

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2010年4月22日(22.04.2010)

PCT



(10) 国際公開番号

WO 2010/044193 A1

(51) 国際特許分類:

G01N 21/35 (2006.01)

(21) 国際出願番号:

PCT/JP2009/004735

(22) 国際出願日:

2009年9月18日(18.09.2009)

(25) 国際出願の言語:

日本語

(26) 国際公開の言語:

日本語

(30) 優先権データ:

特願 2008-265415 2008年10月14日(14.10.2008) JP

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 国立大学法人東北大学(TOHOKU UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒9808577 宮城県仙台市青葉区片平2丁目1番1号国立大学法人東北大学内 Miyagi (JP). 株式会社村田製作所(MURATA MANUFACTURING CO., LTD.) [JP/JP]; 〒6178555 京都府長岡市東神足1丁目10番1号 Kyoto (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 小川雄一(OGAWA, Yuichi) [JP/JP]; 〒9808577 宮城県仙台市青葉区片平2丁目1番1号国立大学法人東北大学内 Miyagi (JP). 林伸一郎(HAYASHI, Shinichiro) [JP/JP]; 〒9808577 宮城県仙台市青葉区片平2丁目1番1号国立大学法人東北大学内 Miyagi (JP). 神波誠治(KAMBA, Seiji) [JP/JP]; 〒6178555 京

都府長岡市東神足1丁目10番1号株式会社村田製作所内 Kyoto (JP). 近藤孝志(KONDO, Takashi) [JP/JP]; 〒6178555 京都府長岡市東神足1丁目10番1号株式会社村田製作所内 Kyoto (JP).

(74) 代理人: 宮▲崎▼主税, 外(MIYAZAKI, Chikara et al.); 〒5400012 大阪府大阪市中央区谷町1丁目5番4号 大同生命ビル6階 Osaka (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

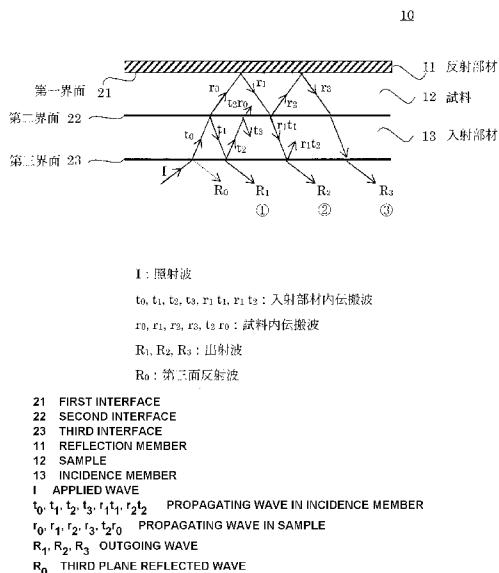
(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL,

[続葉有]

(54) Title: SAMPLE ANALYSIS METHOD

(54) 発明の名称: 試料分析方法

[図1]



3を当接して設け、入射部材13の外側から試料12に向けてテラヘルツ波を照射し、試料12の第一の主面と反射部材11との界面における第一面反射波、および、試料12の第二の主面と入射部材13との界面における第二面反射波、により生じる干渉波を利用して試料12を分析する。

(57) Abstract: The composition, physical property, mass, and size of a minute sample or a small quantity of sample are precisely measured by applying a terahertz wave thereto. Provided is a sample analysis method for analyzing a sample (12) having permeability to the terahertz wave. A reflection member (11) is provided in contact with a first principal surface of the sample (12), an incidence member (13) is provided in contact with a second principal surface of the sample (12), the terahertz wave is applied to the sample (12) from outside the incidence member (13), and the sample (12) is analyzed by using an interference wave produced by a first plane reflection wave at an interface between the first principal surface of the sample (12) and the reflection member (11) and a second plane reflection wave at an interface between the second principal surface of the sample (12) and the incidence member (13).

(57) 要約: テラヘルツ波を照射して、微小試料もしくは微量試料の組成、物性、質量、寸法を精確に測定する。テラヘルツ波に対し透過性を有する試料12を分析するための試料分析方法である。試料12の第一の主面側に反射部材11を当接して設け、試料12の第二の主面側に入射部材13を当接して設け、入射部材13の外側から試料12に向けてテラヘルツ波を照射し、試料12の第一の主面と反射部材11との界面における第一面反射波、および、試料12の第二の主面と入射部材13との界面における第二面反射波、により生じる干渉波を利用して試料12を分析する。



NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, 添付公開書類:
CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, — 国際調査報告 (条約第 21 条(3))
TD, TG).

明細書

発明の名称：試料分析方法

技術分野

[0001] 本発明は、テラヘルツ波を用いて試料の分析を行う技術に関する。テラヘルツ波とは、20GHzから120THzの周波数を有する電磁波をいう。分析の一例としては、試料自体の物性や寸法を測定したり、試料に付着した生体高分子の量を測定することが挙げられる。

背景技術

[0002] 被測定物である試料にテラヘルツ波を照射すると、その試料の物性に応じた測定結果が得られる。例えば、試料に対して波長の異なるテラヘルツ波を照射すると、試料の電磁波吸収により特定波長のテラヘルツ波が吸収されるので、テラヘルツ波の透過率の周波数特性は、試料の物性に応じた固有の波形となって現れる。

[0003] テラヘルツ波の透過率を測定する方法としては、テラヘルツ時間領域分光法（以下、THz-TDSと呼ぶ）が知られている。特許文献1の実施例2には、反射光学系によるTHz-TDSが示されている。この実施例においては、テラヘルツ波発生器から出射したテラヘルツ波が放物面鏡を経ることで試料上に集光照射され、その後、試料上を反射したテラヘルツ波を放物面鏡を用いてテラヘルツ検出器に集光している。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1：特開2008-83020号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] ここで、従来の試料保持部およびテラヘルツ波伝送経路を図11に示す。なお、図11は特許文献1の記載に基づき出願人が作成したものである。

[0006] 図11のとおり、従来の試料保持部100は、被測定対象である試料10

2と、試料102に当接された金属膜101により構成される。金属膜101はテラヘルツ波をほぼ100%反射するミラーである。

[0007] 試料102のテラヘルツ波に対する透過率を測定するため、試料102にテラヘルツ波を照射する。そのときの試料内でのテラヘルツ波伝搬経路を図11にて説明する。

[0008] まず、試料102にテラヘルツ波である照射波Iが入射される。照射波Iの一部は試料102に直接当たって反射する反射波R₀となり、残りの一部は試料102内を透過する試料内伝搬波r₀となる。このとき大気中と試料102との誘電率の違いにより反射波R₀、試料内伝搬波r₀それぞれに屈折が起きる。試料内伝搬波r₀は金属膜101で反射され、試料内伝搬波r₁となり、さらに試料内伝搬波r₁の一部は試料102と大気の界面で反射して試料内伝搬波r₂となり、残りの一部は界面を通過して出射され、出射波R₁となる。

[0009] このときの反射波R₀と出射波R₁の振幅の大きさを時間軸で求め、フーリエ変換することにより、試料102の組成、物性、質量を求める。これが従来からあるTHz-TDSである。

[0010] しかし、この従来のTHz-TDSにおいては次のような問題があった。

[0011] 1つは、試料内でのテラヘルツ波の吸収が十分に行われずに、反射波R₀、出射波R₁の振幅の差が試料のあるときと無いときで変わらず、十分な試料102の分析ができない問題があった。特に、試料102が微小であったり厚みが薄い場合はテラヘルツ波の伝送経路自体が短くなり、電磁波吸収が十分に行われない事態が起きる。また、試料102に含まれる測定対象物質の量が微量であったときも電磁波吸収が十分に行われず、1mg以下という微量を測定するには従来の方法では不可能であった。

[0012] さらに、試料102を面方向にスキャンして面全体の分析をする場合、試料面の凹凸が大きいと試料102からの反射波や出射波の角度が安定せず正確に測定できないという問題があった。

[0013] 本発明が解決しようとする課題は、微小試料、微量試料もしくは薄層試料

の組成、物性、質量、寸法を精確に測定することである。

課題を解決するための手段

- [0014] 本発明に係る試料分析方法は、テラヘルツ波に対し透過性を有する試料を分析するための試料分析方法であって、該試料の第一の主面側に反射部材を当接して設け、該試料の第二の主面側に入射部材を当接して設け、該入射部材の外側から該試料に向けてテラヘルツ波を照射し、該試料の第一の主面と該反射部材との界面における第一面反射波、および、該試料の第二の主面と該入射部材との界面における第二面反射波、により生じる干渉波を利用して該試料を分析する試料分析方法である。テラヘルツ波とは、20GHzから120THzの周波数を有する電磁波をいう。
- [0015] 本発明のある特定の局面では、前記試料の第一の主面と前記反射部材との界面、および、前記試料の第二の主面と前記入射部材との界面、が平行である。
- [0016] 本発明の他の特定の局面では、前記干渉波は、前記第一面反射波から前記試料および前記入射部材を通過して出射された出射波と、前記第二面反射波から前記入射部材を通過して出射された出射波と、により生じるものである。
- [0017] 本発明の別の特定の局面では、前記干渉波は、前記試料の第一の主面と前記反射部材との界面、および、前記試料の第二の主面と前記入射部材との界面、におけるテラヘルツ波の反射が複数回行われた多重反射波から形成される。多重反射波とは、試料に向けてテラヘルツ波を照射してから出射されるまでの過程において、試料と反射部材との界面、および試料と入射部材との界面において複数回反射した反射波をいう。
- [0018] 本発明のさらに他の局面では、前記反射部材の屈折率は前記試料の屈折率より大きく、前記入射部材の屈折率は前記試料の屈折率より大きく、かつ、前記入射部材の屈折率は前記入射部材の外側に存在する大気の屈折率より大きい。
- [0019] 本発明のさらに別の局面では、前記入射部材の外側に当接してテラヘルツ

波反射抑制層を設ける。

[0020] 本発明のまたさらに他の局面では、試料分析方法は、前記試料が誘電率の異なる複数層で形成されているときの試料分析方法であって、前記試料の複数層のうちの分析対象となる層を前記反射部材に当接して該試料を分析する。

[0021] 本発明のまたさらに別の局面では、試料分析方法は、テラヘルツ波に対し透過性を有する試料を分析するための試料分析方法であって、該試料の第一の主面側に反射部材を当接して設け、該試料の第二の主面側に入射部材を当接して設け、該入射部材の外側から該試料に向けてテラヘルツ波を照射し、該試料の第一の主面と該反射部材との界面における反射波と、該試料の第二の主面と該入射部材との界面における反射波と、該入射部材と該入射部材の外側の界面における反射波と、を生じさせた後、最終的に該入射部材を透過して外側へ出射された複数の出射波により生じる干渉波を利用して該試料を分析する試料分析方法である。最終的に外側へ出射された出射波とは、試料や入射部材内を1回であろうが複数回であろうが伝搬した後に、結局、外側へ出射されることになったテラヘルツ波をいう。

発明の効果

[0022] 本発明による試料分析方法によれば、微小試料、微量試料もしくは薄層試料の組成、物性、質量、寸法を精確に測定することができる。

図面の簡単な説明

[0023] [図1]図1は、実施形態における試料保持部および試料保持部でのテラヘルツ波伝搬経路を示した図である。

[図2]図2は、実施例1におけるTHz-TDSのイメージング装置全体を示した図である。

[図3]図3は、実施例1における試料保持部の具体的構造を示した図である。

[図4]図4(a)は、実施例1のTHz-TDSによる時間波形を示した図であり、(b)は、実施例1における試料保持部および試料保持部でのテラヘルツ波伝搬経路を示した図である。

[図5]図5は、実施例1による透過率の周波数特性を表した図である。

[図6]図6(a)は、本実施例の試料保持部40を示す図であり、(b)は、図6(a)のA部の拡大図である。

[図7]図7は、実施例3における試料保持部を示した図である。

[図8]図8は、実施例4におけるビオチンメンブレンアレイの模式図と比較例である蛍光検出画像である。

[図9]図9は、実施例4におけるビオチンメンブレンアレイ上のストレプトアビジンの検出画像である。

[図10]図10は、実施例5における糖鎖メンブレンアレイ上のレクチンの検出画像である。

[図11]図11は、従来のTHz-TDSにおける試料保持部およびテラヘルツ波伝搬経路を説明する図である。

[図12]図12は、比較例であるATR法による試料保持部およびテラヘルツ伝搬経路を示した図である。

発明を実施するための形態

[0024] 本発明の実施形態として、本発明が従来技術と大きく異なる点を中心に説明する。従来技術と異なる点は、試料保持部10および試料保持部内でのテラヘルツ波の伝送経路にある。なお、テラヘルツ波の光源、光学系、データ処理方法等については実施例にて具体的に説明する。

[0025] 図1を用いて本実施形態の試料保持部10および試料保持部内でのテラヘルツ波伝搬経路の説明をする。本実施形態の試料保持部10は、被測定対象である試料12と、試料12の一方の主面に当接された反射部材11と、試料12のもう一方の主面に当接された入射部材13により構成される。

[0026] 反射部材11は試料12より屈折率が大きくテラヘルツ波をほぼ100%反射するミラーである。その他に、メタマテリアルのように負の屈折率を有する部材を用いることもできる。

[0027] 入射部材13は試料12と屈折率が異なり、かつ、大気よりも屈折率が大きい材料からなる。より好ましくは、入射部材13の屈折率は試料12の屈

折率より大きいほうがよく、例えば入射部材13の材料としては高抵抗シリコン(Si)や透光性セラミックが用いられる。後に説明する多重反射を有効に使えるからである。

- [0028] 試料12はテラヘルツ波に対し、透過性、吸収性を有する素材である。
- [0029] ここで、反射部材11と試料12の間の境界を第一界面21と呼び、試料12と入射部材13の間の境界を第二界面22と呼び、入射部材13と大気との間の境界を第三界面23と呼ぶ。さらに第一界面21にて生じる反射波を第一面反射波と呼び、第二界面22にて生じる反射波を第二面反射波と呼び、第三界面23にて生じる反射波を第三面反射波と呼ぶ。
- [0030] 本発明は、第一界面21にて生じる第一面反射波、および、第二界面22にて生じる第二面反射波、により生じる干渉波を利用して試料12を分析することに特徴がある。以下、その説明を行う。
- [0031] まず、入射部材13の外側(大気側)から試料保持部10に向けてテラヘルツ波が照射される。この照射波Iは第三界面23を通過し入射部材内伝搬波 t_0 となる。このとき大気と入射部材13との誘電率の違いによりテラヘルツ波に屈折が起きる。入射部材内伝搬波 t_0 の一部は試料12に入射し、残りの一部は第二界面22にて反射して入射部材内伝搬波 t_1 (反射波)となる。入射部材内伝搬波 t_1 の一部は第三界面23で反射して入射部材内伝搬波 t_2 (反射波)となり、残りの一部は第三界面を通過して出射波 R_1 として出射される。
- [0032] 一方、試料12に入射された伝搬波は試料内伝搬波 r_0 となって所定の角度をもって試料内を伝搬する。所定の角度は、入射部材13と試料12の誘電率の違いにより決まる。試料内伝搬波 r_0 は第一界面21で反射され、試料内伝搬波 r_1 (反射波)となる。さらに試料内伝搬波 r_1 の一部は第二界面22を反射するが、残りの一部は第二界面22を通過して更に第三界面23を通過して出射波 R_2 となって出射される。第三界面23を通過せずに反射した波は入射部材内伝搬波 r_1t_2 (反射波)となる。
- [0033] 試料内伝搬波 r_1 から第二界面22で反射した伝搬波は試料内伝搬波 r_2 と

なる。試料内伝搬波 r_2 は第一界面 21 で反射したのち、一部が第二界面 22 を通過して更に一部が第三界面 23 を通過して出射され、もうひとつの出射波 R_3 となる。

- [0034] このときの出射波 R_1 と出射波 R_2 により形成される干渉波の振幅の大きさを時間軸で求め、フーリエ変換することにより、試料 12 の組成、物性、質量、寸法を求めることができる。また、出射波 R_1 と出射波 R_2 および出射波 R_3 より形成される干渉波の振幅の大きさを時間軸で求め、フーリエ変換することもできる。さらに、第一界面 21、第二界面 22、第三界面 23 での多重反射により形成される干渉波の振幅の大きさを時間軸で求め、フーリエ変換することにより、より精確に試料 12 の組成、物性、質量、寸法を求めることができる。
- [0035] 従来技術の THz-TDS では試料を面内方向に走査して多点測定を行う際、試料面の凹凸が大きいと試料 102 からの反射波 R_0 や出射波 R_1 （図 1 1 の R_0 、 R_1 ）の角度が安定せず精確に測定できない問題があった。
- [0036] それに対し本発明は図 1 のように、試料保持部 10 に表面平滑な入射部材 13 を設けたので、第二界面 22 からの反射波の角度を安定して計測できる利点がある。さらに、本発明は試料保持部 10 に表面平滑な入射部材 13 を設け、第二界面 22 と検出素子 36 の距離を一定にしたので、試料を面内方向に走査して多点測定を行う際、第二界面 22 からの反射波を同じ時間基準で計測できる利点がある。そのため試料 12 の物性等を精確に測定できるようになった。
- [0037] 従来技術の THz-TDS では、試料 102 が微小であったり厚みが薄い場合は試料内のテラヘルツ波の伝送経路自体が短くなり電磁波吸収が十分に行われず精確に測定できないという問題があった。また、試料 102 に含まれる測定対象物質の量が微量であった場合も電磁波吸収が十分に行われず精確に測定できないという問題が起きた。
- [0038] それに対し本発明は、試料保持部 10 に表面平滑な入射部材 13 を設け、第二界面および第一界面でのテラヘルツ波の多重反射を積極的に用いること

により、テラヘルツ波の伝送経路を実質的に長くして、微小微量な試料でも測定可能にしている。

- [0039] 従来技術のT H z – T D Sでは、試料102を測定装置に配置するまでに、試料表面が大気中に触れるのでその間に大気中の不純物が付着し精確な測定の妨げとなっていた。それに対し本発明は、試料12を反射部材11と入射部材13で挟み込むので、試料12が大気中に直接触れることはなくなり、不純物が後に付着するという問題も解決できる。
- [0040] さらにここで、比較例としてA T R (attenuated total reflection) 法を挙げ、比較例と本発明の対比を行う。
- [0041] A T R法は赤外光を用いた赤外分光分析法である。図12に示したとおり、試料202と、それより屈折率の大きいS i (シリコン) プリズム203を接触させ、赤外光である照射波Iの入射角を調整し、プリズム内部で全反射が起こるようにして出射波R₁を測定する方法である。
- [0042] このとき赤外光は試料202にわずかに、所定の深さだけ入り込んでから反射するので、試料202表面の赤外吸収スペクトルが得られる。このスペクトルを解析することにより試料202の構造解析や定性定量分析を行うことができる。このように試料202に所定の深さだけ入り込むエバネッセント波Eを用いるのがA T R法の特徴である。
- [0043] また、図12のようにプリズム内での多重反射を用いたA T R法では、プリズム203の長さと厚さと光源から出た照射波Iの入射角度で決まる多重反射回数が試料202のサンプリング回数となる。
- [0044] 本発明は次に示す点でA T R法と異なる。本発明とA T R法ではテラヘルツ波の多重反射を用いる点で同じであるが、A T R法は試料202の外表面で全反射を起こさせプリズム203内で起きた多重反射を利用しているのに対し、本発明は試料12内で起きた多重反射も利用している点で原理が異なる。
- [0045] 試料表面による電磁波の吸収を利用するA T R法より、試料内における電磁波吸収を利用する本発明は、電磁波の吸収が起き易く、試料12の微小微

量検出に適している。

[0046] また、A T R法は入射部材内（プリズム内）での多重反射であり、試料内での多重反射を利用しないので、テラヘルツ波を透過してしまう試料の測定には適していない。本発明はテラヘルツ波を透過する試料12に適した測定方法であり、かつ、試料内の多重反射を利用しているという点でA T R法とは全く異なる方法である。

[0047] 以上が、本発明が従来技術と大きく異なる点である。以下、図面を参照しつつ本発明の実施例を具体的に説明する。

[0048] （実施例1）

図2は、テラヘルツ時間領域分光法（T H z-T D S）を用いたイメージングシステム30である。イメージングシステム30は、T H z-T D Sの光路中に試料駆動用のX Yステージ34を配置し、試料12のラスタスキャンにより画像を取得できるように構成されており、各周波数での透過率画像や、吸光度画像を得ることができる。

[0049] テラヘルツ波は、バイアス電圧を印加した光スイッチ（発生素子32）にフェムト秒パルスレーザーを当てた際に生じるキャリアによって瞬時電流を生じさせ、この時間微分に比例したテラヘルツパルス波を発生させることにより出力される。一方、テラヘルツ波の光スイッチ（検出素子36）はこの反対の構成をとっており、電圧を印加する代わりに電流計を取り付けている。

[0050] テラヘルツ波発生時と同様にフェムト秒レーザーをアンテナのギャップに照射して光キャリアを生成させると、ギャップ領域の電気伝導度が増加して一時的にアンテナ回路が閉じた状態になる。この時、テラヘルツ波が検出素子36に到着していると、検出素子36にテラヘルツ波の電場による電界が加わることによってアンテナ回路にテラヘルツ波の振幅に比例した電流が流れ、その電流値が検出される。

[0051] また、プローブ光とテラヘルツ波の間に光学遅延を与えることにより、その光学遅延に応じた時刻のテラヘルツ波の電場強度を検出することができる

。 T H z – T D S ではこの光学遅延により生じた僅かに異なる時間の電場強度を測定し、ひとつの時間波形とするサンプリング法を用いる。このようにして得られた時間波形をフーリエ変換し、位相と強度両方の周波数スペクトルに変換することが T H z – T D S の大きな特長である。

[0052] イメージングシステム 3 0 では、波長 8 4 0 nm、出力 6 5 0 mW、パルス幅 1 0 0 fs 以下、繰り返し周波数 8 0 MHz のフェムト秒レーザーを使用し、光スイッチ 3 2、3 6 には低温成長型 GaAs 膜 (L o w - t e m p e r a t u r e g r o w n G a A s、LT-GaAs) を用いた。

[0053] 図 3 は試料 1 2 の具体的な固定方法を示したものである。試料 1 2 の第一の主面（図 3 において上側）および第二の主面（図 3 において下側）にそれぞれ反射部材 1 1、入射部材 1 3 を配置した状態で固定する。次に、穴の開いた下側保持プレート 1 5 に下側凸形状の入射部材 1 3 をはめ込み、入射部材 1 3 の上から上側保持プレート 1 4 を重ね、その後、取り付けネジ 1 6 でこれらを固定する。このとき、試料 1 2 の第一の主面と第二の主面は平行となり、厚みのばらつきは 1 % 以内であった。

[0054] 試料 1 2 の第一の主面と第二の主面を平行にすることにより、第一界面 2 1 と検出素子 3 6 との距離、および第二界面 2 2 と検出素子 3 6 との距離をそれぞれ一定にでき、試料を面内方向に走査して多点測定を行う際、界面からの反射波を同じ時間基準で計測できる利点がある。

[0055] 試料 1 2 を入れる試料室（図示せず）およびレーザー光路は、水蒸気の影響を取り除くために、窒素ページを行ってから測定を行う。

[0056] 図 2 にイメージングシステム 3 0 の光学系概略図を示す。光スイッチ 3 2 から放射されたテラヘルツ波は放物面鏡 3 3 で反射され、試料 1 2 の置かれた集光位置に入射される。被測定対象となる試料 1 2 は X Y ステージ 3 4 に載置され、二次元的に移動してポイント毎に分光測定を行いながら、順次 X Y ステージ 3 4 を動かしてイメージングを行う。

[0057] 本実施例における反射測定系では、光スイッチ 3 2 から放射されたテラヘルツ波は放物面鏡 3 3 ($f = 237.1 \text{ mm}$ 、 $\text{NA} = 0.26$) により集光

され、試料12に対して下から20°の角度で斜め入射する。

[0058] 試料保持部10からの反射波を測定して面方向にスキャンする際、試料面は平滑で傾きを持たないことが望ましい。

[0059] また、本実施例では、高抵抗シリコン(Si)単結晶(抵抗率10kΩ·cm以上)による入射部材13を試料面に当接して設置した。高抵抗シリコン(Si)はテラヘルツ波の吸収ロスが小さく入射部材に適している。

[0060] Siはテラヘルツ波帯における屈折率が3.415と一定であり、ポリエチレンなどのプラスチック素材より屈折率が大きいため空気からSiにテラヘルツ波が入射する際の損失は大きいが、テラヘルツ波帯におけるSiの吸収係数は小さく、Si内部でのテラヘルツ波の損失がほぼ0と見なすことができる。このSi材の入射部材13を設けたことにより、テラヘルツ波は集光しながら5.8度の入射角で試料12に入射することとなる。

[0061] 本実施例の反射測定系ではSi表面と試料12との界面からの反射波が検出されるが、検出する試料が微小微量であることから、図3に示すように試料12のもう一方の面に反射部材11となるミラーを配置し、往復分の光路長による吸収を期待した光学系とした。

[0062] これらの影響を確認するために厚みの異なるポリエチレン板を試料12とし、反射測定系(試料12の上面にミラーを配置した系)による時間波形ならびに周波数スペクトルを比較した。

[0063] 図4に板厚500μmと板厚400μmのポリエチレン板を試料12としたときの時間波形を示す。図4右下に示すように、(i)シリコンと試料(サンプル)界面での反射、(ii)試料上面のミラーからの反射、(iii)2往復目のミラーからの反射信号が時間波形に観測された。この結果をフーリエ変換し周波数軸のグラフで表すと、図5に示すように、透過率スペクトルが干渉波となった。これは、先述の(i)や(ii)による干渉である。

[0064] 図5に記載されている透過スペクトルは以下のようにして求めた。まず、図4の時間波形における3つのデータ(ref、400μm、500μm)

それぞれをフーリエ変換した。次に、図4の $400\mu m$ のフーリエ変換を図4の $r_e f$ のフーリエ変換で割って求め、図5の $400\mu m$ の透過スペクトルとした。また、図4の $500\mu m$ のフーリエ変換を図4の $r_e f$ のフーリエ変換で割って求め、図5の $500\mu m$ の透過スペクトルとした。

[0065] 図5からわかるとおり、厚み変化に伴う試料内を伝搬する光路長に応じて干渉がずれて観測された。この結果、厚みが $100\mu m$ しか変わらないポリエチレンの板でも、図中破線で示す周波数（1.5 THz）において、透過率が80%も変化して観測された。

[0066] このような測定系においては、試料をXYステージ34でXY方向にスキヤンし、任意の周波数で切り出した画像により、透過率や透過強度の分布を測定することができる。その他にも、屈折率や誘電率などの物性値も測定可能となる。

[0067] (実施例2)

図6(a)に本実施例の試料保持部40を示す。試料保持部40は、反射部材11、試料12、入射部材13およびテラヘルツ波反射抑制層41からなる。実施例1と同じ構成には同じ符号を付し説明を省略する。

[0068] 試料保持部40の特徴は、入射部材13の外側(大気側)に当接して別層を設けたことにある。この層は、照射波Iの反射を抑制するためのテラヘルツ波反射抑制層41である。

[0069] 実施例1で説明したとおり、入射部材13はSi材であるが、それでも少なからず照射波Iを反射する。照射の時点ですぐに反射が起きるとテラヘルツ波検出の効率が低くなってしまい、微小微量な試料12の測定が難しくなる。また、干渉波形の解析も複雑になる。そこで、本実施例の構成により照射波Iの反射を抑えようというのが実施例2の意図するところである。

[0070] 図6(b)は、図6(a)のA部の拡大図である。図6(b)に示したとおり、テラヘルツ波反射抑制層41は、底辺w、高さhの三角突起42を周期的に配列した構造からなる。三角突起42は円錐でも四角椎でもよい。

[0071] 三角突起42の材質は入射部材13と同じSi材である。三角突起42は

S_i 基板に対するエッチング、もしくは溝加工により形成される。

[0072] このような三角突起42を有することにより、大気を含めた周囲の誘電率が徐々に変化する状態を作り出している。テラヘルツ波反射抑制層41の三角突起42により、大気の誘電率（およそ1）からS_iの誘電率（およそ3.4）への変化が滑らかに行われ、その結果、照射波Iが反射しにくくなる。

[0073] なお、実施例2では三角突起42の例を示したが、他の例として、誘電率の異なる層を複数用いて、誘電率が段階的に変化するように複数重ねた構造としてもよい。要するに誘電率が徐々に変化する状態となつていればテラヘルツ波反射抑制層として機能する。

[0074] (実施例3)

図7に本実施例の試料保持部50を示す。試料保持部50は、反射部材11、試料12、入射部材13からなる。実施例1と同じ構成には同じ符号を付し説明を省略する。

[0075] 試料保持部50の特徴は、試料12が誘電体基板51と薄膜52で構成される点である。試料12は誘電体セラミック材を焼結し、その上に薄膜形成法を用いて薄膜52を形成したものである。誘電体基板51と薄膜52の誘電率は当然異なる。

[0076] このような試料12の場合、どちらを主に測定したいかで試料12の上下の向きを変え、より精確な測定結果を得ることができる。例えば薄膜52についての物性を主に測定したい場合は、薄膜52側を反射部材11に当接して設ければよい。誘電体基板51についての物性を主に測定したい場合は、誘電体基板51側を反射部材11に当接して設ければよい。

[0077] すなわち、試料12が誘電率の異なる複数層で形成されているときは、試料12の複数層のうちの分析対象となる層を反射部材11に当接して、試料12を分析するとより精確な測定値を得ることができる。

[0078] (実施例4)

実施例4では、電気泳動後のタンパク質やDNAの転写に用いられるメン

ブレンと呼ばれる高分子膜を、小分子とタンパク質の結合検出のために用いた例を示す。メンブレンの材質はポリフッ化ビニリデン（P V D F）からなる。このメンブレンに生体高分子を付着させた試料の分析例を以下に示す。

- [0079] メンブレンの屈折率は約 1.1 と低く、そこに生体高分子が付着、浸透することで屈折率が大きくなる事が期待される。このことは屈折率変化に伴う入射部材（S i）界面での反射強度の減少とともに、往復時の実効的な光路長が長くなる事が予想される。
- [0080] メンブレンは多孔質の膜であり、材質や空隙率が異なることで、生体高分子に対する結合能が異なる。例として、B I O - R A D 社製のタンパク質吸着能に優れた P D V F メンブレンとニトロセルロースメンブレンおよび、精密ろ過フィルターとして使用される M I L L I P O R E 社製のメンブレンなどが挙げられる。
- [0081] メンブレンは、さまざまな材質でテラヘルツ波帯に特徴的な吸収を示すことから、各種応用法に合わせて選択することが可能である。また、タンパク質や D N A などの分析を行う際に、メンブレンの仕様として明記されている吸着能が必ずしも重要ではなく、メンブレン上に化学的な処理を行うことで選択的にホストとなる生体高分子を吸着できるようになる。
- [0082] D N A のような液体サンプルを基板上に滴下し、乾燥させて T H z - T D S などで分光測定を行う際、乾燥ムラにより試料の状態が不均一になり測定結果に影響を与えることがある。しかし、メンブレンのように浸透性のある基板を採用することにより、その問題を解決できることも知られている。
- [0083] 低分子化合物そのものは、メンブレンとまったく相互作用しないか、極めて弱い相互作用しかしないため、タンパク質との反応後に行う洗浄によって容易に流れ出してしまう。
- [0084] そこで本実施例では、低分子化合物に化学処理によって疎水性を付加し、メンブレンと疎水結合によって固定化する方法を用いた。疎水性の付加には、低分子化合物に疎水性ポリエチレングリコール（P E G）を結合する公知の手法で疎水性を与え、表面が疎水性の特性を持つ P V D F メンブレンに結

合（固定化）させた。

- [0085] なお、本実施例ではPEG（平均分子量3400）と分子量の異なるMPEG（Methyl PEG、平均分子量5000）においても同様に低分子化合物を結合させ、固定化法の違いによる測定結果の比較を行った。
- [0086] 低分子化合物とタンパク質は、強固な結合をすることで知られているビオチンとストレプトアビシンを用いた。ビオチンをPEGとMPEGにそれぞれ結合させ、メンブレンとの疎水性相互作用により固定化した。固定化の際、ビオチンは $1 \times 10^{-3} M$ （Mはモル／リットルの意味）から $3 \cdot 2 \times 10^{-6} M$ まで濃度を段階的に変化させ、再現性を確認するために各2連でドットプロットを行った。それぞれに滴下した量は $0 \cdot 2 \mu\text{L}$ リットルずつで、メンブレン上では約3mmの円状に広がった。
- [0087] その後、未処理のメンブレン上にストレプトアビシンが結合することを防ぐために、スキムミルクでブロッキング処理を施した。以後、このように作成された試料をメンブレンアレイと記す。
- [0088] 一方、ストレプトアビシンの結合を確認するために、同様の処理を行って作成したメンブレンアレイに対し、蛍光標識（Alexa₆₃₃：Alexa Fluorは登録商標）付のストレプトアビシンを反応させて、別途蛍光検出にて結合の確認を行った。
- [0089] 図8に先の方法で作成したメンブレンアレイの模式図と、蛍光標識による検出結果を示す。図8右図の蛍光画像において濃い色に見える部分が標識されたストレプトアビシンが検出されている箇所である。
- [0090] メンブレンに固定化せず、ビオチン溶液を滴下しただけの下段2列は、洗浄過程でメンブレンからビオチンが洗い流されたため、ストレプトアビシンと結合できなかった。このことから、PEGによるビオチンの固定化が正しく出来ており、そのビオチンがストレプトアビシンとの結合能を有していることが確認できた。
- [0091] THz-TDSの反射測定系で得た1.5テラヘルツでの画像結果を図9に示す。こちらの画像は標識無しのストレプトアビシンを反応させた非標識

検出の結果で、明るいほど吸収が大きいことを示す。蛍光画像と同様に、下段2列のビオチン溶液のみを滴下した場所ではストレプトアビジンの存在が確認できなかった。

- [0092] さらにMPEGを使ってメンブレン上にビオチンを固定化した方の反応性が高く、この結果は蛍光法による傾向と同じであった。
- [0093] このようなリンカーとなる物質はさまざまなもののが報告されており、小分子やメンブレンの種類に合わせた最適な手法がある。
- [0094] またわずかではあるが、蛍光画像では確認できていない低濃度（1. 6 × 10⁻⁵M）でも吸収が見られ、Al₆₃₃を用いた蛍光検出よりも少ない量まで検出できている。
- [0095] （実施例5）
- 実施例5では、他の生体高分子に対して本発明を用いた非標識検出を行っており、糖と糖蛋白（レクチン）の結合についての結合の有無を画像化した。画像化したものを図10に示す。
- [0096] 糖鎖は複数の糖が連なった化合物で、特に細胞表面上に存在する糖鎖はレクチンやウイルス、脂質などと結合し、細胞に情報を伝達する。細胞の成長や感染、免疫機能などと密接に関連することから、生命活動においても重要な物質と言われている。しかし、結合力が抗原や抗体との結合のように高くないことから、相互作用の分析が難しいとされている。
- [0097] 本実施例では、糖鎖中のガラクトースに選択的な結合性を示すレクチンとの反応を先の実施例と同じ方法でイメージングし、非標識検出を試みた。糖鎖は、5糖、4糖、ラクトース（Lac）をそれぞれ上下2連ずつメンブレンに固定化し、一番下の段には固定化処理を行わないラクトースを用いた。
- [0098] その結果、先のビオチンのメンブレンアレイと同様に、固定化していない場合は洗浄などの処理によりメンブレンからはがれ落ち、レクチンと反応できていない様子が確認できた。
- [0099] また、5糖や4糖の方がラクトースよりもレクチンと反応性が高い結果が得られたことは、各分子あたり5糖、4糖にはガラクトースが2個、ラクト

ースにはガラクトースが1個含まれることから妥当な結果と考えられる。

- [0100] 本手法を発展させた低分子化合物のメンブレンアレイによる非標識検査は、創薬分野において候補物質を迅速に探査するスクリーニング技術になりうると期待できる。
- [0101] スクリーニングとして本手法を導入し、既知の候補物質アレイと未知のタンパク質群（混合物）とを反応、画像化する。その結果、結合が見つかるとその部分を切り出し、電気泳動法を利用して分子量を求め、さらにその部分を切り出して結晶化し、X線構造解析法を利用して立体構造調べることが可能となる。こういった利用法は、従来の標識化が困難な物質や、生体から抽出した混合物の状態のタンパク質群の分析に適している。例えば、 $\text{A}\beta$ タンパク質などは、凝集性が高いので、好適に用いられる。

符号の説明

- [0102]
- 1 0 試料保持部
 - 1 1 反射部材
 - 1 2 試料
 - 1 3 入射部材
 - 2 1 第一界面
 - 2 2 第二界面
 - 2 3 第三界面
 - 3 1 レーザ光源部
 - 3 2 光スイッチ（発生素子）
 - 3 3、3 5 放物面鏡
 - 3 4 X Yステージ
 - 3 6 光スイッチ（検出素子）
 - 3 7 データ処理部
 - I 照射波
- $t_0, t_1, t_2, t_3, r_1 t_1, r_2 t_1$ 入射部材内伝搬波
 $r_0, r_1, r_2, r_3, t_2 r_0$ 試料内伝搬波

R_1 、 R_2 、 R_3 出射波

R_0 反射波

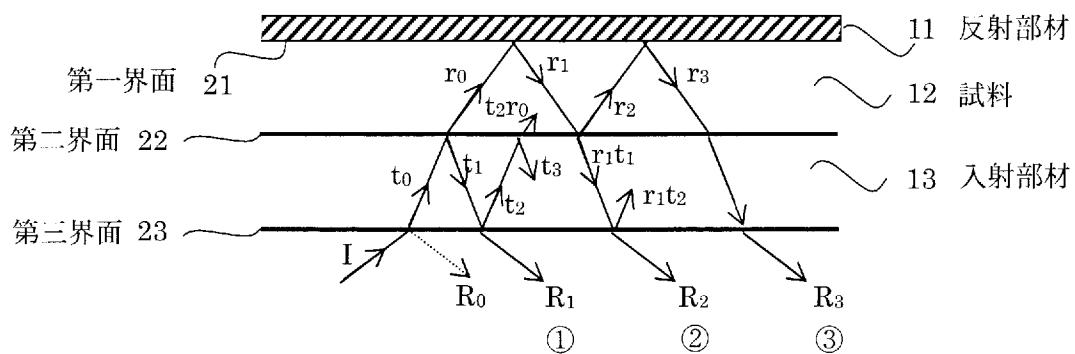
請求の範囲

- [請求項1] テラヘルツ波に対し透過性を有する試料を分析するための試料分析方法であって、
該試料の第一の主面側に反射部材を当接して設け、
該試料の第二の主面側に入射部材を当接して設け、
該入射部材の外側から該試料に向けてテラヘルツ波を照射し、
該試料の第一の主面と該反射部材との界面における第一面反射波、および、該試料の第二の主面と該入射部材との界面における第二面反射波、により生じる干渉波を利用して該試料を分析する試料分析方法。
- [請求項2] 前記試料の第一の主面と前記反射部材との界面、および、前記試料の第二の主面と前記入射部材との界面、が平行であることを特徴とする請求項1に記載の試料分析方法。
- [請求項3] 前記干渉波は、前記第一面反射波から前記試料および前記入射部材を通過して出射された出射波と、前記第二面反射波から前記入射部材を通過して出射された出射波と、により生じるものであることを特徴とする請求項1または2に記載の試料分析方法。
- [請求項4] 前記干渉波は、前記試料の第一の主面と前記反射部材との界面、および、前記試料の第二の主面と前記入射部材との界面、におけるテラヘルツ波の反射が複数回行われた多重反射波から形成されることを特徴とする請求項1～3のいずれかに記載の試料分析方法。
- [請求項5] 前記反射部材の屈折率は前記試料の屈折率より大きく、前記入射部材の屈折率は前記試料の屈折率より大きく、かつ、前記入射部材の屈折率は前記入射部材の外側に存在する大気の屈折率より大きいことを特徴とする請求項1～4のいずれかに記載の試料分析方法。
- [請求項6] 前記入射部材の外側に当接してテラヘルツ波反射抑制層を設けたことを特徴とする請求項1～5のいずれかに記載の試料分析方法。
- [請求項7] 前記試料が誘電率の異なる複数層で形成されているときの試料分析方法であって、前記試料の複数層のうちの分析対象となる層を前記反

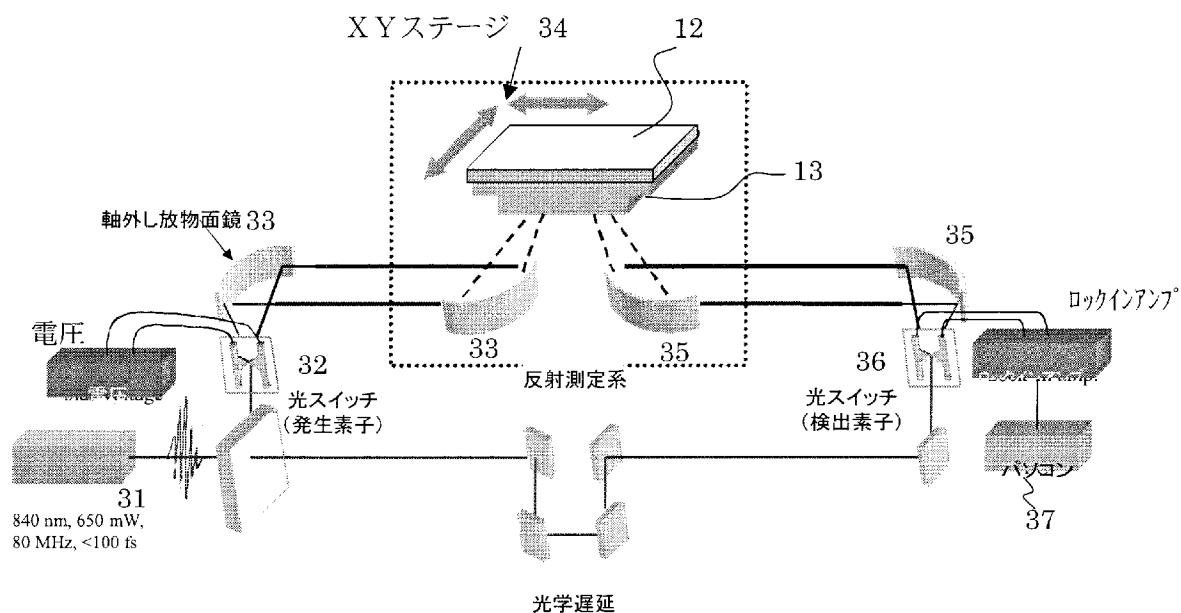
射部材に当接して該試料を分析することを特徴とする請求項 1～5 の
いずれかに記載の試料分析方法。

- [請求項8] テラヘルツ波に対し透過性を有する試料を分析するための試料分析
方法であつて、
 該試料の第一の主面側に反射部材を当接して設け、
 該試料の第二の主面側に入射部材を当接して設け、
 該入射部材の外側から該試料に向けてテラヘルツ波を照射し、
 該試料の第一の主面と該反射部材との界面における反射波と、
 該試料の第二の主面と該入射部材との界面における反射波と、
 該入射部材と該入射部材の外側の界面における反射波と、を生じさせ
た後、
 最終的に該入射部材を透過して外側へ出射された複数の出射波により
生じる干渉波を利用して該試料を分析する試料分析方法。

[図1]

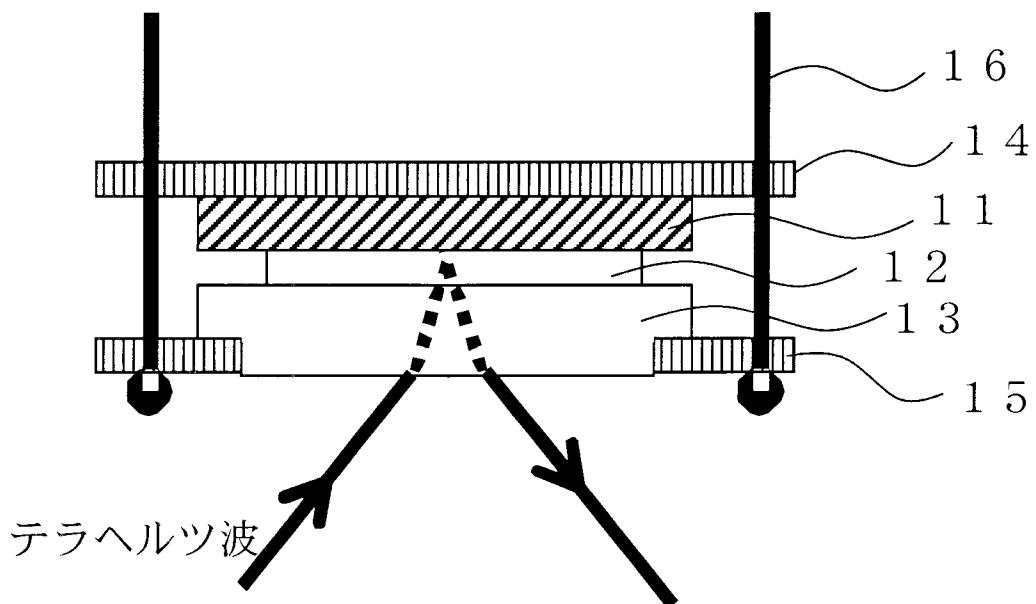
10

[図2]

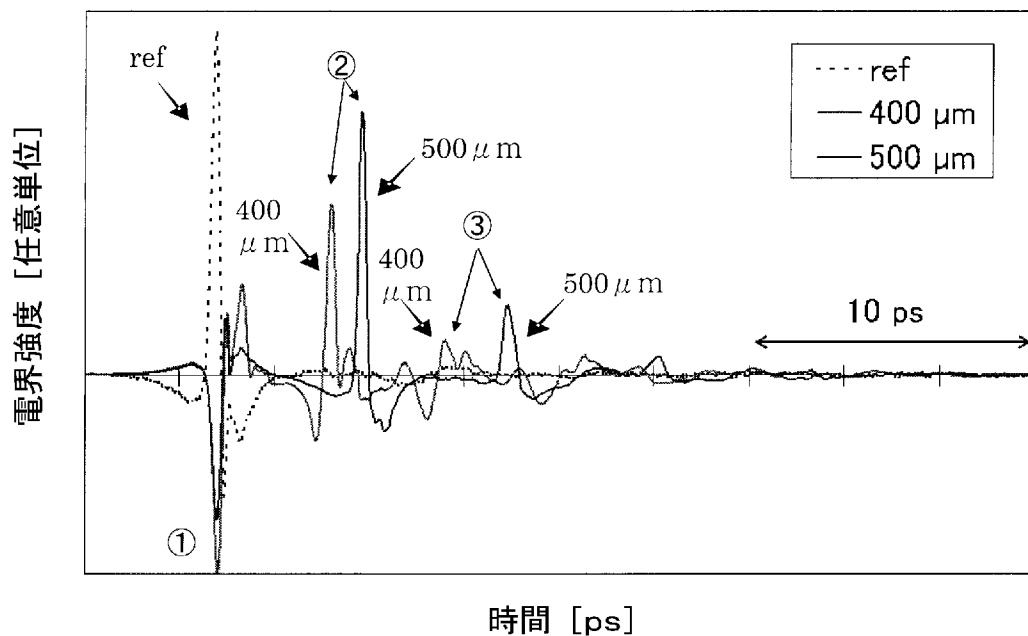


30 THz-TDS イメージングシステム

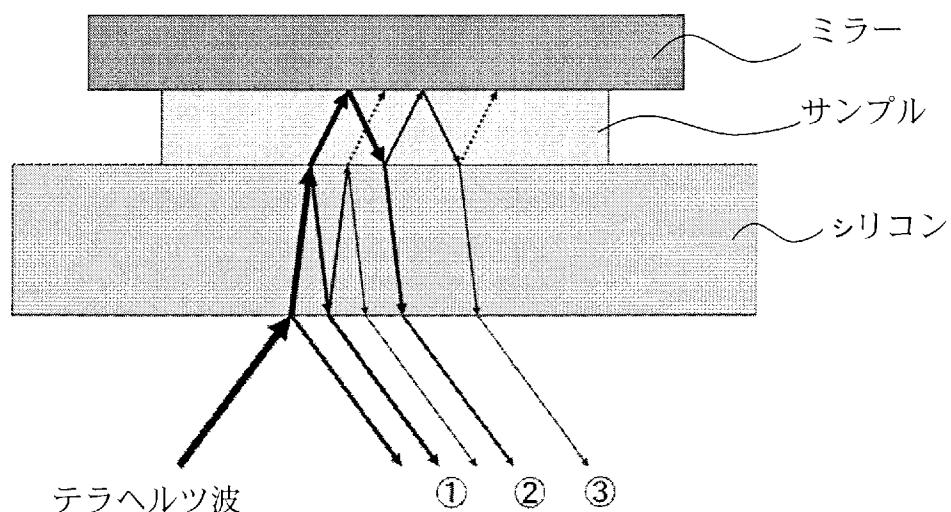
[図3]

1 0

[図4]

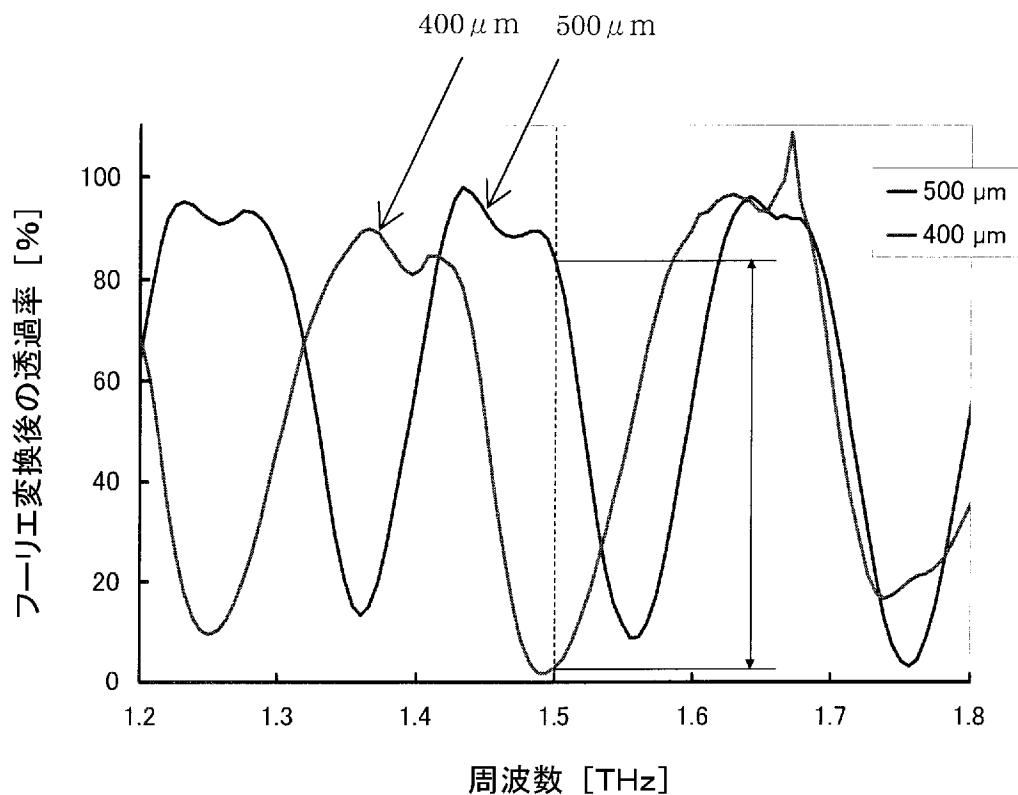


(a) THz-TDSによる時間波形

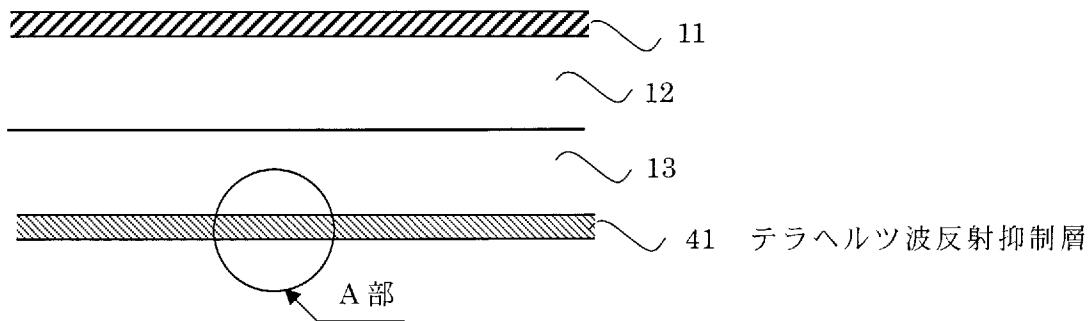


(b) テラヘルツ波伝搬経路

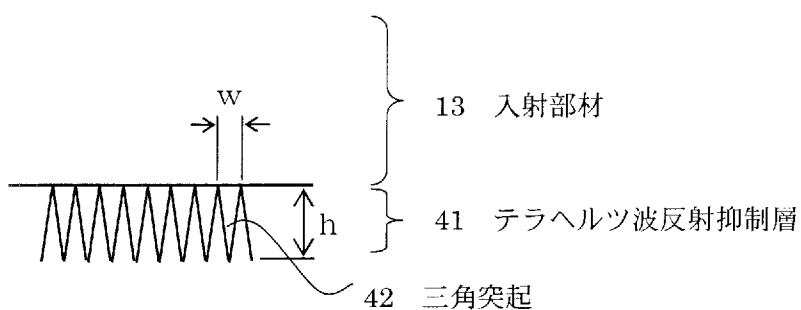
[図5]



[図6]

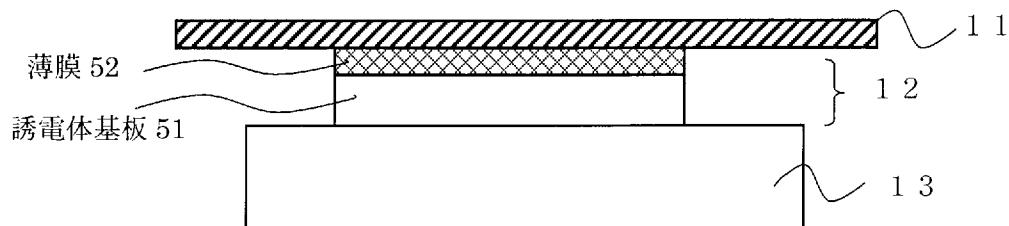
40

(a)

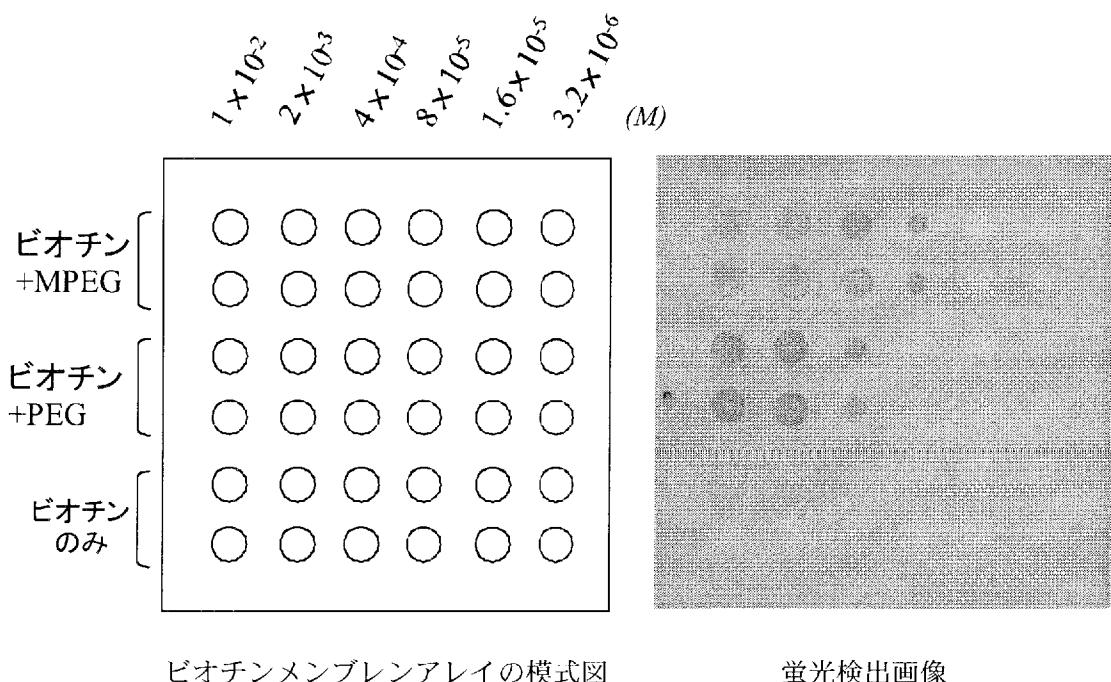


(b) A部拡大図

[図7]

50

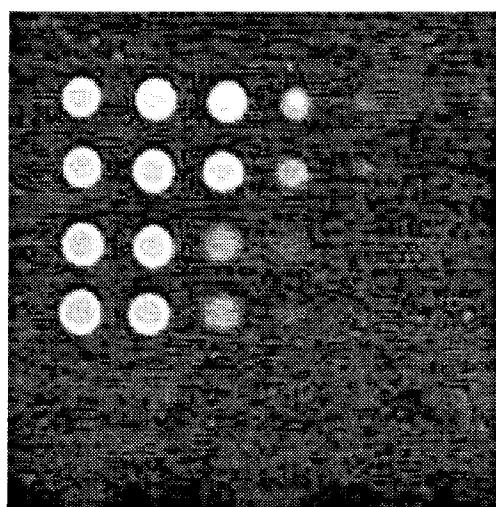
[図8]



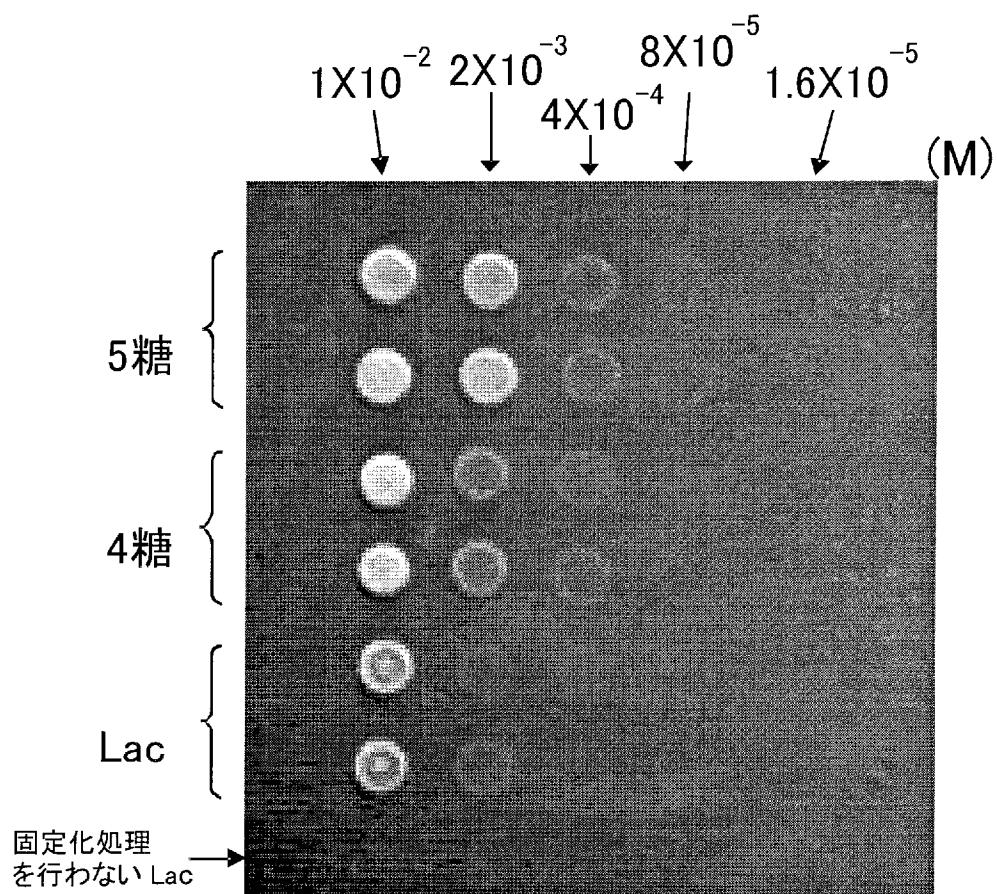
ビオチンメンブレンアレイの模式図

蛍光検出画像

[図9]

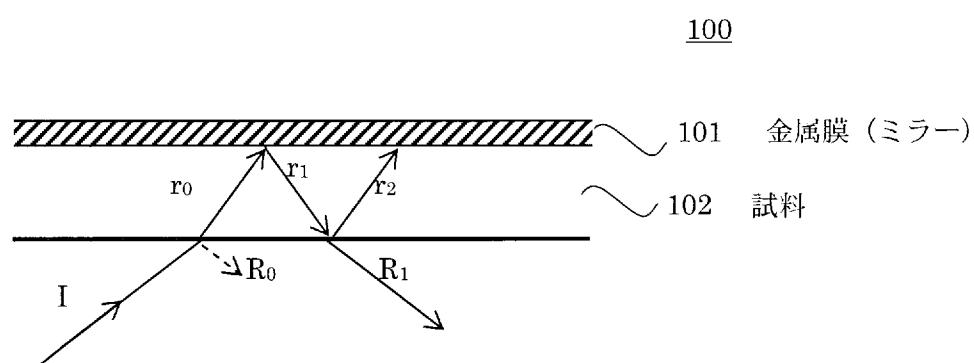
ビオチンメンブレンアレイ上の
ストレプトアビジンの検出画像

[図10]



糖鎖メンブレンアレイ上のレクチンの検出画像

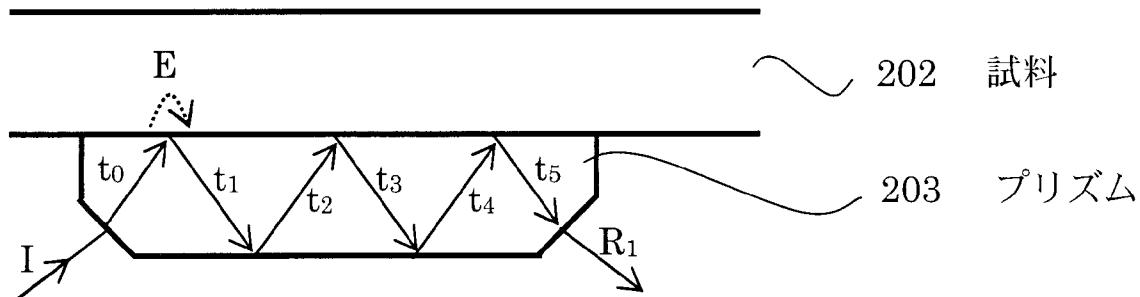
[図11]



I : 入射波

 r_0, r_1, r_2 : 試料内伝搬波 R_1 : 出射波 R_0 : 反射波

[図12]

200

I : 入射波

t₀, t₁, t₂, t₃, t₄, t₅ : プリズム内伝搬波R₁ : 出射波

E : エバネッセント波

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/004735

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
G01N21/35 (2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
G01N21/00-21/61

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
 Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2009
 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2009 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2009

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
JSTPlus (JDreamII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2004-101510 A (Tochigi Nikon Corp.), 02 April 2004 (02.04.2004), fig. 11, 12 (Family: none)	1-8
A	JP 2004-198250 A (Tochigi Nikon Corp.), 15 July 2004 (15.07.2004), fig. 4 (Family: none)	1-8
A	WO 2003/058212 A1 (Nikon Corp.), 17 July 2003 (17.07.2003), fig. 9, 11 & EP 1469298 A1	1-8

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
07 October, 2009 (07.10.09)

Date of mailing of the international search report
20 October, 2009 (20.10.09)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/004735

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2006/030756 A1 (The University of Tokyo), 23 March 2006 (23.03.2006), fig. 1 & JP 2007-333379 A	1-8
A	JP 2007-192607 A (Canon Inc.), 02 August 2007 (02.08.2007), fig. 3 (Family: none)	1-8
A	JP 2008-175794 A (Tohoku University), 31 July 2008 (31.07.2008), fig. 2, 6 (Family: none)	1-8
A	Hideaki Kitahara, et al., "Applications of Terahertz Time-Domain Reflectometry", IEEJ Transactions on Fundamentals and Materials, Vol.127, No.7, 2007, p.391-396	1-8

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. G01N21/35 (2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. G01N21/00-21/61

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2009年
日本国実用新案登録公報	1996-2009年
日本国登録実用新案公報	1994-2009年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

JSTPlus (JDreamII)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 2004-101510 A (株式会社栃木ニコン) 2004.04.02, 図11,12 (ファミリーなし)	1-8
A	JP 2004-198250 A (株式会社栃木ニコン) 2004.07.15, 図4 (ファミリーなし)	1-8
A	WO 2003/058212 A1 (株式会社ニコン) 2003.07.17, 図9,11 & EP 1469298 A1	1-8

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 07.10.2009	国際調査報告の発送日 20.10.2009
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（ISA/JP） 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許序審査官（権限のある職員） 島田 英昭 電話番号 03-3581-1101 内線 3292 2W 3311

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	WO 2006/030756 A1 (国立大学法人東京大学) 2006. 03. 23, 図 1 & JP 2007-333379 A	1-8
A	JP 2007-192607 A (キヤノン株式会社) 2007. 08. 02, 図 3 (ファミリーなし)	1-8
A	JP 2008-175794 A (国立大学法人東北大学) 2008. 07. 31, 図 2, 6 (ファミリーなし)	1-8
A	Hideaki Kitahara, et al., "Applications of Terahertz Time-Domain Reflectometry", 電気学会論文誌A, Vol. 127, No. 7, 2007, p. 391-396	1-8