

(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2016-524188

(P2016-524188A)

(43) 公表日 平成28年8月12日 (2016. 8. 12)

| (51) Int. Cl.                | F I            | テーマコード (参考) |
|------------------------------|----------------|-------------|
| <b>G02B 13/00 (2006.01)</b>  | G02B 13/00     | 2H040       |
| <b>A61B 1/00 (2006.01)</b>   | A61B 1/00 300Y | 2H087       |
| <b>G02B 13/18 (2006.01)</b>  | A61B 1/00 300D | 4C161       |
| <b>G02B 23/26 (2006.01)</b>  | G02B 13/18     |             |
|                              | G02B 23/26 C   |             |
| 審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 51 頁) |                |             |

(21) 出願番号 特願2016-520195 (P2016-520195)  
 (86) (22) 出願日 平成26年6月19日 (2014. 6. 19)  
 (85) 翻訳文提出日 平成28年2月17日 (2016. 2. 17)  
 (86) 国際出願番号 PCT/AU2014/000634  
 (87) 国際公開番号 WO2014/201501  
 (87) 国際公開日 平成26年12月24日 (2014. 12. 24)  
 (31) 優先権主張番号 2013902228  
 (32) 優先日 平成25年6月19日 (2013. 6. 19)  
 (33) 優先権主張国 オーストラリア (AU)

(71) 出願人 515353590  
 オプティスキャン・プロプライエタリー・  
 リミテッド  
 OPTISCAN PTY LTD  
 オーストラリア国、3168 ビクトリア  
 、ノッティング・ヒル、ノーマンビー・ロ  
 ード 15-17  
 15-17 Normanby Road  
 , Notting Hill, Vic  
 toria 3168, Austral  
 ia  
 (74) 代理人 100110423  
 弁理士 曾我 道治  
 (74) 代理人 100111648  
 弁理士 梶並 順

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 光学スキャナ及びスキャンレンズ光学プローブ

## (57) 【要約】

内視鏡又は顕微鏡のレンズ群であって、それぞれ均一の屈折率の1つ又は複数のレンズ要素を備え、1つ又は複数のレンズ要素は、i) 高い波面収差補正で、レンズ群の近位面に実質的に接触して配置される光学導波管 (光ファイバ等) の出口先端部から受け取られる駆動光又は励起光を、レンズ群の遠位面 (遠位面に相対して遠位に配置された光学窓の外側等) を超えて狭い点像分布関数を有する点観測場に収束させ、及び ii) 高い波面収差補正で、点観測場 (及び蛍光波長点像分布関数によって画定されるその近傍) から遠位面によって受け取られる蛍光戻り光又は反射戻り光を蛍光波長で光学導波管の出口先端部に送るように構成される、レンズ群。

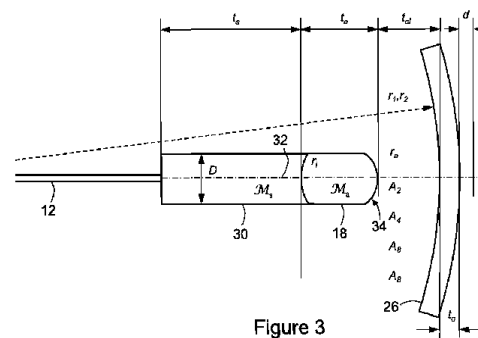


Figure 3

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

内視鏡又は顕微鏡のレンズ群であって、

それぞれ均一の屈折率の 1 つ又は複数のレンズ要素を備え、前記 1 つ又は複数のレンズ要素は、

i) 高い波面収差補正で、前記レンズ群の近位面に実質的に接触して配置される光学導波管の出口先端部から受け取られる駆動光又は励起光を、前記レンズ群の遠位面を超えて狭い点像分布関数を有する点観測場に収束させ、及び

i i) 高い波面収差補正で、前記点観測場から前記遠位面によって受け取られる蛍光戻り光又は反射戻り光を蛍光波長で前記光学導波管の前記出口先端部に送るように構成される、レンズ群。

## 【請求項 2】

前記蛍光戻り光及び前記駆動光又は前記励起光は、同じ波長を有する、請求項 1 に記載のレンズ群。

## 【請求項 3】

前記遠位面に配置され、且つ前記遠位面を構成する回折光学要素を備える、請求項 1 に記載のレンズ群。

## 【請求項 4】

非収束ガラス棒を備え、収束が前記回折要素によって提供される、請求項 3 に記載のレンズ群。

## 【請求項 5】

前記レンズ群が前記光学導波管の前記出口先端部から受け取った蛍光を前記点観測場に小さな許容誤差内で収束させるように高度に補正された色シフトを有する、請求項 1 ~ 4 の何れか一項に記載のレンズ群。

## 【請求項 6】

ピコ秒パルス幅未満であり、且つ前記駆動光の波長にセンタリングされた入力光波束が、前記レンズ群を通過する際にパルス幅がわずかにのみ広がるように高度に補正された色シフトを有する、請求項 1 ~ 4 の何れか一項に記載のレンズ群。

## 【請求項 7】

a) 前記レンズ群によって収束される光の開口数が、( i ) 前記レンズ群が公称駆動光波長での前記光学導波管から光を受け取る場合、0.15 以上であり、及び( i i ) ピーク蛍光放射の波長で 0.15 以上であり、且つ

b) 前記点観測場で測定される第 1 及び第 2 の対応するストレール比の積が、0.5 以上であるか、又は一般化ストレール積

## 【数 1】

$$\max_{\mathbf{r} \in \mathbb{R}^3} (\mathcal{S}(\mathbf{r}, \lambda_D)^N \times \mathcal{S}(\mathbf{r}, \lambda_F)^\alpha)$$

が 0.5 以上であるかの何れかであり、何れの定義であれ、蛍光撮像モードに適用可能であるような分解能及び収差補正基準を有する、請求項 5 に記載のレンズ群。

## 【請求項 8】

公称駆動波長でセンタリングされ、且つ持続時間が 20 フェムト秒である入力光波束が、前記レンズ群からのマルチパス寄与により、等しい中心波長であり、且つ 100 フェムト秒未満の持続時間の波束に幅広化されるように定義されるパルス広がり基準を有する、請求項 6 に記載のレンズ群。

## 【請求項 9】

外径 1 mm 未満、長さ 5 mm 未満、及び質量 20 mg 未満を有する、請求項 5 ~ 8 の何れか一項に記載のレンズ群。

## 【請求項 10】

( i ) 前記レンズ群内の 2 つの異なるガラスと、( i i ) 前記 2 つの異なるガラス間の

球形界面と、( i i i ) 非球面である遠位面とを備え、それにより、波長 4 5 0 n m ~ 8 5 0 n m の幅広可視光スペクトルの駆動 / 蛍光波長対に適應する、請求項 7 又は 8 に記載のレンズ群。

【請求項 1 1】

1 つのタイプのガラスを備え、透過波動場が 0 . 5 未満のストレール比を生成する程度まで分散させるのに不十分な透過時間を有するような量のガラスを含み、それにより、間隔の狭い駆動 / 蛍光波長対に適應する、請求項 1 に記載のレンズ群。

【請求項 1 2】

2 つ以上のタイプの複数のガラスを含み、相殺分散を有し、且つ幅広可視光スペクトル波長範囲 4 5 0 n m ~ 8 5 0 n m 内の任意の駆動 / 蛍光波長対との併用に適應する、請求項 7 又は 8 に記載のレンズ群。

10

【請求項 1 3】

前記ガラスのうちの 2 つは中間ギャップで分離される、請求項 1 2 に記載のレンズ群。

【請求項 1 4】

均質円柱ロッドと、前記均質円柱ロッドの遠位端部に接合された回折格子とを備え、前記格子が、前記駆動光を前記点観測場に収束させ、且つ前記戻り光を前記点観測場から前記光学導波管の前記出口先端部に案内する、請求項 1 に記載のレンズ群。

【請求項 1 5】

均質円柱ロッドと、前記均質円柱ロッドの遠位端部に接合された回折格子とを備え、前記格子が、前記駆動光を前記点観測場に収束させ、前記格子は、前記戻り光を前記光学導波管の前記出口先端部に案内し、前記格子の第 1 の部分は前記駆動光を収束させるように構成され、第 2 の部分は前記戻り光を収集するように構成される、請求項 1 に記載のレンズ群。

20

【請求項 1 6】

製造後に一緒に接着されるか、又は他の方法で接合される複数のレンズ要素を備える、請求項 1 ~ 1 5 の何れか一項に記載のレンズ群。

【請求項 1 7】

請求項 1 ~ 1 6 の何れか一項に記載のレンズ群を備える光学系。

【請求項 1 8】

前記光学導波管を備える、請求項 1 7 に記載の光学系。

30

【請求項 1 9】

前記光学導波管を保持するように構成されるカンチレバーマウントと、前記光学導波管に取り付けられる磁石と、前記レンズ群の前記遠位面が高速でスキャンされて、前記戻り光から広視野像を構築するような 2 平面で前記磁石を振動させる駆動系とを更に備える、請求項 1 8 に記載の光学系。

【請求項 2 0】

前記駆動系は、少なくとも 5 0 0 H z の周波数で第 1 の方向でスキャンし、及び少なくとも 0 . 5 H z の周波数で、前記第 1 の方向に直交する第 2 の方向でスキャンするように構成され、それにより、視野が少なくとも 2 0 0 μ m × 2 0 0 μ m である像を前記戻り光から取得することができる、請求項 1 9 に記載の光学系。

40

【請求項 2 1】

主コアと、高度マルチモード補助コアとを有する光学導波管と、それぞれ均一の屈折率の 1 つ又は複数のレンズ要素とを備え、前記光学導波管の出口先端部は、レンズ群の近位面に実質的に接触して配置され、

前記主コアは、駆動光又は励起光を光源から前記レンズ群に送るように構成され、

前記レンズ群は、

i ) 高い波面収差補正で、光学導波管の出口先端部から受け取られる前記駆動光又は前記励起光を、前記レンズ群の遠位面を超えて狭い点像分布関数を有する点観測場に収束させ、

50

i i) 中程度の収差補正で、蛍光を前記点観測場から蛍光波長での前記光学導波管の前記出口先端部に送る  
ように構成され、且つ

前記補助コアは、前記蛍光を受け取るように構成される、光学系。

【請求項 2 2】

a) 前記光学導波管が公称駆動波長で駆動される場合、前記収束光の開口数が 0 . 1 5 以上であり、及び

b) ストレール積べき乗

【数 2】

$$\max_{\mathbf{r} \in \mathbb{R}^3} (\mathcal{S}(\mathbf{r}, \lambda_D)^N)$$

が、N 光子撮像の場合、0 . 5 以上であるような分解能及び収差補正基準を有する、請求項 2 1 に記載の光学系。

【請求項 2 3】

前記光学導波管は、1 つ又は複数の補助導光コアを更に備え、それにより、前記撮像開口数は、主高分解能値と低値との間で場合により中間ステップを有して切り換えられて、ユーザが、軸方向粗分解能並びに部位誤差及び手の不安定性に対する高耐性で、像を容易に位置決めし、次に、標的組織が識別されると、高分解能モードに切り換えられるようにすることができる、請求項 1 7 ~ 2 2 の何れか一項に記載の光学系。

【請求項 2 4】

前記光学導波管は、異なる撮像深度からの前記戻り光を選択的に受け取る 1 つ又は複数の軸方向導光コア及び横方向にオフセットした補助導光コアを更に備える、請求項 1 7 ~ 2 2 の何れか一項に記載の光学系。

【請求項 2 5】

前記レンズ群の頂点のスキャン面に平行であるように選択される表面形状を有する準楕円体光学窓を備え、それにより、前記レンズ群、前記光学窓の瞬間光学活性領域、及び前記光学窓の遠位側の前記点観測場の相対的ジオメトリは、スキャンの像取得部分全体を通して変わらないままである、請求項 1 7 ~ 2 4 の何れか一項に記載の光学系。

【請求項 2 6】

光学導波管と、複数のレンズ要素を備える請求項 1 に記載のレンズ群とを、前記光学導波管の出口先端部が前記レンズ群の近位面に実質的に接触する状態で、位置合わせ治具に取り付けることと、

前記光学導波管を光学的に駆動することと、

出力光を前記レンズ群から光学検出器に向けることと、

前記レンズ群及び前記光学導波管の相対位置及び向きを調整することにより、収差最小最適相対位置及び向きを確立することと、

前記レンズ要素を固定相対位置及び向きに接合するか、又は他の方法で組み立てることと

を含む、能動的な位置合わせ方法。

【請求項 2 7】

レンズ表面品質評価方法であって、

請求項 1 7 ~ 2 4 の何れか一項に記載の光学系の焦点に既知の直径のピンホールを位置決めすることと、

前記光学導波管を光学的に駆動することと、

前記ピンホール透過電力を測定することと、

前記ピンホールを除去し、及び合計出力電力を測定することと、

前記合計電力に対する前記ピンホール透過電力の比率から、前記レンズの二乗平均平方根表面粗さの測定値を特定することと

を含む、方法。

【請求項 2 8】

10

20

30

40

50

請求項 17 ~ 25 の何れか一項に記載の光学系を備える生体内一光子又は多光子デスキャン蛍光撮像システム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、決して限定的ではないが、特に、顕微鏡、内視鏡、又は内視顕微鏡としての用途の光学スキャナ及びスキャンレンズ光学プローブに関する。

【背景技術】

【0002】

一般に、光学系の光軸中心から物体が離れるほど、撮像システムのストレール比は悪化して、物体は暗く見え、信号対雑音比は悪化する。 10

さらに、視野と開口数との間にはトレードオフがあり、光学系の開口数(Numerical Aperture)が大きいほど(すなわち、分解できる物体が小さくなるほど)、系のストレール比が許容可能に大きく(特に生体内システムの場合)、口径食が許容可能に小さい視野は小さくなる。このトレードオフは、視野内の物体の位置が変化するにつれて、撮像系、物体、及び物体の象の相対的なジオメトリが変化することから生じる。

オンアクシス(on-axis)撮像に最適化された実際の光学系は、オフアクシス(off-axis)撮像に対して同時に最適化されない。系の開口数が多くなるほど、物体と、撮像系と、像との間の相対ジオメトリの変化に対する任意の設計の影響の受けやすさは大きくなる。収差、特にコマ収差は、オフアクシスを増大させる。駆動波長及び蛍光波長での焦点位置は、機器の側方分解能及び軸方向分解能以内で同じでなければならない。 20

【0003】

例えば、図1は、視野(FOV)全体にわたり0.3NA、0.8ストレール比、軸方向色シフト<2mm、及び側方色シフト<150nmを有する背景技術の多要素共焦点コレクタレンズの概略図である。

視野全体にわたり0.5以上のストレール比でこのレンズを製造するためには、既存の製造技法の制限と、製造不完全性の積み重なり等とを考慮するとともに、組織内の撮像面の予期される曲率半径(この例では、>3mm)を考慮に入れる必要がある。

したがって、駆動波長488nm及び蛍光放射ピーク波長532nmの両方で、設計又は理論ストレール比0.95が要求されるとともに、全視野にわたる2波長間に150nm未満の側方焦点色シフト及び2μm未満の軸方向焦点色シフトが要求され、これらは全て、3mmを超える組織内の撮像面の半径曲率の場合である。これは、図1に示されるマルチ要素設計のレンズを使用することによって達成される。 30

【0004】

一方、10個の光学要素の連結は、必要とされる厳しい光学品質及び機械的許容差の達成をコストがかかるものにする。各表面の不完全性からの収差が非コヒーレントに加算されると仮定すると、14の空気とガラスとの界面の収差は、各表面によって追加される収差の概ね $\sqrt{14}$  3.7倍である。最終組立体内での各表面に求められるISO10110仕様は、3/0.5(0.5/-)RMSi<0.05、 $\lambda=633\text{nm}$ 、及び4/5'である。 40

【0005】

これらのシステムに伴う更なる問題は、ファイバの出力場の低開口数である。シングルモード450nmファイバから出力される場の開口数(NA)は、約0.1である。多くの円柱形生体内撮像用途では、0.2以上の開口数が必要とされる。

したがって、2以上の倍数でこの開口数を上げるための共焦点ピンホールとしてシングルモード光ファイバのパウンド固有場が使用されるべき場合、光学拡大(optical magnification)が必要とされる。これは、ファイバのスキャン振幅が、組織内の視野のスキャン振幅の2倍以上でなければならないことを意味する。倍率2×を有するスキャンシステムは、望まれる視野の2倍のスキャン振幅の光ファイバを達成しなければならない。

【0006】

より単純な光学構成を有するシステムが、（特許文献１）に開示されており、（非特許文献１）で更に探求されている。

（特許文献１）には、共焦点スキャン内視鏡の光学プローブが開示されている。プローブは、光学ガイドと、光学ガイドからの光を収束させる、光学ガイドの遠位端部に取り付けられた第１のレンズと、遠位端部及び第１のレンズを変位させて、光学スキャンを可能にするアクチュエータと、第１のレンズからの放射線を受け取るプローブ内部の第２のレンズとを備える。第２のレンズは、負レンズを含み、アクチュエータによる第１のレンズの変位方向に対応する方向に、第１のレンズからの放射線を偏向させる。

この発明は、安価で使い捨ての光学プローブの視野（ＦＯＶ）を増大させるのに特に有用であると言える。したがって、第１のレンズは光学ガイドに機械的に結合され、レンズ、撮像組織、及びカバースリップの相対的ジオメトリがスキャン全体を通してオンアクシスジオメトリと同じままであるため、視野と開口数とのトレードオフが回避され、高値の両パラメータが可能であるとともに、側方色シフトがなくなる。

【先行技術文献】

【特許文献】

【０００７】

【特許文献１】米国特許出願公開第２０１１／０２１１１０４号明細書

【非特許文献】

【０００８】

【非特許文献１】“High-resolution resonant and nonresonant fiber-scanning confocal microscope”, J. Biomedical Optics 16(2), 026007 (February 2011)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００９】

しかし、（特許文献１）のシステムは、第１のレンズを光学ガイドに結合するスキャン鋼管に沿って延びる幾つかの電気チャネルを含み、大きく重いレンズを利用し、（多光子撮像でのパルス拡散を計算する他は）色収差の問題に対処しない。

【課題を解決するための手段】

【００１０】

第１の広い態様では、本発明は、内視鏡又は顕微鏡のレンズ群であって、

それぞれ均一の屈折率の１つ又は複数のレンズ要素を備え、１つ又は複数のレンズ要素は、

i) 高い波面収差補正で、レンズ群の近位面に実質的に接触して配置される光学導波管（光ファイバ等）の出口先端部から受け取られる駆動光又は励起光を、レンズ群の遠位面（遠位面に相対して遠位に配置された光学窓の外側等）を超えて狭い点像分布関数を有する点観測場に収束させ、及び

ii) 高い波面収差補正で、点観測場（及び蛍光波長点像分布関数によって画定されるその近傍）から遠位面によって受け取られる蛍光戻り光又は反射戻り光を蛍光波長で光学導波管の出口先端部に送るように構成される、

レンズ群を提供する。

【００１１】

したがって、レンズ群は、レンズ群、撮像検体、カバースリップの相対的ジオメトリを、スキャン全体を通してオンアクシスジオメトリと同じに保つことにより、高値の視野及び開口数の両方のパラメータを有することができるとともに、側方色シフトを最小化するか又はなくすることができるとともに、視野と開口数との従来のトレードオフを克服する。

【００１２】

レンズ群は、収差及び色シフトの両方を高度に光学的に補正（後述するように、「能動的」又は「受動的」の何れかで）しながら、非常に小型で軽量であるスキャナに提供し得

10

20

30

40

50

、むき出しの光学導波管（例えば、専用外装又は他の剛性／慣性変更デバイスを有さない、全てガラスの従来の光ファイバ）を使用することができ、それにより、レンズ系は、十分に小型化し、高速（すなわち、一部の背景技術で参照される 150 Hz よりも 1 桁高速の共振周波数）でスキャンすることが可能である。レンズ群は、光学導波管と導波管の第 1 の要素との間に基本的にエアギャップなしで（スキャン）光学導波管に直接接合し得、これにより、構築が簡易になり、能動的な位置合わせを容易に実行することが可能になる。

#### 【0013】

本発明は、450 nm ~ 850 nm スペクトルにわたり最高で 0.5 NA まで、可能な場合には 0.7 NA という大きな開口数まで、全ての波長を 2 μm 以内で同じ焦点に届けながら、効率的に任意の数の蛍光を用いての一光子及び二光子同時撮像が可能な「ユニバーサル」プローブの構築を可能にする。さらに、色補正は、上述した背景技術よりも良好な二光子撮像性能を提供する。

10

#### 【0014】

一実施形態では、蛍光戻り光及び駆動光又は励起光は、同じ波長を有する（すなわち、システムは反射モード撮像システムである）。

#### 【0015】

一実施形態では、レンズ群は、遠位面に接合される回折格子要素を更に備える。レンズ群は、非収束ガラス棒を備え得、収束は回折要素によって提供される。

20

#### 【0016】

別の実施形態では、レンズ群は、レンズ群が光学導波管の出口先端部から受け取った蛍光を点観測場に小さな許容誤差内で収束させる（したがって、駆動光及び蛍光の両方が、許容誤差内で共通点観測場に収束する）ように高度に補正された色シフトを有する。これに関連して、「小さな許容誤差」は、軸方向分解能と比較した場合に小さいことを意味する。

#### 【0017】

一実施形態では、レンズ群は、ピコ秒パルス幅未満であり、且つ駆動光の波長にセンタリングされた入力光波束が、レンズ群を透過する際にパルス幅がわずかにのみ広がる（したがって、ピークパルス強度及び二光子結合効率の損失が小さく）、したがって、システムを多光子撮像に特に適合させる）ように高度に補正された色シフトを有する。例えば、1 dB 未満の損失が望ましいが、2 dB 又は 3 dB の損失を有するレンズ群（又はレンズ群を用いて提供されるシステム）も有価値である。

30

#### 【0018】

レンズ群は、

a) レンズ群によって収束される光の開口数が、(i) レンズ群が公称駆動光波長での光学導波管から光を受け取る場合、0.15 以上であり、及び (ii) ピーク蛍光放射の波長で 0.15 以上であり、且つ

b) 点観測場で測定される第 1 及び第 2 の対応するストレール比の積が、0.5 以上であるか、又は一般化ストレール積

40

#### 【数 1】

$$\max_{\mathbf{r} \in \mathbb{R}^3} (\mathcal{S}(\mathbf{r}, \lambda_D)^N \times \mathcal{S}(\mathbf{r}, \lambda_F)^\alpha)$$

式 1

が 0.5 以上であるかの何れかであり、何れの定義であれ、蛍光撮像モードに適用可能であるような分解能及び収差補正基準を有し得る。

#### 【0019】

レンズ群は、公称駆動波長でセンタリングされ、且つ持続時間が 20 フェムト秒である入力光波束が、レンズ群からのマルチパス寄与により、等しい中心波長であり、且つ 100 フェムト秒未満の持続時間の波束に幅広化されるように定義されるパルス広がり基準を有し得る。

50

## 【0020】

レンズ群は、外径1mm未満、長さ5mm未満、及び質量20mg未満を有し得る。

## 【0021】

レンズ群は、(i)レンズ群内の2つの異なるガラスと、(ii)2つの異なるガラス間の球形界面と、(iii)非球面である遠位面とを備え、それにより、レンズ群は、波長450nm~850nmの幅広可視光スペクトルの駆動/蛍光波長対に適応し得る。

## 【0022】

一実施形態では、レンズ群は1つのタイプのガラスを備え(且つ色シフト補正デバイスを有さず)、レンズ群は、透過波長が0.5未満のストレーラ比を生成する程度まで分散させるのに不十分な透過時間を有するような量のガラスを含み、それにより、レンズ群は、間隔の狭い駆動/蛍光波長対(典型的には、50nm以下の間隔)に適応する。

10

## 【0023】

レンズ群は2つ以上のタイプの複数のガラスを備え得、レンズ群は相殺分散を有し、且つレンズ群は、幅広可視光スペクトル波長範囲450nm~850nm内の任意の駆動/蛍光波長対(蛍光波長及び駆動波長が同じ対を含む)との併用に適応する。ガラスのうちの2つは中間ギャップ(エアギャップ又は自由空間等)で分離され得る。

## 【0024】

したがって、この実施形態では、複数のガラスは少なくとも2つのタイプのガラスを含む。実際には、複数のガラスは全て、互いに異なり得る。しかし、全体的に、複数のガラスは相殺分散を提供する。実際には、これは一般に(常にではない)、ガラス順がタイプAの後にタイプBが続く(近位群内)、次に、タイプBの後にタイプAが続く(遠位群内)ことを意味する。

20

## 【0025】

一実施形態では、レンズ群は、均質円柱ロッドと、均質円柱ロッドの遠位端部に接合された回折格子とを備え、格子(回折面ではなく)は、駆動光を点観測場に収束させ、且つ戻り光を点観測場から光学導波管の出口先端部に案内する。

## 【0026】

別の実施形態では、レンズ群は、均質円柱ロッドと、均質円柱ロッドの遠位端部に接合された回折格子とを備え、格子(回折面ではなく)は、駆動光を点観測場に収束させ、格子は、戻り光を光学導波管の出口先端部に案内し、格子の第1の部分は、駆動光を収束させるように構成され、及び第2の部分は戻り光(例えば、蛍光)を収集するように構成される。

30

## 【0027】

更に別の実施形態では、レンズ群は、典型的には、機械加工により、製造後に一緒に接着されるか、又は他の方法で接合される複数のレンズ要素(同様又は異なるガラスの)を備える。これにより、本発明を用いない場合には、横プロファイルが長すぎ、薄すぎるシャッターレンズになりがちなレンズ製作CNCロボットによりレンズ要素を容易に構築することが可能になる。

## 【0028】

第2の広い態様では、本発明は、上述したレンズ群を備える光学系を提供する。

40

## 【0029】

光学系は、光学導波管を備え得る。

## 【0030】

一実施形態では、光学系は、光学導波管を保持するように構成されるカンチレバーマウントと、光学導波管に取り付けられる磁石と、レンズ群の遠位面が高速でスキャンされて、戻り光(例えば、蛍光)から広視野像を構築するような2平面で磁石を振動させる駆動系とを更に備える。

## 【0031】

駆動系は、少なくとも500Hzの周波数で第1の方向でスキャンし、及び少なくとも0.5Hzの周波数で、第1の方向に直交する第2の方向でスキャンするように構成され

50

得、それにより、視野が少なくとも  $200\ \mu\text{m} \times 200\ \mu\text{m}$  である像を戻り光（例えば、蛍光）から取得することができる。

【0032】

第3の広い態様では、本発明は、  
主（例えば、シングルモード）コアと、高度マルチモード補助コアとを有する光学導波管と、

それぞれ均一の屈折率の1つ又は複数のレンズ要素と  
を備え、光学導波管の出口先端部は、レンズ群の近位面に実質的に接触して配置され、  
主コアは、駆動光又は励起光を光源からレンズ群に送るように構成され、  
レンズ群は、

i) 高い波面収差補正で、光学導波管の出口先端部から受け取られる駆動光又は励起光を、レンズ群の遠位面（遠位面に相対して遠位に配置された光学窓の外側等）を超えて狭い点像分布関数を有する点観測場に収束させ、

ii) 中程度の収差補正で、蛍光を点観測場（及び蛍光波長点像分布関数によって画定されるその近傍）から蛍光波長での光学導波管の出口先端部に送るように構成され、且つ

補助コアは、蛍光を受け取るように構成される、光学系を提供する。

【0033】

一実施形態では、光学系は、

a) 光学導波管が公称駆動波長で駆動される場合、収束光の開口数が0.15以上であり、及び

b) ストレール積べき乗

【数2】

$$\max_{\mathbf{r} \in \mathbb{R}^3} (\mathcal{S}(\mathbf{r}, \lambda_D)^N) \quad \text{式2}$$

が、N光子撮像（すなわち、二光子撮像の場合、べき乗  $N = 2$  であり、三光子撮像の場合、 $N = 3$  等）の場合、0.5以上であるような分解能及び収差補正基準を有する。

【0034】

第2及び第3の態様の光学系では、光学導波管は、1つ又は複数の補助導光コアを更に備え得、それにより、撮像開口数は、主高分解能値と低値（例えば、 $0.1\text{NA}$ ）との間で場合により中間ステップを有して切り換えられて、ユーザが、軸方向粗分解能並びに部位誤差及び手の不安定性に対する高耐性で、像を容易に位置決めし、次に、標的組織が識別されると、高分解能モード（許容差がより低い）に切り換えられるようにすることができる。

【0035】

第2及び第3の態様の光学系では、光学導波管は、異なる撮像深度からの戻り光を選択的に受け取る1つ又は複数の軸方向導光コア及び横方向にオフセットした補助導光コアを更に備え得る。

【0036】

一実施形態では、光学系は、レンズ群の頂点のスキャン面に平行であるように選択される表面形状を有する準楕円体光学窓を備え、それにより、レンズ群、光学窓の瞬間光学活性領域、及び光学窓の遠位側の点観測場の相対的ジオメトリは、スキャンの像取得部分全体を通して変わらないままである。

【0037】

第4の広い態様では、本発明は、

光学導波管と、複数のレンズ要素を備える上述したレンズ群とを、光学導波管の出口先端部がレンズ群の近位面に実質的に接触する状態で、位置合わせ治具に取り付けることと、

光学導波管を光学的に駆動することと、

10

20

30

40

50

出力光をレンズ群から光学検出器（波面センサ、天文学者の星テスト装置又は干渉計等）に向けることと、

レンズ群及び光学導波管の相対位置及び向きを調整することにより、収差最小最適相対位置及び向きを確立することと、

レンズ要素を固定相対位置及び向きに接合するか、又は他の方法で組み立てることとを含む、能動的位置合わせ方法を提供する。

【0038】

第5の広い態様では、本発明は、レンズ表面品質評価方法であって、

上述した光学系の焦点に既知の直径のピンホールを位置決めすることと、

光学導波管を光学的に駆動することと、

ピンホール透過電力を測定することと、

ピンホールを除去し、及び合計出力電力を測定することと、

合計電力に対するピンホール透過電力の比率から、レンズの二乗平均平方根表面粗さの測定値を特定することと

を含む、方法を提供する。

【0039】

第6の広い態様では、本発明は、上述した光学系を備える生体内一光子又は多光子デスキャン蛍光撮像システムを提供する。

【0040】

本発明の上記態様のそれぞれの任意の様々な個々の特徴及び特許請求の範囲内を含め、本明細書に記載される実施形態の任意の様々な個々の特徴が、適宜所望のように組み合わせ可能なことに留意されたい。

【0041】

本発明をより明確に確かめることができるように、これより、実施形態について添付図面を参照して、例として説明する。

【図面の簡単な説明】

【0042】

【図1】背景技術の多要素共焦点コレクタレンズの概略図である。

【図2】本発明の実施形態によるスキャナの概略図である。

【図3】図2の(a)及び(b)のスキャナのレンズ群のより詳細な概略図である。

【図4】非球面の定義の図表現である。

【図5】レンズ群を省いた「データム系」の概略図である。

【図6】本発明の実施形態による、導光管からの0.095 NA 入力的光線を有する0.26 NA 非補正系の概略図である。

【図7】本発明の実施形態による、0.30 NA 非補正系「非補正0.47 / 0.30 NA」の場合のプロファイルの概略図である。

【図8】本発明の実施形態による0.33 NA ユニバーサル系「ユニバーサル0.50 / 0.33 NA」のプロファイルの概略図である。

【図9】本発明の実施形態によるレンズ位置合わせ誤差の補償の概略図である。

【図10】本発明の様々な実施形態での、駆動ファイバ偏心の関数としての一光子共焦点顕微鏡法で戻されるピーク光子数のプロットである。

【図11】本発明の様々な実施形態での、駆動ファイバ偏心の関数としての一光子顕微鏡法の横方向分解能の概略図である。

【図12】本発明の様々な実施形態での、駆動ファイバ偏心の関数としての一光子顕微鏡法の軸方向分解能の概略図である。

【図13】本発明の一実施形態の「ユニバーサル0.50 / 0.33」システムでの球形界面偏心の関数としての一光子顕微鏡法で戻されるピーク光子数のプロットである。

【図14】10  $\mu$ m 球形界面偏心を有する本発明の実施形態によるシステムでのファイバ位置の関数としての一光子顕微鏡法で戻される能動的補償方式ピーク光子数の有効性のプロットである。

10

20

30

40

50

【図 1 5】色補正の有効性のプロットであり、波長範囲 450 nm ~ 850 nm 内の波長での本発明の一実施形態の「ユニバーサル 0.50 0.33」システムでの軸方向応答の概略図である。

【図 1 6】色補正の有効性のプロットであり、本発明の実施形態による理想的なシステム及び補正システムでの波長範囲 450 nm ~ 850 nm 内の波長での「ユニバーサル 0.50 0.33」システムでの軸方向焦点位置のシフトの概略図である。

【図 1 7】補償後の色補正の有効性のプロットであり、本発明の実施形態による理想的なシステム及び補正システムでの波長範囲 450 nm ~ 850 nm 内の波長での「ユニバーサル 0.50 0.33」システムでの横方向色シフトの概略図である。

【図 1 8】補償後の色補正の有効性のプロットであり、本発明の実施形態による理想的なシステム及び補正システムでの波長範囲 450 nm ~ 850 nm 内の波長での「ユニバーサル 0.50 0.33」システムでの収差損失の概略図である。

【図 1 9】補償後の色補正の有効性のプロットであり、本発明の実施形態による理想的なシステム及び補正システムでの波長範囲 450 nm ~ 850 nm 内の波長での「ユニバーサル 0.50 0.33」システムでの横方向分解能の概略図である。

【図 2 0】本発明の実施形態による「ユニバーサル 0.50 0.33」システムでの全システム及び中心光線のための位相応答のプロットである。

【図 2 1】本発明の実施形態による「ユニバーサル 0.50 0.33」システムでのマルチパス位相（中心光線に相対する位相）のプロットである。

【図 2 2】本発明の実施形態による非補正システム及び補正システムでの出力パルスの概略図である。

【図 2 3】本発明の実施形態による補正システムからの出力パルスの概略図である。

【図 2 4】寸法  $\phi 0.5 \text{ mm} \times 5 \text{ mm}$  の Schott N-SF66 ガラス棒を通して回折する 1W0.1NA ビームによる局所加熱の像である。

【図 2 5】70:1 スケールでの本発明の実施形態による「ユニバーサル 0.80/0.57NA」システムの概略図である。

【図 2 6】図 2 5 のシステムでの二重コリメーションの概略図である。

【図 2 7】本発明の実施形態による非デスクアン多光子システムの概略図である。

【図 2 8】本発明の実施形態による多コアファイバシステムの概略図である。

【図 2 9】本発明の別の実施形態による多コアファイバシステムの概略図である。

【図 3 0】本発明の実施形態による、スキャンされる円筒基板上にホログラフィック（格子）レンズを有する光学系の概略図である。

【図 3 1】光学系と、図 3 0 の (a) の 0.2NA 1mm 作動距離回折レンズとの概略図である。

【図 3 2】半分の格子が駆動光の収束専用であり、残りの半分の格子が蛍光の収束専用である、図 3 0 の (b) の光学系の扇形ホログラフィック（格子）レンズの概略図である。

【図 3 3】（左）488 nm 駆動波長（右）532 nm 蛍光波長での図 3 2 の扇形格子の焦点面点像分布関数の概略図である。

【図 3 4】（左）サブ分解可能蛍光の共焦点応答と、（右）共焦点応答の二乗平方根とを含む、488 nm 駆動ピーク波長及び 532 nm 蛍光ピーク波長を有する図 3 2 の扇形格子の焦点面共焦点応答の概略図である。

【図 3 5】本発明の実施形態による能動的な位置合わせ装置の概略図である。

【図 3 6】本発明の実施形態による表面粗さ品質評価装置の概略図である。

【図 3 7】本発明の実施形態による 0.3NA の円半径の関数としての円内エネルギーの概略図である。

【図 3 8】RMS レンズ表面粗さの関数としての図 3 6 の品質評価装置でのピンホール透過電力のピーク割合の概略図である。

【図 3 9】励起波長及び蛍光波長の両方で同じ公称焦点で収差仕様がいかに満たされなければならないかをそれぞれ示す、許容可能な収差仕様及び非許容可能な収差仕様の概略図である。

10

20

30

40

50

【図 40】本明細書で利用される N A のピーターマン I I ( P e t e r m a n n I I ) 定義の調整の概略図である。

【図 41】様々なスポット分離での正規化横方向変位に対して正規化強度をプロットすることにより 2 つのガウススポットの分解可能性を示すプロットである。

【発明を実施するための形態】

【0043】

本発明の第 1 の群の実施形態によれば、450nm ~ 850nm 波長の幅広化可視光スペクトル内の広範囲の駆動 / 蛍光波長対に適する光学系が提供され、この光学系は、( i ) 2 つの異なるガラスのレンズ群と、( i i ) それらの間の球形界面と、( i i i ) レンズ群の遠位面又は出力面上の非球面とを備える。

10

【0044】

図 2 の ( a ) 及び ( b ) は、この第 1 の群の実施形態による光学系 10 の概略図である。静止した光学系 10 を示す図 2 の ( a ) を参照すると、光学系 10 は、スキャン光ファイバ 12 と、光ファイバ 12 の遠位先端部 16 に結合されたレンズ群 14 とを含む。

この実施形態では、光ファイバ 12 は、直径 125  $\mu\text{m}$  を有するシングルモード 450nm シリカ光ファイバの形態である。

レンズ群 14 は一般に、直径 250  $\mu\text{m}$  及び長さ 2.49mm を有する円柱形である。レンズ群 14 の近位 1.79mm は、基板として機能し、N - S F 66 ガラスを含む。一方、レンズ群 14 の遠位又は前方 0.7mm は、L - L A M 60 ガラス (更に詳細に後述する) の非球面レンズ 18 を含む。レンズ群 14 は 2 つの異なるガラスを含み、この例では、基板は N - S F 66 ガラスを含む。一方、非球面レンズ 18 は L - L A M 60 ガラスを含む。レンズ群 14 の 2 つの構成要素の界面は、非球面であり、非球面レンズ 18 の前面又は遠位面は非球面である。

20

【0045】

カラー 20 が、レンズ群 14 の近位又は後方端部に設けられて、レンズ群 14 及び光ファイバ 12 をしっかりと接続する。カラー 20 は一般に、接着剤のメニスカスを含むが、この機能の実行に適し、光学系 10 の意図される用途に対応する任意の他の材料を含み得る。代替的には、カラー 20 はレンズ群 14 と一体であり得る。

【0046】

スキャナ 12 は、内部に光ファイバ 12 が保持される、米国特許第 7,920,312 号明細書 (参照により本明細書に組み込まれる) の図 2 の ( a ) に示されるタイプ等のカンチレバーベアリングの形態のマウント 22 及びマウント 22 とレンズ群 14 との間で光ファイバ 12 に取り付けられる、スキャナの駆動に使用される磁石 24 も含む。

30

この実施形態では、磁石 24 はサマリウムコバルト磁石であり、正方形断面 700  $\mu\text{m}$   $\times$  700  $\mu\text{m}$  及び公称平均密度 7083  $\text{kg} \cdot \text{m}^{-3}$  を有して、光ファイバ 12 を収容するために切り込まれたボア又はスロットを説明する。

【0047】

使用に当たり、光学系 10 は一般に、例えば、望ましくは光学窓を含む内視鏡ヘッド内に収容される。この実施形態では、この光学窓は楕円体の窓又はカバースリップ 26 の形態であり、非球面レンズ 18 の移動に適応するとともに、楕円体であることで、楕円体ではない場合には窓によって導入されるおそれがある光学歪みを低減し、それにより、スキャン表面曲率及び / 又はスキャナ開口数が高い場合、全体視野にわたって光学性能を維持する。この実施形態及び後述される他の実施形態では、窓 26 は N - B K 7 のものであり、N - B K 7 は良好な生体適合性も有する。

40

【0048】

図 2 の ( b ) は、使用中の光学系 10 を示し、光学系 10 が第 1 の倍音振動モードで利用される場合、非球面レンズ 18 が 0.5mm 振幅スキャンの一端にあるときの構成要素の湾曲又は変位を示す。

そのようなスキャン移動を達成するために、磁石 24 は、0.15mm の左右並進移動 (回転なし) を実行するように駆動される。このモードの共振周波数は 1617 Hz であ

50

る。適する駆動機構が米国特許第 7, 920, 312 号明細書に開示されており、この機構は、磁石 24 の上及び下に配置される一対の Y 駆動コイル（非共振線形 Y スキャンを実行するために：米国特許第 7, 920, 312 号明細書の図 3 のコイル 54 a 及び 54 b 参照）と、磁石 24 の片側に配置される一対の X 駆動コイル（共振正弦波 X スキャンを実行するために：米国特許第 7, 920, 312 号明細書の図 3 のコイル 56 a 及び 56 b 参照）とを備える。

#### 【0049】

光学系 10 がラスタスキャン像を構築する場合、視野の約 70 % が使用されることが予期され、残りは正弦波スキャンの進む - 戻る部分であり、したがって、方向を切り換えるためのレンズ先端部の減速に起因して酷く歪む）。光学系 10 は、約 700  $\mu\text{m}$   $\times$  700  $\mu\text{m}$  の視野を有する。

10

#### 【0050】

この例のスキャン表面曲率は高く、高速共振 X スキャンの曲率半径は 2.6 mm である。直交方向又は Y（非共振低速スキャン）方向での主曲率は 8.2 mm である。そうであっても、この高曲率で、スキャン表面は 700  $\mu\text{m}$   $\times$  700  $\mu\text{m}$  の視野全体にわたり 24  $\mu\text{m}$  しか平坦からずれない。本発明の他の実施形態により、より低い周波数のより長いシステムも、それに対応してより長い曲率半径で可能である。

#### 【0051】

図 3 は、レンズ群 14 及び光ファイバ 12 への結合（しかし、簡単にするためにカラー 20 を省いている）のより詳細な概略図である。上述したように、レンズ群 14 は、N-SF66 ガラスの近位基板 30 と、L-LAM60 ガラスの遠位非球面レンズ 18 とを備え、これらは両方とも静止光軸 32 を有する。レンズ群 14 は、波長範囲 450 nm ~ 850 nm での撮像に適応する。図 4 は、非球面の定義の図表現である。

20

#### 【0052】

代替の実施形態では、光学系 10 は、蛍光スキャナとしての使用に適応し、間隔の狭い駆動 / 蛍光波長対（典型的には 50 nm 以下の間隔）に適応する。この代替の実施形態では、レンズ群 14 は、1 つのみのタイプのガラスを含み、色シフト補正デバイスは省かれ、代わりに、色シフト性能は、ごく少量のガラスを利用して、後述するストレール比積目標の到達の阻止に十分に分散させるのに十分な飛行時間を透過光に与えないことによって達成される。

30

#### 【0053】

非球面レンズ 18 の非球形前面 34 は、公称的に軸対称であり（すなわち、光軸の回りで回転対称を有する）、標準機能形態

#### 【数 3】

$$z = \frac{r_a}{r_a - \sqrt{r_a^2 - r^2}} + A_2 r^2 + A_4 r^4 + A_6 r^6 + A_8 r^8 \quad \text{式 3}$$

によって指定される。式中、 $z$ （図 4 参照）は、光軸からの直交距離  $r$  の関数として、頂点 V（すなわち、表面が光軸と交わる場所）を通る光軸に直交する平面に相対して測定される表面の「たるみ」である。図 4 の例では、 $z$  は負である。（問題となっている点での表面が頂点 V の右側にある場合、 $z$  は正である）。

40

#### 【0054】

様々な実施形態（図 2 ~ 図 3 の実施形態を含む）のパラメータを表 1 に提示する。これらの例は、異なるタスクに向けて設計されており、異なる程度の構築の難しさが予見される。例は網羅的ではなく、平面又は球面界面で交わる非球面レンズ及び 1 つの基板を用いて現実的に達成し得るもののサンプルである。他の実施形態では、図 2 ~ 図 3 に示される等、非球面遠位面と組み合わせて球面又は非球面界面を有する異なるガラスの幾つかの基板を使用することにより、より高度の補正を得ることができるが、これらの利得は小さいと思われる。

#### 【0055】

50

488nm波長の市販のシングルモードファイバが、各例の主開口数の計算に仮定される。このファイバはビーターマンIIモードフィールド直径 $3.4\mu\text{m}$ と、ビーターマンII出力開口数0.095を有する(そのマルチモード「材料」開口数は0.12である と示されるにも関わらず)。

【0056】

表1に詳述される例示的なレンズは、より高い開口数の専用ファイバが利用可能であり、望まれる場合、そのようなファイバに対応するように設計される。

したがって、例えば、第1のシステム(「非補正0.40/0.26NA」)は、現在のSM450ファイバを用いて0.26NAを達成するが、行「 $\lambda_D$ でのファイバ出力ビーターマンIIモードフィールド直径」中の2つの数字0.095(0.15)により示されるように、最高で0.15NAまでの入力場を補正するように設計される。

この後者の開口数が、専用ファイバを用いて(例えば、「ホーリーファイバ」技術において)達成される場合、この設計の列の下に列挙されたストレール比と同等のストレール比を有する0.4NAという括弧付き開口数を予見することができる。

同様に、設計「ユニバーサル0.50/0.33NA」は、現在のシングルモードファイバを用いて0.50NAを達成するが、その設計の列の下に列挙されたストレール比と同じストレール比を達成しながら、出力開口数が0.50である場合、設計それ自体は最高で0.15までの入力開口数に対応することができる。

【0057】

【表 1】

## 屈折スキャナのパラメータ及び光学性能

| パラメータ名                                                                                                                                            | 記号<br>(図3参照)                           | 非補正           |               | ユニバーサル<br>0.50/0.33 NA |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|---------------|---------------|------------------------|
|                                                                                                                                                   |                                        | 0.40/0.26NA   | 0.47/0.30 NA  |                        |
| 基板厚                                                                                                                                               | $t_s(\text{mm})$                       | 1.795882      | 1.611574      | 2.091975               |
| 基板材料                                                                                                                                              | $M_s$                                  | N-SF66        | S-NPH2        | S-NPH2                 |
| 基板界面半径<br>(図3では負で示される)                                                                                                                            | $r_i(\text{mm})$                       | $\infty$ (平坦) | $\infty$ (平坦) | +0.446065              |
| 非球面レンズ厚                                                                                                                                           | $t_a(\text{mm})$                       | 0.7           | 0.688937      | 0.727895               |
| 非球面レンズ材料                                                                                                                                          | $M_A$                                  | L-AM60        | L-LAM60       | L-LAM60                |
| 非球面レンズ半径                                                                                                                                          | $r_a(\text{mm})$                       | -8.720051     | -0.259212     | +0.354615              |
| 非球面二次係数                                                                                                                                           | $A_2(\text{mm}^{-1})$                  | -1.856099     | -0.425953     | -3.403506              |
| 非球面レンズ四次係数                                                                                                                                        | $A_4(\text{mm}^{-3})$                  | +6.188813     | +21.317379    | +3.176098              |
| 非球面レンズ六次係数                                                                                                                                        | $A_6(\text{mm}^{-5})$                  | -37.742987    | -162.135748   | -46.765445             |
| 非球面レンズ八次係数                                                                                                                                        | $A_8(\text{mm}^{-7})$                  | 0             | +3157.445438  | 0                      |
| レンズ-窓静止時間隙                                                                                                                                        | $t_{cl}(\text{mm})$                    | 0.2           | 0.2           | 0.2                    |
| 窓厚                                                                                                                                                | $t_c(\text{mm})$                       | 0.3           | 0.2           | 0.3                    |
| 公称撮像深度                                                                                                                                            | $d(\text{mm})$                         | 0.099         | 0.05          | 0.1                    |
| 楕円体窓主曲率半径                                                                                                                                         | $r_1, r_2(\text{mm})$                  | 2.83, 8.44    | 2.76, 8.19    | 2.69, 9.08             |
| システム駆動波長                                                                                                                                          | $\lambda_D(\text{nm})$                 | 488           | 488           | > 450                  |
| システム蛍光波長                                                                                                                                          | $\lambda_F(\text{nm})$                 | 532           | 532           | < 850                  |
| $\lambda_D$ でのファイバ出力<br>ピーターマン I I モード<br>フィールド直径                                                                                                 | $dp_2(\mu\text{m})$                    | 3.4 (2.2)     | 3.4 (2.2)     | 3.4 (2.2)              |
| $\lambda_D$ でのファイバ出力<br>ピーターマン I I 開口数                                                                                                            | $\eta_{P2}$                            | 0.095(0.15)   | 0.095 (0.15)  | 0.095 (0.15)           |
| スキャンレンズ直径                                                                                                                                         | $D(\text{mm})$                         | 0.5           | 0.5           | 0.6                    |
| システム出力開口数<br>(ピーターマン I I)                                                                                                                         | $\eta_{OUT}$                           | 0.26 (0.40)   | 0.30 (0.47)   | 0.33 (0.50)            |
| ピーターマン I I システム<br>側方分解能                                                                                                                          | $\Delta x_{FWHM}$<br>( $\mu\text{m}$ ) | 0.76          | 0.66          | 0.63                   |
| システム軸方向分解能<br>(FWHM)                                                                                                                              | $\Delta z_{FWHM}$<br>( $\mu\text{m}$ ) | 9.6           | 7.25          | 7.0                    |
| $\lambda_D$ でのストレール比                                                                                                                              | $S_D$                                  | 0.98 (0.93)   | 0.97 (0.89)   | 0.96 (0.96)            |
| $\lambda_F$ でのストレール比                                                                                                                              | $S_F$                                  | 0.96 (0.92)   | 0.97 (0.84)   | 0.96 (0.96)            |
| 口径食損失(1パス)1                                                                                                                                       | $L_V(\text{dB})$                       | 0.7           | 0.65          | 0.9                    |
| 反射損失(1パス)2                                                                                                                                        | $L_R(\text{dB})$                       | 0.4           | 0.35          | 0.4                    |
| 光子数(蛍光共焦点<br>顕微鏡法)3                                                                                                                               | $N$                                    | 1400          | 2350          | 3400                   |
| 1488nm波長において：例えば、FITC(フルオレセイン)を用いる<br>蛍光-光子顕微鏡法での完全往復損失は、この値の概ね2倍である                                                                              |                                        |               |               |                        |
| 2488nm波長において：例えば、FITC(フルオレセイン)を用いる<br>蛍光-光子顕微鏡法での完全往復損失は、この値の概ね2倍である                                                                              |                                        |               |               |                        |
| 30.095NA SM450光ファイバでの100 $\mu\text{W}$ の488nm駆動光及び<br>300ns滞留(すなわち、光子収集)時間を用いて、 $10^5$ フルオレセインイオンを含む<br>サブ分解可能フルオロフォアの一光子蛍光顕微鏡法撮像によって収集される戻り光子の総数 |                                        |               |               |                        |

スキャナ性能は、表 1 の理論的性能パラメータによって評価される。ストレール比が波長でのピークストレール比ではなく、むしろ、以下に定義されるストレール比、すなわち、駆動波長及び蛍光波長での 2 つのストレール比の積を最大化する点として定義される焦点でのストレール比であることに留意されたい。

【 0 0 5 9 】

表 2 は、表 1 のスキャナの機械的性能パラメータを提示する。

スキャナの機械的性能は、スキャン磁石が純粋な左右並進移動を受け、第 1 の倍音共振で回転しないように、カンチレバーベアリングとスキャン磁石の最も近い縁部との間のファイバの長さ  $l_c$  (図 2 の (a) 及び (b) 参照) を調整することによって設定された。

図 5 に概略的に示される「データム」システム 50 の対応する性能パラメータが最後の列に与えられている。これらのパラメータは、スキャンレンズなしのむき出しのファイバに関連し、表 1 のその他のスキャナのパラメータを達成する難しさの凡の目安を与える。

例えば、行「低速スキャン方向での駆動力振幅」は、「ユニバーサル 0.50 / 0.33 NA」レンズ群をスキャンするシステムが、データムシステムの  $485 / 200 = 2.4$  倍強い低速スキャン駆動力を必要とすることを示す。

遠位レンズ群を省くことを別として、データムシステム 50 は図 2 の (a) 及び (b) の光学系 10 と同様であり、直径  $125 \mu\text{m}$  を有するシングルモード  $450 \text{ nm}$  シリカ光ファイバの形態の光ファイバ 52 と、光ファイバ 52 が内部に保持されるカンチレバーベアリングの形態のマウント 54 と、マウント 22 の間で光ファイバ 52 に取り付けられる、光ファイバ 52 の駆動に使用するための磁石 56 とを有する。磁石 56 はサマリウムコバルト磁石であり、正方形断面  $550 \mu\text{m} \times 550 \mu\text{m}$  を有する。

【 0 0 6 0 】

【表 2】

1mm振幅スキャンでのスキャンシステムの機械的性能パラメータ

| 機械的性能パラメータ              | 記号<br>(図2A、図2B、<br>及び図3)            | 非補正         |              | ユニバーサル<br>0.50/0.33 NA | データム   |
|-------------------------|-------------------------------------|-------------|--------------|------------------------|--------|
|                         |                                     | 0.40/0.26NA | 0.47/0.30 NA |                        |        |
| 主曲率半径内部の楕円体窓            | $r_1, r_2(\text{mm})$               | 2.83, 8.44  | 2.76, 8.19   | 2.69, 9.08             | なし     |
| ベアリングから磁石までの<br>ファイバスパン | $l_c(\text{mm})$                    | 2.5         | 2.4          | 3.0                    | なし     |
| 高速スキャン共振周波数             | $f_{\text{res}}(\text{kHz})$        | 1.617       | 1.753        | 1.267                  | 0.8734 |
| 高速スキャン方向での<br>駆動力振幅     | $f_{\text{fast}}(\mu\text{m})$      | 452         | 528          | 295                    | 161    |
| 高速スキャン方向での<br>横方向磁石変位振幅 | $\sigma_{\text{fast}}(\mu\text{m})$ | 290         | 270          | 400                    | 97     |
| 低速スキャン方向での<br>駆動力振幅     | $f_{\text{slow}}(\text{mN})$        | 15.9        | 17.5         | 11.2                   | 5.85   |
| 低速スキャン方向での<br>横方向磁石変位振幅 | $\sigma_{\text{slow}}(\mu\text{m})$ | 485         | 495          | 485                    | 200    |

【実施例】

【 0 0 6 1 】

例 1：色非補正 0.26 NA システム「非補正 0.40 / 0.26 NA」

図 6 は、窓又はカバースリップ 68 と、組織検体 69 と、導光管からの 0.095 NA 入力の場合の光線とを有して示される、光学系 10 等のスキャナでの使用に適するレンズ群 60 の概略図である。

この設計は、焦点が検体 69 内の 50  $\mu\text{m}$  又は 99  $\mu\text{m}$  深さである（表 1 の「公称撮像深度」参照）と仮定する。

レンズ群 60 は、0.26 NA 非補正システムを構成し、フルオロフォアとして FITC を用いる FITC（フルオレセインイソチオシアネート）一光子蛍光共焦点撮像に適し、したがって、駆動波長は 488 nm であり、蛍光は、蛍光ピーク波長 532 nm の概ね 520 nm から 550 nm まで広がる帯で戻る。

光学性能は、図 1 に示されるタイプのバルク光学系よりもわずかに良好であるように設計される。

レンズ群 60 は、Schott（商標）N-SF66 の基板 62 と、Ohara（商標）L-LAM60 の非球面レンズ 64 とを有し、基板 62 と非球面レンズ 64 は平坦界面 66 において交わる。基板 62 は、平坦界面 66 に部分的な色補正性を持たせ、非球面レンズ 64 は（後述するように）、用途での最小正味分散ガラスに近い。

【0062】

例 2：色非補正 0.30 NA システム「非補正 0.47 / 0.30 NA」

図 7 は、窓又はカバースリップ 78 と、組織検体 79 とを有して示されるレンズ群 70 の概略図である。

この例も、光学系 10 等のスキャナでの使用に適し、FITC 一光子蛍光共焦点撮像に適するが、図 1 のバルク光学系よりもはるかに良好な光学性能を有する。長さがより短く、倍率がより高いことにより、製造不完全性（後述）の影響をわずかにより受けやすい。

レンズ群 70 は、Ohara の S-NPH2 の基板 72 と、Schott の L-LAM60 の非球面レンズ 74 とを備え、Ohara の S-NPH2 の基板 72 は、より高い開口数でわずかに良好な部分色補正をもたらす。

【0063】

この開口数は、この種の非補正システムを用いて得る努力をする価値がある概ね最高の開口数である。

その理由は、駆動波長及び蛍光波長での軸方向応答（すなわち、一定軸方向位置の所与の平面での、その平面の軸方向位置の関数としての収束光の最大強度）が、大まかなサイズの示される 2 つの非補正システムのレンズ群の場合、約 5  $\mu\text{m}$  のみ互いから軸方向にシフトしたピークを有するためである。

このシフトは、設計（請求項 0 に記載の実施形態に限定される場合）及び開口数から概ね独立している。この設計は原理上、補正を必要としない。

長く薄い要素を破損することなく一体的に機械加工することが非常に困難であるため、レンズ群 70 は生産のみを理由として 2 ピース（すなわち、基板 72 及び非球面レンズ 74）である。したがって、レンズ群 70 は、この例では、2 ピースで製造された上で、ともに接着される。

しかし、製造の便宜を図るために、2 ピースのガラスを使用すべきであることを考えると、2 つのタイプの同様のガラスを利用して、平坦界面 76 から少量の補正を得ることが可能になる。しかし、このデバイスと、1 つのガラスで作られるデバイス（1 つのガラスの二ピースであろうと）との性能差は非常に小さい。したがって、この例は「非補正」として説明され、小さな補正は重要ではなく、後述するいわゆる「補正」設計（例えば、例 3 参照）の補正と比較して小さい。

【0064】

低開口数では、軸方向応答の広い軸方向拡散は、シフト、ひいては駆動ストレール比と蛍光ストレール比との最大積が、最大ストレール比の積とそれほど変わらないにもかかわらず、駆動応答及び周波数応答が略全体的に重なることを意味する。

10

20

30

40

50

しかし、開口数が上がるにつれて、2つの軸方向応答でのシフト及びピークの程度もより明確に解像されることになり、各波長の最大ストレール比が非常に高いにも関わらず、最大ストレール積は1よりもはるかに低い。

要するに、開口数の増大に伴って軸方向色シフトの程度が大きくなり、したがって、開口数増大の恩恵を受けるためには、色補正が必要になる。

【0065】

例3：完全色補正0.33NAシステム「ユニバーサル0.50/0.33NA」

図8は、窓又はカバースリップ88と、組織検体89とを有して示されるレンズ群80の概略図である。この例も、光学系10等のスキャナでの使用に適し、OharaのS-NPH2の基板82と、非球面レンズ84 OharaのL-LAM60とを備え、これらは球面界面86において交わる。レンズ群80は、一方では球面界面86からの屈折力と、非球面レンズ84のOhara L-LAM60ガラスとレンズ群80の遠位先端部での自由空間との間の非球面界面87からの屈折力の逆の波長変動により、450nm~850nmの波長での光をマイクロメートル以内で基本的に同じ焦点に送るように構成される。

10

【0066】

その結果、レンズ群80は、様々なマルチチャネルー光子又は二光子蛍光/反射共焦点顕微鏡法又は内視鏡システムに使用することができる。

450nm~850nmの帯内の任意の多くの駆動波長が使用可能であり、これらは共通焦点に運ばれる。共通焦点はまた、帯内の任意の蛍光/反射でレンズ群80を通して光ファイバ(図2~図3の光ファイバ12参照)に再び結合する確率が最大の点である。

20

セクション0での幾らかより詳細な分析が、これらの文章を裏付けし、請求項0のスキャン完全色補正レンズ群がいかに広く適用可能かを示す。

書いている時点(2012年)で利用可能な共焦点又は二光子システムは、特にこれらのシステムで予見される非常に広い全体視野(最高で1mm×1mm)にわたり、これら全ての機能を有するものはない。

【0067】

より一般的には、大半の用途で非球面レンズ14に好ましい材料は、アップベ(Abbe)チャートの中央に見出される。

低屈折率低分散材料、いわゆる「クラウンガラス」(例えば、N-FK51A)は、所与の屈折率に対して非常に重度の非球面を必要とし、それにより、材料は分散性がないが、表面それ自体が分散性を有するようになる。

30

アップベチャートの反対側では、高屈折率高分散材料、いわゆる「フリントガラス」(例えば、N-SF66)は、高い分散性を有するが、同じ屈折率を得るために、比較的軽度の非球面のみを必要とする。

L-LAM60等のアップベチャートの中央は、最良の歩み寄りであり、非球面は軽度であり、材料自体は、N-SF66又はS-NPH2のような高屈折率材料よりも分散性が低い。

【0068】

この原理の例外は、非常に低い分散性(概ねN-BK7の分散性)及び屈折率2.4を有するダイヤモンドである。これは、適する機械加工方法が良質の非球面の製造に使用される場合、非補正システムに最適な材料であり得る。

40

機械加工方法、例えば、化学蒸着(CVD)成長ダイヤモンド非球面レンズの電子ビーム旋盤加工がより実行可能になる場合、ダイヤモンドは、将来、本発明の実施形態で使用される主要材料であることが予見される。

【0069】

幾つかの実施形態では、スキャナに、3つ以上の光学要素を含むレンズ群が提供される(開口数が非常に高いデバイスで使用される等)。

しかし、図2~図3のレンズ群14の2要素構成では、最高で約0.6の開口数まで、光ファイバ12の出力での励起光を楕円体窓26外部の高分解能(狭い点像分布関数)点

50

に高い波面収差補正で収束させるとともに、同じ点（及び蛍光波長点像分布関数によって画定される近傍）からの蛍光及び／又は反射光を蛍光波長での光ファイバ１２の出力に再び、これもまた高い波面収差補正で伝達することが可能である。

この構成は、以下の特別なジオメトリ特性及び製造特性も有する：

i) 潜在的な製造不完全性は、レンズ群１４の２つの要素の位置合わせずれであり、これは、非球面要素１８に相対する基板３０間の界面が球面であり、したがって、補償オフセットにより基板３０への光ファイバ１２の取り付け点を横方向にシフトすることによる能動的な位置合わせで略全体的に相殺することができることにより、非球面要素１８に相対する基板３０の純粋な回転（例えば、角度 $\delta\theta$ による）に低減され、

ii) 別の潜在的な製造不完全性は、球面（基板３０と非球面要素１８との界面を構成する）の偏心であるが、この影響も、基板３０に対する光ファイバ１２の取り付け点の補償横方向オフセットによって相殺することができ、

iii) 長く薄いレンズは、高い砕けリスクなしでは、ＣＮＣ（コンピュータ数値制御）レンズ構築ロボットにより容易に操作し機械加工されず、したがって、１要素設計であっても、同じ材料の間に平坦界面を有する２部分から最良に作られる。界面の両側に異なる材料を利用して、部分的色補正を提供することにより、製造制約を利用し得る。

【００７０】

これらの特性のうちのこれらの第１は、図９を参照することによって更に説明される。図９は、レンズ群９０（図２～図３のレンズ群１４と同等）の概略図であるが、基板３０と非球面レンズ１８とが位置合わせずれを有する。位置合わせずれの影響は、オフセット $\delta x$ のみファイバ取り付け点を横方向にシフトさせることによる能動的な位置合わせ中に略全体的に相殺することができる。

図９に示されるように、光ファイバ１２が補償位置にある状態では、光ファイバ１２から出た光円錐は、完全に位置合わせされたシステムと略同じ媒質を通して非球面レンズ１８に伝搬する。

図９のシステムと完全に位置合わせされたダブレットとの唯一の光学差は、補償後に残る基板３０の有効厚の小さな変化 $\delta z$ であり、図３の記号では、この軸方向変位は、

【数４】

$$\delta z = (t_s + r_i) \frac{\sin^2 \delta \theta}{\cos \delta \theta} \approx (t_s + r_i) \delta \theta^2 \quad \text{式4}$$

である。

【００７１】

$t_s + r_i = 1.0 \text{ mm}$ 及び $1^\circ$ の位置合わせずれを有する長いデバイスの場合、上記誤差は約 $3 \mu\text{m}$ である。したがって、誤差は、能動的な位置合わせにより、この実施形態による設計が大方影響を受けない小さな要素厚誤差に変わる。

そのようなデバイスの任意の性能を酷く損なうには、厚さ誤差が $20 \mu\text{m}$ のオーダーでなければならないと推定される。界面が平面界面（半径 $=\infty$ ）である場合、レンズ群の要素間の任意の横方向位置合わせずれは、光ファイバの補正横方向オフセットによって補償することができる。

【００７２】

別の製造不完全性は、球面の偏心である。

偏心は、球面の中心と遠位非球面の光軸（すなわち、回転対称軸）との横方向オフセットとして説明し得る。この偏心は、ファイバの先端位置の光軸からの横方向オフセットと同じ種類の収差、すなわち、三次コマを生じさせる。したがって、光ファイバ先端部の意図的な横方向オフセットを使用して、球面の偏心から生じる三次収差を相殺することができる。

この相殺又は「補償」方式は光学性能を回復させることが分かっている。すなわち、上述した不完全性を有するが、光ファイバ先端位置の能動的な位置合わせによって補償されたシステムは、そのような不完全性がない理想的なシステムと略同じ光学性能（数百分の

10

20

30

40

50

1 デシベル以内で)を有する。

【0073】

したがって、図2の(a)及び(b)等の本発明による2レンズ要素を有する実施形態の2要素構成での能動的な位置合わせにより、主な製造不完全性の影響が相殺可能なことを見て取ることができる。

【0074】

不完全性の他の潜在的な原因はレンズ要素厚誤差であり、本発明の実施形態によるレンズ要素厚誤差の影響の受けやすさははるかに低い。

【0075】

#### 製造不完全性への耐性

450nm~850nmの幅広化可視光スペクトル内の励起/蛍光波長と併用するように構成される、球面界面を間に有するレンズ群内の2つの異なるガラスと、非球面遠位とを有する本発明の実施形態を通る磁場伝搬をシミュレートして、生じ得る性能と、製造不完全性の予見可能な原因への耐性とを特定した。

図10は、ピーク光子数とファイバオフセット(μm)との関係として表される、基板30の近位面上の設計公称中心位置からのファイバオフセット(光軸に直交)の関数としての、光学系10(及びその変形)を備える一光子共焦点顕微鏡によって収集される蛍光のプロットである。

顕微鏡は、システムの焦点に配置された1000個のナトリウムフルオレセインフルオロフォアを含むサブ分解可能物体を撮像する場合、表1に付与される特徴を有し、システムは、100μW、488nm光源によって駆動され、ピクセル滞留時間300nsを有する。

【0076】

全ての計算は、球面波電磁場シミュレーション方法を用いて行われた。(「ユニバーサル080 057」と記されたシステムについて以下に説明する)。

【0077】

図11及び図12は、側方分解能及び軸方向分解能のそれぞれの対応するプロットである。

【0078】

図10等の性能低下のこれらの曲線は、本発明による能動的な位置合わせ方法を使用して、ファイバ及び球面界面の両方の位置合わせずれの影響を一緒に研究することにより、そのような製造不完全性を補償するのに十分に正確にファイバを位置決めすることができることを示す。

【0079】

図13は、μm単位での球面界面の偏心の関数として色補正システムによって収集された光子数によって測定された性能低下のプロットである。概ね4/40'のISO10110-6仕様に等しい5μmまでの偏心の場合(界面半径は約0.4mmであり、したがって、5μm偏心は、5μm/0.4mm=0.0125rad=40分の表面傾斜に等しい)、性能低下が軽いことが見られる。

図14は、10μmの球面界面偏心によって損なわれる「不完全」システムのファイバ横方向位置の関数としての光子数と一緒に図10の光子数曲線(その図の左に向けて)を再現する。例えば、システムが10μmの球面界面の偏心(ISO10110-6 4/1°20')を受ける場合、ファイバを概ね7.5μm±2.0μmずらすことにより、完全に近い性能が回復されることが図14から見られる。

【0080】

この実施形態による色補正の有効性の指示として、システム「ユニバーサル050 033」の「完全」版によって達成される色補正は、図15に示され、図16によってまとめられる。図16は、システムの理想的なバージョンと、適切なファイバ位置シフトによって補正された後の5μm及び10μmの球面界面横方向オフセットを有するバージョンとの焦点のシフトを示す。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 8 1 】

システムが、球面界面（基板と非球面レンズとの）の不完全な位置決めによって損なわれる場合、間隔の狭い蛍光波長及び駆動波長を用いて（例えば、488nm駆動波長及び532nm蛍光ピーク）一光子撮像が行われているとき、ファイバ位置の補償シフトにより、完全に近い光学性能を回復可能なことが既に示されている。

しかし、そうして補償されたシステムは、非球面に相対する逆にオフセットされたファイバ及び球面界面により、もはや軸対称ではない（すなわち、光軸を中心とした回転対称性をもはや有さない）。

したがって、そのような「補償済み」システムは、側方色シフト及び軸方向色シフトも受ける。

10

## 【 0 0 8 2 】

図17は、5μm及び10μmのそれぞれの球面界面偏心（ISO10110-6 4/40'及び4/1°20'にそれぞれ等しい）に適切なファイバ位置オフセットにより補償された場合の「ユニバーサル050 033」システムの蛍光波長の関数としてのmm単位での駆動場焦点に相対する蛍光焦点の横方向（側方）シフトを示す。理想的なシステムは、軸対称であり、側方色シフトを有さない。同じプロットは、理論上の横方向共焦点分解能も示し、

## 【数5】

$$\Delta x = \frac{2}{\pi NA} \frac{\lambda_d \lambda_f}{\sqrt{\lambda_d^2 + \lambda_f^2}} \quad \text{式5}$$

20

式中、 $\lambda_d$ は駆動又は励起波長であり、 $\lambda_f$ は蛍光ピーク波長である。式5は、明視野非アポダイズ系のエアリー円盤側方分解能式に類似する共焦点系である（ここで、 $\omega_{1,1}$ 、 $\omega_{3,1}$ は次数1の第1種ベッセル関数のファーストゼロである）。

## 【数6】

$$\Delta x = \frac{\omega_{1,1} \lambda}{2 \pi NA} \approx 0.61 \frac{\lambda}{NA} \quad \text{式6}$$

半値全幅分解能は、式5によって与えられる値の

30

## 【数7】

$$\sqrt{\log_e 2} \approx 0.833$$

倍である。

## 【 0 0 8 3 】

図18は、理想的な（すなわち、偏心、オフセット、又は他の製造不完全性がない）システム及び補償されたシステムの周波数範囲450nm～850nm内の「ユニバーサル050 033」システムの収差損失のプロットであり、補償後の色補正の有効性を示す。

図17は、球面界面の5μm及び10μm偏心を有する補償済みシステムの横方向色シフトが共焦点分解能よりもはるかに低いことを示し、したがって、不完全性に起因する収差損失（図18にプロットされるように）は、5μm偏心システムの場合には「完全」な場合よりも0.22dB大きいだけであり、10μmシステムの場合の損失増大は1dB未満である。

40

同様に、偏心システムの波長の関数としての側方分解能のプロットは、理論値と略同じであり、これは図19に示され、図19は、理想的なシステム及び補償済みシステムの波長範囲450nm～850nmでの「ユニバーサル050 033」システムの横方向分解能のプロットである。

## 【 0 0 8 4 】

したがって、レンズ群内に2つの異なるガラスと、2つの異なるガラス間の球面界面と

50

、非球面遠位面とを有するそのようなシステムを使用して、拡張帯 450 nm ~ 850 nm 内の駆動波長及び蛍光波長の任意の数の対を用いる一光子共焦点撮像を実行することができる。それでもなお、全ての撮像波長を基本的に同じ焦点にすることを見て取ることができる。これにより、その波長帯内の任意の数の対での真のマルチチャンネル一光子共焦点撮像が可能になる。

#### 【0085】

これらのシステムは、異なるレベルの有効性を有する二光子及び多光子撮像に使用することもできる。そのような撮像システムの成功は、100 fs 以下まで下がる幅の非常に狭いパルスの放射に依存する。

レンズ系は、補正されない場合、パルス幅を損なうおそれがある。

10

レンズ系は、2つの成分にパルス拡散を導入する。

第1の成分は、不可避の材料分散であり、周波数への依存性は平滑であり、周波数への四次依存性によって良好に近似される。したがって、その依存性は、搬送ファイバによって導入される分散に非常によく類似し、したがって、例えば、補償格子又は分散補償ファイバによって略完全に補償することができる。

第2の成分は、「マルチパス」成分であり、非中心光線の飛行時間と、レンズ系を通る光軸に沿って伝搬する主光線との差から生じるものとして見なすことができる。不良マルチパスは、周波数に伴う急な位相変動に繋がり、格子又は分散補償ファイバによって補償することができない。

非補正レンズでは、周辺光線と主光線との飛行時間差の単純な推定値は、

20

#### 【数8】

$$|\Delta\tau| \approx \frac{NA^2 F \lambda}{2c(\lambda_F - \lambda_C) V_d} \quad \text{式7}$$

によって与えられる。式中、Fは焦点距離であり、λは中心動作波長であり、cは自由空間光速であり、λ<sub>F</sub>及びλ<sub>C</sub>はフラウンホーファーF線及びC線波長であり、V<sub>C</sub>はこれらの線から計算されるアッペ数である。

本明細書でのシステムでは、NA = 0.4の場合、この非補正式は122 fsという推定値を生成する。しかし、これらの3つのシステムの実際の補正された位相応答は、384.3 THz (619 nm ~ 1054 nmの波長及び中心波長780 nmに対応する)を

30

中心とした200 THz幅帯について計算される場合、結果は図20に示されるようなものである。

図20は、3つのシステムの全体システムの位相応答及び各システムでの中心光線のみの位相が示されている。3つのシステムは、それぞれの場合で略同じように見え、差位相、すなわち、上述した第2の「マルチパス」位相遅延は図21に示されている。

図21での微細構造は、レンズ群を通る生じ得る多くの異なるパスに沿って延びる光構成要素間の干渉と、色補正によるこれら全てのパスのわずかに不完全な等化に起因するものである。

#### 【0086】

時間依存性を有する10 fs幅光パルス(ここでは、T = 10 fs及びλ<sub>C</sub> = 780 nm)

40

#### 【数9】

$$f(t) = \text{sinc}\left(\frac{2\pi t}{T}\right) e^{-i\frac{2\pi c t}{\lambda_C} m} \quad \text{式8}$$

がシステムに入力される場合の対応する時間領域出力応答は、図22及び図23に示される。図22は、相対サイズを示すために補償済みパルスが重ねられた、材料分散が補償される前のレンズ系全体からの応答を示す。一方、図23は、マルチパスのみによるパルス幅広化を示す。

各システムの色補正がマルチパス遅延を20 fs未満に保つことが明らかであり、これ

50

は上記の非補正值  $122fs$  よりもはるかに短い。チャープ格子を用いる現在の群遅延補償は、約  $50fs$  幅のパルスを実現することができ、図 23 は、これらのシステムがこの程度の補償を妨げないように十分に補正され、補償されたシステムにより  $20fs$  以下のパルスを実現可能な場合のみ、パルス幅広化への大きな一因として示し始めることを明らかにする。

#### 【0087】

二光子撮像は多くの場合、ノイズに対する良好な信号のために非常に高い電力を必要とする。フルオレセインについての計算は、用途に応じて  $10mW \sim 5W$  の電力が慣れていることを示す。しかし、光学ガラスの非常に高い透明度（低吸収性）は、中間エアギャップなしでのスキャンファイバへのレンズ群の直接接合が、これらの高電力での熱負荷からレンズを破損しないことを意味する。Schott は、N-SF66 ガラスの概ね  $0.995mm \sim 25mm$  の透過率を示し、これは吸収係数  $0.2m^{-1}$  に対応する。

10

#### 【0088】

この吸収係数を用いて、図 24 は、 $0.1NA$  の 1 ワットビームがロッドの左側に入力される場合、直径  $0.5mm$  及び長さ  $5\mu m$  の Schott N-SF66 ロッドでの、ロッド外部に相対しての定常状態温度情報を示す。

これらの状況は、上述した「ユニバーサル 050 033」システムへの光入力に対応する。ここでは、ロッドが空中で素早くスキャンされることによる対流によってかなり効率的に冷却され、したがって、ロッドの縁部が周囲温度近くに維持されると仮定される。 $100\mu W$  未満がロッド自体によって吸収され、温度上昇は 1 ケルビン未満である。（図 24 でのピーク上昇は  $0.288K$  である）。

20

#### 【0089】

上述したシステムは、構築を容易にする単純性を有する。しかし、実際の屈折実施形態は、開口数約  $0.5$  に制限されているように見え、大きな口径食損失を伴ってのみこれらを達成する。

#### 【0090】

本発明の第 2 の群の実施形態によれば、2 つ以上の異なるガラスの第 1 のレンズ群と、それに加えて、第 1 のレンズ群の前方に配置された 1 つ又は複数の要素の第 2 のレンズ群とを備える光学系が提供され、これらの実施形態の幾つかでは、第 1 のレンズ群と第 2 のレンズ群との間にはギャップ（例えば、エアギャップ又は自由空間であり得る）がある。

30

レンズ群のこの組み合わせは、相殺分散を提供し、 $450nm \sim 850nm$  波長の広い光スペクトル内の駆動/蛍光波長対（蛍光波長及び駆動波長が同じである場合を含む）に適応する。これにより、より高い開口数が可能になるが、複雑性の増大及び製造の難しさの増大という代償がある。

#### 【0091】

最も実用的なそのような実施形態は、そのようなエアギャップ又は自由空間を含む。そのような実施形態による光学系は、図 25 において 100 で概略的に示される。

光学系 100 は、搬送光ファイバ（図示せず）から出た光をコリメートするコリメータダブリット 104 a、104 b を含む第 1 のレンズ群 102 を含む（近位端部から遠位端部に）。コリメータダブリット 140 a、104 b の後に自由空間のギャップ 106 が続き、次に、第 2 のレンズ群 108 が続く。

40

第 2 のレンズ群 108 は、低屈折率低分散ガラス（Schott N-FK51A 等）のビーム縮小又はコリメート要素 110 a と、屈折率がより高く、分散がより高いガラス（Schott N-LAK34 等）の非球面レンズ 110 b とを含む。

ビーム縮小又はコリメート要素 110 a は、コリメートビームをわずかに縮小し、低倍率ガリレオ式望遠鏡として機能する。非球面レンズ 110 b は、結果として生成されたビームを出力フォーカスに変換する。ビーム縮小又はコリメート要素 110 a は、コリメータダブリット 104 a、104 b、及び非球面レンズ 110 b の分散の影響を相殺する波長に応じて、正又は負の屈折をビームに加える。

第 2 のコリメータダブリット要素 104 b 及び第 2 のレンズ群 108 は、円筒形筐体ス

50

リーブ 1 1 2 内に配置される。カバースリップは 1 1 4 で示される。

【 0 0 9 2 】

図 2 5 の光学系 1 0 0 の光学性能を、図 2 6 のレイトレーシングプロット 1 2 0 ( コリメートビーム部分 1 2 0 及び 1 2 2 - それぞれ自由空間ギャップ 1 0 6 及び非球面レンズ 1 1 0 b 内 - が示される ) に示されるようにシミュレートした。そのシミュレーションで光学系 1 0 0 に使用した特性、特に、表面、中心厚、及び材料のデータを表 3 に提示し、その光学性能を表 4 に提示し、その機械的性能を表 5 に提示する。

【 0 0 9 3 】

【表 3】

図25及び図26のレンズ群の特徴

| 表面<br>番号 | 半径<br>(mm) | 二次非球面<br>係数(mm <sup>-1</sup> ) | 四次非球面<br>係数(mm <sup>-3</sup> ) | 六次非球面<br>係数(mm <sup>-5</sup> ) | 表面中心厚<br>(mm) | 材料          | D<br>(mm) | 説明                       |
|----------|------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|---------------|-------------|-----------|--------------------------|
| 1        | ∞          | 0.000000                       | 0.000000                       | 0.000000                       | 1.378065      | N-SF66      | 0.7       | 平坦、ファイバは<br>中心に接合される     |
| 2        | 0.337850   | 0.000000                       | 0.000000                       | 0.000000                       | 0.804024      | N-FK51A     | 0.5       | 表面内部の<br>ファイバコリメータ       |
| 3        | -3.588523  | -0.857541                      | 5.923243                       | 23.075341                      | 0.120865      | 自由空間        | 0.5       | ファイバコリメータ<br>出力非球面       |
| 4        | ∞          | 0.000000                       | 0.000000                       | 0.000000                       | 0.000000      | 自由空間        | 0.5       | 開口絞り                     |
| 5        | 1.069905   | 0.000000                       | 0.000000                       | 0.000000                       | 0.782923      | N-FK51A     | 0.5       | ガリレオ式望遠鏡入力<br>(コリメートビーム) |
| 6        | -0.333333  | 0.000000                       | 0.000000                       | 0.000000                       | 0.716058      | N-LAK34     | 0.5       | ガリレオ式望遠鏡出力<br>(コリメートビーム) |
| 7        | -0.833702  | -2.181091                      | 34.697849                      | -335.167203                    | 0.198088      | 自由空間        | 0.4       | 最終収束表面                   |
| 8        | ∞          | 0.000000                       | 0.000000                       | 0.000000                       | 0.100000      | N-BK7       | 0.4       | カバースリップ入力                |
| 9        | ∞          | 0.000000                       | 0.000000                       | 0.000000                       | 0.000000      | 水分の<br>多い組織 | 0.4       | 例示的な検体組織                 |

第1のレンズ群102と第2のレンズ群108との間のコリメートは、あまり完全ではなく、したがって、2つのレンズ群102、108の相対位置の調整が、球面収差をビームに導入する。したがって、屈折面の不完全な軸方向シフトから生じる球面収差は、2つのレンズ群102、108の隔たりへの補償調整によって補正することができる。

不完全性から生じるコマ収差は、入力光ファイバの側方位置の調整によって補償することができる。しかし、系光学100内の多くの表面により、この光学系には非点収差が存在することもあり、必要な場合、能動的補償方法を使用して、第1のレンズ群102に相対する第2のレンズ群108の側方位置を調整することができる。

そのような方法は、

i) 筐体スリーブ112内の特大ボア又は第2のレンズ群108の小さな外径、及び

ii) 相対位置を調整するための押し棒を受け入れるとともに、第2のレンズ群108に接着剤を塗り、能動的に位置合わせ後に最適位置に固定する、筐体スリーブ112を通るアクセスポートを利用する。

【0095】

【表4】

表4: 図25及び図26の光学系100の光学性能

| システムパラメータ名                                                                                                                           | 記号                                            | 値     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------|
| システム駆動波長                                                                                                                             | $\lambda_D(\text{nm})$                        | > 450 |
| システム蛍光波長                                                                                                                             | $\lambda_F(\text{nm})$                        | < 850 |
| システム出力開口数<br>(ピーターマンII)                                                                                                              | $\eta_{\text{OUT}}$                           | 0.7   |
| ピーターマンIIシステム<br>側方分解能                                                                                                                | $\Delta x_{\text{FWHM}}$<br>( $\mu\text{m}$ ) | 0.7   |
| システム軸方向分解能<br>(FWHM)                                                                                                                 | $\Delta z_{\text{FWHM}}$<br>( $\mu\text{m}$ ) | 0.7   |
| $\lambda_D$ でのストレール比                                                                                                                 | $S_D$                                         | 0.7   |
| $\lambda_F$ でのストレール比                                                                                                                 | $S_F$                                         | 0.7   |
| 総合損失(1パス)1                                                                                                                           | $L_V(\text{dB})$                              | 0.7   |
| 光子数(蛍光共焦点<br>顕微鏡法)2                                                                                                                  | N                                             | 0.7   |
| 1488nm波長において:例えば、FITCを用いる蛍光一光子顕微鏡法での完全往復損失は、この値の概ね2倍である                                                                              |                                               |       |
| 20.095NA SM450光ファイバでの100 $\mu\text{W}$ の488nm駆動光及び300ns滞留(すなわち、光子収集)時間を用いて、105フルオレセインイオンを含むサブ分解可能フルオロフォアの一光子蛍光顕微鏡法撮像によって収集される戻り光子の総数 |                                               |       |

【0096】

【表 5】

1mm振幅スキャンでの光学系100の機械的性能パラメータ

| 機械的性能パラメータ名             | 図2及び<br>図3での記号                      | ユニバーサル<br>0.80/0.57NA | データム   |
|-------------------------|-------------------------------------|-----------------------|--------|
| 主曲率半径内部の楕円体窓            | $r_1, r_2(\text{mm})$               | 2.71, 10.5            | なし     |
| ベアリングから磁石までの<br>ファイバスパン | $l_c(\text{mm})$                    | 4.0                   | なし     |
| 高速スキャン共振周波数             | $f_{\text{res}}(\text{kHz})$        | 0.7939                | 0.8734 |
| 高速スキャン方向での駆動力振幅         | $F_{\text{fast}}(\mu\text{m})$      | 452                   | 161    |
| 高速スキャン方向での<br>横方向磁石変位振幅 | $\sigma_{\text{fast}}(\mu\text{m})$ | 170                   | 97     |
| 低速スキャン方向での駆動力振幅         | $F_{\text{slow}}(\text{mN})$        | 6.10                  | 5.85   |
| 低速スキャン方向での<br>横方向磁石変位振幅 | $\sigma_{\text{slow}}(\mu\text{m})$ | 465                   | 200    |

10

20

## 【0097】

本発明の第3の群の実施形態による光学系は、戻り蛍光を受け入れ、案内することができる高度にマルチモード化された補助コアを有する光ファイバを利用する。これは、蛍光戻りパスの設計を簡易化し、したがって、中程度の収差補正で、多光子撮像に合う単純化されたシステムをもたらす。

## 【0098】

図27は、第3の群の実施形態による、光ファイバ132と、レンズ群134とを備える非デスキャン多光子光学系130の概略図である。

30

光ファイバ132は中央一モード駆動コア136を備え、このコアは、多光子駆動波長でシステムを駆動し、多光子蛍光戻り光を収集し、それ自体がファイバ外装140によって囲まれたマルチモード蛍光収集コア138によって囲まれる。

レンズ群134は、基板142と、非球面レンズ144と、それらの間の平坦界面146とを備える。レンズ群134は、検体（生物学的組織等）内に強い焦点を配置する。

多光子蛍光は、マルチモード蛍光収集コア138内に撮像され、このコアの高マルチモード性蛍光は、波面がかなりの収差を有し得る場合であっても、蛍光を受け入れ案内することを意味する。したがって、レンズ群を色補正する必要性が回避され、光学系130を含む走査型顕微鏡又は内視鏡は、非デスキャン多光子系として機能することができる。

## 【0099】

40

本発明の第4の群の実施形態による光学系は、スキャン光ファイバに配置された1つ又は複数の補助導光コア（「ナビゲータ」コアと呼ぶことができる）を利用し、それにより、1つ又は複数のナビゲータコアを使用して、撮像開口数を主高分解能値（中央撮像コアを使用）と低値（例えば、0.1NA）との間で切り換えることができる。

複数のそのようなナビゲータコアがある場合、徐々に高い分解能の1つ又は複数の中間ステップを提供することが可能である。

この手法により、ユーザは、粗い軸方向分解能並びに配置誤差及び手の不安定性に対する高い許容差で画像を容易に位置決めし、次に、標的組織が識別されるか、見つめられると、高分解能モード（より低い許容差を有する）に切り換えることができる。

## 【0100】

50

図 28 及び図 29 は、この第 4 の群の実施形態によるマルチコア光学系 150、160 の概略図である。それぞれは、図 27 のレンズ群 134 と同等のレンズ群を有し、同様の参照番号が同様の特徴の識別に使用されている。

#### 【0101】

図 28 を参照すると、マルチコア光学系 150 は、光ファイバ 152 と、レンズ群 134 とを含む。光ファイバ 152 は中央モードコア 154 を含み、このコアは主撮像チャネルを提供する。

中央コア 154 を用いて実行される撮像は、非常に鮮鋭な軸方向分解能を提供することができ、その結果、検体内の関心のある特徴を見つけることが難しくなり得る。したがって、光ファイバ 152 は、粗い軸方向分解能を有するナビゲーションチャネルを提供する 1 つ又は複数のオフセット極低 NA 単一モード又は少数モード「ナビゲータ」コア 156 も含む。

コア 154、156 はファイバ外装 158 によって囲まれる。したがって、ナビゲータコア 156 を通しての撮像は、関心のある特徴の発見をより容易にすることができ、検体内のこれらの特徴がユーザによって見つけられると、システムは、主撮像コア 154 を通しての撮像に切り換えることができる。

この切り換えは、2 つのコア 154、156 の出力に別個の光検出器が光学系 150 に設けられた顕微鏡又は内視鏡を提供し、例えば、その結果生成される検体の画像がユーザに表示されるディスプレイの入力として、これらの光検出器を切り換えることによって行うことができる。

ナビゲータコア 156 は、光軸 160 から横方向に変位するが、その低開口数は、この概念上の不完全性がシステムの共焦点性能をあまり低下させないことを意味する。

ナビゲータコア 156 は：

i) コア 154、156 の間を結合するエバネセント場を通して、中央コア 154 の案内性をあまり変えないように光軸 160 から十分離れるが、

ii) 横方向オフセットに起因するコマ収差が、ナビゲータコア 156 の共焦点性能を過度に損なわないように光軸 160 に十分に近くに横方向に変位する。

#### 【0102】

図 29 を参照すると、マルチコア光学系 170 は、光ファイバ 172 と、レンズ群 134 とを含み、この実施形態による技法を示し、それにより、撮像ファイバコアを切り換えることにより、検体への撮像深度を異なる間で切り換えることができ、したがって、粗い撮像深度調整を行うことができる。光ファイバ 172 は、中央主モードコア 174 と、1 つ又は複数の側方オフセットコア 176 とを含む。コア 174、176 はファイバ外装 178 によって囲まれる。

#### 【0103】

この実施形態では、1 つ又は複数の側方オフセットコア 176 のそれぞれは、z 方向（すなわち、光軸 160 に平行する方向）においてもオフセットした出口先端部を有する。ここでも、別個のコアの横方向変位は、側方オフセットから生じるコマ収差が、各オフセットコア 176 の共焦点性能を過度に損なわないように十分に小さいが、エバネセント結合を回避するのに十分遠く離れる。検体へのシステムの撮像深度は、軸方向オフセットが異なるコア 176 間で撮像を切り換えることにより、異なる値間で切り換えられる。

#### 【0104】

レンズ群 134 は、共焦点性能を大きく損なわずに、異なる軸方向オフセットに対応することができるように設計される。例えば、表 1 の低 NA 設計（非補正 040 026 又は非補正 047 030）は、ファイバ先端部の軸方向位置の影響をかなり受けにくい性能を有し、したがって、撮像深度は、コア先端部と基板との隔たりを調整することによって制御することができる。

焦点の軸方向シフトはシステムの線形倍率の二乗に反比例するため、倍率がより低く、NA がより小さいシステムの使用により、より大きな深度制御が提供可能である。

低倍率システムでは、それに対応してより高いピーターマン I I N A の単一モードファイバコア出力場を利用して、一定光学性能を維持する。

【0105】

本発明の第5の群の実施形態は、上述した非球面屈折レンズを使用するのではなく、屈折レンズ要素を利用する。そのような一実施形態では、上述した屈折レンズの寸法と同等の寸法（例えば、直径約0.5 mm×長さ2 mm～3 mm）の円柱形ガラス基板が、スキャンファイバの端部に取り付けられる。回折格子は、ファイバから円柱形基板の他端部に取り付けられ、組立体全体は、上述した屈折レンズと同じようにスキャンされる。

図30の(a)は、そのような光学系180の概略図であり、光学系180は、スキャン光ファイバ182と、スキャン円柱形ガラス基板184と、円柱形基板184の遠位端部188に配置されたホログラフィック（回折格子）レンズ186とを備える。

10

【0106】

ファイバ出力場は、光ファイバ182の先端部から円柱形基板184を通して回折格子レンズ186の近位面に回折し（ファイバ先端部から図2～図3の実施形態の非球面に回折するのと同じ）、回折格子レンズ186により（非球面回折面ではなく）検体に収束される。

【0107】

図31は、光学系180の概略側面図（立面で示され、寸法、回折格子平面190、及び焦点面192が示される）と、回折格子レンズ186の図とを含み、回折格子レンズ186は、反射モード撮像（蛍光波長及び駆動波長が同じ）又は多光子蛍光及び非デスキャンシステムで最も容易に使用し得るタイプの回折格子レンズであり、非補償格子は、低コストでかなり実用的なものと予期される。

20

【0108】

しかし、回折レンズを使用することにおける主な問題の1つは、波長の影響の受けやすさであり、駆動波長での焦点は典型的には、蛍光波長での焦点よりも、格子から数十μm遠くなる。

一光子又はデスキャン多光子蛍光用途では、格子の波長依存性は大きな問題である。例えば、駆動波長 $\lambda_D = 488 \text{ nm}$ 及び蛍光ピーク波長 $\lambda_F = 532 \text{ nm}$ を有し、ホログラフィックレンズが、格子レンズの平面から1 mmの軸方向距離において駆動光を収束させる一光子共焦点用途では、蛍光波長は、レンズ面から距離488 / 532 mmのところ、すなわち、駆動波長焦点から83 μmの距離のところ収束することを予期することができる。この量の色シフトは、全ての共焦点撮像方式を妨げることになる。

30

【0109】

しかし、ホログラフィックレンズの半分が、駆動光を収束させる格子に与えられ、残り半分が蛍光を収束させる格子に与えられる場合、2つのシステム焦点は、同じ点まで戻すことができる。

図30の(b)は、そのような「補償」回折格子レンズ200を含むが、その他の点では図30の(a)の光学系180と同等である光学系200の概略図である。

図32は、補償回折格子レンズ200の図である。補償回折格子レンズ200では、回折格子は8つの45°扇形に分割される。1つ置き扇形（それぞれ「I<sub>D</sub>格子」と記される）は、格子レンズの平面から1 mmの軸方向距離にある点に488 nm光を収束させる格子を含む。一方、その他の全ての扇形（それぞれ「I<sub>F</sub>格子」と記される）には、532 nm光で同様に行う格子が与えられる。扇形の縁部には急な格子不連続性がある。

40

【0110】

図33は、（左記録）488 nm駆動波長及び（右記録）532 nm蛍光波長での扇形格子（格子202等）の焦点面点像分布関数の図を含む。両像は、12.4 × 12.4 μmを有する。カラーキーは任意の単位である。

図34は、488 nm駆動波長及び532 nm蛍光ピーク波長を有する扇形格子の焦点面共焦点応答の図を含む。左記録は、サブ分解可能なフルオロフォアの共焦点応答を示し、一方、右記録は共焦点応答の二乗平方根を示す。両像は、12.4 × 12.4 μmの辺

50

長を有し、カラーキーはここでも任意の単位である。半値全幅側方分解能は  $1.2 \mu\text{m}$  である。

【0111】

図32の例のように、扇形の角度が  $45^\circ$  である場合、駆動波長及び蛍光波長の両方のストレール比は約  $0.25$  である。その理由は、格子面積の半分が各波長に与えられ、したがって、収束場のピーク振幅が、仮に格子全体が単一の波長に完全に調整された場合の概ね半分であるためである。したがって、光学系200は、上述した回折系に相対して概ね  $12\text{dB}$  の感度損失を受ける。

しかし、回折解決策は、幾つかの用途では有用で低コストな代替であり得る。さらに、蛍光格子が駆動光格子よりも広い面積であるように、各波長に向けられる格子表面の割合を変更することができ、その場合、駆動波長焦点強度の損失は、より高い駆動光パワーで補償することができ、又はその逆も同様である。

【0112】

能動的な位置合わせ

本発明の上述した実施形態によれば、能動的な位置合わせ方法も提供され、それにより、光ファイバ及びレンズ群（図2の（a）及び（b）の光ファイバ12及びレンズ群14等）を位置合わせすることができる。

概して、光ファイバは位置合わせ治具に配置され、位置合わせ治具により、励起光が光ファイバに入力され、レンズ群からの出力光が適する光検出器波面センサ、天文学者の星テスト装置又は干渉計等）に向けられながら、光ファイバ及びレンズ群の相対位置及び無機を位置合わせすることができる。

次に、最小収差最適相対位置及び向きが得られるまで、相対位置及び向きが調整され、最小収差最適相対位置及び向きが得られた時点で、光ファイバはレンズ群に接合される。

【0113】

図35は、上述した実施形態の光学系を位置合わせするように構成された、本発明の実施形態による能動的な位置合わせ装置210の図である。

位置合わせ装置210は、全体X、Y並進移動器212、全体回転器214、全体Z並進移動器216、相対X、Y並進移動器218、及び相対Z並進移動器220を含む。

位置合わせ装置210は、相対Z並進移動器220に取り付けられるファイバクランプ222と、全体回転器214から延びるアーム226に取り付けられる（所定位置にカバースリップを保持するばねを含む）レンズクランプ224と、垂直ポスト228と、水平レール230（ポスト228によって支持される様々な構成要素及びそれ自体のZ方向での並進移動をサポートし可能にする）と、レール230上の取り外し可能な大まかな位置合わせターゲット232と、レール230の遠位端部に配置された光検出器234とも含む。

位置合わせ装置210は任意選択的に、光検出器234の前に光学的に配置されるNDフィルタ236（減衰が必要な場合）を含む。

【0114】

光検出器234は、波面センサ、自己参照干渉計（点回折干渉計等）、又はCCDカメラ（少なくとも  $50 \times 50$  ピクセル格子にわたり略コリメートされた点像分布関数を見えるのに十分に高い分解能と、相対強度を線形測定する、すなわち、所与の輝度が同じ強度の光に再現可能に対応するように、オートゲインなしで測定する能力とを有する）等の任意の適する形態であり得る。この実施形態では、光検出器234はハートマンセンサの形態である。

【0115】

全体回転器214により、ユーザは、ファイバ及びレンズ群の相対位置を一定に保ちながら、ファイバクランプ222に保持される光ファイバと、レンズクランプ224に保持されたレンズ群とを水平軸の回りで回転させることができる。

全体X、Y並進移動器212及び全体Z並進移動器216により、ユーザは、ファイバ及びレンズ群の相対位置を一定に保ちながら、回転する狭持されたファイバ及びレンズ群

10

20

30

40

50

を任意の方向に並進移動させることができる。

相対 X、Y 並進移動器 218 及び相対 Z 並進移動器 220 により、ユーザは、入力ファイバ及びレンズ群の相対位置を調整することができる。

#### 【0116】

位置合わせ装置 210 は、レール 230 の近位端部 240 に取り付けられた高開口数コリメート対物レンズ 238 と、コリメート対物レンズ 238 からのコリメート出力ビーム幅を光検出器 234 の測定面積に合わせる可変ガリレオ式望遠鏡 242 とを更に含む。

#### 【0117】

ガリレオ式望遠鏡 242 は、レール 230 に取り付けられる摺動式レンズホルダ 244 a、244 b、244 c に配置された複数の個々のレンズを備える。

位置合わせ装置 210 の較正は、コリメート対物レンズ 222 からのコリメート出力ビーム幅を光検出器 234 の測定面積に合わせるこれらのレンズのレンズ倍率を選び、次に、そうして識別されたレンズをガリレオ式望遠鏡 242 に装填し、レンズホルダ 24 を位置決めすることによってこれらのレンズ間の理論上の軸方向隔たりを設定することによって実行される。

これらのレンズのうちの最も遠いものは、両凸レンズ（レンズホルダ 244 c 内）であり、その倍率及びレール 230 での軸方向位置は、ガリレオ式望遠鏡 242 の所望のズームを提供するように選択される。

#### 【0118】

能動的な位置合わせワークフローは以下である。

i) 光ファイバ及びレンズ群が、ファイバクランプ 222 及びレンズクランプ 224 にそれぞれ装填される。

ii) 光ファイバの先端部が、相対 Z 並進移動器 220 を使用してレンズ群の近位面の  $10\ \mu\text{m}$  以内に運ばれる。

iii) レンズの目視中央 X 位置について、相対 X、Y 並進移動器 218 を用いて X 位置を調整し、次に、ファイバ - レンズ群組立体を  $90^\circ$  回転させ、次に、目視中央 Y 位置について、相対 X、Y 並進移動器 218 を用いて Y 位置を調整し、次に、回転して戻すことにより、計画閲覧顕微鏡（plan viewing microscope）（図示せず）を用いて、光ファイバの大まかに正確な横方向（X，Y）位置が設定される。

iv) 目視でファイバが中央に配置され、レンズ群の近位面の  $10\ \mu\text{m}$  以内にあるとユーザが見なすまで、必要に応じてステップ ii 及び iii が繰り返される。

v) 光ファイバに、約  $1\ \text{mW}$  の駆動波長光が供給される。

vi) 公称動作ビーム幅（波面センサ若しくは干渉計が使用される場合）又は点像分布関数での最大ピーク強度（CCD カメラが使用される場合）で光検出器 234 を照明するように、全体 X、Y、及び Z 並進移動器 212 を用いて X、Y、及び Z 位置が調整される。

vii) X 及び Y 位置が、相対 X、Y 並進移動器 218 を用いてわずかに調整されて、測定収差を補正し、次に、ステップ vi が繰り返される。

viii) 全体システムの最小全体収差（光検出器 234 が CCD カメラの形態の場合、最大スポット輝度に対応する）が達成されるまで、ステップ vi 及び vii が繰り返される。

ix) 次に、レンズ - ファイバ組立体が、計画閲覧顕微鏡を用いて接着される。

#### 【0119】

#### レンズ面品質評価

本発明の上述した実施形態によれば、レンズ面品質評価方法も提供される。概ね、この方法によれば、既知の直径のピンホールが、光学系（任意の上述した実施形態による）の焦点に位置決めされ、ピンホールを透過した電力が測定され、ピンホールが取り外されて、合計出力電力を測定することもでき、次に、合計出力電力に対するピンホール透過電力の比率が、二乗平均平方根レンズ面粗さに関連することができる。

#### 【0120】

粗いレンズ面は、透過光を収差がないが、減衰した部分と、ランダム拡散部分とに分割する。非収差部分の電力減衰係数は、

【数 1 0】

$$\Gamma^2 = \frac{P_{\text{unaberrated}}}{P_{\text{input}}} = \exp\left(-\left(\frac{2\pi\sigma}{\lambda}\right)^2\right) \quad \text{式9}$$

である。式中、 $\sigma$  は表面粗さによって誘導される波中の R M S 波面誤差であり、 $\lambda$  は光の波長である。入力光の割合  $1 - \Gamma^2$  はランダム拡散部分に変換され、密な焦点に収束しない。したがって、密な焦点に寄与する光の割合を測定することに基づく表面粗さ品質保証テストは以下である。

【0 1 2 1】

図 3 6 は、上述した実施形態の光学系を位置合わせするように構成された、本発明の実施形態によるレンズ面品質評価装置 2 5 0 の図である（テスト下のレンズ又はレンズ群 2 5 2 と共に示される）。評価装置 2 5 0 は、レーザ源 2 5 4 と、約 5 0 - 5 0 方向性結合器 2 5 6 と、退避可能なピンホール 2 5 8 と、第 1 の電力測定ヘッド 2 6 0 と、第 2 の電力測定ヘッド 2 6 2 とを含む。

【0 1 2 2】

レーザ源 2 5 4 からの光は、結合器 2 5 6 によって参照ファイバ 2 6 4（光を第 1 の電力測定ヘッド 2 6 0 に送る）と、光をレンズ 2 5 2 に送る駆動ファイバ 2 6 6 とに分割される。レンズ 2 5 2 を透過した光の幾らかは、ピンホール 2 5 8 を透過し、第 2 の電力測定ヘッド 2 6 2 に達する。

【0 1 2 3】

上述したように、粗いレンズ面は、透過光を収束部分（収差がないが、減衰する）2 6 4 と、ランダム拡散部分 2 6 6 とに分割する。

【0 1 2 4】

結合器 2 5 6 の精密な分割比は重要ではなく、参照ファイバ 2 6 4 及び駆動ファイバ 2 6 6 の出力での感知可能な光レベルで十分である。代替的には、ビームスプリッタを使用して、光を基準ビーム及び駆動ビームに分割することができる。

全ての測定は、第 1 の測定ヘッド 2 6 0 への電力  $P_1$  と、第 2 の電力測定ヘッド 2 6 2 への電力  $P_2$  との比率としてとられ、 $P_1$  及び  $P_2$  は同時に測定される。望ましくは、これは、トリガーすることができるタイプのものである場合、電力測定ヘッド 2 6 0、2 6 2 の両方へのトリガー信号を用いて行われる。

原理上、電力出力が略変動しない、高度に安定したレーザ源 2 5 4 を用いる場合、結合器 2 5 6 及び第 1 の電力測定ヘッド 2 6 0 を省くことができ、単純に第 2 の電力測定ヘッド 2 6 2 への絶対電力を測定することができる。

しかし、トリガーされる同時測定から得られる比率  $P_2 / P_1$  の使用により、品質のより低い変動する出力レーザ源の使用が可能になる。

ピンホール 2 5 8 は、取り外し可能であり、これもまた、X Y Z 並進移動ステージ（図示せず）に取り付けられる。並進移動ステージは、レンズ 2 5 2 の焦点、すなわち、第 2 の電力測定ヘッド 2 6 2 にピーク電力を与える位置でのピンホール 2 5 8 のアパーチャに調整される。このピーク電力は、 $P_1$  に対する  $P_2$  の比率の測定比率として記録され、次に、ピンホール 2 5 8 が退避する。 $P_1$  に対する  $P_2$  の比率として記録される第 2 の電力測定ヘッド 2 6 2 への電力も再び測定される。

ピンホール 2 5 8 がない状態での測定値に対するピンホール 2 5 8 がある状態での測定値の比率が、レンズ品質の測定値として使用される最終的な実験結果である。

【0 1 2 5】

所与の直径のピンホール及びレンズ開口数の場合、R M S 表面粗さは、最終的な Q A 尺度から計算することができる。図 3 7 は、nm 単位での円内半径の関数としての焦点それ自体にセンタリングされた焦点面での円形穴によって囲まれた焦点面を通して流れる合計電力の計算された割合の、0 nm ~ 2 0 0 nm R M S の 1 0 nm 刻みでの表面粗さでのプ

10

20

30

40

50

ロットである。RMS表面粗さと曲線との対応性が図から不明瞭である場合、曲線が、垂直シーケンスにおいて、プロットの右に示される表面粗さ値のシーケンスに対応することに留意されたい。

【0126】

曲線は、表面粗さを有する0.3NAレンズを通しての光の伝搬を記述する全マクスウェル方程式の数値積分によって計算された。各円内エネルギー曲線は、5つのモンテカルロシミュレーションで得られた曲線の平均曲線である。50nm、60nm、及び70nmRMS表面粗さ曲線では、両側98%信頼誤差バーも示される。図37の所与の円半径について、RMS表面粗さの関数としてのその半径での図37の各曲線の値のプロットは、この所与の半径を有するピンホール258が使用され、レンズ出力が0.3NA場である場合の図36の評価装置250の校正曲線をもたらす。

10

【0127】

図38は、直径5μm、10μm、及び15μmのピンホール並びに0.3NAレンズ及び0.266NAレンズの両方の場合での、nm単位のRMS表面粗さの関数としての、ピンホール位置がピーク電力スループットに調整された場合のそのようなプロット、すなわち、ピンホールを透過することができる、レンズの合計電力出力の割合のプロットである。

【0128】

図38にプロットされた割合が、厳密なピンホール直径の影響もあまり受けなければ、特に5μmピンホールにおいて場開口数の影響もあまり受けないことを見て取ることができる。したがって、これらの結果から、図36の評価装置250が表面粗さの信頼できる測定値を生成するはずであることが分かる。5μmピンホール結果での最小二乗最良近似ガウス曲線も図38に示されている。したがって、レンズのRMS表面粗さの良好な作業推定値が、

20

【数11】

$$\sigma = 128.0 \sqrt{-\log_e(1.070 f)} \quad \text{式10}$$

によって与えられることを見て取ることができる。式中、fはテストで測定された割合であり、σはナノメートル単位での、5nm直径ピンホールが使用される場合である。

式10の関係は、図38に示されるガウス最小二乗最良近似曲線

30

【数12】

$$f = 0.935 \exp\left(-\left(\frac{2\pi \times 0.608 \times \sigma}{\lambda}\right)^2\right) \quad \text{式11}$$

の逆である。

図37に示されるような焦点面にわたる光の拡散は、表面粗さの統計学的特性（特に、相関長）に幾らか依存するが、式11は、式9の電力割合と略同じである。

実際に、表面粗さの妥当な推定値は、単純に式9の電力割合式の逆を使用することによって得ることができる。これは、5μm直径ピンホール及び0.3NAレンズの場合、ピンホール透過電力が粗いレンズによって収束されている電力の割合であることを意味する。

40

5μm直径ピンホールは、収束光264と拡散光266との良好な弁別子であり、したがって、式10は焦点面内の拡散光の分布に非常に弱く依存するのみである可能性が高く、問題なのは、拡散光266がピンホール258のオーバーチャから外れるべきであることのみである。したがって、式10は、図36の評価装置250を用いて実行されたテストからレンズ面粗さを推定するロバストな方法である。

【0129】

付録1：生体内撮像系でのストレーン比/色収差結合仕様

ストレーン仕様と色シフト仕様とを結合する一方法は、図39の(a)及び(b)に概略的に示される考えられる実験を通してであり、この実験は、収差の許容可能な定義（図

50

39の(a))と非許容可能な定義(図39の(b))とを比較する。

収差の許容可能な定義は、収差仕様が励起波長及び蛍光波長の両方で同じ公称焦点で満たされるものである。

図39の(a)及び(b)では、 $\lambda = 488 \text{ nm}$ の場合での波面及びRMS誤差 $< 0.05$ が270に示され、 $\lambda = 532 \text{ nm}$ の場合での波面及びRMS誤差 $< 0.05$ が272に示される。

図39の(a)では、 $\lambda = 488 \text{ nm}$ 及び $\lambda = 532 \text{ nm}$ での収差測定に同じ公称焦点が選ばれる(274で示される)。図39の(b)では、 $\lambda = 488 \text{ nm}$ 及び $\lambda = 532 \text{ nm}$ での収差測定に異なる公称焦点が選ばれ(それぞれ276及び278で示される)、焦点276、278間の変位は、色シフト280の測定値である。

10

#### 【0130】

結合仕様を使用して、生体内系での色収差の有害な影響を明確に可視化することができる。図39の(a)及び(b)の例は、駆動波長 $488 \text{ nm}$ 及び蛍光ピーク $532 \text{ nm}$ を有する一光子蛍光共焦点撮像の場合であるが、原理は駆動波長及び蛍光波長の任意の組に適用される。

#### 【0131】

図39の(a)を参照すると、この考えられる実験では、所望の出力NA及び所望の撮像点を得るように照明された干渉計内のレンズ系を用いて、波長の1つでの最良の焦点が見つけられる。ストレール比が測定される。次に、干渉計を決して調整せずに、ソースの波長が他方の波長に変更され、ストレール比が測定される。これらの2つのストレール比の積は、機器の感度を定義する。

20

#### 【0132】

この考えられる実験では、テストは、干渉計を異なる公称焦点に再収束し、上記測定を繰り返して、よりよい結果を得ることができるか否かを調べる。再収束がストレール比積の更なる低減を与えないような焦点が見つかる場合、この最小結果が結合仕様であり、さらに、最終公称焦点は焦点面上の点を定義する。

#### 【0133】

2つのストレール比の測定間で干渉計は調整されないため、軸方向及び横方向(色合わせ)の両方の許容可能な色シフト仕様が、この仕様では暗示的なことに留意されたい。逆に、図39の(b)に示される「非許容可能測定」方法では、2つのストレール比測定間で調整が可能である。この技法は、色シフトの明示的な測定値を与える。色シフトは、駆動波長及び蛍光ピーク波長でのストレール比を別個に最適化する、2つの一般に異なる焦点間の変位に等しい。

30

#### 【0134】

したがって、 $S(r, \lambda)$ が、システムが波長 $\lambda$ で駆動される場合の位置ベクトル $r$ を有する位置における物体空間でのストレール比である場合、その波長での最適ストレール比は、

#### 【数13】

$$\max_{r \in \mathbb{R}^3} S(r, \lambda) \quad \text{式12}$$

40

である。この波長での「焦点」は、最適ストレール比を達成する位置 $r_{\text{max}}$ である。そして、レンズ系の最適ストレール積仕様は、

#### 【数14】

$$\max_{r \in \mathbb{R}^3} (S(r, \lambda_D) \times S(r, \lambda_F)) \quad \text{式13}$$

である。式中、 $\lambda_D$ は駆動波長であり、 $\lambda_F$ は蛍光ピーク波長である。すなわち、個々の波長の最大ストレール比の積ではなく、最大化され、仕様として使用される積である。共焦点系焦点は、この最大ストレール比を達成する位置 $r$ である。

50

【 0 1 3 5 】

実際に、

【 数 1 5 】

$$L_A = -10 \log_{10} \left[ \max_{\mathbf{r} \in \mathbb{R}^3} (\mathcal{S}(\mathbf{r}, \lambda_D) \times \mathcal{S}(\mathbf{r}, \lambda_F)) \right] \text{ dB} \quad \text{式14}$$

である合計収差損失を定義することができ、色収差損失

【 数 1 6 】

$$L_C = -10 \log_{10} \left[ \frac{\max_{\mathbf{r} \in \mathbb{R}^3} (\mathcal{S}(\mathbf{r}, \lambda_D) \times \mathcal{S}(\mathbf{r}, \lambda_F))}{\max_{\mathbf{r} \in \mathbb{R}^3} (\mathcal{S}(\mathbf{r}, \lambda_D)) \times \max_{\mathbf{r} \in \mathbb{R}^3} (\mathcal{S}(\mathbf{r}, \lambda_F))} \right] \text{ dB} \quad \text{式15}$$

10

も定義することができる。色収差損失は、最適ストレールの積に対する最適ストレール積の比率である。

潜在的な収差損失

【 数 1 7 】

$$L_P = -10 \log_{10} \left[ \max_{\mathbf{r} \in \mathbb{R}^3} (\mathcal{S}(\mathbf{r}, \lambda_D)) \times \max_{\mathbf{r} \in \mathbb{R}^3} (\mathcal{S}(\mathbf{r}, \lambda_F)) \right] \text{ dB} \quad \text{式16}$$

は、システムに色シフトがない場合に達成することができる収差損失である。色シフトがない場合、最適ストレールの積は、最適ストレール積と同じであり、共焦点系焦点及び2つの別個の波長での焦点は同じ点である。一般に、合計損失は常に潜在的な損失よりも大きく、

20

【 数 1 8 】

$$L_A = L_C + L_P \text{ with } L_C \geq 0 \quad \text{式17}$$

である。

この考えられた実験が、照明点が撮像面上でスキャンされるにつれて変化する、考えられる全ての撮像位置に対応する全ての最小ストレール比積点の軌跡として、焦点面の定義に使用されることに留意されたい。

【 0 1 3 6 】

30

多光子系では、上記概念が使用されるが、ストレール比は、駆動波長の場合、格子蛍光プロセス次数のべき乗（すなわち、Nのべき乗）になる。システムがデスキャンではない（すなわち、 $\alpha = 0$ である）場合、蛍光波長ストレール比は1で置換される。したがって、例えば、デスキャン二光子撮像では、

【 数 1 9 】

$$L_A = -10 \log_{10} \left[ \max_{\mathbf{r} \in \mathbb{R}^3} (\mathcal{S}(\mathbf{r}, \lambda_D)^2 \times \mathcal{S}(\mathbf{r}, \lambda_F)) \right] \text{ dB}$$

$$L_C = -10 \log_{10} \left[ \frac{\max_{\mathbf{r} \in \mathbb{R}^3} (\mathcal{S}(\mathbf{r}, \lambda_D)^2 \times \mathcal{S}(\mathbf{r}, \lambda_F))}{\max_{\mathbf{r} \in \mathbb{R}^3} (\mathcal{S}(\mathbf{r}, \lambda_D)^2) \times \max_{\mathbf{r} \in \mathbb{R}^3} (\mathcal{S}(\mathbf{r}, \lambda_F))} \right] \text{ dB}$$

40

$$L_P = -10 \log_{10} \left[ \max_{\mathbf{r} \in \mathbb{R}^3} (\mathcal{S}(\mathbf{r}, \lambda_D)^2) \times \max_{\mathbf{r} \in \mathbb{R}^3} (\mathcal{S}(\mathbf{r}, \lambda_F)) \right] \text{ dB} \quad \text{式18}$$

である。

【 0 1 3 7 】

付録2：収束電磁場の開口数の一般定義

本明細書では、収束光場の開口数の以下の定義が使用されている。これは、遠視野強度測定のみを使用してシングルモードファイバ固有場の半径を測定する証明された方法であ

50

る焦点面スポットの半径のピーターマンⅡⅡ定義の概念に基づいている。

【0138】

図40は、光軸292で焦点290から放射状に延び、遠視野強度パターンを焦点を中心とした半径R（電磁場が焦点からのこの半径で遠視野挙動に達するのに十分大きい）の球殻に投射した光円錐の図である。遠視野殻上の座標は、変更された球形極座標であり、縦角度φ及び真空内の正規化光学半径ρは、問題となっている点を焦点に結ぶ光線と光軸とによってなされる緯度角θの正弦である。焦点が屈折率nの材料である場合、

$$\rho = n \sin \theta$$

式19

である。

【0139】

10

従来の円柱座標系での物理的半径は、正規化半径が媒質の屈折率に近づく（すなわち、真空中では1に近づく）につれて無限大に発散する。

【0140】

これらの定義を所与として、ピーターマンⅡⅡ開口数は、

【数20】

$$NA_{\text{Pettermann II}} = \sqrt{2} \sqrt{\frac{\int_0^n \int_0^{2\pi} I(\rho, \phi) d\phi \rho^3 d\rho}{\int_0^n \int_0^{2\pi} I(\rho, \phi) d\phi \rho d\rho}} \quad \text{式20}$$

であり、式中、 $I(\rho, \phi)$ は、変更された座標の関数としての遠視野強度、すなわち、球殻上の各点での単位面積を通る電力束である。

20

【0141】

この定義は、強度分布のセントロイドが光軸上にあることを必要とする。光軸上にない場合、セントロイドの位置ベクトルを計算し、光軸がセントロイドを通るように座標軸を位置決めし直さなければならない。

【0142】

開口数のこの定義は以下の特性を有する。

i) 場が非アポダイズである場合、すなわち、球殻がクリアな開口内部で均一に照明される場合、開口数の望まれる定義、すなわち、照明円錐の半角の正弦になる。

ii) ハイゼルベルク不等式、すなわち、

30

【数21】

$$r_2 NA_{\text{Pettermann II}} \geq \frac{\lambda}{\sqrt{2}\pi} \quad \text{式21}$$

を満たす。

【0143】

不等式中、 $r_2$ は、強度点像分布関数の光軸の回りの旋回の半径であり、すなわち、

【数22】

$$r_2 = \sqrt{\frac{\int_F r^2 I dA}{\int_F I dA}} \quad \text{式22}$$

40

であり、式中、 $I$ は強度焦点面であり、 $r$ は光軸292からの距離であり、面積分は全焦点面Fにわたって行われる）。同じことが、

i) 点像分布関数（ひいては遠場分布）が、ゼロ位相（自由空間で収束する場でのゼロ収差に対応する）を有するガウスであり、且つ

ii) ガウススポットサイズが方向から独立する、すなわち、場の分布が放射対称である（方位角から独立する）

とき且つそのときに限り当てはまる。

【0144】

したがって、ピーターマンⅡⅡ半径は、収差が存在しない場合の射出瞳場の潜在的な側

50

方分解能を測定する。上記特性は、アボダイズ系の潜在的な分解能の優れた特徴付けに役立ち、新しい定義は、非アボダイズ状況では通常のものになり、したがって、これは *Optiscan* によって専ら使用される定義である。

【0145】

ガウス焦点、すなわち、場の振幅が  $\exp(-r^2/(2\sigma^2))$  に比例する焦点では、旋回の半径は  $\sigma$  であり、モードフィールド直径は

【数23】

$$2\sqrt{2}\sigma \approx 2.8\sigma$$

である。同じスポットサイズ及び電力の2つのガウスビームが様々な距離、離間される場合、2つのスポット焦点を結ぶ線に沿った中点からの横方向変位  $x$  の関数としてのビーム強度は、図41に示されるようなものであり、図41は、 $a \times \sigma$  に関して様々なスポット隔たりでの正規化横方向変位に対して正規化強度をプロットすることにより、2つのガウススポットの分解性を示す。 $a$  の値は図に示され、上から下の順序で強度曲線に対応する（図の一番上の曲線が  $a = 2.82$  に対応し、一番下の曲線が  $a = 2$  に対応するように）。

【0146】

水平軸上の変位は、 $\sigma = 1$  であるように正規化される。垂直軸は、焦点  $x = 0$  の中点での強度が1であるように正規化される。スポットが  $1\sigma$  離れている場合、スポット間に強度のディップはなく、分解されない。しかし、最小ディップとピーク強度とのコントラストは、 $1\sigma$  間隔よりも広い分離距離に伴って急に増大する。非アボダイズ場のレイリー基準は、ディップの輝度とピーク輝度との26.3%コントラストに対応する。ガウス場では、図41は、このコントラストが約  $2.5\sigma$  で達成されること、又は式21から、隔たりが  $0.56\lambda/NA$  であるときに達成されることを示す。これは、非アボダイズ場でのレイリー分解能に極めて近く、 $0.61\lambda/NA$  である。したがって、ガウス分解能として

【数24】

$$2\sqrt{2}\sigma \approx 2.82\sigma$$

を使用することが妥当であることが分かり、その理由は、これがピーターマンIIモードフィールド直径であり、広く理解されているためである。したがって、この定義に従うガウスビームの明視野分解能は、

【数25】

$$\Delta x \geq \frac{2\lambda}{\pi NA_{\text{Pettermann II}}} \quad \text{式23}$$

である。

【0147】

$N$  光子共焦点像分布関数は、駆動波長点像分布関数の  $N$  乗と、蛍光点像分布関数との積である。したがって、ガウスビームの場合、共焦点点像分布関数もガウスであり、スポットサイズは、構成ビームの全ての逆数スポットサイズの和の逆数である（ガウス関数内の指数が加算されるため）。したがって、完全に色補正されたシステムの共焦点分解能は、

【数26】

$$\Delta x \geq \frac{2}{\pi NA_{\text{Pettermann II}}} \frac{\lambda_D \lambda_f}{\sqrt{N \lambda_f^2 + \lambda_D^2}} \quad \text{式24}$$

である。

【0148】

本発明の範囲内の変更形態は、当業者により容易に行うことができる。したがって、本発明が、例として上述された特定の実施形態に限定されないことを理解されたい。

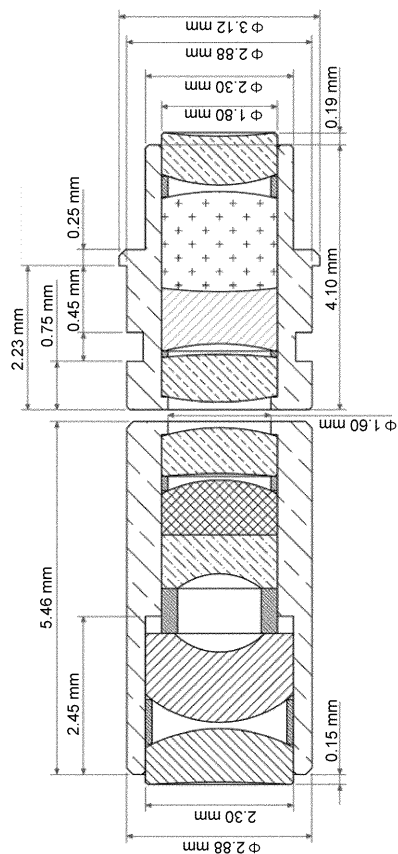
## 【 0 1 4 9 】

以下の特許請求の範囲及び本発明の上記説明では、明確な言葉又は必然的な暗示により、文脈により別段のことが要求される場合を除き、「備える (comprise)」又は「備える (comprises)」若しくは「備えている (comprising)」等の変形は、包含的な意味で使用されており、すなわち、述べられた特徴の存在を指定するが、本発明の様々な実施形態での更なる特徴の存在又は追加を除外しない。

## 【 0 1 5 0 】

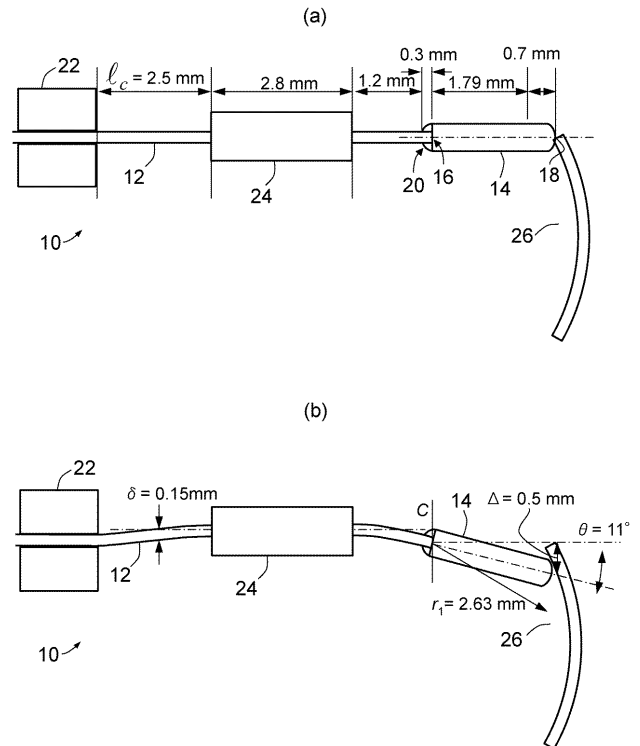
さらに、本明細書での従来技術へのいかなる言及も、そのような従来技術がいかなる国でも共通一般知識の部分となすか、又はなしたことを暗示することを意図していない。

【 図 1 】

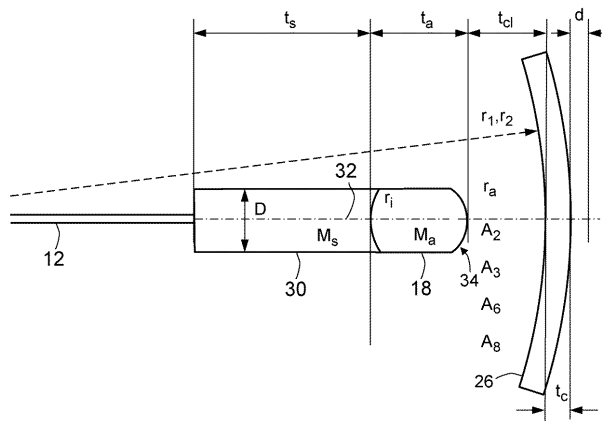


(背景技術)

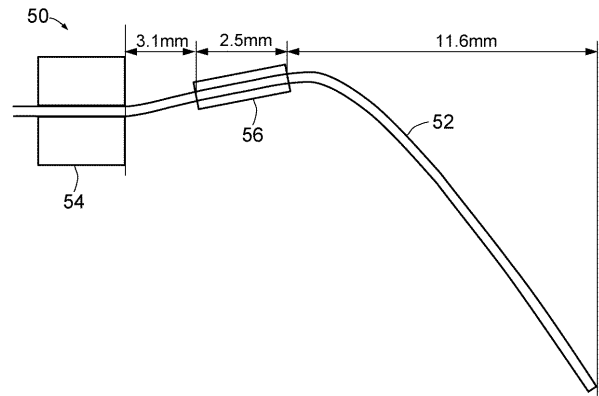
【 図 2 】



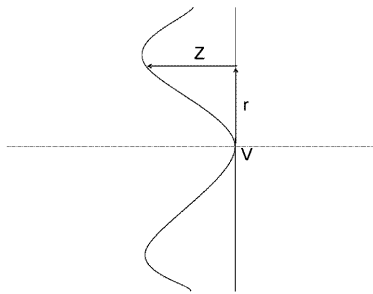
【図 3】



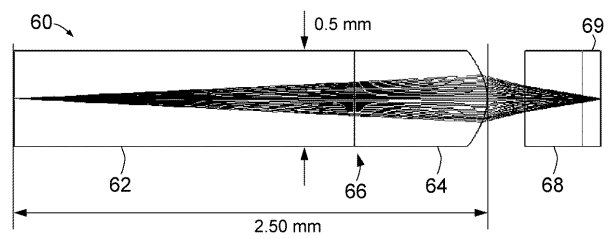
【図 5】



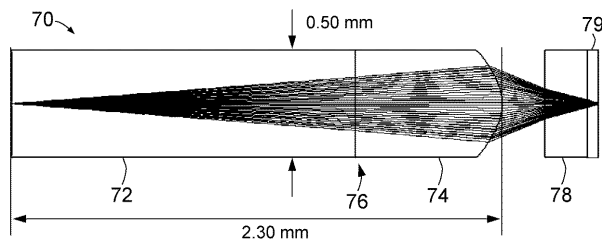
【図 4】



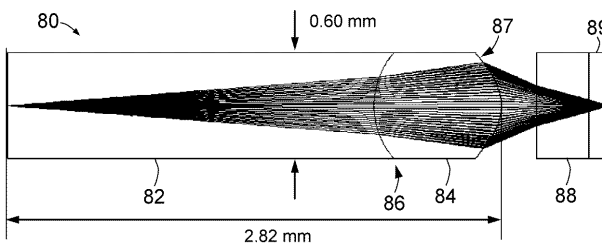
【図 6】



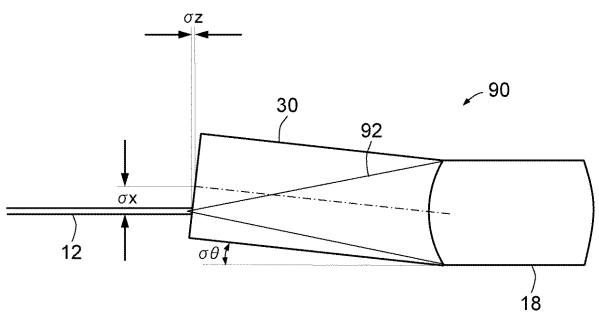
【図 7】



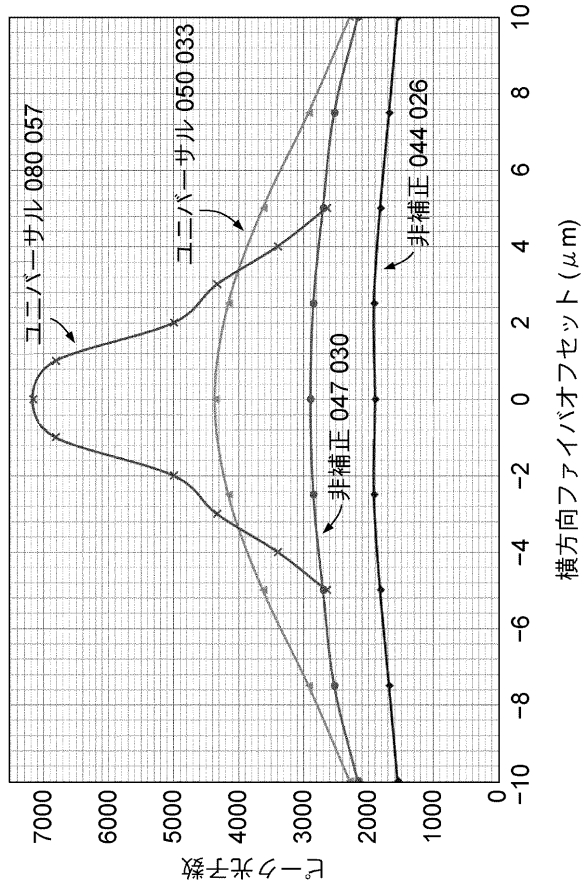
【図 8】



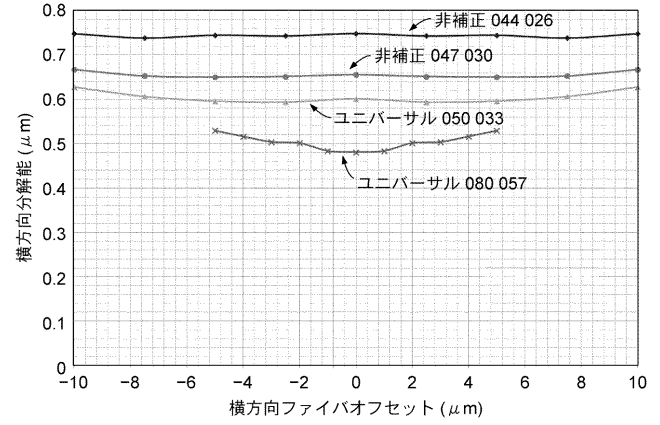
【図 9】



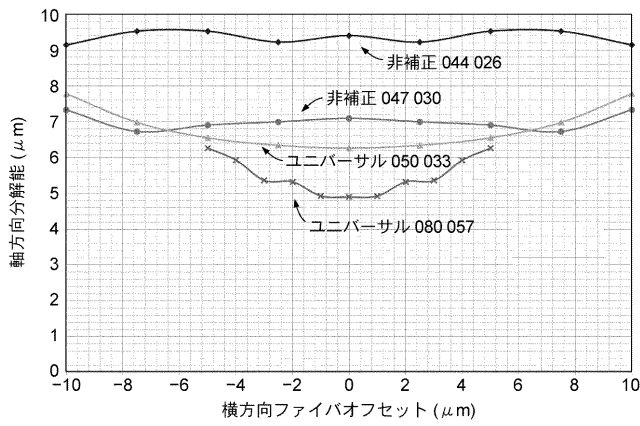
【図 10】



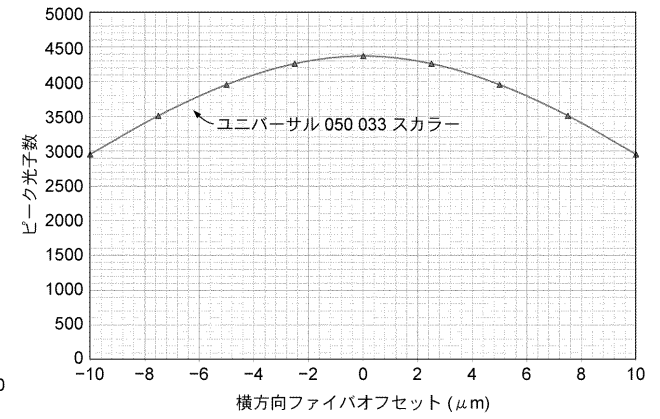
【図 11】



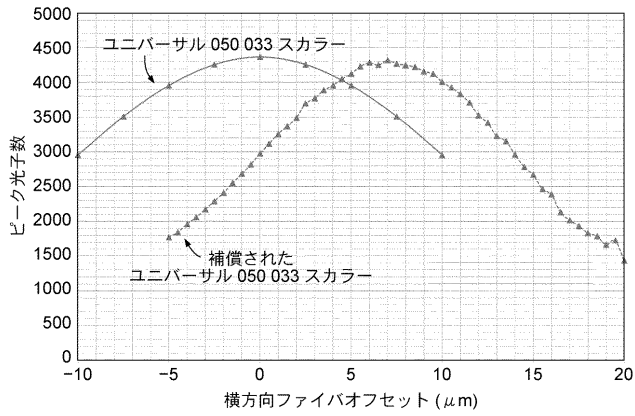
【図 12】



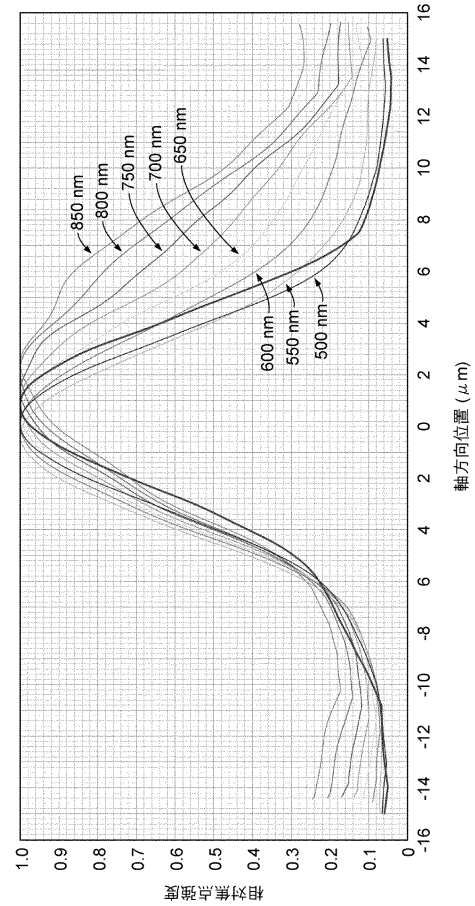
【図 13】



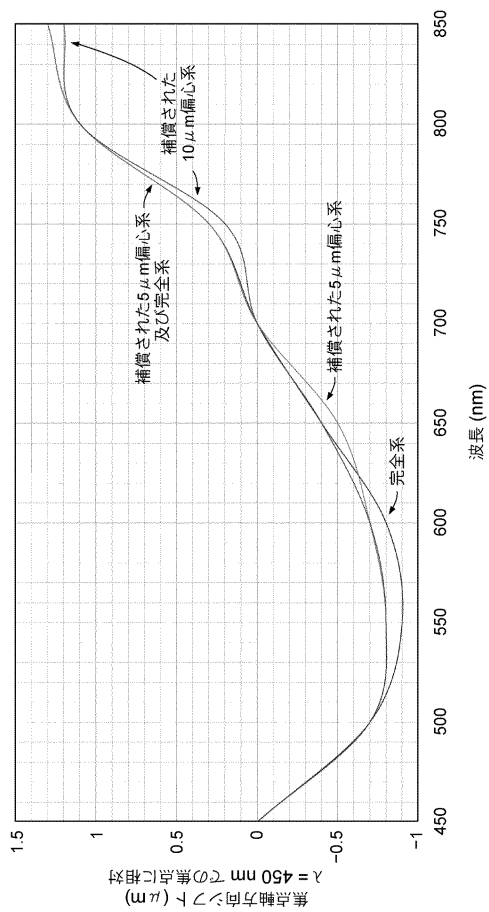
【図 14】



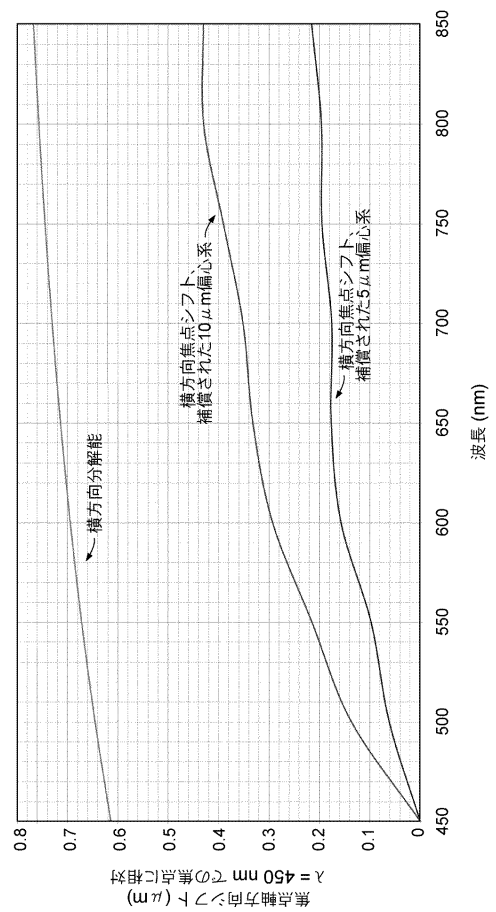
【図 15】



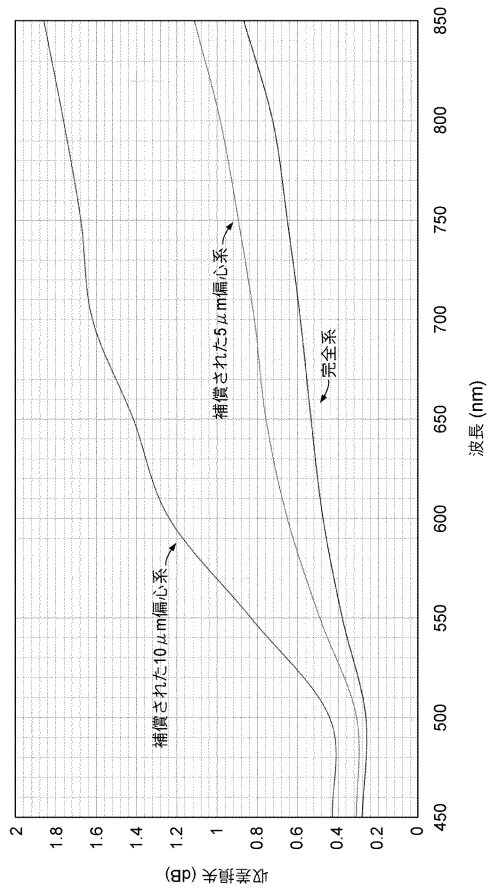
【図 16】



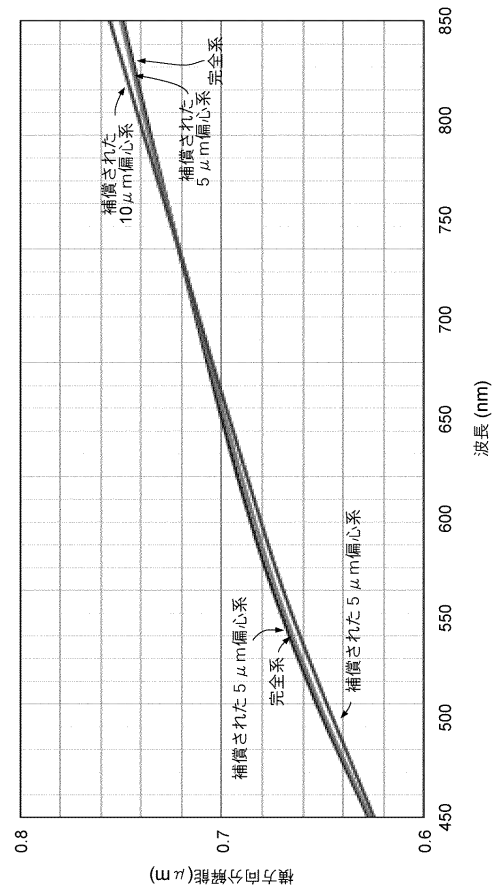
【図 17】



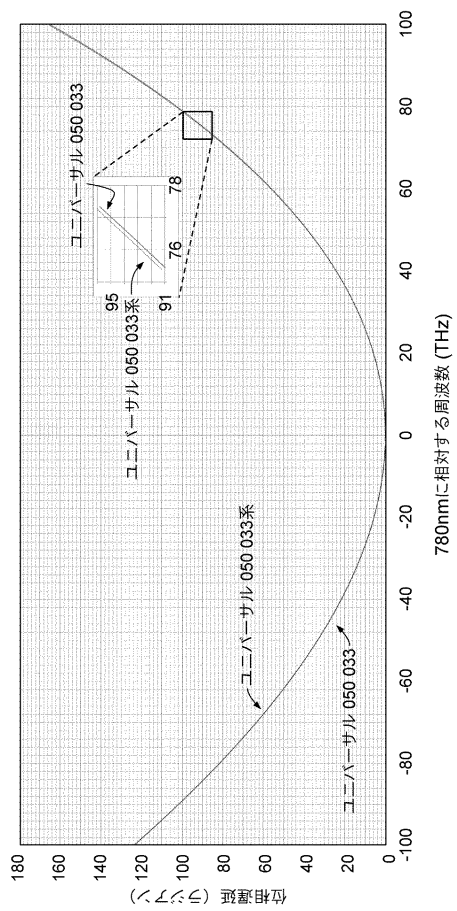
【図 18】



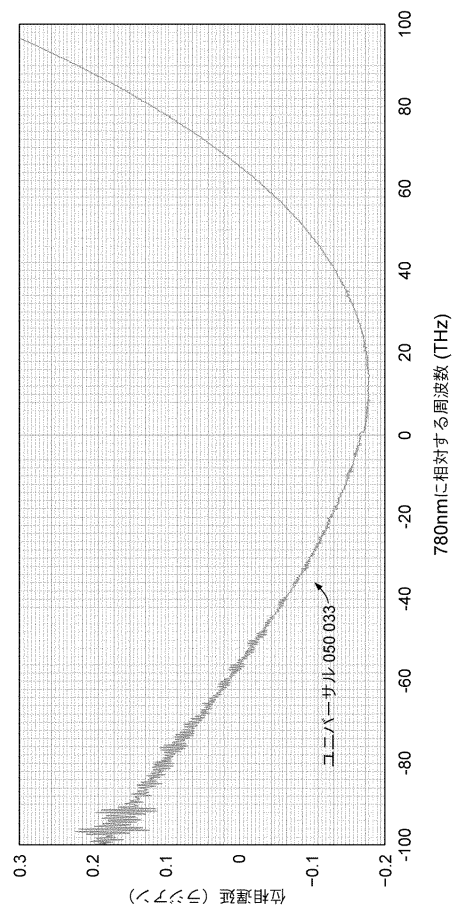
【図 19】



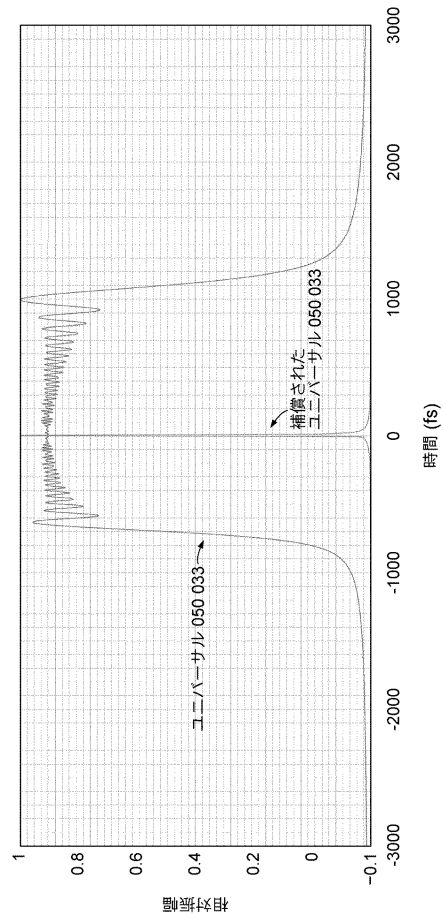
【図 20】



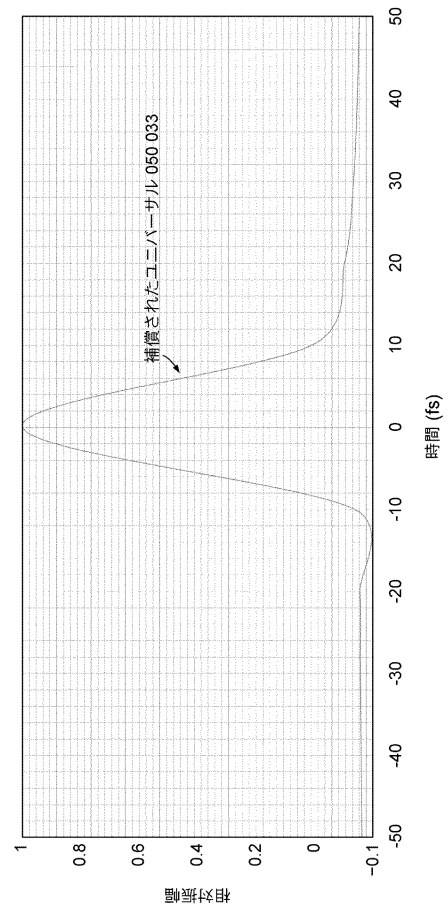
【図 21】



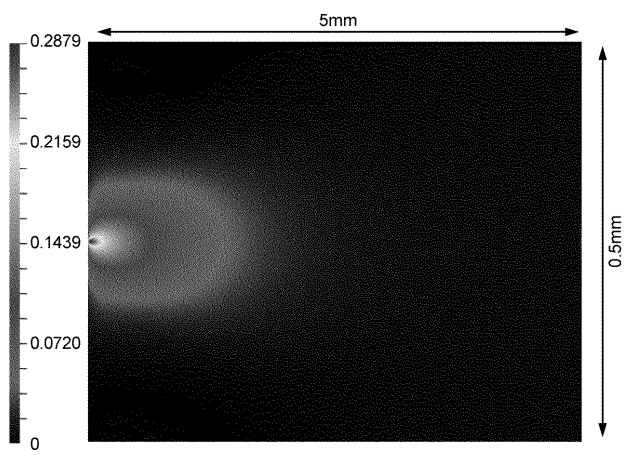
【図 2 2】



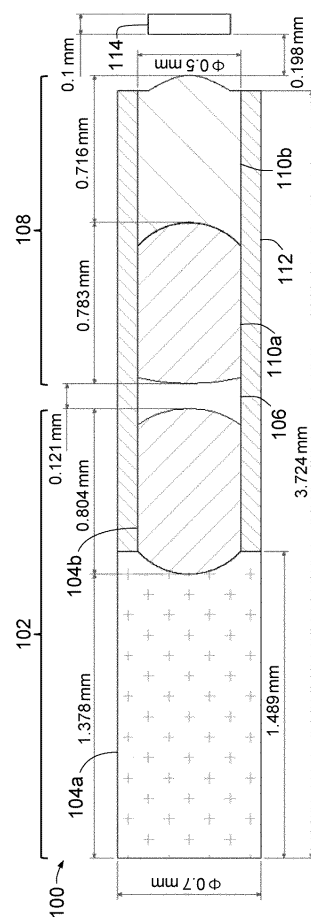
【図 2 3】



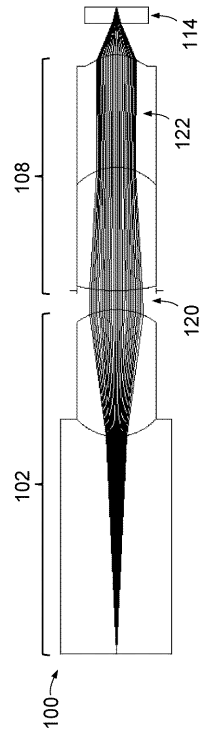
【図 2 4】



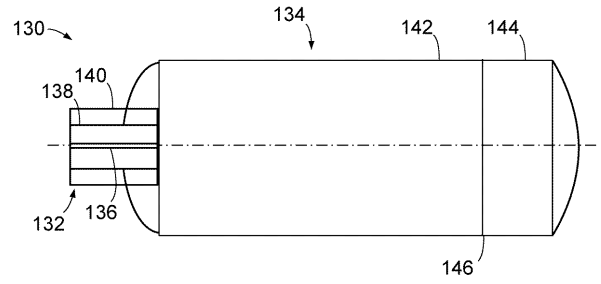
【図 2 5】



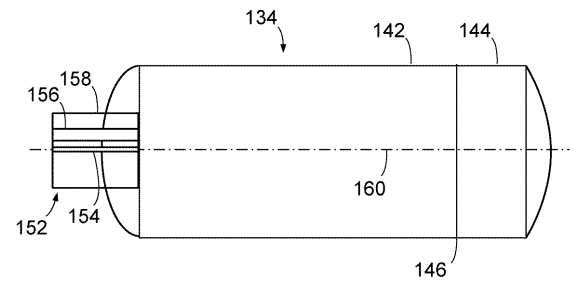
【図 26】



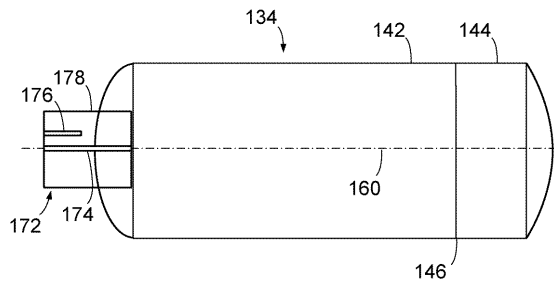
【図 27】



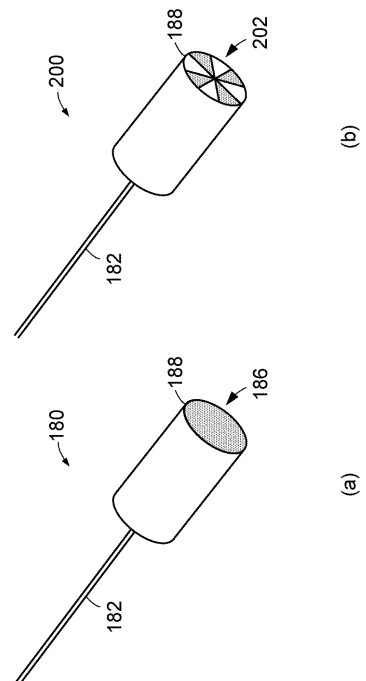
【図 28】



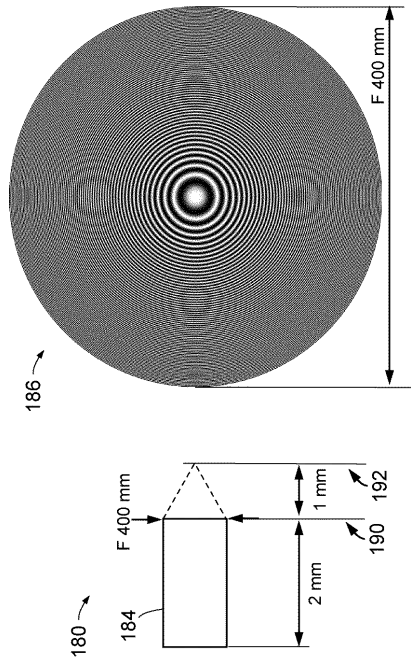
【図 29】



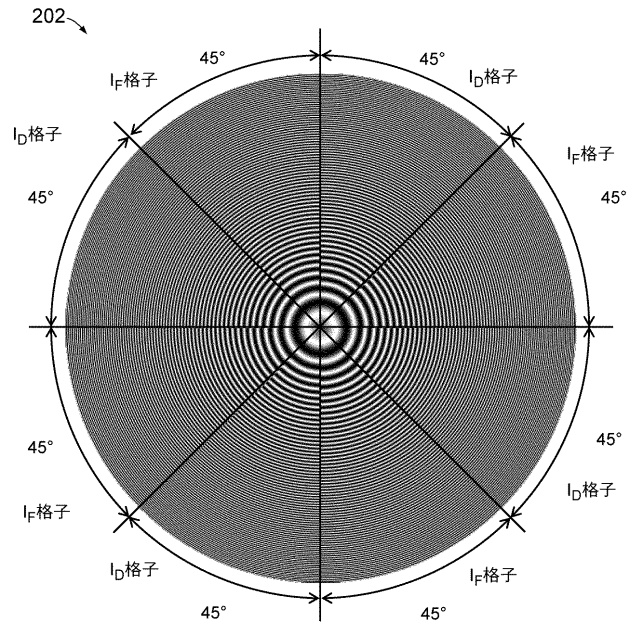
【図 30】



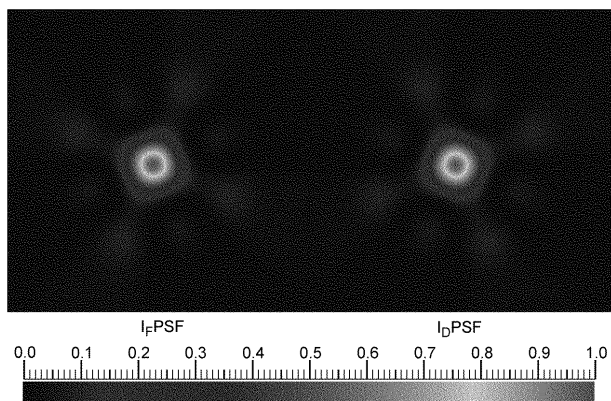
【図 3 1】



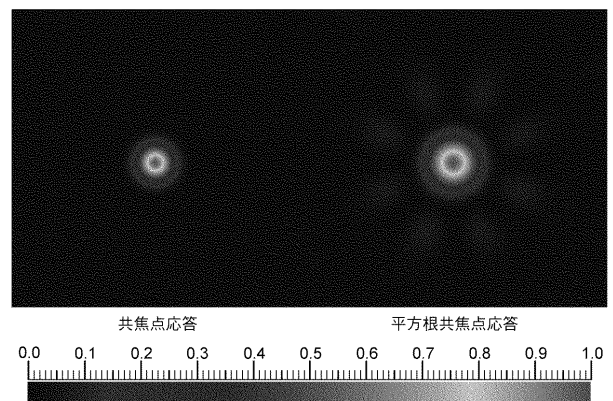
【図 3 2】



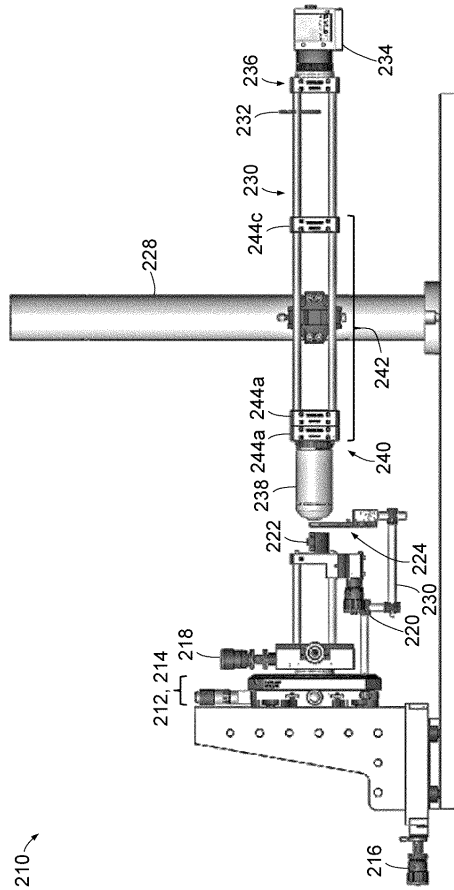
【図 3 3】



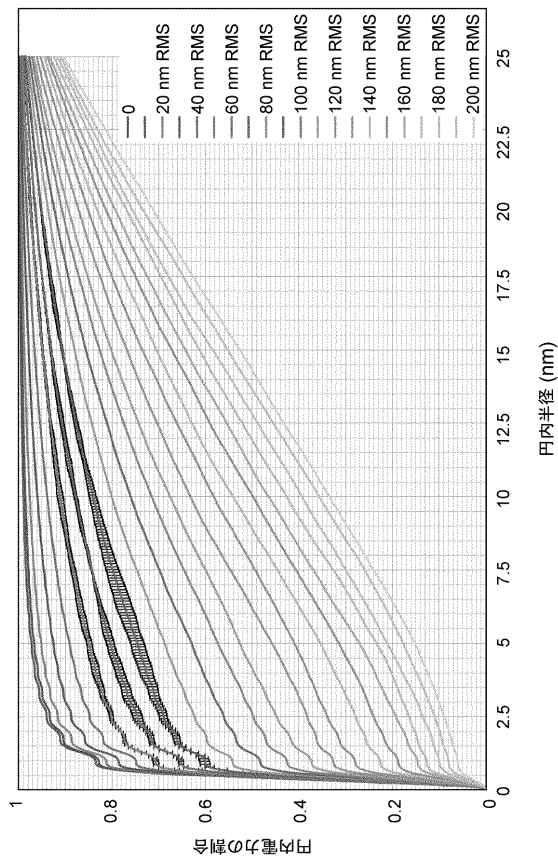
【図 3 4】



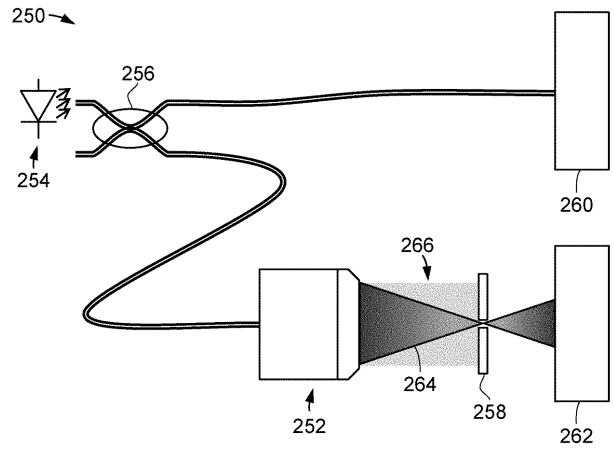
【図 35】



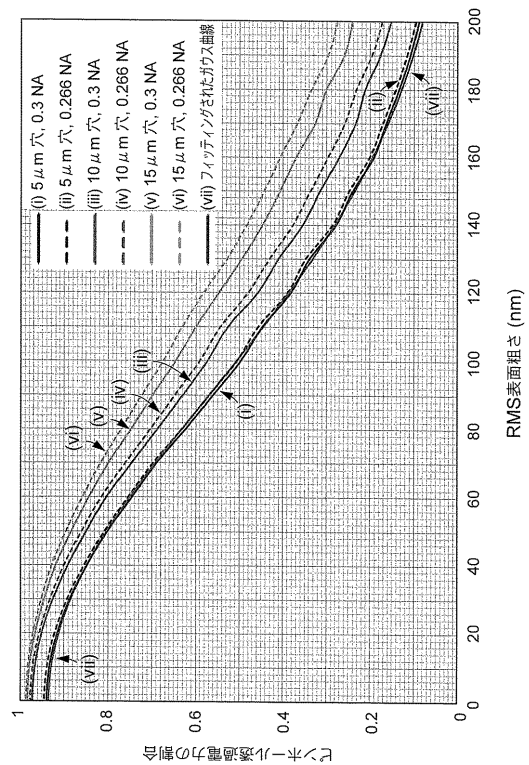
【図 37】



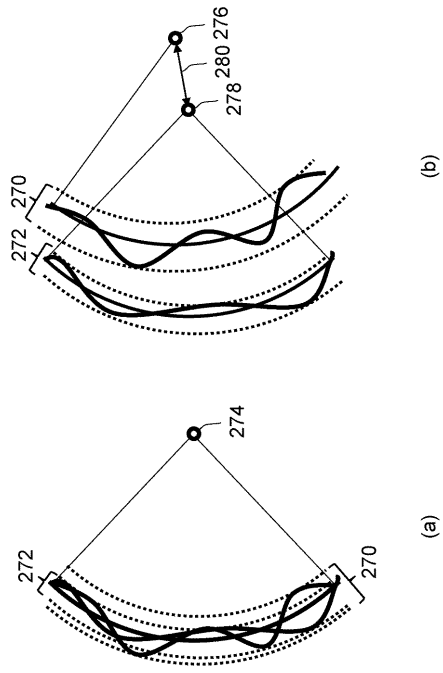
【図 36】



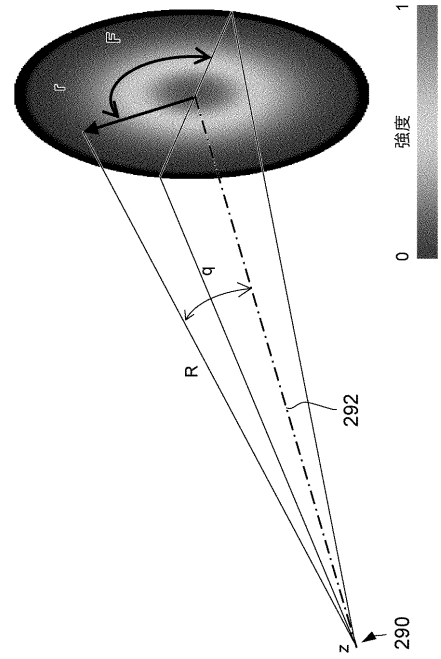
【図 38】



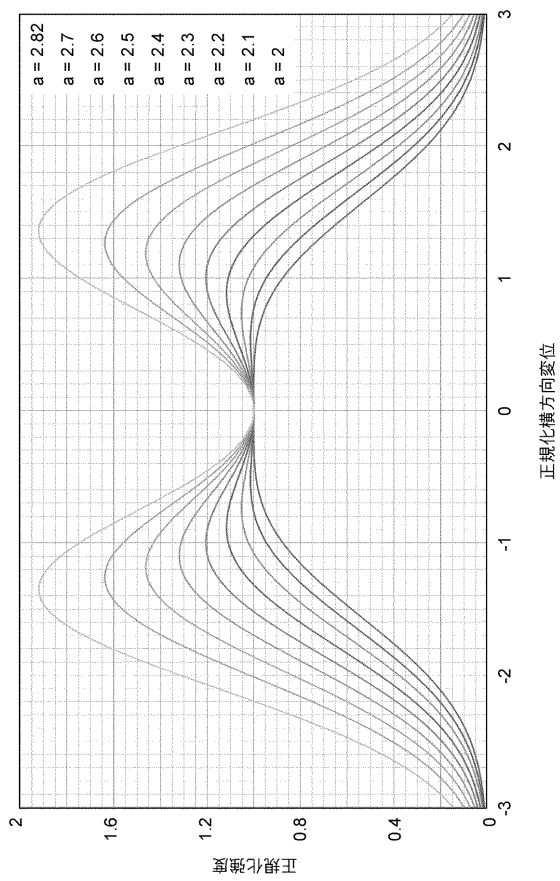
【図 39】



【図 40】



【図 41】



## 【 国際調査報告 】

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| INTERNATIONAL SEARCH REPORT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | International application No.<br><b>PCT/AU2014/000634</b>                                                                            |
| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br><b>G02B 26/08 (2006.01) G02B 3/00 (2006.01) A61B 1/07 (2006.01)</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)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                      |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                      |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)<br>EPODOC, WPI: Keywords (lens, focus, optic, endoscope, microscope, waveguide, fibre, aberration, coma, dispersion, free, compensate, glass, material, unlike, aspheric, diffractive, holographic, two, additional, multi, core, scan, numerical aperture, field of view, point spread function, Strehl, pulse, ultrashort, femtosecond, broaden, align, offset, pinhole, and similar terms); INSPEC: lens, endoscope, microscope, scan, waveguide, fibre, two, additional, multi, core, point spread function, Strehl, aberration, coma, dispersion, free, compensate, glass, material, unlike, aspheric, diffractive, holographic, focus, numerical aperture, field of view, pulse, ultrashort, femtosecond, broaden, align, offset, pinhole, and similar terms.<br>Espacenet: Name search for Applicant/Inventor, further limited by: scan, lens, probe, and similar terms. Google Scholar: Vance Roderick, scan, lens. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                      |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                      |
| Category*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Relevant to claim No.                                                                                                                |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Documents are listed in the continuation of Box C                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                      |
| <input checked="" 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:<br>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date<br>"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)<br>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>"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<br>"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<br>"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<br>"&" document member of the same patent family |                                                                                                                                      |
| Date of the actual completion of the international search<br>14 August 2014                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Date of mailing of the international search report<br>14 August 2014                                                                 |
| Name and mailing address of the ISA/AU<br>AUSTRALIAN PATENT OFFICE<br>PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA<br>Email address: pct@ipaaustralia.gov.au                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Authorised officer<br>Vesselin Kolev<br>AUSTRALIAN PATENT OFFICE<br>(ISO 9001 Quality Certified Service)<br>Telephone No. 0262837995 |

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT                           |                                                                                                                                       | International application No. |
|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |                                                                                                                                       | PCT/AU2014/000634             |
| Category*                                             | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                    | Relevant to claim No.         |
| X                                                     | US 7068878 B2 (CROSSMAN-BOSWORTH et al.) 27 June 2006<br>abstract; figures 5B, 6D-E, 8, 10B, 13; columns 2, 4-5, 7, 10, 12-13, 17-18. | 1-28                          |
| X                                                     | US 2009/0023999 A1 (MATHIEU et al.) 22 January 2009<br>abstract; figures 2-5; paragraphs 13, 25, 27-28, 32-33, 49, 56, 60, 72, 93-94. | 1-2, 16-18, 25, 28            |

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT                                                                                                                                                                                                                                           |                  | International application No. |                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-------------------------------|------------------|
| Information on patent family members                                                                                                                                                                                                                                  |                  | PCT/AU2014/000634             |                  |
| This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information. |                  |                               |                  |
| Patent Document/s Cited in Search Report                                                                                                                                                                                                                              |                  | Patent Family Member/s        |                  |
| Publication Number                                                                                                                                                                                                                                                    | Publication Date | Publication Number            | Publication Date |
| US 7068878 B2                                                                                                                                                                                                                                                         | 27 June 2006     | US 7068878 B2                 | 27 Jun 2006      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | EP 1592992 A2                 | 09 Nov 2005      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | EP 1592992 B1                 | 30 May 2012      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | US 2005173817 A1              | 11 Aug 2005      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | US 6959130 B2                 | 25 Oct 2005      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | WO 2004068218 A2              | 12 Aug 2004      |
| US 2009/0023999 A1                                                                                                                                                                                                                                                    | 22 January 2009  | EP 1703837 A2                 | 27 Sep 2006      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | EP 1703837 B1                 | 18 Mar 2009      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | FR 2864438 A1                 | 01 Jul 2005      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | FR 2864438 B1                 | 17 Nov 2006      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | JP 2007516761 A               | 28 Jun 2007      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | JP 4740423 B2                 | 03 Aug 2011      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  | WO 2005072597 A2              | 11 Aug 2005      |
| End of Annex                                                                                                                                                                                                                                                          |                  |                               |                  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  |                               |                  |

Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.

## 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, 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, LT, 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

(74)代理人 100147500

弁理士 田口 雅啓

(74)代理人 100166235

弁理士 大井 一郎

(74)代理人 100179914

弁理士 光永 和宏

(74)代理人 100179936

弁理士 金山 明日香

(72)発明者 ヴァンス、ロデリック・ウィリアム・チャールズ

オーストラリア国、3 1 6 8 ビクトリア、ノッティング・ヒル、ノーマンビー・ロード 1 5 -  
1 7、ケアオブ・オブティスキャン・プロプライエタリー・リミテッド

F ターム(参考) 2H040 CA22 CA27

2H087 KA09 LA01 LA22 LA27 PA02 PA18 PA19 PB03 PB04 QA01

QA02 QA05 QA07 QA17 QA18 QA21 QA25 QA26 QA37 QA41

QA45 RA00 RA02 RA05 RA12 RA13

4C161 FF40 QQ04

|                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |         |            |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|------------|
| 专利名称(译)        | <无法获取翻译>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |         |            |
| 公开(公告)号        | <a href="#">JP2016524188A5</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 公开(公告)日 | 2017-08-03 |
| 申请号            | JP2016520195                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 申请日     | 2014-06-19 |
| [标]申请(专利权)人(译) | 乐观扫描专有限公司<br>OPTISCAN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |         |            |
| 申请(专利权)人(译)    | 乐观扫描专有限公司                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |         |            |
| [标]发明人         | ヴァンスロデリックウィリアムチャールズ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |         |            |
| 发明人            | ヴァンス、ロデリック・ウィリアム・チャールズ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |         |            |
| IPC分类号         | G02B13/00 A61B1/00 G02B13/18 G02B23/26                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |         |            |
| CPC分类号         | A61B1/00096 A61B1/00172 A61B1/00188 A61B1/07 G02B23/2476 A61B1/043 G01N21/6458<br>G01N2021/6478 G02B13/18 G02B21/0076 G02B26/103 G02B27/4211 G02B27/4216 G02B27/425                                                                                                                                                                       |         |            |
| FI分类号          | G02B13/00 A61B1/00.300.Y A61B1/00.300.D G02B13/18 G02B23/26.C                                                                                                                                                                                                                                                                             |         |            |
| F-TERM分类号      | 2H040/CA22 2H040/CA27 2H087/KA09 2H087/LA01 2H087/LA22 2H087/LA27 2H087/PA02 2H087/PA18 2H087/PA19 2H087/PB03 2H087/PB04 2H087/QA01 2H087/QA02 2H087/QA05 2H087/QA07 2H087/QA17 2H087/QA18 2H087/QA21 2H087/QA25 2H087/QA26 2H087/QA37 2H087/QA41 2H087/QA45 2H087/RA00 2H087/RA02 2H087/RA05 2H087/RA12 2H087/RA13 4C161/FF40 4C161/QQ04 |         |            |
| 代理人(译)         | Kajinami秩序<br>田口MiyabiAkira<br>爱一郎                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |         |            |
| 优先权            | 2013902228 2013-06-19 AU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |         |            |
| 其他公开文献         | JP2016524188A<br>JP6549106B2                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |         |            |

#### 摘要(译)

内窥镜或显微镜的透镜组，每个透镜组包括一个或多个折射率均匀的透镜元件，其中一个或多个透镜元件是：i) 具有高波前校正并且靠近透镜组。从光波导（例如，光纤）的出口尖端接收的驱动或激发光，该光波导被放置成与透镜组远侧表面的表面（相对于远侧表面一定距离）基本接触。（例如，放置在透镜组，其构造成将由远端表面接收的荧光返回光或反射的返回光从光波导引导到光波导的出射尖端。