

令和 6 年 5 月 29 日現在

機関番号：32665

研究種目：挑戦的研究（開拓）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K18198

研究課題名（和文）量子パルスゲートによる極限微弱光を用いた生体断層撮影技術の創成

研究課題名（英文）Development of a tomographic technology for biological objects using quantum pulse gates

研究代表者

井上 修一郎（INOUE, Shuichiro）

日本大学・理工学部・教授

研究者番号：30307798

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 19,900,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、波長 1556 nm、パルス幅 380 fs の光パルスの時間分解測定に量子パルスゲートを適用することで、超高感度な生体断層撮影技術を開発した。灌流固定したマウス脳を試料とし、試料に照射するプローブ光パルスの平均強度が 1.5 mW のとき、波長 1526 nm、平均強度 30  $\mu$ W のポンプ光パルスを用いて、マウス脳内部からの反射光パルスを量子パルスゲートにより周波数上方変換し単一光子検出器で検出した。その結果、57  $\mu$ m の深さ方向分解能、111dB の信号検出感度を達成することができた。この信号検出感度は、ショットノイズ限界の光コヒーレンストモグラフィと同じレベルである。

研究成果の学術的意義や社会的意義

光パルスの時間分解測定に量子パルスゲートを適用することで、試料内部から1回の反射で戻ってくる信号光パルスのみをフェムト秒の分解能で検出する技術を開発した。これにより、試料内部で多重反射して信号光パルスと同時に戻ってくる異なる時間モードを持つ背景雑音を除去し、試料の深部においても高いコントラストの断層画像を得ることができた。本技術は、アルツハイマー病の原因因子の一つと考えられているアミロイド凝集塊を非接触・非侵襲で検出可能な技術であり、アルツハイマー病の早期発見や治療薬の開発が期待できる。また、高効率な光検出器が未開発の中赤外領域において、高効率・低雑音な光検出技術を提供するものである。

研究成果の概要（英文）：We developed an optical time-of-flight measurement system using a time-resolved and mode-selective up-conversion single-photon detector for acquiring tomographic images of a mouse brain. The probe and pump pulses were spectrally carved from a 100-femtosecond mode-locked fiber laser at 1556 nm using 4f systems, so that their center wavelengths were situated at either side of the phase matching band separated by 30 nm. We demonstrated a sensitivity of 111 dB which is comparable to that of shot-noise-limited optical coherence tomography and an axial resolution of 57  $\mu$ m (a refractive index of 1.37) with 380 femtosecond probe and pump pulses whose average powers were 1.5 mW and 30  $\mu$ W, respectively. The proposed technique will open a new way of non-contact and non-invasive three-dimensional structural imaging of biological specimens with ultraweak optical irradiation.

研究分野：量子光学・量子情報

キーワード：量子パルスゲート 周波数上方変換 和周波発生 単一光子検出 微弱光照射 生体断層撮影

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

OCT (Optical Coherence Tomography: 光干渉断層撮影) は、光の干渉性を利用して生体試料内部の構造を高分解能で撮影する技術である。赤外領域の光を用いることで生体内部での光の散乱や水による吸収を抑制し、生体表面から最大深さ 3 ~ 12 mm、深さ方向分解能 5 ~ 12  $\mu\text{m}$  で断層構造を可視化できる。この OCT は眼の網膜のほか、生体内の血管や臓器を非侵襲・非接触で可視化できる技術であり、近年、医療診断で広く使用されている。

OCT は生体試料に干渉度の低い光を照射し、生体内部からの反射光と参照光との干渉により断層画像を取得する。しかしながら、深部で反射した光と表面近傍で多重反射した光との区別がつかないため、多重反射した光が背景雑音となり深部画像の劣化を引き起こす。近年、コンピューターを用いた画像処理による背景雑音の除去が試みられているが、背景雑音だけでなく画像データも除去されている可能性が指摘されている。

### 2. 研究の目的

本研究では、「量子パルスゲート」と呼ばれる量子技術を光パルスによる時間分解測定に適用することで、通常の周波数-時間フィルタでは達成不可能な高い S/N 比を実現し、OCT を凌ぐ撮影深度と高画質を可能とする新たな断層撮影技術の開発を目的とする。さらに、この断層撮影技術を脳血管構造の 3 次元計測に適用し、極限微弱光による脳深部の「観察」を実現することで、光遺伝学を用いた脳活動「操作」の適用範囲を拡大できる新たな生体観察技術であることを実証する。

### 3. 研究の方法

図 1 に量子断層撮影光学系の概要を示す。中心波長 1556 nm、パルス 100 fs のモードロックファイバーレーザーから 4-f フィルタによりピーク波長 1564 nm のプローブ光パルスとピーク波長 1537 nm のポンプ光パルスを生成する。試料へのプローブ光パルスの照射には 2 軸ガルバノミラーを使用する。これにより、高速な 3 次元断層撮影を可能とする。試料からの反射光パルスは光サーキュレータによりファイバーカプラへ送られる。ポンプ光パルスには光遅延器で時間遅延を与え、光フィルタにより波形整形を行う。ファイバーカプラで反射光パルスとポンプ光パルスを合波して周波数上方変換モジュールへ送る。波長 1564 nm の信号光パルスは波長 775.2 nm に変換される。周波数上方変換された光子はシリコン雪崩フォトダイオードを用いた単一光子検出器 (SPCM: 検出効率 ~ 85% @ 700 nm、暗係数: 100 count/sec) で検出される。ここで、光遅延器、光フィルタ、2 軸ガルバノミラーの制御及び単一光子検出器からのデータ取得は Field-Programmable Gate Array (FPGA) により行う。

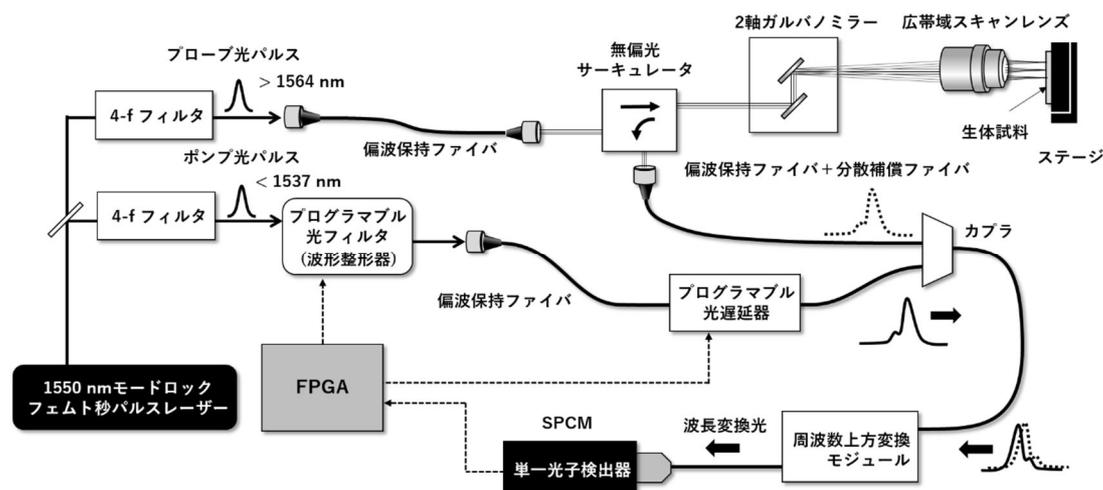


図 1 量子断層撮影光学系

### 4. 研究成果

これまでに開発した量子断層撮影装置は、第三の生体窓 (1550 nm ~ 1800 nm) に含まれるピーク波長 1564 nm のフェムト秒光パルスをプローブ光パルス (試料に照射する光パルス) として用いることで、プローブ光パルスの水による吸収と散乱を低減している。また、フェムト秒ポンプ光パルスによる周波数上方変換 (量子パルスゲート) を反射光パルスの検出に適用することで、フェムト秒の時間分解能と高い S/N 比を達成している。これらにより、OCT に比べ、生体のよ

り深部を高いコントラストで撮影可能である。マウス固定脳を観察対象とした実験では、111 dBの信号検出感度を達成した（通常の OCT の信号検出感度は  $\sim 100$  dB）。また、図 2 に示すようにマウス脳表皮から 2 ~ 3 mm の深さ（大脳皮質、脳梁、海馬）まで断層画像を取得することができた。このとき、プローブ及びポンプ光パルスのパルス幅は 380 fs、平均出力はそれぞれ 1.5 mW と 30  $\mu$ W、深さ方向分解能は 57  $\mu$ m であった。

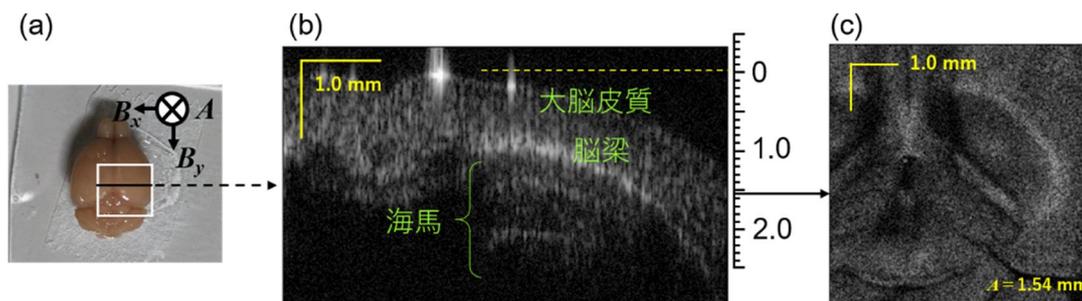


図 2 マウス固定脳の断層画像

(a) マウス固定脳 白枠内をスキャン (b) A- $B_x$  スキャン (c)  $B_x$ - $B_y$  スキャン

この結果をもとに、断層撮影における信号検出感度と深さ方向分解能の改善を行った。信号検出感度の改善には、断層撮影光学系の損失の低減とポンプ光パルス強度の増強による周波数上方変換効率の改善が必要である。一方、深さ方向分解能の改善には分散補正によるプローブ光パルスのパルス幅の低減が必要となる。これらを達成するために、繰り返し周波数 100 MHz、平均出力 520 mW、パルス幅 38 fs のモードロックファイバーレーザーを光源とし、低損失な回折格子を使用した 4-f 光学系の導入と光ファイバーによる分散補償を行なった。その結果、パルス幅  $\sim 240$  fs、平均出力  $> 50$  mW のプローブ及びポンプ光パルスの生成に成功した。これにより、マウス固定脳を試料とした断層撮影において、深さ方向分解能  $\sim 38$   $\mu$ m、信号検出感度  $\sim 130$  dB を達成できると考えられる。

研究期間全体を通して、光パルスの時間分解測定による断層撮影において、背景雑音となる多重散乱光の除去、130 dB を超える信号検出感度を量子パルスゲートにより達成できることを示した。これにより、OCT より試料深部の観察が可能となり、背景雑音除去によるコントラストの高い鮮明な画像を取得できる。深さ方向分解能は現状では  $\sim 38$   $\mu$ m であるが、空間位相フィルタを用いた分散補償により 10  $\mu$ m 以下の分解能が達成可能と考えられる。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Namekata Naoto, Kobayashi Nobuaki, Nomura Kenya, Sako Tokuei, Takata Norio, Inoue Shuichiro	4. 巻 13
2. 論文標題 Quantum optical tomography based on time-resolved and mode-selective single-photon detection by femtosecond up-conversion	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 21080-21080
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-023-48270-7	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 -
1. 著者名 K. Nomura and T. Sako	4. 巻 56
2. 論文標題 Space-time exchanged symplectic integrator approach to temporal-mode selective optical three-wave mixing frequency conversion	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J. Phys. B: At. Mol. Opt. Phys.	6. 最初と最後の頁 095401-095401
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 -
1. 著者名 小林開人, 岸本誠也, 井上修一郎, 大貫進一郎	4. 巻 123
2. 論文標題 光パルスを用いた生体イメージングに対する散乱光解析	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 信学技報	6. 最初と最後の頁 102-107
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
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 -
1. 著者名 三枝美波, 岸本誠也, 井上修一郎, 大貫進一郎	4. 巻 122
2. 論文標題 2次元フーリエ変換を用いた散乱光パルスの伝搬方向解析	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 電子情報通信学会技術研究報告	6. 最初と最後の頁 127-131
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 小林開人, 岸本誠也, 井上修一郎, 大貫進一郎	4. 巻 122
2. 論文標題 光パルスを用いた生体イメージングに対する散乱光解析	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 電子情報通信学会技術研究報告	6. 最初と最後の頁 26-30
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 三枝美波, 柴垣裕紀, 岸本誠也, 井上修一郎, 大貫進一郎	4. 巻 121
2. 論文標題 楕円柱列モデルにおける多重反射光の解析	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 信学技報	6. 最初と最後の頁 154-158
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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7件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 N. Namekata, N. Kobayashi, K. Nomura, T. Sako, N. Takata, and S. Inoue
2. 発表標題 Quantum Optical Tomography using a Time-Resolved and Mode-Selective Frequency-Up-Conversion Detector
3. 学会等名 2023 Conference on Lasers and Electro-Optics/Europe-European Quantum Electronics Virtual Conferences (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 行方 直人、小林 伸彰、野村 絢也、佐甲 徳栄、高田 則雄、井上 修一郎
2. 発表標題 量子パルスゲートを用いた飛行時間計測による生体断層撮影
3. 学会等名 応用物理学会秋季学術講演会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小林開人, 岸本誠也, 井上修一郎, 大貫進一郎
2. 発表標題 波数空間を用いた信号光の抽出
3. 学会等名 電子情報通信学会総合大会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 小林開人, 岸本誠也, 井上修一郎, 大貫進一郎
2. 発表標題 波数空間における光の伝搬方向検証
3. 学会等名 電子情報通信学会ソサイエティ大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 三枝美波, 岸本誠也, 井上修一郎, 大貫進一郎
2. 発表標題 波数空間における光パルスの伝搬方向検証
3. 学会等名 電子情報通信学会ソサイエティ大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 三枝美波, 岸本誠也, 井上修一郎, 大貫進一郎
2. 発表標題 波数空間における反射光パルスの伝搬方向抽出
3. 学会等名 電子情報通信学会総合大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 三枝美波, 中沢 佑, 岸本 誠也, 井上 修一郎, 大貫 進一郎
2. 発表標題 大規模楕円柱列モデルにおける光パルス反射特性
3. 学会等名 電子情報通信学会ソサイエティ大会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 量子断層撮影装置	発明者 井上修一郎	権利者 学校法人日本大学
産業財産権の種類、番号 特許、2022-059587	出願年 2022年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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	行方 直人 (NAMEKATA Naoto) (20453912)	日本大学・理工学部・准教授  (32665)	
研究分担者	高田 則雄 (TAKATA Norio) (50415212)	慶應義塾大学・医学部(信濃町)・講師  (32612)	
研究分担者	大貫 進一郎 (OHNUKI Shinichiro) (80386002)	日本大学・理工学部・教授  (32665)	
研究分担者	岸本 誠也 (KISHIMOTO Seiya) (90843053)	日本大学・理工学部・助教  (32665)	

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
研究分担者	佐甲 徳栄  (SAKO Tokuei)  (60361565)	日本大学・理工学部・教授    (32665)	
研究分担者	小林 伸彰  (KOBAYASHI Nobuaki)  (50611422)	日本大学・理工学部・准教授    (32665)	

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