

第8回 晝馬輝夫 光科学賞 受賞講演

---

# 先端レーザー技術を用いた振動分光・顕微鏡法の研究

.....

東京大学大学院理学系研究科附属  
フォトンサイエンス研究機構 准教授  
理化学研究所光量子工学研究センター  
チームディレクター(兼務)  
理学博士(物理学)

井手口 拓郎

いでくち たくろう

## 1. はじめに

振動分光は、分子の振動スペクトルを利用して分子構造や化学的性質を明らかにする、極めて基本的かつ汎用性の高い分析手法である。化学をはじめ、物理学、材料科学、生命科学など多岐にわたる分野で不可欠な役割を担っている。なかでも赤外分光とラマン分光は振動分光を支える二大手法であり、それぞれ異なる対称性の分子振動に感度を持つことから、相補的な特性を有している。両手法はいずれも独自の優位性と応用領域を持ち、それぞれの性能向上や新規計測手法の開発は、現在も重要な研究課題である。

我々は、先端的なレーザー技術を基盤として、振動分光および顕微鏡技術の研究を推進してきた。本講演では、これまでに開発してきた代表的な技術について、研究開発の経緯と技術概要を紹介する。

## 2. デュアルコム分光

デュアルコム分光は、2台の光周波数コムを用いることで、高速かつ広帯域な分光計測を可能にする技術である[1]。従来、デュアルコム分光の実装には精密なフィードバック制御が必須とされてきたが、我々はフィードバック制御を行わない、いわゆるフリーランのモードロックレーザーを用いてデュアルコム分光計測を可能とするアダプティブサンプリング法を開発した[2]。さらに、1台のフリーランモードロックレーザーのみで実装可能な単一共振器デュアルコムレーザーの提案と実証も行った[3]。これらの技術はデュアルコム分光の実装を大幅に簡便化するものであり、その後の技術的発展を経て、デュアルコム分光計の製品化にもつながった。

また、デュアルコム分光は従来、線形吸収分光への応用が主であったが、我々は光周波数コムの超短パルス性に着目し、非線形分光との融合を行った。特に、非線形ラマン散乱とデュアルコム分光を融合することで

コヒーレントラマン分光顕微鏡を構築し、毎秒約100スペクトル(計測レート約100 Hz)の速度で、 $1000\text{ cm}^{-1}$ を超える広帯域ラマンスペクトル計測および顕微イメージングを実現した[4]。本成果は、先端レーザー物理学と生命科学を架橋する新たな可能性を示したものである。

## 3. 高速・高機能フーリエ変換分光

一般的なデュアルコム分光計は、気体分子の精密分光が可能なほど高いスペクトル分解能を有している。一方で、細胞内など緩和の速い生体環境に存在する生体分子の分光計測に対しては、過剰な分解能となり、計測デッドタイムを生じさせる要因となる。我々は、このような計測装置の分解能と生体系における分子振動線幅とのミスマッチを解消するため、独自の高速分光法を開発した。

具体的には、超短パルス光の波形制御技術とマイケルソン干渉計を融合することで、生体計測に適した分解能と高速性を両立する高速スキャン型フーリエ変換分光法を実現した[5]。本手法を赤外分光およびラマン分光に適用し、毎秒数万スペクトル(計測レート数十kHz相当)の高速広帯域分光計測を達成した。

さらに、本手法をマイクロ流体技術と統合することで、ラベルフリーで大量の細胞を解析可能なラマンフローサイトメトリーを開発し、毎秒約2000細胞の高スループットでの生細胞ラマンスペクトル計測を実現した[6]。本技術を用いて、従来の蛍光フローサイトメーターでは計測困難であった藻類細胞が生成する赤色天然色素(アスタキサンチン)の生成効率評価や、同位体置換による振動周波数シフトを利用した光合成ダイナミクスの統計的解析を実現した。

また、非線形光学とフーリエ分光を融合することで、 $1000\text{ cm}^{-1}$ を超える広帯域の赤外吸収スペクトルとラマン散乱スペクトルを同時に取得可能な相補振動

分光法を開発し、包括的な分子情報取得を可能とした(図1)[7]。

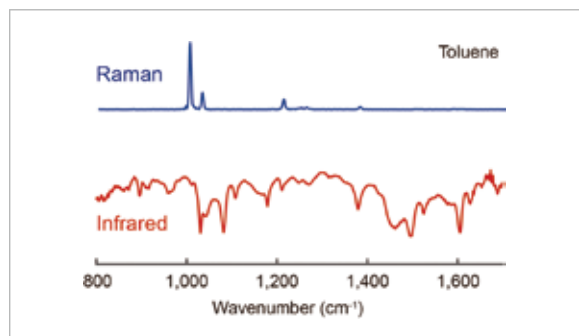


図1: 相補振動分光法で同時取得したトルエンの広帯域ラマン分光スペクトルと赤外分光スペクトル

#### 4. タイムストレッチ分光

広帯域分光のさらなる高感度化・高速化を目指し、デュアルコム分光を含むフーリエ変換型の分光手法よりも原理的に高い信号対雑音比を有する波長掃引型のタイムストレッチ分光に着目した。従来、タイムストレッチ分光は超低損失光ファイバーを利用可能な近赤外通信波長帯に限定されており、中赤外域での実装は困難とされていた。

我々は、空間光学系による巨大分散付与技術や非線形光学によるアップコンバージョン技術を駆使することで、世界で初めて中赤外域における分子振動タイムストレッチ分光を実現した[8,9]。さらに、本手法をコヒーレントラマン分光へと拡張することにも成功した[10]。これらのタイムストレッチ振動分光法は、高繰り返しモードロックレーザーの各パルスごとに広帯域スペクトルを連続的に取得する究極的な高速計測手法であり、毎秒約1億スペクトル(計測レート100 MHz相当)を取得可能な世界最高速の技術である。

加えて、本技術を応用し、高散乱物質内部の三次元構造を非破壊的に可視化する赤外光コヒーレントモグラフィへの展開も実証し、産業応用への道を切り拓いた[11]。

#### 5. 赤外フォトサーマル顕微鏡

近年、ラマン分光を用いた化学イメージングは、非侵襲かつラベルフリーな細胞解析手法として注目を集めている。一方、赤外分光顕微鏡による細胞計測は、赤外光の回折限界に起因する空間分解能の制約により困難とされてきた。我々はこの制約を克服するため、赤外吸収に伴うフォトサーマル効果で生じる局所的な屈折率変化を可視光で検出することで高い空間分解能を実現する赤外フォトサーマル顕微鏡に着目し、広視野イメージング手法を世界に先駆けて開発した[12,13]。図2は開発した顕微鏡で取得した生細胞の赤外フォトサーマル画像である。

その後、光回折トモグラフィによる三次元化[14]、位相キャンセル法による高感度化[15]、毎秒50フレームのビデオレート計測[16]、さらには約120 nmの超高空間分解能計測[17]などを実現してきた。これらの超解像赤外顕微鏡技術を用いて、水チャンネル(アクアポリン)を介した水-重水交換ダイナミクスや、微小細胞である細菌内部の脂質分布の化学イメージングなど、多様な生命現象の可視化を実現している。

さらに、赤外フォトサーマル顕微鏡を生物物理学の基礎研究へと展開し、蛍光ナノ温度計による細胞内温度計測において提起されていた「10<sup>5</sup>ギャップ問題」に対し、蛍光ナノ温度計が局所熱平衡下で定義される温度とは異なる要素にも感度を有することを明らかにした[18]。また、本顕微鏡が熱を介した計測手法である点に着目し、温度勾配に沿って生体高分子が移動する熱泳動現象を、生細胞内で初めてラベルフリーに可視化することに成功した[19]。この技術により、細胞死の進行に伴って熱泳動が消失する現象を観測し、細胞内流動性と細胞死との関連を議論する素地を築いた。本成果は、細胞の生命状態を定量評価する新たな指標としての応用が期待される。

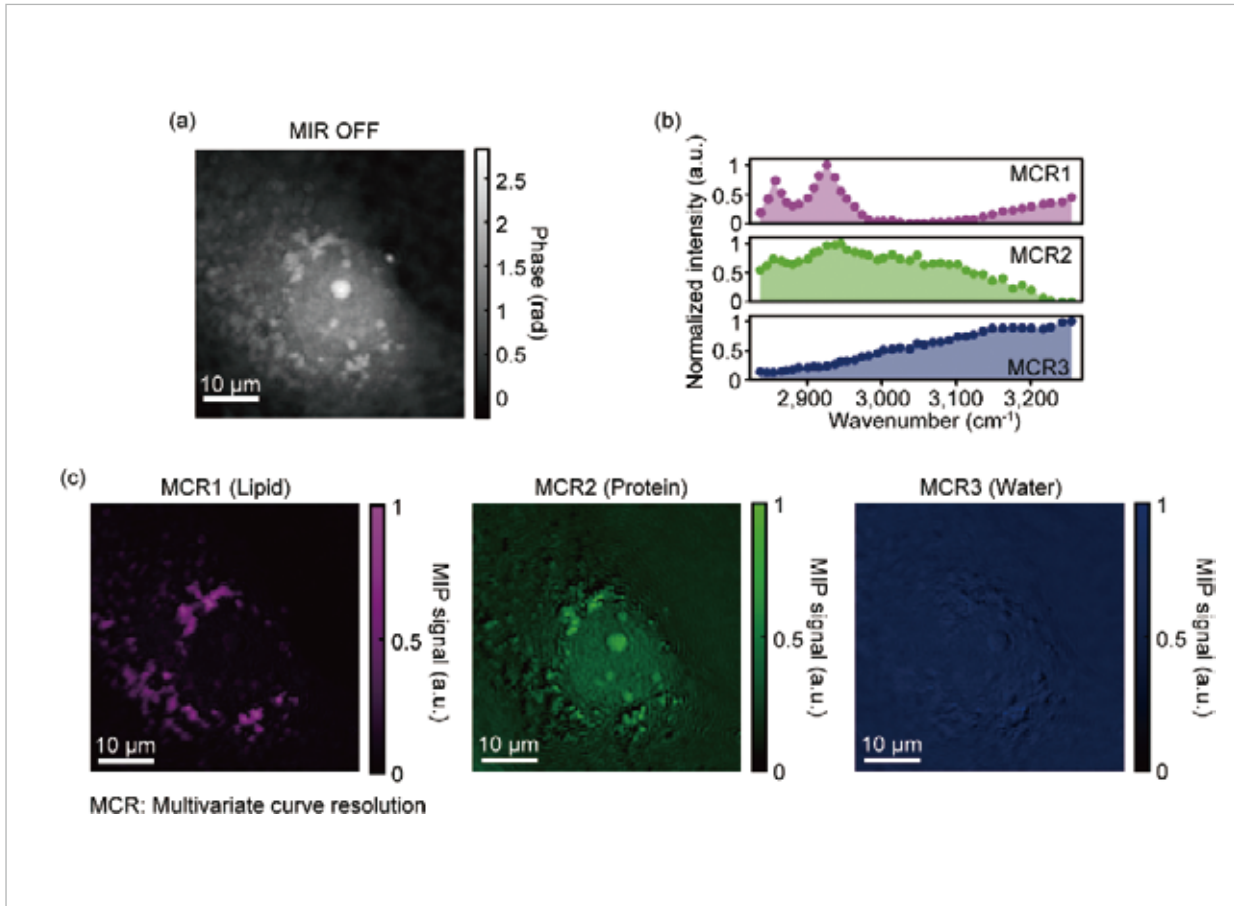


図2: 中赤外フォトサーマル定量位相顕微鏡により撮影したCOS7生細胞の画像。(a) 定量位相画像。(b) 多変量解析で成分分離した中赤外フォトサーマル分光スペクトル。(c) 分離された各成分の中赤外フォトサーマル定量位相画像

## 6. おわりに

本講演で紹介したように、我々は振動分光技術の高性能化および高機能化を実現してきた。これらの技術は応用範囲が極めて広く、高速振動分光法は化学合成プロセスのインラインモニタリング、排ガス・環境ガスの高感度検出、半導体製造における微小異物検査などへの応用が期待されている。一方、超解像赤外顕微鏡技術は、細胞レベルでの計測を通じて、病原菌や薬剤耐性菌の迅速同定、さらには細胞医療に不可欠な幹細胞の品質評価など、医療・バイオ分野への展開が強く期待されている。

## 7. 謝辞

本研究は、所属研究機関、研究室メンバー、共同研究者の皆様、ならびに多くの研究資金の支援のもとで実施された。ここに謹んで感謝の意を表する。

## 参考文献

---

- [1] T. Ideguchi, *Optics and Photonics News* 28, 32-39 (2017).
- [2] T. Ideguchi et al., *Nature Communications* 5, 3375 (2014).
- [3] T. Ideguchi et al., *Optica* 3, 748 (2016).
- [4] T. Ideguchi et al., *Nature* 502, 355 (2013).
- [5] K. Hashimoto and T. Ideguchi, *Nature Communications* 9, 4448 (2018).
- [6] K. Hiramatsu et al., *Science Advances* 5, aau241 (2019).
- [7] K. Hashimoto et al., *Nature Communications* 10, 4411 (2019).
- [8] A. Kawai et al., *Communications Physics* 3, 152 (2020).
- [9] K. Hashimoto et al., *Light: Science & Applications* 12, 48 (2023).
- [10] T. Nakamura et al., *Ultrafast Science* 4, 0076 (2024).
- [11] S. Yagi et al., *APL Photonics* 9, 051301 (2024).
- [12] K. Toda et al., *Scientific Reports* 9, 9957 (2019).
- [13] M. Tamamitsu et al., *Optics Letters* 44, 3729 (2019).
- [14] M. Tamamitsu et al., *Optica* 7, 359 (2020).
- [15] K. Toda et al., *Light: Science & Applications* 10, 1 (2021).
- [16] G. Ishigane et al., *Light: Science & Applications* 12, 174 (2023).
- [17] M. Tamamitsu et al., *Nature Photonics* 18, 738 (2024).
- [18] K. Toda et al., [arXiv:2406.16265](https://arxiv.org/abs/2406.16265).
- [19] K. Toda and T. Ideguchi, *PNAS* e2510703122 (2025).