

第二近赤外光の生体内挙動を検討するための モンテカルロシミュレーション†

野村保友*, 飯田達人*, 大和滉**, 神隆***

Monte Carlo modeling of light transport in tissues of the second near-infrared optical window†

Yasutomo Nomura, Tatsuto Iida,* Hiro Yamato,** and Takashi Jin***

The second near-infrared window, namely NIR-II, ranges between 1000 and 1600 nm and is suitable for the deep tissue imaging with extrinsic fluorophores because of the lack of autofluorescence, low light absorption, and reduced scattering. NIR-II has the advantages over the first near-infrared region used previously in noninvasive measurement, 700-900 nm. Nevertheless there were few reports on the photon behaviors of this wavelength range with living tissues. Here we first outlined optical parameters such as absorption coefficient, scattering coefficient, anisotropy of scatter, refractive index of the tissues. Next we described the Monte Carlo method for simulating photon behaviors in living tissues in brief. Finally, using this model, we analyzed the behaviors within the media having optical parameters specific to the tissues.

Key words : Monte Carlo simulation, the second near-infrared optical window, scattering, absorption, anisotropy, uniform pseudo-random number, free path, zenith, azimuth,

1 はじめに

これまで近赤外分光法は生体非侵襲計測法の一つとして広く用いられてきた¹⁻³⁾。特に700~900nmの領域は可視光より光散乱が弱く、血液ヘモグロビンの光吸収が酸素との結合に依存するため生体の酸素代謝モニターとして用いられてきた⁴⁻⁵⁾。従来使われてきたこの波長領域が生体機能をモニターするための第一近赤外光学窓と呼ばれていることに対して、さらに長波長の1000-1600 nmの波長帯は第二近赤外光学窓と呼ばれて近年注目されている⁶⁾。この波長帯は700~900nmの第一近赤外光学窓よりも生体組織による光散乱がさらに弱くなり、一方でこれよりも波長が長くなると水の吸収が非常に強くなるためこの波長帯が特に生体深部へ到達しやすいという特長がある。加えてヘモグロビンなどの生体分子による光吸収が極めて弱いことから自家蛍光もほとんどないので、生体深部に由来する蛍光の検出に適している。したがって外来蛍光物質を導入すると第二近赤外光学窓の特長を生かすことができる。それにもかかわらず、その光の挙動に関する数値解析は第一近赤外光学窓と比較す

ると非常に少ない。ここでは生体組織における光の挙動を解析するときによく使われるモンテカルロシミュレーションと第二近赤外光学窓の特徴をまとめた。

生体に照射した光がその中をどのように広がったのかを正確に評価することはかなり難しい。生体モデルとして肉塊に光を照射し透過光強度分布を測定するなど工夫があったが⁷⁾、組織特異性や個体差などが大きく結果は安定しなかった。多くの研究者は各組織の光学特性を光吸収、光散乱、屈折率、散乱角度分布(異方性)などに分けて測定した。当初は論文により値は大きく異なっていたが、測定法が最適化されて次第に各組織のパラメータの範囲が狭くなっていった。その値を元にして、生体を模擬した数値解析モデルや実測可能なファントムモデルが提案された。数値解析モデルとしては拡散方程式の解析解である光拡散モデルと数値解としてのモンテカルロモデルがある。前者は均一モデルが多く、生体組織を模擬するには適さない場合があった。後者は多層のモデル化が可能であり、多くの場合において生体組織を模擬するための最初の解析に使われた。

† 原稿受理 平成31年2月28日 Received February 28, 2019

* システム生体工学科 (Department of Systems Life Engineering)

** システム生体工学専攻(Division of Systems Life Engineering, Graduate School of Engineering)

*** 理化学研究所・生命機能科学研究センター(RIKEN Center for Biosystems Dynamics Research)

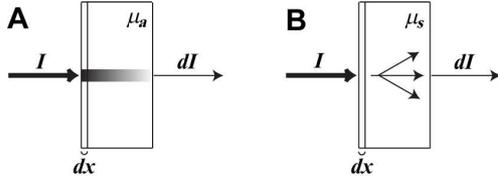


Fig.1 Two-way interactions of light and tissue. A: Light intensity I attenuates to dI due to absorption during transmission through a tissue-like medium having absorption coefficient μ_a . B: Scattering occurs in a medium having scattering coefficient μ_s .

実際の計測を含めて検討する場合にはモンテカルロモデルに続いてファントムモデルを用いて検討する^{8,9)}。ファントムモデルの典型例は散乱体としてイントラリピドに適切な光吸収物質を共存させるものである。イントラリピドは水に溶けない中性脂肪をリン脂質エマルジョンとして静脈内投与できるようにした静脈注射用脂肪乳剤である。経口摂取できないときに必須脂肪酸を供給でき、グルコースとは異なり尿へ漏れない特長がある。このように医療目的に開発されたが、光吸収のないイントラリピドは光散乱体として均質なので光学ファントムに好んで使われた。吸収物質を共存させたり、不均一な構造を作ることもできるので大変重用される。

ここではファントムモデルの前に、計算機を用いておよその検討をするためのモンテカルロモデルについて解説する。生体組織に照射した光の振る舞いは上述のように拡散現象として取り扱うことができるので、生体組織表面の1点に集光して照射すると光は時間とともに広がる。ただし移動速度は極めて速いので移動を実測するためには非常に高い時間分解能が必要であるが、計算機を使うと光の広がりを容易に追跡できる。

2 生体組織の光学特性

2・1 光吸収

光吸収は可視領域の光について考えると直感的にわかりやすい。身体を目視すると最初に眼に入るのは多くの場合、皮膚である。肌の色は主に表皮層の色素細胞(メラノサイト)のメラニンが光を吸収することによって決まる。個人差はあるが、皮膚に沈着したビリルビンやベータカロテンも肌の色に影響する。これら3つの含有量の経時的変動はあまり大きくない。

一方、体表から奥へ進んだ光は主にヘモグロビンに吸収される。ヘモグロビンは光の3原色である青、緑、赤の中で青や緑の光を特に強く吸収するため、血液は赤く見える。ヘモグロビンの光吸収を正確に測定すると、脈拍(心拍)に依存した皮膚の血液量の経時的変動を容易に評価できる。可視領域の光を吸収する生体物質の主なものは以上の4つである。虹に現れる可視光の色は波長に対応しており、可視領域よりも波長の長い近赤外領域の光は眼には見えないが水や脂肪の吸収が強くなるという特徴がある。

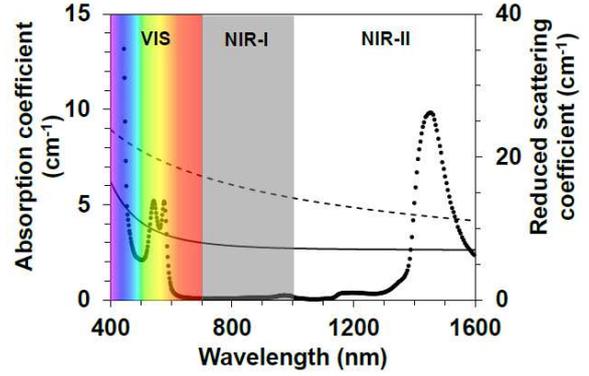


Fig.2 Tissue spectra of visible (VIS), near infrared-I (NIR-I) and NIR-II. Closed circles denotes total absorption coefficient according to Eq.(3). Solid and broken line denote reduced scattering coefficients of cerebral cortex and skull based on Eq.(8), respectively.

光吸収の定量的な扱いは Fig.1A に示すように強度 I の光が媒質内を進むときに入射光の一部が吸収され微小な厚さ dx に比例して強度が dI へと弱まると考える。その比例係数(吸収係数, absorption coefficient)を μ_a とすると、(1)式のように書ける。

$$dI / I = -\mu_a dx. \quad (1)$$

実際の測定を考え、媒質表面の照射光強度を I_0 として(1)式を解く。検出光強度を新たに I とすると、光路長 x と同様に吸収物質の濃度 C に対しても指数関数的に減衰するので、その係数を分子吸光係数 molecular extinction coefficient ϵ とすると(2)式のように書ける。

$$\log(I_0 / I) = \epsilon C x. \quad (2)$$

この光強度の比の対数は吸光度 (Absorbance: A あるいは Optical density: OD) と呼ばれる。ここでは生体組織における含有量から主な吸収物質をヘモグロビンと水に限定し、各吸収スペクトルを用いて生体組織の吸収スペクトルを(3)式に従い計算した¹⁰⁾。

$$\begin{aligned} \mu_a(\lambda) = & BS\mu_{a,oxy}(\lambda) \\ & + B(1-S)\mu_{a,deoxy}(\lambda) + W\mu_{a,water}(\lambda), \end{aligned} \quad (3)$$

ここで $\mu_a(\lambda)$ は波長 λ における吸収係数、 B は組織における血液量の比率、 S は酸素飽和度、 W は水分含有率、 $\mu_{a,oxy}$ はオキシヘモグロビンの吸収係数、 $\mu_{a,deoxy}$ はデオキシヘモグロビンの吸収係数、 $\mu_{a,water}$ は水の吸収係数である。生体組織の中で主な生体分子がどの波長の光をどのくらい強く吸収するかを Fig.1 にまとめた。可視領域に血液ヘモグロビンによる特徴的な吸収スペクトルが現れ、第二近赤外光学窓の 1450 nm には水の強い吸収がある。

2・2 光散乱

光散乱は一般に環境とは異なる屈折率を持つ散乱粒子による散乱として説明される。散乱粒子については波長よりもはるかに小さな粒子によるレイリー散乱と波長

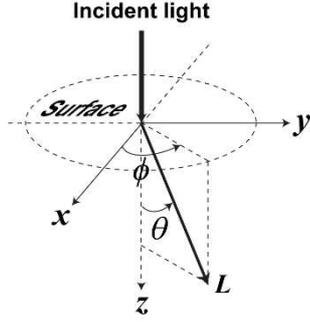


Fig.3 Polar coordinates of this Monte Carlo simulation. Photons entered the origin. The zenith θ is the angle of scattered photon trajectory against z -axis. The trajectory is in the vertical plane with the angle ϕ against x -axis.

と同程度かあるいはそれより大きな粒子によるミー散乱の二つがある。例えば空が青いのは大気中の窒素や酸素などの分子によるレイリー散乱によるものと説明される。一方、生体組織の光散乱はこれら2種類の散乱粒子あるいは屈折率のゆらぎによる散乱のいずれかで説明することは難しく、それらを組み合わせることが多い。

散乱の定量的な扱いは Fig.1B に示すように光が媒質内を進むときに入射光の一部が散乱され進む方向が変わることで検出されなくなる。微小な厚さ dx に比例して検出される強度が弱まると考え、その比例係数(散乱係数, scattering coefficient) を μ_s とすると、(4)式のように書ける。

$$dI/I = -\mu_s dx. \quad (4)$$

生体組織を用いた散乱係数の実際の測定は厚さ数十ミクロンの薄い切片で生じる単散乱(1回の散乱)による散乱係数 μ_s を測定する必要がある。しかし実際の生体計測で扱う散乱は光学的に厚いので単散乱ではなく多重散乱の散乱係数(等価散乱係数, reduced scattering coefficient) μ'_s が必要になる。この係数は異方性散乱パラメータ(anisotropy of scatter) g を用いて μ_s と関連付けることができる。 g は単散乱の結果として光が進行方向を変えることで進行方向の強度がどの程度弱くなるのかを示している。このパラメータを測定するために多くの場合、ゴニオメータを用いている¹¹⁾。この計測器は組織の薄い切片に細いレーザーを照射し照射点を中心にして、光軸に対して直交軸周りを360度回転させて光強度を測定できる。これを用いて単散乱による光強度の角度分布関数 $p(\theta)$ を得る。単散乱の結果、光強度が光の進行方向へのどのくらい偏るのかを示す比率として $\cos\theta$ をその角度分布関数にかけて余弦平均によって計算する。

$$g = \langle p(\theta) \cos\theta \rangle. \quad (5)$$

散乱が非常に強く、すべての光を入射光の向きに対して反対向きになる $\theta = \pi$ を示す後方散乱なら $g = -1$ にな

る。

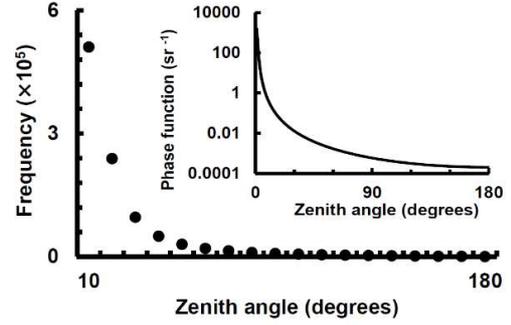


Fig.4 Histogram of zenith angle generated using random number in the case of $g = 0.9$ where the expected Henyey-Greenstein phase function is shown in the insert. Bin range of the histogram is 10 degrees.

逆に散乱が非常に弱く、すべての光が通り抜ける $\theta = 0$ のときの前方散乱は $g = 1$ となる。一方、すべての方向へ偏りなく散乱される等方散乱については単散乱 (μ_s) であってもあたかも多重散乱 (μ'_s) と同様になる。したがって前も後ろもない $\theta = \pi/2$ のときに $g = 0$ であり、 $\mu'_s = \mu_s$ である。両方の条件を満たすように $g = 1 - \mu'_s / \mu_s$ と置けば(6)式のように書ける。

$$\mu'_s = (1 - g) \mu_s. \quad (6)$$

実際の(5)式の計算では、2次元データの $p(\theta)$ を3次元の立体角にするため(7)式の計算を実行する。

$$g = \frac{\int_0^\pi p(\theta) \cos\theta \cdot 2\pi \sin\theta d\theta}{\int_0^\pi p(\theta) \cdot 2\pi \sin\theta d\theta}. \quad (7)$$

多くの報告で生体組織が $g = 0.9$ 程度の強い前方散乱特性を示すことが指摘されている¹⁰⁾。

等価散乱係数 μ'_s はレイリー散乱とミー散乱の2種類の散乱粒子、さらに屈折率のゆらぎによる散乱を組み合わせ(8)式のように表すことが多い¹⁰⁾。

$$\mu'_s(\lambda) = a \left[f_{Ray} (\lambda/500)^{-4} + f_{Mie} (\lambda/500)^{-b_{Mie}} \right]. \quad (8)$$

ここで $\mu'_s(\lambda)$ は波長 λ における等価散乱係数、 a は波長 500 nm の等価散乱係数、 f_{Ray} と f_{Mie} はレイリー散乱とミー散乱の比率でその合計は1である。 b_{Mie} はミー散乱項の指数である。Fig.2 に生体組織の例として大脳皮質と頭蓋骨の等価散乱係数のスペクトルを示す。いずれも波長が長くなると散乱が小さくなる。しかしその影響は頭蓋骨の方が顕著であることと大脳皮質よりも頭蓋骨の方が散乱が強い点は興味深い。

2・3 屈折率

マクスウェル方程式の固有解である複素屈折率は吸収を含まない実部と吸収を含む虚部から成るが、生体分光では一般に実部だけを扱う¹⁰⁾。生体組織の屈折率 n は水分を含まない組織の屈折率 $n_{dry} = 1.50$ と水の屈折率 $n_{water} = 1.33$ 、含水率 W を用いて(9)式のように書ける。

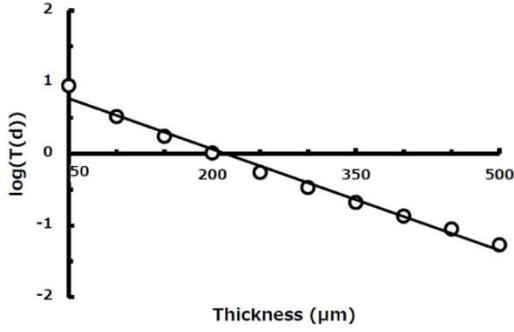


Fig.5 Relationship between thickness up to 500 μm and logarithm of *on axis* transmittance detected within the range of radius $r = 50$ mm in single layer model for skin. Open circles show results of the simulation and the solid line shows the regression line ($y = -0.0047x + 1.00069$, $r^2 = 0.99$)

$$n = n_{dry} - (n_{dry} - n_{water})W, \quad (9)$$

光が屈折率 (n_1, n_2) の異なる境界面を横切るときにフレネル反射に従う。強度 I_0 の光が n_1 から n_2 垂直に入射すると反射光強度 I は

$$I = I_0 \left(\frac{n_1 - n_2}{n_1 + n_2} \right)^2, \quad (10)$$

となる。入射角度 α が (11) 式の全反射臨界角 θ_c より大きければ

$$\theta_c = \sin^{-1}(n_2 / n_1), \quad (11)$$

出射角度 α で反射される。入射角度 α が全反射臨界角より小さければ、(12) 式のスネルの屈折の法則に従って

$$\beta = \sin^{-1} \left(\frac{n_1}{n_2} \sin \alpha \right). \quad (12)$$

屈折角 β で屈折される。

3 モンテカルロシミュレーション

3.1 一様疑似乱数と素過程

このモンテカルロモデルでは光を光子として考えて、それを一つずつ座標の原点から生体内を想定した座標系へ入れた。Fig.3 の z 軸に沿って、無限に細い入射光によって原点を照らすことを考えた¹²⁾。原点に置いた一つの光子に対して、

$$L = -\frac{\ln(R_1)}{\mu_a + \mu_s}, \quad (13)$$

$$\theta = \cos^{-1} \left\{ \frac{1}{2} \left[1 + g^2 - \left(\frac{1 - g^2}{1 - g + 2gR_2} \right)^2 \right] \right\}, \quad (14)$$

$$\phi = 2\pi R_3. \quad (15)$$

まず(13)に従い、乱数を用いて次に光子と生体組織が相

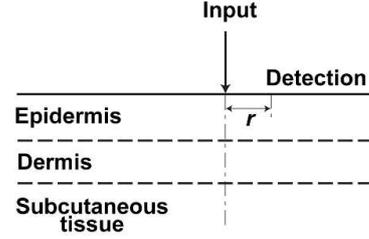


Fig.6 Three layered Monte Carlo model for human skin composed of epidermis, dermis, and subcutaneous tissue. Photons entered the surface of epidermis. Photons exiting the surface were collected by the detector which is r away from input.

互作用するまでの移動距離 (自由行程) L を決定した。続いてどの方向へ移動するかを新たな乱数を用いて (14) 式と (15) 式に従って、天頂角 θ と方位角 ϕ を独立に決定した。ここでは質の高い一様疑似乱数を発生させることで高い評価を得ているメルセンヌ・ツイスター法を用いて、独立に 3 つの乱数 ($0 < R_{1,2,3} < 1$) を発生させた。この新たな進行方向が次の部位を決定する際の z 軸になる。このように乱数を発生させるたびに極座標系を更新した。なおこのモンテカルロシミュレーションでは毎回の散乱を計算するので、(13) 式において単散乱の散乱係数 μ_s を用いた。総減衰係数 $\mu_t = \mu_a + \mu_s$ を用いて、ランダムな自由行程 L を得た。(14) 式は天文学者 Henyey と Greenstein が提案した星間物質による散乱現象を表す位相関数に由来する。この位相関数は前述の $p(\theta)$ に相当するものであり、 g を用いてミー散乱に基づいて理論的に近似した (16) 式で表される。

$$p(\theta) = \frac{1}{4\pi} \frac{1 - g^2}{(1 + g^2 - 2g \cos \theta)^{3/2}}. \quad (16)$$

このモンテカルロシミュレーションでは光子が生体組織と相互作用するたびに乱数を用いて g に依存した天頂角を発生させた。 $g = 0.9$ のときに (14) 式に従って計算された天頂角 10 度ごとのヒストグラム (試行回数 10^6 回) を Fig.4 に示す。発生させた乱数から 0-10 度区間の度数が非常に高く、生体組織固有の強い前方散乱特性を表していた。また $g = 0.9$ のときの (16) 式から得られたグラフ (Fig.4 挿入図の Henyey-Greenstein 関数) とよく一致した。

入射時に光子は 1 の重み w を持っているが、生体組織と相互作用するたびに (17) 式に従って

$$w_n = \frac{\mu_a}{\mu_s + \mu_a} w_{n-1}, \quad (17)$$

重みを減らした。Fig.5 に生体組織切片を模擬した単層モデル ($\mu_a = 2.8 \text{ cm}^{-1}$, $\mu_s = 154 \text{ cm}^{-1}$, $g = 0.9$) における透過光強度 (検出範囲 $r = 50 \mu\text{m}$ で単位面積あたりに換算した総検出光子の重み合計) について深さを変えてデータを整理した。(1) 式と (4) 式より検出される光強度は吸

Table 1 Optical parameters used in this simulation of tissues at 1310 and 1550 nm in NIR-II. Layer 1, 2 and 3 denote epidermal, dermal and subcutaneous tissues, respectively. Anisotropy g of the tissues was assumed to be 0.9 regardless of wavelength and tissue type.

| Wave-length (nm) | Layer | n | μ_a | μ_s | Thick-ness (mm) |
|------------------|-------|------|---------|---------|-----------------|
| 1310 | 1 | 1.43 | 0.4 | 248 | 0.02 |
| | 2 | 1.37 | 2.8 | 154 | 2 |
| | 3 | 1.45 | 0.3 | 98 | 0.9 |
| 1550 | 1 | 1.42 | 1 | 219 | 0.02 |
| | 2 | 1.37 | 7.7 | 138 | 2 |
| | 3 | 1.45 | 0.9 | 93 | 0.9 |

収と散乱により指数関数的に減衰するはずである。直線回帰すると、回帰係数 $r^2 = 0.99$ 、回帰直線は $\log(T(d)) = -0.0047d + 1.0069$ に近似された。その傾きは総減衰係数の逆数 0.0045 とよく一致した。このことはシミュレーションが予定通り実行されたことを示唆している。

3・2 三層皮膚モデル

ここではモンテカルロシミュレーションの一例として三層皮膚モデル内での第二近赤外光の挙動解析の一例を述べる。一般に生体に光を照射すると、まず光子は皮膚内を移動する。皮膚はヒトの体表面を覆い、恒常性の維持に重要な臓器である。水分の喪失を防いで体温を調節し、外界の各種刺激から身体内部を守っている。皮膚の構造は三層からなる。最も表面にある第一層の表皮層は非常に薄く、垢のもとになる角化細胞が新生し、その背後には前述の色素細胞が紫外線を抑制する。その下に第二層の真皮層があり、皮膚構造の大部分を占める。線維芽細胞が分泌するタンパクのコラーゲン、ヒアルロン酸などのゼリー状の高分子が真皮層の間質液を抱えて満たしている。さらに、血管やリンパ管、汗腺などがある。その下に第三層の皮下組織があり、大部分が皮下脂肪で動脈や静脈が通り、皮膚に栄養を届けたり、老廃物を運び出す。皮下脂肪はクッションの役割をして外部からの刺激や衝撃を緩和したり、熱を伝えにくく断熱・保温の働きをする一方、エネルギーを脂肪のかたちで蓄える役割もする。

三層皮膚モデルの模式図を Fig.6 に示す。皮膚表面から入射した光の挙動を解析するために、表皮入射点に光子をおいて、モンテカルロ法で座標を更新した。入射させた光子の数を 10^6 個とした。この数はモンテカルロ法でよく使われる光子数であり、生体組織に光を照射する場合に必要な数とされている⁸⁾。他の層との境界面を光子が横切る時には両層の屈折率と入射角からフレネル反射に従って反射角あるいは屈折角を得た。光子の重みが閾値より小さくなったら、次の光子を入射させた。このシミュレーションでは第二近赤外光の例として

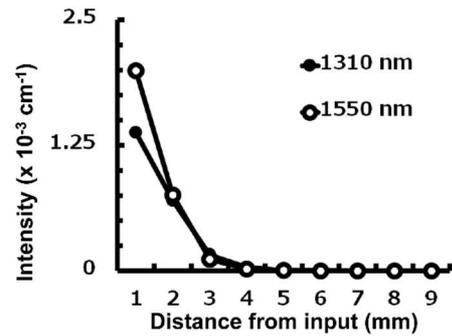


Fig.7 Relationship between distance from the input and the intensity. Bin range of the distance is 1 mm.

1310 および 1550 nm における各層の光学パラメータを用い、Table 1 にまとめた^{10,13,14)}。異方性散乱パラメータは 0.9 に統一したが、その他のパラメータは組織や波長によりかなり異なった。

これらの値を用いて計算した結果から、真皮層の情報を持つ光子を検出することを想定して、入射点からの距離に対する検出光強度の依存性を Fig.7 にまとめた。ここで検出された光子はすべて真皮層に達したものを集めた。同心円状に各データ間隔の中で検出された光子の重みの総和を単位面積当たり (cm^2) に換算した。光軸から 1mm 以内の範囲で検出された拡散反射光が最も強かった。1~2 mm 区間では半分以下に強度は減少した。4 mm 以上離れるとほとんど強度は検出できなかった。1310 nm も 1550 nm も強度プロファイルは良く似ているが、光軸近傍の強度は 1550 nm の方が 1310 nm よりも 1.5 倍ほど強かった。1310 nm では表皮の散乱が 1550 nm より強いいため光子と組織の相互作用の回数が多くなったことが主な要因であろう。さらに屈折率が 1550 nm の方が 1310 nm よりもわずかに小さかったことも影響しているかもしれない。

4 まとめ

本稿では生体組織の第二近赤外光学窓について、主に第一近赤外光学窓と比較しながら吸収係数、散乱係数、異方性散乱パラメータ、屈折率の光学パラメータを用いてその特長を述べた。次にそれらを使ったモンテカルロシミュレーションの基礎と皮膚における第二近赤外光学窓の光の挙動を説明した。ここで紹介した結果の一例は真皮に到達した光子のデータから検出強度の入射点からの距離依存性であったが、他にも多くのデータが取れており、適宜公表していく予定である。

謝辞

本研究は本学の平成 30 年度重点研究費（科学研究費採択支援研究費）のサポートを受けて実施された。

参考文献

- 1) H Yamato, et al., Near infrared imaging of intrinsic signals in cortical spreading depression observed

through the intact scalp in hairless mice, *Neurosci Lett* **701**, 213-217 (2019)

- 2) A Matsunaga, et al., Energy dependence of redox state of heme a₃ cytochrome oxidase in perfused rat brain in situ, *Am J Physiol - Cell Physiol* **275(44)**, C1022-C1030 (1998)
- 3) Y Nomura, et al., Optical characterization of heme a₃ and copper of cytochrome oxidase in blood-free perfused brain, *J Neurosci Methods* **82**, 135-144 (1998)
- 4) M Nemoto, et al., Analysis of optical signals evoked by peripheral nerve stimulation in rat somatosensory cortex: dynamic changes in hemoglobin concentration and oxygenation, *J Cereb Blood Flow Metab* **19(3)**, 246-259 (1999)
- 5) Y Nomura, et al., c-fos expression and redox state of cytochrome oxidase of rat brain in hypoxia, *NeuroReport* **11(27)**, 301-304 (2000)
- 6) 野村保友ら, 第2近赤外光学窓を利用した生体組織の深部蛍光イメージング, *応用物理* **87(7)**, 521-524 (2018)
- 7) 田村 守ら "こわさずに生体の中を見る" 酵素工学ニュース, **19**, 3-6 (1988)
- 8) Y. Hasegawa, et al., Monte Carlo simulation of light transmission through living tissues, *Appl Opt*, **30(31)**, 4515-4520 (1991)
- 9) Y Nomura, et al., Relationship between time resolved and non time resolved Beer Lambert law in turbid media, *Phys Med Biol*. **42**, 1009-1022 (1997)
- 10) SL Jacques, Optical properties of biological tissues, *Phys Med Biol*, **58**, R37-R61 (2013), doi:10.1088/0031-9155/58/11/R37
- 11) SL Jacques, et al., Angular dependence of HeNe laser light scattering by human dermis, *Laser Life Sci* **1(4)**, 309-334 (1987)
- 12) H Yamato, et al., Monte Carlo evaluation of in vivo neuroimaging using quantum dots with fluorescence of the second window in near infrared region, *Adv Biomed Eng* **8**, 105-109 (2019)
- 13) H Ding, et al., Refractive indices of human skin tissues at eight wavelengths and estimated dispersion relations between 300 and 1600 nm, *Phys Med Biol*, **51**, 1479-1489 (2006)
- 14) B Nasouri, et al., Characterization of thinpoly (dimethylsiloxane)-based tissues simulating phantoms with tunable reduced scattering and absorption coefficients at visible and near-infrared wavelengths, *Proc SPIE* 8932 (2014)