

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5080989号  
(P5080989)

(45) 発行日 平成24年11月21日(2012.11.21)

(24) 登録日 平成24年9月7日(2012.9.7)

(51) Int.Cl.	F I
A 6 1 B 10/00 (2006.01)	A 6 1 B 10/00 E
G O 1 N 21/62 (2006.01)	G O 1 N 21/62 Z
A 6 1 B 8/00 (2006.01)	A 6 1 B 8/00

請求項の数 28 (全 22 頁)

(21) 出願番号	特願2007-556691 (P2007-556691)	(73) 特許権者	590000248
(86) (22) 出願日	平成18年2月13日(2006.2.13)		コーニンクレッカ フィリップス エレク
(65) 公表番号	特表2008-531104 (P2008-531104A)		トロニクス エヌ ヴィ
(43) 公表日	平成20年8月14日(2008.8.14)		オランダ国 5621 ベーアー アイン
(86) 国際出願番号	PCT/IB2006/050454		ドーフエン フルーネヴァウツウェッハ
(87) 国際公開番号	W02006/090298		1
(87) 国際公開日	平成18年8月31日(2006.8.31)	(74) 代理人	100107766
審査請求日	平成21年2月12日(2009.2.12)		弁理士 伊東 忠重
(31) 優先権主張番号	05101348.0	(74) 代理人	100070150
(32) 優先日	平成17年2月23日(2005.2.23)		弁理士 伊東 忠彦
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)	(74) 代理人	100091214
前置審査			弁理士 大貫 進介

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 関心物体の撮像

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

関心物体を撮像する装置であって、前記装置は、超音波装置と、電磁放射検出器とを有し、

前記超音波装置は、少なくとも2つの異なる周波数の超音波を前記関心物体上に同時に放出するよう適合させており、

前記電磁放射検出器は、一次電磁放射の吸収に応答し、かつ、前記超音波に応答して前記関心物体によって放出される電磁蛍光放射を検出するよう適合させており、

前記超音波装置は、前記関心物体の少なくとも2つの別々の部分上に少なくとも2つの異なる周波数の超音波を、前記関心物体の前記少なくとも2つの別々の部分が同時に放射されるように、かつ、前記関心物体の前記少なくとも2つの別々の部分によって放出される電磁蛍光放射が前記少なくとも2つの異なる周波数によって変調されるように同時に放出するよう適合させた装置。

【請求項 2】

請求項 1 記載の装置であって、前記超音波装置は、少なくとも2つの異なる周波数の超音波を前記関心物体の少なくとも2つの別々の部分上に放出するよう適合させた装置。

【請求項 3】

請求項 1 記載の装置であって、前記超音波装置は、少なくとも2つの異なる周波数の超音波を前記関心物体の少なくとも2つの別々の部分上に同時に放出するよう適合させた装置。

## 【請求項 4】

請求項 1 記載の装置であって、前記超音波装置は、前記関心物体の少なくとも2つの別々の部分上に少なくとも2つの異なる周波数の超音波を、前記部分のうちの隣接部分が、所定の距離だけ互いに間隔が空けられており、隣接部分間の領域が、超音波による照射を受けないように放出するよう適合させた装置。

## 【請求項 5】

請求項 4 記載の装置であって、前記超音波装置は、超音波によって照射される前記少なくとも2つの別々の部分が2次元格子又は3次元格子を形成するよう配置されるように超音波を放出するよう適合させた装置。

## 【請求項 6】

請求項 1 記載の装置であって、前記超音波装置は少なくとも2つの別個の超音波源に分けられ、前記少なくとも2つの別個の超音波源それぞれが、特定の周波数の超音波を前記関心物体上に放出するよう適合させた装置。

## 【請求項 7】

請求項 6 記載の装置であって、前記少なくとも2つの別個の超音波源が線形に配置された装置。

## 【請求項 8】

請求項 6 記載の装置であって、前記少なくとも2つの別個の超音波源がマトリックスのように配置された装置。

## 【請求項 9】

請求項 6 記載の装置であって、前記少なくとも2つの別個の超音波源は、超音波の前記放出の振幅及び位相が前記少なくとも2つの別個の超音波源毎に別個に調節可能であるように特定の周波数の超音波を放出するよう適合させた装置。

## 【請求項 10】

請求項 1 記載の装置であって、前記超音波装置は、少なくとも2つの異なる周波数の超音波を別々の空間方向に放出するよう適合させた単一の超音波源として実現される装置。

## 【請求項 11】

請求項 1 記載の装置であって、前記超音波装置は、連続して放出するやり方、変調して放出するやり方、及びパルスで放出するやり方を有する群のうちの1つのやり方で前記関心物体上に超音波を放出するよう適合させた装置。

## 【請求項 12】

請求項 1 記載の装置であって、前記電磁放射検出器が、非空間的に分解する検出器である装置。

## 【請求項 13】

請求項 6 記載の装置であって、前記電磁放射検出器が空間分解検出器であり、前記別個の超音波源のうちの少なくとも2つは、同一周波数の超音波が当たる別々の部分から生じる電磁蛍光放射が前記電磁放射検出器によって空間的に区別されるような距離だけ、互いに離れた、前記関心物体の部分上に同一周波数の超音波を放出するよう適合させた装置。

## 【請求項 14】

請求項 1 記載の装置であって、前記電磁放射検出器が周波数分解検出器である装置。

## 【請求項 15】

請求項 1 記載の装置であって、前記検出された電磁蛍光放射に基づいて、前記関心物体の画像を再構成するよう適合させた再構成装置を有する装置。

## 【請求項 16】

請求項 15 記載の装置であって、前記再構成装置が、前記検出された電磁蛍光放射の周波数解析に基づいて前記関心物体の画像を再構成するよう適合させた装置。

## 【請求項 17】

請求項 15 記載の装置であって、前記再構成装置が、前記検出された電磁蛍光放射のフーリエ解析に基づいて前記関心物体の画像を再構成するよう適合させた装置。

10

20

30

40

50

**【請求項 18】**

請求項1記載の装置であって、前記一次電磁放射を前記関心动体上に放出するよう適合させた電磁放射源を有する装置。

**【請求項 19】**

請求項18記載の装置であって、前記電磁放射源は、事実上モノクロの電磁放射を前記関心动体上に放出するよう適合させた装置。

**【請求項 20】**

請求項18記載の装置であって、前記電磁放射源は、前記関心动体上に光学光を放出するよう適合させた装置。

**【請求項 21】**

請求項18記載の装置であって、前記電磁放射源は、連続して放出するやり方、変調して放出するやり方、及びパルスで放出するやり方を有する群のうちのやり方で電磁放射を前記関心动体上に放出するよう適合させた装置。

**【請求項 22】**

物体を撮像する装置配列であって、  
前記物体と、  
前記物体を撮像する、請求項1記載の装置とを有する装置配列。

**【請求項 23】**

請求項22記載の装置配列であって、前記物体は、電磁放射を吸収するよう適合させたドナー及び/又は電磁蛍光放射を放出するアクセプタを有する粒子を付着させた装置配列。

**【請求項 24】**

請求項23記載の装置配列であって、前記粒子による電磁蛍光放射の前記放出が、蛍光共鳴エネルギー移動プロセスに基づく装置配列。

**【請求項 25】**

関心动体を撮像する方法であって、  
少なくとも2つの異なる周波数の超音波を前記関心动体上に放出する工程と、  
一次電磁放射の吸収に应答し、かつ、前記超音波に应答して、前記物体によって放出される電磁蛍光放射を検出する工程とを備える方法。

**【請求項 26】**

関心动体に付着可能であり、電磁放射を吸収するよう適合させたドナー、及び/又は、電磁蛍光放射を放出するアクセプタを有する粒子を、前記関心动体を撮像する、請求項1記載の装置、又は請求項22記載の装置配列に用いる方法。

**【請求項 27】**

関心动体を撮像するコンピュータ・プログラムが記憶されたコンピュータ読み取り可能な媒体であって、前記コンピュータ・プログラムは、プロセッサによって実行されると、  
少なくとも2つの異なる周波数の超音波を前記関心动体上に放出する工程と、  
一次電磁放射の吸収に应答し、前記超音波に应答して、前記関心动体によって放出される電磁蛍光放射を検出する工程とを行うコンピュータ読み取り可能な媒体。

**【請求項 28】**

関心动体を撮像するプログラムであって、  
プロセッサによって実行されると、  
少なくとも2つの異なる周波数の超音波を前記関心动体上に放出する工程と、  
一次電磁放射の吸収に应答し、前記超音波に应答して、前記関心动体によって放出される電磁蛍光放射を検出する工程とを行うよう適合させたプログラム。

**【発明の詳細な説明】****【技術分野】****【0001】**

本発明は、撮像の分野に関する。特に、本発明は、関心动体を撮像する装置、配列及び方法に関し、アクセプタ及び/又はドナーを有する粒子を、関心动体を撮像する装置、配

10

20

30

40

50

列又は方法に利用する方法に関し、コンピュータ読み取り可能な媒体に関し、プログラム要素に関する。

【背景技術】

【0002】

体の部位の診断撮像の手法がいくつか存在している。前述の手法には、超音波撮像及び蛍光撮像が含まれる。混濁した媒質（例えば、組織）内の蛍光撮像における主要な課題には、励起光及び放出蛍光の強い散乱のために空間分解能が非常に劣っているということがある。よって、従来技術の光学的蛍光X線断層撮像の分解能は限定的である。

【0003】

撮像手段として光（例えば、蛍光）を使用する場合に直面する別の課題として、変調がないということがある。音波及び照射の組合せによってもたらされる画像を再構成することによって画像を再生することが知られている。A. Korpelによる著書「Acousto-Optics」（Marcel Dekker Inc. 1997）を参照されたい。前述の方法では、音波によって生じる屈折率の変動は、屈折率の変動の入射光への影響によって視覚化される。しかし、音波によって生じる率の変動は小さく、画像の品質は悪い。

【0004】

光強度の変動を可能にする別の方法には、蛍光のドナー/アクセプタ対のパートナー間の距離を修正する工程が含まれる。ドナー分子は、励起光を吸収するが、蛍光を発しない。ドナーがアクセプタに十分に近い場合、エネルギーが、いわゆる蛍光共鳴エネルギー移動（FRET）によって、又は、より一般には、直接的な双極子-双極子相互作用によってアクセプタに移動し、アクセプタは蛍光を放出する。よって、蛍光強度は、ドナーとアクセプタとの間の距離に依存する。蛍光共鳴エネルギー移動（FRET）は、ドナーとアクセプタとの間の距離に強く依存する（ $r^{-6}$ に比例する）現象である。エネルギー移動がない状態から、エネルギー移動が非常に効果的な状態への遷移は非常に鋭い、すなわち、高い蛍光モジュレーションを達成することができる。FRETは、タンパク質間の結合を求める生物学の応用例に用いられているか、又は、膜構造の研究、若しくは、膜間の相互作用の研究に用いられている。前述の目的で、FRETの蛍光ドナー及び/又はアクセプタを含む小胞が開発されている（Wong及びGroves 2002 Proc. Natl. Acad. USA 99, 14147-14152; John et al. 2002 Biophys. J. 83, 1525-1534; Leidy et al 2001 Biophys. J. 80, 1819-1828）。

【0005】

蛍光グループを有する超音波マイクロバブル小胞は、例えば、米国特許第 6,123,923号明細書によって公知である。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明の目的は、十分な精度で関心物体を撮像することを可能にすることである。

【課題を解決するための手段】

【0007】

上記目的を達成するために、独立請求項記載の構成を備えた、関心物体を撮像する装置、配列及び方法と、アクセプタ及び/又はドナーを備える粒子を利用する方法と、コンピュータ読み取り可能な媒体と、プログラム要素とを提供する。

【0008】

本発明の例示的な実施例によれば、関心物体を撮像する装置が提供される。この装置は、関心物体上に少なくとも2つの異なる周波数の超音波を放出するよう適合させた超音波装置と、一次電磁放射の吸収に応答し、かつ超音波に応答して、関心物体によって放出される電磁蛍光放射を検出するよう適合させた電磁放射検出器とを有する。

【0009】

本発明の別の例示的な実施例によれば、関心物体を有し、関心物体の撮像のために前述の構成を有する装置を有する、関心物体を撮像する配列を提供する。

## 【 0 0 1 0 】

更に、本発明の別の例示的な実施例によれば、関心物体上に少なくとも2つの異なる周波数の超音波を放出する工程と、一次電磁放射の吸収に应答し、かつ超音波に应答して、関心物体によって放出される電磁蛍光放射を検出する工程とを有する、関心物体を撮像する方法を提供する。

## 【 0 0 1 1 】

更に、本発明の別の例示的な実施例によれば、粒子を用いる方法を教示する。粒子は、関心物体に付着可能であり、関心物体を撮像するために前述の構成を有する装置、アレイ及び方法のために、電磁放射を吸収するよう適合させたドナー及び/又は電磁蛍光放射を放出するアクセプタを有する。

10

## 【 0 0 1 2 】

更に、プロセッサによって実行されると前述の方法工程を実行するよう適合させた、関心物体を撮像するコンピュータ・プログラムを記憶するコンピュータ読み取り可能な媒体が提供される。

## 【 0 0 1 3 】

更に、本発明の別の例示的な実施例によれば、プロセッサによって実行されると前述の方法工程を実行するよう適合させた、関心物体を撮像するプログラム要素が提供される。

## 【 0 0 1 4 】

本発明による関心物体の撮像は、コンピュータ・プログラムによって(すなわち、ソフトウェアによって)、1つ又は複数の特殊な最適化電子回路を用いることによって(すなわち、ハードウェアにおいて)、又は複合形で(すなわち、ソフトウェア構成部分及びハードウェア構成部分によって)実現することが可能である。

20

## 【 0 0 1 5 】

本発明による特徴的な構成は特に、関心物体による電磁放射の吸収及び蛍光と組み合わせた、関心物体に対するマルチ周波数超音波の放出に基づいた撮像システムが提供されるという利点を有する。物体の別々の部分に対する異なる周波数の超音波の放出は、関心物体の当該部分の機械的振動が特性周波数で誘発されるという効果を有する。この機械的振動周波数は、当該部分の電磁蛍光放射の放出特性を変調させる。よって、関心物体の別々の部分の機械振動状態は異なる。これによって、別々の部分の蛍光放射の異なる特性がもたらされる。関心物体の別々の部分が、異なる周波数を有する超音波によって影響されるので、前述の別々の部分の蛍光信号は適宜、変調される。その結果、再放出された電磁蛍光放射スペクトルの周波数解析によって、物体の別々の部分からの蛍光の寄与間で区別することが可能になる。よって、関心物体の物理構造の空間分解された再生が可能になる。

30

## 【 0 0 1 6 】

関心物体の材料が、一次電磁放射(例えば、環境又は光源からの光)によって励起された場合、かつ、関心物体の一部が、異なる周波数の超音波によって機械的に振動させられた場合、関心物体の構造に関する情報を符号化させた電磁蛍光検出信号が検出可能である。前述の情報は、超音波変調周波数において、かつ、測定された信号の別々の寄与の強度において含まれる。

## 【 0 0 1 7 】

特に、異なる周波数を有する超音波が、試料の別々の位置に当たると、先行して吸収された励起放射に应答して再放出された光信号(光検出器によって検出することができる)は、関心物体の別々の位置に割り当てることが可能な、オーバーレイされた周波数成分を有する。それによって、関心物体の構造を明確に再算出することが可能になる。

40

## 【 0 0 1 8 】

1つ又は複数のドナー/アクセプタ対を関心物体上に備えることが可能である。ドナーは、励起光を吸収するよう適合させることができ、アクセプタは、アクセプタが蛍光を放出することができるようにドナーがエネルギーをアクセプタに移動するようにドナーと相互作用するために備えることができる。この移動は、ドナーとアクセプタとの間の現在の距離に依存し得る。距離が十分少ない場合、エネルギー移動をオンにすることができ、距離が

50

十分に大きい場合、エネルギー移動をオフにすることができる。ドナーとアクセプタとの間の距離が、超音波音によって誘発される振動によって変調される場合、再放出された蛍光信号はそれに応じて変調される。よって、検出信号パターンは、物体の対応する部分に当たる超音波の周波数によって特徴的に修正される。その結果、検出器によって検出される周波数パターンによって、対象の物体の(3次元)構造を再構成することが可能になる。

【0019】

本発明による撮像システムは、超音波によって駆動可能な(例えば、光学式の)探触子による高速並列撮像が可能になる。よって、高分解能(光学式)蛍光撮像が可能になる。本発明の例示的な実施例によれば、マイクロバブルを関心物体に付着させる。このマイクロバブルは、超音波の焦点への露出中にのみ蛍光を放出する。よって、事実上、超音波の焦点のサイズが撮像の分解能を定める。本発明によるマルチ周波数トランスデューサは、異なる周波数を有する超音波を放出することができるので、本発明によれば、特定の視野を点毎に走査しなければならないことが不可欠である。よって、測定手順に必要な時間はかなり短縮される。本発明によれば、撮像処理の並列化を可能にし、それによって、獲得時間のかなりの短縮がもたらされる撮像方法を開示する。

10

【0020】

本発明による一局面は、超音波の焦点の配列を視野(FOV)に同時に施し、周波数符号化を使用する(視野からの生じている光信号を焦点自体に帰するため)ことである。このことは可能である。特定の超音波の焦点からの光学的蛍光信号は、この特定の超音波の焦点の位置の超音波場の周波数によって変調されるからである。

20

【0021】

よって、1つ又は複数の超音波トランスデューサは、対象の物体の延長方向に沿って隣接した2つ以上の焦点を形成するよう企図された、別個の周波数 $f_1$ 、 $f_2$ 、...の2つ以上超音波場を同時に放出する。前述の焦点それぞれはその場合、光学的蛍光信号を放出する。この光学的蛍光信号は、当該超音波周波数によって変調される。検出後、検出信号の周波数構造の解析(この解析は、フーリエ変換を用いて行うことが可能である)を行い、前述の周波数成分それぞれを個々に分離することを可能にすることができる。焦点場所と焦点周波数との間の既知の、又は容易に導き出すことが可能な関係(超音波トランスデューサの幾何形状及び動作モードを選ぶことによって制御可能である)によって、周波数 $f_1$ 、 $f_2$ 、...での光信号成分はそれらのソースの場所に帰することが可能である。

30

【0022】

例示的な実施例によれば、多数の焦点を施し、使用する場のうちの大きな部分を同時に獲得することができる。前述の焦点は、何れかの幾何パターンで(例えば、立方体又は正方形内の線に沿って隣接させて、又は、格子内で空間的に離して)配置することができる。一般に、光検出器は、必ずしも空間分解しなくてよい。超音波場は、放出された超音波の周波数分布によって空間分解を行うからである。しかし、空間分解能を有する超音波場を用いて、如何なる超音波周波数も、光検出器の空間分解能の距離より遠く離れたいくつかの焦点に同時に用いることが可能である。

【0023】

本発明によって達成可能な測定時間高速化倍率は、同時の超音波焦点の数に依存する。

40

【0024】

本発明は、周波数符号化を用いて、点毎に撮像するよりも、むしろ光撮像を並列化することを可能にする。超音波トランスデューサは、遠く離れた超音波周波数 $f_1$ 及び $f_2$ で2つ(又は更に多くの)超音波場を同時に放出することができる。これは、関心物体が位置する軸に沿って2つの焦点を形成するよう企図することができる。前述の焦点それぞれは次いで、一次電磁エネルギーを吸収後、電磁的蛍光信号を放出する。この電磁的蛍光信号は当該超音波周波数によって変調される。検出後、フーリエ変換によって、前述の周波数成分を分解する。これらは、ソース場所に帰することが可能である。

【0025】

高分解能光学的蛍光撮像のかなりの高速化を達成することが、本発明によるシステムの

50

利点である。対象の物体の異なる部分の撮像処理 / 走査の周波数分解並列化によって、信号対雑音比の損失は生じない。本発明はとりわけ、分子撮像、組織の光撮像、混濁した媒質における光学追跡、等の分野における適用例を有する。

**【 0 0 2 6 】**

例示的な実施例によれば、本発明は、蛍光撮像（蛍光 X 線断層撮像など）の組成物及び方法を教示する。この意味合いにおいて、本発明は、超音波を励起させる 2 つ、3 つ、又はそれ以上の異なる周波数値を用いることによって、光測定スペクトルにおいて、測定する対象の粒子の別々の部分間で区別する非常に並列化された測定システムを提供する。

**【 0 0 2 7 】**

本発明の一局面によれば、使用される粒子は、蛍光ドナーと蛍光アクセプタとの間の距離を変えることによって、放出された蛍光の、造影剤による変調を示し得る。前述の距離を変えることによって、蛍光は、オンにするか、変調するか、オフにすることが可能である。励起超音波の周波数毎に、距離の変更は、関心物体の部分毎に個々に制御することが可能である。

**【 0 0 2 8 】**

本発明は、マルチ周波数領域における、合成された光学式超音波撮像のシステムを記載している。このシステムでは、空間分解能が高い場合に超音波が用いられ、蛍光検出が高感度につながる。異なる超音波周波数の実現によって、短い測定時間が実現される。その結果、動く物体の測定も、動きアーチファクトのおそれなしで行うことが可能である。

**【 0 0 2 9 】**

関心物体には、FRETによるエネルギー移動のためのドナー及び / 若しくはアクセプタ、又は、ドナー群及び / 若しくはアクセプタ群を備えることができる。

**【 0 0 3 0 】**

複数の所定周波数を有する超音波場を用いて、非蛍光状態から蛍光状態に、又は逆方向に関心物体の特定部分の化合物又は組成物を、例えば、柔軟なバスキュラー (vascular) 粒子（例えば、蛍光ドナー及び / 又は蛍光アクセプタを有するマイクロバブル）などの柔軟な粒子を用いて切替えることが可能である。

**【 0 0 3 1 】**

よって、粒子は、特定の周波数の超音波場（フォーカスさせることができる）によって強制的に変形又は振動させることができる。これは、粒子上若しくは粒子内、又は関心物体上又は関心物体内の蛍光ドナーと蛍光アクセプタとの間の距離の特徴的な時間依存性変動をもたらし得る。FRETに関連した例示的な実施例によれば、FRET効果の、距離  $r$  に対する強い依存性（ $r^{-6}$  に比例）によって、エネルギー移動が、ない（事実上、0%の）状態から、エネルギー移動が、非常に効果的な（事実上、100%の）状態への移行は非常に急激である。よって、大きな蛍光モジュレーションを達成し、よって、高い信号対雑音比を達成することが可能である。本発明によるシステムを用いれば、空間分解能は、 $1\text{mm}^3$  以下程度であり得る超音波の焦点のサイズによって制限することが可能である。これは、従来技術の光学式蛍光 X 線断層撮像の分解能に対して 1,000 倍以上であり得る。本発明によれば、この高い空間分解能は、高い時間分解能と合成される。本発明によれば、蛍光は FRET によって発生することが可能であるが、励起状態反応などのエネルギー移動の他のメカニズムによっても生成することが可能である。

**【 0 0 3 2 】**

本発明の例示的な 1 つの適用例は、蛍光ドナー及び / 又は蛍光アクセプタを備えた粒子を含む造影剤を有する個人の体の部位又は組織の画像の提供に関する。これは、前述の体の部位又は組織に超音波を施し、造影剤によって放出される蛍光の変調を記録することによって行うことができる。

**【 0 0 3 3 】**

超音波撮像に適合させた本発明の装置によれば、超音波マルチ周波数ソース、及び放出された蛍光を検出する装置を提供する。光放出は、特定の周波数と関係付け、超音波ビームをフォーカスすることによって局所的に調節することが可能である。対象物体の別々の

10

20

30

40

50

部分による個々の寄与を分離するための周波数解析を実現して、検出された蛍光から画像を生成する再構成装置を提供することができる。制御装置は、光源による光の放出、及び/又は記録される光の検出によって超音波の生成及び/又は超音波の記録を制御することができる。前述の制御装置は、関心物体の別々の部分に当たるように放出される、異なる周波数の超音波の放出を制御することもできる。

【0034】

以下、本発明による例示的な実施例について説明する。

【0035】

次に、関心物体を撮像する装置の例示的な実施例について説明する。しかし、前述の実施例は、関心物体を撮像する配列及び方法、本発明による利用の方法、プログラム要素及びコンピュータ読み取り可能な媒体にも適用可能である。

【0036】

上記装置の超音波装置は、関心物体の少なくとも2つの別々の部分上に少なくとも2つの異なる周波数の超音波を放出するよう適合させることができる。すなわち、超音波トランスデューサは、特定の機械波束の方向及び周波数を個々に調節することが可能であるように適合させることができる。その結果、異なる周波数の機械波を関心物体の別々の焦点又は部分上に当てることが可能である。

【0037】

特に、超音波装置は、少なくとも2つの異なる周波数の超音波を、関心物体の少なくとも2つの別々の部分上に同時に（すなわち、時間的に並列に）放出するよう適合させることができる。この実施例によれば、異なる周波数の超音波によって照射される対象の関心物体の別々の焦点は同時に照射される。その結果、蛍光放射も事実上同時に放出される。しかし、超音波の周波数情報が蛍光放射にお含まれているので、検出信号の適切な周波数解析によって、関心物体の別々の部分から生じている信号間で区別することが可能である。

【0038】

超音波装置は、関心物体の少なくとも2つの別々の部分によって放出される電磁放射が少なくとも2つの異なる周波数によって変調されるように、関心物体の少なくとも2つの別々の部分上の少なくとも2つの異なる周波数の超音波を放出するよう適合させることができる。すなわち、超音波場の周波数の空間依存性を規定することによって、再放出電磁放射の周波数の空間依存性を調節することが可能である。よって、検出信号が生じた、対象体積の部分（すなわち、関心物体のボクセル）を再追跡することが、検出信号寄与の変調周波数によって可能になる。

【0039】

超音波装置は少なくとも2つの別個の超音波源に分けることができる。少なくとも2つの別個の超音波源それぞれは、関心物体上に特定の周波数の超音波を放出するよう適合させることができる。よって、複数の超音波装置の配列を提供することができる。別々の超音波源は、異なる超音波周波数を放出することができ、互いに一定間隔をおいて配置される。この配置の幾何形状によって、超音波放射によって照射される焦点が規定される。

【0040】

本明細書記載の実施例をなお参照すれば、少なくとも2つの別個の超音波源を、線形に、かつ、互いに一定間隔をおいて配置することができる。少なくとも2つの別個の超音波源間に間隔をおき、それらを線形順序で配置することによって、対象の物体から1次元スペクトルを得ることが可能である。超音波源の線形配置を、別々の超音波源の配置方向に対してほぼ垂直な方向に沿って移動することによって、関心物体の2次元走査を、1次元の機械的動きによって行うことが可能である。

【0041】

あるいは、少なくとも2つの別個の超音波源をマトリクスのように配置し、互いに間隔をおいて配置することができる。超音波源の2次元配列を設けることによって、可動部分は走査に全く不要であり、2次元の測定を、非常に短い測定時間で行うことが可能である

10

20

30

40

50

。例えば、別々の超音波源は、2次元格子のノード上に配置し、よって、別々の超音波源の焦点を適切に規定することができる。

【0042】

少なくとも2つの別個の超音波装置は、少なくとも2つの別個の超音波源毎に別個に超音波の放出の振幅及び位相が制御可能又は調節可能であるように特定の周波数の超音波を関心物体上に放出するよう適合させることができる。超音波の位相（すなわち、振動状態）及び振幅（すなわち、強さ又は強度）は、よって、超音波源毎に個々に調整することが可能である。

【0043】

超音波装置は、少なくとも2つの異なる周波数の超音波を別々の空間方向に放出するよう適合させた単一の超音波源として実現することができる。この実施例によれば、関心物体に当たる超音波の別々の焦点を規定するような別々の方向に超音波を放出する単一のマルチ周波数の超音波源又は超音波トランスデューサが提供される。関心物体の別々の部分に向けた超音波音のこの放出は、同時に又は順次行うことが可能である。

10

【0044】

超音波装置は、連続して放出する方法、変調して放出する方法、及びパルスで放出する方法を有する群のうちの1つの方法で関心物体上に超音波を放出するよう適合させることができる。超音波を連続して放出することによって、強度の検出信号を達成可能であり、それによって、短い測定時間及び適切な統計がもたらされる。超音波をパルスで放出することによって、放出される蛍光放射の変調もパルス化される。その結果、励起超音波信号、及び放出された検出信号の明確な割り当てが達成される。

20

【0045】

電磁放射検出器は、非空間的に分解する検出器であってもよい。検出信号の変調周波数によって、信号の空間起点（すなわち、検出信号が発生した、関心物体の部分）間で区別することが可能であるので、空間情報に対して高感度の電磁放射検出器を有する必要はない。よって、検出器が周波数及び/又は強度の情報を分解することで十分である。

【0046】

前述の実施例の代わりに、電磁放射検出器は、空間分解検出器であってもよい。別個の超音波源のうちの少なくとも2つは、同一周波数の超音波が当たる別々の部分から生じている電磁蛍光放射が電磁放射検出器によって空間的に区別されるような距離で互いに隔てられた関心物体の部分上に同一周波数の超音波を放出するよう適合させることができる。この実施例によれば、関心物体の別々の部分を同一周波数の超音波によって同時に当てるのが可能である。この実施例によれば、電磁放射検出器も空間分解能を有するからである。よって、関心物体は、複数の部分をそれぞれが有するセグメントに分けることができる。セグメントの異なる部分は異なる周波数の超音波によって放出される。検出器の空間分解能は、その場合、セグメントの寸法にほぼ等しくなり得る。その結果、検出器は、別々のセグメントからの放射間で空間的に区別することが可能である。よって、同一周波数の超音波が当たった関心物体部分から生じる検出信号の不要な干渉を確実に避けることが可能である。

30

【0047】

電磁放射検出器は、周波数分解検出器（すなわち、異なる周波数を有する信号間で区別することができる検出器）であり得る。更に、検出器は、信号を時間分解することができる。

40

【0048】

上記装置は、検出された電磁蛍光放射に基づいて関心物体の画像を再構成するよう適合させた再構成装置を更に備えることができる。空間情報が周波数情報に符号化されているので、幾何情報又は構造情報を検出信号から再構成することが可能である。

【0049】

再構成装置は、検出電磁蛍光放射の周波数解析（特に、フーリエ解析（フーリエ変換など））に基づいて関心物体の画像を再構成するのに特に適合させることができる。前述の

50

フーリエ解析は、周波数スペクトルを逆フーリエ空間に変換することができる。

【0050】

上記装置は、関心物体上に電磁放射を放出するよう適合させた電磁放射源を有することができる。光放射を使用する代わりに、他の波長を有する電磁放射（赤外放射又は紫外放射など）を使用することも可能である。使用される放射は、関心物体部分の材料に蛍光放射を強制的に放出させるのに必要なエネルギーに依存する。

【0051】

電磁放射源は、連続して放出する方法、変調して放出する方法、及びパルスで放出する方法を有する群のうちの1つの方法で関心物体上に電磁放射を放出するよう適合させることができる。電磁放射源の放出方法は、超音波源の放出方法と同期させなければならない。しかし、電磁放射源を用意することは任意である。あるいは、又は更に、環境からの電磁放射（例えば、日光）を使用することが可能である。

10

【0052】

以下、関心物体を撮像する配列の例示的な実施例について説明する。しかし、前述の実施例は、関心物体を撮像する装置及び方法、本発明によって利用する方法、コンピュータ読み取り可能な媒体、並びにプログラム要素にも適用可能である。

【0053】

配列の関心物体は、電磁放射を吸収するよう適合させたドナー及び/又は電磁蛍光放射を放出するアクセプタを有する粒子を付着させることができる。粒子による電磁蛍光放射の放出は、蛍光共鳴エネルギー移動プロセス（たとえば、FRETプロセス）に基づき得る。

20

【0054】

本発明によれば、光学活性ドナー及びアクセプタを有する超音波活性マイクロバブルを、関心物体に付着させることができる。ドナーは、電磁放射を吸収することができ、励起電磁放射とは別の周波数を有する蛍光放射が放出されるように、吸収されたエネルギーをアクセプタに移動することができる。エネルギー移動プロセスの効率、及び、よって、電磁蛍光放射の放出の効率は、アクセプタとドナーとの間の距離に依存する。本発明によれば、超音波放射が、アクセプタとドナーとの間の距離を調整する機械的な圧力波として用いられる。よって、放出蛍光放射は、超音波源の周波数の寄与を有する。

【0055】

本発明の一実施例によれば、トランスデューサの2次元マトリクスを提供することができる。各トランスデューサの振幅及び位相は個々に調節可能である。

30

【0056】

別々の焦点の不要な重なりを避けるために、別々の焦点を、互いに直接隣接して配置せず、2次元格子又は3次元格子のノード上に配置することが可能である。隣接ノード間の距離は、焦点の寸法より大きくてもよい。

【0057】

本発明の前述及び更なる局面は、後述する例示的な実施例から明らかであり、そうした例示的な実施例を参照して説明する。

【0058】

本発明は、例示的な実施例を参照して以下に更に詳細に説明するが、本発明はそうした例示的な実施例に限定されない。

40

【発明を実施するための最良の形態】

【0059】

図面では、概略的に例証している。別々の図面では、同様又は同一の構成要素には同じ参照符号を付している。

【実施例】

【0060】

以下では、図1Aを参照すれば、本発明の一実施例による圧縮された小胞粒子上の蛍光の原理を説明する。

【0061】

50

図1Aは、第1の状態100及び第2の状態120における粒子101を示す。第1の状態100では、緩和状態における粒子101（例えば、小胞）が示されている。ドナー分子102は励起光104からエネルギーを吸収するが、小胞101は緩和状態にあるので、ドナー102とアクセプタ103（ドナー102からエネルギーが供給されると光学的蛍光放射を放出することができる）との間の距離は、効率的なエネルギー移動には大きすぎる。

【0062】

これとは対照的に、第2の状態120では、粒子101の圧縮又は変形された状態が示されている。本明細書では、励起光104からのエネルギーはドナー102からアクセプタ103（曲がった矢105を参照）に移動し、アクセプタ103は蛍光106を放出する。

【0063】

粒子101の圧縮は、本発明によれば、粒子101上に超音波を放出し、緩和状態100と圧縮状態120との間の移行が生じるように粒子101を機械振動させることによって達成することができる。

【0064】

図1Bは、粒子110の別の実施例を示している。すなわち、緩和状態、及び2つの別々の励起状態における矩形粒子110を示している。

【0065】

以下、図2を参照すれば、本発明の例示的な実施例による撮像配列200について説明する。

【0066】

蛍光ドナー及び光アクセプタ（図示せず）を含む粒子211が、関心物体212（体の器官、人間又は動物の患者の体、又は撮像対象の何れかの他の物体など）に投入されている。装置200は、体212の超音波画像、及び蛍光画像を（粒子211の濃度で定められるコントラストで）提供する。超音波画像の場合、線形超音波トランスデューサ・アレイ201が、通常のBモード撮像に用いられるものと同様な数波長の超音波パルスを送信する。

【0067】

超音波トランスデューサ201は、関心物体212内の別々の位置に向けて、異なる周波数 $f_1$ 及び $f_2$ の超音波を放出するよう適合させている。図2に示す2つの粒子211は、関心物体212内の別々の場所に配置されているので、2つの粒子211上に当たる超音波は異なる周波数 $f_1$ 及び $f_2$ を有する。パルスが関心物体212に向けて進むにつれ、内部表面上の反射が、トランスデューサ201によって受信されるエコー信号を発生させる。超音波受信装置202が、このエコーを1次元超音波画像に移す。超音波画像再構成装置203は、1次元超音波画像を収集し、2次元画像をそれから算出する。これは、ディスプレイ装置204によって表示することができる。

【0068】

蛍光画像は、以下に説明するように、これと並列に形成される。超音波パルスが関心物体212を横断するにつれ、その経路に沿って粒子211の振動がもたらされる。異なる周波数 $f_1$ 及び $f_2$ を有する超音波が当たる粒子211はそれに応じて、異なる周波数で振動する。

【0069】

1つ又は複数の光励起源207は、関心物体212の粒子211のドナーの吸収スペクトルを有するスペクトル重なりを有する励起光231を提供する。

【0070】

光源207は、連続性を有するか、又はパルス状態であり得る（例えば、連続波、規定された（可変）波長を有する、変調された状態、又はパルス状態であり得る）。振動を受ける粒子211上のアクセプタは、パルスの経路に沿って粒子211の局所濃度に比例し、当該周波数 $f_1$ 又は $f_2$ によって変調される蛍光信号214を生成する。蛍光214は、できる限り多くの蛍光214を収集するために関心物体212に直接取り付けられたフォトダイオード又はフォトダイオード・アレイ208によって検出される。ダイオード・アレイ208は、同じ目的で、体表を可能な限り多くカバーすることができる。フォトダイオード208の光入力には、光励起源207によって規定される波長を有する光を遮断し、好ましくは、信号の妨害を避けるために

10

20

30

40

50

背景放射が抑制されるように蛍光のみを通す光フィルタを備えることができる。

【0071】

フォトダイオード208によって検出される信号は合計し、合計された信号 $S(t)$ はアナログ/デジタル変換器209によってデジタル化することができる。意味がある信号を、超音波パルスが体内をその発信後、最初に横断する間にのみ記録することが可能であるので、A/D変換器209の動作は、超音波生成装置202によって、ゲート信号205によってゲーティングすることができる。好ましくは、ゲート信号205は超音波パルスの伝送時にサンプリングし始め、ゲート信号205は、パルスが体212全体を横断するまでの時間、及び、有用な信号をもう記録することが可能でないほどパルスが減衰してしまうまでの時間のうちのより短いほうの時間後にサンプリングを停止する。前述の時間は、体212の寸法、及び超音波ビームの減衰の深さから算出することが可能である。光再構成装置210は、信号 $S(t)$ を1次元蛍光画像に移す。

10

【0072】

ビーム路中の分解能を改善するために、信号は、データ接続206上の超音波生成装置202によって供給される超音波パルスのパルス形状によって逆畳み込みすることが可能である。光画像再構成装置210は、1次元光画像を収集し、2次元画像をそれから算出する。これは、ディスプレイ装置204によって表示することができる。

【0073】

光画像再構成装置210は、別々の粒子211から生じており、異なる超音波周波数 $f_1$ 又は $f_2$ によって変調される信号間で区別するために周波数解析（特に、フーリエ変換）を行う。よって、空間分解能は、励起超音波の周波数 $f_1$ 、 $f_2$ の知識によって再構成することが可能である。

20

【0074】

ディスプレイ装置204は、超音波画像及び光画像を別個に、又は組み合わせ（例えば、光画像の超音波画像へのカラー・オーバーレイ）で表示することができる。

【0075】

よって、撮像配列200は、関心物体212を撮像するよう適合させ、2つの異なる周波数 $f_1$ 、 $f_2$ の超音波を関心物体212上に放出するよう適合させた超音波装置201を有する。光検出器208は、光源207からの光の吸収にตอบสนองし、かつ、それぞれの超音波にตอบสนองして関心物体212によって放出される蛍光を検出するよう適合させる。超音波装置201は、マルチ周波数超音波装置として適合させ、関心物体212の別々の2つの部分211によって放出される電磁放射214が2つの異なる周波数寄与を有するように、関心物体212の別々の2つの部分211に向けて異なる $f_1$ 、 $f_2$ の超音波を放出することができる。超音波装置201は、2つの粒子211について超音波の放出の振幅及び位相が別個に制御可能であるように関心物体212上に超音波を放出する。超音波装置201は、別々の粒子211上に当たるように別々の空間方向に2つの異なる周波数 $f_1$ 、 $f_2$ の超音波を放出する。電磁放射検出器208は、非空間的に分解する検出器である。すなわち、別々の粒子211から生じる信号寄与は周波数によって分離される。

30

【0076】

光学的再構成装置210は、検出電磁放射に基づいて関心物体211の画像を再構成する。この目的で、検出電磁放射のフーリエ解析は光再構成装置210によって行われる。FRETドナー及びアクセプタを有する粒子211は、図1A又は図1Bに示すように実現することが可能である。

40

【0077】

図3は、本発明による方法の例示的な実施例を実行する、本発明によるデータ処理装置300の例示的な実施例を表す。図3に表されるデータ処理装置（データ・プロセッサ）300は、メモリ302に接続され、関心物体（患者など）を表す画像を記憶する中央処理装置（CPU）又は画像プロセッサ301を有する。データ処理装置301は、複数の入出力ネットワーク又は診断サービス（関心物体を撮像する装置など）に接続することができる。データ処理装置301は更に、データ処理装置301において計算された又は適合させた画像関連の情報

50

を表示するために、ディスプレイ装置303（例えば、コンピュータ・モニタ）に接続することができる。オペレータ又はユーザは、キーボード304、及び/又は他の出力装置（図3に図示せず）を介してデータ・プロセッサ301と相互作用することができる。更に、バスシステム305を介して、例えば、関心物体の動きを監視する動きモニタに画像処理制御プロセッサ301を接続することも可能である。例えば、患者の肺が撮像される場合、動きセンサは呼気センサであり得る。心臓が撮像される場合、動きセンサは心電図（ECG）であり得る。

#### 【0078】

本発明を効果的に適用することができる例示的な技術分野には、医療アプリケーション、医療検査、及び物質科学が含まれる。改良された画像品質及び削減された算出量を少ない労力で達成することができる。又、本発明は、心臓病を検出するための心臓スキャンの分野で適用することが可能である。

10

#### 【0079】

以下に、図4を参照すれば、本発明の別の例示的な実施例による撮像配列400について説明する。

#### 【0080】

関心物体を撮像する撮像配列400は、延長方向403に沿った位置x1にある第1の部分401と、延長方向403に沿った位置x2にある第2の部分402とを備えている。装置400は、対象の物体の部分401、402上に2つの異なる周波数f1及びf2の超音波405を放出することができるマルチ周波数超音波装置404を備えている。更に詳細には、周波数f1を有する超音波405は第1の部分401に向けられ、第2の周波数f2を有する超音波405は第2の部分402上に向けられる。更に、装置400は、電磁放射源408によって放出される一次電磁放射の吸収にตอบสนองし、超音波405にตอบสนองして関心物体の第1の部分401及び第2の部分402によって放出される電磁蛍光放射407を検出することができる電磁放射検出器406を有する。第1の部分401上に、かつ、第2の部分402上に電磁放射409を放出する電磁放射源408が備えられる。

20

#### 【0081】

図4に図示していないが、関心物体の第1の部分401及び第2の部分402には、図1Aに示すようにアクセプタ及びドナーが備えられる。よって、超音波405は、前述のアクセプタ及びドナーを有する粒子の変形/振動を引き起こし、それによって、再放出蛍光放射の変調がもたらされる。

30

#### 【0082】

電磁放射源408からの電磁放射は、第1の部分401及び第2の部分402に付着する粒子の特定の圧縮状態において電磁放射409を吸収することが可能であるような波長で生成される。第1の部分401又は第2の部分402における超音波405によってもたらされる圧縮状態が、ドナーとアクセプタとの間の距離が十分に少ない（すなわち、特定の機械振動位相状態において）場合、ドナーからアクセプタへのエネルギー移動が可能である。これによって、アクセプタが蛍光放射407を再放出させる。この蛍光放射407は、部分401及び402のうちの特定の1つに当たる超音波405の当該周波数f1又はf2の指紋を搬送する。よって、電磁放射検出器406によって検出される検出信号は、超音波周波数f1、f2に対応する特徴的な周波数寄与を有する。その結果、検出スペクトルのフーリエ解析によって、関心物体の部分401、402の空間分布の再構成が可能になる。

40

#### 【0083】

図4に示すように、超音波装置404は、2つの異なる周波数f1、f2の超音波を、2つの別々の部分401上に、並行して（すなわち、同時に）放出するよう適合させる。部分401、402の粒子が振動する機械的周波数は、励起超音波に応じて変動するので、蛍光放射は、別々の周波数寄与を有する。

#### 【0084】

超音波装置404は、位置x1及びx2の部分401、402のうち特定の部分に当たるように別々の空間方向に2つの異なる周波数f1、f2の超音波を放出するよう適合させた単一の超音波源として実現される。

50

## 【0085】

電磁放射検出器406の出力に結合された再構成装置410は、検出電磁蛍光放射のフーリエ変換に基づいて関心物体（すなわち、部分401、402の位置）の画像を再構成する。前述のデータは、再構成画像を表示するディスプレイ装置411に提供される。

## 【0086】

よって、図4は、点単位で撮像するのではなく、光撮像を並列化するために周波数符号化を用いる原理を示している。超音波トランスデューサ404は、軸403に沿って隣接した2つの焦点を形成するよう企図された離れた周波数 $f_1$ 及び $f_2$ で2つの超音波場を同時に放出する。前述の焦点それぞれは次いで、当該超音波周波数 $f_1$ 又は $f_2$ によって変調される光学的蛍光信号407を放出する。電磁放射検出器406による光検出後、再構成装置410において実行されるフーリエ変換は、図5に示すように、ソース場所 $x_1$ 及び $x_2$ に帰することが可能な周波数成分を分解する。

10

## 【0087】

図5は、変調周波数 $f$ が示される横座標501を有する図500である。縦座標502に沿って、光信号の強度（軸403に沿った特定の位置 $x$ にある粒子に備えられる材料の量に比例する）を示す。よって、図5に示す検出信号の形状は、 $x$ 軸403に沿った材料分布のマッピングである。縦座標502に沿った強度は、図4に示す $z$ 方向412のマッピングである。

## 【0088】

以下、図6を参照すれば、本発明の別の例示的な実施例による撮像配列600について説明する。

20

## 【0089】

撮像される対象の関心物体212は、マウンティング・テーブル601上に配置される。関心物体212は、第1乃至第7の部分（602乃至608）に（事実上）分けられる。関心物体212の別々の部分602乃至608に当たる超音波405を生成する超音波トランスデューサ609が提供される。各部分602乃至608は、超音波の特定周波数 $f_1$ 乃至 $f_7$ （それぞれは、第1乃至第7のトランスデューサ源611乃至617のうちの特定の1つによって生成される）で照射される。

## 【0090】

電磁放射源409は、部分602乃至608全てに当たる事実上モノクロの励起放射409を発生させる。関心物体212の部分602乃至608全てには、互いに特定の距離にあるドナー及びアクセプタが備えられる。この距離は、第1乃至第7のトランスデューサ源611乃至617によって発生する機械振動によって変調される。その結果、機械振動する粒子の特定の圧縮状態において、ドナーとアクセプタとの間の距離は、ドナーによって吸収された吸収電磁放射409からのアクセプタへのエネルギー移動によって蛍光404が生成されることを可能にするには十分小さい。機械振動する粒子の別の特定の圧縮状態において、ドナーとアクセプタとの間の距離は、ドナーによって吸収された吸収電磁放射409からのアクセプタへのエネルギー移動を可能にするには大きすぎ、よって、この状態で蛍光407は生成されない。

30

## 【0091】

生成された蛍光407は、非空間的に分解する電磁放射検出器610によって検出される。しかし、別々の部分601乃至608の蛍光信号は、異なる変調周波数 $f_1$ 乃至 $f_7$ によって分離可能である。再構成装置410において、別々の周波数寄与を分離し、ディスプレイ装置411に表示される画像を再構成するためにフーリエ解析が行われる。

40

## 【0092】

以下、図7を参照すれば、本発明の別の実施例による撮像配列700について説明する。

## 【0093】

線形に配置され、周波数 $f_1$ 又は $f_2$ を有する超音波を放出するよう適合させた6つの別々の超音波源を有する超音波トランスデューサ701（図7参照）が備えられるという点で、撮像配列700は撮像配列600と異なる。関心物体212は、6つの部分602乃至607に（事実上）分けられる。ここで、第1の部分602及び第2の部分603は第1のセグメント702を形成し、第3の部分604及び第4の部分605は第2のセグメント703を形成し、第5の部分606及び第6の部分607は第3のセグメント704を形成する。セグメントのうちの単一のセグメント内の

50

別々の部分が、異なる周波数を有する超音波によって照射される。しかし、異なるセグメントの異なる部分を、同一の超音波周波数によって照射することができる。

【0094】

図7に示す実施例によれば、検出器708は、3つのセグメント702乃至704から生じる蛍光放射704間で区別することができる空間分解電磁放射検出器708として実現される。より詳細には、第1のセグメント702から生じる蛍光放射704は第1の検出器部分705によって幾何学的に検出され、第2のセグメント703からの放射は第2の検出器部分706によって幾何学的に検出され、第3の部分704から生じる放射は第3の検出器部分707によって検出される。検出器708の出力は再構成装置410に供給される。ここで、再生する対象の結果がディスプレイ装置411に表示される。

10

【0095】

特定のセグメント702乃至704内では、関心物体212の別々の部分602乃至607が、異なる周波数を有する超音波によって照射される。しかし、検出器708の空間分解能によれば、2つの超音波周波数 $f_1$ 、 $f_2$ のみを用いることが可能である。

【0096】

以下、ドナー及びアクセプタを有する粒子の例示的な実施例について説明する。

【0097】

ドナー又はアクセプタは、本発明において表すドナー及びアクセプタのタイプ及び実施例のいかなる分子、分子群、並びに、錯体であってもよい。

【0098】

粒子は、変形可能であるか、又は柔軟であり得る。粒子は、小胞などの球状粒子であり得る。「小胞」は、1つ又は複数の内部の空所を形成する1つ又は複数の壁又は膜を一般に有する実体を表す。小胞は、例えば、脂質、タンパク質、ポリマー、界面活性剤及び/又は炭水化物などの安定化材料によって配合することができる。安定化材料を構成する脂質、タンパク質、ポリマー、界面活性剤及び/又は他の小胞は、天然、合成又は半合成であり得る。壁又は膜は、同心円状であるか又は別の形状であり得る。安定化化合物は、1つ又は複数の単分子膜又は二重膜の形態であり得る。2つ以上の単分子膜又は二重膜の場合、単分子膜又は二重膜は、同心円状であり得る。安定化化合物は、単層小胞(1つの単分子膜若しくは二重膜を有する)、少層小胞(約2若しくは約3の単分子膜又は二重膜を有する)、又は多層小胞(約4つ以上の単分子膜又は二重膜を有する)を構成するのに用いられる。小胞の壁又は膜は、実質的に中身が詰まっても(一様でも)よく、多孔又は半多孔でもよい。小胞の内部の空所は、例えば、水、油、フッ化油、気体、気体の前駆体、液体、及びフッ化液体(必要に応じて)、並びに/又はその他の材料を含む各種の液体、気体若しくは固体の材料(又はそれらの組合せ)で満たされ得る。小胞は、光活性剤、生理活性剤若しくは薬剤化合物及び/又は標的指向性リガンドも有することができる。

20

【0099】

本発明の化合物及び方法に適した粒子である球状粒子は好ましくは、生物学的適合性を有し、かつ/又は、圧縮度若しくは消費性が高い。例として、マイクロバブルがある。これは、超音波圧力場にさらされると、その高い圧縮度に関係付けられたいくつものメカニズムによるエンハンスメントをもたらす、気体入りの3乃至5 $\mu\text{m}$ の直径の小さな球体であり得る(De Jong, N他によるUltronics、1996、34(2乃至5)(pp. 587乃至590)、Moran, CM他によるUltrasound in Medicine & Biology, 2002, 28(6)、pp.785乃至791を参照)。入手可能な超音波造影剤には例えば、脂質シェル、及びオクタフルオロプロパン・ガスの内部を有する1.1乃至3.3ミクロンの直径の球体を有する、ブリストルマイヤースクイブ(Bristol-Myers-Squibb)社によって販売され、ImaRX社のUnger氏によって開発されたデフィニティ(商標)がある。アマシャム(Amersham)社によって販売され、元々マリノクロット(Mallinckrodt)社によって開発されたオブティソン(商標)は、アルブミン・シェルを有し、オクタフルオロプロパン・ガスを含む、2乃至4.5ミクロンの直径の球体を含む。やはりアマシャム社によって販売されているアルブネックス(商標)は、オブティソン(商標)と類似しているが、大気を含んでいる第1世代の薬剤である。

30

40

50

ブラコ (Bracco) 社によって販売されているソノビュー (商標) は、2.5ミクロンの平均サイズを有するリン脂質被覆硫黄六フッ化物マイクロバブルである。シェリング (Schering) 社によって販売されているエコビスト (Echovist) (商標) 及びレボビスト (商標) は、このところしばらくは使用されており、あまり制御されていないサイズ分布 (5 $\mu$ m 超) を有する糖安定化大気マイクロバブルを有する。

#### 【0100】

超音波造影の物理メカニズムには、バブル内の気体の高い圧縮度、及びバブルの物理寸法が関係する (de Jong (上記参照)、Harvey, CJ他によるAdvanced in Ultrasound, Clinical Radiology, 2002, 57(3), pp. 157乃至177、Callida, F他によるUltrasound contrast agents: Basic principles, European Journal of Radiology, 1998, 27(2), pp. 157乃至160参照)。診断撮像周波数では、マイクロバブルは、静止直径の多くの倍数である振動を受け得る。この効果は、特に気泡の共鳴近くで大きくなる。マイクロバブル内の気体及びシェル物質の弾力特性の慎重な選択によって、バブル及びこの造影効果の安定性は操作することが可能である。

10

#### 【0101】

又、リポソームは、超音波撮像に潜在的に有用な造影剤である。リポソームは、薬剤投与の潜在的なメカニズムとして25年以上用いられてきた。大半のリポソームは、主に脂肪を有しており、エコー源性を有しない。通常、リポソームは、音響的に反射する非気体の多層脂質を有する (Demos, S他によるJournal of the American College of Cardiology, 1999, 33: pp.867乃至875)。前述のリポソームは、「ラズベリーに似た」外観に配置された小さく、不規則な形状の多くの小胞が存在していることによって特徴付けられる。リポソームは、通常、直径1ミクロンより小さい。リポソームを用いることによって、散乱プロセスによって、超音波撮像におけるエンハンスされた外観がもたらされる。しかし、リポソームは、低い安定性及び半減期を有し、リポソームと関係する大きな機械共鳴はない

20

本発明の別の実施例によれば、粒子はミセル状である。ミセルは、脂質によって配合されるコロイド状の実体を表す。例示的な実施例では、ミセルは、単膜、二重膜、又は六角形のH<sub>11</sub>位相構造を有する (米国特許第 6,033,645号明細書参照)。

#### 【0102】

球状形状とは別の形状を有する粒子は、粒子状に存在する蛍光ドナー分子と蛍光アクセプタ分子との間の距離を変えるために超音波によって変形することが可能である。本発明の化合物及び方法に適した非球状粒子は、棒に似た形状若しくはY形状、管状、又は矩形状である。

30

#### 【0103】

本発明の別の実施例によれば、粒子はエーロゲルである。エーロゲルは、小さな複数の、内部の空所によって特徴付けられる、概ね球状又は回転楕円体状の実体を表す (米国特許第6,106,474号明細書参照)。エーロゲルは、合成材料 (例えば、レゾルシノール及びホルムアルデヒドのベーキングによって調合されたフォーム)、及び天然材料 (炭水化物 (多糖類) やタンパク質など) によって配合することができる。

#### 【0104】

本発明の別の実施例によれば、粒子は、包接化合物である。包接化合物は、小胞と関連し得る、中身が詰まっているか、半多孔か又は多孔の粒子を表す。例示的な形態では、包接化合物は、必要に応じて、包接化合物に結合された1つ又は複数の小胞を有する空腔を含む、ケージに似た構造を構成することができる。安定化材料を、必要に応じて、包接化合物と小胞との結合を促進するために包接化合物と結合することができる。包接化合物は、例えば、多孔性リン灰石 (カルシウム・ヒドロキシアパタイトなど)、及びポリマー及び金属イオンの沈殿物 (カルシウム塩で沈殿したアルギン酸など) によって配合することができる (米国特許第5,086,620号明細書参照)。

40

#### 【0105】

本発明の方法によれば、粒子は超音波場にさらされ、それによって、粒子の変形及び /

50

又は振動がもたらされる。超音波は、縦方向の圧縮波である。縦方向の波の場合、媒質内の粒子の変位は、伝搬の方向に対して変位が垂直である移動波に対して、波動の方向と平行である。超音波は特に、高位端での、又は、人間の耳の可聴スペクトル(20Hz乃至20kHz)を上回るいかなる周波数も表す。医療撮像は通常、約2.5MHzの周波数を使用する。本発明によれば、使用されている粒子のタイプにおいて検査される組織のタイプに応じて、必要に応じて、より低いか又はより高い周波数を選択することが可能である。超音波撮像において通常用いられるパラメータには、メカニカル・インデックス(=超音波周波数の二乗根で除算したピークの、屈折圧力又は負の圧力)がある。メカニカル・インデックスは、組織内のピークの負の圧力に関係し、よって、使用し、本発明の実施例において用いられる効果を達成するのに十分な変形をなおもたらすことが可能な粒子の剛性に関する。MIの臨床値は、1以上2以下である。特定の実施例では、蛍光ドナー分子及び蛍光アクセプタ分子を互いに引き寄せるために、本発明の球状粒子は、少なくとも5以上、約10、25、50又は100以下の係数で体積を圧縮することが可能である。別の特定の実施例では、ドナー分子とアクセプタ分子とを互いに遠ざけるために、本発明の球状粒子は、少なくとも5以上、約10、25、50又は100以下の係数で体積を膨張させることが可能である。

10

## 【0106】

本発明の一実施例によれば、本発明の粒子上の蛍光ドナー及び蛍光アクセプタは、FRET(蛍光共鳴エネルギー移動)によってエネルギーを交換することができる。FRETは、ドナーからアクセプタへの励起状態エネルギーの移動であり、ドナー・フルオロフォアの放出スペクトルがアクセプタ・フルオロフォアの吸収スペクトルに重なる場合に生じ得る。よって、ドナーの吸収最大値で励起させ、アクセプタ・フルオロフォアの長波長側での放出を監視することによって、結合されており、特定の距離内であるドナー分子及びアクセプタ分子のみを監視することが可能である。

20

## 【0107】

有用なドナー アクセプタ対の例には、NBD(すなわち、N(7-ニトロベンツ-2-オキサ-1,3-ジアゾール-4-イル) ローダミン、NBD フルオレセイン エオシン又はエリトロシン、ダンシル ローダミン、及びアクリジンオレンジ ローダミンを含む。FRETを表すことができる適切な市販ラベルの例には、フルオレセイン テトラメチルローダミン、4,4-ジフルオロ-5,7-ジメチル-4-ボラ-3a,4a-ジアザ-s-インダセン-3-プロピオン酸、スクシンイミジル・エステル(Molecular Probes社(オレゴン州ユージン)のBODIPY FLの商品名で、市場で入手可能である) 4,4-ジフルオロ-5-フェニル-4-ボラ-3a,4a-ジアザ-s-インダセン-3-プロピオン酸、スクシンイミジル・エステル(例えば、Molecular Probes社(オレゴン州ユージン)のBODIPY R6Gの商品名で、市場で入手可能である)、Cy3.5単官能基NHS-エステル Cy5.5単官能基NHS-エステル、Cy3単官能基NHS-エステル Cy5単官能基NHS-エステル、及びCy5単官能基NHS-エステル Cy7単官能基NHS-エステル(全て、Amersham Biosciences社(イングランド、バッキンガムシャー)から、市場で入手可能である)、及び、カルボン酸ALEXA FLUOR 647、スクシンイミジル・エステル カルボン酸ALEXA FLUOR 647、スクシンイミジル・エステル(全て、Molecular Probes社から、市場で入手可能である)が含まれる。

30

## 【0108】

FRETにおいて用いられる分子の他の例には、フルオレセイン誘導体(5-カルボキシフルオレセイン(5-FAM)、6-カルボキシフルオレセイン(6-FAM)、フルオレセイン-5-イソチオシアン酸塩(FITC)、2'7'-ジメトキシ-4'5'-ジフルオロ-6-カルボキシフルオレセイン(JOE)など)、ローダミン誘導体(N,N,N',N'-テトラメチル6-カルボキシローダミン(TAMRA)、6-カルボキシ-X-ローダミン(R6G)など)、テトラメチル-インドカルボシアニン(Cy3)、テトラメチル-ベンズインドカルボシアニン(Cy3.5)、テトラメチル-インドジカルボシアニン(Cy5)、テトラメチル-インドトリカルボシアニン(Cy7)、6-カルボキシ-X-ローダミン(ROX)、ヘキサクロフルオレセイン(HEX)、テトラクロフルオレセインTET、R-フィコエリトリン、4-(4'-ジメチルアミノフェニラゾ)安息香酸(DABCYL)、及び5-(2'-アミノエチル)アミノナフタリン-1-スルホン酸(EDANS)が含

40

50

まれる。

【0109】

本発明の方法に適した更なるFRETドナー分子及びアクセプタ分子には、蛍光タンパク質、例えばディーエス・レッド (dsRed)、GFP (緑色蛍光タンパク質) 又はその変形物、EYFP (強化黄色蛍光タンパク質)、ECFP (強化シアン色蛍光タンパク質)、EBFP (強化青色蛍光タンパク質)。

【0110】

FRETの蛍光ドナー及び蛍光アクセプタの対は、粒子の外側若しくは内側に局所化することが可能であるか、又は粒子膜内又は粒子シェル内に埋め込むことが可能である。特定の実施例では、ドナーが粒子の内側にある一方、アクセプタは、粒子の外側に又は粒子の壁内にある。FRETによってエネルギーを交換する蛍光ドナー及び蛍光アクセプタの対は、粒子に共有結合することが可能であるか、又は、イオン相互作用若しくは親水結合によって粒子に可逆的に結合することが可能である。特定の実施例では、ドナー及びアクセプタは、粒子の内側又は外側にある。前述のバブルの圧縮及び膨張によって、ドナー及びアクセプタそれぞれが互いの近くに引き寄せられるか、又は互いに引き離される。

10

【0111】

特定の実施例では、蛍光ドナー分子及び蛍光アクセプタ分子は、超音波粒子に、又は化合物の製造に使用する化合物に共有結合される。別の実施例では、蛍光ドナー及び蛍光アクセプタは超音波粒子上にない。例えば、ドナー分子及び/又はアクセプタ分子は、組織内のダイをバブルが占める状態になった後に注入することができる。クエンチャー等を注入することも可能である。前述の化学物質は全て、活性状態又は非活性状態になるために組織と反応することができる。

20

【0112】

別の実施例では、蛍光アクセプタ及び/又は蛍光ドナーは、超音波粒子に弱く結合する。

【0113】

特定の実施例では、粒子は、例えば、組織又は細胞に特有のバイオエージェント (例えば、単クローン性抗体や多クローン性抗体) によって、完全な粒子を組織又は細胞のタイプに標的化させる化合物又は薬剤などの更なる化合物又は薬剤を更に有する。この例は、バクテリア又はウイルスに対する抗体を有する粒子であり、それによって、超音波を用いて感染の高感度かつ特定の検出を可能にする。

30

【0114】

「comprising」の語は、他の構成要素又は工程を排除せず、「a」及び「an」は複数形を排除しない。又、別々の実施例に関連して記載された構成要素を組み合わせることができる。

【0115】

又、請求項中の参照符号は、特許請求の範囲記載の範囲を限定するものとして解されるべきでない。

参照符号リスト：

- 100 第1の状態
- 101 球状粒子
- 102 ドナー
- 103 アクセプタ
- 104 励起光
- 105 曲がった矢印
- 106 アクセプタ蛍光
- 120 第2の状態
- 130 矩形粒子
- 200 撮像配列
- 201 超音波トランスデューサ

40

50

202	超音波生成器	
203	画像再構成装置	
204	ディスプレイ装置	
205	ゲーティング信号	
206	超音波エンベロープ信号	
207	光励起源	
208	蛍光検出器	
209	アナログ/デジタル変換器	
210	光再構成器	
211	FRETのドナー及びアクセプタを有する粒子	10
212	関心物体	
213	光励起光	
214	蛍光	
300	データ処理装置	
301	中央処理装置	
302	メモリ	
303	ディスプレイ装置	
304	キーボード	
305	バスシステム	
400	撮像配列	20
401	第1の部分	
402	第2の部分	
403	延長方向	
404	マルチ周波数超音波装置	
405	超音波	
406	電磁放射検出器	
407	電磁蛍光放射	
408	電磁放射源	
409	電磁放射	
410	再構成装置	30
411	ディスプレイ装置	
412	z方向	
500	図	
501	横座標	
502	縦座標	
600	撮像配列	
601	マウンティング・テーブル	
602	第1の部分	
603	第2の部分	
604	第3の部分	40
605	第4の部分	
606	第5の部分	
607	第6の部分	
608	第7の部分	
609	超音波トランスデューサ	
610	非空間的に分解する電磁放射検出器	
611	第1のトランスデューサ源	
612	第2のトランスデューサ源	
613	第3のトランスデューサ源	
614	第4のトランスデューサ源	50

- 615 第5のトランスデューサ源
- 616 第6のトランスデューサ源
- 617 第7のトランスデューサ源
- 700 撮像配列
- 701 超音波トランスデューサ
- 702 第1のセグメント
- 703 第2のセグメント
- 704 第3のセグメント
- 705 第1の検出器部分
- 706 第2の検出器部分
- 707 第3の検出器部分
- 708 空間分解電磁放射検出器

10

【図面の簡単な説明】

【0116】

【図1A】本発明の例示的な実施例による、圧縮された球状小胞粒子上の蛍光の原理を示す図である。

【図1B】矩形形状又は棒に似た形状を粒子が有する別の実施例を示す図である。

【図2】本発明の例示的な実施例による、関心物体を撮像する配列を示す図である。

【図3】本発明の実施例による、超音波撮像及び蛍光撮像を合成した撮像の装置を制御するコンピュータ・システムの概略ブロック図である。

20

【図4】本発明の別の例示的な実施例による、関心物体を撮像する配列の概略図である。

【図5】図4に示す配列を用いた、関心物体の画像の再構成を示す図である。

【図6】本発明の別の実施例による、関心物体を撮像する配列を示す図である。

【図7】本発明の更に別の実施例による、関心物体を撮像する配列を示す図である。

【図1A】

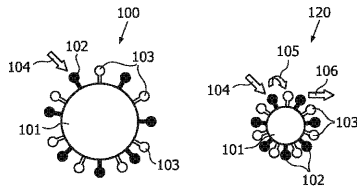


FIG. 1A

【図1B】

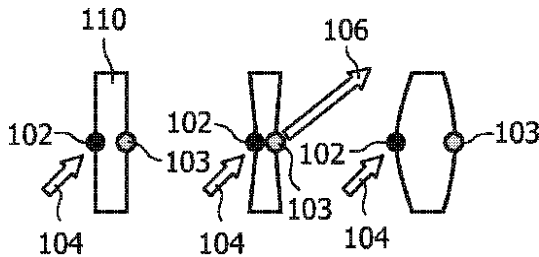


FIG. 1B

【図2】

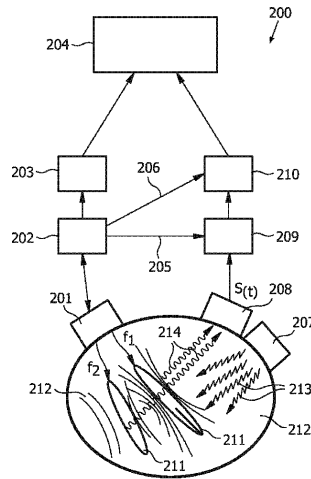


FIG. 2

【図3】

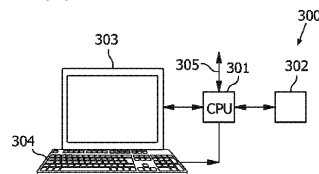


FIG. 3

【 図 4 】

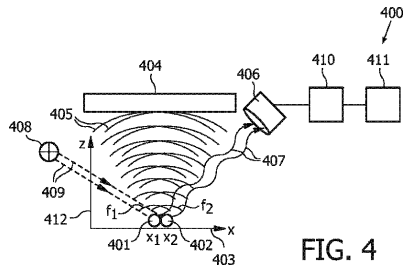


FIG. 4

【 図 5 】

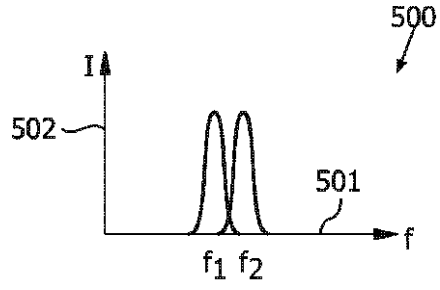


FIG. 5

【 図 6 】

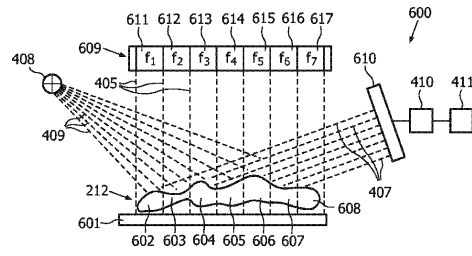


FIG. 6

【 図 7 】

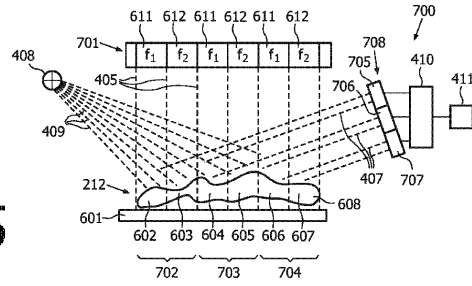


FIG. 7

## フロントページの続き

- (72)発明者 ヴァイス, シュテフェン  
ドイツ連邦共和国, 5 2 0 6 6 アーヘン, ヴァイスハオスシュトラッセ 2, フィリップス イ  
ンテレクチュアル プロパティ アンド スタンダーズ ゲーエムベーハー内
- (72)発明者 シェフター, トビーアス  
ドイツ連邦共和国, 5 2 0 6 6 アーヘン, ヴァイスハオスシュトラッセ 2, フィリップス イ  
ンテレクチュアル プロパティ アンド スタンダーズ ゲーエムベーハー内

審査官 樋口 宗彦

- (56)参考文献 特表2002 - 504924 (JP, A)  
特開2005 - 325115 (JP, A)  
特表2002 - 519130 (JP, A)  
KRISHNAN Kajoli B., KOLLEGAL Manohar (GE Global Res., Bangalore, IND), FOMITCHOV Pavel  
, LOMNES Stephen J., JANSEN Floris P. (GE Global Res., New York, USA), A theory for th  
e ultrasonic modulation of incoherent light in turbid medium, Proc SPIE Int Soc Opt En  
g, 2005年, Vol.6009, Page.60090V.1-60090V.12

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61B10/00  
G01N21/62-21/74  
A61B8/00-8/15  
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)  
医学中央雑誌WEB

专利名称(译)	感兴趣的对象的图像		
公开(公告)号	<a href="#">JP5080989B2</a>	公开(公告)日	2012-11-21
申请号	JP2007556691	申请日	2006-02-13
[标]申请(专利权)人(译)	皇家飞利浦电子股份有限公司		
申请(专利权)人(译)	皇家飞利浦电子股份有限公司的Vie		
当前申请(专利权)人(译)	皇家飞利浦电子股份有限公司的Vie		
[标]发明人	ヴァイスシュテフェン シェフタートビース		
发明人	ヴァイス,シュテフェン シェフター,トビース		
IPC分类号	A61B10/00 G01N21/62 A61B8/00		
CPC分类号	A61B5/0097 A61B5/0035 A61B5/0048 A61B5/0051 A61B5/0073 A61B5/6848 A61B8/14 A61B8/4416		
FI分类号	A61B10/00.E G01N21/62.Z A61B8/00		
代理人(译)	伊藤忠彦		
审查员(译)	樋口宗彦		
优先权	2005101348 2005-02-23 EP		
其他公开文献	JP2008531104A		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

摘要(译)

一种用于对感兴趣对象进行成像的设备 ( 401,402 )。该装置包括超声设备 ( 404 )，其适于将至少两个不同频率的超声 ( 405 ) 发射到感兴趣对象 ( 401,402 ) 上，超声设备 ( 404 ) 响应于初级电磁辐射的吸收，并且电磁辐射检测器 ( 406 ) 适于响应于超声 ( 405 ) 检测由感兴趣对象 ( 401,402 ) 发射的电磁荧光辐射 ( 407 )。

【 図 3 】

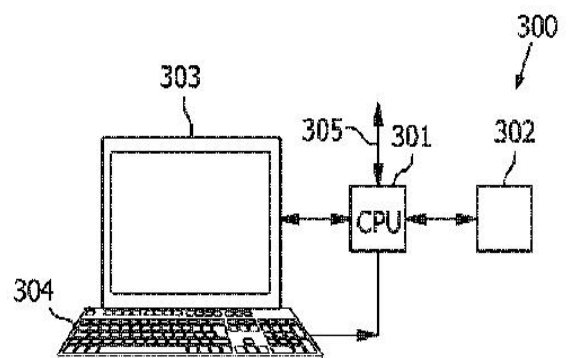


FIG. 3