

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 7 日現在

機関番号：82626

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25390104

研究課題名(和文) 生体光計測のための強度相関イメージング技術の研究

研究課題名(英文) Optical intensity-interferometric imaging for biomedical sensing

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・分析計測標準研究部門・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) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：量子OCT(光コヒーレンストモグラフィ)と周波数領域の従来型OCTの両概念を融合することにより、古典光源を使用しても従来型OCTに比べて奥行き分解能が2倍向上し、かつ分散に由来する分解能の低下を生じない断層イメージングが可能であることを理論的に明らかにした。また、これを実現するシンプルな光学系と、像品質の低下を引き起こすアーティファクトを低減させる実用的な手法を考案し、その有効性を実験的に検証した。さらに、半導体光検出器における二光子吸収を利用した強度相関検出法の適用可能性を実験的に検証した。これらの研究により、生体光イメージング技術の性能向上に貢献する重要な知見を得ることができた。

研究成果の概要(英文)：It was shown theoretically that, by combining the concepts of quantum OCT (optical coherence tomography) and conventional spectral-domain OCT, dispersion-insensitive cross-sectional imaging with a factor-of-2 enhancement in axial resolution is achievable even when a classical source is employed. A simple optical setup to realize such cross-sectional imaging and a method of reducing artifacts that deteriorate the resultant image quality were devised and their performances were verified experimentally. Furthermore, a number of experiments were conducted to demonstrate the applicability of intensity correlation measurements based on the two-photon absorption in a semiconductor detector. All these studies provide useful information with a view to improving the performance of optical imaging techniques for biomedicine.

研究分野：総合理工

キーワード：コヒーレンス理論 強度相関 断層イメージング OCT 量子OCT 二光子吸収

1. 研究開始当初の背景

日本が直面している少子高齢化社会において、現在の経済・社会活動を維持し人々のQOLの向上を図るためには、病気の兆候を早期診断し発症する前に対処する予防医学の確立が急務となる。その発展には、生活習慣病などの死亡率の高い疾患を高齢者にも負担なく手軽に診断できる機器の導入が必要となる。その要求を満たす機器のひとつとして、光を使った生体イメージング機器の重要性が広く認識されるようになってきた。

光(可視～近赤外域)は生体組織および細胞に対して侵襲性が極めて低く、かつ高速・高感度・高分解能の計測を可能にするが、その特長に由来して外乱に対しても鋭敏に反応する性質をもっている。そのため生体を対象とする場合には、空気のゆらぎや振動などの外的な要因ばかりではなく被測定対象の近傍の組織や細胞自身も一種の外乱となり、測定の実現性や画像品質の低下などを招いてしまう。筆者はこれまでの研究開発を通して、これらの問題の解決を含め、生体イメージング機器の性能を飛躍的に向上させるブレークスルーとして、最近、量子光学および量子情報の分野で研究が進められている光(光子)の強度相関に基づく量子イメージングの原理が有望であることを見出してきた。

2. 研究の目的

量子もつれ光子対などの量子光の強度相関を利用した量子イメージングには、物体が存在しない場所にその情報が転送されるゴーストイメージングや、被測定物体や光学系の分散の影響を受けずに高分解能で断層像を取得できる量子OCT(光コヒーレンストモグラフィ)など幾つかのバリエーションが存在する。これらは、いずれもこれまでの常識を覆す機能や性能が実現されることから、幅広い応用が期待される。しかし、一般に量子光は微弱でありかつその生成と制御が容易ではないため、これに代わり通常の古典光を使って同様のイメージングを実現できれば、実用上のメリットは計り知れない。

本研究では、この技術の実用化に向けた新しい展開として、量子イメージングの特徴を最大限に活かしつつ、生体イメージングへの応用に適した強度相関イメージングを古典光を利用して実現する方法の確立を目指す。

3. 研究の方法

上記の目的の達成に向けて、本研究では、量子OCTの性能を古典光を利用して実現する方法の確立、および強度相関を効果的に検出する方法の確立の2テーマを中心とする研究を推進する。それぞれの具体的な研究内容は、以下の通りである。

(1) 古典光を利用した強度相関に基づく断層イメージング技術

量子もつれ光子対を利用した量子OCTは、

被測定対象や光学系の分散の影響を受けない性質、および従来型OCTに比べて奥行き分解能が2倍向上する性質をもつことが知られている。このような特徴をもつOCTを古典光を利用して実現するための研究が幾つか行われてきたが、その実現光学系が複雑であったり、二つの性質を同時には実現できなかったりなど、量子OCTを古典光で実現する実用的な技術はまだ確立していない。また、量子OCTを含め関連するこれまでの研究はすべて時間領域のOCTに基づいているため、物体の奥行き情報を得るためには参照ミラーの機械的な走査が不可欠であった。

そこで本テーマでは、量子OCTを古典光に基づき実現する研究をベースとして、生体計測により適した高感度かつ信頼性の高い新しい断層イメージング技術を提案する。具体的には、古典光に基づく量子OCTの理論を周波数領域で展開し、分散に不感な性質および奥行き分解能の向上特性に加え、高感度かつ機械的な走査が不要となる特徴をもつ断層イメージングの理論を構築する。さらに、その理論の有効性を実験的に検証する。

(2) 半導体光検出器における二光子吸収を利用した強度相関の検出法

一般に量子イメージング技術では、量子もつれ状態の光子対を二つに分岐し、一方を物体の照明光として、もう一方を参照光として利用する。そして、被測定物体を反射もしくは透過した物体光と参照光の強度相関(同時計数)を測定することにより、物体の像情報を取得する。しかし、強度相関(同時計数)の測定には2台の光検出器を必要とするため検出系の規模が大きくなり、この技術を実用化する上での制約が少なくなかった。

これを解決する可能性のある新しい方法として、最近、半導体光検出器における二光子吸収を利用した二光子の同時計数法が提案された。この方法では、極微弱光であっても1台の検出器で二光子の相関測定が可能となることが示されているが、まだその実用上の有効性は十分に明らかにされていない。そこで本テーマでは、半導体光検出器における二光子吸収を利用した二光子(二光波)の同時計数(強度相関)検出法の諸特性を系統的に評価し、生体光計測のための古典的強度相関イメージング技術への適用可能性について検証する。

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理論構築

量子OCTと周波数領域の従来型OCT(SD-OCT: Spectral-domain OCT)を融合することにより、古典的強度相関に基づく周波数領域のOCTである「スペクトル強度干渉断層イメージング技術(I-SD-OCT: Intensity-interferometric SD-OCT)」を考案した。その基本光学系を図1に示す。

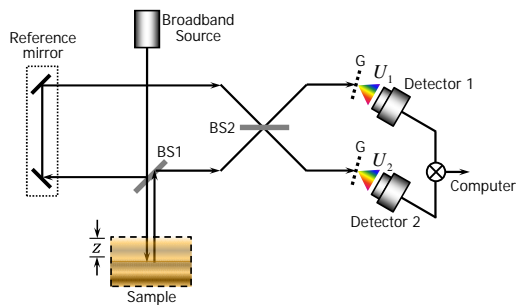


図 1 : スペクトル強度干渉断層イメージング技術 I-SD-OCT を実現する基本光学系

動作に必要な信号処理として、この光学系の 2 つの検出器で取得される光のスペクトルについて、その中心周波数を基準として対称に配置されたスペクトル成分間の強度相関を評価する。光のコヒーレンス理論に基づく理論解析の結果、この強度相関は各スペクトルの平均強度の単純な積として記述できることが明らかとなった。これは、当該断層イメージング技術を実現する際に、高速の検出器は不要であることを示す重要な結果となっている。

さらに、当該断層イメージング技術では、従来型 OCT に比べて奥行き分解能が $\sqrt{2}$ 倍改善されること、および被測定対象や光学系の分散（正確には、群速度分散）の影響が自動的に相殺され、分散に伴う分解能の低下が生じないことが明らかとなった。また、断層イメージングを行う際に、参照ミラーの機械的走査が不要であること、および入射光として連続光に加えてパルス光も使用可能であることなども明らかとなった。

これらの結果により、量子 OCT を凌駕する性能をもつ OCT を、比較的簡素な光学系および信号処理に基づき、従来型 OCT と同様の広帯域光を利用して実現する理論基盤を構築することができた。

(2) スペクトル強度干渉断層イメージング技術の実用的な実現法

図 1 に示す基本光学系は、量子 OCT と同様に 2 台の検出器を必要とするなど、従来型 OCT に比べてやや複雑な構成となっている。そこで、当該断層イメージング技術の実用化に向けた取り組みとして、この技術をよりシンプルに実現するための検討を行った。

基本光学系の各検出器で取得される光のスペクトルは、基本的には従来型 SD-OCT にて取得されるスペクトル干渉縞と同じであるが、ビームスプリッタ BS2 の作用により各検出器で取得される干渉縞には位相差が生じる。そのため、図 2 に示すように従来型 SD-OCT とほぼ等価な光学系を利用しても、当該断層イメージング技術を実現できることがわかった。具体的には、微動ステージ TS 上に固定された参照ミラーの移動前と、半波長の距離を移動した後のスペクトルを取得する。その後は、基本光学系と同様の演算処

理を行うことにより、同様の断層イメージングが可能となる。

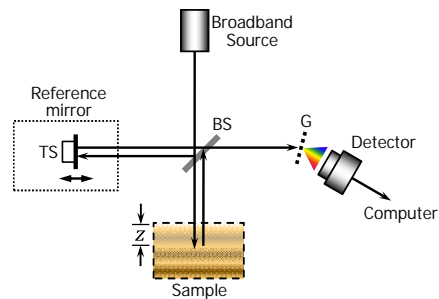


図 2 : スペクトル強度干渉断層イメージング技術 I-SD-OCT を実現する改良光学系

光源としてスーパーluminescentダイオードを、被測定対象として単純なミラーを、ビームスプリッタとして光ファイバコプラを利用した光学系を構築し、動作の検証実験を行った。実験では、分散の効果を検証するために、分散媒質の一種である重フリントガラスを参照ミラーの直前に設置した。結果の一例を図 3 に示す。理論に一致して分解能の向上と分散に不感な性質が確認された。

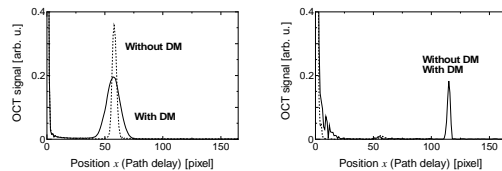


図 3 : 検証実験によって得られた SD-OCT 信号 (左) と I-SD-OCT 信号 (右)

これらの結果から、スペクトル強度干渉断層イメージング技術をサポートする理論の正当性と、その実用性が明らかとなった。特に当該技術は、従来型 SD-OCT に若干の改良を加えるだけで実現できることから、既存の従来型 SD-OCT 装置のオプションとして実用化されることが期待される。

(3) スペクトル強度干渉断層イメージングにおけるアーティファクトの低減法

スペクトル強度干渉断層イメージングでは、量子 OCT と同様に、被測定対象の構造を忠実に表さない不要な像（アーティファクト）が現れることが問題となっていた。その発生要因は、被測定対象を構成する各反射面間の干渉であるため、その構造が複雑になるほど多数のアーティファクトが発生する。そのアーティファクトの大きさは、反射面の間隔および入射光の中心波長に依存して正弦的に振動する関数で与えられるため、基本的には入射光の中心波長をうまく調整することにより、アーティファクトの大きさを制御できる。しかし、実際に入射光の中心波長を調整するためには、やや複雑な操作が必要となるため、これに代わる簡便かつ実用的な

方法を考案した。

具体的には、図2に示す改良光学系において、スペクトルを取得するための検出器をスペクトルの分散方向にわずかに変位させるか、もしくはそれに対応する操作を取得したスペクトルに対して計算機内での演算処理により実施する。これは、入射光の中心周波数をわずかに変化させることと基本的には等価であるため、この方法によってアーティファクトの大きさを制御することができる。

一例として、顕微鏡用のカバーガラスを被測定対象とした場合の実験結果を図4に示す。I-SD-OCT信号には、カバーガラスの2つの反射面に対応する2つの鋭いピークの他に、その中心部分にアーティファクトが確認される(図4左)。しかし、検出器をスペクトルの分散方向に約80 μm (検出器の受光面の長さの約0.3%に相当)変位させると、被測定対象の情報をもつ2つのピークには影響を与えずに、アーティファクトのみを低減することができた(図4右)。

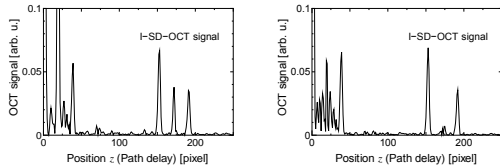


図4：検出器の変位前(左)と変位後(右)のI-SD-OCT信号

被測定対象の構造が複雑になり複数のアーティファクトが出現する場合には、変位量の異なる複数のI-SD-OCT信号を取得し、それらの平均処理を行うことにより、実効的にすべてのアーティファクトを低減することが可能となる。

(4) 半導体光検出器における二光子吸収特性の評価

最初に、GaAs型の光電面をもつ光電子増倍管PMTにおける二光子吸収特性を評価した。同検出器の感度波長帯域は380nm~890nmであるため、二光子吸収の検出に必要な入射光の波長帯域は900nm~1780nmとなる。本研究では、入射光源として中心波長1312nm、波長幅(FWHM)92.2nmのスーパーミネッセントダイオードSLDを利用した。評価に使用した光学系を図5に示す。

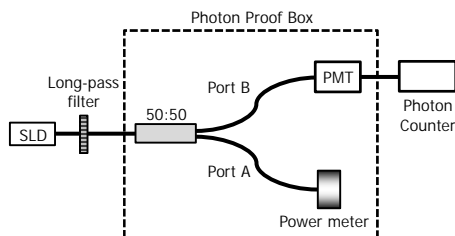


図5：光電子増倍管PMTにおける二光子吸収特性の評価光学系

光ファイバケーブルを利用して検出器に入射される光強度の相対値をモニタしながら、検出器に接続された光子計数器の計数値を取得した。感度波長帯の入射光を完全に遮断する措置および入射光を光電面上の1点に絞る措置などを行うことにより、入射光強度の広い範囲で、二光子吸収の証拠となる入射光の二乗に比例した光子計数値を確認した。結果の一例を図6に示す。

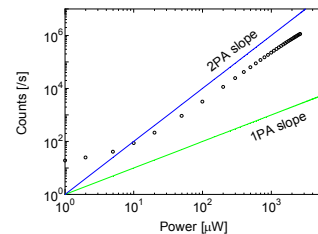


図6：GaAs型の光電面をもつ光電子増倍管の二光子吸収特性

他の研究者による先行研究では、主に1.5 μm 帯の光源を使った評価が行われ、本研究のように1.3 μm 帯の光源を使用した例は確認されていない。そのため、本研究で得られた知見は、光電子増倍管を利用した二光子吸収特性の応用分野の拡大に貢献するものと期待される。

光電子増倍管では1点の強度しか取得できないため、応用面における利便性を考え、面内の強度を一括取得できるCCDカメラの二光子吸収特性も評価した。シリコン型CCDカメラの感度波長は最長1100nmであるため、前述と同じ1.3 μm 帯のSLDを入射光源として利用した。カメラの露光時間などのパラメータの最適な設定により、入射光強度とカメラの出力強度(輝度値)が二乗特性になることを確認した。結果の一例を図7に示す。

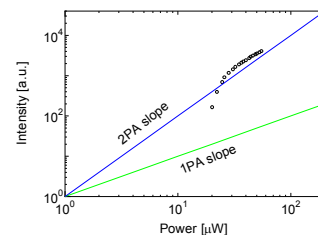


図7：シリコン型CCDカメラの二光子吸収特性

光電子増倍管に比べてその適用範囲にやや制限があるものの、CCDカメラでも二光子吸収に基づく検出が可能であることが明らかとなった。

その他、古典的な強度相関の新しい機能として、干渉計測における感度と精度の向上に寄与する位相差の増幅作用を新たに発見し、その有効性を理論と実験により検証した。以

上の一連の研究成果は、生体計測に適した強度相関イメージング技術の確立に向けて、重要な知見を提供するものとなった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計14件)

T. Shirai and A. T. Friberg, Intensity-interferometric spectral-domain optical coherence tomography with dispersion cancellation, *Journal of the Optical Society of America A*, Vol. 31, 258-263 (2014), 査読有.

DOI: 10.1364/JOSAA.31.000258

P. Ryczkowski, J. Turunen, T. Shirai, A. Friberg, and G. Genty, Dispersion-free intensity optical coherence tomography, *Proceedings of the 48th Annual Meeting of the Finnish Physical Society*, P: I.59 (2014), 査読無.

H. Kellock, T. Setälä, A. T. Friberg, and T. Shirai, Polarimetry by classical ghost diffraction, *Journal of Optics*, Vol. 16, 055702 (2014), 査読有.

DOI: 10.1088/2040-8978/16/5/055702

T. Shirai and A. T. Friberg, Optical coherence tomography with dispersion cancelation based on classical spectral intensity correlations, *1st EOS Topical Meeting on Frontiers in Optical Imaging (FOI 2013)* (Curran Associates, Inc.), pp. 6-7 (2014), 査読無.

P. Ryczkowski, J. Turunen, T. Shirai, A. T. Friberg, and G. Genty, Experimental confirmation of dispersion-free intensity optical coherence tomography, *Proceedings of 1st Joensuu Conference on Coherence and Random Polarization: Electromagnetic Optics with Random Light*, pp. 82-83 (2014), 査読無.

P. Ryczkowski, J. Turunen, T. Shirai, A. Friberg, and G. Genty, Experimental confirmation of dispersion-free intensity optical coherence tomography, *2014 16th International Conference on Transparent Optical Networks (ICTON 2014)*, IEEE Xplore Digital Library (2014), 査読無.

DOI: 10.1109/ICTON.2014.6876717

白井智宏, スペクトル強度干渉断層イメージング技術, 計測フロンティア研究部門第11回シンポジウム報告集, pp. 110-114 (2014), 査読無.

白井智宏, 分散に不感なスペクトル強度干渉断層イメージング技術の実現法, *Optics & Photonics Japan 2014 講演予稿集 CD*, 6pPD4 (2014), 査読無.

T. Shirai, Modifications of intensity-

interferometric spectral-domain optical coherence tomography with dispersion cancellation, *Journal of Optics*, Vol. 17, 045605 (2015), 査読有.

DOI: 10.1088/2040-8978/17/4/045605

T. Shirai, Intensity-interferometric spectral-domain OCT for dispersion-insensitive cross-sectional imaging and its prospects, *Proceedings of Northern Optics & Photonics 2015 (NOP 2015)*, p. 3 (2015), 査読無.

T. Shirai, Classical imaging seasoned with quantum concepts, *Proceedings of the 11th Conference on Lasers and Electro-Optics Pacific Rim (CLEO-PR 2015)*, IEEE Xplore Digital Library (2015), 査読無.

DOI: 10.1109/CLEOPR.2015.7376456

白井智宏, スペクトル強度干渉断層イメージングにおけるアーティファクトの低減, *Optics & Photonics Japan 2015 講演予稿集 CD*, PD4 (2015), 査読無.

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

T. Shirai, Dispersion-insensitive optical coherence tomography based on spectral intensity interferometry, *Proceedings of the 2nd Biomedical Imaging and Sensing Conference 2016 (BISC '16)*, BISC1-2 (2016), 査読無.

[学会発表](計19件)

白井智宏, 古典光で実現するゴーストイメージングとその展望, 応用光学懇談会第145回講演会, 2013年4月12日, 島津マルチホール (大阪府大阪市).

T. Shirai and A. T. Friberg, Optical coherence tomography with dispersion cancelation based on classical spectral intensity correlations, *1st EOS Topical Meeting on Frontiers in Optical Imaging*, 2013年9月16日, ムルテン (スイス).

T. Shirai and A. T. Friberg, Intensity-correlation spectral-domain optical coherence tomography with dispersion cancellation, *Frontiers in Optics 2013*, 2013年10月9日, フロリダ州オーランド (アメリカ合衆国).

T. Shirai and A. T. Friberg, Capability of intensity-correlation spectral-domain optical coherence tomography, *18th Microoptics Conference (MOC '13)*, 2013年10月29日, 東京工業大学 (東京都目黒区).

P. Ryczkowski, J. Turunen, T. Shirai, A. Friberg, and G. Genty, Dispersion-free

intensity optical coherence tomography, 48th Annual Meeting of the Finnish Physical Society, 2014年3月11日, タンペレ (フィンランド) .

P. Ryczkowski, J. Turunen, T. Shirai, A. T. Friberg, and G. Genty, Experimental confirmation of dispersion-free intensity optical coherence tomography, 1st Joensuu Conference on Coherence and Random Polarization: Electromagnetic Optics with Random Light, 2014年6月4日, ヨエンスー (フィンランド) .

P. Ryczkowski, J. Turunen, T. Shirai, A. Friberg, and G. Genty, Experimental confirmation of dispersion-free intensity optical coherence tomography, The 16th International Conference on Transparent Optical Networks (ICTON 2014), 2014年7月10日, グラーツ (オーストリア) .

白井智宏, スペクトル強度干渉断層イメージング技術, 計測フロンティア研究部門第11回シンポジウム, 2014年9月5日, 幕張メッセ (千葉県千葉市) .

T. Shirai, P. Ryczkowski, G. Genty, and A.T. Friberg, Spectral intensity optical coherence tomography, International Conference on Optics, Photonics, and Photosciences 2014 (CIOFF 2014), 2014年10月14日, ハバナ (キューバ) .
白井智宏, 分散に不感なスペクトル強度干渉断層イメージング技術の実現法, Optics & Photonics Japan 2014, 2014年11月6日, 筑波大学東京キャンパス文京校舎 (東京都文京区) .

T. Shirai, Intensity-interferometric spectral-domain optical coherence tomography and its realizations, OPTIC 2014: Optics & Photonics Taiwan, International Conference - Annual Meeting of Taiwan Photonics Society, 2014年12月5日, 台中 (台湾) .

白井智宏, 光波を利用したスペクトル強度干渉断層イメージング技術とその展望, 産総研技術シーズ発表会 2015年2月2日, オークラクトシティホテル浜松 (静岡県浜松市) .

白井智宏, 分散の影響を受けないスペクトル強度干渉断層イメージング技術, 第14回産総研・産技連 LS-BT 合同研究発表会, 2015年2月3日, 産業技術総合研究所 (茨城県つくば市) .

T. Shirai, Intensity-interferometric spectral-domain OCT for dispersion-insensitive cross-sectional imaging and its prospects, Northern Optics & Photonics 2015 (NOP 2015), 2015年6月2日, ラッペンランタ (フィンランド) .

T. Shirai, Classical imaging seasoned with quantum concepts, The 11th Con-

ference on Lasers and Electro-Optics Pacific Rim (CLEO-PR 2015), 2015年8月27日, 釜山 (韓国) .

白井智宏, スペクトル強度干渉断層イメージングにおけるアーティファクトの低減, Optics & Photonics Japan 2015, 2015年10月29日, 筑波大学東京キャンパス文京校舎 (東京都文京区) .

白井智宏, スペクトル強度干渉断層イメージング法とその像品質の向上, 2015年度計量標準総合センター成果発表会, 2016年2月9日, 産業技術総合研究所 (茨城県つくば市) .

白井智宏, 強度干渉を利用した新しい光コヒーレンストモグラフィとその展望, 第10回 NIBB バイオイメージングフォーラム「新時代のバイオイメージングの開拓」, 2016年2月16日, 基礎生物学研究所 (愛知県岡崎市) .

T. Shirai, Dispersion-insensitive optical coherence tomography based on spectral intensity interferometry, The 2nd Biomedical Imaging and Sensing Conference 2016 (BISC '16), 2016年5月19日, パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市) .

〔産業財産権〕
出願状況 (計2件)

名称: 光断層イメージング装置
発明者: 白井智宏
権利者: 産業技術総合研究所 理事長
種類: 特許
番号: 特願 2014-211547
出願年月日: 2014年10月16日
国内外の別: 国内

名称: 光断層イメージング法、その装置およびプログラム
発明者: 白井智宏
権利者: 産業技術総合研究所 理事長
種類: 特許
番号: PCT/JP2015/076475
出願年月日: 2015年9月17日
国内外の別: 国外

6. 研究組織

(1) 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・分析計測標準研究部門・上級主任研究員
研究者番号: 20357239

(2) 研究分担者
なし

(3) 連携研究者
なし