

楕円体細胞核による 円偏光散乱特性の数値解析と 近赤外食道がん診断への応用可能性

黒田裕太郎(筑波大学)

矢島秀伸(筑波大学)

7/28(火) 計算メディカルサイエンス事業部 7月会議

- 新規罹患数
約51万人
全がん中 第11位

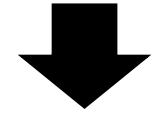
- 死亡数
約45万人
全がん中 第7位

- 罹患数の順位より死亡数の順位が高い

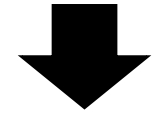
(Bray et al. 2024、2022年世界)



- 早期病変・
前がん診断の発見



- 低浸襲治療が可能

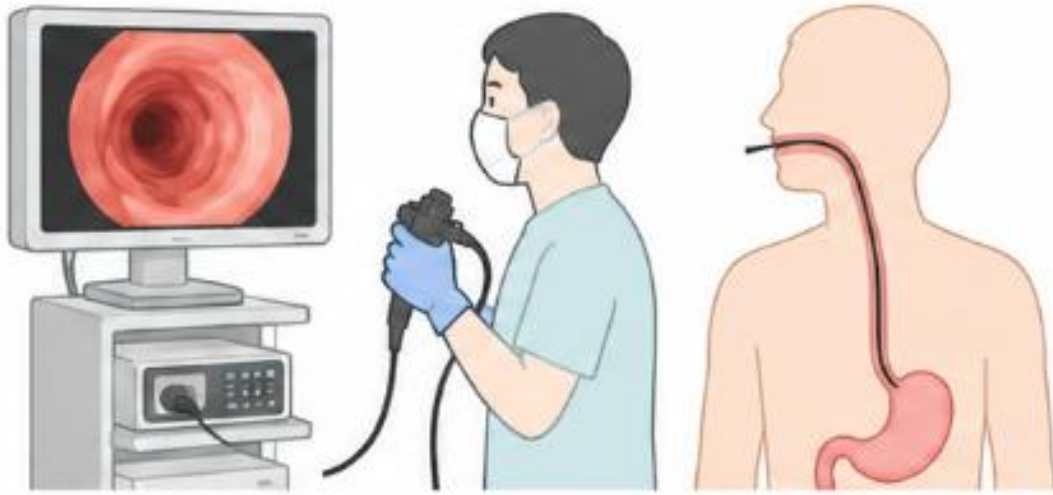


- 予後改善

di Pietro et al. 2018

早期病変および前がん病変を高精度に検出・評価することが重要

内視鏡観察



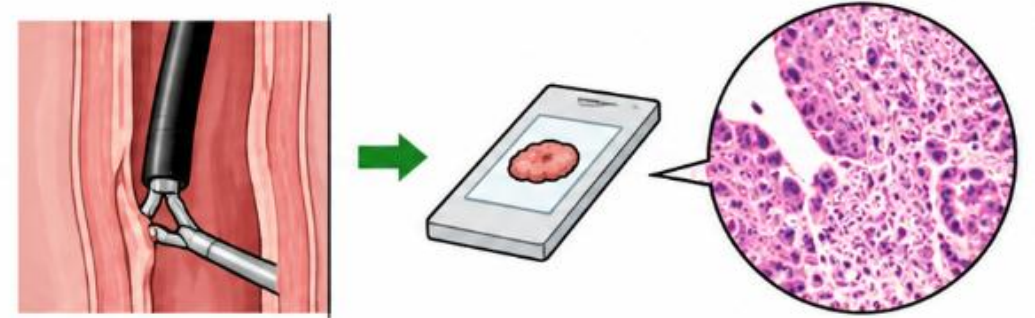
良い点

- リアルタイムで観察可能
- 食道全体を見ることができる

悪い点

- 観察者の経験や技術による
- 微小病変など、見逃す可能性がある

生検



良い点

- 組織学的に確定診断ができる
- 良性・がんを客観的に判断できる

悪い点

- 生検していない領域で見落としのリスクがある
- 侵襲(出血)のリスクがある

組織構造変化を非侵襲かつ定量的に評価可能な
新たな光学診断法の開発が期待されている

$$E_x = E_{0x} \cos(\omega t - k_z)$$
$$E_y = E_{0y} \cos(\omega t - k_z + \delta)$$

直行する電場の振動成分： E_x, E_y
振幅値： E_{0x}, E_{0y}
位相： δ

ストークスパラメータ(偏光成分)

I ：入射光の強度

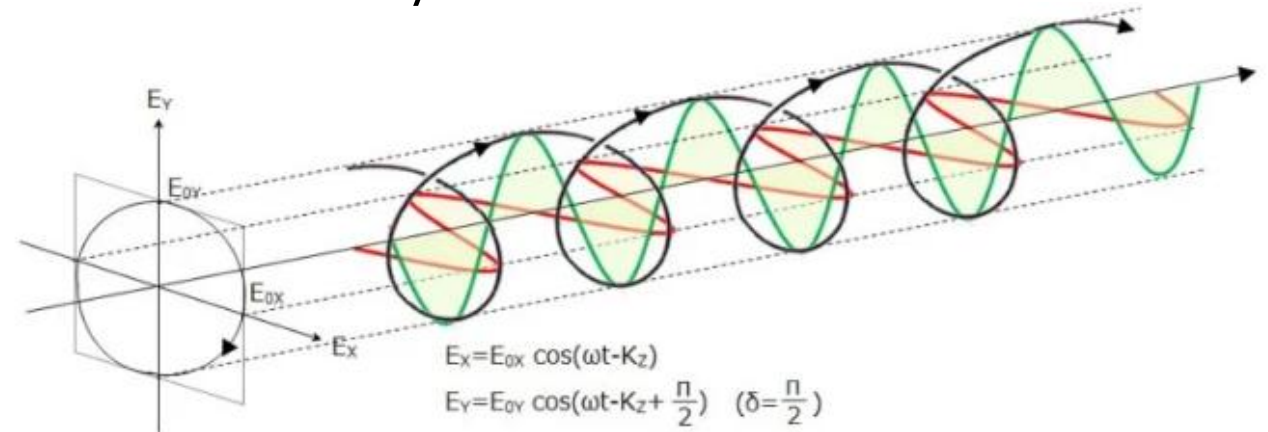
Q ：線偏光成分

U ：線偏光成分

V ：円偏光成分

(右回りは正、左回りは負の値を取る)

$\delta = \pi/2$ (右回り円偏光)

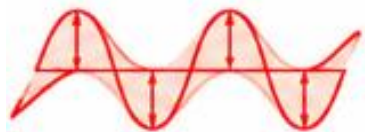


円偏光度(DOCP)： V/I

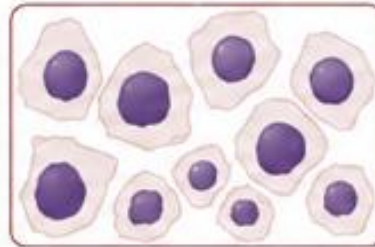
偏光の有用性

正常組織：小さく、
球状に近い細胞核

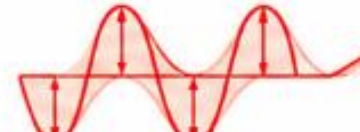
がん化：核の大型化・
縦横比の変化・配列の乱れ



偏光した光



組織内での散乱（細胞核による）



偏光状態が変化

細胞核による偏光変化は、
核の大きさ・形状・配列
を反映する可能性がある

実験例 1 (Wang et al. 2023)

- 対象：食道正常組織 vs 食道がん組織
- 波長：可視光域(532nm)
- 偏光画像解析により、
正常組織とがん組織の違いを確認

実験例 2 (Wang et al. 2016)

- 対象：大腸正常組織 vs 大腸がん組織
- 波長：近赤外域(700nm-1100nm)
- 偏光画像解析により、
正常組織とがん組織の境界を可視化

偏光計測ががん組織の構造変化を捉える手法として
有用である可能性を示している

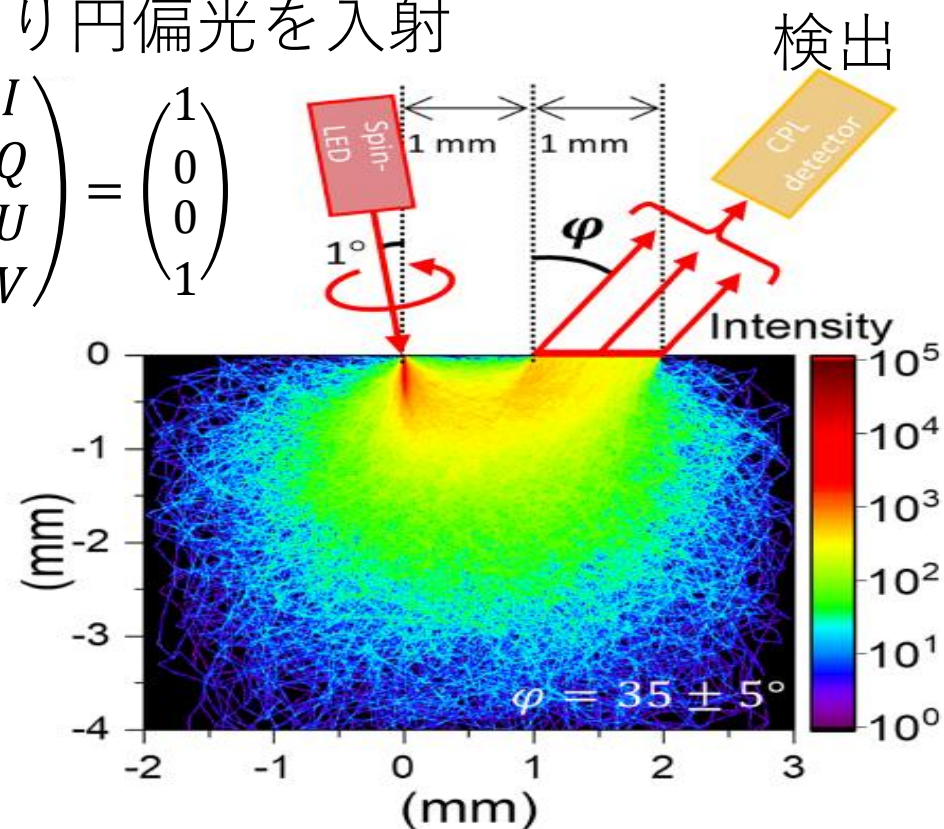
先行研究(細胞核を球にした計算)

6

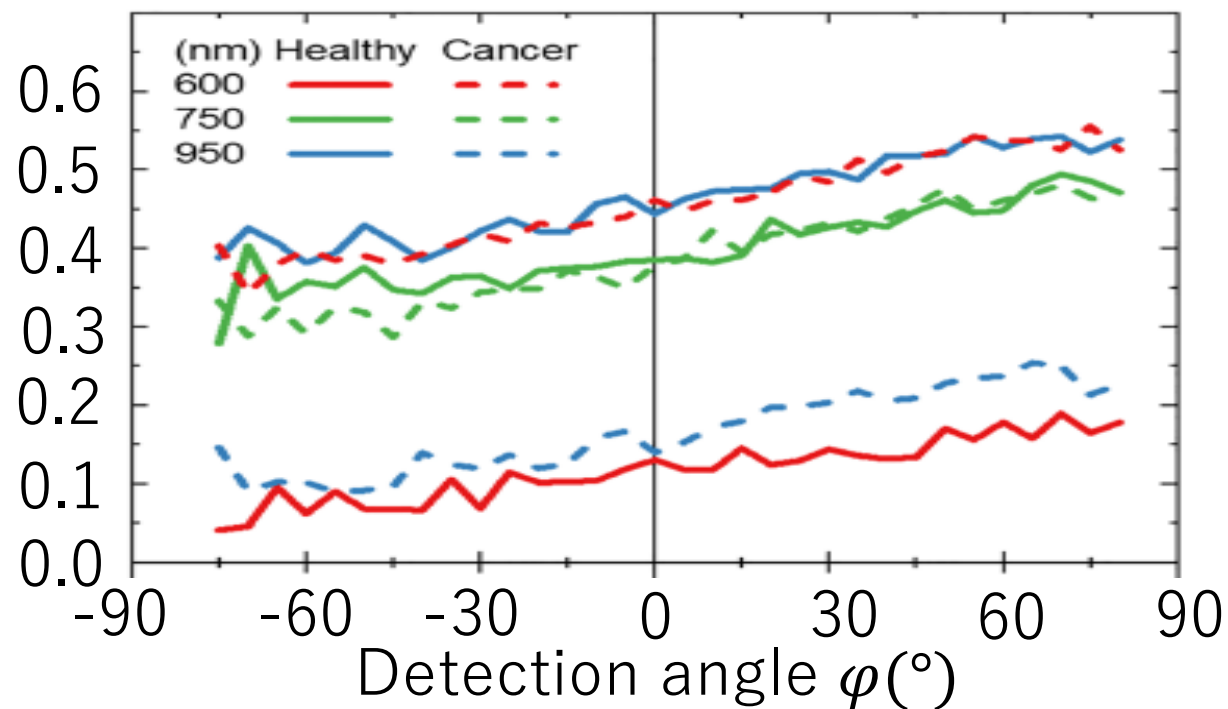
健康な細胞核（約5.9 μm ）は、がん細胞では約11 μm まで大きくなる。
先行研究では細胞核を球としてモデル化し、円偏光が胃がん診断の指標となる
可能性が示された（Nishizawa et al., 2022）

右回り円偏光を入射

$$\begin{pmatrix} I \\ Q \\ U \\ V \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix}$$



円偏光度 (DOCP)

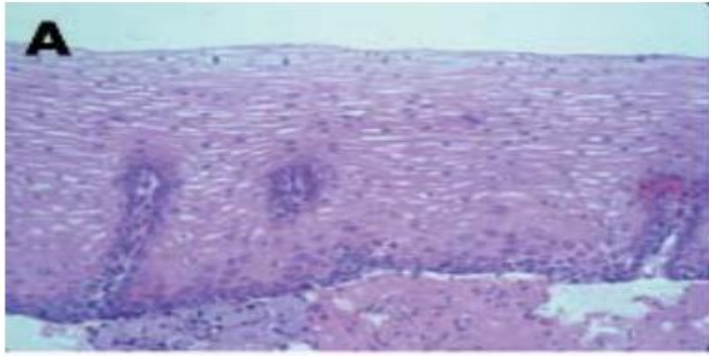


Nishizawa et al. 2022 : Figure3

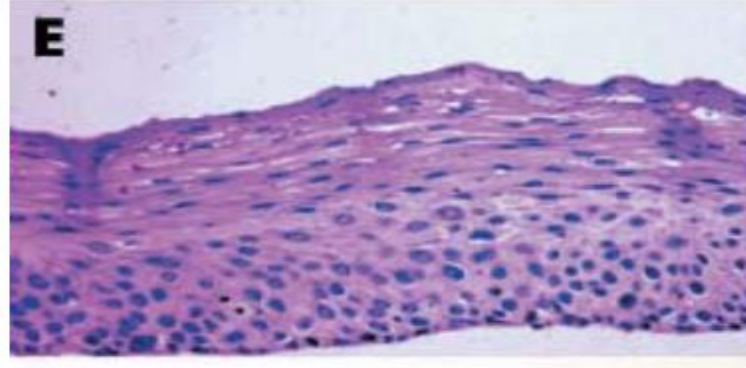
食道がんの細胞核の進化

7

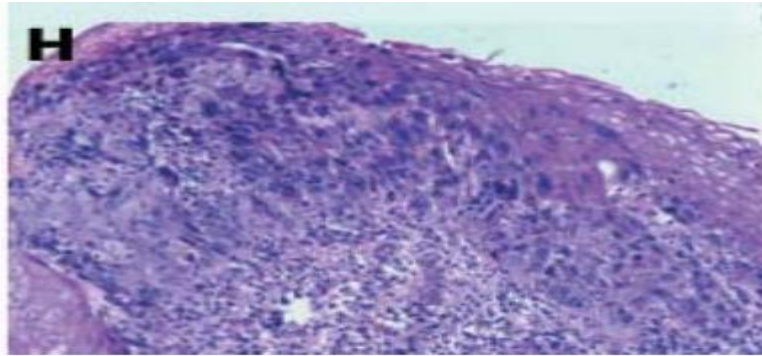
正常



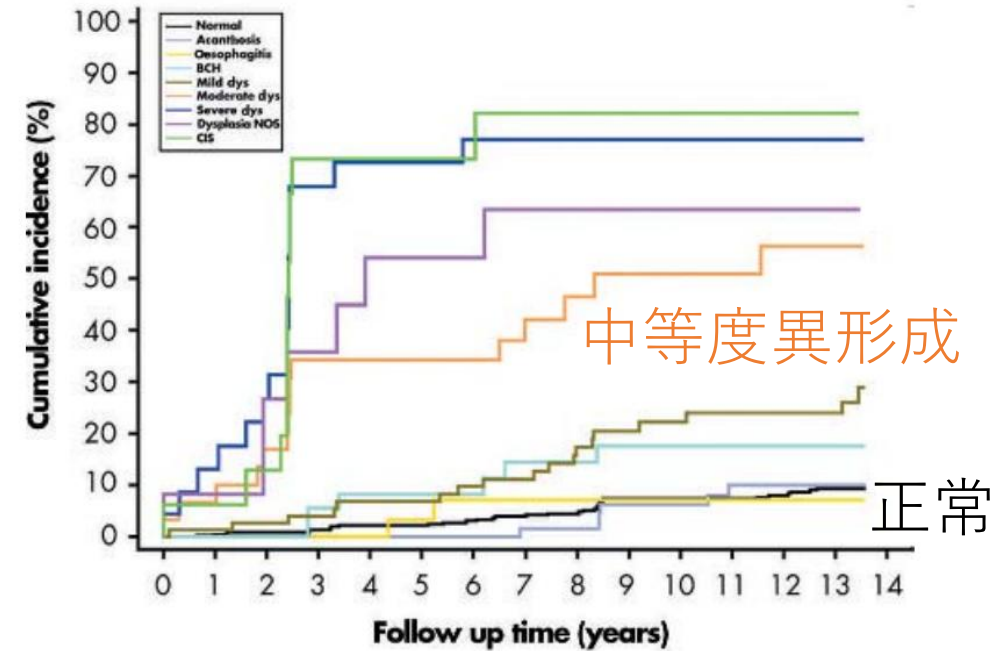
中等度異形成(がんではない)



扁平上皮癌



その細胞核があったとき
数年後に、扁平上皮癌と
なった人の割合

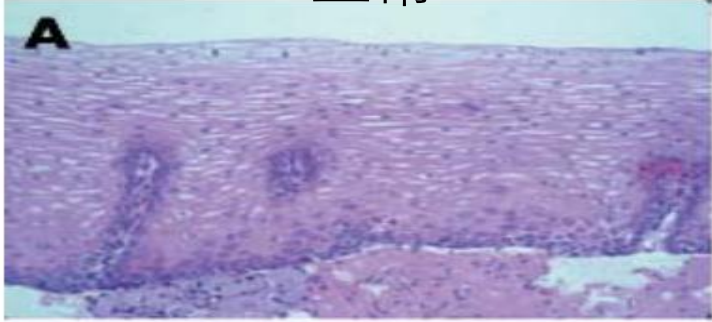


細胞核の状況から、その何年後に、食道がんになっているか、調査されている(Taylor et al. 2013)

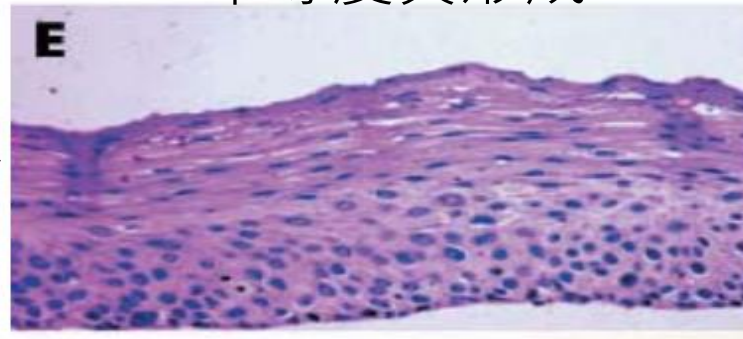
中等度異形成があったほうが、
がんになりやすい

細胞核を楕円体としてモデル化した場合でもがん診断が可能かを検証

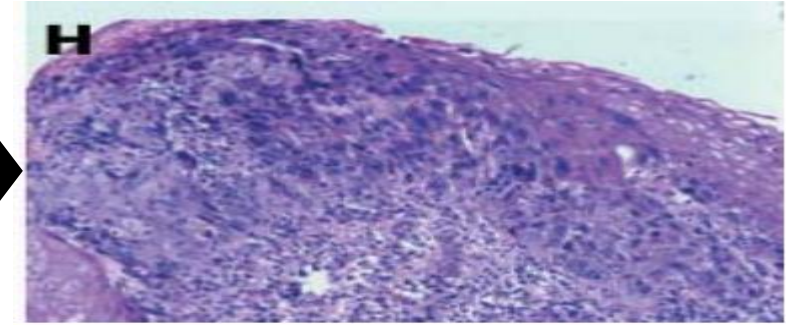
正常



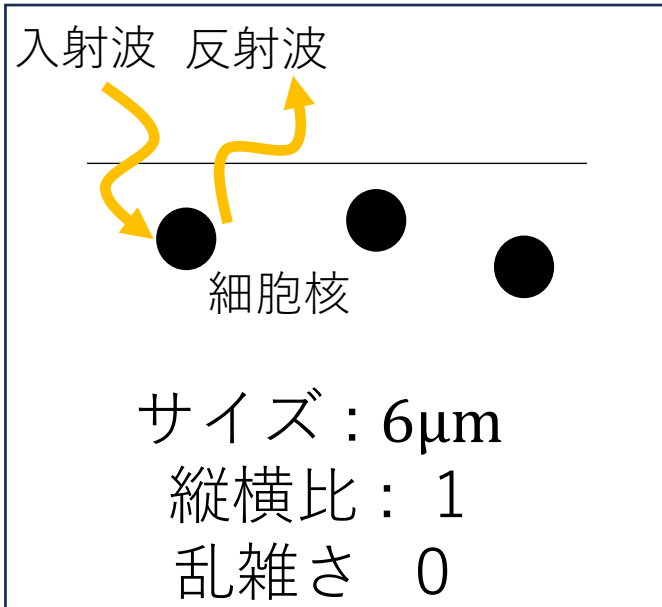
中等度異形成



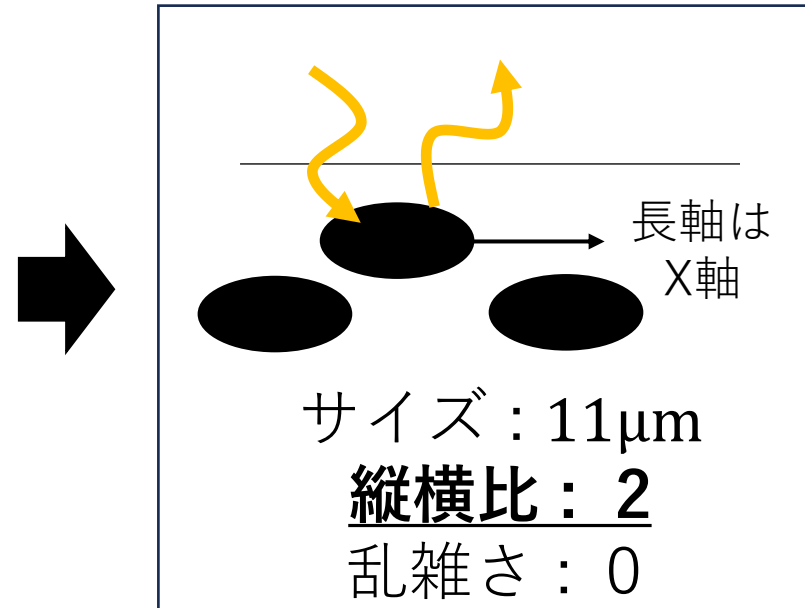
扁平上皮癌



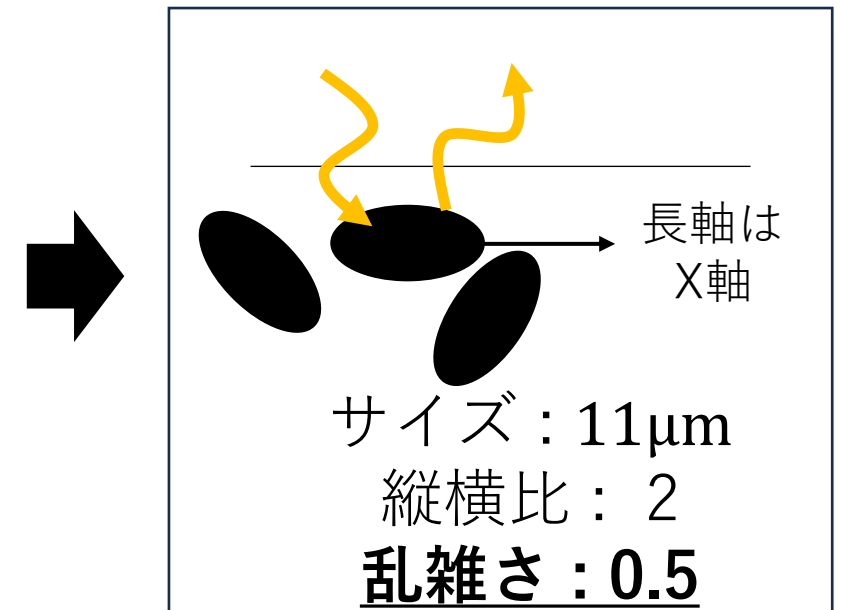
正常な細胞核のモデル化



中等度異形成のモデル化



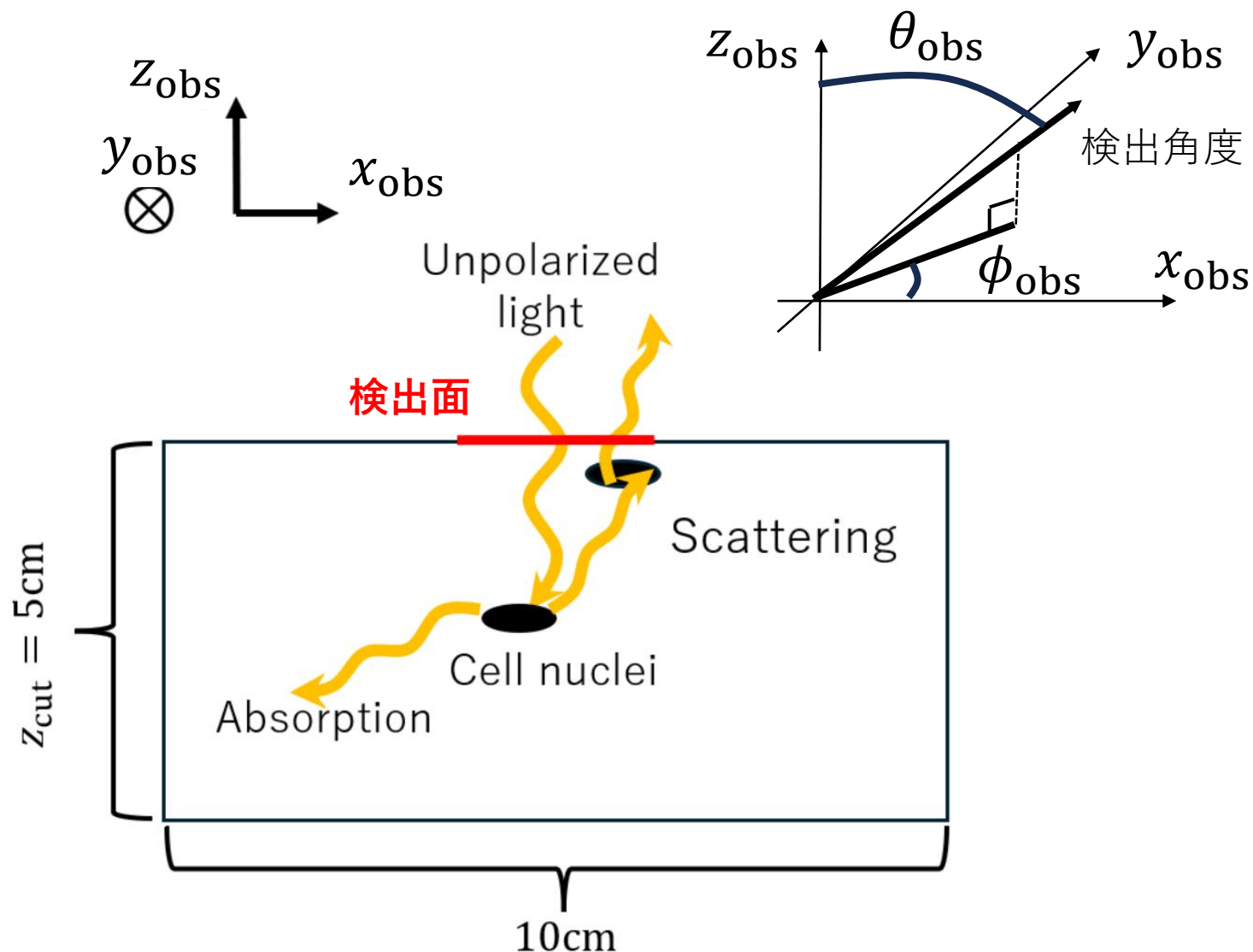
扁平上皮癌のモデル化



計算のセットアップ

9

細胞核を含む組織モデルに光を入射し、散乱後の円偏光度を検出面で評価する



- ✓ 入射条件
無偏光 $\rightarrow \begin{pmatrix} I \\ Q \\ U \\ V \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}$
 $(x, y, z) = (0, 0, 0)$ に z 軸負の方向に入射
- ✓ 入射光子数
 10^8 個
- ✓ 検出面
 $-0.2 \text{ [cm]} \leq x_{\text{obs}} \leq 0.2 \text{ [cm]}$
 $-0.2 \text{ [cm]} \leq y_{\text{obs}} \leq 0.2 \text{ [cm]}$
- ✓ 検出量
円偏光度を計算
- ✓ 角度依存性
 $\theta_{\text{obs}}, \phi_{\text{obs}}$ ごとに光子を解析

計算手法：3次元モンテカルロ輻射輸送計算

10

吸収・散乱による減光

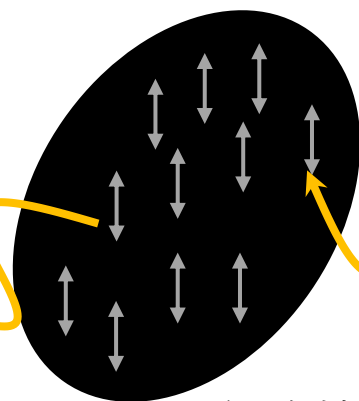
散乱による増光

$$\frac{d}{ds} \begin{pmatrix} I \\ Q \\ U \\ V \end{pmatrix} = -(\underbrace{\mu_a}_{\text{吸収係数}} + \underbrace{\mu_s}_{\text{散乱係数}}) \begin{pmatrix} I \\ Q \\ U \\ V \end{pmatrix} + \mu_s \int \underbrace{R_{\text{out}}(\Omega', \theta_{\text{obs}}, \phi_{\text{obs}})}_{\text{回転行列}} \underbrace{M(\theta_{\text{sca}}, \phi_{\text{sca}})}_{\text{ミュラー行列}} \underbrace{R_{\text{in}}(\Omega', \theta_{\text{obs}}, \phi_{\text{obs}})}_{\text{回転行列}} \begin{pmatrix} I \\ Q \\ U \\ V \end{pmatrix} d\Omega'$$

光が進む距離： ds

観測方向

ヘモグロビン
や水の吸収



細胞核に
よる散乱

細胞核に
よる散乱

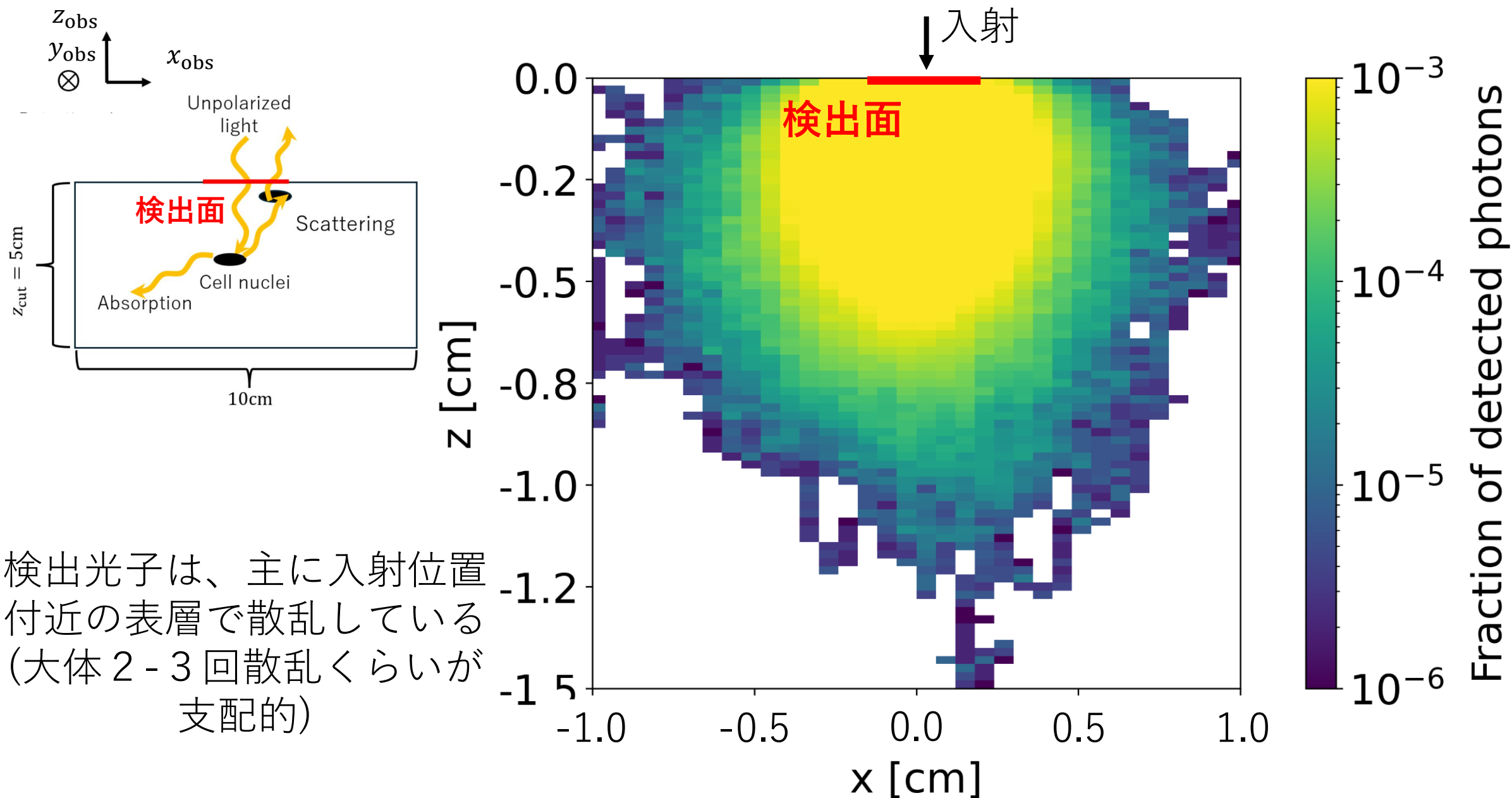
$$\begin{pmatrix} I_s \\ Q_s \\ U_s \\ V_s \end{pmatrix} = \underbrace{M(\theta_{\text{sca}}, \phi_{\text{sca}})}_{\text{ミュラー行列}} \begin{pmatrix} I_i \\ Q_i \\ U_i \\ V_i \end{pmatrix}$$

$$\begin{pmatrix} I_s \\ Q_s \\ U_s \\ V_s \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} M_{11} & M_{12} & M_{13} & M_{14} \\ M_{21} & M_{22} & M_{23} & M_{24} \\ M_{31} & M_{32} & M_{33} & M_{34} \\ M_{41} & M_{42} & M_{43} & M_{44} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} I_i \\ Q_i \\ U_i \\ V_i \end{pmatrix}$$

DDSCATコード(Draine&Flatau1994)を用いて任意の形状で電気双極子を多数配置し散乱特性を第一原理的に計算

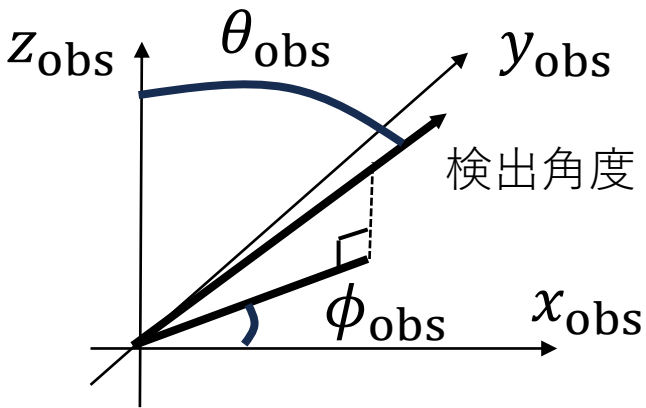
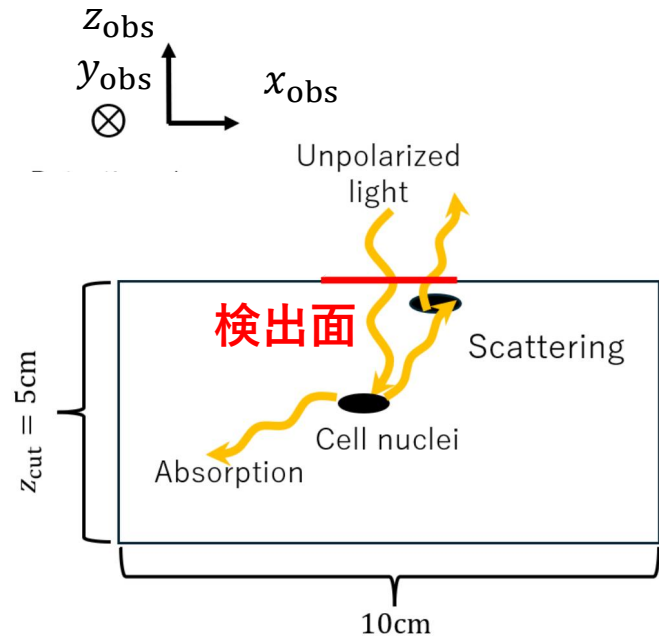
中等度異形成の検出光子の散乱位置分布

11

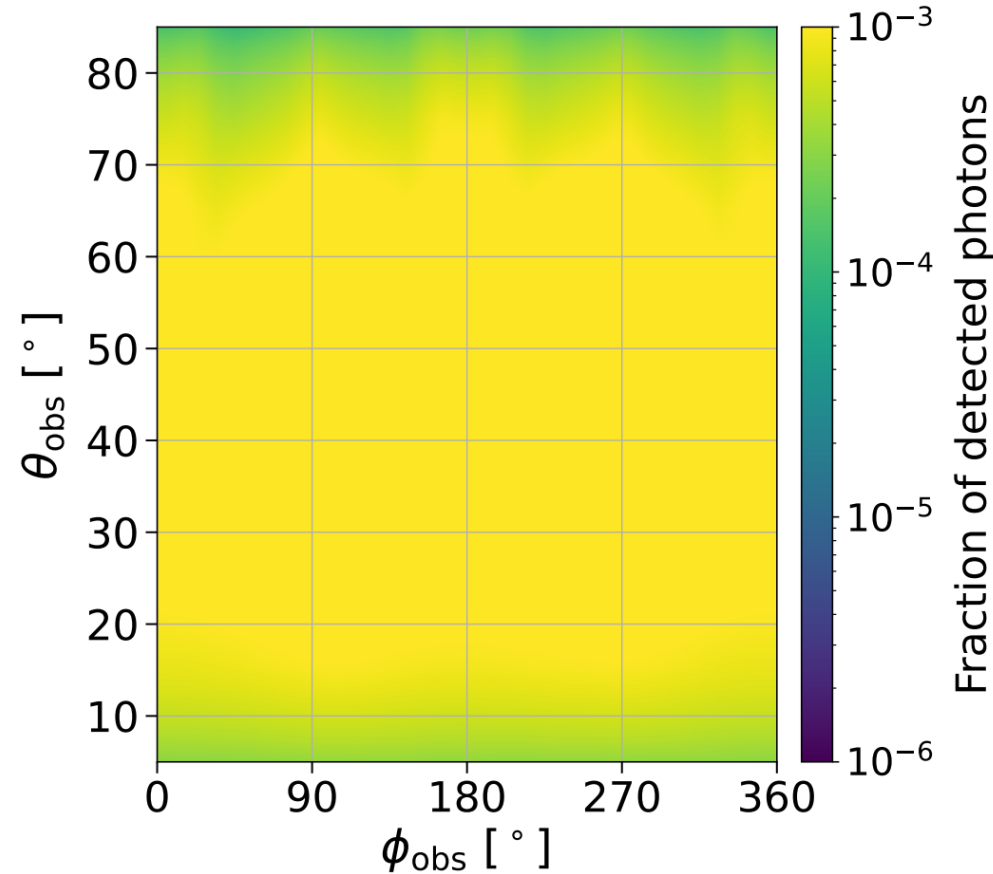


中等度異形成の円偏光度角度依存性

12

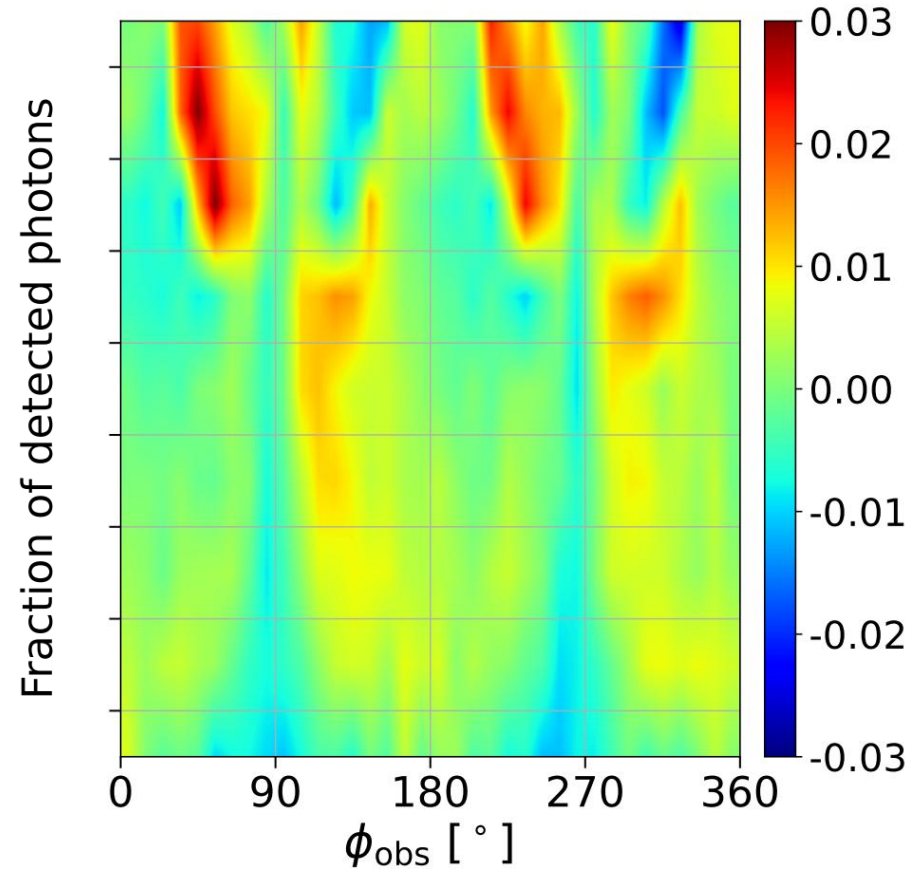


検出された光子数の割合



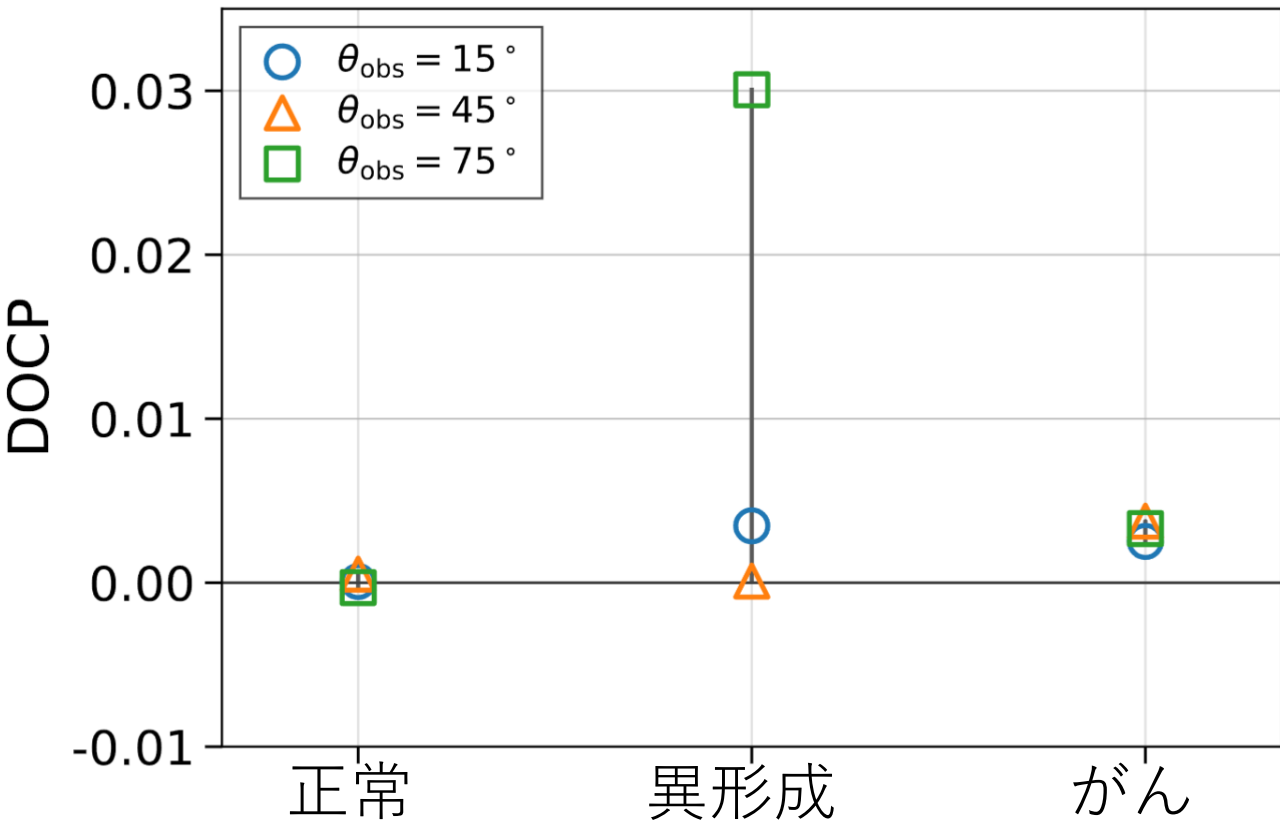
$\theta_{\text{obs}} = 5 \sim 75$ 度では、統計的に、十分な光子数を検出している

円偏光度



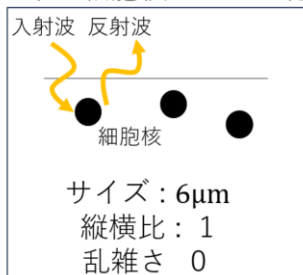
ϕ_{obs} 方向に正負が交互に現れる。四重極状の円偏光構造が確認された。

$\phi_{\text{obs}} = 45^\circ$ での円偏光度の角度依存性

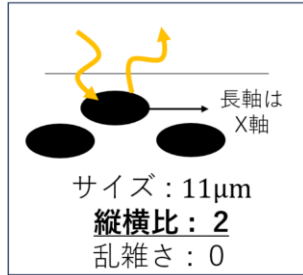


- 球状核をもつ正常組織では、円偏光は生じない。
- 整列した楕円体核をもつ異形成では、円偏光が生じる。
- 配列が乱れた楕円体核をもつがん組織では、円偏光が消失する。
- 円偏光による異形成の検出と、がんへの進行診断が期待できる。

正常な細胞核のモデル化



中等度異形成のモデル化



扁平上皮癌のモデル化



なぜ、整列した楕円体だと円偏光が生成されるのか？

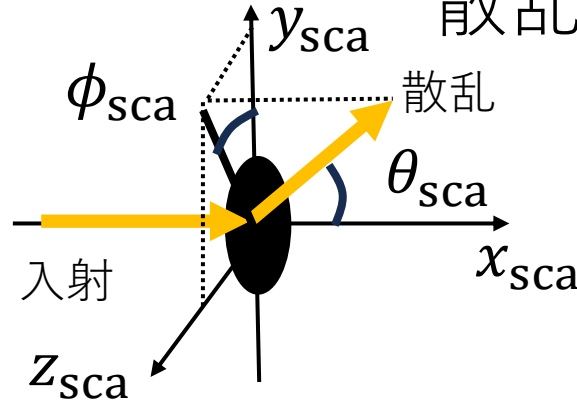
散乱体が球の場合

$$\begin{pmatrix} I_s \\ Q_s \\ U_s \\ V_s \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} M_{11} & M_{12} & 0 & 0 \\ M_{21} & M_{22} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & M_{33} & M_{34} \\ 0 & 0 & M_{43} & M_{44} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} I_i \\ Q_i \\ U_i \\ V_i \end{pmatrix}$$

散乱 ミュラー行列 入射

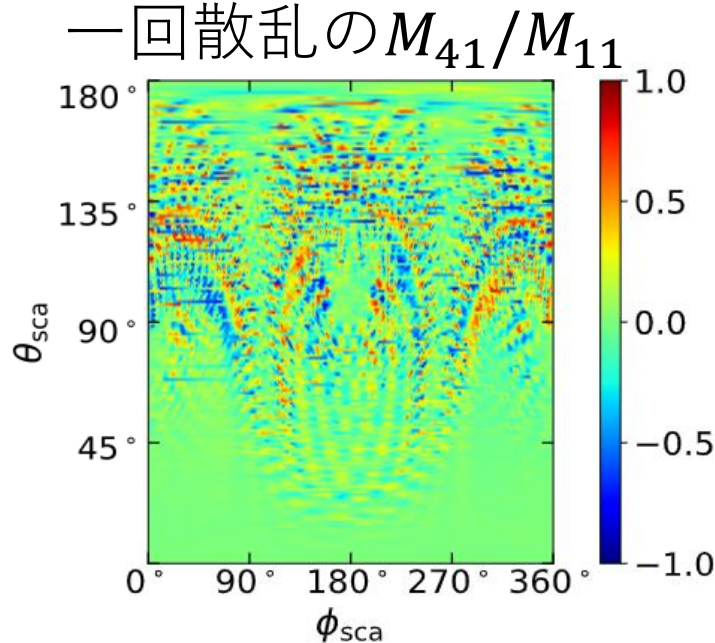
無偏光入射(1,0,0,0)では、
球による一回散乱で円偏光
は生成されない

散乱体が楕円体の場合



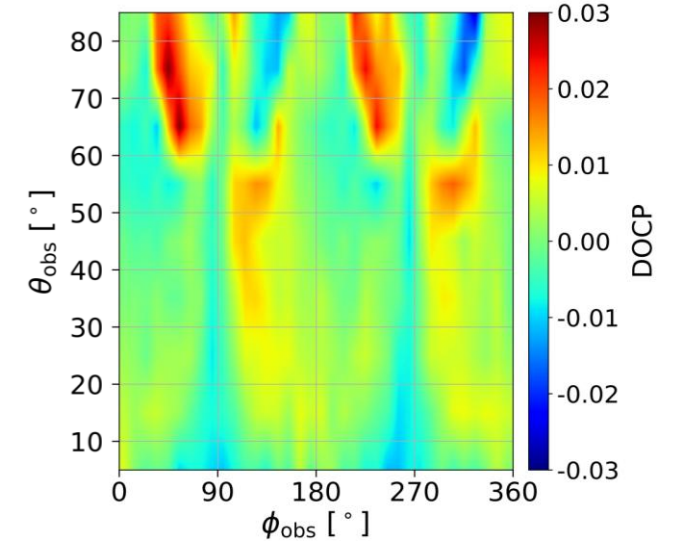
$$\begin{pmatrix} I_s \\ Q_s \\ U_s \\ V_s \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} M_{11} & M_{12} & M_{13} & M_{14} \\ M_{21} & M_{22} & M_{23} & M_{24} \\ M_{31} & M_{32} & M_{33} & M_{34} \\ M_{41} & M_{42} & M_{43} & M_{44} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} I_i \\ Q_i \\ U_i \\ V_i \end{pmatrix}$$

散乱 ミュラー行列 入射



一回散乱で生じる四重極状の
無偏光-円偏光変換成分 M_{41}/M_{11}
が存在

多重散乱の円偏光度の結果

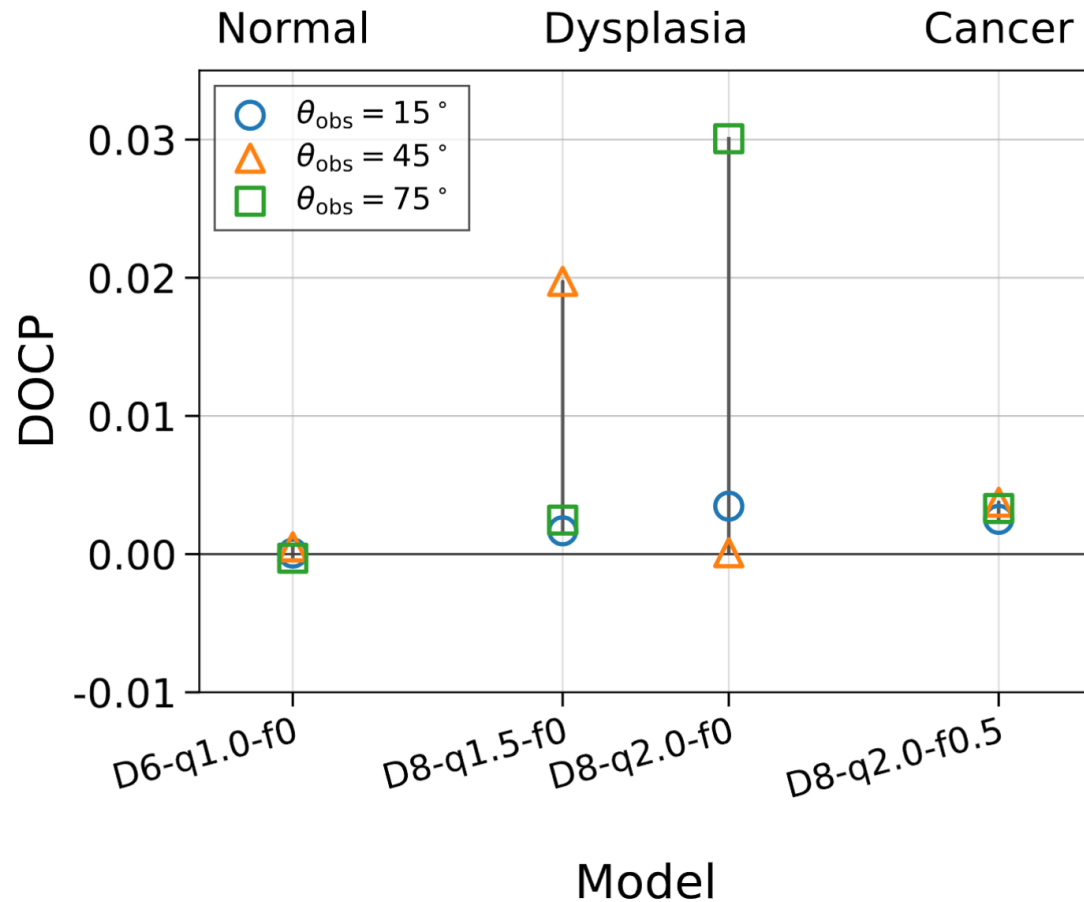


一回散乱で生じる四重極状の無偏光-
円偏光変換成分 M_{41}/M_{11} が、
多重散乱後の円偏光度分布にも現れる。

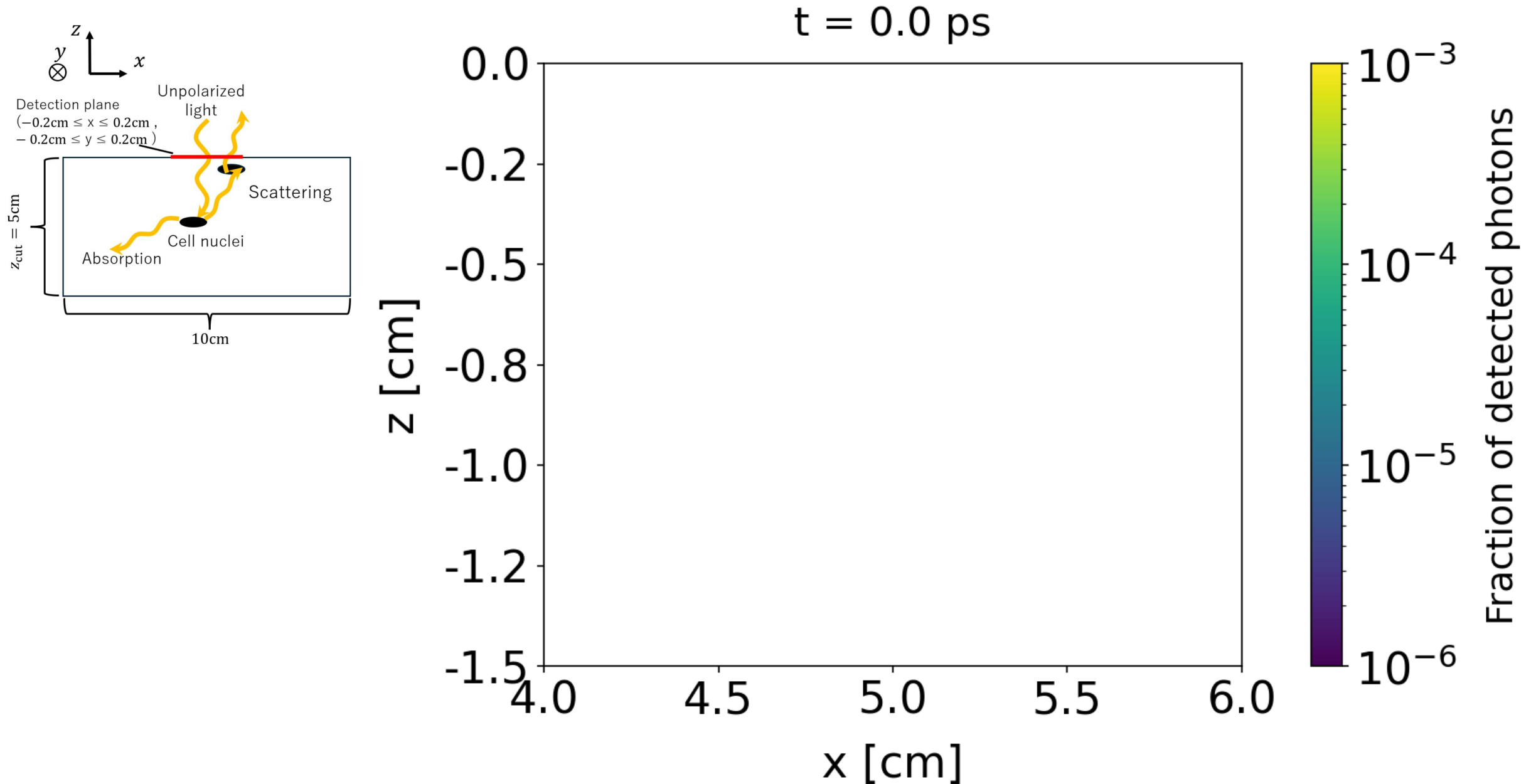
- 食道がんは早期の自覚症状に乏しく、前がん病変の高精度な検出が重要である。
- 偏光計測は、組織構造の変化を非侵襲・定量的に評価できる可能性がある。
- 本研究では、細胞核の形状・(大きさ)・配向が円偏光散乱に与える影響を解析した。
- 球状核をもつ正常組織では、円偏光は生じなかった。
- 整列した楕円体核をもつ異形成では、一回散乱の四重極状成分により円偏光が生じた。
- 配列が乱れた楕円体核をもつがん組織では、円偏光が消失した。
- 以上より、円偏光による異形成の検出と、がんへの進行診断への応用が期待される。

Backup slide

$\phi_{\text{obs}} = 45^\circ$ でのDOCPの角度依存性



- 球状核をもつ正常組織では、円偏光は生じない。
- 整列した楕円体核をもつ異形成では、円偏光が生じる。
- 配列が乱れた楕円体核をもつがん組織では、円偏光が消失する。
- 以上より、円偏光による異形成の検出と、がんへの進行診断が期待できる。



入射光と散乱光から、
ミューマトリックスを作成

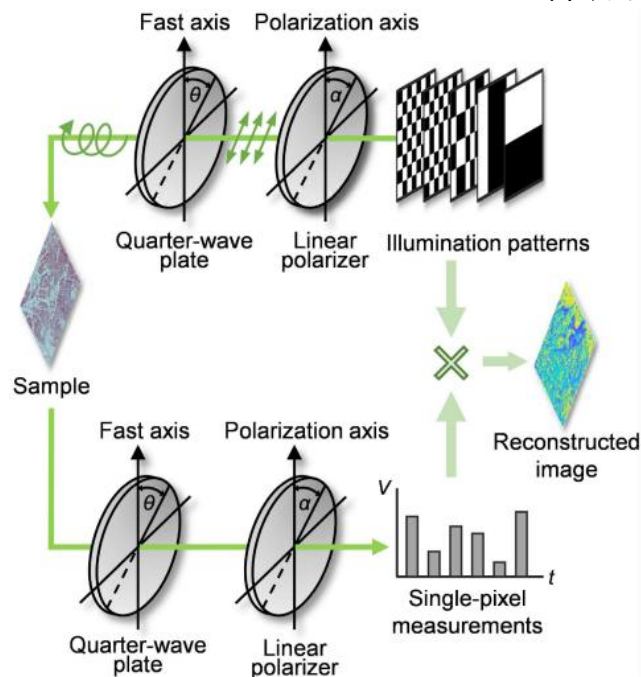


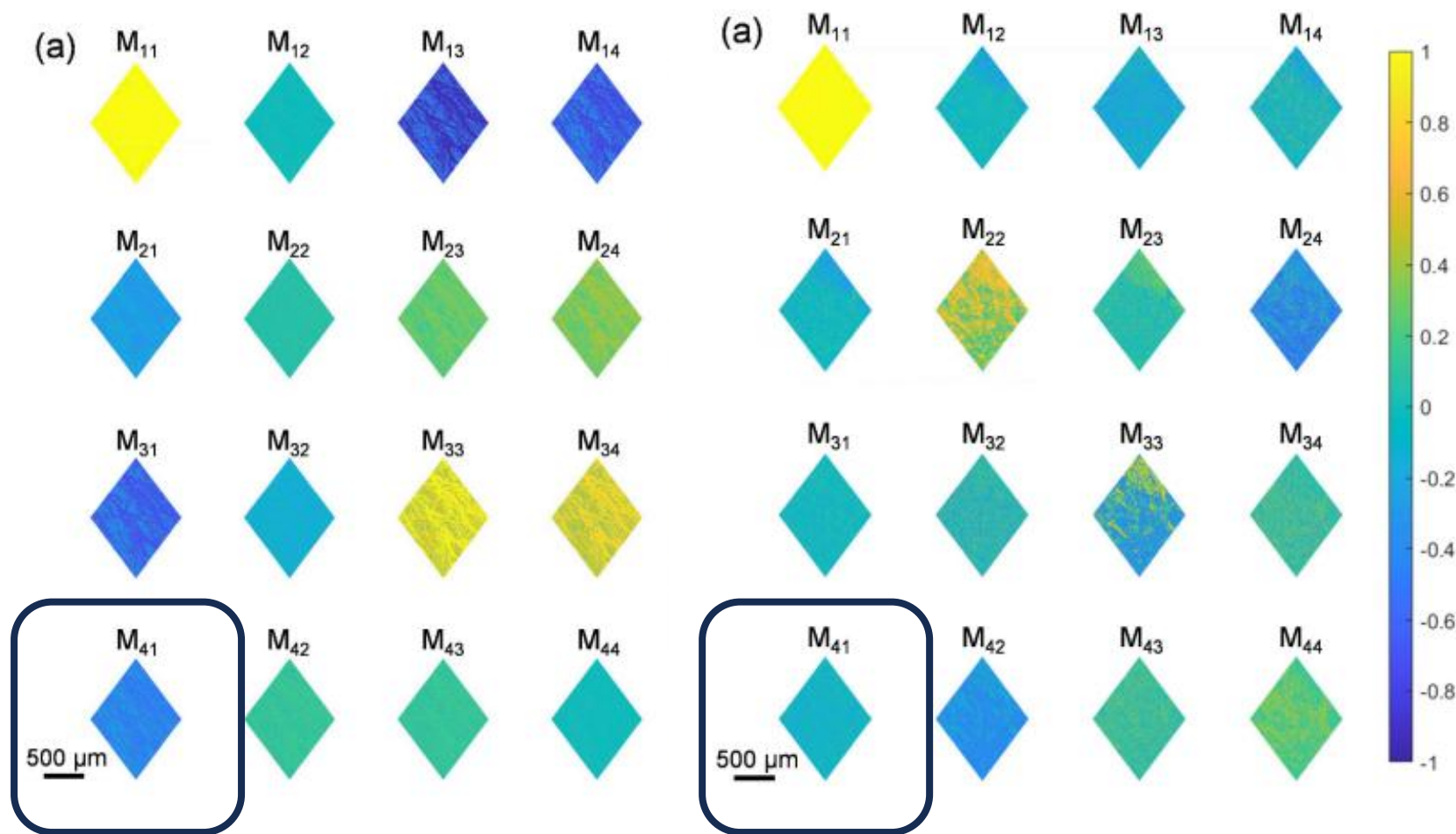
FIG. 1. Principle diagram of single-pixel Mueller-matrix polarimetry.

$$\begin{pmatrix} I_s \\ Q_s \\ U_s \\ V_s \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} M_{11} & M_{12} & M_{13} & M_{14} \\ M_{21} & M_{22} & M_{23} & M_{24} \\ M_{31} & M_{32} & M_{33} & M_{34} \\ M_{41} & M_{42} & M_{43} & M_{44} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} I_i \\ Q_i \\ U_i \\ V_i \end{pmatrix}$$

入射光

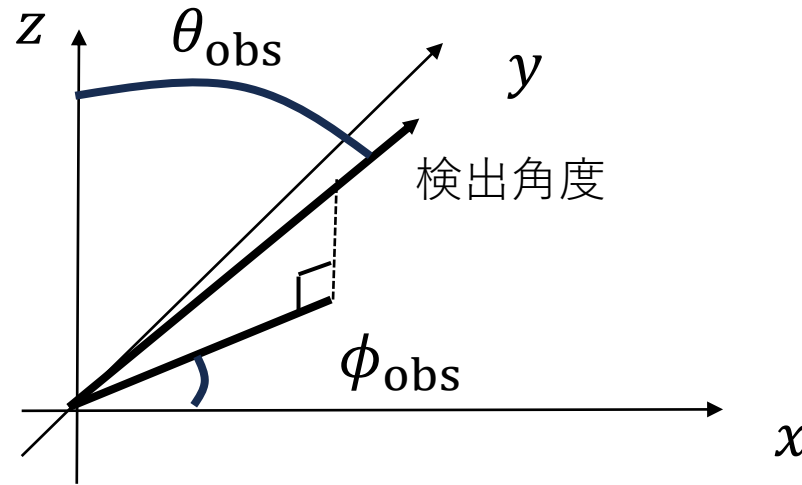
正常細胞

食道がん



がん組織では、円偏光成分（M41）の応答が弱くなる傾向が見られる。

細胞核を含む組織モデルに光を入射し、散乱後の円偏光度を検出面で評価する



- ✓ 入射条件
無偏光
- ✓ 入射光子数
 10^8 個
- ✓ 検出量
検出面でストークスパラメータを取得し、円偏光度(DOCP)を計算
- ✓ 角度依存性
 $\theta_{\text{obs}}, \phi_{\text{obs}}$ ごとに光子を解析

記号の定義

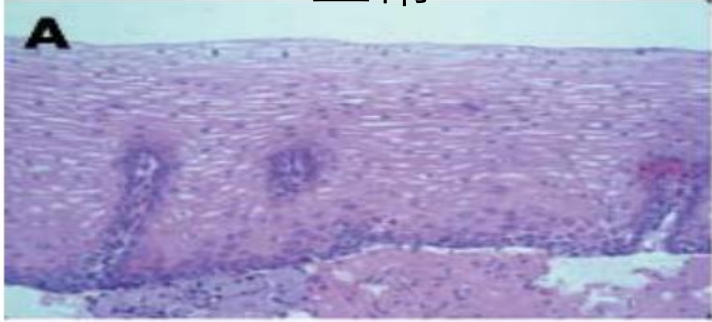
記号	意味	変える範囲
λ [nm]	波長	950,600
D_{eq} [μ m]	核と同体積の球の直径	6,7,8,11
q	楕円体核の縦横比	1~2
f_{rad}	核長軸方向の乱雑さ	0.0,0.3,0.5,1
μ_s [cm ⁻¹]	組織の散乱係数	76,152
μ_a [cm ⁻¹]	組織の吸収係数	0.35,0.7

計算したモデル一覧

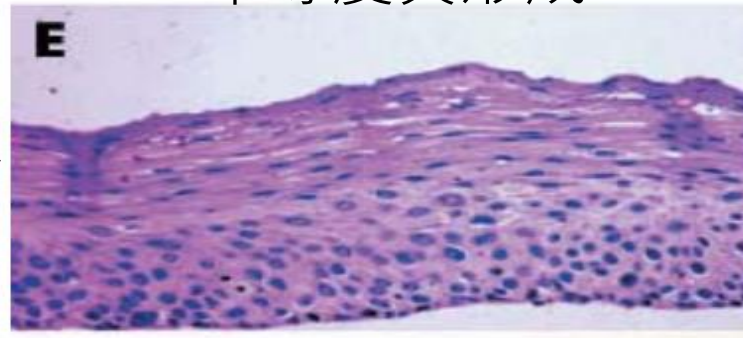
モデル名	λ [nm]	D_{eq} [μ m]	q	f_{rand}	μ_s [cm ⁻¹]	μ_a [cm ⁻¹]
L950-D6-q1.00-f0	950	6	1.00	0	76	0.35
L950-D6-q1.01-f0	950	6	1.01	0	76	0.35
L950-D6-q1.03-f0	950	6	1.03	0	76	0.35
L950-D6-q1.05-f0	950	6	1.05	0	76	0.35
L950-D6-q1.10-f0	950	6	1.10	0	76	0.35
L950-D6-q1.25-f0	950	6	1.25	0	76	0.35
L950-D8-q1.25-f0	950	8	1.25	0	76	0.35
L950-D8-q1.50-f0	950	8	1.50	0	76	0.35
L950-D8-q1.75-f0	950	8	1.75	0	76	0.35
L950-D8-q2.00-f0	950	8	2.00	0	76	0.35
L950-D8-q2.00-f0.3	950	8	2.00	0.3	76	0.35
L950-D8-q2.00-f0.5	950	8	2.00	0.5	76	0.35
L950-D8-q2.00-f1	950	8	2.00	1.0	76	0.35
L950-D7-q2.00-f0	950	7	2.00	0	76	0.35
L950-D11-q2.00-f0	950	11	2.00	0	76	0.35
L600-D6-q1.0-f0	600	6	1.00	0	76	0.35
L600-D6-q1.10-f0	600	6	1.10	0	76	0.35
L600-D8-q1.50-f0	600	8	1.50	0	76	0.35
L600-D8-q2.00-f0	600	8	2.00	0	76	0.35
L600-D8-q2.00-f0.5	600	8	2.00	0.5	76	0.35
L950-D8-q2.00-f0-ms2	950	8	2.00	0	152	0.35
L950-D8-q2.00-f0-ma2	950	8	2.00	0	76	0.70

細胞核を楕円体としてモデル化した場合でもがん診断が可能かを検証

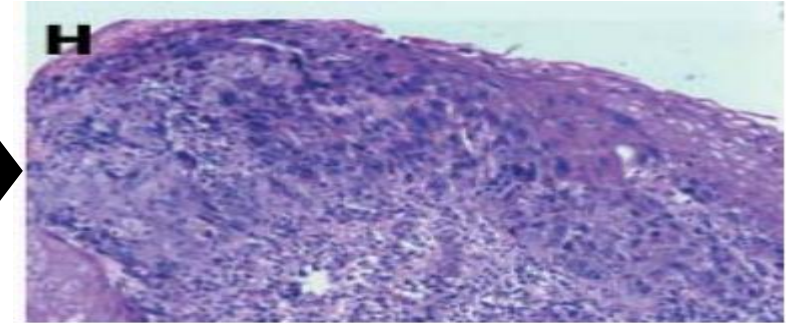
正常



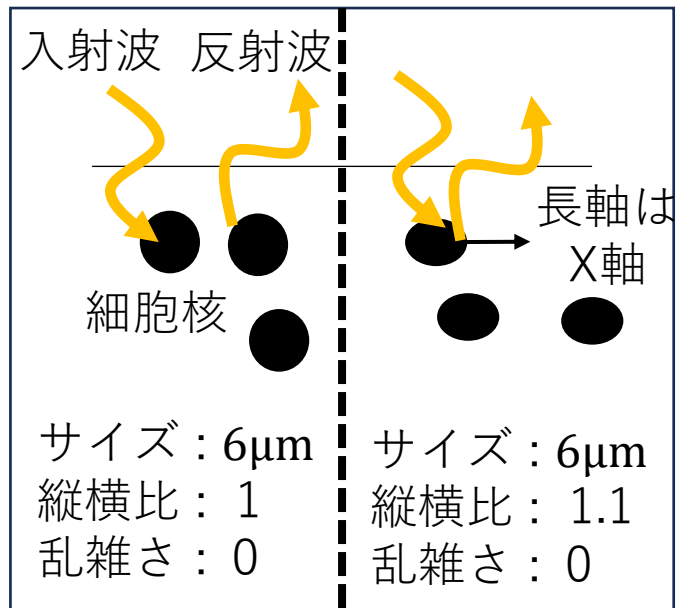
中等度異形成



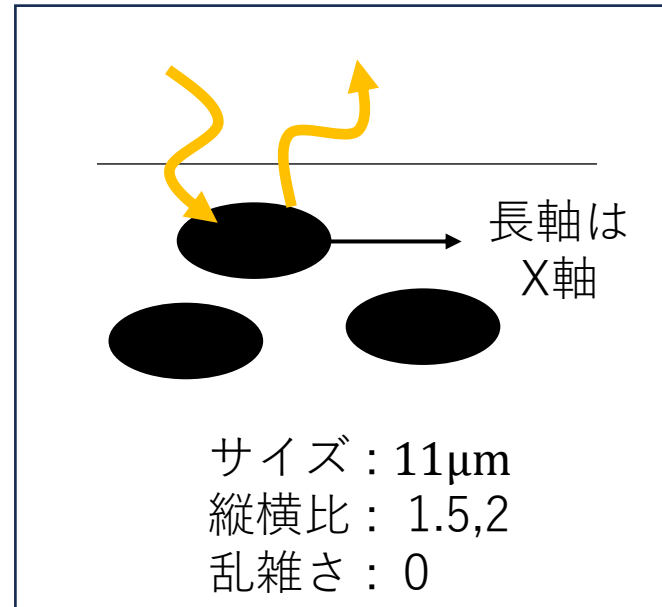
扁平上皮癌



正常な細胞核のモデル化



中等度異形成のモデル化



扁平上皮癌のモデル化

