

高機能バイオイメージングを可能にする新型光源の開発に成功

国立大学法人東北大学 未来科学技術共同センター・横山弘之教授の研究により以下の新型光源の実現に成功しましたので発表いたします。

1 研究成果の要約

今回開発に成功したのは、波長 $1 \mu\text{m}$ 帯で動作する特殊な半導体レーザーを心臓部に用い、 1 〜数ピコ秒（ピコは 10^{-12} ）の時間幅と数キロワットのピークパワーを持つ超短光パルスを発生させることができる光源です。この光源は、最近バイオサイエンスにおいて遺伝子操作で蛍光蛋白が発現した生体試料の観測が重要度を増していることに対応して研究開発を進めてきたもので、2光子蛍光と呼ばれる現象を利用して高機能イメージングを行うことを可能にします。今回の成果の特徴は、独自構造の半導体レーザーを作製・制御して発振器から直接 1 - 2 ピコ秒の光パルスを発生させ、さらに独自技術による低雑音・低歪みの増幅により、数キロワットレベルという高いピークパワーの超短光パルスを長期にわたり高安定に得ることができたことです。これにより、実際に生細胞の明瞭な2光子蛍光イメージングができることも確認しました。

2 研究の背景

近年、バイオメディカル分野への先端光技術の導入が進んできており、この融合技術領域はバイオフォトンクスと呼ばれるようになって今後の発展が大いに期待されています。その1つとして、2光子蛍光を利用したバイオイメージングは、生体組織の表面から深い部分をサブミクロンの分解能で観測することができるために、脳の神経細胞（ニューロン）の活動の研究等に威力を発揮する技術として近年非常に注目を集めています。

この2光子蛍光イメージングを行うためには、数ピコ秒程度以下の時間幅とキロワットレベルの高いピークパワーを持つ超短光パルスを発生する光源が必要です。従来このような光源として大型の固体レーザーの超短パルス発生装置が用いられてきましたが、イメージング装置全体が大型・高価になり、またレーザーの安定動作のために専門技術者による操作が必要でした。それゆえ、2光子蛍光イメージングの重要性が高まるにつれて、その技術の普及とバイオテクノロジーのいっそうの発展に向けて、実用性に優れた超短パルス光源の実現が切望されてきました。

我々はかねてより電氣的制御により超短光パルスを高安定に発生できる半導体レーザーのポテンシャルに注目して、バイオフォトンクス領域での高機能の光計測やマ

マイクロ・ナノ加工への応用も可能であるとの視点から研究を進めてきました。これまでも、2光子蛍光バイオイメージングを可能にする小型・高安定な光源について報告してきました。しかし、バイオイメージングでは、遺伝子操作で蛍光蛋白が発現した動物の細胞組織観察の重要性が広く認知されており、特に緑色蛍光蛋白（GFP）に対応した、波長 $1\mu\text{m}$ 近傍で波長選択ができる小型で実用的な高ピークパワーパルス光源の必要性が高まってきました。

この視点で研究を推進してきた結果、今回、必要機能を備えた新型の半導体レーザーパルス光源を実現するに至り、GFPが発現した細胞組織の明瞭な2光子蛍光イメージングを行うことができたものです。

3 今回の研究成果のポイント

今回の研究成果の特長は以下の通りです。

- (1) 独自構造の波長 $1\mu\text{m}$ 帯の半導体レーザー素子を設計・作製し、モード同期とよばれる動作により3ピコ秒以下の光パルスを1ギガヘルツ（ギガは 10^9 ）繰返し周波数で発生させた。
- (2) 同様な半導体レーザー素子を利用して電氣的同期制御により、光パルスの繰返し周波数を整数分の1の周波数に間引くと同時に低雑音で1桁程度の増幅ができるようにした。
- (3) Yb（イッテルビウム）を添加した光ファイバを用いて、かつファイバ中の非線形光学現象を低減できるレーザー光増幅器を設計・作製した。
- (4) 以上により、 $1\mu\text{m}$ 付近での波長可変可能な、高ピークパワーパルス光源を実現した。代表的な値として、時間幅1.6ピコ秒、ピークパワー2.5kWの光パルスを発生させることができた。
- (5) 開発した光源からの光パルスを利用して、GFPが発現したマウスの神経細胞の明瞭な2光子蛍光イメージングを行うことができた。この2光子蛍光イメージングは、青色レーザー光による通常の蛍光イメージングに比較して、高空間分解能である、組織の深部を観測できる、蛍光の褪色が少ないという特長を有する。
- (6) 以上をまとめると、独自の半導体レーザーを心臓部とする小型・低コスト・高安定で実用性に優れた $1\mu\text{m}$ 帯の新型の高ピークパワーパルス光源を実現し、これにより、2光子蛍光バイオイメージングで切望されていた機能を提供することが可能になった。

4 今後の計画

今回の成果は、従来のレーザー技術の延長線ではなく、情報通信エレクトロニクスの基盤技術であるフォトニクス技術、すなわち半導体レーザーとその制御・増幅技術をバイオメディカル分野に適用する研究を進めて得られたものです。これにより、先進的かつ実用性に優れたバイオフィotonics機器の実現が加速され、バイオテクノロジーの進歩に寄与できるものと期待しています。

今後は、高機能バイオイメージング技術を実験動物のみならず人間にも適用できるように、フォトニクス技術をさらに発展させて蛍光標識を用いないイメージング技術・機器の開発も進めていく予定です。また、イメージングと併せて、生体内の細胞、さらに蛋白質等の分子を光により自在に操作する技術の実現も図っていく計画です。

5 その他

今回の研究成果は、独立行政法人科学技術振興機構（JST）イノベーションプラザ宮城（仙台市）の「事業化のための育成研究」のプロジェクトとして、住友大阪セメント（株）との共同により得られたものです。また、蛍光イメージングに用いた生細胞試料については、本学情報科学研究科の坪川宏教授、神戸大学バイオシグナル研究センターの斉藤尚亮教授にご協力・ご提供をいただきました。

今回の結果につき、6月20日から22日まで東京ビッグサイトで開催される国際バイオエキスポにおいて、光源の試作品の展示を行う予定です（住友大阪セメントブース）。

<お問い合わせ先>

東北大学未来科学技術共同研究センター 横山研究室

Tel : 022-795-4012 Fax : 022-795-4141