

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

2022 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

主たる共同研究者:

松阪 諭 (筑波大学 医学医療系 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) 光コヒーレンストモグラフィ顕微鏡(OCM)の結像理論構築:

散乱体分散モデル(DSM)とよばれる計測サンプルの数値表現法を考案し、OCMイメージングの定式化を行った。DSMはサンプルを空間的にゆるやかに変動する屈折率の分布と、その中にランダムに分散する散乱体の和として表現するモデルである。この定式化により新たに次の2点が明確にされた。(i)スペckルを除いたOCMの画像はサンプルの構造をインコヒーレントに画像化したものと等価になる。(ii)従来乗算的なノイズであると考えられてきたOCMスペckルは実際には加算的なノイズであり、それが画像の際の数値的な干渉で発生していることが示された。

(2) 基盤ハードウェアの開発:

新規装置1(波長1- μm 帯域マルチコントラストOCM)の開発を進め、腫瘍スフェロイドと肺泡オルガノイドの活動性画像(dynamic OCM)の取得に成功した。

新規装置2(Zero-NA OCM)の基本構成設計を完了した。現在、この基本構成をもとに、詳細な光学設計、機械設計、制御設計を行っている。

(3) 計測機能開発:

生体活動(細胞内 motility)を定量的に計測可能な新規信号処理手法を開発した。この手法は異なった計測時間幅の時系列OCM信号の分散を計測時間に対する一次飽和関数としてモデル化することで、細胞内散乱体の拡散速度と動的・静的散乱体の比率を可視化するものである。

(4) 実用実証研究:

ヒトiPS細胞由来の肺泡オルガノイドの生体活動イメージングを行い、肺泡上皮における異常リモデリング(気管支上皮化)を可視化することに成功した。また、三抗がん剤を投与したヒト乳がん由来スフェロイドを時系列計測し、抗がん剤の機序と整合したスフェロイドの機能・形態の変化を三次元的に可視化することに成功した。

【代表的な原著論文情報】

1) Shuichi Makita, Masahiro Miura, Shinnosuke Azuma, Toshihiro Mino, and Yoshiaki Yasuno, "Synthesizing the degree of polarization uniformity from non-polarization-sensitive optical coherence tomography signals using a neural network," *Biomed. Opt. Express* 14, 1522-1543 (2023). <https://doi.org/10.1364/BOE.482199>

2) Yoshiaki Yasuno, "Multi-Contrast Jones-Matrix Optical Coherence Tomography—The Concept, Principle, Implementation, and Applications," *IEEE J. of Sel. Top. ics in Quantum Electron.* 29, 6800918 (2023). <https://doi.org/10.1109/JSTQE.2023.3248148>

3) Antonia Lichtenegger, Junya Tamaoki, Roxane Licandro, Tomoko Mori, Pradipta Mukherjee, Lixuan Bian, Lisa Greutter, Shuichi Makita, Adelheid Wöhrer, Satoshi Matsusaka, Makoto Kobayashi, Bernhard Baumann, and Yoshiaki Yasuno, "Longitudinal investigation of a xenograft tumor zebrafish model using polarization-sensitive optical coherence tomography." *Sci. Rep.* 12, 15381 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41598-022-19483-z>

4) Pradipta Mukherjee, Shinichi Fukuda, Donny Lukmanto, Toshiharu Yamashita, Kosuke Okada, Shuichi Makita, Ibrahim Abd El-Sadek, Arata Miyazawa, Lida Zhu, Rion Morishita, Antonia Lichtenegger, Tetsuro Oshika, and Yoshiaki Yasuno, "Label-free metabolic imaging of non-alcoholic-fatty-liver-disease (NAFLD) liver by volumetric dynamic optical coherence tomography," *Biomed. Opt. Express* **13**, 4071-4086 (2022). <https://doi.org/10.1364/BOE.461433>

5) Lida Zhu, Shuichi Makita, Daisuke Oida, Arata Miyazawa, Kensuke Oikawa, Pradipta Mukherjee, Antonia Lichtenegger, Martin Distel, and Yoshiaki Yasuno, "Computational refocusing of Jones matrix polarization-sensitive optical coherence tomography and investigation of defocus-induced polarization artifacts," *Biomed. Opt. Express* **13**, 2975-2994 (2022). <https://doi.org/10.1364/BOE.454975>