

# 徳島大学 大学院 ソシオテクノサイエンス研究部 安井研究室

＝知的テラヘルツ計測と生体コラーゲン顕微鏡を極める＝

徳島大学・安井 武史

## 1. はじめに

筆者は、昨年8月に大阪大学大学院基礎工学研究科から徳島大学大学院ソシオテクノサイエンス研究部（徳島大学工学部機械工学科）に異動し、徳島の地で新しい研究室を立ち上げることになった。徳島大学は筆者の出身大学であるが、13年ぶりに母校に戻ると校舎が建て替えられたこともあり完全に浦島太郎状態で、未だに学内を右往左往することも少なくない。

当研究室では、工学の基本は『モノ作り（装置開発）』にありという考えに基づき、『モノ作り』にこだわり、世界に『ONLY ONE』の装置を開発することを目指している。これは、ノーベル賞の例からも明らかのように、『新しい発見』は、市販装置よりもむしろ、『手作りの誰も持ってない装置』によって実現されることが多いから

である。具体的には、筆者自身の研究バックグラウンド（フェムト秒レーザ計測、レーザ制御、生体光計測など）を活かし、『知的テラヘルツ計測』と『生体コラーゲン顕微鏡』に関する研究を行っている。徳島大学のラボは立ち上げの真っ最中であるが、今年度から学生も配属され、研究を開始するための環境が整いつつある（写真1）。また、前任地である大阪大学のラボ（荒木研究室）も、規模は縮小傾向であるものの、研究を引き続き行っている（写真2）。本稿では、最近の研究トピックスを中心に紹介する。

## 2. 知的テラヘルツ計測

光波と電波の周波数境界に位置するテラヘルツ帯（THz帯：周波数=0.1~10 THz、波長=30~3,000  $\mu\text{m}$ ）



写真1 徳島大学ラボ



写真2 大阪大学ラボ（荒木研究室）

は、これまで良質なレーザ光源や高感度検出器がなかったため、唯一残された未開拓電磁波領域とされてきた。しかしながら、レーザ励起THz波やTHz量子カスケードレーザを始めとした各種THz要素技術の進展により、この領域の研究開発『THzテクノロジー』が加速している。しかしながら、現状のTHzテクノロジーは未だ実験室レベルの域を出ず、産業応用に今すぐ利用できるレベルに達しているとは言い難い。我々は、THzテクノロジーを産業応用に幅広く展開していくためには『高速化』と『高精度化』が極めて重要であると考え、これらに特化した『知的THz計測』の開発とその応用展開に関する研究に精力的に取り組んでいる。具体的な研究テーマは、以下の通りである。

- ① 周波数コムを用いたTHz周波数標準技術（THzコム、THzスペアナ、THzシンセなど）
- ② 電気光学的時空間変換を用いた高速THzイメージング（THzカラーキャナー、THzトモグラフィ、THzカラーCTなど）
- ③ 非同期光サンプリング式THzパルス計測法（超精密THz分光法、THzインパルス・レーダなど）
- ④ THz応用計測（塗装膜、生体組織など）

上記の中で、②のTHzカラーキャナーは、ネーミングが良かったのか評判が良く、応用物理学会・光学論文賞や日本機械学会・船井賞といった賞を頂くことができた。また、③の超精密THz分光装置は、大阪大学リノベーションセンター所属のオリジナル分析装置群の1つとして学内外に有料で開放し、運用していく予定となっているので、超精密THz分光などの用途で一般利用していただければ幸いである。ここでは、特に①のトピックスについて紹介したいと思う。

THzテクノロジーに関する研究開発の加速に伴い、未開拓周波数帯通信（超高速・大容量無線通信ほか）や高機能センシング（非破壊検査、セキュリティ、レーダ等）といった産業分野での利活用が具体化し始め、THz波に関連した計量標準（特に、周波数標準）の整備が世界的に望まれている。しかしながら、長らく未開拓な電磁波領域とされてきたTHz帯では十分に成熟した技術がなかったため、光波領域と電波領域の境界には未だ『周波数のTHzギャップ』が存在している。この『周波数のTHzギャップ』を解消できれば、THz周波数標準技術が構築できる。我々は、光波領域において革命的進展をもたらした周波数コムに注目し、これに基づいたTHz周波数標準技術の構築を提案している（図1）。現在、時間（周波数）の定義は、マイクロ波帯のセシウム原子時計に基づいている。一方、光波領域のフェムト秒モード同期レーザ光は、光周波数領域において多数の安定な光周波数モード列がモード同期周波数の間隔で櫛（コム）の歯状

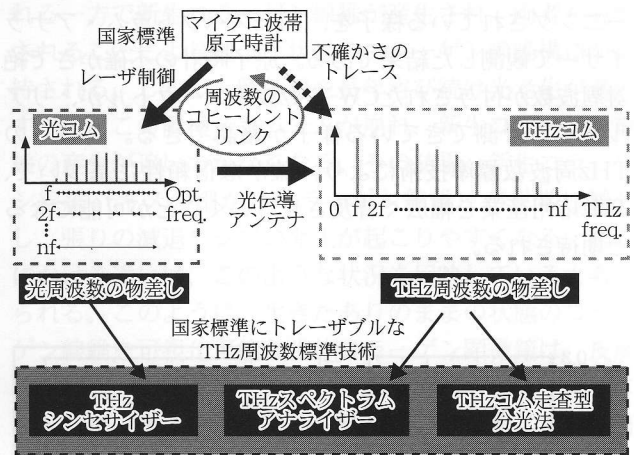


図1 周波数コムに基づいたTHz周波数標準技術

に並んだ超離散マルチ・スペクトル構造（光コム）を有している。この光コムを光伝導アンテナ（あるいは非線形光学結晶や電気光学結晶）に入射すると、同じ周波数間隔を保ったまま、光コムがTHz領域までダウンコンバートされ、THz領域の周波数コム（THzコム）が生成される。光コムやTHzコムは、数万～数十万本に及ぶ狭幅シングルモードCWレーザ光が等間隔で並んだ集合体と見なすことが出来るので、広い周波数選択性・非常に高いスペクトル純度・絶対周波数校正・周波数通倍機能・単純性といった特徴を有している。したがって、現在の時間（周波数）標準であるマイクロ波原子時計を基準として、周波数コムを安定化制御することにより、『周波数の超精密物差し』として利用できる。ここで重要なのは、レーザ制御や光伝導アンテナがコヒーレントな過程に基づいているため、周波数精度を損なうことなく、電波～THz波～光波という極めてワイドレンジな電磁波の周波数をコヒーレントにリンクすることが可能となることである。その結果、マイクロ波や光波領域における充実した周波数標準群の不確かさをTHz領域に分配でき、SI基本単位の1つである時間(秒)にトレーサブルなTHz周波数標準技術が構築できる。我々は、これまでに、THzコムを基準とすることによりTHzコム走査型分光法とTHzスペクトラム・アナライザーを、またデュアル光コムに基づいたTHzシンセサイザーを開発している。図2は、実際に観測されたTHzコムのスペクトルとその拡大図を示しており、数万本にも及ぶコム・モードが等間隔で規則的に分布している様子が確認できる。ここで、各コム・モードを『THzスペクトルの周波数目盛り』として利用すれば、高確度・高分解・広帯域を併せ持つ究極のTHz分光計測が可能になる。また、図3は、THzシンセサイザーによって発生させたCW-THz波が連続チュ



ーニングされている様子を、THzスペクトラム・アナライザーで観測した結果である。原子時計の不確かさで絶対周波数が付与されたCW-THz波のスペクトルが、リアルタイム計測できている様子が確認できる。これらのTHz周波数標準技術により、確かな信頼性に基づいて、THz応用産業を幅広く普及させていくことが可能になると期待される。

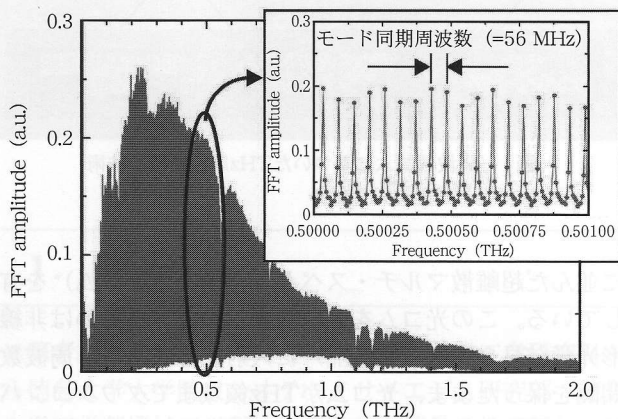


図2 THzコムのスペクトル (コム全体と部分拡大)

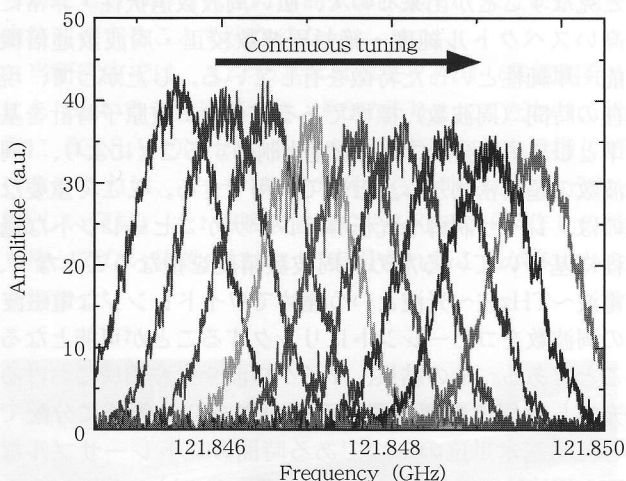


図3 CW-THz波の連続チューニング

### 3. 生体コラーゲン顕微鏡

最近の健康に対する意識の高まりと共に、日々の暮らしの中でコラーゲンという言葉をよく耳にする。「食べるコラーゲン」、「飲むコラーゲン」、「塗るコラーゲン」など、その真偽はさておき、コラーゲンという言葉を目

にしない日は無い。コラーゲンは、真皮、靱帯、腱、骨、軟骨などを構成する生体構造タンパク質で、ヒトでは全タンパク質の約30% (全体重の約6%) を占める。ヒトを形作る生体組織を超高層ビルに例えると、コラーゲンは鉄筋に相当し、その濃度分布や配向構造は生体組織の形態・機能・機械的特性に深く関与している。骨や軟骨ではびっしりと詰め込まれたコラーゲン細線維が組織の弾力性を増すことにより衝撃で骨折などが起こることを防いでおり、皮膚では張りや弾性に深く関与することから美容の観点でも重要とされている。コラーゲンを可視化するためには、通常、皮膚組織切片のコラーゲンを特異的に染色し (ワンギーソン染色等)、光学顕微鏡で組織診断をするが、生体から細胞・組織を外科的に採取する生検が必要なため、その利用は制限される。したがって、生体組織におけるコラーゲンを生きたありのままの状態を選択的に可視化する手段が強く望まれている。

コラーゲンの基本構造はポリペプチド鎖3重らせん構造からなるトロポコラーゲン (コラーゲン分子) であり、これが規則的に順次集合して階層的に太くなっていく。このようなコラーゲンは、その光波長オーダーでの非中心対称性構造 (3重らせん構造) および規則的配向構造ゆえに、高い二次の非線形光学特性を有している。そのため、非常に高い瞬時ピークパワーを有するフェムト秒パルスレーザー光をコラーゲン含有生体組織に照射すると、一種の波長変換が起こり、第2高調波発生光 (SHG光) が特異的に発生する。例えば、皮膚にフェムト秒パルスレーザー光を照射した場合、コラーゲンは真皮のみに局在しているため、生体SHG光を用いることにより真皮コラーゲン構造の選択的計測が可能になる (生体コラーゲン顕微鏡、図4)。厳密には、コラーゲン以外に筋肉フィ

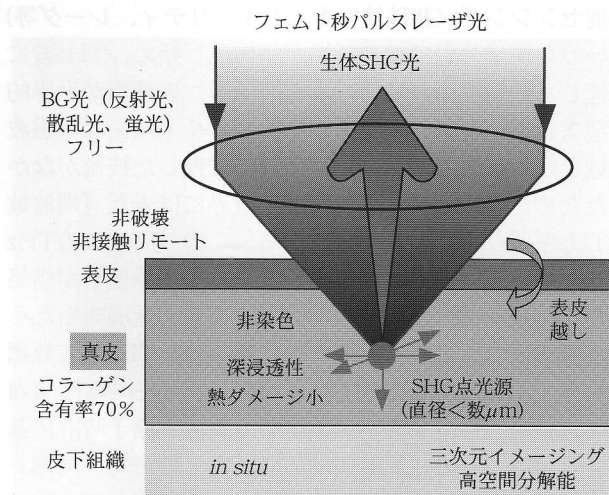


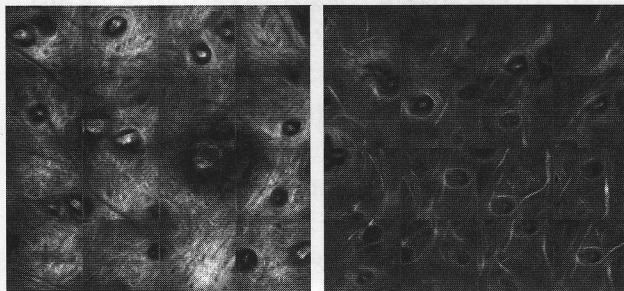
図4 生体コラーゲン顕微鏡

ラメントや微小管といった生体構成物質もSHG光を発生するが、特にコラーゲンが高いSHG発生効率を有している上に、皮膚におけるこれらの物質の含有率を考慮すると、皮膚からの生体SHG光は真皮コラーゲン由来のものであると言える。また、近赤外超短パルス光の良好な生体透過性を利用すると表皮越しに生体SHG光を誘起し、その後方散乱光を検出できる。それ以外にも、バックグラウンド光（拡散反射光、蛍光）との分離が容易、低侵襲、深浸透性、熱的ダメージが小さい、高空間分解能、三次元イメージングが可能といった特徴を有している。そして、最も重要なことは、コラーゲン分子固有の非線形光学特性を利用するため組織染色が不要であり、生きたありのままの状態での測定が可能になる。図5は、日焼けしていない色白の50代男性と慢性的な日焼けによって光老化が進行した50代男性における頬のコラーゲン線維分布を可視化した例である。両者を比較すると、光老化していない皮膚ではキメの細かいコラーゲン線維が密に分布しているのに対し、光老化が進行した皮膚では太く発達したコラーゲン線維が粗に分布しており、コラーゲン線維分布の様相が顕著に異なることが分かる。一般に、皮膚に紫外線が照射されると、コラーゲン分解酵素によってダメージを受けたコラーゲン線維が分解さ

れる一方で新生コラーゲン線維が産生され、両者が置換されることにより健全な状態のコラーゲン線維構造が維持される。しかし、紫外線を長年浴び続け光老化が進行すると、この置換メカニズムが崩れ、新生コラーゲン線維の産生が追いつかなくなる。その結果、新生コラーゲン線維（キメの細かいコラーゲン線維）が異常に減少し、張りの減退やシワの発生が起こりやすくなる。図5における違いは、このような状況を反映していると考えられる。このように、生きたありのままの状態のコラーゲン線維を可視化可能な生体コラーゲン顕微鏡は、皮膚科学関連分野（皮膚老化診断、熱傷診断、創傷治癒モニタリング、再生・培養組織の品質評価など）における有用なツールになると期待される。

#### 4. おわりに

今回紹介した『知的テラヘルツ計測』や『生体コラーゲン顕微鏡』は、まだまだ未熟な研究分野である一方で、将来的に未知数の伸びしろを有しているとも言える。このような若い研究分野を開拓していくため、従来概念に捕らわれることなく、自由な発想に基づいた研究を展開していきたいと思う。なお、研究の詳細を知りたい方は、研究室ホームページ (<http://femto.me.tokushima-u.ac.jp/>) を参照していただければ幸いである。



(a) 光老化していない皮膚 (b) 光老化した皮膚

図5 真皮コラーゲン線維の測定例

#### 【筆者紹介】

##### 安井武史

徳島大学 大学院 ソシオテクノサイエンス研究部 教授  
〒770-0814 徳島市南常三島町2-1  
TEL&FAX : 088-656-7377  
E-mail : yasui@me.tokushima-u.ac.jp

好評シリーズを33年ぶりに復活

## 随筆集「技術の挑戦者次代を担う技術者へ」

A5判・本文180頁・定価：1,575円

トップエンジニアがナマの言葉でつづる「ひと」「わざ」「もの」そして「こころ」

日本工業出版(株)

フリーコール 0120-974-250 sale@nikko-pb.co.jp