

審査の結果の要旨

氏名 周拓

本論文は、蛍光プローブを用いた生体における分子イメージング技術分野の計測技術の一つである反射式蛍光トモグラフィに関連して、ビーム状のレーザを励起光として使用し、その位置を変化させながら計測した蛍光画像と、既知の光学散乱特性を持つ薄い層を人為的に設置した条件下で同様の手順で計測された蛍光画像を用いることで、光散乱物体内に存在する蛍光物質の位置と分布を従来法より優れた精度で推定する手法の提案と、その原理検証と推定性能に関する検討を行っている。

本論文は7章から構成される。第1章では、治療支援・病理診断における分子イメージングの意義、使用される分子プローブ、画像計測手法を概説し、その中で蛍光計測に代表される光計測手法の既存研究を文献的に考察している。そのうえで本研究が対象とする蛍光トモグラフィの手法の概要を述べ、本論文で取り扱う反射式の蛍光トモグラフィは透過光計測ではなく、対象試料の大きさや、内視鏡等の医療機器への適用に適していることを述べている。そしてトモグラフィの技術課題を分析し、本研究の目的を反射式蛍光トモグラフィにおけるより精度の高い蛍光体の深さの推定手法の開発、位置推定のバイアスが少なく、過度にスムージングされない蛍光体分布の推定を可能とする逆問題手法の開発、生体組織への適用を想定した必要な手法の検討としている。

第2章では提案手法の概要を述べている。励起光入射位置と蛍光計測位置を様々変えて光路長を様々に変化させ計測を行うことで蛍光体の深さを推定する **Source-Detector Separation** という既存手法とは異なり、既知の光学散乱特性を持つ薄い層を人為的に設置して計測を行うこと（深さ摂動法）で類似の効果を得ることができることと、この方法による計測原理を説明している。また、深さ摂動に用いる PDMS（シリコーンの一種）に TiO_2 を混ぜて成形した薄い膜状の **Perturbator** について説明している。次に推定した蛍光体の重心位置の推定情報を逆問題解法の **regularization term** の重み係数の設定に応用する手法を述べている。更に最終的な高解像度での逆問題解法において低い解像度で得た推定結果を初期値にし、蛍光色素分布の空間位置に従って **regularization term** を変化させる **Spatially Varying Regularization** 法を用い、過度な平滑化を抑制し、よ

り適切と考えられる境界を得ることを説明している。

第3章では本研究で用いた実験装置の説明と基本特性評価の結果を示している。

第4章では均一な生体組織による光吸収、散乱特性を模擬した3次元数値モデルを用いた数値シミュレーションと蛍光色素インドシアニンググリーン (ICG) を封入した毛細管を生体の光散乱・吸収を模擬する *intralipid* とインクを分散させた液体ファントム中に沈めたものを計測対象とする実験系で評価している。その結果提案手法が既存の *source-detection separation* 法より優れた蛍光体位置計測が可能であることを示している。

第5章では第2章で提案した逆問題解法に深さ摂動法で用いた蛍光体位置推定結果を先見情報として用いる手法による蛍光体分布推定性能を数値シミュレーションならびに PDMS に *intralipid* とインクを分散させた生体組織模擬ファントム内にガラス毛細管 (内径 1.1mm) に封入した ICG を設置し、その空間分布を推定する実験で評価している。先行研究である *L-curve* 法による *regularization term* の重み決定による逆問題解法に比べ、蛍光色素分布の *profile* やその体積をより良く推定できることを示している。

第6章では、スライスされた肉片に PDMS に ICG を分散させた固体蛍光体を挟んで設置し、スライス肉片を重ねる枚数を変えることで深さを変えた試料を対象に実験を行い提案手法による蛍光体推定を行っている。深さ約 1 cm 程度まで平均で深さ推定誤差 0.3~0.5mm、体積推定誤差 30%程度で蛍光体分布推定が可能であることを示している。実際の生体試料を用いた推定では組織の光学散乱、吸収特性の空間的不均一性が推定結果に影響することに言及している。

第7章では生体組織での計測に提案手法を適用する上での課題として血管などの光学特性が大きく異なる組織の影響はこれが表層付近の浅い位置の場合、推定精度を劣化させるが、励起光分布が十分に拡散する領域に存在する場合は影響が限定的であること、背景自然蛍光の存在は推定精度に影響を与えることから、高性能の強い信号を与える蛍光プローブの開発が反射式蛍光トモグラフィーの実用化には重要であることを指摘している。また、提案手法を適用する上で仮定する生体組織の吸収、散乱特性屈折率の値の正確さの影響をコンピュータシミュレーションで検討している。そして最後に本論文の結論を述べている。

本論文は光散乱媒質内に置かれた蛍光物質の位置推定法のための *depth perturbation* (深さ摂動) 法を提案し、従来の反射式蛍光トモグラフィーでの深さ推定能力が数 mm であったものを約 1 cm 程度の深さまで推定可能であることを明らかにした。また蛍光色素の空間分布を再構成するのに深さ摂動で求めた推定位置情報を拘束条件として逆問題解析において考慮することで推定分布の深さ方向の推定誤差を従来法に比べて低減できること、更に推定分布が過剰

に平滑化されることを抑制するために推定位置情報を **Spatially Varying Regularization** に活用する手法を提案し蛍光物質分布の輪隔を従来法に比べて良く保存した形で色素体積の推定誤差 30%程度で推定できることを示した。

本論文の内容は生体の機能診断への活用が期待される反射式蛍光トモグラフィーに関する新たな知見を与えており、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。