

氏名（本籍）	小室 幸士（宮城県）
学位の種類	博士（工学）
学位授与番号	甲第100号
学位授与日付	令和2年3月25日
専攻	システム工学専攻
学位論文題目	強度輸送方程式を用いたオートフォーカシングおよび微弱光環境における定量位相イメージングの実現
学位論文審査委員	（主査）教授 野村 孝徳 （副査）教授 土谷 茂樹 教授 松本 正行

論文内容の要旨

生体・医療分野における現行の細胞観察法には、i) 被写界深度が浅い、ii) 侵襲性がある、という二つの問題がある。被写界深度が浅いと、物体が光軸方向に移動する場合や、被写界深度より厚い物体、異なる光軸位置に存在する複数の物体を観察する場合に、同時にフォーカスを合わせることができない。また、侵襲性のある観察法を用いると、光毒性により試料を変質・死滅させてしまい、細胞増殖などの経過観察に支障をきたす。本論文では、定量位相イメージング技術に着目し、以上の問題を解決することを試みる。定量位相イメージングの中でも光学系が簡易な、強度輸送方程式 (TIE: Transport of Intensity Equation) を用いた定量位相イメージングを採用し、三つの手法

- 1 オートフォーカス TIE
- 2 適応的オートフォーカシング
- 3 強度輸送計算ゴーストイメージング

を提案する。1, 2 の手法は i) の問題、3 の手法は ii) に対する問題の解決法として提案する。以下にそれぞれの手法の概要を示す。

1 オートフォーカス TIE

薄い単一物体や同一平面内に存在する複数の薄い物体の光軸方向の移動に対応したフォーカシングを可能にすることを目的として、オートフォーカス TIE を提案する。オートフォーカス TIE は、分散などの統計量に基づく数値的オートフォーカシングを強度輸送方程式を用いた定量位相イメージングに導入した手法である。強度輸送方程式を用いた定量位相イメージングにより取得した複素振幅分布を数値伝搬し、異なる光軸位置における振幅分布群を算出する。それら振幅分布の鮮鋭度を統計量により評価し、光軸方向に評価値を比較することにより、物体の光軸位置を特定する。分散、勾配、2次微分に基づく統計量を導入し、それらの性能をシミュレーションおよび光学実験により比較した。シミュレーションでは3種類の統計量のランダムノイズ耐性を評価・比較した。光学実験では、ゾウリムシ (*P. multimicronucleatum*) の標本を用い、オートフォーカス TIE の有用性を示した。勾配に基づく統計量を用いることによって、より高精度に物体光軸位置を特定し、図1に示すように物体にフォーカスの合った振幅分布および位相分布が取得可能なことが示された。

2 適応的オートフォーカシング

被写界深度より厚い物体、異なる光軸位置に存在する複数の物体に同時にフォーカスを合わせることが目的として、オートフォーカス TIE を改良した適応的オートフォーカシングを提案する。適応的オートフォーカシングではオートフォーカス TIE における鮮鋭度評価を“局所的”におこない、画素ごとに物体光軸位置を特定することを可能にする。すなわち、視野全体において物体にフォーカスの合った複素振幅分布が取得可能である。鮮鋭度評価をおこなう

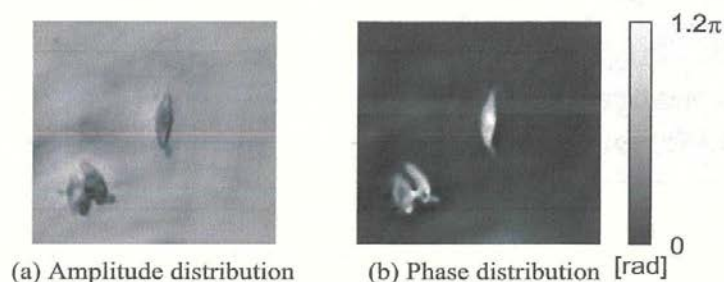


図1 オートフォーカス TIE の実験結果：特定された光軸位置において取得された (a) 振幅分布、(b) 位相分布。

局所領域の大きさを変化させ、鮮鋭度評価に適した大きさを自動的に決定してそれを用いることにより、光軸位置の特定精度を向上させる。ヒメツリガネゴケ (*Physcomitrella patens*) の2枚の葉を傾けて配置して光軸位置に差を設け光学実験をおこない、適応的オートフォーカシングの有用性を検証した。その結果、適応的オートフォーカシングを用いて図2(a)に示すように画素ごとに物体光軸位置が特定でき、図2(b), 2(c)に示すように視野全体において物体にフォーカスの合った振幅分布および位相分布が取得可能なことが示された。

3 強度輸送計算ゴーストイメージング

光量を低下させた微弱照明下において定量位相イメージングを実現する手法として、強度輸送計算ゴーストイメージングを提案する。強度輸送計算ゴーストイメージングは、微弱照明下において物体の強度イメージングを可能にする計算ゴーストイメージングに、強度輸送方程式を用いた定量位相イメージングを導入した手法である。計算ゴーストイメージングの光学系を変更して、物体のデフォーカス像を取得し、そのデフォーカス像から強度輸送方程式を用いて定量位相を回復する。本手法によって、微弱照明下、すなわち光毒性の影響を低減させた環境において定量位相イメージングが可能となり、細胞の非侵襲な定量評価が実現可能となることが期待される。シミュレーションにおいて、微弱照明を想定した強いランダムノイズを計測強度に付加し、その耐性を評価した。さらに、減光フィルタを用いて通常の10万分の1に光量を低減した照明を用いた光学実験をおこなった。計測対象は微細なドット構造をもつレンズであるマイクロドットレンズとした。減光をおこなわずに位相シフトデジタルホログラフィにより取得した位相分布と本手法の計測結果を比較した。強度輸送計算ゴーストイメージングにより取得された位相分布を図3(a)に示す。図3(a)中の直線上の位相プロファイルを図3(b)に示すように位相シフトデジタルホログラフィにより取得したものと比較した。位相プロファイルはほぼ一致し、強度輸送計算ゴーストイメージングの有用性が示された。

本論文において提案する三つの手法は、生体・医療分野における現行の細胞観察法の問題を解決し、当該分野の発展に寄与するものであると期待される。

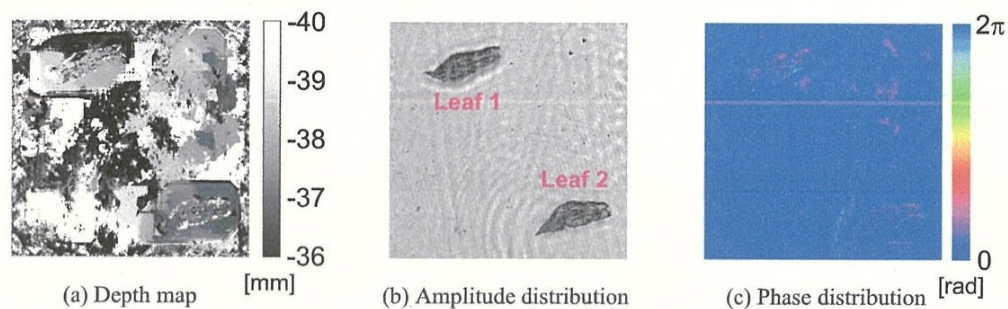


図2 適応的オートフォーカシングの実験結果：取得された (a) 光軸位置のマップ、(b) 振幅分布、(c) 位相分布。

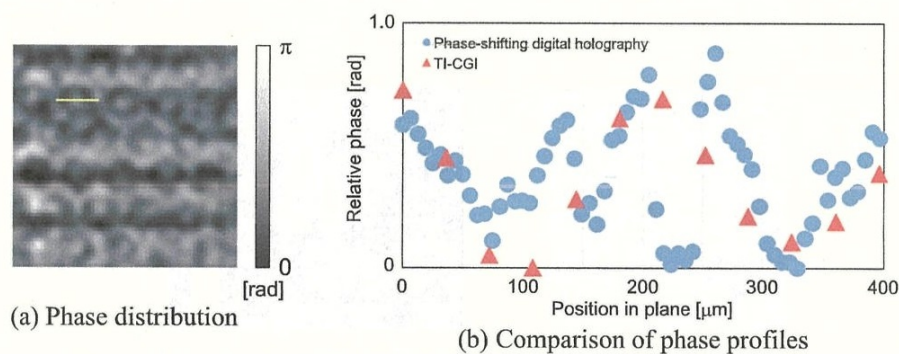


図3 強度輸送計算ゴーストイメージングの実験結果：(a) 取得された位相分布、(b) 位相シフトデジタルホログラフィとの位相プロファイルの比較。

論文審査の結果の要旨

論文内容を審査し、博士論文として必要な条件を満たしていると認められた。本研究は、現行の細胞の定量位相計測において課題となっている「被写界深度が浅い、侵襲性がある」という二つの課題を強度輸送方程式 (Transport of Intensity Equation, 以下TIEと記す) を用いた定量位相イメージングの技術により解決する手法を提案したものである。まず、浅い被写界深度に対する解決策として、オートフォーカスTIEを提案している。物体の光軸位置を特定するための3種類の局所統計量を導入し、その有用性を数値シミュレーションおよび光学実験により実証している。さらに、画素ごと光軸位置が異なるような場合にも適用できる、適応的オートフォーカシングを提案している。これは従来手法では局所統計量を算出する領域が固定されていたが、適応的に領域を決定する手法を提案している。侵襲性への解決策として、強度輸送方程式を用いた定量位相イメージングを計算ゴーストイメージング (Computational Ghost Imaging, 以下CGIと略す) に導入した強度輸送計算ゴーストイメージング (TI-CGI) を提案している。これまで不可能であった微弱光下における位相計測を可能にしたものである。数値シミュレーションにより耐雑音性を評価し、光学実験によりその有用性を示している。以上のことから、本研究は細胞の定量位相計測の課題である浅い被写界深度および侵襲性を解決するものであり、学位論文に値するものと認められた。

最終試験の結果の要旨

公聴会・最終試験を2020年2月13日に実施した。論文の内容および関連する事項に関する試問をおこなった結果、質疑応答が適切であり、最終試験に合格と判断した。

論文審査および最終試験の結果を総合的に検討し、博士学位授与に値すると判断した。