

(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
2020年9月17日(17.09.2020)



(10) 国際公開番号

WO 2020/184474 A1

(51) 国際特許分類:

G01N 21/3504 (2014.01) H01S 3/00 (2006.01)
G01N 21/39 (2006.01) H01S 3/13 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2020/009829

(22) 国際出願日: 2020年3月6日(06.03.2020)

(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:

62/815,474 2019年3月8日(08.03.2019) US
特願 2019-151601 2019年8月21日(21.08.2019) JP

(71) 出願人: 積水メディカル株式会社 (SEKISUI MEDICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1030027 東京都中央区日本橋二丁目1番3

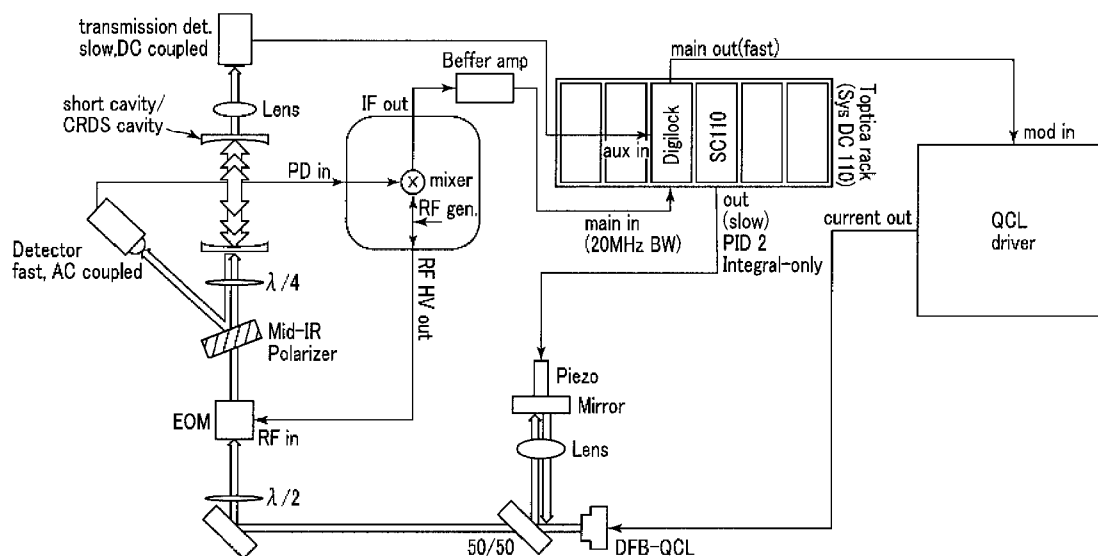
号 Tokyo (JP). 国立大学法人東海国立大学機構 (NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION TOKAI NATIONAL HIGHER EDUCATION AND RESEARCH SYSTEM) [JP/JP]; 〒4648601 愛知県名古屋市千種区不老町1番 Aichi (JP). 株式会社島津製作所 (SHIMADZU CORPORATION) [JP/JP]; 〒6048511 京都府京都市中京区西ノ京桑原町1番地 Kyoto (JP).

(72) 発明者: 吉田 賢二 (YOSHIDA Kenji); 〒1030027 東京都中央区日本橋二丁目1番3号 積水メディカル株式会社内 Tokyo (JP). 二宮 真一 (NINOMIYA Shin-ichi); 〒1030027 東京都中央区日本橋二丁目1番3号 積水メディカル株式会社内 Tokyo (JP). 富田 英生 (TOMITA Hideki); 〒4648601 愛知県名古屋市千種区不老町1番 国

(54) Title: ANALYZING DEVICE

(54) 発明の名称: 分析装置

[図2]



(57) Abstract: Provided is an analyzing device provided with: a light source; an optical resonator that is filled with gas to be analyzed and that receives light radiated from the light source; a photodetector that detects the intensity of light radiated from the optical resonator; a passive feedback unit for stabilizing the wavelength of the light radiated from the light source by optically feeding the light radiated from the light source back to the light source; a PDH locking unit for locking the frequency of the light radiated from the light source to the resonant frequency of the optical resonator; and a

[続葉有]



立大学法人名古屋大学内 Aichi (JP). 井口 哲夫(IGUCHI Tetsuo); 〒4648601 愛知県名古屋市千種区不老町 1 番 国立大学法人名古屋大学内 Aichi (JP). 西澤 典彦(NISHIZAWA Norihiko); 〒4648601 愛知県名古屋市千種区不老町 1 番 国立大学法人名古屋大学内 Aichi (JP). ゾンネンシャイン フォルカ(SONNENSCHN Volker); 〒4648601 愛知県名古屋市千種区不老町 1 番 国立大学法人名古屋大学内 Aichi (JP). 寺林 稜平(TERABAYASHI Ryohei); 〒4648601 愛知県名古屋市千種区不老町 1 番 国立大学法人名古屋大学内 Aichi (JP). 神谷 直浩(KAMIYA Naohiro); 〒6048511 京都府京都市中京区西ノ京桑原町 1 番地 株式会社島津製作所内 Kyoto (JP).

添付公開書類：

一 国際調査報告 (条約第21条(3))

(74) 代理人: 特許業務法人 もえぎ特許事務所 (MOEGI PATENT OFFICE); 〒1600007 東京都新宿区荒木町 2 0 番地 2 1 インテック 8 8 ビル4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, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, 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, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, 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), ユーラシア (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).

feedback control unit that outputs a control signal having a first frequency for PDH locking to the light source and that outputs a control signal having a second frequency for passive feedback to the passive feedback unit, wherein the first frequency is higher than the second frequency.

(57) 要約: 光源と; 分析対象のガスが充填され、光源から出射する光を受ける光共振器と; 光共振器から出射する光の強度を検出する光検出器と; 光源から出射する光を光学的に光源にフィードバックさせることにより、光源から出射する光の波長安定化を行うためのパッシブフィードバック部と; 光源から出射する光の周波数を光共振器の共振周波数にロックするためのPDHロック部と; PDHロック用の第1周波数を有する制御信号を光源に出力し、パッシブフィードバック用の第2周波数を有する制御信号をパッシブフィードバック部に出力するフィードバック制御部と; を備え、第1周波数は、第2周波数よりも大きい、分析装置。

明 細 書

発明の名称：分析装置

技術分野

[0001] 本発明は、分析装置に関する。

背景技術

[0002] 炭素同位体は、従来より炭素循環に基づく環境動態評価や年代測定による歴史学の実証研究など、文理に渡る広範な応用展開がなされている。炭素同位体は、地域・環境によりわずかに異なるものの、安定同位体元素である ^{12}C と ^{13}C はそれぞれ98.89%と1.11%、放射性同位体 ^{14}C は $1 \times 10^{-10}\%$ 天然に存在している。同位体は重量の相違があるだけで、化学的には同じ挙動を示すため、存在比の低い同位体の濃度を人工的な操作により高くし、精度よく測定を行うことで様々な反応過程の観測が可能となる。

[0003] 特に、臨床の分野においては医薬品体内動態評価を行うために、標識化合物として、例えば放射性炭素同位体 ^{14}C を生体に投与し分析することは極めて有用であり、例えばPhase I、Phase II aにおいて実際に分析されている。ヒトにおいて薬理作用を発現すると推定される投与量（薬効発現量）を超えない用量（以下「マイクロドーズ」ともいう）の標識化合物として、極微量の放射性炭素同位体 ^{14}C （以下「 ^{14}C 」ともいう）を人体に投与し、分析することは、体内動態の問題に起因する医薬品の薬効・毒性についての知見が得られるため、創薬プロセスにおける開発リードタイムを大幅に短縮するものとして期待されている。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1：特許第6004412号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] 本発明者等は、簡易、かつ迅速な ^{14}C の分析が可能な炭素同位体分析装置

およびそれを用いた炭素同位体分析方法を提案した（特許文献1参照）。これにより、 ^{14}C を用いたマイクロドーズの研究を簡易かつ安価に行なえることとなった。

ここで、 ^{14}C の分析に用いられ得る中赤外（MIR）レーザの1態様として、分布帰還型（DFB）量子カスケードレーザ（以下「QCL」ともいう。）システムの要望が高まっている。その理由は、それらのシステムは市販されており、数ナノメートルの広いモードホップフリー同調範囲と数MHzの典型的な線幅の単一モード発光で簡単に取り扱えるからである。

[0006] ところが、QCLシステムは、多くの分光用途においては上記の性能で十分であるが、レーザとCRDSで使用される高フィネス光共振器（反射率 $R > 99.9\%$ ）とのカップリングにおいては、線幅100kHz以下が求められていた。

このように、 ^{14}C の分析を行なうに当たっては、光源の安定性の更なる改善が求められていた。そこで、本発明は、光源の安定性が改善された、分析装置およびそれを用いた分析方法を提供することを課題とする。

[0007] 上記の課題は、炭素同位体だけでなく、任意の気相の分析対象について当てはまる。

課題を解決するための手段

[0008] [1] 光源と；分析対象のガスが充填され、光源から出射する光を受ける光共振器と；光共振器から出射する光の強度を検出する光検出器と；光源から出射する光を光学的に光源にフィードバックさせることにより、光源から出射する光の波長安定化を行うためのパッシブフィードバック部と；光源から出射する光の周波数を光共振器の共振周波数にロックするためのPDHロック部と；PDHロック用の第1周波数を有する制御信号を光源に出力し、パッシブフィードバック用の第2周波数を有する制御信号をパッシブフィードバック部に出力するフィードバック制御部と；を備え、第1周波数は、第2周波数よりも高い、分析装置。

[2] 光源は、量子カスケードレーザである[1]に記載の分析装置。

〔３〕分析対象のガスは、放射性炭素同位体 ^{14}C を含む二酸化炭素同位体である〔１〕又は〔２〕に記載の分析装置。

〔４〕二酸化炭素同位体の吸収波長を有する光は、 $4.5\ \mu\text{m}$ 帯の光である〔１〕～〔３〕のいずれか１項に記載の分析装置。

〔５〕分光装置は、光共振器を冷却する冷却装置をさらに備える〔１〕～〔４〕のいずれか１項に記載の分析装置。

〔６〕分光装置は、光共振器を収容する真空装置をさらに備える〔１〕～〔５〕のいずれか１項に記載の分析装置。

〔７〕分光装置は、振動吸収手段をさらに備える〔１〕～〔６〕のいずれか１項に記載の分析装置。

〔８〕放射性炭素同位体 ^{14}C に対する検出感度は、 $0.1\ \text{dpm/ml}$ 程度である〔１〕～〔７〕のいずれか１項に記載の分析装置。

〔９〕炭素同位体から二酸化炭素同位体を生成する工程と；二酸化炭素同位体を１対のミラーを有する光共振器内に充填する工程と；光源から二酸化炭素同位体の吸収波長を有する照射光を発生させる工程と；照射光を $\lambda/4$ 波長板を介して光共振器内に照射する工程と；光共振器から戻った光を、例えば $\lambda/4$ 波長板と偏光子を介して、フィードバック制御部に送りフィードバック制御電圧を出力し、高い周波数成分を直接光源に送り、低い周波数成分をパッシブフィードバックを介して光源に送る PDH ロック工程と；二酸化炭素同位体に照射光を照射し共振させた際に得られる透過光の強度を測定する工程と；透過光の強度から炭素同位体濃度を計算する工程と、を有する分析方法。

〔１０〕炭素同位体は放射性炭素同位体 ^{14}C であり、二酸化炭素同位体は放射性二酸化炭素同位体 $^{14}\text{CO}_2$ である〔９〕に記載の分析方法。

図面の簡単な説明

〔０００９〕〔図１〕図１は実施形態に係る炭素同位体分析装置の概念図である。

〔図２〕図２は実施形態に係る炭素同位体分析装置の概念図である。

〔図３〕図３Ａ、図３Ｂは、パッシブフィードバックを用いた際に測定された、

ビートのRFスペクトルと、ビート線幅のヒストグラムである。

[図4]図4はパッシブフィードバックによる安定化によって得られた光共振器からの戻り光の強度とエラー信号を示す図である。

[図5]図5は、パッシブフィードバックによる安定化を用いない場合の共振器からの戻り光の強度とエラー信号を示す図である。

[図6]図6は光共振器透過光強度の時間変化を示す図である。

[図7]図7は量子カスケードレーザの周波数のドリフトを示す図である。

[図8]図8は $^{14}\text{CO}_2$ と競合ガスの4.5 μm 帯吸収スペクトルを示す図である。

[図9]図9A、図9Bはレーザ光を用いた高速走査型のキャビティーリングダウン吸収分光法の原理を示す図である。

[図10]図10はCRDSにおける $^{13}\text{CO}_2$ と $^{14}\text{CO}_2$ の吸収量 $\Delta\beta$ の温度依存性を示す図である。

[図11]図11は光共振器の変形例の概念図である。

[図12]図12は分析試料の吸収波長と吸収強度の関係を示す図である。

[図13]図13(a)、図13(b)は試料ガスをガスセルに導入する際の自動バルブ開閉動作方法の違いによる、リングダウンレートおよびセル内圧力の時間変化を示す図である。

発明を実施するための形態

[0010] 実施形態を挙げて本発明の説明を行うが、本発明は以下の実施形態に限定されるものではない。図中同一の機能又は類似の機能を有するものについては、同一又は類似の符号を付して説明を省略する。但し、図面は模式的なものである。したがって、具体的な寸法等は以下の説明を照らし合わせて判断すべきものである。また、図面相互間においても互いの寸法の関係や比率が異なる部分が含まれていることは勿論である。

[0011] (分析装置)

本発明者等は研究の結果、遅延自己注入として知られている光フィードバックを用いる方法に着目した。この受動フィードバックをQCLに応用する

ことにより、レーザ線幅を低減することができることを知見した。

[0012] 即ち、実施形態に係る分析装置は、光源と；分析対象のガスが充填され、光源から出射する光を受ける光共振器と；光共振器から出射する光の強度を検出する光検出器と；光源から出射する光を光学的に光源にフィードバックさせることにより、光源から出射する光の波長安定化を行うためのパッシブフィードバック部と；光源から出射する光の周波数を光共振器の共振周波数にロックするためのPDH(Pound Drever Hall)ロック部と；PDHロック用の第1周波数を有する制御信号を光源に出力し、パッシブフィードバック用の第2周波数を有する制御信号をパッシブフィードバック部に出力するフィードバック制御部と；を備え、第1周波数は、第2周波数よりも高い、分析装置に関する。

[0013] ここで、光源は、量子カスケードレーザであることが好ましい。また分析対象のガスは、放射性炭素同位体 ^{14}C を含む二酸化炭素同位体であることが好ましい。即ち、分析対象のガスは、放射性二酸化炭素同位体 $^{14}\text{C O}_2$ を含むガスであることが好ましい。二酸化炭素同位体の吸収波長を有する光は、4.5 μm 帯の光であることが好ましい。

[0014] 分光装置は、光共振器を冷却する冷却装置をさらに備えることが好ましい。分光装置は、光共振器を収容する真空装置をさらに備えることが好ましい。分光装置は、振動吸収手段をさらに備えることが好ましい。放射性炭素同位体 ^{14}C に対する検出感度は、0.1 d p m / m l 程度であることが好ましい。

以下に、分析対象を放射性同位体 ^{14}C とする炭素同位体分析装置を例に挙げてより詳細に説明する。

[0015] (炭素同位体分析装置)

図1は、実施形態に係る炭素同位体分析装置の概念図である。炭素同位体分析装置1は、光発生装置20と、二酸化炭素同位体生成装置40と、分光装置10と、さらに演算装置30とを備える。ここでは、分析対象として、炭素同位体である放射性同位体 ^{14}C を例にあげて説明する。なお、放射性同

位体 ^{14}C から生成される二酸化炭素同位体 $^{14}\text{C O}_2$ の吸収波長を有する光は4.5 μm 帯の光である。詳細は後述するが、分析対象物質の吸収線、光発生装置、及び光共振器モードの複合による選択性により、高感度化を実現することが可能となる。

[0016] 本明細書において「炭素同位体」とは、特に断りのない限り安定炭素同位体 ^{12}C 、 ^{13}C 、及び放射性炭素同位体 ^{14}C を意味する。また、単に元素記号「C」と表示される場合、天然存在比での炭素同位体混合物を意味する。

酸素の安定同位体は ^{16}O 、 ^{17}O 及び ^{18}O が存在するが、元素記号「O」と表示される場合、天然存在比での酸素同位体混合物を意味する。

「二酸化炭素同位体」とは、特に断りのない限り $^{12}\text{C O}_2$ 、 $^{13}\text{C O}_2$ 及び $^{14}\text{C O}_2$ を意味する。また、単に「 C O_2 」と表示される場合、天然存在比の炭素及び酸素同位体により構成される二酸化炭素分子を意味する。

[0017] 本明細書において「生体試料」とは、血液、血漿、血清、尿、糞便、胆汁、唾液、その他の体液や分泌液、呼気ガス、口腔ガス、皮膚ガス、その他の生体ガス、さらには、肺、心臓、肝臓、腎臓、脳、皮膚などの各種臓器およびこれらの破砕物など、生体から採取し得るあらゆる試料を意味する。さらに、当該生体試料の由来は、動物、植物、微生物を含むあらゆる生物が挙げられ、好ましくは哺乳動物、より好ましくはヒトの由来である。哺乳動物としては、ヒト、サル、マウス、ラット、モルモット、ウサギ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、ウシ、ブタ、イヌ、ネコなどが挙げられるが、これらに限定されない。

[0018] 〈光発生装置〉

図1の光発生装置20としては、二酸化炭素同位体の吸収波長を有する光を発生できる装置であれば特に制限されることなく種々の装置を用いることができる。ここでは、放射性炭素同位体 ^{14}C の吸収波長である4.5 μm 帯の光を簡易に発生させ、しかも装置サイズがコンパクトな光発生装置を例に挙げて説明する。

[0019] 光発生装置20は、光源23と、光源23から出射する光を導光する導波

路 2 1 と、導波路 2 1 上に設けられた分岐手段（ビームスプリッタ） 2 7 と、分岐手段 2 7 により分岐した光束を受けるパッシブフィードバック（passive feedback）部 2 5 とを備える。パッシブフィードバック部 2 5 は、分岐手段 2 7 から当対する光を集光する集光レンズ 2 5 b と、集光レンズ 2 5 からの光を反射して集光レンズ 2 5 及び分岐手段 2 7 を介して光源 2 3 に光を送り返すミラー 2 5 a とを有する。パッシブフィードバック部 2 5 により角度調整に及ぼす後方反射の依存性が小さくなることで、後述の QCL への容易な再入射が可能となる。

[0020] 光源 2 3 としては、中赤外域の波長の光を出射させることが可能な量子カスケードレーザ（Quantum Cascade Laser: QCL）を用いることができる。導波路 2 1 としては、生成した高強度な超短パルス光の特性を劣化させずに伝送できる光ファイバーを用いることが好ましい。材料は、熔融石英でできたファイバーを用いることができる。

[0021] 光発生装置 2 0 は、さらに、光学分離器 2 9 と、偏光子 2 2 と、 $\lambda/4$ 波長板と、検出器 2 4 と、混合器 2 6 a と、ローパスフィルタ 2 6 b と、PID（Proportional-Integral-Differential）制御用サーボ 2 8 とを備える PDH ロック部を備える。光学分離器 2 9 としては電気光学位相変調器（EOM）を用いることができる。検出器 2 4 としてはフォトダイオードを用いることができる。PID 制御用サーボ 2 8 は、フィードバック制御部の一例である。

[0022] なお、図示していないが、光学分離器 2 9 と光源 2 3 の間に、共振器からの戻りの光を防ぐアイソレータを配置することが好ましい。また、電流の変調により周波数を補正するレーザ電流コントローラを配置することが好ましい。

[0023] 光学分離器 2 9 からの光は、 $\lambda/4$ 波長板を通して、光共振器 1 1 に送り込まれる。光共振器 1 1 で反射して戻ってきた光（エラー信号）は、再度 $\lambda/4$ 波長板を通った後に、偏光子 2 2 により偏光された後、検出器 2 4 に送り込まれ、混合器 2 6 a で混合される。

[0024] ローパスフィルタ 26b を通った光は、PID 制御用サーボ 28 において、より高い周波数成分とより低い周波数成分の 2 つの PID 制御電圧として出力される。ここでは、より高い周波数成分（レーザ電流（ PID_{fast} ））を光源 23 に送ることにより、レーザ周波数が高い周波数帯の不安定性を補正し安定化することができる。またより低い周波数成分をパッシブフィードバック部 25 のミラー 25a に送り、ミラー距離（ PID_{slow} ）を補正することで、低い周波数帯の不安定性が安定化される。ミラー距離の補正は図示されていないがピエゾ素子などを用いて制御することができる。

これにより、光に位相変調をかけて、反射光強度をその変調周波数で復調することで共鳴周波数の前後で符号の異なる信号が得られ、それをエラー信号としてフィードバックをかけ、光の周波数を共振器の共鳴周波数にロックすることができる。

[0025] PDH ロック部を備えることで、光の周波数の安定化を図り、また光の線幅を狭くすることができる。

[0026] 次に、図 2 を参照しつつ、PDH ロック部とパッシブフィードバック部の作用効果をより詳しく説明する。図 2 は PDH ロック部とパッシブフィードバック部を備えるレイアウトの一例を示す概念図である。ここでは、QCL ドライバーと、光源としての分布帰還型 (DFB) の量子カスケードレーザ (QCL) とを用いた例を示す。

[0027] 電気光学位相変調器 EOM によりレーザの位相周波数を共振器の線幅数十～数百 kHz よりも大きく変調する。変調されたレーザは、偏光板と $\lambda/4$ 波長板を通過し、安定化の対象となる光共振器に入射される。光共振器からの戻り光は $\lambda/4$ 波長板を 2 回通過することで入射光と 90 度回転するため、偏光板にて取り出すことができ、光検出器で検出される。光検出器の出力と EOM の変調周波数信号が混合器で混合され、ローパスフィルタを通過することでエラー信号が得られる。このエラー信号の高い周波数成分を基にレーザ電流を PID 制御するための出力（ PID_{fast} ）、低い周波数成分を基にパッシブフィードバックのミラー距離を PID 制御するための出力（P I

D_{slow}) をサーボにて発生させる。 PID_{fast} と PID_{slow} をレーザ電流とパッシブフィードバックのミラー距離を変更するピエゾ素子にフィードバックし、レーザ周波数を光共振器の共鳴周波数に一致させることで、安定化させることができる。得られた結果を図3～図7に示す。

[0028] 〈二酸化炭素同位体生成装置〉

二酸化炭素同位体生成装置40は、炭素同位体を二酸化炭素同位体に変換可能であれば特に制限されることなく種々の装置を用いることができる。二酸化炭素同位体生成装置40としては、試料を酸化させ、試料中に含まれる炭素を二酸化炭素にする機能を有していることが好ましい。

例えば全有機炭素 (total organic carbon 以下「TOC」という) 発生装置、ガスクロマトグラフィー用の試料ガス発生装置、燃焼イオンクロマトグラフィー用の試料ガス発生装置、元素分析装置 (Elemental Analyzer : EA) 等の二酸化炭素生成装置 (G) 41を用いることができる。

[0029] なお、有機元素分析計を用いる場合のキャリアガスは、少なくとも炭素、窒素及び硫黄元素をできるだけ含まないガスが好ましく、ヘリウムガス (He) が例示できる。キャリアガスの流量は、 50 mL/min から 500 mL/min の範囲が好ましく、 100 mL/min から 300 mL/min の範囲がより好ましい。

[0030] 図8に、 273 K 、 CO_2 分圧 20% 、 CO 分圧 $1.0 \times 10^{-4}\%$ 、 N_2O 分圧 $3.0 \times 10^{-8}\%$ の条件下における $^{14}\text{CO}_2$ と競合ガス $^{13}\text{CO}_2$ 、 CO 、及び N_2O の $4.5\text{ }\mu\text{m}$ 帯吸収スペクトルを示す。

前処理後の生体試料を燃焼させることにより、二酸化炭素同位体 $^{14}\text{CO}_2$ (以下、「 $^{14}\text{CO}_2$ 」ともいう) を含むガスを生成できる。しかし、 $^{14}\text{CO}_2$ の発生と共に、 CO 、 N_2O といった夾雑ガスも発生する。これら CO 、 N_2O は、図8に示すように、それぞれ $4.5\text{ }\mu\text{m}$ 帯の吸収スペクトルを有するので、 $^{14}\text{CO}_2$ が有する $4.5\text{ }\mu\text{m}$ 帯の吸収スペクトルと競合する。そのため、分析感度を向上させるために、 CO 、 N_2O を除去することが好ましい。

CO 、 N_2O の除去方法としては、以下のように $^{14}\text{CO}_2$ を捕集・分離する

方法が挙げられる。また、酸化触媒や白金触媒により、CO、N₂Oを除去・低減する方法、及び捕集・分離方法との併用が挙げられる。

[0031] 〈分光装置〉

図1に示すように、分光装置10は、光共振器11と、光共振器11からの透過光の強度を検出する光検出器15とを備える。光共振器 (Optical resonator or Optical cavity) 11は、分析対象の二酸化炭素同位体が封入される筒状の本体と、本体の内部の長手方向の一端と他端に凹面が向かい合うように配置された高反射率の1対のミラー12a、12b（高い反射率：99.99%以上が好ましい）と、本体内部の他端に配置されたミラー12a、12b間隔を調整するピエゾ素子13と、分析対象ガスが充填されるセル16と、を備える。なお、ここでは図示を省略しているが、本体の側部に二酸化炭素同位体を注入するためのガス注入口や、本体内の気圧を調整する気圧調整口を設けておくことが好ましい。

光共振器内部11にレーザ光を入射し閉じ込めると、レーザ光はミラーの反射率に対応した強度の光を出力しながら、数千回〜一万回というオーダーで多重反射を繰り返す。そのため実効的な光路が数10kmにも及ぶため、光共振器内部に封入された分析対象のガスが極微量であっても大きな吸収量を得ることができる。

[0032] 図9A、図9Bはレーザ光を用いたキャビティーリングダウン分光法 (Cavity Ring-Down Spectroscopy 以下「CRDS」ともいう) の原理を示す図である。

図9Aに示すように、ピエゾ素子13を作動させてミラー間隔が共鳴条件を満たすようになったときは、高強度の信号が光共振器から透過される。一方、入射光を遮断すると、光共振器内に蓄積された光は時間に対し指数関数的に減少する。光共振器からの出力光強度を測定することで、図9Aに示すような指数関数的な減衰信号 [リングダウン信号 (Ringdown signal)] を観測することができる。リングダウン信号を観測する別の方法として、入力レーザ光を光学スイッチにて素早く遮断する方法が挙げられる。

[0033] 光共振器の内部に吸収物質が充填されていない場合、透過してくる時間依存のリングダウン信号は図9Aの点線で示すような曲線となる。一方、光共振器内に吸光物質が充填されている場合、図9Aの実線で示すように、レーザー光が光共振器内で往復するごとに吸収されるため、光の減衰時間が短くなる。この光の減衰時間は、光共振器内の吸光物質濃度及び入射レーザー光の波長に依存しているため、Beer-Lambertの法則を適用することで吸収物質の絶対濃度を算出することができる。また光共振器内の吸収物質濃度と比例関係にある減衰率（リングダウンレート）の変化量を測定することにより、光共振器内の吸収物質濃度を測定することができる。

[0034] 光共振器から漏れ出た透過光を光検出器により検知し、演算装置を用いて $^{14}\text{C O}_2$ 濃度を算出した後、 $^{14}\text{C O}_2$ 濃度から ^{14}C 濃度を算出することができる。

[0035] 光共振器11のミラー12a、12b間隔、ミラー12a、12bの曲率半径、本体の長手方向長さや幅等は、分析対象である二酸化炭素同位体が持つ吸収波長により変化させることが好ましい。想定される光共振器長は1mm～10mmが挙げられる。

二酸化炭素同位体 ^{14}C の場合、光共振器長が長いことは光路長を確保するのに有効であるが、光共振器長が長くなるとガスセルの体積が増え、必要な試料量が増えるため、光共振器長は10cm～60cmの間が好ましい。またミラー12a、12bの曲率半径は、光共振器長と同じか、長くすることが好ましい。

[0036] なおミラー間隔は、piezo素子13を駆動することにより、一例として数マイクロメートルから数十マイクロメートルのオーダーで調整することが可能である。最適な共鳴条件を作り出すために、piezo素子13による微調整を行うこともできる。

なお、1対のミラー12a、12bとしては、1対の凹面鏡を図示して説明してきたが、十分な光路が得られるのであれば、その他にも凹面鏡と平面鏡の組み合わせや、平面鏡同士の組み合わせであっても構わない。

[0037] ミラー 12 a、12 b を構成する材料としては、サファイアガラスを用いることができる。

分析対象ガスを充填するセル 16 は、容積がより小さいことが好ましい。少ない分析試料であっても効果的に光の共振効果を得ることができるからである。セル 16 の容量は、8 mL ～ 1000 mL が例示できる。セル容量は、例えば測定に供することができる ^{14}C 源の量に応じて適宜好ましい容量を選択でき、尿のように大量に入手できる ^{14}C 源では 80 mL ～ 120 mL のセルが好適であり、血液や涙液のように入手量が限られる ^{14}C 源では 8 mL ～ 12 mL のセルが好適である。

[0038] (光共振器の安定性条件の評価)

CRDS における $^{14}\text{CO}_2$ 吸収量と検出限界を評価するため、分光データに基づく計算を行った。 $^{12}\text{CO}_2$ 、 $^{13}\text{CO}_2$ などに関する分光データは大気吸収線データベース (HITRAN) を利用し、 $^{14}\text{CO}_2$ に関しては文献値 (「S. Dobos et al., Z. Naturforsch, 44a, 633-639 (1989)」) を使用した。

ここで、 $^{14}\text{CO}_2$ の吸収によるリングダウンレート (指数関数的減衰の割合) の変化量 $\Delta\beta$ ($=\beta-\beta_0$ 、 β : 試料有りの減衰率、 β_0 : 試料なしの減衰率) は、 $^{14}\text{CO}_2$ の光吸収断面積 σ_{14} 、分子数密度 N 、光速 c により以下のように表せる。

$$\Delta\beta = \sigma_{14}(\lambda, T, P) N(T, P, X_{14}) c$$

(式中、 σ_{14} 、 N は、レーザ光波長 λ 、温度 T 、圧力 P 、 $X_{14}=^{14}\text{C}/\text{Total C}$ 比の関数である。)

[0039] 図 10 は、計算で求められた $^{13}\text{CO}_2$ と $^{14}\text{CO}_2$ の吸収による $\Delta\beta$ の温度依存性を示す図である。図 10 より、 $^{14}\text{C}/\text{Total C}$ が 10^{-10} 、 10^{-11} 、 10^{-12} では、室温 300 K での $^{13}\text{CO}_2$ による吸収が $^{14}\text{CO}_2$ の吸収量を超えるか同程度となるため、冷却を行う必要があることが分かった。

一方、光共振器由来のノイズ成分であるリングダウンレートのばらつき $\Delta\beta_0 \sim 10^1 \text{ s}^{-1}$ が実現できれば、 $^{14}\text{C}/\text{Total C}$ 比 $\sim 10^{-11}$ の測定を実現できることが分かる。これにより、分析時の温度として摂氏 -40 度程度の冷却が

必要であることが明らかとなった。例えば、定量下限として $^{14}\text{C}/\text{Total C}$ を 10^{-11} とすると、 CO_2 ガスの濃縮による CO_2 ガス分圧の上昇（例えば20%）と、前記温度条件とが必要であることが示唆される。

[0040] 光共振器11について説明したが、光共振器の具体的態様の概念図（一部切欠図）を図13に示す。図13に示すように、光共振器51は、真空装置としての円筒状の断熱用チャンバー58と、断熱用チャンバー58内に配置された測定用ガスセル56と、測定用ガスセル56の両端に配置された1対の高反射率ミラー52と、測定用ガスセル56の一端に配置されたミラー駆動機構55と、測定用ガスセル56の他端に配置されたリングピエゾアクチュエーター53と、測定用ガスセル56を冷却するペルチェ素子59と、循環冷却器（図示せず）に接続された冷却パイプ54aを有する水冷ヒートシンク54と、を備える。なお、水冷ヒートシンク54により、ペルチェ素子59から出る熱を放熱させることができる。

[0041] 〈冷却装置〉

図12（Applied Physics Vol.24, pp.381-386, 1981より引用）は、分析試料 $^{12}\text{C}^{16}\text{O}_2$ 、 $^{13}\text{C}^{18}\text{O}_2$ 、 $^{13}\text{C}^{16}\text{O}_2$ 、 $^{14}\text{C}^{16}\text{O}_2$ の吸収波長と吸収強度の関係を示す。図12に示すように、それぞれの炭素同位体を含む二酸化炭素は、固有の吸収線を有している。実際の吸収では、各吸収線は試料の圧力や温度に起因する広がりによって有限の幅を持つ。このため、試料の圧力は大気圧以下、温度は273K（0℃）以下にすることが好ましい。

[0042] $^{14}\text{CO}_2$ の吸収強度は温度依存性があるため、光共振器11内の設定温度を、できるだけ低く設定することが好ましい。具体的な光共振器11内の設定温度は273K（0℃）以下が好ましい。下限値は特に制限はないが、冷却効果と経済的観点から、173K～253K（-100℃～-20℃）、特に233K（-40℃）程度に冷却することが好ましい。

[0043] 図1に図示されてはいないが、分光装置10内に、光共振器11を冷却する冷却装置を設けてもよい。 $^{14}\text{CO}_2$ の光吸収は温度依存性を有するため、冷却装置により光共振器11内の設定温度を低くすることで、 $^{14}\text{CO}_2$ の吸収線

と $^{13}\text{CO}_2$ 、 $^{12}\text{CO}_2$ の吸収線との区別が容易になり、 $^{14}\text{CO}_2$ の吸収強度が強くなるからである。光共振器11を冷却する冷却装置としては、ペルチェ素子が挙げられる。ペルチェ素子の他にも、例えば、液体窒素槽、ドライアイス槽などを用いることができる。分光装置11を小型化できる観点からはペルチェ素子を用いることが好ましく、装置の製造コストを下げる観点からは液体窒素水槽もしくはドライアイス槽を用いることが好ましい。

[0044] 〈除湿装置〉

図1の光共振器11を冷却する際、除湿装置により、光共振器11内を除湿することが好ましい。

除湿条件は、CRDS分析セルを -40°C 以下(233K以下)に冷却した場合に、その温度条件下で結露・凍結しないガス条件(水分量)になることが好ましい。ペルチェ素子等の冷却手段により除湿してもよいが、フッ素系イオン交換樹脂膜といった水蒸気除去用高分子膜を使用した膜分離法により除湿することもできる。また二酸化炭素生成部(試料導入部ユニット)内に、吸湿剤もしくはガスドライヤーを配置してもよい。

[0045] 吸湿剤としては、例えば、 CaH_2 、 CaSO_4 、 $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ 、モレキュラーシーブ、 H_2SO_4 、シカサイド(Sicacide)、五酸化リン、シカペント(Sicapent)(登録商標)またはシリカゲルを用いることができる。なかでも、五酸化リン、シカペント(登録商標)、 CaH_2 、 $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ またはモレキュラーシーブが好ましく、シカペント(登録商標)がより好ましい。ガスドライヤーとしては、ナフィオン(登録商標)ドライヤー(Nafion dryers: Perma Pure Inc. 製)が好ましい。吸湿剤とガスドライヤーはそれぞれ単独で用いてもよいし、併用してもよい。上述の「その温度条件下で結露・凍結しないガス条件(水分量)」は、露点を測定して確認した。言い換えると、 -40°C 以下(233K以下)の露点となるように、除湿できることが好ましい。露点の表示は、瞬間露点であっても、単位時間当たりの平均露点であってもよい。露点の測定は、市販の露点センサーを用いて測定することができ、例えば、ゼントール露点センサーHTF A1203(登録商標)(三菱化学アナ

リテック社製）、ヴァイサラDRYCAP（登録商標）DM70ハンディタイプ露点計（ヴァイサラ社製）が使用できる。

[0046] 〈真空装置〉

図1に図示されてはいないが、光共振器11を真空装置内に配置してもよい。光共振器11が外気に晒されることを防止して外部温度の影響を軽減することにより分析精度が向上するからである。

真空装置としては、光共振器11を収納でき、また光発生装置20からの照射光を光共振器11内に照射でき、透過光を光検出器に透過できるものであれば、特に制限なく様々な真空装置を用いることができる。

[0047] 〈二酸化炭素同位体導入排出制御装置〉

図1の二酸化炭素同位体生成装置40で生成された二酸化炭素同位体を分光装置10に導入する方法としては、フロースルー法（Flow through）とストップドフロー法（Stopped flow）とがある。フロースルー法は、複雑な導入機構が不要なので比較的簡易に試料解析ができるが、高感度測定に不向きである。一方、ストップドフロー法は、高感度測定が可能であるが、導入制御が必要であり、サンプルのロスが生じ易いという欠点がある。そこで、本発明者等は、高感度測定が可能なストップドフロー法において、導入制御の課題について検討した。その結果、自動バルブ開閉系デザインの最適化と、ガス封入方法を最適化することにより、上述の課題を解決するに至った。

[0048] 自動バルブ開閉系デザインの1つとしては、図1に示されるような、二酸化炭素同位体導入排出装置60を用いることができる。図1の二酸化炭素同位体導入排出制御装置60は、二酸化炭素同位体生成装置40と光共振器11をつなぐ導入管61aと、導入管61aの上流側（二酸化炭素同位体生成装置40側）に配置されたスリーポート弁63aと、導入管61aの下流側（光共振器11側）に配置された導入弁63bと、光共振器11とポンプ65をつなぐ排出管61bと、排出管61b上に設けられた排出弁63cと、を備える。

[0049] 二酸化炭素同位体導入排出装置60のスリーポート弁63a等の開放タイ

ミングを図ることにより、ガスをセル内に封入することができる。具体的には以下のタイミングで制御することができる。

[0050] まず第一の工程において、スリーポート弁63aを閉じ、二酸化炭素生成装置内の圧力を大気圧よりも高くする。また、導入弁63bと排出弁63cを開放し、セル内の圧力を大気圧よりも低くする。具体的には30 Torr以下、より好ましくは10 Torr以下とする。

試料導入系として用いられる二酸化炭素生成装置は、一定の流量でキャリアガスを流し続ける必要がある。この場合、スリーポート弁63aを閉じ大気開放しておくことにより、CO₂ガスが放出される前の二酸化炭素生成装置からのキャリアガスがガスセルに導入されることを防止できる。さらに、導入弁63bと排出弁63cを開放することにより、スリーポート弁63aからガスセル内までのガスが排出されることにより、ガスセル内の圧力を低下させることができる。

[0051] 次に、第二の工程においてカラム温度を閾値温度以上まで加熱する。閾値温度は、具体的には80℃～200℃、好ましくは90℃～120℃、より好ましくは90℃～110℃である。

カラム温度が一定の温度を超えるとCO₂ガスがパルス状に放出されるため、どのタイミングでCO₂ガスが放出されるかを把握することにより、パルス状に放出されたCO₂ガスがガスセルに到達するまでの時間がわかる。本発明者らは、カラム温度を監視することにより、カラム温度が所定の温度（閾値温度）を超えてから数秒後にCO₂ガスがガスセルに到達することを知見した。具体的には、閾値温度が100℃の場合、20秒から30秒、好ましくは25秒から27秒後にCO₂ガスがガスセルに到達することを知見した。

[0052] 第三の工程において、カラム温度が閾値温度に到達してから数秒後に、スリーポート弁63aを開放し、また導入弁63bを閉じ、ガス（二酸化炭素同位体）をガスセル内に導入する。導入時間はガスセルの大きさ等により変化するものであるが1秒未満が好ましい。なお、出弁63cは閉じておく。

[0053] 第四の工程において、導入弁63bを閉じたままで、スリーポート弁63

a を閉じ、二酸化炭素生成装置内の圧力を大気圧よりも高くし、ガスセル内の圧力を下げる。

第三の工程において、ガス圧は、スリーポート弁 63 a を開放してガスを二酸化炭素生成装置からガスセルに導入し、その後、導入弁を閉じるまでの 1 秒間で 0 Torr から 60 Torr まで上昇する。このままではガスセル圧力が高すぎ、吸収線の測定に向かない。そのため、第四の工程においてガスセル内の圧力を下げる。

[0054] 第五の工程において、ガスセル内の圧力が 10～40 Torr 程度になるまで排出弁 63 c を開放し（約 1 秒間）、その後、排出弁 63 c を閉じる。ガスセル内の圧力は、好ましくは 18～22 Torr である。

導入弁 63 b が閉じられた状態で排出弁 63 c を開放すると、ガスセル内のガスが排出されるために、ガスセル内の圧力が徐々に低下する。ガスセル内の圧力が 20 Torr 程度まで低下した後に、排出弁 63 c を閉じる。

[0055] なお、図 13（a）、図 13（b）に、本発明の二酸化炭素同位体導入排出制御装置を用いた場合の、光共振器内におけるリングダウンレートとガスセル圧力変化の関係を示す。

上段（図 13（a））はスリーポート弁 63 a と導入弁 63 b と排出弁 63 c を開放し、CO₂ガスが放出される前の二酸化炭素生成装置からのキャリアガスをガスセルに導入しておき、CO₂ガスが放出されてガスセルに到達した瞬間にスリーポート弁 63 a と導入弁 63 b と排出弁 63 c を同時に閉じた場合のリングダウンレートとガスセル圧力変化の関係である。CO₂ガスの導入後のセル内の圧力は約 60 Torr と高く、吸収線の測定に向かない。また、CO₂ガスがガスセルに到達した際にセル内にキャリアガスが存在するため、CO₂ガスをガスセルに閉じ込めるとキャリアガスで希釈され、セル内の CO₂ガス濃度が低下し、CO₂ガスの吸収量に比例するリングダウン信号が小さくなる。

これと比較し、下段（図 13（b））に示すように、本発明の二酸化炭素同位体導入排出制御装置を用いて適切にバルブを自動開閉した場合は、CO₂

ガスの導入後のセル内の圧力は約 20 Torr であり、吸収線の測定に適しており、キャリアガスとの希釈もほぼ起こらないため、セル内の CO₂ ガス濃度が減少せず、リングダウン信号は減少しない。

なお、図 13 に示すデータを得る際に、レーザの波長を常に掃引し、およそ 5 秒に 1 回ずつに CO₂ の吸収線スペクトルを取得した。

[0056] 〈演算装置〉

図 1 の演算装置 30 としては、上述の減衰時間やリングダウンレートから光共振器内の吸収物質濃度を測定し、吸収物質濃度から炭素同位体濃度を測定できるものであれば特に制限されることなく種々の装置を用いることができる。

演算制御部 31 としては、CPU 等の通常のコンピュータシステムで用いられる演算手段等で構成すればよい。入力装置 32 としては、例えばキーボード、マウス等のポインティングデバイスが挙げられる。表示装置 33 としては、例えば液晶ディスプレイ、モニタ等の画像表示装置等が挙げられる。出力装置 34 としては、例えばプリンタ等が挙げられる。記憶装置 35 としては ROM、RAM、磁気ディスクなどの記憶装置が使用可能である。

[0057] 上述の炭素同位体分析装置 1 をマイクロドーズに用いる場合、サンプル中の放射性炭素同位体 ¹⁴C に対する検出感度は「0.1 dpm/ml」程度が想定される。この検出感度「0.1 dpm/ml」を達成するためには、光源として「狭帯域レーザ」を用いるだけでは不十分であり、光源の波長（周波数）の安定性が求められる。即ち、吸収線の波長からずれないこと、線幅が狭いことが要件となる。この点、炭素同位体分析装置 1 は、低濃度の放射性炭素同位体を含む検体に対しても測定が可能であるという有利な作用効果を奏する。

炭素同位体分析装置 1 のサンプル中の放射性炭素同位体 ¹⁴C の検出感度は「0.1 dpm/ml」程度、より好ましくは「0.1 dpm/ml」以下である。

[0058] なお、先行文献（廣本 和郎等、「キャビティーリングダウン分光に基づ

く ^{14}C 連続モニタリングの設計検討」、日本原子力学会春の年会予稿集、2010年3月19日、P432) には、原子力発電関連の使用済み燃料の濃度モニタリングに関連して、CRDSにより二酸化炭素中の ^{14}C 濃度を測定する旨が開示されている。しかし、先行文献に記載された、高速フーリエ変換 (FFT) を用いた信号処理方法は、データ処理が早くなるものの、ベースラインのゆらぎが大きくなるため、検出感度「 0.1 dp m/m l 」を達成することは困難である。

[0059] 以上、炭素同位体分析装置について実施形態を挙げて説明してきたが、炭素同位体分析装置は、上述の実施形態に係る装置に限定されことなく、種々の変更を加えることができる。以下に炭素同位体分析装置の変形例について変更点を中心に説明する。

[0060] 分光装置は、振動吸収手段をさらに備えてもよい。分光装置の外部からの振動によりミラー間隔がずれることを防止して、測定精度を上げることができるからである。振動吸収手段としては、例えば衝撃吸収剤（高分子ゲル）や免震装置を用いることができる。免震装置としては外部振動の逆位相の振動を分光装置に与えることができる装置を用いることができる。

[0061] 上述の実施形態においては、リングダウン信号の取得手段として、分光装置10内においてピエゾ素子13によるミラー間隔の調整を用いたが、リングダウン信号を得るために、光発生装置20内において光共振器11への光を遮断する光遮断装置を設けて光共振器に照射される照射光のオンオフ制御を行う構成としてもよい。光遮断装置としては、二酸化炭素同位体の吸収波長の光をすばやく遮断できる装置であれば特に制限されことなく種々の装置を用いることができ、例えば光学スイッチを用いることができる。なお、光共振器内の光の減衰時間よりも十分にすばやく光を遮断する必要がある。

[0062] (生体試料の前処理)

生体試料の前処理は、広義には、生体由来の炭素源除去工程と、夾雑ガス除去（分離）工程とが含まれる。が、ここでは、生体由来の炭素源除去工程を中心に説明する。

マイクロドーズ試験では極微量の ^{14}C 標識化合物が含まれる生体試料（例えば、血液、血漿、尿、糞、胆汁など）について分析が行われる。そのため、分析効率を上げるためには、生体試料の前処理を行うことが好ましい。CRDS装置の特性上、生体試料中 ^{14}C と全炭素との比($^{14}\text{C}/\text{Total C}$)が測定の検出感度を決定する要素の一つであるため、生体試料中から生体由来の炭素源を除去することが好ましい。

生体試料の前処理には ^{14}C を濃縮する意義も含まれる。この場合、後述される有機溶媒を用いる方法と、生体試料そのものを濃縮乾固する方法がある。前者は $^{14}\text{C}/\text{Total C}$ の向上が見込まれ、後者は ^{14}C のロスなく測定が可能となるメリットがある。

[0063] （炭素同位体分析方法）

分析対象として放射性同位体 ^{14}C を例にあげて説明する。

[0064] [ステップS1] まず図1に示すような炭素同位体分析装置1を用意する。

また放射性同位体 ^{14}C 源として、 ^{14}C を含む生体試料、例えば、血液、血漿、尿、糞、胆汁などを用意する。

[0065] [ステップS2] 生体試料の前処理として除タンパクを行うことにより、生体由来炭素源を除去する。除タンパクの方法としては、酸や有機溶媒によりタンパク質の不溶化させる除タンパク法、分子サイズの違いを利用する限外濾過または透析による除タンパク法、固相抽出による除タンパク法等が例示できる。後述するように、 ^{14}C 標識化合物の抽出が行えることや、有機溶媒自身の除去が容易であることから、有機溶媒による除タンパク法が好ましい。

有機溶媒を用いた除タンパク法の場合、まず生体試料に有機溶媒を添加し、タンパク質を不溶化する。このとき、タンパク質に吸着している ^{14}C 標識化合物が、有機溶媒含有溶液へ抽出される。 ^{14}C 標識化合物の回収率を高めるために、前記有機溶媒含有溶液を別の容器に採取後、残差にさらに有機溶媒を添加し、抽出する操作を行ってもよい。前記抽出操作は複数回繰り返してもよい。なお、生体試料が糞である場合、肺など臓器である場合等、有機

溶媒と均一に混合しにくい形態の場合には、該生体試料をホモジネートする等、生体試料と有機溶媒とが均一に混合されるための処理をすることが好ましい。また必要に応じて、不溶化したタンパク質を、遠心操作、フィルターによるろ過等により除去してもよい。

その後、有機溶媒を蒸発させることにより ^{14}C 標識化合物を含む抽出物を乾固させ、有機溶媒由来の炭素源を取り除く。前記有機溶媒は、メタノール (MeOH)、エタノール (EtOH)、またはアセトニトリル (ACN) が好ましく、アセトニトリルがさらに好ましい。

[0066] [ステップS3] 前処理後の生体試料を加熱・燃焼させて、放射性同位体 ^{14}C 源から二酸化炭素同位体 $^{14}\text{CO}_2$ を含むガスを生成する。そして、得られたガスから N_2O 、 CO を除去する。

[0067] [ステップS4] 得られた $^{14}\text{CO}_2$ から水分を取り除く。例えば二酸化炭素同位体生成装置40内にて、 $^{14}\text{CO}_2$ を炭酸カルシウム等の乾燥剤上を通過させたり、 $^{14}\text{CO}_2$ を冷却して水分を結露させることにより水分を除去することが好ましい。 $^{14}\text{CO}_2$ に含まれる水分に起因する光共振器11の着氷・着霜によるミラー反射率低下が検出感度を低下させるため、水分を除去しておくことで分析精度が上がるからである。なお、分光工程を考慮すると、分光装置10へ $^{14}\text{CO}_2$ を導入する前に、 $^{14}\text{CO}_2$ を冷却しておくことが好ましい。室温の $^{14}\text{CO}_2$ を導入すると、共振器の温度が大きく変化し、分析精度が低下するためである。

[0068] [ステップS5] $^{14}\text{CO}_2$ を、図1に示すような1対のミラー12a、12bを有する光共振器11内に充填する。そして $^{14}\text{CO}_2$ を273K (0℃) 以下に冷却することが好ましい。照射光の吸収強度が高まるからである。また光共振器11を真空雰囲気に保つことが好ましい。外部温度の影響を軽減させることで、測定精度が高まるからである。

[0069] [ステップS6] 光源23からレーザ光を発生させ、得られた光を導波路21に伝送する。光源としてはQCLを用いることが好ましい。光源23からの光を分岐手段27を用いて分岐させ、分岐させた光を集光レンズ25bに

集光し、集光させた光をミラー 25 a を用いて反射させ、ミラー 25 a と分岐手段 27 を介して光源 23 に送り返す（フィードバック工程）。

以上のようにして、二酸化炭素同位体 $^{14}\text{C O}_2$ の吸収波長の $4.5\ \mu\text{m}$ 帯の光を照射光として発生させる。

[0070] [ステップ S 7] 照射光を $\lambda/4$ 波長板を介して光共振器内に送り、二酸化炭素同位体 $^{14}\text{C O}_2$ に照射光を照射し共振させる。その際、測定精度を上げるためには、光共振器 11 の外部からの振動を吸収し、ミラー 12 a、12 b 間隔にずれが生じないようにすることが好ましい。また照射光が空気に触れないように、導波路 21 の下流側の他端をミラー 12 a に当接させながら照射することが好ましい。そして光共振器 11 からの透過光の強度を測定する。なお、リングダウン信号を得るためには、共鳴から非共鳴となるように、共振器長を高速に変化させるか、光共振器 11 に入射する光を遮断する方法がある。ここでは、光学分離器（スイッチ）29により、光共振器 11 に入射する光を遮断している。

[0071] [ステップ S 8] 光共振器から戻った光を、 $\lambda/4$ 波長板と偏光子を介して P I D 制御装置に送り P I D 制御電圧を出力し、高い周波数成分を直接前記光源に送り、低い周波数成分をパッシブフィードバック部を介して光源に送る（P D H ロック工程）。

[0072] [ステップ S 9] 二酸化炭素同位体に前記照射光を照射して得られるリングダウン信号を測定する。

[0073] [ステップ S 10] 透過光の強度から炭素同位体 ^{14}C 濃度を計算する。

[0074] （その他の実施形態）

上記のように、本発明は実施形態によって記載したが、この開示の一部をなす論述及び図面はこの発明を限定するものであると理解すべきではない。この開示から当業者には様々な代替実施の形態、実施例及び運用技術が明らかとなろう。

[0075] 実施形態に係る炭素同位体分析装置においては、分析対象である炭素同位体として放射性同位体 ^{14}C を中心に説明した。放射性同位体 ^{14}C の他にも、

安定同位体元素である ^{12}C 、 ^{13}C を分析することができる。その場合の照射光としては、例えば、 ^{12}C 及び ^{13}C 分析を $^{12}\text{C O}_2$ 及び $^{13}\text{C O}_2$ の吸収線分析として行う場合は、 $2\text{ }\mu\text{m}$ 帯や $1.6\text{ }\mu\text{m}$ 帯の光を用いることが好ましい。

[0076] $^{12}\text{C O}_2$ 、及び $^{13}\text{C O}_2$ の吸収線分析を行う場合、ミラー間隔は $10\sim60\text{ cm}$ 、ミラーの曲率半径はミラー間隔と同じかそれ以上、とすることが好ましい。

[0077] なお、 ^{12}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C はそれぞれ化学的には同じ挙動を示すが、安定同位体元素 ^{12}C 、 ^{13}C よりも放射性同位体 ^{14}C の天然存在比が低いことから、放射性同位体 ^{14}C はその濃度を人工的な操作により高くし、精度よく測定を行うことで様々な反応過程の観測が可能となる。

[0078] その他にも、例えば、実施形態において説明した構成を一部に含む医療診断装置、環境測定装置も同様に製造することができる。また実施形態において説明した光発生装置を測定装置として用いることができる。

[0079] このように、本発明はここでは記載していない様々な実施の形態等を含むことは勿論である。したがって、本発明の技術的範囲は上記の説明から妥当な特許請求の範囲に係る発明特定事項によってのみ定められるものである。

実施例

[0080] ここで、再度図2を参照し、実施例を説明する。この実施例で示す数値や具体的な製品名は例示であって、本発明を限定するものと解釈すべきではない。

[0081] パッシブフィードバックとPDHによる周波数安定化を中赤外CRDSシステムに適用する実験を行った。レーザとしてDFB-QCLを用いた。PDHで安定化する対象の光共振器にはCRDS用光共振器（共振器長： 46 cm 、共振線幅： 26 kHz ）とショートキャビティ（共振器長： 6 cm 、共振線幅： 250 kHz ）を用いた。ビームスプリッタ（透過対反射率： $50:50$ ）を用いてQCLの光を2手に分け、一方をミラーで反射してQCLに戻すことでパッシブフィードバック系を構築した。

[0082] ミラーには piezo素子が取り付けられており、PDHによるエラー信号を用い

てQCL周波数が安定になるように piezo の印可電圧を変調した。また、PDH によるエラー信号を用いて QCL 周波数が安定になるように QCL ドライバーの電流を変調した。光共振器からの反射光の観測には偏光板（Thorlabs 社製、型番：WP12LM-IRA）と $\lambda/4$ 板（Thorlabs 社製、型番：WPLQ05M-4500）を用いていた。反射光測定用の光検出器には Vigo 社製 MCT 光検出器 PVI-3TE-5（時定数： ≤ 20 ns）を使用した。EOM には QUBIG 社製 E0-12.5T3-MIR（共鳴周波数：11.0 ~ 13.8 MHz、AR コーティング：3.0 ~ 4.5 μm ）を用いた。また専用 RF ドライバーである QUBIG 社製 ADU (Analog to Digital Unit) を併せて使用した。反射光測定用の光検出器の出力（反射光の光強度信号）を混合器で EOM の変調信号と混合し、ローパスフィルタを通ることで PDH 用のエラー信号を生成し。

[0083] このエラー信号の高い周波数成分を基にレーザ電流を PID 制御するための出力（PID fast）、低い周波数成分を基にパッシブフィードバックのミラー距離を PID 制御するための出力（PID slow）を Digilock モジュールにて発生させた。PID fast と PID slow をレーザ電流とパッシブフィードバックのミラー距離を変更する piezo 素子にフィードバックし、レーザ周波数を光共振器の共鳴周波数に一致させ、安定化させた。

[0084] 周波数が安定な中赤外光周波数コムと量子カスケードレーザのビート信号を用いてパッシブフィードバックによる周波数安定化の特性評価を行った。パッシブフィードバックを用いた際に測定されたビートの RF スペクトルを図 3A に示す。パッシブフィードバックによりビート線幅が細くなり、強度が向上することが観測された。各パッシブフィードバック条件を詳しく比較するために、ビートの RF スペクトルを繰り返し測定した（RBW：100 kHz、Sweep time：1 ms、測定時間：600 s）。パッシブフィードバックを用いた際のビート線幅のヒストグラムを図 3B に示す。パッシブフィードバックを用いることでビート線幅が細くなっていることがわかる。これからパッシブフィードバックにより QCL を狭帯域化できた。

[0085] パッシブフィードバックによる安定化によって得られる光共振器からの戻り光の強度とエラー信号を図 4 に示す。パッシブフィードバックによる安定

化により、高いS/Nでエラー信号が得られている。一方、図5に示すパッシブフィードバックによる安定化を用いない場合には、レーザ周波数の変動に伴ってエラー信号にノイズが発生し、S/Nが低下することがわかる。エラー信号によってレーザ周波数にフィードバック制御を行うため、高いS/N比でエラー信号の取得が可能できれば、レーザ周波数をより安定に制御できる。

[0086] PDHとパッシブフィードバックによって光共振器の共鳴周波数とレーザ周波数が一致した状態が維持できるかを確認した。図6に光共振器透過光強度の時間変化を示す。レーザ電流を変調すると、FPI (Fabry-Perot interferometer) の透過光特性に応じた共鳴ピークが見られる。パッシブフィードバックのみで安定化した場合、光共振器透過光強度は共鳴ピークの強度の近傍で維持されるものの、高い周波数成分の変動が見られ、常に共鳴状態が維持できているとは言えない。パッシブフィードバックとPDHと組み合わせると、共鳴状態が維持され、高い周波数成分の変動もないことが示された。

[0087] パッシブフィードバックは用いずにPDHによってCRDS用光共振器にレーザを安定化したとき、極めて周波数が安定な中赤外光周波数コムと量子カスケードレーザのビート信号の中心周波数の時間変化を測定した。図7に測定されたビートのRFスペクトルの中心波長の時間変化を示す。PDHによる周波数安定化を用いない場合、ビート信号は±約20 MHzを超えて大きく変動する。一方、PDHによる周波数安定化を行うと、QCLの周波数変動を±10 MHz程度に抑制できることがわかる。また、同時に測定した光共振器 (CRDS cell) の温度の変化から、PDHにより安定化された量子カスケードレーザの周波数変動 (±約10 MHz) は光共振器の共振器長の温度変化に伴う変動に由来すると示唆された。CRDSにてリングダウン信号を取得する際には、CRDS用の光共振器の共振器長によって決まる共鳴周波数にレーザ周波数が一致すればよい。そのため、光共振器の共振器長の温度変化に伴う変動は考慮しなくてよい。

[0088] なお、本明細書で説明した実施形態および実施例では、分析対象として炭素を例示した。本発明はこれに限定されることなく、任意のガス、例えば水素 (重水素であってもよい) を分析対象としてよい。

[0089] また、本明細書で説明した実施形態および実施例では、光共振器に備えられる２枚のミラーでキャビティを構成する例を説明したが、本発明はこれに限定されることなく、３枚以上のミラーでキャビティを構成してもよい。

符号の説明

- [0090]
- １ 炭素同位体分析装置
 - １０ 分光装置
 - １１ 光共振器
 - １２ ミラー
 - １３ ピエゾ素子
 - １５ 光検出器
 - １６ セル
 - ２０ 光発生装置
 - ２１ 光ファイバー
 - ２２ 偏光子
 - ２３ 光源
 - ２４ 検出器
 - ２５ パッシブフィードバック
 - ２５ａ ミラー
 - ２５ｂ 集光レンズ
 - ２６ａ 混合器
 - ２６ｂ ローパスフィルタ
 - ２８ ＰＩＤ制御用サーボ
 - ２９ 光学分離器
 - ３０ 演算装置
 - ４０ 二酸化炭素同位体生成装置
 - ６０ 二酸化炭素同位体導入排出制御装置
 - ６１ａ 導入管
 - ６１ｂ 排出管

6 3 a スリーポート弁

6 3 b 導入弁

6 3 c 排出弁

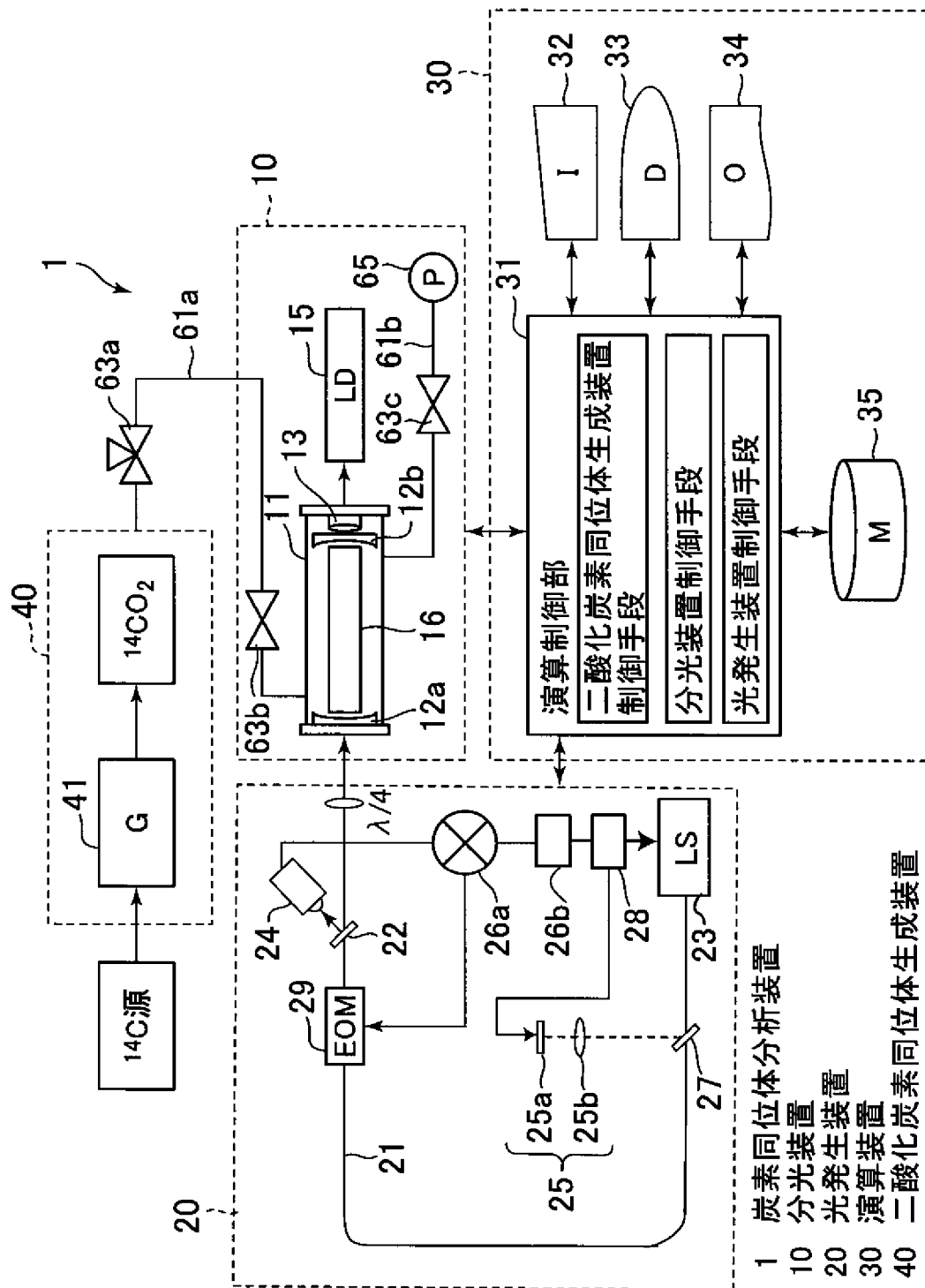
6 5 ポンプ

請求の範囲

- [請求項1] 光源と、
 分析対象のガスが充填され、前記光源から出射する光を受ける光共振器と、
 前記光共振器から出射する光の強度を検出する光検出器と、
 前記光源から出射する光を光学的に前記光源にフィードバックさせることにより、前記光源から出射する光の波長安定化を行うためのパッシブフィードバック部と、
 前記光源から出射する光の周波数を前記光共振器の共振周波数にロックするためのPDHロック部と、
 PDHロック用の第1周波数を有する制御信号を前記光源に出力し、パッシブフィードバック用の第2周波数を有する制御信号を前記パッシブフィードバック部に出力するフィードバック制御部と、を備え、
 前記第1周波数は、前記第2周波数よりも高い、分析装置。
- [請求項2] 前記光源は、量子カスケードレーザである請求項1に記載の分析装置。
- [請求項3] 前記分析対象のガスは、放射性炭素同位体 ^{14}C を含む二酸化炭素同位体である請求項1又は2に記載の分析装置。
- [請求項4] 前記二酸化炭素同位体の吸収波長を有する光は、 $4.5\mu\text{m}$ 帯の光である請求項1～3のいずれか1項に記載の分析装置。
- [請求項5] 前記分光装置は、前記光共振器を冷却する冷却装置をさらに備える請求項1～4のいずれか1項に記載の分析装置。
- [請求項6] 前記分光装置は、前記光共振器を収容する真空装置をさらに備える請求項1～5のいずれか1項に記載の分析装置。
- [請求項7] 前記分光装置は、振動吸収手段をさらに備える請求項1～6のいずれか1項に記載の分析装置。
- [請求項8] 前記放射性炭素同位体 ^{14}C に対する検出感度は、 $0.1\text{dpm}/$

m l 程度である請求項 1 ～ 7 のいずれか 1 項に記載の分析装置。

[図1]



The diagram illustrates the experimental setup for the QCL driver and optoelectronic components. The setup includes a QCL driver, a Toptica rack (Sys DC 110), a DFB-QCL, a Piezo Mirror, a Lens, a 50/50 beam splitter, a DFB-QCL, a 50/50 beam splitter, a $\lambda/2$ waveplate, a Mid-IR Polarizer, a $\lambda/4$ waveplate, a Detector (fast, AC coupled), a short cavity/CRDS cavity, a Lens, a transmission det. (slow, DC coupled), a Buffer amp, an IF out, a PD in, a mixer, an RF gen., an RF HV out, an EOM, and an RF in. The QCL driver provides a 'mod in' signal to the Toptica rack and a 'current out' signal to the DFB-QCL. The Toptica rack provides a 'main out (fast)' signal to the Buffer amp and a 'main in (20MHz BW)' signal to the mixer. The Buffer amp provides an 'IF out' signal to the mixer. The mixer provides an 'RF HV out' signal to the EOM and an 'RF gen.' signal to the RF gen. The RF gen. provides an 'RF in' signal to the EOM. The EOM provides an 'RF out' signal to the Mid-IR Polarizer. The Mid-IR Polarizer provides a signal to the Detector. The Detector provides a 'PD in' signal to the mixer. The PD in also provides a signal to the transmission det. (slow, DC coupled). The transmission det. (slow, DC coupled) provides a signal to the Buffer amp. The Buffer amp provides a signal to the Toptica rack. The Toptica rack provides a signal to the DFB-QCL. The DFB-QCL provides a signal to the 50/50 beam splitter. The 50/50 beam splitter provides a signal to the Piezo Mirror. The Piezo Mirror provides a signal to the Lens. The Lens provides a signal to the DFB-QCL.

[図3]

図 3A

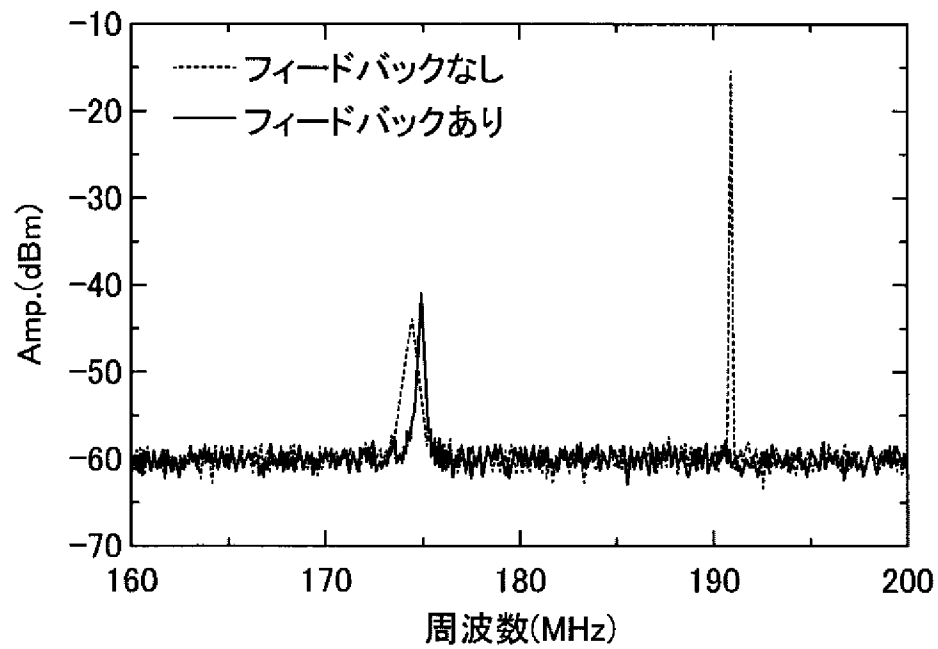
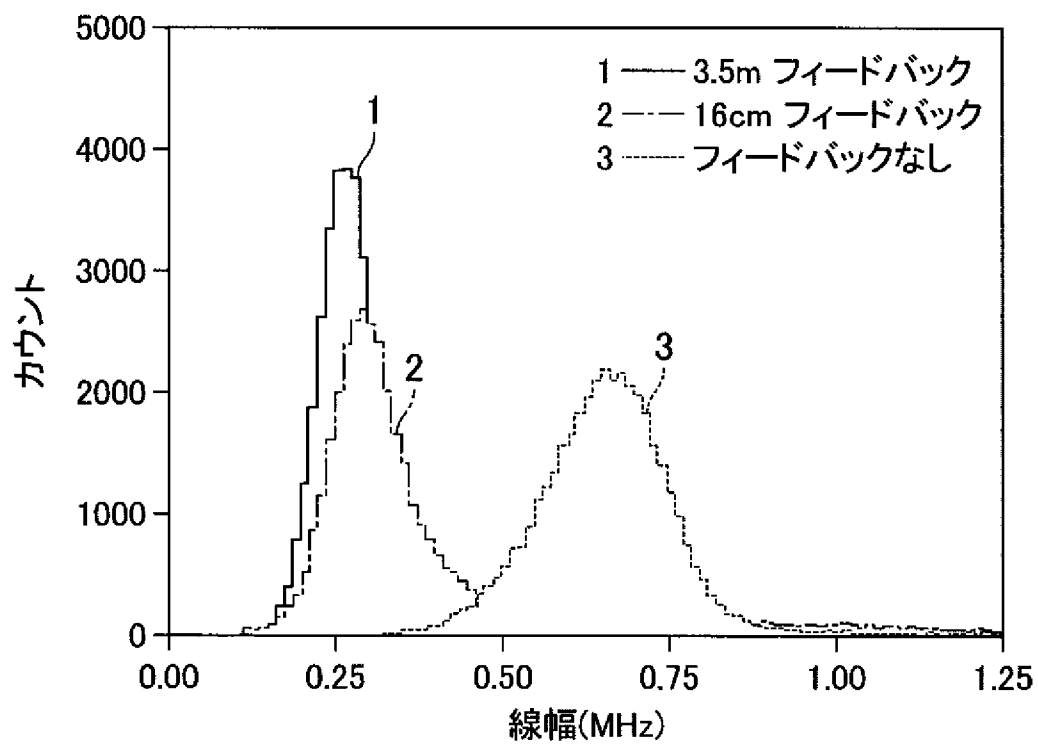
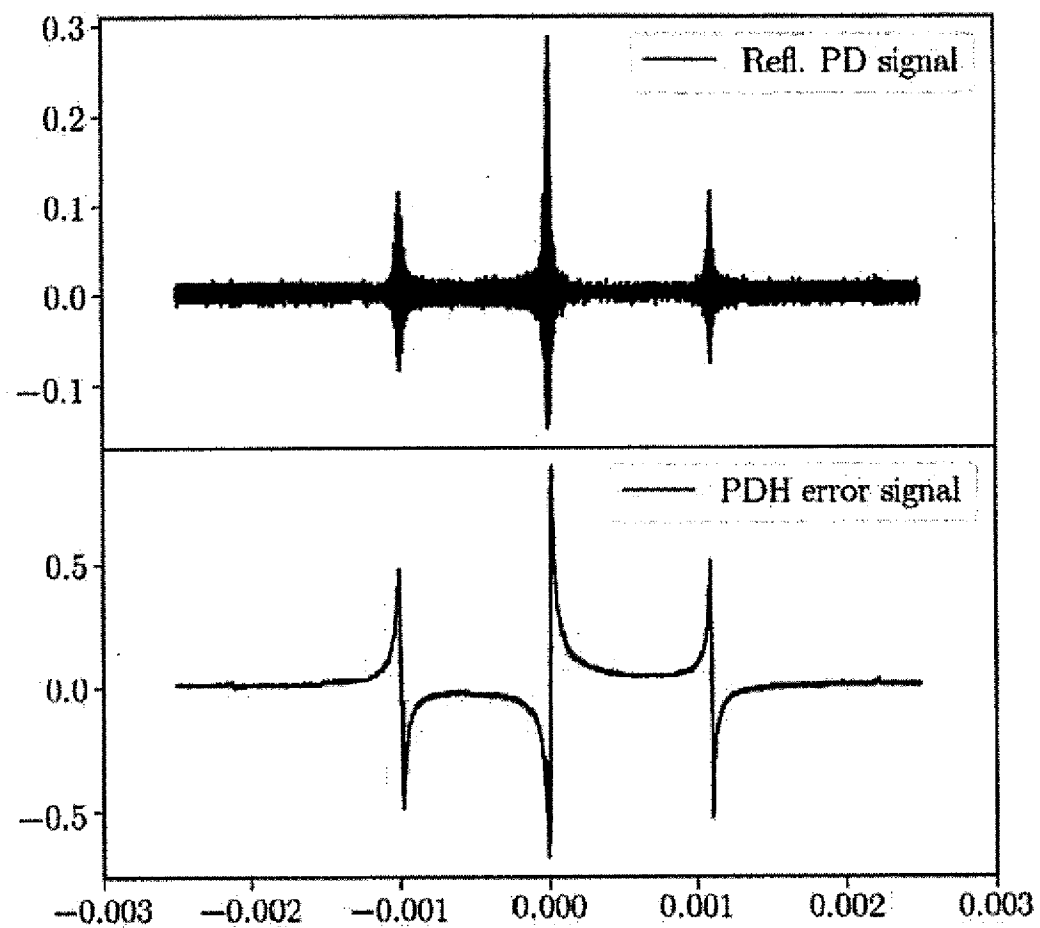


図 3B



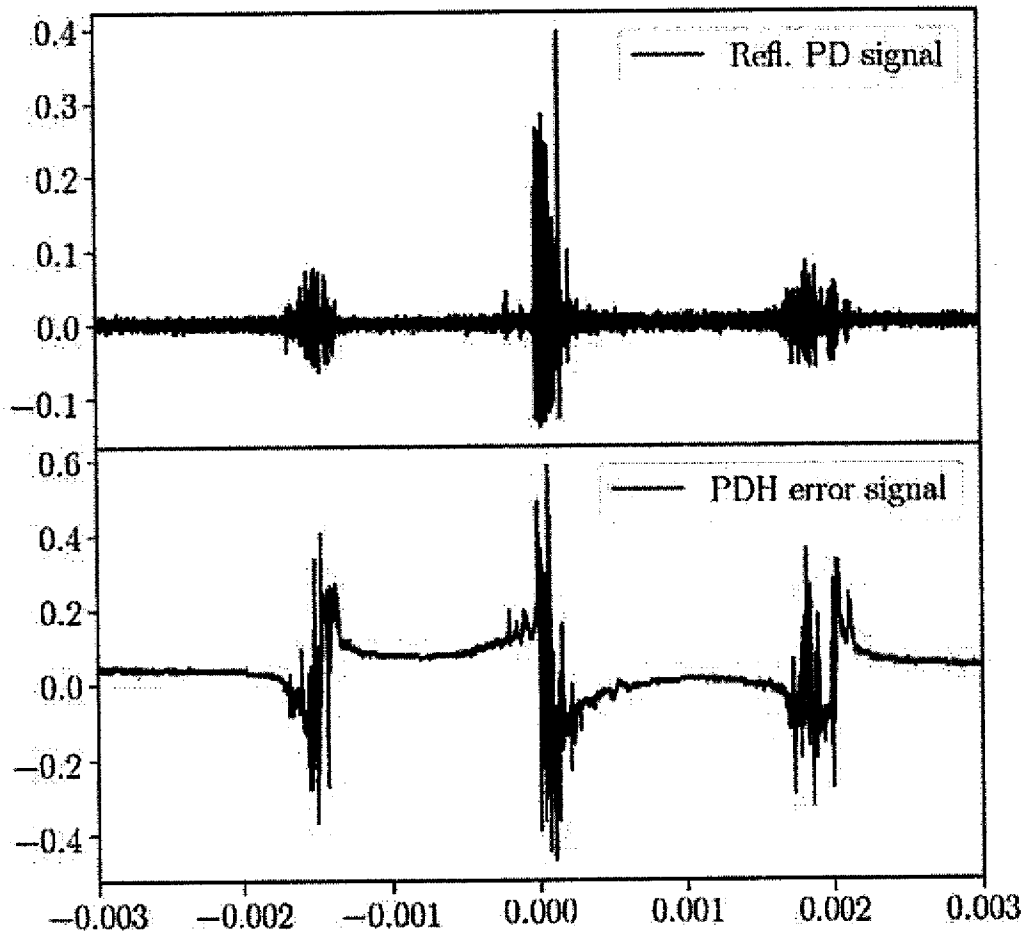
[図4]

Passive feedback On



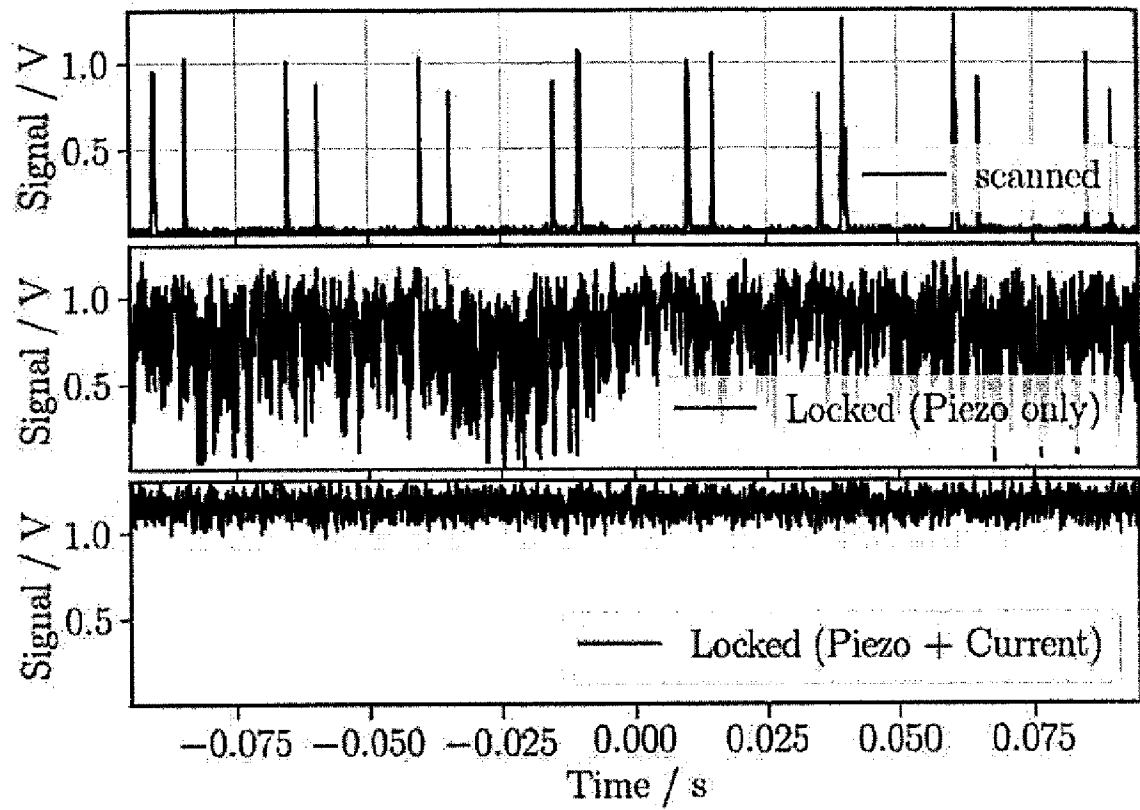
[図5]

Passive feedback Off



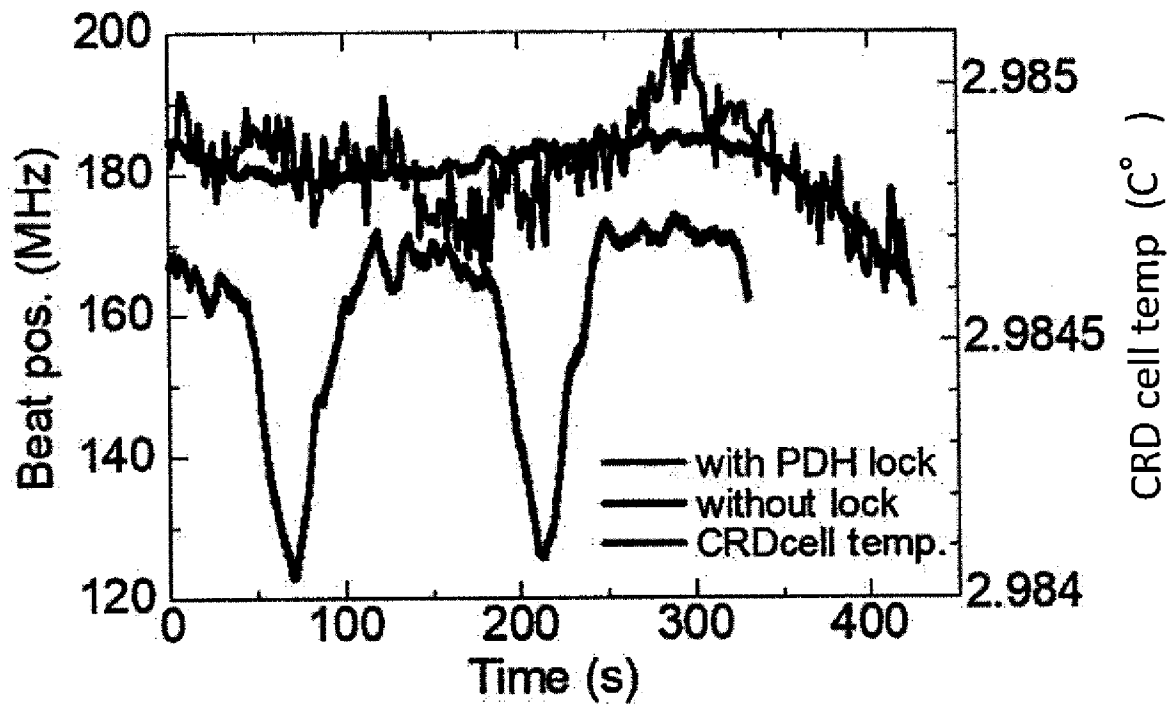
[図6]

PDH-Locking with passive feedback

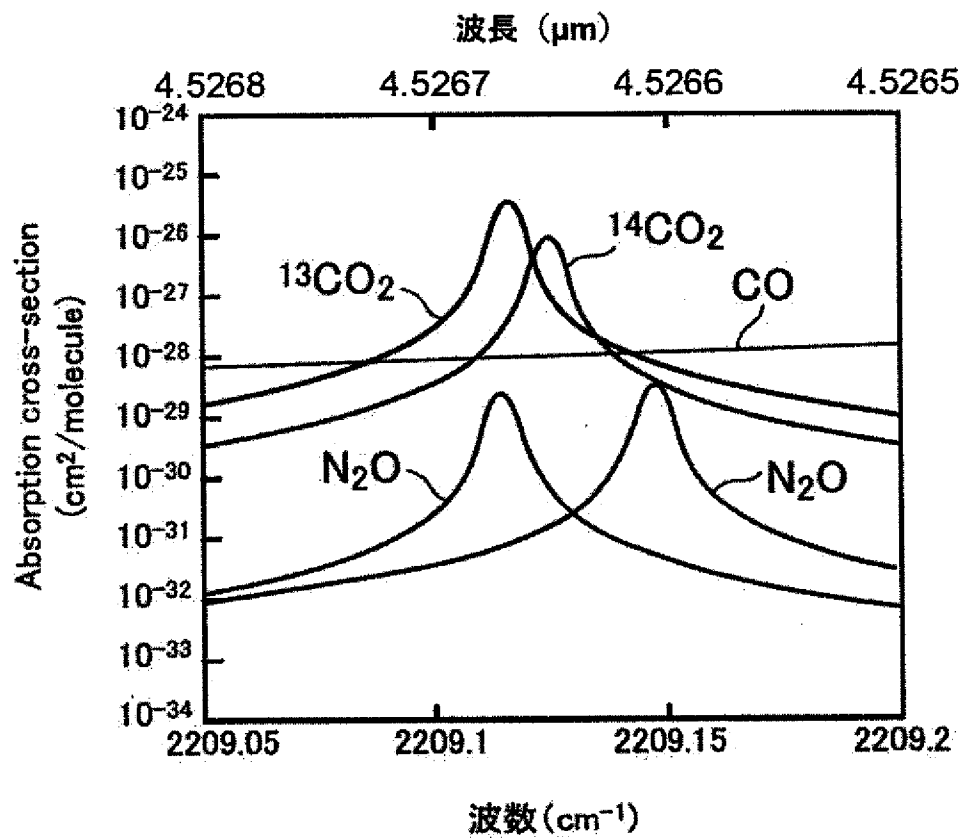


[図7]

Frequency drift of QCL laser



[図8]



[図9]

図 9 A

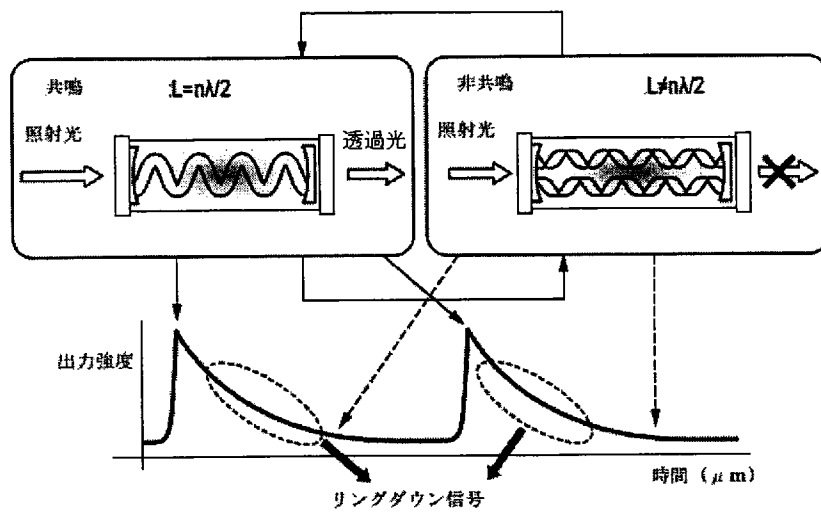
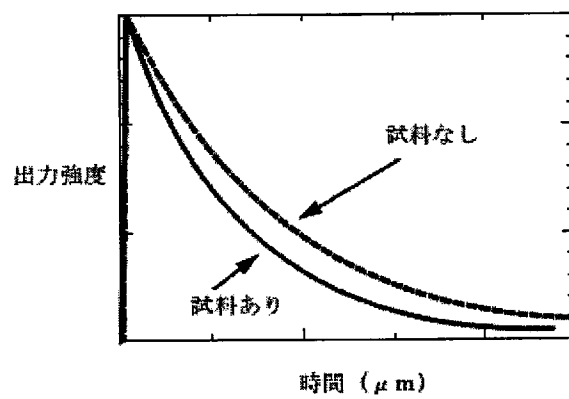
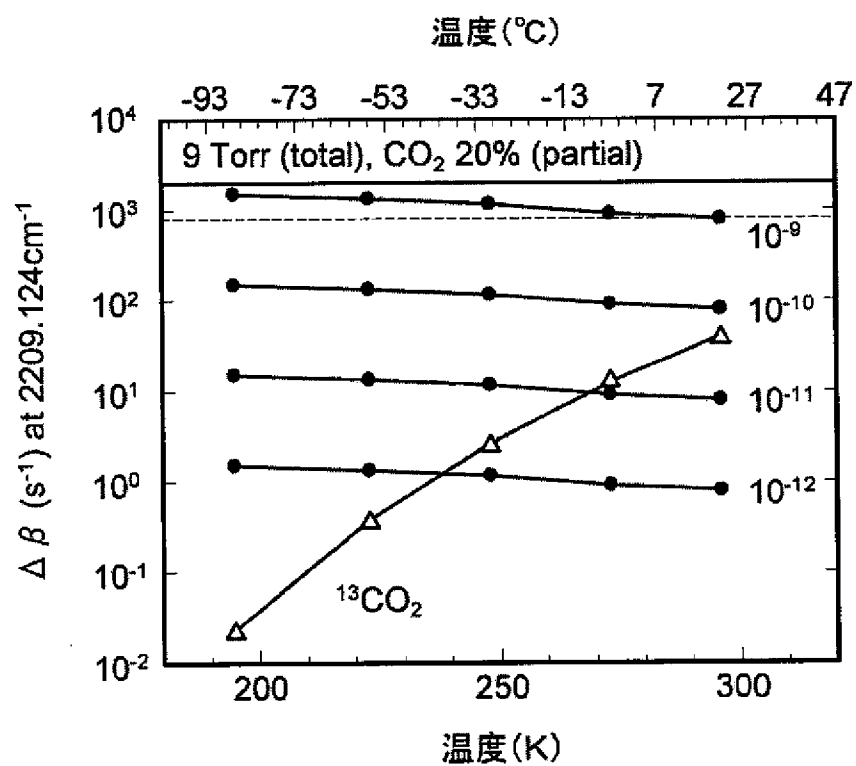


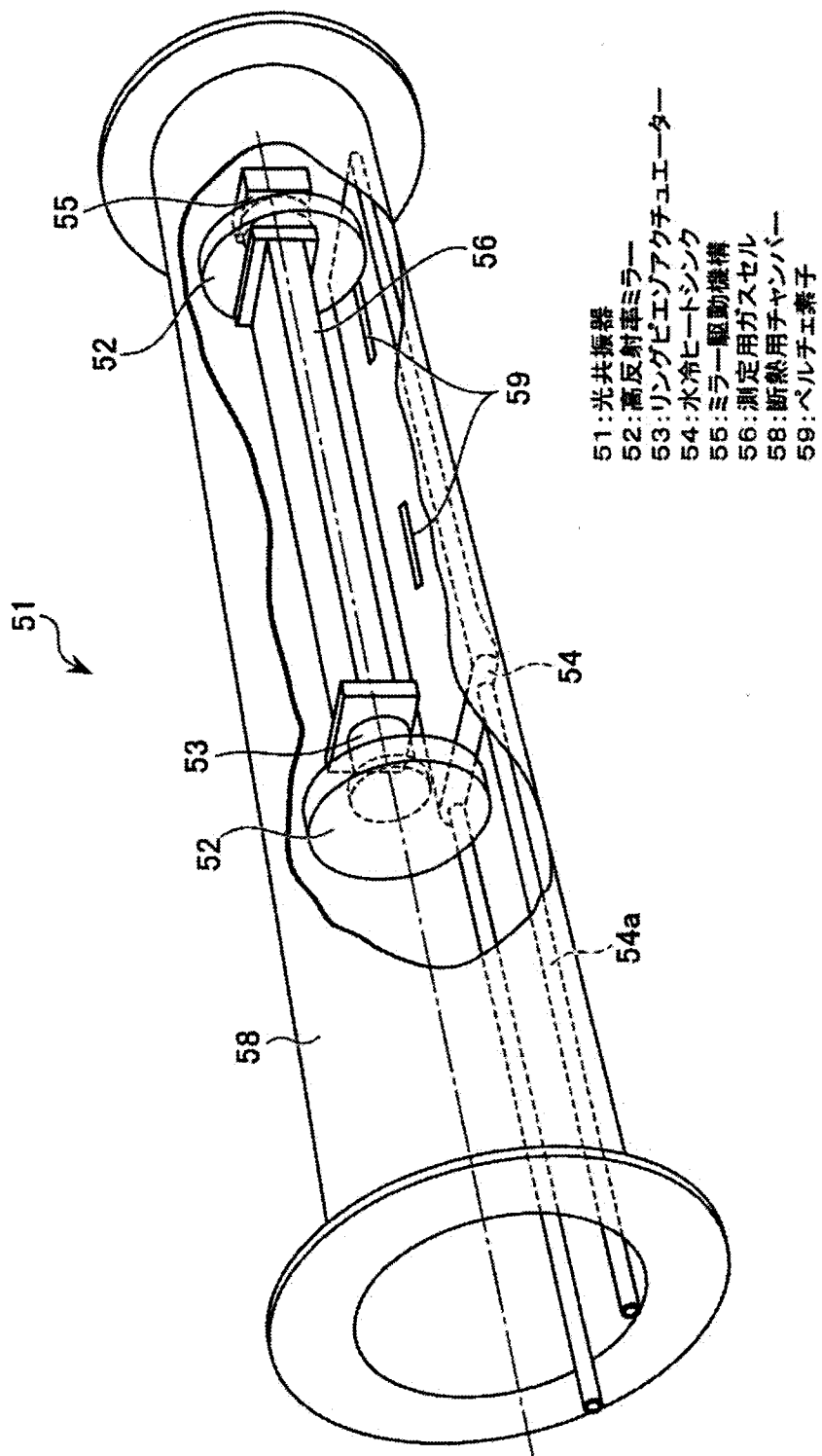
図 9 B



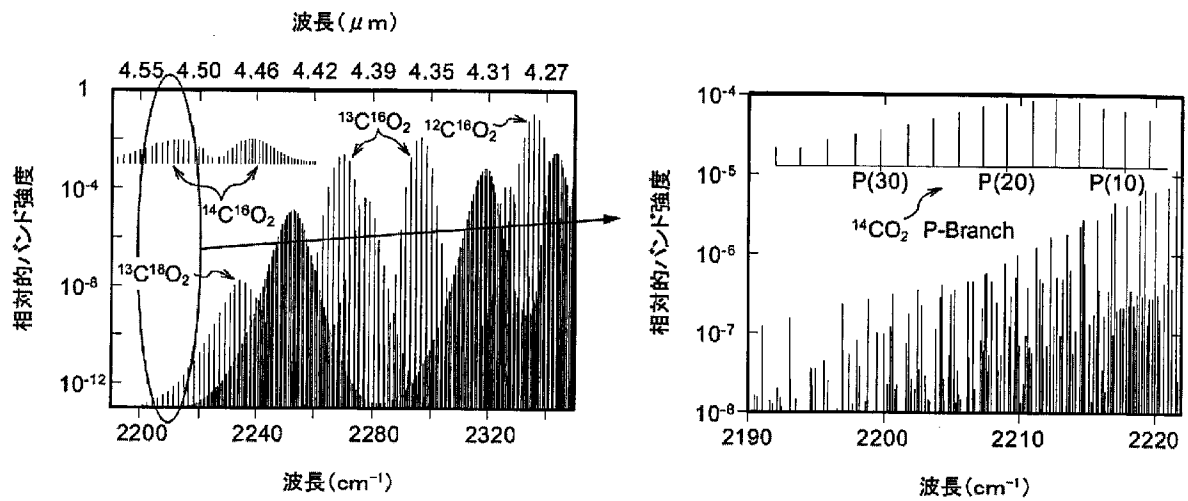
[図10]



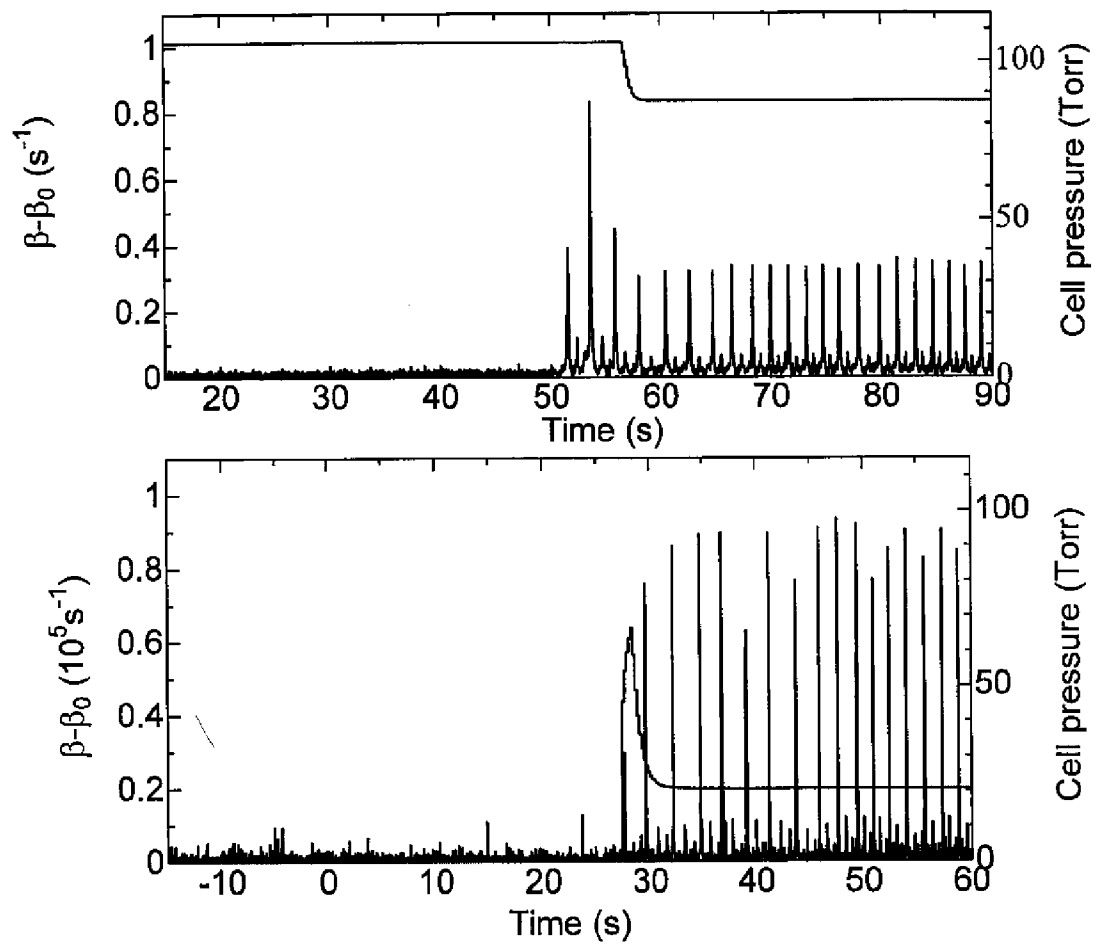
[図11]



[図12]



[図13]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2020/009829

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

G01N 21/3504(2014.01)i; G01N 21/39(2006.01)i; H01S 3/00(2006.01)i; H01S 3/13(2006.01)i

FI: G01N21/3504; G01N21/39; H01S3/00 F; H01S3/13

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)

G01N21/00-21/61, H01S3/00-3/30

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

Published examined utility model applications of Japan	1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan	1971-2020
Registered utility model specifications of Japan	1996-2020
Published registered utility model applications of Japan	1994-2020

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

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), Science Direct, Scitation, IEEE Xplore, ACS PUBLICATIONS, SPIE Digital Library, APS Journals, OSA Publishing, KAKEN

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2018/135619 A1 (SEKISUI MEDICAL CO., LTD.) 26.07.2018 (2018-07-26) paragraphs [0005]-[0006], [0015]-[0051], fig. 1-12	1-8
Y	"Diode Laser Locking and Linewidth Narrowing", TOPTICA PHOTONICS-APPLICATION, Appl-1012, TOPTICA PHOTONICS, 27 January 2012, pp. 1-8, fig. 4, 10	1-8
Y	JP 2012-244182 A (HONEYWELL INTERNATIONAL INC.) 10.12.2012 (2012-12-10) paragraphs [0010]-[0028], fig. 1, 2	1-8



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

28 May 2020 (28.05.2020)

Date of mailing of the international search report

16 June 2020 (16.06.2020)

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/JP2020/009829

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	"An introduction to pound-Drever-Hall laser frequency stabilization", American Journal of Physics, 01 January 2001, vol. 69, no. 1, pp. 79-87, doi:10.1119/1.1286663 "II. A CONCEPTUAL MODEL"	1-8
A	Pound-Drever-Hall-locked, "frequency-stabilized cavity ring-down spectrometer", Review of Scientific Instruments, 16 June 2011, vol. 82, 063107 doi:10.1063/1.3595680, fig. 2	1-8
A	"Frequency-stabilized cavity ring-down spectroscopy", Chemical Physics Letters, 21 March 2012, vol. 536, pp. 1-8, doi:10.1016/j.cplett.2012.03.035, fig. 3	1-8
A	"Long-Term Stable Online Acetylene Detection by a CEAS System with Suppression of Cavity", Sensors, 26 January 2019, vol. 19, no. 3, 508, pp. 1-11, doi:10.3390/s19030508, fig. 3	1-8
A	US 2015/0185141 A1 (IMRA AMERICA, INC.) 02.07.2015 (2015-07-02) fig. 6	1-8
A	CN 105067565 A (TSINGHUA UNIVERSITY) 18.11.2015 (2015-11-18) fig. 1	1-8
A	JP 2003-168841 A (JAPAN SCIENCE AND TECHNOLOGY CORP.) 13.06.2003 (2003-06-13) fig. 7	1-8
A	JP 2018-502289 A (QROMETRIC LIMITED) 25.01.2018 (2018-01-25)	1-8
A	JP 2017-507344 A (CALIFORNIA INSTITUTE OF TECHNOLOGY) 16.03.2017 (2017-03-16)	1-8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2020/009829

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2018/135619 A1	26 Jul. 2018	EP 3572795 A1 paragraphs [0005]- [0009], [0024]- [0081], fig. 1-12 CN 110402384 A	
JP 2012-244182 A	10 Dec. 2012	US 2012/0300198 A1 paragraphs [0013]- [0032], fig. 1, 2 EP 2528174 A2	
US 2015/0185141 A1	02 Jul. 2015	WO 2013/148757 A1 fig. 6 (Family: none)	
CN 105067565 A	18 Nov. 2015	(Family: none)	
JP 2003-168841 A	13 Jun. 2003	US 2017/0268930 A1	
JP 2018-502289 A	25 Jan. 2018	GB 2536187 A WO 2016/087450 A2 EP 3224586 A2 CN 107209113 A	
JP 2017-507344 A	16 Mar. 2017	JP 2017-504824 A US 2015/0236784 A1 US 2015/0236789 A1 US 2017/0012705 A1 WO 2015/160413 A2 WO 2015/163954 A2 EP 3097614 A2 EP 3097615 A2 CN 106471685 A CN 107124910 A	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） G01N 21/3504(2014.01)i; G01N 21/39(2006.01)i; H01S 3/00(2006.01)i; H01S 3/13(2006.01)i FI: G01N21/3504; G01N21/39; H01S3/00 F; H01S3/13														
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）） G01N21/00-21/61, H01S3/00-3/30 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 <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2020年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2020年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2020年</td> </tr> </table> 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), Science Direct, Scitation, IEEE Xplore, ACS PUBLICATIONS, SPIE Digital Library, APS Journals, OSA Publishing, KAKEN			日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2020年	日本国実用新案登録公報	1996-2020年	日本国登録実用新案公報	1994-2020年				
日本国実用新案公報	1922-1996年													
日本国公開実用新案公報	1971-2020年													
日本国実用新案登録公報	1996-2020年													
日本国登録実用新案公報	1994-2020年													
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	WO 2018/135619 A1 (積水メディカル株式会社) 26.07.2018 (2018-07-26) [0005] - [0006]、[0015] - [0051]、図1-図12	1-8												
Y	Diode Laser Locking and Linewidth Narrowing, TOPTICA PHOTONICS-APPLICATION, Appl-1012, TOPTICA PHOTONICS, 2012.01.27, Pages 1-8 Fig. 4, Fig. 10	1-8												
Y	JP 2012-244182 A (ハネウェル・インターナショナル・インコーポレーテッド) 10.12.2012 (2012-12-10) [0010] - [0028]、図1、図2	1-8												
A	An introduction to Pound-Drever-Hall laser frequency stabilization, American Journal of Physics, 2001.01.01, Vol. 69, No. 1, pp. 79-87, doi: 10.1119/1.1286663 "II. A CONCEPTUAL MODEL"	1-8												
A	Pound-Drever-Hall-locked, frequency-stabilized cavity ring-down spectrometer, Review of Scientific Instruments, 2011.06.16, Vol. 82, 063107, doi: 10.1063/1.3595680 FIG. 2	1-8												
☒ 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。														
<table border="0"> <tr> <td>* 引用文献のカテゴリー</td> <td>"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抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</td> </tr> <tr> <td>"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</td> <td>"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</td> </tr> <tr> <td>"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</td> <td>"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</td> </tr> <tr> <td>"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）</td> <td>"G" 同一パテントファミリー文献</td> </tr> <tr> <td>"O" 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</td> <td></td> </tr> <tr> <td>"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</td> <td></td> </tr> </table>			* 引用文献のカテゴリー	"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抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの	"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	"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	"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	"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	"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）	"G" 同一パテントファミリー文献	"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	
* 引用文献のカテゴリー	"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抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの													
"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	"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													
"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	"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													
"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）	"G" 同一パテントファミリー文献													
"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														
国際調査を完了した日 28.05.2020		国際調査報告の発送日 16.06.2020												
名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		権限のある職員（特許庁審査官） 嶋田 行志 2W 8353 電話番号 03-3581-1101 内線 3257												

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
A	Frequency-stabilized cavity ring-down spectroscopy, Chemical Physics Letters, 2012.03.21, Vol. 536, pp. 1-8, doi: 10.1016/j.cplett.2012.03.035 Figure 3	1-8
A	Long-Term Stable Online Acetylene Detection by a CEAS System with Suppression of Cavity, Sensors, 2019.01.26, Vol. 19, No. 3, 508, pp. 1-11, doi: 10.3390/s19030508 Figure 3	1-8
A	US 2015/0185141 A1 (IMRA AMERICA, INC.) 02.07.2015 (2015 - 07 - 02) FIG. 6	1-8
A	CN 105067565 A (TSINGHUA UNIVERSITY) 18.11.2015 (2015 - 11 - 18) FIG. 1	1-8
A	JP 2003-168841 A (科学技術振興事業団) 13.06.2003 (2003 - 06 - 13) 図 7	1-8
A	JP 2018-502289 A (クロメトリック、リミテッド) 25.01.2018 (2018 - 01 - 25)	1-8
A	JP 2017-507344 A (カリフォルニア インスティテュート オブ テクノロジー) 16.03.2017 (2017 - 03 - 16)	1-8

国際調査報告
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2020/009829

引用文献			公表日	パテントファミリー文献			公表日
WO	2018/135619	A1	26.07.2018	EP	3572795	A1	
				[0005]-[0009], [0024]-[0081], FIG. 1-FIG. 12			
				CN	110402384	A	
JP	2012-244182	A	10.12.2012	US	2012/0300198	A1	
				[0013]-[0032], Fig. 1, Fig. 2			
				EP	2528174	A2	
US	2015/0185141	A1	02.07.2015	WO	2013/148757	A1	
				FIG. 6			
CN	105067565	A	18.11.2015	(ファミリーなし)			
JP	2003-168841	A	13.06.2003	(ファミリーなし)			
JP	2018-502289	A	25.01.2018	US	2017/0268930	A1	
				GB	2536187	A	
				WO	2016/087450	A2	
				EP	3224586	A2	
				CN	107209113	A	
JP	2017-507344	A	16.03.2017	JP	2017-504824	A	
				US	2015/0236784	A1	
				US	2015/0236789	A1	
				US	2017/0012705	A1	
				WO	2015/160413	A2	
				WO	2015/163954	A2	
				EP	3097614	A2	
				EP	3097615	A2	
				CN	106471685	A	
				CN	107124910	A	