



Title	Bio Sensing and Imaging with a Near-field Point Terahertz Source
Author(s)	Zheng, Luwei
Citation	大阪大学, 2025, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/103223">https://hdl.handle.net/11094/103223</a>
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

## Abstract of Thesis

Name ( Z H E N G L U W E I )	
Title	Bio Sensing and Imaging with a Near-field Point Terahertz Source (近接場テラヘルツ波点光源によるバイオセンシングとイメージング)
Abstract of Thesis	
<p>In recent years, the application of THz technology in biotechnology has garnered significant attention due to its unique ability to probe biological systems in a non-destructive, label-free, and highly sensitive manner. One of the most important attributes of THz waves is their sensitivity to water, a key component in all biological systems. THz waves can be used to detect hydrogen dynamics and structural changes in biomolecules, such as proteins, DNA, and lipids. These interactions provide valuable insights into biological processes at the molecular level. THz spectroscopy has proven to be a powerful tool for identifying and characterizing biomolecules based on their unique vibrational and rotational signatures. This capability has been applied in areas such as the detection of DNA hybridization, monitoring protein conformational changes, and studying lipid bilayers. Additionally, THz imaging techniques have opened new possibilities for non-invasive and high-resolution biomedical imaging. By exploring the differential absorption of THz radiation by water and other biomolecules, THz imaging can be used to visualize tissues, detect tumors, and monitor wound healing processes. One of the most promising aspects of THz technology in biotechnology is its potential for real-time, in vivo analysis. Unlike traditional techniques that require extensive sample preparation, THz technology can analyze biological tissues in their natural state, reducing sample handling and preserving their integrity. Moreover, it offers the advantages of non-ionizing radiation, ensuring safety during repeated measurements, which is particularly important in clinical and diagnostic applications. In addition, the development of metamaterial-based THz biosensors has further expanded the scope of THz applications in biotechnology. These sensors enhance sensitivity and enable trace detection of biological molecules, even in complex environments. For example, metamaterial-based sensors have been demonstrated to detect DNA concentrations, protein markers, and other biomolecules through resonance frequency shifts. In conclusion, the integration of THz technology into the field of biotechnology is transforming the way biological systems are studied and analyzed.</p> <p>This study focuses on developing compact meta-atom-based THz sensor chips for liquid biological solutions and achieving high-resolution two-dimensional (2D) and three-dimensional (3D) THz imaging for biological tissues utilizing a near-field point THz source. This thesis conducted a series of related works, which are divided into five chapters, and the main points of each chapter are briefly explained below.</p> <p>Chapter 1 gave a brief introduction of THz bioscience and biotechnology, including the remarkable advancements and the remaining problems and challenges.</p> <p>Chapter 2 described the THz generation and detection techniques and the near-field point THz source measurement system, which were used in this study.</p> <p>Chapter 3 illustrated reflective THz meta-sensors with a few arrays of symmetric and asymmetric meta-structures operating in the reflection mode to achieve easy, rapid, and trace-amount measurement for liquid biological samples.</p> <p>Chapter 4 exhibited the high spatial resolution 2D imaging and 3D reconstruction for a mouse cochlea by using an unsupervised k-means clustering algorithm.</p> <p>Chapter 5 offered a comprehensive summary of the study's results presented throughout the thesis. Additionally, it provided valuable perspectives and insights for future research endeavors in the field of THz bio-applications.</p>	

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 ( ZHENG LUWEI )			
	(職)	氏 名	
論文審査担当者	主 査	教授	丸山美帆子
	副 査	教授	片山竜二
	副 査	教授	吉村政志
	副 査	教授(特任)	斗内政吉 (岡山大学)
	副 査	教授	福田憲二郎
	副 査	教授	小島一信
	副 査	教授	森勇介
	副 査	教授	片山光浩
	副 査	教授	近藤正彦
	副 査	教授	森伸也
	副 査	教授	廣瀬哲也

## 論文審査の結果の要旨

テラヘルツ (THz) バイオテクノロジーは、バイオメディカルおよび分析化学分野において革新的な可能性を秘めた技術として注目されている。THz波の光子エネルギーは分子間の弱い相互作用エネルギーに相当し、生体試料の非破壊・非染色測定が可能であるとされている。これにより、次世代のバイオセンシングやバイオイメージング技術への新たなソリューションを提供できる可能性がある。一方で、THz波は長波長性ゆえに空間分解能が数100  $\mu\text{m}$ 程度に制限されること、また水への強い吸収により感度が著しく低下することが知られており、これらがバイオ計測への実用的応用と普及を阻む主要な要因となっている。この課題に対する有効な解決策の1つに、THz波の点光源を利用する手法がある。本手法は、非線形光学結晶にフェムト秒 (fs) パルスレーザー光を集光した際に生じる光整流を利用して、レーザーの集光スポットサイズに対応した微小なTHz波の光源を生成するものである。このTHz点光源を用いることで、従来の回折限界を超えたTHz分光およびイメージングが可能となる。これまでに、約20  $\mu\text{m}$   $\phi$  のTHz点光源を利用して、透過モードでの溶液センシングや、生体組織の高空間分解能2次元 (2D) THzイメージングが行われ、バイオセンシングへの応用利用可能性が示唆されている。本研究は、THz波点光源を利用したバイオ計測のさらなる応用利用開拓に向けて、反射モードで動作するコンパクトかつ微量計測が可能な高感度バイオセンサーチップの開発と、高空間分解能で生体試料の3次元 (3D) イメージングを実現する新規手法の開発を目的とする。前者は、金属製のスプリットリング共振器 (メタアトム) をベースとしたセンサーチップであり、溶液の簡便・迅速・微量測定を可能にする利点を有する。後者は、固体バイオサンプルを対象に、Time of flight (ToF) 法、教師なしk-meansクラスタリング、ならびに点群処理を組み合わせることで、高空間分解能2D・3Dイメージングを実現している。本研究で得られた成果を以下に要約する。

- (1) THz点光源を用いた反射型バイオセンサーチップによる溶液センシングの基礎特性を評価している。ガリウムヒ素 (GaAs) 表面上に、メタアトムアレイを作製し、アレイの中央に位置する単一メタアトムを、THz点光源により局所的に励起することで、メタアトムとの近接場相互作用に起因する反射THz波時間領域分光法を実現している。その結果、取得したスペクトルにおいて顕著な共振応答が観測され、共振周波数が得られ、本手法による超純水の検出が可能であることを実証している。
- (2) THz点光源を用いた反射型バイオセンサーチップによる微量センシングの性能評価を行っている。GaAs表面に、(1) と同一の設計に基づく対称メタアトムアレイ型バイオセンサーチップを作製し、反射スペクトルにおいて顕著なLC共振応答を観測している。評価サンプルとして、ミネラルウォーター、DNA溶液、ヒト血液をサンプルとして取り上げ、それぞれ約1  $\mu\text{L}$  をチップ上に滴下し測定を行い、各サンプルにおいて共振周波数シフトが観測を観測し、サンプル特性と周波数シフトとの関連性を明らかにしている。以下に詳細を示す。
  - (2-1) ミネラルウォーターのセンシングでは、ミネラル濃度と共振周波数シフトとの間に相関があること

を見出している。

(2-2) DNAセンシングでは、2本鎖DNAは1本鎖DNAに比べ、より大きな共振周波数シフトを示す傾向を確認している。これは両者のDNA構造に起因する屈折率の微小な差異を、本チップで検出できていることを意味している。

(2-3) ヒト血液のセンシングでは、血糖値と共振周波数との間に相関から、食後血糖値の上昇とその後の緩やかな低下が、共振周波数の変化として追跡可能であることが確認され、本手法によりヒト血糖値の微量かる高感度な計測が可能であることを示している。

(2-4) (2-3) で用いた対称メタアトム構造に対し、一方のギャップ位置をシフトさせた非対称メタアトム構造をベースに、非対称メタアトムアレイ型バイオセンサーチップを作製している。THz点光源により、反射スペクトルを取得した結果、従来のLC共振応答と比較して約4倍高いQ値を有するファノ共振を観測している。この高Qファノ共振を利用して(2-2)と同様のDNAセンシングを実施し、1本鎖DNAと2本鎖DNAの識別感度を約2倍向上させることが可能であることを確認している。これにより、コンパクトかつ高感度なTHzバイオセンサーの開発を促進するものであることを示している。

- (3) (1) で用いたTHz点光源を応用して、マウス内耳蝸牛(サイズ: 約2mm×2.8mm×厚み1mm)の内部構造に対する非破壊2D THzイメージングを世界で初めて実現し、さらにマイクロメートルオーダーの空間分解能による3Dイメージングを達成している。蝸牛頂部からTHz点光源によりTHz波を入射し、各遅延時間における反射THz波を取得することで、2D THz時間領域イメージングを行っている。その結果、蝸牛管、蝸牛孔、蝸牛軸を含む領域を約100 $\mu$ mの空間分解能で可視化することに成功している。取得したTHz画像の時間情報をToF法に基づき深度情報へ変換し、さらに、教師なし学習アルゴリズムの一つであるk-meansクラスタリングを用いて構造特徴を抽出している。得られた特徴情報を点群データに変換後、表面メッシュ処理を行うことで、マウス内耳蝸牛の3D再構築を実現している。

上記の結果より、本論文は、THz波を利用した次世代バイオ計測の応用利用開拓を目的としてTHz波点光源に着目し、バイオ応用に適した反射モード型バイオセンサーチップの開発と、新規3D THzイメージング手法の開発に関する結果を、具体的な応用事例を交えて述べている。前者では、コンパクトなチップデザインながら、微量かつ高感度な計測を実現し、ミネラル濃度、DNA構造、およびヒト血液中の血糖値と共振周波数シフトとの相関を明らかにしていることから、分析化学、バイオメディカル分野、さらには品質管理分野などへの幅広い応用が期待される。後者は、マイクロメートルオーダーの空間分解能で内耳蝸牛内部の2D・3D非破壊観察を世界で初めて実現し、耳疾患のオンサイト診断や早期発見のための医用デバイス開発への貢献が見込まれる。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。