

令和元年5月21日現在

機関番号：82626

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K04990

研究課題名(和文) 光波面制御を利用した深部計測のための強度干渉断層イメージング技術の開発

研究課題名(英文) Intensity-interferometric optical coherence tomography with wavefront shaping for deep imaging

研究代表者

白井 智宏 (SHIRAI, Tomohiro)

国立研究開発法人産業技術総合研究所・計量標準総合センター・上級主任研究員

研究者番号：20357239

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：強度干渉法に基づき分散に不感な高分解能の断層イメージングを実現する実用的な光学系を構築すると共に、原理的に避けることのできない複数のアーティファクトを同時に低減する方法を確立した。これにより、当該断層イメージング技術の実用性が明らかとなった。さらに多重散乱光を補正するための波面制御技術の性能を高め、当該断層イメージング技術と融合することで、多重散乱媒質を通じた場合であっても高い分解能で測定サンプルの断層イメージングが可能であることを実験的に証明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

光によるイメージング技術は、医療分野では、各種疾患の低侵襲かつ早期診断を可能にする新しい診断機器の原理になるなど、人々の生活に密着した広範な分野において重要な役割を果たしている。しかし、光を使って生体組織の深部(数ミリメートル程度以上)を高分解能(細胞が識別できる程度)でイメージングする技術は未だ確立していない。本研究の成果は、光を使って生体組織などの多重散乱媒質内部をより深くより高精度に断層イメージングする技術の発展に大いに貢献するものと期待される。

研究成果の概要(英文)：A practical and reliable method of realizing dispersion-insensitive high-resolution optical coherence tomography (OCT) based on intensity interferometry was devised and a recipe was developed for reducing unavoidable multiple artifacts simultaneously. They were implemented experimentally to prove that the intensity-interferometric OCT in question is highly promising as a practical tool for cross-sectional imaging. Furthermore, the wavefront shaping technique for controlling the multiple scattering light was improved and then combined with the intensity-interferometric OCT. As a result, it was found experimentally that high-resolution deeper cross-sectional imaging through scattering media is possible by means of the intensity-interferometric OCT with wavefront shaping.

研究分野：物理光学，統計光学，応用光学

キーワード：コヒーレンス理論 強度干渉法 イメージング 光コヒーレンストモグラフィ(OCT) 量子OCT 波面制御 生体光計測

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

光によるイメージング技術は、天文学や生物学などの基礎科学を支える必須ツールであると同時に、環境計測から製造プロセス検査、および医療診断など、人々の生活に密着した広範な分野において重要な役割を果たしている。特に、医療分野では、低侵襲かつ高精度な計測情報を提供できることから、各種疾患の早期診断を可能にする新しい診断機器の原理として、その重要性が広く認識されるようになった。

これまでに筆者は、糖尿病や高血圧などの生活習慣病の合併症を早期診断することを目的として、高分解能の眼底イメージング技術の研究開発を行ってきた。そこでは、特に、角膜や水晶体の歪みによって乱れた光波面を実時間で補正する補償光学技術を導入することにより、個々の視細胞を識別できるほど高い分解能で網膜像を取得することに成功した。

一方、同様に高精度な生体光計測を目的として、強度干渉に基づく断層イメージングの原理を新たに考案し、その有効性を理論と検証実験により明らかにした。この技術は広帯域光の干渉性を利用する点で OCT (光コヒーレンストモグラフィ) に類似しているが、それとは異なり被測定対象や光学系に付随する分散の影響を受けない性質、および深さ分解能が従来型 OCT と比較して約 1.4 倍向上する性質を併せ持っている。そのため、この技術により、従来型 OCT では難しい生体のより深い部分の断層像を取得できるものと期待された。

### 2. 研究の目的

一般に、生体組織内部をミクロン程度の分解能で光を使ってイメージングする技術には、OCT、多光子顕微鏡、共焦点顕微鏡などがあるが、これらは多重散乱されずに戻ってくる微弱な光を利用するため、せいぜい数百ミクロン程度以下の表層部にしか適用できない。上述の強度干渉に基づく断層イメージングについても同様の制限を受けるため、この技術を使っても測定可能な深さを飛躍的に増大させることは難しい。一方、脳機能計測のための光 CT 技術は、多重散乱光を利用するため数センチメートル以上の深部に適用できるが、その分解能は数ミリから数センチメートル程度に制限される。すなわち、光を使って生体組織の深部(数ミリメートル程度以上)を高分解能(細胞を識別できる程度)でイメージングする技術は未だ確立していないと言える。しかし、最近の研究により、適切に制御(最適化)された光波面を入射すると多重散乱媒質を透過した光であっても 1 点に集光できることが明らかとなり、これを利用した多重散乱媒質中の深部イメージングの可能性が注目されるようになった。

本研究では、筆者らが独自に考案し研究開発を進めてきた強度干渉に基づく断層イメージング技術を高度化し、さらに多重散乱光を補正する波面制御技術を高度化した上で、これら両技術を融合することにより光波を使って生体組織などの多重散乱媒質内部をより深くより高精度に断層イメージングする技術の確立を目指す。

### 3. 研究の方法

目的の達成に向けて、本研究では下記の 3 項目に沿った研究を推進する。ただし、研究推進の過程で新たな問題点や解決策等が見出された場合には、その重要性を精査した上で当初の研究計画を適切に見直し、それらの新しい課題に取り組む方針とする。

#### (1) 強度干渉に基づく断層イメージング技術の高度化

これまでに筆者は、当該断層イメージング技術をシンプルに実現する方法として、従来型のスペクトル領域 OCT とほぼ同じ光学系を利用して必要な 2 つのスペクトル強度を時系列に取得し、演算処理を行うことで被測定対象の断層像を求めていた。しかし、この方法は機械的振動などの外乱の影響を受けやすく、計測結果の安定性にやや問題があった。そこで本項目では、光学系のシンプルさを維持したまま常に安定した計測ができるように、必要な 2 つのスペクトルを同時に取得する新たな光学系を構築する。さらに、当該技術では原理的に避けることのできないアーティファクト(不要な像)について、その発生メカニズムを再検討することで、発生した複数のアーティファクトを全て同時に低減する新しい手法を開発する。

#### (2) 多重散乱光を補正する波面制御技術の高度化

これまでの研究では、液晶空間位相変調器を利用して入射光の波面を制御(最適化)し、多重散乱媒質を透過した光波を 1 点に集光できることを実験的に検証した。しかし、原理の検証が主な目的であったため、採用した最適化法はやや非効率であり、最適化が完了するまでにある程度の演算時間が必要となっていた。そこで本項目では、最適化アルゴリズムを見直すことにより演算の高速化を図ると共に、多重散乱媒質の内部に集光点を形成する方法を新たに考案し媒質の内部イメージングを実現するための要素技術を開発する。

#### (3) 断層イメージング技術と波面制御技術の融合

強度干渉に基づく断層イメージング技術には、従来型 OCT とは異なり、被測定対象および光学系に付随する群速度分散の影響を受けない特長がある。そのため、この技術と波面制御技術を融合することにより、従来型 OCT を使用する場合に比べて、より深部の断層イメージングが可能になるものと期待される。本項目では、世界初の試みとして、前項(1)で高度化された当該断層イメージング技術と前項(2)で高度化された波面制御技術とを融合し、多重散乱媒質を透過した場合であっても、高精度な断層イメージングが可能であることを実証する。

#### 4. 研究成果

##### (1) スペクトル強度干渉断層イメージング技術の新しい実現光学系

スペクトル強度干渉断層イメージング技術(I-SD-OCT)は、筆者らによって量子OCTとスペクトル領域OCTの両概念を融合することにより考案された新しいタイプの断層イメージング技術である。その基本光学系を図1に示す。原理検証のための初期の光学系では、従来型のOCT光学系を若干変形し、I-SD-OCTに必要な2つの平均スペクトルを時系列に取得する方法を採用した。この光学系は、従来型OCTと同様にシンプルな構成であったが、平均スペクトルの時系列測定に伴う不安定性がやや問題となった。

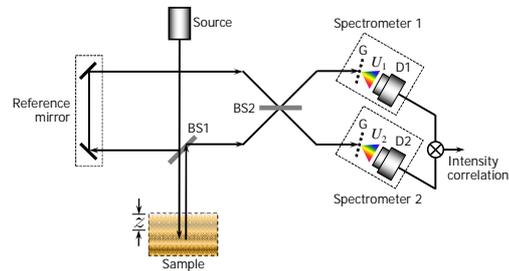


図1：スペクトル強度干渉断層イメージング技術(I-SD-OCT)の基本光学系

そこで本研究では、実用性と信頼性をあわせ持つ新たな実現光学系を構築した。その光学系を図2に示す。図1に示す基本光学系で使用されたビームスプリッタ(BS1, 2)はシングルモードの光ファイバカプラ(OFC1, 2)に置き換えられ、さらに分光分析すべき2光波は、独自に設計した分光光学系へと導かれる。この分光光学系では、1枚の回折格子(G)によって分光された2つのスペクトルが空間的に分離され、それぞれの平均値が1台のCCDカメラによって同時に取得される。広帯域光源には、一般的なOCTでも広く使われるスーパーレミネセントダイオード(SLD)を利用した。このように光ファイバをベースとした光学系は、光学系全体をコンパクトかつフレキシブルに構築できるという点で実用性に優れている。また、2つのスペクトルを1台のCCDカメラにより同時に取得できるため、測定における安定性と信頼性も確保される。

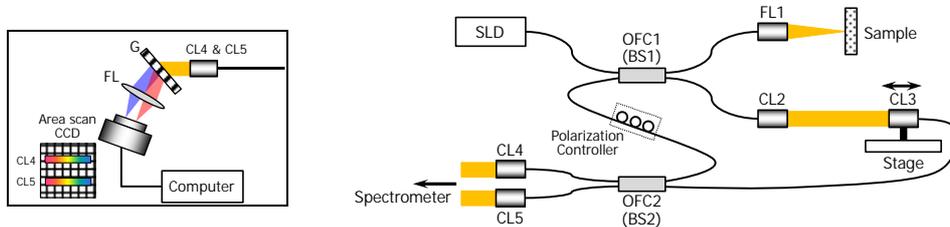


図2：光ファイバカプラに基づくI-SD-OCT実現光学系の(右)本体と(左)分光光学系

図2の光学系を利用して顕微鏡用のカバーガラスを測定した結果を図3(左)に示す。下向きの2つの信号がサンプルの表面と裏面からの反射に対応する。また、2つの信号の中間に存在する信号は、量子OCTでもその存在が明らかにされているアーティファクトである。

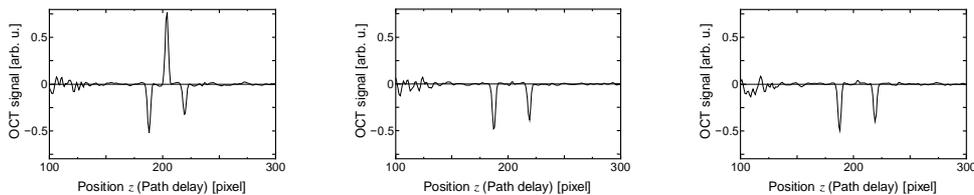


図3：カバーガラス(厚さ50 μm)の測定結果。(左)I-SD-OCTの原信号、(中)検出器の機械的シフト後のI-SD-OCT信号、(右)スペクトルの数値的シフト後のI-SD-OCT信号

アーティファクトは測定サンプルを構成する反射面間の干渉によって発生するため、 $N$ 個の反射面から $N(N-1)/2$ 個のアーティファクトが発生する。図3に示すようにアーティファクトが1つの場合には、分光光学系においてスペクトルと検出器の相対位置を調整することにより、それを低減できることが既に示されている。この手法を図2の光学系に適用した結果を図3(中)および(右)に示す。スペクトルと検出器の相対位置は、検出器を機械的にシフトさせる方法、もしくは検出したスペクトルを計算機内で数値的にシフトさせる方法によって調整できるが、いずれの方法を使ってもアーティファクトのみを十分に低減できることが確認された。

##### (2) スペクトル強度干渉断層イメージングにおける複数アーティファクトの同時低減法

測定サンプルの構造が複雑になり複数のアーティファクトが同時に発生する場合には、上記の方法に基づき全てのアーティファクトを同時に低減することはできない。それは、ある1つのアーティファクトを低減させるために必要なスペクトルのシフト量は、同時に発生する他のアーティファクトに対しては十分に低減させる条件とはならず、逆に増大させる条件になる場合もあるからである。この考察から、スペクトルのシフト量を変化させてI-SD-OCT信号を生成すると、それぞれのI-SD-OCT信号に重畳されるアーティファクトの大きさは多様に変化するこ

とが予想される。そのため、このようにして生成された複数の I-SD-OCT 信号を平均化すると、アーティファクト成分のみが打ち消され、真の I-SD-OCT 信号のみが残るものと期待される。

この平均化に基づくアーティファクトの低減法を実験的に検証した結果を図 4 に示す。4 つの反射面を持つ測定サンプルとして、図 4 (左) に示すように、厚さの異なるカバーガラスの間にスペーサーを挟み込んだ構造を自作した。何の処理も施さない I-SD-OCT の原信号には、測定サンプルの 4 つの反射面に対応する真の I-SD-OCT 信号の他、6 本のアーティファクトが混在している [図 4 (中) 参照]。しかし、スペクトルのシフト量を変えて複数の I-SD-OCT 信号を生成し、それらを平均化すると、6 本のアーティファクトのみが低減され、各反射面に対応する真の I-SD-OCT 信号のみが再現された [図 4 (右) 参照]。さらに複雑な構造をもつ測定サンプルに対しても、同様の方法で複数のアーティファクトを十分に低減できることを確認した。また、この方法には、アーティファクトの低減効果と同時に、信号のノイズ成分を除去する効果もあわせ持つことが明らかとなった。

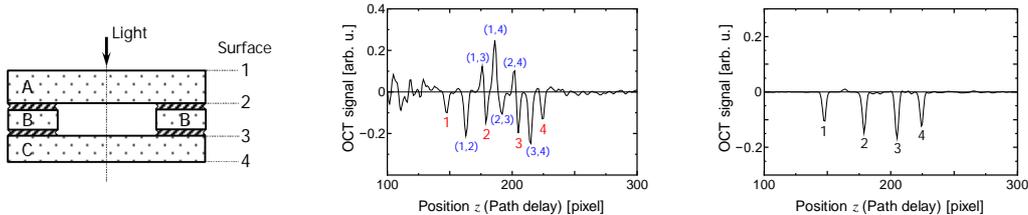


図 4 : 4 面反射サンプルの測定結果 . (左) サンプルの断面、(中) I-SD-OCT 原信号、(右) 平均処理後の I-SD-OCT 信号

### (3) 多重散乱光を補正する波面制御技術の改良光学系

本研究の最終的な目的は、多重散乱光を補正する波面制御技術とスペクトル強度干渉断層イメージング技術との融合であるため、それに適したプラットフォームとなるべく当該波面制御技術の光学系を改良した。その光学系を図 5 に示す。

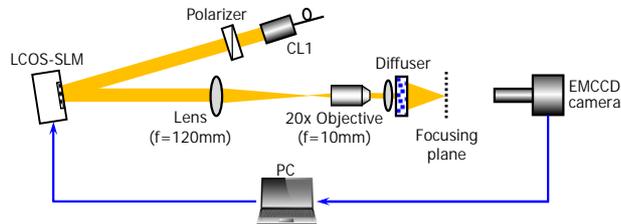


図 5 : 多重散乱光を補正する波面制御技術の改良光学系

可視から近赤外域までの光波の制御(位相変調)が可能となるように、それに対応する液晶空間位相変調器(LCOS-SLM)を導入した。また、位相変調器への入射光をファイバ接続のコリメータレンズ(CL1)からに変更すると共に、全体ができるだけコンパクトになるように光学系を再設計した。さらに、既に構築した断層イメージング装置との接続を容易にするために、当該波面制御光学系全体を可搬型のブレッドボード上に構築した。この改良光学系の実現により、多重散乱媒質を通した光波をフォーカシングする波面制御技術の単独での性能評価に加え、それを他の光学系と融合した場合の効果についても容易に評価できるようになった。

### (4) 多重散乱光を補正する波面制御技術の高速化

多重散乱媒質を通した光波をフォーカシングする波面の最適化法として、各モード(直交基底)の位相を逐次変更し焦点位置の強度を最大化するように位相値を決定するフィードバック法を採用し、その高速化を目指した解析アルゴリズムの再検討を行った。その結果、大幅な高速化を図るためには、フィードバック法には限定せずに新たな方法を含めた検討が必要であることが明らかとなった。これは、本研究の最終目的となる波面制御技術と断層イメージング技術の融合を実現する上で最も重要な基礎技術のひとつとなることから、当初計画していた散乱媒質内部に集光点を形成する方法の研究に換えて、この問題を優先的に実施した。

具体的には、波面の最適化を高速で行う方法として、入射光の位相を空間的に分割しそれぞれを異なる周波数で時間変調する新しい原理を考案し、その効果を理論的に明らかにした。さらに、この原理を実装し基本性能の実験的評価を行い、液晶空間位相変調器の応答速度の制限により期待される効果が十分には得られないことを明らかにした。しかし、この結果は原理自体を否定するものではなく、より高速な応答速度を持つ空間位相変調器の導入により、問題を解決できることを示唆するものとなった。ただし、MEMS 型の分割鏡など高速な応答速度を持つ空間位相変調器は一般に高価であるため、より安価に同様の目的を達成する解決策として、時間変調と空間変調を分離して実施する方法を新たに考案し、その実現に向けた検討を開始した。

### (5) 断層イメージング技術と波面制御技術の融合

波面制御(最適化)技術の高速化が現時点では実現されていないことから、図 5 に示す波面制御光学系に高速ではないが安定した動作が期待されるフィードバック法に基づく最適化アルゴリズムを実装し、その性能評価を実施した。入射光が狭帯域のレーザーであっても広帯域の SLD であっても最適化前は焦点面に散乱光が広がるが、最適化により散乱光は鋭くフォーカスされ

焦点面に微小スポットが形成されることが確認された。

最適化の速度以外は満足な波面最適化が実現できたことから、この波面制御光学系をスペクトル強度干渉断層イメージング光学系と融合することで、多重散乱媒質を通した断層イメージングを実施した。両光学系の融合は、図2(右)のフォーカシングレンズFL1に接続していた光ファイバケーブルOFC1を図5のコリメータレンズCL1に接続することにより実現し、測定サンプルは図5の焦点面に設置した。また、測定サンプルとして単純な反射ミラーを利用した。

入射光波面の最適化を行わない場合には、測定サンプルは散乱媒質の影響により散乱光により照明されるため、反射光の大部分は断層イメージング光学系に戻らず、断層像を取得するために必要なスペクトルの干渉は確認できなかった[図6(左)参照]。そのため、この場合は従来型のOCT信号もI-SD-OCT信号も得ることはできなかった[図6(中)および(右)参照]。なお、ノイズを低減するために、図6(右)[および図7(右)]に示すI-SD-OCT信号には、前項(2)で述べた複数アーティファクトの同時低減法(平均操作)を適用した。

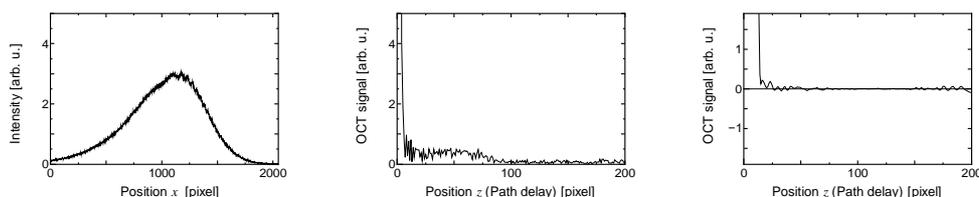


図6：入射光波面を最適化しない場合の(左)検出スペクトルのひとつ、(中)従来型OCT信号、および(右)I-SD-OCT信号

一方、入射光の波面を最適化した場合には、散乱媒質を通していても関わらず、測定サンプルは高強度の微小スポットで照明され、反射光も効率よく断層イメージング光学系に戻されるため、従来型のOCTであってもI-SD-OCTであっても測定サンプルの正常な断層像が取得される(図7参照)。ただし、従来型のOCT信号は散乱媒質を含む光学系の分散の影響により広がるため、分解能の低下は避けられない[図7(中)参照]。一方、I-SD-OCT信号は原理的に従来型OCTに比較して分解能が向上する上に分散の影響を受けない特長をもつことから、本実験のように分散が存在する場合であっても高い分解能で断層像を取得することができる[図7(右)参照]。

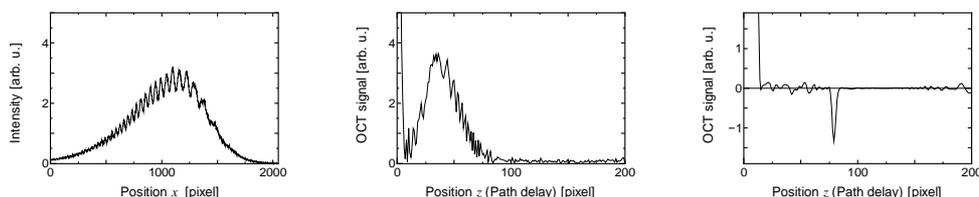


図7：入射光波面を最適化した場合の(左)検出スペクトルのひとつ、(中)従来型OCT信号、および(右)I-SD-OCT信号

以上の結果により、波面制御光学系とスペクトル強度干渉断層イメージング光学系を融合することにより、多重散乱媒質を通した場合であっても高い分解能で測定サンプルの断層イメージングが可能となることが実験的に検証された。

#### (6) 強度干渉法の新しい応用とその体系化

本研究では、当初の計画にはなかった新しい知見として、強度干渉法の原理が干渉計測における位相差増幅に利用できることを新たに見出し、その有効性を理論と検証実験により明らかにした。さらに、従来型の光波振幅干渉計をゴーストイメージング光学系に組み込むことにより、ロバスト性を有する位相計測が可能となることを理論的に明らかにした。

一方、強度干渉法の新しい側面を、特に量子技術を模倣する量子ミメティック技術として捉え、それを歴史的背景と世界的な研究動向を踏まえて体系化した英文の解説記事を出版した。

#### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計9件)

白井智宏, フリバーグ・アリ, 量子現象を模倣した光干渉断層イメージング技術の研究, 分析計測標準研究部門 第4回シンポジウム報告集, 53-64 (2019), 査読無.

T. Shirai, Quantum-mimetic approach to optical coherence tomography, Progress In Electromagnetics Research Symposium 2018 (PIERS 2018 Toyama) Abstracts, 257 (2018), 査読無.

T. Shirai and A. T. Friberg, Intensity-interferometric optical coherence tomography and its no-nonsense role, Proceedings of 2nd Joensuu Conference on Coherence and Random Polarization: Trends in Electromagnetic Coherence, 26-27 (2018), 査読無.

T. Shirai and A. T. Friberg, Practical implementation of spectral-intensity

dispersion-canceled optical coherence tomography with artifact suppression, Journal of Optics, Vol. 20, 045610 (2018), 査読有 .  
DOI: 10.1088/2040-8986/aab245  
白井智宏, 新たな展望を拓く強度干渉イメージング, MICROOPTICS NEWS, Vol. 35, 7-12 (2017), 査読無 .  
T. Shirai, Modern Aspects of Intensity Interferometry with Classical Light, in Progress in Optics, Vol. 62, 1-72 (2017), 査読有 .  
DOI: 10.1016/bs.po.2017.01.001  
白井智宏, 波面制御を利用した高分解能光イメージング, 分析計測標準研究部門 第 2 回シンポジウム報告集, 149-153 (2016), 査読無 .  
T. Shirai, Phase difference enhancement with classical intensity interferometry, Optics Communications, Vol. 380, 239-244 (2016), 査読有 .  
DOI: 10.1016/j.optcom.2016.06.015  
T. Shirai, Improving image quality in intensity-interferometric spectral-domain optical coherence tomography, Journal of Optics, Vol. 18, 075601 (2016), 査読有 .  
DOI: 10.1088/2040-8978/18/7/075601

[学会発表](計14件)

T. Shirai and A. T. Friberg, Interferometry based on classical ghost imaging, Workshop on Information Optics 2019 (2019).  
白井智宏, 波面制御を利用した深部の高分解能光断層イメージング, 2018 年度 計量標準総合センター成果発表会 (2019).  
白井智宏, フリバーグ・アリ, 量子現象を模倣した光干渉断層イメージング技術の研究, 第 4 回分析計測標準研究部門シンポジウム (2018).  
T. Shirai, Quantum-mimetic approach to optical coherence tomography, Focus Session: Enabling Solutions of Nano-photonics, Progress In Electromagnetics Research Symposium 2018 (PIERS 2018 Toyama) (2018).  
T. Shirai and A. T. Friberg, Intensity-interferometric optical coherence tomography and its no-nonsense role, 2nd Joensuu Conference on Coherence and Random Polarization: Trends in Electromagnetic Coherence (2018).  
白井智宏, スペクトル強度干渉断層イメージング法のバリエーション, 2017 年度 計量標準総合センター成果発表会 (2018).  
白井智宏, 新たな展望を拓く強度干渉イメージング, 第 145 回微小光学研究会 (2017).  
T. Shirai and A. T. Friberg, An alternative realization of intensity-interferometric spectral-domain OCT with dispersion insensitivity, The 24th General Congress of International Commission for Optics (ICO-24) (2017).  
白井智宏, 波面制御に基づく散乱媒質を透視する光イメージング, 2016 年度 計量標準総合センター成果発表会 (2017).  
白井智宏, 加藤薫, Seeing through scattering media by controlling wavefront of light, 第 54 回日本生物物理学会年会・シンポジウム「新しい視点を創る光学顕微鏡技術」(2016).  
T. Shirai, Imaging quality of intensity-interferometric spectral-domain optical coherence tomography with dispersion insensitivity, Frontiers in Optics 2016: The 100th OSA Annual Meeting (2016).  
白井智宏, 強度干渉を利用した位相差増幅とその解釈, 第 77 回応用物理学会秋季学術講演会 (2016).  
白井智宏, 波面制御を利用した高分解能光イメージング, 第 2 回分析計測標準研究部門シンポジウム (2016).  
T. Shirai, Dispersion-insensitive optical coherence tomography based on spectral intensity interferometry, The 2nd Biomedical Imaging and Sensing Conference 2016 (BISC'16), OPTICS & PHOTONICS International Congress 2016 (OPIC2016) (2016).

6. 研究組織

(1)研究分担者  
なし

(2)研究協力者  
研究協力者氏名: FRIBERG, Ari T.

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。