

# 高機能光源の開発と先端バイオフィotonics応用

育成研究：JSTイノベーションプラザ宮城 平成16年度採択課題  
「超広帯域バイオフィotonics光源の開発」

代表研究者：東北大学・未来科学技術共同研究センター  
教授 横山 弘之



## ■ 研究概要

半導体レーザーの高度な制御技術を基盤として、バイオメディカル分野での光計測に有用な高ピークパワーの超短パルス光源を開発した。この光源を用いて、非線形光学効果に基づく2光子励起蛍光イメージングおよび高調波発生非蛍光イメージングの機能を実証した。

## ■ 研究内容、研究成果

光技術のバイオメディカル応用では、究極的には細胞・分子レベルで組織診断が可能なバイオイメージング技術の開発が期待されている。このような目的には超短パルス光源が必要となるが、本研究では、従来の大型かつ高価な理化学研究用の光源に代わる、半導体レーザーの高度な制御技術を基盤とする高機能光源の開発を行った。

光源開発研究は、半導体レーザー開発および超短光パルスの発生・制御、光増幅器の開発、および光源実装の3つの項目からなる。これら要素技術からなる光源の全体構成は図1(a)のようになる。開発した半導体レーザーはモード同期と呼ばれる動作により2-4 ps ( $10^{-12}$  秒) 時間幅の超短光パルスを生成する。2光子蛍光イメージング(TPI)で重要な緑色蛍光蛋白(GFP)の励起を重視して、半導体レーザー材料をGaAs/InGaAs量子井戸に選び、中心発振波長を980 nmおよび1030 nmの2つにした。モード同期半導体レーザー(MLLD)からは電流の変調により電氣的に同期した1 GHzの光パルスが発生するが、これを半導体レーザー増幅器(SOA)を光ゲートにして分周する。この後に、Yb添加光ファイバによる光増幅器(YDFA)により、1 kW超の高ピークパワーの光パルスが得られる。図1(a)の構成を小型実装することで、TPIレーザー顕微鏡の心臓部の光源となる(図1(b))。重量・サイズは従来の光源の1/10以下であるが、将来的にはコストも1桁程度低くできると期待される。有用な光源の実現には、イメージング機能を評価して光源開発にフィードバックする必要がある。そこで、4番目の項目として、開発光源のバイオイメージング応用の研究も重点的に行なった。

図2は、980 nmの開発光源帯によりGFPが発現したマウス小脳の神経細胞のTPIを行った結果である。1光子蛍光像と比較すると、開発光源によるTPI像がより鮮明で空間分解能にも優れる。

また、非蛍光のバイオイメージングの要望も高まっており、この目的への光源の適用性も、第2高調波発生(SHG:半波長の光発生)イメージングにより評価した。図3に示すように、蛍光像とは異なり、コラーゲンを多く含む細胞膜が強くイメージングされた。

さらに、開発光源は電氣的制御により複数の光源の同期動作が容易である特長を持つことから、2波長の光源を用いたコヒーレントラマン(CARS)非蛍光イメージング応用も目標にした。図4に示すように2波長の同期動作まで確認できた。今後、光増幅器の改良等により10 kWまでの高ピークパワー化を行ないCARSイメージングへの適用を図る。

## ■ 今後の展開、将来の展望

本研究の成果に基づいて、住友大阪セメントでは、小型・高安定でかつ低価格の高機能光源の製品化開発を継続し、2009年度より製品の生産を行う計画である。このために、東北大学が保有する半導体レーザーの設計・作製技術、そして制御・評価技術を導入していく。また、本研究の課題として残った高ピークパワー光増幅器について、問題を詳細に分析して対応策を講じていく。東北大学と東京農工大学は、研究をさらに発展的に継続して、開発光源を用いてコヒーレントラマン(CARS)イメージングの機能をも実現する。さらに、開発光源の光パルスのピークパワーを1~2桁向上させて、生体物質等のナノ加工への応用を図る。

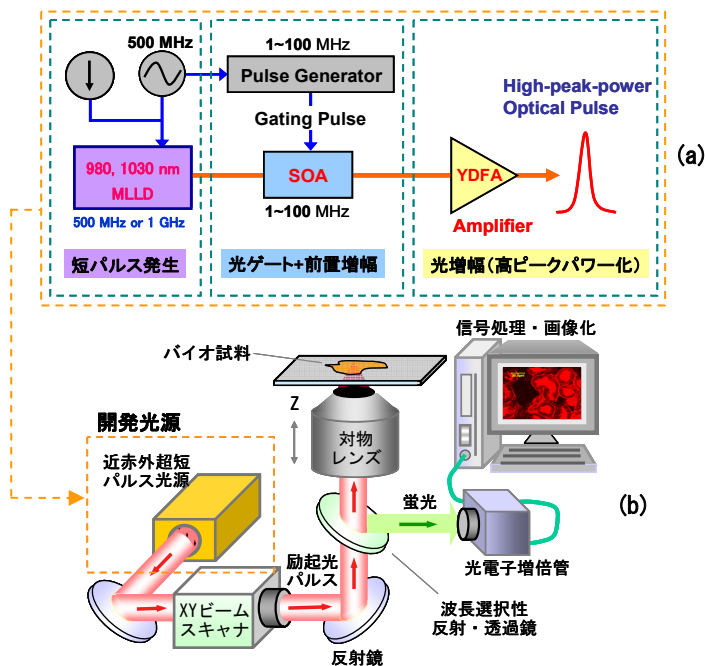
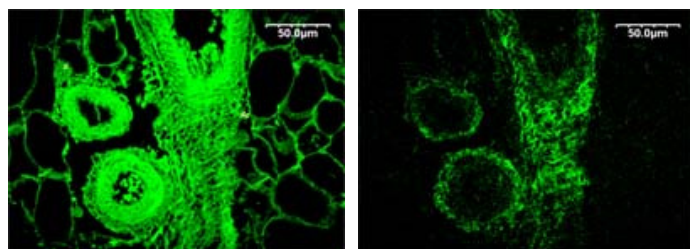


図1 本研究開発による高ピークパワー超短パルス光源の構成 (a) および多光子レーザー顕微鏡の模式図 (b).



自家蛍光による TPI 画像  
脂肪細胞全体の蛍光の観測

SHG イメージング画像  
細胞膜中のコラーゲン由来

図3 2光子蛍光イメージングと SHG イメージングの同時計測の実現 (試料: 非染色のマウス皮下脂肪組織スライド固定標本).

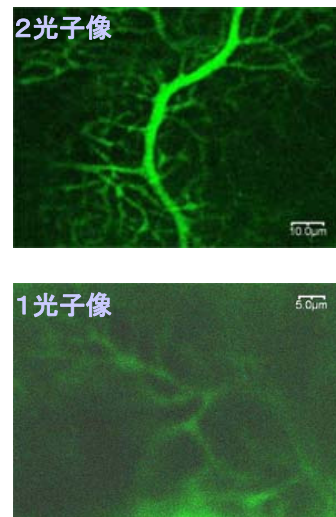


図2 開発した  $1\mu\text{m}$  帯光源による神経細胞の2光子蛍光像と通常の1光子蛍光像の比較.

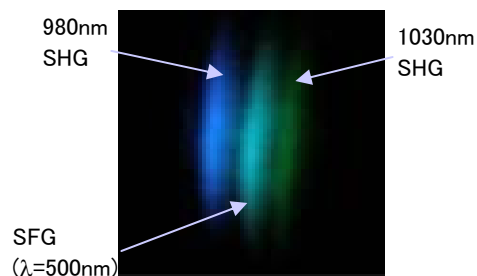


図4 2波長同期光源による和周波発生 (SFG). 全電氣的制御によりタイミング同期した 980 nm, および 1030 nm 光源からの光パルスにより非線形結晶内で発生した SFG 光と SHG 光をプリズムにより空間分離した写真.

## ■ 研究体制

### ◆ 代表研究者

東北大学・未来科学技術共同研究センター 教授 横山 弘之

### ◆ 研究者

三沢 和彦 (東京農工大学大学院)、伊関 雄二 (住友大阪セメント)、牟禮 勝仁 (住友大阪セメント)、高島 啓次郎 (科学技術振興機構)、佐藤 綾耶 (科学技術振興機構)、櫻田 典世 (科学技術振興機構)、鈴木 学 (科学技術振興機構)、郭 亨長 (東北大学)

### ◆ 共同研究機関

東京農工大学、住友大阪セメント株式会社、東北大学

## ■ 研究期間

平成 17 年 4 月 ~ 平成 20 年 3 月