

暖色光でライフサイエンスに貢献する ファイバレーザ

デヴィッド・ブロール

技術的イノベーションによって、ファイバレーザはほぼ完全なビームクオリティで、可視スペクトルの黄色から赤色域において10Wまで発生できるようになっている。これには、外部の共振キャビティやラマン周波数シフターを必要としない。レーザは、超解像度顕微鏡、DNAシーケンス、眼科学などのアプリケーションへのアドバンテージとなる。

2000年代半ばから、材料加工アプリケーションにおいてファイバレーザ技術が有用であることが示されてきた。しかし、ファイバレーザの設計の利点、すなわち温度や振動に対する機械的な安定性、ビームクオリティ、優れたウォールプラグ効率で赤外線(IR)域で高出力を発生させる能力が、新しいアプリケーションに対して魅力となっている。可視スペクトルにおける、より機能的で出力のあるプラグ・アンド・プレイ動作が、超解像度顕微鏡、DNAシーケンス、センシングなどといったバイオテクノロジーや科学計測に活用されている。特に、今日の多くの計測には、532nm、561nm、592nm、642nm、660nmのような波長でワットレベルの連続波(CW)レーザが要求されている。いくつかの例を以下に示す。

生体計測

空間分解能における光回折とその限界による影響は、細胞生物学向けの主力製品である遠視野の光学顕微鏡における障害となっている。その限界に挑んできたのは、誘導放出抑制(STED)、基底状態抑制(GSD)、可逆的飽和性光学蛍光遷移(RESOLFT)である。STED顕微鏡では、細胞に付着する蛍光分子を調べるために、蛍光が発生する空間

を制限する。この制限は、誘導放出によって励起エリア外側の蛍光を抑制するSTEDレーザ(低出力の励起源を多層化したもの)によって行われる。このSTEDビームのかたちはまさにドーナツのようであり、焦点面で中心がゼロ強度ポイントとなるのが特徴である。この技術による空間分解能は、CW STEDビームの強度に反比例する。一般的に求められるビーム強度は、592nm、660nm、775nm

で動作するワットレベルのレーザである。

レーザを基にしたサブ回折技術も、ハイスピード蛍光顕微鏡や生物学の実験で用いられている。これらの技術の多くは、単一分子局在(SML)などの広視野蛍光イメージングに依存するので⁽¹⁾、しばしばバックグラウンドシグナルが問題となる。これを軽減するため、広視野イメージングと、561nm、640nm、770nmで動作する高出力を用いた分子

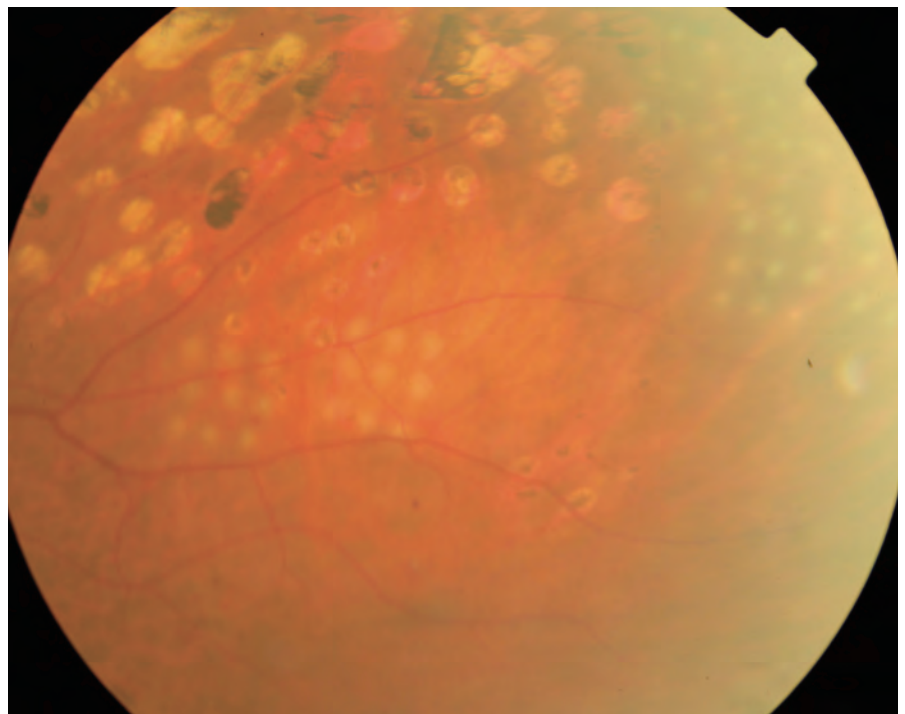


図1 レーザスポットの異なるセットを示すヒトの眼。577nmのファイバレーザを用い、スタンダードなパラメータの出力と光凝固時間で得られた。

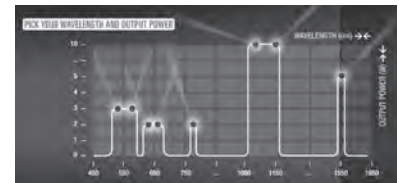
高出力可視光 ファイバーレーザー

ELBA



- コンパクト
- 高出力
- 低ノイズ
- 直線偏光
- 高ビーム品位

可視3W・赤外10W



- DNA シークエンシング
- 眼科治療
- 高精度分光
- レーザードップラー
- 各種バイオの用途に最適

<http://www.japanlaser.jp/>

E-mail: lase@japanlaser.jp

 **株式会社 日本レーザー**

本社 〒169-0051 東京都新宿区西早稲田2-14-1
TEL: 03-5285-0863 (直)

大阪支店 TEL: 06-6323-7286
名古屋支店 TEL: 052-205-9711

の超並列局在が、いくつかの顕微鏡では使われている。

生体計測のもうひとつの大きな分野はDNAシーケンスである。製品として入手できるほとんどのシーケンスはレーザー励起による蛍光に基づいている。DNAを構成する4種類のヌクレオチド(A、C、G、T)それぞれに、ユニークで検出可能な蛍光プロフィールが付属する。現在では、これらの機器はハイスループット、低コスト化が進んでいる。ゲノム解析のスピードを上げ、コストを減らすためには、DNA鎖の超並列処理が要求される。この手法では、多くのサブ回折顕微鏡のように、広視野照明と高出力レーザーを必要とする。蛍光シグナルが弱い1本鎖DNAをシーケンスするときには、アプリケーションに求められるレーザー出力レベルは決定的な要因となる⁽²⁾。

ここまで紹介した超解像度顕微鏡も新世代DNAシーケンス機器も、可視スペクトルのなかでも主に緑、オレンジ、赤色域の高出力レーザーを必要とする。緑色域でワットレベルの出力を発生させることは、スタンダードな半導体テクノロジーであれば比較的容易である。しかし、同じ出力で黄色、オレンジ、赤色を発生させることは容易ではない。ファイバーレーザーは、これらを実現する唯一のソリューションであるとされている。これらのアプリケーションでは、環境変動があっても出力が長時間にわたって安定していることと、ほぼ完全なビームクオリティ(M²が1.1未満)が求められる。ここで求められるものは、ファイバーレーザーが材料加工で貢献してきた特性である。

眼科学

現在、眼科学で網膜治療のために使われているレーザーは、主に532nmを放

出する。網膜剥離の治療で、光凝固プロセスを引き起こすのに必要な出力は1~2Wである。ここで使われる波長は、酸素ヘモグロビンとメラニンの吸収帯と一致するため、長年にわたって半導体レーザーが達成できる唯一の波長であった。黄色(577nm)光もまた関連する吸収帯に一致するが、網膜のサブレイヤーに含まれているキサントフィル色素によって吸収されない(図1)。これにより、532nmによる治療と比較して、熱影響を受けるエリアがより狭く薄くなってしまいます。ところが、新たなレーザー技術の開発によって、黄色レーザーが達成されつつある。この特定の波長で数ワットを発生させる候補として、ファイバーレーザー技術が挙げられている。ほぼ完全なビームクオリティがあれば、ファイバ伝送や、光学ヘッドによる熱負荷の軽減は、大きなアドバンテージとなる。

黄色・オレンジ・赤色を得る

十分なビームクオリティで黄色から赤色域(一般的には560~670nm)のビームをワットレベルで発生させることは、ほとんどの半導体技術では困難だった。

バルクのダイオード励起の半導体(DPSS)レーザーでは、利得媒質が結晶である。そのため、赤色域であれば、第二高波長発生によって周波数変換された放出された波長は、Nd:TAGによる1320nmの遷移なら660nm、Nd:YVO₄による1342nmの遷移なら671nmに制限される。ここでいう制限とは、達成できる光出力と効率という意味である。

インジウムガリウムヒ素(InGaAs)をゲインチップとする光励起準半導体レーザー(OPSL)技術では、よりフレキシブルな波長を発生できる。そのレーザーであれば、920~1154nmの間のだ

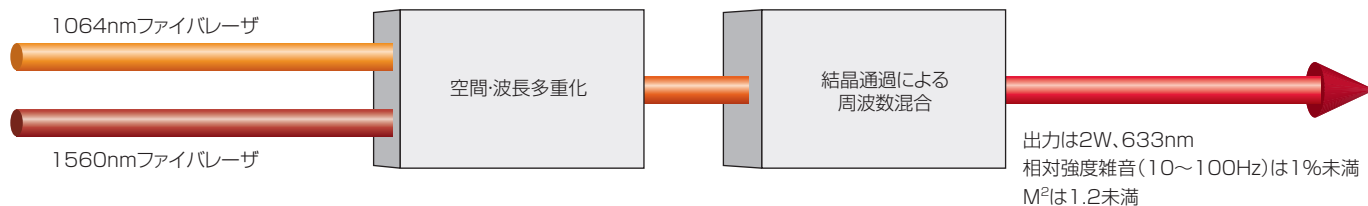


図2 赤色を放射するための、2つのIRファイバレーザを組み合わせる光学構成要素。

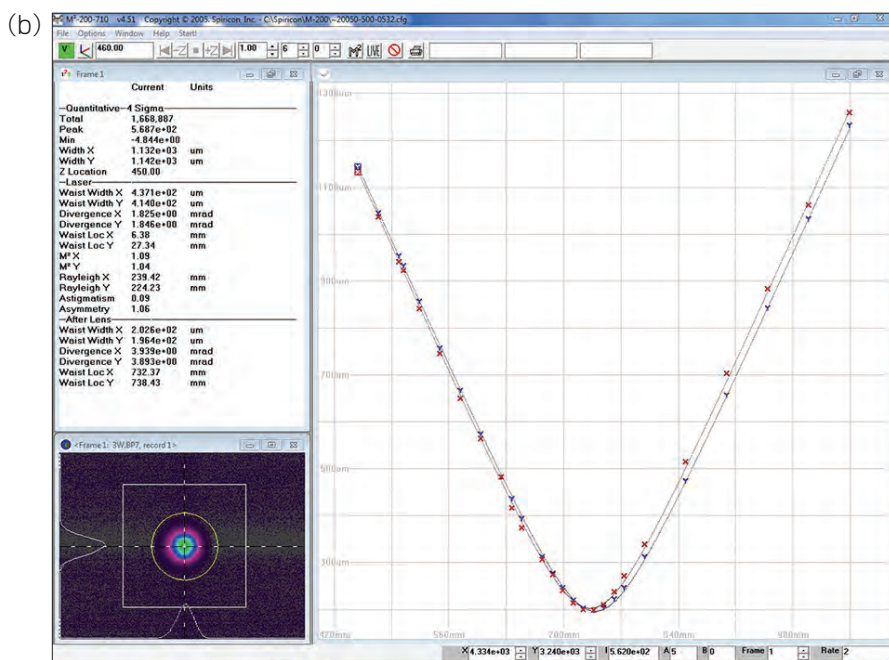
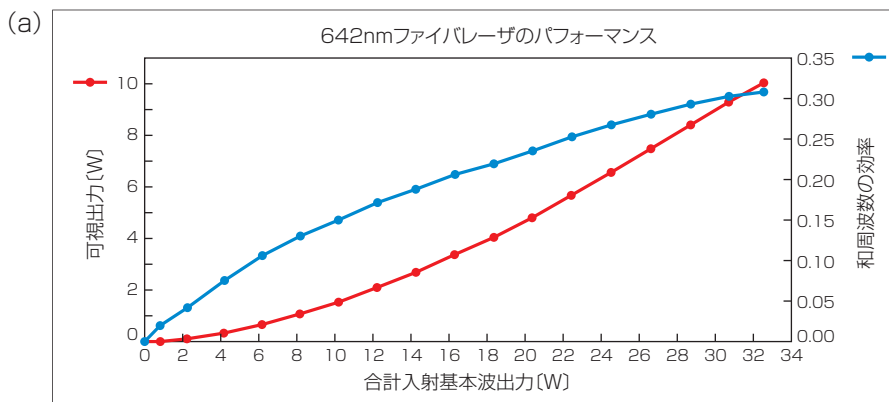


図3 (a)赤色出力と、IR域における合計入射出力(各IRキャビティによって伝送された出力の合計)。(b)可視ビームのM²パラメータ。

こでもセットでき、周波数2倍出力もしくは3倍出力によって355~577nmの間の波長を発生できる。しかしながらOPLSには、590nm付近のオレンジの波長、639nm以上の波長の到達には強い制限がある。

黄色・オレンジ・赤色の波長を実現するための最も有効なソリューションは、ファイバレーザである。利得媒質としてドープシリカマトリックスを使うと、ファイバレーザは幅広い波長域を放射できる。縦マルチモードレーザである

イッテルビウム (Yb) ドープファイバで1060~1180nmを、エルビウム (Er) ドープファイバで1534~1590nmをワットレベルで伝送するCWレーザを、仏カンテル社 (Quantel) は発表している。放射される波長はラマンファイバ変換器を使い、より高い波長へ周波数シフトできる。ただ、アーキテクチャはより複雑となり、効率が悪く、ノイズパフォーマンスが悪化するという犠牲を伴う。

CW IRレーザから特定の波長でビームが放射されると、強誘電体で周期的に分極された素材である疑似位相整合結晶(ニオブ酸塩リチウム(LN)、チタンリン酸カリウム(KTP)、タンタル酸塩リチウム(LT)など)にビームが送られ、第二高波長発生が起きる。IRレーザと結晶ピッチを調節すると、単一パスと第二高波長発生スキームで530~590nmの幅広い波長域をカバーできる。これは、第二高波長発生のために、M²、指向安定性、出力安定性などといったビーム特性に悪影響を与える巨大なキャビティが不要であることを意味する。このようなアーキテクチャが縦マルチモードレーザと単一周波数レーザとともに動作することで、出力レベルや結晶パラメータなどにもよるが、10~40%の効率を実現する。例えば、1154nmレーザで始めると、約30%の効率で577nmの波長を3Wまで得られる。

同様に、2つのIRファイバレーザの和周波発生(SFG)を用いて、赤色レーザビームを発生できる。図2に示すよ

うに、1560nmを放射するファイバレーザと、1064nmを放射する第2のレーザを空間的に多重化させる。そして、周期的に分極された結晶をSFGに適したピッチにし、その結晶に両方のIRビームを通すことで、633nmでワットレベルの出力が得られる。わずかに異なるIR波長を使うことで、ほぼ完全なビームクオリティかつ20dBの偏波消光比で、642nmを10Wまで到達できることが、クオンテル社の研究所で実証されている(図3)。IRレーザは、2つのブラッグ格子、または単一周波数プロパティの主発振器出力ファイバ増幅器(MOPFA)アーキテクチャで、シンプルなファイバキャビティでよい。これら全てのレーザの設計における大きな困難のひとつには、IRキャビティデザインを満たすことがある。IRキャビティデザインでは、ファイバのYbまたはErドーパントのスペクトル放射プロファイルの端にある極端波長でも動作する必要がある。

可視レーザの強度雑音は、生体計測にとって決定的なパラメータである。642nmの縦マルチモードレーザにおいては、0.2~2.0Wの出力で、DCから100kHzに積分した相対強度雑音は1%未満であると、カンテル社は計測した。数千時間以上におよぶ劣化実験では、黄色から赤色域において、時間、出力、温度による結晶の劣化は見られなかった。

カンテル社は、これらのファイバアーキテクチャに基づいたELBAレーザプラットフォームをリリースした。赤色域では2W、黄色域では3Wを伝送するものである(図4)。ELBAでは、3mのファイバ伝送と合わせて、IRボックスに接続する小型の周波数変換モジュールが使われている。モジュールから発生する熱は10~15Wである。あらゆるアプリケーションでは、コンパクト

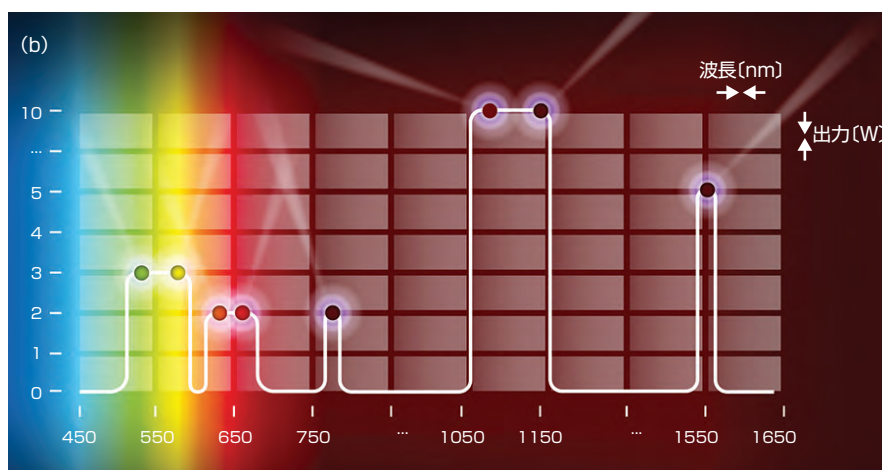
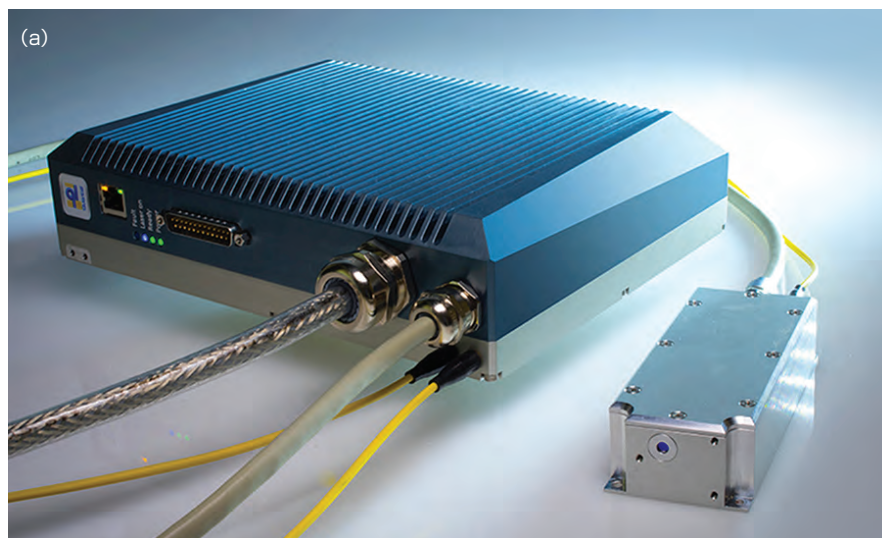


図4 (a)ELBAレーザ。(b)得られる出力と波長のグラフ。

トでワットレベルの出力、温度と振動に対する高い安定性、低い熱負荷が要求されるが、そのようなアプリケーションで理想とするファイバベースのソリューションを実現する。

より多くのデータを収集するため、広視野照射や超並列処理を目指すライフサイエンスのアプリケーションは進

化する。そして、より高出力のレーザソリューションが求められる。今日のコンパクトでプラグ・アンド・プレイのファイバレーザなら、特定の可視波長で約1Wを発生させることができる。この波長は、細胞やヒトの組織に接着する蛍光分子のようなターゲットの吸収帯にも一致する。

参考文献

- (1) B. Huang et al., Annu. Rev. Biochem., 78, 993-1016(2009).
- (2) V. Pfeufer and M. Schultze, "Laser fluorescence powers sequencing advances," BioOptics World, 8, 1, 24-27 (Jan/Feb. 2015).

著者紹介

デヴィッド・プロール博士は、仏カンテル社のファイバレーザ事業ユニットのマネージャー。
e-mail: david.pureur@quantel-laser.com URL: www.quantel-laser.com