

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号  
特許第7567112号  
(P7567112)

(45)発行日 令和6年10月16日(2024.10.16)

(24)登録日 令和6年10月7日(2024.10.7)

(51)国際特許分類

F I

G 0 1 N 21/65 (2006.01)

G 0 1 N 21/65

請求項の数 3 (全11頁)

(21)出願番号	特願2020-86891(P2020-86891)	(73)特許権者	502441857
(22)出願日	令和2年5月18日(2020.5.18)		株式会社エーティーエー
(65)公開番号	特開2021-181909(P2021-181909 A)		埼玉県日高市大字旭ヶ丘字竹の台 6 3 0 - 2
(43)公開日	令和3年11月25日(2021.11.25)	(73)特許権者	504013775
審査請求日	令和5年5月11日(2023.5.11)		学校法人 埼玉医科大学
			埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷 3 8
		(72)発明者	戸井田 昌宏
			埼玉県入間郡毛呂山町毛呂山本郷 3 8
			学校法人 埼玉医科大学内
		(72)発明者	高橋 秀典
			埼玉県日高市大字旭ヶ丘字竹の台 6 3 0 - 2 株式会社エーティーエー内
		(72)発明者	池田 満
			埼玉県日高市大字旭ヶ丘字竹の台 6 3 0 最終頁に続く

(54)【発明の名称】 差分検出共役補償 C A R S 計測装置

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

同一光学系を有する被測定試料の C A R S 励起検出系と参照試料の非共鳴 C A R S 励起検出系を備え、参照試料の非共鳴 C A R S 励起検出系において、非共鳴 C A R S 光を二分し、一方の非共鳴 C A R S 光を検出する補償信号検出系を有し、被測定試料の C A R S 光ともう一方の非共鳴 C A R S 光からの光電流の差分を出力する差分検出器を備え、（差分信号 / 非共鳴 C A R S 信号）の信号処理系を有することを特徴とする C A R S 計測装置。

【請求項 2】

C A R S 励起のポンプ光パルスとストークス光パルスにおいて、ストークス光パルスに対しポンプ光パルスが遅延していることを特徴とする請求項 1 記載の C A R S 計測装置。

【請求項 3】

C A R S 励起のポンプ光パルスとストークス光パルスにおいて、ストークス光パルスに対するポンプ光パルスの遅延時間  $D_t$  が、両光パルスのパルス幅が半値全幅（ F W H M ）で  $T$  としたとき、 $0.83T \leq D_t \leq 1.03T$  であることを特徴とする請求項 2 記載の C A R S 計測装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、差分検出共役補償 C A R S（コヒーレント反ストークスラマン散乱、以下、単に「C A R S」と言う。）計測装置に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

分子同定の技術には、赤外振動吸収分光がある。これは各分子の指紋領域の分子振動数の赤外光の吸収を測定するものである。しかし生体内分子の測定には、生体組織の主成分が水であり赤外光は吸収が大きいため、適用が困難である。これに対してラマン散乱測定は入射光に対し分子振動周波数分だけ周波数シフトしたラマン散乱光を測定するため、入射光を水に対する吸収が少なく生体内を透過する近赤外光を選択することで、適用が可能である。しかしラマン散乱光は極めて弱く、高感度化が課題である。

## 【0003】

この感度の問題を解決したのがCARS（コヒーレント反ストークスラマン散乱）技術である。CARSは、図1（a）に示すように分子の振動吸収バンドに対応した周波数差

10

のあるポンプ光パルスとストークス光パルスを時空間的に同時に照射すると、分子はポンプ光パルスにより基底準位 $V=0$ から上準位へ上がるとともに、ストークス光パルスにより励起準位 $V=1$ に誘導される。さらに、ポンプ光パルスにより上準位へ上がった後、基底準位 $V=0$ に緩和する過程でアンチストークス光を生じる。エネルギー準位の関係から、ストークス光とアンチストークス光のそれぞれの周波数はポンプ光 $p$ を中心に折り返された周波数であり、 $s = p - \Delta$ 、 $as = 2p - s$ となる。 $p$ と $s$ はあらかじめ設定可能なので、近赤外域でこれを設定すれば近赤外域の2波長のポンプ光、ストークス光により、赤外振動吸収の $\Delta$ の情報をアンチストークス光により計測できる。

20

## 【0004】

CARS信号強度 $I_{CARS}$ （ ）は、励起過程を反映してポンプ光強度 $P_{pump}$ の2乗とストークス光強度 $P_{stokes}$ の積に比例し、[数1]の特性を持つ。この特性により、ラマン散乱光測定に

## 【数1】

$$I_{CARS}(\Omega) \propto P_{pump}^2 \cdot P_{stokes}$$

対し大きな信号強度が確保できる。通常パルスレーザーのパルスエネルギー安定度は $\pm 3\%$ 程度である。するとCARS信号安定度は $(0.97)^3 = 0.91$ から、略略 $\pm 10\%$ となる。このCARS信号の安定度の悪さが、CARSは物質同定には適しているが、物質定量には不向きとされる点である。CARSを定量計測に応用する場合の大きな課題である。

30

## 【0005】

CARS信号の安定化には上述したパルスエネルギーの安定化以外にも課題が残る。CARSではポンプ光パルスとストークス光パルスが、時間（ $t$ ）、偏光（ $p$ ）、周波数差（ $\Delta$ ）、空間3軸（ $x, y, z$ ）の6要素で一致しなければならない。ポンプ光パルスとストークスパルスの時間軸での一致に対しては、OPOの発振2波長をCARS励起に用いることで解決できることが開示されている。また分子振動レベルに対応したポンプ光とストークス光の周波数差については、分子振動スペクトル幅範囲内の変動は許容される。一方ポンプ光とストークス光の偏光軸の変動はCARS励起効率に大きく影響する。また通常レーザー光源はレーザー光のポインティング変動があり、ポンプ光およびストークス光のそれぞれの集束位置変動につながり、CARS信号の変動要因となる。これらCARS信号の変動要因を抑えたCARS信号の安定化はCARSを定量計測に応用する場合の大きな課題である。

40

## 【0006】

さらにCARSの課題として非共鳴信号がある。CARS信号には、分子振動の $V=1$ 準位を介したアンチストークス光生成による $V=0$ 準位への緩和である共鳴過程（図1（a））と $V=1$ 準位を介さない（仮想準位を介した）アンチストークス光生成による $V=0$ 準位への緩和である非共鳴過程（図1（b））に基づく2種類がある。CARS信号のS

50

／ N 比は、実質共鳴信号／非共鳴信号比が律速している。このため共鳴信号／非共鳴信号比確保する各種手法が検討されている。

【 0 0 0 7 】

この共鳴信号／非共鳴信号比の向上を実現するものとして、周波数変調 C A R S 技術が知られている。C A R S は 3 次の非線形光学効果の一種で、C A R S 光の光電界は 3 次非線形感受率 ( 3 ) に比例し、C A R S 信号強度の差周波数特性 I C A R S ( ) は、下記の数 2 によって定まることが既に知られている。

【数 2】

$$\begin{aligned} \text{ICARS}(\Omega) &\propto |\chi^{(3)}R(\Omega) + \chi^{(3)}NR|^2 \\ &= |\chi^{(3)}R(\Omega)|^2 + (\chi^{(3)}NR)^2 + 2 \operatorname{Re}\{\chi^{(3)}R(\Omega)\} \chi^{(3)}NR \end{aligned}$$

10

となる。ここで、( 3 ) R ( ) は共鳴信号の 3 次非線形感受率、( 3 ) N R は非共鳴信号の 3 次非線形感受率である。図 2 ( a ) は [ 数 1 ] の 3 つの項の特性を共鳴周波数近傍について示したものである。図 2 ( b ) は [ 数 1 ] の 3 つの項の和として I C A R S ( ) と ( ( 3 ) N R ) 2 を示したものである。いまポンプ光とストークス光の差周波数  $\Omega = \omega_p - \omega_s$  を時間的に変化させる ( 周波数変調 ) と、I C A R S ( ) は直流成分の非共鳴信号に交流成分の共鳴信号が重畳した信号となる。すなわち I C A R S ( ) の直流成分は非共鳴信号、交流成分は共鳴信号のため、交流成分の振幅レベルを測定することで、共鳴信号のみの選択的検出が可能となる。しかし直流成分となるはずの非共鳴信号の安定度が悪いと、共鳴信号の交流成分に非共鳴信号が混在することとなり共鳴信号／非共鳴信号比の向上につながらない。周波数変調 C A R S の本来の特徴を活かすためには、C A R S 信号の安定化は必須である。

20

【 0 0 0 8 】

共鳴信号／非共鳴信号比の向上を実現するもう一つのものとして、偏光差分 C A R S がある。共鳴信号は実成分と虚数成分を有し、虚数成分が自発ラマンスペクトルに直接関係していることと、非共鳴信号は実成分のみを有していることに着目し、直交偏光において 2 つの C A R S 信号を同時生成し、2 つの信号を減算することで実成分は打ち消される一方、虚数成分は増強され共鳴信号のみを選別するものである。ここでも 2 つの信号の減算処理が定常に機能するには C A R S 信号の安定化が必要である。

30

【 0 0 0 9 】

さらに共鳴信号／非共鳴信号比の向上を実現するものに、干渉差分 C A R S がある。パルス幅を伸長したポンプ光とパルス幅は元のままのポンプ光を励起光とした光パラメトリック増幅器 ( O P A ) からのアイドラー光をストークス光として C A R S 励起し、ポンプ光パルス単独領域に発生する共鳴 C A R S 光を、O P A のシグナル光と干渉させて検出し共鳴 C A R S 光を選別検出するものである。これも干渉成分 ( 交流成分 ) を検出するので C A R S 信号の安定度が求められる。

【 0 0 1 0 】

このように C A R S を定量計測に応用する場合に、C A R S 信号の安定化と共鳴信号／非共鳴信号比の確保が大きな課題としてある。

40

【先行技術文献】

【特許文献】

【 0 0 1 1 】

【文献】特許 4 6 1 8 3 4 1

【文献】特許 5 9 0 1 3 4 6

【文献】特許 6 6 0 6 8 0 3

【文献】特表 2 0 1 3 - 5 3 6 4 1 5

【非特許文献】

【 0 0 1 2 】

50

【文献】Optics Letters, 2006 Vol. 31 (12): 1872 - 1874

【文献】Applied Physics Letters, 2004 Vol. 85 (23): 5787 - 5789

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0013】

CARS信号を安定化し、共鳴CARS信号の選別計測を実現する。

【課題を解決するための手段】

【0014】

同一光学系を有する被測定試料のCARS励起検出系と参照試料の非共鳴CARS励起検出系を備え、参照試料の非共鳴CARS励起検出系において、非共鳴CARS光を二分し、一方の非共鳴CARS光を検出する補償信号検出系を有し、被測定試料のCARS光ともう一方の非共鳴CARS光からの光電流の差分を出力する差分検出器を備え、(差分信号/非共鳴CARS信号)の信号処理系を有することを特徴とするCARS計測装置。

【0015】

CARS励起のポンプ光パルスとストークス光パルスにおいて、ストークス光パルスに対しポンプ光パルスが遅延していることを特徴とする上記記載のCARS計測装置。

【0016】

CARS励起のポンプ光パルスとストークス光パルスにおいて、ストークス光パルスに対するポンプ光パルスの遅延時間 $Dt$ が、両光パルスのパルス幅が半値全幅(FWHM)で $T$ としたとき、 $0.83T \leq Dt \leq 1.03T$ であることを特徴とする上記記載のCARS計測装置。

【発明の効果】

【0017】

被測定試料のCARS光を励起させ検出するための光学系より生成される光電流と該光学系と同一であり参照試料の非共鳴CARS光を励起させ検出するための一つの光学系より生成される光電流との差分信号と参照試料の非共鳴CARS光を励起させ検出するためのもう一つの光学系より生成される非共鳴CARS信号の除算処理を行うことで、安定した共鳴信号成分の計測を実現する。

【0018】

表1はOPO2波長をグルコースのCO伸縮振動バンドである $1130\text{ cm}^{-1}$ に対応するポンプ光波長 $1003\text{ nm}$ 、ストークス光波長 $1133\text{ nm}$ に調整し、グルコース1mol水溶液と蒸留水をそれぞれCARS励起した時のCARS信号の安定度と(グルコースCARS信号/蒸留水CARS信号)の安定度を比較した結果である。OPOの繰り返し周波数が $45\text{ Hz}$ なので、45パルスの平均、標準偏差(SD)、標準偏差/平均を比較している。45パルスの変動を標準偏差/平均で比較すると、グルコースCARS信号と蒸留水CARS信号はCARS励起の各種変動要因の影響から各々約20%と大きな変動となっている。一方、(グルコースCARS信号/蒸留水CARS信号)では同一光学系で得られた信号による補償処理(共役補償処理)により3.8%までに抑えられている。

10

20

30

40

【表 1】

表 1 CARS信号および共役補償信号の平均と標準偏差

信号 項目	Glucose液信号@1mol (CH2)	蒸留水信号 (CH3)	共役補償信号 (CH2/CH3)
CARS信号レベル 平均@45パルス	692.7mV	653.1mV	1.058
CARS45パルス 信号の標準偏差 (SD)	155.3	140.4	0.04
SD/平均 (%)	22.4%	21.4%	3.8%

10

## 【0019】

次にグルコース濃度に対する

(グルコースCARS信号 蒸留水CARS信号) / 蒸留水CARS信号

= (グルコースCARS信号 / 蒸留水CARS信号) - 1

を測定した結果を図3に示す。グルコースCARS信号にはグルコースCARS共鳴信号と非共鳴信号が含まれ、蒸留水CARS信号は非共鳴信号のみであるので、図3の縦軸はグルコースCARS共鳴信号である。図3よりグルコース濃度1mol ~ 0.1molの範囲で直線性が得られ、グルコースの定量計測が可能であることが判る。低濃度側が0.1molで抑制されているのは、グルコースCARS信号の内の非共鳴成分に光検出器のダイナミックレンジを取られているためである。

20

## 【0020】

そこで、同一光学系を有する被測定試料のCARS励起検出系と参照試料の非共鳴CARS励起検出系を備え、参照試料の非共鳴CARS励起検出系において、非共鳴CARS光を二分し、一方の非共鳴CARS光を検出する補償信号検出系を有し、被測定試料のCARS光ともう一方の非共鳴CARS光からの光電流の差分を出力する差分検出器を備え、

30

## 【0021】

図4は差分検出器からの差分信号を共役補償処理した信号をグルコース濃度に対しプロットしたものである。グルコース濃度の下限が0.1molから0.01molへ拡大している。

## 【0022】

さらにダイナミックレンジを拡大するために、CARS励起のポンプ光パルスとストークス光パルスにおいて、ストークス光パルスに対しポンプ光パルスを遅延させることで、共鳴信号成分の増強を実現する。

40

## 【0023】

図1に示した共鳴過程では被測定分子が励起準位の $V = 1$ に存在する。このため励起準位寿命内にプローブ用ポンプ光(後段のポンプ光)が照射されれば、必ずしも共鳴CARS光の発生にはプローブ用ポンプ光とストークス光の同時性は必要ない。一方非共鳴過程では仮想準位を介して非共鳴CARS光が発生するため、ポンプ光とストークス光の同時性は必須である。この特性に違いに着目すると、ストークス光パルスに対しポンプ光パルスを遅延させてCARS励起を行うことで、共鳴信号の増強を計れる。図5にその様子を示した。図中(1)のポンプ光パルスとストークス光パルスが同時に被測定試料に照射されると、両パルスの重なり合う時間領域で共鳴過程と非共鳴過程のCARS励起が生じる。グルコース水溶液では共鳴CARS光と非共鳴CARS光が発生し、非共鳴CARS光の

50

比率の方が大きい。蒸留水からは非共鳴 C A R S 光のみが発生する。一方ストークス光パルスに対しポンプ光パルスがパルス幅 ( F W H M ) の半幅遅延した ( 2 ) の場合では、グルコース水溶液では両パルスの重なりあう時間領域 ( グレーハッチ部 ) では共鳴 C A R S 光と非共鳴 C A R S 光が発生し、ストークス光パルスと重ならないポンプ光パルスの時間領域 ( 斜め線ハッチ部 ) では共鳴 C A R S 光のみが発生する。蒸留水では両パルス光の重なり合う時間領域で非共鳴 C A R S 光が発生する。したがって ( グルコース C A R S 信号 蒸留水 C A R S 信号 ) の信号処理により残存する C A R S 共鳴信号は ( 1 ) より ( 2 ) の方が増強される。

#### 【 0 0 2 4 】

図 6 はストークス光パルスに対するポンプ光パルスの時間遅延量と共鳴信号 / 非共鳴信号の比の関係を測定した結果である。両パルス光のパルス幅  $6 \text{ ns}$  の時に遅延量  $D t$  が  $5 \text{ ns} < D t < 6.2 \text{ ns}$  の範囲で共鳴信号 / 非共鳴信号 1 となり、共鳴信号の増強が見られた。

10

#### 【 0 0 2 5 】

図 7 はポンプ光パルスを光遅延路を通し、ストークス光パルスに対し  $5.6 \text{ ns}$  遅延させた差分信号共役補償により、差分共役補償信号をグルコース濃度に対しプロットした結果である。ポンプ光パルス遅延による共鳴信号増強により、差分共役補償信号はグルコース濃度  $1 \text{ mol} \sim 0.002 \text{ mol}$  の範囲で直線性が確保できている。これは  $0.002 \text{ mol} = 36 \text{ mg} / \text{dl}$  のグルコース濃度まで測定できることを示すものである。

#### 【 0 0 2 6 】

20

以上、ポンプ光パルス遅延励起の同一光学系からなる被測定試料の C A R S 信号と参照試料の非共鳴 C A R S 信号の差分共役補償により  $36 \text{ mg} / \text{dl}$  までの定量計測が実現できる。

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【 0 0 2 7 】

【図 1】 C A R S の共鳴過程と非共鳴過程の分子振動バンドの関係を示す図

【図 2】 非線形感受率および C A R S 信号の周波数特性を示す図

【図 3】 グルコース濃度 対 共役補償信号の差分値の特性を示す図

【図 4】 グルコース濃度 対 直接差分検出共役補償信号の特性を示す図

【図 5】 ポンプ光とストークス光の同時タイミング励起およびポンプ光遅延励起の共鳴信号と非共鳴信号の発生 の関係を示す図

30

【図 6】 ポンプ光パルスの遅延時間 対 共鳴信号 / 非共鳴信号の特性を示す図

【図 7】 グルコース濃度 対 遅延ポンプ光パルス励起直接差分検出共役補償信号の特性を示す図

【図 8】 本発明の第 1 実施例を示す構成図。

【図 9】 本発明の第 2 実施例を示す構成図。

【図 10】 本発明の第 3 実施例を示す構成図。

#### 【発明を実施するための形態】

#### 【 0 0 2 8 】

実施例 1 を図 8、実施例 2 を図 9、実施例 3 を図 10 のそれぞれに示す。実施例 1 と実施例 2 の違いは、偏光直交の O P O 2 波長光を光学軸が  $45$  度の偏光子を介して C A R S 励起に用いるか、偏光直交の O P O 2 波長光を一旦偏光ビームスプリッターで分離し、片方を  $/2$  板で偏光方向を  $90$  度回転させた後、再度ダイクロイックミラーで同軸に合波し C A R S 励起に用いるかの相違である。実施例 3 は実施例 2 にポンプ光パルスの時間遅延を付与する光遅延路を設けたものである。

40

#### 【実施例 1】

#### 【 0 0 2 9 】

図 8 に実施例 1 を示す。101 光パラメトリック発振器 ( O P O ) は励起レーザー ( 図中には記載なし ) により励起されシグナル光とアイドラー光は同軸に発振する。励起レーザー光が P 偏光の場合、シグナル光は S 偏光、アイドラー光は P 偏光となる。101 O P O

50

の発振 2 波長光で C A R S 励起を行う場合、シグナル光がポンプ光、アイドラー光がストークス光となる。

【 0 0 3 0 】

1 0 1 O P O からの同軸上の 1 ポンプ光 ( S 偏光 ) と 2 ストークス光 ( P 偏光 ) は 3 反射鏡を介して 4 ハーフビームスプリッターで 2 分される。一方が測定用、他方は参照用となる。

【 0 0 3 1 】

測定用の同軸の 1 ポンプ光と 2 ストークス光は、光学軸が 4 5 度の 5 a 偏光子により偏光軸が 4 5 度の揃った光として、 6 a 集光レンズにより測定用の 7 a 試料セルに集光される。集光域において発生した C A R S 光は、 8 a コリメートレンズにより集められ平行光となり、 9 可変 N D フィルターとポンプ光とストークス光をカットする 1 0 a フィルター、 1 9 a 集光レンズを介して、 2 0 a 光ファイバー、 2 1 差分検出器へ導光する。 1 0 2 光路長調整部は 4 ハーフビームスプリッターから 6 a 集光レンズまでの測定側光路長と 4 ハーフビームスプリッターから 6 b 集光レンズまでの光路長を等しくするものである。これにより測定側と参照側の共役光学系が成立する。なお 9 可変 N D フィルターは、測定前に測定側と参照側に蒸留水セルを配置し、測定側 C A R S 信号強度が後述の参照用 C A R S 信号強度と同じレベルとなるよう校正するためのものである。

【 0 0 3 2 】

参照用の同軸の 1 ポンプ光と 2 ストークス光は、測定用と同様に 5 b 偏光子、 6 b 集光レンズを介して参照用の 7 b 試料セルに集光される。 7 b 参照用試料から生成する非共鳴 C A R S 光は 8 b コリメートレンズで集光された後 1 8 ハーフミラーで 2 分される。一方の非共鳴 C A R S 光は 1 0 b フィルターと 1 9 b 集光レンズ、 2 0 b 光ファイバーを介して 2 1 差分検出器へ導光する。ここで差分検出器は測定側と参照側の C A R S 光による光電変換素子の光電流自体での差分をおこなえるもので、これにより光電流時点で C A R S 非共鳴成分が打ち消され、 C A R S 共鳴成分のみが光電流として残る。したがって検出器のダイナミックレンジ全てを C A R S 共鳴信号に振り分けることができる。もう一方の非共鳴 C A R S 光は 1 0 b フィルターを介して 1 1 b 光検出器により検出され共役補償用信号となる。

【 0 0 3 3 】

測定側の試料をグルコース水溶液、参照側の試料を蒸留水とすると、 1 1 a 差分検出器では、 2 1 a 光ファイバーにより導光されるグルコースの C A R S 共鳴光と水の C A R S 非共鳴光が光電流に変換される。一方水の C A R S 非共鳴光のみも光電流に変換される。 2 1 差分検出器ではこれら光電流の差分が直接光電変換され差分出力として出力される。 1 8 ハーフミラーで 2 分され 1 0 b フィルターを介して 1 1 b 光検出器で出力されるもう一系統の共役補償信号は、 1 0 3 信号処理部で差分信号 / 共役補償信号の除算が行われ、 C A R S 励起にともなう種々の変動要因を一括補償して、安定した被測定分子の C A R S 共鳴信号が測定できる。

【 実施例 2 】

【 0 0 3 4 】

図 9 に実施例 2 を示す。 O P O からの同軸の 1 ポンプ光 ( S 偏光 ) と 2 ストークス光 ( P 偏光 ) を 1 5 偏光ビームスプリッターで分離し、 1 ポンプ光 ( S 偏光 ) を 1 6 / 2 板により 1 ポンプ光 ( P 偏光 ) にし、 1 7 ダイクロイックミラー上で 1 ポンプ光 ( P 偏光 ) と 2 ストークス光 ( P 偏光 ) を同軸に合波するものである。それ以降の動作は実施例 1 と同じである。ただし実施例では 1 ポンプ光と 2 ストークス光は同一偏光なので、実施例 1 で配置した 5 偏光子は測定側、参照側ともに不要である。偏光子は直交偏光の偏光を 4 5 度方向に揃えられるが、光パワーが 1 / 2 に減じる。一方実施例 2 では偏光子が不要なため、光パワーを有効に利用できる効果がある。

【 実施例 3 】

【 0 0 3 5 】

測定側と参照側の C A R S 信号の差分処理を、それぞれの光検出器からの出力信号同士で

10

20

30

40

50

の差分を取ることは知られている。測定側の信号は被測定分子の C A R S 共鳴信号と非共鳴信号の合算であり、共鳴信号 / 非共鳴信号 = 1 / 5 程度であり出力信号のほとんどが非共鳴信号成分である。このため光検出器のダイナミックレンジが非共鳴信号で占められ、共鳴信号のダイナミックレンジが十分に確保できないという課題がある。この点を改善したものが実施例 1、2 である。測定側と参照側の C A R S 光による光電変換素子の光電流自体での差分をおこなえる 2 1 差分検出器を用いるので、これにより光電流時点で C A R S 非共鳴成分が打ち消され、C A R S 共鳴成分のみが光電流として残る。したがって検出器のダイナミックレンジ全てを C A R S 共鳴信号に振り分けることができる。2 1 差分検出器からの 2 2 直接差分信号と 2 3 C A R S 非共鳴信号は 1 0 3 信号処理部において ( 2 2 直接差分信号 / 2 3 C A R S 非共鳴信号 ) の除算処理により 2 4 直接差分共役補償信号に成形される。これにより差分信号に光検出器のダイナミックレンジがすべて割り振られる。

10

### 【実施例 3】

#### 【0036】

図 10 に実施例 3 を示す。実施例 3 は実施例 2 のダイナミックレンジをさらに広げる機能を付加したものである。C A R S 励起のポンプ光パルスとストークス光パルスにおいて、ストークス光パルスに対しポンプ光パルスを遅延させることで、共鳴信号成分の増強を実現ものである。1 0 1 O P O からの直交偏光の 1 ポンプ光 ( S 偏光 ) と 2 ストークス光 ( P 偏光 ) を 1 5 偏光ビームスプリッターで分離し、1 ポンプ光 ( S 偏光 ) を 1 6 / 2 板で 1 ポンプ光 ( P 偏光 ) とし、2 ストークス光に対し時間遅延を発生させる 1 0 4 光遅延部にて、1 5 偏光ビームスプリッターと 1 7 ダイクロイックミラー間のポンプ光とストークス光の光路長差を調整した後、再び 1 7 ダイクロイックミラーで同軸上に合波する。1 ポンプ光 ( P 偏光 ) 光路内の 2 5 ビーム縮小器は、1 ポンプ光 ( P 偏光 ) の長光路長伝搬により生じる 1 7 ダイクロイックミラー上での 2 ストークス光のビーム径との不整合を補正するものである。1 7 ダイクロイックミラー以降の機能は実施例 4 と同様である。これにより、遅延ポンプ光パルスの効果により測定側の被測定分子の C A R S 共鳴信号が増強され、実施例 4 よりさらに C A R S 共鳴信号検出のダイナミックレンジが拡大し、最小検出感度が向上する。

20

### 【産業上の利用可能性】

#### 【0037】

これらは従来実用性が極めて乏しかった C A R S に、大きな実用性をもたらし、本来 C A R S 技術が有する生体内分子計測の特徴を汎用化させる効果がある。

30

### 【符号の説明】

#### 【0038】

- 1 ポンプ光
- 2 ストークス光
- 3 反射鏡
- 4 ハーフビームスプリッター
- 5 偏光子
- 6 集光レンズ
- 7 試料セル
- 8 コリメートレンズ
- 9 可変 N D フィルター
- 10 フィルター
- 11 光検出器
- 12 G 信号
- 13 W 信号
- 14 差分共役補償信号
- 15 偏光ビームスプリッター
- 16 / 2 板

40

50



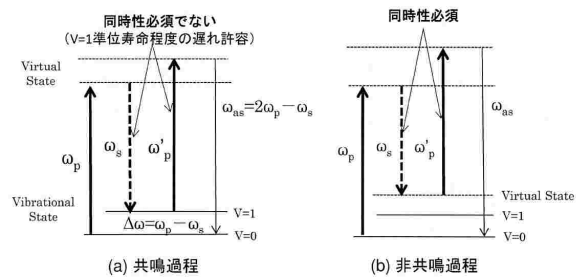
- 1 7 ダイクロイックミラー
- 1 8 ハーフミラー
- 1 9 集光レンズ
- 2 0 光ファイバー
- 2 1 差分検出器
- 2 2 直接差分信号
- 2 3 CARS非共鳴信号
- 2 4 直接差分共役補償信号
- 2 5 ビーム縮小器
- 1 0 1 光パラメトリック発振器 ( O P O )
- 1 0 2 光路長調整部
- 1 0 3 信号処理部
- 1 0 4 光遅延部

10

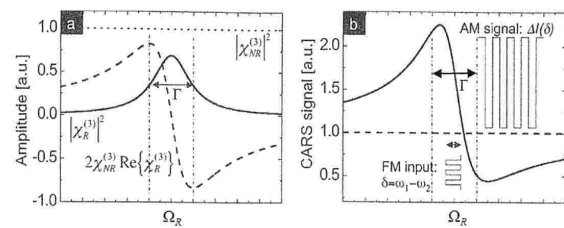
同一番号における a は測定側、b は参照側を示す

【図面】

【図 1】

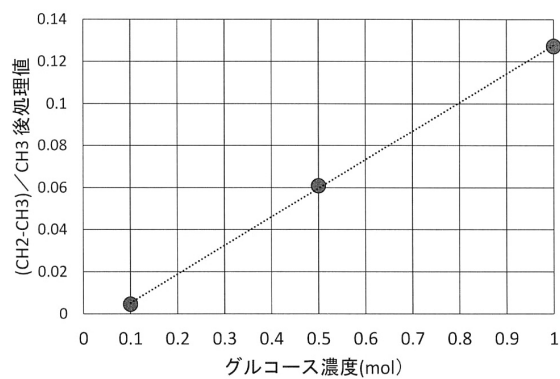


【図 2】

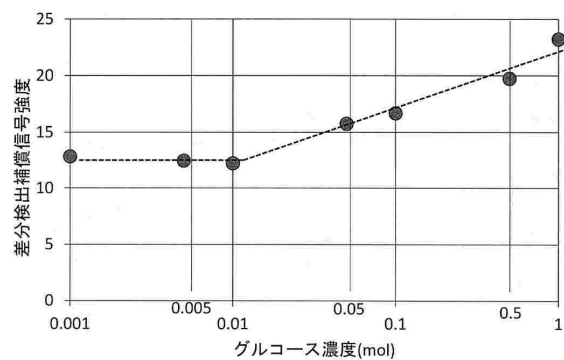


20

【図 3】



【図 4】



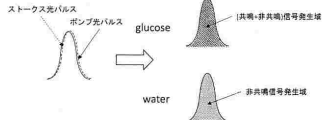
30

40

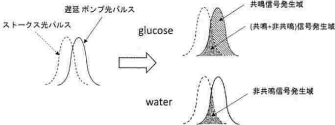
50

【図 5】

(1) 同時ポンプ光パルス励起

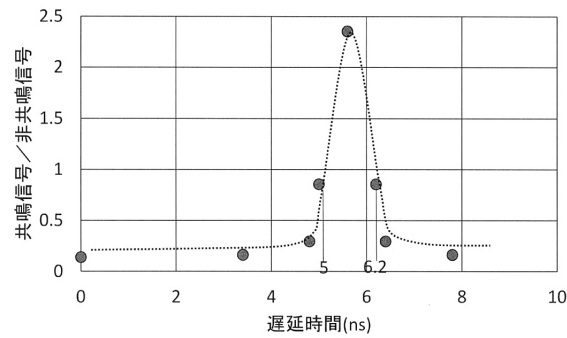


(2) 遅延ポンプ光パルス励起

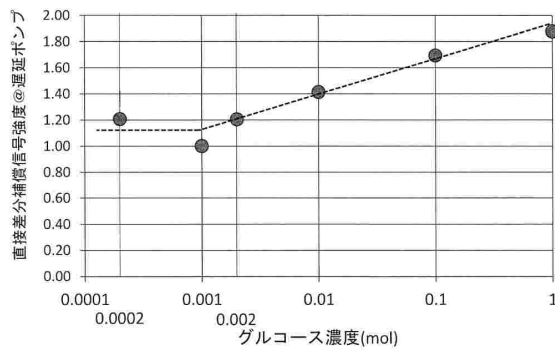


最適なポンプ光パルスの遅延により  
$$\frac{(\text{glucose} - \text{water})}{\text{water}} = \frac{\text{共振信号}}{\text{非共振信号}}$$
  
が向上する

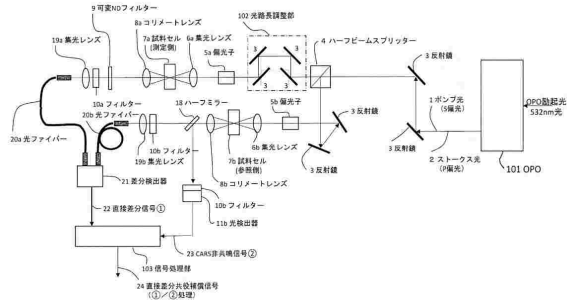
【図 6】



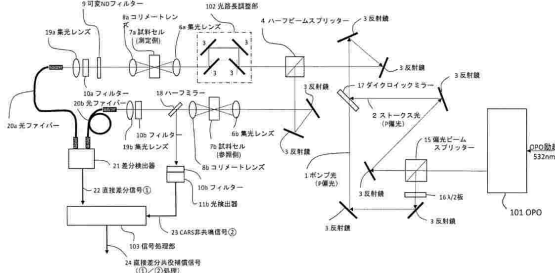
【図 7】



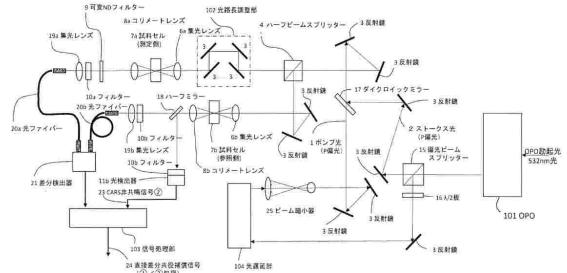
【図 8】



【図 9】



【図 10】



フロントページの続き

- 2 株式会社エーティーエー内

審査官 伊藤 裕美

- (56)参考文献 特表 2 0 1 3 - 5 1 7 4 9 1 ( J P , A )  
特開平 0 3 - 2 0 0 0 2 6 ( J P , A )  
特開昭 5 8 - 1 7 1 6 5 0 ( J P , A )  
特開昭 6 2 - 1 2 1 3 2 2 ( J P , A )  
特表 2 0 0 0 - 5 0 1 8 3 1 ( J P , A )  
特表 2 0 1 3 - 5 3 6 4 1 5 ( J P , A )  
実開平 0 4 - 0 5 9 4 5 7 ( J P , U )  
特開平 0 5 - 0 0 5 6 9 8 ( J P , A )  
特開平 0 7 - 2 8 0 7 3 3 ( J P , A )  
国際公開第 2 0 1 5 / 0 3 0 2 0 2 ( W O , A 1 )  
特開平 0 6 - 3 4 1 8 9 7 ( J P , A )
- (58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)  
G 0 1 N 2 1 / 0 0 - 2 1 / 8 3