

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2021-19729

(P2021-19729A)

(43) 公開日 令和3年2月18日(2021.2.18)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 B 10/00</b> (2006.01)	A 6 1 B 10/00	E 2 G 0 5 9
<b>G 0 1 N 21/27</b> (2006.01)	G 0 1 N 21/27	A

審査請求 未請求 請求項の数 7 O L (全 17 頁)

(21) 出願番号	特願2019-137229 (P2019-137229)	(71) 出願人	504171134 国立大学法人 筑波大学 茨城県つくば市天王台一丁目1番1
(22) 出願日	令和1年7月25日 (2019.7.25)	(74) 代理人	100106909 弁理士 棚井 澄雄
		(74) 代理人	100188558 弁理士 飯田 雅人
		(74) 代理人	100169764 弁理士 清水 雄一郎
		(72) 発明者	手塚 太郎 茨城県つくば市天王台一丁目1番1 国立 大学法人筑波大学内
		(72) 発明者	細川 拓馬 茨城県つくば市天王台一丁目1番1 国立 大学法人筑波大学内

最終頁に続く

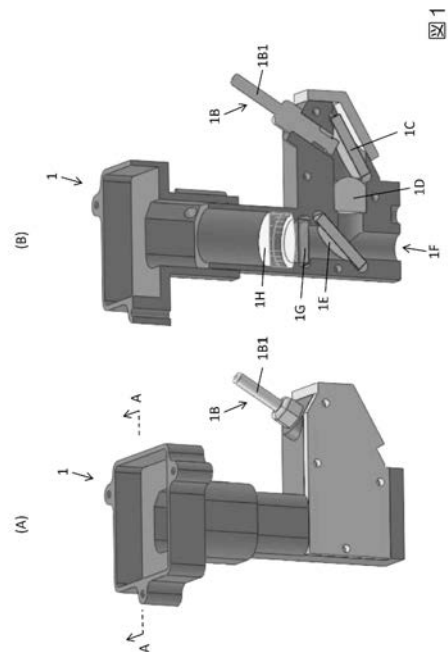
(54) 【発明の名称】 小型撮像装置

(57) 【要約】

【課題】被検体の脳に照射される光の波長を変更することによって、様々に波長感受性の異なる光操作・観察分子を同時に利用可能にすることができる小型撮像装置を提供する。

【解決手段】被検体の脳に光を照射し、前記光が照射された前記被検体の脳の神経活動の光観察を行う小型撮像装置は、前記被検体の脳に照射される前記光である照射光の光源部が接続される入力部と、前記入力部から延びている前記照射光の光路のうちの前記入力部の反対側の位置に配置された出力部と、前記照射光が照射された前記被検体の脳からの光である観察光の光路上に配置された撮像部とを備え、前記照射光は、前記出力部を介して前記被検体の脳に照射され、前記観察光は、前記出力部を介して前記撮像部に到達する。

【選択図】 図1



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

被検体の脳に光を照射し、前記光が照射された前記被検体の脳の神経活動の光観察を行う小型撮像装置であって、

前記被検体の脳に照射される前記光である照射光の光源部が接続される入力部と、

前記入力部から延びている前記照射光の光路のうちの前記入力部の反対側の位置に配置された出力部と、

前記照射光が照射された前記被検体の脳からの光である観察光の光路上に配置された撮像部とを備え、

前記照射光は、前記出力部を介して前記被検体の脳に照射され、

前記被検体の脳からの前記観察光は、前記出力部を介して前記撮像部に到達する、  
小型撮像装置。

10

## 【請求項 2】

前記光源部を更に備え、

前記光源部は、光コンパイナを備え、

前記光コンパイナは、少なくとも

第 1 波長を有する第 1 照射光を発する第 1 光源が接続される第 1 入力部と、

前記第 1 波長とは異なる第 2 波長を有する第 2 照射光を発する第 2 光源が接続される第 2 入力部と、

前記入力部が接続される出力部とを備え、

20

前記光コンパイナは、前記第 1 照射光と前記第 2 照射光とを結合し、前記第 1 波長および前記第 2 波長とは異なる第 3 波長を有する第 3 照射光を、前記照射光として前記光コンパイナの出力部から出力する機能を有する、

請求項 1 に記載の小型撮像装置。

## 【請求項 3】

前記小型撮像装置内における前記照射光の光路には、前記小型撮像装置の入力部の側の部分である入力部側部分と、前記小型撮像装置の出力部の側の部分である出力部側部分とが含まれ、

前記小型撮像装置内における前記観察光の光路には、前記撮像部の側の部分である撮像部側部分と、前記小型撮像装置の出力部の側の部分である出力部側部分とが含まれ、

30

前記照射光の光路の出力部側部分と、前記観察光の光路の出力部側部分とは、同軸上に配置され、

前記照射光の光路の出力部側部分と前記入力部側部分との境界位置であって、前記観察光の光路の出力部側部分と前記撮像部側部分との境界位置に配置されたダイクロイックミラーと、

前記照射光の光路の前記入力部側部分上に配置され、前記照射光の光路の前記入力部側部分を前記小型撮像装置の出力部から離れる側に屈曲させる全反射ミラーとを更に備える、

請求項 1 または請求項 2 に記載の小型撮像装置。

## 【請求項 4】

40

前記照射光の光路の入力部側部分の全体が、前記照射光の光路の出力部側部分に垂直に延びている、

請求項 1 または請求項 2 に記載の小型撮像装置。

## 【請求項 5】

前記小型撮像装置内における前記照射光の光路には、前記小型撮像装置の入力部の側の部分である入力部側部分と、前記小型撮像装置の出力部の側の部分である出力部側部分とが含まれ、

前記小型撮像装置内における前記観察光の光路には、前記撮像部の側の部分である撮像部側部分と、前記小型撮像装置の出力部の側の部分である出力部側部分とが含まれ、

前記照射光の光路の出力部側部分と、前記観察光の光路の出力部側部分とは、同軸上に

50

配置され、

前記照射光の光路の出力部側部分と前記入力部側部分との境界位置であって、前記観察光の光路の出力部側部分と前記撮像部側部分との境界位置に配置された第1ダイクロイックミラーと、

前記観察光の光路の前記撮像部側部分上に配置された第2ダイクロイックミラーと、他の撮像部とを更に備え、

前記観察光の一部は、前記第1ダイクロイックミラーを透過し、次いで、前記第2ダイクロイックミラーを透過して前記撮像部に到達し、

前記観察光の他の一部は、前記第1ダイクロイックミラーを透過し、次いで、前記第2ダイクロイックミラーによって反射され、前記他の撮像部に到達する、

請求項1または請求項2に記載の小型撮像装置。

10

【請求項6】

前記光源部を制御する制御部を更に備え、

前記制御部は、前記光コンバイナの出力部から出力される前記照射光の波長が予め設定された時間間隔で切り替わるように、前記第1光源と前記第2光源とを制御する、

請求項2に記載の小型撮像装置。

【請求項7】

前記時間間隔が変更可能である、

請求項6に記載の小型撮像装置。

【発明の詳細な説明】

20

【技術分野】

【0001】

本発明は小型撮像装置に関する。

【背景技術】

【0002】

従来から、光によって生体を制御する技術の開発が行われている。非特許文献1に記載されているように、Inscopix社製のnVokeという小型内視鏡では、生きた動物の脳内に光を照射し、神経活動の光観察と光操作を同時に行うことができる。

しかし、この小型内視鏡では、光源としてLEDが装置内部に埋め込まれているため、動物の脳内に照射される光の波長を変えることができず、神経細胞において限られた光感受性分子しか用いることができない。

30

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0003】

【非特許文献1】Alice M. Stamatakis他著、「Simultaneous Optogenetics and Cellular Resolution Calcium Imaging During Active Behavior Using a Miniaturized Microscope」、2018年7月24日発行、12巻、496号、p. 1~16

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

上述した問題点に鑑み、本発明は、被検体の脳に照射される光の波長を変更することによって、様々な波長感受性の異なる光操作・観察分子を同時に利用可能にすることができる小型撮像装置を提供することを目的とする。

40

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明の一態様は、被検体の脳に光を照射し、前記光が照射された前記被検体の脳の神経活動の光観察を行う小型撮像装置であって、前記被検体の脳に照射される前記光である照射光の光源部が接続される入力部と、前記入力部から延びている前記照射光の光路のうちの前記入力部の反対側の位置に配置された出力部と、前記照射光が照射された前記被検体の脳からの光である観察光の光路上に配置された撮像部とを備え、前記照射光は、前記

50

出力部を介して前記被検体の脳に照射され、前記被検体の脳からの前記観察光は、前記出力部を介して前記撮像部に到達する、小型撮像装置である。

【0006】

本発明の一態様の小型撮像装置は、前記光源部を更に備え、前記光源部は、光コンパイナを備え、前記光コンパイナは、少なくとも第1波長を有する第1照射光を発する第1光源が接続される第1入力部と、前記第1波長とは異なる第2波長を有する第2照射光を発する第2光源が接続される第2入力部と、前記入力部が接続される出力部とを備え、前記光コンパイナは、前記第1照射光と前記第2照射光とを結合し、前記第1波長および前記第2波長とは異なる第3波長を有する第3照射光を、前記照射光として前記光コンパイナの出力部から出力する機能を有してもよい。

10

【0007】

本発明の一態様の小型撮像装置では、前記小型撮像装置内における前記照射光の光路には、前記小型撮像装置の入力部の側の部分である入力部側部分と、前記小型撮像装置の出力部の側の部分である出力部側部分とが含まれ、前記小型撮像装置内における前記観察光の光路には、前記撮像部の側の部分である撮像部側部分と、前記小型撮像装置の出力部の側の部分である出力部側部分とが含まれ、前記照射光の光路の出力部側部分と、前記観察光の光路の出力部側部分とは、同軸上に配置され、前記照射光の光路の出力部側部分と前記入力部側部分との境界位置であって、前記観察光の光路の出力部側部分と前記撮像部側部分との境界位置に配置されたダイクロイックミラーと、前記照射光の光路の前記入力部側部分上に配置され、前記照射光の光路の前記入力部側部分を前記小型撮像装置の出力部から離れる側に屈曲させる全反射ミラーとを更に備えてもよい。

20

【0008】

本発明の一態様の小型撮像装置では、前記照射光の光路の入力部側部分の全体が、前記照射光の光路の出力部側部分に垂直に延びていてもよい。

【0009】

本発明の一態様の小型撮像装置では、前記小型撮像装置内における前記照射光の光路には、前記小型撮像装置の入力部の側の部分である入力部側部分と、前記小型撮像装置の出力部の側の部分である出力部側部分とが含まれ、前記小型撮像装置内における前記観察光の光路には、前記撮像部の側の部分である撮像部側部分と、前記小型撮像装置の出力部の側の部分である出力部側部分とが含まれ、前記照射光の光路の出力部側部分と、前記観察光の光路の出力部側部分とは、同軸上に配置され、前記照射光の光路の出力部側部分と前記入力部側部分との境界位置であって、前記観察光の光路の出力部側部分と前記撮像部側部分との境界位置に配置された第1ダイクロイックミラーと、前記観察光の光路の前記撮像部側部分上に配置された第2ダイクロイックミラーと、他の撮像部とを更に備え、前記観察光の一部は、前記第1ダイクロイックミラーを透過し、次いで、前記第2ダイクロイックミラーを透過して前記撮像部に到達し、前記観察光の他の一部は、前記第1ダイクロイックミラーを透過し、次いで、前記第2ダイクロイックミラーによって反射され、前記他の撮像部に到達してもよい。

30

【0010】

本発明の一態様の小型撮像装置は、前記光源部を制御する制御部を更に備え、前記制御部は、前記光コンパイナの出力部から出力される前記照射光の波長が予め設定された時間間隔で切り替わるように、前記第1光源と前記第2光源とを制御してもよい。

40

【0011】

本発明の一態様の小型撮像装置では、前記時間間隔が変更可能であってもよい。

【発明の効果】

【0012】

本発明によれば、被検体の脳に照射される光の波長を変更することによって、様々な波長感受性の異なる光操作・観察分子を同時に利用可能にすることができる小型撮像装置を提供することができる。

【図面の簡単な説明】

50

【 0 0 1 3 】

【 図 1 】 第 1 実施形態の小型撮像装置の主要部の一例を示す図である。

【 図 2 】 第 1 実施形態の小型撮像装置の主要部の一例を示す図である。

【 図 3 】 第 1 実施形態の小型撮像装置の光源部と入力部との関係の一例を示す図である。

【 図 4 】 第 1 実施形態の小型撮像装置の機能ブロックなどの一例を示す図である。

【 図 5 】 第 2 実施形態の小型撮像装置の機能ブロックなどの一例を示す図である。

【 図 6 】 第 3 実施形態の小型撮像装置の機能ブロックなどの一例を示す図である。

【 図 7 】 第 4 実施形態の小型撮像装置の機能ブロックの一例を示す図である。

【 図 8 】 注入された C A 1 領域における jGCaMP7c の発現を示す図である。

【 図 9 】 C N M F - E アルゴリズムによって識別されるニューロンを示す図である。

10

【 図 1 0 】 7 個のニューロンにおけるカルシウムイオンイベントの蛍光変化率トレースを示す図である。

【 図 1 1 】 オレンジ色のレーザー光が 3 0 秒の O N / O F F サイクルで照射された場合の個々のニューロンにおけるカルシウムイオン蛍光シグナルの総和などを示す図である。

【 図 1 2 】 オレンジ色のレーザー光の O N 期間中におけるカルシウムイオン蛍光シグナルに変化がないことを示す図である。

【 図 1 3 】 jGCaMP7c および Jaws のニューロン共発現が、注入された C A 1 領域においては示されたが、反対側の C A 1 領域においては示されなかったことを示す図である。

【 図 1 4 】 C N M F - E アルゴリズムによって識別されるニューロンを示す図である。

【 図 1 5 】 7 個のニューロンにおけるカルシウムイオンイベントの蛍光変化率トレースを示す図である。

20

【 図 1 6 】 オレンジ色のレーザー光が 3 0 秒の O N / O F F サイクルで照射された場合の個々のニューロンにおけるカルシウムイオン蛍光シグナルの総和などを示す図である。

【 図 1 7 】 オレンジ色のレーザー光の O N 期間中にカルシウムイオン蛍光シグナルが大幅に低下したことを示す図である。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 1 4 】

以下、本発明の小型撮像装置の実施形態について、添付図面を参照して説明する。

【 0 0 1 5 】

< 第 1 実施形態 >

30

図 1 および図 2 は第 1 実施形態の小型撮像装置 1 の主要部の一例を示す図である。図 3 は第 1 実施形態の小型撮像装置 1 の光源部 1 A と入力部 1 B との関係の一例を示す図である。図 4 は第 1 実施形態の小型撮像装置 1 の機能ブロックなどの一例を示す図である。詳細には、図 1 ( A ) は第 1 実施形態の小型撮像装置 1 の主要部を左前側かつ上側から見た斜視図であり、図 1 ( B ) は図 1 ( A ) の A - A 線に沿った断面などを示す図であり、図 2 ( A ) は第 1 実施形態の小型撮像装置 1 の主要部を左前側かつ上側から見た透視図であり、図 2 ( B ) は第 1 実施形態の小型撮像装置 1 の主要部を左前側かつ下側から見た透視図である。図 4 ( A ) は第 1 実施形態の小型撮像装置 1 の機能ブロックを示す図であり、図 4 ( B ) は第 1 実施形態の小型撮像装置 1 の照射光の光路 1 1 および観察光の光路 1 2 を示す図である。

40

図 1 ~ 図 4 に示す例では、小型撮像装置 1 が、被検体の脳に光 ( 例えばレーザー光 ) を照射し、その光が照射された被検体の脳の神経活動の光観察を行う。小型撮像装置 1 は、被検体の脳に照射される光である照射光の光源部 1 A と、入力部 1 B と、全反射ミラー 1 C と、ハーフドラムレンズ 1 D と、ダイクロイックミラー 1 E と、出力部 1 F と、吸収フィルタ ( emission filter ) 1 G と、アクロマチックレンズ 1 H と、フォーカス機構 ( focusing mechanism ) 1 I と、撮像部 1 J とを備えている。

図 1 ~ 図 4 に示す例では、小型撮像装置 1 が光源部 1 A を備えているが、他の例では、光源部 1 A が、小型撮像装置 1 に含まれず、小型撮像装置 1 の外部の部品であってもよい。

【 0 0 1 6 】

50

図 1 ~ 図 4 に示す例では、光源部 1 A が、光コンバイナ 1 A 1 と、第 1 光源 1 A 2 と、第 2 光源 1 A 3 とを備えている。第 1 光源 1 A 2 は、第 1 波長を有する第 1 照射光（例えば青色のレーザ光）を発する。第 2 光源 1 A 3 は、第 1 波長とは異なる第 2 波長を有する第 2 照射光（例えばオレンジ色のレーザ光）を発する。

光コンバイナ 1 A 1 は、第 1 光源 1 A 2 が発した第 1 照射光と、第 2 光源 1 A 3 が発した第 2 照射光とを結合する機能を有する。つまり、光コンバイナ 1 A 1 は、第 1 波長および第 2 波長とは異なる第 3 波長を有する第 3 照射光を出力する機能を有する。光コンバイナ 1 A 1 は、例えば公知の 2 色コンバイナと同様に構成されている。光コンバイナ 1 A 1 は、出力部 1 A 1 1 と、入力部 1 A 1 2 と、入力部 1 A 1 3 とを備えている。

入力部 1 A 1 2 には、第 1 光源 1 A 2 が接続される。入力部 1 A 1 3 には、第 2 光源 1 A 3 が接続される。出力部 1 A 1 1 は、第 1 照射光と第 2 照射光とが結合された第 3 照射光を出力する機能を有する。出力部 1 A 1 1 には、例えば光ファイバケーブルを介して入力部 1 B が接続される。

図 1 ~ 図 4 に示す例では、第 1 光源 1 A 2 と第 2 光源 1 A 3 とが光コンバイナ 1 A 1 に接続されるが、他の例では、3 以上の光源が光コンバイナ 1 A 1 に接続され、光コンバイナ 1 A 1 が 3 以上の照射光を結合して出力してもよい。

#### 【 0 0 1 7 】

図 1 ~ 図 4 に示す例では、入力部 1 B に、光源部 1 A が接続される。つまり、入力部 1 B には、光コンバイナ 1 A 1 によって結合された照射光が入力される。入力部 1 B は、光フェルール 1 B 1 を備えている。

詳細には、図 3 に示す例では、入力部 1 B の光フェルール 1 B 1 と、光コンバイナ 1 A 1 の出力部 1 A 1 1 から延びている光ファイバケーブルの端部に配置された光フェルールとが、スリーブによって結合される。また、そのスリーブによって、入力部 1 B の光フェルール 1 B 1 と、光コンバイナ 1 A 1 の出力部 1 A 1 1 から延びている光ファイバケーブルの端部に配置された光フェルールとの芯出しも行われる。

他の例では、図 1 ~ 図 4 に示す例とは異なる公知の任意の手法によって、光源部 1 A が発した照射光が入力部 1 B に入力されてもよい。

#### 【 0 0 1 8 】

図 1 ~ 図 4 に示す例では、小型撮像装置 1 のうちの図 1 および図 2 に示す部分が、被検体としての生きているマウスの頭部に装着された状態で、マウスが自由に行動できるように、小型撮像装置 1 が小型化・軽量化されている。

全反射ミラー 1 C は、入力部 1 B に入力された照射光を全反射する。その結果、全反射ミラー 1 C からの反射光（照射光）は、後述する観察光の光路 1 2 に対して概略垂直に進む。また、全反射ミラー 1 C からの反射光（照射光）は、ハーフドラムレンズ 1 D を透過する。

図 1 ~ 図 4 に示す例では、小型撮像装置 1 がハーフドラムレンズ 1 D を備えており、全反射ミラー 1 C からの反射光（照射光）がハーフドラムレンズ 1 D を透過するが、他の例では、小型撮像装置 1 が、ハーフドラムレンズ 1 D の代わりに、ドラムレンズ、ボールレンズなどを備えていてもよい。また、更に他の例では、ハーフドラムレンズ 1 D が省略されていてもよい。

#### 【 0 0 1 9 】

図 1 ~ 図 4 に示す例では、ダイクロイックミラー 1 E が、ハーフドラムレンズ 1 D を透過した照射光を反射する。その結果、ダイクロイックミラー 1 E からの反射光（照射光）は、出力部 1 F に向かって進む。詳細には、ダイクロイックミラー 1 E からの反射光（照射光）は、出力部 1 F を介して（出力部 1 F を透過して）、被検体（例えばマウス、人など）の脳に照射される。

図 4 ( B ) に示すように、小型撮像装置 1 内における照射光の光路 1 1 は、入力部 1 B から出力部 1 F まで延びている。照射光の光路 1 1 には、小型撮像装置 1 の入力部 1 B の側の部分である入力部側部分 1 1 A と、小型撮像装置 1 の出力部 1 F の側の部分である出力部側部分 1 1 B とが含まれる。つまり、出力部 1 F は、照射光の光路 1 1 のうちの入力

10

20

30

40

50

部 1 B の反対側 ( 図 4 ( B ) の左下側 ) に配置されている。

図 1 ~ 図 4 に示す例では、出力部 1 F がレンズを備えていないが、他の例では、出力部 1 F が例えば G R I N ( G R a d e d I N d e x ) レンズなどのようなレンズを備えていてもよい。

【 0 0 2 0 】

図 1 ~ 図 4 に示す例では、照射光が照射された被検体の脳からの光である観察光の光路 1 2 上に、出力部 1 F と、ダイクロイックミラー 1 E と、吸収フィルタ 1 G と、アchromatic レンズ 1 H と、フォーカス機構 1 I と、撮像部 1 J とが配置されている。図 4 ( B ) に示すように、小型撮像装置 1 内における観察光の光路 1 2 には、撮像部 1 J の側の部分である撮像部側部分 1 2 A と、小型撮像装置 1 の出力部 1 F の側の部分である出力部側部分 1 2 B とが含まれる。照射光の光路 1 1 の出力部側部分 1 1 B と、観察光の光路 1 2 の出力部側部分 1 2 B とは、同軸上に配置されている。

10

ダイクロイックミラー 1 E は、上述したように照射光を反射し、被検体の脳からの観察光を透過させる。つまり、ダイクロイックミラー 1 E は、特定の波長の光のみを反射し、それ以外の波長の光を透過させる性質を有する。ダイクロイックミラー 1 E は、照射光の光路 1 1 の出力部側部分 1 1 B と入力部側部分 1 1 A との境界位置であって、観察光の光路 1 2 の出力部側部分 1 2 B と撮像部側部分 1 2 A との境界位置に配置されている。

吸収フィルタ 1 G は、被検体の脳からの観察光と、その他の不要な散乱光などを分離する光学素子である。詳細には、吸収フィルタ 1 G は、ダイクロイックミラー 1 E を透過した長波長の観察光を透過させ、その他の散乱光などを遮断する性質を有する。

図 1 ~ 図 4 に示す例では、小型撮像装置 1 が吸収フィルタ ( emission filter ) 1 G を備えているが、他の例では、小型撮像装置 1 が、吸収フィルタ ( emission filter ) 1 G の代わりに、例えばパリアフィルタなどのような吸収フィルタ ( emission filter ) 1 G とは異なるフィルタを備えていてもよい。更に他の例では、吸収フィルタ 1 G が省略されていてもよい。

20

【 0 0 2 1 】

図 1 ~ 図 4 に示す例では、アchromatic レンズ 1 H が、結像性能を低下させる色収差を取り除く光学素子である。アchromatic レンズ 1 H は、通常、低屈折ガラスのクラウンガラスと、高屈折率ガラスのフリントガラスとを貼り合わせることによって構成される。

図 1 ~ 図 4 に示す例では、小型撮像装置 1 がアchromatic レンズ 1 H を備えているが、他の例では、小型撮像装置 1 が、色収差を取り除くために、アchromatic レンズ 1 H とは異なる光学素子をアchromatic レンズ 1 H の代わりに備えていてもよい。更に他の例では、アchromatic レンズ 1 H が省略されていてもよい。

30

【 0 0 2 2 】

図 1 ~ 図 4 に示す例では、フォーカス機構 1 I が、焦点合わせ ( ピント合わせ ) を行う。撮像部 1 J は、被検体の脳からの観察光を電気信号に変換する。撮像部 1 J は、C M O S ( 相補型金属酸化物半導体 ) センサ 1 J 1 を備えている。

図 1 ~ 図 4 に示す例では、撮像部 1 J が C M O S センサ 1 J 1 を備えているが、他の例では、撮像部 1 J が例えば C C D などのような C M O S センサ 1 J 1 以外の撮像素子を備えていてもよい。

40

【 0 0 2 3 】

図 1 ~ 図 4 に示す例では、観察光の光路 1 2 が出力部 1 F から撮像部 1 J まで延びており、被検体の脳からの観察光は、出力部 1 F を介して撮像部 1 J に到達する。

図 1 ~ 図 4 に示す例では、入力部 1 B に入力される照射光の波長を変更することによって、被検体の脳に照射される照射光の波長を変更することができる。その結果、様々な波長感受性の異なる光操作・観察分子を同時に利用可能にすることができる。つまり、被検体の脳に照射される照射光の波長を変更することによって、波長感受性が異なる光感受性分子を用いて生きた動物の脳内の神経活動の光観察と光操作とを同時にすることができる。

図 1 ~ 図 4 に示す例において、L E D 光よりも狭帯域のレーザ光が被検体の脳に照射さ

50

れる場合には、照射光（レーザ光）の光路 1 1 上にフィルタを配置する必要なく、被検体の脳の神経活動の光観察に適切な照射光を被検体の脳に照射することができる。

更に、図 1 ~ 図 4 に示す例では、非特許文献 1 に記載された技術のように LED が実装された回路基板が搭載されている場合よりも、小型撮像装置 1 の小型化および軽量化を実現することができ、被検体の動作の自由度を向上させることができる。

#### 【0024】

また、図 1 ~ 図 4 に示す例では、第 1 光源 1 A 2 が ON 状態であって第 2 光源 1 A 3 が OFF 状態のときに、第 1 波長を有する第 1 照射光（例えば青色のレーザ光）が被検体の脳に照射される。第 1 光源 1 A 2 が OFF 状態であって第 2 光源 1 A 3 が ON 状態のときには、第 1 波長とは異なる第 2 波長を有する第 2 照射光（例えばオレンジ色のレーザ光）が被検体の脳に照射される。第 1 光源 1 A 2 が ON 状態であって第 2 光源 1 A 3 が ON 状態のときには、第 1 波長および第 2 波長とは異なる第 3 波長を有する第 3 照射光が被検体の脳に照射される。

10

すなわち、図 1 ~ 図 4 に示す例においてレーザ光が用いられる場合には、小型撮像装置 1 が、LED 光よりも狭帯域であって波長が異なる第 1 照射光（レーザ光）と第 2 照射光（レーザ光）と第 3 照射光（レーザ光）とを被検体の脳に照射することができる。つまり、小型撮像装置 1 から被検体の脳に照射されるレーザ光の波長を変更することができる。

#### 【0025】

また、図 1 ~ 図 4 に示す例では、全反射ミラー 1 C が照射光の光路 1 1 の入力部側部分 1 1 A 上に配置されることによって、照射光の光路 1 1 の入力部側部分 1 1 A が、小型撮像装置 1 の出力部 1 F から離れる側（図 1 ~ 図 3、図 4（B）の上側）に屈曲させられている。そのため、入力部 1 B に接続された例えば光ファイバケーブルが被検体の頭部に当たるおそれを抑制することができ、被検体の動作の自由度を向上させることができる。

20

#### 【0026】

##### < 第 2 実施形態 >

以下、本発明の小型撮像装置の第 2 実施形態について説明する。

第 2 実施形態の小型撮像装置 1 は、後述する点を除き、上述した第 1 実施形態の小型撮像装置 1 と同様に構成されている。従って、第 2 実施形態の小型撮像装置 1 によれば、後述する点を除き、上述した第 1 実施形態の小型撮像装置 1 と同様の効果を奏することができる。

30

#### 【0027】

図 5 は第 2 実施形態の小型撮像装置 1 の機能ブロックなどの一例を示す図である。詳細には、図 5（A）は第 2 実施形態の小型撮像装置 1 の機能ブロックを示す図であり、図 5（B）は第 2 実施形態の小型撮像装置 1 の照射光の光路 1 1 および観察光の光路 1 2 を示す図である。

図 1 ~ 図 4 に示す例では、全反射ミラー 1 C が照射光の光路 1 1 上に配置されているが、図 5 に示す例では、全反射ミラーが照射光の光路 1 1 上に配置されていない。詳細には、図 5（B）に示すように、照射光の光路 1 1 の入力部側部分 1 1 A の全体が、照射光の光路 1 1 の出力部側部分 1 1 B に垂直に延びている。そのため、図 5 に示す例では、全反射ミラー 1 C が照射光の光路 1 1 上に配置される場合よりも、小型撮像装置 1 の部品数を低減することができる。

40

#### 【0028】

##### < 第 3 実施形態 >

以下、本発明の小型撮像装置の第 3 実施形態について説明する。

第 3 実施形態の小型撮像装置 1 は、後述する点を除き、上述した第 1 実施形態の小型撮像装置 1 と同様に構成されている。従って、第 3 実施形態の小型撮像装置 1 によれば、後述する点を除き、上述した第 1 実施形態の小型撮像装置 1 と同様の効果を奏することができる。

#### 【0029】

図 6 は第 3 実施形態の小型撮像装置 1 の機能ブロックなどの一例を示す図である。詳細

50



には、図 6 ( A ) は第 3 実施形態の小型撮像装置 1 の機能ブロックを示す図であり、図 6 ( B ) は第 3 実施形態の小型撮像装置 1 の照射光の光路 1 1 および観察光の光路 1 2 を示す図である。

上述したように図 1 ~ 図 4 に示す例では、小型撮像装置 1 が、照射光の光源部 1 A と、入力部 1 B と、全反射ミラー 1 C と、ハーフドラムレンズ 1 D と、ダイクロイックミラー 1 E と、出力部 1 F と、吸収フィルタ 1 G と、アクロマチックレンズ 1 H と、フォーカス機構 1 I と、撮像部 1 J とを備えている。

一方、図 6 に示す例では、小型撮像装置 1 が、照射光の光源部 1 A と、入力部 1 B と、全反射ミラー 1 C と、ハーフドラムレンズ 1 D と、ダイクロイックミラー 1 E と、出力部 1 F と、吸収フィルタ 1 G と、アクロマチックレンズ 1 H と、フォーカス機構 1 I と、撮像部 1 J とを備えるのみならず、ダイクロイックミラー 1 K と、撮像部 1 L と、フォーカス機構 ( focusing mechanism ) 1 M とを更に備えている。

10

#### 【 0 0 3 0 】

図 1 ~ 図 4 に示す例では、観察光の光路 1 2 の撮像部側部分 1 2 A が分岐していないが、図 6 に示す例では、観察光の光路 1 2 の撮像部側部分 1 2 A が分岐している。

図 6 に示す例では、ダイクロイックミラー 1 E が、照射光の光路 1 1 の出力部側部分 1 1 B と入力部側部分 1 1 A との境界位置であって、観察光の光路 1 2 の出力部側部分 1 2 B と撮像部側部分 1 2 A との境界位置に配置されると共に、ダイクロイックミラー 1 K が、観察光の光路 1 2 の撮像部側部分 1 2 A 上に配置されている。詳細には、ダイクロイックミラー 1 K が、観察光の光路 1 2 の撮像部側部分 1 2 A の分岐位置に配置されている。

20

また、撮像部 1 J およびフォーカス機構 1 I が、分岐している撮像部側部分 1 2 A の一方に配置され、撮像部 1 L およびフォーカス機構 1 M が、分岐している撮像部側部分 1 2 A の他方に配置されている。

被検体の脳からの観察光の一部は、ダイクロイックミラー 1 E を透過し、次いで、ダイクロイックミラー 1 K を透過して撮像部 1 J に到達する。また、被検体の脳からの観察光の他の一部は、ダイクロイックミラー 1 E を透過し、次いで、ダイクロイックミラー 1 K によって反射され、撮像部 1 L に到達する。

そのため、図 6 に示す例では、撮像部 1 J の感度波長帯域と撮像部 1 L の感度波長帯域とを異ならせることによって、異なる種類の光観察を同時に行うことができる。

30

#### 【 0 0 3 1 】

##### < 第 4 実施形態 >

以下、本発明の小型撮像装置の第 4 実施形態について説明する。

第 4 実施形態の小型撮像装置 1 は、後述する点を除き、上述した第 4 実施形態の小型撮像装置 1 と同様に構成されている。従って、第 4 実施形態の小型撮像装置 1 によれば、後述する点を除き、上述した第 1 実施形態の小型撮像装置 1 と同様の効果を奏することができる。

#### 【 0 0 3 2 】

図 7 は第 4 実施形態の小型撮像装置 1 の機能ブロックの一例を示す図である。

上述したように図 1 ~ 図 4 に示す例では、小型撮像装置 1 が、照射光の光源部 1 A と、入力部 1 B と、全反射ミラー 1 C と、ハーフドラムレンズ 1 D と、ダイクロイックミラー 1 E と、出力部 1 F と、吸収フィルタ 1 G と、アクロマチックレンズ 1 H と、フォーカス機構 1 I と、撮像部 1 J とを備えている。

40

一方、図 7 に示す例では、小型撮像装置 1 が、照射光の光源部 1 A と、入力部 1 B と、全反射ミラー 1 C と、ハーフドラムレンズ 1 D と、ダイクロイックミラー 1 E と、出力部 1 F と、吸収フィルタ 1 G と、アクロマチックレンズ 1 H と、フォーカス機構 1 I と、撮像部 1 J とを備えるのみならず、光源部 1 A を制御する制御部 1 N を更に備えている。

制御部 1 N は、光コンパイナ 1 A 1 の出力部 1 A 1 1 から出力される照射光 ( つまり、入力部 1 B に入力される照射光 ) の波長が予め設定された時間間隔で切り替わるように、第 1 光源 1 A 2 と第 2 光源 1 A 3 とを制御する。入力部 1 B に入力される照射光の波長の切り替えが行われる時間間隔は、例えば小型撮像装置 1 の利用者の操作などに応じて変更

50

可能である。

すなわち、図 7 に示す例では、入力部 1 B に入力される照射光の波長の切り替えが制御部 1 N によって行われるため、例えば小型撮像装置 1 の利用者は、被検体の脳の神経活動の光観察に専念しつつ、波長感受性が異なる光感受性分子を用いて生きた動物の脳内での神経活動の光観察と光操作とを行うことができる。

### 【 0 0 3 3 】

#### < 実施例 >

本発明者等は、上述した第 1 実施形態の小型撮像装置 1 などを用いることによって、生きた動物脳内の神経活動の観察と操作（活動抑制）を行った。詳細には、本発明者等は、神経活動を生きたまま観察・操作可能にする内視鏡として、上述した第 1 実施形態の小型撮像装置 1 などを用い、図 8 ~ 図 1 7 に示す研究結果を得た。つまり、本発明者等は、上述した第 1 実施形態の小型撮像装置 1 などを用いて、脳情報処理装置の一部として用いた。具体的には、本発明者等は、記憶に重要な役割を果たすマウス海馬 C A 1 領域の神経細胞について、自由行動条件下にあるマウスの脳に、比較例の撮像装置と、第 1 実施形態の小型撮像装置 1 とを設置し、神経活動の実時間観察と任意のタイミングでの可逆的な神経活動抑制効果を確認した。

### 【 0 0 3 4 】

図 8 ~ 図 1 2 は比較例の撮像装置を用いた場合に得られた神経活動イメージングの特異性を示す図である。詳細には、図 8 は注入された C A 1 領域における jGCaMP7c の発現を示す図である。図 8 中の「DAPI」は染色に用いられる蛍光色素の一種であり、「jGCaMP7c」は人工的に作られた融合タンパク質の一種であり、「Jaws」は赤色光に反応するオプシンの一種である。図 9 は C N M F - E (extended constrained nonnegative matrix factorization) アルゴリズムによって識別されるニューロン（赤で輪郭が描かれている。n = 7）を示す図である。図 1 0 は 7 個のニューロンにおけるカルシウムイオンイベントの蛍光変化率トレース (F/F<sub>0</sub> traces of Ca<sup>2+</sup> events) を示す図である。図 1 1 の上部は、比較例の撮像装置においてオレンジ色のレーザー光が 3 0 秒の ON / OFF サイクルで照射された場合 (upon orange laser light delivery (30-s on/off cycles)) の個々のニューロンにおけるカルシウムイオン蛍光シグナル (Ca<sup>2+</sup> fluorescence signals) の総和を示しており、図 1 1 の下部は、比較例の撮像装置においてオレンジ色のレーザー光が 3 0 秒の ON / OFF サイクルで照射された場合の全体のニューロンにおけるカルシウムイオン蛍光シグナルの総和を示している。図 1 2 は比較例の撮像装置のオレンジ色のレーザー光の ON 期間中におけるカルシウムイオン蛍光シグナルに変化がないことを示している (n = 7、one-way repeated measures ANOVA (反復測定分散分析) with Geisser-Greenhouse correction (ガイザー・グリーンハウス補正), F(1.3, 9.1) = 0.41, p = 0.59)。詳細には、図 8 ~ 図 1 2 は、センサである Jaws という分子が無い場合は、オレンジ色のレーザー光を当てても、(青色のレーザー光で励起される) GCaMP から発せられる Ca シグナルには干渉しない、すなわち光同士の干渉と、オレンジ色のレーザー光 (で活性化される Jaws でなく) 自体が GCaMP による神経活動のイメージングを妨げない、ということを示している。

### 【 0 0 3 5 】

図 1 3 ~ 図 1 7 は第 1 実施形態の小型撮像装置 1 を用いた場合に得られた自由行動中のマウスにおけるリアルタイム同時神経イメージングおよびサイレンシング (Real-time simultaneous neuronal imaging and silencing) を示す図である。詳細には、図 1 3 は、jGCaMP7c および Jaws のニューロン共発現 (Neuronal co-expression) が、注入された C A 1 領域においては示されたが、反対側の C A 1 領域においては示されなかったことを示す図である。図 1 4 は C N M F - E アルゴリズムによって識別されるニューロン (赤で輪郭が描かれている。n = 7) を示す図である。図 1 5 は 7 個のニューロンにおけるカルシウムイオンイベントの蛍光変化率トレースを示す図である。図 1 6 の上部は、第 1 実施形態の小型撮像装置 1 においてオレンジ色のレーザー光 (第 2 光源 1 A 3 が発する照射光) が 3 0 秒の ON / OFF サイクルで照射された場合の個々のニューロンにおけるカルシウムイオン蛍光シグナルの総和を示しており、図 1 6 の下部は、第 1 実施形態の小型撮像装置 1

においてオレンジ色のレーザー光（第2光源1A3が発する照射光）が30秒のON/OFFサイクルで照射された場合の全体のニューロンにおけるカルシウムイオン蛍光シグナルの総和を示している。図17は第1実施形態の小型撮像装置1のオレンジ色のレーザー光（第2光源1A3が発する照射光）のON期間中にカルシウムイオン蛍光シグナルが大幅に低下したことを示している（ $n = 7$ 、one-way repeated measures ANOVA（反復測定分散分析）with Geisser-Greenhouse correction（ガイザー・グリーンハウス補正）、 $F(1.3, 78) = 40.0$ ,  $p = 0.0002$ , Tukey's multiple comparisons test（テューキーの多重比較検定）、 $*p < 0.002$ ）。

#### 【0036】

図13～図17（特に図16および図17）に示すように、本発明者等は、鋭意研究において、第1実施形態の小型撮像装置1の第2光源1A3がON状態の期間中に生きた動物脳内の神経活動が抑制されることを確認した。

第1実施形態の小型撮像装置1は、オープンソースで公知の顕微鏡の光源入力部を改造することによって得られる。第1実施形態の小型撮像装置1は、光源部1Aとして、あらゆる光源を許容できるため、非特許文献1に記載された小型内視鏡よりも優れた超小型内視鏡として利用可能である。

#### 【0037】

第1から第4実施形態の小型撮像装置1によれば、光感受性分子を投与した脳に、任意かつ複数の波長の光を同時照射することができ、それにより、神経活動を実時間で動的に変化させることができ、同時に観察を行うことができる。

第1から第4実施形態の小型撮像装置1は、任意の組み合わせの光源と接続することにより、生きた脳に対して光照射を行い、特定の神経細胞のみを活性化させてその活動を制御し、またその結果を観察するシステムに適用可能である。つまり、第1から第4実施形態の小型撮像装置1は、蛍光分子の撮像を利用するあらゆる分野において利用可能である。例えば神経科学、神経内科・外科学分野などが考えられる。

#### 【0038】

第1から第4実施形態の小型撮像装置1では、光ファイバケーブルを介して任意の外部光源への接続が可能であり、任意かつ複数の波長の光を被検体に対して照射することができる。これにより、様々な波長感受性の異なる光操作・観察分子を同時に用いることが可能となる。また、制御部1Nによって光源部1Aを制御し、観察結果に応じて波長を変えるなど、リアルタイムで動的な脳状態の操作が実現できる。

第1から第4実施形態の小型撮像装置1が用いられる場合には、任意の種類的光感受性分子を組み合わせる用いることができる。また、複数の波長を使い分けることによって、異なる神経細胞群を活性化することもできる。その効果をリアルタイムで観察し効果に応じて光源部1Aを制御することもできる。

#### 【0039】

##### <適用例>

第1から第4実施形態の小型撮像装置1の適用例では、第1から第4実施形態の小型撮像装置1の撮像部1Jによって撮像された被検体の脳の画像が計算機に送信され、計算機において画像認識が行われる。計算機による画像認識が行われた被検体の脳や神経細胞の状態に従い、光源部1Aが制御部1Nによって制御される。光源部1Aが出力する照射光の波長を切り替えることによって、脳が特定の状態にある場合、あるいは特定の反応があった場合のみに一部の神経細胞が活性化させられる。これによって、脳と計算機とを結ぶ動的な治療装置やBrain-machine interfaceが実現される。

第1から第4実施形態の小型撮像装置1の適用例では、動物の脳に対してリアルタイムで操作と観察を行うことにより、その情報処理メカニズムが解明される。

また、第1から第4実施形態の小型撮像装置1の適用例では、例えば、パーキンソン氏病やアルツハイマー病等の、神経活動に応じた脳深部刺激療法が実現される。

臨床応用においては、第1から第4実施形態の小型撮像装置1の形状が、用途に応じて修正される。

10

20

30

40

50

【0040】

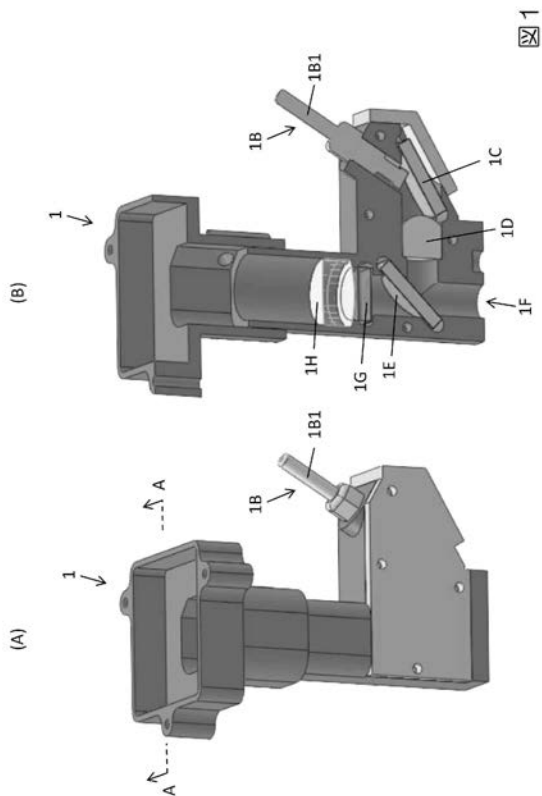
以上、本発明を実施するための形態について実施形態を用いて説明したが、本発明はこうした実施形態に何等限定されるものではなく、本発明の要旨を逸脱しない範囲において種々の変形及び置換を加えることができる。上述した各実施形態および各例に記載の構成を適宜組み合わせてもよい。

【符号の説明】

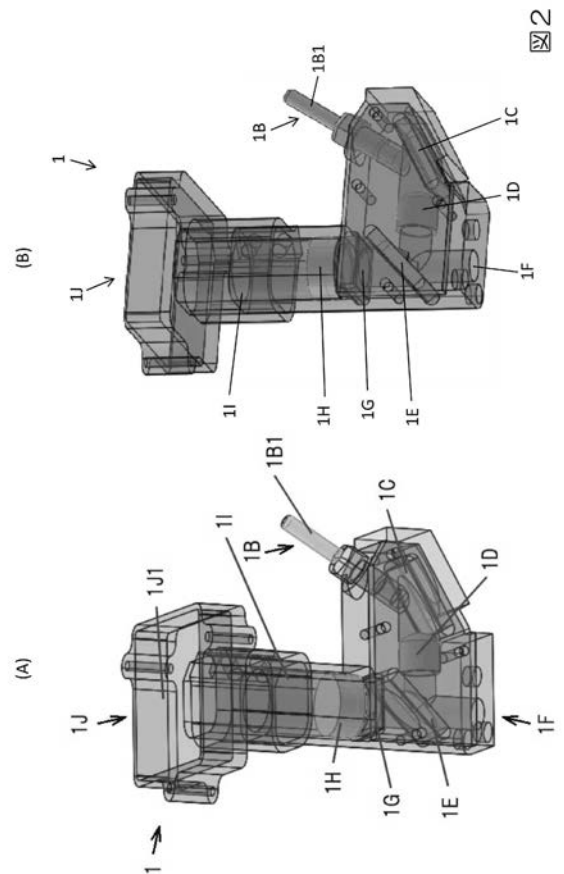
【0041】

1 ... 小型撮像装置、1 A ... 光源部、1 A 1 ... 光コンパイナ、1 A 1 1 ... 出力部、1 A 1 2 ... 入力部、1 A 1 3 ... 入力部、1 A 2 ... 第1光源、1 A 3 ... 第2光源、1 B ... 入力部、1 B 1 ... 光フェルール、1 C ... 全反射ミラー、1 D ... ハーフドラムレンズ、1 E ... ダイクロイックミラー、1 F ... 出力部、1 G ... 吸収フィルタ、1 H ... アクロマチックレンズ、1 I ... フォーカス機構、1 J ... 撮像部、1 J 1 ... CMOSセンサ、1 K ... ダイクロイックミラー、1 L ... 撮像部、1 M ... フォーカス機構、1 N ... 制御部、1 1 ... 照射光の光路、1 1 A ... 入力部側部分、1 1 B ... 出力部側部分、1 2 ... 観察光の光路、1 2 A ... 撮像部側部分、1 2 B ... 出力部側部分

【図1】



【図2】



【図3】

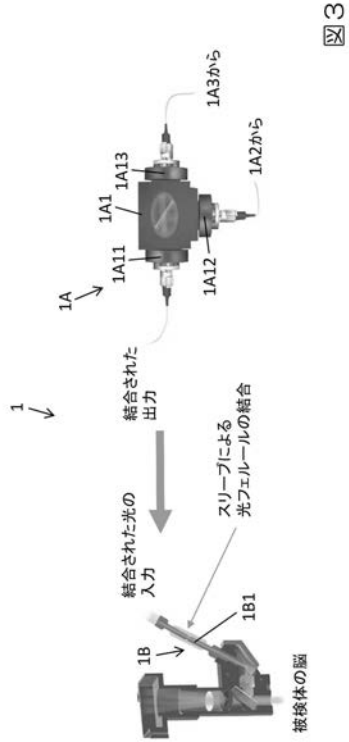


図3

【図4】

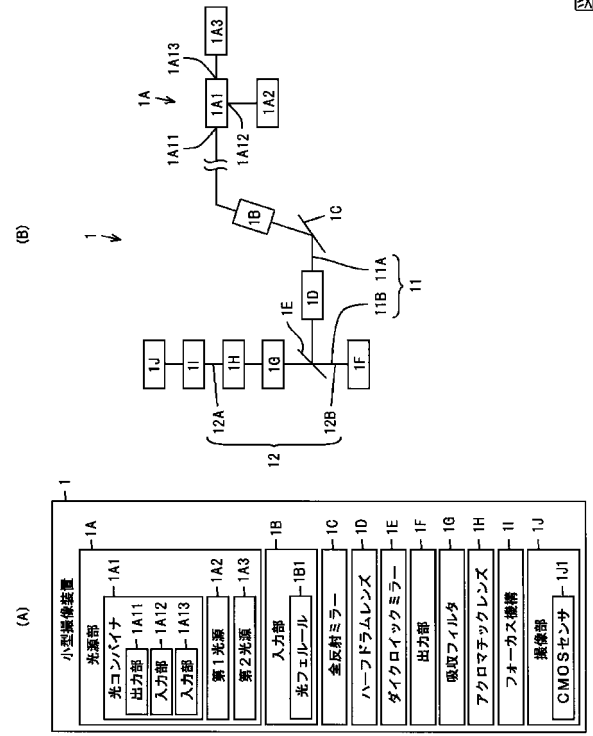


図4

【図5】

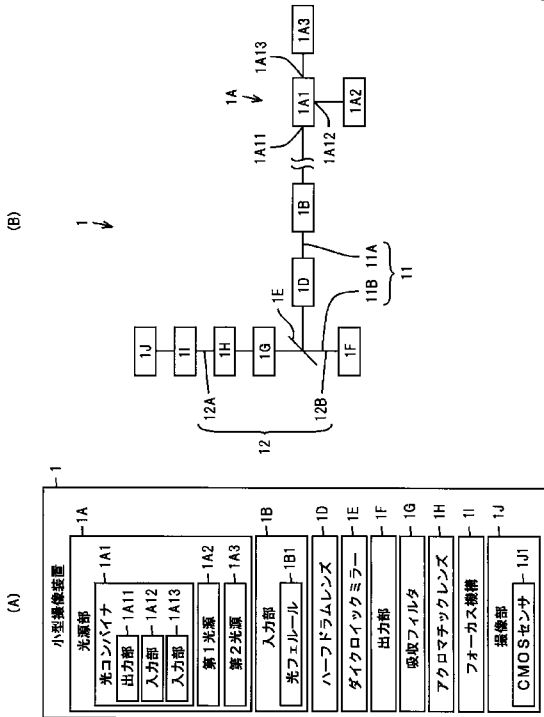


図5

【図6】

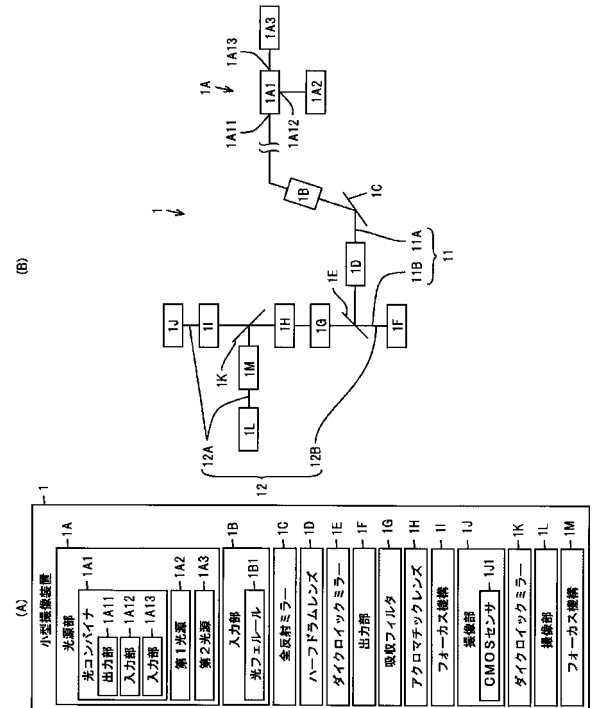


図6

【 図 7 】

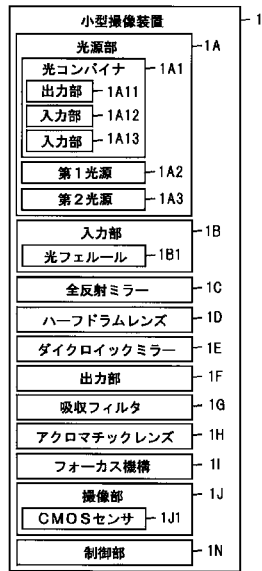
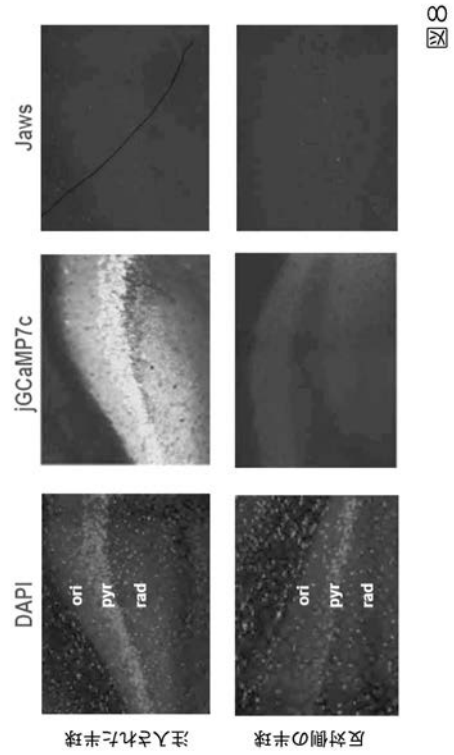
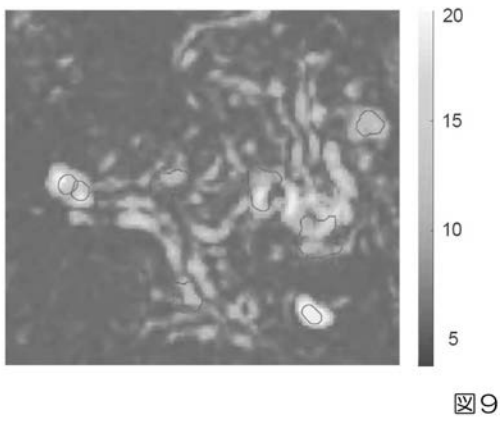


図7

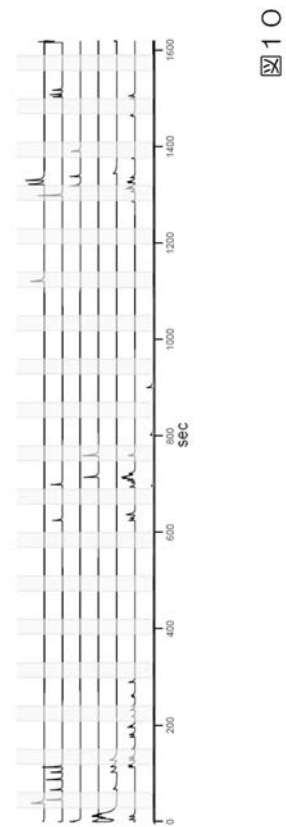
【 図 8 】



【 図 9 】



【 図 10 】



【 図 1 1 】

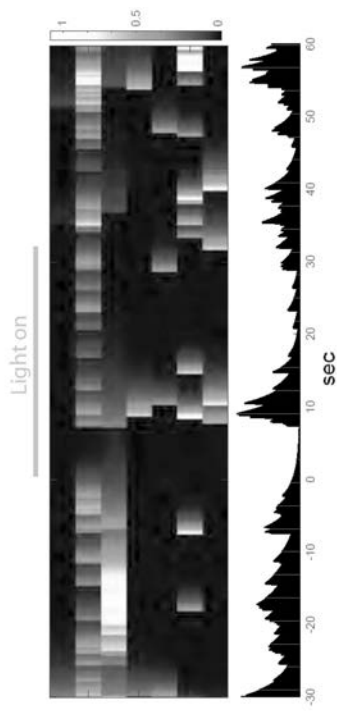


図 1 1

【 図 1 2 】

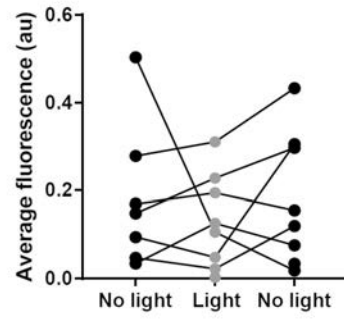


図 1 2

【 図 1 3 】

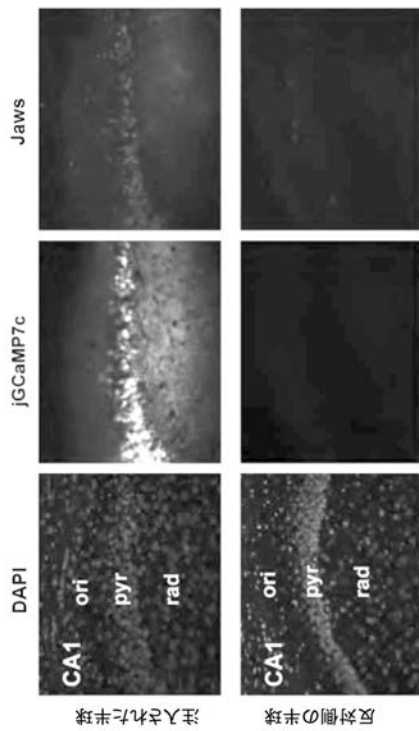


図 1 3

【 図 1 4 】

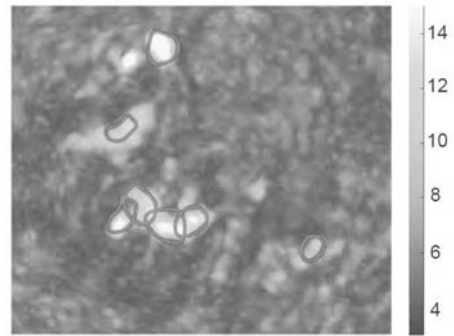


図 1 4

【 図 15 】

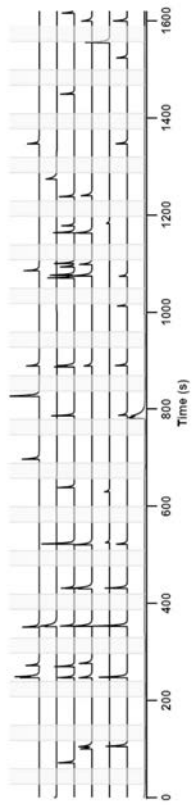


図 15

【 図 16 】

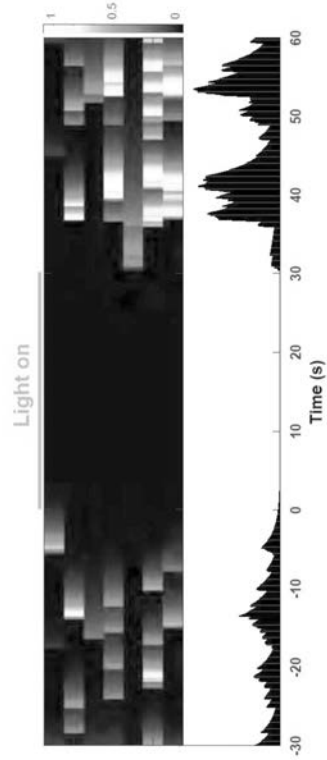


図 16

【 図 17 】

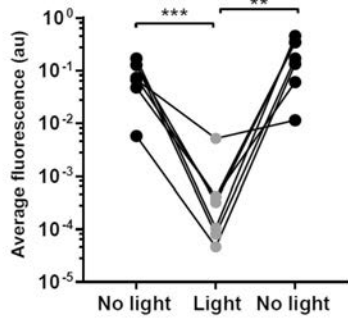


図 17



---

フロントページの続き

(72)発明者 坂口 昌 徳

茨城県つくば市天王台一丁目1番1 国立大学法人筑波大学内

Fターム(参考) 2G059 BB08 BB12 CC16 DD03 EE02 EE07 EE11 FF12 GG01 GG03  
GG07 JJ02 JJ07 JJ17 JJ22 KK04