

STRUCTURAL CHEMISTRY

Annual Research Highlights

(1) “Rapid-scan Fourier-transform coherent Raman scattering spectroscopy”

Raman spectroscopy is widely used in a variety of fields. However, it suffers from the problem that it takes a long data acquisition time to measure a Raman spectrum because spontaneous Raman scattering is a very weak phenomenon. Recently, people have studied and developed coherent Raman scattering spectroscopy to improve measurement speed. We demonstrated high-speed rapid-scan Fourier-transform coherent Raman scattering spectroscopy with an ultrashort pulse laser and a rapid-scan Michelson interferometer. With the developed system, we achieved a measurement rate of 24,000 spectra per second. Its spectral range covers molecular fingerprint region ($500\text{--}1,500\text{ cm}^{-1}$). As a proof-of-concept demonstration, we measured mixing dynamics of two solvents (benzene and toluene) at a time resolution of 40 microseconds.

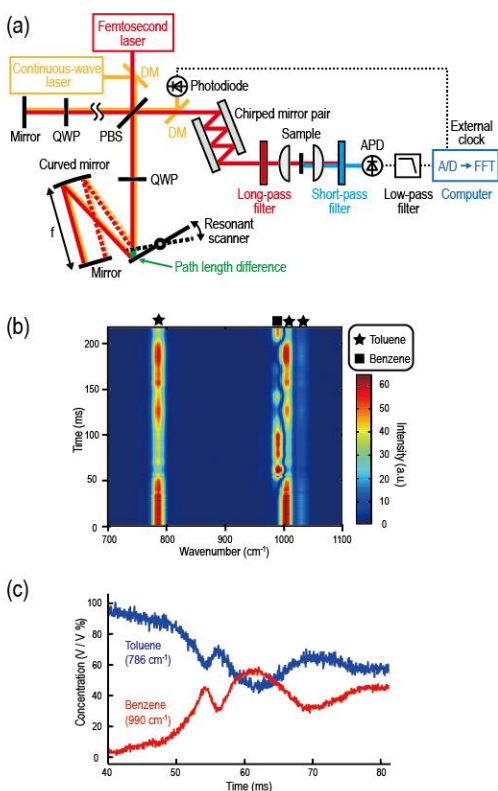


Fig. 1 Rapid-scan Fourier-transform coherent Raman scattering spectroscopy. (a) Schematic of the system. (b) Transient Raman spectra of mixing dynamics of benzene and toluene measured by the developed system. (c) Temporal behavior of molecular density of benzene and toluene.

1.(1)-3) *Sci. Rep.*, **6**, 21036 (2016).

(2) “Microalgal cell screening for biofuel production”

As an alternative to liquid fossil fuels, the development of biofuel is an important but challenging goal for contemporary science. Among the potential sources for biofuel production, *Euglena gracilis* ranks among the most attractive ones, as it produces a high quantity of wax ester, which can be refined to produce e.g. the aviation fuel kerosene. To date, few analytical methods are available for characterizing such lipid-accumulating microalgae with high throughput, high accuracy, and single-cell resolution simultaneously. We demonstrated high-throughput, high-accuracy, single-cell screening of *E. gracilis* via optofluidic time-stretch microscopy. The setup consists of an optical time-stretch microscope and a fluorescence analyzer calibrated to a microfluidic device. The setup can detect images and fluorescence of every passing *E. gracilis* cell at a high throughput of 10,000 cells/s. With the multi-dimensional information acquired by the system, we classify ordinary and lipid-accumulated *E. gracilis* cells with a false positive rate as low as 1.0%.

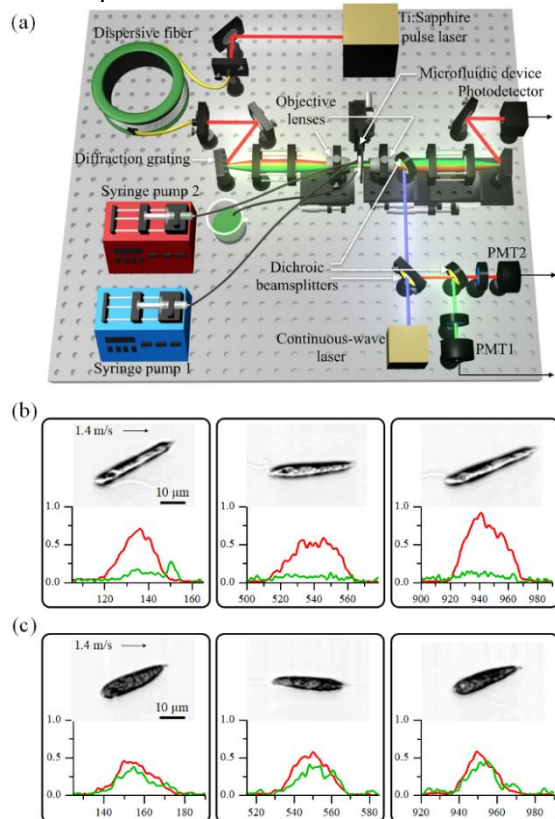


Fig. 2 Microalgal cell screening with optofluidic time-stretch microscopy. (a) Schematic setup for optofluidic time-stretch microscopy. Images and fluorescent signals of ordinary *Euglena* cells (b) and lipid-accumulated *Euglena* cells (c).

1.(1)-5) *Appl. Phys. Rev.*, **3**, 011102 (2016).

2.(1)-6) *Biomed. Opt. Express*, **7**, 2703-2708 (2016).

3.(1)-9) *PloS ONE*, **11**, e0166214 (2016).

研究ハイライト

(1) “高速スキャンフーリエ変換コヒーレントラマン分光法”

ラマン分光法は分子振動スペクトルを得る手法として広く利用されている。しかしながら、ラマン散乱は非常に確率の低い現象であり、そのため、スペクトルの計測には長時間の積算時間を要するという問題がある。近年、パルスレーザーを用いることで、非線形光学過程であるコヒーレントラマン散乱を利用して計測を高速化する研究が盛んに行われている。我々は、20fs 程度のパルス幅を持つ超短パルスレーザーと高速スキャンマイケルソン干渉計を用いることで、24,000 スペクトル毎秒で広帯域のコヒーレントラマン分光スペクトルを取得するシステムの開発に成功した。分子指紋領域と呼ばれる分子の基準振動が多く集まる領域 (500-1,500 cm^{-1}) をカバーする広帯域特性を持っている。原理検証実験として、2種の有機溶媒(ベンゼンとトルエン)が混合する様子を40マイクロ秒の時間分解能で広帯域ラマンスペクトル計測し、そのダイナミクスを追うことに成功した。

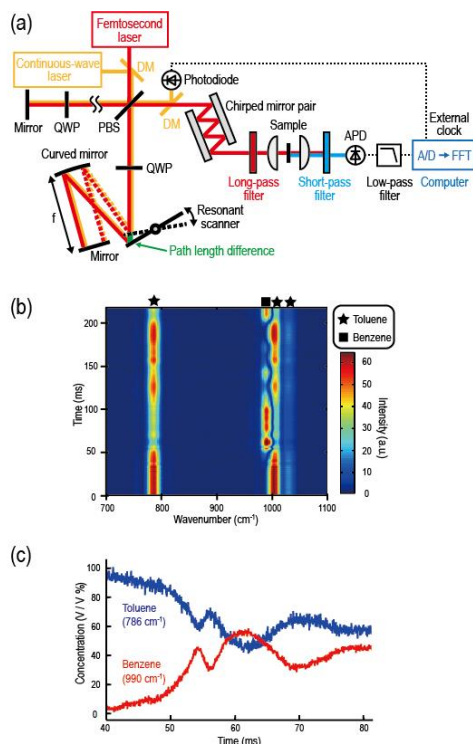


図 1. 高速スキャンフーリエ変換コヒーレントラマン分光法。(a)システムの概略図。(b)ベンゼンとトルエンのラマンスペクトルの時間発展。(c)ベンゼンとトルエンの濃度の時間発展。

1.(1)-3) *Sci. Rep.*, **6**, 21036 (2016).

(2) “バイオ燃料生産のための微細藻類細胞スクリーニング”

液体化石燃料に代わるものとして、バイオ燃料の開発は現代科学にとって重要だが、挑戦的な目標である。バイオ燃料生産の潜在的な供給源の中でも、ユーグレナ・グラシリスは、例えば、航空燃料である灯油を製造するために精製することができる多量のワックスエステルを生成するので、最も魅力的なものの一つに位置付けられる。今日まで、そのような脂質蓄積微細藻類を高スループット、高精度、および単一細胞分解能で、同時に特性決定するための分析方法はほとんどない。ここで、我々は、オプトルイディック・タイムストレッチ微鏡法を用いてユーグレナ・グラシリスの高スループット、高精度、単一細胞スクリーニングを実証した。セットアップは、オプティカル・タイムストレッチ顕微鏡と、マイクロ流体デバイスに較正された蛍光分光器から成る。セットアップは10,000細胞/1秒の高スループットで、通過する全てのユーグレナ・グラシリス細胞の画像および蛍光を検出することができた。そのシステムによって得られた多次元情報を用いて、正常および脂質蓄積ユーグレナ・グラシリス細胞を、1.0%の低い偽陽性率で分類した。

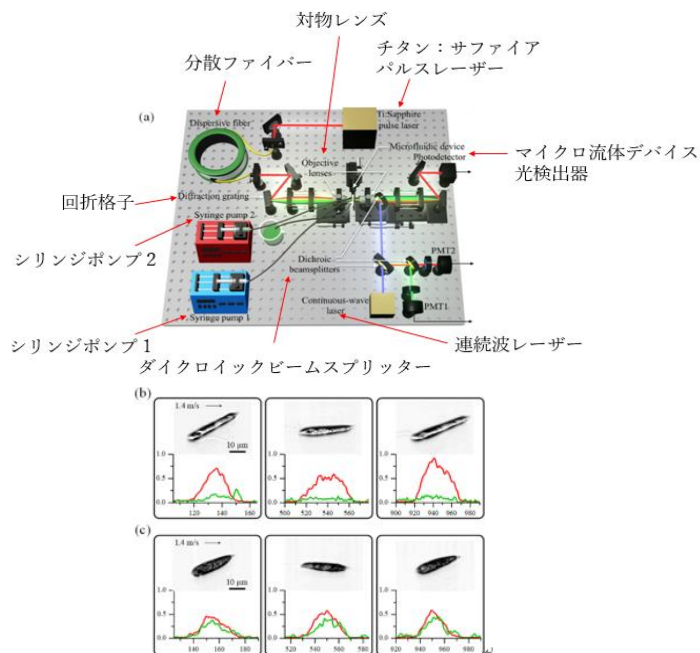


図 2. オプトルイディック・タイムストレッチ微鏡法を用いた微細藻類細胞スクリーニング。(a) オプトルイディック・タイムストレッチ顕微鏡法の概略図。通常のユーグレナ細胞(b)および脂質蓄積ユーグレナ細胞(c)の画像および蛍光シグナル。

1.(1)-5) *Appl. Phys. Rev.*, **3**, 011102 (2016).

1.(1)-6) *Biomed. Opt. Express*, **7**, 2703-2708 (2016).

1.(1)-9) *PloS ONE*, **11**, e0166214 (2016).

1. 原著論文

(1) Refereed Journals

- 1) Y. Wakisaka, Y. Suzuki, O. Iwata, A. Nakashima, T. Ito, M. Hirose, R. Domon, M. Sugawara, N. Tsumura, H. Watarai, T. Shimobaba, K. Suzuki, K. Goda, and Y. Ozeki, "Probing the metabolic heterogeneity of live *Euglena gracilis* with stimulated Raman scattering microscopy," *Nature Microbiology* **1**, 16124 (2016)
- 2) T. Ideguchi, T. Nakamura, Y. Kobayashi, and K. Goda, "Kerr-lens mode-locked bidirectional dual-comb ring laser for broadband dual-comb spectroscopy," *Optica* **3**, 748 (2016)
- 3) K. Hashimoto, M. Takahashi, T. Ideguchi, and K. Goda, "Broadband coherent Raman spectroscopy running at 24,000 spectra per second," *Scientific Reports* **6**, 21036 (2016)
- 4) K. Yamada, H. Suzuki, T. Takeuchi, Y. Kazama, S. Mitra, T. Abe, K. Goda, K. Suzuki, and O. Iwata, "Efficient selective breeding of live oil-rich *Euglena gracilis* with fluorescence-activated cell sorting," *Scientific Reports* **6**, 26327 (2016)
- 5) C. Lei, B. Guo, Z. Cheng, and K. Goda, "Optical time-stretch imaging: principles and applications," *Applied Physics Reviews* **3**, 011102 (2016)
- 6) C. Lei, T. Ito, M. Ugawa, T. Nozawa, O. Iwata, M. Maki, G. Okada, H. Kobayashi, X. Sun, P. Tiamsak, N. Tsumura, K. Suzuki, D. Di Carlo, Y. Ozeki, and K. Goda, "High-throughput label-free image cytometry and image-based classification of live *Euglena gracilis*," *Biomedical Optics Express* **7**, 2703 (2016)
- 7) M. Li, H. E. Munoz, A. Schmidt, B. Guo, C. Lei, K. Goda, and D. Di Carlo, "Inertial focusing of ellipsoid *Euglena gracilis* cells in a stepped microchannel," *Lab on a Chip* **16**, 4458 (2016)
- 8) M. Tamamitsu, Y. Sakaki, T. Nakamura, G. K. Podagatlapalli, T. Ideguchi, and K. Goda, "Ultrafast broadband Fourier-transform CARS spectroscopy at 50,000 spectra/second enabled by a scanning Fourier-domain delay line," *Vibrational Spectroscopy* **91**, 163 (2016)
- 9) B. Guo, C. Lei, T. Ito, Y. Jiang, Y. Ozeki, and K. Goda, "High-throughput accurate single-cell screening of *Euglena gracilis* with fluorescence-assisted optofluidic time-stretch microscopy," *PLoS ONE* **11**, e0166214 (2016)
- 10) J.-W. Park, S. H. Kim, T. Ito, T. Fujii, S. Y. Kim, T. Laurell, S. W. Lee, and K. Goda, "Acoustofluidic harvesting of microalgae on a single chip," *Biomicrofluidics* **10**, 034119 (2016)
- 11) A. Phatak, Z. Cheng, C. Qin, and K. Goda, "Design of electro-optic modulators based on graphene-on-silicon slot waveguides," *Optics Letters* **41**, 2501 (2016)
- 12) Z. Cheng and K. Goda, "Design of waveguide-integrated graphene devices for photonic gas sensing," *Nanotechnology* **27**, 505206 (2016)

(2) その他

- 1) H. Mikami, H. Kobayashi, Y. Wang, S. Hamad, Y. Ozeki, and K. Goda "Enhanced speed in fluorescence imaging using beat frequency multiplexing," *Proc. SPIE* **9720**, 97200T(2016)
- 2) C. Lei, M. Ugawa, T. Nozawa, T. Ideguchi, D. Di Carlo, S. Ota, Y. Ozeki, and K. Goda "High-throughput time-stretch microscopy with morphological and chemical specificity," *Proc. SPIE* **9720**, 97200X(2016)
- 3) M. Oikawa, D. Hiyama, R. Hirayama, S. Hasegawa, Y. Endo, T. Sugie, N. Tsumura, M. Kuroshima, M. Maki, G. Okada, C. Lei, Y. Ozeki, K. Goda, and T. Shimobaba, "A computational approach to real-time image processing for serial time-encoded amplified microscopy," *Proc. SPIE* **9720**, 97200E(2016)

2. 総説・解説

- 1) H. Mikami, L. Gao, and K. Goda, "Ultrafast optical imaging technology: principles and applications of emerging methods," *Nanophotonics* **5**, 98 (2016)

- 2) Z. Cheng, C. Qin, F. Wang, H. He, and K. Goda, “Progress on mid-IR graphene photonics and biochemical applications,” *Frontiers of Optoelectronics* **9**, 1 (2016)
- 3) C. Lei, Z. Cheng, and K. Goda, “Cancer detection with high-throughput image cytometry,” *Medical Imaging Technology* **34**, 68 (2016)
- 4) H. Mikami, C. Lei, Y. Suzuki, Y. Ozeki, and K. Goda, “超高速イメージングで生命科学,” *O plus E* **38**, 922 (2016)
- 5) K. Hashimoto, T. Ideguchi, and K. Goda, “高速の化学分析が可能に！高速広帯域コヒーレントラマン分光の実現,” *化学* **71**, 68 (2016)
- 6) A. Yazaki, K. Goda, and B. Jalali, “超高速表面検査を実現する分散融合型暗視野レーザスキャナ,” *画像ラボ* **27**, 1 (2016)
- 7) H. Mikami and K. Goda, “異分野融合がセレンディピティを引き起こす,” *理学部ニュース* **5**, 8 (2016)

3. 著書

4. その他

- 1) H. Mikami, L. Gao, and K. Goda, “Ultrafast optical imaging technology: principles and applications of emerging
- 2) 日刊工業新聞(2016年2月25日) 「東大、「ラマン分光法」の新手法開発-データ計測速度20倍」
- 3) c&en (2016年2月26日) 「Speeding Up CARS」
- 4) *Academist Journal* (2016年7月19日) 「偶然を必然に変える研究者」
- 5) *Nature Microbiology* (2016年8月8日) 「Behind the Paper」
- 6) 日経バイオテク (2016年8月31日) 「内閣府 ImPACT 情報発信会」
- 7) 化学工業日報 (2016年10月号) 「セレンディピティの計画的創出」
- 8) *Nature Asia* (2016年10月号) 「細胞の個性を探るイメージング装置開発」
- 9) 日本経済新聞 (2016年11月28日) 「AIの深層学習、奇跡は創れる」
- 10) *Huffington Post*(2016年12月9日) 「細胞の個性を探るイメージング装置開発」