

Photoacoustic imaging and spectroscopy 光音響イメージングと光音響分光法

1. イントロダクション

生体深部や病理の詳細な解明のために、従来観察できなかったより深く、より小さな領域のイメージング法が求められている。そこで、注目されているイメージング法に光音響イメージングがある。光音響イメージングは強度変調したレーザーを物質へ入射し、吸収と無放射過程による温度変化によって発生した熱波もしくは、物質が熱膨脹と収縮を繰り返すことによって発生した弾性波を検出する。光音響イメージングは検出対象が超音波なので、生体内での減衰は非常に小さい[2]。そのため、脳の詳細なイメージングや、悪性黒色腫（メラノーマ）診断への利用が期待されている。

近年、マイクロリング共振器を光音響イメージングの検出器として用いる研究が行われている。しかし、生体深部をイメージングするためには検出器の更なる性能向上が望まれる。例えば、光音響イメージングの分解能はレーザーの変調周波数に依存するため、高分解能なイメージングを得るためには検出器の高速応答性が欠かせない。一方、変調周波数を高くすると、発生する光音響波の信号強度は低下するので、検出器の検出感度も重要である。そこで、我々は自作モード同期ファイバーレーザーを超音波検出器として応用できないか検討している。光コム of 広帯域性を利用することで、測定ダイナミックレンジの大幅な拡大が期待される。

本雑誌会では、マイクロリング共振器を用いた光音響イメージングを紹介し、自作モード同期ファイバーレーザーへ応用する準備を行う。

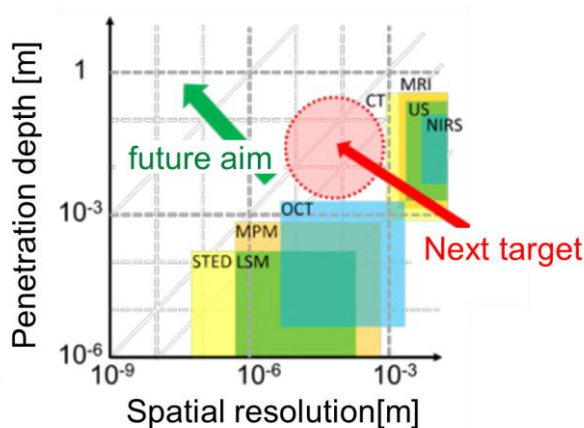


図1 生体イメージング法比較[1]

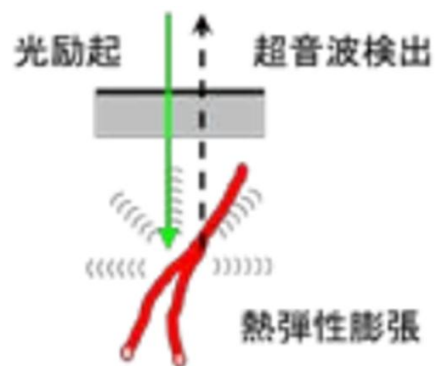


図2 光音響分光法模式図[1]

Table A.2. Typical Attenuation and B/A Values Obtained From [1–6]

Tissue or Material	α (db/cm) @ f MHz	$\alpha = a \cdot f^b$		Nonlinear Parameter B/A
		a [db/ (cm MHz)]	b	
Water	—	0.002	2	5.2
Blood	—	0.15	1.21	6
Fat	—	0.6	1	10
Liver	—	0.9	1.1	6.8
Kidney	—	1	1	7.4
Brain	—	0.8	1.35	6.9
Heart	2 @1 MHz	—	—	6.8
Muscle (along the fibers)	1.3 @1 MHz	—	—	} (average for all directions) 7.4
Muscle (across the fibers)	3.3 @1 MHz	—	—	

図 3 生体組織の音響特性[2]

2. Low-noise wideband ultrasound detection using polymer microring resonators[1]

高分解能 3D イメージングを行うためには、検出素子が小型でなければならない。しかし、従来、光音響イメージングに用いているピエゾ検出器(PVDF : Polyvinylidene fluoride)は、ノイズレベルの向上や、電気的接続の複雑性、装置の生産が困難なことから、小型化することは難しい(本文 2 段落目)。そこで本論文では、光音響検出用ポリマー共振器(PROUD : Polymer resonator for optical ultrasound detection)を開発し、その特性を評価している。

2.1 セットアップ

図 4 にマイクロリング共振器を示す。マイクロリング共振器は、直線型導波路とリング型導波路が組み合わさっている。リング共振器の共振条件、は、共振器の外周長さを L 、実効屈折率を n_{eff} 、共振波長を λ_c とすると、

$$m\lambda_c = n_{eff}L (m: \text{整数}) \quad (2.1)$$

となる。

マイクロリング共振器を、超音波の検出器として用いる場合の原理を定性的に説明する。まず、マイクロリングに入射した超音波は、歪場を発生

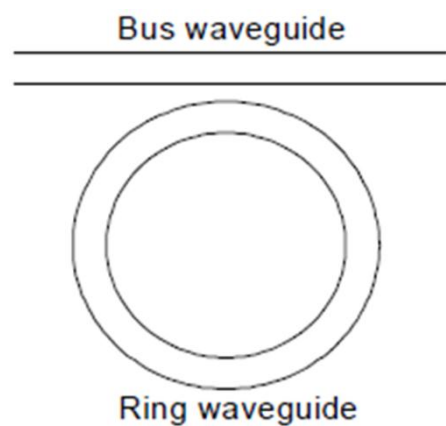


図 4 マイクロリング共振器

させる。発生した歪場によって、マイクロリングは僅かに変形する。そして、マイクロリングの断面が変化すると、実効屈折率が変化する。その結果、式(2.1)の共振波長がシフトする。位相変調は出力パワーの振幅変調に変換されるので、出力パワーを検出することにより、超音波の検出が可能である。

図 5 に開発した PROUD を評価するためのセットアップを示す。PROUD はナノプリンティング技術を用いて、シリコン基板上に製作されている。また、リング共振器の直径は100 μm 、断面は2 \times 2 μm^2 である。評価に用いた光源、超音波振動子、検出器の詳細は図中にまとめる。

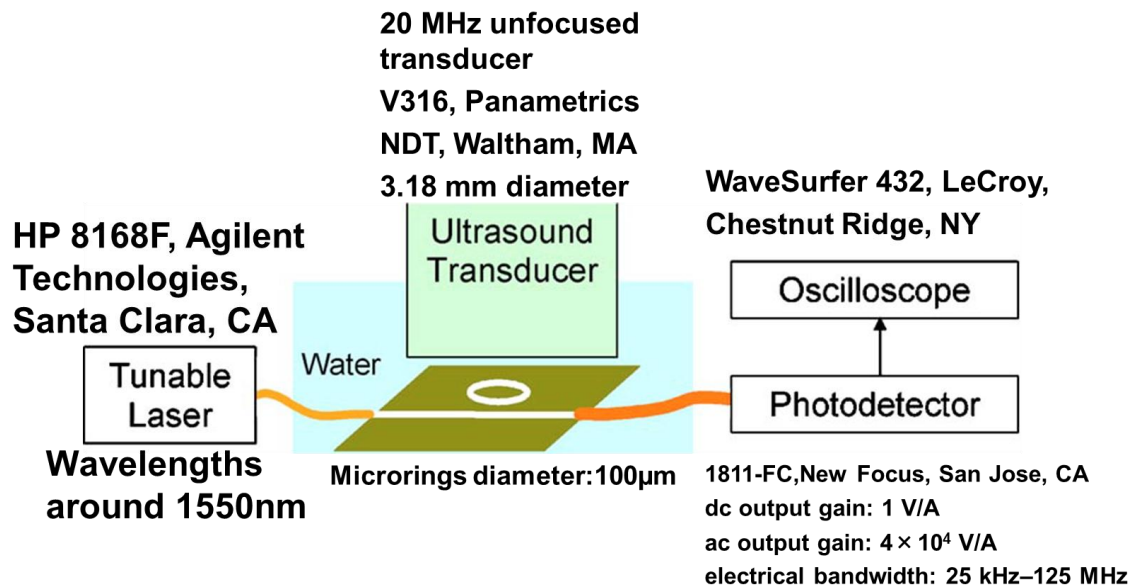


図 5 特性評価セットアップ

2.2 実験結果

まず、マイクロリングの Q 値を求めるため、パワー4.2mW の波長可変レーザーを入射した場合の出力を計測している。実験結果を図 6 に示す。共振波長 1555.57nm, 半値幅 0.24nm となった。よって共振器の Q 値は,

$$Q \text{ factor} = \frac{1555.57}{0.24} \approx 6000$$

である。

次に、シングルショットの超音波をマイクロリングに照射した場合の出力を計測している。超音波振動子はマイクロリング共振器表面に 30kPa の最大圧力を出力する。波長可変レーザーの中心周波数は 1555.51nm, 出力パワーは 5.5mW である。実験結果を図 7 に示す。図 7(b)は時間波形を示している。圧力 30kPa に対して、出力電圧は 332mV であった。以上より、PROUD の感度は、332/30 = 11mV/kPaである。

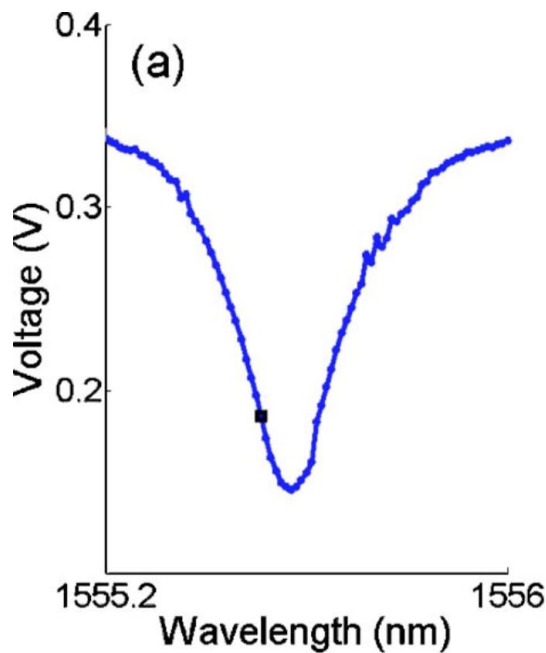


図6 共振器特性評価

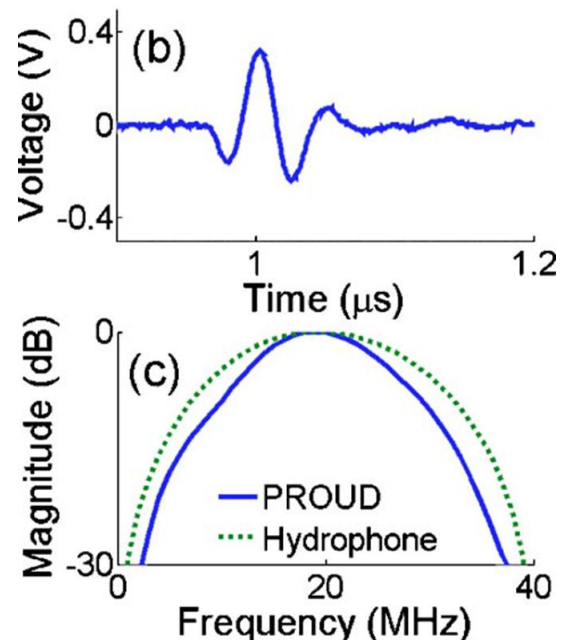


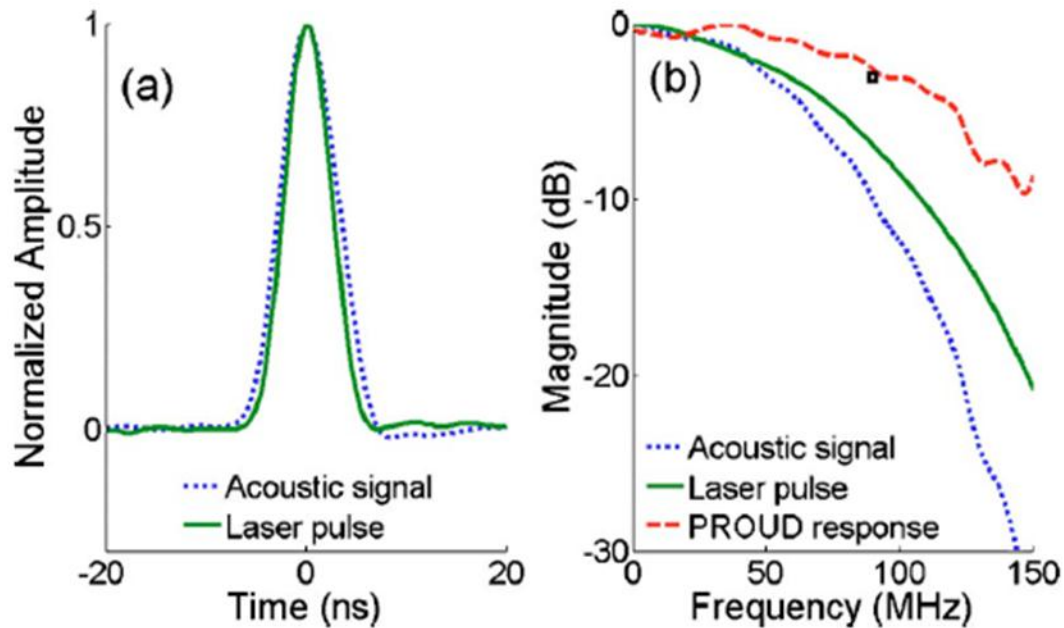
図7 シングルショット超音波検出結果

また、二乗平均ノイズレベルは帯域 1-25, 25-50, 50-75MHz において、それぞれ 1.5, 2.2, 2.5mV であった。したがって、計測可能な最低圧力は、二乗平均ノイズレベル/感度より、それぞれ、0.14, 0.20, 0.23kPa となった。この値は、75 μ mPVDF 振動子を用いた従来研究の値 4.1kPa に比べ 20 倍良い結果である。

図 7(c)は PROUD とハイドロフォンを用いて計測した結果を比較している。ハイドロフォンと比較すると、PROUD の実験結果は、中心周波数や帯域において妥当であることがわかる。

次に、広帯域な超音波を照射し、PROUD の帯域を計測している。超音波源はガラス基板上に 100nm 厚のクロム膜を堆積させ、ナノ秒パルス(波長 532nm, スポット径 4.5mm) レーザーを照射することで発生させている。図 8 に実験結果を示す。図 8(a)では PROUD で超音波を計測した結果と、フォトダイオードでレーザーを計測した結果を比較した結果である。よく一致していることがわかる。図 8(b)は周波数帯域を比較した結果である。PROUD の -3dB 帯域は 90MHz となった。

さらに、PROUD を用いて生体イメージングを行った場合、シミュレーションによって検出可能深さを求めた結果が図 9 である。PVDF は 3.6mm, PROUD は 12.6mm という結果になった。PROUD は従来より 3 倍以上深く検出することが出来る。



(a) 時間波形

(b) 周波数帯域

図 8 PROUD 帯域評価

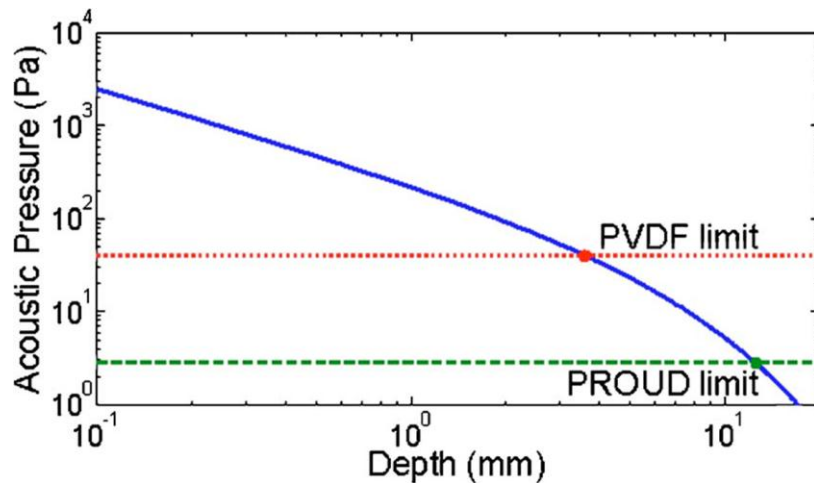


図 9 PROUD と PVDF の検出可能深さ

2.3 まとめ

従来の PVDF と比較し低ノイズ, 広帯域な超音波検出器 PROUD を開発した. 装置のスペック Q 値 ≈ 6000 , $NEP=0.2\text{kPa}$, -3dB 帯域 $=90\text{MHz}$ 本論文からは, マイクロリング共振器の原理と評価方法を学んだ. 特に評価方法は, 自身の研究に参考になると考える. 実験に必要なものとして, 超音波発生源と, 参照する検出器(ハイドロフォン)が挙げられる.

3. A transparent broadband ultrasonic detector based on an optical micro-ring resonator for photoacoustic microscopy[]

光音響顕微鏡は、生体組織中の特有な光吸収特性を、光の回折限界に依存する方位分解能で3次的に抽出することができる有用なツールである。しかし、光音響顕微鏡は光吸収の弱いサンプルに用いることが難しく、実用的とは言い難い。そこで、近年は光音響顕微鏡と他のイメージング手法(例 共焦点顕微鏡)を組み合わせる取り組みが行われてきた。ここで問題となるのが、圧電検出器である。圧電検出器のサイズが大きいため、1mmより小さなワーキングディスタンスを持つ高分解能光学顕微鏡システムと組み合わせることは困難である。この問題を解決するために、中央に開口を有する圧電検出器が開発された。しかし、この圧電検出器は帯域幅と検出角度が減少し、距離分解能を低下させた。また、圧電検出器に代わる検出器として、マイクロリング共振器が研究されてきた。しかし、従来のマイクロリング共振器はシリコン基板上に製作されたため、光学的に不透明であった。そのため、光音響顕微鏡は透過配置でしか使用できず、従来と比較した場合、性能向上は僅かであった。

以上の問題を解決するために、著者らは高分子マイクロリング共振器を用いて、光学的に透明カバースリップスタイル超音波検出器を開発した。この装置を用いて反射配置で光音響イメージングを行っている。

3.1 セットアップ

図 10 に本論文で用いているマイクロリング共振器を示す。250 μm 厚さの顕微鏡カバースリット上に高分子マイクロリング共振器を製作している。基本的な原理は、図 4 を用いて説明した場合と同様である。

図 11 に開発したマイクロリング共振器を用いた、反射型光音響顕微鏡のセットアップを示す。顕微鏡部分はパルスレーザー(波長 532nm, パルス時間 1ns, Elforlight Ltd 製), 対物レンズ(倍率 10 倍, NA 0.25)を用い, サンプルは 1.5 μm 厚さのカーボンブラックフィルムを用いている。また, マイクロリング共振器部分は光源に狭帯域波長可変レーザー(TLB-6712, New Focus), 検出器にアバランシュフォトダイオード(帯域 5MHz~1GHz, APD210, Menlo Systems)を用いている。アバランシュフォトダイオードで検出した信号は, ゲイン 28dB のアンプ(ZFL500NL1, Mini-circuits, bandwidth: 10 MHz~500 MHz)で増幅された後, パソコンベースのシステム(CobraMax high-speed PCI digitizer, GaGe)によってデータを取り込む。

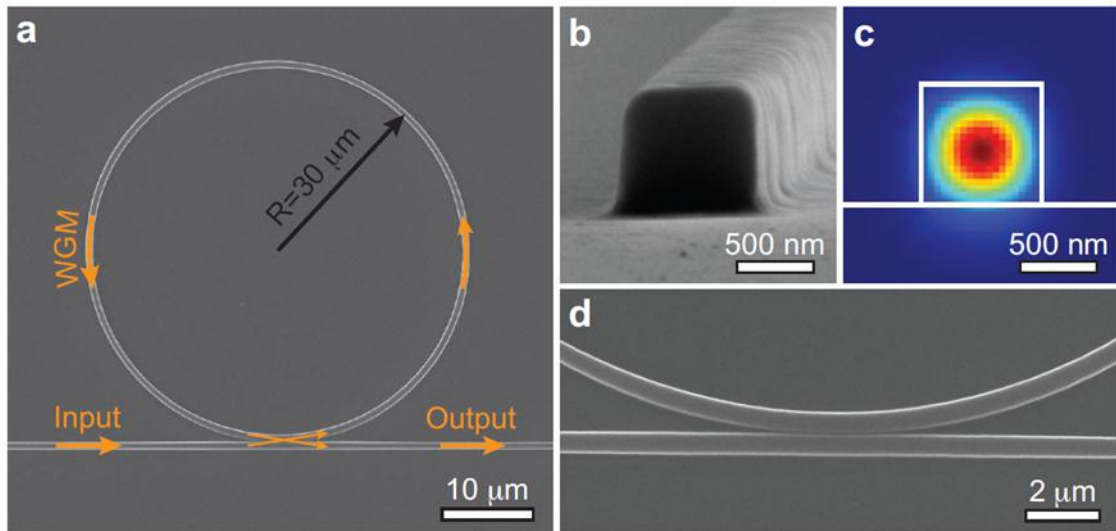


図 10 マイクロリング共振器

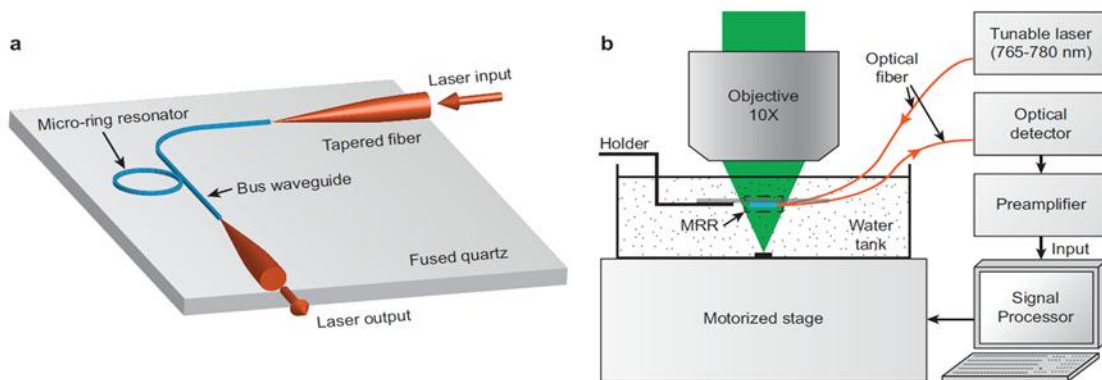


図 11 光音響イメージングセットアップ

3.2 実験結果

図 12 に共振器の特性評価を行った実験結果を示す. この実験は図 6 で示した実験と同様である. 図 12 において, 共振波長 $\lambda_r=767.27\text{nm}$, 半値幅 $\Delta\lambda = 73.8\text{pm}$ より, 共振器の Q 値は,

$$Q \text{ factor} = \frac{\lambda_r}{\Delta\lambda} = \frac{767.27 \times 10^3}{73.8} = 10400$$

となる.

また, 図 12(f)はレーザーの波長 λ と $dT/d\lambda r$ の関係性を表している. $\lambda_p = 767.31\text{nm}$ の時, $dT/d\lambda r = 11.6\text{nm}^{-1}$ となり, 光音響信号の最大感度を示すポイントである.

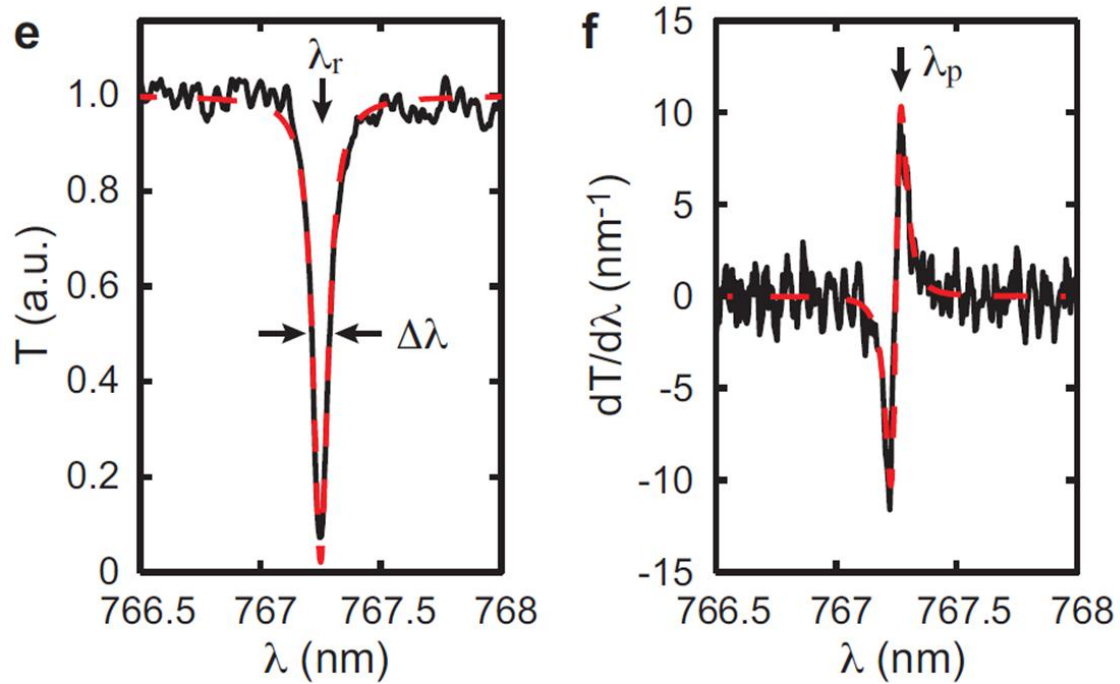


図 12 共振器特性評価

さらに、本論文ではマイクロリング共振器の Q 値を使って、圧力検出感度を説明している。バス導波路を通った伝送を T 、超音波圧力を P 、共振波長を λ_r 、実効屈折率を n_{eff} とすると検出圧力感度 S は、

$$S = \frac{dT}{dP} = \frac{dn_{eff}}{dP} \frac{d\lambda_r}{dn_{eff}} \frac{dT}{d\lambda_r}$$

となる。また、共振条件

$$m\lambda_r = 2\pi R n_{eff}$$

$$\frac{d\lambda_r}{dn_{eff}} = \frac{2\pi R}{m} = \frac{\lambda_r}{n_{eff}}$$

を用いると、検出感度の式は

$$S = A\lambda_r Q$$

となる。ここで A はマイクロリング共振器の物性値によって決まるパラメータである。

次に図 11 に示したセットアップを用いて、インパルス応答を計測した結果を図 13 に示す。この実験は図 7 で示したものと同様である。図 13(a)よりノイズレベルは 0.32mV 、ノイズ等価圧力は 6.8Pa である。この値を同等サイズのピエゾ検出器と比較すると、数桁良い結果となった。また図 13(b)は図 13(a)をフーリエ変換したものである。図 13(b)より 3dB 帯域は 140MHz となった。

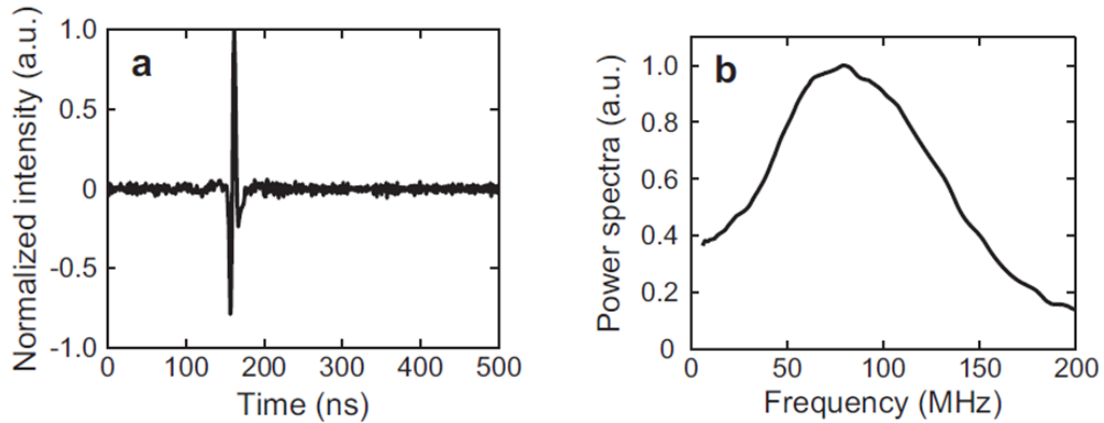


図 13 インパルス応答結果

図 14 に光音響信号の飽和限界をピエゾと比較した実験結果を示す。使用したサンプルはブラックインクを充填したプラスチックチューブである。これは血管を模倣している。図 14 より、MRR の飽和限界は 287cm^{-1} となった。これは帯域 40MHz のピエゾの値 173cm^{-1} に比べ、2 倍程度向上している。

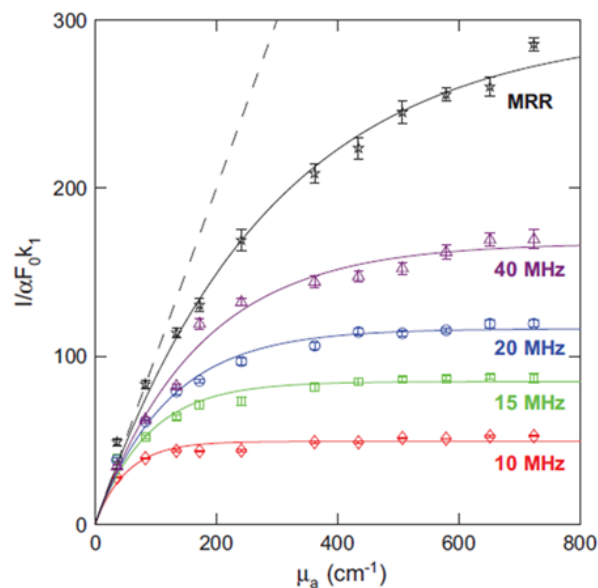


図 14 光音響信号飽和限界の比較

図 15 はマイクロリング共振器の周波数応答角度依存性を示している。図 15(a) は光音響信号の時間マッピングを示している。図 15(b) は図 15(a) をフーリエ変換している。図 15(b) よりマイクロリング共振器（直径 $60\mu\text{m}$ ）の検出角度範囲は $\pm 4.9\text{degree}$ である。検出角度範囲と検出帯域は反比例の関係である。

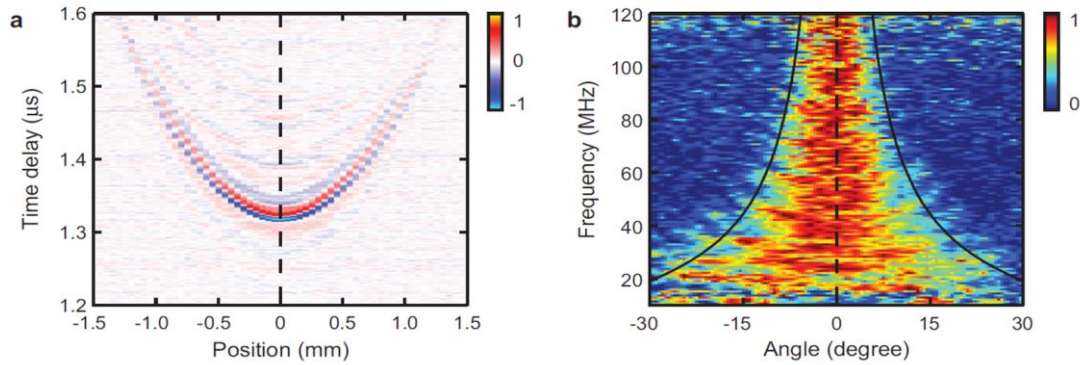


図 15 周波数応答の角度依存性

3.3 まとめ

従来の顕微鏡イメージングシステムと十分に適合する。マイクロリング超音波検出器を開発した。このシステムは NA の高い対物レンズを使用し、反射配置でイメージングすることが出来る。

装置のスペック 距離分解能 $5.3\mu\text{m}$. ノイズ等価圧力は 6.8Pa

- [1] S. W. Huang, S. L. Chen, T. Ling, A. Maxwell, M. O'Donnell, L. J. Guo, and S. Ashkenazi, "Low-noise wideband ultrasound detection using polymer microring resonators" *Appl. Phys. Lett.* 92,193509 (2008)
- [2] H. Li, B. Dong, Z. Zhang, H. F. Zhang, and C. Sun, "A transparent broadband ultrasonic detector based on an optical micro-ring resonator for photoacoustic microscopy" *Scientific Reports.* 4, 4496 (2014)