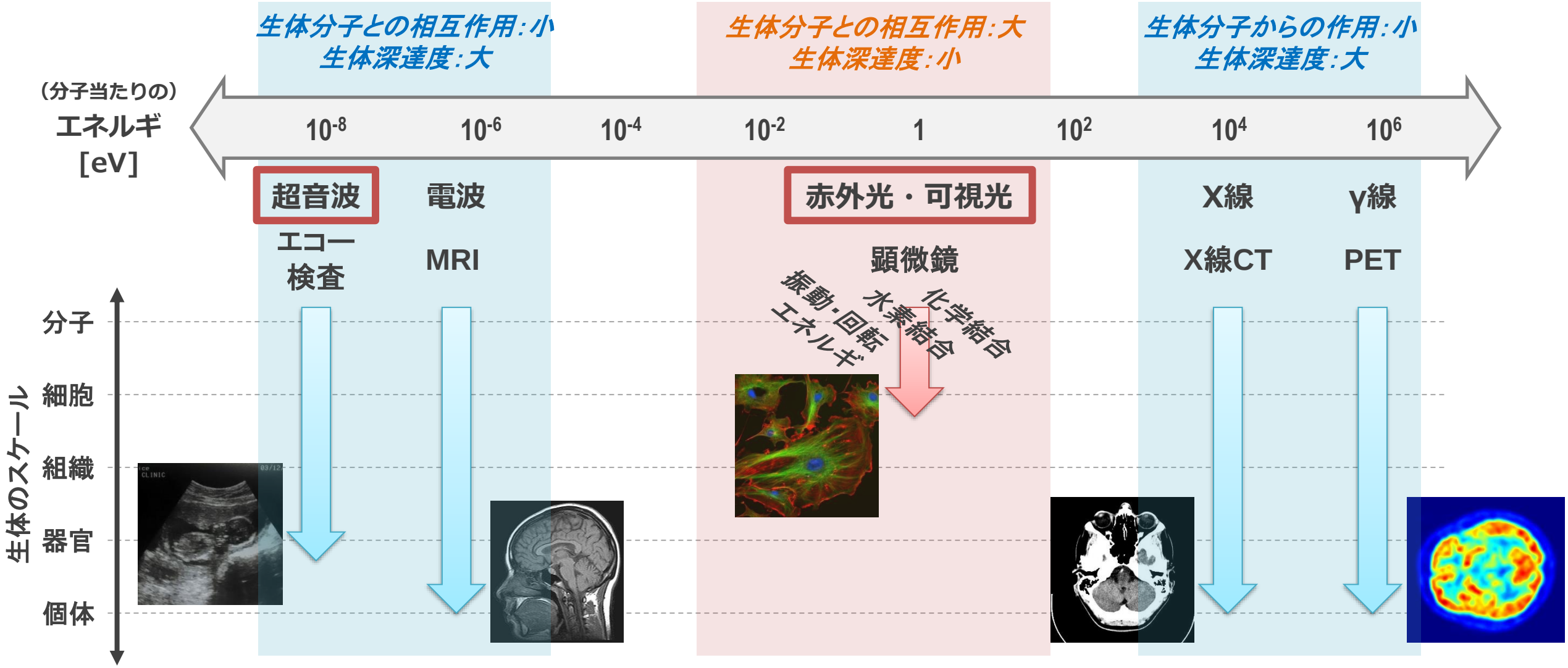
2023年2月15日　分子科学研究所
マイクロ固体フォトニクス研究会
第8回 レーザー学会「小型集積レーザー」専門委員会
第8回 科学技術交流財団「ジャイアント･マイクロフォトニクス」研究会

東京大学
THE UNIVERSITY OF TOKYO

パルスレーザー誘起現象の超高速撮影とバイオ応用：最新版

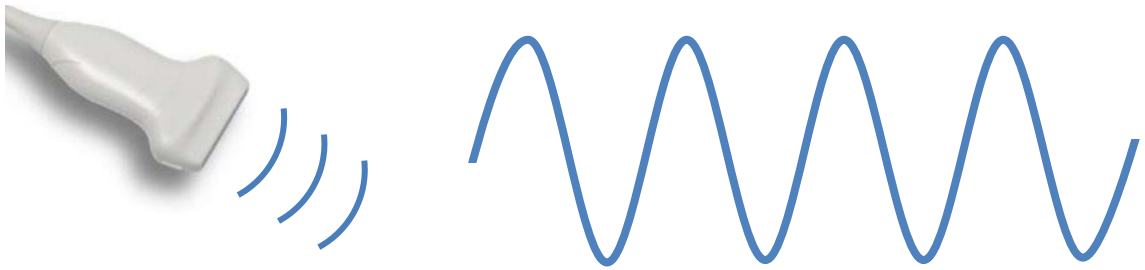
中川　桂一
東京大学 大学院工学系研究科
バイオエンジニアリング専攻，精密工学科

物理エネルギと生体の相互作用



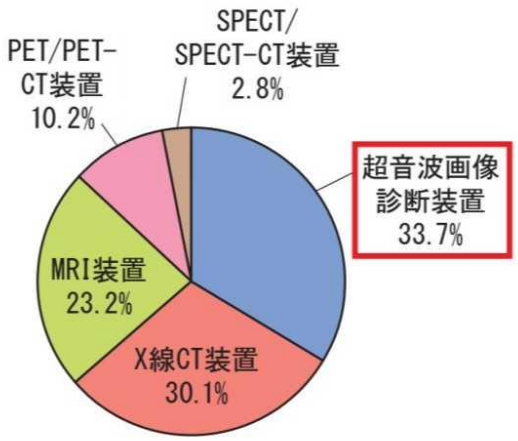
画像はWikipediaから

医療用超音波



1-5-24図

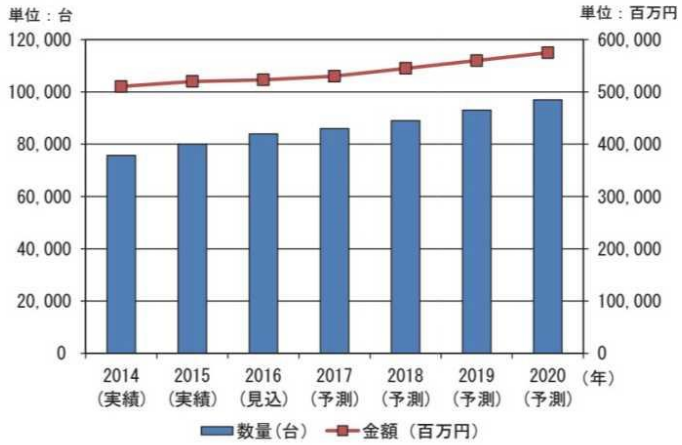
医用画像診断装置の市場（2015 年金額）



世界市場 1兆5,423億円

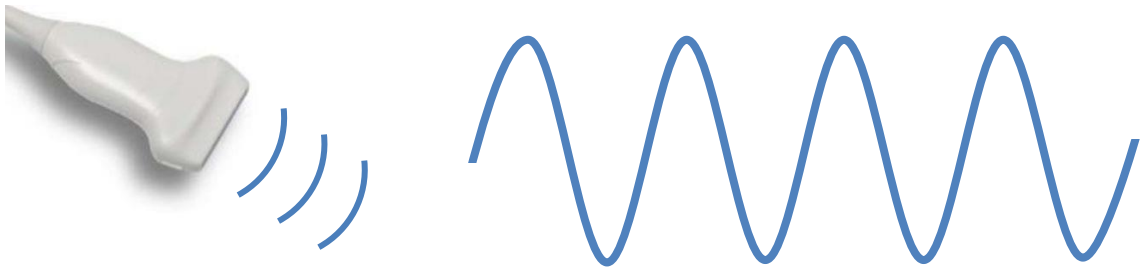
（出典）富士キメラ総研「メディカルソリューション市場調査総覧 2016」を基に作成
（資料）特許庁「平成 29 年度特許出願動向調査報告書―超音波診断装置―」

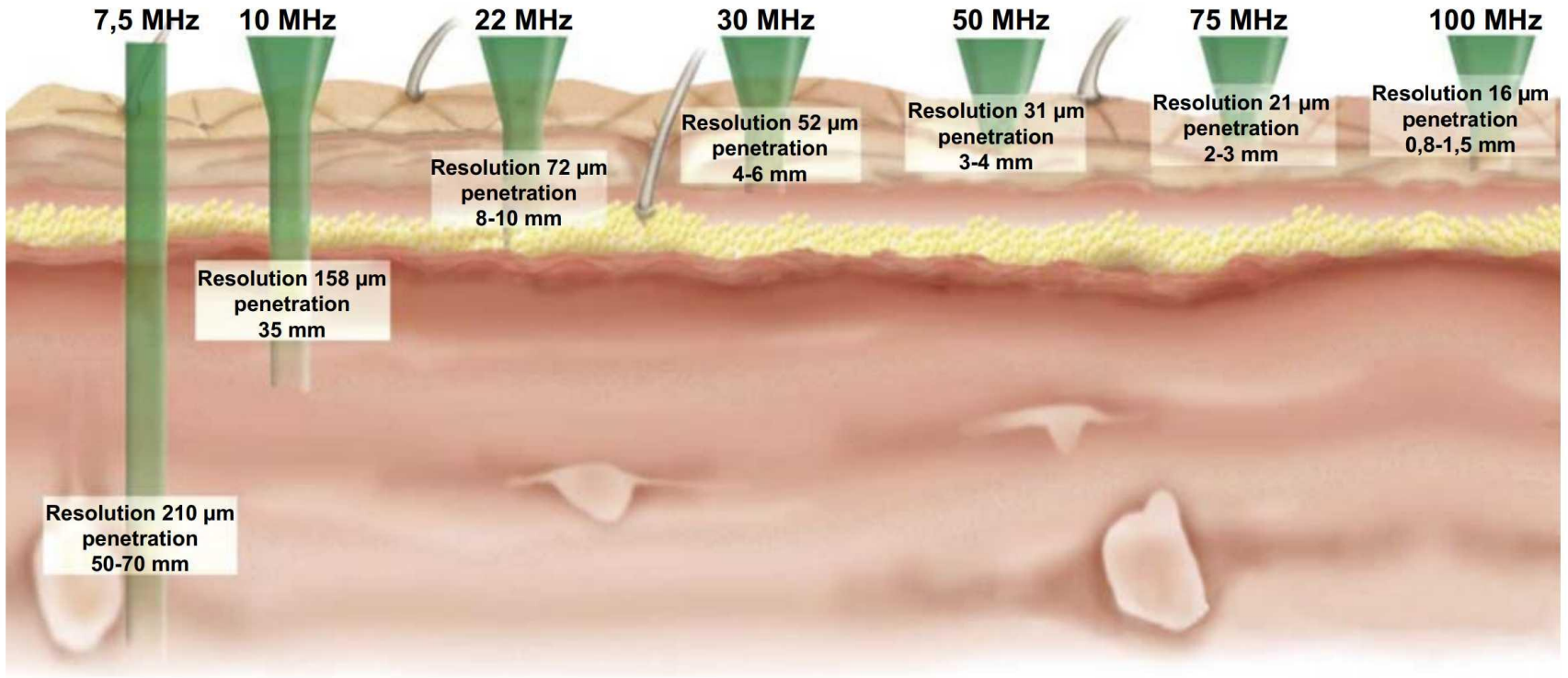
1-5-25図 超音波診断装置世界市場の推移



（出典）富士キメラ総研「メディカルソリューション市場調査総覧 2016」を基に作成
（資料）特許庁「平成 29 年度特許出願動向調査報告書―超音波診断装置―」

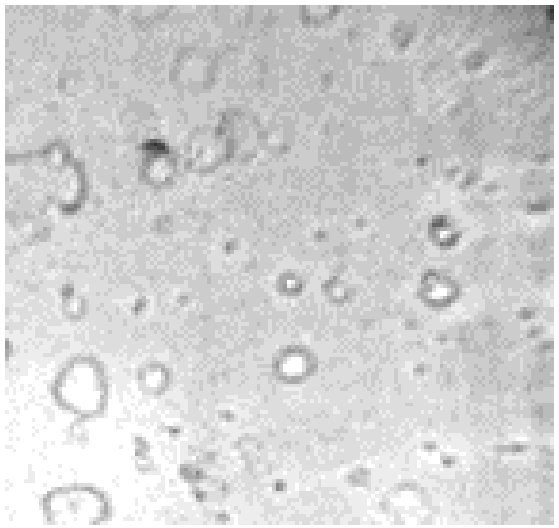
医療用超音波

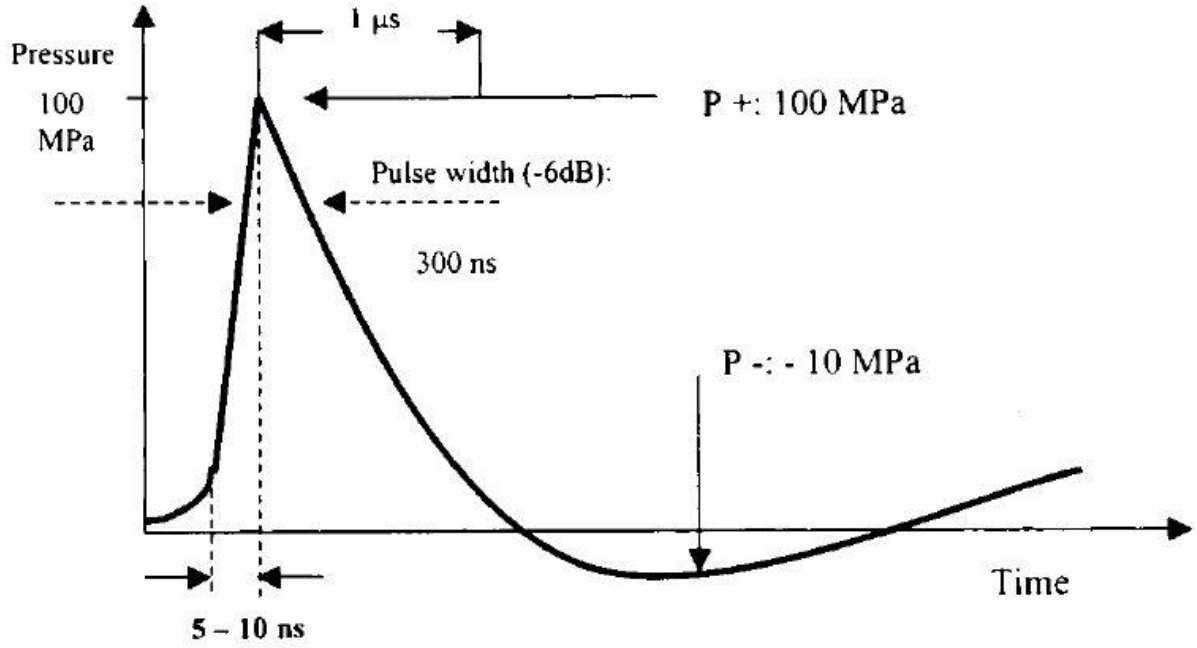




J. K. Patel *et al.*,
Eur J Dermatol. (2010)

パルスレーザー誘起パルス超音波（衝撃波）



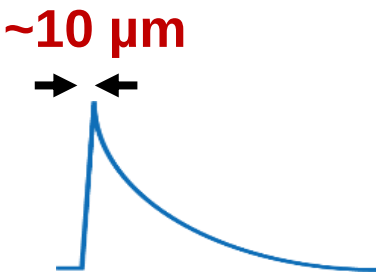


J. A. Ogden *et al.*, “Principles of Shock Wave Therapy” *Clinical Orthopaedics & Related Research* (2001).

パルスパワーレーザーの音源としての（個人的な）期待

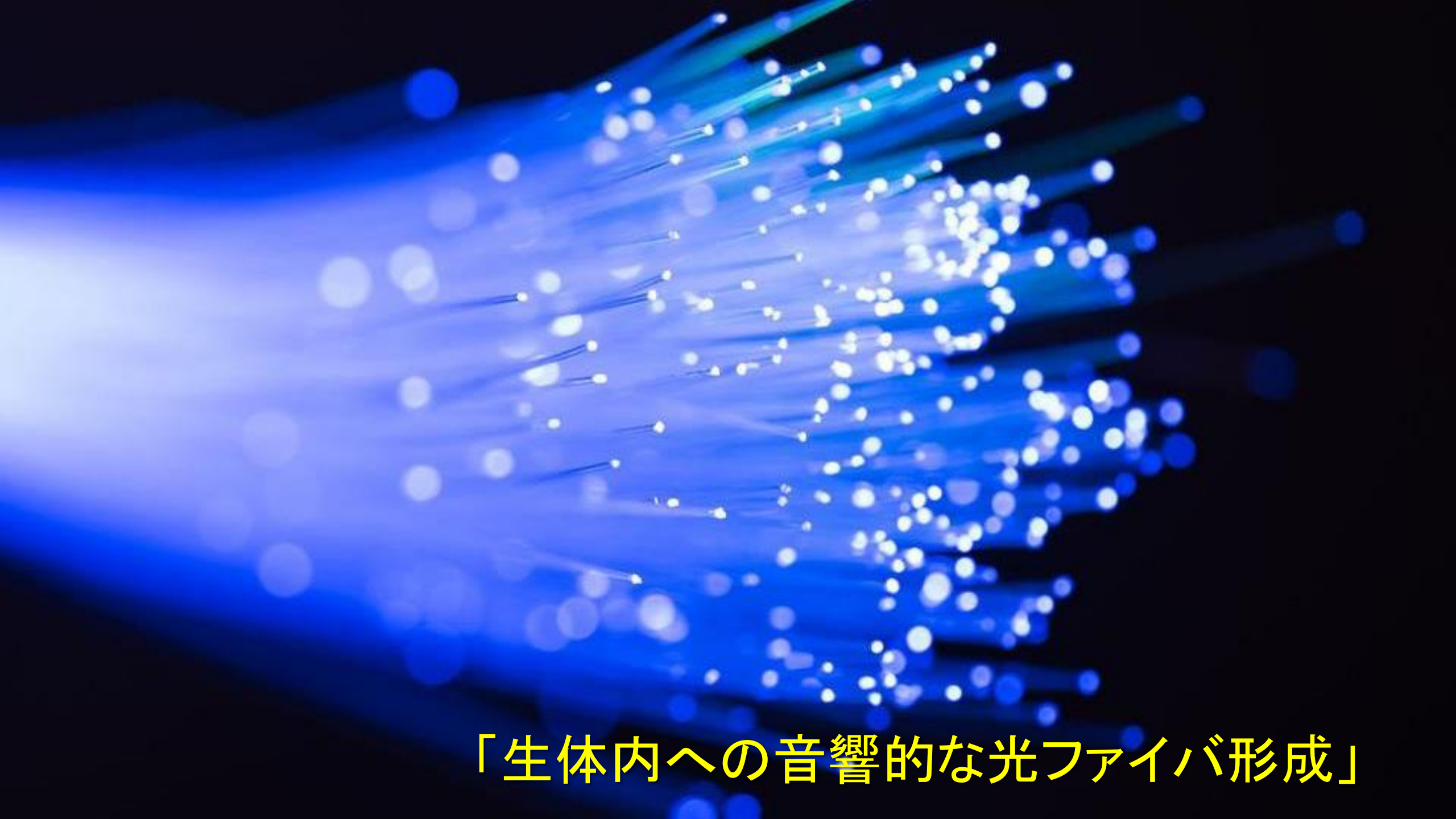
- 広帯域性
  - 周波数特性の取得
  - 高い周波数成分による分解能向上
  - 非線形性による高周波成分の回復
- 高い時空間制御性
- リアルタイムかつ多様なプロファイル変化

医療用超音波



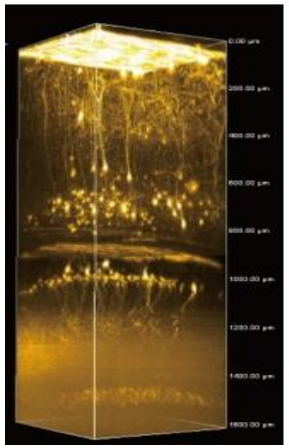
レーザー誘起パルス超音波

音波のバイオ医療技術だけでなく，光のバイオ医療技術も拡張しうる

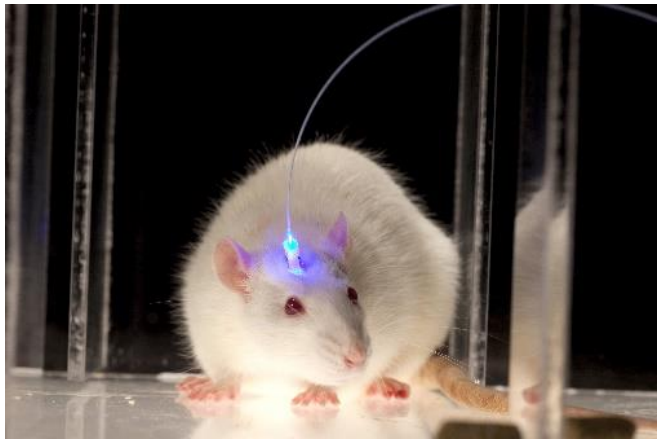

「生体内への音響的な光ファイバ形成」

光を用いたバイオ・医療技術

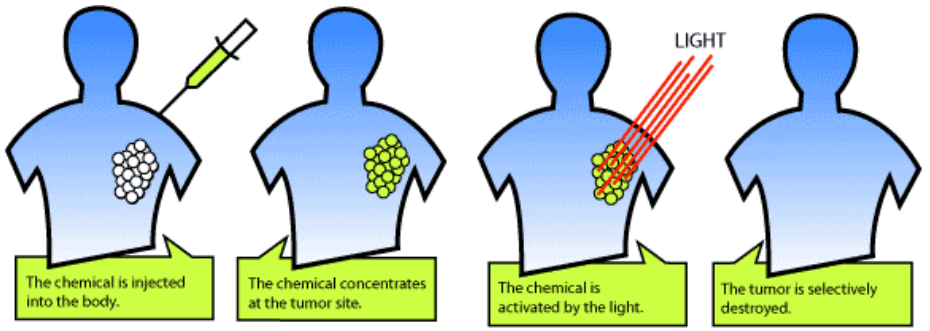
光計測・イメージング



オプトジェネティクス



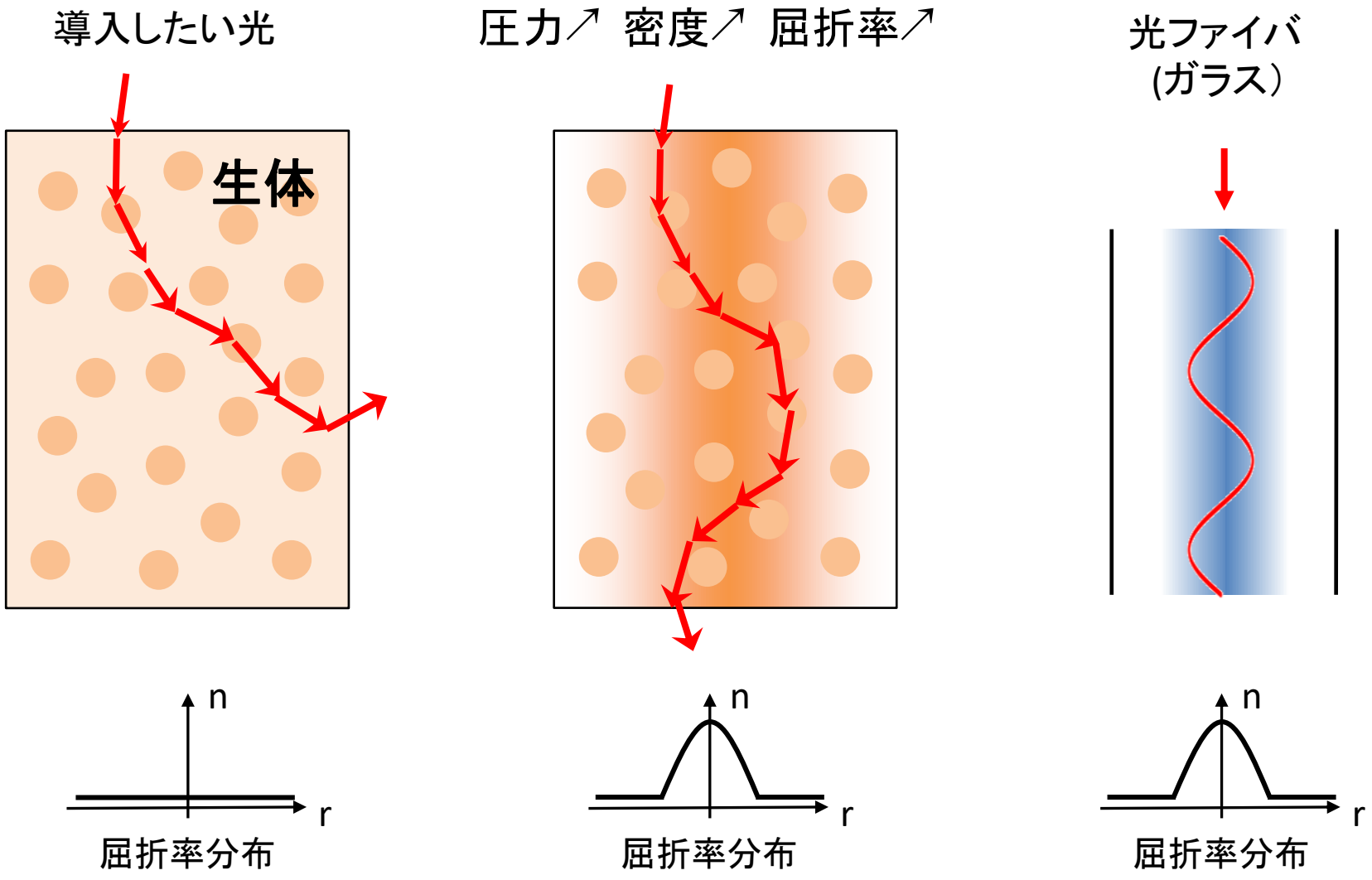
光線力学療法



http://www.photochembgsu.com/applications/therapy.html

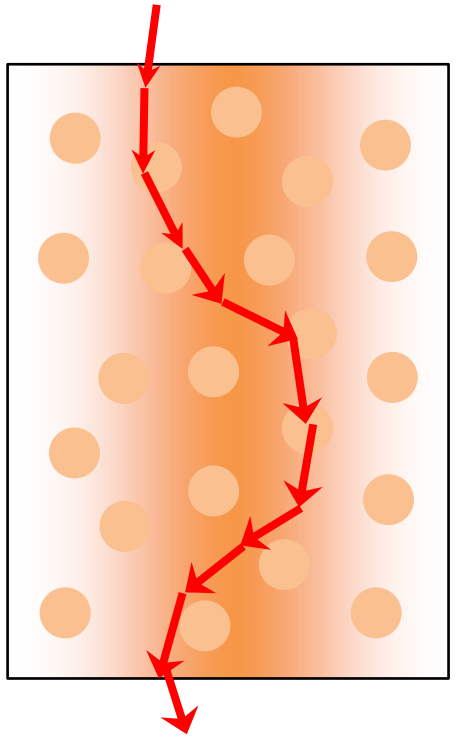
提案手法：音波による光導波

音波で生体に光学変調を起こし**非侵襲**に光導波



提案手法：音波による光導波

音波による
光導波路の形成



無視できるほど速い
（生体は静止）

生体の動き

- **心拍動・呼吸動・その他：**
  >1 ms

音波

- **音速：1.5 x 10^3 m/s**
- **形成時間：~10^{-8} s**

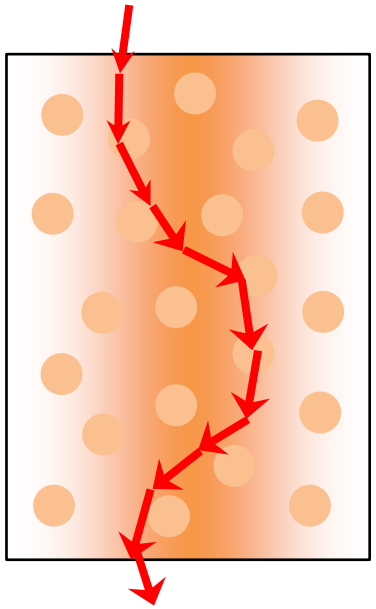
無視できるほど速い
（音波は静止）

光の伝播

光波

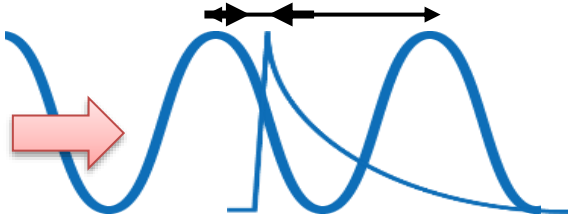
- **光速：0.3 x 10^9 m/s**
- **時間スケール：< 10^{-10} s**

パルス音波の利用



波長は500 μm程度

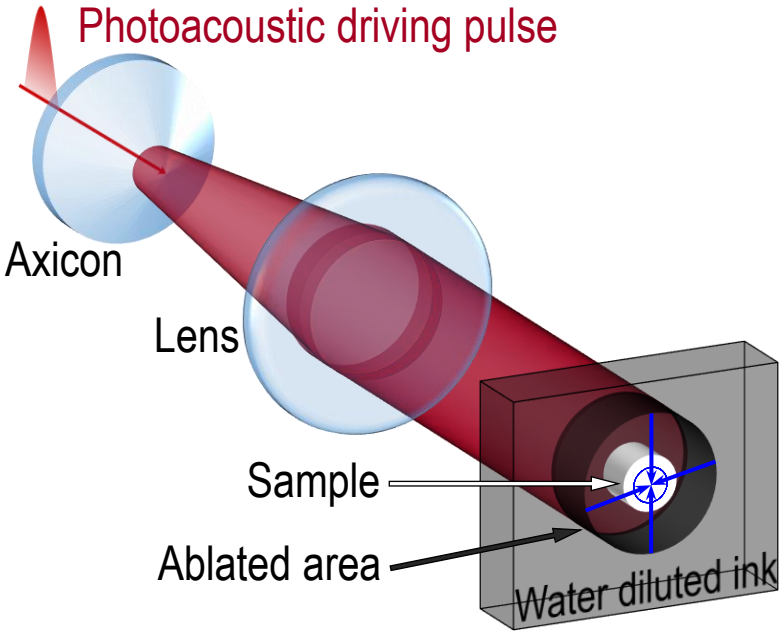
~10 μm

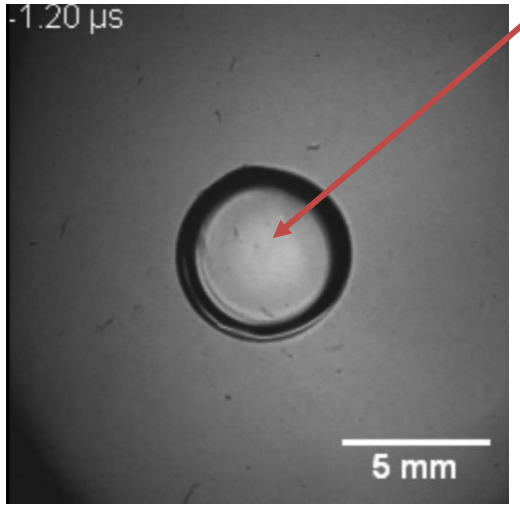


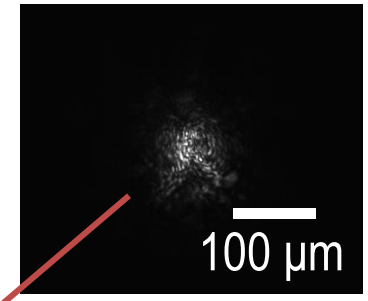
非線形音波

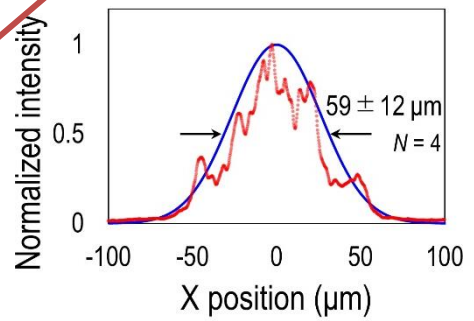
- ✓ 小さなピーク圧力で
  大きな圧力勾配

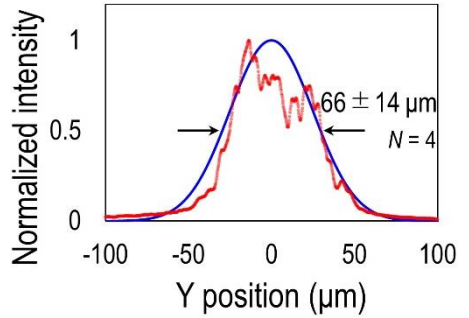
光の透過率向上と局在性（約60 μm）を実現











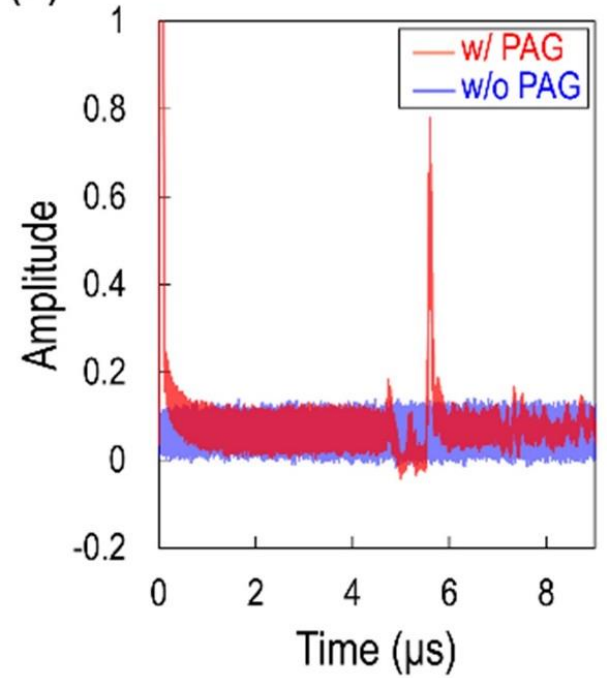
石島先生
（現：北大）

光の透過率向上と局在性（約60 μm）を実現

A. Ishijima et al., *Opt Lett* (2019)

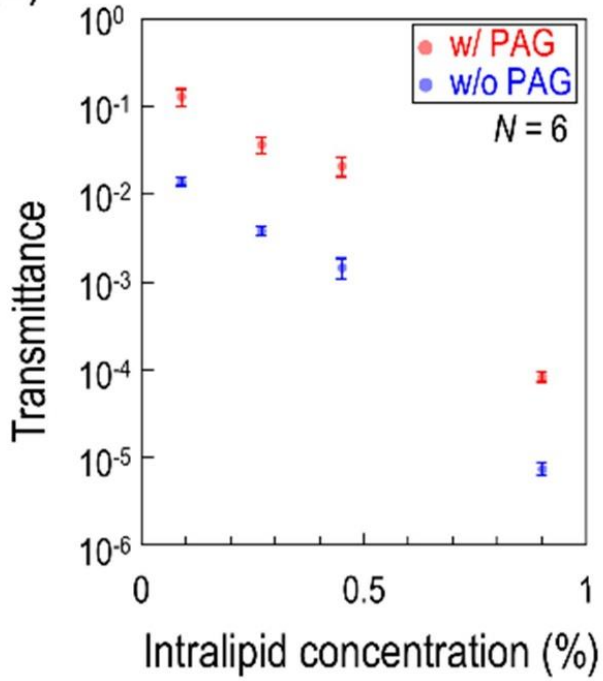
提案手法による1桁の光透過率向上

生体の光学散乱特性を模擬した
イントラリピッド内包ゲルファントム



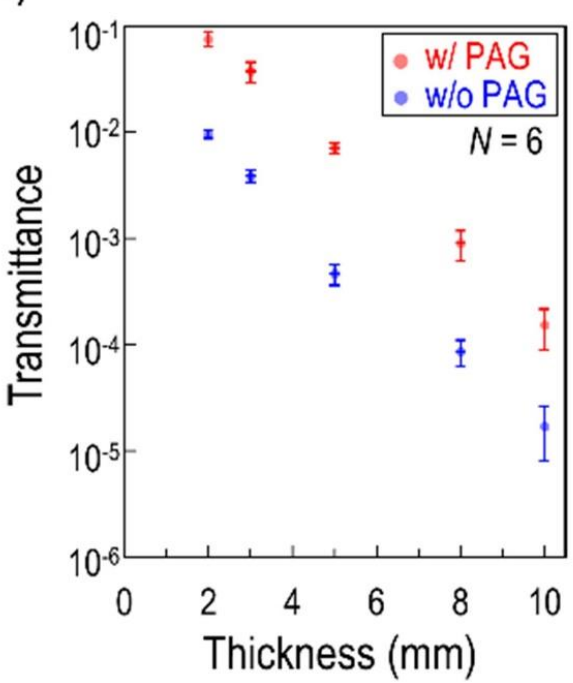
非線形音波による
瞬間的な透過光の上昇

厚み3 mmで固定



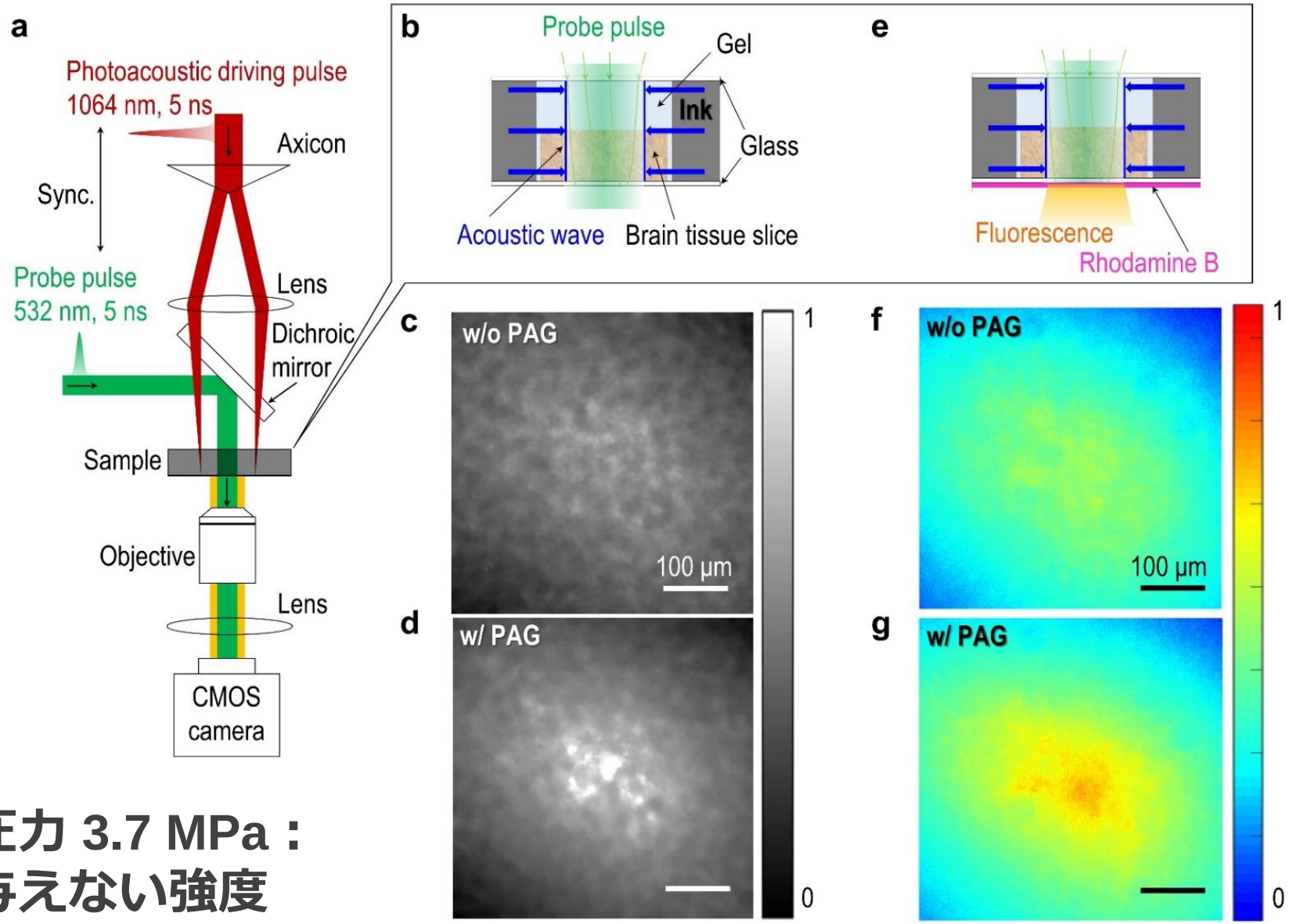
イントラリピッド濃度を
変えた時の光の透過率の上昇

濃度0.27%で固定



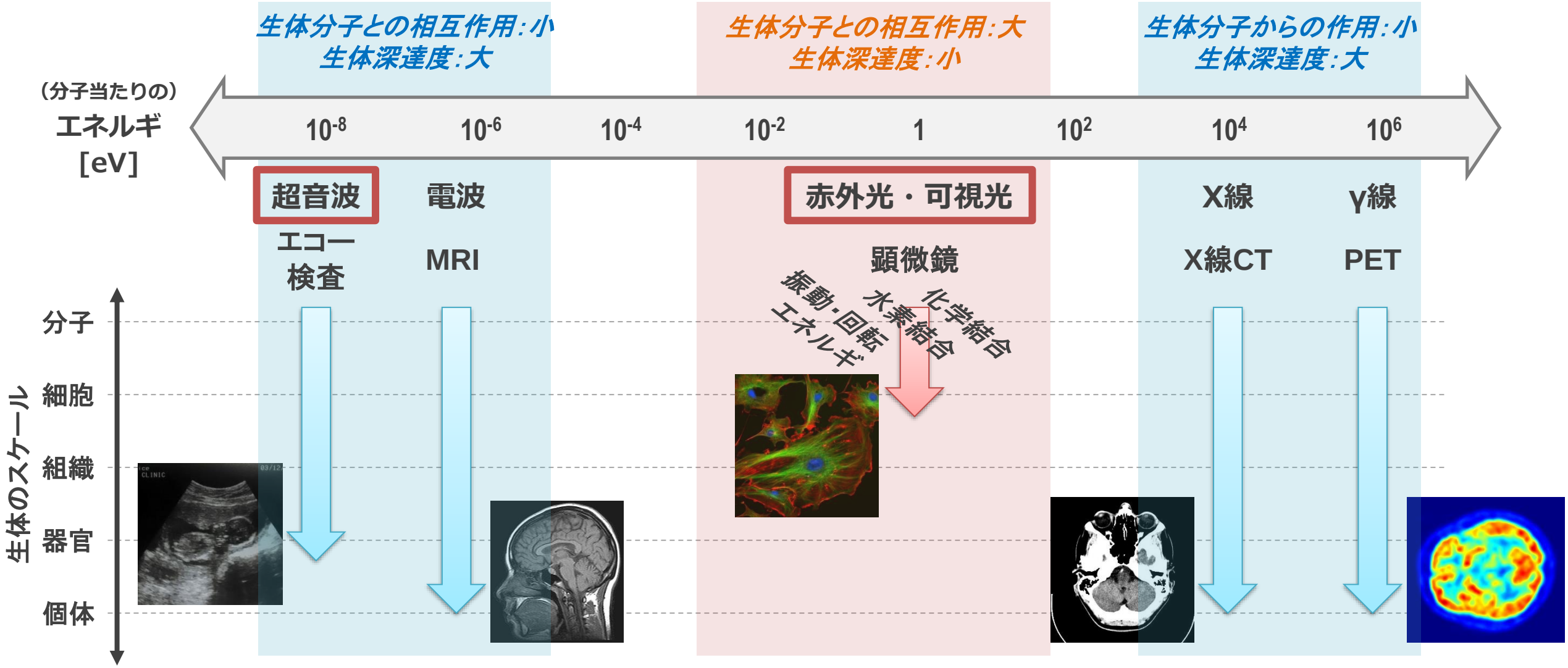
サンプルの厚みを
変えた時の光の透過率の上昇

ブタ脳切片（1.2 mm厚）に対する光透過・蛍光観察でも効果



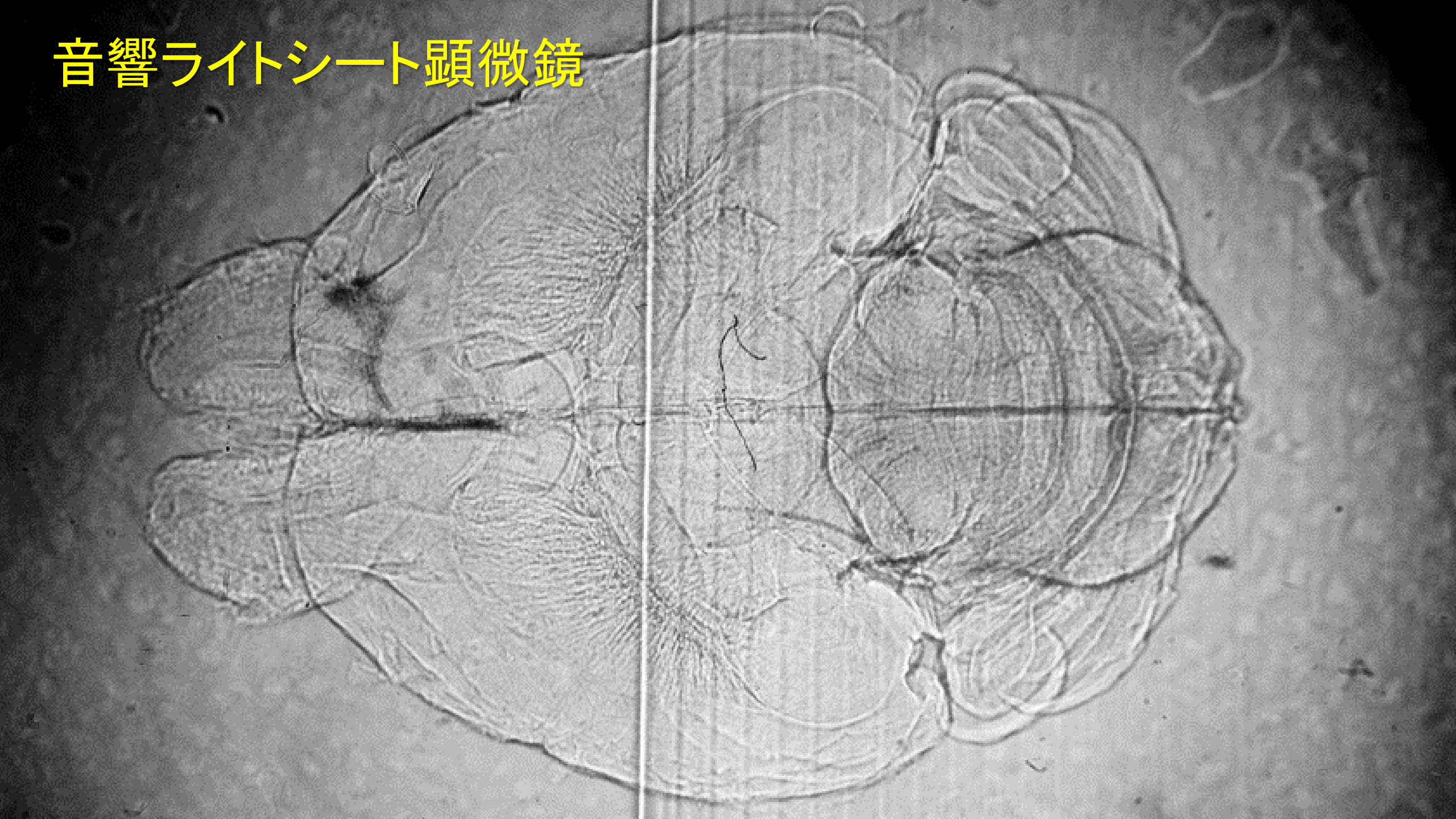
計測したピーク圧力 3.7 MPa：
生体に損傷を与えない強度

物理エネルギと生体の相互作用

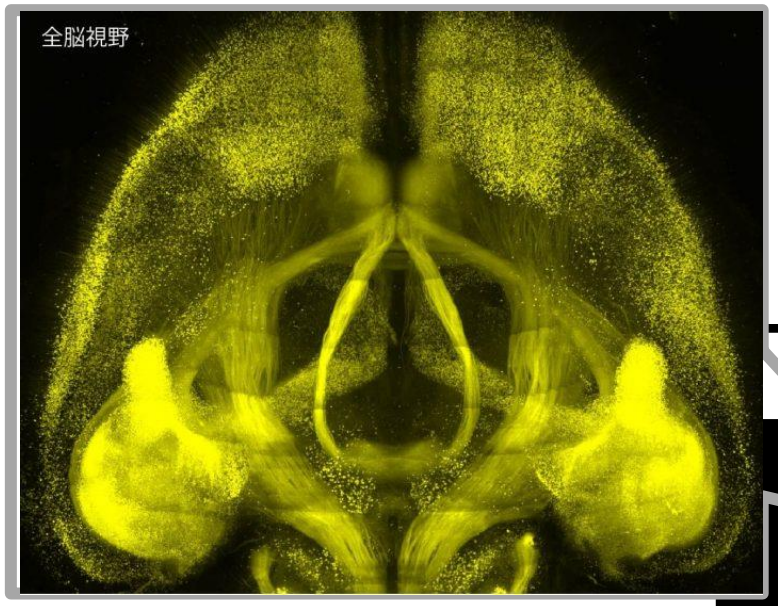


画像はWikipediaから

音響ライトシート顕微鏡

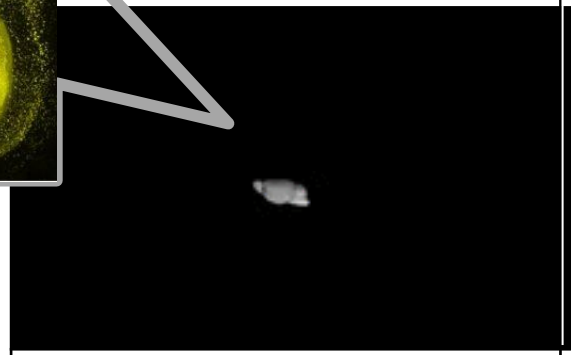


組織の透明化



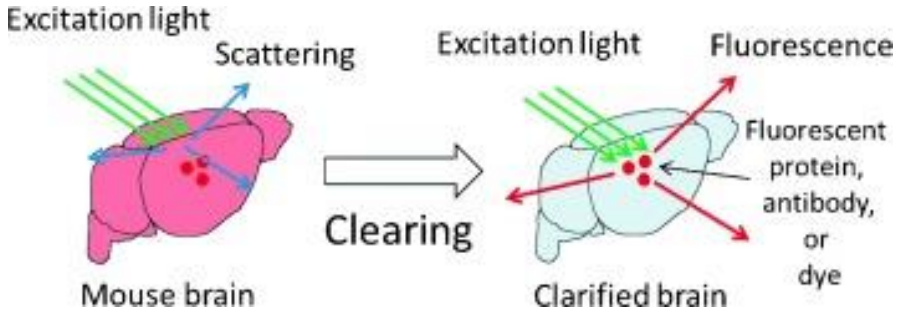
脳細胞核の3次元分布

- 脳構造・機能の解明
- 脳に関する疾患の原因究明

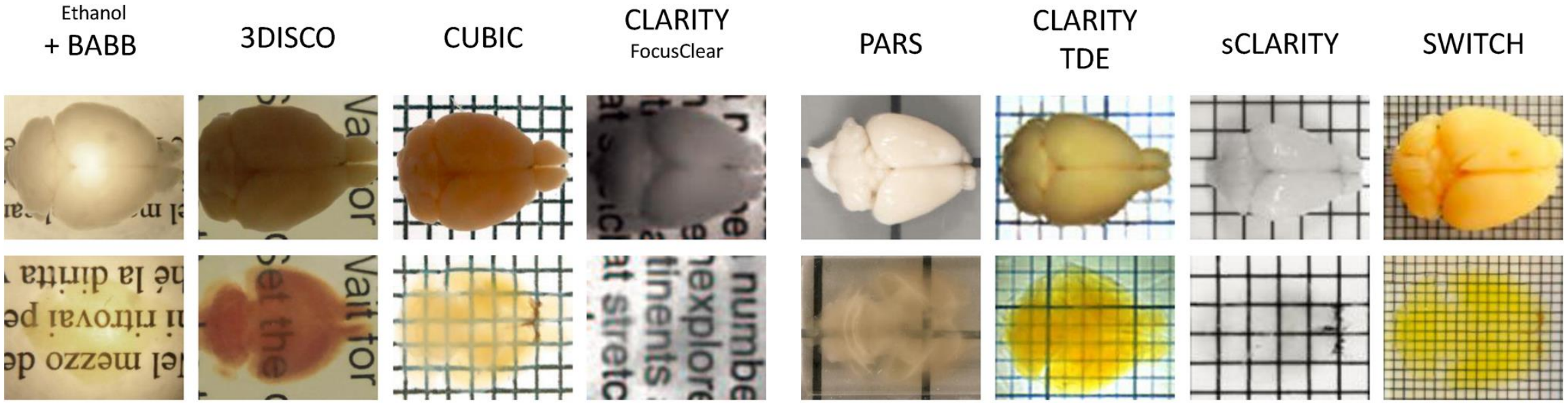
Mouse	Marmoset	Human
		
0.4 g	8 g	1500 g
70 million neurons	630 million neurons	86 billion neurons

Murakami *et al., Nat. Neuro*. (2018), https://www.pnas.org/content/116/52/26173

組織の透明化

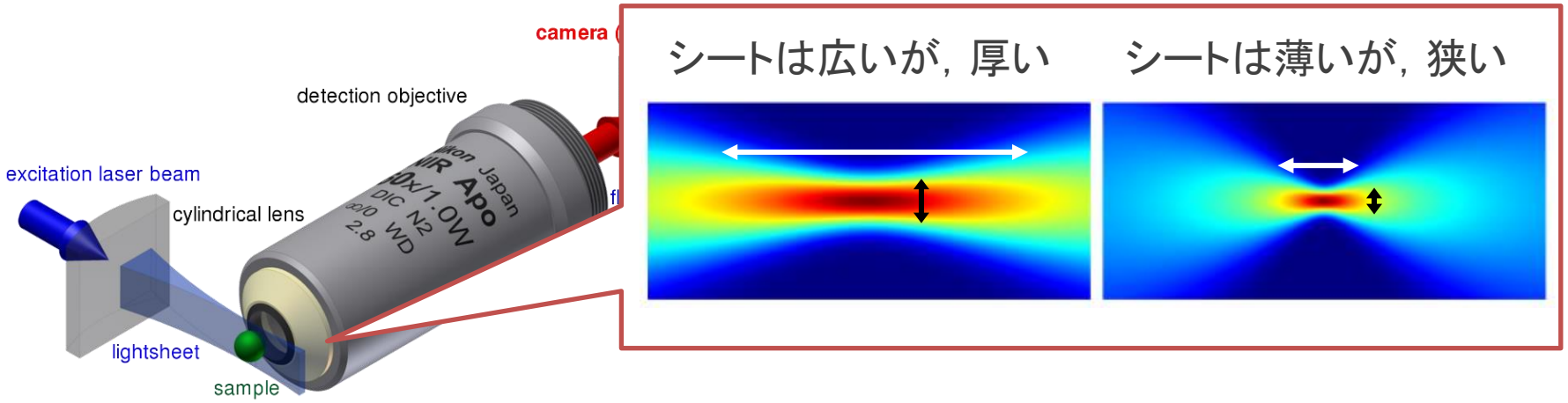


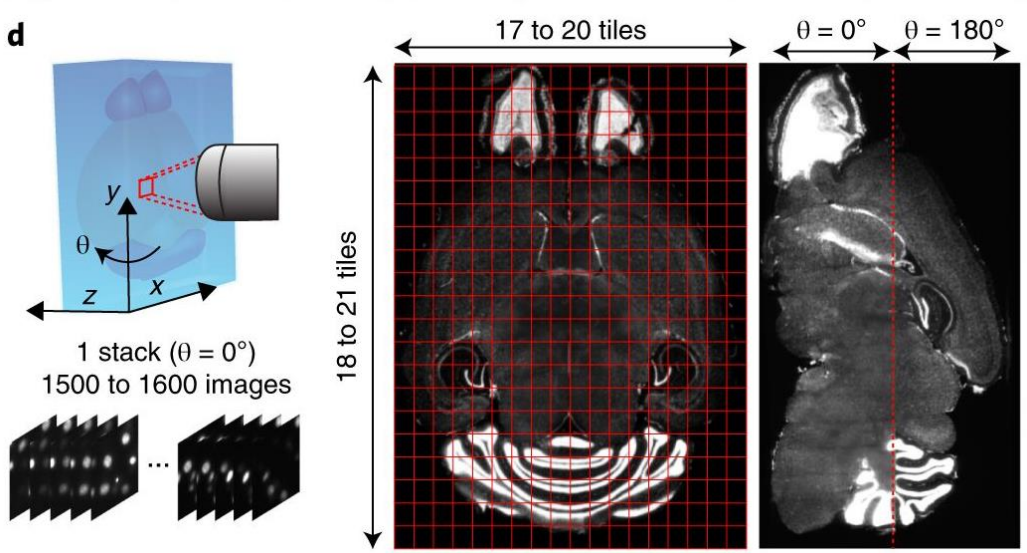
組織の構造を維持しつつ，吸収や散乱を生じさせる物質を置換



L. Silvestri *et al., J. of Biomedical Optics* (2016)

ライトシート顕微鏡とその限界

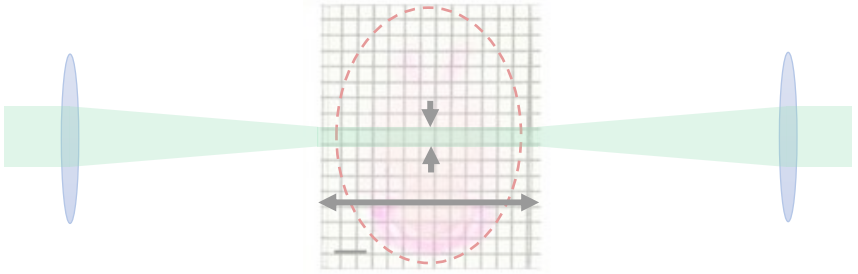




T. Murakami *et al.*,
Nat. Neurosci. (2019)

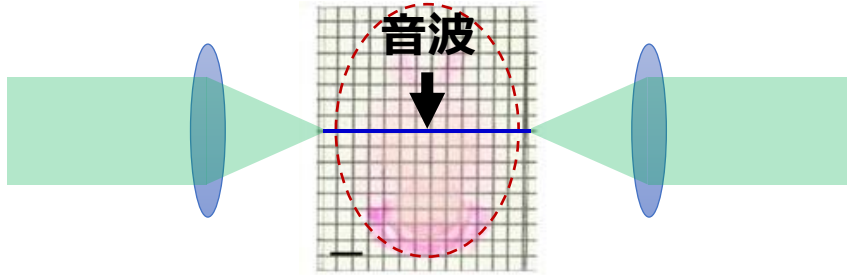
音を組み合わせたライトシート顕微鏡

霊長類脳・膨張脳

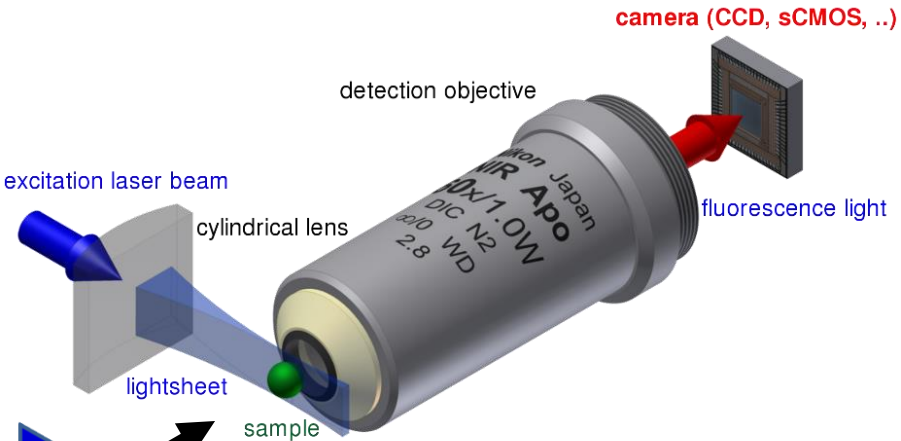


ライトシート厚みと視野にトレードオフ
（物理的な限界）

霊長類脳・膨張脳



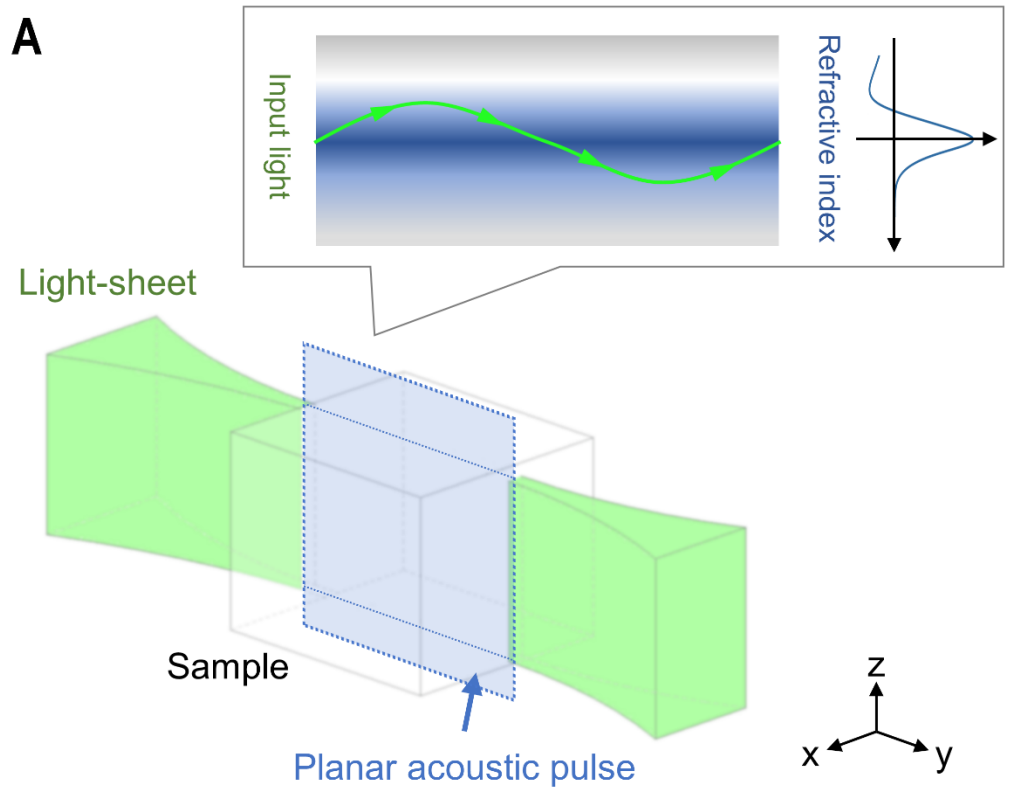
ライトシート厚みと視野は
独立パラメータ

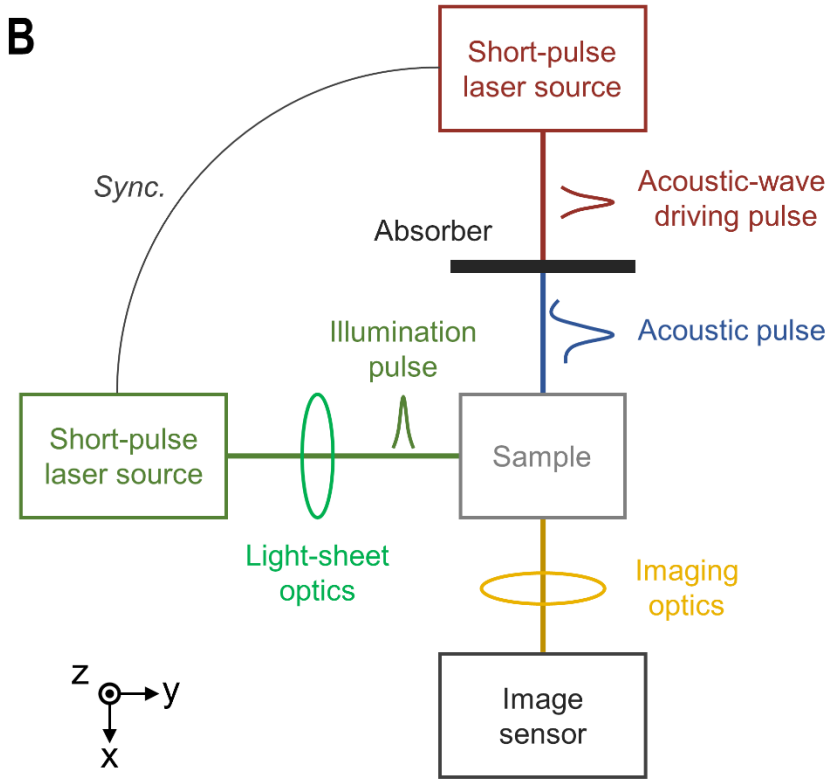


音の平面波

音響ライトシート顕微鏡

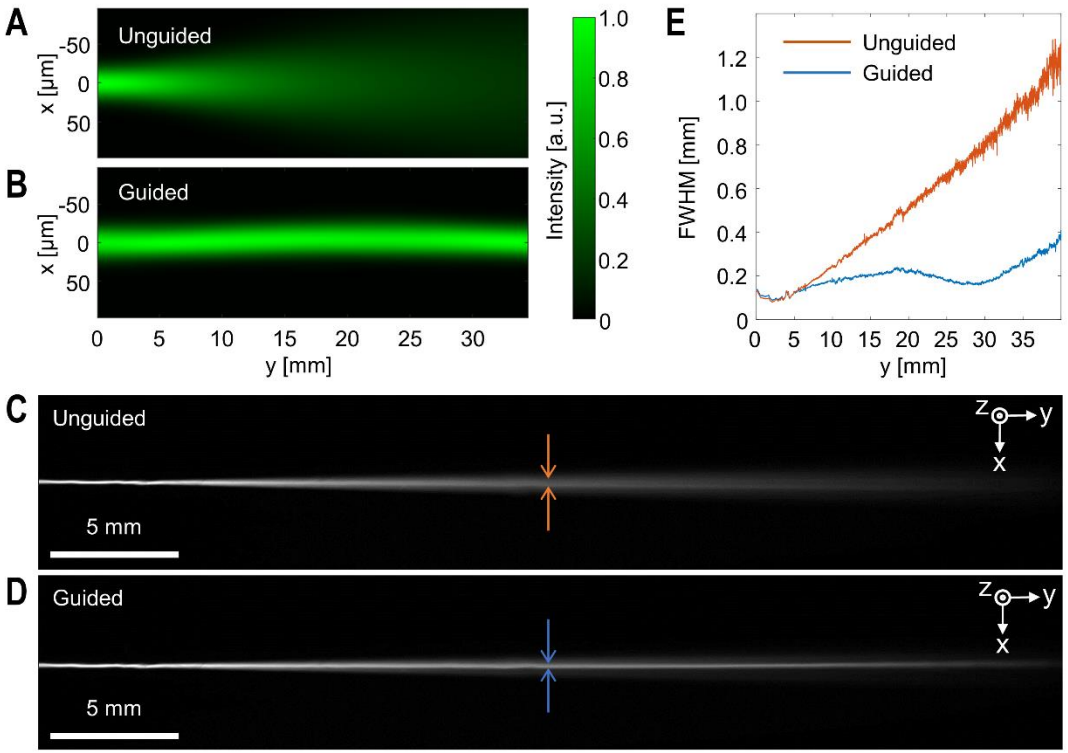
Stefanくん





S. Wnderl *et al.*, *bioRxiv* (2021)

ライトシート形成の検証

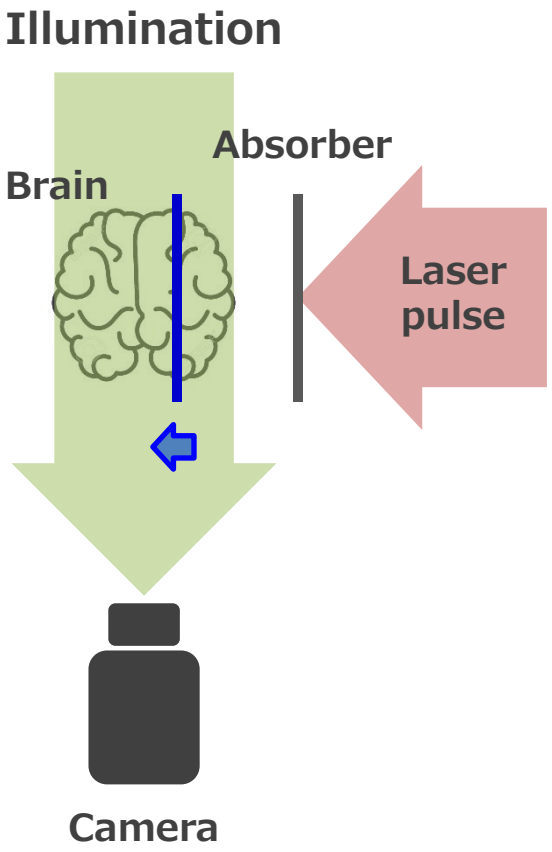


Dynamics of light-sheet in PAA gel interacting with planar acoustic pulses

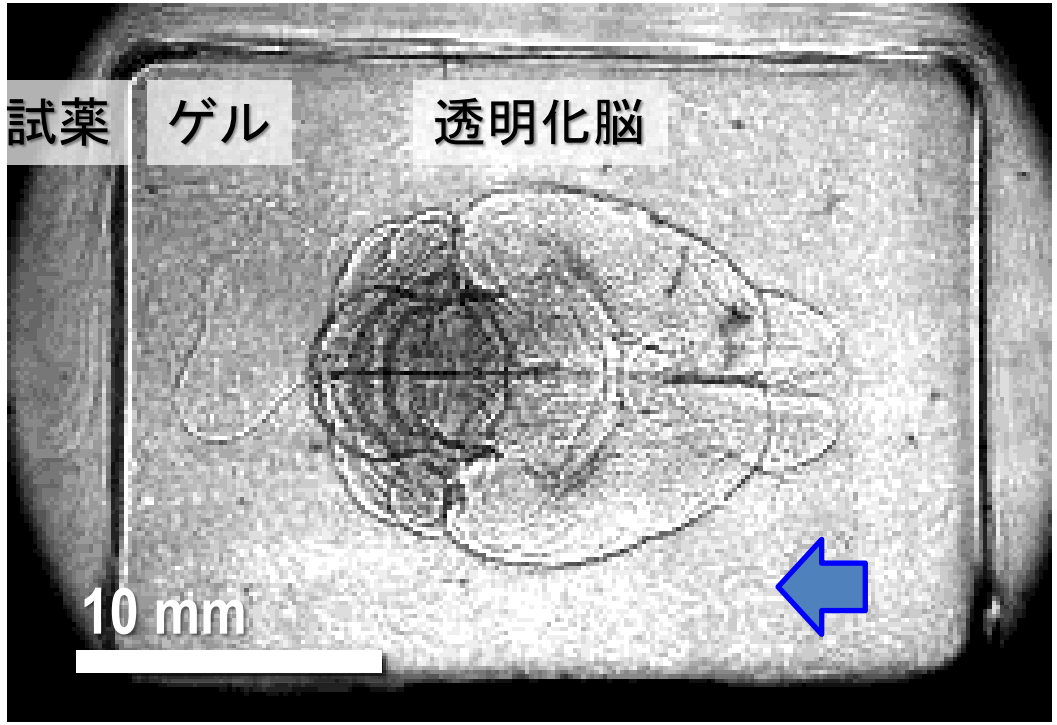
S. Wnderl *et al.*, *bioRxiv* (2021)

透明化脳を用いた予備的実験

(Top view)



(Camera view)

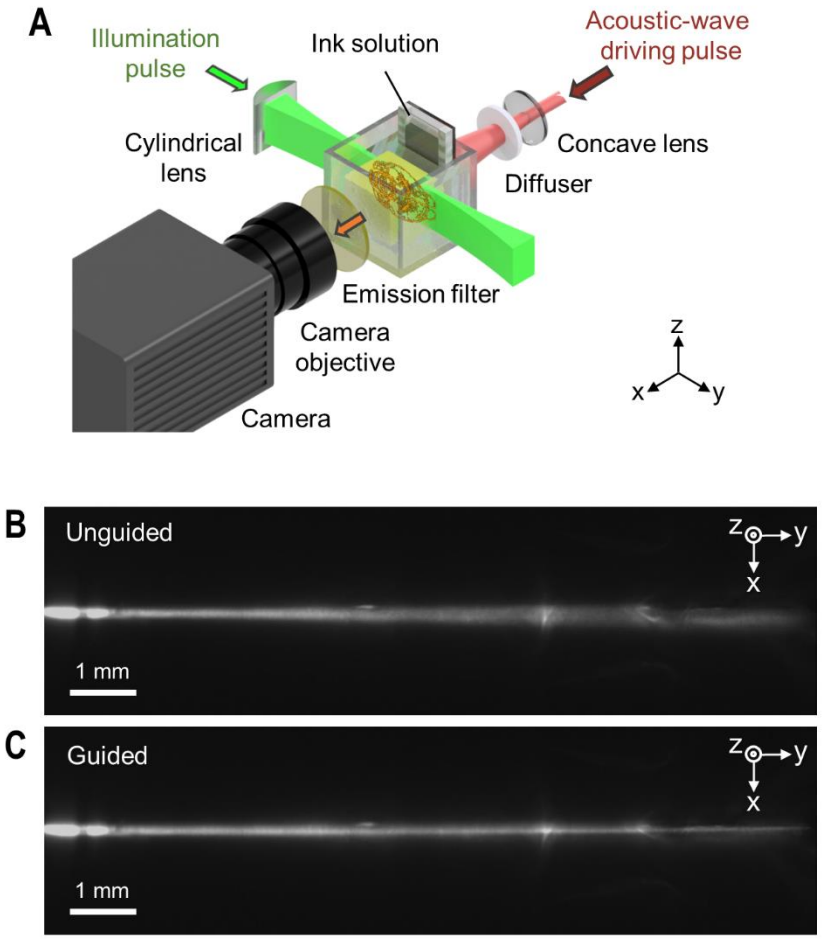


サンプル
- 脳：マウス
- 透明化手法：CUBIC-R
- ゲルに内包
- マッチング試薬：Mounting Solution (RI 1.520) [for CUBIC-R+]

撮影条件
- 可視化：シャドウグラフ法
- 撮影速度：5 Mfps
- 露光時間：20 ns

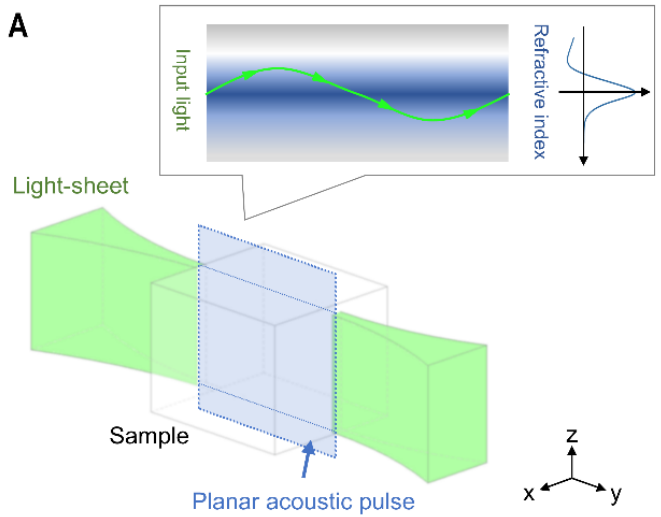
S. Wunderl *et al.*,
衝撃波シンポジウム (2020)

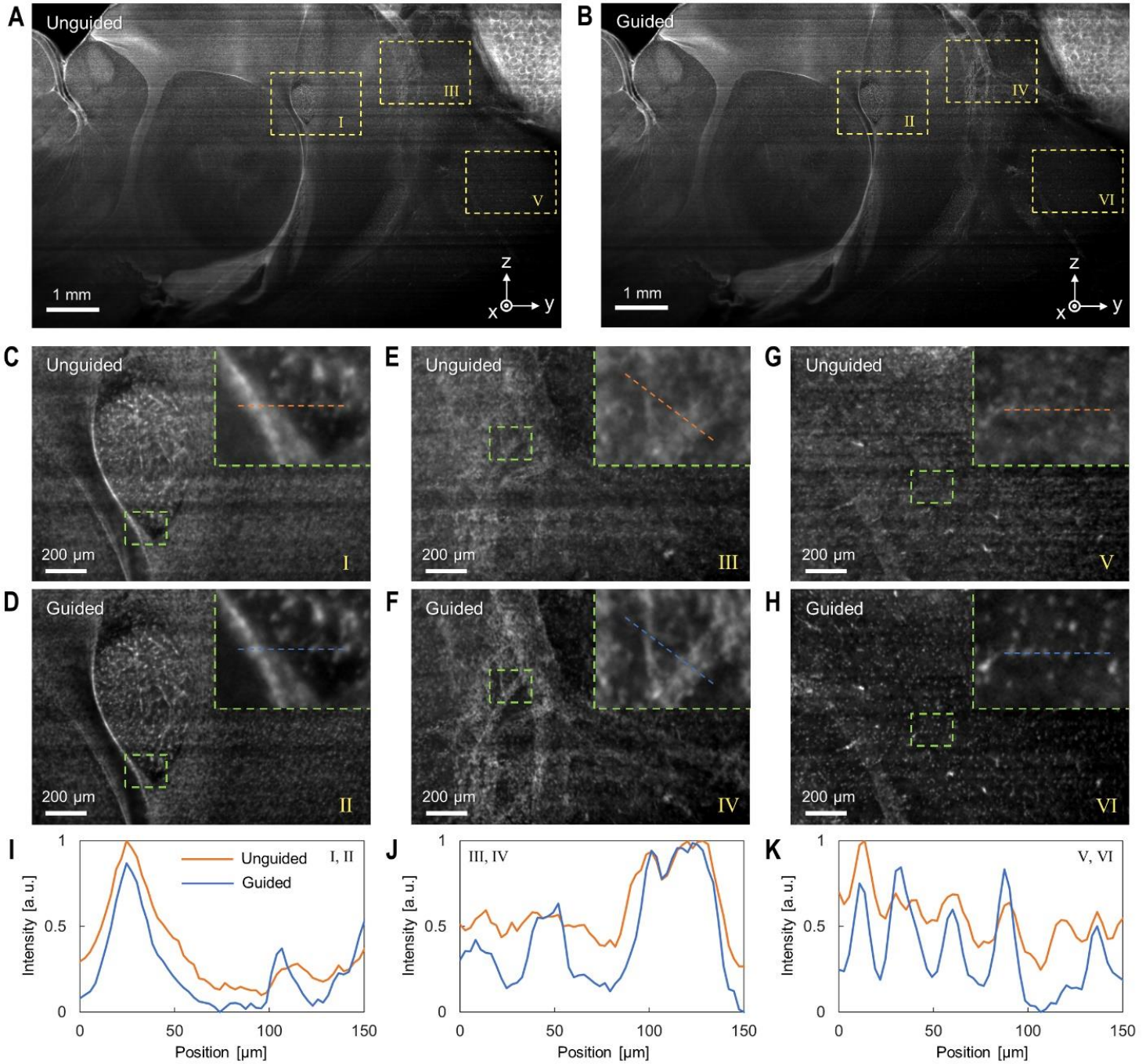
音響ライトシート顕微鏡



S. Wnderl *et al.*, *bioRxiv* (2021)

音響ライトシート顕微鏡





S. Wnderl *et al.*, *bioRxiv* (2021)

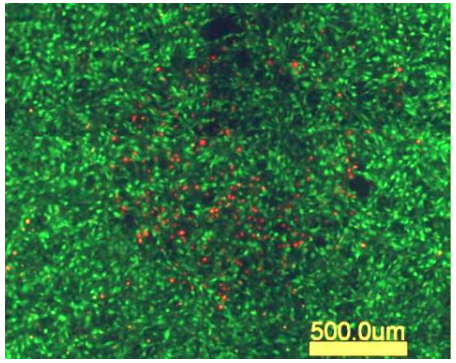
音と細胞／生体のインタラクション

物理作用

- 音響波伝播
- 付随して生じる物理作用

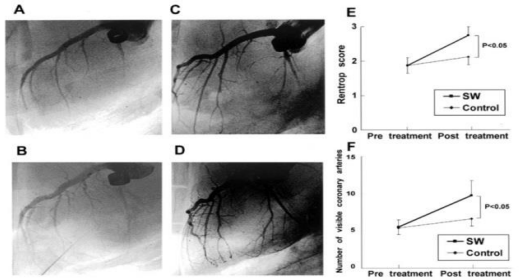
細胞応答

- カルシウムイオン濃度変化
- 細胞形態変化



治療効果

- 血管新生
- 骨成長　など



T. Nishida, *Circulation* (2004)

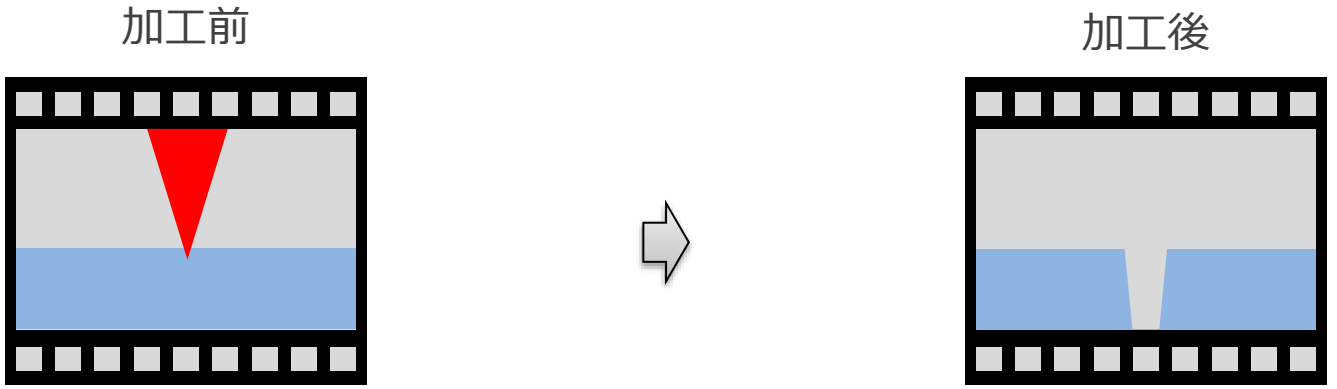
1 ps　1 ns　1 μs　1 ms　1 s　1 min　1 h　1 day

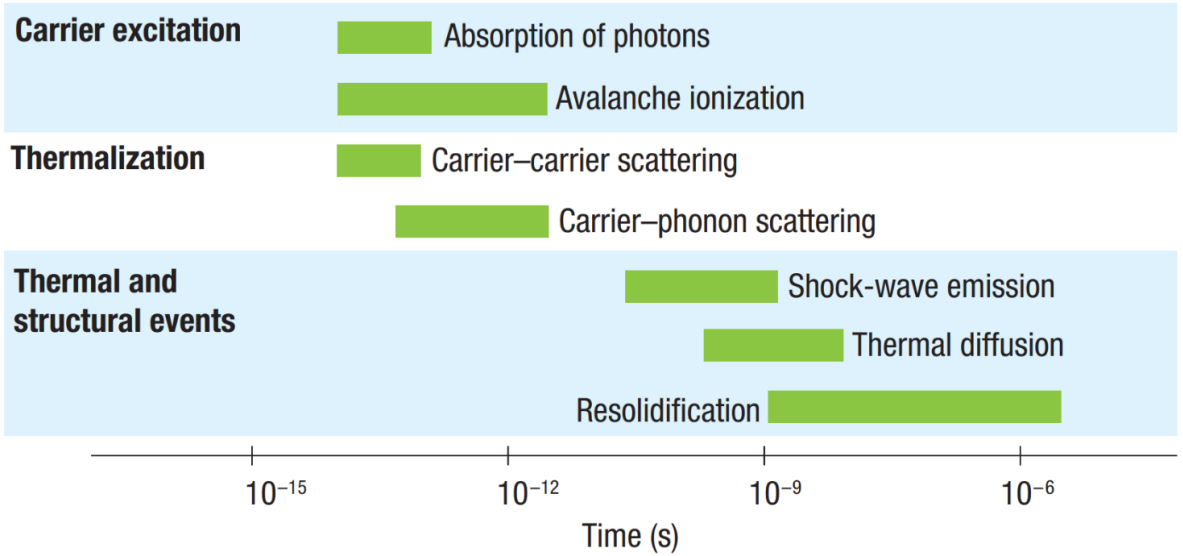
Sequentially Timed All-optical Mapping Photography

“STAMP”

光を駆使した新手法で
技術限界から物理限界へ

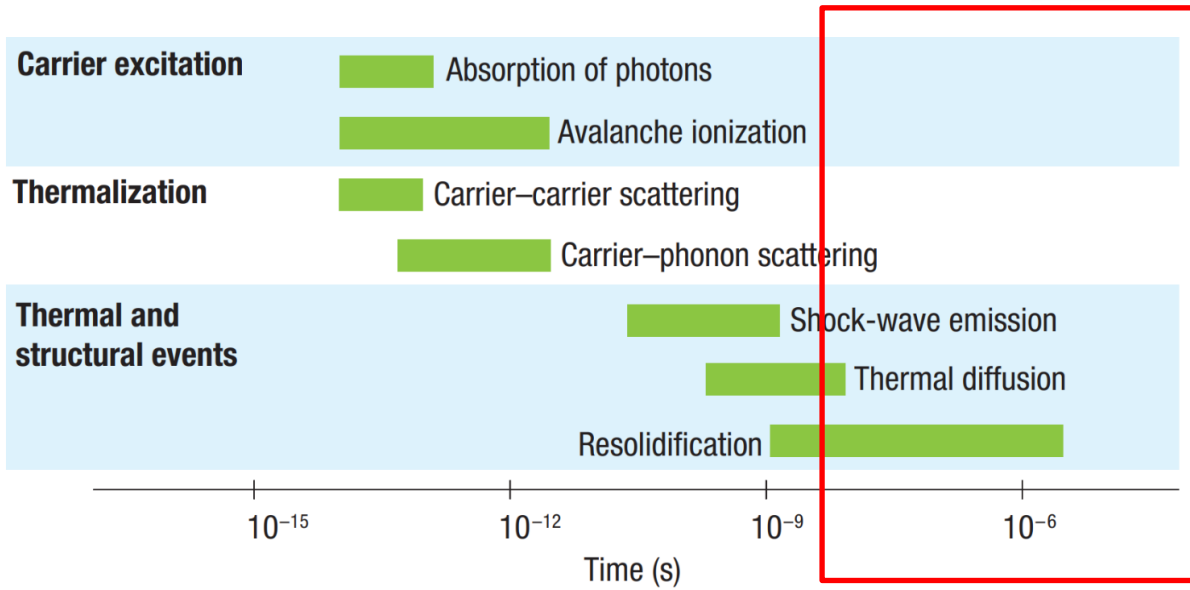
（超短）パルスレーザ加工





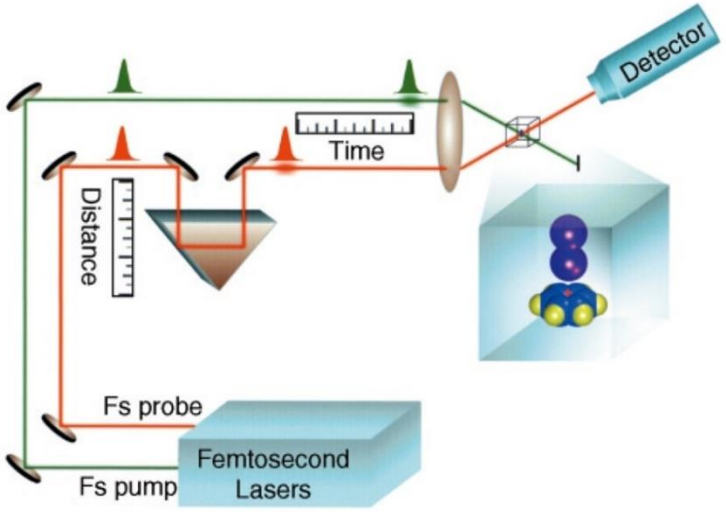
R. R. Gattass and E. Mazur,
Nature Photonics (2008)

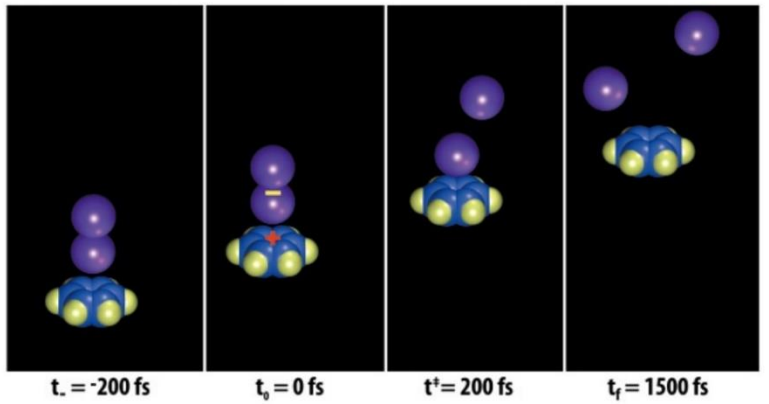
高速度カメラによる可視化：撮影速度における問題



～ナノ秒
時間分解能

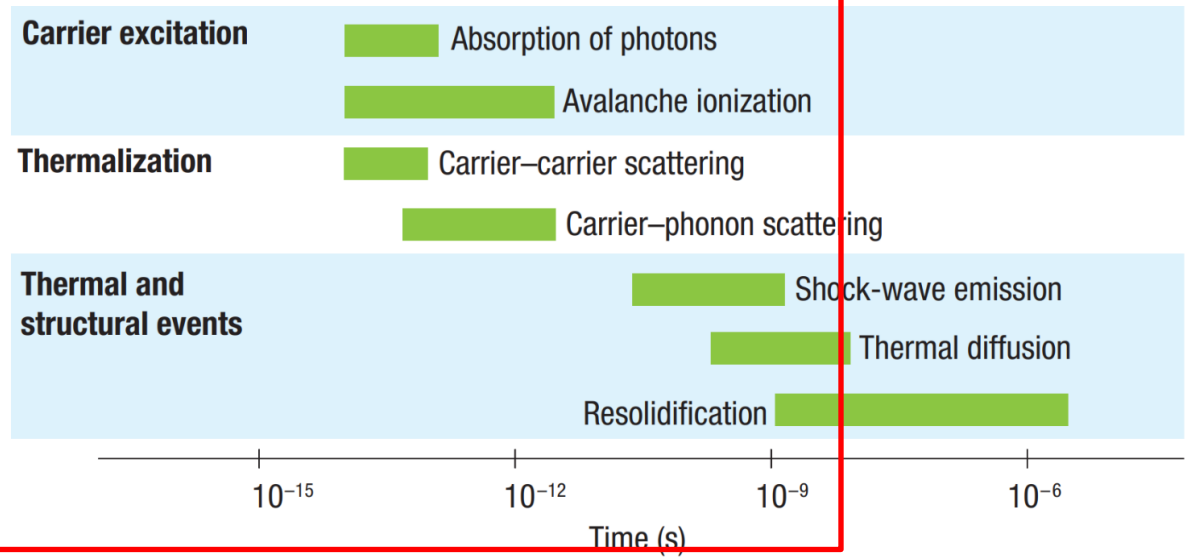
ポンプ・プローブ法による可視化：繰り返し計測における問題



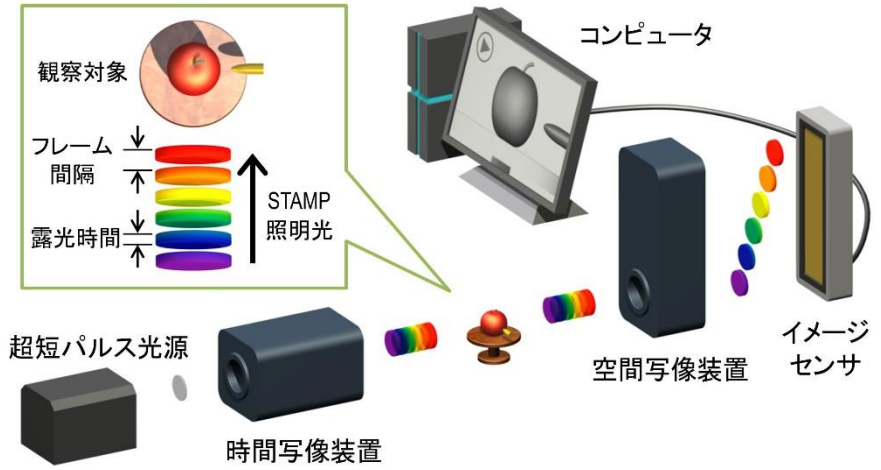


J. S. Baskin, A. H. Zewail, *J. Chem. Ed.* (2001)

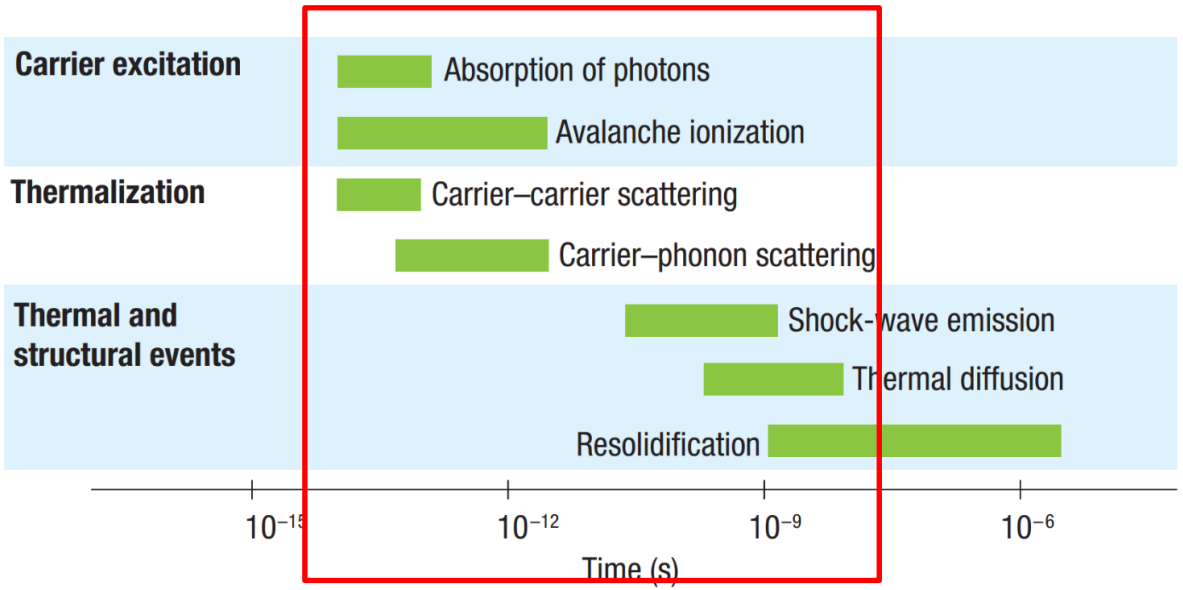
非反復現象へ
適用困難



STAMP: 超高速かつシングルショットの可視化技術

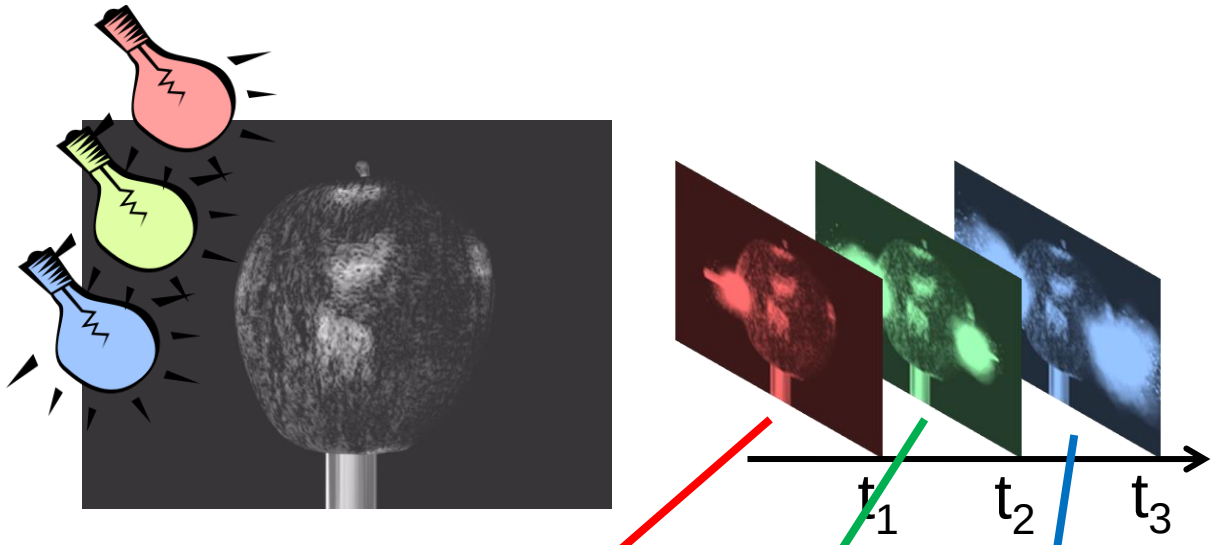


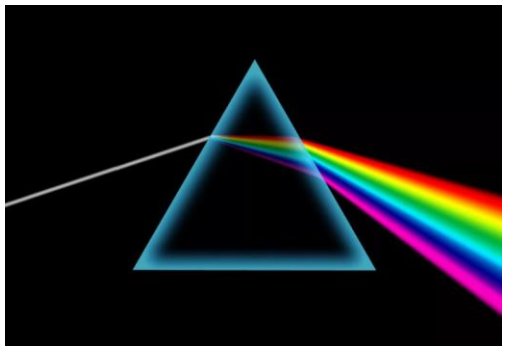
K. Nakagawa *et al.*,
Nature Photonics (2014)



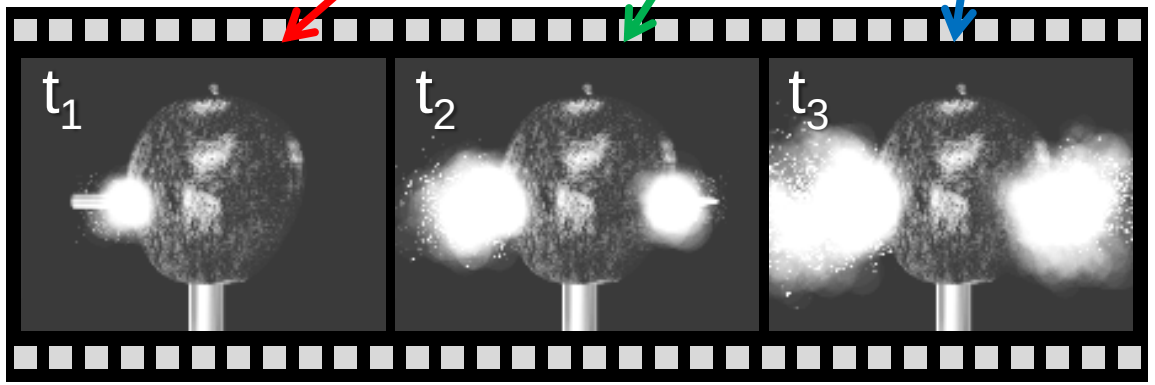
Sequentially Timed All-optical Mapping Photography

異なる波長の光を
異なる**時間**にあてる





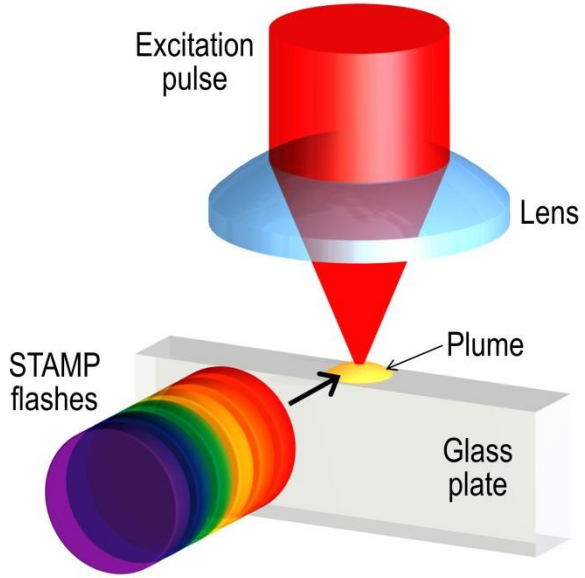
異なる波長の光を
異なる**空間**で検出する

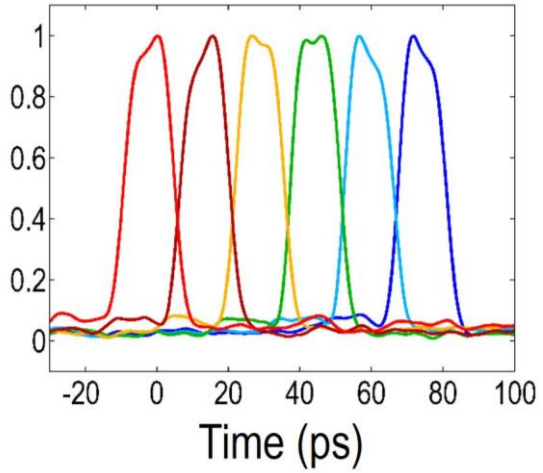


動画

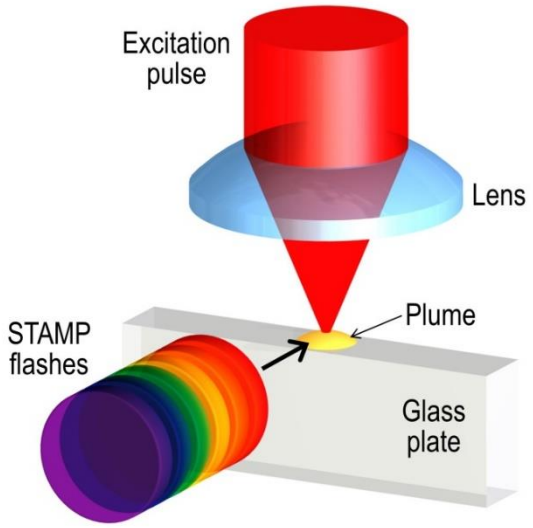
撮影例：レーザアブレーション

- サンプル
  - ガラス（t = 50 μm）
- 誘起パルス
  - パルス幅：70 fs
  - 中心波長：810 nm
  - パルスエネルギー：100 μJ
    - ～ 10^{15} W/cm^2
- イメージング
  - フレーム間隔：15.3 ps
    - 65.4 Gfps に相当
  - 露光時間：13.8 ps
  - シャドウグラフ法を適用

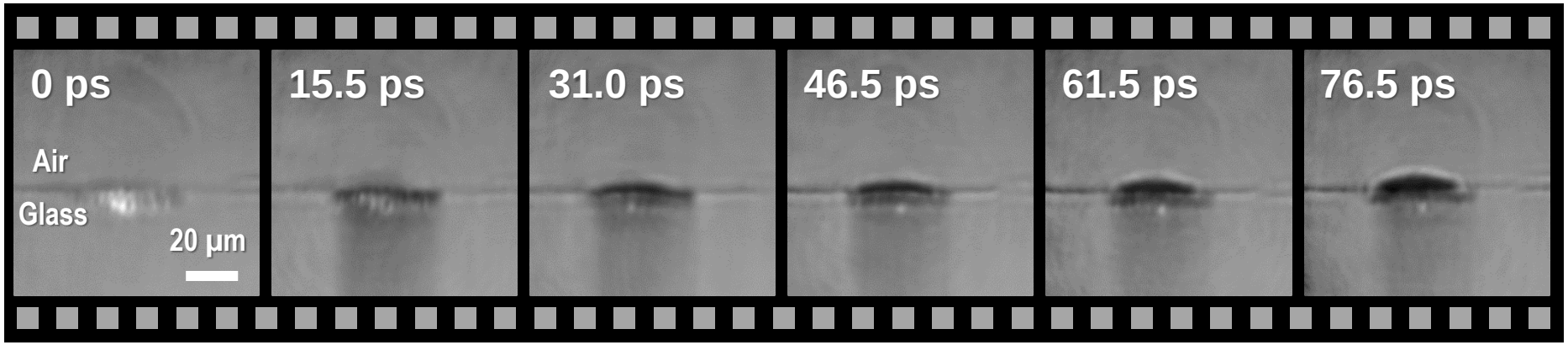


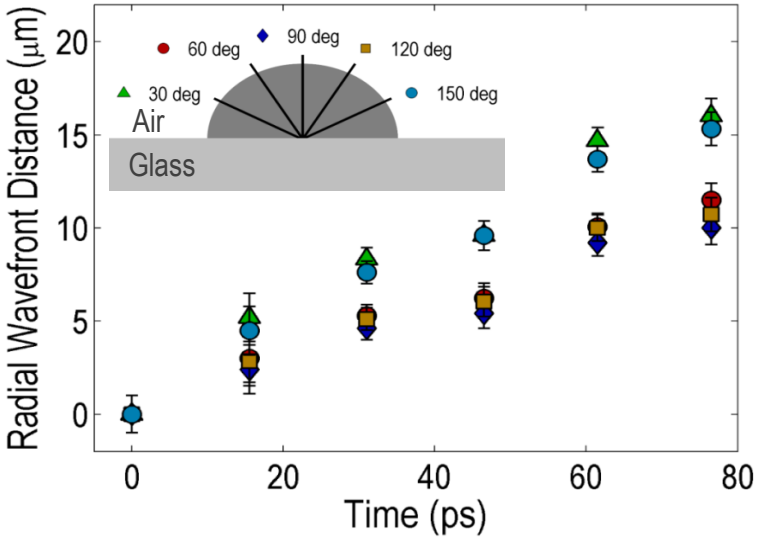


撮影例：レーザアブレーション



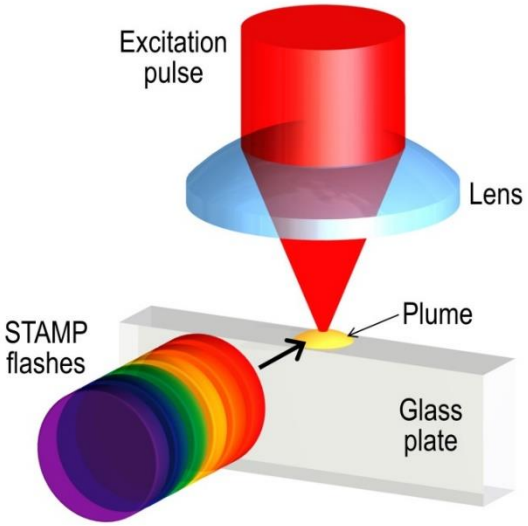
平均フレーム間隔：15.3 ps (65.4 Gfps に相当)

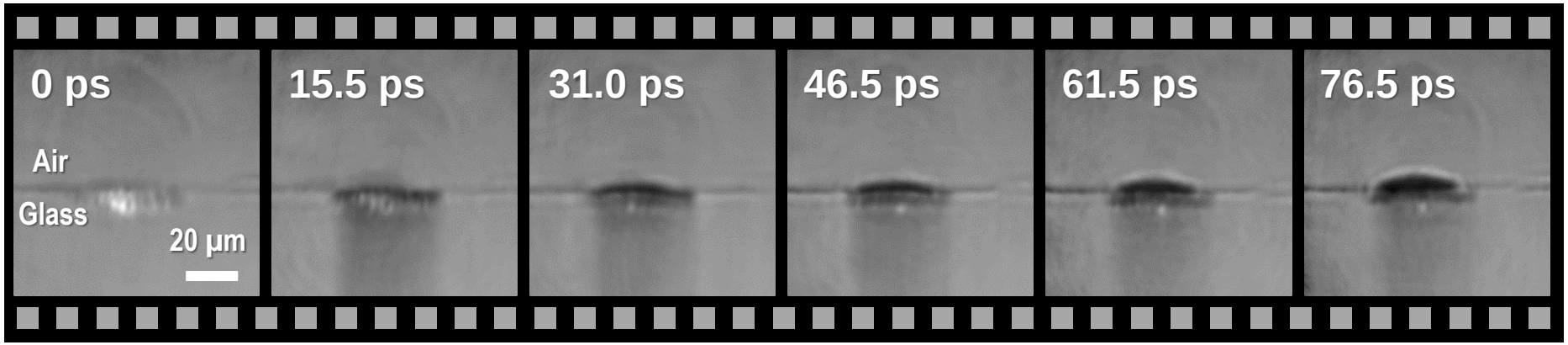




プラズマダイナミクス

埼玉大学　助教
東京大学　客員研究員
稲田 優貴　先生





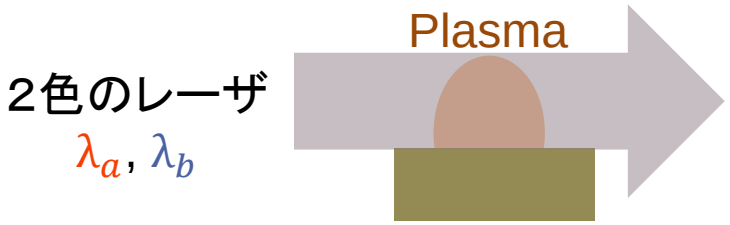
プラズマの
物理量？

- 電子密度
- 電離度
- 圧力

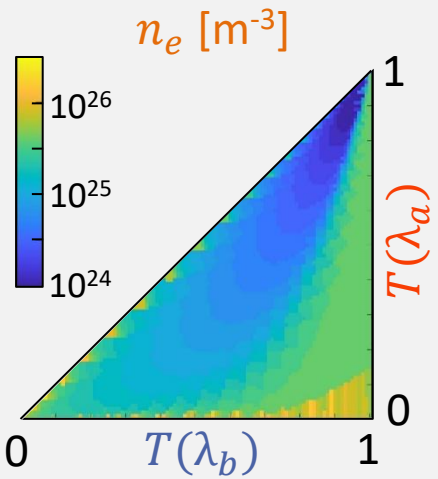
⋮

プラズマ電子密度の定量イメージング

埼玉大学　助教
東京大学　客員研究員
稲田 優貴　先生



$\lambda_a = 800$ nm
$\lambda_b = 400$ nm
$z = 10$ μm



Drude model

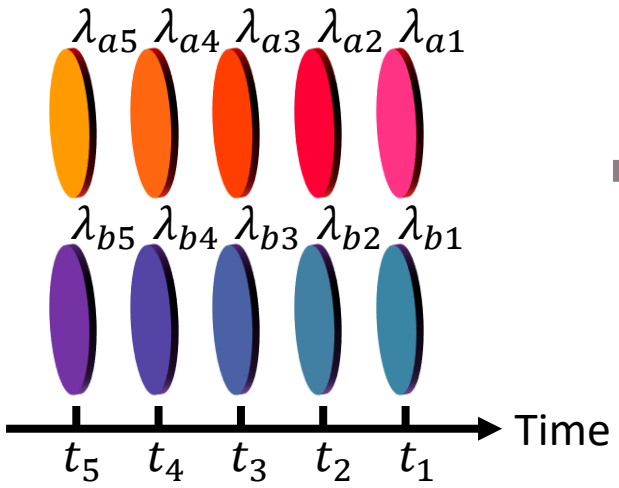
Transmittance T_λ

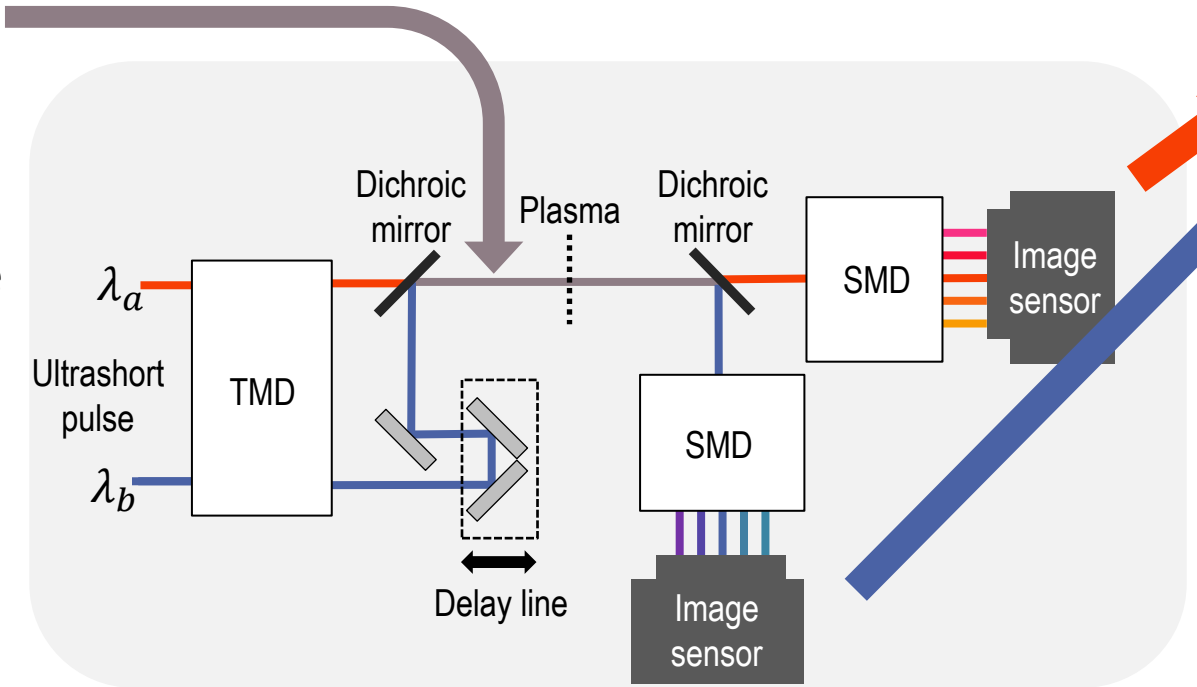
$$T_\lambda = \exp\left(-\frac{\sqrt{2\pi}z}{\lambda}\mathrm{Im}\left(\sqrt{1-\frac{n_e e^2}{m_e\varepsilon_0}\frac{1}{\omega^2+i\omega/\tau_e}}\right)\right)$$

n_e: Electron density
τ_e: Energy relaxation time between electrons and heavy particles
λ : wavelength of laser
ω : frequency of laser
z : width of plasma (4σ with Gaussian fitting)
e : elementary charge (1.602×10^{-19} C)
m_e : electron mass (9.109×10^{-31} kg)
ε_0 : vacuum permittivity (8.854×10^{-12} Fm^{-1})

二波長帯STAMP

Two-color STAMP flashes



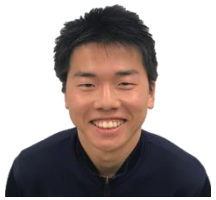


2色の透過率

$T(\lambda_{b1})$	$T(\lambda_{a1})$
$T(\lambda_{b2})$	$T(\lambda_{a2})$
$T(\lambda_{b3})$	$T(\lambda_{a3})$
$T(\lambda_{b4})$	$T(\lambda_{a4})$
$T(\lambda_{b5})$	$T(\lambda_{a5})$

電子密度 n_e

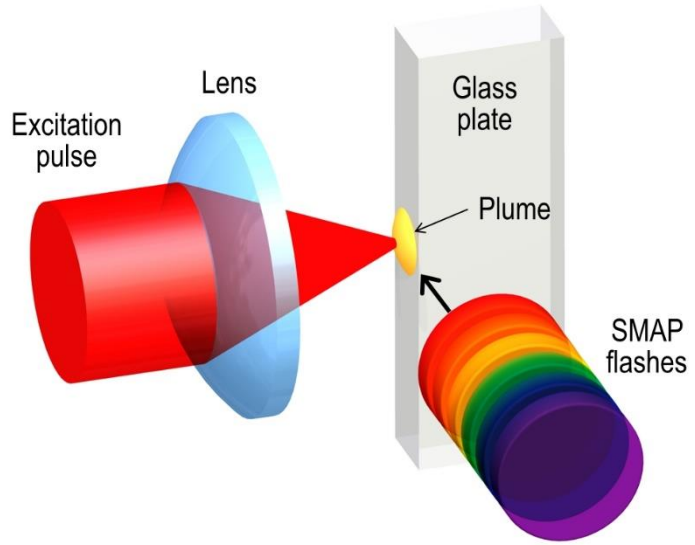
$n_e(t_1)$
$n_e(t_2)$
$n_e(t_3)$
$n_e(t_4)$
$n_e(t_5)$

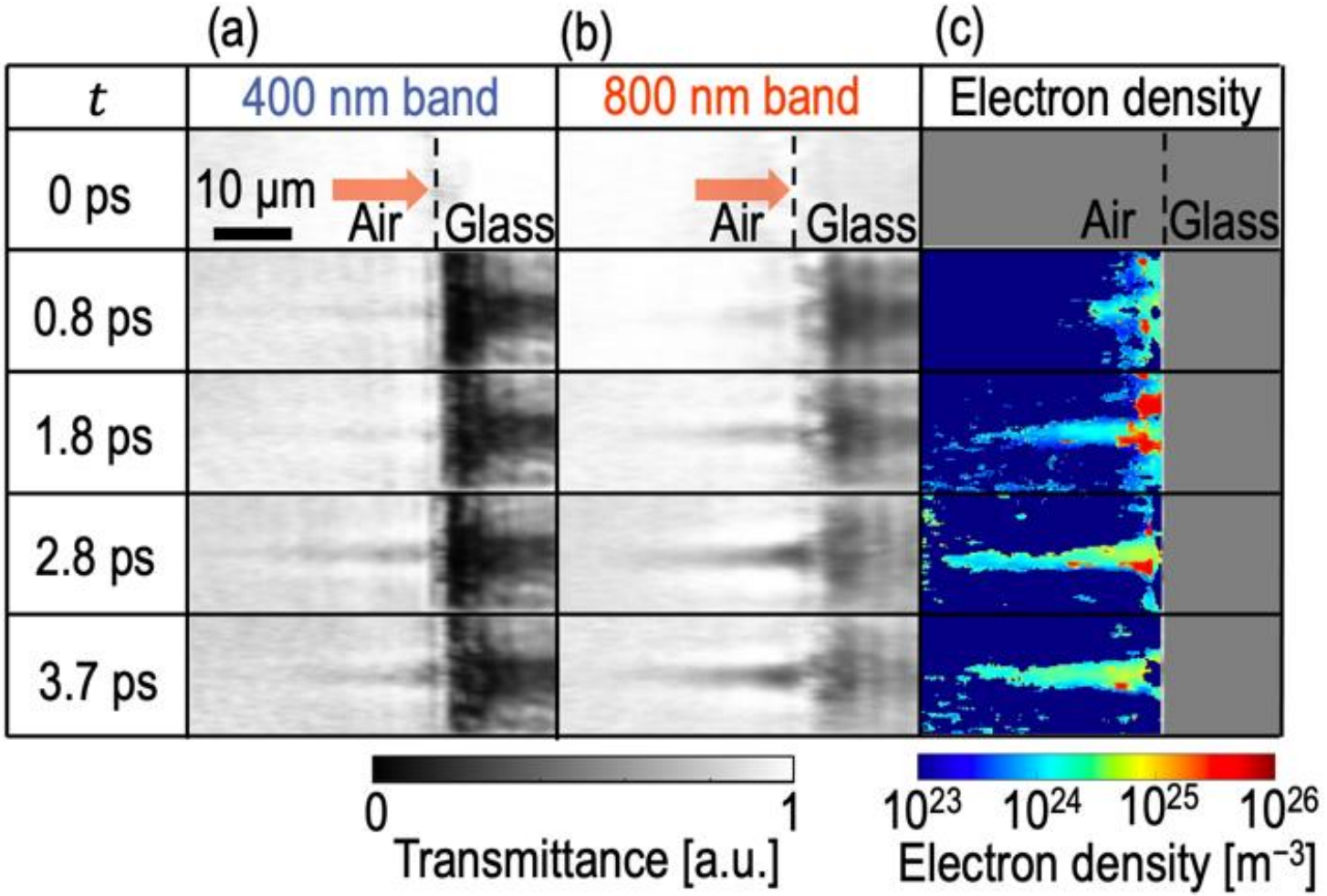


島田くん

島田ら，レーザー研究（2021）
Shimada *et al.*, *OPIC* 2021

プラズマ電子密度分布の計測





島田ら，レーザー研究（2021）
Shimada *et al.*, *OPIC* 2021

Thank you for listening

kei@bmpe.t.u-tokyo.ac.jp
https://sites.google.com/site/keinakagawa6