2023/09/28
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
固体物理学講座
講師　西沢　望

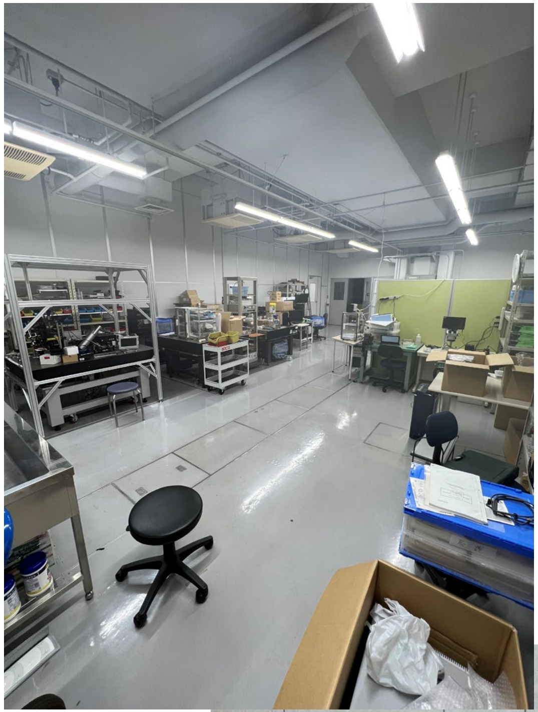
西沢Gの概要

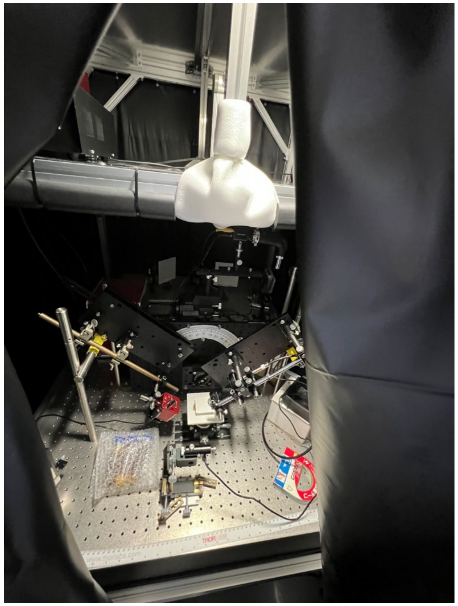
研究分野
- 生体光学
- 半導体光スピントロニクス
  (スピンフォトニクス)

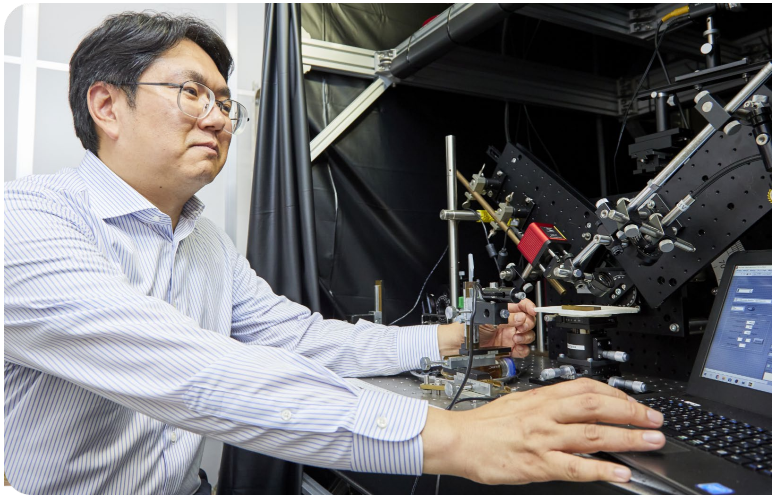
昨年7月着任
現在学生4名(B4)

研究室(居室)　S-305
実験室　S-101

https://nozomi-nishizawa.com/





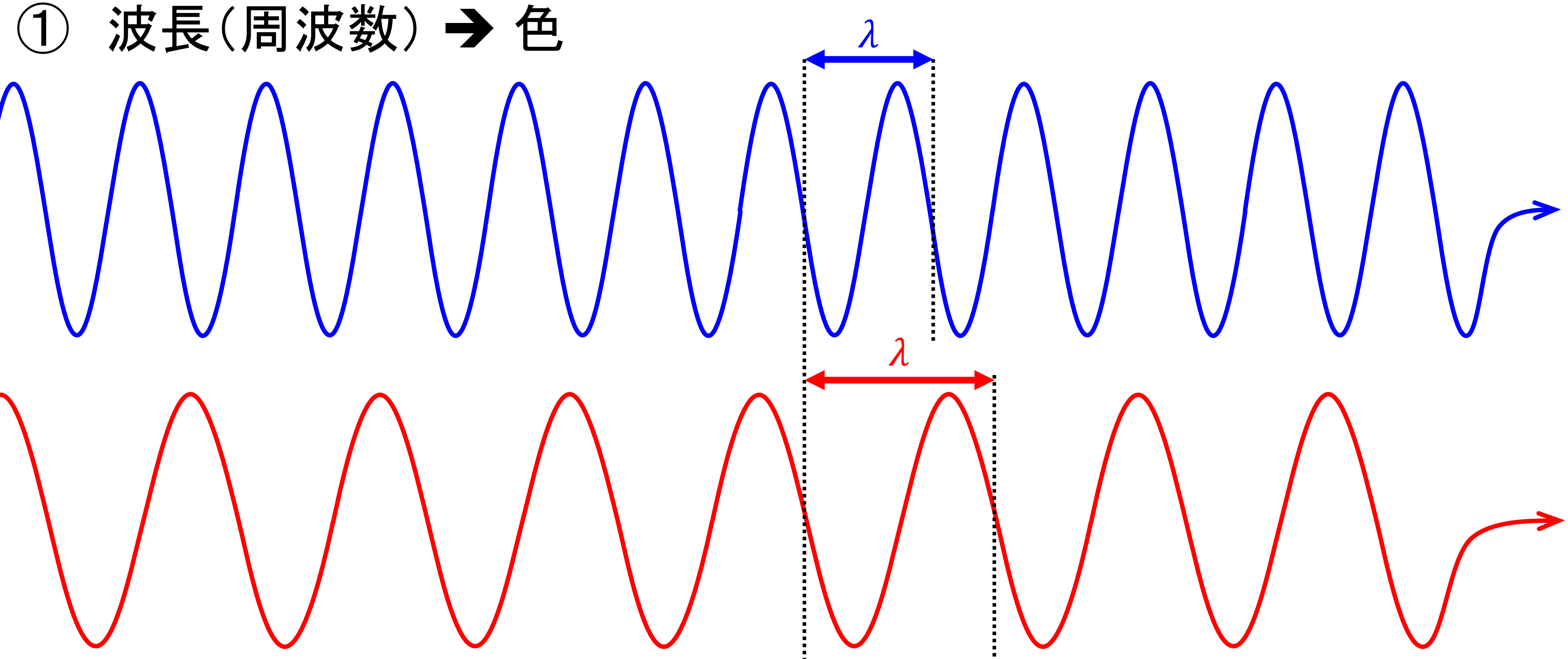


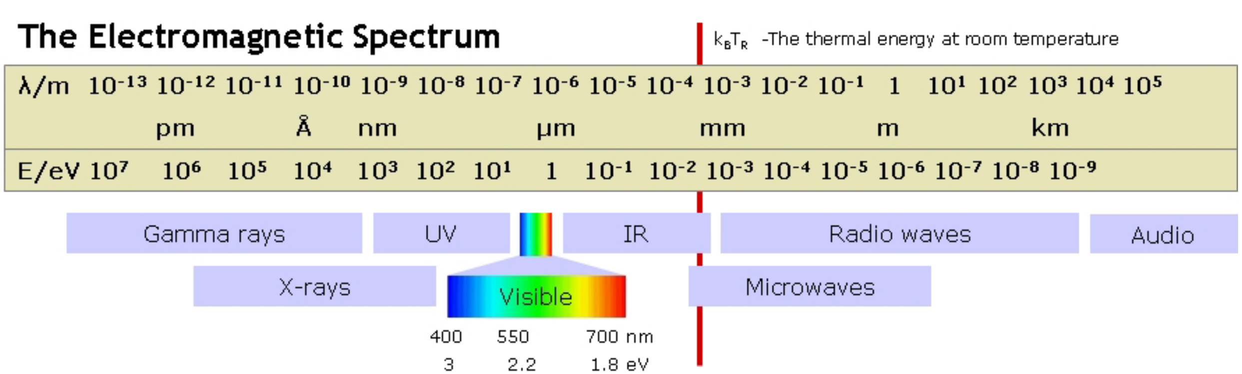
Outline

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

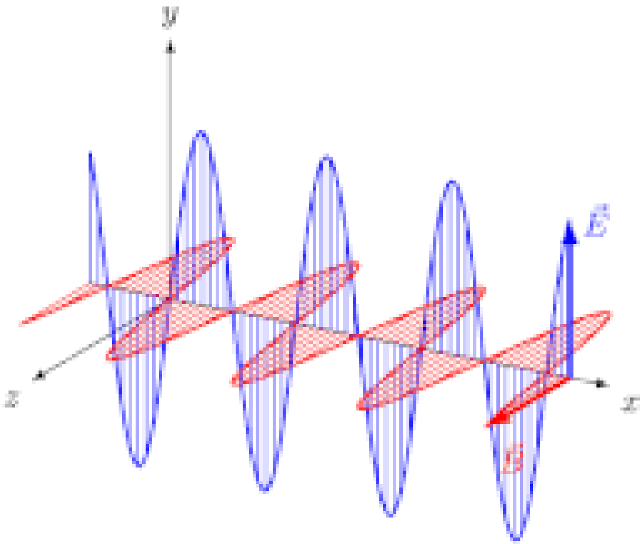




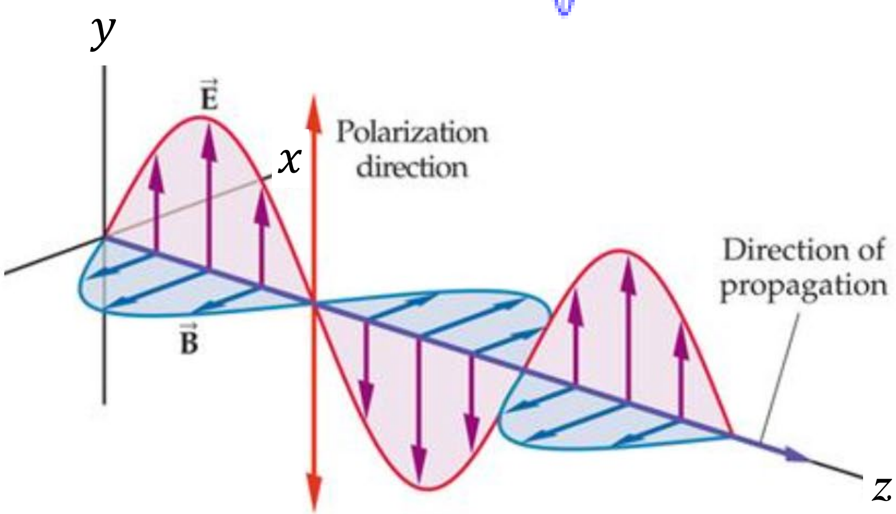
② 振幅 ➔ 強度

③ 偏光

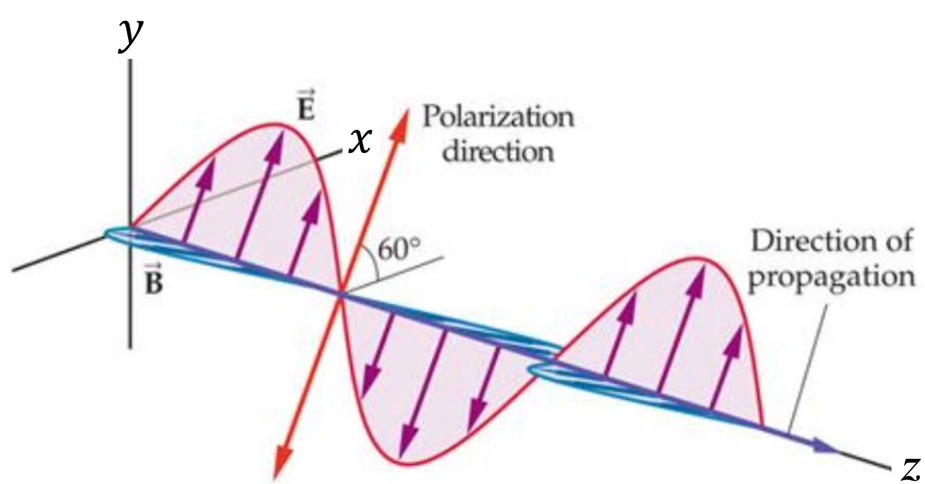
偏光とは何か



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



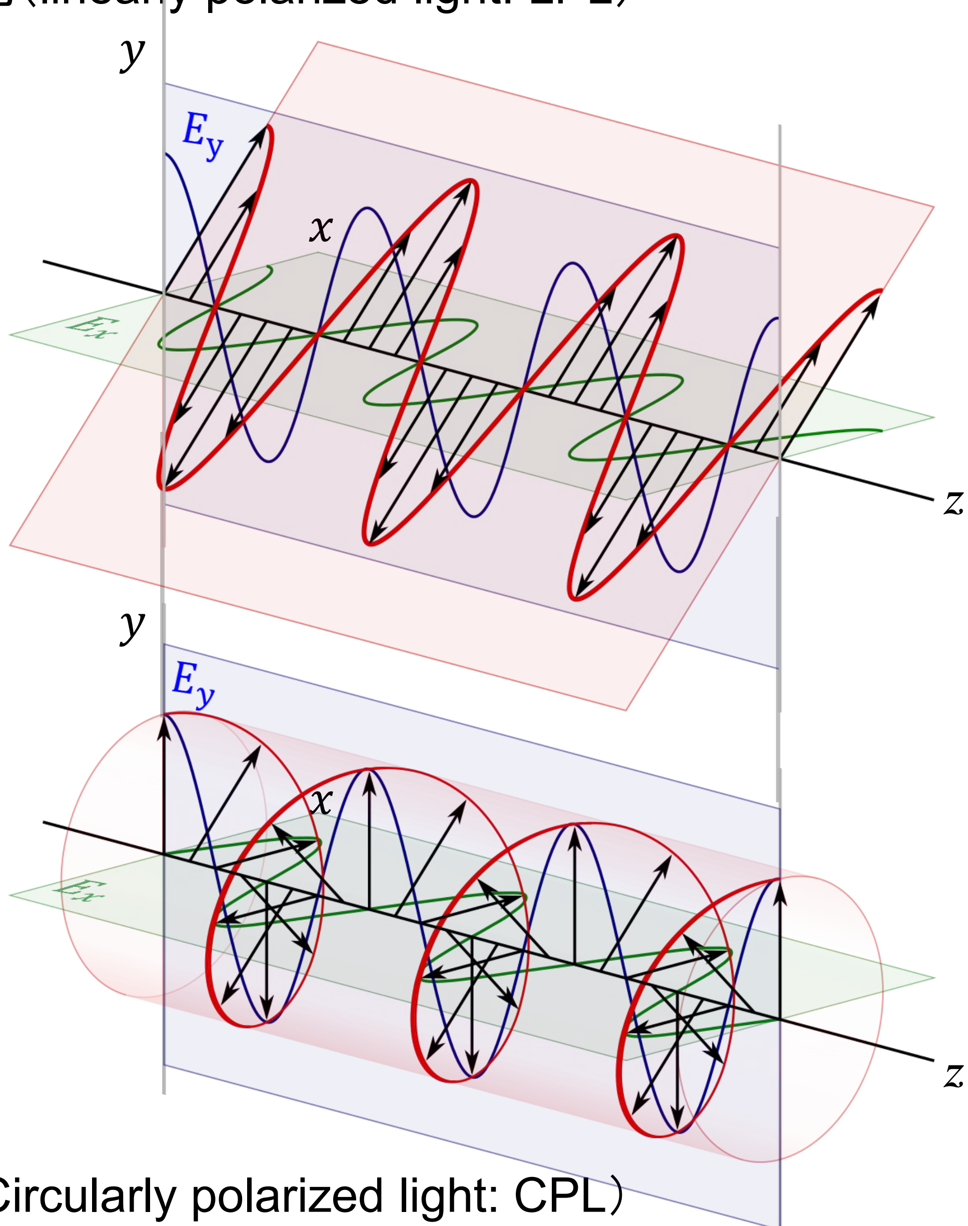
This wave **is polarized** in y -direction

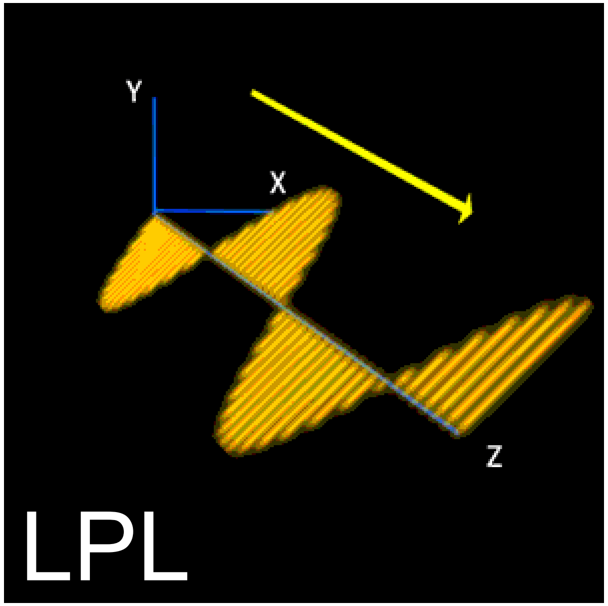


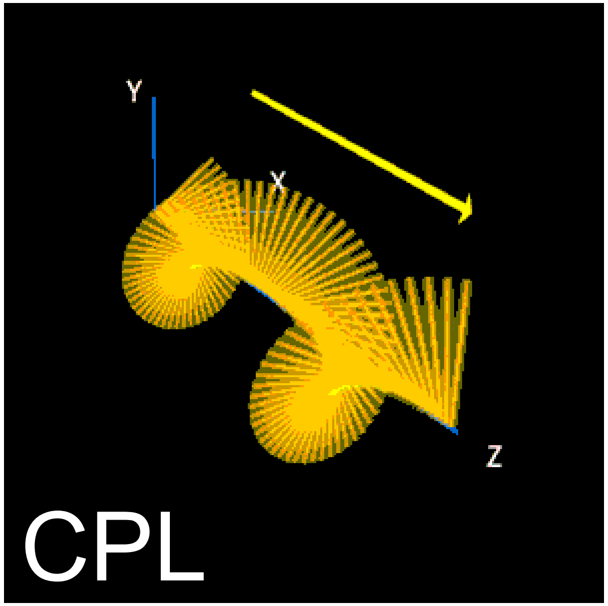
This wave **is polarized** in a direction at an angle of 60° with x-axis

直線偏光と円偏光

直線偏光（linearly polarized light: LPL）

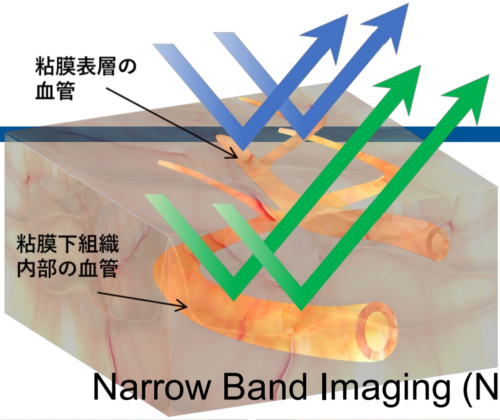






円偏光（Circularly polarized light: CPL）

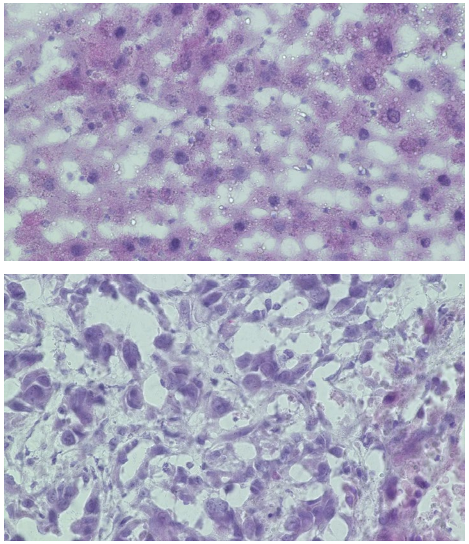
生体観察技術と偏光

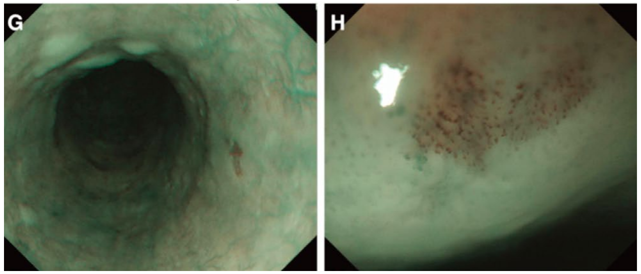


Narrow Band Imaging (NBI)

光の特性を用いた生体観察

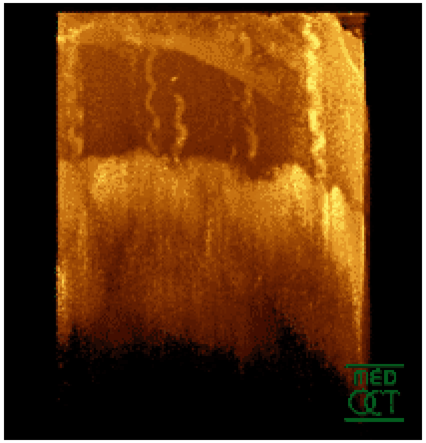
- **振幅(強度)**
- **波長(周波数)**
- 偏光(位相)

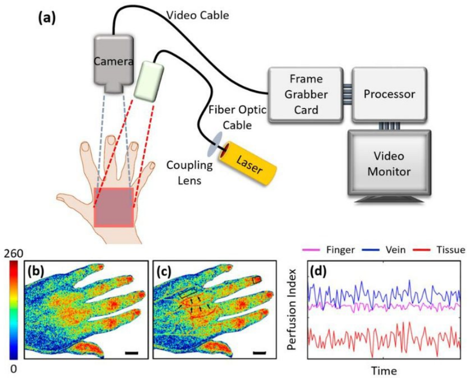


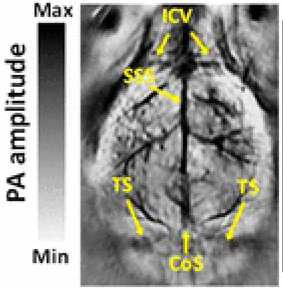


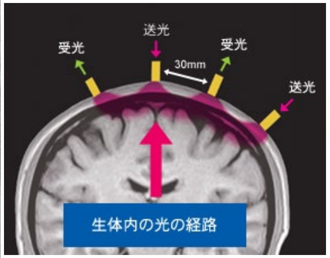
V. Backman *et al*., IEEE J. Se. Top. Quantum Electron. **5**, 1019 (1999)
R. A. Weinberg “the biology of CANCER” 2nd edition.
M. Muto *et al*., J. Clin. Oncol. **29**, 1566 (2010)

- 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





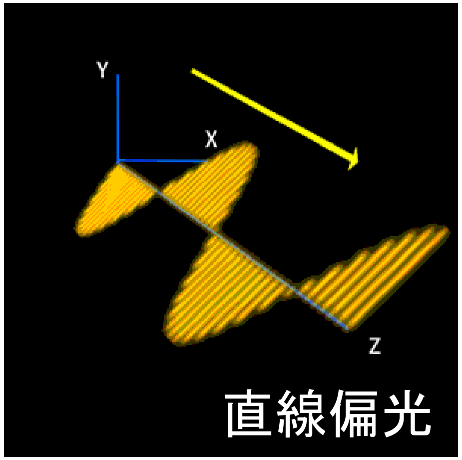


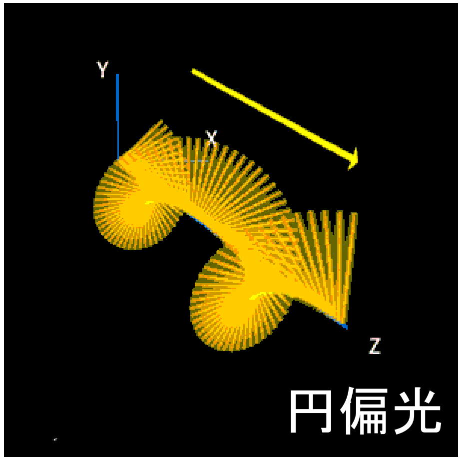


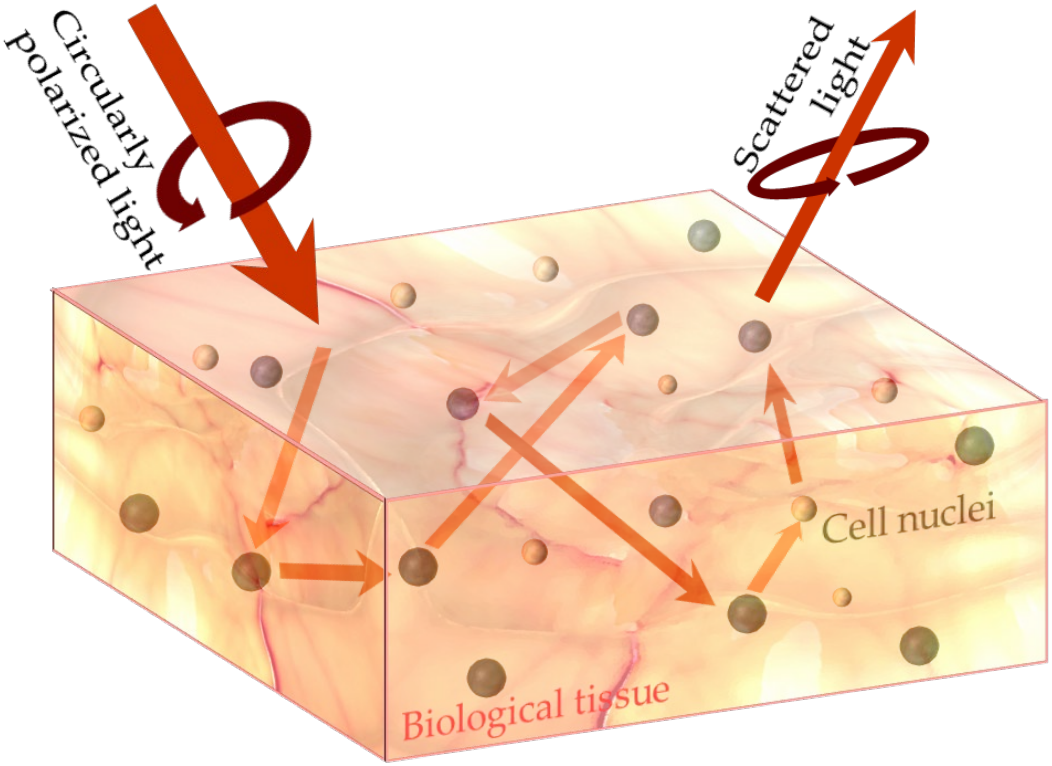
A. J. Deegan, *et al.,* Phys. Med. & Bio. **64** 07TR01 (2019).
C. Lee *et al.*, “Multifunctional Photoacoustic Tomography” Springer (2017).

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）

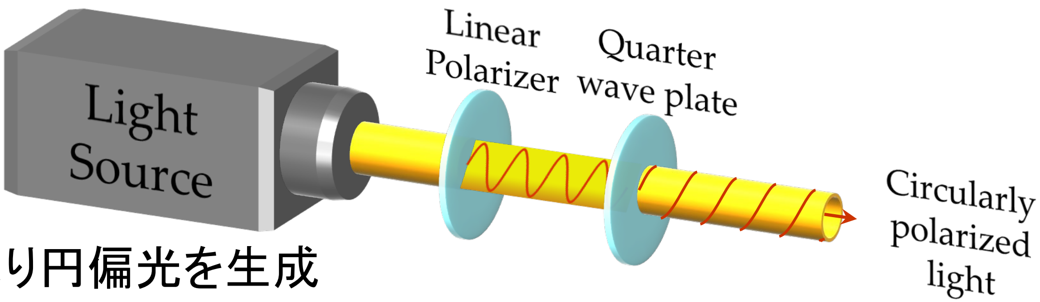
→ 散乱体の大きさ、密度、分布
→ 生体組織の構造、近接組織の差異の情報
→ **腫瘍の検出や前がん病変の検出に有効**

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

応用上の課題と円偏光発光ダイオード

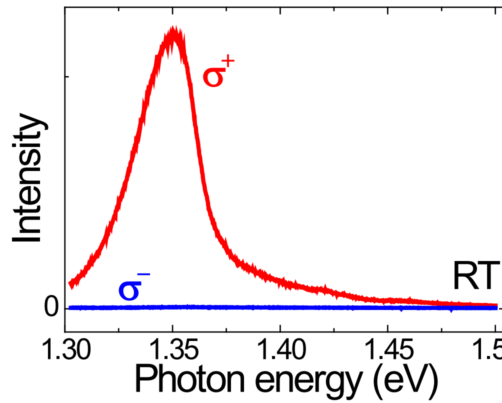
円偏光の応用上の課題

実用的な光源の欠如



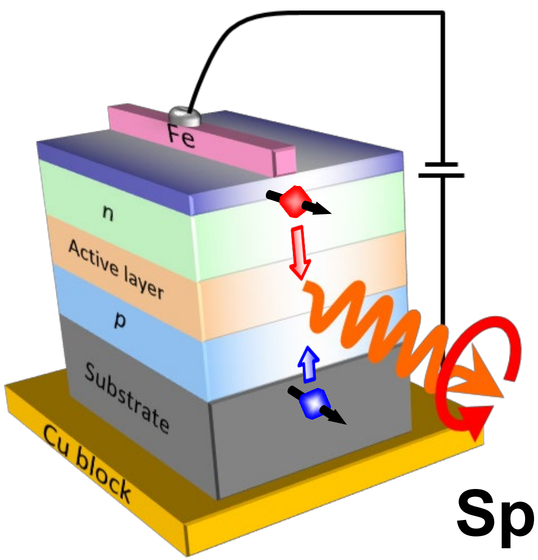
光源に加えて複数のフィルターにより円偏光を生成
また、偏光特性の制御には機械的な回転機構などが必要
→ 空間的、エネルギー的にロスが大きい
→ 生体観察においては使用環境が体外に制限されてしまう

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

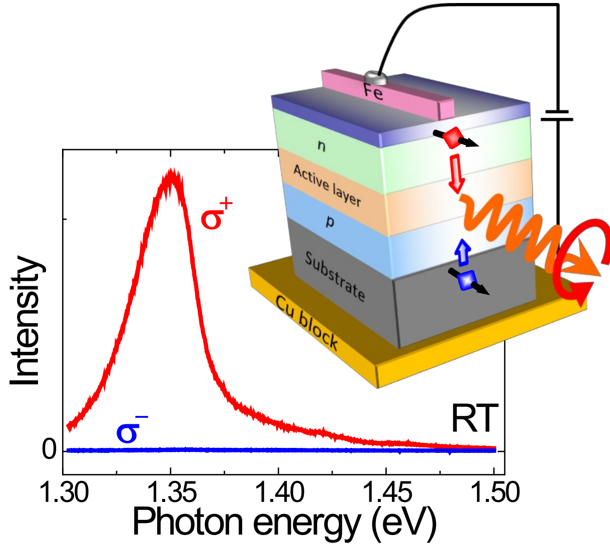
N. Nishizawa *et al.*, APL **104**, 111102 (2014)
APEX **11**, 053003 (2018)

H. Ikeda *et al.*, JMSJ **38**, 147 (2014)
R. Roca *et al.*, JJAP **56**, 04CN05 (2017)

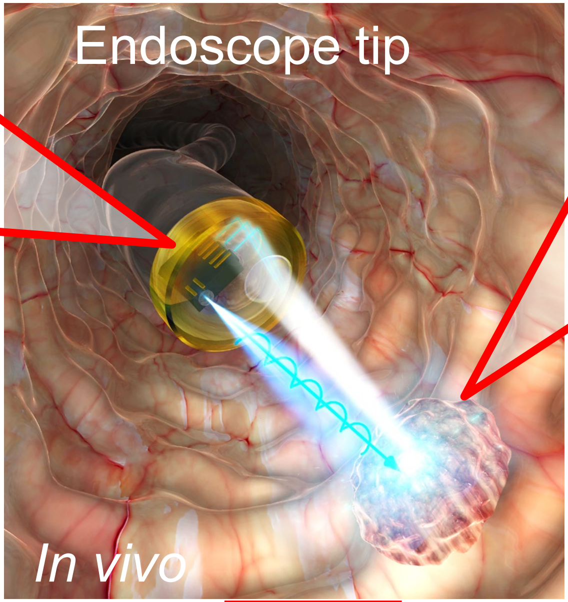
Spin-LEDにより円偏光の生体観察応用に活路

円偏光発光ダイオードとの融合

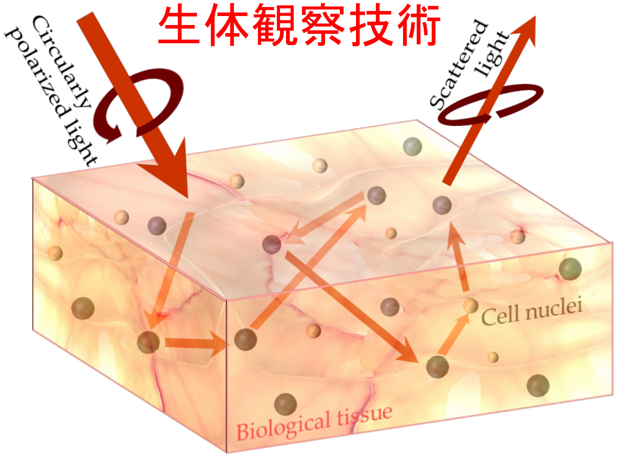
円偏光発光ダイオード



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

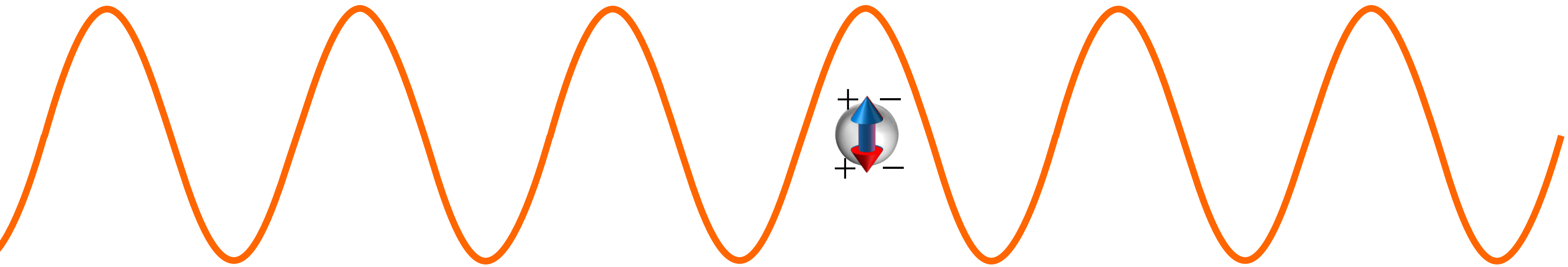
2. この技術を検出を実現するには

電磁波（光）の散乱とは

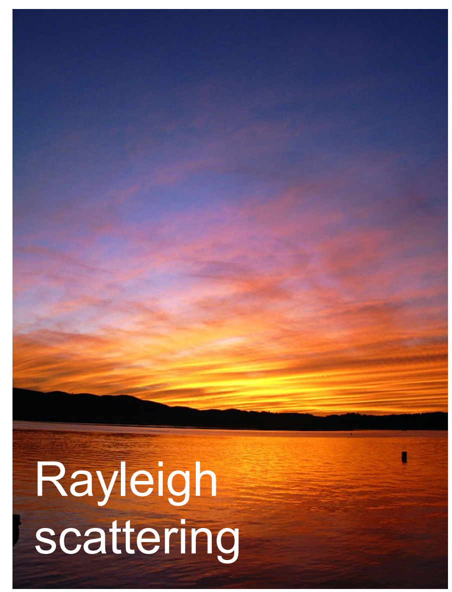
入射光によって励起された電気双極子の振動から二次波が放出される現象

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 ($\lambda \leq a$)

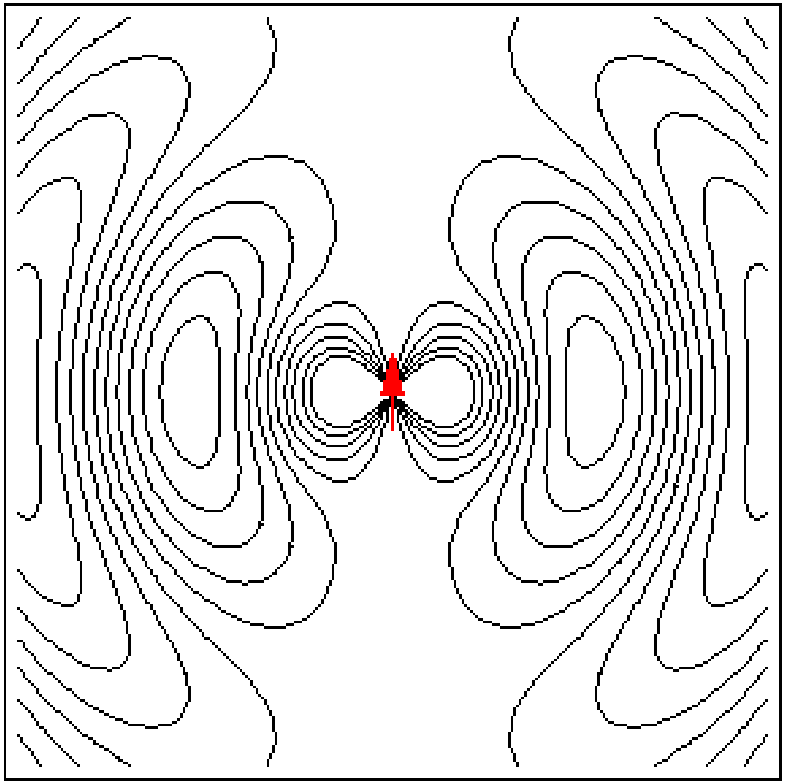


- 単一の双極子が励起
- 等方的な散乱パターン
- 波長に依存

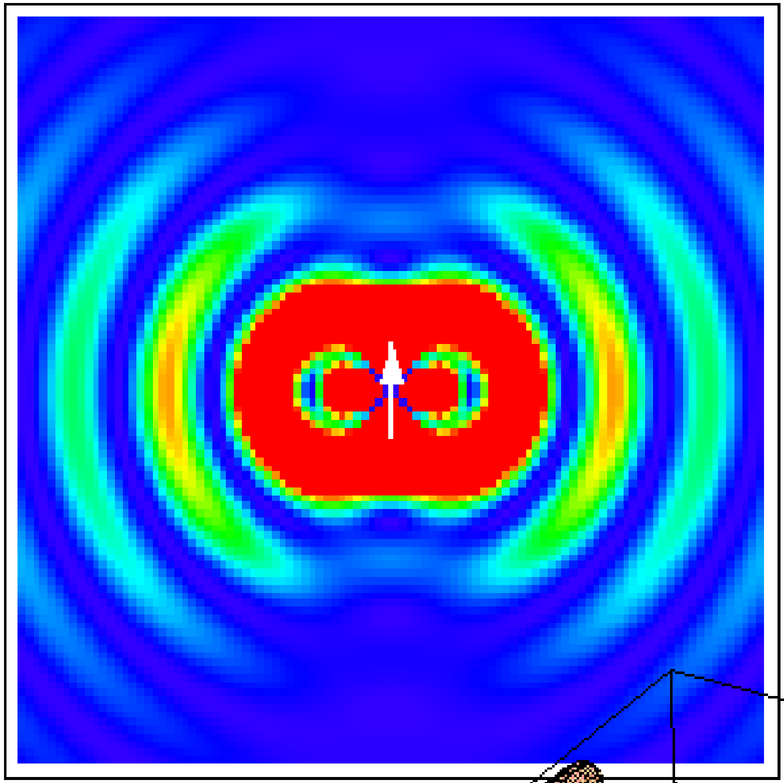


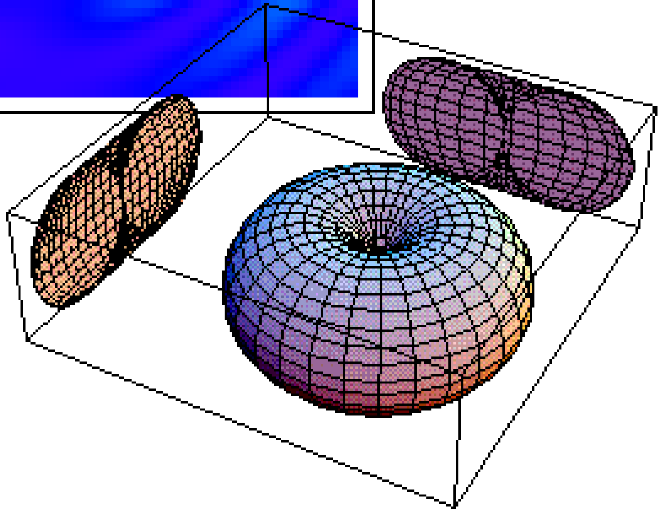
微小ダイポールからの放射

電気力線



放射エネルギー分布





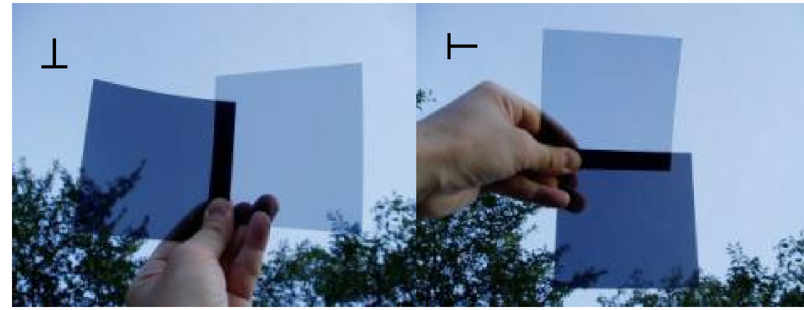
http://www.takuichi.net/hobby/edu/em/small_dipole_tran/index-j.html

空の偏光(散乱の偏光依存性)

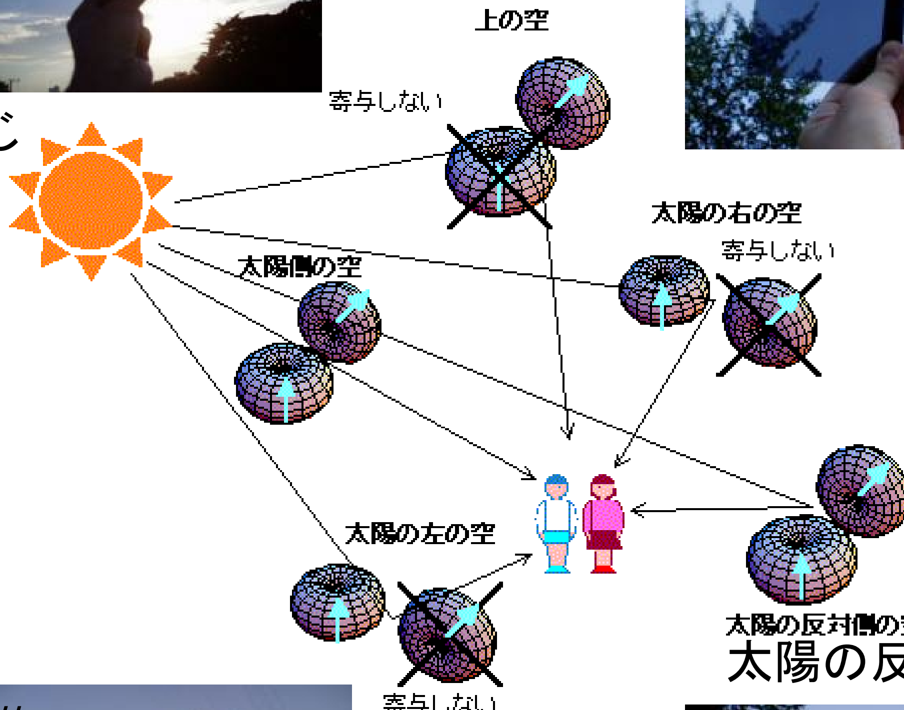
太陽側の空

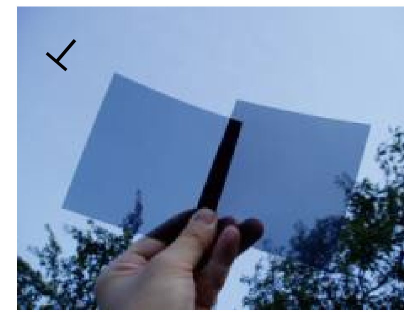
色は同じ

真上の空



色が異なる





色は同じ

太陽の左の空

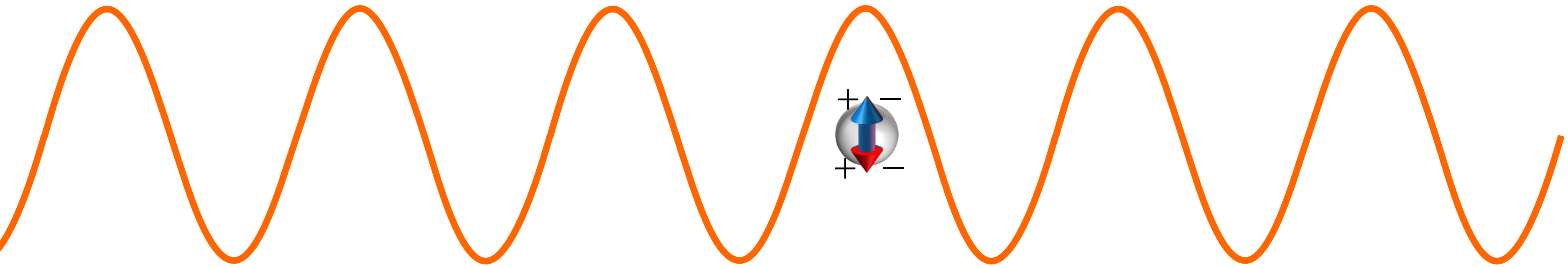
色が異なる　　色は同じ

太陽の反対側の空

色は同じ　　色は同じ

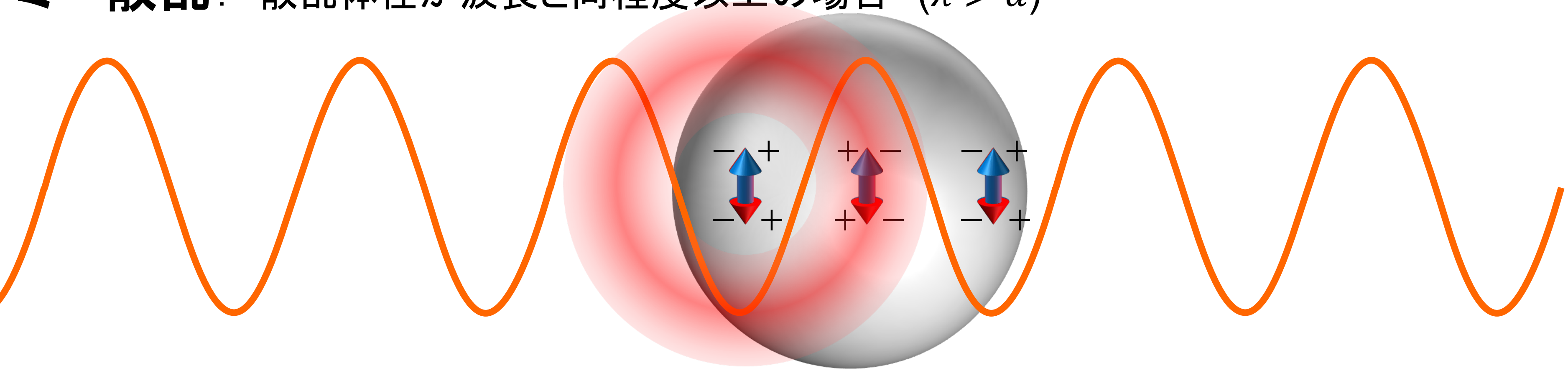
ミー散乱と散乱体の径との関係

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



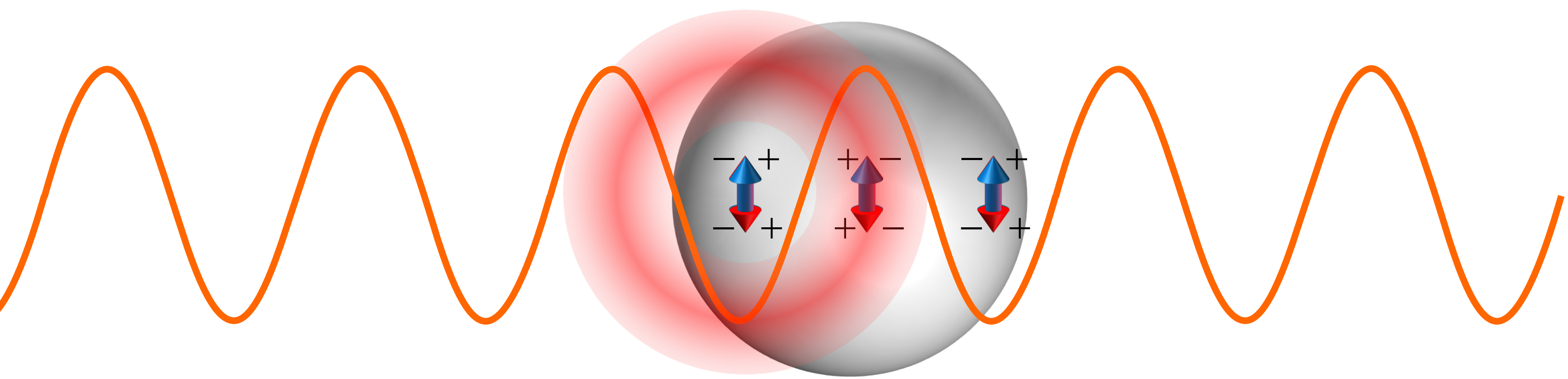
- 単一の双極子が励起
- 等方的な散乱パターン
- 波長に依存

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



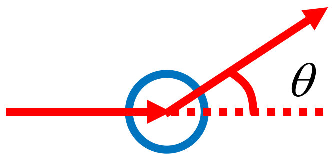
- 複数の双極子から異なる位相の散乱光が出射
- 前方散乱により複雑な散乱パターン
- **散乱光の偏光状態は散乱体径（と波長の比）に強く依存する**

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

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

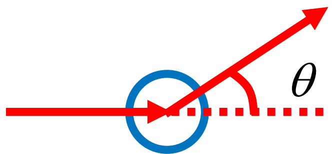
Parameters
Refraction factor of particle : $n_{particle} = 1.59$
Refraction factor of medium : $n_{medium} = 1.33$
Wavelength : $\lambda = 950$ nm
Data number : 100000

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

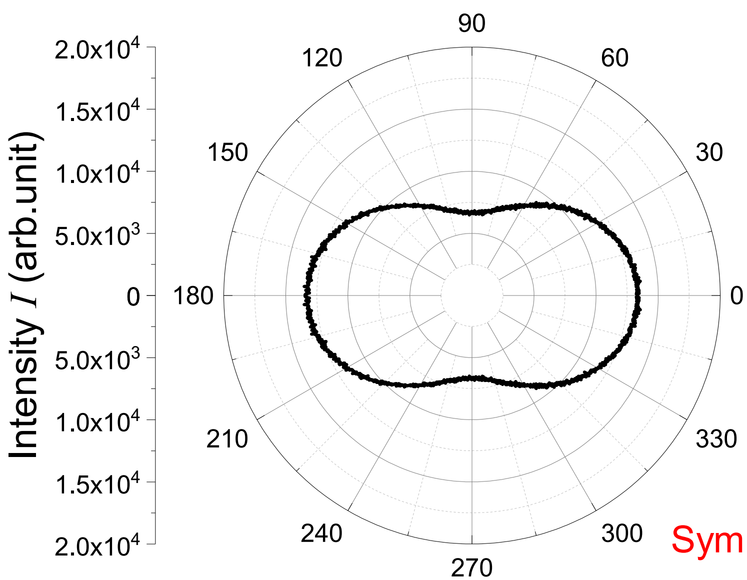
$$\begin{pmatrix} I' \\ Q' \\ U' \\ V' \end{pmatrix} = \boldsymbol{M}(\theta) \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix}$$

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

<u>Rayleigh scattering regime</u>

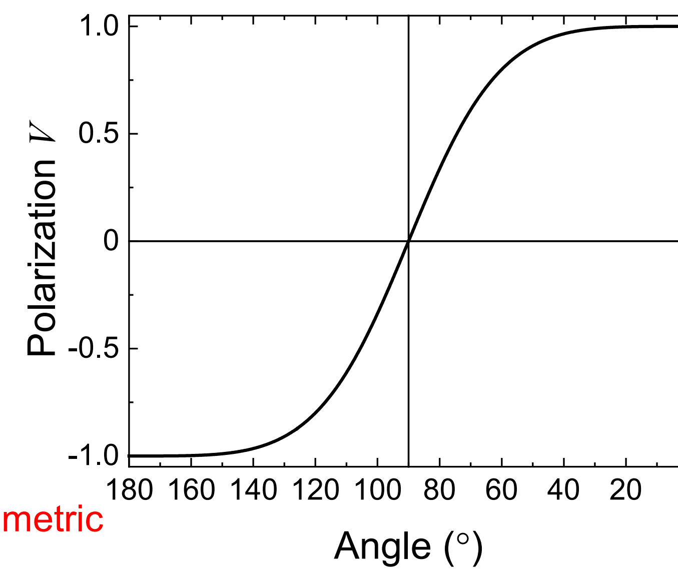
Small particle
$a = 0.01$ μm

Intensity (linear scale)



Symmetric

Circular polarization (V)



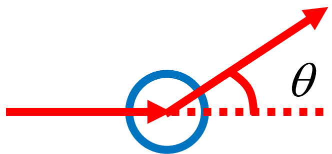
単散乱 Mie散乱領域

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

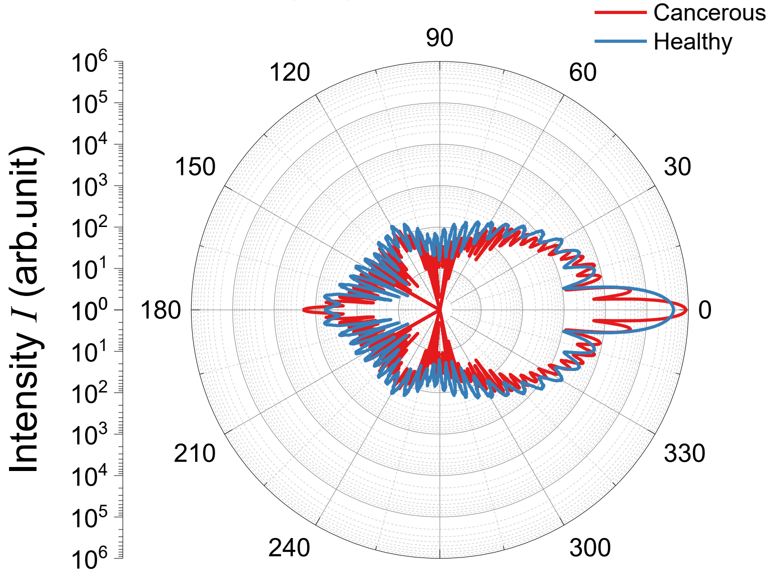
Mie scattering regime

Small particle

$a = 5.9$ μm (normal cell)

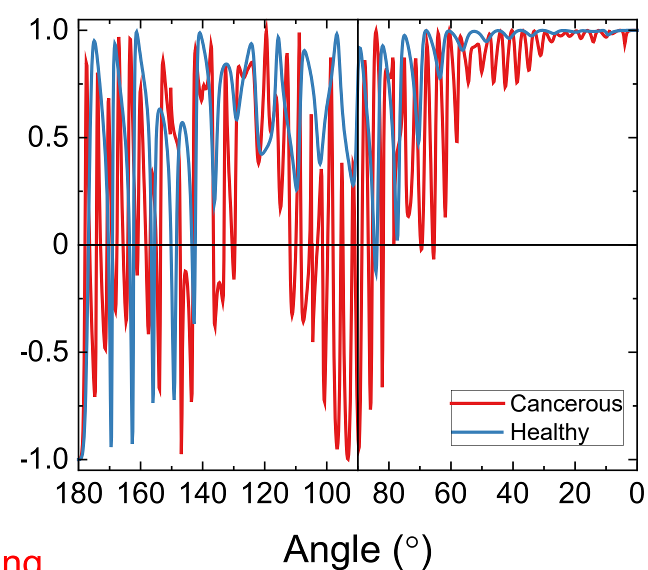
$a = 11.0$ μm (carcinoma cell)

Intensity (logarithmic scale)



Forward scattering is dominant

Circular polarization (V)

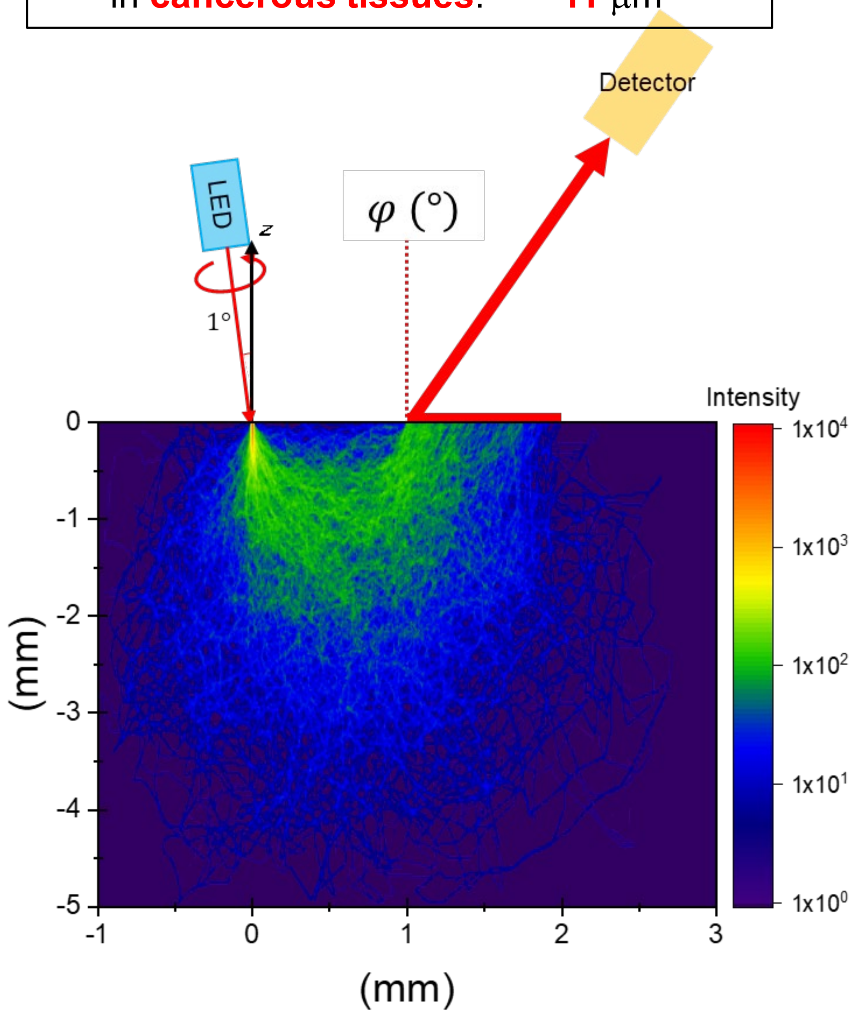


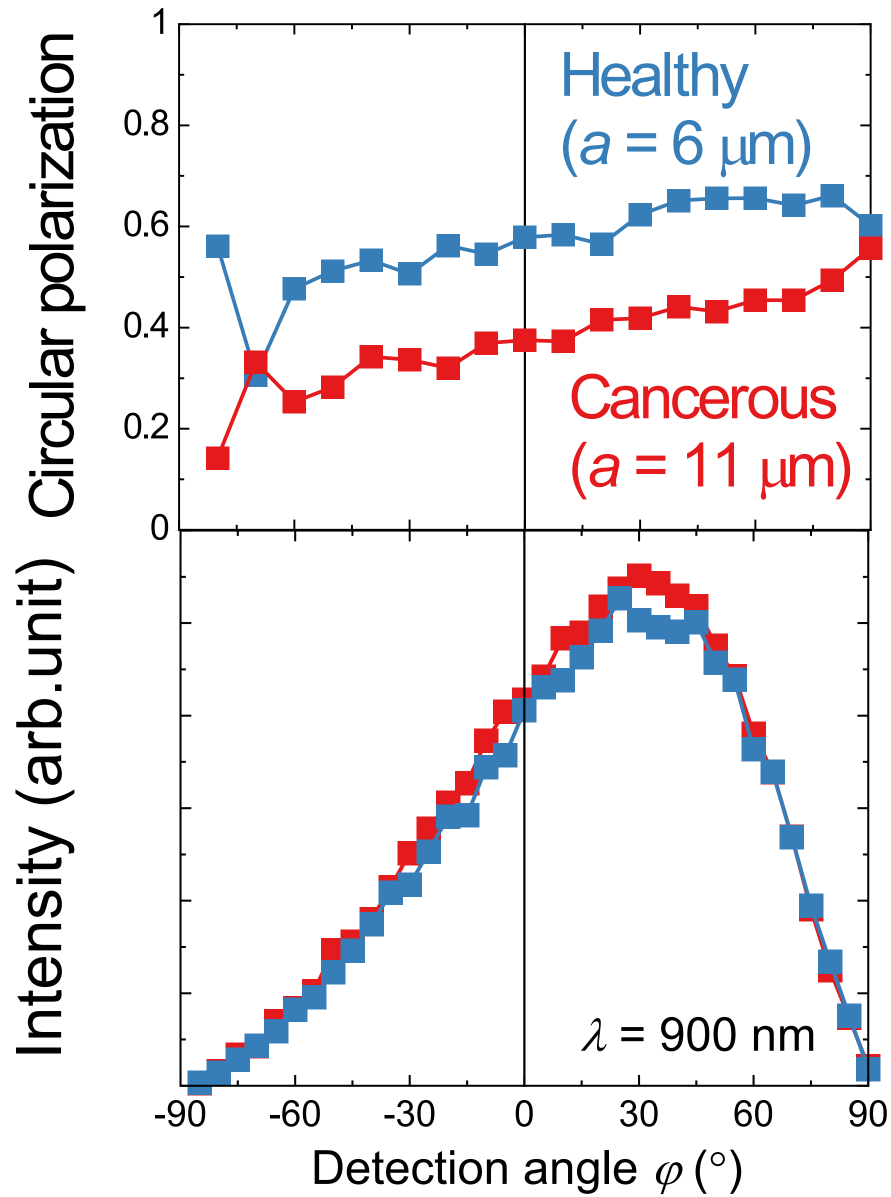
モンテカルロシミュレーション

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

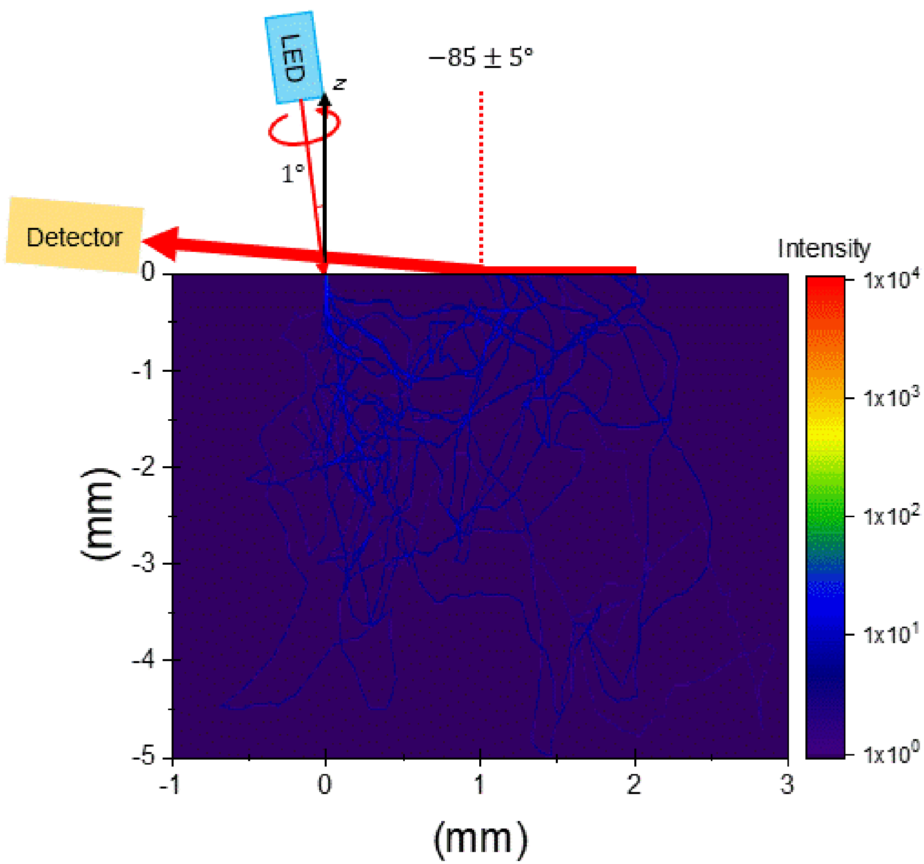


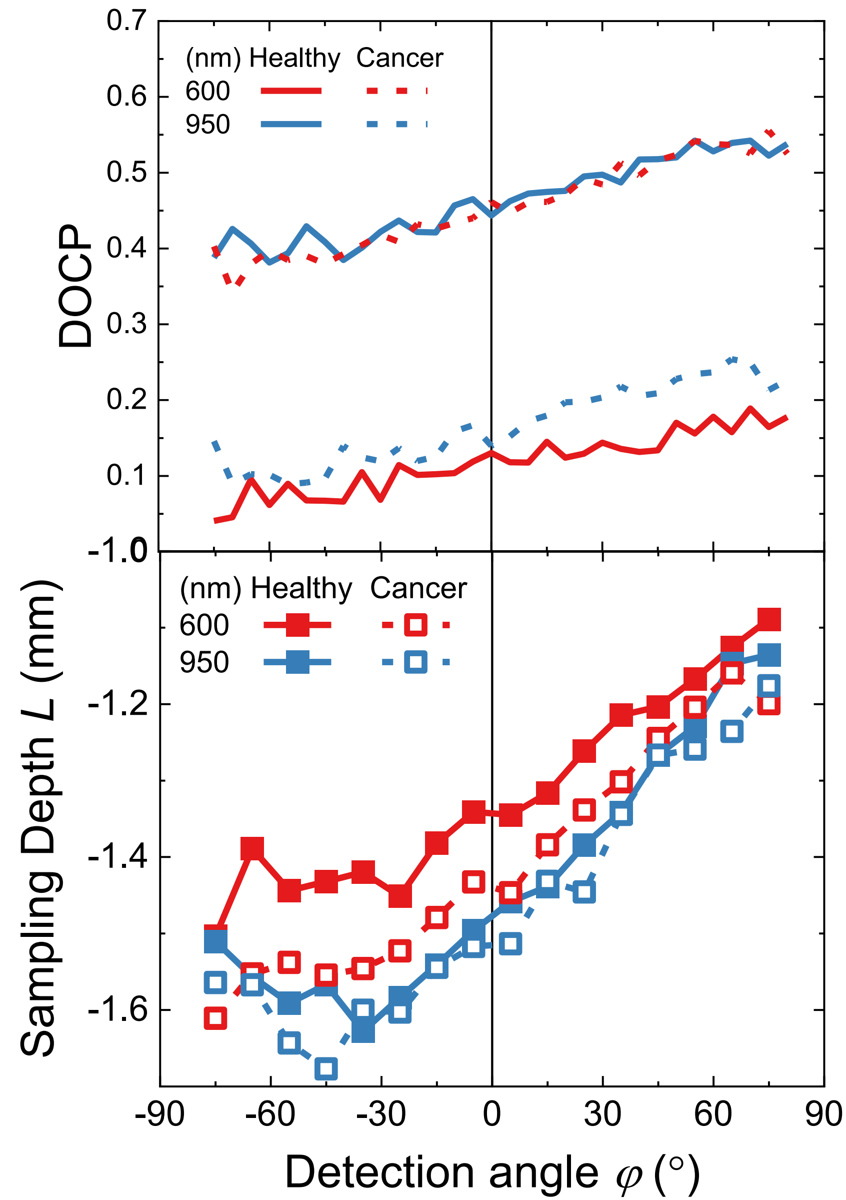


散乱深さ

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

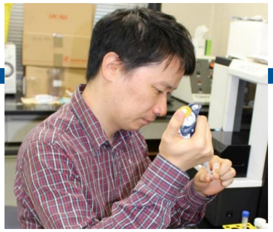




2. この技術を検出を実現するには

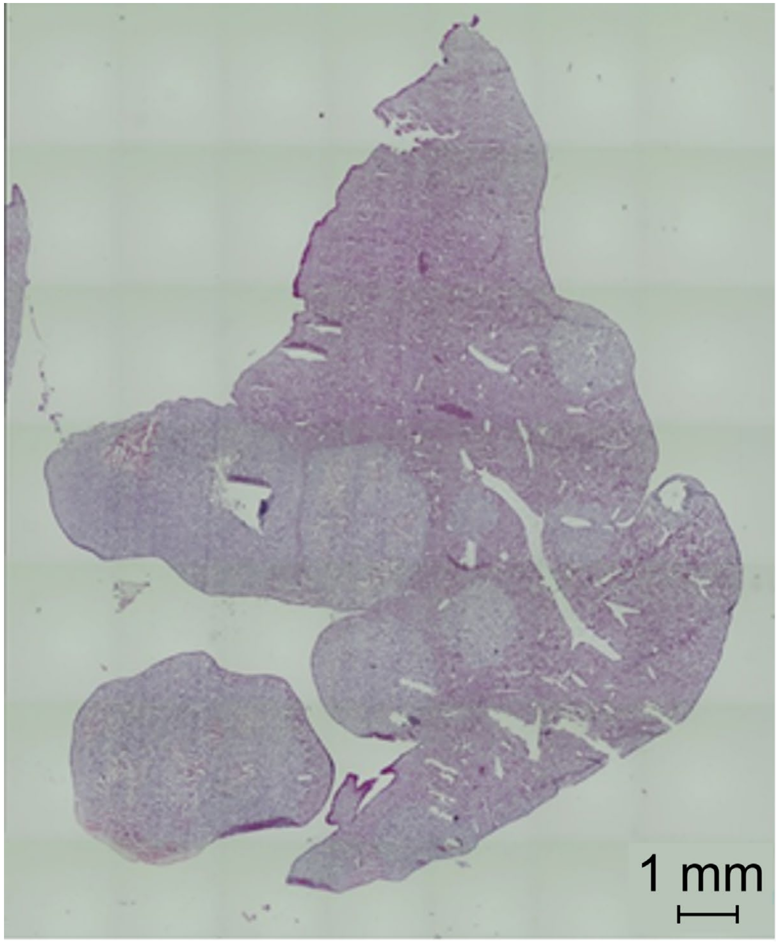
Bio-tissue samples

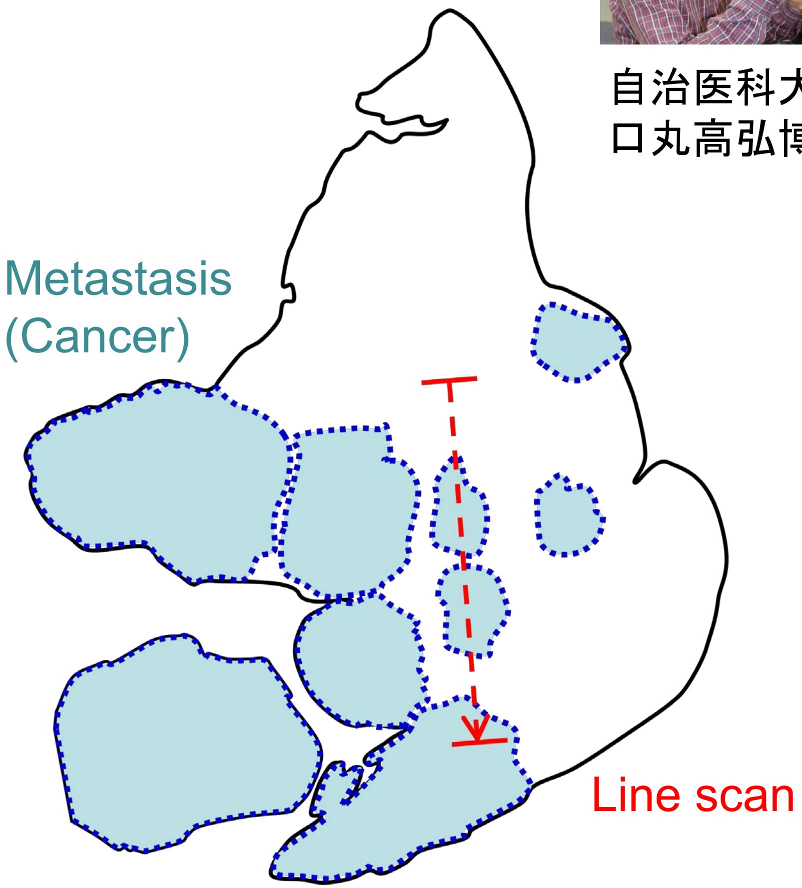
Nishizawa *et al.*,
J. Biophotonics.**14** 202000380 (2020).



自治医科大学
口丸高弘博士

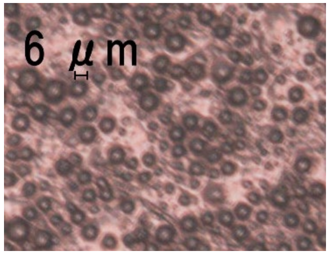
ヒトすい臓がん細胞SUIT2を脾臓から移植して、47日後に摘出した肝転移検体





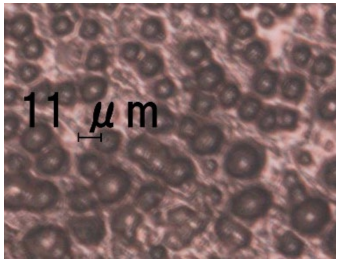
Healthy

3~7 μm



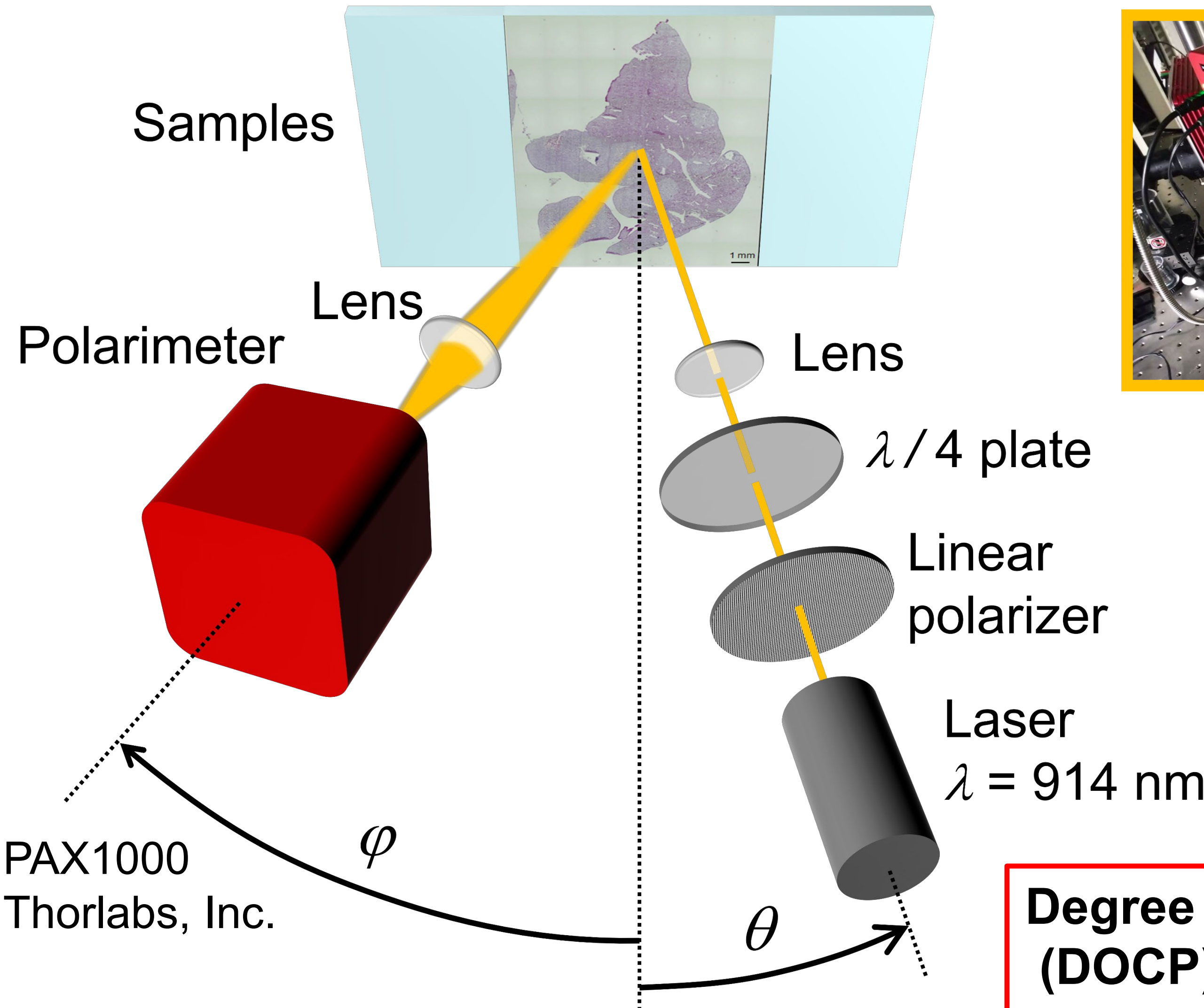
Cancer

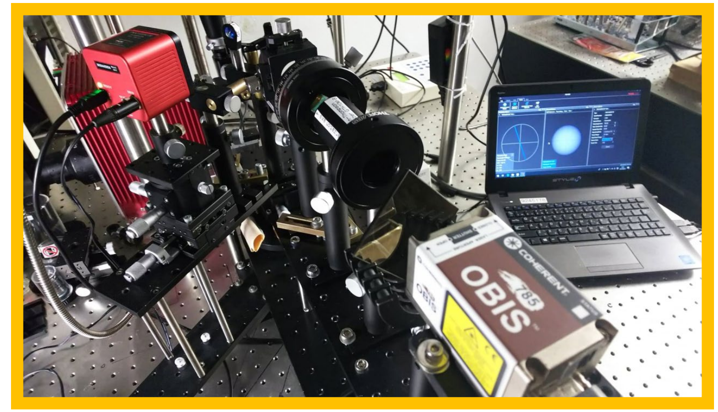
4~12 μm



Optical setup

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





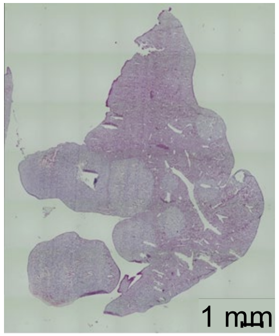
Degree of circular polarization (DOCP)

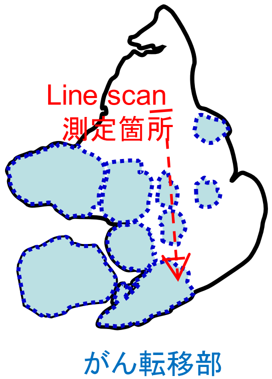
$$DOCP = \frac{S_3}{S_o}$$

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

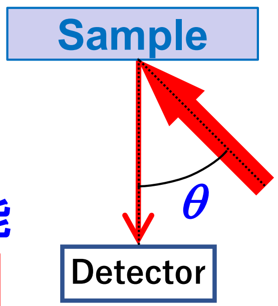
Line scan

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





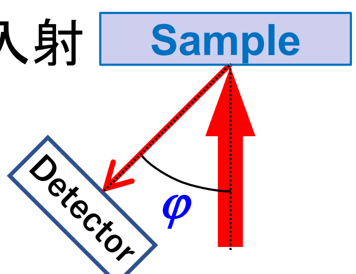
斜入射



面内分解能

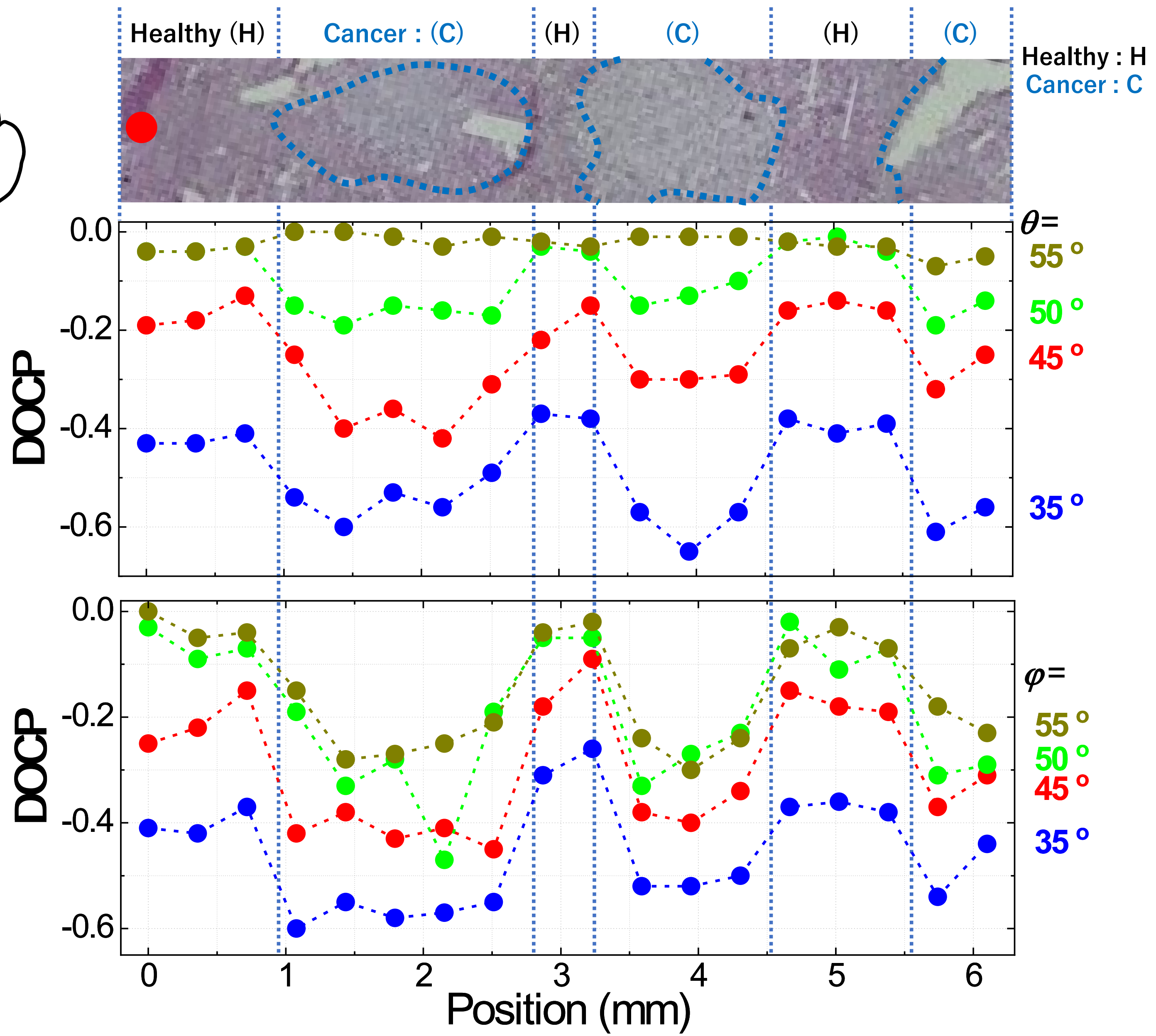
0.6 mm

垂直入射

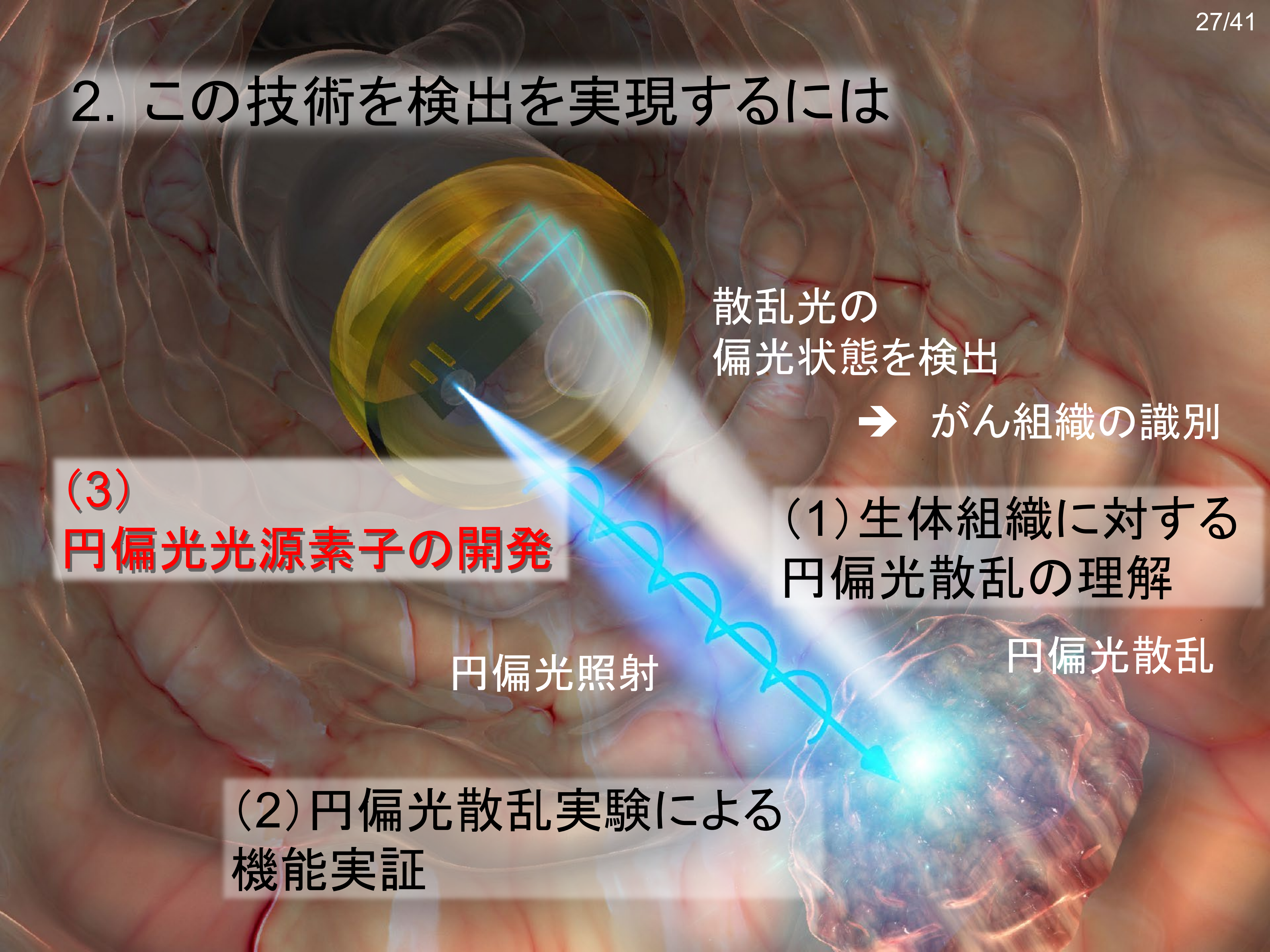


面内分解能

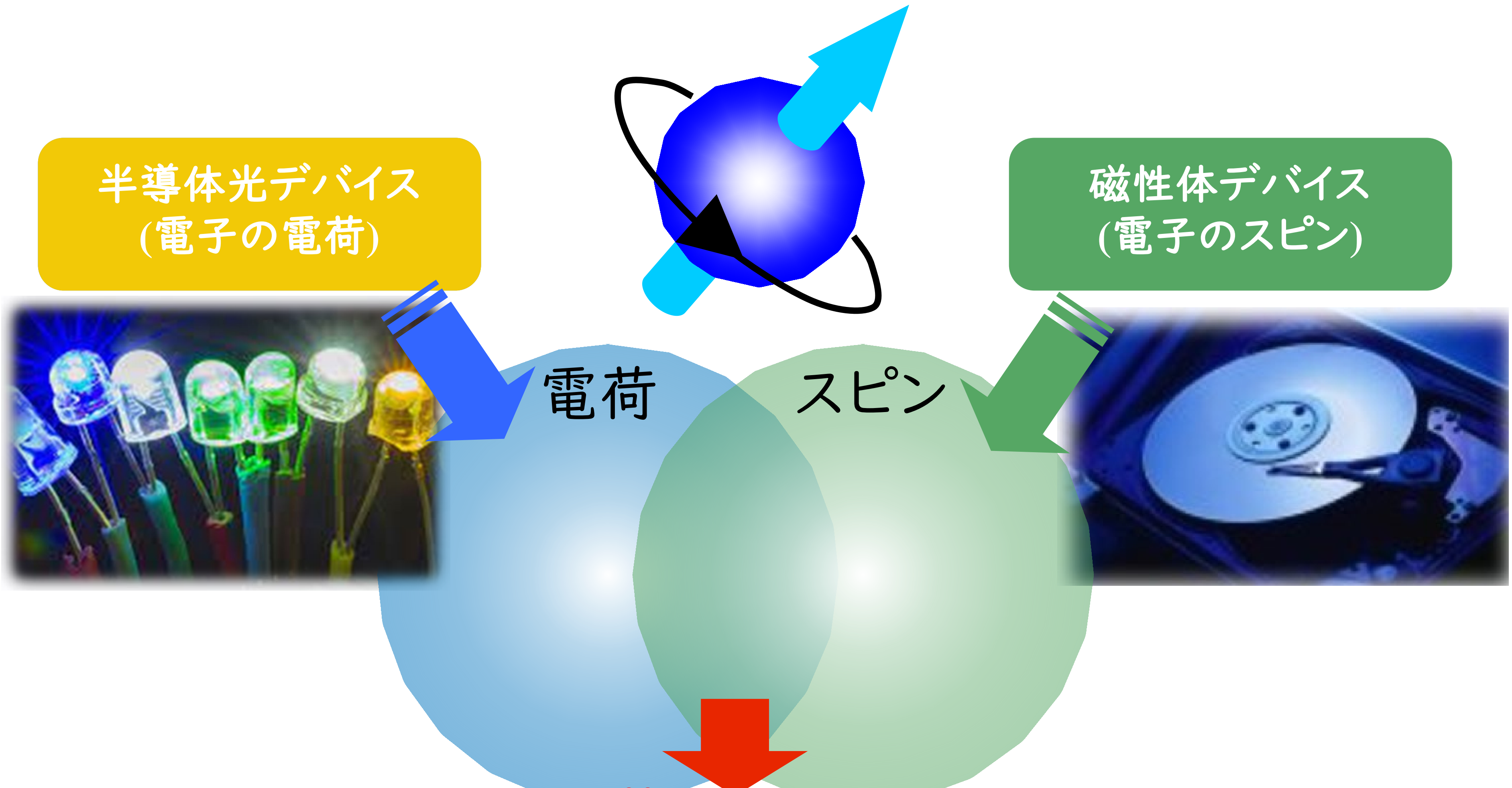
0.3 mm



2. この技術を検出を実現するには



Spintronics and Spinphotonics

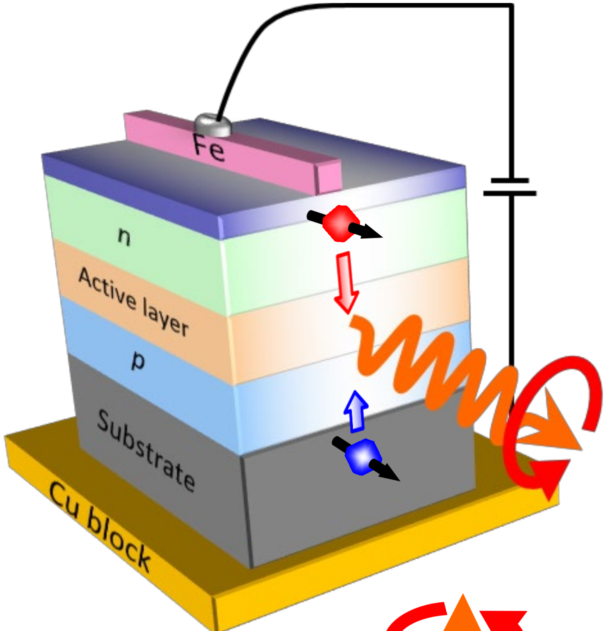


スピンフォトニクス

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

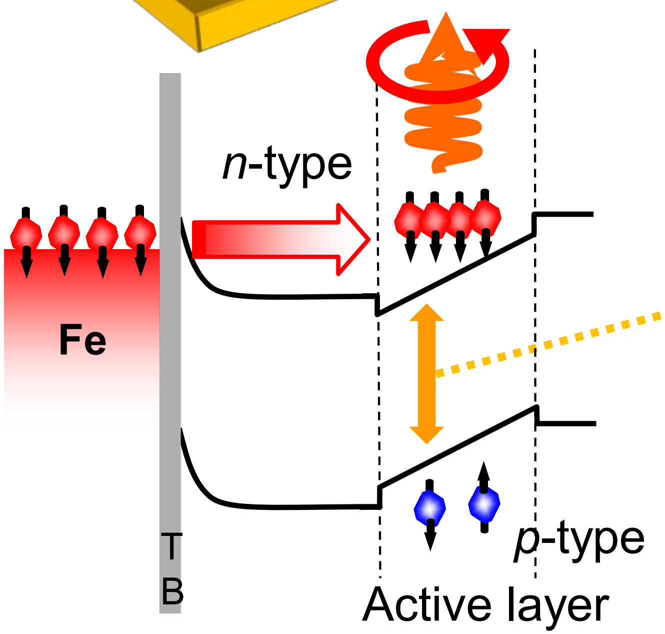
光デバイス
角運動量

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

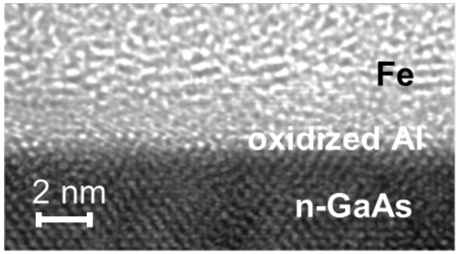
スピン偏極電流注入



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

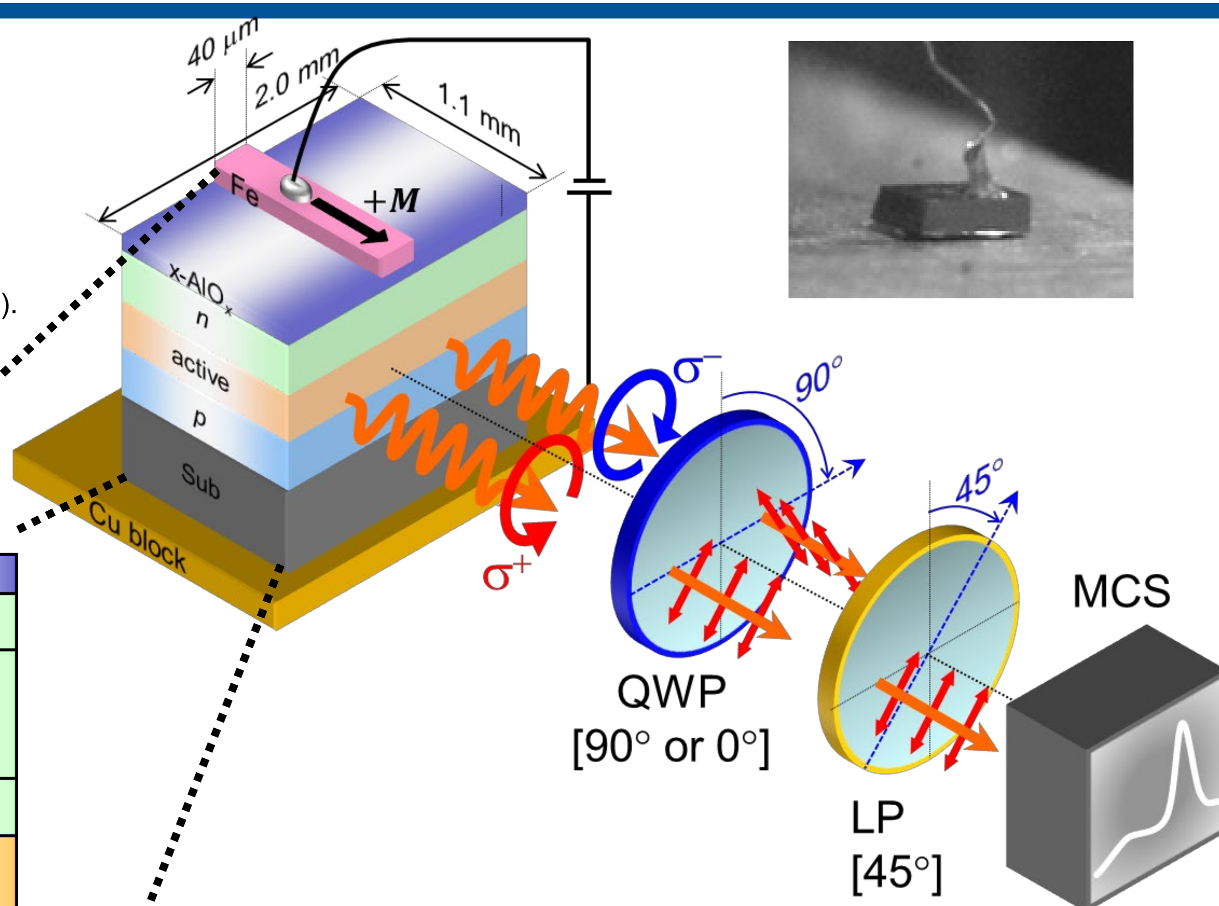
Nishizawa *et al.*,
Micromachines.**12** 644 (2021).

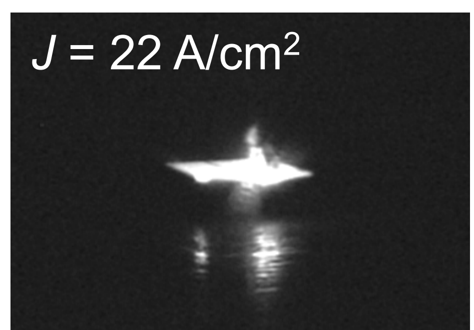
デバイス構造

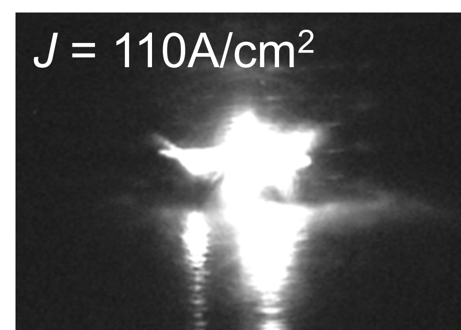


N. Nishizawa *et al.*, JAP **114**, 033507 (2013).

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)



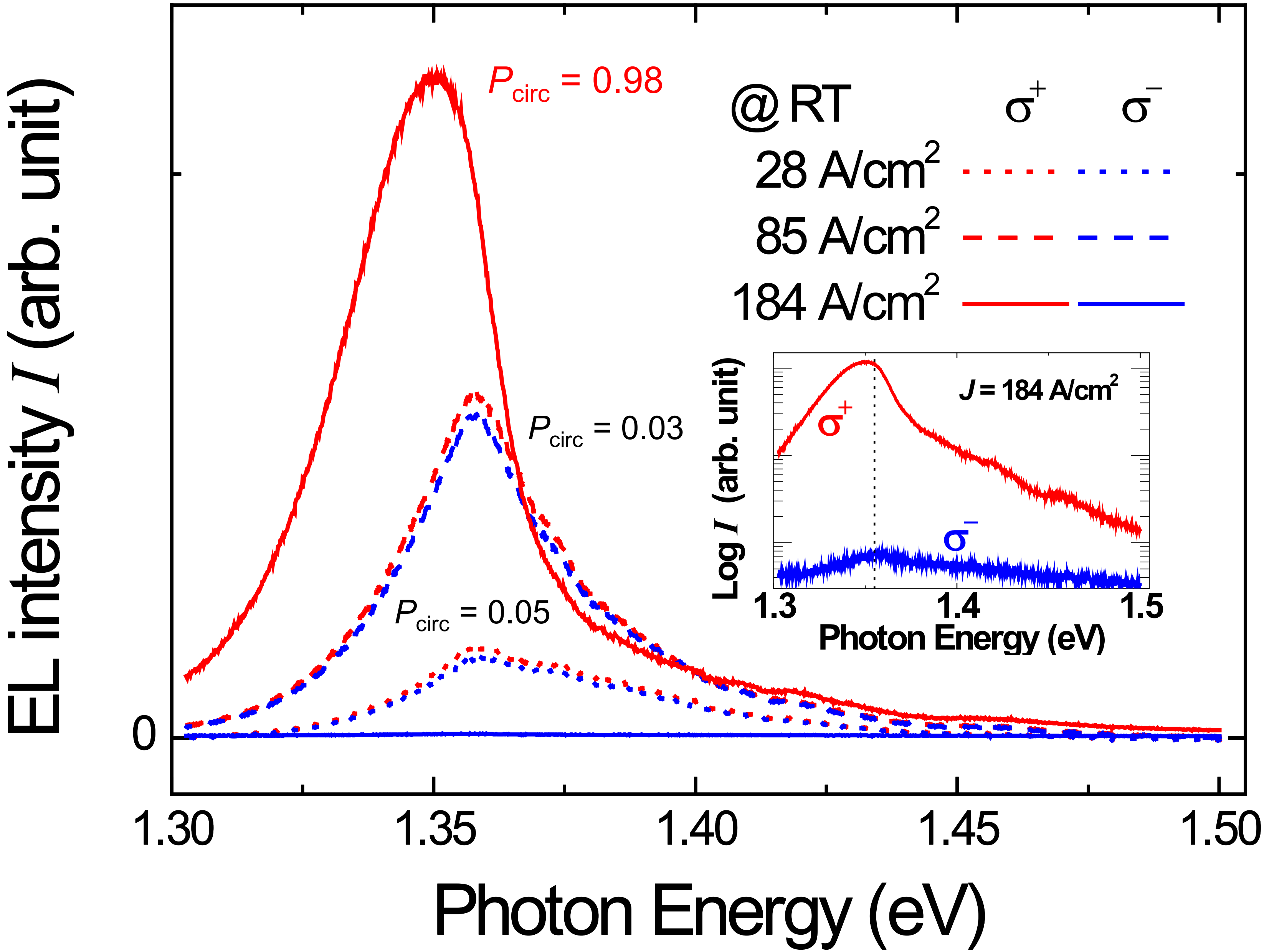




N. Nishizawa *et al.*, PNAS **114**, 1783 (2017).

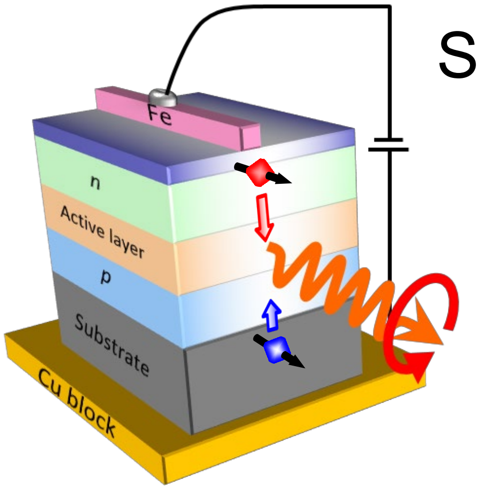
EL spectra

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



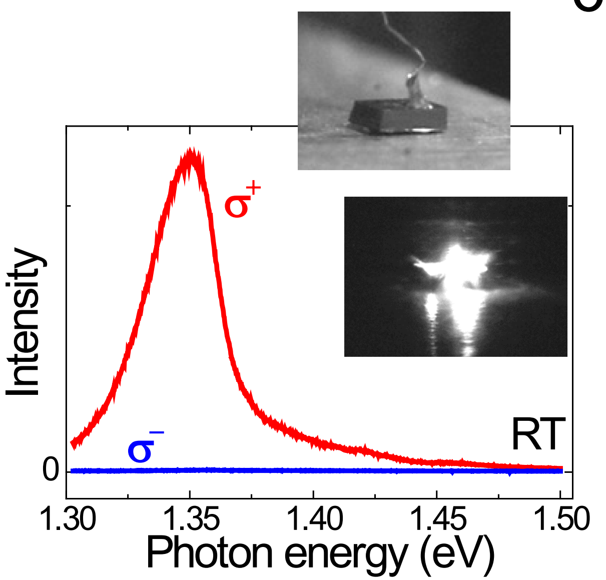
光源開発のまとめ

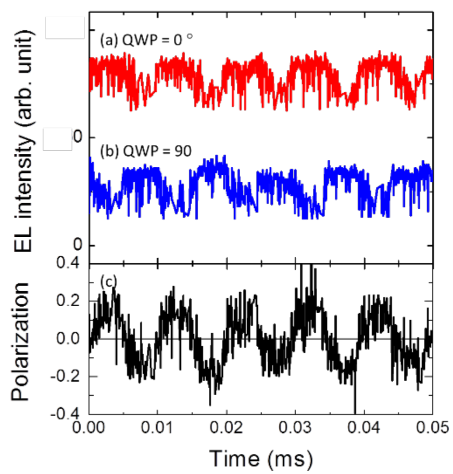
Nishizawa *et al.*, Micromachines.**12** 644 (2021).

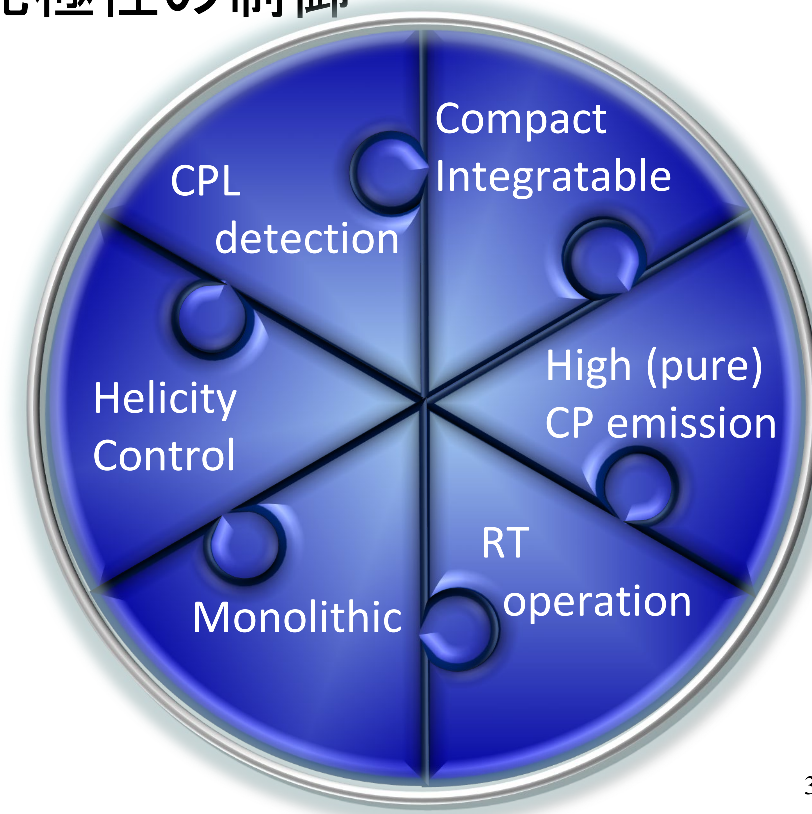


Spin-LED ➔ 実用的な円偏光光源(独立・多機能)

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



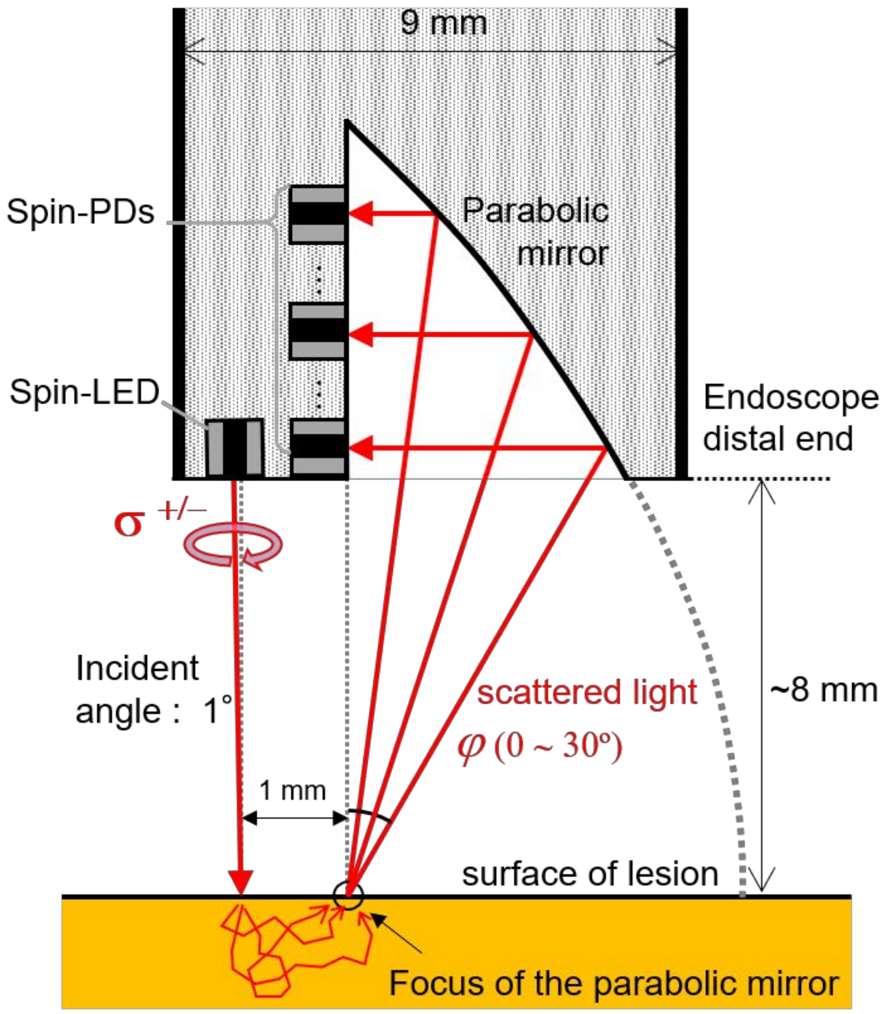


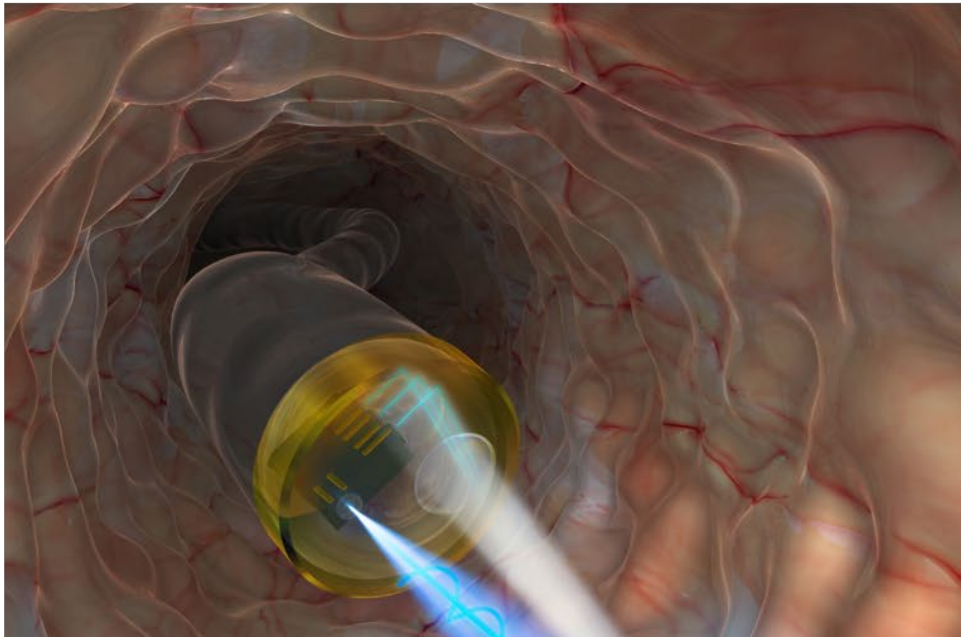


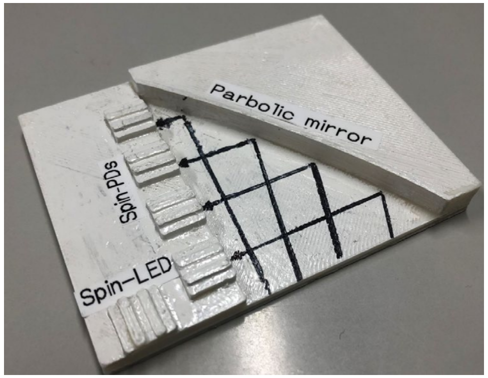
Device design

特開2020-130816

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







10倍模型

➔ 簡易型円偏光LED素子と検出器を用いてデモンストレーションを行う予定

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

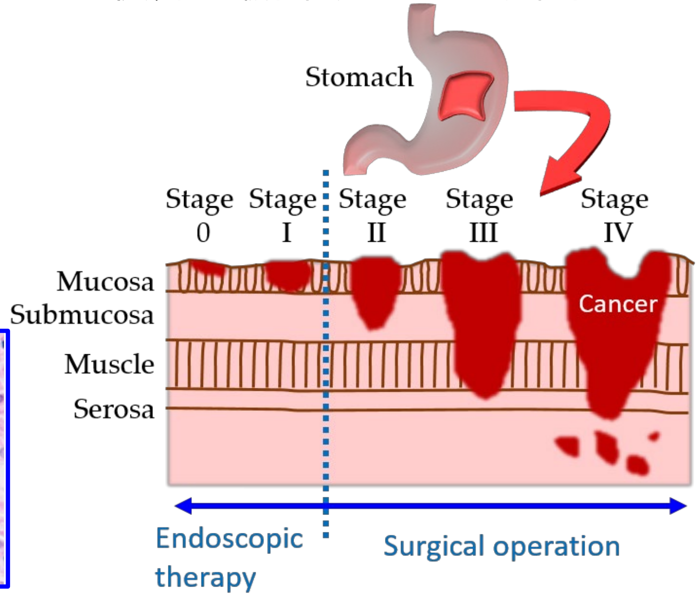

国立がんセンター先端医療開発センター
内視鏡機器開発分野　分野長
内視鏡科 医長 小田一郎　氏
内視鏡診断機器開発リーダー 坂本琢氏

我々が必要だろうと考えていたこと

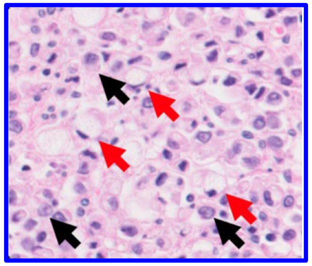
- 病理検査でないとわからないほど初期の異常が光学的にわかる
  → 現在の技術(NBI)で検知、治療が可能
  (検出感度は同程度だが空間分解能が低い)

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[1],(2)
  → **定量的な深達度計測**

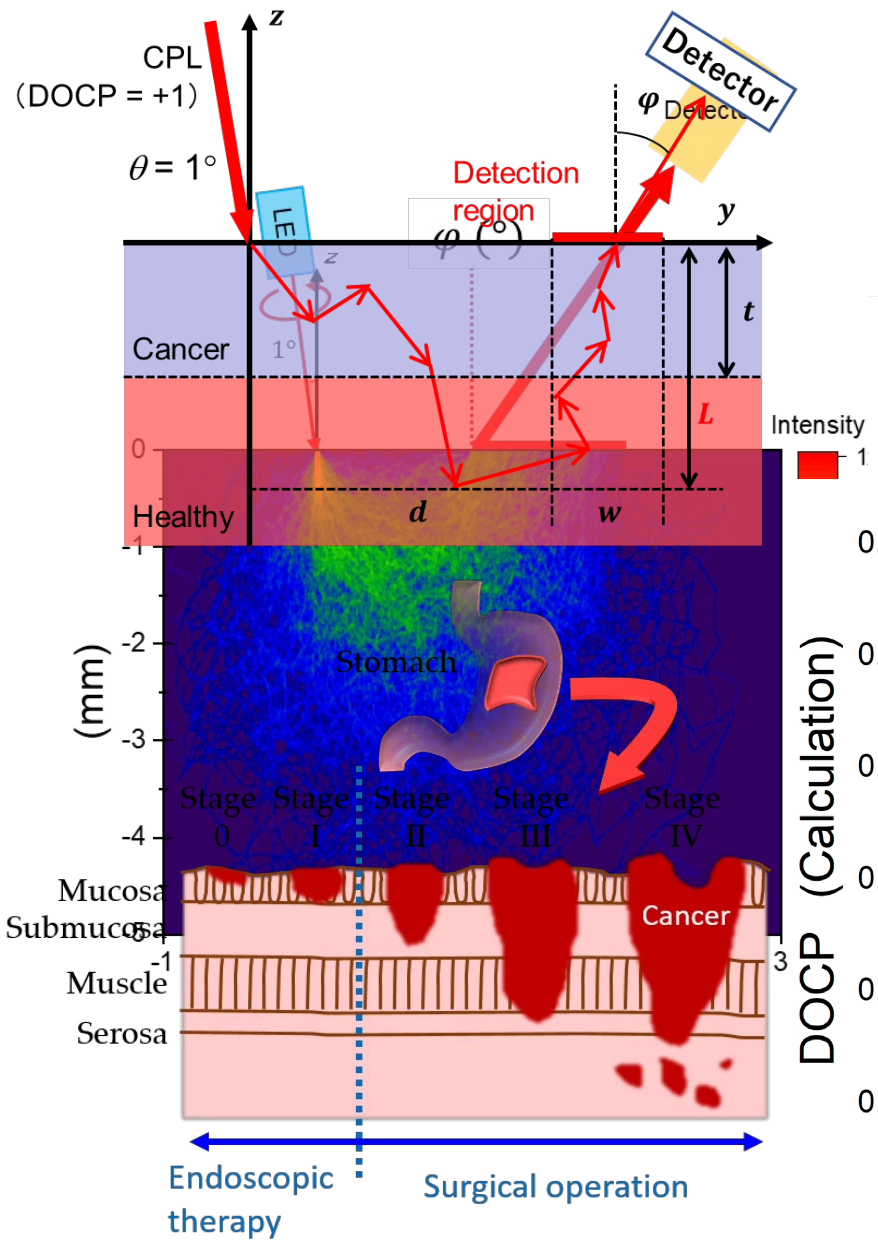


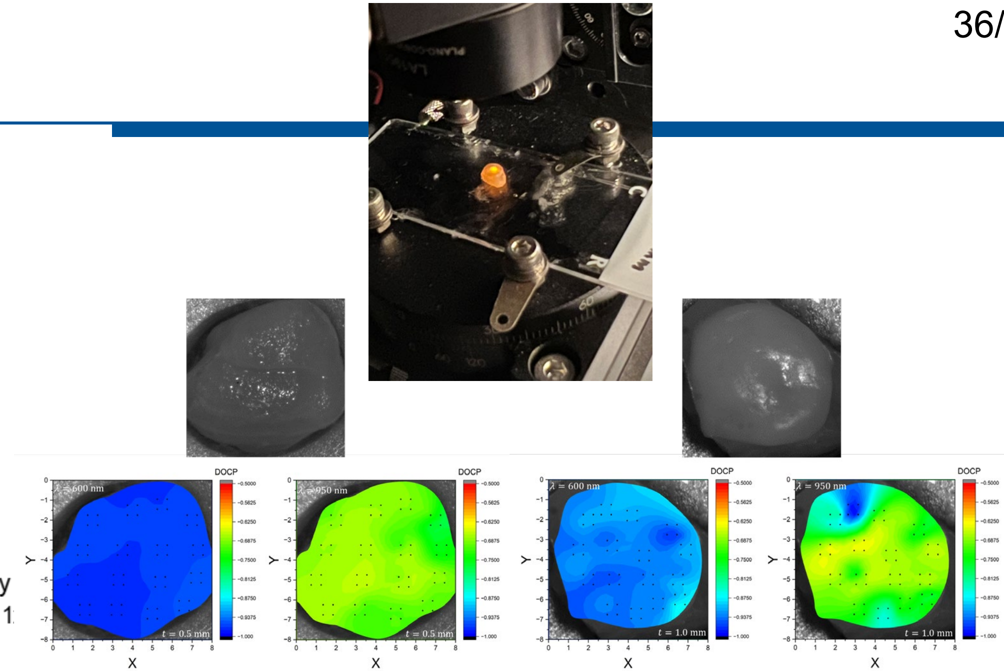
- **空間分解能が低い**
  → 一定領域の肥大細胞核の有無
  → **スキルス胃がんの検出**

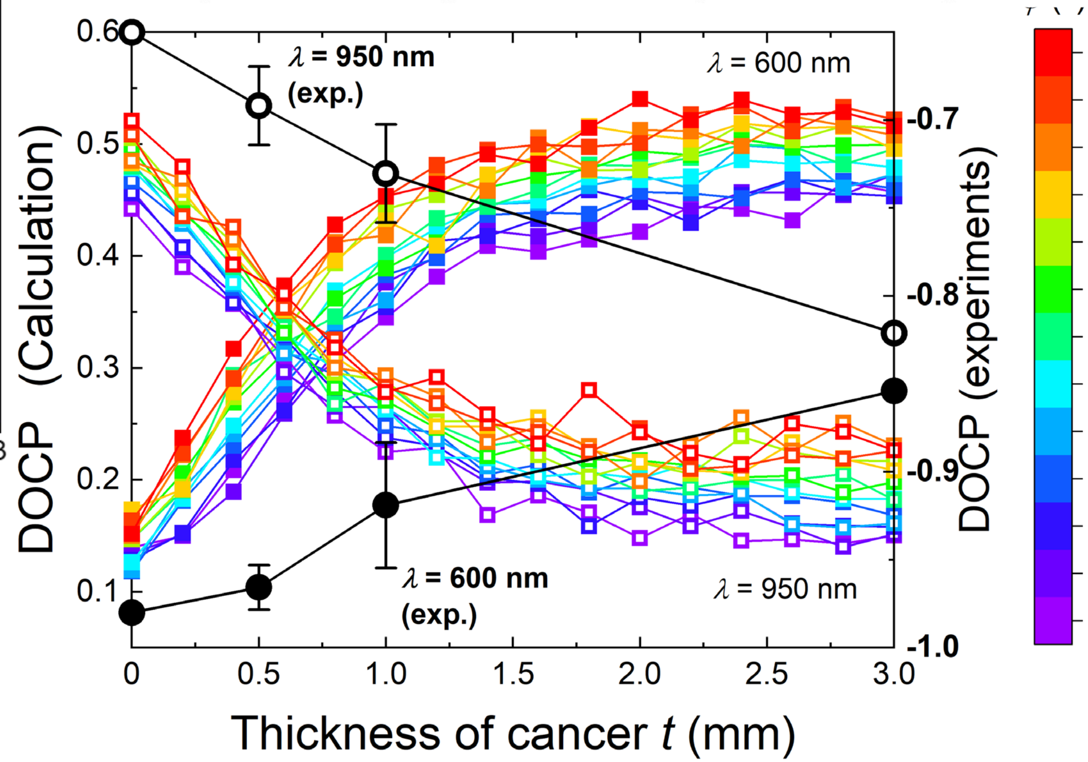


- **細胞核の肥大化が判別できる**
  潰瘍性大腸炎(炎症系腸疾患)
  アルコール性肝硬変にも適用可能では。

がん深達度計測

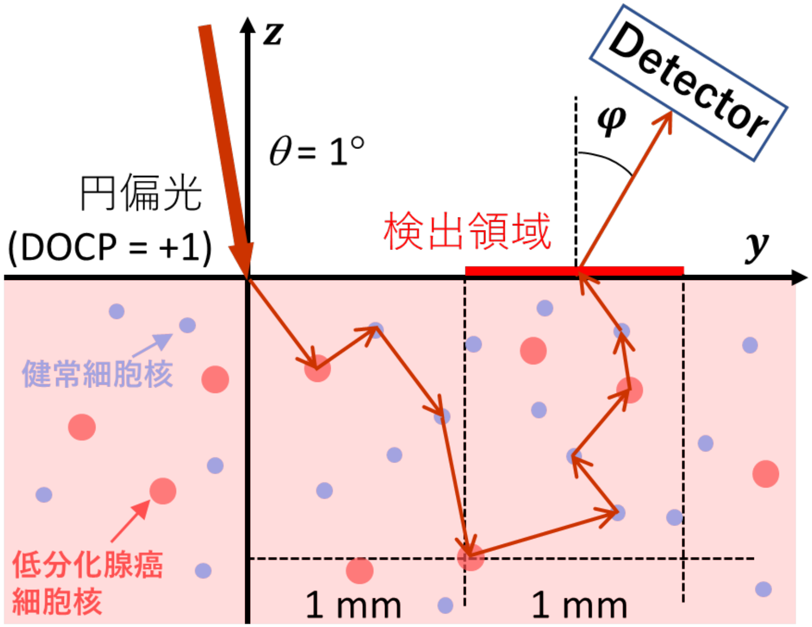

CPL
(DOCP = +1)
θ = 1°
Detector
Detection region
Cancer
Healthy
Intensity
Stomach
Stage 0
Stage I
Stage II
Stage III
Stage IV
Mucosa
Submucosa
Muscle
Serosa
Cancer
Endoscopic therapy
Surgical operation




λ = 950 nm (exp.)
λ = 600 nm
λ = 600 nm (exp.)
λ = 950 nm
DOCP (Calculation)
DOCP (experiments)
Thickness of cancer t (mm)

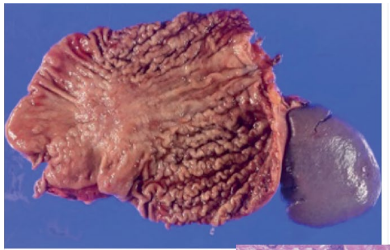
スキルス胃がん検出

スキルス胃がん(低分化腺がん)の単純化モデル



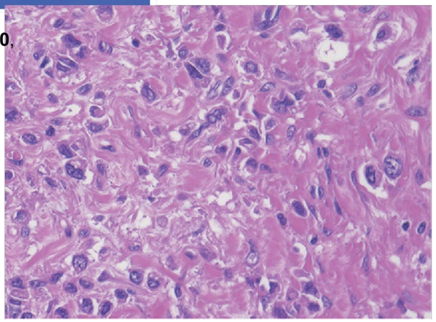
正常細胞内に確率r_sでがん細胞に遭遇するモデル

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

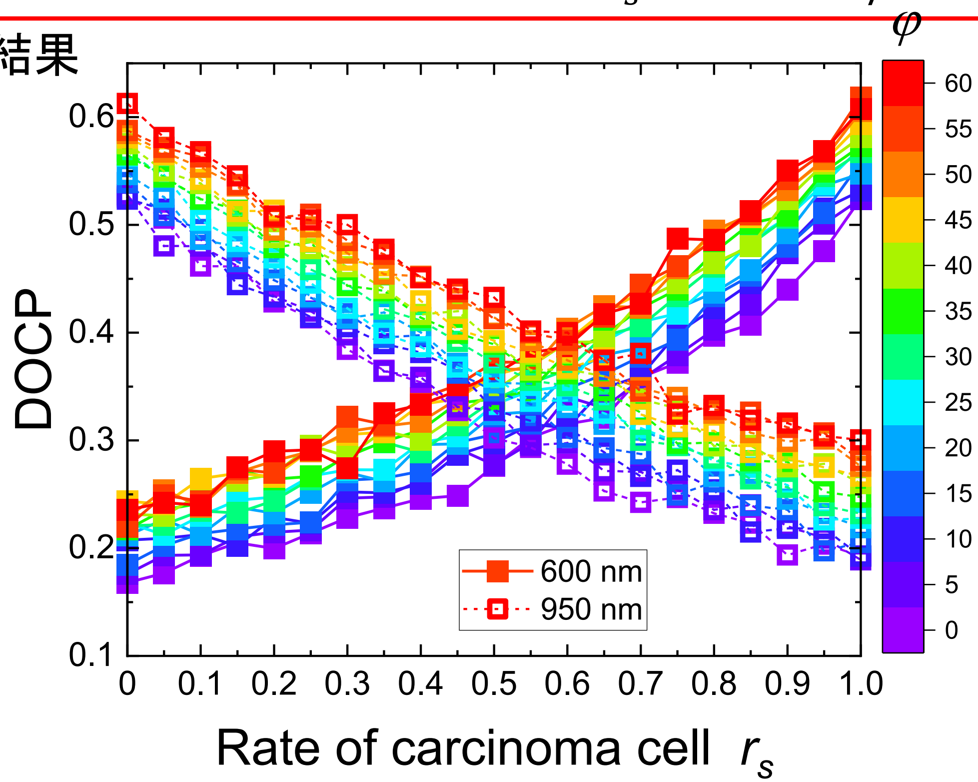


Miki *et al.*, Front. Oncol. **10**, 568557 (2020)

スキルス胃がん



結果

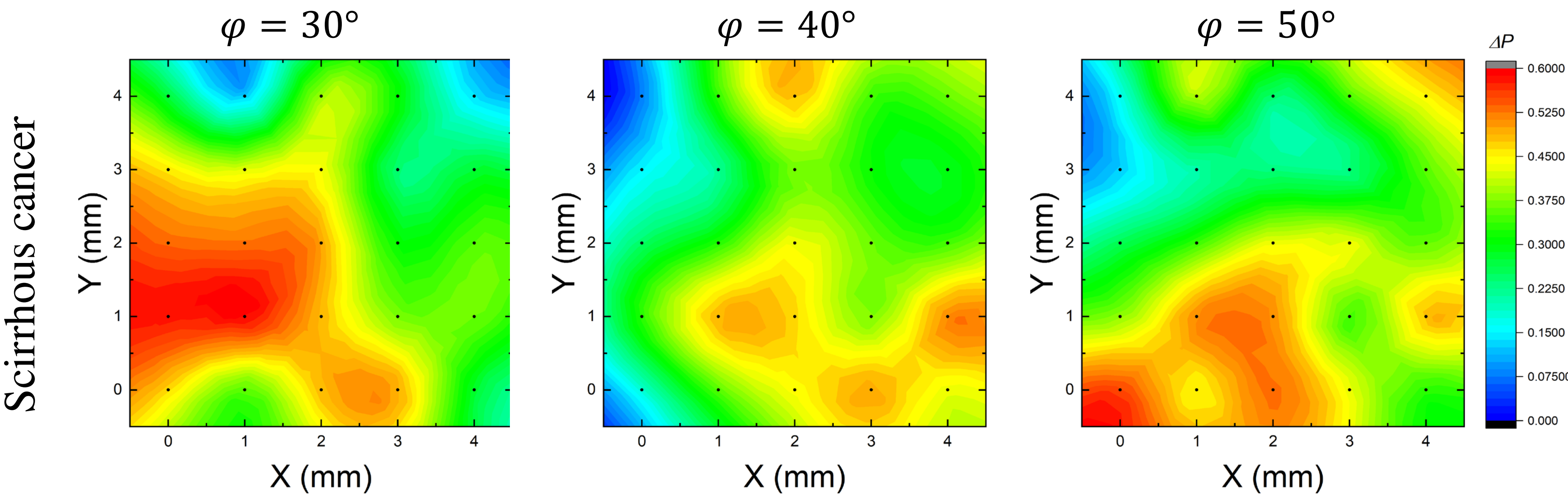


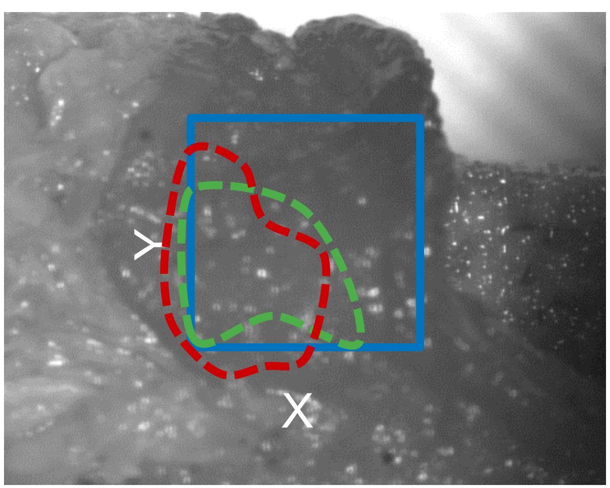
正常胃と比較して$\Delta DOCP (= 600\text{nm} - 950\text{nm})$が大きくなっている部分がスキルスがんの可能性高い

スキルス胃がん検出

黒点は測定点、カラーは共通

Difference = DOCP(600 nm) − DOCP(950 nm)





検体作成時点における
スキルス胃がん発生予想箇所

円偏光散乱により偏光度
差上昇が見られた箇所

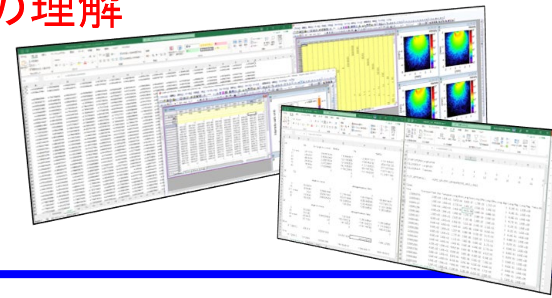
現在、円偏光度とがん細胞の分布の
対応関係を検査中

研究室紹介

目標

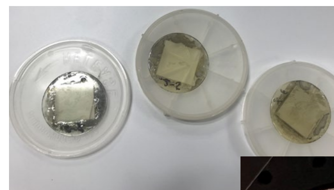
Theoretical study　(1) 円偏光散乱の理解

シミュレーションを用いて
様々な病変に対する
偏光散乱現象を検証する。

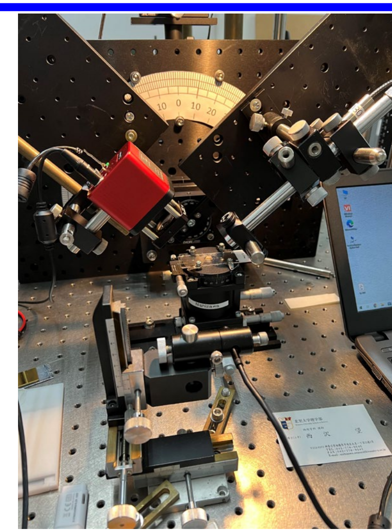


Experimental study　(2) 円偏光散乱実験

生体模型を作製してそれに対して
実験的に実証する。

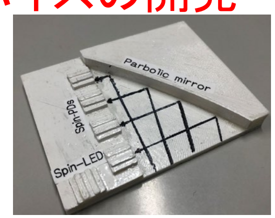


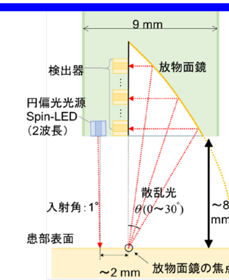
生体組織に対して
実験的に腫瘍検出を実証する。



Device development　(3) がん検出デバイスの開発

円偏光発光素子の開発とともに
それらを組み合わせたデバイス
のデザインを行う





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:**10/4 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/)