフサイエンス領域においてタンパク質、ナノ粒子、分子の解析に使われる。この計測技術では、検出器におけるアフターパルスの低い確率が、正確な結果を得るのに

必要不可欠だ。アフターパルスは、APDチップの結晶構造内の不純物が原因である。アフターパルスの確率は、前のアバランシェで補足された高エネルギー電子によって起こる電子雪崩の起きやすさを意味する。APDのウエハ増大プロセス、例えば入射レベルや拡散温度など、さまざまなステップがアフターパルスに寄与しうる。アフターパルスは、検出器の感受性を低下させ、使用目的に合わないものとさせてしまう。

PDEは、光子検出パフォーマンスにおいて最も重要なパラメータである。なぜなら、単一の入射光子を実際の電子的な出力信号に変換する検出器の能力を反映させるものだからだ。ガイガーモードのAPDのチップ構造によって、チップが入射光子を吸光して電子に変換する効率が規定される。k因子(電子正孔イオン化比)が低いガイガーモードのAPDが広域の光子吸収領域(40 μ m以上)と組み合わせると、600～950nm領域で光子吸収が最適化され、ノイズ発生は最小となる。これによりSPCMは、他の検出技術では実現しがたい、赤色から近赤外領域における非常に弱い蛍光または光学信号を検出できる。

新たな電子部品デザインとプリント配線板(PCB)のイノベーションによって、受動クエンチから能動クエンチ回路までの光子計数モジュールが発展している。かつては帯域幅が小さく(1秒あたり数百万の計数率)、アフターパルスが多かったが、今日では要求されるパフォーマンスレベル以上にまで発展している。

低レベルのバイオマーカー検出

単光子計数技術の派生である単分子計数(SMC)は、タンパク質中の小さ

いポリペプチドを検出する、より高感度な新規診断ツールを実現するだろう。

SMC技術は、現在の免疫学手法のプラットフォームの100倍以上の感度をもち、低量のバイオマーカーを高感度で精度よく検出できる。この技術は、既存あるいは新規に同定されるバイオマーカーに適用され、多くの病態で急性期と慢性期の疾病管理における医師の意思決定の手助けとなりうる。

心疾患治療

例えば、SMC技術は心血管疾患の高次試験や管理システムで使用されている。心臓にあるタンパク質トロポニン_Tは、健常者においては従来法で検出できないほどの極めてわずかな量しか存在せず、医師が慢性心血管疾患を臨床的に診断することに限界がある。以前に使用された光子計数検出器は、赤色や近赤外線特定の波長域で、このタンパク質分子から放出される蛍光を見るのに十分なPDEを得ることができなかった。

現在、赤色や近赤外線の高いPDEをもつシリコン製APDベースの光子計数検出器は、一見して健康な個人において、以前に計測できたものよりもはるかに低量なトロポニン_Tを測定できる。これにより、心血管疾患の患者リスクをこれまでにないレベルで評価できる。

動的光散乱による血液スクリーニング

単光子計数はまた、ナノスケールの粒子を検出、計数するための動的光散乱(光子相関分光法)も可能にする。非侵襲的で、高速かつ正確で扱いやすい新規の血液や血液製剤のスクリーニングシステムは、単光子相関分光法をベースにしている。血小板は、止血や炎症において生体機能として役目を果た



図1 カナダのライトインテグラテクノロジー社(LightIntegra Technology)のThromboLUXは動的光散乱を用いて、血小板の質を計測する。(提供:ライトインテグラテクノロジー社)低光量感受デバイスが単光子計数モジュール(SPCM、挿入図)である。(提供:米エクセリタス・テクノロジーズ社)

す。血小板の質は、輸血において決定的である。血液の質を決定する従来法は、輸血前にルーチンに行われていたが、時間がかかり、微小粒子内の断片を含む血小板の質の詳細な透明性が欠けている。

単光子計数による動的光散乱は、血小板のサイズや密度、微小粒子の分布を解析でき、それらの寿命を高速に、かつ正確に計測できる(図1)。赤色波長領域において高いPDEと計数率、低ノイズであるSPCMは、システムのパフォーマンスをさらに向上させる。これにより、内科医、外科医、臨床医は、治療を受ける患者に対して最適な血液を決定できる。外傷や手術における患者の安全性を高めることができ、さらにはがん治療の効果を最適化できる。

脳深部組織の健康状態の分析

生活の質を向上させるもう一つのポイント・オブ・ケアの分析機器は、拡散相関分光法、すなわち単光子計数検出をベースとした神経モニターである。このシステムは、脳外傷、良性や悪性の脳腫瘍の分化、未熟児の脳発達などにおける脳深部組織の血流を非侵襲的に観察できる。

血流は、脳組織の健康状態や機能と関連がある。脳内の赤血球で散乱移動

することで光子のわずかな変化をモニターし、血流を計測する。放出される光子は赤色の波長域内にある。PET、SPECT、XeCT、PCT、MRI、OCTといった従来法は扱いにくく、高コストで侵襲的であり、そして脳組織のわずかな表面分析に限られる。コンパクトでコスト効率がよく、赤色・近赤外線の高いPDEを兼ね備えるSPCMは、光子放出のわずかな変化を検出できるため、脳深部の血流モニタリングにおいて高感度で、真の臨床用ポータブルシステムが可能になる。正確な計測とモニタリングにより、医師はタイムリーに適切な治療アプローチを実行できる。

製造の課題

SPCMは、単光子検出と計数における低光量の分析的検出の要望に応える内蔵型モジュールだ。POC応用に加え、このモジュールは超解像顕微鏡法、蛍光、粒度測定、単光子3Dライダイメージング、ナノテクノロジーにも広く用いられている。SPCMは、ヒトのヘルス領域における多くのナノテクノロジーに隠れている鍵であり、科学や診断に関わる機器開発者に、素早く廉価なヒトヘルスソリューションをもたらしている。

ガイガーモードのAPDの温度感受

性に対しては、ダークカウントを低くし、正確な光子計数を保証するために、チップそのものに正確で持続的な温度安定性が求められる。分析システム環境でパフォーマンスを維持するための必要な熱管理を行いながら、モジュールサイズを小さくしてコストを抑えることは困難だろう。熱電冷却器(TEC)はコストがかかり、扱いにくく、大量の電力を消費する。温度補償回路は、温度変化によるバルクノイズの感受性のため、ガイガーモードのAPDではうまく動作しない。

品質や一貫性について妥協することなく、ユーザーフレンドリーなモジュールでコストを抑えるためには、さまざまな部品や検査過程を注意深く効率化しなければならない。臨床施設で無理ないポータブル用途とすべきであるため、モジュールの全体の設置面積は、POC機器が要望する狭いスペースに収める必要がある。

ヘルスケアの低コスト化の補助

さらなる高感度な単光子計数モジュールの開発は、技術イノベーションの出発点である。これらの利点によって、ヘルスケア提供者は疾患の指標を以前よりも素早く安価に、より低量でもより正確に検出できるだろう。さらに、スペースや予算が限られているより小さいPOC施設で求められる、より性能がよく、小さく、廉価な分析機器の開発に拍車をかけるはずである。この進展の最終結果として、人々が疾患をより早期に発見する、よりよいヘルスケアに近づける手助けになるだろう。そして、医療費抑制にもつながるだろう。

著者紹介

バーニシー・フォンは、エクセリタス・テクノロジーズ社の低光量検出ソリューションのプロダクトマネージャー。email: bernicy.fong@excelitas.com URL: www.excelitas.com