

審査の結果の要旨

氏名 中川 桂一

本論文は、衝撃波医療の進歩に貢献する内視鏡下手術へ適用可能な小型衝撃波発生装置の開発と評価ならびに、衝撃波現象の解析に適用可能な超高速イメージングシステムの開発を目的としている。

本論文は8章から構成される。第1章では、衝撃波医療に関連する生体組織・細胞に対して衝撃波が及ぼす機械的な刺激とその効果を概説し、その機序解明のために顕微鏡レベルでの生体組織内での衝撃波伝播の計測、特に高速イメージングの重要性と現段階での技術的限界を論じている。従来の高速度カメラの時間分解能が物理的要求であるフーリエ変換限界ではなく、機械的動作における慣性・電氣的応答速度・発熱など技術的課題により制限されていることを述べ、その間に大きなギャップがあり改良の余地が十分であることを説明し、既存の高速度撮影法の原理上の問題点を明示している。そして本研究の目的として内視鏡下手術へ適用可能な小型衝撃波発生装置の開発と評価ならびに、このような衝撃波現象の解析に適用可能な超高速イメージングシステムの開発としている。第2章では従来の体外式衝撃波発生装置を適用できない内視鏡手術においても使用可能な、小型の電気放電現象を用いた小型衝撃波発生装置の開発と性能評価を述べている。開発した装置は直径11mmの小型デバイスであり、スポット径4mm程度で衝撃波を集束し、平均圧力7.3MPaの圧力を発生できることを確認している。第3章では、開発したデバイスと同等の性能を有する実験用衝撃波発生装置を用いて、培養細胞に衝撃波を照射することで、照射部位に細胞膜への障害が発生することを実験的に確認している。また直径2-3 μ mのマイクロバブルの存在有無による衝撃波照射の効果を、生体を模擬した寒天試料を用いた実験で検討し、マイクロバブルを添加した場合には寒天試料に微小な突起が生じることを示している。このような衝撃波照射効果の解釈には細胞組織周囲・内部での衝撃波伝搬、それに伴うキャビテーションの発生などの関与を詳細に分析する必要があり、顕微鏡レベルの視野でのサブナノ秒でのシングルショットの撮影方式の開発が必要であると論じている。第4章では、提案する新規なシングルショット高速度撮影手法である **Spatiotemporal Mapping Photography** という手法について撮影原理を説明し、基本的な構成要素を挙げ

ている．光の時間的分散と空間的分散を利用し，動的現象の空間プロファイルの超高速連続照明と撮像素子上への射影を全光学的に行うことで，サブナノ秒という従来の高速度カメラの限界を大きく上回る撮影速度が実現できることを示している．本手法の実現に必要な，高速性を妨げないマルチスペクトラルイメージング法を提案し，理論解により撮影速度，露光時間，フレーム数，解像度および SNR の理論的性能を導出している．また物理的要求であるフーリエ変換限界が本手法の時間分解能にどのように与える影響について詳細な議論を加えている．第 5 章では，原理実証のため全 6 フレームの連続撮影を実現する高速度イメージングシステムを設計・開発について述べている．システムはフェムト秒チタンサファイアレーザ，パルスストレッチャー及び 4f 型波形整形器から成る **Temporal mapping device**，マルチスペクトラルイメージング法である **Spatial mapping device**，高感度冷却 CCD カメラおよびコンピュータから構成される．試作システムの時間的評価（高速性の評価）および空間的評価（イメージングの評価）を行い、ピコ秒・フェムト秒のそれぞれの時間領域にて，波長の異なるストロボ光列がシステムの照明系において得られていること、ミリメートルスケール (FOV: $3.3 \times 2.7 \text{ mm}^2$, $600 \times 490 \text{ pixels}$) およびマイクロメートルスケール (FOV: $148 \times 122 \text{ }\mu\text{m}^2$, $680 \times 560 \text{ pixels}$) にて取得した画像の解析により通常の光学系に近い空間分解能を持つことを示している．第 6 章では，開発したシステムを用い，ピコ秒の時間領域でフェムト秒レーザアブレーションにより発生したプルームの拡張の様子を，撮影間隔 15.3 ps (フレームレート 65.4 Gfps に相当)，露光時間 13.8 ps という撮影条件で捉え、プルームの拡張速度を算出している．フェムト秒の時間領域でのフォノンダイナミクスの観察では，フォノンダイナミクスの観察では， LiNbO_3 結晶内の **Impulsive Stimulated Raman Scattering** によるフォノン・ポラリトンの発生過程と伝播の様子を，撮影間隔 812 fs および 229 fs (フレームレート 1.23 Tfps および 4.37 Tfps に相当)，露光時間 1020 fs および 733 fs という撮影条件で捉えている．これらの実証は，ポンプ・プローブ法による繰り返し撮影では捉えることのできない，非反復現象な超高速複雑ダイナミクスが本手法により観察可能であることを示している．第 7 章では，細胞内衝撃波伝播の観察によるメカニズム解明のための開発した高速度撮影法の適用法、提案手法の改良と将来的なアプリケーションに関して展望を述べている．時間分解能の向上およびナノ秒領域への展開，画質向上，装置としての低コスト化やユーザビリティ向上のための改良について議論を行っている．最後に，第 8 章で結論を述べている．

本論文は内視鏡手術へ適用可能な小型衝撃波発生装置を提案し，細胞組織に対して生物学的な効果を与える上で衝撃波発生装置として十分な性能を有することを示している．またこのような衝撃波の生体作用を解析するために必要と

なる高速度撮影手法として、観察対象の空間プロファイルを時間領域から空間領域へマッピングすることで、従来の高速度カメラの時間分解能を超える高速度イメージングを実現した。これは非反復的なサブナノ秒複雑ダイナミクス of シングルショット撮影を実現する超高速度イメージング手法に基礎を与えるものであり、衝撃波の生体作用の解明や超高速科学の進歩に寄与する成果を与え、精密工学の進歩に寄与するものと判断される。

よって本論文は博士（工学）の学位請求論文として合格と認められる。