HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	透過型液晶デバイスを用いたレーザー走査型蛍光顕微鏡における波面収差補正に関する研究［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	田辺, 綾乃
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(工学)
Dissertation Number	甲第12636号
Issue Date	2017-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/65687
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Ayano_Tanabe_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称　博士 (工学)　　氏名　田辺　綾乃

審査担当者　主　査　教　授　根本 知己
副　査　教　授　平田 拓
副　査　准教授　工藤 信樹

学位論文題名

透過型液晶デバイスを用いたレーザー走査型蛍光顕微鏡における波面収差補正に関する研究
（Study on Correction of Wave-front Aberrations Using Transmissive Liquid Crystal Devices in Laser Scanning Fluorescence Microscopy）

近年、非線形光学過程を活用したバイオイメージングに関する研究が盛んに行われている。その中で 2 光子励起顕微鏡は 2 光子励起過程を利用した観察方法であり、蛍光損失の少ない高画質な断層像を実現できる。また、2 光子励起顕微鏡観察で励起光として用いられる近赤外光は生体試料中での散乱や吸収が少ないという利点があり、生体試料深部での高画質な 3D イメージングが可能である。しかし、生体深部では生体試料と対物レンズ浸液の屈折率の違いや試料の形状、試料中の複雑な屈折率分布などによって波面収差が発生し、得られる画像の蛍光強度や分解能は低下してしまうことがある。一方、補正環や反射型空間変調器を用いて、あらかじめ波面に収差と逆位相の変調を与えることで収差を補正する技術がある。しかし、補正環は操作性が悪く、また励起光の試料深さ方向への焦点面移動に追従することができないため、3D イメージングに対応できない。加えて、非対称性収差を補正することができないという欠点がある。一方、反射型空間光位相変調器は多数の先行研究で収差補正用途に使用されており、球面収差だけでなく様々な波面収差を補正することができる。また、これらの反射型変調器は電気的に制御することができるため、3D イメージングに対応することができる。しかし、反射型変調器を使用するには、従来の顕微鏡光学系にリレー光学系を加えるための顕微鏡改造が必要となり、収差補正は容易ではない。

そこで著者は、従来光ピックアップ等で利用されていた透過型液晶セルを用いた位相変調技術をレーザー走査型顕微鏡に応用し、光学系の改造を必要としない電気的な収差補正システムの実現を目指した。レーザー走査型顕微鏡による高分解能観察に使用される対物レンズは高 NA であり、厳密に波面を制御する必要があるため、数値計算により最適なデバイス設計を行なった。本研究では、透過型デバイスで補正する収差成分を、画質への影響が特に大きい球面収差、非点収差、1 次コマ収差に限定することで、光学特性の良好な透過型収差補正デバイスを実現した。著者が開発した透過型液晶デバイスは、例えば顕微鏡光学系の中で光路が露出している部分である顕微鏡のレボルバーと対物レンズの間に透過型デバイスを挿入することで、簡便な収差補正システムを実現することができる。

第 1 章では、本研究の背景と研究目的について述べた。初めに 2 光子励起顕微鏡の概略を紹介した。次に、顕微鏡観察時に発生する波面収差は正規直交関数系である Zernike 多項式に展開することが可能であり、球面収差や非点収差・コマ収差などの低次 Zernike 多項式成分が特に光学特性を劣化させることを示した。また、光学赤外望遠鏡への応用から発展した補償光学について述べ、既

存の収差補正技術を紹介した。さらに、本研究で用いられている透過型液晶セルによる位相変調の原理について述べた。

第 2 章では、試料深部観察の際に最も影響が大きい球面収差を補正する透過型デバイスを設計・作成し、その補正効果を実験的に確認したことを報告した。著者は既存のレーザー走査型顕微鏡のレボルバと対物レンズの間にデバイスを挿入し、蛍光ビーズ試料観察において、デバイスの収差補正による空間分解能および蛍光強度の改善を確認した。さらに、マウスの透明化脳スライスの 2 光子励起顕微鏡観察においても、デバイスの収差補正による空間分解能および蛍光強度の改善を確認することができた。また、励起光の試料深さ方向への焦点面移動にデバイスの電圧制御を追従させることで、3D イメージングにおいて深さ方向で動的に変化する球面収差を補正することに成功した。

第 3 章では、非点収差・コマ収差を補正する透過型デバイスを設計・作成し、その補正効果を実験的に確認した。非点収差やコマ収差などの非対称性収差は、試料の形状や試料内部の屈折率分布によって発生し、例えば比較的表面付近であっても非対称収差によって像が劣化してしまうことがある。著者は、蛍光ビーズ試料観察において、デバイスの収差補正による空間分解能および蛍光強度の改善を確認した。さらに、マウス固定全脳の 2 光子励起顕微鏡観察においても、デバイスの収差補正による空間分解能および蛍光強度の改善を確認することができた。

このように、著者のデバイスは試料深部および複雑な試料形状や内部屈折率分布を持つ生体試料中で、高画質像を取得するための簡便な手法を提供できる。また、本手法によって、試料のスライスや、屈折率分布を一様とするような処理が省ける可能性があり、臨床研究や病理学など、迅速な準備、観察が必要とされるような分野で有効となり得る。さらに、本デバイスは比較的低コストでの作成が可能であり、産業的な観点からも有用であると言える。よって著者は、北海道大学博士 (工学) の学位を受理される資格のあるものと認める。