

[研究助成 (A)]

オンチップテラヘルツ分光システムを用いた ラベルフリーバイオセンシング

2241007



研究代表者

神戸大学 大学院理学研究科

准教授

大 道 英 二

[研究の目的]

来るべき超高齢化社会において、一人ひとりが健やかな生活を送るためには疾病の早期発見ならびに適切な疾病管理が重要になる。そのためにはいつでもどこでも素早く簡便に自身の健康状態をモニターできるような環境作りが重要になってくる。

そのような方法の一つとして期待されているのが、テラヘルツ波を用いたラベルフリーバイオセンシングである。テラヘルツ波とは0.1-10 THzの周波数をもつ電磁波の一種として知られており、高い物質透過性といった特徴を示す。また、テラヘルツ帯で観測される「指紋スペクトル」と呼ばれる分子固有の吸収スペクトルを利用すると、健康状態を反映する種々のバイオマーカーと呼ばれる有機分子をラベルフリーで検出することができる(図1)。

例えば、涙に含まれるグルコース量は糖尿病患者の血糖値と強い相関を示すことが知られている(図2)。そのため涙の中に含まれる微量

バイオマーカー(汗、涙)**非侵襲的検査**

- ・グルコース(糖尿病)
- ・尿酸(痛風)
- ・ラクトフェリン(炎症反応)

→QOLの向上、健康管理

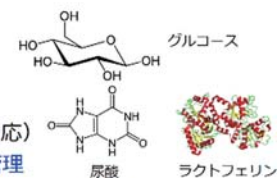


図2 非侵襲的検査に用いられるバイオマーカーの例

なグルコース量を検出することが可能になれば、簡便で非侵襲的な糖尿病検査が可能になる。他にも、バイオマーカーの例として尿酸やラクトフェリンと呼ばれる物質も知られている。前者は痛風、後者は炎症反応に関わっていることが知られている。こういったバイオマーカーを非侵襲的かつ簡便に検出することができるになれば長期間にわたる健康管理や生活の質の向上につなげることが可能になる。

しかし、涙や汗などに含まれるバイオマーカーの場合、一度に採取できる検体の量が限られていることに加えて、ふくまれているバイオマーカーの濃度は希薄であることが多い。そのため、バイマーカー検出には低濃度で微量な検体に対する高い検出感度が求められる。そのため、現時点で広くテラヘルツ分光に用いられている時間領域テラヘルツ分光装置は感度的にも不向きであると考えられる。また、時間領域テラヘルツ分光装置では大型かつ高価なフェムト秒パルスレーザーを必要とすることから、装置のサイズ面やコスト面では実用化にむけたハードルが高い。

本研究ではこれらの課題を解決し、微量検体に対する高感度なテラヘルツ分光測定を実現す

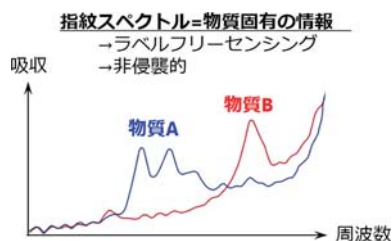


図1 テラヘルツ領域における物質固有の「指紋スペクトル」による物質同定。指紋スペクトルは分子の巨視的な構造に由来するため、赤外線よりもエネルギーの低いテラヘルツ領域において観測される。

るため、熱的検出と呼ばれる新しい検出原理に着目する。熱的検出とは、試料によって吸収されたテラヘルツ波のエネルギーを試料自体の温度変化として検出する方法である。通常の透過法とよばれる実験配置では、試料にテラヘルツ波を照射し、透過してくるテラヘルツ波の強度をモニターすることで吸収の大きさを評価している。そのため、テラヘルツ波の入射パスと透過パスが必要となり装置の大型化を避けることができない。また、検出器の検出感度は一般に測定周波数に依存するため、測定可能な周波数範囲に制限が加わる。

一方、熱検出では試料と一体化した温度計を用いてテラヘルツ波の吸収エネルギーを検出するので、透過側の経路が不要になり、装置の小型化が可能になる。また、試料が吸収したエネルギーを熱に変換してから温度計で検出するため、測定感度が周波数に依存せず、広帯域の測定を行えるという利点がある。しかし、これまで熱検出によってテラヘルツ分光が行われた例は無く、新規性の高い研究テーマとなっている。

本研究ではテラヘルツ波光源としてフォトミキシング光源とよばれる連続波光源を用いる(図3)。この光源ではわずかに周波数の異なる2種類のレーザー光をフォトミキサーと呼ばれる半導体デバイスに照射する。その結果、素子間を流れる光電流の強度が2つのレーザー光の差周波数で変調され、テラヘルツ波が発生する。広帯域にわたって発生周波数を連続的にチューニング可能であり、また、スペクトル分解能が高いことからテラヘルツ分光に適した光源である。



図3 テラヘルツ波の発生に用いる連続テラヘルツ波フォトミキシング光源。(左) 励起用の半導体レーザーと(右) フォトミキサー本体。

また、本研究では、MEMS(微小電気機械システム)技術を用いて作製された示差熱検出デバイスを用いる点が特色に挙げられる。示差熱検出では試料を載せた試料セルと何も載せていない参照セルの温度差に比例した電圧信号を検出するため、高感度な熱検出が可能になる。また、この方法では検出器と試料が一体化しており、測定装置のサイズを大幅に小型化することが可能である。

本研究では、最終的には光源と検出器を合わせたプローブ部分のサイズを $\phi 25 \times 60$ mmまで小型化したプロトタイプ分光装置を自作し、最大で3 THzまでの周波数範囲におけるラベルフリーテラヘルツ分光測定を可能にすることを目指す(図4)。さらに、微量検体中に含まれるバイオマーカーの検出を可能にするため、微量試料に対するオンチップテラヘルツ分光測定を行い、装置の有用性を実証するとともに実用化に向けた課題を洗い出す。

将来的には微小な熱検出デバイスを用いたオンチップテラヘルツ分光によるユビキタスなラベルフリーバイオセンシングの実現を目指す。その結果、一人ひとりの健康状態を非侵襲的な方法で短時間にモニタリングすることが可能になり、健康増進や疾病の早期発見につなげることが可能になる。

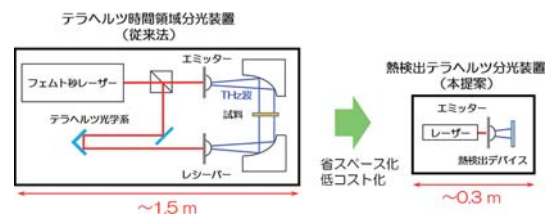


図4 本研究で提案する高感度で省スペースのテラヘルツ分光装置。検出器側の光学パスが不要になることに加え、小型の半導体レーザーによる駆動が可能になる。

【検出原理】

本研究では交流比熱測定法と類似した熱的モデルを考える(図5)。後述するように、本研究のセットアップでは測定試料が微小な温度計の上に直接載っており、熱的に強く結合してい

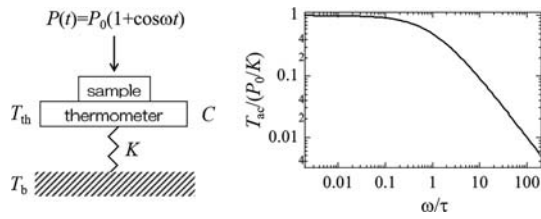


図5 簡略化した熱検出モデル (左)。モデルから期待される熱応答の周波数挙動 (右)。縦軸と横軸は規格化して示している。

と考えてよい、一方、温度計は非常に薄いメンブレン上に形成されているため、メンブレン周辺部の熱浴とは弱く結合されていると考えることができる。そのため、試料が吸収した熱量は速やかに温度計に熱緩和し、試料と温度計は熱平衡状態にあると考える。

以下、温度計の温度を $T_{th}(t)$ (=試料の温度 T_s)、熱浴の温度を T_b 、温度計と熱浴の間の熱コンダクタンスを K 、試料と温度計を合わせた熱容量を C とする。試料がテラヘルツ波を吸収しない状態では温度計と熱浴が同じ温度にある。テラヘルツ波の強度を周波数 ω で変調すると、試料のテラヘルツ波吸収に伴い試料が受け取る熱量は時間的に

$$P(t) = P_0(1 + \cos \omega t) \quad (1)$$

という式に従う。従って、試料が吸収する熱量と熱浴に緩和していく熱量の間に成り立つ関係式

$$P(t) = CdT/dt + K(T - T_b) \quad (2)$$

を解くことによって温度計の温度変化を求めることができる。ここで右辺の第1項は吸収した熱量によって試料と温度計の温度が上昇する効果、第2項は熱浴へと緩和していく熱量を表す。この式を解くと、

$$|T_{ac}| = (P_0/K) (1 + \omega^2 \tau^2)^{-1/2} \quad (3)$$

という振幅で温度計と試料の温度が周期的に変化することがわかる。ここで、 $\tau = C/K$ である。従って、変調の周期 ($=2\pi/\omega$) が τ よりも十分に長い ($\omega\tau \ll 1$) 場合、温度計の温度上昇が

$T_{ac} = P_0/K$ に近づくことがわかる。一方、変調の周期が短い場合、熱緩和が温度変化に追従することができないため、温度変化は $T_{ac} \sim P_0/\omega C$ に従って減少する。従って、高い熱検出感度を得るためには、 $\omega\tau < 1$ の条件で測定を行うことが望ましい。

本研究では、マイクロ熱検出デバイスを用いることから、典型的な τ の値はミリ秒オーダーとなっており、高速での応答が可能になっている。一般的な熱的検出では応答速度の低い点がしばしば問題となるが、マイクロデバイスを用いることで測定時間の課題を回避することが可能になる。

【研究実施内容】

本研究では、市販の示差熱測定装置に使用されている示差熱検出デバイス (メトラートレド社 Flash DSC 用センサー UFS2) に着目し、新しい検出原理に基づくテラヘルツ吸収スペクトル測定法の原理検証実験を行った。

測定に用いたデバイスを図6に示す。このデバイスは微細加工技術によって作製された微小な示差熱検出デバイスである。同じチップ上に

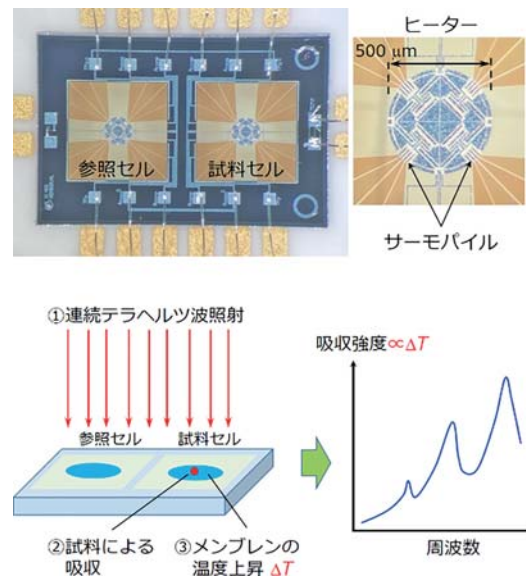


図6 測定に用いる示差熱検出デバイス (上)。左は装置の全体写真、右は熱検出部分の拡大写真を示す。示差熱検出デバイスを用いた測定原理 (下)。試料セルの試料が吸収したエネルギーは熱に変換され、最終的にセンサーの温度上昇として検出される。

参照セルと試料セルが設置されており、いずれのセルも非常に薄いメンブレン構造の中央部に直径 500 μm の試料搭載部が設けられている。試料搭載部には温度計測用のサーモパイルが 8 対設置されており、高感度な温度計測が可能になっている。メンブレンの厚さは数 μm 程度となっており、熱伝導を介した外界との熱接触はよく絶縁されている。

試料セルと参照セルのサーモパイルは逆接続されており、2つのセルの間に温度差が生じたときにのみ、温度差に比例した電圧信号が出力される（ヌル検出）。そのため、試料セル側に試料を搭載しておくと、試料によって吸収されたテラヘルツ波のエネルギーは測定用セルのメンブレンへと熱緩和し、最終的には測定用セルのサーモパイルの温度上昇として検出される。示差熱検出デバイスでは出力電圧が2つのセルの温度差のみに依存している。そのため、外気温変化のように時間とともに一様に変動する温度変化を排除することができる。そのため、高い検出感度と高い長時間安定性を実現できるという利点がある。

このような新原理に基づくテラヘルツ吸収分光装置はこれまでに例がないことから、本研究ではまず、その原理検証のための装置作製を行った。測定に用いる光源には、InGaAs フォトミキシング光源を採用した。この光源では、1550 nm 帯の2つのレーザー光のビート周波数にあたるテラヘルツ波を得ることができる。半導体レーザーの高い波長チューニング性能により、0.05-1.1 THz の広い周波数範囲を連続的かつ高い分解能で周波数掃引できる。

テスト測定では、実体顕微鏡下においてラクトース試料粉末（図7）を試料セルのメンブレン上に設置した。ラクトースはガラクトースとグルコースが結合した2糖類の一種であり、化学式は $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_{11}$ によって与えられる。これまでの報告から、 $f=0.5$ THz 付近に1本の指紋スペクトルが観測されることが知られている。試料の大きさから見積もった測定試料の重量は

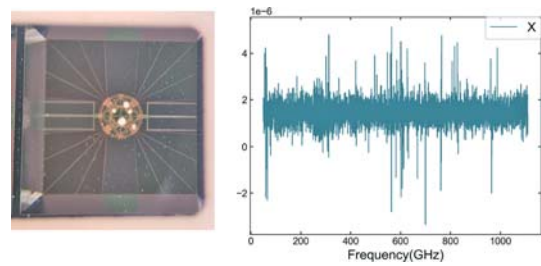


図7 (左) メンブレンの中央部に載せたラクトース試料の写真（5個見える白い粒状のもの）。(右) 実際に周波数掃引を行った際の温度変化に対応する電圧信号のデータ。ラクトースの場合、0.5 THz 付近に吸収が期待される。

およそ数 μg 程度であった。テラヘルツ波はチップ上方からテラヘルツレンズを介して試料に集光するように照射した。チップからの電圧信号をプリアンプで増幅し、ロックインアンプとフィルター回路をもちいて雑音低減を図った。研究期間内に測定試料の量や照射条件、変調周波数等の測定パラメータを変えて繰り返し測定を行った。しかし、室温、大気圧の条件下ではラクトースの吸収に起因する信号を検出するまでに至らなかった（図7）。

ラクトースのテラヘルツ吸収に由来する信号が得られなかった結果について考察を行った。その結果、検出可能な温度変化が得られなかった原因として以下の2点が考えられた。

1つ目の原因として、測定セルが大気圧環境に置かれていたため、試料の吸収した熱量がセル上のサーモパイル以外にも大気中に熱緩和している可能性が挙げられた。また、2つ目の原因として室温では試料や温度計の比熱が大きく、試料からの熱緩和によって十分なサーモパイルの温度上昇が得られていない可能性が挙げられる。実際に格子による比熱成分は T^3 に比例することから、室温での熱検出は低温での測定に比べて感度的に不利な条件となっている可能性が挙げられる。また、フォトミキシング光源の出力は 10-100 μW 程度となっていることから、室温環境下では試料に対して十分な温度上昇をもたすだけの熱量が供給できていない可能性もあげられる。

以上のような考察から、現在、低温、真空中

での測定に向けた測定系の構築を進めている。ステンレス製の真空容器内に液体窒素溜めを備えたクライオスタットを用意し、この中に測定用セルを設置することでより高感度な熱検出を行いたいと考えている。低温下ではサーモパイルの検出感度が室温に比べて減少することが知られているが、室温と液体窒素温度における熱起電力の減少は数分の1程度にとどまると考えられる。一方、測定温度の低下による比熱の減少、吸収スペクトルの先鋭化、ジョンソンノイズの低減といった効果を考慮に入れると、真空中かつ液体窒素温度の環境下ではより高感度な測定結果が期待できるので、今後も引き続き実験的な検証を続ける予定である。

また、現行のフォトミキシング光源では周波数発生領域が0.05-1.1 THzとなっているが、実際のテラヘルツ吸収スペクトルの多くはより

高い周波数範囲で観測されることが知られている。そのため、本研究では並行して、波長可変レーザー光源とDFBレーザーを組み合わせることでフォトミキシング光源の広帯域化を行った。その結果、発生周波数範囲を2.7 THzまで拡張することができた。この光源と本研究で製作した測定系を組み合わせることにより、より広範囲でのテラヘルツ吸収分光測定が可能になる。このことは、装置の実用的な観点からも、重要な改良点に挙げられる。

[成果の発表、論文など]

小路悠斗, 大道英二, 高橋英幸, 太田仁, 「フィードバック制御を用いた高速・高分解能周波数掃引型テラヘルツ分光法の開発」[講演番号: 19p-A34-13], 第85回応用物理学会秋季学術講演会(2024.9.16-20)