

令和 6 年 6 月 12 日現在

機関番号：13801

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2023

課題番号：19H02107

研究課題名(和文) DDSナノ微粒子薬物キャリア分光計測のための非線形共焦点顕微鏡システムの開発

研究課題名(英文) Nonlinear Confocal Microscopy for DDS Nanoparticle Spectroscopy

研究代表者

江上 力(Egami, Chikara)

静岡大学・工学部・教授

研究者番号：70262798

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、DDS(Drug Delivery System)微粒子の表面や内部のナノ構造と薬理特性を解析するための、新しい顕微分光法を提案する研究課題である。ベクトリアルな偏光干渉系と光波混合光学系を併用した、新たな非線形共焦点レーザー顕微鏡を開発し、DDS微粒子の表面・内部のナノ構造を、保存溶液やマトリックス中で分光計測可能な超解像イメージング法を提案した。被測定DDS微粒子のラベルフリー顕微計測技術の将来的な可能性を示唆することができた。加えて、微粒子標準化試料であるナノルーラーを用いて、同顕微鏡のナノ空間領域での均一性評価も行い、検出系の収差をほぼ取り除いた、均一画像の生成にも成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本課題で提案した新たな非線形顕微分光法の研究成果によって、リボソームや高分子NP(Nano Particle)などの被測定DDS微粒子に静的に備わる光学的な非線形分極にタグ機能を持たせることで、一般的に毒性のある蛍光プローブをドーブすることが不要となり、単一微粒子をナノメートルオーダーの空間領域で、3次元・多波長下で顕微分光計測することが可能となった。当手法は独自のラベルフリー顕微分光計測の研究成果であり、今後のDDS微粒子の抗がん剤開発には必要不可欠な技術となることが予想される。同成果は医学・薬学界において社会的な意義が非常に大きいものとする。

研究成果の概要(英文)：This research project proposes a new microspectroscopy method to analyze the surface and internal nanostructures of DDS (Drug Delivery System) microparticles and their pharmacological properties. We developed a novel nonlinear confocal laser microscope using a vectorial polarization interference system in combination with light-wave mixing optics, and proposed a super-resolution imaging method for spectroscopic measurement of the surface and internal nanostructures of DDS microparticles in storage solutions and matrices. We were able to suggest future possibilities for label-free microscopic measurement techniques for DDS microparticles under test. In addition, we evaluated the uniformity of the microscope in the nanospatial region using nano-rulers, which are standardized samples of microparticles, and succeeded in generating uniform images with almost no aberrations of the detection system.

研究分野：光計測

キーワード：レーザー顕微鏡 微粒子 非線形光学

様式 C-19、F-19-1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、医学・薬学分野では薬剤投与経路の最適化を目的とした DDS (Drug Delivery System) のための、ナノ微粒子の研究開発が盛んである。使用される薬剤 DDS 粒子は保存溶液・マトリックス中での評価・分析が必須でかつ、毒性・発がん性が懸念される蛍光プローブを使用した分析が利用できないことから、ナノ領域での新たな分光・計測技術が求められている。

DDS 薬剤輸送システムでは、ナノ微粒子の表面・内部に病巣を特定攻撃できる各種抗腫瘍剤をドープし、微粒子を病巣近くまで副作用なく安全に輸送し、血管内皮細胞間隙を通させ薬剤投与する。その際、粒子サイズや表面状態の違いにより、粒子の体内動態が大きく異なることが知られており、用途に応じた高精度な粒子設計・品質保証及びそのための分光技術が重要となっている。DDS 開発者からはその場観察できる計測手法開発の要望が非常に強い。現在、小角 X 線異常散乱 (ASAXS) とレーザプローブを併用する方法や特殊カンチレバーを用いた原子間力顕微鏡 AFM が一般的だが、液中分光できない、蛍光プローブとしての Rhodamine-FTIC 系や ATTO 系の蛍光標識色素のほとんどが強い毒性や発癌性を示すなど、問題点が多い。

2. 研究の目的

本研究課題では DDS 微粒子の表面や内部のナノ構造・薬理特性解析のため、ベクトリアルな偏光干渉系と光波混合光学系を用いた新たな非線形レーザ顕微鏡を開発し、溶液やマトリックス中で分光測定可能な超解像分光イメージング法を提案した。

3. 研究の方法

DDS 顕微分光法として、代表者オリジナルの偏光干渉光学系と光波混合光学系を非線形共焦点光学系に組み込んだ二種類の顕微光学系を併設導入した。紙面が限られるため、下記に示す二つの光学系(1)と(2)の要点のみを簡単に説明する。提案システム(1)はナノ領域でのごく微細な構造変化の計測に優れ、システム(2)は吸収の強い波長帯での極微小な⁽³⁾分布の測定に優れる。そのため、対象とする微粒子に応じて、下記光学系を適宜併用あるいは選択利用する。具体的には以下の(1)~(3)の項目を実施した。(1)共焦点顕微鏡へのベクトリアル偏光干渉光学系の導入：本提案顕微鏡では極微小な光学異方性の空間分布(100nm以下)を捉えることができる。同顕微鏡の基本構成は共焦点光学系とマイケルソン干渉系となっており、共焦点位置での自動回転検光子により、ベクトリアルな偏光加算・減算演算を行う(図2参照)。位置形状情報を荒検出する強度干渉系と⁽³⁾情報を高精細検出するベクトリアル偏光差分干渉系の機能を備えている。均一バックグラウンドからのバイアス信号と参照信号とのベクトル差分を同干渉系でゼロサプレスすることで CTF を格段に向上することができる。(2)共焦点顕微鏡へのベクトリアル光波混合光学系の導入：本提案顕微鏡では光軸方向にも高い空間分解能を持たせた上、吸収媒体による極微小散乱光の局所計測を実現するために、ベクトリアル四光波混合系に共焦点顕微鏡を導入する(図3、4参照)。入射三光波の偏光状態を適宜変化させ、非線形分極のテンソル性も利用できるように、有機物自体に極微小なマトリックス状の位相共役鏡を形成することができる。ここからの回折光の一部をベクトリアルな電界散乱信号として高感度検出し、高空間分解能化を目指した。(3)非線形分極⁽³⁾分光を実現するための多波長励起光源の導入顕微システム(1)、(2)ともに MEMS ビームスキャナとピエゾステージを使ってプローブ光をスキャンし、多波長での⁽³⁾テンソル成分による3次元分光を試みる。これには同顕微鏡内への多波長レーザ光源の導入を容易にする必要がある。

4. 研究成果

最初に、DDS 微粒子に対し非接触で低侵襲な計測ができる偏光干渉非線形共焦点顕微鏡を提案・利用した。偏光干渉非線形共焦点顕微鏡は、光軸方向での高い分解能を持つ共焦点顕微鏡、及び x、y 軸方向の高いコントラスト分解能を持つベクトリアル偏光干渉計と高コントラストな測定が可能である非線形光学計測を組み合わせたものである。偏光干渉を行う際には、サンプルである微小球の等方性領域をバックグラウンドとし、その領域を基準に異方性領域を計測している。これは、DDS 微粒子において薬剤液の染み込んだ箇所が光学的に異方性領域を示すため、微小球の異方性領域を計測することが、薬剤の分布を把握することに繋がる。本顕微鏡を用いた評価においては、測定対象として直径 200nm のキサンテン系色素ドープ微小球と標準化サンプル(ナノルーラー)を用いて、提案顕微システムの有効性を評価した。次いで、上記と同様に、光波混合非線形共焦点顕微鏡を利用して DDS 微粒子を評価した。同顕微鏡は、x、y 軸方向ではそれほど高いコントラスト分解能を発現することはできないが、微粒子にドープされたタンパク質の空間的な不均一性・異方性が反映された、非線形テンソルを3次元で計測することができる。そのため、本顕微鏡を用いた評価においては直径 200nm のキサンテン系色素ドープ微小球を用いた。

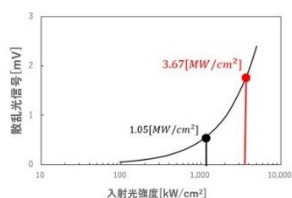


図1 キサンテン系色素ドープ微小球の非線形応答

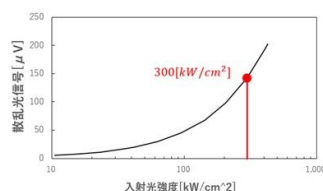


図2 ナノルーラーの非線形応答

(1) ナノ微粒子の非線形散乱特性

本研究では、DDS微粒子ファントムを想定した直径 200nm のキサンテン系色素ドーブ微小球の測定と標準化サンプル・ナノルーラーを利用した。利用に際して、事前に上記微粒子に対する散乱光の非線形光学特性を測定した。

キサンテン系色素ドーブ微小球の非線形散乱応答を測定した結果を図 1 に示す。図 1 から分かるように、散乱光信号は非線形的な応答をしており、非線形分極が誘起されていることが分かる。本研究では、散乱信号が最も急峻になる光強度 $3.67\text{MW}/\text{cm}^2$ を入射光強度に設定した。また、入射光強度の違いによるコントラスト変化も計測するために、 $3.67\text{MW}/\text{cm}^2$ という入射光強度は一見非常に大きな値に見えるが、同レーザはトータルパワー 20mW 程度の低パワー光波であり、レーザ横モードにおけるピーク付近での面積でトータルパワーを換算したものであるため、一見大きな値となっている。そのためレーザ照射によるフォトブリーチは発生しない。

次に、ナノルーラーに対しても非線形散乱応答を計測した。結果を図 2 に示す。このデータからナノルーラーは比較的低い光強度で非線形性を発現することが可能なことが分かる。以上のデータから、ナノルーラーにおいては、入射光強度を $300\text{kW}/\text{cm}^2$ 設定し、計測を行った。

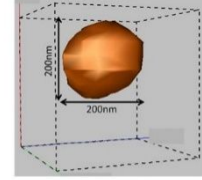


図3 キサンテン系色素ドーブ微小球の3D画像

(2) 偏光干渉非線形共焦点顕微鏡を用いたナノ微粒子の評価実験

本研究では、DDS微粒子を想定した直径 200nm のキサンテン系色素ドーブ微小球の測定と標準化サンプル・ナノルーラーに対して、偏光干渉非線形共焦点顕微鏡を利用して測定を行った。

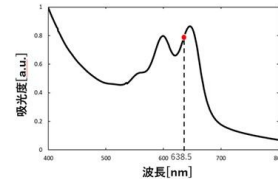


図4 色素ドーブ微小球の吸光度スペクトル

キサンテン系色素ドーブ微粒子の評価

模擬 DDS 微粒子として、キサンテン系色素ドーブ微粒子を用いて、本課題で提案する顕微鏡の微粒子解析に対する有用性の評価を行った。DDS微粒子も表面及び内部に薬剤であるタンパク質をドーブして利用するため、本研究で扱った直径 200nm のキサンテン系色素ドーブ微小球は本来の DDS 微粒子と構造上非常に類似しており、ダミータンパク質としての評価利用には最適と判断した。以下に、測定に用いた微小球の3D画像とその吸光度スペクトルを示す。図 3 は共焦点顕微鏡により取得したキサンテン系色素ドーブ微小球の3D画像である。入力光を非線形分極が発現される比較的高い光強度に設定することにより回折限界以下の微粒子表面画像の形状を十分検知することが可能となることが分かる。但し、いくら非線形領域の光強度で計測しているとはいえ、通常の共焦点顕微鏡では微粒子の内部構造を評価することが困難であることは明白である。次に、当微粒子の吸光度スペクトルを分光測定した(図 4 参照)。本課題で使用する波長 638.5nm のレーザでは、吸光度スペクトルの共鳴中心付近波長となっており、吸収変化を主に観測できる。

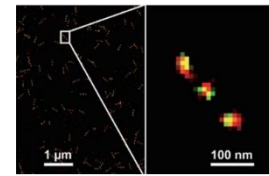


図5 ナノルーラーの通常顕微鏡画像

標準化サンプル(ナノルーラー)の評価

本課題では、キサンテン系色素ドーブ微小球の他にnanoxide社の標準化サンプルに対しても評価実験を実施した。使用した標準化サンプルは、ナノルーラーというDNA折り紙技術にオリゴヌクレオチドを結合させたもので、DNA鎖を折り曲げナノスケールで構造体を作るDNA折り紙という技術に、オリゴヌクレオチドを結合させることによりプリンキング(明滅)を生み出している。本研究で扱ったナノルーラーの特徴として、微粒子の直径サイズが約50nmであり、微粒子間インターバルは80nmである。また、微小球内部の物質がナノレベルで均一に設計されている。そのため、同ナノルーラーはナノメートルサイズの空間領域でほぼ均一な光学的等方性を有しており、DDS 分光の評価試料として暫し利用される。ナノルーラーを計測することで、本顕微鏡の面内方向分解能とナノレベルのドーパント分布の均一性評価を行った。図 5 に、ナノルーラーの通常の顕微鏡画像を示す。また、ナノルーラーは、1mm のスライドガラスと 170 μm のカバーガラスの間に百万個以上点在しており、スライドガラスとカバーガラスの間は 80 μm、屈折率 1.33 の凝固したポリマーで満たされている。

光学系

図 6 に本研究で使用した偏光干渉非線形共焦点顕微鏡の概略図を示す。光学系の球面収差、非点収差等を極力低減するために、光軸とレンズ中心窩と垂直度を高精度に決定するための、レーザオートコリメータを実装した。本顕微鏡は、マイケルソン干渉計型の偏光干渉計と共焦点光学系を組み合わせたものである。光源に $\lambda = 638.5\text{nm}$ の CW レーザダイオードを使用しており、縦モード幅は 1.47THz で、コヒーレンス長は 204 μm である。対物レンズ(NA=0.9)を用いたときの面内基本分解能は 432nm、光軸方向の分解能は 698nm となる。参照光路側のみ $\lambda/4$ 液晶波長板を配置し、 $\lambda/4$ 液晶波長板を 2 回通過することにより、S から P 偏光に変化させる。干渉した 2 つの光は、ピンホールを通過後、ロックインアンプを介してフォトディテクタで計測される。ロックインアンプの参照周波数として 10kHz のチョッパー周波数を生成するためにオシレータを使用している。差分ベクトルを得るために、フォトディテクタで検出する前に最小ステップ角度が 0.002° の自動回転検光子にレーザを透過させ、この検光子を使って偏光解析を行う。偏光解析

手法は液晶パネルの評価方法と同様の手法を用いる。

隣接した微粒子の識別計測

隣接した2つの微粒子を通常の共焦点顕微鏡と本提案顕微鏡を利用して、微粒子の中心付近で断層画像化した。ビームスキャンにはMEMSミラーを使用した。最小ステップを3.3nmに設定した。図7(a)から、共焦点顕微鏡では2つの微粒子を分離識別できていないことが分かる。一方、本提案顕微鏡は約150nm離れた2つの微粒子を正確に分離できていることが確認できる(図7(b)参照)。この場合、共焦点顕微鏡によるCTFは、 3.0×10^{-3} であった。それに対し本顕微鏡によるCTFは、 7.9×10^{-1} であり、コントラストは約263倍にも向上した。入射光強度をより高く設定するか、適切な分散波長を設定できればコントラストがより大幅に飛躍することが期待できる。

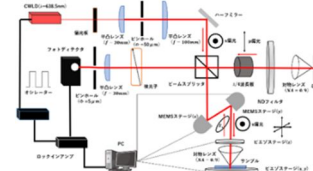


図6 偏光干渉非線形顕微鏡の概略図

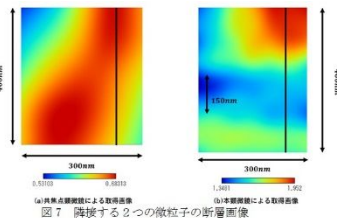


図7 隣接する2つの微粒子の断層画像

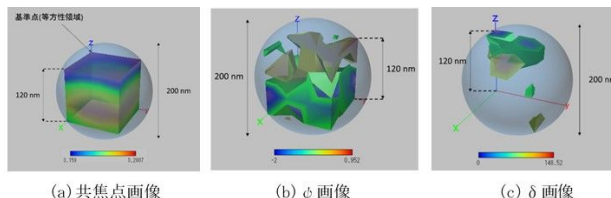


図8 単一微粒子の内部構造解析

単一微粒子の内部構造解析

続いて、ナノレベルでは色素タンパク質が不均一にドーピングされた、単一の微粒子に対して内部構造解析を行った。結果を図8に示す。図8(a)は通常の共焦点顕微鏡を利用し、非線形性を発現しない程度の低光強度で3次元画像化したものである。図8(b)は偏光干渉非線形共焦点顕微鏡を利用し、ドーピングされたタンパク質の長軸方向のオーダーパラメータの分布を画像化したものである。

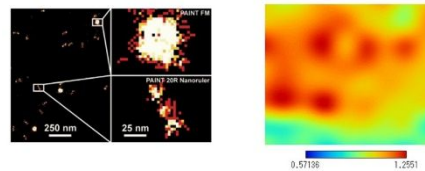


図9 蛍光顕微鏡と提案顕微鏡によるナノローラーの断層画像

図8(c)は同じく偏光干渉非線形共焦点顕微鏡を利用し、タンパク質の長軸と短軸の間の位相差分布を画像化したものである。図8(a)の通常の共焦点顕微鏡では当然、内部の不均一構造が分解できず、ほぼ一様な色温度分布となっている。一方、偏光干渉非線形共焦点顕微鏡では、内部のタンパク質分布に起因する各種光学パラメータが不均一に分布していることが分かる。以上からも、同顕微鏡がDDS微粒子の構造解析に有効であることが分かる。

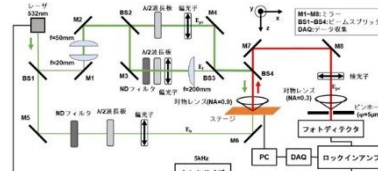


図10 光波混合共焦点顕微鏡の光学系概略図

蛍光顕微鏡と非線形共焦点顕微鏡の比較

次に、標準化サンプル(ナノローラ)のもう一つの重要な機能である均一性の評価について述べる。以下に従来の蛍光顕微鏡で撮影したナノローラの断層画像と本提案顕微鏡で取得したナノローラの断層画像を実施した。ナノローラは数10nm程度の空間領域ではほぼ均一であるため、逆に画像化した断層画像の均一性を示すことで、目指すオーダーの空間領域で、その顕微光学系の収差補正の度合いを評価することができる。それぞれの顕微鏡によるナノローラの画像を比較すると(図9参照)、どちらの顕微鏡も2つの微小球を分離できていることは確認できる。しかし、ナノローラの特徴の一つとして、微小球内部の物質がナノレベルで均一に設計されていることに注目する。その点で比較してみると、蛍光プローブ顕微鏡による図9(a)の画像では、均一に設計されているはずの各微粒子が不均一に見えてしまっている。それに対し、図9(b)の提案顕微鏡による取得画像では、各微粒子がほぼ一様な色温度で、ナノレベルの均一性も評価できていることがわかる。このことから、従来の顕微鏡では再現できないナノレベルの均一性まで本顕微鏡では再現できており、面内方向にも非常に高いコントラスト分解能を有していることがわかった。

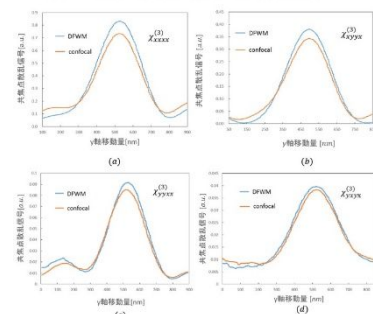


図11 各非線形感受率成分による位相共役光の発生

(3) 光波混合非線形共焦点顕微鏡を用いたナノ微粒子の評価実験

(2)節の偏光干渉顕微光学系の実験においては200nmの微粒子に対して評価を行ったが、実績報告書にも記載したように、共鳴分散領域での複数発振線のレーザー光源を最終年度でも調達することができなかったため、他波長下での分光計測しか実質できなかった。そのため急遽、既存の発振線に分散領域を持つ、直径500nmの微粒子サンプルを用いて光波混合光学系による分光

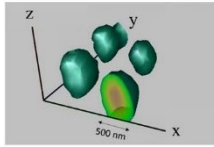


図 12 非線形共焦点顕微鏡による微粒子内部の断層画像

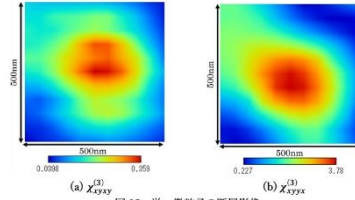


図 13 単一微粒子の断層画像

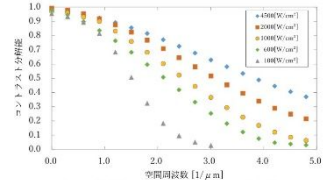


図 14 非線形光学領域におけるコントラスト分解能

計測を行い、有効性を評価した。

位相共役光発生実験

直径 500nm の微粒子から、実際に位相共役光が発生可能か否かを確認する。通常、光強度の大きい対向する 2 つのポンプ光で非線形性を誘起し、もう 1 つのプロープ光を入射させ、プロープ光とは逆進する方向に位相共役光を発生させる。一方、本研究ではプロープ光と呼ばれる光波にポンプ光の機能を持たせ、非線形性を誘起する。その後、対向する 2 つの光を別途入射し、位相整合条件を満たした後に、位相共役光を発生させる。この光学配置では、プロープ光から媒質に入射したエネルギーが対向入射する 2 つの光と逆進流入するため、位相共役光としてはほぼ観測することができない。ところが本光学系には、共焦点光学系を併設導入し、対向 2 光波からプロープ光に流入するほんの僅かな位相共役光を観測することが可能となる。これにより、光源にはそれほどハイパワーの LD を必要しないため、分光計測としては非常に自由度が増すこととなる。ところが前述した通り、タンパク質の分散領域に発振線を持つ他波長の光源を調達することができず、顕微鏡の開発目標を達成することができなかった。そのため、既存光源を利用して、直径 500 nm の微粒子で位相共役光の発生実験を行った。球に対して光軸と垂直方向に一軸走査をすることで、微粒子のどの領域でどのように位相共役光が発生しているのかを確認した。また、入射 3 光波の偏光状態を変えて誘起する非線形感受率の $\chi^{(3)}$ 成分を変化させることでそれぞれの成分ごとにどのような違いが出るのかを観察した。図 10 に作成した縮退四光波混合型非線形レーザ顕微鏡の光学系の概略図を示す。光源として波長 532nm の YVO₄-SHG CW レーザを使用した。この光源のコヒーレンス長は 283 μ m であり、3 光波の光路長差がコヒーレンス長内に収まるように設計した。光源を周波数 5kHz でパルス変調し、ロックインアンプにより雑音を除去した。また、それぞれの入射 3 光波をすべて同軸上に配置することで、自動的に位相整合条件を満たすことが出来る。図 11 に一軸走査して得られた共焦点散乱信号と位相共役光散乱信号のデータ比較を示す。青の線が縮退四光波混合型共焦点光学系を用いて共焦点散乱信号を計測したもので、オレンジが前進光、後進光をカットして通常の共焦点光学系のみで散乱信号を計測したものである。入射光の尖頭値強度はそれぞれ、 $I_{pr} = 160 \text{ kW/cm}^2$ 、 I_f 、 $I_b = 50 \text{ mW/cm}^2$ とした。全ての感受率成分において、中心付近での散乱信号が増加していることが確認できる。これは 2 つの対向光からのエネルギーの流入を示している。念のため、プロープとは逆進伝搬されたピンホール透過後の光の偏光状態を確認し、それぞれの散乱光が理論通りの偏光状態であることを確かめた。よって、提案光学系により、位相共役光が発生可能であることが分かった。さらに重要なことは、位相共役光の発生により、中心部では散乱信号に位相共役光が上乘せされることで最大値が増加する一方、モード外側のエリアでは、ほぼすべての成分において、DFWM の値が共焦点顕微鏡の値の方よりも小さくなっていることも確認できる。これにより、コントラスト分解能の向上も期待できる。

② 微粒子の断層画像計測

最適な励起波長ではないが、最終目標である直径 200nm の微粒子に対して、光波混合非線形共焦点顕微鏡を用いて 2 軸走査を行い、断層画像を測定した。図 12 から分かる通り、通常の共焦点顕微鏡では入射光パワーを上げることで、表面形状だけでなく、内部の断層画像も可能となるが、断層観測では全面に亘ってほぼ、均一な色温度分布画像となり、微粒子内部にドーパされたタンパク質の不均一性を分離することはできなかった。一方、光波混合非線形共焦点顕微鏡を利用した結果では、不鮮明ではあるが、図 13(a)、(b) に示す通り、内部ドーパントの空間的な不均一性を反映した $\chi^{(3)}$ 成分が画像化できていることが分かる。図 13(a) は $\chi^{(3)}_{xyxy}$ 成分の分布画像で、図 13(b) は $\chi^{(3)}_{xyyx}$ 成分の分布画像である。この 2 つの成分は他の成分に比べて、比較的大きな値を示すことも確かめられた。以上の測定結果から、標準化サンプルである直径 200nm の微小球を用いて、球内部の $\chi^{(3)}$ 成分分布を可視化できていることから、本顕微鏡システムは DDS サンプルの 3 次元分光に対しても十分な分解能を有していることが確認できる。仮に最適なレーザ光源を調達できれば、同サイズの微粒子分光に対しても非常に有効な手段だと判断する。

非線形光学領域における CTF 曲線

本課題申請時に予定していたレーザ光源を調達することはできなかったが、同波長においても CTF が入射光強度に応じて、大幅に向上するか否かを実験的に確認した。図 14 はプロープ光強度に対する CTF のデータである。例えば、空間周波数 $1 \mu\text{m}^{-1}$ 、 $2 \mu\text{m}^{-1}$ 、 $3 \mu\text{m}^{-1}$ において、プロープ光強度が 4.5 kW/cm^2 のときのコントラスト分解能は共焦点光学系のものと比較してそれぞれ、1.2 倍、4.1 倍、23 倍向上していることが確認できる。このデータからも入射光強度の増加により、CTF が向上し、分解可能な空間周波数がさらに増加する機構が見て取れる。本実験では、2 つのナノ微粒子の間隔を変化させてコントラスト分解能を測定しているため、本来、実験条件であるより強い光強度での同実験を実施したかったのであるが、微粒子も思うように調達することができなかったため、多様な間隔を有するサンプルを準備することができなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Tomoki Tsuchiya and Chikara Egami	4. 巻 5568693
2. 論文標題 Degenerate Four Wave Mixing in Phycoerythrin Dye Doped Nanoparticles	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int. J of Opt.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Chikara Egami	4. 巻 5
2. 論文標題 DDS Nanoparticle Imaging with Polarization Interferometric Nonlinear Confocal Microscope	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Proc. Imaging and Applied Optics Congress 2019	6. 最初と最後の頁 # ITh1C
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Chikara Egami and Naoya Matsunaga	4. 巻 ID: 29
2. 論文標題 High-contrast-resolution polymeric particle imaging with degenerate four-wave mixing confocal microscope	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Proc. ANNIC 2019	6. 最初と最後の頁 120
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 大野 裕貴、江上 力
2. 発表標題 偏光干渉非線形共焦点顕微鏡を用いたDDS微粒子解析の実証
3. 学会等名 第83回応用物理学会秋季学術講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 牧野 滉平, 江上 力
2. 発表標題 偏光干渉非線形共焦点顕微鏡によるDDS微粒子計測
3. 学会等名 第80回応用物理学会秋季学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 土屋 朋己, 江上 力
2. 発表標題 四光波混合系を用いたフィコエリトリンドープ微小球による位相共役光発生
3. 学会等名 第80回応用物理学会秋季学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 八野 泰斗, 江上 力
2. 発表標題 四光波混合光学系による位相共役光を用いたナノ有機物構造体計測
3. 学会等名 第84回応用物理学会秋季学術講演会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Chikara Egami
2. 発表標題 High-contrast-resolution imaging of nanostructured organic materials with nonlinear confocal microscope
3. 学会等名 NANOP2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------