

令和 2 年 6 月 11 日現在

機関番号：32689

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2018～2019

課題番号：18K18865

研究課題名(和文)無侵襲生体内部分光のための位相共役波による時間反転計測技術の開発

研究課題名(英文)Development of time-reversal measurement technique using phase-conjugate wave for noninvasive spectral analysis of animal body

研究代表者

清水 孝一(Koichi, Shimizu)

早稲田大学・理工学術院(情報生産システム研究科・センター)・教授(任期付)

研究者番号：30125322

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 4,800,000円

研究成果の概要(和文): 無侵襲生体内部分光をめざし、位相共役波による時間反転という新原理を新たに導入することにより、これまで実現が困難であった拡散性散乱体内部局所領域の選択的吸収計測法の開発を図った。つまり、強散乱体通過後でもボケのない透視像を得ることにより、局所領域の選択的吸収計測を可能とした。2年間の研究を通じ、次の成果を得た。

(1)位相共役光生成方法を考案、(2)時間反転現象実験システムを開発・改良、(3)提案原理による散乱抑制能を評価、(4)散乱抑制能が散乱媒質の吸収特性変化に影響されないことを確認、(5)光源コヒーレンス長の増大により散乱抑制能を向上、(6)生体組織への適用可能性を実証

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、これまで不可能と考えられてきた強散乱体内部の局所領域分光が可能となったことが、具体的に示された。これにより、従来の分光学の常識に新たな一頁を開くことができる。例えば、透過光の得られない拡散性散乱体の内部であっても、表面からの光が届く限り、内部局所領域を特定した分光が可能となる。またその成果は、本研究で直接応用をめざす生体の無侵襲生理情報計測に利用される。例えば、介在組織の影響でこれまで実用精度が得られなかった無侵襲血糖値計測や、体表からの肝(腎・脾)機能検査、脳内梗塞(出血)部位の実時間連続分光などが実現される。さらに提案手法の基本原理は、生体以外の分野へも多くの応用が考えられる。

研究成果の概要(英文): For noninvasive spectral analysis in a human body, we attempted the development of a localized absorption measurement technique in a turbid medium by introducing a new time-reversal principle using a phase-conjugate light. The following accomplishments were achieved, and clear imaging of internal structure in a turbid medium became possible.

(1) A new technique to generate phase-conjugate light with intensity modulation was devised. (2) An experimental system for the time-reversal phenomenon was developed and improved. (3) The scattering suppression ability of the proposed technique was evaluated. (4) The independence of the scattering suppression on the light absorption in the medium was confirmed. (5) The system performance was improved by increasing the coherent length of light source. (6) The applicability of the proposed technique to animal tissue was verified.

研究分野：生体医工学

キーワード：位相共役波 位相共役光 時間反転 光散乱 光伝搬 ホログラム 空間光変調器 輸送方程式

### 1. 研究開始当初の背景

近赤外光による生体計測の有用性は大きい。光トポグラフィでは、脳活動を無侵襲的にイメージングできる。しかしこの手法は、体表に沿った2次元面の吸光度マッピングであり、深さ方向を特定した分光は不可能である。得られる情報は、検出光が体内を広く拡散伝搬してきたすべての経路の吸光情報が混合されたものとなる。また光拡散トモグラフィ (DOT) では、透過光が必要であり、現在のところ対象が直径 10 cm 以下の生体部位に限られ、空間分解能も悪く (1 cm 程度)、広く実用には至っていない。

これに対し、位相共役鏡を用いて、あたかも時間反転したように、波動を反射・散乱の経路を逆に辿りながら伝搬させる方法がある。これにより光散乱過程を逆転して収束伝搬させ、散乱体内部の特定位置を通過した光のみを選択的に計測することが考えられる。これまで申請者は、散乱体内部光伝搬の研究を通し、散乱体内部局所領域の光学的情報を抽出する方法を追求してきた。その中で、生体のような強い散乱体 (フォトン平均自由行程 1 mm 以下) でも、また成人胴体のような厚い散乱体であっても、体表面から内部 (深さ数 mm~数 cm) の特定局所領域の選択的分光を実現できると考えた。

### 2. 研究の目的

本研究は、位相共役波による時間反転という新原理を散乱分光の分野に新たに導入することにより、これまで実現が困難であった強い散乱体内部局所領域の選択的分光の実現を目的とするものである。とくに生体組織への適用をめざし、体表からの正確な無侵襲血糖値計測、および介在組織の影響を排除した体表からの内臓組織スペクトル計測の可能性を拓くことを具体的目的とする。

これまでの研究を進展させ、着想を計測法として具現化すること、また理論解析やシミュレーションにより最適化された計測システムを開発し、その可能性や実用性を具体的に実証することをめざした。

### 3. 研究の方法

2018 年度は、まず従来の研究に対し新たな観点からの理論解析により、着想を具現化するための基本的計測方法、計測条件、計測範囲などを明確化した。次に、シミュレーションを通して、計測対象および所要計測範囲に対する計測条件の最適化を図った。2019 年度は、従来とは異なる生体内部局所領域分光の計測システムを開発した。これにより、生体モデルファントムや生体試料を用いて、新たな手法の妥当性および開発システムの有効性を検証した。

### 4. 研究成果

#### (1) 位相共役光生成方法の考案

考案した位相共役光の生成原理を図 1 に示す。このシステムを用いて、位相共役光を生成するには3つの過程を必要とする。第1過程では、信号光のみを CMOS カメラで観測し、信号光の空間的強度分布を求める (図 1 (a))。求めた強度分布を基に、透過型 SLM (I-SLM) で参照光を強度変調する。これにより参照光の強度分布を信号光と等しくする。第2過程では、この参照光と信号光を干渉させ、そのホログラムを CMOS カメラで記録する (図 1 (b))。ホログラム撮影では、参照光の位相を  $\pi/2$  rad ずつシフトし、4 枚のホログラムを記録する。この 4 枚のホログラムを基に、4 ステップ位相シフト法を用いて、信号光の空間的な位相分布を計算する。この位相分布に対し、共役の位相パターンを求める。第3過程では、ビームスプリッタで反射された強度変調済みの参照光を、共役位相パターンを基に反射型 SLM (P-SLM) で位相変調して反射する (図 1 (c))。反射された光の位相は信号光の位相を共役させたものとなる。これにより、信号光と同じ強度分布を持つ位相共役光を生成し、信号光と逆方向に伝搬させることができる。

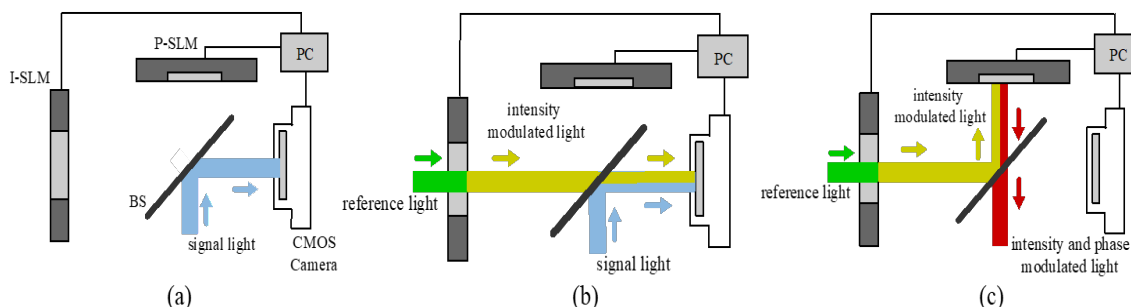


図 1 強度情報を含めた位相共役光生成の原理 :

(a)強度情報の記録, (b)位相情報の記録, (c)強度変調位相共役光の生成

## (2) 時間反転現象実験システムの開発

実験では、既知形状の空間分布(光源像)を有する可視光を、散乱体に入射する。そして、散乱体通過後の散乱光から位相共役光を発生させ、散乱体入射前の光源像の復元を試みた。実験システムの概略を図2に示す。

強度情報取得時は Shutter 2 を閉じ、信号光のみを CMOS camera 1 に入射させた。一様光を object パターン(Edmund, 1951 USAF target)に照射し、透過光を信号光(光源像)とした。信号光は、散乱体を通じた後、デジタル位相共役光生成部に導き、CMOS camera 1 でその強度分布を計測した。

位相情報取得時は、上記プロセスで記録した信号光の強度分布を用いて、参照光を I-SLM で強度変調した。これにより参照光の強度分布が信号光と等しくなる。この参照光と信号光の干渉で生じるホログラムを CMOS camera 1 で記録した。その際、ピエゾステージ(Sigma, SFS-H40X)を微動させ、参照光の光路を 1/4 波長分だけシフトしながらホログラムを記録した。これらのホログラムから、4 ステップ位相シフト法で信号光の空間的な位相分布を計算した。

位相共役光生成時は Shutter 1 を閉じ、前プロセスで計算した位相分布から、P-SLM のための共役な位相パターンを計算した。P-SLM に強度変調した参照光を照射し、位相共役パターンで空間変調した光を反射させる。このように生成された位相共役光は、信号光の経路を逆伝搬し、再び散乱体を通ずる。この透過光を CMOS camera 2 (THORLABS, DCC1545M) で記録した。

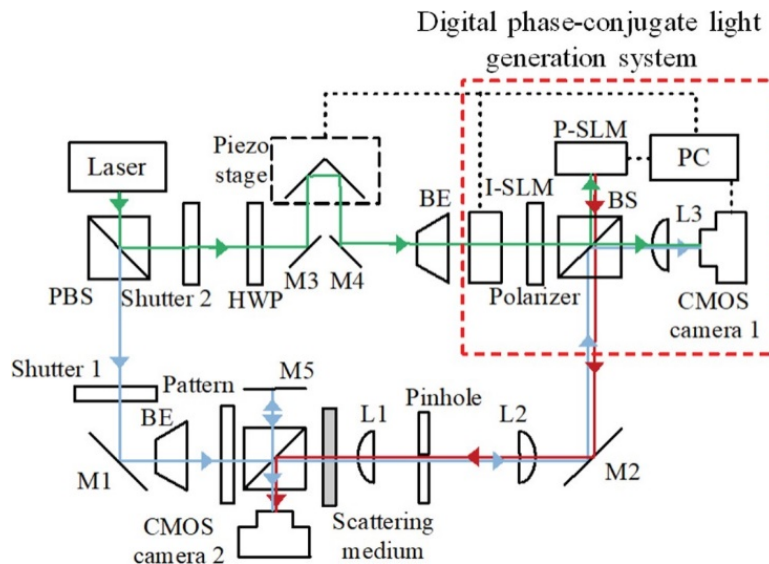


図2 時間反転現象実験システム：破線は位相共役光生成部

## (3) 散乱抑制能の評価

提案原理を用いた光の時間反転伝搬による散乱効果抑制能を評価した。実験では、開発した実験システムにおいて散乱体の散乱係数を変化させつつ、光源像復元を行った。実験結果を図3に示す。図3(a)は、散乱体透過光撮影時において、散乱体に入射する照射光の強度分布を撮影したものである。図3(b)は、位相情報のみ(PM)で撮影された像である。図3(c)は、これに強度情報が加わった場合(IPM)に撮影された像である。それぞれの散乱体の等価散乱係数( $\mu_s'$ )、散乱係数と散乱体厚さの積である optical distance (OD)、図3(a)との画像相関係数(CC)の数値も併せて示す。OD=0.99 では、強度変調のない場合(図3(b))にパターンが認識できないのに対し、強度変調を加えた場合(図3(c))には散乱が有効に抑制され、光源像が回復されることがわかる。

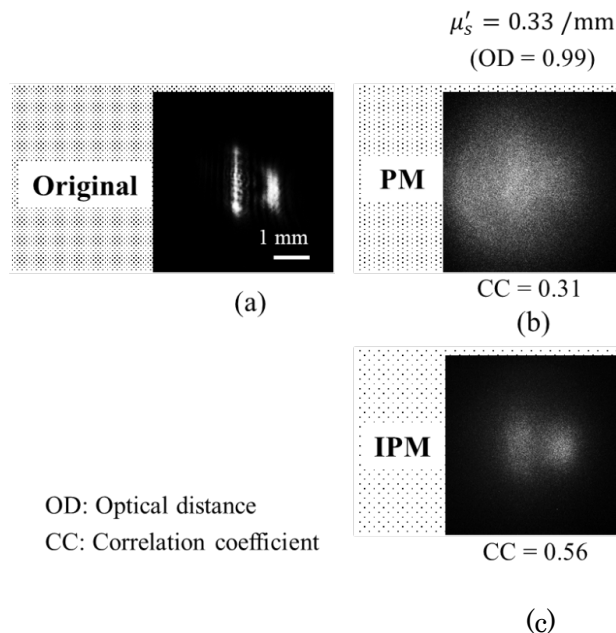


図3 強度情報付加による散乱抑制能の向上：  
(a) 原画像、(b) 位相情報のみによる復元、  
(c) 強度情報を加えた復元

## (4) 散乱媒質の光吸収の影響

生体組織への応用を念頭に、提案手法による散乱抑制能が、散乱媒質の光吸収変化にどのように影響されるのかを調べた。結果を図4に示す。吸収係数 $\mu_a$ を0.00 /mmから1.20 /mmに変化させた場合、 $\mu_a=0.90$  /mmまでは、吸収係数の違いによらず散乱抑制効果が確かめられた。 $\mu_a=1.20$  /mmの場合も、撮像の露光時間を

増加させて信号の SN 比を向上させると、散乱抑制効果が得られた。これらの結果より提案手法は、観測系の SN 比が十分得られる限り、散乱媒質の光吸収変化によらず散乱抑制効果を発揮できることが明らかとなった。

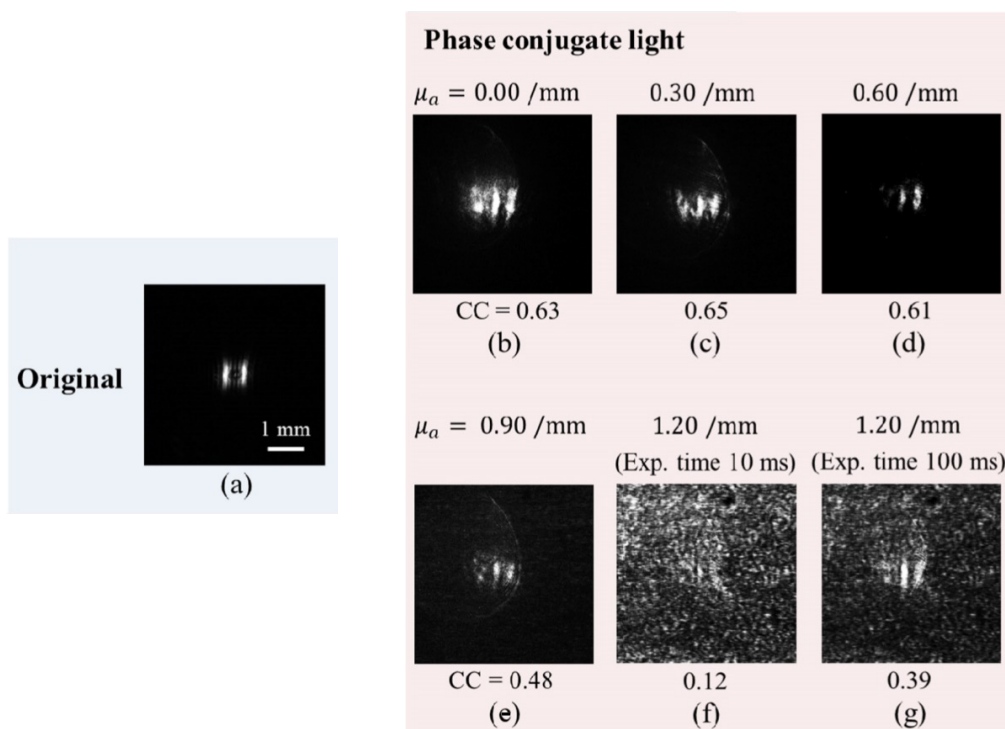


図4 散乱抑制能に対する散乱媒質の光吸収の影響：

$\mu_a$  : 吸収係数, CC : 画像相関係数, 露光時間(a)~(f): 10 ms, (g): 100 ms.

(5) コヒーレンス長の影響

散乱体透過光の場合、干渉に必要なコヒーレンス長は散乱体の厚さの 2 乗に比例することが知られている。ここまでに用いた光源のコヒーレンス長は約 1 cm であり、非常に短かった。したがって、コヒーレンス長の長い光源を用いれば、散乱抑制効果の向上が期待できる。そこで、コヒーレンス長の異なる二種光源を用いて、比較検討を行った。結果を図 5 に示す。コヒーレンス長の長い光源を用いることにより、散乱抑制の適用可能厚み（光学距離 OD）が OD=1 以下から OD=1.5 付近まで向上することがわかる。

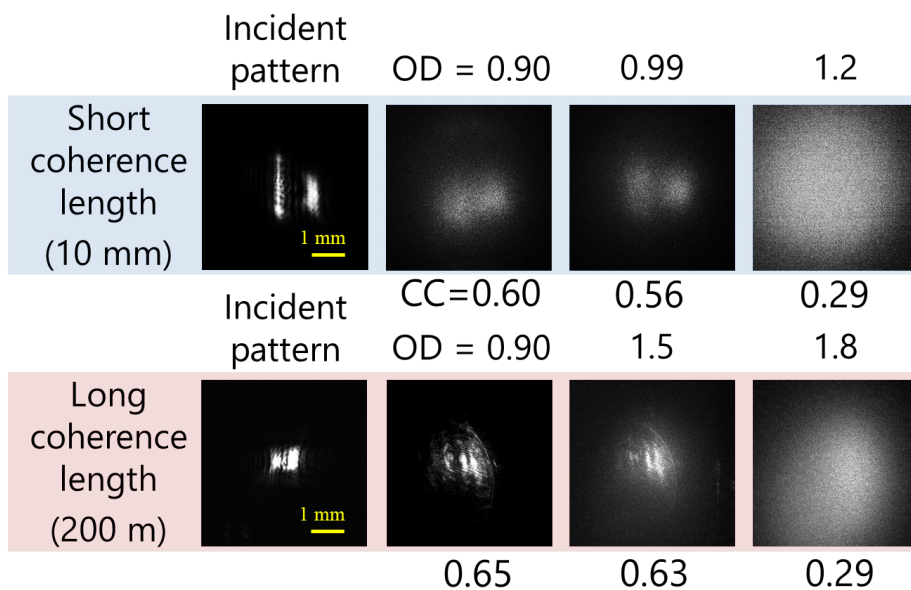


図5 散乱抑制能に対するコヒーレンス長の影響



### (6) 生体組織への適用可能性

生体組織は、強い散乱性だけではなく散乱の不均一さが加わり、散乱抑制の困難さが増大する。そこで、不均一な生体組織に対しても提案手法が適用可能かどうかを実験で検証した。散乱体にはトリササミ肉を用いた。図6に実験結果を示す。以前の研究では、0.15 mm厚みの生体試料が、散乱抑制効果の限界であった。今回コヒーレンス長の長い光源を用いることにより、4倍厚みの生体試料でも散乱の抑制された像が得られることが確かめられた。共焦点系のような他の散乱抑制法を併用せず、ここまでの性能が得られたのは初めての成果である。

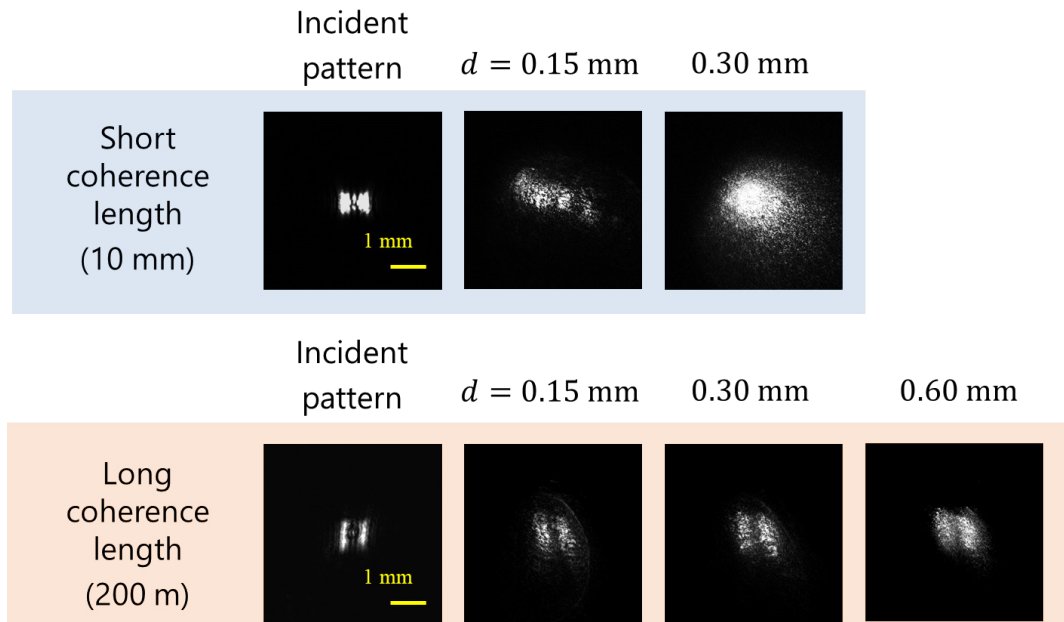


図6 生体組織に対する提案手法の適用可能性：

$d$ :生体組織の厚み

### (7) 結 論

本研究は、生体内部の分光情報を体表から無侵襲的に計測する技術の開発および改良をめざして行われた。そのためには、生体内部で広く拡散して透過した光の中から、特定の体内局所領域を通過した光のみを選択的に検出する必要がある。それを実現するため、位相共役光による時間反転原理を生体散乱計測に導入した。

従来の位相情報のみを反転伝搬させる方法に対し、伝搬光の強度情報も同時に逆伝搬させる方法を考案した。また、従来より性能を向上させた時間反転現象実験システムを開発し、種々の基礎的検討を行った。その結果、多重散乱が顕著になる光学厚み ( $OD=1.0$ ) 付近までは、時間反転原理による散乱抑制が有効なことが確かめられた。次に、生体組織に特有な光吸収の変化に対する提案手法の有効性を調べた。その結果、撮像装置のSN比が保証される限界まで、光吸収の変化によらず、提案手法による散乱抑制が有効なことが明らかになった。最後に、提案手法の生体組織への適用可能性について調べた。その結果、散乱吸収特性が空間的に不均一な生体組織であっても提案手法が有効なこと、また光源コヒーレンス長を増大させることにより適用可能な生体厚みが増大することが実証された。

これらの結果は、これまでにない新たな生体局所分光の可能性を示すものであり、本挑戦的研究(萌芽)の目的は、十分に達成できたものとする。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Nishida Kazuhiro, Kato Yuji, Kudo Nobuki, Shimizu Koichi	4. 巻 126
2. 論文標題 Nonlinear inversion technique for absorption tomography of turbid media using spatially resolved backscattered light	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Optics and Lasers in Engineering	6. 最初と最後の頁 1~11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.optlaseng.2019.105891	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Toda Sogo, Kato Yuji, Kudo Nobuki, Shimizu Koichi	4. 巻 58
2. 論文標題 Influence of absorption coefficient and coherence length on time-reverse scattering suppression using digital phase-conjugate light	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Applied Physics	6. 最初と最後の頁 1~4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7567/1347-4065/aafc1f	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Toda Sogo, Kato Yuji, Kudo Nobuki, Shimizu Koichi	4. 巻 10886
2. 論文標題 Improvement of scattering suppression effect of time-reversal propagation using digital phase-conjugate light	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 SPIE Proceedings	6. 最初と最後の頁 1~6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1117/12.2505213	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Toda Sogo, Kato Yuji, Kudo Nobuki, Shimizu Koichi	4. 巻 9
2. 論文標題 Effects of digital phase-conjugate light intensity on time-reversal imaging through animal tissue	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biomedical Optics Express	6. 最初と最後の頁 1570~1581
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1364/BOE.9.001570	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

[学会発表] 計34件(うち招待講演 6件/うち国際学会 12件)

1. 発表者名 Koichi Shimizu (Keynote)
2. 発表標題 Functional transillumination imaging of animal body with NIR light scattering
3. 学会等名 European Lasers, Photonics and Optics Technologies Summit (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yingdong Chen and Koichi Shimizu
2. 発表標題 Depth Estimation of Blood Vessels in 2D NIR Transillumination Images using Machine Learning
3. 学会等名 第59回日本生体医工学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Youjie Wang and Koichi Shimizu
2. 発表標題 Deblurring of NIR transillumination images by deep learning
3. 学会等名 第59回日本生体医工学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Xiao Wang, Phan Van To Ni and Koichi Shimizu
2. 発表標題 Attempt for transillumination imaging along irregular-shape surface
3. 学会等名 第59回日本生体医工学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yu Du and Koichi Shimizu
2. 発表標題 Development of real-time system for NIR functional transillumination imaging
3. 学会等名 第59回日本生体医工学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yingshuai Fan, Shiyang Liang and Koichi Shimizu
2. 発表標題 Monte-Carlo simulation of light propagation in human tissue for noninvasive measurement of blood turbidity
3. 学会等名 第59回日本生体医工学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yang Cui, Shiyang Liang and Koichi Shimizu
2. 発表標題 Experimental verification of scattering estimation from backscattered light for noninvasive evaluation of blood turbidity
3. 学会等名 第59回日本生体医工学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Gang Wang, Motoshi Sobue, Koichi Shimizu
2. 発表標題 Non-invasive optical measurement of blood turbidity in capillary
3. 学会等名 第59回日本生体医工学会大会
4. 発表年 2020年



1. 発表者名 Koichi Shimizu (Keynote)
2. 発表標題 From War to Peace in Optical Engineering - Befriending light scattering for biomedical applications
3. 学会等名 ISIPS 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 To Ni Phan Van, Trung Nghia Tran, and Koichi Shimizu
2. 発表標題 Three dimensional transillumination imaging of human body using near-infrared light
3. 学会等名 ISIPS 2019 (Best Presentation Award) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shiyang Liang and Koichi Shimizu
2. 発表標題 Development of new optical technique for noninvasive measurement of blood turbidity
3. 学会等名 ISIPS 2019 (Best Presentation Award) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Jiazhe Wang and Koichi Shimizu
2. 発表標題 Extraction of blood vessel image by deep learning in NIR transillumination imaging
3. 学会等名 日本光学会年次学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yu Ye and Koichi Shimizu
2. 発表標題 Noise reduction of hyper-spectral image for NIR functional transillumination imaging of human body
3. 学会等名 日本光学会年次学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Koichi Shimizu (keynote)
2. 発表標題 Seeing-through animal body by scattering suppression of NIR light
3. 学会等名 ISAS 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 To Ni Phan Van, Trung Nghia Tran, Tuan Vo Ngoc Anh, Koichi Shimizu
2. 発表標題 Three dimensional transillumination imaging of human body using near-infrared light - Preliminary study using deep learning -
3. 学会等名 13th SEATUC Symposium (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Gefei Chen and Koichi Shimizu
2. 発表標題 Development of real-time system for near-infrared functional transillumination imaging
3. 学会等名 第58回日本生体医工学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Jiekai Guo and Koichi Shimizu
2. 発表標題 Attempt to estimate absorber depth in two-dimensional near-infrared transillumination image
3. 学会等名 第58回日本生体医工学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ji Huang, Weichang Feng and Koichi Shimizu
2. 発表標題 Simulation of light propagation in human tissue for noninvasive measurement of blood turbidity
3. 学会等名 第58回日本生体医工学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yutong Wang, Shiyang Liang and Koichi Shimizu
2. 発表標題 Optical technique for noninvasive measurement of blood turbidity using differential principle
3. 学会等名 第58回日本生体医工学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 S. Toda, Y. Kato, N. Kudo, K. Shimizu
2. 発表標題 Improvement of scattering suppression effect of time-reversal propagation using digital phase-conjugate light
3. 学会等名 BIOS 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Koichi Shimizu
2. 発表標題 Functional transillumination imaging of human body using near-infrared light
3. 学会等名 Annual Meeting of APSCIT (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Sogo Toda, Yuji Kato, Nobuki Kudo, Koichi Shimizu
2. 発表標題 Effect of digital phase-conjugate light intensity on time-reversal imaging of scattering medium
3. 学会等名 Annual Meeting of APSCIT (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 M. Kitama, H. Kamiyama, M. Yamashita, H. O. Shimizu, G. Okuyama, A. Kikuchi, K. Shimizu
2. 発表標題 Fundamental study for transillumination imaging of arteriovenous fistula
3. 学会等名 Annual Meeting of APSCIT (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Koichi Shimizu
2. 発表標題 Macroscopic 3D transillumination imaging of animal body by scattering suppression of NIR light
3. 学会等名 International Conference on Lasers, Optics and Photonics (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Phan Van To Ni, Tran Trung Nghia, Tuan Vo Ngoc Anh, Koichi Shimizu
2. 発表標題 Three dimensional transillumination imaging of human body using near-infrared light - Proposal of new application of deep learning -
3. 学会等名 12th ISIPS (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 任田崇吾, 加藤祐次, 工藤信樹, 清水孝一
2. 発表標題 デジタル位相共役光による生体組織を介した光源像回復の試み
3. 学会等名 レーザー学会研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 神山英昇, 北間正崇, 清水久恵, 山下政司, 菊池明泰, 奥山豪, 小島洋一郎, 清水孝一
2. 発表標題 臨床応用に向けた内シャント光イメージングの基礎的検討 - 困難な血管狭窄透視実現の試み -
3. 学会等名 第57回日本生体医工学会北海道支部大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Xuan Wang and Koichi Shimizu
2. 発表標題 Estimation of absorber depth in transillumination image by deep learning
3. 学会等名 Optics & Photonics Japan 2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中川紘平, 清水孝一
2. 発表標題 生体の光透視像におけるピクセル毎の連続波長分光解析の試み
3. 学会等名 Optics & Photonics Japan 2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 赤坂謙, 清水孝一
2. 発表標題 深層学習による生体の光透視像改善手法の開発
3. 学会等名 Optics & Photonics Japan 2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Weichang Feng and Koichi Shimizu
2. 発表標題 Simulation analysis on light propagation in inhomogeneous scattering medium for noninvasive optical measurement of blood turbidity
3. 学会等名 第57回日本生体医工学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Zejing Han and Koichi Shimizu
2. 発表標題 Development of optical transillumination system for functional imaging of human foot
3. 学会等名 第57回日本生体医工学会大会
4. 発表年 2018年



1. 発表者名 Liang Shiyang and Koichi Shimizu
2. 発表標題 Development of optical system for noninvasive measurement of blood turbidity
3. 学会等名 第57回日本生体医工学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Xu Luhang and Koichi Shimizu
2. 発表標題 Depth estimation of absorbing object in turbid medium from optical transillumination image
3. 学会等名 第57回日本生体医工学会大会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	加藤 祐次  (Kato Yuji)  (50261582)	北海道大学・情報科学研究院・助教    (10101)	
研究分担者	北間 正崇  (Kitama Masataka)  (50285516)	北海道科学大学・保健医療学部・教授    (30108)	
研究分担者	浪田 健  (Namita Takeshi)  (10571250)	京都大学・医学研究科・特定助教    (14301)	