



Title	生態関連物質(DNAなど)のテラヘルツ分光
Author(s)	ヘルマン, ミハエル; 法澤, 公寛; 田畑, 仁
Citation	大阪大学低温センターだより. 2006, 135, p. 12-17
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/11396">https://hdl.handle.net/11094/11396</a>
rights	
Note	

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

# 生体関連物質のテラヘルツ分光

産業科学研究所 附属産業科学ナノテクノロジーセンター

\*法澤 公寛、\*\*ミハエル・ヘルマン、\*\*\*田畑 仁

\*\*現所属：カイザースラウテルン工科大学

## 1. 生体分子に見られるテラヘルツ帯振動モード

テラヘルツ光は、長い間安定した光源がなく未踏の光と言われてきたが、1990年代に入ってから技術の大きな進展があった。1テラヘルツ（THz）のエネルギーは $33\text{cm}^{-1} = 4.3\text{meV}$ に相当し、エネルギーの低い振動モードがテラヘルツ帯に表れる。エネルギーの低い振動モードとは、弱い結合をした大きな質量間の振動モードであり、大域分子間振動・ねじれ振動、水素結合振動などによる吸収がテラヘルツ帯に表れる（図1）。特にDNAなどの生体高分子においては、テラヘルツ分光法により塩基分子間の水素結合を含めた生体高分子の指紋スペクトルを得ることができる。

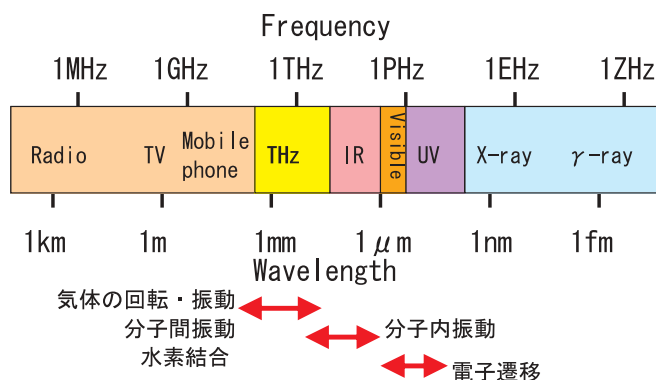


図1 紫外～テラヘルツ領域に見られる各種吸収

テラヘルツ波長帯は、赤外線センサ・イメージングで広く普及している赤外波長帯と異なり、紙や有機物高分子に対して透過特性を有していることから、例えばポリマーの包装袋や、紙の封筒（郵便物など）の中に入れられた食品や薬物、バイオテロ関連の物質を非接触、遠隔にて計測することが可能であり、安心・安全な社会を実現するための大変有効な分析・計測手法であるといえる。

DNAは2重らせん構造を取るが、1本鎖が2本鎖へとハイブリダイゼーションすることでテラヘルツ帯の吸収が増加することが知られている<sup>[1]</sup>。これはアデニン（Adenine: A）とチミン（Thimin: Thymine）、グアニン（Guanin: G）とシトシン（Cytosine: C）の相補となる各塩基のアミノ基どうしの水素結合による振動モードがテラヘルツ帯に現れるからだと考えられており<sup>[2]</sup>、分子間相互作用を直接観測することができる。DNAをはじめとした生体関連分子をテラヘルツ分光により計測することで、ノンラベリング・非破壊・非接触のハイブリダイゼーション判定を行うこ

とができる。また、生体組織の正常 - 異常を結合状態の差異として画像化する 2 次元・3 次元計測法も開発されており、癌や腫瘍<sup>[3,4]</sup>をテラヘルツ光で計測するといった医療への応用が試みられている<sup>[5]</sup>。

## 2．テラヘルツ時間領域分光法

図 2 に一般的なテラヘルツ時間領域分光法 (Terahertz time-domain spectroscopy: THz-TDS) の装置模式図を示す。極短パルスレーザーを光伝導アンテナに照射することにより、数ps ( $\sim 10^{-12}\text{s} = 10^{12}\text{Hz} = 1\text{THz}$ ) のパルスを発生させ、試料透過後のパルス波形をポンププローブ法により時間領域で測定する。時間領域のパルス波形をフーリエ変換すれば周波数スペクトルが求まる。本手法は“位相”と“振幅”の情報が同時に求められるため、クラマース・クロニッヒ変換を経ることなく複素誘電率の実部、

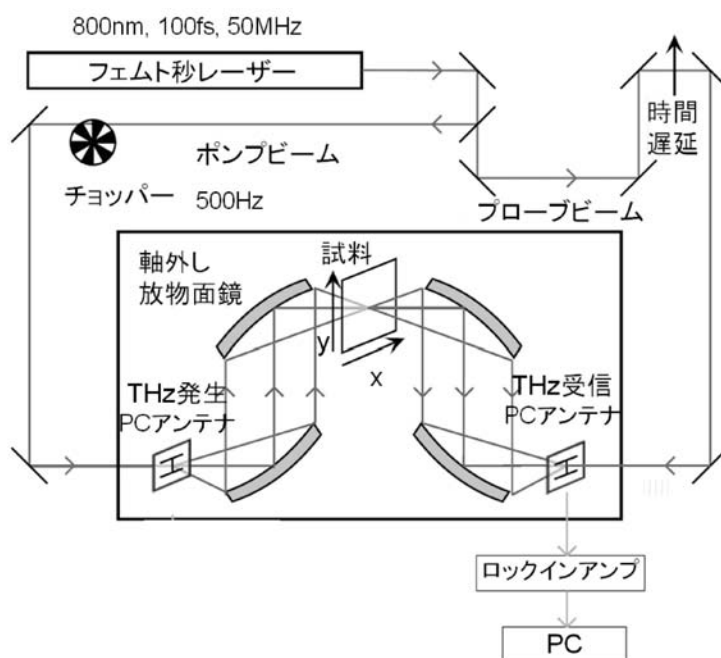


図 2 テラヘルツ時間領域分光法による、分光・イメージング装置

虚部を直接実験的に求めることが出来る利点を有している。また試料台をXY方向に走査することにより、テラヘルツ画像を得ることができる。図 2 に人工的に合成したDNAオリゴマーである Poly( dA-dT )Poly( dT-dA ) Poly( dG )Poly( dC ) のテラヘルツ透過スペクトル及び時間領域のパルス波形を示す<sup>[5]</sup>。試料を透過することによりパルスの振幅が小さくなる。また、試料の持つ屈折率のために、パルス到達時間に遅延が生じる。図 4 にサケ白子DNAのテラヘルツ透過スペクトル

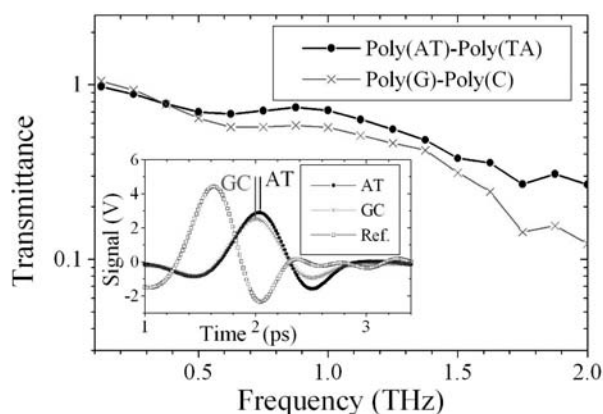


図 3 Poly( dA-dT )Poly( dT-dA ) Poly( dG )Poly( dC ) のテラヘルツ透過スペクトル及び時間領域のパルス波形

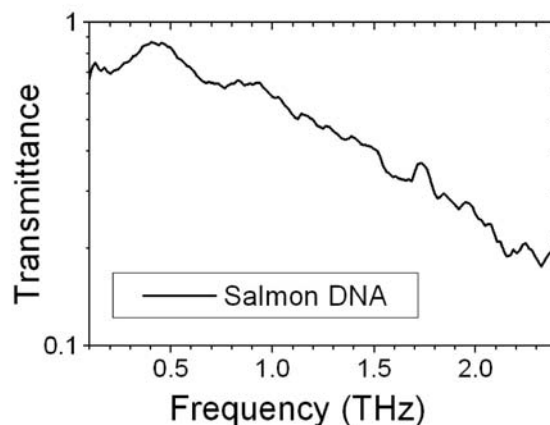


図 4 サケ白子DNAのテラヘルツ透過スペクトル

を示す<sup>[6]</sup>。高周波ほど透過率が小さくなるのは、DNA塩基間の水素結合振動モードや吸着水の影響であると考えられているが、理論的な裏づけはこれまで殆どなされていない。

これまでに示したように人工合成DNAオリゴマーやサケ白子DNAでは分子量が大きく、複雑な高次構造をとるため、様々なモードの結合状態が存在するために、ブロードなスペクトルしか得る

ことができないので、スペクトルの帰属などの詳細を理解するには不十分である。DNAをはじめとした生体関連分子のテラヘルツ分光には、良く定義されたサンプル（DNA分子の場合には、塩基配列、相補対形成を制御したもの）を測定対象とし、さらに理論計算に基づく分光スペクトルシミュレーションと実験との対比をとりながら、ひとつひとつの実験データを積み上げていくことが重要である。そこでまず一番簡単なシトシン（C）分子のクラスターについて、半経験的分子軌道法による振動解析を行い、0.7THzと1.5THz付近のピークが分子間振動モードによるものであることを明らかにした（図5）。このように、DNA構成

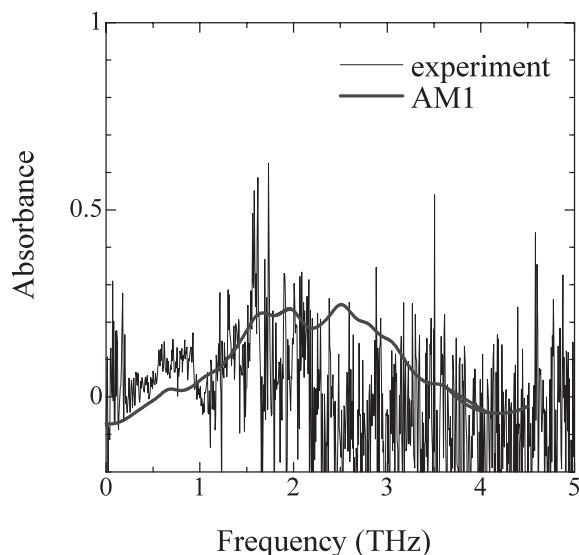


図5 シトシンのTHz透過スペクトルと、半経験的分子軌道法による振動解析<sup>[7]</sup>

塩基の基礎となるA、T、G、Cの4種類の小さな分子から始まって、dATPなどのDNAの骨格部分まで含んだ分子のテラヘルツスペクトルを系統的に測定することで（図6）、特にDNA関連分子の

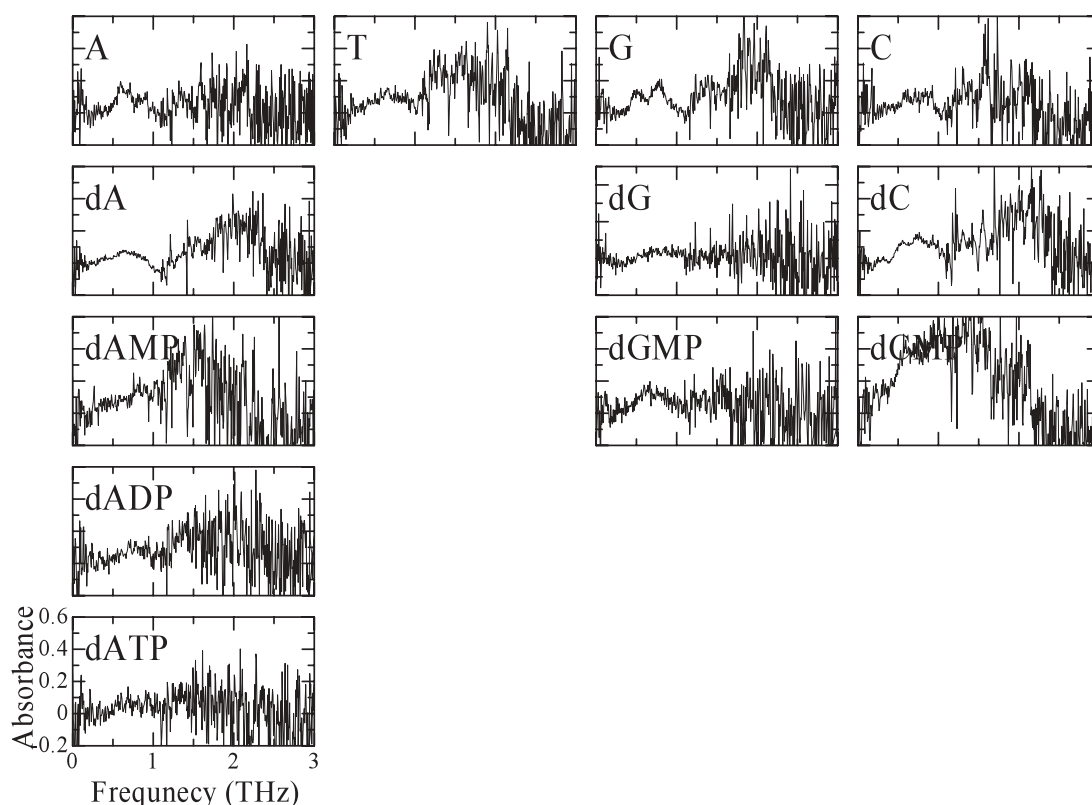


図6 各種DNA関連塩基のテラヘルツ透過スペクトル<sup>[7]</sup>

テラヘルツスペクトルの物理化学的理解を試みている。

### 3．生体関連物質のテラヘルツ・イメージング

図7に木の葉のテラヘルツ透過画像を示す。透過パルスのピーク強度から得られたのが振幅モード画像（図7(b)）で、水分の多い葉脈が黒く（減衰大）になっている。透過パルスの遅延時間から得られたのが時間遅延画像（図7(c)）で、振幅モードとは逆の白黒パターンとなっている。これは、水分が多いほど屈折率が大きく時間遅延が大きくなるためである。このように生体のTHz画像から含水率の空間分布を知ることができる。テラヘルツ分光測定においては試料に含まれる水分の吸収により測定が困難になることがしばしば起こるが、水の吸収を逆に利用したイメージング法として興味深い。このように、テラヘルツ波帯の電磁波が液体の $\text{H}_2\text{O}$ に対して高い吸収特性を有している特徴を活かして、物質中の生体水や、結晶水の分布測定、さらにはメタンハイドレードを含む溶液 - 固体相変態の高感度計測に有効な手法であると思われる。

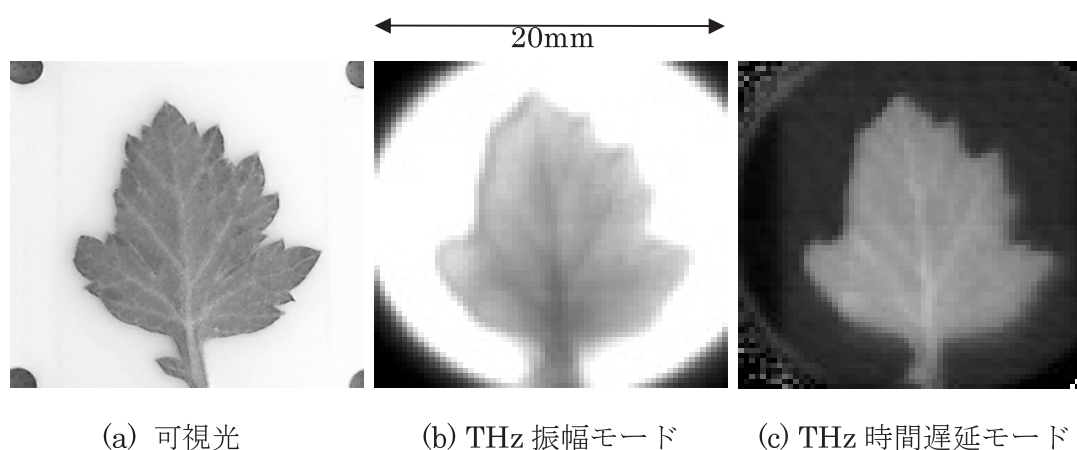


図7 木の葉のテラヘルツ透過画像

炭酸カルシウム ( $\text{CaCO}_3$ ) は、バイオミネラルとして知られており、真珠や貝殻、また珊瑚等の主な構成物質である。図7に生物起源の縞状温泉堆積物 ( $\text{CaCO}_3$ 、アラゴナイト) のテラヘルツ透過画像を示す。可視光で見える縞模様がテラヘルツ光で計測できないのは、縞模様がテラヘルツ光に対して変化がないためとも考えられるが、空間分解能によるものと考えられる。1THzの波長は0.3mmもあり、空間分解能が約1mm程度と制限される。しかしながら、厚さ2mmもある岩石薄片試料の透過画像が得られるのがテラヘルツ・イメージング法の特徴である。

図9に縞状温泉堆積物を1軸で走査したテラヘルツ透過スペクトルを示す。図8ではパルス振幅などの少ない情報で画像を得たが、スペクトル情報まで含めて画像を得ることで、可視光で見える構造にある程度対応して特徴的なテラヘルツ画像を得ることができる。部分的には鋭い吸収ピークが見られるので、不純物イオン等が関与している可能性を調べるために、電子スピン共鳴 (ESR) 顕微鏡を用いて $\text{Mn}^{2+}$ と $\text{Fe}^{3+}$ イオンの分布を測定したが、テラヘルツスペクトルとの明らかな相関は得られなかった。これは、ESRで測定可能なイオンが、d軌道やf軌道に不対電子を持った遷移金属イオンに限定されるためとも考えられる。



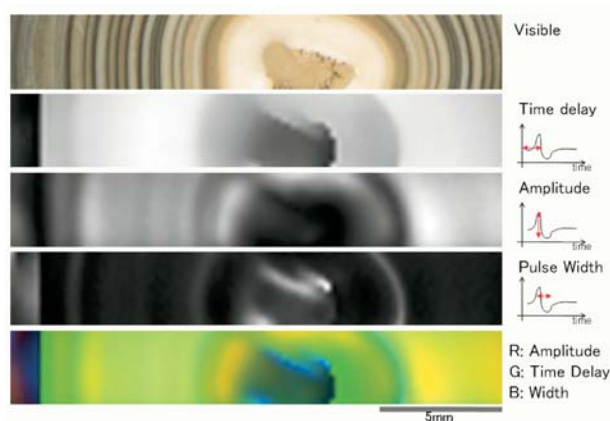


図8 生物起源縞状温泉堆積物（ $\text{CaCO}_3$ 、アラゴナイト）のテラヘルツ透過画像〔8〕

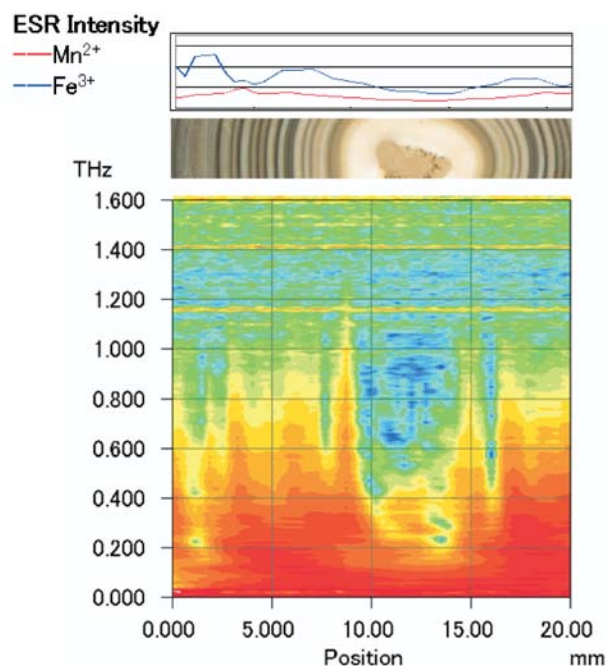


図9 生物起源縞状温泉堆積物（ $\text{CaCO}_3$ 、アラゴナイト）の1軸走査テラヘルツ透過スペクトル画像とESRによるイオン分布の比較〔8〕

#### 4．まとめと展望

バイオ関連試料におけるテラヘルツ分光法の利点は、蛍光修飾などを必要とせずノンラベリングで指紋スペクトルを得ることができることにある。テラヘルツ光のエネルギーは数meVと小さいため、生体試料への損傷が少ないのも利点である。また、地質試料や考古試料など貴重な試料の非破壊測定ができるのも利点である。今後、より高速・高感度・高空間分解能のテラヘルツイメージング・分光技術が確立すれば、in situやin vivoでの生体観察が可能となるだろう。また、基板上に高密度に修飾したDNAのテラヘルツ波イメージングを行うことで、バイオチップへの応用も期待されている。

#### 謝辞

本研究の一部は21世紀COEプログラム「新産業創造指向インターナノサイエンス」の支援を受けて行なった。また、テラヘルツ技術全般に関して有意義な議論をして下さった大阪大学レーザーエネルギー学研究センター斗内研究室の皆さまに感謝します。

## 参考文献

- [ 1 ] P. Haring Bolivar, M. Brucherseifer, M. Nagel, H. Kurz, A. Bosserhoff and R Büttner: Phys. Med. Biol. 47 ( 2002 ), 3815 - 3821.
- [ 2 ] B. M. Fischer, M. Walther and P. U. Jepsen: Phys. Med. Biol., 47 ( 2002 ) 3807 - 3814.
- [ 3 ] R. M. Woodward, V. P. Wallace, D. D. Arnone, E. H. Linfield and M. Pepper: J. Biol. Phys., 29 ( 2003 ) 257 - 261.
- [ 4 ] K. J. Siebert, T. Löffler, H. Quast, M. Thomson, T. Bauer, R. Leonhardt, S. Czasch and H. G. Roskos: Phys. Med. Biol. 47 ( 2002 ) 3743 - 3748.
- [ 5 ] V. P. Wallace, P. F. Taday, A. J. Fitzgerald, R. M. Woodward, J. Cluff, R. J. Pye and D. D. Arnone: Faraday Discuss. 126 ( 2004 ) 255 - 263.
- [ 6 ] M. Herrmann, 田畑仁, 川合知二 : 第52回応用物理学関係連合講演会講演予稿集第 3 分冊, ( 2005 ) 1259.、および法澤公寛、M. Herrmann、田畑仁、川合知二 : 第52回応用物理学関係連合講演会講演予稿集第 3 分冊, ( 2005 ) 1259.
- [ 7 ] 田畑 仁、M.ヘルマン、法澤公寛 : 光学, 34 ( 2005 ) 475.
- [ 8 ] 法澤公寛、田畑仁、高橋明日香、谷篤史 : ESR応用計測、22 ( 2005 ) 35.