

ダイバーシティ事業 国際共同若手研究者養成プログラム報告書（2020年度）

報告日：2021年4月11日

派遣期間中に行った国際共同研究に関して、研究成果、今後の研究の見通し、研究成果の発表予定について具体的に記入してください。

適宜、行を追加してください。

派遣者所属名	システム情報学研究科
派遣者氏名	全 香玉
研究タイトル	Computational imaging in highly scattering media (散乱媒体を介した計算イメージング)
研究目的	<p>生体細胞と組織の非侵襲・非接触なイメージングを行う為に近赤外光を励起光とした2光子イメージング方法が用いられている。しかしながら、複雑な構造を持つ生体内部においては光の散乱が生じる事から、生体内部での集光特性が劣化し、2光子イメージングできる深さが僅か1mm程度に制限されている。フランスKastler—Brossel LaboratoryのGiganらは散乱を含む画像の自己相関から元物体の画像を復元する方法、物体の散乱係数を推定してアダプティブに散乱を抑制する方法など、散乱イメージングについて幅広い研究を進めている。本研究では、今まで大脳皮質の表面しかイメージングできなかった問題を克服し、脳深部に3次元的にアクセスする方法を提供し、脳機能の解明と治療に対して世界初となる革新的なツールを提供することを目標とする。</p>
研究報告 (内容および成果) 2000字以内	<p>申請者は光学顕微鏡の研究に多年間携わり、高速3次元計測の新たなアプローチを提案してきた[]。しかしながら、生体計測の究極な問題点として、深部計測の課題を突破しないと行けない。光は深部に浸透する程散乱の影響を大いに受け、市販の顕微鏡が計測可能な生体の深さは1mm程度が限界となっている。</p> <p>研究の更なる飛躍を達成するために、報告者は2020年10月19日～2021年3月20日の間、フランス・パリのKastler—Brossel Laboratoryで客員研究員として散乱イメージングの研究を行った。Sylvain GiganをリーダーとするComplex media optics labは散乱を越した透過光の計測と深部イメージングに豊富な経験を持ち、活発に活躍する若手の研究力を多数保有しているので、研究のキャリアを積むのに最適な環境を整っている。</p> <p>光散乱とは、光を物質に入射させた時、四方八方に放出する現象を表す。空気の揺らぎによる散乱を始め、水の流動、また生体細胞のダイナミクスによる乱れまで幅広く存在する現象である。散乱の影響により光は元の方向性を失い、画像が上手くフォーカスできなくなるのだ。2光子顕微鏡は生体の中で近赤外光線の散乱が少ないことと、2光子吸収により極小部位に限定して蛍光を励起させる効果を使って、浸透範囲を大幅に拡張させた。しかし、最先端の市販顕微鏡を使っても1mm程度の深度を超えることは難しい。そのリミットには</p>

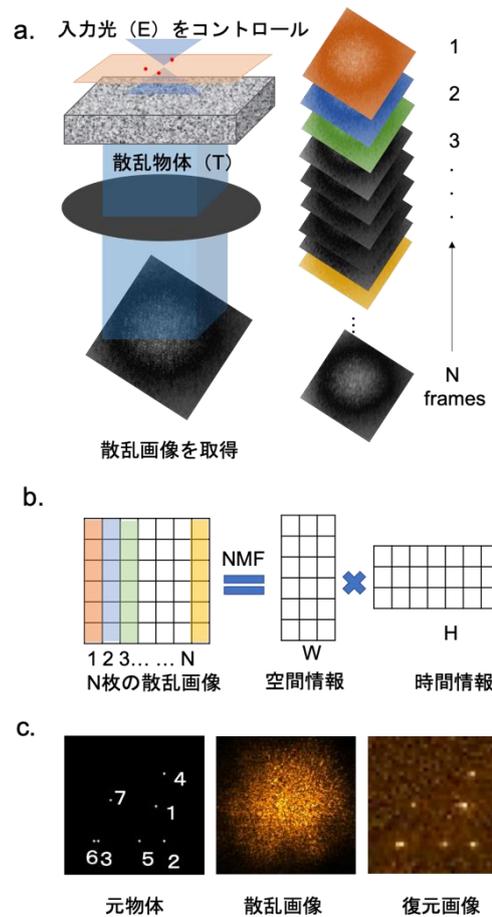
以下の二つの原因が考えられる。

①入力光：励起用の近赤外レーザーを生体深部に浸透させた際の散乱作用が集光効果を低下させる；②アウトプット光：励起光の集光点付近で励起された蛍光がイメージセンサー等に到達するまでの散乱作用が結像を妨げる。蛍光は生体内の様々な屈折率の空間的・時間的变化により歪んだ画像またはスペクル画像として記録されるのだ。

この二つの問題に着目し、申請者は受け入れ先の研究室と共同で非負直行列因子分解

(Non-negative matrix factorization, NMF) 手法を用いた3次元散乱イメージング方法を提案した。提案手法では自然、又は人為的に発火する神経細胞をモデルとし、蛍光を発する計測物体の固有パターンをNMF手法で抽出する。非負値行列とはすべての要素が0以上の実数で与えられる行列あり、光強度として記録される画像の輝度情報はその条件を満たす。図1. (a)ではシミュレーションで散乱イメージングを行う説明図、図1. (b)ではNMF手法で与えられた $n \times m$ サイズの非負値行列 $A$ を、 $n \times r$ 非負値行列 $W$ と $r \times m$ 非負値行列 $H$ の積の形で表現したことを表す。WとHを求めるには、行列 $A$ と $WH$ の距離を最小化する解を求める。提案手法では行列 $A$ を神経細胞の発火を時系列で記録した散乱画像、WとHは個別細胞の固有パターンを空間的と時間的に定義する。Hは更に $|TE|^2$ により定義され、個別細胞の等が行列を求めることができる。ここでTは空間的散乱特性、Eは励起光の空間分布を表す。

申請者はシミュレーション方法で提案手法の有効性を検証、蛍光ビーズを使った3次元位置の实的特定に成功した。図1. (c)ではシミュレーションの結果を表す。その予備結果を用いて2021年3月21日～22日に行われた神戸大学第5回極みプロジェクトシンポジウムで発表した。しかしまだ実験的な検証と結果の制度に課題が残っている。正確に3次元の空間分布を特定するためには、計測システムの拡大率と光路の設計に関わる連携式を正確に求める必要があり、これらの研究は日本に戻ってからの課題とする。



今後の研究の見通し	<p>1. シミュレーションにより、3次元位置の精度を上げる方法を検討する。3次元位置の特定には固有パターンの相関を利用する。奥行き相関を求める為に適切な拡大率を適用するが、拡大率と奥行きズレの関係式は近似式を使っている為に、エラーが生じる。顕微鏡の光学系に合わせたもっと適切な近似を行う。</p> <p>2. 実験で提案手法の有効性を検証する。実験には蛍光ビーズ、或いはテストチャートを使った人為的な計測サンプルと、神経細胞の発火を計測する生体サンプルを用意する。人為的な計測についてはGiganらのラボで行う事とし、生体サンプルを使って実験は日本側の共同研究先で行う事とする。</p> <p>3. シミュレーションと実験による3次元散乱イメージング結果をまとめて、国際的学術誌に投稿する。</p> <p>4. 更に本研究では触れてない、散乱体の透過行列を利用した3次元深層集光について新たな課題として共同研究を続ける。</p>
研究成果の発表予定	<p>現在研究の最中である為に、正確な発表予定を立てるのは難しい。</p> <p>予定として6月を目標に世界的学術誌「Optics Letters」に投稿することを想定する。</p>

海外派遣終了後の研究の進捗状況について (2021年3月現在)

2021. 03. 21~2021. 04. 16	出張中の実験・シミュレーションの結果を整理
	シミュレーション方法改善
2021. 04. 19~.	生体実験を設計
	基準テストサンプルとの結果比較
	論文開始

海外派遣終了後の研究の進捗状況について (2022年3月現在)

海外派遣期間：2020年10月~2021年3月
進捗状況：
<p>派遣先のパリソルボンヌ大学のCOMEDIA実験室と連携しながら、散乱イメージングの2光子イメージング応用と、透過行列を用いた光制御の研究に取り組んでいる。更なる連携として、国際研究基金等の申請を進めている。また、派遣期間中に始めた研究から新たな個人型研究課題に繋ぎ、豊田理研の研究助成金を獲得した。</p>
研究成果：
1. 第15回物性科学領域横断研究会（領域合同研究会） 最優秀若手奨励賞 受賞 2021.11
2. 一般社団法人 レーザー学会学術講演会 第42回年次大会 招待講演 2022.1
3. 豊田理研スカラール 採択（課題：透過行列を用いた散乱場3次元光マニピュレーション） 2022.4