

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2010年3月4日(04.03.2010)



(10) 国際公開番号
WO 2010/024397 A1

- (51) 国際特許分類:
G01N 21/65 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2009/065090
- (22) 国際出願日: 2009年8月28日(28.08.2009)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2008-219347 2008年8月28日(28.08.2008) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 独立行政法人理化学研究所 (RIKEN) [JP/JP]; 〒3510198 埼玉県和光市広沢2番1号 Saitama (JP). 株式会社町田製作所 (MACHIDA ENDOSCOPE CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1130021 東京都文京区本駒込六丁目13番8号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 小町 祐一 (KOMACHI, Yuichi) [JP/JP]; 〒1130021 東京都文京区本駒込六丁目13番8号 株式会社町田製作所内 Tokyo (JP). 丸山 篤史 (MARUYAMA, Atsushi) [JP/JP]; 〒3510198 埼玉県和光市広沢2番1号 独立行政法人理化学研究所内 Saitama (JP). 金井 源一 (KANAI, Genichi) [JP/JP]; 〒1130021 東京都文京区本駒込六丁目13番8号 株式会

社町田製作所内 Tokyo (JP). 佐藤 英俊 (SATO, Hidetoshi) [JP/JP]; 〒3510198 埼玉県和光市広沢2番1号 独立行政法人理化学研究所内 Saitama (JP).

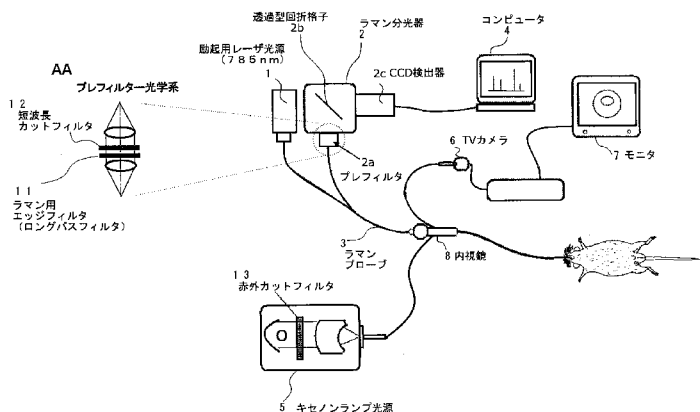
- (74) 代理人: 川口 嘉之, 外 (KAWAGUCHI, Yoshiyuki et al.); 〒1030004 東京都中央区東日本橋3丁目4番10号 アクロポリス21ビル6階 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL,

[続葉有]

(54) Title: RAMAN SCATTERING MEASUREMENT DEVICE

(54) 発明の名称: ラマン散乱測定装置

[図1]



- AA PRE-FILTER OPTICAL SYSTEM
- 12 SHORT WAVELENGTH CUT FILTER
- 11 RAMAN EDGE FILTER (LONG PASS FILTER)
- 1 EXCITING LASER LIGHT SOURCE (785 nm)
- 2b TRANSMISSION TYPE DIFFRACTION GRATING
- 2 RAMAN SPECTROSCOPE
- 2a PRE-FILTER
- 2c CCD DETECTOR

- 4 COMPUTER
- 6 TV CAMERA
- 7 MONITOR
- 3 RAMAN PROBE
- 8 ENDOSCOPE
- 13 INFRARED CUT FILTER
- 5 XENON LAMP LIGHT SOURCE

(57) Abstract: In an endoscope system, to which Raman probe (3) is applied, a xenon lamp light source (5), i.e., a light source used for observation illumination is provided with an infrared cut filter (13) for cutting light with an exciting wavelength or more and a pre-filter (2a) of a Raman spectroscopy (2) is provided with a short wavelength cut filter (12) for cutting light with a length corresponding to high order (secondary) diffraction light of a transmission type diffraction grating (2b) in addition to an edge filter (11) for cutting Rayleigh scattering light. Thus, Raman measurement can be carried out with a measuring portion observed by the application of white light.

(57) 要約: ラマンプローブ3を適用した内視鏡システムにおいて、観察用照明の光源であるキセノンランプ光源5に励起波長以上をカットする赤外カットフィルタ13を設け、ラマン分光器2のプレフィルタ2aに、レイリー散乱光をカットするエッジフィルタ11に加えて、透過型回折格子2bの高次(2次)回折光に相当する波長の光を遮断する短

波長カットフィルタ12を設けた。これにより、白色光によって測定部位を観察しつつラマン測定を行える。

WO 2010/024397 A1

NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, 添付公開書類:
CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, — 國際調查報告 (條約第 21 條(3))
TD, TG).

明 細 書

発明の名称： ラマン散乱測定装置

技術分野

[0001] 本発明は、ラマン散乱測定装置に関し、特に白色光照明下においてラマン散乱を測定可能なラマン散乱測定装置に関する。

背景技術

[0002] ラマン散乱とは、物質に光を照射したときに、散乱光の中に、入射した光の波長とは異なる波長の光が含まれる現象である。ラマン散乱光と入射光の振動数の差（ラマンシフト）は、分子の固有振動モードの振動数に対応し、物質の構造に特有の値をとる。したがって、単色光であるレーザ光を物質に照射し、発生したラマン散乱光を分光器で検出して得たラマンスペクトルから、物質を同定できる。

[0003] なお、ラマン散乱光の強度は非常に微弱であり、励起光の100万分の1から1億分の1程度の強度しかない。ラマン測定を行う際には、観察光（白色光）は妨害光となるので、観察光を消灯する必要がある（たとえば、特許文献1）。また、励起レーザの波長とは異なる波長のレーザ光を観察光として用いることで、光学顕微鏡観察を行いながらラマン測定を可能とする顕微ラマン装置が知られている（特許文献2）。

[0004] ところで、発明者らは、生体内組織をラマン計測するための内視鏡を開発している（非特許文献1）。ラマン計測は、内視鏡のチャンネルにラマンプローブ（特許文献3, 4）を挿入して行う。生体組織をラマン計測することで、たとえば、患部が癌であるかないかを診断することが可能である。なお、この内視鏡を利用したラマン計測においても、観察用の照明（白色光）を消灯してラマン計測をする必要があった。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：特開2007-292704号公報

特許文献2：特開平10-90064号公報

特許文献3：特許第4041421号明細書

特許文献4：特開2004-294099号公報

非特許文献

- [0006] 非特許文献1：Hattori et al., "In vivo Raman Study of the Living Rat Esophagus and Stomach Using a Micro-Raman Probe Under an Endoscope", Applied Spectroscopy, Vol. 61, Issue 6, pp. 579-584, 2007.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0007] 上記従来技術によるラマン計測では、観察光を消灯してラマン計測を行う必要があるため、測定部位の確認ができないという問題がある。特に生体を対象としてラマン測定をする場合には、測定部の位置を認識する必要があるだけでなく、動きのある測定部位にプローブの先端の位置をできるだけ追従させる必要がある。したがって、観察を行いながらラマン計測できることが望まれる。
- [0008] また励起レーザの波長と異なる波長の単色光レーザによって測定部位を観察することはできるが、単色光であるため色情報が得られない。また、単色光ではスペックルの発生により画像が非常に見づらいという問題もある。特に、生体組織の観察において色情報は非常に重要であるため、白色光での観察が望まれる。
- [0009] 本発明はこのような問題点を考慮してなされたものであり、その目的は、白色光で測定部位を観察しつつラマン測定を行える技術を提供することにある。

課題を解決するための手段

- [0010] 本発明に係るラマン散乱計測装置は、
測定部位に照射するための観察用の白色光を発する白色光源と、
測定部位に照射するための励起レーザを発するレーザ光源と、

測定部位から発生したラマン散乱光を計測する分光器と、
を有し、

前記白色光源には、前記励起レーザの波長付近の光を除去する妨害光除去フィルタが設けられ、

前記分光器の受光部には、該分光器の高次回折光に相当する波長の光を除去する高次回折光除去フィルタが設けられている

ことを特徴とする。

[0011] 観察用の白色光による影響を排除するためには、白色光から励起レーザの波長付近の成分を除外すればよいと考えられる。しかしながら、発明者らが、白色光源にフィルタを設けて実際に試したみたところ、このフィルタだけでは正しくラマン計測が行えないことが分かった。その理由は、白色光に含まれる、フィルタで除外した波長よりも短い波長の光が、高次回折光として分光器で検出されるためだと判明した。そこで、分光器の受光部に、この高次回折光を除去するフィルタを設けることで、白色光で観察しながらであっても、精度良くラマン計測を行えるようになる。なお、白色光源側に高次回折光除去フィルタを設けてもラマン計測は正しく行えるが、分光器側にこのフィルタを設けることで、観察光の白色性を損なわないようにすることができる。

[0012] 本発明において、励起レーザは近赤外光であることが好適である。近赤外光を用いることで、蛍光の妨害を回避できるだけでなく、観察用の白色光からこの周波数領域の光を除去しても光の白色性があまり損なわれないからである。

[0013] 本発明における妨害光除去フィルタおよび高次回折光除去フィルタは、いずれも干渉フィルタであることが好適である。なお、干渉フィルタとは、薄膜またはその多重層膜の光の干渉作用を用いて、所要の波長領域の光を透過または反射させるフィルタである。ラマン計測においては妨害光を高精度に遮断する必要がある（光学濃度6～8以上）ので、干渉フィルタを使用することが好適である。

[0014] 本発明において、白色光源側に設けられる妨害光除去フィルタは、励起レーザの波長付近の光を除去できるバンドカットフィルタでもよいが、励起レーザの波長以上の波長を除去するロングカットフィルタ（ショートパスフィルタ）としても良い。また、分光器の受光部に設けられる高次回折光除去フィルタも、高次回折光のみを除去するバンドカットフィルタでもよいが、2次回折光の波長より長い波長の光のみを透過するロングパスフィルタ（ショートカットフィルタ）としても良い。

[0015] また、高次回折光除去フィルタは、全ての高次回折光成分を除去する必要はなく、高次回折光として分光器で検出される高次回折光のみを除去すればよい。たとえば、3次以上の回折光が分光器で検出されないのであれば、高次回折光除去フィルタは2次回折光のみを除去すればよい。

[0016] また、本発明は内視鏡と組み合わせて生体内部のラマン計測を行うラマン散乱計測装置として捉えることもできる。すなわち、本発明は、

励起レーザを発するレーザ光源と、

ラマン散乱光を計測する分光器と、

前記レーザ光源からの光を測定部位に導く励起側導光路と、測定部位からの信号光を前記分光器に導く受光側導光路とを有するラマンプローブと、

測定部位に照射するための観察用の白色光を発する光源を有するとともに、前記ラマンプローブを挿入可能な内視鏡と、

から構成される生体内組織のラマン散乱を計測するためのラマン散乱計測装置であって、

前記白色光源には、前記励起レーザの波長付近の光を除去する妨害光除去フィルタが設けられ、

前記分光器の受光部には、該分光器の高次回折光に相当する波長の光を除去する高次回折光除去フィルタが設けられている

ことを特徴とするラマン散乱計測装置として捉えることも可能である。

発明の効果

[0017] 本発明に係るラマン散乱計測装置によれば、白色光によって測定部位を観

察しつつラマン測定を行うことが可能となる。

図面の簡単な説明

[0018] [図1] 図1は、第1の実施形態に係るラマン散乱計測装置を利用した内視鏡システムの構成を示す図である。

[図2] 図2は、ラマンプローブの励起光射出側の端部を示した図である。

[図3] 図3は、(A) ラマン用エッジフィルタおよび (B) 短波長カットフィルタのフィルタ特性を示す図である。

[図4] 図4は、赤外カットフィルタのフィルタ特性を示す図である。

[図5] 図5は、従来の装置における観察光の影響を示す図であり、図5 (A) は観察光なしでの計測信号、図5 (B) は観察光有りでの計測信号を示す図である。

[図6] 図6は、白色光源に赤外カットフィルタを設けた場合の効果を説明する図であり、図6 (A) は赤外カットフィルタを設けずに観察光有りでの計測した場合の計測信号、図6 (B) は赤外カットフィルタを設けて観察光有りでの計測した場合の計測信号を示す図である。

[図7] 図7は、ラマン用エッジフィルタのフィルタ特性を、図3 (A) よりも広い波長領域について示した図である。

[図8] 図8は、観察光に含まれる波長成分のうち、ラマン計測の妨げとなる波長範囲を示す図である。

[図9] 図9は、第1の実施形態に係るラマン散乱計測装置を用いて、観察光有り・試料なしで計測した場合の計測結果を示す図である。

[図10] 図10は、第1の実施形態に係るラマン散乱計測装置を用いて炭酸カルシウムのラマンシフトを計測した結果を示す図であり、観察光なし (A) と観察光有り (B) の場合を比較する図である。

[図11] 図11は、第1の実施形態に係るラマン計測装置を用いて、観察光を照射しつつ、ラットの幽門部のラマンシフトを計測した結果を示す図である。

[図12] 図12は、白色LED光源を観察用照明の光源として利用する場合の

構成を示す図である。

[図13] 図13は、第2の実施形態に係る顕微ラマン装置の構成を示す図である。

発明を実施するための最良の形態

[0019] 以下に図面を参照して、この発明の好適な実施の形態を例示的に詳しく説明する。

[0020] (第1の実施形態)

図1は、本実施形態に係るラマン散乱計測装置の構成を示す図である。本実施形態は、ラマンプローブと内視鏡を組み合わせ、生体の内部をラマン計測する。本実施形態にかかるラマン散乱計測装置は、白色光源を測定部位に照射して観察を行いつつ、ラマン計測を行えるようにしたことを特徴とする。

[0021] [構成]

このラマン散乱計測装置は、励起用レーザ光源1、ラマン分光器2、測定物と励起用レーザ光源1およびラマン分光器2の間を結ぶラマンプローブ3を備える。

[0022] 励起用レーザ光源1として、本実施形態では、波長785nmのCWラマン分光用半導体レーザ(EnWave Optronics社、ESL-785-400MSF型)を利用した。ラマン散乱測定においては、励起光の波長によってはラマン散乱を妨害する蛍光が発生することがあるので、蛍光が発生しにくい近赤外線を用いる必要がある。

[0023] ラマン分光器(Kaiser Optical Systems社、HoloSpec F/1.8)2は、受光部に設けられるプレフィルタ2a、透過型回折格子2b、及びCCD検出器2cから構成される。プレフィルタ2aについては後ほど説明する。入射スリットの幅を110 μm (5 cm^{-1} のスペクトル解像度に対応)として、ラマンシフトの波数範囲である50 cm^{-1} –2000 cm^{-1} を測定できるようにCCD検出器2c(Andor Technology社、DU401A-BR-DD)を配置している。CCD検出器2cにより検出された信号は、コンピュータ4に送られ、解析・

表示・記録などがされる。

[0024] 図2は、ラマンプローブ3を、励起光射出端から見た図である。図に示すように、中心に位置する1本の励起側光ファイバー31と、それを取り囲むように配置された8本の受光側光ファイバー32を備える。励起側光ファイバー31の先端にはレーザ光源1から射出された励起光のみを通過させるバンドパスフィルタ33が装着され、受光側光ファイバー32の先端には励起波長を通さず、試料から発生されたラマン散乱光を通過させるエッジフィルタ（長波長透過フィルタ）34が装着されている。励起側光ファイバー31の先端にはステンレス製のパイプ35が装着され、励起側光ファイバー31と受光側光ファイバー32の間を遮光し、励起側光ファイバー31から射出した励起光が直接受光側光ファイバー32に入射しないように設計されている。なお、ラマンプローブ3の詳しい構成や製造方法については、特許文献3（日本国特許第4041421号）に詳しく記されているので、ここでの説明は省略する。

[0025] 内視鏡8は、白色光源であるキセノンランプ光源5から光を測定部位に導くライトガイド、観察光をカメラ6に導くイメージガイド、およびラマンプローブ3を通すワーキングチャンネルが設けられている。カメラ6によって撮影された測定部位の様子は、モニタ7に映し出される。

[0026] [フィルタ特性]

次に、ラマン分光器2およびキセノンランプ光源5に用いられるフィルタについて説明する。ラマン分光器2の受光部側に設けられたプレフィルタ2aは、図1中の拡大図に示されるように、ラマン用エッジフィルタ（ロングパスフィルタ）11と短波長カットフィルタ12を備える。

[0027] ラマン用エッジフィルタ11は、強いレイリー散乱光が分光器内に入らないようにするためのものである。このエッジフィルタ11のフィルタ特性は、図3（A）に示すように励起光の波長である785nmをカットし、ラマン散乱光を透過させる特性を有する。なお、ラマン散乱光は非常に微弱であり励起光の100万分の1程度またはそれ以下であるため、レイリー散乱光

を十分に遮断できるエッジフィルタ 11 を使用する必要がある。

[0028] 短波長カットフィルタ 12 は、ラマン分光器 2 の 2 次回折光となる波長範囲 390 nm - 460 nm の光を遮断するために用いられる。なお、ここでは図 3 (B) に示すように、波長 460 nm 以下の光を遮断する短波長カットフィルタを搭載している。

[0029] キセノンランプ光源 5 に用いられる赤外カットフィルタ 13 は、観察光から励起レーザの波長である 785 nm 以上の波長の光を遮断するフィルタである。この波長範囲の光が測定対象に照射されると、ラマン計測の妨害光となるためその波長成分を除去する必要がある。なお、この目的のためには、785 nm 付近の波長のみを除去するバンドカットフィルタを採用しても良いが、785 nm 以上の波長の光は観察のためには不要であるため、図 4 に示すように 700 nm 以上の波長を除去するロングカットフィルタ (ショートパスフィルタ) を採用している。

[0030] なお、ここで説明した、ラマン用エッジフィルタ 11、短波長カットフィルタ 12 および赤外カットフィルタ 13 のうち、ラマン用エッジフィルタ 11 は従来から使用されていたものであり、赤外カットフィルタ 13 および短波長カットフィルタ 12 を採用した点が本実施形態の特徴である。

[0031] 〈観察光を使用したラマン計測の問題点〉

前述したように、観察光を照射して測定部位を観察しながらラマン計測を行うことが望まれている。

[0032] ここで、従来の装置、すなわち、上述のラマン散乱計測装置から赤外カットフィルタ 13 および短波長カットフィルタ 12 を除いた構成の装置によってラマン計測をする場合を説明する。たとえば、炭酸カルシウムをサンプルとした場合は、図 5 (A) に示すようなラマンスペクトルが得られる。これに対して、従来の装置を用いて観察光を照射しつつラマン計測を行った場合の計測信号は図 5 (B) に示すようになる。なお、図 5 (A) と (B) の縦軸はそれぞれ正規化されており、スケールが異なっている。図 5 (B) に示すように、観察光を点灯した場合は観察光が妨害光となって、ラマンスペク

トルの計測が行えないことが分かる。

[0033] 〈参考例：赤外カットフィルタのみ適用〉

ここで、ラマン計測の妨害光となるのは、励起レーザの波長付近の光である。したがって、キセノンランプ光源 5 から照射される光から、この波長範囲の光を除去すれば、観察光はラマン計測に悪影響を与えず、正しい計測が行えるものと考えられる。そこで、従来の装置に赤外カットフィルタ 13 を適用した構成（すなわち、本実施形態の構成から短波長カットフィルタ 12 を除いた構成）を試した。図 6 は、サンプルを置かずに計測した場合の結果であり、図 6（A）は従来の装置による計測結果、図 6（B）は従来の装置に赤外カットフィルタを適用した装置による計測結果を示す。サンプルを置いていないので、ノイズによる影響がなければ計測信号にピークが見られないはずである。

[0034] 図 6（A）は赤外カットフィルタ 13 を適用しない場合の計測結果であるため、キセノンランプに含まれる光の影響が現れている。赤外カットフィルタ 13 を適用した図 6（B）では、観察光による影響を排除して計測信号にピークが現れないことが期待されたが、ノイズを除去できたのはシフト量 1000 cm^{-1} 以下であり、シフト量 1000 cm^{-1} 以上の範囲でノイズを除去できていないことが分かった。

[0035] 〈本実施形態：赤外カットフィルタおよび短波長カットフィルタの併用〉

本発明者らはこの原因を検討したところ、図 6（B）で観測されている信号は、分光器 2 の 2 次回折光に相当する波長範囲 $390\text{ nm} \sim 460\text{ nm}$ の光であることが判明した。また、この波長範囲の光は、 785 nm 以下の波長の光をカットするラマン用エッジフィルタ 11 によっては除去されないものである。エッジフィルタ 11 は高い遮断率（光学濃度）と遮蔽波長における遮断率の鋭い立ち上がりを要するために干渉フィルタを利用しており、設計上広範囲に渡って短波長側を高い光学濃度でブロックするロングパスフィルタは実現が非常に難しい。エッジフィルタ 11 の遮断特性は、波長 785 nm 付近では図 3（A）に示すようになるが、実際には図 7 に示すように短波

長領域の光を一部透過させてしまう。

[0036] このように、分光器の高次回折およびエッジフィルタ 11 の特性を考慮すると、図 8 に示すように、キセノンランプのうち波長が 785 nm 以上の光だけでなく、390 nm ~ 460 nm の光も除去する必要があることが分かる。そこで、本実施形態では、分光器 2 のプレフィルタ 2 a に、短波長カットフィルタ 12 (遮断特性は図 3 (B)) を採用している。なお、この短波長カットフィルタ 12 は、キセノンランプ光源 5 側に設けても妨害光による影響を排除することができるが、そうすると観察光の白色性が失われてしまい正しい色情報での観察が困難となる。短波長カットフィルタ 12 を分光器 2 側に設けることで、観察光の白色性が失われず正しい色情報で観察を行いながらラマン計測が行えるようになる。

[0037] 〈本実施形態の作用・効果〉

本実施形態によるラマン散乱計測装置を用いて、観察光を照射しつつラマン計測をしたときの計測結果を図 9 ~ 図 11 に示す。

[0038] 図 9 は、サンプルを置かずに、観察光を照射しつつ計測を行った場合の計測信号を示している。計測信号にピークが見られず、観察光によるノイズが現れていないことが分かる。また、図 10 は、炭酸カルシウムをサンプルとした時に、観察光なしでの計測 (A) と観察光有りでの計測 (B) を示したものである。図に示すように、観察光があってもなくても同様の結果が得られることが分かる。この際、ノイズによる影響を受けないだけでなく、フィルタを設けてもラマンスペクトルの強度にはほとんど影響がないことも分かる。

[0039] また、図 11 は、本実施形態によるラマン散乱計測装置を用いて、白色光による観測を行いつつ、ラットの幽門部を測定した結果である。生体から発せられるラマン散乱光は非常に強度が弱いものの、生体のラマンスペクトルであっても観察光の影響を受けずに測定できていることが分かる。

[0040] このように、白色光による観察を行いながらラマン計測が可能な内視鏡システムを実現することができる。白色光による観察なので、測定部位の形状

だけでなく色情報も正しく観察することができる。生体内部の測定、たとえば癌の部位があるかなどの検査では、色情報が重要であるため本実施形態による内視鏡システムを利用したラマン計測は非常に有効である。また、生体内部を計測する場合に、測定部位の動きにあわせてラマンプローブを追従させる必要があるが、観察を行いながらであるため容易に行うことができる。

[0041] 〈変形例〉

第1の実施形態では、波長785nmのレーザを用いているが、もちろん、その他の波長のレーザを用いてラマン計測を行っても良い。たとえば、より長波長な1.06 μ mのYAGレーザを用いて計測を行っても良い。この際、妨害光を除去するフィルタを他のフィルタと分けているため、白色光源に適用する赤外カットフィルタと、分光器に適用する短波長カットフィルタをそれぞれ変更するだけで対応可能である。

[0042] また、第1の実施形態では、観察光の光源としてキセノンランプ光源を利用しているが、その他の白色光源を利用した場合であっても、同様に観察とラマン計測を実施することができる。たとえば、キセノンランプ光源ではなくハロゲンランプ光源を利用しても良い。また、図12に示すように、観察光の光源として白色LED光源10を利用しても良い。この構成では、白色LED光源10から射出された光から、赤外カットフィルタ13によって近赤外成分を除去した上で、内視鏡8のライトガイドに入射させている。

[0043] また、第1の実施形態では透過型回折格子2bの2次回折光までしかCCD検出器2cによって検出されず、したがって2次回折光に相当する光のみを短波長カットフィルタ12によって遮断している。しかしながら、3次以上の高次回折光も検出される場合はプレフィルタ2aによって高次回折光に相当する波長の光を遮断することが求められる。

[0044] また、第1の実施形態では、励起光よりも長波長のストークス散乱光を観察する構成を採用しているが、アンチストークス散乱光を観察する場合には使用するフィルタの特性を適宜変更すればよい。たとえば、エッジフィルタ11として、励起波長を通さず、励起波長よりも短波長の光を透過するシヨ

ートパスフィルタを採用すればよい。

[0045] また、内視鏡観察を行う場合、室内灯（白色光）からの光も皮膚を透過して、ラマン計測に対して悪影響を与える。そのため、従来は室内灯を消灯したり励起波長と異なる単一波長の光を使用していたが、室内灯に対しても赤外カットフィルタを適用することが好適である。このようにすれば、室内灯を点灯してもラマン計測に対するノイズとはならず、室内灯を点灯したままラマン計測を行うことができる。

[0046] （第2の実施形態）

本発明に係るラマン散乱計測装置は、顕微ラマン装置である。図13に、その構成を示す。顕微ラマン装置では、照明用光源25から発せられた光を試料に照射し、試料からの光をカメラ27で検出してモニタ28に表示することで顕微鏡画像が得られる。一方、励起用レーザ21から発せられた光を試料に照射し、ラマンシフトの波長領域の光強度を分光器22で検出することで、ラマン測定が行える。

[0047] ここで、照明用光源25に赤外カットフィルタ26を設けて、励起波長付近の光を観察用照明から除去する。一方、分光器22の前段に短波長カットフィルタ23を設けて、分光器で高次回折光として検出される波長領域の光を遮断する。なお、励起レーザの分光器への入射を遮断するエッジフィルタは図示していない。

[0048] このように本実施形態に係る顕微ラマン装置に置いても、第1の実施形態と同様に、白色光による自然な観測とラマン散乱計測とを同時に行うことが可能である。

符号の説明

- [0049]
- 1 励起用レーザ光源
 - 2 ラマン分光器
 - 2 a プレフィルタ
 - 2 b 透過型回折格子
 - 5 キセノンランプ光源

- 1 1 ラマン用エッジフィルタ
- 1 2 短波長カットフィルタ
- 1 3 赤外カットフィルタ

請求の範囲

- [請求項1] 測定部位に照射するための観察用の白色光を発する白色光源と、
測定部位に照射するための励起レーザを発するレーザ光源と、
測定部位から発生したラマン散乱光を計測する分光器と、
を有し、
前記白色光源には、前記励起レーザの波長付近の光を除去する妨害
光除去フィルタが設けられ、
前記分光器の受光部には、該分光器の高次回折光に相当する波長の
光を除去する高次回折光除去フィルタが設けられている
ことを特徴とするラマン散乱測定装置。
- [請求項2] 前記励起レーザは近赤外光であることを特徴とする請求項1に記載
のラマン散乱測定装置。
- [請求項3] 前記妨害光除去フィルタおよび高次回折光除去フィルタは、いずれ
も、干渉フィルタである
ことを特徴とする請求項1または2に記載のラマン散乱計測装置。
- [請求項4] 前記妨害光除去フィルタは、励起レーザの波長以上の波長の光を除
去するロングカットフィルタであり、
前記高次回折光除去フィルタは、前記分光器の2次回折光より長い
波長の光のみを透過させるロングパスフィルタである、
ことを特徴とする請求項3に記載のラマン散乱計測装置。
- [請求項5] 励起レーザを発するレーザ光源と、
ラマン散乱光を計測する分光器と、
前記レーザ光源からの光を測定部位に導く励起側導光路と、測定部
位からの信号光を前記分光器に導く受光側導光路とを有するラマンプ
ローブと、
測定部位に照射するための観察用の白色光を発する光源を有すると
ともに、前記ラマンプローブを挿入可能な内視鏡と、
から構成される生体内組織のラマン散乱を計測するためのラマン散

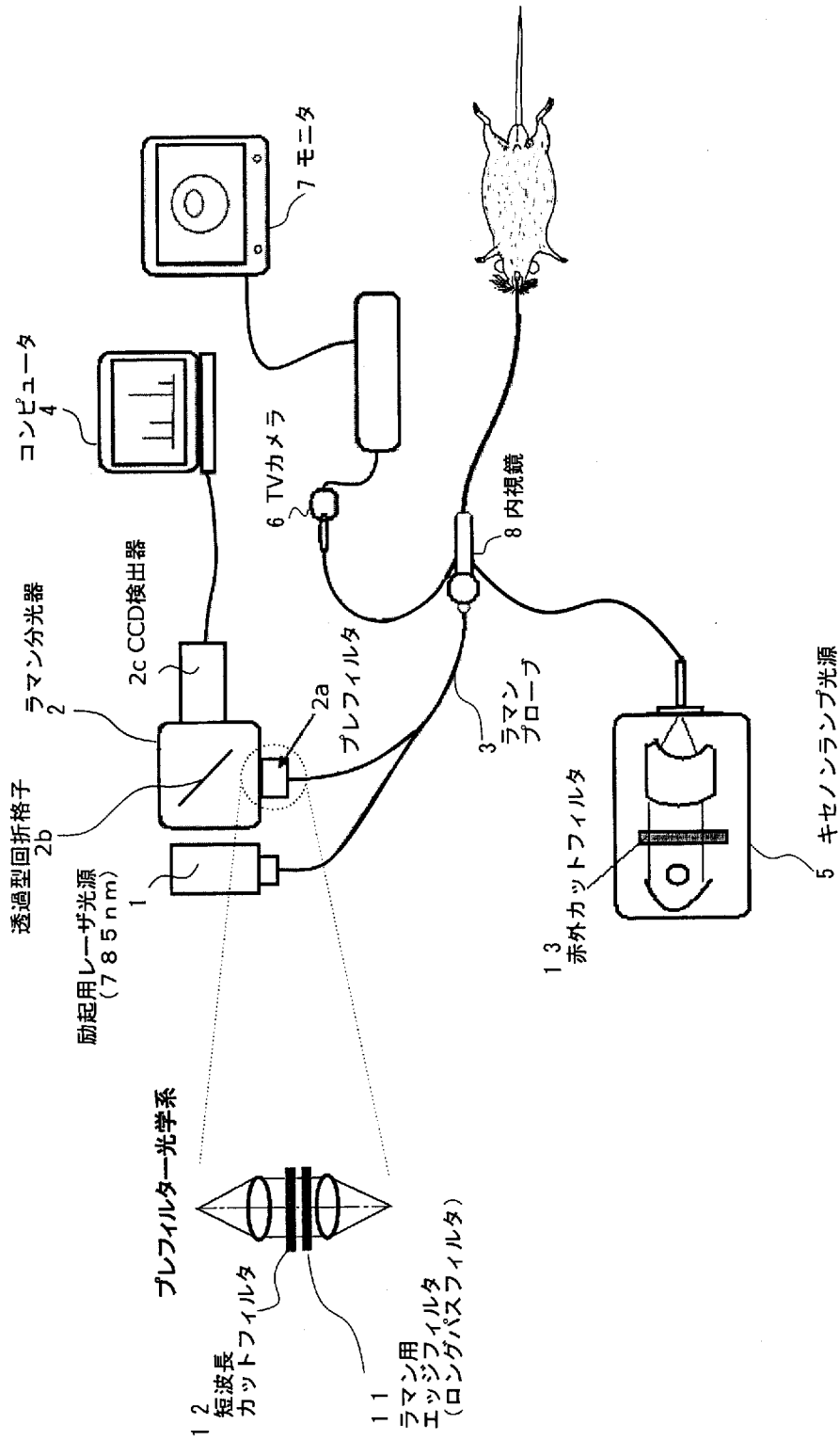
乱計測装置であって、

前記白色光源には、前記励起レーザの波長付近の光を除去する妨害光除去フィルタが設けられ、

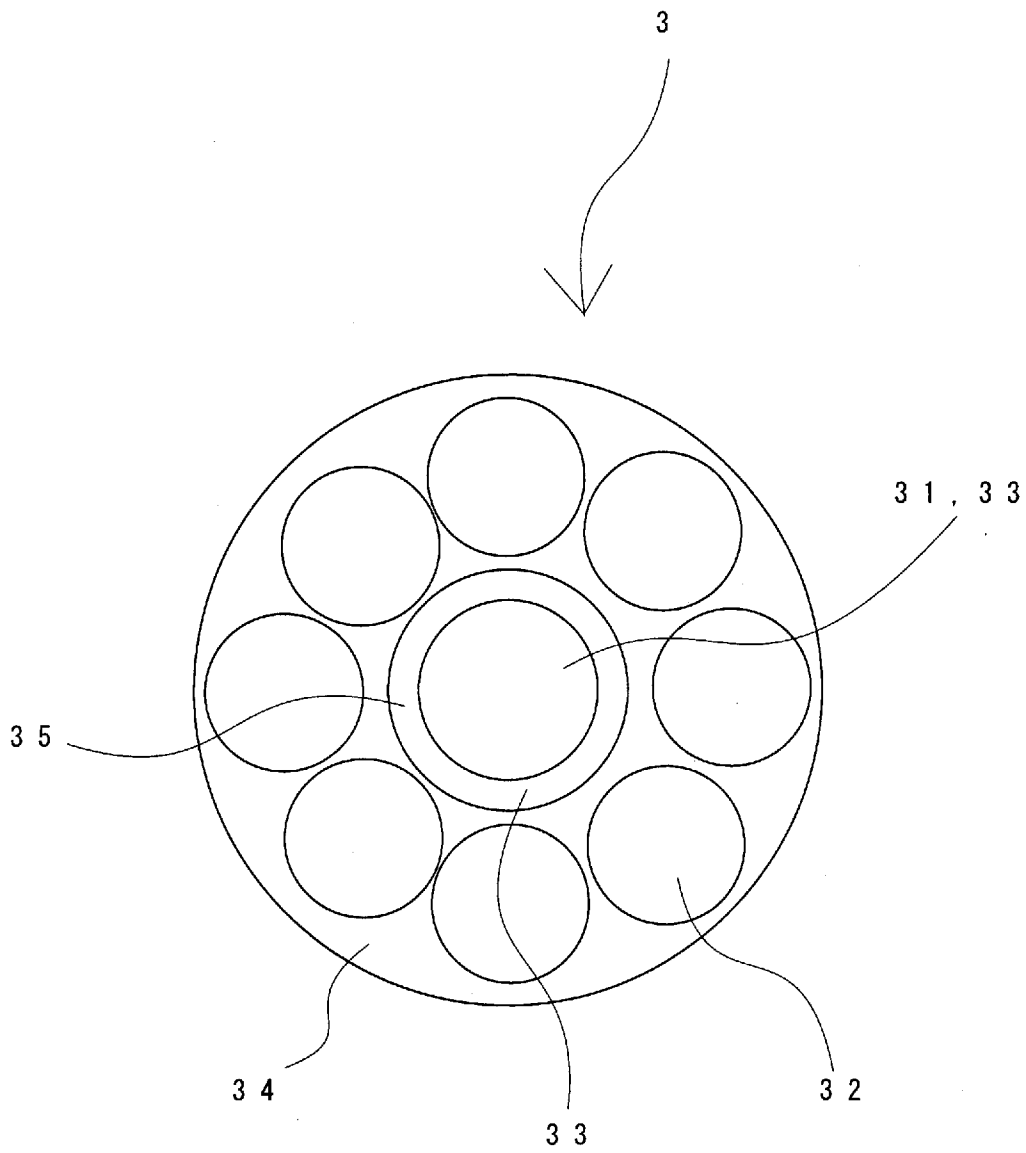
前記分光器の受光部には、該分光器の高次回折光に相当する波長の光を除去する高次回折光除去フィルタが設けられている

ことを特徴とするラマン散乱計測装置。

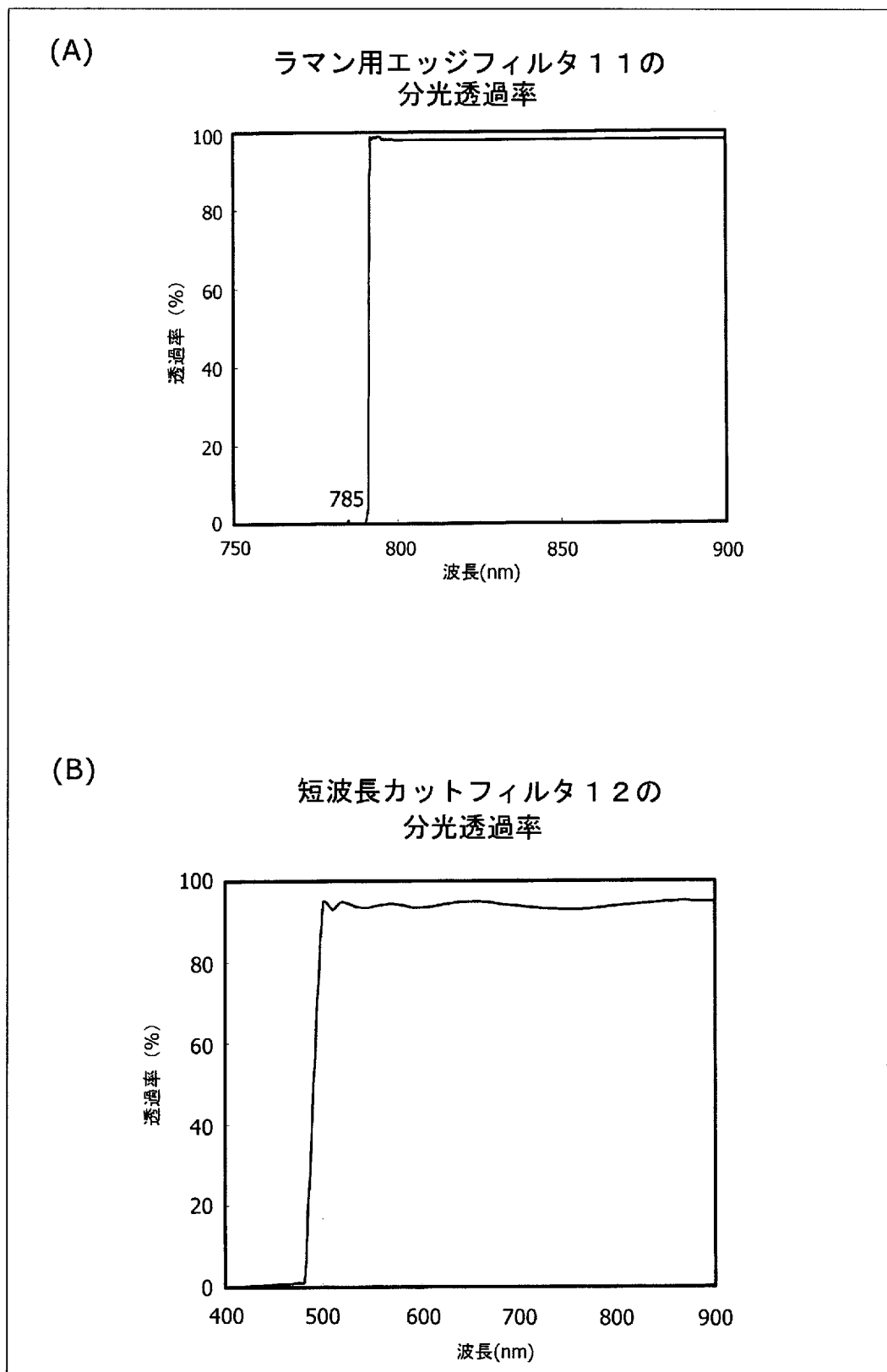
[図1]



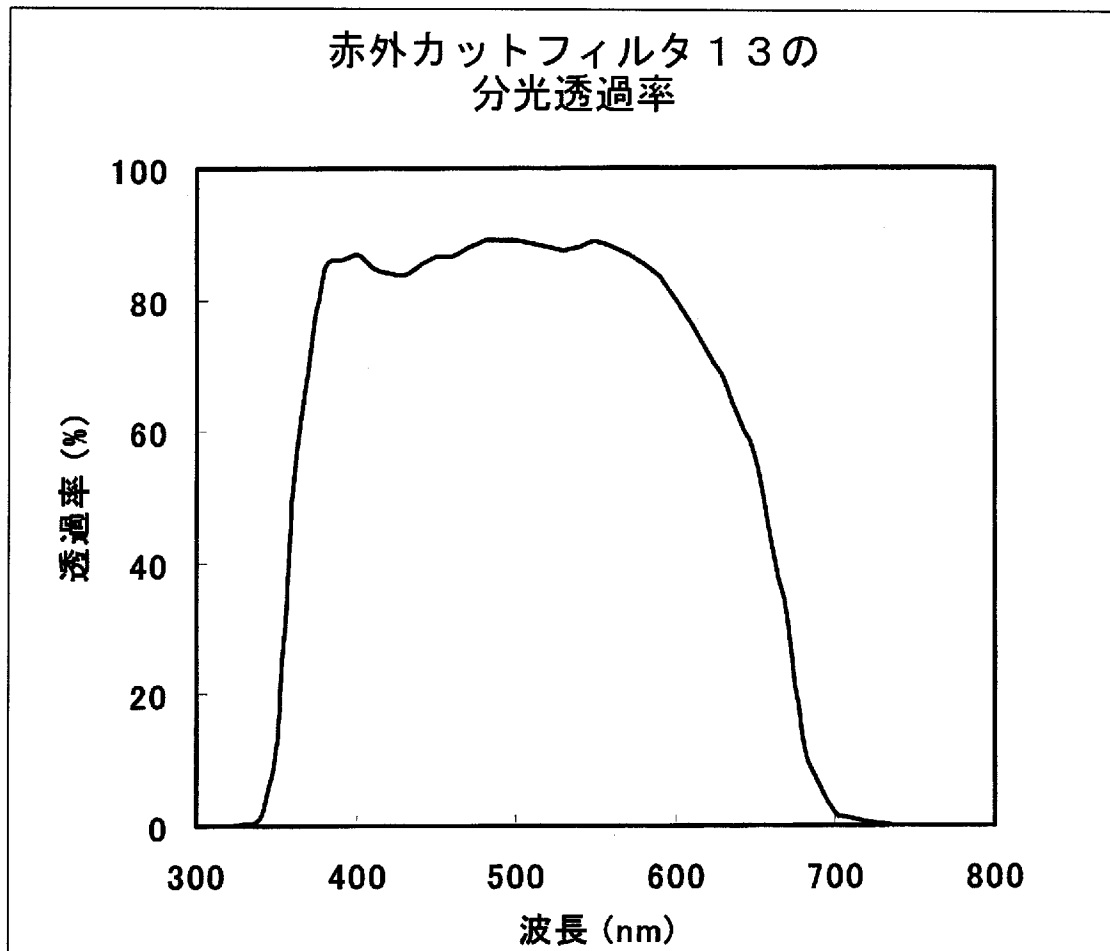
[図2]



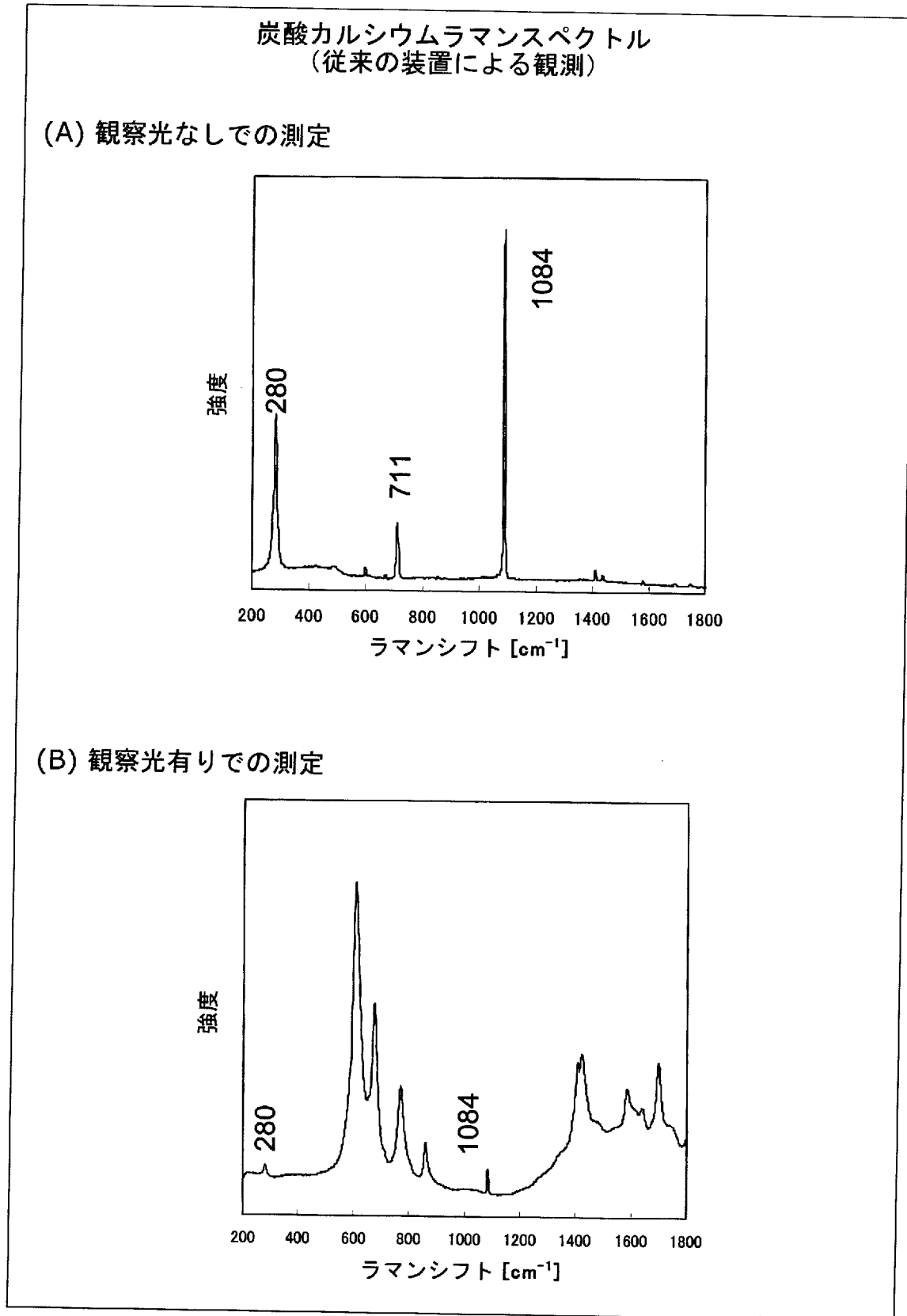
[図3]



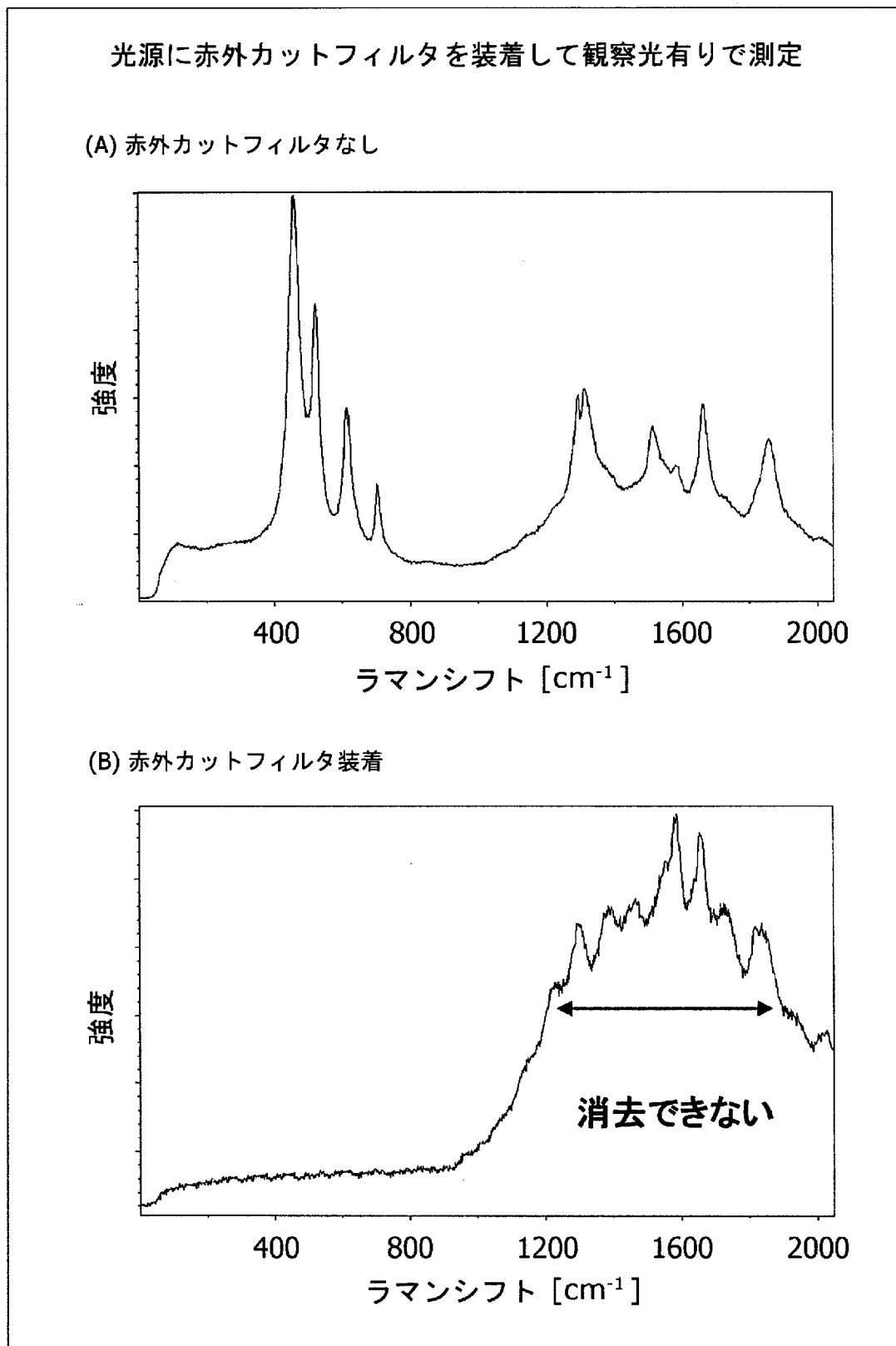
[図4]



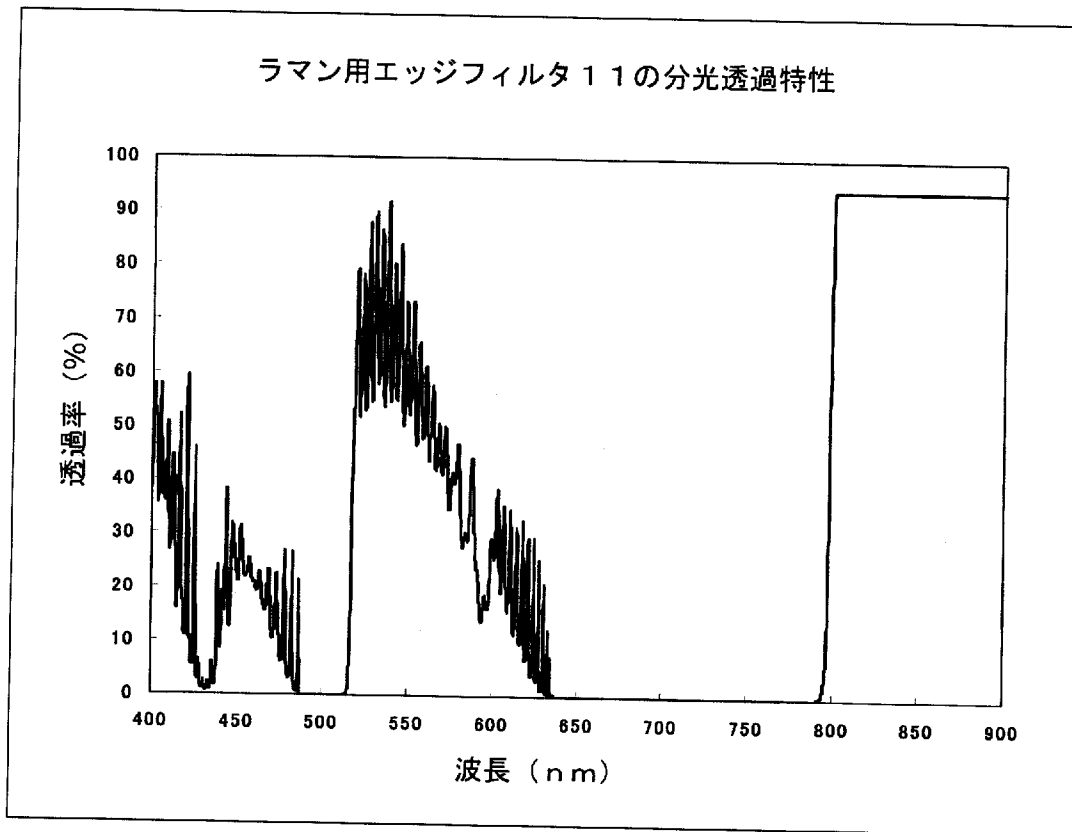
[図5]



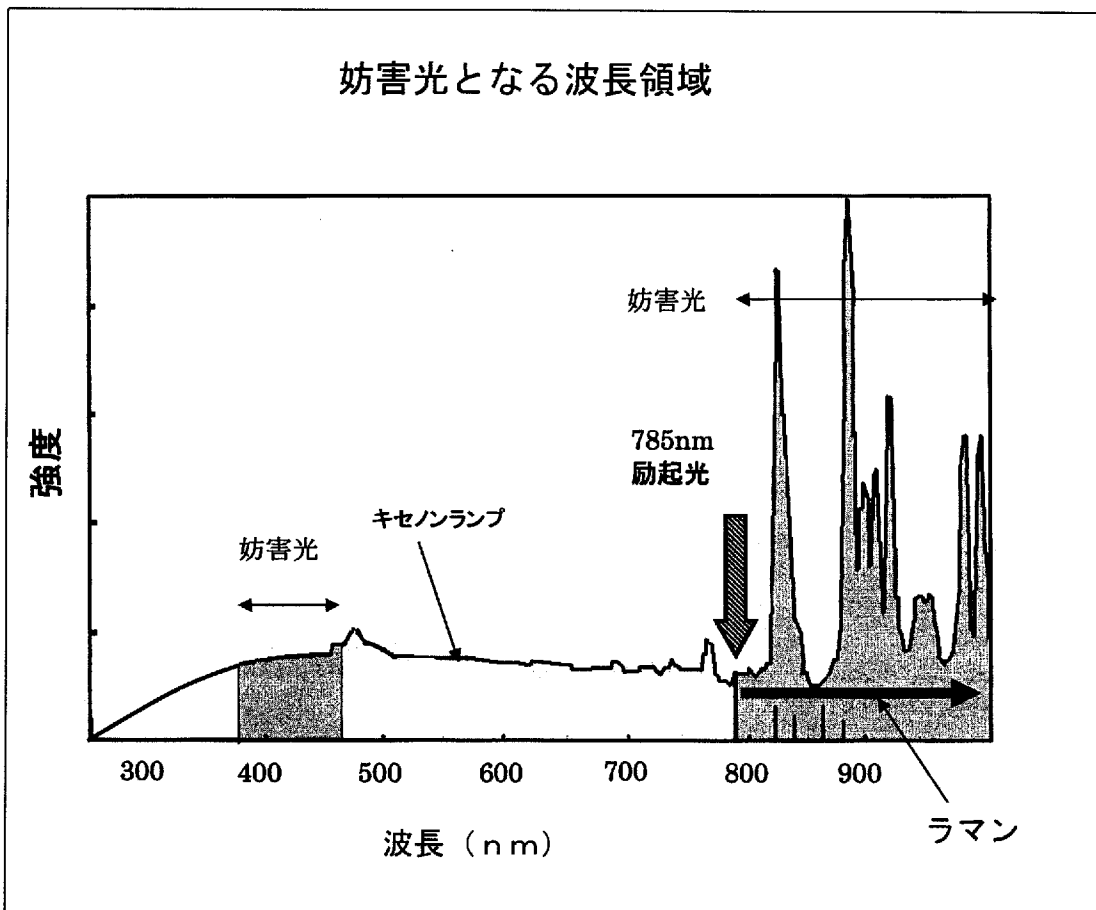
[図6]



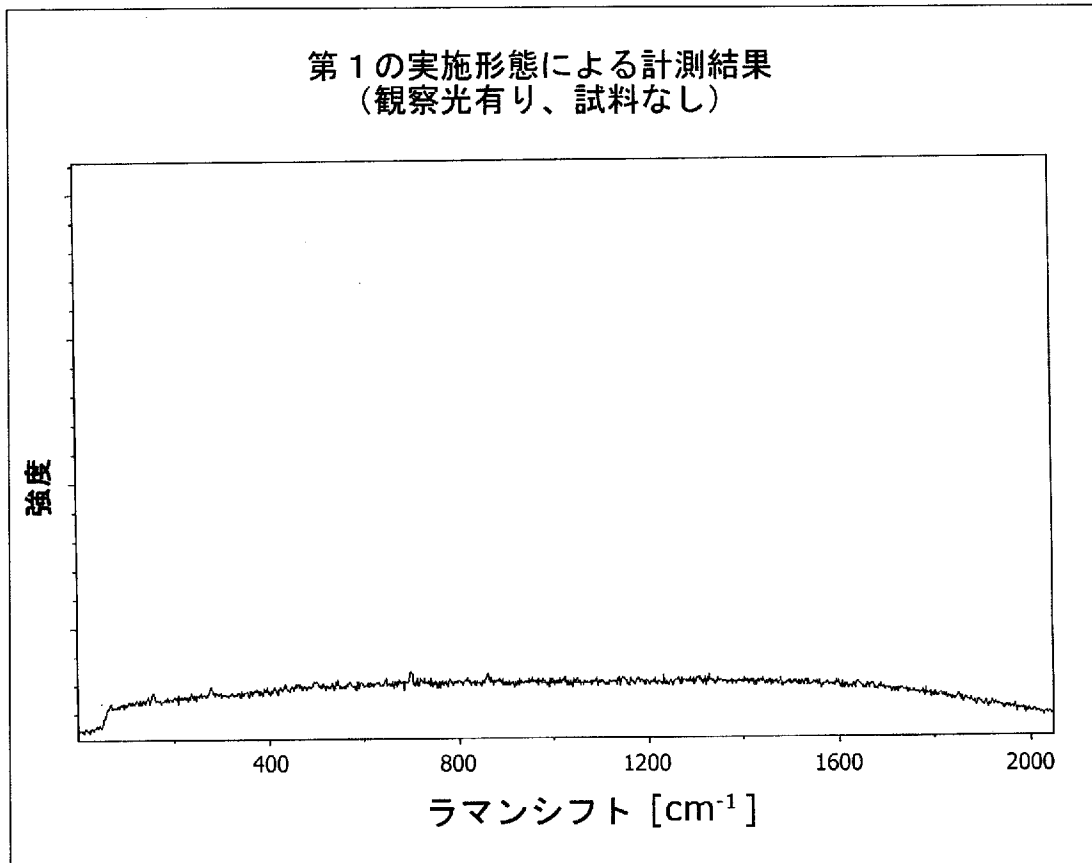
[図7]



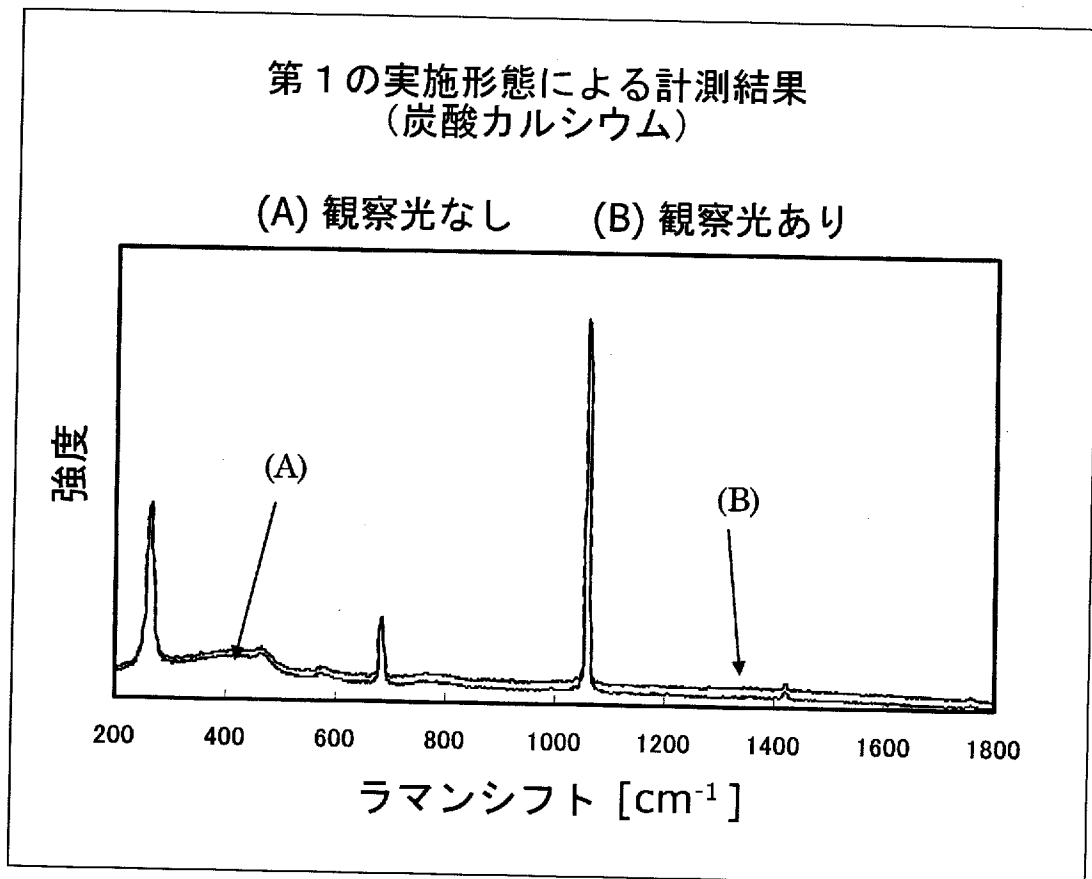
[図8]



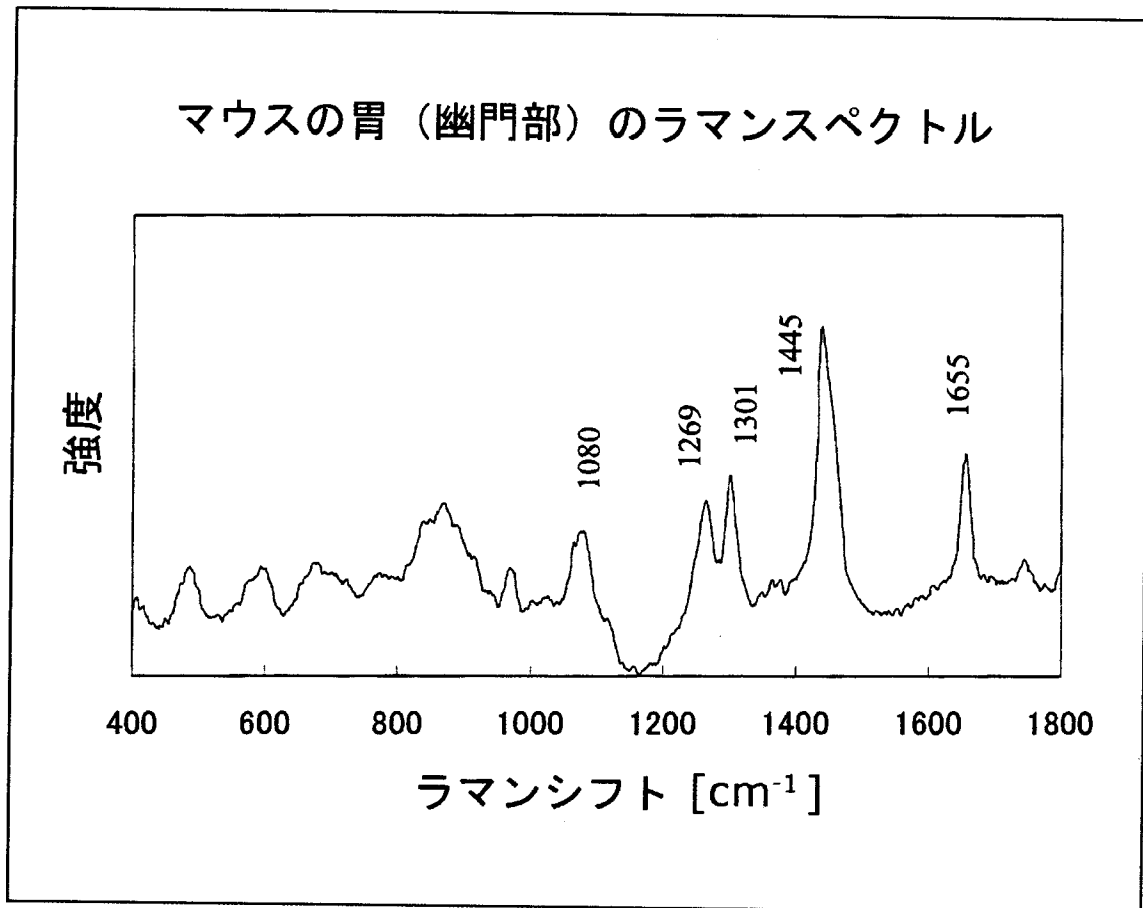
[図9]



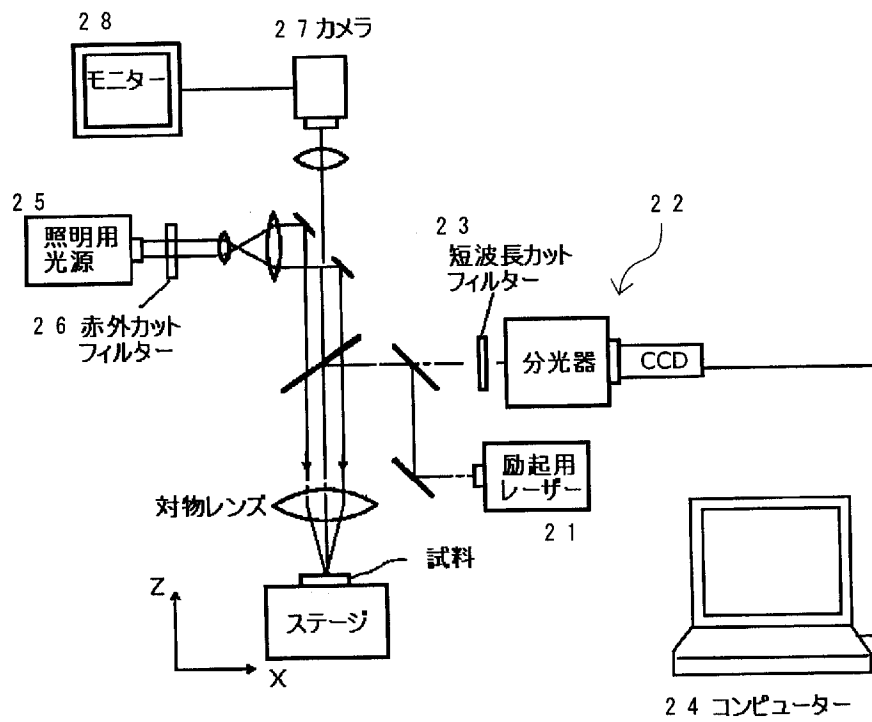
[図10]



[図11]



[図13]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/JP2009/065090
--

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
G01N21/65 (2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
G01N21/62-G01N21/74, A61B1/00-A61B1/32, A61B10/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2009
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2009	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2009

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
JSTPlus (JDreamII), JMEDPlus (JDreamII), JST7580 (JDreamII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2007-135989 A (Olympus Corp.), 07 June, 2007 (07.06.07), Par. Nos. [0262] to [0269]; Fig. 30 (Family: none)	1-5
Y	JP 2005-156242 A (Konica Minolta Sensing, Inc.), 16 June, 2005 (16.06.05), Par. No. [0046]; Fig. 1 & US 2005/0128475 A1	1-5
Y	JP 2005-331419 A (Japan Science and Technology Agency), 02 December, 2005 (02.12.05), Par. No. [0021]; Fig. 1 (Family: none)	1-5

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date	“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	“&” document member of the same patent family
“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 11 September, 2009 (11.09.09)	Date of mailing of the international search report 29 September, 2009 (29.09.09)
--	---

Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/065090

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2006-220467 A (Rigaku Corp.), 24 August, 2006 (24.08.06), Par. Nos. [0023], [0026], [0027]; Fig. 1 (Family: none)	1-5
A	JP 2008-281513 A (S.T. Japan Inc.), 20 November, 2008 (20.11.08), Par. No. [0019] (Family: none)	1-5
A	JP 2007-232374 A (Shikoku Research Institute Inc.), 13 September, 2007 (13.09.07), Par. No. [0016]; Fig. 6 (Family: none)	1-5

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. G01N21/65(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. G01N21/62-G01N21/74, A61B1/00-A61B1/32, A61B10/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2009年
日本国実用新案登録公報	1996-2009年
日本国登録実用新案公報	1994-2009年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

JSTPlus(JDreamII), JMEDPlus(JDreamII), JST7580(JDreamII)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	JP 2007-135989 A (オリンパス株式会社) 2007.06.07 【0262】-【0269】、第30図 (ファミリーなし)	1-5
Y	JP 2005-156242 A (コニカミノルタセンシング株式会社) 2005.06.16, 【0046】、第1図 & US 2005/0128475 A1	1-5
Y	JP 2005-331419 A (独立行政法人科学技術振興機構) 2005.12.02, 【0021】、第1図 (ファミリーなし)	1-5

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

11.09.2009

国際調査報告の発送日

29.09.2009

国際調査機関の名称及びあて先
 日本国特許庁 (ISA/JP)
 郵便番号100-8915
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)	2W	9706
横井 亜矢子		
電話番号 03-3581-1101 内線 3292		

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 2006-220467 A (株式会社リガク) 2006. 08. 24 【0023】、【0026】、【0027】、第1図 (ファミリーなし)	1-5
A	JP 2008-281513 A (株式会社エス・テイ・ジャパン) 2008. 11. 20 【0019】 (ファミリーなし)	1-5
A	JP 2007-232374 A (株式会社四国総合研究所) 2007. 09. 13 【0016】、第6図 (ファミリーなし)	1-5