

未来社会創造事業 探索加速型  
「共通基盤」領域  
終了報告書(探索研究)

令和2年度 終了報告書
----------------

平成30年度採択研究開発代表者

[研究開発代表者名：安野 嘉晃]

[国立大学法人筑波大学医学医療系臨床医学域・教授]

[研究開発課題名：仮想開口顕微鏡：計算光学による高被写界深度トモグラフィ]

実施期間：平成30年11月15日～令和3年3月31日

## § 1. 研究実施体制

### (1) 「筑波大安野」グループ (筑波大学)

① 研究開発代表者：安野 嘉晃 (筑波大学医学医療系臨床医学域、教授)

② 研究項目

- ・ 仮想開口顕微鏡初期試作機開発
- ・ デジタルリフォーカスアルゴリズム開発
- ・ OCT 顕微鏡位相安定化手法開発
- ・ 汎用 OCT 結像理論開発
- ・ 非線形顕微鏡と OCT 顕微鏡/仮想開口顕微鏡の統合運用プロトコルの開発  
(筑波大学加納・松阪が半独立グループとして行う)

### (2) 「横河電機」グループ (横河電機株式会社)

① 研究協力者：山宮広之 (横河電機ライフイノベーション事業本部バイオソリューションセンター)

② 研究項目

- ・ 位相安定・高分解能 OCT 顕微鏡の開発
- ・ 高分解能 OCT 顕微鏡への仮想開口顕微鏡技術の導入

### (3) 「シグマ光機」グループ (シグマ光機株式会社)

① 主たる共同研究者：多幡 能徳 (シグマ光機株式会社技術本部、取締役技術本部長)

② 研究項目

- ・ OCT 顕微鏡/仮想開口顕微鏡走査ヘッドの開発

### (4) 「スカイテクノロジー」グループ (株式会社スカイテクノロジー)

① 主たる共同研究者：池田練造 (株式会社スカイテクノロジー、代表取締役)

② 研究項目

- ・ OCT 顕微鏡/仮想開口顕微鏡の計測制御機構の開発
- ・ OCT 顕微鏡/仮想開口顕微鏡の高速信号処理法の開発

### (5) 「タツタ電線」グループ (タツタ電線株式会社)

① 主たる共同研究者：高屋 雅人 (タツタ電線株式会社システム・エレクトロニクス事業本部 システム・フォト事業部 技術部 技術課)

② 研究項目

- ・ OCT 顕微鏡に最適化された光ファイバーコンポーネント開発

### (6) 「東京医大」グループ (東京医科大学茨城医療センター)

① 主たる共同研究者：三浦 雅博 (東京医科大学医学部、教授)

② 研究項目

- ・ 仮想開口顕微鏡の眼科基礎研究・眼科臨床研究への応用

### (7) 「筑波大学眼科」グループ (筑波大学)

① 主たる共同研究者：大鹿 哲郎 (筑波大学医学医療系、教授)

② 研究項目

- ・ 仮想開口顕微鏡の眼科基礎研究・眼科臨床研究への応用

## § 2. 研究実施の概要

本課題では、I. 基盤技術（光コヒーレンストモグラフィー（OCT）顕微鏡）開発、II. 仮想開口顕微鏡の機能開発、III. 計測事例確立・事例集作成について以下のような進捗が得られた。

「I. 基盤技術開発」では、原理検証プロトタイプ、Translational Research プロトタイプ、偏光プロトタイプの三種類のプロトタイプが完成した。このうち、原理検証プロトタイプは 840-nm のプローブ光を用いた OCT 顕微鏡であり、縦方向 3.6  $\mu\text{m}$ 、横方向 4.8  $\mu\text{m}$  と高い分解能を持つ。一方、偏光プロトタイプは分解能は縦 14  $\mu\text{m}$ 、横 19  $\mu\text{m}$  と低いものの、1.3  $\mu\text{m}$  のプローブ光を用いているため、組織表面から 2-3 mm 程度の深い部位までの可視化が可能である。また、この装置は Jones matrix OCT の原理に基づいており、組織の偏光特性（複屈折と偏光均一性）の三次元的な分布の画像化が可能である。これらは、次の段階の研究（仮想開口顕微鏡の機能開発）に利用されている。

「II. 仮想開口顕微鏡の機能開発」では「デジタルリフォーカス」、「偏光イメージング」、「仮想多方向イメージング」、「組織ダイナミクス・イメージング」の開発が行われた。このうち、デジタルリフォーカスでは、計測データの位相安定化アルゴリズムが開発され、これにより高精度なデジタルリフォーカスが実現された。さらに、この手法は「偏光イメージング」に適用され、1 mm 程度の長い深さ範囲でフォーカスのあった複屈折画像の撮影に成功した。

「仮想多方向イメージング」の基本開発も完了し、筋・腱組織において、組織表面から 1mm 程度の深さにおける筋・腱繊維の方向性の可視化に先行した。

「組織ダイナミクス・イメージング」は当初の予定を大幅に前倒しし、検証試験(Translational Research)を行った。（詳細は「III. 計測事例確立・事例集作成」参照。）

「III. 計測事例確立・事例集作成」では、様々な培養組織、切除組織を対象とした事例計測が進められている。このうち、ヒト乳がん細胞凝集体を用いた研究では、仮想開口顕微鏡のダイナミクス・イメージング機能により、細胞凝集体内部の壊死の進行、および抗がん剤による組織ダイナミクスの変化が明瞭に可視化された。この結果は、仮想開口顕微鏡が *in vitro* 培養組織を用いた薬効試験に利用可能であることを強く示唆している。

次に、マウス肝臓を用いた研究では、組織ダイナミクス・イメージングと偏光イメージングを用いることで正常肝臓、炎症モデル肝、線維化モデル肝の明瞭な弁別が可能となった。さらに、切除後のマウス肝臓を経時的に観察していくことで、以下のことがわかった。(1) 切除直後のマウス肝臓では門脈下方に代謝と思われる強い組織活動が見られる。(2) この組織活動は切除後 10 時間程度で一旦消失するが、その後、再度活動を表す信号（ダイナミクス）が増大する。(3)最終的には 24 時間程度でこの信号が消失する。本現象のメカニズムは現在検証中であるが、門脈下方に貯留した血液により、切除後も組織代謝が行われていると考えている。

さらに、マウス非アルコール性脂肪肝(NAFLD)モデルの仮想開口顕微鏡による評価も行った。この研究により、NAFLD マウスの肝臓では、肝臓表面付近に強いダイナミクス信号が見いだされることがわかった。この信号は肝臓切除直後では肝臓表面全体にびまん性に広がっているが、その後、徐々に大きさ数百ミクロンの斑紋を形成し、30 時間以上をかけ徐々に消失することが確認された。

以上のように、本課題では仮想開口顕微鏡の開発に成功し、その *in vitro*、*ex vivo* における使用価値が実証された。