

テラヘルツ波の食品検査応用

*小川雄一¹，林伸一郎^{1,2}

(東北大学¹，理化学研究所²)

(e-mail: yogawa@bios.tohoku.ac.jp)

テラヘルツ帯の電磁波，特に0.1から10 THzの電磁周波数帯は，他の周波数帯よりも要素技術の開発が遅れ，未開拓領域として取り残されていた。しかしこの周波数帯には，電波のような透過性と，光波に見られる取り扱い易さや適度な空間分解能を併せ持つことから，これまでに困難な検査技術への応用が検討されている。また，昨今の食の安全性評価技術に対する消費者の期待は大きく，異物検査や食品分析，残留農薬検査，産地特定などさまざまな技術が求められている。

例えば，食品業界では小麦粉などさまざまな粉体が原材料として用いられ，食品として調理・加工後，消費者まで届けられており，その製造過程では石や虫，プラスチック，金属片，髪の毛などの異物は，厳重にチェックすることが求められる。これに対してX線検査は有効な方法となる場合もあるが，食品にX線を使用することを心配する消費者の声があることや，虫や髪の毛などはX線では透過性が高すぎて検査できない場面もある。また，粉の中に誤って同色の粉が混入した場合，従来の分光学的手法による分析は困難で，手間のかかる化学分析を余儀なくされる場合もある。一方，テラヘルツ波帯の分光スペクトルは，固体の場合では分子間相互作用や分子内の低振動モードによる吸収スペクトルの存在が確認されており，これらの吸収スペクトルを物質固有の“指紋”として利用する方法も報告されていることから，テラヘルツ波分光が先の異物検査や異種の粉の混入検査などに適していることが期待される。また，この周波数帯のエネルギーは，X線よりもはるかに小さく，被曝の影響が無いことも食品検査に適している点と言える。一例として，FTIRで測定した小麦粉や異物を想定した豚の骨と卵殻の粉末の分光スペクトルを示す。

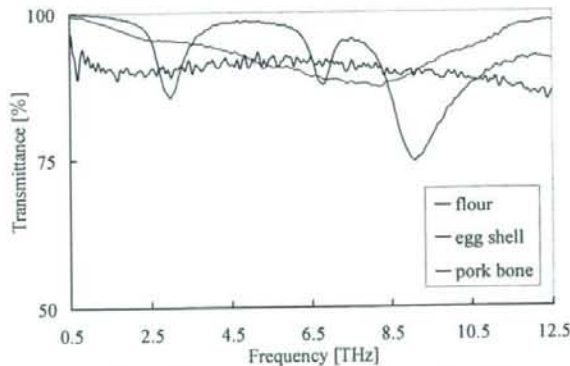


図 1. Example of the measured spectra

小麦粉や豚の骨は比較的に広い吸収特性を示すのに対して，卵殻は炭酸カルシウムに由来する特徴的な吸収スペクトルを示す。このようなスペクトルの特徴を利用することで，食品検査に役立てることができると期待できる。本報ではさらに，さまざまな場面でのテラヘルツ波の食品検査応用を見据え，分光スペクトルの利用，イメージングの利用，バイオセンシングの利用など，いくつかの応用研究を紹介し，食品検査への可能性について発表する。

本研究の一部は，厚生労働省科学研究費補助金萌芽の先端医療技術推進研究事業ならびに飯島記念食品財団学術研究助成金よりサポートされました。

非標識免疫アッセイのための

テラヘルツ分光法

(東北大院農) ○小川雄一

Terahertz Spectroscopy for Label-free Immunoassay (Tohoku Univ.) OOGAWA, Yuichi

Abstract : A label-free protein sensor, which is based on the resonant transmission phenomenon of a metallic mesh, was proposed in the terahertz wave region. By using this sensor, we demonstrated the highly sensitive detection of small amount of protein and the label-free detecting of biotin-streptavidin interactions and immunoassay on a PVDF membrane.

Keywords : Label-free sensing; Terahertz wave; Metallic mesh; Immunoassay;

[はじめに] 食品中のアレルゲン検査や血液検査のような検査項目が決まっている場合、対象が比較的少ないことから個別もしくは数個程度のセンサチップによる簡便な検査法が望まれる。その際、分析装置やセンサチップ共に、簡便かつ安価なものが要求されることから、出来るだけ簡単な構造で感度良く計測できる手法が必要となる。そこで我々は金属メッシュと呼ばれる部材を利用し、感度良く生体高分子の相互作用を検出するセンシング方法について検討を行っている。具体的には、バイオ研究などで広く利用されているメンブレンフィルター（以降、メンブレンと記す）上での抗原抗体反応や小分子とタンパク質との特異的な結合を、テラヘルツ (THz) 波と呼ばれる電磁波を用いて透過測定を行う。その際、金属メッシュをセンサーとして利用することで生体高分子と結合したメンブレンの誘電率変化を感度良く計測する手法である。

THz 波とは、周波数が約 0.3 から 10 THz までの電磁波の名称で、古くから遠赤外領域として研究が進められていた電磁波領域である。近年まで扱いやすい光源や検出技術の不足により未開拓領域として取り残されていた。しかし昨今の技術レベルの向上により、応用開拓が急速に世界中で進められている。分光学的には赤外吸収よりも弱いエネルギーに相当する吸収スペクトルが観測され、分子内および分子間の振動と緩和が共存している領域に相当する。また、タンパク質などの生体高分子は、水素結合や疎水性相互作用など弱い相互作用によってその機能の発現に必要な構造変化が生じていることが知られているが、これらタンパク質の機能発現に要するエネルギーは、室温の熱揺らぎと同程度であり、室温 300 K を周波数に換算すると、約 6 THz に相当する。そのため、THz 波帯の周波数を持つ生体高分子の大振幅振動モードが構造変化や機能発現に大きく寄与していることが推定され、THz 波帯の分光情報には生体高分子の高次構造に関連する情報が含まれていると考えられる。一方、THz 波は光波と比べて波長が長く、マイクロ波などの電波に見られるさまざまな物質に対する透過性も示す。特に高分子の多孔質で形成されるメンブレンは、THz 波帯において高い透過性と低い屈折率を持つ。つまりこのような特性を利用することで、メンブレン上のタンパク質の結合を THz 波の透過測定にて非標識で検出できることとなる。しかし、実際の分析に利用されるタンパク質の量は、単純な透過測定法では検出が困難な量であることが想定されるため、我々は金属メッシュをセンサーとして利用する方式を検討している。

[金属メッシュの透過特性] 金属面上に周期的に開口を形成した金属メッシュは、古くからマイクロ波帯での干渉用フィルターとして研究されており、これらの示すバンドパス特性を遠赤外用光学素子として利用する試みが 1960 年代に報告され、1967 年には Ulrich によって理論と実験による格子メッシュと逆格子メッシュの特性に関する研究が報告されている。一方、光波の領域でもナノテクノロジーによる微細加工技術の向上により、波長に対して同程度もしくはそれよりも小さな周期構造の作成が可能となっている。

Ebbesen らは、1998 年に先の研究と同様の周期構造を持つ金属薄膜開口アレイが、可視光において開口率以上の異常透過特性を示すことを示した。このメカニズムは、入射光が金属表面に励起された表面プラズモンと共鳴的に結合するためであると考えており、詳細については現在も活発な議論が交わされている。

今回実験に使用した金属メッシュは、金属の薄板に正方格子状に正方形開口を配列したもので、厚さ t 、金属ストリップ幅の半値 a 、開口の 1 辺と金属ストリップ幅を足し合わせた格子定数 g という 3 種類のパラメータで表すことができる。図 1 に金属メッシュの模式図と $g = 76.3 \mu\text{m}$ 、 $t = 6 \mu\text{m}$ 、 $a = 9.15 \mu\text{m}$ の構造を持つ金属メッシュの透過スペクトルを示す。金属メッシュの透過スペクトルには、格子定数の大きさと同程度の波長において透過率が金属の開口率よりも共鳴的に高くなる領域が現れる。本実験で用いた図 1 の金属メッシュに関しても、開口率は 57.8 % にもかかわらず、3.37 THz では 90% 以上の透過率を示す。本実験では、金属メッシュの開口近傍の誘電率が、サンプルの結合などによって変化し、その結果透過特性が低周波側にシフトする様子を計測することで、感度良く抗原抗体反応などの結合の有無を検出する方法を試みた。

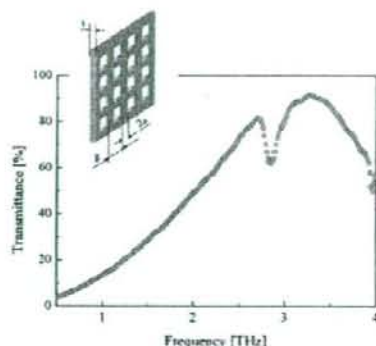


図 1 金属メッシュの模式図と透過特性

[非標識検出実験の結果] 本手法の微量検出への有効性を確認するために、まず金属メッシュの表面に付着したタンパク質を検出する実験を行った。本実験では、 2100 pg/mm^2 、 1100 pg/mm^2 、 500 pg/mm^2 、 300 pg/mm^2 の濃度に調製したタンパク質水溶液を金属メッシュに印刷し、分光器にて透過スペクトルの変化から検出を行った。図 2 にタンパク質を印刷した金属メッシュの透過スペクトルの拡大図を示す。サンプルを塗布すると、金属メッシュ表面の誘電率の変化に伴い、金属メッシュのバンドパス特性は低周波側にシフトする様子が観測された。本実験では、特にディップ周波数のシフトを観測することで、定量的な塗布によるシフトを観測した。また、下段の図はサンプル量とディップの周波数の関係を示しており、4 段階のいずれの濃度においても、金属メッシュ単体 (0.0 pg/mm^2) と比較して透過特性の低周波側へのシフトが確認でき、特に 500 pg/mm^2 (11 fmol 相当) の微量な変化にも反応している様子が確認できた。

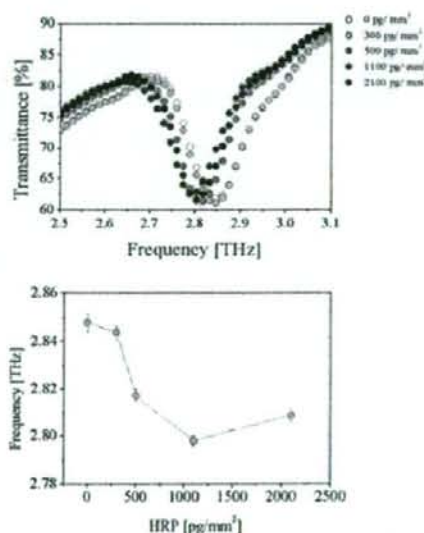


図 2 上段：金属メッシュの透過特性の変化，下段：サンプル量によるディップ周波数の変化