

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B1)

(11) 特許番号

特許第6887708号
(P6887708)

(45) 発行日 令和3年6月16日(2021.6.16)

(24) 登録日 令和3年5月21日(2021.5.21)

(51) Int.Cl.

F I

G O 1 N 21/65 (2006.01)

G O 1 N 21/65

請求項の数 22 (全 19 頁)

| | | | |
|--------------------|------------------------------|-----------|---------------------|
| (21) 出願番号 | 特願2020-563803 (P2020-563803) | (73) 特許権者 | 509339821 |
| (86) (22) 出願日 | 令和2年4月23日(2020.4.23) | | アトナープ株式会社 |
| (86) 国際出願番号 | PCT/JP2020/017447 | | 東京都港区芝大門一丁目10番18号 |
| (87) 国際公開番号 | W02020/222300 | (74) 代理人 | 100102934 |
| (87) 国際公開日 | 令和2年11月5日(2020.11.5) | | 弁理士 今井 彰 |
| 審査請求日 | 令和2年11月27日(2020.11.27) | (72) 発明者 | ブルックナー ルーカス |
| (31) 優先権主張番号 | 62/840,001 | | 東京都港区芝大門一丁目10番18号 ア |
| (32) 優先日 | 平成31年4月29日(2019.4.29) | | トナープ株式会社内 |
| (33) 優先権主張国・地域又は機関 | 米国 (US) | (72) 発明者 | アンダーソン デイヴィッド |
| 早期審査対象出願 | | | アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94 |
| | | | 5386410 フリーモント フリーモ |
| | | | ント ブールバード 46653 アトナ |
| | | | ープ ユーエス インコーポレイテッド内 |
| | | | 最終頁に続く |

(54) 【発明の名称】 ハイブリッド光学システム

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

第1の波長領域の第1の光を供給するように構成された第1の光路と、
 前記第1の波長領域よりも短い第2の波長領域の第2の光を供給するように構成された第2の光路と、
 前記第2の波長領域よりも短い第3の波長領域の第3の光を供給するように構成された第3の光路と、
 前記第1の光、前記第2の光、および前記第3の光をターゲットに向けて放出し、前記ターゲットからの光を得るように構成された光入出力ユニットと、
 前記第3の光から参照光を分離するように構成された参照ユニットと、
 検出波長領域を含む検出装置であって、少なくとも前記第1の光および前記第2の光により前記ターゲットにおいて生じ、前記第3の波長領域と少なくとも一部が重複する波長領域を含むCARS光と、前記ターゲットからの反射光および前記参照光により生ずる干渉光との両方に前記検出波長領域の少なくとも一部が共通する検出装置とを有するシステム。

【請求項2】

請求項1において、
 前記CARS光と前記干渉光とを、時分割で生成または供給するためのスイッチング用の光学素子を、さらに有する、システム。

【請求項3】

請求項 1 または 2 において、

前記第 2 の波長領域よりも短く、前記第 3 の波長領域よりも大きいか、または含まれる第 4 の波長領域の第 4 の光を、前記光入出力ユニットを介して放出するために供給するように構成された第 4 の光路をさらに有し、

前記第 4 の波長領域よりも短く、前記第 3 の波長領域と少なくとも一部が重なる波長領域の前記 C A R S 光を、前記第 1 の光、前記第 2 の光、および前記第 4 の光により生じさせる、システム。

【請求項 4】

請求項 3 において、

前記第 4 の光路は、前記第 4 の光の放出と前記第 2 の光の放出との間の時間差を制御するように構成された時間遅延ユニットを含む、システム。

10

【請求項 5】

請求項 3 または 4 において、

さらに、前記第 3 の光および前記第 4 の光の少なくともいずれかを共通の光源から生成するように構成された生成用の光路を備える、システム。

【請求項 6】

請求項 5 において、

前記生成用の光路は、前記第 3 の光と前記第 4 の光とを切り替えて生成するスイッチングユニットを含む、システム。

20

【請求項 7】

請求項 1 ないし 4 のいずれかにおいて、

前記第 1 の光または前記第 2 の光と共通の光源から前記第 3 の光を生成するように構成された生成用の光路を、さらに有する、システム。

【請求項 8】

請求項 1 ないし 7 のいずれかにおいて、

前記光入出力ユニットから前記 C A R S 光を導くように構成された第 1 の入力用の光路を、さらに有する、システム。

【請求項 9】

請求項 1 ないし 8 のいずれかにおいて、

前記ターゲットに対し、前記光入出力ユニットの反対側に配置された光入力ユニットから前記 C A R S 光を導くように構成された第 2 の入力用の光路を、さらに有する、システム。

30

【請求項 10】

請求項 1 ないし 9 のいずれかにおいて、

P C F (フォトリソグラフィッククリスタルファイバ)を用いて前記第 2 の光から前記第 1 の光を生成するように構成された第 2 の生成用の経路を、さらに有する、システム。

【請求項 11】

請求項 1 ないし 10 のいずれかにおいて、

前記第 1 の波長領域、前記第 2 の波長領域、および前記第 3 の波長領域が、600 nm から 1300 nm の間の波長領域に含まれる、システム。

40

【請求項 12】

請求項 1 ないし 11 のいずれかにおいて、

前記 C A R S 光の検出結果を用いて前記ターゲットの組成の少なくとも一部を分析するための分析装置を、さらに有する、システム。

【請求項 13】

請求項 12 において、

前記分析装置は、前記干渉光によって確認された前記ターゲットの一部を分析するためのユニットを含む、システム。

【請求項 14】

第 1 の波長領域の第 1 の光と、前記第 1 の波長領域よりも短い第 2 の波長領域の第 2 の

50

光とを、前記第 1 の光および前記第 2 の光をターゲットに出力し、前記ターゲットからの光を取得するように構成された光学ユニットを介して、放出することと、

少なくとも前記第 1 の光および前記第 2 の光により前記ターゲットにおいて生じた C A R S 光を検出装置によって検出することと、

前記第 2 の波長領域よりも短い第 3 の波長領域の第 3 の光であって、前記第 3 の波長領域が前記 C A R S 光の波長領域と少なくとも部分的に重なる第 3 の光を、前記光学ユニットを介して前記ターゲットへ放出することと、

前記第 3 の光から分離された参照光と前記ターゲットからの反射光とにより生じる干渉光を、前記 C A R S 光および前記干渉光に共通する検出波長領域を含む前記検出装置により検出することとを有する方法。

10

【請求項 1 5】

請求項 1 4 において、

前記第 2 の波長領域よりも短く、前記第 3 の波長領域よりも大きいか、または含まれる第 4 の波長領域の第 4 の光を、前記第 2 の光の放出から時間差で放出することを、さらに有し、

前記 C A R S 光を検出することは、前記第 1 の光、前記第 2 の光、および前記第 4 の光によって生じる C A R S 光であって、前記第 4 の波長領域よりも短い波長を含む C A R S 光を検出することを含む、方法。

【請求項 1 6】

請求項 1 5 において、

前記第 4 の光を放出することは、前記第 2 の光の放出からの前記時間差を可変することを含む、方法。

20

【請求項 1 7】

請求項 1 4 ないし 1 6 のいずれかにおいて、

分析対象の前記ターゲットの部分を確認することと、

前記 C A R S 光の検出結果を用いて、前記ターゲットの前記部分の組成の少なくとも一部を分析することとを、さらに有する、方法。

【請求項 1 8】

第 1 の波長領域のストークス光を、光学ユニットを介してターゲットへ放出するために供給するように構成されたストークスユニットと、

30

前記第 1 の波長領域よりも短い第 2 の波長領域のポンプ光を、前記光学ユニットを介して前記ターゲットへ放出するために供給するように構成されたポンプユニットと、

前記ストークス光と前記ポンプ光とにより生ずる C A R S 光の波長領域よりも短い第 4 の波長領域のプロープ光を、前記ポンプ光の放出から時間差を設けて前記光学ユニットを介して前記ターゲットへ放出するために供給するように構成されたプロープユニットと、

前記ストークス光、前記ポンプ光、および前記プロープ光により前記ターゲットで生ずる、前記第 4 の波長領域よりも短い波長領域の T D - C A R S 光を検出するように構成された検出装置とを有するシステム。

【請求項 1 9】

請求項 1 8 において、

40

前記プロープユニットは、前記プロープ光の放出と前記ポンプ光の放出との時間差を制御するように構成された時間遅延ユニットを含む、システム。

【請求項 2 0】

第 1 の波長領域のストークス光と、前記第 1 の波長領域よりも短い第 2 の波長領域のポンプ光とをターゲットへ放出することと、

前記ストークス光と前記ポンプ光とにより生じる C A R S 光の波長領域よりも短い第 4 の波長領域のプロープ光を、前記ポンプ光の放出に対し時間差を設けて前記ターゲットへ放出することと、

前記ストークス光、前記ポンプ光、および前記プロープ光により前記ターゲットで生じる、前記第 4 の波長領域よりも短い波長領域の T D - C A R S 光を検出することとを有す

50

る方法。

【請求項 2 1】

請求項 2 0 において、

前記プローブ光を放出することは、前記ストークス光および前記ポンプ光の放出からの前記時間差を変化させて前記プローブ光を放出することを含む、方法。

【請求項 2 2】

ターゲットに光学ユニットを介して光を放出するためのユニットと前記ターゲットからの光を検出するための検出器とを含む装置を操作するコンピュータのためのコンピュータプログラムであって、

第 1 の波長領域の第 1 の光と、前記第 1 の波長領域よりも短い第 2 の波長領域の第 2 の光とを前記光学ユニットを介して前記ターゲットに放出するステップと、

前記第 1 の光および前記第 2 の光によりターゲットにおいて生ずる C A R S 光を前記検出器により検出するステップと、

前記第 2 の波長領域よりも短い第 3 の波長領域の第 3 の光であって、前記第 3 の波長領域が、前記 C A R S 光の波長領域と少なくとも部分的に重なる第 3 の光を、前記光学ユニットを介して前記ターゲットに放出するステップと、

前記第 3 の光から分離された参照光と、前記光学ユニットを介して得られる反射光とにより生ずる干渉光を前記検出器により検出するステップとを実行するための実行可能なコードを含む、コンピュータプログラム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、ラマン分光法 (R S) と断層映像法 (光コヒーレンストモグラフィー、 O C T) を一体化したハイブリッド光学系に関するものである。

【背景技術】

【0 0 0 2】

国際公開番号 W O 2 0 1 4 / 0 6 1 1 4 7 では、顕微鏡が開示されている。当該顕微鏡は、光源からの光束を第 1 のポンプ光束と第 2 のポンプ光束とに分割する第 1 の光分割部と、第 2 のポンプ光束を入力として受け取りストークス光束を出力するストークス光源と、第 1 のポンプ光束とストークス光束を合波して合波光束を生成する合波部と、合波光束をサンプルに集光する第 1 の集光部と、サンプルから生成された C A R S 光で合波光束とは異なる波長の C A R S 光を検出する第 1 の検出装置と、第 2 のポンプ光束およびストークス光束の少なくとも一方を参照光束として部分的に分岐させる第 2 の光分割部と、サンプルからの光束と参照光束とを合波して干渉光を発生させる第 2 の合波部と、干渉光を検出する第 2 の検出装置とを含む。

【発明の概要】

【0 0 0 3】

本発明は、ラマン分光法 (R S) と断層映像法 (光断層干渉映像法、光コヒーレンストモグラフィー、 O C T) とを、 R S および O C T の両方に共通の検出システムにより一体化したシステムに関するものであり、より詳細には、コヒーレントアンチストークスラマン散乱 (コヒーレント反ストークスラマン散乱、 C A R S) と O C T を一体化 (統合) したシステムに関するものである。本システムは、生体の関心対象の部分 (ターゲット) の生化学的および構造的な特性評価のためのシステムに適用することができ、より具体的には、生体の関心対象の部分の生化学的な組成物を非侵襲で評価するためのシステムおよびそのアプリケーションに適用することができる。

【0 0 0 4】

光学イメージングと分光法とは共に対象物の非侵襲による特性評価に適用されてきた。O C T などのイメージング技術 (画像化技術) は、対象物の微細構造の画像を伝達することに優れており、C A R S などの分光法は、対象物の分子組成を高い精度で調べることができる。

10

20

30

40

50

【0005】

OCTは、形状に関する情報を得る方法であって、対象物（物体、サンプル、ターゲット）からの反射光と、対象物に放射していない参照光との間の干渉を利用して、屈折率の変化を反映する。CARSは、波長の異なる2本の光ビームを物体に投射すると、対象物を形成する分子の振動に対応した波長を持つCARS光が得られるという非線形光学現象に基づく。ポンプ光とストークス光の入射方向に対するCARS光の検出方向に関して、透過型CARSや反射型CARSなどの複数の異なる方法を適用できる。

【0006】

CARSは測定対象物についての分子情報を得ることができ、OCTは形状に関する情報を得ることができる。このように、両技術は相互に補完的な関係にあり、CARSとOCTとをコンパクトなサイズに一体化（統合）したシステムは、多くの用途において有用である。

10

【0007】

本発明の1つの態様は、第1の波長領域の第1の光を供給するように構成された第1の光路と、第1の波長領域よりも短い第2の波長領域の第2の光を供給するように構成された第2の光路と、第2の波長領域よりも短い第3の波長領域の第3の光を供給するように構成された第3の光路と、第1の光、第2の光、および第3の光をターゲット（対象物、測定対象物）に向けて放出（放射）し、ターゲットからの光を取得するように構成された光入出力（光I/O、光学I/O）ユニットと、第3の光から参照光を分離するように構成された参照ユニットと、検出波長の領域を含む検出装置とを有するシステムであり、検出波長の領域の少なくとも一部は、少なくとも第1の光および第2の光によりターゲットにおいて生じ、第3の波長領域と少なくとも一部が重なる波長領域のCARS光と、参照光およびターゲットからの反射光により生ずる干渉光との両方に共通する。第1の光はストークス光（ストークスビーム）であってもよく、第2の光はポンプ光（ポンプビーム、励起ビーム）であってもよく、第3の光はOCT用の光（ビーム）であってもよい。

20

【0008】

本発明の他の態様は以下を有する方法である。

(i) 第1の波長領域の第1の光と、第1の波長領域よりも短い第2の波長領域の第2の光とを、第1の光および第2の光をターゲットに出力し、ターゲットからの光を取得するように構成された光学ユニットを介して放出すること。

30

(ii) 検出装置により、少なくとも第1の光および第2の光により、ターゲットにおいて生じるCARS光を検出すること。

(iii) 第2の波長領域よりも短い第3の波長領域の第3の光を、光学ユニットを介してターゲットへ放出すること。

(iv) 検出装置により干渉光を検出すること。第3の波長領域は、CARS光の波長領域と少なくとも部分的に重なっており、干渉光は、第3の光から分離された参照光とターゲットからの反射光とにより生じ、検出装置は、CARS光および干渉光に共通する検出波長領域を含む。

【0009】

上記のシステムおよび方法において、第2の光（ポンプ光）および第1の光（ストークス光）の波長領域よりも短い波長領域（第3の領域）を有する第3の光（ビーム）をOCT光に用いることにより、第1の光および第2の光の波長領域よりも短い波長領域（第3の領域）を有するOCTの干渉光を得ることが可能となり、干渉光の波長領域（第3の領域）はCARS光の波長領域と少なくとも部分的に重なる。したがって、CARSおよびOCTの両方の検出に共通する検出波長の領域を備えた共通の検出装置を採用でき、システム構成を簡素化するとともに、CARS検出装置としての分光分解能およびOCT撮像深度を改善する（増加させる）ことができる。本システムおよび方法では、CARS光およびOCT信号の両方を、インターフェロミタ（干渉器）を通してよく、インターフェロミタの後でOCT信号のルートを変えたりせずにCARS光と重ねて検出装置に当ててもよい。

40

50

【 0 0 1 0 】

本システムは、第 2 の波長領域よりも短く、第 3 の波長領域よりも大きいか、あるいは第 3 の波長領域に含まれる第 4 の波長領域の第 4 の光（プローブ光、プローブビーム）を光 I / O ユニットの介して放出するために供給するように構成された第 4 の光路を有してもよく、第 1 の光、第 2 の光、および第 4 の光による CARS（TD-CARS、時間遅延 CARS、時間分解 CARS）光を生成してもよい。CARS（TD-CARS）は、OCT 信号の第 3 の波長領域と少なくとも部分的に重なり、第 4 の波長領域よりも短い波長領域を有する。第 4 の光路は、第 4 の光の放出と第 2 の光の放出との間の時間差を制御するように構成された時間遅延ユニットを含んでもよい。また、本方法は、第 2 の領域よりも短く、第 3 の領域よりも大きいか、あるいは第 3 の領域に含まれる第 4 の波長領域を有する第 4 の光を、第 2 の光の放出から時間差を設けて放出することをさらに含んでもよく、第 4 の領域よりも波長が短く、少なくとも一部が第 3 の領域と重なっている TD-CARS を生成してもよい。

10

【 0 0 1 1 】

本発明のさらに異なる態様の 1 つは、第 1 の波長領域のストークス光を、光学ユニットを介してターゲットへ放出（放射）するために供給するように構成されたストークスユニットと、第 1 の波長領域よりも短い第 2 の波長領域のポンプ光（励起光）を、光学ユニットを介してターゲットへ放出するために供給するように構成されたポンプユニットと、ストークス光とポンプ光とにより生じる CARS 光の波長領域よりも短い波長領域のプローブ光を、ポンプ光の放出から時間差を設けて、光学ユニットを介してターゲットへ放出するために供給するように構成されたプローブユニットと、ストークス光、ポンプ光、およびプローブ光によりターゲットにおいて生成される第 4 の領域よりも短い波長領域の TD-CARS 光を検出するように構成された検出装置とを有するシステムである。

20

【 0 0 1 2 】

本発明の異なる態様の 1 つは、第 1 の波長領域のストークス光と、第 1 の波長領域よりも短い第 2 の波長領域のポンプ光とをターゲットへ放出することと、ストークス光およびポンプ光により生じる CARS 光の波長領域よりも短い第 4 の波長領域のプローブ光を、ポンプ光の放出から時間差を設けてターゲットへ放出することと、ストークス光、ポンプ光、およびプローブ光によりターゲットで生じる、第 4 の領域よりも短い波長領域の TD-CARS 光を検出することとを有する方法である。

30

【 0 0 1 3 】

TD-CARS は、ストークス光、ポンプ光、およびプローブ光により、プローブ光の第 4 の波長領域よりも短い波長領域において生成され、ストークス光およびポンプ光により生成される CARS の領域から分離される。そのため、CARS と干渉することなく、TD-CARS を検出することができる。

【 0 0 1 4 】

本発明のさらに異なる態様の 1 つは、ターゲットに光学ユニットを介して光を放出するためのユニットと前記ターゲットからの光を検出するための検出器とを含む装置（デバイス）を操作するコンピュータのためのコンピュータプログラムである。コンピュータプログラムは、以下のステップを実行するための実行可能なコードを含む。

40

（a）第 1 の波長領域の第 1 の光と、第 1 の波長領域よりも短い第 2 の波長領域の第 2 の光とを光学ユニットを介してターゲットに放出する。

（b）第 1 の光および第 2 の光によりターゲットにおいて生ずる CARS 光を検出器により検出する。

（c）第 2 の波長領域よりも短い第 3 の波長領域の第 3 の光であって、第 3 の波長領域が、CARS 光の波長領域と少なくとも部分的に重なる第 3 の光を、光学ユニットを介してターゲットに放出する。

（d）第 3 の光から分離された参照光と、光学ユニットを介して得られる反射光とにより生ずる干渉光を検出器により検出する。

【 0 0 1 5 】

50

また、本発明には、上記の装置を制御および操作するための、または、上記の装置を用いて検出および分析するための上記プログラム（プログラム製品、ソフトウェア）を格納した、コンピュータで読み取り可能な持続性（非一過性）の媒体も含まれる。

【図面の簡単な説明】

【0016】

本明細書の実施形態は、図面を参照し、以下の詳細な説明からより良く理解されるであろう。

【図1】図1は、光学システムを含むシステムの一実施形態を示す。

【図2】図2は、干渉器（インターフェロミタ、干渉計）における光路を示す。

【図3】図3は、波長プラン（波長設計）の一例を示す。

【図4】図4は、細胞組織における光学的窓を示す。

【図5】図5は、CARS信号の周波数領域の一例を示す。

【図6】図6は、CARS信号の周波数領域の異なる例を示す。

【図7】図7は、TD-CARS信号およびCARS信号の一例を示す。

【図8】図8は、TD-CARS信号およびCARS信号の周波数領域における異なる例を示す。

【図9】図9は、TD-CARS信号およびCARS信号の周波数領域におけるさらに異なる例を示す。

【図10】図10は、プローブ帯域幅が狭い例を周波数領域で示す。

【図11】図11は、プローブ帯域幅が広い例を周波数領域で示す。

【図12】図12は、ストークス光、ポンプ光、およびプローブ光を時間領域で示す。

【図13】図13は、TD-CARSスペクトルの例を示す。

【図14】図14は、ストークス光、ポンプ光、およびプローブ光の異なる例を時間領域で示す。

【図15】図15は、本システムにおける処理を示すフローダイアグラムである。

【図16】図16は、光学システムの異なる実施形態を示す。

【図17】図17は、光学システムのさらに異なる実施形態を示す。

【図18】図18は、光学システムのさらに異なる実施形態を示す。

【図19】図19は、光学システムのさらに異なる実施形態を示す。

【図20】図20は、光学システムのさらに異なる実施形態を示す。

【図21】図21は、光学システムのさらに異なる実施形態を示す。

【発明を実施するための形態】

【0017】

添付の図面に図示されて以下の説明で詳述される非限定的な実施形態を参照することにより、本明細書の実施形態およびその様々な特徴と有利な詳細は、より詳しく説明される。本明細書の実施形態を必要もなく不明瞭にしないために、周知の構成要素および処理技術の説明は省略される。本明細書で説明される例は、本明細書の実施形態が実施され得る方法の理解を容易にし、当業者であれば本願の実施形態を實踐できるようにすることを意図しているに過ぎない。したがって、実施例は、本明細書の実施可能な形態の範囲を制限するものとして解釈されるべきではない。

【0018】

図1は、ハイブリッド光学システム10を含むシステム1の1つの実施形態を示す。システム1は、ハイブリッド光学システム10と制御装置55とを含む。ハイブリッド光学システム（混合光学システム、複合光学システム）10は、OCT（光コヒーレンストモグラフィー、断層映像法、光干渉断層映像）およびCARS（コヒーレントアンチストークスラマン分光法、コヒーレント反ストークスラマン散乱）を用いて、人体などのターゲット（対象物、測定対象）5の表面および内部の状態および組成を示すデータを取得する。制御装置（コントローラ）55は、OCTによりターゲット5の状態を検証（確認）し、CARSにより内部組成（成分）の分析を行う分析装置（分析器）56を含む。

【0019】

10

20

30

40

50

ハイブリッド光学システム（光学システム）１０は、レーザーソース（レーザー源）３０を有し、レーザー源３０は、ストークス光（ストークスビーム、ストークスパルス、第１の光）１１およびポンプ光（励起光、ポンプビーム、ポンプパルス、第２の光）１２のための第１の波長１０４０nmの第１のレーザ３０aと、ＯＣＴ光１３およびプローブ光（プローブビーム、第４の光）１４のための第２の波長７８０nmを有する第２のレーザ３０bとを出力する。好ましいレーザー源３０の１つは、ファイバレーザーである。第１のレーザ３０aは、数１０から数１００mWの１から数１００fS（フェムト秒）オーダーのパルスを含んでもよい。第２のレーザ３０bは、数１０から数１００mWの１から数１０pS（ピコ秒）オーダーのパルスを含んでもよく、波長７８０nmの第２のレーザ３０bは、波長１５６０nmの発振源から生成されてもよい。

10

【００２０】

光学システム１０は、光路を形成するためのフィルタ、ミラー、ダイクロイックミラー、プリズムなどの複数の光学素子３２を含み、レーザー光を分離し、また、組み合わせる（結合する）。光学システム１０は、波長１０８０から１３００nmの第１の領域（波長領域）Ｒ１のストークス光（第１の光）１１を、ポンプ光１２と共通の第１のレーザ３０aから、ＰＣＦ（フォトニッククリスタルファイバ、またはファイバ）２１を通して供給するように構成されたストークス光路（第１の光路、ストークスユニット）２１を含む。光学システム１０は、第１の波長領域（第１の領域）Ｒ１よりも短い波長１０７０nmの第２の領域（波長領域）Ｒ２のポンプ光（第２の光）１２を、ストークス光１１と共通する第１のレーザ３０aから供給するように構成されたポンプ光路（第２の光路、ポンプユニット）２２を含む。光学システム１０は、光路２１から供給されるストークス光１１と、光路２２から供給されるポンプ光１２とを光入出力ユニット２５に供給する共通の光路２８aを含む。光路２１、２２、および２８aは、各光路を構成するために必要なフィルタ、ファイバ、ダイクロイックミラー、プリズム等の光学素子３２を含む。後述する光路についても同様である。

20

【００２１】

光学システム１０は、第２の波長領域Ｒ２よりも短い波長６２０から７８０nmの第３の領域（波長領域）Ｒ３のＯＣＴ光（第３の光）１３を、プローブ光１４と共通する第２のレーザ３０bからのファイバ２３aを通して供給するように構成されたＯＣＴ光路（第３の光路）２３をさらに含む。光学システム１０は、第２の波長領域Ｒ２よりも短く、第３の波長領域Ｒ３より大きいまたは含まれる波長７８０nmの第４の領域（波長領域）Ｒ４のプローブ光（プローブビーム、プローブパルス、第４の光）１４を、ＯＣＴ光１３と共通の第２のレーザ３０bから供給するように構成されたプローブ光路（第４の光路、プローブユニット）２４をさらに含む。光学システム１０は、光路２３から干渉器（インターフェロミタ）３５を介して供給されるＯＣＴ光１３と、光路２４から供給されるプローブ光１４を、光入出力ユニット２５に供給する共通の光路２８bを含む。

30

【００２２】

プローブ光路２４は、プローブ光（第４の光）１４の放出（放射）とポンプ光（第２の光）１２の放出（放射）との間の時間差を制御するように構成された時間遅延ユニット２４aを含む。時間遅延ユニット（タイムディレイユニット）は、複数のコリメータと、コリメータ間の距離を制御することができる電動の遅延ステージとを有してもよい。時間遅延は、制御装置５５のレーザー制御ユニット５８によって制御されてもよい。時間遅延ユニット２４aを用いることにより、プローブ光路２４は、ポンプ光１２の放出から時間差を設けてプローブ光１４を供給し、光入出力ユニット２５を介してターゲット５に放出（放射）することができる。

40

【００２３】

光学システム１０は、共通光路２８cを介して、ストークス光１１、ポンプ光１２、プローブ光１４、およびＯＣＴ光１３をターゲット５に同軸状に出力し、ターゲットからの光を取得するように構成された光入出力ユニット（光Ｉ／Ｏユニット、光学ユニット）２５をさらに含む。典型的な光入出力ユニット２５は、対物レンズまたはレンズシステムで

50

あり、ターゲット5に対面（対向）し、レンズ25を通して、ストークス光11、ポンプ光12およびプローブ光14をターゲット5に向けて放出または放射し、CARS光（TD-CARS光）17をターゲット5から取得または受信する。さらに、レンズ25を通して、OCT光13がターゲット5へ放出または放射され、反射光15がターゲット5から取得または受信される。したがって、光学システム（光システム）10は、後方散乱CARS光（Epi-CARS）17を取得し、後方散乱CARS17を光学I/Oユニット25から導くように構成された第1の入力光路28cを含む。

【0024】

図2は、インターフェロミタ（干渉器）35の一例を示す。インターフェロミタ35は、OCT光13から参照光13rを分離するように構成され、参照ミラー34mを含む参照ユニット34を含む。ファイバインターフェロミタ35は、光を分離および組み合わせるための4つのアーム（光路）を含む。OCT光13においては、ポート35aから入力された光の一部が参照光13rとして分離され、ポート35cを通過して参照ミラー34mに向かい、他の部分は、ポート35bを通過してサンプル（物体、ターゲット）5に出力される。ターゲット5から返された（戻った、反射された）OCT光15は、ポート35bを介して入力され、参照光13rと重畳され、または結合（組み合わせられ）され、干渉光16が生成される。干渉光16は、ポート35dを介して検出装置50に出力される。また、CARS光17は、ポート35bおよび35dを用いて、干渉器35を通過して、検出装置50に供給される。

【0025】

光学システム10では、上記光路を用いて、レーザー源30側から順に、OCT光13がプローブ光14と組み合わせられ、組み合わせられた光はさらにストークス光11およびポンプ光12と組み合わせられ、それから対物レンズ（レンズシステム）などの光学入出力ユニット25を介して、組み合わせられた光を、人の皮膚などのターゲット5に向けて放出、または放射する。ターゲット5からの反射光または生成された光（反射光15およびCARS光17）は、光学ユニット25の対物レンズを通して取得され、光学システム10の光路に戻る。

【0026】

OCT光13とプローブ光14とを組み合わせるためのダイクロイックミラー等の光学素子は、波長620から780nmのOCT光の反射光15およびCARS光を選択するように構成されたセパレータまたは選択ユニットであってもよい。本システム10では、波長領域R4よりも短く、第3の波長領域R3と少なくとも一部が重なる、波長680から760nmの領域（波長領域）R5のTD-CARS光17が、取得した光から分離され、検出装置50に供給される。TD-CARS光17は、ターゲット5において、ストークス光11、ポンプ光12およびプローブ光14により生成される。この光学システム10では、TD-CARS光17および干渉光16の両方が、インターフェロミタ35を介して検出装置50に供給されるが、干渉光16を生成し、干渉光16およびTD-CARS光17を検出装置50に供給するための他の光路を備えた光学システム10であってもよい。

【0027】

光学システム10の検出装置（検出器）50は、TD-CARS光17および干渉光16の両方に共通の検出波長領域DRを含む。典型的には、検出装置50は、OCT光13の波長領域R3およびTD-CARS光17の波長領域R5のうちの大きい方と同じ検出領域（測定領域）DRを有してもよい。例えば、この光学システム10では、TD-CARS光17が検出対象であり、波長680から760nmの領域R5を有する。したがって、波長620から780nmの第3の領域R3のOCT光13が適用され、検出領域DRを、波長620から780nmの領域、またはそれ以上の領域をカバーするように設定できる。CARS検出とOCT検出とで検出波長領域DRが共有される、単一で共通の検出装置50を採用することにより、システム構成が簡素化され、CARSの検出装置としての分光分解能を向上でき、OCT画像の深度も向上できる。ストークス光11とポンプ

10

20

30

40

50

光 1 2 とで生成される C A R S 光 (すなわち、ポンプ光 1 2 の波長領域 R 2 と同じ波長領域のプロープ光を用いる場合)を検出対象とする場合、C A R S 光は、波長領域 R 2 よりも短い 9 0 0 から 1 0 0 0 n m 程度の波長領域を有する。このため、波長 9 0 0 から 1 0 0 0 n m の領域を超える波長領域を有する O C T 光 1 3 が適用され、検出領域 D R を O C T 光の波長領域、例えば波長 8 0 0 から 1 0 0 0 n m をカバーするように設定してもよい。いずれにせよ、検出装置 5 0 の検出波長領域 D R は、第 2 の波長領域 R 2 以下に設定される。この光学システム 1 0 では、C A R S 光 1 7 と O C T 光 1 3 が、単一の検出装置 5 0 の同じスペクトル領域を使用することから、時分割スキャンを適用してもよい。

【 0 0 2 8 】

光学システム 1 0 は、さらに、C A R S 光 1 7 と干渉光 1 6 とを時分割的な方法で生成または供給するように切り替えるための光学素子 3 3 a を含む。光学システム 1 0 は、さらに、第 2 のレーザー光 (共通光源) 3 0 b から O C T 光 (第 3 の光) 1 3 およびプロープ光 (第 4 の光) 1 4 の少なくとも一方を生成するように構成された生成光路 3 3 を備え、この光路 3 3 は、光学素子 (スイッチングユニット) 3 3 a を含み、O C T 光 (第 3 の光) 1 3 とプロープ光 (第 4 の光) 1 4 とを切り替えて生成する。光学素子 3 3 a は、制御装置 5 5 内のレーザー制御部 5 8 の制御下で、プロープ光路 2 4 と O C T 光路 2 3 とに対し、供給源のレーザー 3 0 b の方向を変更する M E M S ミラーであってもよい。光の方向を可動ミラー 3 3 a で変えることにより、光学素子 3 3 a に入射した全ての光を、C A R S 光 1 7 または O C T 光 1 3 のどちらかの生成に利用できる。この光学システムでは、プロープ光 1 4 と同じ光源から O C T 光 1 3 が生成され、O C T 光の生成はストークス光の生成とは独立している。このため、O C T 光 1 3 に適した、良好なスペクトルをより柔軟かつ容易に得ることができる。一方、O C T 光の生成とストークス光の生成のそれぞれのため、P C F (フォトニッククリスタルファイバ) 2 3 a および 2 1 a が必要となる。

【 0 0 2 9 】

この光学システム 1 0 では、光学素子 3 3 a を用いてプロープ光 1 4 をカット (切断) することにより、ターゲット 5 において領域 R 5 の T D - C A R S 光 1 7 は生成されず、後述するように、ストークス光 1 1 とポンプ光 1 2 とにより、領域 R 3 よりも長い波長領域の C A R S 光のみが生成され、ストークス光 1 1 とポンプ光 1 2 のみで生成された C A R S 光は、この光学システム 1 0 の検出装置 5 0 では検出されない。制御装置 5 5 内の分析装置 (分析器) 5 6 は、光学素子 3 3 のスイッチングに同期して、検出装置 5 0 からの信号が O C T か T D - C A R S かを把握し、各信号を適切に分析することができる。

【 0 0 3 0 】

C A R S 顕微鏡と O C T を組み合わせる従来のシステムでは、2 つの検出装置を使用するか、あるいは 1 つの検出装置を C A R S を検出するために半分、O C T を検出するために半分に分割して使用していた。これは、C A R S 光と O C T 光のスペクトル領域が異なるためである。2 つの検出装置を使用するシステムは複雑で大型になり、単一の検出装置を使用するシステムは、C A R S のスペクトル分解能と O C T の撮像深度が低下する。図 1 に示すシステム 1 は、1 つの検出装置 5 0 を使用するが、C A R S および O C T のため同じ (ほぼ同じ) スペクトル領域を有する。単一の検出装置 5 0 を用いる場合、干渉器 3 5 を通過した後の O C T 信号 (干渉光) 1 6 のルーティングを変えて、T D - C A R S 光 1 7 と重ね、単一の検出装置 5 0 に供給するようにしてもよい。この光学システム 1 0 では、T D - C A R S 光 1 7 と O C T 信号 (反射光) 1 6 の両方を干渉器 3 5 を通して供給できる。

【 0 0 3 1 】

図 3 は、この光学システム 1 0 の波長プラン (波長設計) の一例を示す。光学システム 1 0 は、最小限のハードウェアとコストで、いくつかの作動モードに対する要求を満たすようになっている。この光学システム 1 0 に対する要件の 1 つが、C A R S 放射が T D - C A R S 放射と重複しないことであってもよい。この光学システム 1 0 に対する異なる要件の 1 つが、スペクトロメータの領域を共有するために、T D - C A R S 放射が、O C T 励起と重複させることであってもよい。この光学システム 1 0 に対するさらに異なる要件

の1つが、図4に示すように、励起に関する光を、組織細胞を効率的に通過させることであってもよい。

【0032】

図4は、人体等の生体の内部状態を検出するのに有効な細胞組織（細胞）についての光学的な窓（光学的な開放領域）R9の一例を示す図である。図4に、水、メラニン、還元ヘモグロビン（Hb）、酸素化ヘモグロビン（HbO₂）などの生体の主要物質の相対的な吸光度を示している。波長領域600nmから1300nmの光は吸収されにくく、生体の測定に適している。図4に示す光学的な窓に基づくと、第1の領域R1のストークス光11、第2の領域R2のポンプ光12、第4の領域のプロープ光14、および第3の領域R3およびR5のOCT光13およびTD-CARS光17を、600nmから1300nmの間の光学的な窓の領域に設けられることが望ましい。

10

【0033】

図3に示されたプラン（計画、設計）では、ストークス光11は、波長1085から1230nm（ 400 cm^{-1} から 1500 cm^{-1} ）の第1の領域R1を有し、ポンプ光12は、波長1040nmの第2の領域R2を有し、プロープ光14は、波長780nmの第4の領域R4を有し、OCT光13は、波長620から780nmの第3の領域R3を有し、TD-CARS光17は、波長680から760nmの第5の領域R5を有する。領域R1、R2、R3、R4およびR5の全てが、波長600nmから1300nmの領域に含まれる。第2の領域R2は、第1の領域R1よりも短く、第3の領域R3は第2の領域R2よりも短く、第4の領域R4は第2の領域R2よりも短く、第3の領域R3よりも大きいか、またはその領域に含まれ、TD-CARS17の領域R5は、第4の領域R4よりも短く、少なくとも一部が第3の領域R3と重なる。

20

【0034】

図5から7は、ポンプ光（非遅延プロープ）12と同じ波長、例えば1040nmのプロープ光（時間遅延プロープ）14を適用した場合のいくつかの波長プランを示す。プロープ光14によるTD-CARS17は、ストークス光11およびポンプ光12のみにより生成されるCARS18と同じ領域で、ポンプ光12の波長に対する分子振動に対応する波長において生成されるので、TD-CARS信号17は、CARS信号18と干渉し、あるいは埋没してしまい、CARS信号18と区別できない。したがって、時間遅延信号は、異なる周波数で生成される必要があり、そのためにプロープパルス14をシフトさせる（ずらす）必要がある。

30

【0035】

図8および図9は、ポンプ光12の領域R2よりも短い波長領域R4、例えば780nmを有するプロープ光14を適用した場合の波長プラン（波長設計、波長計画）を示している。プロープ光14の領域R4よりも短い波長領域R5を有するTD-CARS17が生成される。すなわち、ストークス光11およびポンプ光12のみにより生じるCARS光の波長領域より短い波長領域R4のプロープ光14を用いて、ポンプ光12の放射からの時間差を設けることにより、CARS光18の波長領域よりも短い波長領域R5を有するTD-CARS17が生成される。したがって、TD-CARS17とCARS18との間に干渉は生じず、CARS18の干渉なしに、明瞭なTD-CARS17を検出することができる。ストークス光11とポンプ光12のみにより生成されるCARS18の波長領域より短い波長領域のプロープ光14は、ストークス光11、ポンプ光12およびプロープ光14により生じる時間差CARS（時間依存CARS、TD-CARS）17を検出するために必要とされるものであってもよい。

40

【0036】

図10は、狭い帯域のプロープ光14による明瞭なTD-CARSスペクトル17を示し、図11は、幅広のプロープ光14による、より幅広のTD-CARSスペクトル17を示す。周波数領域（周波数ドメイン、周波数空間）では、プロープ波長R4を、ポンプ波長12から所定の最小量だけシフトする必要がある。これらの図から明らかなように、プロープの帯域幅が狭いと、明確なスペクトルが生成される。幅広のプロープは、いくつ

50

かの狭い周波数成分の組み合わせであることを示唆し、それぞれの周波数成分は、同じスペクトルを異なる位置に生成する。このため、スペクトルをなめらかにすると、特徴は洗い流されてしまい、スペクトルの分解能が失われる。プローブ光 14 は、最適なスペクトル分解能を確保するために、分子の共振の線幅のオーダー程度の狭い帯域幅 R 4 である必要がある。典型的なラマン線幅 (Raman linewidth) は、約 5 から 15 cm^{-1} であるので、プローブ帯域幅 R 4 もまた、15 cm^{-1} 程度であることが望ましい。時間領域 (時間ドメイン、時間空間) では、プローブ光 14 は、時間で探査 (プロービング) して励起を分離するために、数ピコ秒のオーダーの時間幅を有してもよい。ポンプ光 12 およびストークス光 11 は、例えば、f s 領域でなければならず、ポンプ光 12 およびストークス光 11 は、約 200 f s 以下の持続時間を有してもよい。

10

【0037】

図 12 (a) は、ストークス光 11、ポンプ光 12、およびプローブ光 14 の時間領域を示す。また、図 12 (a) は、ポンプ光 12 による信号 (CARS 光) 18 と、遅延プローブ光 14 による信号 (TD-CARS 光) 17 とを含む。より高い周波数と狭いスペクトルの遅延されたプローブ光 14 が、明瞭な TD-CARS 信号 17 を得るために要望される。

【0038】

図 12 (b) は、TD-CARS 信号がどのように働くかを示している。時刻 t_0 において、ストークス光 11 とポンプ光 12 が f s オーダーで励起される。線 19 a は電子応答 (NRB、負応答バイアス) を示し、線 19 b は振動応答を示す。時間遅延プローブ信号 14 を用いることで、振動応答は TD-CARS 信号 17 として検出可能である。

20

【0039】

図 13 (a) は、遅延時間 (時間差) を変化させた TD-CARS スペクトルの例を示す。図 13 (a) は高濃度グルコース溶液のスペクトルを示し、線 41 は遅延なしのスペクトルを示し、線 42 は 400 f s (フェムト秒) 後のスペクトルを示し、線 43 は 600 f s 後のスペクトルを示し、線 44 は 750 f s 後のスペクトルを示し、線 45 は 850 f s 後のスペクトルを示し、線 46 は 950 f s 後のスペクトルを示し、線 47 は 1025 f s 後のスペクトルを示す。

【0040】

図 13 (b) は、TD-CARS 信号 17 の全信号強度が低下する様子を示す。線 48 は波長 621 から 635 nm の信号を示し、線 49 は波長 685 から 745 nm の信号を示す。図示されているように、プローブが遅延すると、信号強度はゆっくりと減少し、電子応答 (NRB、ネガティブレスポンスバイアス) が急速に減衰するので、コントラストを改善できる。グルコースのピークは、プローブを遅延させるに伴って明らかに強調される。プローブパルス 14 は、ピコ秒パルスであってもよく、電子応答の終端または終端近くから生成されてもよく、振動応答を非共振成分から分離することができる。

30

【0041】

図 14 は、プローブ光 14 の異なる実施形態を示す。プローブパルス 14 は、ストークス光 11 およびポンプ光 12 に先立って、またはそれらと同時に生成され、振動応答の持続時間まで放出されてもよい。

40

【0042】

図 15 は、本実施形態のシステム 1 により実行される処理の一例を示すフロー図 (フローチャート) である。本実施形態では、制御装置 55 のメモリに格納されたプログラム (プログラム生産、ソフトウェア、アプリケーション) 59 が提供され、メモリ、CPU 等のコンピュータ資源を備えた制御装置 55 で処理が実行される。プログラム (ソフトウェア) 59 は、プロセッサあるいはコンピュータで読み取り可能な他の媒体に記録されて提供されてもよい。

【0043】

ステップ 71 において、レーザー制御装置 58 は、レーザー源 30 および光学システム 10 を制御し、第 1 の波長領域 R 1 のストークス光 (第 1 の光) 11 と、第 1 の波長領域

50

R 1 よりも短い第 2 の波長領域 R 2 のポンプ光（第 2 の光）1 2 とを、光入出力ユニット（光学ユニット）2 5 を通して放出（放射）する。ステップ 7 2 において、レーザー制御装置 5 8 は、レーザー源 3 0 と光学システム 1 0 とを制御して、ポンプ光 1 2 の放出から時間差を設けて第 4 の波長領域 R 4 のプローブ光（第 4 の光）1 4 を放出する。ステップ 7 2 において、時間遅延ユニット 2 4 a を用いて、プローブ光 1 4 を、ポンプ光の放射からの時間差を変化させながらターゲット 5 へ放出してもよい。

【 0 0 4 4 】

ステップ 7 3 において、検出装置 5 0 は、ストークス光 1 1、ポンプ光 1 2 およびプローブ光 1 4 によりターゲット 5 において生じた（生成された）T D - C A R S 光を検出する。ステップ 7 4 において、分析装置 5 6 の T D - C A R S 分析モジュール 5 6 b は、T D - C A R S 光 1 7 の検出結果を用いて、ターゲット 5 の一部の組成の少なくとも一部を分析してもよい。

10

【 0 0 4 5 】

ステップ 7 5 において、ステップ 7 4 の前後あるいは並行して、レーザー制御装置 5 8 は、レーザー源 3 0 と光学システム 1 0 とを制御して、第 3 の波長領域 R 3 の O C T 光 1 3 （第 3 の光）を、光学ユニット 2 5 を通して、プローブ光 1 4 に対し時分割で、ターゲット 5 へ放出する。ステップ 7 6 において、検出装置 5 0 は、参照光 1 3 r とターゲット 5 からの反射光 1 5 とで生成された干渉光 1 6 を、T D - C A R S 光 1 7 に対し時分割で検出する。干渉光 1 6 の第 3 の領域 R 3 は、T D - C A R S 光 1 7 の領域 R 5 と少なくとも部分的に重なっており、検出装置 5 0 は、T D - C A R S 光 1 7 と干渉光 1 6 とで共有される検出波長領域を含むためである。

20

【 0 0 4 6 】

ステップ 7 7 において、分析装置 5 6 の O C T 分析モジュール 5 6 a は、検出装置 5 0 によって検出された干渉光 1 6 から O C T 画像を生成してもよく、分析装置 5 6 のモニタリングモジュール 5 6 c は、T D - C A R S 光 1 7 が生じたターゲット 5 の部分を確認（検証）してもよく、T D - C A R S 光 1 7 による情報の信頼性を確認し、O C T 画像の情報と T D - C A R S 光の情報とを連携させてターゲット 5 を分析することができる。

【 0 0 4 7 】

図 1 6 は、システム 1 の異なる実施形態を示し、光学システム 1 0 a を含む。この光学システム 1 0 a は、光入出力ユニット 2 5 に対しターゲット（サンプル）5 の反対側に設けられた光入力ユニット 2 6 と、光入力ユニット 2 6 からの C A R S 光（前方向 T D - C A R S 光）1 7 を、O C T 光 1 3 と反射光 1 5 とで共有される共通光路 2 8 b に導くように構成された第 2 の入力光路 2 7 とを含む。この図に示された光学システム 1 0 a の他の光路および素子は、図 1 に示された光学システム 1 0 の光路および素子と共通する。

30

【 0 0 4 8 】

図 1 7 は、システム 1 のさらに異なる実施形態を示し、光学システム 1 0 b を含む。この光学システム 1 0 b は、T D - C A R S 1 7 を生成するための光とは独立して、波長領域 R 3 の O C T 光 1 3 を供給するように構成されたレーザー源 3 1 を含む。レーザー源 3 1 は、波長領域 R 3 のレーザー光 3 1 a を出力してもよく、波長領域を拡張または広帯化するためのファイバ 2 4 a を含んでもよい。ストークス光 1 1、ポンプ光 1 2 およびプローブ光 1 4 を出力するためのレーザー源 3 0 と、O C T 光 1 3 を出力するためのレーザー源 3 1 とは、制御装置 5 5 のレーザー制御ユニット 5 8 により、各レーザー光を時分割で、または交互に放出するように制御されてもよい。プローブ光 1 4 と O C T 光 1 3 とを供給するためにレーザー光 3 0 b をスイッチングする光学素子 3 3 a は必要とされない。光学システム 1 0 b の他の光路および素子は、図 1 に示した光学システム 1 0 と共通する。

40

【 0 0 4 9 】

図 1 8 は、システム 1 のさらに異なる実施形態を示し、光学システム 1 0 c を含む。この光学システム 1 0 c は、ストークス光（第 1 の光）1 1 と共通の光源 3 7 からの O C T 光（第 3 の光）1 3 を生成するように構成された生成光路 3 6 を備える。この光学システム 1 0 c では、P C F（フォトニッククリスタルファイバ）2 1 a が、レーザー光 3 0 a

50

を拡張（広帯域化）し、ストークス光 1 1 の波長領域 R 1 および OCT 光 1 3 の波長領域 R 3 の帯域をカバーし、ダイクロイックミラー 2 1 b が OCT 光 1 3 を OCT 光路 2 3 に分離する。

【0050】

図 19 は、システム 1 のさらに異なる実施形態を示し、光学システム 10 d を含む。この光学システム 10 d は、ストークス光（第 1 の光）1 1 と共通の光源 3 7 から OCT 光（第 3 の光）1 3 を生成するように構成された生成光路 3 6 を含む。この光学システム 10 d では、PCF 2 1 a がレーザー光 3 0 a を拡張してストークス光 1 1 の領域 R 1 をカバーし、ダイクロイックミラー 2 1 b が、850 nm 付近の光 1 3 x を OCT 光路 2 3 に分離して第 2 のファイバ 2 3 a の入力とし、領域 R 3 の OCT 光 1 3 を生成する。この光学システム 10 d では、ストークス光 1 1 と共通の光 3 7 から OCT 光 1 3 が生成されるが、ファイバ 2 1 a および 2 3 a のそれぞれが、ストークス光 1 1 および OCT 光 1 3 を生成するために用いられ、CARS 光 1 7 および OCT 干渉光 1 6 のそれぞれを生成するための最適なスペクトルを得ることができる。

10

【0051】

図 20 は、システム 1 のさらに異なる実施形態を示し、光学システム 10 e を含む。この光学システム 10 e は、ストークス光（第 1 の光）1 1 およびポンプ光（第 2 の光）1 2 に共通のレーザー光 3 0 a から OCT 光（第 3 の光）1 3 を生成するように構成された生成光路 3 8 を含む。この光学システム 10 e では、プローブ信号 1 4 がピコ秒パルス、ポンプ信号 1 2 のためのレーザー源 3 0 a がフェムト秒パルスであることから、生成される OCT スペクトルの特性は、上記で説明した実施形態とは大きく異なる可能性がある。

20

【0052】

図 21 は、システム 1 のさらに異なる実施形態を示し、光学システム 10 f を含む。この光学システム 10 f は、レーザー光 3 0 a を、スイッチング素子 3 8 a により、OCT 光路 2 3 と、ストークス光 1 1 およびポンプ光 1 2 のための光路 2 1 および 2 2 とに時分割で切り替えて共通のレーザー光 3 0 a により OCT 光（第 3 の光）1 3 を生成するように構成された生成光路 3 8 を含む。

【0053】

本明細書では、CARS 光と OCT 光を用いるシステム 1 は、(a) 第 1 の波長領域を有する第 1 の光 1 1 を放出（放射、照射）するように構成された第 1 のユニット 2 1 と、(b) 第 1 の波長領域よりも短い第 2 の波長領域を有する第 2 の光 1 2 を放出するように構成された第 2 のユニット 2 2 と、(c) 第 2 の波長領域よりも短い第 3 の波長領域を有する第 3 の光 1 3 を放出するように構成された第 3 のユニット 2 3 と、(d) 第 1 の光 1 1、第 2 の光 1 2、および第 3 の光 1 3 を同軸状にターゲット（サンプル）5 に出力し、ターゲット 5 からの光を取得するように構成された光学ユニット 2 5 と、(e) 第 3 の光 1 3 から参照光 1 3 r を分離するように構成された参照ユニット 3 4 と、(f) 取得した光から、第 3 の光の反射光 1 5 と、第 1 の光および第 2 の光によりターゲットで生じる CARS 光であって、第 3 の領域と少なくとも部分的に重なる波長領域を有する CARS 光 1 7 とを選択するように構成された選択ユニット 2 8 b と、(g) CARS 光 1 7 と、参照光 1 3 r および第 3 の光の反射光 1 5 の組み合わせである干渉光 1 6 とを検出するように構成された検出装置 5 0 とを有する。なお、第 1 の光 1 1 はストークス光（ストークスビーム）であってもよく、第 2 の光 1 2 はポンプ光（ポンプビーム、励起光）であってもよく、第 3 の光 1 3 は OCT 用の光（ビーム）であってもよい。

30

40

【0054】

本明細書には、方法も開示されている。この方法は、(i) 第 1 の波長領域の第 1 の光 1 1 と、第 1 の波長領域よりも短い第 2 の波長領域の第 2 の光 1 2 とを、それらの光 1 1 および 1 2 を同軸状にターゲット 5 に出力するように構成された光学ユニット 2 5 を介して放出（放射、照射）し、ターゲット 5 からの光を取得することと、(ii) 第 1 の光 1 1 および第 2 の光 1 2 により生成された CARS 光 1 7 を、取得された光から選択するように構成された選択ユニット 2 8 b を通して、検出装置（検出器）により CARS 光 1 7

50

を検出することと、(i i i) 第 2 の領域よりも短い第 3 の波長領域の第 3 の光 1 3 であって、第 3 の波長領域が C A R S 光 1 7 の波長領域に少なくとも部分的に重なる第 3 の光 1 3 を、光学ユニット 2 5 を通して、ターゲット 5 へ放出することと、(i v) 第 3 の光 1 3 から分離された参照光 1 3 r および光学ユニット 2 5 を通じて取得された第 3 の光の反射光 1 6 を組み合わせた(重ね合わせた)干渉光 1 6 を、検出装置 5 0 により検出することとを有する。

【 0 0 5 5 】

また、第 4 のユニット 2 4 をさらに含むシステム 1 も本明細書に開示されている。第 4 のユニット 2 4 は、第 2 の波長領域よりも短く、第 3 の波長領域よりも大きい第 4 の波長領域の第 4 の光(プローブ光、プローブビーム) 1 4 を放射するように構成され、O C T 光 1 3 の第 3 の領域と少なくとも部分的に重なり、第 4 の領域よりも短い波長領域を有する C A R S (T D - C A R S 、時間遅延 C A R S 、時間分解 C A R S) 光 1 7 を生成する。第 4 のユニット 2 4 は、第 4 の光と第 2 の光との間の時間差(時間遅れ)を制御するように構成された時間遅延ユニット 2 4 a を含んでもよい。また、上記の方法であって、第 4 の光 1 4 を放射することをさらに含む方法が本明細書に開示されている。

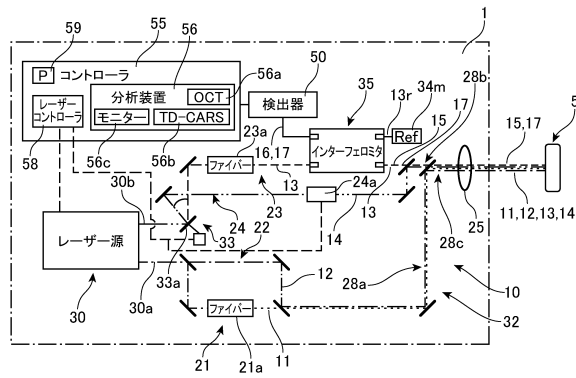
【 0 0 5 6 】

特定の実施形態に関する上記の説明は、本明細書の実施形態の一般的な性質を十分に明らかにするものであり、現在の知識を応用することにより、一般的な概念から逸脱することなく、そのような特定の実施形態を様々な用途のために容易に修正および/または適合が可能であり、したがって、そのような適合および修正は、開示された実施形態の等価のものとして、および範囲内として理解されるべきであり、そのように意図される。本明細書で採用されている表現または用語は、説明するためのものであり、限定するためのものではないことを理解されたい。したがって、本明細書の実施形態は好ましい実施形態の観点から説明されてきたが、当業者であれば、本明細書の実施形態は添付の特許請求の範囲の精神および範囲内で修正を加えて実施することができることを認識するであろう。

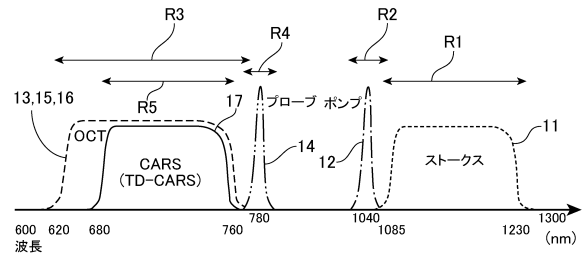
【要約】

光学システム(1 0) は、第 1 の波長領域の第 1 の光(1 1) を供給するように構成された第 1 の光路(2 1) と、第 1 の波長領域よりも短い第 2 の波長領域の第 2 の光(1 2) を供給するように構成された第 2 の光路(2 2) と、第 2 の波長領域よりも短い第 3 の波長領域の第 3 の光(1 3) を供給するように構成された第 3 の光路(2 3) と、第 1 の光、第 2 の光および第 3 の光をターゲット(5) へ放出し、ターゲットからの光を取得するように構成された光入出力ユニット(2 5) と、第 3 の光から参照光(1 3 r) を分離するように構成された参照ユニットと、C A R S 光(1 7) と干渉光(1 6) とに共通の検出波長領域を含む検出装置(5 0) とを有する。

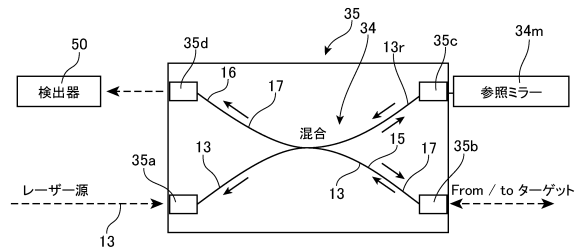
【図 1】



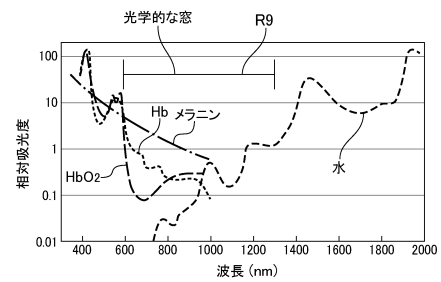
【図 3】



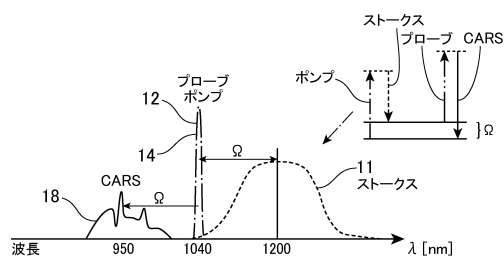
【図 2】



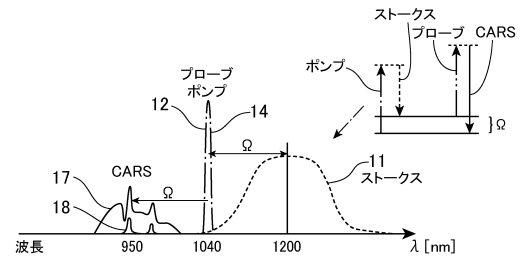
【図 4】



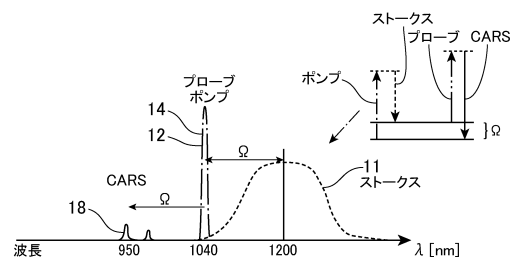
【図 5】



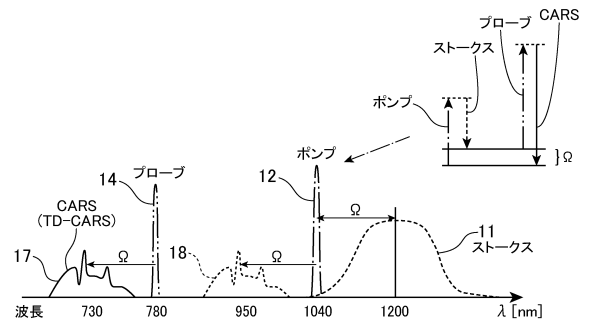
【図 7】



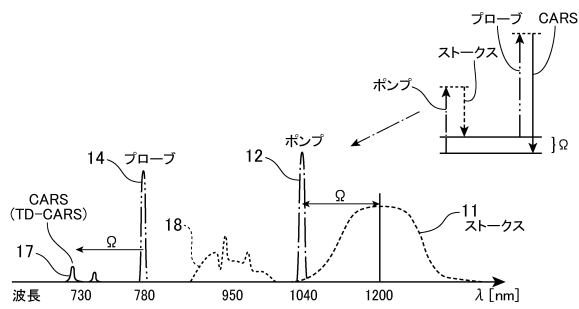
【図 6】



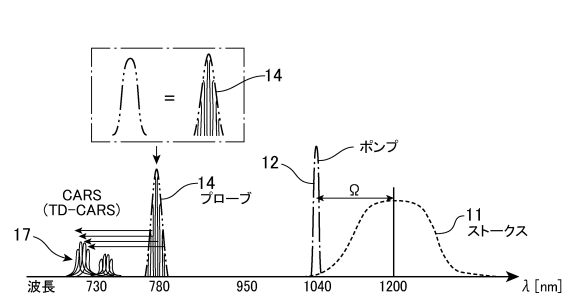
【図 8】



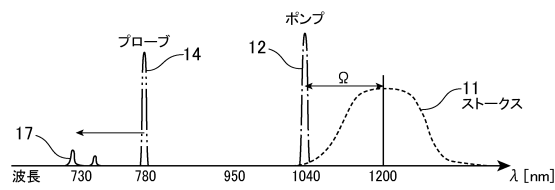
【図 9】



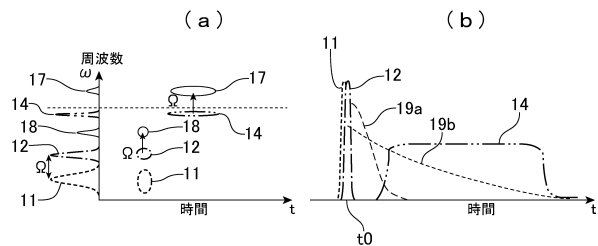
【図 11】



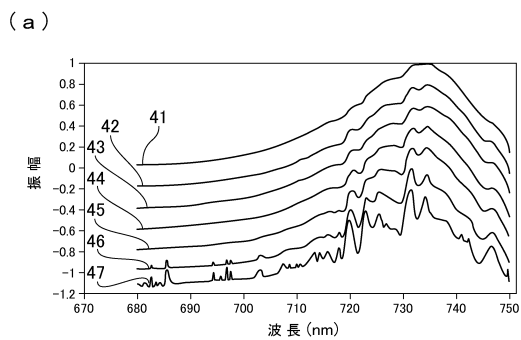
【図 10】



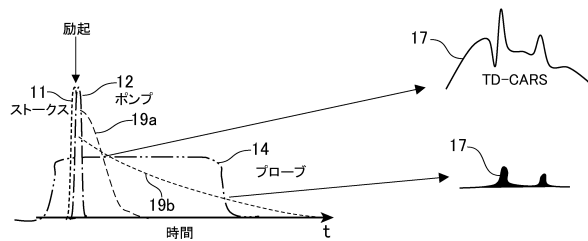
【図 12】



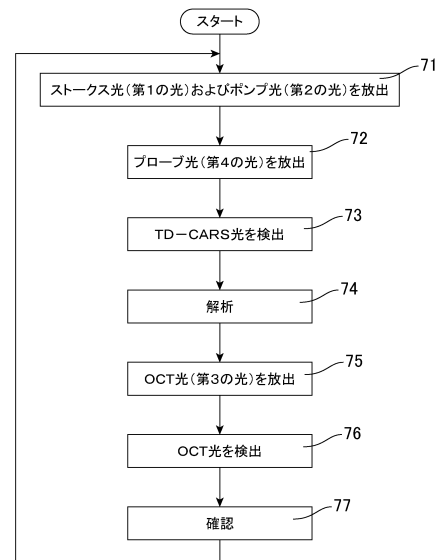
【図 13】



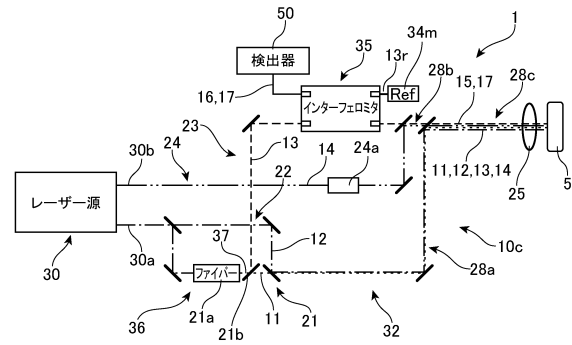
【図 14】



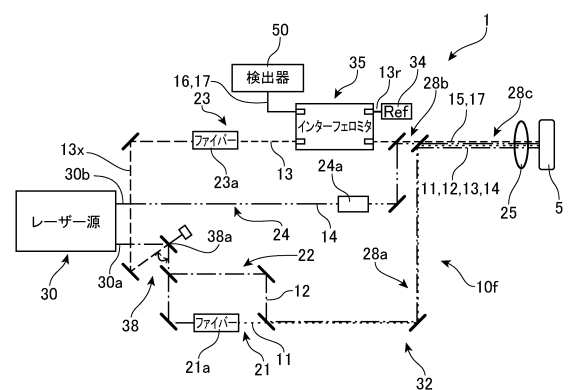
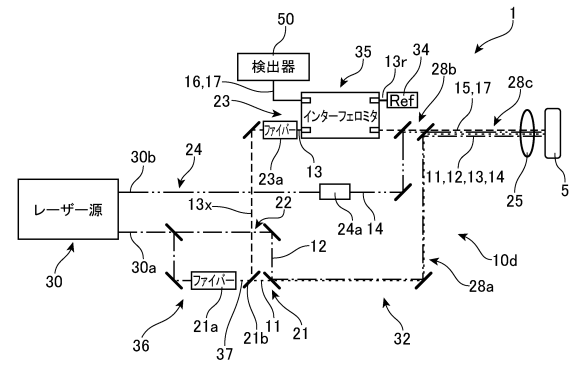
【図 15】



【 図 1 8 】



【 図 1 7 】



フロントページの続き

(72)発明者 ムルティ ブラカッシ スリダラ
東京都港区芝大門一丁目10番18号 アトナープ株式会社内

審査官 嶋田 行志

(56)参考文献 国際公開第2015/025389(WO,A1)
国際公開第2013/047698(WO,A1)
特開2010-169686(JP,A)
国際公開第2014/189379(WO,A1)
国際公開第2010/106376(WO,A1)
米国特許出願公開第2008/0309931(US,A1)
国際公開第2014/180986(WO,A1)
特開2018-009871(JP,A)
特開2010-002256(JP,A)
特開2009-258071(JP,A)
特開2009-222531(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G01N 21/00 - 21/83
A61B 3/00 - 3/18
A61B 5/00 - 5/22
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)