

研究課題別評価

1 研究課題名:新素材キャピラリーガス検出器による細胞機能解析

2 研究者氏名:門叶 冬樹

3 研究の狙い:

ヒトゲノム計画に代表される「生物のゲノム解読」が完了に向かうことにより、細胞の内的情報を整理整頓する基盤が着実に整備されつつある。今後は、これら遺伝子情報によって細胞が正しく機能を発揮する仕組みの解明、ならびに、これら正規の遺伝子情報を邪魔する外的情報による細胞機能の変化の解明を分子レベル、細胞レベル、個体レベルで調べる研究が焦点となっている。

細胞内イオン測定、分子蛍光撮像、超微弱光実時間撮像による研究アプローチは、細胞機能解明において最も期待されている研究ツールであり、細胞内部からのルミネッセンス(発光)現象を精度良く定量的に測定できる新しい光イメージングデバイスの開発が強く望まれている。

本研究では山形大学が世界に先駆けて独自に開発を進めてきたマイクロパターンガス検出器の新しい素材である「新素材キャピラリープレートガス検出器」を用いて、幅広いダイナミックレンジと定量解析能力かつ撮像能力を持ち、高磁場、低温、電気ノイズの混在する環境下においても動作可能な「新しい光検出器」の開発を目的に、高感度なイメージングシステム構築のための開発研究を行った。

4 研究成果:

キャピラリープレート(以下 CP)は、穴径が $1\mu\text{m}$ から $1000\mu\text{m}$ のガラスの毛細管(キャピラリー)を規則正しく二次元配列し、 0.2mm から 1mm の厚さにした、円形または角形の板状構造のガラスプレートである。

図1にキャピラリープレートの概念図を示す。このCPの上面と下面に電極蒸着を施し、

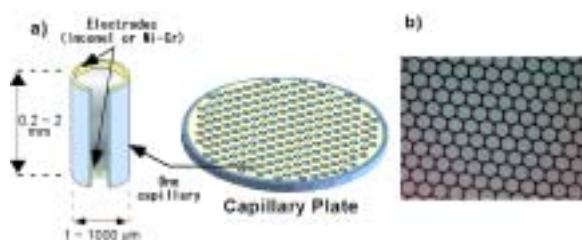


図1. キャピラリープレートの概念図

ガスチェンバー中に設置し、光・放射線によってガス中に出来た光電子を穴の中一つ一つで電子・光増殖させたのがCPガス検出器であり、我々が独自に開発を進めるマイクロパターンガス検出器の新しい素材である。

図2に本研究で開発を行った撮像型イメージングシステムの概念図を示す。本システムは1)可視光を電子に変換する電子変換領域部(一次電子生成)、2)光電子をキャピラリープレートで電子・光増殖する信号増殖領域部、3)および電子・光信号を検出するための読み出し装置部から構成されるハイブリッドタイプのイメージング検出器である。1)の電子変換領域部ならびに2)の光・電子増殖デバイス部はガスを充満したチェンバー内に設置される。3)の増殖電子・光読み出し部は、プレートからの光を検出するシステムを採用した場合、光・電子増殖部と隔離した場所での動作が可能となり、バックグラウンドの劣悪な環境下での動作が可能となる。

光電子は光電面と CP 上面に形成された電場によってキャピラリー管内に入射する。キャピラリー管内には、 10^4V/cm を超える電場が形成されており、管内に入射した一次電子は約 3000 倍の電子増殖を起こし、それに付随した励起分子の脱励起により約 2000 個の励起発光、即ち光増幅をキャピラリープレート管内で起こす。この励起発光光子または増殖電子をプレート下段に設けた光センサーもしくは電子センサー（陽極 PAD）で取得する。増幅された電子と励起発光の光子数は信号検出として十分な量であり、たった 1 個の光電子でさえも検出を可能とする (single photon counting)。電子・光増殖と定量解析の 2 点を「同時にコンパクトなシステムで高感度に達成できる」ことが、冷却 CCD カメラやイメージンテシファイド CCD カメラ (ICCD カメラ) と比べた場合の本検出器の利点である。本「さきがけ研究」では、キャピラリープレートガス検出器を用いた二次元フォトンカウンティング法により、細胞機能を効率よく高感度に解析するための「光イメージングシステム開発」を目指し、**光増殖デバイスとしての 1) キャピラリープレートのガス検出器としての最適化、2) 光増殖デバイスとして動作させるためのガスの最適化、3) 光電面のガス中における化学的・物理的特性の研究**を行い、以下の成果を得た。

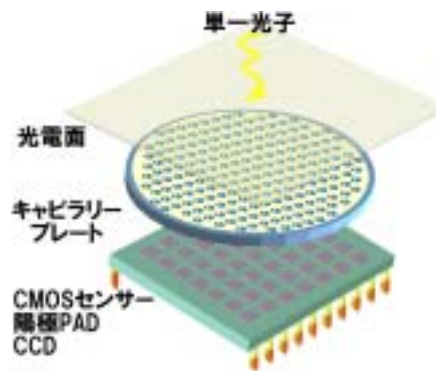


図 2 . CP ガス検出器の概念図

1) キャピラリープレートのガス検出器としての最適化

感度とダイナミックレンジ特性試験: 本検出器の感度とダイナミックレンジの特性を調べることを目的とし研究計画とした。専用ガスチェンバー内にアルゴン混合ガスを封入し、5.9keV の X 線及び約 5MeV の 線を入射させて、ガスチェンバー内で生じる電子数比を約 1000 倍に変化させてガス検出器としての特性を調べた。図 3 (左) に実験の概略図を示す。その結果約 1000 倍のエネルギー比を持つ X 線および 線に対して本検出器は安定に動作した。また、各々のイベントに対する CCD の光量分布を比較したところ、その光量比も約 1000 倍の値を示し、高光量部での線形性が保たれており、ダイナミックレンジが 1000 でも安定に動作することを示した。更に、エネルギーの異なった X 線をチェンバーに入射させて、それぞれ約 110,230,320,850 個の電子をガス中で生じさせて電子数と検出器からの出力関係を調べた。その結果を図 3 (右) に示す。以上の結果から、光、電荷それぞれの出力信号がガス内に生じる電子数に線形で比例していることを示した (IEEE Nucl. Trans. Sci., 49, No.3, pp1560-1565, 2002、Nucl. Instr. and Meth. A, 505, pp219-222, 2003)。

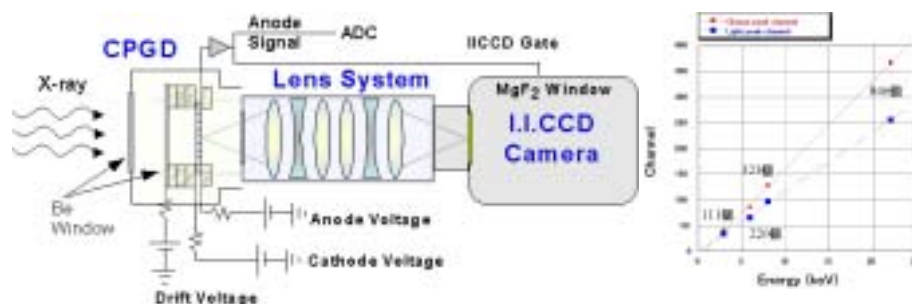


図 3 . 左) CP ガス検出器の基礎特性試験のセットアップ。右) CP ガス検出器に入射する X 線のエネルギーを変えたときに得られた検出器の出力信号。

高感度 CP ガス検出器の開発試験: これまでの開発から 1 枚のプレートを用いた CP ガス検出器において、電子増幅度約 10000 まで検出器が安定に動作する事がわかっている。さらに、電子増殖率を上げて検出器を動作させることにより超微弱光に対して高い感度で動作することが

期待できる。また、高い信号増幅率は、電荷信号による信号処理を可能とするため、より高い時間分解能を持つ検出器開発に有効となる。そこで、10000 を超える高い電子増幅率下での安定動作を目指して、2枚のキャピラリープレートを用いた2段階電子増幅方式のCPガス検出器の開発試験を行った。図4に2段階電子増幅方式CPガス検出器において得られた印加電圧と電子増幅度の関係を示す。この結果から、2段階電子増幅方式によって20000以上の電子増幅を容易に得ることが可能となり、細胞サンプルから放出されたたった1個の光子を検出するために十分な像倍率であることが確認出来た。以上の結果から、発現率、発生率の極めて低い細胞機能解析への応用が期待できることを示した(Nucl. Instr. and Meth. A, 513, pp282-286, 2003)。

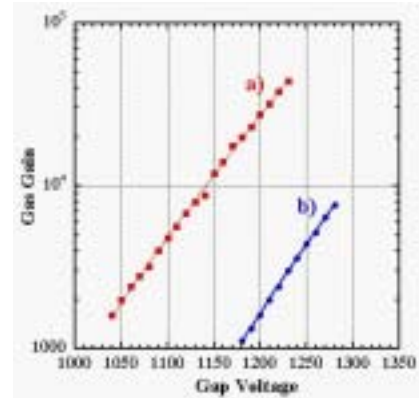


図4 2段階増幅型CPガス検出器の電子増幅度。a)が2段階増幅、b)が1段階増幅。2段階増幅により、1段階増幅型の約20倍となる20000以上の電子増幅度を得ることが出来る。

低バックグラウンドCPガス検出器の開発:CPガス検出器の低バックグラウンド化を目的に、ソーダガラスを素材とした新しいキャピラリープレートを製作し開発試験を行った。図5に従来の鉛ガラスCP(図左)と今回開発したソーダガラスCPの線バックグラウンドスペクトル(図中)を示す。その結果、ソーダガラスCPのバックグラウンドは0.03カウント/分であり、鉛ガラスを用いた従来のCPが持つバックグラウンドに対して約18分の1以下のバックグラウンドであることがわかった。本開発によって、線バックグラウンドに起因した放電現象によるCPガス検出器の不安定動作を抑えることが出来るようになった。本開発実験で得られたソーダガラスCPのマイクロパターンガス検出器としての性能を図6に示す。

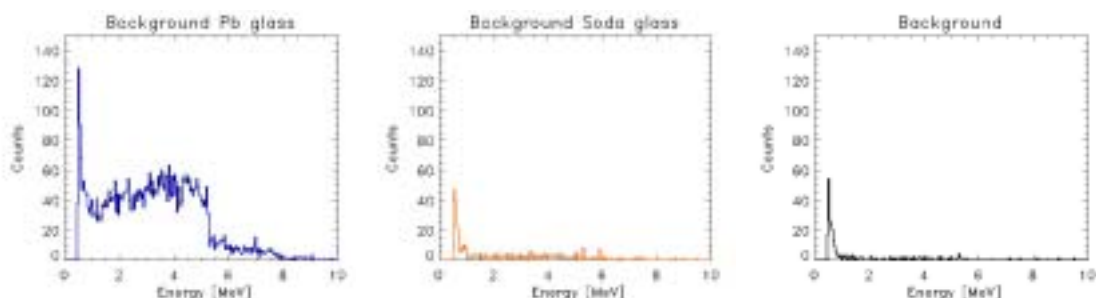


図5 線バックグラウンドスペクトル。左)鉛ガラスを使用した従来のCP、中)今回開発したソーダガラスCP、右)線検出器のバックグラウンド。

図6(左)は、使用したCPの写真であり、開口率は70%である。図6(中)は、5.9keVのX線に対して得られたエネルギー波高分布であり、エネルギー分解能24%(半値幅)を達成している。使用したガスはアルゴン+メタン+トリメチルアミンの混合ガス1気圧である。図6(右)は、5.9keVのX線を約500発入射して撮像したX線イメージである。使用したソーダガラスCPの100μmの穴径が鮮明に見て取れる。以上の結果から、ソーダガラスを材料として用いたキャピラリープレートのガス検出器としての動作が確認でき、低バックグラウンドが要求される環境下に適したCPガス検出器の開発に成功した。(2004 IEEE Nuclear Science Symposium, Medical Imaging Conference: 特願 2003-030797「キャピラリープレート、その製造方法、ガス比例計数管、及び撮像システム」)

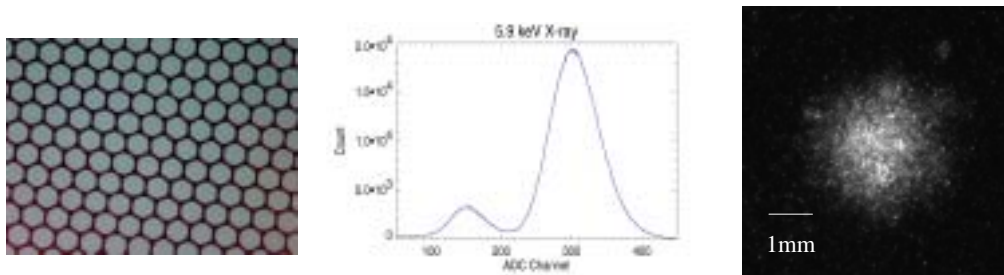


図6. 左)ソーダガラス CP の写真。中)5.9keV の X 線に対するエネルギー波高分布。使用したガスはアルゴン+メタン+トリメチルアミンの混合ガス 1 気圧。右)X 線を積算したイメージ。100 μm の穴径が鮮明に見て取れる。

2) 光増殖デバイスとして動作させるためのガスの最適化

CP のマイクロパターンガス検出器としての特性試験を SPring-8,高エネルギー加速器研究機構の両放射光施設ならびに原子力研究所の JRR-3M 施設を用いて行い光増殖デバイスとしての性能評価を行った。これらの研究から、CP ガス検出器にアルゴン、ヘリウム、ネオンを主ガスとし、波長変換ガスとしてトリメチルアミンを混合ガスとして使用した場合に、光増殖デバイスとして動作する事を示した。(Nucl. Instr. and Meth. A, 525: 6-11, 2004, Nucl. Instr. and Meth. A, 529: 332-335, 2004, Nucl. Instr. and Meth. A, 530: 446-452, 2004)

これまでの CP ガス検出器を用いた光イメージング方法は、CP からの電子・光増殖に伴う発光をレンズ光学系とイメージンシファイド CCD カメラを用いたシステムによって観測するものであった。本システムを用いた開発を続ける中で、現在のレンズ光学系における光損失が本システムの高感度性能を劣化させる一つの要因となることがわかった。この問題は、1つのキャピラリー管で発生した光子が光学系の開口率によって透過率 0.5%以下に制限されるため、増殖された光の大部分を読み出し系に導く前に損失することに起因している。そこで、光学系で光量を減らすことなく CP 内での発光を高感度に撮像できるデバイスの開発を本研究でおこなった。まず、CP ガス検出器からの励起発光をファイバーオプティクスプレート(FOP)を介して光検出器に導く方法を考案した。本手法における光学系の透過率は約 20%程度と見積もられ、従来の光学系と比較して約 40 倍の光増量が期待できる。しかしながら、従来使用していたアルゴン+メタン+トリメチルアミンの混合ガスの発光波長は 290nm であり、その励起発光波長に対する FOP の透過率が 1%以下と低いことがわかった。そこで、テトラフルオロメタン(CF₄ ガス)を CP ガス検出器の混合ガスとして充填し、光励起発光型ガス検出器の開発を行った。このガスは、2000 年にポルトガルのフラガ博士らが発表した成果であり、テトラフルオロメタン(CF₄ ガス)とアルゴン(Ar)の混合ガスからの励起発光が、可視光から赤外光領域の波長領域にかけて分布し、ピーク波長が約 620nm にあることが示されている。私はまず CP ガス検出器に充填するガスに Ar(90%)+CF₄(10%)混合ガスを選択し、X 線を用いてマイクロパターンガス検出器としての性能を調べた。

図7にAr + CF₄混合ガス1気圧を封入したCPガス検出器のキャピラリープレート間の印加電圧

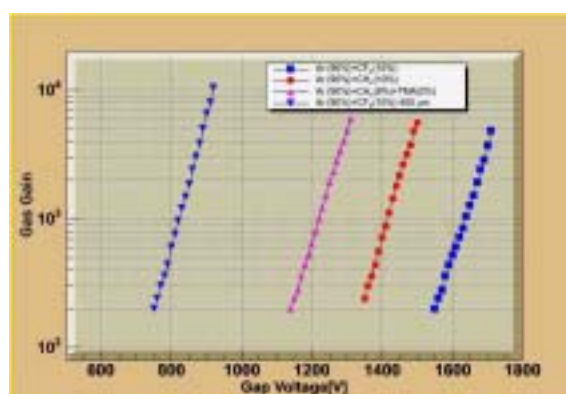


図7. Ar + CF₄ 混合ガス 1 気圧のキャピラリープレート間の印加電圧に対する電子増幅度の関係(青 400 μm 厚、青 800 μm 厚)を示す。参考のためにメタン(赤)、TMA 混合ガス(ピンク)の電子増幅度も示す。

に対する電子増幅度の関係を示す。電子増幅度は印加電圧に対して指数関数的に上昇し、ガス比例計数管としての動作が確認できた。また、400・m厚と800・m厚のCPの比較を行ったところ、400・m厚は800・m厚のCPに比べて、同じ電子増幅度を得るのに約800Vも低い電圧で動作することがわかった。この結果は、薄いCPを使うことによって低電圧で、安定に高い増幅率が達成できることを示しており、検出器の高感度化が期待できる。比較のために同じセットアップにおいてAr(90%) + CH₄(10%)混合ガスおよびAr(90%) + CF₄(8%) + TMA(2%)混合ガス1気圧を充填したときのガス増幅度を示す。Ar + CF₄ガスでは、Ar + CH₄混合ガスおよびAr + CH₄ + TMA混合ガスに比べて同じガス増幅度を得るのに230Vおよび420V高い印加電圧を必要とした。

続いて、Ar(90%) + CF₄(10%)混合ガスを封入したCPガス検出器に10keVのX線を入射させ電荷信号および励起発光特性を調べた。ガス増幅度が約4000の時にCGPCのアノード電荷信号から得られた波高分布と励起発光を光電子増倍管で取得した際に得られたパルス波高を図8a)およびb)にそれぞれ示す。電荷信号、励起発光信号ともに10keVのメインピークと7keVのエスケープピークが分離されているのがわかる。エネルギー分解能は電荷信号で約22% (FWHM) 励起発光信号で約24% (FWHM) であった。また、図8c)は、光電子増倍管で得られた励起発光に対するアノード電荷信号の関係を示しており、励起発光量と電荷信号が良く相関していることがわかる。

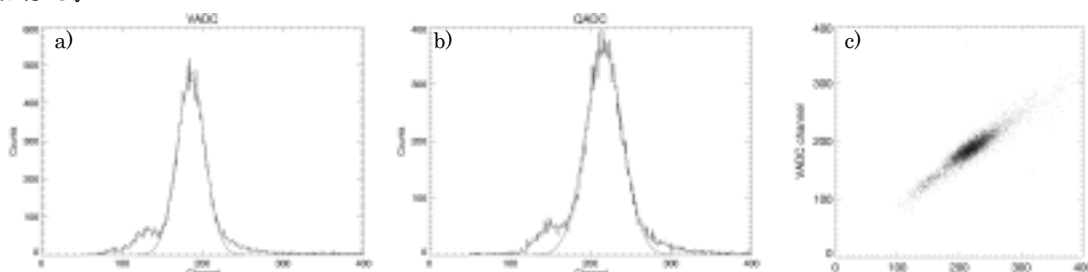


図8. Ar+CF₄(10%) 1気圧を使用したCPガス検出器で得られた10keVのX線に起因するa) 電荷信号とb) 励起発光のパルス波高分布。c) 励起発光量と電荷信号の相関関係。

図10に、Ar(90%) + CF₄(10%) 1気圧を充填したCPガス検出器にマイクロフォーガスX線ビームを入射させたときのX線透過イメージ(左)とテストチャートイメージ(右)を示す。Ar + CF₄混合ガスを充填したCPガス検出器において、優れた撮像能力と25 μmの位置分解能を達成することができた。以上の基礎特性試験から、Ar + CF₄ 混合ガスを充填したCPガス検出器はX線に対して十分な発光特性を示していることがわかった。また、可視光から赤外線に至る波長領域における発光特性がCCD素子の量子感度に良くあっていることから、CPガス検出器イメージングシステムの読み出し装置としてCCDセンサーを用いた場合、使用する充填ガスとして最も適したガスの一つであることがわかった。(2005年3月物理学会、応用物理学会発表)

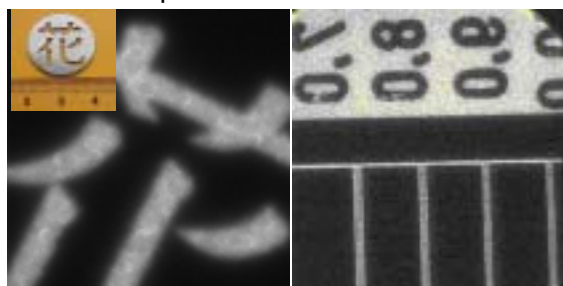


図10. Ar(90%) + CF₄(10%) 1気圧を充填したCPガス検出器にマイクロフォーガスX線ビームを入射させたときのX線透過イメージ(左)とテストチャートイメージ(右)

3) 光電面のガス中における化学的・物理的特性の研究

光電面の製作には専用の蒸着装置と特殊真空装置が必要であり、国内では浜松ホトニクスがその高い製作技術を有している。ノーベル物理学賞を受賞した小柴昌俊先生が、神岡で行ったニュートリノ研究に浜松ホトニクス社製の光電子増倍管が大きく貢献したことは記憶に新しい。一般的に光電面の取り扱いは、極微量の酸素の混在によって急激に酸化反応が進み化学的

に劣化してしまうことから、真空中で製作し、また真空容器の中で動作させる事となっている。我々は、ガスを封入した新しい光電面作成のための技術提携ならびに共同開発を浜松ホトニクスと2003年度から開始し、本検出器の実用化に向けて開発研究を行った。光電面は、ガラスに薄く蒸着したアンチモンにセシウムやカリウムのアルカリ系金属を反応させたバイアルカリタイプを製作した。光電面製作後にアルゴンガスを充満して化学的特性の試験を行ったところ18ヶ月以上安定に動作することがわかった。図9に光電面試験を行ったガス封入型光電面付CPガス検出器の写真を示す。ガスを封入した光電面を持つCPをガス検出器として動作させることによって、外圧の影響を受けずまた高磁場、低温、電気ノイズの混在する環境下においても動作可能な「新しい光検出器」の開発が期待でき、高感度なイメージングシステムの実用化に一歩近づいた。



図10.山形大学が浜松ホトニクスと共同で開発を続ける光電面付CPガス検出器。

5 自己評価:

本研究では、「新しい光イメージングデバイスの開発」のために、ガラス毛细管であるキャピラリープレート「穴の開いたマイクロパターンガス検出器」として動作させ

- 1) キャピラリープレートのガス検出器としての最適化
- 2) 光増殖デバイスとして動作させるためのガスの最適化
- 3) 光電面のガス中における化学的・物理的特性

の研究を行った。その結果、当初の研究目標をほぼ達成することができた。特に、アルゴン+テトラフルオロメタンの混合ガスを用いた本検出器の開発の際、光増殖のための印加電圧が従来使用しているアルゴン+メタン+トリメチルアミン混合ガスにくらべて200V以上高い印加電圧を必要とした。このことから、検出器で使用する絶縁体の耐圧を超える結果となり、放電問題にぶつかった。この問題を検出器内部構造ならびにCPの形状の改良によって克服できたことが、本研究を大きく推進したと考えている。今後は、得られた成果をもとに本研究で開発を進めてきた撮像型イメージングシステムの実用化を目指す。光電面開発については、浜松ホトニクス・電子管事業部と共同でガス中の光電面開発を開始している。CPガス検出器を用いた信号増殖領域部では、キャピラリープレート(CP)の材料・および穴径や厚みといったプレートのパラメータおよび封入するガスの最適化について研究を行ってきており、ソーダガラスを用いたプレート製作により、低バックグラウンド化を実現した。今後は、増殖された光・電子信号読み出し部の開発を行い効率よく増幅信号を読み出すシステムを開発し実用化を目指したい。

6 研究総括の見解:

細胞内の出来事を目で見ることは重要である。その観点から、細胞内の発光現象を精度良く定量的に測定できる新しい光イメージングデバイスとして、新素材キャピラリープレートガス検出器を応用すべく様々な検討をしてきたことは評価に値する。しかし、所期の目的である細胞への応用に対する検討にまでは至らなかったことが残念である。これまでの努力を無駄にしないよう、さらに目的に向かって進み、日本発の画期的な細胞期の解析ツールにしていきたいと思います。

7 主な論文等:

論文

1. F. Tokanai, T. Atsumi, S. Gunji, T. Okada, H. Sakurai "Soda glass capillary plate gas detector.", *IEEE Trans. on Nucl. Sci.*, 2004 (In press)

2. F. Tokanai, H. Sakurai, S. Gunji, S. Motegi, H. Toyokawa, M. Suzuki, K. Hirota, S. Kishimoto and K. Hayashida, "Hard X-ray polarization measured with a Compton polarimeter at synchrotron radiation facility", *Nucl. Instr. and Meth. A*, 530: 446-452, 2004
3. F. Tokanai, S. Motegi, H. Sakurai, S. Gunji, J. I. Suzuki, T. Oku, "A test of track imaging by cold neutron using optical capillary gas proportional counter", *Nucl. Instr. and Meth. A*, 529: 332-335, 2004
4. H. Sakurai; F. Tokanai, S. Gunji,; S. Motegi, H. Toyokawa, M. Suzuki, K. Hirota; S. Kishimoto, "Measurement of X-ray polarization using optical imaging detector with capillary plate". *Nucl. Instr. and Meth. A*, 525: 6-11, 2004
5. H. Sakurai, S. Gunji, F. Tokanai, T. Maeda, N. Ujiie, N. Saitoh, "Characteristics of an X-ray Imaging Detector with Double Capillary Plates", *Nucl. Instr. and Meth. A*, 513, pp282-286, 2003.
6. H. Sakurai, S. Gunji, F. Tokanai, T. Maeda, N. Ujiie, N. Saitoh, "Photoelectron Track Image of Capillary Gas Proportional Counter", *Nucl. Instr. and Meth. A*, 505, pp219-222, 2003.
7. H. Sakurai, S. Gunji, F. Tokanai, Y. Inoue, T. Maeda, T. Masuda, "Detection of photoabsorption point with capillary imaging gas proportional counter", *IEEE Nucl. Trans. Sci.*, 49, No.3, pp1560-1565, 2002

特許出願

研究期間累積件数:2件

1. 特願 2003-030797 キャピラリープレート、その製造方法、ガス比例計数管、及び撮像システム。
2. 特願 2003-2720328 ガス比例計数管及び撮像システム。

学会発表

1. F. Tokanai, T. Atsumi, S. Gunji, T. Okada, H. Sakurai: Soda Glass Capillary Plate Gas Detector. IEEE 2004 Nuclear Science Symposium, Medical Imaging Conference in ROMA
2. H. Sakurai, S. Gunji, F. Tokanai, T. Maeda, N. Ujiie, N. Saitoh: Characteristics of an X-ray Imaging Detector with Double Capillary Plates. PSD6 6TH INTERNATIONAL CONFERENCE ON POSITION SENSITIVE DETECTORS 9-13 SEPTEMBER 2002 AT THE UNIVERSITY OF LEICESTER, UK
3. H. Sakurai; F. Tokanai, S. Gunji,; S. Motegi, H. Toyokawa, M. Suzuki, K. Hirota; S. Kishimoto: Measurement of X-ray polarization using optical imaging detector with capillary plate. IMAGING 2003 INTERNATIONAL CONFERENCE ON IMAGING TECHNIQUES IN SUBATOMIC PHYSICS, ASTROPHYSICS, MEDICINE, BIOLOGY AND INDUSTRY
4. 櫻井敬久, 門叶冬樹, 郡司修一, 茂木鈴香, 豊川秀訓, 鈴木昌世, 広田克也, 岸本俊二, 鈴木淳市, 奥隆之: キャピラリーガス比例計数管による放射光偏光 X 線撮像 II。; 日本物理学会 第 59 回年次大会 (2004 年、福岡)
5. 櫻井敬久, 郡司修一, 門叶冬樹, 茂木鈴香, 豊川秀訓, 鈴木昌世, 広田克也, 岸本俊二, 林田清: キャピラリーガス比例計数管による放射光偏光 X 線撮像。; 日本物理学会 秋季大会 (2003 年、宮崎)

6. 櫻井敬久, 郡司修一, 門叶冬樹, 茂木鈴香, 豊川秀訓, 鈴木昌世, 広田克也, 岸本俊二, 林田清: キャピラリーガス比例計数管による放射光偏光 X 線撮像。; 応用物理学会 秋季大会 (2003 年、宮崎)
7. 茂木鈴香, 門叶冬樹, 櫻井敬久, 郡司修一, 齋藤信人, 氏家夏樹, 豊川秀訓, 鈴木昌世, 広田克也: コンプトン散乱計を用いた放射光硬 X 線の偏光度測定。; 日本物理学会 第 58 回年次大会 (2003 年、東北学院大学)
8. 齋藤信人, 門叶冬樹, 櫻井敬久, 郡司修一, 氏家夏樹, 茂木鈴香, 岸本俊二, 林田清: ガス比例蛍光計数管を用いた X 線偏光計の放射光実験。; 日本物理学会 第 58 回年次大会 (2003 年、東北学院大学)
9. 茂木鈴香, 門叶冬樹, 櫻井敬久, 郡司修一, 齋藤信人, 氏家夏樹, 林田 清, 豊川秀訓, 鈴木昌世, 広田克也, 岸本俊二: トムソン散乱検出器を用いた放射光硬 X 線の偏光度測定。; 日本物理学会 秋季大会 (2002 年、立教大、中部大)
10. 櫻井敬久, 郡司修一, 門叶冬樹, 氏家夏樹, 齋藤信人, 茂木鈴香, 林田 清, 豊川秀訓, 鈴木昌世, 広田克也, 岸本俊二: 放射光偏光 X 線を用いた撮像型キャピラリーガス比例計数管の特性試験。; 日本物理学会 秋季大会 (2002 年、立教大、中部大)
11. 門叶冬樹, 櫻井敬久, 郡司修一, 齋藤信人, 氏家夏樹, 茂木鈴香, 林田 清, 豊川秀訓, 鈴木昌世, 広田克也, 岸本俊二: CZT 検出器を用いた放射光硬 X 線の偏光度測定。; 日本物理学会 秋季大会 (2002 年、立教大、中部大)
12. 櫻井敬久, 郡司修一, 門叶冬樹, 氏家夏樹, 齋藤信人, 前田啄哉: キャピラリープレートを用いた X 線光電子飛跡イメージング。; 日本物理学会第 57 回年次大会 (2002 年、立命館大)