

平成 27年 8月 24日

豊橋技術科学大学長 殿

電気・電子情報工学系
学位審査委員会
委員長 長尾雅行



論文審査及び最終試験の結果報告

このことについて、学位審査会を実施し、下記の結果を得ましたので報告いたします。

学位申請者	Agus Indra Gunawan		学籍番号	第129202号
申請学位	博士 (工学)	専攻名	大学院工学研究科博士後期課程 電気・電子情報工学 専攻	
博士学位論文名	A Study on Acoustic Impedance Microscopy for Biological and Medical Applications (生物・医療応用のための音響インピーダンス顕微鏡に関する研究)			
論文審査の期間	平成 27年 7月 23日 ~ 平成 27年 8月 24日			
公開審査会の日	平成 27年 8月 5日	最終試験の実施日	平成 27年 8月 5日	
論文審査の結果*	合格		最終試験の結果*	合格

審査委員会(学位規程第6条)

学位申請者にかかる博士学位論文について、論文審査、公開審査会及び最終試験を行い、別紙論文内容の要旨及び審査結果の要旨のとおり確認したので、学位審査委員会に報告します。

委員長 長尾雅行



委員 櫻井庸司



委員 滝川浩史



委員 穂積直裕



※論文審査の結果及び最終試験の結果は「合格」又は「不合格」の評語で記入すること。

論文内容の要旨

生体組織の観察で最も多く用いられるのは光学顕微鏡であるが、染色や試料片の作製を伴うため、多くの場合組織はダメージを受ける。本研究では組織の硬さに関係する音響インピーダンスを、非侵襲的かつ定量的に測定し顕微画像とする方法を提案し、その較正曲線を作成するために正確な音場解析を行っている。論文は7章から構成されている。第1章ではこの研究の背景を述べている。超音波を用いた顕微鏡の着想に至った歴史的背景と、提案された観察方法についてレビューしている。従来法の問題を解決するための方法として、音響インピーダンス顕微鏡の原理を提案している。

第2章では提案を実現するための理論を準備している。最も重要な特徴として観察結果が特性音響インピーダンスの絶対値で表示されるという定量性が挙げられる。超音波の伝搬経路において複雑な屈折・反射・透過が発生するため、これらを解析するための理論ツールを準備している。

第3章では音響インピーダンス顕微鏡のシステム構築について述べている。対象物の断面を高分子基板に接触させ、基板を介して集束超音波を送受し反射強度を測定する。振動子を機械的に2次元走査して画像を得る。反射強度は参照物質からの反射と比較され、特性音響インピーダンスに変換される。生体組織スケールの観察と細胞スケールの観察を行うために、周波数帯・振動子・基板などを適宜選択している。使用した振動子について、空間分解能評価の基本となる音場解析を実施している。

第4章では、組織スケールの定量観察を行うための方法について述べている。100 MHz程度まで広がる超音波を使用し、20ミクロン程度の空間分解能を得ている。音響インピーダンスの較正は、生体組織からの反射を純水などの参照物質からの反射と比較することで実現されるが、集束音場を使用するため斜め入射成分の影響を含んだ複雑な反射特性となる。そのためフーリエ解析により正確な音場を計算し、観察対象の音響インピーダンスと反射強度の関係を理論計算している。計算の妥当性は、濃度が異なる食塩水を使用した実験により確認されている。ラットの脳組織を観察し、正確な音響インピーダンスプロファイルが得られている。

第5章では細胞スケールの定量観察を行うための較正方法について述べている。400 MHz程度まで広がる超音波を使用し、4~5ミクロン程度の空間分解能を得ている。サファイアレンズ付きの振動子を使用するため、より複雑な音場解析が必要となる。また、音響減衰を抑制するため、薄いフィルムを基板として用いている。ラット由来のグリア細胞およびこれが癌化したグリオーマ細胞などを観察するとともに、これら細胞に対する薬剤の効果を連続観察することに成功している。

第6章では、細胞内部の状態を観察するための観察モードを提案している。細胞は2枚の高分子基板の間に培養され、細胞を透過した超音波の強度を測定する。定量性は損なわれるものの、形態観察の方法として、音響インピーダンスモードと相補的な観察方法となり得ると考えられる。

第7章では上記研究成果をまとめるとともに、医学・生物学分野における応用について論じている。

審査結果の要旨

生体組織の観察は光学顕微鏡などの光学的手法によることが多いが、十分なコントラストを得るために染色されることが多い。染色は時間を要するため、外科手術の際に必要な組織診を確定するために数日以上を要することがある。染色により組織はダメージを受けるので生体機能を保ったままの観察は難しい。本研究はこれらの問題を解決するために進められたものである。光学観察が主として対象物の電磁氣的パラメータを画像化するのに対し、超音波観察では音速や音響インピーダンスといった弾性に関するパラメータを画像化する。定量表示可能な超音波顕微鏡として音速を表示するものは比較的古くから提案されているが、非常に薄い試料片を準備するために特殊な装置を必要としていた。

本研究では音響インピーダンス顕微鏡という新しい観察システムを提案している。染色や薄片試料の作製が不要で、組織断面や培養細胞を高分子基板に接触させるだけで定量観察が可能となる。超音波測定系と観察対象の間に基板が介在するため、対象物が汚染されることがない。

しかし集束超音波を使用するため、音響インピーダンスの正確な較正のためには正確な音場を念頭に入れた解析を行う必要がある。本研究ではフーリエ解析により音場を計算し、反射強度を正確な音響インピーダンスに変換する方法を提案している。球面振動子を用いた組織スケールの観察と、サファイヤレンズをもつ振動子を用いた細胞スケールの観察に応用するため、それぞれ異なる音場解析を行って較正曲線を描いている。さらに、提案する方法が基板に接触する面の音響インピーダンスを表示し、細胞の内部情報が得られにくいという問題に対し、細胞を透過する超音波の強度を測定表示するモードの援用を提案している。

提案する新しい観察手法は、外科手術中における迅速かつ確度の高い組織診に応用できることは勿論、プローブ方式によるその場観察などへの展開が考えられている。また、細胞スケールの観察は、再生医療における培養細胞の状態モニタと検査、動物実験を伴わない薬物の効果判定など、医学・生物学分野における幅広い応用が考えられる。

これら一連の成果は、査読付き論文2編および国際会議論文2編として発表され、国際的にも高い評価が得られている。また国内外のいくつかの医療機関や生物系研究機関などにおいてその有用性が認知されつつある。よって博士(工学)の学位論文として十分な価値を有するものと判断した。

(各要旨は1ページ以上可)