戦略的創造研究推進事業　CREST
研究領域「量子状態の高度な制御に基づく革新的
量子技術基盤の創出」
研究課題「量子光源による超高感度分子
イメージング」

研究終了報告書

研究期間　2018年10月～2024年03月

研究代表者：小関　泰之
（東京大学　先端科学技術研究
センター　教授）

§1 研究実施の概要

(1)実施概要

本研究では、量子光源を用いることで、標準量子限界感度を上回る超高感度性を有する誘導ラマン散乱(SRS)顕微法を実現し、複数種の小さな生体分子を、高感度性・高速性・分子識別能をもって可視化する分子イメージング法を実現することを目的として研究を進めた。

小関グループでは、量子増強 SRS 顕微鏡の原理提案を行うとともに、要素技術として、波長 844 nm 帯におけるパルススクイーザー（スクイージングレベル 4.3 dB）、高飽和パワー(30 mW)かつ低雑音光検出器、透過率 90%以上の顕微鏡オプティクス、量子光源の位相制御系を開発し、高強度領域における量子増強 SRS 分光(11 mW、2.2 dB)、および量子増強 SRS イメージング(34 mW、2.89 dB)の実証と細胞イメージングにおける量子増強度 3.1 dB の達成に成功した。また、本イメージング手法を偏光分解 SRS イメージングへ展開し、高パワー(20 mW)領域における並行偏波・直交偏波の SRS の 2 並列計測において 0.6 dB の量子増強の実証に成功した。さらに、広帯域ラマン信号取得のためのファイバーパラメトリック発振器を開発し、同時取得可能なラマンスペクトル帯域を 300 cm^{-1} から 1200 cm^{-1} に拡大した。また、従来の高速 SRS 顕微鏡を用い、代謝イメージング、ラマンプローブを用いる超多色イメージング、超解像イメージングなどの生物学・医学応用開拓実験も進めた。

山下グループでは、高安定量子光源のための Er ファイバーレーザー光源の高出力化を進め、波長 790 nm 帯において 380 mW の出力パワーを得ることができ、波長 843 nm 帯パルス発生のための波長 1690 nm 帯への波長変換技術の開発を進めた。

安井グループでは、CARS 顕微鏡を SRS・蛍光マルチモーダル顕微鏡へと改造し、薬剤イメージング、脳内の水動態のイメージング実験を進めると共に、低分子量ペプチド性生理活性物質の可視化を実現するアルキンタギング法を開発し、オキシトシンの脳組織内動態解析を実現した。

(2)顕著な成果

＜優れた基礎研究としての成果＞

1. 量子増強誘導ラマン散乱顕微法の原理提案

概要：バランスド検出においてスクイーズド光を導入することでショット雑音を低減する量子増強バランスド検出法と、それを用いた SRS 顕微法の高感度化手法の原理提案を行った(Ozeki *et al.*, J. Opt. Soc. Am. B 2020)。具体的には、本手法が高光パワー領域におけるショット雑音低減に有利であることを示すとともに、様々な計測条件が感度に与える影響を理論的に明らかにした。さらに、本手法の検討を通じ、様々な量子増強計測手法が 2 モード波動関数で直感的に解釈できることを報告した(Sano and Ozeki, J. Opt. Soc. Am. B 2022)。本論文は 2022 年 3 月-5 月の Top Downloads にランクインした。

2. スクイーズド光の高精度位相同期法の提案と実証

概要：ピコ秒パルススクイージングにおいて低損失な光学系を用いつつ高精度な位相同期を実現するための新手法の提案と実証を行った(Taguchi *et al.*, Opt. Express 2022)。具体的には、スクイージング用の非線形光学結晶に対し、励起光とともに周波数シフトしたサイドバンド光を導入し、光パラメトリック増幅を通じて励起光に生じる強度変調を検出することでサイドバンド光を励起光に対してオフセット同期する。さらに、スクイーズしたサイドバンドをバランスドホモダイン検出し、それをロックイン検出することで位相誤差信号を得て、局発光の位相同期を行う。本手法は量子増強 SRS 顕微鏡を構成する重要な要素技術のひとつである。

3. 超低損失顕微鏡光学系の開発

概要：量子増強 SRS 顕微鏡において高い量子増強度を得る上で、顕微鏡の光学系の低損失化が極めて重要である。しかしながら、従来の顕微鏡光学系は透過率が 60%程度にとどまる上、空間分解能（開口数）と光損失のトレードオフがあった。そこで、波長 800 nm 帯における超低損失対物レンズを特注するとともに、アキシコンを用いてビーム整形を行うことで、高い空間分解能と透過率（>86%）を両立できることを実証した(Ochiai *et al.*, J. Opt. Soc. Am. B 2019, Ochiai *et al.*, Appl. Opt. 2021)。

＜科学技術イノベーションに大きく寄与する成果＞

1. 量子増強 SRS 顕微鏡の実証

概要：SRS 顕微鏡に対し、スクイーズド光源と位相制御系を導入し、量子増強 SRS 分光(Xu *et al.*, Opt. Express 2022)および量子増強 SRS イメージングの実証に成功した(Xu *et al.*, Opt. Lett. 2022、2022 年 12 月 Top Downloads)。デンマーク・オーストラリアの量子増強 SRS 顕微鏡の先行研究においては量子光の光パワーが 3 mW 程度の低い値にとどまっていたため感度が古典 SRS 顕微鏡よりも低かったが、本研究では 34 mW と古典 SRS 顕微鏡と同程度の高い光パワー領域における量子増強に成功し、これによって古典 SRS 顕微鏡の感度を超える道を拓いた。さらに、本システムを偏光分解 SRS イメージングへ展開し、高パワー(20 mW)領域における並行偏波・直交偏波の SRS の並列計測において 0.6 dB の量子増強の実証に成功した（Xu *et al.*, Appl. Phys. Lett. 2023, Editor's Pick 選出）。

2. ラマンプローブによる薬剤イメージング・超多重イメージング・代謝イメージング

概要：古典 SRS 顕微鏡を用いて生物学応用開拓を推進した。具体的には、SRS による避妊薬(Mizuguchi *et al.*, Appl. Phys. Express 2021)、ドーパミン(Nuriya *et al.*, Anal. Chem. 2021)、麻酔薬(Oda *et al.*, iScience 2022)の検出、ラマンプローブによる超多重イメージング(Shou *et al.*, iScience 2021)、多重センシング(Fujioka *et al.*, J. Am. Chem. Soc. 2020)、超解像イメージング(Shou *et al.*, Sci. Adv. 2023)、単一アミノ酸の代謝イメージング(Spratt *et al.*, J. Phys. Chem. B 2022, Spratt *et al.*, Front. Chem. 2023)などの新しい応用を実証した。

3. SRS 顕微鏡のための広帯域波長可変パルス光源の開発

概要：広帯域分子振動分光イメージングの実現に向けて、波長可変ファイバ光パラメトリック発振器(FOPO)を開発し、1200 cm^{-1} 以上の波長可変性を確認した(Takahashi *et al.*, IEEE Photon. Technol. Lett. 2022)。さらに、開発した FOPO をチタンサファイアレーザーと同期させることで広帯域 SRS イメージングにも成功した。

＜代表的な論文＞

1. Z. Xu, K. Oguchi, Y. Taguchi, S. Takahashi, Y. Sano, T. Mizuguchi, K. Katoh, and Y. Ozeki, "Quantum-enhanced stimulated Raman scattering microscopy in a high-power regime," Opt. Lett., vol. 47, no. 22, pp. 5829-5832, 2022.（2022 年 12 月 Top Downloads）

概要：量子増強バランスド検出法を用いることで、古典 SRS 顕微鏡と同程度の高い光パワー領域(34 mW)における量子増強 SRS イメージングに成功した。量子増強度はスクイーザ直後で 3.28 dB、顕微鏡全体で 2.89 dB である。

2. R. Oda, J. Shou, W. Zhong, Y. Ozeki, M. Yasui, and M. Nuriya, "Direct visualization of general anesthetic propofol on neurons by stimulated Raman scattering microscopy," iScience, vol. 25, p. 103936, 2022.

概要：SRS 顕微鏡の薬剤計測応用として、代表的な麻酔薬であるプロポフォールを重水素化することで SRS イメージングが可能であることを実証し、細胞膜周辺への局在やウォッシュアウトのダイナミクスを計測することに成功した。

3. S. Takahashi, K. Oguchi, K. Kamei, T. Mizuguchi, S. J. Spratt, and Y. Ozeki, "Widely tunable fiber optical parametric oscillator synchronized with a Ti:sapphire laser for stimulated Raman scattering microscopy," Biomed. Opt. Express, vol. 15, no. 5, pp. 3191-3199, 2024.

概要：フォトニック結晶ファイバを用いるファイバ光パラメトリック発振器において、波長可変時に繰り返し周波数不変となる構成において 1200 cm^{-1} の波長可変性を実現するとともに、本 FOPO をチタンサファイアレーザーと同期させることで、マルチバンド SRS イメージングを実現した。

§2 研究実施体制

1. 研究チームの体制について

A. 小関グループ

東京大学先端科学技術研究センターの小関泰之教授が中心となり、量子増強 SRS 顕微鏡のための低損失光学系、量子光源、および SRS 顕微鏡の研究を担当した。研究提案者の小関は、SRS 顕微法を米・独のグループと独立に提案・実証し、独自の波長可変光源やレーザー同期技術、高強度光パルスの検出回路等を一貫して開発し、量子限界感度の達成と、世界最高速の SRS イメージングシステムを実現した実績を有する。

B. 山下グループ

東京大学大学院工学系研究科の山下真司教授および東京大学先端化学技術研究センターのセット特任教授が中心となり、量子増強 SRS 顕微鏡のための小型・安定な光ファイバー光源の研究を担当した。山下教授およびセット特任き教授はパルスファイバーレーザー分野においてナノカーボンを始めとする様々な発振原理の創出および製品化の実績を有する。

C. 安井グループ

慶應義塾大学医学部の安井正人教授および塗谷睦生准教授が中心となり、量子増強 SRS 顕微鏡の生物学・医学への応用研究を担当した。安井教授と塗谷准教授はコヒーレントラマン顕微鏡による水の動態計測や第二次高調波顕微鏡による神経電位計測等、先端的非線形光学顕微鏡を先駆的に生物学に応用してきた実績と経験を有する。

2. 国内外の研究者や産業界等との連携によるネットワーク形成の状況について

コロンビア大学の Wei Min 教授、東工大の神谷真子教授、理研の小幡史明チームリーダーらとラマンプローブによる SRS イメージングの共同研究を進め、神谷教授・小幡チームリーダーと学術変革領域研究(B)「機能性ラマンプローブによる革新的多重イメージング」（2020-2022 年度）につながった。