

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2023-510884

(P2023-510884A)

(43)公表日 令和5年3月15日(2023.3.15)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
H 0 1 S 3/1106(2023.01)	H 0 1 S 3/1106	2 G 0 4 3
H 0 1 S 3/107(2006.01)	H 0 1 S 3/107	5 F 1 7 2
H 0 1 S 3/109(2006.01)	H 0 1 S 3/109	
G 0 1 N 21/64 (2006.01)	G 0 1 N 21/64	F
H 0 1 S 3/1115(2023.01)	G 0 1 N 21/64	B

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全47頁) 最終頁に続く

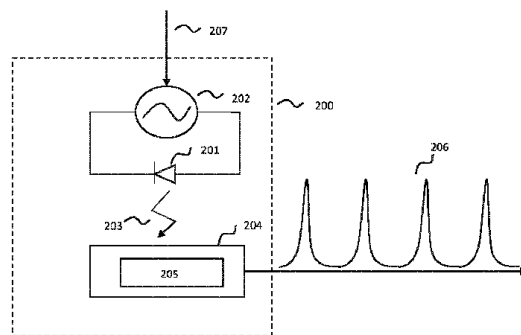
(21)出願番号	特願2022-543107(P2022-543107)	(71)出願人	516144164 クアンタム - エスアイ インコーポレイテッド QUANTUM - S I I N C O R P O R A T E D アメリカ合衆国 0 6 4 3 7 コネチカット州 ギルフォード オールド ウィットフィールド ストリート 5 3 0
(86)(22)出願日	令和3年1月13日(2021.1.13)	(74)代理人	100105957 弁理士 恩田 誠
(85)翻訳文提出日	令和4年8月25日(2022.8.25)	(74)代理人	100068755 弁理士 恩田 博宣
(86)国際出願番号	PCT/US2021/013320	(74)代理人	100142907 弁理士 本田 淳
(87)国際公開番号	WO2021/146346	(72)発明者	ベロス、マイケル
(87)国際公開日	令和3年7月22日(2021.7.22)		
(31)優先権主張番号	62/961,179		
(32)優先日	令和2年1月14日(2020.1.14)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,最終頁に続く		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 振幅変調レーザ

(57)【要約】

振幅変調レーザパルス列を生成するためのシステムおよび方法が記載されている。レーザパルス列を使用して、パルス列が照射される物質に蛍光を発生させることができる。レーザパルス列のパラメータは、一定振幅のレーザパルス列に対して蛍光が増加するように選択される。本発明の教示を使用して生成された振幅変調レーザパルス列を使用して、遺伝子またはタンパク質のシーケンシングなどの用途において特定の分子を検出することが可能となる。

FIG. 2



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

モードロックレーザであって、
少なくとも1つのレーザダイオードと、
少なくとも1つの利得媒体を含む少なくとも1つのレーザキャビティと、を備え、
レーザの出力は、変調された振幅を有するレーザパルス列を生成するように設定される、
モードロックレーザ。

【請求項 2】

前記レーザパルス列におけるレーザパルスの振幅は、実質的に周期的に変調され、その結果、周期的に変調されたレーザパルス列が得られる、請求項 1 に記載のモードロックレーザ。 10

【請求項 3】

前記周期的に変調されたレーザパルス列の1つまたは複数のパラメータは、
前記レーザパルス列が印加される1つまたは複数の色素の蛍光収率の向上、または色素の飽和特性の向上のいずれかまたは両方を実現するために選択され、色素の飽和特性の向上により、色素の寿命が延び、標的分子に影響を与える可能性があるフリーラジカルなどの宿主種の発生が低減し、
前記1つまたは複数のパラメータは、ピーク振幅、変調形状、前記レーザパルス列におけるパルスの繰り返し率、レーザ波長、レーザによって放射される光における光子エネルギー、パルスデューティサイクル、パルス幅、および変調デューティサイクルを含む、請求項 2 に記載のモードロックレーザ。 20

【請求項 4】

前記変調形状は、正方形形状、三角形形状、正弦波形状、およびパルス立ち上がり時間、パルス立ち下がり時間、およびパルスデューティサイクルが変化する任意の形状を含む1組の形状から選択される、請求項 3 に記載のモードロックレーザ。

【請求項 5】

レーザパルス振幅の変調が、前記レーザダイオードに印加される電流の変調によって生成される、請求項 1 乃至 4 のいずれか一項に記載のモードロックレーザ。

【請求項 6】

レーザパルスの変調を少なくとも部分的に生成する、前記レーザキャビティの外部にある音響光学変調器をさらに備える、請求項 1 乃至 4 のいずれか一項に記載のモードロックレーザ。 30

【請求項 7】

レーザパルスの変調を少なくとも部分的に生成する、前記レーザキャビティの外部にある電気光学変調器をさらに備える、請求項 1 乃至 4 のいずれか一項に記載のモードロックレーザ。

【請求項 8】

レーザパルスの変調を少なくとも部分的に生成する、前記レーザキャビティの外部にある機械式光チョッパーをさらに備える、請求項 1 乃至 4 のいずれか一項に記載のモードロックレーザ。 40

【請求項 9】

レーザパルスの変調を少なくとも部分的に生成する、前記レーザキャビティの外部にあるパルスピッカーをさらに備える、請求項 1 乃至 4 のいずれか一項に記載のモードロックレーザ。

【請求項 10】

パルスの変調を少なくとも部分的に生成する、前記レーザキャビティ内にある音響光学変調器をさらに備える、請求項 1 乃至 4 のいずれか一項に記載のモードロックレーザ。

【請求項 11】

パルスの変調を少なくとも部分的に生成する、前記レーザキャビティ内にある電気光学変調器をさらに備える、請求項 1 乃至 4 のいずれか一項に記載のモードロックレーザ。 50

【請求項 12】

パルスの変調を少なくとも部分的に生成する、前記レーザキャビティ内にある機械式光チョッパーをさらに備える、請求項 1 乃至 4 のいずれか一項に記載のモードロックレーザ。

【請求項 13】

パルスの変調を少なくとも部分的に生成する、前記レーザキャビティ内にあるパルスピッカーをさらに備える、請求項 1 乃至 4 のいずれか一項に記載のモードロックレーザ。

【請求項 14】

利得結晶は、バナジウム酸ネオジウム ($\text{Nd}^{3+} : \text{YVO}_4$)、バナジウム酸塩、及びホスト物質のリストから選択された物質を含む、請求項 1 乃至 13 のいずれか一項に記載のモードロックレーザ。

10

【請求項 15】

前記レーザキャビティの端部でプレートに取り付けられた可飽和吸収体ミラーをさらに備え、前記プレートは、前記可飽和吸収体ミラーに入射する前記レーザキャビティのキャビティ内ビームの光軸に対する角度調整を含まない 2 つの自由度のみで調整されるように構成される、請求項 1 乃至 14 のいずれか一項に記載のモードロックレーザ。

【請求項 16】

前記利得媒体内のキャビティ内ビームの第 1 のビームウェストは 100 ミクロンと 150 ミクロンとの間であり、可飽和吸収体ミラーにおける前記キャビティ内ビームの第 2 のビームウェストは 75 ミクロンと 125 ミクロンとの間である、請求項 1 乃至 15 のいずれか一項に記載のモードロックレーザ。

20

【請求項 17】

前記レーザキャビティ内に配置された第 1 の集束光学系と、前記レーザキャビティ内に配置されたレーザ窓または光学平面と、をさらに備え、前記第 1 の集束光学系および前記レーザ窓または前記光学平面は、前記レーザ窓または前記光学平面を回転させることによって可飽和吸収体ミラー上のキャビティ内ビームの入射角を調整するように配置される、請求項 1 乃至 16 のいずれか一項に記載のモードロックレーザ。

【請求項 18】

前記利得媒体と前記可飽和吸収体ミラーとの間の前記レーザキャビティ内に配置されたキャビティ長延長領域をさらに備え、前記キャビティ長延長領域は、前記キャビティ内ビームを少なくとも 4 回折り返す、請求項 15 乃至 17 のいずれか一項に記載のモードロックレーザ。

30

【請求項 19】

前記キャビティ長延長領域は、第 1 の反射器と、前記可飽和吸収体ミラーと前記利得媒体との間に配置された第 2 の集束反射器と、を含み、前記第 1 の反射器および前記第 2 の集束反射器は、前記キャビティ内ビームを連続反射で 3 回折り返す、請求項 18 に記載のモードロックレーザ。

【請求項 20】

前記キャビティ長延長領域は、前記キャビティ内ビームを複数回折り返す第 1 の反射器を含む、請求項 18 乃至 19 のいずれか一項に記載のモードロックレーザ。

40

【請求項 21】

前記レーザキャビティの第 1 の端部に配置された出力カプラと、前記レーザキャビティの第 2 の端部に配置された可飽和吸収体ミラーと、前記利得媒体と前記可飽和吸収体ミラーとの間の前記レーザキャビティ内に配置された第 1 の集束光学系と、前記第 1 の集束光学系と前記可飽和吸収体ミラーとの間の前記レーザキャビティ内に配置された第 2 の集束光学系と、をさらに備える、請求項 1 乃至 14 のいずれか一項に記載のモードロックレーザ。

50

【請求項 22】

前記第1の集束光学系と前記第2の集束光学系との間のキャビティ内ビームは、本質的にコリメートされている、請求項21に記載のモードロックレーザ。

【請求項 23】

前記第1の集束光学系の焦点距離は240mmと260mmとの間であり、前記第2の集束光学系の焦点距離は240mmと260mmとの間である、請求項21に記載のモードロックレーザ。

【請求項 24】

前記出力カブラが前記第1の集束光学系を起点として280mmと300mmとの間に配置され、前記利得媒体が前記出力カブラから4mmと8mmとの間に配置されている、請求項23に記載のモードロックレーザ。

10

【請求項 25】

前記レーザキャビティ内に配置された唯一の1つのミラーをさらに備え、前記1つのミラーは、前記モードロックレーザが動作している間に前記1つのミラーの角度調整を備える、請求項1乃至24のいずれか一項に記載のモードロックレーザ。

【請求項 26】

シャーシに取り付けられ、前記レーザキャビティからの出力ビームの周波数を2倍にするように構成された周波数増倍結晶をさらに備える、請求項1乃至25のいずれか一項に記載のモードロックレーザ。

【請求項 27】

プロセッサによる実行時に、前記プロセッサにモードロックレーザを制御させる命令を格納したコンピュータ可読媒体であって、レーザは、

20

少なくとも1つのレーザダイオードと、

少なくとも1つの利得媒体を含む少なくとも1つのレーザキャビティと、

少なくとも1つの反射器と、

前記レーザキャビティの第1の端部に配置された少なくとも1つのアウト出力カブラと、を備え、前記命令は、コンピュータに、前記レーザが変調された振幅を有するレーザパルス列を生成することを行わせ、前記レーザパルス列におけるレーザパルスの振幅は、本質的に周期的に変調され、その結果、周期的に変調されたレーザパルス列が得られる、命令を格納したコンピュータ可読媒体。

30

【請求項 28】

前記命令は、実行時に、前記プロセッサに

前記レーザダイオードに印加される電流量を制御すること、

前記レーザダイオードに印加される電流量を変調することによって、レーザパルスのパワーの振幅を変調させること、をさらに行わせる、請求項27に記載の命令を格納したコンピュータ可読媒体。

【請求項 29】

前記命令は、実行時に、前記プロセッサに

前記レーザパルス列が印加される1つまたは複数の色素の蛍光収率を向上させるために、前記レーザパルス列のパラメータを調整することを行わせる、請求項27乃至28のいずれか一項に記載の命令を格納したコンピュータ可読媒体。

40

【請求項 30】

前記レーザパルス列のパラメータは、ピーク振幅、変調形状、前記レーザパルス列におけるパルスの繰り返し率、レーザ波長、レーザによって放射される光における光子エネルギー、パルスデューティサイクル、パルス幅、および変調デューティサイクルを含む、請求項27乃至29のいずれか一項に記載の命令を格納したコンピュータ可読媒体。

【請求項 31】

変調形状は、正方形状、三角形状、正弦波形状、およびパルス立ち上がり時間、パルス立ち下がり時間およびパルスデューティサイクルが変化する任意の形状を含む1組の形状から選択される、請求項27乃至30のいずれか一項に記載の命令を格納したコンピュー

50

タ可読媒体。

【請求項 3 2】

前記命令は、実行時に、前記プロセッサに

前記レーザパルス列が印加される物質または物質の混合物を示す入力を受信すること、パルス列が印加されたときに、示された物質または物質の混合物の蛍光を最適化するために、前記レーザパルス列のパラメータを調整することを行わせる、請求項 2 7 乃至 3 1 のいずれか一項に記載の命令を格納したコンピュータ可読媒体。

【請求項 3 3】

モードロックレーザを動作させる方法であって、レーザは、

少なくとも 1 つのレーザダイオードと、

少なくとも 1 つの利得媒体を含む少なくとも 1 つのレーザキャビティと、

少なくとも 1 つの反射器と、

前記レーザキャビティの第 1 の端部に配置された少なくとも 1 つのアウト出力カプラと、を備え、

前記方法は、

振幅が実質的に周期的に変調するレーザパルス列を生成すること、

前記レーザパルス列を蛍光色素または蛍光色素の組み合わせに印加すること、を含む、方法。

【請求項 3 4】

レーザパルスの振幅の変調は、前記レーザダイオードに印加される電流を変化させることによって実現される、請求項 3 3 に記載の方法。

【請求項 3 5】

前記レーザパルス列のパラメータは、ピーク振幅、変調形状、前記レーザパルス列におけるパルスの繰り返し率、レーザ波長、レーザによって放射される光における光子エネルギー、パルス 듀ーティ サイクル、パルス幅、および変調 듀ーティ サイクルを含む、請求項 3 3 乃至 3 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 6】

変調形状は、正方形形状、三角形形状、正弦波形状、およびパルス立ち上がり時間、パルス立ち下がり時間、およびパルス 듀ーティ サイクルが変化する任意の形状を含む 1 組の形状から選択される、請求項 3 3 乃至 3 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 7】

前記レーザパルス列が印加される色素または色素の混合物の指示を受信すること、

パルス列が印加されたときに、指示された物質または物質の混合物の蛍光を最適化するために、受信した指示に基づいて前記レーザパルス列のパラメータを調整すること、を含む、請求項 3 3 乃至 3 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 8】

レーザパルスが、単一分子または少数の分子の蛍光色素を励起するために使用される、請求項 1 乃至 2 6 のいずれか一項に記載のモードロックレーザ。

【請求項 3 9】

前記命令は、実行時に、前記プロセッサに、前記レーザが単一分子または少数の分子の蛍光色素を励起させることを行わせる、請求項 2 7 に記載の命令を格納したコンピュータ可読媒体。

【請求項 4 0】

前記レーザパルス列を使用して、単一分子または少数の分子の蛍光色素を励起することをさらに含む、請求項 3 3 乃至 3 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 1】

色素の飽和特性を向上させるために前記レーザパルス列のパラメータを選択することをさらに含み、色素の飽和特性を向上により、色素の寿命が延び、標的分子に影響を与える可能性があるフリーラジカルなどのホスト種の生成が低減する、請求項 3 3 乃至 3 6 のいずれか一項に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 4 2】

利得スイッチレーザであって、
少なくとも 1 つの利得媒体を含む少なくとも 1 つのレーザキャビティを備え、
レーザの出力は、異なる色励起のインターリーブされたレーザパルス列を生成するように設定されている、利得スイッチレーザ。

【請求項 4 3】

レーザパルスの変調を少なくとも部分的に生成する、前記レーザキャビティの外部にある光変調器をさらに備え、前記光変調器は、光チョッパー、電気光学変調器、音響光学変調器の組から選択される、請求項 4 2 に記載の利得スイッチレーザ。

【請求項 4 4】

前記利得媒体を励起するための利得スイッチレーザパルスを生成する 1 つまたは複数のダイオードをさらに備える、請求項 4 2 に記載の利得スイッチレーザ。

【請求項 4 5】

変調は、前記 1 つまたは複数のダイオードから前記利得スイッチレーザパルスを生成する前記 1 つまたは複数の電流パルスとともに 1 つまたは複数の追加の変調信号を導入する 1 つまたは複数の電気信号によって生成される、請求項 4 4 に記載の利得スイッチレーザ。

【請求項 4 6】

請求項 4 2 乃至 4 5 のいずれか一項に記載の利得スイッチレーザを使用する方法であって、

レーザパルス列を蛍光色素に印加すること、
前記レーザパルス列におけるパルスの異なる色励起での色素の相対吸収を調べることによって、色素を識別すること、を含む方法。

【請求項 4 7】

色素の量が、単一分子から少数の分子の範囲である、請求項 4 6 に記載の方法。

【請求項 4 8】

前記 1 つまたは複数のダイオードから前記利得スイッチレーザパルスを生成する前記 1 つまたは複数の電流パルスのクロック位相は、独立して直接制御される、請求項 4 4 乃至 4 5 のいずれか一項に記載の利得スイッチレーザ。

【請求項 4 9】

請求項 4 8 に記載の利得スイッチレーザを使用する方法であって、
レーザパルス列を蛍光色素に印加すること、
光子検出器アレイを使用して色素の蛍光によって生成される光子を検出すること、
1 つまたは複数の電流パルスのクロック位相を使用して、スキューおよび伝搬時間を考慮して、検出器アレイを構成すること、を含む方法。

【請求項 5 0】

光子検出器アレイは大型である、請求項 4 9 に記載の方法。

【請求項 5 1】

色素の量が、単一分子から少数の分子の範囲である、請求項 4 9 乃至 5 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 2】

超短レーザパルスをもつ振幅変調レーザパルス列を生成するレーザ光源。

【請求項 5 3】

パルス列が、100 ピコ秒以下のパルス持続時間と、振幅が変化する個々のパルスとを有する、請求項 5 2 に記載のレーザ光源。

【請求項 5 4】

方法であって、
レーザ光源を使用して、100 ピコ秒以下のパルス幅と、振幅が変化する個々のパルスとを有する振幅変調パルス列を生成することを含む方法。

【発明の詳細な説明】

10

20

30

40

50

【技術分野】

【0001】

本願は、振幅が変化するサブ100ピコ秒の光パルス列を生成するコンパクトな装置および方法に関する。装置は、分析、医療、製造、または通信の目的で光パルスを使用する機器に組み込まれ得る。

【背景技術】

【0002】

超短光パルス（つまり、約100ピコ秒未満のレーザパルス）は、商業的用途だけでなく、研究開発並びに様々な分野で有用である。例えば、超短光パルスは、蛍光寿命イメージング（FLI: fluorescent lifetime imaging）および寿命分解蛍光検出に有用であり得る。超短パルスは、様々な物質を蛍光させることができ、この蛍光を利用して、特定の物質の有無を調べることができるため、タンパク質のシーケンシングまたは遺伝子のシーケンシングなどの用途に有用である。例えば、異なる蛍光色素は、異なるヌクレオチドに結合する。従って、光パルスを使用して、サンプルヌクレオチドに結合した色素にエネルギーを与え、応答を測定することによって、どの色素がサンプル中に存在するか、従って、どのヌクレオチドが存在するかを決定することができる。

10

【発明の概要】

【0003】

本明細書において説明されている技術は、超短光パルスを生成するための装置および方法に関する。

20

1つの光パルスまたは複数の光パルスによって励起された所与の色素を検出する能力は、検出期間中の色素からの全蛍光に依存し得る。色素を長時間励起すると、全蛍光が増加し得る。しかしながら、本発明者らは、特に、タンパク質または遺伝子のシーケンシングのような用途で少量の色素を使用する場合、色素を長時間励起すると、色素が減衰する（退色する（bleach））場合があるため、有害であり得ることを発見し、認識した。この退色効果は、色素をしばらくの間非放射状態に戻すことによって軽減することができる。しかしながら、励起間の時間を長くすると、検出動作が発生する割合が低下する。

【0004】

本発明は、レーザを使用してレーザパルス列を生成し、これを使用して蛍光色素を励起すると、色素減衰を低減しつつ、全色素蛍光を増加させることができる。特定の実施形態では、レーザはモードロックレーザである。レーザは、振幅変調パルス列を生成する。このような振幅変調パルス列を使用して色素を励起すると、連続ビームまたは一定振幅パルス列を使用した場合よりも、色素をより明るい蛍光を発するようにさせることができる。従って、所与の全量の蛍光を、より短い励起期間に集中させることができる。これにより、本発明では、全蛍光を維持または増加させつつ、色素が非放射状態に回復できる時間を増加させることができる。

30

【0005】

特定の実施形態では、レーザ光源は、超短レーザパルスを有する振幅変調レーザパルス列を生成する。パルス列は、100ピコ秒以下のパルス持続時間と、振幅が変化する個々のパルスとを有し得る。特定の実施形態では、本発明は、レーザ光源を使用して、100ピコ秒以下のパルス幅と、振幅が変化する個々のパルスとを有する振幅変調パルス列を生成する。

40

【0006】

本発明者らは、レーザパルス列の振幅を変調する技術は、遺伝子またはタンパク質のシーケンシングなどの用途において使用されるような、非常に少量の蛍光色素で使用される場合、レーザパルス列のパラメータが少量の色素で使用するために特別に調整されていない限り、上記の利点のいずれも実現し得ないことを発見し、認識した。特定の実施形態では、本発明は、特定の色素の蛍光を最適化するためにレーザパラメータを自動的に設定することによって、この課題に対処する。

50

【図面の簡単な説明】

【0007】

【図1】本願の非限定的な実施形態による、振幅変調モードロックレーザーの1つの使用を説明するハイレベルのブロック図。

【図1-2】いくつかの実施形態による、コンパクトなモードロックレーザーモジュールを含む分析機器を示すブロック図。

【図1-3】いくつかの実施形態による、1つ又は複数の導波路を介してパルスレーザーによって光学的に励起することができる並列な反応室及び各室のための対応する検出器の1例を示す図。

【図1-4】いくつかの実施形態による、導波路からの反応室の光学的励起を示す図。

10

【図1-5】いくつかの実施形態による、集積反応室、光導波路、及び時間ビンング光検出器のさらなる詳細を示す図。

【図1-6】いくつかの実施形態による、反応室内で生じ得る生物学的反応の1例を示す図。

【図1-7】異なる減衰特性を有する2つの異なる蛍光色素分子の発光確率曲線を示す図。

【図2】本願の非限定的な実施形態による、振幅変調モードロックレーザーのハイレベルのブロック図。

【図2-1】本願の非限定的な実施形態による、コンパクトなモードロックレーザーモジュールを示す図。

20

【図3】本願の非限定的な実施形態による、振幅変調パルス列から生成される波形の可能な形状を示す図。

【図3-1A】本願の非限定的な実施形態による、コンパクトなモードロックレーザーで使用する利得媒体または他の高出力光学部品用のマウントを示す図。

【図3-1B】本願の非限定的な実施形態による、コンパクトなモードロックレーザーで使用する利得媒体または他の高出力光学部品用のマウントを示す図。

【図3-2A】本願の非限定的な実施形態による、集積光学マウントを示す図。

【図3-2B】本願の非限定的な実施形態による、集積光学マウント内に取り付けられている光学素子を示す図。

【図3-3】本願の非限定的な実施形態による、可飽和吸収体ミラーおよびマウントを示す図。

30

【図3-4】本願の非限定的な実施形態による、一体型光学マウントを示す図。

【図4】振幅変調パルス列の使用による蛍光収率の増加を示す実験結果を示す図。

【図5】本願の1つまたは複数の非限定的な実施形態による振幅変調パルス列の単一周期の可能な形状を示す図。

【図5-1】いくつかの実施形態による、機器電子装置を振幅変調レーザーパルスのタイミングを同期させるためのシステムを示す図。

【図5-2】いくつかの実施形態による、AMレーザーパルス列を生成したレーザーを組み込んだ分析機器用のクロック生成回路を示す図。

【図5-3】いくつかの実施形態による、システム回路を示す図。

40

【図6】本願の非限定的な実施形態による、振幅変調モードロックレーザーのハイレベルブロック図。

【図7】本願の非限定的な実施形態による、振幅変調モードロックレーザーのハイレベルブロック図。

【図8】レーザーに対して変調器を配置するためのオプションを示すハイレベルのブロック図。

【図9】本願の非限定的な実施形態による、振幅変調モードロックレーザーのパラメータを最適化する方法を示すフローチャート。

【発明を実施するための形態】

【0008】

50

振幅変調を用いた色素蛍光の増加

モードロックレーザなどのレーザを使用して、超短（例えば、100ピコ秒以下の持続時間）レーザパルス列を生成することができる。超短レーザパルスを生成することができるモードロックレーザの一例は、全体が参照により本明細書に組み込まれる「コンパクトモードロックレーザモジュール（COMPACT MODE-LOCKED LASER MODULE）」という名称の共同所有の米国特許第10,283,928号明細書に記載されている。

【0009】

超短レーザパルスを使用することができる1つの方法は、色素に蛍光を発生させることである。特定の物質は、レーザエネルギーが印加されると蛍光を発することが知られている。このような物質を含む色素にレーザパルス列を照射することにより、色素が蛍光を発する。

10

【0010】

単一のレーザパルスは、複数のパラメータによって記述することができ、そのうちの2つは、パルス振幅およびパルス持続時間（またはパルス「幅」）である。パルス振幅は、パルスが到達するピーク光パワーであり、パルス持続時間は、パワーが静止レベルからピークレベルに達し、その後、静止レベルに戻るまでにかかる時間である。

【0011】

あるパルスと次のパルスとの間でレーザ出力を調整することにより、モードロックレーザなどのレーザを使用して、振幅変調（「AM（amplitude-modulated）」）レーザパルス列を生成することができる。レーザパルス列は、1つの波形にまとめることができる。この波形は、波形を構成する個々のパルスの振幅変調のパターンを変化させることによって、異なる形状をとることができる。AMレーザパルスから作成されたそのような波形の例を図3に示す。図から分かるように、波形300は、振幅が変化する一連の個々の超短パルス301から構成されている。図3の例では、パルスは正弦波形状の波形を生成するが、以下で説明するように、パルス列を使用して他の形状を生成することができる。

20

【0012】

AMレーザパルス列の使用により、それらが印加された色素の蛍光を増加させることができることが実証されている。例えば、図4は、振幅変調レーザパルス列および非振幅変調レーザパルス列を使用して実現される蛍光収率を示す実験データを示す。グラフからわかるように、AMレーザパルス列を使用した場合の測定された蛍光収率は、非AMパルス列を使用した場合の測定された蛍光収率よりも高いことが分かる。

30

【0013】

レーザパルス列における振幅変調を使用することは、色素の寿命を延ばすのにも役立つ。長時間放射状態にあると、蛍光色素が減衰する場合があります。この現象は、「退色（bleaching）」と呼ばれることもある。この減衰は、色素が励起された後に回復するために、非放射状態で時間を費やすことができる場合に軽減され得る。従って、色素を周期的に励起する必要がある用途では、励起と励起との間に非放射状態において色素ができるだけ多くの時間を費やすことを可能にすることが有利である。この目標は、AMレーザパルス列を使用することによって実現することができる。このようなパルス列を使用することにより、色素の蛍光が増加するため、色素はより短い励起期間中により多くの光子を生成することができ、従って、色素は次の励起までより多くの時間を非放射状態で費やすことができる。

40

【0014】

AMレーザパルス列の使用による色素の蛍光の増加は、遺伝子またはタンパク質のシークエンシングなどの用途において通常使用される量よりも多くの色素に関して、実験的に観察されている。これらの用途では、以下に説明するように、非常に少量の色素が使用されることが多いが、これは、これらの用途の目的が、サンプル内の単一分子を検出することを可能にすることであるからである。発明者らは、これらの非常に少量の色素に適用し

50

た場合、既存の技術を使用して作成された AM レーザパルス列は、色素の蛍光を増加させず、場合によっては蛍光を減少させる場合があることを発見し、認識した。本発明者らはさらに、単一分子用途に適した少量の色素を使用する場合に AM レーザパルス列の利点を実現するためには、レーザパルス列のパラメータを注意深く調整しなければならないことを発見し、認識した。調整が必要なパラメータは、ピークパルス振幅、波形 / 変調形状 (例えば、正弦波形状、正方形形状、三角形形状、または任意の形状)、波形 / 変調デューティサイクル、パルス幅、レーザパルス列におけるパルスの繰り返し率、パルスデューティサイクル、レーザ波長、およびレーザによって放射される光の光子エネルギーを含み得る。単一分子用途に適した AM レーザパルス列を生成するために、これらのパラメータを調整することができる例示的なシステムを以下に説明する。

10

【 0 0 1 5 】

振幅変調レーザの例示的な実施形態

AM レーザパルス列を生成するための本願で説明されるシステムおよび方法は、レーザを使用して蛍光物質を識別することを含む用途の一部として使用され得る。レーザを使用して蛍光物質を識別する基本的な概念を図 1 に示す。レーザモジュール 101 は、容器 103 に収容された蛍光物質 104 に照射されるレーザ光 102 を生成する。いくつかの例では、この容器は「反応室」と呼ばれることがある。レーザ光は、物質 104 が蛍光を発するようにして、これにより、検出器 106 によって検出可能な光 105 が生成される。以下でより詳細に説明するように、検出器によって検出された光の特性を分析することによって、反応室 103 に収容される蛍光物質 104 を識別することが可能である。

20

【 0 0 1 6 】

当業者であれば、この基本概念を様々なタイプのレーザ 101 で実施することができることを理解するであろう。さらに、図 1 は 1 つのレーザ、反応室、および検出器のみを示しているが、当業者は、この蛍光検出方式が、1 つまたは複数のレーザ、反応室、および検出器で実施可能であり、これらの構成要素は、個別の構成要素であっても、2 つ以上のこれらの構成要素を組み合わせたデバイスに統合されてもよいことを理解し、認識するであろう。さらに、当業者であれば、蛍光を検出するためのシステムが、検出器 106 の出力を分析することができるコンピュータなど、図 1 に示されていない他の構成要素を含み得ることを理解し、認識するであろう。

30

【 0 0 1 7 】

上述したように、物質 104 の蛍光は、AM レーザパルス列によって物質 104 を励起することによって改善することができる。図 2 は、本発明の態様による AM レーザパルス列を生成することができるレーザモジュールの基本構成を示すブロック図である。図 2 に示されるレーザモジュールは、図 1 に示されるレーザモジュール 101 の実施形態の非限定的な例である。レーザ 200 は、電流源 202 によって駆動されるレーザダイオード 201 を含む。ダイオードは、レーザキャビティ 204 内の利得媒体 205 を励起するポンピングエネルギー 203 を生成する。レーザは、パルス列 206 を出力する。制御信号 207 は、電流源の電流を制御する。個々のレーザパルスは、電流源に電流をあるベースラインからあるピークまで変化させ、その後、ベースラインにまで戻すことを行わせることによって生成される。電流源のピーク電流出力をパルスごとに変化させることによって、AM レーザパルス列を生成することができる。

40

【 0 0 1 8 】

上述したように、AM レーザパルスで構成される波形は、様々な形状をとることができる。そのような形状の 1 つが、図 3 に示される正弦波形状である。しかしながら、図 5 に示すように、方形波 (501) および三角波 (502) を含む他の波形形状も使用することができる。図 2 の例示的なレーザモジュールでは、波形形状は、電流源 202 に送信される制御信号 207 のパターンによって支配される。例えば、方形波を生成するために、制御信号 207 は、電流源 202 にパルスごとに同じピーク出力電流を生成することを行わせ得る。三角波を生成するために、制御信号は、電流源に、波形のある最大値までピーク出力電流を線形パターンで漸進的に増加させ、次いで、電流源に、波形の最後のパルスま

50

でピーク出力電流を直線的に漸進的に減少させることを行わせ得る。同様に、正弦波波形を生成するために、制御信号は、正弦波パターンに従ってパルスからパルスへとピーク電流を増加させ、次いで、減少させることができる。さらに、波形は、固定形状である必要はなく、代わりに、立ち上がり時間、立ち下がり時間、およびデューティサイクルを変化させた任意のパルスで形成することができる。

【 0 0 1 9 】

図 2 に示される例示的なレーザモジュールの実施形態において、振幅変調は、レーザダイオードに電力を供給する電流源によって生成されるピーク電流を変化させることによって実現される。しかしながら、振幅変調を実現するために、他の複数の技術が使用される。

10

【 0 0 2 0 】

これらの代替手法のうちの 1 つのセットを図 6 に示す。図 6 において、レーザ 6 0 0 は、電流源 6 0 2 によって駆動されるレーザダイオード 6 0 1 を含む。ダイオードは、レーザキャビティ 6 0 4 内の利得媒体 6 0 5 を励起するポンピングエネルギー 6 0 3 を生成する。レーザは、レーザ光 6 0 6 を出力する。制御信号 6 0 7 は、電流源の電流を制御する。しかしながら、図 2 の例とは異なり、図 6 では、振幅変調を実現するために制御信号は使用されない。代わりに、構成要素 6 0 8 は、レーザキャビティから出力されたレーザ光 6 0 6 で動作して、振幅変調されたパルス列 6 0 9 を生成する。この構成要素は、音響光学変調器、電気光学変調器、機械式チョッパー (mechanical chopper)、またはパルスピッカー (pulse picker) であり得る。

20

【 0 0 2 1 】

レーザ変調を実現するための代替技術のうちの別のセットを図 7 に示す。図 7 では、レーザ 7 0 0 は、電流源 7 0 2 によって駆動されるレーザダイオード 7 0 1 を含む。ダイオードは、レーザキャビティ 7 0 4 内の利得媒体 7 0 5 を励起するポンピングエネルギー 7 0 3 を生成する。制御信号 7 0 7 は、電流源の電流を制御する。しかしながら、図 2 の例とは異なり、図 7 では、振幅変調を実現するために制御信号は使用されない。代わりに、構成要素 7 0 8 は、利得媒体 7 0 5 によって生成されたレーザ光 7 0 6 で動作して、振幅変調されたパルス列 7 0 9 を生成する。この構成要素は、音響光学変調器、電気光学変調器、機械式チョッパー、またはパルスピッカーであり得る。

30

【 0 0 2 2 】

本発明は、図 2、図 6、および図 7 に示され、それらに関して説明された特定の変調技術に限定されるものではなく、他の技術も使用することができることを理解されたい。レーザ変調は、一般に、図 8 に示すように、3 つの大別されたカテゴリによって、即ち、変調器をレーザ共振器の出力に配置すること、変調器を共振器内に配置すること、または、共振器に供給される電力を変調するように変調器を配置することによって実現することができる。これら 3 つの技術のすべてが本発明で使用され得る。

【 0 0 2 3 】

コンパクトなモードロックレーザモジュール

本発明者らは、上記の AM レーザパルス列を生成するコンパクトなモードロックレーザモジュールを想到し、構築した。

40

【 0 0 2 4 】

概要として図 2 - 1 を参照すると、いくつかの実施形態による、コンパクトなモードロックレーザモジュール 1 - 1 0 8 の主要構成要素は、レーザキャビティ (レーザキャビティの第 1 の端部ミラーとして機能することができる出力カプラ 1 - 1 1 1 と、レーザキャビティの第 2 の端部ミラーとして機能することができる可飽和吸収体ミラー (SAM) 1 - 1 1 9 との間の光学要素を含む) と、モードロックレーザ 1 - 1 1 0 の構成要素の一部または全部が取り付けられる成形ベースシャーシ 2 - 1 0 5 と、モードロックレーザの動作を安定させることができる少なくとも 1 つのキャビティ内光学要素 2 - 1 2 8 と、レーザからの出力をより短い波長に変換する際に協働することができる周波数 2 倍化要素 2 - 1 7 0、2 - 1 6 4、2 - 1 6 0 と、レーザの動作パラメータを監視し、レーザによって

50

生成された光パルスに同期した電子クロック信号を生成する電気部品 2 - 190、2 - 154、2 - 182、2 - 116 とを含む。ポンプモジュール 2 - 140 は、ベースシャーシ 2 - 105 に取り付けられ、かつモードロックレーザの利得媒体 1 - 105 を励起するために使用されることができる。ポンプモジュールは、可変電流源によって電力が供給されるレーザダイオードを含み、電流源によって生成される電流の変化によって、レーザの振幅に変調が生じる。

【0025】

ベースシャーシ及びレーザキャビティ

いくつかの実施形態によると、コンパクトなモードロックレーザモジュール 1 - 108 のベースシャーシ 2 - 105 は、長さ L が約 20 cm と約 30 cm との間、高さ H が約 10 cm と約 20 cm との間であり、厚さは約 10 cm と約 30 cm との間である。いくつかの事例では、1 つ又は複数の寸法が最大 20 % 大きくなることがある。いくつかの実施形態によれば、コンパクトなモードロックレーザモジュール 1 - 108 によって占有される容積は、約 30 cm × 18 cm × 3 cm、または約 0.0020 m³ (0.07 ft³) であり得る。いくつかの実施形態によれば、モードロックレーザモジュール 1 - 108 の全体形状またはフォームファクタは、高さ H よりも長い長さ L と、長さまたは高さのいずれかよりもはるかに小さい厚さとを有し、0.0028 立方メートル (0.1 立方フィート) 未満の容積を占有し、かつ重さが約 2 キログラム未満、または約 2 キログラムであるスラブである。いくつかの事例では、モジュール 1 - 108 の重量は 1 キログラム ~ 2 キログラムである。

【0026】

いくつかの実施形態では、ベースシャーシ 2 - 105 は、アルミニウム、チタン、アルミニウムの合金、またはチタンの合金から形成することができる。他の実施形態では他の材料を使用することができる。いくつかの実施形態では、ベースシャーシ 2 - 105 は、ベースシャーシ内に機械加工または他の方法 (例えば、鋳造または組み立てによって) で形成された複数のキャビティ 2 - 102 を含むことができる。いくつかの実施形態では、直径 12.5 mm (またはそれ以下) の光学部品が、モードロックレーザ 1 - 110 を構築するために使用され、かつベースシャーシ 2 - 105 のキャビティ 2 - 102 内に部分的または完全に埋め込まれることができ、カバー (図示せず) をキャビティ 2 - 102 の上に配置して、キャビティ内の構成要素を外部の環境要因および汚染物質から保護することができる。いくつかの実施形態では、カバーをキャビティ 2 - 102 上に配置して、1 つまたは複数のキャビティを気密封止することができる。

【0027】

キャビティ 2 - 102 の間には、ベースシャーシ 2 - 105 内に形成されたリブ 2 - 107 を設けることができる。いくつかのリブには、キャビティ内レーザビームがリブを通過して隣接するキャビティへ通過することを可能にする穴または開口部 (視認できない) を設けることができる。いくつかの実施形態によれば、ベースシャーシ 2 - 105 の縁部に対して角度をなして延在する 1 つ又は複数の傾斜リブ 2 - 107 を設けることができる。例えば、傾斜リブ 2 - 107 は、ベースシャーシ 2 - 105 を横断する角部から角部への方向に延在することができる。本発明者らは、そのような傾斜リブ 2 - 107 が、傾斜リブを有しない場合と比較して、ベースシャーシ 2 - 105 のねじり剛性を 3 倍に増大させることができることを見出した。ねじり剛性が増加することで、レーザ動作の不安定性を防止し、ベースシャーシ 2 - 105 に作用する振動力に対するモジュールの耐性を向上させるのに役立つ。いくつかの事例では、リブの少なくとも一部は、キャビティの底部からベースシャーシ 2 - 105 の上面まで延在して、レーザモジュール 1 - 108 のための 1 つ又は複数のカバー (図示せず) をリブに取り付けることができる。これに関して、剛性金属カバー (例えば、約 1 mm を超える厚さを有する金属)、剛性ポリマーカバー (例えば、約 2 mm を超える厚さを有するポリマー)、またはベースシャーシ 2 - 105 に対してシールされるか、または支持片 (例えば、金属フレーム) でベースシャーシ 2 - 105 に対して保持されることができる可撓性材料 (金属またはポリマー) を含んだ任意の適切

なカバーが使用され得るが、これらに限定されない。いくつかの事例では、カバー材料は、金属製フレーム（約1.5mm厚）を用いてベースシャーシに対して保持されているタイベック（Tyvek（登録商標））（約0.25mm厚）を含む。

【0028】

いくつかの実施形態では、1つまたは複数の取り付け機構2-103を1つまたは複数のリブ2-107に配置することができる。取り付け機構2-103は、コンパクトなレーザーモジュール1-108を機器または他のプラットフォームに取り付けるために使用することができる。いくつかの場合において、取り付け機構はキネマティックマウントを提供して、各レーザーモジュール1-108、または同じレーザーモジュールが、ほぼ同じ位置および位置合わせで（例えば、±100ミクロン以内まで）再現可能に取り付けられるようになる。取り付け機構2-103は、タップが切られているか、または空の状態である穴を含み得る。穴は皿穴加工されるか、または座ぐり加工されることができる。キネマティックマウントの場合、底面（図2-1には図示せず）が第1の取り付け機構のための円錐形接触面またはリング接触、第2の取り付け機構のためのくさび状接触面または2点接触面、および第3の取り付け機構のための平面または1点接触を含む3つの取り付け機構2-103を設けることができる。代替的に、取り付け機構2-103において2つの皿穴加工された穴を使用して、ベースシャーシ2-105を受承支持構造に位置合わせすることができる。

10

【0029】

レーザーモジュール1-108のモードロックレーザー1-110は、レーザーのキャビティの出力端にある出力カプラ1-111、利得媒体1-105、およびレーザーキャビティの反対側の端部にある可飽和吸収体ミラー（SAM）1-119を含むことができる。レーザーキャビティ内に複数のミラー2-116、2-117、2-120、2-121、2-122、2-123、2-124、2-125を配置して、レーザーの光軸1-125を折り返して、レーザーキャビティの長さを延長して、所望のパルス繰り返し率またはパルス分離間隔Tを達成することができる。レーザーキャビティ内にビーム整形光学系（例えば、レンズおよび/または曲面ミラー）を配置して、キャビティ内レーザービームのサイズおよび/または形状を変更することもできる。

20

【0030】

ここで、1064nmのレーザー発振波長で動作するモードロックレーザー用の例示的な光学部品について説明する。本発明の実施形態は記載された光学部品のみで限定されないことが理解されるであろう。いくつかの実施形態では、より少ないか、またはより多い光学部品を使用することができ（例えば、パルス繰り返し率を変更するためにミラーを追加または除去する）、部品上の光学コーティングは、異なる波長でレーザー発振するレーザーに対して異なるものとすることができる。

30

【0031】

利得媒体1-105は、ベースシャーシ2-105内に熱を放散する熱伝導性マウント（例えば、アルミニウムまたは銅のブロックまたは他の熱伝導性材料）に取り付けられたネオジムドープ材料を含むことができる。本発明者らは、モードロックレーザーが高い平均パワー（例えば、300mWを超える）で動作すると、利得媒体1-105において熱レンズ効果が生じることを認識した。いくつかの事例では、そのような熱レンズ効果はレーザーの動作を不安定にする可能性がある。利得媒体から熱伝導性マウントへの熱伝達を改善するために、利得媒体1-105をインジウム箔または熱伝導性マウントへの熱伝達を改善する他の適切な材料で包装することができる。いくつかの事例では、銀エポキシまたは他の適切な熱伝導性接着剤を使用して利得結晶を熱マウントに固定することができる。いくつかの事例では、利得媒体1-105および熱伝導性マウントは、熱をベースシャーシ2-105に逃がすことができる熱電クーラー（TEC：thermo-electric cooler）に取り付けることができる。TECまたは液体冷却などの他の能動的冷却技術は、利得媒体1-105の能動的溫度制御を提供し、熱レンズ効果を減少させることができる。

40

50

【 0 0 3 2 】

驚くべきことに、本発明者らは、解析モデリングが不安定な共振器を示したレーザキャビティ構成が実験室で安定してレーザ発振できることを見出した。レーザ発振を説明するために、利得媒体内に約1ジオプタを超える量の熱レンズ効果を含むようにモデルを変更しなければならなかった。いくつかの実施形態によれば、大量の熱レンズ効果を許容できるレーザキャビティ構成を得ることができる。結果として、利得媒体の能動的な冷却は、モードロックレーザモジュール1-110から取り除くことができる。実施形態では、利得媒体1-105は、利得媒体1-105からベースシャーシ2-105へ受動的に熱を伝導するように、ベースシャーシと接触する熱伝導性マウント内に配置することができる。

10

【 0 0 3 3 】

利得媒体1-105の能動的冷却を排除することは、レーザのコストおよび複雑性を低減することができる。本発明者らは、最大10ワットの光ポンピングパワーが利得媒体をポンピングするために使用される場合であっても、利得媒体の能動的な温度制御を本実施形態のモードロックレーザ1-110に使用する必要がないことを確認した。驚くべきことに、関連する熱レンズ効果（正レンズ効果）がポンプの出力範囲に亘って利得媒体の熱誘起焦点距離を0から約15ジオプタに変えることができるとしても、モードロックレーザ1-110はこの範囲のポンプパワーに亘って安定してモードロックされたままである。15ジオプタを超える熱レンズ効果の場合、レーザキャビティは、モードロック動作や連続波動作をサポートできない不安定な共振器になる可能性がある。利得媒体におけるこのような広範囲の熱レンズ効果にわたるモードロックの安定性は、部分的にはモードロックレーザ1-110のための光学部品の選択および配置によるものである。一実施形態によれば、モードロック動作の安定性および改善された性能は、ある量の熱レンズ効果を利得媒体内で生じさせることに大きく依存する。実施形態では、1ジオプタと15ジオプタとの間の正の熱レンズ効果の量に対して、モードロックレーザ1-110の安定したモードロック動作を得ることができる。熱レンズ効果がこの範囲に亘って変化しても、安定したモードロックを維持するためにレーザキャビティに対して機械的調整を行う必要はない。利得媒体1-105内の熱レンズ効果の量が8ジオプタと12ジオプタとの間の正の熱レンズ効果であるとき、モードロックレーザの改善された性能を得ることができる。連続波動作では、0ジオプタと少なくとも15ジオプタとの間の正の熱レンズ効果があり得る。熱レンズ効果の量（約4ジオプタを超える）は、（例えば、ヘリウムネオンレーザまたはレーザダイオードからの）連続波レーザプローブビームを（例えば、ある角度で）利得媒体1-105を通過させて、「ポンプビームオン」状態と「ポンプビームオフ」状態との間で利得媒体から一定の距離を置いてプローブビームの相対変位を測定することによって測定することができる。ポンプビームオン状態は、レーザダイオードのポンプビームがオンであり、レーザ1-110のモードロックレーザ発振のために利得媒体1-105を励起するときである。相対変位が小さくなるため、4ジオプタ以下の値を正確に測定することは困難である。

20

30

【 0 0 3 4 】

利得媒体1-105における光ポンプビームの吸収は、利得媒体において熱レンズ効果を引き起こす可能性がある。実施形態では、利得媒体における熱レンズ効果の量は、利得媒体1-105に適用される光ポンプビームのパワー量を変化させること（例えば、ポンプモジュール2-140からのパワー量を変化させること）によって変化させることができる。追加的または代替的に、利得媒体内の熱レンズ効果の量は、利得媒体1-105を励起するために使用される光ポンプビームの光波長を調整することによって変化させることができる。光ポンプビームの波長の調整は、例えば、ポンプモジュール2-140内のレーザダイオードの温度を調整することによって実行することができる。ポンプビームの波長を調整することは、利得媒体1-105における光ポンプビームの吸収量を変化させることができる。

40

【 0 0 3 5 】

50

いくつかの実施態様では、利得媒体 1 - 105 は、1064 nm でのレーザ発振を提供することができるバナジウム酸ネオジム (neodymium vanadate) (例えば、 $\text{Nd}^{3+} : \text{YVO}_4$) を含むことができる。他の実施形態では、Nd : YAG、Nd : YLF、および Cr : フォルステライトなどであるが、これらに限定されない他の固体結晶を使用することができる。いくつかの実施形態では、キャビティ内の光学部品がこの波長でレーザ発振するように設計されコーティングされている限り、バナジウム酸ネオジム利得媒体 1 - 105 を使用して 1342 nm でレーザ発振を代替的または付加的に提供することができる。利得媒体は、いくつかの事例では、3 mm ~ 11 mm の長さを有することができる。いくつかの実施形態では、利得媒体の長さは 5 mm ~ 9 mm であり得る。いくつかの事例では、ネオジウムドーパントレベル (原子%) は 0.10% ~ 1% とすることができる。いくつかの実施形態では、ドーパントレベルは 0.10% ~ 0.50% とすることができる。いくつかの実施形態では、ドーパントレベルは 0.24% ~ 0.30% とすることができる。いくつかの実施形態によれば、結晶長は約 7 mm とすることができる。本発明者らは、約 7 mm の長さに対して 0.3% よりかなり高いドーピングレベル (原子%) が、より高い動作パワーでのレーザの動作を不安定にし (例えば、高次空間モードでレーザ発振を誘発するか、またはモードロックを不安定にするかまたは終了させる)、これは、キャビティ内部部品を再調整することを不所望に必要とする可能性があることを見出した。例えば、1% ドーピングでは、モードロックがあるポンプパワーレベルを超えて終了され、モードロックを回復するためにキャビティ内光学素子を再調整しなければならなかった。利得媒体 1 - 105 の横方向寸法 (単数または複数) は、任意の適切な値 (例えば、1 mm ~ 4 mm) とすることができる。利得媒体は、円筒形ロッド、矩形バー、または他の任意の形状の形態とすることができる。

10

20

30

40

50

【0036】

いくつかの実施形態では、利得媒体 1 - 105 の端面は、レーザ発振波長 λ_1 (バナジウム酸ネオジムの場合、約 1064 nm であり得る) およびポンプ波長 λ_p (バナジウム酸ネオジムの場合、約 808 nm であり得る) に対して反射防止コーティングされ得る。いくつかの実施形態では、利得媒体の一方の端面を出力カプラコーティングで被覆して、端面がレーザキャビティの端部ミラーとして機能し、別個の出力カプラ 1 - 111 を使用する必要がないようにすることができる。

【0037】

利得媒体 1 - 105 は、レーザキャビティの光軸 1 - 125 に対して約 1 度と約 3 度との間の角度に配向された法線ベクトルを利得媒体の端面が有するような向きで、非調整可能なマウント (微細な角度調整または位置調整を提供しないマウント) に取り付けることができる。例えば、利得媒体用の熱伝導性マウントは、利得媒体 1 - 105 が配置される凹部を含むことができる。凹部は、利得媒体を熱伝導性マウントに整列させることができる。熱伝導性マウントは、ベースシャーシ 2 - 105 上の特徴 (例えば、機械加工された表面、ピン、ねじ穴のうちのいずれか 1 つまたはそれらの組み合わせ) に位置合わせして、利得媒体をレーザキャビティの光軸 1 - 125 に対してある角度で位置合わせさせることができる。いくつかの実施形態によれば、利得媒体 1 - 105 は、レーザ発振を目的とした好ましい偏光と整列するように、そのマウント内でカットおよび配向されることができる。例えば、利得媒体 1 - 105 は、図 2 - 1 の Y 軸に平行な直線偏光でレーザ発振するように配向することができる。

【0038】

いくつかの実施形態による、利得媒体用の熱伝導性マウント 3 - 100 の一例が図 3 - 1 A に示されている。図示のマウント 3 - 100 は、正方形の断面を有する利得媒体用に設計されているが、マウント 3 - 100 は、長方形、円形、楕円形、または多角形などの他の断面用に設計することもできる。いくつかの実施形態によれば、利得媒体用の熱伝導性マウント 3 - 100 は、クランプ構成で互いに接合されるように構成されている第 1 の部分 3 - 120 および第 2 の部分 3 - 122 を含むことができる。例えば、第 1 の部分 3

- 1 2 0 および第 2 の部分 3 - 1 2 2 は、2 つの部分ベースシャーシ 2 - 1 0 5 に固定して熱的に接触させることを可能にするねじ（図示せず）用の貫通孔 3 - 1 4 0 を含むことができる。貫通孔 3 - 1 4 0 内に配置されたねじは、マウント 3 - 1 0 0 をベースシャーシ 2 - 1 0 5 に位置合わせし、利得媒体 1 - 1 0 5 をクランプすることができる。第 1 の部分 3 - 1 2 0 および第 2 の部分 3 - 1 2 2 は、銅またはアルミニウムなどの高熱伝導材料から形成することができるが、他の実施形態では他の材料を使用することができる。第 1 および第 2 の部分は、利得媒体 1 - 1 0 5 と熱的に接触するように配置されるように構成された内面 3 - 1 1 5 を有することができる。いくつかの実施形態によれば、（例えば、利得媒体 1 - 1 0 5 がマウント構造 3 - 1 0 0 に取り付けられるとき）利得媒体 1 - 1 0 5 の角部が位置し得るマウントの領域に配置されたトレンチまたは開口部 3 - 1 3 0 を設けることができる。トレンチ又は開口部は、利得媒体 1 - 1 0 5 の角部の位置のいずれかの側で約 0.5 mm と約 3 mm との間で延在してもよい。本発明者らは、利得媒体 1 - 1 0 5 に対するマウント 3 - 1 0 0 の角部にある開口部が、そうでなければ利得媒体 1 - 1 0 5 を裂開し、及び/又は、レーザの光学モード・プロファイルに悪影響を及ぼす場合がある熱的及び機械的応力を軽減することができることを見出した。

10

【0039】

利得媒体 1 - 1 0 5 用の熱伝導性マウント 3 - 1 0 1 の他の例が図 3 - 1 B に示されている。マウント 3 - 1 0 1 は第 1 の部分 3 - 1 2 1 と第 2 の部分 2 - 1 2 3 を含むことができる。第 1 の部分 3 - 1 2 1 は、利得媒体 1 - 1 0 5（図示せず）と比較してわずかに大型の第 1 の部分に機械加工された凹部 3 - 1 3 1 を含むことができる。いくつかの実施形態では、利得媒体（例えば、バナジン酸ネオジム結晶）を、熱伝導性接着剤またはゲルを用いて凹部 3 - 1 3 1 内に凹部の内面 3 - 1 1 6 に接着することができる。大型の凹部 3 - 1 3 1 は、利得媒体 1 - 1 0 5 に作用し得るマウント 3 - 1 0 1 からの機械的応力を回避することができる接着剤またはゲルの薄い層（例えば、400 ミクロン未満の厚さ）を収容することができる。利得媒体はまた、レーザキャビティ 1 - 1 1 0 内に固定されたときに、第 2 の部分 3 - 1 2 3 の表面に接着することができる。いくつかの実施形態では、第 2 の部分 3 - 1 2 3 は、ベースシャーシ 2 - 1 0 5（例えば、プラットフォームまたはベースシャーシ 2 - 1 0 5 に機械加工された他の支持構造）に形成することができる。第 1 の部分 3 - 1 2 1 は、例えば、ねじで第 2 の部分 3 - 1 2 3 に連結することができる。

20

30

【0040】

いくつかの実施形態によれば、コンパクトなモードロックレーザ用の出力カブラ 1 - 1 1 1 は、表面品質が 10 ~ 5（スクラッチおよびディグ）であり、波面誤差が最大で $\lambda/10$ の高品質のレーザ光学素子とすることができる。出力カブラ 1 - 1 1 1 の一方の表面は多層誘電体で被覆されて、レーザ発振波長 λ_1 に対して約 75% と約 95% との間の値を有する反射率を提供し、かつ（最小の反射率で）利得媒体 1 - 1 0 5 を励起するために使用されるポンプ波長 λ_p の透過を可能にする。他の実施形態では、レーザ発振波長は約 1064 nm であり、ポンプ波長は約 808 nm であり得るが、いくつかの実施形態では、他の波長を使用することができる。いくつかの実施形態では、レーザ発振波長での出力カブラの反射率は 82% と 88% との間である。本発明者らは、この範囲の反射率内の出力カブラが、レーザの安定動作で所望の量の出力パワーを提供し、かつレーザの動作範囲に亘って可飽和吸収体ミラー 1 - 1 1 9 上に適切な量のフルエンスを提供することを見出した。

40

【0041】

出力カブラ 1 - 1 1 1 の第 2 の面（レーザ出力側）は、ポンプ波長とレーザ発振波長の両方に対して反射防止コーティングで被覆することができ、かつ出力カブラの反射面に対してある角度（例えば、約 1 度と約 4 度との間）で配向されることができる。本発明者らは、出力カブラ 1 - 1 1 1 の出力（透過）面からのレーザ発振波長の少量の反射が、モードロックレーザからのパルスを著しくかつ不利に広げる可能性があることを見出した。いくつかの実施形態によれば、出力カブラ上のコーティングは、ごくわずかな反射でポンプ

50

波長 ρ を透過させるように二色性である。

【 0 0 4 2 】

いくつかの実施形態によれば、出力カブラ 1 - 1 1 1 は、2つの直交軸（例えば、図 2 - 1 の Y 軸および X 軸を中心とする）の周りで光軸 1 - 1 2 5 に対して角度調整を提供する 2 軸調整マウントに取り付けることができる。いくつかの実施形態では、出力カブラ 1 - 1 1 1 は、ベースシャーシ 2 - 1 0 5 に一体化することができる非調整可能なマウントに取り付けることができる。非調整可能なマウントは、コンパクトなレーザのコストおよび複雑性を低減する。さらに他の実施形態では、出力カブラ 1 - 1 1 1 は、透明基板と 1 つまたは複数の光学コーティングとを備える別個の光学部品の代わりに、利得媒体 1 - 1 0 5 の端面上の多層光学コーティングとして形成することができる。

10

【 0 0 4 3 】

出力カブラまたは他の光学部品用の一体型の非調整可能なマウントの一例を図 3 - 2 A および図 3 - 2 B に示す。一体型マウントは、光学部品をレーザの光軸 1 - 1 2 5 にセルフアライメントすることができる。図 3 - 2 A に示されるような一体型光学マウント 3 - 2 1 0 は、モードロックレーザ 1 - 1 1 0 のベースシャーシ 2 - 1 0 5 に機械加工されるか、そうでなければ形成される軸方向トレンチ 3 - 2 2 0 を含むことができる。軸方向トレンチ 3 - 2 2 0 は、モードロックレーザキャビティの光軸と平行な方向に延在することができる。一体型光学マウント 3 - 2 1 0 は、軸方向トレンチ 3 - 2 2 0 に対してほぼ横方向に形成されている共平面 3 - 2 3 0 をさらに含むことができる。共平面は、軸方向トレンチ 3 - 2 2 0 とほぼ直交する方向に短いトレンチを機械加工またはフライス加工することによって形成することができる。いくつかの事例において、共平面 3 - 2 3 0 は、取り付けられた光学素子からの後方反射がレーザキャビティの光軸からずらされるように、小さい角度で配向されることができる。軸方向トレンチ 3 - 2 2 0 の基部には、傾斜面 3 - 2 4 0（図 3 - 2 A では 1 つのみが見えている）があり得る。傾斜面 3 - 2 4 0 は、軸方向トレンチの基部付近に機械加工、フライス加工、又は他の状態で形成することができる。傾斜面 3 - 2 4 0 は、共平面 3 - 2 3 0 に向かう方向に傾斜し、その上に取り付けられている光学素子に対する支持を可能にすることができる。

20

【 0 0 4 4 】

例えば、モードロックレーザ用の光学部品（光学素子）3 - 2 5 0 は、図 3 - 2 B に示すように、一体型光学マウント 3 - 2 1 0 によって支持することができる。光学素子 3 - 2 5 0 は、例えば、キャビティミラー、レーザキャビティ内のレンズ、又は利得媒体 1 - 1 0 5 を含むことができる。いくつかの事例において、光学素子 3 - 2 5 0 は、図面に示すように、単独で一体型光学マウント 3 - 2 1 0 内に取り付けることができる。他の実施形態において、光学素子は、一体型光学マウント 3 - 2 1 0 内に設置することができる支持固定具（例えば、環状プレート、調整可能なマウント）内に取り付けることができる。

30

【 0 0 4 5 】

いくつかの実施形態によれば、光学部品 3 - 2 5 0、または支持固定具は、一体型光学マウント 3 - 2 1 0 の同一平面上の表面 3 - 2 3 0 に位置合わせされて当接する平面を含むことができる。光学素子又は固定具は、対応する保持デバイス（例えば、ベースシャーシに固定することができるバーの上に取り付けられるリング、可撓性プラスチックバー又はアームなど）によって一体型マウント内に保持することができる。対応する保持デバイスは、光学素子 3 - 2 5 0 又は支持固定具の上縁に接することができる。傾斜面 3 - 2 4 0 及び共平面 3 - 2 3 0 に向かう方向において光学素子又は固定具に力を与えることができる。光学素子 3 - 2 5 0 又は支持固定具の下縁は、傾斜面 3 - 2 4 0 上の点に接することができる。傾斜面 3 - 2 4 0 もまた、部分的に共平面 3 - 2 3 0 に向かって方向付けられる成分を有する、光学素子又は固定具に対抗する力を提供することができる。傾斜面 3 - 2 4 0 にある接点及び共平面 3 - 2 3 0 に向かって方向付けられる力は、光学素子又は固定具を、レーザキャビティ内の所望の向き及び位置にセルフアライメントさせることができる。いくつかの実施形態において、光学素子又は支持固定具は、位置合わせされた向

40

50

きにおいて一体型光学マウント内に（例えば、接着剤を用いて）接合することができる。

【0046】

いくつかの実施形態によれば、1つまたは複数の一体型光学マウント3-210をモードロックレーザ1-110のベースシャーシに形成することができる。いくつかの事例では、図3-2Aに示すように、軸方向トレンチ3-220はいくつかの一体型光学マウントを通じて延在することができる。一体型光学マウントの有利な特徴の中でも、モードロックレーザの光軸を下げられるということがある。これによって、そうでなければベースシャーシの表面から延在する光学マウントに結合され、それによって増幅される場合がある機械的振動の影響を低減することができ、そうでなければベースシャーシの表面から延在する光学マウントの動きによって増幅される場合がある熱膨張（例えば、ベースシャーシ2-105がわずかに反る）の影響を低減することができる。

10

【0047】

再び図2-1を参照すると、本発明者らは、出力カブラ1-111と利得媒体1-105との間の距離を変更することによって、モードロックパルス（パルス持続時間とも呼ばれる）のFWHM値を変更することができることを見出した。レーザのモードロックは、出力カブラ1-111と利得媒体1-105との間の距離を0mmから10mmの間で変化させることによって達成することができ、パルス持続時間は、約9ピコ秒から約38ピコ秒の間で変化させることができる。この範囲の距離は、異なるパルス幅を得るために異なる距離を選択することによって得られる。いくつかの実施形態によれば、出力カブラ1-111と利得媒体1-105との間の距離は、4mmと8mmとの間に設定される。

20

【0048】

本発明者らはまた、出力カブラ1-111におけるレーザのキャビティ内ビームウェストが100ミクロンから180ミクロンの間であるときに、ある範囲の平均レーザ発振パワーにわたって安定で効率的な動作が達成されることを見出した。出力カブラ1-111におけるビームウェストの値は、曲面ミラー2-117のようなキャビティ内光学素子によって、出力カブラから曲面ミラーまでの距離によって、および利得媒体1-105内のポンプビームウェストによって部分的に決定される。いくつかの実施形態によれば、利得媒体におけるレーザ発振波長のビームウェストは、利得媒体1-105におけるポンプビームウェストよりも著しく小さくすることができる。例えば、利得媒体におけるレーザ発振波長に対するビームウェストは、利得媒体において100ミクロンと150ミクロンとの間とすることができ、ポンプビームに対する最小ウェストは、180ミクロンと250ミクロンとの間とすることができ、ポンプビームは、その光軸に関して完全に対称的ではないものとし得る。出力カブラ1-111における、かつ利得媒体1-105内のビームウェストの値はまた、第2の曲面ミラー2-127の焦点距離および可飽和吸収体ミラー1-119までの第2の曲面ミラー2-127の距離によって影響され得る。レーザダイオードポンプビームよりもモードロックレーザ1-110のレーザ発振ビームに対するビームウェストを小さくすることは、モードロックレーザ動作の安定性を改善することができる（例えば、レーザが利得媒体1-105内のレーザビームとレーザダイオードポンプビームとの相対運動によるパワー変動およびモードロック変動の影響を受けにくくすることができる）。用語「ビームウェスト」は、レーザビーム強度がビームの両側でピーク値から $1/e^2$ 値まで低下する空間的範囲を指すために使用される。円形ビームは、単一ビームウェストによって特徴付けられ得る。楕円形のビームは、ビームの短軸に対するビームと長軸に対するビームの2つのビームウェストで特徴付けられ得る。

30

40

【0049】

レーザキャビティの反対側の端部には、可飽和吸収体ミラー（SAM）1-119が取り付けられている。図3-3を参照すると、SAMは、非線形光吸収を示す多層半導体構造3-312（例えば、多重量子井戸）と、基板3-305上に形成された高反射器3-330とを含むことができる。非線形光吸収は、レーザに受動モードロックを誘起することができる。例えば、SAMは、低い光強度でより高い吸収および損失を示し、高い光強

50

度でブリーチングするかまたはほとんど吸収を示さず、かつより少ない損失を示し得る。半導体構造 3 - 3 1 2 は、高反射器 3 - 3 3 0 に入射し、ほぼ、高反射器から反射される光場によって作成される光定在波のピーク強度に半導体構造が位置するように、SAM内の高反射器 3 - 3 3 0 から離間されることができる。SAMの1例は、BATOPオプトエレクトロニクス有限責任会社 (BATOP Optoelectronics GmbH) [独国イェナ (Jena) 所在] から入手可能な品番 SAM - 1 0 6 4 - 5 - 1 0 p s - x である。SAMの非線形光吸収のため、高強度の光パルスは低強度の連続波レーザー動作よりもキャビティ内での損失が少ないので、レーザーはパルス動作モード (受動モードロック) で優先的に動作する。

【0050】

いくつかの実施形態では、SAMの表面を光軸 1 - 1 2 5 (図中のZ軸) に対して横断する方向に移動させることができるように、SAM 1 - 1 1 9 を回転および/または横方向位置決めマウント上に取り付けることができる。SAMが損傷した場合、SAMは、キャビティ内ビームがSAMの損傷していない領域へと集束されるように、移動及び/又は回転することができる。いくつかの場合において、SAM 1 - 1 1 9 は、例えばレーザーキャビティのアライメントに役立つように角度調整を提供するマウント上に取り付けられることができる。

【0051】

他の実施形態では、SAMは非調整可能なマウント 2 - 1 1 9 上に取り付けられることができる。非調整可能なマウントは、SAMからベースシャーシ 2 - 1 0 5 (図示せず) に熱を放散するアルミニウムまたは銅などの熱伝導体を含むことができる。いくつかの実施形態では、SAMマウント 2 - 1 1 9 は、SAMが熱伝導性接着剤で接着されるアルミニウムまたは銅または任意の適切な熱伝導性材料のプレートを含むことができる。いくつかの実施形態では、SAMは、SAMマウント 2 - 1 1 9 として使用されるプリント回路基板の一部分上の銅箔に接着することができる。SAMマウントは、ベースシャーシ内の機械加工面またはベースシャーシに取り付けられた固定具の表面に、SAMマウントがレーザーの光軸 1 - 1 2 5 に対しておおよそ位置合わせされることを可能にする1つまたは複数のねじで取り付けることができる。例えば、SAMマウントは、ベースシャーシに固定されたときにX方向およびY方向に手で粗く位置決めすることができるが、それ以外に、SAM上に入射するモードロックレーザーのキャビティ内ビームの光軸に対してSAMの表面を精密に角度調整する (例えば、2つの自由度で) ことはできない。レーザーキャビティ内の他の光学部品を使用して、SAM上の光軸の入射角および位置を調整することができる。SAM 1 - 1 1 9 を固定マウント上に取り付けることによって、多軸/多角度調整マウントに関連するコストおよび複雑性を取り除くことができる。

【0052】

いくつかの実施形態によれば、SAMはヒ化ガリウム半導体組成物から形成することができる。SAMは、より大きな基板またはウェハから切り取ることができ、SAMの面を横切る最大寸法が1mmと3mmとの間の正方形の形状とすることができる。SAMの吸収の緩和時間は10psと30psとの間とすることができる。SAMの不飽和吸収は、2%と6%との間とすることができる。SAMの変調度は、SAMの不飽和吸収の60%と74%との間とすることができる。いくつかの実施形態では、緩和時間は約25psであり、非飽和吸収は約4%である。そのようなSAM 1 - 1 1 9 は、12psと20psとの間のパルス持続時間を有するモードロックレーザー発振をサポートすることができる。いくつかの実施形態では、SAMの飽和フルエンスは、約70マイクロジュール/cm² (μJ/cm²) とすることができる。

【0053】

本発明者らは、ヒ化ガリウムSAMの長期動作のためには、キャビティ内レーザービームからのSAM上の光フルエンスが2.5ミリジュール/cm² (mJ/cm²) 未満に保たれるべきであることを認識し、評価するに至った。5mJ/cm²以上の値では、SAMが損傷する可能性がある。いくつかの実施形態では、SAM上のフルエンスは、SAM

10

20

30

40

50

の飽和フルエンスの約10倍未満に保つことができる。SAM上のフルエンスは、SAMにおけるビームウェストを制御することによって(例えば、レーザキャビティ内に配置された曲面ミラー2-127を用いて)、および出力カブラ1-111の反射率を選択してキャビティ内パワーを制御することによって制御することができる。いくつかの実施形態によれば、SAMにおけるビームウェストは、出力カブラ反射率が82%と88%との間であるとき、80ミクロンと120ミクロンとの間とすることができる。

【0054】

出力カブラ1-111とSAM1-119との間に、レーザキャビティの光軸を複数回折り返す複数のミラーを設けることができる。これらのミラーのいくつか(例えば、図2-1を参照すると、ミラー2-115、2-120、2-121、2-122、2-123、2-124、2-125)は、平坦な面を有することができる、かつ非調整可能なマウントに取り付けられることができる。いくつかの実施形態によれば、2つのミラー2-117、2-127は曲面を有することができる、かつ集束反射器(focusing reflector)を含むことができる。いくつかの事例では、ミラー2-117、2-127用の集束反射器の代わりに、他のタイプの集束光学系(focusing optic)(例えば、レンズまたは複合レンズ)を使用することができる(例えば、キャビティ内ビームがミラー2-117またはミラー2-127の位置で折り返されない場合)。レーザの光軸を折り返すために使用される平面ミラーおよび曲面ミラーに関して、ミラーの反射率は、ミラーが使用される入射角でのレーザ発振波長に対して非常に高くなり得る。例えば、そのようなミラーの反射率は、ある場合には99%よりも大きく、さらなる場合には99.5%よりも大きくすることができる。1つまたは複数の折り返しミラーの表面品質は、少なくとも10~5(スクラッチおよびディグ)とすることができる、波面誤差は最大で $\lambda/10$ とすることができる。いくつかの事例では、1つまたは複数の折り返しミラーの表面品質は、少なくとも40~20(スクラッチおよびディグ)とすることができる、波面誤差は最大で $\lambda/10$ とすることができる。スクラッチおよびディグの表面品質に対するより高い値は、折り返しミラーのコストを大幅に削減することができる。

【0055】

いくつかの実施形態では、ミラーのうちの少なくとも1つ(たとえば、ミラー2-124)は、利得媒体1-105からSAM1-119への単一の通過のためにキャビティ内ビームを複数回折り返すことができる。図2-1に示す例示的な構成では、利得媒体1-105からSAM1-119に進む光パルス1-120の跳ね返りシーケンスは、ミラー2-115、2-117、2-120、2-121、2-122、2-123、2-124、2-125、2-124、2-127、2-124からSAM1-119に達する反射のシーケンスである。このシーケンスでは、キャビティ内ミラーのうちの1つのミラー2-124が多重反射のために使用され、ビームがレーザキャビティの一端から他端へ進むときに、少なくとも2回の反射に対してこのミラー上で入射角の符号が反転される。例えば、図2-1を参照すると、ビームが出力カブラ1-111からSAM1-119に進むとき、ミラー2-124上の第1の入射角は+Z方向であり、第2の入射角は-Z方向である。SAM1-119から反射した後、パルスは次に逆跳ね返りシーケンスで利得媒体に戻る。コンパクトなレーザモジュール内で光軸が複数回折り返すことによって、キャビティ長を延長して、200MHz未満で50MHz程度の低いパルス繰り返し率を得ることができる。パルス繰り返し率は、レーザキャビティの長さに依存し、これは、キャビティ内のミラー間の跳ね返りの数およびミラー間の距離によって部分的に決定される。いくつかの実施形態によれば、パルス繰り返し率は、ミラーを再配置し、かつ第1の曲面ミラー2-117と第2の曲面ミラー2-127との間のキャビティ内のミラーを追加または除去して、出力カブラ1-110と可飽和吸収体ミラー1-119との間の光路長を増減することによって変更することができる。キャビティ内ビームは第1の曲面ミラー2-117と第2の曲面ミラー2-127との間でほぼコリメートされているので、ビームがこの領域でコリメートされていない場合よりも、パルス繰り返し率への変更をより容易に行うことができる。いくつかの実施形態では、ミラーを再配置して異なるパルス繰り返し

10

20

30

40

50

率を得るために、追加の一体型光学マウントをベースシャーシ内に形成することができる。

【0056】

上記のように、本発明者らは、バイオ光電子チップ上のサンプルの超並列分析には、200MHz未満かつ50MHz程度の低いパルス繰り返し率が望ましいことを認識し、評価するに至った。しかしながら、複数回使用されるいくつかのミラーを有する複数のミラーを使用することは、何時間にも亘る安定したモードロックレーザ発振を維持するために、ミラーの互いに対する非常に高度の安定性を必要とする。補強リブを含むベースシャーシ2-105内の支持面に対してミラーを一体的に取り付けることにより、ミラーの必要な安定性および安定したモードロック動作を達成することができる。

10

【0057】

図3-4に、折り返しミラー用の非調整可能なマウントの例を示す。いくつかの実施形態によれば、マウントは、機械加工されるか、それ以外にベースシャーシ2-105に形成することができる。マウントは、間隔を置いて配置された2つの傾斜面3-424に隣接して配置された支持および整列壁3-410を備えることができる。いくつかの実施形態によれば、傾斜面は2つの突出部3-420上に形成することができる。いくつかの実施形態では、単一の傾斜面を設けることができる。図に示されているように、傾斜面(単数または複数)は整列壁3-410に向かって傾斜することができる。1つまたは複数のねじ穴3-430が壁に隣接して設けることができる。光学部品(例えば、平面ミラーまたは曲面ミラー)は、裏側が整列壁3-410に当接した状態で、傾斜面(単数または複数)3-424に配置することができる。柔軟なまたは可撓性の構成要素を有するクランプ構成要素(図示せず)は、光学部品を整列壁に対して保持するために、1つまたは複数のねじ穴(単数または複数)3-430を介して固定されることができる。

20

【0058】

整列壁3-410は、整列壁3-410に対して保持されている光学部品がレーザキャビティを通るレーザビームの計画した光軸に対して所望の角度でほぼ位置合わせされるように、選択された向きでベースシャーシ2-105に機械加工されることができる。本発明者らは、ベースシャーシに平行な平面内における角度(例えば、図2-1のXZ平面内レーザビームの入射角および反射角を画定する角度)に対して機械加工することによって、整列壁3-410を高度な角度精度で形成できることを認識し、かつ評価するに至った。

しかしながら、整列壁3-410を形成することの機械加工精度は、ベースシャーシに平行な平面外にレーザビームを偏向させ得る角度に関しては著しく低い。従って、利得媒体1-105とSAM1-119との間のミラーマウントの1つは、ベースシャーシと平行な平面外にレーザビームの偏向を生じさせ得る製造誤差に適応するための角度調整(1つの自由度)を含むことができる。いくつかの実施形態によれば、単一の自由度を有するミラーマウントは、利得媒体とSAMとの間の距離の4分の1と4分の3との間に配置される。

30

【0059】

いくつかの実施形態では、1つの折り返しミラー2-115は、キャビティ内の放射の偏光を制御し、ポンプビーム放射(図2-1の太い破線として示される)の監視を可能にするように構成することができる。例えば、折り返しミラー2-115は、偏光(ベースシャーシの面外へのY方向への偏光)を99%を超える高い反射率、さらに、いくつかの事例では、99.5%を超える高い反射率で反射し、かつ直交p偏光に対する反射率が低くなって、p偏光のレーザ発振が防止されるようにコーティングされることができる。いくつかの事例では、折り返しミラー2-115は、20%を超えるp偏光を透過させ、かつs偏光を高い反射率で反射する偏光ビームスプリッタとすることができる。折り返しミラー2-115はさらに、ミラーの後方に位置する光検出器2-116にポンプビーム放射の大部分またはほぼ全部を伝達することができる。いくつかの実施形態では、折り返しミラーは、ポンプビーム放射の透過を可能にするための二色性コーティングを含むことができる。他の実施形態では、二色性コーティングを使用しなくてもよく、レーザ発振波長

40

50

用のコーティングは、検出のために折り返しミラー 2 - 1 1 5 を通過するポンプビーム放射の適切な透過を可能にし得る。光検出器 2 - 1 1 6 からの出力は、信号処理および/または外部信号プロセッサへの送信のために PCB 2 - 1 9 0 に供給することができる。

【 0 0 6 0 】

いくつかの実施形態では、利得媒体 1 - 1 0 5 および SAM 1 - 1 1 9 内で所望のビームウェストサイズを得るために、2つの曲面ミラー 2 - 1 1 7、2 - 1 2 7 を設計し、レーザキャビティ内に配置することができる。第 1 の曲面ミラー 2 - 1 1 7 は、利得媒体 1 - 1 0 5 の近傍のレーザキャビティの第 1 の部分に配置することができる。第 2 の曲面ミラー 2 - 1 2 7 は、SAM 1 - 1 1 9 の近傍のレーザキャビティの第 2 の部分に配置することができる。少なくとも曲面ミラーの間には、レーザの光軸を折り返してキャビティ長延長領域においてレーザキャビティの長さを延長する複数の折り返しミラーを設けることができる。キャビティ長延長領域においてキャビティの長さを延長するために、ミラー 2 - 1 2 7 と SAM 1 - 1 1 9 との間にキャビティ内レーザビームを複数回折り返すミラー 2 - 1 2 4 を追加的に設けることができる。例えば、図 2 - 1 に示すように、曲面ミラー 2 - 1 2 7 およびミラー 2 - 1 2 4 は、これら 2 つの反射器からのキャビティ内ビームを即時の連続的な跳ね返りで 3 回折り返すことができる。

10

【 0 0 6 1 】

いくつかの実施形態によれば、第 1 の曲面ミラー 2 - 1 1 7 は、球面反射器とすることができ、かつ 2 4 0 mm と 2 6 0 mm との間の焦点距離 f_1 を有することができる。この反射器の焦点距離の許容誤差は、焦点距離の $\pm 1\%$ とすることができる。本発明者らは、焦点距離が約 2 5 0 mm の第 1 の曲面ミラー 2 - 1 1 7 を出力カプラ 1 - 1 1 1 から 2 3 0 mm と 3 1 0 mm との間に配置することができ、異なる特性を有する安定したモードロック動作を得ることができることを見出した。いくつかの実施形態によれば、第 1 の曲面ミラーを出力カプラから 2 8 0 mm と 3 0 0 mm との間に配置して、コンパクトなレーザモジュールの広範囲の動作パワーに亘って安定したモードロック動作を得ることができる。この構成では、利得媒体 1 - 1 0 5 を出力カプラから 4 mm と 8 mm との間に配置することができる。第 1 の曲面ミラー 2 - 1 1 7 の焦点距離と利得媒体 1 - 1 0 5 および出力カプラ 1 - 1 1 1 に対する第 1 の曲面ミラー 2 - 1 1 7 の位置、および第 2 の曲面ミラー 2 - 1 2 7 の焦点距離と SAM 1 - 1 1 9 に対する第 2 の曲面ミラー 2 - 1 2 7 の位置は、利得媒体内のキャビティ内ビームのビームウェストを決定することができる。

20

30

【 0 0 6 2 】

他の実施形態では、第 1 の曲面ミラー 2 - 1 1 7 の焦点距離は他の値を有してもよい。例えば、より低いパワーで動作するよりコンパクトなモードロックレーザに対しては、より短い焦点距離 $f_1 < 230\text{ mm}$ を使用することができる。実施形態において、出力カプラ 1 - 1 1 1 は、焦点距離 f_1 の 30% 以内の値の範囲（例えば、 $0.7 f_1 < d_1 < 1.3 f_1$ ）内にある第 1 の曲面ミラー 2 - 1 1 7 からの距離 d_1 に配置することができる。いくつかの事例では、 $0.9 f_1 < d_1 < 1.3 f_1$ である。

【 0 0 6 3 】

いくつかの実施形態では、第 1 の曲面ミラー 2 - 1 1 7 は、レーザの光軸に対するミラーの配向角度（面内の角度および面外の角度）を調整するための 2 つの自由度のみを提供する調整可能なマウントに取り付けられることができる。調整可能なマウントは、オペレータが、レーザの動作を安定性、ビーム品質、出力パワー、および/またはパルス特性に関して調整することができるように、レーザがレーザ発振している間に、光学部品の位置（X、Y、Z のうちの 1 つまたは複数）および/または向き（入射キャビティ内ビームの光軸に対するピッチおよび/またはヨー）を微調整することを可能にする。微調整は、例えば、ミラーマウント上でのマイクロメータ及び/又は微細にねじ切りされたねじ調整によって達成することができる。

40

【 0 0 6 4 】

レーザがレーザ発振している間にリアルタイムでレーザキャビティを位置合わせするための唯一の調整として、第 1 の曲面ミラー 2 - 1 1 7 に対して 2 つの自由度のみを提供し

50

、折り返しミラー（例えば、ミラー 2 - 1 2 3）に対して 1 つの自由度のみを提供することにより、コンパクトなモードロックレーザモジュールのコストおよび複雑性を低減することができる。他の事例では、例えば、第 1 の曲面ミラー 2 - 1 1 7 用のミラーマウントは、ミラーの位置を調整するための追加の自由度を含むことができる。いくつかの実施形態によれば、ポンプビームを整列または再整列させ、モードロックレーザからの出力パワーを増大させるために、曲面ミラー 2 - 1 1 7 を調整した後にポンプモジュール 2 - 1 4 0 に対する調整を行うことができる。

【 0 0 6 5 】

第 2 の曲面ミラー 2 - 1 2 7 は球面反射器とすることができ、かつ 2 4 0 m m と 2 6 0 m m の間の焦点距離 f_2 を有することができる。この反射器の焦点距離の許容誤差は、焦点距離の $\pm 1\%$ とすることができる。本発明者らは、焦点距離が約 2 5 0 m m の第 2 の曲面ミラー 2 - 1 2 7 を S A M 1 - 1 1 9 から 2 6 0 m m と 2 9 0 m m との間に配置することができ、異なる特性を有する安定したモードロック動作を得ることができることを見出した。いくつかの実施形態によれば、第 2 の曲面ミラーを S A M 1 - 1 1 9 から 2 7 0 m m と 2 8 5 m m との間に配置して、コンパクトなレーザモジュールの広範囲の動作パワーに亘って安定したモードロック動作を得ることができる。第 2 の曲面ミラー 2 - 1 2 7 の焦点距離および S A M 1 - 1 1 9 に対する第 2 の曲面ミラー 2 - 1 2 7 の位置は、S A M 1 - 1 1 9 におけるキャビティ内ビームのビームウエストを決定することができ、かつ利得結晶におけるビームウエストにも影響を与えることができる。

【 0 0 6 6 】

他の実施形態では、第 2 の曲面ミラー 2 - 1 2 7 の焦点距離は他の値を有してもよい。例えば、より短いパワーで動作するよりコンパクトなモードロックレーザに対しては、より短い焦点距離 $f_2 < 2 4 0$ m m を使用することができる。実施形態では、S A M 1 - 1 1 9 は、焦点距離 f_2 の 2 0 % 以内の値の範囲（例えば、 $0.8 f_2 < d_2 < 1.2 f_2$ ）内にある第 2 の曲面ミラー 2 - 1 2 7 からの距離 d_2 に配置することができる。いくつかの事例では、 $f_2 < d_2 < 1.2 f_2$ である。

【 0 0 6 7 】

レーザモジュールのコストおよび複雑さを低減するために、第 2 の曲面ミラー 2 - 1 2 7 は、例えば図 3 - 4 に関連して上述したように、非調整可能なマウントに取り付けることができる。上述のように、（第 1 の曲面ミラー 2 - 1 1 7 および折り返しミラー 2 - 1 2 3 を除く）レーザキャビティ内のすべての反射部品は、セルフアライニング式の非調整可能なマウントに取り付けることができる。さらに、第 1 の曲面ミラー 2 - 1 1 7 は角度調整に対して 2 つの自由度のみを有し、折り返しミラー 2 - 1 2 3 は角度調整に対して 1 つの自由度のみを有するようにすることができる。本発明者らは、いくつかの実施形態によれば、これら 3 つの調整のみを使用して、モードロックレーザキャビティを長期間安定した動作のために位置合わせすることができることを見出した。例えば、第 1 の曲面ミラー 2 - 1 1 7 を使用して、利得媒体 1 - 1 0 5 からビームを受け取るために固定位置に取り付けられている S A M 1 - 1 1 9 へビームを導くことができる。（図 2 - 1 の $\pm Y$ 方向における）いかなる面外変位も、折り返しミラー 2 - 1 2 3 上の単一度の角度調整を調整することによって対処することができる。S A M 1 - 1 1 9 が、同じ経路に沿ってビームが反射して戻るように垂直入射でキャビティ内ビームを受け取らない場合、S A M への入射角は、第 2 の曲面ミラー 2 - 1 2 7 上でキャビティ内ビームを並進させることによって調整することができる。S A M 1 - 1 1 9 はほぼ第 2 の曲面ミラーの焦点にあるので、このミラー上のビームの並進によって、S A M における入射角が変更される。第 1 の曲面ミラー 2 - 1 1 7 に対して角度調整を行うことによって、キャビティ内ビームを第 2 の曲面ミラーの表面を横切って並進させることができる。キャビティ内ビームが S A M 1 - 1 1 9 から第 1 の曲面ミラー上に反射して戻るまで、第 1 の曲面ミラーに対して調整を行うことができる。

【 0 0 6 8 】

本発明者らは、S A M 上のキャビティ内レーザビームのスポットサイズが、第 2 の曲面

ミラー 2 - 1 2 7 と S A M 1 - 1 1 9 との間の距離の変化よりも、第 1 の曲面ミラー 2 - 1 1 7 とレーザの出力カプラ 1 - 1 1 1 との間の距離の変化に対してより敏感であり得ることを見出した。この結果は、第 1 の曲面ミラー 2 - 1 1 7 と第 2 の曲面ミラー 2 - 1 2 7 との間の延長されたキャビティの長さに関連する。この延長されたキャビティの長さは、レーザキャビティの長さの半分より長くすることができ、その長さを通してキャビティ内レーザビームはほぼコリメートされることができる。曲面ミラー 2 - 1 1 7 と出力カプラ 1 - 1 1 1 との間の距離の変化は、延長されたキャビティ内のコリメーションに影響を与える可能性があり、それは第 2 の曲面ミラー 2 - 1 2 7 におけるビームサイズの変化を増幅する可能性がある。増幅は、第 2 の曲面ミラー 2 - 1 2 7 と S A M 1 - 1 1 9 との間の距離の変化よりも強く S A M 1 - 1 1 9 におけるスポットサイズに引き続き影響を与える。従って、第 1 の曲面ミラー 2 - 1 1 7 の配置は、S A M 1 - 1 1 9 上のフルエンスを調整するために使用することができる。いくつかの実施形態では、増幅効果は、第 2 の曲面ミラー 2 - 1 2 7 の焦点距離を長くすることによって低減することができる。

10

【 0 0 6 9 】

利得媒体 1 - 1 0 5 内のビームウェストが 1 0 0 ミクロンと 1 5 0 ミクロンとの間であり、かつ S A M 1 - 1 1 9 でのビームウェストが 8 0 ミクロンと 1 2 0 ミクロンとの間であるように、レーザキャビティが上述のように位置合わせされかつ構成される場合、本発明者らは、利得媒体 1 - 1 0 5 における熱レンズ効果の 0 ジオプタから 1 5 ジオプタに変化が及ぶ光共振器（レーザの当業者に公知の条件）に関し、かつ 2 つの曲面ミラー 2 - 1 1 7、2 - 1 2 7 の $\pm 1\%$ の焦点距離誤差に関する「安定性基準」をレーザキャビティが満たすことを見出した。高い光パワーでは、利得媒体 1 - 1 0 5 はポンプ放射から顕著な熱を獲得することができ、加熱された利得媒体は、媒体の温度に依存する合焦パワー（ジオプタ）を有する光学レンズ（熱レンズ効果とも呼ばれる）を作り出すことができる。光ポンピング高出力レーザの場合、この熱レンズ効果による変化はレーザを不安定にし、ポンプパワーの初期安定動作点からの 5 0 % の増加に対するレーザ発振を消滅させる可能性がある。本発明者らは、コンパクトなモードロックレーザモジュール 1 - 1 0 8 が 2 ワットから 8 ワットへのポンプパワーの変動、初期安定動作点からのポンプパワーの 3 0 0 % の増加に対して安定したモードロック動作を維持することを確認した。レーザキャビティの安定性の範囲は驚くほど広く、コンパクトなモードロックレーザを広い範囲のキャビティ内パワーおよび出力パワーに亘って動作させることが可能となる。例えば、レーザからの平均出力パワーは、この範囲のポンプパワーに亘って 3 5 0 ミリワットから 3 . 5 ワットの間で変化することができ、一方、FWHM パルス持続時間は、1 2 ピコ秒と 1 8 ピコ秒との間に維持される。この出力を周波数 2 倍化して、例えば、1 0 0 ミリワットと 1 . 5 ワットとの間の平均パワーレベルで、5 3 2 nm の波長で同じ持続時間のパルスを生成することができる。

20

30

【 0 0 7 0 】

いくつかの実施形態によれば、モードロックレーザの動作を安定化させるのに役立ち、かつ/またはモードロックレーザのビーム品質を改善するために、レーザキャビティ内に光学部品を取り付けることができる。例えば、空間モードフィルタ 2 - 1 1 8 をレーザキャビティ内に配置し、高次空間モードでのレーザ発振を防止するように構成することができる。モードフィルタ 2 - 1 1 8 は、任意の適切な形状（例えば、円形、楕円形、三日月形、正方形、長方形、多角形など）の開口を含むことができる。開口は、非調整可能なマウントに取り付けることができ、あるいは開口がキャビティ内ビームの光軸を横切る方向に移動できるように取り付けることができる。いくつかの事例（例えば、絞り）では、開口のサイズは、調整可能とすることができる。様々な実施形態において、開口は、レーザ発振動作をレーザキャビティの最低次の横方向空間モードに制限し、それはモードロックの安定性を向上させることができる。

40

【 0 0 7 1 】

動的安定化および位置合わせのために、いくつかの実施形態では、ビームステアリング部品をレーザモジュール 1 - 1 0 8 に含ませることができる。例えば、キャビティ内ビーム

50

ムに対してある角度で回転させることができる1つ又は複数の反射防止コーティングされたレーザ窓または光学平面2-128は、SAM1-119のキャビティ内ビームの入射角を並進および/または変更するためにアクチュエータ2-162によって自動的に動作されることができる。アクチュエータとレーザ窓との間の機械的リンク機構2-164、およびレーザ窓2-128に対するピッチまたはヨーの自動調整を可能にするピッチまたはヨーマウントを設けることができる。アクチュエータ2-162は、ステッピングモータ、圧電トランスデューサ、容量トランスデューサ、または他の任意の適切なアクチュエータを含むことができる。

【0072】

キャビティ内レーザ窓の回転は、レーザ窓からの出射ビームを回転方向に横方向にシフトさせる。横方向のシフト量は、スネルの法則をレーザ窓の2つの界面に適用することにより決定することができる。レーザ窓が第2の曲面ミラー2-127とSAM1-119との間に位置する場合、レーザ窓の回転は主にSAM上のキャビティ内ビームを並進させることとなる。そのようなレーザ窓の回転は、キャビティ内ビームをSAMを横切って移動させることによってSAMの寿命を延ばすように使用することができる。走査運動はSAMの疲労を減少させることができ、あるいはSAMが損傷を受けている場合、ビームを損傷を受けたスポットから離れるように移動させることができる。レーザ窓2-128が図2-1に示すように第2の曲面ミラー2-127の前方に配置されている場合、レーザ窓の回転は主にSAM上へのキャビティ内ビームの入射角を変更することとなる。そのようなレーザ窓の回転は、レーザキャビティを動的に整列または再整列して安定したモードロック動作を得るように、かつ/または維持するように使用することができる。

【0073】

レーザ性能を示し、かつキャビティ内ビームステアリング部品を自動的に調整するために使用され得る信号は、(光検出器2-116またはポンプモジュールに搭載されているポンプ光検出器(図示せず)で検出される)ポンプ出力、レーザパワーおよび/またはパルス特性(レーザ発振波長に感度が良いレーザ出力光検出器2-154で検出される)、および第2高調波パワー(2倍化出力光検出器2-182で検出される)のうちの任意の1つまたはそれらの組み合わせを含むことができる。信号(単数または複数)は、1つまたは複数のアクチュエータ2-162を動作させるためのフィードバック制御信号の処理および生成のためにPCB2-190上の回路に供給することができる。いくつかの実施形態では、レーザ出力光検出器2-154および2倍化出力光検出器2-182の一方または両方は、PCB2-190上に取り付けられ、かつモードロックレーザモジュール1-108の側面に配置された穴および/または窓(図示せず)を介して放射線を受け取ることができる。いくつかの実施形態では、キャビティ内ビームステアリング部品の回転は、1つまたは複数のフィードバック信号に基づいて、キャビティアライメントを微調整し、かつ/またはSAM1-119上のキャビティ内ビームの位置を変更するように自動化することができる。

【0074】

いくつかの実施形態によれば、追加的または代替的に、利得媒体1-105内に非対称熱勾配を誘起することによってキャビティアライメントを得ることができる。非対称の熱勾配は、熱レンズ効果に影響を及ぼし、利得媒体1-105を通過する際に、キャビティ内レーザビームに小さな角度偏向を生じさせるように利得媒体1-105内の屈折率を変化させることができる。いくつかの実施形態では、1つまたは複数の温度制御デバイス(例えば、抵抗加熱素子、TECクーラー、またはそれらの組み合わせ)を利得媒体の1つまたは複数の側面に接続することができる。いくつかの実施形態によれば、利得媒体1-105は、利得媒体の2~4つの面(4つの長手方向端部)に熱的に結合された2~4つの独立して動作可能な温度制御デバイス(図2-1には示さず)を有し得る。熱的結合は、温度制御デバイスと利得媒体1-105の面との間に位置する熱エポキシ又はインジウム箔を含むことができる。各温度制御デバイスはまた、温度制御デバイスの反対側のヒートシンク(レーザブロックなど)への熱的結合をも含むことができる。いくつかの事例で

は、1つまたは複数の温度制御デバイスの動作により、光軸2-111を横切る方向にビームを偏向させることができる。温度制御デバイスで温度を選択的に変更することによって、キャビティ内レーザビームをステアリングして再整列させることができる。いくつかの事例では、1つまたは複数のキャビティ内レーザ窓2-128を利得媒体内での熱ビームステアリングと並行して調整して、たとえばキャビティ内ビームをSAM上に再配置し、かつ/またはレーザの安定したモードロック動作を維持することができる。

【0075】

本発明者らは、モードロックレーザの平均パワーおよび/またはスペクトル特性が、安定したモードロック動作を決定することができることを認識し、評価するに至った。たとえば、モードロック動作中のレーザの平均パワーが一定の値を下回って降下した場合、モードロックをサポートするのに十分な非線形光吸収がSAM1-119にない場合がある。レーザはこのとき、QスイッチしてSAM1-119を損傷し得る。いくつかの事例では、レーザの平均出力パワーの急速な変動により、レーザがモードロックに加えてQスイッチングしていることを示し、これは、SAM1-119を損傷する可能性がある。いくつかの実施形態では、レーザ1-110によって生成された光パワーおよび/またはレーザの出力パルスまたはモードロック特性を検知するように少なくとも1つのセンサ2-154（例えば、フォトダイオード）を含み、かつ配置することができる。例えば、第1のセンサ2-154からの信号をスペクトル分析してモードロック周波数付近の側波帯を検出することができ、これはQスイッチングの開始および/またはレーザ1-110のモードロックパルス列における不安定性を示すことができる。第2のセンサ（図示せず）は、レーザ1-110によって生成された平均光パワーを検出することができる。検出された平均レーザパワーが予め設定されたレベルを下回ってドリフトする場合、および/または側波帯変動またはパワー変動が第1のセンサ2-154によって検出された場合、自動キャビティアライメントルーチンを実行してパワーを回復し、かつ/または修理のためにレーザを遮断することができる。いくつかの事例では、モードロックパルス列の不安定性を示す側波帯は、高次空間キャビティモードのレーザ発振によるものである。このような不安定性は、例えば、キャビティ内空間モードフィルタ2-118を自動または手動で調整することによって修正することができる。いくつかの実施形態によれば、レーザ発振波長に感度の良い1つまたは複数のセンサ2-154をPCB2-190上に取り付けることができる。

【0076】

いくつかの事例では、追加の信号を処理してレーザの動作を分析することができる。例えば、ポンプパワーは、レーザからの平均パワーレベルと共に、（フォトダイオードまたは他の適切な光検出器とすることができる）ポンプパワーセンサ2-116を用いて評価することができる。いくつかの実施形態では、周波数2倍化パワーの量は、追加的にまたは代替的に、センサ2-182（フォトダイオードまたは他の適切な光検出器とすることができる）で監視することができる。例えば、平均レーザパワーがほぼ一定を維持している間に、平均周波数2倍化パワーが減少することは、モードロックパルス長の変化、または周波数2倍化光学部品に関する問題を示す可能性がある。

【0077】

動作中、利得媒体としてNd³⁺:YVO₄を使用し、上記のように配置されたモードロックレーザ1-110は、約15psのFWHM値を有する1064nmのパルスを生成することができる。パルスは、パルスのピークから100ps以内に約80dBで消失する。パルス繰り返し率は約67MHzであり、基本波長におけるモードロックレーザの平均パワーは350mWから3.5Wまで変化させることができる。周波数2倍化波長への変換効率（以下にさらに説明する）は、いくつかの事例では、30%の高さとすることができる。100mWと1.5Wとの間の平均出力パワーで532nmのパルスを生成することができる。いくつかの事例では、変換効率は35%の高さとすることができる。レーザを動作させるのに必要なAC電力は約20ワット未満である。レーザはコンパクトで、占有する体積は0.0028m³（0.1ft³）未満であり、重量は2kgよりも僅か

10

20

30

40

50

に少なく、モジュールとして、DNAをシーケンシングするためのテーブルトップ機器のようなポータブル分析機器に容易に組み込むことができる。

【0078】

分析機器のクロック生成

図2-1を参照して上述したレーザモジュール1-108は、図1-2に示された分析機器1-100などのポータブル分析機器で使用することができる。ポータブル分析機器1-100は、光学系1-115および分析システム1-160を含むことができる。光学系1-115は、(レンズ、ミラー、光学フィルタ、減衰器、ビームステアリング部品、ビーム整形部品の各々を全く含まないか、1つ又は複数を含み得る)光学部品のいくつかの組み合わせを含むことができ、かつモードロックレーザモジュール1-108からの出力光パルス1-122に対して動作し、かつ/又は、この出力光パルスを分析システム1-160に送達するように構成することができる。分析システムは、光パルスを、分析されるべきである少なくとも1つの試料へと方向付け、少なくとも1つの試料から1つ又は複数の光信号(例えば、蛍光発光、後方散乱放射)を受信し、受信光信号を表す1つ又は複数の電気信号を生成するように構成されている複数の構成要素を含むことができる。いくつかの実施形態において、分析システム1-160は、1つ又は複数の光検出器と、光検出器からの電気信号を処理するように構成されている信号処理電子装置(例えば、1つ又は複数のマイクロコントローラ、1つ又は複数のフィールドプログラマブルゲートアレイ、1つ又は複数のマイクロプロセッサ、1つ又は複数のデジタル信号プロセッサ、論理ゲート等)とを含むことができる。分析システム1-160は、1つ又は複数のデータ通信リンクを介して外部デバイスにデータを伝送し、外部デバイスからデータを受信するように構成されているデータ伝送ハードウェアをも含むことができる。いくつかの実施形態において、分析システム1-160は、分析されるべき1つ又は複数の試料を保持するバイオ光電子チップ1-140を受け入れるように構成することができる。

【0079】

図1-2を再び参照すると、短パルスまたは超短パルスを生成するために使用される方法および装置にかかわらず、ポータブル分析機器1-100は、分析システム1-160の少なくともいくつかの電子的動作(例えば、データ取得および信号処理)を、モードロックレーザ1-110からの光パルス1-122の繰り返し率と同期させるように構成される回路を含むことができる。例えば、バイオ光電子チップ1-140における蛍光寿命を評価する場合に、発光事象のタイミングを正確に記録することができるように、試料の励起の時間を正確に知ることは有益である。いくつかの実施形態によれば、タイミング信号は、モードロックレーザによって生成された光パルスから導出することができ、導出されたタイミング信号は電子機器をトリガするために使用することができる。

【0080】

本発明者らは、モードロックレーザ1-110の(例えば、反応室1-330にAMレーザパルス列を送達する)動作、信号取得電子装置の動作(例えば、時間ビンニング光検出器1-322の動作)、及びバイオ光電子チップ1-140からのデータ読み出しの動作を協調させることが、特に、AMレーザパルス列が使用される場合に、技術的課題を課すことを認識し、評価するに至った。例えば、反応室において収集される時間ビンニング信号が、蛍光減衰特性の正確な表現であるために、時間ビンニング光検出器1-322の各々は、反応室における各励起光パルスの到来後に精密なタイミングでトリガされなければならない。加えて、データは、データの超過及び見過ごしを回避するために、反応室におけるデータ取得とほぼ同期して、バイオ光電子チップ1-140から読み出されなければならない。データの見過ごしは、いくつかの事例においては有害であり得、例えば、遺伝子配列の誤認を引き起こす。本発明者らは、システムタイミングが、パルス振幅の変化によってだけでなく、受動モードロックレーザの自然動作特性(例えば、パルス間隔Tの変動、及び偶発的なパルス脱落)によってさらに複雑になることを認識し、評価するに至った。

【0081】

10

20

30

40

50

図5-1は、タイマ5-120が分析システム1-160に同期信号を提供するシステムを示す。いくつかの実施形態では、タイマ5-120は、AMレーザパルス列源1-110によって生成された光パルスに同期したクロック信号を生成し、そのクロック信号を分析システム1-160に提供することができる。図5-1において、光パルス1-120は、距離Dだけ空間的に分離されているものとして図示されている。この分離距離は、関係式 $T = D / c$ に従うパルス間の時間Tに対応する。ここで、cは光速である。実際には、パルス間の時間Tは、フォトダイオード及びオシロスコープによって決定することができる。いくつかの実施形態によれば、 $T = 1 / f_{sync} N$ であり、ここで、Nは1以上の整数であり、 f_{sync} は生成されたクロック信号の周波数を表す。いくつかの実施形態では、 $T = N / f_{sync}$ であり、Nは1以上の整数である。

10

【0082】

いくつかの実施形態によれば、タイマ5-120は、パルス列源1-110からの光パルスを検出するフォトダイオードからアナログまたはデジタル化信号を受信することができる。フォトダイオード2-154は、ベースシャーシ2-105上に取り付けることができ、かつ高速InGaAsフォトダイオードとすることができる。タイマ5-120は、受信したアナログまたはデジタル化信号から同期信号を形成またはトリガするために任意の適切な方法を使用することができる。例えば、タイマはシュミットトリガまたは比較器を使用して、検出された光パルスからデジタルパルス列を形成することができる。いくつかの実施形態では、タイマ5-120はさらに、遅延ロックループまたは位相ロックループを使用して、安定した電子クロック源からの安定したクロック信号を、検出された光パルスから生成されたデジタルパルス列に同期させることができる。デジタルパルス列またはロックされた安定したクロック信号は、機器上の電子機器を光パルスと同期させるために、分析システム1-160に提供することができる。

20

【0083】

本発明者らは、クロック信号を発生し、ポータブル機器1-100内のデータ取得電子装置を駆動するために使用することができるクロック発生回路を着想し、開発した。クロック発生回路5-200の例が、図5-2に示されている。クロック発生回路は、ベースシャーシ2-105上に搭載されたPCB2-190上に含まれることができる。いくつかの実施形態によれば、クロック発生回路は、パルス検出、自動利得制御による信号増幅、クロックデジタル化、及びクロック位相ロックの段を含むことができる。

30

【0084】

パルス検出段は、いくつかの実施形態によれば、逆バイアスされ、バイアス電位と基準電位（例えば、接地電位）との間に接続される高速フォトダイオード5-210を備えることができる。フォトダイオードに対する逆バイアスは、任意の適切な値とすることができる。固定値抵抗器を使用して固定されてもよく、又は、調整可能とすることができる。いくつかの事例において、コンデンサCが、フォトダイオード5-210のカソードと、基準電位との間に接続されてもよい。フォトダイオードのアノードからの信号が、増幅段に与えられ得る。いくつかの実施形態において、パルス検出段は、約100マイクロワットと約25ミリワットとの間の平均パワーレベルを有する光パルスを検出するように構成することができる。クロック発生回路5-200のパルス検出段は、モードロックレーザ1-110上又はその付近に取り付けることができ、レーザから光パルスを検出するように構成することができる。

40

【0085】

増幅段は、可変利得調整又は調整可能減衰を含むことができる1つ又は複数のアナログ増幅器5-220を備えることができ、それによって、アナログ利得増幅器からのパルス出力レベルは、所定の範囲内に設定することができる。クロック発生回路5-200の増幅段は、自動利得制御増幅器5-240をさらに含むことができる。いくつかの事例において、アナログフィルタリング回路5-230を、（例えば、高周波数（例えば、約500MHzを超える）及び/又は低周波数雑音（例えば、約100Hz未満）を除去するために）アナログ増幅器5-220の出力に接続することができる。いくつかの実施形態に

50

よれば、アナログ利得増幅器 5 - 2 2 0 からのフィルタリングされた又はフィルタリングされていない出力を、自動利得制御増幅器 5 - 2 4 0 に与えることができる。

【 0 0 8 6 】

いくつかの実施形態によれば、1つ又は複数のアナログ増幅器からの最終的な出力信号は、正極性であり得る。本発明者らは、後続の自動利得制御 (A G C) 増幅器が、負電圧ではなく正電圧にパルスを入力するときに、より信頼可能に動作することを認識し、評価するに至った。自動利得制御増幅器は、(フォトダイオード 5 - 2 1 0 で検出された受信レーザパルスにおける振幅変化に起因する) 受信される電子パルス列の振幅変化を補償するように、その内部利得を変化させることができる。自動利得制御増幅器 5 - 2 4 0 からの出力パルス列は、図面に示すように、ほぼ一定の振幅を有することができ、一方で、自動利得制御増幅器 5 - 2 4 0 への入力は、パルス間振幅の変動を有し得る。例示的な自動利得制御増幅器は、アナログデバイセズインコーポレイテッド社 (A n a l o g D e v i c e s , I n c .) [米国マサチューセッツ州ノーウッド (N o r w o o d) 所在] から入手可能なモデル A D 8 3 6 8 である。

10

【 0 0 8 7 】

クロックデジタル化段において、いくつかの実施態様によれば、自動利得制御増幅器からの出力を、比較器 5 - 2 5 0 に与えて、デジタルパルス列を生成することができる。例えば、A G C からのパルス列を、比較器 5 - 2 5 0 の第 1 の入力に与えることができ、基準電位 (いくつかの実施形態ではユーザが設定可能であり得る) を、比較器の第 2 の入力に接続することができる。基準電位は、各生成されるデジタルパルスの立ち上がりエッジのトリガポイントを確立することができる。

20

【 0 0 8 8 】

評価され得るように、光パルス振幅の変化が、A G C 増幅器 5 - 2 4 0 の前の電子パルスの振幅の変化をもたらすことになる。A G C 増幅器がなければ、これらの振幅変化は、比較器 5 - 2 5 0 からのデジタル化パルス列内のパルスの立ち上がりエッジにタイミングジッタをもたらすことになる。A G C 増幅器によってパルス振幅をレベリングすることによって、比較器の後のパルスジッタが大きく低減される。例えば、タイミングジッタは、A G C 増幅器によって約 5 0 ピコ秒未満に低減することができる。いくつかの実施形態において、比較器からの出力は、論理回路 5 - 2 7 0 に与えることができ、論理回路 9 - 3 7 0 は、デジタル化パルス列のデューティサイクルを、約 5 0 % に変化させるように構成されている。

30

【 0 0 8 9 】

クロック発生回路 5 - 2 0 0 の位相ロック段は、タイミング及び同期機器動作のための 1 つ又は複数の安定した出力クロック信号を生成するために使用される位相ロックループ (P L L) 回路 5 - 2 8 0 を備えることができる。いくつかの実施形態によれば、クロックデジタル化段からの出力を、P L L 回路 5 - 2 8 0 の第 1 の入力 (例えば、フィードバック入力) に与えることができ、電子又は電気機械発振器 5 - 2 6 0 からの信号を、P L L への第 2 の入力 (例えば、基準入力) に与えることができる。電子又は電気機械発振器は、いくつかの事例において、機械的摂動及び温度変動に対して高度に安定性であり得る。いくつかの実施形態によれば、電子又は電気機械発振器 5 - 2 6 0 からの安定したクロック信号の位相は、P L L によって、安定性に劣り得る、モードロックレーザから導出されるデジタル化クロック信号の位相に対してロックされる。このように、電子又は電気機械発振器 5 - 2 6 0 は、モードロックレーザ 1 - 1 1 0 の短期的な不安定性 (例えば、パルスジッタ、パルス脱落) を乗り切ることができ、さらに、光パルス列にほぼ同期することができる。位相ロックループ回路 5 - 2 8 0 は、電子又は電気機械発振器 5 - 2 6 0 からの位相ロック信号から導出される 1 つ又は複数の安定した出力クロック信号を生成するように構成することができる。P L L を実装するために使用することができる例示的な回路は、シリコンラボラトリーズインコーポレイテッド社 (S i l i c o n L a b o r a t o r i e s I n c .) [米国テキサス州オースティン (A u s t i n) 所在] から入手可能である、I C チップ S i 5 3 3 8 である。

40

50

【 0 0 9 0 】

いくつかの実施形態によれば、PLL回路5 - 280から出力される1つ又は複数のクロック信号は、チップ上のデータ取得電子装置とタイミングを合わせるために、バイオ光電子チップ1 - 140に与えることができる。いくつかの事例において、PLL回路5 - 280は、そのクロック出力上に位相調整回路2 - 282、5 - 284を含むことができ、又は、別個の位相調整回路が、位相ロックループのクロック出力に接続されてもよい。いくつかの実施態様において、バイオ光電子チップ1 - 140は、チップ上の1つ又は複数の光検出器から、モードロックレーザ1 - 110からの光励起パルスの到来を示すパルス到来信号1 - 142を与えることができる。パルス到来信号を評価及び使用して、バイオ光電子チップ1 - 140に与えられるクロック信号の1つ又は複数の位相を設定することができる。いくつかの実施形態において、パルス到来信号は、位相ロックループ回路5 - 280に戻すことができ、チップに与えられるクロック信号（複数可）の位相を自動的に調整するために処理することができ、それによって、バイオ光電子チップ1 - 140上でのデータ取得を駆動するために与えられるクロック信号のトリガエッジ（例えば、時間ビンング光検出器1 - 322による信号取得のタイミング）が、反応室における光励起パルスの到来後の所定の時点に生じるように調整される。

10

【 0 0 9 1 】

いくつかの実施形態によれば、PLL回路5 - 280からのクロック信号は、機器1 - 100内に含まれる1つ又は複数のフィールドプログラマブルゲートアレイ（FPGA）5 - 290にも与えることができる。FPGAは、バイオ光電子チップ1 - 140から読み出されたデータの駆動、データ処理、データ伝送、データ記憶などのような、機器上の様々な機能に使用することができる。

20

【 0 0 9 2 】

本発明者らは、AGC増幅器5 - 240のループ帯域幅と、位相ロックループ5 - 290のループ帯域幅との間には、相互作用があり得ることを認識し、評価するに至った。例えば、位相ロックループのループ帯域幅が高すぎる場合、PLLは、AGC増幅器及び比較器によってデジタル化パルス列に導入されるジッタに 응답し、光パルスタイミングを正確に追跡しない場合がある。他方、AGCとPLLのいずれか又は両方のループ帯域幅が低すぎる場合、結果としてPLLから出力されるクロック信号は、光パルスタイミングを正確に追跡しないことになる。本発明者らは、PLL5 - 290のループ帯域幅と関連付けられる積分時定数は、モードロックレーザ1 - 110からの光パルス列の約30パルスと約80パルスとの間であるべきであることを見出した。加えて、AGC増幅器5 - 240のループ帯域幅と関連付けられる積分時定数は、PLLの積分時定数の約20%を超えるべきではない。

30

【 0 0 9 3 】

いくつかの実施態様において、増幅段からの1つ又は複数の信号は、機器1 - 100内で別の目的に使用されてもよい。例えば、アナログ信号5 - 232は、AGC増幅器5 - 240の前で分割され得、モードロックレーザ1 - 110におけるモードロックの品質を監視するために使用することができる。例えば、アナログ信号5 - 232は、モードロックレーザによるQスイッチングの始まりを示す特性を検出するために、周波数及び/又は時間領域において電子的に分析することができる。特性（及びQスイッチングの始まり）が検出される場合、システムは、Qスイッチングを回避するためにモードロックレーザ内の光学素子（例えば、キャピティ位置合わせ光学素子）に対する調整を自動的に行うことができるか、又は、システムは、エラーを示し、かつ/もしくは、モードロックレーザを停止することができる。

40

【 0 0 9 4 】

いくつかの実施形態において、AGC増幅器は、出力パルスの振幅をレベリングするために必要とされるリアルタイム利得調整を表す出力信号5 - 242（アナログ又はデジタル）を与えることができる。本発明者らは、この出力信号5 - 242を使用して、モードロックレーザのモードロック品質を評価することができることを認識し、評価するに至っ

50

た。例えば、そのスペクトルを分析して、Qスイッチングの始まりを検出することができる。

【0095】

クロック発生及び同期は、自動利得制御増幅器及び位相ロックループを使用して説明されているが、他の実施形態においては、より大量のクロックジッタ（例えば、最大約300ps）を許容することができる代替的な装置が使用されてもよい。いくつかの実施態様において、パルス増幅段内の増幅器は、立ち上がりエッジトリガ信号を与えるために、飽和状態まで駆動することができる。クロックのトリガポイントは、立ち上がりエッジ上の何らかの値に設定することができる。増幅器は飽和しているため、パルス振幅の変動の、トリガタイミングに対する影響は、非飽和増幅器よりも小さい。立ち上がりエッジを使用して、フィールドプログラマブルゲートアレイ（FPGA）において実装されるもののような、フリップフロップクッキング回路を切り替えることができる。ゼロに戻る飽和増幅器からの立ち下がりエッジは、増幅器の出力がいつ飽和から解放されるかに応じて、相当により大きいタイミング変動性を有し得る。しかしながら、立ち下がりエッジは、フリップフロップクッキング回路によっては検出されず、クッキングには影響を及ぼさない。

10

【0096】

多くのFPGAは、PLLの代わりに、安定した発振器をフリップフロップからのレーザによって発生するクッキング信号にロックするために使用することができるデジタル遅延ロックループ（DLL）を含む。いくつかの実施態様において、受信フリップフロップデバイスは、光パルス列からのクッキングレートを2で除算し、それによって、パルス繰り返し率の2分の1においてDLLに50%のデューティサイクルのクロック信号を与えることができる。DLLは、光パルス列と同期される周波数2倍化クロックを発生するように構成することができる。追加の同期される、より高周波数のクロックも、DLL及びFPGAによって発生してもよい。

20

【0097】

いくつかの実施形態による、システム制御のためのシステム回路の一例が図5-3に示されている。ポンプモジュール制御回路5-300は、PCB上に組み立てられ、かつコンパクトなモードロックレーザモジュール1-108に取り付けることができる（例えば、図2-1に示すモジュール1-108の裏側に取り付けられる）。ポンプモジュール制御回路5-300は、システム基板5-320およびレーザモジュール1-108に搭載されているクロック発生およびレーザ検知回路5-350（例えばPCB2-190）とインタフェースすることができる。いくつかの実施形態では、ポンプモジュール制御回路5-300及びクロック発生およびレーザ検知回路5-350は同じPCB上に組み立てることができる。他の実施形態では、ポンプモジュール制御回路5-300、クロック生成およびレーザ検知回路5-350、およびシステム制御回路を同じPCB上に組み立てることができる。このため、別個のシステム基板5-320は使用されない。

30

【0098】

システム基板5-320は、レーザモジュール1-108が取り付けられているシステムの動作を調整する中央プロセッサ（例えば、マイクロコントローラまたはマイクロプロセッサ）を含むことができる。システム基板5-320はさらに、電力分配回路およびデータ処理回路（例えば、メモリ、トランシーバ、ネットワークインターフェース基板等）を含むことができる。

40

【0099】

いくつかの実施形態において、ポンプモジュール制御回路5-300は、AMレーザパルス列を生成させるために、利得媒体1-105をポンピングするために使用されるレーザダイオード4-130に所望のパルス列波形形状に対応するパターンで可変電流を供給するように構成された電流源5-332を含むことができる。いくつかの実施形態によれば、電流源5-332はシステム基板5-320により制御することができる。ポンプモジュール制御回路5-300は、レーザダイオード4-130上の温度センサまたはサー

50

ミスタ（図示せず）に接続することができる温度検知回路 5 - 3 4 1 をさらに含むことができる。温度検知回路 5 - 3 4 1 からの出力は温度制御回路 5 - 3 4 3 に提供され、温度制御回路 5 - 3 4 3 はレーザダイオード 4 - 1 3 0 が取り付けられている TEC 4 - 1 6 0 を駆動することができる。いくつかの実施形態によれば、温度コントローラは、システム基板 5 - 3 2 0 からレーザダイオード 4 - 1 3 0 の温度を調整し、かつ / または安定化させるための制御信号を受信することができる。

【 0 1 0 0 】

いくつかの実施形態では、ポンプモジュール制御回路 5 - 3 0 0 は、1 つまたは複数のアクチュエータ制御回路（2 つ図示）5 - 3 5 1、5 - 3 5 2 を含むことができる。アクチュエータ制御回路は、システム基板 5 - 3 2 0 から制御信号を受信して、モードロックレーザモジュール 1 - 1 0 8 に配置された 1 つ又は複数のアクチュエータを動作させることができる。例えば、第 1 のアクチュエータ制御回路 5 - 3 5 1 は、モードロックレーザ 1 - 1 1 0 のレーザキャビティ内のレーザ窓 2 - 1 2 8 を回転させる第 1 のアクチュエータ 2 - 1 6 2 を動作させるように構成することができる。第 1 のアクチュエータの動作は、キャビティのアラインメントを調整することができ、かつレーザ 1 - 1 1 0 のモードロックを改善するために使用されることができる。第 2 のアクチュエータ制御回路 5 - 3 5 2 は、例えば、レーザモジュール 1 - 1 0 8 上の半波長板 2 - 1 6 0 を回転させる第 2 のアクチュエータ 2 - 1 6 2 を動作させるように構成することができる。半波長板 2 - 1 6 0 の回転は、例えば、周波数 2 倍化波長に変換されるレーザパワーの量を制御するために使用され得る。

【 0 1 0 1 】

いくつかの実施形態によれば、アクチュエータ回路 5 - 3 5 1、5 - 3 5 2 に対する制御信号は、クロック発生およびレーザ検知回路 5 - 3 5 0 からの出力に基づいてシステム基板 5 - 3 2 0 上で算出することができる。クロック発生およびレーザ検知回路 5 - 3 5 0 からの出力は、（レーザ 1 - 1 1 0 からの基本波長 λ_1 を検知するように構成されたフォトダイオード 2 - 1 5 4 を含むかまたはそれに接続することができる）基本センサ回路 5 - 3 1 1、（レーザの出力パルスから生成された周波数 2 倍化波長 λ_2 を検知するように構成されたフォトダイオード 2 - 1 8 2 を含むかまたはそれに接続することができる）周波数 2 倍化センサ回路 5 - 3 1 2、および（レーザ 1 - 1 1 0 内の利得媒体 1 - 1 0 5 を励起するために使用されるポンプ波長 λ_p を検知するように構成されたフォトダイオード 2 - 1 1 6 を含むかまたはそれに接続することができる）ダイオードポンプセンサ回路 5 - 3 1 3 によって生成することができる。従って、モードロックレーザ 1 - 1 1 0 および周波数 2 倍化出力パワーのフィードバック制御は、レーザの動作パラメータおよび出力パラメータを検知し、かつモードロックレーザモジュール 1 - 1 0 8 の動作を修正または改善するアクチュエータ回路 5 - 3 5 1、5 - 3 5 2 を介して信号を印加することによって実施することができる。いくつかの実施形態は、コンパクトなモードロックレーザモジュール 1 - 1 0 8 上の同じおよび / または追加の部品を制御するための追加のセンサ回路および / または追加のアクチュエータ制御回路を含むことができることは理解されるであろう。

【 0 1 0 2 】

応用例

本願に記載の AM レーザパルス列の生成のためのシステムおよび方法の 1 つの使用例は、遺伝子およびタンパク質のシークエンシングなどの用途で使用される分子の検出である。単一分子の検出に AM レーザパルス列を使用するための例示的なシステムを以下に説明する。

【 0 1 0 3 】

図 1 - 3 を参照すると、モードロックレーザモジュールから出力される AM レーザパルス列における出力パルス 1 - 1 2 2 を、バイオ光子チップ 1 4 0 上の 1 つまたは複数の光導波路 1 - 3 1 2 に結合することができる。いくつかの実施形態において、光パルスは、格子カプラ 1 - 3 1 0 を介して 1 つ又は複数の導波路に結合することができるが、いく

つかの実施形態において、バイオ光電子チップ上の1つ又は複数の光導波路の端部への結合が使用されてもよい。いくつかの実施形態によれば、光パルス1-122のビームの格子カプラ1-310への位置合わせを補助するために、クワッド検出器1-320が半導体基板1-305（例えば、シリコン基板）上に位置してもよい。1つ又は複数の導波路1-312及び反応室1-330が、基板、導波路、反応室、及び光検出器1-322の間に誘電体層（例えば、二酸化ケイ素層）を介在させて、同じ半導体基板上に集積されてもよい。

【0104】

各導波路1-312は、導波路に沿って反応室に結合される光パワーを均質化するために、反応室1-330の下の方細り部分1-315を含むことができる。狭まる先細りによって、より多くの光エネルギーを導波路のコアの外側に押しやることができ、反応室への結合が増大し、反応室に結合する光の損失を含む、導波路に沿った光学的損失が補償される。光エネルギーを集積フォトダイオード1-324に方向付けるために、各導波路の端部に第2の格子カプラ1-317が位置することができる。集積フォトダイオードは、導波路を下って結合されるパワーの量を検出することができ、例えば、ビームステアリングモジュール1-150を制御するフィードバック回路に、検出された信号を与えることができる。

10

【0105】

反応室1-330は、導波路の先細り部分1-315と位置合わせすることができ、タブ1-340において陥凹することができる。各反応室1-330に対して、半導体基板1-305上に位置する時間ビンング光検出器1-322があり得る。反応室内にない蛍光色素分子（例えば、反応室の上で溶液中に分散している）の光励起を防止するために、反応室の周囲及び導波路の上に、金属コーティング及び/又は多層コーティング1-350を形成することができる。金属コーティング及び/又は多層コーティング1-350は、各導波路の入力端及び出力端における導波路1-312内の光エネルギーの吸収損失を低減するために、タブ1-340の縁部を越えて隆起することができる。

20

【0106】

バイオ光電子チップ1-140上に、複数列の導波路、反応室、及び時間ビンング光検出器があってもよい。例えば、いくつかの実施形態において、各々が512個の反応室を有する128列が設けられてもよく、反応室は合計で65,536個になる。他の実施形態は、より少ない又はより多い反応室を含んでもよく、他のレイアウト構成を含んでもよい。モードロックレーザ1-110からの光パワーは、チップ1-140への光カプラと複数の導波路との間に位置する、1つ又は複数のスターカプラもしくはマルチモード干涉カプラ、又は任意の他の手段を介して複数の導波路に分配することができる。

30

【0107】

図1-4は、導波路1-315内の光パルス1-122から反応室1-330への光エネルギー結合を示す。図面は、導波路の寸法、反応室の寸法、種々の物質の光学特性、及び、反応室1-330からの導波路1-315の距離を考慮した光波の電磁場シミュレーションから作成されている。導波路は、例えば、周囲にある二酸化ケイ素の媒体1-410内の窒化ケイ素から形成されてもよい。導波路、周囲の媒体、及び反応室は、「分子を調査、検出及び分析するための統合デバイス (Integrated Device for Probing, Detecting and Analyzing Molecules)」と題する、2015年8月7日に出版された米国特許出願第14/821,688号に記載されている微細加工工程によって形成されてもよい。いくつかの実施形態によれば、エバネセント光場1-420が、導波路によって運ばれる光エネルギーを反応室1-330に結合する。

40

【0108】

反応室1-330内で行われる生物学的反応の非限定例が、図1-5に示されている。この例において、標的核酸に対して相補的である伸長鎖へのヌクレオチド又はヌクレオチド類似体の連続的な取り込みが、反応室内で行われている。連続的な取り込みは、DNA

50

をシーケンシングするために検出することができる。反応室は、約 150 nm ~ 約 250 nm の深さ、及び、約 80 nm ~ 約 160 nm の直径を有することができる。隣接する反応室及び他の望ましくない光源からの迷光を阻害する開口部を設けるために、金属化層 1-540 (例えば基準電位のための金属化) を、光検出器の上にパターンニングすることができる。いくつかの実施形態によれば、ポリメラーゼ 1-520 が、反応室 1-330 内に位置する (例えば、室の基部に付着する) ことができる。ポリメラーゼは、標的核酸 1-510 (例えば、DNA から導出される核酸の一部) に作用し、相補的な核酸の伸長鎖をシーケンシングして、DNA 1-512 の伸長鎖を生成することができる。異なる蛍光色素分子を用いて標識化されたヌクレオチド又はヌクレオチド類似体は、反応室の上又は中の溶液中に分散され得る。

10

【0109】

図 1-6 に示すように、標識化されたヌクレオチド又はヌクレオチド類似体 1-610 が相補的な核酸の伸長鎖に取り込まれると、1つ又は複数の付着した蛍光色素分子 1-630 を、導波路 1-315 から反応室 1-330 に結合されている光エネルギーのパルスによって繰り返し励起することができる。いくつかの実施形態において、1つ又は複数の蛍光色素分子 1-630 は、任意の適切なリンカ 1-620 を用いて 1つ又は複数のヌクレオチド又はヌクレオチド類似体 1-610 に付着することができる。取り込み事象は、最大約 100 ms の期間にわたって継続し得る。この時間の間、モードロックレーザからのパルスによる蛍光色素分子 (複数可) の励起からもたらされる蛍光発光のパルスを、時間ビン光検出器 1-322 を用いて検出することができる。いくつかの実施形態では、信号処理 (例えば、増幅、読み出し、ルーティング等) のために、各画素に 1つ又は複数の追加の集積デバイス 1-323 を設けることができる。いくつかの実施形態によれば、各画素は、蛍光発光を通過させ、励起パルスからの放射の透過を低減する単一または多層の光学フィルタ 1-530 を含むことができる。いくつかの実装形態は、光学フィルタ 1-530 を使用しなくてもよい。異なる発光特性 (例えば、蛍光減衰率、強度、蛍光波長) を有する蛍光色素分子を異なるヌクレオチド (A、C、G、T) に付着させ、DNA 1-512 のストランドが核酸を取り込んでいる間に異なる発光特性を検出及び識別することによって、DNA の伸長鎖の遺伝子配列を決定することが可能である。

20

【0110】

いくつかの実施形態によれば、蛍光発光特性に基づいて試料を分析するように構成されている分析機器 1-100 は、異なる蛍光分子の間の蛍光寿命及び/もしくは強度の差、ならびに/又は、異なる環境における同じ蛍光分子の寿命及び/もしくは強度の間の差を検出することができる。説明として、図 1-7 は、例えば、2つの異なる蛍光分子からの蛍光発光を表すことができる、2つの異なる蛍光発光確率曲線 (A 及び B) をプロットしている。曲線 A (破線) を参照すると、短パルス又は超短パルスによって励起された後、第 1 の分子からの蛍光発光の確率 $p_A(t)$ は、示されているように、時間とともに減衰し得る。いくつかの事例において、経時的な光子が放出される確率の低減は、指数減衰関数 $p_A(t) = P_{A0} e^{-t/\tau_A}$ によって表すことができ、式中、 P_{A0} は初期発光確率であり、 τ_A は、発光減衰確率を特性化する、第 1 の蛍光分子と関連付けられる時間パラメータである。 τ_A は、第 1 の蛍光分子の「蛍光寿命」、「発光寿命」、または「寿命」と呼ぶことができる。いくつかの事例において、 τ_A の値は、蛍光分子のローカル環境によって変更されてもよい。他の蛍光分子は、曲線 A に示すものとは異なる発光特性を有し得る。例えば、別の蛍光分子は、単一の指数関数的減衰とは異なる減衰プロファイルを有する場合があります、その寿命は、半減期値又は何らかの他の測定基準によって特性化することができる。

30

40

【0111】

第 2 の蛍光分子は、図 1-7 の曲線 B について示すように、指数関数的ではあるが、測定可能に異なる寿命 τ_B を有する減衰プロファイルを有し得る。図示されている例において、曲線 B の第 2 の蛍光分子の寿命は曲線 A の寿命よりも短く、発光の確率は、第 2 の分子の励起直後では、曲線 A よりも高い。いくつかの実施形態において、種々の蛍光分子は

50

、約 0 . 1 n s ~ 約 2 0 n s に及ぶ範囲の寿命又は半減期値を有し得る。

【 0 1 1 2 】

本発明者らは、異なる蛍光分子が異なる構成の A M レーザパルス列に対して異なる応答をすることを評価し、認識した。これに基づいて、本発明者らは、これらの異なる応答特性を使用して、異なる蛍光分子の存在または非存在を識別すること、および / または蛍光分子がさらされる異なる環境または条件を識別することができることをさらに評価し、認識した。例えば、反応室に 4 つの異なる可能性のある蛍光物質のうちの 1 つが含まれ、蛍光物質の各々が異なる A M レーザパルス列構成に反応して最も強く蛍光を発することが分かっている場合、4 つの異なる A M レーザパルス列構成の全てをテストして反応を測定することによって、反応室内にどの物質が存在しているかを決定することができる。この手法を図 9 に示す。ステップ 9 0 1 において、どの蛍光物質が探索されるべきかを示す入力を受信される。ステップ 9 0 2 において、レーザパラメータ（上記のものを含むが、これらに限定されない）が、標的物質に蛍光を発生させる A M レーザパルス列を生成する既知のセットの値に調整される。ステップ 9 0 3 において、レーザパルス列が生成される。次に、関心のある異なる物質に対して異なるパルス列を生成するために、この方法が繰り返される。パラメータの調整は、アルゴリズムを使用して異なる物質に最適なレーザパラメータを決定し、その後、例えば、レーザ電流源を制御する制御信号を調整することによって、レーザパラメータを自動的に調整するコンピュータによって実現することができる。

10

【 図 面 】

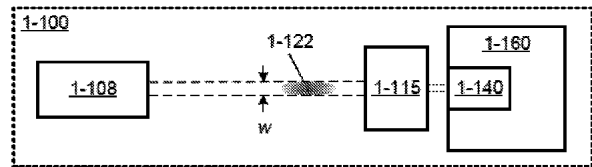
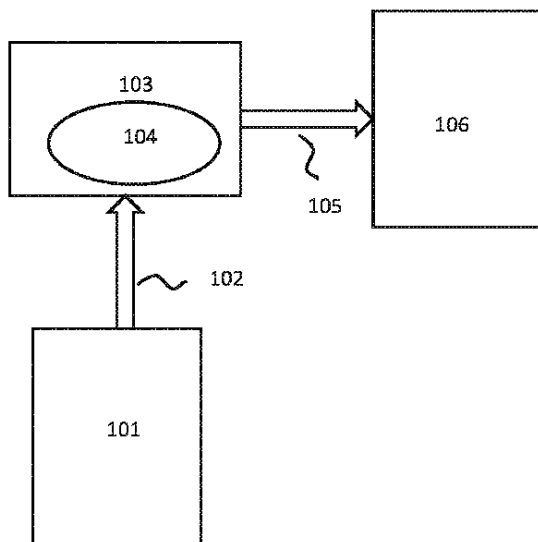
【 図 1 】

【 図 1 - 2 】

20

FIG. 1

FIG. 1-2

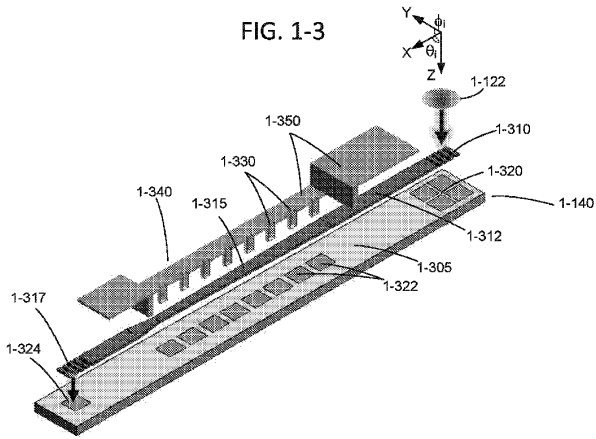


30

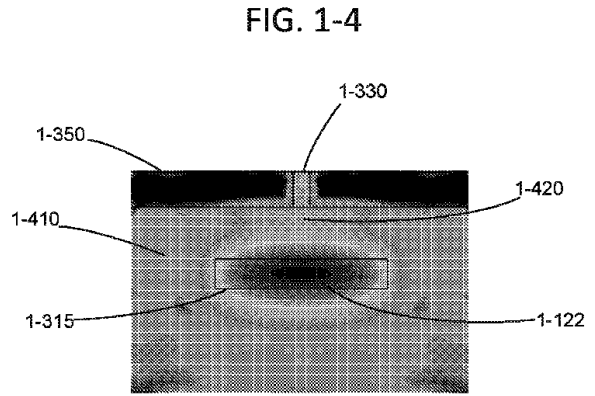
40

50

【 図 1 - 3 】

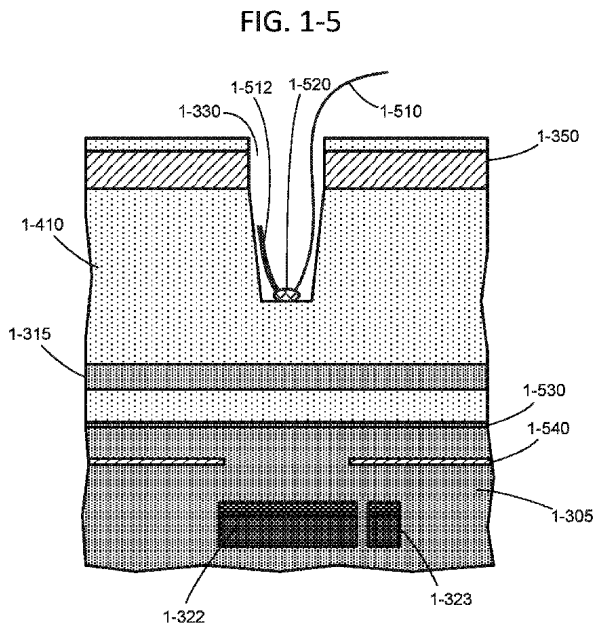


【 図 1 - 4 】

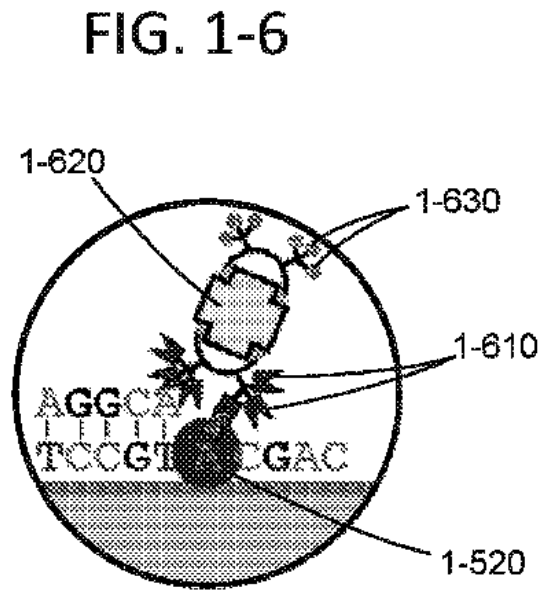


10

【 図 1 - 5 】



【 図 1 - 6 】



20

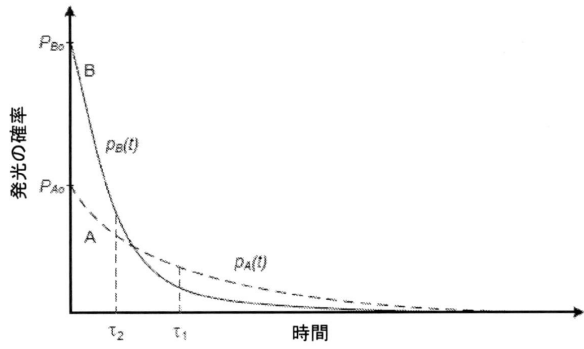
30

40

50

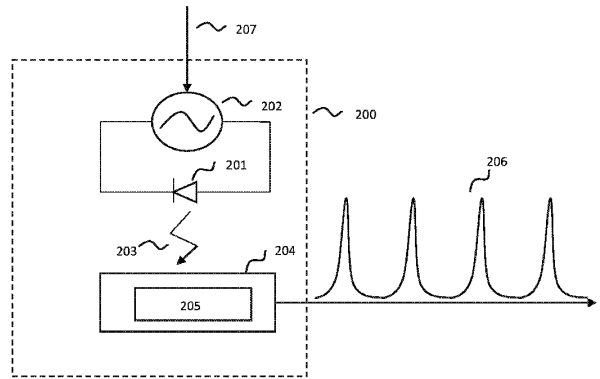
【 図 1 - 7 】

FIG. 1-7



【 図 2 】

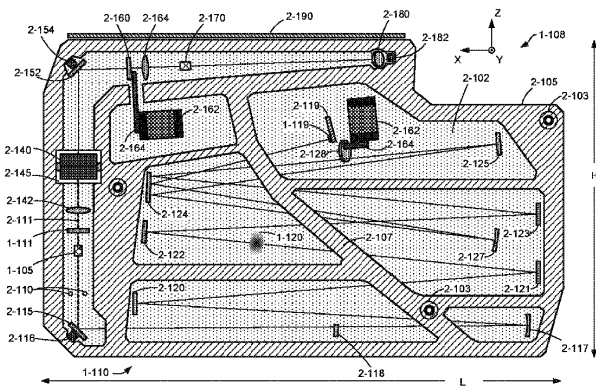
FIG. 2



10

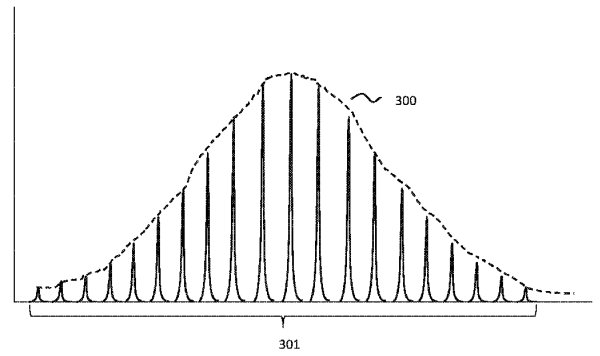
【 図 2 - 1 】

FIG. 2-1



【 図 3 】

FIG. 3



20

30

40

50

【図 3 - 1 A】

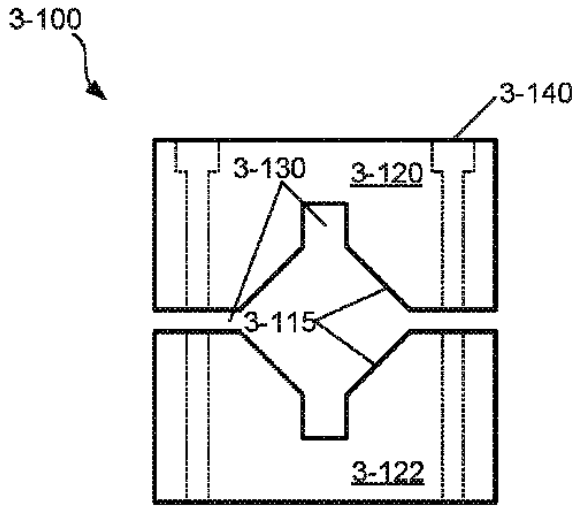


FIG. 3-1A

【図 3 - 1 B】

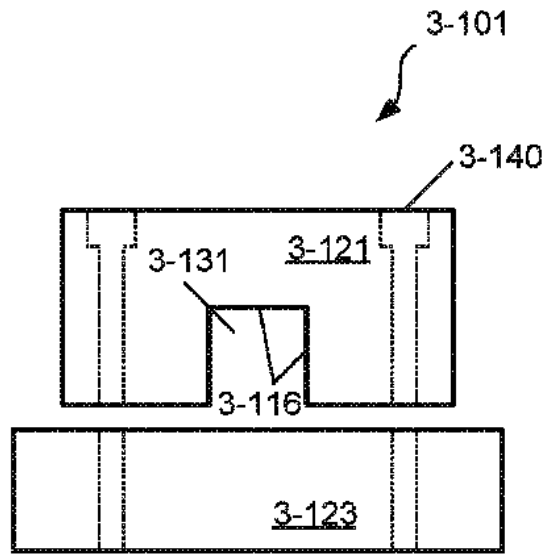


FIG. 3-1B

10

20

【図 3 - 2 A】

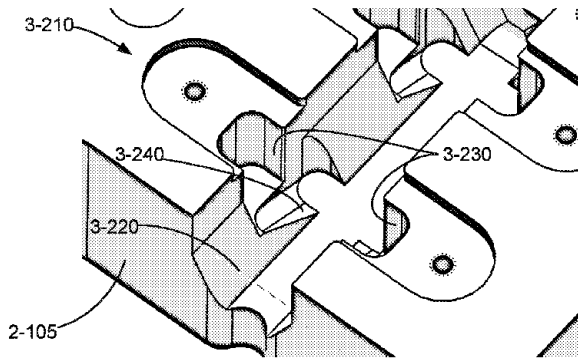


FIG. 3-2A

【図 3 - 2 B】

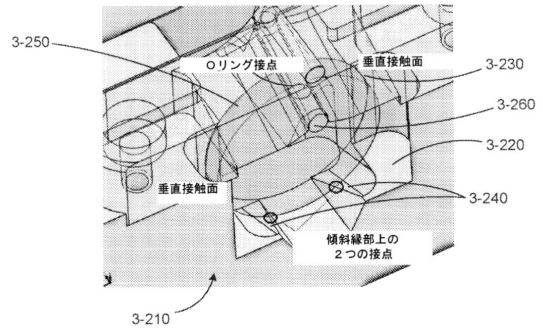


FIG. 3-2B

30

40

50

【 図 3 - 3 】

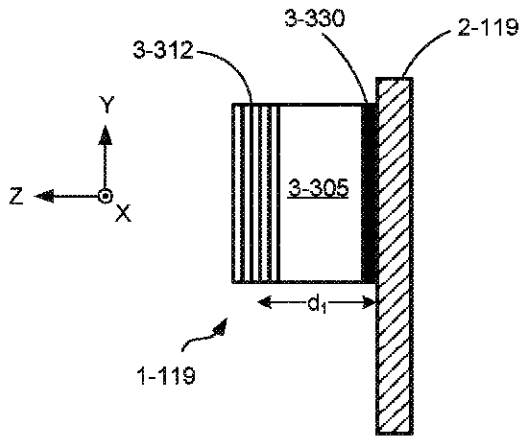


FIG. 3-3

【 図 3 - 4 】

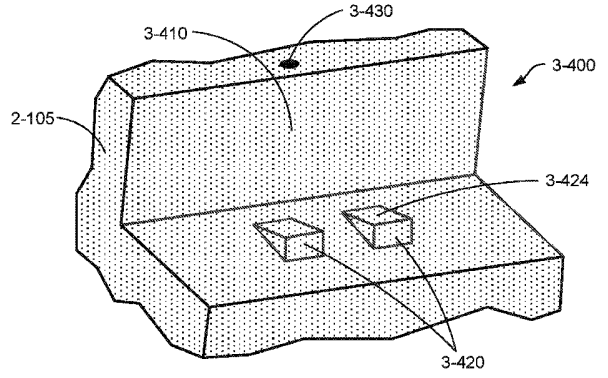
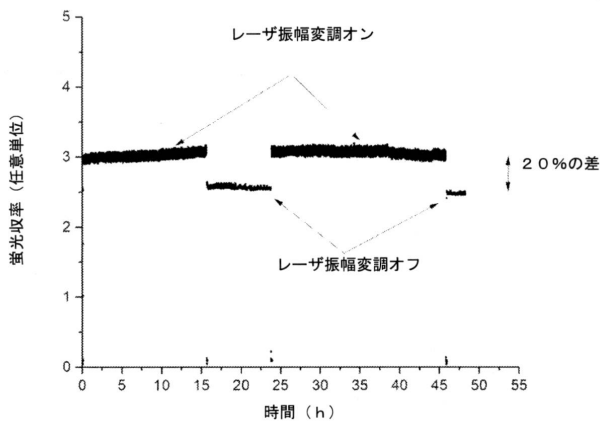


FIG. 3-4

10

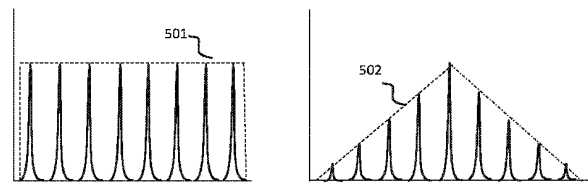
【 図 4 】

FIG. 4



【 図 5 】

FIG. 5



20

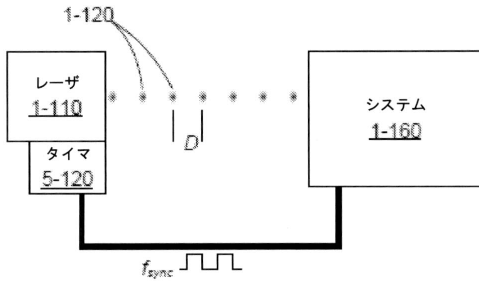
30

40

50

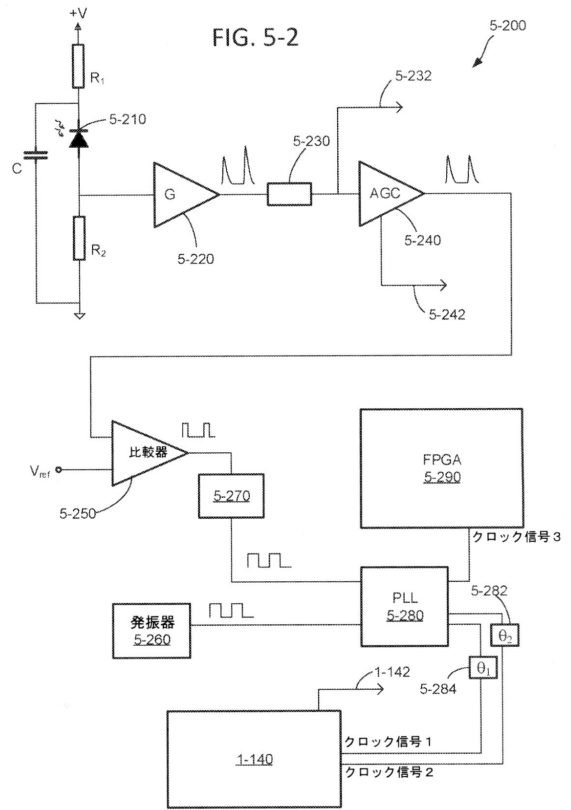
【図 5 - 1】

FIG. 5-1



【図 5 - 2】

FIG. 5-2

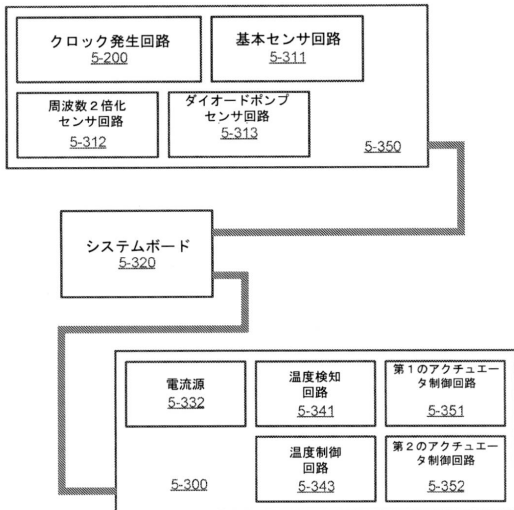


10

20

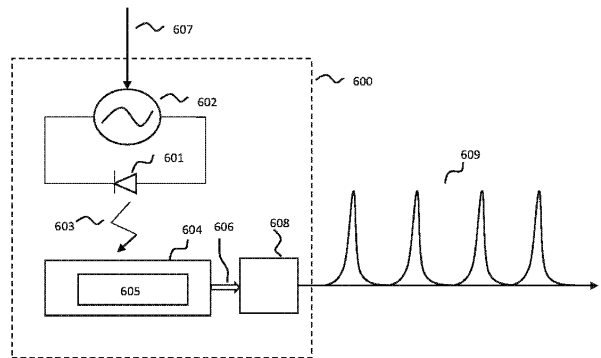
【図 5 - 3】

FIG. 5-3



【図 6】

FIG. 6



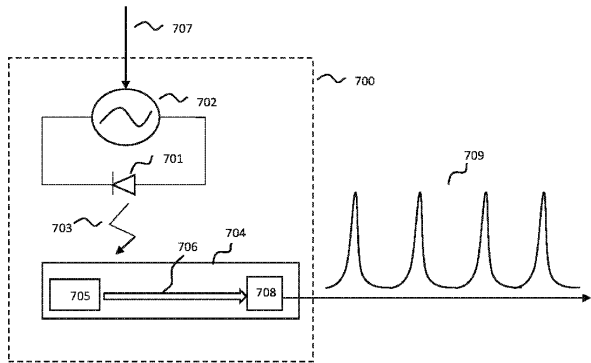
30

40

50

【 図 7 】

FIG. 7

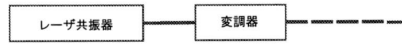


【 図 8 】

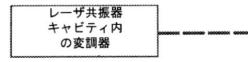
FIG. 8

パルス列変調の実施形態：

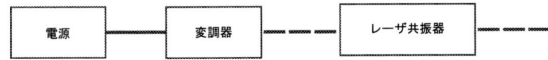
1) レーザ共振器の後：



2) レーザ共振器内：



3) レーザ共振器の前



10

20

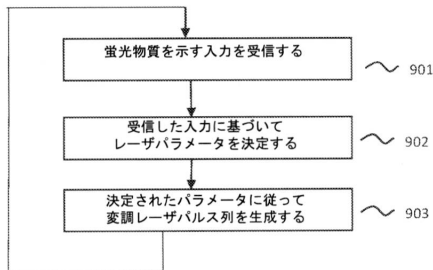
30

40

50

【 図 9 】

FIG. 9



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2021/013320

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. H01S3/00	H01S3/102	H01S3/11
G01N21/64		
ADD. H01S3/02	H01S3/16	H01S3/04
		H01S3/06
		H01S3/13
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) H01S G01N		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, COMPENDEX, INSPEC, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2016/238532 A1 (FREUDIGER CHRISTIAN WILHELM [US] ET AL) 18 August 2016 (2016-08-18)	1,3, 6-13, 29-33, 35-41, 52-54
Y	paragraph [0154]; figures 10A-D paragraph [0103] - paragraph [0104]; table 2 paragraph [0189] - paragraph [0194] paragraph [0266] - paragraph [0270]	5,15-26, 28,34
X	US 2003/151053 A1 (SUN YUNLONG [US] ET AL) 14 August 2003 (2003-08-14)	1,2, 4-14,26, 27,52-54
Y	paragraph [0039] - paragraph [0049]; figures 3-6 paragraph [0057]	5,15-26, 28,34
	----- -/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier application or patent but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *&* document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 3 May 2021		Date of mailing of the international search report 01/07/2021
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Hervé, Denis

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

10

20

30

40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2021/013320

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2018/175582 A1 (ROTHBERG JONATHAN M [US] ET AL) 21 June 2018 (2018-06-21) paragraph [0086] - paragraph [0177]; figures 2-1	15-26
Y	----- VILLAFANA-RAUDA E. ET AL: "Dynamics of a Q-switched Nd:YVO4/Cr:YAG laser under periodic modulation", RESULTS IN PHYSICS, vol. 12, 13 December 2018 (2018-12-13), pages 908-913, XP055799449, ISSN: 2211-3797, DOI: 10.1016/j.rinp.2018.12.050 figure 2	5,28,34
Y	----- XIANMING ZHANG ET AL: "Square-wave pulse with ultra-wide tuning range in a passively mode-locked fiber laser", OPTICS LETTERS, OPTICAL SOCIETY OF AMERICA, US, vol. 37, no. 8, 15 April 2012 (2012-04-15) , pages 1334-1336, XP001574714, ISSN: 0146-9592, DOI: 10.1364/OL.37.001334 [retrieved on 2012-04-10] figures 2,3	5,28,34
Y	----- DE 10 2009 036273 A1 (JT OPTICAL ENGINE GMBH & CO KG [DE]) 10 February 2011 (2011-02-10) claims 11-13	5,28,34

10

20

30

40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2021/013320

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- 1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

- 2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

- 3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

10

20

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

- 1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

- 2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

- 3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

- 4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-41, 52-54

30

40

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/ US2021/ 013320

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-41, 52-54

Mode-locked laser configured to produce a train of laser pulses having a modulated amplitude

2. claims: 42-51

Gain-switched laser configured to produce a train of interleaved laser pulses of different color excitation

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2021/013320

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2016238532 A1	18-08-2016	US 2016238532 A1 WO 2014205413 A2	18-08-2016 24-12-2014

US 2003151053 A1	14-08-2003	US 2003151053 A1 US 2006131284 A1 US 2006131285 A1 US 2006131286 A1 US 2006131287 A1 US 2006131288 A1 US 2006134838 A1 US 2006138096 A1 US 2006138106 A1 US 2006138107 A1 US 2006138108 A1 US 2006138109 A1 US 2006138110 A1 US 2006140230 A1 US 2006141680 A1 US 2010140235 A1	14-08-2003 22-06-2006 22-06-2006 22-06-2006 22-06-2006 22-06-2006 22-06-2006 29-06-2006 29-06-2006 29-06-2006 29-06-2006 29-06-2006 29-06-2006 29-06-2006 29-06-2006 29-06-2006 10-06-2010

US 2018175582 A1	21-06-2018	AU 2017375481 A1 BR 112019012054 A2 CA 3047133 A1 CN 110088993 A EP 3555972 A1 JP 2020502798 A KR 20190094227 A TW 201838276 A US 2018175582 A1 US 2020220317 A1 US 2020335933 A1 WO 2018112444 A1	20-06-2019 18-08-2020 21-06-2018 02-08-2019 23-10-2019 23-01-2020 12-08-2019 16-10-2018 21-06-2018 09-07-2020 22-10-2020 21-06-2018

DE 102009036273 A1	10-02-2011	DE 102009036273 A1 WO 2011015492 A1	10-02-2011 10-02-2011

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I
H 0 1 S 3/1115

テーマコード (参考)

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,K
E,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,N
G,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,
TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

アメリカ合衆国 0 6 2 4 9 コネチカット州 レパノン パスコン ロード 1 9

(72)発明者

ゴリヤノフ、アレクサンダー

アメリカ合衆国 0 6 5 1 1 コネチカット州 ニュー ヘブン ブラッドリー ストリート 1 5 5
アパートメント 2

(72)発明者

チプリアニー、ベンジャミン

アメリカ合衆国 0 6 4 0 5 コネチカット州 ブランフォード タートル ベイ ドライブ 1 7 6

(72)発明者

シー、シンホア

アメリカ合衆国 0 6 4 4 3 コネチカット州 マディソン ライル ドライブ 9

(72)発明者

アフマド、ファイサル アール .

アメリカ合衆国 0 6 4 3 7 コネチカット州 ギルフォード オールド ウィットフィールド スト
リート 4 4 6 アpartment イー

F ターム (参考)

2G043 AA04 BA16 CA03 DA02 EA01 FA01 FA03 MA11

5F172 AE09 AF02 NN13 NN14 NQ16 NQ24 NQ25 NQ53 NR03 NR04