

報告番号	甲 第 12061 号
------	-------------

主 論 文 の 要 旨

論文題目 波長 1.7 μm 帯 OCT を用いた高分解能かつ高侵達な生体イメージング
(High-resolution deep-tissue imaging with 1.7 μm optical coherence tomography)

氏 名 川越 寛之

論 文 内 容 の 要 旨

近年の生物学・医学分野において、生体中で生じる生命現象のより深い理解や臨床医学の基盤を築くために、光を用いた高分解能かつ高侵達なイメージング技術を用いた生命現象の直接的な観察が必要不可欠となっている。特に近年、細胞集団の3次元的な空間分布や細胞の周辺組織の影響を受けて生命現象が発生・変化することが明らかにされており、高分解能なだけでなく、3次元的に細胞集団を観察できる光イメージング法が注目を集めている。生体組織の高分解能かつ高侵達な3次元イメージングに有効な手法の一つとして、光の干渉を用いたイメージング技術、光コヒーレンストモグラフィ (OCT) がある。OCTイメージングでは低コヒーレンス干渉を用いることで、高空間分解能 ($\sim 10 \mu\text{m}$) と高侵達性 (1–2 mm) を両立でき、さらに高速な断層像・3次元イメージングが可能である。これまでに、OCTを用いて眼の網膜中の薄い層構造や、ゼブラフィッシュ、メダカなどの器官全体のイメージング等が実現されており、生物学・医学分野における重要な知見を得ることができている。今後、OCTを脳や皮膚といった組織へ応用し、それらの深部で起こる生命現象のより深い理解や新たな知見の発見が期待されている。しかし、これまでのOCTイメージングでは、脳や皮膚といった高散乱組織に対して侵達長が1 mm程度に制限されており、組織の深部の観察が困難であった。

そこで、本研究では、高散乱組織中での光減衰が少なくイメージング

の高侵達化が期待されている波長1.7 μm 帯光源をOCTに組み合わせることで、高散乱組織の高侵達かつ高分解能な3次元イメージングが実現できるのではないかと考え、高感度かつ高分解能な1.7 μm 帯OCTシステムの開発を行った。

はじめに、高散乱組織の深部イメージングにおける1.7 μm 帯OCTの優位性を示すために、同じ測定感度を持つ4波長帯OCTシステムを用いて、高散乱組織のイメージングにおける侵達長および画像コントラストの波長依存性を評価した。評価の結果、1.7 μm 帯OCTイメージングでは、高散乱組織の高侵達イメージングの現在の主流である波長1.1, 1.3 μm 帯OCTよりも、高散乱組織のより深部を高コントラストで観察可能であることが分かった。次に、1.7 μm 帯光源の高侵達性を活かしたOCTイメージングを実現するために、高感度な1.7 μm 帯超高分解能OCTシステムの開発を行った。1.7 μm 帯超高分解能OCTイメージングの高感度化・高侵達化を実現するために、1.7 μm 帯高出力スーパーコンティニューム (SC) 光を開発し、高散乱組織におけるOCTイメージングの高侵達化を実現した。さらに、高速な生命現象の観察および生体の生きたまま観察を実現するために、1.7 μm 帯超高分解能スペクトルドメインOCT (SD-OCT) の開発を通して1.7 μm 帯超高分解能OCTイメージングの高速化を行った。開発した1.7 μm 帯SD-OCTシステムを用いて、高散乱組織の深部の高分解能イメージを高速に取得することができた。最後に、生体ファントムを用いて1.7 μm 帯OCTイメージングにおける生体中での深さ方向分解能を定量的に評価した。適切な分散補償を行うだけで、生体中でも高い深さ方向分解能が達成できることを示し、1.7 μm 帯超高分解能OCTイメージングが、高散乱組織の高侵達かつ高分解能なイメージングに適していることを実証した。本論文は、この研究成果をまとめたものである。以下に各章ごとの要約を示す。

第1章 序論

本章では、生物学・医学分野における高分解能かつ高侵達な光イメージング法の必要性について述べ、高分解能、高侵達かつ高速な生体組織の3次元イメージングが行えるOCTが生命現象の解明に有効であることを紹介した。さらに、近年高い注目を集めている、脳や皮膚といった高散乱組織の深部で起こる生命現象を解明するために、本研究では、生体中での光減衰の少ない波長1.7 μm 帯光源を用いたOCTシステムを開発し、高感度かつ高侵達な生体イメージングの実現を目指すことを述べた。最後に本論文の構成を示した。

第2章 OCTイメージングの基礎

本論文における研究テーマのメインである，OCTイメージングの基礎について説明した．全てのOCTイメージングの基礎となる，広帯域光源と干渉計を用いた低コヒーレンス干渉によって，OCTの高分解能性および高感度・高侵達性が実現されていることを解説した．さらに，超広帯域なスペクトル光源を用いた超高分解能OCTイメージングについて述べ，細胞レベルの分解能を活用した，これまでの高分解能イメージング例を紹介した．

第3章 波長1.7 μm 帯を用いた高侵達な生体イメージング

高散乱な生体組織におけるイメージングの侵達長の向上に有効な長波長帯光源の利用，特に波長1.7 μm 帯の活用について説明した．1.7 μm 帯光源が高侵達な生体イメージングに有効であることを示すために，近赤外光を用いた生体イメージングにおける光減衰要因およびその波長依存性について述べた．さらに，近年盛んに研究が行われている，1.7 μm 帯光源を用いた高侵達な生体イメージングの報告例を紹介した．最後に，1.7 μm 帯を用いたOCTイメージングの歴史および，1.7 μm 帯超高分解能OCTイメージングの現状，課題と今後の可能性について述べた．

第4章 高散乱かつ水を多く含む試料における

OCTイメージングの波長依存性

高散乱な生体組織の高侵達なOCTイメージングの実現に波長1.7 μm 帯が有効であることを示すために，高散乱組織のOCTイメージングにおける侵達長および画像コントラストの波長依存性を評価した．近赤外波長域で水の吸収が極小となる波長0.8, 1.1, 1.3, 1.7 μm 帯で測定感度とイメージング条件の等しいOCTシステムを構築し，高散乱組織を模した生体ファントムを用いて侵達長と画像コントラストの比較を行った．波長依存性評価の結果，水分を多く含む試料であっても，散乱係数が大きい場合，散乱に依る信号減衰が最も小さい1.7 μm 帯で最も高侵達なイメージングが行えることが分かった．さらに，1.7 μm 帯は他の波長帯と比較して最も散乱の影響が小さくOCTイメージの画像コントラストとなる散乱光の発生量が少ないが，高散乱組織中での信号減衰が小さいため，高散乱体の深部では最も高いコントラストのOCTイメージが取得できることが分かった．これらの結果から，高感度な1.7 μm 帯OCTシステムが開発できれば，脳や皮膚といった高散乱組織の深部を高コントラストに観

察できることを示した。

第5章 1.7 μm 帯高出力SC光源による

1.7 μm 帯超高分解能OCTの高侵達化

第4章で得られた知見を受けて、高散乱組織の高分解能イメージングのさらなる高侵達化を目指し、高出力な1.7 μm 帯SC光による1.7 μm 帯超高分解能OCTイメージングの高感度化を行った。1.7 μm 帯SC光の種光となる超短パルス光の繰り返し周波数を、新たに開発した超短パルスファイバレーザによって向上し、超高分解能OCTイメージングに最適な高品質なSC光の高出力化を行った。1.7 μm 帯SC光の高出力化により、1.7 μm 帯超高分解能OCTイメージングの測定感度を10 dB向上することに成功した。開発した高感度な1.7 μm 帯超高分解能OCTを用いて高散乱組織のOCTイメージングを行い、従来の1.7 μm 帯超高分解能OCT、1.3 μm 帯超高分解能OCTよりも高散乱組織に対する侵達長とコントラストの向上を実現した。

第6章 高速、高侵達、高分解能な生体イメージングを可能にする

1.7 μm 帯超高分解能スペクトルドメインOCT (SD-OCT)

1.7 μm 帯超高分解能OCTによる、高速な生命現象の観察および生体のその場 (*in-vivo*) 観察を実現するため、高速なイメージングが可能な1.7 μm 帯超高分解能SD-OCTを開発した。超高分解能性を実現するために必要な超広帯域スペクトルの検出に伴う、深さ方向分解能とイメージングレンジ（測定可能深度）との間に生じるトレードオフの関係を、位相シフト法に基づくフルレンジOCTを採用することで回避し、1.7 μm 帯SD-OCTで高分解能性（生体中の深さ方向分解能: 3.6 μm ）と高侵達性を両立した。開発した1.7 μm 帯SD-OCTを用いてマウス脳の3次元測定を行い、これまで観察が困難であった海馬組織の深部（マウス脳表面から1.7 mm深部）の高分解能かつ高速な3次元イメージングを実現した。

第7章 1.7 μm 帯超高分解能OCTを用いた生体深部イメージング

における空間分解能の定量的な評価

超広帯域なスペクトルを有する1.7 μm 帯SC光を用いて1.7 μm 帯超高分解能OCTシステムの開発を行ってきた一方で、1.7 μm 帯OCTによる高散乱組織のイメージングで、生体中でも高い深さ方向分解能が達成できているかという点については不明瞭であった。本章では、脳や皮膚とい

った高散乱かつ高水分含有な生体組織を模した生体ファントムを用いて、1.7 μm 帯OCTイメージングにおける生体中での深さ方向分解能の定量的な評価を行った。1.7 μm 帯超高分解能OCTによる高散乱組織のOCTイメージングでは、生体中に含まれる水の波長分散の影響で深さ方向分解能が数倍に劣化することが確認できた。しかし、光散乱や水の吸収による1.7 μm 帯SC光のスペクトル変化は小さく、適切な波長分散さえ行えば、生体中であっても約4 μm の高い深さ方向分解能が達成できることが分かった。実際の生体組織を用いた1.7 μm 帯超高分解能OCTイメージングにおいて、適切に分散補償を行うことで、高分解能な生体組織のOCTイメージが取得できることを実証した。

第8章 結論と今後の展望

本論文を総括し、本研究の結論と今後の展望について述べた。本研究では、1.7 μm 帯超高分解能OCTの開発・改良を通して、高散乱組織の高分解能イメージングの高侵達化、高速化を実現した。また、本研究で提案した1.7 μm 帯超高分解能OCTイメージングを、非線形顕微鏡や光音響顕微鏡など、化学情報が取得可能な他の光イメージング法と融合させることで、生体組織深部の構造情報と化学情報の同時取得が可能になり、組織深部で起こる生命現象の理解や新たな知見の発見に有効なイメージング手法が実現できる。本研究の成果は、生物学や医学分野の発展において、重要な役割を果たすことが期待される。