

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6358735号  
(P6358735)

(45) 発行日 平成30年7月18日(2018.7.18)

(24) 登録日 平成30年6月29日(2018.6.29)

(51) Int.Cl.		F I	
GO 1 N 29/24	(2006.01)	GO 1 N 29/24	
GO 1 N 29/06	(2006.01)	GO 1 N 29/06	
GO 2 B 21/00	(2006.01)	GO 2 B 21/00	
A 6 1 B 8/00	(2006.01)	A 6 1 B 8/00	

請求項の数 16 (全 18 頁)

(21) 出願番号	特願2014-35423 (P2014-35423)	(73) 特許権者	000000376 オリンパス株式会社 東京都八王子市石川町2951番地
(22) 出願日	平成26年2月26日(2014.2.26)	(74) 代理人	100123962 弁理士 斎藤 圭介
(65) 公開番号	特開2015-161527 (P2015-161527A)	(74) 代理人	100120204 弁理士 平山 巖
(43) 公開日	平成27年9月7日(2015.9.7)	(72) 発明者	福島 郁俊 東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目43番2号 オリンパス株式会社内
審査請求日	平成29年2月13日(2017.2.13)	審査官	越柴 洋哉

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 光音響顕微鏡装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

光音響波を発生させる励起光を発生する光源と、  
前記励起光を標本上で集光させる対物レンズと、  
前記標本上での前記励起光の集光位置を移動させる走査部と、  
発生した光音響波を検出するファイバーセンサを有する光音響波検出部と、  
前記光音響波検出部からのデータに基づいて画像を構成する画像構成部と、を有し、  
前記走査部は、前記励起光の前記対物レンズへの入射角度を変更させる可動ミラーからなり、

前記ファイバーセンサは、前記ファイバーセンサに入射する光音響波を受信できる範囲の角度が前記対物レンズの照明側の開口数に対応する角度よりも大きく、  
以下の条件式(1)を満足することを特徴とする光音響顕微鏡装置。

$$Z s \times \tan ( \quad + \quad ) > X r + d ( 1 )$$

ここで、

は、前記ファイバーセンサが光音響波を受信できる範囲の角度、

は、前記ファイバーセンサの指向性の中心軸と前記対物レンズの光軸とのなす角度、

X r は、観察を行う最大領域の半径、

d は、前記対物レンズの光軸と、前記ファイバーセンサとの光軸に垂直な観察面内の距離、

Z s は、前記対物レンズによる集光位置と前記ファイバーセンサとの前記対物レンズの

10

20

光軸に沿った方向の距離、  
である。

【請求項 2】

前記光音響波検出部の前記ファイバーセンサは、複数のファイバーセンサ群を有し、  
複数の前記ファイバーセンサ群は、前記走査部により走査可能な前記標本の範囲からの  
光音響波を、所望の範囲から全ての範囲までのうちの任意の範囲において入射できること  
を特徴とする請求項 1 に記載の光音響顕微鏡装置。

【請求項 3】

前記画像構成部は、複数の前記ファイバーセンサ群からの光音響波信号に基づいて、前  
記標本における信号発生源の位置を検出することを特徴とする請求項 2 に記載の光音響顕  
微鏡装置。

10

【請求項 4】

前記対物レンズの周辺部に、前記ファイバーセンサを保持するための検出器保持部をさ  
らに有することを特徴とする請求項 1 に記載の光音響顕微鏡装置。

【請求項 5】

前記対物レンズの集光位置と前記ファイバーセンサとの前記対物レンズの光軸に沿った  
方向の距離は、前記対物レンズの先端部から集光位置までの距離より短いことを特徴とす  
る請求項 1 に記載の光音響顕微鏡装置。

【請求項 6】

前記ファイバーセンサは、ファイバーを有し、  
前記ファイバーは、前記ファイバーの先端に直接設けられた干渉薄膜を有し、  
前記干渉薄膜は、参照用の光音響波のための参照面と標本側の物体側面とを有すること  
を特徴とする請求項 1 に記載の光音響顕微鏡装置。

20

【請求項 7】

前記ファイバーセンサは、ファイバーを有し、さらに、ヘテロダイン信号を用いて光音  
響波信号の発生源の位置を検出することを特徴とする請求項 1 に記載の光音響顕微鏡装置  
。

【請求項 8】

前記可動ミラーは、振動により前記励起光の前記対物レンズへの入射角度を変更させる  
ガルバノミラーであることを特徴とする請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の光音響顕微  
鏡装置。

30

【請求項 9】

光音響波を発生させる励起光を発生する光源と、  
前記励起光を標本上で集光させる対物レンズと、  
前記標本上での前記励起光の集光位置を移動させる走査部と、  
発生した光音響波を検出するセンサ部を有する光音響波検出部と、  
前記光音響波検出部からのデータに基づいて画像を構成する画像構成部と、を有し、  
前記走査部は、前記励起光の前記対物レンズへの入射角度を変更させる可動ミラーから  
なり、

前記センサ部は、前記センサ部に入射する光音響波を受信できる範囲の角度が前記対物  
レンズの照明側の開口数に対応する角度よりも大きく、

40

前記センサ部は、ファイバーを有し、  
前記ファイバーは、前記ファイバーの先端に直接設けられた干渉薄膜を有し、  
前記干渉薄膜は、参照用の光音響波のための参照面と標本側の物体側面とを有すること  
を特徴とする光音響顕微鏡装置。

【請求項 10】

前記光音響波検出部のセンサ部は、複数のセンサ群を有し、  
複数の前記センサ群は、前記走査部により走査可能な前記標本の範囲からの光音響波を  
、所望の範囲から全ての範囲までのうちの任意の範囲において入射できることを特徴とす  
る請求項 9 に記載の光音響顕微鏡装置。

50

## 【請求項 1 1】

前記画像構成部は、複数の前記センサ群からの光音響波信号に基づいて、前記標本における信号発生源の位置を検出することを特徴とする請求項 1 0 に記載の光音響顕微鏡装置。

## 【請求項 1 2】

前記対物レンズの周辺部に、前記センサ部を保持するための検出器保持部をさらに有することを特徴とする請求項 9 に記載の光音響顕微鏡装置。

## 【請求項 1 3】

条件式 ( 1 ) を満足することを特徴とする請求項 9 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の光音響顕微鏡装置。

$$Z s \times \tan ( \quad + \quad ) > X r + d ( 1 )$$

ここで、

は、前記センサ部が光音響波を受信できる範囲の角度、

は、前記センサ部の指向性の中心軸と前記対物レンズの光軸とのなす角度、

$X r$  は、観察を行う最大領域の半径、

$d$  は、前記対物レンズの光軸と、前記センサ部との光軸に垂直な観察面内の距離、

$Z s$  は、前記対物レンズによる集光位置と前記センサ部との前記対物レンズの光軸に沿った方向の距離、

である。

## 【請求項 1 4】

前記対物レンズの集光位置と前記センサ部との前記対物レンズの光軸に沿った方向の距離は、前記対物レンズの先端部から集光位置までの距離より短いことを特徴とする請求項 9 に記載の光音響顕微鏡装置。

## 【請求項 1 5】

前記センサ部は、ファイバーを有し、さらに、ヘテロダイン信号を用いて光音響波信号の発生源の位置を検出することを特徴とする請求項 9 に記載の光音響顕微鏡装置。

## 【請求項 1 6】

前記可動ミラーは、振動により前記励起光の前記対物レンズへの入射角度を変更させるガルバノミラーであることを特徴とする請求項 9 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の光音響顕微鏡装置。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0 0 0 1】

本発明は、光音響顕微鏡装置に関するものである。

## 【背景技術】

## 【0 0 0 2】

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。また、光音響波は、超音波の一種で、光に比べて散乱の影響を受けにくい特徴を有していることから、生体内部のイメージング手段として適用されている。

## 【0 0 0 3】

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。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。

## 【0 0 0 4】

このような光音響顕微鏡として、例えば特許文献 1 に開示のものが知られている。図 1

10

20

30

40

50

2は、特許文献1に開示された光音響顕微鏡を示すものである。図12において、図示しないレーザパルス光源からの励起光Lは、集光レンズ11、ピンホール12、振動ミラー13、対物レンズ14、補正レンズ15、二等辺プリズム16、シリコンオイル層17、菱形プリズム18及び音響レンズ19を経て標本Sの内部に集光される。また、励起光Lの照射により標本S内の集光位置から発生する光音響波Uは、音響レンズ19により集波されて波面変換され、菱形プリズム18内で反射されて超音波トランスデューサ20で検出される。

【0005】

図12において、二等辺プリズム16及び菱形プリズム18は、シリコンオイル層17を介して結合されている。音響レンズ19は、光学レンズの光軸に相当する音軸が対物レンズ14の光軸と一致し、かつ音響レンズ19の焦点位置と対物レンズ14の焦点位置とが一致するように菱形プリズム18に接合されている。超音波トランスデューサ20は、音響レンズ19の焦点からの光音響波Uの波面が、音響レンズ19により平面波に変換されて、超音波トランスデューサ20の検出面に垂直に入射するように菱形プリズム18に接合されている。また、標本Sは、液体に浸漬される。

10

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献1】特表2011-519281号公報

【発明の概要】

20

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

図12に示した構成の光音響顕微鏡では、振動ミラー13を振動させることにより、標本Sに照射される励起光Lを偏向して、標本Sを励起光Lの集光スポットで走査する。しかしながら、振動ミラー13により励起光Lを偏向すると、音響レンズ19の焦点位置からずれて照射される集光スポットにより発生する光音響波Uは、音響レンズ19で波面変換された後、超音波トランスデューサ20の検出面に対して傾いて入射することになる。

【0008】

ここで、超音波トランスデューサ20は、平面波が垂直に入射する場合に検出感度がもっとも高くなるように設定される。そのため、振動ミラー13による標本Sの走査範囲を広くしようとする、超音波トランスデューサ20に入射する光音響波Uの最大傾きが大きくなって検出精度が低下することになる。

30

また、標本Sへ照射される励起光Lと、標本Sからもどってくる光音響波Uとを分離する部材が必要となる。このため、作動距離を十分に確保することが困難となる。さらに、標本Sを照射する照射側の励起光Lの開口数(NA)が小さくなってしまう。

【0009】

本発明は、かかる観点に鑑みてなされたもので、十分な長さの作動距離を確保でき、かつ広い走査範囲に亘って、大きな領域単位で走査し、検出精度を向上できる光音響顕微鏡装置を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

40

【0010】

上述した課題を解決し、目的を達成するために、本発明の光音響顕微鏡装置は、光音響波を発生させる励起光を発生する光源と、励起光を標本上で集光させる対物レンズと、標本上での励起光の集光位置を移動させる走査部と、発生した光音響波を検出するファイバーセンサを有する光音響波検出部と、光音響波検出部からのデータに基づいて画像を構成する画像構成部と、を有し、走査部は、励起光の対物レンズへの入射角度を変更させる可動ミラーからなり、ファイバーセンサは、ファイバーセンサに入射する光音響波を受信できる範囲の角度が対物レンズの照明側の開口数に対応する角度よりも大きく、

50

以下の条件式(1)を満足することを特徴とする。

$$Zs \times \tan(\theta) > Xr + d \quad (1)$$

ここで、

$\theta$  は、ファイバーセンサが光音響波を受信できる範囲の角度、

$\theta_0$  は、ファイバーセンサの指向性の中心軸と対物レンズの光軸とのなす角度、

$Xr$  は、観察を行う最大領域の半径、

$d$  は、対物レンズの光軸と、ファイバーセンサとの光軸に垂直な観察面内の距離、

$Zs$  は、対物レンズによる集光位置とファイバーセンサとの対物レンズの光軸に沿った方向の距離、

である。

開口数  $NA$  は、 $NA = 1.333 \times \sin(\theta)$  で表される。

1.333 は、水の屈折率であり、 $\theta$  は対物レンズと標本間の媒質(水)における光束の光軸に対する最大角度である。開口数に対応する角度とはこの  $\theta$  の角度を意味する。

また、センサ部に入射する光音響波を受信できる範囲の角度  $\theta$  は、光音響信号の検出感度が最も高い検出感度となる入射方向と検出感度が最も高い検出感度の  $1/2$  となる入射方向とのなす角を意味する。

また、本発明の他の側面の光音響顕微鏡装置は、

光音響波を発生させる励起光を発生する光源と、

励起光を標本上で集光させる対物レンズと、

標本上での励起光の集光位置を移動させる走査部と、

発生した光音響波を検出するセンサ部を有する光音響波検出部と、

光音響波検出部からのデータに基づいて画像を構成する画像構成部と、を有し、

走査部は、励起光の対物レンズへの入射角度を変更させる可動ミラーからなり、

センサ部は、センサ部に入射する光音響波を受信できる範囲の角度が対物レンズの照明側の開口数に対応する角度よりも大きく、

センサ部は、ファイバーを有し、

ファイバーは、ファイバーの先端に直接設けられた干渉薄膜を有し、

干渉薄膜は、参照用の光音響波のための参照面と標本側の物体側面とを有することを特徴とする。

【発明の効果】

【0011】

本発明には、十分な長さの作動距離を確保でき、かつ広い走査範囲に亘って、大きな領域単位で走査し、検出精度を向上できる光音響顕微鏡装置を提供できるという効果を奏する。

【図面の簡単な説明】

【0012】

【図1】第1実施形態の光音響顕微鏡装置を示す図である。

【図2】(a)、(b)は、ガルバノミラー102を振った場合の状態を、それぞれ示す図である。

【図3】パラメータを説明する図である。

【図4】(a)は、光音響波検出部の構成を示す図である。(b)は、ファイバーセンサの端部の構成を示す図である。(c)は、ファイバーセンサの指向性の分布を示す図である。

【図5】(a)は、光音響波信号を示す図である。(b)は、2次元のマッピングを示す図である。(c)は、標本の深さ方向の情報を示す図である。(d)は、3次元の光音響波画像を示す図である。

【図6】第1実施形態の変形例に係る光音響顕微鏡装置の構成を示す図である。

【図7】(a)は、ファイバーセンサにより検出された光音響波信号を示す図である。(b)は、他のファイバーセンサにより検出された光音響波信号を示す図である。(c)は、さらに他のファイバーセンサにより検出された光音響波信号を示す図である。

10

20

30

40

50

【図8】(a)は、第2実施形態の光音響顕微鏡装置を示す図である。(b)は、検出器保持部を説明する図である。

【図9】(a)は、第3実施形態の光音響顕微鏡装置を示す図である。(b)は、検出器保持部を説明する図である。

【図10】(a)は、光音響検出部の概略構成を示す図である。(b)は、ファイバーセンサ211の先端構成を示す図である。

【図11】(a)は、検出器保持部を対物レンズの光軸方向から見た構成を示す図である。(b)、(c)、(d)は、それぞれ異なるファイバーセンサが検出した光音響波信号を示す図である。

【図12】従来の光音響顕微鏡の構成を説明する図である。

10

【発明を実施するための形態】

【0013】

本実施形態の光音響顕微鏡装置の構成と作用効果を説明する。なお、この実施形態によって本発明は限定されるものではない。すなわち、実施形態の説明に当たって、例示のために特定の詳細な内容が多く含まれるが、これらの詳細な内容に色々なバリエーションや変更を加えても、本発明の範囲を超えない。従って、以下で説明する本発明の例示的な実施形態は、権利請求された発明に対して、一般性を失わせることなく、また、何ら限定をすることもなく、述べられたものである。

【0014】

(第1実施形態)

20

次に、第1実施形態の構成を説明する。図1に示すように、本実施形態の光音響顕微鏡装置100は、

光音響波を発生させる励起光を発生するパルス光源101と、

励起光を標本S上で集光させる対物レンズ103と、

標本S上の励起光の集光位置を移動させる走査部であるガルバノミラー102と、

発生した光音響波を検出するセンサ部201を有する光音響波検出部202と、

光音響検出部202からのデータに基づいて画像を構成する画像構成部251と、を有し、

センサ部201は、センサ部201に入射する光音響波を受信できる範囲の角度が対物レンズ103の照明側の開口数に対応する角度よりも大きいことを特徴としている。

30

【0015】

なお、対物レンズ103は、対物レンズ103の先端と標本Sとの間が、液体、例えば水Wで充填されている液浸レンズである。

【0016】

この構成により、パルス光源であるパルスレーザ101からの光束は、ガルバノミラー102によって反射される。そして、励起光Lを標本S上で集光させるための対物レンズ103に、所定の角度で入射する。

【0017】

対物レンズ103に入射した光束は水Wを介して、標本Sにおいて集光する。標本S内部の集光した位置で、光音響波を発生する物体が存在すると、光音響波が標本S内部で発生する。

40

【0018】

次に、励起光Lにより、標本Sを走査する構成について説明する。

光音響波信号(音響信号)は、標本Sと、さらに、水Wとを伝播する。水W内を伝播した光音響波Lrは、光音響波検出部202が有するファイバーセンサ201に到達する。

【0019】

図2(a)、(b)は、ガルバノミラー102を振った場合の状態を、それぞれ示している。

図2(a)において、パルス光源101からの励起光Lは、ガルバノミラー102により光路が45度折り曲げられる。そして、平行な励起光Lは、ほぼ垂直に対物レンズ10

50

3 に対して、入射する。対物レンズ 103 は、入射した励起光 L を焦点位置に集光する。

【0020】

標本 S 内の集光スポット位置 P0 で光音響波 SN が発生する。光音響波 SN は、標本 S と、さらに、水 W 内とを伝播して進行する。水 W において伝播した光音響波 SN のうちの一部である光音響波 Lr は、ファイバーセンサ 201 の先端部に達する。

【0021】

図 2 (b) は、ガルバノミラー 102 を図 2 (a) で示す状態に比較して紙面矢印方向に振動 (チルト) させた状態を示している。ガルバノミラー 102 を振動させると、例えば、パルス光源 101 からの励起光 L は、ガルバノミラー 102 により平行光のまま光路を所定角度折り曲げられる。そして、平行な励起光 L は、対物レンズ 103 に対して、斜入射する。対物レンズ 103 は、斜入射した励起光 L を集光スポット位置 P1 に集光する。

10

【0022】

ここで、集光スポット位置 P1 (図 2 (b)) は、集光スポット位置 P0 (図 2 (a)) と異なる位置となる。このように、ガルバノミラー 102 により、標本 S 内を励起光 L の集光スポットにより第 1 の走査方向および第 2 の走査方向に沿って二次元走査できる。

【0023】

以下、励起光 L により走査できる標本 S の領域をスキャン範囲の半径を Xr (つまり、観察を行う最大領域の半径)、とする。

【0024】

さらに、対物レンズ 103 と標本 S との相対的な距離を変化させることで、集光スポットの位置を、標本 S の深さ方向へ移動させることができる。また、上述したように、対物レンズ 103 は、焦点距離の異なるものを適宜選択して装着しても良い。

20

【0025】

標本 S 内の集光スポット位置 P1 で光音響波 SN が発生した場合、光音響波 SN は、標本 S と、さらに、水 W 内とを伝播して進行する。水 W を伝播した光音響波 SN のうちの一部である光音響波 Lr は、光音響波検出部 202 が有するファイバーセンサ 201 の先端部に達する。光音響波検出部 202 は、検出した光音響波 Lr を算出する干渉計である。光音響波検出部 202 の詳細な構成は後述する。

【0026】

また、制御部 250 には、画像構成部 251 が接続される。制御部 250 は、制御部 250 によるガルバノミラー 102 の駆動に同期して、すなわち標本 S を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、光音響検出部 202 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の対応関係をデータ化する。例えば、制御部 250 は、励起光 L の照射位置および取得した信号強度を対応付けすること、励起光 L の照射位置及び取得した出力波形を対応付けすることを行っても良い。

30

【0027】

また、標本 S の走査面のデータを画像化する場合には、画像構成部 251 にて画像化され、例えば記憶部 252 に記憶されて、不図示のモニタに表示される。なお、画像構成部 251 は、制御部 250 に内蔵されてもよい。

40

【0028】

また、本実施形態では、以下の条件式を満足することが望ましい。

$$Z_s \times \tan(\theta) > X_r + d \quad (1)$$

ここで、図 3 に示すように、

NA は、対物レンズ 103 (高倍率用) の開口数、

(mm) は、実視野 (Xr の 2 倍)、

Xr (mm) は、観察を行う最大領域の半径、

WD (mm) は、対物レンズ 103 の作動距離、

Zs (mm) は、ファイバーセンサ 201 の先端部と、対物レンズ 103 の集光位置との距離、

50

(度)は、ファイバーセンサ201の先端部に入射可能な光束の角度範囲、  
 $d$  (mm)は、対物レンズ103の光軸A X o bと、ファイバーセンサ201との光軸A X o bに垂直な観察面内(x y面内)の距離、  
(度)は、ファイバーセンサ201の中心軸A X f bと、対物レンズ103の光軸A X o bとのなす角度、  
である。

## 【0029】

本実施形態は、条件式(1)を満足する構成とすることで、検出感度の高い領域を確保することができる。

## 【0030】

以下に本実施形態における条件式(1)の対応値を示す。

NA                    0.75  
(mm)                1  
WD (mm)            11  
Zs (mm)            10  
(度)                45  
 $d$  (mm)            15  
(度)                30  
Xr (mm)            0.5

10

20

$Zs \times \tan(\quad)$     37.32

$Xr + d$                 15.5

## 【0031】

また、対物レンズ103の集光位置とファイバーセンサ201との対物レンズの光軸に沿った方向の距離Zsは、対物レンズ103の先端部から集光位置までの距離、即ち作動距離WDより短いことが望ましい。

## 【0032】

本実施形態では、上述したように、 $Zs = 10$ 、 $WD = 11$ である。このように、十分な作動距離を確保できる。

## 【0033】

図4(a)は、音響検波出部202の構成を示している。レーザダイオード203は、波長 = 1000 nmの光を射出する。レーザダイオード203からの光は、光サーキュレータ204のポートPAから入射し、直進、透過して、ポートPBから射出する。ポートPBから射出する光は、ファイバーセンサ201の一方の端子に入力する。

30

## 【0034】

図4(b)は、ファイバーセンサ201の端部の構成を示している。ファイバーセンサ201の端部には、薄膜201aが形成されている。薄膜201aは、参照用の光音響波のための参照面201bと、標本側の物体側面201cとを有する。

## 【0035】

図4(a)に戻って説明を続ける。

40

光サーキュレータ204のポートPBから射出した光束のうち、上述したように標本Sに照射され、再度戻ってきた光音響信号Lrを考える。光音響信号Lrは、光サーキュレータ204のポートPBに入射する。ポートPBへ入射した光音響信号Lrは、今度は、ポートPCから射出する。

## 【0036】

シリコン・フォトディテクタ217は、ポートPCからの光を受光する。シリコン・フォトディテクタ217では、2つの光束が干渉した強度信号が得られる。

## 【0037】

図4(b)を用いて説明したように、ファイバーセンサ201の標本S側の端部には、薄膜201aが形成されている。ファイバーセンサ201の先端は水Wに浸されている。

50



薄膜 201 a の参照面 201 b において反射した光束は、参照光として光サーキュレータ 204 側へ戻る。

【0038】

標本 S からの光音響信号  $L_r$  がファイバーセンサ 201 の先端に到達すると、薄膜 201 a の膜厚が変化する。薄膜 201 b で反射した光束と、薄膜 201 c で反射した光束と、同じ経路を戻り、光サーキュレータ 204 に到達する。

従って、干渉により光の強度が変化し、音響信号が光の強度信号として獲得される。

【0039】

光サーキュレータ 204 のポート P B から入射した音響強度信号（光束）は、その後、シリコン・フォトディテクタ 217 に入射する。画像構成部 251 は、干渉による光の強度情報に基づいて、画像を構成する。画像構成手順は、後述する。

10

【0040】

図 4 (c) は、ファイバーセンサ 201 に関する角度と感度との関係を示している。角度とは、ファイバーセンサ 201 の指向性の中心軸  $A X f b$ （例えば、図 2 (a)、図 2 (b) 参照）軸上に沿って入射する光束を 0 度としている。また、感度は、最大感度を 1 として正規化して示している。

【0041】

例えば、中心軸  $A X f b$  に対して、45 度方向から入射する光音響信号を検出する感度は、中心軸  $A X f b$  の軸上から入射する信号を検出する感度（信号強度 = 1）に対して、ほぼ  $1/2$ （信号強度 = 0.5）である。

20

【0042】

図 5 (a) は、光音響波検出部 202 によって得られた光音響波信号を示している。図 5 (a) の横軸は時間  $T$ 、縦軸は信号強度  $I$  を示している。このように、光音響波信号は、時系列信号となる。

【0043】

信号の振幅の最大値  $A_{max}$  を集光点からの光音響波信号の大きさとする。また、対物レンズ 103 の集光点の位置情報は、ガルバノミラー 102 の振れ角より得られる。

【0044】

このため、画像構成部 251 は、位置情報と音響信号の大きさより、図 5 (b) に示すような 2 次元のマッピングを行うことができる。図 5 (b) は、標本 S 内部の特定の強度情報を走査の  $x y$  位置に応じてマッピングを行い、画像化した結果を示している。

30

さらに、対物レンズ駆動部 104（図 1）により、対物レンズ駆動部 104（図 1）は、対物レンズ 103 を光軸  $A X o b$  に沿った  $z$  方向へ移動させる。この結果、図 5 (c) に示すように、標本 S の深さ  $z$  方向の情報を獲得できる。

【0045】

画像構成部 251 は、対物レンズ 103 を深さ  $z$  方向の情報に基づいて、演算する。そして、標本 S の内部において、上述の光音響波検出を行う。

【0046】

図 5 (d) に示すような、対物レンズ 103 の位置を変化させて、再度画像を取得する。これにより、 $z$  方向の画像を複数得ることができる。これにより、標本 S の 3 次元の光音響波画像が構成される。

40

【0047】

なお、上述したように、ファイバーセンサ 201 が、光音響波信号を検出、取得できる指向性の範囲は、もっとも感度がよい状態（図 4 (c) の角度 0 度）に対して、50% の感度の位置（図 4 (c) の角度 45 度）までを検出可能な範囲とする。

【0048】

以上のように、本実施形態では、従来のプリズムや音響レンズが不要である。これにより、標本 S までの距離 ( $WD$ ) を大きくとれるので、より明るく、また標本 S のより深部を観察できる。

【0049】

50

また、励起光 L 上に音響レンズが不要なので、対物レンズ 103 の光学性能（開口数）を満足する観察が可能である。さらに、指向性の広いファイバーセンサ 201 により、標本 S を観察可能な範囲を広げることができる。

【0050】

さらに、図 12 の従来技術の構成では、標本 S からの光音響波 U が超音波トランスデューサ 20 に常に垂直に入射するように、振動ミラー 13 による走査に代えて、対物レンズ 14 を含む励起光 L の入射系及び音響レンズ 19 を含む光音響波 U の検出系と、標本 S を載置する標本ステージとを相対的に移動させることが想定される。しかし、この場合は、走査に時間がかかることになる。

【0051】

これに対して、本実施形態では、走査する際に、対物レンズや標本ステージの移動は不要である。このため、高速な走査が可能になるという効果を奏する。

【0052】

（第 1 実施形態の変形例）

図 6 は、第 1 実施形態の変形例に係る光音響顕微鏡装置の構成を示している。本変形例では、図 6 に示すように、対物レンズ 103 の焦点（集光スポット）位置 P0 とは、異なる位置からの光音響波信号を検出する構成である。なお、制御部と記憶部との図示は省略する。

【0053】

本変形例では、このための、別途新たなファイバーセンサ 201' と光音響検波出部 202b を有している。

図 7 (a) は、ファイバーセンサ 201 により検出された光音響波信号を示している。

【0054】

例えば、ファイバーセンサ 201 のみで検出された標本 S からの光音響波信号は、ファイバーセンサ 201 先端の薄膜が、水 W の変位を観察するので、標本 S からの光音響波 Lr だけでなく、空気の乱れや、標本 S の動きなどによる外部の振動も影響する。

【0055】

図 7 (b) は、ファイバーセンサ 201' により検出された光音響波信号を示している。ファイバーセンサ 201' は、標本 S 以外の領域からの信号である。

【0056】

このため、図 7 (a) に示す光音響波信号の強度分布と、図 7 (b) に示す光音響波信号の強度分布との差分をとる。この結果を、図 7 (c) に示す。本変形例では、標本 S からの信号のみを検出することが可能となる。したがって、外的要因のノイズを除くこと、即ち外部環境の影響が低減された、精度の高い検出が可能となる。

【0057】

好ましくは、ファイバーセンサ 201' は、標本 S 以外からの音響信号を獲得する必要がある。このため、指向性の最も高い方向が標本 S とは反対の方向を向くように配置されていることが望ましい。

【0058】

（第 2 実施形態）

次に、図 8 (a) を用いて、第 2 実施形態の光音響顕微鏡装置 200 について説明する。

なお、第 1 実施形態と同一の部分には同一の符号を付し、重複する説明は省略する。また、制御部と記憶部との図示は省略する。

【0059】

光音響検波出部 202 のファイバーセンサ（センサ部）は、複数の、例えば 3 つのセンサ群 301a、301b、301c を有し、

複数のセンサ群 301a、301b、301c は、走査部であるガルバノミラー 102 により走査可能な標本 S の範囲からの光音響波 Lr を、所望の範囲から全ての範囲までのうちの任意の範囲を入射することが望ましい。

10

20

30

40

50

これにより、標本の範囲からの超音響波を、所望の範囲から全ての範囲までのうちの任意の範囲を広範囲に観察することが可能となる。

【0060】

さらに、画像構成部251は、複数のセンサ群301a、301b、301cからの情報（超音響波信号）に基づいて、標本Sにおける信号発生源の位置を検出できることが望ましい。

これにより、従来に比較して、複数の情報（超音響波信号）に基づいて、より精度良く信号発生源の位置を検出できる。

【0061】

また、本実施形態では、対物レンズ103の周辺部に、センサ部を構成するセンサ群301a、301b、301dを保持するための検出器保持部302をさらに有することが望ましい。

図8(b)は、検出器保持部302を対物レンズ103の光軸方向から見た構成を示している。

【0062】

これにより、簡易な構成で、センサ群を配置する自由度が向上する。この結果、作動距離を広げ、かつ、xy面内の観察領域も広げることができる。

【0063】

本実施形態では、超音響信号を検出するための3つのファイバーセンサ301a、301b、301cが、円筒形の検出器保持部302において120度ごとの位置に離散的に設けられている。

【0064】

これにより、1つのファイバーセンサでは、走査によって観察する範囲を十分に網羅できない場合であっても、複数のファイバーセンサからの情報を組み合わせて、超音響波信号の画像を生成できる。

【0065】

画像構成部251には、ガルバノミラー102による対物レンズ103の集光位置の情報と、対応するいずれかのファイバーセンサ301a、301b、301cから検出された情報を元に画像を構成する。

また、3つのファイバーセンサの中で、ファイバーセンサの検出範囲が、超音響波信号の範囲外となる場合には、そのファイバーセンサを上述の変形例で述べたようなノイズ除去を行うセンサとして用いることができる。

【0066】

以下に本実施形態における条件式(1)の対応値を示す。

NA	0.15
(mm)	5
WD (mm)	20
Zs (mm)	18
(度)	30
d (mm)	15
(度)	0
Xr (mm)	2.5

$$Zs \times \tan(\quad) = 10.39$$

$$Xr + d = 17.5$$

【0067】

(第3実施形態)

次に、第3実施形態に係る超音響顕微鏡装置300を説明する。

図9(a)は、本実施形態の構成を示している。なお、第1実施形態、第2実施形態と同一の部分には同一の符号を付し、重複する説明は省略する。また、制御部と記憶部と図

10

20

30

40

50

示は省略する。

【0068】

本実施形態は、第2実施例と比較して、複数のファイバーセンサ群401a、401b、401cのうちの、1つのファイバーセンサでも走査によって観察可能な領域からの信号を検出できるように構成されている。

【0069】

具体的には、例えば、3つのファイバーセンサ群401a、401b、401cを用いる。図9(b)は、検出器保持部302を対物レンズ103の光軸方向から見た構成を示している。

ファイバーセンサ群401a、401b、401cからの複数の信号を基に、より精度を高く、対物レンズ103の集光スポットの位置情報、及び光音響波信号を検出できるように構成されている。

【0070】

さらに、本実施形態では、また、光音響検出部202は、図10(a)、(b)に示すヘテロダイン干渉法により、ファイバーセンサ201の薄膜201aの変化量を観察する。

【0071】

図10(a)は、光音響検出部202の概略を示す。ヘテロダイン法では、レーザダイオード211からの光(例えば、 $\lambda = 1000\text{nm}$ )を特定の周波数で変調する必要がある。

【0072】

ビームスプリッタ212は、レーザダイオード211からの光を、透過する物体光と、反射する参照光とに分割する。そして、参照用周波数シフタ215と観察用周波数シフタ216を用いる。

【0073】

また、ビームスプリッタ212を透過した光束は、観察用周波数シフタ213と、光サーキュレータ214を透過する。そして、ファイバーセンサ201に入射する。

【0074】

図10(b)に示すように、ファイバーセンサ201は、標本S側に、薄膜201aが形成されている。ここで、標本S側の面201cの反射率は、標本Sと反対側の面201bの反射率より大きい。

【0075】

この結果、標本S側からの光が反射し、ファイバーセンサ201を通過する。そして、光サーキュレータ214によって、標本Sからの光音響波信号は、シリコン・フォトディテクタ217に入射する。

【0076】

一方、参照用周波数シフタ215を通過した光束は、ファイバーの往復の光路長と略同じ長さの光路長の参照用光路を経て、シリコン・フォトディテクタ217に入射する。シリコン・フォトディテクタ217で検出される光量は、参照用と観察用との2つの光の周波数に対応した共鳴の信号となる。

【0077】

画像構成部251は、この共鳴信号を分析する。これにより、より高い精度でファイバーセンサ201の端部の膜厚の変化を検出できる。この結果、標本Sからの光音響波信号を高精度に検出できる。

【0078】

次に、本実施形態において、標本Sの深さz方向の集光位置を測定する原理を説明する。図11(a)は、検出器保持部402を対物レンズ103の光軸方向から見た構成を示している。例えば、3つのファイバーセンサ群401a、401b、401cを用いる。図11(a)のX印SPは、標本Sの表面からある程度の深さに位置する対物レンズ102の集光位置を示している。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 7 9 】

本実施形態では、3つのファイバーセンサ群401a、401b、401cの中心軸と、対物レンズ103の光軸A X o bとは、所定の角度をなしている。ガルバノミラー102に振られる対物レンズ103の集光位置の座標(x、y、)と、光音響波信号が標本S内の観察対象物までに到達するまでの時間により、それぞれのファイバーセンサ位置に対する観察対象物までの深さz方向(音源位置)を演算できる。

## 【 0 0 8 0 】

これにより、本実施形態では、3つのファイバーセンサ群401a、401b、401cから得られる音源の深さz位置に基づいて、高精度に観察対象物の深さzの位置をえることができる。

10

## 【 0 0 8 1 】

図11(b)は、ファイバーセンサ401aが検出した光音響波信号を示している。

図11(c)は、ファイバーセンサ401bが検出した光音響波信号を示している。

図11(d)は、ファイバーセンサ401cが検出した光音響波信号を示している。

## 【 0 0 8 2 】

以下に本実施形態における条件式(1)の対応値を示す。

NA 0.5

(mm) 2

WD (mm) 15

Zs (mm) 12

(度) 30

d (mm) 12

(度) 25

Xr (mm) 1

20

$Zs \times \tan(\quad) = 17.14$

$Xr + d = 13$

## 【 0 0 8 3 】

なお、パルス光源101においては、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。

30

## 【 0 0 8 4 】

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。

## 【 0 0 8 5 】

また、標本S内に複数の吸収体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101は、制御部250によりパルス光の発光タイミングが制御される。

40

## 【 0 0 8 6 】

ここで、対物レンズ103は、焦点距離の異なるものが適宜選択されて装着される。

## 【 0 0 8 7 】

以上、説明したように、本発明は、その趣旨を逸脱しない範囲で様々な変形例をとることができる。例えば、上述の各実施形態では、励起光を振るためにガルバノミラーを用いている。しかしながら、ビームを偏向できる構成であれば良く、これに限られるものではない。

## 【 産業上の利用可能性 】

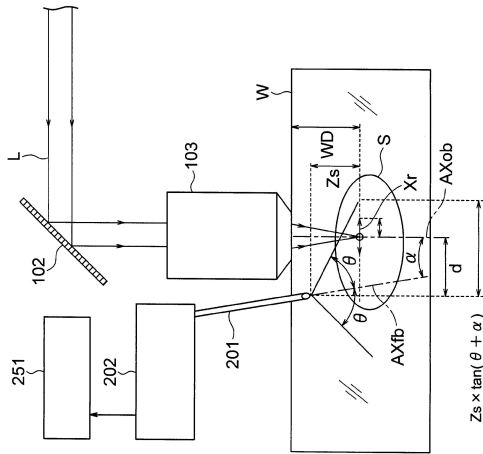
## 【 0 0 8 8 】

以上のように、本発明にかかる光音響顕微鏡装置は、十分な長さの作動距離を確保でき

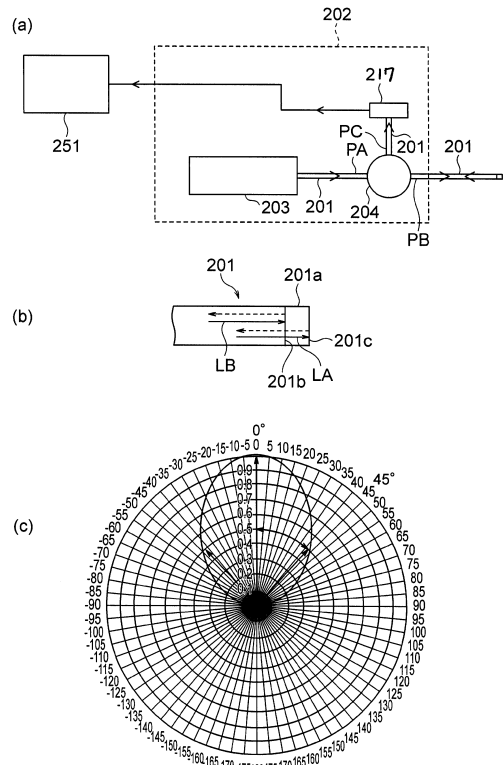
50



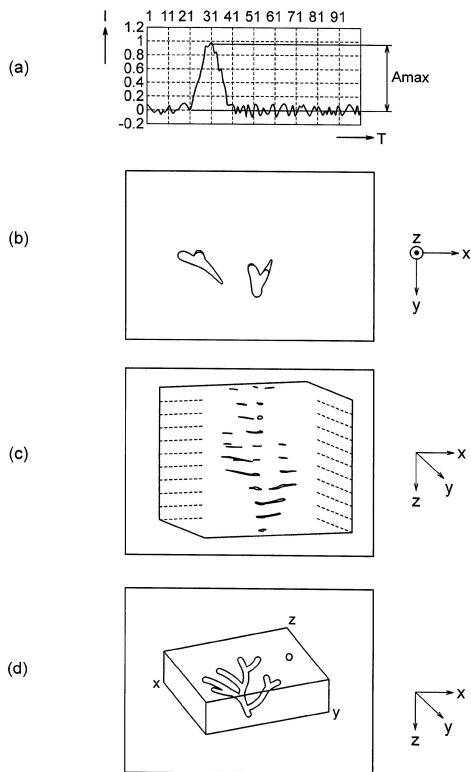
【 図 3 】



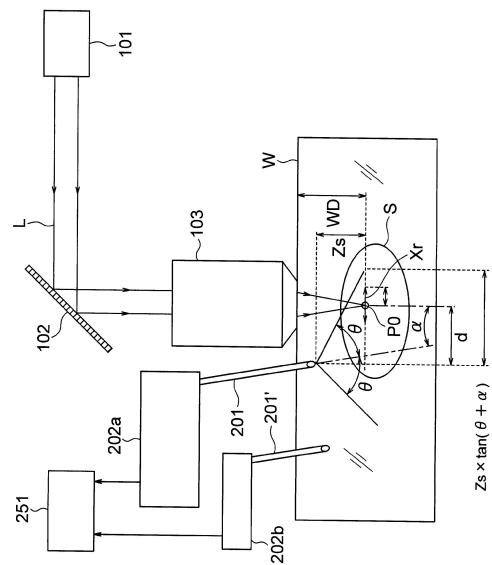
【 図 4 】



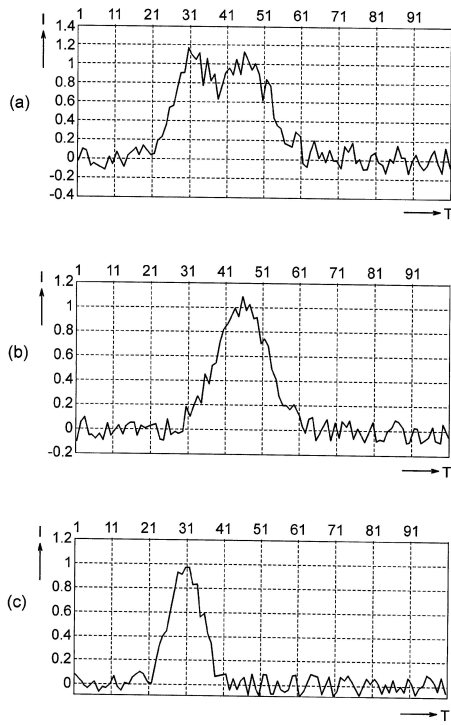
【 図 5 】



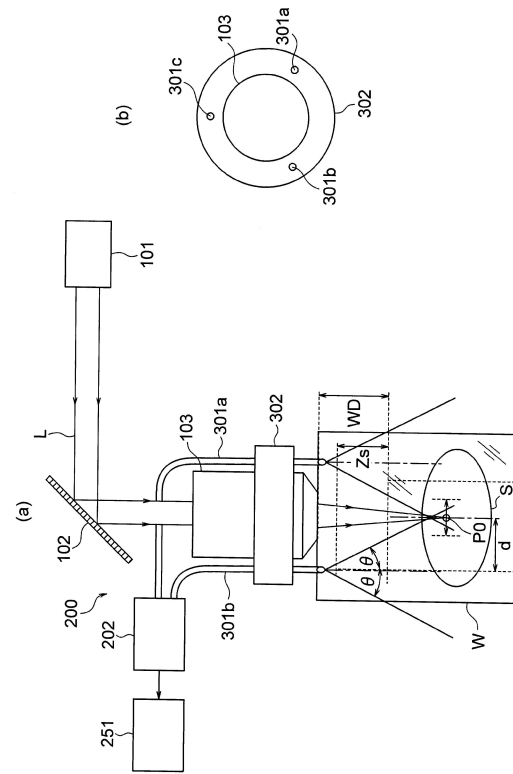
【 図 6 】



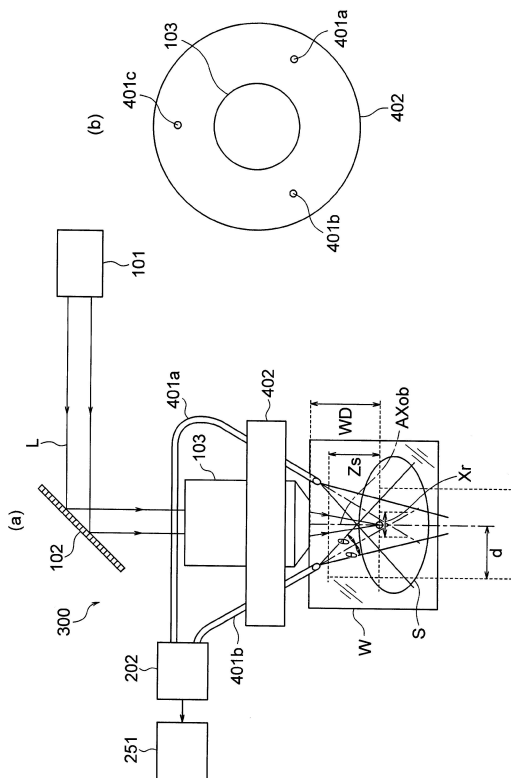
【 図 7 】



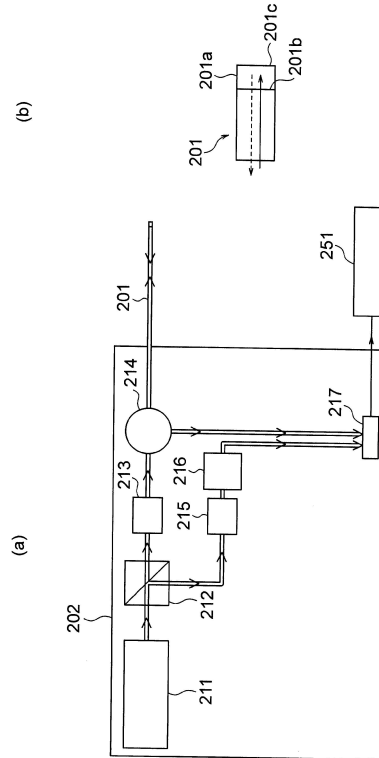
【 図 8 】



【 図 9 】

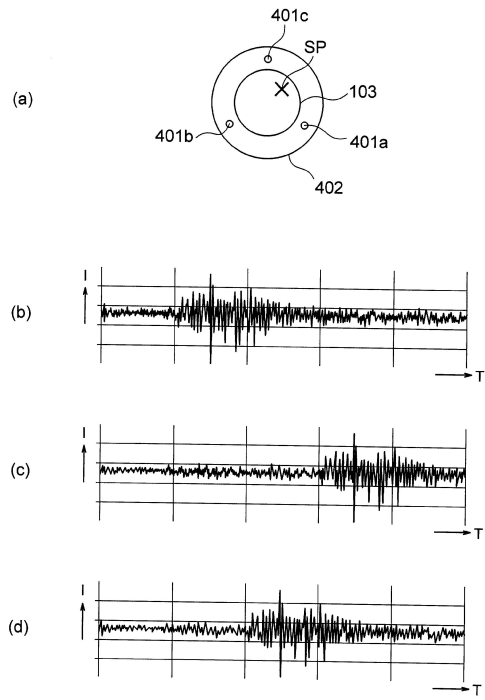


【 図 10 】

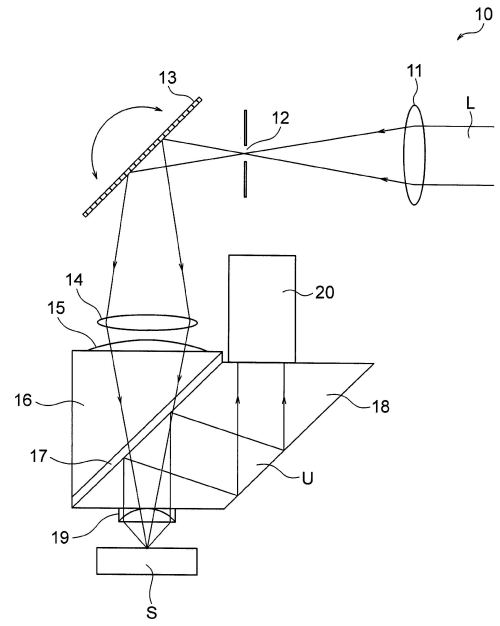




【 図 1 1 】



【 図 1 2 】



---

フロントページの続き

- (56)参考文献 特表2011-519281(JP,A)  
特開2005-175919(JP,A)  
特公昭60-049254(JP,B2)  
特開2014-002318(JP,A)  
特開2008-203185(JP,A)  
特開平02-150764(JP,A)  
特開2013-113804(JP,A)  
米国特許出願公開第2012/0204648(US,A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G01N 29/00 - 29/52  
A61B 8/00 - 8/15  
G02B 21/00 - 21/36