

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

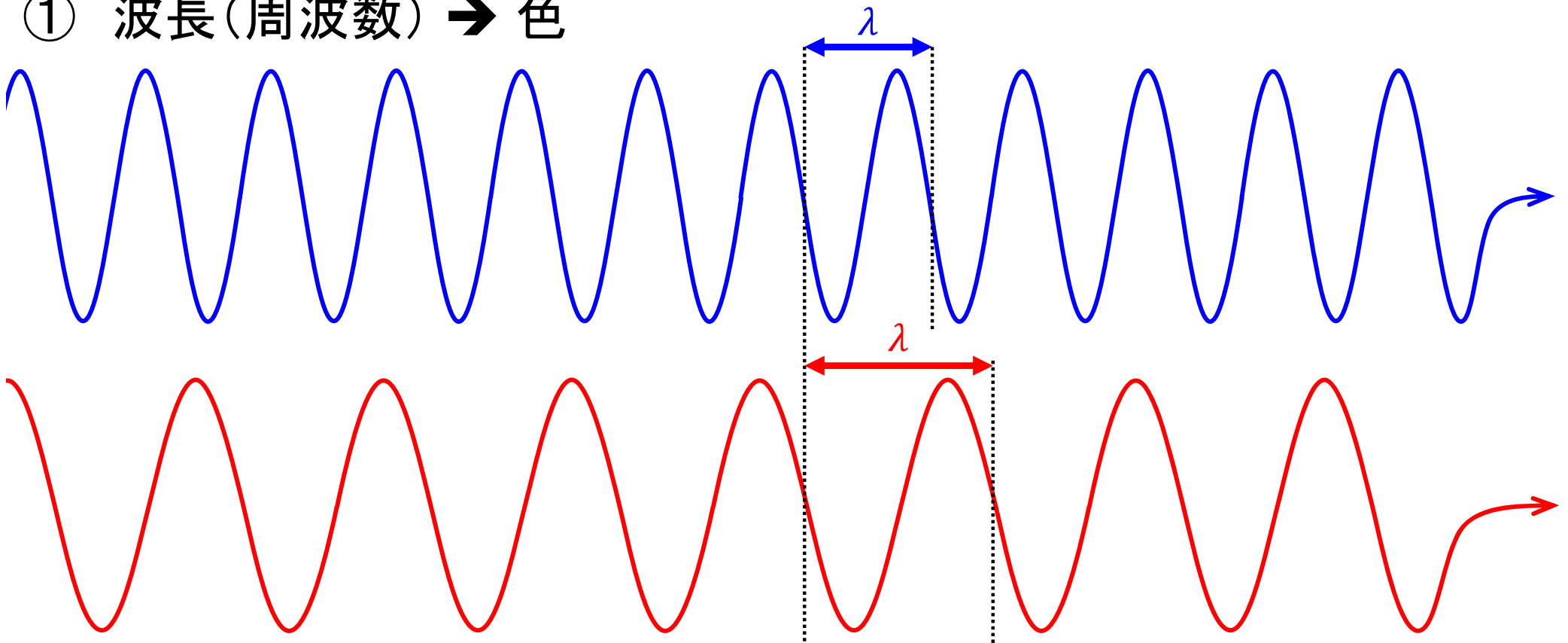


## Outline

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

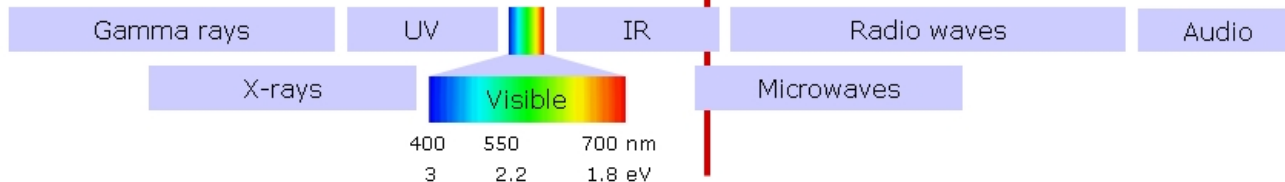
## ① 波長(周波数) → 色



## The Electromagnetic Spectrum

$k_B T_R$  -The thermal energy at room temperature

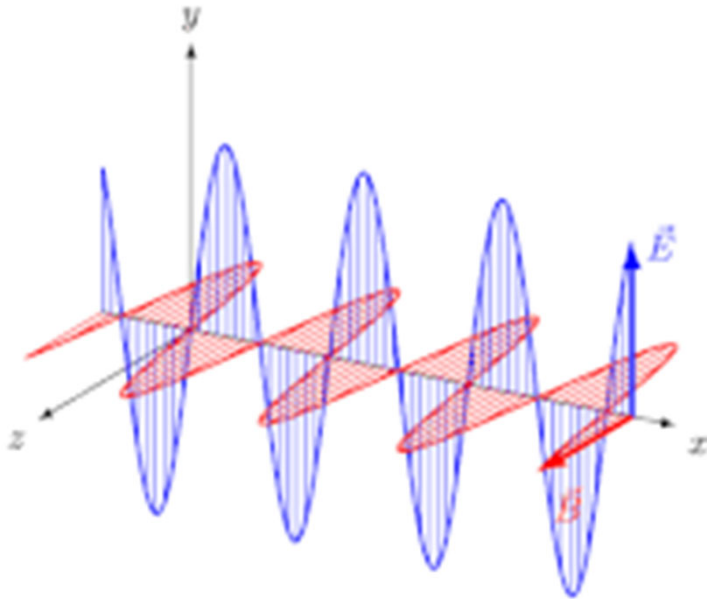
$\lambda/m$	$10^{-13}$	$10^{-12}$	$10^{-11}$	$10^{-10}$	$10^{-9}$	$10^{-8}$	$10^{-7}$	$10^{-6}$	$10^{-5}$	$10^{-4}$	$10^{-3}$	$10^{-2}$	$10^{-1}$	1	$10^1$	$10^2$	$10^3$	$10^4$	$10^5$	
	pm		Å	nm		μm		mm		m		km								
E/eV	$10^7$	$10^6$	$10^5$	$10^4$	$10^3$	$10^2$	$10^1$	1	$10^{-1}$	$10^{-2}$	$10^{-3}$	$10^{-4}$	$10^{-5}$	$10^{-6}$	$10^{-7}$	$10^{-8}$	$10^{-9}$			



## ② 振幅 → 強度

## ③ 偏光

# 偏光とは何か



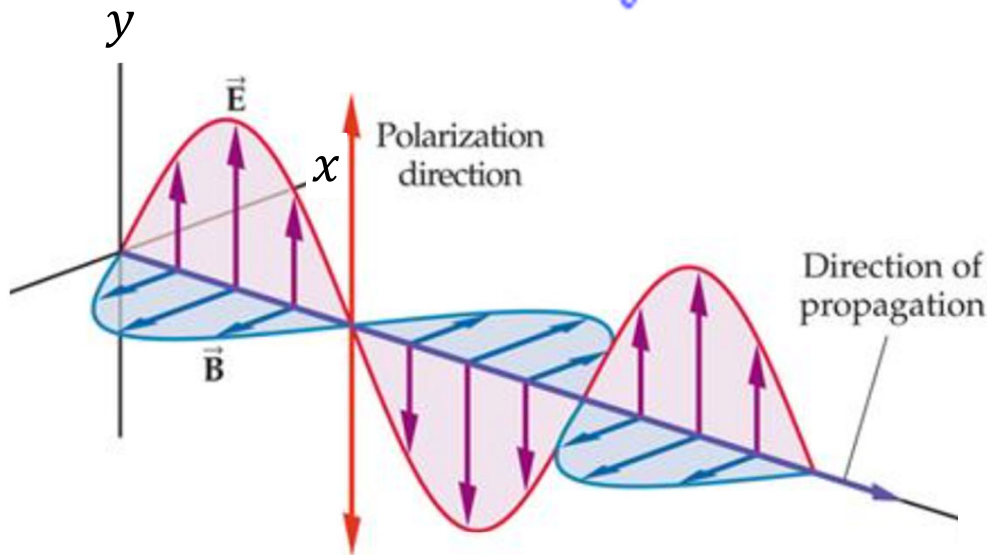
光:

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。

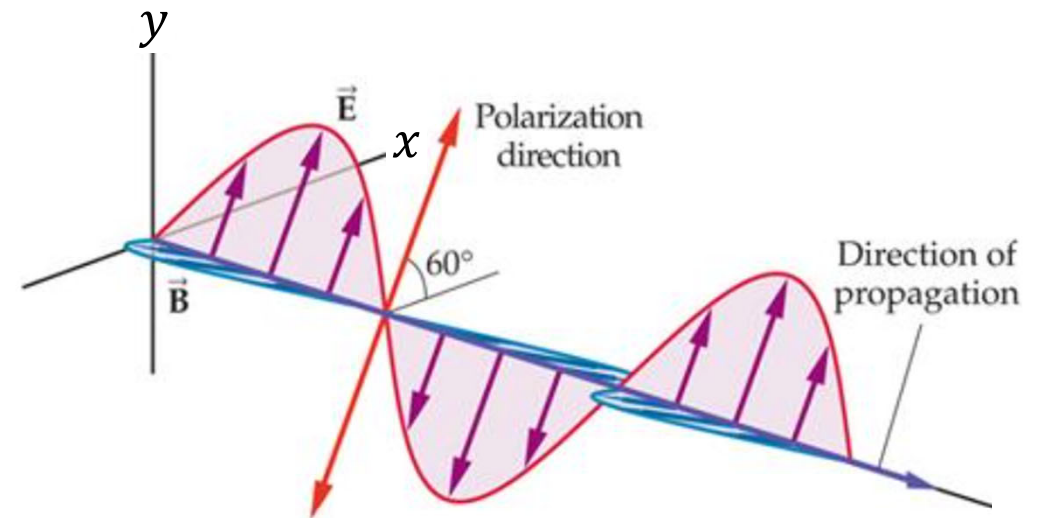
光の進行方向と電界 $E$ がなす面を“振動面”

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



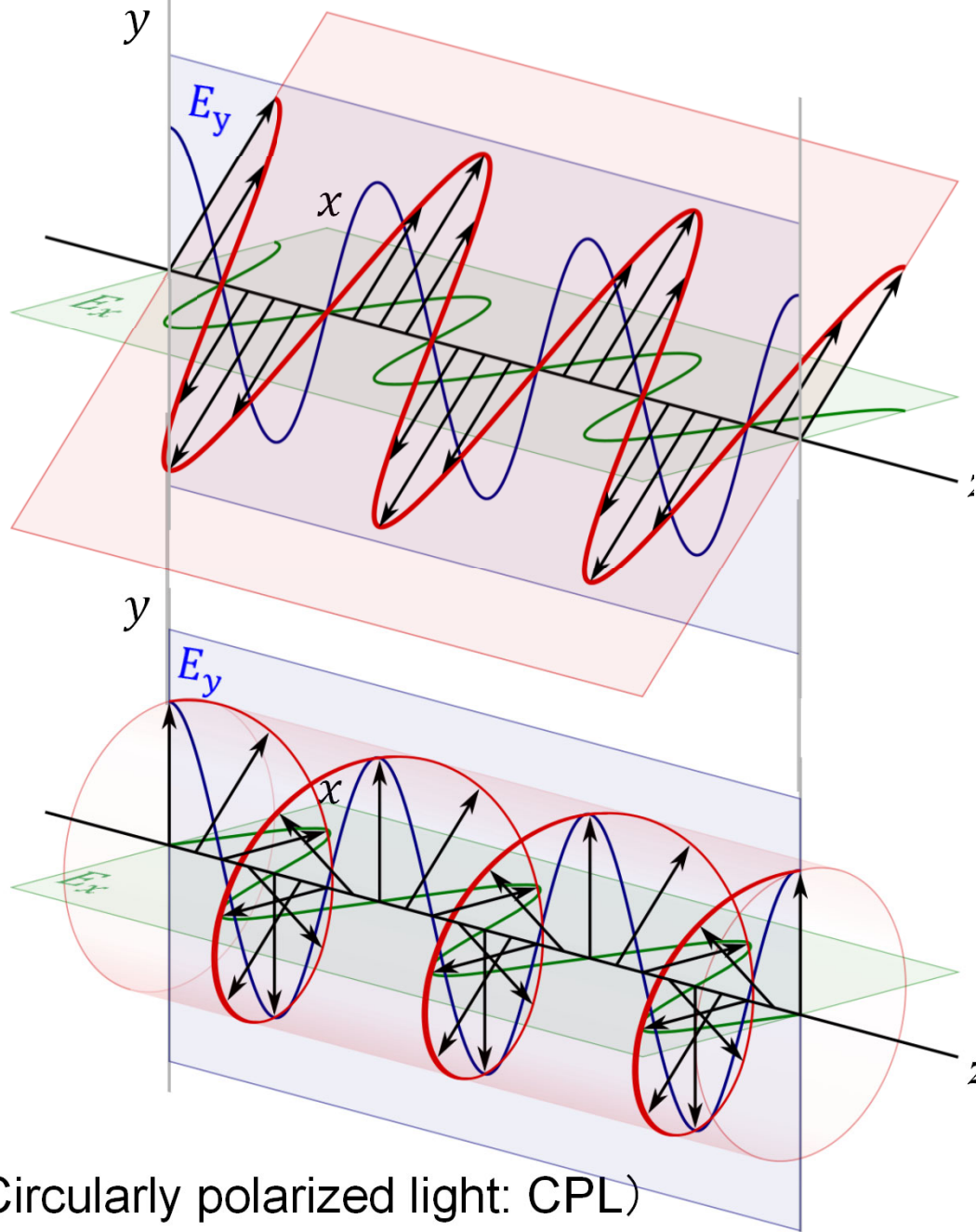
This wave is polarized in  $y$ -direction



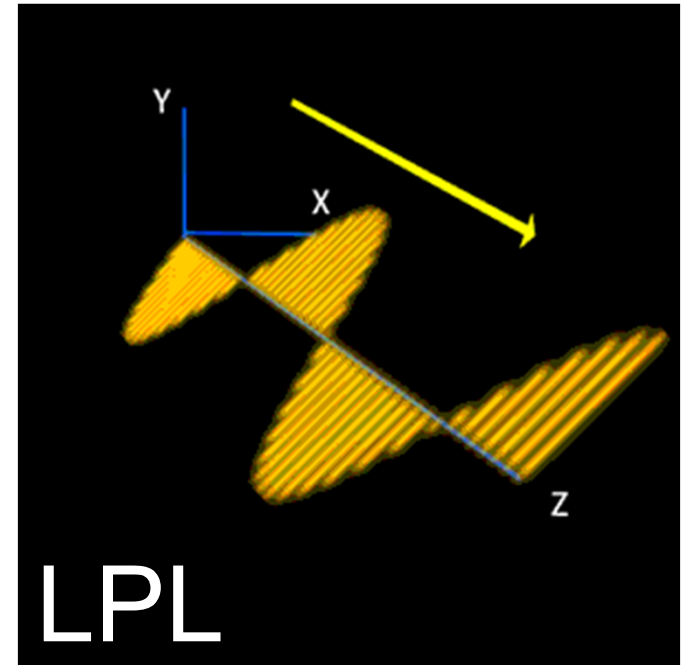
This wave is polarized in a direction at an angle of  $60^\circ$  with  $x$ -axis

# 直線偏光と円偏光

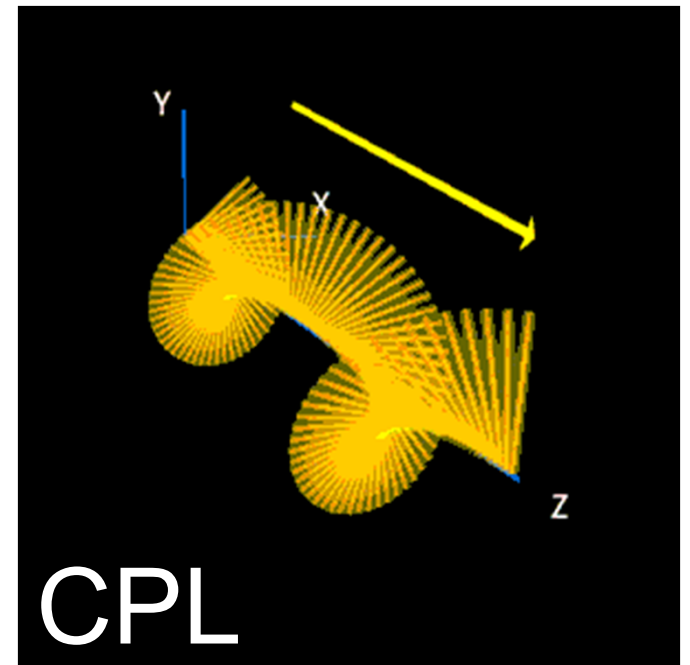
直線偏光 (linearly polarized light: LPL)



円偏光 (Circularly polarized light: CPL)



LPL

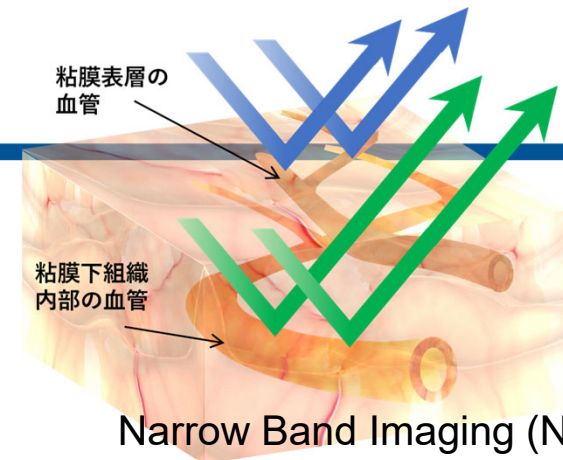
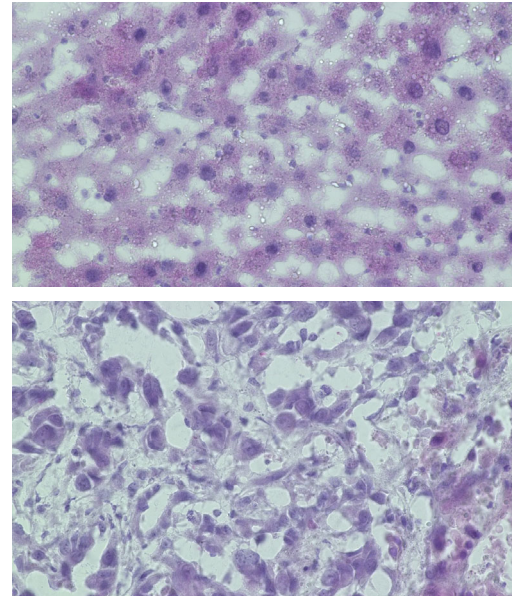


CPL

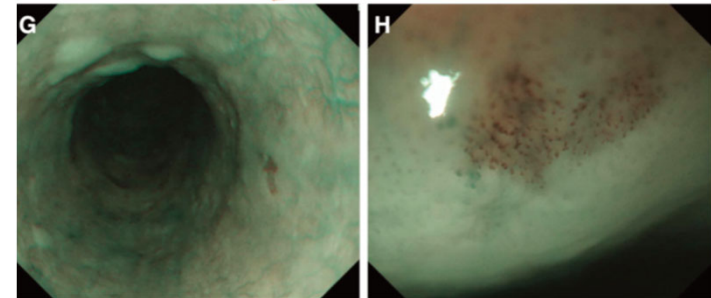
# 生体観察技術と偏光

## 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)

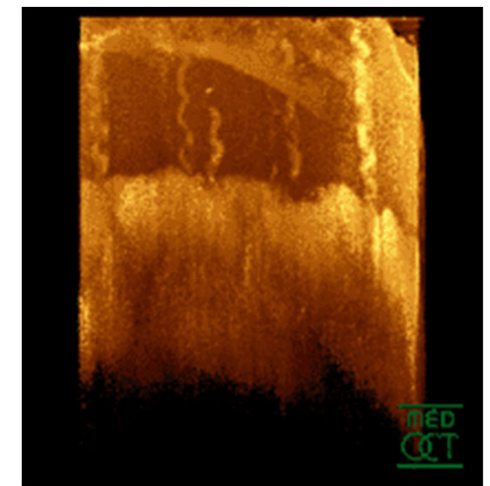
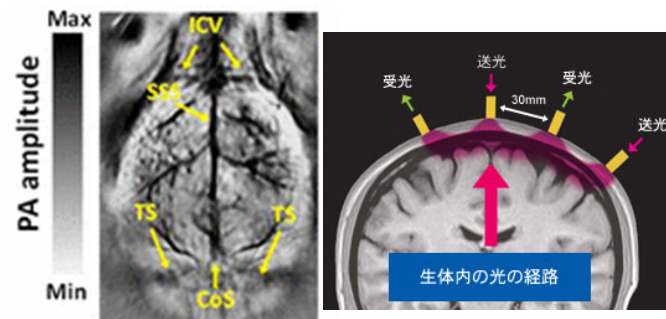
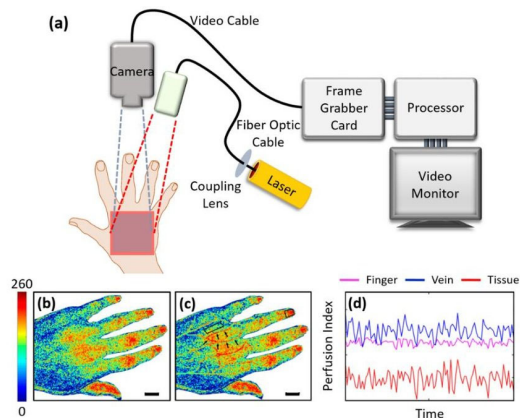


Narrow Band Imaging (NBI)



V. Backman *et al.*, IEEE J. Se. Top. Quantum Electron. **5**, 1019 (1999)  
 R. A. Weinberg "the biology of CANCER" 2<sup>nd</sup> 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ckル像
- Photo-Acoustic Tomography (PAT) : 光音響断層法
- Near-Infrared Spectroscopy (NIRS) : 近赤外分光法

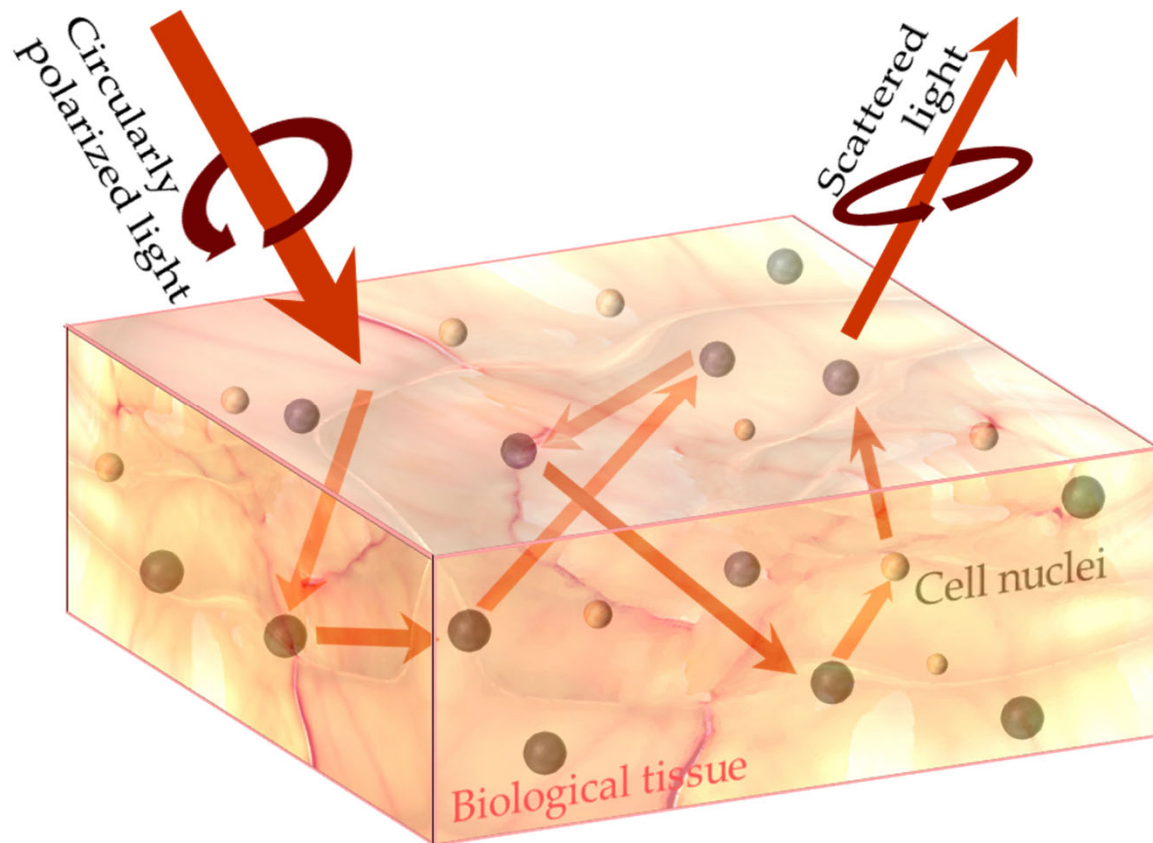
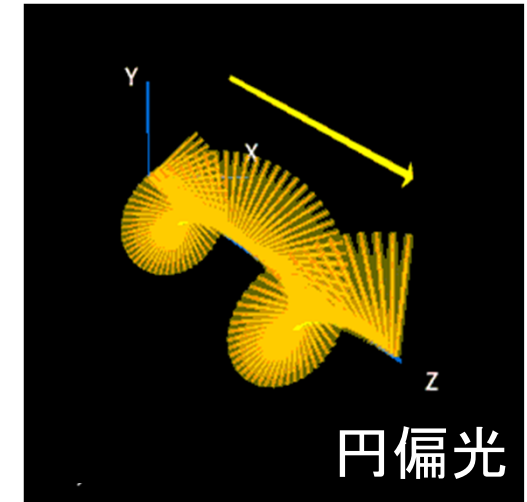
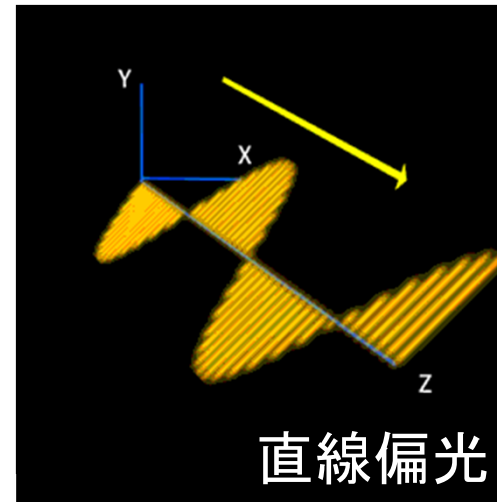


A. J. Deegan, *et al.*, Phys. Med. & Bio. **64** 07TR01 (2019).  
 C. Lee *et al.*, "Multifunctional Photoacoustic Tomography" Springer (2017).

# 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**

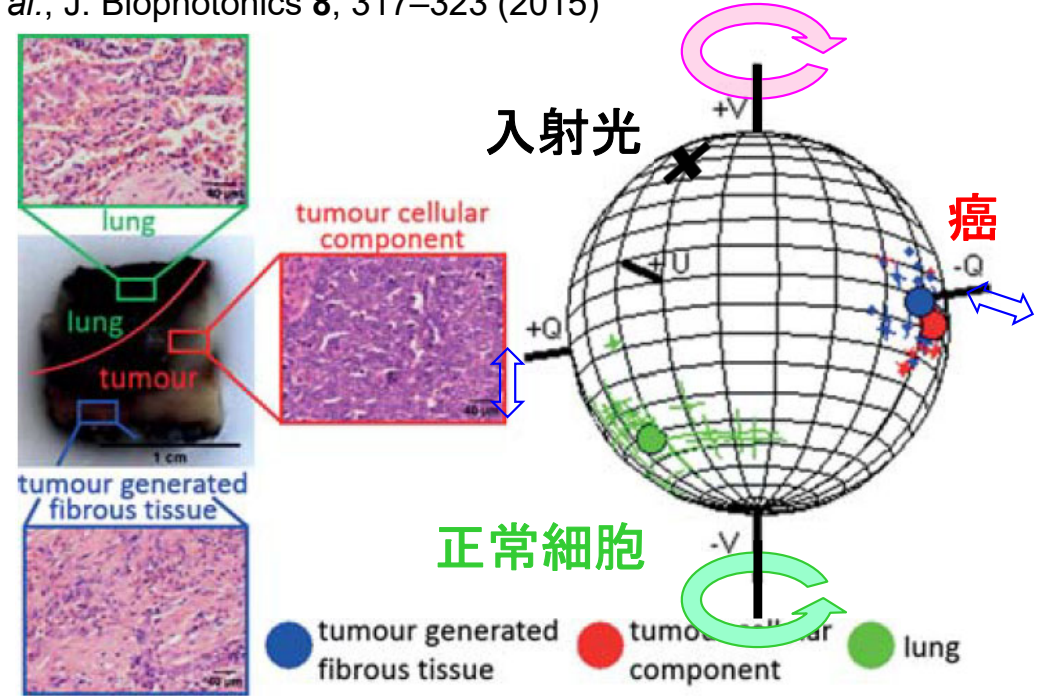
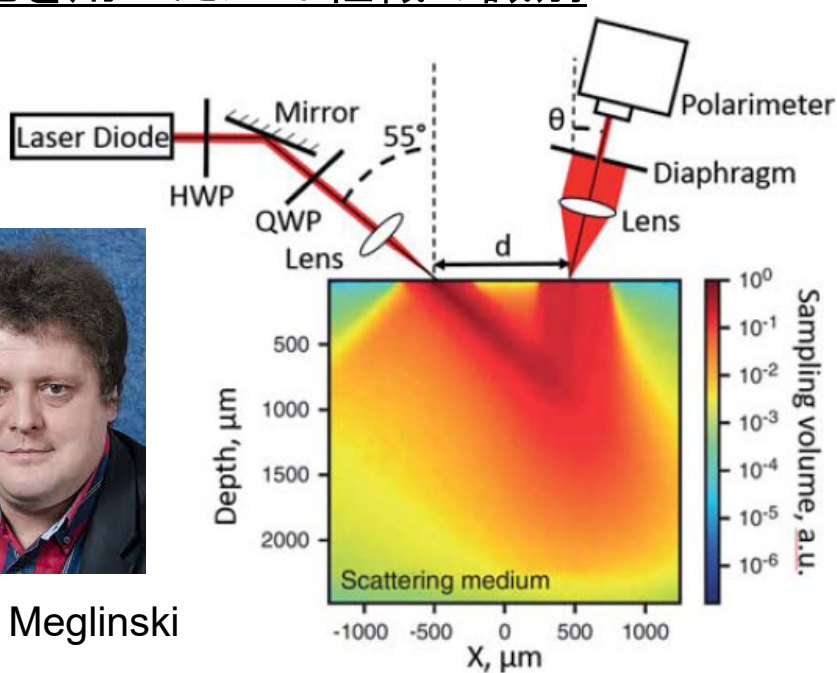
W. S. Bickel *et al.*, PNAS **73**, 486 (1976)

## 円偏光を用いたがん組織の識別

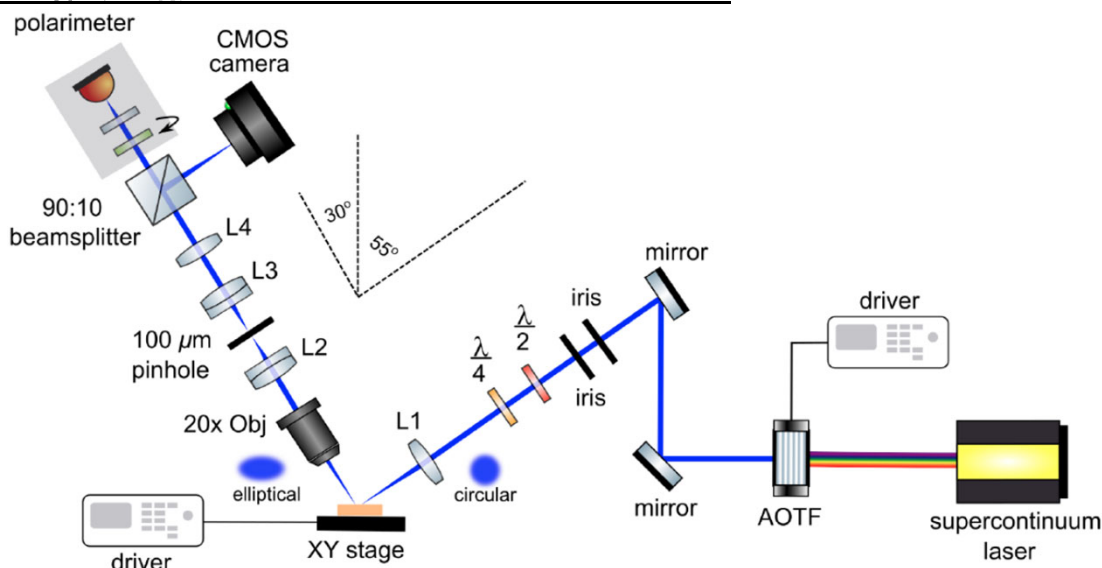
B. Kunnen *et al.*, J. Biophotonics 8, 317–323 (2015)



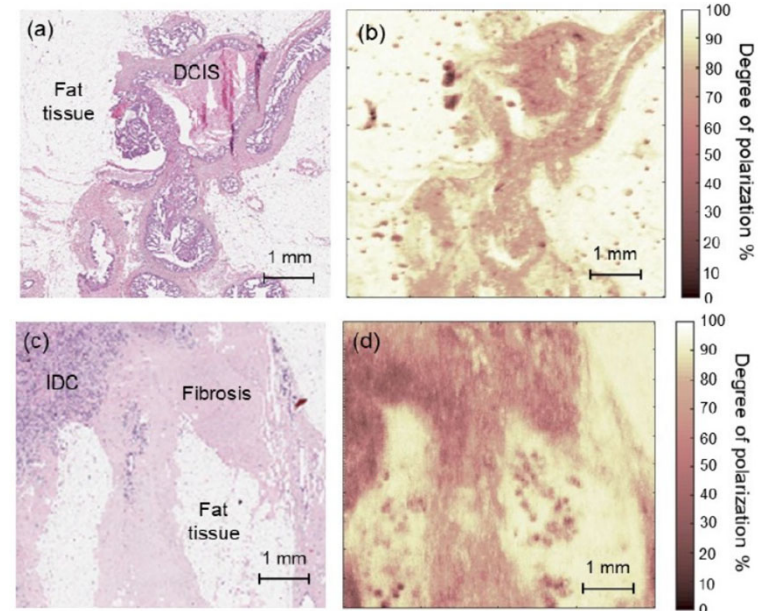
Prof. I. Meglinski



## 円偏光散乱を用いたイメージング

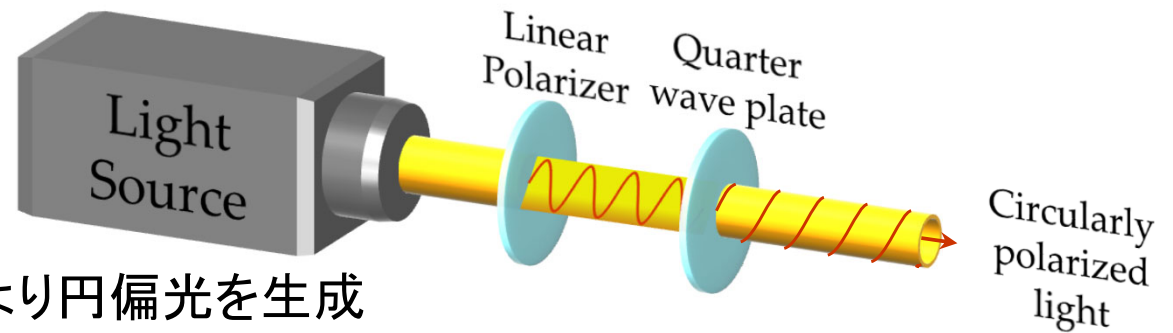


V. Dremin *et al.*, SPIE proc. 11363, 1136304 (2020)



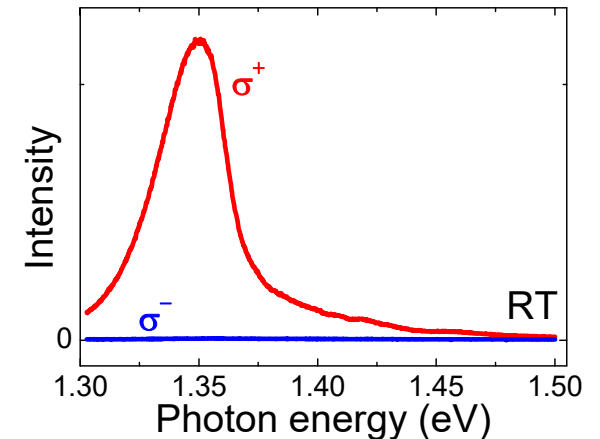


## 円偏光の応用上の課題 実用的な光源の欠如



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)



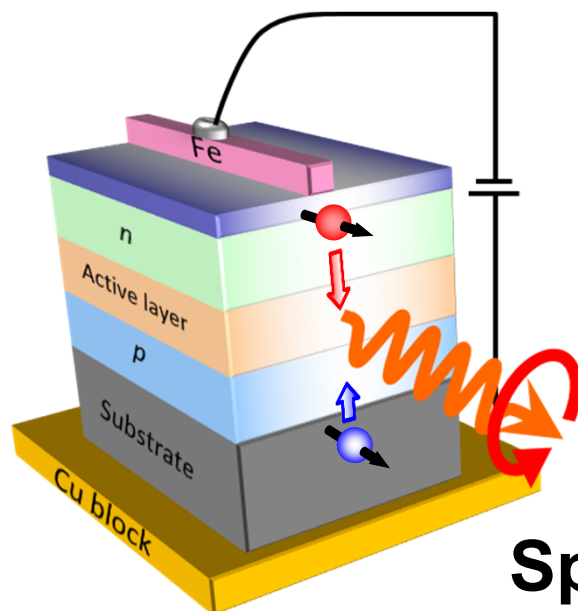
N. Nishizawa *et al.*,  
PNAS **114**, 1783 (2017)

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)

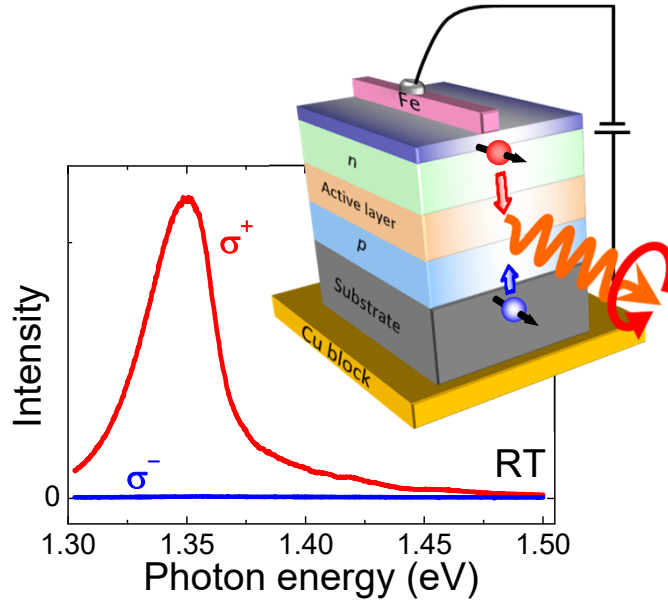
## 円偏光発光ダイオード (Spin-LED)



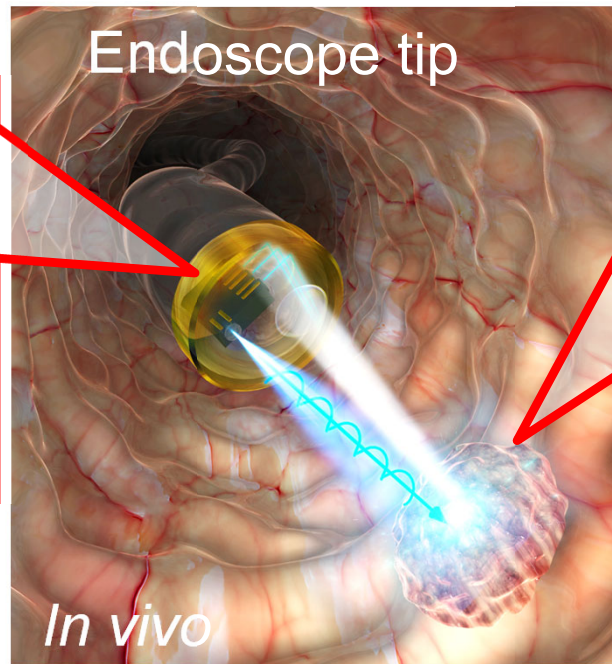
1. 小型かつ集積可能
2. 純粋(100%)円偏光発光
3. 室温動作
4. 外部磁場・電場が不要
5. 電気的な円偏光極性の制御
6. 円偏光検出

Spin-LEDにより円偏光の生体観察応用に活路

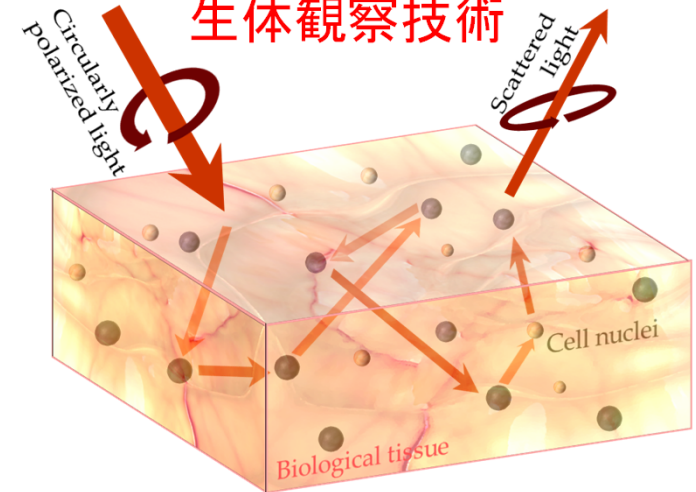
## 円偏光発光ダイオード



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

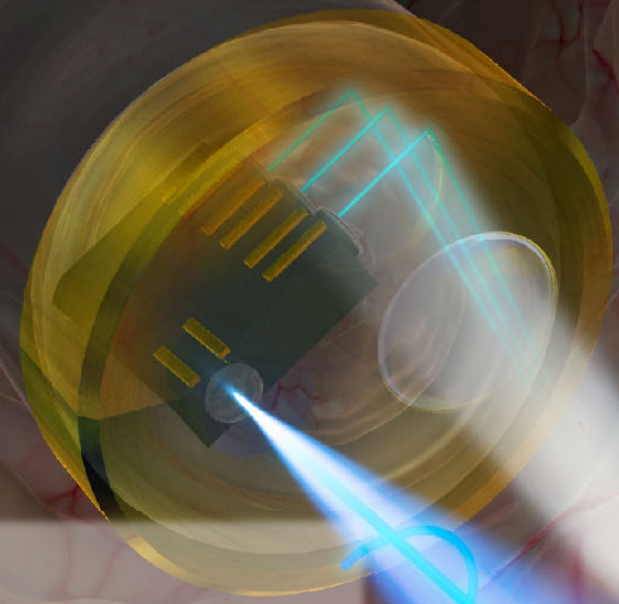
生体模型や生体組織に対して  
実験的に腫瘍検出を実証

### 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



散乱光の  
偏光状態を検出

→ がん組織の識別

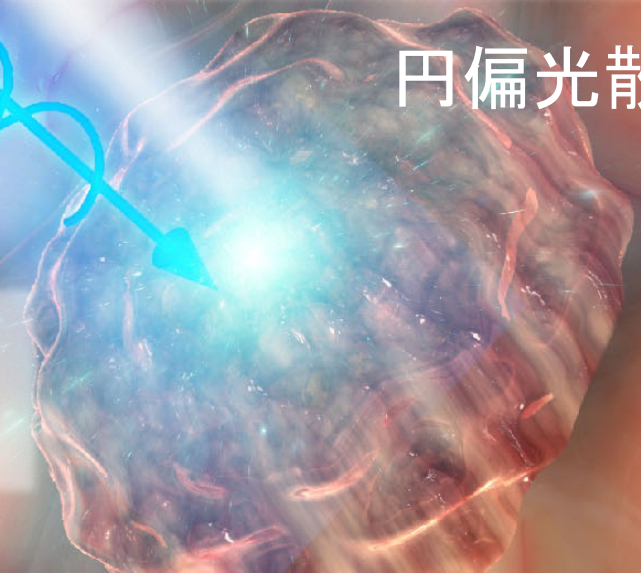
(3)  
円偏光光源素子の開発

(1) 生体組織に対する  
円偏光散乱の理解

円偏光照射

円偏光散乱

(2) 円偏光散乱実験による  
機能実証



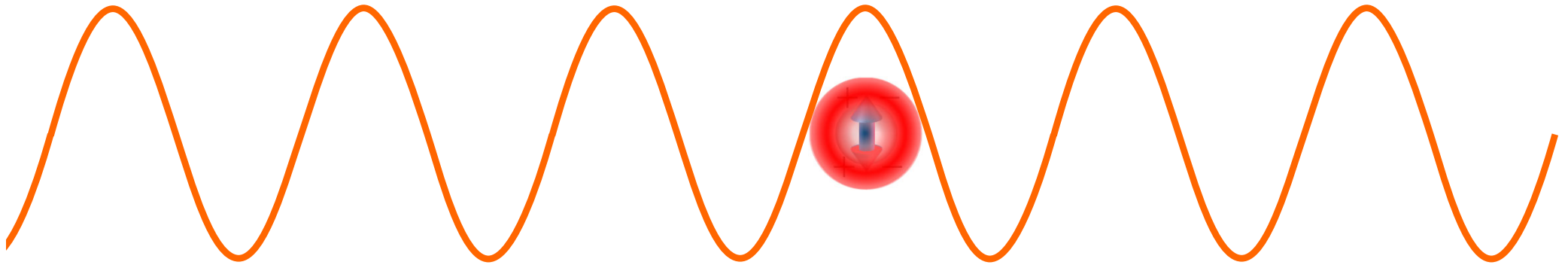
# 電磁波(光)の散乱とは



入射光によって励起された電気双極子の振動から  
二次波が放出される現象

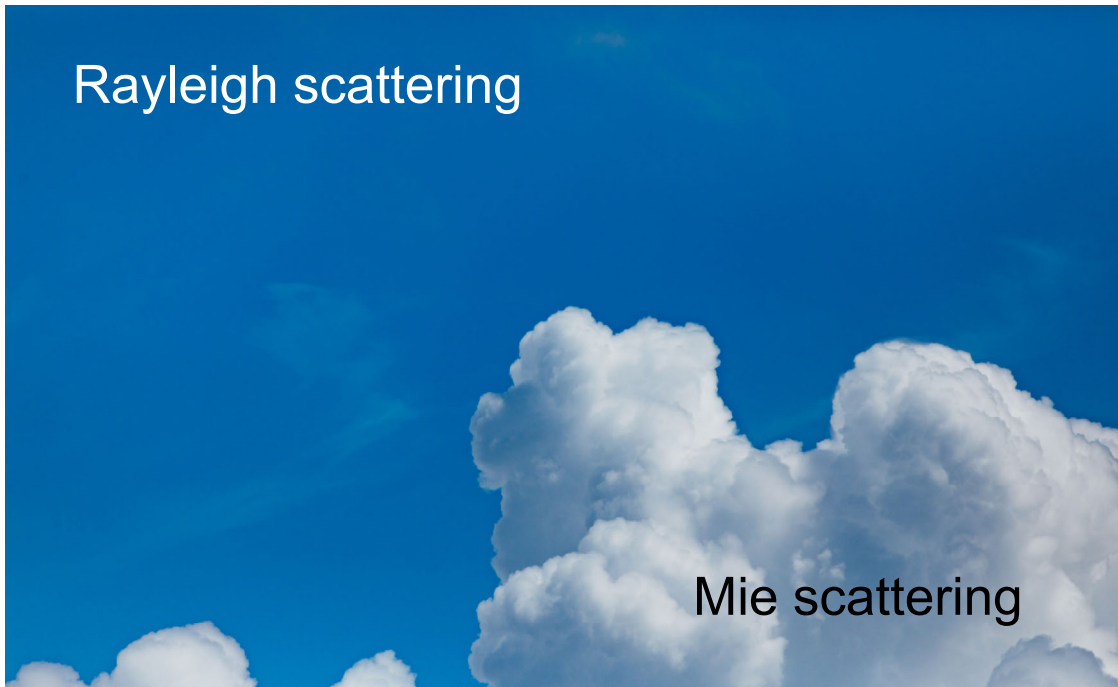
# レイリー散乱

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

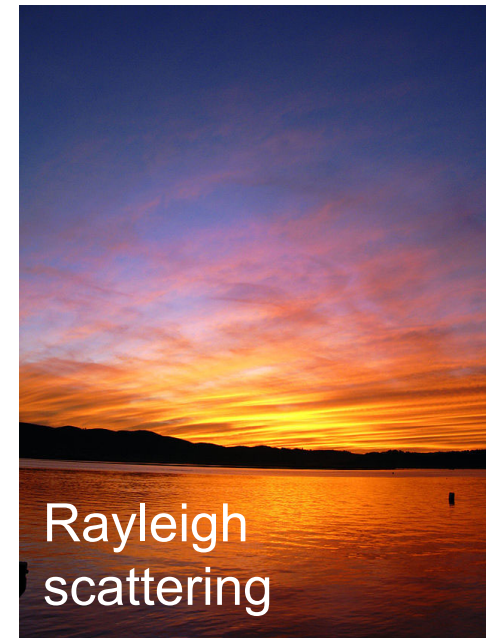


- 単一の双極子が励起
- 等方的な散乱パターン
- 波長に依存

Rayleigh scattering

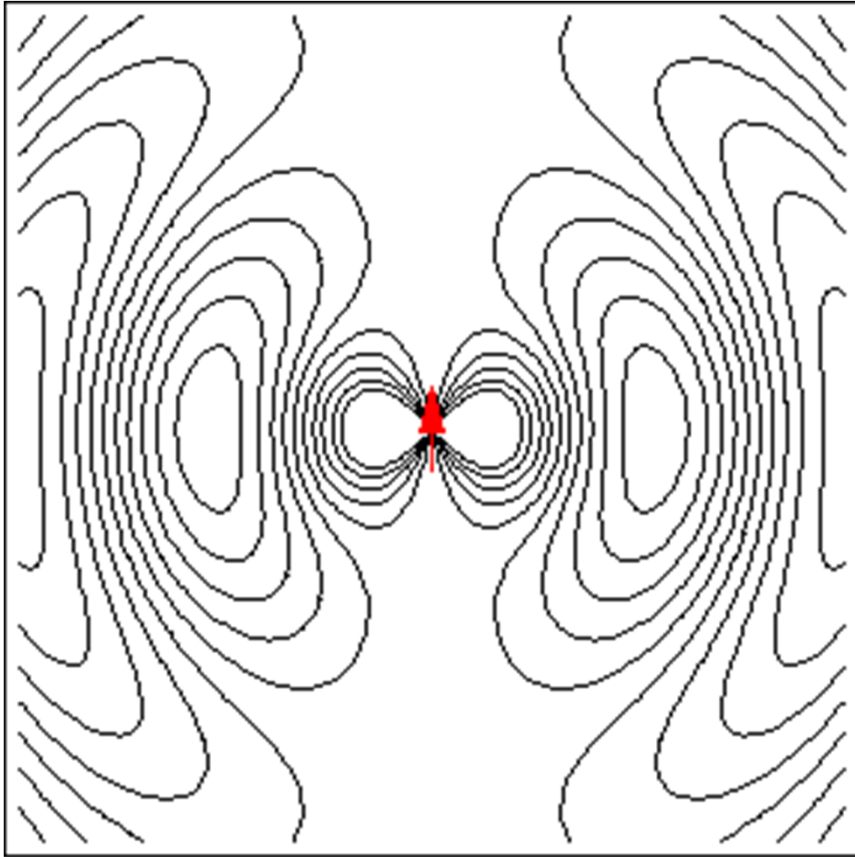


Mie scattering

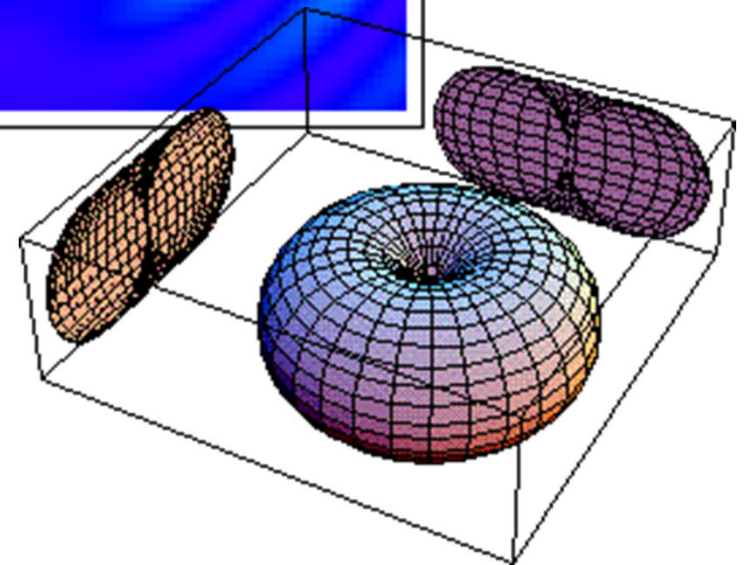
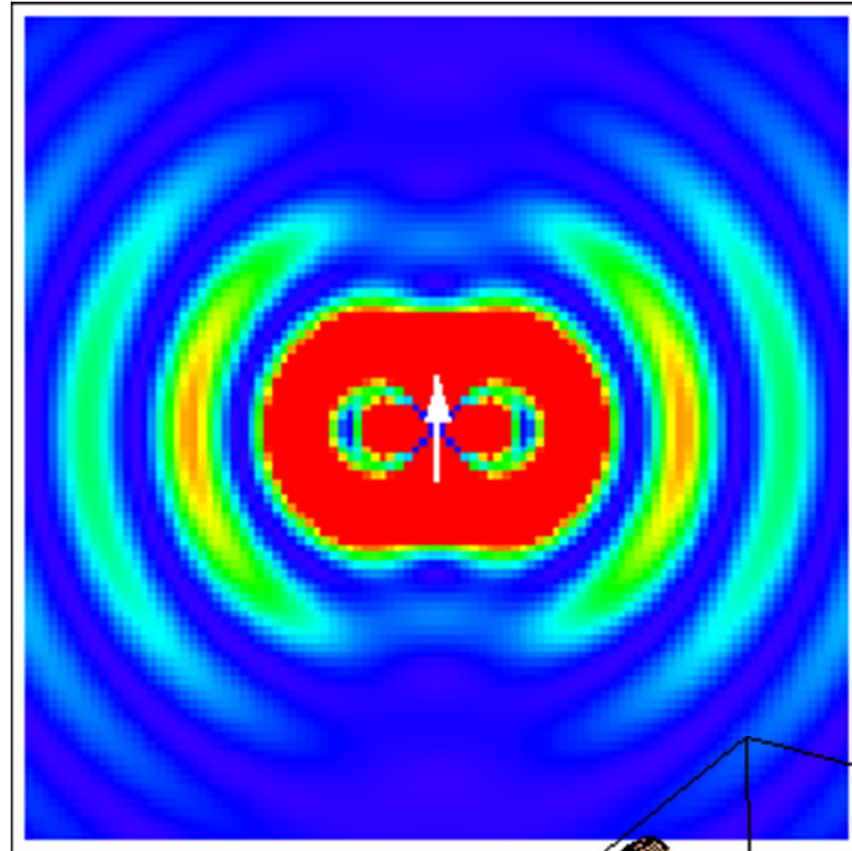


Rayleigh scattering

## 電気力線



## 放射エネルギー分布

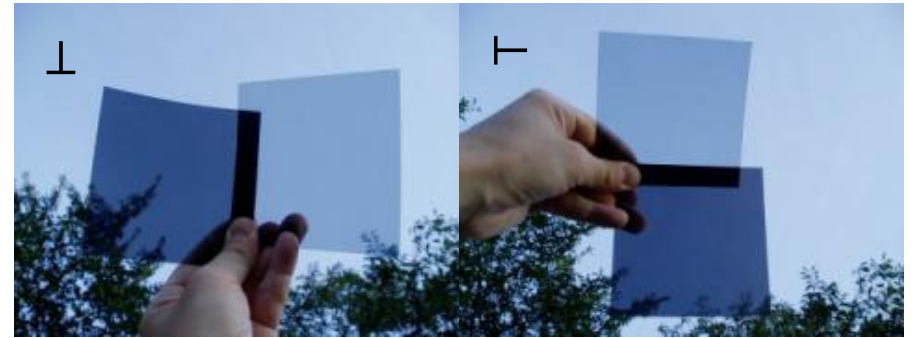


# 空の偏光（散乱の偏光依存性）

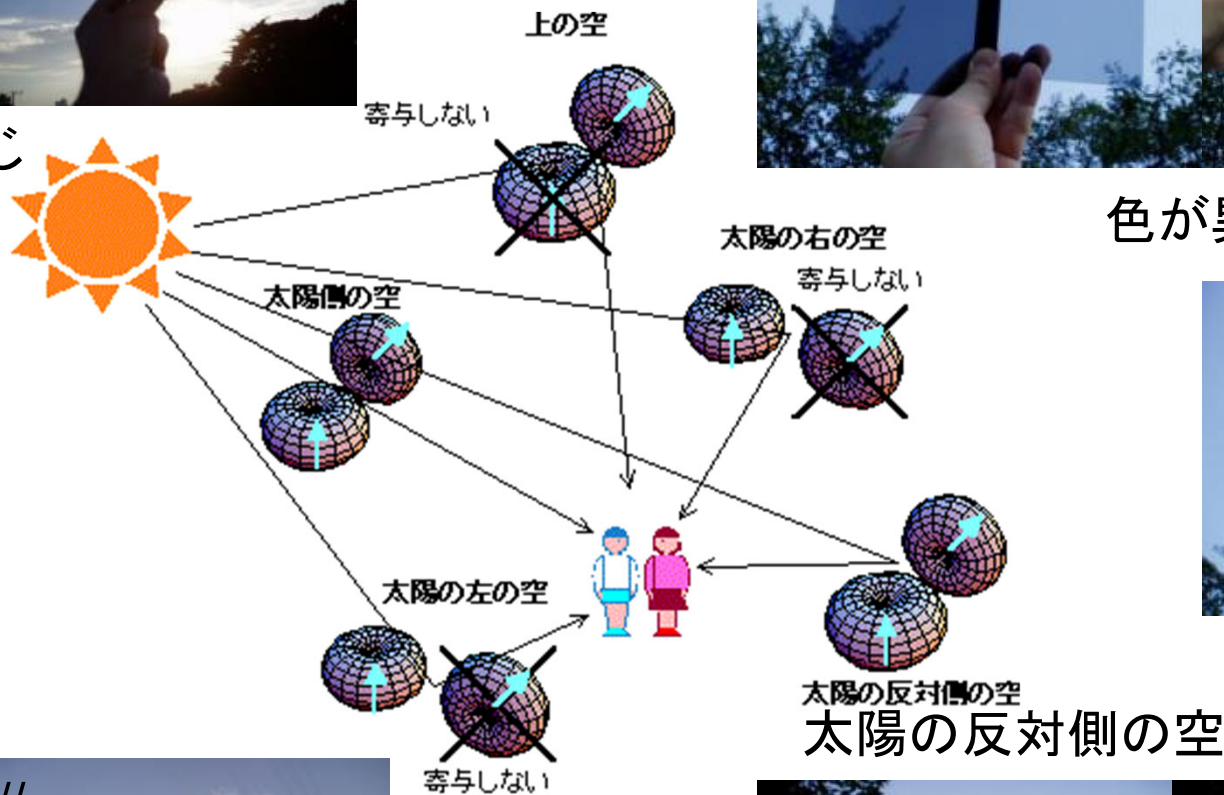
太陽側の空



真上の空



色は同じ

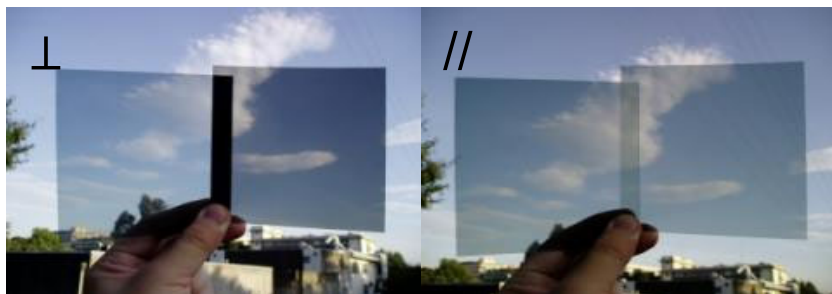


色が異なる



色は同じ

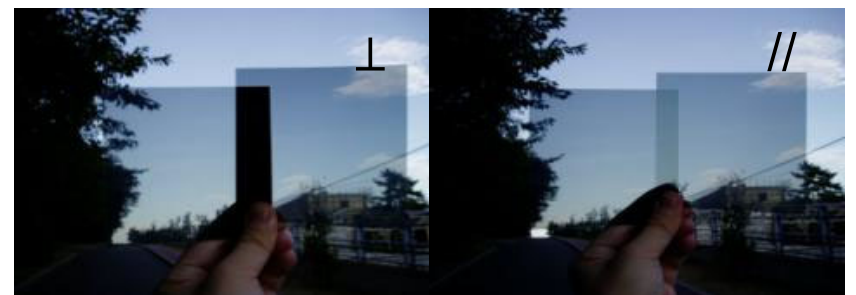
太陽の左の空



色が異なる

色は同じ

太陽の反対側の空

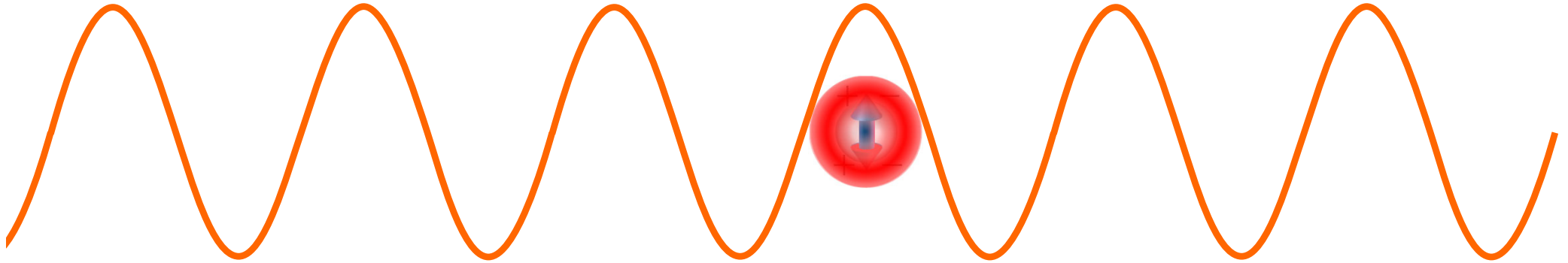


色は同じ

色は同じ

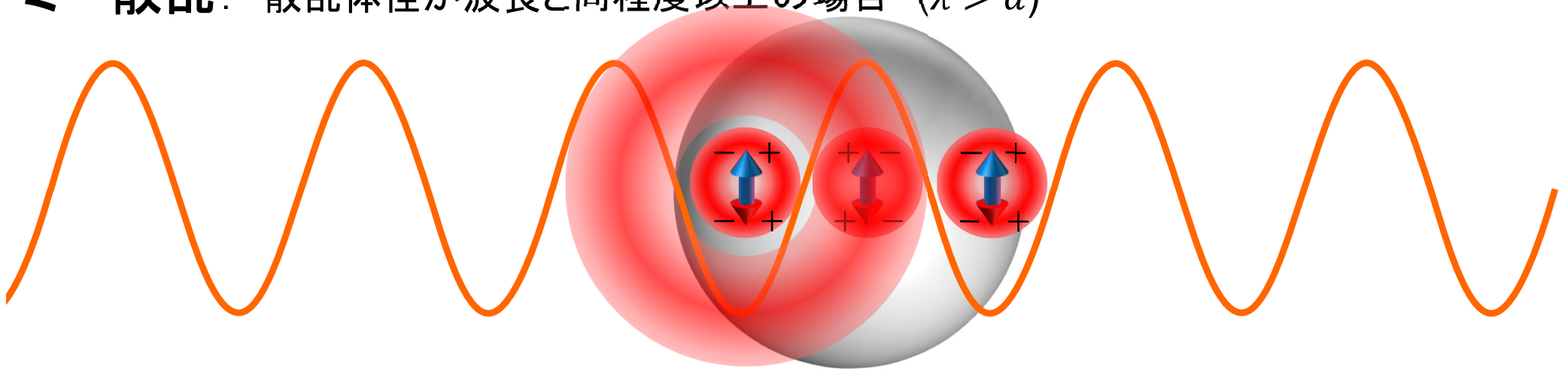
# ミー散乱と散乱体の径との関係

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



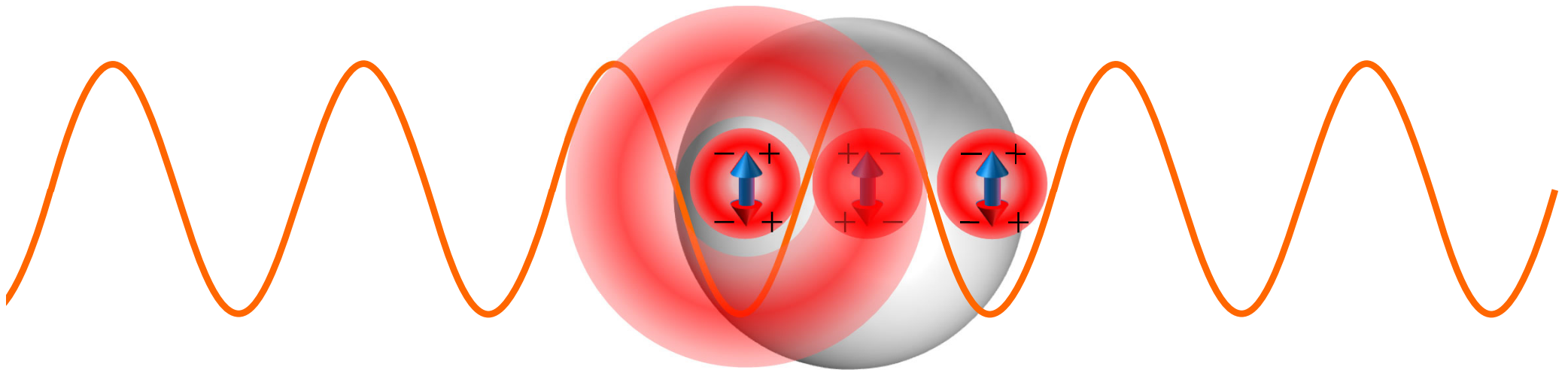
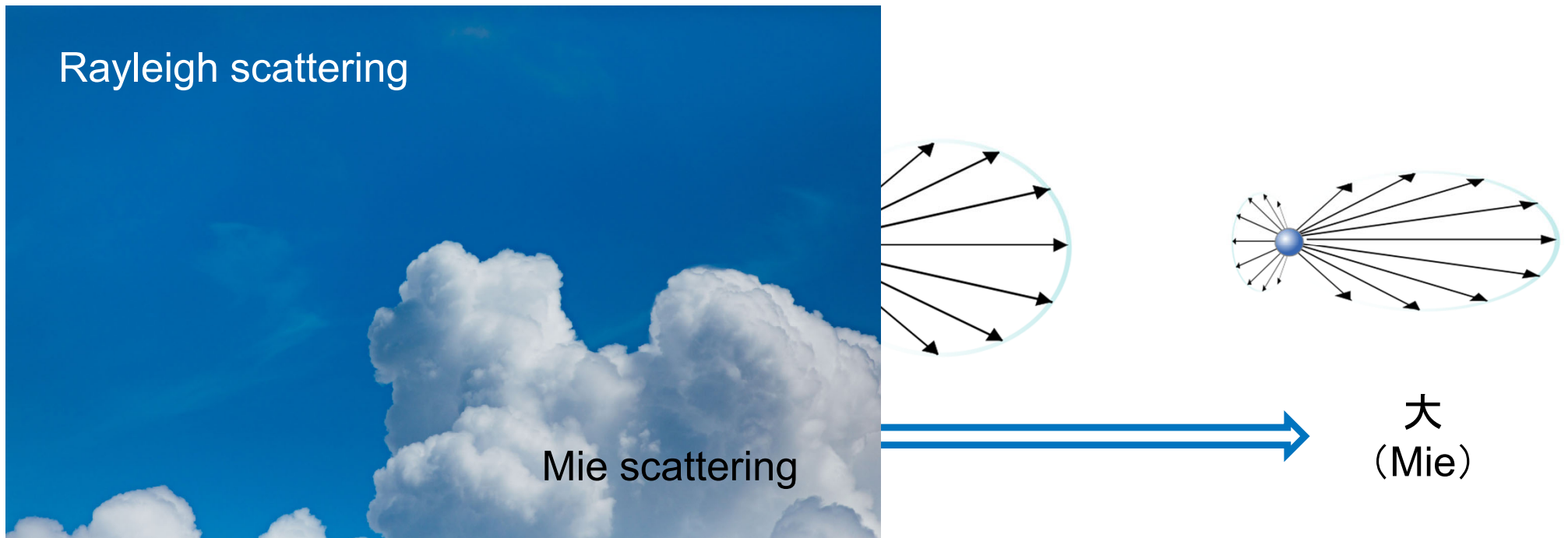
- 単一の双極子が励起
- 等方的な散乱パターン
- 波長に依存

**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





- 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., JJAP59, SEEG03 (2020)

$V(P) = +1$   
 $\lambda = 950 \text{ nm}$

Diameter of cell nucleus:  $a$

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

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

2.4. 球状粒子の散乱  
 前節で述べた球状粒子の散乱による偏光状態の変化も Mueller 行列を使って計算できる。この際では球状粒子の散乱に関する Mueller 行列を用いる。

2.4.1. 運動方程式  
 真空中の電磁場は以下の方程式を満たす。  
 $\nabla^2 E - \Delta E = 0$  (33)  
 $\nabla^2 H + k^2 H = 0$  (34)  
 $\nabla \cdot E = 0$  (35)  
 $\nabla \cdot H = 0$  (36)  
 $\nabla \times E = -i\omega H$  (37)  
 $\nabla \times H = i\omega E$  (38)  
 ここでスカラー関数  $\psi$  と任意の定ベクトル  $\mathbf{a}$  を用いて、ベクトル関数  $\mathbf{M}$  を以下のように定義する。  
 $\mathbf{M} = \nabla \times (\mathbf{a}\psi)$  (39)  
 この定義から直ちに  
 $\nabla \cdot \mathbf{M} = 0$  (40)  
 が成り立つ。ベクトル関数の公式  
 $\nabla \times (\mathbf{A} \times \mathbf{B}) = \mathbf{A}(\nabla \cdot \mathbf{B}) - \mathbf{B}(\nabla \cdot \mathbf{A}) + (\mathbf{B} \cdot \nabla)\mathbf{A} - (\mathbf{A} \cdot \nabla)\mathbf{B}$  (41)  
 $\nabla(\mathbf{A} \cdot \mathbf{B}) = \mathbf{A}(\nabla \cdot \mathbf{B}) + \mathbf{B}(\nabla \cdot \mathbf{A}) + (\mathbf{B} \cdot \nabla)\mathbf{A} + (\mathbf{A} \cdot \nabla)\mathbf{B}$  (42)  
 を使うと、もし  $\psi$  がスカラー関数ならば  
 $\nabla^2 \mathbf{M} + k^2 \mathbf{M} = \nabla \times [(\nabla^2 \psi + k^2 \psi)\mathbf{a}]$  (43)  
 が成り立つ。もし  $\psi$  がスカラー関数ならば  
 $\nabla^2 \psi + k^2 \psi = 0$  (44)  
 を満たすとき、 $\mathbf{M}$  もベクトル関数方程式を満たす。また  $\mathbf{M}$  は  $\nabla \cdot \mathbf{M} = 0$  と  $\nabla \times \mathbf{M} = i\omega \mathbf{M}$  と両立することから、ここで  $\mathbf{M}$  からもう 1 つベクトル関数  
 $\mathbf{N} = \frac{\nabla \times \mathbf{M}}{k}$  (45)  
 を定義する。関数を取ると 0 になることには注意してベクトル関数方程式  
 $\nabla^2 \mathbf{N} + k^2 \mathbf{N} = 0$  (46)  
 も満たす。さらに  
 $\nabla \times \mathbf{N} = k\mathbf{M}$  (47)

球面座標系での運動方程式  
 $\mathbf{M} = \nabla \times (\mathbf{r}\psi)$  (48)  
 $\frac{1}{r^2} \frac{d}{dr} \left( r^2 \frac{\partial \psi}{\partial r} \right) + \frac{1}{r^2 \sin^2 \theta} \frac{\partial}{\partial \theta} \left( \sin^2 \theta \frac{\partial \psi}{\partial \theta} \right) + \frac{1}{r^2 \sin^2 \theta} \frac{\partial^2 \psi}{\partial \phi^2} + k^2 \psi = 0$  (49)

以上をまとると  $\psi$  が式(44)を満たすとき、 $\mathbf{M}, \mathbf{N}$  はベクトル関数方程式の解であり、関数は 0。M の偏角は  $\theta$  に比例し、N の偏角は  $\theta$  に比例する。よって電磁場の偏角を全て定めている。したがって電磁場の運動方程式を解くにはスカラー関数方程式を解けばよいことになる。ここでは数値計算を容易にするために  $\psi$  を球面座標系で運動方程式を満たすように選ぶ(以下に示す)。また  $\psi$  は  $\theta = 0$  のとき  $\psi = 0$  とする(以下に示す)。

2.4.2. 球面座標系での運動方程式  
 $\psi(r, \theta, \phi) = R(r) \Theta(\theta) \Phi(\phi)$  (50)  
 また運動方程式を次の 3 つの式に分解する。  
 $\frac{d^2 R}{dr^2} + m^2 R = 0$  (51)  
 $\frac{1}{\sin \theta} \frac{d}{d\theta} \left( \sin \theta \frac{d\Theta}{d\theta} \right) + \left[ n(n+1) - \frac{m^2}{\sin^2 \theta} \right] \Theta = 0$  (52)  
 $\frac{d^2 \Phi}{d\phi^2} + [k^2 r^2 - n(n+1)] \Phi = 0$  (53)  
 ただし  $m$  は整数。  $\Phi$  は次の 3 つの解のうち 1 つを選ぶ。  
 $\Phi_a = \sin m\phi$ ,  $\Phi_b = \cos m\phi$  (54)  
 また  $\psi$  はそれぞれ  $\psi_{\text{odd}}$  と  $\psi_{\text{even}}$  を用いる。さらに  $\psi$  の  $\theta$  についての境界条件  
 $\lim_{\theta \rightarrow 0} \psi(\phi + \psi) = \psi(\phi)$  (55)  
 より  $m = 0$  の解は除外する。次に運動方程式の 2 つ目の式はラジャンドル関数  $P_n^m(\cos \theta)$  で表される。このとき  $m = m_0 + 1$  とし、 $n = m_0 + 1$  とする。  
 $R(r) = \frac{1}{r} P_n^m(\cos \theta) P_m^m(\cos \theta) = \frac{2}{\sqrt{\pi}} \frac{(n+m)!}{2^{n+m} n! (n-m)!}$  (56)  
 $\psi = \cos \theta P_n^m(\cos \theta) P_m^m(\cos \theta) = \frac{2}{\sqrt{\pi}} \frac{(n+m)!}{2^{n+m} n! (n-m)!}$  (57)  
 また  $m = 0$  のときラジャンドル関数はラジャンドル多項式  $P_n$  と呼ばれる。ここで  $\psi$  を

2.4.3. 粒子内部と外部の電磁場  
 入射光の偏角は  
 $H_i = -\frac{k}{\omega \mu_0} E_0 \sum_{n=1}^{\infty} \sum_{m=1}^{2n+1} \frac{2n+1}{n(n+1)} (M_{2n+1}^{(1)} + iN_{2n+1}^{(1)})$  (90)  
 とする。これらから電磁場の電場  $(E_i, H_i)$ 、散乱光内部の電場  $(E_s, H_s)$  についても計算していく。これは次の境界条件を課す。  
 $(E_i + E_s - E_r) \times \hat{e}_\theta = (H_i + H_s - H_r) \times \hat{e}_\phi = 0$  (91)  
 この境界条件、球面座標系での電場の連続性、入射光の電場の偏角散乱、粒子内部の電場にも影響する。内部の電場は入射点での偏角  $\theta_0$  に  $\theta_0$  に  $\theta_0$  (  $\theta_0$  は粒子内部の偏角) を使ってよくなる。  
 $E_r = \sum_{n=1}^{\infty} \sum_{m=1}^{2n+1} E_n (a_n N_{2n+1}^{(1)} - i d_n M_{2n+1}^{(1)})$  (92)  
 $H_r = -\frac{k}{\omega \mu_0} \sum_{n=1}^{\infty} \sum_{m=1}^{2n+1} E_n (d_n M_{2n+1}^{(1)} + i c_n N_{2n+1}^{(1)})$  (93)  
 ただし  $E_n = \frac{2\pi n(n+1)}{\omega \mu_0} \int_0^\pi \int_0^{2\pi} \psi \sin \theta d\theta d\phi$  (94)  
 $H_n = -\frac{k}{\omega \mu_0} \sum_{n=1}^{\infty} \sum_{m=1}^{2n+1} E_n (i b_n N_{2n+1}^{(1)} + a_n M_{2n+1}^{(1)})$  (95)  
 2.4.4. 角分布に依存する関数  
 ここで関数を 3 つ定義する。  
 $\tau_n = \frac{P_n^1}{\sin \theta}$ ,  $\tau_n = \frac{dP_n^1}{d\theta}$  (96)  
 これらの関数の微分形式  
 $\frac{2n-1}{n} \tau_n - \frac{1}{n+1} \tau_{n+1} = \frac{n}{n+1} \tau_{n-1}$  (97)  
 $\tau_n = n \mu_n \tau_{n-1} - (n+1) \tau_{n+1}$  (98)

2.4.5.  $a_n, b_n$  の特定  
 粒子表面での境界条件  
 $E_{\theta i} + E_{\theta s} = E_{\theta r}$ ,  $E_{\phi i} + E_{\phi s} = E_{\phi r}$  (104)  
 $H_{\theta i} + H_{\theta s} = H_{\theta r}$ ,  $H_{\phi i} + H_{\phi s} = H_{\phi r}$  (104)

2.4.6. Mueller 行列の導出  
 散乱光の電磁場の式 (93), (95) の  $\theta, \phi$  成分を計算すると表のとおり  
 $E_{\theta s} = E_0 \frac{e^{i(kr - \omega t)}}{r} \cos \phi S_1(\cos \theta)$  (117)  
 $E_{\phi s} = -E_0 \frac{e^{i(kr - \omega t)}}{r} \sin \phi S_2(\cos \theta)$  (118)  
 ここで  
 $S_1 = \sum_{n=1}^{\infty} \frac{2n+1}{n(n+1)} (a_n \tau_n + b_n \tau_n)$  (119)  
 $S_2 = \sum_{n=1}^{\infty} \frac{2n+1}{n(n+1)} (a_n \tau_n + b_n \tau_n)$  (120)  
 以上より入射光と散乱光の電場の関係は  
 $\begin{pmatrix} E_{\theta s} \\ E_{\phi s} \end{pmatrix} = \frac{e^{i(kr - \omega t)}}{r} \begin{pmatrix} S_1 & 0 \\ 0 & S_2 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} E_{\theta i} \\ E_{\phi i} \end{pmatrix}$  (121)  
 が成り立つ。ここで  $S_1, S_2$  は  $\cos \theta$  の関数として  $\mu_n$  を用いて表す。  
 $I_s = E_{\theta s} E_{\theta s}^* + E_{\phi s} E_{\phi s}^* = \frac{E_0^2}{r^2} (S_1^2 E_{\theta i}^2 + S_2^2 E_{\phi i}^2)$  (122)  
 $Q_s = E_{\theta s} E_{\phi s}^* + E_{\phi s} E_{\theta s}^* = \frac{E_0^2}{r^2} (S_1 S_2 E_{\theta i} E_{\phi i} - S_2 S_1 E_{\phi i} E_{\theta i})$  (123)  
 $U_s = E_{\theta s} E_{\phi s} + E_{\phi s} E_{\theta s} = \frac{E_0^2}{r^2} (S_1 S_2 E_{\theta i} E_{\phi i} + S_2 S_1 E_{\phi i} E_{\theta i})$  (124)  
 $V_s = i(E_{\theta s} E_{\phi s} - E_{\phi s} E_{\theta s}) = \frac{E_0^2}{r^2} (S_1 S_2 E_{\theta i} E_{\phi i} - S_2 S_1 E_{\phi i} E_{\theta i})$  (125)  
 これらを整理することで Mueller 行列が求められる。  
 $\begin{pmatrix} I_s \\ Q_s \\ U_s \\ V_s \end{pmatrix} = \frac{1}{E_0^2} \begin{pmatrix} S_{11} & S_{12} & 0 & 0 \\ S_{21} & S_{22} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & S_{33} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & S_{44} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} I_i \\ Q_i \\ U_i \\ V_i \end{pmatrix}$  (126)  
 $S_{11} = \frac{1}{2} (|S_1|^2 + |S_2|^2)$  (127)  
 $S_{12} = \frac{1}{2} (|S_1|^2 - |S_2|^2)$  (128)  
 $S_{33} = \frac{1}{2} (S_1^2 + S_2^2)$  (129)  
 $S_{44} = \frac{1}{2} (S_1^2 - S_2^2)$  (130)

# 単散乱 Rayleigh散乱領域

Calculations of scattered light intensity and polarization

Nishizawa *et al.*,  
JJAP59, SEEG03 (2020)

$$V(P) = +1$$
$$\lambda = 950 \text{ nm}$$

Diameter of cell nucleus:  $a$



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

## Parameters

Refraction factor of particle :  $n_{particle} = 1.59$

Refraction factor of medium :  $n_{medium} = 1.33$

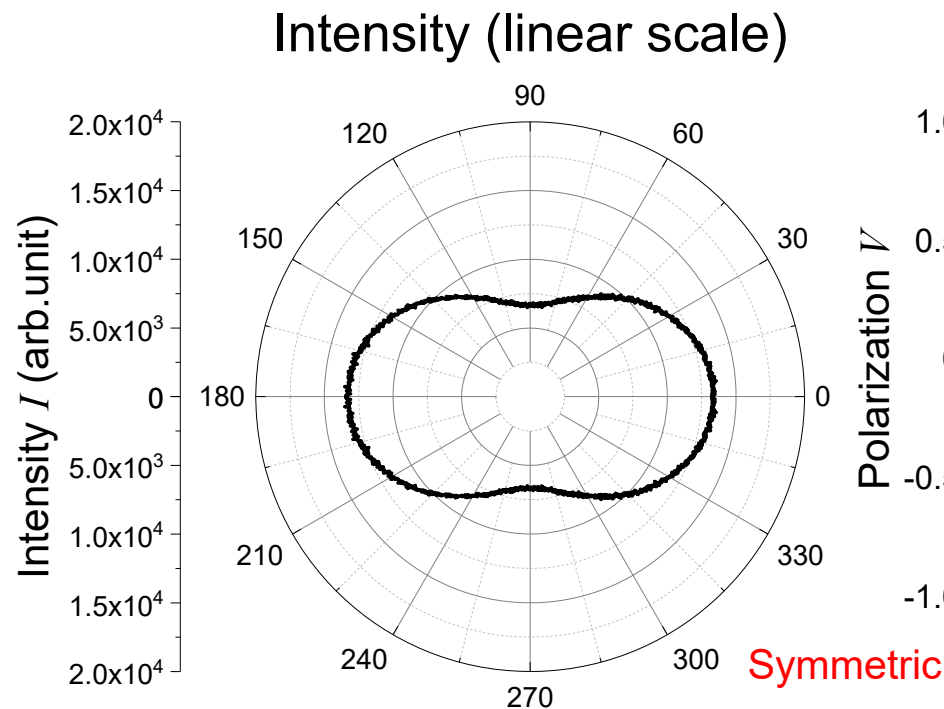
Wavelength :  $\lambda = 950 \text{ nm}$

Data number : 100000

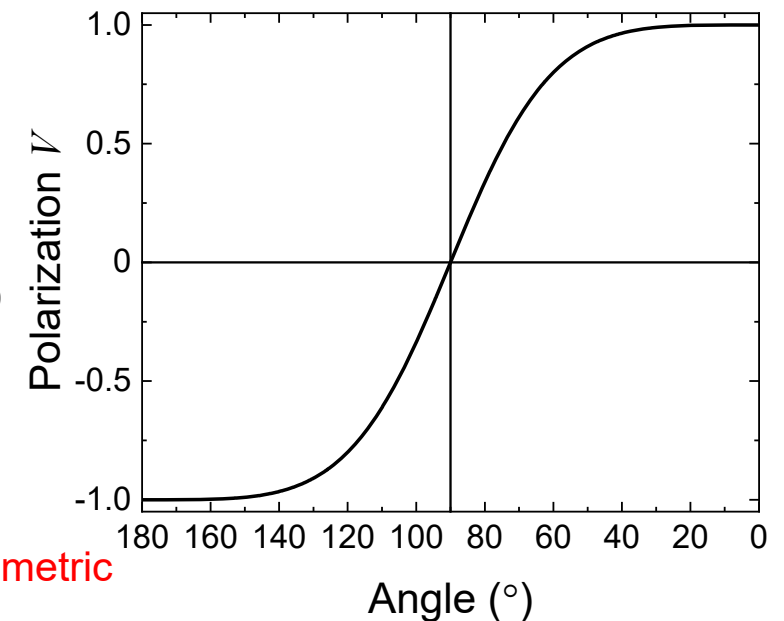
## Rayleigh scattering regime

Small particle

$$a = 0.01 \mu\text{m}$$



Circular polarization ( $V$ )



Calculations of scattered light intensity and polarization

Nishizawa *et al.*,  
JJAP59, SEEG03 (2020)

$$V(P) = +1$$

$$\lambda = 950 \text{ nm}$$

Diameter of cell nucleus:  $a$



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

## Parameters

Refraction factor of particle :  $n_{particle} = 1.59$

Refraction factor of medium :  $n_{medium} = 1.33$

Wavelength :  $\lambda = 950 \text{ nm}$

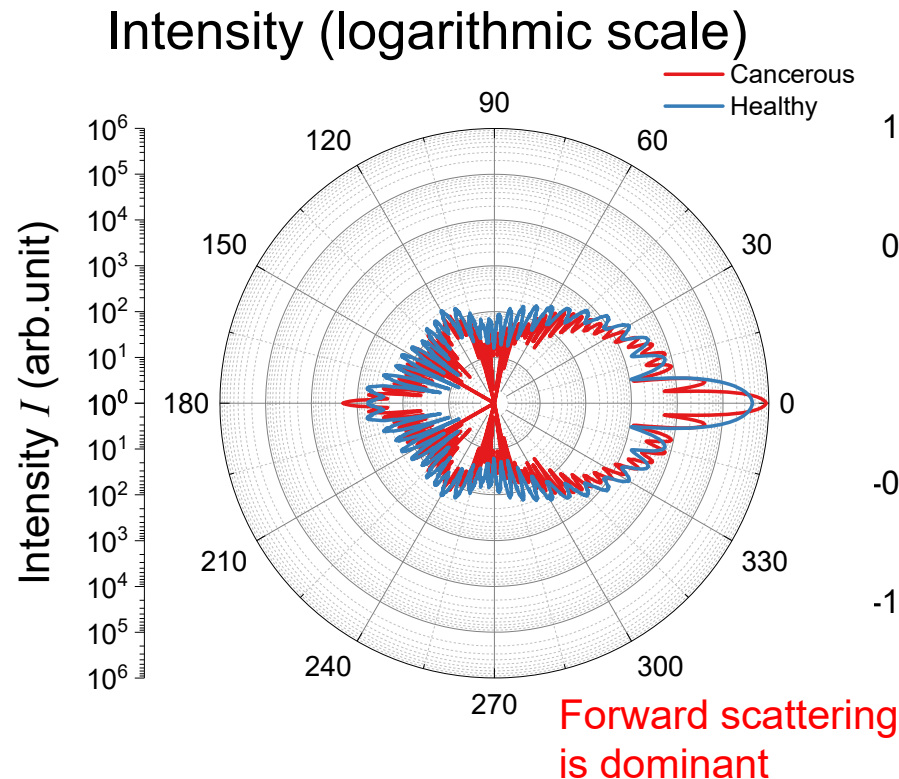
Data number : 100000

## Mie scattering regime

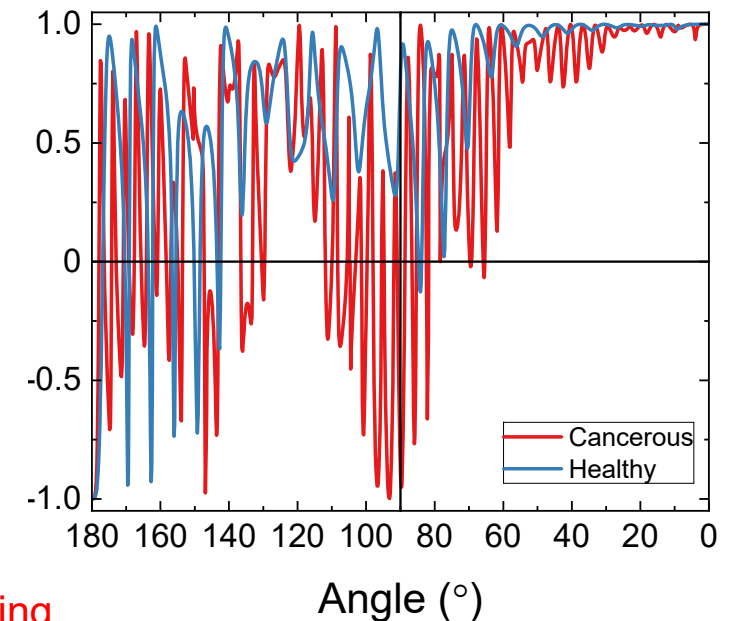
Small particle

$a = 5.9 \mu\text{m}$   
(normal cell)

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

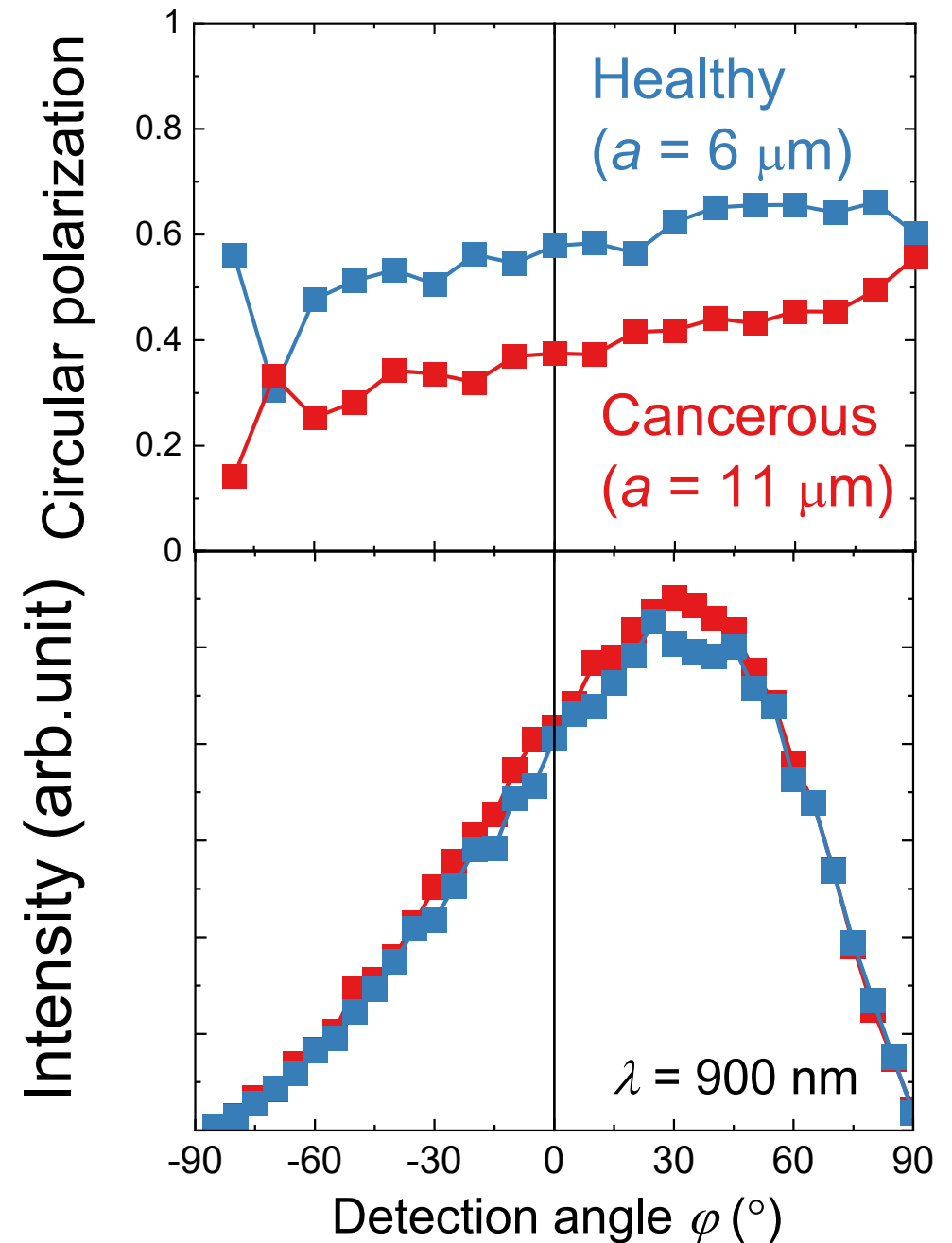
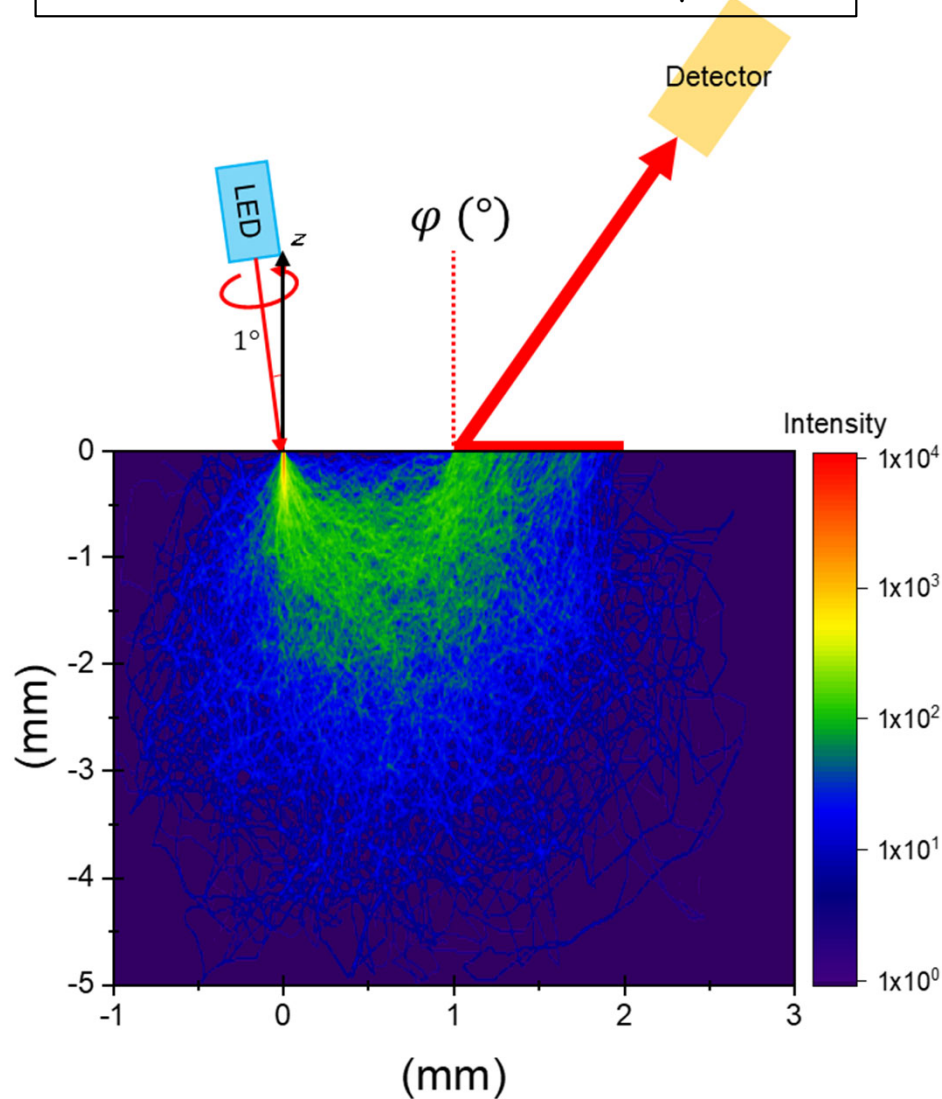


## Circular polarization ( $V$ )

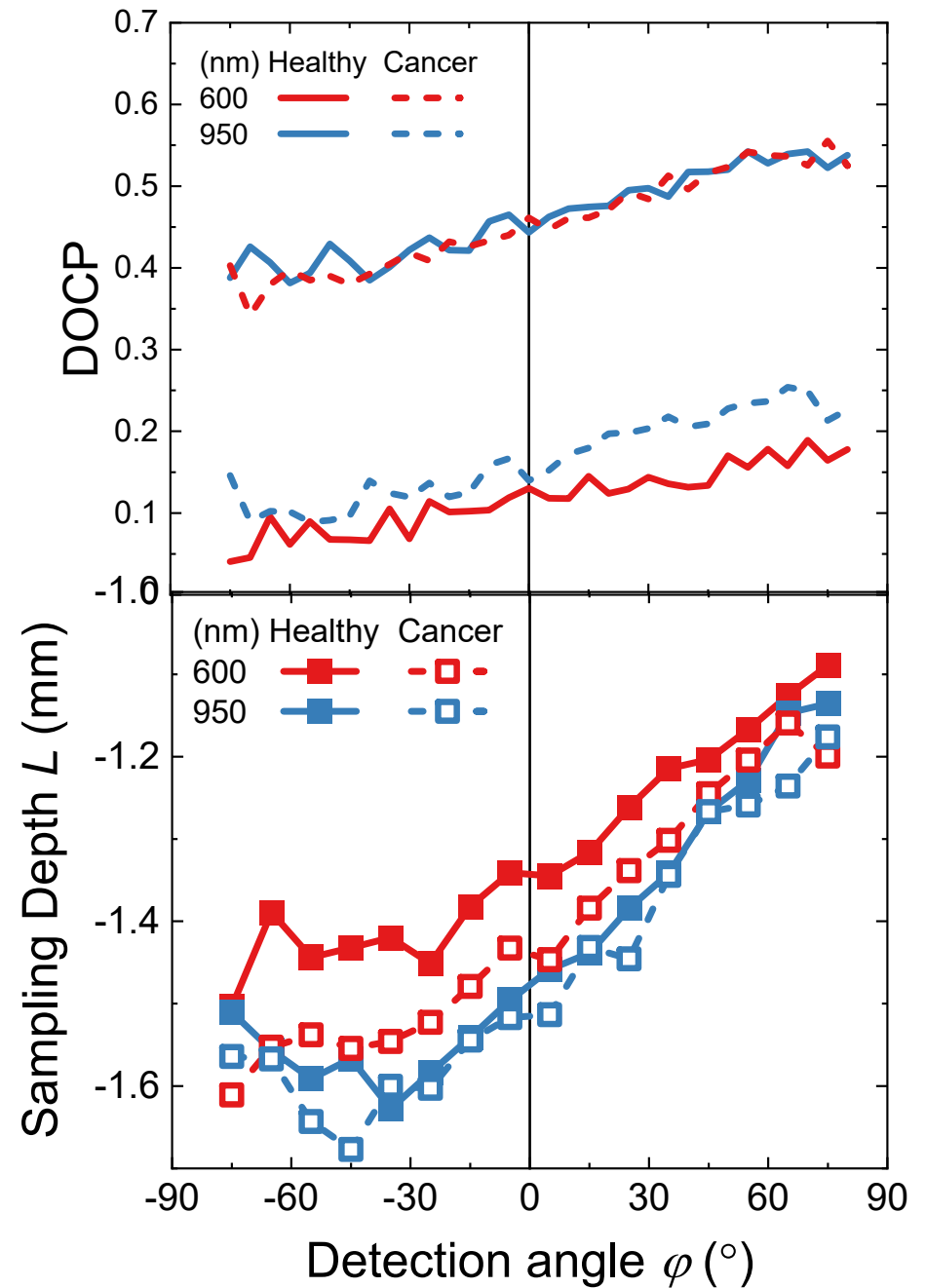
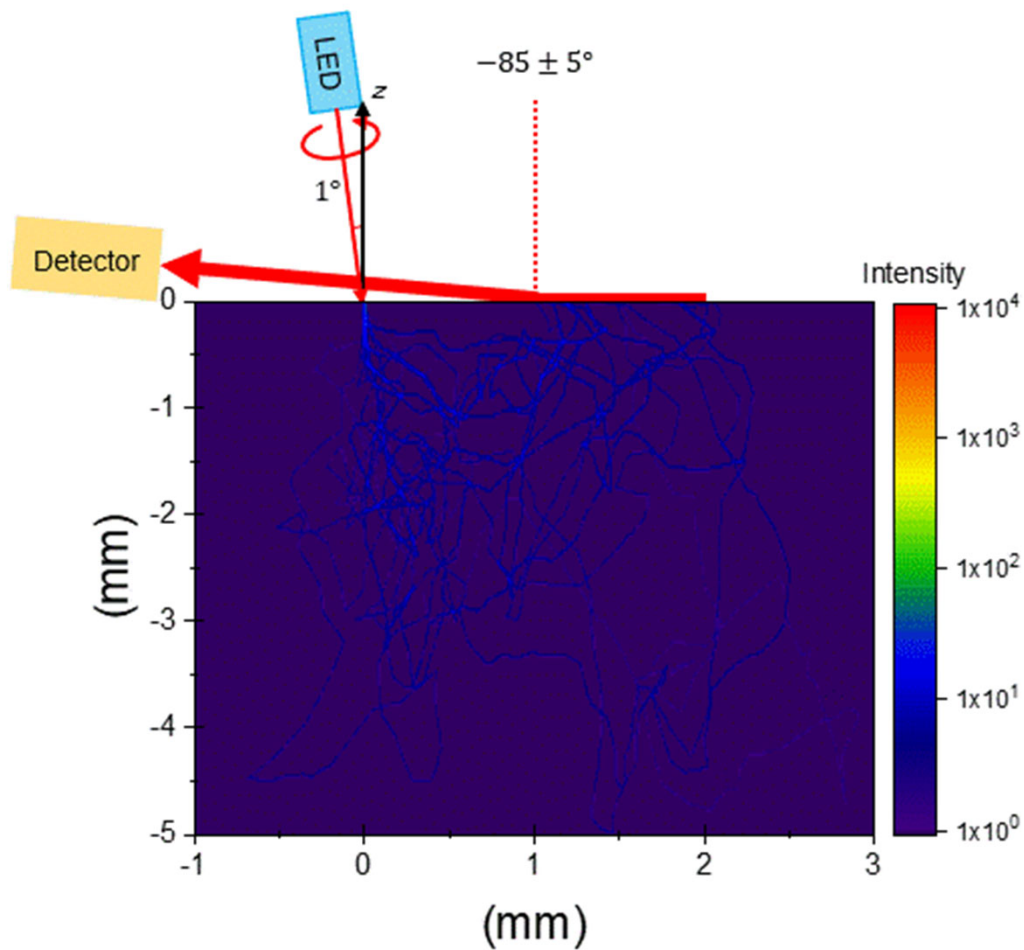


## Monte Carlo simulations of CPL scattering

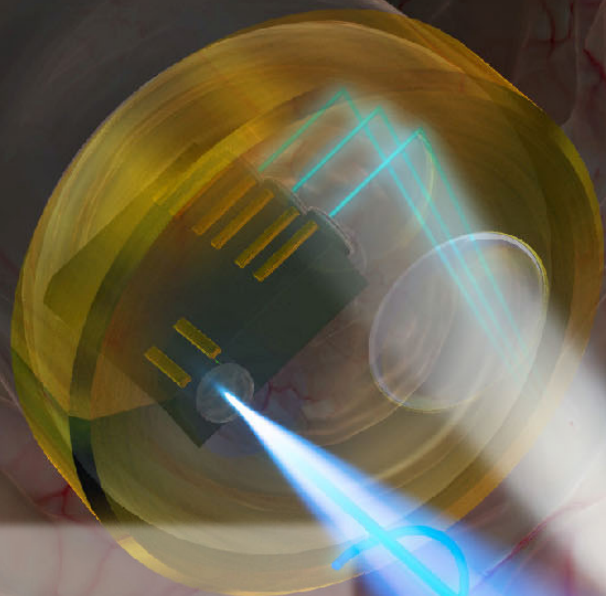
Absorption/scattering coefficient: 0.10 / 6.86 mm<sup>-1</sup>  
Refractive index of particle/matrix: 1.59 / 1.33  
Diameter of cell nucleus  
in **healthy tissues**: 6 μm  
in **cancerous tissues**: 11 μm



Absorption and scattering coefficient:  $\mu_a$  and  $\mu_s$   
Refractive index of particle / matrix: 1.59 / 1.33  
Diameter of cell nucleus in healthy tissues: 6  $\mu\text{m}$   
in cancerous tissues: 11  $\mu\text{m}$



## 2. この技術を検出を実現するには



散乱光の  
偏光状態を検出

→ がん組織の識別

(3)  
円偏光光源素子の開発

(1) 生体組織に対する  
円偏光散乱の理解

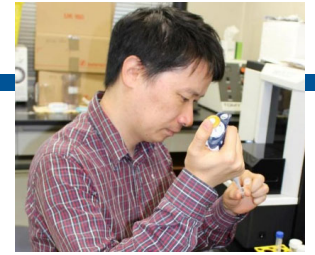
円偏光照射

円偏光散乱

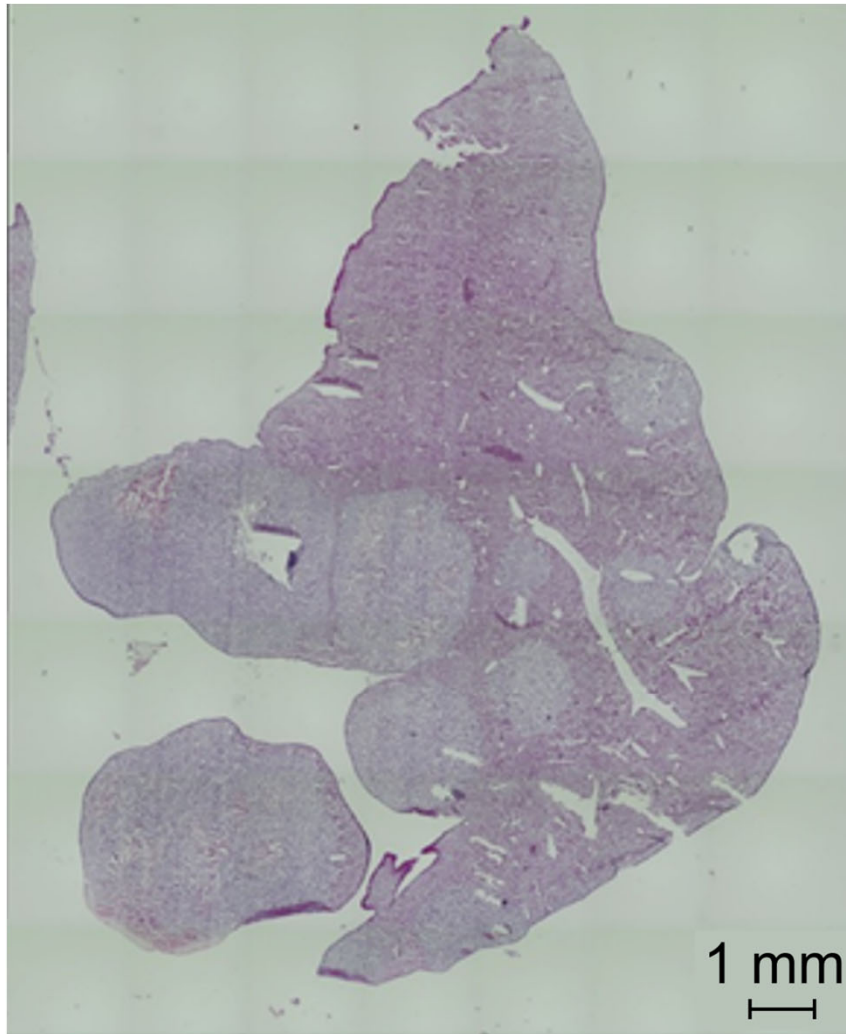
(2) 円偏光散乱実験による  
機能実証

# Bio-tissue samples

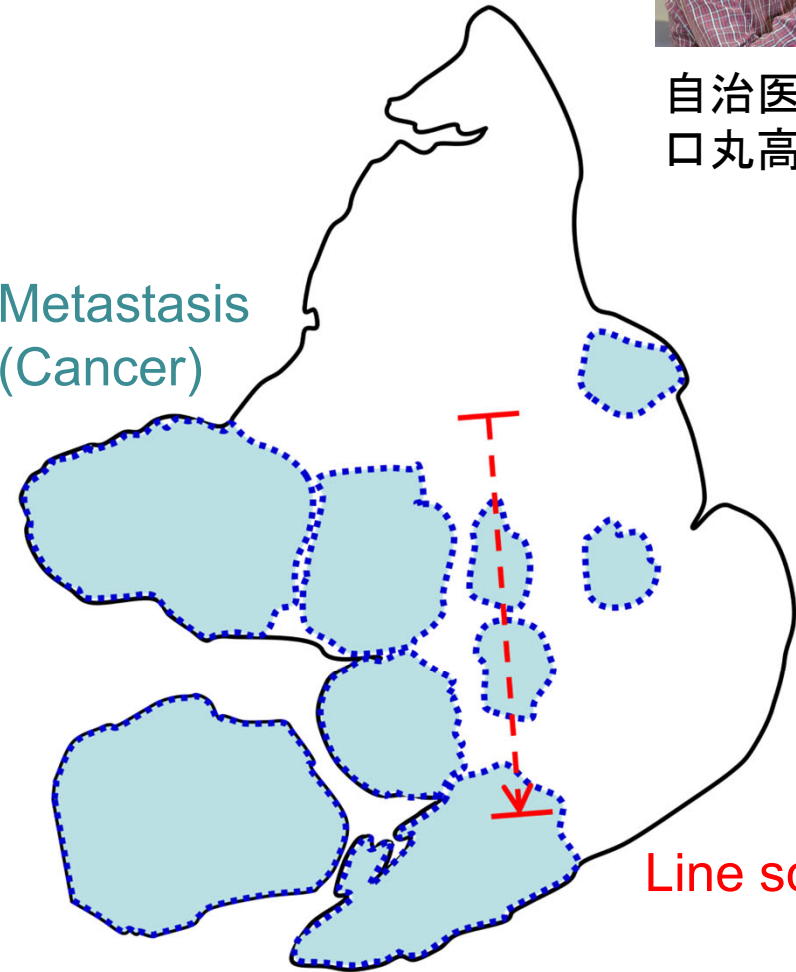
ヒトすい臓がん細胞SUIT2を脾臓から移植して、47日後に摘出した肝転移検体



自治医科大学  
口丸高弘博士



Metastasis  
(Cancer)

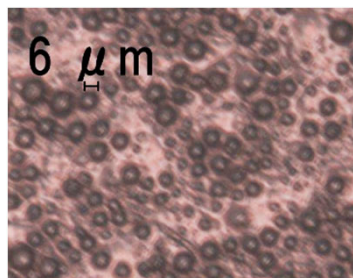


Line scan

Healthy

6  $\mu\text{m}$

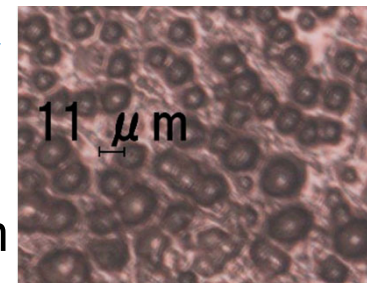
3~7  $\mu\text{m}$



Cancer

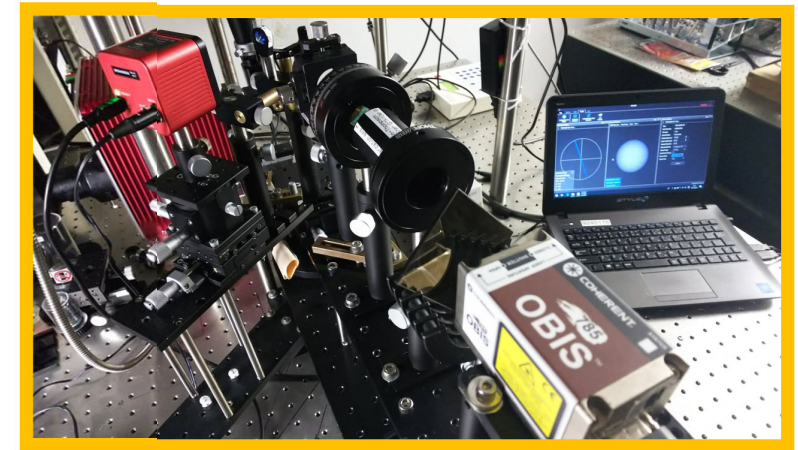
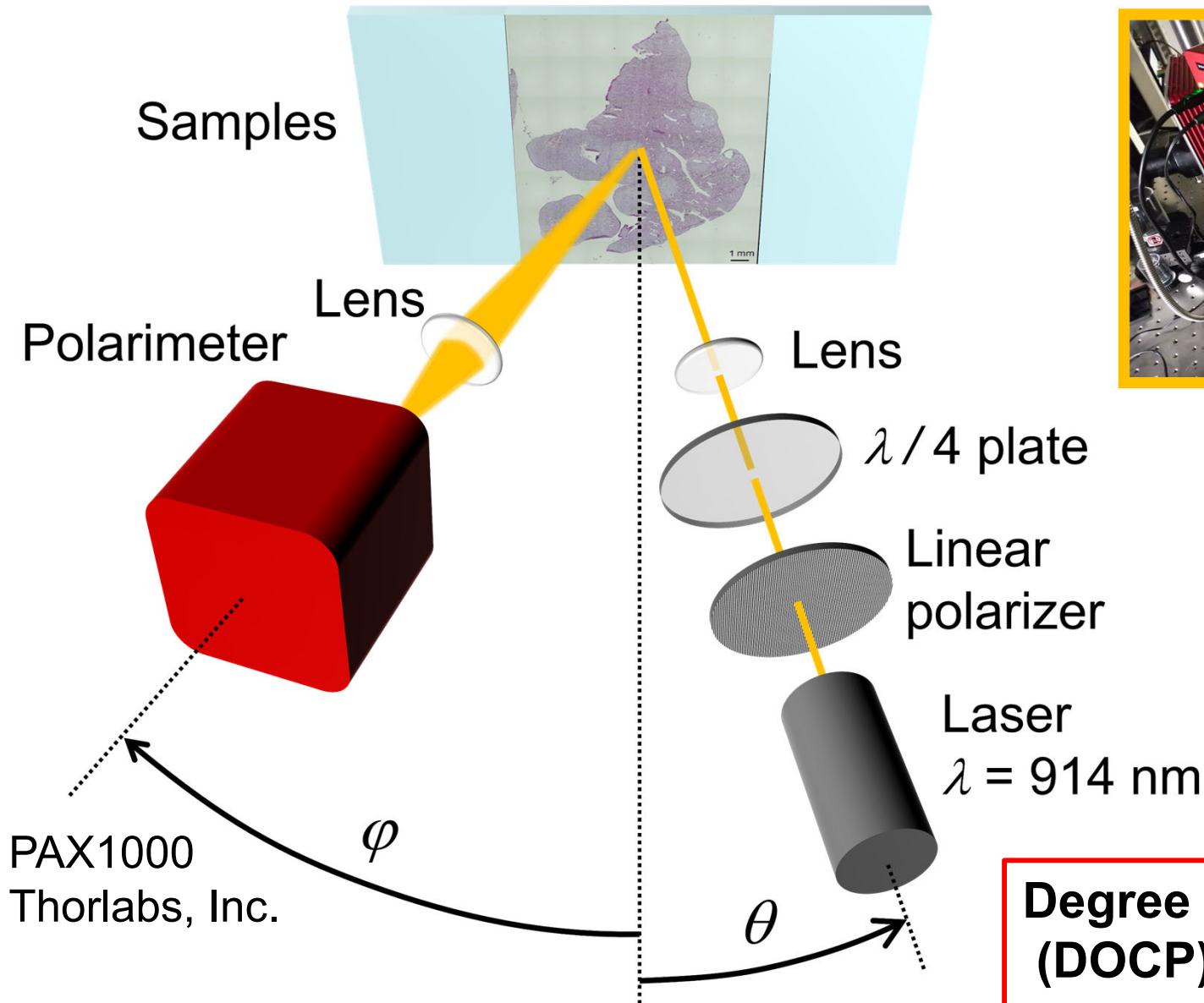
11  $\mu\text{m}$

4~12  $\mu\text{m}$





# Optical setup



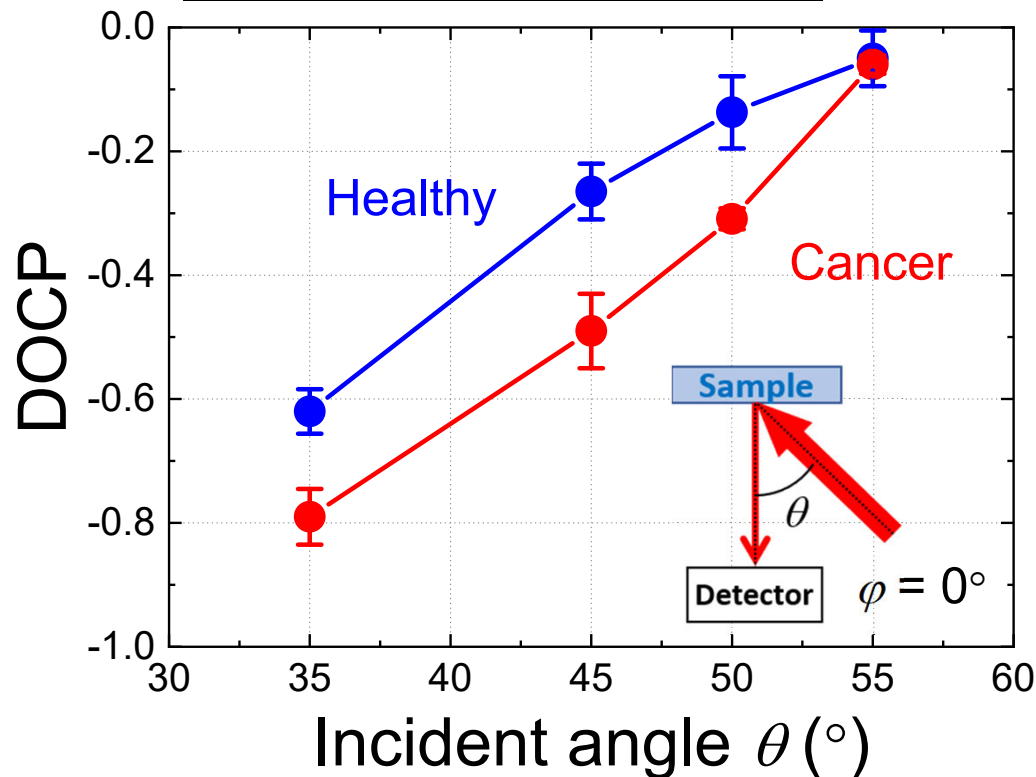
**Degree of circular polarization (DOCP)**

$$DOCP = \frac{S_3}{S_0}$$

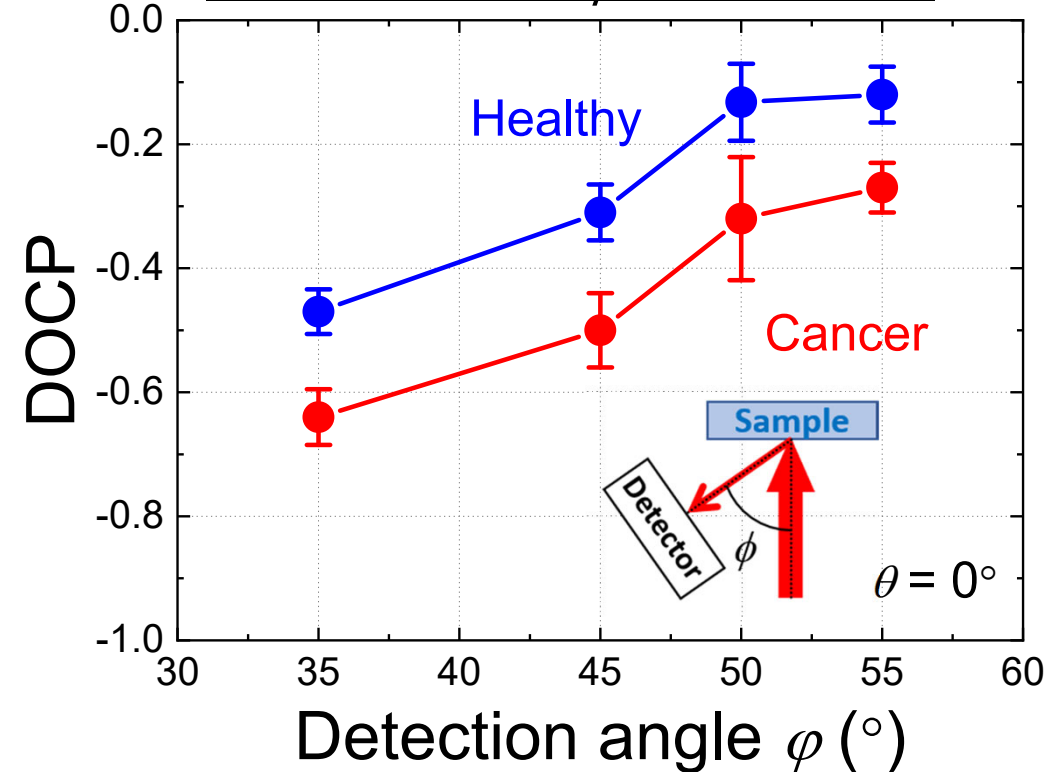
$$-1 < (DOCP) < +1$$

## 斜入射 ( $\theta$ 依存性)

$\lambda = 914 \text{ nm}$



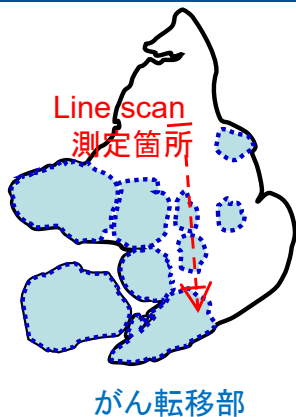
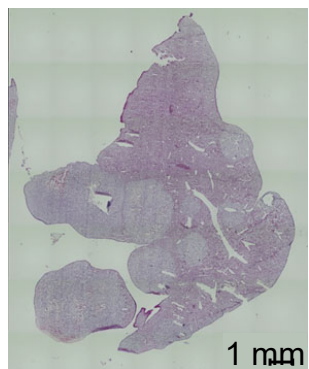
## 垂直入射 ( $\varphi$ 依存性)



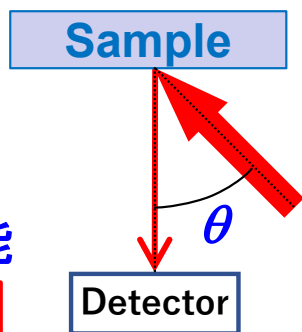
- **がん組織と健常組織間において明確な円偏光度差** → 細胞核の肥大化に起因
- 入射角と検出角の差が小さくなると  $\text{DOCP} = -1$  に近づく  
→ 表面反射光 ( $\text{DOCP} = -1$ ) の影響が大きくなる
- $\theta > 55^\circ \sim$  Brewster角 → 円偏光の組織内への侵入が困難
- 一定の範囲内であれば角度や入射方向によらず一定の差  
→ **検出対象の傾斜や湾曲に対応可能**

$$\theta \leq 53^\circ, (\theta - \varphi) \geq 30^\circ$$

# Line scan



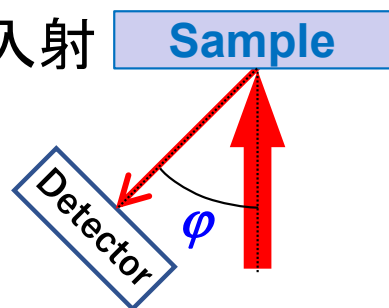
斜入射



面内分解能

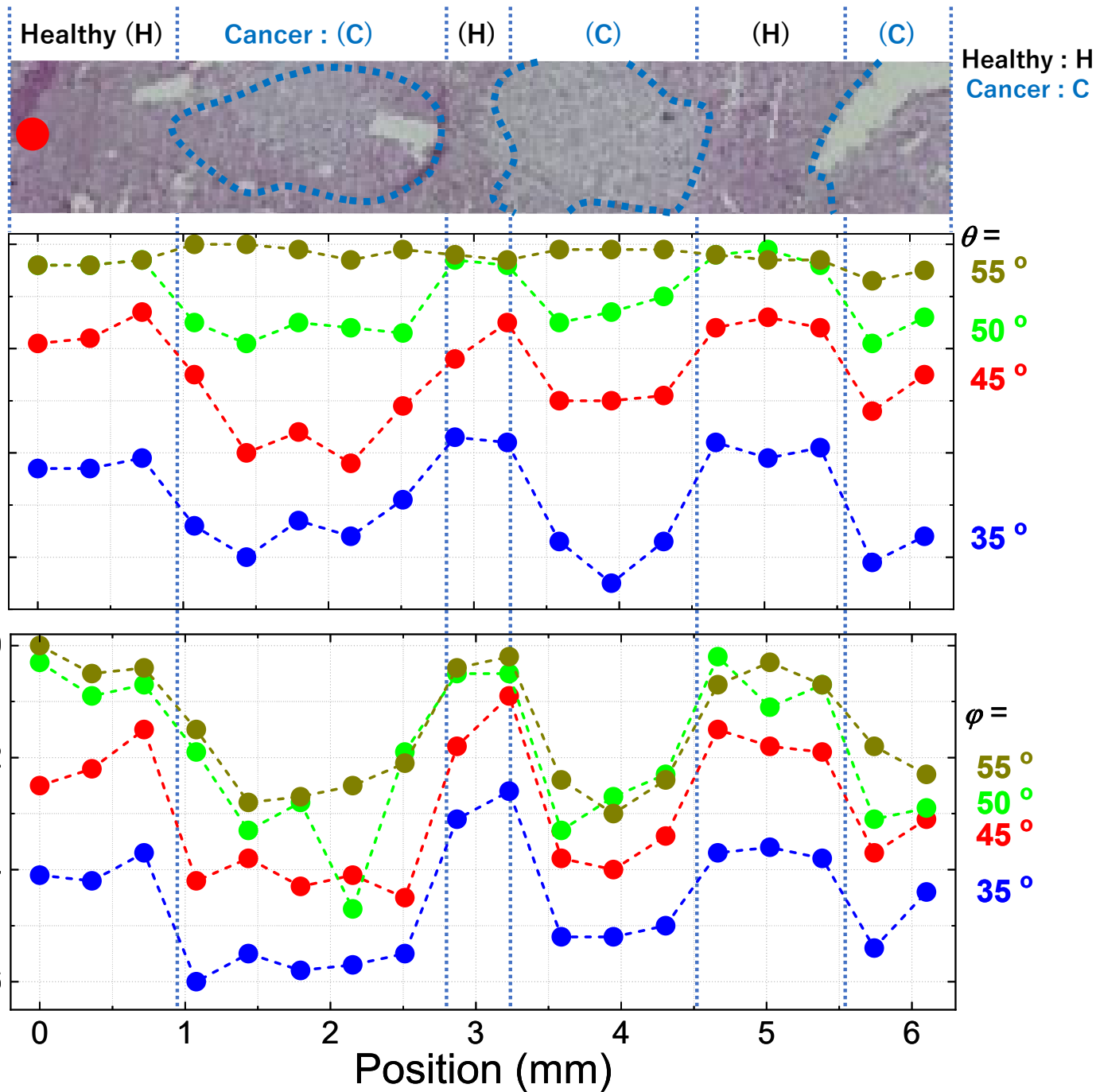
0.6 mm

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



散乱光の  
偏光状態を検出

→ がん組織の識別

(3)  
円偏光光源素子の開発

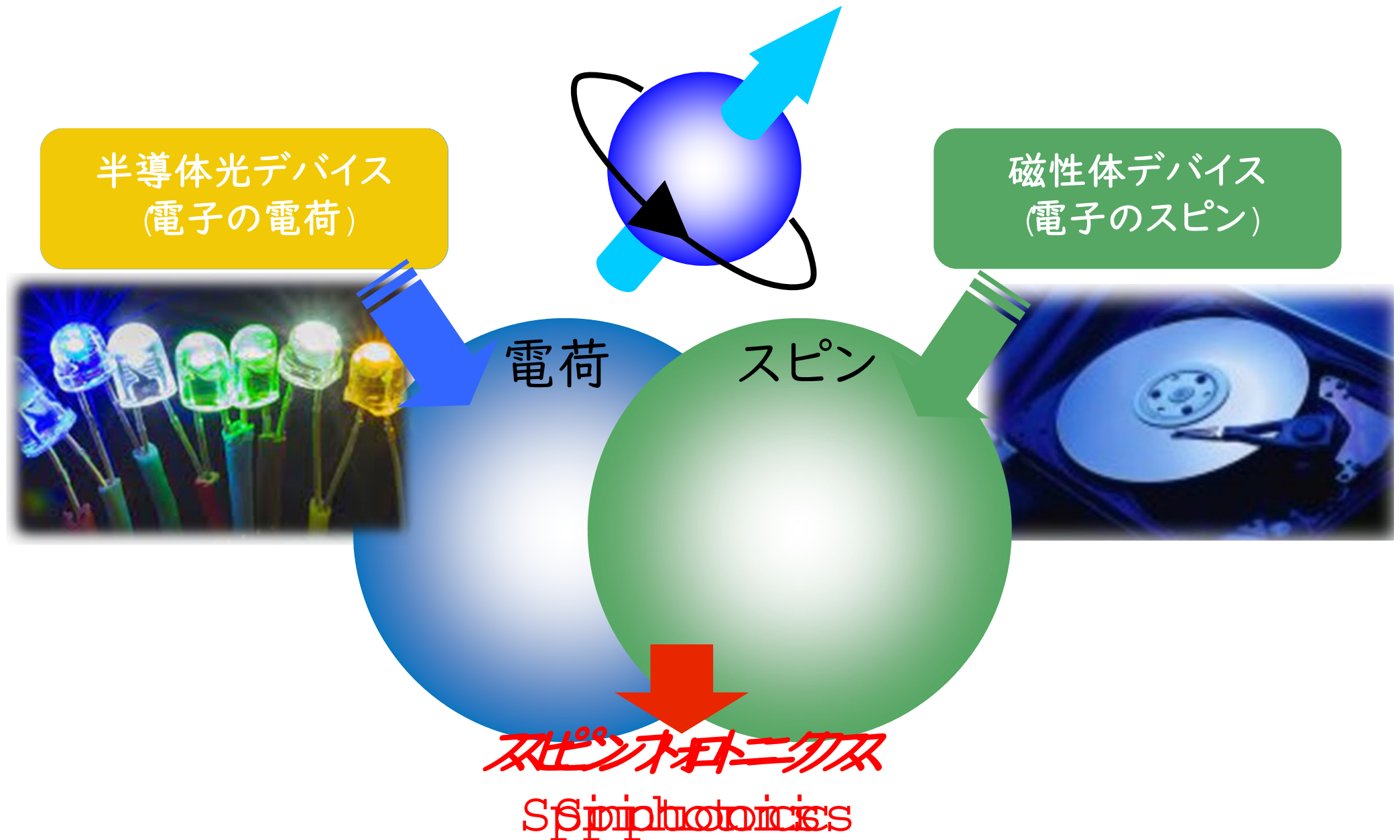
(1) 生体組織に対する  
円偏光散乱の理解

円偏光照射

円偏光散乱

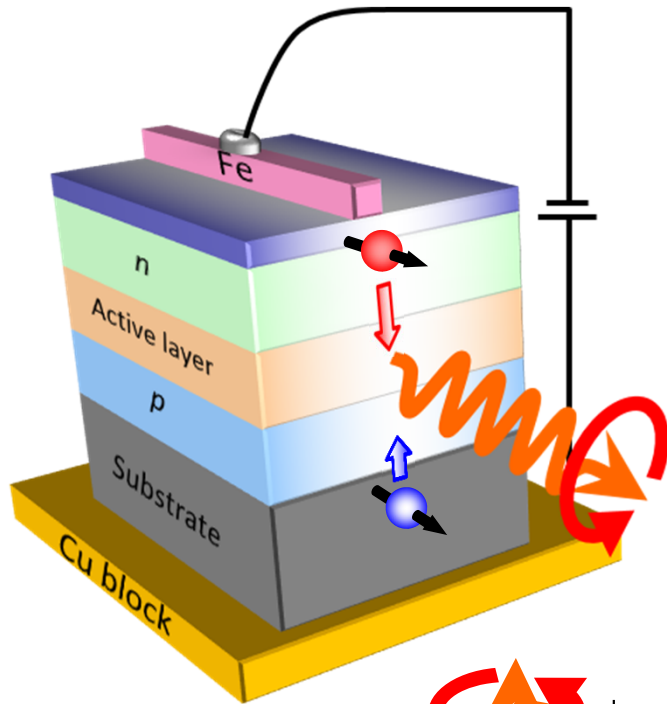
(2) 円偏光散乱実験による  
機能実証

# Spintronics and 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

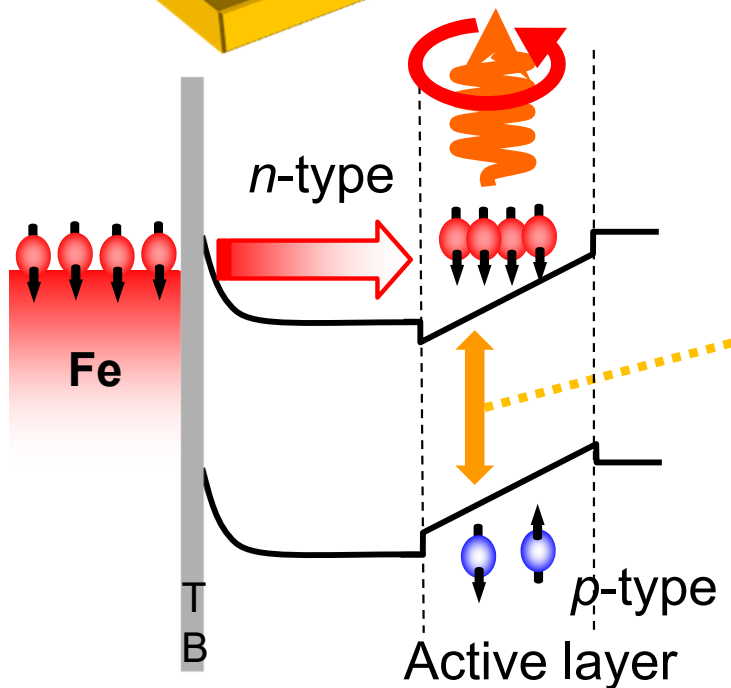
# 円偏光発光ダイオード (Spin-LED)



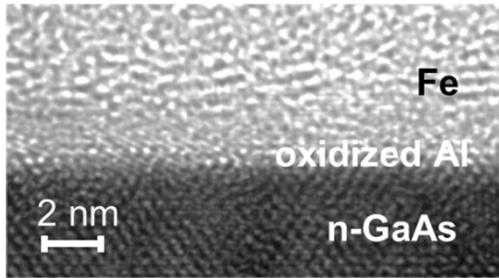
## Spin-polarized emitting diodes (Spin-LED)

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

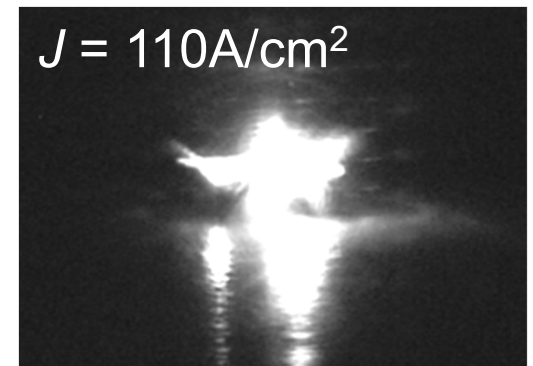
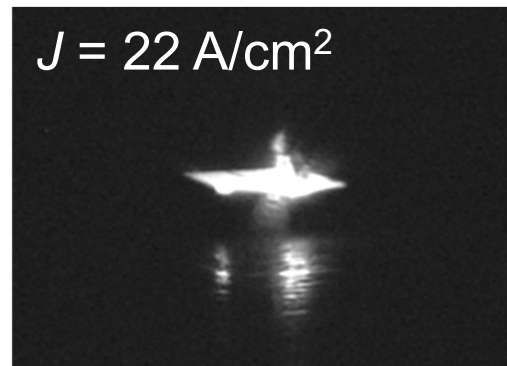
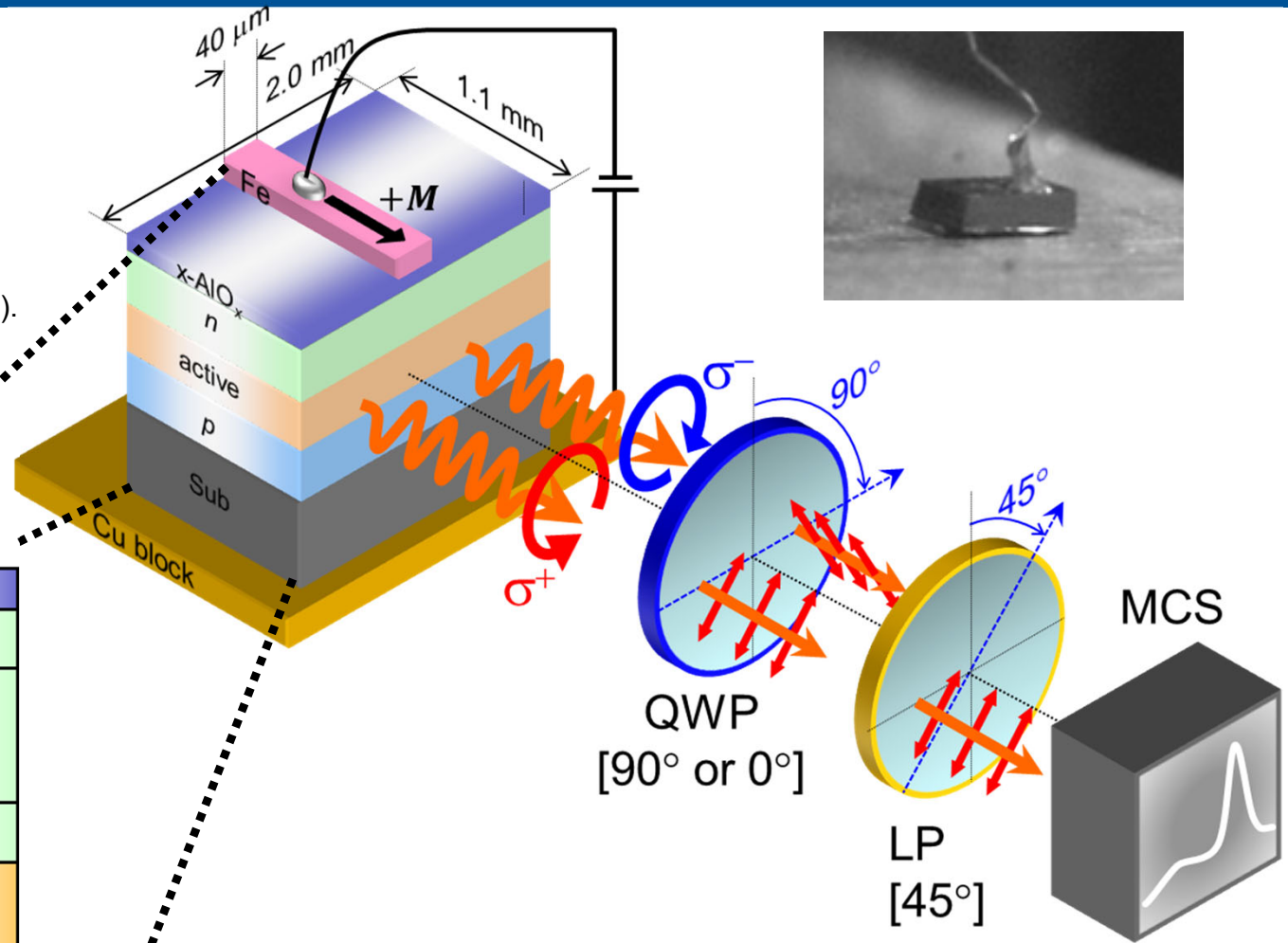


1. 小型かつ集積可能
2. 純粋(100%)円偏光発光
3. 室温動作
4. 外部磁場・電場が不要
5. 電気的な円偏光極性の制御
6. 円偏光検出

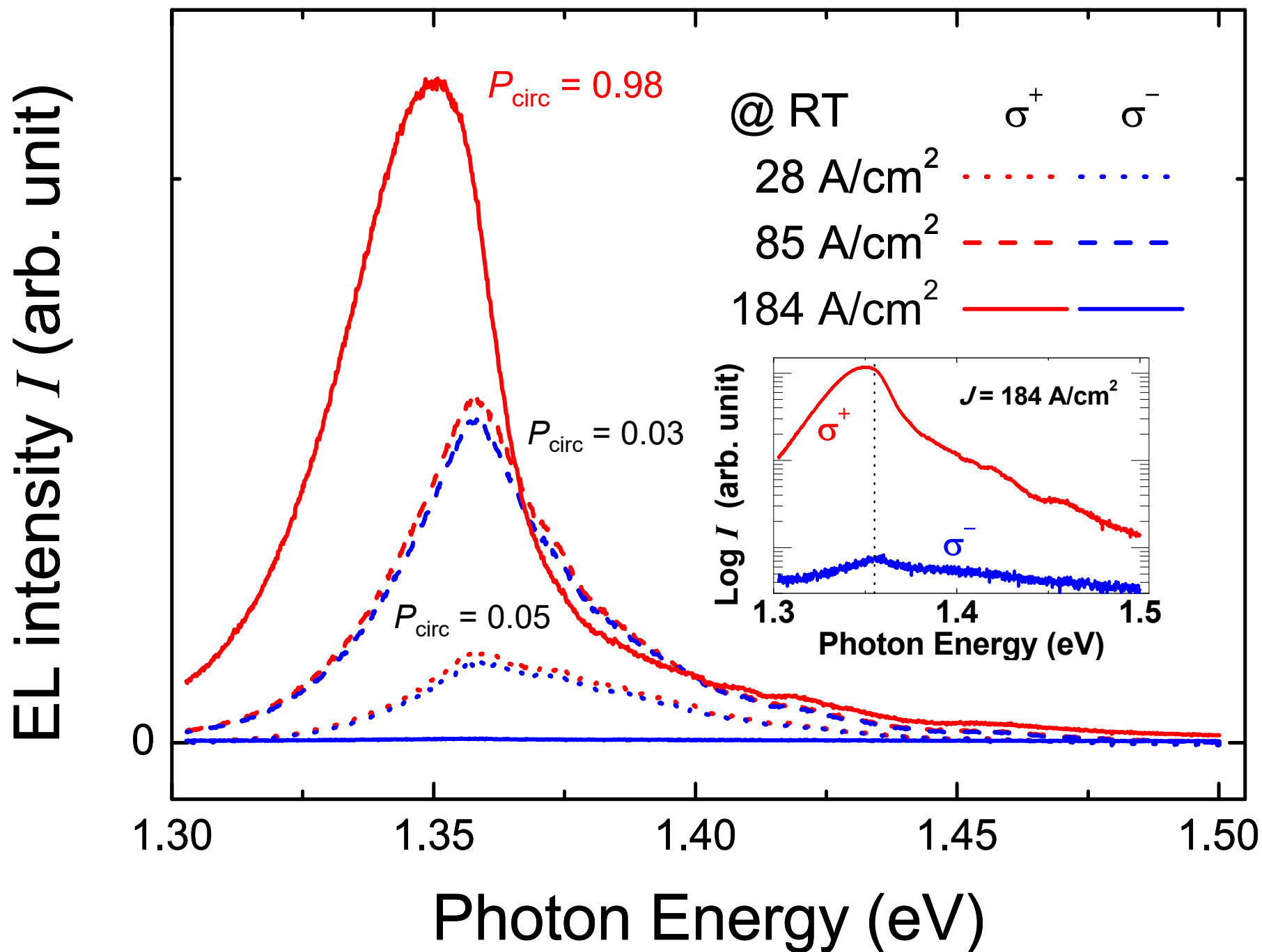


N. Nishizawa *et al.*, JAP **114**, 033507 (2013).

Thickness	Dopant and profile [cm <sup>-3</sup> ]	Layer
20 / 10 nm		Au/Ti
100nm		Fe
<b>1 nm</b>		$\gamma$ -like AlO <sub>x</sub>
15 nm	Si : 5E18	n-GaAs
500 nm	Si: 1E17	n-Al <sub>0.3</sub> Ga <sub>0.7</sub> As
15 nm		i-Al <sub>0.3</sub> Ga <sub>0.7</sub> As
500 nm	C : 1E18	p-GaAs
500 nm	C : 1E18	p-Al <sub>0.3</sub> Ga <sub>0.7</sub> As
500 nm	C : 1E18	p-GaAs
600 $\mu$ m	Zn :2.0E19	p-GaAs sub. (100)

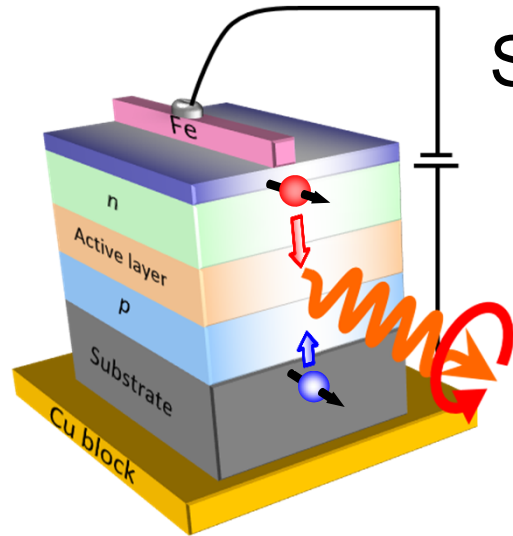


N. Nishizawa *et al.*, PNAS **114**, 1783 (2017).

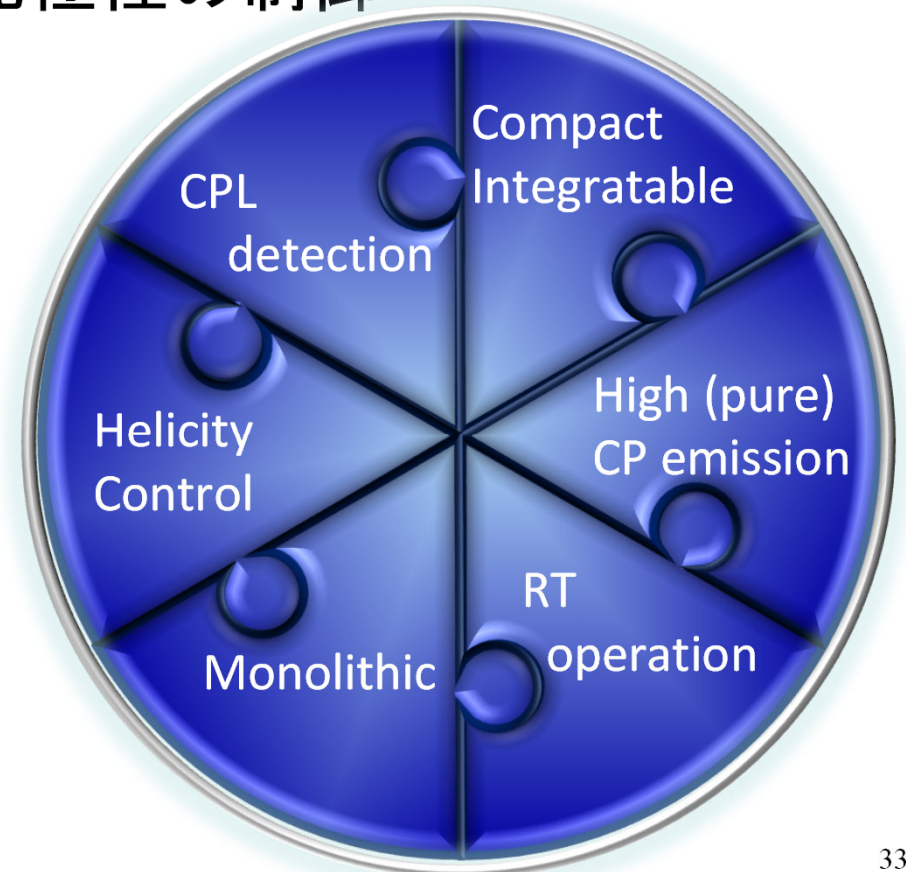
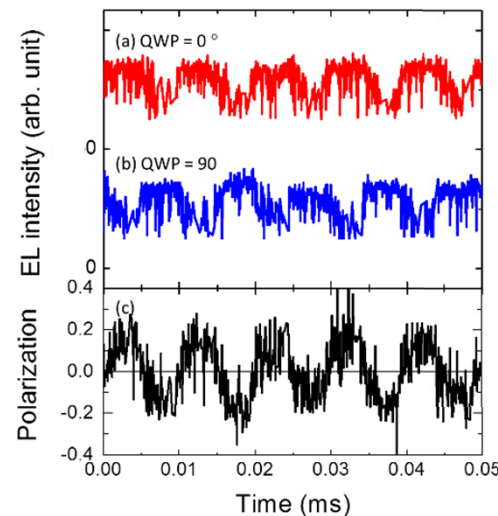
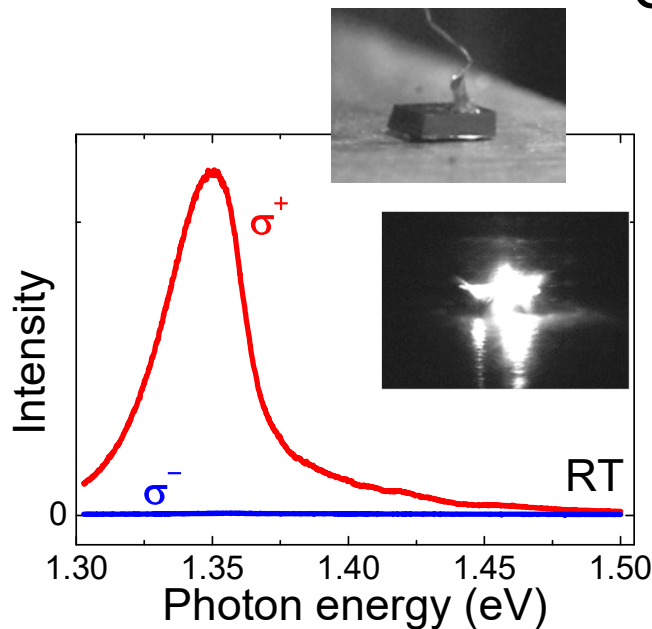




## Spin-LED → 実用的な円偏光光源(独立・多機能)



1. 小型かつ集積可能
2. 純粹(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

我々が必要だろうと考えていたこと

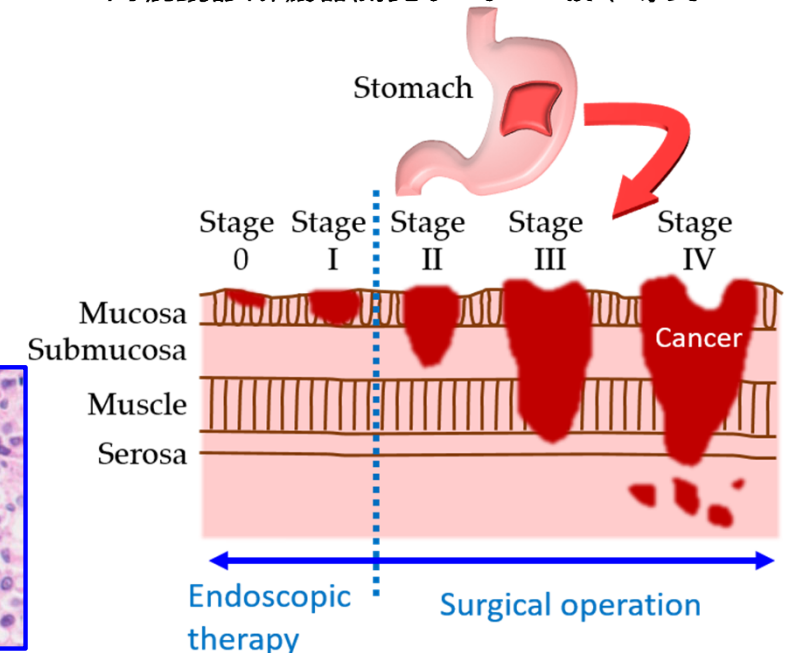
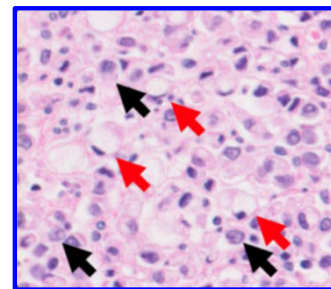
- 病理検査でないとわからないほど初期の異常が光学的にわかる  
→ **現在の技術(NBI)で検知、治療が可能**  
(検出感度は同程度だが空間分解能が低い)



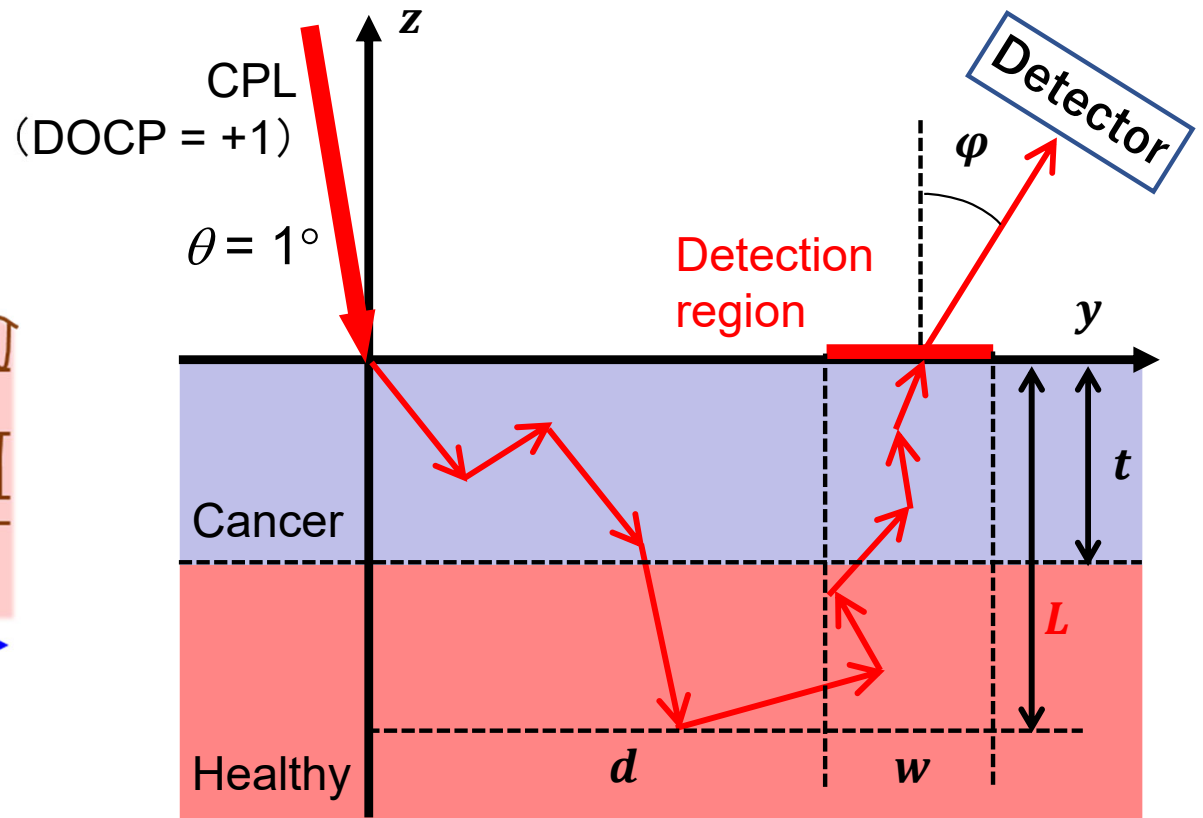
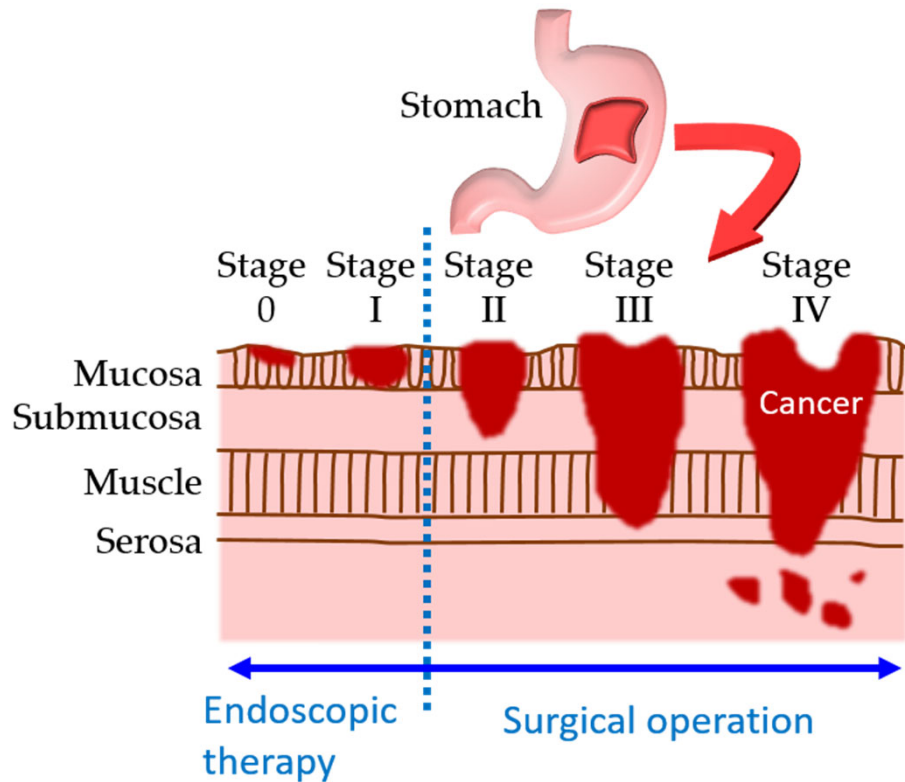
国立がんセンター先端医療開発センター  
内視鏡機器開発分野 分野長  
内視鏡科 医長 小田一郎 氏  
内視鏡診断機器開発リーダー 坂本琢氏

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。

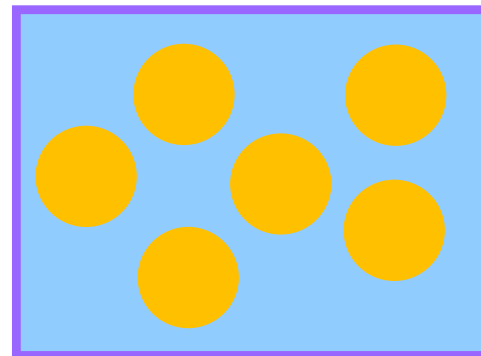


# 層構造に対するシミュレーション



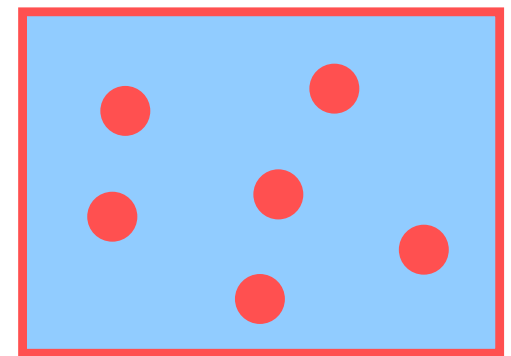
Wavelength: 600 nm and 950 nm  
 Refractive index of particle: 1.59  
 Refractive index of matrix: 1.33  
 Diameter of cell nucleus  
 in **healthy tissues**: 6  $\mu\text{m}$   
 in **cancerous tissues**: 11  $\mu\text{m}$   
 Thickness of cancer ( $t$ ):  
 0(healthy) ~ 3.0(cancer)

Pseudo-cancerous tissue



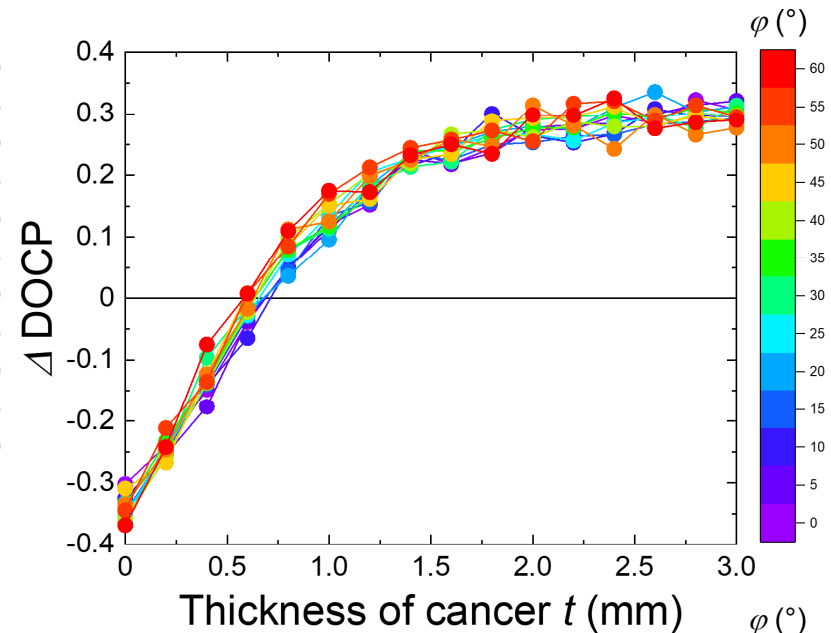
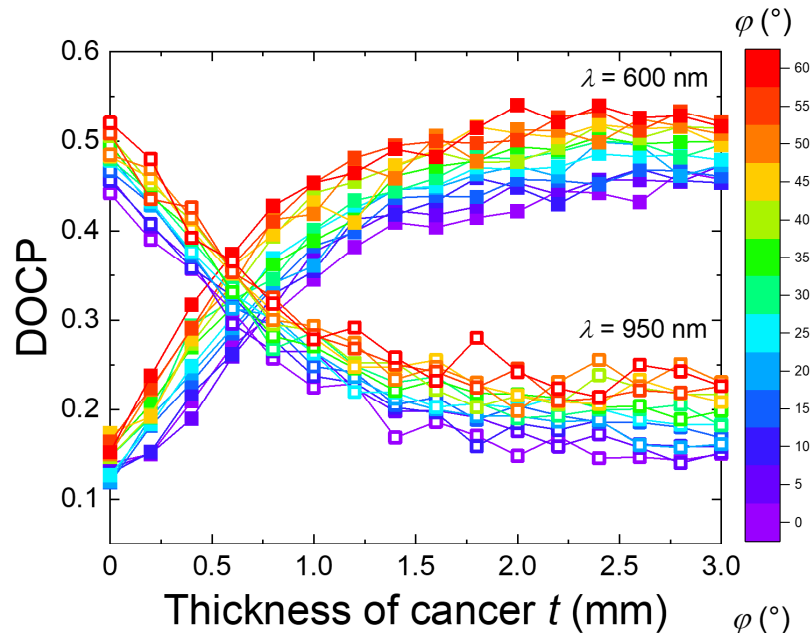
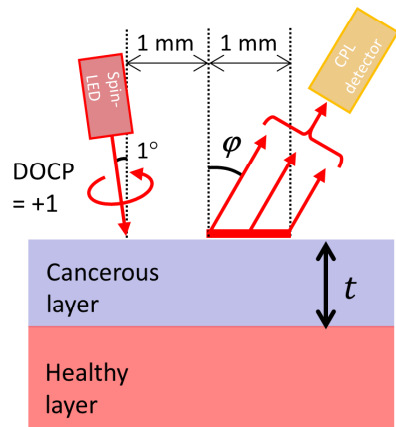
$a = 11 \mu\text{m}$

Pseudo-healthy tissue

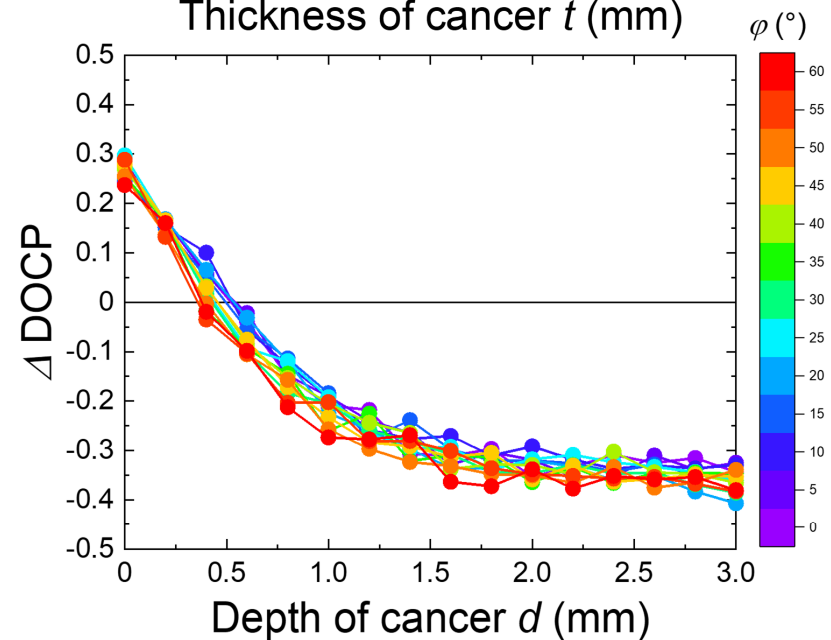
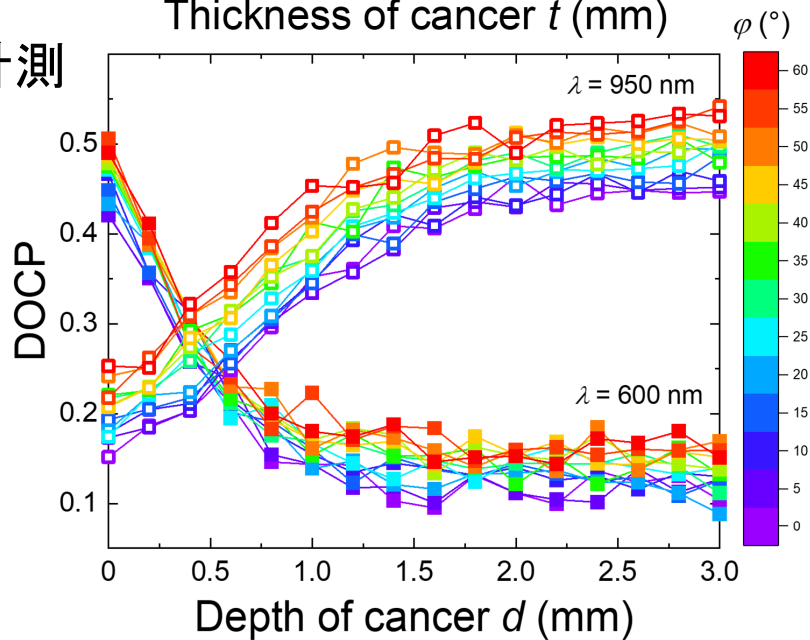
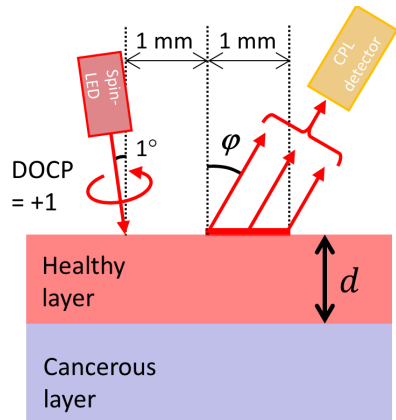


$a = 6 \mu\text{m}$

## がん深達度計測

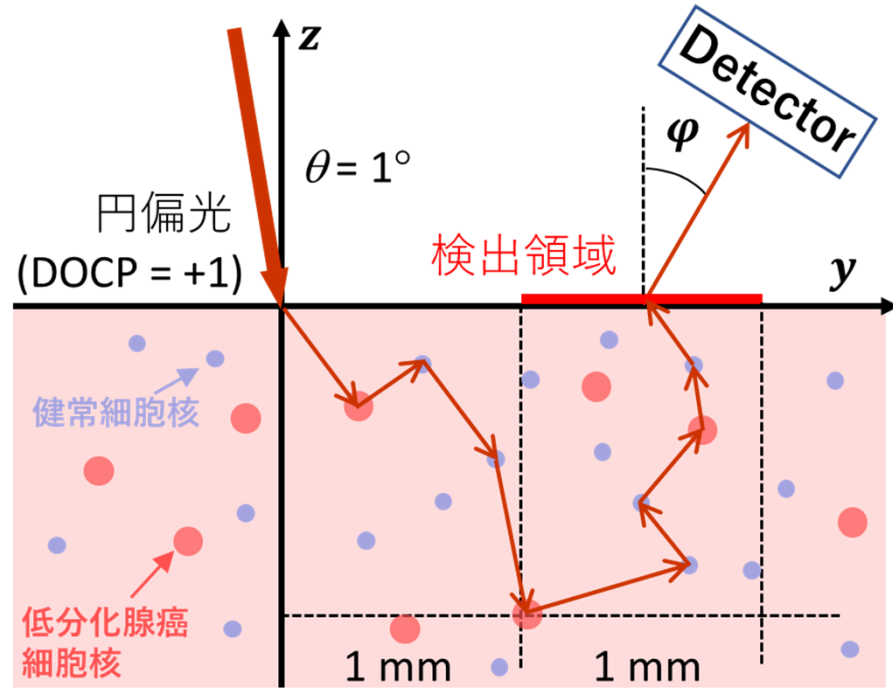


## 埋没がんの深さ計測



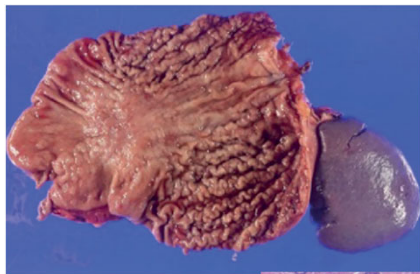
# スキルス胃がん検出の(予備)検証

スキルス胃がん(低分化腺がん)の単純化モデル



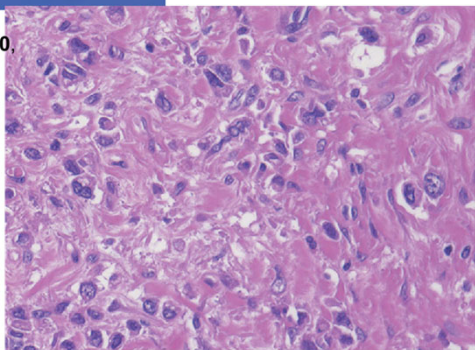
正常細胞内に確率 $r_s$ でがん細胞に遭遇するモデル

- $\mu_a, \mu_s$ : 正常組織の値
- 細胞核径:  
 $a_{health} = 5.9 \mu\text{m}, a_{cancer} = 11.0 \mu\text{m}$
- がん細胞の存在確率:  $r_s = 0.0 \sim 1.0/0.05$

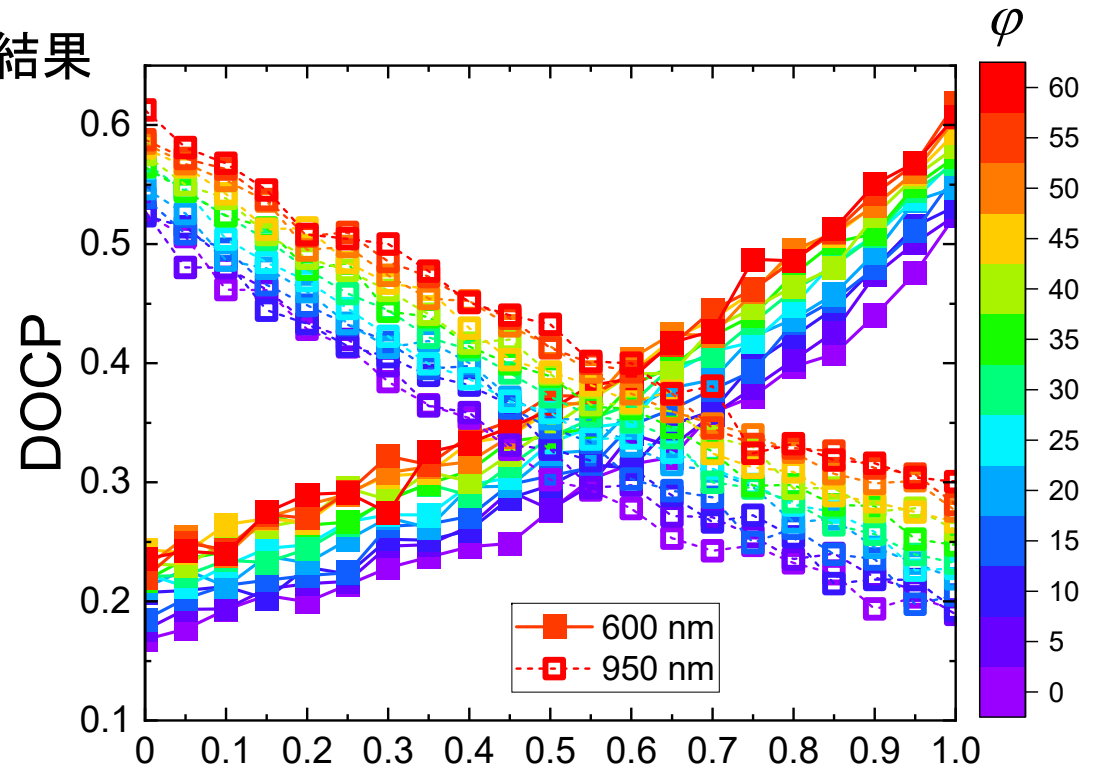


スキルス胃がん

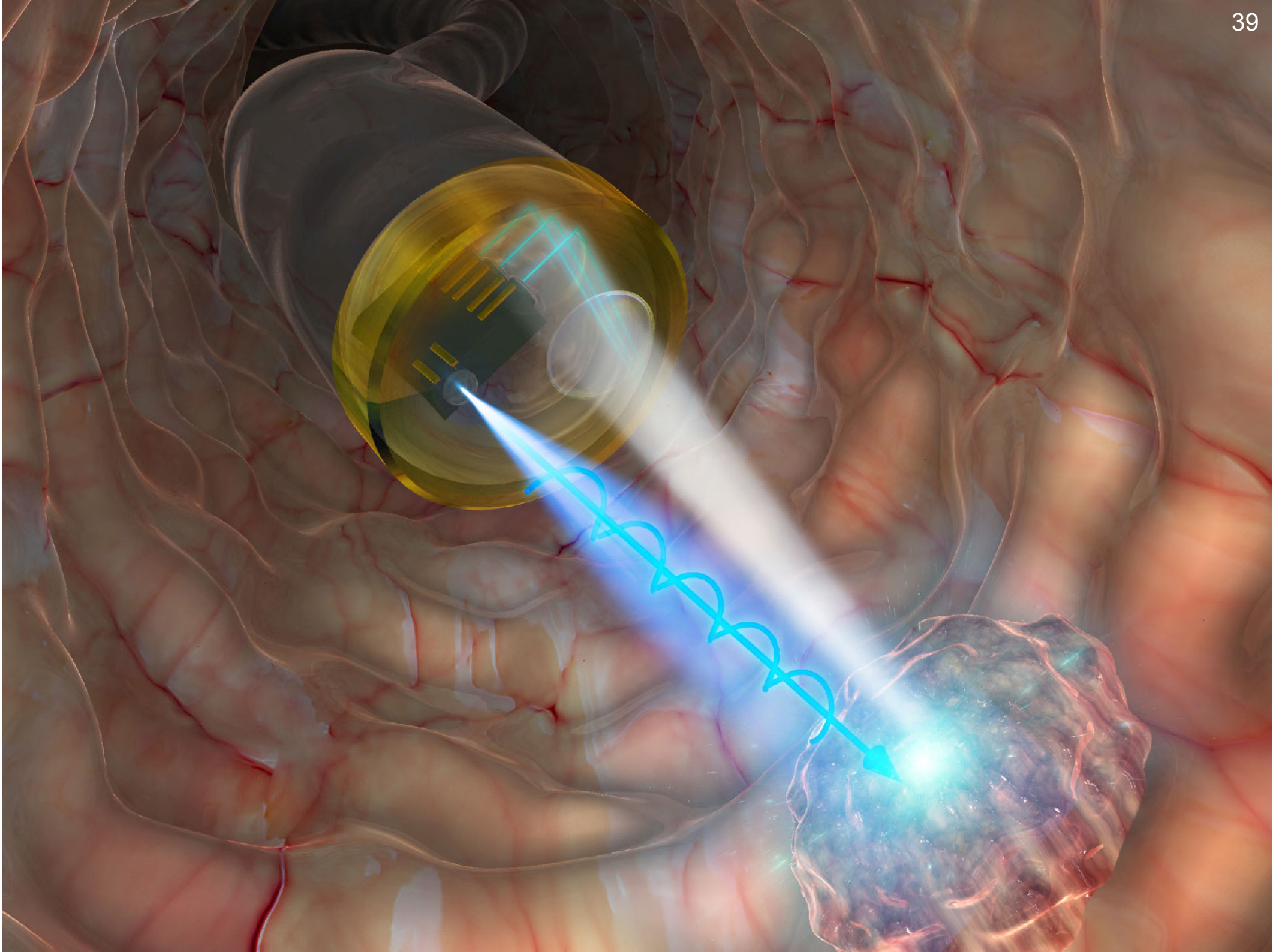
Miki et al., Front. Oncol. 10, 568557 (2020)



結果



線形に変化  
20%程度で分解可能( $\phi$ 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/>)