

(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2011-519281

(P2011-519281A)

(43) 公表日 平成23年7月7日(2011.7.7)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 B 8/00 (2006.01)	A 6 1 B 8/00	2 G 0 4 7
G 0 2 B 21/00 (2006.01)	G 0 2 B 21/00	2 H 0 5 2
G 0 1 N 29/00 (2006.01)	G 0 1 N 29/00 5 0 1	4 C 0 3 8
G 0 1 N 29/06 (2006.01)	G 0 1 N 29/20 5 0 1	4 C 6 0 1
A 6 1 B 5/145 (2006.01)	A 6 1 B 5/14 3 1 0	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 27 頁)		

(21) 出願番号 特願2010-531281 (P2010-531281)
 (86) (22) 出願日 平成20年10月24日 (2008.10.24)
 (85) 翻訳文提出日 平成22年6月28日 (2010.6.28)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2008/081167
 (87) 国際公開番号 W02009/055705
 (87) 国際公開日 平成21年4月30日 (2009.4.30)
 (31) 優先権主張番号 60/982,624
 (32) 優先日 平成19年10月25日 (2007.10.25)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

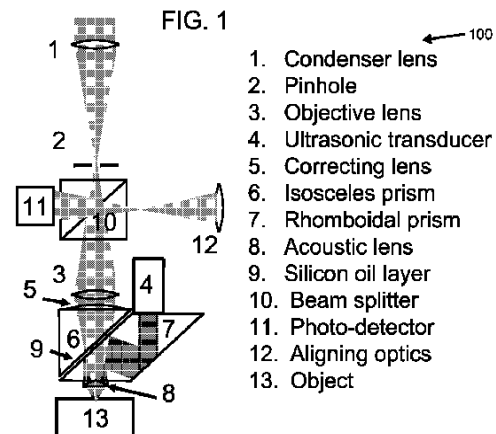
(71) 出願人 597025806
 ワシントン・ユニバーシティ
 Washington University
 School of Medicine
 アメリカ合衆国63130ミズーリ州セント・ルイス、ワン・ブルッキングズ・ドライブ
 (74) 代理人 100100158
 弁理士 鮫島 睦
 (74) 代理人 100068526
 弁理士 田村 恭生
 (74) 代理人 100138863
 弁理士 言上 恵一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 光学的方位分解能を備えた共焦点光音響顕微鏡検査

(57) 【要約】

共焦点光音響顕微鏡システムは、光パルスを発するように構成されたレーザと、光パルスを受光してその光パルスを対象物の内部の領域に集束させるように構成された集束アセンブリと、光パルスに応じて対象物から発せられた音波を受信するように構成された超音波トランスデューサと、音波を処理して対象物の内部の領域の画像を生成するように構成された電子システムと、を含んでいる。集束アセンブリは、さらに、集束アセンブリの焦点が少なくとも1つの超音波トランスデューサの焦点と一致するように、光パルスを対象物に集束させるように構成される。



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

散乱媒体を非侵襲的に画像化する方法であって、当該方法は、
少なくとも 1 つの光パルスを、集束アセンブリを用いて対象物の内部の所定領域に集束させる工程と、

光音響信号を音波に変換する工程であって、前記光音響信号は、前記光パルスに応じて前記対象物から発せられる、変換工程と、

少なくとも 1 つのトランスデューサを用いて前記音波を検出する工程であって、前記トランスデューサと前記集束アセンブリとが共軸且つ共焦点になるように位置決めされている、音波検出工程と、

前記音波の前記トランスデューサ表現によって生成される信号に基づいて、前記対象物の内部の前記所定領域の画像を作成する工程と、を含むことを特徴とする方法。

【請求項 2】

前記少なくとも 1 つの光パルスを集束させる工程は、前記少なくとも 1 つの光パルスが前記トランスデューサの焦点に集光するように、前記少なくとも 1 つの光パルスを、集束光学システムを用いて集束させる過程を含むことを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記少なくとも 1 つの光パルスを集束させる工程は、空間分解能の上昇を容易にするために前記集束光学システムの焦点を縮小する過程をさらに含むことを特徴とする請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記画像を作成する工程は、前記対象物の内部の前記所定領域を画像化できるように、受信した前記音波を記録しデジタル化する過程を含むことを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

共焦点光音響画像化装置であって、

少なくとも 1 つの光パルスを受光して、前記光パルスを対象物の内部の領域に集束させるように構成された集束アセンブリと、

前記光パルスに応じて前記対象物から発せられた音波を受信するように構成された少なくとも 1 つのトランスデューサであって、前記少なくとも 1 つのトランスデューサと前記集束アセンブリとが共軸になるように位置決めされている前記少なくとも 1 つのトランスデューサと、

受信した前記音波を記録し処理するように構成されたプロセッサと、を含むことを特徴とする共焦点光音響画像化装置。

【請求項 6】

前記集束アセンブリは、前記集束アセンブリの焦点が少なくとも 1 つの超音波トランスデューサの焦点と一致するように、前記少なくとも 1 つの光パルスを前記対象物に集束させるように構成されたレンズ及びミラーの光学アセンブリを含むことを特徴とする請求項 5 に記載の共焦点光音響画像化装置。

【請求項 7】

前記集束アセンブリは、前記装置の軸位置の調整と同時に前記対象物の表面に沿ったラスタスキャンを行って前記対象物の表面の曲率を補正するために、XYZ 移動ステージ上に位置していることを特徴とする請求項 5 に記載の共焦点光音響画像化装置。

【請求項 8】

前記集束アセンブリは、前記少なくとも 1 つの光パルスをほぼ回折限界点に集束させるように構成された光学顕微鏡の対物レンズを含むことを特徴とする請求項 5 に記載の共焦点光音響画像化装置。

【請求項 9】

前記集束アセンブリは、前記対象物の内部の前記領域上に小さいピンホールの画像を形成するように構成された対物レンズを含むことを特徴とする請求項 5 に記載の共焦点光音

10

20

30

40

50

響画像化装置。

【請求項 10】

前記集束アセンブリは、前記少なくとも 1 つのトランスデューサの焦点領域よりも大きい焦点領域内の光学的焦点を迅速にスキャンするように構成された振動ミラーを含むことを特徴とする請求項 5 に記載の共焦点光音響画像化装置。

【請求項 11】

少なくとも 1 つの光パルスを発するように構成されたレーザと、

前記少なくとも 1 つの光パルスを受光して、前記光パルスを対象物の内部の領域に集束させるように構成された集束アセンブリと、

前記光パルスに応じて前記対象物から発せられた音波を受信するように構成された少なくとも 1 つの超音波トランスデューサであって、前記集束アセンブリの焦点が前記少なくとも 1 つの超音波トランスデューサの焦点と一致するように、前記少なくとも 1 つの光パルスを前記対象物上に集束させるようにさらに構成された前記超音波トランスデューサと、

前記音波を処理して前記対象物の内部の前記領域の画像を生成するように構成された電子システムと、を含むことを特徴とする共焦点光音響顕微鏡システム。

【請求項 12】

前記集束アセンブリは、前記装置の軸位置の調整と同時に前記対象物の表面に沿ったラスタスキャンを行って前記対象物の表面の曲率を補正するために、XYZ 移動ステージ上に位置していることを特徴とする請求項 11 に記載の共焦点光音響顕微鏡システム。

【請求項 13】

前記集束アセンブリは、前記少なくとも 1 つの光パルスをほぼ回折限界点に集束させるように構成された光学顕微鏡の対物レンズを含むことを特徴とする請求項 11 に記載の共焦点光音響顕微鏡システム。

【請求項 14】

前記集束アセンブリは、前記対象物の内部の前記領域上に小さいピンホールの画像を形成するように構成された対物レンズを含むことを特徴とする請求項 11 に記載の共焦点光音響顕微鏡システム。

【請求項 15】

前記集束アセンブリは、少なくとも 1 つの集束された光パルスを発するように構成されたシングルモード光ファイバを含むことを特徴とする請求項 11 に記載の共焦点光音響顕微鏡システム。

【請求項 16】

前記集束アセンブリは、前記少なくとも 1 つのトランスデューサの焦点領域よりも大きい焦点領域内の光学的焦点を迅速にスキャンするように構成された振動ミラーを含むことを特徴とする請求項 11 に記載の共焦点光音響顕微鏡システム。

【請求項 17】

前記電子システムは、前記音波を記録し、そして前記画像を生成するために、記録した前記音波を前記集束アセンブリの対応位置に対して表示するように構成されていることを特徴とする請求項 11 に記載の共焦点光音響顕微鏡システム。

【請求項 18】

前記電子システムは、前記対象物に関するレーザ焦点のプログラムされた位置で、データ収集と前記対象物スキャンとを前記少なくとも 1 つの光パルスと同期させるように構成されたモータコントローラを含むことを特徴とする請求項 17 に記載の共焦点光音響顕微鏡システム。

【請求項 19】

手持ちデバイスを用いて、生物組織内のヘモグロビン吸収率を決定する方法であって、当該方法は、

少なくとも 1 つの光パルスを、少なくとも 1 つの励起波長を用いて対象物の内部の所定領域に集束させる工程であって、蛍光信号が、少なくとも局所的な励起光学フルエンスと

10

20

30

40

50

所定領域の蛍光の特性とに基づいている、集束工程と、

前記少なくとも1つの光パルスに応じて前記対象物から発せられた光音響信号を受信する工程であって、前記光音響信号が、前記局所的な励起光学フルエンスと、ヘモグロビンの光吸収係数と、音響検出感度との産物である、受信工程と、

前記蛍光信号と前記光音響信号とに少なくとも部分的に基づいているヘモグロビンの吸収係数に基づいて、前記ヘモグロビン吸収率を決定する工程と、を含むことを特徴とする方法。

手持ちるデバイスを用いて、生物組織内の酸素消費量(MRO₂)を決定する方法であって、当該方法は、

少なくとも1つの光パルスを、対象物の内部の所定領域に集束させる工程と、

前記少なくとも1つの光パルスに応じて前記対象物から発せられた音波を受信する工程と、

前記所定領域内に流入する血管の面積と、流入する血管内の平均血流速度と、ヘモグロビンの総濃度と、に基づいて前記MRO₂を決定する工程であって、

前記流入する血管の前記面積及び前記平均血流速度は、超音波画像、光コヒーレンストモグラフィー及び血流イメージング技術のうちの1つによって得られた測定結果に基づいており、

前記ヘモグロビンの総濃度は、少なくとも1つの光パルスによって得られた測定結果に基づいている、MRO₂決定工程と、を含むことを特徴とする方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

連邦政府によって後援された研究開発に関する声明

本発明は、助成金R01 EB000712及びR01 NS46214による政府支援でなされ、その両方とも米国国立衛生研究所によって付与された。政府は発明の一定の権利を有している。

【背景技術】

【0002】

本発明の分野は、概して、非侵襲的な画像化(画像診断)に関し、特に、共焦点光音響画像化法を用いた対象物の領域の画像化(画像診断)に関する。

【0003】

最も小さい血管である毛細血管を生体内で非侵襲的に画像化する性能は、少なくとも、神経脈管の結合などの基本的な生理的現象を微視的なレベルで研究するための窓を提供するという理由から、生物学者から長らく望まれてきた。しかしながら、既存の画像診断法は、非侵襲的に毛細血管を画像化するのに十分な感度、コントラスト及び空間分解能を同時に提供することができない。

【発明の概要】

【0004】

<簡単な説明>

ある態様では、非侵襲的に散乱媒体を画像化する方法が提供される。その方法は、光パルスを、集束アセンブリを用いて対象物の内部の所定領域に集束させる工程と、光音響信号を音波に変換する工程であって、前記光音響信号は、前記光パルスに応じて前記対象物から発せられる変換工程と、を含んでいる。その方法はまた、トランスデューサを用いて前記音波を検出する工程であって、前記トランスデューサと前記集束アセンブリとが共軸且つ共焦点になるように位置決めされている、音波検出工程と、前記音波の前記トランスデューサ表現(the transducer representative of the acoustic wave)によって生成される信号に基づいて、前記対象物の内部の前記所定領域の画像を作成する工程と、を含むことを特徴とする。

【0005】

別の態様では、共焦点光音響画像化装置が提供される。その装置は、光パルスを受光して、前記光パルスを対象物の内部の領域に集束させるように構成された集束アセンブリと

10

20

30

40

50

、前記光パルスに応じて前記対象物から発せられた音波を受信するように構成されたトランスデューサであって、前記トランスデューサと前記集束アセンブリとが共軸になるように位置決めされている前記トランスデューサと、を含んでいる。その装置はまた、受信した前記音波を記録し処理するように構成されたプロセッサも含んでいる。

【 0 0 0 6 】

別の態様では、少なくとも1つの光パルスを発するように構成されたレーザと、前記少なくとも1つの光パルスを受光して前記光パルスを対象物の内部の領域に集束させるように構成された集束アセンブリと、前記光パルスに応じて前記対象物から発せられた音波を受信するように構成された超音波トランスデューサと、前記音波を処理して前記対象物の内部の前記領域の画像を生成するように構成された電子システムと、を含む共焦点光音響顕微鏡システムが提供される。前記集束アセンブリは、前記集束アセンブリの焦点が前記超音波トランスデューサの焦点と一致するように、前記光パルスを前記対象物上に集束させるように構成されている。

10

【 0 0 0 7 】

発明の態様は、添付の図面と共に以下の説明を参照することにより、より一層理解されるだろう。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 0 8 】

【図 1】図 1 は、画像システムと共に用いることのできる光音響センサの図である。

【図 2】図 2 は共焦点光音響顕微鏡を用いたシステムのブロック図である。

20

【図 3】図 3 は、図 2 に示された画像システムと共に用いることのできる光音響センサの図である。

【図 4】図 4 は、図 2 に示される画像システムと共に用いることのできる代わりの光音響センサの図である。

【図 5】図 5 は、図 2 に示される画像システムと共に用いることのできる第 2 の代わりの光音響センサの図である。

【図 6】図 6 は、図 2 に示される画像システムと共に用いることのできる第 3 の代わりの光音響センサの概略図である。

【図 7】図 7 は、図 2 に示される画像システムと共に用いることのできる第 4 の代わりの光音響センサの概略図である。

30

【図 8】図 8 は、図 2 に示される画像システムと共に用いることのできる第 5 の代わりの光音響センサの図である。

【図 9】図 9 は、図 2 に示される画像システムと共に用いることのできる第 6 の代わりの光音響センサの概略図である。

【図 10】図 10 は、図 2 に示される画像システムと共に用いることのできる第 7 の代わりの光音響センサの概略図である。

【図 11】図 11 は、図 2 に示される画像システムと共に用いることのできる第 8 の代わりの光音響センサの概略図である。

【図 12】図 12 A ~ 12 C は、透明液体に浸漬した分解能テストターゲットを用いた画像システムによる方位分解能の測定結果を表わす画像である。

40

【図 13】図 13 A ~ 13 B は、画像システムによる画像化深度(imaging depth)の測定結果を表わす画像である。

【図 14】図 14 A ~ 14 B は、画像システムによる微小血管系の光音響画像である。図 14 C は、透過顕微鏡から得られた図 14 A ~ 14 B の微小血管系の写真である。

【図 15】図 15 A ~ 15 B は、高強度レーザ処理の前後に得られた最大振幅投影像(maximum amplitude projection: MAP)である。

【図 16】図 16 A は、画像システムを用いて捕らえた毛細血管床の生体内画像である。図 16 B は、画像システムを用いて捕らえた複数レベルの血管分岐の生体内画像である。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 0 9 】

50

< 発明の詳細な説明 >

本発明の様々な実施態様の製作及び使用が以下に詳細に説明されるが、ここに記載された実施態様は、幅広い様々な状況で具体化されるであろう多くの適用可能な発明の概念を提供するものである、と認識されるべきである。本願明細書で検討された実施態様は、発明の実施態様を製作例及び使用例を単に説明するものであり、本発明の範囲を定めるものではない。

【 0 0 1 0 】

ここに記載された実施態様についての理解を容易にするために、多くの用語を以下に定義する。本願明細書に定義された用語は、本発明の態様に関連する領域における通常の知識を有する者によって一般に理解されるような意味を有している。「ある("a", "an")」、「その("the")」及び「前記("said")」などの用語は、1つだけ存在していることに言及するようには意図されてはならず、しかし特定の実施例が例示として用いられる一般的クラス(general class)を含んでおり、そして、1つ以上の素子があることを意味するように意図されている。「含む("comprising", "including")」及び「有する("having")」の用語は、含んでいること(inclusive)を意図され、そして列挙された素子以外の追加の素子があってもよいことを意味するように意図されている。

10

【 0 0 1 1 】

本願明細書に図示及び記載された発明の実施態様において、操作の実行又は遂行の順番は、特記されていない限り、絶対的なものではない。すなわち、特記されていない限り、操作はどのような順番で行われてもよく、また、本発明の実施態様は、本願明細書に開示されたものよりも、追加の操作又は少ない操作を含んでいてもよい。例えば、特定の操作を、他の操作の前、同時又は後に実行又は遂行することは、本発明の態様の範囲内にあると考えられる。

20

【 0 0 1 2 】

本願明細書の実用語は、本発明の実施態様を記述するために用いられるが、それらの使用は、本発明の範囲を定めるものではない。

【 0 0 1 3 】

本発明の実施態様において、本願明細書で用いられる用語は、アメリカ光学会に推奨された定義(OCISコード)に従っている。

【 0 0 1 4 】

30

本発明の実施態様において、「光音響顕微鏡検査("photoacoustic microscopy")」の用語は、これに限定されないが、材料(例えば、これに限定されないが、生物組織など)の体積中で光吸収によって発生し、そしてその材料の表面を伝播する圧力波を検出する光音響画像化技術を含んでいる。光音響顕微鏡検査は、これに限定されないが、調査中の対象物から移動する音波及び/又は圧力波を検出することにより、材料の光学的コントラストの画像を得る方法を含んでいる。さらに、「光音響顕微鏡検査」の用語は、これに限定されないが、まだ対象物内にある圧力波の検出を含んでいる。

【 0 0 1 5 】

本発明の実施態様において、「光音響トモグラフィー("photoacoustic tomography")」の用語は、これに限定されないが、材料(例えば、これに限定されないが、生物組織など)の体積中で光吸収によって発生し、そしてその材料の表面を伝播する音波及び/又は圧力波を検出する光音響画像化技術を含んでいる。

40

【 0 0 1 6 】

本発明の実施態様において、「圧電検出器("piezoelectric detectors")」の用語は、これに限定されないが、圧力波にさらされた結晶内の体積変化による電荷発生の原理を用いた音波の検出器を含んでいる。

【 0 0 1 7 】

本発明の実施態様において、「反射モード("reflection mode")」及び「伝送モード("transmission mode")」の用語は、これに限定されないが、体積から伝搬された音波及び/又は圧力波の検出を使用するレーザ光音響顕微鏡システムを含んでおり、それらの波は、

50

体積から、光学的被照射面(optically irradiated surface)及びその被照射面とは反対の又は実質的に異なる表面の各々に向かって生成される。

【0018】

本発明の実施態様において、「時間分解検出("time-resolved detection")」の用語は、これに限定されないが、圧力波のプロファイルを再構成するのに十分な時間分解能(temporal resolution)を備えた圧力波の時刻履歴の記録を含んでいる。

【0019】

本発明の実施態様において、「トランスデューサアレイ("transducer array")」の用語は、これに限定されないが、超音波トランスデューサの配列を含んでいる。

【0020】

本発明の実施態様において、「集束超音波検出器("focused ultrasonic detector")」、「集束超音波トランスデューサ("focused ultrasonic transducer")」、「集束圧電検出器("focused piezoelectric transducer")」の用語は、これに限定されないが、半球状の表面を備えた湾曲型超音波トランスデューサ、又は付属の音響レンズを備えた平面型超音波トランスデューサ、又は電子的に集束させた超音波アレイトランスデューサを含んでいる。

【0021】

本発明の実施態様において、「回折限界の集束("diffraction-limited focus")」の用語は、これに限定されないが、回折によって課せられた制限内で可能な限り最良に光を集束させることを含んでいる。

【0022】

本発明の実施態様において、「共焦点」の用語は、これに限定されないが、照明システムの焦点が検出システムの焦点と一致する状態を含んでいる。

【0023】

本願明細書に記載された実施態様は、非侵襲的に毛細血管を画像化することに関する。実施態様のいくつかは、集光させた光学照明と集束させた超音波検出とを用いた、顕微鏡的な光音響画像化に関する。例えば、ある実施態様では、光学的分解能光音響顕微鏡検査(optical-resolution photoacoustic microscopy: OR - PAM)を行っており、その検査は、内因性の光吸収コントラストに基づいて、5マイクロメートル(μm)の方位分解能と、0.7ミリメートル(mm)を超える最大画像化深度とを提供するのを容易にする。例えば、マウスの耳にある健康な毛細血管網とレーザ凝固した微小血管との生体内画像は、生体医学研究へのOR - PAMの適用例として実証される。

【0024】

ある実施態様において、方位分解能は、光学的焦点によって支配的に(dominantly)決定される。きっちり集束させた光学照明は、光吸収による局所的な温度上昇を生じさせる。温度上昇は熱膨張につながり、それは光音響の放出に帰着する。光音響放出は、光集束システムと共軸且つ共焦点であり高周波、大きい開口数で球状の集束超音波トランスデューサによって検出されてもよい。光音響放出はまた、超音波トランスデューサアレイ、位相敏感光コヒーレンストモグラフィー装置、レーザ光学干渉計、及び/又は容量式表面変位センサによって測定されてもよい。直径数マイクロメートルの焦点に光を集束させることによって、本発明の実施態様は、生物組織又は他の光学的散乱媒体の光音響顕微鏡検査の画像解像度を著しく改善する。それは、光学的共焦点顕微鏡検査の高い空間分解能と、光音響トモグラフィーの高光吸収コントラストとを組み合わせる。

【0025】

本願明細書に記載された実施態様では、集束させた光学照明を用いた反射モードの顕微鏡的光音響画像化を提供する。本発明の実施態様では、ほぼ回折限界に集束した光学照明を用いて、高い空間分解能を達成する。本発明の実施態様は、光学的焦点と、高周波、大きい開口数(NA)で球状の集束超音波トランスデューサの超音波の焦点と、の間に共焦点配置を用いて、高感度を達成する。超音波トランスデューサは、局所的な熱膨張を測定できる別の検出器に置き換えることもできる。光をきっちり集束させることによって、超

10

20

30

40

50

音波の集束システムの分解能に基づく既存の超音波顕微鏡検査の方位分解能の限界を克服できるだろう。さらに、超音波信号はターゲットでの光学フルエンス(optical fluence)に比例するので、現在記載された実施態様では、低いレーザパルスエネルギーだけで必要であり、従って、比較的コンパクトで、早く、安価で作成することができる。典型的な実施態様では、およそ100ナノジュール(nJ)のレーザパルスエネルギーを用いることができる。

【0026】

さらに、典型的な実施態様では、光学的集束とレーザ誘起圧力波の時間分解検出とを利用して、サンプリング体積内の光吸収コントラストの分布の3次元画像が得られる。典型的な実施態様では、例えば、(これに限定されないが)生体内の生物組織などの散乱媒体の非侵襲的な画像化を提供する。典型的な実施態様では、およそ1光輸送平均自由行程(one optical transport mean free path)の深さまでの非侵襲的な画像化を提供する。多くの生物組織では、光輸送平均自由行程はおよそ1.0ミリメートル(mm)である。典型的な実施態様では、1.0マイクロメートル(μm)オーダーの分解能が達成可能である。典型的な実施態様では、およそ0.7mmまでの深さの生物組織内の光吸収コントラストを、およそ5.0 μm の方位分解能で画像化する。本発明の実施態様では、大きい開口数(NA)で球状の集束超音波トランスデューサを、光集束光学と共焦点且つ共軸の配置で用いて、10.0~15.0 μm の高い距離分解能を提供するのを容易にする。

【0027】

画像化法は、共焦点超音波画像システムを用いており、実施可能な実施態様の1つであり、医学及び生物学の用途を目的としている。現在記載された実施態様は、純粋な光学的・超音波的な画像化技術から得られ、診断、モニター又は研究の目的で用いられるであろう構造的情報を補完する。本技術の用途は、これに限定されないが、ヒト又は動物の動脈、静脈、毛細血管(最小血管)、メラノーマなどの色素腫瘍、及び皮脂腺の生体内での画像化を含んでいる。現在記載された実施態様は、内因性の光学的コントラストのスペクトル特性を用いて、血液酸素化(ヘモグロビンの酸素飽和度)、血液量(全ヘモグロビン濃度)及び酸素消費量をモニターすることもできる。また、様々な色素又は他の造影剤のスペクトル特性を用いて、さらなる機能的又は分子的な具体的情報を得ることもできる。言いかえれば、現在記載された実施態様は、機能的及び分子的な画像化が可能である。さらに、現在記載された実施態様は、X線照射治療、化学療法又は他の治療の間に起こりうる組織変化をモニターするのに用いることもできる。さらに、現在記載された実施態様はまた、化粧品、スキンケア、日焼け止め又は他のスキントリートメント製品の局所的な適用をモニターするのに用いることもできる。現在記載された実施態様はまた、小型化すれば、例えば、血管内のアテローム性動脈硬化の病変の画像化のために、内視鏡的に用いることもできる。

【0028】

さらに、現在記載された実施態様は、組織に侵入して関心領域を照らすように、組織内の関心領域に1つ以上のレーザパルスを集束することによって、組織内のターゲットを特徴付ける工程と、同じ関心領域に集束させた1つ以上の超音波トランスデューサを用いて、光吸収によって対象物内に引き起こされた圧力波を受信する工程と、対象物の構造及び構成を画像化できるように、受信した音波を記録する工程と、による方法である。1つ以上のレーザパルスは、顕微鏡の対物レンズ又はそれと同様のきっちりと集束できる光学システムによって集束されており、光学システムは、典型的にはレンズ及び/又はミラーの光学アセンブリを含み、光学アセンブリは、1つ以上のレーザパルスを超音波トランスデューサの焦点に向けて集光させる。集束デバイスはまた、1つ以上の光学的空間フィルタ(それは、絞り(diaphragm)又はシングルモードファイバであってもよい)も用いて、可能な限り高い空間分解能を達成できるように、光学システムの焦点を可能な限り小さい寸法にまで縮小してもよい。集束させた1つ以上のレーザパルスは、関心領域を選択的に加熱し、対象物を膨張させて圧力波を生じさせており、その時間的プロファイルは、光吸収と熱-機械的性質とを反映する。その代わりに、超音波トランスデューサの環状のアレイ

10

20

30

40

50

を組織に沿って用いて、合成開口画像の再構成を用いることで画像化システムの被写界深度を増すこともできる。信号を記録する工程には、受信した音波をデジタル化する過程と、デジタル化された音波を分析用コンピュータに転送する過程とを含んでいる。対象物の画像は、記録された音波から生成されている。

【0029】

さらに、現在記載された実施態様は、集束デバイス、1つ以上の超音波トランスデューサ又はそれらの組合せと通信している電子システムを含むことができる。ある実施態様では、電子システムは、1つ又は複数のXYZスキャナ又は円形スキャナと、増幅器、デジタイザ、レーザ波長同調用電子機器、コンピュータ、プロセッサ、ディスプレイ、記憶デバイス又はその組合せを含んでいる。電子システムの1つ以上の構成部品は、電子システムの他の構成部品、装置、又はその両方と遠隔通信されていてもよい。

10

【0030】

図1は、共焦点光音響顕微鏡検査法を用いた典型的な集束アセンブリ100の概略図を示す。色素レーザからの光は、集光レンズ1によって、空間フィルタとしての絞り（ピンホール）2に集光される。サンプリングビームスプリッタ10を用いて、光検出器11を通してレーザ出力パワーをモニターし、また、接眼レンズ又はアライメントするためのアライメント用光学12を通して対象物の表面を光学的に画像化する。空間フィルタから出てきた光は、対物レンズ3により、ビーム分離素子6、7、9及び音響レンズ8を通して、対象物13の上に集束される。ビーム分離素子の上に設けられた補正レンズ5は、プリズムと音響レンズにより導入された収差を補正する。ピンホールと対物レンズとの間の距離はおよそ400ミリメートル（mm）であり、水中において、直径がおよそ3.7マイクロメートル（ μm ）で、焦点ゾーンがおよそ200 μm の光学的焦点の寸法を与える。対物レンズの通過後に測定したレーザパルスエネルギーは、およそ100ナノジュール（nJ）だった。ビーム分離素子は、ほぼ52.5°の頂角を有する二等辺三角形のプリズム6と、52.5°の菱形のプリズム7とから成る。プリズム6、7は、対角線の表面に沿って、その間におよそ0.1mmの隙間をあけて隣接している。隙間9は、光学的な屈折率が整合し、低音響インピーダンスの不揮発性液体（例えば、Clearco Products社から市販されている1000cStシリコンオイル）により充填される。シリコンオイルとガラスとは、光学屈折率は良好に整合している（ガラス：1.5；シリコンオイル：1.4）が、音響インピーダンスは大きく不整合である（ガラス：12.1 $\times 10^6 \text{ N}\cdot\text{s}/\text{m}^3$ ；シリコンオイル：0.95 $\times 10^6 \text{ N}\cdot\text{s}/\text{m}^3$ ）。その結果、シリコンオイル層は光学的には透明であるが、音響的にはリフレクタとして働く。ターゲットから発せられた光音響信号は、音響レンズ（およそ5.2mmの曲率半径、およそ6.35mmの直径、水中でおよそ0.46のNA、及びおよそ27 μm の超音波の焦点寸法を有する）によって、菱形のプリズム7中で面弾性波に変換され、次に、例えば、パナメトリクス-NDT社から市販されているモデルV2012-BCトランスデューサ（およそ75MHzの中心周波数、およそ80%の帯域幅（bandwidth）、及びおよそ6.35mmの能動素子の直径を有する）などの高周波の直接接触超音波トランスデューサ4によって検出される。超音波トランスデューサ4の帯域幅の範囲内では、シリコンオイルの超音波吸収は十分に高く、整合層内で超音波の残響を減衰させて、画像への干渉を最小限にできる。

20

30

40

【0031】

図2は、共焦点光音響顕微鏡検査に基づくシステム200のブロック図であり、輪郭スキャンと定量的分光測定が可能である。システムは、Qスイッチレーザによって励起された波長可変レーザを含む波長可変パルスレーザ1と、集束アセンブリ2と、1つ以上の超音波トランスデューサ4と、電子システムとを含んでいる。電子システムは、データ収集用パーソナルコンピュータ（PC）3と、モーションコントローラ9と、第1及び第2スキャナ7、8と、増幅器5と、データ収集サブシステム（DAQ）6（シグナルコンディショナとデジタイザを含んでいる）とを含んでいる。集束アセンブリ2は、1つ以上のレーザパルスを受光し、そして、組織に侵入して関心領域を照らすように、サンプル対象物10の内部の領域に1つ以上のレーザパルスを集束させる。1つ以上の超音波トランスデ

50

ユーサ 4 は、同じ関心領域に集束されて、1 つ以上のレーザパルスによって関心領域内に引き起こされた音波又は圧力波を受信する。電子システムは、受信した音波又は圧力波を記録し処理する。レーザパルス発生、データ収集及び対象物スキャンを、対象物 10 に関してレーザの集束を計画された位置で、モータコントローラによって生成されたパルスと同期させる。上述のように、集束アセンブリ 2 は、光学的集束デバイスの焦点が 1 つ以上の超音波トランスデューサの焦点と一致するように 1 つ以上のレーザビームを対象物に集束させるレンズ及び / 又はミラーの光学アセンブリを含んでいる。

【 0 0 3 2 】

集束アセンブリは、X Y Z 移動ステージ上に位置し、センサの軸位置の調整と同時に対象物の表面に沿ったラスタスキャンを行って、対象物の表面の曲率を補正する。他の実施態様では、異なる画像形成方法を用いており、それは、(これに限定されないが)円形スキャン、セクタスキャン、光学スキャン、トランスデューサアレイを用いた電子フォーカス、及びアレイベースの画像再構成を含んでいる。記録された圧力波の時刻履歴は、コンピュータ対集束アセンブリの位置によって表示されて、組織内の光学的コントラストの分布の 3 次元画像、つまり対象物の 3 次元のトモグラフィー画像 (断層画像) を構築する。

10

【 0 0 3 3 】

システム 200 は、照射源として、ネオジムドープ・イットリウム・リチウム・フロライド (Nd:YLF) レーザ (例えば、INNOSLAB レーザ (Edgewave 社から市販)) によって励起された波長可変色素レーザ (例えば、モデル CBR-D レーザ (Sirah 社から市販)) を使用している。レーザパルス持続時間はおよそ 7 ナノ秒 (ns) であり、パルス繰り返し周期 (これは外部トリガー信号によって制御される) は、およそ 2 キロヘルツ (kHz) ほどの高さである。代わりの実施態様では、対象物内の小体積に限定された又は小体積内に集中した複数の透過性放射線源が利用されてもよい。そのような放射線源は、これに限定されないが、パルスレーザ、フラッシュランプ、他のパルス状電磁気源、粒子線、又はそれらの強度調整した連続波相当物を含んでいる。

20

【 0 0 3 4 】

1 つ以上の集束された短レーザパルスは、調査中に、対象物 (例えば、ヒト又は動物の身体、組織又は器官) に伝達され、そこで、超音波トランスデューサの焦点領域の内部にある対象物の小さい領域が照明される。レーザ波長は、所望の光侵入深さと、対象となる構造と周囲の媒体とのコントラストと、の間の妥協として選択される。内部構造による光吸収は一過性の温度上昇をもたらし、そのことにより、媒体の熱弾性膨張に起因して、媒体を通して移動する弾性波を生成する。

30

【 0 0 3 5 】

レーザパルスによって組織内に生じた高周波の超音波は、PC によって記録され分析されて、3 次元画像を形成する。光学的コントラスト構造の形状と寸法は、一般に、レーザ誘起超音波の時間的プロファイルと集束アセンブリの位置とから決定される。通常は、集束アセンブリによるラスタスキャンを用いて 3 次元画像を形成する。しかしながら、トランスデューサアレイを用いて、スキャン時間と全露光とを減少することもできる。調査中の組織が内臓の場合、光ファイバと超音波トランスデューサを内視鏡に組み込んで、本体の内部に位置させてもよい。以下の実施例は、本発明の様々な実施態様を図示する目的で提供されるものであり、本発明をいずれかの方法に制限する意図はない。

40

【 0 0 3 6 】

図 3 ~ 6 に図示されるように、現在記載された実施態様は、生体内の生物組織を画像化するために、光学的分解能共焦点顕微鏡的光音響画像技術 (optical resolution confocal microscopic photoacoustic imaging technology) を提供する。典型的な実施態様は、およそ 5 μ m の高い方位分解能と、およそ 0.7 mm の最大画像化深度とを有する。代わりの実施態様では、超音波トランスデューサの周波数と光学用対物レンズの開口数とを増加させて、恐らく画像化深度を犠牲にすることにより、画像解像度をさらに改善することもできる。図 12 ~ 16 に示される光音響画像は、最小信号平均化 (minimal signal averaging)

50

ing)により得られ、それなので、本発明の別の実施態様では、平均化によって、データ収集時間を犠牲にして、さらに改善できるだろう。現在の画像化速度は、レーザのパルス繰り返し周期によって制限されている。今日では、100kHzまでのパルス繰り返し周期のレーザが利用可能であるので、他の実施態様では、より速い光音響画像化（それによりモーションアーチファクト(motion artifacts)を低減することができる）と、大量信号平均化(extensive signal averaging)を含む。

【0037】

現在記載された実施態様には、集束超音波トランスデューサの焦点領域の範囲内に限定して良好に（好ましくは回折限界に）集束された照明を形成することのできる、あらゆる種類のミラー、レンズ、ファイバ及び絞りをを用いた、集光のあらゆる実現をも含んでいる。また、現在記載された実施態様では、あらゆる光伝達を伴うあらゆる共焦点光音響技術と、方位分解能が音響検出ユニットではなく入射放射線の集束によって規定されるような検出器配置と、をカバーする。

10

【0038】

以下の1つ以上の実施態様を用いて、本明細書に記述した目的のためにレーザの集束を実行することができる。（1）よく平行にされた(well-collimated)単一モードのレーザビームを、ほぼ回折制限点まで集束させる光学顕微鏡の対物レンズ、（2）関心領域上に小さいピンホールの画像を形成する対物レンズ、（3）ピンホールの代わりにシングルモード光ファイバを用いた集束システム、（4）振動ミラーが超音波トランスデューサの大きい焦点領域内の光学的焦点を迅速にスキャンするような集束システム。また、以下の実施態様と、さらに代替の実施態様とを用いて、本明細書に記述していないさらなる目的のためにレーザの集束を実行することもできる。これから、集束アセンブリの様々な実施例を図3～10を参照しながら記述するが、ここで集束アセンブリは、例えば、光学的集束デバイスと、圧電性の、光学的な、又は他の形態の1つ以上の超音波トランスデューサと、を含む。

20

【0039】

図3は、画像システム200（図2に示される）の集束アセンブリ300の図である。カスタムメイドの立方体ビームスプリッタ、又は2つのプリズムの間に挟まれたサブミクロンの反射アルミニウムコーティング層6を備えた直角のプリズム4を用いて、光学的放射と超音波放射とを結合する。1組の光学用対物レンズ1は、シングルモード光ファイバからのレーザ光を、対象物内部の関心領域上に集光させ、ここで金属コーティング6は、光学ビームを反射するために用いられる。サンプリングビームスプリッタ8を1組の対物レンズ1の間に設置して、光検出器9によってレーザ出力パワーをモニターし、また、接眼レンズ又はアライメント用光学10を整列させるために対象物の表面を観察する。対象物11から発せられた超音波放射は、音響レンズ5、アルミニウム製の光学リフレクタを通過し、超音波トランスデューサ2に達する。

30

【0040】

図4は、画像システム200（図2に示される）の集束アセンブリ400の図である。パルスレーザからのレーザパルスは、集光レンズ1によって空間フィルタ用の絞り2に集光される。空間フィルタ2から出てきた光は振動ミラー10によって反射され、それは、超音波トランスデューサ4の広い焦点領域内で素早い光学スキャンを行う。レーザビームは、顕微鏡の対物レンズ3により、ビームスプリッティング素子6、7、9及び音響レンズ8を通して対象物内に集光される。薄い平凸光学レンズ5をビームスプリッティング素子6、7、9の上に設置して、プリズム6、7と、音響レンズ8とによって導入された収差を補正する。ビームスプリッティング素子6、7、9は、52.5°の頂角を有する二等辺三角形プリズム6と、52.5°の菱形プリズム7とから成る。プリズム6、7は、対角線の表面に沿って隣接しているが、光学的な屈折率が整合し、低音響インピーダンスの不揮発性液体（例えば、低分子量シリコンオイル9）の薄い層によって分離されている。対象物から発せられた光音響信号は、音響レンズ8によって菱形のプリズム7内で面弾性波に変換される。シリコンオイル9の境界からの超音波反射は、入射縦波のエネル

40

50

ギーの少なくとも98%を、せん断波のエネルギーに変換し、それは、菱形プリズム7の自由表面上で元の縦波に変換され、次いで、高周波の直接接触超音波トランスデューサ4によって検出される。一般に、音響的焦点は光学的焦点より数倍広いので、この実施態様の素早い光学スキャンを利用して、画像取得時間を著しく減少することができる。

【0041】

図5は、画像システム200(図2に示される)の集束アセンブリ500の図である。光学用対物レンズ2は、シングルモード光ファイバ1の出力開口を、光学的に透明な基板5上に設置された1次元の超音波アレイトランスデューサ4内の光学的に透明なスリット窓を通して、対象物に集束させる。基板5は、音波用の導波路として役立ち、その外側表面に、シリンドリカル集束音響レンズを有していてもよい。空間フィルタから出てきた光は、振動ミラー3によって反射され、それは、素早い光学スキャンを行う。対象物から発せられた超音波放射は、超音波トランスデューサアレイ4によって集められる。複合素子の圧電トランスデューサアレイは、トランスデューサアレイの電子的集束による1次元の画像取得時間を早めることができる。アセンブリ500によって提供された音響的焦点は、対象物の上にある超音波トランスデューサを機械的にスキャンせずに、レーザビームの焦点位置を追跡する。3次元画像は、集束アセンブリを、スリットに対して垂直に、機械的に平行移動(translate)することによって得ることもできる。

【0042】

図6は、画像システム200(図2に示される)の集束アセンブリ600の図である。シングルモード光ファイバ1からの光出力は、ミラースキャナ2によって反射され、光学用対物レンズ又は励磁レンズ3によって平行にされ、ダイクロイックミラー4を通過し、そして、別の対物レンズ5によって、ファブリーペローエタロン6を通して関心領域に集束され、それは対象物と音響的に連結される。ミラースキャナ2は、励起レーザビームを掃引することにより対象物の迅速な2Dラスタースキャンを行う。対象物からの光音響波は、ファブリーペローエタロン6内に一過性の歪分布をもたらし、それはその共振波長を変える。異なる光波長で動作する別のレーザ(プローブレザ)9が、第2のミラースキャナ8、第2の対物レンズ7及びダイクロイックミラー4を通してファブリーペローエタロン6上をスキャンして、ファブリーペローエタロン6内の歪分布を読み取る。その後、歪みは光音響圧力分布に変換される。典型的な実施態様では、機械的スキャンは、対象物の3D画像を形成するのに必要ではない。

【0043】

図7は、画像システム200(図2に示される)の集束アセンブリ700の図である。光学用対物レンズ4は、シングルモード光ファイバ1の出力開口を、対象物内の関心領域に集束させて、光音響波を励起する。2Dミラースキャナ3を光学経路中に導入して、対象物の2Dスキャンを行う。異なる光波長で動作する位相敏感光コヒーレンストモグラフィ(OCT)システム5は、光学用対物レンズ4及び2Dミラースキャナ3によって同じ関心領域に集束される。異なる波長の2本の光線は、ダイクロイックミラー2によって連結される。位相敏感OCTシステムは、対象物内の光学的焦点の内部における、レーザパルスの吸収による光熱効果を測定する。圧力波が対象物の表面に伝播する前に、対象物内の光熱効果が測定される。典型的な実施態様では、集束アセンブリ700は、対物レンズを平行移動させずに3D画像を形成し、また、対象物に直接接触することを必要としない。それに応じて、それは非常に速い可能性があり、また、非接触画像が好ましい場合に用いることができる。

【0044】

図8は、手持ち(hand-held)の操作に適している集束アセンブリ800の別の実施態様の図である。光学用対物レンズ4は、シングルモード光ファイバ1の開口を、球状の集束超音波トランスデューサ5内の光学的に透明な窓を通して、対象物内の関心領域上に画像化する。サンプリングビームスプリッタ2は、入射光のほんの一部を反射して、光検出器3によりレーザ出力パワーをモニターする。対象物から発せられた超音波放射は、超音波トランスデューサ5によって受信される。光音響アセンブリは振り子(pendulum)6に載置

10

20

30

40

50

され、それは板ばね 7 のような可撓性のマウントを介してフレーム 8 に取り付けられている。フレームは防水であり、光伝達と音響的結合のために、例えば水などの光学的に透明な音響結合流体を含んでいる。アクチュエーター 9 を動作させることにより、振り子 6 は、対象物の迅速なセクタスキャンを行うことができる。ポジションセンサ 10 は、光学的焦点の位置をモニターし、スキャン速度の変化による画像の歪曲が最小になるようにパルスレーザを同期させるのに用いられる。

【0045】

図 9 は、集束アセンブリ 900 のもう 1 つの代替の実施態様の図であり、例えば脈管間の画像化などの体内腔への用途に適している。シングルモードファイバ 1 によって伝達されたレーザパルスは、光学レンズアセンブリ 4 によって、球状の集束超音波トランスデューサ 6 内の光学的に透明な窓を通して、対象物内の関心領域上に集束される。超音波トランスデューサ 6 は、直角プリズム 5 と一緒に、カテーテル 3 の内部に位置決めされたフレキシブルシャフト 2 に接続される。光学的・音響的に透明な円形窓 7 により、光学ビーム及び超音波放射は、対象物へ及び対象物から自由に通過できる。光音響画像は、シャフト 2 をカテーテルの軸に対して回転させ、また、カテーテルを軸方向に平行移動させることにより形成される。

【0046】

図 10 は、集束アセンブリ 1000 のもう 1 つの代替の実施態様のブロック図であり、光学的共焦点顕微鏡検査と同時に共焦点光音響顕微鏡検査法を用いている。パルスレーザから出てきた光は、集光レンズ 1 によって、空間フィルタとしての絞り（ピンホール）2 に集光される。ダイクロイックビームスプリッタ又はミラー 10 を用いて、光検出器 11 によりレーザ出力パワーをモニターし、また、対象物の光学的蛍光共焦点画像を形成する。光学的蛍光共焦点画像化部分は、ピンホール又は絞り 12、集束システム又はレンズ 13、ローパス光学フィルタ 15、及び光検出器（光電子増倍管など）14 から成る。空間フィルタから出てきた光は、顕微鏡対物レンズ 3 により、ビームスプリッティング素子を通して、対象物上に集束される。ビームスプリッティング素子は、 52.5° の頂角を有する二等辺三角形のプリズム 6 と、 52.5° の菱形のプリズム 7 とから成る。プリズム 6、7 は、対角線の表面に沿って、その間に隙間 9 をあけて隣接している。隙間 9 は、屈折率が整合し、低音響インピーダンスの不揮発性液体により充填される。補正レンズ 5 をビームスプリッティング素子の上に設置して、プリズムと音響レンズとによって導入された収差を補正する。対象物から発せられた光音響信号は、音響レンズ 8 によって菱形のプリズム 7 内で面弾性波に変換される。プリズムの境界からの超音波反射は、入射縦弾性波をせん断波に変換する。せん断波は菱形プリズムの自由表面の方に伝播し、そこで元の縦波に変換されて、ターゲットの画像形成及びスペクトル測定のために高周波の直接接触超音波トランスデューサ 4 によって検出される。

【0047】

光学的共焦点顕微鏡検査と光音響顕微鏡検査との融合は、対象物に関する補完的な情報を提供する。1 つの特徴は、光学的共焦点顕微鏡からの蛍光信号と光音響顕微鏡からの光音響信号とを同時に用いることによる、対象物の光吸収スペクトルの定量的測定である。対象物の光吸収スペクトルの定量的測定は、焦点での励起光学フルエンス (excitation optical fluence) のスペクトル変化についての知識が要求され、それは、以下に説明されるように蛍光信号を用いて測定することができる。

【0048】

典型的な実施態様では、2 つの励起光波長が使用された。蛍光染料が存在する場合、 i 番目の励起波長 λ_{xi} と発光波長 λ_m に検出される蛍光信号 $V_f(\lambda_{xi}, \lambda_m)$ は、未知の局所的な励起光学フルエンス $F(\lambda_{xi})$ と、染料の濃度 C と、染料の既知のモル光吸収係数 $\epsilon_{af}(\lambda_{xi})$ と、染料の量子収量 Q と、蛍光検出感度 $S_f(\lambda_m)$ との積である。 $i = 1$ 及び 2 では、以下の式 (1) に示すような比率が存在する。

【0049】

【数 1】

$$\frac{V_f(\lambda_{x1}, \lambda_m)}{V_f(\lambda_{x2}, \lambda_m)} = \frac{\varepsilon_{af}(\lambda_{x1})F(\lambda_{x1})}{\varepsilon_{af}(\lambda_{x2})F(\lambda_{x2})}. \quad (1)$$

【0050】

従って、局所的な励起光学フルエンスの比率は、式(2)に示すように再現(recovered)されてもよい。

【0051】

【数 2】

10

$$\frac{F(\lambda_{x1})}{F(\lambda_{x2})} = \frac{V_f(\lambda_{x1}, \lambda_m)}{V_f(\lambda_{x2}, \lambda_m)} \bigg/ \frac{\varepsilon_{af}(\lambda_{x1})}{\varepsilon_{af}(\lambda_{x2})}. \quad (2)$$

【0052】

同様に、検出された光音響信号の $V_{pa}(\lambda_{xi})$ は、局所的な励起光学フルエンス $F(\lambda_{xi})$ と、優先的にヘモグロビンを吸収する光吸収係数 $\mu_{ah}(\lambda_{xi})$ 、及び音響検出感度 S_a の積である。ヘモグロビンが、蛍光染料をはるかに越えて吸収すると仮定すると、以下の式(3)に示すような比率が展開される。

【0053】

20

【数 3】

$$\frac{V_{pa}(\lambda_{x1}, \lambda_m)}{V_{pa}(\lambda_{x2}, \lambda_m)} = \frac{\mu_{ah}(\lambda_{x1})F(\lambda_{x1})}{\mu_{ah}(\lambda_{x2})F(\lambda_{x2})}. \quad (3)$$

【0054】

上記の2つの式から、ヘモグロビン吸収係数の比率は、式(4)に示すように再現されてもよい。

【0055】

【数 4】

30

$$\frac{\mu_{ah}(\lambda_{x1})}{\mu_{ah}(\lambda_{x2})} = \frac{V_{pa}(\lambda_{x1}, \lambda_m) V_f(\lambda_{x2}, \lambda_m) \varepsilon_{af}(\lambda_{x1})}{V_{pa}(\lambda_{x2}, \lambda_m) V_f(\lambda_{x1}, \lambda_m) \varepsilon_{af}(\lambda_{x2})}. \quad (4)$$

【0056】

この比率は、ヘモグロビンの酸素飽和度とヘモグロビンの相対的な総濃度とを定量するのに用いることもできる。もちろん、この例示は単に原理を説明するものであり、それは、2つ以上の励起光波長を用いた他の光学的吸収の測定に拡張することができる。

【0057】

現在記載された実施態様は、関心領域中への及びその関心領域からの血流測定と酸素化測定とを組み合わせることにより、組織及び器官内の酸素代謝を見積もるのに用いることもできる。酸素消費量(MRO2)とは、単位時間あたりに、対象の組織又は器官100グラム(g)当たりが、所定の組織領域内で消費する酸素の量である。典型的な生理学的状態では、ヘモグロビンが酸素の支配的なキャリア(dominant carrier)であるので、血液酸素化の主要測定は、以下の式(5)で示すようにヘモグロビンの酸素飽和度(SO_2)である。

40

【0058】

【数 5】

$$MRO_2 \propto (SO_{2,in} - SO_{2,out}) \cdot C_{Hb} \cdot A_{in} \cdot \bar{V}_{in}. \quad (5)$$

【0059】

ここで、 A_{in} は流入する血管の面積であり、 V_{in} は流入する血管内での平均血流速度であり、 C_{Hb} はヘモグロビンの総濃度である。 A_{in} と V_{in} は、超音波画像を用いて見積もることができ、一方、 SO_2 と相対的な C_{Hb} は、多波長光音響法から見積もることができる。

【0060】

従来の光学的・超音波的な画像化を超える光音響顕微鏡検査の典型的な利点には、内因性の光吸収コントラストの超音波分解能での検出が含まれる。光音響顕微鏡検査では、パルスレーザ光を生物組織内に集光させて、光音響効果による超音波の放出を生じさせる。そして、短波長パルス超音波は、集束超音波トランスデューサによって検出されて、高分解能トモグラフィ画像を形成する。既存の光音響画像化技術の中で、空間分解能は、中心周波数、帯域幅及び開口数 (NA) を含む超音波のパラメータのみにほとんど依存する。例えば、暗視野共焦点 PAM を用いた場合、およそ $50 \mu m$ の方位分解能は、およそ 50 メガヘルツ (MHz) の中心周波数とおよそ 0.44 の NA とによって達成された。従来のシステムのこの分解能は、例えばおよそ $3 \mu m$ ~ およそ $7 \mu m$ の直径の毛細血管などの小構造を、内因性の光吸収コントラストによって分解するのには適していない。本発明の態様は、改善された空間分解能を提供する。

【0061】

そのような改善が、超音波集束能力を上昇させることにより達成される場合、およそ $5 \mu m$ の方位分解能と、 300 MHz を超える超音波の中心周波数とが必要になる。残念ながら、そのような高周波では、超音波の減衰 (水中では $400 \mu m^{-1}$ 、組織内では $100 \mu m^{-1}$) により、浸入度がおよそ $100 \mu m$ に制限される。代わりとして、高精度の集光を用いて方位分解能を提供する一方、超音波の時間検出により距離分解能を提供する。そのような代替法は OR - PAM と呼ばれ、主に光吸収コントラストに敏感であるが、その一方、従来の反射モード光学的共焦点顕微鏡検査は、散乱又は蛍光に顕著に敏感である。

【0062】

図 11 は、OR - PAM 画像化システムの別の典型的な実施態様の概略図である。この実施態様では、そのシステムは、明視野の光学照明によるほぼ回折限界の光学的集束を用い、 μm レベルの方位分解能を達成する。照射源として Nd:YLF レーザによって励起される、例えば Sirah 社から市販されている CBR-D レーザなどの色素レーザが用いられる。レーザパルス持続時間はおよそ $5 ns$ であり、外部トリガーによって制御されたパルス繰り返し周期は $2 kHz$ ほどの高さである。色素レーザからの光は、 1000 倍に減衰され、例えば $25 \mu m$ ピンホール (Thorlabs 社から P250S として市販) などの空間フィルタを通過し、そして、例えば、およそ 0.1 の NA と、およそ $45 mm$ の焦点距離と、およそ $22 mm$ の作動距離とを含む RMS4X レンズ (Thorlabs 社から市販) などの顕微鏡の対物レンズによって集束される。ピンホールと対物レンズの間の距離はおよそ $400 mm$ である。顕微鏡の対物 (objective) の入力開口は、空間フィルタのエアリーディスク (Airy disk) の直径のおよそ 0.8 倍である。結果として、水中における対物の回折限界の集束は、直径がおよそ $3.7 \mu m$ で、焦点ゾーンがおよそ $200 \mu m$ である。対物レンズの通過後に測定したレーザパルスエネルギーはおよそ $100 nJ$ である。任意のビームスプリッタは、ピンホールと対物レンズとの間に位置決めされて、集束調整及びシステムアライメントを容易にする。2つの直角プリズム (例えば、Edmund Optics 社から市販されている NT32-545 プリズム) は、斜辺の間におよそ $0.1 mm$ の隙間あけて、立方体を形成する。隙間は、シリコンオイルにより充填される。上述のように、シリコンオイルとガラスとは、光学屈折率は良好に整合しているが、音響インピーダンスは大きく不整合である。結果とし

10

20

30

40

50

て、このシリコンオイル層は、光学的には透明であるが、音響的には反射する。例えば、パナメトリクス - NDT社から市販されているV2012-BCトランスデューサ（75 MHzの中心周波数、80%の帯域幅、及び6.35 mmの能動素子直径を有する）などの超音波トランスデューサは、図11に示されるように、下側のプリズムのカテトス(cathetus)に取り付けられている。およそ5.2 mmの曲率半径及びおよそ6.35 mmの開口を有する平凹レンズは、立方体の底部に取り付けられて音響レンズとして機能しており、それは、水中でおよそ0.46のNA及びおよそ27 μm の焦点直径を有する。もちろん、このレンズは、負の光学レンズとしても機能し、それは、立方体の頂部に設置された補正用の正の光学レンズによって補正される。

【0063】

超音波トランスデューサによって検出された光音響信号は、例えば、Mini-Circuits社から市販されている2台のZFL 500LN増幅器を用いて、およそ48 dBに増幅され、次いで、例えば、Gage Applied Sciences社から市販されているCompuScope 12400を用いた14ビットのデジタル取得ボードによってデジタル化される。ラスタースキャンは別のPCによって制御され、それは、データ収集PC及び励起レーザの両方をトリガーする。トリガー信号は、デジタル取得ボードからのクロックアウト信号と同期する。

【0064】

音響レンズは、加熱コンテナ(heated container)内の水の中に浸漬されている。コンテナの底部には窓が開けられており、超音波的・光学的に透明な25 μm の厚いポリエチレン膜で封止される。動物はウォータータンクの下に置かれ、関心領域(ROI)を窓の下に露出させる。音響結合のために、例えば、SonoTech社から市販されているClear Imageなどの超音波ゲルをROIに塗布する。簡単にするために、ラスタースキャンは、ウォータータンクと動物とを、水平の(x-y)面に沿って一緒に平行移動させることにより実行される。各水平位置での1次元(1D)の光音響信号(A-ライン)は、200 MS/sのサンプリングレートで、1 μs 記録される。容積光音響画像(volumetric photoacoustic image)は、時間分解された光音響信号を組み合わせることにより形成され、直接的な容積レンダリング(volumetric rendering)、断面(B-スキャン)画像、又は最大振幅投影(MAP)画像で観察することができる。

【0065】

図12A～図12Cは、画像システムによる方位分解能測定を表わす画像である。図12Aは、空軍の分解能テストターゲットのMAP画像であり、図12Bは、図12Aの破線で囲った範囲内の領域の拡大画像であり、図12Cは、直径6 μm のカーボンファイバのMAP画像である。OR-PAMシステムの方位分解能は、透明な液体に浸漬した空軍の分解能テストターゲットを画像化することにより、実験的に測定された。画像は、およそ590 nmの光波長で取得され、データ収集中には、信号の平均化は行われなかった。図12A及び図12Bでは、強調された良好に分解されたバー(グループ6、要素5に示されている)は、およそ4.9 μm の隙間、およそ102 mm^{-1} の空間周波数、及び0.65の変調伝達関数値を有している。空間周波数と変調伝達関数値とその他の組合せには、例えば、64 mm^{-1} の空間周波数で0.95の変調伝達関数値、80 mm^{-1} の空間周波数で0.8の変調伝達関数値が含まれる。変調伝達関数の非線形フィッティングから、およそ5 μm の方位分解能が得られ、これは、3.7 μm の回折限界より30%大きい。方位分解能の例示として、水中に浸漬した直径6 μm のカーボンファイバのMAP画像を、図12Cに示す。画像化したファイバの半値全幅(FWHM)の平均値はおよそ9.8 μm であり、それは繊維の直径より3.8 μm 広く、従って $\sim 5 \mu\text{m}$ の分解能に一致する。距離分解能は、測定されたトランスデューサ帯域幅(受信のみのモードでおよそ100 MHz)と、組織内での音速(およそ1.5 $\text{mm}/\mu\text{s}$)とに基づいて、およそ15 μm であると思われた。組織内では、方位分解能と距離分解能は、光学散乱と周波数依存の音響減衰の各々のために、画像化深度とともに低下する。

【0066】

図13A及び図13Bは、画像システムによる画像化深度の測定を表わす画像である。

図 1 3 A は、OR - PAM システムを用いて取得した、ラットの皮膚の上側と下側に置いた 2 本の馬の毛の MAP 画像である。図 1 3 B は、図 1 3 A に破線でマークした位置での B - スキャン画像である。このシステムの画像化深度は、剥離したばかりのラットの頭皮の上側と下側に置かれた直径およそ $200\text{ }\mu\text{m}$ の 2 本の馬の毛を画像化することにより、測定された。光音響画像は、 630 nm の光波長で、32 回の信号の平均化により取得された。両方の毛ともはっきり視認でき、下側の毛は、皮膚中で光学的・音響的な減衰のために、弱い光音響信号を示す。B - スキャン画像から、下側の毛が、組織中の深さで $700\text{ }\mu\text{m}$ にあることがわかる。従って、最大画像化深度は、少なくとも $700\text{ }\mu\text{m}$ である。

【0067】

この OR - PAM により、 570 nm の光波長で、ヌードマウスの耳の微小血管を生体内で画像化した。厚さおよそ $300\text{ }\mu\text{m}$ のヌードマウスの耳には良く発達した血管があり、腫瘍血管新生及びその他の微小血管の疾患を研究するのに広く用いられている。画像取得の間、動物は、呼吸麻酔システムを用いて動かないようにされ、赤外線ランプを用いて保温した。他で公表された研究とは異なり、皮膚の表面に光学的洗浄剤(optical clearing agent)を塗布しなかった。 1 mm^2 の面積を、およそ $1.25\text{ }\mu\text{m}$ の刻み幅でスキャンした。各ピクセルについては、16 個(つまり、 4×4)の隣接する A - ラインを平均化して、信号対雑音比(SNR)を上昇させた。全ての容積データセットのためのスキャン時間はおよそ 18 分だった。データ収集後、動物に顕著なレーザ損傷はなく、自然に回復した。

【0068】

図 1 4 A 及び図 1 4 B は、画像システムによる微小血管系の光音響画像である。図 1 4 C は、透過顕微鏡から得られた図 1 4 A 及び図 1 4 B の微小血管系の写真である。より具体的には、図 1 4 A は、ヌードマウスの耳の微小血管系の生体内での光音響画像であり、図 1 4 B は、疑似カラーを用いた容積光音響データの 3D 視覚化であり、図 1 4 C は、透過照明の光学顕微鏡検査で撮影した写真である。図 1 4 A ~ 1 4 C において、C で示したところが毛細血管であり、CB で示したところが毛細血管床であり、SG で示したところが皮脂腺である。微小血管系の光音響画像(図 1 4 A 及び図 1 4 B)は、 $4 \times$ の倍率の透過顕微鏡から得られた写真(図 1 4 C)と一致する。しかしながら、毛細血管は、上述の OR - PAM システムだけが画像化している。血管とバックグラウンドとの間の光音響的振幅の平均比率(mean ratio)は $20:1$ であり、それは、内因性の光吸収に基づいた高い画像コントラストを実証する。いくつかの血管、例えば、図 1 4 A で C とラベルされた血管は、1 つのピクセルのみを占有しており、それは恐らく、直径がおよそ $5\text{ }\mu\text{m}$ の毛細血管を示している。光音響データ(図 1 4 B)の容積レンダリングは、血管の 3 次元な接続性を示す。並走する細動脈 - 細静脈の対と、それらの分岐が明瞭に観察される。図 1 4 A 及び図 1 4 B の両方において、破線で囲った範囲内の血管の直径と形態学的パターンとから、これらの微小血管が毛細血管床に属することが示唆される。従って、上述したように、OR - PAM は、ヘモグロビンによる内因性の光吸収コントラストによって、毛細血管を生体内で画像化することが可能である。さらに、同時に、皮脂腺も画像化できるだろう。

【0069】

図 1 5 A 及び図 1 5 B は、高強度レーザ処理の前後に取得した MAP 画像である。図 1 5 A は、スイスウェプスターマウスの耳でのレーザ誘起血管破壊についての、レーザ処理前の生体内光音響画像である。図 1 5 B は、レーザ処理後の生体内光音響画像である。図 1 5 A 及び図 1 5 B において、T で示したところがレーザ処理部位であり、W で示したところが拡張した血管で、H で示したところが恐らく出血である。OR - PAM の可能性をさらに実証するために、スイスウェプスターマウスの耳の微小血管の高強度レーザ破壊を画像化した。この種の破壊は、ヒトのポートワイン母斑を除去するために臨床的に用いられる。図 1 5 A 及び図 1 5 B は、高強度レーザ処理の前後に取得した MAP 画像を示している。OR - PAM システムによって健康な血管を画像化した後(図 1 5 A に示す)、およそ $0.25 \times 0.25\text{ mm}^2$ の寸法の中央領域は、およそ 10 J/cm^2 のピーク光学

フルエンスを有する高強度レーザパルスによって処理され、およそ $1.25 \mu\text{m}$ の刻み幅でスキャンされた。高強度で照明するために、光路から減衰器とピンホールとを取り除いた。第2の画像(図15Bに示す)は、レーザ処理の15分後に取得した。処理された領域内の血管の崩壊は、破線で囲った範囲内で明瞭に観察された。さらに、血管の破壊は、いくつかの隣接する血管を拡張し、恐らくは出血を生じた。

【0070】

図16Aは、およそ $50 \mu\text{m}$ の焦点深度を有するOR-PAM画像化システムを用いて捕らえたマウスの耳の毛細血管床の生体内光音響画像である。図16Bは、およそ $150 \mu\text{m}$ の焦点深度を有するOR-PAM画像化システムを用いて捕らえたマウスの耳の複数レベルの血管分岐の生体内光音響画像である。

10

【0071】

本願明細書に記載された実施態様は、(1)高い方位分解能を達成するための光学的集束、(2)高い距離分解能を得るためのレーザ誘起圧力波の時間分解検出、及び/又は(3)高い感度を達成するための光学的励起焦点と超音波受信焦点との間の共焦点配置、を用いる。代替の実施態様では、集束超音波受信を、対象物内部の光熱効果の直接的な光検出に置き換えることができる。サンプリング体積内の光学的コントラストの分布の3次元画像が得られる。

【0072】

現存のシステムでは、強度変調された放射線の連続波ビームは光音響信号の強度の検出と組み合わせられる。本明細書に記載された実施態様では、短パルス励起は、光音響信号の時間分解検出と組み合わせられ、それは、飛行時間ベースの距離分解能の利点を有する。従って、現在記載された実施態様は、例えば、現存システムと比べて、(a)より高められた距離分解能、(b)2Dラスタースキャンからの光学的コントラストの3D画像化、及び(c)光照明容積(light illumination volume)内にある様々なターゲットからの光音響波の干渉(interference)による最小の画像アーチファクト、を提供する。

20

【0073】

別の現存のシステムは、集束光を用いて熱膨張を生じ、そして、熱レンズ効果に基づく光検出又は超音波検出器を用いて、得られた圧力/密度の過渡現象をモニターする。そのようなシステムは、距離分解能が欠如している。さらに、そのようなシステムの方位分解能は、励起光学よりも、検出器によって決定される。そのようなシステムにおける熱レンズ効果の利用は、光学的に透明な媒体中での透過照明を必要とし、それは、技術の応用範囲を制限する。さらに、非集束超音波トランスデューサ及び非集束超音波検出器を用いると、励起ビームは大きな分離能(large separation)を有し、それは検出感度に影響を及ぼす。光音響波の中央周波数($> 100 \text{ MHz}$)と、超音波トランスデューサの中央周波数($< 10 \text{ MHz}$)との間の周波数不整合により、そのようなシステムのSNRは制限を受ける。

30

【0074】

別の現存のシステムは、集束超音波検出と共軸の配置で、レーザ励起を用いる。しかしながら、そのようなシステムで用いられるレーザビームは集束されない。実際には、正の音響レンズが負の光学レンズとして機能するので、レーザビームは発散する。負の光学レンズは、実際に光学ビームを広げる。さらに重要なことには、そのようなシステムは、光学的に規定された方位分解能(それは現在記載された実施態様において重要な特徴である)を、達成も要求もしない。

40

【0075】

皮膚や大脳皮質の微小血管ネットワークなどの微細構造を画像化し、組織の生理学的機能をモニターする能力は、非常に有益である。この目的を成し遂げるための有望な技術のうちの1つは、光音響顕微鏡検査である。光コヒーレンストモグラフィーなどの目下の高分解能光学画像化技術は、生物組織中において、 $1 \sim 2 \text{ mm}$ の、およそ1輸送平均自由行程までを画像化できる。しかしながら、そのような技術は、組織形態に関連する後方散乱に対しては感度が高く、重要な生化学的情報に関連する光吸収に対しては感度が低い。共

50

焦点顕微鏡検査及び多光子顕微鏡検査などの他の既知の技術は、より限定的な侵入深さ制限があり、また、外因性の染料（２～３の注目すべき例外を除いて、比較的高い毒性を持っている）の導入をしばしば含んでいる。音響的顕微鏡画像と分光学システムは、音響インピーダンス変化に対して感度が高く、それは、生物組織に関連する機能情報がほとんどなく、軟組織ではコントラストが低い。拡散光トモグラフィー又は熱波顕微鏡検査などの他の画像化技術は、深度・分解能比率が低い。本発明の実施態様における光音響画像は、高い侵入深さと高い超音波分解能を維持したまま、高い光吸収コントラストを提供する。さらに、ある範囲内では、光音響波の大きさは、光学的コントラストに対して線形に比例するので、光スペクトル測定を行って、例えば局所的な血液酸素化レベルなどの機能的な（すなわち生物学的な）情報を得ることができる。しかしながら、分解能を、数十マイクロメートルの範囲を越えて高めることは、重大な課題に直面する。そのような分解能を達成するのに必要な超音波周波数（それは、およそ１００MHzより大きい）では、組織内の超音波吸収は、徐々に超音波周波数の２乗に比例するようになる。従って、数マイクロメートルの分解能は、共焦点顕微鏡検査などの他の光学画像化技術の侵入深さよりずっと少ない数十マイクロメートルの侵入深さを持つだろう。本発明の実施態様は、高い方位分解能を達成するための光学的集束と、距離分解能を達成するための超音波検出とを用いて、分解能の限界を克服する。

10

【００７６】

微小血管自体の光熱処理の画像化は、バイオ医学的に重要であるが、毛細血管内の生理学的及び病理学的変化を画像化するOR-PAMの能力には、より広い用途がある。他の可能性のある用途には、脳卒中モデルにおける血管拡張及び血管収縮、腫瘍血管新生及び腫瘍溢血の画像化が含まれる。透過型光学顕微鏡検査を用いて光音響画像を実証することができたので、テストマウスの耳を最初の器官として選んで、OR-PAMをテストした。OR-PAMは反射モードで作動するので、他の多くの解剖学的部位に適用することもできる。

20

【００７７】

いくつかの代わりの実施態様が可能である。第１に、サンプルとランスデューサコンテナとの代わりに、光学的・音響的二重点(optical-acoustic dual foci)をスキャンすることにより、光音響画像を得ることができる。第２に、音響的集束領域内で光学的焦点だけをスキャンして、画像取得時間を著しく短縮することが可能である。第３に、励起光波長を変更することにより、内因性のコントラストを用いた生体内での機能的画像化のために、ヘモグロビン酸素飽和度や血液量などの生理学的パラメータを定量することができる。同様に、生体内の分子画像化のために、インドシアニンググリーン(ICG)やナノ粒子などのターゲットされる外因性造影剤を定量することができる。第４に、SNRが改善されるように、音響結合キューブ(acoustic coupling cube)を形成して、p波からsv波に変換せずに光音響波を１０倍効率的に伝搬するようしてもよい。レンズ上に音響的な反射防止膜を設けることにより、さらに、SNRがおおよそ１０dBに上昇するであろう。

30

【００７８】

光学的焦点が組織表面の１００μm下側にある場合、表面の光学フルエンスは、可視スペクトル範囲内でのANSI安全限界である 20 mJ/cm^2 に近い。ANSI規格は表面フルエンスだけを規制しているが、水中での焦点における空間ピーク光学フルエンスを計算したところ、おおよそ 500 mJ/cm^2 であった。この焦点フルエンスは、依然として、実験的に観察された生体組織の損傷しきい値未満である。前述の改善が実行された後、光学フルエンスは、SNRに影響を与えずに低減されてもよい。

40

【００７９】

当然のことながら、本願明細書に記載された特定の実施態様は、説明する目的で示されており、本発明を限定するものではない。本発明の実施態様における主要な特徴は、本発明の範囲から逸脱せずに、様々な実施態様で使用されてもよい。当業者は、わずかな日常実験で、本願明細書に記載された手段に多数の等価物を用いることを認識又は確認することができるだろう。そのような等価物は、本発明の範囲内であると見なされ、特許請求の

50

範囲によってカバーされる。

【0080】

本明細書で開示され及び請求された全ての構成及び／又は方法は、この開示を考慮することにより、過度の実験をせずに作ること及び実施することができるだろう。本発明の実施態様は、好ましい実施態様という点から記述されているが、本発明の概念、精神及び範囲から逸脱せずに、本明細書に記載された構成及び／又は方法、及び方法の工程又は一連の工程に変形を適用できることは、当業者にとって明白であろう。当業者にとって明白な同様の置き換え及び変更は全て、添付の特許請求の範囲で規定されている本発明の精神、範囲及び概念の範囲内にあると見なされる。

【0081】

当業者にとって当然のことながら、情報及び信号は、様々な異なるテクノロジー及び技術を用いて表現することができる（例えば、データ、命令、コマンド、情報、信号、ビット、シンボル及びチップは、電圧、電流、電磁波、磁場又は磁性粒子、光場又は光子、又はそれらの組合せによって表現してもよい）。同様に、本願明細書に記載された種々の例示的な論理ブロック、モジュール、回路及びアルゴリズム工程は、用途と機能性に依存して、電子的ハードウェア、コンピュータソフトウェア又はその両方の組合せとして実行されてもよい。さらに、本明細書に記載された様々な論理ブロック、モジュール及び回路は、汎用プロセッサ（例えば、マイクロプロセッサ、従来のプロセッサ、コントローラ、マイクロコントローラ、状態機械及び／又はコンピュータデバイスの組合せ）、デジタル信号プロセッサ（「DSP」）、特定用途向け集積回路（「ASIC」）、フィールドプログラマブルゲートアレイ（「FPGA」）又は他のプログラム可能論理デバイス、離散ゲート又はトランジスタ理論、離散的ハードウェア構成部品、及び本願明細書に記載された機能を実行するために設計されたそれらの組合せを用いて実施・実行されてもよい。同様に、本願明細書に記載された方法又はプロセスの工程は、ハードウェア、プロセッサによって実行されるソフトウェアモジュール、又はその2つの組合せによって直接具体化されてもよい。ソフトウェアモジュールは、RAMメモリ、フラッシュメモリー、ROMメモリ、EPROMメモリ、EEPROMメモリ、レジスタ、ハードディスク、リムーバブルディスク、CD-ROM、又は本技術分野で既知の記憶メディアの他の形態の中に存在してもよい。本発明の実施態様を詳細に記載してきたが、当業者にとって当然のことながら、添付の特許請求の範囲で説明された本発明の精神及び範囲から逸脱せずに、その中で様々な変更がなされてもよい。

【0082】

ここに記載された説明は、ベストモードを含む発明を開示するために、さらに当業者が、装置及びシステムを製造し使用すること及び組み込まれた方法を実行することを含めて本発明を実施できるようにするために、実例を用いている。本発明の特許を受ける範囲は、特許請求の範囲によって規定され、当業者がふと気が付く他の実例を含んでいるだろう。そのような他の実例は、それらが、特許請求の範囲の文言と相違しない構造要素を有する場合、又はそれらが、特許請求の範囲の文言との実質的に相違しない同等な構造要素を含む場合には、特許請求の範囲の範囲内にあると意図される。

10

20

30

【 図 1 】

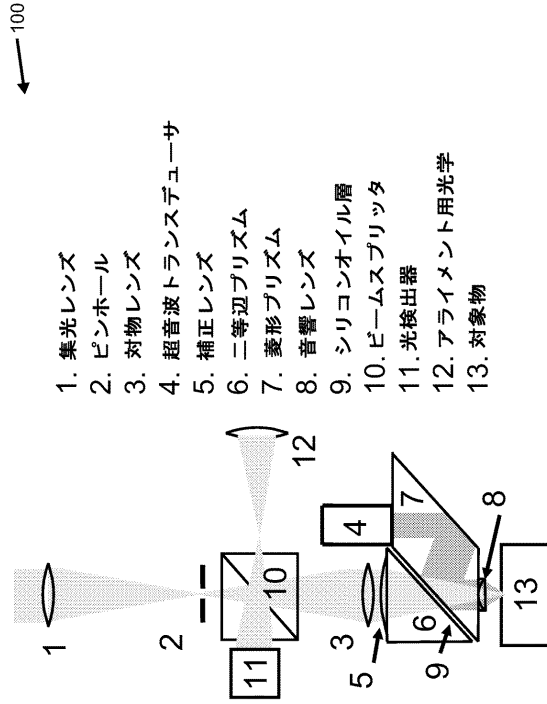


FIG. 1

【 図 2 】

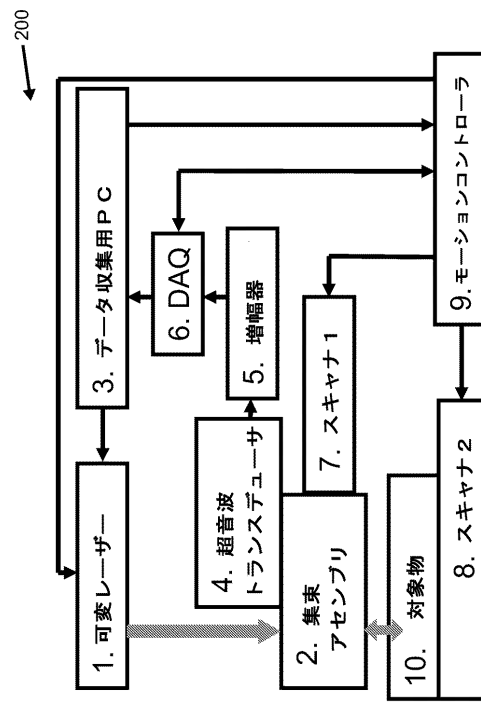


FIG. 2

【 図 3 】

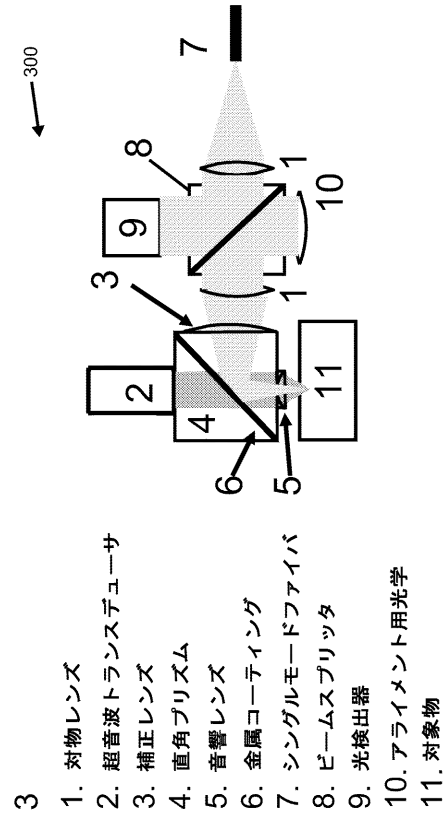


FIG. 3

【 図 4 】

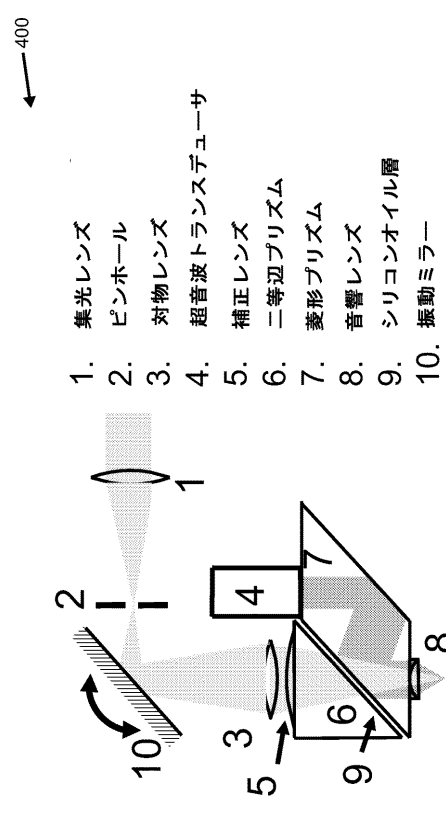
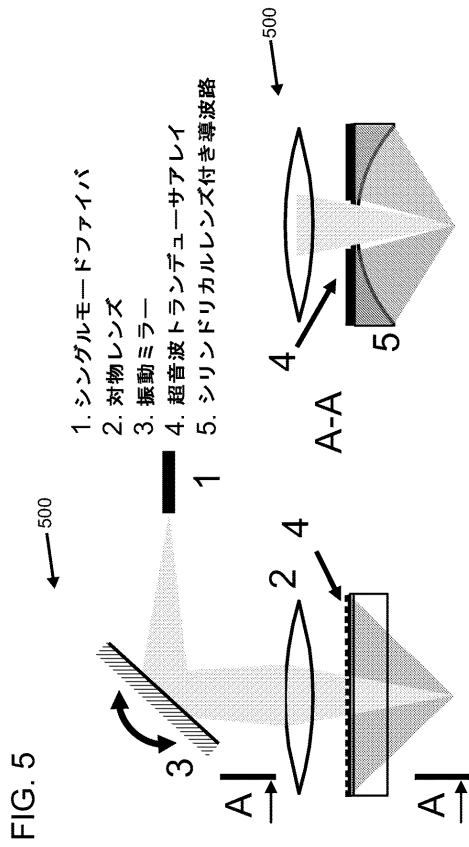
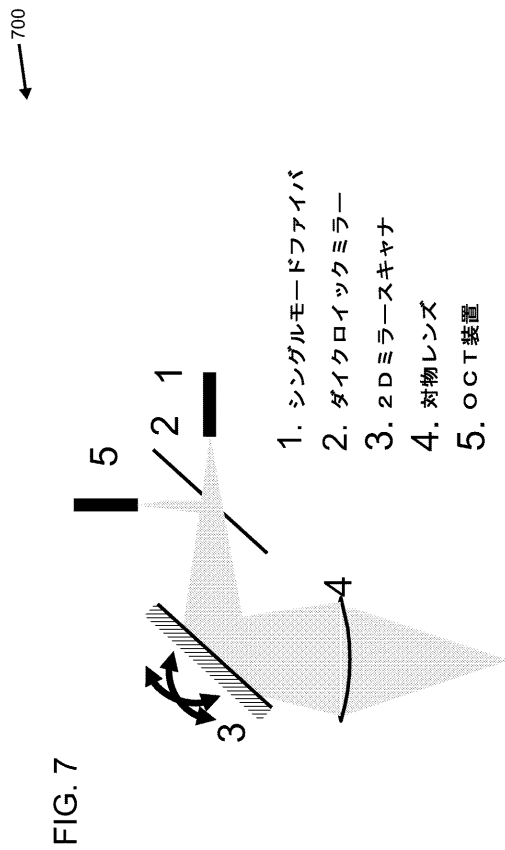


FIG. 4

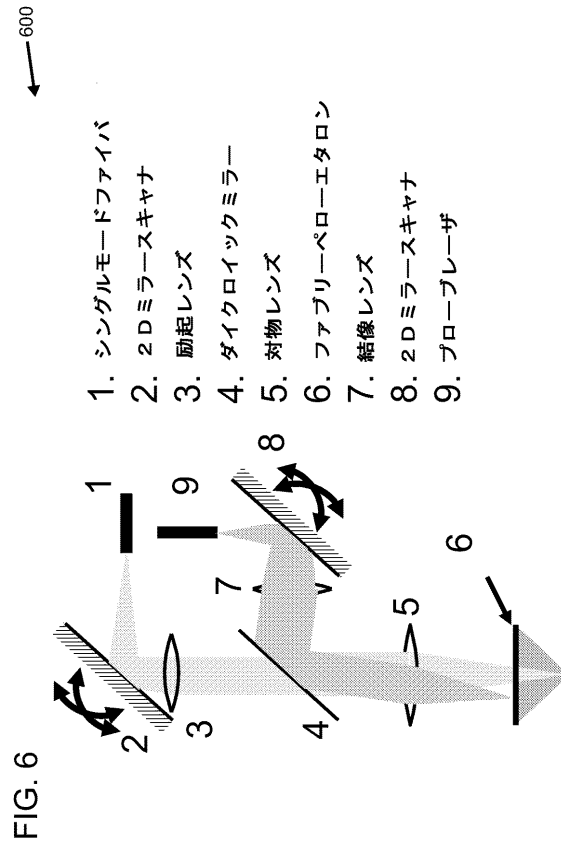
【図 5】



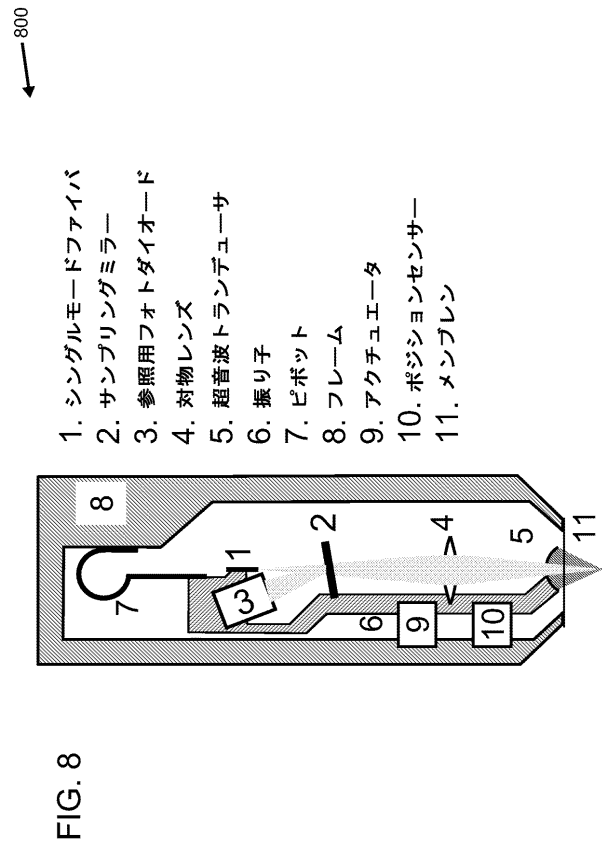
【図 7】



【図 6】



【図 8】



【図 9】

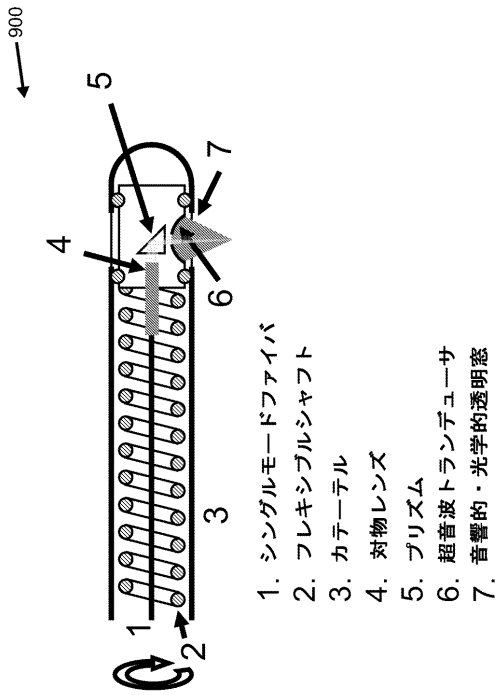


FIG. 9

【図 11】

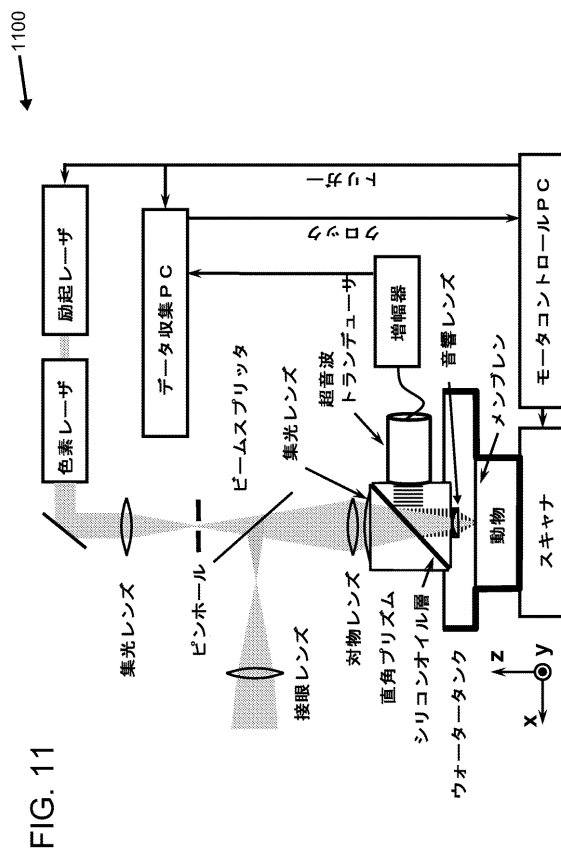


FIG. 11

【図 10】

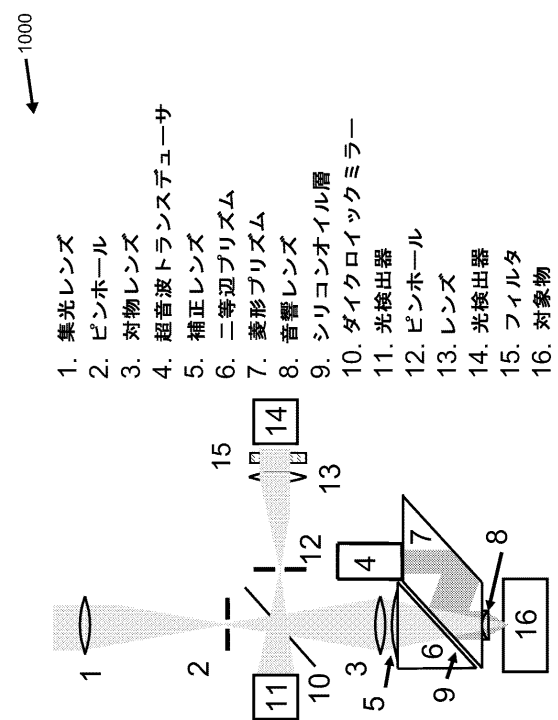


FIG. 10

【図 12 A】

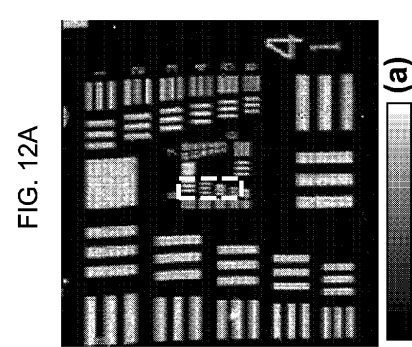


FIG. 12A

【図 12 B】

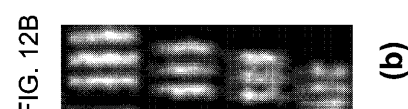


FIG. 12B

【図 12 C】

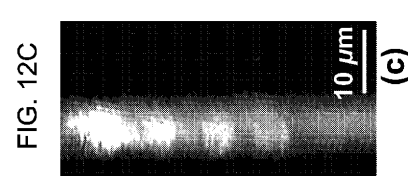


FIG. 12C

【 図 1 3 】

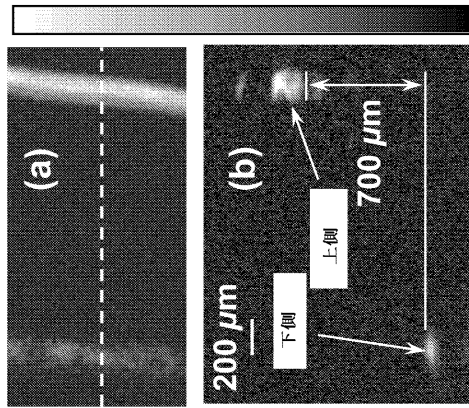
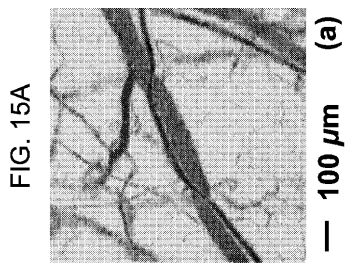


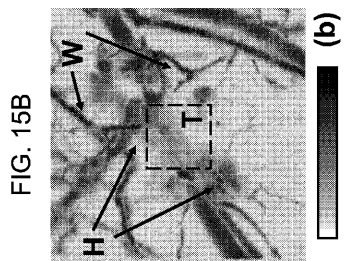
FIG. 13A

FIG. 13B

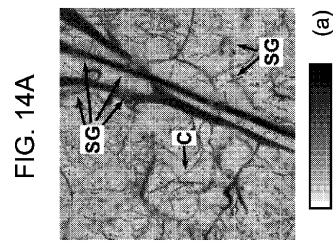
【 図 1 5 A 】



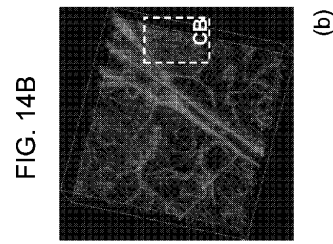
【 図 1 5 B 】



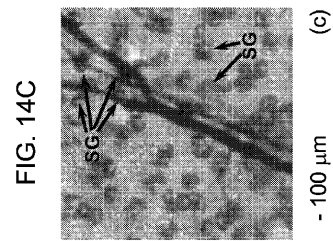
【 図 1 4 A 】



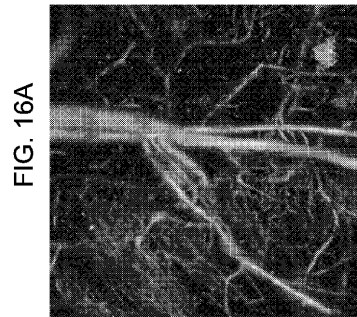
【 図 1 4 B 】



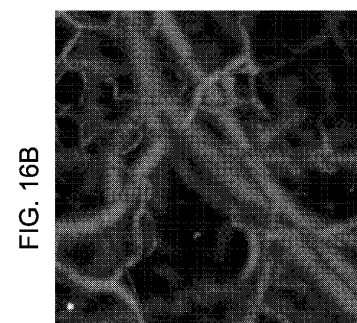
【 図 1 4 C 】



【 図 1 6 A 】



【 図 1 6 B 】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2008/081167

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
<i>G01N 21/00(2006.01)i, G01N 29/00(2006.01)i, G02B 27/30(2006.01)i, A61B 8/00(2006.01)i, A61B 5/1455(2006.01)i</i>		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 8 G01N 21/00		
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 since 1975 Japanese Utility models and applications for Utility models since 1975		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKIPASS (KIPO internal) & keywords: "photoacoustic", "confocal", "pinhole", "piezo", and "transducer"		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	US 4267732 A (CALVIN F. QUATE) 19 May 1981 see columns 4-5, figure 1	1-18 19-20
X A	US 4430897 A (CALVIN F. QUATE) 14 February 1984 see columns 2-4, figure 1	1-3,5,9,11,14 4,6-8,10,12-13,15-20
A	US 20060184042 A1 (LIHONG WANG et al.) 17 August 2006 see abstract, pages 2-7, figures 2-3	1-20
A	US 20050217381 A1 (ROBERT A. FALK) 6 October 2005 see pages 1-2, figure 1	1-20
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of 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 22 APRIL 2009 (22.04.2009)		Date of mailing of the international search report 22 APRIL 2009 (22.04.2009)
Name and mailing address of the ISA/KR  Korean Intellectual Property Office Government Complex-Daejeon, 139 Seonsa-ro, Seo-gu, Daejeon 302-701, Republic of Korea Facsimile No. 82-42-472-7140		Authorized officer KYONG Chon Su Telephone No. 82-42-481-8434 

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/US2008/081167

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4267732 A	19.05.1981	DE 2965082 D1 EP 0012262 A1 EP 0012262 B1 JP 55-098355 A	28.04.1983 25.06.1980 23.03.1983 26.07.1980
US 4430897 A	14.02.1984	None	
US 20060184042 A1	17.08.2006	None	
US 20050217381 A1	06.10.2005	US 7357029 B2	15.04.2008

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, 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, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 リホン・ワン

アメリカ合衆国 6 3 1 1 0 ミズーリ州セント・ルイス、サウス・ユークリッド 6 6 0 番、ワシントン・ユニバーシティ・イン・セント・ルイス内

(72)発明者 コンスタンティン・マスロブ

アメリカ合衆国 6 3 1 1 0 ミズーリ州セント・ルイス、サウス・ユークリッド 6 6 0 番、ワシントン・ユニバーシティ・イン・セント・ルイス内

F ターム(参考) 2G047 AA04 AA12 AC13 BC03 BC13 CA04 DB02 EA01 EA05 EA07

FA01 GA21 GB02 GH09

2H052 AA08 AC34 AF10

4C038 KK01 KL07 KM01 KX01

4C601 BB03 BB06 DE16 EE01 EE03 EE04 GA03 GB04

专利名称(译)	具有光学取向分辨率的共聚焦光声显微镜		
公开(公告)号	JP2011519281A	公开(公告)日	2011-07-07
申请号	JP2010531281	申请日	2008-10-24
[标]申请(专利权)人(译)	华盛顿大学 医药华盛顿UNIV学校		
申请(专利权)人(译)	华盛顿大学		
[标]发明人	リホンワン コンスタンティンマスロブ		
发明人	リホン・ワン コンスタンティン・マスロブ		
IPC分类号	A61B8/00 G02B21/00 G01N29/00 G01N29/06 A61B5/145		
FI分类号	A61B8/00 G02B21/00 G01N29/00.501 G01N29/20.501 A61B5/14.310		
F-TERM分类号	2G047/AA04 2G047/AA12 2G047/AC13 2G047/BC03 2G047/BC13 2G047/CA04 2G047/DB02 2G047/EA01 2G047/EA05 2G047/EA07 2G047/FA01 2G047/GA21 2G047/GB02 2G047/GH09 2H052/AA08 2H052/AC34 2H052/AF10 4C038/KK01 4C038/KL07 4C038/KM01 4C038/KX01 4C601/BB03 4C601/BB06 4C601/DE16 4C601/EE01 4C601/EE03 4C601/EE04 4C601/GA03 4C601/GB04		
代理人(译)	言上 恵一		
优先权	60/982624 2007-10-25 US		
其他公开文献	JP5643101B2 JP2011519281A5		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

共聚焦光声显微镜系统包括配置成发射光脉冲的激光器，配置成接收光脉冲并将光脉冲聚焦到物体内部区域的聚焦组件，光脉冲超声换能器，被配置为接收响应于超声信号从物体发射的声波；以及电子系统，被配置为处理声波以生成对象内的区域的图像他们都出来了。聚焦组件还被配置为将光脉冲聚焦在物体上，使得聚焦组件的焦点与至少一个超声换能器的焦点重合。

