

令和 6 年 6 月 14 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(A)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20H00247

研究課題名（和文）バイオ分析用高分解能テラヘルツ分光イメージングシステム

研究課題名（英文）High Resolution Bio Terahertz Imaging System

研究代表者

斗内 政吉（Tonouchi, Masayoshi）

大阪大学・レーザー科学研究所・教授

研究者番号：40207593

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 35,000,000円

研究成果の概要（和文）：THz点光源をメタアトムと結合させ、世界最高感度のTHzマイクロ流路の開発に成功した。また、簡易・高速検査を可能とする反射型チップも開発し、s-DNA・d-DNAなどの差異検出に有効であることを示した。点光源を利用した走査型テラヘルツ点光源（SPoTS）顕微鏡を開発し、固芯レンズを採用するなどし、高分解能化を実現することで、世界で初めて乳管中にある早期乳癌内に存在する壊死細胞のTHzイメージングにも成功した。それらの過程において、メタアトムとTHz点光源との時間領域相互作用から特異な共鳴状態を解明した。さらに、THz-キャピラリー電気泳動オンライン検出法を提案するなど、大きな成果を上げた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

局所場における光テラヘルツ波変換は世界的にも注目を浴び始めている。その中で、メタマテリアルとの相互作用を考慮した局所場変換の科学は未開拓であった。本研究では、メタアトムがTHz波と結合後の時間領域共鳴を明らかにすることで、メタマテリアル結合型THzマイクロ流路チップを開発し、世界最高感度かつ微量センシングを可能とした。また、開発されたSPoTS顕微鏡による非染色早期癌内壊死細胞の観測は癌診断へのブレークスルーをもたらすもので、テラヘルツバイオフォトニクス分野の創成につながる事が期待される。

研究成果の概要（英文）：By coupling a local terahertz (THz) point source with a meta-atom, we have succeeded in developing the world's most sensitive THz microfluidic chips. We also developed a reflective chip that enables simple and fast testing, and showed that it is effective for differential detection of s-DNA, d-DNA, etc. We developed a scanning terahertz point source (SPoTS) microscope using the point source, and by employing a solid-immersion lens, we achieved high resolution, and we succeeded for the first time in the world in THz imaging of necrotic cells in early-stage breast cancer in the breast duct. In those processes, we elucidated the specific resonance state from the time-domain interaction between the meta-atoms and the local THz point source. In addition, we proposed an on-line capillary electrophoresis detection method using THz spectroscopy, which will contribute to the development of the field of terahertz photonics.

研究分野：テラヘルツ工学

キーワード：テラヘルツ波バイオセンシング 走査型テラヘルツ点光源 テラヘルツマイクロ流路 がん細胞観測

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

テラヘルツ(THz)波バイオセンシングは、未開の重要研究分野である。フェムト秒レーザーを用いた THz 時間領域分光法 (THz-TDS) は、電子材料物性評価から非破壊検査を対象とした分光装置として、徐々に広まりつつあり、バイオ・医療・医薬品分野においても、水・分子ダイナミクス、DNA・RNA 分析、癌化 DNA・癌細胞イメージングなど様々な研究が進められている。特に、THz 波を用いることで、糖やタンパク質など生体関連分子や医薬品の主成分である高分子化合物は複雑な立体構造体の分子間相互作用や水素結合ダイナミクスなど、従来の赤外分光等では捉えることのできなかつた高分子の機能発現や構造変化に起因した情報を取得できる可能性があることから、テラヘルツ波バイオセンシングは、未開の重要研究分野であると認識されている[1]。しかしながら、THz-TDS には大きな弱点がある。イメージング分解能は波長で制限され、ビーム径が大きく、エネルギー密度が小さいため、微量分析が不得意であることは、バイオ・医療分野への適用を大きく阻害している。この問題の解決に向けて、申請者は、微小エリアにフェムト秒レーザーを集光し、微細構造の導入と走査型テラヘルツ点光源を構成し、近接場での高密度相互作用を実現することで、その弱点を克服することを提唱してきた[1]。その提案を具現化するためには、局所場における様々な未知なる非線形効果を取り入れ、本質的テラヘルツナノ科学の解明を土台とし、多くの研究者が容易にアプローチできるテラヘルツバイオプラットフォームを構築し、同分野の革新的発展を目指すことが必要であった。

[1] 斗内政吉監修,“テラヘルツ波新産業”, シーエムシー出版, 2011.

2. 研究の目的

本研究の目的は、局所場における光 THz 波変換を総合的に科学し、THz 波を波長以下の領域に閉じ込めた局所 THz 場を利用し、極微量な生体物質や高分子化合物の動力学的挙動や化学反応など分子機能を直接観測可能な THz バイオチップの開発およびそのチップを利用した新しい分光分析手法の検討を行うことを目的とする。目的達成のため、局所 THz 場の発生・検出技術を開発し、様々な微量生体物質の局所相互作用の高速・高感度・非侵襲計測を試みる。具体的には、THz 分析チップ、高速高分解能差分 THz 分析システム、反射型 THz 分析システムを開発し、医療・製薬などの幅広い分野の産業応用に展開できる基盤を構築する。その目的を達成するために、【項目 1】総合的局所場光テラヘルツ波変換の科学、【項目 2】細胞評価適合型テラヘルツ波イメージング装置の開発とバイオ・医用応用、【項目 3】チップ増強テラヘルツ分光イメージングシステム開発などの課題について取り組む。

3. 研究の方法

【項目 1】総合的局所場光テラヘルツ波変換の科学

基礎となる、局所場の光 THz 波変換を科学し、電荷ダイナミクスと、その挙動による THz 電磁波励起と、THz 電磁波と構造体の影響などを総合的にモデリングし、様々な応用基盤を構築する。まず、非線形効果によるフェムト秒光パルス・テラヘルツ波変換について、エアープラズマをモデリングし、シミュレーションにより、そのモデルの妥当性を検証する。続いて、局所場で発生した THz 波と近傍に配置されたメタマテリアルと相互作用を時間領域でシミュレーションし、メタアトムデザインによる高感度バイオチップの可能性を検討する。また固芯レンズを利用してイメージング性能向上も検討する。

【項目2】細胞評価適合型テラヘルツ波イメージング装置の開発とバイオ・医用応用

走査型テラヘルツ点光源(SPoTS)顕微鏡を開発し、癌細胞などの THz イメージングに必要とされる $10\ \mu\text{m}$ 以下の分解能を目指し、乳がんなどの実際の癌細胞のイメージングを目指す。組織片は、一般的には、様々な処理をへてパラフィン包埋組織片を作製し、光学顕微鏡で観察するため、数日かかるが、本研究では、前述の処理の短縮を目指し、非染色での早期癌のイメージングを目指す。また、【項目1】で設計したテラヘルツチップを用いて、高感度テラヘルツセンサーチップの開発を目指す。

【項目3】チップ増強テラヘルツ分光イメージングシステム開発

近接場高分解能イメージングに向けて、テラヘルツプローブチップの組み込みにより高感度化をめざす。

上記の項目も成果を基盤として、癌細胞の分析・イメージング、血糖値や DNA の検査、新たな分析科学手法の提案など実施し、THz 波バイオセンシング研究分野の開拓を目指す。

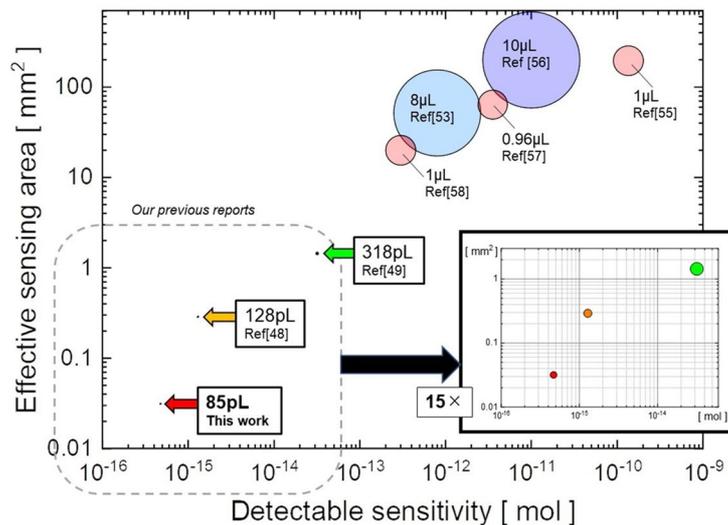
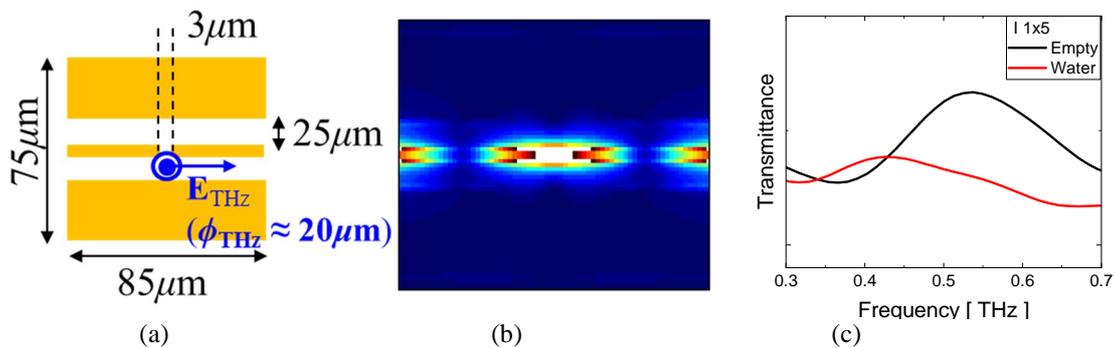
4. 研究成果

上記三つの研究項目の成果を有機的に与わせて、以下の成果を得た。

(1) メタマテリアルデザインとそれを用いたセンサーチップ開発

a. THz マイクロ流路の開発

様々なメタアトム構造とその少数配列を用いたテラヘルツマイクロ流路を設計した。その中の一例として、I デザイン構造を図 1(a)に示す。この構造において、青点の位置をテラヘルツ点



(d)

図 1 . (a)I デザイン。(b)THz 電界分布。(c)透過スペクトル。(d)性能比較で、点線の枠内が申請者グループの成果。(J. Phys. Photonics 4 (2022) 034005)

光源としたときの 0.5THz の THz 電界分布シミュレーション結果を(b)図に示す。このようにギャップ近傍に電界が集中しており、片側に流路を形成することで高感度センサーチップの開発が可能であることが示された。この設計に従って、実際のチップを試作し、THz 透過特性を観測した結果を、(c)に示す。空の流路に対して、純水を導入することで 110GHz のピークシフトが観測された。この試作チップの感度は、チップ有効面積と検出可能モル数においてこれまでの THz 観測結果を大きく凌駕する結果を得た。その結果を (d) に示している。ミネラルウォーターを例として、100 ピコリットルの試料に対して、472 アtomルの感度を持つ THz マイクロ流路デバイスの開発に成功した。

b. メタマテリアル増強型反射型バイオチップ

THz マイクロ流路チップは極めて高感度であることを提案・実証したが、サンプルにより透過型では計測が難しいサンプルがある。その様な試料を高速で計測する可能性を新たに検討した。ここでは、GaAs 上にメタアトム配列を形成し、サンプルを少量投下し、反射型で計測することで、透過型で計測が難しく、また、時間と共に変化する血液のような物質を計測可能することを試みた(図 2(a))。ここでも様々なメタアトム構造とその少数配列を検討し、シミュレーションによる最適化を行った。その結果、(b)に示すように 100 μm 間隔で 5 \times 5 のアレー構造チップにおいて十分な検出が行えることを見出し、実際に試作したチップを用いて、ミネラルウォーター、DNA、血中血糖値などに対して、その検証を行った。

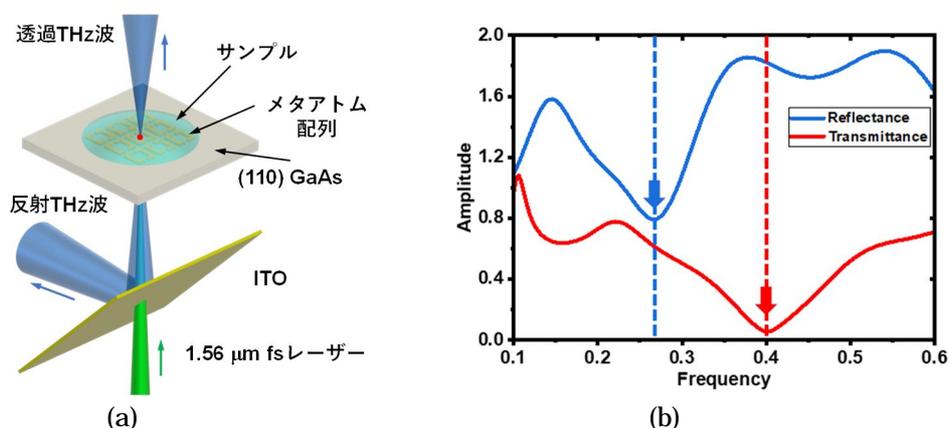


図 1 . (a)THz 波透過・反射計測システム。(b)メタアトム配列の透過・反射計算結果。(投稿中)

(2) イメージング性能の向上と癌細胞等観測

a. 固芯レンズによるイメージング分解能の向上

これまで 20 μm 程度であった THz イメージング分解能を向上するため、固芯レンズを導入し、その向上を図った(図 3(a))。その結果(b) (c) に示すように、固芯レンズを導入することでその分解能を 3 μm 程度にまで向上することができた。

b. 癌細胞など、具体的なバイオ試料をも用いた検証

図 4(a)に示す SPoTS 顕微鏡を開発し、乳がん細胞やミドリムシなどのバイオ観察に成功した。図 4 (b)は、乳がんの早期癌であり、乳管中の癌細胞が壊死したコメド細胞が見られる。この観察には細胞を染色する必要があり、また、悪性癌になる確率の高い極めて重要な早期癌である。この細胞に対して得られた SPoTS 顕微鏡像を図 4 (c)に示す。この観測時には染色されておらず、また過去にこのような高分解能の THz イメージングに成功した例は無いことから、テラヘルツバイオフォトンクス分野の開拓にブレークスルーを与えることが期待される。

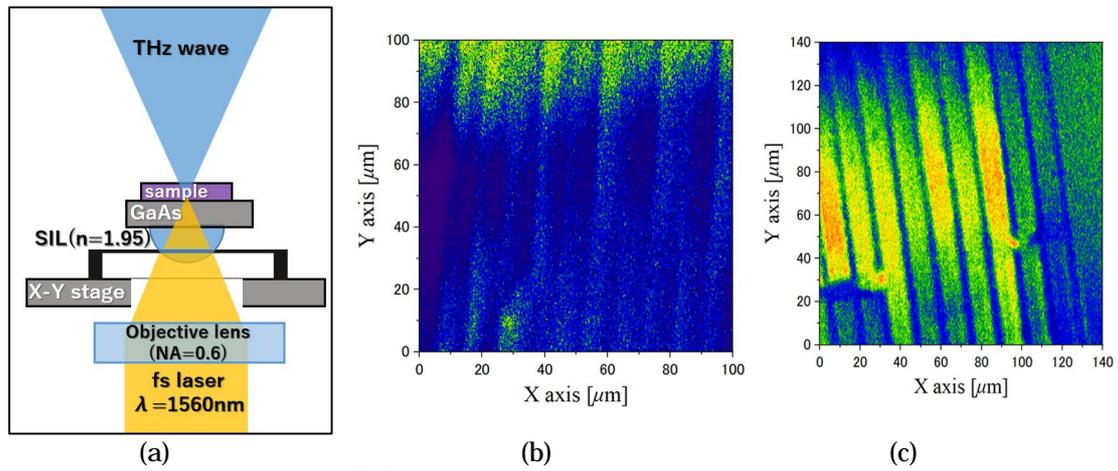


図 3 . (a)。 (b)。 (c) (投稿準備中)

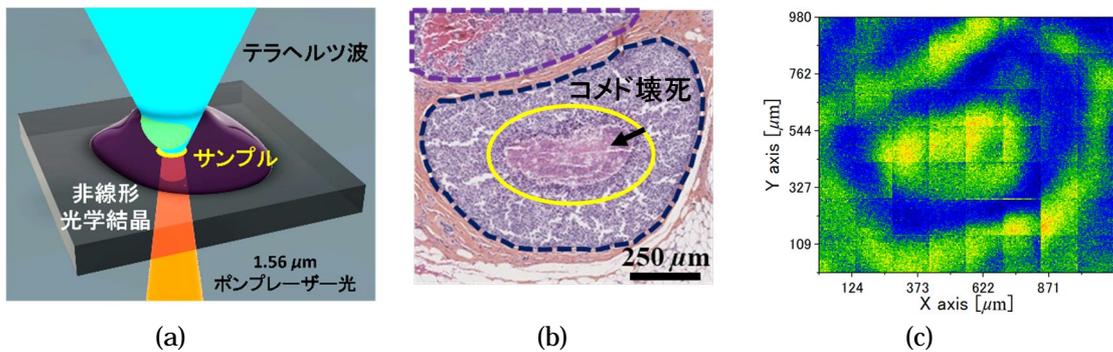


図 4 . (a) SPoTS 顕微鏡。 (b)。 (c)。(J. Phys. Photonics 2 044008,2020, Photonics 8, 151,2021, Optics Continuum 1, 527,2022)

(3) その他、テラヘルツバイオセンシング基盤の構築

その他、新たなバイオセンシングツールとして、テラヘルツ分光によるキャピラリー電気泳動オンライン検出法を提案した (Optical Materials Express 14,472,2024)。また、テラヘルツバイオセンシング基盤の構築として、バイオセンシングに向けた計測プロトコル提案、エアープラズマ光源に非線形効果の検証などについても取り組んだ (Biophysical Journal 119, 1-14, 2020, J. Infra. Milli. THz Waves 42, 647,2021)。

(4) まとめ

本研究による主な成果は、局所場における光テラヘルツ波変換を科学し、それを基盤として、メタ材料結合型 THz バイオチップの開発および SPoTS 顕微鏡の開発による、高感度・高分解能・微量試料・高速/簡易性など点において、これまでのテラヘルツ研究を凌駕するものであり、今後のテラヘルツバイオフォトリクス発展を大きく加速させるものと期待される (斗内政吉 (監修) "テラヘルツ波産業創成の課題と展望(Challenges and Prospects for Terahertz Wave Industry)",シーエムシー出版, 2022)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Serita Kazunori, Kobatake Satoshi, Tonouchi Masayoshi	4. 巻 4
2. 論文標題 I-design terahertz microfluidic chip for attomole-level sensing	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Physics: Photonics	6. 最初と最後の頁 034005 ~ 034005
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1088/2515-7647/ac691d	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Okada Kosuke, Cassar Quentin, Murakami Hironaru, MACGROGAN GAETAN, Guillet Jean-Paul, Mounaix Patrick, Tonouchi Masayoshi, Serita Kazunori	4. 巻 1
2. 論文標題 Scanning point terahertz source microscopy of unstained comedo ductal carcinoma in situ	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 OSA Continuum	6. 最初と最後の頁 527-837
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1364/osac.448444	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Gong Chen, Teramoto Takahiro, Tonouchi Masayoshi	4. 巻 42
2. 論文標題 Observation of the Terahertz Pulse Shaping Due to Intensity-Induced Additional Phase in Two-Color Filaments	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Infrared, Millimeter, and Terahertz Waves	6. 最初と最後の頁 647 ~ 655
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10762-021-00797-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 芹田和則、斗内政吉	4. 巻 60
2. 論文標題 テラヘルツ点光源技術が拓くテラヘルツバイオフォトリクスの新展開	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 光技術コンタクト	6. 最初と最後の頁 31-38
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 芹田和則	4. 巻 4
2. 論文標題 テラヘルツマイクロ流路チップのメタマテリアル構造と微量センシングへの応用	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 メタマテリアルの設計、作製と新材料、デバイス開発への応用（技術情報協会）	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Cao Can, Serita Kazunori, Kitagishi Keiko, Murakami Hironaru, Zhang Zhao-Hui, Tonouchi Masayoshi	4. 巻 119
2. 論文標題 Terahertz Spectroscopy Tracks Proteolysis by a Joint Analysis of Absorptance and Debye Model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biophysical Journal	6. 最初と最後の頁 2469 ~ 2482
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bpj.2020.11.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Okada Kosuke, Serita Kazunori, Cassar Quentin, Murakami Hironaru, MacGrogan GaEtan, Guillet Jean-Paul, Mounaix Patrick, Tonouchi Masayoshi	4. 巻 2
2. 論文標題 Terahertz near-field microscopy of ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Physics: Photonics	6. 最初と最後の頁 044008 ~ 044008
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1088/2515-7647/abbcda	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Okada Kosuke, Cassar Quentin, Murakami Hironaru, MacGrogan Ga?tan, Guillet Jean-Paul, Mounaix Patrick, Tonouchi Masayoshi, Serita Kazunori	4. 巻 8
2. 論文標題 Label-Free Observation of Micrometric Inhomogeneity of Human Breast Cancer Cell Density Using Terahertz Near-Field Microscopy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Photonics	6. 最初と最後の頁 151 ~ 151
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/photonics8050151	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計19件（うち招待講演 10件 / うち国際学会 10件）

1. 発表者名 K. Serita, M. Tonouchi
2. 発表標題 Terahertz Microfluidics For Attomole- And Picoliter-level Sensing
3. 学会等名 47th International Conference on Infrared, Millimeter, and Terahertz Waves (IRMMW-THz 2022) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 M. Tonouchi
2. 発表標題 Sensitivity enhancement of terahertz microfluidic chip using natural evolutionary resonance in a few arrays of meta-atoms
3. 学会等名 SPIE Photonics West (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 坂本典耶, 村上博成, 斗内政吉, 芹田和則
2. 発表標題 固浸レンズを使用した高分解能走査テラヘルツ波点光源顕微鏡の開発
3. 学会等名 第83回応用物理学会秋季学術講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 M. Tonouchi, K. Serita
2. 発表標題 Meta-atoms for TerahertzMicrofluidic Chips
3. 学会等名 virtual 2021 FiO LS Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小島敏嗣, 村上博成, 斗内政吉, 芹田和則
2. 発表標題 I-design型メタマテリアルを用いた高感度THzマイクロ流路チップの開発と微量分析
3. 学会等名 第82回応用物理学会秋季講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Masayoshi Tonouchi
2. 発表標題 Scanning Point Terahertz Source For Biosensing
3. 学会等名 45th International Conference on Infrared, Millimeter, and Terahertz Waves (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kosuke Okada, Kazunori Serita, Quentin Cassar, Hironaru Murakami, Gaetan MacGrogan, Jean-Paul Guillet, Patrick Mounaix, Masayoshi Tonouchi
2. 発表標題 Near-Field Terahertz Imaging of Ductal Carcinoma In Situ (DCIS) of the Breast
3. 学会等名 SAP-OSA Joint Symposia 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Masayoshi Tonouchi
2. 発表標題 Scanning Point Terahertz Source for Biosensing Application
3. 学会等名 Smart NanoMaterials 2020 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 K. Serita and M. Tonouchi
2. 発表標題 Sensitivity-enhanced Terahertz Microfluidic Chip Sensor Based on a Fano Resonance of a Few Arrays of Meta-atoms
3. 学会等名 Conference on Lasers and Electro-Optics 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 K. Serita
2. 発表標題 Extremely Sensitive Bio-sensing using Terahertz Microfluidic Chips
3. 学会等名 The 47th IEEE International Conference on Plasma Science (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 K. Serita, K. Okada, and M. Tonouchi
2. 発表標題 Scanning Point Terahertz Source Microscope and Terahertz Microfluidic Chip for Biological Applications
3. 学会等名 International Topical Meeting on Microwave Photonics 2020 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 北岸 恵子, 芹田 和則, 内田 裕久, 小山 千瑳, 高木 毅, 川井 隆之, 斗内 政吉
2. 発表標題 キャピラリー電気泳動のテラヘルツ分光オンライン検出:ARコートDAST結晶、管壁エッチングキャピラリーを用いた高感度化
3. 学会等名 第81回応用物理学会秋季学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 K. Serita, S. Kobatake and M. Tonouchi
2. 発表標題 Optimization of metasurface design in terahertz microfluidic chips
3. 学会等名 JSAP-OSA Joint Symposia 2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 K. Okada, H. Murakami, I. Kawayama, Q. Cassar, G. MacGrogan, J. Guillet, P. Mounaix, and M. Tonouchi
2. 発表標題 Terahertz near-field imaging of highly-malignant early-stage breast cancer
3. 学会等名 JSAP-OSA Joint Symposia 2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Masayoshi Tonouchi & Kazunori Serita
2. 発表標題 Meta-atoms for TerahertzMicrofluidic Chips
3. 学会等名 virtual 2021 FiO LS Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 芹田和則
2. 発表標題 走査型テラヘルツ波点光源顕微鏡の開発と非侵襲・非標識がん診断応用への挑戦
3. 学会等名 光・量子ビーム科学合同シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小島敏嗣, 村上博成, 斗内政吉, 芹田和則
2. 発表標題 I-design型メタマテリアルを用いた高感度THzマイクロ流路チップの開発と微量分析
3. 学会等名 第82回応用物理学会秋季講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 芹田和則
2. 発表標題 微量テラヘルツバイオセンシング技術が切り拓く新しいバイオメディカル応用
3. 学会等名 2021 Microwave Workshops & Exhibition (MWE 2021) (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 芹田和則
2. 発表標題 走査型テラヘルツ波点光源顕微鏡によるバイオイメージング・センシング技術
3. 学会等名 レーザー学会 学術講演会第42回年次大会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 斗内政吉	4. 発行年 2021年
2. 出版社 内田老鶴圃	5. 総ページ数 256
3. 書名 テラヘルツ時間領域分光	

1. 著者名 斗内政吉 (監修)	4. 発行年 2022年
2. 出版社 シーエムシー出版	5. 総ページ数 317
3. 書名 テラヘルツ波産業創成の課題と展望	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	芹田 和則 (Serita Kazunori) (00748014)	早稲田大学・大学院情報生産システム研究科・准教授 (32689)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関		
フランス	University of Bordeaux	Bergonie Institute	