

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

**特表2018-516667**  
(P2018-516667A)

(43) 公表日 **平成30年6月28日(2018.6.28)**

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 B 1/00 (2006.01)</b>	A 6 1 B 1/00 5 0 0	2 G 0 5 9
<b>G O 1 N 21/3581 (2014.01)</b>	G O 1 N 21/3581	4 C 1 6 1

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 30 頁)

(21) 出願番号 特願2017-561349 (P2017-561349)  
 (86) (22) 出願日 平成28年5月27日 (2016.5.27)  
 (85) 翻訳文提出日 平成30年1月12日 (2018.1.12)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2016/034704  
 (87) 国際公開番号 W02016/196309  
 (87) 国際公開日 平成28年12月8日 (2016.12.8)  
 (31) 優先権主張番号 62/167,201  
 (32) 優先日 平成27年5月27日 (2015.5.27)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 506115514  
 ザ リージェンツ オブ ザ ユニバーシ  
 ティ オブ カリフォルニア  
 アメリカ合衆国, カリフォルニア州 94  
 607-5200, オークランド, フラン  
 クリン ストリート 1111, 12番  
 フロア  
 (74) 代理人 100078282  
 弁理士 山本 秀策  
 (74) 代理人 100113413  
 弁理士 森下 夏樹  
 (72) 発明者 ジャラヒ, モナ  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 900  
 77, ロサンゼルス, ストラテッラ  
 ロード 2115

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 レーザ駆動式テラヘルツ源および検出器を通したテラヘルツ内視鏡検査

(57) 【要約】

内視鏡検査のためのテラヘルツ撮像システムが、提供される。テラヘルツ撮像システムは、組織を走査する際に利用されることができる。本発明の実施形態による、テラヘルツ撮像システムは、テラヘルツ源、テラヘルツ検出器、および/または回転要素を含むことができる。テラヘルツ源は、テラヘルツ放射を発生させ、光学ポンプビームによって照明され得る、プラズモン接触電極を有することができる。テラヘルツ検出器は、テラヘルツ場データを受信することができる。テラヘルツ源および検出器は、アレイに配列されることができる。回転要素は、マイクロモータ上に特定の角度で搭載されるミラーであることができる。テラヘルツ源、回転要素、およびテラヘルツ検出器は、カテーテル内に配列されることができる。

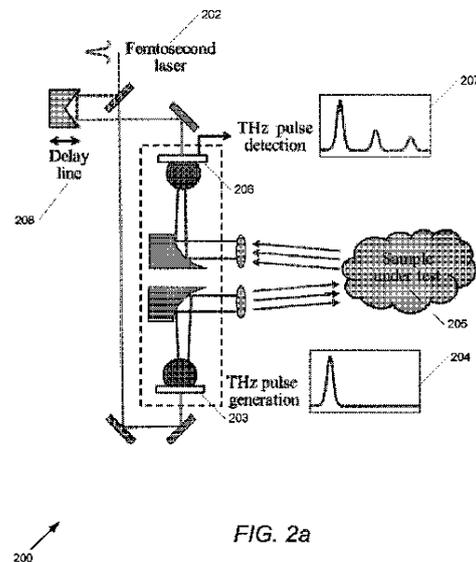


FIG. 2a

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

内視鏡検査のためのテラヘルツ撮像システムであって、

テラヘルツ画像データを受信するように構成される、テラヘルツ撮像機であって、

テラヘルツ放射を発生させるように構成される、少なくとも1つのテラヘルツ源であって、前記少なくとも1つのテラヘルツ源の各々は、光学ポンプビームによって照明され、前記テラヘルツ放射を発生させ得る、少なくとも1つのプラズモン接触電極を有する活性面積を有する、少なくとも1つのテラヘルツ源と、

テラヘルツ場データを受信するように構成される、少なくとも1つのテラヘルツ検出器であって、前記少なくとも1つのテラヘルツ検出器の各々は、光学ポンプビームによって照明され、前記受信されたテラヘルツ場に比例する出力を誘発し得る、少なくとも1つのプラズモン接触電極を有する活性面積を有する、少なくとも1つのテラヘルツ検出器と、

を備え、前記少なくとも1つのテラヘルツ源および検出器は、アレイに配列される、テラヘルツ撮像機

を備える、テラヘルツ撮像システム。

## 【請求項 2】

少なくとも1つの標的を照明するように構成される、光学光源をさらに備える、請求項 1 に記載のテラヘルツ撮像システム。

## 【請求項 3】

照明標的に関連する光学画像データを受信するように構成される、光学カメラをさらに備える、請求項 2 に記載のテラヘルツ撮像システム。

## 【請求項 4】

フェムト秒光学ビームを使用して、前記少なくとも1つのテラヘルツ源および検出器をポンプするように構成される、レーザ源をさらに備える、請求項 1 に記載のテラヘルツ撮像システム。

## 【請求項 5】

前記レーザ源は、位相変調二重レーザ同期制御フェムト秒レーザである、請求項 4 に記載のテラヘルツ撮像システム。

## 【請求項 6】

前記少なくとも1つのテラヘルツ源および検出器は、InGaAs 基板上に加工される、請求項 1 に記載のテラヘルツ撮像システム。

## 【請求項 7】

前記少なくとも1つのテラヘルツ源および検出器は、GaAs 基板上に加工される、請求項 1 に記載のテラヘルツ撮像システム。

## 【請求項 8】

バイアス電圧を発生させるための前記少なくとも1つのテラヘルツ源への電気入力をさらに備える、請求項 1 に記載のテラヘルツ撮像システム。

## 【請求項 9】

前記少なくとも1つのテラヘルツ検出器からの出力を収集するように構成される、前記少なくとも1つのテラヘルツ検出器からの電気出力をさらに備える、請求項 1 に記載のテラヘルツ撮像システム。

## 【請求項 10】

前記少なくとも1つのテラヘルツ源および検出器は、シリコンレンズ上に搭載される、請求項 1 に記載のテラヘルツ撮像システム。

## 【請求項 11】

前記少なくとも1つのテラヘルツ源および検出器は、各テラヘルツ検出器が4つのテラヘルツ源によって対称的に圍繞されるように、アレイに配列される、請求項 1 に記載のテラヘルツ撮像システム。

## 【請求項 12】

10

20

30

40

50

画像データが、前記光学カメラおよび前記テラヘルツ撮像機から同時に収集される、請求項 1 1 に記載のテラヘルツ撮像システム。

【請求項 1 3】

少なくとも 1 つのパノラマ画像が、前記光学画像データを前記テラヘルツ画像データにマップするための交差位置合わせアルゴリズムを使用して、前記光学画像データおよびテラヘルツ画像データから生成される、請求項 1 2 に記載のテラヘルツ撮像システム。

【請求項 1 4】

前記少なくとも 1 つのテラヘルツ源および検出器は、1550 ナノメートル光学波長と互換性がある、請求項 1 3 に記載のテラヘルツ撮像システム。

【請求項 1 5】

前記少なくとも 1 つのテラヘルツ源および検出器は、800 ナノメートル光学波長および 1000 ナノメートル光学波長のうちの少なくとも 1 つと互換性がある、請求項 1 3 に記載のテラヘルツ撮像システム。

【請求項 1 6】

少なくとも 1 つの光学レンズをさらに備える、請求項 1 に記載のテラヘルツ撮像システム。

【請求項 1 7】

内視鏡検査のためのテラヘルツ撮像システムであって、

テラヘルツ画像データを受信するように構成される、テラヘルツ撮像機であって、

テラヘルツ放射を発生させるように構成される、少なくとも 1 つのテラヘルツ源であって、それぞれ、光学ポンプビームによって照明され、前記テラヘルツ放射を発生させ得る、活性面積を有する、少なくとも 1 つのテラヘルツ源と、

前記発生されるテラヘルツ放射を走査される材料を横断して反射させるように構成される、少なくとも 1 つの回転要素と、

前記少なくとも 1 つの回転要素によって反射されたテラヘルツ放射を受信するように構成される、少なくとも 1 つのテラヘルツ検出器であって、それぞれ、光学ポンプビームによって照明され、前記受信されたテラヘルツ場に比例する出力を誘発し得る、活性面積を有する、少なくとも 1 つのテラヘルツ検出器と、

を備え、前記少なくとも 1 つのテラヘルツ源、少なくとも 1 つの回転要素、および少なくとも 1 つのテラヘルツ検出器は、カテーテル内に配列される、テラヘルツ撮像機を備える、テラヘルツ撮像システム。

【請求項 1 8】

前記少なくとも 1 つの回転要素は、前記カテーテル内のマイクロモータ上に特定の角度で搭載されるミラーである、請求項 1 7 に記載のテラヘルツ撮像システム。

【請求項 1 9】

前記マイクロモータは、前記発生されるテラヘルツ放射の前記走査される材料を横断した反射の間、前記少なくとも 1 つの回転要素を回転させることができる、請求項 1 8 に記載のテラヘルツ撮像システム。

【請求項 2 0】

前記少なくとも 1 つのテラヘルツ源は、少なくとも 1 つのプラズモン接触電極を有し、前記少なくとも 1 つのテラヘルツ検出器は、少なくとも 1 つのプラズモン接触電極を有する、請求項 1 7 に記載のテラヘルツ撮像システム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(連邦政府支援研究に関する陳述)

本発明は、米国海軍の米国海軍研究局によって助成された N00014-14-1-0573 のもとでの政府支援によってなされた。政府は、本発明において一定の権利を有す

10

20

30

40

50

る。

【0002】

(関連出願の相互参照)

本発明は、2015年5月27日に出願され“Terahertz Endoscopy Through Laser-Driven Terahertz Sources and Detectors”と題された米国仮特許出願第62/167,201号に対する35. U.S.C. § 119(e)のもとでの優先権を主張するものであり、該米国仮特許出願の内容は、参照により本明細書中に援用される。

【0003】

(発明の分野)

本発明は、概して、内視鏡検査に関し、より具体的には、レーザ駆動式テラヘルツ源および検出器を通したテラヘルツ( $10^{12}$  Hz)内視鏡検査のためのシステムならびに方法に関する。

【背景技術】

【0004】

(背景)

内視鏡検査は、内視鏡(身体内の器官または空洞の内部を検査するために使用され得る器具)を使用して、身体の内側を見ることを伴う。内視鏡は、身体の外側から収集されるデータを用いて画像を生成する他の撮像デバイスとは対照的に、器官または空洞の中に直接挿入されることができる。典型的には、内視鏡は、剛性または可撓性管と、照明源と、画像データを収集するための光学撮像システムとを含むことができる。現代の内視鏡検査は、典型的には、医療手技の状況において議論されるが、これはまた、いくつか挙げると、(限定ではないが)不発弾処理および偵察等の非医療手技のためにも利用されることができる。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明の実施形態による、適用識別のためのシステムおよび方法が、開示される。一実施形態では、内視鏡検査のためのテラヘルツ撮像システムが、提供される。テラヘルツ撮像システムは、テラヘルツ画像データを受信するように構成される、テラヘルツ撮像機を含み、それ自体は、テラヘルツ放射を発生させるように構成される、少なくとも1つのテラヘルツ源であって、少なくとも1つのテラヘルツ源の各々は、光学ポンプビームによって照明され、テラヘルツ放射を発生させ得る、少なくとも1つのプラズモン接触電極を有する活性面積を有する、少なくとも1つのテラヘルツ源と、テラヘルツ場データを受信するように構成される、少なくとも1つのテラヘルツ検出器であって、少なくとも1つのテラヘルツ検出器の各々は、光学ポンプビームによって照明され、受信されたテラヘルツ場に比例する出力を誘発し得る、少なくとも1つのプラズモン接触電極を有する活性面積を有する、少なくとも1つのテラヘルツ検出器とを含み、少なくとも1つのテラヘルツ源および検出器は、アレイに配列される。

【0006】

さらなる実施形態では、テラヘルツ撮像システムは、少なくとも1つの標的を照明するように構成される、光学光源を含む。別の実施形態では、照明標的に関連する光学画像データを受信するように構成される、光学カメラを含む。

【0007】

なおもさらなる実施形態では、フェムト秒光学ビームを使用して、少なくとも1つのテラヘルツ源および検出器をポンプするように構成される、レーザ源を含む。なおも別の実施形態では、レーザ源は、位相変調二重レーザ同期制御フェムト秒レーザである。

【0008】

なおもさらなる実施形態では、少なくとも1つのテラヘルツ源および検出器は、InGaAs基板上に加工される。

10

20

30

40

50

## 【0009】

さらに別の実施形態では、少なくとも1つのテラヘルツ源および検出器は、GaAs基板上に加工される。

## 【0010】

さらなる実施形態ではまた、テラヘルツ撮像システムは、バイアス電圧を発生させるための少なくとも1つのテラヘルツ源への電気入力を含む。

## 【0011】

別の実施形態ではまた、テラヘルツ撮像システムは、を含む。

## 【0012】

さらなる付加的实施形態では、少なくとも1つのテラヘルツ検出器からの出力を収集するように構成される、少なくとも1つのテラヘルツ検出器からの電気出力を含む。

10

## 【0013】

別の付加的实施形態では、少なくとも1つのテラヘルツ源および検出器は、シリコンレンズ上に搭載される。

## 【0014】

なおもさらなる実施形態では、少なくとも1つのテラヘルツ源および検出器は、各テラヘルツ検出器が4つのテラヘルツ源によって対称的に圍繞されるように、アレイに配列される。なおもさらに別の実施形態では、画像データが、光学カメラおよびテラヘルツ撮像機から同時に収集される。なおもさらなる実施形態ではまた、少なくとも1つのパノラマ画像が、光学画像データをテラヘルツ画像データにマップするための交差位置合わせアルゴリズムを使用して、光学画像データおよびテラヘルツ画像データから生成される。なおも別の実施形態ではまた、少なくとも1つのテラヘルツ源および検出器は、1550ナノメートル光学波長と互換性がある。なおもさらに付加的实施形態では、少なくとも1つのテラヘルツ源および検出器は、800ナノメートル光学波長および1000ナノメートル光学波長のうちの少なくとも1つと互換性がある。

20

## 【0015】

さらに別の付加的实施形態では、テラヘルツ撮像システムはさらに、少なくとも1つの光学レンズを含む。

## 【0016】

別の実施形態では、内視鏡検査のためのテラヘルツ撮像システムが、提供される。テラヘルツ撮像システムは、テラヘルツ画像データを受信するように構成される、テラヘルツ撮像機を含み、それ自体は、テラヘルツ放射を発生させるように構成される、少なくとも1つのテラヘルツ源であって、少なくとも1つのテラヘルツ源の各々は、光学ポンプビームによって照明され、テラヘルツ放射を発生させ得る、活性面積を有する、少なくとも1つのテラヘルツ源と、発生されるテラヘルツ放射を走査される材料を横断して反射させるように構成される、少なくとも1つの回転要素と、少なくとも1つの回転要素によって反射されたテラヘルツ放射を受信するように構成される、少なくとも1つのテラヘルツ検出器であって、少なくとも1つのテラヘルツ検出器の各々は、光学ポンプビームによって照明され、受信されたテラヘルツ場に比例する出力を誘発し得る、活性面積を有する、少なくとも1つのテラヘルツ検出器とを含み、少なくとも1つのテラヘルツ源、少なくとも1つの回転要素、および少なくとも1つのテラヘルツ検出器は、カテーテル内に配列される。

30

40

## 【0017】

さらに別の実施形態ではまた、少なくとも1つの回転要素は、カテーテル内のマイクロモータ上に特定の角度で搭載されるミラーである。さらに別の付加的实施形態では、マイクロモータは、発生されるテラヘルツ放射の走査される材料を横断した反射の間、少なくとも1つの回転要素を回転させることができる。

## 【0018】

さらなる付加的实施形態ではまた、少なくとも1つのテラヘルツ源は、少なくとも1つのプラズモン接触電極を有し、少なくとも1つのテラヘルツ検出器は、少なくとも1つの

50

プラズモン接触電極を有する。

【図面の簡単な説明】

【0019】

【図1a】図1aは、本発明のある実施形態による、基底細胞癌を伴う組織の光学およびテラヘルツ画像を図示する。

【0020】

【図1b】図1bは、本発明のある実施形態による、3度の熱傷を伴う皮膚組織の光学およびテラヘルツ画像を図示する。

【0021】

【図2a】図2aは、本発明のある実施形態による、単一フェムト秒レーザを利用するテラヘルツ撮像システムの概略図である。

10

【0022】

【図2b】図2bは、本発明のある実施形態による、同期された位相変調二重フェムト秒レーザを利用するテラヘルツ撮像システムの概略図である。

【0023】

【図3】図3は、本発明のある実施形態による、テラヘルツ撮像システムの概略図である。

【0024】

【図4】図4は、本発明のある実施形態による、プラズモン光伝導性テラヘルツ源および検出器の概略図である。

20

【0025】

【図5】図5は、本発明のある実施形態による、回折格子設計とともに、横磁界(TM)偏光光学ビームの電力伝送を図示するグラフを図示する。

【0026】

【図6a】図6aは、本発明のある実施形態による、プラズモン光伝導性源の走査電子顕微鏡(SEM)画像を図示する。

【0027】

【図6b】図6bは、本発明のある実施形態による、プラズモン光伝導性源から放射された電力を図示する、グラフである。

【0028】

30

【図7a】図7aは、本発明のある実施形態による、時間ドメインにおいて測定された放射された場を図示する、グラフである。

【0029】

【図7b】図7bは、本発明のある実施形態による、周波数ドメインにおいて測定された放射された場を図示する、グラフである。

【0030】

【図8】図8は、本発明のある実施形態による、非同期光学サンプリング(A SOP S)パルス式テラヘルツ撮像システムの概略図である。

【0031】

【図9a】図9aは、本発明のある実施形態による、A SOP Sを利用するパルス式撮像システムを図示する。

40

【0032】

【図9b】図9bは、本発明のある実施形態による、プラズモンテラヘルツ源/検出器の概略図および動作概念である。

【0033】

【図10】図10は、本発明のある実施形態による、切断された開口部を伴う金属管を備える、試験装置を図示する。

【発明を実施するための形態】

【0034】

ここで図面に目を向けると、本発明の実施形態による、テラヘルツ源および検出器を利

50

用するテラヘルツ内視鏡検査のためのシステムおよび方法が、開示される。多くの実施形態では、本システムおよび方法は、以下にさらに説明されるように、少なくとも1つのテラヘルツ源および検出器を使用して、照明し、テラヘルツ画像データを受信するように構成される、いわゆるテラヘルツ撮像機を含むことができる。種々の実施形態では、少なくとも1つのテラヘルツ源および検出器は、以下にさらに説明されるように、大面積アレイ内に配列されることができる。いくつかの実施形態では、テラヘルツ源および検出器は、以下でさらに議論されるように、プラズモン接触電極を利用し、フェムト秒 ( $10^{-15}$  秒) レーザを使用して照明されることができる。種々の実施形態では、テラヘルツ源および検出器は、いくつか挙げると、(限定ではないが) ErAs:InGaAs、GaAs、InGaAs、Ge、InP、グラフェン、およびGaN基板を含む、種々の動作波長範囲内で光子を吸収し得る、任意の基板上に加工されることができる。ErAs:InGaAs基板を利用する具体的実施形態が以下に議論されるが、当業者は、種々の基板のいずれかが、具体的用途の必要に応じて、本発明の実施形態に従って利用されることができることを理解するであろう。

10

20

30

40

50

#### 【0035】

加えて、テラヘルツ源および検出器は、(限定ではないが)シリコンレンズを含む、光学レンズ上に搭載されることができる。種々の実施形態では、本システムおよび方法はまた、光学光源および光学カメラを組み込み、光学画像データを捕捉することができる。光学画像データおよびテラヘルツ画像データは、組み合わせられ、診断および他の内視鏡下目的のための画像を生成するための能力をさらに増強させることができる。

#### 【0036】

いくつかの実施形態では、本システムおよび方法は、種々の内視鏡との互換性のために構成され、(限定ではないが)ヒトを含む、生存種の内蔵のテラヘルツ撮像を可能にする、テラヘルツ撮像システムを含むことができる。典型的には、テラヘルツ波は、より短い波長波を利用する典型的医療撮像システムと比較して、より低いエネルギーを生産し、ヒト組織に対する電離危険を低減させることができる。いくつかの実施形態では、テラヘルツ波は、そのより長い波長に起因して、光学波と比較して、生物学的組織からの散乱をあまり被らず、種々の生物学的組織タイプのより深部まで「見る」ことを可能にすることができる。さらに、いくつかの水分の吸収線が、典型的には、テラヘルツ周波数スペクトルに見出され、テラヘルツ波を異なる水和レベルを伴う組織間を区別するための非常に有力な手段にし、これは、診断目的のために有用であり得る。したがって、テラヘルツ撮像は、いくつか挙げると、(限定ではないが)癌性組織の識別、熱傷の査定、インビボ撮像、ならびに上下胃腸管および気道の診断を含む、用途のための画像コントラストをもたらす際に有効であり得る。

#### 【0037】

テラヘルツ撮像は、典型的には、標準的光学方法等の他の撮像技法を使用して見られない、画像コントラストをもたらす。本発明のある実施形態による、基底細胞癌を伴う組織の光学およびテラヘルツベースの画像が、図1aに示される。画像100は、光学ベースの画像102をテラヘルツベースの画像104と並べて示す。加えて、本発明のある実施形態による、3度の熱傷を伴う皮膚組織の光学およびテラヘルツベースの画像が、図1bに示される。画像150は、光学ベースの画像152をテラヘルツベースの画像154と並べて示す。図1aおよび1bの両方では、テラヘルツベースの撮像を利用して生成される画像は、それぞれ、癌性および損傷組織のより強いコントラストを示す。テラヘルツベースの撮像システムを使用した優れた画像コントラストを図示する、具体的画像が、図1a-bに関して前述されるが、種々の画像およびテラヘルツベースの撮像システムのいずれかが、具体的用途の要件の必要に応じて、本発明の実施形態に従って利用されることができる。本発明の実施形態による、テラヘルツ源および検出器を利用するテラヘルツ内視鏡検査のためのシステムおよび方法は、さらに以下に議論される。

#### 【0038】

(内視鏡検査のためのパルス式テラヘルツ撮像システム)

非接触3次元テラヘルツ撮像のための種々の技法の中でも、パルス式撮像システムは、高深度分解能を伴って画像を分解するために利用されることができる。典型的には、非接触3次元テラヘルツ撮像は、光伝導または非線形光学プロセスを通してサブピコ秒（ $10^{-12}$ 秒）電磁パルスを発生させ得る、フェムト秒光学レーザの可用性を活用することができる。反射モードにおけるパルス式テラヘルツ撮像システムを図示する、概略図が、図2aに示される。多くの実施形態では、パルス式テラヘルツ撮像システム200は、伝送モードにおける種々の同等撮像システムと比較して、医療撮像用途とより互換性があり得る。図2aに図示されるパルス式テラヘルツ撮像システムは、さらに以下に議論されるように、光伝導性テラヘルツ源および検出器に基づくことができる。種々の実施形態では、非線形光学プロセスもまた、テラヘルツパルス発生および/または検出のために使用され

10

#### 【0039】

いくつかの実施形態では、モード同期レーザ202からのフェムト秒光学パルス列は、光伝導性テラヘルツ源203上に入射し、サブピコ秒テラヘルツパルス列204（典型的には、 $0.1 \sim 4$  THz以内の周波数成分を伴う）を発生させることができ、これは、次いで、試験下のサンプル205上の具体的スポットに集束されることができる。多くの実施形態では、テラヘルツ信号は、試験サンプルから反射され、検出器がフェムト秒光学ポンパルス列207のコピーによってプローブされ得る、光伝導性テラヘルツ検出器206を利用して検出されることができる。種々の実施形態では、制御可能光学遅延ライン208は、ポンプとプローブ光学ビームとの間の時間遅延を調節することを可能にすることができ、したがって、サンプルから反射された信号は、時間ドメインにおいて測定されることができる。多くの実施形態では、サンプル上の具体的な走査されるスポットの深度プロファイルが、反射された信号の振幅およびタイミングを測定することによって分解されることができる。サブピコ秒テラヘルツパルス列を試験下のサンプル上の他のスポットを横断して側方方向に走査し、各走査されるスポットの深度プロファイルを分解することによって、サンプルの3次元画像が、分解されることができる。

20

#### 【0040】

典型的には、非接触パルス式テラヘルツ撮像システムに関して、分解された画像の側方分解能は、回折によって限定され得、したがって、撮像される物体の内側の入射テラヘルツビームの有効波長および利用されるレンズの開口数に基づいて決定される。多くの実施形態では、分解された画像の深度分解能は、撮像される物体の内側の入射テラヘルツパルスのパルス幅に基づいて決定されることができ、これは、約  $c \cdot t / (2n)$  として推定されることができ、式中、 $c$  は、光速であって、 $t$  は、物体上の入射テラヘルツパルスのパルス幅であって、 $n$  は、テラヘルツ周波数における物体の有効屈折率である。したがって、テラヘルツ周波数における生物学的組織の有効指数を検討することによって、 $0.1$  mm未満の深度分解能が、医療撮像用途のためのサブピコ秒テラヘルツパルスを伴うパルス式撮像システムのために予期され得る。多くの実施形態では、本深度分解能は、高電力連続波テラヘルツ源の帯域幅および周波数によって限定される連続波テラヘルツ源に基づく、他のテラヘルツ撮像システムによってもたらされ得るものよりもはるかに優れている。パルス式テラヘルツ撮像システムは、他のテラヘルツ撮像システムと比較して、優れた深度分解能をもたらすことができるが、依然として、実践的医療撮像用途のためにパルス式テラヘルツ撮像システムの範囲および潜在的な使用を限定し得る、いくつかの要因があり得る。

30

40

#### 【0041】

第1の限界は、撮像されるサンプルの減衰およびテラヘルツ撮像システムの信号対雑音比によって限定され得る、入射テラヘルツビームの検出可能侵入深度（撮像され得る組織の最大深度）に関する。種々のタイプの生物学的組織の減衰は、その構造および水分量によって制約されるが、光伝導性テラヘルツ源の出力テラヘルツ電力および光伝導性テラヘルツ検出器の感度（または撮像システム内で採用される任意の他のタイプのパルス式テラヘルツ源および検出器）は、撮像システムの最大検出可能侵入深度を設定するための重要

50

な要因であり得る。高深度分解能をもたらすパルス式撮像システムの優れた有望性にもかかわらず、種々の医療診断用途のためのテラヘルツ撮像システムを実現する際の主要な課題のうちいくつかとして、撮像システムの最大検出可能深度を限定する、既存のテラヘルツ放射源の比較的低い放射電力および既存のテラヘルツ検出器の低検出感度が挙げられ得る。

#### 【0042】

第2の限界は、試験下のサンプルの各具体的スポットの深度プロファイルの軸方向走査時間ならびにサンプルを横断した全スポットの側方走査時間によって限定され得る、画像取得時間に関する。サンプルの各具体的スポットの深度プロファイルの軸方向走査時間は、図2aに図示されるようなパルス式撮像システムにおいて利用される機械的遅延ライン208によって限定され得る。しかしながら、多くの実施形態では、軸方向走査時間は、位相変調二重レーザ同期制御技術の使用によって、有意に低減されることができ得る。例えば、San Joseに位置するAdvantest America, Inc.は、2チャンネルフェムト秒レーザシステム(1550nmにおいて50fsパルス)を提案しており、2つのレーザチャンネル間の同期かつ制御可能位相変調を用いて、機械的光学遅延ラインを伴わずに、約1msc/走査の軸方向走査速度を可能にする。また、複数回の走査が、より高い信号対雑音比を用いて、サンプルの各具体的スポットの深度プロファイルを捕捉するために使用されることができ、画質と取得時間との間のトレードオフをもたらすことに留意されたい。軸方向走査時間は、より高い信号対雑音比レベルを伴う撮像システムを利用することによって有意に低減されることができ得るが、高速画像取得レートを達成するための主要な限定は、試験下のサンプルを横断した全スポットの側方走査時間が、パルス式テラヘルツ撮像システムにおいて使用される機械的走査プロセスによって限定されることであり得る。

10

20

#### 【0043】

本発明のある実施形態による、同期された位相変調二重フェムト秒レーザを利用するテラヘルツ撮像システムの概略図が、図2bに示される。テラヘルツ撮像システム250は、プラズモン光伝導性テラヘルツ源256および検出器258をポンプし、軸方向走査時間を有意に低減させるために利用され得る、第1のフェムト秒レーザ252と、第2のフェムト秒レーザ254とを備える、位相変調二重レーザ同期制御フェムト秒レーザを含むことができる。種々の実施形態では、テラヘルツ撮像システムは、(限定ではないが)Karlsruhe Endoscopy Inc.によって生産されるもの等の市販の内視鏡と互換性があり、診断目的のためのインビボ医療撮像用途の新しい範囲を探索することを可能にすることができる。多くの実施形態では、大面積プラズモン光伝導性源および検出器は、700~1550nm光学波長(限定ではないが、800、1000、または1550nmを含む)と互換性があり得、低分散光ファイバが数メートルのファイバ長さにわたってフェムト秒ポンプビームのパルス幅を維持するために利用可能である。1550nm光学波長を利用する具体的実施形態が、以下に議論されるが、当業者は、種々の光学波長のいずれかが、具体的用途の必要に応じて、本発明の実施形態に従って利用されることができ得ることを理解するであろう。本発明の実施形態は、図示されるように、実施例として、1550nmを利用して議論するが、他の光学波長を使用して適用され得ることを理解されたい。さらに、光学波長は、時として、ミクロン(すなわち、1ミクロン=1000nm)で表され得る。

30

40

#### 【0044】

フェムト秒レーザを利用する具体的パルス式テラヘルツ撮像システムが、図2a-bに関して前述されるが、フェムト秒レーザを組み込む種々のパルス式テラヘルツ撮像システムのいずれかが、具体的用途の要件の必要に応じて、本発明の実施形態に従って利用されることができ得る。本発明の実施形態による、大面積プラズモンテラヘルツ源および検出器のアレイに基づく撮像システムが、さらに以下に議論される。

#### 【0045】

(アレイに基づくパルス式テラヘルツ撮像システム)

50

大面積プラズモン光伝導性テラヘルツ源および検出器のアレイに基づくパルス式テラヘルツ撮像システムは、有意により大きい検出可能深度およびより高速な取得レートを伴って、非接触3次元撮像を可能にすることができる。多くの実施形態では、パルス式テラヘルツ撮像システムは、市販の内視鏡と互換性がある、大面積プラズモン光伝導性テラヘルツ源および検出器の2次元アレイに基づくことができる。

【0046】

種々の実施形態では、大面積プラズモン光伝導性源および検出器は、テラヘルツ源の出力電力、テラヘルツ検出器の検出感度、したがって、撮像システムの信号対雑音比を数桁増強させる際に有効であって、撮像システムのための有意により大きい検出可能深度を可能にし得る。さらに、プラズモン光伝導性源および検出器の2次元アレイは、側方走査時間を短縮することによって、画像取得レートを有意に増加させることができる。さらに、いくつかの実施形態では、画像処理技法が、大視野を伴うインビボテラヘルツ撮像をもたらすために利用されることができる。プラズモン光伝導性源および検出器の2次元アレイの全体的サイズは、多くの場合、内視鏡先端サイズ制約によって限定され、各検出器ピクセルの寸法は、回折限界と同等となるであろうため、画像ピクセルの総数は、多くの実装では、 $3 \times 3$ に限定され得る。全体的視野を拡張し、画像を効果的により大きい数のピクセルを用いて分解するために、比較的少数のピクセルとともに、内視鏡先端を移動させながら、光学カメラ（内視鏡の先端において利用可能）によって捕捉されたより高い分解能光学画像を用いて、テラヘルツ撮像機からの画像データを処理する、画像処理技法が、利用されることができる。種々の実施形態では、パノラマ画像が、高分解能光学画像をテラヘルツ画像にマップするための交差位置合わせアルゴリズムを使用して、光学およびテラヘルツ画像データから生成されることができ、これは、診断目的のために非常に有益であり得る。

【0047】

さらに以下に議論されるように、テラヘルツ撮像システムは、約 $30 \mu\text{m}$ の深度分解能、サブミリメートル側方分解能、および $3 \times 3$ ピクセル毎に約 $1 \text{ msec}$ の画像取得時間を伴って、生物学的組織内における $3 \text{ mm}$ を上回る検出可能深度（組織タイプに応じて、より深部に侵入し得る）をもたらすことが予期され得る。そのようなシステムは、（限定ではないが）上下胃腸管および気道を含む潜在的用途を伴う、種々の断層撮影および水和/炎症測定のためのテラヘルツ撮像の範囲および潜在的使用に多大な影響を及ぼし得る。

【0048】

本発明のある実施形態による、大面積プラズモンテラヘルツ源および検出器のアレイを利用するテラヘルツ撮像システムの概略図が、図3に図示される。撮像システム300は、ErAs:InGaAs基板306上に加工され、シリコンレンズ308上に搭載され、位相変調二重レーザ同期制御フェムト秒レーザ（ $\sim 1550 \text{ nm}$ ）からのフェムト秒光学ビームによってポンプされる、大面積プラズモンテラヘルツ源302および検出器304のアレイを備える、テラヘルツ撮像機301を備えることができる。 $1550 \text{ nm}$ 光学波長が図示されるが、種々の波長のいずれかが、具体的用途の要件の必要に応じて、本発明の実施形態に従って利用されることができる。ここでは、Advantest位相変調二重フェムト秒レーザシステムが $1550 \text{ nm}$ 波長範囲で動作することと、レーザ光をテラヘルツ源および検出器のアレイに結合するための多数の光ファイバ構成要素の可用性のため、 $1550 \text{ nm}$ 波長が、選択される。

【0049】

いくつかの実施形態では、ファイバスプリッタを維持する偏光線のアレイが、それぞれ、ポンプおよびプローブビームを大面積プラズモン光伝導性テラヘルツ源ならびに検出器アレイの活性面積に結合するために使用され得る、偏光維持ファイバ束310の中に二重レーザビームを結合するために利用されることができる。さらに、テラヘルツ源および検出器のアレイは、各テラヘルツ検出器が4つのテラヘルツ源によって対称的に圍繞されるように配列されることができる。

【0050】

10

20

30

40

50

種々の実施形態では、テラヘルツ源および検出器、光学ポンプ/プローブファイバ束 3 1 4、テラヘルツ源アレイへの電気入力 3 1 2 (大面積プラズモンテラヘルツ源のバイアス電圧)、およびテラヘルツ検出器アレイの電気出力 3 1 2 (大面積プラズモンテラヘルツ検出器の出力電流)のアレイは、サイズが変動し、(限定ではないが) 2 mm ~ 5 mm で変動する直径を伴うチャンネルを含む、空のチャンネルをもたらし得る、(限定ではないが)市販の内視鏡を含む、種々の内視鏡 3 1 6 のチャンネルの内側に嵌合するように配列およびパッケージ化されることができる。いくつかの実施形態では、テラヘルツ検出器の出力は、出力電流および/または出力電圧であることができる。

#### 【0051】

種々の実施形態では、内視鏡は、先端において ± 100 度の傾きを可能にする可撓性を有し、胃腸管および気道側壁からの画像を種々の角度から捕捉することを可能にすることができる。多くの実施形態では、撮像システムは、光学光源 3 1 8 と、(限定ではないが)光学カメラ出力 3 2 2 を有する、内視鏡の先端に設置されるファイバ束または CCD 撮像機等の光学カメラ 3 2 0 とを含むことができる。種々の実施形態では、画像は、内視鏡の光学カメラ 3 2 0 およびテラヘルツ撮像機 3 0 1 (すなわち、テラヘルツ源および検出器)を使用して、同時に捕捉されることができる。さらに以下に議論されるように、内視鏡の光学カメラおよびテラヘルツ撮像機を用いて同時に画像を捕捉することは、種々の処理段階における、かつ診断用途のための光学およびテラヘルツ画像の交差位置合わせのための画像処理を改良することができる。大面積プラズモンテラヘルツ源および検出器のアレイを使用する具体的テラヘルツ撮像システムが、図 3 に関して前述されたが、大面積プラズモンテラヘルツ源および検出器のアレイを有する種々のテラヘルツ撮像システムのいずれかが、具体的用途の要件の必要に応じて、本発明の実施形態に従って利用されることができる。本発明の実施形態によるテラヘルツ撮像システムのためのテラヘルツ源および検出器のアレイは、さらに以下に議論される。

#### 【0052】

(プラズモン光伝導性テラヘルツ源および検出器)

前述のように、本発明の実施形態によるテラヘルツ撮像システムは、プラズモン光伝導性テラヘルツ源および検出器のアレイを含むことができる。典型的には、大面積光伝導性源の活性面積が、光学ポンプビームによって照明されると、光発生電子および正孔は、外部バイアス電場によって反対方向に加速される。光キャリアの加速および分離は、時変双極モーメントをデバイスの活性面積内に誘発し、これは、テラヘルツ放射を発生させることができる。同様に、大面積光伝導性検出器の活性面積が、光学ポンプビームによって照明されると、光発生電子および正孔は、入射テラヘルツ場によって反対方向に加速されることができる。光キャリアの加速および分離は、受信されたテラヘルツ場に比例して、光電流をデバイスの活性面積内に誘発することができる。大面積光伝導性源および検出器は、非常に広い放射帯域幅をもたらし得、これは、非常に狭いパルス幅を伴う、テラヘルツパルスの発生および検出を可能にし、高深度分解能を伴う画像をもたらし得るため、テラヘルツ撮像システムのために好適であり得る。さらに、大面積光伝導性源および検出器は、他のタイプの光伝導性テラヘルツ源および検出器と比較して、より高い光学ポンプ電力レベルで動作し、したがって、より高い光学ポンプ電力におけるキャリアスクリーニング効果および熱的絶縁破壊によって限定され得る、より高い放射電力およびより高い検出感度をもたらし得る。加えて、大面積光伝導性源および検出器は、典型的には、その比較的大きい活性面積に起因して、非常に敏感な光学整合を必要とせず、したがって、大テラヘルツ源および検出器のアレイとファイバ束の整合を簡略化する。

#### 【0053】

高電力テラヘルツ発生および高感度テラヘルツ検出(より高い光学ポンプ電力レベルに適應することによって)の有望性にもかかわらず、大面積光伝導性源および検出器の出力電力および検出感度は、それぞれ、デバイス活性面積内に誘発される弱有効双極モーメントおよび弱光電流によって限定され得る。前述の識別された限定のうちの一つに対処するために、プラズモン接触電極が、利用されることができる。プラズモン接触電極は、

デバイス接触電極までの光キャリアの輸送経路長を短縮することによって種々の光伝導性テラヘルツ源および検出器の放射電力ならびに検出感度を増強させる際に有効であり得る。本発明のある実施形態による、大面積プラズモン光伝導性源および検出器の概略図ならびにテラヘルツ源としてのその動作概念が、図4に図示される。大面積プラズモン光伝導性源および検出器400は、プラズモン接触電極を大面積光伝導性源の活性面積内に組み込み、光キャリアの大部分は、接触電極に近接近して発生される。したがって、光キャリアの大部分は、サブピコ秒時間スケール以内に接触電極にドリフトされる。接触電極は、半導体基板のもよりはるかに高い光電流伝搬速度に適應するため、はるかに強い時変双極モーメントが、入射光学ポンプ402に応答して誘発されることができ、したがって、著しく増強されたテラヘルツ放射電力404が、従来の大面積光伝導性源と比較して達成されることができ、同様に、プラズモン接触電極を大面積光伝導性検出器の活性面積内に組み込むことは、入射テラヘルツビームに応答して、サブピコ秒時間スケール以内に接触電極にドリフトされる、光キャリアの数を増加させることができる。したがって、著しく増強されたテラヘルツ検出感度が、従来の大面積光伝導性検出器と比較して達成されることができ。

10

20

30

40

50

#### 【0054】

図4に図示されるように、本デバイスは、約1550nm光学ポンプ波長における動作のために使用される、ErAs:InGaAs基板406上に加工されることができ。多くの実施形態では、ErAs:InGaAs基板は、低周波数光電流を抑制するための短キャリア寿命時間と、デバイス活性面積を横断した高バイアス電場および低雑音動作を維持するための比較的に大きい基板抵抗率とをもたらしすることができる。種々の実施形態では、ErAs:InGaAs基板は、0.85psのキャリア寿命時間と、約1KΩ・cmの基板抵抗率とをもたらしすることができる。種々の実施形態では、本デバイスの活性面積は、交互嵌合されたバイアスラインのセットを含むように構成されることができ。いくつかの実施形態では、プラズモン接触電極回折格子のアレイが、アノードおよびカソードバイアスライン間の1つおきの間隙内において光伝導性源のアノードバイアスラインに接続されることができ。アノードおよびカソードバイアスライン間の他の間隙は、Si<sub>3</sub>N<sub>4</sub>反射防止コーティング408の上部に堆積される第2の金属層によって遮断され、基板の中への光伝送を阻止し、単指向性双極モーメントを基板内に誘発することができる。プラズモン接触電極回折格子の幾何学形状およびSi<sub>3</sub>N<sub>4</sub>反射防止コーティングの厚さは、入射光学ポンプ光子の大部分をプラズモン回折格子を通してErAs:InGaAs基板の中に伝送するように選定されることができ。

#### 【0055】

さらに、種々の幾何学的パラメータ(L<sub>p</sub>、g<sub>a</sub>、g<sub>c</sub>、W<sub>e</sub>)は、大面積プラズモン光伝導性テラヘルツ源および検出器の性能に影響を及ぼし得る。一方で、プラズモン回折格子の長さL<sub>p</sub>410は、有効テラヘルツ放射波長よりはるかに短く、プラズモン回折格子への光キャリアの効率的ドリフトのための回折格子全長に沿って、広テラヘルツ発生/検出帯域幅および比較的に大きい電場を達成するように選択されるべきである。また一方で、プラズモン回折格子の長さL<sub>p</sub>410の短縮は、遮断された面積と比較して、デバイスの活性面積のパーセンテージを低減させ得、したがって、デバイスの量子効率を低減させ得る。

#### 【0056】

加えて、アノードおよびカソード接触電極の間の間隙g<sub>a</sub>412およびg<sub>c</sub>414は、回折格子全長に沿った光キャリアの効率的ドリフトのためにバイアス電圧を印加するとき、電気絶縁破壊を防止するために十分に大きく選択されるべきである。しかしながら、カソード接触電極g<sub>a</sub>412およびg<sub>c</sub>414を増加させることは、遮断された面積と比較して、デバイスの活性面積のパーセンテージを低減させ得、したがって、デバイスの量子効率を低減させ得る。

#### 【0057】

また、バイアス電極の幅W<sub>e</sub>416は、デバイス動作の間(特に、誘発される光電流が

相当な量であり得るとき、テラヘルツ源として動作する間)、誘発される光電流に適応するために十分に大きくあるべきである。一方、バイアス電極 $W_e$  416を増加させることは、遮断された面積と比較して、デバイスの活性面積のパーセンテージを低減させ得、したがって、デバイスの量子効率を低減させ得る。加えて、幾何学的パラメータ( $L_p$ 、 $g_a$ 、 $g_c$ 、 $W_e$ )は、全体的デバイス抵抗を決定することができ、これは、直接、放射されたテラヘルツビームのノイズフロアおよび検出されたテラヘルツ信号に影響を及ぼし得る。したがって、各幾何学的パラメータの影響は、当業者によって容易に調査されることができ、最適デバイス幾何学形状は、大面積プラズモン光伝導性源および検出器の具体的用途の要件の必要に応じて、本発明の実施形態に従って決定および利用されることができ

10

#### 【0058】

多くの実施形態では、有限要素ソルバ(COMSOL)が、プラズモン接触電極回折格子を設計するために使用されることができ、大面積プラズモン光伝導性源および検出器のための回折格子設計とともに、本発明のある実施形態による、横磁界(TM)偏光光学ビームの電力伝送を図示するグラフが、図5に図示される。グラフ501は、波長の関数としてTM偏光光学ビームの電力伝送を図示する。多くの実施形態では、回折格子設計は、200nmピッチ、100nm金属幅、および50nm金属高さを伴う、Au回折格子502と、250nm厚さの $Si_3N_4$ 反射防止コーティング504とを備え、1550nmポンプ波長においてErAs:InGaAs基板506の中に90%光学伝送をもたらすことができる、源および検出器を含む。基板の中への入射光学ポンプの伝送は、表面プラズモン波の励起を通して、かつプラズモン回折格子フィンガ間の100nm間隙を通して行われるため、光キャリアの大部分は、プラズモン回折格子に近接近して発生される。したがって、光発生電子の大部分は、サブピコ秒時間スケール以内でプラズモン回折格子(アノード接触電極)にドリフトされ、プラズモン回折格子によって形成される有効Herztzian双極を通して放射する。

20

#### 【0059】

種々の実施形態では、プラズモン回折格子に沿った光電流伝搬速度は、半導体基板格子の内側のキャリア散乱によって限定されない。したがって、プラズモン回折格子によって形成されるHerztzian双極アンテナは、従来の大面積光伝導性源の半導体基板内に誘発される放射双極と比較して、有意により高い放射抵抗およびより優れたインピーダンス整合をもたらす、空間を解放することができる。同様に、大面積光伝導性検出器の活性面積内のプラズモン接触電極の使用は、入射テラヘルツ放射に応答して、誘発される超高速光電流を有意に増加させることができる。したがって、典型的な大面積光伝導性検出器と比較して著しく増強されたテラヘルツ検出感度が、達成されることができ、プラズモン光伝導性テラヘルツ源および検出器の具体的アレイが、図4-5に関して前述されたが、プラズモン光伝導性テラヘルツ源および検出器の種々のアレイのいずれかが、具体的用途の要件の必要に応じて、本発明の実施形態に従って利用されることができ、本発明の実施形態による、大面積プラズモン光伝導性テラヘルツ源および検出器の設計上の考慮点および試験結果は、さらに以下に議論される。

30

#### 【0060】

(設計上の考慮点および試験データ)

多くの実施形態では、大面積プラズモン光伝導性源の設計は、光学/テラヘルツ変換効率および放射電力ならびにテラヘルツ放射帯域幅を最大限にし得、大面積プラズモン光伝導性検出器の設計は、検出感度およびテラヘルツ検出帯域幅を最大限にし得る。種々の実施形態では、高縦横比プラズモン接触電極回折格子が、本発明の実施形態によるプラズモン接触電極のために利用されることができ、典型的には、高縦横比プラズモン電極の使用は、プラズモン接触電極に近接近する光キャリアの数をさらに増大させることができ、したがって、大面積プラズモン光伝導性源および検出器のためのより高いテラヘルツ放射電力レベルならびに検出感度をもたらすことができる。

40

#### 【0061】

50

800 nm 光学ポンプ波長範囲で動作する、 $1 \times 1 \text{ mm}^2$  大面積プラズモン光伝導性テラヘルツ源からのパルス式テラヘルツ放射電力レベルは、図4に図示されるようなテラヘルツ撮像システムの設計に類似するデバイス概念を使用して達成された。多くの実施形態では、本デバイスは、半絶縁 (S I) GaAs 基板上に加工され、プラズモン接触電極回折格子の幾何学形状は、800 nm 光学波長における動作のために最適化されることができる。多くの実施形態では、加工プロセスは、電子ビームリソグラフィを使用して、プラズモン接触電極をパターン化することから開始し、その後、5 / 45 nm Ti / Au 堆積およびリフトオフが続くことができる。二層フォトレジストを伴う光学リソグラフィステップが、バイアスラインをパターン化するために使用されることができ、その後、50 / 550 nm Ti / Au 堆積およびリフトオフが続くことができる。Si<sub>3</sub>N<sub>4</sub> 反射防止コーティングが、プラズマ増強化学蒸着 (PECVD) を使用して堆積されることができる。典型的には、遮断用金属が、次に、光学リソグラフィを通してパターン化され、その後、10 / 90 nm Ti / Au 堆積およびリフトオフが続く。接触ビアが、光学リソグラフィを使用してパターン化され、反応性イオンエッチング (RIE) を使用して、Si<sub>3</sub>N<sub>4</sub> 層をエッチングすることによって開放されることができる。本デバイスは、シリコンレンズおよび光学回転マウント上に設置され、プラズモン回折格子に対して光学ポンプの偏光を調節することができる。

10

#### 【0062】

本発明のある実施形態による、加工された大面積プラズモン光伝導性源プロトタイプの走査電子顕微鏡 (SEM) 画像が、図6aに図示される。プラズモン光伝導性源プロトタイプ600は、5 μm プラズモン回折格子長602を含み、プラズモン接触電極回折格子は、デバイス活性面積の内側に組み込まれることができる。加工された大面積プラズモン光伝導性源からのテラヘルツ放射は、76 MHz の繰り返し率および200 fs のパルス幅を伴う、800 nm 波長におけるTi: サファイアモード同期レーザからの光学ポンプビームに 응답して、特性評価されることができる。光学ポンプビームのスポットサイズは、デバイス活性面積全体を照明するように調整されることができ、光学ポンプビームの偏光は、プラズモン接触電極回折格子に対して法線方向にあるように設定されることができる。(限定ではないが) Spectrum Detector, Inc. 製 SPI-A-65 THz 等の較正焦電検出器が、バイアス電圧および光学ポンプ電力の関数として放射された電力を測定するために使用されることができる。多くの実施形態では、3.6 mW の最高記録のテラヘルツ放射電力が、150 mW の光学ポンプ電力において検出され、従来の大面積光伝導性テラヘルツ源と比較して、2桁もより高い光学/テラヘルツ変換効率を呈することができる。本発明のある実施形態による、プラズモン光伝導性源から放射された電力を図示する、グラフが、図6bに示される。グラフ650は、電圧の関数として放射されたテラヘルツ電力をmWで図示する。線652は、30 mW のポンプ電力に対応し、線656は、60 mW のポンプ電力に対応し、線654は、90 mW のポンプ電力に対応し、線658は、150 mW のポンプ電力に対応する。

20

30

#### 【0063】

加工された大面積プラズモン光伝導性源から放射された電場は、1 mm 厚 ZnTe 結晶内の電気光学検出を用いた時間ドメインテラヘルツ分光法設定において特性評価されることができる。本発明のある実施形態による、測定された時間ドメイン放射場および周波数ドメイン放射電力が、それぞれ、図7aおよび図7bに示される。グラフ700は、50 mW 光学ポンプ電力における大面積プラズモン光伝導性源の時間ドメイン放射場を図示する。放射場702は、0.5 ps 半値全幅 (FWHM) のテラヘルツ放射パルス幅を呈する。グラフ750は、50 mW 光学ポンプ電力における大面積プラズモン光伝導性源の周波数ドメイン放射電力を図示する。放射電力752は、100 dB を上回る信号対雑音比を伴って、0.1 ~ 5 THz 周波数範囲内においてテラヘルツ放射スペクトルを示す。

40

#### 【0064】

いくつかの実施形態では、ErAs: InGaAs 基板上に加工されるテラヘルツ源および検出器のアレイのための大面積プラズモン光導体の幾何学形状は、広テラヘルツ放射

50

ノ検出帯域幅を維持しながら、それぞれ、最高テラヘルツ放射電力および検出感度を伴って最適化されることができる。ErAs:InGaAs基板の使用は、Advantest位相変調二重フェムト秒レーザシステムによってもたらされる1550nm光学ポンプ/プローブ波長における動作を可能にすることができる。加えて、ErAs:InGaAs基板によってもたらされる短キャリア寿命時間は、誘発される低周波数光電流を低減させることによって、1550nm波長における他の光吸収基板と比較して、大面積プラズモン光伝導性テラヘルツ源および検出器のための比較的により低いノイズフロアをもたらすことができる。

#### 【0065】

多くの実施形態では、各テラヘルツ検出器が4つのテラヘルツ源によって対称的に圍繞されるような4×4大面積プラズモン光伝導性源のレイおよび3×3大面積プラズモン光伝導性検出器のレイが、図3に図示されるように利用されることができる。さらに、250×250 $\mu\text{m}^2$ の面積が、源および検出器毎に選択されることができる。種々の実施形態では、ErAs:InGaAs基板は、テラヘルツ源/検出器レイをレンズの中心に心合し、レイ全体を横断して放射均一性を有しながら、約5mm直径を伴うシリコンレンズ上に搭載されることができる。加えて、ファイバ束をテラヘルツ源/検出器レイに対して整合させるために、本デバイスは、モータ式XYZ平行移動段上に搭載されることができ、光学整合は、コンピュータ制御を使用して反復的に、かつ光学照明下でデバイス光電流を最大限にすることによって、最適化されることができる。最適整合に到達後、UV硬化性エポキシが、ファイバ束の位置をデバイスに対して固定するために使用され

10

20

#### 【0066】

前述の説明される構成、Advantest位相変調二重フェムト秒レーザシステムから利用可能な光学ポンプ/プローブ電力、および実験結果に基づいて、3×3レイにおける大面積プラズモン光伝導性検出器毎に少なくとも80dBの信号対雑音比が、達成可能であるはずである。種々の生物学的組織タイプのテラヘルツ吸収スペクトルを考慮して、これは、3mmを上回る検出可能深度を生物学的組織内にもたらすことができる。テラヘルツ吸収および侵入深度は、その構造および水分含有量に基づいて、異なるタイプの生物学的組織に対して変動することに留意されたい。したがって、提案されるテラヘルツ撮像システムを気道内で使用するとき、胃腸管と比較して、はるかに深い検出可能深度が、

予期される。さらに、大面積プラズモン光伝導性源および検出器の予期される放射/検出帯域幅は、少なくとも0.5psパルス幅を伴うテラヘルツパルスの分解に適応し、提案されるテラヘルツ撮像システムのために約30 $\mu\text{m}$ 未満の深度分解能をもたらすことが予期される。加えて、大面積プラズモン光伝導性検出器の物理的サイズ、シリコンレンズの開口数、および回折限界によって限定され得る、約0.5mmの側方分解能が、本発明の実施形態によるテラヘルツ撮像システムに対して予期され得る。多くの実施形態では、設計上の考慮点は、Advantest位相変調二重フェムト秒レーザシステムを使用するとき、3×3ピクセルに対して約1msの画像取得時間をもたらす、ピクセル毎に1つの軸方向走査を仮定することによって推定され得る。テラヘルツ撮像システムの信号対雑音比は、軸方向走査の数を増加させ、捕捉されたデータを平均化することによって改良され得ることに留意されたい。これは、撮像システムにより高い信号対雑音比レベルをもたらす。したがって、画像取得レートの低減を犠牲にして、より深い侵入深度をもたらす。したがって、本発明の実施形態によるテラヘルツ撮像システムは、上下胃腸管および気道における潜在的用途を伴う、種々の断層撮影および水和/炎症測定のためのテラヘルツ撮像の範囲および潜在的な使用に多大な影響を及ぼし得る。

30

40

#### 【0067】

種々の実施形態では、デコンボリューション技法が、各ピクセルから反射されたテラヘルツビームの時間波形からの各ピクセルの深度プロファイルを分解するために利用されることができる。本目的のために、前述のようなテラヘルツ源のレイが、平坦金ミラーの表面をテラヘルツパルスを用いて照明し、各ピクセルにおいて反射されたテラヘルツ波形

50

を基準信号  $x(t)$  として記録するために利用されることができる。各ピクセルの深度プロファイルが時間応答  $h(t)$  によって記述されると仮定して、各ピクセル  $y(t)$  において検出された波形は、 $y(t) = h(t) * x(t)$  として表されることができる。したがって、各ピクセルの深度プロファイルは、以下のように、各ピクセルの時間応答から抽出されることができる。

【数 1】

$$h(t) = \mathcal{F}^{-1}(y(\omega)/x(\omega))$$

【0068】

テラヘルツスペクトルの高周波数範囲において非常に小さくあり得る、反射された波形の強度に応じて、窓関数（例えば、ガウス関数）が、高周波数データを喪失することを犠牲として、分解された画像プロファイル内の誤差を防止するために利用されてもよい。

10

【0069】

プラズモン光伝導性源および検出器の 2 次元アレイの全体的サイズは、内視鏡先端のサイズ制約によって、かつ典型的には、非接触撮像システムにおいて各検出器ピクセルの寸法を回折限界を超えて低減させることにあまり利点が存在しないという事実に起因して限定され得るため、画像ピクセルの総数は、テラヘルツ撮像システムの多くの実施形態では、限定され得る（すなわち、 $3 \times 3$ ）。さらなる設計上の考慮点を展開する際、より大きい数のピクセルを伴うシステムが、模索され得、 $3 \times 3$  ピクセルアレイを使用しながらより大きい視野をもたらすであろう画像処理技法もまた、検討され得る。種々の実施形態では、全体的視野を拡張させ、より大きい数のピクセルを伴う画像を効果的に分解するために、テラヘルツ撮像機からの画像データは、少数のピクセルとともに、内視鏡先端を移動させながら、光学カメラ（内視鏡の先端において利用可能）によって捕捉されたより高い分解能光学画像を用いて処理されることができる。種々の実施形態では、既存の写真ソフトウェアパッケージが、使用され、捕捉された光学およびテラヘルツ画像を重複ならびにステッチし、パノラマ光学およびテラヘルツ画像を生成することができる。さらに、画像交差位置合わせアルゴリズムが、高分解能光学画像を分解されたテラヘルツ画像にマップするために利用されることができる。

20

【0070】

多くの実施形態では、本発明の実施形態によるテラヘルツ撮像システムは、種々の低損失多層サンプル（例えば、紙、プラスチック、および塗料のスタック）上で試験され、その信号対雑音比および深度分解能を特性評価することができる。そのような試験は、現像された画像の処理 / 再構成アルゴリズムおよび手順のトラブルシューティングを補助することができる。種々の実施形態では、テラヘルツ撮像システムは、（限定ではないが）ウシのもの等の死骸の気道および消化管の内側を撮像するために、可撓性内視鏡上に搭載されることができる。種々の生物学的組織に特有の臓器モデルは、テラヘルツ周波数範囲のために利用不可能であり得、したがって、手始めの最も現実的サンプルは、死んでいる動物からの器官（例えば、ウシの肺および胃）であり得ることに留意されたい。この点において、本発明の実施形態による、そのような高性能テラヘルツ撮像システムの潜在的な使用は、動物およびヒト対象に関して模索され得る。いくつかの付加的技術上の考慮点および可能性として考えられる解決策が、以下の表 I に図示される。

30

40

【表 1 - 1】

表I	
考慮点	可能性として考えられる解決策
画像の側方分解能の限界	側方画像分解能は、内視鏡先端におけるデバイス面積の増加を犠牲にして、より高開口数シリコンレンズの使用によって改良されることができる。
隣接するファイバ間の時間遅延	ファイバチャネル毎に制御可能位相変調器を利用し、基準反射表面の使用によって、位相変調器を較正する。
プラスモンテラヘルツ源および検出器の偏光感度	偏光維持ファイバ/スプリッタを使用して、プラスモンテラヘルツ源および検出器をポンプ/プローブするためのファイバ束を最適光学偏光に調製する。

10

【表 1 - 2】

ファイバ束およびスプリッタ内の分散	低分散電気通信ファイバを使用して、ファイバの全長を最小限にする。
ErAs:InGaAs基板の低抵抗率	ErAs:InGaAs基板の低抵抗率は、テラヘルツ源の電力を低下させ、テラヘルツ検出器の雑音レベルを増加させ得るため、LT-GaAsおよびErAs:GaAsの使用が、模索され得、これは、パルス式テラヘルツ発生および検出のために1550nm波長において有望な性能を実証している。

20

30

【0071】

具体的設計上の考慮点およびデータ結果が、図6a - 7bならびに表1に関して前述されたが、種々の設計およびデータ結果のいずれかが、具体的用途の要件の必要に応じて、本発明の実施形態に従って利用されることができる。本発明の実施形態による、気管支鏡検査法のためのテラヘルツ源および検出器が、さらに以下に議論される。

【0072】

(気管支鏡検査法のためのテラヘルツ源および検出器)

肺癌は、北米および先進国の大部分における致命的癌であって、異なる癌の段階に対して30%未満の全体的5年生存率を伴う。本発明の実施形態による、テラヘルツ気管支鏡検査法システムは、早期肺癌診断およびスクリーニングのために利用されることができる。そのようなシステムは、前述のようなプラズモンパルス式テラヘルツ撮像技法を利用し、低侵襲性可撓性気管支鏡検査法プローブおよび高度ナビゲーションモダリティと互換性があり、気道、肺結節、および肺構造のリアルタイム3D断層撮影画像をもたらすことができる。種々の実施形態では、テラヘルツ気管支鏡検査法システムは、約50μmの深度分解能およびサブミリメートル側方分解能をもたらし、光コヒーレンス断層撮影(OCCT)および共焦点顕微鏡検査(CFM)によって検出されることができないはるかに深部の周辺結節の構造および形状情報を明らかにすることができる。さらに、本発明の実施形態によるテラヘルツ気管支鏡検査法システムは、OCCT、CFM、および気管支内超音波

40

50

(E B U S)によって走査されることができない肺結節の形状、サイズ、物理的および分子構造についてのより詳細な情報を提供し、したがって、生検および外科手術における標的癌性結節の尤度比を改良し、療法方略を改良することによって、次世代肺撮像ツールセットに影響を及ぼし、肺癌の早期検出を可能にし得る。

#### 【0073】

前述のように、テラヘルツ波は、より短い波長波、特に、X線と比較して、その非常に低いエネルギーに起因して、ヒト組織に対する電離危険を呈さない。加えて、テラヘルツ波は、そのより長い波長に起因して、光学波と比較して、生物学的組織からの散乱をあまり被らず、異なる生物学的組織タイプのより深部を見ることを可能にする。さらに、いくつかの水分および酸素の吸収線が、テラヘルツ周波数スペクトル内に認められ、テラヘルツ波を、異なる組織タイプ（例えば、正常および悪性結節）間のコントラストの主要源である、異なる分子/物理的構造、水和レベル、および低酸素レベルを伴う組織間を区別するための非常に有力な手段にする。テラヘルツ波の別の一意の属性は、特殊タイプの癌に特異的分子およびバイオマーカを識別するその能力であって、これは、改良された療法/生検/外科手術方略のために癌性結節を識別する尤度比を増加させる際に利点であり得る。

10

#### 【0074】

気管支鏡検査法システムでは、非同期光学サンプリング(A S O P S)を用いたパルス式テラヘルツ撮像は、高深度/厚さ分解能および高画像取得速度を伴って組織画像を分解するための適切なスキームであり得る。本発明のある実施形態による、反射モードにおけるA S O P Sパルス式テラヘルツ撮像システムの概略図が、図8に示される。撮像システム800は、それぞれ、光伝導性テラヘルツ源808および/または検出器810をポンプ/プローブし、サブピコ秒テラヘルツパルスを発生809および/または検出811する、異なる繰り返し率804および806を伴う、2つのオフセット同期フェムト秒レーザ802を含む。撮像プロセスは、ポンプモード同期レーザからのフェムト秒光学ポンプパルス列が、光伝導性テラヘルツ源808に入射し、サブピコ秒テラヘルツパルス列を発生させ、次いで、撮像される組織814上の具体的スポット上に集束812されると開始する。異なる組織層から反射されたエコーパルスを含む、撮像される組織814から反射されたテラヘルツパルス816は、次いで、プローブモード同期レーザからのフェムト秒光学プローブパルス列によってプローブされる光伝導性テラヘルツ検出器810の使用によって検出される。光学ポンプおよびプローブパルス列の繰り返し率間の差異は、ポンプおよびプローブ光学ビーム間の時間遅延を調節し、したがって、時間ドメインにおいて撮像される組織から反射された信号を測定することを可能にする。撮像される組織上の具体的な走査されるスポットの深度プロファイルは、反射されたパルスの振幅およびタイミングを測定することによって分解される。試験下の組織を横断してサブピコ秒テラヘルツパルス列の位置を走査し、各走査されるスポットの深度プロファイルを分解することによって、組織の3D画像が、分解される。既存の二重オフセット同期フェムト秒レーザと組み合わせられたA S O P S撮像モダリティは、1ms未満で各画像ピクセルの深度プロファイルを分解することを可能にするが、既存のテラヘルツ撮像システムの画像取得時間は、依然として、既存のテラヘルツ撮像システムにおいて使用される機械的走査プロセスによって限定される。加えて、既存のテラヘルツ撮像システムによってもたらされる画像深度は、利用可能なテラヘルツ源および検出器の低電力レベルならびに低感度レベルによって限定される。

20

30

40

#### 【0075】

気管支鏡検査法システムの中への組み込みのための具体的テラヘルツ撮像技法およびデバイスが、図8に関して前述されたが、種々のテラヘルツ撮像システムのいずれかが、具体的用途の要件の必要に応じて、本発明の実施形態に従って利用されることができる。本発明の実施形態によるテラヘルツ気管支鏡検査法システムの付加的プロセスおよびデバイスは、さらに以下に議論される。

#### 【0076】

50

## (テラヘルツ気管支鏡検査法システム)

プラズモンテラヘルツ源/検出器技術に基づくテラヘルツ撮像モダリティは、限定ではないが、インビボ肺スクリーニングのために使用され得る、低侵襲性可撓性気管支鏡検査法プラットフォームを通して、既存のテラヘルツ撮像システムの画像深度および画像取得時間を増強させるために利用されることができる。

## 【0077】

本発明のある実施形態による、ASOPSを利用するパルス式撮像システムが、図9aに示される。多くの実施形態では、撮像システム900は、1cmを上回る画像深度、サブミリメートル側方分解能、および50 $\mu$ m深度分解能を伴って、肺組織のリアルタイム3D画像を分解するために利用されることができる。具体的には、気道撮像のための標準的気管支鏡の作業チャンネルと互換性がある狭径可撓性OCT式カテーテルの内側に嵌合するように設計される。撮像システムの成功への鍵は、シリコンレンズ904上に搭載されるErAs:InGaAs基板(図9bに図示されるように)上に並んで加工される、プラズモンテラヘルツ源および検出器902であり得る。プラズモンテラヘルツ源および検出器は、低分散ファイバ結合システムと互換性があるように、1550nm光学波長で動作するように設計されることができる。多くの実施形態では、プラズモンテラヘルツ源および検出器は、走査される組織906上への3mWを上回る電力レベル入射および検出されたパルスに対して100dBの全体的信号対雑音比を伴って、0.6psテラヘルツパルスを生産するように設計されることができ、これは、1cmを上回る画像深度および50 $\mu$ m深度分解能をもたらすことができる。ポンプおよびプローブフェムト秒パルスを搬送する、外部1550nm二重フェムト秒レーザシステムに接続される2つの低分散光ファイバは、ポンプおよびプローブビームが、それぞれ、プラズモンテラヘルツ源および検出器の活性面積を照明するようなデバイスとともにパッケージ化されることができる。プラズモン源および検出器のシリコンレンズ904、ポンプ/プローブファイバコネクタ908、および電気入力/出力コネクタ910は、カテーテルの内側の金属保護ホルダ912上に搭載されることができる。種々の実施形態では、放射されたテラヘルツパルスは、金属保護ホルダ上に搭載されるシリコンレンズ904およびポリエチレンレンズ914を通して、走査される組織906上に集束されることができる。回転金ミラー916は、気管支壁を横断して肺組織上の法線方向入射テラヘルツパルスを走査するために使用されることができる。本目的のために、ミラーは、カテーテルの内側の金属保護ホルダ上に搭載され得る、マイクロモータ918上に45°角度で搭載されることができる。典型的には、組織から反射されたテラヘルツパルスは、同一金ミラーから反射され、ポリエチレン914およびシリコンレンズ904を通して、プラズモンテラヘルツ検出器902上に集束される。いくつかの実施形態では、金属保護ホルダは、マイクロモータ918をトルクコイル920に固定するために使用されることができる。加えて、FEPプラスチックシーシ922は、金属保護ホルダおよびマイクロモータ918を被覆することができる。金属保護ホルダをトルクコイル920の近位端から引動させることによって、渦巻走査パターンが、達成され得、気管支管に沿った肺組織の3D画像が、捕捉されることができる。

## 【0078】

テラヘルツ撮像システムは、0.5 $\times$ 0.5mm<sup>2</sup>の活性面積を有するように設計され得る、プラズモンテラヘルツ源および検出器を含むことができる。本発明のある実施形態による、プラズモンテラヘルツ源/検出器の概略図および動作概念が、図9bに図示される。プラズモンテラヘルツ源/検出器950は、ErAs:InGaAs基板953を利用する、活性面積952を含むことができる。プラズモンテラヘルツ源の活性面積が、光学ポンプビーム954によって照明されると、光発生電子956および正孔958は、外部バイアス電場によって反対方向に加速される。光キャリアの加速および分離は、時変双極モーメントをデバイス活性面積内に誘発し、これは、テラヘルツ放射960を発生させる。同様に、プラズモン検出器の活性面積が、光学プローブビーム954によって照明されると、光発生電子956および正孔958は、撮像される組織から反射された受信されたテラヘルツ場960によって反対方向に加速される。光キャリアの加速および分離は、

10

20

30

40

50

光電流をデバイス活性面積内に誘発し、これは、受信されたテラヘルツ場に比例する。典型的には、プラズモンテラヘルツ源 / 検出器設計は、プラズモン接触電極 9 6 2 をデバイス活性面積の内側に使用し、光キャリアの大部分をデバイス接触電極に近接近するように集中させ、テラヘルツ発生および検出に効率的に寄与する。これは、従来の設計と比較して、有意により高いテラヘルツ放射電力および検出感度をもたらすことができる。多くの実施形態では、そのような構成は、プラズモン接触電極の使用によって、2 桁を上回るテラヘルツ電力増強および 1 桁を上回るテラヘルツ検出感度増強を実証している。

#### 【 0 0 7 9 】

いくつかの実施形態では、ErAs : InGaAs 基板の上に加工されるプラズモンテラヘルツ源および検出器のためのプラズモンデバイスの設計ならびに幾何学形状が、考慮されるべきである。ErAs : InGaAs の使用は、低分散ファイバ、ファイバ構成要素、およびファイバレーザが利用可能である、1550 nm 光学ポンプ / プローブ波長における動作を可能にする。これは、3D テラヘルツ画像を高深度分解能を伴って得るために、短光学ポンプ / プローブ幅、したがって、短テラヘルツパルス幅を維持することを可能にする。加えて、ErAs : InGaAs の短キャリア寿命時間は、誘発される低周波数光電流を低減させることによって、1550 nm 波長における他の光吸収基板と比較して、プラズモンテラヘルツ源および検出器のための比較的により低いノイズフロアをもたらす。

10

#### 【 0 0 8 0 】

種々の実施形態では、設計毎のテラヘルツ放射 / 検出帯域幅に対するテラヘルツ放射電力と検出感度との間のトレードオフを研究するための種々のプラズモンテラヘルツ源 / 検出器幾何学形状およびアーキテクチャの性能が、最高テラヘルツ放射電力レベル、検出感度レベル、およびテラヘルツ発生 / 検出帯域幅を伴う設計を決定し、撮像深度、画像コントラスト (信号対雑音比)、および画像分解能を最大限にするために調査されることができる。種々の実施形態では、画像コントラストおよび画像深度は、ファイバ屈曲 / 伸展効果に起因して、光学ポンプ / プローブパルスの偏光変動に伴って低下し得る。さらに、プラズモンテラヘルツ源および検出器において利用されるプラズモン接触電極は、偏光敏感であり得るため、光学ポンプ / プローブ偏光の変動は、テラヘルツ放射電力および検出感度レベルを低下させ得る。したがって、偏光独立光学吸収 / 増強を呈するであろう、対称幾何学形状 (例えば、ナノスケール回折格子ではなく、周期的ナノスケール十字形状およびリング形状構造) を伴う、新しいタイプのプラズモン接触電極構造の使用が、検討されるべきである。

20

30

#### 【 0 0 8 1 】

具体的テラヘルツ気管支鏡検査法システムが、図 9 a - b に関して前述されたが、プラズモンテラヘルツ源および検出器を利用する種々のテラヘルツ気管支鏡検査法システムのいずれかが、具体的用途の要件の必要に応じて、本発明の実施形態に従って利用されることができる。本発明の実施形態による、テラヘルツ気管支鏡検査法の設計上の考慮点および性能は、さらに以下に議論される。

#### 【 0 0 8 2 】

(テラヘルツ気管支鏡検査法の性能および設計上の考慮点)

40

多くの実施形態では、100 dB 信号対雑音比レベルを伴う、50 MHz 繰り返し率および 3 mW を上回る電力レベルを用いた 0.6 ps テラヘルツパルスは、二重フェムト秒レーザシステムによってポンプ / プローブされる提案されるプラズモンテラヘルツ源 / 検出器の使用によって達成されることができる。これらの仕様およびヒト肺組織の測定された特性に基づいて、提案されるテラヘルツ気管支鏡検査法システムの性能に関する予測が行われることができる。前述のように、分解された画像の深度分解能は、約  $c \cdot t / (2n)$  (式中、 $c$  は、光速であって、 $t$  は、組織上の入射テラヘルツパルスのパルス幅 ( $t$  約 0.6 ps) であって、 $n$  は、組織の有効屈折率 (0.1 ~ 2 THz 周波数範囲内で 2.2 ~ 1.8) である) として推定される、撮像される組織の内側の入射テラヘルツパルスのパルス幅によって決定されることができる。したがって、約 50  $\mu$ m の深度

50

分解能が、パルス式撮像システムのいくつかの実施形態において予期され得、これは、CTによってもたらされる深度分解能をはるかに上回る。加えて、画像深度は、約  $1.16 \log(SNR) /$  (式中、SNRは、撮像システムの信号対雑音比であって、 $\mu$ は、組織の線形吸収係数 ( $0.1 \sim 2 \text{ THz}$  周波数範囲内で  $0.5 \sim 12 \text{ cm}^{-1}$ ) である) として推定されることができ。したがって、約  $1 \text{ cm}$  の画像深度が、テラヘルツ気管支鏡検査法システムに関して予期され得、これは、OCTによってもたらされる画像深度より約3倍大きい。

#### 【0083】

種々の実施形態では、より広いテラヘルツ周波数範囲にわたる異なるタイプの肺組織サンプルの吸収スペクトルが、測定され、結果が、システムの画像深度のより正確な予測を可能にするために使用されることができ。いくつかの実施形態では、分解された画像の側方分解能は、回折によって限定され、したがって、撮像される組織の内側の入射テラヘルツビームの有効波長ならびに利用されるレンズの開口数および収差によって決定されることができ。したがって、サブミリメートル側方画像分解能が、肺組織を撮像するとき推定され得、これは、CTおよびEUS画像の側方分解能と同等である。加えて、 $1 \text{ msec}$  / 走査の高速軸方向走査速度が、種々の実施形態において利用され得る、市販の二重フェムト秒レーザによってもたらされることができ。  $1200 \sim 7200 \text{ rpm}$  速度を伴うマイクロモータの可用性を考慮して、機械的ラスタ走査を使用する従来のシステムと比較して、はるかに高い撮像フレームレートが、提案されるテラヘルツ撮像システムによってもたらされることができ。複数回の走査が、画質と取得時間との間のトレードオフをもたらすより高い信号対雑音比を伴って、組織の各具体的スポットの深度プロファイルを捕捉するために使用されることができに留意されたい。

#### 【0084】

加えて、プラズモンテラヘルツ源および検出器は、 $1550 \text{ nm}$  光学波長におけるその高光学吸収と、低雑音動作を維持するためにデバイスの背景低周波数光電流を抑制しながら非常に短いテラヘルツパルスの発生/検出のために要求されるその短キャリア寿命時間レベルとのため、ErAs:InGaAs基板上に加工されることができ。典型的には、加工プロセスは、電子ビームリソグラフィを使用して、プラズモン接触電極をパターン化することから開始し、その後、金属堆積およびリフトオフが続く。光学リソグラフィステップが、バイアスラインをパターン化するために使用されることができ、その後、金属堆積およびリフトオフが続く。多くの実施形態では、 $\text{Si}_3\text{N}_4$  反射防止コーティングが、プラズマ増強化学蒸着を使用して堆積されることができ。遮断金属層が、次に、光学リソグラフィを通してパターン化されることができ、その後、金属堆積およびリフトオフが続く。接触ビアが、光学リソグラフィを使用してパターン化され、反応性イオンエッチングを使用して  $\text{Si}_3\text{N}_4$  層をエッチングすることによって開放される。種々の実施形態では、本デバイスは、次いで、シリコンレンズ上に搭載され、入力/出力電気ワイヤが、接触ビアに接合されることができ。シリコンレンズは、一時的に、回転マウント上に搭載され、光学ポンプ/プローブファイバをプラズモンテラヘルツ源/検出器に接続することができ。本目的のために、各ファイバは、典型的には、XYZ平行移動段上のファイバホルダの内側に設置され、光学整合が、ファイバ毎にコンピュータ制御を使用して、光学照明下でデバイス光電流を最大限にすることによって反復的に最適化される。最適整合に到達後、UV硬化性エポキシが、各ファイバの位置をデバイスに対して固定するために使用されることができ。

#### 【0085】

いくつかの実施形態では、撮像システムのテラヘルツ電力、テラヘルツパルス幅、および信号対雑音比は、デバイスと好適なカテーテルを統合する前に特性評価されるべきである。放射された電力は、較正焦電検出器によって測定されることができ。テラヘルツパルス幅および信号対雑音比を測定するために、シリコンレンズが、平坦金ミラーの正面に設置され、発生されるテラヘルツパルスをミラー上に法線方向に入射させることができる。反射されたテラヘルツビームは、次いで、時間ドメインにおいて測定されることができ

10

20

30

40

50

、撮像システムのテラヘルツパルス幅および信号対雑音比が、それに従って計算される。ポリエチレンレンズの最適場所は、撮像システムの信号対雑音比を最大限にすることによって、本プロセスにおいて決定されることができる。多くの実施形態では、プロセスは、回転ミラーを45度角度に追加し、テラヘルツビーム経路を90度変化させるときに繰り返され、これは、図9aに示される提案されるシステムと互換性がある。レンズのサイズおよび幾何学形状は、サブミリメートルテラヘルツビームサイズを回転ミラーの縁から2cm距離以内に提供しながら、全体的シリコンレンズ/ポリエチレンレンズ/回転ミラーシステムが1cm長さを伴う2~3mm直径カテーテル内に嵌合するように選定されることができる。さらに、異なる距離におけるテラヘルツビームサイズは、ナイフエッジ技法によって測定されることができる。種々の実施形態では、撮像システムの性能は、新鮮なヒト肺組織サンプルの深度プロファイルを分解するために特性評価されることができる。本目的のために、各走査されるスポットから反射されたテラヘルツビームの時間波形が、組織サンプル上の異なるスポットを走査しながら、ロックイン増幅器を通して、デジタルデータの形態で捕捉され、32GBメモリを伴う64ビットコンピュータの使用によって、持続的に記憶されることができる。

【0086】

前述のように、信号処理が、デコンボリューション技法を使用して行われ、そのスポットから反射されたテラヘルツビームの時間波形からの各撮像されるスポットの深度プロファイルを分解することができる。深度プロファイルを分解する際の1つの課題は、撮像システム内の種々の反射であり得、これは、組織層からの反射として誤って解釈され得る。本課題に対処するために、信号処理技法は、テラヘルツ撮像システムとカテーテルを統合する前に、線形走査の使用によって、最適化されることができる。種々の実施形態では、テラヘルツ撮像システムは、平坦金ミラーの表面を照明し、反射されたテラヘルツ波形を基準信号 $x(t)$ として記録するために使用されることができる。深度プロファイルが時間応答 $h(t)$ によって記述されると仮定して、検出された波形は、 $y(t) = h(t) * x(t)$ として表されることができる。したがって、走査される組織スポットの深度プロファイルは、時間応答から

【化1】

$$h(t) = \mathfrak{F}^{-1}(y(\omega)/x(\omega))$$

として抽出されることができ、式中、 $t$ および $\omega$ は、それぞれ、時間および角周波数を表す。テラヘルツスペクトルの高周波数範囲において非常に小さくあり得る、反射された波形の強度に応じて、窓関数(例えば、ガウス関数)が、高周波数データを喪失することを犠牲として、分解された画像プロファイル内の誤差を防止するために使用されてもよい。肺組織サンプルに沿った線形走査によって、肺組織サンプルの断面画像プロファイルが、分解され、組織学を用いて比較され、開発された撮像システムの画像深度、深度分解能、およびコントラストを査定することができる。

【0087】

いくつかの実施形態では、撮像システムは、カテーテルと統合されることができる。提案されるテラヘルツ撮像システムを2~3mm直径の1cm長カテーテル内にパッケージ化することは、困難なタスクであり得る。構成要素のサイズおよび距離が、テラヘルツ波長と同等であるため、提案される撮像システムの性能は、構成要素間の空間不整合によって影響されるであろう。本課題に対処するために、シリコンレンズ、ポリエチレンレンズ、回転ミラー、およびマイクロモータの直径が、以前のテラヘルツ撮像特性評価ステップにおいて決定される最適距離 $d$ において金属保護ホルダの内側に穿孔された一連のねじ山の直径に合致するように設定されることができる。保護ホルダは、2つの相補的半管から構築されることができる。したがって、全体的システムは、シリコンレンズ、ポリエチレンレンズ、回転ミラー、マイクロモータ、およびトルクコイルを、ねじ山によって規定された指定される場所において第1の保護半管の内側に設置し、その後、第2の保護半管がパッケージの残りを被覆することによって、合体されることができる。2つの金属半管間

の間隙は、UV硬化性エポキシで充填され、全体的パッケージは、FEPシースの内側に設置される。本発明の実施形態による、テラヘルツ気管支鏡検査法の設計実装および考慮点は、さらに以下に議論される。

#### 【0088】

(システム特性評価)

多くの実施形態では、気管支鏡検査法のためのテラヘルツ撮像システムは、2.8mm直径作業チャンネルを伴う可撓性気管支鏡を利用して採用されることができる。切断された開口部を伴う金属管を備える、試験装置が、図10に図示されるように、気管支チャンネルを表すために使用されることができる。装置1000は、金属管1001を含むことができる。種々の実施形態では、ヒト肺組織サンプル1002は、開口部1006を被覆するように構成され得る、プラスチックシース1004上に設置されることができる。テラヘルツスキヤナを担持する気管支鏡が、金属管1001の中に挿入され、開口部面積1006内の肺組織サンプル1002の3D画像を捕捉することができる。テラヘルツ撮像システムを被覆するカテーテルの直径は、気管支鏡1008の作業チャンネルの中に嵌合するように、2.8mm未満に設定されることができる。金属管1001の直径は、気管支鏡直径より若干大きく設定されることができる。

10

#### 【0089】

種々の実施形態では、種々のタイプの悪性および非悪性結節を含有する、組織サンプルは、外科手術において抽出されることができる。撮像モダリティは、反射モードであるため、組織サンプルの厚さの具体的要件は、存在しない。これは、高速サンプル調製プロセスを可能にし、組織水分含有量の大部分を維持し、現実的テラヘルツ画像を達成する。分解されたテラヘルツ画像は、組織学を用いて比較され、正常組織および悪性/非悪性結節のコントラスト比ならびに画像深度および側方/深度分解能を評価することができる。

20

#### 【0090】

3Dテラヘルツ画像を分解する際の考慮点は、FEPシース界面と走査される組織の表面との間の複数回の反射に起因するエタロン効果であり得る。これらの効果の悪影響は、上記の信号処理節に説明される較正プロセスを通して排除されることができる。しかしながら、較正プロセスは、組織とFEPシースとの間の間隔に敏感であり得、現実的設定を維持することを困難にし得る。本課題に対処するために、反射金ミラーを使用して行われる較正プロセスは、50um未満の距離ステップサイズを用いて、FEPシースと組織表面との間の全可能性として考えられる距離(0.1~4mm範囲)に対して実施されることができ、測定された較正データは、記録される。ヒト肺組織サンプルからの画像データを処理するとき、シースと組織表面との間の距離は、組織の表面から反射された第1のエコーパルスの時間遅延を測定することによって推定されることができ、測定された距離に対応する較正データが、テラヘルツ画像を分解するために使用される。

30

#### 【0091】

肺組織特性評価のプロセスにおける別の考慮点は、組織水分含有量が、組織内のテラヘルツ信号侵入深度、故に、画像深度を決定する際の重要要因となるであろうため、組織鮮度を維持することである。したがって、種々の組織移送および測定ステップ間の慎重に編成された協調を計画しながら、より長い時間にわたって組織鮮度を維持するための種々の組織テープ/シール技法が、検討されるべきである。一方、サンプル鮮度の有意な影響は、インビボ肺スクリーニングのための開発されたテラヘルツ気管支鏡検査法システムの性能を査定するとき、無視されるべきではない。加えて、気管支チャンネルの複製モデルを使用して評価プラットフォームにおいて考慮されないであろう、他の要因として、心臓脈動および呼吸運動に続発する運動アーチファクトが挙げられ得る。したがって、本発明の実施形態によるテラヘルツ気管支鏡検査法システムは、種々の共同臨床/橋渡し研究プロジェクトを通して、動物/ヒト対象を使用してインビボ肺スクリーニングのために評価されるべきである。

40

#### 【0092】

テラヘルツ気管支鏡のための具体的採用および試験装置が、図10に関して前述された

50

が、種々のテラヘルツ気管支鏡および試験装置のいずれかが、具体的用途の要件の必要に応じて、本発明の実施形態に従って利用されることができる。前述の説明は、本発明の多くの具体的実施形態を含有するが、これらは、本発明の範囲の限界としてではなく、むしろ、その一実施形態の実施例として解釈されるべきである。したがって、本発明は、本発明の範囲および精神から逸脱することなく、具体的に説明されるもの以外でも実践されてもよいことを理解されたい。したがって、本発明の実施形態は、あらゆる点において、制限ではなく、例証と見なされるべきである。

【図1a】

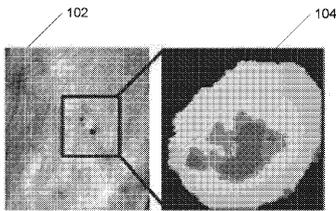


FIG. 1a

【図1b】

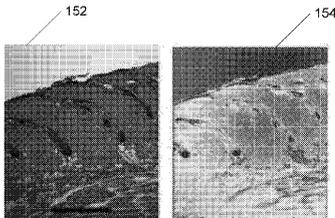


FIG. 1b

【図2a】

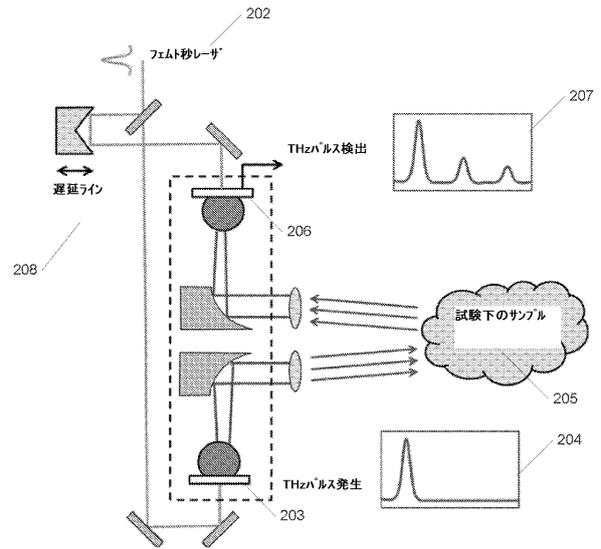


FIG. 2a

100 ↗

150 ↗

200 ↗



【図 6 a】

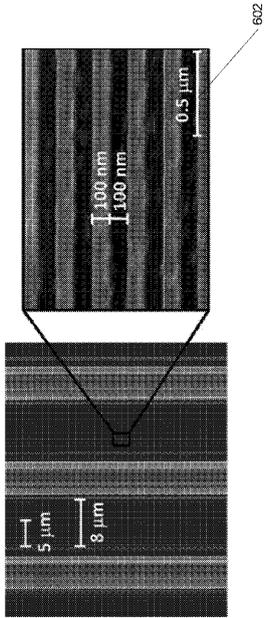


FIG. 6a

600

【図 6 b】

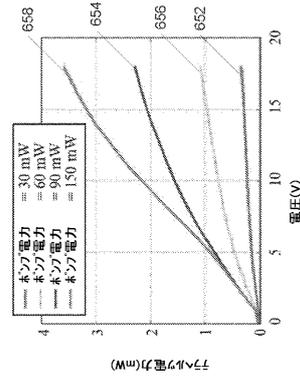


FIG. 6b

650

【図 7 a】

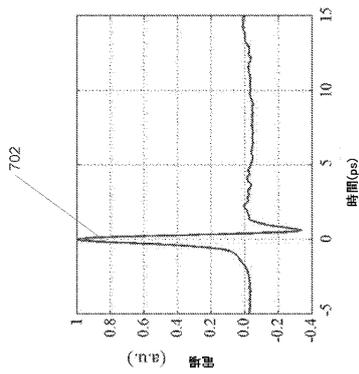


FIG. 7a

700

【図 7 b】

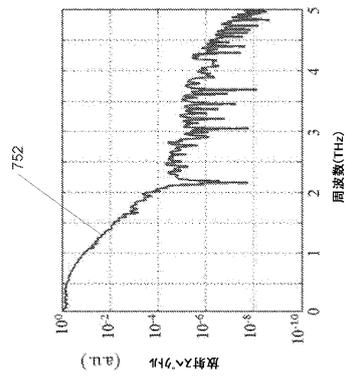


FIG. 7b

750

【図 8】

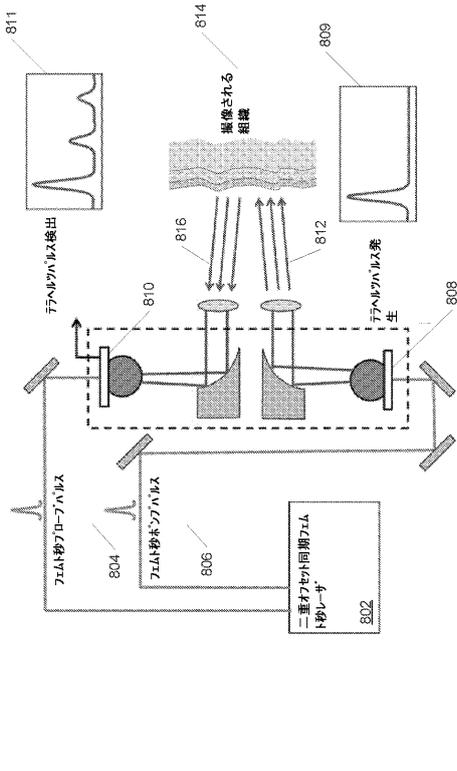


FIG. 8

800

【図 9 a】

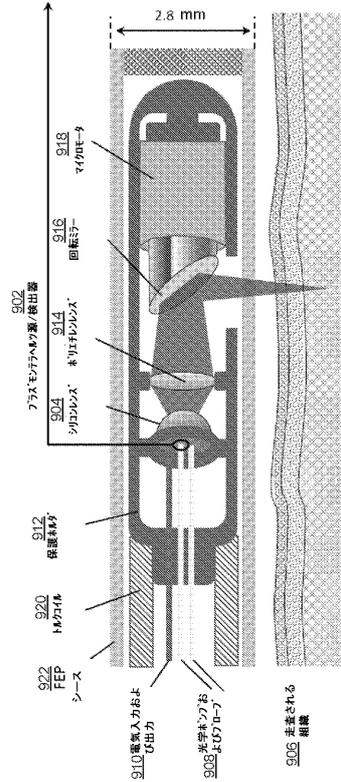


FIG. 9a

900

【図 9 b】

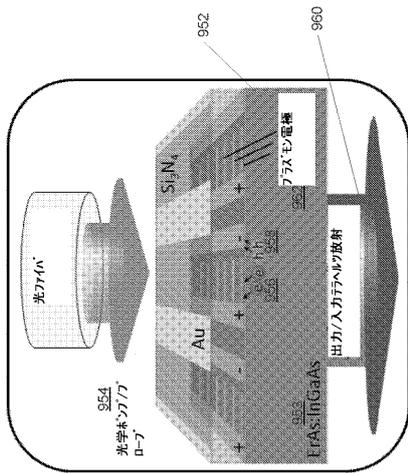


FIG. 9b

950

【図 10】

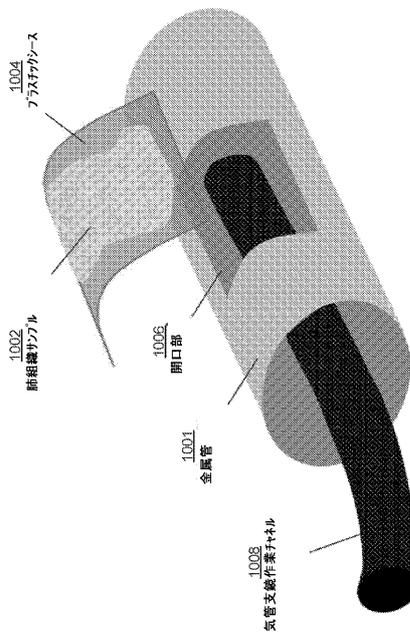


FIG. 10

1000

## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. <b>PCT/US2016/034704</b>
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> <b>A61B 1/06(2006.01)i, G01N 21/3581(2014.01)i, A61B 1/04(2006.01)i, A61B 1/00(2006.01)i</b>		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61B 1/06; H04N 13/00; G01J 3/28; G01J 3/10; A61B 6/00; G06K 9/32; H01L 33/38; A61B 1/04; H01S 3/08; A61B 5/00; G01N 21/3581; A61B 1/00		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models Japanese utility models and applications for utility models		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS(KIPO internal) & Keywords: terahertz, endoscopy, source, detector, plasmonic		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2014-0346357 A1 (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF MICHIGAN) 27 November 2014 See abstract, paragraphs [3]-[60], claims 1-23 and figures 1-6.	1-3, 6-12, 16
Y A		4, 5, 13-15, 20 17-19
Y	US 2010-0277726 A1 (LOGAN JR, et al.) 04 November 2010 See abstract and paragraph [9].	4, 5
Y	US 2009-0259102 A1 (KONINCKX et al.) 15 October 2009 See abstract, paragraph [14], claim 52 and figures 1-4.	13-15
X	US 2011-0028824 A1 (COLE et al.) 03 February 2011 See abstract, paragraphs [38]-[49], claim 1 and figures 1a-3b.	17-19
Y		20
A	US 2012-0294549 A1 (DOEPKE) 22 November 2012 See abstract and claims 1-6.	1-20
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 26 December 2016 (26.12.2016)		Date of mailing of the international search report <b>26 December 2016 (26.12.2016)</b>
Name and mailing address of the ISA/KR International Application Division Korean Intellectual Property Office 189 Cheongsu-ro, Seo-gu, Daejeon, 35208, Republic of Korea Facsimile No. +82-42-481-8578		Authorized officer KIM, Yeon Kyung Telephone No. +82-42-481-3325

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No.

**PCT/US2016/034704**

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2014-0346357 A1	27/11/2014	EP 2807675 A1 EP 2807675 A4 JP 2015-513067 A WO 2013-112608 A1	03/12/2014 11/11/2015 30/04/2015 01/08/2013
US 2010-0277726 A1	04/11/2010	DE 102009015565 A1 GB 2458802 A GB 2458802 B GB 2469944 A GB 2469944 B GB 2469945 A GB 2469945 B JP 2009-265106 A JP 5546789 B2 US 7936453 B2	12/11/2009 07/10/2009 25/05/2011 03/11/2010 25/05/2011 03/11/2010 25/05/2011 12/11/2009 09/07/2014 03/05/2011
US 2009-0259102 A1	15/10/2009	EP 2043499 A1 EP 2043499 B1 US 8911358 B2 WO 2008-006180 A1	08/04/2009 21/10/2015 16/12/2014 17/01/2008
US 2011-0028824 A1	03/02/2011	EP 2194843 A2 GB 2452267 A GB 2452267 B US 9006660 B2 WO 2009-027675 A2 WO 2009-027675 A3	16/06/2010 04/03/2009 16/06/2010 14/04/2015 05/03/2009 11/06/2009
US 2012-0294549 A1	22/11/2012	CN 103534726 A CN 103534726 B JP 2014-519739 A JP 5972969 B2 KR 10-1633541 B1 KR 10-2014-0009489 A TW 201251447 A TW I539809 B US 8600194 B2 WO 2012-158307 A1	22/01/2014 12/10/2016 14/08/2014 17/08/2016 24/06/2016 22/01/2014 16/12/2012 21/06/2016 03/12/2013 22/11/2012

## フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(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), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

Fターム(参考) 2G059 AA03 AA05 AA06 BB08 BB12 BB14 DD13 EE02 EE12 FF01  
FF02 GG01 GG03 GG08 HH01 JJ11 JJ13 JJ14 JJ17 KK01  
KK04 LL01  
4C161 BB08 CC06 NN01 PP01 QQ02 RR03