

(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
2016年9月15日(15.09.2016)



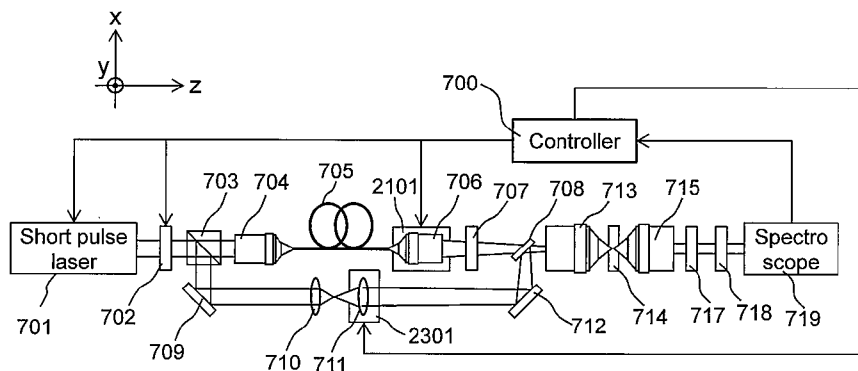
(10) 国際公開番号
WO 2016/143084 A1

- (51) 国際特許分類:
G01N 21/65 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2015/057090
- (22) 国際出願日: 2015年3月11日(11.03.2015)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (71) 出願人: 株式会社日立ハイテクノロジーズ(HITACHI HIGH-TECHNOLOGIES CORPORATION) [JP/JP]; 〒1058717 東京都港区西新橋一丁目24番14号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 塩澤 学(SHIOZAWA Manabu); 〒1008280 東京都千代田区丸の内一丁目6番6号 株式会社日立製作所内 Tokyo (JP). 渡辺 康一(WATANABE Koichi); 〒1008280 東京都千代田区丸の内一丁目6番6号 株式会社日立製作所内 Tokyo (JP). 白井 正敬(SHIRAI Masataka); 〒1008280 東京都千代田区丸の内一丁目6番6号 株式会社日立製作所内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 平木 祐輔, 外(HIRAKI Yusuke et al.); 〒1056232 東京都港区愛宕2丁目5番1号 愛宕グリーンヒルズMORIタワー32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, BN, 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, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, 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, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーロピア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, 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, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告 (条約第21条(3))

(54) Title: OPTICAL MEASUREMENT DEVICE AND OPTICAL MEASUREMENT METHOD

(54) 発明の名称: 光計測装置及び光計測方法

図23



(57) Abstract: In multicolor CARS, a fingerprint region is a region where signals are densely concentrated. Information about the intensities and spatial distribution of these signals is important in cell analysis. However, there has been a problem in that the signal intensities are low. Accordingly, mechanisms 702 and 703 for adjusting the power branching ratio between light that enters a photonic crystal fiber 705 and pumping light; mechanisms 710 and 711 for adjusting the divergence/convergence state of the pump light; and mechanisms 706 and 2101 for adjusting the divergence/convergence state of Stokes light are provided to enable adjustment for emphasizing a desired wavelength band.

(57) 要約: 多色CARSにおいて指紋領域は信号が密集している領域であり、これら信号の強度や空間分布の情報は細胞解析にとって重要であるが、信号強度が低いという課題があった。そこで、フォトニック結晶ファイバ705への入射光とポンプ光とのパワー分岐比調整機構702、703、ポンプ光の発散収束状態調整機構710、711、ストークス光の発散収束状態調整機構706、2101を備え、所望の波長帯域の強調調整を可能とした。

WO 2016/143084 A1

明 細 書

発明の名称：光計測装置及び光計測方法

技術分野

[0001] 本発明は、コヒーレント・アンチストークス・ラマン散乱を利用する光計測装置及び光計測方法に関する。

背景技術

[0002] 光学顕微鏡は自然科学、工学、産業分野において必須の装置として発展してきた。特に近年は再生医療や創薬の分野で細胞観察用途として高機能化のニーズが高まっている。現在の細胞解析では試薬を用いて細胞を染色し、顕微鏡等で観察する方法が一般的である。しかし、この方法は染色による細胞への影響のため、同一の細胞の継続的な解析や検査した細胞をそのまま医療向けに用いることが困難である。

[0003] CARS (Coherent Anti-Stokes Raman Scattering) 顕微鏡は、非線形光学効果の応用によってラマン顕微鏡と比較して高速に分子同定が可能であり、非侵襲特性を有することから細胞観察用途に好適である。以下にラマン散乱とCARSについて簡単に説明する。図1は、通常のラマン散乱におけるストークス散乱のエネルギー準位図である。ラマン散乱にはストークス散乱とアンチストークス散乱とがあるが、図1ではストークス散乱のみを示した。101は分子の基底状態を表し、102は振動励起状態を表す。周波数 ω_p のポンプ光を分子に照射すると、中間状態103を経て、周波数 ω_s の光を散乱する。このとき、分子は振動励起状態102の一つに帰着する。散乱光は、周波数 ω_s がポンプ光の周波数 ω_p より低いストークス光となっている。分子の振動励起状態の準位は複数あり、分子の種類によって振動励起状態が異なり、また中間状態から振動励起状態の準位への遷移確率が異なるため、分子特有のスペクトルが形成される。ラマンシフト周波数 Ω は $\Omega = \omega_p - \omega_s$ で表され、ストークス散乱の場合は正の値となる。アンチストークス光の場合は、始状態が分子の振動励起状態102であり、中間状態103を経て分子の状

態が基底状態 101 に帰着する。この場合、 ω_{AS} をアンチストークス光の周波数とすると、 $\omega_P < \omega_{AS}$ となっており、アンチストークスラマン散乱光の方がポンプ光より周波数が高い。

[0004] 上記のラマン散乱は得られる散乱光の強度が弱いため測定に時間を要する。強い散乱光が得られる方式として、非線形ラマン散乱である CARS を利用する分光方法が挙げられる。CARS 光の発生のためにはピークパワーの高いパルスレーザを用いる。このパルスレーザ光によって発生する CARS は非線形光学効果によるものであり、その強度はピークパワーの増加に伴ってラマン散乱と比べて桁違いに強いものとなる。これにより、高い信号雑音比の信号が得られ、計測時間を格段に短くすることができる。

[0005] CARS は 3 次の分極による発光であり、CARS を発生させるためには、ポンプ光、ストークス光、プローブ光が必要とされる。一般的には、光源の数を少なくするために、プローブ光はポンプ光で代用される。この場合、誘起される 3 次の分極は

$$P_{AS}^{(3)}(\omega_{AS}) = |\chi_r^{(3)}(\omega_{AS}) + \chi_{nr}^{(3)}| E_P^2(\omega_P) E_S^*(\omega_S)$$

で表される。ここに、 $\chi_r^{(3)}(\omega_{AS})$ は 3 次の電気感受率の分子振動の共鳴項であり、周波数依存性のない $\chi_{nr}^{(3)}$ は非共鳴項である。また、ポンプ光及びプローブ光の電場を E_P で表し、ストークス光の電場は E_S で表している。上式中で E_S の肩についたアスタリスクは複素共役を示す。CARS 光の強度は以下のよう表される。

$$I_{CARS}(\omega_{AS}) \propto |P_{AS}^{(3)}(\omega_{AS})|^2$$

[0006] 図 2 は、CARS におけるエネルギー準位図である。CARS 光が発生する機構を、図 2 に示した分子のエネルギー準位図を用いて説明する。本図は共鳴項のプロセスを示している。図 1 と同様に、 101 は分子の基底状態を表し、 102 は振動励起状態を表す。周波数 ω_P のポンプ光と周波数 ω_S のストークス光を同時に照射する。このとき分子は中間状態 103 を介して、 102 のある振動励起準位に励起される。この励起状態にある分子に周波数 ω_P のプローブ光を照射すると、中間状態 104 を介して周波数 ω_{AS} の CARS 光を

発生しながら、分子は基底状態に戻る。このときのCARS光の周波数は $\omega_{AS} = 2 \cdot \omega_p - \omega_s$ と表される。

[0007] 上記3次の分極のうち非共鳴項 $\chi_{nr}^{(3)}$ に関係する一つのプロセスを図3に示す。周波数 ω_p のポンプ光と周波数 ω'_s のストークス光の同時照射によって誘起される状態が振動励起状態ではなく、105の中間状態が励起されるプロセスである。周波数 ω_p のプローブ光を照射することにより、中間状態104を介して周波数 ω_{AS} の非共鳴のCARS光が発生する。

[0008] CARS顕微鏡のうち、図4に示すようにストークス光として広帯域な光源を用い、発生するCARS光を分光検出するものは多色CARS顕微鏡（もしくはマルチプレックスCARS顕微鏡）と呼ばれる。多色CARS顕微鏡は、CARS光の分光スペクトルからラマンスペクトルを推定できるため、特許文献1のように特定のスペクトル成分のみを検出する方式（これを便宜的に単色CARSもしくはシングルCARSと呼ぶ）に比べて取得できる情報が多く、測定対象のより詳細な解析に適している。

[0009] 図5は、従来の多色CARS顕微鏡の構成を示す図である。短パルスレーザ光源501からの出力はビームスプリッタ502で2分岐され、一方がフォトニック結晶ファイバ503などの光ファイバに導入され、内部で広帯域な光（スーパーコンティニウム光と呼ばれる）が発生する。スーパーコンティニウム光はファイバからの出射後に所望の波長成分（励起光よりも波長が長い成分）のみがロングパスフィルタ504により抽出され、これがストークス光として用いられる。もう一方の励起光とストークス光はダイクロイックミラー505等により合波され、サンプル506に集光、照射されてCARS光が発生し、これを分光器507で検出してスペクトルを取得する。

先行技術文献

特許文献

[0010] 特許文献1：米国特許6108081号明細書

特許文献2：特開2009-222531号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0011] 前述のように、多色CARS顕微鏡は複数の分子振動に対応したCARS信号を同時に取得可能な方式であるが、その信号強度は波数帯域によって大きく異なる。図6は、従来のCARSスペクトルを示し、脂肪細胞のCARSスペクトルの例である。脂肪細胞からは、 2900 cm^{-1} 近傍のCH伸縮に対応する大きなCARS信号のほかに、約 $800\sim 1800\text{ cm}^{-1}$ の指紋領域内にアミドIII、CH変角、アミドIなどの信号が得られる。指紋領域は各分子振動に対応した信号が密集している領域であり、これら信号の強度や空間分布の情報は細胞解析にとって重要であるが、図6に示すように信号強度が弱いことが課題である。特に物質の空間分布を示すCARSスペクトルイメージを取得する場合には、信号強度の弱さに起因して測定時間が数分から数十分必要であった。

課題を解決するための手段

- [0012] 本発明者らは、多色CARS顕微鏡は調整によって所望波数帯域のS/Nが変化することを新たに見出した。
- [0013] 第一に、CARS信号強度はポンプ光強度の2乗とストークス光強度の1乗に比例する。従って、一つの短パルスレーザ光源からの出射光をポンプ光とフォトニック結晶ファイバへの入射光に分岐する場合、ストークス光となる広帯域光の強度を確保しながらポンプ光へパワー配分することが重要である。また、スーパーコンティニューム光のスペクトルは、フォトニック結晶ファイバへの入射光強度に依存して変化する。従って、必要なCARS光の波数帯域によってポンプ光とフォトニック結晶ファイバ入射光のパワー分岐比の最適値が変化することを見出した。
- [0014] 第二に、CARS過程は非線形光学効果の一つである。そのため、サンプル中でポンプ光とストークス光が同じ位置に集光することが重要である。多色CARSの場合、ストークス光は広帯域であるため対物レンズによる色収差が発生し、サンプル中でのポンプ光とストークス光の合波調整により生成

されるCARS光スペクトルが変化することを見出した。

[0015] 本発明は、これらの新たに見出された現象に対してなされたものであり、上記第一の課題に対応して、光計測装置にポンプ光とフォトリック結晶ファイバ入射光のパワー分岐比を調整する機構を設けた。また、第二の課題に対応して、光計測装置にサンプル中での広帯域ストークス光及び／又はポンプ光の集光位置を調整する機構を設けた。

[0016] すなわち、本発明の一態様の光計測装置は、短パルスレーザ光源と、短パルスレーザ光源からの出射光を第一の光束と第二の光束とに分岐する分岐部と、第一の光束からスーパーコンティニューム光を生成させる光ファイバと、スーパーコンティニューム光のうちの長波長成分をストークス光とし第二の光束をポンプ光として両者を合波する合波部と、合波部で合波された光をサンプルに集光する集光光学系と、サンプルより生じた光を検出する分光器と、分光器で検出されたスペクトルの所望帯域の強度に基づいて分岐部における第一の光束と第二の光束の光量比を調整する光量比調整部と、を有する。

[0017] また、本発明の別の態様の光計測装置は、短パルスレーザ光源と、短パルスレーザ光源からの出射光を第一の光束と第二の光束とに分岐する分岐部と、第一の光束からスーパーコンティニューム光を生成させる光ファイバと、スーパーコンティニューム光のうちの長波長成分をストークス光とし第二の光束をポンプ光として両者を合波する合波部と、合波部で合波された光をサンプルに集光する集光光学系と、サンプルより生じた光を検出する分光器と、分光器で検出されたスペクトルの所望帯域の強度に基づいてストークス光のサンプル中の集光位置を調整する調整部と、を有する。

[0018] また、本発明の別の態様の光計測装置は、短パルスレーザ光源と、短パルスレーザ光源からの出射光を第一の光束と第二の光束とに分岐する分岐部と、第一の光束からスーパーコンティニューム光を生成させる光ファイバと、スーパーコンティニューム光のうちの長波長成分をストークス光とし第二の光束をポンプ光として両者を合波する合波部と、合波部で合波された光をサ

ンプルに集光する集光光学系と、サンプルより生じた光を検出する分光器と、分光器で検出されたスペクトルの所望帯域の強度に基づいて前記ポンプ光のサンプル中の集光位置を調整する調整部と、を有する。

[0019] また、本発明による光計測方法は、短パルスレーザ光源からの出射光を第一の光束と第二の光束とに分岐し、第一の光束から生成したスーパーコンティニウム光のうちの長波長成分をストークス光とし第二の光束をポンプ光として同軸上に合波し、合波した光をサンプルに集光することによって生じるスペクトルを検出する光計測方法であって、検出されたスペクトルの所望帯域の強度に基づいて下記（１）（２）（３）の少なくともいずれかの調整を行う。

（１）第一の光束と第二の光束の光量比調整

（２）ストークス光のサンプル中の集光位置調整

（３）ポンプ光のサンプル中の集光位置調整

発明の効果

[0020] 本発明によれば、CARSスペクトルのうち所望の物質に対応した波数帯域を強調することができ、高S/N化を図ることができる。

[0021] 上記した以外の、課題、構成及び効果は、以下の実施形態の説明により明らかにされる。

図面の簡単な説明

[0022] [図1]通常のラマン散乱におけるストークス散乱のエネルギー準位図。

[図2]CARSにおけるエネルギー準位図。

[図3]CARSにおける非共鳴光の一例を説明するエネルギー準位図。

[図4]ブロードバンドのレーザ光をストークス光として使用した場合のCARSのエネルギー準位図。

[図5]従来の多色CARS顕微鏡の構成図。

[図6]従来のCARSスペクトルの例。

[図7]パワー分岐比調整機構を備えた光計測装置の基本的な構成例を示す模式図。

[図8]反射CARS光を検出する光計測装置の模式図。

[図9]ユーザインターフェースの例を示す模式図。

[図10]広帯域ストークス光のスペクトルの例を示す図。

[図11]パワー分岐比とCARS光強度の関係を示す図。

[図12]測定対象物質の指定を受けてから測定終了までの処理の例を示すフローチャートの例。

[図13]複数の波数帯域でパワー分岐比調整と測定を実施し、結果を表示する処理の例を示すフローチャート。

[図14]指紋領域のS/N向上の例を示す図。

[図15]脂肪細胞の明視野像とCARSスペクトル像。

[図16]スーパーコンティニウム光の発散収束状態調整機構を備えた光計測装置の基本的な構成例を示す模式図。

[図17]広帯域ストークス光とポンプ光を対物レンズでサンプルに集光する様子を示す模式図。

[図18]測定対象物質の指定を受けてから測定終了までの処理の例を示すフローチャート。

[図19]複数の波数帯域でフォーカス調整及び測定を実施し、結果を表示する処理の例を示すフローチャート。

[図20]ポンプ光の発散収束状態調整機構を備えた光計測装置の基本的な構成例を示す模式図。

[図21]ポンプ光の光路に光ファイバを用いた光計測装置の例を示す模式図。

[図22]ポンプ光の発散収束状態の調整に空間位相変調器を用いた光計測装置の例を示す模式図。

[図23]パワー分岐比調整機構及びポンプ光／スーパーコンティニウム光の発散収束状態調整機構を備えた光計測装置の基本的な構成例を示す模式図。

[図24]測定対象物質の指定を受けてからパワー分岐比調整及びポンプ光／スーパーコンティニウム光のフォーカス調整を行い測定を終了するまでの処理の例を示すフローチャート。

[図25]ポンプ光とストークス光のフォーカスの2次元マップの例を示す図。

[図26]測定時のスキャン動作の例を示す図。

[図27]複数の波数帯域でパワー分岐比調整及びポンプ光／スーパーコンティニューム光のフォーカス調整を実施し、測定を行って結果を表示する処理の例を示すフローチャート。

発明を実施するための形態

[0023] 以下、図面を参照して本発明の実施の形態を説明する。

[0024] [実施例1]

本実施例では、ポンプ光パワーとフォトニック結晶ファイバに集光するパワーの比を調整する装置や動作の例を説明する。

[0025] (装置構成)

図7は、パワー分岐比調整機構を備えた本実施例の光計測装置の基本的な構成例を示す模式図である。本装置は、1／2波長板702と偏光ビームスプリッタ703によるパワー分岐比調整機構を備えている。本調整機構は、分光器719からの信号を受け取るコントローラ700の指示に基づいて動作する。以下、各構成要素について詳細に説明する。

[0026] コントローラ700は、調整機構を含む装置全体の制御を行うとともに、ユーザからの測定指示の受け付けや測定結果の表示を行うインターフェースを備える。短パルスレーザ光源701は、コントローラ700の指示に基づいて短パルスレーザ光を出射する。短パルスレーザ光源701はチタンサファイアレーザやファイバレーザ、マイクロチップレーザなどであり、パルス幅はナノ秒以下である。また、ピークパワーは非線形光学効果を誘起可能なキロワットオーダ以上が望ましい。波長については測定対象の吸収帯域や用いる光学部品の対応波長から選定すればよいが、800nmや1064nmなどとすることができる。

[0027] レーザ光はパワー分岐比調整機構である1／2波長板702及び偏光ビームスプリッタ703に入射する。1／2波長板702はコントローラ700の指示に基づいてレーザ光の偏光方向を変化させ、偏光ビームスプリッタ7

03は偏光方向に基づいたパワー分岐比でレーザ光を透過成分と反射成分とに分岐する。偏光ビームスプリッタ703を透過したレーザ光は、集光レンズ704によってフォトニック結晶ファイバ705の端面に集光される。フォトニック結晶ファイバはコアの周囲に蜂の巣状の中空のクラッドが形成された光ファイバであり、入射光をコアに強く閉じ込める。短パルスレーザ光を入射することによって自己位相変調や四光波混合等の非線形光学現象が誘起され、幅広いスペクトルを有するスーパーコンティニウム光が生成される。生成されたスーパーコンティニウム光は、コリメートレンズ706によって平行光となり、ロングパスフィルタ707によって短波長成分がカットされたのち、ポンプ光波長を反射しそれ以外の波長の光を透過するダイクロイックミラー708を透過してストークス光として対物レンズ713に入射する。

[0028] 一方、偏光ビームスプリッタ703を反射したレーザ光は、ミラー709、ミラー712、及びダイクロイックミラー708によって反射され、ポンプ光として対物レンズ713に入射する。対物レンズ713は、ダイクロイックミラー708によって同軸上に合波された広帯域ストークス光とポンプ光とをサンプル714に集光する。サンプル714内でのストークス光とポンプ光のエネルギー密度を増加させ、CARS光生成効率を向上させるため、対物レンズ713の開口数は例えば0.8以上など高いほうが望ましい。

[0029] サンプル714では前述のCARS過程が誘起され、サンプル714の分子種に対応する波長のCARS光が生成される。CARS光はコリメートレンズ715にて平行光となり、ノッチフィルタ717及びショートパスフィルタ718によってポンプ光及びストークス光の透過成分がカットされ、分光器719に入射する。分光器719はCARSスペクトルを検出し、コントローラ700にフィードバックを行う。

[0030] なお、図7ではポンプ光及びストークス光の入射方向と同方向に伝播するCARS光を検出する透過型CARSシステムを示したが、図8に示すように反射CARS光を検出してもよい。この場合には、ポンプ光波長より短波

長成分を反射し、長波長成分を透過するロングパスフィルタ 724 を用いて反射 CARS 光を分光器 719 に導入すればよい。

[0031] 図 9 は、コントローラ 700 に表示されるユーザインターフェースの例を示す模式図である。測定範囲の指定、測定開始の指示、再調整の実施指示などユーザからの指示を受け付けるとともに、「調整中」などのステータス表示や測定結果の表示機能を備える。なお、ユーザインターフェースは必ずしもコントローラに備わっている必要はなく、パーソナルコンピュータ用の制御ソフトなどを用意し、図示しないモニタに別途表示してもよい。

[0032] (調整機構と CARS スペクトルの関係)

パワー分岐比調整機構と CARS スペクトルの関係について説明する。図 10 は、フォトリック結晶ファイバ（以下 PCF と略記する）によって生成した広帯域ストークス光のスペクトルを PCF への入射パワーごとに示した図である。横軸はポンプ光の波長 1064 nm を基準とした波数で表示しており、生成される CARS 光の波数に直接対応する。なお PCF 出射直後のスーパーコンティニウム光は負の波数側にもスペクトルが広がっているが、ここではロングパスフィルタ 707 によってカットした後のスペクトルを示した。

[0033] PCF への入射パワーが増加するのに伴ってスペクトルが広がっており、 3000 cm^{-1} 以上の CARS 光を得るためには 50 mW 以上必要である。一方、必要な CARS 光の波数帯域が 1000 cm^{-1} までの場合には 20 mW 以上入射すればよい。CARS は非線形光学効果の一つであり、その信号強度はポンプ光強度の 2 乗及びストークス光強度の 1 乗に比例する。したがって、一つの短パルスレーザ光源からスーパーコンティニウム光の生成光とポンプ光とに分岐する図 7 のシステムでは、両者のパワー分岐比が CARS 光強度にとって重要となる。

[0034] 以上のスーパーコンティニウム光及び CARS 光の生成特性から、パワー分岐比と CARS 光強度の関係をシミュレーションした。ここで、短パルスレーザ光源のパワー 200 mW、短パルスレーザ光源から PCF 入射まで

の光利用効率0.75を仮定した。図11は、パワー分岐比とCARS光強度の関係を示す図である。1000 cm⁻¹までのCARS光が必要な場合に比べ、3000 cm⁻¹のCARS信号が必要な場合にはPCFへの入射パワーをより高く取る必要がある。すなわち、着目するCARS光の帯域によって最適な分岐比が異なることを示している。本実施例では、所望の波数帯域に応じてパワー分岐比を調整することにより高S/N化を図ることができる。

[0035] (装置動作)

図12は、光計測装置のコントローラがユーザによる測定対象物質の指定を受けてから測定終了までの処理の例を示すフローチャートである。S1401にてコントローラ700は、ユーザインターフェースを介してユーザからアミドIなどの測定対象物質の指定を受ける。S1402にてコントローラ700は、測定対象物質に対応するCARS光の波数を求める、すなわち測定対象物質を対応する波数に変換する。例えばアミドIでは1650 cm⁻¹などである。S1403にてコントローラ700は、ユーザインターフェースに「調整中」などの表示を行う。S1404にてコントローラ700は、1/2波長板702を回転することによりパワー分岐比を変化させながら、S1402で決定した波数における信号強度をモニタし両者の関係を取得する。ここで用いる信号は測定対象から得られるCARS光でもよいし、培地などから得られる非共鳴光でもよい。S1405にてコントローラ700は、S1404で求めた関係から信号強度最大となるパワー分岐比に設定する。S1408にてコントローラ700は、ユーザインターフェースに調整完了などの表示を行い、S1409にて測定を開始する。なお、ここで測定とは指定された領域のCARSスペクトル、又は指定された領域のCARSスペクトルイメージを取得することである。

[0036] S1410でコントローラ700は、ユーザインターフェースに測定結果を表示し、S1411にてユーザから再測定指示がなければS1412にてユーザからの再調整指示を確認し、指示がなければ終了する。コントローラ700は、S1411にて再測定指示があればS1409に戻り再測定を行

う。また、S 1 4 1 2 にて再調整指示があればS 1 4 0 3 に戻り調整を再度実施する。

[0037] 図 1 2 では所望の波数帯域のS/Nを向上させるフローチャートの例を示したが、複数の波数帯域で本動作を実施し、結果を連結することで全波数帯域にわたって高S/N化を図ることも可能である。図 1 3 は、複数の波数帯域でパワー分岐比調整と測定を実施し、結果を表示する処理の例を示すフローチャートである。

[0038] S 1 5 0 1 にてコントローラ 7 0 0 は、対象物質の指定なしに測定開始指示を受ける。S 1 5 0 2 にてコントローラ 7 0 0 は、調整及び測定を行う波数帯域を決定する。測定する波数帯域については、例えば測定する全波数帯域を適当な数で等分して決定すればよい。例えば、0-3000 cm⁻¹まで測定する場合には、0~1000 cm⁻¹、1000~2000 cm⁻¹、2000~3000 cm⁻¹に分割し、それぞれS 1 5 0 3 からS 1 4 0 9 までの調整及び測定を行えばよい。S 1 5 0 3 にてコントローラ 7 0 0 は、ユーザインターフェースに「波数帯域（1）測定中」などの表示を行う。S 1 4 0 4 からS 1 4 0 9 までは図 1 2 と同様なので説明を省略する。S 1 5 0 4 にてコントローラ 7 0 0 は、分割した波数帯域の全ての測定が完了したかを確認し、完了していなければS 1 5 0 2 に戻り次の波数帯域の調整と測定を行う。S 1 5 0 4 の判定にて全ての測定が完了している場合にはコントローラ 7 0 0 は、S 1 5 0 5 にてS 1 4 0 9 で測定した各測定スペクトルを連結表示することで全ての波数帯域にわたって高S/Nなスペクトルが得られる。またCARSスペクトルイメージが必要な場合には、S 1 4 0 9 で測定した各物質に対応したCARSスペクトルイメージを一覧表示する。なお、S 1 4 0 4 の情報は装置の出荷時などに取得しておき、測定時にはその情報を用いて調整してもよい。

[0039] （効果）

本実施例の効果を図 1 4 に示す。図 1 4 は、指紋領域のS/N向上の例を示す図である。図 1 4 には、調整を行う前の脂肪細胞の図 6 に示したスペク

トル 1801 も同時に示した。調整を行う前には 2900 cm^{-1} 近傍の C-H 伸縮に対応する信号が高強度で得られているが、指紋領域内の信号が殆ど得られていない。一方、スペクトル 1802 はスペクトル 1801 と同じ細胞の同じ位置において、本実施例に従う装置及び調整方法によって指紋領域の強調調整を行い得られたスペクトルである。本調整によって指紋領域内のアミド III、C-H 変角、アミド I などの信号が得られている。

[0040] 図 15 は、脂肪細胞の明視野像と、本実施例に従う装置にて取得したアミド I (1650 cm^{-1}) の空間分布を示す CARS スペクトル像である。本実施例により細胞中の脂肪滴 1901 に対応して CARS 像の強度が強くと得られている。

[0041] 本実施例によって、波長板や偏光ビームスプリッタなどの簡便な構成により必要十分な波長帯域を有する広帯域ストークス光を生成するとともに、ポンプ光に適切なパワーを配分することが可能となる。これにより、安価かつ短時間で所望の波数帯域の高 S/N 化を実現できる。

[0042] [実施例 2]

本実施例では、ストークス光のフォーカス調整を行う装置や動作の例を説明する。なお実施例 1 と同様な内容については説明を省略する。

[0043] (装置構成)

図 16 は、本実施例の光計測装置の基本的な構成例を示す模式図である。本装置は、ストークス光のサンプル中の集光位置を調整する調整部として、コリメートレンズ 706 によるスーパーコンティニウム光の発散収束状態調整機構を備えている。本調整機構は、分光器 719 からの信号を受け取ったコントローラ 700 の指示に基づいて動作する。

[0044] PCF 705 によって生成されたスーパーコンティニウム光は、コリメートレンズ 706 の Z 位置を変化させることにより発散収束状態が変化する。コリメートレンズ 706 の Z 位置の調整にはステップモータを備えたステージ 2101 を用いてもよいし、ピエゾ等を用いてもよい。スーパーコンティニウム光はロングパスフィルタ 707 によって短波長成分がカット

されたのち、ポンプ光波長を反射しそれ以外の波長の光を透過するダイクロイックミラー708を透過してストークス光として対物レンズ713に入射する。対物レンズ713に入射する際のストークス光の発散収束状態に応じて、ストークス光のサンプル714内のZ方向の集光位置が変化する。その他の構成については実施例1と同様であるので説明を省略する。

[0045] (調整機構とCARSスペクトルの関係)

スーパーコンティニウム光の発散収束状態調整機構とCARSスペクトルの関係について説明する。CARS過程は非線形光学効果の一つであり、サンプル中でポンプ光とストークス光の集光位置がずれている場合、CARS光生成効率が急激に低下する。すなわち、ポンプ光とストークス光が同じ位置に集光している領域のみからCARS光が生成される。

[0046] 図17は、広帯域ストークス光とポンプ光を対物レンズでサンプルに集光する様子を示す模式図である。多色CARSではストークス光が広帯域のため、波長によって集光位置が変化する色収差が発生する。ストークス光のうち、ポンプ光と集光位置が一致している波長成分がCARS光生成に寄与するため、両者の合波状態によって生成されるCARS光の波長が変化し、結果としてスペクトルが変化する。本実施例では、コリメートレンズ706のZ位置を調整することによってストークス光の発散収束状態が変化する。これによってサンプル内のストークス光の集光位置を調整することができ、ポンプ光との合波状態を変化させることにより所望の波数帯域の高S/N化を図ることができる。なお、図17では説明を分かりやすくするため、広帯域ストークス光が3種類の波長のみ含むように表示しているが、実際には広帯域ストークス光は図10に示すような連続的なスペクトルを有している。また、ビーム径や対物レンズの大きさと色収差の大きさの関係は実際と異なり誇張して表現している。

[0047] (装置動作)

図18は、ユーザによる測定対象物質の指定を受けてから測定終了までの処理の例を示すフローチャートである。S1401からS1403までは実

施例 1 と同様である。

[0048] S 1 4 0 6 にてコントローラ 7 0 0 は、コリメートレンズ 7 0 6 の Z 位置を変化させることによりストークス光の発散収束状態を変化させ、サンプル内でのストークス光のフォーカス位置を変化させる。コントローラ 7 0 0 は、フォーカス位置を変化させながら S 1 4 0 2 で決定した波数における信号強度をモニタし、両者の関係を取得する。S 1 4 0 7 にてコントローラ 7 0 0 は、S 1 4 0 6 で取得した関係から信号強度最大となるフォーカス位置に設定する。なお、S 1 4 0 6 の情報は装置の出荷時などに取得しておき、測定時にはその情報を用いて調整してもよい。以降の動作は実施例 1 と同様であるので説明を省略する。

[0049] 図 1 8 では所望の波数帯域の S / N を向上させるフローチャートの例を示したが、複数の波数帯域で本動作を実施し、結果を連結することで全波数帯域にわたって高 S / N 化を図ることも可能である。図 1 9 は、複数の波数帯域でスーパーコンティニウム光のフォーカス調整及び測定を実施し、結果を表示する処理の例を示すフローチャートである。図 1 9 に示したフローチャートは、図 1 3 に示したフローチャートの S 1 4 0 4 及び S 1 4 0 5 を図 1 8 の S 1 4 0 6 及び S 1 4 0 7 で置き換えたものに相当する。各ステップの詳細はこれまで説明したのと同様であるので説明を省略する。

[0050] (効果)

本実施例によってコリメートレンズの Z 位置調整のみの簡便な構成および方法により広帯域ストークス光のポンプ光との合波状態およびサンプル中の集光状態を調整することが可能となる。これによって安価かつ短時間で所望の波数帯域の高 S / N 化を実現できる。なお実施例 1 とは原理が異なるが、調整によって誘起される現象については同様であるので具体的な例については説明を省略する。

[0051] [実施例 3]

本実施例では、ポンプ光のフォーカス調整を行う装置や動作の例を説明する。なお実施例 1 と同様な内容については説明を省略する。

[0052] (装置構成)

図20は、本実施例の光計測装置の基本的な構成例を示す模式図である。本装置は、ポンプ光のサンプル中の集光位置を調整する調整部として、レンズ710及び711によるポンプ光の発散収束状態調整機構を備えている。本調整機構は、分光器719からの信号を受け取ったコントローラ700の指示に基づいて動作する。

[0053] レンズ710及び711はビームエキスパンダを構成しており、両者の相対Z位置によってレーザ光の発散収束状態を調整する。Z位置の調整にはステッピングモータを備えたステージ2301を用いてもよいし、ピエゾ等を用いてもよい。対物レンズ713に入射する際のポンプ光の発散収束状態に応じて、ポンプ光のサンプル714内でのZ方向の集光位置が変化する。その他の構成については実施例1と同様であるので説明を省略する。

[0054] なお図20では空間光学系を用いてポンプ光を伝播させる例を示したが、図21に示すように集光レンズ720、光ファイバ721、コリメートレンズ722によるファイバ光学系をポンプ光の光路に用いて装置の小型化を図ってもよい。この場合にはコリメートレンズ722のZ位置調整によってポンプ光の発散収束状態を調整可能である。

[0055] また、発散収束状態の調整には必ずしもレンズを用いる必要はなく、例えばレーザ光のビームプロファイル中のXY平面位置ごとに位相を変調することで発散収束状態を制御可能な空間位相変調器を用いてもよい。図22は、ポンプ光の発散収束状態の調整に空間位相変調器を用いた光学観察装置の例を示す図である。図22の例では、ビームエキスパンダを構成するレンズ710、711、及びミラー712を反射型の空間位相変調器723で置き換えている。

[0056] (調整機構とCARSスペクトルの関係)

ポンプ光の発散収束状態調整機構とCARSスペクトルの関係について説明する。実施例2で述べた通り、ポンプ光とストークス光の合波状態によって生成されるCARS光の波長が変化し、結果としてスペクトルが変化する

。本実施例では、ポンプ光の発散収束状態が変化することにより、図 17 においてポンプ光の Z 集光位置が変化する。そのため、サンプル 714 中でポンプ光と空間的に重なるストークス光の波長が変化し、その合波状態により CARS 光の発生条件が変化する。

[0057] (装置動作)

本実施例における装置動作は実施例 2 の図 18 の動作と同様である。S1406 にてレンズ 710 とレンズ 711 の相対 Z 位置を変化させることによりポンプ光の発散収束状態を変化させ、サンプル内でのポンプ光のフォーカス位置を変化させる。フォーカス位置を変化させながら S1402 で決定した波数における信号強度をモニタし、両者の関係を取得する。その他の動作については実施例 2 と同様であるため説明を省略する。

[0058] (効果)

本実施例によってコリメートレンズの Z 位置調整のみの簡便な構成および方法によりポンプ光のストークス光との合波状態およびサンプル中の集光状態を調整することが可能となる。これによって安価かつ短時間で所望の波数帯域の高 S/N 化を実現できる。なお実施例 1 とは原理が異なるが、調整によって誘起される現象については同様であるので具体的な例については説明を省略する。

[0059] [実施例 4]

本実施例では、ポンプ光パワーとフォトニック結晶ファイバに集光するパワーの比、ポンプ光のフォーカス、及びストークス光のフォーカスの調整を行う装置や動作の例を説明する。なお、実施例 1 と同様な内容については説明を省略する。

[0060] (装置構成)

図 23 は、本実施例の光計測装置の基本的な構成例を示す模式図である。本装置は、第一の調整機構である 1/2 波長板 702 及び偏光ビームスプリッタ 703 によるパワー分岐比調整機構、第二の調整機構であるコリメートレンズ 706 によるスーパーコンティニューム光の発散収束状態調整機構、

第三の調整機構であるレンズ 710 及び 711 によるポンプ光の発散収束状態調整機構を備えている。それぞれの調整機構は、分光器 719 からの信号を受け取るコントローラ 700 の指示に基づいて動作する。その他の構成については実施例 1 と同様であるので説明を省略する。

[0061] (装置動作)

図 24 は、ユーザによる測定対象物質の指定を受けてから測定終了までの処理の例を示すフローチャートである。S1401 から S1403 までは実施例 1 と同様である。S1404 にてコントローラ 700 は、第一の調整機によってパワー分岐比と、S1402 で決定した波数における信号強度の関係を取得する。ここで用いる信号は測定対象から得られる CARS 光でもよいし、培地などから得られる非共鳴光でもよい。S1405 にてコントローラ 700 は、S1404 で求めた関係から信号強度最大となるパワー分岐比に設定する。

[0062] S1406 にてコントローラ 700 は、第二及び第三の調整機構であるポンプ光とストークス光の発散収束状態を変化させることにより、サンプル内のフォーカス位置をそれぞれ変化させ信号強度との関係を 2 次元的にマッピングする。S1407 にてコントローラ 700 は、S1406 で取得した関係から信号強度最大となるフォーカス位置に設定する。コントローラ 700 は、S1408 にてユーザインターフェースに調整完了などの表示を行い、S1409 にて測定を開始する。以降の動作は実施例 1 と同様であるので説明を省略する。

[0063] なお、S1404 や S1406 など、調整のための情報は装置の出荷時などに取得しておき、測定時にはその情報を用いて調整してもよい。特に S1406 のポンプ光とストークス光の 2 次元スキャンを行う場合には完了までに時間を要する場合がある。従って、例えば図 25 に示すような 2 次元スキャンの結果である 2 次元マップを出荷時に取得しておき、測定時には図 26 に矢印 1701 で示すようにストークス光フォーカスあるいはポンプ光フォーカスの 1 軸スキャンを行い、信号最大となるフォーカス位置から矢印 17

02のように出荷時に取得した等高線の傾きなどポンプ光とストークス光の特徴的な関係に沿ってスキャンを行ってもよい。

[0064] 図24では所望の波数帯域のS/Nを向上させるフローチャートの例を示したが、複数の波数帯域で本動作を実施し、結果を連結することで全波数帯域にわたって高S/N化を図ることも可能である。図27は、複数の波数帯域でパワー分岐比調整及びポンプ光／スーパーコンティニウム光のフォーカス調整を実施し、測定を行って結果を表示する処理の例を示すフローチャートである。S1501にてコントローラ700は、対象物質の指定なしに測定開始指示を受ける。その後の各ステップの詳細は実施例1～3までと同様であるため説明を省略する。

[0065] (効果)

本実施例によって必要十分な波長帯域を有する広帯域ストークス光を生成するとともに、ポンプ光とストークス光との合波集光状態を調整することが可能となる。これらの調整によって、実施例1から3までと比較してより高S/N化を実現できる。本実施例の構成及び調整方法は、微小な信号が密集している指紋領域のスペクトル取得やイメージングに極めて有効である。なお調整によって誘起される現象については実施例1と同様であるので具体的な例については説明を省略する。

[0066] なお、本発明は上記した実施例に限定されるものではなく、様々な変形例が含まれる。例えば、上記した実施例は本発明を分かりやすく説明するために詳細に説明したものであり、必ずしも説明した全ての構成を備えるものに限定されるものではない。また、ある実施例の構成の一部を他の実施例の構成に置き換えることが可能であり、また、ある実施例の構成に他の実施例の構成を加えることも可能である。また、各実施例の構成の一部について、他の構成の追加・削除・置換をすることが可能である。

符号の説明

[0067] 101 分子の基底状態
102 振動励起状態

- 1 0 3 中間状態
- 1 0 4 中間状態
- 1 0 5 中間状態
- 7 0 0 コントローラ
- 7 0 1 短パルスレーザ光源
- 7 0 2 1 / 2 波長板
- 7 0 3 偏光ビームスプリッタ
- 7 0 4 集光レンズ
- 7 0 5 フォトニック結晶ファイバ
- 7 0 6 コリメートレンズ
- 7 0 7 ロングパスフィルタ
- 7 0 8 ダイクロイックミラー
- 7 0 9 ミラー
- 7 1 0 レンズ
- 7 1 1 レンズ
- 7 1 2 ミラー
- 7 1 3 対物レンズ
- 7 1 4 サンプル
- 7 1 5 コリメートレンズ
- 7 1 7 ノッチフィルタ
- 7 1 8 ショートパスフィルタ
- 7 1 9 分光器
- 7 2 0 集光レンズ
- 7 2 1 光ファイバ
- 7 2 2 コリメートレンズ
- 7 2 3 空間位相変調器
- 7 2 4 ロングパスフィルタ
- 1 9 0 1 脂肪滴

請求の範囲

- [請求項1] 短パルスレーザ光源と、
前記短パルスレーザ光源からの出射光を第一の光束と第二の光束とに分岐する分岐部と、
前記第一の光束からスーパーコンティニウム光を生成させる光ファイバと、
前記スーパーコンティニウム光のうちの長波長成分をストークス光とし前記第二の光束をポンプ光として両者を合波する合波部と、
前記合波部で合波された光をサンプルに集光する集光光学系と、
前記サンプルより生じた光を検出する分光器と、
前記分光器で検出されたスペクトルの所望帯域の強度に基づいて前記分岐部における前記第一の光束と前記第二の光束の光量比を調整する光量比調整部と、
を有する光計測装置。
- [請求項2] 請求項1記載の光計測装置において、
前記ポンプ光となる前記第二の光束を伝播させる第二の光ファイバを有する光計測装置。
- [請求項3] 請求項1又は2記載の光計測装置において、
前記ストークス光のサンプル中の集光位置を調整する調整部を有する光計測装置。
- [請求項4] 請求項1又は2記載の光計測装置において、
前記ポンプ光のサンプル中の集光位置を調整する調整部を有する光計測装置。
- [請求項5] 請求項4記載の光計測装置において、
前記調整部は空間光位相変調器を備える光計測装置。
- [請求項6] 短パルスレーザ光源と、
前記短パルスレーザ光源からの出射光を第一の光束と第二の光束とに分岐する分岐部と、

前記第一の光束からスーパーコンティニウム光を生成させる光ファイバと、

前記スーパーコンティニウム光のうちの長波長成分をストークス光とし前記第二の光束をポンプ光として両者を合波する合波部と、

前記合波部で合波された光をサンプルに集光する集光光学系と、

前記サンプルより生じた光を検出する分光器と、

前記分光器で検出されたスペクトルの所望帯域の強度に基づいて前記ストークス光のサンプル中の集光位置を調整する調整部と、

を有する光計測装置。

[請求項7] 請求項6記載の光計測装置において、
前記調整部は前記ストークス光の発散収束量を調整する光計測装置。

[請求項8] 請求項6記載の光計測装置において、
前記ポンプ光となる前記第二の光束を伝播させる第二の光ファイバを有する光計測装置。

[請求項9] 短パルスレーザ光源と、
前記短パルスレーザ光源からの出射光を第一の光束と第二の光束とに分岐する分岐部と、

前記第一の光束からスーパーコンティニウム光を生成させる光ファイバと、

前記スーパーコンティニウム光のうちの長波長成分をストークス光とし前記第二の光束をポンプ光として両者を合波する合波部と、

前記合波部で合波された光をサンプルに集光する集光光学系と、

前記サンプルより生じた光を検出する分光器と、

前記分光器で検出されたスペクトルの所望帯域の強度に基づいて前記ポンプ光のサンプル中の集光位置を調整する調整部と、

を有する光計測装置。

[請求項10] 請求項9記載の光計測装置において、

前記調整部は前記ポンプ光の発散収束量を調整する光計測装置。

[請求項11]

請求項9記載の光計測装置において、

前記ポンプ光となる前記第二の光束を伝播させる第二の光ファイバを有する光計測装置。

[請求項12]

請求項9記載の光計測装置において、

前記調整部は空間光位相変調器を備える光計測装置。

[請求項13]

短パルスレーザ光源からの出射光を第一の光束と第二の光束とに分岐し、

前記第一の光束から生成したスーパーコンティニウム光のうちの長波長成分をストークス光とし前記第二の光束をポンプ光として同軸上に合波し、

合波した光をサンプルに集光することによって生じるスペクトルを検出する光計測方法であって、

前記検出されたスペクトルの所望帯域の強度に基づいて下記（１）

（２）（３）の少なくともいずれかの調整を行う光計測方法。

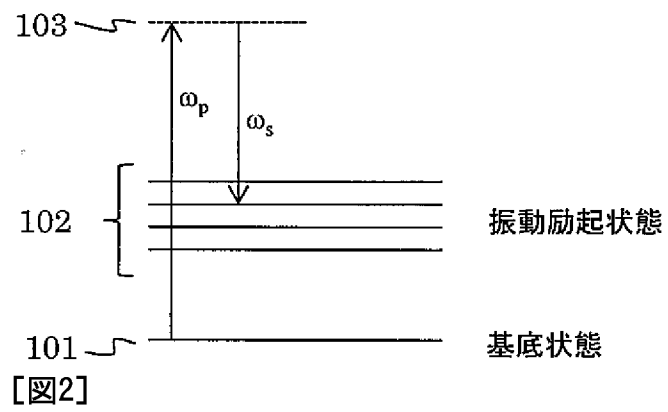
（１）前記第一の光束と前記第二の光束の光量比調整

（２）前記ストークス光のサンプル中の集光位置調整

（３）前記ポンプ光のサンプル中の集光位置調整

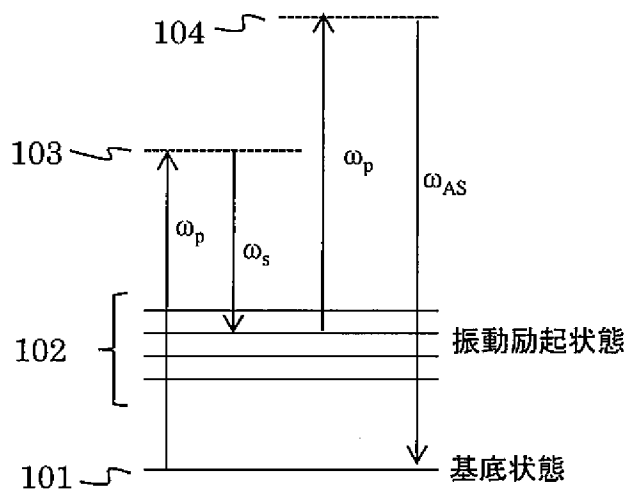
[図1]

図1



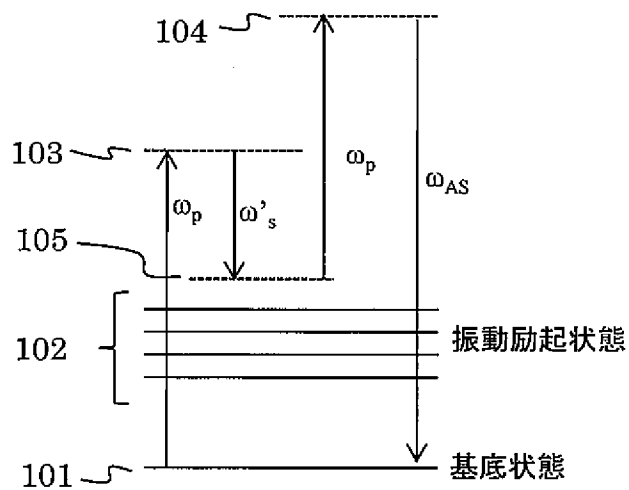
[図2]

図2



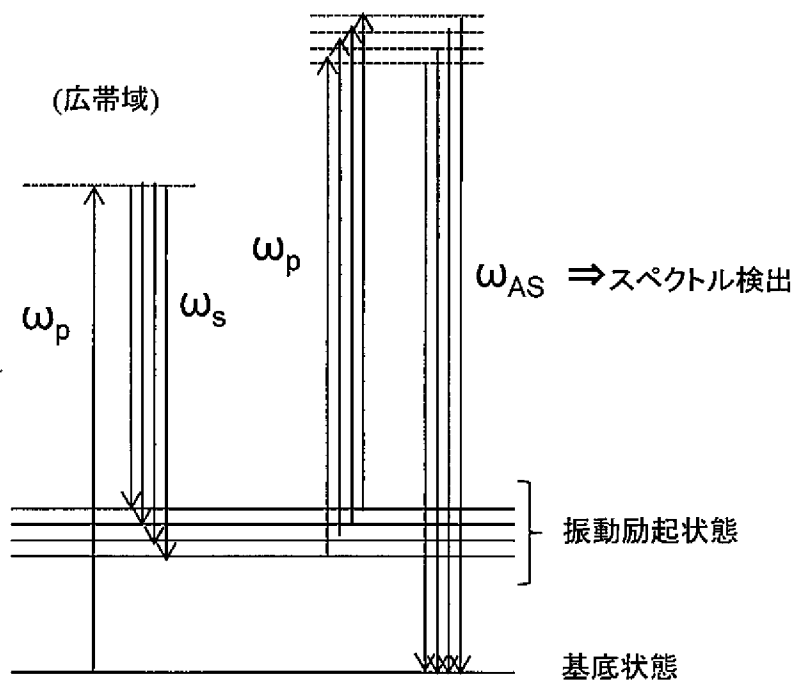
[図3]

図3



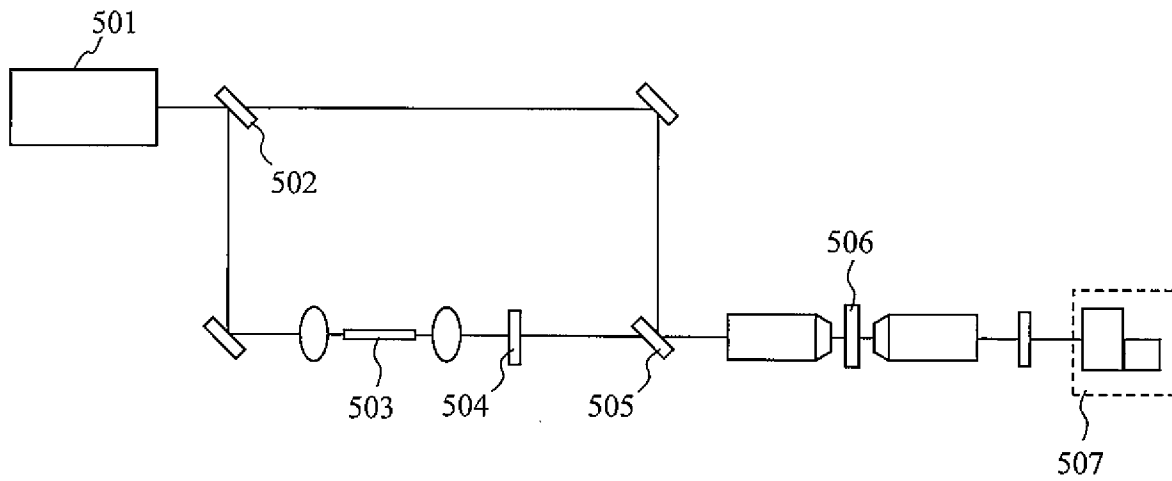
[図4]

図4



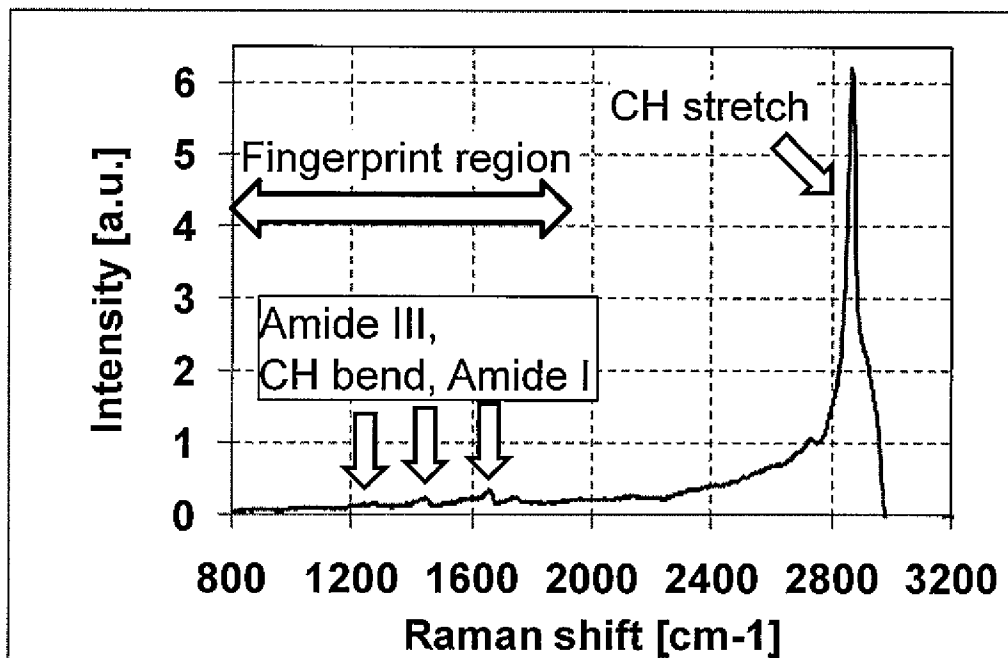
[図5]

図5



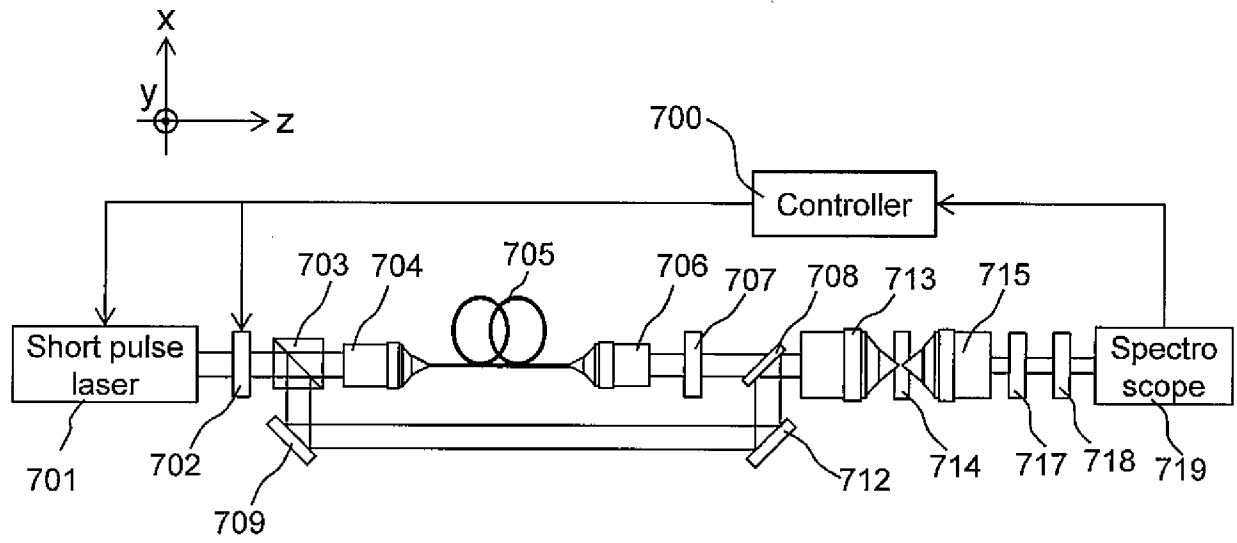
[図6]

図6



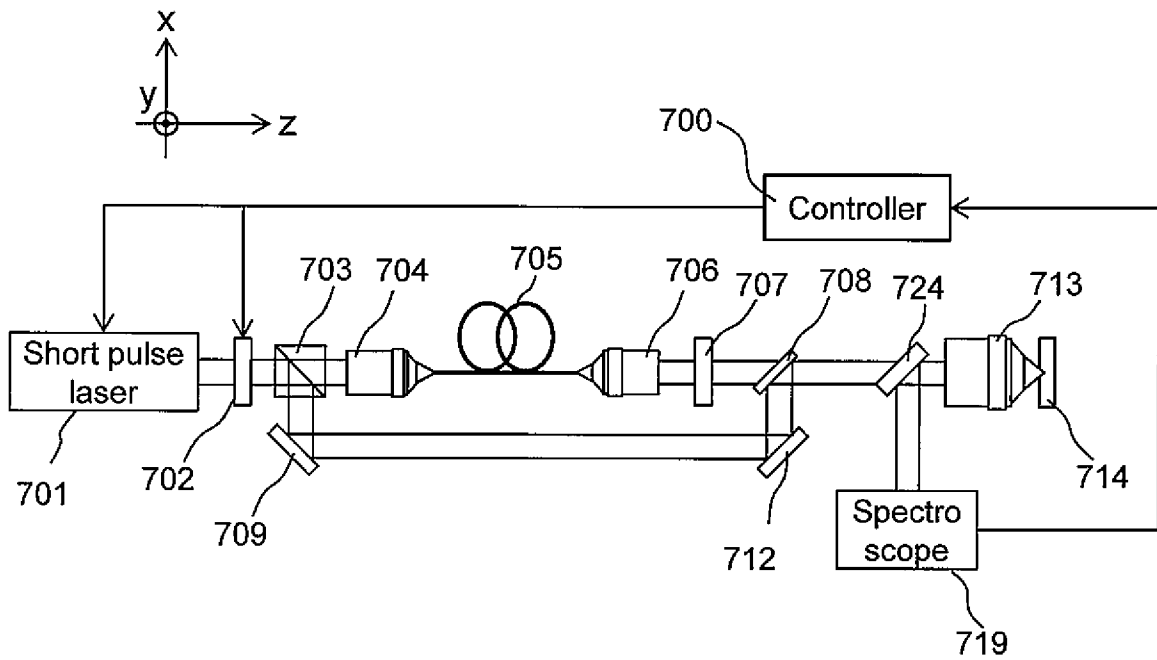
[図7]

図7



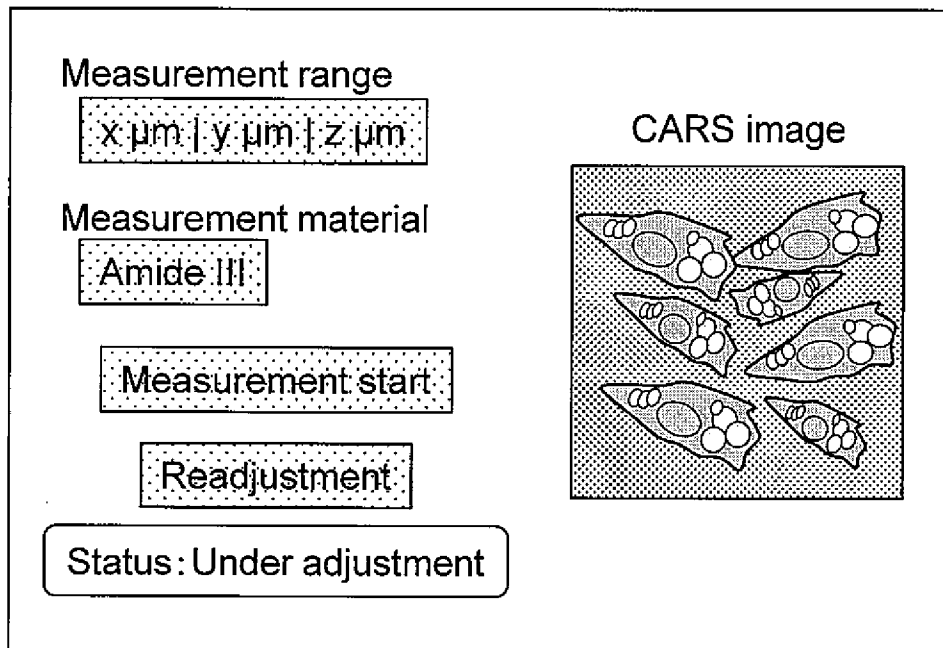
[図8]

図8



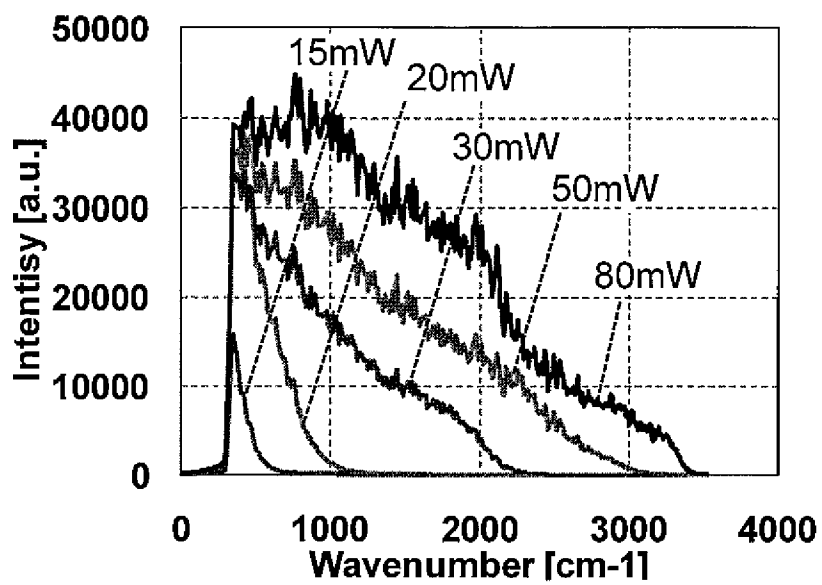
[図9]

図9



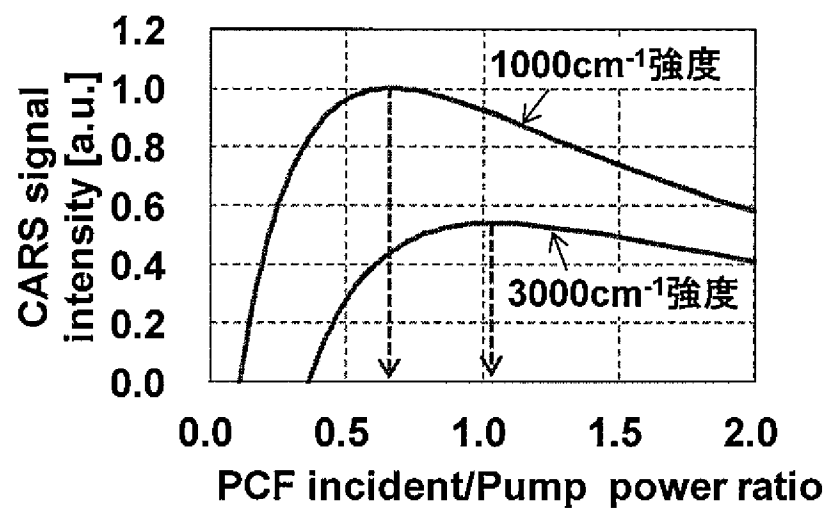
[図10]

図10



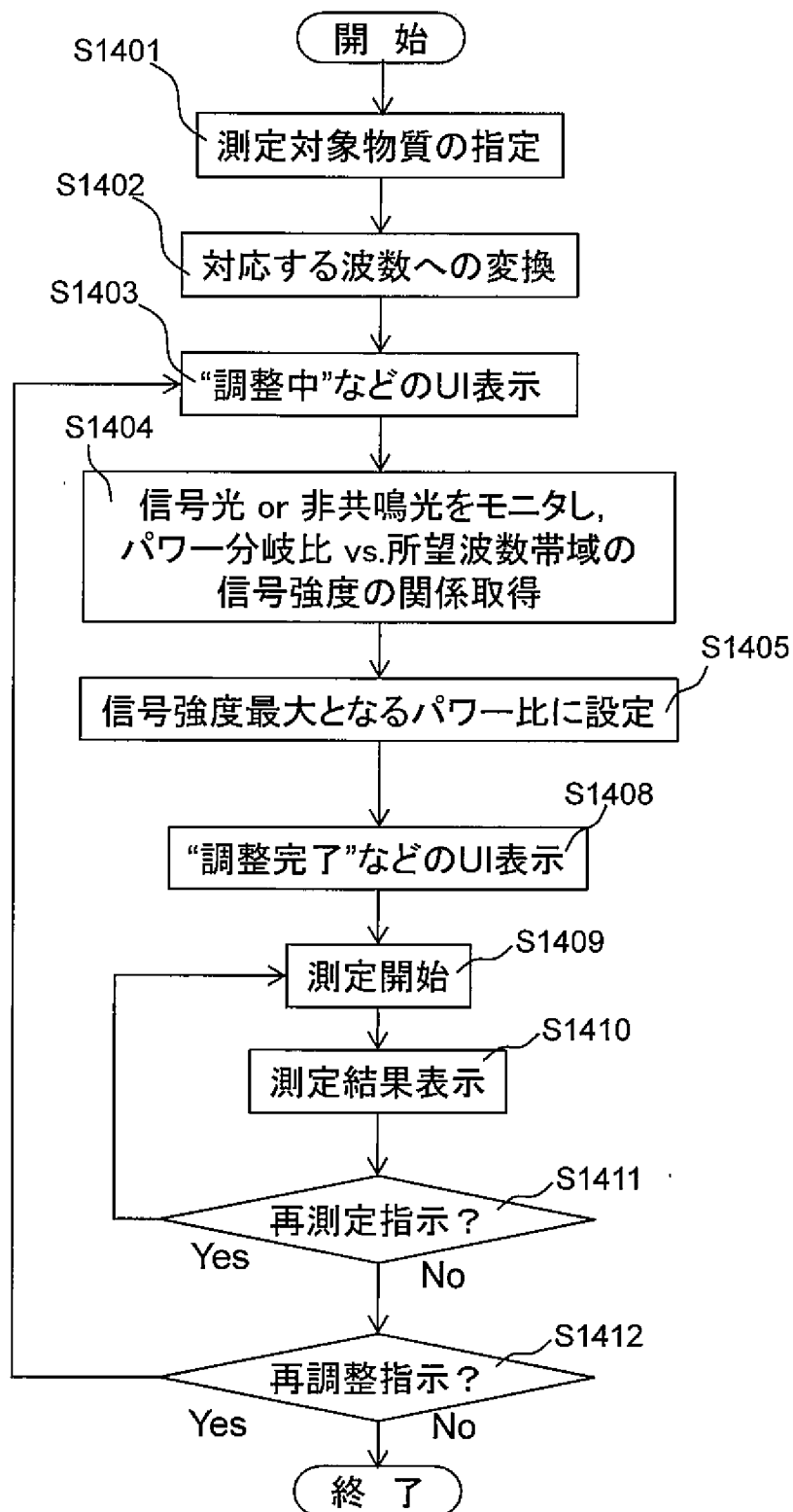
[図11]

図 11



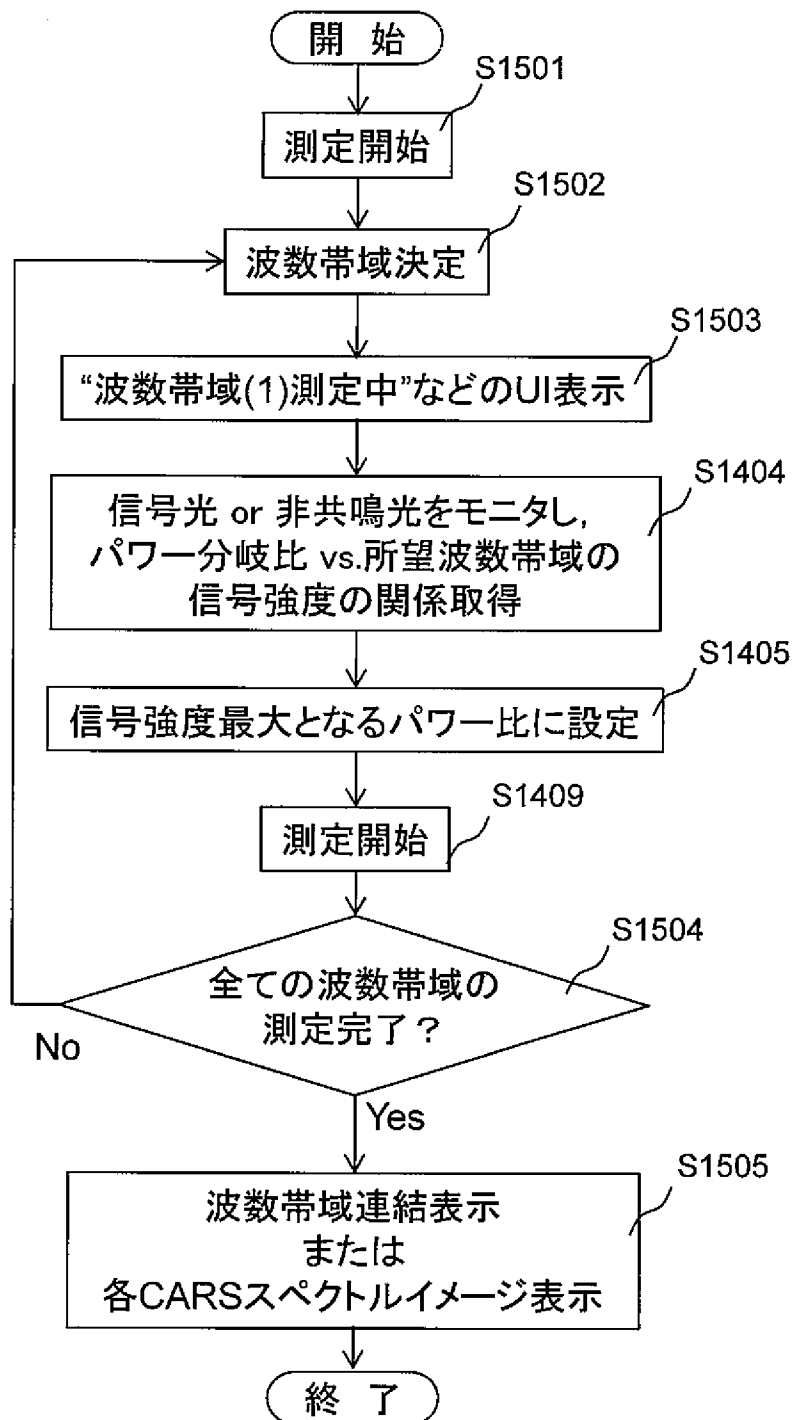
[図12]

図 12



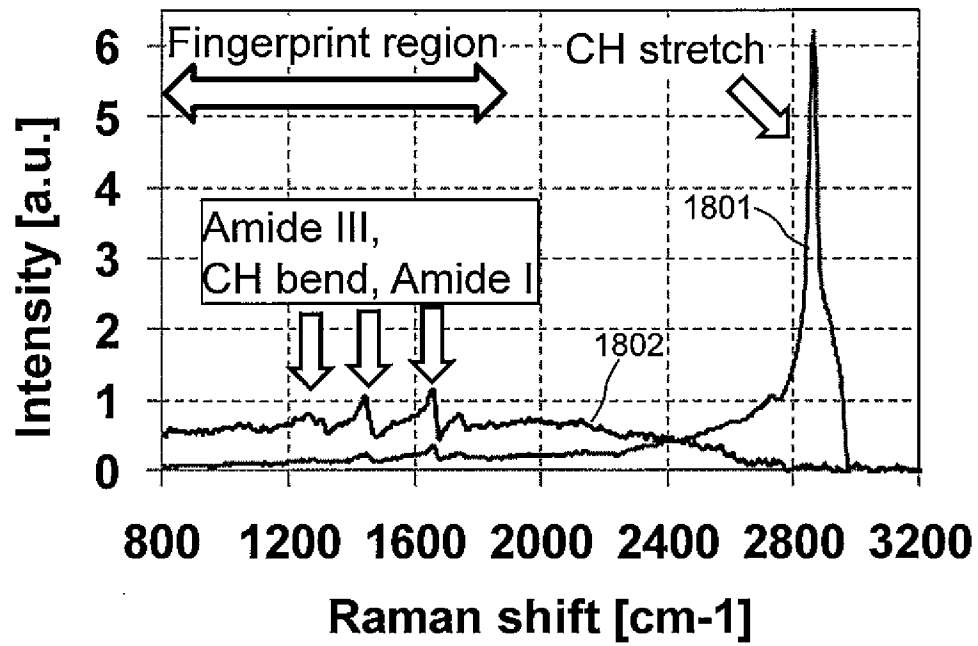
[図13]

図13



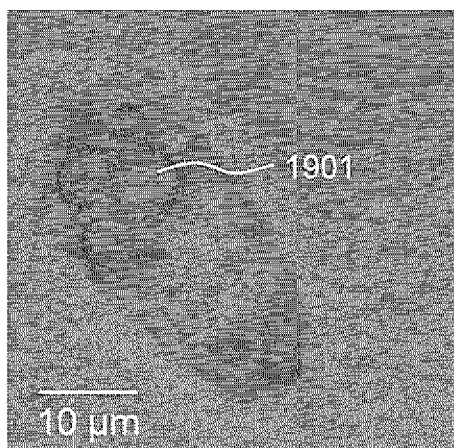
[図14]

図14

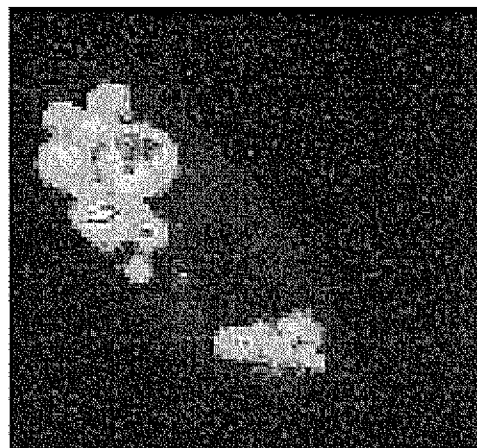


[図15]

図15

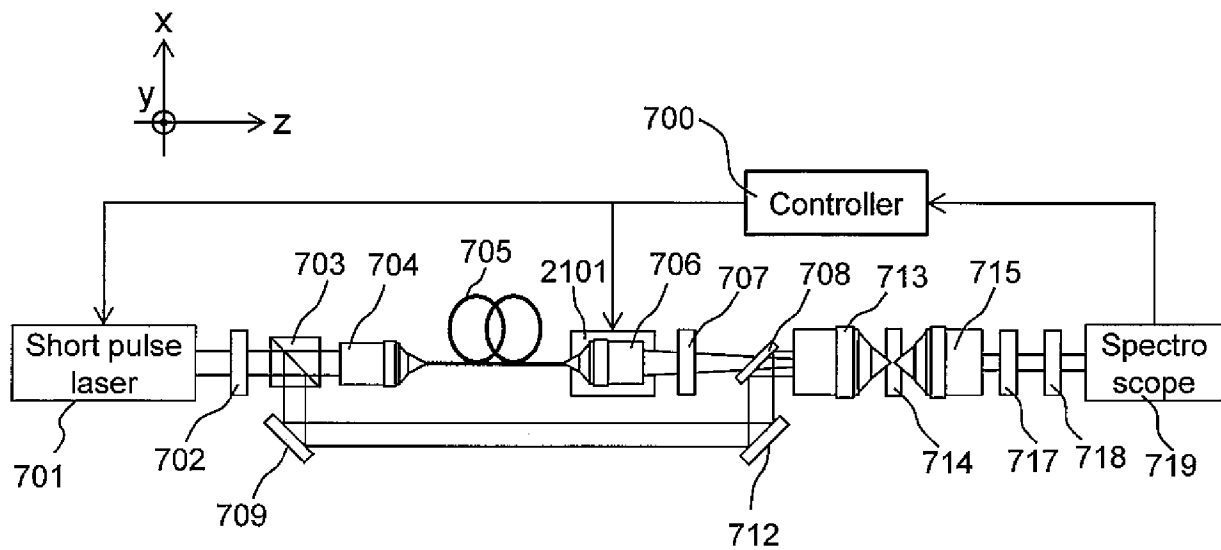


Bright field image

CARS image
(1650cm⁻¹, Amide I)

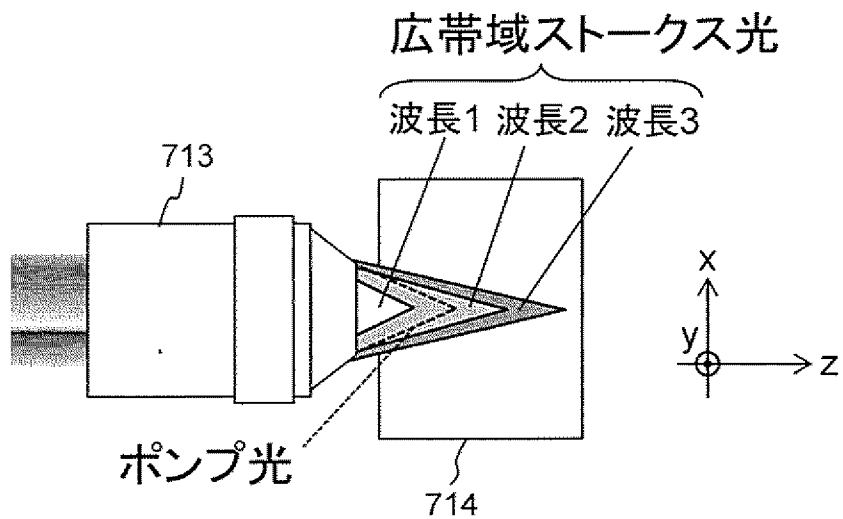
[図16]

図16



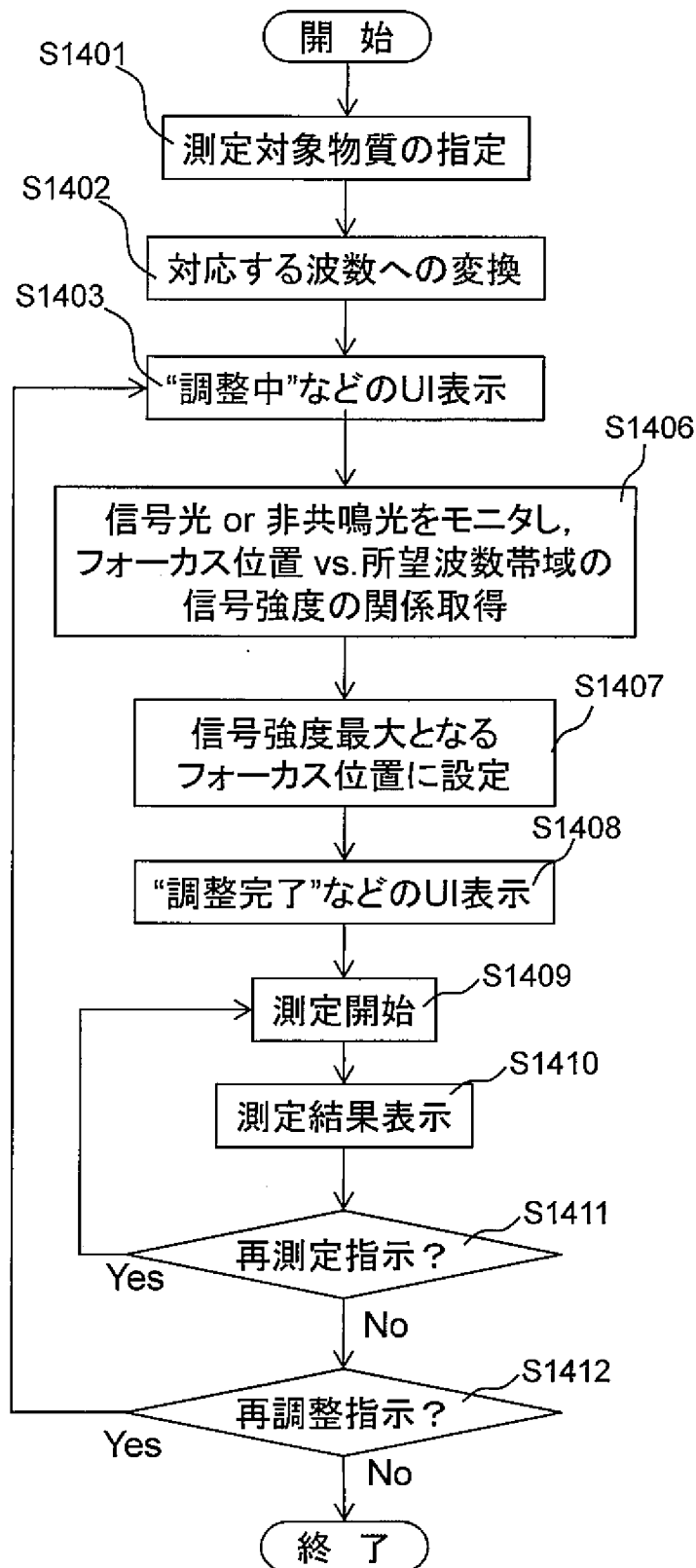
[図17]

図17



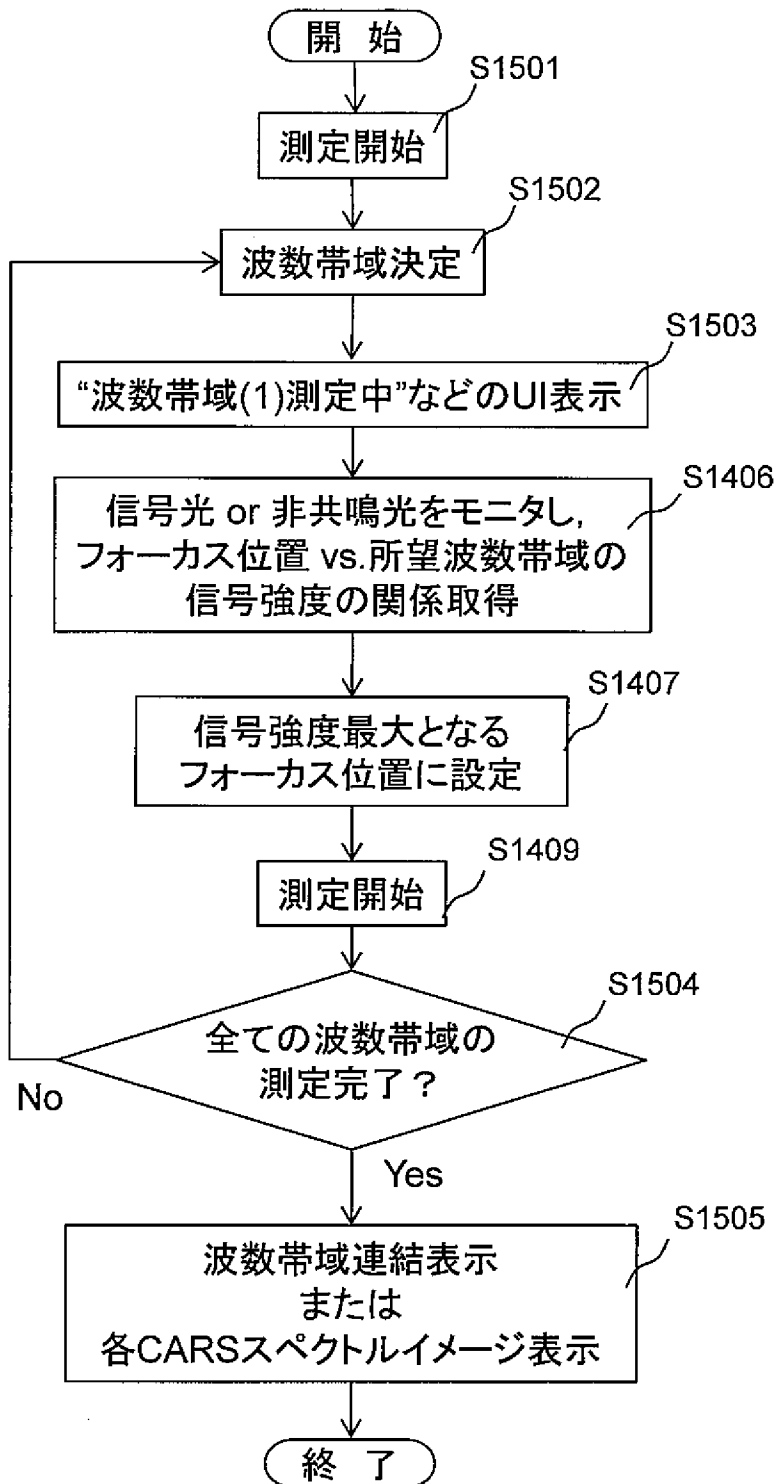
[図18]

図18



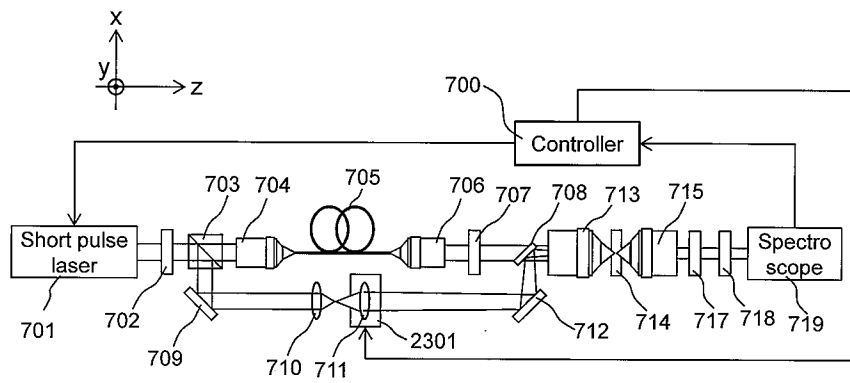
[図19]

図19



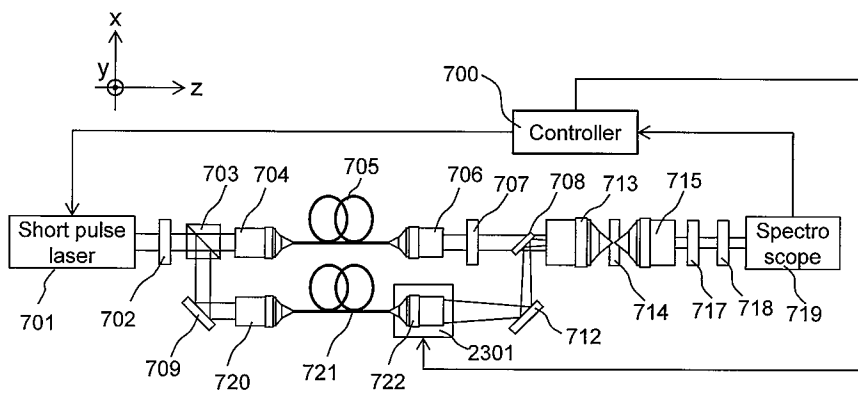
[図20]

図20



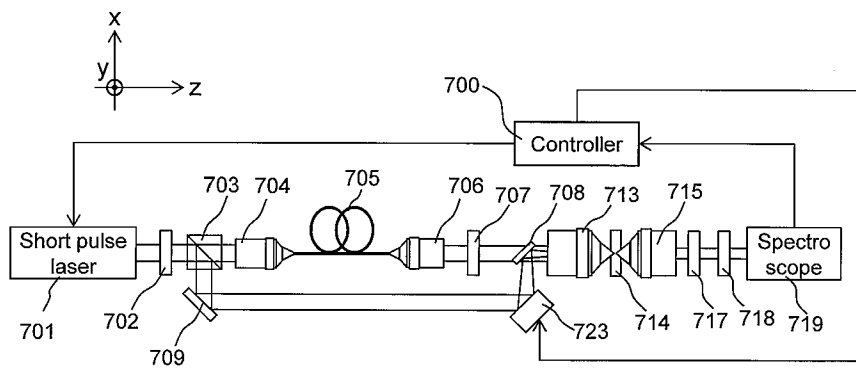
[図21]

図21



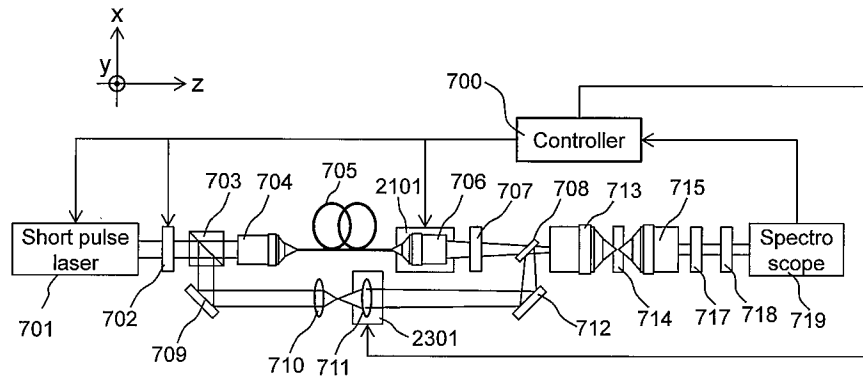
[図22]

図22



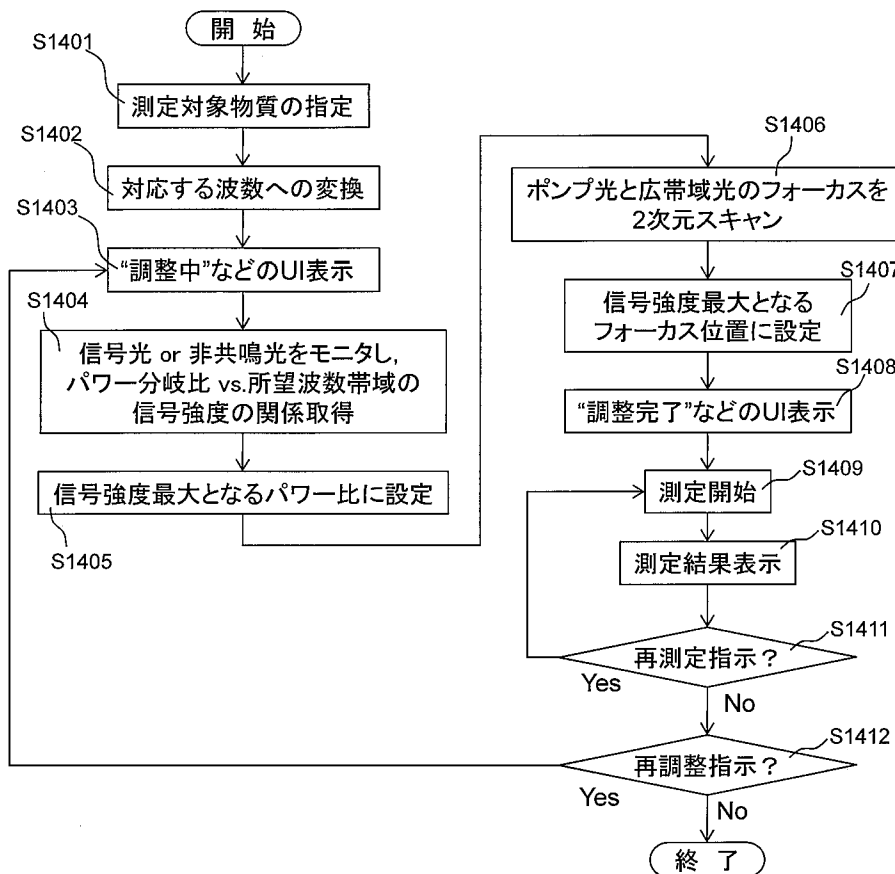
[図23]

図23



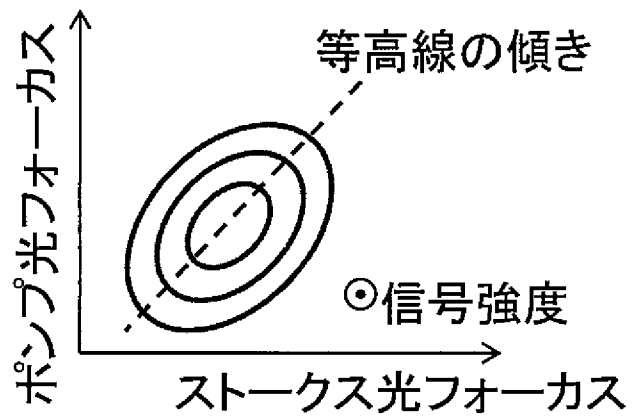
[図24]

図24



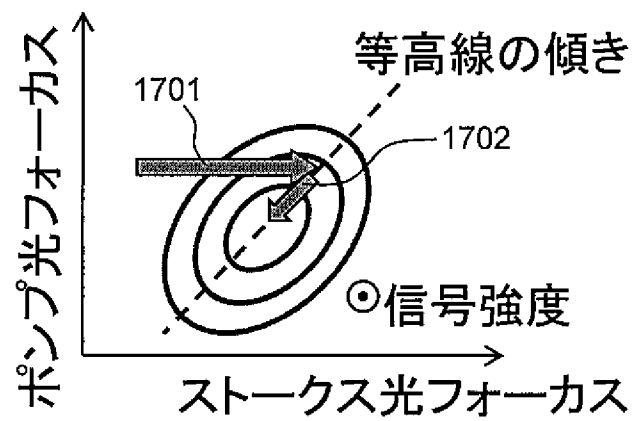
[図25]

図25



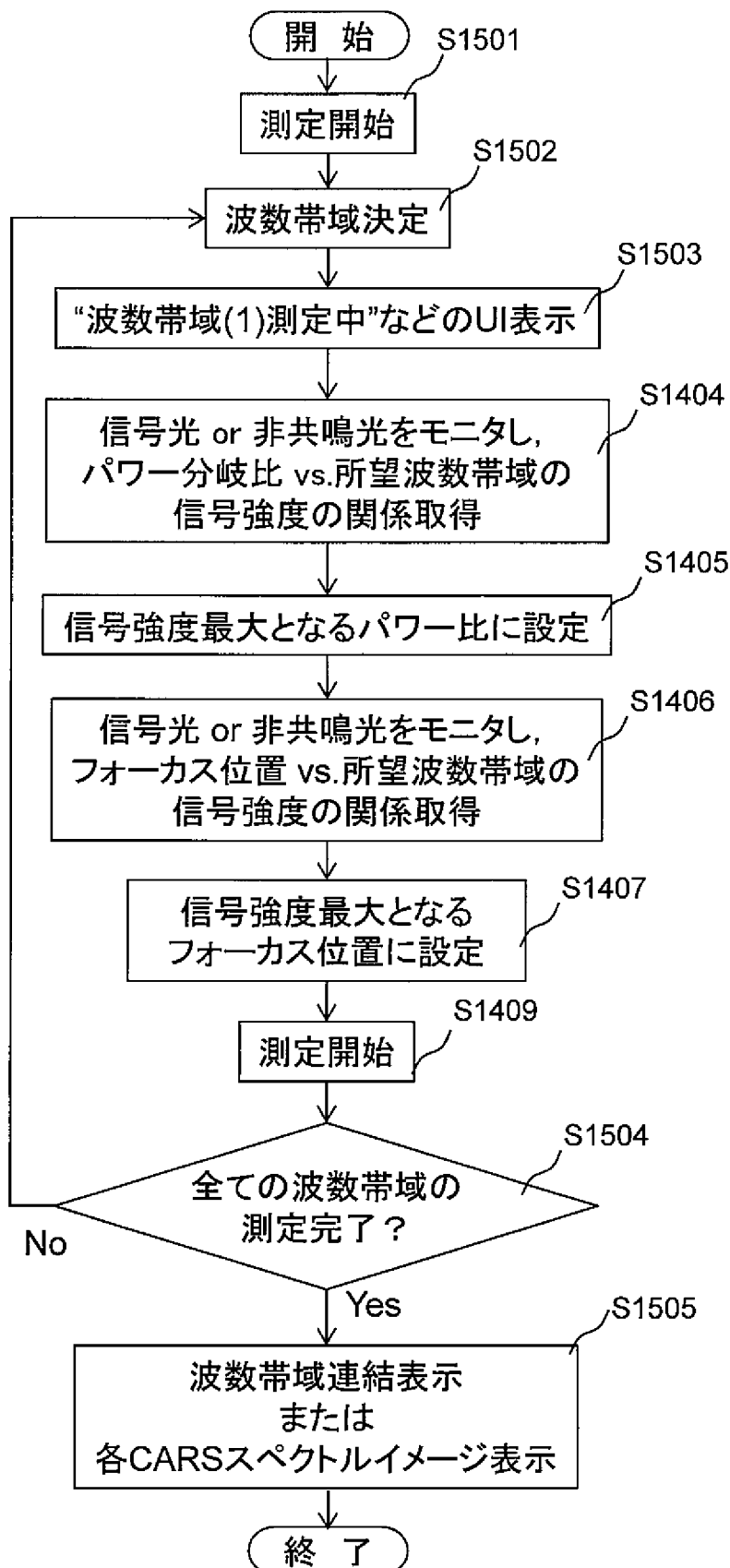
[図26]

図26



[図27]

図27



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/057090

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)

G01N21/65

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	1996-2015
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2015	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2015

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

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO 2014/061147 A1 (Hitachi, Ltd.), 24 April 2014 (24.04.2014), paragraphs [0037] to [0043]; fig. 1, 13 (Family: none)	6-12, 13 1-5, 13
Y	JP 2011-191496 A (Olympus Corp.), 29 September 2011 (29.09.2011), claim 1; paragraphs [0016], [0017], [0020], [0049]; fig. 2 (Family: none)	1-5, 13
Y	JP 2012-215411 A (Sony Corp.), 08 November 2012 (08.11.2012), paragraphs [0056], [0057] & US 2012/0250013 A1 & CN 102735674 A	1-5, 13

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"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)

"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

"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

"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

"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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
21 May 2015 (21.05.15)

Date of mailing of the international search report
02 June 2015 (02.06.15)

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/057090

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2012-237714 A (Sony Corp.), 06 December 2012 (06.12.2012), paragraphs [0050] to [0056] & US 2012/0287428 A1 & EP 2522969 A2 & CN 102778448 A	1-5, 13
A	JP 2013-536415 A (Kings College London), 19 September 2013 (19.09.2013), paragraphs [0043] to [0050] & US 2013/0208272 A1 & WO 2012/017201 A1 & EP 2601514 A1	1-13

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

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（I P C））

Int.Cl. G01N21/65

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	1971-2015年
日本国実用新案登録公報	1996-2015年
日本国登録実用新案公報	1994-2015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/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)

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
X Y	WO 2014/061147 A1（株式会社日立製作所）2014.04.24, [0037]-[0043] 図1,13(ファミリーなし)	6-12, 13 1-5, 13
Y	JP 2011-191496 A（オリンパス株式会社）2011.09.29, 請求項1, [0016][0017][0020][0049]図2（ファミリーなし）	1-5, 13
Y	JP 2012-215411 A（ソニー株式会社）2012.11.08, [0056][0057] & US 2012/0250013 A1 & CN 102735674 A	1-5, 13

☒ 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

21.05.2015

国際調査報告の発送日

02.06.2015

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（I S A/J P）
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）

伊藤 裕美

2W

9515

電話番号 03-3581-1101 内線 3250

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
Y	JP 2012-237714 A (ソニー株式会社) 2012. 12. 06, [0050]-[0056] & US 2012/0287428 A1 & EP 2522969 A2 & CN 102778448 A	1-5, 13
A	JP 2013-536415 A (キングス カレッジ ロンドン) 2013. 09. 19, [0043]-[0050] & US 2013/0208272 A1 & WO 2012/017201 A1 & EP 2601514 A1	1-13