医療診断に向けて進歩するテラヘルツイメージング

ヴァレリー・コフィ-ロズィッヒ

商用テラヘルツイメージングは、近年大躍進しており、バイオメディカルアプリケーションへ進化している。

時間領域分光法（TDS）に基づいたテラヘルツフィールドイメージングは、画像を収集する多用途技術であり、これによりわれわれはプラスチック、繊維製品、段ボールを“透視”できる。この技術は、過去20年の間に大きく進歩した。テラヘルツ波、約30μm～3mmの波長は、液体や金属材料によって強く吸収される。従ってテラヘルツイメージングは、空港セキュリティスキャナや食品検査のようなアプリケーションで材料などの特定用途に理想的である。

X線とは異なり、テラヘルツ波は、0.4～40meVの範囲の低いフォトンエネルギーであり、生体組織に有害ではない。危険な電離放射線なしでX線のように画像を取るTHz-TDSシステムの能力は、生体（生体内）アプリケーションでは、その潜在性が特に注目されている。テラヘルツ波は水で吸収されるので、さまざまな物体における水分含有量の変化の識別に便利である。それだけでなく、多くの生体や分子の固有のスペクトルフィンガープリントを利用して、テラヘルツは、画像内の各ピクセルについてのスペクトル情報を提供できるハイパースペクトルイメージングキューブのようであり、この点は、医療診断、ガンの検出や糖尿病スクリーニングなどにはテラヘルツ技術の素晴らしい潜在性となる。さらに、テラヘルツ光源によるイメージングは、軟組織ではX線に匹敵する感度がある。

商用、可搬パッシブテラヘルツシステムは、20年以上前から市場に出ている。これは、非常に高感度のディテクタ、ファイバピグテールアンテナなどの出現によるものである。GaAsショトキーダイオードディテクタ、超伝導多重量子井戸アンテナ、平面ディテクタアレイを利用するシステムもさまざまな非破壊、非侵襲的アプリケーションで広範に利用されている。セキュリティ、食品検査、製造及び芸術の保護がこれに含まれる。近年、テラヘルツ遠隔検出が、18ヶ国の主要交通ハブで使われるようになっている。例えば、ロンドンの地下鉄やLA Metroは、同技術を使ってターミナルを進む乗客をスキャンする。隠した凶器、他の禁制品を検出するためである。そのようなデバイスの1つ、VariView戦術的認識カメラは、英スルービジョン社（Thruvision）のライセン

図1　高感度GaAsショトキーダイオードディテクタにより、非破壊、パッシブテラヘルツイメージングシステムが可能になる。これは、熱コントラストを利用し、30フィート離れて、隠された凶器を検出できる。損傷を与えるX線の高エネルギーはない。

図2　(a)合併症なしの糖尿病患者(上)と右中足骨領域に明らかな潰瘍がある(b)糖尿病患者(下)の足裏水分補給のテラヘルツイメージング。赤いピクセルは、同じ二人の患者で水分補給レベルが51.7%以下であることを示している。これは、低い悪化リスク(上)と高い潰瘍リスク(下)を示している。

スを受けたものであり、これは熱コントラストを利用して、身につけている凶器になり得る物を検出する。これにより乗客のセキュリティスクリーニングをスピードアップする(**図1**)[1]。しかし、これらのシステムは、分光学的情報を収集しないので、生体アプリケーションには役に立たない。

同様に、近年の新しいテラヘルツ光源の出現は、これらの高感度ディテクタと組合せて、初の商用、可搬THz-TDSシステムを可能にしている。これは、積極的にターゲットを照射し、分光学的情報を取得する。

一般に、TDS用のテラヘルツ波を実現するには、光源は、パルス、モードロックファイバレーザで、フェムト秒周波数が多い。ファイバレーザは、可搬性を可能にするコンパクトさを提供する。商用医療アプリケーションに有望な、ラボで実証ずみの他のタイプのテラヘルツ光源に含まれるのは、光伝導性アンテナ、CWとパルスの両方を備えた強力なジャイロトロン、量子カスケードレーザ(QCL)である。

テラヘルツイメージングは、医療分野ではまた商用になっていないが、中国の四川大の材料科学・工学教授、キウ・シ氏(Qiwu Shi)によると、生体アプリケーション追求の研究は、近年、大きく前進した。

「先進的テラヘルツイメージングシステムは、分解能改善、サイズ小型化で可搬性向上、イメージングが高速になっている。また、多くの先進的テラヘルツ光源の商用開発によりコストが急速に下がっている」とシ教授は話している。

障害

テラヘルツの最大の制約の1つは、その長い波長、及び弱い光と物質の相互作用である。つまり、テラヘルツは組織に数百μmしか浸透しない。0.5THzでは、脂肪の侵入深さは、わずか数mmであるが、繊維組織あるいはガンでは数百μmである。生体の水によるテラヘルツの強力な吸収が反射情報と画像の劣化の原因である。臨床医は、外部(体外)技術、凍結乾燥法、内視鏡、あるいは組織をスライスして研究する[2]、などでこの問題を回避することができる。

テラヘルツイメージングで高含水組織の画像劣化を低減する別の新しいソリューションは、造影剤の利用である。ナノ粒子造影剤は、テラヘルツ分子イメージングという技術で開発された。これは、ナノ粒子近傍の水のテラヘルツ屈折率を高める。ゴールドナノロッド(GNR)は、テラヘルツイメージング実験で最も一般的に利用されている造影剤である。これは、近赤外レーザに反応して表面プラズモン共鳴吸収を作れるからである。強化された光吸収は、光熱変換を起こし、次にテラヘルツ反射振幅の増加に至る。GNRで強化された生きたガン細胞では、テラヘルツ反射は、GNRなしのものと比較して、20%の増加を示した。テラヘルツ医療イメージングに可能性がある他の造影剤には、超常磁性酸化鉄ナノ粒子、酸化ガドリニウムナノ粒子がある。

「テラヘルツ医療イメージングで最も有望な点は、造影剤の登場であるが、臨床に達する前にその生体毒性についてもっと研究が必要である」とシ教授は話している。

最終的に、生体テラヘルツイメージングは、イメージングされるエリアが文字通り皮膚の深さであれば（辛うじて）よく機能する。Scientific Reportsでは、学際的チームが、安全で効果的な診断テストとしてテラヘルツ時間領域イメージングを直接糖尿病足病性潰瘍に使えることを実証した。

独フィリップス大マールブルクの物理学ポスドク研究者、ゴレッティ・ヘルナンデス-カルドソ氏（Goretti Hernandez-Cardoso）と、メキシコのオプティクス研究センター（Center of Investi-gations in Optics）、メキシコ社会保障協会（Instituto Mexicano del Seg uro Social）、及びアンヘレス病院（Hospital Angeles Leon）の同業者は、米アドバンスト・フォトニクス社（Advanced Photonix：現在ルナ・イノベーションズ社[Luna Innovations]）のテラヘルツ分光計をイメージングプラットフォームと結合して使い、ラスタースキャンし、健康な人vs.糖尿病患者の足裏をイメージングした。分光計は、Ybファイバフェムト秒パルスレーザ、光伝導性アンテナ、先進的アルゴリズムを使い、皮膚の水分補給レベルをマッピングした。チームは、患者の足の含水量を分析し、その病気の初期段階での悪化を予測した。これは切断につながり得る潰瘍の阻止に役立つ（**図2**）[3]。テラヘルツイメージング技術を使ってこれほど多くの人口がイメージングされたことはこれまでなかった。この成果は、糖尿病足病変患者によく見られる神経障害の存在と、おそらく神経系が水分補給の調節に役立たないために足が脱水状態になることとの関連の証拠を提供した。

イメージングされるターゲットが、例えば、歯の幅ほどの大きさだったらどうだろうか。テラヘルツイメージングは、虫歯の発見でX線の置き換えになるか。中国の湖北理工大（Hubei Polytechnic University）と南京大（Nanjing University）のグループが、テラヘルツ装置が正にそれができることを示そうと乗り出した。ナゲントラ・パラダド・ヤーダブ博士（Dr. Nagendra Paradad Yadav）と同僚が、歯を2Dと3Dで調べるためにテラヘルツパラメトリックイメージングシステムを構築した。チームは、米テラセンス社（TeraSense）のTera-1024テラヘルツカメラと、80mW～400mWのさまざまなパワー設定の固定周波数100GHz（0.1THz）パルスダイオードを使用した[4]。そのセットアップは、テラヘルツイメージングが、エナメル、象牙質、虫歯について素早い診断情報を提供できることを明らかにした。今後の研究の取組みは、テラヘルツイメージングの分解能を1mm以上に高めることである。

テラヘルツイメージングのバイオメディカル利用へのもう1つの前進は、画像やスペクトルにより取得した大量のデジタル情報の処理に役立てるマシンラーニングである。テラヘルツイメージングに使用される商用ディテクタアレイは、1024×1024ピクセル及びそれ以上を計測できる。すべてのピクセルが分光学的情報を含んでいるなら、結果としてのハイパースペクトルキューブは大きすぎて、平均的な非スーパーヒーローでは、効率よく分析できない。パターン認識アルゴリズムは、境界のはっきりした不透明物体の特定に役立つ。これが、生体内及び生体外の両方で3Dテラヘルツ断層画像キューブを構築する目標である。マシンラーニングは、大量のスペクトル情報を比較して、例えば、ガン組織vs.健康な組織を素早く認識できる。

医療アプリケーションにおけるテラヘルツの障害は、標準の欠如である。皮膚科、美容、通信でテラヘルツの利用増により、偶発的に人を高エネルギーテラヘルツ光源にさらすことが増える。CW光源からの小～中程度の周期的なテラヘルツ線量への露光は、生きた組織に損傷を与えることは全くないが、高いピークパワーのパルステラヘルツ光源への長時間露光（≥1hr）、美容あるいは携帯電話で使われるような光源は、DNA損傷や遺伝子発現の変化を起こす可能性がある。ハイパワーテラヘルツレーザからの数秒の露光でさえ、皮膚内の細胞間の水分子が振動するので、熱傷を誘発する。生体テラヘルツ医療診断装置が病院やラボに進出する前に、安全で適切な露光時間や線量を定量的に規定するためにさらなる研究が必要である[5]。

「口腔ガン検診用の商用テラヘルツ装置をわれわれが目にするまでには、しばらくかかるだろう。しかし、研究者が、目標に集中しているのを見るのは素晴らしいことだ」とシ教授は話している。

参考文献

(1) K. Hoggan, h4-solutions.com（Oct. 18, 2019）, and thruvision.com.
(2) Z. Yan et al., TIBTEC online, in press（2022）; https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2021.12.002.
(3) G. G. Hernandez-Cardoso et al., Sci. Rep., 12, 3110（2022）; https://doi.org/10.1038/s41598-022-06996-w.
(4) N. Paradad Yadav et al., J. Electron. Sci. and Tech., 19, 3（2021）; https://doi.org/10.1016/j.jnlest.2021.100082.
(5) O. Cherkasova et al., J. Biomed. Opt., 26, 9（2021）; https://doi.org/10.1117/1.jbo.26.9.090902.

LFWJ