

チーム型研究(CREST) 研究提案書

研究課題名 (20字程度)	生体環境に適合したハイブリッドテラヘルツセンシング		
応募研究領域	生命現象の解明と応用に資する新しい計測・分析基盤技術		
フリガナ 研究代表者氏名	タナカ コウイチロウ 田中 耕一郎	生年月日 (西暦)	1962年 11月 18日(42歳) (2005年4月1日時点)
所属機関	フリガナ 所在地	〒606-8502 キョウトシサキョウクキタシラカワオイワケチヨウ 京都市左京区北白川追分町 Tel:075-753-3756 Fax:075-753-3757 E-mail: kochan@scphys.kyoto-u.ac.jp	
	機関名 所属部署名	京都大学 大学院理学研究科	役職名 教授
	機関種別	国立大学法人	
連絡先	所属機関 ・ その他 (通常連絡を受ける場所を で囲んで下さい。) その他の場合には、その連絡先を記入してください。 〒 住所 Tel: Fax: E-mail: 緊急の連絡をする場合もありますので、差し支えなければご記入下さい。 自宅 Tel: 0774-72-8911 携帯 Tel:090-4492-4153		
学歴 (大学卒業以降)	昭和60年 京都大学理学部卒業 昭和62年 京都大学大学院理学研究科修士課程物理学第一専攻修了 平成2年 京都大学大学院理学研究科博士後期課程物理学第一専攻修了 平成2年 理学博士取得(京都大学)		
研究歴 (主な職歴と 研究内容)	平成2年～平成6年 東京大学物性研究所 助手 時間分解電子ラマン散乱、永続的ホールバーニング 平成7年～平成8年 科学技術振興事業 ERATO 研究員(平尾誘起構造プロジェクト) ガラスの誘起構造に関する研究、フェムト秒分光 平成9年～平成15年 京都大学大学院理学研究科物理学・宇宙物理学専攻 助教授 平成16年～ 同 教授、テラヘルツ分光、超高速レーザー分光、量子常誘電体、 光誘起相転移、水溶液系のダイナミクス 平成11年～平成13年 東京大学物性研究所 客員助教授併任 平成11年～平成14年 科学技術振興事業団 さきがけ研究21 研究員併任 量子常誘電相の解明と光誘起強誘電相転移の研究		
研究規模 (想定されるおよその研究費及び 研究期間をご記入ください)	研究期間 <input type="text" value="5"/> 年間の 総研究費 <input type="text" value="4"/> <input type="text" value="2"/> 千万円		

研究課題要旨

研究課題名(20字程度)

生体環境に適合したハイブリッドテラヘルツセンシング

応募研究領域

生命現象の解明と応用に資する新しい計測・分析基盤技術

(研究総括：柳田 敏雄)

氏名

田中耕一郎

所属機関・役職

京都大学大学院理学研究科・教授

研究課題要旨

電波と光波の境界領域にあるテラヘルツ周波数領域は、水素結合などの生体高分子の非共有結合性相互作用エネルギー領域に対応することから、生命現象を司る生体分子の構造形成や機能発現のメカニズムを解明する新しい計測技術として期待される。しかし、これまでに報告されているスペクトルは詳細な分析には難しいブロードなものであり、強い水の吸収から生理環境下での測定が難しいなど大きな困難に直面していた。本研究では、高空間・時間分解能を有し、動的な構造自身を「標識付け」することが可能なハイブリッドテラヘルツセンシング技術を開拓し、生体環境におけるプロトンダイナミクスの学術領域を切り開くとともに、分子スケールでの生命現象の解明を目指す。生体機能を担っている水素結合ネットワークが形成される仕組みや分子機械である生体高分子の高次構造、動的構造と機能発現の関係を明らかにする。

提案内容に関するキーワード

No.8 生体分子、No.37 バイオ関連機器、No.98 走査プローブ顕微鏡、

No.122 テラヘルツ/赤外材料・素子、No.126 1分子計測(SMD)

*近接場分光 *プラズモン共鳴 *プロトンダイナミクス

分野

主分野：No.408 計測技術・標準

副分野：No.405 ナノバイオロジー、No.102 バイオインフォマティクス、
No.401 ナノ物質・材料(電子・磁気・光学応用等)

照会先

斗内政吉 大阪大学レーザーエネルギー学研究センター 教授

〒565-0871 吹田市山田丘2-1 TEL 06-6879-7981

tonouchi@ile.osaka-u.ac.jp

平尾一之 京都大学大学院工学研究科材料化学専攻 教授

〒615-8510 京都市西京区京都大学桂 TEL 075-383-2408 / FAX 075-383-2410

hirao@bisco1.kuic.kyoto-u.ac.jp

研究構想

「生体環境に適合したハイブリッドテラヘルツセンシング」

- 分子レベルでのプロトンダイナミクスの解明に向けて

1. 本研究の着想に至った背景と研究ネットワーク構築の必要性

分子機械である生体高分子は比較的やわらかい結合である水素結合ネットワークで高次立体構造を作り上げ、構造変化を巧みに利用して機能を発現している。バクテリオロドプシンの光反応過程におけるタンパク質全体の構造変化と一方向のプロトン輸送がよい例である。また、生命体の遺伝情報を担うDNAの2重らせん構造を構築する核酸塩基対形成や、生命現象の基本とも言えるタンパク質が合成される際のm-RNA(コドン) - t-RNA(アンチコドン)認識等においては、水素結合が極めて重要な役割を果たしている。

生体高分子の構造の解明については、NMR、X線回折、電子顕微鏡などの格段の進歩により、この十年で大いに進んだ。今後の重要な課題として残されているのは、このような高次立体構造が形成される仕組みや動的構造と機能発現の関係を明らかにすることである。

多くの生体高分子は体温かつ水溶液環境で作動する。水との水素結合が様々な時間スケールの構造をつくりあげ、その動的構造(プロトンダイナミクス)が系に大きな揺らぎを与えると同時に、機能発現に本質的な役割を果たしている。通常、このような動的構造は広範囲のスペクトル構造を持つために、どのモードがいかなる動的構造に対応しているかはほとんど解明されていない。一方、生体高分子は、ランダムな熱揺らぎと機能発現に必要な微小な制御された動きとを認識していることも事実である。したがって、生体高分子の機能発現機構を理解するためには、精密な静的構造解析に加えて生理環境下での動力学構造を解明することが必須である。

電波と光波の境界領域にあるテラヘルツ周波数領域には、強誘電体のソフトモード、超伝導ギャップやジョセフソンプラズマ、タンパク質等の生体高分子の集団運動のように、物性物理学、生命科学等の広範囲な研究分野における重要な励起が存在している。中でもテラヘルツ領域の波長が丁度、この水素結合などの生体高分子の非共有結合性相互作用エネルギー領域に対応することから、生命現象を司る生体分子の構造形成や機能発現のメカニズムを解明する新しい計測技術として期待される。実際、研究代表者や研究共同者(田畑)を含む多くのグループで水、タンパクやDNAのテラヘルツ分光計測を推進してきた。

しかし、報告されているスペクトルは何れも構造の複雑さを反映して、詳細な分析には難しいブロードなものとなっており、強い水の吸収から生理環境下での測定が難しいなど大きな困難に直面していた。

この様な状況下で最近、申請代表者はテラヘルツ全反射分光装置(THz-ATR)を開発(特許申請中)し、水の複素誘電率の精密測定、水溶液中の生体分子の検出や半導体の表面プラズマ共鳴など、テラヘルツ領域の近接場をもちいた分光測定に成功した。特に、水溶液環境下での測定の成功は大いに注目され世界的に評価された。

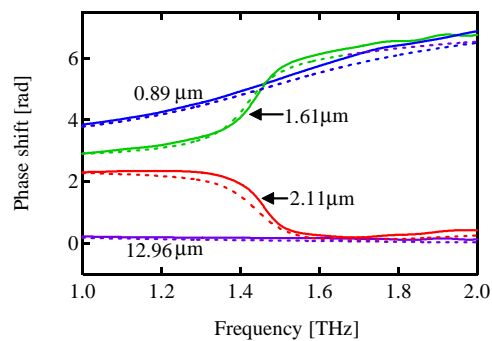


図 1. THz-ATR によって測定された InAs の表面プラズマ共鳴(位相シフト)。1.5THz にプラズマ共鳴による位相ジャンプが観測されている。この共鳴の精密な制御が高感度検出の鍵となる。(京大理)

この過程で、研究代表者はテラヘルツ領域の近接場分光を他の励起手段 - 例えば、構成分子の電子光励起、AFM による局所場励起、特定の分子振動モードの励起 - と組み合わせることにより、高感度な選択的分析が可能になる、**ハイブリッドテラヘルツセンシング**という着想を得たわけである。この分野の英知を結集した研究ネットワークを構築することにより、NMR, X線では見ることができなかった分子レベルでのプロトンダイナミクスを解明可能な新しい計測法を開拓したい。

ここで提案されている計測法は、次の3点テラヘルツ技術を利用する。

1. **高出力コヒーレントテラヘルツ光源の利用**
単色性が高く、単位波長あたりの輝度が高い光源を利用する。**熱揺らぎをこえてある特定の水素結合モードを励起可能**であり、世界的にも例のない、テラヘルツ非線形分光を創出し、プロトンダイナミクスを直接観測する。
2. **モノサイクルテラヘルツパルスによる同期計測**
フェムト秒レーザーをベースにしたテラヘルツ発生法により高感度分光観測が達成される (THz-TDS)。時間的な同期計測を利用して本申請の中心である「**標識付け**」が可能となる。**動的構造と機能の相関**が計測可能である。
3. **制御可能なキャビティ構造、フォトニック構造による高感度検出**
波長が長いことから可視域より容易に高度なフォトニック構造を形成可能である。高い相互作用断面積を利用して、**生体環境下での1分子レベルでのプロトンダイナミクスを高感度検出**する。最終的には産学でATR やフォトニック構造の利用による高度なチップを製作し、プロトン移動が本質を担っている塩基対結合、m-RNA/t-RNA における情報伝達のダイナミクス、脂質2重膜・膜貫通タンパク系での異物排出機構などの解明に挑戦する。

ここで創出される**ハイブリッドテラヘルツセンシングは、電子スペクトル、空間座標、分子スペクトルで系の構成要素を「標識付け」(tagging)可能な分光法である。バイオテクノロジーの既存技術(特定部位の重水素置換、ペプチド断片の生成など)と組み合わせることにより、高次構造における分子間の相関や分子レベルでの動的機能解明が進む**ことが期待される。図2に示すような全反射プリズムや金属針の利用により、表面プラズマ共鳴により増強された近接場を積極的に利用していくことから、京大グループが既に示したように、生体環境である水溶液中でのセンシングシステムの構築が期待される。将来的には、テラヘルツ分析チップのような特定機能の発現を調べる分析デバイスの開発が期待される。

このような**ハイブリッドテラヘルツセンシングはまったく新しい発想なので、この分野の最高の要素技術をもつメンバーを糾合して、装置構築およびそれを持ちいた計測から得られる新しい生命現象の議論をおこなうネットワークを構築する必要がある**。本研究提案においては、図5に示すようにテラヘルツ全反射分光や超高速分光に秀でた研究代表者(田中耕一郎、京都大学理学研究科)のもとに、薬物検査などの応用が期待されている高強度単色テラヘルツ光源を開発の第一人者である川瀬晃道(理研 名古屋大学) 図3に示すような近接場光学顕微鏡(SNOM)の開発および物性測定に優れた松田一成(京都大学化学研究所) 図4に示したようなDNAをはじめとしたバイオナノテクノロジーで数多くの成果を挙げている田畑仁(大阪大学産業科学研究所)

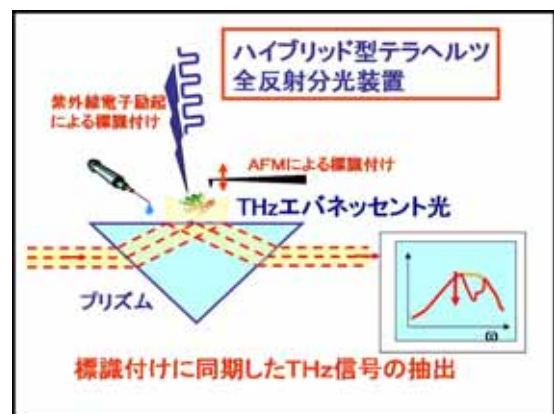


図2. ハイブリッドテラヘルツ分光の例

バイオ関連の機器開発に多くの経験がある島津製作所が集結し、装置開発だけにとどまらず様々な観点から、プロトンダイナミクス、高次立体構造が形成される仕組み、および動的構造と機能発現の関係を明らかにすることに挑戦する。

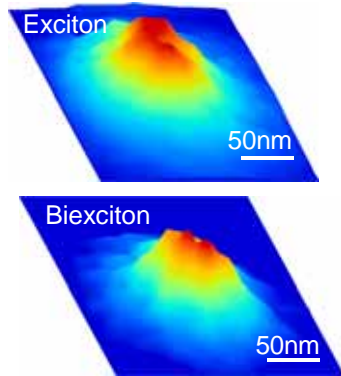


図3. 高分解能な近接場光学顕微鏡を用いた半導体量子構造のナノイメージング分光(京大化研)

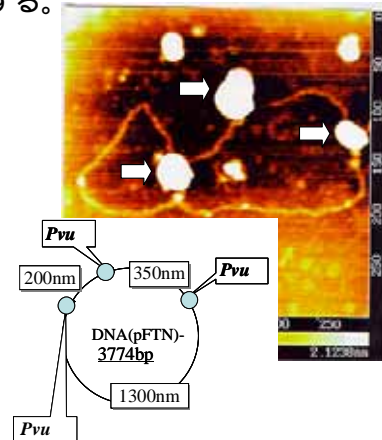


図4. 制限酵素/DNA分子AFM観察像/結合模式図(inset)(阪大産研)

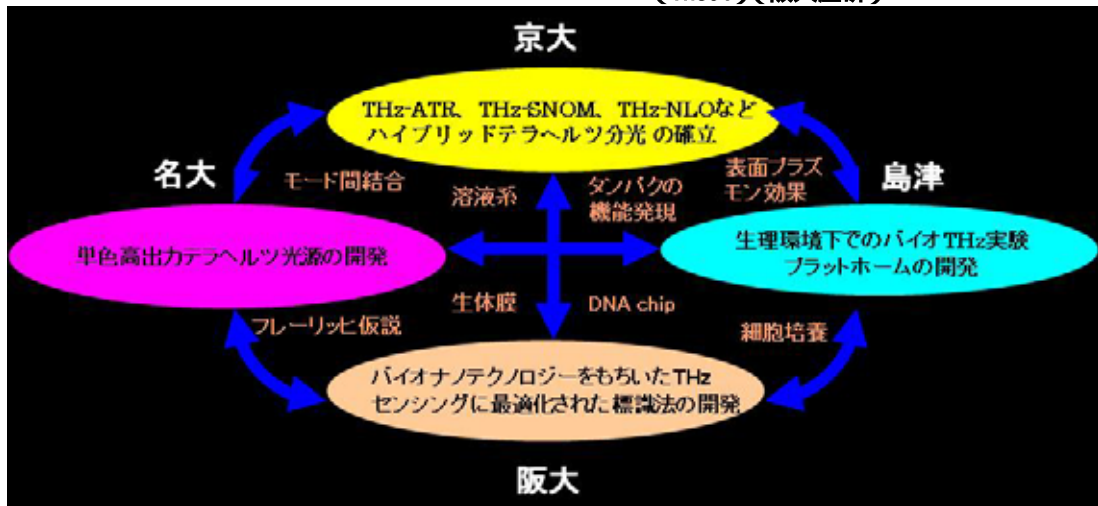


図5. ハイブリッドテラヘルツセンシング研究ネットワーク

2. 研究の独創性・新規性および類似研究との比較

1990年代に入って中赤外と電波の境界領域にあるテラヘルツ周波数領域(未開拓電磁波領域)の電磁波が注目を浴びている。この電磁波領域はこれまで産業的に利用されることはほとんどなかったが、ここ数年、新しいテラヘルツパルス電磁波を用いた分光技術やイメージング技術の研究が世界中で活発に行われるようになってきている。EUではTERAVISIONやテラノバと呼ばれる大型の応用プロジェクトが進行している。また米国ではDARPAやDOEを中心に100億円以上の研究資金がテラヘルツ技術に投入され、バイオ・医療分野、セキュリティ(安全・安心)分野と多岐にわたる分野での応用開発が行われている。国内でも、「違法薬物・危険物質の非開被探知装置の開発プロジェクト」(振興調整費、川瀬晃道代表)、新産業基盤「未踏光学(テラヘルツ光)」開発・創生プロジェクト(リーディングプロジェクト、西澤潤一代表)などが走っているが、いずれもテラヘルツ波を照射し、2次元透過像や透過スペクトル分析をおこなうレベルにとどまっており、生体高分子の高次構造に踏み込むような基礎的研究はまったくおこなわれていない。

本申請課題は、前節でも述べたように「**ハイブリッドテラヘルツセンシング**」の開発を旗印として研究ネットワークを構築し、水素結合を含め生体分子に特徴的な相互作用を明らかにすると共に、立体高次構造が形成される仕組みや構造と機能発現の関係を明らかにすることに挑戦するものである。研究ネットワーク参加者のポテンシャルは非常に高いので、研究が順調に進めば新規で独創的な測定装置が生み出されると共に、生命科学にまったくあたらしい知見を加える可能性大である。世界的な視野で見たときの我が国の優位性を確保する上で重要な研究提案であると考えている。

3. 研究内容とその進め方

各研究グループの大まかな分担は図5に示したとおりである。それぞれのグループは内部・外部に生命科学の共同研究者をもっており、研究ネットワークを通じて、生命科学の視点から研究を進めるよう留意する。近接場顕微鏡技術やテラヘルツ全反射分光技術などは多くのグループで技術を共同に開発/改良し、真に生体生理環境下での測定が可能な技術を生み出したい。おのおののグループはそれぞれの科学的研究課題を抱えているが、これは研究ネットワークのなかでの共同研究を通して深化・発展させていく。最終的には、**テラヘルツホールバーニング(テラヘルツスペクトルでの標識化)**、**テラヘルツ近接場顕微鏡(空間座標での標識化)**、**赤外光照射/可視光照射テラヘルツ分光(分子振動・電子準位による標識化)**、**化学薬品/電気刺激で標識付けられたテラヘルツ分光(生体高分子の機能や応答による標識付け)**などの試みに対する成果が得られる。以下、それぞれの研究グループの具体的な研究課題について述べる。

<京都大学グループ1>「非線型テラフォトニクス」

本研究提案の目的は、本グループが培ってきたテラヘルツ領域全反射減衰分光、シングルショット時間領域分光、波長可変狭帯域テラヘルツ波発生などの技術を、高強度テラヘルツ発生技術と融合・発展させることにより、テラヘルツ領域ホールバーニング分光、テラヘルツ領域フォトンエコーなどのテラヘルツ領域の非線型分光手法を確立する。これは、**高強度テラヘルツ照射によるハイブリッド化**を意味し、いわば「**非線型テラフォトニクス**」とも呼ぶべき新しいテクノロジーパラダイムにつながる。液体試料や生理環境下の生体高分子などの試料の測定は島津製作所との共同研究で推進する。

テラヘルツ領域ホールバーニング分光

数十 ps の時間分解能をもつ狭帯域テラヘルツ波と全反射分光技術と名古屋大学川瀬グループから供給される高出力化の技術を融合させて、テラヘルツ領域ホールバーニング分光装置を構築する。装置の概念図を図に示す。具体的には、時間差をつけたスペクトル幅の細い高出力テラヘルツ光と白色テラヘルツ光を照射し、高出力テラヘルツ光によって引き起こされた変化を白色テラヘルツ光により高感度検出する。もし、モード間結合などにより非調和性が存在すると、励起された振動モードの状態密度は減少し、他のモードに転

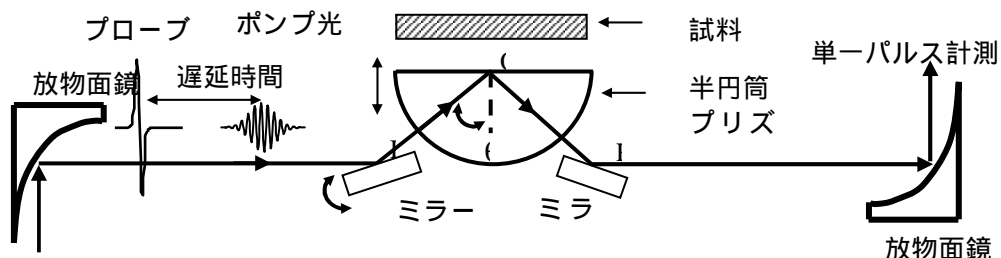


図6. テラヘルツ領域ホールバーニング分光システムの概略

換される。これにより、フォノンの非調和性や生体分子などのモード間結合が明らかになる。さらにモード間結合は高分子全体の骨格振動に対応するテラヘルツ帯のモード間だけ

ではなく、分子の特定部位に局在した振動数の高いモード(例えば O-H や N-H...O 水素結合などのストレッチングやベンディングモード)とテラヘルツ帯の振動モードとのモード間結合もありうる。このようなモード間結合を調べるために、赤外、中赤外域のモードを励起するレーザー光を照射し、テラヘルツ時間領域分光法で照射後のテラヘルツ帯のスペクトル変化を測定する測定もおこなう。これは赤外光照射によるハイブリッド化に対応する。本手法は通常の遠赤外分光や中性子非弾性散乱では検出不可能な個々のアミノ酸の水素結合を抽出する可能性を秘めており、アミノ酸や塩基のラベルフリー検出などへの発展も期待される。

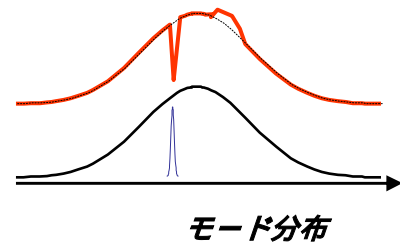


図7 . スペクトルホールバーニング

< 京都大学グループ2 > 「THz領域近接場光学顕微鏡の開発」

これまでに共同研究者(松田一成)は、微小開口の近傍に発生する局在した光電磁場(光近接場)を利用し、光の回折限界($\sim\lambda/2$)を超える超解像度をもちうる近接場光学顕微鏡の研究を行ってきた。さらに、その近接場光学顕微鏡の特徴を生かしてナノイメージング分光という手法を確立し、高い空間分解能をもつ可視光領域の近接場光学顕微鏡の開発や高分解能な近接場光学顕微鏡を用いた半導体量子構造のナノイメージング分光(図3)をおこなってきた。

THz光の波長は可視光に比べ極端に長く、従来のTHz領域のイメージング技術ではその空間分解能(解像度)は、典型的には数100-10 μ mに留まっている。そのため、本研究提案で掲げる水溶液中タンパク質の分析などの目的にはそのままでは不十分であり、またそれがTHzイメージングのアプリケーションの拡がりを制限する一つの要因となっている。そこで、可視光領域で培われた近接場光学の技術をTHz領域に拡張し、さらにATR法と組み合わせることによって、ナノメートルオーダーの空間分解能をもつTHz近接場光学顕微鏡を実現することを提案する。

ATR法と組み合わせたTHz領域近接場光学顕微鏡の開発

近接場光学顕微鏡には、金属平板に空けた開口を使い近接場光を発生させる開口型と、金属探針直下での電場増強を利用する散乱型と呼ばれる二つのアプローチがある。THz帯のような波長の長い領域でナノメートルオーダーの分解能を追及するには、散乱型によるアプローチがより適切であろう。しかしながら一方で、散乱型では金属探針直下以外(例えばAFMなどのレバーなど)から生じる非常に強い背景光を除去し、コントラストの高い像をいかにして得るかという原理的な問題点をクリアしなければならない。全反射照明(ATR)法では、プリズムから薄く染み出したエバネッセント光のみで試料を励起することが可能であり、背景光を抑えることができる利点がある。そこで、ATR法の利点を生かすことで散乱型の欠点を補ったATR-THz近接場光学顕微鏡を開発する。同時に、有限差分時間領域法(FDTD法)によるシミュレーションを利用して、近接場光学像形成のメカニズムを理解するとともに、THz領域の近接場光学顕微鏡として最適な探針、またTHz波の偏光方向や周波数、また基板の構造(誘電率)など、高いコントラスト、かつ高い空間分解能を得るための条件について知見を得る。また、可視光領域の近接場光学顕微鏡の類推から、THz領域でも金属探針の曲率半径程度まで空間分解能が上げられることが期待されることから、最終的に30nm程度の空間分解能の達成を目指して研究を行う。

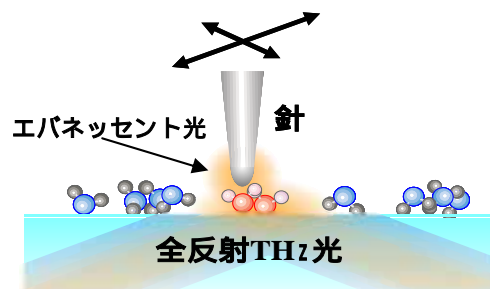


図8 . THz 領域近接場光学顕微鏡

<大阪大学グループ>

「バイオ分子間相互作用の一分子直接測定およびバイオチップへの適用」

これまでに、培ってきた走査プローブ顕微鏡（AFMおよびSTM）による高空間分解能を有するバイオ分子の実空間計測技術と、DNA に代表されるバイオ関連分子への化学分子修飾技術・ナノ構造制御形成技術、およびそれを利用したサイト選択的に優れた光誘起伝導性の付与技術を駆使することにより、生体環境下での1分子レベルでのプロトンダイナミクスを実現し、塩基対結合、m-RNA / t-RNA における情報伝達のダイナミクス、脂質2重膜・膜貫通タンパク系での異物排出機構等の解明を目指す。

光誘起キャリアが高效率に生成することを実証した（J. Appl. Phys. 2002）。DNA 分子にインターカレートする光伝導分子のA0分子をベースに分子内で電子-正孔分離官能基を有し再結合を阻害した蛍光分子（BAVD）を合成し、その光誘起伝導を定量的に明らかにした。BAVD分子の吸収波長に相当する2.5eVの光照射によりGC対からなるDNA分子では電気伝導

特性が上昇し、AT対からなるDNAでは変化がほとんど無いという塩基分子依存性を示し、この塩基種による光誘起伝導性の差異は、蛍光分子(A0)のエネルギー準位との相関により説明された。

DNA分子のTHz分光測定において、1.5~2THz付近のピークに各種塩基に特徴的なピークを観測しているが、このピークがGaussianプログラムを用いた半経験的分子軌道計算(AM1/PM3)と比較することにより、塩基分子間(例シトシン分子)の分子間結合に相当している事を示し、THz波長領域が分子間相互作用のエネルギー領域に対応している実験的証拠を初めて示した。しかし、信号強度が低く、空間分解能の点でも改善すべき課題が多い。本申請研究によりこれらの問題点を解決することを目指す。

(1) バイオ環境適合型の探針誘起THz分光による高空間分解能の実現

金属コート探針AFMをベースにした、金属チップによる局所的な増強電磁場により、空間分解能がすぐれたTHz分光を試みる。空間分解能の優れたプローブ顕微鏡に分子識別機能の実現に挑戦する。

ナノ金属粒子修飾DNAによる分子識別能の向上化として、例えば、DNA1: 5'-GTAAAACGACGGCCAGT-(SH)-3'
DNA2: 5'-(AT)10(ACTGGCCGTCGTTTTAC)(AT)10-3'
DNA3: 5'-(AT)25-3'等の組み合わせ塩基対を設計することにより、DNA1へ抗原抗体反応で修飾した金微粒子(5~50nm)をDNA分子の特定の塩基配列部位へ化学修飾し、金属微粒子のサイズ、数量、密度と増強信号との相関を検討する。

さらに、非線形誘電率顕微鏡やチップ増強ラマン分光等で試みられているように高次(3次)の非線形項を検出信号とすることにより、空間分解能の優れたTHz非線形分光の実現を目指す。これらにより、生体環境下におけるバイオ関連分子の実空間観察を可能とする。

(2) 光誘起THz分光によるプロトンダイナミクス

化学合成した光伝導性分子をインターカレートしたDNA分子において、特定の波長(500nm)の可視光にのみ光伝導特性の感度を有する化学修飾DNA分子のTHz分光を京大グループと連携することにより、THz-ATRによる結合システムを用いた光誘起THz分光

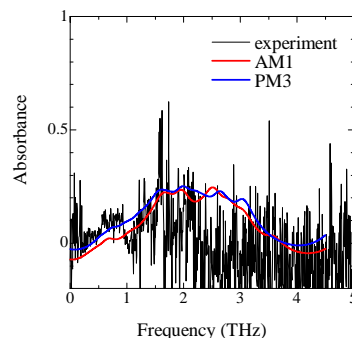


図9 シトシン分子のTHz吸収スペクトル(実験値および理論計算値)



図10 金属探針、微粒子増強THz分光

を構築する。ATR手法における表面プラズマ共鳴を利用することで、生体環境（水溶液中）でのバイオ分子分光を可能とする。

このように、化学分子修飾による DNA への光誘起電気伝導性の付与と、THz 近接場分光との併用により、反応ダイナミクスと分子識別能を有する検出素子は、新しいバイオチップへの適用の見地からも有望であるこれにより、DNA / 制限酵素にみられる塩基認識・切断反応や、リボソーム分子によるアミノ酸分子合成の鍵となる t-RNA 分子による m-RNA のコドン読み取りなど、さらにはタンパク質分子の高次折りたたみ構造など、生体反応の極めて重要な水素結合ダイナミクス利用可能とする新技術を創成する。

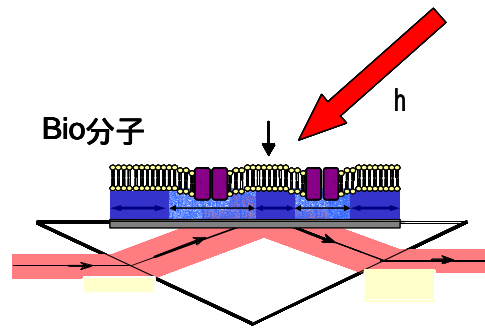


図 11 光誘起 THz 分光

<名古屋大学グループ> 「高性能テラヘルツ光源の開発と生体機能研究への応用」

レーザー光の波長変換技術をさらに推し進めて、コヒーレンスが高く、高出力なテラヘルツ光源を開発し、発生したテラヘルツ波と THz-TDS のモノサイクル THz 光源との完全同期おこなう。これにより、テラヘルツ領域のホールバーニング分光などの非線形分光をおこなう。具体的な開発手法として、我々の独創技術であるテラヘルツ光パラメトリック光源のポンプ光にモードロックチタンサファイアレーザーを導入し、シンクロナスポンプ型テラヘルツ光源を開発する。まず、フォトリフラクティブ効果を抑制できる MgO:LiNbO₃ バルク結晶を用いたリング型共振器によるポンプ光エンハンスメントキャビティーからのテラヘルツ波出力を確認する。次いで、周期ドメイン反転構造の MgO:LiNbO₃ 結晶を導入し、ポンプ光とアイドラー光およびテラヘルツ光のコリニア位相整合条件を得てポンプ光とアイドラー光が同時に共振するリングキャビティーを構築し、シンクロナスポンプ型テラヘルツ波パラメトリック発生器を実現する。さらに光注入法の導入なども検討しつつ、本研究の目的に供する。他方、フェムト秒再生増幅器に同期したナノ秒レーザー（繰返し周波数 1kHz）による高輝度テラヘルツパラメトリック光源についても検討する。

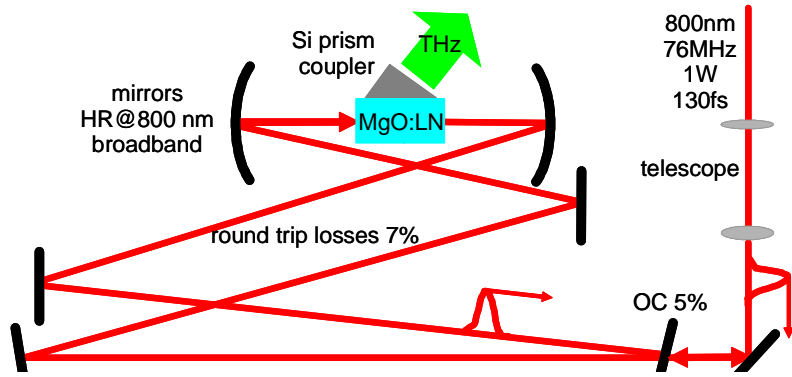


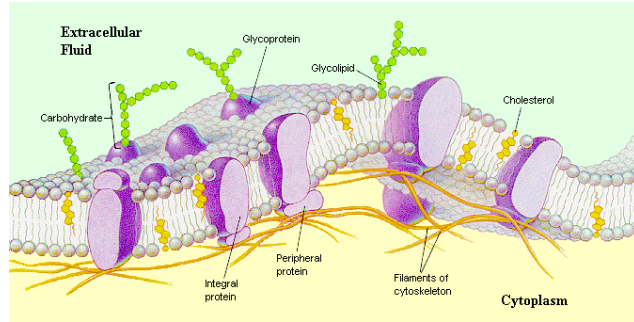
図 12. モードロックチタンサファイアレーザーをポンプ光に用いたテラヘルツ波パラメトリック発生器

生体機能解明への応用

細胞膜にはテラヘルツ～ミリ波帯のいずれかの周波数で特異的に共鳴する縦型電気振動が存在し、その振動が細胞分裂の誘起や制御の機序さらには酵素反応の特異性や驚異的な高効率性を司っている、という理論（フレリッヒ仮説）の検証を行う。細胞膜へ共鳴振動に相当する電磁波を照射することにより細胞が活性化することを示唆する報告もドイツのマックスプランク研究所などから以前に発表されているが、再現性の高い検証実験に不可欠とされる広帯域周波数可変光源はテラヘルツ～ミリ波帯では極めて乏しく、適切

な検証実験が行なわれることなく今日に至っている。本研究では、我々が開発した世界で数少ない広帯域周波数可変テラヘルツ波・ミリ波光源を用いて、免疫細胞、神経細胞等を照射し、生体膜への電磁波照射による非熱的効果の計測を試みる。

図13. フレーリッヒ仮説



< 島津製作所グループ > 「生体機能環境に適合したテラヘルツセンシング技術の確立」

本提案研究は、標識分子を用いずに THz 電磁波で細胞や組織の活性(代謝の状態や病態)を観察する手法の実現を目的とする。生体は、その9割を占める水と、多種類の生体分子によって構成されている。上記目的に対して、似通ったスペクトルを持つ多種類の生体分子が混在する中で特定の生体分子に着目してそのスペクトル情報を得ようとする方法は現実的でないと考えられる。一方、NMRの H^1 緩和時間によりガン組織のイメージングが行われているように、生体内で水素結合ネットワークを形成している水分子の動的構造には、生体試料の活性が反映されると考えられる。したがって電磁波で溶液の水分子の動的構造を観察可能ならば、それにより細胞や組織の活性診断が可能となるはずである。溶液の水分子は30GHz前後に誘電緩和による吸収ピークをもつ一方、6THz以上の帯域に分子振動による吸収ピークをもつ。THz分光法がカバーする0.6~2THzの帯域は誘電緩和と分子振動による吸収が混在する領域であり、溶液の水分子の動的構造をTHz分光法で観察できる可能性がある。溶液分子の動的構造を観察する方法としては、THz分光法のほかに低波数ラマン散乱や中性子散乱が候補となるが、ラマン散乱では高強度レーザー光の照射による生体へのダメージが懸念され、また中性子散乱では中性子源として大規模な設備が必要となるうえ中性子による生体へのダメージが懸念される。THz分光法にはこのようなデメリットがなく、簡便な装置で生体環境下の観測が可能である。

本提案研究では、細胞内外のマトリクス材料の水溶液や、細胞を含む溶液培地などを試料として、外的刺激(化学薬品、温度変化、電気刺激)などに対する試料の応答をTHz分光とその他の測定手段(光学観察、膜電位観察など)で多元的に測定できる実験系を構築することにより、THz分光による細胞や組織の活性モニターの可能性を探索する。具体的には、上記実験系において外的刺激に同期した多元的な時間分解測定を行うことにより、細胞代謝の状況とTHz分光情報との相関を調べる。THz分光により標識分子を用いずに生体試料の活性をモニターすることが可能になれば、創薬、再生医療、生化学分野で広く利用が見込まれる。さらに装置の低コスト化が進めば、食品の鮮度管理など農水産業、食品工業などへの応用も期待できる。

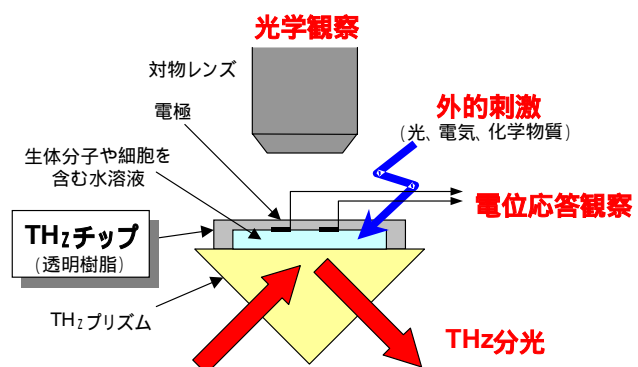


図14. 生体機能環境に適合したテラヘルツセンシング

期待される研究成果とそのインパクト（将来展望、知的資産の形成、新技術の創製といった将来的な社会への貢献の内容等）について、A4用紙半枚～1枚程度で記述して下さい。

本研究のもたらす最も大きいインパクトは、生体環境下での1分子レベルでのプロトンダイナミクスを高感度検出可能な技術の創出につながる点である。プロトンダイナミクスはピコ秒近辺にあるために、既存のX線散乱や中性子散乱などの準静的な測定技術ではとらえることができなかった。したがって、プロトンダイナミクスが重要な役割を果たす構造形成過程や形成後のダイナミクス、機能発現機構などはその解明が遅れている。一部は可視域の低周波ラマン散乱分光などで測定されてきたが、生化学的手法と組み合わせた研究が多く、機能と直接関連させたダイナミクスの研究は大幅に遅れている。

テラヘルツセンシングは世界的に発展途上の分野であり、本提案である機能発現とプロトンダイナミクスの相関をみるような分光法は世界的に見てもまったくおこなわれていない。特に、高出力コヒーレントテラヘルツ光源の利用は熱揺らぎをこえてある特定の水素結合モードを励起可能とするので、プロトンダイナミクスを直接観測につながる。また、モノサイクルテラヘルツパルスによる同期計測は特定の水素結合モードの「標識付け」が可能となり動的構造と機能の相関が明らかになる。さらに、制御可能なキャビティ構造、フォトリソグラフィによる高感度検出は高度なテラヘルツバイオチップの創出につながる可能性を秘めている。これにより、プロトン移動が本質を担っている塩基対結合、m-RNA/t-RNAにおける情報伝達のダイナミクス、脂質2重膜・膜貫通タンパク系での異物排出機構などの解明が期待される。

本プロジェクトによりこの手法の有効性が示されると、構造生物学の至るところで応用されるはずであり、「テラヘルツ・バイオロジー」とも呼ぶべき分野が確立されると予想される。DNAチップにおけるラベルフリー診断への応用、従来、紫外域での吸収や蛍光を利用してきたクロマトグラフィーの検出器への応用、病理診断、薬物の生体反応のその場観察など、様々な領域への応用が展開されると期待される。これらの研究開発を次の発展段階の研究として産学の協力体制でおこなえば、メーカーの技術力が向上し、新規材料開発などに資することによって我が国の産業活性化に貢献できるものと考えられる。

知的資産の形成と新技術の創製

テラヘルツ波の発生・検出手法の特許については、国内外で多くの特許が出されている。研究代表者らも、強力なテラヘルツ放射装置、全反射分光装置、検出原理などの特許を申請済みである。しかし、バイオロジーと結びつけたテラヘルツ装置などの特許はまだ殆どないと思われる。この領域に先鞭をつけ、テラヘルツ顕微分光装置、近接場分光イメージング装置、医用診断装置、テラヘルツタンパク質機能制御技術などの多くの特許申請ができるものと考えられる。その結果、21世紀の基盤技術であるテラヘルツ技術とバイオロジーについて欧米諸国に対し優位に立つことができる。

他制度での助成等の有無

研究代表者の受けている助成等の有無

【受領中】

- 制度名：総務省 戦略的情報通信研究開発推進制度
(研究主体育成型研究開発 産学官連携先端技術開発)
- ・ 課題名：「光通信技術に適合したテラヘルツ波センシングシステムの開発」
 - ・ 研究資金の額：180,000 千円 (5 年間)(申請総額、毎年査定 17 年度に中間評価)
(うち京都大学分、70,000 千円予定)
 - ・ 研究期間：平成 15 年度～平成 19 年度
 - ・ 役割：代表者
- 制度名：文部科学省 科学研究費補助金 基盤研究 (A)
- ・ 課題：「光走査型テラヘルツ近接場分光法による光誘起相転移ダイナミクスの研究」
 - ・ 研究資金の額：27,000 千円 (3 年間)
 - ・ 研究期間：平成 17 年度～平成 19 年度
 - ・ 役割：代表者

【申請中】

- 制度名：文部科学省 H17 年度発足特定領域研究
課題名：「テラヘルツ工学」
- ・ 研究資金の額：(予定) 795,000 千円 (4 年間)
 - ・ 研究期間：平成 17 年 10 月～平成 20 年 3 月
 - ・ 役割：計画班代表者 (計画班 18 名、公募 約 15 名)

主たる共同研究者 (共同研究を行う機関の代表者) の受けている助成等の有無

(研究代表者と同様にご記入下さい。)

田畑 仁

【受領中】

- ・ 制度名：科学技術振興機構 戦略的創造研究推進事業 チーム型研究
- ・ 課題名：「プログラム自己組織化による人工生体情報材料創成」
- ・ 研究資金の額：(予定) 628,800 千円 (5 年間)
- ・ 研究期間：平成 14 年 11 月～平成 19 年 10 月
- ・ 役割：分担者 (総参加者数 27 名)

【申請中】

- ・ 制度名：文部科学省 H17 年度発足特定領域研究
- ・ 課題名：「デザインによる機能融合型フェロイック酸化物創成とデバイスへの新展開」
- ・ 研究資金の額：(予定) 1,136,114 千円 (4 年間)
- ・ 研究期間：平成 17 年 10 月～平成 21 年 3 月
- ・ 役割：分担者 (計画班 18 名、公募 約 10 名)

- ・制度名：文部科学省「ナノテクノロジー・材料を中心とした融合新興分野研究開発」に関する研究開発課題（産学連携型）
- ・課題名：「マルチフェロトロンクスによるリコンフィギュラブルメモリ創成」
- ・研究資金の額（総額 3.5 億円 / 年 10 グループ参画）
- ・研究期間：H17-H21（5 年）
- ・役割：代表者

川瀬晃道

【受領中】

- ・制度名：文部科学省科学技術振興調整費 重要課題解決型研究
- ・課題名：「違法薬物・危険物質の非開披探知装置の開発」
- ・研究資金の額（総額約 3 億円/年，うち理化学研究所分担は約 1 億円/年）
- ・研究期間：平成 16-18 年
- ・研究代表者 川瀬晃道（分担 5 組織）
- ・ 役割：代表者

注：但しこの予算は理化学研究所で受けているため、川瀬が本年 7 月 1 日に名古屋大学へ転出することに伴い本研究課題から降りることとなり、7 月以降に研究代表者は理化学研究所の大谷知行氏に交代する。

小田一郎

【受領中】

- ・制度名：経産省/厚労省合同事業
「悪性腫瘍等治療支援分子イメージング機器研究開発プロジェクト」
H17 年度単年度フィージビリティスタディ
- ・課題名：「近接撮像型フレキシブル分子イメージング装置の研究開発に係る
フィー - ジビリティスタディ」
- ・研究資金の額：15,000 千円（1 年間）
- ・研究期間：平成 17 年 6 月～平成 18 年 3 月
- ・役割：分担者(総参加者数 7 名)

研究実施体制 1

研究チームの構成と研究分担体制

- 研究代表者が所属する研究機関からの参加者 -

京都大学大学院理学研究科物理学・宇宙物理学専攻（研究実施場所 理学研究科5号館と化学研究所）

当該機関からの研究参加者の氏名 / 役職等

氏名	役職	研究充当率
田中耕一郎	教授	25% (研究代表者)
松田一成	助教授 (化学研究所の併任)	15% (主たる共同研究者)
永井正也	助手	40%
白井正伸	助手	40%
岡田隆典	ポスドク	80%
A	ポスドク	100%

研究実施項目と概要

・ 研究実施項目

1. 生理環境下での測定に適したATR法の開発と生体高分子の基礎データ取得
2. テラヘルツ非線形分光の構築
3. ATR法と組み合わせたTHz領域近接場光学顕微鏡の開発
4. ATR-THz近接場光学顕微鏡の高分解能化

・ 概要

バイオ材料評価に適したテラヘルツ全反射分光技術を発展させ、ダイナミクス解明に必要な時間分解テラヘルツ分光技術、単一分子分光を目指す近接場テラヘルツ顕微分光技術、モード結合を明らかにするテラヘルツ非線形分光技術、の3つの要素技術を開発する。その上で、生理環境下での生体高分子のダイナミクス、分子間相互作用、モード間結合などのマクロからミクロに至る情報を得る。最終的には、この3つの要素技術を1つに凝縮した、**バイオ適合型テラヘルツ分光装置**を完成させたい。非線形分光では特に、ホールバーニング分光により機能と関係するモード結合を明らかにする。具体的には、川瀬グループとの共同研究によりフェムト秒レーザー励起のテラヘルツ光源に完全に同期した高出力単色光源を開発し、それをポンプ光としフェムト秒レーザー励起のテラヘルツ波をプローブ光としたポンプ・プローブ分光装置を構築する。

また、従来のTHz領域のイメージング技術では、その空間分解能（解像度）は典型的には数100-10 μ mであり、本研究提案で掲げるような水溶液中のタンパク質などの分析などには、さらなる高い分解能をもつ技術の開発が望まれる。そのため、近接場光学の技術をTHz領域に拡張し、さらに全反射テラヘルツ分光と組み合わせることによって、ナノメートルオーダーの空間分解能をもつATR-THz近接場光学顕微鏡の開発をおこなう。

研究実施体制 2

- 他の研究機関と共同で研究する場合、その研究機関から研究参加する主たる共同研究者とそのメンバー -

大阪大学 産業科学研究所 産業科学ナノテクノロジーセンター (研究実施場所 大阪大学)

当該機関から研究参加する共同研究者の氏名 / 役職等

氏名	役職	エフォート (研究充当率)
田畑 仁	教授	25% (主たる共同研究者)
ミハエル ヘルマン	特任助教授	50%
法澤公寛	特任研究員	50%
新規採用	ポスドク	100%

研究実施項目と概要

・ 研究実施項目

バイオ分子間相互作用の一分子直接測定およびバイオチップへの適用

・ 概要

テラヘルツ近接場分光顕微鏡のバイオ分子計測の適用化のための基盤技術を確立する。まず、高い空間分解能実現のために、化学修飾により機能付与したDNA分子を利用したナノ構造制御バイオ分子を形成する。そしてTHz分光の高時間分解能を生かして、水素結合を基とするバイオ分子のナノダイナミクスをめざし、タンパク質 - DNA/RNA相互作用の実空間実時間観察を行う。さらにこれまでに確立してきた、超高真空条件下での走査プローブ顕微鏡によるバイオ関連分子の原子・分子レベル観察技術をベースとして、新しいバイオナノ分光へ展開するため、生体環境下での計測を可能とする、バイオ環境適合型走査プローブ分光 (チップ増強THz分光)を京大グループとの連携による実施する。これらの統合技術により生命機能発現機構の解明のための新規ナノ分光基盤技術の確立し、水素結合をベースとした生体分子の高次構造情報の機能発現のダイナミック計測、さらにはバイオチップへの適用を目指す。

名古屋大学大学院工学研究科量子工学専攻 (研究実施場所 名古屋大学工学研究科)

当該機関から研究参加する共同研究者の氏名 / 役職等

氏名	役職	エフォート (研究充当率)
川瀬晃道	教授	50% (主たる共同研究者)
ポスドク研究員 A	(本予算での採用を予定)	100%
ポスドク研究員 B	(本予算での採用を予定)	100%

注)現在共同研究者川瀬晃道は独立行政法人理化学研究所川瀬独立主幹研究ユニットに所属しているが7月1日付けで名古屋大学に転出することが決まっている。

研究実施項目と概要

- ・ 研究実施項目
 1. シンクロナスポンプ型テラヘルツパラメトリック発生器の開発、およびTDSとの完全同期
 2. 細胞膜のテラヘルツ帯共鳴振動仮説（フレリッヒ仮説）の検証
- ・ 概要
 1. レーザー光の波長変換技術をさらに推し進めて、コヒーレンスが高く、高出力なテラヘルツ光源を開発する。THz-TDS のモノサイクルテラヘルツ光源との完全同期（モードロックピコ秒レーザーまたはフェムト秒再生増幅器に同期したナノ秒レーザーによる光源）を行う。これにより、THz領域のホールバーニング分光などの非線形分光を試みる。
 2. 細胞膜がテラヘルツ～ミリ波帯で共鳴振動しており、その振動が生命活動にとって未知の重要な役割を果たしている、という仮説（フレリッヒ仮説）の検証実験を行う。そのために、ミリ波、テラヘルツ波の単色光源を開発/改良し、この光源により細胞膜をコヒーレントに強制振動させることができるかを検証する。

島津製作所 基盤技術研究所（研究実施場所 株式会社 島津製作所 けいはんな）

当該機関から研究参加する共同研究者の氏名/役職

氏名	役職	エフォート（研究充当率）
小田一郎	主任研究員	20%（主たる共同研究者）
田窪健二	研究員	40%

研究実施項目と概要

- ・ 研究実施項目
 1. 生理環境下でのハイブリッドTHz実験プラットフォームの開発
 2. THzによる細胞活性モニターの可能性の探索
- ・ 概要
 1. 生理環境下の水溶液試料に対して外的刺激（化学薬品、温度変化、電気刺激）を与え、試料の応答をTHz 分光とその他の測定手段（光学観察、膜電位観察など）で多元的に測定できる実験プラットフォームを構築する。
 2. 上記の実験プラットフォームを用いて細胞および細胞内外のマトリクス構成材料の外的刺激に対する試料の応答を観察することにより、細胞活性とTHz 分光情報との相関を検証し、THzによる細胞活性モニターの実現可能性を探索する。

論文・著書リスト (研究代表者)

主要文献 -

< テラヘルツ分光 >

1. Y. Ichikawa, M. Nagai, and K. Tanaka
"Direct observation of the soft-mode dispersion in incipient ferroelectric KTaO_3 " Physical Review B, **71**, 092106 (2005).
2. H. Hirori, K Yamashita, M. Nagai, and K. Tanaka, "Attenuated total reflection spectroscopy in a time domain using terahertz coherent pulses", . Japanese Journal of Applied Physics, **43**, (10A), L1287-L1289 (2004)
3. M. Nagai, K. Tanaka, H. Ohtake, T. Bessho, T. Sugiura, T. Hirosumi, and M. Yoshida
"Generation and detection of terahertz radiation by electro-optical process in GaAs using 1.56 μm fiber laser pulses" , Applied Physics Letters, **85**, (18), 3974 (2004).

< 光誘起相スイッチ >

4. N. Ould Moussa, G. Molner, S. Bonhommeau, A. Zwick, S. Mouri, K. Tanaka, J. A. Real, and A. Bousseksou
"Selective Photoswitching of the Binuclear Spin Crossover Compound $\{[\text{Fe}(\text{bt})(\text{NCS})_2]_2(\text{bpm})\}$ into Two Distinct Macroscopic Phases" Physical Review Letters, **94**, 107205 (2005).
5. Takeshi Tayagaki, Koichiro Tanaka, and Hidekazu Okamura,
'Modification of vibrational selection rules in the photoinduced spin-crossover phase',
Phys. Rev. B **69**, **69**, 064104 (2004).
6. Tomoharu Hasegawa, Shin-ichiro Mouri, Yasuhiro Yamada and Koichiro Tanaka , 'Giant photo-induced dielectricity in SrTiO_3 ', J. Phys. Soc. Jpn. **72**, 41-44 (2003).
7. * Koichiro Tanaka and Takeshi Tayagaki, 'A NEW SPIN-CROSSOVER-COMPLEX PHASE GENERATED BY PHOTO-INDUCED PHASE TRANSITION', Phase Transitions, **75**, 689-695 (2002).
8. Takeshi TAYAGAKI and Koichiro Tanaka
'Photoinduced phase transition to a new macroscopic spin-crossover-complex phase', Phys. Rev. Lett. **86**, 2886(2001).

< 超高速レーザー分光 >

9. *Koichiro Tanaka. "Ultrafast Spectroscopy of Glass Materials Containing Metal Nanoparticles", 'Femtosecond Technology' 分担執筆, Springer-Verlag , 401-420 (1999).
10. *Koichiro Tanaka, Hideyuki OTAKE, and Tohru SUEMOTO . ' Determination of intervalley scattering time in germanium by subpicosecond time-resolved Raman spectroscopy'
Phys. Rev. Lett. **71** (1993), 1935-1938.

参考文献 -

11. 永井正也, 田中耕一郎
"テラヘルツ時間領域分光の基礎", オプトロニクス, **23**, (11) 141-145 (2004).
12. 広理英基, 永井正也, 田中耕一郎"時間領域テラヘルツ ATR 分光",
分光研究, in press (2004).
13. *田中耕一郎, 「光によって創られる物質の巨視的秩序」, 応用物理 2003年6月号
14. *田中耕一郎, 平尾一之, 「フェムト秒時間分解ラマン散乱でみた半導体励起状態のダイナミクス」,
固体物理 Vol. 30 (1995), 831-84

論文・著書リスト (主たる共同研究者)

松田一成 (京都大学化学研究所)

1. K. Matsuda, Y. Kanemitsu, K. Irie, T. Saiki, T. Someya, Y. Miyauchi and S. Maruyama, "Photoluminescence intermittency in an individual single-walled carbon nanotube at room temperature" *Applied Physics Letters* **86**, 123116-1-123116-4 (2005).
2. K. Matsuda, T. Saiki, T. Yamada, and T. Ishizuka, "Direct optical observation of compositional fluctuation in GaAs_{1-x}N_x by near-field photoluminescence spectroscopy and microscopy with high spatial resolution" *Applied Physics Letters* **85**, 3077-3079 (2004).
3. K. Matsuda, T. Saiki, S. Nomura, M. Mihara, Y. Aoyagi, S. V. Nair, and T. Takagahara, "Near-field optical mapping of exciton wave function in GaAs quantum dot" *Physical Review Letters* **91**, 177401-1-17401-4 (2003). Related materials, *Physics Today*, November issue 14-16 (2003) and *Nature Materials* **2** (12), 774-774 (2003).
4. K. Matsuda, K. Ikeda, T. Saiki, H. Saito, and K. Nishi, "Carrier-carrier interaction in a single InGaAs quantum dot at room temperature investigated by a near-field scanning optical microscope" *Applied Physics Letters* **83**, 2250-2252 (2003).
5. K. Matsuda, T. Saiki S. Nomura, M. Mihara, and Y. Aoyagi, "Near-field photoluminescence imaging of a single semiconductor quantum dot with a high spatial resolution of 30 nm" *Applied Physics Letters* **81**, 2291-2293 (2002).

田畑 仁 (大阪大学産業科学研究所)

1. T.Ohtake, K.Nakamatsu, S.Matsui, H.Tabata and T.Kawai
「DNA Nano-Patterning with Self-organization by using Nanoimprint」
J.Vac.Sci.Technol. B, 22, 3275-3278, 2004.
2. T.Uno, T.Ohtake, H.Tabata and T.Kawai
「Direct Deoxyribonucleic Acid Detection Using Ion-Sensitive Field-Effect Transistors Based on Peptide Nucleic Acid」
Jpn.J.Appl.Phys., 43, L1584-L1587, 2004.
3. T.Ohtake, C.Hamai, T.Uno, H.Tabata and T.Kawai
「Immobilization of Probe DNA on Ta₂O₅ Thin Film and Detection of Hybridized Helix DNA by Using IS-FET」
Jpn.J.Appl.Phys., 43, L1137-L1139, 2004
4. H.Tabata, L.T.Cai, J.H.Gu, S.Tanaka, Y.Otsuka, Y.Sacho, M.Taniguchi and T.Kawai,
「Toward the DNA electronics」: *Synthetic Metals*, 133-134, 469-472, 2003.
5. J.H.Gu, S.Tanaka, Y.Otsuka, H.Tabata and T.Kawai
「Self-assembled Dye-DNA Network and its Photoinduced Electrical Conductivity」
Appl.Phys.Lett., 80, 688-690,2002.

川瀬晃道（名古屋大学工学研究科 現在は理化学研究所）

1. 川瀬晃道, テラヘルツ波の基礎と応用, 西澤潤一編, (川瀬執筆担当頁 pp. 105-135, pp. 165-191) 工業調査会, 東京 (2005).
2. M. Yamashita, K. Kawase, C. Otani, T. Kiwa and M. Tonouchi, "Imaging of large-scale integrated circuits using laser-terahertz emission microscopy", Optics Express, vol. 13, no. 1, pp. 115-120 (2005).
3. M. Usami, M. Yamashita, K. Fukushima, C. Otani, K. Kawase, "Terahertz wideband spectroscopic imaging based on 2D electro-optic sampling technique," Applied Physics Letters, vol. 86, no. 141109, pp. 141109 1-3 (2005).
4. K. Kawase, Y. Ogawa, Y. Watanabe and H. Inoue, "Non-destructive terahertz imaging of illicit drugs using spectral fingerprints," Optics Express, vol. 11, no. 20, pp. 2549-2554 (2003).
5. K. Kawase, J. Shikata, H. Ito, "Terahertz wave parametric source (Invited Review)," Journal of Physics D: Applied Physics, vol. 35, no. 3, pp. R1-R14 (2002).

小田一郎（株式会社 島津製作所）

1. Shimada S, Hiraki K, Oda, I : "The parietal role in the sense of self-ownership with temporal discrepancy between visual and proprioceptive feedbacks", Neuroimage, vol.24, pp.1225-1232 (2005).
2. Okamoto M, Dan H, Shimizu K, Takeo K, Amita T, Oda I, Konishi I, Sakamoto K, Isobe S, Suzuki T, Kohyama K, Dan I : "Multimodal assessment of cortical activation during apple peeling by NIRS and fMRI", Neuroimage, vol.21, pp.1275-1288 (2004).
3. Oda I, Wada Y, Takeuchi S, Konishi I, Tunazawa Y : "Near Infrared Imager with a Flexible Source-Detector Arrangement and a New Detection Gain Control", Optics Review, vol.10, pp.422-426 (2003).
4. Miyai I, Yagura H, Hatakenaka M, Oda I, Konishi I, Kubota K : "Longitudinal Optical Imaging Study for Locomotor Recovery After Stroke", Stroke, vol.34, pp.2866 - 2870 (2003).
5. Hoshi Y, Tsou BH, Billock VA, Tanosaki M, Iguchi Y, Shimada M, Shinba T, Yamada Y, Oda I : "Spatiotemporal characteristics of hemodynamic changes in the human lateral prefrontal cortex during working memory tasks", Neuroimage vol.20, pp.1493-1504 (2003).

田窪健二（株式会社 島津製作所）

1. Etoh T, Poggemann D, Krider G, Mutoh H, Theuwissen A, Ruckelshausen A, Kondo Y, Maruno H, Takubo K, Soya H, Takehara K, Okinaka T, Takano Y : "An image sensor which captures 100 consecutive frames at 1,000,000 frames/s", IEEE Transactions on Electron Devices, vol.50, pp.144 - 151 (2003).
2. 田窪健二 : "近接場顕微ラマン分光装置の開発", 機能材料, vol.22, pp.48 - 53, (2002).
3. 近藤泰志, 丸野浩昌, 田窪健二, 富永秀樹, 征矢秀樹. 江藤剛治 : "画素周辺記録型撮像素子による高速度ビデオカメラ", 応用物理, Vol.71, pp.710-713 (2002).

特許リスト(研究代表者)

主要特許 -

[1] 田中耕一郎、永井 正也、大竹秀幸、吉田睦

「反射型テラヘルツ分光装置及び測定方法」,

特許出願 2 0 0 3 - 1 5 3 1 6 0

外国出願 PCT/JP2004/007423

公開番号 W02004/106900

[2] 田中耕一郎、永井 正也、山下純平、山下功美子、

大竹秀幸, 「マルチチャンネルテラヘルツ波スペクトル測定法および測定装置」,

日本国、特許出願 2 0 0 4 - 0 4 0 2 3 0、特許公開 未公開 PCT 出願済

[3] 田中耕一郎、永井正也、角屋豊、大竹秀幸、杉浦利治、

別所俊明, “テラヘルツ波発生用半導体結晶、その結晶を用いたテラヘルツ波発

生装置とその方法及びテラヘルツ波検出装置とその方法”, 日本, 2 0 0 4 - 1 4 9 5 7 6、

特許公開 未公開 PCT 出願済

戦略的創造研究推進事業に応募した理由、研究に際してのご希望、ご事情その他について、自由に記入して下さい。

テラヘルツ領域の技術は光と電波の中間的な波長領域であり光源や検出法が立ち後れた周波数領域である。近年この周波数領域で分光学のみならず応用面でも様々な可能性が見出されてきており、欧米や日本においても大型のプロジェクトが走り出してきた。しかし、既存の技術の組み合わせだけでは真に新しい技術革新はない。研究代表者は光構造変化や液体、生体分子の基礎的な分光を主テーマとする研究者であるが、常にそのテーマに必要な新しい技術の創出に取り組んできた。今回の提案は生体物質をターゲットにした提案であり、これまでに自らやってきた水、アミノ酸、ペプチドの基礎分光で培った技術を共同研究者との研究ネットワークで大幅に広げ、生命現象に切り込む新しい測定原理を打ち立てることを目指している。そこから、新しいサイエンスの創出を夢見ている。

実際、現在も新しい測定装置を商業的な部品では実現できない光学素子を自ら製作し構築してきている。大学内に設置されている工作機器（NC など）を駆使して、楕円面鏡など大量生産が困難な独自仕様の反射ミラーを作成している。下図は研究代表者が総務省のプロジェクトで現在開発している全反射技術をもちいた非常にコンパクトな（励起用ファイバーレーザで 220mm × 220mm × 150mm ）テラヘルツセンシングシステムである。これにより、他の装置への組み込みや *in-situ*での分光測定が可能になった。2005 年春の応用物理学会の展示会で発表し、内外の研究者や企業にて高い評価を受けている。このように競争が激しい分野で常に成果を求められる環境にありながら、独創性の高い研究スタイルを貫き、世界の舞台で勝負するためにも、是非とも本プロジェクトの採用をお願いしたい。

超小型テラヘルツ全反射分光（ATR）装置の分光ヘッド部。レーザーはこのヘッドの下に組み込むかファイバーでの入力が可能になっている。(a)の発生部はアンテナ素子とE0素子のどちらでもマウント可能な構造をとり、(c)の楕円面鏡は新設計で特注作製した。(b)は心臓部のATRプリズム測定部である。四角いテフロン板の中心にあげられた穴に、液体や粉末試料を置くだけで、容易にテラヘルツ分光測定ができる。

