

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2009-122007
(P2009-122007A)

(43) 公開日 平成21年6月4日(2009.6.4)

(51) Int.Cl.
G01N 21/35 (2006.01)

F I
G O I N 21/35 A

テーマコード (参考)
2 G O 5 9

審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 17 頁)

(21) 出願番号 特願2007-297520 (P2007-297520)
(22) 出願日 平成19年11月16日 (2007.11.16)

(71) 出願人 503359821
独立行政法人理化学研究所
埼玉県和光市広沢2番1号
(74) 代理人 100097515
弁理士 堀田 実
(74) 代理人 100136548
弁理士 仲宗根 康晴
(74) 代理人 100136700
弁理士 野村 俊博
(72) 発明者 伊藤 弘昌
埼玉県和光市広沢2番1号 独立行政法人
理化学研究所内
(72) 発明者 碓 智文
埼玉県和光市広沢2番1号 独立行政法人
理化学研究所内

最終頁に続く

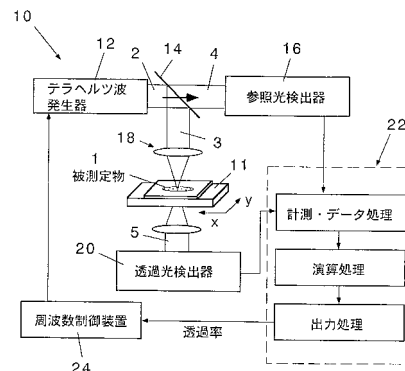
(54) 【発明の名称】 薄切片試料の含有水分量測定装置および方法

(57) 【要約】

【課題】 生体試料のような薄切片試料中の水分量を簡易かつ迅速に高精度で測定することができ、かつ試料の精密な厚さ調整なしに適正な透過率を得ることができる薄切片試料の含有水分量測定装置および方法を提供する。

【解決手段】 テラヘルツ波発生器 1 2、光波分割素子 1 4、参照光検出器 1 6、照射光学系 1 8、透過光検出器 2 0、演算装置 2 2 及び周波数制御装置 2 4 を備える。演算装置 2 2 により、入射光強度と透過光強度から薄切片試料 1 の照射部分の透過率 T を求め、薄切片試料の厚さ d を用いて、ランベルト・ベールの法則によって試料の吸収係数 μ を求め、水分の吸収係数 μ_w から薄切片試料の含有水分の体積分率 w_w を求める。また、周波数制御装置 2 4 により透過率 T が所定の最適範囲内 (例えば $T = 0.22 \sim 0.55$) となるようにテラヘルツ波の発生周波数を制御する。

【選択図】 図 1



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

所定の周波数帯域においてテラヘルツ波を、パルス波又は連続波として、連続的又は不連続的に任意の周波数を発生するテラヘルツ波発生器と、

前記テラヘルツ波を入射光と参照光に分割する光波分割素子と、

前記参照光の強度を検出する参照光検出器と、

前記入射光を薄切片試料の一部に集光して照射する照射光学系と、

前記薄切片試料を透過したテラヘルツ波の透過光強度を検出する透過光検出器と、

前記入射光強度と透過光強度から薄切片試料の照射部分の透過率と含有水分量を演算する演算装置と、

10

前記透過率をフィードバックしてテラヘルツ波の発生周波数を制御する周波数制御装置とを備えた、ことを特徴とする薄切片試料の含有水分量測定装置。

【請求項 2】

前記周波数制御装置は、前記透過率が所定の最適範囲内になるようにテラヘルツ波の発生周波数を制御する、ことを特徴とする請求項 1 に記載の薄切片試料の含有水分量測定装置。

【請求項 3】

所定の周波数帯域においてテラヘルツ波を、パルス波又は連続波として、連続的又は不連続的に任意の周波数を発生するテラヘルツ波発生ステップと、

前記テラヘルツ波を入射光と参照光に分割するテラヘルツ波分割ステップと、

20

前記参照光の強度を検出する参照光検出ステップと、

前記入射光を薄切片試料の一部に集光して照射する入射光照射ステップと、

前記薄切片試料を透過したテラヘルツ波の透過光強度を検出する透過光検出ステップと、

前記入射光強度と透過光強度から薄切片試料の照射部分の透過率と含有水分量を演算する演算ステップと、

前記透過率をフィードバックしてテラヘルツ波の発生周波数を制御する周波数制御ステップとを有する、ことを特徴とする薄切片試料の含有水分量測定方法。

【請求項 4】

前記演算ステップにおいて、

30

前記入射光強度と透過光強度から薄切片試料の照射部分の透過率 T を求め、

薄切片試料の厚さ d を用いて、ランベルト・ベールの法則によって試料の吸収係数 μ を求め、

水分の吸収係数 μ_w から薄切片試料の含有水分の体積分率 w を求める、ことを特徴とする請求項 3 に記載の薄切片試料の含有水分量測定方法。

【請求項 5】

前記周波数制御ステップにおいて、前記透過率 T が $T = 0.22 \sim 0.55$ となるようにテラヘルツ波の発生周波数を制御する、ことを特徴とする請求項 3 に記載の薄切片試料の含有水分量測定方法。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、テラヘルツ光を利用した薄切片試料の含有水分量測定装置および方法に関する。

【背景技術】

【0002】

本出願において、およそ $0.1 \sim 100$ THz の周波数を有する電磁波、すなわちこの領域の遠赤外線及びサブミリ波を「テラヘルツ波」と呼び、「THz 波」と記載する。

【0003】

テラヘルツ波 (THz 波) の発生手段として、例えば特許文献 1、非特許文献 2 が既に

50

開示されている。また非特許文献1は関連する先行文献であり、非特許文献3は未公開の文献である。

【0004】

特許文献1は、任意の周波数のテラヘルツ波を任意の時間に発生させることを目的とする。

このため、この発明では、図11の装置において、KTP結晶58は、励起光源51からの光を入射して、配置角度に応じた第1及び第2の波長の光を発生する。ガルバノスキャナ52は、ふたつのKTP結晶58の配置角度を定める。ガルバノスキャナ制御部57は、主制御部55からの制御信号に従い、ガルバノスキャナ58の駆動を制御してKTP結晶58の配置角度を定めさせる。主制御部55の記憶部には、所望の周波数のテラヘルツ波を発生させるための第1及び第2の波長と、該波長を出力するKTP結晶58の配置角度を定めるための制御信号とが予め記憶される。主制御部55は、記憶部を参照して所望の周波数に対応する各制御電圧を取得し、該制御電圧をガルバノスキャナ制御部57に出力する。テラヘルツ波発生用結晶53は、KTP結晶58からの第1及び第2の波長の差に応じてテラヘルツ波を出力するものである。

10

【0005】

非特許文献2は、1~3THzの周波数帯域において、LiNbO₃結晶の誘導ポラリトン散乱を利用したTHz波光源である。このTHz波光源は、迅速周波数変化という点においてリング共振器型テラヘルツ波パラメトリック発振器(リングTPO)が数ミリ秒で周波数同調が可能な光源である。

20

【0006】

非特許文献3は、2つの異なる波長のレーザ光を非線形光学結晶へ入射してそれらの差周波数分のテラヘルツ波を発生させる差周波発生法である。

【0007】

【特許文献1】特開2006-215222号公報、「テラヘルツ波発生装置及び分光測定装置」

【0008】

【非特許文献1】J. K. Vij, D. R. J. Simpson, O. E. Panarina, Far infrared spectroscopy of water at different temperatures: GHz to THz dielectric spectroscopy of water, J. Mole. Liquids, vol. 112, pp. 125-135, 2004.

30

【非特許文献2】Hiroaki Minamide, Atsushi Sato, Tomofumi Ikari, Hiromasa Ito, "All-in-one THz-wave parametric source driven by a compact LD-pumped Q-switched Nd:YAG laser", CLEO/Pacific Rim 2007, Seoul, Korea, August, 2007

【非特許文献3】Hiromasa Ito, Koji Suizu, Tomoyu Yamashita, Akira Nawahara and Tomohisa Sato, "Random frequency accessible broad tunable terahertz-wave source using phase-matched 4-dimethylamino-N-methyl-4-stilbazolium tosylate (DAST) crystal", J J A P To be published

40

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

テラヘルツ波電磁周波数領域は、光波と電波の境に位置する電磁周波数領域である。分光学的な特長としてTHz波帯には多くの指紋スペクトルと呼ばれる分子固有の吸収スペ

50

クトルが存在することから、製品検査技術や医療診断技術開発の分野において重要な役割を果たすと期待されている。

【0010】

また、THz波は水に強く吸収されるという特長を有することから、応用研究上、水分の取り扱いが重要となる。そのため、従来の医学応用に向けた研究では、生体組織を乾燥させて試料として用いられてきた。

【0011】

物質中の水分量の測定は、物性研究や産業界における製品管理においても有用な情報を提供する。

また特に、医学臨床分野における病理診断などの病理臨床分野では、水分量と病理組織の密接な関係が示唆されており、生体組織を乾燥させることなく、その水分量を簡易かつ迅速に測定することが要望されている。

【0012】

そこで、THz波の水の強い吸収を積極的に利用した水分量測定に関する研究が近年、活発になされている。すなわち、THz波を利用すれば薄い試料においても十分な透過光の減衰が得られることから、THz波を利用した葉の水分量モニターによる植物の活性評価に関する報告や、反射光学系を用いた病理診断の可能性が報告されている。

【0013】

しかし、従来の手段では、生体試料のような薄切片試料中の水分量を簡易かつ迅速に測定することは困難であった。

また、THz波の透過率を利用する場合でも、適正な透過率を得るために試料の厚さ調整が不可欠であり、特に生体組織の場合に試料の厚さ調整に手間を要していた。

【0014】

本発明は、かかる問題点を解決するために創案されたものである。すなわち本発明の目的は、生体試料のような薄切片試料中の水分量を簡易かつ迅速に高精度で測定することができ、かつ試料の精密な厚さ調整なしに適正な透過率を得ることができる薄切片試料の含有水分量測定装置および方法を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0015】

本発明によれば、所定の周波数帯域においてテラヘルツ波を、パルス波又は連続波として、連続的又は不連続的に任意の周波数を発生するテラヘルツ波発生器と、

前記テラヘルツ波を入射光と参照光に分割する光波分割素子と、

前記参照光の強度を検出する参照光検出器と、

前記入射光を薄切片試料の一部に集光して照射する照射光学系と、

前記薄切片試料を透過したテラヘルツ波の透過光強度を検出する透過光検出器と、

前記入射光強度と透過光強度から薄切片試料の照射部分の透過率と含有水分量を演算する演算装置と、

前記透過率をフィードバックしてテラヘルツ波の発生周波数を制御する周波数制御装置とを備えた、ことを特徴とする薄切片試料の含有水分量測定装置が提供される。

【0016】

本発明の好ましい実施形態によれば、前記周波数制御装置は、前記透過率が所定の最適範囲内になるようにテラヘルツ波の発生周波数を制御する。

【0017】

また本発明によれば、所定の周波数帯域においてテラヘルツ波を、パルス波又は連続波として、連続的又は不連続的に任意の周波数を発生するテラヘルツ波発生ステップと、

前記テラヘルツ波を入射光と参照光に分割するテラヘルツ波分割ステップと、

前記参照光の強度を検出する参照光検出ステップと、

前記入射光を薄切片試料の一部に集光して照射する入射光照射ステップと、

前記薄切片試料を透過したテラヘルツ波の透過光強度を検出する透過光検出ステップと

、

10

20

30

40

50

前記入射光強度と透過光強度から薄切片試料の照射部分の透過率と含有水分量を演算する演算ステップと、

前記透過率をフィードバックしてテラヘルツ波の発生周波数を制御する周波数制御ステップとを有する、ことを特徴とする薄切片試料の含有水分量測定方法が提供される。

【0018】

本発明の好ましい実施形態によれば、前記演算ステップにおいて、前記入射光強度と透過光強度から薄切片試料の照射部分の透過率 T を求め、薄切片試料の厚さ d を用いて、ランベルト・ベールの法則によって試料の吸収係数 μ を求め、

水分の吸収係数 μ_w から薄切片試料の含有水分の体積分率 w を求める。

10

【0019】

また、前記周波数制御ステップにおいて、前記透過率 T が $T = 0.22 \sim 0.55$ となるようにテラヘルツ波の発生周波数を制御する。

【発明の効果】

【0020】

本発明は、生体組織中における水の占める割合が大きいこと、および THz 波周波数帯では水の吸収係数が比較的強いことを利用して、薄切片中の任意の領域 (THz 波の照射領域) の水分量を、透過法を利用して測定するものである。

【0021】

すなわち、上記本発明の装置及び方法によれば、テラヘルツ波発生器により、所定の周波数帯域 (例えば $1 \sim 6 THz$ の周波数範囲) においてテラヘルツ波を、パルス波又は連続波として、連続的又は不連続的に任意の周波数を発生することができる。

20

また、光波分割素子 (例えばハーフミラー) と参照光検出器 (例えば Si ボロメータ) により、入射光強度を精密に測定することができ、照射光学系 (例えば集光レンズ) と透過光検出器 (例えば Si ボロメータ) により、透過光強度を精密に測定することができる。

さらに、演算装置 (例えば PC) により、入射光強度と透過光強度から薄切片試料の照射部分の透過率 T と含有水分量 (含有水分の体積分率 w) を演算することができる。

【0022】

また、周波数制御装置 (例えば PC) により、透過率 T をフィードバックしてテラヘルツ波の発生周波数を制御するので、透過率 T が所定の最適範囲内 (例えば $T = 0.22 \sim 0.55$) となるようにテラヘルツ波の発生周波数を制御することができ、最高感度に近い高い感度を確保することができる。

30

【発明を実施するための最良の形態】

【0023】

以下、本発明の好ましい実施形態を図面を参照して説明する。なお、各図において、共通する部分には同一の符号を付し重複した説明を省略する。

【0024】

図1は、本発明による薄切片試料の含有水分量測定装置の全体構成図である。

この図において、本発明の含有水分量測定装置10は、テラヘルツ波発生器12、光波分割素子14、参照光検出器16、照射光学系18、透過光検出器20、演算装置22および周波数制御装置24を備える。

40

【0025】

テラヘルツ波発生器12は、所定の周波数帯域 (例えば $1 \sim 6 THz$ の周波数範囲) においてテラヘルツ波2を、パルス波又は連続波として、連続的又は不連続的に任意の周波数を発生する。

光波分割素子14は、例えばハーフミラーであり、テラヘルツ波2を入射光3と参照光4に一定の比率で分割する。

参照光検出器16は、第1のテラヘルツ波検出器であり、参照光4の強度を検出する。

参照光検出器16は、例えば Si ボロメータである。

50

照射光学系 18 は、例えば集光レンズであり、入射光 3 を薄切片試料 1 (被測定物)の一部に集光して照射する。以下、薄切片試料 1 を単に「試料 1」と呼ぶ。

透過光検出器 20 は、第 2 のテラヘルツ波検出器であり、薄切片試料 1 を透過したテラヘルツ波 5 (透過光)の透過光強度を検出する。透過光検出器 20 は、例えば Si ボロメータである。

【0026】

演算装置 22 は、例えばコンピュータ (例えば PC) であり、入射光強度と透過光強度から薄切片試料の照射部分の透過率と含有水分量を演算する。

周波数制御装置 24 は、透過率をフィードバックしてテラヘルツ波 2 の発生周波数を制御する。この周波数制御装置 24 は、透過率 T が所定の最適範囲内になるようにテラヘルツ波 2 の発生周波数を制御する。所定の最適範囲は、例えば $T = 0.22 \sim 0.55$ の範囲である。

また、薄切片試料 1 (例えば生体組織)を 2 次元的に走査可能な機構を備え、水分量の面内分布測定を可能にすることが好ましい。

【0027】

図 2 は、本発明を構成するテラヘルツ波発生器 12 の一実施形態を示す図である。この図において、テラヘルツ波発生器 12 は、2 波長光源 32 および非線形光学材料 34 を備える。

【0028】

2 波長光源 32 は、異なる 2 波長の光を出射する。

この例において、2 波長光源 32 は、2 つのバルク KTP 結晶 32a, 32b、ミラー M1, M2, M3、及びレーザ発振器 33 からなる 2 波長光パラメトリック発振器であり、波長 λ_1 , λ_2 の 2 波長のレーザ光 7, 8 を出射する。このうち、波長 λ_1 は例えば 1250 ~ 1650 nm で可変とし、折り返し配置にした 2 つの KTP 結晶 32a, 32b の角度をガルバノスキャナで制御することにより λ_2 の波長を所望のテラヘルツ周波数に合わせて 1250 ~ 1650 nm で可変できるようになっている。

この構成により、0.01 THz の間隔でテラヘルツ周波数を連続的又はパルス的に発生させることができる。

なお本発明は異なる 2 波長の光 7, 8 を出射できる限りで、この構成に限定されない。

【0029】

図 2 において、2 波長光源 32 からの波長 λ_1 , λ_2 の 2 波長のレーザ光 7, 8 は、ミラー M4, M5 とレンズ L を介して非線形光学材料 34 の表面に対し垂直に入射する。なお、本発明において、ミラー M4, M5 とレンズ L は必須ではなく、これらを省略することもできる。

【0030】

非線形光学材料 34 は、2 波長 λ_1 , λ_2 の光 7, 8 から光差周波発生 (DFG) によりそれらの差周波数分に相当するテラヘルツ波 2 を発生する。

非線形光学材料 34 は、DAST 結晶 (4-N, N-dimethylamino-4-N'-methyl-stylobazolium tosylate)、MNA (2-methyl-4-nitroaniline)、LiNbO₃、KTP、LiIO₃、GaSe、GaP、GaN、ZnSe、ZnTe、または ZGP が好ましく、特に DAST 結晶が好ましい。

【0031】

DAST 結晶は、DAST の飽和エタノール溶液を冷却する再結晶法で約 2 cm 角、厚さ 1 mm 以上の結晶が製造可能である。この矩形平板面上に分子の分極方向 (a 軸) を有し、外部から a 軸偏光の励起電界を印加すると分極波が生じ、非線形光学効果から励起電界と異なる周波数の光が発生する。従って、この DAST 結晶を広帯域テラヘルツ帯の発生に用いることができる。

【0032】

なお、図 2 において、31 は制御記録装置 (例えば PC) であり、2 波長光源 32 を制

10

20

30

40

50

御し、計測されたテラヘルツ波 3 の強度を記録するとともに、必要な解析を行う。また 3 5 は表示装置であり、計測結果及び解析結果を表示するようになっている。

また、制御記録装置 3 1 は、図 1 における周波数制御装置 2 4 の機能を有し、透過率をフィードバックしてテラヘルツ波 2 の発生周波数を制御してもよい。

【 0 0 3 3 】

なお、テラヘルツ波発生器 1 2 は、図 2 の構成に限定されず、所定の周波数帯域（例えば 1 ~ 6 T H z の周波数範囲）においてテラヘルツ波 2 を、パルス波又は連続波として、連続的又は不連続的に任意の周波数を発生することができる限りで、その他の構成であってもよい。

【 0 0 3 4 】

図 3 は、本発明による薄切片試料の含有水分量測定方法の全体フロー図である。

この図において、本発明の含有水分量測定方法は、テラヘルツ波発生ステップ S 1、テラヘルツ波分割ステップ S 2、参照光検出ステップ S 3、入射光照射ステップ S 4、透過光検出ステップ S 5、演算ステップ S 6、および周波数制御ステップ S 7 の各ステップを有する。

テラヘルツ波発生ステップ S 1 では、所定の周波数帯域（例えば 1 ~ 6 T H z の周波数範囲）においてテラヘルツ波 2 を、パルス波又は連続波として、連続的又は不連続的に任意の周波数を発生する。

テラヘルツ波分割ステップ S 2 では、テラヘルツ波 2 を入射光 3 と参照光 4 に分割する。

参照光検出ステップ S 3 では、参照光 3 の強度を検出する。

入射光照射ステップ S 4 では、入射光 4 を薄切片試料 1 の一部に集光して照射する。

透過光検出ステップ S 5 では、薄切片試料 1 を透過したテラヘルツ波 5（透過光）の透過光強度を検出する。

【 0 0 3 5 】

演算ステップ S 6 では、入射光強度と透過光強度から薄切片試料 1 の照射部分の透過率と含有水分量を演算する。

この演算ステップ S 6 において、入射光強度と透過光強度から薄切片試料の照射部分の透過率 T を求め、薄切片試料の厚さ d を用いて、ランベルト・ベールの法則によって試料の吸収係数 μ を求め、水分の吸収係数 μ_w から薄切片試料の含有水分の体積分率 w を求める。

演算ステップ S 6 における計算内容は後述する。

【 0 0 3 6 】

周波数制御ステップ S 7 では、透過率をフィードバックしてテラヘルツ波の発生周波数を制御する。

この周波数制御ステップ S 7 において、透過率 T が $T = 0.22 \sim 0.55$ となるようにテラヘルツ波の発生周波数を制御する。

【 0 0 3 7 】

上述した本発明の装置及び方法によれば、テラヘルツ波発生器 1 2 により、所定の周波数帯域（例えば 1 ~ 6 T H z の周波数範囲）においてテラヘルツ波 2 を、パルス波又は連続波として、連続的又は不連続的に任意の周波数を発生することができる。

また、光波分割素子 1 4 と参照光検出器 1 6 により、入射光強度 I_{in} を精密に測定することができる。照射光学系 1 8 と透過光検出器 2 0 により、透過光強度 I_{out} を精密に測定することができる。

さらに、演算装置 2 2 により、入射光強度と透過光強度から薄切片試料の照射部分の透過率 T と含有水分量（生体組織中の含有水分の体積分率 w ）を演算することができる。

【 0 0 3 8 】

また、周波数制御装置 2 4 により、透過率 T をフィードバックしてテラヘルツ波 2 の発生周波数を制御するので、透過率 T が所定の最適範囲内（例えば $T = 0.22 \sim 0.55$ ）になるようにテラヘルツ波 2 の発生周波数を制御することができる。

10

20

30

40

50

以下、本発明を詳細に説明する。

【0039】

1. 測定原理

初めに、本発明の測定原理を説明する。

図4は、本発明の測定原理図である。

この図に示すような構成において、光が試料1に入射すると、反射、吸収、透過を繰り返す。この場合において、試料1に対する入射強度と透過強度の関係は、ランベルト・ベール(Lambert-Beer)の法則により数1の式(1)で記述される。

ここで、 I_{in} は試料1への入射強度、 I_{out} は試料1からの透過強度、 α は試料の吸収係数、 d は試料の厚さである。なお「光」は、テラヘルツ波に限定されない。

10

【0040】

次に、試料1が水分(添字 w で示す)および水分以外の成分(添字 nw で示す)で構成されていると考え、試料1の吸収係数は、水分による吸収と水分以外の吸収に分けて考えることができ、試料の吸収係数は数1の式(2)で表わせる。

ここで、水分の吸収係数を α_w 、水分以外の成分の吸収係数を α_{nw} とする。また、試料中の水分が占める体積の割合、つまり含有水分の体積分率を ν_w とし、水分以外の成分の体積分率を ν_{nw} とする。

【0041】

生体組織中の水分の吸収係数 α_w は $\alpha_w = 1(100[\text{vol}\%])$ における吸収係数であり、水分以外の吸収係数 α_{nw} は $\alpha_{nw} = 1(100[\text{vol}\%])$ における吸収係数である。また、含有水分の体積分率 ν_w と水分以外の成分の体積分率 ν_{nw} の関係は $\nu_w + \nu_{nw} = 1$ ・・・式(2a)が成り立つ。

20

【0042】

次に、生体組織の構成要素として、水分とそれ以外の成分を考えると、水分による吸収係数 α_w がそれ以外の吸収係数 α_{nw} に比べると十分大きいと考えることができ、数1の式(3)が成り立つ。

【0043】

また、生体組織中の含有水分の体積分率 ν_w は他の体積分率 ν_{nw} に比べ同等か大きいと考えることができ、数1の式(4)が成り立つ。

従って、試料の吸収係数は主に水分によるものと考え、試料の吸収係数は数1の式(5)のように近似できる。

30

【0044】

【数1】

$$T = \frac{I_{out}}{I_{in}} = \exp(-\alpha d) \quad \dots (1)$$

$$\begin{aligned} \alpha &= \alpha_w \nu_w + \alpha_{nw} \nu_{nw} \\ &= \alpha_w \nu_w + \alpha_{nw} (1 - \nu_w) \quad \dots (2) \end{aligned}$$

40

$$\alpha_w \gg \alpha_{nw} \quad \dots (3)$$

$$\nu_w \geq \nu_{nw} \quad \dots (4)$$

$$\alpha \doteq \alpha_w \nu_w \quad \dots (5)$$

【0045】

式(5)より、水分の吸収係数 α_w が既知であれば、式(1)と式(5)の関係をを用い

50

て THz 波の透過率 T から含有水分の体積分率 ν_w が求まる。ここで、測定結果として含有水分の体積分率 ν_w 、すなわち生体組織中に占める水分の体積の割合が求まることになるので、生体組織単位体積あたりに含まれる水分の質量 m [g / L] は、水分の密度 D [g / L] を用いて、 $m = D \times \nu_w$ …式 (5 a) となる。

つまり、生体組織による吸収係数 α_w を水による吸収係数 α_w と近似することで、THz 波を生体組織に照射し、その透過率を測定するという簡易な測定法において、THz 波が照射された領域の水分量測定 (生体組織単位体積あたりに含まれる水分の質量 m の測定) が可能となる。

【 0 0 4 6 】

2 . 近似により生じる誤差の見積もり

本発明の方法では、生体組織の THz 波の吸収を含有水分によるものと仮定している。この仮定、つまり式 (5) による近似によって生じる誤差について以下検討する。

【 0 0 4 7 】

上述した測定原理より、測定される含有水分の体積分率は見かけ体積分率 ν'_w として測定される。見かけ体積分率 ν'_w は、水分の吸収係数 α_w と水分以外の吸収係数 α_{nw} および、生体組織中に含まれている真の水分の体積分率 ν_w を用いて数 2 の式 (6) で表わされる。

【 0 0 4 8 】

よって、式 (6) より測定される体積分率 ν'_w は数 2 の式 (7) のようになる。

【 0 0 4 9 】

ここで、真の水分の体積分率 ν_w は式 (7) の第 1 項であるので、同式の右辺第 2 項の成分が、仮定によって生じる誤差として寄与していることが分かる。次に、誤差の定量的な解析のために、真の含有水分の体積分率 ν_w と測定された見かけの水分の体積分率 ν'_w のずれの程度として相対誤差 E を用いる。相対誤差 E は数 2 の式 (8) ように表わせる。

【 0 0 5 0 】

【 数 2 】

$$\alpha_w \nu'_w = \alpha_w \nu_w + \alpha_{nw} (1 - \nu_w) \dots (6)$$

$$\nu'_w = \nu_w + \frac{\alpha_{nw}}{\alpha_w} (1 - \nu_w) \dots (7)$$

$$E = \frac{\nu'_w - \nu_w}{\nu_w} = \frac{\alpha_{nw}}{\alpha_w} \frac{1 - \nu_w}{\nu_w} \dots (8)$$

【 0 0 5 1 】

式 (8) より、式 (5) の近似によって生じる誤差 E は、水分 n とそれ以外の成分の吸収係数の比 α_{nw} / α_w および体積分率比に依存することが分かる。つまり、水分と水分以外の成分の吸収係数の比が大きく、かつ高い含有水分の体積分率の測定において相対誤差が小さくなることが分かる。

【 0 0 5 2 】

図 5 は、水分体積分率と相対誤差との関係図である。この図は、水分および水分以外の吸収係数の比をパラメータにして、真の含有水分の体積分率 ν_w と測定された見かけの水分の体積分率 ν'_w の、仮定によって生じる相対誤差を計算したものである。

図中の斜線領域は、生体組織中の水分の体積分率として 0 . 5 ~ 0 . 9 および、吸収係数の比として 0 . 1 ~ 0 . 0 1 の領域を示している。つまり、この条件での測定では式 (5) の仮定によって生じる誤差は最大 1 0 % となり、最小で 0 . 1 % 以下で測定が可能で

10

20

30

40

50

あることを示している。

【0053】

3. 最適透過率の決定

THz波による水分量の測定では式(1)のように透過測定法に基づいている。まず、透過測定法における最適な透過率について検討する。透過測定法における透過率は測定感度と密接な関係がある。感度を見積もるためには、式(1)を用いて吸収係数の微小変化率 $\frac{\Delta \mu}{\mu}$ に対する、透過率の微小変化を検討すればよい。この変化は式(1)を用いて数3の式(9)のように表わされる。

【0054】

次に、感度 s は、吸収係数の微小変化率 $\frac{\Delta \mu}{\mu}$ とそれによって生じる透過率の変化 ΔT の比として定義される。感度 s は数3の式(10)のようになる。

10

【0055】

図6は、透過率と感度の関係図である。

式(10)は $T = 0.368$ において極大をとる関数である。図6は、感度 s の透過率依存性を示しており、透過率 $T = 0.368$ のとき極大値を取り、このとき、感度 $s = 0.368$ となり最大になることが分かる。したがって、透過測定法を用いた水分量の測定には、透過率 36.8% 付近に設定することが好ましい。

【0056】

また、透過率 $T = 0.368$ となる条件は、含有水分による体積分率のみで決定されると仮定すると数3の式(11)の関係となる。

20

一般的に、吸収係数 μ_w は周波数の関数であり、 $\mu_w(f)$ と書き換えることが出来る。つまり、式(11)は数3の式(12)となる。

【0057】

生体組織中に含まれる水分量の測定では、前述したように含有水分の体積分率 w を測定することになるので、 w は未知数である。未知数 w に対して式(12)を満足するためには、少なくとも厚さ d を変化させる方法、もしくは吸収係数 $\mu_w(f)$ を変化させる方法が考えられる。

【0058】

生体組織を試料1として用いた場合、厚さ d を変化させる方法は作業を複雑にするため、簡易な方法とはいえない。一方、吸収係数が周波数の関数 $\mu_w(f)$ として与えられることに着目すると、厚さ d を変えなくても、測定する周波数を変化させるだけで、 w が未知数の条件で式(12)を満たすことが出来ることが分かる。

30

【0059】

ここで、透過率 T の変動を伴う測定においては、透過率にある程度許容範囲を与える必要がある。つまり、式(12)の条件に対して感度 s にある程度許容を与えたとする。例えば感度が 10% 程度低下する範囲を透過率の許容範囲とすると、図6より 10% 感度が低下する透過率の範囲は $T = 0.22 \sim 0.55$ となる。つまり、吸収係数と厚さ、体積分率の関係は数3の式(13)となる。

【0060】

【数 3】

$$\Delta T = T \ln T \cdot \frac{\Delta \alpha}{\alpha} \dots (9)$$

$$s = \frac{\Delta T}{\Delta \alpha / \alpha} = T \ln T \dots (10)$$

$$\alpha d = \alpha_w \nu_w d = 1 \dots (11)$$

10

$$\alpha d = \alpha_w (f) \nu_w d = 1 \dots (12)$$

$$0.60 < \alpha d < 1.54 \dots (13)$$

【0061】

20

4. 試料の厚さの決定

含有水分の体積分率 w の測定に用いる試料の厚さについて議論する。まず、本測定では水の THz 波帯の吸収係数が重要になる。図 7 は非特許文献 1 を基に計算した水の吸収係数である。1 ~ 6 THz では、吸収係数が 200 cm^{-1} から 1400 cm^{-1} の範囲で、周波数の増加に伴い単調に増加していることが分かる。

【0062】

図 8 は、含有水分の体積分率 w をパラメータとしたときに、 $T = 0.368$ となる吸収係数 w と厚さ d の関係を示す。ここでパラメータは体積分率であり、 $w = 0.2$ から $w = 0.9$ として計算した結果を図中実線で示す。また、図中の斜線領域は、 $w = 0.2$ および $w = 0.9$ に対して式 (13) を満たす厚さの範囲である。

30

【0063】

図 8 よりある体積分率では吸収係数が大きくなるにつれて式 (13) の条件を満たす試料の厚さは薄くなることが分かる。図 7 より THz 波の吸収係数は、1 ~ 6 THz で約 200 から 1400 cm^{-1} を変化しているため、体積分率が 0.2 から 0.9 の間にある試料に対して式 (13) を満たしながら測定するためには、厚さの範囲は、 10 から $250 \mu\text{m}$ の範囲となる。

【0064】

一方、医学・生物分野では、凍結マイクロームによって作製した薄切片試料が広く使われており、その厚さは凡そ $2 \mu\text{m}$ から $200 \mu\text{m}$ である。図 8 中の両矢印で示す領域はマイクロームで作製可能な典型的な厚さの範囲である。

40

【0065】

THz 波の吸収係数で測定可能な試料の厚さ範囲とほぼ一致している。そのため、THz 波を利用することで凍結マイクロームで作製した生体組織切片中の水分含有量の測定が可能となる。よって、本発明は、従来の試料作製技術と融合できる利点があり、より広い分野に適用可能であると考えられる。

【0066】

薄切片試料中の含有水分量の測定における、試料の厚さと THz 周波数、および測定可能な体積分率の関係について議論する。水の吸収係数は図 7 に示すように周波数 f によって変化する。そのため、吸収係数 w と厚さ d の関係は、図 9 のように周波数 f と厚さ d の関係とすることができる。図 9 から周波数の帯域によって、 $T = 0.368$ となる d が

50

異なる。たとえば、1から3 THz では、50から100 μm 程度の試料の厚さに対応している。また、高周波側では、比較的薄い試料に対応している。

【0067】

5. 最適周波数の決定

次に、図10に厚さ d をパラメータとしたときの周波数 f と含有水分の体積分率 w の関係を示す。1~6 THzの周波数領域で、最も w の範囲が広く取れるのは $d = 40 \mu\text{m}$ のときであり、このとき $w = 0.2$ 以上の測定が可能となる。

【0068】

つまり、試料の厚さが自由に準備できるのであれば厚さ40 μm 程度の試料をもちいれば広い範囲の w に対して行えることになる。また、 w の測定においては、まず、透過率をモニターしながら測定する周波数を変化させて透過率が $T = 0.368$ 付近になるような周波数 f を決定して、水分量の測定を行うことになる。したがって、本測定法においては、広帯域かつ周波数可変THz波光源がキーデバイスとなる。

【0069】

6. 装置構成

本発明では単一周波数（例えば周波数変動が0.01~0.1 THz）のテラヘルツ波を用いて試料の水分量を測定するが、最適感度で測定を行うには、水分量および厚さに応じて周波数を変化させなければならない。更に、実用性を考えれば、迅速に測定できる必要がある。したがって、測定に用いるTHz波光源としては、迅速に周波数を変化できかつ、単色広帯域の周波数可変なTHz波光源が適している。

本発明の発明者らは、これまでに、非線形光学効果を用いたTHz波光源を開発し出願している。

【0070】

非特許文献2は、1~3 THzの周波数帯域において、 LiNbO_3 結晶の誘導ポラリトン散乱を利用したTHz波光源であり、非特許文献3は、有機非線形結晶DASTを用いた差周波発生THz波光源であり2~60 THzにおける超広帯域周波数可変光源が実現されている。迅速周波数変化という点では、前者においてはリング共振器型テラヘルツ波パラメトリック発振器（リングTPO）が数ミリ秒で周波数同調が可能な光源であり、後者においては、ガルバノスキャナーコントロールによってKTP結晶の角度を調整することで、2波長励起光を瞬時変化可能な機構を有するTHz波光源が実現されている。

【0071】

上述した図1は、広帯域周波数可変THz波発生器を用いた本発明による水分量測定システムの概要図である。テラヘルツ波発生器12からのTHz波2は2光波3, 4に分けられ、一方のTHz波3は対物レンズ18で集光され生体組織1を照射し透過したTHz波5が透過光検出器20で検出される。他方の光波は参照光4として参照光検出器16で検出される。検出された強度は、計測・データ処理および演算を経て透過率 T が計算される。ここで、既に述べたように、透過率 $T = 0.368$ 付近で感度が高いため、透過率を調整するためのフィードバック機構として、THz波光源の周波数制御装置24が重要となる。また、生体組織を2次元に走査可能な機構を有すれば水分量の面内分布測定が可能になる。

【0072】

7. THz波光源と測定濃度範囲の関係

リングTPOは発振THz周波数が1~3 THz波である。図9より1~3 THzの周波数範囲では、厚さ40 μm の試料を用いた場合、 $w = 0.41 \sim 1.0$ の範囲で式(12)を満たしながら測定が可能である。また、DAST結晶を用いたTHz波源では $w = 0.19 \sim 1.0$ の測定ができる。

【0073】

上述したように、本発明では、THz波を用いた薄切片試料中の水分量測定法を提案した。本発明によれば、生体組織中の水の占める割合が大きいことと、THz波周波数帯の水の吸収係数がその他の構成成分による吸収に比べ大きいと仮定し、生体組織中のTHz

10

20

30

40

50

波の吸収が水分によるものとする、透過測定法による簡便な方法で水分量の測定が可能である。更に、生体組織中のTHz波の吸収が水分によるものとする仮定によって生じる誤差は、水およびその他の構成成分のTHz波帯の吸収係数の比およびそれらの体積分率の比で相対誤差が決まることが明らかとなった。

【0074】

次に、測定感度に関し、微小な体積分率の変化に対する透過率の変化で定義される感度は、透過率が36.8%のときに最大になることを見出し、高感度条件での測定のためには、透過率を調整する必要があることがわかった。

透過率の調整においては、吸収係数が周波数の関数であることと、THz波帯の水の吸収係数の周波数依存性が単調増加であることに着目して測定周波数を変化させて適度な透過率が得られることを提案した。

また、試料の厚さとしては1~6THz波の吸収係数を考慮した場合に、40 μ mのとき最も広範囲で多含有水分の体積分率の測定が可能であることが明らかとなった。

【0075】

上述した本発明の装置及び方法によれば、例えば2波長光源32と有機非線形光学材料34とにより、異なる2波長の光7,8から光差周波発生(DFG)によりそれらの差周波数分に相当するテラヘルツ波2を発生するので、2波長7,8を可変波長にすることにより、所望の周波数のテラヘルツ波2を容易に発生させることができる。

【0076】

また、演算装置22により、入射光強度と透過光強度から薄切片試料の照射部分の透過率Tと含有水分量(薄切片試料の含有水分の体積分率 w_w)を演算することができる。

【0077】

さらに、周波数制御装置24により、透過率をフィードバックしてテラヘルツ波2の発生周波数を制御するので、透過率Tが所定の最適範囲内(例えば $T=0.22\sim0.55$)となるようにテラヘルツ波の発生周波数を制御することができ、最高感度に近い高い感度を確保することができる。

【0078】

また、透過法による濃度測定における透過率の調整は試料の厚さを変化させることが一般的であるが、本発明では、測定の簡易性および迅速性を得るために、吸収係数が周波数の関数であることおよび、水のTHz波帯の吸収係数の周波数分散が単調に変化していることを利用した透過率の調整方法を提案した。これによれば生体組織のように試料の厚さ調整に手間を要する測定条件において、簡易かつ迅速な測定が可能になる。

【0079】

また、図1に示すように、被測定物1を2次元ステージ11上に固定し、被測定物1を走査してTHz波が照射する部位を変化させるか、もしくは、THz波ビームを走査して照射する位置を変化させることで、被測定物1の水分含有量の空間的な分布を測定することが可能になる。つまり、水分量の違いによって、物質の差別化が可能となる。また、水分量の測定結果を、各時間においてコンピューター内の記憶装置に記憶すれば水分量の計時変化をモニターできる。つまり、水分量の計時変化が測定が可能になる。

【0080】

なお、本発明は上述した実施例及び実施形態に限定されず、本発明の要旨を逸脱しない範囲で種々変更できることは勿論である。

【図面の簡単な説明】

【0081】

【図1】本発明による薄切片試料の含有水分量測定装置の全体構成図である。

【図2】本発明を構成するテラヘルツ波発生器12の一実施形態を示す図である。

【図3】本発明による薄切片試料の含有水分量測定方法の全体フロー図である。

【図4】本発明の測定原理図である。

【図5】水分体積分率と相対誤差との関係図である。

【図6】透過率と感度の関係図である。

10

20

30

40

50

【図7】非特許文献1を基に計算した水の吸収係数 $w(f)$ である。

【図8】含有水分の体積分率 w をパラメータとしたときに、 $T = 0.368$ となる吸収係数 w と厚さ d の関係を示す図である。

【図9】周波数 f と試料の厚さ d との関係図である。

【図10】厚さ d をパラメータとしたときの周波数 f と含有水分の体積分率 w の関係を示す図である。

【図11】特許文献1の装置の模式図である。

【符号の説明】

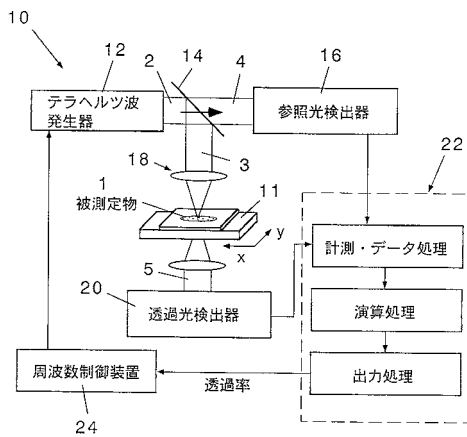
【0082】

- 1 薄切片試料（被測定物）、2 テラヘルツ波、3 入射光、
- 4 参照光、5 テラヘルツ波（透過光）、7, 8 レーザ光、
- 10 含有水分量測定装置、11 2次元ステージ、
- 12 テラヘルツ波発生器、
- 14 光波分割素子（ハーフミラー）、16 参照光検出器（Siポロメータ）、
- 18 照射光学系、20 透過光検出器（Siポロメータ）、
- 22 演算装置、24 周波数制御装置、
- 31 制御記録装置（PC）、32 2波長光源、
- 32a, 32b パルクKTP結晶、
- 34 非線形光学材料（DAST結晶）、
- 35 表示装置

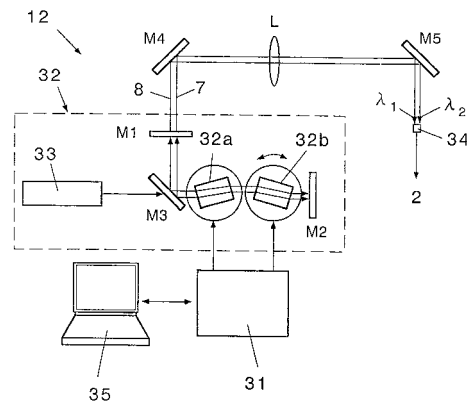
10

20

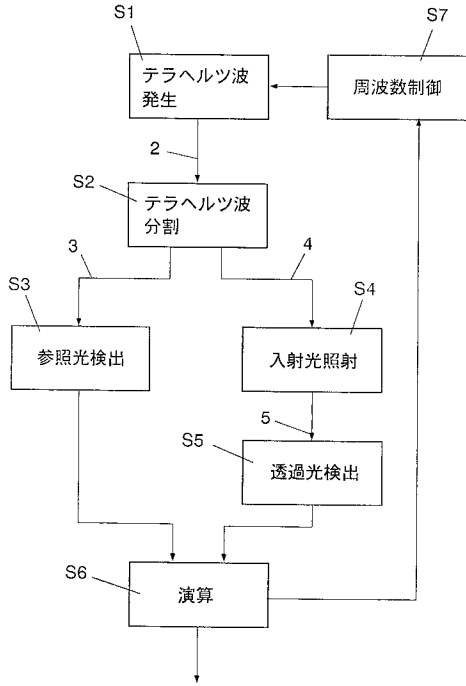
【図1】



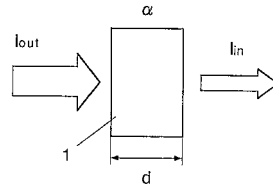
【図2】



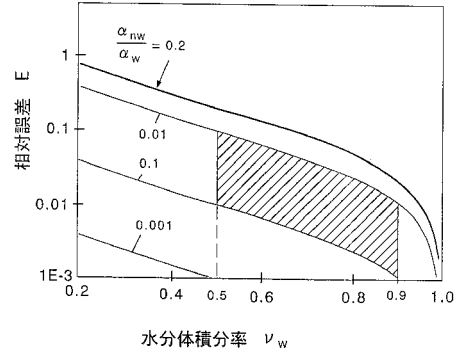
【 図 3 】



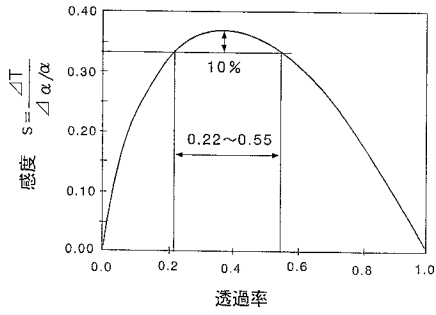
【 図 4 】



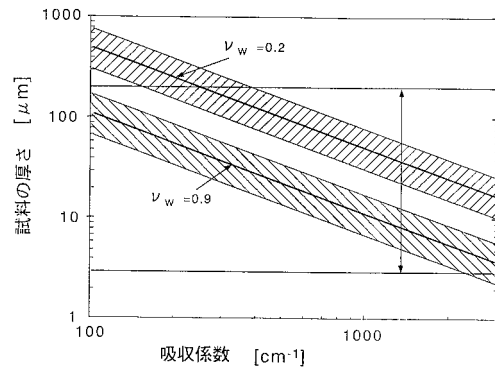
【 図 5 】



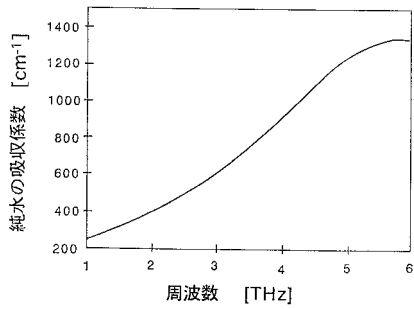
【 図 6 】



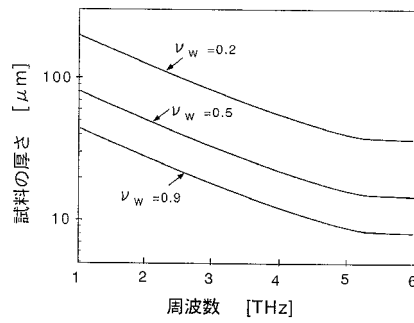
【 図 8 】



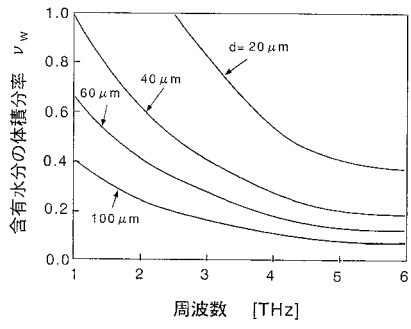
【 図 7 】



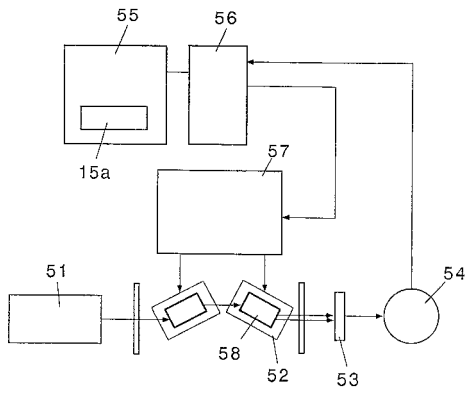
【 図 9 】



【 図 1 0 】



【 図 1 1 】



フロントページの続き

Fターム(参考) 2G059 AA01 BB05 BB12 DD12 JJ22 KK01 MM01