

令和 2 年 11 月 26 日現在

機関番号：12601

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2017～2018

課題番号：17K19071

研究課題名（和文）高速マルチモーダル顕微鏡と高度情報処理の融合

研究課題名（英文）Ultrafast multimodal microscope and advanced information processing

研究代表者

井手口 拓郎（Ideguchi, Takuro）

東京大学・大学院理学系研究科（理学部）・講師

研究者番号：30735999

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,900,000 円

研究成果の概要（和文）：超短パルス光による非線形光学過程を利用したマルチモーダル顕微鏡の開発を行った。はじめに、10 fsのパルス幅を持つモードロックレーザーと高速スキャンマイケルソン干渉計による高速広帯域コヒーレントラマン分光顕微鏡を構築した。更に、他の非線形光学過程で発生した光を光学フィルタで取り出し、別の検出器で同時取得することで、マルチモーダル画像を撮影することに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

開発したマルチモーダル顕微鏡は、異なる非線形光学効果を通して試料の様々な特性を反映した複数の画像を同時計測することが出来るため、機械学習などの画像処理技術との相性が良い。今後、高度な情報処理技術と本顕微鏡を融合させることにより、マテリアル評価や細胞、組織などの生体試料の評価に利用されることが期待される。

研究成果の概要（英文）：We developed a multi-modal nonlinear microscope based on an ultrashort pulsed laser. First, we built an ultrafast broadband coherent Raman microscope with a 10-fs mode-locked laser and a rapid-scan Michelson interferometer. Next, we modified the system so as to simultaneously detect the photon generated at different wavelength through the other nonlinear processes and demonstrated multi-modal imaging.

研究分野：光科学

キーワード：マルチモーダル顕微鏡 コヒーレントラマン顕微鏡 振動分光 ラベルフリー

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

近年、分子振動を利用したラベルフリー顕微鏡であるコヒーレントラマン顕微鏡の高速化および広帯域化が進んできた。研究代表者はその中でも最も広帯域のスペクトルを高速に取得する手法の開発を行ってきた。超短パルス光を試料面に集光することでコヒーレントラマン散乱の信号を得る際に、他の非線形光学過程も同時に発生しているが、これまで、これらの信号を同時に取得することはなされていなかった。

### 2. 研究の目的

高速・広帯域のコヒーレントラマン顕微鏡を基に、他の非線形光学効果により生成する複数の信号を同時取得する計測系を持つマルチモーダル顕微鏡を開発する。

### 3. 研究の方法

(1) 高速・広帯域コヒーレントラマン顕微鏡を開発する。

(2) 高速・広帯域コヒーレントラマン顕微鏡を改造し、複数の非線形光学効果により生じる信号を同時取得するマルチモーダル顕微鏡を開発する。

### 4. 研究成果

(1) 高速・広帯域コヒーレントラマン顕微鏡の土台となる技術として、高速スキャンフーリエ変換コヒーレントラマン分光の開発を行った。10 fs のパルス光を発生させるモードロックレーザーと高速スキャンマイケルソン干渉計を用いて、 $3000\text{ cm}^{-1}$  を超える超広帯域コヒーレントラマン分光の実証に成功した(図1)[1]。さらに、開発した分光の原理を用いて、レーザースキャン顕微鏡を立ち上げ、高速・広帯域のコヒーレントラマン顕微鏡の作製に成功した。また、この分光法のスペクトル分解能を装置性能を超えたレベルまで向上するデータ解析手法を開発した[2]。その他、関連する種々の振動分光法の開発を行った。

[1] K. Hashimoto, J. Omachi, and T. Ideguchi, "Ultra-broadband rapid-scan Fourier-transform CARS spectroscopy with sub-10-fs optical pulses," *Optics Express* 26, 14307-14314 (2018)

[2] F. Sinjab, K. Hashimoto, X. Zhao, Y. Nagashima, T. Ideguchi, "Enhanced spectral resolution for broadband coherent anti-Stokes Raman spectroscopy," *Optics Letters* 45, 1515-1518 (2020)

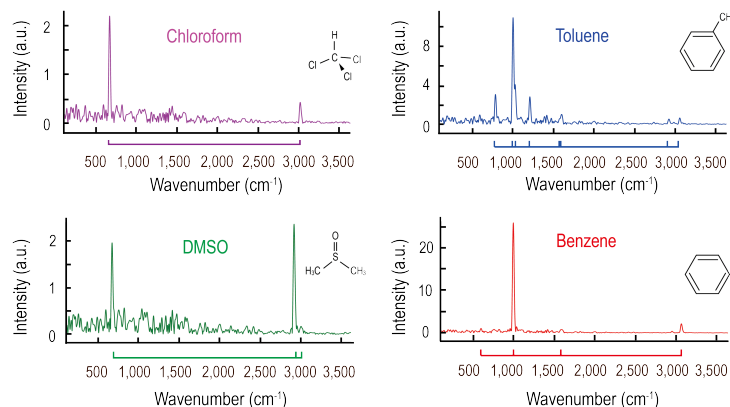


図1. 高速スキャンフーリエ変換コヒーレントラマン分光により計測した有機溶媒の広帯域ラマンスペクトル。

(2) 開発した高速・広帯域コヒーレントラマン顕微鏡に複数のダイクロイックミラーと検出器を導入し、他の非線形光学効果により生じた信号を同時取得できる系を構築した(図2)。構築した系により、第二高調波、第三高調波、2光子励起蛍光、3光子励起蛍光をそれぞれ取得することが可能となった(図3)[3]。

[3] F. Sinjab, K. Hashimoto, V. R. Badarla, J. Omachi, T. Ideguchi, "A multimodal laser-scanning nonlinear optical microscope with a rapid broadband Fourier-transform coherent Raman modality," *Optics Express* 28, 20794-20807 (2020)

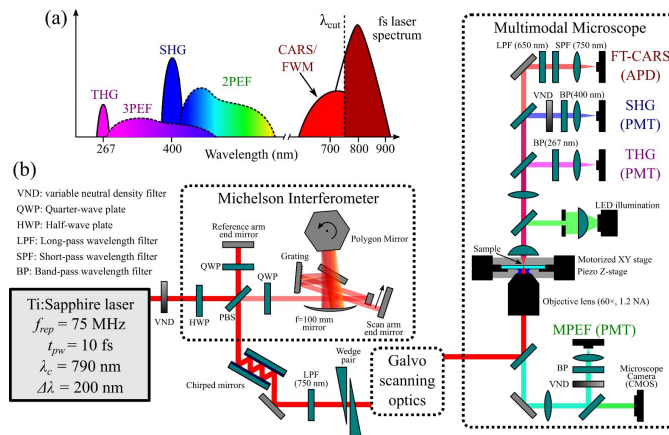


図 2 . 開発したマルチモード顕微鏡の概略図。

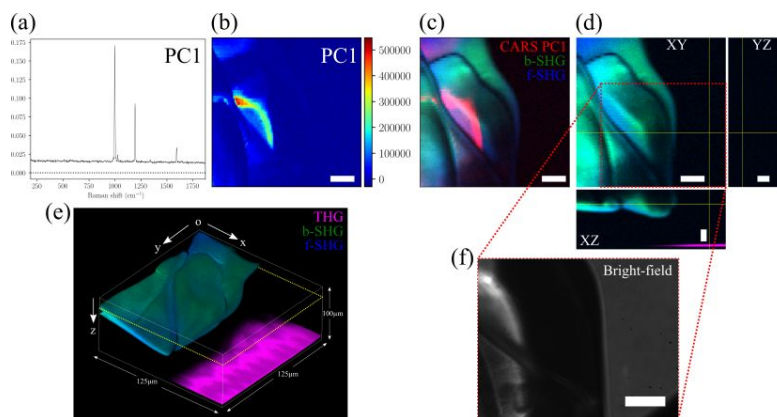


図 3 . マルチモード顕微鏡で取得したトランススチルベンの画像。(a)ラマンスペクトル、(b)ラマンスペクトル画像、(c)マルチモード画像、(d)(e) 3次元マルチモード画像、(f)明視野画像。

## 5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 9 件)

A. Kawai, K. Hashimoto, T. Dougakiuchi, V. R. Badarla, T. Imamura, T. Edamura, T. Ideguchi, "Time-stretch infrared spectroscopy," *Communications Physics* 3, 152 (2020) <https://doi.org/10.1038/s42005-020-00420-3> 査読有

F. Sinjab, K. Hashimoto, V. R. Badarla, J. Omachi, T. Ideguchi, "A multimodal laser-scanning nonlinear optical microscope with a rapid broadband Fourier-transform coherent Raman modality," *Optics Express* 28, 20794-20807 (2020) <https://doi.org/10.1364/OE.397521> 査読有

M. Tamamitsu, K. Toda, H. Shimada, T. Honda, M. Takarada, K. Okabe, Y. Nagashima, R. Horisaki, T. Ideguchi, "Label-free biochemical quantitative phase imaging with mid-infrared photothermal effect," *Optica* 7, 359-366 (2020) <https://doi.org/10.1364/OPTICA.390186> 査読有

F. Sinjab, K. Hashimoto, X. Zhao, Y. Nagashima, T. Ideguchi, "Enhanced spectral resolution for broadband coherent anti-Stokes Raman spectroscopy," *Optics Letters* 45, 1515-1518 (2020) <https://doi.org/10.1364/OL.388624> 査読有

K. Hashimoto, V. R. Badarla, A. Kawai, T. Ideguchi, "Complementary Vibrational Spectroscopy," *Nature Communications* 10, 4411 (2019) <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12442-9> 査読有

M. Tamamitsu, K. Toda, R. Horisaki and T. Ideguchi, "Quantitative phase imaging with molecular vibrational sensitivity," *Optics Letters* 44, 3729-3732 (2019) <https://doi.org/10.1364/OL.44.003729> 査読有

K. Toda, M. Tamamitsu, R. Horisaki and T. Ideguchi, "Molecular contrast on phase-contrast microscope," *Scientific Reports* 9, 9957 (2019) <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46383-6> 査読有

- K. Hashimoto and T. Ideguchi, "Phase-controlled Fourier-transform spectroscopy," Nature Communications 9, 4448 (2018) <https://doi.org/10.1038/s41467-018-06956-x> 査読有
- K. Hashimoto, J. Omachi, and T. Ideguchi, "Ultra-broadband rapid-scan Fourier-transform CARS spectroscopy with sub-10-fs optical pulses," Optics Express 26, 14307-14314 (2018) <https://doi.org/10.1364/OE.26.014307> 査読有

〔学会発表〕(計 39 件)

- T. Ideguchi, "Next-generation Mid-infrared Spectroscopy and Microscopy with Various Laser Sources," OSA High-brightness Sources and Light-driven Interactions Congress, MF1C.1, online (2020.11.20)
- T. Ideguchi, "Advanced vibrational spectroscopy and microscopy," CLEO Pacific Rim, online (2020.8.5)
- M. Tamamitsu, K. Toda, T. Ideguchi, "Label-free biochemical refractive-index tomography of single cells with mid-infrared photothermal effect," Imaging and Applied Optics Congress (OSA), HF1G.4, online (2020.6.26)
- K. Hashimoto, V. Badarla, T. Ideguchi, "Mid-infrared phase-controlled Fourier-transform spectroscopy," CLEO, STh3F.2, online (2020.5.14)
- A. Kawai, T. Dougakiuchi, V. R. Badarla, K. Hashimoto, T. Imamura, T. Edamura, and T. Ideguchi, "Mid-infrared time-stretch spectroscopy," CLEO, STh3F.1, online (2020.5.14)
- K. Hashimoto, V. Badarla, T. Ideguchi, "Ultra-broadband complementary vibrational spectroscopy with cascaded intra-pulse difference frequency generation," CLEO, SW4N.2, online (2020.5.13)
- M. Tamamitsu, K. Toda, Y. Nagashima, R. Horisaki, T. Ideguchi, "Bioimaging by molecular-vibration-sensitive quantitative phase microscopy based on wide-field mid-infrared photothermal excitation," SPIE Photonics West, San Francisco (2020.2.3)
- F. Sinjab, K. Hashimoto, Y. Nagashima, and T. Ideguchi, "Rapid broadband CARS micro-spectroscopy using ultrafast lasers," The 225th Infrared and Raman Discussion Group Meeting (IRDG), London (2019.12.19)
- M. Tamamitsu, K. Toda, H. Shimada, T. Honda, M. Takarada, K. Okabe, Y. Nagashima, R. Horisaki, and T. Ideguchi, "Vibrational imaging of single cells by wide-field phase-sensitive imaging of mid-infrared photothermal effect," Biomedical Raman Imaging 2019, Osaka (2019.11.26)
- T. Ideguchi, "Nyquist-limited Fourier-transform spectroscopy with phase-controlled delay line," OSA, Fourier Transform Spectroscopy, FW5B.1, San Jose (2019.6.26)
- M. Tamamitsu, K. Toda, R. Horisaki and T. Ideguchi, "Quantitative phase microscopy with molecular vibrational sensitivity," CLEO®/Europe-EQEC 2019, PD-1.8 (post deadline), Munich (2019.6.26)
- F. Sinjab, K. Hashimoto, V.R. Badarla, Y. Nagashima and T. Ideguchi, "Multiphoton Microscope with a Rapid Broadband CARS Modality," CLEO®/Europe-EQEC 2019, CH-9.4, Munich (2019.6.26)
- K. Toda, M. Tamamitsu, R. Horisaki and T. Ideguchi, "Phase-contrast microscope with molecular contrast," CLEO®/Europe-EQEC 2019, JSII-2.2, Munich (2019.6.23)
- K. Hashimoto, and T. Ideguchi, "Nyquist-limited Efficient Fourier-transform Spectroscopy," Conference on Lasers and Electro-Optics OSA, SM1N.4, San Jose (2019.5.6)
- J. Omachi, K. Hashimoto, and T. Ideguchi, "High-speed ultra-broadband Fourier-transform CARS spanning over 3,000 cm<sup>-1</sup>," Conference on Lasers and Electro-Optics OSA, STu4P.6, San Jose (2018.5)

〔図書〕(計 3 件)

- 橋本和樹、井手口拓郎、"波形制御技術を用いた高速フーリエ変換分光法" 精密工学会誌 2019年8月号 (2019)
- 橋本和樹、井手口拓郎、"位相制御型フーリエ分光" 光学「2018年日本の光学研究」第48巻第6号 (2019)
- 長島優、橋本和樹、大間知潤子、井手口拓郎、"創薬における超高速ラマン分光法の活用" 光アライアンス Vol.29, No. 6, 2126 (2018)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 3 件)

名称：分光器  
発明者：井手口拓郎、橋本和樹  
権利者：東京大学  
種類：特許  
番号：PCT/JP2020/009387  
出願年：2019年  
国内外の別：国内  
名称：画像生成装置及び画像生成方法  
発明者：井手口拓郎、戸田圭一郎、玉光未侑、橋本和樹、堀崎遼一  
権利者：東京大学  
種類：特許  
番号：PCT/JP2019/027754, W02020/013325  
出願年：2018年  
国内外の別：国際  
名称：高速スキャンフーリエ変換分光装置及び分光方法  
発明者：井手口拓郎、橋本和樹  
権利者：東京大学  
種類：特許  
番号：PCT/JP2019/026469, W02020/009150  
出願年：2018年  
国内外の別：国内

取得状況（計 0 件）

〔その他〕

ホームページ等

<https://takuroideguchi.jimdo.com/>

## 6．研究組織

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。