

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5203951号
(P5203951)

(45) 発行日 平成25年6月5日(2013.6.5)

(24) 登録日 平成25年2月22日(2013.2.22)

(51) Int.Cl.

G01N 21/64 (2006.01)
A61B 1/00 (2006.01)

F 1

G01N 21/64 Z
A61B 1/00 300D
G01N 21/64 E

請求項の数 23 (全 23 頁)

(21) 出願番号 特願2008-535793 (P2008-535793)
 (86) (22) 出願日 平成18年10月13日 (2006.10.13)
 (65) 公表番号 特表2009-511921 (P2009-511921A)
 (43) 公表日 平成21年3月19日 (2009.3.19)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2006/040584
 (87) 国際公開番号 WO2007/047690
 (87) 国際公開日 平成19年4月26日 (2007.4.26)
 審査請求日 平成21年10月8日 (2009.10.8)
 (31) 優先権主張番号 60/727,215
 (32) 優先日 平成17年10月14日 (2005.10.14)
 (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 コーポレイ
ション
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02
114, ボストン, フルーツ ストリ
ート 55
 (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】スペクトル及び周波数符号化蛍光画像形成

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

サンプルの少なくとも一つの部分からフォトルミネセンス放射を取得するシステムであつて、

(i) 第1の放射を受光し、該第1の放射を、前記少なくとも一つの部分の異なる位置に照射する、少なくとも一つの第2の放射と少なくも一つの第3の放射へと空間的にスペクトル分散するための構成、

(ii) 前記第2の放射と前記第3の放射の少なくとも一つは、前記サンプルの少なくとも一つの部分を励起して前記フォトルミネセンス放射を生成する、前記第2の放射及び前記第3の放射に基づき、前記少なくとも一つの部分からの前記フォトルミネセンス放射を受光するための構成、を備えた少なくとも一つの装置を含む、システム。

【請求項 2】

前記少なくとも一つの装置は、回折格子、プリズム、グリズム、デュアルプリズム・グリズム、又はレンズの少なくとも一つを含む、請求項1記載のシステム。

【請求項 3】

前記少なくとも一つの装置は、開口数が0.5を上回るレンズを備える、請求項1記載のシステム。

【請求項 4】

少なくとも一つの第1の装置が、少なくとも一つの光ファイバを備える、請求項1記載のシステム。

10

20

【請求項 5】

前記少なくとも一つの光ファイバが、複数のクラッディングを含む、請求項 4 記載のシステム。

【請求項 6】

前記少なくとも一つの光ファイバが、複数の光ファイバを含む、請求項 4 記載のシステム。

【請求項 7】

少なくとも一つの第 1 の装置が、少なくとも一つのピンホール部又は少なくとも一つのスリット部の少なくとも一つを含む、請求項 4 記載のシステム。

【請求項 8】

前記少なくとも一つの光ファイバの少なくとも一つがマルチモードファイバである、請求項 4 記載のシステム。

10

【請求項 9】

少なくとも一つの第 1 の放射を提供するように構成された波長同調光源をさらに備える、請求項 1 記載のシステム。

【請求項 10】

複数の波長を有する少なくとも一つの第 1 の放射を提供するように構成された光源をさらに備える、請求項 1 記載のシステム。

【請求項 11】

異なる周波数で前記第 2 の放射又は前記第 3 の放射の少なくとも一つの波長を変調するように構成された更なる装置を備える、請求項 1 記載のシステム。

20

【請求項 12】

前記更なる装置は、干渉計装置を含む、請求項 1 1 記載のシステム。

【請求項 13】

前記干渉計装置は、少なくとも一つの並進可能な構成部を含む、請求項 1 2 記載のシステム。

【請求項 14】

前記更なる装置は、少なくとも一つの並進可能な構成部の非線形性を補正するように構成されたさらなる干渉計装置を含む、請求項 1 3 記載のシステム。

【請求項 15】

前記更なる装置は、周波数符号化機能を提供するように構成された音響光学的変調器又は電気光学的変調器の少なくとも一つを含む、請求項 1 1 記載のシステム。

30

【請求項 16】

前記少なくとも一つの装置は、前記フォトルミネセンス放射の関数として、前記異なる位置に関係する情報を生成するように構成されており、さらに、前記情報に基づいて少なくとも一つの画像を生成するように構成された処理装置をさらに備える、請求項 1 記載のシステム。

【請求項 17】

前記処理装置は、少なくとも一つの信号を受信して、前記少なくとも一つの信号を Fourier 变換して画像を生成する、請求項 1 6 記載のシステム。

40

【請求項 18】

前記少なくとも一つの画像は、顕微鏡画像又は内視鏡画像の少なくとも一つを含む、請求項 1 6 記載のシステム。

【請求項 19】

前記少なくとも一つの装置は、フォトルミネセンス放射を受け取り、前記フォトルミネセンス放射に関係する少なくとも一つの信号を生成する検出部を備える、請求項 1 4 記載のシステム。

【請求項 20】

前記少なくとも一つの装置は、前記サンプルの少なくとも一つの部分の異なる位置の前記第 2 の放射及び前記第 3 の放射の位置を制御することができる、請求項 1 記載のシステム。

50

ム。

【請求項 2 1】

サンプルの少なくとも一つの部分からフォトルミネセンス放射を取得する方法であって

(i) 第 1 の放射を受光し、該第 1 の放射を、前記少なくとも一つの部分の異なる位置に照射する、少なくとも一つの第 2 の放射と少なくも一つの第 3 の放射へと空間的にスペクトル分散するステップと、

(i i) 前記第 2 の放射と前記第 3 の放射の少なくとも一つは、前記サンプルの少なくとも一つの部分を励起して前記フォトルミネセンス放射を生成する、前記第 2 の放射及び前記第 3 の放射に基づき、前記少なくとも一つの部分からフォトルミネセンス放射を受光するためのステップとを含む、方法。 10

【請求項 2 2】

前記フォトルミネセンス放射の関数として、前記異なる位置に關係する情報を生成するステップと、前記情報に基づいて少なくとも一つの画像を生成するステップとをさらに含む、請求項 2 1 記載の方法。

【請求項 2 3】

前記少なくとも一つの装置は、

(i) 単一デュアルクラッドファイバ、

(i i) シングルモードファイバ、

(i i i) 少なくとも一つのマルチモードファイバ、 20

の少なくとも一つを含む、

請求項 1 に記載のシステム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、一般的には、フォトルミネセンス画像形成を容易にするための装置及び方法に関し、より詳細には、例えば内視鏡、カテーテル又は小径プローブを介して蛍光画像を得る装置及び方法に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】 30

(関連出願の相互参照)

本発明は、2005年10月14日に出願した米国特許出願番号第 6 0 / 7 2 7 , 2 1 5 号に基づく優先権の利益を請求するとともに、その全ての開示を参照によってここに援用する。

(連邦政府支援の声明)

【0 0 0 3】

本発明は、国防省、空軍科学研究院により授与された規約第 F A 9 5 5 0 - 0 4 - 1 - 0 0 7 9 号及び国立衛生研究所により授与された規約第 5 T 3 2 A R 0 7 0 9 8 号に基づく合衆国政府支援によりなされたものである。よって、米国政府は本発明に係る特定の権利を保有する。 40

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0 0 0 4】

生体内マクロ及びマイクロ蛍光画像形成は、臨床疾患診断及び小動物研究のために益々利用されつつある。広い範囲の基本的かつ臨床の用途のために蛍光画像形成を拡張させるため、柔軟性のある小型化された内視鏡を利用する方が好ましい場合がある。小型で柔軟性のあるプローブによる高品質蛍光画像形成法の性能は、小型のプローブの遠端部に高速ビーム走査機構を内蔵することができないこと、及び径の小さい結像ファイバ束の境界内に収納できる光ファイバの数が限定されていることから、困難であると考えられる。

【0 0 0 5】 50

径が 2 mm を下回るプローブによる蛍光画像形成を行ってきたと考えられる従来の手法は、光ファイバ束を用いて実行されている。例えば、径が 600 μm から 1.8 mm まで変化するプローブを用いて、マウスの精巣拳筋における血管の画像を取得し、標識付けされた循環細胞を視覚化している (E. Laemmeli 氏らの "Fibered confocal fluorescence microscopy (Cell-vizion (TM)) facilitates extended imaging in the field of microcirculation - A comparison with intravital microscopy," *J. Vase. Res.*, Vol. 41 (5), 400 (2004) を参照)。この刊行物に既述されているように、フルオレセインイソチアネート (FITC; Fluorescein Isothiocyanate) により標識付けされた細胞の画像 (488 nm の励起) は、略 10,000 の光ファイバによるプローブを介して $400 \mu\text{m} \times 280 \mu\text{m}$ の最大視野をもって 12 Hz で得られた。
10

【0006】

673 nm で励起される、Cy 5.5 及び Cy 7 とともに用いることができる 10,000 の光ファイバを備える 800 μm 径内視鏡も利用可能である (M. A. Funovics 氏らの "Minituarized multichannel near infrared endoscope for mouse imaging," *Molecular Imaging, Vol. 2 (4)*, 350 (2003) を参照)。水中に 56° の視界を有する結像先端部も、USAF 1951 分解能目標により定められる、ミリメートル当たり 7 ラインペアの分解能で白色光反射式画像形成を容易にすることができる。代表的な画像は、マウス脈管構造からのものであり、3 から 10 Hz の範囲をとるレートで卵巣腫瘍におけるプロテアーゼ活性のものであった (M. A. Funovics 氏らの "Catheter-based *in vivo* imaging of enzyme activity and gene expression: Feasibility study in mice," *Radiology, Vol. 231 (3)*, 659 (2004) を参照)。この刊行物によると、緑の蛍光タンパク質を表す腫瘍も観察された。
20

【0007】

スペクトル符号化は、これまでに、反射率画像形成に対して実証されている (G. J. Tearney 氏らの "スペクトル符号化された 共焦点 顕微鏡法," *Opt. Lett., Vol. 23 (15)*, 1152 (1998) and G. J. Tearney 氏らの "Spectrally encoded miniature endoscopy," *Optics Letters, Vol. 27 (6)*, 412 (2002) を参照されたい)。この代表的技術において、光ファイバからの広帯域光は、回折格子によって分散させて、当該サンプル上のライン上へ集めることができる。この点において、画像は、この次元で走査する必要はない。反射光は、レンズ、回折格子及び光ファイバを通じて戻り、その後、そのスペクトル符号化された画像は、ヘテロダイン・フーリエ変換分光法 (heterodyne Fourier transforms spectroscopy) により (G. J. Tearney 氏らの "Spectrally encoded confocal microscopy," *Opt. Lett., Vol. 23 (15)*, 1152 (1998) を参照されたい)、又は CCD 検出器と連結した状態の他の回折格子 (G. J. Tearney 氏らの "Spectrally encoded miniature endoscopy," *Optics Letters, Vol. 27 (6)*, 412 (2002) を参照されたい) を用いて復号される。
30
40

【0008】

横方向の次元は、例えば、小径のプローブにて実現することができる光ファイバ及び遠位光学部品を回転させることにより走査することができる (G. J. Tearney 氏らの "Scanning single-mode fiber optic cat," *Optics Letters, Vol. 27 (6)*, 412 (2002) を参照されたい)。
50

heter-endoscoper for optical coherence tomography," Opt. Lett., Vol. 21 (7), 543 (1996) を参照されたい)。この従来の技術を用いて、スペクトル符号化した1本のラインに沿う分解可能なポイント (n) の数は、スペクトル帯域幅 (Δλ) 、中心波長 (λ₀) 、ビーム径 (d) 及び回折格子により定めることができる。

【数1】

$$n \approx \frac{\Delta\lambda d G}{\lambda_0 \cos(\theta_i)}, \quad (1)$$

10

ここで、G 及び θ_i は、それぞれ格子溝密度及び入射角である (G. J. Tearney 氏らの "spectrally encoded miniature endoscopy," Optics Letters, Vol. 27 (6), 412 (2002) を参照)。

【0009】

スペクトル符号化フォトロミネセンス技術は、一般的には同様の概念に基づく。この代表的実施の形態において、蛍光発光は、ストークスシフトされてもよく、空間的位置は、概して、検出された波長に一意的に関係しない。結果的に、同様の処理を行う分光方法及び装置は、画像の復号に効率的ではないことがある。空間情報を回復するため、スペクトル及び周波数符号化 (「SFE」; spectral-and-frequency-encoded) 画像形成技術は、励起光が回折格子を介してサンプル上へ分散する前に励起光の波長依存型の周波数変調を利用することができる。したがって、各位置における蛍光発光を、励起光の周波数に合わせて変調させることができ、これにより付加的レベルの符号化ができる。

20

【0010】

したがって、これまで説明した欠点の少なくとも一部を対処及び / 又は克服することは有益となりうる。例えば、基準干渉信号を能動的フィードバック制御に使用することによって、走査ミラーの非線形な動きを補正し、取得後の処理を不要にすることができる。

【0011】

本発明は、従来の装置及び方法の欠点及び短所を解決し、例えば、内視鏡、カテーテル、又は小径プローブを介して蛍光画像を取得するフォトロミネセンス画像形成を容易にする代表的な実施の形態の装置及び方法を提供することを一つの目的とする。

30

【課題を解決するための手段】

【0012】

本発明の或る代表的な実施の形態によると、分解可能なポイントを多く有しながらサブミリの径の内視鏡で実行することができる、蛍光画像形成、例えば、スペクトル及び周波数符号化 (SFE) 蛍光画像形成用の装置及び方法を提供することができる。

【0013】

励起帯域幅及び格子溝密度は、画像における分解可能なポイント数を左右するので、多数のポイントを小径プローブの中に得ることができる。所定のビーム径に対し、SFE により得られる分解可能なポイントの数は、フルオロフォアの励起スペクトルの影響を受ける。表1に、1.0 mm 及び 0.5 mm のビーム径と 1500 ライン / mm の格子溝密度の場合の、幾つかの共通の蛍光標識に対する分解可能なポイントの予測数を示す。各ケースにつき、分解可能なポイントの理論上の数は、同等の径のファイバ束のものと等しいか又はこれを上回っている。

40

【0014】

表1 代表的フルオロフォアに対する分解可能なポイントの理論上の数

【表1】

フルオロフォア	励起帯域幅(nm)	SFE#分解可能な ポイント(1.0mm)	SFE#分解可能な ポイント(0.5mm)	
GFP	145 (375-520)	266,000	66,000	
FITC	90 (430-520)	92,000	23,000	10
Cy5.5	110 (570-680)	89,000	22,000	
ICG (プラズマ)	184 (670-854)	195,000	49,000	

表1. 0mm及び0.5mmのビーム径についてのSFEで分解可能なポイントの理論上の数(第4桁未満は四捨五入)

SFEパラメータ: 1500ライン/mm格子、リトローの角での入射照明
励起帯域幅は、最大で10%全幅と規定されている。

20

【0015】

代表的なSFE手法は、単一光ファイバを用いて行ってもよいので、これら代表的技術により得られる画像は、一般にファイバ束において観察されるピクシレーションアーチファクトを含まないものとすることができます(E. Laemmle氏らの“fibered confocal fluorescence microscopy (Cell-vizio(TM)) facilitates extended imaging in the field of microcirculation - A comparison with intravital microscopy”J. Vace. Res., Vol. 41 (5), 400 (2004)を参照)。さらに、SFE小型プローブは、単一ファイバの曲げ半径が結像束のものよりも極めて小さいので、柔軟性が大幅に増加すると考えられる。SFEのこれら代表的な利点は、画質及び操作性が重要な用途では非常に有益なものとなりうる。

30

【0016】

また、本発明の代表的な実施の形態による代表的なスペクトル符号化技術は、被掃引ソースレーザを用いた蛍光画像形成に利用できる。この代表的なケースにおいては、レーザの波長をフルオロフォアの吸収帯わたって急速に同調させることができる。各波長は、サンプル上の異なる位置に分散できる。集められたサンプル蛍光を、時間の関数として復号して、画像を復元することができる。

40

【0017】

例えば、本発明の一実施の形態によると、基準干渉信号を能動的フィードバック制御に用いて、走査ミラーの非線形の動きを補正することができる。これによって取得後の処理を不要にすることができる。

【0018】

実際、本発明の代表的な一実施の形態によると、サンプルの少なくとも一部分からのフォトルミネセンスを取得するシステム及び方法を提供することができる。例えば、少なくとも1つの装置を用いて、第1の放射を受けその第1の放射線を少なくとも1つの第2の放射と少なくとも1つの第3の放射に分散することができる。第2の放射と第3の放射は

50

、当該部分の異なる位置に照射することができる。さらに、フォトルミネンス放射線を、第1の放射、第2の放射、又は第3の放射線に基づいて当該部分から受け取ることができる。

【0019】

このような装置は、回折格子、プリズム、グリズム、デュアルプリズム・グリズム及び／又はレンズを含むことができる。共焦点の用途では、このレンズは、0.5より大きい開口数を有してもよい。この装置はまた、複数のクラッディングを有することができる、少なくとも1つの光ファイバを含んでもよい。この装置は、複数の光ファイバ及び／又は少なくとも1つのピンホール部又は少なくとも1つのスリット部のうちの少なくとも一方を含むことができる。光ファイバの少なくとも1つは、マルチモードファイバとすることがことができる。

10

【0020】

本発明の他の代表的な実施の形態によれば、第1の放射線を供給するように構成しうる波長調整光源を提供することができる。さらに、複数の波長を有する第1の放射線を供給するように構成された光源を含むことができる。また、異なる周波数で波長を変調するように構成することができる更なる装置を提供することができる。更なる装置は、少なくとも一つの並進可能な構成部を有してもよい干渉計装置を含むことができる。更なる装置は、並進可能な構成部の非線形生を補正するように構成されたさらなる干渉計装置を含んでもよい。更なる装置は、周波数符号化を行う音響光学的変調器又は電気光学的変調器を含んでもよい。

20

【0021】

本発明の他の代表的な実施の形態では、装置は、前記フォトルミネンス放射の関数として、前記異なる位置に関係する情報を生成するように構成することができる。前記情報に基づいて少なくとも一つの画像を生成するように構成された処理装置をさらに設けることができる。例えば、処理装置は、信号を受信して、信号をフーリエ変換して画像を生成するように構成することができる。画像は、顕微鏡画像及び／又は内視鏡画像を含むことができる。

【0022】

本発明の他の代表的な実施の形態によると、本装置は、フォトルミネンス放射を受け取り、前記フォトルミネンス放射に関係する少なくとも一つの信号を生成するように構成しうる検出部を備えることができる。本装置は、前記サンプルの部分の異なる位置の前記第2の放射及び前記第3の放射の位置を制御することができるように構成することができる。

30

【0023】

本発明の更なる特徴及び利点は、添付の特許請求の範囲と関連する、以下の本発明の実施の形態の詳細な説明から明らかとなる。

【0024】

本発明の更なる目的、特徴及び利点は、本発明の例示的な実施の形態に関する以下の詳細な説明から明らかとなる。

【0025】

40

図全体を通して、同一の参照番号及び符号は、特に明記しない限り、例示した実施例における同様の特徴部、構成要素、又は部分を示すために用いる。更に、本発明について、実施の形態に関連して図面を参照して詳細に説明する。なお、記載した実施の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うことができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0026】

図1は、スペクトル及び周波数符号化（「SFE」）システムの各部の概略図である。例えば、光100は、フルオロフォアの吸収帯とマッチするようフィルタ105によってフィルタ処理して、干渉計110内へ供給することが可能である。かかる干渉計は、マイ

50

ケルソン干渉計とすることも、サニヤック干渉計、マッハ・ツェンダ干渉計、トワイマン・グリーン干渉計等でもよい。この入力光は干渉計 110 の影響を受けるため、当該入力光にスペクトル変調が生じる。そして干渉計 110 からの光 130 は分散素子 135 を照射する。分散素子 135 は、レンズの前方又は後方に配置することができる。その固有の変調周波数を持つ波長成分毎に、蛍光サンプル 140 上の別々の位置に集めることができる。このサンプル 140 の蛍光性が励起され、蛍光 145 は、グレーティングレンズ対 135 を通じて戻し、検出器 150 に集光して導くことができる。

【0027】

検出した光は、フーリエ変換などによって処理して、サンプル 140 からの 1 次元の位置の関数として蛍光強度を再生することができる。追加の検出器を用いて、サンプルの励起スペクトル形状及び／又は濁度のあるサンプルの吸収及び／又は分散アーチファクトの補正をなす手段として、当該サンプルの励起スペクトル及び／又は吸収及び／又は拡散反射スペクトルを測定してもよい。第 2 の基準光 115 は、干渉計の一つの構成部に導いて、当該干渉計の可動構成部の非線形性を補正するために利用する。

【0028】

図 1 に示す上述の代表的な実施の形態によると、広帯域励起光は走査マイケルソン干渉計を通過するように導くことができる。広帯域励起光はフルオロフォアの吸収スペクトルとマッチするようフィルタ処理してもよい。この走査干渉計は、次の強度を有する波長依存型の周波数変調を導入した。

【数 2】

$$I_{ex}(\lambda_{ex,i}, t) = \frac{1}{2} I_{ex}(\lambda_{ex,i}) \left[1 + \cos\left(\frac{4\pi}{\lambda_{ex,i}} vt\right) \right], \quad (2)$$

ここで、 $I_{ex}(\lambda_{ex,i}, t)$ は、当該励起光の i 番目の波長 ($\lambda_{ex,i}$) に対応するスペクトル強度であり、 v は、干渉計走査ミラーの速度である。この干渉計が十分長い距離を走査して十分なスペクトル分解能を提供する限り、SFE 蛍光画像形成で分解可能なポイントの数は、式 1 によっても規定される。サンプル上に分散して集めた後、変調された蛍光は、蛍光発光をもたらす。当該基準干渉信号によって補正した後、検出した蛍光信号をフーリエ変換して、SFE 画像に単一のラインを再構築する。プローブをゆっくりと走査して、SFE 画像を生成すると、複数の SFE ラインが得られる。

【0029】

マイケルソン干渉計

図 2 は、代表的な実施の形態の干渉計、例えばマイケルソン干渉計のブロック図である。図 2 に示すように、光 200 は、ビームスプリッタ 215 に入射する。ビームスプリッタ 215 は、光 200 の一部分を固定ミラー 225 へ、光 200 の他の部分を走査ミラー 230 へ導く。反射されたビームは、ビームスプリッタ 215 に戻り、合成されて、干渉計の場合は当該サンプルに入射する、又は基準測定のための検出器に入射するスペクトル変調光 235 として干渉計を出る。ビームスプリッタ 215 の前方には、フルオロフォアの励起スペクトル内には含まない波長を除去するためにフィルタ 205 を配置してもよい。補償器 220 を、ミラーアーム 225, 230 における分散の差を補正するために干渉計の一方のアームの中に挿入してもよい。

【0030】

本発明による代表的な実施の形態の手法

図 3 に、代表的な SFE 手法を説明するために用いることができる本発明による装置の代表的な実施の形態を示し、図 4 に、このような手法の代表的な実現形態をより詳細に示す。例えば、広帯域光源 302 からの光は、フィルタ (F) 308 及びシングルモードファイバ (SMF) 310 を通じてマイケルソン干渉計に送ることができる。マイケルソン干渉計は、ビームスプリッタ 312 と少なくとも一方をスキャンされることのできる 2 つのミラー (M) とを含むマイケルソン干渉計に伝送可能である。干渉計は、広帯域光 40

10

20

30

40

50

0に波長依存の周波数変調をもたらすことができる。例えば、ペア316としての小型回折格子316a及びレンズ316bの対を用いて、サンプル314, 420を照射することができ、これにより、例えば、略1mmの直径の小型内視鏡がシミュレートされる。

【0031】

レンズ316b、415（例えば、 $f = 12.5\text{ mm}$ ）は、固有に変調された各々の励起波長410を、ホログラフィック透過型回折格子316a, 405（図4において1200ライン/mmを有する光400が照射されている）により分散された後に、サンプル314の異なる位置に集めることができる。ホログラフィック透過型回折格子316a、405は、任意の回折素子でよい。蛍光発光425は各位置で、結果的に、図4に示すように、周波数 $f_{\text{ex}, i} = 2\text{ v} / \text{ex}_i$ で変調が可能となる。ここで、 I_{em} は、全蛍光発光スペクトルである。ヘリウムネオンレーザ306からの光も、ビームピックオフ304及びシングルモードフィルタ310を通じて干渉計の中へ導かれ、ビームピックオフ318により偏向されて、633nmバンドパスフィルタ（BPF）320を介してアバランシェフォトダイオード（D_R）により検出を行い、走査ミラー非線形性の補正のための基準信号を得る。

【0032】

その放射された光は、同じレンズ316b, 415及び回折格子316a, 405を透過して戻る。反射光とは違う角度で回折することができる蛍光430（図3にも点線として示されている）は、その後、図3に示すミラーMにより偏向され、830nmのロングパスフィルタLPFを通じて球面レンズと円柱レンズCLの組み合わせにより第2のアバランシェフォトダイオードD_P上に集めることができる。この代表的な構成では、回折格子316a, 405は、検流計に取り付けて、回転させることによって遅軸走査を行うことができる。この代表的画像の再構築は、基準信号を用いてインターフェログラムを補正した後に検流計の走査角度毎に当該変調された蛍光にフーリエ変換を行うことによって行うことができる。

【0033】

インドシアニングリーン（「ICG」；Indocyanine green）を用いることができ、これは、幾つかの臨床的適応（C. H. Tung氏の“Fluorescent peptide probes for diagnostic imaging,” *Biopolymers*, Vol. 76(5), 391, (2004)を参照されたい）のために承認され、対象の抗体の標識付け（S. Ito氏らの“Detection of human gastric cancer in resected specimens using a novel infrared fluorescent anti-human carcinoembryonic antigen antibody with an infrared fluorescence endoscope *in vitro*,” *Endoscopy*, Vol. 33(10), 849, (2001)及びT. Bando氏らの“Basic studies on a labeled anti-mucin antibody detectable by infrared-fluorescence endoscopy,” *Journal of Gastroenterology*, Vol. 37(4), 260 (2002)を参照されたい）のために改変されたFDAであった近赤外フルオロフォア（例えば、励起650～850nmで発光805～950nm）に相当するものである。

【0034】

図5Aに、SFE技術を用いて得られるICG（2mg ICG/mL DMSO）が充填されたマイクロ流体チャネル（M. Shin氏らの“Endothelialized networks with a vascular geometry in microfabricated poly(dimethyl siloxane),” *Biomedical Microdevices*, Vol. 6(4), 269 (2004)に記載）の蛍光画像500を示す。最小で35μm幅のチャネルの境界を画定

10

20

30

40

50

する、対応する落射照明された反射顕微鏡写真画像 505 を図 5 B に示す。代表的 SFE 画像は、 $1.4\text{ mm} \times 1.4\text{ mm}$ の視野で 2 Hz で集光できる。ローパスフィルタ処理の後の照射の中心波長及びスペクトル領域（全体 最大 15 % 値）は、それぞれ 780 nm 及び 50 nm とすることができる。マイケルソン干渉計走査ミラーは、ゼロパス長差位置の近傍を $\pm 0.25\text{ mm}$ 並進して、理論上 83 個の分解可能なポイントに対して、略 0.6 nm のスペクトル分解能を提供できる（J. Kauppinen 氏らの「Fourier Transformations in Spectroscopy」, Wiley-VCH, New York, p. 271, (2001) を参照）。プローブ入力ビームは、径を 1.1 mm とすることができる、当該回折格子に 22° で入射して、0.6 nm のスペクトル分解能を提供するようにしてもよい。ICG で使用可能な励起帯域幅が DMSO で 125 nm とすることができるので、このプローブ構成は、周波数符号化されたライン当たり分解可能なポイントの数を 200 個を上回るようにすることが理論上可能である。但し、現在の光源の帯域幅は限定されており、この数を例えば 84 にまで減らすことができる。10

【0035】

スペクトル符号化されたラインに沿った代表的な横方向分解能測定値は、マイクロ流体チャネルの垂直エッジで波長符号化軸に沿って当該画像における例えば 15 ラインのエッジ応答関数を測定することによって推定できる。これら代表的測定値は、当該視野にわたる合計で略 88 個の分解可能なポイントに対応する $15.9 \pm 4.9\text{ }\mu\text{m}$ （平均 \pm 標準偏差）の空間分解能を実証することができる。これは、期待された計算値と概ね一致する。横軸に沿った分解能は、結像光学系によって制限できる。20

【0036】

1 mm 内視鏡の寸法と近似する、本発明の代表的な実施の形態の SFE 蛍光画像形成装置によって得られる分解可能なポイントの総数は、例えば $n^2 = 7,744$ とすることができる。この代表的な値は、同様の径のテクノロジに基づいた最新のファイバ束に匹敵することができ、また、励起帯域幅を増大させる、又はより高密度の回折格子を用いると同時に、干渉計の走査範囲を増大させることにより改善してもよい。

【0037】

代表的な実施の形態の光ファイバ：単一デュアルクラッドファイバ

代表的 SFE 技術は、単一の光ファイバを用いて高品質の画像形成を得ることができる点で有利である。今後の SFE 内視鏡の発展においてサイズの最小化のため、プローブ回折格子を介して蛍光発光を集光することは有利となりうる。但し、ストークスシフトされた蛍光は、シングルモード照射ファイバのコアに戻って結合しないようにしてもよい。この課題に対する代表的な解決策として、デュアルクラッドファイバ（D. Yelin 氏らの “Double-clad fiber for endoscopy,” Opt. Lett., Vol. 29 (20), 2408 (2004) に記述）を用い、励起光に中心コアを透過させて、当該蛍光をその内側クラッディングを通じて得ることができるようにもよい。この代表的なアプローチは、代表的な光線追跡モデルを用いることにより、プローブ直径を大幅に増大させることがなく、又は分解能を損ねることもない効果的なものである。30

【0038】

図 6 は、蛍光画像を集光するための本発明の代表的な実施の形態による単一のデュアルクラッドファイバプローブを用いた代表的 SFE システムの詳細図である。例えば、光源 600 により発せられた照射光を、フィルタ 605 によってフィルタ処理することができる。こうしてフィルタ処理された光と基準 625 からの光は、ビームスプリッタ 610、固定ミラー 615 及び可動ミラー 620 を含むマイケルソン干渉計を透過するように導くことができる。基準 625 から供給される光は、ノッチフィルタ又は基準ビームスプリッタ 622 により偏光された基準検出器 630 に至る。照射光は、基準ビームスプリッタ 622 及びダイクロイックフィルタ又はビームスプリッタ 635 を透過して、デュアルクラッドファイバ 645 の中心シングルモードコアへ結合器を介して結合することができる。40

ファイバ 645 のコアを射出する光 655 は、分散素子及びレンズ 650 によって分散し、サンプル 660 に集めることができる。その放射された蛍光は、レンズ 650 及び分散素子 650 を通って戻ることができる。このような光は、ストークスシフトされるので、シングルモードコアの中へ容易に戻って結合しない可能性があるが、デュアルクラッドファイバ 645 の内側クラッディングに結合すると考えられる。当該ファイバの近端部から出現するその放出蛍光は、ダイクロイックフィルタ又はビームスプリッタ 635 により偏光されて蛍光検出器 640 に至ることができる。一方で、反射光は、シングルモードコアの中へ戻るように直接結合することができる。ダイクロイックフィルタ又はビームスプリッタ 635 を透過した後、この信号を、追加の検出器に導き、スペクトル符号化反射画像の再構築をすることができる。

10

【0039】

図 7 に、図 6 に示す代表的な装置を用いるように構成され、デュアルクラッドファイバを使用する、本発明の代表的な実施の形態のプローブの遠端部を示す。例えば、干渉計からのスペクトル変調光 700 は、結合光学素子 705 を介してデュアルクラッドファイバ 710 のコア 715 に供給できる。コア 715 から射出される照射光 720 は、広がりを持ち、また、マイクロレンズ、G R I N レンズなどのレンズ 725 により平行にする(コリメートする)ことができる。コリメートされた光 730 は、分散素子 735 によって分散することができる。この分散素子は、透過型回折格子、反射型回折格子、プリズム、ホログラム又はその他の回折素子であってもよい。分散した光 745 を、レンズ 740 によりサンプル 750 上に集め、これにより、蛍光発光を生じさせることができる。スペクトル変調された放射蛍光 755 は、レンズ 740 により集光し、かつコリメートし、回折格子 735 を透過させ、レンズ 725 によって、デュアルクラッドファイバ 710 の内側クラッディング 760 に集めることができる。こうして変調された蛍光 755 は、その後、内側クラッディング 760 に戻るように透過させて検出を行うことができる。

20

【0040】

代表的な実施の形態のマルチファイバ：2つ以上のファイバ

代表的な S F E 装置を、マルチファイバ構成で設けることもできる。このような本発明の代表的な実施の形態では、シングルモードファイバを用いて照射光をサンプルに伝搬することができ、1つ又は複数のマルチモードファイバを用いて、放射蛍光を集光してもよい。当該反射光を照射ファイバに戻るように結合することになるので、反射画像は復元が可能となる。

30

【0041】

図 8 に、図 6 に示した代表的な装置を利用するように構成され、かつ2つの光ファイバを用いた本発明の代表的な実施の形態のプローブの遠端部を示す。この代表的な装置の説明は、ここで提供した図 7 で説明したものと同様であり、構成要素は、構成要素 700, 705 等が構成要素 800, 805 等とそれぞれ置き換えられている点及び、以下に説明する点を除き、同様である。図 8 の代表的な実施の形態では、スペクトル変調された照射光は、シングルモードファイバ 815 を介してプローブの遠端部に透過することができる。その放出蛍光は、マルチモードファイバ 860 のコアに戻るように結合できる。図 9 に示す本発明の他の代表的な実施の形態では、図 8 のマルチモードコア 860 は、マルチモードファイバ 960 の線形配列に置き換えることができる。

40

【0042】

他の代表的な実施の形態のプローブ先端部

図 10 に、本発明の他の代表的な実施の形態のプローブの遠端部を示す。図 10 には代表的マルチファイバの実施の形態を示すが、この代表的な実施の形態のプローブ先端部は、全てのファイバ構成に用いることができる。この代表的な実施の形態では、光学素子の順序は変更することができる。例えば、照射ファイバから発散する照射光 1020 は、レンズ 1025 を透過することができる。このレンズは、G R I N レンズ及び/又は他のタイプのレンズ又は対物レンズとすることができる。このファイバ - レンズ分離を選択して、当該光が回折格子 1035 を越えサンプル 1050 上のある焦点に収束し始めるように

50

することができる。そして、その放射蛍光は、当該回折格子を透過することができ、レンズ1025によって集光ファイバ上に集めてよい。

【0043】

蛍光顕微鏡法及び共焦点蛍光顕微鏡法

代表的なスペクトル符号化共焦点画像形成手法と同様に、代表的なSFE手法は、内視鏡蛍光顕微鏡法を可能にしうる構成でも実施できる。これらの代表的応用として、高倍率又は高開口数の結像レンズを利用することは有利となりうる。或る代表的な内視鏡顕微鏡法の構成では、開口数は、0.3を上回ることができ、好ましくは0.5を上回ってもよい。図12に示すように、大きな角度で当該回折格子を照射するときに生じうる収差のため、スペクトル符号化共焦点顕微鏡法 (SECM; spectrally-encoded confocal microscopy) と称される技術 (G. J. Tearney氏らの "Spectrally encoded confocal microscopy," Opt. Lett., Vol. 23(15), 1152 (1998) 及び C. Pitriss氏らの "A GRISM-based probe for spectrally encoded confocal microscopy," Optics Express, Vol. 11(2), 120 (2003) を参照) により行うように、レンズ1230の前に回折格子1225を配置するがさらに有利となりうる。

10

【0044】

図13に、回折格子1330の前又は後ろに1以上のプリズム1325, 1335を利用して光学プローブと同じ軸に沿ってスペクトル分散光1345を維持することができる、本発明のさらなる代表的な実施の形態の装置を示す。顕微鏡画像形成と同様に、代表的な複数コア/ファイバの組み合わせを利用して蛍光を集光してもよい。図14に示すように、光学的切片深度を軸応答関数により規定することができる共焦点蛍光顕微鏡法処理を実現するため、1以上のファイバ開口1465(又はスリット若しくはピンホール1460などの物理的開口)を有する付加的な空間フィルタを、焦点の外れた光を拒絶するよう集光ファイバの遠位先端に配してもよい。或いは、図15に示すように、このような代表的な空間フィルタ1570を、ファイバ束又はファイバのアレイにおける検出ファイバの近端部に配してもよい。

20

【0045】

代表的な基準干渉計

マイケルソン干渉計の走査ミラーを並進させることによる僅かな(1%未満の)非線形性でも、線形及び周波数(波長)の双方において不適正なスペクトル情報を生じ、これにより画像の歪み又は毀損せてしまう可能性がある。これは、図11のブロック図に示すように、本発明の代表的な実施の形態の装置を用いて、補正することができる。例えば、図11に示すように、通常、又は広帯域の照射光1100を、マイケルソン干渉計1105を透過させることができ、スペクトル変調光1110として射出させてもよい。この変調光1110を、蛍光サンプル又は基準照射検出器1115に透過させることができる。単一の周波数光1120(例えば、ヘリウムネオンレーザなどレーザ、又は他の光源などから供給されるもの)も、マイケルソン干渉計1105を透過させてもよい。こうして得られたスペクトル変調光1125は、基準補正検出器1130により検出することができる。スペクトル変調光1125は、等間隔のゼロ交差をもった単一の変調周波数を有することができる。但し、走査ミラーの動きによる非線形性は、ゼロ交差の間隔を変える可能性があるため、フーリエ変換を実行した際にスペクトル及び画像ラインの復元を不正確にすることがある。

30

【0046】

以下に説明する本発明の代表的な実施の形態の補正手法は、当該基準信号が等間隔のゼロ交差を有する筈であるという演繹的知識に基づいて、当該データ信号を再補間することができる。図16に、この点について代表的データに関連する代表的グラフを示す。例えば、基準補正検出器1130により検出される元の基準信号を、第1のグラフ1600に

40

50

示す。中央上部のパネルの補正ファクタを用いて、元データを再補間して、第2のグラフ1610のトレースを得ることができる。他のグラフ1605は、データを補正するため用いる基準信号のヒルベルト変換を示す。補正されていないデータのフーリエ変換を、第4のグラフ1615（例えば、第1のグラフ1600のフーリエ変換として得られる補正前の単色性基準信号のスペクトル）に、第2のグラフ1610のフーリエ変換として得られる、補正後の単色性基準信号のスペクトルを第5のグラフ1620に示す。グラフ1615及び1620は、補正ファクタを基準データ自体に適用した場合に單一周波数信号が回復されたいことを実証するものである。その他の検出された信号への代表的な適用は、スペクトル補正処理において同等に有効とすることができる。

【0047】

10

代表的励起スペクトル測定

照射光をサンプル上に分散してスペクトル符号化を行うことができるので、サンプル上の各スポットを異なる波長で照射することができる。例えば、分散のラインに対して略平行な、サンプルに沿うスペクトル符号化ラインを走査することにより、各ポイントを、照射光の全帯域幅によって順次照射することができる。各ポイントにおける強度を波長として観測することにより、励起スペクトルを、サンプル上の位置毎に回復させることができる。

【0048】

20

放射スペクトル測定

本発明の代表的な実施の形態のSFE処理は、放射スペクトルを回復することができる。サンプル上の各ポイントは、異なる波長で照射することができ、その各々を、異なる変調周波数で符号化してもよい。例えば、発せられた光の一部又は全てを分光計の中へ結合する場合、放射スペクトルは、従来の手法及び／又は方法によって回復可能である。この分光計は、分散型及び／又はフーリエ変換型のものとすることができる。フーリエ変換型分光計を、代表的システムに追加する第2の干渉計としてもよい。スペクトル符号化されたラインを二つの方向（例えば一方は画像を形成する方向、他方は励起スペクトルを集光する方向）に走査することにより、励起放射マトリクスを画像のポイント毎に復元することができる。

【0049】

30

寿命測定

本発明の他の代表的な実施の形態によれば、画像の各位置で蛍光の寿命を測定することもできる。式2に示すように、照射光は、正弦波状に振動し、同様に蛍光発光を強制的に振動させる。但し、この蛍光は、僅かな位相シフト（）と振幅を削減して発してもよい。

【数3】

$$I_{em,j}(\lambda_{ex,i}, \lambda_{em,j}, t) = m(\lambda_{ex,i}, \lambda_{em,j}) \frac{1}{2} I_{ex}(\lambda_{ex,i}) \left[1 + \cos \left(\frac{4\pi}{\lambda_{ex,i}} vt - \varphi(\lambda_{ex,i}, \lambda_{em,j}) \right) \right], \quad (3)$$

ここで、mは励起波長及び放射波長双方に依存する復調ファクタである。蛍光寿命は、次のようにして測定できる。

【数4】

40

$$\tau(\lambda_{ex}, \lambda_{em}) = \frac{\tan[\varphi(\lambda_{ex}, \lambda_{em})]}{2\pi f(\lambda_{ex})}, \quad (4)$$

ここで、 $(\lambda_{ex}, \lambda_{em})$ は、照射光と放射蛍光との位相差である。寿命は、次のようにして計算できる。

【数5】

$$\tau = \frac{\sqrt{1 - [m(\lambda_{ex}, \lambda_{em})]^2}}{2\pi f(\lambda_{ex})m(\lambda_{ex}, \lambda_{em})}. \quad (5)$$

【0050】

代表的な光源

表1に示す分解可能なポイントを多く得るために、光源が全励起スペクトルを照射する能力があることが好ましい。これは、例えば、温度ランプ、アーク灯、固体レーザ及びLEDを使用することによって可能になる。これに加え、フォトニック結晶ファイバ技術によるスーパー・コンティニューム発生のような代替の光源を利用することができる。これについては、G. McConnell氏の“Confocal laser scanning fluorescence microscopy with a visible continuum source,” Opt. Express, Vol. 12 (13), 2844 (2004)に記載されている。光源として広帯域NIRレーザを使用することにより、SFE二光子蛍光同時イメージングを容易にすることができます。

【0051】

或いは、その蛍光イメージングは、被掃引光源レーザにより実現可能である。この場合、サンプルの個々の箇所は順次に照射されるので、周波数符号化は必要ではなく、この技術を伝統的なスペクトル符号化に簡略化できる。さらには、この実施の形態によって、励起スペクトル、放射スペクトル及び寿命スペクトル並びにEMの復元を得ることができる。

【0052】

蛍光画像を復元するための代表的手法

蛍光画像を再生するための本発明の代表的な実施の形態の方法について、図17のフロー図を参照して説明する。この図に示されるように、式2は、ステップ1710で逆フーリエ変換される。こうして得られる信号は、画像における1つのラインになると見込むことができる。そして、強度補正は、ステップ1720に示すように照射スペクトルにより分割して行うことができる。

【0053】

代表的な励起スペクトルは、図18の代表的手法を用いて得ることができ、そこでは、スペクトル符号化されたラインの方向に沿って走査した後に、ステップ1810で式3が逆フーリエ変換される。その後、ステップ1820において、光源の相互相関 (source cross-correlation)スペクトルを(例えば、式2の逆フーリエ変換により)分割する。こうして得られた信号の振幅は、代表的な励起スペクトルであり、得られた信号の位相を、式4により時定数に関係づけることができる。ここで、(e_m, e_x)は、それと光源の相互相関 ($I(e_x)$)との位相差 ($I(e_x)$)としてもよい。

【0054】

代表的励起寿命も得ることができる。例えば、こうして得られた信号の位相に対する式3の逆フーリエ変換は、蛍光 ((e_m, e_x))の位相とすることができます。得られた信号の位相に対する式1の逆フーリエ変換は、光源の相互相関 ($I(k_x)$)の位相とすることができます。この位相差を、式4により蛍光寿命に関連づけてもよい。

【数6】

$$\varphi(\lambda_{em}, \lambda_{ex}) = \varphi(\lambda_{em}, \lambda_{ex}) - \varphi_I(\lambda_{ex}). \quad (6)$$

【0055】

非線形ミラーの動きを補正するための本発明の代表的な実施の形態のスペクトル処理を

10

20

30

40

50

図19のフロー図に示す。このミラーが全走査（例えば、前後）する毎に、画像の2本のラインに対応できる。この代表的な補正手法は、当該画像における各ライン毎に2つのインターフェログラム、例えば（a）関心信号と（b）既知のスペクトルを有する信号、好ましくはHe-Neレーザなどの單一周波数光源による信号とを同時に取得して利用して、マイケルソン干渉計の走査ミラーの非線形な動きについて、時間トレース（time-trace）を補正するための基準として用いることができる。

【0056】

図19に示すように、データは、例えば、ステップ1910で効率的な高速フーリエ変換用の2ⁿのデータポイント（通常は、駆動波形のデューティサイクルによって決定される中心ポイントについて対称である）を含む、走査の線形領域に切り捨てられる。ステップ1920で、データの平均は、取り込みがAC結合されていなかったならば、各信号から減算される（例えば、データの少しの部分しか示していない図16の第1のグラフ1600を参照）。そしてこれら信号を、ステップ1930において殆ど又は全ての奇数走査につき時間反転する（例えば、走査の反対方向について補正する）。ステップ1940においては、基準信号のヒルベルト変換を行う。例えば、單一周波数レーザ（例えば基準）のフーリエ変換は、等間隔のゼロ交差を有する無限正弦波とすることができます。さらに、ヒルベルト変換は、高速フーリエ変換に基づくことができ、その虚数部は、90°の位相シフトをもって元データに対応するようにしてよい。

10

【0057】

そして、ステップ1950では、（図16のグラフ1605に示すように）基準信号のヒルベルト変換のアンラップ位相がとられる。これは、時間の関数としてミラーの実際の位置に対応することが可能であり、（例えば局部的に線形ではなく）単調に増加していくものとしてよい。そして、新しい線形ミラー位置を、実際のミラー位置の最小値から最大値までの範囲で発生させることができる（ステップ1960）。ステップ1970では、関心信号を、例えば基準ヒルベルト変換のアンラップ位相を用いて、新しい線形ミラー位置空間上へ再補間することができる。図16の第2のグラフ1610は、それ自体が基準である関心信号を示す。そして、関心スペクトルを、ステップ1980において、補間された信号のフーリエ変換から判定することができる。例えば、補正されてない信号及び補正済みの信号につきそれぞれ第3及び第4のグラフ1615及び1620を参照されたい。

20

【0058】

或いは、基準信号の時間トレースを用いて、等分の空間に分けられたミラー位置におけるデータ取得をゲート制御するためのクロック信号を発生することができる。これによって、データを自動的に補正し、上述した後処理アルゴリズムを隠蔽（obfuscating）することができる。

30

【0059】

代表的構成部

本発明の代表的な実施の形態には様々な構成部を用いることができる。以下に説明する内容は、かかる構成部の単なる例示に過ぎず、本発明の範囲を限定するものではない。

【0060】

40

例えば、広帯域幅光源は、LED、白熱電球（例えば、タンゲステン-ハロゲン、水銀、キセノン、重水素）、ダイオードレーザのアレイ、連続発生光源、固体フェムト秒光源、半導体光増幅器、希土類元素添加ファイバ、ASE光源、色素蛍光、SLED、被掃引光源レーザなどを含むことができる。基準光源は、HeNeレーザ、ガスレーザ、ダイオードレーザ、フィルタ処理された広帯域幅光源などの単色性光源を含むことができる。光ファイバは、デュアルクラッドファイバ、シングルモードファイバ、マルチモードファイバ（単数又は複数）、フォトニック結晶ファイバ、中空コアファイバ、中空導波管などを含むことができる。

【0061】

さらに、分散素子は、透過型回折格子、反射型回折格子、ホログラム、プリズムなどを

50

含むことができる。補償器は、N D (n e u t r a l d e n s i t y) フィルタを含むことができる。分散補償器は、双対向プリズム又は光学ガラス、水晶又は他の分散変更体などを含むことができる。波長に依存した周波数は、次のうちの1つ又は複数のものとすることができる。すなわち、検流計、圧電トランスデューサ又はソレノイドによる走査ミラーがある。また、G. J. Tearney氏らの“High-speed phase- and group-delay scanning with a grating-based phase control delay line,” Optics Letters, Vol. 22(23), 1811 (1997) に記述の高速走査光学遅延線 (R S O D ; rapidly scanning optical delay line) や、位相制御遅延線、音響光学変調器、電気光学変調器、回転螺旋カム、回転ホログラム、回転ミラー・アレイ、回転キューブ、圧電ファイバストレッチャ、可変反射率プレートビームスプリッタ (ファブリ・ペローの干渉計) などがある。
10

【0062】

代表的干渉計は、例えば、マッハ・ツエンダ、サニヤック、マイケルソン、ファブリ・ペローの干渉計のような2つのアームから戻る光を合成するための装置を含むことができる。なお、これらアームからの反射は、必須ではなく、このような装置は、透過モードで動作可能である。また、このような代表的な装置において、偏光ビームスプリッタ、共通路素子及び / 又はサーチュレータを組み込むことができる。ダイクロイックスプリッタは、干渉フィルタ、回折格子、ダイクロイックミラーなどを含むことができる。代表的なスペクトル分散は、回折格子分光計、フーリエ変換分光計、プリズム分光計などを用いて達成可能である。代表的な検出器は、フォトダイオード、光電子増倍管、アバランシェフォトダイオード、C C Dなどを含むことができる。
20

【0063】

前述の記載は単に本発明の原理を例示するものである。記載した実施の形態に対する各種変更、改変については、本願明細書の教示から当業者には明らかである。実際、本発明の代表的な実施の形態による装置構成、システム及び方法は、任意のO C Tシステム、O F D Iシステム、S D - O C Tシステム又は他の画像処理システムで使用することができる、例えば国際特許出願P C T / U S 2 0 0 4 / 0 2 9 1 4 8 (2 0 0 4年9月8日出願)、米国特許出願番号第1 1 / 2 6 6 , 7 7 9号 (2 0 0 5年11月2日出願)、及び米国特許出願番号第1 0 / 5 0 1 , 2 7 6号 (2 0 0 4年7月9日出願) に記載のものに使用できる。そして、それらの開示内容は全て本願明細書に援用される。本願明細書には明示的に示されないか又は記載されていないが、当業者は本発明の原理を具体化した多数のシステム、装置、及び方法を案出することができ、これらが本発明の趣旨及び範囲内にあることは明らかである。また、従来技術の知識が上記で本願明細書において明確に引用されなかった範囲についても、それは全体として本願明細書において明確に組み込まれる。上記に参照した全ての刊行物は、参照により本願明細書に引用される。
30

【図面の簡単な説明】

【0064】

【図1】スペクトル及び周波数符号化 (「S F E」) システムの各部のブロック図である。
40

【図2】本発明の代表的な実施の形態による、固定及び走査ミラーを備えた、スペクトル変調に使用することができる、代表的な実施の形態のマイケルソン干渉計装置のブロック図である。

【図3】代表的なS F E手法を説明するために用いることができる本発明の代表的な実施の形態の装置の概略図である。

【図4 A】本発明の代表的な実施の形態のS F E手法の動作の詳細を説明するための第1の動作の概略図である。

【図4 B】本発明の代表的な実施の形態のS F E手法の動作の詳細を説明するための第2の動作の概略図である。

【図5 A】インドシアニングリーン (「I C G」 蛍光化合物) で満たされたマイクロ流

50

体チャネルの代表的な SFE 蛍光画像である。

【図 5 B】落射照明された顕微鏡によって撮影された ICG で満たされたマイクロ流体チャネルの代表的な反射画像である。

【図 6】本発明の代表的な実施の形態による単一のファイバプローブを用いた代表的 SFE システムの詳細図である。

【図 7】単一のデュアルクラッドファイバを使用する、及び / 又は、単一のデュアルクラッドファイバを含む、本発明の代表的な実施の形態の SFE プローブの詳細図である。

【図 8】照射用シングルモードファイバと蛍光集光用大型コアマルチモードファイバとを使用する本発明の代表的な実施の形態の SFE プローブの詳細図である。

【図 9】複数の集光用マルチモードファイバを使用する本発明の代表的な実施の形態の SFE プローブの詳細図である。

【図 10】レンズとファイバの方向を変えた、他の先端部を有する、本発明の代表的な実施の形態の SFE プローブの詳細図である。

【図 11】干渉計の非線形な動きによって引き起こされるアーチファクトを補正する本発明の代表的な実施の形態のシステムのブロック図である。

【図 12】回折格子の後部に配設した高開口数レンズ及び / 又は対物レンズを用いる、顕微鏡を用途とする、本発明の代表的な実施の形態の SFE プローブの詳細図である。

【図 13】回折格子の前後の 1 以上のプリズムを介して直線状の光軸を維持することができる、顕微鏡を用途とする、本発明の代表的な実施の形態の SFE プローブの詳細図である。

【図 14】共焦点切片を増加するためにプローブ遠端部にスリット及び / 又はピンホールを用いた本発明の代表的な実施の形態の共焦点顕微鏡 SFE プローブの詳細図である。

【図 15】共焦点切片を増加するためにプローブ近端部にスリット及び / 又はピンホールを用いた本発明の代表的な実施の形態の共焦点顕微鏡 SFE プローブの詳細図である。

【図 16】マイケルソン干渉計の走査ミラーの非線形な動きについて信号を補正するために用いる代表的なスペクトル手法による結果のグラフ群である。

10

20

【図1】

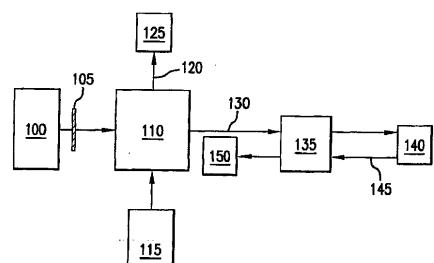


FIG.1

【図2】

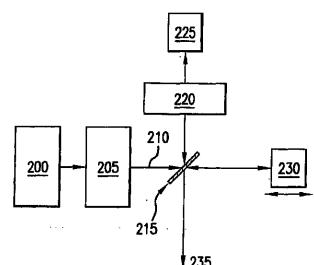
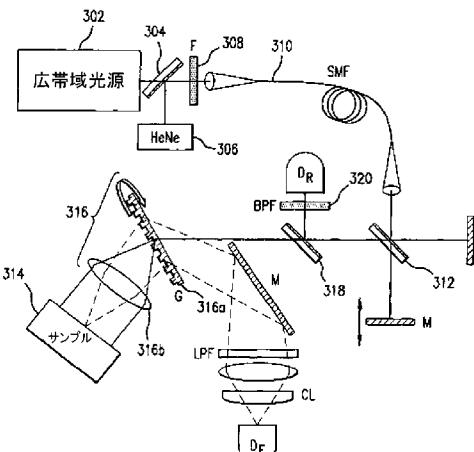
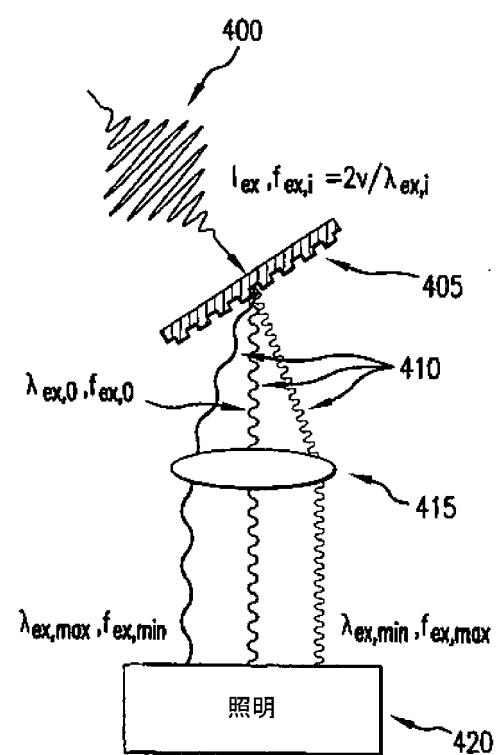


FIG.2

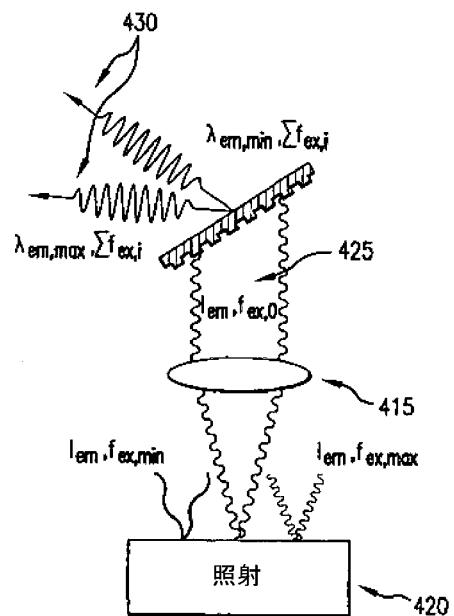
【図3】



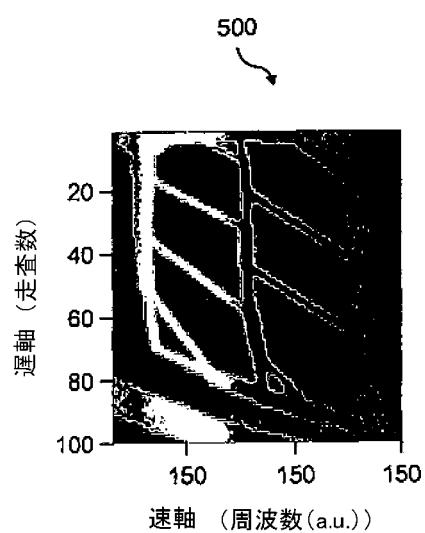
【図4 A】



【図4 B】



【図 5 A】

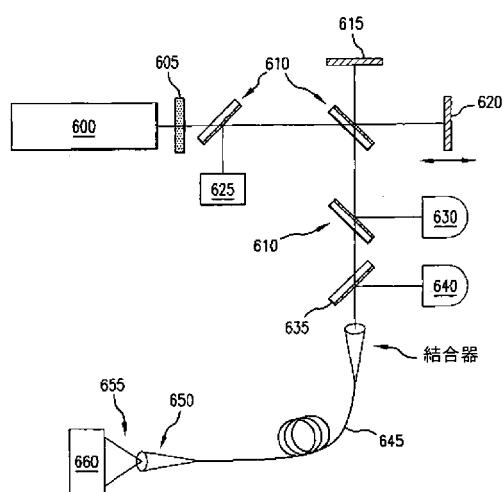


【図 5 B】



FIG.5B

【図 6】



【図 7】

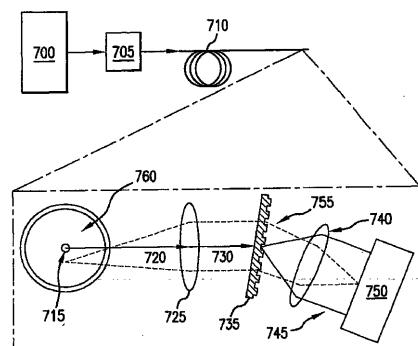


FIG.7

【図 8】

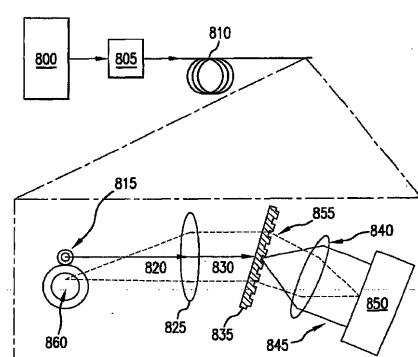


FIG.8

【図 9】

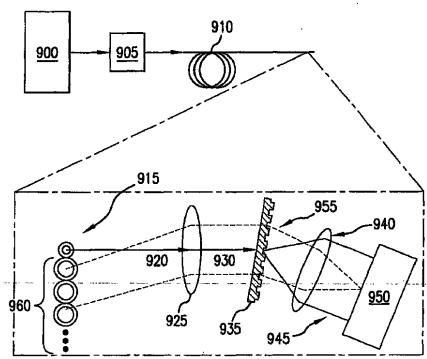


FIG.9

【図 10】

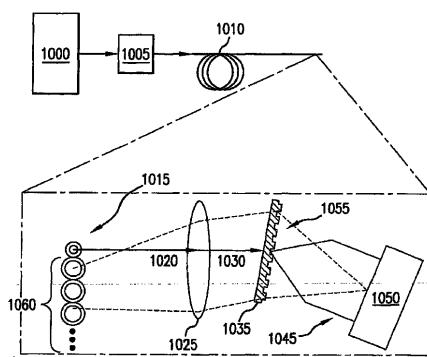


FIG.10

【図 11】

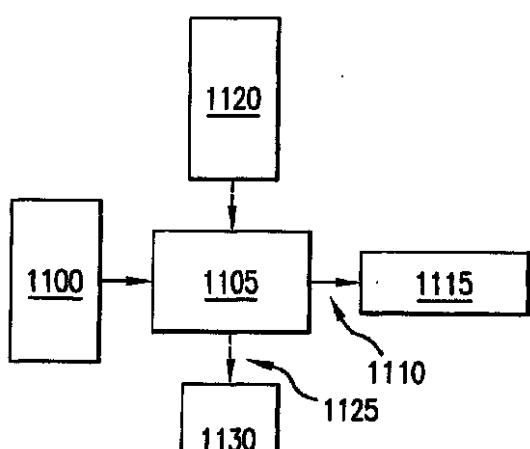


FIG.11

【図 12】

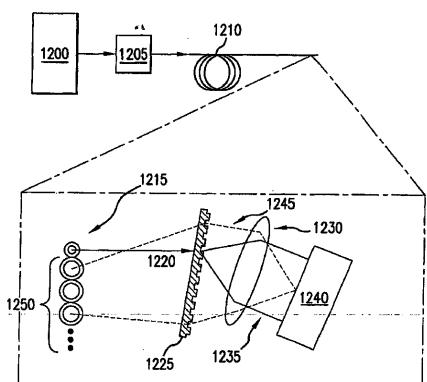


FIG.12

【図 13】

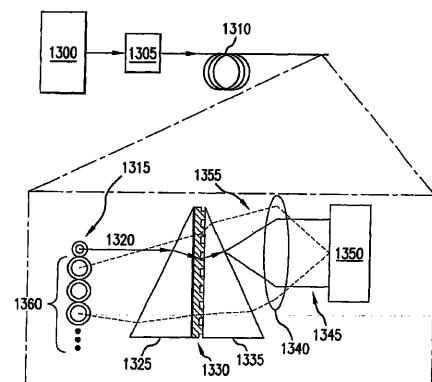


FIG.13

【図14】

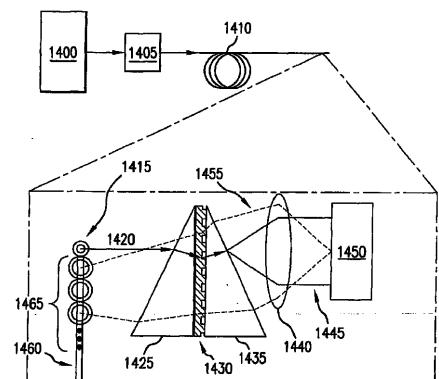


FIG.14

【図15】

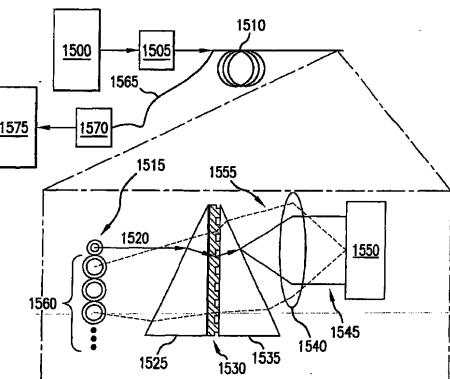
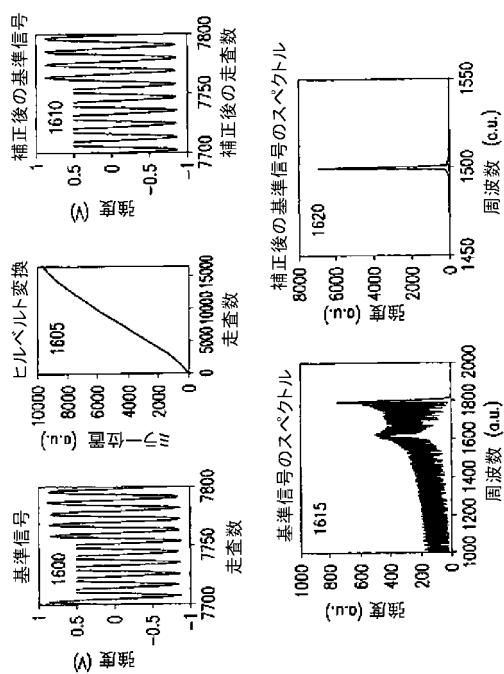
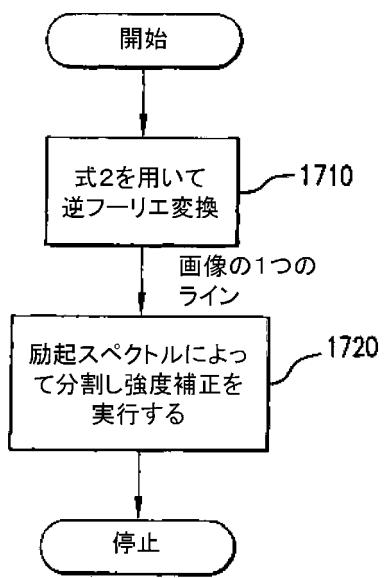


FIG.15

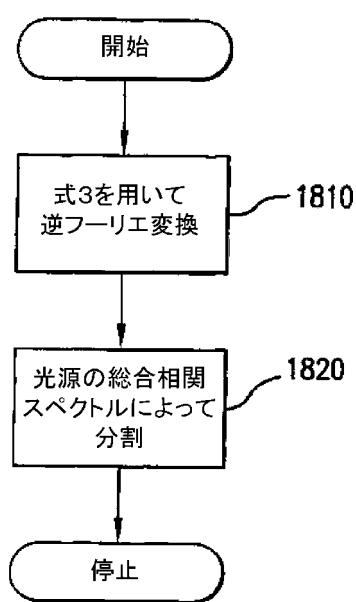
【図16】



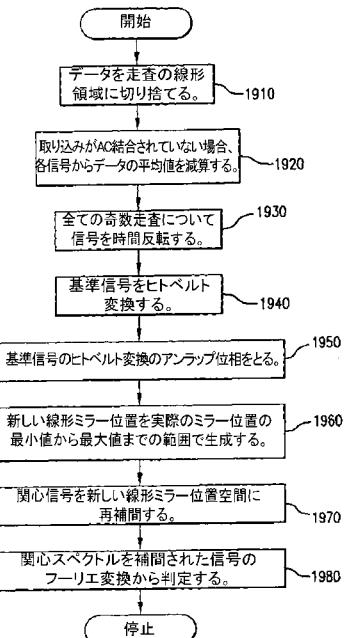
【図17】



【図18】



【図19】



フロントページの続き

- (72)発明者 ティーニー ギレルモ ジェイ .
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ケンブリッジ 3番 キネード ストリート 118
- (72)発明者 イエリン デビール
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ブルックライン アパートメント 1番 セント ポール
ストリート 76
- (72)発明者 ヴァコック ベンジャミン ジェイ .
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ケンブリッジ サージェント ストリート 3
- (72)発明者 ボウマ ブレット イー .
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 クインシー モンマウス ストリート 12
- (72)発明者 モット ジエイソン ティー .
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ケンブリッジ ユニット 5番 ダベンポート ストリート 1

審査官 上田 泰

- (56)参考文献 特表2002-505434 (JP, A)
特開2005-062850 (JP, A)
特開2005-195485 (JP, A)
特表2003-512085 (JP, A)
特開2003-014585 (JP, A)
特開2005-110208 (JP, A)
特開2004-258144 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G01N 21/00 - 21/01
G01N 21/17 - 21/74
G02B 21/06 - 21/36
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamII)

专利名称(译)	光谱和频率编码的荧光成像		
公开(公告)号	JP5203951B2	公开(公告)日	2013-06-05
申请号	JP2008535793	申请日	2006-10-13
[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	ティーニーギレルモジェイ イエリンデビール ヴァコックベンジャミンジェイ ボウマブレットイー ¹ モツツジエイソンティー ²		
发明人	ティーニー ギレルモ ジェイ. イエリン デビール ヴァコック ベンジャミン ジェイ. ボウマ ブレットイー. モツツ ジエイソン ティー.		
IPC分类号	G01N21/64 A61B1/00		
CPC分类号	A61B5/0071 A61B1/043 A61B1/07 A61B5/0066 A61B5/0075 A61B5/0084 A61B5/7257 G01N21/6408 G01N21/6456 G01N21/6458 G01N2021/6419 G01N2021/6421		
FI分类号	G01N21/64.Z A61B1/00.300.D G01N21/64.E		
代理人(译)	Seihayashi正幸 和义林		
审查员(译)	上田靖		
优先权	60/727215 2005-10-14 US		
其他公开文献	JP2009511921A JP2009511921A5		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

提供了一种用于从样本获取荧光图像的系统和方法。宽带激发光 (302) 用波长相关的频率调制编码，并使用例如衍射光栅 (316a) 分散到样品 (314)，同时照射整个图像线。可以测量频率编码的荧光发射以获得一行图像。通过沿与波长编码轴正交的方向机械扫描，可以产生二维荧光图像。本系统和方法对于用内窥镜，导管或小直径探针获取荧光图像特别有用。点域

$$I_{\text{ex}}(\lambda_{\text{ex},i},t) = \frac{1}{2} I_{\text{ex}}(\lambda_{\text{ex},i}) \left[1 + \cos\left(\frac{4\pi}{\lambda_{\text{ex},i}} vt\right) \right],$$