

## 審査の結果の要旨

氏名 長谷部 貴之

本研究では、水素結合やファンデルワールス結合など、生体関連分子に固有の化学結合に合致したエネルギー帯域（波長）を有するテラヘルツ波と、金属周期構造を有するメタマテリアルを用いることにより、非標識バイオセンシングを実証した。金属メッシュを用いた生体関連物質のテラヘルツ波ラベルフリーセンシング手法について、その透過スペクトルに現れるディップ構造の起源について明らかにし、本手法を用いて、レクチン-糖の特異的な結合のラベルフリー検出を行った。また、今まで実現していなかった、テラヘルツ波全反射減衰分光法とワイヤグリッドを組み合わせた水溶液中での生体関連物質のラベルフリーセンシング手法を開発して、レクチン-糖鎖の特異的な結合のラベルフリー検出を水溶液中で行うことに成功した。

第1章において、研究背景、概要を説明した後、本研究目的である、非標識検査、高感度検出についての方策を記した。

第2章では、金属メッシュのテラヘルツ波透過スペクトルの異常透過領域に現れるディップの起源について解明した。金属メッシュにおける開口率を上回る異常透過現象については、過去に多くの論文が報告されているものの、ディップの起源について議論している論文は非常に少なく、その詳細なメカニズムは今まで明らかになっていなかった。そこで、金属メッシュにおける透過ディップの入射角依存性及びその電場分布を実験およびFDTDシミュレーションから解析した。異常透過ピーク周波数は、方形導波管のTE<sub>10</sub>モードに対応している。この伝送モードは方形導波管の基本モードであり、異常透過ピーク周波数は、そのカットオフ周波数より大きいいため、伝送効率は高くなり、開口率を上回る異常透過が観測されることが分かった。1番目および2番目のディップ周波数は各々TE<sub>11</sub>、TE<sub>21</sub>モードの電場分布のカットオフ周波数に対応し、電磁波の伝送効率の急激な変化によりディップが形成されることが明らかになった。

第3章では、2章で明らかにしたディップ周波数変化を利用して、糖-レクチンの結合評価を説明した。具体的には、レクチン（ConA）-糖（グルコース、マンノース、N-アセチルグルコサミン、ガラクトース）間の特異的な結合のテラヘルツ波ラベルフリー検出を透過配置にてメンブレンフィルターを基板に用いて行った。その結果、糖鎖の種類に応じた特異的な結合（グルコース、マンノース）と非特異的な吸着（N-アセチルグルコサミン、ガラクトース）をディップシフトにより識別することに成功した。テラヘルツ波のエネルギー領域は生体分子の分子間振動や水素結合振動に相当するため、特異的な結合と、非特異的な吸着を区別できると考えられる。また、ConA-グルコースの相互作用のラベルフリー検出を定量的に行った結果、結合定数は $100 \text{ M}^{-1}$ となり、文献値と桁数レ

ベルで近い値が得られた。

第4章では、テラヘルツ波全反射減衰分光法 (THz-ATR) とワイヤーグリッドを適切に組み合わせて、その ATR スペクトルにディップを生成について記した。このディップシフトを利用して、狭雑物 (BSA) を含む環境下でのレクチン (ConA) - 糖鎖 (グリコーゲン) 間の特異的結合のテラヘルツ波ラベルフリー検出をカバーガラスを基板に用いて水溶液中で行うことに成功した。ここでは、レクチン-糖鎖間の特異的結合と、BSA の非特異吸着をディップシフトにより識別することができた。テラヘルツ波は水の吸収が非常に大きく、また、水溶液中の生体分子のテラヘルツ波スペクトルはブロードな形状であり、特徴的なピークを示さないため、水溶液中での生体関連分子のテラヘルツ波ラベルフリー検出は今まで殆んど実現されてこなかった。本論文における水溶液中でのテラヘルツ波ラベルフリー検出法は、センシング領域を数  $10\mu\text{m}$  ~ 数  $100\mu\text{m}$  取れるため、生体分子間の相互作用のみならず、細胞-生体分子間や、細胞-細胞間の相互作用のラベルフリーでの解析に非常に有望であると言える。

第5章では、DNA の一本鎖と二本鎖の違いを金属メッシュを用いたテラヘルツ波センシングで区別する実験を行った結果、二本鎖 DNA の方が一本鎖 DNA よりディップシフトが大きいことがわかった。一本鎖 DNA と二本鎖 DNA の分子間振動モードや屈折率の違いを識別していると考えられる。次に、銀ナノ粒子を用いて、金属メッシュを用いたテラヘルツ波センシングの感度向上について実験をした結果、タンパク質 (BSA) の低濃度領域のセンシング感度 (ディップシフト) が、タンパク質溶液に銀ナノ粒子を混合させることによって向上することがわかった。タンパク質の低振動モードと銀ナノ粒子の分極による摂動が相互作用を起こすためであると考えられる。

以上要するに、本研究では水素結合やファンデルワールス結合等、生体関連分子に特徴的な化学結合に合致したエネルギー帯域を有するテラヘルツ波と、金属周期構造を有するメタマテリアルを用いることにより、非標識バイオセンシングを実証した。電磁界モード解析と実験値との比較により、金属周期構造を介した透過スペクトルに現れるディップ構造の起源を明らかにした。さらに全反射減衰分光装置を開発し、水溶液中での糖-レクチン等における特異的結合と非特異結合とのラベルフリー識別の可能性を示した。このように、バイオエンジニアリング研究分野における貢献は少なくない。よって本論文は博士 (工学) の学位請求論文として合格と認められる。