

(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
2017 年 10 月 12 日(12.10.2017)



(10) 国際公開番号
WO 2017/175770 A1

- (51) 国際特許分類:
G01N 21/19 (2006.01) *G01N 21/21* (2006.01)
A61F 2/08 (2006.01) *G01N 21/3586* (2014.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2017/014142
- (22) 国際出願日: 2017 年 4 月 4 日(04.04.2017)
- (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 2016-075571 2016 年 4 月 5 日(05.04.2016) JP
- (71) 出願人: 株式会社分光計測(ADVANCED BIO-SPECTROSCOPY CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1960033 東京都昭島市東町 3-6-1 東京都中小企業振興公社 多摩支社 経営サポート館 D-305 Tokyo (JP). 国立大学法人 東京大学(THE UNIVERSITY OF TOKYO) [JP/JP]; 〒1138654 東京都文京区本郷 7-3-1 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 牛田 多加志(USHIDA Takashi); 〒3050817 茨城県つくば市研究学園 4 丁目 6 番地 1 Ibaraki (JP). 古川 克子(FURUKAWA Katsuko); 〒1140015 東京都北区中里 3-17-1 O-501 Tokyo (JP). 西澤 誠治(NISHIZAWA Seizi); 〒1960033 東京都昭島市東町 3-6-1 東京都

中小企業振興公社 多摩支社 経営サポート館
D-305 株式会社分光計測内 Tokyo (JP).

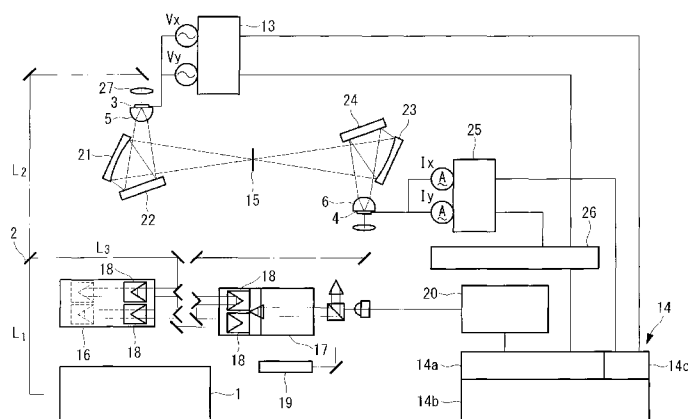
- (74) 代理人: 藤田 考晴(FUJITA, Takaharu); 〒2208137 神奈川県横浜市西区みなとみらい 2-2-1 横浜ランドマークタワー 37F Kanagawa (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, 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), ユーロシェン (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ユーロパ (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),

[続葉有]

(54) Title: METHOD FOR OBSERVING DYNAMIC PHYSICAL PROPERTY OF BIOLOGICAL TISSUE, AND DEVICE FOR OBSERVING DYNAMIC PHYSICAL PROPERTY OF BIOLOGICAL TISSUE

(54) 発明の名称: 生体組織力学的物性量観測方法および生体組織力学的物性量観測装置

[図1]



(57) Abstract: The purpose of the present invention is to provide a technology which is capable of evaluating biological tissue such as cartilaginous tissue and regenerated tissue such as regenerated cartilage. A method for observing a dynamic physical property of biological tissue according to the present invention is characterized in that a biological tissue is irradiated with pulse light which includes wavelengths in the far-infrared wavelength range, and which has been modulated into circularly polarized light by using a high-voltage/high-speed modulation means (13) to apply a bias voltage to a radiation means (3) provided with an antenna electrode film having an orthogonal (2) axis structure, while shifting the phase, and the dynamic physical property of the biological tissue is observed on the basis of a spectrum obtained using vibrational optical activity spectroscopy.

(57) 要約:

[続葉有]

WO 2017/175770 A1



OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, — 補正された請求の範囲 (条約第 19 条(1))
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

軟骨組織などの生体組織や再生軟骨などの再生組織を評価することのできる技術を提供することを目的とする。本発明に係る生体組織力学的物性量観測方法は、直交 (2) 軸構造のアンテナ電極膜を有する放射手段 (3) に、高圧・高速の変調手段 (13) を用いて位相をずらしながらバイアス電圧を印加して円偏光に変調した遠赤外波長域の波長を含むパルス光を生体組織に照射し、振動光学活性分光法により得られたスペクトルに基づいて生体組織の力学的物性量を観測することを特徴とする。

明 細 書

発明の名称：

生体組織力学的物性量観測方法および生体組織力学的物性量観測装置

技術分野

[0001] 本発明は、生体組織力学的物性量観測方法および生体組織力学的物性量観測装置に関するものである。

背景技術

[0002] 社会の高齢化に伴いロコモティブ・シンドロームに代表されるように運動器、特に関節疾患に罹患する患者数が増大している。関節疾患の1つに変形性関節症がある。変形性関節症は、一度罹患すると自然治癒することは希であり、一般には不可逆的に進行し歩行を困難なものとする。よって、変形性関節症は、中高年のクオリティオブライフを下げる大きな要因の一つとなっている。

[0003] 患者のクオリティオブライフの維持等の観点から、変形性関節症の早期診断、早期治療の必要性が大きくなっている。近年、変形性関節症の早期治療として、再生軟骨移植による治療が行われている。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1：特開2001-141567号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] 再生軟骨のような再生組織製品は、破壊的な検査をすることができないという特有の問題がある。そのため、再生組織は品質が評価されることなしに移植されているのが現状である。したがって、再生組織を非侵襲で評価する技術の開発が求められている。

[0006] 軟骨組織は、軟骨細胞と細胞外マトリックスで構成されている。細胞外マトリックスには、コラーゲン、ヒアルロン酸、硫酸化グルコサミノグリカン

などの巨大分子が存在する。細胞外マトリックスは、多くの水分子をトラップすることで高含水性の組織を構築し、軟骨組織の高い粘弾性などを実現している。

[0007] 再生軟骨は、生体から採取し培養した軟骨細胞を用い、3次元培養担体と軟骨細胞そして軟骨細胞が産生したマトリックスにより構成される。

[0008] 軟骨組織などの生体組織および再生軟骨などの再生組織は、構造が複雑であり、その分析は困難である。特許文献1には、従来の分光法では測定が困難であった生体高分子などの被測定物を計測する技術が開示されている。しかしながら、特許文献1では、軟骨組織などの生体組織および再生軟骨等の再生組織を評価できるに至っていない。

[0009] 本発明は、このような事情に鑑みてなされたものであって、軟骨組織などの生体組織および再生軟骨などの再生組織を評価することのできる技術を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0010] 本発明は、遠赤外波長域の波長を含むパルス光を用い、振動光学活性分光法により生体組織の力学的物性を観測する生体組織力学的物性観測方法を提供する。

[0011] 軟骨組織は、多くの水を含有した組織である。細胞外マトリックスにトラップされている水分子は、自由水ではなく細胞外マトリックスなどの巨大分子に配向してトラップされた状態にある拘束水として存在する。

[0012] 本願発明者らは、水分子の拘束が、軟骨組織に負荷される圧縮応力による変形に対抗する粘性として現れることに着目し、軟骨組織内の水分子の状態を計測することで軟骨組織の組織形成度および力学的物性を推定できるのではないかと考え、検討を重ねた。

[0013] 振動光学活性 (V i b r a t i o n O p t i c a l A c t i v i t y、略称VOA) 分光法は、光学活性分子の示す左右の円偏光に対するスペクトルの差を測定し、振動スペクトルの情報と合わせて、分子の立体的な情報を調べる方法である。

- [0014] テラヘルツ波は、遠赤外の領域にあり、生体組織への透過性が良好である。テラヘルツ波は、分子間振動、分子内振動のエネルギー帯とオーバーラップするため、軟骨組織を含む生体組織の組織形成に関する情報を得ることが可能である。
- [0015] テラヘルツ波は光子エネルギーが低く、強度やエネルギーのスペクトルではノイズに紛れて検出しにくい。本発明者らは鋭意研究の結果、テラヘルツ帯における振動光学活性分光法であれば水分子の運動モード（遅いデバイ緩和モード、早いデバイ緩和モード、分子間伸縮振動モード、分子間偏角振動モード）に帰属可能なスペクトルが得られることを見出した。
- [0016] 上記発明の一態様では、パルス励起光を受けて光キャリアを生成する光伝導膜と、前記光伝導膜上に形成され、間隙を介して対向する一对の第1アンテナ電極膜と、前記間隙を介して対向配置され、且つ前記第1アンテナ電極膜に対して角度を有して配置された一对または複数対の第2アンテナ電極膜と、を有し、パルスレーザ光照射により遠赤外波長域の波長を含むパルス光を放射する放射手段を用い、前記第1アンテナ電極膜および前記第2アンテナ電極膜へ位相および／または振幅をずらして電圧を印加し、前記パルス光を左右の円偏光に変調し、前記円偏光を前記生体組織に照射し、前記生体組織で反射した反射パルス光または前記生体組織を透過した透過パルス光の時系列信号を電流信号として検出し、前記電流信号を電圧信号に変換し、前記第1アンテナ電極膜および前記第2アンテナ電極膜へ印加した電圧周波数と同一周波数の参照信号を同期し、前記電圧信号を取り出し、前記電圧信号を変換して得た振動円二色性スペクトルおよび／または偏光分光スペクトルをもとに前記生体組織の前記力学的物性を観測する。
- [0017] また、本発明は、励起用パルスレーザ光を受けて光キャリアを生成する光伝導膜と前記光伝導膜上に形成されたアンテナ電極膜を備え、前記励起用パルスレーザ光の照射により遠赤外波長域の波長を含むパルス光を放射する放射手段と、前記アンテナ電極膜に印加する電圧を発生させる電圧発生部を有し、前記放射手段から放射されるパルス光を左右の円偏光に変調する変調手

段と、生体組織が保持される保持手段と、光伝導膜とアンテナ電極膜を備え、前記生体組織で反射した反射パルス光または前記試料を透過した透過パルス光の時系列信号を受けて電流信号を出力する検出手段と、前記電流信号を電圧信号に変換する電流電圧変換手段と、前記変調手段の電圧周波数と同一周波数の参照信号を同期し、前記電圧信号を取り出すロックインアンプと、前記パルス光の変調を制御する制御手段と、を備え、前記アンテナ電極膜が、間隙を介して対向する一对の第1アンテナ電極膜と、前記間隙を介して対向配置され、且つ前記第1アンテナ電極膜に対して角度を有して配置された一对または複数対の第2アンテナ電極膜と、を有し、前記制御手段が、前記第1アンテナ電極膜および第2アンテナ電極膜に対して、それぞれ独立に電圧を印加するよう前記変調手段を制御する機能を有する生体組織力学的物性量観測装置を提供する。

[0018] 遠赤外波長域の波長を含むパルス光（テラヘルツ波）を放射する放射手段に少なくとも4極のアンテナ電極膜（一对の第1アンテナ電極膜と一对の第2アンテナ電極膜）を採用することで、同時に偏光面の異なるパルス光を放射できる。第1アンテナ電極膜から放射されるパルス光と、第2アンテナ電極膜から放射されるパルス光との位相および／または振幅を変調手段によってずらすことで、円偏光を合成できる。円偏光には、楕円偏光も含まれる。このような変調手段では、位相、振幅、繰り返し周波数を変調でき、偏光パターンの自由度が高まる。また、偏光分光および円二色性分光のデータを同時に取得することが可能である。

[0019] 第1アンテナ電極膜および第2アンテナ電極膜へ電圧を印加することで変調手段によってパルス光を変調させているため、従来のチョッパ制御による変調と比べて超高速での変調が実現できる。例えば、チョッパ制御での限界が1kHz程度であったところ、上記発明の一態様によれば、100kHz～1MHz程度の変調をかけることができ、パルスレーザ光の時間幅に変調周期を近づけられる。これにより、超高速での測定が可能となり、S/N比が向上する。

[0020] 変調手段の電圧周波数と同一周波数の参照信号を同期し、電圧信号を取り出すことで、背景ノイズの影響を小さくして信号を検出できる。

発明の効果

[0021] 本発明によれば、テラヘルツ波を用いて得られた振動光学活性に基づいて軟骨組織等の生体組織や再生軟骨等の再生組織の組織形成度および力学的物性を観測する技術を提供できる。当該技術は、内視鏡に組み込むことにより、変形性関節症の早期診断を可能にする。

図面の簡単な説明

[0022] [図1]本発明の一実施形態に係る生体組織力学的物性量観測装置の概略図である。

[図2]アンテナ電極膜のパターンの平面図である。

[図3]偏光されたパルス光を示す図である。

発明を実施するための形態

[0023] 図1に、本実施形態に係る生体組織力学的物性量観測装置の一例を示す。

[0024] 生体組織力学的物性量観測装置は、パルスレーザ光源1を備えている。パルスレーザ光源1には極短パルスレーザが用いられる。極短パルスレーザは、フェムト秒ファイバーレーザまたはフェムト秒モード同期チタンサファイアレーザなどである。

[0025] フェムト秒ファイバーレーザは、例えば、 $1.55\mu\text{m}$ 帯のエルビウム(Er)ドーピングのファイバーレーザをレーザゲイン媒体とするLD励起の受動型モード同期ファイバーレーザが用いられる。フェムト秒ファイバーレーザは、 $1.06\mu\text{m}$ 付近で比較的広い帯域と高い量子効果を持つイッテルビウム(Yb)ドープファイバーであってもよい。

[0026] フェムト秒ファイバーレーザは、例えば、中心発振波長(第2高調波出力) 780nm 、パルス幅 120 から 75fs (フェムト秒)、平均出力 30mW 、繰り返し周波数 40MHz 前後で用いられる。

[0027] フェムト秒モード同期チタンサファイアレーザでは、 $\text{Ti}:\text{Al}_2\text{O}_3$ (チタンドープ・サファイア)結晶がレーザ媒質に用いられる。チタンドープ・

サファイア結晶は、フェムト秒パルスの安定発振を得る上で優れている。

[0028] フェムト秒モード同期チタンサファイアレーザは、例えば、中心発振波長 780 nm、パルス幅 100 から 45 fs、平均出力 100 mW、繰り返し周波数 40 から 80 MHz 程度で用いられる。

[0029] フェムト秒ファイバーレーザは、フェムト秒モード同期チタンサファイアレーザと比べて、小型軽量・簡易安定作動・低コスト・低消費電力など実用面で優れた利点がある。一方、フェムト秒モード同期チタンサファイアレーザは、フェムト秒ファイバーレーザと比べてスペクトル帯域幅が比較的広く、超短パルス光発振に優れ、高出力発振が容易であるという利点がある。

[0030] 生体組織力学的物性量観測装置は、さらに、パルスレーザ光源 1 から放射されたフェムト秒レーザ光（パルスレーザ光） L_1 を、励起用パルスレーザ光 L_2 と検出用パルスレーザ光 L_3 とに分割するビームスプリッタ（分割手段）2を備えている。

[0031] 生体組織力学的物性量観測装置は、さらに、励起用パルスレーザ光 L_2 の照射により遠赤外波長域の波長を含むパルス光を放射するテラヘルツ波発生素子（放射手段）3と、テラヘルツ波発生素子3からのパルス光が照射された生体組織からの透過パルス光（あるいは反射パルス光）の電界強度の時系列信号を検出する検出素子（検出手段）4と、を備えている。テラヘルツ波発生素子3の光放射側、および検出素子4の光入射側には、それぞれ超半球シリコンレンズ5, 6が図1のように配置されている。

[0032] テラヘルツ波発生素子3および検出素子4は、光伝導アンテナ（Phot o c o n d u c t i v e A n t e n n a、略称PCA）素子である。PCA素子は、光伝導膜およびアンテナ電極膜を備えている。

[0033] 光伝導膜は、例えば、半絶縁性ヒ化ガリウム（S e m i - I n s u l a t i n g G a A s、略称SI-GaAs）基板上に低温成長させたヒ化ガリウム（略称LT-GaAs）の薄膜が積層されたものである。

[0034] アンテナ電極膜はLT-GaAs光伝導膜上に積層されている。アンテナ電極膜の材質は、金（Au）等である。アンテナ電極膜は、蒸着法によって

L T - G a A s 薄膜上に形成され得る。

[0035] 図2に、本実施形態に係るアンテナ電極膜のパターンの平面図を示す。アンテナ電極膜は、間隙8を介して対向配置された一对の第1アンテナ電極膜7a、および、間隙8を介して対向配置された一对または複数対の第2アンテナ電極膜7bで構成されている。間隙8は、第1アンテナ電極膜7aと第2アンテナ電極膜7bとの共有となっている。

[0036] 一对の第2アンテナ電極膜7bは、一对の第1アンテナ電極膜7aに対して角度を有するよう配置されている。図2では、一对の第1アンテナ電極膜7aに対し、平面視して略90°向きが異なるように（略直交するように）第2アンテナ電極膜7bが配置されている。すなわち、アンテナ電極膜において、一对の第1アンテナ電極膜7aおよび一对の第2アンテナ電極膜7bは、直交2軸構造となっている。

[0037] 第1アンテナ電極膜7aおよび第2アンテナ電極膜7bは、それぞれ伝導性伝送路9および放電用電極10で構成されている。放電用電極10の先端は間隙8に向いている。

[0038] アンテナ電極膜のパターンは、放射するテラヘルツ波の周波数帯域に応じて適宜決定され得る。例えば、伝導性伝送路9の外路間隔 d_1 は30 μm 、向かい合う放電用電極10の間隙 d_2 はそれぞれ3 μm とする。

[0039] 第1アンテナ電極膜7aの伝導性伝送路9には、一对の第1アンテナ電極膜7aへ電圧を印加できるよう第1リード11が接続されている。第2アンテナ電極膜7bの伝導性伝送路9には、一对の第2アンテナ電極膜7bへ電圧を印加できるよう第2リード12が接続されている。第1リードおよび第2リードの他端は、図1に示す変調手段13に接続されている。

[0040] 変調手段13は、第1アンテナ電極膜7aおよび第2アンテナ電極膜7bにそれぞれ独立にバイアス電圧を印加できる電圧発生装置（電圧発生部）を有する。変調手段13は、制御手段14からの信号を受信し、位相、振幅、繰り返し周波数を変調できる。

[0041] テラヘルツ波発生素子3と検出素子4との間には、生体組織（試料）を保

持する保持手段 15 が設けられている。生体組織との用語には、軟骨組織等の生体組織および再生軟骨等の再生組織が含まれる。

[0042] ビームスプリッタ 2 から検出素子 4 までの検出側光路には、時間原点調整用の光学的遅延手段 16 および時系列信号測定用の光学的遅延手段 17 が配置されている。時間原点調整用の光学的遅延手段 16 と時系列信号測定用の光学的遅延手段 17 との配置順は逆であってもよい。

[0043] 各光学的遅延手段 16, 17 は、それぞれ 2 個のコーナーキューブ鏡 18 を備えている。コーナーキューブ鏡 18 は、1 軸駆動の自動送りステージに固定され、そのステージ送りによりビームスプリッタ 2 から検出素子 4 までの光路長をステップ状に（あるいは連続的に）変化させる。ステージの移動は He-Ne レーザ 19 により測定できる。

[0044] 上記構成の光学的遅延手段 16, 17 は、1 個のコーナーキューブ鏡の場合と比較して、コーナーキューブ鏡の走査に対して 2 倍の光路長の変更が可能となるという特徴を有する。従って、迅速な時間原点調整及び時系列信号測定用の設定が可能となるという効果を奏する。

[0045] 時間原点調整用の光学的遅延手段 16 および時系列信号測定用の光学的遅延手段 17 には自動で走査する駆動装置（トリガー発生回路）20 が接続され、さらにこの駆動装置 20 を自動的に制御する制御手段 14 が接続されている。

[0046] テラヘルツ波発生素子 3 と保持手段 15 との間の入射側光路には、光学要素として、楕円鏡（非球面鏡）21 と平面鏡 22 とが設置されている。楕円鏡 21 は、テラヘルツ波発生素子 3 からのパルス光を集光する。平面鏡 22 は、テラヘルツ波発生素子 3 と楕円鏡 21 との光路間に配置されており、テラヘルツ波発生素子 3 からのパルス光を折り返す機能を果たす。なお、楕円鏡 21 及び平面鏡 22 は、本実施形態のように 1 つずつとしても良いが、複数を組み合わせて用いることもできる。

[0047] 検出素子 4 と保持手段 15 との間の検出側光路には、光学要素として、楕円鏡（非球面鏡）23 と平面鏡 24 とが設置されている。楕円鏡 23 は、試

料からの透過パルス光を集光する。平面鏡 2 4 は、楕円鏡 2 3 と検出素子 4 との光路間に配置されており、楕円鏡 2 3 からの透過パルス光を折り返す機能を果たす。なお、楕円鏡 2 3 及び平面鏡 2 4 は、本実施形態のように 1 つずつとしても良いが、複数を組み合わせて用いることもできる。

[0048] 検出素子 4 には、検出素子 4 で検出した電流信号を電圧信号へと変換する電流電圧変換手段 (A V C) 2 5 が接続されている。

[0049] 変調手段 1 3 および電流電圧変換手段 2 5 には、直接およびロックインアンプ 2 6 を介して制御手段 1 4 が接続されている。制御手段 1 4 は、変調手段 1 3 によるアンテナ電極膜への電圧の印加を制御できる。

[0050] 制御手段 1 4 は、A / D 変換器 1 4 a、情報処理部 1 4 b、入出力部 1 4 c を備えている。情報処理部 1 4 b は、例えば、C P U (C e n t r a l P r o c e s s i n g U n i t)、R A M (R a n d o m A c c e s s M e m o r y)、R O M (R e a d O n l y M e m o r y)、及びコンピュータ読み取り可能な記憶媒体等から構成されている。そして、各種機能を実現するための一連の処理は、一例として、プログラムの形式で記憶媒体等に記憶されており、このプログラムを C P U が R A M 等に読み出して、情報の加工・演算処理を実行することにより、各種機能が実現される。なお、プログラムは、R O M やその他の記憶媒体に予めインストールしておく形態や、コンピュータ読み取り可能な記憶媒体に記憶された状態で提供される形態、有線又は無線による通信手段を介して配信される形態等が適用されてもよい。コンピュータ読み取り可能な記憶媒体とは、磁気ディスク、光磁気ディスク、C D - R O M、D V D - R O M、半導体メモリ等である。

[0051] 次に、本実施形態の生体組織力学的物性量観測装置の動作について説明する。

パルスレーザ光源 1 から放射されたパルスレーザ光 L_1 は、ビームスプリッタ 2 によって励起用パルスレーザ光 (ポンプパルス光) L_2 と検出用パルスレーザ光 (サンプリングパルス光) L_3 とに分割される。

[0052] 励起用パルスレーザ光 L_2 はレンズ 2 7 を介してテラヘルツ波発生素子 3 に

照射される。このとき励起用パルスレーザ光 L_2 は、アンテナ電極膜の間隙8にある光伝導膜上に集光される。アンテナ電極膜にバイアス電圧をかけた状態で、光伝導膜上に励起用パルスレーザ光 L_2 が照射されると瞬間的に光励起による電流が流れ、遠赤外電磁波パルス（パルス光）を放射する。

[0053] このとき変調手段13は情報処理部14bからの指令により、第1アンテナ電極膜7aと第2アンテナ電極膜7bに同時に且つ位相をずらして同一の振幅・周期を有するバイアス電圧を印加してパルス光を円偏光に変調させる（図3の（a）（b）参照）。

[0054] 第2アンテナ電極膜7bに印加する正弦波電圧の位相だけでなく振幅も異ならせるようにすれば、楕円偏光とされたパルス光が放射されることになる。このような使用により、振動円二色性の計測を行うことができる。

[0055] このパルス光は、平面鏡22によってその光路を折り返された後に、楕円鏡21へと導かれ、集光されて試料に照射される。

[0056] 試料の光学的情報を含んで試料を透過した透過パルス光（または試料で反射された反射パルス光）は、楕円鏡23で反射された後に、平面鏡24で折り返され、さらに検出素子4へ導光される。このとき、反射又は透過パルス光は、アンテナ電極膜の間隙8にある光伝導膜上に集光される。

[0057] ビームスプリッタ2で分割された検出用パルスレーザ光 L_3 は、時間原点調整用の光学的遅延手段16および時系列信号測定用の光学的遅延手段17により所定の時間間隔ずつ遅延時間差が付与され、検出素子4へ導光される。このとき検出用パルスレーザ光 L_3 は、アンテナ電極膜の間隙8にある光伝導膜上に集光され、試料の反射又は透過パルス光と重畳する。

[0058] 光伝導膜上に検出用パルスレーザ光 L_3 が照射された瞬間だけ、検出素子4は導電性となる。よって、トリガーをかけ、導電性になった瞬間に到達した試料からの反射又は透過パルス光の電場強度および位相進みを電流信号として検出する。

[0059] 検出素子4で検出した電流信号は、電流電圧変換手段25により電圧信号に変換されるとともに増幅されてロックインアンプ26に渡される。テラヘ

ルツ波発生素子 3 から照射されるパルス光は変調手段 1 3 により変調がかけられており、ロックインアンプ 2 6 では変調されたパルス光の繰り返し周波数を参照信号とし、参照信号に同期した電圧のみを周波数フィルターで拾い上げ、背景ノイズの影響を小さくして信号が検出される。

[0060] ロックインアンプ 2 6 で増幅した電圧信号は、A/D 変換器 1 4 a でデジタル信号に変換される。情報処理部 1 4 b は、デジタル信号をフーリエ変換して、試料の反射又は透過パルス光の電場強度の振幅及び位相の分光スペクトルを算出する。

[0061] 制御手段 1 4 では、得られた分光スペクトルを試料のないときのスペクトルでそれぞれ規格化または差分をとることで、偏光スペクトルを得られる。制御手段 1 4 では、得られた分光スペクトルの左右偏光の差分をとることで振動円二色性スペクトル（VCD スペクトル：Vibrational Circular Dichroism Spectrum）が得られる。制御手段 1 4 では、得られた偏光スペクトルおよび振動円二色性スペクトルをもとに試料の力学的物性量を得て、これを観測することができる。力学的物性量は、弾性率（ η ）、誘電率（ ε ）、緩和時間（ T_1 ）、屈折率などである。

[0062] 以上説明したように、本実施形態の生体組織力学的物性量観測装置によれば、各対のアンテナ電極膜を異なる角度を有して配置することとしたので、テラヘルツ波発生素子 3 を回転させることなく、また、偏光素子を光路中に配置することなく、任意の偏光面を有するパルス光を放射することができる。したがって、パルス光の損失を伴うことなくかつ簡易な構成でパルス光の偏光を実現することができる。

[0063] 変調手段 1 3 は、制御手段 1 4 による電子制御によりパルス光を変調できるため、偏光パターンの自由度が高い。

符号の説明

- [0064] 1 パルスレーザ光源
2 ビームスプリッタ（分割手段）
3 テラヘルツ波発生素子（放射手段）

- 4 検出素子（検出手段）
- 5, 6 超半球シリコンレンズ
- 7 a 第1アンテナ電極膜
- 7 b 第2アンテナ電極膜
- 8 間隙
- 9 伝導性伝送路
- 10 放電用電極
- 11 第1リード
- 12 第2リード
- 13 変調手段
- 14 制御手段
 - 14 a A／D変換器
 - 14 b 情報処理部
 - 14 c 入出力部
- 15 保持手段
- 16 （時間原点調整用の）光学的遅延手段
- 17 （時系列信号測定用の）光学的遅延手段
- 18 コーナーキューブ鏡
- 19 He－Neレーザ
- 20 駆動装置（トリガー発生回路）
- 21, 23 楕円鏡（非球面鏡）
- 22, 24 平面鏡
- 25 電流電圧変換手段
- 26 ロックインアンプ
- 27 レンズ

請求の範囲

- [請求項1] 遠赤外波長域の波長を含むパルス光を用い、振動光学活性分光法により生体組織の力学的物性を観測する生体組織力学的物性量観測方法。
- [請求項2] パルス励起光を受けて光キャリアを生成する光伝導膜と、
前記光伝導膜上に形成され、間隙を介して対向する一対の第1アンテナ電極膜と、
前記間隙を介して対向配置され、且つ前記第1アンテナ電極膜に対して角度を有して配置された一対または複数対の第2アンテナ電極膜と、
を有し、パルスレーザ光照射により遠赤外波長域の波長を含むパルス光を放射する放射手段を用い、
前記第1アンテナ電極膜および前記第2アンテナ電極膜へ同時に且つ位相をずらして電圧を印加し、前記パルス光を左右の円偏光に変調し、
前記円偏光を前記生体組織に照射し、
前記生体組織で反射した反射パルス光または前記生体組織を透過した透過パルス光の時系列信号を電流信号として検出し、
前記電流信号を電圧信号に変換し、
前記第1アンテナ電極膜および前記第2アンテナ電極膜へ印加した電圧周波数と同一周波数の参照信号を同期し、前記電圧信号を取り出し、
前記電圧信号を変換して得た振動円二色性スペクトルおよび／または偏光分光スペクトルをもとに前記生体組織の前記力学的物性を観測する請求項1に記載の生体組織力学的物性量観測方法。
- [請求項3] 励起用パルスレーザ光を受けて光キャリアを生成する光伝導膜と前記光伝導膜上に形成されたアンテナ電極膜を備え、前記励起用パルスレーザ光の照射により遠赤外波長域の波長を含むパルス光を放射する

放射手段と、

前記アンテナ電極膜に印加する電圧を発生させる電圧発生部を有し、前記放射手段から放射されるパルス光を左右の円偏光に変調する変調手段と、

生体組織が保持される保持手段と、

光伝導膜とアンテナ電極膜を備え、前記生体組織で反射した反射パルス光または前記生体組織を透過した透過パルス光の時系列信号を受けて電流信号を出力する検出手段と、

前記電流信号を電圧信号に変換する電流電圧変換手段と、

前記変調手段の電圧周波数と同一周波数の参照信号を同期し、前記電圧信号を取り出すロックインアンプと、

前記パルス光の変調を制御する制御手段と、

を備え、

前記アンテナ電極膜が、間隙を介して対向する一对の第1アンテナ電極膜と、前記間隙を介して対向配置され、且つ前記第1アンテナ電極膜に対して角度を有して配置された一对または複数対の第2アンテナ電極膜と、

を有し、

前記制御手段が、前記第1アンテナ電極膜および第2アンテナ電極膜に対して、それぞれ独立に電圧を印加するよう前記変調手段を制御する機能を有する生体組織力学的物性量観測装置。

補正された請求の範囲
[2017年8月29日 (29.08.2017) 国際事務局受理]

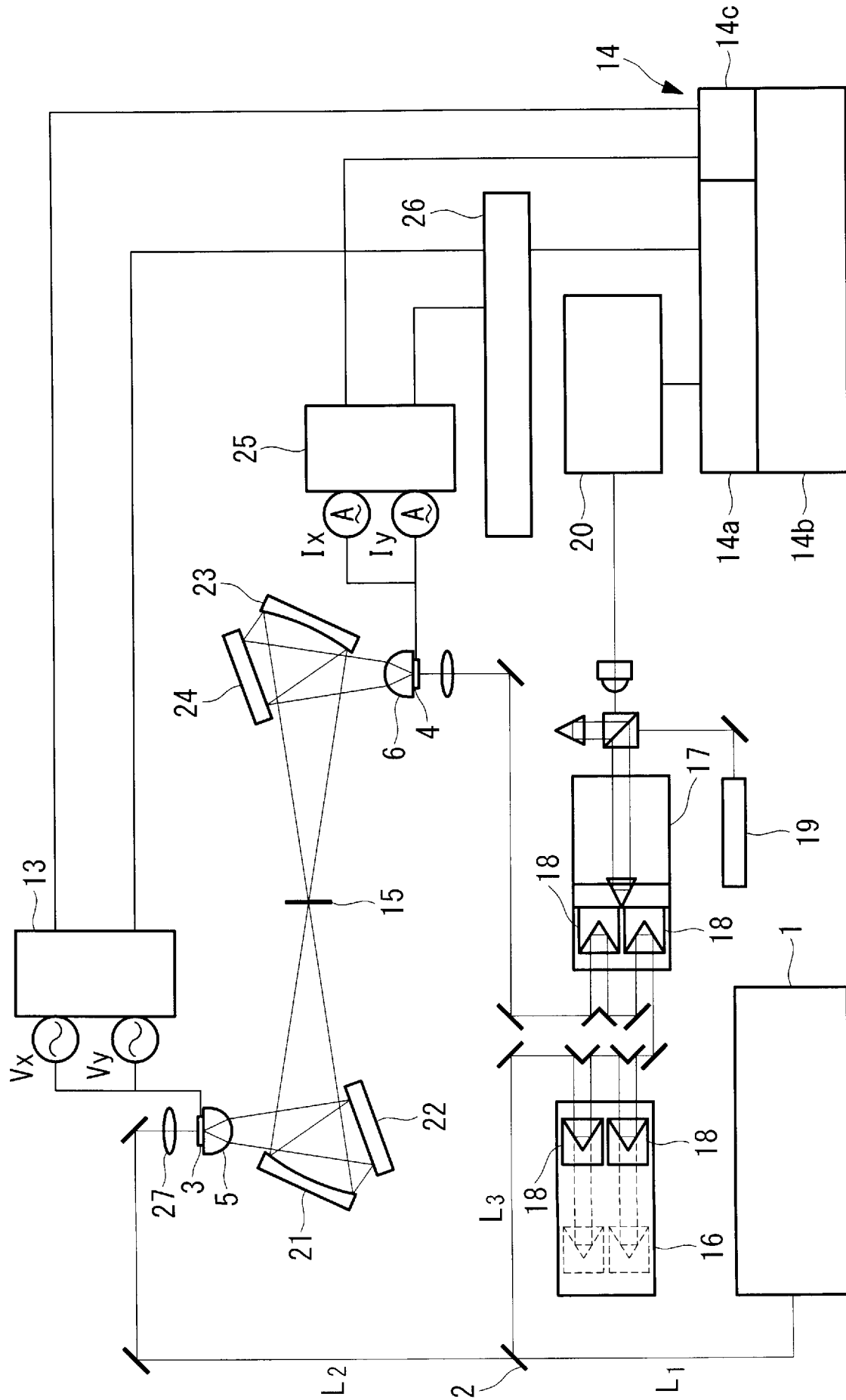
- [請求項 1] 遠赤外波長域の波長を含むパルス光を用い、振動光学活性分光法により生体組織の力学的物性量を観測する生体組織力学的物性量観測方法。
- [請求項 2] パルス励起光を受けて光キャリアを生成する光伝導膜と、
前記光伝導膜上に形成され、間隙を介して対向する一対の第1アンテナ電極膜と、
前記間隙を介して対向配置され、且つ前記第1アンテナ電極膜に対して角度を有して配置された一対または複数対の第2アンテナ電極膜と、
を有し、パルスレーザ光照射により遠赤外波長域の波長を含むパルス光を放射する放射手段を用い、
前記第1アンテナ電極膜および前記第2アンテナ電極膜へ同時に且つ位相をずらして電圧を印加し、前記パルス光を左右の円偏光に変調し、
前記円偏光を前記生体組織に照射し、
前記生体組織で反射した反射パルス光または前記生体組織を透過した透過パルス光の時系列信号を電流信号として検出し、
前記電流信号を電圧信号に変換し、
前記第1アンテナ電極膜および前記第2アンテナ電極膜へ印加した電圧周波数と同一周波数の参照信号を同期し、前記電圧信号を取り出し、
前記電圧信号を変換して得た振動円二色性スペクトルおよび／または偏光分光スペクトルをもとに前記生体組織の前記力学的物性量を観測する請求項1に記載の生体組織力学的物性量観測方法。
- [請求項 3]
(補正後) 励起用パルスレーザ光を受けて光キャリアを生成する光伝導膜と前記光伝導膜上に形成されたアンテナ電極膜を備え、前記励起用パルスレーザ光の照射により遠赤外波長域の波長を含むパルス光を放射する放射手段と、
前記アンテナ電極膜に印加する電圧を発生させる電圧発生部を有し、前記放射手段から放射されるパルス光を左右の円偏光に変調する変調手段と、
生体組織が保持される保持手段と、
光伝導膜とアンテナ電極膜を備え、前記生体組織で反射した反射パルス光または前記生体組織を透過した透過パルス光の時系列信号を受けて電流信号を出力する検出手段と、
前記電流信号を電圧信号に変換する電流電圧変換手段と、
前記変調手段の電圧周波数と同一周波数の参照信号を同期し、前記電圧信号を取り出すロックインアンプと、
前記パルス光の変調を制御する制御手段と、
を備え、

前記アンテナ電極膜が、間隙を介して対向する一対の第1アンテナ電極膜と、前記間隙を介して対向配置され、且つ前記第1アンテナ電極膜に対して角度を有して配置された一対または複数対の第2アンテナ電極膜と、
を有し、

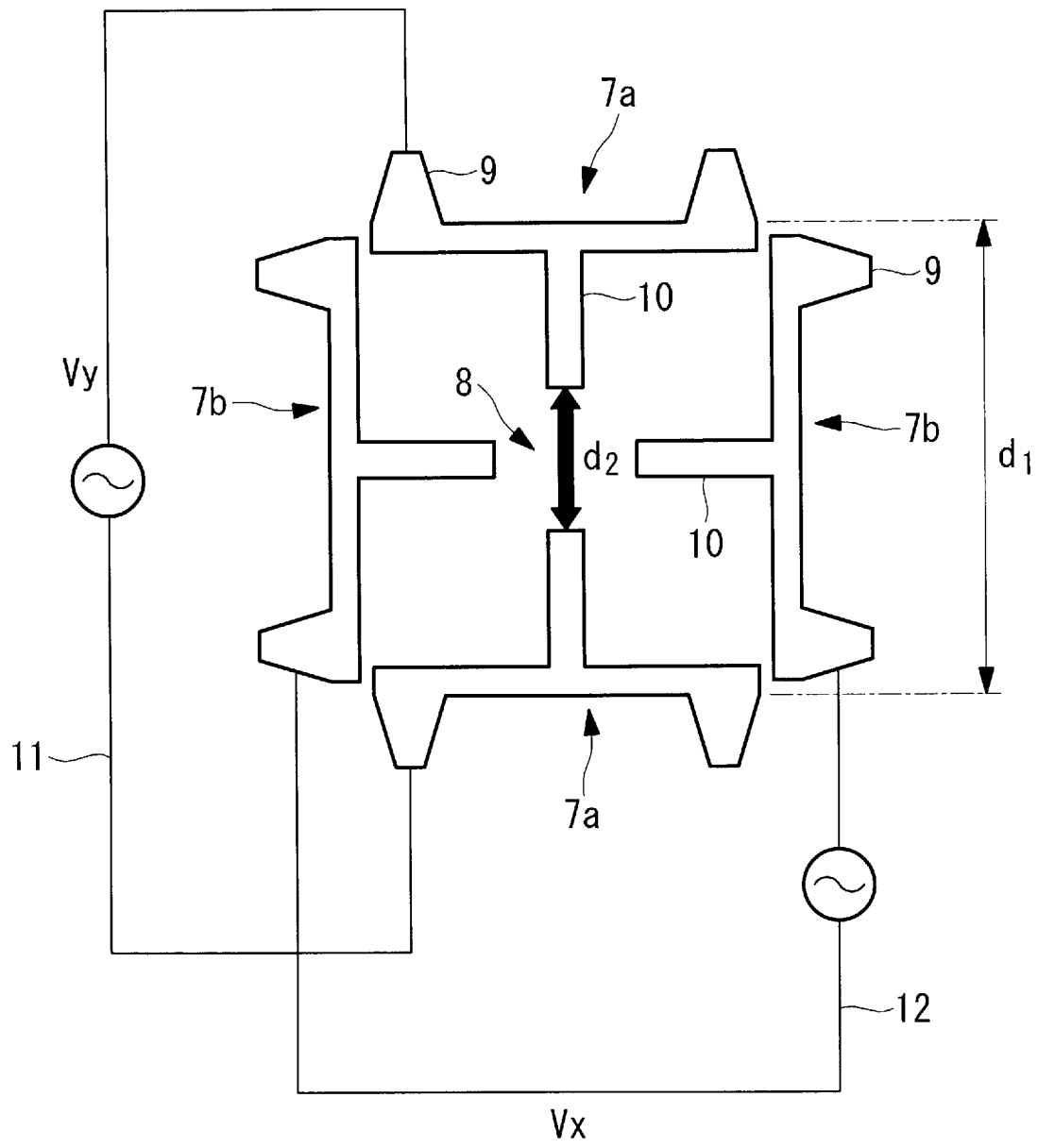
前記制御手段が、前記第1アンテナ電極膜および第2アンテナ電極膜に対して、それぞれ独立に電圧を印加するよう前記変調手段を制御する機能を有し、

前記遠赤外波長域の波長を含むパルス光を用い、振動光学活性分光法により前記生体組織の力学的物性量を観測する生体組織力学的物性量観測装置。

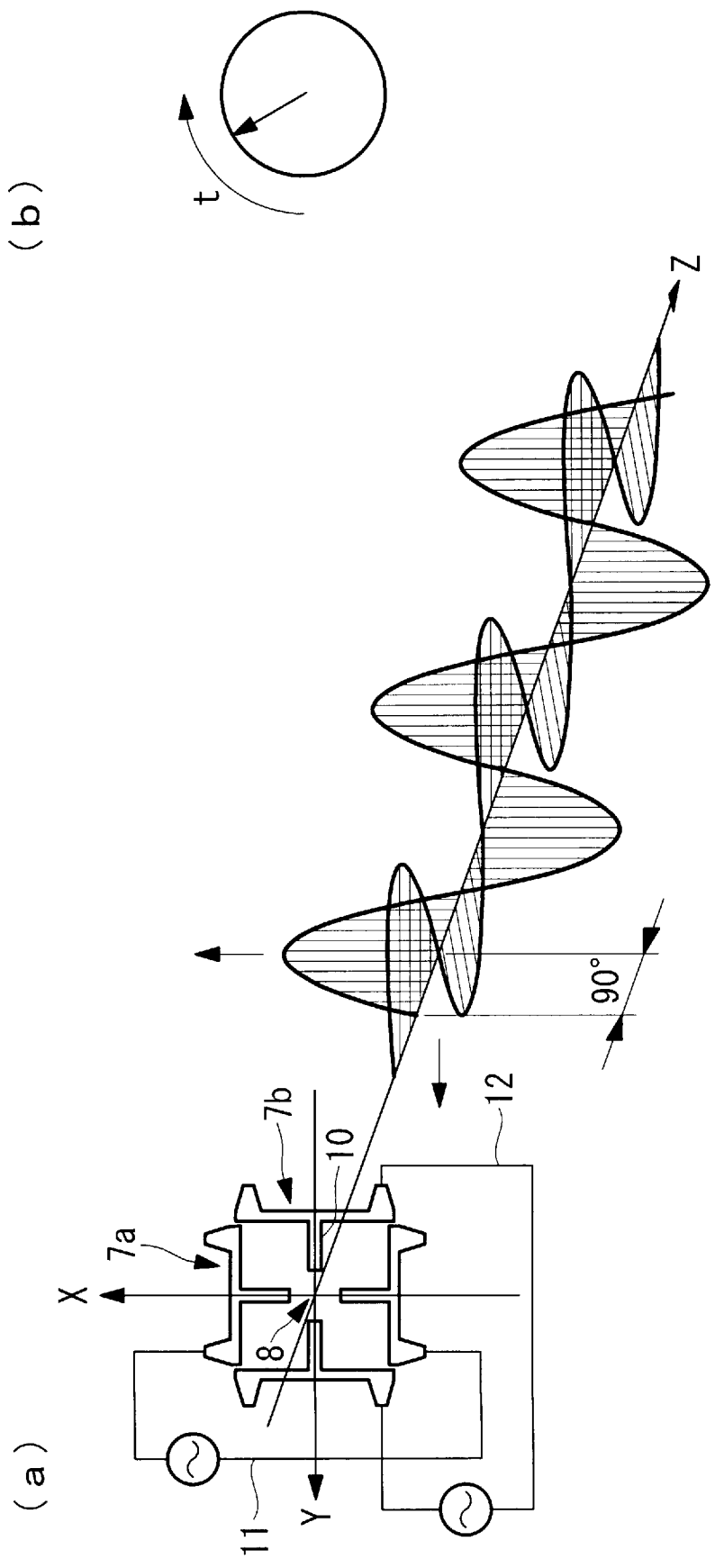
[図1]



[図2]



[図3]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2017/014142

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

G01N21/19(2006.01)i, A61F2/08(2006.01)i, G01N21/21(2006.01)i, G01N21/3586(2014.01)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)

G01N21/00-21/01, 21/17-21/61, A61F2/00, 2/02-2/80, 3/00-4/00, G01J3/00-4/04, 7/00-9/04

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	1996-2017
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2017	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2017

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

JSTPlus(JDreamIII), JST7580(JDreamIII), JSTChina(JDreamIII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Takashi NOTAKE et al., "Hacho Kahen Terahertz-ha Kogen o Mochiita Bunko Stokes Henko Keisoku System no Kaihatsu", Extended Abstracts, Japan Society of Applied Physics and Related Societies, 2012, Dai 59 Kai, page 04-201	1-3
Y	Hiroaki MINAMIDE et al., "A Continuously Tunable Ring-Cavity THz-Wave Parametric Oscillator", The Review of Laser Engineering, 2001.11, vol.29, no.11, pages 744 to 748	1



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

"I"

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

20 June 2017 (20.06.17)

Date of mailing of the international search report

04 July 2017 (04.07.17)

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/JP2017/014142

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 2006-98294 A (Japan Science and Technology Agency), 13 April 2006 (13.04.2006), paragraphs [0004] to [0031]; fig. 1 to 5 & EP 1801939 A1 & US 2007/0194253 A1 paragraphs [0004] to [0012], [0020] to [0023], [0082] to [0099]; fig. 1, 2, 7 to 9	2, 3
A	JP 2012-202812 A (JASCO Corp.), 22 October 2012 (22.10.2012), (Family: none)	1-3
A	US 2007/0222988 A1 (JIANG, Eric), 27 September 2007 (27.09.2007), & WO 2007/109344 A2	1-3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2017/014142

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

JP 2011-112548 A (Sony Corp.), 09 June 2011 (09.06.2011), paragraphs [0019] to [0115]; fig. 1 to 9

JP 2014-209094 A (Canon Inc.), 06 November 2014 (06.11.2014), paragraphs [0012] to [0049]; fig. 1

The documents cited above each disclose a method for measuring a mechanical property amount of a biological tissue which comprises measuring the mechanical property amount of the biological tissue with the use of pulsed light including a wavelength in a far-infrared region.

(Continued to extra sheet)

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2017/014142

Continuation of Box No.III of continuation of first sheet(2)

Thus, the invention in claim 1 has a special technical feature of using "vibrational optical activity spectrometry".

However, claim 3 discloses no constitution relating to the "vibrational optical activity spectrometry". Depending on the special technical feature as described above, therefore, the inventions in claims 1-3 are classified into two inventions.

(Invention 1) claims 1-2

(Invention 2) claim 3

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. G01N21/19(2006.01)i, A61F2/08(2006.01)i, G01N21/21(2006.01)i, G01N21/3586(2014.01)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. G01N21/00-21/01, 21/17-21/61, A61F2/00, 2/02-2/80, 3/00-4/00, G01J3/00-4/04, 7/00-9/04

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	1971-2017年
日本国実用新案登録公報	1996-2017年
日本国登録実用新案公報	1994-2017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 (JDreamIII), JST7580 (JDreamIII), JSTChina (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
Y	野竹 孝志, 外4名, 波長可変テラヘルツ波光源を用いた分光スト ークス偏光計測システムの開発, 応用物理学関係連合講演会講演予 稿集, 2012, 第59回, p. 04-201	1-3
Y	南出 泰亜, 外4名, 連続周波数可変リング型THz波パラメトリ ック発振器, レーザー研究, 2001.11, 第29巻第11号, p. 744-748	1

☒ 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

20.06.2017

国際調査報告の発送日

04.07.2017

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（ISA/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）

小野寺 麻美子

2W

9505

電話番号 03-3581-1101 内線 3258

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 2006-98294 A (独立行政法人科学技術振興機構) 2006. 04. 13, [0 0 0 4] - [0 0 3 1], 第 1 - 5 図 & EP 1801939 A1 & US 2007/0194253 A1, [0004]-[0012], [0020]-[0023], [0082]-[0099], Fig. 1, 2, 7-9	2, 3
A	JP 2012-202812 A (日本分光株式会社) 2012. 10. 22, (ファミリーなし)	1 - 3
A	US 2007/0222988 A1 (JIANG, Eric) 2007. 09. 27, & WO 2007/109344 A2	1 - 3

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（P C T 17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求項 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
2. ☐ 請求項 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってP C T 規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

JP 2011-112548 A（ソニー株式会社）2011.06.09, [0019]－[0115], 第1－9図

JP 2014-209094 A（キヤノン株式会社）2014.11.06, [0012]－[0049], 第1図

上記文献には、それぞれ、遠赤外波長域の波長を含むパルス光を用い、生体組織の力学的物性を観測する生体組織力学的物性量観測方法が記載されている。

したがって、請求項1に係る発明は、「振動光学活性分光法」を用いるという特別な技術的特徴を有する。

しかしながら、請求項3には、「振動光学活性分光法」に関する構成が記載されていないため、上記特別な技術的特徴に基づくと、請求項1－3に係る発明は、2つの発明に区分される。

（発明1）請求項1－2

（発明2）請求項3

1. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☒ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。