

超微弱領域の光計測技術に関する調査研究

服部香里*

(2017年1月13日受理)

Review of photon detectors for faint light

Kaori HATTORI

Abstract

Recent evolution of photon detection techniques enable us not only to measure power of visible light but also to detect single photons precisely. The state-of-art single photon detectors have sensitivity to faint light sources emitting photons intermittently. We describe features of the faint light and give an overview of the detection techniques. We focus on low-temperature single photon detectors which have negligible dark counts with high efficiency, nearly 100%. The low temperature detectors have been developed aiming at quantum-information science, while rarely have they been applied to biological imaging. In this paper, we review biological imaging techniques, focus on super-resolution fluorescence microscopy and discuss benefits of the low temperature single photon detectors. Though most of the single photon detectors are unable to resolve energy of a photon, transition edge sensors (TESs) can measure it and provide the energy spectrum ranging from the visible to infrared light region. The detectors have a potential to offer multi-color imaging, more than two colors. Motivated by growth of quantum information science, we also describe importance of metrology of faint light based on the perspectives of how the low temperature detectors are expected to contribute to the field.

1. はじめに

光は、波（電磁波）と粒子の性質をあわせもつ。日常生活で目にする可視光領域の光は通常、強度が高いため粒子（このような粒子を光子と呼ぶ）として一個ずつ計測することは現状では不可能である。したがって、単位時間あたりに到来する光子のエネルギーの総和、つまりパワーを計測する。光子は物質中に吸収されると一般に、パルス状の信号を生成する。光子の強度が高い領域では、パルス信号同士が重なり合い、分離不可能であるため、光子数を計測できない。一方、光の強度を弱めていくと、最終的には光を粒子として一個ずつとらえられる領域に突入する。つまり、パルス信号を分離可能な領域まで計数率を下げれば、単一光子を識別可能となる。このような、非常に計数率の低い光を本論文では「微弱

光」と定義する。波長 λ の光子一個あたりのエネルギー E は

$$E = \frac{hc}{\lambda} \quad (1)$$

と書ける。なお、 h はプランク定数、 c は光速である。微弱光では、単一光子を識別可能であるため、入射光のパワーは、単位時間あたりに入射した光子のエネルギーの総和である。

可視光領域は概ね、380 nm（紫）から780 nm（赤）である。これをエネルギーに換算すると、3.3 eV（紫）から1.6 eV（赤）となる。可視光よりも高いエネルギー領域であるX線およびガンマ線では、単一光子を捉える手法が主流である。X線領域では、光子一個あたりのエネルギーが可視光の 10^3 倍以上あるため、十分大きな信号が得られる。そのため、可視光に比べて検出が容易である。単一光子の検出技術は、まずX線およびガンマ線領域で発展してきた。一方、X線、ガンマ線の検出

* 物理計測標準研究部門量子光計測研究グループ

手法をそのまま可視光に適用すると、捉える光子のエネルギーが小さいために、ノイズに埋もれてしまい、信号雑音比が劣化するのが問題であった。

近年、この問題を解決する新たな手法として、極低温検出器が登場した。検出器の温度を下げることによって、ノイズを抑えて信号雑音比を大幅に向上させ、可視光領域の単一光子の計測が可能となった。本論文では、このような光子を一個ずつ分離して捉えられる検出器を「単一光子検出器」と呼ぶ。この後に続く章で、非常に高感度な単一光子検出器を実現する極低温検出器および関連する技術について紹介する。単一光子検出器のほとんどはエネルギー分解能を持たないが、近年、単一光子のエネルギー（波長）を測定できるものも登場している。本論文では、これを「単一光子分光検出器」と呼ぶ。単一光子分光検出器はそれ自身が光子のエネルギーを測定可能であるため、回折格子等の波長分散型の分光装置を必要としない。したがって、複数の波長（色）の光を同時に計測することができるのが大きな特徴である。

単一光子検出器は、光を用いた量子情報通信への応用が期待されており、活発に研究が行われている。また、「単一光子検出器」や「単一光子分光検出器」をバイオイメージングに応用することで、これまでに見えなかった現象が見えるようになることが期待されている。単一光子検出器をバイオイメージングに適用することで、どのような新しいことができるかについて、これまであまり論じられてこなかった。本論文では、そこに焦点を当て、議論する。さらに、昨今の光を用いた量子情報通信の発展に伴って、微弱光に関わる計量標準整備への要請が高まっている。この話題についても議論する。

2. 微弱光計測技術の現状

2.1 主な光子検出器

本章では、これまでに開発されてきた微弱光計測技術を俯瞰する。微弱光計測技術は、単一光子に感度のあるものと、単一光子は捉えられないが非常に弱い光にも感度のある検出器の二つを紹介する。微弱光計測技術には、表1に示すように、光の検出方法として大まかに積分型検出器と計数型検出器に分かれる。前者は、図1のように、光子による信号（電荷）を蓄積し、測定終了後に積分された信号を読み出す方式である。したがって、個々の光子の信号は識別できず、露光時間中に光子が生成した信号の総和が得られる。したがって、積分型検出器は単一光子検出器ではない。しかし、微弱光に感度があるため、バイオイメージングを始め、さまざまな分野で広く使われている。代表的なものに、Charge Coupled Device (CCD)^{1),2),3)}、Complementary MOS (CMOS)⁴⁾が挙げられる。積分型検出器は、蓄積された電荷をまとめて読み出す性質上、原理的に読み出しノイズや暗電流が発生し、これが感度を制限する。積分型検出器では、1ピクセルあたり入射した光子が数個のとき、信号雑音比が1となる⁵⁾。したがって、イメージを得るには、これより十分に光子数が多い必要がある。これらバックグラウンドノイズより、光子によって生成された信号が小さい場合、信号を識別することができない。バックグラウンドノイズは露光時間に応じて増加するため、単位時間あたりに積算されるバックグラウンドノイズが、入射光子による信号より多い場合、露光時間を長くしても信号雑音比は改善しないのが問題である。一方、積分型検出器は、

表1 可視光領域におけるイメージセンサの比較。

	検出方法	暗計数	検出効率 [%]	ピクセルサイズ [μm]	ピクセル数	エネルギー分解能	計数率
Interline CCD ¹⁾	積分	暗電流 + 読み出しノイズ	60 (500 nm)	6	1 × 10 ⁶	なし	11 フレーム /s
EM CCD ³⁾	積分	暗電流 + 読み出しノイズ	>90 (600 nm)	8 - 16	1 × 10 ⁶	なし	102 フレーム /s
Scientific CMOS ⁴⁾	積分	暗電流 + 読み出しノイズ	82 (600 nm)	6.5	4 × 10 ⁶	なし	100 フレーム /s
光電子増倍管 (PMT) ^{6),7)}	計数	400 cps	45 (540 nm, GaAsP)	-	-	なし	10 MHz
Single-photon avalanche diode (SPAD) ⁸⁾	計数	≒ 102 cps	40-70	100 - 500 ピッチ	10 ³	なし	10 MHz
超伝導転移端センサ (TES) ¹⁰⁾	計数	≒ 0 cps	98 (850 nm)	5 - 10	< 10	あり	> 10 MHz
ナノワイヤ (SNSPD) ¹²⁾	計数	≒ 1 cps	>90 (1550 nm)	10 - 20	< 100	なし	1 GHz

メガピクセル化が進み、広い視野を高い位置分解能でイメージングすることが可能である。

もう一つの検出方式である計数型検出器は、光子によって生成された信号を逐一捉え、光子の個数を数える。つまり、計数型検出器は単一光子検出器である。表1に示すように、計数型検出器には、入射光子に対して一律で同じ大きさの信号を生成する、エネルギー分解能のないしきい値型の検出器と、エネルギー分解能のある検出器の二種類がある。前章で述べた単一光子分光検出器は、エネルギー分解能を持つ計数型検出器にあたる。理想的な計数型検出器は、光子が入射しないときの計数率（暗計数率）がゼロである。したがって、信号雑音比は入射する光子の統計ゆらぎのみで決まる。 N 個の入射光子に対して、統計ゆらぎ（ノイズ）は \sqrt{N} であるため、積分型検出器のように、検出器自身のバックグラウンドノイズで埋もれてしまうことがない。したがって、微弱光であっても高感度で検出することができる。また、露光時間を長くして、入射光子数を増やすと信号雑音比は $1/\sqrt{N}$ で改善する。積分型検出器ではできなかった長時間露光による微弱光イメージングが可能なのが利点である。

実際の計数型検出器は、光子が入射していないときも、光子が入射したかのような疑似パルスが発生する。単位時間あたりの疑似パルスの発生レートを暗計数率と呼ぶ。表1のように光電子増倍管（Photomultiplier tube, PMT）⁶⁾やSingle-photon avalanche diode (SPAD)⁸⁾は 10^2 cps程度の暗計数率を持ち、これが微弱光の感度を制限している。一般に暗計数率は、温度ともに低下する。近年登場した極低温検出器は、数Kかそれ以下で動作するため、低い暗計数率を実現する。その中でも、超伝導転移端センサ（Transition edge sensor, TES）⁹⁾はエネルギー

分解能を持ち、なおかつ暗計数率はほぼゼロである単一光子分光検出器である¹⁰⁾。TESは、高い検出効率（ $\approx 100\%$ ）を実現しているのも特徴である。また、ナノワイヤ（Superconducting nanowire single-photon detector, SNSPD）¹¹⁾はエネルギー分解能を持たないものの、低い暗計数率と高い検出効率を実現している¹²⁾。ナノワイヤの特筆すべき特徴は、GHzレベルで入射する光子を一個ずつ捉えられる点である。このような特徴は、量子情報通信に必要とされており、ナノワイヤの当該分野への応用研究が活発に進められている。一方のTESは、光子計数率は劣るものの、非常に低い暗計数率と分光可能な特徴を活かした微弱光のカラーイメージングの実現および、バイオイメージング、その中でも多色のイメージングに威力を発揮する。

計数型検出器のデメリットは、多ピクセル化が積分型検出器と比較して進んでいない点である。多ピクセル化を困難にしている理由は、光子一個一個の信号をパルスで捉えるため、高速の読み出し回路が必要となる点である。積分型検出器のように、ピクセルを順番に読み出すことができないのも多ピクセル化を難しくしている。さらに極低温検出器は、冷却するために読み出しケーブルからの熱流入を抑える必要がある。したがって、ケーブルの本数には制限があるため、ピクセル数が増えるにしたがってより多くの検出器を一本の信号線で読み出す必要がある。次節で述べるように、多ピクセル化を実現するための読み出し方式の研究が進んでいる。

なお、表1に挙げた積分型検出器、PMT、SPADは製品化されており、バイオイメージングや産業分野に広く普及している。一方、極低温検出器（TES、ナノワイヤ）は、現在開発段階である。本論文では、これら極低温検出器について次節で詳しく紹介する。さらに、可視光検出以外の用途で開発されたが、可視光検出器としても有望な極低温検出器についても紹介する。

2.2 極低温検出器

本節では、2.1で紹介した単一光子検出器、TESとナノワイヤについてより詳しく紹介する。次に、マイクロ波動的インダクタンス検出器（Microwave kinetic inductance detector, MKID）¹⁶⁾を用いた単一光子検出器を紹介する。また、単一光子検出器としては開発されていないが、今後有望な極低温検出器、磁気カロリメータ¹⁴⁾も紹介する。これら4種類の検出器を比較し、それぞれの単一光子検出器としての長所、短所について議論する。

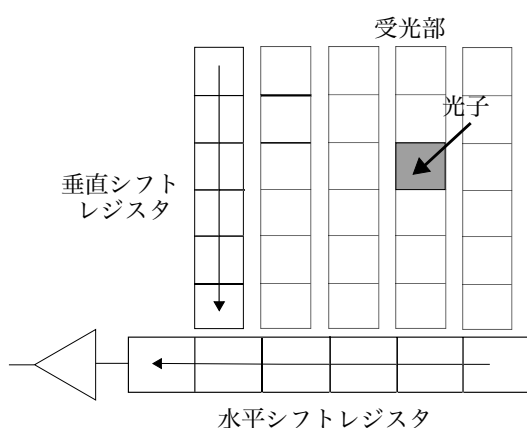


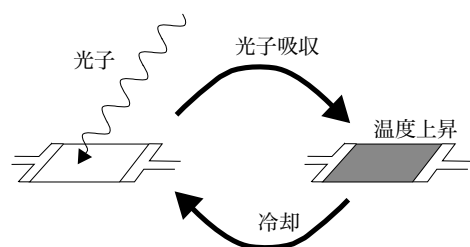
図1 Charge Coupled Device (CCD) イメージセンサの例 (FFT型)²⁾。

2.2.1 超伝導転移端センサ (TES)

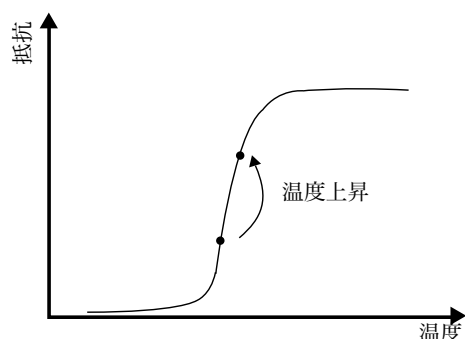
超伝導転移端センサ (TES) は、極低温で動作する非常に感度の高い温度計である。図 2 (a) のように、光子がセンサに入射し吸収されると、センサの温度上昇 ΔT は

$$\Delta T = \frac{hc}{\lambda C} \quad (2)$$

となる。ただし、 C はセンサの熱容量である。したがって、センサの感度を向上させるためには、熱容量 C を小さくすればよい。波長 500 nm の光子に対して、 $C = 0.2 \text{ fJ/K}^{15)}$ の TES で生じる温度上昇は約 2 mK である。このような僅かな温度上昇を捉えるためには、図 2 (b) のような超伝導体が転移温度 T_c 付近で、わずかな温度変化に対して急激に抵抗が変化する性質を利用する。光子を検出するには、まず超伝導と常伝導の転移領域内に TES の温度を設定する。光子が吸収され TES の温度が上昇すると、それに応じて TES の抵抗が変化する。この抵抗変化を測定すれば、温度変化、そして光子のエネルギーがわかるのである。先述したように、可視光を捉えるためには 2 mK 程度の温度変化を測定するので、超伝導転移幅は、2 mK より十分大きい必要がある。なおかつ感度低下防止のために、幅は大きすぎないことが望ましい。



(a) 光子を吸収すると温度上昇する。



(b) 温度上昇によって抵抗値が変化する。抵抗値の変化によって光子を検出する。

図 2 TES の動作原理。

TES を超伝導転移端領域内のある温度に維持する方法として、電熱フィードバック (electrothermal feedback, ETF) が用いられる。ETF とは、TES が光子を吸収して温まってもネガティブフィードバックによって最終的には元の状態に戻る機構のことである。

TES は一定電圧 V をかけて動作させる。TES の抵抗値を R とすると、TES に流れる電流によってジュール発熱 $P = I^2/R$ が発生する。このとき、TES は周囲の温度 (熱浴) より高くなり、周囲に熱が逃げる。可視光用 TES では、phonon-electron decoupling¹⁷⁾ による冷却でジュール熱を散逸させている。フォノンの温度は電子の温度より低く、電子はフォノンによって常に冷却されている。定常状態では、ジュール発熱と散逸する熱量が釣り合う。電圧 V を高く設定すると、発熱が増加し、TES は常伝導状態になってしまう。一方、 V が小さすぎると散逸する熱量がジュール熱を上回ってしまい、TES は冷却されて超伝導になってしまう。したがって、その中間の電圧をかける必要がある。

この状態で、入射光子の吸収により TES の温度が上昇したとすると、 $R(T) < R(T + \Delta T)$ かつ電圧 V は一定であるため、ジュール熱 $P = I^2/R(T)$ は減少することになる。すなわち光子による温度上昇を補償させる向きに、ジュール熱 P が変化するようになる。逆に TES の温度が低下したときには、 P は大きくなる方向に変化する。このように、系外からの熱的な入力に対して、系の温度が常に一定となる方向に自己発熱量変化の負のフィードバックが働くのが ETF である。この機構により TES の温度は急峻な転移領域内に安定に維持できる。光子の信号は電流変化として現れる。この電流変化は、一般に Superconducting quantum interference device (SQUID)²⁴⁾ を用いた電流アンプで電圧に変換され、室温に設置した読み出し系で信号を検出する。

表 2 に示すように、TES は、光検出器の中でも最高レ

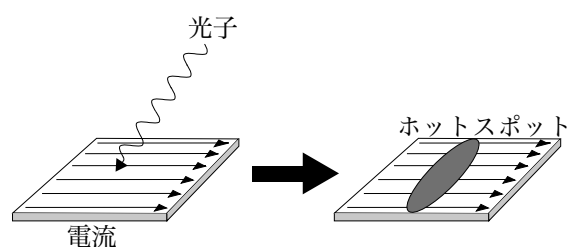


図 3 ナノワイヤの検出原理。ナノワイヤには臨界電流よりやや少ない電流を流しておく。光子が吸収されると、ホットスポット (抵抗成分を持つ領域) が生成される。

バルの検出効率を実現し、可視光領域では唯一、光子のエネルギーを捉えた実績の検出器である。一方、TESは多ピクセル化が進んでおらず、今後の研究課題である。可視光用TESは現状、一本の信号線で一個の検出器を読み出している。X線を捉えるTESでは、複数個の検出器を一本の信号線で読み出す研究が行われている¹⁸⁾、¹⁹⁾。これを可視光用TESにも応用すれば、多ピクセル化が進むと期待されている。

2.2.2 ナノワイヤ (SNSPD)

ナノワイヤも、超伝導の性質を利用した極低温検出器である。ナノワイヤは、超伝導体にある一定以上の電流(臨界電流)を流すと超伝導状態が壊れる性質を利用している。図3に示すように、臨界電流より少し小さい電流を、超伝導体でできた細線に流しておく。光子が細線上で吸収されると、局所的に超伝導状態が壊され、ホットスポットが形成される。ホットスポットは局所的な常伝導状態となっているため、超伝導電流はホットスポットを迂回して流れる。結果として局所的に電流密度が上がり、臨界電流を上回るとその部分も超伝導状態が壊れて常伝導になる。すると、電流は常伝導部分を必ず通ることになり、ジュール熱加熱が起こる。加熱によって常伝導の領域がさらに細線上に広がる。ナノワイヤには、並列に外部回路が接続されており、ナノワイヤ自身の抵抗が外部回路のインピーダンスより大きくなると、外部回路に電流が流れるようになる。したがって、ナノワイヤに流れる電流が減少し、発生するジュール熱が減少して冷却され、最後は超伝導状態に戻る。

このプロセスは、光子のエネルギーがあるしきい値より大きいと起こり、エネルギーに依存しない。したがって、ナノワイヤは原理的にエネルギー分解能はない。なお、光子のエネルギーが小さいと、ホットスポットができた際の、細線における迂回部分の電流密度が臨界電流

より下回る。結果、超伝導状態が維持され、光子は不検出となる。このため、より低いエネルギーの光子を捉えるためには、細線の幅は細くしないとけない。一般的には、細線の幅は100 nm程度のもので用いられている。

ナノワイヤの長所は、動作温度が高いことである。また、90%以上という高い検出効率を実現している。多ピクセル化については、TESと同様、今後の研究課題であるが、ナノワイヤの利点は、二次元読み出し可能である点である²²⁾。二次元読み出しとは、二次元上に並べたピクセルにたいして、同じX座標にある検出器を一本の信号線で結び、信号を読み出す。同時に、同じY座標にある検出器も一本の信号線で読み出す。このとき、N個のピクセルに対して、信号線の本数は $2\sqrt{N}$ となり、ピクセルの数が増えるほど有利となる。この方式では、各読み出しチャンネルのノイズは \sqrt{N} で合算されるが、検出器自身にエネルギー分解能がないため、信号が十分大きければ問題とならない。

2.2.3 マイクロ波動的インダクタンス検出器 (MKID)

マイクロ波動的インダクタンス検出器 (Microwave kinetic inductance detector, MKID) も超伝導体の性質を利用して単一光子を捉える。MKIDは、超伝導体特有のパラメータである動的インダクタンスを利用する。動的インダクタンスは、超伝導体中の準粒子密度に依存する。光子が超伝導体内に吸収されると、クーパ対が壊れ、準粒子となる。動的インダクタンスの変化は、LC共振回路の共振周波数の変化として捉える(図4)。超伝導体で形成される、数 μm 程度の幅の細線でインダクタンス部分を作成し、さらにコンデンサを同様に超伝導体で作成する。インダクタンスは、細線の形状で決まるインダクタンスと動的インダクタンスの和となる。

図4のように、LC共振回路はコンデンサ C_c を介して読み出し線と接続される。共振回路に抵抗成分がないと

表2 極低温検出器の比較。マイクロ波動的インダクタンス検出器 (MKID)、磁気カロリメータについては、可視光領域のデータがないため、他波長の値を示す。

	動作温度 [K]	エネルギー分解能 [eV]	検出効率 [%]	ピクセル数	読み出し方式	計数率
超伝導転移端センサ (TES) ¹⁰⁾	0.1-0.3	0.39 (850 nm)	98 (850 nm)	< 10	10個同時読み出し	> 10 MHz
ナノワイヤ (SNSPD) ¹²⁾	数K	なし	> 90	< 100	二次元読み出し	1 GHz
マイクロ波動的インダクタンス検出器 (MKID) ¹³⁾	0.1	0.3 (294 nm)	50 (500 nm, 予想値)	≈ 10	10 ³ 個同時読み出し	> 2 kHz
磁気カロリメータ ¹⁴⁾	< 0.1	1.6 (6 keV, X線)	-	256 (分子カメラ)	二次元読み出し	> 10 kHz

仮定したとき、共振周波数はコンデンサ C_c と LC 共振回路のインピーダンスの和が 0 となる周波数である。このとき、信号源から見ると共振回路部分でグラウンドに終端されているように見える。したがって、入射した信号（プローブ信号）は全て反射され、透過しない。図 4 右のグラフは、プローブ信号の透過を示したものだが、共振周波数では反射が起きるので、その部分は谷になっている。定常状態のとき、共振器中では定在波が発生し、一部はコンデンサ C_c を通って外部に漏れる。同時に、漏れ出た分だけ外部からパワーの供給を受ける。なお、パワーの漏れは C_c が大きくなるほど大きくなる。光子が吸収されて動的インダクタンスが変化すると、共振周波数がずれるので、これまで反射が起っていた周波数で、プローブ信号が透過するようになる。共振周波数のずれ、したがって光子のエネルギーを、プローブ信号の透過の大きさで知ることができる。このように、MKID はエネルギー分解能のある検出器である。

LC 共振回路のパラメータを変えることで、共振周波数を自由に設定することができる。したがって、複数の異なる共振周波数を持つ共振回路を並べ、一つの信号線で読み出すことができる。それぞれの共振回路の共振周波数に応じたプローブ信号を一つの信号線に入射させ、独立に透過率を測定することができる。このように、各検出器の信号を異なる周波数で変調して読み出す方式を周波数分割多重読み出しという。原理的には、 10^3 個の共振器を一本の信号線で読み出し可能と言われており、極低温検出器では最も多ピクセル化が容易である。エネルギー分解能に関しては、可視光での測定はまだなく、紫外域での測定例がある紫外域での測定例があるのみで、可視光については例がない。（表 2）。検出効率、予想値が公表されているのみだが、TES やナノワイヤよりも低い値が見積もられている。

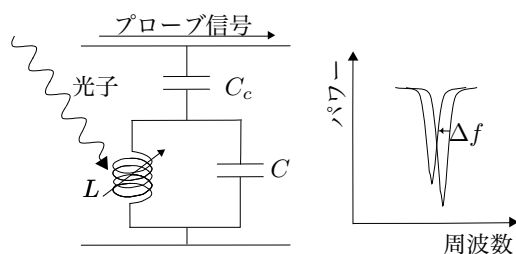


図 4 マイクロ波動的インダクタンス検出器 (MKID) の検出原理。光子が超伝導体中に吸収されると、超伝導体自身の動的インダクタンスが変化する。超伝導体を用いた LC 共振器を形成することで、インダクタンスの変化を共振周波数の変化として捉える。

2.2.4 磁気カロリメータ

磁気カロリメータは、X 線検出器としての実績はあるが、可視光領域の検出器としては未開発である。しかし、X 線検出器としては、TES と同等のエネルギー分解能を達成している²³⁾ ため、可視光領域においても単一光子を精度よく捉えることが期待される。磁気カロリメータも原理的に、TES と同様に非常に感度の高い温度計である。吸収した光子に対する温度上昇は TES 同様、式 2 で書ける。異なるのは温度変化の検出原理である。磁気カロリメータでは、温度に応じて磁化率の変化する磁性体 (Au:Er) を使用している。Au:Er の周囲にコイルを設置し、その先に磁束計である SQUID を接続する。SQUID は非常に感度の高い磁束計である。SQUID によって、コイル内の磁束密度の変化を測定し、Au:Er の磁化率の変化ひいては温度変化を測定する。磁気カロリメータの動作温度は、本論文で紹介する検出器では最も低く、数十 mK である。磁気カロリメータの長所は、ナノワイヤと同様、二次元読み出しができる点である²⁰⁾。

なお、多ピクセル化にあたって留意しないとイケないのは、より多くの検出器を一本の信号線で読み出そうとすると、ノイズも合算されてしまう。信号雑音比は、 N ピクセル同時読み出しに対して \sqrt{N} で増加する。磁気カロリメータの二次元読み出しは、単純に N 個の検出器の信号を合算する方式のため、信号雑音比が増えてしまうものが問題である。これを防ぐために、磁気カロリメータを周波数分割多重読み出しで読み出す研究が行われている²¹⁾。周波数分割多重読み出しは、各ピクセルのノイズが合算されないため、原理的には 1 ピクセルで読み出したときと同等のノイズレベルを実現できる。

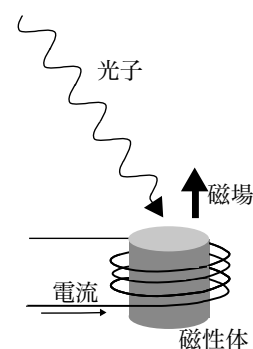


図 5 磁気カロリメータの検出原理。光子の吸収体として、磁化率が温度によって変化する磁性体を用いる。光子が磁性体に吸収されると温度が上昇し、磁化率が変化する。磁性体の周囲にコイルを配置し、その先に磁束計を設置し、磁性体を貫く磁束密度の変化を捉える。

3. バイオイメージング

前章までに述べたように、極低温検出器を用いた単一光子検出器は高い検出効率を実現し、多ピクセル化に向けて研究が進められている。これらの検出器は今後、バイオイメージングへの応用が進むと考えられている。特に、非常に高い位置分解能を実現するイメージングに威力を発揮すると考えられる。なぜなら、位置分解能を向上させるほど、検出器1ピクセルあたりの得られる光子数が減るため、微弱光検出技術が重要となるからである。また、光子数を補うために光源の強度を上げると、観察対象へのダメージが増える、というトレードオフが問題となっているが、より高い感度の検出器は、光子数を増やさずにイメージングを行うことができる。

可視光領域で高い位置分解能を実現する手法として、光の回折限界を超える分解能を実現する超解像イメージングがある。超解像イメージングに用いられている検出器は表3に示すように主に CCD, CMOS, PMT, Avalanche photo diode (APD)²⁶⁾ であり、前章までに紹介した極低温検出器より信号雑音比で劣っている。極低温検出器は超解像イメージングへの導入例はないが、導入することで画質の大幅な向上が期待される。この点について後ほど議論する。

3.1 超解像イメージング

バイオイメージングにおいて、試料を蛍光物質で染色して観察する蛍光顕微鏡は強力な手法である²⁷⁾。蛍光物質は、レーザを照射して励起させ、その後蛍光を発生して基底状態に戻る。励起光に対して蛍光は波長が長い(エネルギーが低い)ので、フィルタを用いて蛍光だけを取り出すことができる。

光学顕微鏡の分解能は光の回折限界によって決まり、

およそ波長の半分程度、したがって可視光では数百 nm が限界である。一方、蛍光分子の発色団の大きさはこれより二桁小さい。そこで、回折限界より高精細のイメージを得るために超解像イメージングが考案された。超解像イメージングには様々な手法があるが、本論文では主なものを4つ、誘導放出制御法 (Stimulated emission depletion, STED)²⁸⁾、構造化照明法 (Structured illumination microscopy, SIM)²⁹⁾、超局在化顕微鏡法 (Photo activated localization microscopy, PALM³⁰⁾/stochastic optical reconstruction microscopy, STORM)³¹⁾、走査型近接場光顕微鏡 (Scanning near field optical microscopy, SNOM)³²⁾ を紹介する。

3.2 誘導放出制御法 (STED)

STED は、誘導放出を用いて回折限界より高い位置分解能を実現する手法である。まず、スポット状の励起光をサンプルに照射し、蛍光物質を励起させる。このままでは、分解能は回折限界で決まってしまう。そこで、図6のようにドーナツの形状をした光を照射し (STED 光)、誘導放出を起こさせる。誘導放出とは、励起した蛍光物質に光を照射すると、照射された光と同じ波長の光を放出して基底状態に戻る現象である。したがって、ドーナツの真ん中だけは誘導放出が起きず、通常どおり自然放出によって蛍光を発生して基底状態に落ちる。STED 光と蛍光は波長が異なるため、フィルタによって蛍光のみ取り出す。試料をスキャンしながら、これら一連の作業を繰り返して試料全体のイメージを得る。

STED の位置分解能はドーナツの中心 (励起スポット) のサイズで決まる。STED 光を強くするほど、励起スポットのサイズは小さくなり、回折限界を下回る。原理的には STED 光を強くするほど励起スポットは小さくなるが、実際にはレーザ強度や蛍光物質の退色によって制限

表3 主な超解像イメージングの比較²⁵⁾

	XY 分解能 [nm]	Z 分解能 [nm]	使用可能な蛍光分子	照射エネルギー	生きた細胞の観察	時間	光子の検出方法
誘導放出制御法 (STED) ²⁸⁾	20-100	560-700	制限あり	非常に高い	△	ミリ秒-分	スキャン PMT/APD
構造化照明法 (SIM) ²⁹⁾	100-130	250-350	多くの蛍光分子を使用可能 (退色の遅いものが望ましい)	中程度	○	ミリ分-分	広視野 CCD/CMOS
超局在化顕微鏡法 (PALM ³⁰⁾ /STORM ³¹⁾	20-50	20-100	蛍光/消光モード切り替え可能なもの	非常に高い	△	秒-分	広視野 CCD/CMOS
走査型近接場光顕微鏡 (SNOM) ³²⁾	20-120	10	なんでも可	低	○	秒-分	スキャン PMT/APD

を受ける。位置分解能は、表3のように、20-100 nm である。基底状態に戻った蛍光物質を再度励起しないように、STED 光の波長は励起光より十分波長が長い（エネルギーが低い）必要があり、なおかつ誘導放出を起こさせないといけない。このような制約から、本手法に使用可能な蛍光物質の種類には制限がある。また、強力な STED 光を照射する必要があることから、生きた細胞の観察には向いていない。

3.3 構造化照明法 (SIM)

構造化照明法 (SIM) は、モアレ効果を利用して回折限界より高い位置分解能を実現する。モアレとは、周期性をもった模様同士が重なるとできるパターンである。測定したい試料に既知のしま模様を重ね合わせると、モアレが発生する。モアレは、もともとのパターンを大きく見せる効果がある。SIM では、しま模様のパターンをもったレーザを照射させ、蛍光物質を励起させて蛍光を顕微鏡で観察する。しま模様を回転させて、いくつかのイメージを取得する。これらのデータから元のイメージを再構築する。

SIM で実現できる位置分解能は、しま模様の間隔に依存する。試料に照射するしま模様の間隔は回折限界による制限があるため、これが最終的に SIM の位置分解能を制限してしまう。表3のように、SIM の位置分解能は他の手法に比べて劣るのが問題である。一方、使用できる蛍光物質の種類が多いことがメリットである。また、照射するエネルギーが低いことから生きた細胞の観察に適用しやすい。さらに、検出器の感度を上げれば、より短時間でイメージを取得したり、照射するレーザの強度を下げて試料へのダメージを抑えたりすることができる。

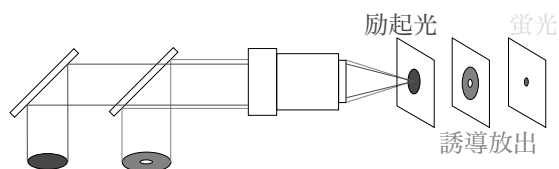


図6 誘導放出制御法。まず励起光をサンプルに照射し、蛍光物質を励起させる。その次に、励起光より超波長のレーザを照射し、誘導放出を起こさせ、蛍光物質を基底状態に戻す。このレーザのパターンをドーナツ型にすることで、中心の蛍光物質のみ励起したままであり、この蛍光物質の自然放出光を測定することで、回折限界より高い位置分解能を得ることができる。

3.4 超局在化顕微鏡法 (PALM/STORM)

超局在化顕微鏡法 (PALM/STORM) は、蛍光 / 消光モード切り替え可能な蛍光物質を使うことで、同時に光る蛍光物質の数を制限する。蛍光物質同士が回折限界程度の距離より近い場合、それぞれの位置の推定は難しい。一方、距離が十分遠い場合、一つの蛍光分子の像のぼけは理論式で記述できるため、回折限界より高い精度で蛍光分子の位置を推定できる。図8のように、蛍光分子を順番に光らせて、各時間のイメージから蛍光分子の位置を推定する。これらのイメージを重ね合わせると、非常に高い位置分解能を持つイメージを得ることができる。PALM と STORM は、使用する蛍光物質が異なるだけで原理は同じである。PALM/STORM は非常に強い励起光を照射する必要がある、また大量にイメージを取得する必要があることから、生きた細胞のイメージングには向いていない。なお一つの蛍光分子からの発光量は少ない。そのため、検出器の感度を向上させると蛍光分子の位置分解能、特に垂直方向 (Z 方向) の分解能が向上することが期待される。

3.5 走査型近接場光顕微鏡 (SNOM)

これまで紹介してきた手法はいずれも far-field (遠方場) でのイメージングであったが、最後に紹介する手法は near-field (近接場) 光を用いた手法である。走査型近接場光顕微鏡 (Scanning near field optical microscopy, SNOM) は近接場光を用いた顕微鏡である。光には遠距離まで届く伝播光と、物質の界面の近傍のみに存在し、距離が離れると指数関数的に減衰するエバネッセント波

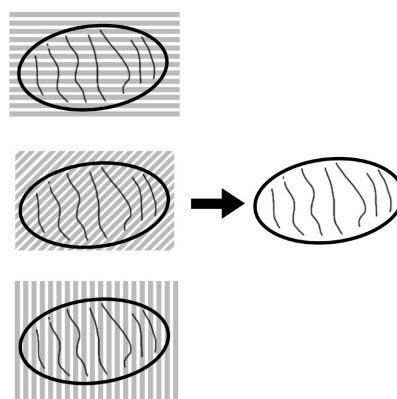


図7 構造化照明法。格子状のパターンを持つレーザ光をサンプルに照射し、蛍光を観察する。格子状のパターンを回転させていくつかのイメージを取得し、得られたイメージのモアレ効果を利用することで、回折限界より分解能の高いイメージを得ることができる。

がある。エバネッセント波は、回折限界より小さい物質の構造の情報を持っているため、なんらかの方法で伝播光に変換し観察すれば、回折限界を超えるイメージを得られる。そこで図9のように、先端の尖った金属プローブを試料に近づけ、試料表面のエバネッセント波を散乱させて伝播光に変え、レンズで集光して検出する。SNOMは物質の表面のみ見るため、表3のようにZ分解能が他の手法に比べてよい。一方で、サンプルの内部まで観察したい場合には向いていない。SNOMの別の利点としては、使用できる蛍光物質の数に制限がなく、照射エネルギーが低いため、試料へのダメージが少なく、生きた細胞へのイメージングに向いている点である。

3.6 極低温検出器のバイオイメージングへの応用

ここまでの節で、主な超解像イメージングの手法を紹介してきた。この節では、これら超解像イメージングに加えてバイオイメージング全般に、極低温検出器をどう応用するかを議論する。現状では、極低温検出器を超解像イメージングに適用した例は報告されておらず、今後発展が期待される分野である。

超解像イメージングは、狭い領域を観察するため、得られる光子数の数が減少する。これを補うために、染色する蛍光物質の量を増やしたり、照射するレーザーの強度を上げたりする。これが試料へのダメージへとつながったり、長時間露光する必要があることから、生きた細胞の観察が難しくなるという問題があった。例えば、超局在化顕微鏡法(PALM/STORM)で、生きた細胞を観察した例はある³³⁾が、観察する領域は狭い範囲に限られており、また遅いプロセスでのみ適用可能である。極低温検出器を用いれば、限られた時間しか光らない蛍光物

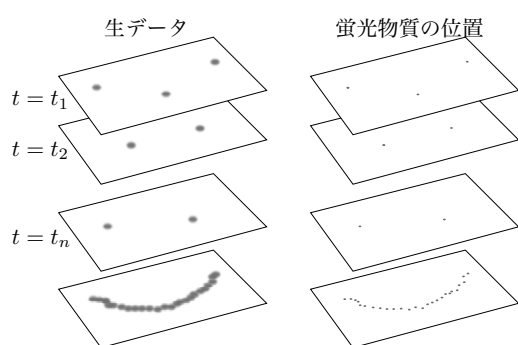


図8 超局在化顕微鏡法。蛍光/消光モード切り替え可能な蛍光物質を用い、同時に光る蛍光物質の数を抑えることで、それぞれの蛍光物質の位置を精度よく得ることができる。各時間でのイメージを重ねることで、高い分解能を持つイメージを得る。

質の光子をより高効率、高感度で捉えることができる。またノイズが少ないため、より少ない光子数で蛍光分子の位置を推定することが可能となる。したがって、より速いプロセスの観察、また試料の安定度が低い生きた細胞の観察などが可能となる。効率、信号雑音比ともに既存の検出器に勝っている極低温検出器は今後、PALM/STORMへの適用で新たな可能性を開くと期待される。

ここで問題なのが、PALM/STORMでは、広視野の検出器が必要なことである。極低温検出器は多ピクセル化が進んでいないので、今後の研究課題である。同様の利点と多ピクセル化の問題はSIMにもいえる。一方のSNOMはスキャンでイメージを得るため、多ピクセル化を要求しておらず、すぐにも極低温検出器を適用することができる。もともとSNOMは低いレーザー強度でイメージング可能だが、極低温検出器の導入によって、より強度を下げるのが可能となる。なお、STEDは原理的に大強度のレーザーを照射する必要がある、微弱光計測は必要としない。

さらに、極低温検出器が実現する高感度イメージングは、染色に用いる蛍光物質の量を減らすことができ、より自然な状態で試料を観察できる。また、これまで発光量が少なく利用できなかった蛍光物質でのイメージングも可能とする。新しい蛍光物質導入によって、今まで見えなかった現象を観察できることが期待される。さらに、TESやナノワイヤのように、暗計数率が非常に低い検出器は、長時間露光すればするほど、光子数の統計ゆらぎによるノイズが小さくなり、画質が向上する(暗計数率が高い検出器では長時間露光による画質の向上に限界がある)。したがって、非常に微弱な発光を、長時間露光によって観測することが可能となる。

TESを代表とする単一光子分光検出器はエネルギー分解能があるため、多色のイメージングが可能となる。これまで紹介した超解像イメージングは、同時に観察でき

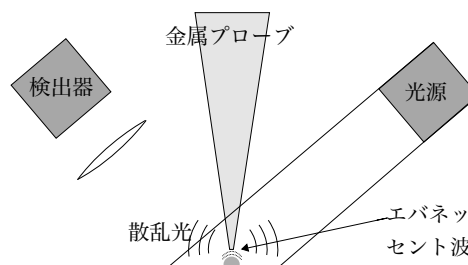


図9 走査型近接場顕微鏡(SNOM)。試料近傍にプローブを配置し、試料の微細構造近傍に局在するエバネッセント波を伝播させ、レンズで集光して散乱光を捉える。

るのは2色だが²⁵⁾、TESの導入によって、より多色のイメージングが可能となる。本論文では、可視光領域でのイメージングを扱ってきたが、その隣の領域である近赤外でのイメージングも需要が高い。なぜなら、生体は近赤外領域で透過率が高いため、試料のより内部をみることに可能となるからである。表3に示す検出器は可視光領域に特化しているため、近赤外領域での感度がほぼない一方、TESは近赤外(850 nm, 1,550 nm)の光子を分光しながら捉えることにも成功している¹⁵⁾。今後、可視光から近赤外まで一挙にイメージングすることも可能となると期待される。

4. 微弱光の検出効率の標準

最後に、計量標準の話題に触れる。これまで光に関する計量標準は、十分な強度の光、つまり光を光子数でなくパワーで捉えるような領域においては、さまざまな標準が整備されてきた。近年、光を用いた量子情報通信分野の発展によって、微弱光(光の強度を光子数で定義する領域)においても、計量標準整備の重要性が高まっている。量子情報通信には、高速応答するナノワイヤが実用化の可能性が高いと考えられている。量子情報通信が実用化された際には、ナノワイヤおよび単一光子源の校正が必要となる。ナノワイヤについては、検出効率や信号雑音比の校正、単一光子源については、光子数の校正が必要となる。ナノワイヤはエネルギー分解能がないため、ほぼ同時に光子が複数個到来した際に、光子数を測定することができない。したがって、光子数や検出効率の校正に使用することができない。そこで、エネルギー分解能があり、なおかつ低雑音のTESを校正に用いる。TESが対応できる計数率は、ナノワイヤより低い、校正にあたっては高い計数率を必要としないため、問題ないと考えられる。

なお、光・放射測定諮問委員会(Consultative Committee for Photometry and Radiometry, CCPR)でも微弱光計量標準の重要性を指摘しており³⁴⁾、単一光子検出器(Si-APD)を用いた検出効率校正のパイロットスタディが進行中である。将来的には、極低温検出器でも同様の活動が行われると考えられる。

5. まとめと今後の展望

光を光子数として捉える微弱光領域は、検出技術の発展に伴って重要性を増してきている。特に、極低温検出器による低い暗計数率、高い検出効率(=100%)が実

現されたため、特に量子情報通信は活発な研究が行われている。一方、単一光子検出器、特に極低温検出器をバイオイメージングに応用する手法については、ほとんど研究が行われていない。しかし、極低温検出器は既存の検出器にない特徴(優れた信号雑音比と検出効率)を持っており、バイオイメージングに大きな恩恵をもたらすと考えられる。本論文では、この点に着目して、バイオイメージングの中でも、光子数の多寡が重要となる超解像イメージングについて議論した。可視光領域やその近傍の領域においては、ナノワイヤの研究が活発に行われている一方、他の極低温検出器の研究はまだ活発ではない。ナノワイヤはエネルギー分解能がないため、TESを始めとする分光可能な検出器が何を實現しえるのかの議論はまだ進んでいないのが現状である。このギャップを埋めるために、単一光子分光検出器はより多色のバイオイメージングが可能なることを論じ、さらに光を用いた量子情報通信が実用化された際には、これに関する計量標準にも重要な役割を果たすことを議論した。分光可能な単一光子検出器は、まだあまり注目されていない分野であるが、大きなポテンシャルを秘めており、今後発展することが期待される。

謝辞

本論文を執筆するにあたり、量子光計測研究グループの福田大治 グループリーダー、渡部 謙一 主任研究員、丹羽 一樹 主任研究員、沼田 孝之 主任研究員、小林 稜諸氏らとの議論、助言によるところが大きい。ここに深く感謝の意を表する。

参考文献

- 1) Andor Clara Series. http://www.andor.com/pdfs/specifications/Andor_Clara_Series_Specifications.pdf
- 2) 浜松ホトニクス 光半導体素子ハンドブック https://www.hamamatsu.com/resources/pdf/ssd/05_handbook.pdf
- 3) 浜松ホトニクス Imagem X2-1K EM-CCD カメラ C9100-24B. <https://www.hamamatsu.com/jp/ja/product/category/5000/5005/C9100-24B/index.html>
- 4) 浜松ホトニクス ORCA-Flash4.0 V3 デジタル CMOS カメラ C13440-20CU. http://www.hamamatsu.com/jp/ja/community/life_science_camera/product/search/C9100-24B/index.html
- 5) C. Coates et al., sCMOS white paper. <http://www.>

- scmos.com/
- 6) 浜松ホトニクス H13197-40. http://www.hamamatsu.com/resources/pdf/etd/p-dev_2016_TOH0024E.pdf
 - 7) 浜松ホトニクス G1115. <https://www.hamamatsu.com/jp/ja/G1115.html>
 - 8) F. Zappa et al., *Sensors & Actuators A: Physical* **140**, 103-112, (2007).
 - 9) K. D. Irwin et al., *Cryogenic Particle Detection, Topics Appl. Phys.* **99**, 63-152, (2005).
 - 10) D. Fukuda et al., *Opt. Exp.* **20**, 870-875, (2011).
 - 11) G. N. Gol'tsman et al., *Appl. Phys. Lett.*, **79**, 705-707, (2001).
 - 12) F. Marsili et al., *Nature Photonics* **7**, 210-214, (2013).
 - 13) B. Mazin et al., *Opt. Exp.* **20**, 1503-1511, (2012).
 - 14) A. Fleischmann et al., *Cryogenic Particle Detection, Topics Appl. Phys.* **99**, 151-217, (2005).
 - 15) D. Fukuda et al., *Metrologia* **46**, 288-292, (2009).
 - 16) P. K. Day et al., *Nature* **425**, 817-821, (2003).
 - 17) F. C. Wellstood et al., *Phys. Rev. B* **49**, 5942-5955, (1994).
 - 18) H. Akamatsu et al., *J. Low Temp. Phys.* **184**, 436-442, (2016).
 - 19) D. Benett et al., *IEEE Trans. Appl. Supercon.* **25**, 2101405, (2016).
 - 20) L. Gamer et al., *J. Low Temp. Phys.* **184**, 839-844, (2016).
 - 21) S. Kempf et al., *AIP Advances* **7**, 015007, (2017).
 - 22) V. Verma et al., *App. Phys. Lett* **104**, 051115, (2014).
 - 23) A. Fleischmann et al., *LTD16* (2016). <http://ltd16.grenoble.cnrs.fr/spip.php?article21#t2-3-Magnetic-calorimeters>
 - 24) The SQUID Handbook edited by J. Clarke and A.I. Braginski, ISBN 3-527-40229-2, Wiley-VCH (2004).
 - 25) L. Schermelleh et al., *J. Cell Biol.* **190**, 165-175, (2010).
 - 26) R. McIntyre, *J. Appl. Phys.* **32**, 983-995 (1961).
 - 27) 原口徳子, 木村宏, 平岡泰編, 「新生細胞蛍光イメージング」共立出版.
 - 28) S. W. Hell and J. Wichmann, *Opt. Lett.* **19**, 780-782, (1994).
 - 29) R. Heintzmann and C. Cremer, *Proc. SPIE 3568, Optical Biopsies and Microscopic Techniques III*, 185-195, (1999).
 - 30) E. Betzig et al., *Science*, **313**, 1642-1645, (2006).
 - 31) M. Rust et al., *Nat. Methods*, **3**, 793-796, (2006).
 - 32) E. Betzig and J. K. Trautman, *Science*, **257**, 189-195, (1992).
 - 33) Hess et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **104**, 17370-17375, (2007).
 - 34) CCPR Strategy Document, (2013). <http://www.bipm.org/metrology/photometry-radiometry/>