

2022年12月21-23日 京都大学
第11回 可視赤外線観測装置技術ワークショップ 2022

BMPE Lab.

Bio-Medical Precision Engineering Laboratory
The University of Tokyo

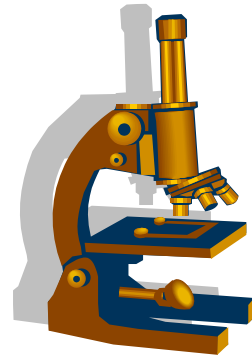


超高速撮影や超広視野観察を支える 新原理と光学技術

中川 桂一

東京大学 大学院工学系研究科
精密工学科, バイオエンジニアリング専攻

超高速撮影や超広視野観察を支える 新原理と光学技術



- ✓ 空間分解能
- ✓ 時間分解能
- ✓ 視野

 Nobelprize.org

The Nobel Prize in Chemistry 2014



Photo: Matt Staley/HHMI
Eric Betzig
Prize share: 1/3



© Bernd Schuller, Max-Planck-Institut
Stefan W. Hell
Prize share: 1/3



Photo: K. Lowder via Wikimedia Commons, CC-BY-SA 3.0
William E. Moerner
Prize share: 1/3

The Nobel Prize in Chemistry 2014 was awarded jointly to Eric Betzig, Stefan W. Hell and William E. Moerner "for the development of super-resolved fluorescence microscopy".

自己紹介



中川桂一
2014年 博士(工学)
光と音を用いた
バイオ・医療技術開発



佐伯くん(D2)
超高速撮影法STAMPのための
スライスミラーの超精密モノリシック加工



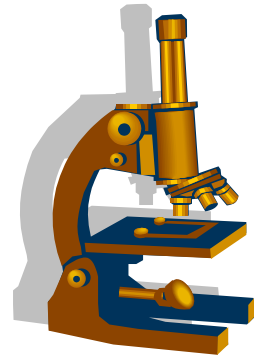
Cindyさん(M2)
Optical configuration of sequentially
timed all-optical mapping photography
with a slicing mirror



松下さん(M2)
広視野イメージングのためのレンズアレイ
光学系と深層学習を用いた再構成手法の
開発

超高速撮影や超広視野観察を支える

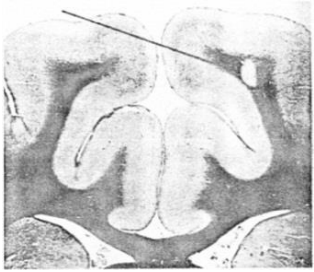
新原理と光学技術



音響医療

1950年代

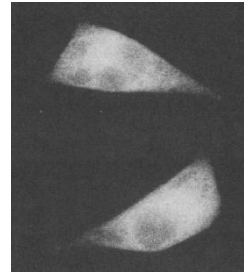
集束超音波による
脳腫瘍アブレーション



Science (1955)

1980年代後半

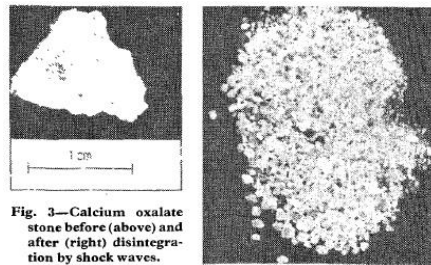
キャビテーションによる
細胞への薬剤・遺伝子導入



PNAS (1987)

1980年代前半

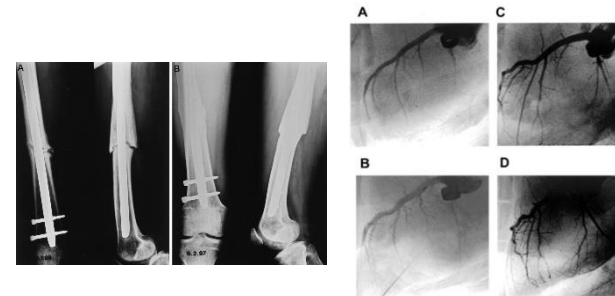
集束衝撃波による
結石破碎



Lancet (1980)

2000年代

低出力音響波による
骨成長・血管新生

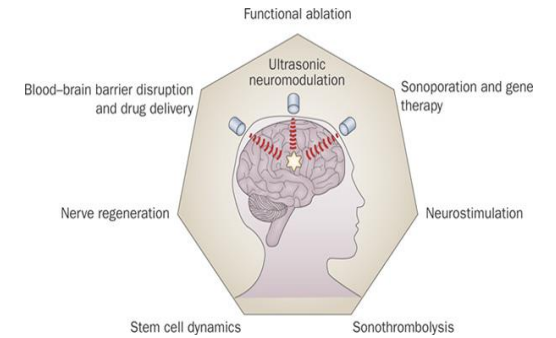


J. Trauma (2001)

Circulation (2004)

最近

超音波による
Neuromodulation



Nat. Rev. Neurol. (2010)

「焼く・壊す」という単純な作用から、「**再生・活性化**」という高次な作用へ

音と細胞／生体のインタラクション

物理作用

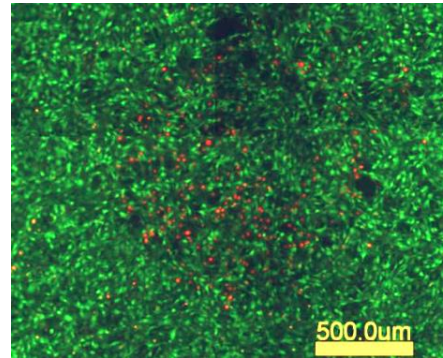
- 音響波伝播
- 付随して生じる物理作用

音響波



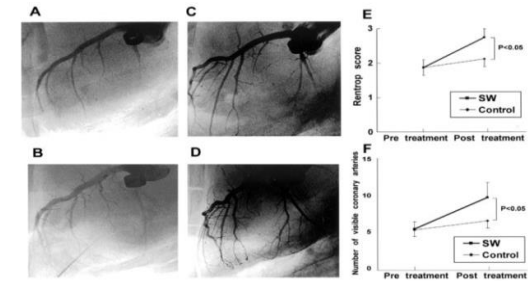
細胞応答

- 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 μ s

1 ms

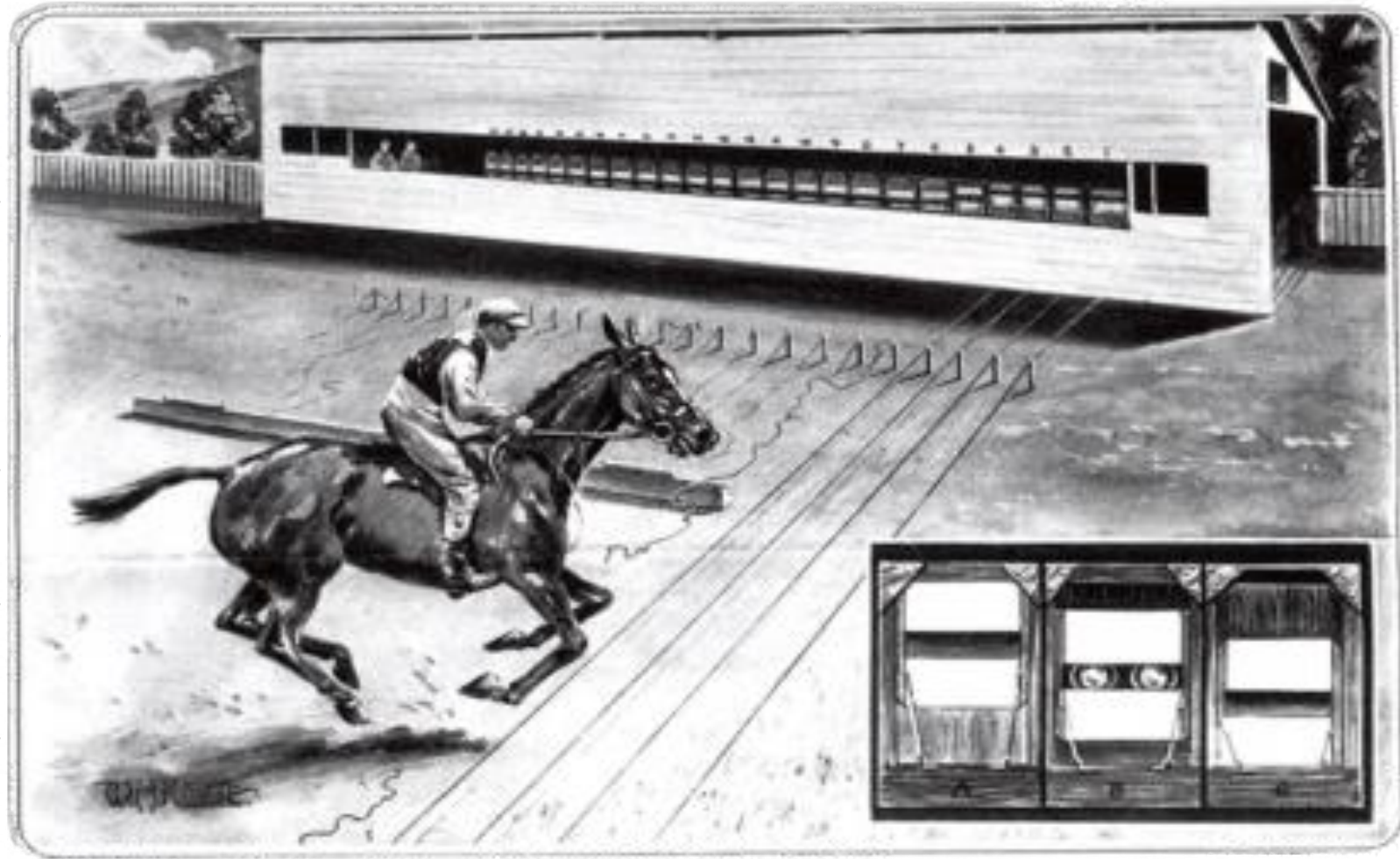
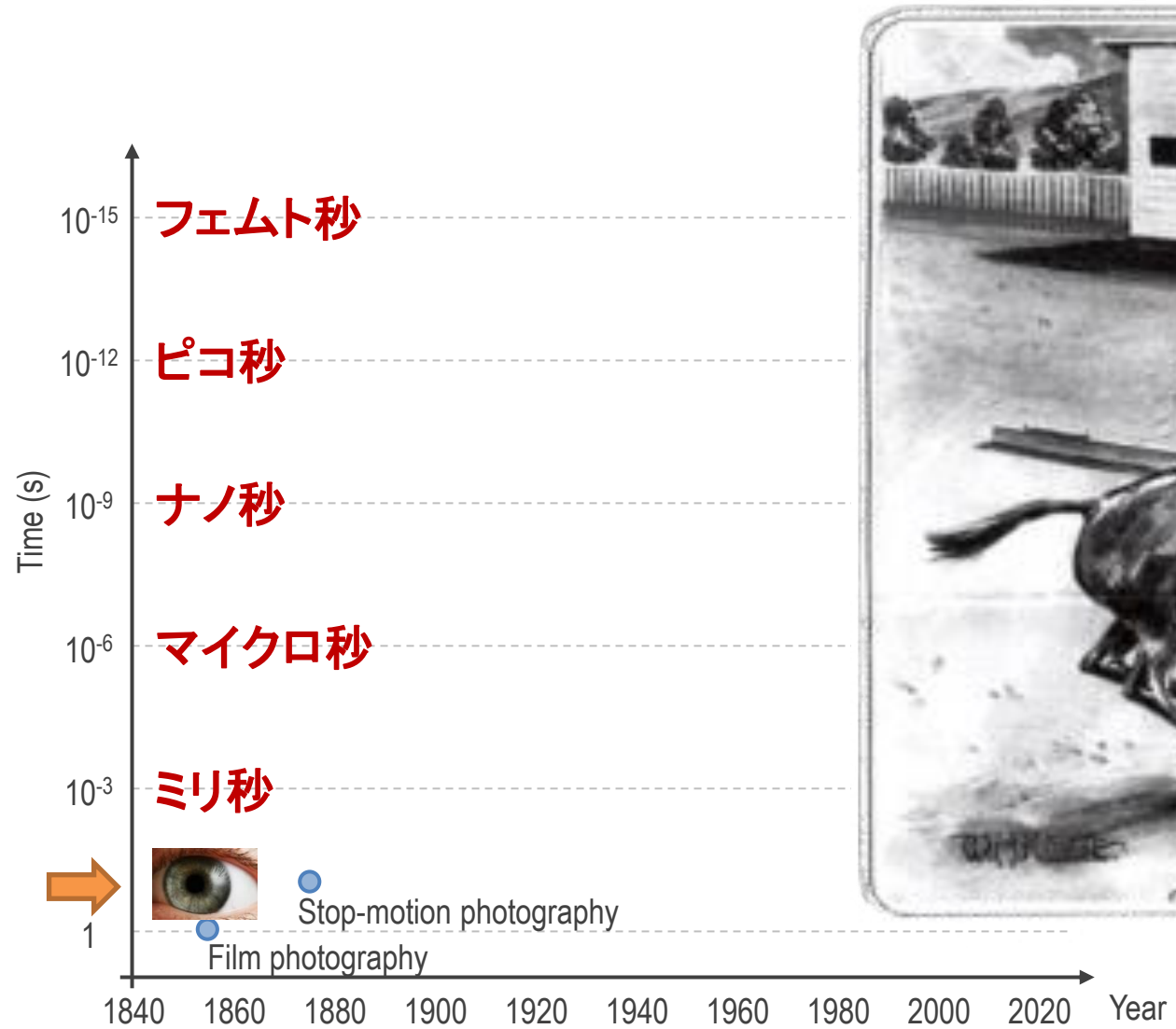
1 s

1 min

1 h

1 day

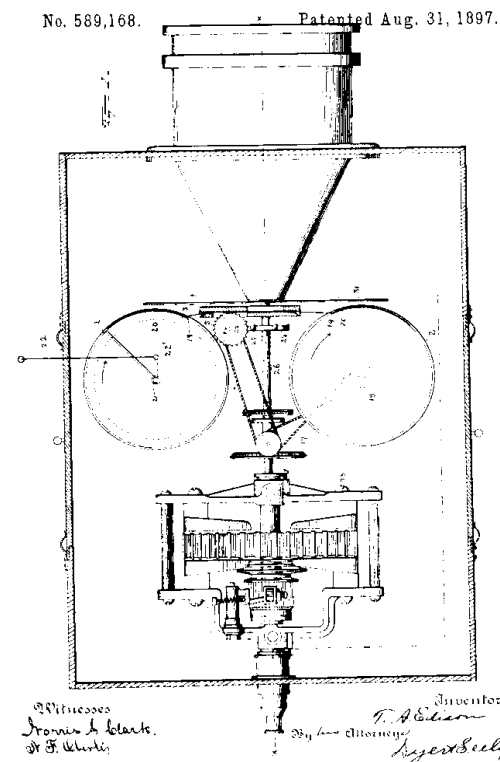
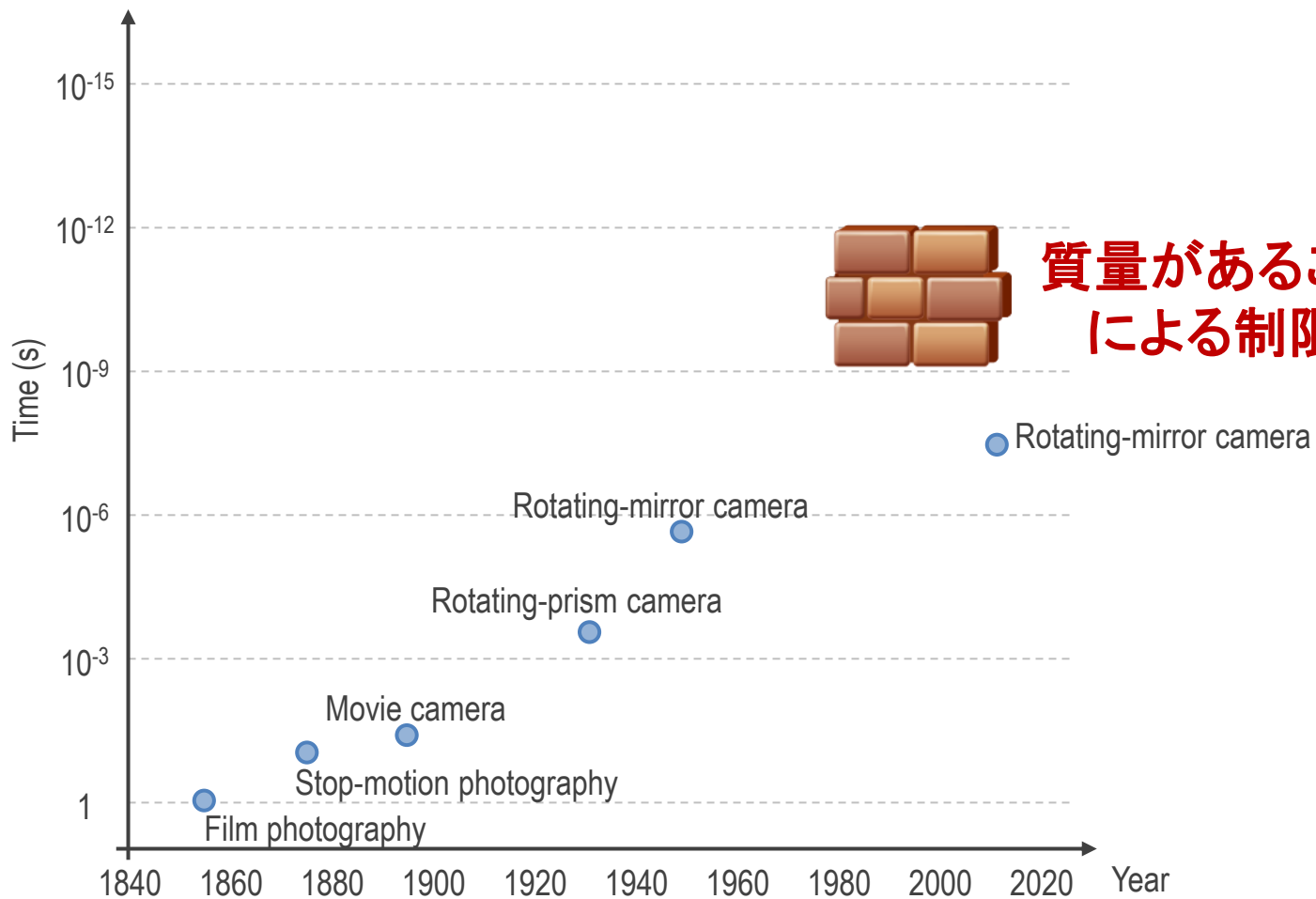
高速度撮影の歴史



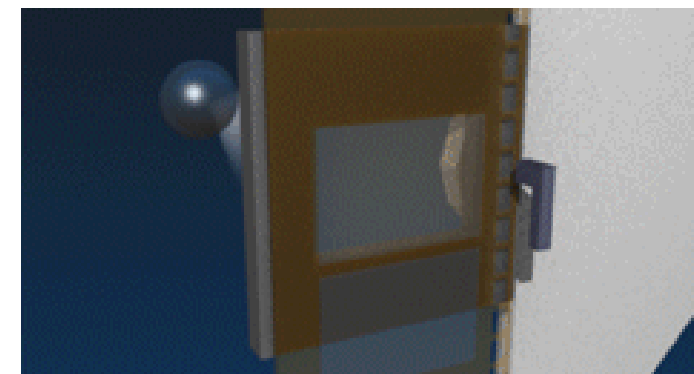
THE HORSE IN MOTION. Eadweard Muybridge (1878)

機械式ビデオカメラ ～高速度イメージングの黎明期～

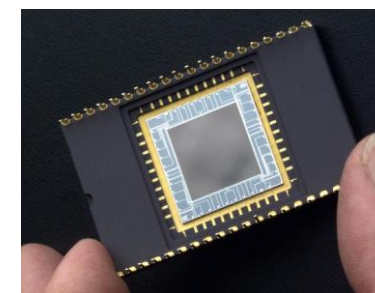
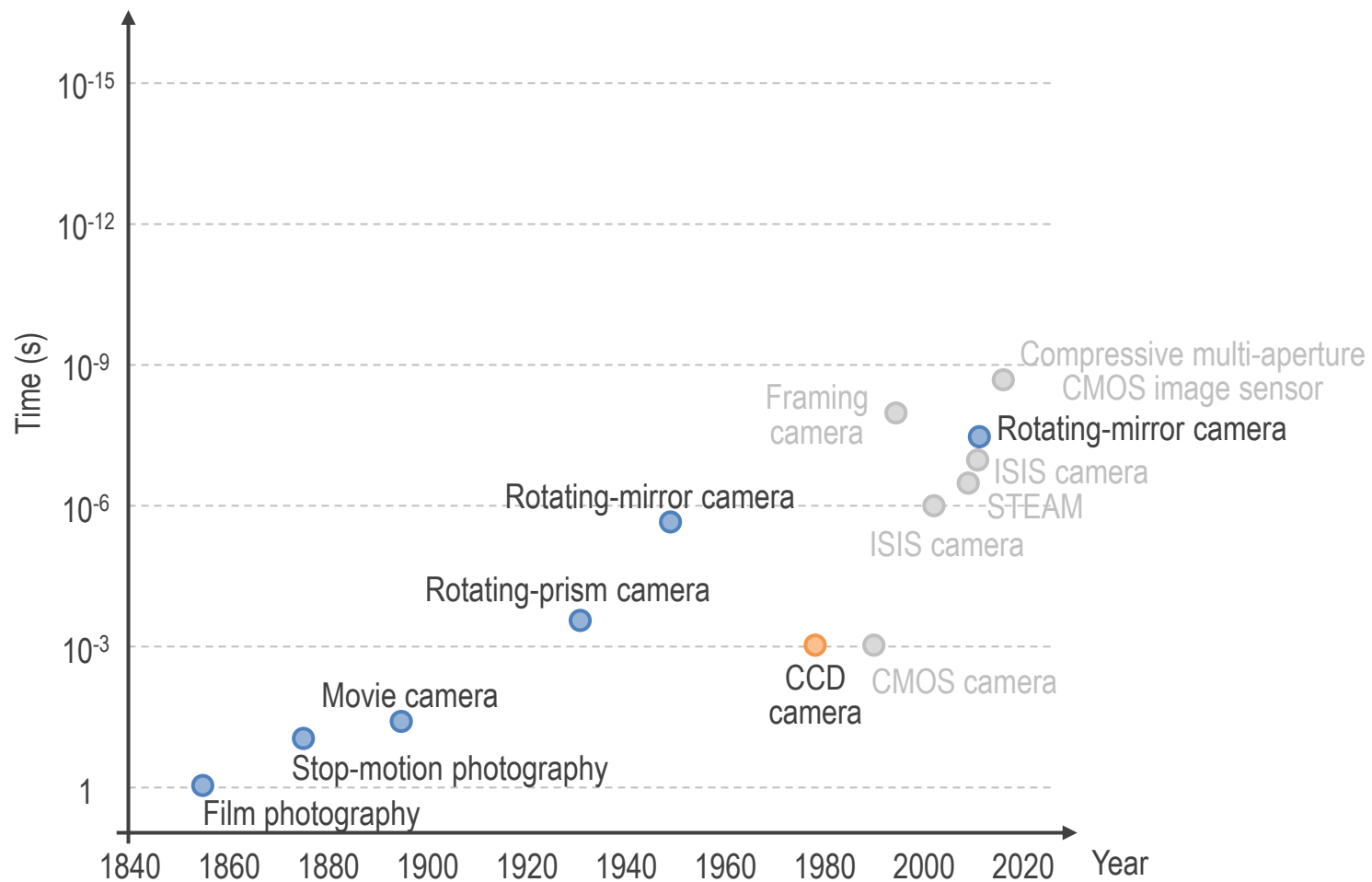
キネトグラフィックカメラ(1897年)



トーマス・エジソン



電気式ビデオカメラ ～フィルムからイメージセンサへ～



The Nobel Prize in
Physics 2009

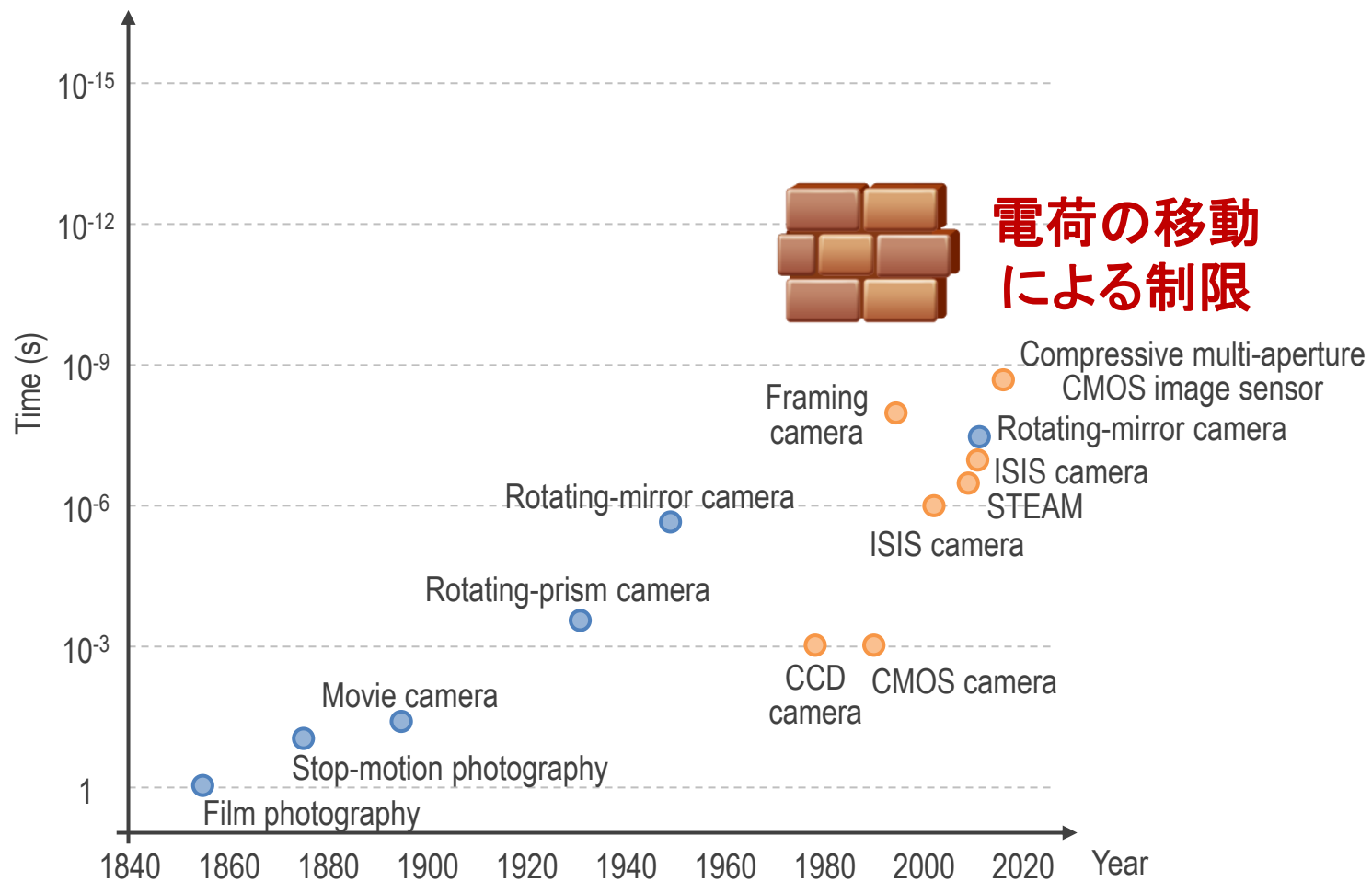


Photo: U. Montan
Willard S. Boyle
Prize share: 1/4



Photo: U. Montan
George E. Smith
Prize share: 1/4

電気式ビデオカメラ



限界はどこか？

空間



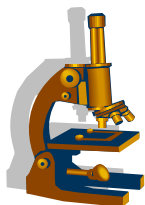
1 m

1 mm

回折限界

1 μ m

~100 μ m



~100 nm

物理限界

時間



1 s

1 ms

1 μ s

1 ns

1 μ s

フーリエ
変換限界

~10 ms



~1 ns

技術限界

機械的・電気的動作の制限

Nobelprize.org

The Nobel Prize in Chemistry 2014



Photo: Matt Staley/HHMI
Eric Betzig
Prize share: 1/3



© Bernd Schuller, Max-Planck-Institut
Stefan W. Hell
Prize share: 1/3

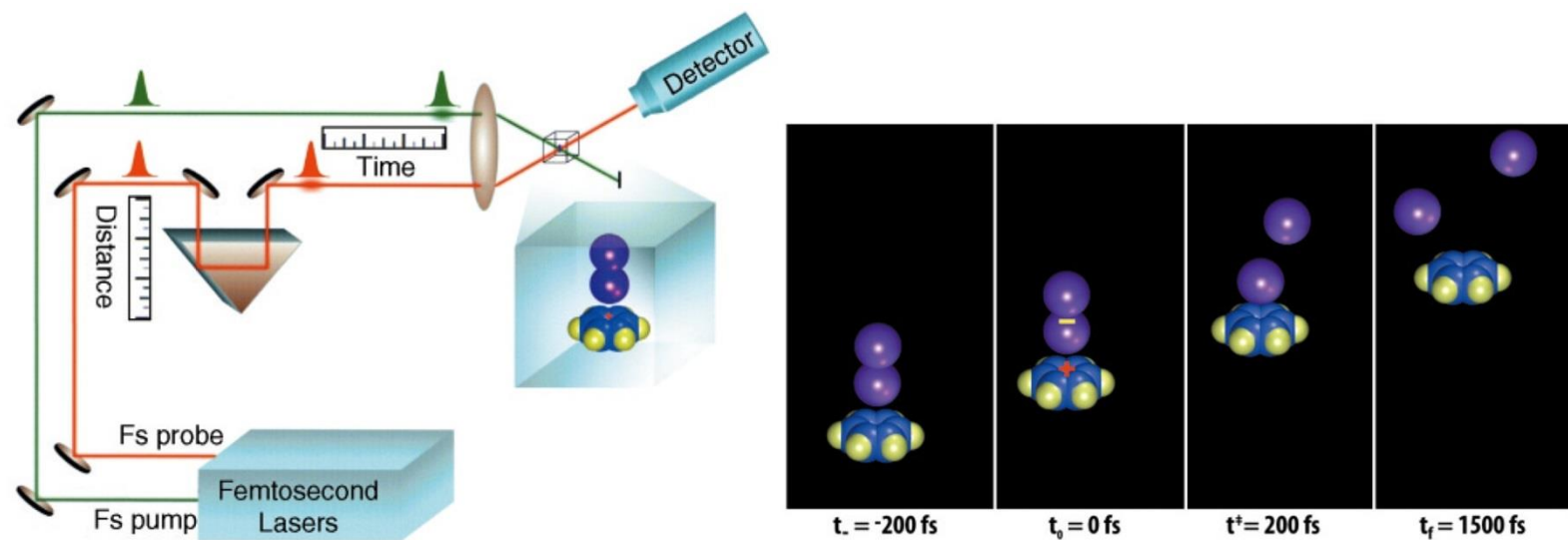


Photo: K. Lowder via Wikimedia Commons, CC-BY-SA-3.0
William E. Moerner
Prize share: 1/3

The Nobel Prize in Chemistry 2014 was awarded jointly to Eric Betzig, Stefan W. Hell and William E. Moerner "for the development of super-resolved fluorescence microscopy".

時間分解ポンプ・プローブ法

繰り返し撮影により，パラパラ漫画を1ページずつ作る



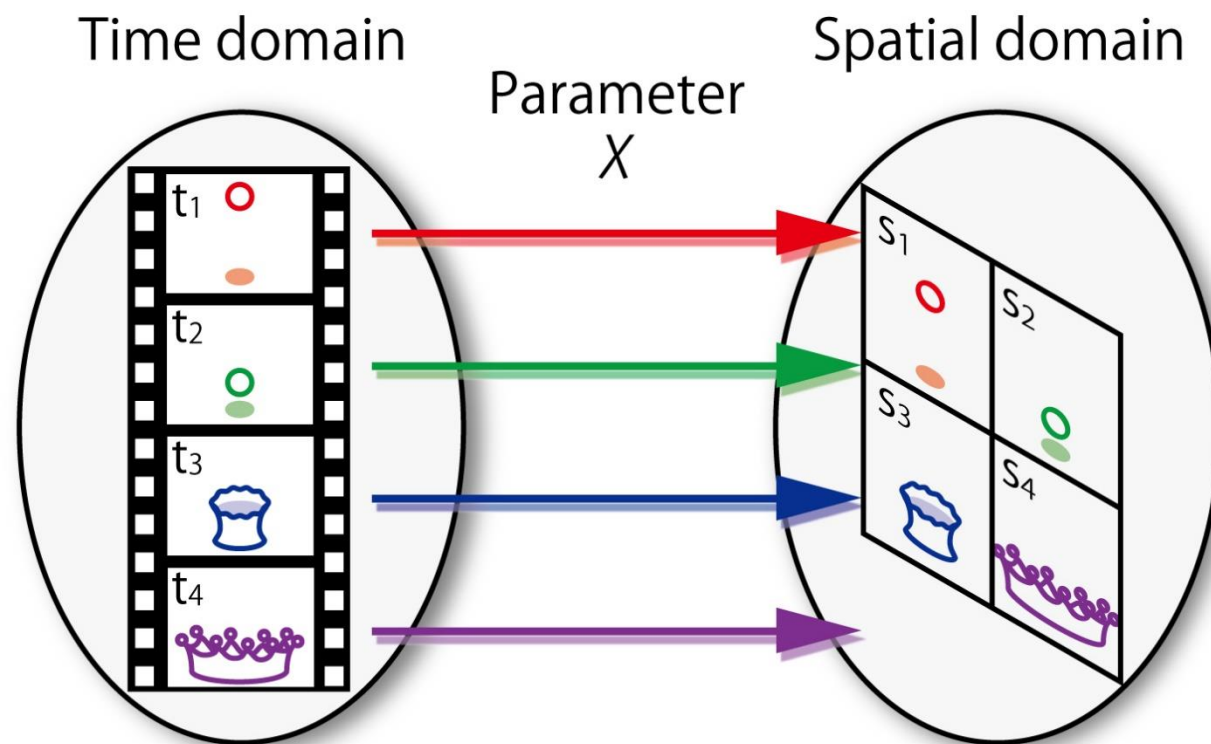
J. S. Baskin, A. H. Zewail, *J. Chem. Ed.* (2001)

撮影の原理的に**再現性**のある観察系が必要

Sequentially Timed All-optical Mapping Photography (STAMP)



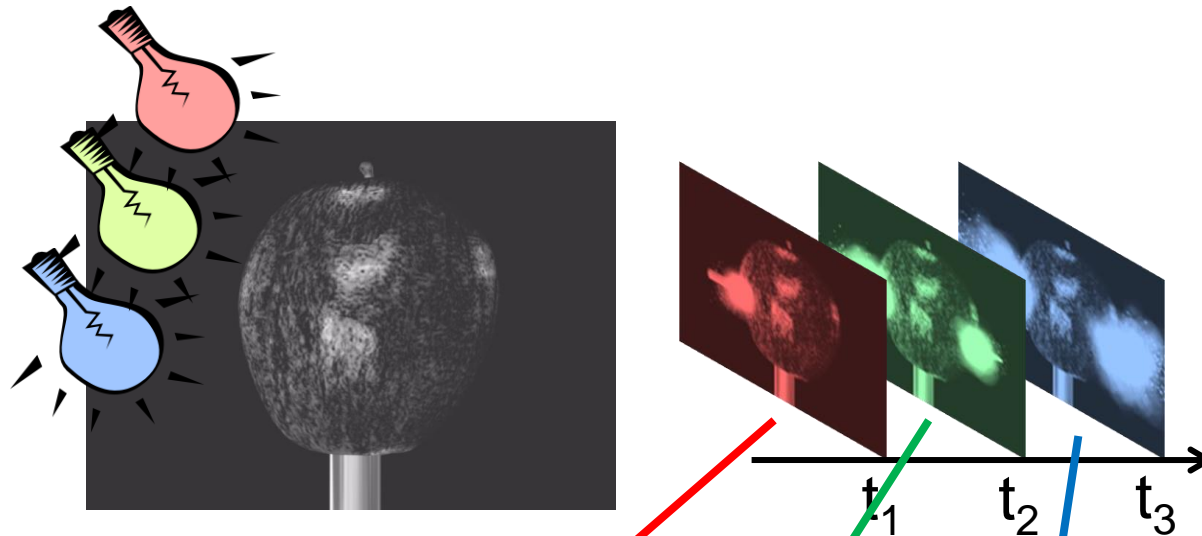
Spatiotemporal mapping photography



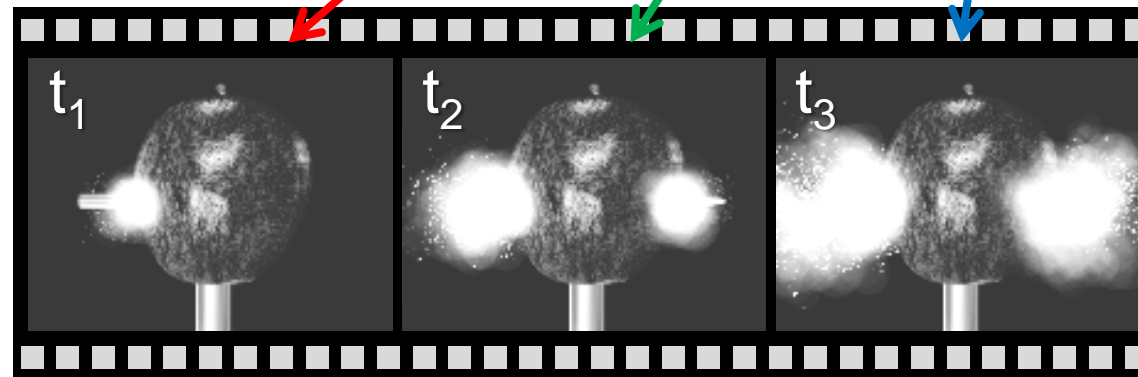
あるパラメータ χ を用い
時間領域 T で圧縮された情報を
空間領域 S へ展開し検出する

Sequentially Timed All-optical Mapping Photography

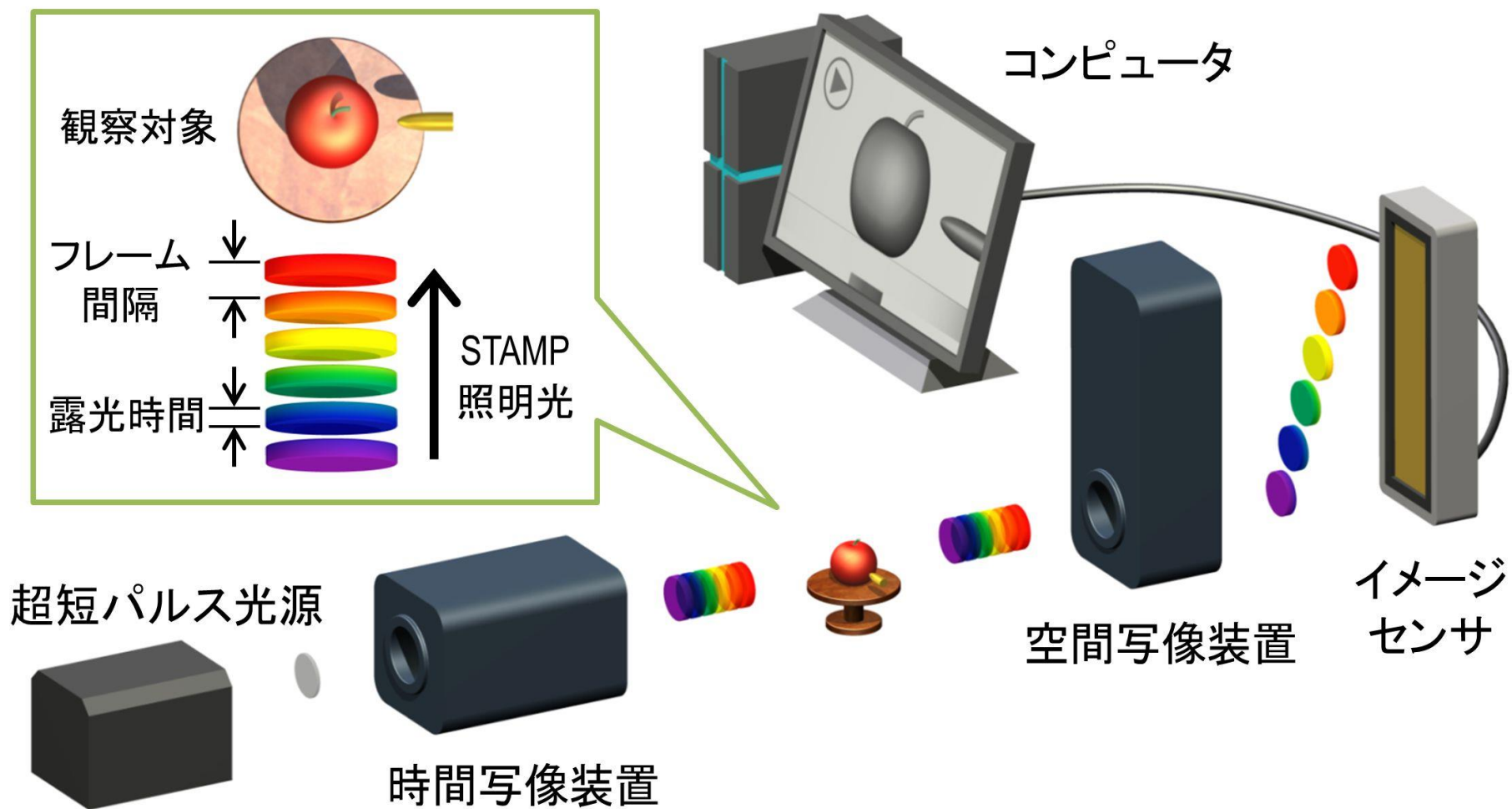
異なる波長の光を
異なる**時間**にあてる



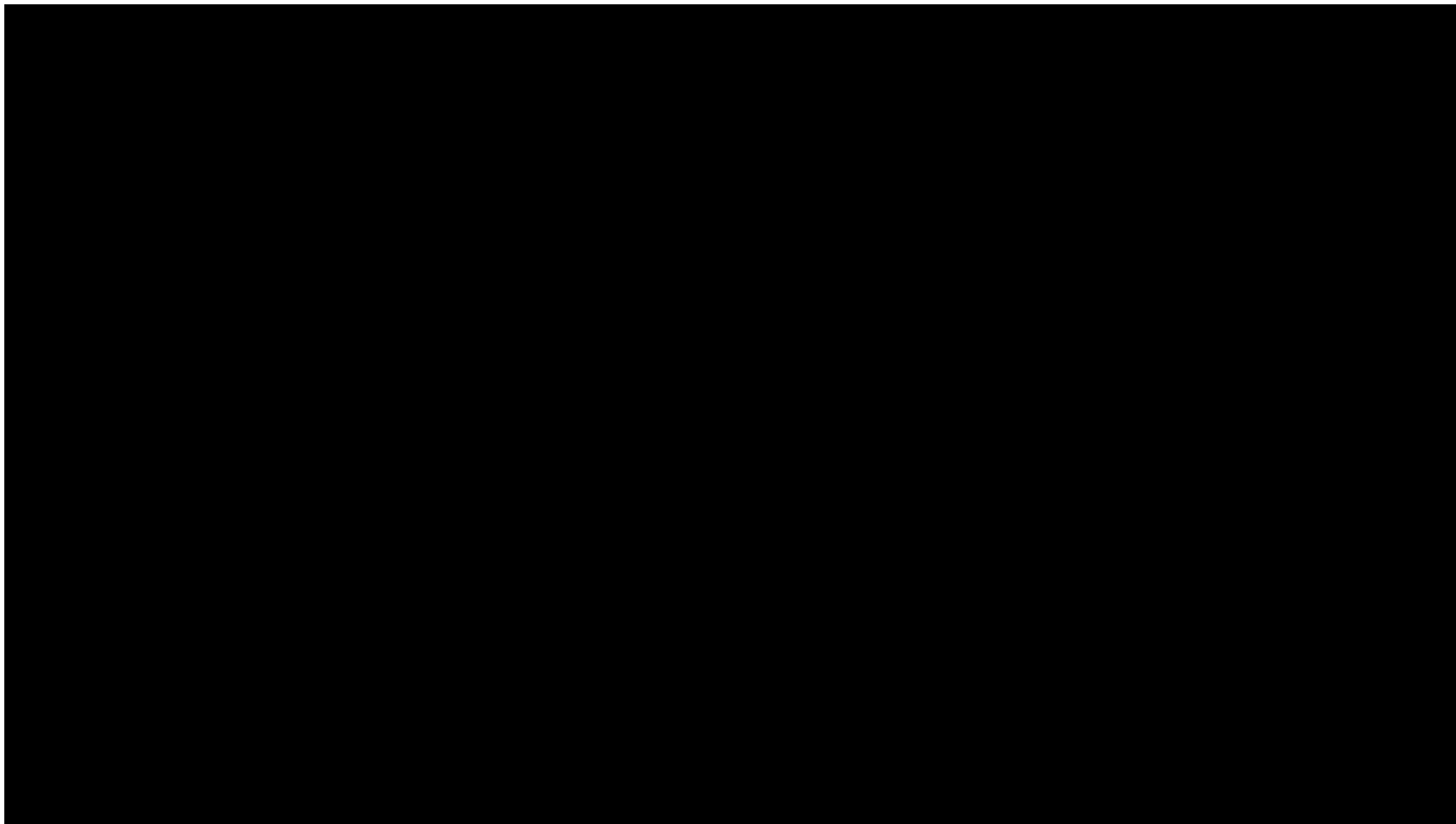
異なる波長の光を
異なる**空間**で検出する



STAMPの基本的な構成



動画



Features and limitations

- ✓ High temporal resolution: STAMP achieves **femtosecond resolution** in videography
- ✓ Single-shot capability: **multiple frames** can be obtained in a single shot
- ✓ Combination use with conventional imaging techniques and instruments

$$\vec{A}(t) \cdot e^{(i\omega t + i\varphi)}$$

- **Amplitude** ➤ Detection with imager
- **Wavelength** ➤ STAMP
- **Phase** ➤ Phase imaging,
- **Polarization** ➤ Polarization imaging, etc.

■ Requirements for the sample

- **Basically, STAMP cannot capture luminous objects**
- The object should not have any strong dependence on wavelength

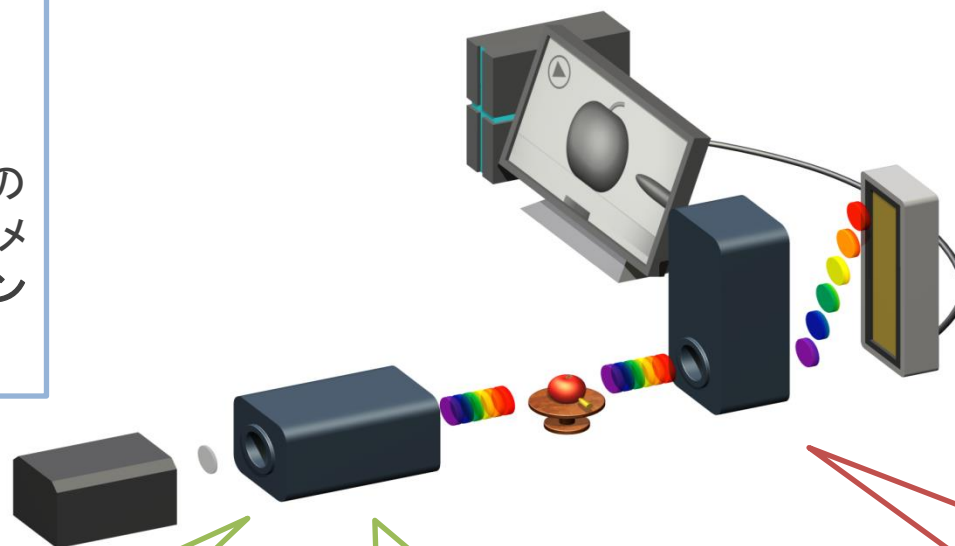
■ Trade-off between the **exposure time** and **number of frames**



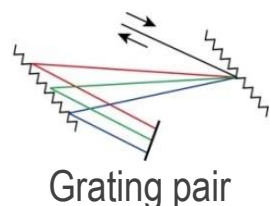
原理実証システム@2014

Ti:S レーザ

- パルス幅: 70 fs
- 中心波長: 810 nm
- CPA (Rep. rate: 1 kHz) の後, 光学チョッパー, 及びメカニカルシャッターにてシングルパルス化



パルスストレッチャー



Grating pair



~ ps

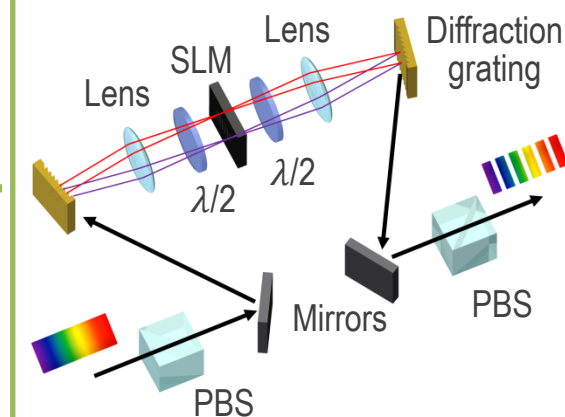


Glass rods

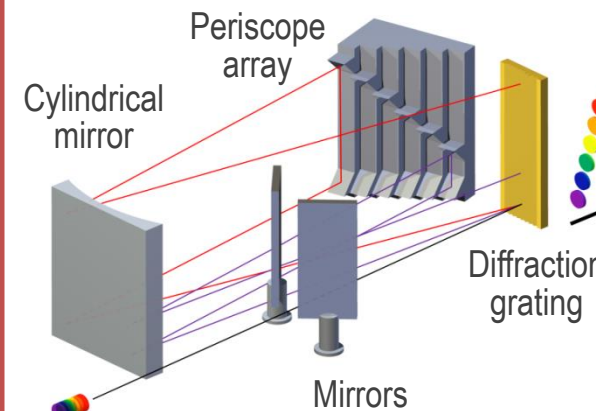


~ fs

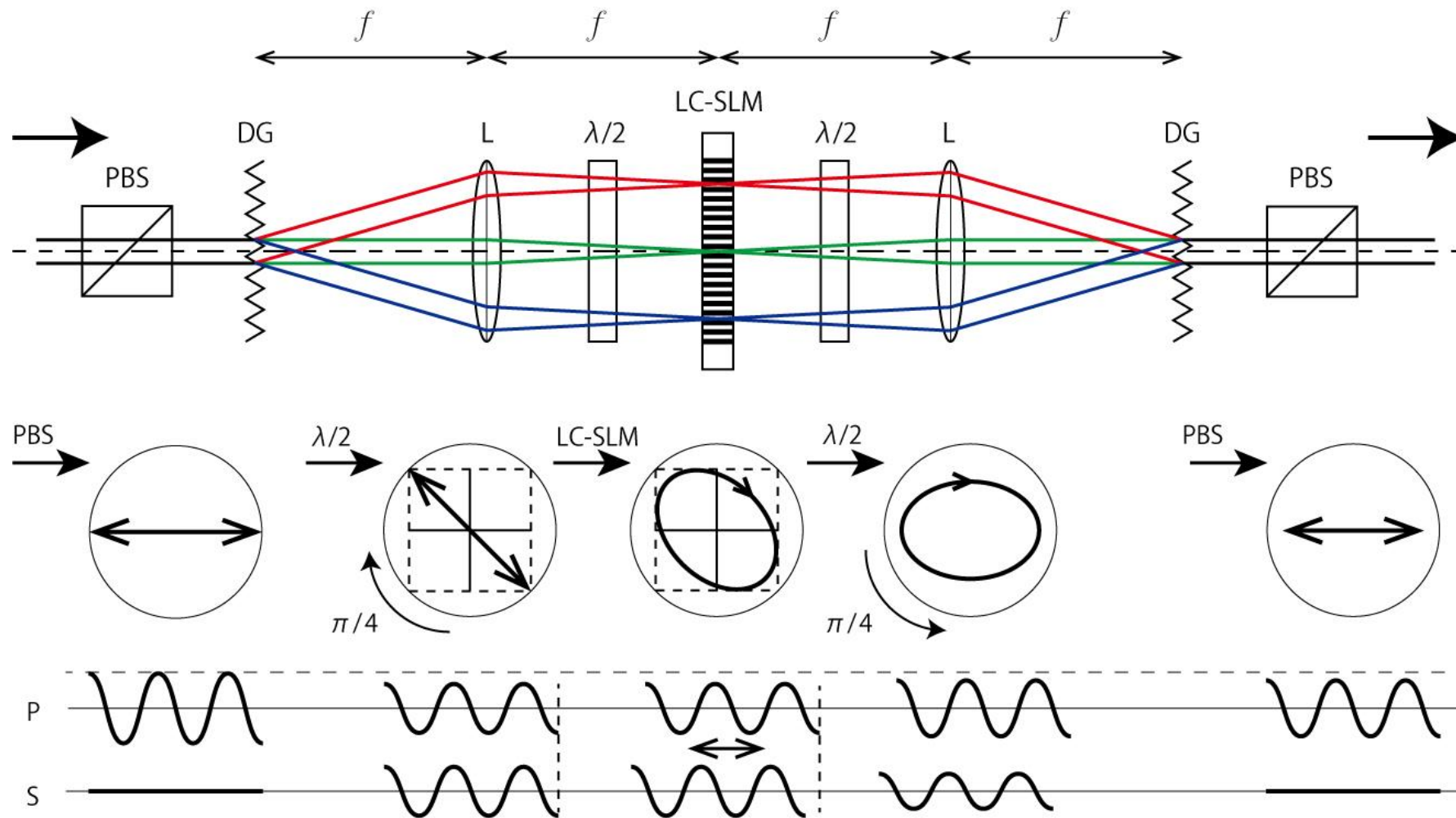
波形整形器



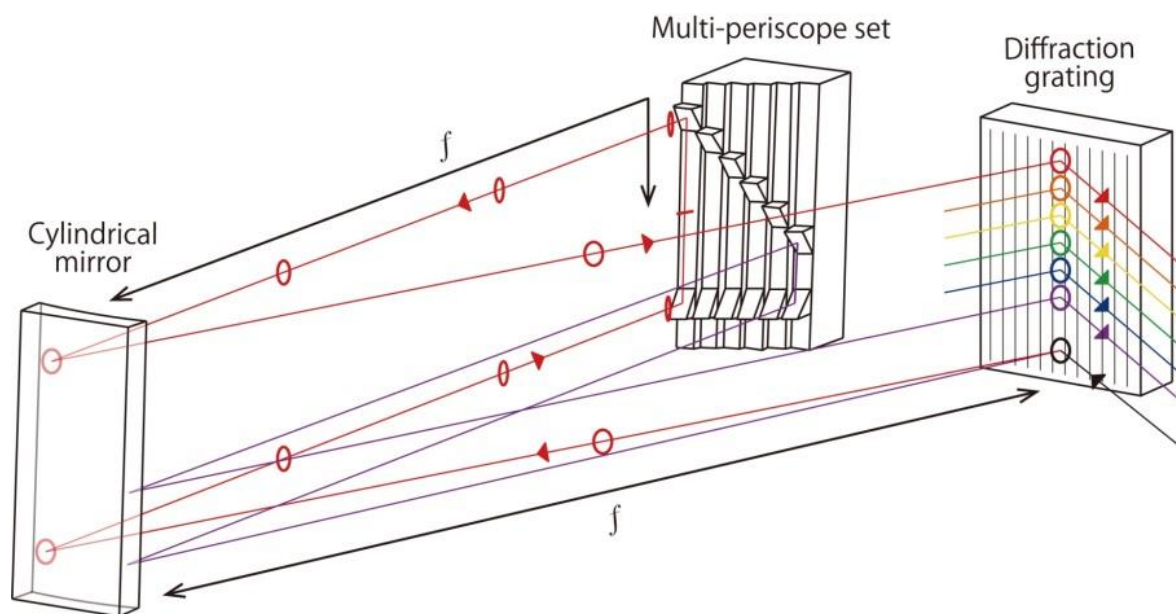
ペリスコープアレイによる スペクトルイメージング



波形整形器(既存技術)

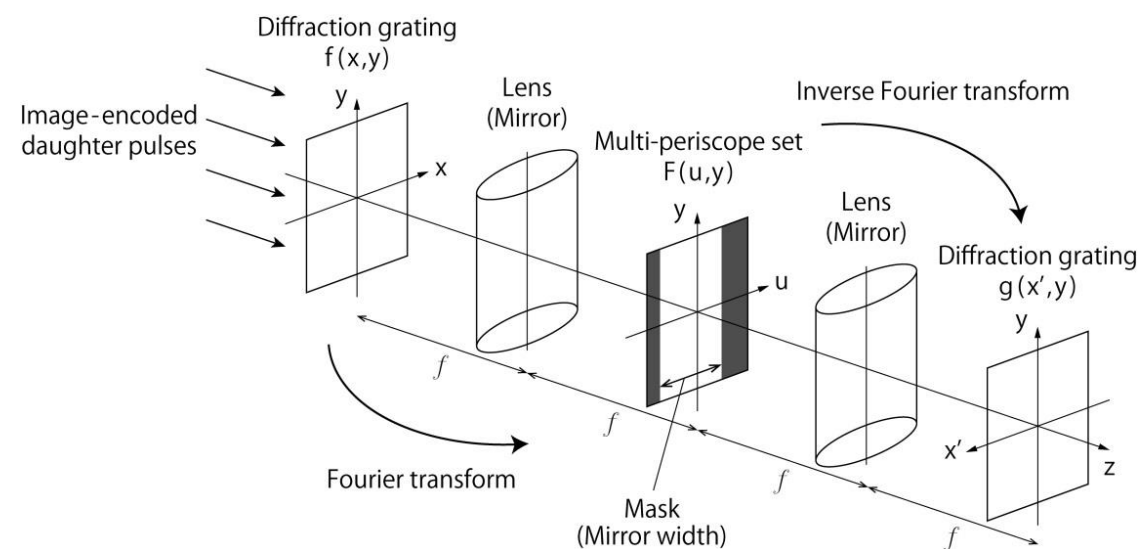
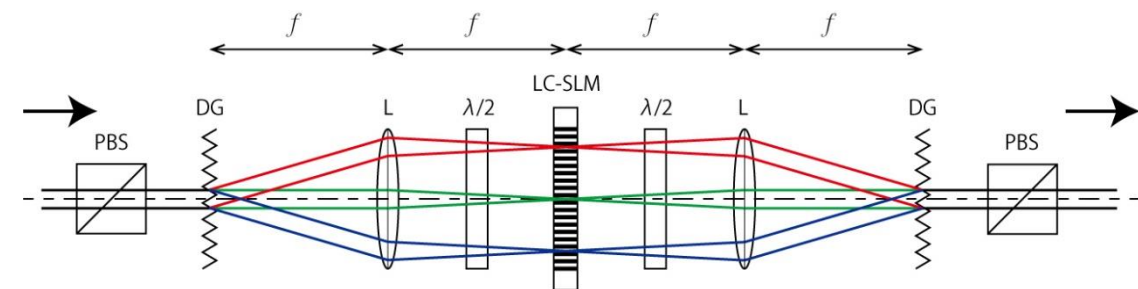


4f光学系に基づくスペクトルイメージング



シングルショットのスペクトルイメージング

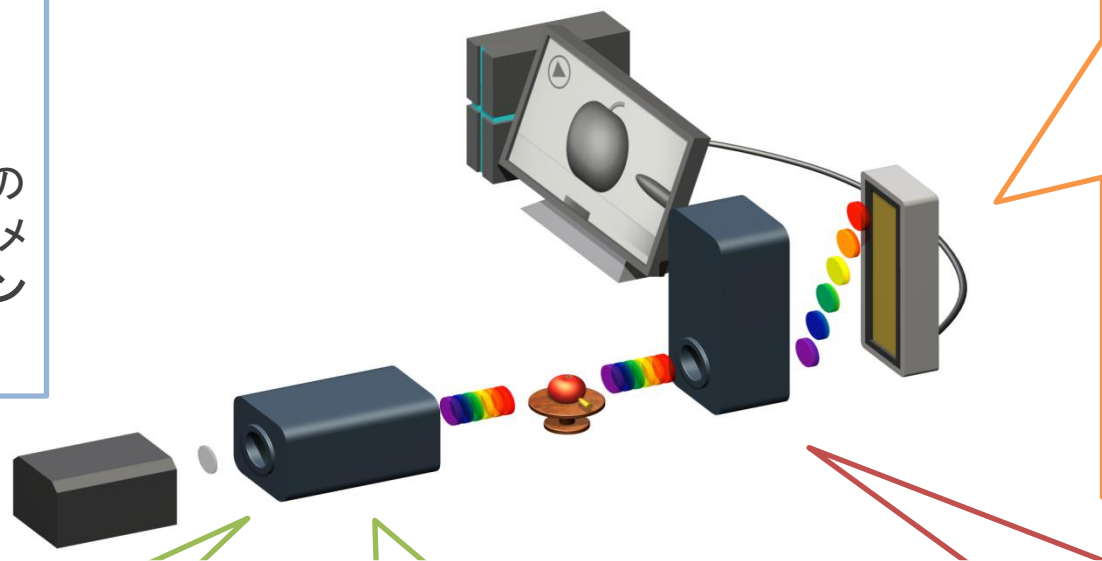
→ 特殊な光学要素が必要



原理実証システム@2014

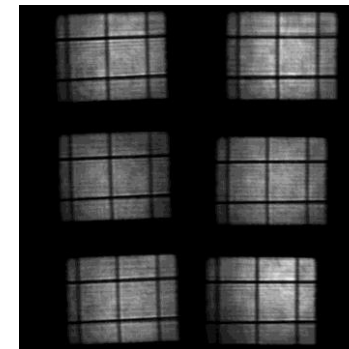
Ti:S レーザ

- パルス幅: 70 fs
- 中心波長: 810 nm
- CPA (Rep. rate: 1 kHz) の後, 光学チョッパー, 及びメカニカルシャッターにてシングルパルス化



冷却CCDカメラ

- 解像度: 2048 × 2048
- 量子効率: 93% @810 nm



814-817 nm

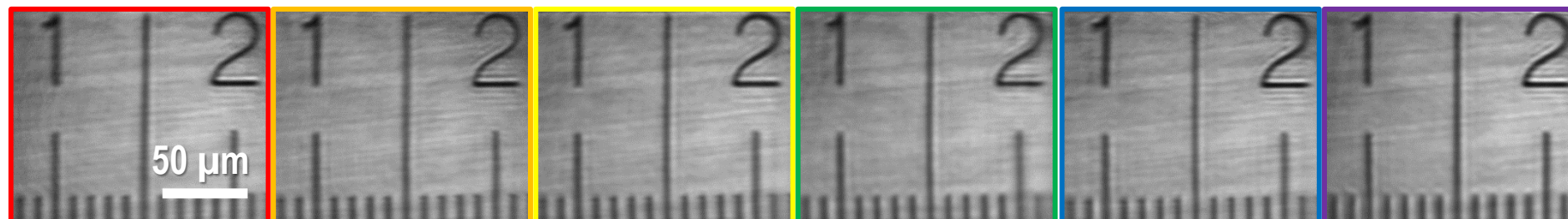
811-814 nm

808-811 nm

805-808 nm

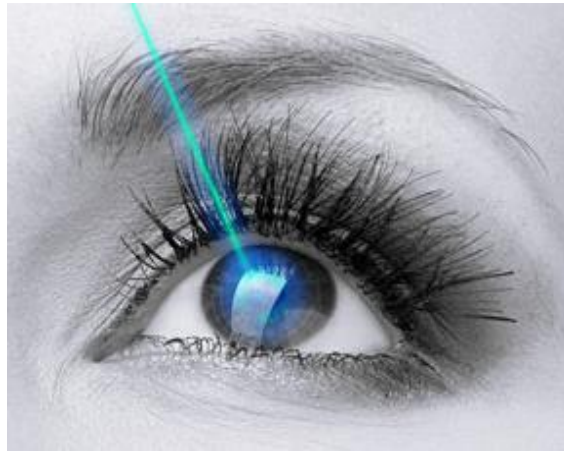
802-805 nm

799-802 nm

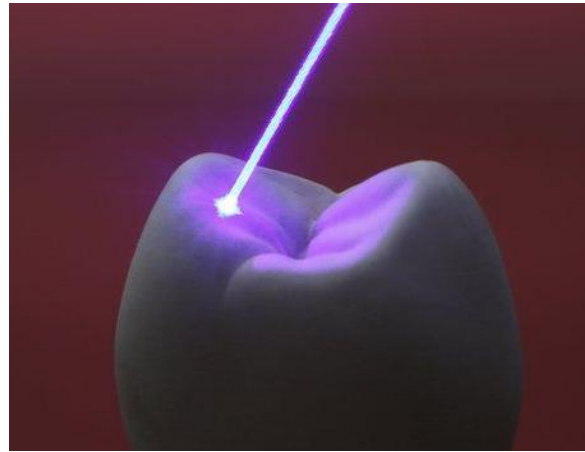


撮影例1: レーザアブレーション

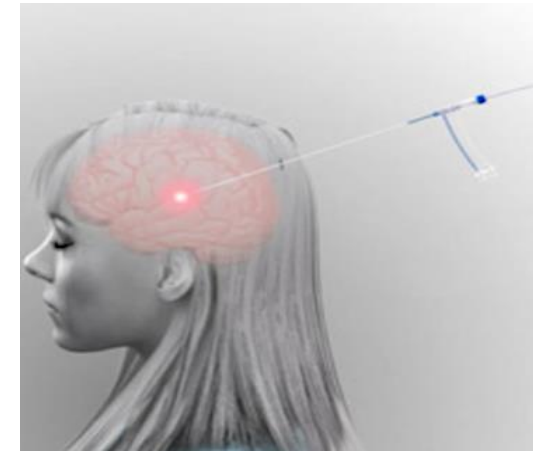
眼, 歯, がんの高精度な治療



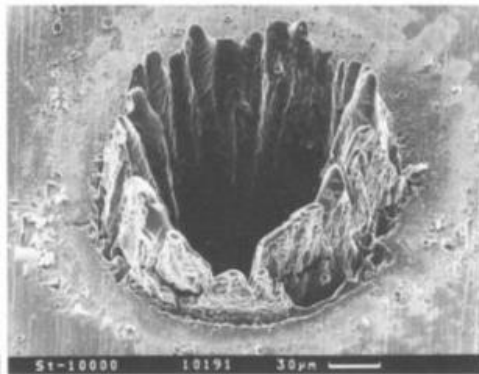
<http://www.allaboutvision.com>



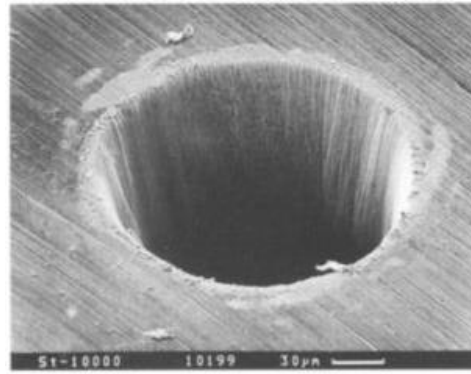
<http://www.bbc.com/news/health-27595573>



© Medtronic

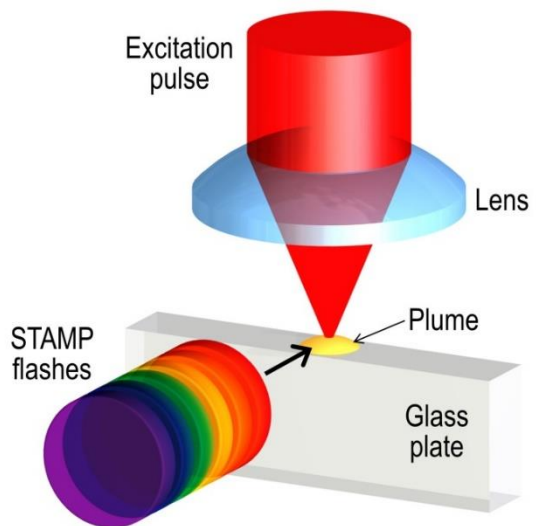


ナノ秒レーザー
での加工
(ナノ: 10^{-9})

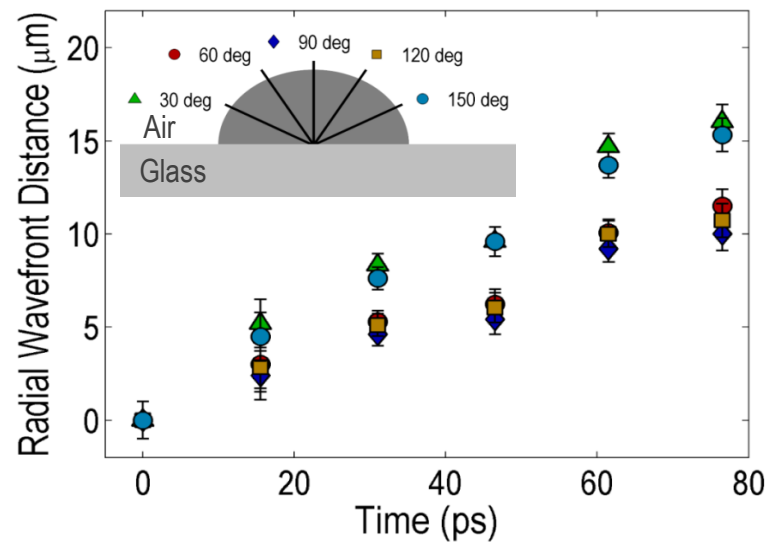
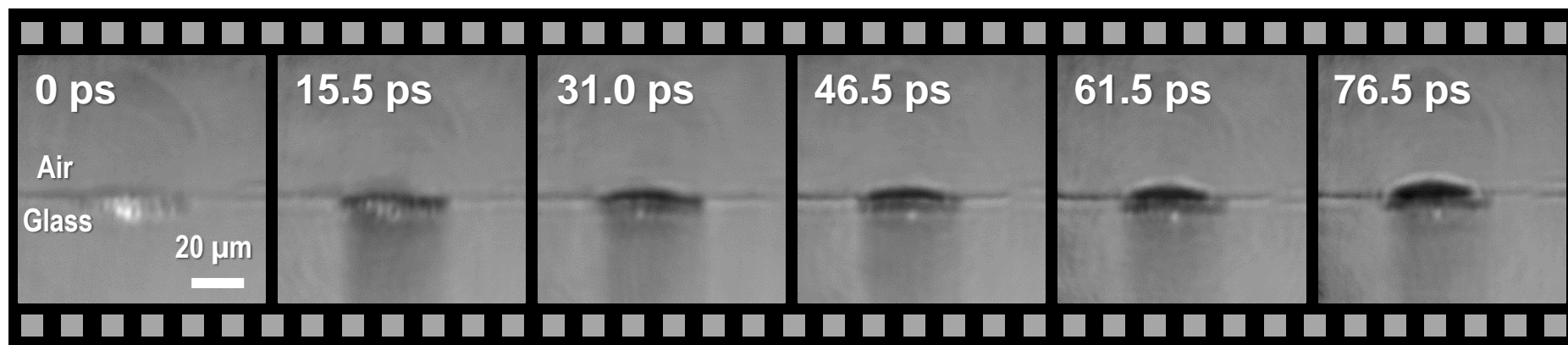


フェムト秒レーザー
での加工
(フェムト: 10^{-15})

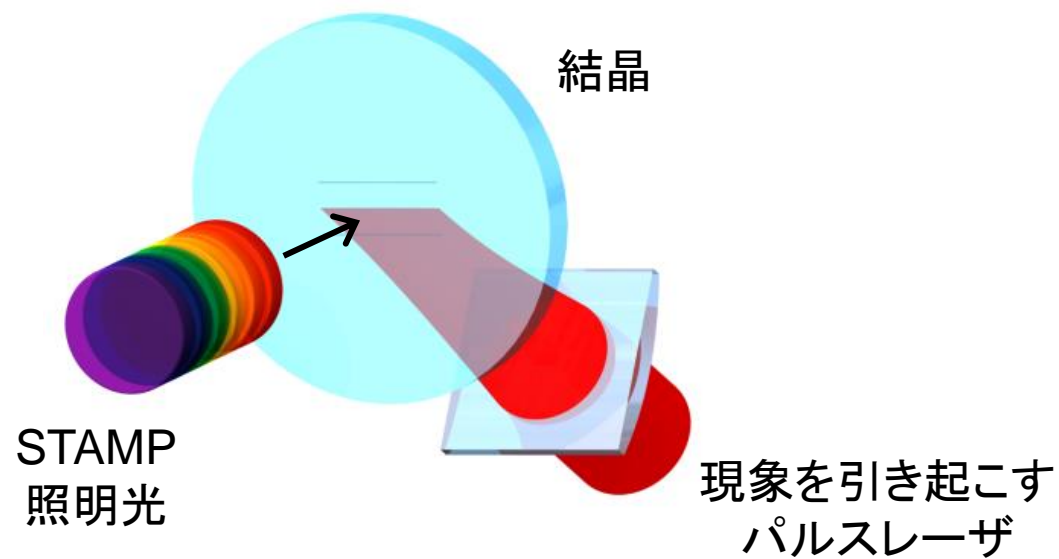
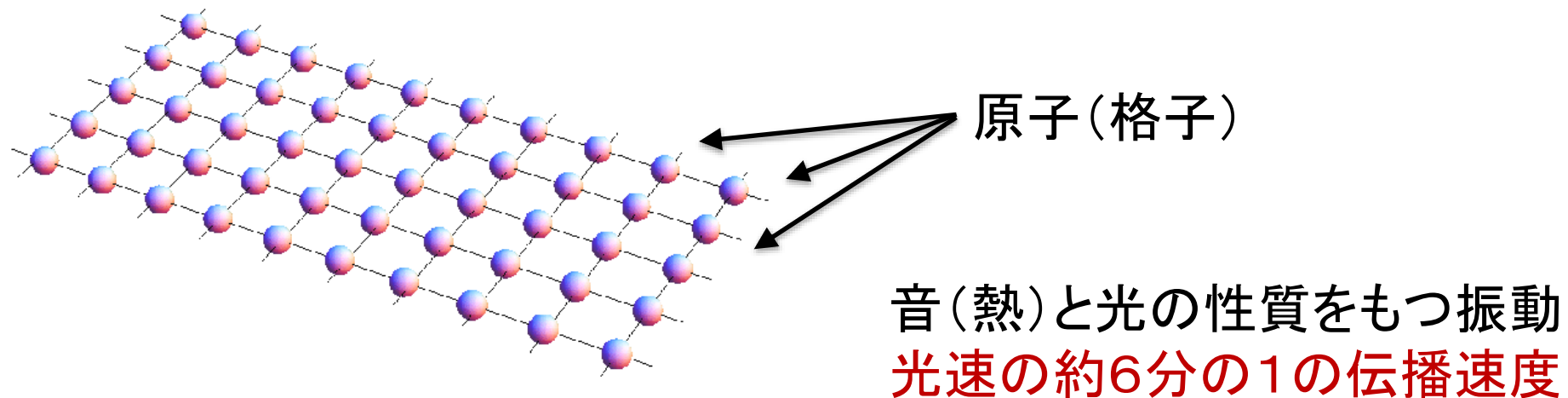
撮影例1: レーザアブレーション



平均フレーム間隔: 15.3 ps (65.4 Gfps に相当)



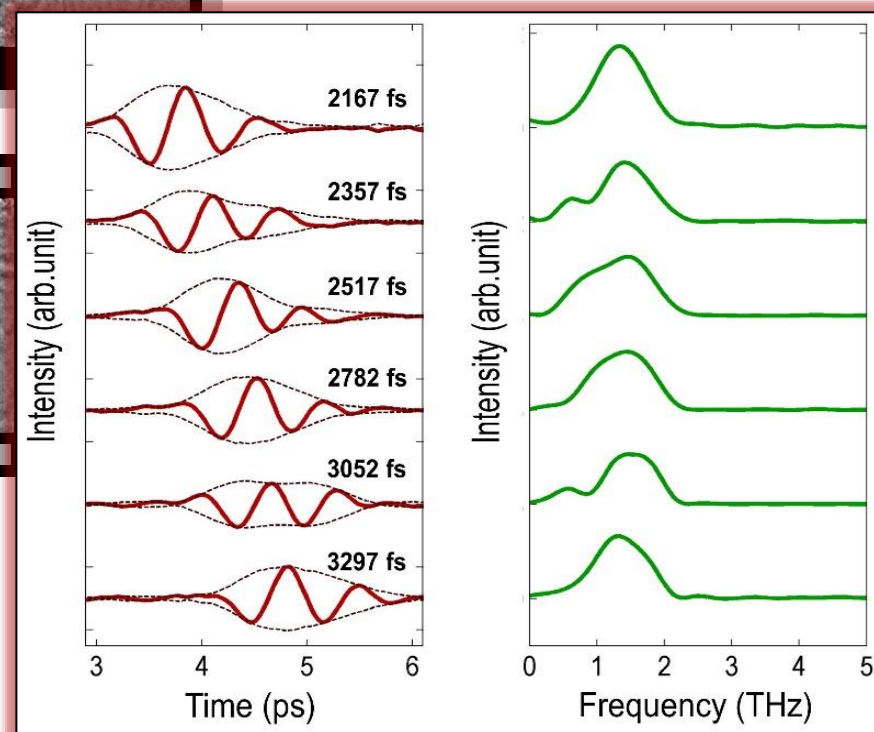
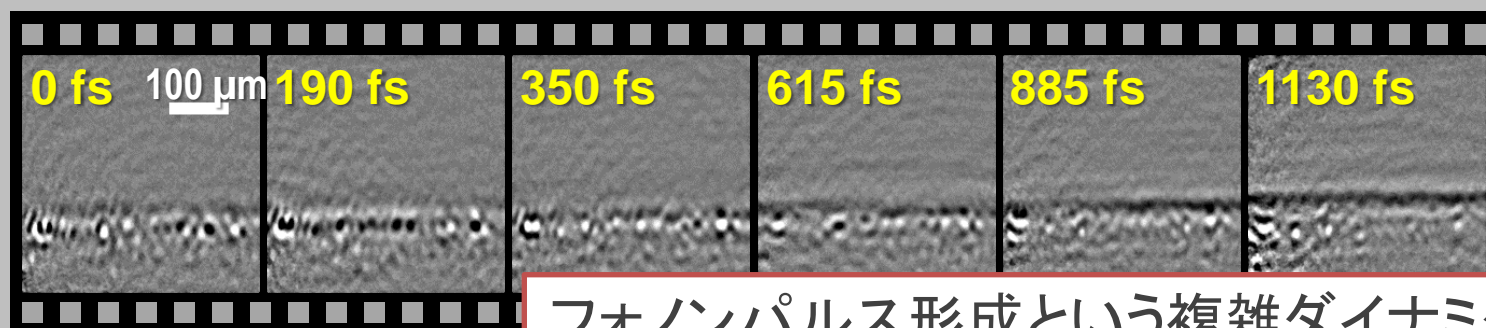
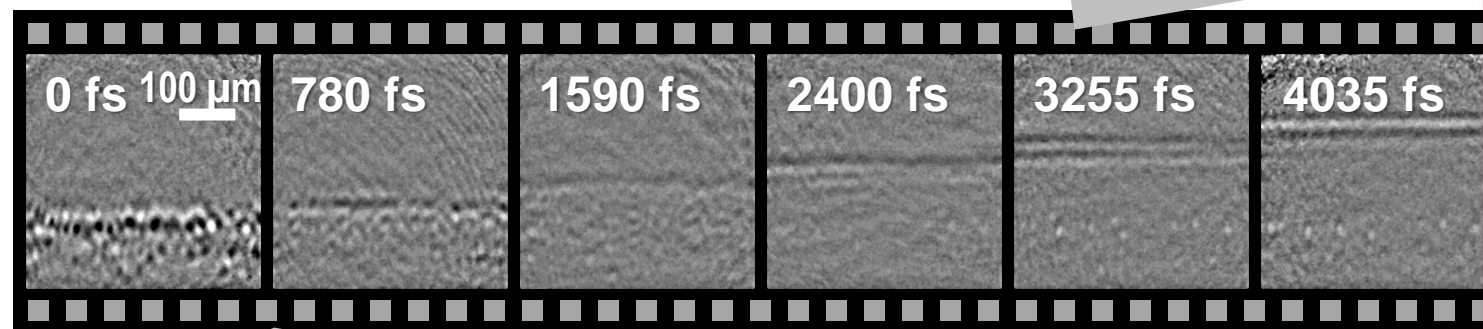
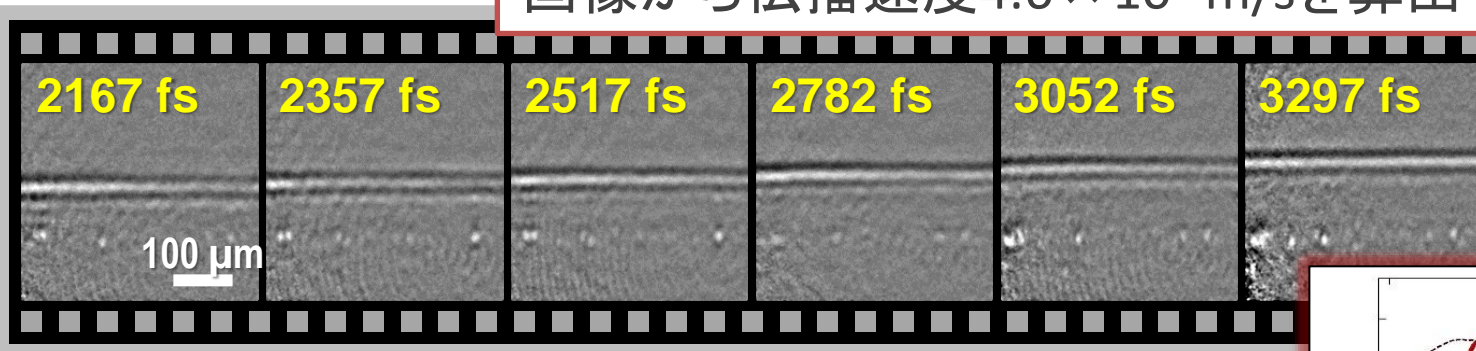
撮影例2：音（熱）と光の振動



強いレーザーを使って
結晶中に振動を発生！

撮影例2: フォノン・ポラリトン

画像から伝播速度 4.6×10^7 m/s を算出



フォノンパルス形成という複雑ダイナミクスを捉えた

東大と慶応大、1兆分の1秒以下が撮影可能な世界最高速カメラを開発

マイナビニュース 8月11日(月)14時20分配信

東京大学(東大)と慶応義塾大学(慶応大)の共同研究チーム

は、従来の手法では観察することができなかった以下の時間での撮影を可能とする世界最高速のカメラを開発したと発表した。

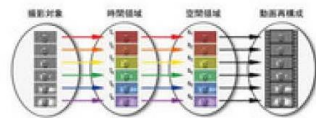


写真: マイナビニュース

同成果は、東京大学大学院理学系研究科の中川 隆夫教授(特別研究員 PD)、同大学院工学系研究科の佐久間 一郎教授、同大学院理学系研究科の佐藤 圭介教授、慶応大理工学部電子工学科の神成 文彦教授らによって実現された。

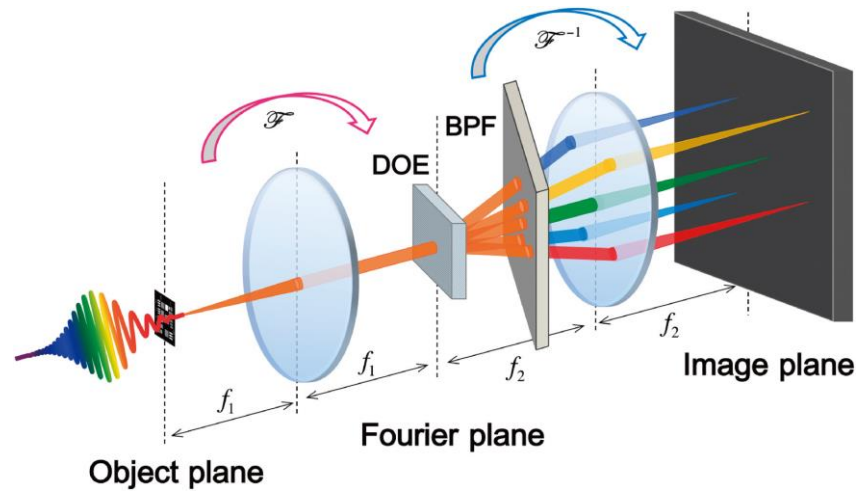
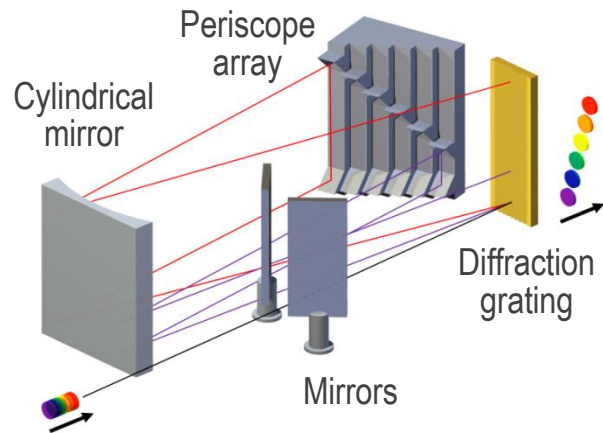
この成果は、英国科学誌「Nature Photonics」オンライン版に掲載された。

既存の高速度カメラでは、機械的・電気動作の限界から、撮影速度がナノ秒に達し、ピコ秒(1兆分の1秒)といった超高速の現象を捉えることが難しい。また、超高速現象の空間的動面を捉える手法は存在するが、動面を捉えるために繰り返し撮影が必要で、



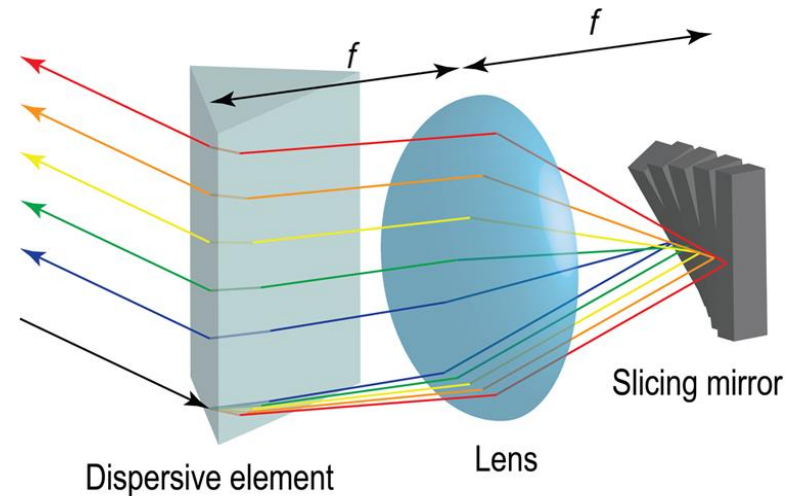
スペクトラルイメージング

Spectral imaging with periscope array



STAMP utilizing spectral filtering (SF-STAMP)

T. Suzuki *et al.*, *Opt. Express* (2015)
T. Suzuki *et al.*, *Appl. Phys. Exp.* (2017)



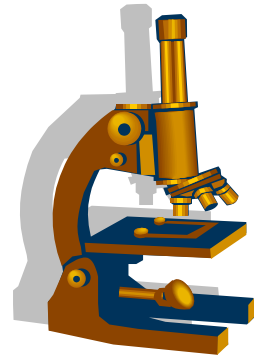
STAMP with spectrum slicer

M. Tamamitsu *et al.*, *Opt. Eng.* (2015)
T. Saiki *et al.*, *Opt. Express* (2020)

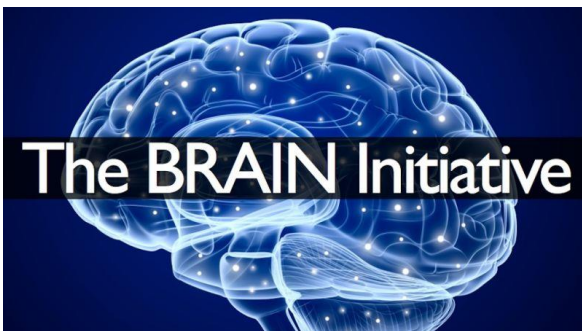
天文学とのコラボレーション

超高速撮影や**超広視野観察**を支える

新原理と光学技術



脑科学研究



U. S.
BRAIN Initiative
 2014-2025, \$430 million
 2017-2026, \$1.5 billion



Europe
Human Brain Project
 2013-2023, \$1.1 billion



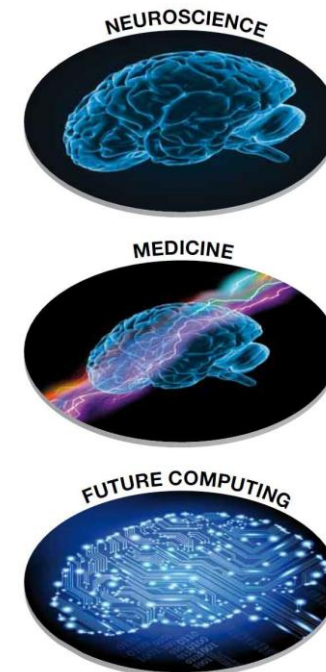
Brain/MINDS

Japan
Brain/MINDS
 2014-2023, \$300 million

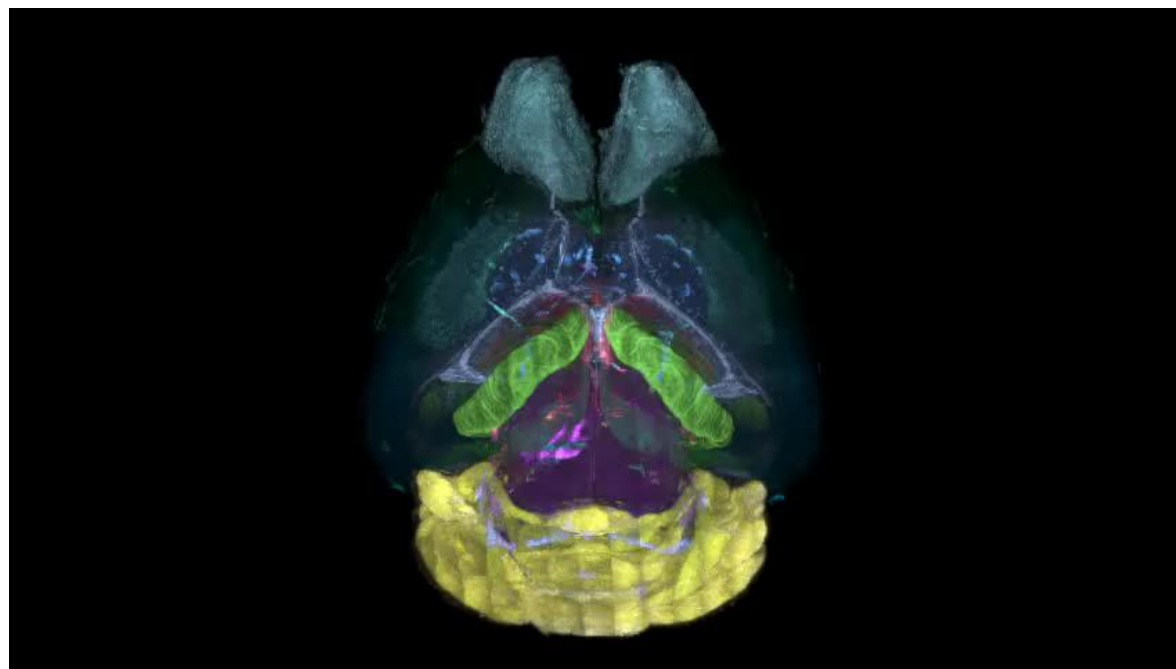
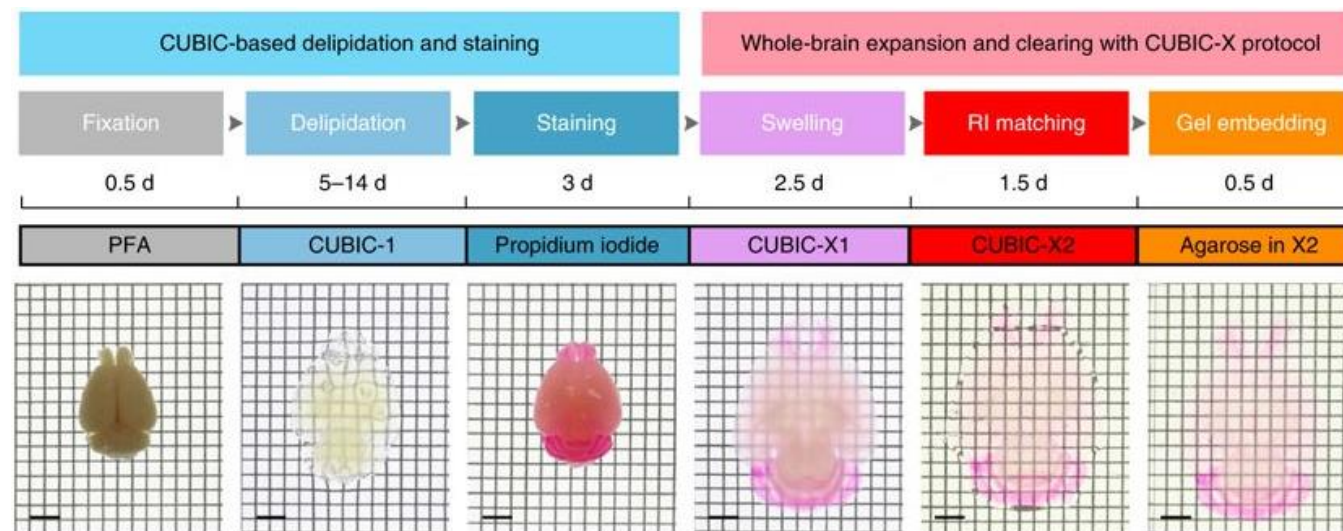
Why the brain?

The human brain participates in every human emotion, every human feeling, every human thought and every human decision. No other natural or engineered system can match its ability to adapt to novel challenges, to acquire new information and skills, to take complex decisions and to work reliably for decades on end. And despite its many diseases, no other system can match its robustness in the face of severe damage or match its amazing energy efficiency. Our brain consumes about 30W, the same as an electric light bulb, thousands of times less than a small supercomputer.

The human brain is a massively complex information processing system with a hierarchy of different yet tightly



透明化脑

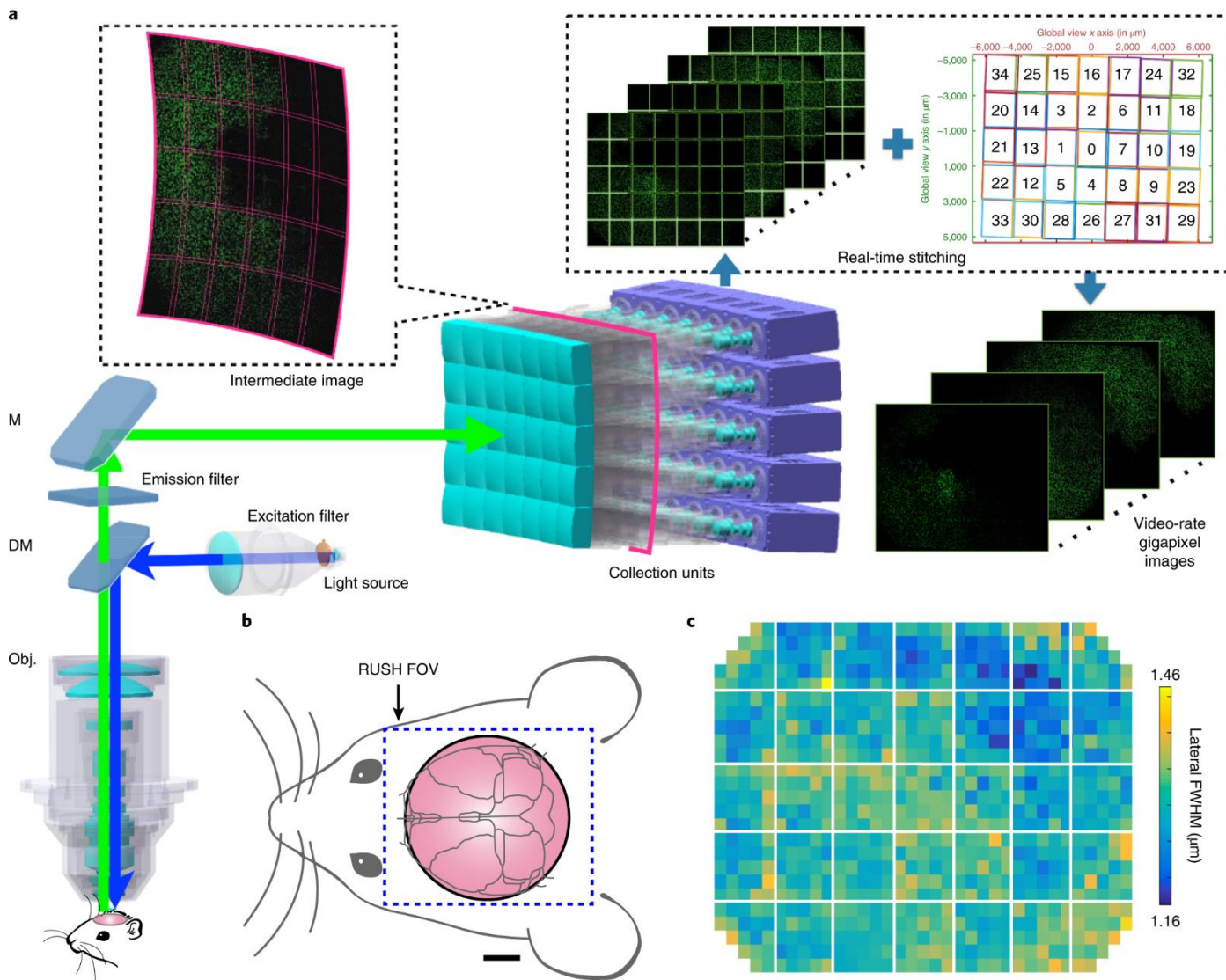


T. C. Murakami *et al.*,
Nat. Neurosci. (2018)

顕微鏡システムの巨大化

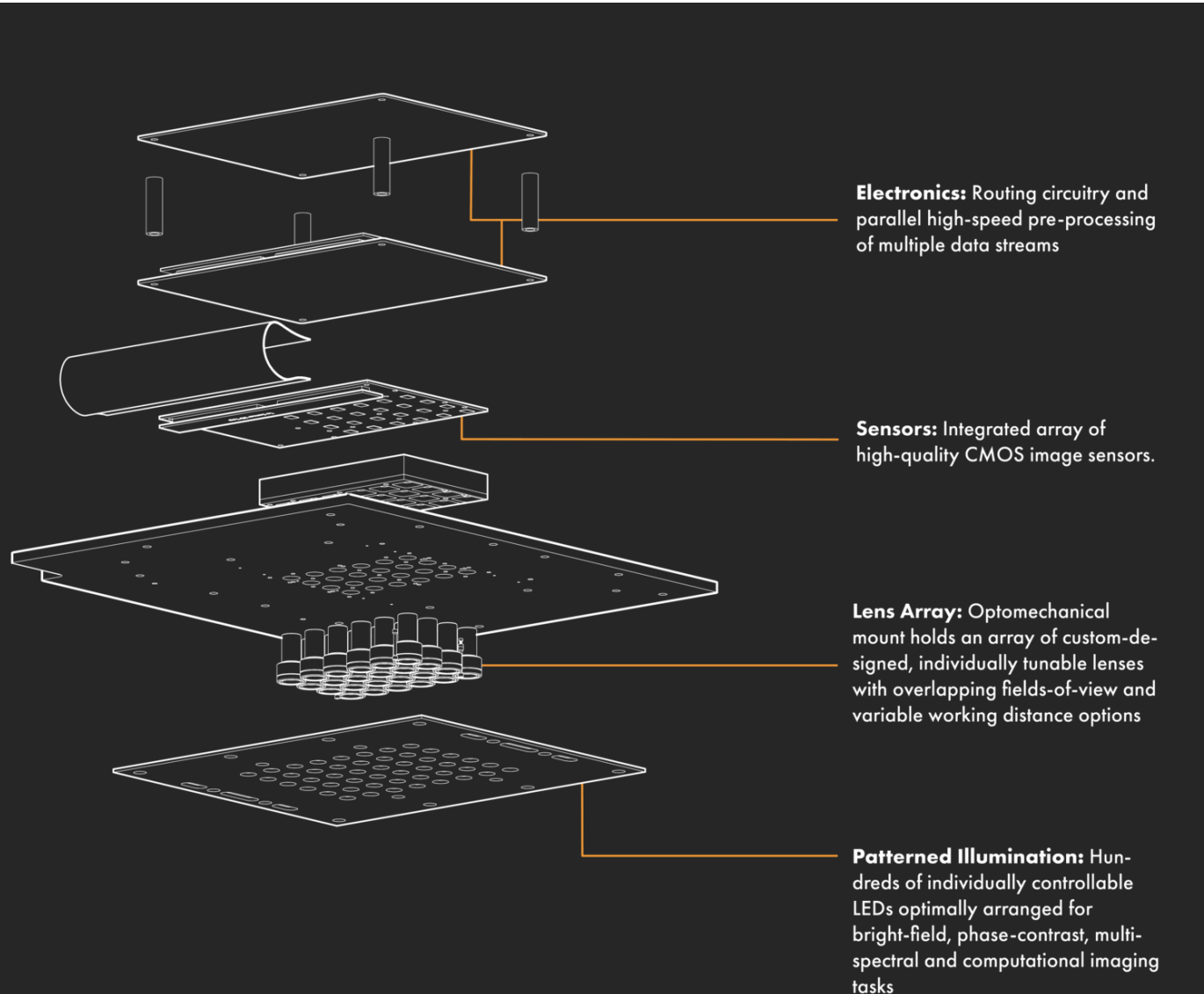
視野: 10 x 12 mm²

空間分解能: 1.2 μm



J. Fan *et al.*, "Video-rate imaging of biological dynamics at centimetre scale and micrometre resolution" *Nature Photonics* (2019).

顕微鏡のアレイ化



視野: $80 \times 120 \text{ mm}^2$

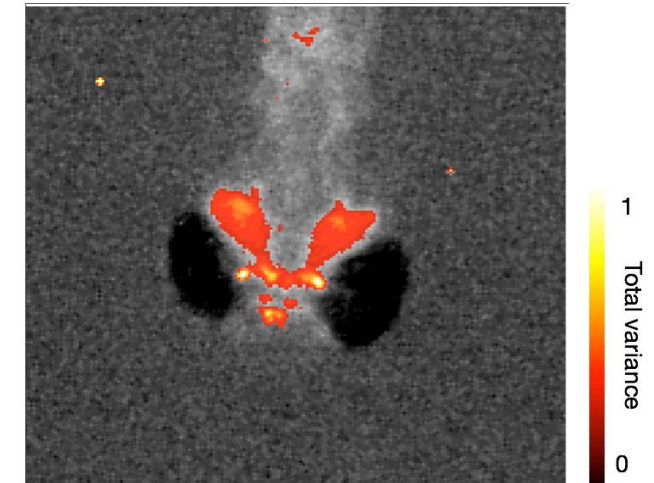
空間分解能: $3\text{-}10 \mu\text{m}$

W.D.: 150 mm

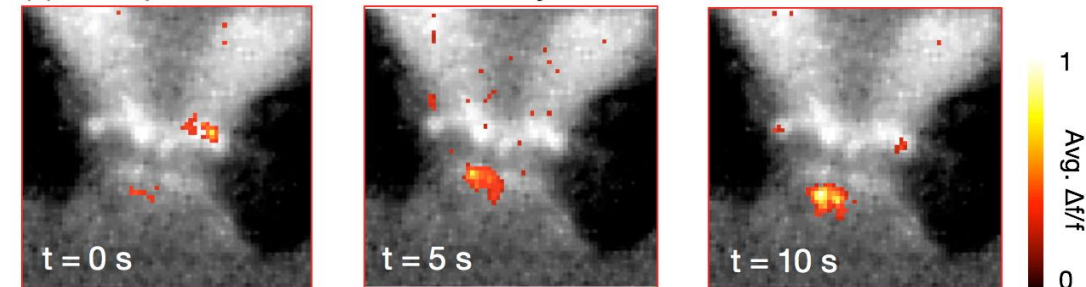
(a) The MCAM array



(b) Variance, fluorescence, 100 frames

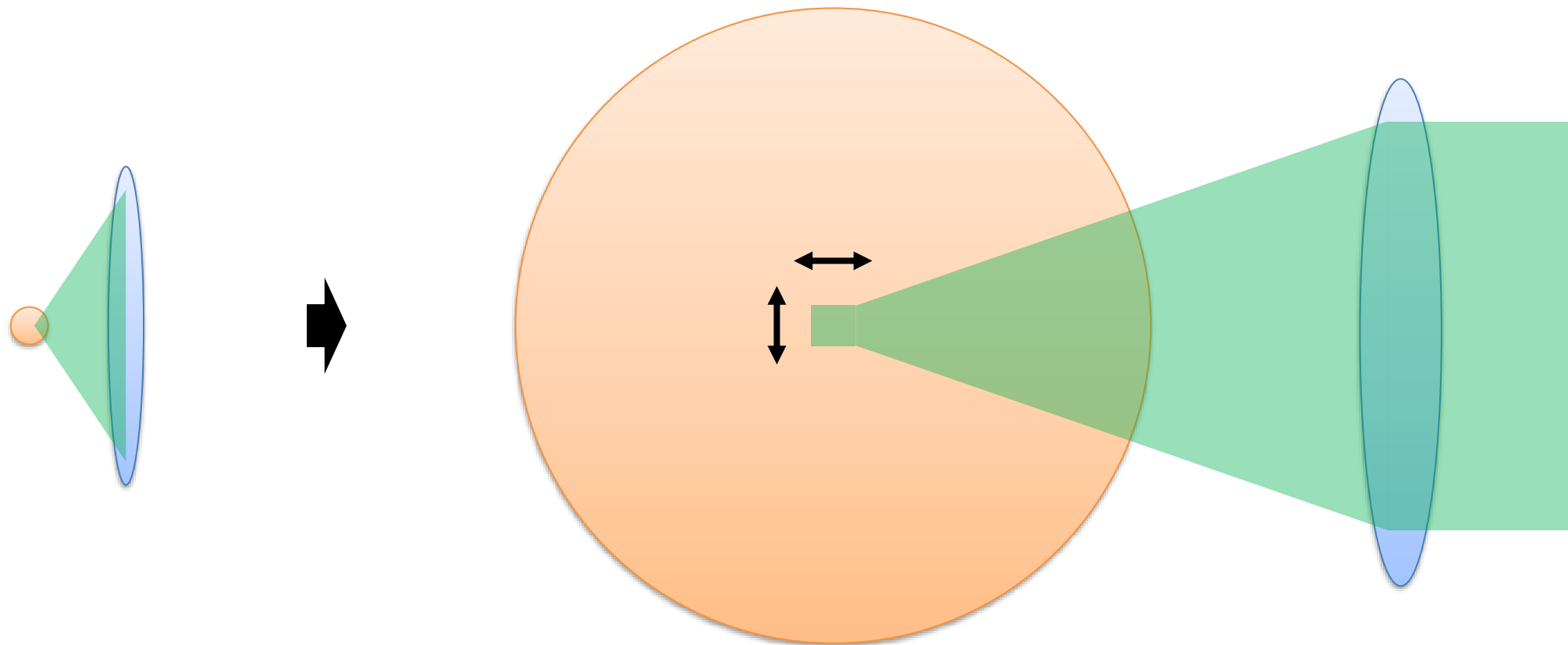


(c) Example frames GCaMP6s activity



Y. Xue *et al.*, "Single-shot 3D wide-field fluorescence imaging with a Computational Miniature Mesoscope" *Biophotonics Congress: Optics in the Life Sciences Congress 2019*.

大きな観察対象の顕微観察

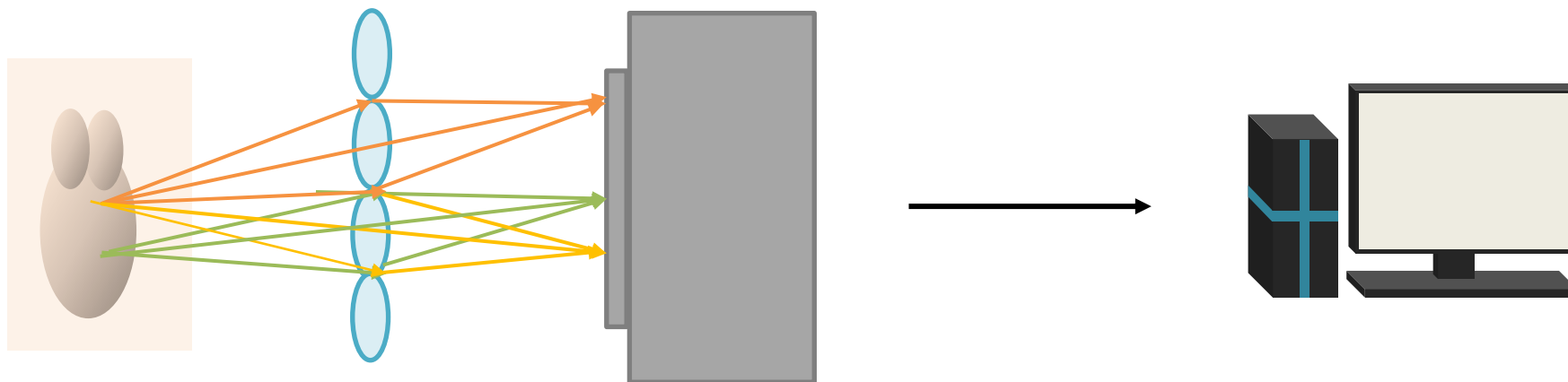


- ✓ 空間分解能 (XY方向)
- ✓ 空間分解能 (Z方向)
- ✓ 微弱光計測

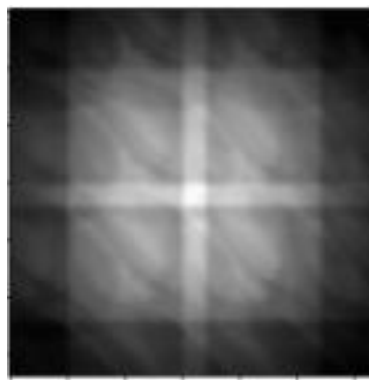


- ✓ 広視野
- ✓ 大きなW.D.

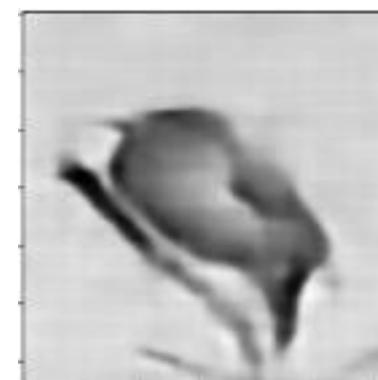
レンズアレイ系を用いた広視野観察



観察対象



計測画像



再構成画像

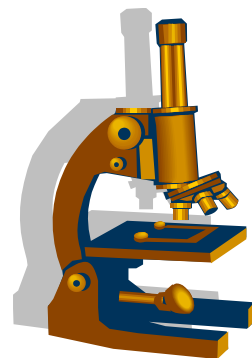
「超高速撮影や超広視野観察を支える新原理と**光学技術**」

超高速撮影

新原理 × 特殊な光学系・光学素子

超高視野観察

新原理 × コンピュータショナルイメージング



超解像顕微鏡

新原理 × 特殊な照明 / 蛍光分子

まとめ

- 顕微観察における時間分解能と視野を向上させる手法について：
 - Sequentially timed all-optical mapping photographyとよぶ超高速撮影技術により, 撮影の時間分解能を技術限界から物理限界まで引き上げた
 - レンズアレイ系とコンピュータショナルイメージングを組み合わせた, 広視野観察手法について提案した
- 顕微観察におけるスペックを向上させるために, 原理とそれを支える(広い意味での)光学技術が必要
- ただし, 顕微観察システムは肥大化傾向. ハードウェアとソフトウェアの双方を駆使した新しい手法が求められている