

機関番号：15301

研究種目：若手研究 (A)

研究期間：2009～2010

課題番号：21686038

研究課題名 (和文)

高空間分解能テラヘルツ波ケミカル顕微鏡の開発とマイクロ流路イオン輸送評価

研究課題名 (英文) Development of high-resolution terahertz chemical microscope and its application for imaging of micro-flow channels.

研究代表者

紀和 利彦 (KIWA TOSHIHIKO)

岡山大学・大学院自然科学研究科・准教授

研究者番号：00379710

研究成果の概要 (和文)：

マイクロ流路は、検査対象物質・試薬量の削減、反応時間の短縮を飛躍的に行うことが可能である為、次世代医療・バイオ検査技術として期待される技術である。本研究では、独自の技術であるテラヘルツ (THz) 波ケミカル顕微鏡 (TCM: Terahertz Chemical Microscope) を開発し、マイクロ流路内を流れる検査用液の物質濃度分布、反応拡散分布を観測することに成功した。また、TCM によって得られた画像を解析することで、マイクロ流路内の層流制御を可能とした。

研究成果の概要 (英文)：

Micro-flow channels have been attracted by a lot of researchers as one of the useful tools for a novel bio-assay and/or next-generation medical treatment. In this study, we developed a terahertz chemical microscope (TCM) for visualize the distribution of the materials concentrations in the water solutions. The laminar flows in the channel were controlled by analyzing the TCM images of the micro-flow channels.

交付決定額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|---------|------------|-----------|------------|
| 2009 年度 | 15,400,000 | 4,620,000 | 20,020,000 |
| 2010 年度 | 4,800,000 | 1,440,000 | 6,240,000 |
| 年度 | 0 | 0 | 0 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 20,200,000 | 6,060,000 | 26,260,000 |

研究分野：テラヘルツ波工学

科研費の分科・細目：応用物理学・工学基礎・応用光学・量子光工学

キーワード：テラヘルツ波, バイオ計測

1. 研究開始当初の背景

|

極微小量の生体関連物質，化学物質などの反応，検出を行うことが可能な μ -TASは，検査対象物質量・試薬量の削減，反応時間の短縮を飛躍的に行うことが可能である為，次世代医療・バイオ検査技術として期待され，多くの研究がおこなわれている．この μ -TASを構成する要素であるマイクロ流路は，様々な構造をとることで溶液の混合・反応・分離を行う重要な構成要素である．しかしながら，流路のスケールが非常に小さい為，内部を流れる溶液の挙動は溶液の粘性や温度などが支配的であり，高精度で溶液の各種反応を行う為には化学物質濃度分布・イオン輸送を計測・制御する必要があった．

これに対して我々はこれまでに，水溶液中の生体関連物質相互作用を検出することを目的としたケミカルポテンシャル-THz変換素子の開発を行った．THz変換素子は基板上に半導体薄膜/絶縁体薄膜を作製した構造をもつTHz放射素子である．基板側よりフェムト秒レーザーパルスを照射することで，THzが発生し，空間へ放射される．この時，素子表面のケミカルポテンシャルが変化するとTHz強度が変化する．例えば，水溶液が存在する状態で，水溶液の水素イオン濃度が変化すると素子表面のケミカルポテンシャルが変化するため，濃度に依存して，THzの放射強度が変化する．ケミカルポテンシャル-THz変換素子の概念図を図1に示す．

提案者は，この素子を用いて水溶液中の水素イオン濃度変化計測に成功した．これは，THzを用いて水溶液中の水素イオン濃度を定量計測した初めての結果である．さらに，特定の物質に反応する膜を素子上に作製することで，様々な物質の検出が可能となる．例えば，糖尿病診断に重要なグルコース濃度の検

出を行う場合，GOD(Glucose oxidase)を膜形成することで検出可能である．さらに，レーザーを走査し各照射位置でのTHzを観測することで，各物質の濃度分布を可視化するテラヘルツ波ケミカル顕微鏡(TCM: Terahertz Chemical Microscope)が実現できる．

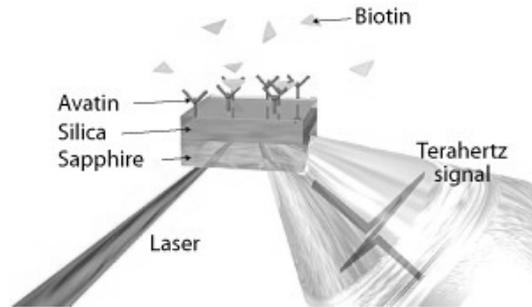


図1:THz変換素子の概念図(フェムト秒レーザー照射により，素子表面の情報を反映したTHz波が発生する.)

2. 研究の目的

以上の背景のもとに，本研究ではテラヘルツ波ケミカル顕微鏡の高分解能化を行ない，実際にマイクロ流路内のイオン輸送を計測・制御することを目的とした．

3. 研究の方法

テラヘルツ波ケミカル顕微鏡の光学系を改良することにより高分解能化を実現した．さらに，ケミカルポテンシャル-THz変換素子にマイクロ流路を集積化したチップを開発することで，テラヘルツ波ケミカル顕微鏡によるイオン濃度分布可視化を可能とした．

4. 研究成果

(1) 高分解能化

本研究では、ケミカルポテンシャル-THz変換素子へレーザーを照射する部分に、ビームエキスパンダおよび、高NAレンズ (NA=0.4, f=10 mm) を配置することで高分解能化を図った。フェムト秒レーザーから導かれたレーザー光は、平凸レンズ (φ40 mm, 焦点距離152.3 mm) と平凹レンズ (φ10 mm, 焦点距離15.2 mm) を組み合わせて作成したビームエキスパンダを通過させることで、一度スポット径を広げた後、対物レンズに入射させた。図2は金属薄膜を一部蒸着したケミカルポテンシャル-THz変換素子を用いて得られたTCM画像である。金属薄膜が蒸着されている部分では、仕事関数が異なるため、テラヘルツ波の放射強度が異なることがわかる。この画像のエッジ部分より画像の空間分解能 (ビームの半値全幅 (FWHM)) を求めた。図3は対物レンズと変換素子の距離を変化させときの空間分解能をプ

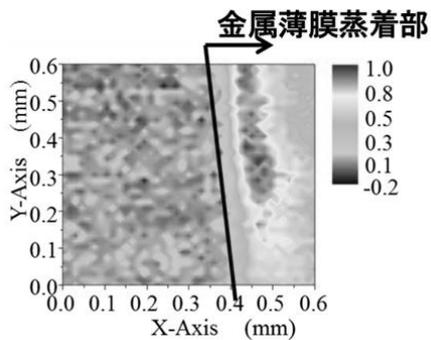


図 2:金属薄膜を蒸着した素子の TCM 画像

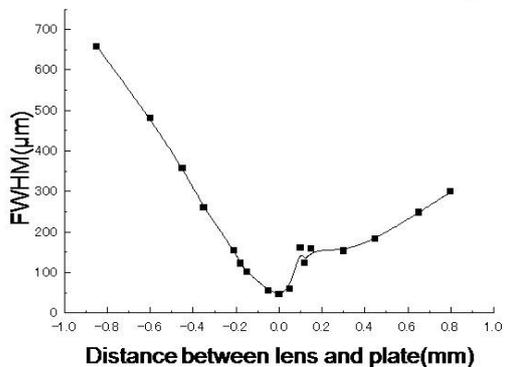


図 3 レーザースポットサイズとレンズ・素子間距離

ロットしたものである。これより、空間分解能は最高で約50 μmであることが分かった。これは、一般的なマイクロ流路を計測するのに十分な性能である。

(2) マイクロ流路を集積化しチップ

本研究では、ケミカルポテンシャル-THz変換素子表面にマイクロ流路を作製することで、TCMによる流路計測を可能とした。図4は実際に作成したマイクロ流路集積化チップの構造である。流路の底部が変換素子表面に接触するように作製した。これにより、流路内を流れる溶液によるケミカルポテンシャル変化が素子に直接伝達される。流路の材料としては、メチルシロキサン (Polydimethylsiloxane (PDMS)) を用いた。図5は実際に作製した代表的なチップの (a) 写真および (b) TCM画像である。流路内で空気が存在する部分と水が存在する場所がテラヘルツ強度分布として可

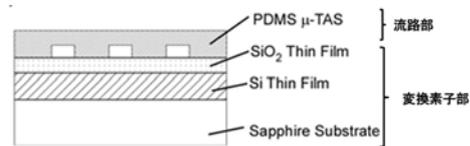


図 4:マイクロ流路集積化チップの構造

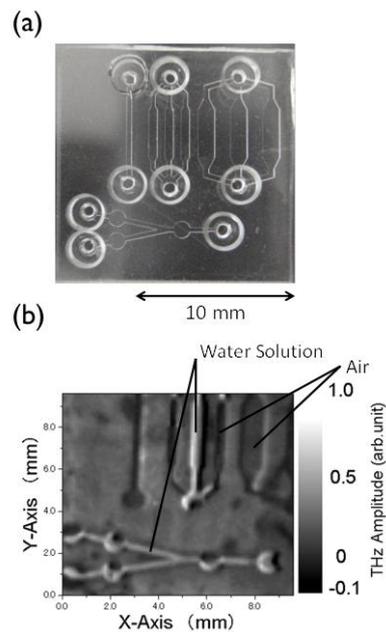


図 5: 集積化チップの (a) 写真および (b) TCM

視化されていることがわかる。

(3) TCMによる層流観測・制御

マイクロ流路の観測・制御のデモンストレーションとして、Y字型流路の掃流観測を行った。2つの流入口からそれぞれ pH の異なる溶液を一定流速で注入することで、合流箇所において層流を発生させた。素子表面では SiO₂ と水酸基イオンの熱平衡反応が起こっている為、異なる pH では、表面のケミカルポテンシャルが異なる。溶液の流入には、独立した2つのペリタスポンプを用いた。図6は流路の光学顕微鏡写真とTCM画像である。また、(a),(b),(c)はポンプの流速比を変えた場合の結果である。図下方を流れる溶液は、赤く着色をしている。ポンプの流速比を変えることで、各溶液の層の幅が変化しているのがわかる。またTCM画像においても層分離の様子を可視化することに成功した。

本研究では、独自の技術であるテラヘルツ波

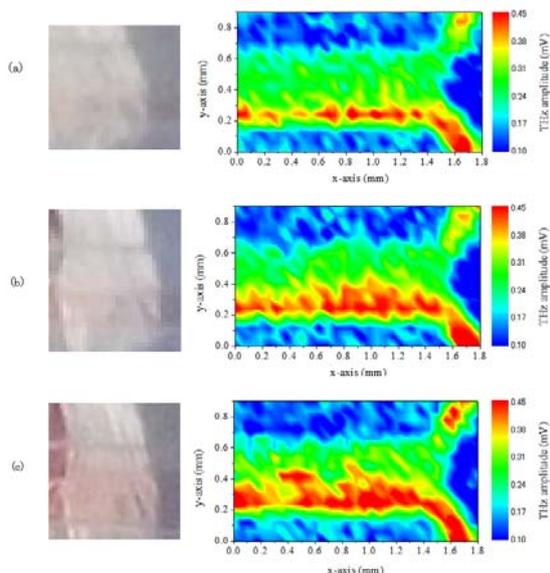


図6:流路の光学顕微鏡写真とTCM画像
(a),(b),(c)はポンプの流速比を変えた場合の結果

ケミカル顕微鏡の高分解能化を実現し、マイクロ流路内溶液の可視化に成功した。またTCMを用いたマイクロ流路内の層流の観測に成功した。これは、テラヘルツ波を用いて水溶液中の水酸基イオン濃度分布を初めて可視化したものである。今後、マイクロ流路内において細胞を培養、観察するなど生体関連材料のモニタリング装置として応用展開する予定である。

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3件)

- ① Kiwa Toshihiko, Kondo Yousuke, Minam, Yuji, Kawayama Iwao, Tonouchi Masayoshi, Tsukada, Keiji, Terahertz chemical microscope for label-free detection of protein complex, APL, 査読有, Vol. 96, No. 21, 211114(2010)
- ② 紀和利彦, テラヘルツ波ケミカル顕微鏡による非標識バイオセンシング, 月刊バイオインダストリー, 査読無 (特集記事), 2010年10月号, 14-19(2010)
- ③ T. Kiwa, S. Oka, Y. Minami, I. Kawayama, M. Tonouchi, K. Tsukada, Measurements of pH in fluidic chip using a terahertz chemical microscope, IEEJ Trans. SM., 査読有, Vol. 1, No. 4, 221-224(2010)

[学会発表] (計17件)

- ①紀和利彦, 第2回 テラテクビジネスセミナー, 2011.1.12, 東京 招待講演
- ②紀和利彦, テラヘルツ光の応用, 第1回デジタルオプティクス研究会, 2010.11.19, 島根 招待講演
- ③Y. Kondo, Y. Minami, T. Kiwa, I. Kawayama, M. Tonouchi, and K. Tsukada, A Terahertz Chemical Microscope to Visualize pH Distribution, The 13th International Meeting on Chemical Sensors, 2010.7.12, Perth, Australia
- ④T. Kiwa, Y. Minami, Y. Kondo, I. Kawayama, M. Tonouchi, and K. Tsukada, Chemical Imaging in m-TAS using Terahertz Pulses, The 13th International Meeting on Chemical Sensors, 2010.7.12, Perth, Australia
- ⑤T. Kiwa, Y. Minami, Y. Kondo, K. Tsukada, I. Kawayama, and M. Tonouchi, Terahertz chemical microscope for bio-sensing tool, 2nd International Workshop on Terahertz Technology, 2009.12.2, Osaka, Japan 招待

講演

⑥Y. Kondo, Y. Minami, T. Kiwa, I. Kawayama, M. Tonouchi, and K. Tsukada, A Terahertz chemical microscope to detect avidin-biotin bonds, 2nd International Workshop on Terahertz Technology, 2009.12.2, Osaka, Japan

⑦Y. Minami, Y. Kondo, T. Kiwa, I. Kawayama, M. Tonouchi, K. Tsukada, Redox Reaction Imaging in the Micro-total Analysis System using Terahertz Chemical Microscope, 2nd International Workshop on Terahertz Technology, 2009.12.2, Osaka, Japan

⑧T. Kiwa, Y. Minami, I. Kawayama, M. Tonouchi, K. Tsukada, Redox Reaction Imaging using THz Chemical Microscope, IEEE Conference Proc. 34th International Conference on Infrared, Millimeter, and Terahertz Waves, 2009.9.25, Busan, Korea
招待講演

⑨ T. Sugimoto, Y. Kondo, T. Kiwa, I. Kawayama, M. Tonouchi, K. Tsukada, Evaluation of the Catalytic Metal for the Hydrogen Sensor using Terahertz Chemical Microscope, IEEE Conference Proc. 34th International Conference on Infrared, Millimeter, and Terahertz Waves, 2009.9.23, Busan, Korea

⑩Toshihiko Kiwa, Yuji Minami, Yusuke Kondo, Yohei Hashimoto, Iwao Kawayama, Masayoshi Tonouchi and Keiji Tsukada, Chemical Imaging of m-TAS using Terahertz Chemical Microscope, IEEE Conference Proc.

35th International Conference on Infrared, Millimeter, and Terahertz Waves, 2009.9.7, Rome, Italy **招待講演**

〔図書〕 (計1件)

〔図書〕 (計2件)

斗内政吉監修, 紀和利彦他著, テラヘルツ波新産業, シーエムシー出版, 2011,

〔産業財産権〕

〔その他〕

① *Nature asia-pacific* の web サイトの記事
<http://www.natureasia.com/asia-materials/highlight.php?id=736>

② 科学雑誌での取材記事
Nature Photonics 誌(Vol.4, p.276(2010))

③ホームページ等

http://www.sense.elec.okayama-u.ac.jp/pages/research/thz_j.html

6. 研究組織

(1) 研究代表者

紀和 利彦 (KIWA TOSHIHIKO)

岡山大学・大学院自然科学研究科・准教授
研究者番号：00379710