

生物医学診断に変化をもたらす 緑色レーザダイオード

ペドロ・ミュノツ

波長488nmの緑色ダイレクトレーザダイオードは、フローサイトメトリーシステムにおいてそれよりも複雑なDPSSレーザに置き換わり、将来的には、より低コストで可搬性に優れたサイトメータや診断装置を実現可能にする。

DNAや細胞を分析するためのツールは、新しい薬物療法やライフサイエンス研究の探求に欠かせない存在となっている。診断ツールは、大型で複雑で高価な装置から、コンパクトでシンプルで費用対効果の高い機器へと進化した。レーザダイオードなどの技術の飛躍的な進歩に支えられたその変化は、生物医学業界に革新を生み出している。

独オスラム・オプト・セミコンダクターズ社 (Osram Opto Semiconductors) が初となる緑色ダイレクトレーザダイオードを2012年に発表した後、低コストの診断ツールが次々と開発された。たとえば、オスラム社の波長488nmの青緑色レーザダイオード「PLT5」は現在、生物医学分野においてダイオード励起固体レーザ (DPSS: Diode Pumped Solid State) に置き換わりつつある (図1)。この488nmレーザダイオードは、優れた遠視野像 (FFP: Far Field Pattern) を持ち、波長誤差範囲が±2nmと狭いので、複雑さとコストを抑えたデザインを実現することができる。

生物医学診断における レーザの歴史

458、476、488、497、502、515、529nmの標準的なアルゴンガスのレーザ線が、蛍光プローブの励起に使用される。このプローブは生物医学研究に有効である。細胞またはDNA配列の特異

構造に優先的に結合するので、細胞と分子の両方のレベルでテストを行うことができるためである。蛍光プローブは、特定波長の光源によって励起され、その局所反応が検出器によって明らかにされる。上記の波長が今でも最もよく使われており、488nmがそのなかでも特によく利用される波長の1つである。

DPSSレーザはかなり以前から、アルゴンガスレーザに代わるレーザ源として一般的に使用されるようになってきている。DPSSレーザは、赤外 (IR: infrared) レーザダイオードを用いてアクティブな固体媒体を励起する。それによって、高い出力レベルにおいてもビーム品質に優れたレーザが照射される。このレーザは、幅広い範囲の異なる

波長を出力するように調整することができる。しかし、DPSSレーザは、温度の影響を受けやすく、長期的な安定性が低く、ノイズの問題がある。またその設計上、必ず一連の複雑な光学部品 (非線形水晶を含む) で構成され、アラインメントが必要となる (図2)。アクティブ部品は高額でもあるため、DPSSレーザの製造は難しいだけでなく、コストもかかる。

一方、レーザダイオードは小さく、電流制御ドライバによって (100MHzをはるかに上回る周波数で) 簡単に変調できる。DPSSレーザのような複雑な構造を設けることなく、高いシングルモードのビーム品質が得られるので、はるかに低いコストで製造することができる。

DPSSレーザの代わりにレーザダイオードを使用することを妨げる最大の問題は、波長範囲が限られており、求められる波長のすべてを提供できないことである。ブルーレイの光学ドライブ用の短波長の青色レーザや、オスラム社の450nmレーザダイオードが開発された後も、いわゆる「グリーンギャップ」によって、アルゴンガスレーザの多くの波長が、レーザダイオードレベルでは利用できなかった。

初めての 緑色ダイレクトレーザダイオード

オスラム社の波長520nmの緑色ダイ

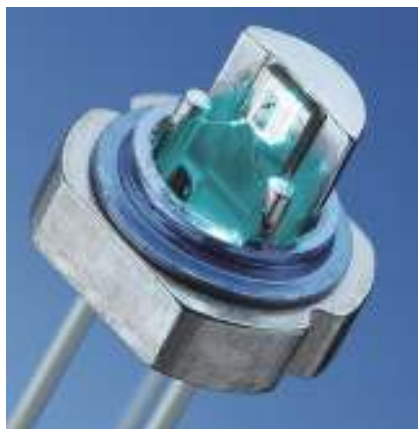


図1 オスラム社の488nmレーザダイオード「PLT5」は、ダイレクトエミッティング設計を採用し、生物医学分野におけるさらにシンプルで費用対効果の高いデザインを可能にする。

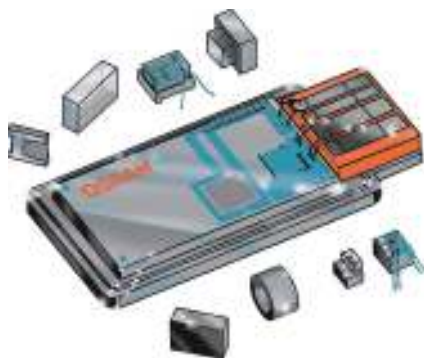


図2 販売終了されているオスラム社のDPSSレーザの構成図。20個を超える部品で構成されている。複雑に組み合わされた多数の光学部品をアラインメントする必要があるため、製造は難しかった。

レクタレーザダイオードは、レーザダイオード技術をアルゴンガスの波長にまで拡大したという点で、画期的な進歩だった。より最近では、488nmの中心波長が選択可能なレーザダイオードを発表している。488nmは、ライフサイエンスの研究分野で最も一般的な波長である。488nmまたはそれに非常に近い波長で励起するように特に作成された蛍光体が、多数存在するためである。

こうした生物医学用途では、レーザの光とプローブからの蛍光が、異なる光学経路をたどる必要がある。異なる光源は、小さなバンドパスフィルタを備えた二色性光学部品によって分離される。そのためレーザダイオードは、明確に定義されていて誤差範囲の狭い波長を持つ必要がある。オスラム社は、一貫した励起と適切な光分離を確実に達成するために、このデバイスの誤差範囲を±2nmとしている。波長は、標準的な用途で求められる25mWまたは60mWの光出力で測定されている。

ここで必要となるレーザダイオードを考えた場合、次のような課題が生じる。商用化されている波長が求められているとすれば、縦シングルモードのレーザダイオードが、100mW未満の

出力を必要とするシステムに対しては理にかなった選択である。シングルモードレーザダイオードのビーム出力は一般的に、非常に拡散性が高く非対称的だが、エミッタのサイズは通常1μmよりも小さいので、比較的簡単に、非常に小さな光学部品でビームをコリメートして、シングルモードファイバに結合することができる。

しかし、一部のレーザダイオードでは、ゴーストサイドローブという望ましくない現象が生じる可能性がある。サイドローブは一般的に、光全体の1~2%を占める。このゴーストサイドローブは非常に弱いものだが、光学システムと相互に作用して、測定を簡単にゆがませてしまう可能性がある。光学設計ははるかに難しくなる。ゴーストサイドローブは一部のレーザのみで現れ、サイドローブの強度もレーザダイオードによってまちまちとなる。

オスラム社は、この望ましくないサ

ビーム拡散性
 $P_{\text{opt}} = f(\theta), T_{\text{case}} = 25^{\circ}\text{C}$

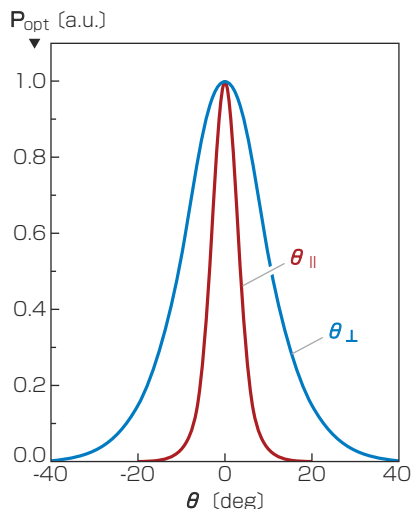


図3 オスラム社の「Brilliant Beam Technology」は、サイドローブをその発生源で抑制し、完璧なガウス分布のシングルモードに近い、信頼性に優れたファーフィールドのビーム品質を確保する。

イドローブの原因を調査し、この問題を修正するための一連の製造プロトコルを開発した。オスラムが提供する「Brilliant Beam Technology」というソリューションは、サイドローブをその発生源で効率的に抑制し、完璧なガウス分布のシングルモードに近い、信頼性に優れたファーフィールド(遠視野)のビーム品質を確保する(図3)。この技術は、量産環境においても、はるかに信頼性の高いレーザダイオード特性を生成する。最終的なメリットとして、製造歩留まりが向上する。

全般的に、レーザダイオードはDPSSレーザシステムよりもエネルギー効率が非常に高いので、バッテリー動作のハンドヘルド機器により適している。ウォールプラグ効率(WPE: Wall Plug Efficiency)は、ダイオードの耐用年数に直接的に影響を与える。チップ内の生成熱が、光の劣化に大きく影響を与えるためである。

効率が高いほど、より少ない熱でより多くの光が生成されることになるので、耐用年数は長くなる。青色、青緑色、緑色のシングルモードのレーザダイオードは、すでに非常に長い耐用年数が達成されている(1000時間ごとの光損失が2%以下)。ヒートシンクへの伝熱経路を設け、60mW以下の光出力で動作させる場合は、それよりもはるかに高い性能が得られる。

動作時に、出力と波長は温度に依存するが(約0.3mW/K、約0.04nm/K)、ペルチェ素子によって高い精度で調整することができる。これは、半導体物質の本質的な性質であり、レーザダイオードによって違いが生じない、かなり確実な性質である。ちなみに、温度依存性は、赤外線と赤色のレーザダイオードと比べると10分の1なので(半導体としてAlGaAsを使用するものと、

InGaAsを使用する波長488nmのものを比較)、大きな問題にはならないはずである。

生体臨床医学におけるレーザーダイオードの応用例

ターンキーレーザを実装する企業は、レーザーダイオードそのものがあまりにも簡素であることによる課題を抱えている。適切なドライバを選定し、視覚保護のための安全対策を講じ、拡散性の低い円形のレーザビームを生成するようにアラインメントされた光学部品を計算して実装する必要がある。また、レーザ素子の十分な熱接触と冷却を確保するための機械的構造も、非常に高いレーザ安定性と低いノイズが求められる用途では特に、難しい場合がある。

新しい488nmレーザーダイオードが市場に与える潜在的インパクトが理解できるように、オスラム社のレーザーダイオードの販売代理店であるカナダのワールド・スター・テック社(World Star Tech)が最近実施したプロジェクトを紹介する。同社は、レーザ応用の問題の解決を専門としている。同社は米オーフロ・テクノロジー社(Orflo Technologies)と協力して、サイトメータ「Orflo Moxi GO II」を532nmのDPSSレーザから488nmのレーザーダイオードに更新し、費用対効果が高くポータブルなフローサイトメータの新規市場開拓を図った(図4)。

Moxi GO IIは、コルター原理を採用した細胞サイズの判定と同時に、蛍光体を検出する装置である。オーフロ社のすべての粒子分析装置に、低コストで単回使用のマイクロ流体フローセルが用いられている。オーフロ社は、使い捨てのフローセルを利用することにより、従来のフローサイトメータに一般的に使用されているコンポーネン

トのすべてを取り扱うことを可能にしている(たとえば、洗浄液、管類、ペリスタルティックポンプなどのすべての湿性コンポーネント)。

Moxi GO IIにマイクロ流体フローセルが注入されるたびに、微細穴があけられた検出領域に488nmレーザーダイオードを自動的にアラインメントすることによって、ポータブルで堅牢なシステムが実現されている。マイクロ流体フローセル内で、粒子(生体細胞を含む)が一度に1つずつ検出領域を流れる。粒子が検出領域を通過するたびに、それが一定電流の電界を乱し、粒子体積に比例する電圧スパイクが生じる(「コルター原理」(Coulter Principle)としても知られる)。それと同時に、細胞/粒子からの落射蛍光が収集され、その光が近くの光電子増倍管(PMT: photomultiplier tube)バンクに送られる。

価格が手ごろで、コンパクトで、バッテリー駆動で、使いやすいというのは、オーフロ社のすべてのシステムに共通する特長であり、同社の製品は、世界中の何千もの研究施設に導入されている。同社は、科学的発見の加速を支援するために、こうした新しいレーザを活用する製品を引き続き発売する計画である。

Moxi GO IIは、生物医学分野だけでなく、外来診療所や将来的には家庭で使われる診断システムにおいて、488nmレーザーダイオードを最初に応用した製品の1つにすぎない。

もう1つの応用例は、米パビリオン・インテグレーション社(Pavilion Integration、以下PIC)の固体レーザ「WhisperIT 488」である。488nmのGaNレーザーダイオードを使用して、バイオテクノロジー計測分野などの市場を対象とした、コンパクトで高効率のレーザ設計を実現している。フリーランニング動



図4 オーフロ社のサイトメータ「Moxi GO II」は、532nmのDPSSレーザをオスラム社の488nmレーザーダイオードに置き換えることによって再設計されており、費用対効果が高くポータブルなフローサイトメータの新規市場開拓につながる製品となっている。

作のこの488nmレーザーダイオードは、動作電力に応じて切り替わる一連のキャビティモードを備える。モードを切り替えるとピーク波長が大きく変わるので、そうしたレーザーダイオードは多くの用途で使用できなかったが、Whisper技術はそのような欠点を克服し、488nmのレーザーダイオードを有効なレーザ光源に転換することに成功している。連続波動作の安定化に加えて、レーザーダイオードの変調時にもそれと同じ改良が見られる。オスラム社の488nmレーザーダイオードとPICのWhisperIT技術の組合せによって、高速起動で電力可変であるほか、シャッター/ニュートラルデンシティ(ND: Neutral Density)フィルタ/音響光学変調器(AOM: Acousto-Optic Modulator)なしで変調が可能なソリューションが実現される。

著者紹介

ペドロ・ミュノツ(Pedro Muñoz)は、独オスラム・オプト・セミコンダクターズ社(Osram Opto Semiconductors)北米地区の発光体、レーザ、センサ担当シニアマーケティングマネージャー。e-mail: pedro.munoz@osram-os.com URL: www.osram-os.com