

令和元年6月14日現在

機関番号：12601

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K20089

研究課題名(和文) 生体内への音響的な光ファイバ形成

研究課題名(英文) In vivo light guiding with acoustic fields

研究代表者

中川 桂一 (Nakagawa, Keiichi)

東京大学・大学院工学系研究科(工学部)・講師

研究者番号：00737926

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)：生体での光散乱は、光を用いたバイオ・医療応用においてその機能を大きく制限している。そこで本研究課題では、我々は生体内での光の透過率を一桁向上させ、生体深部にて光を局所的に集める光音響技術を開発した。本手法では非線形音響波を用いることで、小さな圧力でも散乱媒質の中に大きな屈折率勾配を生む。散乱体透過後の集光径は60 μ mであり、これはマルチモードファイバと同等の径である。厚さ1mm以上のブタ脳スライスを用いた実験においても提案手法の効果が確認された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

光は基礎研究においては脳の活動の観察や神経細胞の制御、医療においては診断からがん治療まで非常に重要な役割を果たしています。しかしながら、光は生体の中で散乱するため、奥へと一方向へ進んでいきません。そのため、生体の深部に適用するためには、光ファイバーを物理的にさすようなことが行われており、生体組織を傷つけます。本研究では、我々は生体の内部へ通っていくことが可能な音波を用い、光の道を生体内に一時的に生み出す方法を提案・開発しました。本手法を用いることで、用いない場合よりおよそ1桁の透過光率の向上を確認しました。本研究は光のバイオ・医療応用の拡大に資するものです。

研究成果の概要(英文)：Light scattering by tissues limits performance in sensing or stimulation in biomedical optics. In this research, we developed a photoacoustic technique that increases light transmittance by one-order of magnitude and enables light localization in deep tissue sites. Our method generates nonlinear acoustic waves to produce a high refractive index contrast in scattering medium without high-intensity pressure. The size of guiding area is around 60 μ m, which is equivalent or smaller than the diameter of multimode fibers. To show potential use in biomedical fields, we performed light guiding and imaging of fluorescence, through swine tissues with thickness more than 1-mm.

研究分野：医用工学，光工学，音響工学

キーワード：光医療 シンク 音響医療 非線形音響波 光ファイバ 散乱体 パルスレーザ 音響光技術 生体深部イメージング

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

(1) 光は、光線力学療法や光トポグラフィに代表されるように、治療・診断の双方において、非侵襲的な医療ツールとして重要な役割を果たしている。特にレーザーは、指向性があり、選択的な治療が出来ることから多くの治療、診断分野で使われている。しかし、光医療にはその応用範囲に制限がある。生体内の屈折率の不均一性から、光は強く散乱され、指向性を失い、生体深部まで到達することができない。透過率は生体深度に対して指数関数的に減少するため、レーザーは生体内数 mm しか透過することができない。そのため、光医療の応用範囲は体表付近に限定されている。

(2) これまでに、生体に対する光透過性を向上させるために、様々な方法が報告されている。たとえば生体適合性のあるハイドロゲルで導波路を作り移植する手法が提案されているが、この手法は侵襲的である。また、生体内の散乱を補正するよう光の波面を制御する手法も提案されているが、多大な時間をキャリブレーションに費やす必要や、体動など対象が動いた場合に適用ができないなどの課題が存在する。

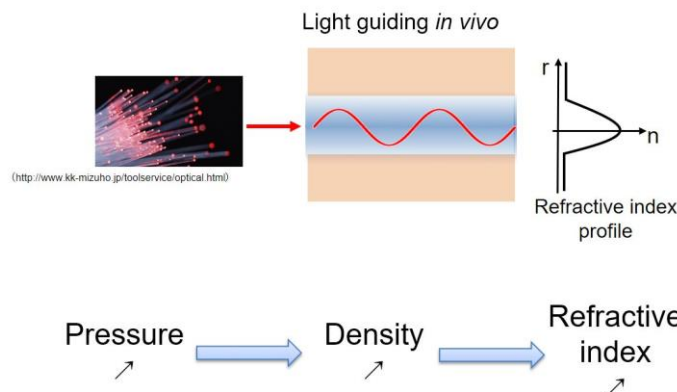
2. 研究の目的

本研究では、非侵襲的な手法を用いて、生体深部に光を導く方法を提案し実証する。具体的には、医療でもよく用いられている音波を用いた生体内導光手法を提案する。

3. 研究の方法

(1) 我々は光を生体深部まで誘導するために、生体内に音場による音響光ファイバを形成する。光は、フレネルの法則から、高屈折率領域の方に向かって屈折する性質を持つ。この物理効果を利用したものがグレードインデックス光ファイバである。この光ファイバは中心のコア部分の屈折率が高い構造をしており、中心に光を曲げながらトラップすることで光を減衰させることなくファイバの先へと誘導している。そこで我々は、光ファイバ同様、生体内に光路として高屈折率領域を生成し、光を生体深部まで到達させる。

Temporal formation of “acoustic” optical fiber



(2) 一般的な医療用超音波を用いると、生体内の散乱に打ち勝つ十分な大きさの屈折率勾配を得るためには、生体にダメージを与えるほどの高い圧力を負荷する必要がある。そこで我々は、非線形な音響波である衝撃波に注目をした。衝撃波は生体内を高い屈折率勾配を保ちながら伝播することが可能であり、非線形性が得られているならば、低いピーク圧力でもその波面で大きな圧力勾配を実現することが可能である。

(3) 非線形音響波の形成のため、従来のピエゾ素子による超音波振動子を大振幅させる方法のほかに、電気放電による瞬間的なエネルギー開放や、火薬の微小爆発などの方法がある。我々は、医療への応用と、その制御性の高さから、パルスレーザーを用いて非線形音響波を生み出す方法を独自に開発している。本研究においても光技術に基づくこの手法を用いて原理検証実験を行った。

4. 研究成果

(1) 提案手法のような屈折率分布を実現する一つの手法として、アキシコンレンズを用いて円筒衝撃波を発生させ、その集束時に光ファイバ様の屈折率勾配を得る実験系を構築した。光源から出射されるナノ秒レーザーパルスを、アキシコンレンズと球面レンズを組み合わせ、リング状の集光を行った。集光先では適度に濃度を調整したカーボンコロイド含有の水をおいた。パルスが液体の中を通過する際、光路上のカーボンコロイドを励起し、それぞれのところから球面音響波が発生する。重ね合わせの原理により、集光形状である円筒状の非線形音響波を生成することができた。

(2) より具体的には次の通りである。音響波発生用のレーザは、パルス幅 5 ns の Nd:YAG レーザを用いた。波長は 1064 nm または 532 nm を状況により使い分けた。頂角 175 度のアキシコンレンズを用い、サンプルの領域で平行光として集束伝播するように焦点距離 200 または 250 mm の球面レンズにて集束させた。サンプルはアブレーションエリアにかからないように、音響波の集束する中央に置いた。

(3) 評価用のサンプルとして、散乱体濃度を調整したイントラリピッド溶液を含有したアクリルアミドゲル、およびブタの脳皮質のスライスを用いた。

(4) 音響波を評価するため、まず高速度撮影を行った。音響波はシャドウグラフ法にて可視化した。照明には 640 nm、パルス幅 20 ns の半導体パルスレーザを用いた。高速度カメラを同期させ、5 Mfps の撮影速度にて観察した。その結果、リング状のアブレーション領域から内向きに伝播する音響波が、その強度を増しながら、最終的には中央で集束する様子が確認された。集束点では背後からの照明光がより強く導光されている様子が確認された。

(5) 更に詳細に透過光を評価するため、対物レンズを用いて拡大観察を行った。観察は引き続きシャドウグラフ法を用い、高速度現象はポンプ・プローブ法にて捉えた。カメラには高感度カメラを用い、観察光には 800 nm のフェムト秒パルスを用いた。また、サンプルには 0.27% イントラリピッドを用いた厚み 3 mm の生体散乱模擬ファントムを用いた。観察の結果、平均でおよそ 60 μm の集光径が照射と反対側の面で得られていることが確認された。

(6) 続いて、生体への侵襲性を検討するため、集束点における圧力を計測した。リング状の集光の一部を隠し、集束点に PVDF ハイドロフォンを置き、計測後、補正した値を算出した。その結果、ピーク圧力は 3.7 MPa 程度であり、生体に害がないと言われている強度であることが分かった。

(7) 本手法を評価するため、様々な散乱体濃度や散乱体の厚みで透過光の計測を行った。まず、透過光を高時間分解能のアバランシェフォトダイオードで計測した。その結果、本手法が大きな効果を示しているのは、音響波が集束している 100 ns 程度の時間幅であり、同期に十分な時間幅が得られていることが確認された。後述のように、実際の使用の際はこの時間幅に対応させ、導入したい光パルスを同期させ照射することとなる。

(8) イントラリピッド (散乱体) の濃度は、評価用の薄い 0.09% 濃度から、生体の散乱特性に近い 0.9% の濃度まで調整して用いた。それぞれのサンプルにて、等しくほぼ 1 桁の透過率向上が得られた。また、散乱体厚みも 2 mm から 10 mm まで実験で用い、やはりそれぞれ 1 桁の透過率向上が得られた。このように、生体模擬ファントムを用いた実験の範囲内で、本研究を提案した際に提示した「散乱係数を実効的に 2 分の 1 にする」という目標が達成された。

(9) 更に生体への適用性を評価するため、ブタの脳スライスを用いた実験を行った。厚みは 1 mm 以上とした。音響波が集束するタイミングで、導入したい光 (532 nm、パルス幅 5 ns) を照射した。透過光観察では、脳の反対側にて優位に透過光が上昇している様子が観察された。また、光の照射面とは反対側に蛍光色素ローダミン β を配置させ、蛍光観察を行った。その結果、音響波の集束点にて蛍光強度が上昇している様子が確認された。この実験は、蛍光観察のみならず、オプトジェネティクスにおける神経細胞の刺激や、光線力学療法によるがん治療など、応用に直結する結果である。

(10) 本研究では、原理実証としてよりシンプルな系で音響波を発生させ、散乱体内の導光を行った。今後は、生体の音響的な散乱特性を補正した系により、生体内でも所望の屈折率分布を生み出し、より光透過率を向上させる技術を開発することで応用を目指す。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 1 件)

- ① Ishijima, U. Yagyū, K. Kitamura, A. Tsukamoto, I. Sakuma, and K. Nakagawa, “Nonlinear photoacoustic waves for light guiding to deep tissue sites” *Optics Letters*, in press.

[学会発表] (計 3 件)

- ① 柳生右京, 石島歩, 北村憲太, 佐久間一郎, 中川桂一 「レーザ誘起非線形音波による生体深部への光導波」 第 19 回「レーザー学会東京支部研究会」電気学会 光・量子デバイス技術研究会, 2019 年 3 月 8 日, 東海大学高輪キャンパス (東京都, 品川区)

- ② 柳生右京, 中川桂一, 高橋優輔, 塚本哲, 佐久間一郎, 小林英津子「円筒衝撃波を用いた生体深部への光導波の基礎検討」平成 29 年度衝撃波シンポジウム, 2018 年 3 月 7 日-9 日, 東北大学 (宮城県, 仙台市)
- ③ 柳生右京, 中川桂一, 高橋優輔, 佐久間一郎, 小林英津子. 圧力場による生体深部への光導波手法の提案. 日本生体医工学会関東支部若手研究者発表会 2017, 2018 年 11 月 18 日, 千葉大学 (千葉県, 千葉市)

[その他]

<http://www.bmpe.t.u-tokyo.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究分担者

(2) 研究協力者

※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。