

令和 5 年 6 月 14 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K04421

研究課題名(和文) 生体組織内部にある蛍光体の高感度検出を可能とするタイムドメイン蛍光法

研究課題名(英文) A high-sensitive time-domain method to identify fluorescence targets in thick biological tissue

研究代表者

西村 吾朗 (Nishimura, Goro)

北海道大学・電子科学研究所・助教

研究者番号：30218193

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：生体組織深部の蛍光体を高感度高精度に同定する方法に至る研究を行った。生体組織のような濃い散乱体中での散乱係数の振る舞い、観測方向が及ぼす影響などをタイムドメイン法を用いて得られる時間応答関数の計測結果をもとに議論した。濃い散乱体中での散乱係数の議論には散乱体粒子の排除体積効果について、また角度を変えた場合には時間依存の拡散方程式の解から求められた流れの影響を考慮する必要があることの2つがわかった。さらに、単純な形を持つ蛍光体の位置同定に関して、直方体を仮定した方法を検証し、より単純な点とした場合の蛍光の時間応答関数のピーク時間を求めた。また、その位置を決める最少のデータ点数を求め証明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

生体組織などに埋め込まれた蛍光体の高感度高精度な同定のためには、散乱体組織のなかの光伝搬を解析する必要があったが、本研究ではそのうち、散乱の度合いに当たる散乱係数が濃度に対する振る舞いや計測データの角度依存性に対して、解析的なアプローチから物理的な解釈を可能とした。また、蛍光体の位置の同定に関して、数学的に厳密な議論を行った。このような基礎的なアプローチからもたらされた物理的な理解はこれまでにあまりなく、今後の方向性への指針を与えるものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：We studied the basic properties of scattering and light transport to improve the identification of fluorophores embedded in biological tissue. We found that the excluded volume effect dominantly affects the scattering coefficient in dense scattering material. On the other hand, we also found that the angle-dependent temporal response function is well explained by considering the flow term derived by the photon diffusion equation. Further, we have discussed the identification of fluorophores with a simple shape for this distribution. First, we derived an analytic expression of the fluorescence temporal response function with a cuboid shape and demonstrated its identification. Then, we discussed a point target model of fluorophores for a mathematical analysis of the inverse problem. We derived the analytic expression of the peak time of the response function. We also proofed the minimum number of data to identify the target.

研究分野：医用生体光学

キーワード：多重散乱 蛍光 逆問題 散乱係数 時間応答関数 ICG

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

臨床現場ではガンあるいはセンチネルリンパ節(SNL)などの患部の同定では RI が多く用いられてきたが、医療者の被曝の問題から RI を用いない同定法の確立が望まれている。それに対しこれまでに ICG(Indocyanine Green)蛍光を用いたリアルタイム近赤外カメラによる患部可視化法が外科手術の場で実用化しているが、この方法は表面付近の2次元蛍光分布しか見ることが出来ず、組織深部からの蛍光を見ることはできなかった。そのため、組織深部の蛍光体を高感度で検出し、その位置などを特定する手法が求められている。一方、本研究までに組織深部の蛍光体の有無の検出あるいはその分布の定量化について研究を行ってきた。特に蛍光の時間応答関数に注目し、背景光の時間応答関数との違いを利用した高感度検出法を提案した。また蛍光体の分布の定量化すなわち3次元蛍光体可視化について議論してきた。前者はリアルタイムで可能となり得るが、深さ情報が得られず、後者は一般の形状同定まで拡張できるが計測と解析に時間を要しそのままではリアルタイムで用いるのは不可能である。また、後者はデータに強く依存し安定的に画像再構成が難しいという問題もあった。これらの問題を解決するためには、蛍光の時間応答関数の基礎的な性質および光伝搬の基礎を理解し、新しい方法を提案する必要があった。

2. 研究の目的

この研究では、タイムドメインデータ、すなわち蛍光の時間応答関数を利用し、蛍光体を高感度に検出し深さなどを安定的に同定するための基礎的な方法論を構築することが最終的な目的である。本科研費の範囲では、そのうち特に、蛍光の時間応答関数の性質を調べ、また散乱体である生体組織の伝搬に関して議論しその性質を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

蛍光の伝搬を議論する上で、散乱体中での光伝搬に関して理解する必要がある。本研究では時間分解法を用いて散乱光の時間応答関数を計測し、時間応答関数から散乱係数を決め、それを記述するモデルに関して検討する。一方、散乱光の計測の角度依存性に関して同様の実験およびモンテカルロ(MC)法によるシミュレーション、さらにそれを記述するモデルを検討する。また蛍光の時間応答関数の性質を数学的な観点から解析する。特に、蛍光の時間応答関数を記述する2つの微分方程式から得られる解析的な解を用いて、単純な形状を仮定した画像再構成、さらに、その解の極限的振る舞いを厳密に議論することにより、時間応答関数のピークの性質、また蛍光体を点光源とした時の位置同定のための最小限のデータ数などを議論する。実験的には ICG 蛍光を用いる場合の長波長での性質を議論しその波長域の可能性を議論する。

4. 研究成果

(1) 散乱係数の散乱体濃度および波長依存性の計測とその解析

散乱体としてイントラリピッドを用い、その濃度に対する散乱係数変化を系統的に調べた。最初に 780nm のパルス光源からの光を入射し、容器の境界が無視できる容量のサンプル中を拡散する光の時間応答関数を、時間相関単一光子計数法で計測した。得られた時間応答関数から、半空間を仮定した拡散方程式の解に当てはめることにより、換算散乱係数が決定された。さらに、波長を変え同様の計測を行い、散乱係数の波長依存性を得た。散乱係数は、濃度の低いところではほぼ直線的に変化をするが、濃度が濃くなるにつれそれから散乱係数が低くなる方向にずれた。この結果は、1 次の補正式 $\mu_s(\rho) = \mu_{s0}[1 - \rho/(2\rho_0)]$ で良く合わせることができた。

ここで、 μ_0 は体積分率が1の時の換算散乱係数になり、散乱断面積に比例する量である。 ρ_0 は、散乱係数が最大になる体積分率の値になり、非線形性の強さを表す。次に波長依存性を解析するために干渉散乱理論に注目した。干渉散乱理論では、散乱粒子からの散乱波が遠方で干渉することにより、散乱係数の変化を定式化する理論である。この理論では、静的構造因子にその効果が含まれ、体積分率依存性がそれを通じて現れる。実験的に1次の補正で良く合うことから、静的構造因子の濃度に対し1次の項を調べることにした。Percus-Yevickのモデルについて、単分散の散乱粒子を考え、濃度の1次までの項を求めると、

$$\mu_s(\rho) = \left[\frac{6\rho}{\pi d^3} \sigma_M(1-g_M) \right] \left[1 - \frac{96\rho}{(1-g_M)\bar{x}_s^3} \int_0^1 du \bar{P}_M(1-2u^2) [\sin(\bar{x}_s u) - \bar{x}_s u \cos(\bar{x}_s u)] \right]$$

となり排除体積のみを考慮したモデルと一致することがわかる。ここで、 σ_M, g_M, \bar{P}_M は単独散乱粒子に対しMie散乱を仮定した時の散乱断面積、異方性因子、規格化した位相関数である。濃度の1次でおおよそ結果が説明できることから、排除体積効果が散乱係数の非線形性の主たる要因であったことが示唆される。上式の \bar{x}_s は、サイズパラメータと呼ばれ粒子径と波数の積に比例する量である。そのためこのパラメータを用いて波長依存性が議論できる。ここではサイズパラメータが小さいとした極限で位相関数および正弦および余弦関数を展開して定積分を実行し、解析的にその振る舞いを調べた。その結果は、

$$\rho_0 \sim \left[4 - \frac{16}{15} \cdot \frac{1-3/2g_M}{1-g_M} \bar{x}_s^2 \right]^{-1}$$

となった。サイズパラメータが小さいところでは、 $g_M \rightarrow 0$ であるため、 ρ_0 は正で絶対値はサイズパラメータが大きくなると大きくなり干渉効果が小さくなると言える。すなわち波長が長くなると干渉効果が強くなることからわかる。定性的にこの結果は実験結果と一致する。実際のサイズパラメータは大きい場合定量的な議論においては積分を数値的に実行する必要がある。また、多分散であることも考慮する必要がある。以上により、散乱体濃度が濃い場合の散乱係数が干渉効果により濃度に対する直線性が失われ、その原因は排除体積効果を通じて起こることがわかった。

(2) 時間応答関数の角度依存性の計測、シミュレーションとその解析

散乱体試料として、イントラリピッドを用い、出射光の方向による時間応答関数の違いを検討した。その結果、入射出射点間を結ぶ線と入射面の法線で作る平面において強度の角度依存性がコサイン則からずれるとともに、入射方向を見込む方向からの時間応答関数は速くなりその逆方向は遅くなるという結果を得た。この結果をより詳細に検討するためにMCシミュレーションと理論解析とを比較した。通常、拡散方程式の解で解析する場合、角度依存性は顕に現れない。しかし、拡散方程式はふく射輸送方程式のP1近似として導かれることに注意すると、観測される光強度は $1/(4\pi)\phi + 3/(4\pi)\theta \cdot J$ の形を取り、fluenceの項 ϕ 以外に流れの項 J が含まれることがわかる。流れの項は、方向 θ に依存しここから角度依存性が現れるものと考えられる。拡散方程式の半空間を境界条件として解いた解析解を方向で微分することにより J を算出しその動径方向の成分 J_p を求めると、

$$J_p(\rho, t) = \frac{\rho}{4ct} \phi(\rho, t)$$

となることからわかる。観測される強度は、鉛直成分とこの成分の和で表されるが、角度 ψ を変えるとこの成分の割合が角度に従い変化するためそれにより角度依存性が現れる。この結果をMCシミュレーションと比較する。MCシミュレーションでは入射点を見込む方向から反時計

回りに I-IV と 4 分割し、天頂角方向はその余弦を 10 分割しそれぞれの領域での時間応答関数を得た。観測される強度を、界面の屈折率の違いまで考慮したものを $M(\rho, \phi, t)$ と表した。一方、上式に現れる t^{-1} 依存性の角度依存性部分を $a(\rho, \psi)$ とした。図 1(a)は、入射点を見込む方向に対する方向 I に対し直交する方向 II の時間応答関数の比を取

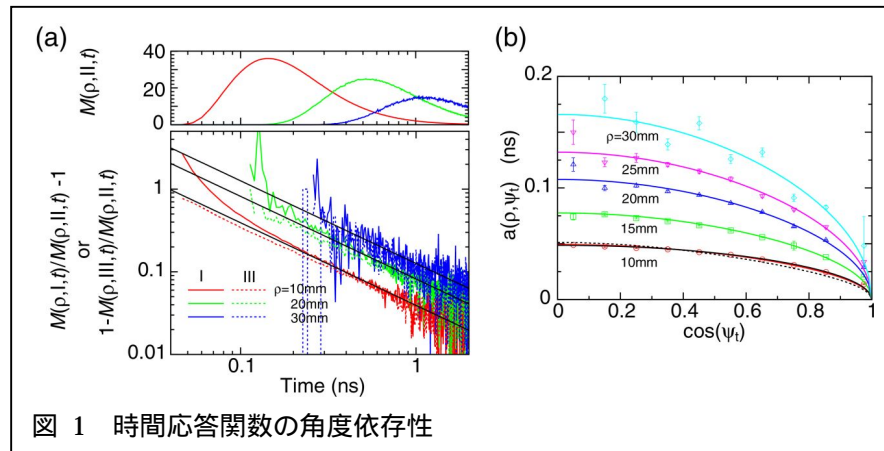


図 1 時間応答関数の角度依存性

ったものである。検出の天頂角余弦の区間は 0.5-0.6 である ($\psi = 53.1 - 60^\circ$)。比を用いることにより、 t^{-1} 依存性を取り出して示すことができる。図の黒実線は t^{-1} 依存性を示し、それぞれの比に合うようにあてはめたものである。速い時間範囲では黒実線との食い違いが見られるものの、時間が遅くなるに従いよく一致し、 t^{-1} 依存性に従うことがわかる。また、入射点からの距離 ρ に依存して比の値は大きくなり、理論からの予測と一致する。さらに、図 1(b) にプロットした t^{-1} 依存性の角度依存性の大きさ $a(\rho, \psi)$ を見ると、理論から予測される実線と MC シミュレーションから得られた各点とが良く一致していることもわかる。このことにより、検出角が変わることによる時間応答関数の変化は流れの項によると結論された。この結果は、実験において検出角が動くような状況では計測結果が変わることを意味し、画像再構成のモデルではそれを考慮する必要がある。その一方、積極的に角度依存性を用いることにより、さらなる情報を取り出せることが期待できる。

(3) 散乱体に埋め込まれた直方体形状の蛍光体画像再構成

直方体の蛍光体を仮定し、そこからの蛍光の時間応答関数を拡散方程式から解析的に求めた。ここでは、励起光の伝搬では蛍光体からの吸収を無視するという近似を行った。決めるべき未知数は 7 個(直方体の中心位置、3 辺の長さ、蛍光体量)であり、この解析解を用いることにより通常の Levenberg-Marquardt 法によるパラメータ決定が可能となった。実験データとしては、牛肉を生体組織と見立てそこに ICG 溶液を挿入したキャピラリ(直径 2mm 長さ 8mm, $1\mu\text{M}$ ICG イントラリピッド溶液)を埋め込み、それに対しタイムドメイン計測から得られた時間応答関数をデータとして用いた。その結果は、正確に位置が再現することもあるが、用いるデータの選択に位置再現性の結果が強く依存すると言うものであった。特に、深さ方向の片の長さと同観測面に平行な面内の大きさが相関した傾向があり、深さ方向の決定が大きく影響していると言う問題があることがわかった。詳細は、C.Sun *et.al.*, JOSAA37(2020)231 に発表した。

(4) 散乱体に埋め込まれた点光源状の蛍光体からの時間応答関数とその解析

直方体より単純な系として蛍光体を点光源としたモデルについて解析した。この場合は直方体モデルより単純な蛍光の時間応答関数が得られ、励起光の伝搬と蛍光の伝搬の時間的な畳み込み積分として与えられる。境界の影響は相補誤差関数(CEF)が含まれた形でそれぞれの伝播の式の中に現れる。この時間応答関数の強度が最大になる時間をピーク時間と呼ぶが、ピーク時間は蛍光体の位置に依存し変化するはずであり、その性質を調べるためピーク時間を算出する。

そのためには、CEF に関して極限的な取り扱いをする必要があった。極限としては、 $\xi(t) = (x_{c3} + 2\beta Dct)/\sqrt{4Dct} \gg 1$ および $A + B \gg |A - B|$ なる条件を用いる。ここで、 A, B は、 $A, B := \sqrt{|x_{s,d} - x_c|^2/4Dc}$ であり、入射位置 x_s から蛍光体の位置 x_c と蛍光体から検出位置 x_d に拡散的に至る時間に対応する量である。この仮定は蛍光体の深さ x_{c3} が十分深く、また入射および検出位置の中心近くにあることに対応する。さらにピーク時間 t_p が $(A + B)/2 \gg t_p \gg x_{c3}/2\beta Dc$ なる条件を満たしているとする、

$$t_p = 7[-1 + \sqrt{1 + 32/(49\mu_a c(A + B))}]/(4\mu_a c)$$

となる。生体組織の標準的な値を入れた場合、ここから求められるピーク時間はおよそ仮定を満たすことも示された。よって、ピーク時間は蛍光体との距離におおよそ比例する関係になることがわかった。

さらに点光源とした蛍光の時間応答関数を $\rho_\alpha = x_\alpha/D, \tau = ct/D, b = \beta D$ のような置き換えを用いることにより、距離と時間を無次元化する一般化を行った。この置き換えを用いて点光源の位置を決めるための最小限のデータ数に関して議論した。まず無次元化した解に関して、極限の振る舞いを記述し、それにより逆問題の解の安定性を議論した。すなわち、与えられたデータ h に対し、パラメータ a を用いて $G(a) = h$ で書けるとして、パラメータ a を求める逆問題を考えるとき、真の解の周辺で $G(a)$ のパラメータに対する勾配 $\nabla G(a)$ から成る行列に逆行列が存在する (いわゆる Determinant Condition: DC) ことを示すことである。ここでは蛍光体の発光強度がわかっているものとして、その位置をあらわす 3 つのパラメータを決める問題に対して、DC を証明した。また数値的にもそれを確かめた。この結果は、点である蛍光体の位置を決めるためには、独立した 3 つの時間応答関数のデータが必要であることを数学的に証明したことになる。

(5) ICG 蛍光の長波長側の特性の議論

ICG は有機溶媒中あるいはタンパク結合状態であれば、約 810nm 付近を極大とし長波長側になだらかに強度が減衰する蛍光スペクトルを有する。特に長波長側では散乱が減衰するため、通常用いられる $1\mu\text{m}$ よりも短い波長より長波長での計測が有利であるという主張もあるため検討した。まず ICG 溶液のスペクトルを実測した。その結果、蛍光スペクトルは指数関数的に減衰しており、蛍光の最大強度に対し波長 $1\mu\text{m}$ での強度は約 $1/40$ 程度、 $1.2\mu\text{m}$ になると、 $1/800$ 程度まで減衰することがわかった。これに対し、(3)の実験と同様に牛肉を生体組織としてその中に ICG 溶液を含むキャピラリを埋め込みその蛍光像を取得する実験を行ったが、異なる波長間で明確な違いを得ることはできなかった。散乱係数の波長依存性はそれほど大きくないため多重散乱が主体的な環境では長波長域の有利性は示せないのではないかと考察される。背景光の大きさとの比較など今後さらに検討する予定である。

以上、本研究では(1)~(5)の成果を得た。特に(3)(4)の研究の過程で深さ方向の情報を増やす必要性が示唆されており、高感度に深さ方向を同定するためにはその情報量を増やす必要があると結論された。その方法の一つとしては(2)で研究した検出角に対する依存性を利用すること、さらには入射光の角度依存性などを利用した方法が新たに提案でき、今後の高感度・高精度な蛍光体の検出手法への指針が得られたと結論する。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Liu Jijun, Machida Manabu, Nakamura Gen, Nishimura Goro, Sun Chunlong	4. 巻 65
2. 論文標題 On fluorescence imaging: The diffusion equation model and recovery of the absorption coefficient of fluorophores	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Science China Mathematics	6. 最初と最後の頁 1179 ~ 1198
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11425-020-1731-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Sun Chunlong, Nakamura Gen, Nishimura Goro, Jiang Yu, Liu Jijun, Machida Manabu	4. 巻 37
2. 論文標題 Fast and robust reconstruction algorithm for fluorescence diffuse optical tomography assuming a cuboid target	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of the Optical Society of America A	6. 最初と最後の頁 231 ~ 239
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1364/JOSAA.37.000231	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Hitemitsu Toba, Satoru Odate, Katsura Otaki, Goro Nishimura	4. 巻 27
2. 論文標題 The stability condition for the FDTD of the optical diffusion equations	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Optical Review	6. 最初と最後の頁 81 ~ 89
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10043-019-00567-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計15件（うち招待講演 2件/うち国際学会 3件）

1. 発表者名 西村 吾朗
2. 発表標題 拡散光の計測における検出角依存性に関する考察(2)
3. 学会等名 日本光学会年次学術講演会(OPJ2022)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 西村 吾朗, 藤井 宏之, 井上 優輝
2. 発表標題 濃い散乱体における散乱係数に現れる干渉効果のサイズパラメータ展開
3. 学会等名 日本光学会年次学術講演会 (OPJ2022)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 井上 優輝, 藤井 宏之, 西村 吾朗, 小林一道, 渡部正夫
2. 発表標題 時間分解計測によるコロイド溶液の 換算散乱係数の波長依存性とその干渉効果の解析(2)
3. 学会等名 日本光学会年次学術講演会 (OPJ2022)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yuki Inoue, Hiroyuki Fujii, Goro Nishimura, Kazumichi Kobayashi, Masao Watanabe
2. 発表標題 Wavelength dependent interference effects on the light scattering in fat emulsions using time dependent diffuse reflectance measurements
3. 学会等名 8th Asian NIR Symposium (ANS 2022) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 西村 吾朗
2. 発表標題 拡散光・拡散蛍光イメージング -時間領域の計測によるアプローチ
3. 学会等名 第82回応用物理学会秋季学術講演会 シンポジウム「散乱・揺らぎ計算イメージングの最前線」(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西村 吾朗
2. 発表標題 拡散光の計測における検出角依存性に関する考察
3. 学会等名 日本光学会年次学術講演会(OPJ2021)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 井上優輝, 藤井宏之, 西村吾朗, 青木俊晃, 小林一道, 渡部正夫
2. 発表標題 時間分解計測によるコロイド溶液の 換算散乱係数の波長依存性とその干渉効果の解析
3. 学会等名 日本光学会年次学術講演会(OPJ2021)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Y. INOUE, H. FUJII, G. NISHIMURA, T. AOKI, K. KOBAYASHI, M. WATANABE
2. 発表標題 Study on near-infrared light scattering in colloidal suspensions using time-resolved measurements
3. 学会等名 The 20th International Conference on NIR (NIR2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Sun C, Nishimura G, Nakamura G, Machida M, Jiang Y, and Liu J
2. 発表標題 Time-domain fluorescence diffuse optical tomography using a cuboid
3. 学会等名 2020 OSA Biophotonics Congress: Biomedical Optics 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Chunlong Sun, 西村 吾朗, 中村 玄, 町田 学, Jijun Liu, Yu Jang
2. 発表標題 直方体形状を仮定した拡散蛍光トモグラフィ
3. 学会等名 日本光学会年次学術講演会 (OPJ2020)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 井上 優輝, 藤井 宏之, 西村 吾朗, 小林 一道, 渡辺 正夫
2. 発表標題 時間分解計測を用いた近赤外波長帯域におけるコロイド溶液の光散乱に関する調査
3. 学会等名 日本機械学会北海道学生会 (第50回学生員卒業研究発表講演会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西村 吾朗
2. 発表標題 生体組織に局在する蛍光体の高感度検出
3. 学会等名 第3期第5回レーザー学会「レーザーバイオ医療」技術専門委員会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西村 吾朗
2. 発表標題 生体組織中にある蛍光ターゲットの高感度検出(3)
3. 学会等名 日本光学会年次学術講演会 (OPJ2019)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 野村 航希、藤井 宏之、西村 吾朗、小林 一道、渡部 正夫
2. 発表標題 干渉性を考慮したコロイド溶液における光伝搬解析
3. 学会等名 日本光学会年次学術講演会 (0PJ2019)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Koki Nomura, Hiroyuki Fujii, Kazumichi Kobayashi, Masao Watanabe, Goro Nishimura
2. 発表標題 Analysis of interference effects on light scattering in colloidal suspensions
3. 学会等名 The 7th Asian NIR Symposium (ANS 2020)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 星 詳子、山田 幸生、岡田 英史、川口 拓之、西條 芳文、渡辺 英寿、西村 吾朗	4. 発行年 2021年
2. 出版社 エヌ・ティー・エス	5. 総ページ数 628
3. 書名 生体ひかりイメージング 基礎と応用	

〔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	藤井 宏之 (Fujii Hiroyuki) (00632580)	北海道大学・工学研究院・助教 (10101)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究協力者	中村 玄 (Nakamura Gen)		
研究協力者	スン チュンロン (Sun Chunlong)		
研究協力者	町田 学 (Machida Manabu)		
研究協力者	オム ジュンヨン (Eom Junyong)		
研究協力者	リウ ジジュン (Liu Jijun)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関		
中国	南京航空航天大学	東南大学	