

Title	Nonlinear scattering and absorption for super-resolution optical microscopy
Author(s)	西田, 健太郎
Citation	大阪大学, 2021, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/82263">https://hdl.handle.net/11094/82263</a>
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

## 論文内容の要旨

氏名 ( 西田 健太郎 )

## 論文題名

Nonlinear scattering and absorption for super-resolution optical microscopy  
(散乱および吸収の非線形応答を利用した超解像顕微鏡)

## 論文内容の要旨

The use of nonlinear light-matter interaction between illumination light and contrast probes is the key to improve the spatial resolution of optical microscopy beyond the diffraction limit of light. Saturated excitation (SAX) microscopy achieves super-resolution imaging by utilizing the saturation effect of optical responses from contrast probes. Because the saturated signals are localized at the center of an illumination focal spot, the selective detection of the saturated signals allows us to improve the three-dimensional spatial resolution of microscopic observation. The saturation effect is observed in various optical phenomena, and therefore the principle of resolution improvement of SAX microscopy can be applied to a wide range of contrast probes. In this dissertation, I discussed the development of SAX microscopy exploiting plasmonic scattering from metallic nanoparticles, light absorption of dye molecules, and Mie scattering from silicon nanostructures.

I developed a technique to obtain high contrast images in deep tissue by using saturable scattering from gold nanoparticles. The use of gold nanoparticle as a contrast probe is advantageous to obtain signals from a deep part of tissue because gold nanoparticles produce strong signal light as scattering light through localized surface plasmon resonance with high photo-stability. In addition, SAX microscopy allows us to selectively detect scattering signals from nanoparticle probes separately from background signals due to the nonlinearity of plasmonic scattering from the gold nanoparticle probes. I observed gold nanospheres distributed under a muscle tissue with a thickness of 200  $\mu\text{m}$  by using SAX microscopy with an excitation wavelength of 561 nm, and confirmed the improvements of both spatial resolution and image contrast.

To improve the penetration depth in tissue imaging, I utilized the nonlinearity of near-infrared (NIR) scattering light from gold nanoshells and gold nanorods. Gold nanoshell and gold nanorod probes exhibit the localized surface plasmon resonance at NIR wavelengths and exhibit strong scattering of NIR light that transmits through a biological tissue more efficiently than visible light. I experimentally confirmed that plasmonic scattering from a single gold nanoshell and a gold nanorod showed the saturation effect under CW illumination at the wavelengths of 780 nm and 1064 nm, respectively. SAX images of gold nanoshell probes distributed within a tissue-mimicking phantom showed significant improvements of image contrast and spatial resolution at an observation depth of 400  $\mu\text{m}$ .

I also utilized the saturation effect of light absorption by dye molecules to improve the spatial resolution of laser scanning transmission microscopy. Absorbed light intensity by dye molecule shows saturation at high excitation intensity with the saturation of the number of dye molecules at excited state. The saturated absorption signal localized to the center of a focal spot was extracted by selectively detecting the nonlinear transmission signal induced by the saturated absorption. The numerical calculation revealed that the detection of nonlinear transmission signals significantly improves the spatial resolution in transmission imaging for both lateral and axial directions. I also experimentally demonstrated the improvement of spatial resolution by observing polystyrene microbeads stained with eosin Y.

SAX microscopy is also capable of obtaining a high-resolution image of silicon nanostructure by using the nonlinearity of Mie scattering induced by the photothermal effect. I observed a silicon nanoblock with a size of about 100 nm by detecting 2<sup>nd</sup> order nonlinear component of scattering signal with the excitation wavelength of 561 nm, and demonstrated the two-fold improvement of the spatial resolution compared to conventional laser scanning microscopy.

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 ( 西 田 健 太 郎 )			
論文審査担当者	(職)	氏 名	
	主 査	教授	藤田 克昌
	副 査	教授	井上 康志
	副 査	准教授	小西 毅
	副 査	教授	橋本 守 (北海道大学 大学院情報科学研究院)

## 論文審査の結果の要旨

本学位論文は、散乱および吸収信号の非線形応答を利用することでレーザー走査顕微鏡の空間分解能の向上および超解像イメージングの実現を試みた研究をまとめたものである。その成果は以下の通りである。

- 金ナノ粒子の非線形な散乱応答を利用した生体組織内部における高コントラストおよび高空間分解能のイメージング手法を提案している。提案された手法を用いて、厚さ 200 $\mu\text{m}$  の生体組織の下に配置した金ナノ粒子の散乱イメージを取得し、画像コントラストおよび空間分解能の両方が向上することを確認している。
- プラズモン散乱が近赤外波長領域で非線形応答を示すことを見出し、生体組織深部における超解像イメージングに応用している。近赤外の励起光のもとで金ナノシェルおよび金ナノロッドからの散乱光が飽和応答を示すことをそれぞれ実験的に確認している。金ナノシェルからの散乱光に含まれる非線形信号成分を選択的に検出しながら撮像を行い、組織ファントム内部の深さ 400  $\mu\text{m}$  において画像コントラストおよび空間分解能が向上することを示している。
- 色素による光吸収の飽和を、レーザー走査型透過顕微鏡の空間分解能向上に応用することを提案している。吸収飽和によって生じる非線形な透過信号を検出しながら撮像を行うことで、得られる透過像の空間分解能が向上することを理論計算により示している。また、提案された手法を用いて、色素で染色したポリスチレンビーズを観察し、実験的にも空間分解能が向上することを確認している。
- シリコンナノ粒子からの Mie 散乱光の強度が励起強度に対して非線形に応答する現象を、シリコンナノ構造の超解像散乱イメージング技術に応用している。基板上に作成されたシリコンナノ構造に対して、非線形な散乱信号を検出しながら撮像を行うことで、得られる散乱画像の空間分解能が向上することを示している。

以上のように、本学位論文では散乱および吸収信号の飽和応答を利用することで、多様な試料の超解像イメージングを達成している。これらの成果は、応用物理学、特にナノフォトニクスの研究分野において寄与することが大きい。よって本学位論文は博士論文として価値あるものと認める。