

令和 6 年 6 月 5 日現在

機関番号：10101
研究種目：基盤研究(B) (一般)
研究期間：2021～2023
課題番号：21H01393
研究課題名(和文) コンプレックス光波面整形を基軸とする光アクセス可能なマウス脳空間の飛躍的拡大

研究課題名(英文) Dramatical extention of addressable 3D space of optical focusing by complex wavefront shaping

研究代表者
渋川 敦史 (Shibukawa, Atsushi)

北海道大学・電子科学研究所・准教授

研究者番号：80823244
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、生体組織において、光スポットを生成可能な「深さ範囲」および「横方向の範囲(視野)」の従来限界を劇的に改善することを研究目的としている。前者においては、基盤デバイスとしての超高速空間光変調器の開発、および、開発空間変調器を用いた高速波面整形システムの構築に成功した。しかしながら、マウスの脳へ開発技術に応用する段階には至らなかった。後者においては、当初の研究計画通り、超高速な散乱レンズの開発に成功し、視野5mmと空間分解能0.5 μ mの性能を兼ね備えた生体イメージング技術を実現できた。

研究成果の学術的意義や社会的意義
要素技術として開発した超高速空間光変調器は、従来の液晶変調器やデジタルミラーデバイスと比べて、約1000倍高速な平均リフレッシュレート10MHzを実現しているため、光学研究における基盤デバイスの大幅な性能向上を果たしたと言える。また、現状において世界最速の空間変調器であるGrating light valveの変調速度(350kHz)と比較して、開発変調器は約30倍の変調速度を誇る。開発空間光変調器は、本研究の目的を達成するための要素技術としてだけでなく、大面積のパノラマプロジェクタ、超高速光リソグラフィなどへの応用が期待できます。

研究成果の概要(英文)：The objective of this research is to dramatically improve the conventional limits of "depth range" and "lateral range (field of view)" in which optical focusing can be made in biological tissues. In the former, we have successfully developed an ultrafast spatial light modulator as a fundamental device and constructed a high-speed wavefront shaping system using the developed spatial modulator. However, we did not reach the stage of applying the developed technology to the mouse brain. In the latter, as originally planned, we succeeded in developing an ultrafast scattering lens and realized a biological imaging technology that combines a 5 mm field of view with a 0.5 μ m spatial resolution.

研究分野：光学

キーワード：ホログラフィ バイオイメージング 光散乱

様式 C - 19 , F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

共焦点顕微鏡や二光子励起顕微鏡, ラマン顕微鏡などの光学顕微鏡技術では, 「光スポット」を試料上で走査させ, 放出される蛍光信号を基に画像構築を行う。つまり, 多くの従来顕微鏡では, 生体組織に「光スポット」を形成することがイメージングの根幹を担う。しかしながら, 従来顕微鏡では, 直径 0.5 μm (細胞個体の解像に必要なサイズ) の光スポットを形成可能な体積は, 生体組織において $1 \times 1 \times 1$ ($x \times y \times z$) mm^3 程度に制限されている。このようなアクセス可能な体積の空間的制約は, 生命科学のさらなる発展において大きな障壁となってきた。

【A: 制限された横方向の視野】

直径 0.5 μm の光スポットを形成する場合, 一般に倍率 20 倍の対物レンズが必要とされる。この場合, 光スポットを形成可能な視野は, 対物レンズが持つ視野そのものによって制限され, $1 \times 1 \text{mm}^2$ 程度に制限される。このように, 従来市販対物レンズを使用している限り, 横方向の視野を改善することは難しく, 計測可能な生物や生体組織に大きな制限があった。

【B: 制限された深さ方向の視野】

生体組織における深さ方向の視野は, 生体組織の「光多重散乱」によって大きく制限され, 例えば二光子励起顕微鏡の場合では 1 mm 程度, 三光子励起顕微鏡の場合では 1.5 mm 程度である。この光多重散乱をコントロールすることで深さ方向の視野を改善する手法として, 波面整形技術が近年注目を集めている。しかしながら, 現状の波面整形技術は, システムとしての応答速度 (数十ミリ秒) が非常に遅いため, 動的な生体組織へ応用することは難しい。例えば, マウスの脳は, 血流により散乱応答をサブミリ秒スケールで時々刻々変化させていることが知られており, 現状波面整形技術をマウスの脳に応用した例はない。

2. 研究の目的

【A: 散乱レンズによる広視野イメージング】 本研究項目では, この従来対物レンズの視野によって制限された視野 $1 \times 1 \text{mm}^2$ を, 散乱レンズを用いることで, 従来比 100 倍の $10 \times 10 \text{mm}^2$ まで拡大することを目指した。

【B: 近赤外光波面整形システムによる多重散乱光の集光】 本研究項目では, マウス脳における光スポットを生成可能な深さの限界を改善するため, サブミリ秒の応答速度を持つ近赤外光高速波面整形システムの開発を目指した。

3. 研究の方法

【A-1】 散乱レンズの設計・作製

散乱レンズにおける視野特性は, 主に散乱媒質の散乱角度スペクトルの範囲によって決定される。本研究では, 超広視野特性を得るために, 散乱媒質として散乱角度 ± 90 度にわたって均一な散乱分布をもたらすエドモンド社製の Opal Diffusing glass を用いることにした。また, 散乱媒質への入射ビーム径を 4mm, 焦点面を散乱媒質背後から 1.5mm に設定することで, 光スポットの実効的な開口数 0.6 が得られるように設計した。

【A-2】 散乱レンズの原理実証

散乱媒質前後での光波場の入出力特性を事前測定することで, 散乱媒質を散乱レンズとして機能させるための波面解を求めることができる。この入出力特性を「光スポットの生成位置」と「対応する波面解」のライブラリとして使用することで, 空間光変調器に表示する波面パターン

を順次更新し、散乱媒質背後の集光面で光スポットを高速に走査させることが可能になる。

散乱レンズを用いる事で、視野 5×5mm の範囲において、実効的な開口数 0.6 に相当する光スポットのランダムアクセス(任意の位置に光スポットを移動させる手法)が可能であることを実証する。また、培養細胞に対して、この散乱レンズを用いた広視野イメージングを行う。

【A-3】 散乱レンズを用いた生体イメージング

設計・開発した散乱レンズを用いて、最終目標であるマウス脳の皮質領域のカルシウムイメージングを実現したい。例えば、空間的に数 mm 離れた異なる脳機能を司る複数の皮質領域を同時イメージングすることで、神経活動集団の相互作用を観察する。

【B-1】 超高速一次元空間光変調器の開発

高速波面整形システムにおける基盤デバイスとして、超高速一次元空間光変調器(超高速 1D-SLM)を開発する。シリンドリカルレンズによって生成するラインビームを、高速ミラースキャナによって SLM 上を横方向へ高速走査することで、SLM 上の各列に表示される 1D 空間分布 $\{\varphi_1, \dots, \varphi_N\}$ の超高速変調が可能になる。例えば、スキャン周波数 12kHz をもつレゾナントスキャナ(高速ミラースキャナ)と 1000×1000 の解像度を持つ SLM を用いる場合、平均 12MHz の空間変調が可能になる。

【B-2】 マウス脳の近赤外光領域での散乱応答特性の評価

シングルモード光ファイバをマウス脳深部に刺入し、ファイバ先端から脳表面へ出てくるコヒーレント光のスペckルパターン(まだ模様のパターン)の時間変化をカメラによって観察する。これによって、マウス脳深部における近赤外光領域での散乱応答の時間変化特性を評価する。一般に、可視光よりも、近赤外光の方が生体組織における散乱係数が小さいため、散乱応答の時間定数は、近赤外光の場合の方が小さいことが予想される。これにより、高速波面整形システムに求められるフィードバックループの応答速度を見積もる。

【B-3】 近赤外光サブミリ秒波面整形システムの開発

マウス脳深部において光スポットを維持するためには、サブミリ秒の応答速度をもつリアルタイムな閉ループシステムを構築する必要がある。この閉ループでは、主に 4 つのプロセスから構成される。第一のプロセスでは、生体組織(例えばマウス脳)の入出力特性を測定するために、様々な入力パターンを生体組織に入射させる。第二のプロセスでは、入力パターンに対する生組織の出力応答を、光検出器を通してアナログ電圧信号として PC へ転送する。第 3 のプロセスでは、計測した生体組織の入出力特性を基に、最適波面解を PC 上で計算する。最後に、第 4 のプロセスでは、求めた最適波面解を PC から実際の SLM 上に転送・表示する。これら 4 つのプロセスがサブミリ秒で完了するような高速閉ループシステムを開発する。

【B-4】 開発波面整形システムの原理実証実験

ここでは、開発システムをマウス脳へ実際に応用する段階までは想定せず、マウス脳の散乱応答を模倣した疑似試料を用いて、高速波面整形システムの有効性を検証する。

4. 研究成果

【A-1】 散乱レンズの設計・作製 & 【A-2】 散乱レンズの原理実証

設計・作製した散乱レンズを用いて、散乱レンズの原理実証を行った。開口数 0.6 に相当するサイズの光スポットを、5mm×5mm の広視野に生成可能であることを実証した。また、基盤となる SLM として【B-1】で開発した超高速 1D-SLM を用いることで、この光スポットを平均 10MHz の速度で超高速にランダムアクセス可能であることを実証した。目標である 5mm×5mm

の超広視野を実現するためには、入射するビーム径を直径 10mm にすることが必要になる

【A-3】 散乱レンズを用いた生体イメージング

この散乱レンズを用いて、培養 HeLa 細胞を蛍光イメージングする事に成功した。また、マウス脳皮質でのインビボイメージングに向けて、マウス実験を行うための環境を構築した。残念ながら、散乱レンズを用いたインビボイメージングの実証には至らなかった。

【B-1】 超高速一次元空間光変調器の開発

超高速一次元空間光変調器(1D-SLM)の開発を行い、現状世界最速となる 30MHz の変調速度を達成した。この変調速度は、現状の世界最速となる空間変調速度 350kHz [O. Tzang *et al.*, *Nat. Photon.*, **13**, 788 (2019)]と比べて、約 100 倍に相当する。

【B-3】 近赤外光サブミリ秒波面整形システムの開発

平均 10MHz の変調速度を持つ 1D-SLM を基盤デバイスとして、1 ミリ秒応答の高速閉ループ波面整形システムを開発した。第一のプロセスにおいて、計測データを遅延なく PC ヘストリーミングするために、PCIe スロット接続のデジタイザー(Alazartech, ATS9352)をシステムに採用した。さらに、第三のプロセスにおける波面解データの高速転送を実現するため、Vialux 社製の DMD を採用した。加えて、DMD やフォトダイオード、デジタイザーなどを遅延なくリアルタイム制御するために、実験制御コードを MATLAB から C++言語に変更した。現時点で「10 ミリ秒のシステム応答速度」を達成しているが、最終目標である 1 ミリ秒以下の応答速度を達成することができなかった。今後は、閉ループにおける複数プロセスを並列処理するためのマルチスレッド化に取り組む。

【B-2】 マウス脳の近赤外光領域での散乱応答特性の評価 & 【B-4】 開発波面整形システムの原理実証実験

これらの研究項目については、研究計画の遅れから取り組むことができなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Shibukawa Atsushi, Higuchi Ryota, Song Gookho, Mikami Hideharu, Sudo Yuki, Jang Mooseok	4. 巻 15
2. 論文標題 Large-volume focus control at 10MHz refresh rate via fast line-scanning amplitude-encoded scattering-assisted holography	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 2926
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-024-47009-w	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 該当する

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 3件/うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Atsushi Shibukawa, Jang Mooseok, Hideharu Mikami, Yuki Sudo
2. 発表標題 Ultrafast wavefront control involving scattering media
3. 学会等名 International Symposium on Imaging, Sensing, and Optical Memory 2021（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Atsushi Shibukawa, Hideharu Mikami, Mooseok Jang, Yuki Sudo
2. 発表標題 Megahertz Wavefront Control through Scattering Media
3. 学会等名 The 22nd RIES-Hokudai International Symposium（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Atsushi Shibukawa, Yuki Sudo, Hideharu Mikami, Jang Mooseok
2. 発表標題 Wavefront shaping at 10 MHz refresh rate by exploiting the scan speed of a resonant scanner
3. 学会等名 Pacific Rim Conference on Lasers and Electro-Optics 2024（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 渋川敦史, 須藤雄気, 三上秀治, ジャングムサク
2. 発表標題 超高速1D空間光変調を基盤とする散乱レンズによる10MHzランダムアクセス集光走査
3. 学会等名 Optics & Photonics Japan 2023 (招待講演)
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 光変調装置及び集光装置	発明者 渋川 敦史, ムサク ジャング	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2022/035081	出願年 2022年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計1件

産業財産権の名称 光変調装置及び集光装置	発明者 渋川 敦史, 須藤 雄 気, ムサク ジャン グ	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2021-153788	取得年 2022年	国内・外国の別 国内

〔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

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