

平成 30 年 6 月 8 日現在

機関番号：32689

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2017

課題番号：16K14239

研究課題名（和文）位相共役波による時間反転原理を用いた新たな散乱体内部分光計測技術の開発

研究課題名（英文）Development of new technique for spectral measurement in scattering medium using time-reverse principle with phase-conjugate wave

研究代表者

清水 孝一（Shimizu, Koichi）

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

研究者番号：30125322

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,800,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、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し、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分光実現の道を拓くことをめざして、次の成果を得た。

1. 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を明確化した。2. シミュレーションを通し、提案手法の機能最適化を図った。3. 位相共役波による時間反転原理を実現する散乱体計測システムを開発した。4. 生体模擬試料を用い開発システムの性能を明らかにした。5. トリささみ肉の実験により生体組織への適用可能性を実証した。6. OSAのBiomedical Optics Express誌に採掲掲載された。

研究成果の概要（英文）：We conducted this research to open a new possibility for the localized spectral measurement in a turbid medium by introducing the new time-reversal principle using a phase-conjugate wave. The following accomplishments were achieved.

1. In theoretical analysis, we made the fundamental measurement technique to realize the proposed method clear. 2. Through repeated simulation, we optimized the function of the proposed technique. 3. We developed the measurement system to realize the time-reversal principle using the phase-conjugate light. 4. We confirmed the ability of the developed system using a model phantom of animal tissue. 5. We verified the applicability of the system to an animal body in the experiment with chicken breast meat. 6. The result of this study is published in a prestigious journal, Biomedical Optics Express of the Optical Society of America.

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

生体透過性の比較的高い近赤外光を用いることにより、生体内部の生理的変化を体表から無侵襲的にとらえることができる。とくに脳活動をマッピングできる光トポグラフィの有用性は高く、国内外多くの分野でその普及が著しい。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。したがって得られる情報は、検出した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、頭部周辺に多数の光入射点を設け、大掛かりな逆問題を解くことにより断層面の吸光度分布を求める光拡散トモグラフィ (DOT) が、国内外で試みられている。しかしこの方法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。

一方、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、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。これまで我々は、散乱体内部光伝搬の研究を通じ、散乱体内部局所領域の光学的情報を抽出する方法の研究を行ってきた。その中で、生体のような強い散乱体 (平均自由行程1 mm以下)、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する着想に至った。

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。

2年間の研究により、着想を計測法として具現化するとともに、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ところまでを本研究の範囲とする。その成果は、これまで困難とされてきた強散乱体内部の局所領域分光に新たな可能性を拓き、広範な波及効果が期待される。また体表からの無侵襲スペクトル解析の実現は、医学の進歩のみならず患者 QOL の向上に大きく貢献する基礎技術を提供するものと期待される。

3. 研究の方法

2016年度は、まず理論解析により、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、その

結果をもとにシミュレーションを行い、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。2017年度は、前年度の結果を踏まえ、生体内部局所領域分光の計測システムを開発した。これを用い、生体モデルファントムや生体試料を用いて、提案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) 位相共役光への強度情報の付加

正しい位相共役光が得られれば、時間反転原理により局所分光における散乱効果を効果的に抑制することができる。これまでの位相共役光発生方法では、位相情報を共役化することが主眼であり、強度情報はほとんど顧みられなかった。しかし、不均質な生体試料の場合や入射光形状が分布を持つ場合には、明らかに信号光の強度分布は空間的に不均一となる。この問題点を克服するため、我々はデジタル位相共役光に空間的強度変調を行うことを考えた。Fig.1にその原理を示す。

従来のデジタル位相共役光の発生は、一般に1つのSLMとCMOSカメラから構成されたものだった (Fig. 1(a))。それに対し本研究では、Fig. 1(b)に示すように、参照側に透過型SLMと偏光子を配置した。これは透過型SLMで参照光を空間的に変調し、偏光子を通過させることで空間的な強度変調を可能とするためである。

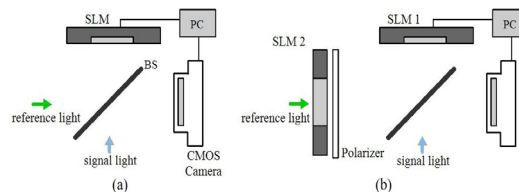


Fig. 1. Digital phase-conjugate light generation system: (a) phase-only modulation, (b) phase and inten-

(2) 時間反転計測システムの開発

開発した計測システムの概略を Fig.2 に示す。Fig. 2(a)の赤線で囲われた部分が、構築したデジタル位相共役光システムである。レーザー光源を出射した光は PBS によって参照光側と信号光側に分けられる。ASLM は強度変調のための空間光変調器、PSLM は位相変調のための空間光変調器、CMOS1 は位相の空間分布計測のための撮像装置である。

Fig. 2(a)に強度情報取得時の光伝搬経路を示す。一様光を object パターンに照射し、透過光を信号光とした。信号光は、散乱体を通じた後、デジタル位相共役光システムに導き、CMOS カメラ 1 でその強度分布を計測した。

Fig. 2(b)に位相情報取得時の光伝搬経路を示す。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 ASLM で強度変調す

る。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 カメラ 1 で記録する。さらに、ピエゾステージを微動させ、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する。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が計算できる。

Fig. 2(c)に位相共役光生成時の光伝搬経路を示す。前プロセスで計算した位相分布から、

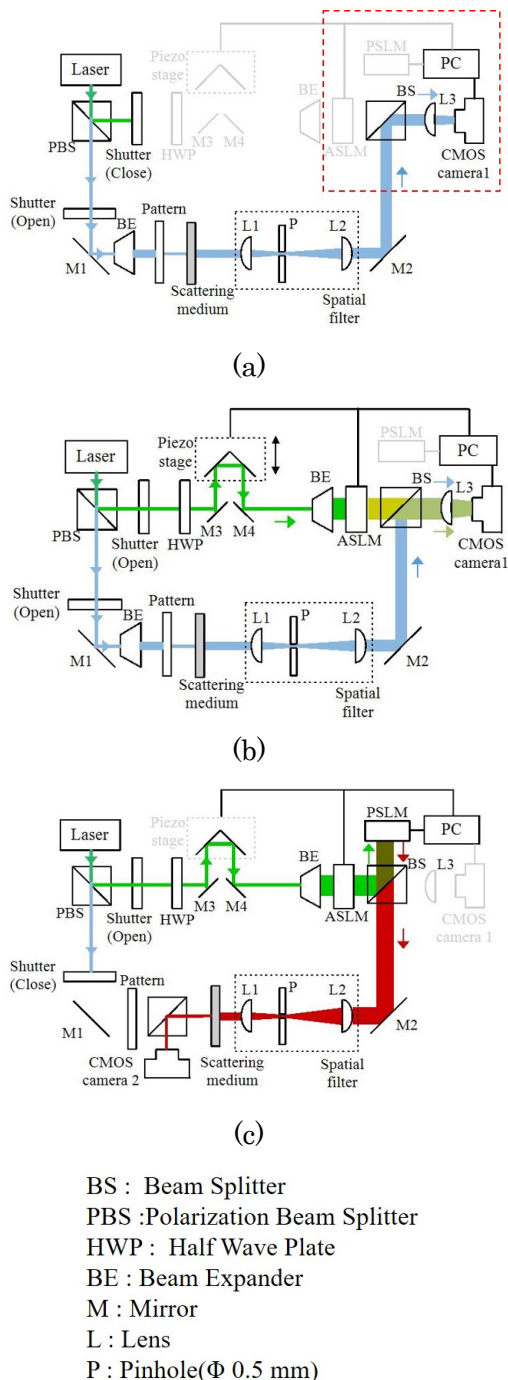


Fig.2 Experimental system to restore incident light shape from scattered light: (a) intensity recording, (b) phase recording, (c) generation of phase-conjugate light.

PSLM のための共役な位相パターンを計算する。PSLM 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、再び散乱体を通して、この透過光を記録用撮像装置 CMOS カメラ 2 で記録する。正しい位相共役光であれば、その時間反転性によって散乱体入射前の信号光形状が CMOS カメラ 2 に記録される。

(3) 開発システムの動作確認

開発したシステムの基本性能を確認するため、単純な形状の入射光に対し、散乱後の光から散乱前の形状を復元する実験を行った。散乱媒質には、厚さ 2 mm の白濁ポリプロピレンシートを使用した。実験では、Fig.2 の構成により、入射光形状の復元を試みた。

Fig. 3 に実験結果を示す。Fig. 3(a)は散乱体入射前の入射光形状を記録したものである。Fig.3(b)は、位相共役光を用いない場合の散乱体透過像である。強い散乱により、入射光形状は認識できない。これに対し Fig. 3(c)は、生成した位相共役光を用いて CMOS カメラ 2 で記録したものである。単純な透過では散乱により大きく拡散してしまう光が、時間反転原理により入射光形状に近づくよう戻ることがわかる。

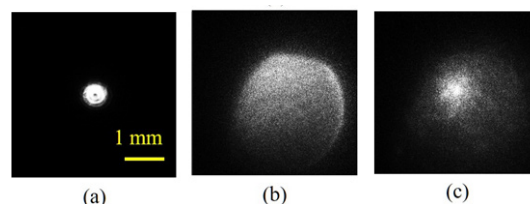


Fig.3 Verification for generation of phase-conjugate light: (a) incident light pattern, (b) observed image with no restoration, (c) image with phase-conjugate and intensity modulation.

(4) 強度情報付加効果の検証

従来法では、一般に散乱体からの出射光は空間的に均一と考え、位相のみ反転した位相共役光が用いられてきた。これに対し、本研究で導入した強度情報付加の効果を実験的に検証した。実験では、既知信号パターンの復元実験を行った。実験結果を Fig.4 に示す。Fig.4(a)は、散乱体透過光撮影時(Fig.2(a))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。つまり、散乱によるボケの影響のない原画像に対応する。Figs.4(b)-4(d)は、時間反転イメージング(Fig.2(c))において、それぞれ位相共役光の位相分布のみ、強度分布のみ、および位相+強度分布により撮影された像である。これらの比較から、位相共役光により散乱ボケが抑制つまり局所透過光強度が正しくとらえられることが確かめられた。また、位相情報のみであった従来法に比べ、強度情報が加わることで、その性能が大きく向上することが

明らかになった。

(5) 開発システムの特性解析

強度情報を加えた正しい位相共役光により、局所透過光強度を選択的にとらえ得ることがわかった。そこで次に、この効果の特性を調べた。実験では、Fig.2の実験系において散乱体の散乱係数を変化させつつ、入射光形状の復元を行った。

実験では、散乱体として寒天とイントラリピッド懸濁液(Fresenius Kabi AG)の混合物を、厚さ3mmの光学セルに封入し、固めたものを使用した。イントラリピッド懸濁液の濃度を調整することにより、散乱係数を $\mu s' = 0.23 \sim 0.40 / \text{mm}$ の範囲で変化させた。その結果、位相情報のみの場合、 $\mu s' = 0.23 / \text{mm}$ でわずかに原画像のパターンがうかがわれた。しかしそれ以上の散乱係数では、パターンの認識は難しかった。一方、強度変調が加わった場合には、 $\mu s' = 0.23 \sim 0.33 / \text{mm}$ まで散乱によるボケが有効に抑制された。ただし、 $\mu s' = 0.40 / \text{mm}$ になると、パターンは認識できなくなった。このような解析を通し、本研究で開発したシステムは、光学濃度 $OD < 1$ の散乱体で有効なことが見出された。

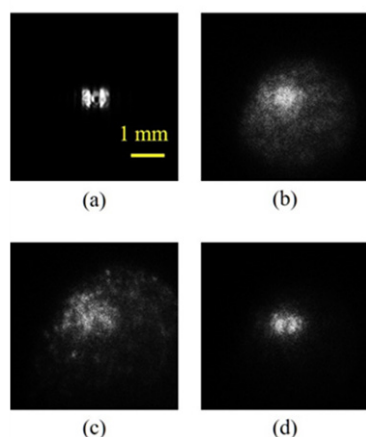


Fig.4 Effect of intensity-component and phase-component on scattering suppression using phase-conjugate light: (a) incident light pattern, (b) observed image with phase-conjugate restoration, (c) observed image with intensity restoration, (d) image with phase conjugate and intensity modulation.

(6) 生体試料への適用可能性

提案手法が不均一な生体に対しても適用可能かどうかを調べるため、生体試料を散乱体として同様の実験を行った。散乱体にはトリささみ肉を用いた。Fig.5に実験結果を示す。Fig.5(a)は散乱体照射光の像であり、透明媒質透過像に対応する。Figs.5(b), 5(c)は、時間反転イメージングにおけるそれぞれ位相共役光の位相分布のみおよび位相+強度分布の場合である。従来法の Fig.5(b)では不鮮明な像しか復元できていない。これに対し、強度

情報が加わることにより、あたかも散乱体が透明に近づいたような像が得られることがわかる。

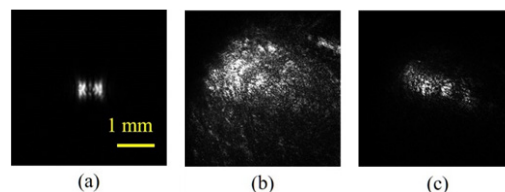


Fig.5 Verification for influence of intensity component on biological sample: (a) incident light pattern, (b) observed image with phase-conjugate restoration, (c) image with phase-conjugate and intensity modulation.

以上のような解析を通し、強度情報を加えた位相共役光による時間反転原理が、不均一な生体試料における局所透過光強度検出にも有効であることが実証された。

(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新たに導入した。その原理的可能性を調べるため、実験的検討を行った。

従来手法では位相情報のみを反転させた位相共役光発生が一般的であった。これに対し、強度情報も正しく反映した位相共役光を生成するシステムを新たに開発した。

開発したシステムを用い、まず位相共役光が正しく生成されていることを確認した。次に、局所透過光強度をとらえていることを確かめるため、散乱体透過像の評価実験を行った。その結果、強度情報を新たに加えることにより、局所透過光強度を正しく計測できることが明らかとなった。次に、散乱体の光学特性を変化させ、開発した計測システムの特性を調べた。その結果、光学濃度 $OD=1$ 程度の散乱体まで、計測システムの性能を維持できることを明らかにした。最後に生体試料を用いた実験を通し、生体組織のような不均一散乱媒質においても、提案手法が有効に働くことがわかり、生体への適用可能性が確かめられた。以上のような研究経過により、本挑戦的萌芽研究の目的は、十分に達成できたものとする。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 4 件)

1. S. Toda, Y. Kato, N. Kudo and K. Shimizu,

Effects of digital phase-conjugate light intensity on time-reversal imaging through animal tissue, *Biomedical Optics Express*, 9(4), 1570 ~1581, 2018. 10.1364/BOE.9.001570

2. Y. Yamakoshi, K. Matsumura, T. Yamakoshi, J. Lee, P. Rolfe, Y. Kato, K. Shimizu and K. Yamakoshi, Side-scattered finger photoplethysmography: experimental investigations toward practical noninvasive measurement of blood glucose, *Journal of Biomedical Optics*, 22, 1-11, 2017. 10.1117/1.JBO.22.6.067001.
3. K. Matsumura, K. Shimizu, P. Rolfe, M. Kakimoto and T. Yamakoshi, Inter-Method Reliability of Pulse Volume Related Measures Derived Using Finger-Photoplethysmography, *Journal of Psychophysiology*, 1-9, 2017. 10.1027/0269-8803/a000197
4. S. Toda, Y. Kato, N. Kudo and K. Shimizu, Fundamental study for scattering suppression in biological tissue using digital phase conjugate light with intensity modulation, Proc. of SPIE, 10251, 1-3, 2017. 10.1117/12.2274053

[学会発表] (計 12 件)

1. K. Shimizu, Macroscopic 3D transillumination imaging of animal body by scattering suppression of NIR light, *Optics 2018* (keynote talk), 2018.
2. P. V. To Ni, A. T. Tran, T. N. Tran and K. Shimizu, NIR transillumination imaging of veins using low-cost camera and scattering suppression, *ISIPS 2017* (Excellent Paper Award), 2017.
3. 清水, 光と通信の医療応用, *北海道医学大会生体医工学分科会(招待講演)*, 2017.
4. S. Toda, Y. Kato, N. Kudo and K. Shimizu, Experimental Study for Scattering Suppression Effect Using Digital Phase-Conjugate Optics with Intensity Modulation, *The 24th Congress of the International Commission for Optics*, 2017
5. K. Shimizu, T. Isomura and Y. Kato, Attempt for wireless noninvasive measurement of blood triglyceride level, *International Symposium on Biotelemetry*, 2017.
6. 清水, 近赤外光による生体透視イメージング, *レーザー学会 (招待講演)*, 2017.
7. 清水, 近赤外線応用の可能性, *TGI ミニシンポジウム (招待講演)*, 2016.
8. Y. Yamakoshi, K. Matsumura, T. Yamakoshi, J. Lee, P. Rolfe, K. Motoi, M. Shibata, Y. Kato, K. Shimizu and K. Yamakoshi, A novel multichannel laser photoplethysmograph for the detection of sidescattered light in a wavelength range with blood glucose absorption, *IEEE EMBC 2016*, 2016.
9. 清水, 近赤外光による生体透視イメージング技術の開発, *ナノカーボンバイオシンポジウム (招待講演)*, 2016.
10. 任田, 加藤, 工藤, 清水, 生体光透視における位相共役光による散乱抑制の実験的検討, *生体医工学シンポジウム*, 2016.
11. 任田, 加藤, 工藤, 清水, デジタル位相共役光を用いた散乱体透視イメージングの基礎的検討, *日本光学会年次学術講演会*, 2016.
12. K. Shimizu, Transillumination imaging of functional change in animal body using near-infrared light, *ISIPS 2016*, 2016.

6. 研究組織

(1)研究代表者

清水 孝一 (SHIMIZU, Koichi)
北海道大学・大学院情報科学研究科・教授
研究者番号：30125322

(2)研究分担者

- ① 加藤 祐次 (KATO Yuji)
北海道大学・大学院情報科学研究科・助教
研究者番号：50261582
- ② 工藤 信樹 (KUDO Nobuki)
北海道大学・大学院情報科学研究科・准教授
研究者番号：30271638
- ③ 北間 正崇 (KITAMA Masataka)
北海道科学大学・保健医療学部・教授
研究者番号：50285516
- ④ 犬島 浩 (INUJIMA Hiroshi)
早稲田大学・大学院情報生産システム研究科
・教授
研究者番号：60367167