

研 究 課 題 名

新規医療用プローブ材料創製および有効性計測と大規模計算との協同

研究代表者名

独立行政法人 物質・材料研究機構 材料研究機構 根城 均

研究分担者名

東北大学 未来科学技術研究センター 池庄司 民夫

東北大学 金属材料研究所 水関 博志

東京工業大学 原子炉工学研究所 尾上 順

滋賀県立大学 工学部 奥 健夫

東京工業大学 理工学研究科 高嶋 明人

1. はじめに

迅速病診断はがん手術において、病変の悪性か否かの診断のみならず、切除断端におけるがんの遺残の有無を判定し、正確にがんを切除するために欠かせない、すなわち病巣の完全な切除を目指す上で有用な検査であることから、個々の患者の病状に合わせた、いわばテーラーメイドメディスンを実現する基本的検査法とすることができると言える。特に近年がんの手術において癌の罹患臓器を全摘することなく温存する術式が増えていることから迅速病理診断の重要性はとみに増しつつある。しかしすべての病院に病理医がいるわけではないため、必ずしもいつでもどこの病院でも迅速病理診断が可能なのではない。現実的には多くの病院では病理医がいないために迅速病理診断を行うことができない。したがってすべての病院でがん手術を精細に行うためには従来の迅速病医理診断に代わる新しい検査法が必要である。すなわちがん組織・細胞の形態並びに生物学的特性を検出する新しい高感度計測法が必要である。

形態観察を行う場合、細胞1個レベルでのがんの検出が求められるため、より精細な光学的計測装置が求められている。これには少なくとも細胞の輪郭と核、細胞小器官がわかるレベルの分解能つまり100nm以下の空間分解能が必要となる。

癌の組織では、癌の有無およびその盛衰とともに自家発光のスペクトルが変化する。現在はマーカーをつけ、発光波長を知っておいてフィルターで検出するために空間および波長分解能ともに十分ではない。この現状を打開するために、3次元画像を得、かつスペクトルが高分解能で測定できれば、癌をその場で分光分析できるための手法を開発する。

2. 研究経過

癌の新規医療用プローブ材料創製および有効性分光分析へ向けて基礎的計測システムの研究開発を行った。癌の部位ごとの発光スペクトル情報は膨大であり分光分析するためには既存の手法では適切ではなく、本研究で新規に開発した手法を仮称ローカル刺激グローバル読み出しメモリーと呼ぶ。基板上に金属クラスターを分子架橋によりクラスター相互に接続することにより分子架橋の仕方からクラスター相互の相互作用はすべて異なる構造となる。このクラスター系を金属基板上に担持しその上に2次元の微細ホールを配列したホールアレイではさむ(図2-1)構造を作製する。このクラスター系が電子注入により発光すると、その発光はホールアレイの中の架橋の複雑な相互作用および近接場光相互作用などにより、多様な発光スペクトルを生成するものとする。これを各ホールごとに分光してスペクトルを同時に測定し(図2-2)、そのスペクトルに適切な閾値を与えて1か0に二値化し、それをそのホールアレイの一つが持つコードとするときこのコードがホールごとに異なるならばそれは各々のホールのアイデンティティになる。ホール一つを読むことによりコードが取り出せるというのは、究極的にはホール一つから細胞情報が読み出せるあるいは臓器情報を読み出せるということにつながる。これがローカル刺激グローバル読み出しメモリーの原理である。このときファイバーバンドルの各々のファイバーでそれぞれのホール(図2-3、図2-4)に対応させて、一度に分光するという画期的な仕組みの大変インパクト有る使い方となるが、このローカル刺激グローバル読み出しメモリーを実現するためにはいくつかの方法がある。

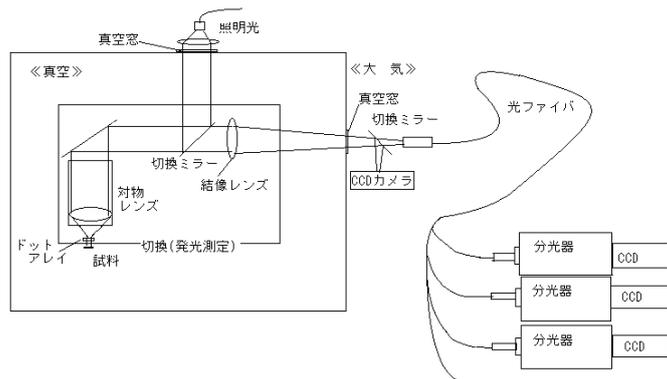
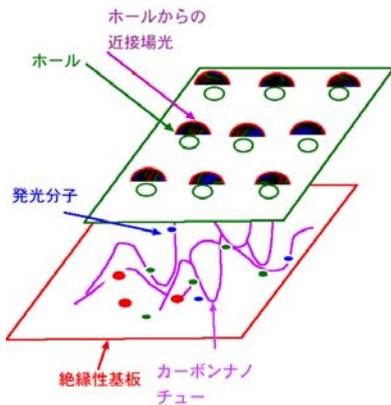


図 2 - 1 ホールアレイを用いた模式図 図 2 - 2 スペクトル同時測定システム

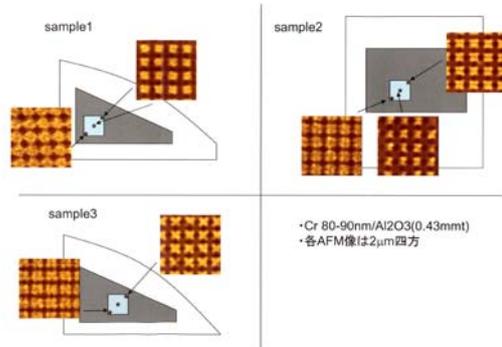
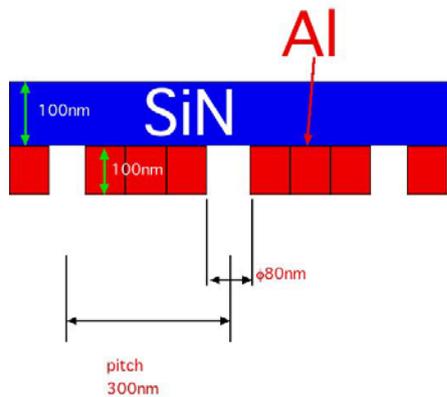


図 2 - 3 ホールアレイ断面図

図 2 - 4 作製したホールアレイ構造

3. 研究成果

以下の3通りの方式でローカル刺激グローバル読み出しメモリーを実現した。

(3-1). 実現方式1。

基板上にカーボンナノチューブ (図 3 - 1) をもつれた状態に担持し上側基板に同様に担持した。このカーボンナノチューブを電極としこの間に発光性分子 (例えばポルフィリン分子 図 3 - 2) を挟んだ構造を作製した。カーボンナノチューブの配列複雑性および発光分子の配置の複雑性がシステムの複雑性を生む。電子励起により分子を発光させ、光は上側基板に組み込んだ微細ホールの列で読み込み、この発光を各ホールに対応した多点・同時スペクトル測定を行った。ある注目する波長で 0, 1 でコード化することにより、各点でのある時間における情報をコード化することができた。このとき各点においては、その発光分子の環境がすべて異なることを反映し異なるスペクトルとなった。カーボンナノチューブはその伸縮性を反映し空間的に多様な配列を示すが、この空間的に多様な配列を示す各点に発光分子が配列する組み合わせは、フラクタルの特性を示す。したがって、近接場の到達範囲の特性を利用することにより、どの距離で検出するかにより各種の波数の発光を観測することが可能となった。以上のようにこのカーボンナノチューブおよびポルフィリン分子を用いた素子は空間的、電子的、および近接場的にフラクタルな畳み込みの構造を持っている。



図 3-1 カーボンナノチューブ

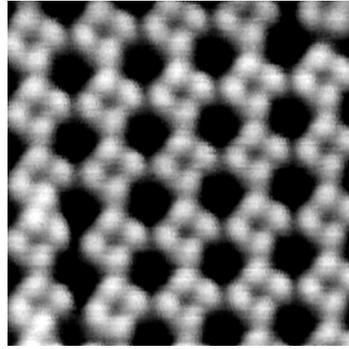


図 3-2 ポルフィリン分子

3次元構造作製技術を活用することにより、図3-3、図3-4に示すように同様のシステムは光を検出器に導入するファイバーを2次元に配列した構造を発光分子の近傍に保持することによっても可能となった。このときにファイバー先端は導電性かつ光を透過する酸化錫(ITO)でコートすることにより電子励起を行うことが可能である。ここで重要な要素技術は、光導波路の空間サイズである。すなわち、発光性分子の分子間相互作用の違いによる発光スペクトルの差を情報として利用するという概念であるために、スペクトルの差が出るのが必須の条件である。然るに、単一の発光検出回路に含まれる発光分子の和が多くなるとは、各々の単一発光検出回路ごとの差が出にくくなることは自明である。したがって、単一の発光検出回路に含まれる発光分子の和を有意差が出る程度までに減少させる、言い換えると発光検出ファイバー先端の径を小さくすることが重要である。一方、各々のファイバーはファイバー間の情報平均化をなくするためには CCD 検出器の1画素に対応する必要がある。すなわち数 nm と数 μm という1000倍異なるサイズを接合するためのテーパのついた深掘り加工の技術開発が必須要件となる。

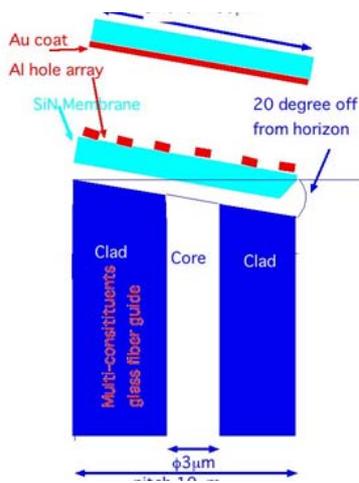


図 3-3 光ファイバプローブ

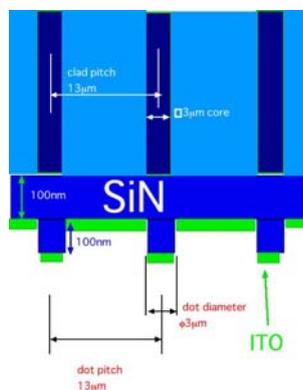


図 3-4 マルチプローブ

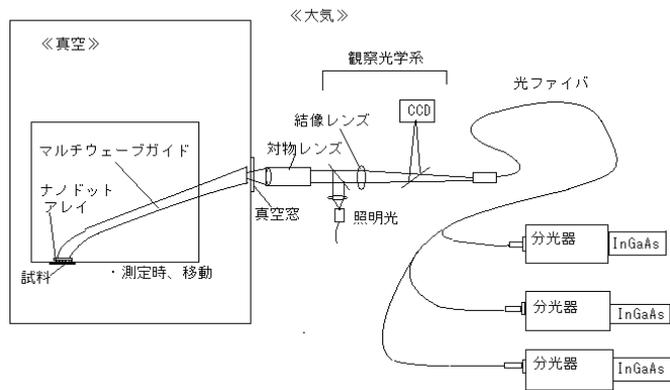


図 3-5 分光システム

(3-2). 実現方式 2.

絶縁性基板上に金属クラスターをランダムに配列し、このクラスター間を有機分子で接合することによりクラスターのサイズ、間隔および接合する分子の和および空間配置で複雑性を織り込んだ。基板の相対する辺に電極を取り付け、電子励起することにより電子のトンネルするパスの複雑性がシステムの複雑性を生む。入力はこのクラスターの中のあるひとつの直上に鋭い針でバイアスを印加することで電子のトンネルを制御することで、ローカル刺激グローバル読み出しをおこなった(図3-6)。絶縁性基板の一方の辺に取り付けられた電極から複数の電子が注入され、分子架橋(図3-7)を通じて複雑系をトンネル現象で伝播する。対向する辺に配置された電極を用いて空間的にあらゆる遍歴をしてきた電子を集め、これをスペクトル分析する。このときに分子架橋クラスターのある一点の直上にローカル刺激を与えるプローブを担持し、たとえばポテンシャルを印可することにより、2次元の電子のパスを制御する。このときにコレクターで集められた電子は刺激を与えられなおかつグローバルな遍歴情報を担った電子として分析される。周波数領域で0,1のコード化することにより、グローバルな情報をコード化することができる。

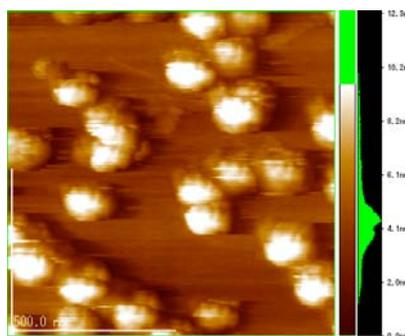
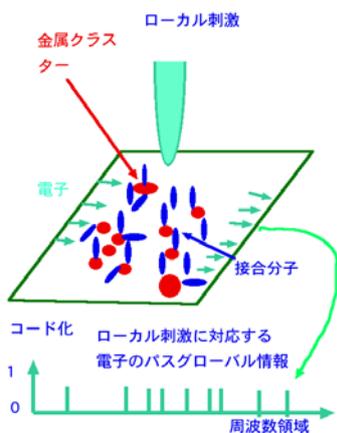


図 3-6 ローカル刺激グローバル読み出し概念図 図 3-7 分子架橋クラスター構造

(3-3). 実現方式 3.

絶縁性基板上に方式 2 と同様にクラスターを配列するが具体的な手法は以下のように行った。絶縁性基板上に大きさ 5nm 程度の金属島を同じく 5nm 程度間隔をあけて 2次元に成長させた。10mm×10mmの基板上には 10^{12} 個の島が堆積することになる。これらの島の間を有機分子で架橋することで島の間を電子はトンネル現象で伝導することが可能である。これらの島に電子を注入し島で局在することで、

電子はエネルギーを光として散逸する（クーロンブロッケイド）。発光波長が適切な域になるように第1原理計算で最適な島のサイズおよび島の間隔を設計する。これらの島はある注目する島は、隣接する島と分子で架橋されているために電子的な相互作用がある。さらに、電子励起が緩和する際にこのスケールでは近接場が生じるが、近接場の到達距離は強い波数依存性を持っているために、注目する島は隣接する島のみならずその周辺の島まで階層的に相互作用を行う。このため、この分子架橋島系はきわめて複雑な階層構造を持った相関系となる。

(3-4). 理論計算

理論グループでは、複数ポルフィリン分子の場合の単一ポルフィリンと比較したシミュレーションを行い、これらの結果が本実験による複雑性と比較された。複数のポルフィリン分子を相互作用させたときに、分子単体と比較していかに複雑な振る舞いをするか、単一のポルフィリン分子では発現しない新規な特性がシミュレーションで見出されており、本提案の複雑系分子配列にこの手法を適用することで複雑性解析を進める。

生体内部においても複雑性の基礎になるポルフィリン分子が複数会合したときの複雑性について理論計算を行った（図3-8）。それぞれ単体、二量体、4量体の場合の芳香環の相対的な位置により全系として異なるエネルギーをとる。

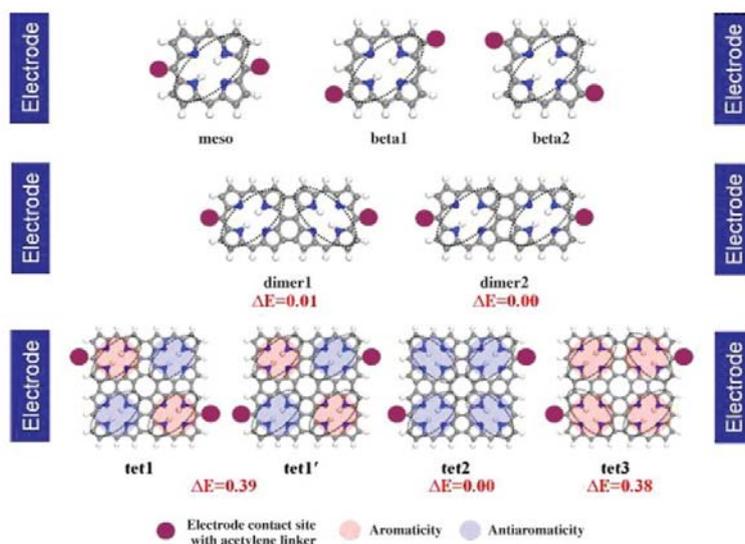


図3-8 芳香族性（ピンク）と反芳香族性（水色）の組み合わせによる多量体

さらに単体のポルフィリン分子が金電極に接続した場合にポルフィリン分子コアの電極に対する相対位置の変化に対応してエネルギーダイアグラムの変化を求め（図3-9）分子内官能基の電極に対する位置により meso, beta1, beta2 の各々の場合によりきわめて複雑な状態密度を取ることが明らかとなった。

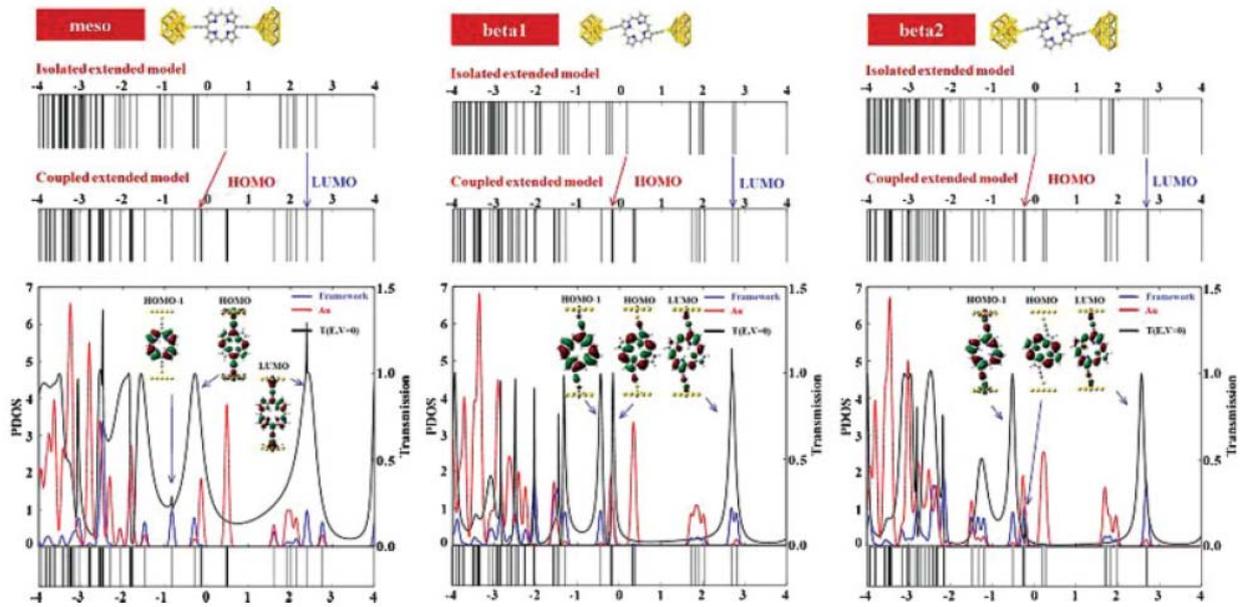


図 3-9 meso, beta1, beta2 配置による状態密度

さらに 4 量体を構成する各々のポルフィリン芳香環の位相の組み合わせにより全系の電子系についてその共役性を明らかにした (図 3-10)。各々のポルフィリン環の芳香族性および反芳香族性の組み合わせにより 4 量体においてきわめて異なる全系の芳香族性および反芳香族性 (位相状態) を明らかにした。



図 3-10 複数のポルフィリン分子の相互作用により発現する新規な特性

4. まとめ

近接場光相互作用の階層性を利用する原理に基づき、しみこみ深さとそれに対応する異なる波数を持つ近接場光相互作用の相関を、ホールアレイを用いて測定する独自技術を基盤とする計測法によって測定し、そのデータ解析を階層理論に基づいて行うことによって、内部の電磁場およびこれと結合した電子過程の様相を明らかにすることができた。ポルフィリン分子の会合体および環境との複雑性の結果を元に複雑系とパーコレーションとの関係を明らかにしていく。さらにポルフィリン分子の会合体の光線力学的療法への適用も検討していく。