

2023 年度年次報告書

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

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

主たる共同研究者:

福田 慎一 (筑波大学 医学医療系 准教授)

研究成果の概要

本課題を構成する以下の4つの部門に関して次のような成果が得られた。

(1) 基盤ハードウェアの開発:

ホログラフィック信号処理に適した新規イメージング装置である Zero-NA OCM (ゼロ開口数光干渉断層顕微鏡) の組み上げを完了し、初期的な計測画像の取得に成功した。2024年度以降はこの装置を用いたコントラスト拡張手法の研究を開始する。

(2) OCM 結像理論構築・シミュレーション:

本課題で確立した計测试料の数理モデル (DSM) を拡張し、細胞内の微小ダイナミクスの表現を可能とした。これを用いて生体組織を計測した際の OCM 信号の時間ダイナミクスを再現する「ダイナミック OCM シミュレーター」を開発した。

OCM 計測で支配的ななる3種類のノイズの空間的特性を数理モデル化し、その特性を考慮した OCM シミュレーターを開発した。

(3) 計測機能開発:

上記の OCM シミュレーターを用いて学習データを生成することにより、OCM スペックル画像から生体内の分解能以下の散乱体密度 (組織密度) を低信号雑音比画像から高精度の推定する深層学習手法を確立した。

上記のダイナミック OCM シミュレーターを用いて、これまで開発してきたダイナミック OCM 手法の計測信号の生理的意味の解釈に成功した。また、画像生成ネットワークを用いることで、ダイナミック OCM 計測の8倍の高速化に成功した。

「多フォーカス複素平均」と呼ばれる手法を開発し *in vivo* 試料の計測においても多重散乱光に起因するノイズの抑制に成功した。

(4) 実用実証研究:

CA-OCM 装置に小型培養チャンバーを組み込むことで、培養環境下で数日間の *in vitro* 試料を連続評価することが可能になった。これにより乳がんスフェロイドに3種類の抗がん剤を投与した際の微小な組織活動性の変化を4日間以上連続的かつ3次元的に可視化・評価することに成功した。

【代表的な原著論文情報】

- 1) K. Tomita, S. Makita, N. Fukutake, R. Morishita, I. A. El-Sadek, P. Mukherjee, A. Lichtenegger, J. Tamaoki, L. Bian, M. Kobayashi, T. Mori, S. Matsusaka, and Y. Yasuno, "Theoretical model for en face optical coherence tomography imaging and its application to volumetric differential contrast imaging," *Biomed. Opt. Express* 14, 3100–3124 (2023).
- 2) T. Seesan, P. Mukherjee, I. A. El-Sadek, Y. Lim, L. Zhu, S. Makita, and Y. Yasuno, "Optical-coherence-tomography-based deep-learning scatterer-density estimator using physically accurate noise model," *Biomed. Opt. Express* 15, 2832–2848 (2024).
- 3) Y. Liu, I. A. El-Sadek, R. Morishita, S. Makita, T. Mori, A. Furukawa, S. Matsusaka, and Y. Yasuno, "Neural-network based high-speed volumetric dynamic optical coherence tomography,"

- Biomed. Opt. Express 15, 3216–3239 (2024).
- 4) L. Zhu, S. Makita, J. Tamaoki, Y. Zhu, P. Mukherjee, Y. Lim, M. Kobayashi, and Y. Yasuno,
"Polarization-artifact reduction and accuracy improvement of Jones-matrix polarization-sensitive
optical coherence tomography by multi-focus-averaging based multiple scattering reduction,"
Biomed. Opt. Express 15, 256–276 (2024).
- 5) I. Abd El-Sadek, R. Morishita, T. Mori, S. Makita, P. Mukherjee, S. Matsusaka, and Y. Yasuno,
"Label-free visualization and quantification of the drug-type-dependent response of tumor
spheroids by dynamic optical coherence tomography," Sci. Rep. 14, 3366 (2024).