

(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
2015 年 7 月 2 日(02.07.2015)



(10) 国際公開番号
WO 2015/098018 A1

- (51) 国際特許分類:
A61B 8/14 (2006.01) G01N 29/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2014/006182
- (22) 国際出願日: 2014 年 12 月 11 日(11.12.2014)
- (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 2013-267398 2013 年 12 月 25 日(25.12.2013) JP
- (71) 出願人: オリンパス株式会社 (OLYMPUS CORPORATION) [JP/JP]; 〒1510072 東京都渋谷区幡ヶ谷 2 丁目 4 3 番 2 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 村山 義彰 (MURAYAMA, Yoshiaki); 〒1510072 東京都渋谷区幡ヶ谷 2 丁目 4 3 番 2 号 オリンパス株式会社内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 杉村 憲司 (SUGIMURA, Kenji); 〒1000013 東京都千代田区霞が関三丁目 2 番 1 号 霞が関コモンゲート西館 3 6 階 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA,

BB, BG, BH, 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, 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.

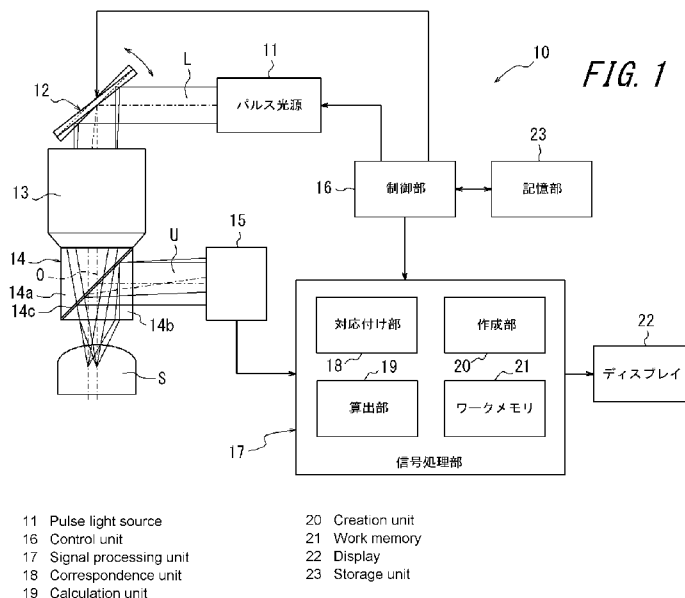
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

- 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: PHOTOACOUSTIC MICROSCOPE

(54) 発明の名称: 光音響顕微鏡



(57) Abstract: A photoacoustic microscope (10) comprises a light source (11), an objective lens (13), an optical scanning unit (12), a photoacoustic detection unit (15), and a calculation unit (19). The light source (11) emits excitation light. The objective lens (13) focuses the excitation light on a specimen. The optical scanning unit (12) scans the specimen with the excitation light. The photoacoustic detection unit (15) detects photoacoustic waves. The calculation unit (19) uses a correlation coefficient to calculate wave deviation due to the change over time in acoustic waves between a reference position and a calculated target position. The calculation unit (19) calculates the depth from the reference position in the calculated target position on the basis of the deviation.

(57) 要約:

[続葉有]

WO 2015/098018 A1



光音響顕微鏡（１０）は光源（１１）と対物レンズ（１３）と光走査部（１２）と音響波検出部（１５）と算出部（１９）とを備える。光源（１１）は励起光を出射する。対物レンズ（１３）は励起光を標本内に集光させる。光走査部（１２）は励起光によって標本を走査させる。音響波検出部（１５）は音響波を検出する。算出部（１９）は基準位置と算出対象位置との光音響波の時間変化による波形のズレを相関係数により算出する。算出部（１９）はズレに基づいて算出対象位置における基準位置からの深さを算出する。

明 細 書

発明の名称： 光音響顕微鏡

関連出願の相互参照

[0001] 本出願は、2013年12月25日に日本国に特許出願された特願2013-267398の優先権を主張するものであり、この先の出願の開示全体をここに参照のために取り込む。

技術分野

[0002] 本発明は、光音響顕微鏡に関するものである。

背景技術

[0003] 光音響波とは、物質に吸収波長域の光を照射した際に生じる熱弾性過程にて発生する弾性波の一種である。そのため、光音響波は、吸収特性をイメージングする手法として注目されている。

[0004] 光音響波を検出信号としてイメージングに適用する光音響顕微鏡では、観察対象物の吸収波長域に合わせたパルス光を励起光として用い、該励起光を対物レンズにより集光して標本内を集光スポットにより走査し、これにより各集光スポット位置で発生する光音響波をトランスデューサ等で検出する手法が用いられている（特許文献1参照）。かかる光音響顕微鏡によると、標本を集光スポットで走査した際に、集光スポット位置に吸収物質が存在すると光音響波が発生するので、その光音響波を検出することにより、標本内の吸収特性をイメージングすることができる。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：特表2011-519281号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] 光音響顕微鏡において、標本の表面から光が到達する光学深度の範囲内では、光の照射から光音響波のトランスデューサへの到達までの時間遅れに基

づいて表面下の吸収物質の深さを算出可能である。しかし、音響波の形状が複雑なため時間遅れの算出精度を上げることが難しい。特に、吸収物質の任意の位置に対する他の位置の相対的深さの精度が求められている一方で、吸収物質の相対的深さを要求される水準の精度で算出することは困難であった。

[0007] 本発明は、かかる観点に鑑みてなされたもので、吸収物質の相対的な深さを高い精度で算出可能な光音響顕微鏡を提供することを目的とするものである。

課題を解決するための手段

[0008] 上記目的を達成する本発明に係る光音響顕微鏡は、
励起光を出射する光源と、
前記励起光を標本内に集光させる対物レンズと、
前記対物レンズによる励起光の集光位置と前記標本との相対位置を変化させる光走査部と、
前記励起光の照射により前記標本から発生される光音響波を検出する音響波検出部と、
前記標本の走査範囲内の任意の位置を基準位置として検出した光音響波の時間変化による波形に対する、前記標本内の前記基準位置以外の算出対象位置において検出した光音響波の時間変化による波形のズレを相関係数により算出し、該ズレに基づいて該算出対象位置における前記基準位置からの深さ情報を算出する算出部とを備える
ことを特徴とするものである。

発明の効果

[0009] 本発明によれば、吸収物質の相対的深さを高い精度で算出可能な光音響顕微鏡を提供することができる。

図面の簡単な説明

[0010] [図1]本発明の一実施形態に係る光音響顕微鏡の要部の概略構成を示す模式図である。

[図2]図1の光音響波検出部において検出される光音響波の強度の、時間変化に対する変化を示すグラフである。

[図3]標本の光音響波の強度分布に対応する画像の一例を示す図である。

[図4]基準位置に対応付けられた出力信号の波形を示すグラフである。

[図5]基準位置における対象期間の時間位置に対する、探索時間範囲の時間位置を説明する図である。

[図6]算出対象位置に対応付けられた出力信号の波形を示すグラフである。

[図7]算出対象位置において抽出される波形の対象期間の複数の時間位置の関係を説明する図である。

[図8]ズレ時間に対する相関係数の変化を示すグラフである。

[図9]励起光の焦点距離に相当する位置近傍における深さ方向の位置に対する光の強度を示すグラフである。

発明を実施するための形態

[0011] 以下、本発明の一実施形態について、図面を参照して説明する。

[0012] 図1は、本発明の一実施形態に係る光音響顕微鏡の要部の構成を示す模式図である。光音響顕微鏡10は、パルス光源11から出射される励起光Lを、光走査部12により偏向して、対物レンズ13により光音響波反射部14を経て標本S内に集光スポットとして照射させる。また、標本Sから発生する光音響波Uは、光音響波反射部14により励起光Lの光路とは異なる方向に反射されて光音響波検出部15により検出される。

[0013] パルス光源11は、例えば、標本Sが生体で、生体内の血管をイメージングする場合、ヘモグロビンの吸収波長の励起光Lを射出する。なお、観察対象は血管に限定するものではなく、メラニン等の内因性物質のイメージングに適用することが可能である。この際、励起光Lは対象となる物質の吸収波長域の光を用いればよい。また、蛍光体や金属ナノ粒子等の外因性物質のイメージングに適用することも可能である。この際、励起光Lは、蛍光体の場合には対象となる蛍光体の吸収波長域の光を、金属ナノ粒子の場合には対象となる金属ナノ粒子の共鳴波長域の光をそれぞれ用いればよい。また、標本

S内に複数の吸収物質が存在する場合には、観察対象物の特徴的な吸収スペクトルのピークの波長の光を用いるのが望ましい。パルス光源11は、制御部16によりパルス光の発光タイミングが制御される。

[0014] 光走査部12は、例えば、2個のガルバノミラーを有し、標本S内を励起光Lの集光スポットにより二次元走査するように、制御部16によりパルス光源11の発光タイミングに同期して駆動制御される。なお、光走査部12は、励起光Lの集光スポットと、標本との相対的な位置関係を変化させることができれば良いため、光走査部12は、標本あるいは、標本を載置するステージ等の位置を変化させる態様であってもよい。

[0015] 対物レンズ13は、焦点距離の異なるものが適宜選択されて装着される。

[0016] 光音響波反射部14は、2個の直角三角プリズム14a、14bを有し、それらの斜面同士が光音響波反射部材14cにより結合されて構成される。光音響波反射部材14cは、励起光Lに対しては透明で、標本S側の直角三角プリズム14bに対しては、音響インピーダンスが異なる部材、例えばシリコンオイル、あるいは空気からなる。直角三角プリズム14bの音響インピーダンスと、光音響波反射部材14cの音響インピーダンスと、の差が所定の関係を満たすので、光音響波Uは、光音響波反射部材14cによって反射される。なお、直角三角プリズム14bの標本S側に、不図示の光音響波レンズを配置してもよい。

[0017] 対物レンズ13および光音響波反射部14を透過した励起光Lは、対物レンズ13の焦点位置に集光する。標本Sは励起光Lの集光スポットと重なるように配置される。標本Sの励起光Lの集光スポット位置から発生する光音響波Uは、直角三角プリズム14bに入射される。そして、光音響波Uは、直角三角プリズム14bと光音響波反射部材14cとの境界面で、励起光Lの光路と異なる方向に反射されて直角三角プリズム14bから光音響波検出部15に射出される。なお、少なくとも対物レンズ13と標本Sとの間、及び直角三角プリズム14bと光音響波検出部15との間には、光音響波Uが伝播し易い水等の光音響波伝達媒質が充填されるのが好ましい。

- [0018] 光音響波検出部 15 は、例えば、光音響波 U を検出するトランスデューサであって、直角三角プリズム 14 b から射出される光音響波 U を検出する。光音響波検出部 15 は、時間変化に対する光音響波 U の強度変化の波形を、出力信号として信号処理部 17 に出力する。
- [0019] 信号処理部 17 は、対応付け部 18、算出部 19、作成部 20、およびワークメモリ 21 を有する。
- [0020] 対応付け部 18 は、制御部 16 による光走査部 12 の駆動に同期して、すなわち標本 S を対物レンズ 13 の光軸 O と直交する平面内で二次元走査する際の励起光 L の照射タイミングに同期して、光音響波検出部 15 から得られる出力信号に基づいて、励起光 L の照射位置と出力信号とを対応付ける。なお、対応付け部 18 は、更に、出力信号の始期、すなわち時間変化に対する光音響波 U の強度変化（図 2 参照）の始期と、を当該照射位置におけるパルス光の出射時期と、を対応付けてもよい。
- [0021] 算出部 19 は、以下に説明するように、基準位置および基準位置以外の算出対象位置における出力信号の相関係数を算出し、当該相関係数に基づいて、算出対象位置における深さを算出する。
- [0022] 基準位置とは、算出対象位置における物質と同様な物質が存在する位置であって、算出対象位置に照射される光と同程度の郷土の光が照射される位置に設定することができる。より具体的には、励起光 L の全照射位置の中で任意に定められる位置に設定することができる。基準位置は、例えば、後述するように、作成部 20 により作成され、ディスプレイ 22 において表示される画像上の任意の位置を観察者がマウスなどのポインティングデバイスを用いて指定することにより、定めてもよい。また、基準位置は、光音響波検出部 15 から得られる出力信号を自動的に分析することで、高い強度を示す位置を基準位置と定めてもよい。なお、深さの算出は、光音響波 U を発生させる吸収物質に対して、可能である。そのため、図 3 に示すように、作成部 20 により作成された画像 IM 内の吸収物質の像の任意の一点を、観察者が基準位置 SP に指定することが好ましい（図 3 参照）。

[0023] 算出部 19 は、基準位置 S P に対応付けられた出力信号において、光音響波 U の出現時期を検出する。出現時期とは、図 4 に示すように、出力信号に対応する波形において、光音響波 U の強度の絶対値が閾値を超える時期である。なお、閾値は、光音響波 U が出現しない状態において生じるホワイトノイズを除外し得る任意の値、例えば一般的にサンプルされるホワイトノイズの振幅の 2 乗平均の 3 倍の値に定めてもよい。

[0024] 算出部 19 は、検出した出現時期に基づいて、基準位置 S P における対象期間の時間位置を決定する。対象期間とは、相関係数の算出のために、出力信号に相当する波形の一部を抽出する期間である。対象期間は、対物レンズ 13 の深度を定めるときに、当該深度を音響速度で除した値以上に、予め定められる。深度は、B e r e k の式の写真撮影時の深度 $\pm \lambda / N A^2$ とする（ λ は励起光 L の波長、N A は対物レンズ 13 の開口数である。）。時間位置とは、時間座標軸における座標であって、特定の時期を示す。対象期間の時間位置は、対象期間の中心が、出現時期から対象期間および探索時間範囲の合計期間の半期の経過時に合致する時期に、定められる。探索時間範囲については、後述する。算出部 19 は、基準位置 S P における対象期間の波形（図 4、符号 “W F_{SP}” 参照）を抽出する。なお、対象期間は、対物レンズ 13 と対応させて、記憶部 23 に保存されていてもよい。

[0025] 算出部 19 は、探索時間範囲の時間位置を決定する。探索時間範囲について、ここで説明する。算出部 19 は、後述するように、基準位置 S P における抽出した波形 W F_{SP} と、算出対象位置 C P（図 3 参照）における波形とを比較する。比較のために、算出対象位置 C P に対応付けられた出力信号からも、多様な時間位置における対象期間内の波形が抽出される。探索時間範囲は、算出対象位置 C P における出力信号の中から、相関係数の算出のために用いる波形を抽出する時間位置の範囲を示す。探索時間範囲の長さは、パルス状の励起光 L の発光周期未満で任意の値、例えば、対物レンズ 13 の上記深度を音響速度で除した値の 2 倍の値に、予め定められる。探索時間範囲の時間位置は、探索時間範囲の中心が基準位置 S P における対象期間の中心と一

致する時期に、定めてもよい（図 5 参照）。なお、探索時間範囲の長さは、記憶部 23 に保存されていてもよい。

[0026] 算出部 19 は、算出対象位置 CP において、まず波形 WF_{CP1} を抽出する。波形 WF_{CP1} の対象期間の始期は探索時間範囲の始期に一致する（図 6 参照）。波形 WF_{CP1} の長さは、波形 WF_{SP} の長さと同様であることが好ましい。算出部 19 は、抽出した基準位置 SP および算出対象位置 CP における対象期間の波形 WF_{SP} 、 WF_{CP1} の相関係数を算出する。算出部 19 は、算出した相関係数をワークメモリ 21 に保存する。

[0027] 算出部 19 は、次に算出対象位置 CP における、対象期間の時間位置を、単位時間 Δt だけ後方にずらした対象期間の波形を抽出する（図 7 参照）。単位時間 Δt は、任意の間隔、例えば、デジタル化した出力信号の最小時間間隔に予め定めてもよい。算出部 19 は、基準位置 SP における波形と、新たに抽出した算出対象位置 CP における対象期間の波形との相関係数を算出する。算出部 19 は、算出した相関係数をワークメモリ 21 に保存する。なお、単位時間 Δt は、記憶部 23 に保存されていてもよい。

[0028] 算出部 19 は、以後、対象期間の終期が探索時間範囲の終期に一致する（図 7 符合 E 参照）まで、算出対象位置 CP における対象期間の時間位置を変位させながら、算出対象位置 CP における対象期間の波形の抽出、および新たに抽出した波形を用いて基準位置 SP における波形との相関係数の算出、および相関係数の保存を繰り返す。

[0029] 算出部 19 は、ワークメモリ 21 に保存された、探索時間範囲内の多数の時間位置それぞれにおける相関係数を読出す。なお、相関係数は、(1) 式で表わされる関数であり、図 8 に示すような曲線を描くことが一般的である。

[0030] [数1]

$$R(x, y, \tau) = \frac{\sum_{t=t1}^{t2} [a(x_b, y_b, t) - a_{ave,b}] \times [a(x, y, t - \tau) - a_{ave}]}{\sqrt{\sum_{t=t1}^{t2} [a(x_b, y_b, t) - a_{ave,b}]^2} \times \sqrt{\sum_{t=t1}^{t2} [a(x, y, t - \tau) - a_{ave}]^2}} \quad (1)$$

- [0031] (1) 式において、 $R(x, y, \tau)$ は、算出対象位置 CP (座標 (x, y)) において、時間位置を τ とする対象期間の波形と、基準位置 SP (座標 (x_b, y_b)) における対象期間の波形との相関係数である。また、 $a(x_b, y_b, t)$ は、時期 t における基準位置 SP (座標 (x_b, y_b)) における振幅である。 $a(x, y, t - \tau)$ は、基準位置 SP の対象期間の時間位置に対して、時間 τ ずらした時間位置を対象期間とする算出対象位置 CP における振幅である。 t_1 は基準位置 SP における対象期間の始期であり、 t_2 は基準位置 SP における対象期間の終期である。 $a_{ave,b}$ は、基準位置 SP の振幅の平均値である。 $a_{ave,c}$ は、算出対象位置 CP の振幅の平均値である。
- [0032] 算出部 19 は、読出した中で最大の相関係数の、算出対象位置 CP における対象期間の時間位置と、基準位置 SP の対象期間の時間位置との差分を算出して、その差分をズレ時間 $\tau_{\max(x, y)}$ とする。算出部 19 は、検出したズレ時間 $\tau_{\max(x, y)}$ に音響速度を乗じることにより、算出対象位置 CP における、基準位置 SP に対する算出対象位置 CP の相対的深さを算出する。算出部 19 は、他の算出対象位置 CP において、同様に、基準位置 SP に対する相対的深さを算出する。
- [0033] 算出部 19 は、基準位置 SP に対応付けられた出力信号の振幅の絶対値が最大となる時間位置を検出する。算出部 19 は、当該時間位置、パルス光の出射時期、並びに、光音響波検出部 15 から標本表面までの距離に基づいて基準位置 SP の吸収物質の深さを算出する。なお、光音響波検出部 15 から標本表面までの距離については、光音響波検出部 15 から標本表面に向けて信号を出射して、標本表面からの戻り光の光音響波検出部 15 への到達時刻から算出してもよい。
- [0034] 算出部 19 は、各算出対象位置 CP の相対的深さに、基準位置 SP の深さを加えることにより、各算出対象位置 CP の深さを算出する。算出部 19 は、算出した深さを各算出対象位置 CP に対応付けて、ワークメモリ 21 に記憶させる。
- [0035] 作成部 20 は、励起光 L の各照射位置にそれぞれ対応付けられた出力信号

において、振幅の絶対値の最大値と、当該最大値が光音響波検出部 15 に検出される時間位置とを検出する。作成部 20 は、各照射位置における振幅の絶対値の最大値に応じた値を、各照射位置における輝度値として算出する。すなわち、作成部 20 は、励起光 L の集光位置の標本に対する相対的な変化量によって特定される照射位置および検出された光音響波 U、すなわち出力信号によって標本 S の光音響波 U の強度分布に対応する画像 I M（図 3 参照）を作成する。前述のように、基準位置 S P を指定させるために、作成部 20 は、後述する補正前の画像 I M をディスプレイ 22 に送信し、表示させる。

[0036] ただし、作成部 20 は、最大値が光音響波検出部 15 に検出される時間位置が、対物レンズ 13 の焦点位置を中心に、 λ / NA^2 の深度の 2 倍の深度に相当する時間範囲内にある照射位置のみに対して、輝度値の算出を行う。すなわち、作成部 20 は、対物レンズ 13 の焦点深度の 2 倍の範囲内に存在する吸収物質のみを画像化する。

[0037] 作成部 20 は、算出部 19 が算出した基準位置 S P および算出対象位置 C P の深さに基づいて、光音響波 U の強度分布に相当する画像 I M の輝度を補正する。光音響波 U の振幅は吸収物質に照射する光の強度に応じて変化する。光の強度は、図 9 に示すように、対物レンズ 13 の焦点位置において最大であり、焦点位置からの距離に応じて低下する。したがって、任意の吸収物質の光音響波 U の強度は、焦点位置から距離に応じて低下する。そこで、作成部 20 は、どの深さに存在する吸収物質に対しても、同じ強度の光が照射された場合の光音響波 U に基づく画像 I M となるように補正する。

[0038] 焦点位置からの距離に対する光の強度は、励起光 L および標本 S の組合せに固有の P S F（点拡がり関数）によって算出可能である。そこで、作成部 20 は、補正のために、基準位置 S P および各算出対象位置 C P の深さ（符号“D”参照）と深さ方向における焦点位置との差分に対応する光の強度（符号“L I”参照）を、予め記憶した P S F から読出す。作成部 20 は、焦点位置における光の強度を、読出した光の強度で除した補正係数を算出す

る。作成部20は、基準位置SPおよび各算出対象位置CPにおける輝度値に補正係数を乗じることにより、補正を実行する。

[0039] または、任意の標本S内の全ての吸収物質の輝度値を特定に値に変換する補正をしてもよい。光音響顕微鏡10による、観察対象となる吸収物質は、標本Sの表面化の毛細血管などのように、任意に標本Sに対して単一の種類の吸収物質が観察対象となることがある。それゆえ、同じ強度の光に対して同じ強度の光音響波Uを発生すると仮定可能だからである。

[0040] なお、作成部20は、対物レンズ13の焦点位置から λ / NA^2 の深度の範囲内、特に収差を考慮して深度の2倍の範囲内に存在する吸収物質に対してのみ、上述の輝度値の補正を行う。作成部20は、輝度値の補正を行った画像IMをディスプレイ22に出力し、表示させる。

[0041] 制御部16は、光音響顕微鏡10の全体の動作を制御する。制御部16には、記憶部23が接続される。記憶部23には、必要に応じて制御部16による動作プログラム等が記憶される。なお、記憶部237は、制御部16の内蔵メモリであってもよい。

[0042] 以上のような本実施形態に係る光音響顕微鏡によれば、相関係数に基づいて、基準位置SPにおける光音響波Uに対する、算出対象位置CPの光音響波Uの光音響波検出部15への到達時間のズレを高い精度で算出可能である。高精度の到達時間のズレと吸収物質の深さには相関があるので、本実施形態では、到達時間のズレに基づいて、吸収物質の相対的な深さを高い精度で算出可能である。

[0043] また、本実施形態の光音響顕微鏡によれば、吸収物質の深さに基づいて画像IMを補正するので、深さの違いによる輝度の違いにより、同じ種類の吸収物質を異なる種類の吸収物質と誤認することを抑制可能である。

[0044] また、本実施形態の光音響顕微鏡によれば、深さに基づく画像IMを、PSFに基づいて補正するので、深さによらず同じ強度の光を照射した状態における光音響波Uを画像化可能である。したがって、観察者にとっては、標本Sの状態をより適切に把握可能となる。

[0045] また、本実施形態の光音響顕微鏡によれば、深さによらず輝度を一定の値に合わせる補正を行うので、同じ種類の吸収物質を異なる種類の吸収物質と誤認することを抑制可能である。また、深さによらず補正を行うので、高負荷の画像処理が不要である。

[0046] また、本実施形態の光音響顕微鏡によれば、対物レンズ 1 3 の深度の 2 倍の範囲内に存在する吸収物質を画像化するので、焦点距離相当の位置近傍の領域に存在する吸収物質を視認可能となる。なお、当該範囲外の吸収物質の画像化は、対物レンズ 1 3 の焦点位置を調整することにより実行可能である。

[0047] また、本実施形態の光音響顕微鏡によれば、対物レンズ 1 3 の深度の範囲内に存在する吸収物質の画像 I M の輝度を補正するので、深さ方向の位置が近い吸収物質を同等の輝度で表示可能となる。したがって、観察者は、焦点距離相当の位置から比較的近い吸収物質の群と、焦点位置から比較的離れた吸収物質の群を区分けして視認可能となる。

[0048] また、本実施形態の光音響顕微鏡によれば、対象期間が、対物レンズ 1 3 の深度を音響速度で除した値以上に定められるので、波形の類似性を高く反映させた相関係数を算出可能である。結果として、相対的な深さを高精度で算出可能となる。

[0049] また本実施形態の光音響顕微鏡によれば、基準位置 S P における対象期間の中心位置が、光音響波 U の出現時期から、対象期間および探索時間範囲の合計期間の半期の経過時に定められるので、算出対象位置 C P における対象期間を基準位置 S P における光音響波 U の出現時期以後に設定可能となる。したがって、光音響波 U の出現前に無駄に相関係数を算出する負担の発生を抑止可能である。

[0050] 本発明を諸図面や実施形態に基づき説明してきたが、当業者であれば本開示に基づき種々の変形や修正を行うことが容易であることに注意されたい。従って、これらの変形や修正は本発明の範囲に含まれることに留意されたい。

符号の説明

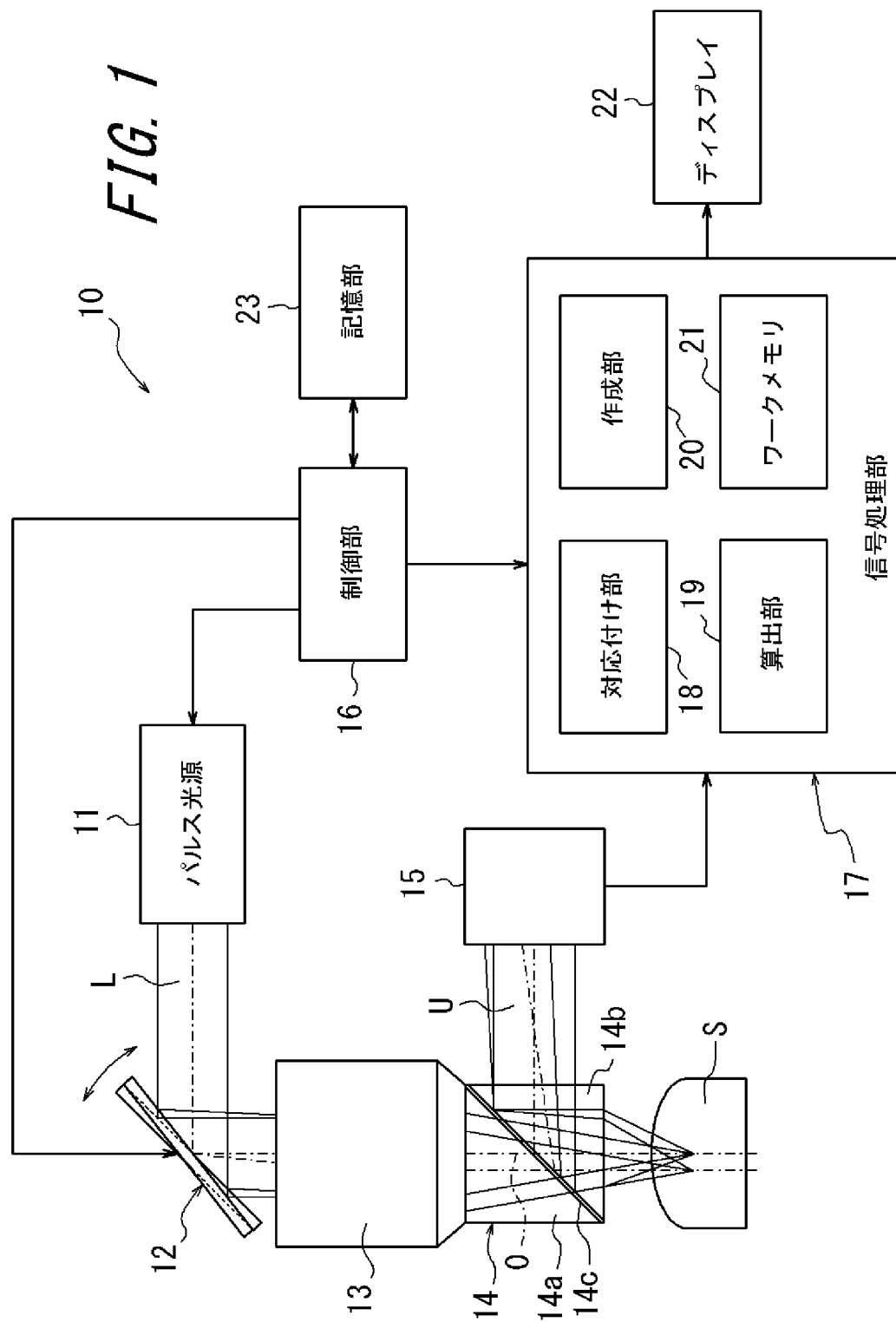
- [0051] 1 0 超音波顕微鏡
- 1 1 パルス光源
- 1 2 光走査部
- 1 3 対物レンズ
- 1 4 超音波反射部
- 1 4 a、1 4 b 直角三角プリズム
- 1 4 c 超音波反射部材
- 1 5 超音波検出部
- 1 6 制御部
- 1 7 信号処理部
- 1 8 対応付け部
- 1 9 算出部
- 2 0 作成部
- 2 1 ワークメモリ
- 2 2 ディスプレイ
- 2 3 記憶部
- A M 吸収物質の像
- C P 算出対象位置
- I M 画像
- L 励起光
- O 光軸
- S 標本
- S P 基準位置
- U 超音波
- W F_{SP} 基準位置における対象期間の波形
- W F_{CP1} 算出対象位置における対象期間の波形

請求の範囲

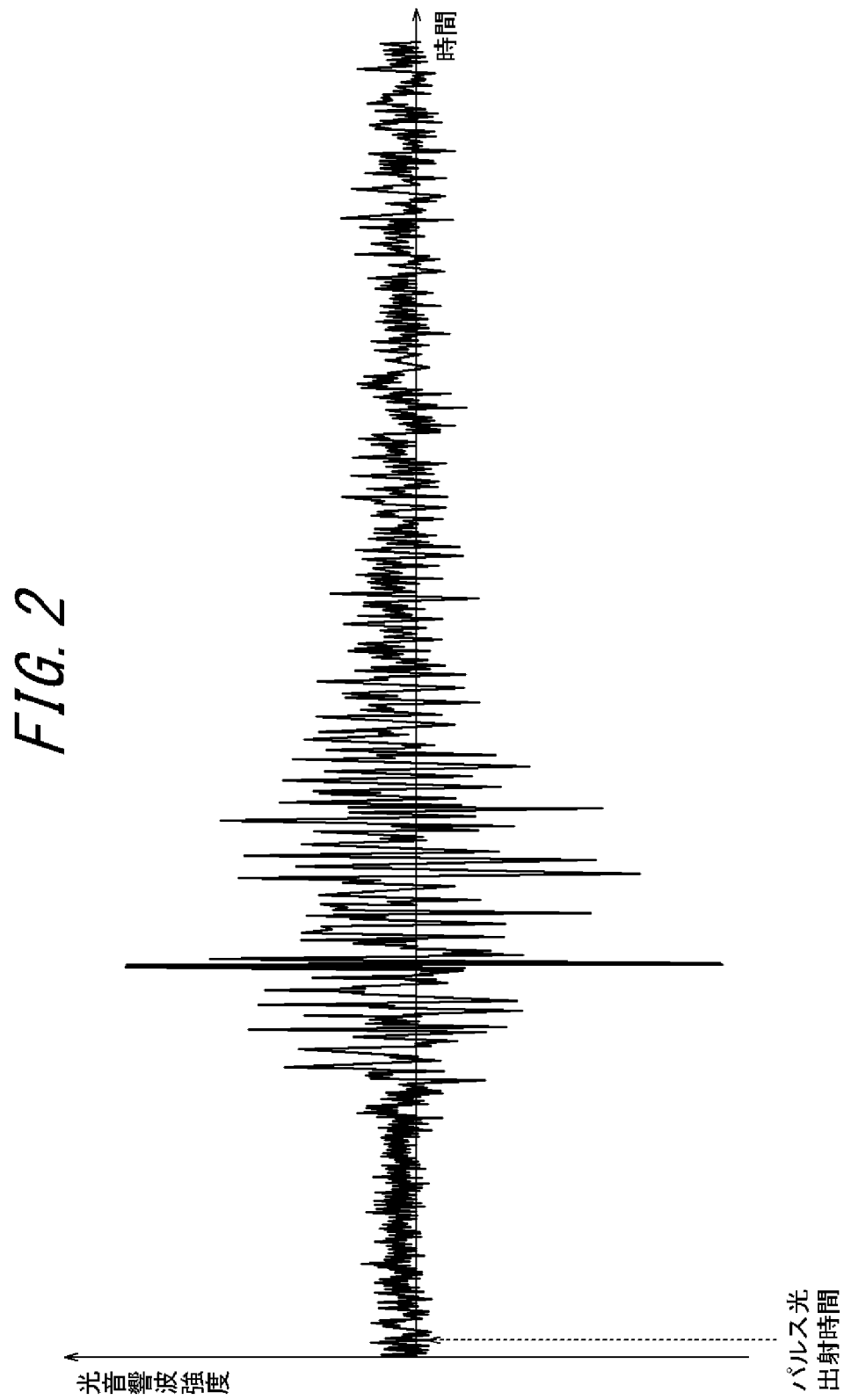
- [請求項1] 励起光を出射する光源と、
前記励起光を標本内に集光させる対物レンズと、
前記対物レンズによる励起光の集光位置と前記標本との相対位置を変化させる光走査部と、
前記励起光の照射により前記標本から発生される光音響波を検出する音響波検出部と、
前記標本の走査範囲内の任意の位置を基準位置として検出した光音響波の時間変化による波形に対する、前記標本内の前記基準位置以外の算出対象位置において検出した光音響波の時間変化による波形のズレを相関係数により算出し、該ズレに基づいて該算出対象位置における前記基準位置からの深さを算出する算出部と、
とを備える
ことを特徴とする光音響顕微鏡。
- [請求項2] 請求項1に記載の光音響顕微鏡であって、前記音響波検出部が検出した光音響波と前記光走査部による前記励起光の集光位置の標本に対する相対的な変化量との複数の組合わせに基づいて、前記標本の光音響波の分布に対応する画像を作成する作成部を、更に備えることを特徴とする光音響顕微鏡。
- [請求項3] 請求項2に記載の光音響顕微鏡であって、前記作成部は、前記深さに基づいて、前記画像を補正することを特徴とする光音響顕微鏡。
- [請求項4] 請求項3に記載の光音響顕微鏡であって、前記作成部は、前記対物レンズの集光位置から光軸に沿って前記深さに基づいて変位させた位置における点拡がり関数に基づいて、前記画像を補正することを特徴とする光音響顕微鏡。
- [請求項5] 請求項2に記載の光音響顕微鏡であって、前記作成部は、前記標本内の吸収物質における光音響波の強度を一定の値に変換することを特徴とする光音響顕微鏡。

- [請求項6] 請求項2から5のいずれか1項に記載の光音響顕微鏡であって、前記作成部は、前記深さに基づいて、前記標本の中で、前記対物レンズの深度の2倍以内の範囲内に存在する吸収物質の、光音響波の分布に対応する前記画像を作成することを特徴とする光音響顕微鏡。
- [請求項7] 請求項3または4に記載の光音響顕微鏡であって、前記作成部は、前記深さに基づいて、前記対物レンズの深度の2倍以内の範囲内に存在する吸収物質に関して、前記画像を補正することを特徴とする光音響顕微鏡。
- [請求項8] 請求項1から7のいずれか1項に記載の光音響顕微鏡であって、前記算出部は、前記対物レンズの深度の2倍以内の範囲内にて、相関係数を算出することを特徴とする光音響顕微鏡。
- [請求項9] 請求項1から8のいずれか1項に記載の光音響顕微鏡であって、前記算出部は、
前記基準位置における時間位置が定められた対象期間の前記光音響波の波形と、前記算出対象位置における前記対象期間の前記光音響波の波形との相関係数を、前記算出対象位置の前記対象期間の時間位置を所定の探索時間範囲の中で変位させながら、算出し、最大の相関係数になる前記対象期間の前記探索時間範囲内における時間位置に基づいて、前記算出対象位置における前記深さを算出することを特徴とする光音響顕微鏡。
- [請求項10] 請求項9に記載の光音響顕微鏡であって、前記対象期間が、前記対物レンズの深度を音響速度で除した値以上であることを特徴とする光音響顕微鏡。
- [請求項11] 請求項9または10に記載の光音響顕微鏡であって、前記基準位置における前記対象期間の中心の時間位置が、前記光音響波の出現時期から、前記対象期間および前記探索時間範囲の合計期間の半期の経過時であることを特徴とする光音響顕微鏡。

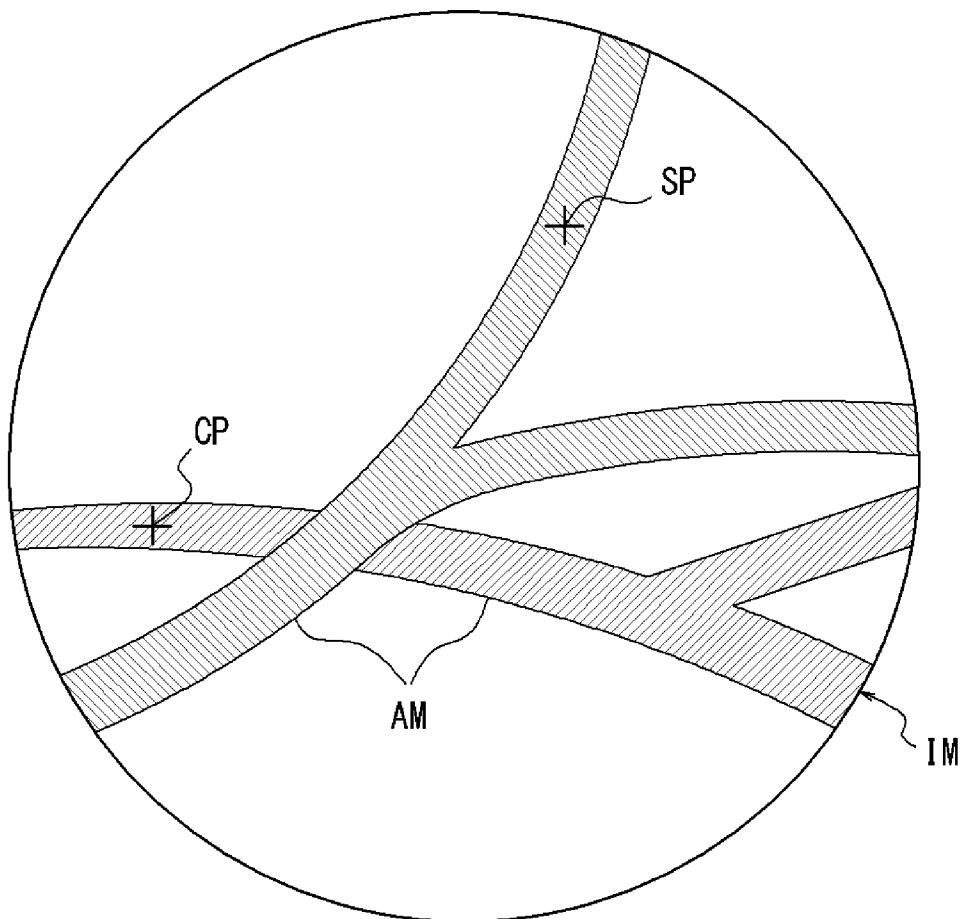
[図1]



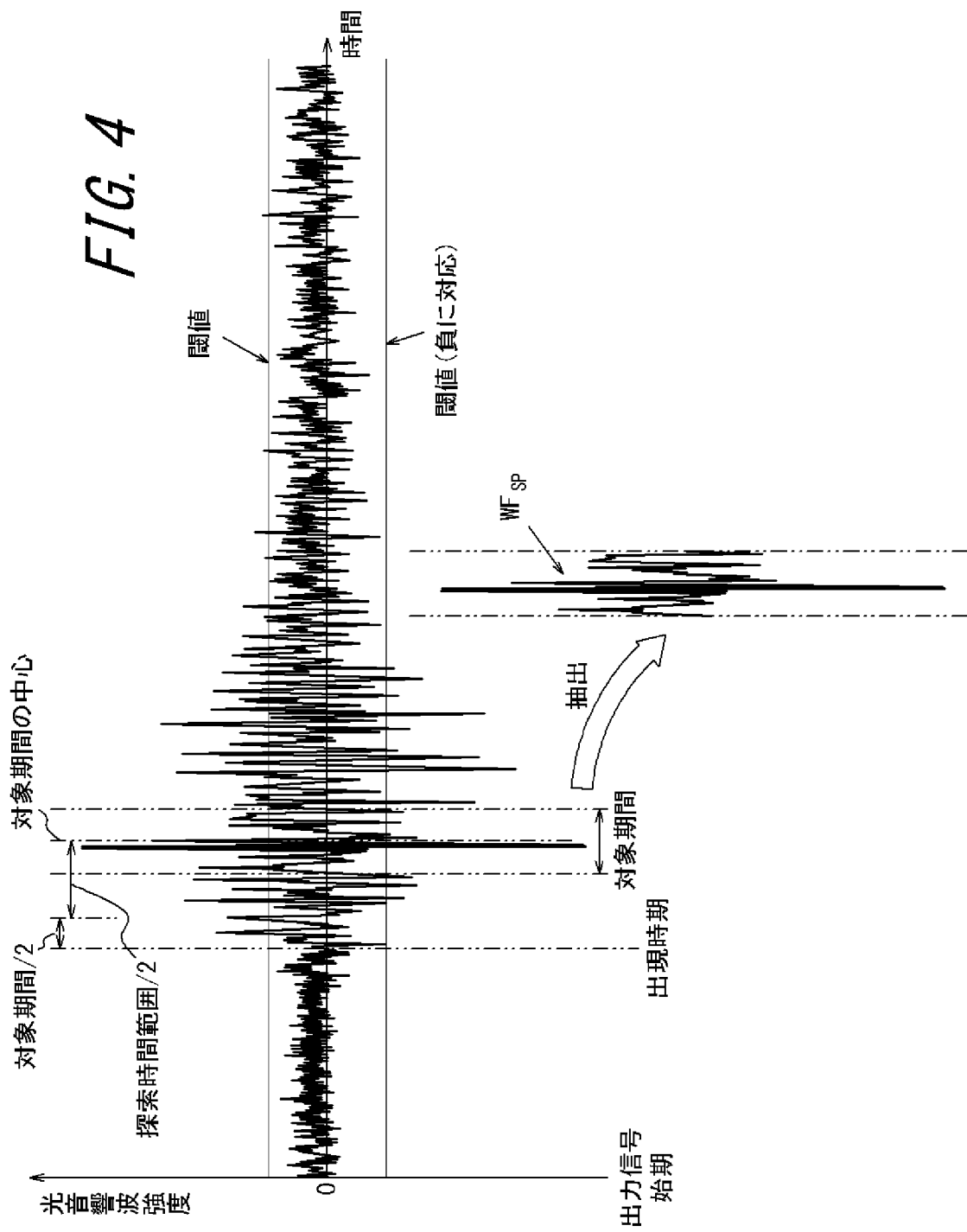
[図2]



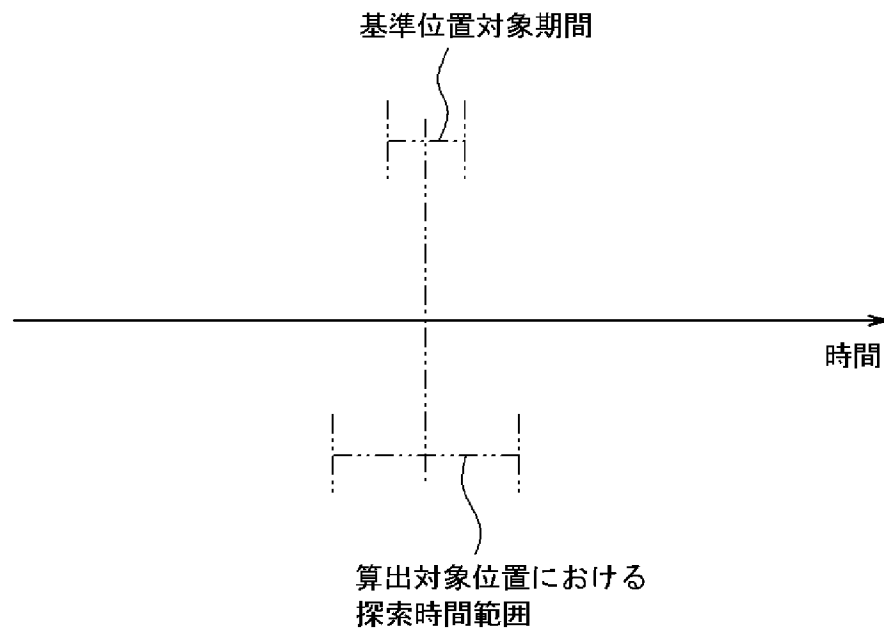
[図3]

FIG. 3

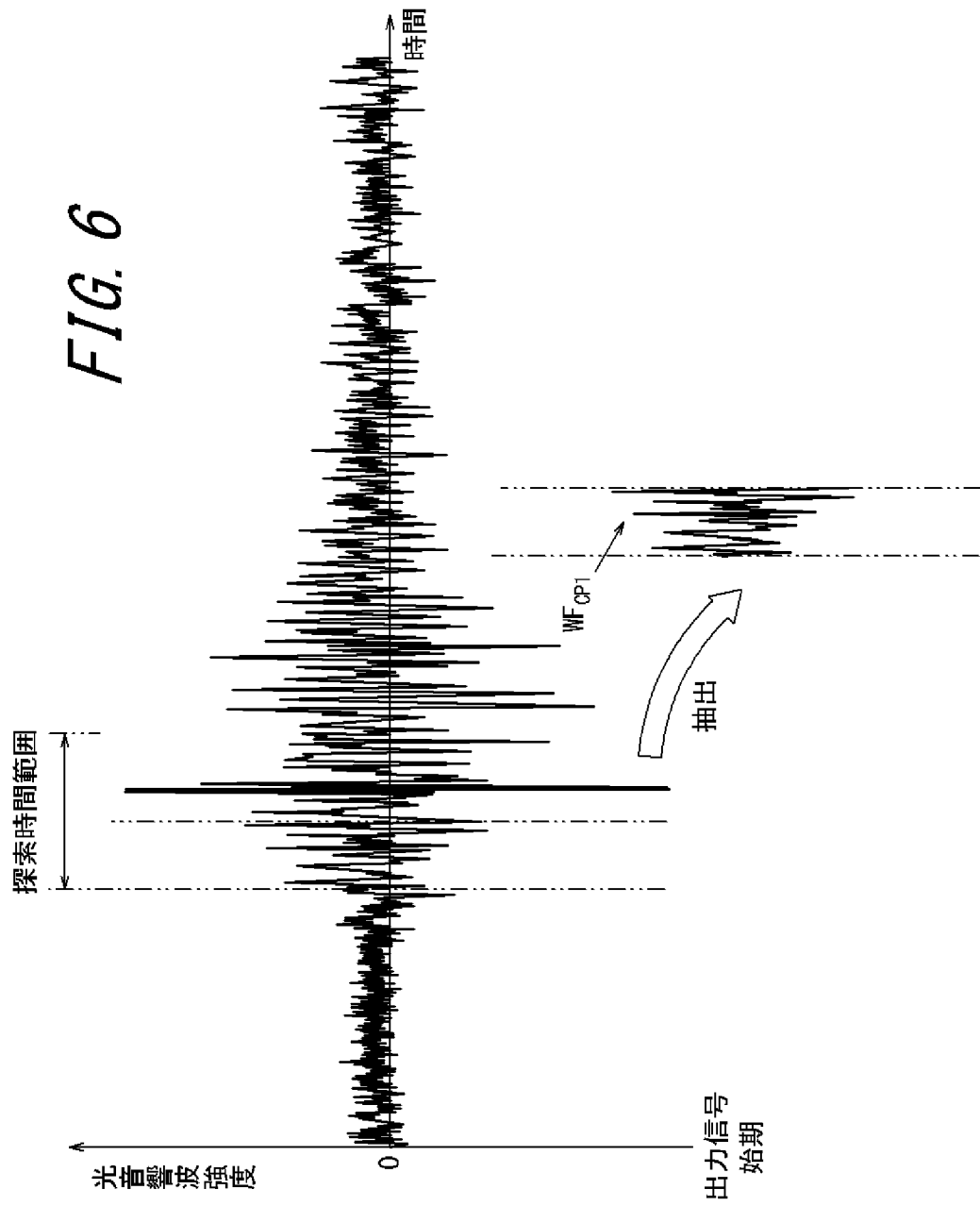
[図4]



[図5]

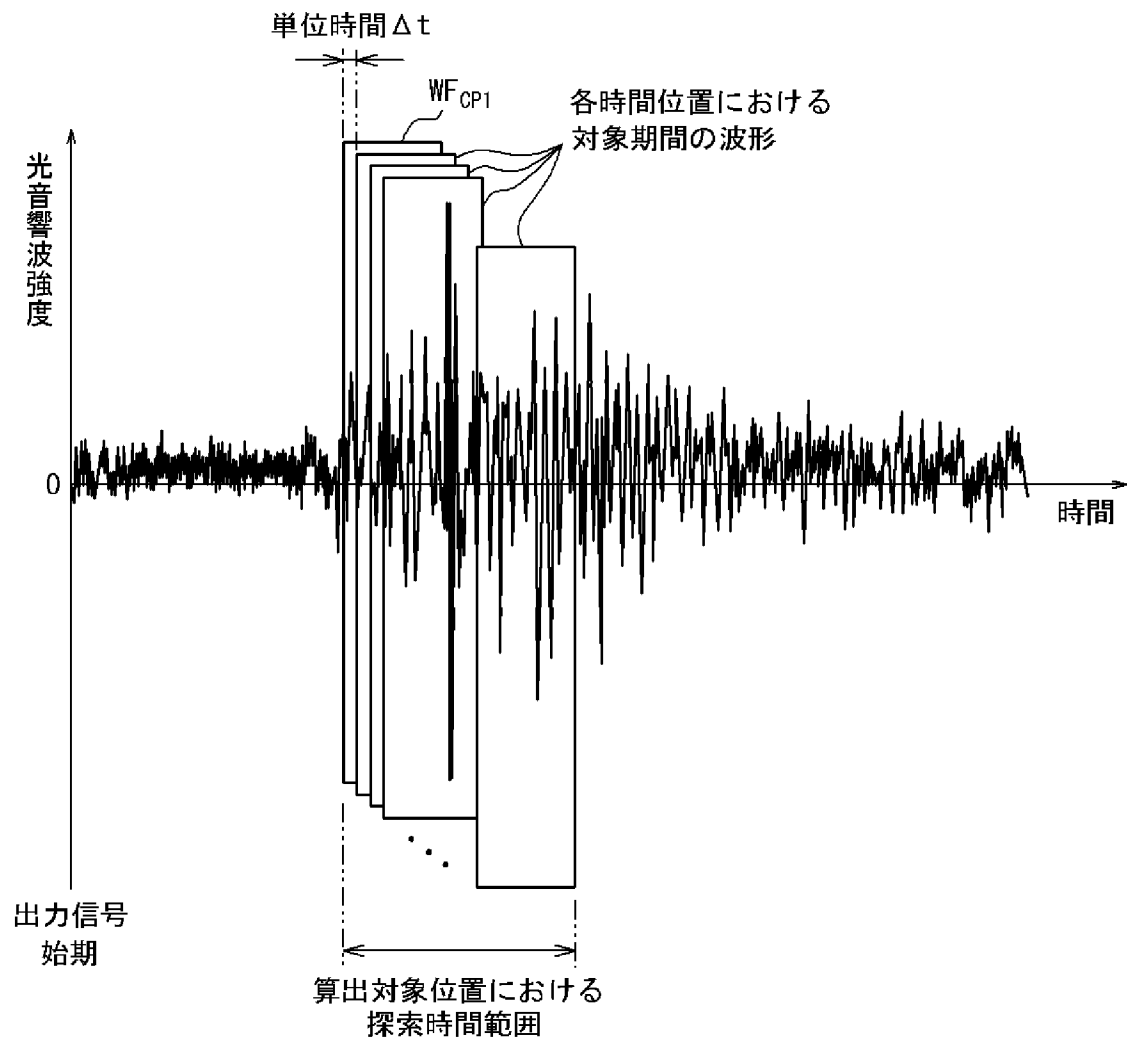
FIG. 5

[図6]

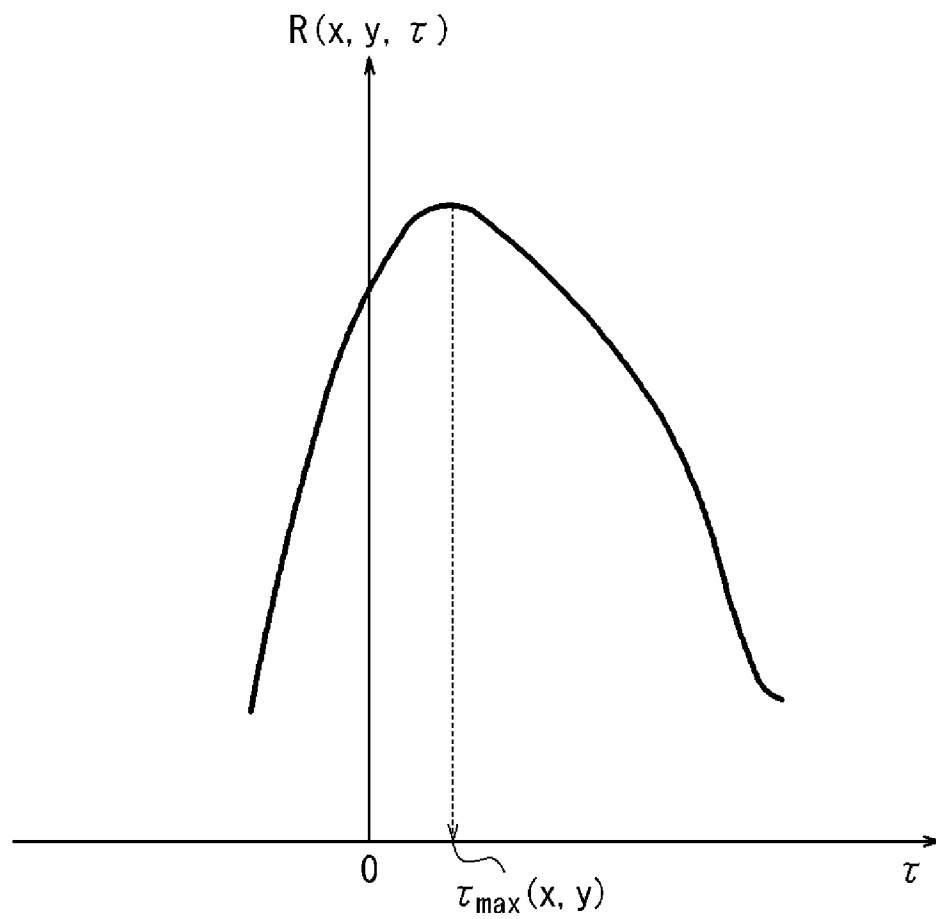


[図7]

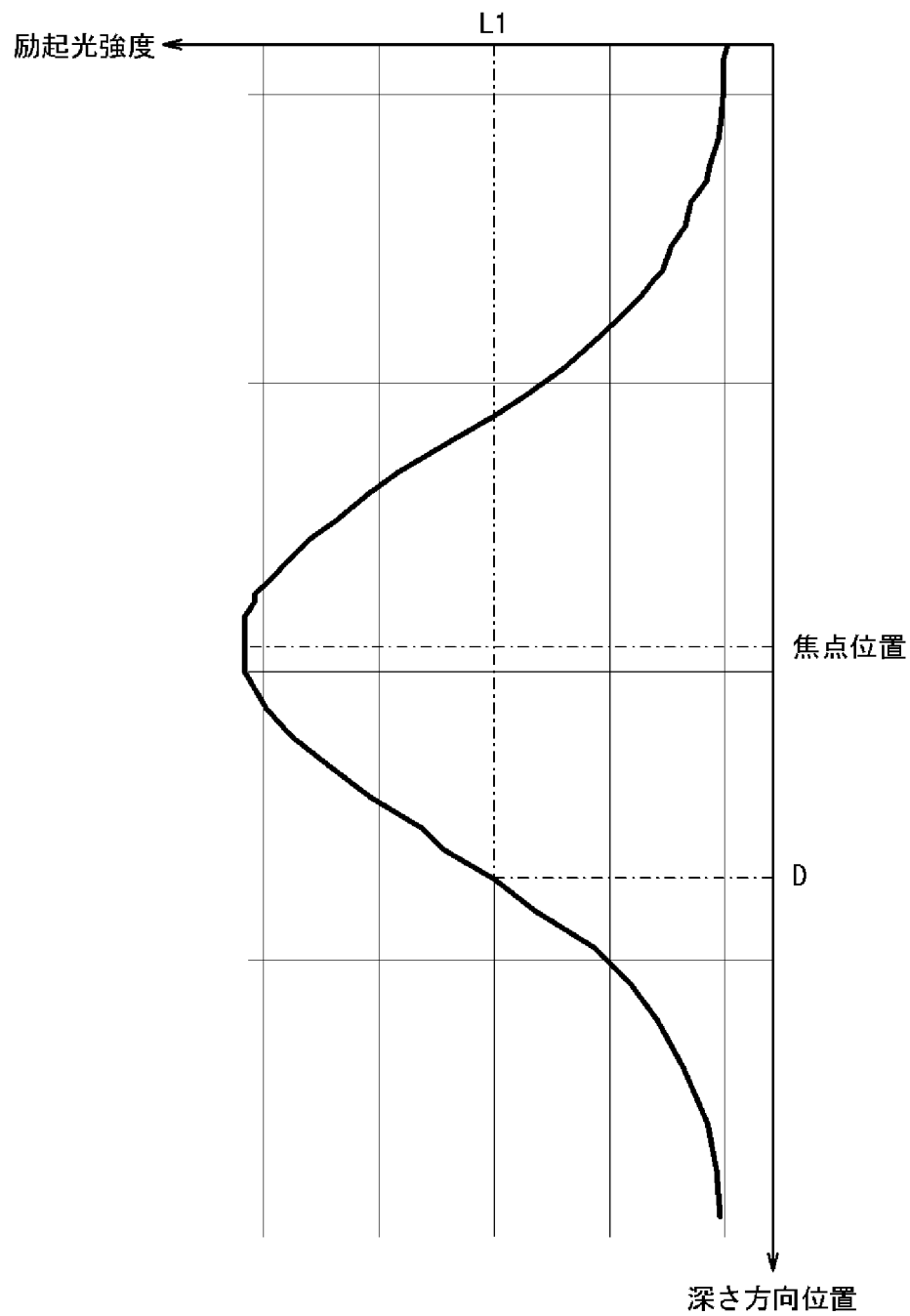
FIG. 7



[図8]

FIG. 8

[図9]

FIG. 9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/006182

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61B8/14(2006.01)i, G01N29/00(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)

A61B8/00-8/15, G01N29/00-29/28

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)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2012-163526 A (Canon Inc.), 30 August 2012 (30.08.2012), entire text; all drawings (Family: none)	1-11
A	JP 2013-113804 A (Olympus Corp.), 10 June 2013 (10.06.2013), entire text; all drawings (Family: none)	1-11
A	JP 2011-519281 A (Washington University), 07 July 2011 (07.07.2011), entire text; all drawings & US 2010/0268042 A1 & US 2013/0245406 A1 & EP 2203733 A2 & WO 2009/055705 A2 & CN 101918811 A	1-11

☐ 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
05 March 2015 (05.03.15)

Date of mailing of the international search report
17 March 2015 (17.03.15)

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

Authorized officer

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. A61B8/14(2006.01)i, G01N29/00(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. A61B8/00 - 8/15, G01N29/00 - 29/28

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）

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	JP 2012-163526 A（キヤノン株式会社）2012.08.30, 全文、全図（ファミリーなし）	1-11
A	JP 2013-113804 A（オリンパス株式会社）2013.06.10, 全文、全図（ファミリーなし）	1-11

☒ 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

05.03.2015

国際調査報告の発送日

17.03.2015

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）

富永 昌彦

2 Q

4 4 6 1

電話番号 03-3581-1101 内線 3292

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 2011-519281 A (ワシントン・ユニバーシティ) 2011.07.07, 全文、全図 & US 2010/0268042 A1 & US 2013/0245406 A1 & EP 2203733 A2 & WO 2009/055705 A2 & CN 101918811 A	1-11