

高空間分解能、高感度テラヘルツ分光の バイオ分野への応用の試み



研究ノート

北岸 恵子*

Application of terahertz spectroscopy with high spatial resolution and high sensitivity in biological fields

Key Words : terahertz, non-linear optics, blood sugar level, microanalysis, biological samples

1. はじめに

テラヘルツ (THz, $1 \text{ THz} = 10^{12} \text{ Hz}$) 領域の分光、イメージングは、従来の分析法では観測できなかった水素結合、ファンデルワールス力などを評価できる手法であり、大きな期待が寄せられている。特に、THz波が布や紙を透過し、人体に害を与えない波長であるため、医療分野への応用が待たれている。しかし、現在のところ、普及しているとは言い難い。その理由として、いくつかの要因が考えられる。第一に、検出するエネルギーレベルが低く、紫外、可視、赤外よりも高感度が望ましいにも関わらず、従来のTHz分光、イメージングでは十分な感度が得られない。第二に、回折限界である波長 (1THz波の波長は $300 \mu\text{m}$) 程度の空間分解能しかないため、*in situ*, *in vivo* の測定では観測範囲を特定しにくく、画像を撮ると粗くなり、*in vitro* では少量のサンプルに対応できない。第三に、THz領域での水の吸収が高く、生体系への応用を考えた場合、知見が限定されていた。

我々のグループでは、これらを補うために、非線形光学結晶にフェムト秒パルスレーザー光を照射した際に二次の非線形効果 (光整流効果) でTHz波が発生することに着目し、レーザー光を集光して結晶を局所的に励起し、THz波発生源と測定物質を

近接させることにより、局所THz波照射による透過分光測定を行った¹⁾。この方法では、試料近傍でほぼ点光源として発生したTHz波が、回折現象を起こして平面波として広がる前に試料を透過するため、従来よりも高感度、かつ高分解能での測定が可能となる。また、高感度化によって、水系サンプルでも溶液内の溶質の情報を得ることができる。現在、我々は、この方法をさらに高感度にする技術開発を行うとともに、実際にバイオ分野への応用を試みている。本稿では最新の研究成果からいくつかを紹介する。

2. 装置構成と高感度化技術の開発

我々がやっている局所THz透過分光の装置構成の概略を図1に示す。従来のTHz時間領域分光²⁾を基にした光学系となっており、THz波源とサンプルが接している近接場配置のTHz照射系と、従来と類似のパラボラミラーからのTHz波を位相検波する遠距離場検出系から成る。THz波はフェムト秒パルスレーザーによる二次非線形効果で得られるので、サブピコ秒オーダーのパルスとしてサンプルに照射される。そのため、実際に測定される透過THzデータはサブピコ秒パルスの時間波形である。この時間波形をフーリエ変換すると、一般の分光法でなじみのある横軸が波長 (もしくは周波数) のスペクトルが得られるが、今回はより生データに近い時間波形についての測定例を紹介する。図1のような近接場配置のTHz照射系の適用で、 $10 \mu\text{m}$ 以下の空間分解能、従来のTHz時間領域分光に比べて100倍以上の感度を得た。

我々はさらに、THz波源の非線形光学結晶としてGaAsを用い、その表面に光フィルタなどの高精度周波数制御材料として知られるメタマテリアルを作製し、局所THz場と相互作用させ、さらに10倍

* Keiko KITAGISHI

1952年9月生
京都大学大学院 農学研究科 食品工学
専攻 博士後期課程 (1980年)
現在、大阪大学レーザーエネルギー学研
究センター レーザーテラヘルツ研究部
門 テラヘルツフォトニクスグループ
客員教授 (特任研究員) 農学博士
酵素化学、分析化学、テラヘルツ光学
TEL : 06-6879-7983
FAX : 06-6789-7984
E-mail : kitagishi-k@ile.osaka-u.ac.jp



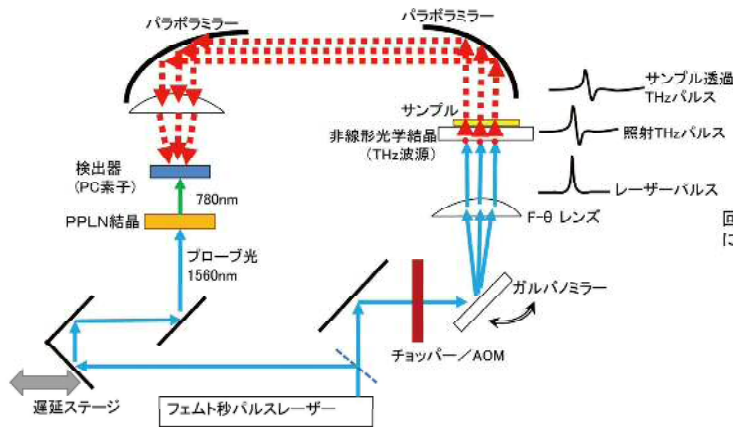


図1(a) 照射側近接場配置透過型THz時間領域分光システムの模式図。実線はレーザー光、点線はテラヘルツ波。右端にパルス時間波形の様子を示す。

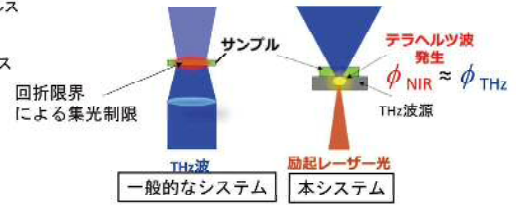


図1(b) 一般的なTHz時間領域分光システムと図1(a)のシステムのTHz照射側の違い。

以上高感度の近接場THz分光に成功している。特に、電場とメタマテリアル構造の角度を変化させることによって、THz波による従来の溶液分析がスペクトルの些少な違いを論じていたのに対して、鋭いQ値の共振現象が引き起こされることを利用したnLレベルの超微量液体の検出法を確立した³⁾。

3. バイオ分野への応用

前述のように、従来、THz分光は水系が主流であるバイオ分野、特に *in vivo* や溶液関連の分析が難しいことが知られていた。本節では、まず、実際の血液を用いて、血糖値の変化を我々のシステムで検知した例を紹介する。微量サンプルでの測定を確実に行うために、THz波源のGaAs基板に二重穴の

サンプル注入部を硫酸系ウェットエッチングで作製した(図2(a))。その二重開口部に400 nLの血液を滴下し、石英板をかぶせて測定を行った。測定している領域はφ200 μmの穴よりも狭い範囲であることを確認している。実際の血液を測定したデータを図2(b)に示す。サブピコ秒パルスとして発生したTHz波をサンプル穴に照射して、透過したTHz波パルスを時間波形として観測している。食後1時間、2時間15分、3時間35分と経過するにつれて、血糖値が下がっていく様子がテラヘルツ時間波形のシグナルピークの位置と高さから明確に読み取れる⁴⁾。微量血液での血糖値モニターとしての可能性が示唆されるとともに、我々は毛細血管での *in situ* 分析にも期待している。

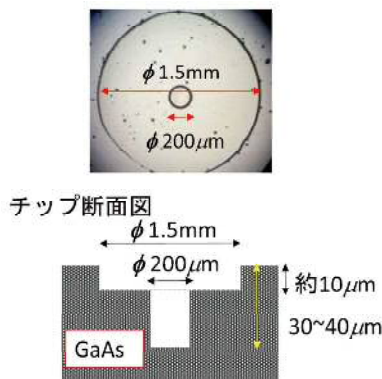


図2(a) ヒト血液測定のための二重穴構造のTHzチップ

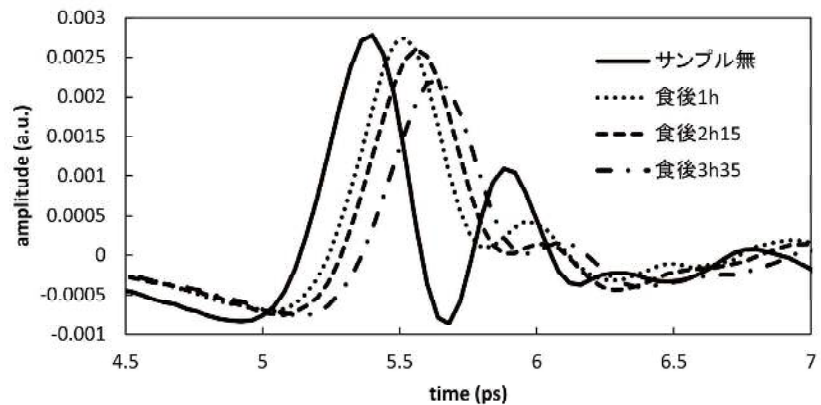


図2(b) ヒト血液を測定したTHz時間波形。従来法で測定した血糖値は以下のとおり。食後1時間：198 mg/dL、食後2時間15分：184 mg/dL、食後3時間35分：122 mg/dL。

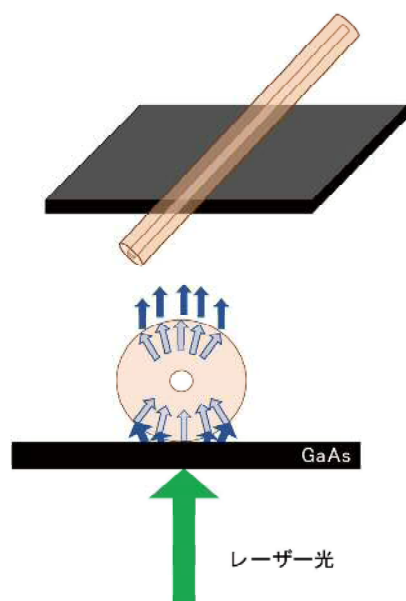


図3(a) シリカキャピラリー（外径 $350\ \mu\text{m}$ 、内径 $50\ \mu\text{m}$ ）をTHz波源 GaAs に接して配置し、直接局所 THz 波照射する模式図。

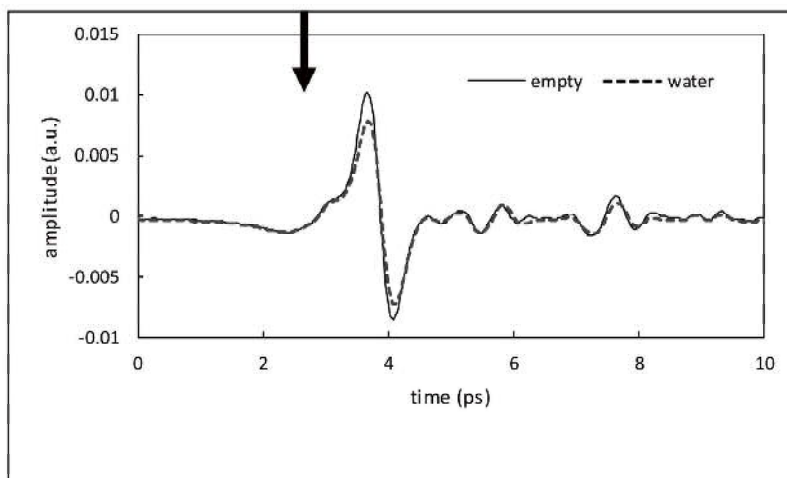


図3(b) 図3(a)の配置で観測された THz 時間波形。
 実線：中空部が空気、破線：中空部に水を満たした場合。
 実線矢印：キャピラリーがない時に観測される THz ピーク位置。

次に、微量液体の分離分析法として知られているキャピラリー電気泳動やキャピラリー液体クロマトグラフィーの新しい検出法として THz 分光を試みた。従来の THz 分光では、感度、空間分解能ともに不足しているため、局所 THz 波照射が活用できる可能性が大きい。キャピラリーを用いた分離分析では、管の保護のためにポリイミド等の樹脂で被覆したフューズドシリカキャピラリーを用い、検出部の被覆を剥がして吸収や蛍光検出している。キャピラリーの被覆を剥がさずに THz 波源である GaAs 基板上に固定し、中空部（ $50\ \mu\text{m}$ 径）に水がない状態とある状態について、キャピラリーの中心部に THz 波を照射した（図3(a)）。図3(b)にその時間波形を示す。キャピラリーがないときに現れるピーク位置にピークはなく、主ピークがキャピラリー内を通過した THz 波であることが確認され、また水が存在することにより、THz 強度が低下しており、水の吸収が確認される。実際の実験はまだ実施していないが、被覆を剥がさずにキャピラリー中空部のサンプル情報が得られることがわかり、新検出法としての応用が期待される。

謝辞

本稿で紹介した研究は、大阪大学レーザーエネルギー学研究中心 レーザーテラヘルツ研究部門 テラヘルツフォトニクスグループで行われた。斗内政吉教授、芹田和則特任研究員を始め、研究室の皆様のデータ提供や内容の討議に心より感謝する。また、キャピラリーの測定について、ご協力いただいた理化学研究所 生命システム研究センター 集積バイオデバイス研究ユニット 基礎科学特別研究員川井隆之博士に謝意を表す。

文献

1. Serita, K., Mizuno, S., Murakami, H., Kawayama, I., Takahashi, y., Yoshimura, M., Mori, Y., Tonouchi, M., Opt. Express, 20(12), 12959- 12965 (2012).
2. Tonouchi, M., Nature Photonics, 1, 97-105 (2007).
3. Serita, K., Matsuda, E., Okada, K., Kawayama, I., Murakami, H., Tonouchi, M., CLEO 2016, AT1N.5 (2016).
4. 岡田, 芹田, 村上, 川山, 斗内, 応用物理学会 2016 年秋季学術講演会 16a-B2-2 (2016).