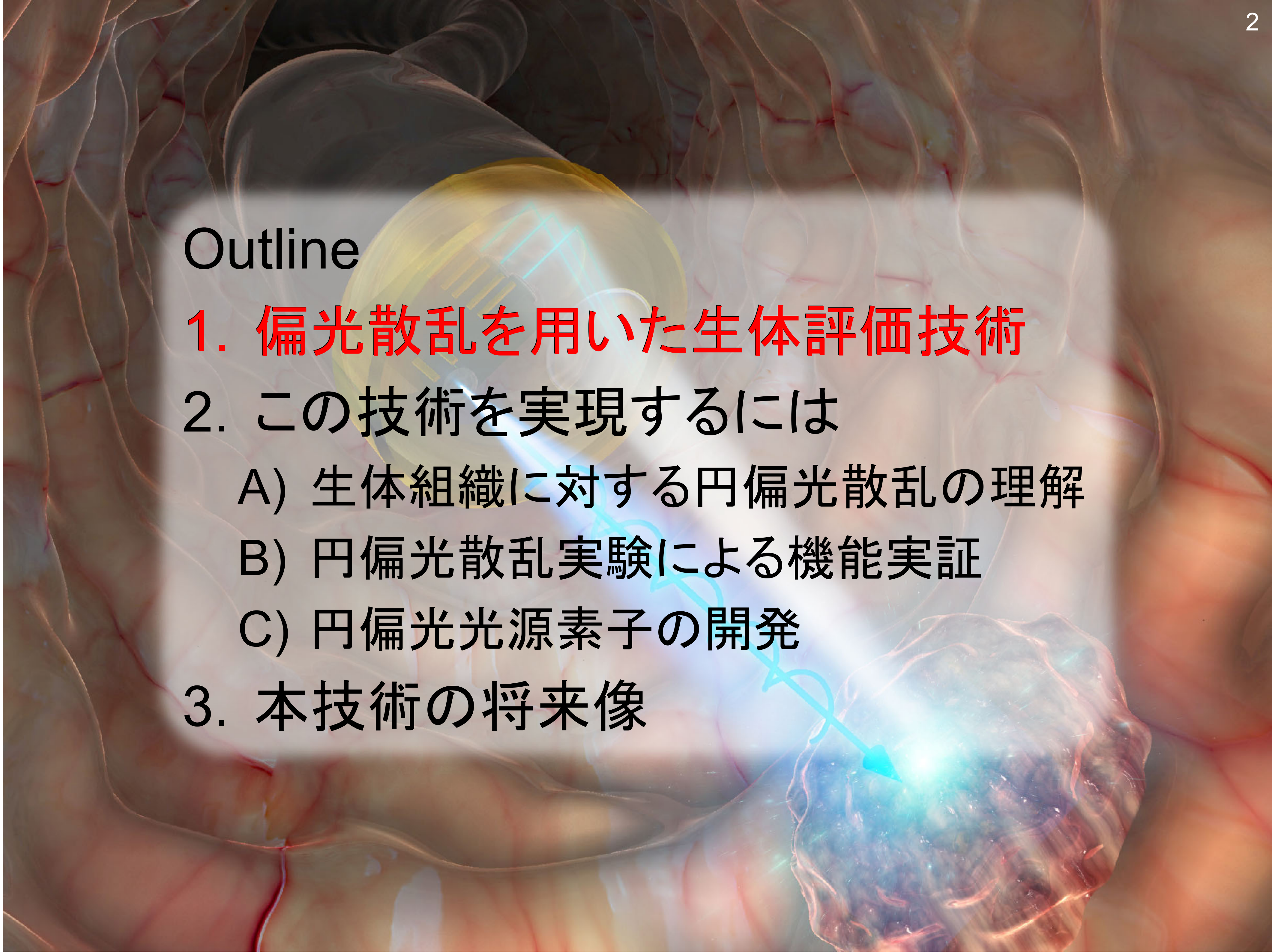
2022/10/13

物理学概論

円偏光散乱を用いたがん評価技術

Cancer Evaluation technique
using of circularly polarized light scattering

理学部　物理学科
生物物理学講座
講師　西沢　望

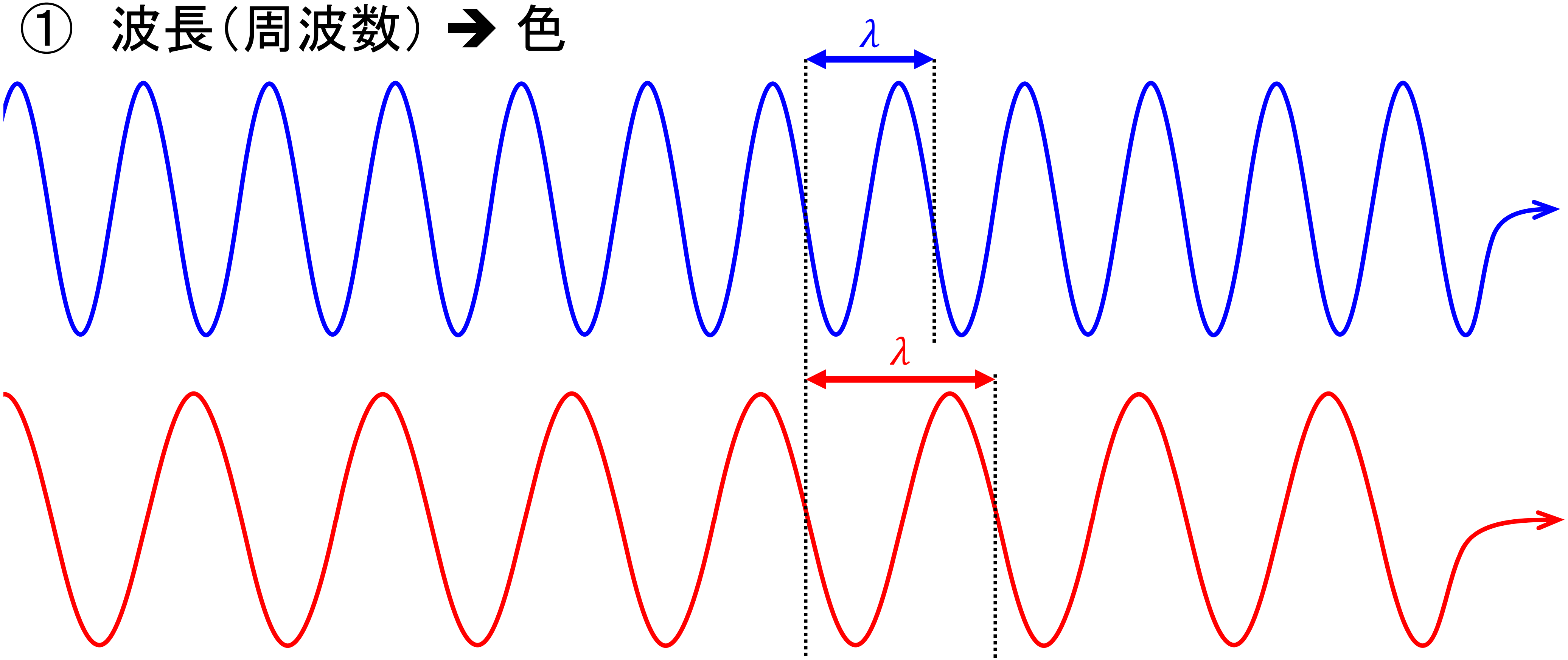


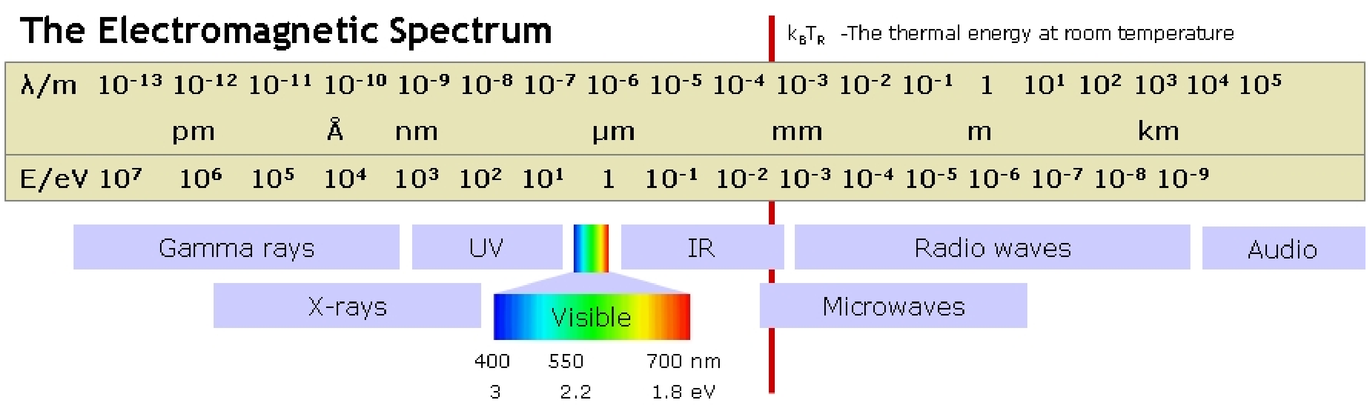
Outline

1. 偏光散乱を用いた生体評価技術
2. この技術を実現するには
   - A) 生体組織に対する円偏光散乱の理解
   - B) 円偏光散乱実験による機能実証
   - C) 円偏光光源素子の開発
3. 本技術の将来像

光の3要素

① 波長（周波数）➔ 色

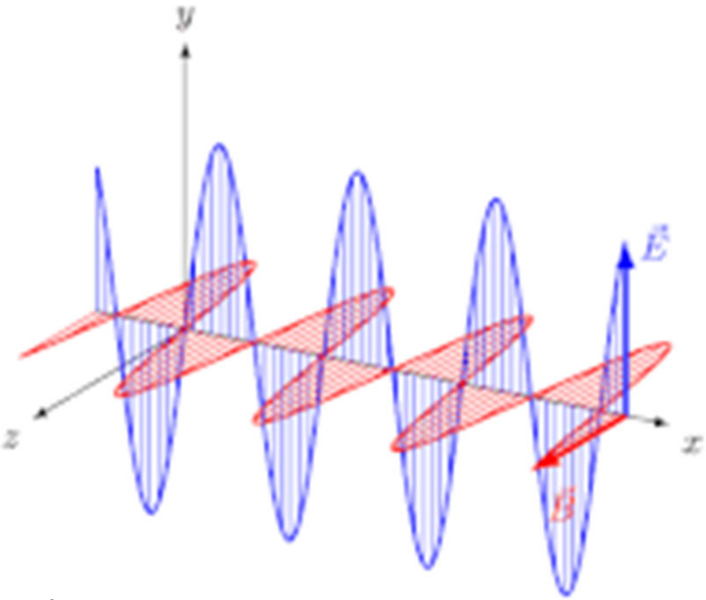




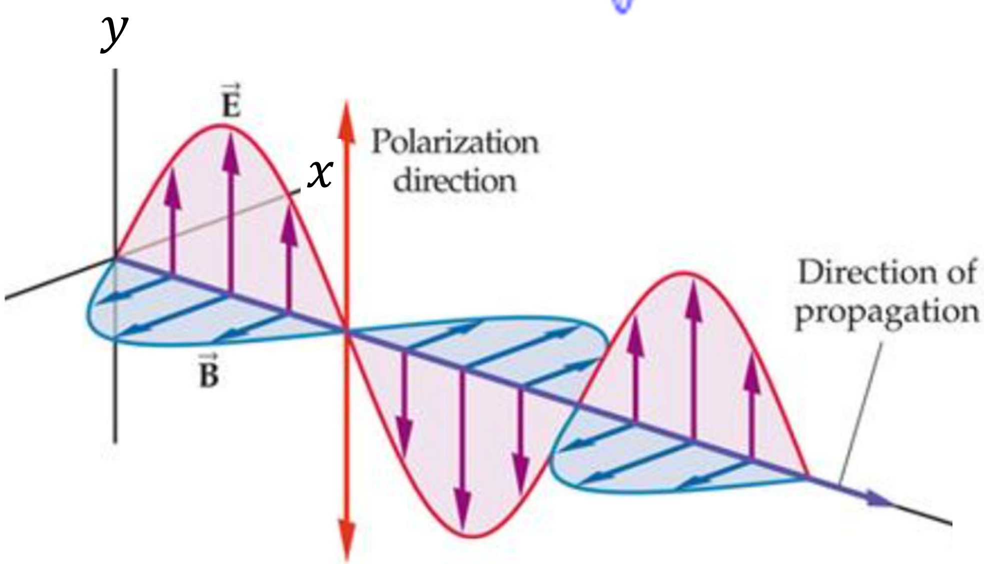
② 振幅 ➔ 強度

③ 偏光

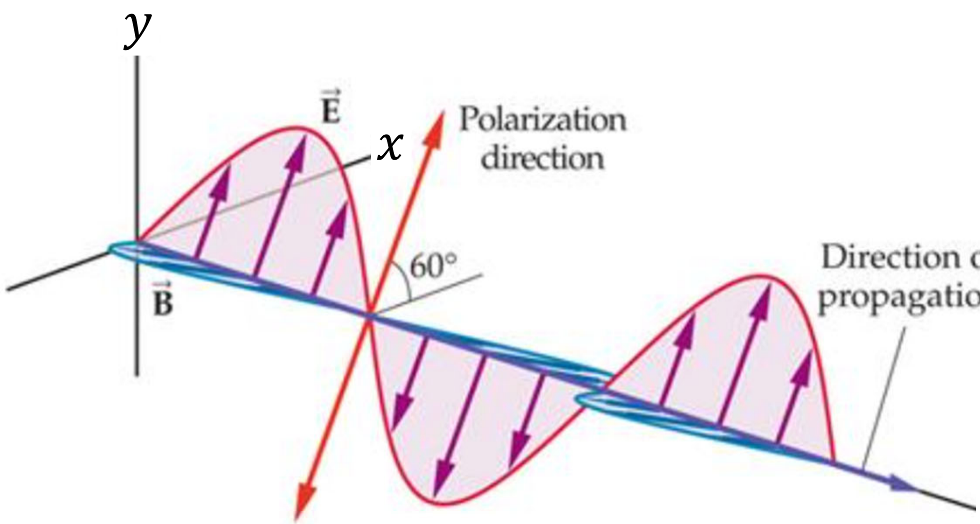
偏光とは何か



光：
電界と磁界の振動方向は常に互いに垂直で
かつ進行方向に垂直な平面内にある。
光の進行方向と電界Eがなす面を“振動面”
光の進行方向と磁界Bがなす面を“偏光面”
偏光面の方向が揃っている場合を“偏光”という。
偏光方向は偏光面の法線ベクトルで示すため、
電界Eの振動方向に一致する



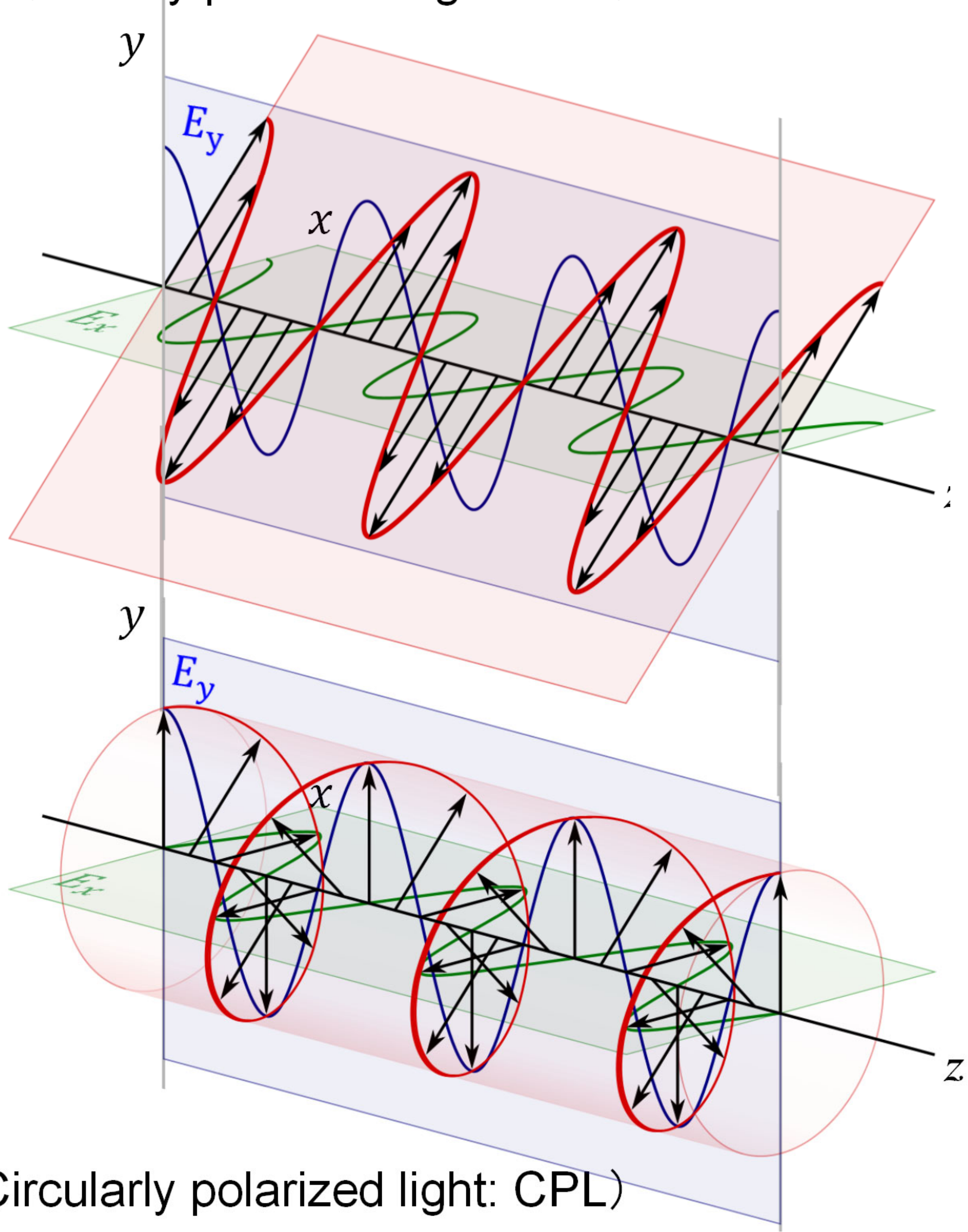
This wave **<u>is polarized</u>** in y-direction

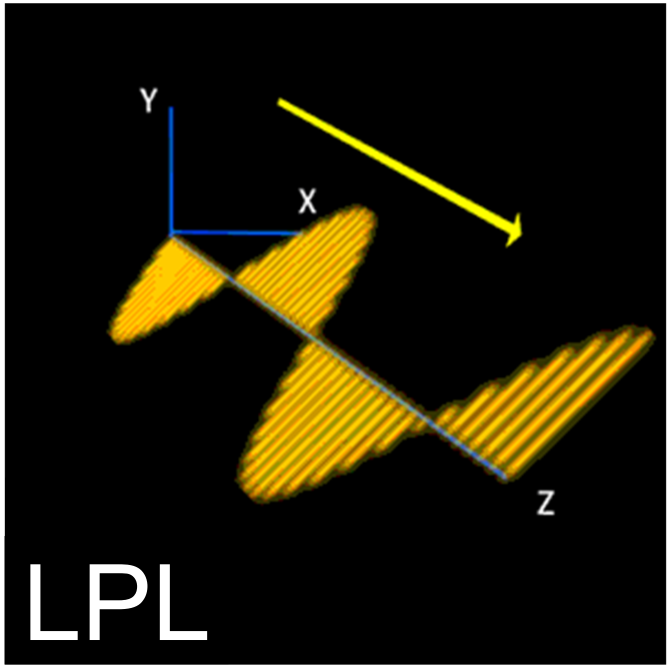


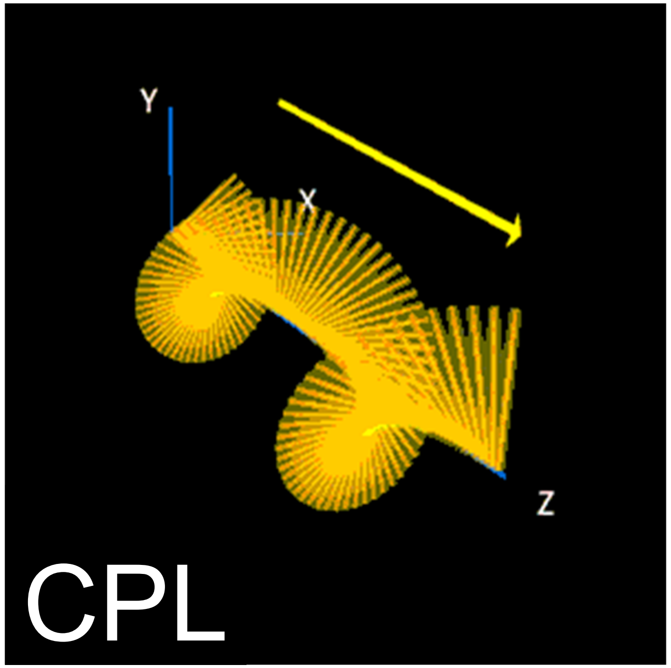
This wave **<u>is polarized</u>** in a direction
at an angle of 60° with x-axis

直線偏光と円偏光

直線偏光（linearly polarized light: LPL）

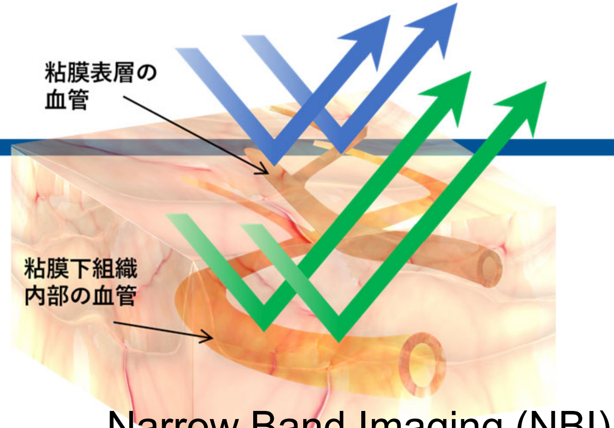






円偏光（Circularly polarized light: CPL）

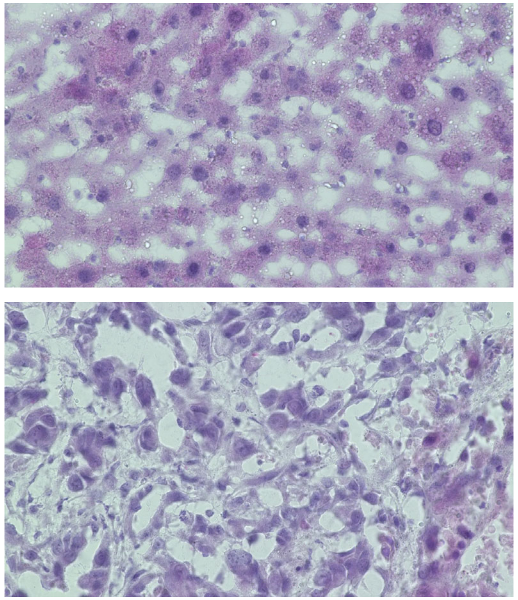
生体観察技術と偏光

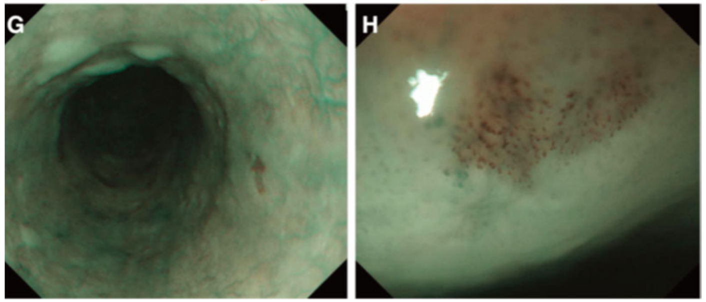


Narrow Band Imaging (NBI)

光の特性を用いた生体観察

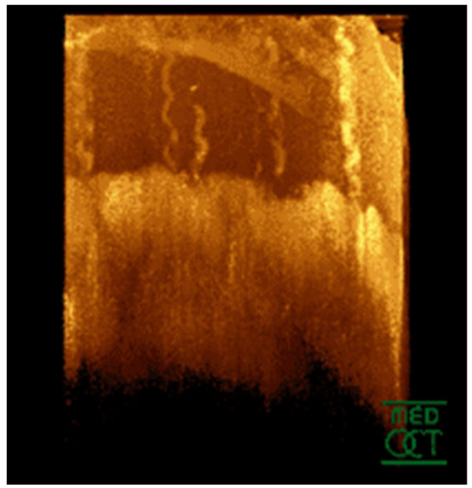
- 振幅(強度)
- 波長(周波数)
- 偏光(位相)

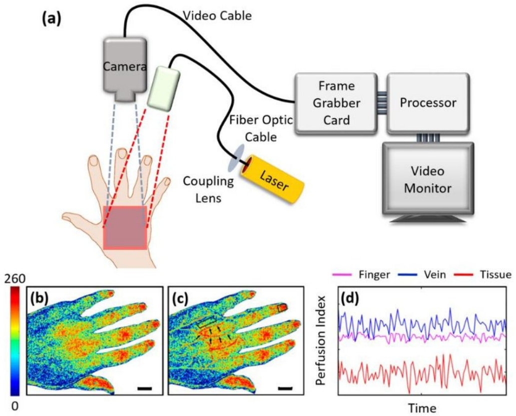


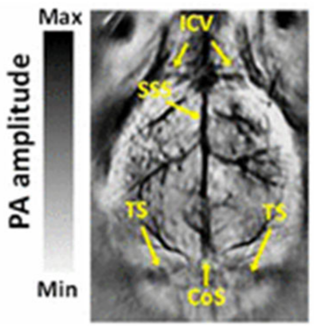


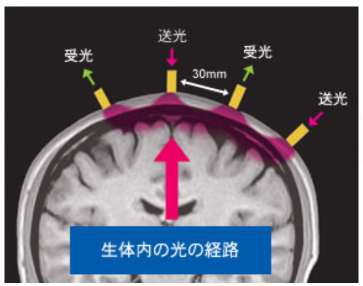
V. Backman *et al*., IEEE J. Se. Top. Quantum Electron. **5**, 1019 (1999)
R. A. Weinberg "the biology of CANCER" 2nd edition.
M. Muto *et al*., J. Clin. Oncol. **29**, 1566 (2010)

- Optical Coherence Tomography (OCT) : 光干渉断層法
- Laser Speckle Imaging (LSI) : レーザースペックル像
- Photo-Acoustic Tomography (PAT) : 光音響断層法
- Near-Infrared Spectroscopy (NIRS)　:　近赤外分光法





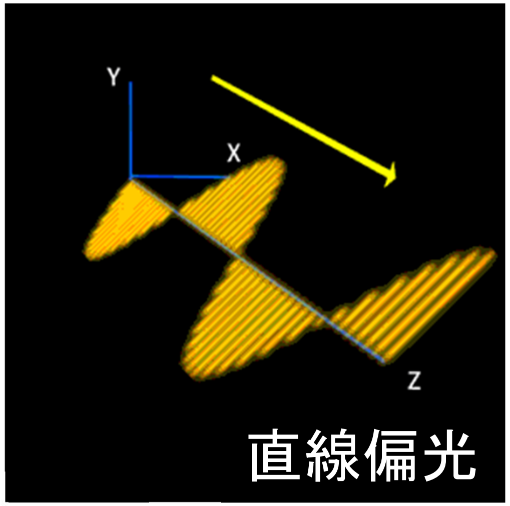


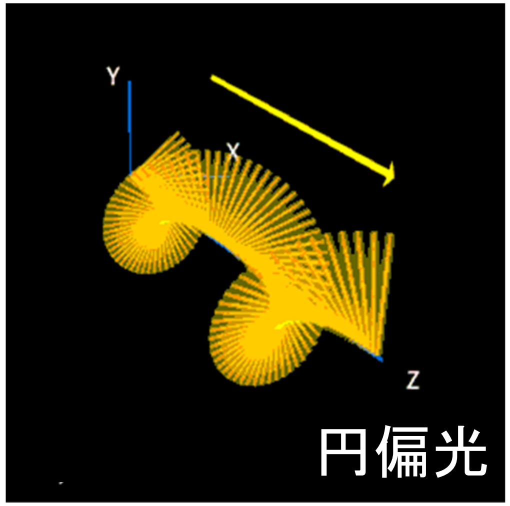


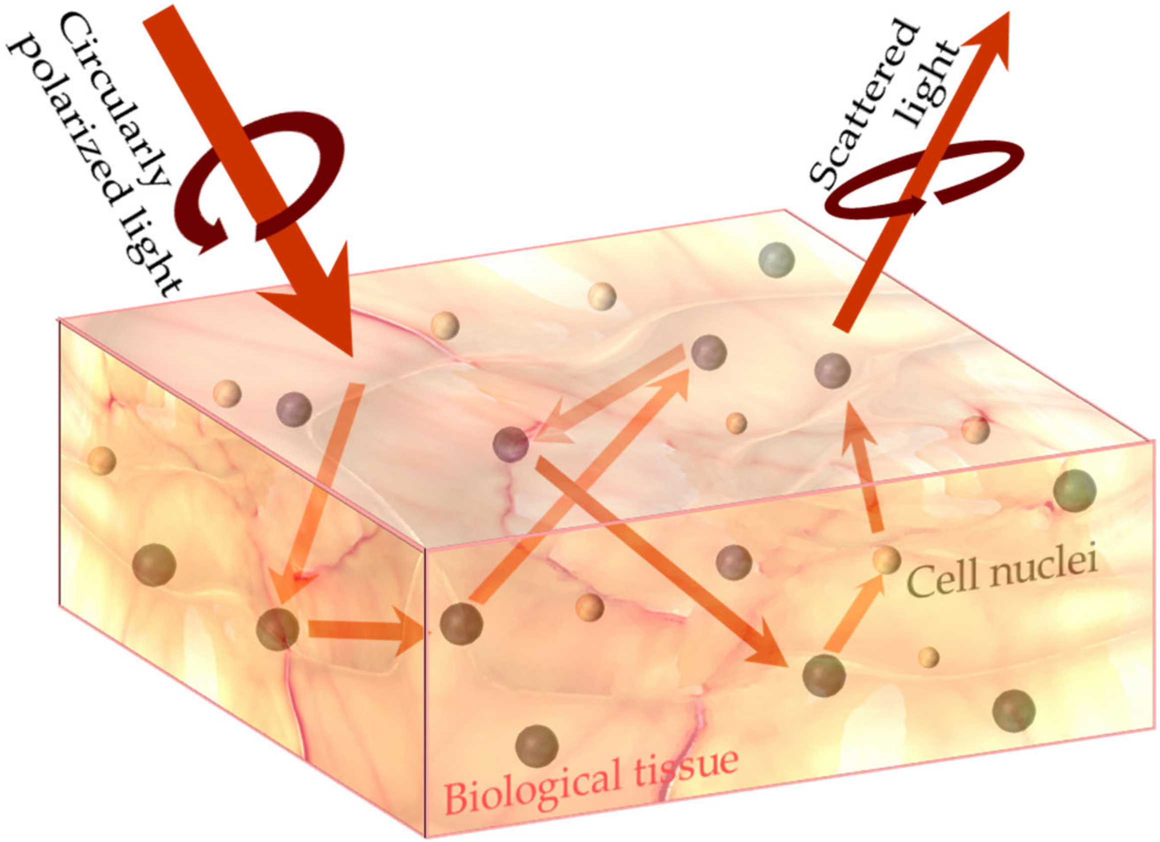
A. J. Deegan, *et al.*, Phys. Med. & Bio. **64** 07TR01 (2019).
C. Lee *et al.*, "Multifunctional Photoacoustic Tomography" Springer (2017).

生体観察技術と偏光

光の特性を用いた生体観察
- 振幅（強度）
- 波長（周波数）
- 偏光（位相）
  - → 直線偏光
  - → 円偏光







散乱光の偏光状態（偏光の崩れ具合）

→ 散乱体の大きさ、密度、分布
→ 生体組織の構造、近接組織の差異の情報
→ 腫瘍の検出や前がん病変の検出に有効

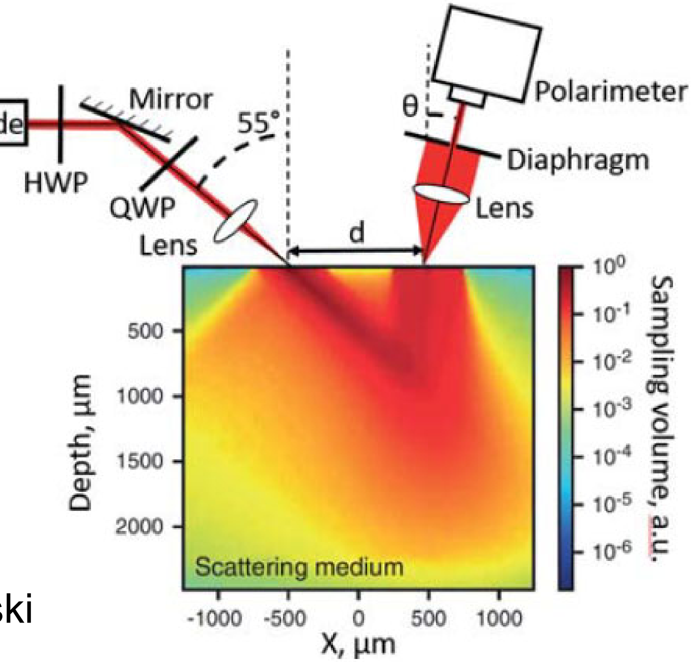
W. S. Bickel *et al.*, PNAS **73**, 486 (1976)

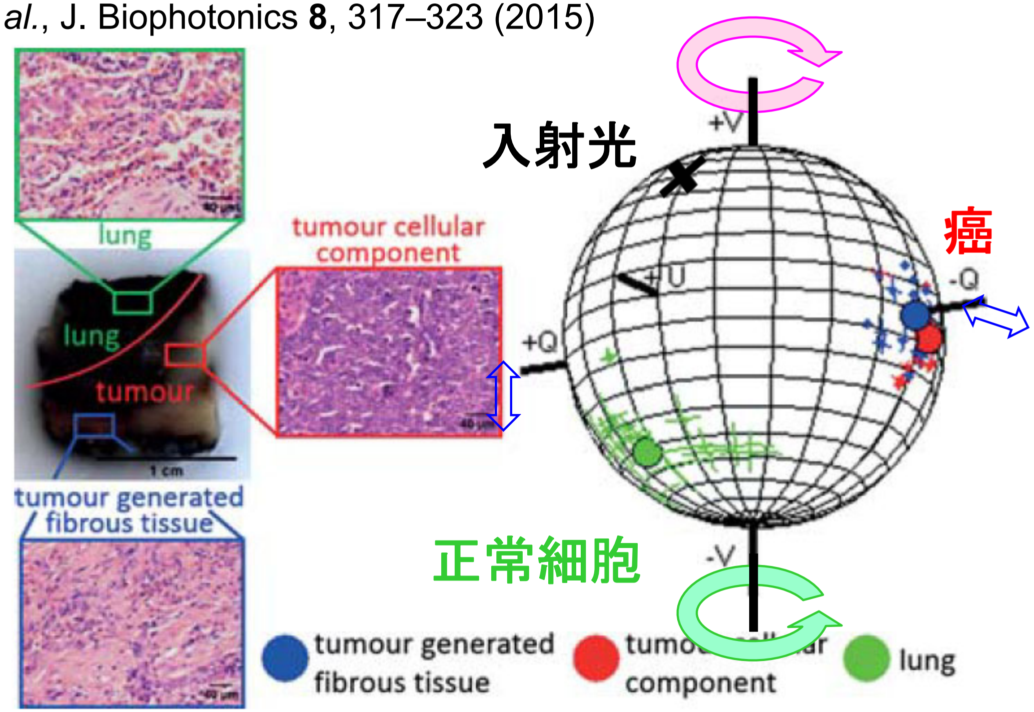
円偏光を用いた生体観察技術

円偏光を用いたがん組織の識別

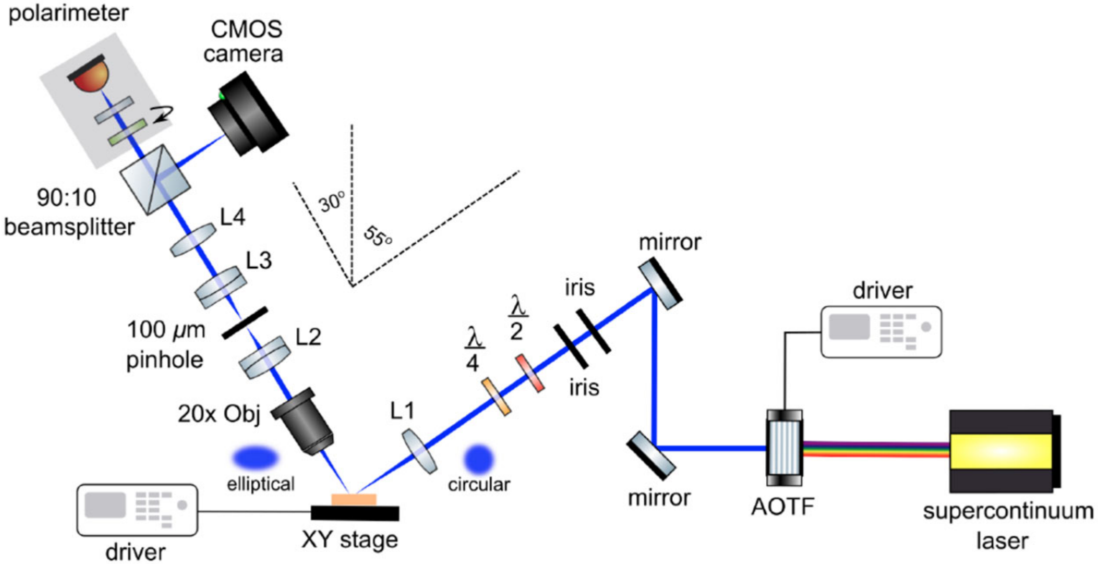
B. Kunnen *et al.*, J. Biophotonics **8**, 317–323 (2015)

Prof. I. Meglinski

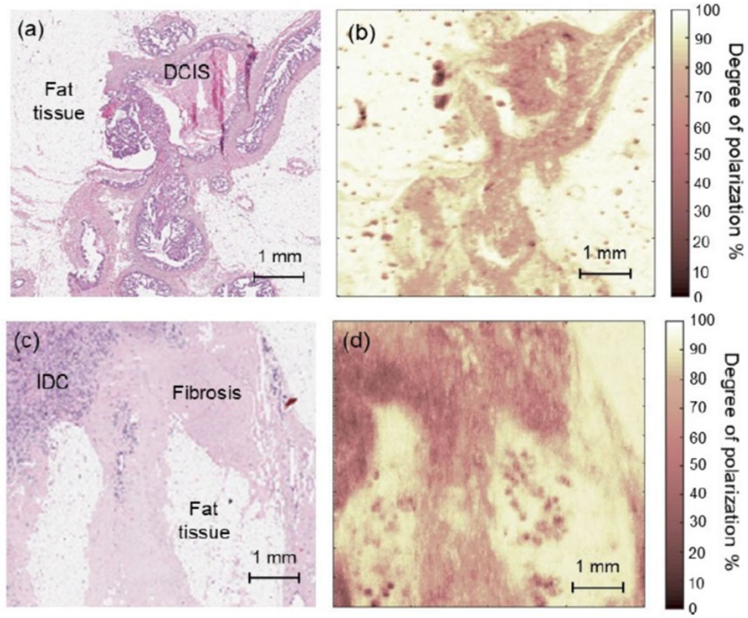




円偏光散乱を用いたイメージング

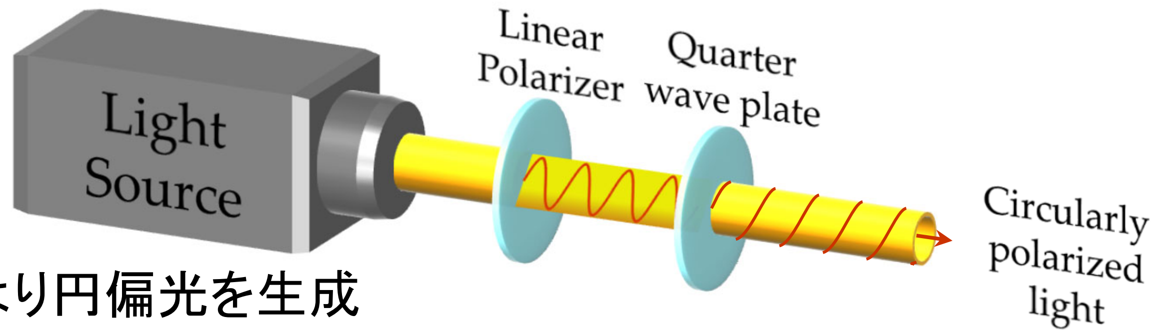


V. Dremin *et al.*, SPIE proc. **11363**, 1136304 (2020)



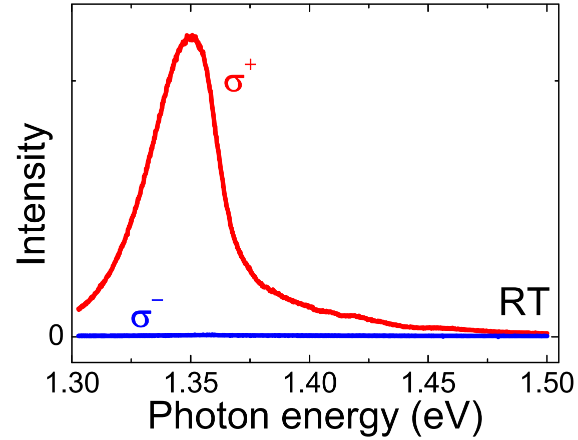
応用上の課題と円偏光発光ダイオード

円偏光の応用上の課題
実用的な光源の欠如



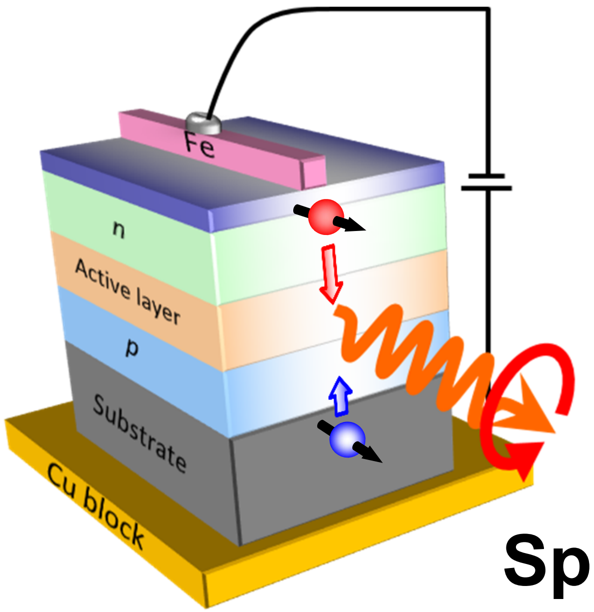
光源に加えて複数のフィルターにより円偏光を生成
また、偏光特性の制御には機械的な回転機構などが必要
→ 空間的、エネルギー的にロスが大きい
→ 生体観察においては使用環境が体外に制限されてしまう

Spin-LEDの室温動作の実証(2017)



N. Nishizawa *et al.*, PNAS **114**, 1783 (2017)

円偏光発光ダイオード(Spin-LED)



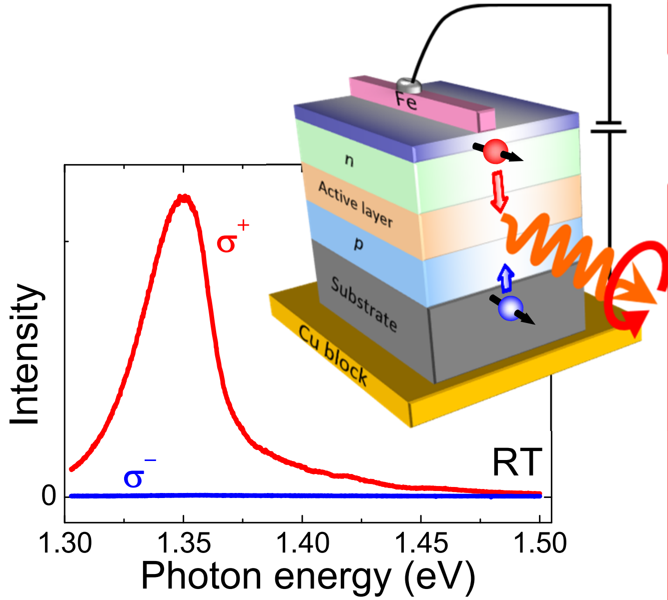
1. 小型かつ集積可能
2. 純粋(100%)円偏光発光
3. 室温動作
4. 外部磁場･電場が不要
5. 電気的な円偏光極性の制御
6. 円偏光検出

N. Nishizawa *et al.*, APL **104**, 111102 (2014)
APEX **11**, 053003 (2018)
H. Ikeda *et al.*, JMSJ **38**, 147 (2014)
R. Roca *et al.*, JJAP **56**, 04CN05 (2017)

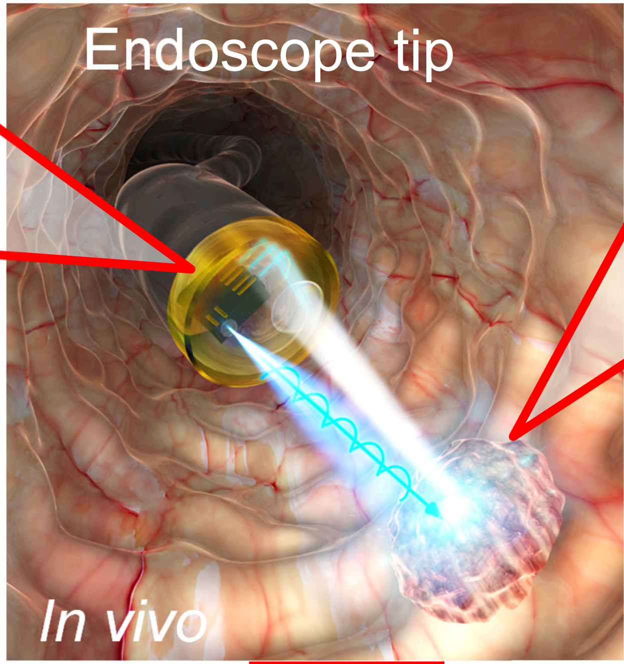
Spin-LEDにより円偏光の生体観察応用に活路

円偏光発光ダイオードとの融合

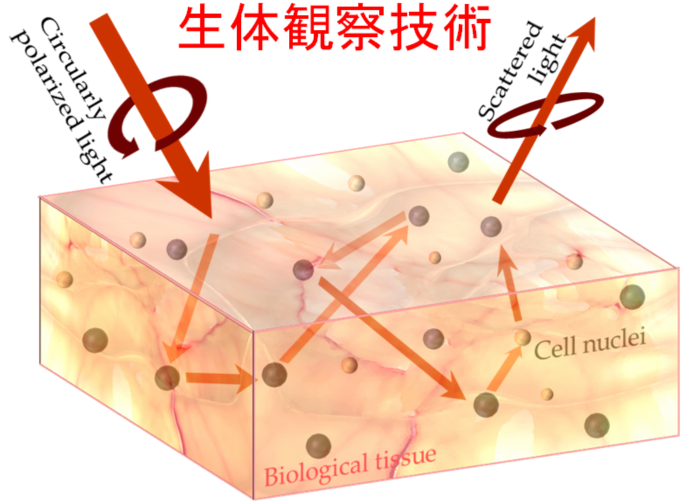
円偏光発光ダイオード



N. Nishizawa *et al.*, PNAS **114**, 1783 (2017)



円偏光散乱を用いた
生体観察技術



W. S. Bickel *et al.*, PNAS **73**, 486 (1976)
V. Backman *et al.*, IEEE J. Se. Top. Quantum Electron. **5**, 1019 (1999)

新しい生体内がん診断技術、生体観察技術の開発

Development of Novel in *vivo* cancer diagnosis technique

(Un-staining, non-invasive, and *in-situ* observation)

Theoretical study
（1）円偏光散乱の理解

シミュレーションを用いて
偏光散乱に対する
組織パラメータの寄与を検証

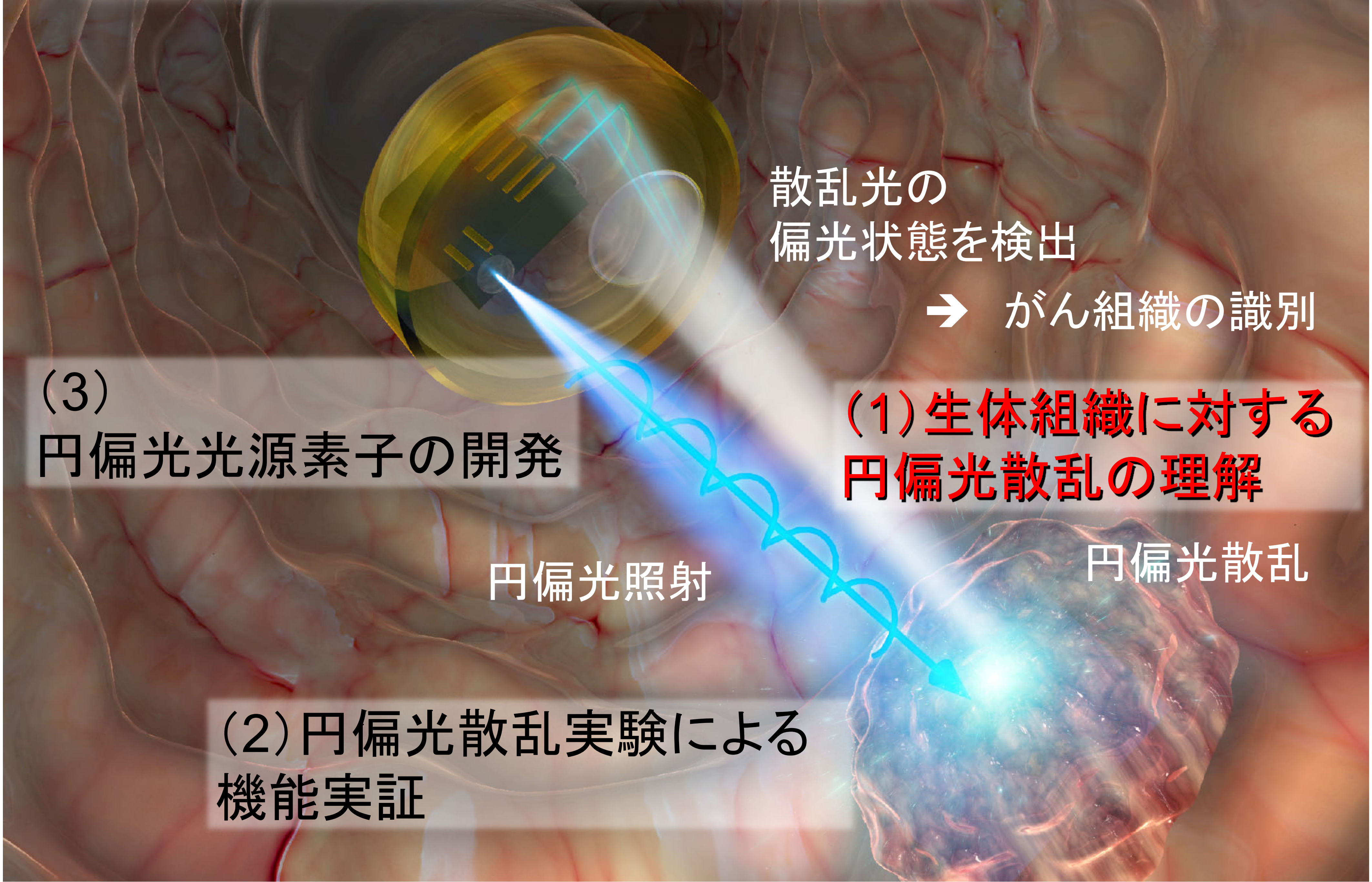
Experimental study
（2）円偏光散乱実験

生体模型や生体組織に対して
実験的に腫瘍検出を実証

Device development
（3）円偏光光源素子

円偏光発光素子、
偏光度の定量検出が可能な
素子の開発

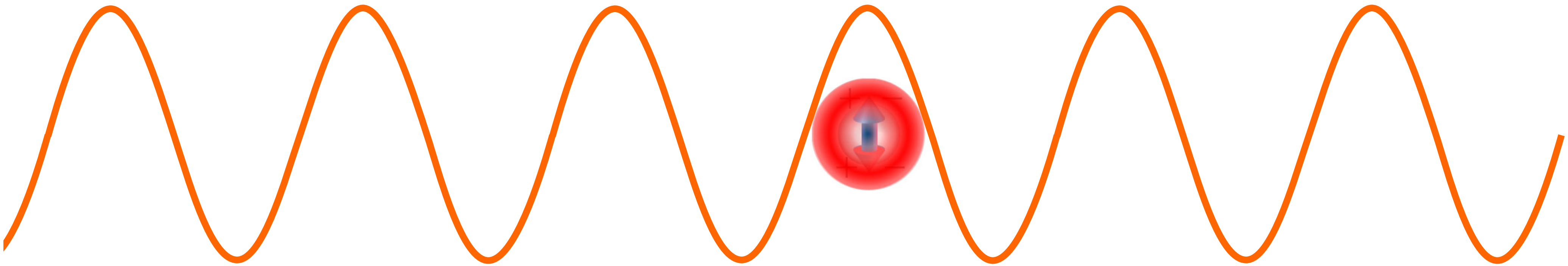
2. この技術を検出を実現するには



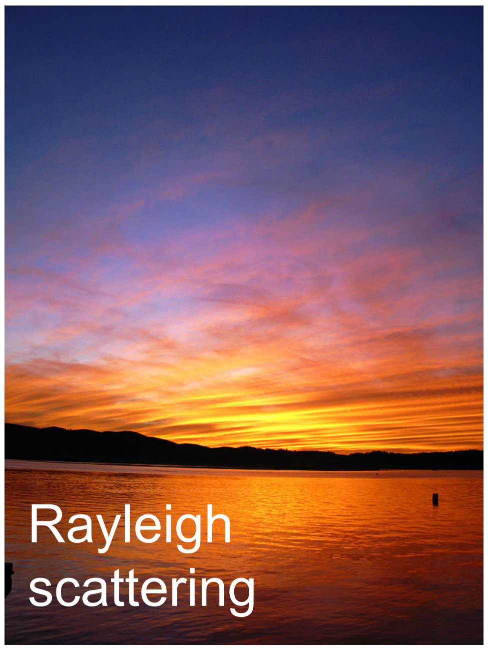
電磁波（光）の散乱とは

レイリー散乱

レイリー散乱： 波長よりも散乱体径が小さい場合 $(\lambda \leq a)$

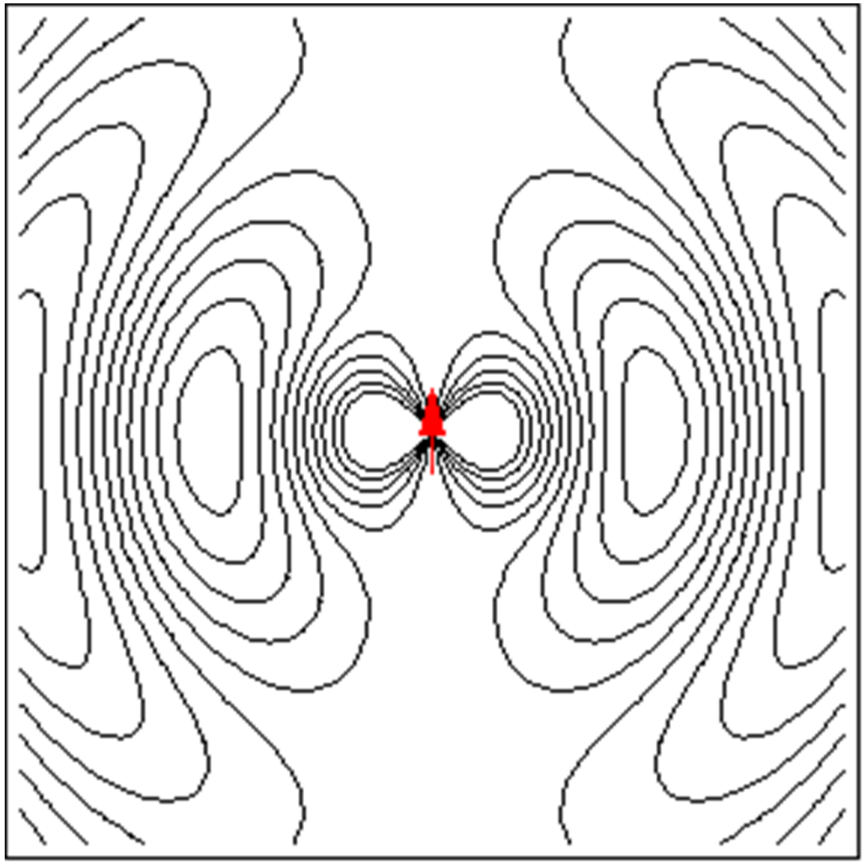


- 単一の双極子が励起
- 等方的な散乱パターン
- 波長に依存

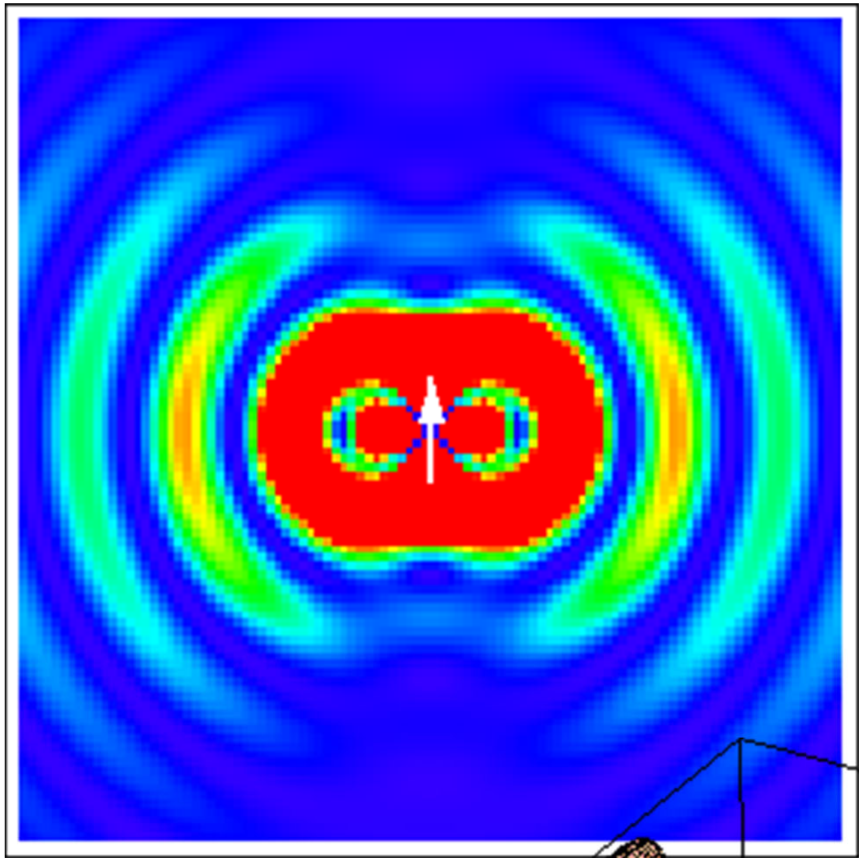


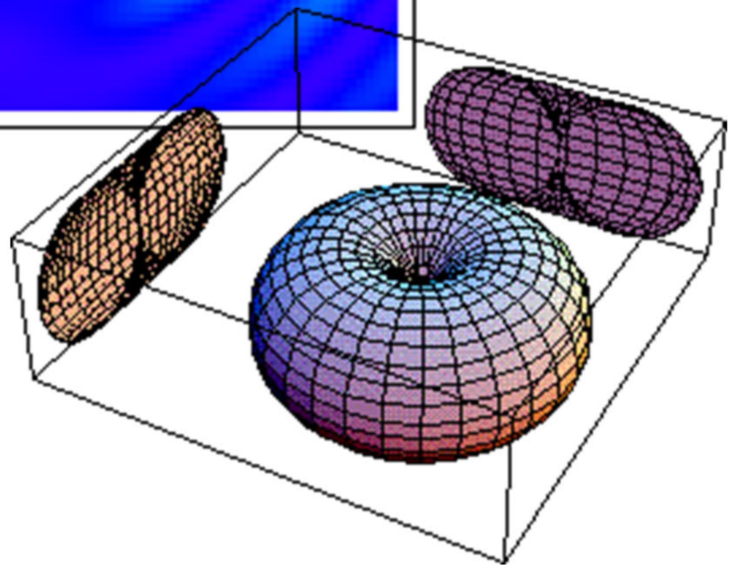
微小ダイポールからの放射

電気力線



放射エネルギー分布



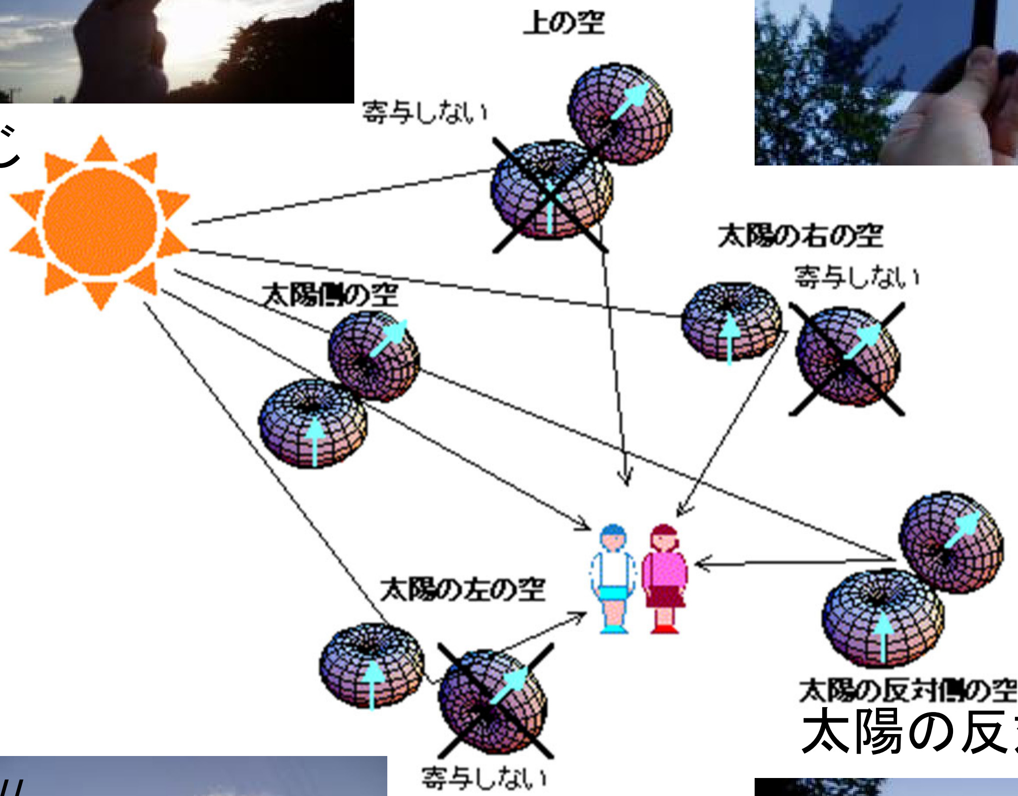


http://www.takuichi.net/hobby/edu/em/small_dipole_tran/index-j.html

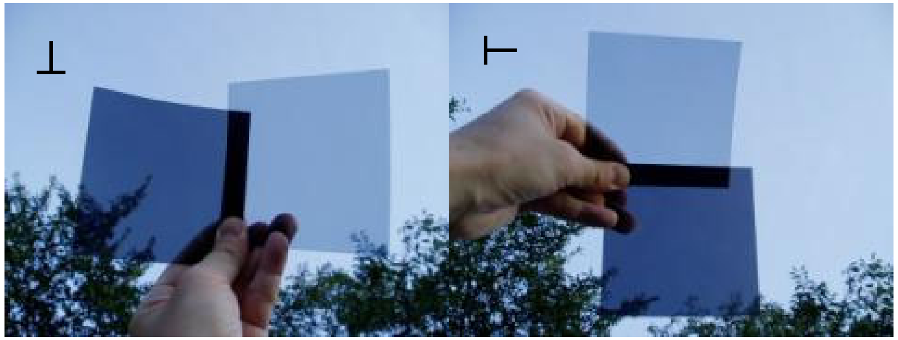
空の偏光(散乱の偏光依存性)

太陽側の空

色は同じ



真上の空



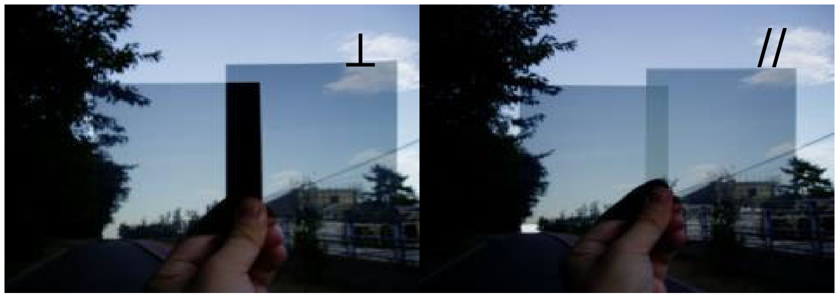
色が異なる

色は同じ

太陽の左の空

色が異なる　色は同じ

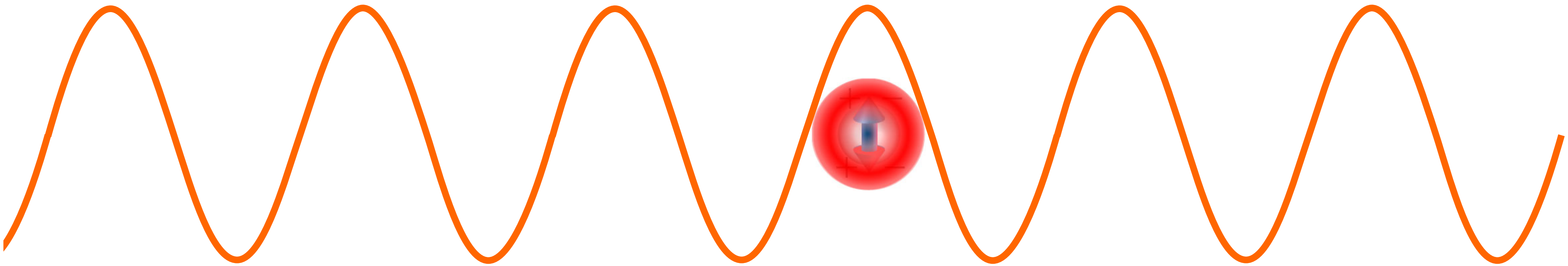
太陽の反対側の空



色は同じ　色は同じ

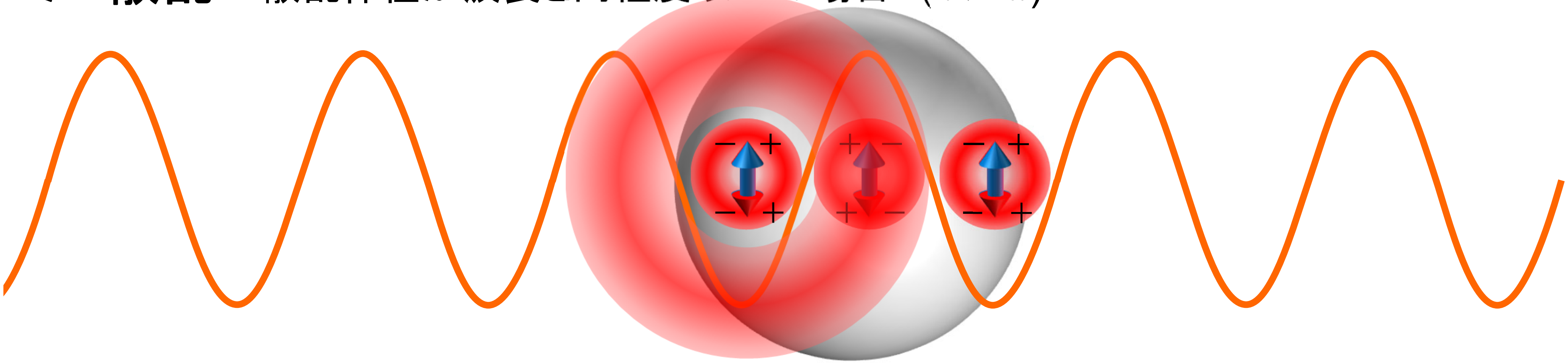
ミー散乱と散乱体の径との関係

レイリー散乱: 波長よりも散乱体径が小さい場合 $(\lambda \leq a)$



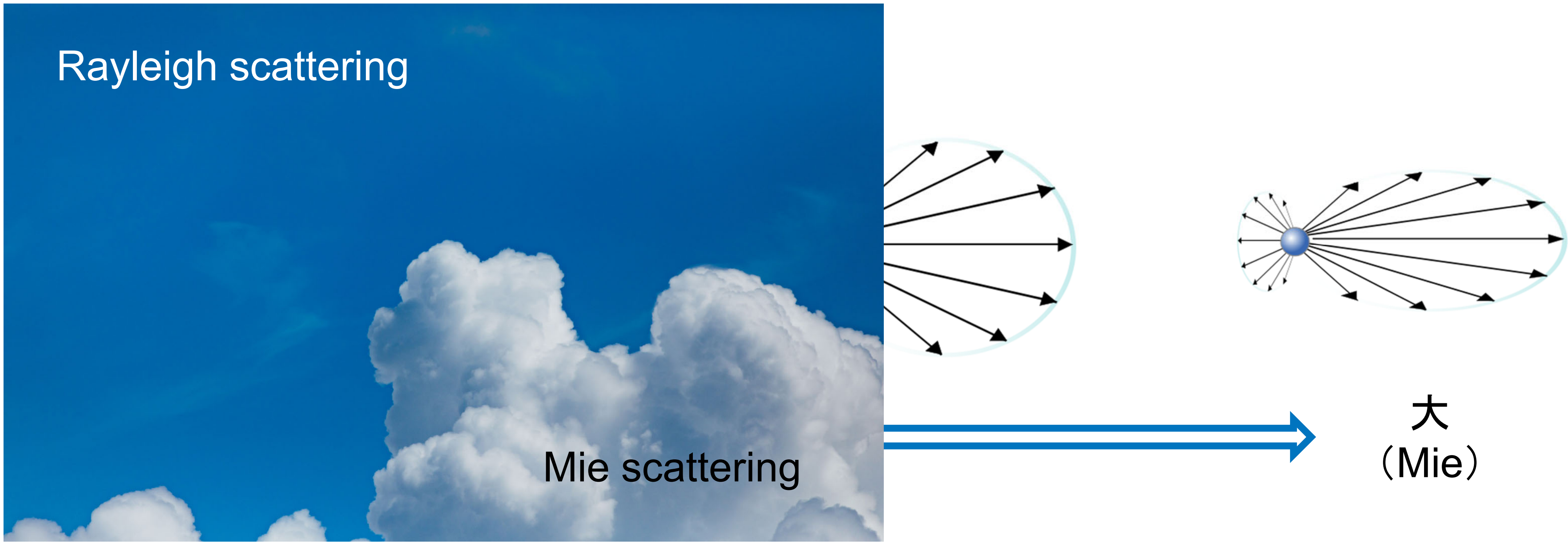
- 単一の双極子が励起
- 等方的な散乱パターン
- 波長に依存

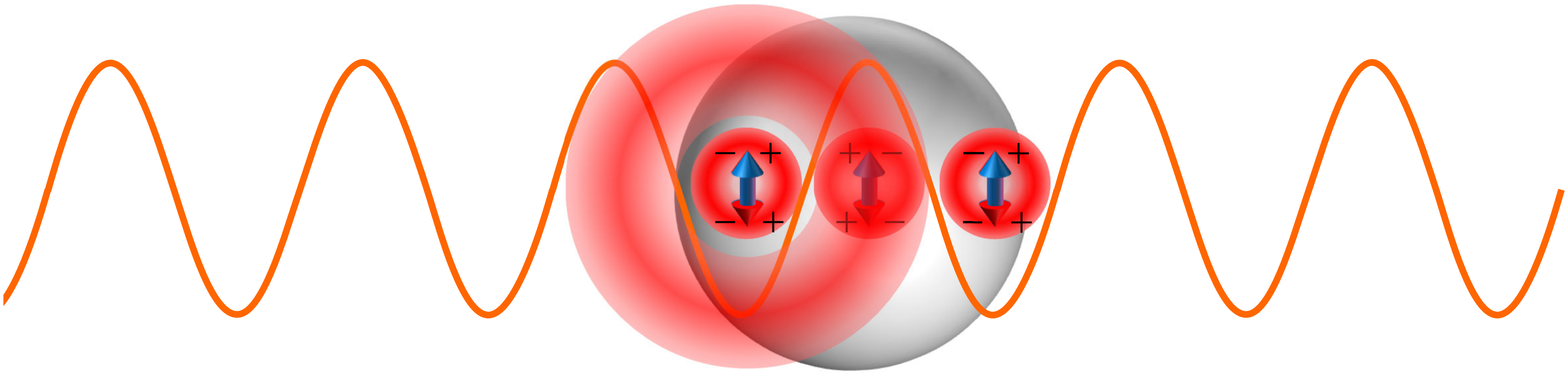
ミー散乱: 散乱体径が波長と同程度以上の場合 $(\lambda > a)$



- 複数の双極子から異なる位相の散乱光が出射
- 前方散乱により複雑な散乱パターン
- **散乱光の偏光状態は散乱体径（と波長の比）に強く依存する**

Mie散乱の放射強度





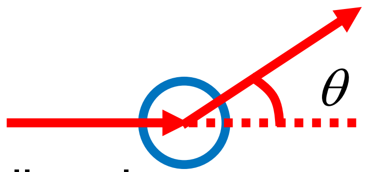
- 複数の双極子から異なる位相の散乱光が出射
- 前方散乱により複雑な散乱パターン
- 散乱光の偏光状態は散乱体径（と波長の比）に強く依存する

単散乱 Rayleigh散乱領域

Calculations of scattered light intensity and polarization

Nishizawa *et al.*,
JJAP**59**, SEEG03 (2020)

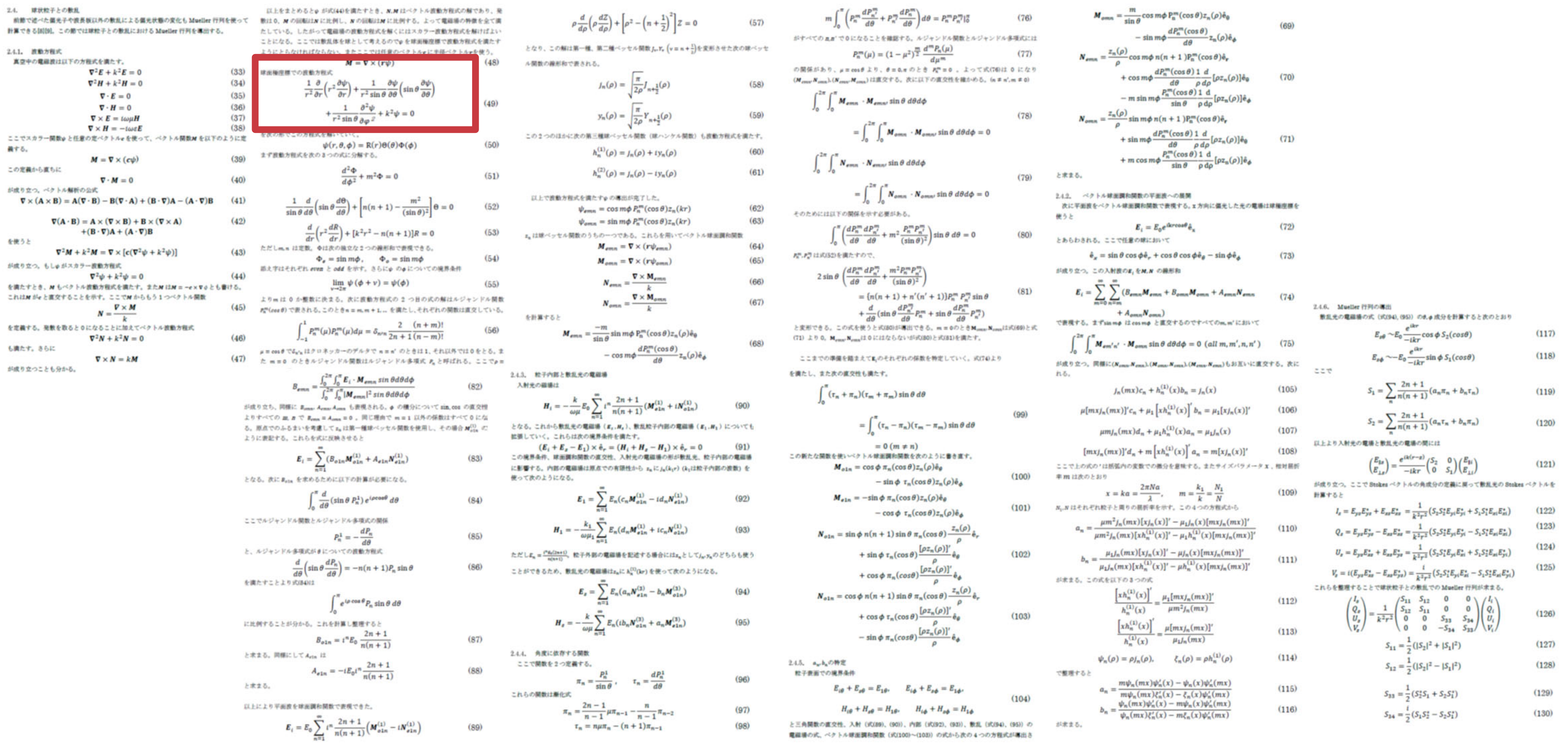
$V\,(P) = +1$
$\lambda = 950$ nm



Diameter of cell nucleus: a

$$\begin{pmatrix} I' \\ Q' \\ U' \\ V' \end{pmatrix} = \boldsymbol{M}\,(\theta) \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix}$$

Parameters
Refraction factor of particle : $n_{particle} = 1.59$
Refraction factor of medium : n_{medium} =1.33
Wavelength : $\lambda = 950$ nm
Data number : 100000

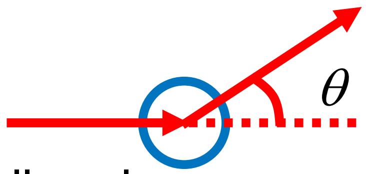


単散乱 Rayleigh散乱領域

Calculations of scattered light intensity and polarization

Nishizawa *et al.*,
JJAP**59**, SEEG03 (2020)

V (*P*) = +1
$\lambda = 950$ nm



Diameter of cell nucleus: a

$$\begin{pmatrix} I' \\ Q' \\ U' \\ V' \end{pmatrix} = \boldsymbol{M}(\theta) \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix}$$

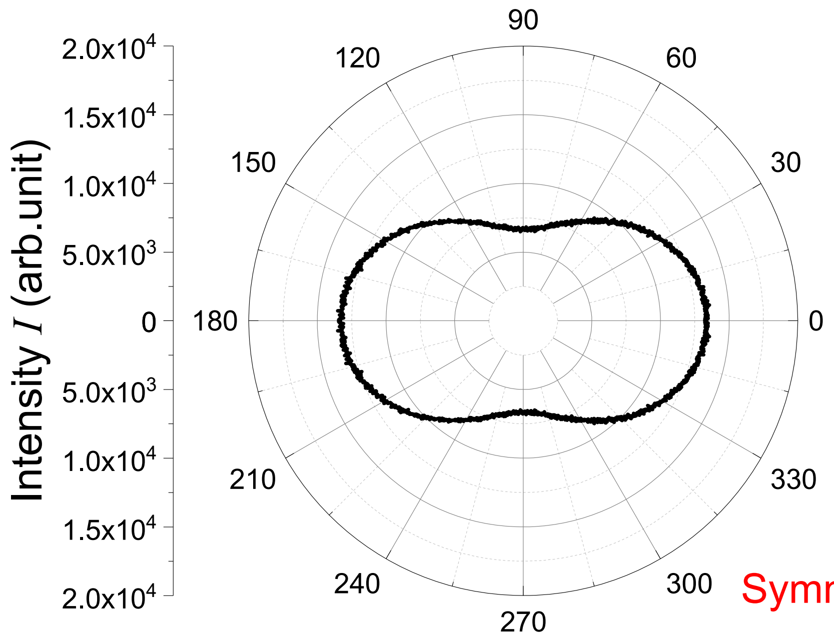
Parameters
Refraction factor of particle : $n_{particle} = 1.59$
Refraction factor of medium : $n_{medium} = 1.33$
Wavelength : $\lambda = 950$ nm
Data number : 100000

Rayleigh scattering regime

Small particle

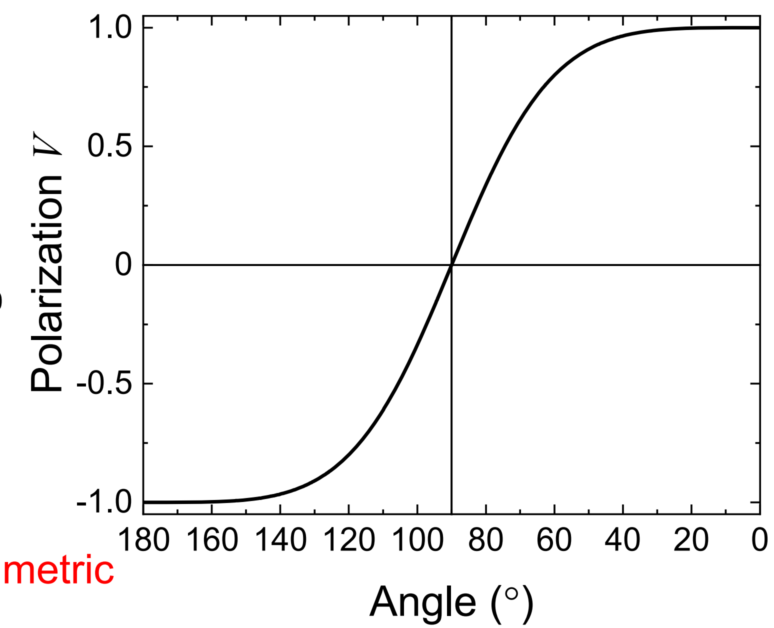
$a = 0.01$ μm

Intensity (linear scale)



Symmetric

Circular polarization (V)

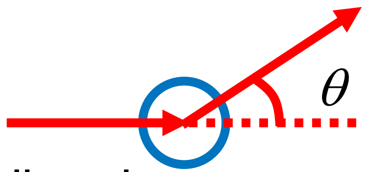


単散乱　Mie散乱領域

Calculations of scattered light intensity and polarization

Nishizawa *et al.*,
JJAP**59**, SEEG03 (2020)

V (*P*) = +1
$\lambda = 950$ nm



Diameter of cell nucleus: a

$$\begin{pmatrix} I' \\ Q' \\ U' \\ V' \end{pmatrix} = \boldsymbol{M}(\theta) \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix}$$

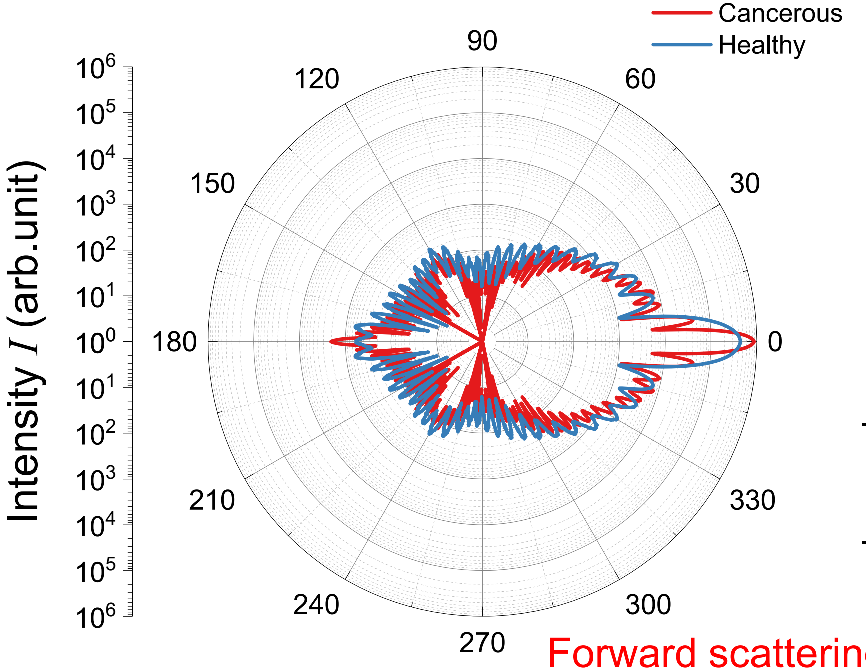
Parameters
Refraction factor of particle : $n_{particle} = 1.59$
Refraction factor of medium : n_{medium} =1.33
Wavelength : $\lambda = 950$ nm
Data number : 100000

<u>Mie scattering regime</u>

Small particle
$a = 5.9\ \mu\mathrm{m}$
(normal cell)

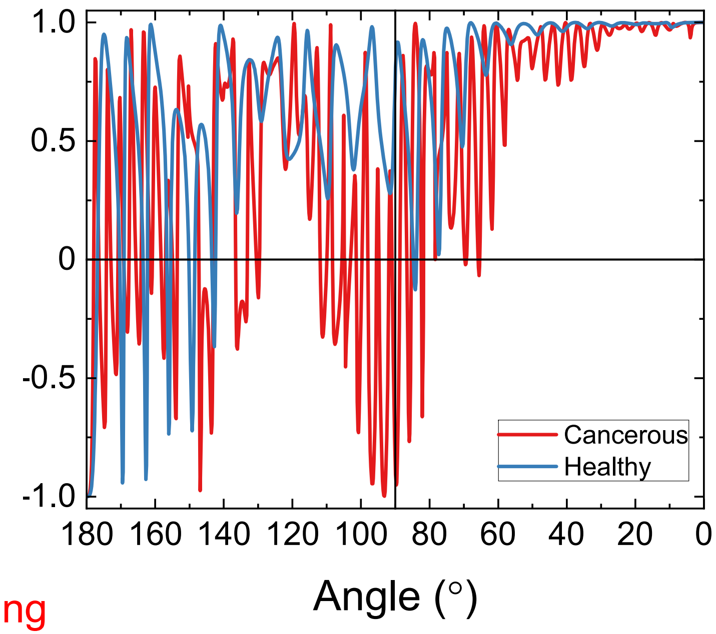
$a = 11.0\ \mu\mathrm{m}$
(carcinoma cell)

Intensity (logarithmic scale)



Forward scattering is dominant

Circular polarization (V)

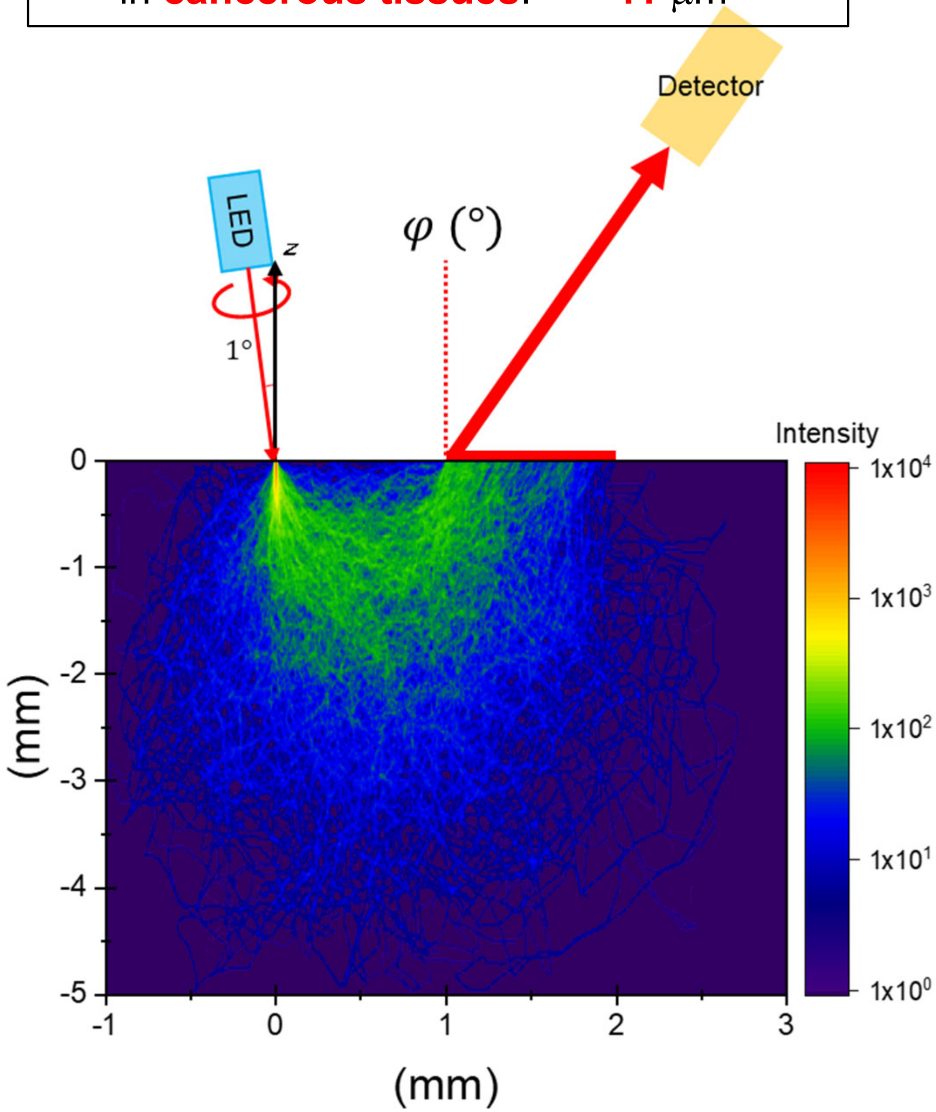


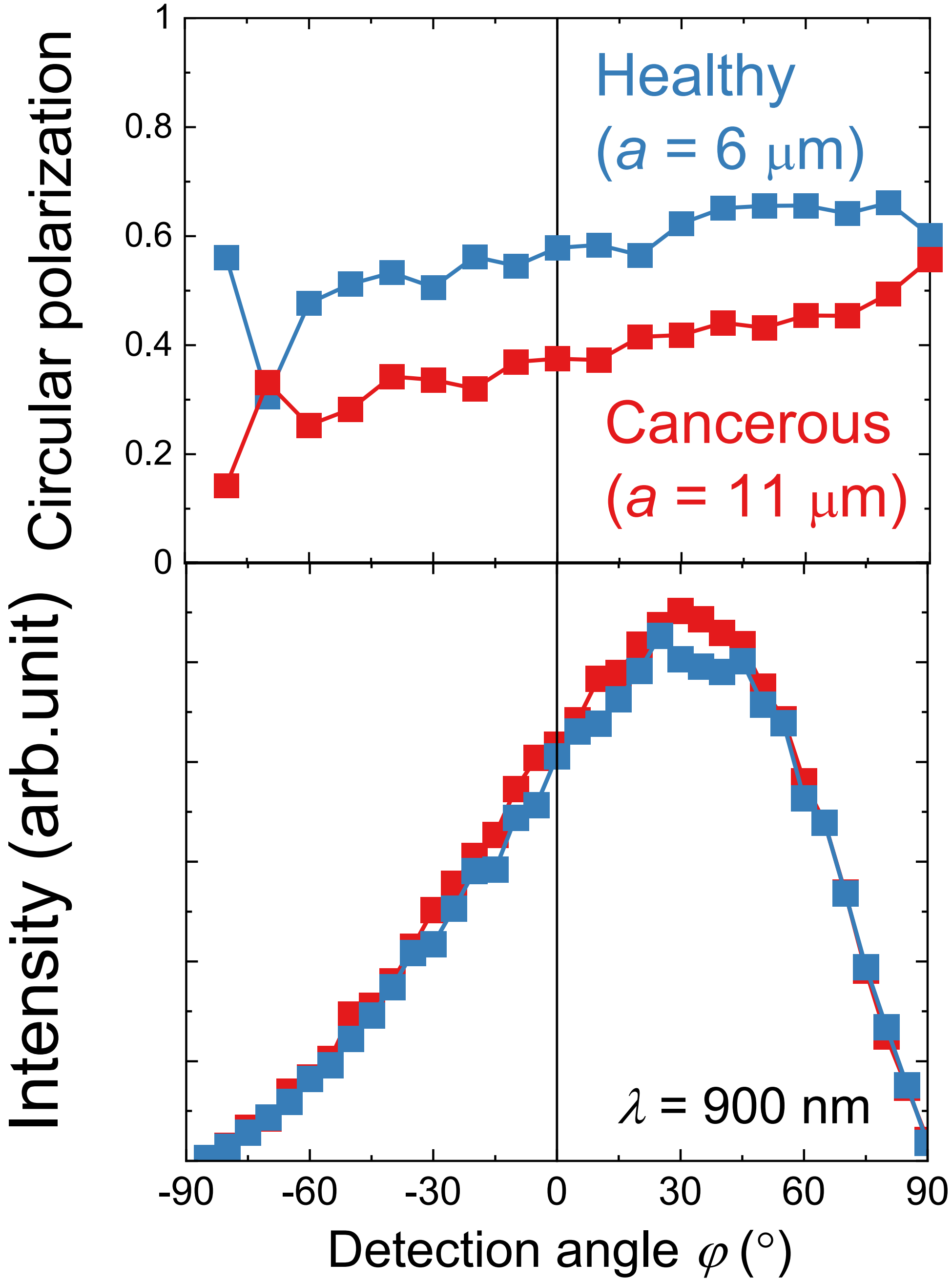
モンテカルロシミュレーション

Nishizawa *et al.*,
JJAP**59**, SEEG03 (2020)

Monte Carlo simulations of CPL scattering

Absorption/scattering coefficient: 0.10 / 6.86 mm^{-1}
Refractive index of particle/matrix: 1.59 / 1.33
Diameter of cell nucleus
in **healthy tissues**: **6** μm
in **cancerous tissues**: **11** μm

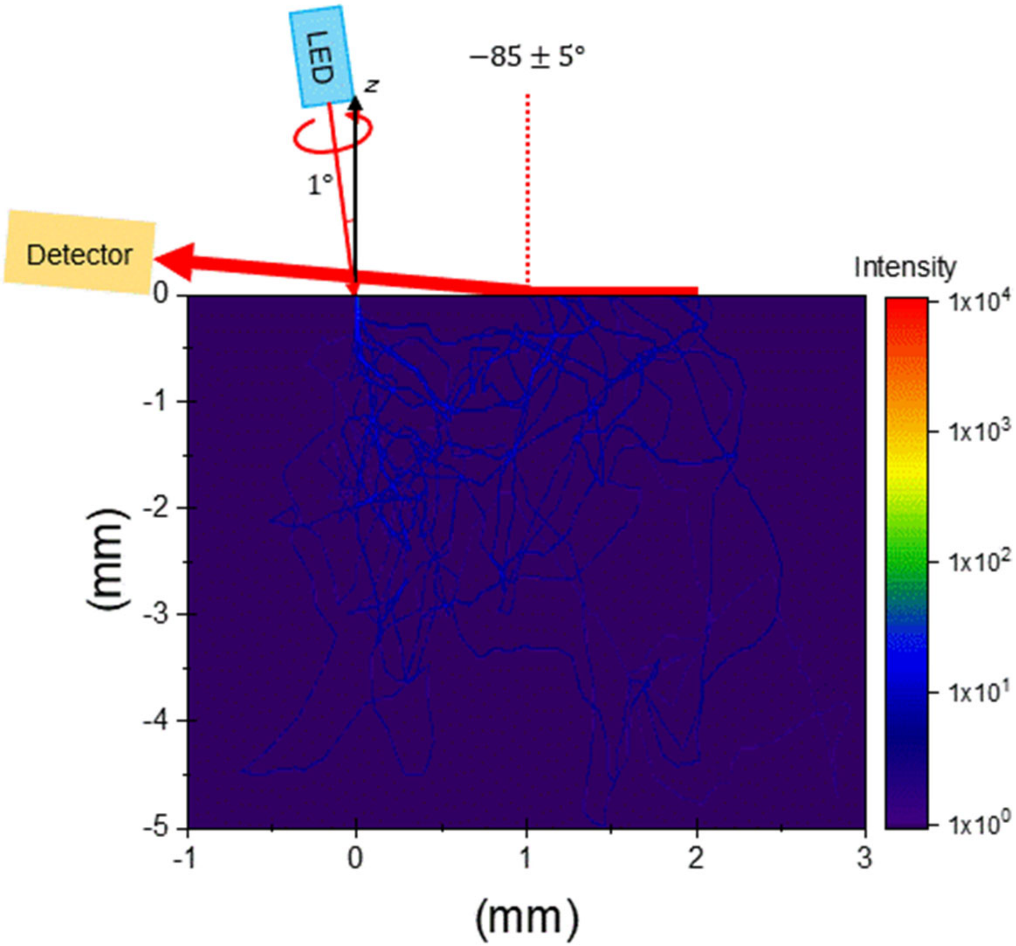


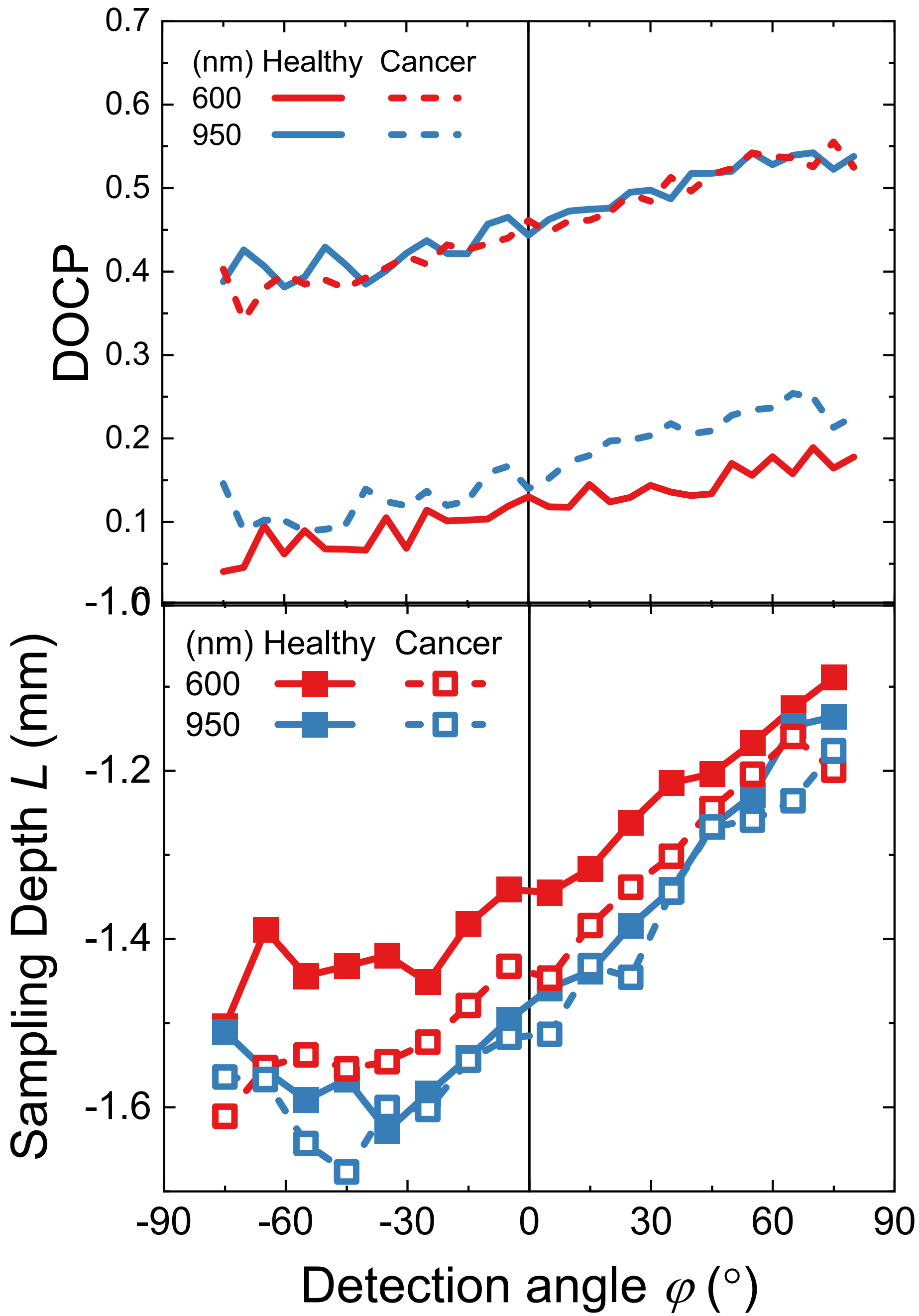


散乱深さ

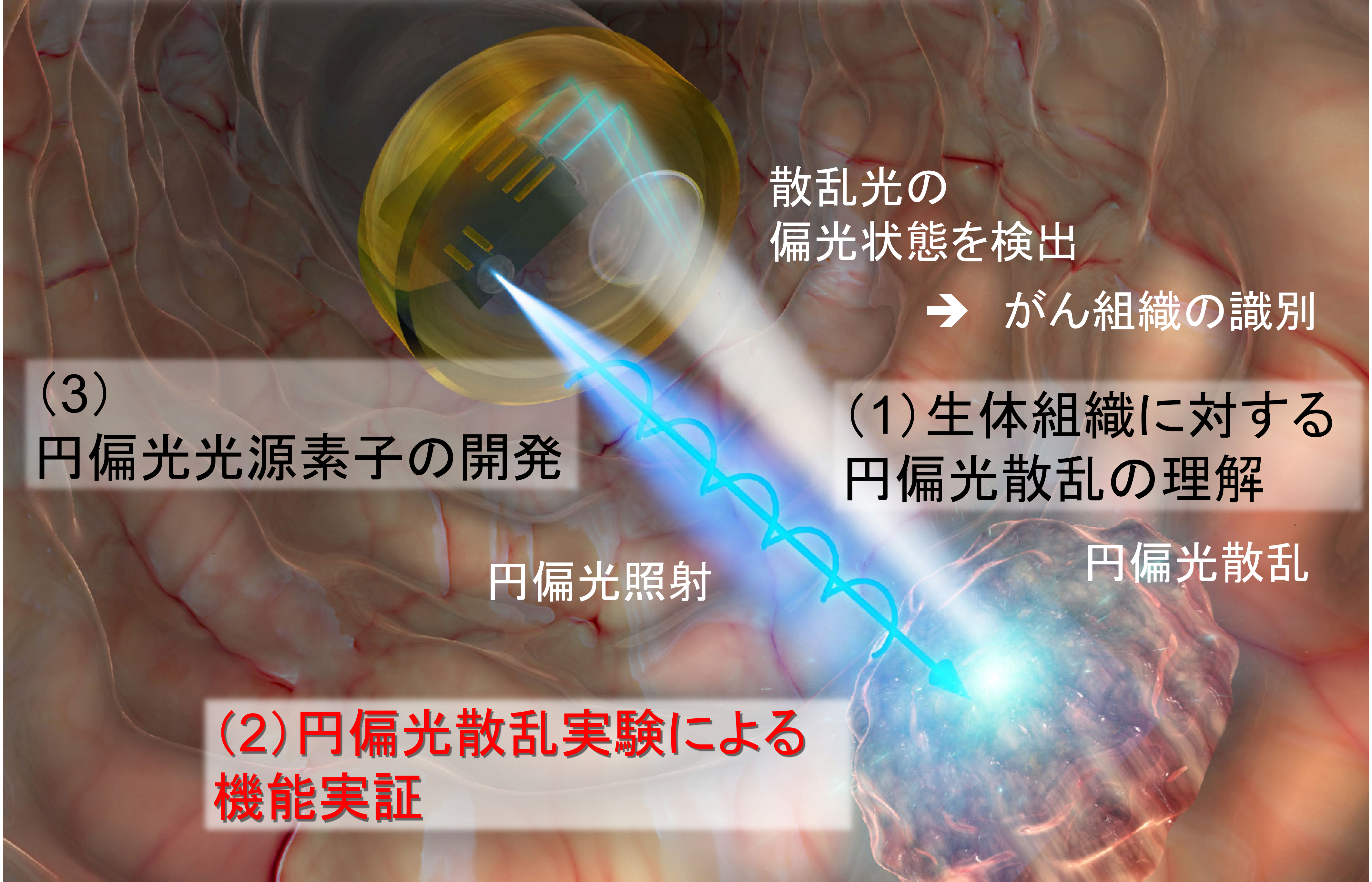
Nishizawa *et al.*,
JJAP**59**, SEEG03 (2020)

Absorption and scattering coefficient: μ_a and μ_s
Refractive index of particle / matrix: 1.59 / 1.33
Diameter of cell nucleus in healthy tissues: 6 μm
in cancerous tissues: 11 μm



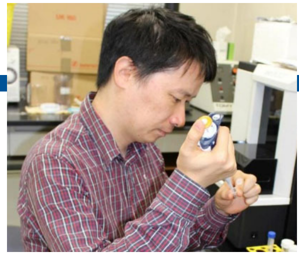


2. この技術を検出を実現するには



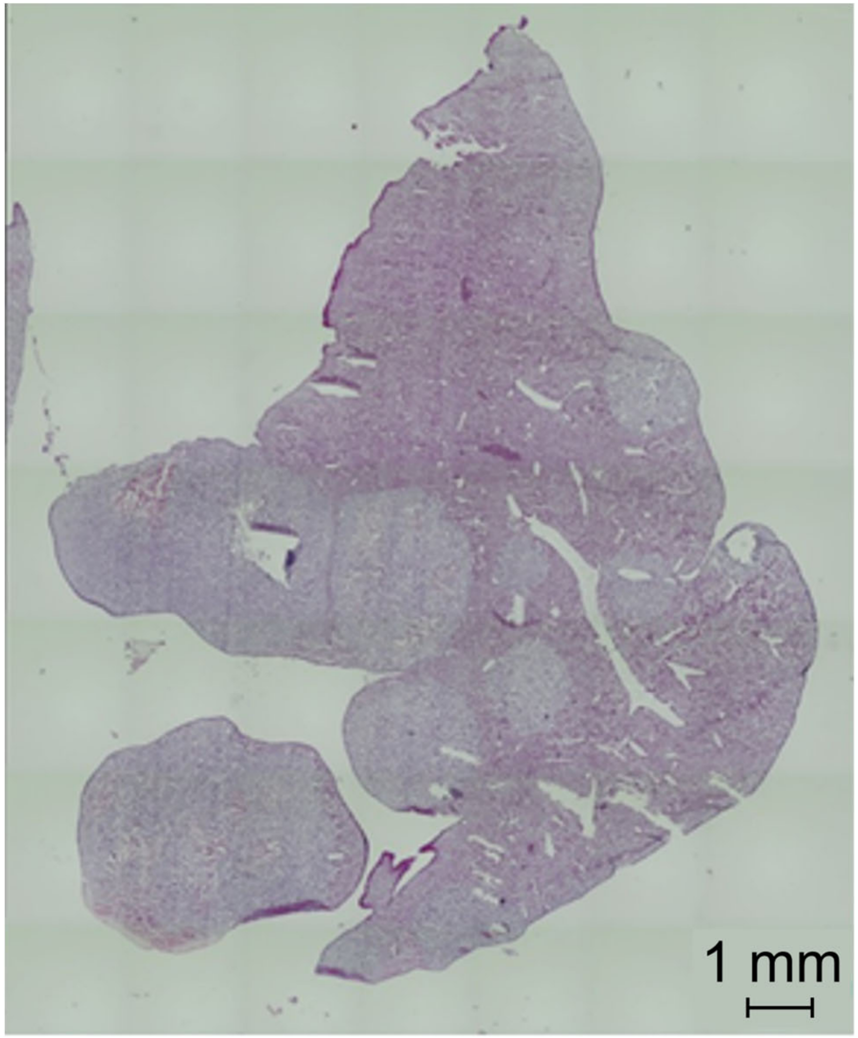
Bio-tissue samples

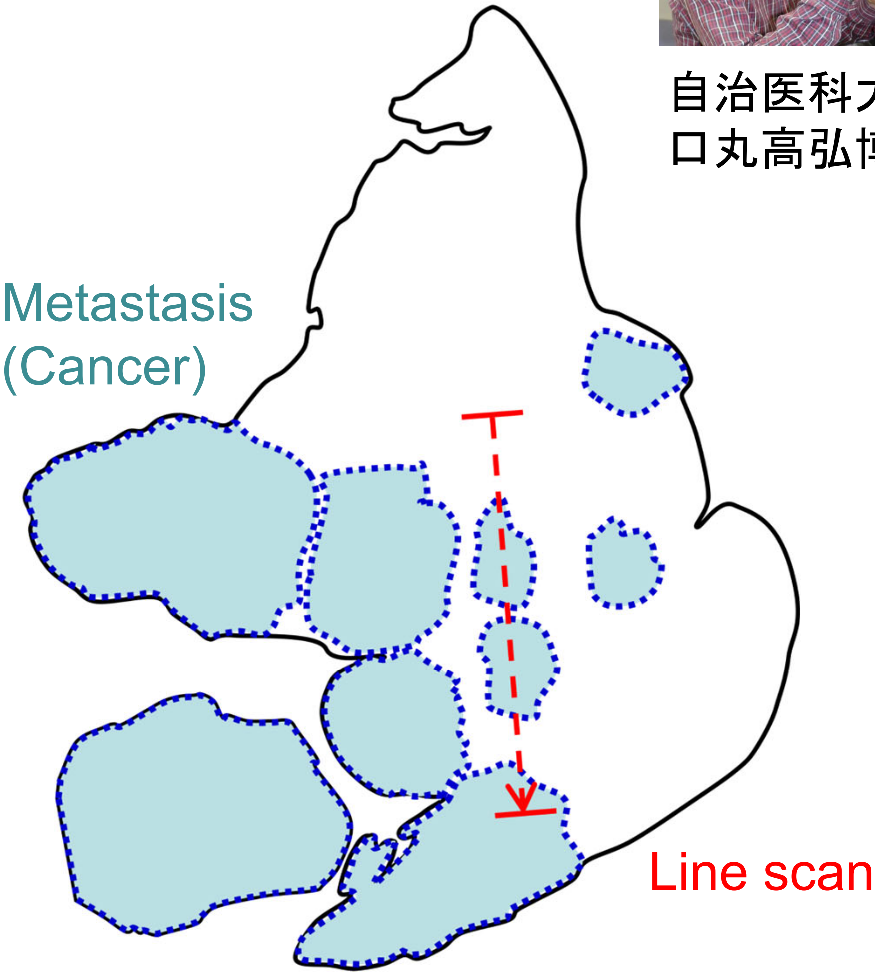
Nishizawa *et al.*,
J. Biophotonics.**14** 202000380 (2020).



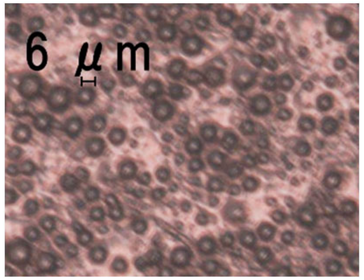
自治医科大学
口丸高弘博士

ヒトすい臓がん細胞SUIT2を脾臓から移植して、47日後に摘出した肝転移検体



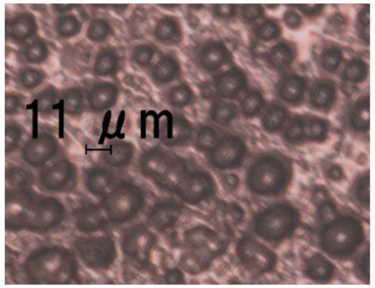


Healthy



3~7 μm

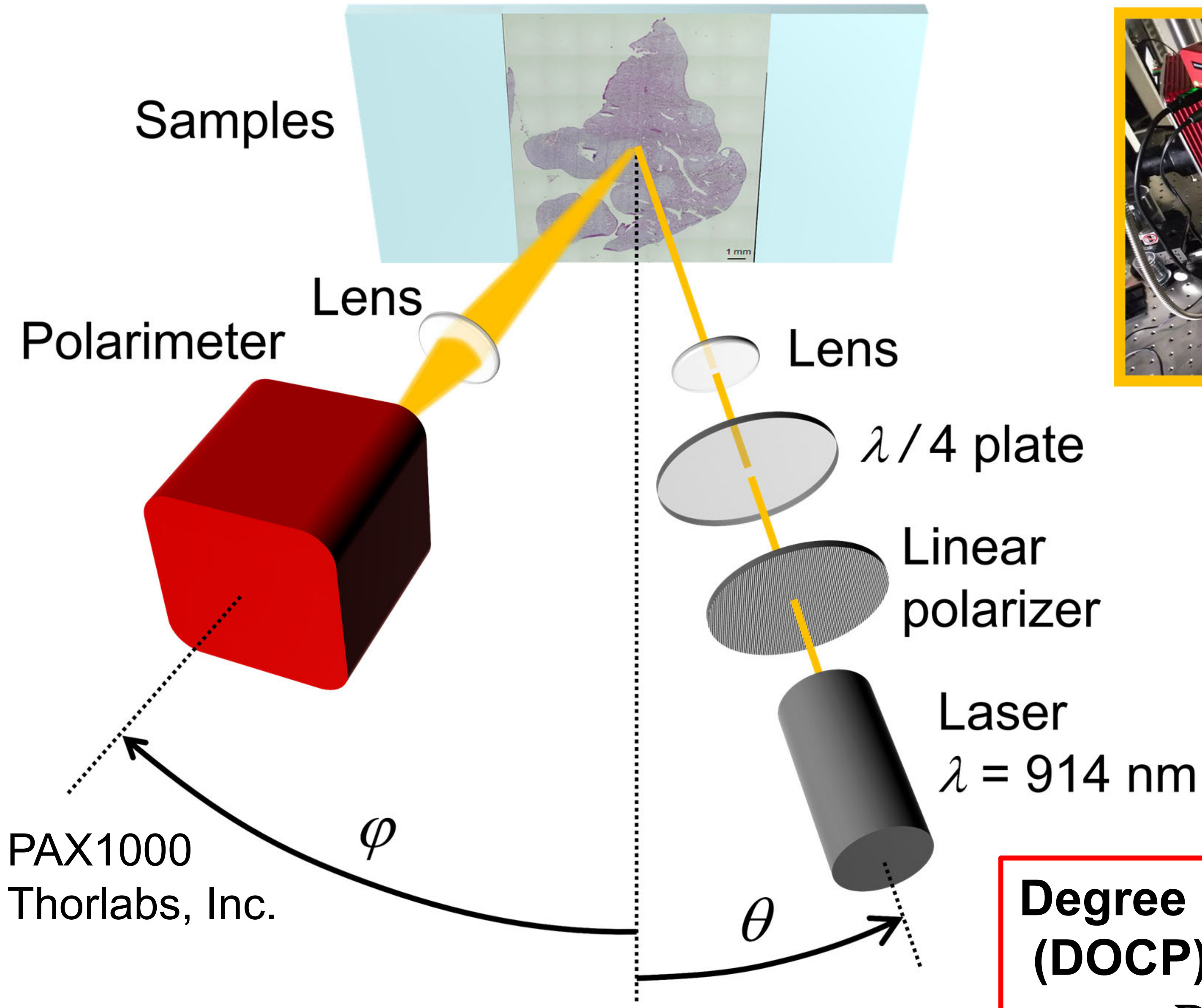
Cancer

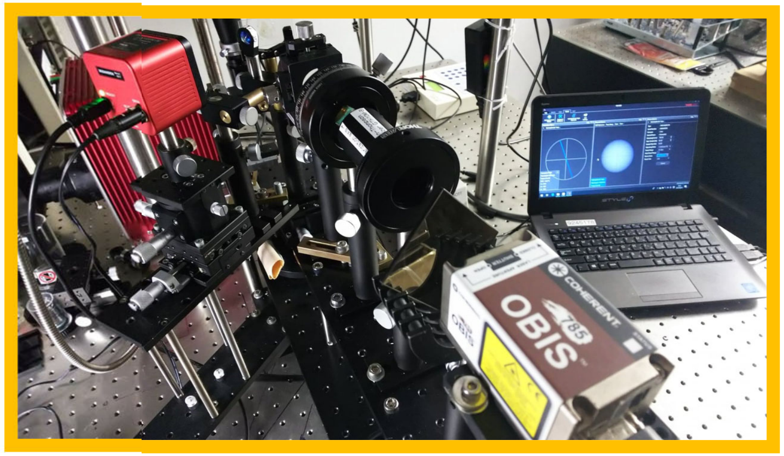


4~12 μm

Optical setup

Nishizawa *et al.*, J. Biophotonics.**14** 202000380 (2020).





Degree of circular polarization (DOCP)

$$DOCP = \frac{S_3}{S_o}$$

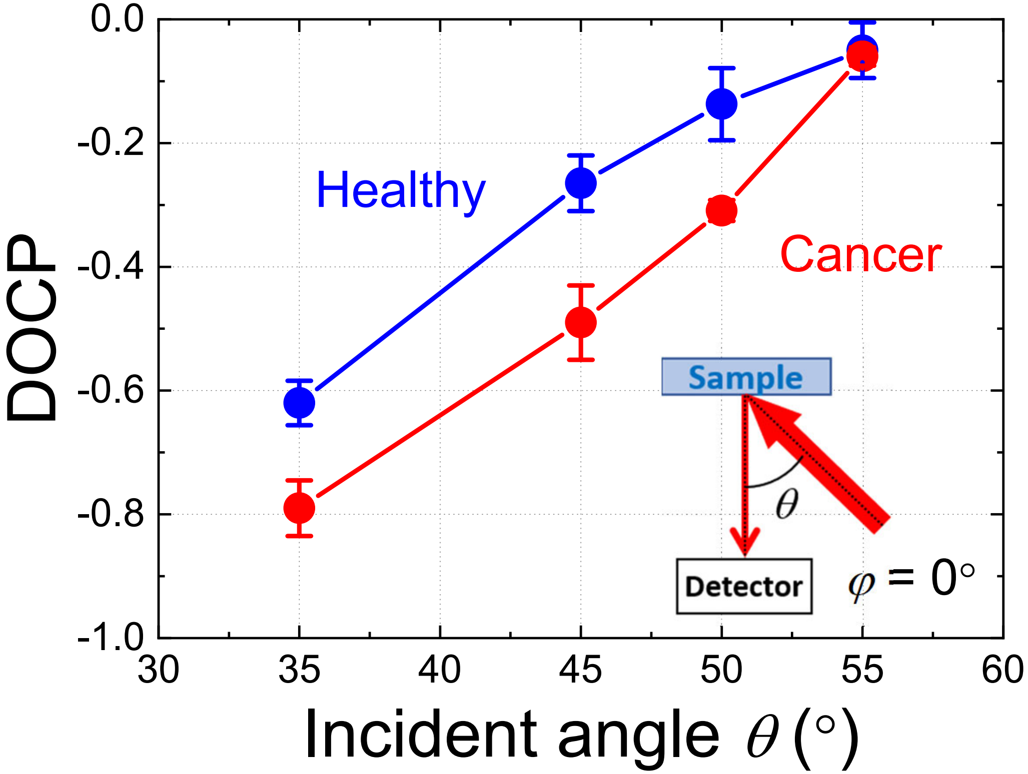
$$-1 < (DOCP) < +1$$

θ and φ dependence

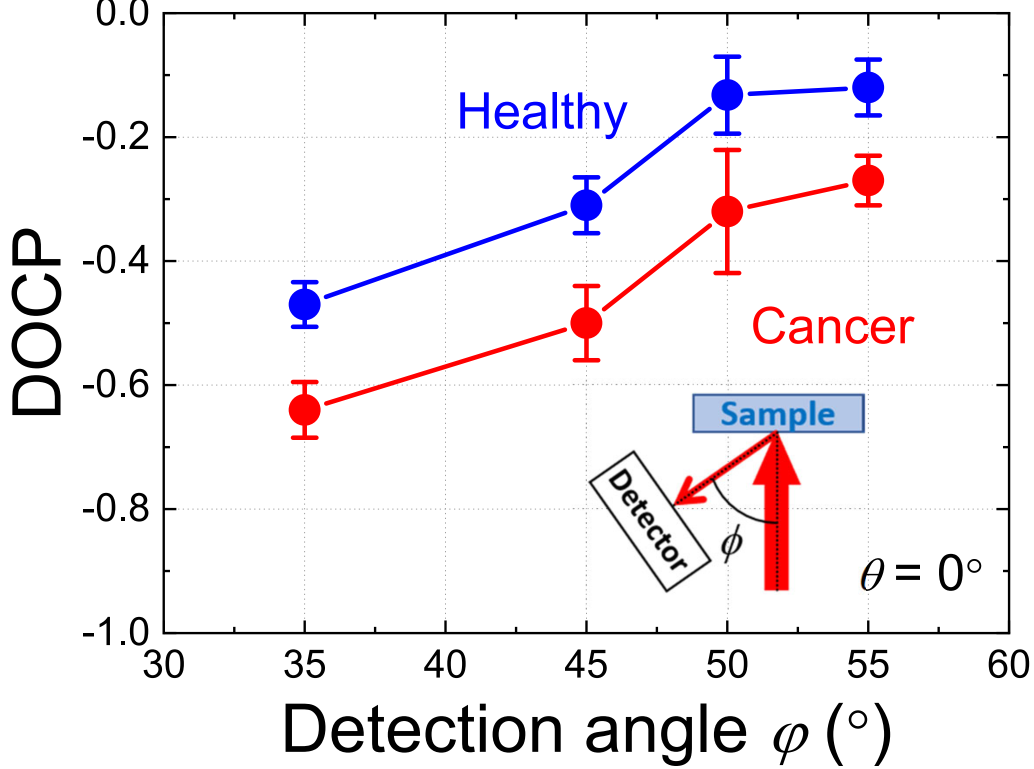
Nishizawa *et al.*,
J. Biophotonics.**14** 202000380 (2020).

λ = 914 nm

斜入射(θ依存性)



垂直入射(φ依存性)

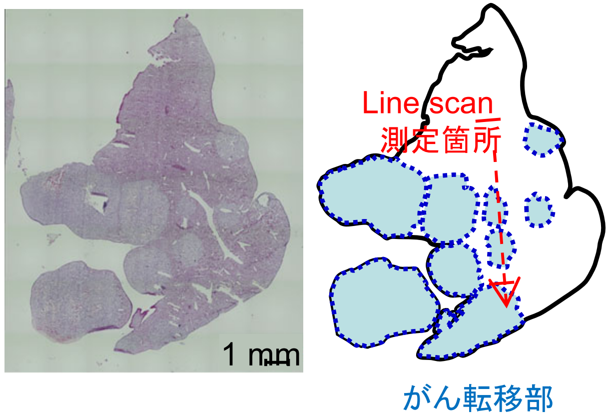


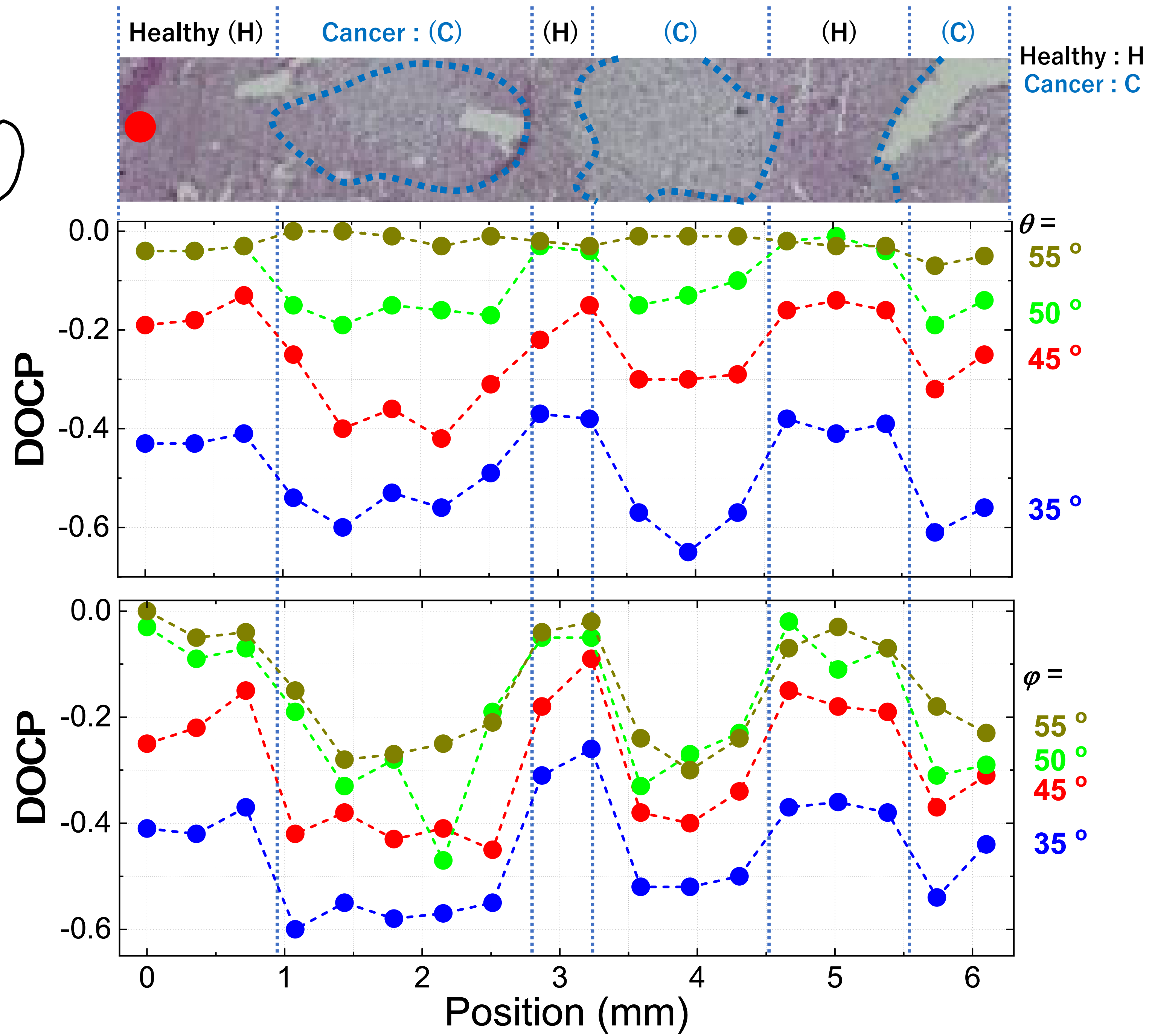
- **がん組織と健常組織間において明確な円偏光度差 → 細胞核の肥大化に起因**
- 入射角と検出角の差が小さくなると$\mathrm{DOCP} = -1$に近づく
  → 表面反射光($\mathrm{DOCP} = -1$)の影響が大きくなる
- $\theta > 55°$~ Brewster角 → 円偏光の組織内への侵入が困難
- 一定の範囲内であれば角度や入射方向によらず一定の差
  → **検出対象の傾斜や湾曲に対応可能**

$\boxed{\theta \leq 53°, (\theta - \varphi) \geq 30°}$

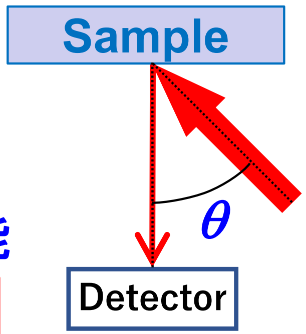
Line scan

Nishizawa *et al.*,
J. Biophotonics.**14** 202000380 (2020).





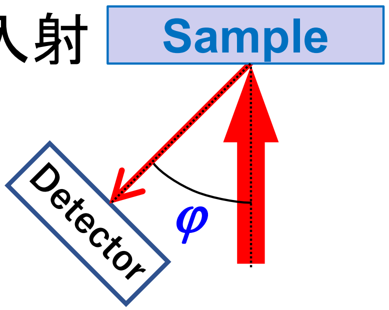
斜入射



面内分解能

0.6 mm

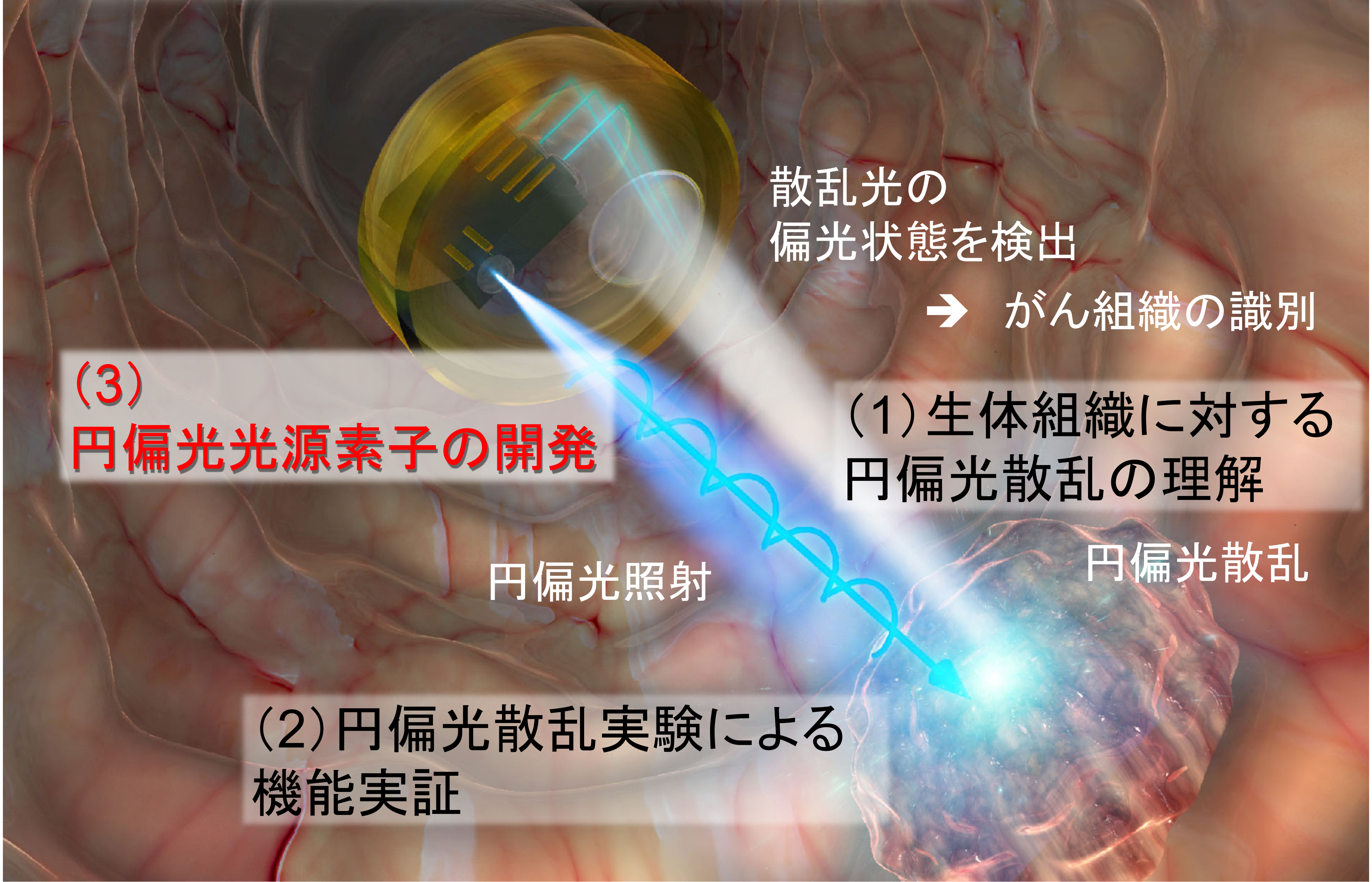
垂直入射



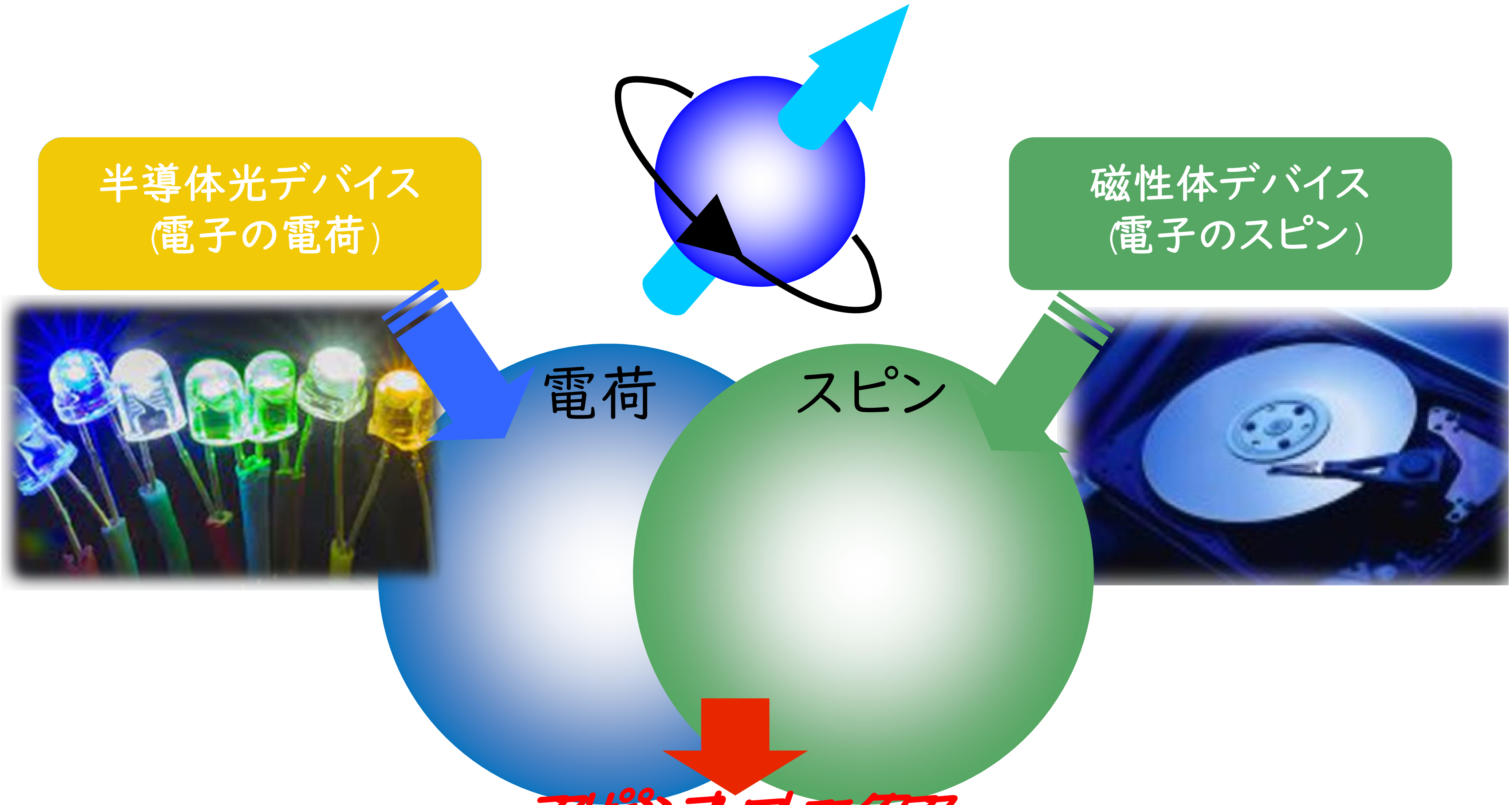
面内分解能

0.3 mm

2. この技術を検出を実現するには



Spintronics and Spinphotonics

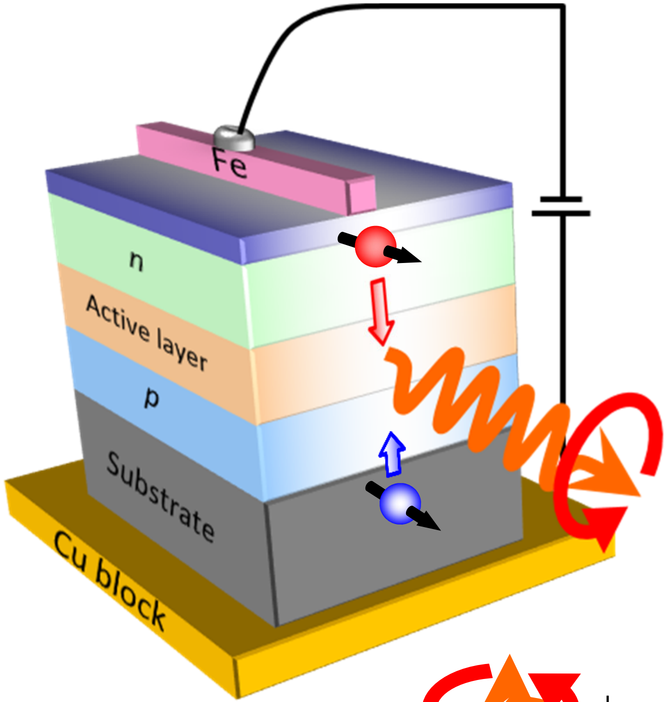


スピントロニクス / スピンフォトニクス

Spintronics / Spinphotonics

電子の電荷とスピンの双方を利用した新しい 光 デバイス

円偏光発光ダイオード(Spin-LED)



電子系(磁性材料)
スピン偏極電子

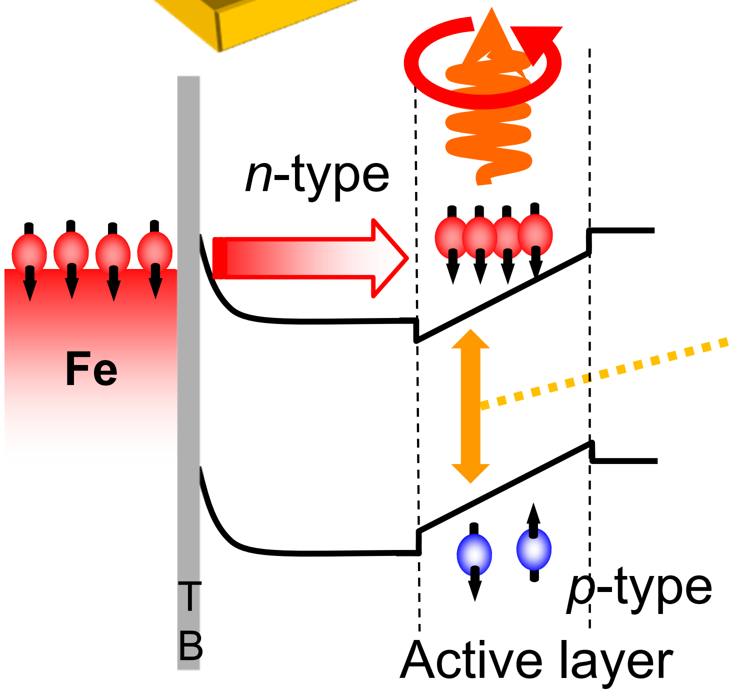
光デバイス
角運動量

光学系
円偏光
(CPL)

Spin-polarized emitting diodes (Spin-LED)

強磁性金属 + 半導体LED 構造→ 円偏光発光

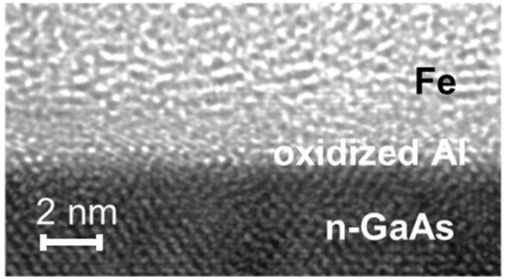
スピン偏極電流注入



1. 小型かつ集積可能
2. 純粋(100%)円偏光発光
3. 室温動作
4. 外部磁場･電場が不要
5. 電気的な円偏光極性の制御
6. 円偏光検出

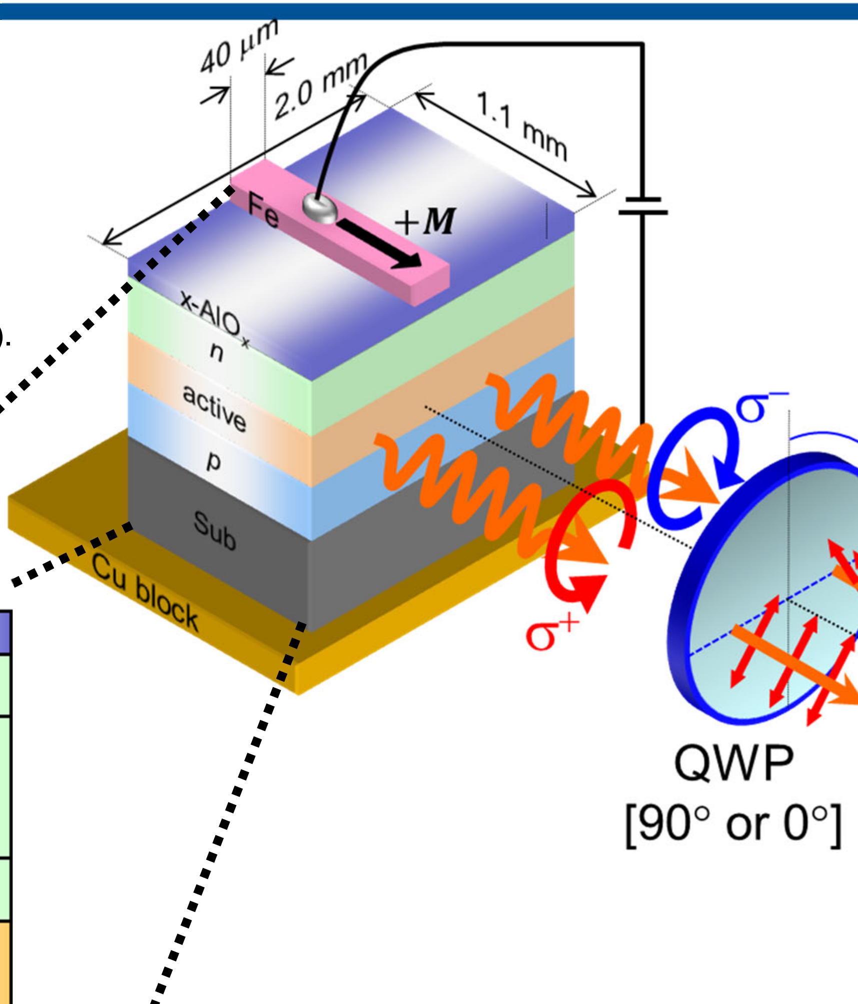
Nishizawa *et al*.,
Micromachines.**12** 644 (2021).

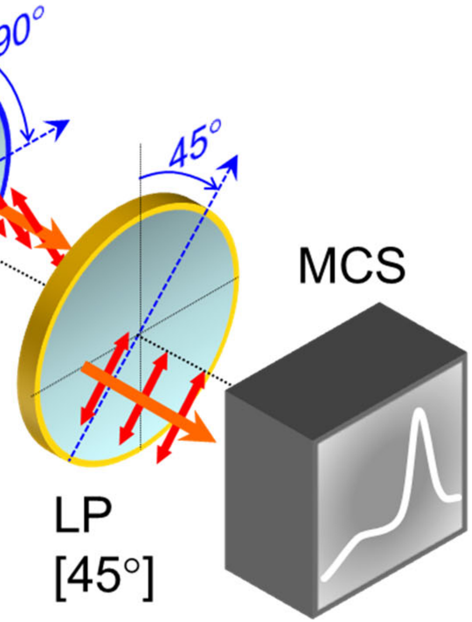
デバイス構造

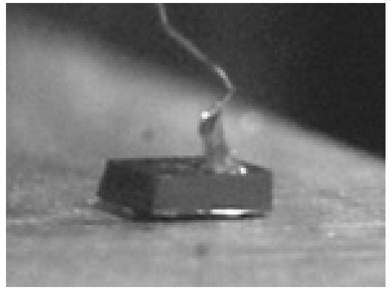


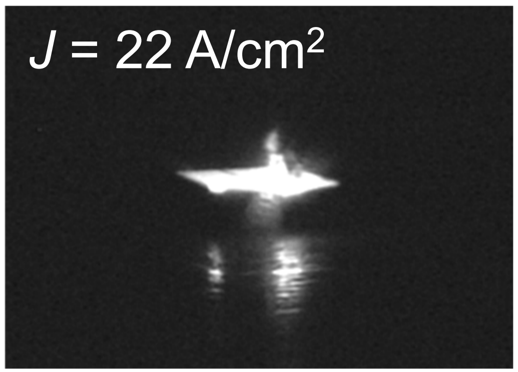
N. Nishizawa *et al*., JAP **114**, 033507 (2013).

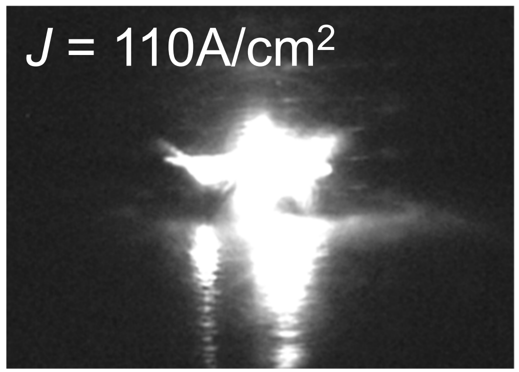
Thickness	Dopant and profile [cm^{-3}]	~ 40 μm
20 / 10 nm		Au/Ti
100nm		Fe
1 nm		γ-like AlO_x
15 nm	Si : 5E18	*n*-GaAs
500 nm	Si: 1E17	*n*-$Al_{0.3}Ga_{0.7}As$
15 nm		i-$Al_{0.3}Ga_{0.7}As$
500 nm	C : 1E18	*p*-GaAs
500 nm	C : 1E18	*p*-$Al_{0.3}Ga_{0.7}As$
500 nm	C : 1E18	*p*-GaAs
600 μm	Zn :2.0E19	*p*-GaAs sub. (100)







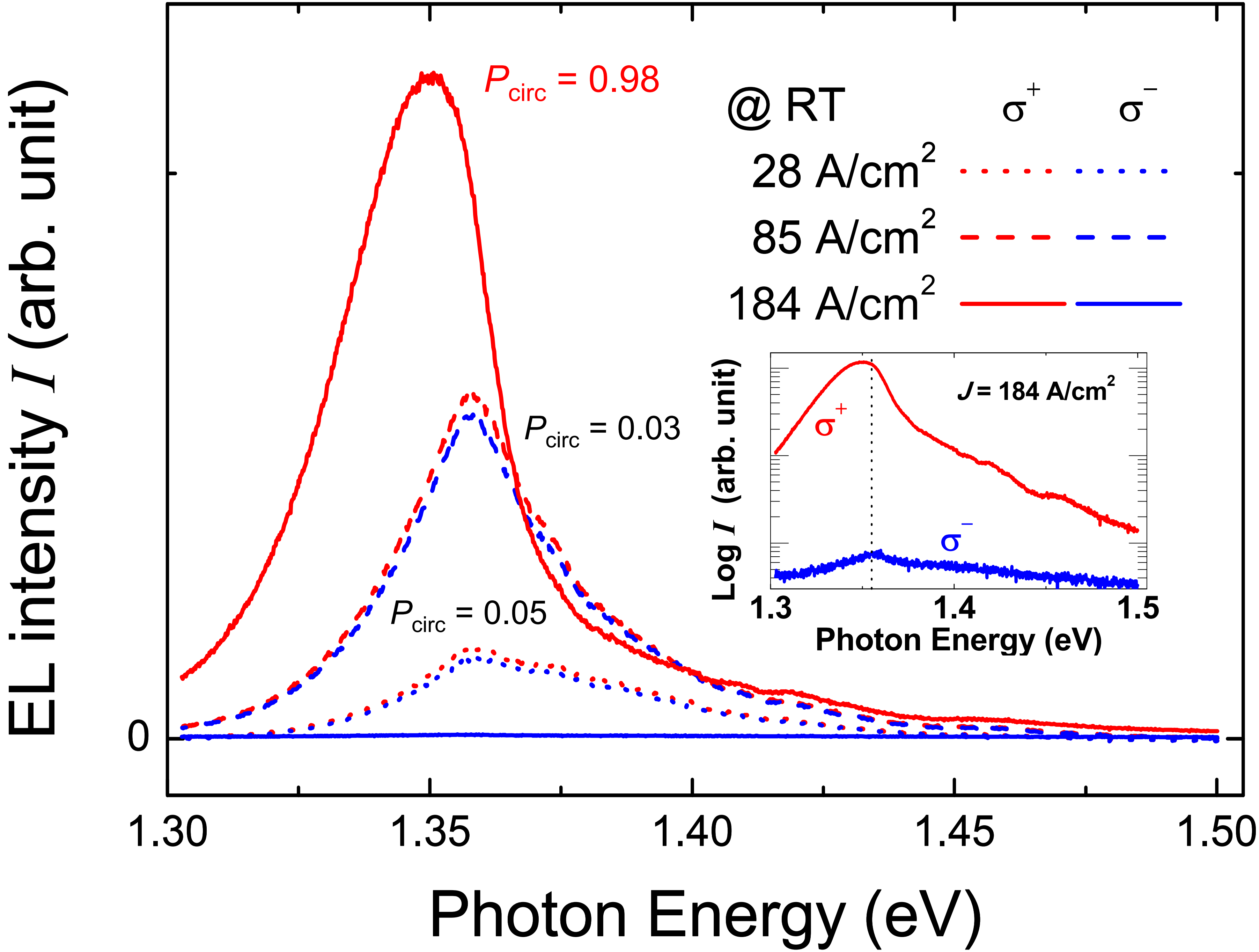




N. Nishizawa *et al*., PNAS **114**, 1783 (2017).

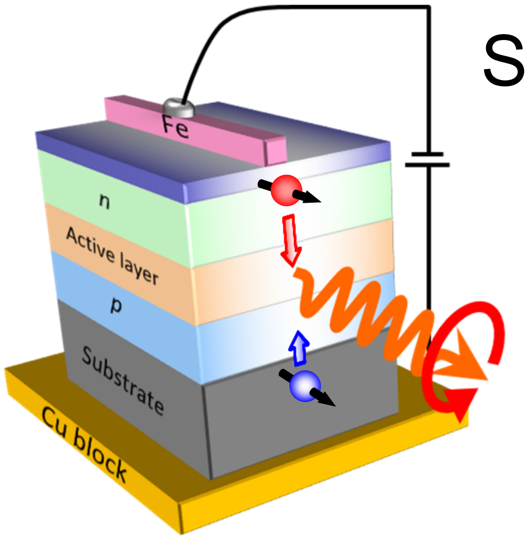
EL spectra

N. Nishizawa *et al.*, PNAS **114**, 1783 (2017).
Nishizawa *et al.*, Micromachines.**12** 644 (2021).



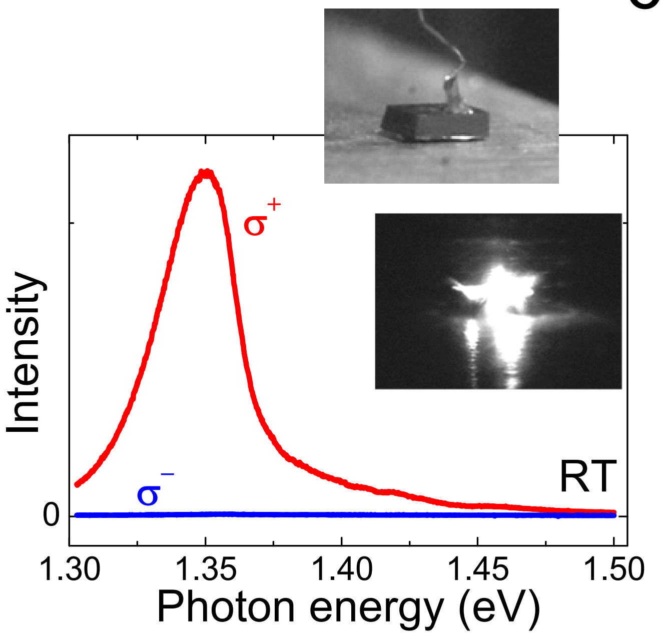
光源開発のまとめ

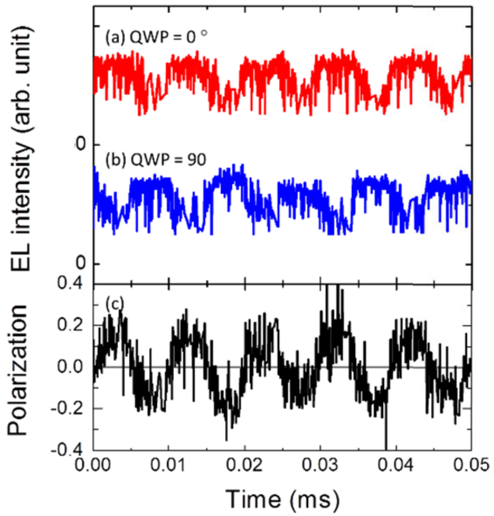
Nishizawa *et al.*, Micromachines.**12** 644 (2021).

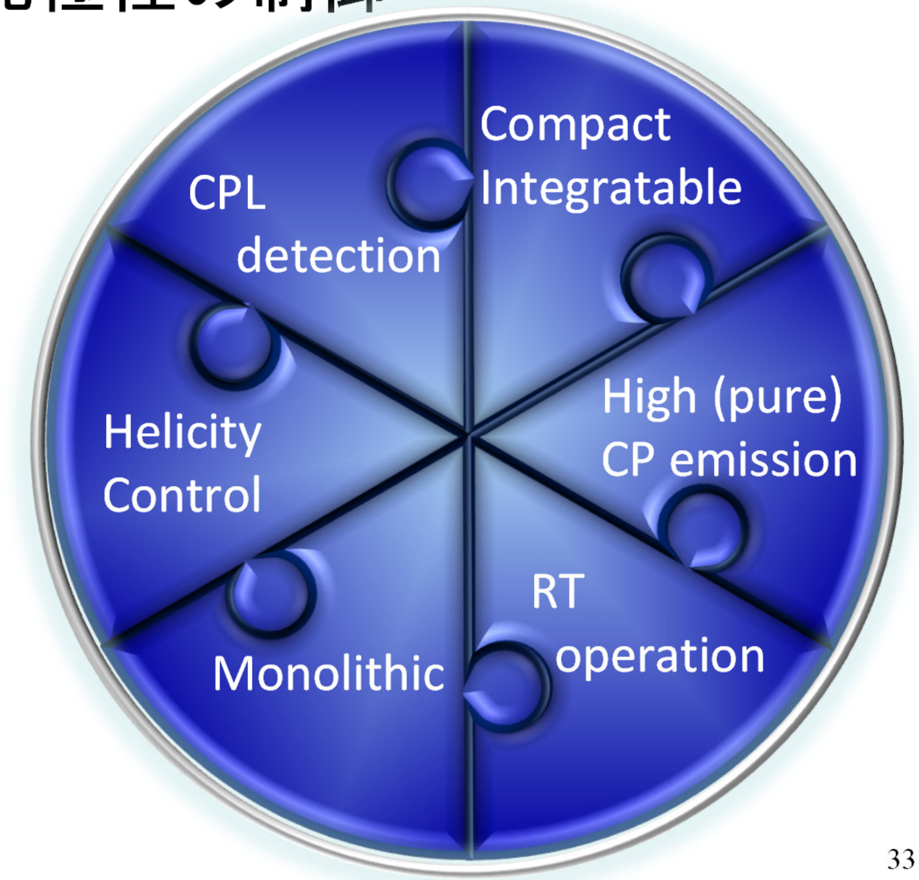


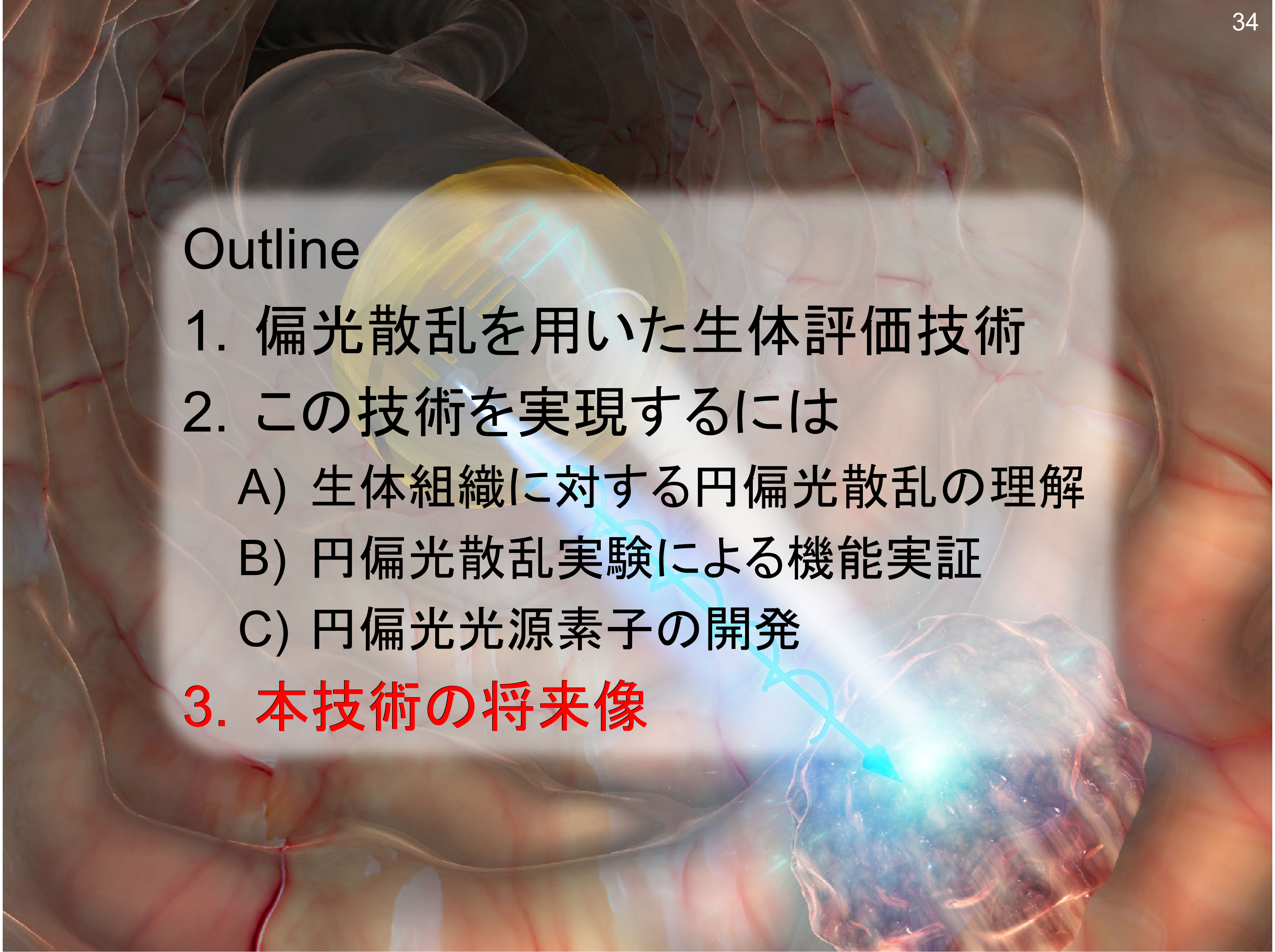
Spin-LED ➔ 実用的な円偏光光源(独立・多機能)

1. 小型かつ集積可能
2. 純粋(100%)円偏光発光
3. 室温動作
4. 外部磁場・電場が不要
5. 電気的な円偏光極性の制御
6. 円偏光検出









Outline

1. 偏光散乱を用いた生体評価技術
2. この技術を実現するには
   - A) 生体組織に対する円偏光散乱の理解
   - B) 円偏光散乱実験による機能実証
   - C) 円偏光光源素子の開発
3. 本技術の将来像

【ニーズ調査】何ができるか

これらの予備実験の結果をもって国立がんセンターの医師にインタビュー

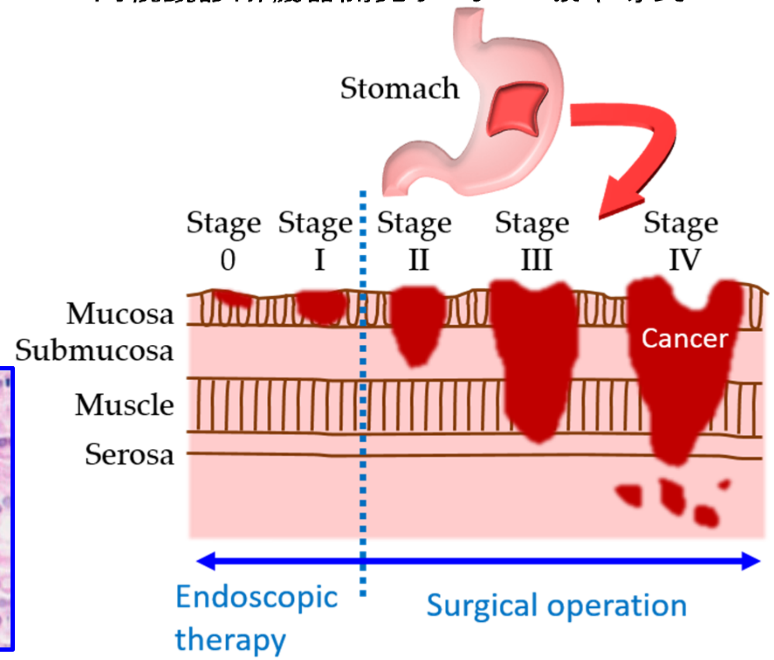
国立がんセンター先端医療開発センター
内視鏡機器開発分野　分野長
内視鏡科 医長 小田一郎　氏
内視鏡診断機器開発リーダー 坂本琢氏

我々が必要だろうと考えていたこと

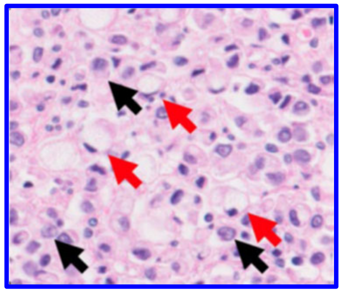
- 病理検査でないとわからないほど
  初期の異常が光学的にわかる
  → 現在の技術(NBI)で検知、治療が可能
  (検出感度は同程度だが空間分解能が低い)

現場の医師からみた本技術の利点

- 深さ分解能を有する
  → 1mm 前後で処置方法が変わるため重要
  → **定量的な深達度計測**

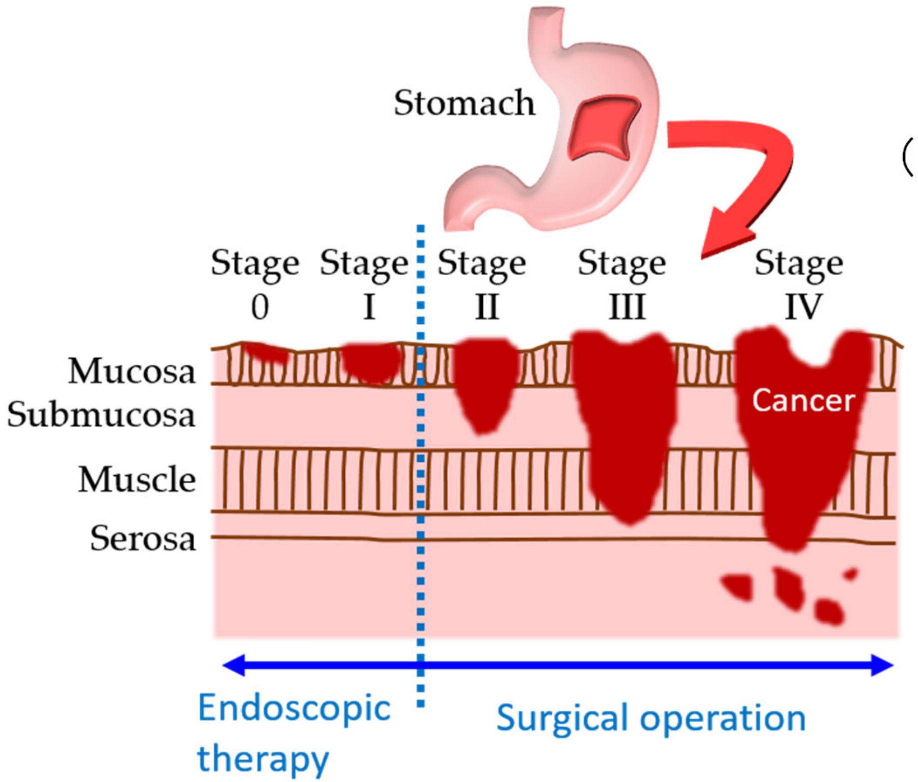


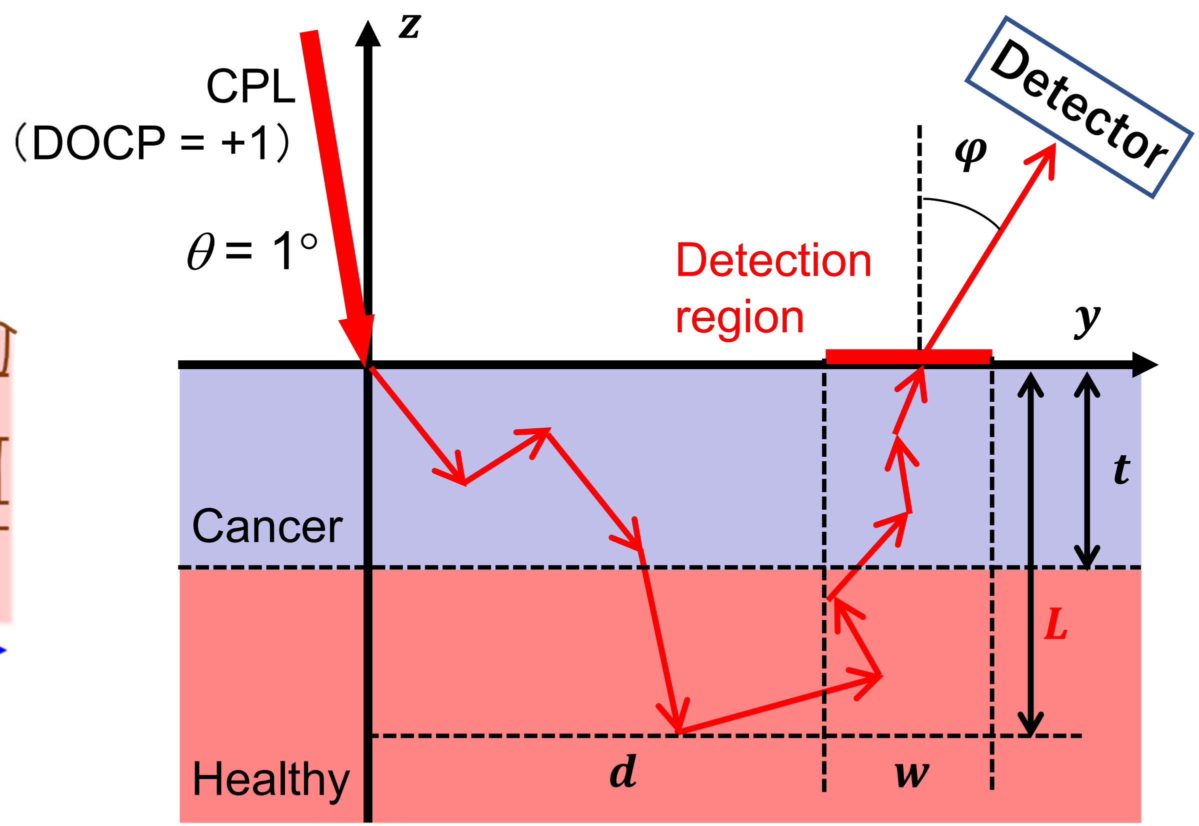
- 空間分解能が低い
  → 一定領域の肥大細胞核の有無
  → **スキルス胃がんの検出**



- 細胞核の肥大化が判別できる
  潰瘍性大腸炎（炎症系腸疾患）
  アルコール性肝硬変にも適用可能では。

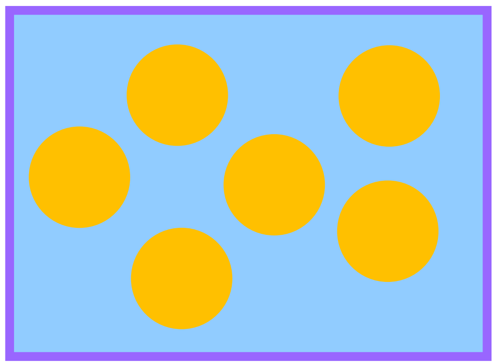
層構造に対するシミュレーション





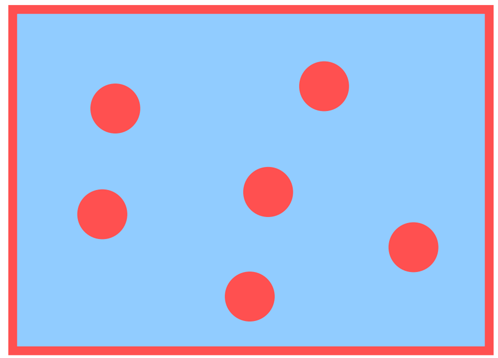
Wavelength: 600 nm and 950 nm
Refractive index of particle: 1.59
Refractive index of matrix: 1.33
Diameter of cell nucleus
in **healthy tissues**: **6** μm
in **cancerous tissues**: **11** μm
Thickness of caner (t):
0(healthy) ~ 3.0(cancer)

Pseudo-cancerous tissue



a = 11 μm

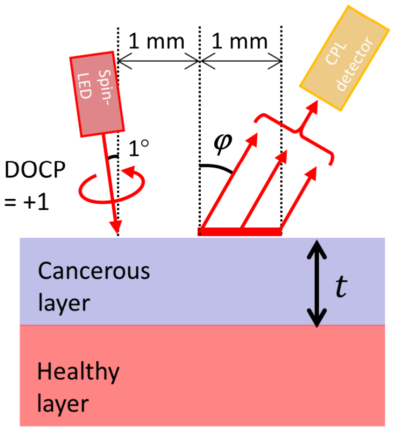
Pseudo-healthy tissue

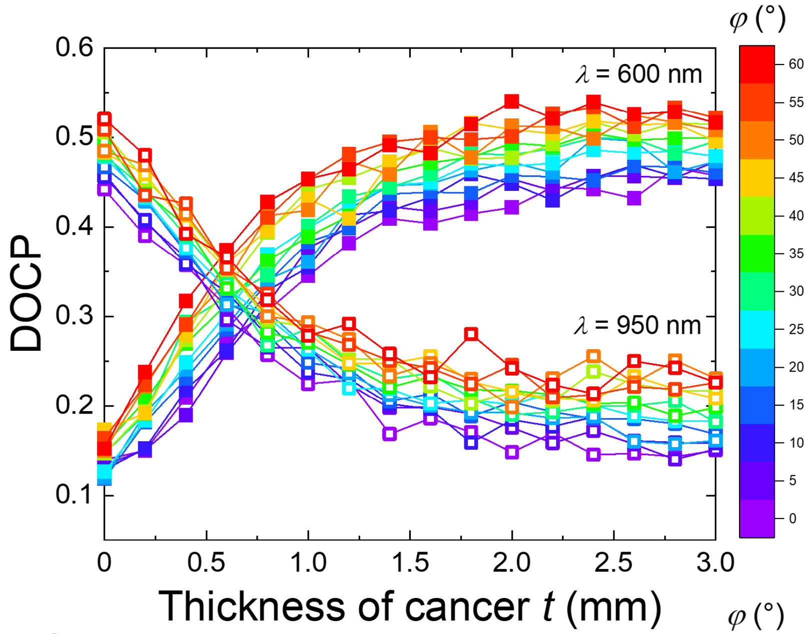


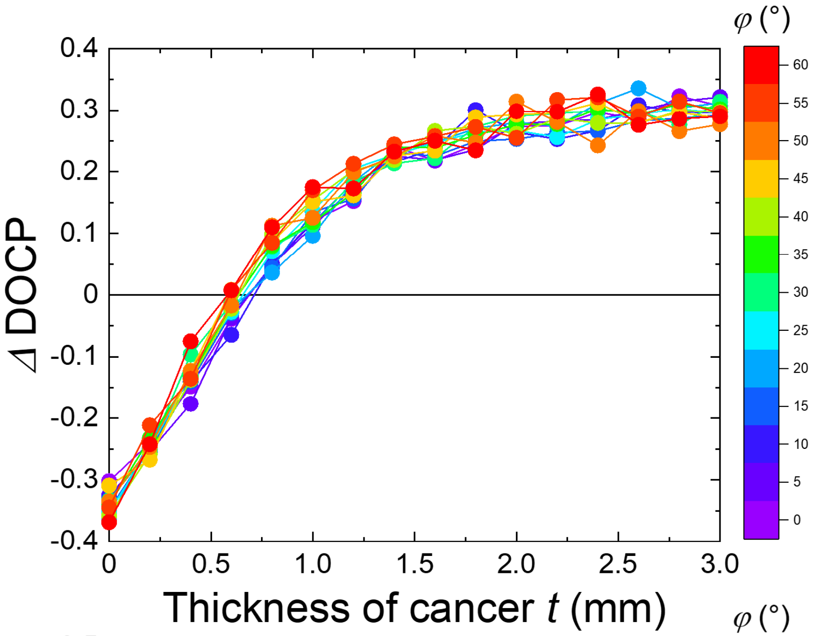
a = 6 μm

深さ分解能結果

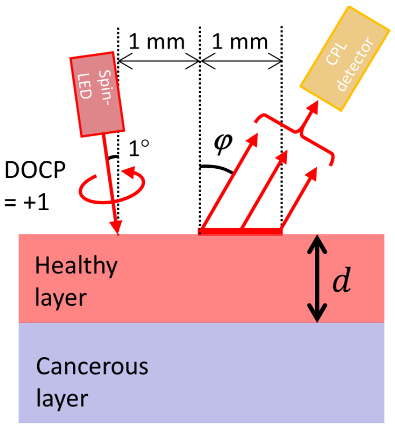
がん深達度計測

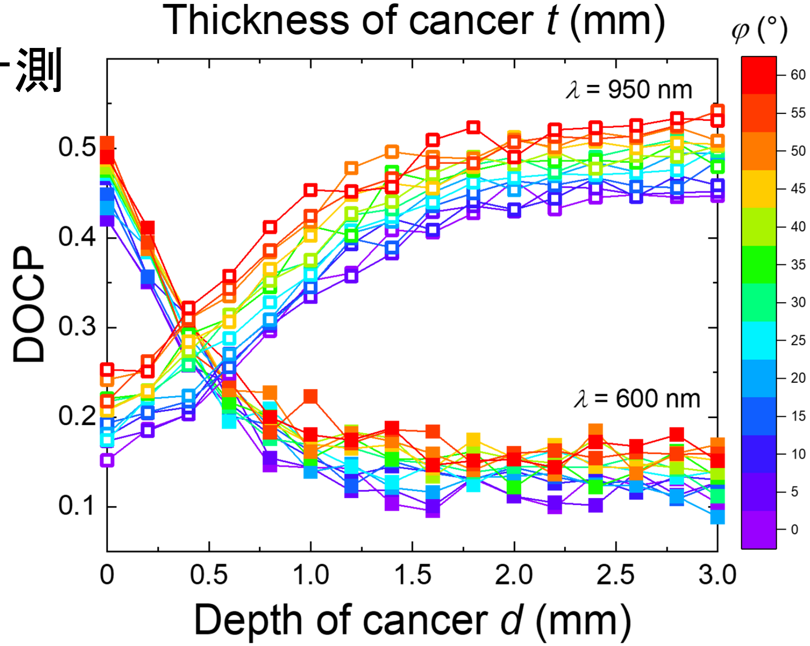


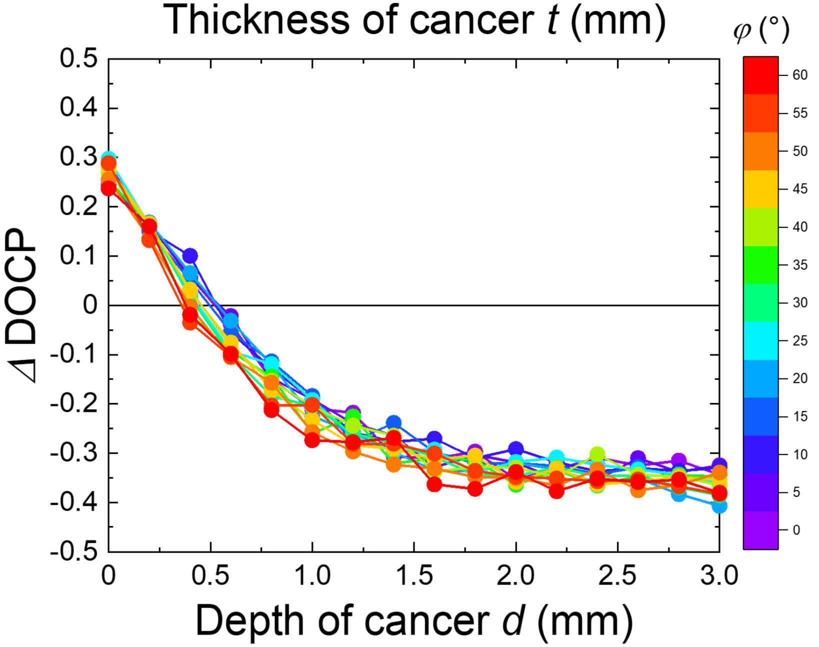




埋没がんの深さ計測



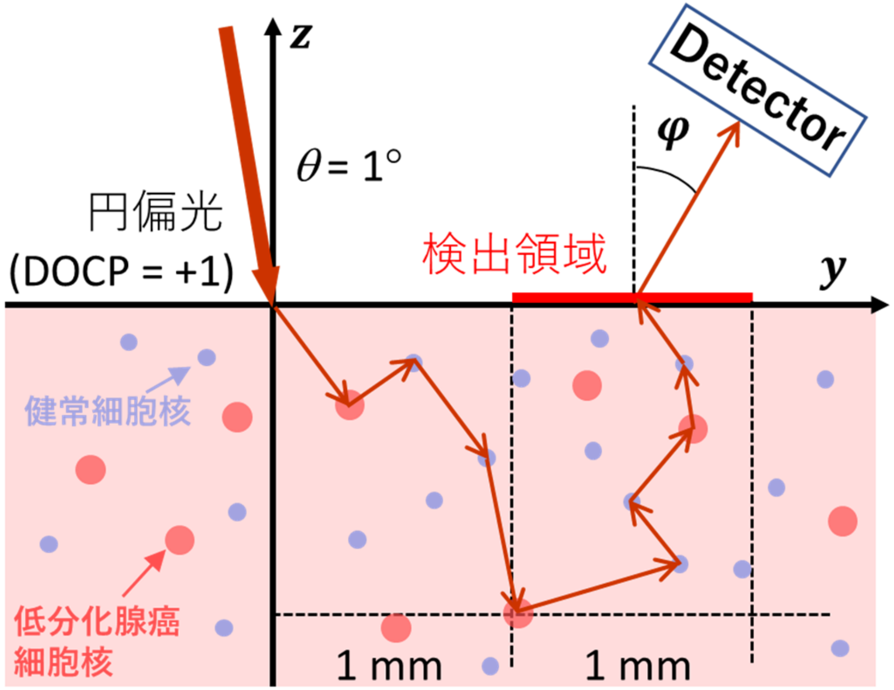




N. Nishizawa *et al.*, Journal of Biophotonics, **16**, 202200062 (2022).

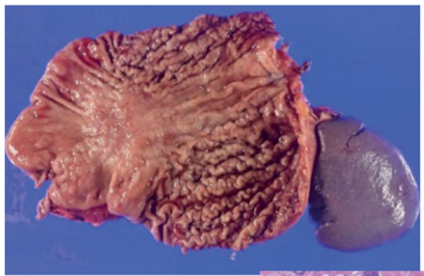
スキルス胃がん検出の（予備）検証

スキルス胃がん（低分化腺がん）の単純化モデル



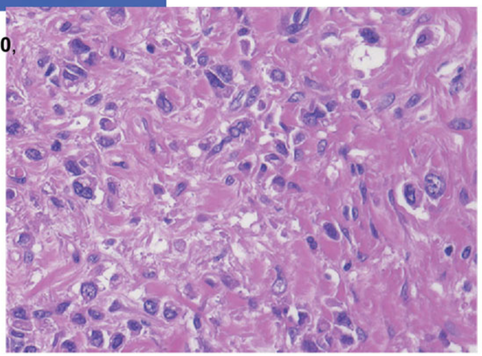
正常細胞内に確率r_sでがん細胞に遭遇するモデル

- μ_a, μ_s： 正常組織の値
- 細胞核径：
  $a_{health} = 5.9\ \mu\mathrm{m}$,　$a_{cancer} = 11.0\ \mu\mathrm{m}$
- がん細胞の存在確率：$r_s = 0.0\sim1.0/0.05$

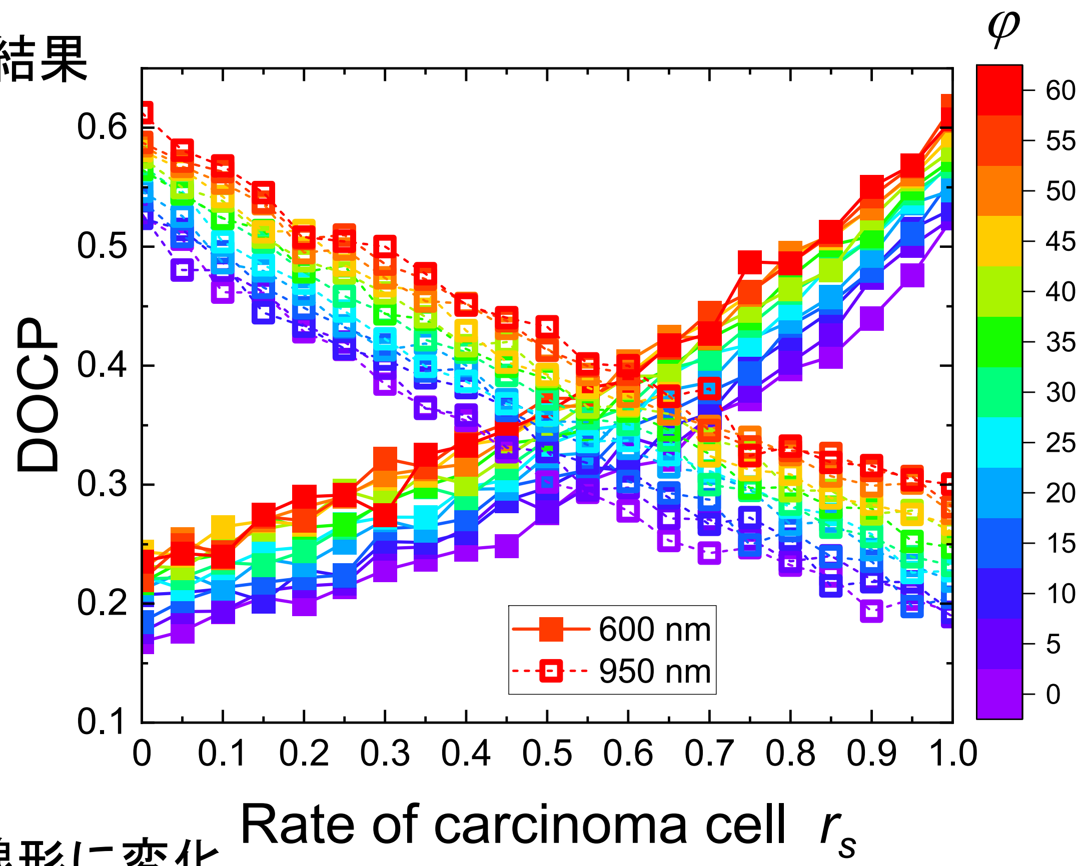


Miki *et al.*, Front. Oncol. **10**, 568557 (2020)

スキルス胃がん

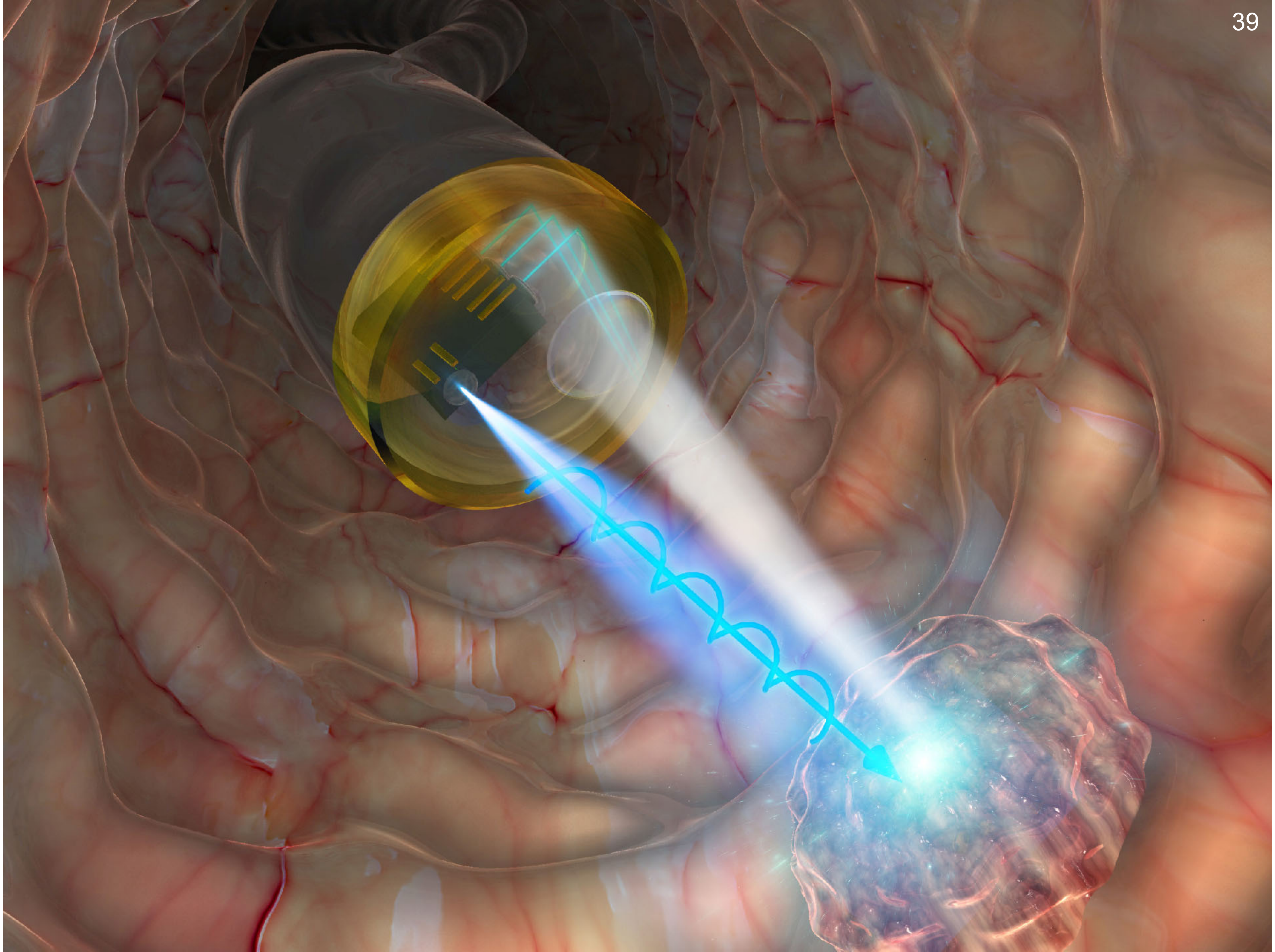


結果



線形に変化

20%程度で分解可能（φが殆どない）



Conclusions

円偏光散乱を用いたがん検出技術の開発

- 散乱現象に伴う円偏光解消
  → 細胞核の肥大化に対して敏感に検出
  → 深さ分解能を有する
- がん検出の実験的検証
  → 肥大細胞核の検出は可能である
- 円偏光光源
  → 円偏光の独立した光源、検出器

➔ がん進行度計測やスキルス胃癌
検出などへ発展

レポート課題

授業終了後にclassroomに投稿される
Google フォームに

- 学籍番号
- 名前
- 本日の感想(200字程度)

を書いて提出

提出期限:10/19 23:59

【より詳しい研究内容、本日の発表資料など】
HPなど参照のこと
(https://nozomi-nishizawa.com/)