

平成22年5月21日現在

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2007～2009

課題番号：19360038

研究課題名（和文）局所電場制御によるテラヘルツ帯バイオフィotonicsの研究

研究課題名（英文）Terahertz biophotonics using local-field enhancement

研究代表者

四方 潤一（SHIKATA JUN-ICHI）

東北大学・電気通信研究所・准教授

研究者番号：50302237

研究成果の概要（和文）：

高感度なテラヘルツ帯生体計測のため、全反射および表面プラズモン共鳴を用いた新規テラヘルツ帯共振器デバイスを研究した。まずFDTD法を用いた数値解析により、水を含む環境下における局所電場増強効果を明らかにした。次に、有機高分子材料（SU-8）を用いたプロセス技術を用いて、種々の周期をもつ高精度なデバイス作製に成功した。さらに、テラヘルツ波光源の広帯域化・高出力化および培養細胞活動をその場観察する分光計測系を実現した。

研究成果の概要（英文）：

Novel terahertz resonators using total reflection and surface-plasmon resonances were studied, in order to achieve sensitive terahertz spectroscopy of biological tissue. Local-field enhancement of terahertz wave was clarified by finite difference time domain (FDTD) simulation of the devices under aqueous environment. High-quality terahertz-wave resonators with various periods were successfully fabricated by using novel process with an organic material (SU-8). Furthermore, widely tunable high-power terahertz wave sources and in situ spectroscopic measurement system of live cell were realized.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	9,200,000	2,760,000	11,960,000
2008年度	3,600,000	1,080,000	4,680,000
2009年度	1,900,000	570,000	2,470,000
年度			
年度			
総計	14,700,000	4,410,000	19,110,000

研究分野：工学

科研費の分科・細目：応用物理学・工学基礎・応用物理学一般

キーワード：局所電場増強，表面プラズモン，テラヘルツ帯振動，バイオフィotonics

## 1. 研究開始当初の背景

数～数十THzの低周波域は、生体分子の巨大分子的性質（骨格振動，高次構造や表面・界面に関わる水素結合状態等）が現れる

指紋スペクトル領域に相当し、多数の生体分子の相互作用によりマクロに発現する生命機能の解明に極めて重要な位置付けにある。近年、テラヘルツ領域の光源や検出法の開拓

が進み、テラヘルツ波によるDNA結合状態や結晶多形の識別、癌細胞の検出などが報告され始めており、ラベルフリー（生体に有害な蛍光物質を用いない）バイオ機能センシングへの新展開が期待されている。しかし、①細胞や生体分子水溶液には、テラヘルツ波の吸収損失が大きい水が多量に含まれる②通常、テラヘルツ波領域の光源や検出器は、光波領域に比べて、出力・検出感が低い③テラヘルツ波の回折限界は100 $\mu\text{m}$ オーダーであり、集光により高い電場を得ることが難しい④テラヘルツ帯の低周波領域では一般に状態密度が低く、高効率な光-物質結合を実現しにくい、などの問題点があり、紫外・可視域の分光光度計で実用化されているような高感度なバイオセンシングや、分子状態の制御等を行うことが困難である。

## 2. 研究の目的

本研究では、表面プラズモン共鳴による局所電場増強効果を用いて、生体物質中のテラヘルツ帯振動を飛躍的な強度で励起する新規テラヘルツ帯バイオセンサを世界に先駆けて研究開発し、これを極微量・超高空間分解能のバイオセンシングや局所生体作用等へと応用展開することを目的とする。そこでは、共振器構造を用いたテラヘルツ帯状態密度の制御により、水を含む生体物質に対してパッシブなセンシングからアクティブな状態制御まで幅広く応用可能な、小型・高機能のテラヘルツ帯バイオフォトニクス・デバイスの創出をめざす。

## 3. 研究の方法

本研究では、水溶液中の生体分子の高感度計測を目的とするテラヘルツ帯センシングデバイス（テラヘルツ帯バイオセンサ）の実現をめざし、テラヘルツ帯で吸収損失の大きい水の影響を最小限にし、かつ生体分子検出の高感度を図るため、プリズム導波路中の全反射および表面プラズモン共振器閉込めの双方を実現するデバイス設計を行う。そこでは、テラヘルツ電場の数値解析により、表面プラズモン共振器による局所電場増強効果や共鳴周波数等を定量的に明らかにし、周期・形状を含む最適な共振器構造設計の基盤を確立する。

この共振器構造設計に基づき、テラヘルツ帯バイオセンサの試作を行う。従来、必要となる微細構造は集束イオンビームによる基板加工が用いられてきたが、時間・コストがかかり、共振器最適構造に対する実験的検討を進めにくい。そこで、本研究では、プロセスの簡便性に優れ、テラヘルツ帯の誘電特性、表面プラズモン共鳴に必要な精度にも優れた有機系材料を用いたデバイス製作プロセ

スを新たに検討し、Si基板上に種々の微細構造の試作を行う。さらに、この微細構造上に金薄膜を蒸着し、簡便かつ高品質なテラヘルツ帯バイオセンサの実現を図る。

一方、本デバイスとテラヘルツ波の高効率な結合を実現し、種々の波長において高い局所電場を実現するため、光パラメトリック波長変換・増幅の最適化を行い、テラヘルツ波ビームの高品質化・高出力化、および広帯域波長可変化を実現する。また、生細胞を含む生体試料のその場観察に対応したテラヘルツ分光計測系やイメージングシステムを実現する。さらに、これらのシステムとバイオセンサとの融合を図り、本デバイス設計に対するフィードバックを行うとともに、微量バイオセンシング、局所状態制御等を含めた応用展開について検討を行い、本バイオセンサの基盤を確立する。

## 4. 研究成果

本テラヘルツ帯バイオセンサの動作特性解析のため、FDTD (finite difference time domain) 法を用いた数値解析を行った。まず、従来の垂直入射配置（真空中の伝搬）における計算より、金属（テラヘルツ帯誘電特性に優れた金）中の表面プラズモン共鳴による微細孔（サブ波長サイズ）の異常透過現象を確かめ、開口付近のテラヘルツ電場の特異な放射パターンを明らかにした（図1）。次に、テラヘルツ帯で吸収の大きい水を含む試料測定を想定し、全反射配置における局所電場増強効果を明らかにした（図2）。さらに、入射角、金膜厚、微細構造周期等の変化に対する透過スペクトル特性を計算し、各入射角・共鳴波長に対する最適デバイス構造を明らかにした。

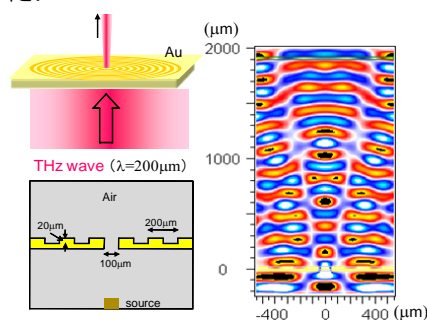


図1 垂直入射配置における開口近傍のテラヘルツ電場および放射パターン

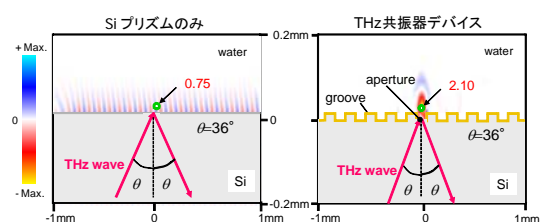


図2 通常的全反射配置と表面プラズモン共鳴による局所テラヘルツ電場増強効果

表面プラズモン共振器では、テラヘルツ帯の表面波伝搬と Bragg 回折を動作原理としており、高精度な周期溝の作製が必須となる。従来、作製プロセスとしては集束イオンビームによる基板の直接加工と金薄膜蒸着によるが用いられてきたが、時間・コストが要求される。そこで本研究では、プロセスの高速性、基板材料の再利用性、テラヘルツ領域での優れた複素誘電特性を考慮して、有機高分子材料（レジスト材料）を用いたプロセス技術を新たに検討した。まず、OHP フィルムに印刷した円筒形周期構造（Bull's パターン）をマスクとして、レジスト材料 SU-8 を用いた紫外露光条件の最適化を行った。その結果、テラヘルツ領域の動作に対応する線幅 300~150 $\mu\text{m}$  において、同心円状のパターン作製に成功した（図 3）。さらに、高精度な表面プラズモン共振器の微細周期構造を作製するため、電子ビームリソグラフィにより高精度の Cr マスクを作製し、これを用いて複数（周期 160~240 $\mu\text{m}$ 、周期数 5~15）のテラヘルツ帯プラズモン共振器を Si 基板上に同時に作製することに成功した（図 4）。顕微鏡観察により、プラズモン共鳴に要求される高品質な微細構造の実現を確認し、新規開発したプロセス技術の有効性を明らかにした。

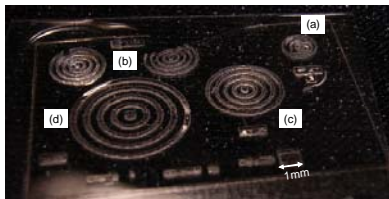


図 3 SU-8 による円筒型周期構造の試作（周期 200~600 $\mu\text{m}$ ）



図 4 露光用マスク（周期 160~240 $\mu\text{m}$ ）と紫外露光により作製した SU-8 パターン、および金膜を蒸着したテラヘルツ帯共振器

本デバイスとテラヘルツ波の高効率な結合と高い局所電場を実現するためには、ビーム品質が高く高出力のテラヘルツ波光源が不可欠である。そこで、高出力・高品質なコヒーレントテラヘルツ波発生のため、 $\text{KTiOPO}_4$  (KTP) 結晶を用いた光パラメトリック発振器において、大型結晶を用いて相互作用長の拡大・ビームスケールングを図り、反射配置型の共振器デザインを導入し、光共振器の最適化を行った。その結果、波長可変領域全てにおいて出力安定性に優れた発振特性と 10 倍の出力向上を達成し、

発振波長の高速自動制御システムを実現した（図 5）。次に、2 次の非線形光学特性に優れた有機結晶 DAST (4-dimethylamino-N-methyl-4-stilbazolium) を用いた差周波発生によるテラヘルツ波光源の最適化を行った。ここでは、これまでデータベースのない DAST 結晶の屈折分散特性を分光測定および振動子モデル計算により決定し、コヒーレンス長が最大となる最適励起 2 波長の波長同調法を初めて確立した。これにより、サブテラヘルツ領域から中赤外領域におよぶ超広帯域な周波数可変テラヘルツ波発生が可能となり、1 桁に及ぶテラヘルツ波の高出力化にも成功した。さらに、本テラヘルツ光源と自動位置制御システムと融合し、広帯域・高出力のテラヘルツ波イメージングシステムを構築し、半導体キャリアのイメージング計測にも成功した。これにより、テラヘルツ帯共振器デバイスを用いた状態制御や超高解像度のテラヘルツ顕微鏡の開発にも見通しを得た。

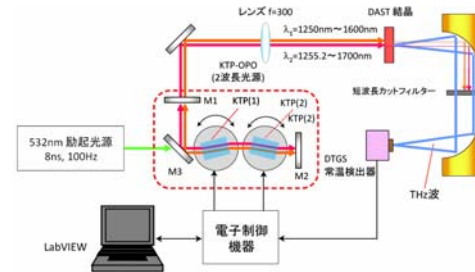


図 5 高出力 KTP 光パラメトリック発振器および差周波混合を用いた広帯域波長可変・高出力テラヘルツ波発生実験系

自由空間伝搬のテラヘルツ波を結合させるバイオセンサ・ユニットを構築してテラヘルツ分光へと応用するため、全反射型プリズム導波路を用いた赤外吸収分光法により細胞内を非破壊・非接触に観察する実験系の改良を進め、測定環境を厳密に制御する実験系を構築し、シリコン基板表面における培養細胞の活動をその場観察することに成功した。また、液体中にある生体試料のテラヘルツ帯分光計測のため、赤外吸収分光による測定結果と分子シミュレーション結果を比較検討し、1 本鎖 DNA の塩基分子と水和水の結合状態の詳細を明らかにした。次に、光アドレス型半導体化学センサ (light-addressable potentiometric sensor; LAPS) への展開を図るため、ディスプレイモジュール上の光点を光源として使用する測定系の試作を行い、光電流測定等の基礎動作特性を明らかにした（図 6）。さらに、システムのバイオ応用展開を図るため、半導体化学センサを用いた細胞アッセイシステムを検討した。ここでは、生細胞のその場観察に必要な細胞培養環境を維持と雰囲気制御機器からの電氣的な雑音抑制

を行うため、蓄熱材と断熱材を用いた培養環境維持用測定ボックスと組み込み型の測定装置を独自に開発し、ポータビリティと長時間保温とを同時に達成する実用性の高い生体測定システムを実現した(図7)。これにより、テラヘルツ帯共振器デバイスを用いた超高感度の小型・携帯型テラヘルツ帯細胞アッセイシステムの開発にも見通しを得た。

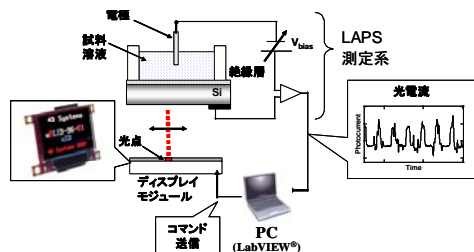


図6 ディスプレイモジュールを光源とするLAPS測定系

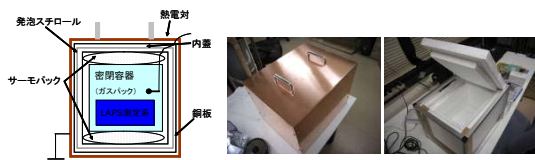


図7 断熱機能を有する細胞測定用LAPS測定システム

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計9件)

1. 四方潤一, “非線形光学入門,” 分光研究, 査読有, Vol. 59, 2010 (in press).
2. K. Miyamoto, S. Ohno, M. Fujiwara, H. Minamide, H. Hashimoto, and H. Ito, “Optimized Terahertz-Wave Generation using BNA-DFG,” Opt. Expr., 査読有, Vol. 17, 2009, 14832-14838.
3. S. Ohno, A. Hamano, K. Miyamoto, C. Suzuki, H. Ito “Surface mapping of carrier density in a GaN wafer using a frequency-agile THz source,” J. Europ. Opt. Soc. -Rapid Publications, 査読有, Vol. 4, 2009, 09012-1-3.
4. K. M. Abedin, J. Shikata, K. Miyamoto, and H. Ito, “Change of molecular damping during solidification and melting in scattering samples studied by Raman spectroscopy,” Jpn. J. Appl. Phys., 査読有, Vol. 47, No. 10, 2008, 7936-7940.
5. J. Shikata, K. Endo, S. Nagano, Y.-Y. Zhu, and H. Ito, “Terahertz-frequency coherent anti-Stokes Raman spectroscopy of periodically poled lithium niobate,” IEICE

Tech. Rep., 査読無, Vol. 18, No. 191, 2008, 33-38.

6. H. Yokoyama, H. Tsubokawa, H. Guo, J. Shikata, K. Sato, K. Takashima, K. Kashiwagi, N. Saito, H. Taniguchi, and H. Ito, “Two-photon bioimaging utilizing supercontinuum light generated by a high-peak-power picosecond semiconductor laser source,” J. Biomed. Opt., 査読有, Vol. 12, No.5, 2007, pp. 054019-1-5.
7. K. Miyamoto, P. Yamada, R. Yamaguchi, T. Muto, A. Hirano, Y. Kimura, M. Niwano, and H. Isoda, “In-situ observation of a cell adhesion and metabolism using surface infrared spectroscopy,” Cytotechnology, 査読有, Vol. 55, 2007, 143-149.
8. K. Miyamoto, K. Onodera, R. Yamaguchi, K. Ishibashi, Y. Kimura and M. Niwano, “Hydration of single-stranded DNA in water studied by infrared spectroscopy,” Chem. Phys. Lett., 査読有, Vol. 436, 2007, 233-238.
9. K. Miyamoto, K. M. Abedin, H. Ito, “Wavelength-agile coherent tunable mid-IR ZGP-OPO source and its applications,” Proc. of SPIE, 査読有, Vol. 6582, 2007, 65820U-1-9.

[学会発表] (計18件)

1. J. Shikata, Y. Nomura, and H. Yasaka, “Surface-plasmon terahertz-wave resonator for high-resolution imaging beyond diffraction limit,” Interdisciplinary Science of Nanomaterials, 2009年9月25日, 仙台.
2. S. Ohno, K. Miyamoto, H. Minamide, H. Ito, “Novel Method to Measure the Refractive Index and the Absorption Coefficient of Organic Nonlinear Crystals in the Ultra Wideband THz Region,” The 34th International Conference on Infrared, Millimeter, and Terahertz Waves (IRMMW-THz 2009), 2009年9月22日, Busan, Korea.
3. 宮本浩一郎, 鹿又幹裕, Torsten Wagner, 加納慎一郎, 吉信達夫, “半導体化学センサを用いた細胞アッセイシステムの提案,” 日本動物細胞工学会2009年度大会, 2009年7月25日, つくば.
4. J. Shikata, Y. Nomura, and H. Yasaka, “Terahertz imaging beyond diffraction limit (invited),” 36th IEEE Nano-Spin Engineering Workshop, 2009年4月17日, 仙台.
5. 宮本浩一郎, Torsten Wagner, 加納慎一郎, 吉信達夫, “ディスプレイモジュールを利用した小型化学イメージセンサの開発,” 第56回応用物理学関係連合講

- 演会, 2009年3月30日, つくば.
6. K. Miyamoto, S. Ohno, M. Fujiwara, H. Minamide, H. Hashimoto, H. Ito, "Optimum Phase-Matched Terahertz-Wave Generation of BNA-DFG," Conference on Lasers and Electro Optics 2009 (CLEO 2009), 2009年6月4日, Baltimore, USA.
  7. H. Minamide, J. Zhang, R. Guo, S. Ohno, K. Miyamoto, H. Ito, "Terahertz-Wave Detection Using an Organic DAST Crystal Covering Ultra-Wide Frequency-Range at Room Temperature," Conference on Lasers and Electro Optics 2009 (CLEO 2009), 2009年6月1日, Baltimore, USA.
  8. 南出泰亜, 郭蕊香, 大野誠吾, 宮本克彦, 碓智文, 伊藤弘昌, "光波変換による超広帯域THz波検出," 第69回応用物理学会学術講演会, 2008年9月4日, 春日井.
  9. 宮本克彦, 尾松孝茂, 南出泰亜, 伊藤弘昌, "擬似CWテラヘルツ波発生の為の高繰り返し励起光源の開発," 第69回応用物理学会学術講演会, 2008年9月3日, 春日井.
  10. 四方潤一, 遠藤一寿, 長能重博, Yong-youan ZHU, 伊藤弘昌, "周期分極反転LiNbO<sub>3</sub>結晶のテラヘルツ帯コヒーレント反ストークスラマン分光," 電子情報通信学会機構デバイス研究会, 2008年8月28日, 仙台.
  11. K. Miyamoto, M. Fujiwara, H. Minamide, H. Hashimoto, and H. Ito, "Bridgman method grown BNA crystal for wideband THz-wave generation," The 15th International Conference on Luminescence and Optical Spectroscopy of Condensed Matter, 2008年7月9日, Lyon, France.
  12. K. Miyamoto, H. Minamide, M. Fujiwara, H. Hashimoto, and H. Ito, "0.1-15THz Generation Using BNA (N-Benzyl-2-Methyl-4-Nitroaniline) Crystal," Conference on Lasers and Electro Optics 2008 (CLEO 2008), 2008年5月6日, San Jose, USA.
  13. K. Miyamoto, H. Minamide, and H. Ito "A wavelength-agile mid-IR (5-10 $\mu$ m) ZGP-OPO," The 6th Asia Pacific Laser Symposium (APLS), 2008年1月30日, 名古屋.
  14. 落合隆夫, 四方潤一, 陳強, 宮本克彦, 伊藤弘昌, "表面プラズモン共鳴を用いたテラヘルツ帯バイオセンサーの基礎検討," 第62回応用物理学会東北支部学術講演会, 2007年12月7日, 八戸.
  15. 四方潤一, 遠藤一寿, 長能重博, 伊藤弘昌, "テラヘルツ帯フォノンを用いた周期分極反転LiNbO<sub>3</sub>結晶のCARSイメー

ジング," 第68回応用物理学会学術講演会, 2007年9月7日, 札幌.

16. J. Shikata, K. Endo, A. Nawahara, S. Nagano, and H. Ito, "CARS imaging of periodically poled lithium niobate using terahertz-frequency phonon modes," The 7th Pacific Rim Conference on Lasers and Electro-Optics (CLEO/Pacific Rim 2007), 2007年8月29日, Seoul, Korea.
17. J. Shikata, H. Handa, A. Nawahara, H. Minamide, T. Ikari, Y. Ishikawa, and H. Ito, "Terahertz ATR spectroscopy of liquids using THz-wave parametric sources," The 7th Pacific Rim Conference on Lasers and Electro-Optics (CLEO/Pacific Rim 2007), 2007年8月29日, Seoul, Korea.
18. H. Yokoyama, K. Takashima, M. Mure, H. C. Guo, J. Shikata, H. Ito, H. Tsubokawa, and N. Saito, "Multiwavelength kilowatt-peak-power light pulse source utilizing a picosecond diode laser for nonlinear bioimaging," Nonlinear Optics 2007, 2007年8月2日, Hawaii, USA.

[図書] (計2件)

1. 四方潤一, 朝倉書店, 「フォトニクス基礎 (伊藤弘昌編 電気・電子工学基礎シリーズ10)」, 2009, 59-78 ページ, 184-200 ページ.
2. 四方潤一, NTGコーポレーション, 「テラヘルツ技術総覧 (テラヘルツテクノロジーフォーラム編)」, 2007, 34-63 ページ.

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

四方潤一 (SHIKATA JUN-ICHI)  
 東北大学・電気通信研究所・准教授  
 研究者番号: 50302237

##### (2) 研究分担者

宮本克彦 (MIYAMOTO KATSUHIKO)  
 千葉大学・融合科学研究科・助教  
 研究者番号: 20375158

宮本浩一郎 (MIYAMOTO KOICHIRO)  
 東北大学・工学研究科・助教  
 研究者番号: 70447142

##### (3) 連携研究者

( )

研究者番号: