

博士論文の要旨

専攻名 システム創成科学専攻

氏名(本籍) 能塚 雄介 (福岡県) 印

博士論文題名: 生体深部精緻観察のための透過型
液晶補償光学素子を用いた光音響顕微鏡

要旨

本論文では、高い開口数 (Numerical aperture: NA) の対物レンズと低周波音響トランスデューサ (Ultrasound transducer: UT) を用いた光音響顕微鏡 (Photoacoustic microscopy: PAM) において、液晶分子を用いた透過型の補償光学 (Adaptive optics: AO) 素子を導入し、生体深部組織観察における空間分解能向上を目指したものである。

光音響 (Photoacoustic: PA) イメージングは、光学イメージングと超音波イメージングの長所を兼ね備えたハイブリッドモダリティである。生体イメージングでは、非侵襲性・リアルタイム性・簡便性が求められ、光および超音波を用いたイメージングはともにこれらの条件を満たしており、医療および生物学の分野において応用されている。PA イメージングは、励起光が生体によって散乱されても観察深さまで到達することができれば、そこから発生する PA 波を超音波イメージングと同様の方法で検出して画像化することができる。PA イメージングの中で数ミリメートルの深さを観察することができる PAM において、高空間分解能観察に向けて高 NA 対物レンズと高周波 UT の使用は有効である。しかし、高 NA 対物レンズの仕様により発生する収差や、高周波超音波減衰による検出深さ限界により、深部組織を高い空間分解能を維持して観察することが困難であった。本論文では、高 NA の PAM に透過型液晶 AO 素子を統合したことで、低周波 UT を用いた場合でも深部組織における空間分解能と深さ識別力の向上に成功した。以下に、本論文の構成と要旨を述べる。

第 1 章では、本研究の背景と研究目的について述べる。初めに、光音響イメージングの原理と生体イメージングにおける位置付け、光音響スペクトルを説明する。次に、一般的な 1 光子励起による PAM および 2 光子励起光音響顕微鏡 (Two-photon photoacoustic microscopy: TP-PAM) の概略を紹介する。問題点として、PAM の高空間分解能に伴う球面収差が PA 画像を劣化させることを示し、既に光学分野で利用される波面収差補正技術である透過型 AO 素子について紹介する。さらに、本研究で採用した透過型液晶セルによる位相変調の原理を説明する。

第 2 章では、構築した反射検出型 PAM システムへの透過型液晶 AO 素子の導入を示す。高 NA 対物レンズの使用時に発生する球面収差のみを補正する透過型液晶 AO 素子は、PAM システムの光学系を大幅に改造することなく容易に組み込むことが可能である。透過型液晶 AO 素子による深部ビーム径の縮小を、PA 信号を用いて実験的に確認した。反射検出型 AO-PAM による USAF 1951 テストターゲットおよび重ねた金線の PA 画像評価から、透過型液晶 AO 素子による横方向分解能および深さ識別力が向上した。さらに、*in vivo* マウス耳の血管走行 PA イメージングにおいても、透過型液晶 AO 素子により PA 画像の改善に成功した。

第 3 章では、AO 素子の TP-PAM への有効性を検証している。通常の光吸収は、1 つの分子が 1 つの光子を吸収することで電子が基底状態から励起状態へと遷移するが、2 光子吸収では、1 つの分子が 2 つの光子を同時に吸収することで電子が励起状態へと遷移する。非線形光学現象であるため、光子密度が高い集光点のみで生じる。可視光領域の波長の約 2 倍の波長となる近赤外領域の励起光を使用することで、生体組織への光侵入距離が長くなり、1 光子 PAM と比較して、深部イメージングの高空間分解能化が可能になる。しかし、2 光子吸収が生じる確率は非常に低いため、光子密度を高くする必要がある。

博士論文の要旨

専攻名 システム創成科学専攻

氏名 能塚 雄介

光子密度が高い集光点を生成するために、高 NA 対物レンズの使用は有効であるが、第 1 章で説明したように、高 NA 対物レンズは波面収差を増大させ、2 光子 PA 信号の減少により 2 光子 PA 画像の劣化につながる。この問題を解決するため、透過型液晶 AO 素子による波面補正技術を TP-PAM に導入した。まず、2 光子吸収を有する試料から発生する PA 信号のパルスエネルギー依存性を測定し、2 光子 PA が 1 光子吸収によるものでないことを明らかにした。2 光子吸収分子のみ、および 1 光子吸収分子と 2 光子吸収分子を溶かした混合溶液を作成し、ガラスセルおよびシリコン内の中空にそれぞれ溶液を満たした場合の 2 光子 PA 断面像の AO 補正がない場合とある場合の比較を行った。最後に、2 光子 PA 造影剤を注入したラット下大静脈の 2 光子 PA 血管断面像における AO 補正の効果を検証した。結果として、AO 補正により PA 強度増強および深部側の試料形状把握に成功し、TP-PAM における透過型液晶 AO 素子の有効性を示した。

第 4 章では、これまでの研究成果を総括し、本研究の結論をまとめている。生体深部精緻観察に向けた 1 光子 PAM および 2 光子 PAM システムに透過型液晶 AO 素子の導入は有用であることを示した。球面収差のみの補正により劣化した PA 画像の空間分解能、深さ識別力、および PA 信号の向上に成功した。