

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7122786号
(P7122786)

(45)発行日 令和4年8月22日(2022.8.22)

(24)登録日 令和4年8月12日(2022.8.12)

(51)国際特許分類	F I			
G 0 1 N 21/65 (2006.01)	G 0 1 N	21/65		
G 0 1 N 21/17 (2006.01)	G 0 1 N	21/17	6 2 0	
G 0 1 N 21/27 (2006.01)	G 0 1 N	21/27		A

請求項の数 13 (全16頁)

(21)出願番号	特願2021-560679(P2021-560679)	(73)特許権者	509339821 アトナーブ株式会社 東京都港区芝大門一丁目10番18号
(86)(22)出願日	令和2年4月27日(2020.4.27)	(74)代理人	100102934 弁理士 今井 彰
(65)公表番号	特表2022-527415(P2022-527415 A)	(72)発明者	アンダーソン デイヴィッド アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 5 3 8 6 4 1 0 フリーモント フリーモ ント ブールバード 4 6 6 5 3 アトナ ーブ ユーエス インコーポレイテッド内 ムルティ プラカッシ スリダラ 東京都港区芝大門一丁目10番18号 アトナーブ株式会社内
(43)公表日	令和4年6月1日(2022.6.1)	(72)発明者	赤木 貴則
(86)国際出願番号	PCT/JP2020/017886	審査官	
(87)国際公開番号	WO2020/222304		
(87)国際公開日	令和2年11月5日(2020.11.5)		
審査請求日	令和4年3月28日(2022.3.28)		
(31)優先権主張番号	62/840,704		
(32)優先日	平成31年4月30日(2019.4.30)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
早期審査対象出願			

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 測定システム

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

コア光学モジュールと検査インターフェースモジュールとを備えるシステムであって、前記コア光学モジュールは、前記検査インターフェースモジュールを介して、対象物を分析するための信号を発生させるための光を生成し、前記検査インターフェースモジュールを介して前記対象物からの前記信号を含む光を検出するように構成され、

前記検査インターフェースモジュールは、アプリケーション毎に交換可能であり、光伝送ユニットにより前記コア光学モジュールと接続され、前記コア光学モジュールから送られた前記光により前記対象物をスキャンし、前記対象物からの前記光を受信して前記コア光学モジュールに送るよう構成されており、

前記コア光学モジュールは、前記光を生成するための光路を構成する複数の光学素子が搭載された光学プレートと、

前記光学プレートの温度を一定の値となるようにヒータを用いて制御するように構成された温度制御ユニットとを含む、システム。

【請求項2】

請求項1において、

前記検査インターフェースモジュールは、前記コア光学モジュールから分離され、前記光伝送ユニットにより前記コア光学モジュールと接続されている、システム。

【請求項3】

請求項1または2において、

前記コア光学モジュールは、
前記光学プレートに供給するレーザを生成する少なくとも1つのファイバレーザを収容するように構成されたファイバレーザ機構を含む、システム。

【請求項4】

請求項3において、

前記コア光学モジュールは、前記光学プレートと前記ファイバレーザ機構とが積層された積層構造を含む、システム。

【請求項5】

請求項1ないし4のいずれかにおいて、

前記温度制御ユニットは、前記光学プレートの前記温度を周囲温度以上に制御する、システム。

10

【請求項6】

請求項1ないし5のいずれかにおいて、

前記複数の光学素子は、

第1の波長領域のストークス光と、前記第1の波長領域よりも短い第2の波長領域のポンプ光とを供給するための光学素子と、

前記ストークス光および前記ポンプ光により発生されたCARS光の波長領域よりも短い波長領域のプロープ光を、前記ポンプ光の出射から時間差をもって出射するように供給するための光学素子と、

前記ストークス光、前記ポンプ光、および前記プロープ光を前記光伝送ユニットに同軸的に出力するための光学素子と、

20

前記ストークス光、前記ポンプ光、および前記プロープ光により前記対象物において発生されたTD-CARS光を前記光伝送ユニットから取得するための光学素子とを含む、システム。

【請求項7】

請求項6において、

前記コア光学モジュールは、さらに、前記時間差を制御する、アクチュエータ付きのプロープ遅延ステージを含む、システム。

【請求項8】

請求項6または7において、

前記複数の光学素子は、さらに、

前記第2の波長領域よりも短く、前記TD-CARS光の波長領域と少なくとも一部が重なる第3の波長領域のOCT光を供給するための光学素子と、

前記OCT光を前記ストークス光、前記ポンプ光、および前記プロープ光と同軸的に前記光伝送ユニットに出力するための光学素子と、

30

前記光伝送ユニットから、反射OCT光を取得するための光学素子とを含み、

前記コア光学モジュールは、前記OCT光から参照光を分割して、前記参照光と前記光伝送ユニットからの反射OCT光とから干渉光を生成するように構成されたOCTエンジンをさらに含む、システム。

【請求項9】

40

請求項6ないし8のいずれかにおいて、

前記コア光学モジュールは、さらに、前記TD-CARS光を検出する検出器を含む、システム。

【請求項10】

請求項8において、

前記コア光学モジュールは、さらに、検出波長領域の少なくとも一部が、前記TD-CARS光および前記干渉光とで共有される検出波長領域を含む検出器を含む、システム。

【請求項11】

請求項1ないし10のいずれかにおいて、

前記光伝送ユニットが、光ファイバまたはフリースペース結合を含む、システム。

50

【請求項 1 2】

請求項 1 ないし 1.1 のいずれかにおいて、
前記検査インターフェースモジュールが、低侵襲サンプル採取装置、非侵襲サンプル採取装置、およびフローサンプル採取装置のいずれかを含む、システム。

【請求項 1 3】

請求項 1 ないし 1.2 のいずれかにおいて、
前記検査インターフェースモジュールが、ウェアラブル検査インターフェース、指先検査インターフェース、尿サンプル採取装置、および透析排液サンプル採取装置のいずれかを含む、システム。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0001】

本発明は、対象物を測定するためのシステムに関するものである。

【背景技術】

【0002】

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

20

【発明の概要】

【0003】

本発明の一態様は、コア光学モジュールと検査インターフェースモジュール（スキャンインターフェースモジュール）とを有するシステムである。コア光学モジュールは、検査インターフェースモジュールを介して対象物に照射して分析用の信号を発生させるための光を生成するとともに、検査インターフェースモジュールを介して対象物からの信号を含む光を検出するように構成される。検査インターフェースモジュールは、アプリケーション毎に変更可能であり、光伝送ユニットによりコア光学モジュールと接続され、コア光学モジュールから送られた光で対象物を走査し、対象物からの光を受信し、コア光学モジュールに送るように構成される。

30

【0004】

本発明のシステムでは、コア光学モジュールは、多種類の検査インターフェースモジュールにより共有可能であり、多数のアプリケーションに対応したシステムを短期間、低コストで提供可能である。検査インターフェースモジュールは、低侵襲サンプラー（低侵襲サンプル採取装置）、非侵襲サンプラー（非侵襲サンプル採取装置）、またはフローサンプラー（流体サンプル採取装置）であってもよい。検査インターフェースモジュールは、グルコース、ヘモグロビン A 1 c、クレアチニン、アルブミンなどを測定するためのウェアラブル（身体装着可能な）検査インターフェース、フィンガーチップ検査インターフェース（指先装着型検査インターフェース）、尿サンプラー（尿サンプル採取装置）、または透析排液サンプラー（透析排液採サンプル採取装置）であってもよい。

40

【図面の簡単な説明】

【0005】

以下において、実施形態は、図面を参照し、以下の詳細な説明からより良く理解されるであろう。

【図 1】図 1 は、本発明の 1 つの実施形態を示す。

【図 2】図 2 は、検査インターフェースモジュールのいくつかの実施形態を示す。

50

【図 3】図 3 は、本システムの別の実施形態を示す。

【図 4】図 4 は、コア光学モジュールの光学プレートとファイバ機構との配置を示す。

【図 5】図 5 は、本システムのブロック図を示す。

【図 6】図 6 は、ファイバレーザアセンブリのブロック図を示す。

【図 7】図 7 は、ファイバレーザアセンブリの波長プランを示す。

【図 8】図 8 は、T D - C A R S の波長プランを示す。

【図 9】図 9 は、遅延ステージを示す。

【図 10】図 10 は、温度制御モジュールのブロック図を示す。

【図 11】図 11 は、本システムの光学システムの概念構成を示す。

【図 12】図 12 は、光学プレートの配置例を示す。

10

【発明を実施するための形態】

【0006】

以下において、実施形態およびその様々な特徴および有利な点についての詳細は、添付の図面に図示され以下の説明で詳細に説明される、非限定的な実施形態を参照して、より完全に説明される。本明細書の実施形態を不必要に分かりにくくしないように、周知の構成要素と処理技術の説明は省略する。以下において用いられる実施例は、以下における実施形態が実施され得るであろうことへの理解を容易にし、さらに、当業者であれば、以下における実施形態を実施可能であることを意図しているに過ぎない。したがって、これらの実施例は、本発明の範囲を制限するものとして解釈されてはならない。

【0007】

20

図 1 は、本発明の 1 つの実施形態によるシステム 1 を示す。図 1 は、測定システム 1 を構成するためのコア光学モジュール（コアモジュール、本体）10 と、複数種類の検査インターフェースモジュール（走査インターフェースモジュール、スキャンインターフェースモジュール）11、12、および 13 とを示す。あるアプリケーションにおいて、対象物（測定対象物、オブジェクト）の状態、組成等を測定するためのシステム 1 は、コア光学モジュール 10 と、走査モジュール 11 から 13 のうちのいずれかの種類とが光伝送ユニット 15 により接続されることで構成される。光伝送ユニット 15 は、光ファイバ 15a であってもよく、空間結合コネクタ（フリースペース結合コネクタ）15b であってもよい。空間結合コネクタ 15b を用いることで、モジュール 11 から 13 の中で選択された種類の検査インターフェースモジュールを、コア光学モジュール 10 上に積層する（積み重ねる）ことができる。光ファイバ 15a を用いることで、測定システム 1 は、モジュール 11 から 13 の中で選択された種類の検査インターフェースモジュールとコア光学モジュール 10 と積層したり、横並びにしたり、あるいはそれらの間の距離を保持したりなど、自由に配置することができる。

30

【0008】

実施形態のシステムの中の 1 つは、コア光学モジュール 10 と、光ファイバ 15a によってコア光学モジュール 10 に接続された指先型検査インターフェースモジュール（フィンガーチップタイプスキャンインターフェース）11 とを含む測定システム 1 である。図 2 (a) に示すように、指先型検査インターフェースモジュール 11 は、対象物としての指先 19 を挿入するためのインターフェース 18 と、指先に圧力をかけて走査端での動きを制限するためのボタン 18a とを含む。コア光学モジュール 10 は、検査インターフェースモジュール 11 を介して対象物 19 を分析するための信号を発生させる光 58 を生成し、検査インターフェースモジュール 11 を介して対象物 19 からの信号を含む光 59 を検出するように構成される。検査インターフェースモジュール 11 は、各用途に応じて変更可能であり、光伝送ユニット 15 によってコア光学モジュール 10 と接続され、コア光学モジュール 10 から伝送された光 58 で対象物（サンプル、ターゲット）19 を走査し、対象物 19 からの光 59 を受信してコア光学モジュール 10 に伝送するように構成される。

40

【0009】

図 1 には、3 つの異なる種類の検査インターフェースモジュール 11、12、および 1

50

3 が示されている。各検査インターフェースモジュール 1 1、1 2、および 1 3 は、コア光学モジュール 1 0 から分離されているが、光ファイバ 1 5 a などの光伝送ユニット 1 5 を介してコア光学モジュール 1 0 と接続される。検査インターフェースモジュールの種類は、侵襲用途、非侵襲用途、流体測定用途などの、用途ごとに変更または選択可能である。モジュール 1 2 および 1 3 を含む全種類の検査インターフェースモジュールの基本的な構成は、検査インターフェースモジュール 1 1 と共通する。

【0010】

指先型検査インターフェースモジュール 1 1 は、非侵襲サンプラー（非侵襲型サンプル採取装置）の一例である。図 2（b）は、別の種類の非侵襲サンプラーであるモジュール 1 1 a を示す。モジュール 1 1 a は、コア光学モジュール 1 0 からの光を用いて、手のひらを介して生体の内部情報を得るために、手のひらを人間工学的に位置決めするためのコンピュータマウスに似たドーム（覆い）1 8 b を備える。血糖値（血中グルコース（ブドウ糖））モニタリングシステム 1 は、コア光学系 1 0 と非侵襲サンプラー 1 1 とによって提供されてもよい。

10

【0011】

検査インターフェースモジュール 1 2 は、低侵襲サンプラー（低侵襲サンプル採取装置）の一例であり、皮下組織液などの体液をサンプリングするための刺入時に被験者が痛みを感じないような低侵襲マイクロニードルやマイクロアレイなどのマイクロサンプリングツールを含んでもよい。低侵襲マイクロサンプリングツールは、体液中の成分濃度の測定による生体情報のセンシングと薬剤の経皮投与とに有用である。医療モニタリングシステム 1 は、コア光学モジュール 1 0 と低侵襲サンプラー 1 2 とによって提供されてもよい。

20

【0012】

検査インターフェースモジュール 1 3 は、フローサンプラー（流体サンプル採取装置）の一例であり、対象流体（対象物）が流れる流路（フローパス）1 3 a を含んでもよい。対象流体は、尿、透析ドレナージ（排液）、血液、水、溶液などであってもよい。健康管理および/またはモニタリングシステム 1 は、コア光学モジュール 1 0 および、尿サンプラーなどのフローサンプラー 1 3 により提供されてもよい。透析モニタリングシステム 1 は、コア光学モジュール 1 0 および透析ドレナージサンプラーなどのフローサンプラー 1 3 により提供されてもよい。

【0013】

図 3 は、本発明の異なる実施形態のシステムを示す。システム 1 は、ウェアラブル（身体に装着できる）検査インターフェース 1 4、携帯型のコア光学モジュール 1 0、およびウェアラブル検査インターフェース 1 4 と携帯型コア光学モジュール 1 0 とを接続する光ファイバ 1 5 a を含む。ウェアラブル検査インターフェース 1 4 は、腕時計型の装置であってもよいし、スマートウォッチなどの通信装置と一体化された装置であってもよい。ウェアラブル検査インターフェース 1 4 において、対象物を走査するための光を導き、および/または生成するための光学素子および/または光路は、ミリメートルオーダーまたはそれ以下の大きさのチップ型の光学装置（光学デバイス）として提供されてもよく、一体化されてもよい。携帯型コア光学モジュール 1 0 は、携帯電話の大きさであってもよく、携帯電話やスマートフォンに一体化されていてもよい。携帯型コア光学モジュール 1 0 は、レーザ光源装置と、検出器（分光器）と、電池等とを少なくとも含んでもよく、その他の光学素子は、ウェアラブルインターフェース 1 4 に実装されたチップ型の光学装置に含まれてもよい。ウェアラブル検査インターフェース 1 4 は、スマートグラスといった眼鏡型装置、ペンダント型装置、アタッチメント型装置などとペアになっているのもであってもよい。携帯型コア光学モジュール 1 0 は、変更可能な各種の検査インターフェースに共通するのもであってもよい。ウェアラブル検査インターフェース 1 4 は、システム 1 による測定値および/または他の情報を出力するためのディスプレイ 1 4 a を含んでもよい。携帯型コア光学モジュール 1 0 は、システム 1 による測定値および/またはモニタリング結果、および/またはその他の情報を表示するためのディスプレイ 1 0 a を含んでもよい。

30

40

【0014】

50

図 1 に示すように、コア光学モジュール 10 は、光学ベンチ（光学スタンド）20 を含み、その上側が光学プレート 21 で、下側がファイバレーザエンクロジヤ（ファイバレーザ機構、ファイバレーザ筐体）22 である。光学プレート 21 上には光 58 を生成するための 1 または複数の光路を構成する複数の光学素子が搭載されている。ファイバレーザエンクロジヤ 22 は、1 または複数のレーザを発生させて光学プレート 21 に供給するための少なくとも 1 つのファイバレーザを収容するように構成される。コア光学モジュール 10 は、光学プレート 21 とファイバレーザエンクロジヤ 22 とが積層された（積み重ねられた）積層構造 20 を含む。コア光学モジュール 10 は、光学ベンチ 20 に加え、電源基板や電気制御基板を含む多層構造を有してもよい。制御基板は、通信機能、システム制御機能、ユーザインタフェース機能、および電気モジュールおよびレーザモジュールのための電源機能を含んでもよい。

10

【0015】

対象物 19 を分析するための信号を生成（発生）する光 58 の一例は、ラマン分光法（RS）と光コヒーレントモグラフィ（光干渉断層法、OCT）との組み合わせである。光学イメージングと分光法（スペクトロスコピ）との両方が、対象物（ターゲットとなる物体）の侵襲的および非侵襲的な特性評価に適用されてきた。OCT などのイメージング技術は、対象（ターゲット）の微細構造の画像を伝えることに優れており、一方、CARS（Coherent - Anti Stokes Raman Scattering、コヒーレント反ストークスラマン散乱）などの分光法的手法は、対象の分子組成を優れた精度で探查可能である。

20

【0016】

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

【0017】

また、時間分解コヒーレント反ストークスラマン散乱、または時間遅延コヒーレント反ストークスラマン散乱（TD-CARS）マイクスコピー（顕微鏡）は、仮想電子遷移とラマン遷移との異なる時間応答を利用して、非共鳴バックグラウンドを抑制する手法としても知られている。このような測定方法を様々な用途に簡単に適用できるシステムが求められている。

30

【0018】

指先検査インターフェース（フィンガチップスキャンインターフェース）11 は、例えば、コア光学モジュール 10 で生成され、光伝送ユニット 15 を介して供給された光 58 を用いて、インターフェース 18 に挿入された指 19 の皮膚を走査し、TD-CARS 信号および OCT 信号を生成して、TD-CARS および OCT 信号（光）を含む光 59 を、光伝送ユニット 15 を通じてコア光学モジュール 10 に送信してもよい。指先検査インターフェース 11 は、コアモジュール 10 と有線または無線で接続され、コアモジュール 10 と、あるいはコアモジュール 10 を介してクラウドと通信してもよい。

40

【0019】

図 4（a）は光学プレート 21 の配置（構成）を示す図であり、図 4（b）はファイバレーザエンクロジヤ 22 の配置（構成）を示す図である。光学プレート 21 上には、以下に説明する光路を構成するためのミラー、プリズム、ダイクロイックミラー、その他の複数の光学素子 30 が搭載されている。光学プレート 21 は、検査インターフェースモジュール 11 から戻ってきた光 59 に含まれる信号を検出するための検出器 24 と、複数のモジュールが収容された制御ボックス 25 とを含んでもよい。ファイバレーザエンクロジヤ 22 上には、ファイバレーザアセンブリ 40 と、プローブ遅延ステージ 29 とが搭載されている。

50

【 0 0 2 0 】

図 5 は、システム 1 のブロック図を示す。検査インターフェースモジュール 1 1 は、指先走査窓（フィンガチップスキャンウィンドウ）1 1 x とオートフォーカス対物レンズ 1 1 y とを含み、コア光学モジュール 1 0 からの光 5 8 を対象物に照射（放射）し、対象物からの光 5 9 を受信してコア光学モジュール 1 0 に送信してもよい。コア光学モジュール 1 0 は、光学ヘッドモジュール 2 6 と光学ベースモジュール 2 7 とを含んでもよい。光学ヘッドモジュール 2 6 は、検査インターフェースモジュール 1 1 に含まれてもよく、光学ヘッドモジュール 2 6 と光学ベースモジュール 2 7 との間の接続部 1 6 は、光伝送ユニットであってもよい。光学ベースモジュール 2 7 は、発光（励起）源モジュール 2 8 と、検出器 2 4 と、温度制御モジュール 7 0 と、制御モジュール 2 5 a から 2 5 e とを含む。制御モジュール 2 5 a から 2 5 e は、制御ボックス 2 5 内に収容されている。発光源モジュール 2 8 は、ファイバレーザアセンブリ 4 0 と、TD-CARS 信号および OCT 信号を生成するための光を供給する複数の光路とを含む。このファイバレーザアセンブリ 4 0 は、ストークス光 5 1、ポンプ光 5 2、および OCT 光 5 3 のためのフェムト秒ファイバレーザ光源モジュール 4 1 と、プローブ光 5 4 のためのピコ秒レーザ光源モジュール 4 2 と、レーザモジュール 4 1 および 4 2 への電源供給を制御するための温度および電力調整モジュール 4 3 とを含む。

10

【 0 0 2 1 】

光学ベンチ 2 0 の光学プレート 2 1 上には、ミラー、スイッチング素子、リフレクタ、プリズム、レンズ、短波長パスフィルタ（SP）、長波長パスフィルタ（LP）等のフィルタおよびその他の素子を含む複数の光学素子 3 0 を用いて、第 1 の波長領域 R 1 を有するストークス光 5 1 を供給するための光路 3 1 と、第 1 の波長領域 R 1 よりも短い第 2 の波長領域 R 2 を有するポンプ光 5 2 を供給するための光路 3 2 と、波長領域 R 4 を有するプローブ光 5 4 を供給するための光路 3 4 と、ストークス光 5 1、ポンプ光 5 2 およびプローブ光 5 4 を光伝送ユニット 1 5 に同軸的に出力するための光路 3 9 と、ストークス光 5 1、ポンプ光 5 2、およびプローブ光 5 4 により対象物において発生（生成）された TD-CARS 光 5 5 を光伝送ユニット 1 5 から取得するための光路 3 5 とが設けられている。TD-CARS 光 5 5 は、ストークス光 5 1 およびポンプ光 5 2 のみで発生する CARS 光の波長領域よりも短い波長領域 R 5 を有する。光路 3 4 は、ポンプ光 5 2 の放射との時間差でプローブ光 5 4 の放射を制御するための、アクチュエータ付きのプローブ遅延ステージ 2 9 を含む。

20

30

【 0 0 2 2 】

光学プレート 2 1 上には、複数の光学素子 3 0 を用いて、第 2 の波長領域 R 2 よりも短い第 3 の波長領域 R 3 であって TD-CARS 光 5 5 の波長領域 R 5 と少なくとも一部が重なる第 3 の波長領域 R 3 を有する OCT 光 5 3 を供給するための光路 3 3 と、反射された OCT 光 6 2 を光伝送ユニット 1 5 から取得するための光路 3 6 と、OCT エンジン 6 0 とが設けられている。経路 3 6 は、OCT エンジン 6 0 から OCT 光 5 3 を出力し、OCT エンジン 6 0 に反射光 6 2 を受信または戻すためのダイクロイックミラー 6 8 を含む。OCT エンジン 6 0 は、OCT 光 5 3 から参照光 6 1 を分離し、参照光 6 1 と対象物から光伝送ユニット 1 5 を介して得られた反射 OCT 光 6 2 とにより干渉光 6 3 を生成するように構成されている。光路 3 9 は、ストークス光 5 1、ポンプ光 5 2、およびプローブ光 5 4 と共に、OCT 光 5 3 を同軸的に光伝送ユニット 1 5 に出力する。光路 3 9 は、ビームコンディショニング（調整）ユニット 3 9 c、ビームアライメント（位置制御）ユニット 3 9 a、ビームステアリング（方向制御）ユニット 3 9 b、およびダイクロイックミラー装置 3 9 d を含んでもよい。ダイクロイックミラー 3 9 d は、TD-CARS 5 5 を生成するための光 5 1、5 2、5 4 と OCT 光 5 3 とを組み合わせる光 5 8 を作り、TD-CARS 光 5 5 と反射光 6 2 とを含む戻り光 5 9 を分離する。複数の光学素子の代わりに、または光学素子とともに、それらの光路は、チップ型の光学装置（デバイス）を使用してもよく、それらの光路が内蔵されたチップ型の光学装置を用いて提供されてもよい。それらの光路の全部または一部は、コア光学モジュール内で提供される代わりに、ウェア

40

50

ラブルモデル 14 などの検査モジュール（スキャンニングモジュール）内に設けられていてもよい。

【0023】

コア光学モジュール 10 は、TD-CARS 光 55 および OCT の干渉光 63 を検出するための検出器 24 をさらに含む。検出器 24 は、TD-CARS 光 55 と干渉光 63 とにより少なくとも部分的に共有される検出波長の領域を含む。コア光学モジュール 10 は、検出器 24 からのデータを取得して分析するためのアナライザ（分析装置）25a をさらに含む。アナライザ 25a は、高速データ取得モジュール 25b と、システム制御および通信インターフェースモジュール 25c とを含んでいてもよい。通信インターフェースモジュール 25c は、組み込まれたスイッチングプラットフォーム 25d を介して、レーザアセンブリ 40、検出器 24、温度制御モジュール 70、光路内のスイッチング素子、およびコア光学モジュール 10 内の他の制御素子と通信してもよい。コア光学モジュール 10 は、クラウドベースの UI（ユーザインタフェース）プラットフォーム 25e を含み、パーソナルコンピュータ 80 やサーバなどの外部装置とインターネットを介して通信してもよい。コア光学モジュール 10 および検査インターフェースモジュール 11 を含むシステム 1 は、コンピュータ 80 にインストールされたアプリケーション 81 と通信して、システム 1 を使用するユーザに所定のサービスを提供してもよい。

10

【0024】

図 6 は、ファイバレーザアセンブリ 40 の 1 つの実施形態を示す。図 7 は、ファイバレーザアセンブリ 40 の波長プランである。アセンブリは、MOPA（主発振器出力増幅器 / Master Oscillator Power Amplifier）ファイバレーザであってもよく、ソースレーザダイオード LD 041a を含み、発振器に注入し、1560 nm のソースレーザパルス 50 を生成してもよい。光検出器 PD 0 は、フィードバック信号を提供し、1560 nm のパルスが環境変化に対して安定して生成されるようにしている。ソースレーザ（発信源のレーザ）50 は、ピコ秒レーザ光源モジュール 42 のプローブ生成前駆装置（プレカーサ）42a のポートと、フェムト秒ファイバレーザ光源モジュール 41 の生成ステージ 41b のポートとに分割される。生成ステージ 41b では、レーザ LD 1 が高非線形ファイバ（HNLF）に接合された Er（エルビウム添加）プリアンプに注入されて（ポンプし）1040 nm が生成され、ストークス生成前駆装置（プレカーサ）41c に供給される。前駆装置 41c では、レーザ LD 2 が Yb（イッテルビウム添加）プリアンプに注入されて（ポンプし）1040 nm のパルスを増幅し、レーザ LD 3 が Yb 高出力アンプに注入され（ポンプして）1040 nm で平均出力 600 mW のパルスを生成する。ストークス発生前駆装置 41c から出力されたレーザは、パラボラコリメータを介してコンプレッサ 41d に供給され、フォトニック結晶ファイバ（PCF）41e により生成された広帯域スーパーコンティニウム（SC）を有するストークス光 51 を生成する。コンプレッサ 41d から出力されたレーザは分割され、ポンプ光 52 を生成する。

20

30

【0025】

プローブ生成前駆装置 42a では、レーザ LD 4 が Er 高出力アンプに注入され（ポンプし）、1560 nm で平均 150 mW のパワーのパルスを生成する。プローブ生成前駆装置 42a から出力されたレーザは、パラボラコリメータを介してコンプレッサ 42b に供給され、高出力 1560 nm のパルスは、SHG（第 2 次高調波発生、Second Harmonic Generation）として作用する PPLN（周期的分極反転ニオブ酸リチウム非線形結晶、Periodically Poled Lithium Niobate nonlinear crystal）を介して 780 nm に周波数が倍化され、プローブ光 54 が生成される。ストークス光 51、ポンプ光 52、および OCT 光 53 は、数十から数百 mW を有する、1 から数百 fs（フェムト秒）オーダの複数のパルスを含んでいてもよい。プローブ光 54 は、数十から数百 mW の、1 から数十 ps（ピコ秒）オーダの複数のパルスを含んでいてもよい。

40

【0026】

50

図7は、このコア光学モジュール10の波長プラン(波長計画)の1つを示す。コア光学モジュール10は、最小限のハードウェアとコストで、いくつかの動作モードの要件を満たすことが望ましい。このコア光学モジュール10の要件の1つは、CARS放射がTD-CARS放射と重複しないことであってもよい。このコア光学モジュール10の他の要件の1つは、TD-CARS放射が、OCT励起と重なり、スペクトルメータの範囲が重なるようにすることであってもよい。このコア光学モジュール10のさらに異なる要件の1つは、細胞組織を通過して効率のよい励起(散乱光の発生)が得られることであってもよい。すなわち、第1の領域R1のストークス光51、第2の領域R2のポンプ光52、第4の領域R4のプロープ光54、および第3の領域R3およびR5のOCT光53およびTD-CARS光55は、水、メラニン、還元ヘモグロビン(Hb)、酸化ヘモグロ

10

【0027】

図8に示すプラン(計画)において、ストークス光51は波長1085から1230nm(400 cm^{-1} から 1500 cm^{-1})の第1の領域R1を有し、ポンプ光52は波長1040nmの第2の領域R2を有し、プロープ光54は波長780nmの第4の領域R4を有し、OCT光53(干渉光63)は波長620から780nmの第3の領域R3を有し、TD-CARS光55は波長680から760nmの第5の領域R5を有する。領域R1、R2、R3、R4、およびR5の全ては、波長領域600nmから1300nmに含まれる。第2の領域R2は第1の領域R1よりも短く、第3の領域R3は第2の領域R2よりも短く、第4の領域R4は第2の領域R2よりも短く、かつ第3の領域R3よりも大きいか、あるいは含まれており、TD-CARS55の領域R5は第4の領域R4よりも短く、少なくとも一部が第3の領域R3に重なっている。検出器24の検出波長領域DRは、620から780nmであって、TD-CARS55とOCTの干渉光63とに共有されてもよい。このプランでは、TD-CARS55およびOCT光53(63)と共有される検出波長領域DRを有する検出器24が1台あればよい。CARS検出とOCT検出の間の検出波長領域DRを共有する単一かつ共通の検出器24を適用することで、システム構成が簡素化され、CARS検出器の分光分解能とOCTの撮像深度が向上する。このコア光学モジュール10では、CARS光55とOCT光53(63)が単一の検出器24の同じスペクトル領域を使用することから、時分割走査が必要とされてもよい。コア光学モジュール10の光スイッチング素子38aと38bは、タイムシェア(時分割)制御のために使用されてもよい。

20

30

【0028】

このプラン(設計)では、ポンプ光52の領域R2よりも短い波長領域R4、例えば780nmを有するプロープ光54を用いることで、プロープ光54の領域R4よりも短い波長領域R5を有するTD-CARS55が発生される。すなわち、ストークス光51およびポンプ光52のみで生成されるCARS光55xの波長領域R6より短い波長領域R4を有し、ポンプ光52の放射との時間差を有するプロープ光54を使用することにより、CARS光55xの波長領域R6よりも短い波長領域R5を有するTD-CARS55が生成される。したがって、TD-CARS光55とCARS光55xの間で干渉は生じず、明瞭なTD-CARS光55がCARS光55xの干渉無しに検出可能である。ストークス光51およびポンプ光52のみによって生成されるCARS光55xとの波長領域R6より短い波長領域を有するプロープ光54は、ストークス光51とポンプ光52とプロープ光54とで生成される時間差CARS(TD-CARS)55を検出するために要求されてもよい。

40

【0029】

なお、上記の説明は、CARS光は、検査モジュール11を介して対象物において生成される走査された光59として使用できないということの意味するものではなく、また、スキャン用の光58およびスキャンの結果生じた光59は、CARS光、SRS(誘導ラマン散乱、Stimulated Raman Scattering)、赤外光、ある

50

いは対象物の状態を信号および/またはスペクトルとして捉えることができるものであればどのような光であってもよいことには留意されたい。コア光学モジュール10は、TD-CARS用とOCT用の2つの検出器を含むハイブリッド光学システムであってもよいし、あるいは、検出器を半分に分割して、半分はCARS用に、他方の半分はOCT用に使用することにより、異なるスペクトル領域を有するCARS信号とOCTとを検出するものであってもよい。

【0030】

図9(a)は手動(マニュアル)型の遅延ステージ29の一例を示し、図9(b)は電動型の遅延ステージ29の一例を示す。プローブ光54と、ポンプ/ストークス光51および52との間の時間的なオーバーラップは、手動遅延ステージ(+/-2.5mm)および/または電動遅延ステージ(+/-2.5mm)により制御されてもよい。手動遅延ステージ29では、1560nmのコリメータ29aが手動遅延テーブル29bに搭載されている。電動遅延ステージ29は、光ファイバにそれぞれ接続された一对のコリメータ装置(コリメータ)29cおよび29dと、遅延テーブル29eと、モータ29fとを含む。電動型の光学遅延ステージ29では、プローブ光54は、ファイバーイン コリメータ 空間カプリング コリメータ ファイバーアウトという経路で移動する。総移動範囲は10mm(33ps)であってもよい。

【0031】

図10は、温度制御モジュール70を示す。光学プレート21では、複数の光学素子30が光学プレート21に搭載されており、それらの素子の位置の微小な変位および/またはそれらの間の微小な距離変化が、光学プレート21の光学性能に大きな影響を与えるため、光学プレート21および光学ベンチ20は剛性のあるものとし、熱膨張の影響を回避するために、光学プレート21の温度は一定にするものとする。したがって、コア光学モジュール10は、光学プレート21および/または光学ベンチ20の温度を制御するように構成された温度制御ユニット70を含む。

【0032】

温度制御ユニット70の一例は、ヒータ制御モジュール71を含む。ヒータ制御モジュール71は、ADC73を介して、光学プレート21に取り付けられたサーミスタ79により、光学プレート21および/または周囲の温度を検出し、複数のFET72を介して、ヒータ78を用いて光学プレート21の温度を制御する。ヒータ制御装置71は、光学プレート21の温度を周囲温度(気温、室温、大気温度)以上に制御し、光学プレート21の温度を一定の値に維持する。ヒータ78は、周囲温度が15 といった最も低い場合でも、プレート21の温度を25 といった平均的な周囲温度よりも20 高い値に維持する加熱能力を有していてもよい。温度制御ユニット70は、ペルチェ冷却ユニットなどの冷却ユニットを含んでもよい。光学プレートが、変位および/または距離の変化を補償する自動チューニングユニットを含む場合、温度制御ユニットは、温度の急激な変化を回避して、温度勾配を所定の範囲に保つ機能を有してもよい。

【0033】

図11は、コア光学モジュール10と非侵襲走査モジュール11との間の概略構成を示す。コア光学モジュール(光学コアモジュール、光学本体モジュール)10では、ストークス光51、ポンプ光52、およびプローブ光54が束ねられ、光伝送ユニット15(光ファイバ15aまたは空間カプリング15b)を介して、スキャン光58としてスキャンモジュール11に送られる。スキャンモジュール11では、ガルバノスキャナー(ガルバノメータ)11gおよび対物レンズモジュール11iを介して、スキャン光(走査光、検出光)58が対象物(ターゲット、サンプル)19に照射される。ストークス光51、ポンプ光52、およびプローブ光54により対象物19においてTD-CARS光55が生成され、後方(Epi)TD-CARS光55は、スキャン光58と同じ経路を通過して、スキャンされた光59として光学コアモジュール10に戻される。スキャンモジュール11は、対象物19の反対側に配置された第2の対物レンズモジュール11fを含んでもよく、前方TD-CARS光55fを集光してもよい。前方TD-CARS光55fは、

光伝送経路 15 を介して、スキャン光 58 と同じ経路を用いてスキャンされた光 59 として戻されてもよい。

【0034】

光学コアモジュール 10 では、ストークス光 51、ポンプ光 52、およびプローブ光 54 に対して、OCT 光 53 が時分割的に生成され、光 51、52、および 54 と同じ経路を用いてスキャンモジュール 11 に送られる。すなわち、OCT 光 53 は、光伝送ユニット 15 (光ファイバ 15a または空間カップリング 15b) を介してスキャン光 58 としてスキャンモジュール 11 に送られる。スキャンモジュール 11 では、OCT 光 53 (スキャン光 58) は、同じガルバノスキャナー 11g と対物レンズモジュール 11i とを共に使い、対象物 (ターゲット、サンプル) 19 に向けて放射される。対象物 19 からの反射光 62 は、スキャン光 58 と同じ経路を通してスキャンされた光 59 として光学コアモジュール 10 に戻される。

10

【0035】

図 12 は、光学プレート 21 上の複数の光学素子 30 の配置の実施形態の一つを示す。OCT エンジン 60 からレンズ L1、ミラー M2、レンズ L6 および L7、およびミラー M7 および M8 を通ってミラー M1 に至る経路は、OCT 光 53 を対象物に出力するための光路 36 である。本例では、ミラー M7 および M8 は、OCT 光 53 と、戻された TD-CARS 光 55 とを選択するためのミラーである。OCT 光 53 が選択されると、ミラー M7 および M8 は、電動の移動ステージにより予め設定された位置に移動する。レンズ L6 および L7 は、OCT 採取用のアームのビーム幅を調整するビームエキスパンダであり、対象物上に送られるのに適した開口数 (NA) が得られるようにする。OCT 光 53 は、ガルバノスキャナーおよびカスタマイズされた複数の要素からなる対物レンズを通過して、対象物に送られる。

20

【0036】

OCT エンジン 60 からレンズ L2、ダイクロイックビームスプリッタ (ダイクロイックミラー) BS1、レンズ L3、およびミラー M9 を経て検出器 (分光器、スペクトロメータ) 24 に至る経路は、OCT 検出のための経路 37 である。ターゲット (対象物) からの戻りの (反射された) OCT 光 62 は、参照光 61 と組み合わせまたは重ね合わされ (合波され)、干渉信号 63 を形成し、2つのレンズ L2 および L3 を介して分光器 24 にもたらされる。この例では、OCT 干渉信号 63 と CARS 光 55 は同じ分光器 24 を共有しており、OCT と CARS とを同時に取得してもよい。しかしながら、OCT と CARS の波長が重複している場合には、OCT と CARS とを時分割で得ることが必要となる。ダイクロイックビームスプリッタ BS1 は、OCT の波長を透過させる。

30

【0037】

光路 31、32、および 34 は、ポンプ光 52、ストークス光 51、およびプローブ光 54 をターゲット (対象物サンプル) に送るための光路である。本例では、ダイクロイックビームスプリッタ BS4 がポンプ光 52 とストークス光 51 とを組み合わせ、ダイクロイックビームスプリッタ BS3 がポンプ光 52 およびストークス光 51 と、プローブ光 54 とを組み合わせている。プローブパス 34 に沿ったショートパスフィルタ (SP フィルタ、短波長通過フィルタ) は、1560 nm の信号の残りをフィルタリングし、ストークスパス 31 に沿ったロングパスフィルタ (LP フィルタ、長波長通過フィルタ) は、関心対象領域外のより低い波長をフィルタリングする。ミラー M1 の後で、これらのビームは組み合わせられ、伝送ユニット 15 を介して送られる。

40

【0038】

光路 35 は、後方 CARS (後方散乱 CARS、TD-CARS) 55 を検出するための光路である。本例では、前方散乱 CARS 光 55 の集光を選択するためのミラー M6 と、OCT 光 53 および 63 を選択するためのミラー M7 および M8 とが、電動ステージを介して外される。ダイクロイックビームスプリッタ BS1、BS2、および BS3 は、検出された CARS 信号 55 を反射して収集する。ダイクロイックビームスプリッタ BS1 を用いて、単一の分光器で CARS と OCT 両方の検出を可能としている。レンズ L4 お

50

よびL 5により、分光器2 4のための適切な収集開口数(N A)を得るためのビームエキスパンダが構成されている。この経路3 5上のショートパスフィルタ(S Pフィルタ)は、関心対象の波長のみが分光器(スペクトロメータ)2 4により収集されるようにしている。

【0039】

光路3 5の一部である光路3 5 aは、前方C A R S(前方散乱C A R S)5 5 fを検出するための経路である。本例では、電動ステージを介して前方C A R S光5 5 fの収集を選択するためのミラーM 6を所定の位置に移動させている。ダイクロイックビームスプリッタB S 1が、検出されたC A R S信号5 5または5 5 fを反射して収集する。レンズL 4およびL 5が、分光器2 4の適切な収集開口数(N A)を得るためのビームエキスパンダを構成している。ショートパスフィルタ(S Pフィルタ)は、関心対象の波長のみが分光器2 4により収集されるようにしている。

10

【0040】

本システム1では、光ファイバがコア光学モジュール1 0と走査インターフェースモジュール1 1~1 4とを接続できる距離内であれば、コア光学モジュール1 0と、検査インターフェースモジュール1 1~1 4の1つは、別々に準備されてもよく、積み重ねられてもよく、さらに、並列に配置されてもよい。多用途かつ共通性と汎用性のあるコア光学モジュール1 0を提供することにより、各用途に応じた最適な検査インターフェースモジュールを容易に開発することができ、カスタマイズが容易で、低コストで、様々な分野での計測、研究、モニタリングおよび/または自己治療(セルフケア)に適したシステム1を提供することが可能となる。

20

【0041】

本明細書では、コア光学モジュールと検査インターフェースモジュールとを備えるシステムが開示されている。コア光学モジュールは、ターゲット探索用の信号を発生させるための光を生成し、さらに、ターゲットからの信号を検出するように構成されている。検査インターフェースモジュール(走査インターフェース、スキャンニングインターフェース)は、コア光学モジュールから分離されているが、光ファイバまたは空間結合(空間カップリング)を介してコア光学モジュールと接続されている。検査インターフェースモジュールは、用途に応じて変更可能である。検査インターフェースモジュールは、信号を作成するために、光ファイバまたは空間カップリングを介してコア光学モジュールから送られた光でターゲットを検査(走査)し、ターゲットからの信号を受信し、光ファイバまたは空間カップリングを介してコア光学モジュールに信号を送るように構成されている。検査インターフェースモジュールは、低侵襲サンプラー、非侵襲サンプラー、またはフローサンプラーであってもよい。検査インターフェースモジュールは、グルコース、ヘモグロビンA 1 c、クレアチニン、アルブミンなどを測定するための、指先検出や尿検出などの用途に応じて変更することができる。

30

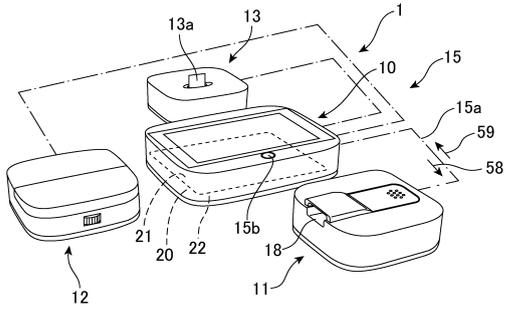
【0042】

特定の実施形態について上述した説明は、それらの実施形態の一般的な内容を十分に明らかにしており、他者は、現在の知識を適用することにより、上記の概念から逸脱することなく、そのような特定の実施形態を様々な用途のために容易に修正および/または適応させることができ、したがって、そのような適応および修正は、開示された実施形態と等価な手段および範囲内であると理解されるべきであり、かつ、そのように意図されている。本明細書で採用されている表現または用語は、説明のためのものであり、限定のためのものではないと解されるべきである。したがって、本明細書の実施形態は、好ましい実施形態の観点から説明されてきたが、当業者であれば、これらの実施形態が添付の特許請求の範囲の精神および範囲内で修正を加えて実施することができることを認識するであろう。

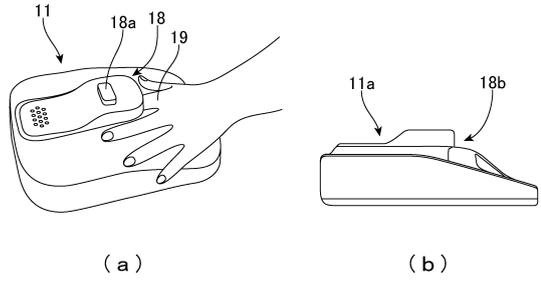
40

【図面】

【図 1】

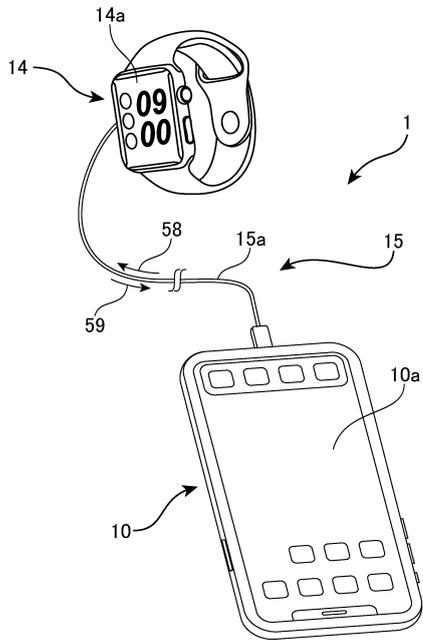


【図 2】

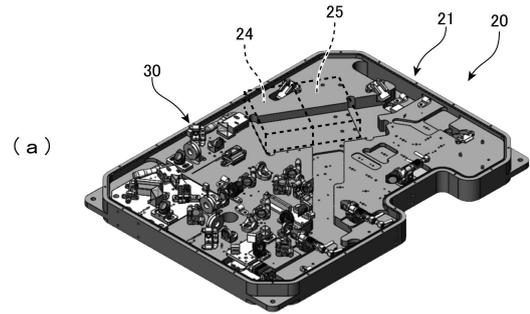


10

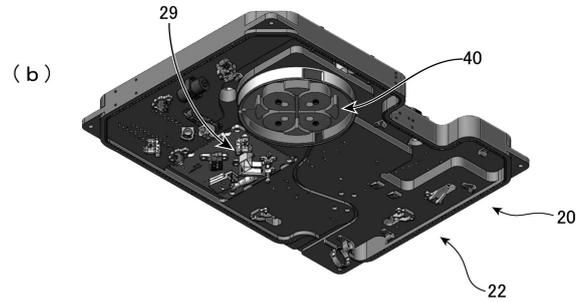
【図 3】



【図 4】



20

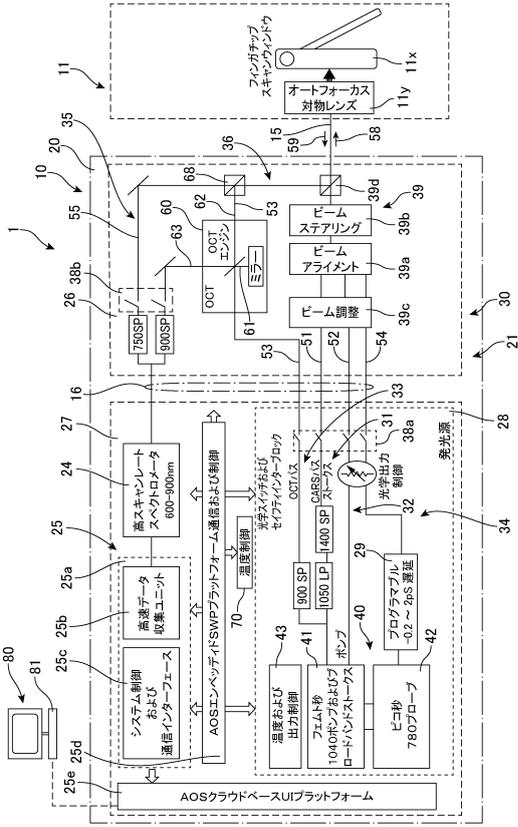


30

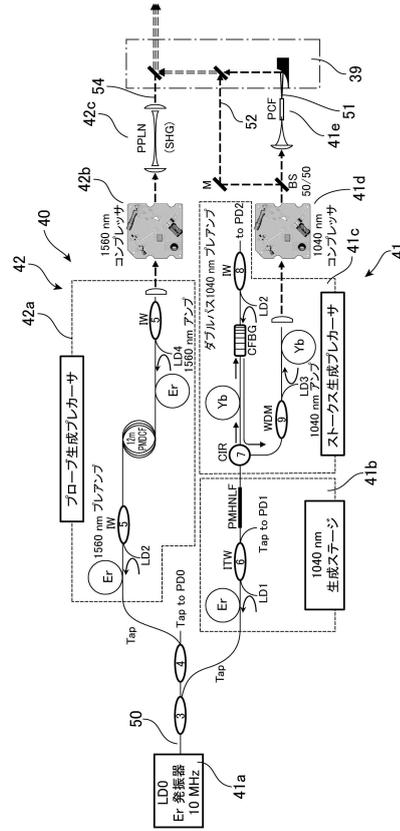
40

50

【図5】



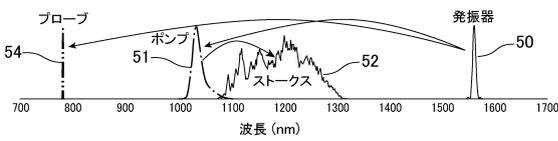
【図6】



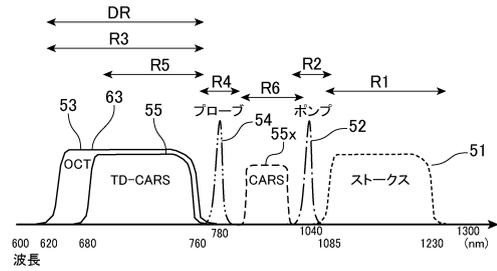
10

20

【図7】



【図8】

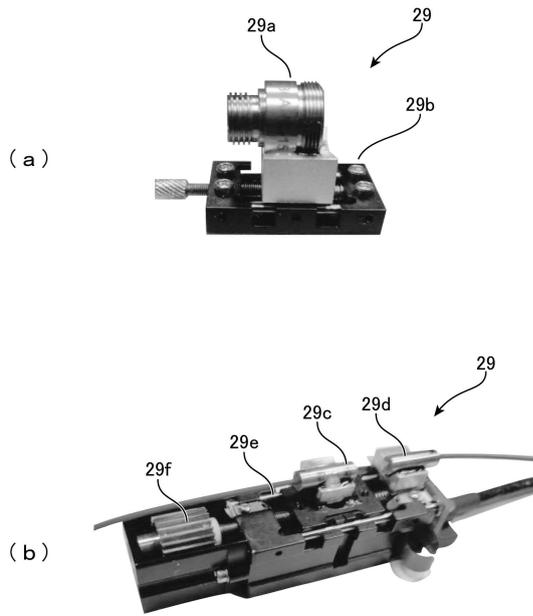


30

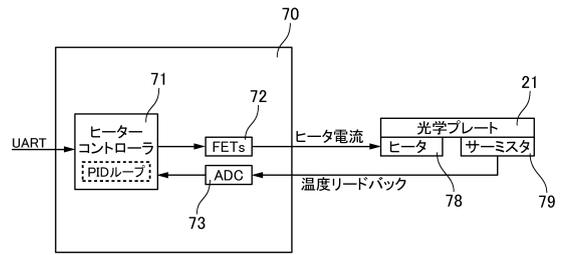
40

50

【図9】



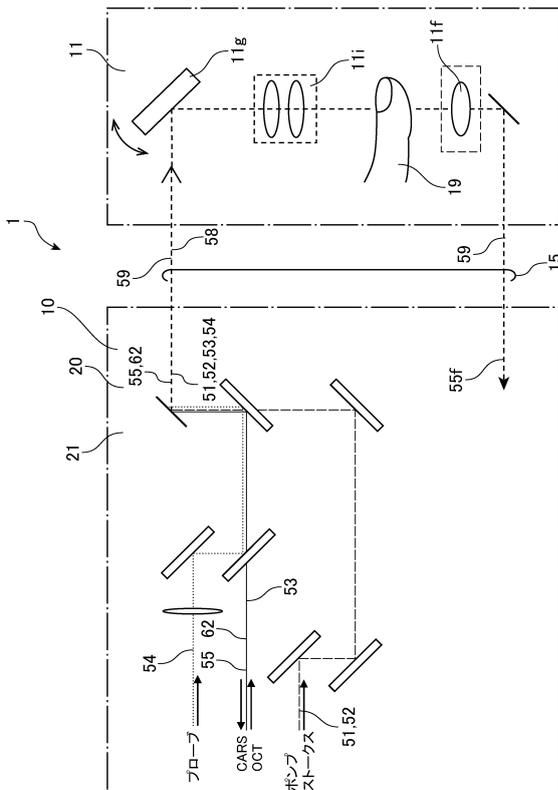
【図10】



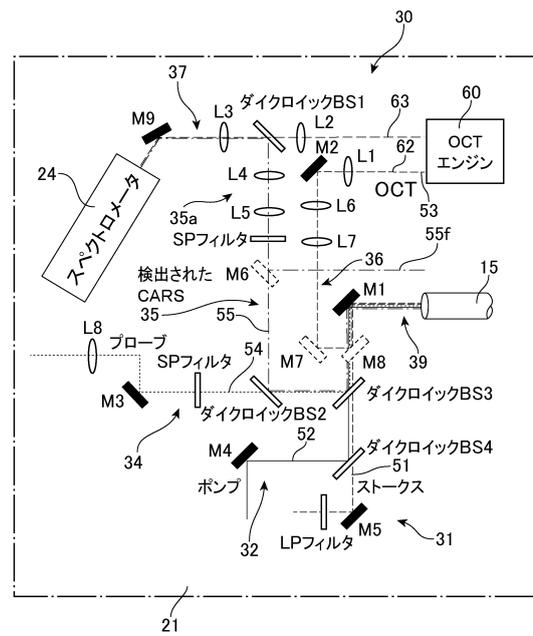
10

20

【図11】



【図12】



30

40

50

フロントページの続き

- (56)参考文献
- 米国特許出願公開第2011/0282166(US, A1)
 - 米国特許出願公開第2012/0064534(US, A1)
 - 米国特許出願公開第2016/0367134(US, A1)
 - 特表2018-526161(JP, A)
 - 米国特許出願公開第2003/0065268(US, A1)
 - 特表2003-532873(JP, A)
 - 米国特許出願公開第2011/0255054(US, A1)
 - 特表2012-513260(JP, A)
 - 米国特許出願公開第2015/0265256(US, A1)
 - 特表2015-536718(JP, A)
 - 米国特許出願公開第2017/0273564(US, A1)
 - 特表2017-532541(JP, A)
 - 欧州特許出願公開第3474001(EP, A1)
 - 国際公開第2017/217534(WO, A1)
 - 米国特許出願公開第2016/0299080(US, A1)
 - 特開2015-079786(JP, A)
 - 米国特許出願公開第2015/0276483(US, A1)
 - 国際公開第2014/061147(WO, A1)
 - 米国特許出願公開第2019/0025214(US, A1)
 - 特表2017-506344(JP, A)
- (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
- G01N 21/00 - G01N 21/74
 - G01N 33/48 - G01N 33/98
 - A61B 5/145 - A61B 5/157
 - JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)