

## 小課題「光波によるシーケンスセンシング法の確立と画像法」

### 研究の背景と狙い

近年、光波を用いた生体センシングの研究開発は米欧各国および日本国内で盛んに行われている。光センシングは非侵襲で安全（脱アイソトープ、脱放射線）、高精度化、高分解能化が可能であるほか、分光測定による物質の同定や定量分析の潜在能力を備えている。特に分光による機能イメージングの実現は、病患の実態の診断に大きく貢献すると期待される。しかし、生体組織のような複雑なミクロン構造からなる物質では、多重散乱などの影響で透過光も反射光も乱雑な波面となり、これまでX線CT (computed tomography) のように断層像を可視化できなかった。このような難題に向けて、広帯域光源の低コヒーレンス性を利用して、生体内部の情報を超音波エコーと同様に可視化できる技術として optical coherence tomography (OCT) が開発された。その原理は山形大学の丹野教授らにより 1990 年に考案され、また、1991 年マサチューセッツ工科大学 (MIT) の Fujimoto らによって画像化が実現された。以来、OCT の研究はめざましい進展を遂げ、眼科学の臨床診断のみならず、消化器や循環器の内視鏡的断層画像診断にも応用されるようになってきている。

本研究は、動植物サンプル内部の組織構造を可視化することを目的として、光波によるシーケンスセンシング法を確立するものである。その計測手段として、山形大学の研究者らが特許化した OCT 法を用いる。本研究では、OCT 装置化のための要素技術を確立し、その成果を地元企業へ移転することにより、実用化と事業化を目指す。一方、独自の計測技術を開発して OCT の高性能化を行い、技術力の優越性を確保すると共に、人材を育成することで、地元産業の高度技術化を支援する。

### 共同研究の体制と役割分担

本研究は主としてコア研究室で行われてきた。山形大学丹野直弘教授がリーダーを努め、陳建培と秋葉正博研究員が研究開発を担当した。

### 研究の経過

本研究は図 1 に示すように、生命活動センシングを主眼とした応用研究と、成果の事業化を目指す OCT の要素技術と高性能化の研究の面々から行われてきた。前者は市販品の眼科診断用 OCT スキャナを一部改造し、複合技術融合グループと生物グループと共同で多数の生物サンプルの光断層計測を行った。例えば、魚卵の受精から孵化までの経時観察や、牛肉脂肪分の融点における光学特性の測定などがなされ、OCT による生命活動センシングへの可能性が確かめられた。他方、実用化研究では、まず現行の単一検出器を用いた OCT 装置を自ら構築して要素技術の確立に努めた。その成果を直ちに地元企業へ技術転換して、画像診断用 OCT スキャナの製品化に向けた共同研究を開始した。さらに、独自の並列ヘテロダイン検出法を開発して、実時間 OCT 計測をはじめ、分光機能を

備えた機能センシングの研究を鋭意に進めた。研究成果に基づいて三次元断層顕微鏡のプロトタイプを地元企業と共同で試作し、技術移転を通じてベンチャー企業の創出に尽力した。

#### 成果とその意義

##### (フェーズ )

- i 生体組織のミクロン構造を可視化する光コヒーレンス断層画像化法(OCT)の研究では、独創的な光並列検出技術と角分散イメージング法の研究開発により、従来のように光ビームを走査する必要がなく、実時間で光断層画像の撮影に成功した。フェーズ の研究目標(空間分解能 10 - 100 ミクロン、時間分解能 30ms)を達成したばかりでなく、OCT計測の高速化技術が世界の最高レベルに達していることで国内外から高い評価を得た。
- ii 実用化を主眼にしたOCT装置の高性能化に関しては、ドップラOCTの要素技術を確立し、生体組織内微細血管の流速分布図を非侵襲で測定できる見通しを得た。また、新しい高速遅延機構の開発でOCT計測における深さ方向測定速度を格段に向上することができた。他方、小型化に関してはハンディタイプの装置を試作して装置化技術を確立した。

##### (フェーズ )

- i 高性能化の研究では、図2に示すように、センサアレイを用いた並列光ヘテロダイン検出法を基本技術としてOCT計測の高速化と多機能化を推進してきた。実用化の観点から、市販品のCCDカメラは2次元センサアレイとして有望視されている。しかし、CCDの応答周波数が低く、OCTに応用するために我々は周波数同期法を用いた並列ヘテロダイン検出法を考案した(日本特許第3245135号、1999年出願)。これより、光ビームの走査を必要としない実時間の鉛直断層画像を実現し、新しいタイプの光断層顕微計測の可能性を開いた。図3に試作したOCT装置による植物の葉の鉛直断層画像計測の結果を示す。計測は一秒に100画像という高速レートで行われ、深さ方向上6ミクロンごとに鉛直断面画像を取得している。図3の例では、各深さでサンプルの繊維状構造が観察されている。
- ii 他方、非走査型OCTのもう1つアプローチとして角分散イメージング法を開発してきた。この方法は、軸はずし干渉計による時間-空間変換の原理に基づいてサンプル内部の深さ情報をセンサアレイの面上へ投影する。従って、可動部がなく、コンパクトなOCT装置を実現することが可能である。これまでの研究では、生体のみならず、層構造をもつ工業製品やデバイスの画像測定にも応用できると確認された。
- iii OCTは生体組織を切らずにその内部構造をミクロンオーダーの分解能で観察

できることから、医療現場で革新的な画像診断方法であると評価されている。我々は OCT の国内基本特許が山形大学の研究者らの所有であることを地の利として、積極的に事業化に向けた製品開発を推進してきた。

- iv OCT 装置化技術の研究では、現行の単一検出器を用いたシステムの高速度と大深度化を図るため、回転プリズム法による光遅延技術を地元企業と共同で開発し、実用機を試作した。この成果のもとで、2002 年の夏に山形県内で OCT を製品化する国内最初のベンチャー企業が成立された。OCT 装置、特に眼科診断用 OCT スキャナの国内での早期普及の原動力になることが期待されている。

#### 今後の研究展開

本研究で開発された並列ヘテロダイン検出法による実時間 OCT 計測法は容易に 3 次元断層画像計測へ発展でき、図 6 に示すような応用展開が考えられる。これまでの研究実験では、試作した 3 次元断層顕微鏡のプロトタイプ装置は多様な動植物サンプルの画像計測に有効であることが証明されているが、分解能に改善すべき点が残されている。深さ方向では、最近市販されるようになった広帯域(幅 100nm 以上)光源を使用することで現在の 10 ミクロン程度から 1 - 2 ミクロン程度に向上できると考えられる。これより、生体組織の細胞レベルの観察も可能になると期待される。

一方、3 次元 OCT 法の眼科学へ応用すれば、立体計測による情報の多様化と高度化が期待される。本研究事業がこれまでに確立した OCT スキャナの装置化技術は該応用展開の強い基盤になると思われる。

3 次元 OCT の高度な応用展開として、反射光の強度のみならず、位相情報も検出する計測が挙げられる。これより光波長の数十分の 1 に相当するナノメートルの深さ分解能の断層画像計測が実現すると考えられる。しかし、生体組織のような強い散乱媒質へ応用するために、弛まぬ研究努力が必要である。

現在 OCT 製品化の動きがアメリカや欧州の国々にも活発になっている。輸入品に対抗するために、国産品の質と性能の優越性が問われることになる。そのため、今後周辺の新技術を果敢に取り入れた次世代 OCT の研究開発が急務である。例えば、最近めざましい発展を遂げているマイクロマシンやナノテクノロジーを OCT の超微細化に応用すれば、生体の循環器の内視鏡的断層画像診断のみならず、工業や科学計測分野での OCT の新たな応用展開が可能になるであろう。

【成果を表す具体的な図表】

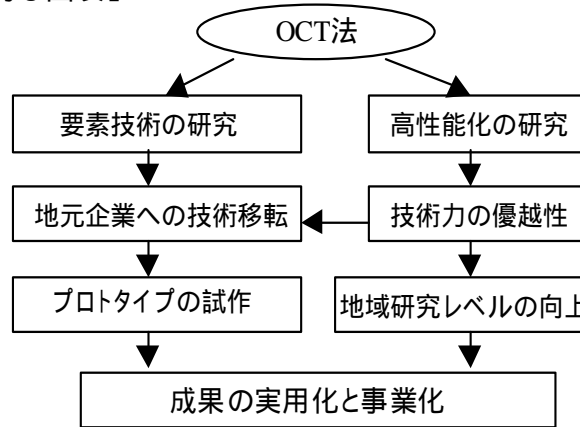


図1 実用化に向けた光断層画像計測の研究戦略

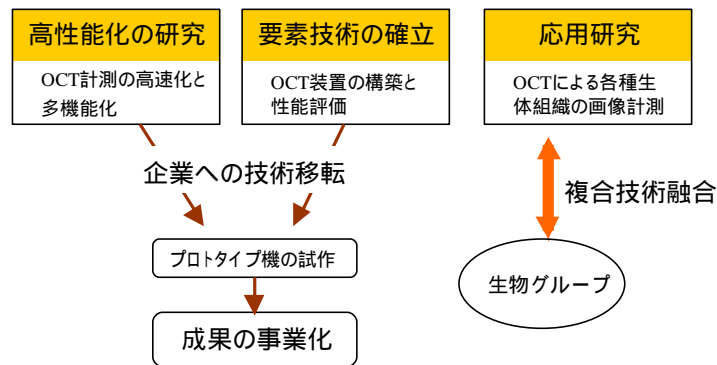


図2 成果の事業化を目指す光コヒーレンス断層画像化法の研究開発

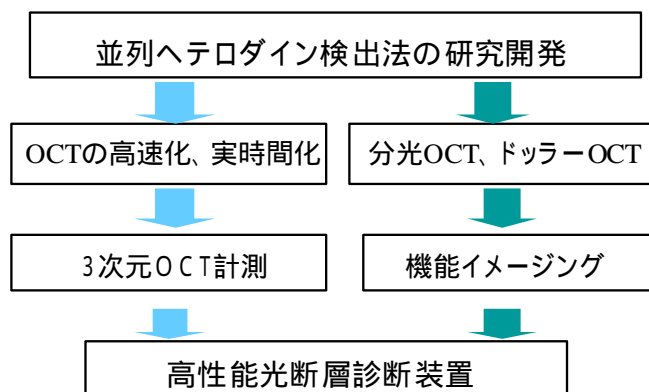


図3 並列ヘテロダイン検出法を用いたOCT装置の研究開発

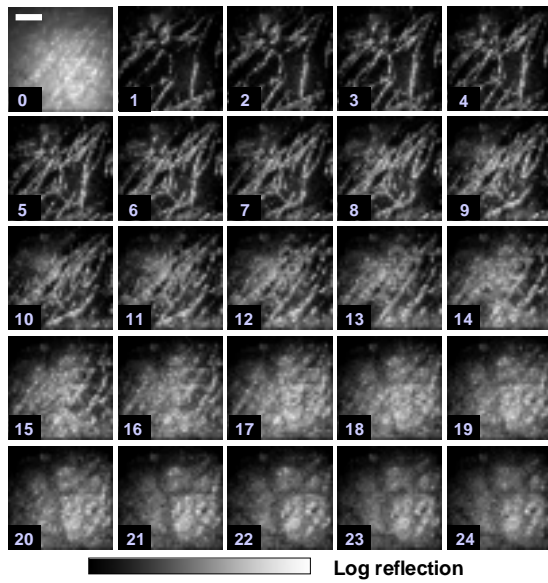


図4 試作したOCT装置を用いて100フレーム/秒のレートで撮像した植物の葉の鉛直断面画像。画像サイズは800ミクロン x 800ミクロン、深さ間隔は6ミクロンである。参考のために、サンプルの表面写真をイメージ'0'に示す。画像から、サンプルの繊維状構造を3次的に観察することが出来る。



図5 OCT研究成果の事業化への取り組み

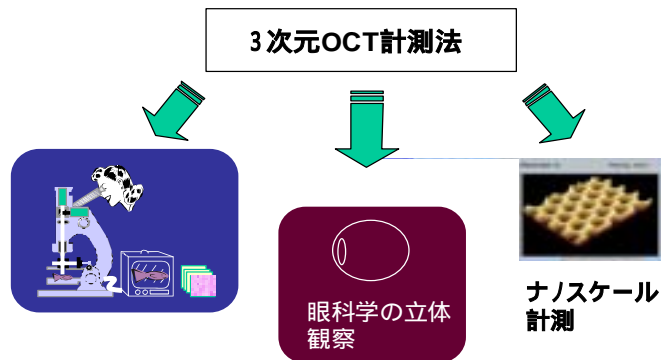


図6 3次元OCT計測法の応用展開