

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5519152号  
(P5519152)

(45) 発行日 平成26年6月11日(2014.6.11)

(24) 登録日 平成26年4月11日(2014.4.11)

(51) Int.CI.

F 1

A61B 1/00 (2006.01)  
G01N 29/00 (2006.01)  
G01N 21/62 (2006.01)A61B 1/00 300D  
G01N 29/00 501  
G01N 21/62 Z

請求項の数 25 (全 16 頁)

(21) 出願番号 特願2008-554495 (P2008-554495)  
 (86) (22) 出願日 平成19年2月8日 (2007.2.8)  
 (65) 公表番号 特表2009-525838 (P2009-525838A)  
 (43) 公表日 平成21年7月16日 (2009.7.16)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2007/061815  
 (87) 国際公開番号 WO2007/092911  
 (87) 国際公開日 平成19年8月16日 (2007.8.16)  
 審査請求日 平成22年1月27日 (2010.1.27)  
 (31) 優先権主張番号 60/771,916  
 (32) 優先日 平成18年2月8日 (2006.2.8)  
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 592017633  
 ザ ジェネラル ホスピタル コーポレーション  
 アメリカ合衆国マサチューセッツ州021  
 14・ボストン・フルトストリート5  
 5・マサチューセッツ ジェネラル ホスピタル ディー ビー エー  
 (74) 代理人 100106002  
 弁理士 正林 真之  
 (74) 代理人 100120891  
 弁理士 林 一好  
 (74) 代理人 100127328  
 弁理士 八木澤 史彦

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】光学顕微鏡法を用いて解剖学的サンプルに関わる情報を取得するための装置

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

生体サンプル内で少なくとも1つの音響波をもたらすために少なくとも1つの第1の電磁放射を前記生体サンプルに供給するように構成され、前記生体サンプル内で前記少なくとも1つの音響波に基づいて少なくとも1つの第2の電磁放射が生成される、少なくとも1つの第1の装置と、

前記生体サンプルの少なくとも一部位に関係する情報を決定するために用いられる前記少なくとも1つの第2の電磁放射の少なくとも一部分を受信するように構成された少なくとも1つの第2の装置と、

前記生体サンプルを横断する前記少なくとも1つの第1の電磁放射が自動的に並進移動するように構成された少なくとも1つの第3の装置と、

前記少なくとも1つの第2の電磁放射に関するデータに基づいて前記生体サンプルの前記少なくとも一部位をイメージ化するように構成された少なくとも1つの第4の装置と、を備え、

前記少なくとも1つの第4の装置が、大開口数を有する少なくとも一枚のレンズを含み、前記少なくとも一枚のレンズが前記少なくとも1つの第1の電磁放射を集束させかつ前記少なくとも1つの第2の電磁放射を集光することを特徴とする装置。

## 【請求項 2】

前記生体サンプルは、少なくとも器官、組織又は細胞のいずれか1つある、請求項1に記載の装置。

10

20

## 【請求項 3】

前記少なくとも 1 つの第 1 の電磁放射が少なくとも 1 つの第 1 の強度と少なくとも 1 つの第 1 の周波数とを含み、前記少なくとも 1 つの第 2 の電磁放射が少なくとも 1 つの第 2 の強度と少なくとも 1 つの第 2 の周波数とを含み、前記データが少なくとも前記第 1 の強度と第 2 の強度との差である第 1 の差または第 1 の周波数と第 2 の周波数との差である第 2 の差に関係するものであること、を特徴とする請求項 1 に記載の装置。

## 【請求項 4】

第 2 の差がゼロを除くほぼ - 1 0 0 G H z ~ 1 0 0 G H z の間にであること、を特徴とする請求項 3 に記載の装置。

## 【請求項 5】

10

前記少なくとも 1 つの第 2 の装置が前記少なくとも 1 つの第 2 の電磁放射のスペクトルの測定を補助するスペクトル・フィルタを具備すること、を特徴とする請求項 1 に記載の装置。

## 【請求項 6】

前記少なくとも 1 つの第 4 の装置が少なくともカテーテル、内視鏡、腹腔鏡又は肉眼用可視化装置のいずれか 1 つを有すること、を特徴とする請求項 1 に記載の装置。

## 【請求項 7】

前記情報が前記生体サンプルの生体力学的特性に関係するものであること、を特徴とする請求項 1 に記載の装置。

## 【請求項 8】

20

前記少なくとも 1 つの第 1 の電磁放射が、ほぼ 0 . 5 ~ 1 . 8  $\mu$  m の間に中心波長を有すること、を特徴とする請求項 1 に記載の装置。

## 【請求項 9】

前記少なくとも 1 つの第 1 の電磁放射が約 1 0 0 M H z より小さな線幅を有すること、を特徴とする請求項 8 に記載の装置。

## 【請求項 10】

前記少なくとも 1 つの第 1 の電磁放射が複数のパルスからなる形状を有し、前記複数のパルスのそれぞれの持続時間が約 1 0 n s より短いこと、を特徴とする請求項 8 に記載の装置。

## 【請求項 11】

30

前記少なくとも 1 つの第 1 の電磁放射が少なくとも 2 種類の第 1 の電磁放射を含み、第 1 の前記少なくとも 2 種類の第 1 の電磁放射が第 1 の周波数を有し、第 2 の前記少なくとも 2 種類の第 1 の電磁放射が第 2 の周波数を有し、前記第 1 の周波数と第 2 の周波数との差がほぼゼロ ~ 1 0 0 G H z の間にであること、を特徴とする請求項 1 に記載の装置。

## 【請求項 12】

前記少なくとも 1 つの第 1 の電磁放射が少なくとも 1 つの第 1 の強度と少なくとも 1 つの第 1 の周波数とを有し、前記少なくとも 1 つの第 2 の電磁放射が少なくとも 1 つの第 2 の強度と少なくとも 1 つの第 2 の周波数とを有し、少なくとも 1 つの第 3 の強度と少なくとも 1 つの第 3 の周波数を有する少なくとも 1 つの第 3 の電磁放射が前記生体サンプルにさらに供給され、前記第 2 の周波数が前記第 1 の周波数と第 3 の周波数との関数として決定されること、を特徴とする請求項 1 に記載の装置。

40

## 【請求項 13】

前記少なくとも 1 つの第 3 の電磁放射が電磁放射源から発射されることを特徴とする請求項 12 に記載の装置。

## 【請求項 14】

生体の解剖学的サンプル内で少なくとも 1 つの音響波を発生させるために前記生体の解剖学的サンプルへ少なくとも 1 つの第 1 の電磁放射を供給するように構成され、前記生体の解剖学的サンプルから前記少なくとも 1 つの音響波に基づいて少なくとも 1 つの第 2 の電磁放射がもたらされる、少なくとも 1 つの第 1 の装置と、

前記生体の解剖学的サンプルの少なくとも一部分に関係する情報を決定するために前記

50

少なくとも 1 つの第 2 の電磁放射の少なくとも一部分を受信するように構成された少なくとも 1 つの第 2 の装置と、

前記少なくとも 1 つの第 2 の電磁放射に関連するデータに基づく情報を解析するように構成された少なくとも 1 つの第 3 の装置と、

前記生体の解剖学的サンプルを横断する前記少なくとも 1 つの第 1 の電磁放射が自動的に並進移動するように構成された少なくとも 1 つの第 4 の装置と、

前記少なくとも 1 つの第 2 の電磁放射に関するデータに基づいて前記生体サンプルの前記少なくとも一部位をイメージ化するように構成された少なくとも 1 つの第 5 の装置と、を備え、

前記少なくとも 1 つの第 1 の電磁放射が少なくとも 1 つの第 1 の強度と少なくとも 1 つの第 1 の周波数を含み、前記少なくとも 1 つの第 2 の電磁放射が少なくとも 1 つの第 2 の強度と前記少なくとも 1 つの第 1 の周波数とは異なる少なくとも 1 つの第 2 の周波数とを含み、前記データが第 2 の強度または前記第 1 の周波数と前記第 2 の周波数との差に関係し、前記差がほぼ -100 GHz ~ 100 GHz の間にあること、

前記少なくとも 1 つの第 5 の装置が、大開口数を有する少なくとも一枚のレンズを含み、前記少なくとも一枚のレンズが前記少なくとも 1 つの第 1 の電磁放射を集束させかつ前記少なくとも 1 つの第 2 の電磁放射を集光することを特徴とする装置。

【請求項 15】

前記少なくとも 1 つの第 2 の装置が前記少なくとも 1 つの第 2 の電磁放射の測定を補助するスペクトル・フィルタを有すること、を特徴とする請求項 14 に記載の装置。 20

【請求項 16】

前記情報が前記解剖学的サンプルの力学特性に関係する情報であること、を特徴とする請求項 14 に記載の装置。

【請求項 17】

前記解剖学的サンプルが生体であること、を特徴とする請求項 14 に記載の装置。

【請求項 18】

前記少なくとも 1 つの第 1 の電磁放射が、ほぼ 0.5 ~ 1.8 μm の中心波長を有すること、を特徴とする請求項 14 に記載の装置。

【請求項 19】

前記少なくとも 1 つの第 1 の電磁放射が、ほぼ 100 MHz よりも小さな線幅を有すること、を特徴とする請求項 18 に記載の装置。 30

【請求項 20】

前記少なくとも 1 つの第 1 の電磁放射が複数のパルスからなる形状を有し、複数のパルスのそれぞれの持続時間が約 10 ns より長いこと、を特徴とする請求項 18 に記載の装置。

【請求項 21】

前記少なくとも 1 つの第 1 の電磁放射が少なくとも 2 種類の第 1 の電磁放射を有し、第 1 の前記少なくとも 2 種類の第 1 の電磁放射が第 1 の周波数を有し、第 2 の前記少なくとも 2 種類の第 1 の電磁放射が第 2 の周波数を有し、前記第 1 の周波数と第 2 の周波数との差が約ゼロと 100 GHz の間にあること、を特徴とする請求項 14 に記載の装置。 40

【請求項 22】

少なくとも 1 つの第 3 の強度と少なくとも 1 つの第 3 の周波数とを有する少なくとも 1 つの第 3 の電磁放射が前記生体の解剖学的サンプルに供給され、前記第 2 の周波数は前記第 1 周波数および前記第 3 の周波数の関数として決定されるものであること、を特徴とする請求項 14 に記載の装置。

【請求項 23】

前記少なくとも 1 つの第 3 の電磁放射が電磁放射源から放射されること、を特徴とする請求項 22 に記載の装置。

【請求項 24】

前記少なくとも 1 つの音響波は、真空振動で開始されることを特徴とする請求項 1 に記

10

20

30

40

50

載の装置。

【請求項 2 5】

前記少なくとも 1 つの第 1 の電磁放射は、生体内の生体サンプルに供給されることを特徴とする請求項 1 に記載の装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

【関連出願との相互参照】 本出願は、2006年2月8日出願の米国特許出願第 6 0 / 771,916 号に基づき優先権を主張するものであり、この全ての開示内容を本明細書の一部として援用する。 10

本発明は光学顕微鏡法を用いて解剖学的サンプルに関わる情報を取得するための方法、装置およびシステムに関し、特に解剖学的構造における散乱に基づく情報を光学的に発生した音響フォノンを通して取得するための方法、システムおよび装置に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

光の波動が媒質中を伝播する時には、そのエネルギーの一部は音響フォノンを励起して媒質の運動エネルギーに変換される。

この過程は様々なメカニズム、例えば熱効果あるいは電気歪効果により促進される。

励起された音響フォノンは、ブリルアン散乱として知られている光波の非弾性散乱を次々に生じる。 20

ブリルアン散乱光の強度及び周波数（例えばスペクトラム）は、その中で発生した音響フォノンを用いて測定される。

このようにして生成されたフォノンは、弾性率、密度および構造形状などの媒質の機械的特性に密接に関係する。

それゆえ、これらの機械的特性はブリルアン散乱光を調べることにより測定することができる。

この技術は、ブリルアン分光法として知られている。

ブリルアン信号を検出するためには、様々な既存の技術が物理、物質科学および機械工学分野で用いられてきた。 30

さらに、このブリルアン過程は、媒質 9 中の音響フォノン周波数と異なる周波数を用いて多重光ポンプ波を通して増強される。

【0 0 0 3】

ブリルアン顕微鏡法は一般に、ラマン散乱が基礎を置く振動フォノンの代りに音響フォノンに関係している点においてラマン顕微鏡法即ち分光法とは異なるものである。

一般にブリルアンシフト（周波数偏移）は 10 MHz ~ 10 GHz の範囲にあるため、この音波を直接電気的に検出することが可能である。

【0 0 0 4】

従って、上述の欠陥を克服することが必要である。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0 0 0 5】

上述の問題点および / 又は欠陥に対して積極的に取り組みおよび / 又はこれらを克服するためには、ヒト生体内組織あるいは人工培養組織などの解剖学的サンプルの機械的特性を調査するためのブリルアン効果と高分解能顕微鏡法とを結合した顕微鏡システム、装置ならびにプロセスの代表的な実施形態を提供するものである。

生体組織に適用された場合、前記顕微鏡システム、装置およびプロセスのこれらの代表的な実施形態は生体力学的特性を組織レベル或いは恐らくは細胞レベルで明らかにすることができます。

【課題を解決するための手段】

50

20

30

40

50

## 【0006】

本発明の代表的な実施形態では、ポンプ・ビームが対物レンズを通して生体サンプル上を走査され、ブリルアン・スペクトルの特徴を得るためにポンプ・ビームとブリルアン偏移光波とにより生じたビート(唸り)信号が検出される。

測定されたブリルアン信号のスペクトル特性は、例えばデータのスペクトル特性をイメージに関連付ける適切なルックアップ・テーブルまたはソフトウェアを用いて、イメージに変換される。

一例として、厚い生体サンプルの薄い断面イメージを、大開口数対物レンズおよび共焦点検出法を用いて取得することができる。

## 【0007】

10

本発明の他の代表的な実施形態に、従えば、励起すなわち強制されたブリルアン散乱を通して音響フォノンの生成を促進するために、異なる光周波数を有する補助的なポンプ・ビームを用いることができる。

本発明の代表的な変形例では、多重ポンプ・ビームを用いた反ストークス・ブリルアン散乱技術を用いることができる。

様々なポンプ技術やプローブ技術、及び/またはヘテロダイン方式または分光計に基づいた技術を用いることができる。

## 【0008】

組織の生体力学的特性は病態により多様に変化するものであり、それ故、非侵襲診断のよい対象である。

20

本発明のシステム、装置およびプロセスのさらなる代表的な実施形態は、他の方法では容易には入手することが困難な組織生体力学特性の固有の情報を取得することを可能とするものであり、それ故生物学並びに医学において広い範囲に適用されうるものである。

例えば、ブリルアン顕微鏡法は、初期癌或いは術中腫瘍限界を決定するための医療用ツールとなりうるものである。

腫瘍は一般的に健常組織を取り囲んでいるというよりはもっと硬いものであるということを考慮すれば、高い周波数において腫瘍のブリルアン・スペクトルの強度は正常組織の強度よりも大きくなる可能性がある。

アテローム性動脈硬化症は、急性冠動脈症を発症する危険のある血小板を特定するために応力並びに組織のコンプライアンスの特徴づけをする際、ブリルアン顕微鏡法が役に立つ別の医療分野である。

30

例えば、患者の生体でブリルアン測定を実施するために、走査型カテーテルあるいはハンドヘルド型内視鏡を用いることができる。

## 【0009】

このように、本発明の代表的な実施形態に従って、解剖学的サンプルに関係した情報を取得するための装置並びに方法が提供される。

例えば、解剖学的サンプル内で少なくとも1つの音波を生成するために少なくとも1つの第1の電磁放射が用いられる。

この音波に基づいて少なくとも1つの第2の電磁放射が発生する。

少なくとも解剖学的サンプルの一部分に関係する情報を測定するために、少なくとも1つの第2の電磁放射の少なくとも一部分が用いられる。

40

## 【0010】

本発明の他の代表的な実施形態に従えば、第2の電磁放射に関係するデータに基づいた情報を分析することができる。

この第1の電磁放射は少なくとも1つの第1の強度と少なくとも1つの第1の周波数を含むことができる。

第2の電磁放射は、少なくとも1つの第2の強度と少なくとも1つの第2の周波数とを含むものである。

このデータは、第1の強度と第2の強度との間の第1の差及び/または第1の周波数と第2の周波数と間の第2の差に関係する。

50

この第2の差は、ゼロHzを除く約-100GHz~100GHzの間にある。

#### 【0011】

本発明の他の代表的な実施形態では、第2の電磁放射に関するデ・タに基づいて解剖学的サンプルのその部分をイメージ化するように構成された少なくとも1つの第4の装置を提供するものである。

さらに、前記の少なくとも1つの電磁放射を解剖学的サンプルを横断して併進移動させるように構成された、少なくとも1つの第5の装置が提供される。

第5の装置は、少なくとも一枚のレンズを含み、このレンズは第1の電磁放射を集束させかつ第2の電磁放射を集光することができる。

第2の装置は、第2の電磁放射のスペクトルの測定を補助するためのスペクトル・フィルタを有してよい。

この情報は、解剖学的サンプルの生体力学特性に関するものである。

この解剖学的サンプルは生体であってよい。

#### 【0012】

さらに本発明の他の実施形態によれば、第1の電磁放射はほぼ0.5~1.8μm間に中心波長を有することができる。

第1の電磁放射は、約100MHzより狭い線幅を有することができる。

この第1の電磁放射は、複数のパルスからなる形状を有し、複数のパルスのそれぞれの持続時間は約10nsより長くできる。

また、第1の電磁放射は、第1の周波数を有する第1番目の第1の電磁放射と、第2の周波数を有する第2番目の第1の電磁放射とからなる少なくとも2種類の第1の電磁放射を含むことができる。

第1の周波数と第2の周波数との差は、ほぼ0~100GHzの間にある。

少なくとも1つの第3の強度と少なくとも1つの第3の周波数とを有する、少なくとも1つの第3の電磁放射を受信することが可能である。

第2の周波数は、第1の周波数と第3の周波数の関数として決定することができる。

この第3の電磁放射は、電磁放射源から発射されるものである。

#### 【0013】

本発明のこれら並びにその他の目的、特徴および利点は、本発明の実施形態の下記詳細説明並びに添付の特許請求の範囲から明らかである。

本発明のさらなる目的、特徴並びに利点は、下記詳細説明並びに本発明の実施形態を表す添付の図面から明らかである。

#### 【0014】

実施形態の説明図の外観、素子、構成部品或いは部分を示すために、特に断らない限り全図面を通して同じ参照符号及び文字を用いる。

更に、対象発明を図面に関して詳述するが、これは実施例との関連において行われる。

なお、記載した実施形態に対する変更及び改変については、添付請求項によって規定される対象発明の範囲及び趣旨から逸脱することなく行える。

#### 【発明を実施するための最良の形態】

#### 【0015】

図1Aおよび図1Bは、本発明によるブリルアン散乱の原理を実行に移す方法の代表的実施形態の代表的な適用例の説明図である。

例えば、周波数  $V = \dots / 2$  を有する単色性ポンプ光は検査中の媒質へ入射する。

音響波の典型的な生成は、量子力学的な真空の揺らぎに起因する種光子によって開始される。

単位周波数帯域幅当たり1つの種光子が存在しうる。

#### 【0016】

ポンプ並びに種フォトン(光子)は、相互に干渉し、熱或いは電気歪効果により媒質中に機械的応力変調を惹起する。

この応力変調が媒質中で特性音響フォノン・モードの1つと位相整合がとれた場合には

10

20

30

40

50

、対応する音響フォノンはコヒーレント過程により効率よく増強される。

励起された音響フォノンは媒質を屈折率変調してフォノンの非弾性散乱を次々に惹起する。

フォトンのエネルギーおよび運動量は、非弾性散乱過程によって変調される。

散乱されたフォトンの周波数シフトの大きさは、実質的に或いは概ね音響フォノンのそれと等しい。

この典型的な手順は「ブリルアン現象」または「ブリルアン散乱」と呼ばれる。

ストークスおよび反ストークス成分が発生するが、典型的にはストークス・ブリルアン成分（即ち周波数下方シフト）が支配的である。

【0017】

10

ポンプ散乱光と音響波との間の代表的な位相整合条件を次式で表す。

【数1】

$$\omega_A = \omega_p - \omega_s \quad (1)$$

【数2】

$$\vec{k}_A = \vec{k}_p - \vec{k}_s \quad (2)$$

ここに  $\vec{k}$  と  $k$  はそれぞれ角周波数および波数であり、添え字 A, p および s はそれぞれ音響フォノン、ポンプおよび散乱（即ち信号）フォトンを表す。

位相整合フォノンの周波数、即ちポンプと散乱フォトンとの差は次式で与えられる。

【数3】

$$\omega_A = |\vec{k}_A| V_A = 2V_A |\vec{k}_p| \sin(\theta/2) \quad (3)$$

【0018】

ここに  $V_A$  は媒質中の音響フォノン・モード（即ち、音響波）の速度を表し、 $\theta$  はポンプと散乱フォトン（即ち、光波）間の角度を表す。

式(3)に示すように、ブリルアン・シフトは音響速度に従って増加する。

30

固体媒質中では、音響速度は弾性率の平方根に比例する。

2波が反対方向へ伝播する場合、 $\theta = 180^\circ$  であって、ブリルアン・シフトの強度は最大になる。

【0019】

例えば、図1Aは、本発明の代表的な実施形態を実行することにより得られる後方ブリルアン散乱効果の解説図である。

周波数  $\omega_p$  のポンプ波12が媒質10へ入力して、波頭13で表された音響波および音響周波数  $\omega_B$  に相当する波ベクトル14を発生する。位相整合条件を満たすブリルアン散乱光16は周波数  $\omega_A$  に相当する波ベクトル17を有する。例えば、サンプル内に多数の音響モードがある場合、ブリルアン散乱光のスペクトルは、いずれもサンプルの力学的特性に関係する周波数、大きさ及びスペクトル幅により特徴付けられた複数の線により構成されるものとなる。

40

媒質10が光学的に透明である場合、ポンプ光の周波数よりも高い周波数を有する反ストークス・ブリルアン光18は発生しない。

生体組織のような不透明な媒質中では、この光は、非常に弱い非弾性ブリルアン散乱またはラマン散乱に加えて、強い弾性ミー散乱またはレーリー散乱により散乱される。

弾性的に散乱され、無作為的に各方向へ拡散された光は相互に干渉し、その結果、検出が可能な反ストークス・ブリルアン光となる。

【0020】

最初に音響波が与えられた場合、散乱光の存在によりブリルアン現象が加速される。

この散乱光は、ポンプ光とコヒーレントであって、共振音響波を增幅し、次いで、ブリ

50

ルアン散乱を次々に増進させる。

この正帰還は強ブリルアン・シフト散乱光、即ち「誘導ブリルアン散乱」と呼ばれる手順をもたらす。長い光ファイバ中では数 10 mW の非常に弱い出力で発生し、次式により与えられるブリルアン利得を特徴とする。

【数 4】

$$g_B(v_B) = \frac{2\pi n^2 p_{12}^2}{c \lambda_p^2 \rho_0 v_A \Delta v_B} \omega_p - \omega_s \quad (4)$$

10

ここで、 $n$  は屈折率、 $p_{12}$  は光弾性係数、および  $\rho_0$  は密度である。

【0021】

図 1 B は、不透明媒質 2 2 における本発明の代表的な実施形態によるブリルアン相互作用の別の適用例であって、この相互作用は周波数の差が  $\Delta v$  である 2 種類のポンプ波 2 0, 2 1 により開始される。

ポンプ波の代表的な弾性散乱は、多方向へ伝播する音響波（フォノン）の励起を惹起する。

図 1 B の代表的な説明図では、2 波のみが前方 2 3 および後方 2 4 へ伝播する。

この結果として生じたブリルアン散乱光は、ストークス 2 6 および反ストークス 2 8 を含む複数のスペクトル線を有する。

20

本発明によるこの代表的な適用例は、反ストークス線の発生を増強するために用いられる。

例えば、最大ブリルアン効率は、周波数の差がこの方法で発生した音響波（フォノン）の少なくとも 1 波の周波数に実質的に整合する場合に達成される。

【0022】

ブリルアン散乱の効率は光強度に比例するため、ポンプ・ビームをサンプルに集束させることによりさらなる高い効率が得られる。

集束させることにより、さらに優れた空間識別能力、即ち分解能が得られる。

図 2 は、本発明の代表的な実施形態による、ポンプ・ビーム 3 2 をサンプル 3 4 へ集束させかつ後方伝播ブリルアン散乱光 3 6 を集光させるための対物レンズ 3 0 の代表的な用途の説明図である。

30

このような代表的な検出のスキームは「エピ構成」と呼ばれる。

例えば、図 2 は弾性的に散乱され拡散された波 4 0 とともに前方へ伝播する関連波 3 8 を示すものである。

レンズの開口数内の弾性散乱光の一部分もまた集光される。

ブリルアン過程は位相共役であるため、小開口数対物レンズを用いても後方ブリルアン散乱を効率よく集光することができる。

【0023】

ブリルアン分光法はブリルアン散乱光のスペクトルを測定することができる技術であって、これにより媒質の固有音響フォノンの特性を知ることができる。

40

ブリルアン・スペクトルは、（例えばその最も簡単な形で）式（1）および式（2）で表された位相シフト条件を通して媒質の力学的特性と密接に結びついている。

【0024】

本発明の代表的な実施形態の重要な特性の 1 つはイメージ生成機能である。

予め定められた即ち計算値が与えられた変換テーブルを用いて、ブリルアン・スペクトルの空間的变化がイメージとして表わされる。

イメージを生成するために、ポンプ・ビーム或いはプローブ・ビームはサンプルを横断して走査され、かつ / またはこのサンプルは併進移動させられる。

図 3 A および図 3 B は、ガルバノメータ並びに回転カテーテルを用いる本発明の代表的実施形態による適用例であって、2 種類のビームの個別走査を図解するものである。

50

図3 Aに示されているように、ポンプ波60はガルバノメータ搭載ミラー62により反射され、対物レンズ64により媒質68へ集束する。

エピ・モードで対物レンズ64により集光された光は後方散乱成分70とブリルアン・シフト成分72とで構成される。

ポリゴンミラー・スキャナやMEMSミラー等の別の簡易スキャナを用いることもできるが、使用できるスキャナはこれらに限るものではない。

図3 Bは、例えば管腔イメージングに利用するために光ファイバ・カテーテル或いは内視鏡を基本とする本発明に従う装置の代表的実施形態を用いたビーム走査応用を表す。

例えば、カテーテルは單一モードファイバ80、集束用レンズ82、プリズム84、ドライブシャフト86および保護被覆88を有することができる。

静止被覆88の内部で回転するカテーテル・コアは、光ビーム90を螺旋を描くよう用いて組織92を横断して走査する。

#### 【0025】

ポンプ・ビームのサンプル上のビーム・サイズは空間分解能を決定するものである。

粗い空間分解能で十分であれば、平行光線を用いることができる。

図4 Aに示すように、小開口数(NA)を有する対物レンズ100を実装した場合、横方向分解能は劣化する。

軸方向干渉長が長くかつ境界が明瞭である場合(図4 A)、図4 Bに示すように大NA対物レンズ102は一層優れた横方向および軸方向分解能をもたらす。

大NAを用いればブリルアン相互干渉長は短くなり、また大きな立体角にわたり位相整合がとれる。

両ケースにおいて、後方伝播ブリルアン光はエピ・コンフィグレーションにおいて検出される。

図4 Cは、少なくとも2組の対物レンズ104、106を用いた本発明による方法及び装置の代表的実施形態の別の代表的な実行法を表す。

しかしながら、このスキームは厚い組織或いは生体内応用には適していない。

#### 【0026】

図5は本発明による装置の代表的な実施形態のブロック図を表す。

例えば、図5の装置は可視光或いは赤外光を放射する単色レーザが好適な光源110、およびビーム・スプリッタ114、ビーム・スキャナ116および対物レンズ118を通してサンプル112へ照射されるポンプ・ビーム/波111を含んでいる。

光源110は、限定するものではないが、中心波長が0.5~1.8 μmの間にあり、かつ典型的には100MHz未満の狭い線幅を持ちフォノンの寿命よりも長い時間コヒーレンスをもたらす連続波単一周波数レーザである。

別の好適な光源の種類は、Q-スイッチ単一周波数レーザである。

そのパルス繰り返し速度は1~100KHzの範囲にあり、パルス持続時間は10ns~1μsの範囲にある。

Q-スイッチポンプ光は、同じ平均出力レベルで連続光より強度が高いため、連続光に比べてブリルアン発生効率はさらに高い。

光源110は1種類以上の周波数成分を搬送するための光学装置を利用或いは具備することができる(図8 Aおよび8 Bに図示)。

ビーム・スキャンの横方向ステップ・サイズは、サンプル112中のポンプ・ビーム/波111の焦点サイズとほぼ同じである。

#### 【0027】

サンプル112からもたらされた対物レンズ118により集光された散乱光120は、弹性および非弹性散乱の両散乱に由来するものである。

散乱光のスペクトルは、例えば走査フィルター、エタロン、仮想干渉計位相アレー、或いは分光計などのスペクトル選択性装置120を用いて測定される。

技術的に、ファブリー・ペロー干渉計を含む様々な走査フィルターが知られているが、フィルターはこれに限るものではない。

例えば、ブリルアン・シフトは数十GHzに及ぶ。

代表的なファブリー・ペロー走査型干渉計は50GHzの自由スペクトル・レンジを持ち精緻度は1000である。

スペクトルで選択されたフォトンは、次いで検出器122（例えば、光電子増倍管、アバランシ・フォトダイオードあるいは電荷結合素子アレー）で電気信号に変換される。

#### 【0028】

光ファイバ・ヘテロダイン干渉計を用いた本発明の別の代表的な実施形態を図6Aおよび図6Bのブロック図に示す。

図6Aにおいて、單一周波数レーザ150が代表的な分割比約90対10を有する光ファイバ・ビーム・スプリッタ152に結合されている。

10

サンプル・アーム154と呼ばれる一光路はサーキュレータ158を経由してビーム・スキャナ156に接続されており、また、レファレンス・アーム170と呼ばれる別の光路は、光・音響或いは光・電気変調器等の周波数シフタ172を有している。

サンプル・アーム154およびレファレンス・アーム170はともに、例えば同じ分割比で、別の光ファイバ・ビーム・スプリッタ180に接続される。

サンプル・アーム154中の後方散乱光と参照アーム170中の周波数シフト参照光との間の干渉信号は、二重平衡受信機182で測定され、コンピュータ184を用いて処理される。

図6Aに示すように、周波数シフタ172が散乱光と参照光との間のビート周波数を低減させるために用いられ、偏光コントローラ174もまた利用される。

20

本発明の別の代表的な実施形態では、電気的スペクトル・アナライザはコンピュータ184に置き代わるか或いはこれを補完する。

別の方針として、ブリルアン・スペクトルは、シフタ172により周波数シフトの大きさに同調させ、また狭帯域幅検出器182を用いてビート（唸り）信号を検出して測定される。

#### 【0029】

図6Bは、周波数差が同調可能な2種類の単色レーザ200および202を用いた本発明のさらなる代表的な実施形態による別の代表的構成のブロック図を表す。

第1のレーザ200はポンプ波を搬送するためにサンプル・アーム210に結合されている。

30

第2のレーザ202は、所定値だけポンプ光源の周波数からずれた周波数を有する参照光を供給するための局部発信器として働く。

局部発信器の周波数は、ブリルアン信号光の1つの周波数と近く、そのビート周波数は検出器220により測定される。

例えば、ポンプ光源200および局部発信器202の線幅は、散乱光と参照光との間の時間コヒーレンシーを達成するために十分に狭くする必要があり、通常は100KHz未満である。

#### 【0030】

本発明はモード・ホップのない外部共振器型半導体レーザ、温度同調分布帰還型レーザ、および共振器変調固体型レーザのいずれかが推奨される周波数掃引型レーザ230に基づくものであって、図6Cは、この発明に従う装置によるさらに別の実施形態のブロック図を図示するものである。

40

レファレンス・アーム232は、一定および/または参照アーム232とサンプル・アーム240との長さの差により制御される可変の光遅延をもたらす遅延線234を有している。

2組のアームの不一致長は次式により選ばれる。

## 【数5】

$$\Delta L \approx \frac{c}{n \alpha} v_B, \quad (5)$$

ここで、 $c$  は光速、 $n$  は媒質の屈折率、 $v$  は同調速度、および  $v_B$  は関心音響フォノンの周波数である。

このような選択によって検出器 244 で検出された電気的ビート周波数は、音響周波数に比べて十分に小さい。

他方、2組のアーム 232 と 240 との経路長が実質的に整合した場合には、このような代表的な測定技術は光周波数領域反射率測定法に類似したものとなる。

波長の関数として測定された干渉信号は、弾性後方散乱係数の軸方向プロファイルを生成するためにフーリエ変換を用いて処理される。

同様にして、長さの適当な不整合を用い、同様な信号処理によりブリルアン散乱係数の軸方向プロファイルが生成される。

## 【0031】

図 7A ~ 図 7D は、2種類の異なる周波数成分からなるポンプ波を発生できる本発明の代表的な実施形態による2組の異なる代表的光源装置の多様なステージを描写するものである。

このような2周波数ポンプ波に基づくブリルアン分光法が図 1B に図解されており、また本明細書中に上述されている。

例えば、図 7A において、適切な直流バイアスのかかった光電変調器は、単色レーザ入力から2組の側波帯を生成する。

図 7B において、2種類の低ドリフト単色レーザがビーム・コンバイナ 270 に結合されている。

エピ・コンフィグレーションでは、図 7C に示すように、結合されたポンプ波は対物レンズ 282 を通してサンプル 280 へ搬送される。

図 7D に示すように、伝送構造において、2種類の周波数成分の一方を反対方向へ送出するために第 2 の対物レンズ 284 が用いられる。

## 【0032】

図 8A および図 8B は、本発明の実施形態によりサンプルの異なる2部位から取得された代表的なブリルアン・スペクトルを図示するものである。

例えば、これらの図において、 $v_B$  と表された2種類のスペクトルの差は、2部位間の剛性の差を示している。

(図 8C に示す) イメージ 300 は、グレー・スケール・ルックアップ・テーブル 310 および / または擬似カラー・ルックアップ・テーブルを用いて、ブリルアン信号の測定値に基づいて作成される。

ルックアップ・テーブル 310 およびルックアップ・テーブル 320 は、1つ以上の特定のブリルアン・ピークの大きさ並びに / または周波数に基づくものである。

## 【0033】

図 9A および図 9B は、本発明の代表的な実施形態による光ファイバ・カテーテル 420 または内視鏡 430 を用いたブリルアン内視鏡検査の人体 410 への臨床応用を考える範囲で図解するものである。

カテーテル 420 は、図 3B に類似の構造を持ち、また上記内視鏡 430 には MEMS スキヤナのような2軸 X-Y ビーム走査型アクチュエータが用いられる。

ブリルアン顕微鏡検査法の潜在用途は多数あり、生体力学的特性、癌診断、腫瘍限界決定、創傷回復モニタリング、組織焼灼モニタリング、およびヒト組織工学などに基づいた組織の特性化が含まれる。

## 【0034】

10

20

30

40

50

前述の説明は単に本発明の原理を例示したに過ぎない。

本明細書の説明を考慮して、記載された実施形態に種々の変更や改変を加えることは、当業者にとって明白である。

実際に、本発明の代表的な実施形態による装置、システム、および方法は、どのような OCTシステム、OFDIシステム、スペクトル領域OCT (SD-OCT)システム、または他のイメージングシステム、例えば、2004年9月8日出願の国際特許出願第PCT/US2004/029148号、2005年11月2日出願の米国特許出願第11/266,779号、および2004年7月9日出願の米国特許出願第10/501,276号に記載されているものに対しても使用可能であり、これらの開示の全てを本明細書の一部として援用する。

従って、当業者にとっては、本明細書に明確に提示又は説明されていなくとも、本発明の原理を具現化する数多くのシステム、装置、及び方法に工夫を凝らすことが可能であり、これは本発明の趣旨と範囲内に含まれることが理解されるであろう。

さらに、上述の明細書に前記の先行技術の知識が明示的に援用されていない範囲においても、その全体を明示的に本明細書に援用する。

本明細書で引用した上述の全ての文献は、その全体を本明細書の一部として援用する。

【図面の簡単な説明】

【0035】

【図1A】本発明に従う適用並びにブリルアン効果を用いる方法の代表的実施形態の第1番目の説明図である。

【図1B】本発明に従う適用並びにブリルアン効果を用いる方法の代表的実施形態の第2番目の説明図である。

【図2】本発明による方法の代表的な実施形態を用いた、組織内におけるブリルアン散乱手順の説明図である。

【図3A】ビーム走査ブリルアン・イメージングを行なう本発明による方法の代表的な実施形態の更なる適用の第1番目の説明図である。

【図3B】図3Aに示す方法の代表的な実施形態の適用の第2番目の拡大図である。

【図4A】本発明による装置の代表的実施形態において本発明による方法の代表的実施形態により実行されるビーム集束手順の第1の説明図である。

【図4B】図4Aに示す方法の代表的実施形態により実行されるビーム集束手順の第2の説明図である。

【図4C】図4Aに示す方法の代表的実施形態により実行されるビーム集束手順の第2の説明図である。

【図5】本発明による走査ビーム・ブリルアン分光法の代表的な実施形態のブロック図である。

【図6A】本発明による干渉分光法を使用できるブリルアン顕微鏡装置の第1の代表的な実施形態のブロック図である。

【図6B】本発明による干渉分光法を使用できるブリルアン顕微鏡装置の第2の代表的な実施形態のブロック図である。

【図6C】本発明による干渉分光法を使用できるブリルアン顕微鏡装置の第3の代表的な実施形態のブロック図である。

【図7A】本発明による方法および装置の代表的な実施形態を用いた代表的な2周波数ポンプ波の生成における第1ステージの説明図である。

【図7B】図7Aに示す生成に関連付けられた前記の代表的な2周波数ポンプ波の生成を示す第2ステージの説明図である。

【図7C】図7Aと図7Bに示す生成との関係において前記の代表的な2周波数ポンプ波の生成を示す第3ステージの説明図である。

【図7D】図7A～図7Cに示す生成との関連において前記の代表的な2周波数ポンプ波の生成を示す第4ステージの説明図である。

【図8A】本発明による方法並びに装置の代表的な実施形態を用いたブリルアン信号生成

10

20

30

40

50

の第1の代表的な説明図である。

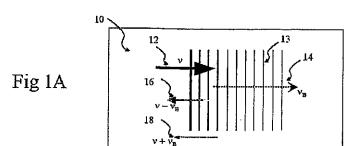
【図8B】本発明による方法並びに装置の代表的な実施形態を用いたプリルアン信号生成の第2の代表的な説明図である。

【図8C】本発明による方法並びに装置の代表的な実施形態を用いて得られた図8Aおよび図8Bに示す信号により生成されたイメージの説明図である。

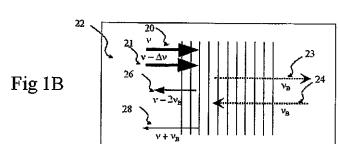
【図9A】本発明によるカテーテルの代表的な実施形態を用いた医療応用の説明図である。

【図9B】本発明による内視鏡の代表的な実施形態を用いた医療応用の説明図である。

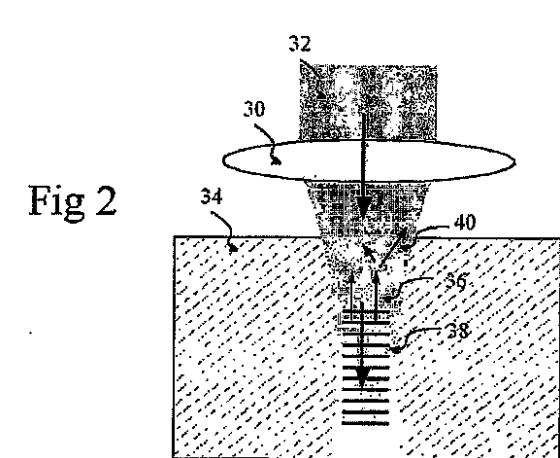
【図1A】



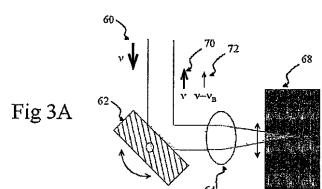
【図1B】



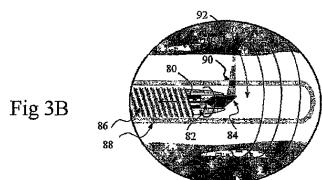
【図2】



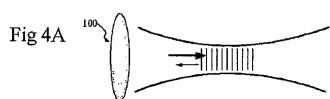
【図3A】



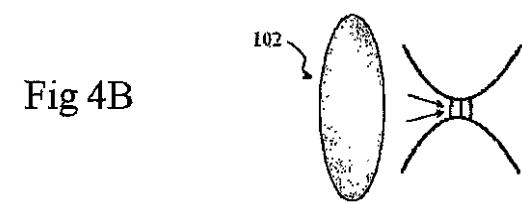
【図3B】



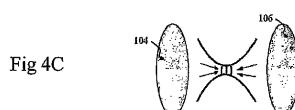
【図4A】



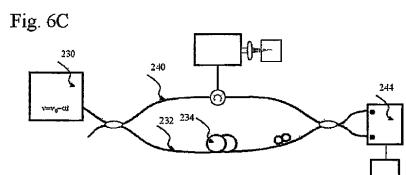
【図4B】



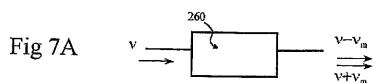
【図4C】



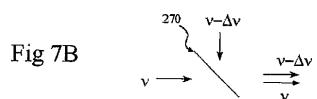
【図6C】



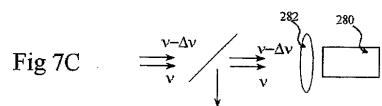
【図7A】



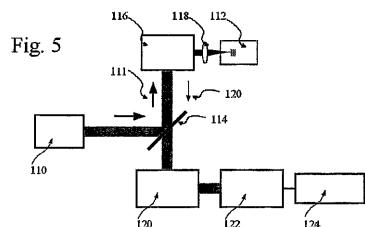
【図7B】



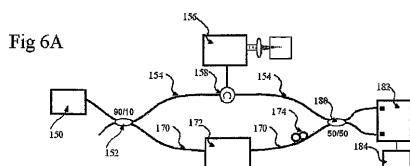
【図7C】



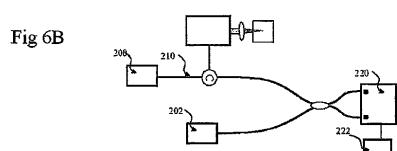
【図5】



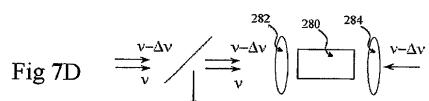
【図6A】



【図6B】



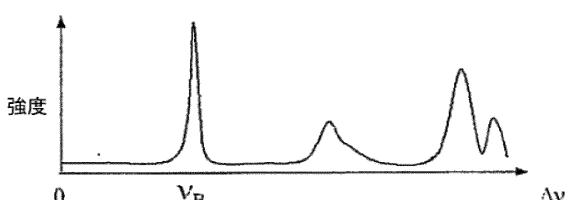
【図7D】



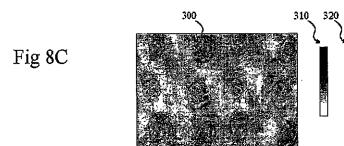
【図8A】



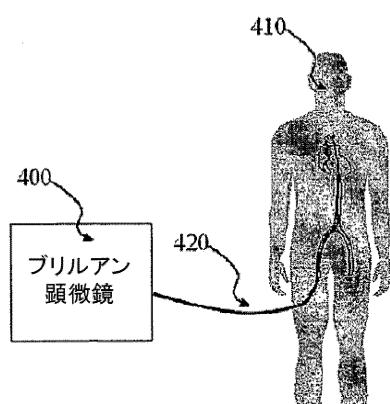
【図8B】



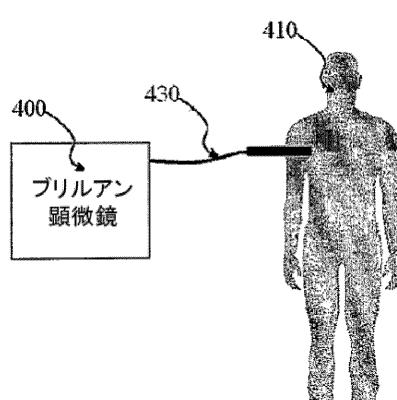
【図 8 C】



【図 9 A】



【図 9 B】



---

フロントページの続き

(72)発明者 ユン ソク - ヒュン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ケンブリッジ ケンブリッジ パーク ドライブ 30  
アパートメント 4128

審査官 井上 香緒梨

(56)参考文献 特開2003-102672 (JP, A)

米国特許第04479499 (US, A)

特表2003-535659 (JP, A)

米国特許第05862273 (US, A)

米国特許第04030827 (US, A)

N. Berovic et al, Observation of Brillouin scattering from single muscle fibres, Eur Biophys J, 1989年, Vol. 17, No. 2, p69 - p74

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 61 B 1 / 00

G 02 B 23 / 24

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I )

专利名称(译)	使用光学显微镜获取与解剖样品有关的信息的装置		
公开(公告)号	<a href="#">JP5519152B2</a>	公开(公告)日	2014-06-11
申请号	JP2008554495	申请日	2007-02-08
[标]申请(专利权)人(译)	总医院集团		
申请(专利权)人(译)	总医院集团		
当前申请(专利权)人(译)	总医院集团		
[标]发明人	ユンソクヒュン		
发明人	ユンソクヒュン		
IPC分类号	A61B1/00 G01N29/00 G01N21/62		
CPC分类号	A61B5/0059 A61B5/0066 A61B5/0073 A61B5/0075 A61B5/0084 A61B5/0086 A61B5/0095 A61B5/0097 A61B5/4088 A61B5/412 A61B5/413 C07K14/70503 C07K2319/30 C07K2319/32 C07K2319/70 G01J3/4412 G01N21/1717 G01N21/4795 G01N21/636 G01N2021/1725 G01N2021/638 G01N2800/042 G01N2800/387 A61B3/102 A61B3/117 G01B9/02091 G01N2201/06 G01N2201/0612 G01N2800/7023 G01N2800/7028 G02B21/0052		
FI分类号	A61B1/00.300.D G01N29/00.501 G01N21/62.Z		
代理人(译)	Seihayashi正幸 和义林		
优先权	60/771916 2006-02-08 US		
其他公开文献	JP2009525838A		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

## 摘要(译)

提供了用于获得与解剖样本相关的信息的装置和方法。例如，可以向解剖学样本提供至少一个第一电磁辐射，以便在解剖学样本中产生至少一个声波。可以基于声波产生至少一个第二电磁辐射。可以提供至少一个第二电磁辐射的至少一部分，以便确定与解剖学样本的至少一部分相关联的信息。另外，可以分析基于与第二电磁辐射相关联的数据的信息。第一电磁辐射可包括至少一个第一幅度和至少一个第一频率。第二电磁辐射可包括至少一个第二幅度和至少一个第二频率。数据可以涉及第一和第二幅度之间的第一差异和/或第一和第二频率之间的第二差异。第二个差异可以大约在-100GHz和100GHz之间，不包括零。

