

独創的原理に基づく革新的光科学技術の創成
2021 年度採択研究代表者

2021 年度 年次報告書

安野嘉晃

筑波大学 医学医療系
教授

計算光学顕微鏡による生きた組織の機能イメージング

§ 1. 研究成果の概要

本課題を構成する「光コヒーレンストモグラフィー顕微鏡 (OCM; optical coherence microscopy) の結像理論構築」、「基盤ハードウェア開発」、「計測機能開発」、「実用実証研究」の4つの部門に関して、それぞれ以下のような成果が得られた。

(1) 光コヒーレンストモグラフィー顕微鏡 (OCM) の結像理論構築：

空間三次元、および時間一次元空間において OCM の結像特性を記述する理論の定式化をおこなった。

(2) 基盤ハードウェアの開発：

波長 1- μm 帯域のプローブ光を用いたマルチコントラスト OCM (Jones matrix OCM) の開発を開始した。2021 年度末の段階で、マルチコントラスト画像の基礎となる散乱断層画像の取得に成功した。さらに、2022 年度の研究開発を円滑に遂行するための新規 OCM 計測制御プログラムを開発した。

(3) 計測機能開発：

まず、holographic 信号処理により、偏光感受型 OCM 画像の撮影後の焦点位置変更を実現した。次に、これとは別の holographic 信号処理により、三次元的な微分コントラスト画像の撮影法を開発した。さらに、OCM 信号の時間変動を解析することで、細胞の活動性の分布の三次元的な可視化に成功した。また、波動シミュレーションによって学習した深層学習ネットワークを用いることで、試料内の散乱体密度の計測に成功した。

(4) 実用実証研究：

上記の計測機能を活用することで、培養腫瘍細胞塊の活動性の三次元可視化、散乱体密度分布、三元的微分コントラスト画像の撮影に成功した。特に、活動性の可視化においては、抗がん剤による培養腫瘍細胞塊内部の活動性の変化を可視化することに成功した。また、zebrafish を対象とした *in vivo* のマルチコントラスト OCM 計測に成功した。

§ 2. 研究実施体制

(1) 安野グループ

- ① 研究代表者：安野 嘉晃（筑波大学 医学医療系 教授）
- ② 研究項目
 - ・ 光干渉断層顕微鏡の厳密な結像理論構築
 - ・ 基盤ハードウェア開発
 - ・ 以下の計測機能の開発
 - Computational Refocusing (Jones matrix OCM 対応改良、多重散乱除去法開発)
 - Virtual Aperture Engineering (Volumetric 位相顕微鏡)
 - 細胞内 motility imaging (三次元計測、高速高精度化)
 - 散乱母数イメージング (深層学習型高精度散乱母数推定)
 - 生成的偏光イメージング (疑似偏光均一性画像生成)

(2) 松阪グループ

- ① 主たる共同研究者：松阪 諭（筑波大学 医学医療系 教授）
- ② 研究項目
 - ・ 実用実証研究 (ヒト腫瘍スフェロイド薬効試験、ヒト切除主要組織による実証試験、動物疾患モデルによる検証)

【代表的な原著論文情報】

- 1) T. Seesan, I.A. El-Sadek, P. Mukherjee, L. Zhu, K. Oikawa, A. Miyazawa, L.T.W. Shen, S. Matsusaka, P. Branasiri, S. Makita, and Y. Yasuno, “Deep convolutional neural network-based scatterer density and resolution estimators in optical coherence tomography.” *Biomed. Opt. Express* **13**, 168-183 (2022). <https://doi.org/10.1364/BOE.443343>.
- 2) A. Lichtenegger, P. Mukherjee, J. Tamaoki, L. Bian, L. Zhu, I.A. El-Sadek, S. Makita, K. Leskovaar, M. Kobayashi, B. Baumann, and Y. Yasuno “Multicontrast investigation of in vivo wildtype zebrafish in three development stages using polarization-sensitive optical coherence tomography.” *J. Biomed. Opt.* **27**, 016001 (2022). <https://doi.org/10.1117/1.JBO.27.1.016001>.
- 3) A. Lichtenegger, P. Mukherjee, L. Zhu, R. Morishita, K. Tomita, D. Oida, K. Leskovaar, I.A. El-Sadek, S. Makita, S. Kirchberger, M. Distel, B. Baumann, and Y. Yasuno “Non-destructive characterization of adult zebrafish models using Jones matrix optical coherence tomography.” *Biomed. Opt. Express* **13**, 2202-2223 (2022). <https://doi.org/10.1364/BOE.455876>.