

(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2008-522697

(P2008-522697A)

(43) 公表日 平成20年7月3日(2008.7.3)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 B 10/00 (2006.01)	A 6 1 B 10/00 E	2 G O 4 3
A 6 1 B 5/107 (2006.01)	A 6 1 B 5/10 3 0 0 Z	4 C O 3 8
A 6 1 B 5/1455 (2006.01)	A 6 1 B 5/14 3 2 2	
A 6 1 B 5/1459 (2006.01)	A 6 1 B 5/14 3 2 1	
G O 1 N 21/65 (2006.01)	G O 1 N 21/65	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 29 頁)

(21) 出願番号 特願2007-544970 (P2007-544970)
 (86) (22) 出願日 平成17年11月25日 (2005.11.25)
 (85) 翻訳文提出日 平成19年8月2日 (2007.8.2)
 (86) 国際出願番号 PCT/GB2005/004529
 (87) 国際公開番号 W02006/061565
 (87) 国際公開日 平成18年6月15日 (2006.6.15)
 (31) 優先権主張番号 0426993.2
 (32) 優先日 平成16年12月9日 (2004.12.9)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)
 (31) 優先権主張番号 60/669,880
 (32) 優先日 平成17年4月11日 (2005.4.11)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

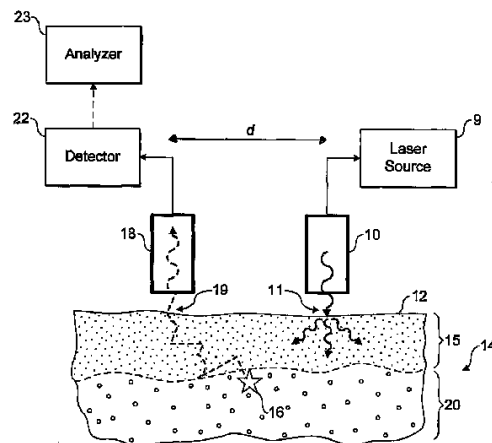
(71) 出願人 507187802
 ザ サイエンス アンド テクノロジー
 ファシリティーズ カウンシル
 THE SCIENCE AND TEC
 HNOLOGY FACILITIES
 COUNCIL
 英国、オクソン OX11 OQX、ディ
 ドコット、チルトン、ラザーフォード ア
 プルトン ラボラトリー、ハーウェル イ
 ノヴェイション キャンパス (番地なし)
 Harwell Innovation
 Campus, Rutherford
 Appleton Laboratory
 , Chilton, Didcot,
 Oxon OX11 OQX, UNIT
 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 表面下組織および流体のラマン分光解析

(57) 【要約】

人間または動物の身体で表面下組織または流体の生体内特性を決定するための装置および方法を開示する。入射放射線が表面上の一つまたはそれ以上の射入領域に供給され、入射領域から間隔を置いて配置された一つまたはそれ以上の捕集領域から、光が捕集される。捕集された光のラマン特徴が検出され、そこから深さ関連情報が導出される。

【選択図】 図 1



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

拡散散乱上層組織を介して表面下組織または流体の一つまたはそれ以上の特性を生体内で決定する方法であって、

- (a) 前記上層組織の表面の射入領域に入射光を供給するステップと、
- (b) 前記上層組織内で散乱した光を、前記射入領域から間隔を置いて配置された前記表面上の捕集領域から捕集するステップと、
- (c) 前記捕集された光で、前記入射光に分光的に関連し前記表面下組織に起因する一つまたはそれ以上のラマン特徴を検出するステップと、を含む方法。

【請求項 2】

前記ラマン特徴から前記表面下組織または流体の前記特性を決定するステップをさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記表面下組織または流体が骨、軟骨、乳房組織、および血液の一つを含む、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記上層組織が皮膚および爪の一つを含む、請求項 1、2、または 3 に記載の方法。

【請求項 5】

前記検出ステップが、前記捕集された光を分光分散してラマンスペクトルを形成するステップを含む、請求項 1 ないし 4 のいずれかに記載の方法。

【請求項 6】

前記検出ステップが、前記捕集された光をフィルタリングして前記ラマンスペクトル特徴の一つまたはそれ以上を取り出すステップを含む、請求項 1 ないし 4 のいずれかに記載の方法。

【請求項 7】

前記捕集ステップが、前記射入領域と前記捕集領域との間の表面全体にわたって複数の間隔で光を捕集するステップを含む、請求項 1 ないし 6 のいずれかに記載の方法。

【請求項 8】

前記特性を決定するステップが、異なる間隔からのラマン特徴を上層組織および表面下組織または流体内の異なる深さまたは深さの分布に関連付けるステップを含む、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

前記特性の決定が、深さまたは深さの分布について選択するために異なる間隔からのラマン特徴を組み合わせることを含む、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 10】

前記捕集ステップが、共通射入領域から異なる距離だけ間隔を置いて配置された複数の捕集領域から光を捕集するステップを含む、請求項 1 ないし 9 のいずれかに記載の方法。

【請求項 11】

一つまたはそれ以上の捕集領域が射入領域を取り囲む、請求項 1 ないし 10 のいずれかに記載の方法。

【請求項 12】

各捕集領域が環帯であり、散乱光が、入射放射線を射入領域に供給するために使用される一つまたはそれ以上の照射用光ファイバの周囲に配置された複数の捕集用光ファイバによって捕集される、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

一つまたはそれ以上の射入領域が共通捕集領域を取り囲む、請求項 1 ないし 9 のいずれかに記載の方法。

【請求項 14】

前記捕集される光の経路に配置された捕集光学系を調整して、捕集領域と射入領域との間の距離を調整するステップをさらに含む、請求項 1 ないし 13 のいずれかに記載の方法

10

20

30

40

50

。

【請求項 15】

前記上層組織の表面に隣接して前記捕集領域の外に一つまたはそれ以上のミラー要素を配置して、光を前記組織に反射させるステップをさらに含む、請求項 1 ないし 14 のいずれかに記載の方法。

【請求項 16】

拡散散乱組織の表面下ラマンスペクトルを生体内で測定する方法であって、

- a) 前記組織に入射放射線の光プローブを照射するステップと、
- b) 前記組織によって散乱した光を捕集するステップと、
- c) 前記捕集された光の少なくとも一部分を分光分離して、一つまたはそれ以上のラマン

10

スペクトル特徴を検出するステップと、

を含み、前記組織によって散乱した光が前記組織の表面上の複数の空間位置から捕集され、各空間位置が照射点から異なる距離にあり、各空間位置で捕集された光の少なくとも一部分が別々に分光分散されて複数のラマンスペクトルを形成して成り、

- d) 前記複数のラマンスペクトルを解析して、前記組織の表面下領域のラマンスペクトルに関する情報を抽出するステップ、をさらに含む方法。

【請求項 17】

少なくとも二つのラマンスペクトルが捕集され、かつスケールドサブトラクションを用いて解析され、前記照射点に最も近い距離で捕集されたラマンスペクトルが、前記照射点からもっと離れた距離で捕集されたラマンスペクトルから減算され、それによって前記組織の副層のラマンスペクトルの特徴が識別される、請求項 1 ないし 16 のいずれかに記載の方法。

20

【請求項 18】

前記組織の表面の化学組成のラマンスペクトルが既知であり、前記ラマンスペクトルが、前記捕集された光のラマンスペクトルからの前記既知のラマンスペクトルのスケールドサブトラクションによって解析される、請求項 1 ないし 16 のいずれかに記載の方法。

【請求項 19】

前記複数のラマンスペクトルが多変量データ解析を用いて解析される、請求項 1 ないし 16 のいずれかに記載の方法。

【請求項 20】

前記複数のラマンスペクトルが主成分解析を用いて解析される、請求項 19 に記載の方法。

30

【請求項 21】

少なくとも 20 のラマンスペクトルが前記照射点から異なる距離で捕集される、請求項 19 または 20 のいずれかに記載の方法。

【請求項 22】

前記組織が二つ以上の異なる波長で照射され、捕集される光がラマンスペクトルおよび蛍光の組合せであり、前記方法が、前記捕集された光からラマンスペクトルを抽出するステップをさらに含む、請求項 1 ないし 21 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 23】

前記照射点から異なる距離でラマンスペクトルを捕集することが可能となるように、前記組織、前記捕集光学系、および前記照射点または領域の少なくとも一つが相互に対して移動する、請求項 1 ないし 22 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 24】

可動ステージが設けられ、その上に前記組織が装着され、前記プローブビームが前記組織の移動を追尾するように構成され、それによって前記組織が、前記照射点から異なる距離で散乱した光を捕集するために、固定された捕集光学系に対して移動する、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 25】

前記散乱光が前記照射点から異なる距離の点領域から捕集される、請求項 24 に記載の

50

方法。

【請求項 26】

前記散乱光が、前記照射点から測定される距離に対して略直角な複数の略平行線から捕集される、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 27】

前記プローブビームが光ファイバを用いて供給され、前記散乱光が前記プローブビーム光ファイバの周囲に複数の同心円状に配設された光ファイバを用いて捕集され、それによって散乱光が前記照射点から異なる半径の同心リングに捕集される、請求項 16 ないし 23 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 28】

前記捕集された光が、分光計を CCD カメラと組み合わせて使用して分光分散される、請求項 1 ないし 27 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 29】

前記光プローブまたは入射放射線が cw レーザを用いて生成される、請求項 1 ないし 28 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 30】

前記光プローブが二つ以上の別個の波長を含み、一つまたはそれ以上のレーザによって生成される、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 31】

前記光プローブが単一の同調可能なレーザによって生成される、請求項 30 に記載の方法。

【請求項 32】

前記光プローブの前記二つ以上の別個の波長が二つ以上のそれぞれのレーザによって生成される、請求項 30 に記載の方法。

【請求項 33】

前記入射放射線が 600 nm より大きい波長を有する、請求項 1 ないし 32 のいずれかに記載の方法。

【請求項 34】

前記入射放射線が 800 nm より大きい波長を有する、請求項 1 ないし 33 のいずれかに記載の方法。

【請求項 35】

患者が標的組織に癌状態を有するか否かを決定する方法であって、

請求項 1 ないし 34 のいずれかに記載のステップを実行して、癌状態に特有な一つまたはそれ以上のラマンスペクトル特徴を前記標的組織で測定するステップと、

前記ラマンスペクトル特徴に基づいて、前記患者が前記標的組織に癌状態を有するか否かを決定するステップと、を含む方法。

【請求項 36】

患者が前記患者の骨組織に関連する病状を持つか否かを決定する方法であって、

請求項 1 ないし 35 のいずれかに記載のステップを実行して、骨組織に特有な一つまたはそれ以上のラマンスペクトル特徴を測定するステップと、

前記ラマンスペクトル特徴に基づいて、前記患者が骨組織の病状を有するか否かを決定するステップと、を含む方法。

【請求項 37】

外科的介入無しに表面下組織または流体の生体内皮下検査を実行する方法であって、

表面組織にプローブ光ビームを照射するステップと、

前記表面の下で散乱する光を、前記プローブ光ビームから間隔を置いて配置された前記表面上の一つまたはそれ以上の捕集領域から捕集するステップと、

前記捕集された光から一つまたはそれ以上のラマンスペクトル特徴を検出するステップと、を含む方法。

【請求項 38】

10

20

30

40

50

前記表面下組織または流体が骨、軟骨、乳房組織、および血液の一つである、請求項 37 に記載の方法。

【請求項 39】

前記捕集領域が前記プローブ光ビームと重複しない、請求項 37 または 38 に記載の方法。

【請求項 40】

拡散散乱上層組織を介して表面下組織または流体の一つまたはそれ以上の特性を生体内で決定するための装置であって、

前記上層組織の表面上の射入領域に入射光を供給するように構成された光源と、

前記上層組織内で散乱した光を、前記射入領域から間隔を置いて配置された前記表面上の捕集領域から捕集するように構成された捕集器と、

前記入射光に分光的に関連し、前記表面下組織または流体に起因する一つまたはそれ以上のラマン特徴を検出するように構成された検出器と、を備えた装置。

10

【請求項 41】

前記ラマン特徴から前記表面下組織または流体の一つまたはそれ以上の特性を導出するように適応された解析装置をさらに備えた、請求項 40 に記載の装置。

【請求項 42】

前記装置が前記射入および捕集領域間の複数の間隔から光を捕集するように適応され、前記解析装置が、深さまたは深さの分布について選択するために前記複数の間隔からのラマン特徴を組み合わせるように適応された、請求項 41 に記載の装置。

20

【請求項 43】

前記表面下組織が骨、軟骨、乳房組織、および血液の少なくとも一つを含む、請求項 40、41、または 42 に記載の装置。

【請求項 44】

前記上層組織が皮膚および爪の少なくとも一つを含む、請求項 40 ないし 43 のいずれかに記載の装置。

【請求項 45】

前記検出器が、前記捕集された光を分光分散して前記ラマン特徴を分離するように構成された分光計を備える、請求項 40 ないし 44 のいずれかに記載の装置。

【請求項 46】

前記検出器が、前記ラマン特徴を選択するように構成された一つまたはそれ以上のフィルタを備える、請求項 40 ないし 44 のいずれかに記載の装置。

30

【請求項 47】

前記射入領域または前記捕集領域のいずれかが、前記二つの領域の他方を取り囲む環状領域である、請求項 40 ないし 46 のいずれかに記載の装置。

【請求項 48】

前記環状領域の直径を制御可能に調整するように適応された光学装置をさらに備えた、請求項 47 に記載の装置。

【請求項 49】

前記射入領域と前記捕集領域との間の間隔を制御可能に調整するように構成されたマスキング装置をさらに備えた、請求項 40 ないし 48 のいずれかに記載の装置。

40

【請求項 50】

光を前記組織に反射させるように、前記上層組織の表面に隣接して、前記一つまたはそれ以上の捕集領域および射入領域の外に配置された一つまたはそれ以上のミラー装置をさらに備えた、請求項 40 ないし 48 のいずれかに記載の装置。

【請求項 51】

拡散散乱組織内の異なる深さで発生するラマンスペクトルを生体内で選択的に測定するための装置であって、

前記組織に入射放射線のプローブビームを照射するための光源(1)と、

前記組織によって散乱した光を捕集し、かつそれを分光計に渡すための捕集光学系と

50

、
前記分光計によって分散された光を検出するための検出手段と、
を備え、

前記装置が前記組織の表面上の複数の空間位置で散乱光を捕集するように適応され、各空間位置が照射点から異なる距離にあり、各空間位置で捕集された光の少なくとも一部分が前記分光計(2)によって別々に分光分散されて複数のラマンスペクトルを形成し、前記装置がさらに、前記複数のラマンスペクトルから前記組織(6、7)の副層のラマンスペクトルに特有な特徴を識別するための解析装置(4)を含んで成る、装置。

【請求項52】

前記解析装置が、ラマンスペクトルの間でスケールドサブトラクションを実行するように適応された、請求項51に記載の装置。

10

【請求項53】

前記解析装置が前記ラマンスペクトルに対し多変量データ解析を実行するように適応された、請求項51に記載の装置。

【請求項54】

前記解析装置が前記ラマンスペクトルに対し主成分解析を実行するように適応された、請求項53に記載の装置。

【請求項55】

前記照射点からの異なる距離でラマンスペクトルを捕集することができるように、前記組織、前記捕集光学系、および前記照射点の少なくとも一つを相対的に移動させるための可動ステージをさらに備えた、請求項51ないし54のいずれかに記載の装置。

20

【請求項56】

前記可動ステージが可動試料ステージであり、前記組織の移動に対して前記プローブビームを追尾するための手段が設けられ、それによって固定型捕集光学系に対して前記試料を移動させることができ、散乱光を前記照射点からの複数の距離で捕集することが可能となる、請求項55に記載の装置。

【請求項57】

前記捕集光学系が、前記プローブビームの周囲に複数の同心円状に配設された光ファイバを含む、請求項51ないし54のいずれか一項に記載の装置。

【請求項58】

前記光源がcwレーザーである、請求項51ないし57のいずれか一項に記載の装置。

30

【請求項59】

前記検出手段がCCDカメラを含む、請求項51ないし58のいずれか一項に記載の装置。

【請求項60】

前記入射放射線が600nmより大きい波長を有する、請求項40ないし59のいずれかに記載の装置。

【請求項61】

前記入射放射線が800nmより大きい波長を有する、請求項40ないし60のいずれかに記載の装置。

40

【請求項62】

外科的介入無しに表面下組織の生体内検査を実行するための医療皮下検査装置であって、

表面組織を照射するように構成されたプローブ光ビーム源と、

前記表面の下で散乱した光を、前記プローブ光ビームから間隔を置いて配置された表面上の一つまたはそれ以上の捕集領域から捕集するように構成された捕集器と、

前記捕集された光から一つまたはそれ以上のラマンスペクトル特徴を検出するように構成された検出器と、を備えた装置。

【請求項63】

前記捕集領域が前記プローブ光ビームと重複しない、請求項62に記載の装置。

50

【請求項 6 4】

前記表面下組織の一つまたはそれ以上の特性を前記ラマンスペクトル特徴から導出するように構成された解析装置をさらに備えた、請求項 6 2 または 6 3 に記載の装置。

【請求項 6 5】

自然のまたは外科的に形成された開口部を介するアクセスにより体内を検査するための内視鏡として実現される、請求項 4 0 ないし 6 1 のいずれかに記載の装置。

【請求項 6 6】

請求項 1 ないし 3 9 のいずれかの方法を使用して、上層組織の表面領域および上層組織とは異なる深部組織の副層領域から構成される試料から一つまたはそれ以上のラマンスペクトルを捕集するステップを含む、診断方法。

10

【請求項 6 7】

前記一つまたはそれ以上のラマンスペクトルの中で前記試料(6、7)の前記副層領域のラマンスペクトルに特有な一つまたはそれ以上の特徴を識別するステップと、前記一つまたはそれ以上の識別された特徴を健全な対照試料から得たものと比較するステップとをさらに含む、請求項 6 6 に記載の診断方法。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、拡散散乱光のラマン特徴を検出することによって、生体内の表面下組織の特性を決定するための方法および装置に関する。例えば、記載する方法および装置は、切開または穿刺による骨組織の露出を必要とすることなく、皮膚、爪、および他の表面組織を通して生体内の骨のラマンスペクトル特徴を検出するのに適している。

20

【背景技術の検討】**【0002】**

骨および他の生物学的組織および生体組織の調査研究の分野は、無数の解析技術を含む。そのような技術は、特定の患者、人間、または動物の骨質または組織組成を評価することが重要であることが明らかになってきた多くの状況に対応して開発されてきた。例えば骨粗しょう症の人は、健全な母集団と比較して骨折の危険性が著しく高い。変性骨疾患、例えば骨粗しょう症の診断は、骨折の重大な危険性を軽減するように、彼らの生活習慣を適応させ、あるいは治療介入を模索することを可能にするのに重要である。さらなる例は筋骨格組織研究に見出される。この分野の重要な側面は、慎重に選択した正常な動物および多くの場合は遺伝子導入動物の母集団を使用して、組織組成および分子構造を機能と比較することである。

30

【0003】

しかし、今まで、骨または他の組織の組成の詳細を検査するための非侵襲的または低侵襲的方法はほとんどない。遺伝性または代謝性疾患の動物モデルの研究では、標準的手法は、動物を犠牲にし、研究用の組織試料を採取するというものである。生きている動物を、最小限の不快感または危害をもたらす方法で、研究することが好ましいことは明らかであろう。この必要性は、長期間にわたる組織変化を追跡する研究で最もよく感じられている。

40

【0004】

犠牲的手法は明らかに、人間の患者を検査する際の選択肢ではない。現在利用可能な骨質評価の方法は主として、放射線写真撮影、および特に二重エネルギー X 線吸収測定法 (DEXA) に基づく。しかし、この技術は骨の無機相 (ヒドロキシアパタイト) しか測定できず、有機相 (主としてコラーゲン I) はほとんど見えない。骨の材料強度は、コラーゲンおよびヒドロキシアパタイト組成の両方に依存することが知られている。したがって、骨質を評価するために必要となる重要なデータ片は、DEXA 技術では無視されている。今まで、有機 (コラーゲン) データを得るための唯一の公知の手法は、物理的に露出した骨または生検によって切除された試料のいずれかの解析を含む。これらは両方とも、往々にして患者に不快感または苦痛を引き起こし得る。

50

【 0 0 0 5 】

赤外およびラマン分光法は、広範囲の組織および流体の生理化学的状態に関する豊富な情報を提供する（例えば米国特許第6,681,133号または国際公開第W001/52739号参照）。例えば骨の解析では、これらの技術は、ミネラル/マトリックス比、ミネラル結晶化度、マトリックス架橋、ならびに機械的荷重によって生じる可逆および不可逆変化に関する情報を提供することができる。残念ながら、これらの方法による解析は表面研究、つまり露出した骨に関する研究に限定されてきた。赤外放射は一般的に、水に完全に吸収される前に数 μm 以上組織内に浸透しない。近赤外範囲（700～850nm）はさらに浸透するが、多重散乱が詳細な空間情報の損失を引き起こす。試料の深さを探るために使用される標準技術である共焦点顕微鏡法は、小さい焦点が局所的加熱および組織損傷を引き起こすので、生体組織では排除される。さらに、この技術は生物組織のような拡散散乱媒体では効率がかかなり低く、該媒体中の光子の平均自由行路の約10倍の深さまでしか実行できない。

10

【 0 0 0 6 】

組成情報を求めて散乱表面の下を探るには、弾性散乱光子が使用されてきた。例えば、B.B.DasらはRep.Prog.Phys.60、227(1997)に、時間ゲーティング（temporal gating）を使用する方法を記載している。この技術は、光が拡散散乱媒体に浸透するのに有限時間がかかるという事実に依存する。したがって散乱事象は、深さが下方になるほど遅く発生するので、散乱信号を経時的に監視することで、理論的には、徐々に深くなる散乱中心の性質に関する情報がもたらされるはずである。

20

【 0 0 0 7 】

医療診断に重要になり得る情報の抽出へのラマン分光法の幅広い適用は、表面下ラマン散乱を測定することが可能なシステムの模索を推進した。そのようなシステムは理論的には、皮膚の下の骨および軟骨、軟骨嚢内の椎骨内円板（intravertebral disc）組織、様々な材料および機能特性の腱および靭帯、再び生体内で膜状被覆によって保護される腸壁または食道組織の組成解析が可能であるはずである。しかし、Dasらの弾性散乱技術を直接的にラマン分光法に拡張することはできない。光子の非弾性散乱は、ラマン光を生成するには断面がずっと小さいため、ずっと弱いプロセスである。この結果、ずっと弱い信号が生じる。さらに、ラマン信号は、発光からの干渉または試料の損傷にずっと影響され易い。

30

【 0 0 0 8 】

ラマン散乱からの深さ情報を得るために使用されてきた1つの方法は、Jun Wuらによって「Three dimensional imaging of objects embedded in turbid media with fluorescence and Raman spectroscopy」、Appl.Optics 34(18)、3425(1995)に記載されている。この論文は、蛍光減衰およびラマン散乱の高速立上りを利用して表面照射と散乱光子の早期検出との間の遅延時間から深さ情報を推測する技術を記載している。単一光子検出システムは、試料表面からの後方散乱光子を、それが1MHzパルスレーザビームによって照射された時間から監視するように設定される。多数のパルス照射に対する光子到着時間の展開は、散乱物体の深さの特徴である開始時間遅延を持つことが示されている。

40

【 0 0 0 9 】

骨からの信号品質が、病気が存在するか否かの正確かつ適正な診断に到達するのに決定的になり得る、骨の非侵襲的ラマンプロビングを用いて引き出すことができた利点は、A.CardonおよびM.D.Morris、J.Biomed.Optics 5、259(2000)から明らかである。しかし、骨コラーゲンの従来のラマンシグネチャは上層組織からの望ましくないラマン信号によって遮蔽されるので、化学組成に関するデータは一般的に生検によって得られる。

【 0 0 1 0 】

表面下ラマン分光法を実行する代替的な非侵襲的または低侵襲的方法の必要性が認識されている。そのような方法は、DEXAの限界を克服する、より柔軟な生体内解析技術の基礎を提供することができなければならない。特に、DEXAは骨組成に関する部分的情報を得ることに限定されるが、ラマンベースの技術のより広範囲の適用可能性が望ましい

50

。

【特許文献1】米国特許第6,681,133号

【特許文献2】国際公開第W001/52739号

【非特許文献1】Rep.Prog.Phys.60、227(1997)

【非特許文献2】「Three dimensional imaging of objects embedded in turbid media with fluorescence and Raman spectroscopy」、Appl.Optics 34(18)、3425(1995)

【非特許文献3】J.Biomed.Optics 5、259(2000)

【発明の概要】

【0011】

したがって、本発明の目的は、骨組織のような生体内の生きている組織の表面下の化学組成情報を抽出することのできる、ラマン分光法に基づく解析技術を提供することである。また、本発明の目的は、目標の表面下組織を露出させる切開、穿刺、または他の外科的介入を必要とすることなく、そのような解析を可能にすることである。

10

【0012】

したがって、本発明は、表面下組織または流体の皮下検査を実行する方法であって、表面組織にプローブ光ビームを照射するステップと、表面の下で散乱した光を、プローブビームから間隔を置いて配置された表面上の一つまたはそれ以上の捕集領域または場所から捕集するステップと、捕集された光から一つまたはそれ以上のラマンスペクトル特徴を検出するステップとを含む方法を提供する。次いで、ラマンスペクトル特徴から生物医学的または化学的性質を導出することができる。

20

【0013】

より一般的には、本発明は、拡散散乱上層組織を介して表面下組織または流体の一つまたはそれ以上の特性を決定する方法であって、上層組織の表面の射入領域に入射光を供給するステップと、上層組織内で散乱する光を、射入領域から間隔を置いて配置された表面上の捕集領域から捕集するステップと、捕集された光で、入射光に分光的に関連し表面下組織または流体に起因する一つまたはそれ以上のラマン特徴を検出するステップとを含む方法を提供する。

【0014】

上層組織は皮膚または爪とすることができ、表面下組織または流体は骨、軟骨、乳房組織、または血液とすることができ、多くの他の用途があり、その中には、研究対象の単数または複数の下部層または器官を被覆しかつ保護する膜または粘液のような上部層を露出させるために、外科的介入が必要になるものがあるかもしれない。研究対象の組織は、血液、リンパ液、または関節内、目、もしくは膜間の流体のような流体の形を取ることができる。

30

【0015】

使用可能なラマンスペクトルデータを導出するのに、多くの場合、単一の射入および捕集領域で充分である。他の場合、様々な物理的間隔の一つまたはそれ以上の射入および一つまたはそれ以上の捕集領域を使用することができ、そのようにして得られるスペクトルデータは統合されて、例えば複数の間隔からのデータを使用して、表面下組織のラマン信号を優先的に選択することによって、表面下組織の所要特性のより正確な決定をもたらす

40

。

【0016】

中央射入領域を取り囲み、あるいはその周囲に配置された単一または複数の捕集領域は、単純な変位捕集領域全体に増大した捕集面積をもたらすので有利である。代替的に、単一の捕集領域を取り囲み、あるいはその周囲に配置された単一または複数の射入領域を使用することができる。同心環状または他の形状の射入および捕集領域は、十分に利用されないかもしれない。例えば、リング状の密に詰め込まれた成端用光ファイバは、関連環帯の約60%を満たすことができる。捕集または射入環帯の少なくとも10%を光学的に利用することが好ましい。

【0017】

50

関連する射入および捕集領域は重複しないことが好ましい。

【0018】

本発明はまた、表面下組織の決定された特性の解釈によって、人間または動物の病状を診断する関連方法をも提供する。

【0019】

本発明は、表面下組織の一つまたはそれ以上の特性を決定するための対応する装置を提供する。

【0020】

本発明はまた、拡散散乱組織の表面下ラマンスペクトルを測定する方法であって、

a) 組織に光プローブを照射するステップと、

b) 組織によって散乱した光を捕集するステップと、

c) 捕集した光の少なくとも一部分を分光分離して、一つまたはそれ以上のラマンスペクトル特徴を検出するステップと、を含み、試料によって散乱した光が試料の複数の空間位置から捕集され、各空間位置が照射点から異なる距離にあり、各空間位置で捕集される光の少なくとも一部が別々に分光分散されて複数のラマンスペクトルを形成し、該方法がさらに、

d) 複数のラマンスペクトルを解析して、組織の表面下領域のラマンスペクトルに関する情報を抽出するステップ、を含む方法を提供する

【0021】

したがって、この方法により、表層下の拡散散乱組織の性質および組成を明らかにするために解釈することのできるスペクトル情報が、非破壊的に得られる。本発明は、試料から得られたラマン信号の一種の空間ゲーティング (spatial gating) を効果的に実現し、表面層とは異なる組成を有する表面下の層からのラマン信号を取り出す。この方法を本書では空間オフセットラマン分光法 (SORS) と呼ぶ。

【0022】

試料内の異なる深さに一つまたはそれ以上の異なる化学組成を有する組織の場合、本発明では、プローブレザビームの入射点から異なる量だけ空間的にオフセットされた領域からのラマンスペクトルの捕集は結果的に、一連のスペクトル (二つ以上のスペクトル) を生じ、各スペクトルは組織内の異なる深さから発出するラマン信号を含む。得られた一連のスペクトルは、組織表面層および組織表面下の層から発生したラマン信号の異なる相対的寄与率を含む。データ系列の収集において、信号捕集点がプローブレザビームの入射点から遠ざかるにつれて、表面層信号の寄与率は、組織の大部分の内部のより深い層の異なる組成によって発生する信号の場合よりずっと早く減少する。これは、より深い表面下組織の寄与率を直接、またはより高度の分離のため捕集されたスペクトルセットに数値処理 (例えば多変量データ解析またはスペクトル相互のスケールドサブトラクション (scaled subtraction)) を適用することによって、抽出することを可能にする。

【0023】

好適な実施形態では、二つ以上のラマンスペクトルが捕集され、かつスケールドサブトラクションを用いて解析される。照射点に最も近い距離からまたは距離で捕集されたラマンスペクトルが、照射点からより遠くで捕集されたラマンスペクトルから減算され、それによって組織の副層のラマンスペクトルの特徴が識別される。

【0024】

さらなる代替法では、組織の表面の化学組成のラマンスペクトルが既知である場合、捕集されたラマンスペクトルは、捕集された光のラマンスペクトルからの既知のラマンスペクトルのスケールドサブトラクションによって解析される。

【0025】

代替的な好適実施形態では、照射点から異なる距離で少なくとも20のラマンスペクトルが捕集され、多数のラマンスペクトルは、多変量データ解析を用いて解析される。多変量データ解析として主成分解析を使用することができる。

【0026】

10

20

30

40

50

本発明の好適な特徴は、二つ以上の異なる波長の組織の照射であり、捕集される光はラマンスペクトルおよび蛍光の組合せであるので、ラマンスペクトルは捕集された光から抽出することができる。

【0027】

照射点から異なる距離でラマンスペクトルを捕集することが可能になるように、組織、捕集光学系、および照射点の少なくとも一つを他のものに対して相対的に移動させることができる。例えば被験者の肢または頭を載せる可動ステージを設け、プローブビームが肢または頭の動きを追尾するように構成することができ、それにより、照射点から異なる距離で散乱光を捕集するために、被験者の組織は固定捕集光学系に対して相対的に移動する。

10

【0028】

散乱光は照射点から様々な距離の点領域から捕集することができ、あるいは散乱光は、照射点から測定される距離に対して略直角な複数の略平行線から捕集することができる。

【0029】

代替的に、プローブビームは光ファイバを用いて供給され、散乱光は、プローブビーム光ファイバを中心とする複数の同心円状に配設された光ファイバを用いて捕集することができ、それにより散乱光は照射点から異なる半径の同心リングに捕集される。

【0030】

理想的には、光プローブは $> 200\text{ nm}$ かつ $< 2000\text{ nm}$ であり、一つまたはそれ以上の準単色レーザ、または例えば温度に関して同調可能であるダイオードレーザによって生成することができる。ヘモグロビン吸収を回避するためには、光プローブは $> 600\text{ nm}$ であることが好ましく、メラニン吸収を回避するためには、波長 $> 800\text{ nm}$ であることが好ましい。

20

【0031】

代替的態様では、本発明は、拡散散乱組織内の異なる深さで発生するラマンスペクトルの選択的測定のための装置であって、組織にプローブビームを照射するための光源と、組織によって散乱した光を捕集し、かつそれを分光計に渡すための捕集光学系と、分光計によって分散された光を検出するための検出手段とを備え、散乱光が組織の表面上の複数の空間位置で捕集されるように適応され、各空間位置が照射点から異なる距離にあり、各空間位置で捕集された光の少なくとも一部分が、分光計によって別個に分光分散されて複数のラマンスペクトルを形成するように構成され、複数のラマンスペクトルから組織の副層のラマンスペクトルに特定的な特徴を識別するための解析装置をさらに含む装置を提供する。

30

【0032】

光源は、一つまたはそれ以上の準単色レーザ、または例えば温度に関して同調可能であるダイオードレーザから構成することができる。

【0033】

さらなる代替的態様では、本発明は、上層組織の表面領域および上層組織とは異なる深部組織の副層領域から構成される組織から、上述した方法を使用して一つまたはそれ以上のラマンスペクトルを捕集するステップを含む、診断方法を提供する。

40

【0034】

組織の副層領域のラマンスペクトルに特有の一つまたはそれ以上の特徴は、一つまたはそれ以上の捕集されたラマンスペクトル内で識別され、健常な対照試料から得たものと比較されることが好ましい。

【0035】

上述した方法および装置は特に、人間または動物の身体の生体内組織の特性を決定し、かつ組織の生物医学的特性を決定することに適用することができる。

【0036】

本発明はまた、記載するラマン技術を用いて皮下および内部組織または流体を検査することができるように内視鏡を組み込んだ、上述した装置を提供する。

50

【0037】

本発明の実施形態について以下に、単なる実施例として、添付の図面に関連して説明する。

【好適な実施形態の詳細な説明】

【0038】

ここで、図1を参照すると、動作中の本発明の実施形態が略断面図で示されている。レーザー9を組み込むか、あるいはそれによって供給される光源10は、本実施例では皮膚層15および下にある骨組織20から構成される生体内組織14の表面12の局所的射入領域を照射するために使用される。光源からの入射放射線は、試料を介して、特に上部皮膚層を介して拡散散乱される。放射線の一部は組織によって吸収されることがあり、一部は例えば蛍光による光学発光を引き起こすことがあり、一部は変化せずに組織表面12から再び出現する。

10

【0039】

入射放射線の光子の大部分は非弾性散乱して、例えばラマン事象16によって示されるようなラマン光子を発生させる。ラマン光子は次に、組織を介して拡散散乱される。一部は吸収され、例えば蛍光を発生させるが、一部は変化せずに表面12から出現して捕集器18で捕集される。

【0040】

ラマン光子が第2ラマン事象を起こす可能性は非常に小さい。

【0041】

捕集された光は、例えば検出器22内のフィルタまたは分光計および適切なセンサを用いて解析され、決定されたラマンスペクトルまたはスペクトル特徴はさらに解析装置23で使用される。検出器は、分散形分光解析技術よりむしろ、フーリエ変換を使用することができる。

20

【0042】

一般的に、大部分のラマン光子は、入射放射線が最も強い光源10に近い位置で生成される。これらのラマン光子は、光源10で光を捕集することによって、例えば光源と共通の光学系を使用することによって、最もよく検出することができる。しかし、光源からの距離が増大するにつれて、光源付近から発するラマン光子の強度は、光源からより遠く離れた位置から、特に組織の深部から発するラマン光子の強度より迅速に低下する。したがって、光が捕集される位置を、組織が照射される位置から間隔を置いて配置することによって、組織内の深部からのラマン光子の優先的サンプリングを達成することができる。

30

【0043】

図1で、ラマン事象16は表面下骨層20の最上部で発生する。光源10と捕集器18との間の間隔d、または同等に射入領域11と捕集領域19との間の間隔dは、特定の深さに対して選択するように調整することができる。しかし好適な実施形態では、光はある範囲の間隔dで捕集され、解析装置23は、dの様々な値に対して捕集された光のラマン特徴から組織の深さ依存特性を推測するために使用される。

【0044】

特定の層のラマン信号は、幾つかの間隔のラマン信号を数値処理することによって優先的に選択することができる。同様に、一つまたはそれ以上の層のラマン信号は、類似の数値処理によって優先的に排除することができる。そのような数値処理は、単純な重み付き比較、または異なる間隔からの信号の減算によって、もしくはより複雑なPCA技術を使用することができる。

40

【0045】

図1で、生体内組織14は、表面皮膚組織15と骨組織20との間にはっきりした境界線を示す。図2aないし2cには、幾つかの他の組織構造が示されている。図2aでは、表面層30から深層32に徐々に変化し、深層32は拡散散乱し、つまり部分的または完全に不透明であり、層32を表わすラマン光子は層間の界面に発生する。図2bでは、表面層30および深層32はさらなる透明または半透明な層34によって分離され、それは

50

例えば体液で満たされた空間であるかもしれない。図 2 c には、表面層 3 0 の下またはその内部に徐々に変化するかあるいは境目のはっきりした副層 3 6 および 3 8 が埋め込まれた、より複雑な組織構造が示されている。

【 0 0 4 6 】

本書で使用するラマン技術および方法は例えば、癌患部組織の位置を突き止めるために独立技術として、または乳癌の場合のマンモグラフィのような既存の技術と併用して、癌組織の非侵襲的検査に適用することができる。乳癌に対する併用手法では、乳房内の疑わしい領域を同定するためにマンモグラフィが使用され、次いで疑わしい領域を精査し、それらの性質を識別するためにラマン技術が使用される。これは生検の必要性を緩和し、かつ即座に結果を出すことができ、したがって患者の外傷を劇的に低減する。乳房組織は多くの他の型の組織と比較して長い光子散乱行路長および低い吸収係数を示すので、記載するラマン技術は、乳房の深層プロービングに特に適している。

10

【 0 0 4 7 】

適切な場合、ラマン装置は内視鏡装置に組み込むことができる。このようにして体腔を精査することができ、あるいは傷つけないようにすることが好ましいが、周囲の組織または膜を通してラマンプロービングを行なうことが望ましい身体領域を精査するために、部分的侵襲技術を使用することができる。例として脳（例えばアルツハイマ病およびハッチソン病および C J D を同定するため）、肝臓、心臓、腎臓、前立腺、静脈、神経系、脊髄、および膝蓋骨がある。他の標的生理学的状態として、腎臓および膀胱内の結石の性質を探ることを含む。

20

【 0 0 4 8 】

記載するラマン方法および装置はまた、特に皮膚を通しての血液特性の非侵襲的検出のために使用することもできる。この用途では、本発明は、皮膚に起因する圧倒的なラマンおよび蛍光信号を排除して、血管内に含まれる血液からの基本的信号を明らかにするために使用される。このようにして、グルコースレベル、酸素化、微生物、コレステロールの型および量、ならびに尿素、総タンパク質量およびアルブミンのような他の血液成分を検出し、測定することができる。リンパおよび眼内流体のような他の流体を検査することができる。

【 0 0 4 9 】

組織と光源および / または捕集器との間の結合を改善するために、屈折率整合流体を使用することができる。光子の散乱を局所的にかつ一時的に低減させるために、グリセロールのような屈折率整合流体を組織内に沈漬させることもできる。これは、記載する技術の有効な深さを増大させる。屈折率整合流体を「コントラスト剤」または「造影剤」と呼ぶことができる。

30

【 0 0 5 0 】

様々なジオメトリを使用して、単一、複数、または可変間隔における光の入射照射および捕集を達成することができる。図 3 a には、試料表面に単一の照射または射入領域 4 0 がある。この照射領域から間隔を置いて、単一の捕集点もしくは領域 4 2、または破線で示すように複数の領域が配置される。代替的に、単一の捕集領域、または同等に照射領域を移動させて可変間隔を提供することができる。

40

【 0 0 5 1 】

図 3 b では、単一の照射領域 4 0 が環状の捕集領域 4 4 によって、または破線で示すように複数もしくは可変半径の環状の捕集領域によって包囲される。環状の捕集領域の代わりに、断続的環帯、または照射点から同様の距離にある複数の別個の領域を使用することができる。

【 0 0 5 2 】

図 3 c では、環状の照射領域 4 6 および中央の捕集点 4 8 が使用され、それにより所定数のラマン光子を発生させるために必要な入射放射線の局所的強度が低減される。環帯は半径を変化させるか、あるいは一範囲の半径を有する複数の環帯として提供することができる。捕集中心点から同様の距離に分配された複数の分離した照射領域の断続的環帯を使

50

用することもできる。

【0053】

一般的に、射入または捕集領域のできるだけ大きい部分で、光を捕集し、あるいは入射放射線を提供することが有益である。しかし実際の実施形態では、カバレッジは限定される。例えば、円筒状光ファイバを環帯に配設する場合、10%のカバレッジが適正であるかもしれないが、25%が好ましく、60%以上が可能であるかもしれない。

【0054】

単純な実施形態では、試料表面に近接させた単一の光ファイバによって単一の射入領域を提供することができ、捕集ファイバの直線状配列によって複数の捕集領域を提供することができる。光ファイバは同様に、単一および複数の固定間隔の環状および他の形状構成を提供するように使用することができ、様々な機械的配置を使用して可変間隔を提供することができる。

10

【0055】

可変半径の射入領域または捕集領域を提供するために、図4に示すような光学装置を使用することもできる。組織と捕集器との間に配置された光学系50、および/または試料から検出器までの距離は、組織表面の様々な部分からの光を、光源10と同心の捕集器18に向けるように調整可能である。光学系駆動装置54によって軸方向52に並進させることのできるレンズ装置(ならびに/または照射源およびラマン捕集器/検出器)は、可変半径の環状領域からの光を捕集器に向けるが、他の構成も考えられる。

【0056】

上述した配列のいずれかと共に使用することのできるさらなる態様を図5に示す。一つまたはそれ以上のミラー要素60が試料表面に提示される。入射またはラマン放射線が捕集器18とは離れた位置で組織から出現する場合に、これらのミラー要素は、出現する放射線を組織内に方向転換させる。これは入射放射線の強度およびしたがって組織内のラマン光子の発生を増大させ、かつ捕集器18で受けるラマン光子の割合をも増大させる。ミラー要素は、光源10または射入領域に隣接する表面、および捕集領域に隣接する表面には存在しないことが好ましい。

20

【0057】

代替的实施形態では、Applied Optics第35巻758頁に記載されているような非撮像光学系を使用して、組織表面に直接配置されたマスク、または他の撮像光学系も使用する場合に結像面上に配置されたマスクの使用により、さらに高い捕集効率を達成することができる。マスクは組織の適切な領域を遮蔽して、所望の空間オフセットのみから信号を捕集させる。検出器からの順次読み出しがマスクに関連付けられて、照射領域と捕集領域との間の対応する順次間隔から捕集される光が提供されるように、マスクングは電荷結合素子のような検出器と同期化することが好ましい。マスクングは機械式とすることができ、撮像光学系と非撮像型検出器との間で実行することもできる。

30

【0058】

図6aは、光ファイバ束72によって検出器22に結合された光学ヘッド70を備えた、本発明の実際的な実施形態を示す。光検出の結果は、ラマン特徴を解析して組織14の特性を推測するラップトップまたは他のコンピュータ23に送られる。光学ヘッド70の詳細は、図7a(これは縮尺通りではない)の略平面図に示される。光源用光ファイバ74の束は、ヘッドの中央領域で成端する。これらの光源用ファイバはエポキシのような充填材76に埋め込まれ、環状スペーサ要素78によって包囲される。捕集用光ファイバ80は、スペーサ要素を包囲し再び充填材に埋め込まれかつ外部ケーシングによって包囲される、環状領域で成端する。この配列は、上述した様々なミラーおよび光学装置を含めるように適応させることができる。

40

【0059】

この特定の实施形態では、各光ファイバは、直径200 μm のコア、およびファイバの太さを230 μm にするクラッドを有する。内側の束は7本の光源用光ファイバ74から構成され、外側の束は26本の捕集用光ファイバ80から構成される。スペーサ78は、

50

捕集用ファイバ80をヘッドの中心から約3mm離隔させる大きさに形成され、捕集用ファイバの成端はこの中心の周りに一定の半径の環帯内に略均等に分配される。捕集用ファイバは光学または近赤外ラマン作業を実行するのに適していなければならない、シリカから作ることができる。

【0060】

照射用および捕集用光ファイバは、光学ヘッドから約100cmの距離で、図7bに概略的に示すコネクタで成端する。コネクタは、827nmで動作する光源照射準単色レーザーおよびKaiser Holospec光学解析装置を組み込んだ図6の検出器22に結合するために、6本の照射用および26本の捕集用ファイバを提示する。

【0061】

図6bでは、本発明は内視鏡として実現される。自然のまたは外科的に形成された開口部92を通して人間または動物内に入れるために、挿入管90が使用される。照射用および捕集用ファイバは検出ヘッド(図示せず)で成端し、挿入管内を通過してコントロールハンドル94に戻る。光検出は、コントロールハンドルまたは接続された検出器ユニット22で実行することができる。

【0062】

生体内の表面下組織からの深さ特定のラマンスペクトルを識別するための別の空間ゲーティング解析装置の略図を図8に示す。下述する特徴および変形は、既述のより一般的な実施形態に適宜、適用することができる。装置は一般的にレーザー101、ラマン検出装置102、103、および解析装置104を備える。装置のプローブビーム105は、組織解析の場合827nmで動作することが好ましく、従来の光学系を用いて12mWのパワーが試料に向けられる、ダイオードレーザーのような準単色レーザーを使用して生成される。試料は表面層106および表面層とは異なる化学組成の深層107を有する。

【0063】

図8に示す実際のセットアップは実験である。試料の層は実際の生体内組織の実物大模型を構成し、便宜上、ステージ上に装着されている。しかし、ほとんど手を加えることなく、実の生体内組織に置き換えることは簡単である。本実演では、514nmで動作するアルゴンレーザーを使用した。

【0064】

この装置では、Pellin Brocaプリズム(図示せず)を用いてレーザープラズマ線を遮断した。装置は、レーザービームを試料上に垂直入射で直径300 μ mのスポットまで弱く集束させるために、焦点距離1mのレンズ108を含む。試料の照射の結果生成されたラマン光は、fナンバー~1を持つ直径2の捕集レンズ109を用いて後方散乱ジオメトリに捕集され、レンズ109により、ラマン検出装置の一部である分光計2のスリット上に倍率2.5で結像される。従来の撮像用分光計102(例えばfナンバー6.3のSpex Tripletmate(商標))を使用してラマン光を分散させ、ラマン光をCCDカメラ103上に結像させることが好ましい。カメラ103は、液体窒素冷却型裏面照明ディープディプリーションCCDカメラ(例えばAndor、DU420 BU2(250nm)1024x255能動画素)であることが好ましい。そのようなカメラのラマンスペクトルの領域のCCD量子効率はおよそ65%であり、26x26 μ mの画素サイズを有する。分光計102の最終ステージのスリット幅は120 μ mに設定された。捕集側の空間選択性を維持するために、CCDは20画素にわたって垂直方向にピンングされた。

【0065】

試料上に固定されたレーザービームの入射点を試料に対して維持するために、最終光学系と一緒にステージを(図8で垂直方向に)移動させる被制御駆動装置(図示せず)を含むx y z微小位置決めステージ110上に、試料106、107を装着した。この構成では、ラマン検出装置102、103は常に、固定撮像空間域から後方散乱ラマンシフト光子を捕集し、ポンプビーム入射点を試料の表面上のその位置に維持しながら、試料はこの撮像域全体にわたって走査される。残留弾性散乱プローブレーザー光が分光計102に到達するのを阻止するために、フィルタ(図示せず)を使用することもできる。上述したS

10

20

30

40

50

ORS装置は、プローブビーム入射点から横方向にオフセットした点捕集を使用して配備することができる(図9)。代替的に、試料、照射点、およびラマン検出装置の一つまたはそれ以上の間の相対的移動を達成するために、可動ステージまたは他の移動制御手段を使用することができる。

【0066】

第1層106が、300 μ mの特注の溶融シリカ製前後ウィンドウ付きで、直径 \sim 20 μ mのPMMA(ポリ(メタクリル酸メチル))球体が充填された幅1cm、高さ \sim 4cmの1mm光路長キュベットから構成されて成る、層状の拡散性の生体内組織と光学的挙動が類似したテスト試料について、上述したものと同様の装置を使用して、ラマンスペクトルを捕集した。球体は、充填中に大きい空隙を除去するためにセルに対する機械的軽打を使用して、セル内に緩く詰め込まれた。この第1層の後に、乳鉢および乳棒を用いて粉碎されたトランス スチルベン微粉を充填された、光路長2mmの別のセルから構成される第2層107が続いた。キュベット20は、試料取扱いの簡単な方法を提供するために採用したものであって、装置の本質的な特徴ではない。

10

【0067】

第1層106を最上部にして配置された試料にプローブレザビームを入射させて、本書に記載したORS法を用いて空間的にオフセットしたラマンスペクトルを、基本的点状捕集ジオメトリを用いて捕集した(図9)。このジオメトリでは、プローブビームの入射点から横方向に偏倚した点から捕集が行なわれる。図9に示す捕集点ジオメトリは、本発明の方法の最も簡単な実現を表わす。他方、x y位置決めステージを使用する必要の無い図10に示す同心円状ジオメトリは、ずっと高い捕集効率をもたらす有利であるが、分光計スリットの異なる高さに個々の円を結像させ、CCD上のスペクトルの垂直位置がプローブビームの入射点に対する試料表面上の所与のオフセット捕集距離に対応する状態で、CCD103上に分散した後に別個の水平ストリップ上に結像させることを可能にするために、光ファイバの使用を伴う。ラマンスペクトルの捕集のための光ファイバ束の使用は、「Rapid Micro Raman Imaging using Fiber Bundle Image Compression」と題するJiaying MaおよびDor Ben Amotzによる論文に記載されており(Applied Spectroscopy第51巻第12号1997年)、その内容を参照によって本書に援用する。

20

【0068】

言うまでもなく、依然として本発明に係る空間オフセットラマンスペクトル捕集を達成しながら、さらなる代替的捕集ジオメトリを使用することができることは明らかであろう。

30

【0069】

加えて、試料照射無しに、背景および装置のノイズを表わす「試料より上」のラマンスペクトルを捕集することができる。次いで、この「試料より上」のラマンスペクトルをラマンスペクトルの組から減算して、スペクトルからノイズを除去することができる。

【0070】

共鳴ラマン技術を使用してラマンスペクトルを得、それによって検査される単数または複数の物質の発色団と整合するように入射プローブビームの波長を同調させるときに、ラマンシグネチャを電子励起から発生する蛍光(発光)によって無力化することができる。例えば蛍光は骨の室温または生体内検査で刺激されるが、リン光はより低温の試料で刺激され易い。同様に、金属システムのラマンプロービングは往々にして、室温リン光を刺激する。

40

【0071】

そのような場合、ラマンスペクトルは、二つ以上のレーザ波長でORS法を使用して回復することができる。これは、蛍光背景のスペクトルプロファイルは通常励起波長に依存しないが、ラマンスペクトルは励起波長に依存するという事実による。したがって、二つ以上の異なる照射波長で、照射点から同一の空間距離で捕集されたスペクトルを相互に減算して、ラマンバンドの微分形プロットを得ることができ、これを数学的に処理して、より本当らしくみえるラマンスペクトルを得ることができる。ラマンバンドを識別するた

50

めのこの技術は、S.E.J.Bell、E.S.O.Bourguignon、およびA.C.Dennisによる「Subtracted shifted Raman spectroscopy(SSRS) method」と題する論文に記載されている(Analyst, 1998, 123, 1729-1734)。この技術は、P.Matousek、M.Towrie、およびA.W.Parkerによる同名の論文(IJ.Raman Spec., 33, 128-242(2002))に記載される通り、シフト励起ラマン差(Shifted Excitation Raman Difference)(SERD)技術とも呼ばれ、その内容を参照によって本書に援用する。

【0072】

二つ以上の波長の入射照射は、別個のレーザによって、または出力が例えば温度同調を通して変化するダイオードレーザのような単一のレーザによって、発生させることができる。必要とされる波長の差は一般的に、ラマンバンドの幅の約半分、一般的に約 $5 \sim 10 \text{ cm}^{-1}$ である。

10

【0073】

試料表面上のラマン捕集点およびレーザ入射点に対して様々な程度の空間オフセットで測定された、上述のテスト試料のための一組のラマンスペクトルを図11に示す。比較のために、別個の計測で測定された純粋層のラマンスペクトルも表示されている。図11の最上部のスペクトルは、純粋トランス スチルベンのそれであり、最下部スペクトルは純粋P M M Aのそれである。零オフセット(0 mm)で測定されたスペクトルは、従来のラマン機器を用いて一般的に得られるラマンスペクトルを表わす。それが試料の最上層および最下層の両方からのかなりの寄与率を含み、最上層の寄与率が空間オフセットスペクトルでオフセット距離により徐々に低下することは明らかである。実際に適用する場合、最下層の純粋スペクトルを回復する必要があり、最上層の信号は、より低い層のラマン信号に対する許容できない歪みを表わす。ラマン捕集点とプローブビーム入射点との間の横方向オフセットが増加するにつれて、2つの信号間の漸次分離がS O R S法を用いて達成されることは明らかであり、図示されたデータセットから明瞭に観察可能である。 $> 2 \text{ mm}$ の距離では(図11の3番目のスペクトル)、最上層のラマン信号に対する低層のその比率に、桁違いの改善が達成される。

20

【0074】

図12は、空間オフセットに対する個々のスペクトルの絶対ラマン強度の依存性を示す。データは、 1575 、 1595 、 1632 、および 1641 cm^{-1} における二つの強力なトランス スチルベンバンド、およびP M M Aのおよそ 809 、 1455 、および 1728 cm^{-1} におけるバンドの数値当てはめによって得られたものである。プロットは明らかに、ラマン捕集点がプローブ照射域から側方に移動するにつれて、つまり横方向オフセットが増大するにつれて、最下層からのラマン信号が、最上層からの信号よりずっとゆっくりと減少することを示している。この結果、最上層に対する最下層の全体的相対ラマン強度比は、図13に示す通り、空間オフセットの増加と共に改善される。

30

【0075】

上述したテスト試料に対して本発明の装置および方法を使用して達成されるコントラストの改善を定量化するために、 $3 \sim 5 \text{ mm}$ のオフセットでより長い収集時間(1000 秒)をかけてラマンスペクトルを取得した。図14は、このスペクトルを、零オフセットで取得してトランス スチルベンバンドと同じ高さまでスケールしたラマンスペクトルと共に示す。純粋トランス スチルベンのスペクトルをこれらのスペクトルから減算することによって、我々は個々のスペクトル内のP M M A寄与率を得た(図15参照)。これらを当てはめることによって、最上層のスペクトル成分を除去することにより、低層のコントラストが15倍改善されたことを立証した。別の印象的な観察結果は、この空間ゲーティング法を用いて得られる信号対雑音比が、代替的手法と比較して優れていることである。

40

【0076】

1 mm のP M M A層によるラマントランス スチルベン信号の全減衰を零オフセットで測定したところ、およそ80であった。従来のラマン分光法にも必然的に存在する拡散プロセスによる信号のこの損失は、しかしながら、例えば図10に示す円状ジオメトリを採

50

用することにより、あるいはより低い f ナンバおよびより高いスループットの分光器を使用することにより、捕集効率をさらに改善することを通して、事実上相殺することができる。

【0077】

図16は、本発明の空間ゲーティング解析装置および方法の別の有用な特徴を実証する。解析装置は、下層のラマンスペクトルにおける蛍光が最上層に起因する場合、それを抑制することができる。図16に示すプロットは、P M M A層に起因する蛍光と比較したトランス スチルベンラマン信号の相対比のみならず、蛍光の絶対強度をも空間捕集オフセットの関数として提示する。蛍光強度に対するトランス スチルベンラマン強度は、2.5 mmの変位を導入することにより、約2倍改善される。

10

【0078】

生のスペクトル内で直接達成可能であるより大きい分離が、表面および表面下の層から得られるデータに要求される場合、捕集点およびプローブ発射点をオフセットすることにより、図8の解析装置104を用いて多変量データ解析手順を展開することができる。S O R Sによって捕集されるデータは、この手法が適用可能であるためには、様々なオフセットで測定されるラマンスペクトルの組が依然として要求されるので、多変量データ解析には特になじみやすい。効果的な数値分解を達成するために、組内のスペクトルの個数は理想的には、試料に存在する層の数より少なくとも高い桁数とすべきである。これを実証するために、主成分解析(P C A)の形のこの多変量解析を使用した。

20

【0079】

図8に提示したP M M Aおよびトランス スチルベンの2層系で取得し、かつ本書に記載したS O R S装置および方法を用いて生成された約20のラマンスペクトルを、M a t l a b(商標)R 1 1(マサチューセッツ州ナティック、ザ・マスワークス・インコーポレイテッド)にインポートし、組み込まれかつ局所的に作成されたスクリプトにより処理した。当初のデータセットに対し特異値分解を実行した後で生成された10個の最大固有ベクトルをP C Aローテーションに含めた。P M M Aおよびトランス スチルベンの純粋スペクトルはこのデータセットには含まれず、ベースライン補正は行なわれなかった。

【0080】

表面および表面下の層のスペクトル特徴の完全な分離が要求される場合、多変量データ削減技術は有利である。これらのデータ削減技術はまた、中程度から高度のスペクトル重複がある層、あるいは純粋成分のスペクトルが得られずあるいは不明であるために、個々の成分のスペクトルバンドエンベロープに対する寄与率が不明の層からのスペクトル特徴を分離する手段を提供する。

30

【0081】

多変量解析からの回復因子を図17に示す。該手順は、この方法で捕集されたラマンスペクトルを2つの個々の層、すなわちP M M A(最上層)およびトランス スチルベン(最下層)の純粋スペクトルにきれいに分解した。純粋トランス スチルベンの因子は、およそ 1595 cm^{-1} のバンド(画素730)を標的にすることによって回復し、純粋P M M Aの因子は、およそ 809 cm^{-1} のバンド(画素80)を標的にすることによって回復した。発光背景因子はオリジナル入力スペクトルの1つから構成された。この因子は、一般的にベースライン補正に使用される、反復多項式当てはめアルゴリズムを使用して生成された(Lieber CAおよびMahadevan-Jansen A 2003)。この場合、三次多項式を使用して100回の当てはめサイクルを用いて、ベースラインを生成した。このベースラインは、発光背景を表わす因子として使用した。次いでこれらの三つの因子を使用して、誤差が3%未満のデータセットを再構築した。

40

【0082】

上記の実施例では20の別個のラマンスペクトルを捕集したが、個々のラマンスペクトルのスケールドサブトラクションが可能である場合、わずか二つまたは三つのスペクトルが必要とされるだけである。多変量データ解析でも、少なくとも識別しようとする成分の数より多い因子に解析を実行することが好ましいが、そのような解析は、より少数のデー

50

タセット、例えばおよそ10個のスペクトルを使用して首尾よく実行することが往々にして可能である。

【0083】

以下は、本書に記載した解析装置および方法の有効性を説明するための発明者らの現在の理論である。この理論は、発明者らによって実行され、実験と非常によく一致する結果を出しているモンテカルロ散乱モデリングの研究によって裏付けられている。捕集点が空間オフセットされる時、異なる層からのラマン信号の関連成分の変化は、光子マイグレーション効果のランダム性から発生する。本質的に光子のマイグレーションは媒体中の「ランダムウォーク」を引き起こし、光子の方向は、伝搬距離に沿ってトランスポート距離毎にランダム化される。試料の表面のプローブビームが入射する点からラマン信号を捕集した場合、プローブ光子密度は試料の露出点が最も高いので、スペクトルは最上層からの比較的大きい信号寄与率を含む。試料の深さが増大すると、光子拡散プロセスを通して光子強度が徐々に低下するので、プローブの強度は速く低下する。さらに、試料のより深い層で発生するラマン光は、それが表面に逆伝搬するにつれて散乱し、同じ拡散を受ける。したがってこれは、より深い試料層で発生するラマンスペクトルの強度のさらなる低下を導く。この効果は、試料の表面のプローブビームが入射した点から信号が捕集される場合、同一ジオメトリでプローブされる光学的に透明な媒体に対して捕集される信号と比較して、試料表面で発生したラマン光子の捕集される割合が、深い試料層で発生したものより実質的に大きくなる。

10

【0084】

しかし、ラマン光がプローブビームの入射点から横方向にオフセットした点から捕集される場合、試料内のプローブ光強度は、その深さに沿ってより均等に分布するようになる。これは、入射光が最初は試料中をプローブ入射点から捕集領域まで側方に伝搬しなければならず、その過程で光子拡散を通してランダム化されたためである。したがって、プローブ入射点からオフセットした位置で捕集された散乱ラマン信号は、プローブビーム入射点から捕集されたスペクトルより高い割合の深層信号を含む。

20

【0085】

したがって、記載した空間ゲーティング解析装置および方法は、拡散散乱媒体内の個々の層から純粋ラマン信号を抽出する、きわめて強力でありながら単純な手段を提供する。プローブされる試料の深さは、従来の共焦点ラマン顕微鏡の深さの限界を設定するトランスポート距離を優に越えることができる。上の実施例では、媒体のトランスポート距離を200 μm と推定した。重要なことは、該装置および方法を「盲目的に」、すなわち個々の層の化学成分の事前の知識無しに、使用することができることである。該技術はしたがって、工業および医療用途の両方における拡散散乱物質の高感度表面下非破壊的プロービングのための理想的な資格要件を有する。

30

【0086】

試料が、生体内の皮膚および骨の層のように、二層だけの異なる組成から構成されることが既知である状況では（これが不明である場合には、この情報を純粋PCAから直接得ることができる）、多変量データ解析技術の関与無しに、該装置および方法を使用して、個々の層の純粋信号を抽出することができる。これは、二つの層の二つのスペクトルが各々、単数または重複しない複数の識別可能なバンドを含むときに可能である。この状況で、単純なスケールドサブトラクションを使用して、個々の層の各々のスペクトルを相互に分離することができる。この過程で、二つの異なる空間オフセットで測定された二つのスペクトルのスケールドサブトラクションによって、一つのラマン成分が除去され、一方または他方のスペクトル成分がこの過程で削除される。この単純な抽出手順の結果を図18に示す。解析に使用したスペクトルは、零および2mmのオフセットで測定された。結果は明らかに満足のいくものであるが、適用可能であるためには、上記条件を満たさなければならない。対照的に、上述したPCA解析は、試料の異なる層の組成について知識が無い状況で使用することができる。

40

【0087】

50

したがって、本発明では、完全なラマンスペクトルを発生させることが全ての場合に不可欠というわけではないことが明らかである。関係する物質または検出しようとする組成について多少の知識がある場合、例えば一つまたはそれ以上の帯域通過フィルタを使用して個々のラマンスペクトル特徴を検出することも、本書に記載するSORS方法および装置に含まれる。

【0088】

一般的な状況で二つの層の「抑制」または分離の正確な程度は、多種多様なパラメータに依存する。これらのパラメータは最上層の厚さ、下にあるマトリックスの厚さ、プローブ光束径、正確な捕集ジオメトリ、使用するプローブ光の波長、および媒体のトランスポート距離を含む。非侵襲的表面下プロービングの場合、大まかに言うと、理想的なオフセットは、上層媒体の厚さまたは厚さの数倍の規模のはずであると信じられる。また、該技術が有効であるためには、光束径を最上層の厚さより小さくしなければならない。一般論として、最上層の厚さが薄ければ薄いほど、かつ下層のマトリックスが厚ければ厚いほど、二つの成分の優れた分光分離には有利である。

10

【0089】

このため、本発明は特に、非侵襲的医療診断用として使用するのに特に適している。しかし、プローブまたはラマン光子がいささかでも吸収されると、結果的に、試料表面からのラマン信号の全体収率は減少する。したがって、SORS解析が有効であるためには、実質的に吸収の無い波長で測定を実行することが重要である。生体組織の場合、この条件はNIR (~800 nm) でヘモグロビン吸収領域 (>600 nm) 以外では十分に満たされる。したがって、生体組織の場合、好適なレーザ源は少なくとも600 nmの波長の光を発生する。800 nmより高い光を発生するレーザ源も、これは入射光のメラニンによる吸収を低減するので望ましい。さらにこの波長では、骨組織は比較的低い蛍光を有する。

20

【0090】

しかし、波長514 nmまたは>600 nmの光の使用は、この発明にとって不可欠ではない。プローブの波長の選択は基本的に、より長い波長により改善する透過深度と、より短い波長で高くなる検出器の量子効率との間のトレードオフである。先述の通り、本書で使用する検出器103は、シリコン技術に基づく裏面照明ディープディプリーションCCD検出器である。この検出器は、それが現在入手可能な最良の感度および信号対雑音比であるため選択されているが、代替物を使用することができる。長い波長はラマンスペクトルのH₂Oモードの励起を回避するが、Si検出のカットオフ制限は1.1 μmである。InGaAs検出器はより長い波長で使用することができるが、これらは現在低い感度を有する。

30

【0091】

SORS解析の潜在的な医療用途の実施例として、骨組織から測定されたラマンスペクトルはその生理化学的狀態を示唆することが知られている。スペクトルのピークは、リン酸塩、炭酸塩、水酸化物、ならびに間質および残留水分子のようなミネラル成分、ならびに有機物質、主としてコラーゲンマトリックスの両方を示す。したがって、ミネラルピークおよびコラーゲンピークの相対強度は、骨構造に異常がある場合、正常とは異なることが予想されるはずである。

40

【0092】

拡散散乱マトリックス内に包埋された化学特定のシグネチャを生成する技術は、多くの医療用途に適用可能である。実際、表面下情報の非破壊的抽出は、包埋された病変の検出および腫瘍、皮膚および血液組成の評価に及ぶ範囲の医療用途を有することが予想される。

【0093】

本発明の装置および方法により、従来の共焦点顕微鏡法でアクセス可能な深さを優に超える深さから、実質的に純粋なラマンスペクトルを取り出すことができる。さらに本発明はcwレーザ光束の使用と両立し、工業および医療用途の両方における遠隔監視に適し

50

ているという利点を有する。

【図面の簡単な説明】

【0094】

【図1】光源10による照射が生体内骨組織でのラマン散乱16を導く、本発明の原理を示す図である。

【図2a - 2c】本発明を使用することのできる幾つかの異なる組織構成を示す図である。

【図3a - 3c】様々な射入および捕集領域の配置を示す図である。

【図4】光学装置50、54を使用して環状捕集領域の直径を変化させるための装置を示す図である。

【図5】ラマン光子の捕集を増強させるミラー60の使用を示す図である。

【図6a】スペクトル検出器22に結合するための表面下生体内組織解析用の光学ヘッドを示す図である。

【図6b】本発明を組み込んだ内視鏡を示す図である。

【図7a】図6の光学ヘッドの平面詳細図である。

【図7b】図6のコネクタの平面詳細図である。

【図8】生体内組織を表わす試料の表面層下で発生するラマンスペクトルを抽出するようにセットアップされた、本発明に係る解析装置を概略的に示す図である。

【図9】本発明に係る空間オフセットラマンスペクトルを捕集するための点状捕集ジオメトリを示す図である。

【図10】本発明に係る空間オフセットラマンスペクトルを捕集するための同心円状捕集ジオメトリを示す図である。

【図11】本発明の解析装置を使用して様々なオフセットで発生する2層試料の一連のラマンスペクトルを示す図である。

【図12】図11の試料のラマンスペクトルの絶対強度のオフセット距離に対する依存性を示す図である。

【図13】オフセット距離に対する図12のラマンスペクトルの比を示す図である。

【図14】トランス スチルベンバンドの同一高さにスケールされた同一2層試料の一連のラマンスペクトルを示す図である。

【図15】図14の個別スペクトル内のP M M Aの寄与率を示す図である。

【図16】同一試料について、空間捕集オフセットの関数としてP M M A層から生じる蛍光と比較したトランス スチルベンのラマン信号の相対比を示す図である。

【図17】本発明に係る解析装置を用いて得られた同一試料の一連のラマンスペクトルのP C A解析の結果を示す図である。

【図18】本発明に係る解析方法によって得られたラマンスペクトルを使用した、同一試料に対する単純な減算処理の結果を示す図である。

10

20

30

【 図 1 】

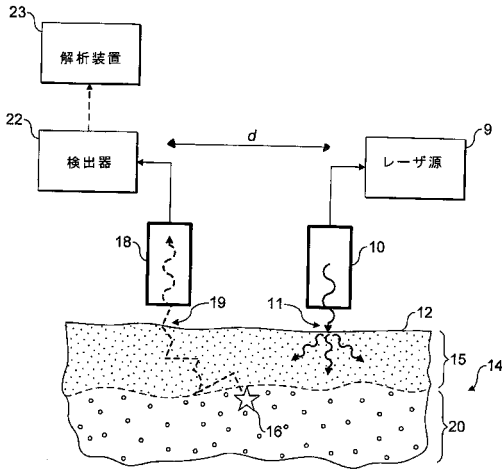


FIG. 1

【 図 2 a - 2 c 】

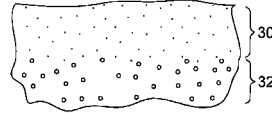


FIG. 2a

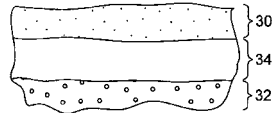


FIG. 2b

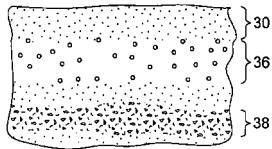


FIG. 2c

【 図 3 a - 3 c 】

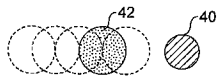


FIG. 3a

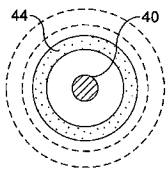


FIG. 3b

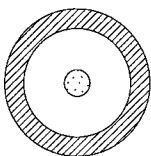


FIG. 3c

【 図 4 】

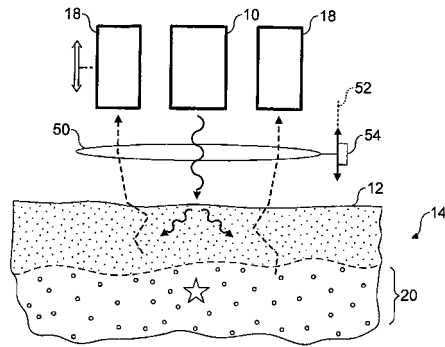


FIG. 4

【 図 5 】

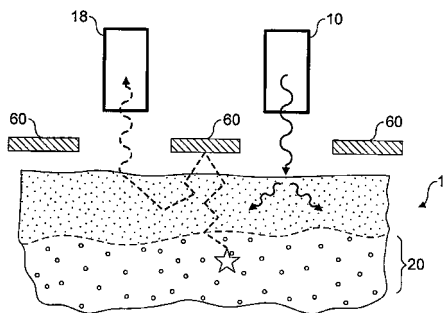
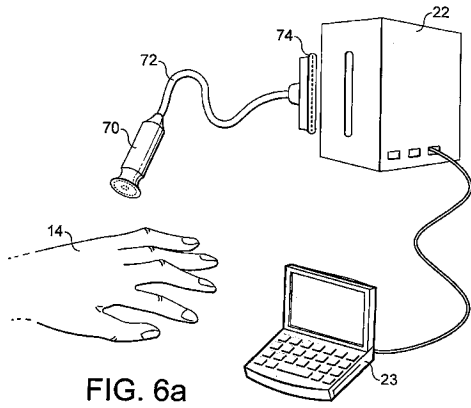
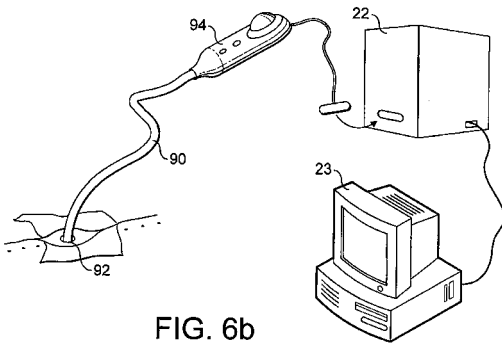


FIG. 5

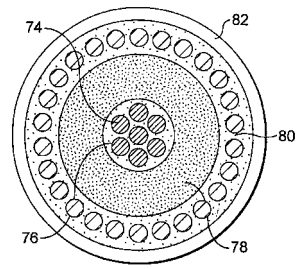
【 図 6 a 】



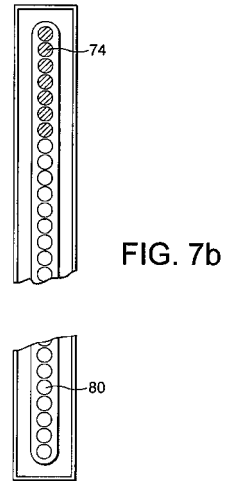
【 図 6 b 】



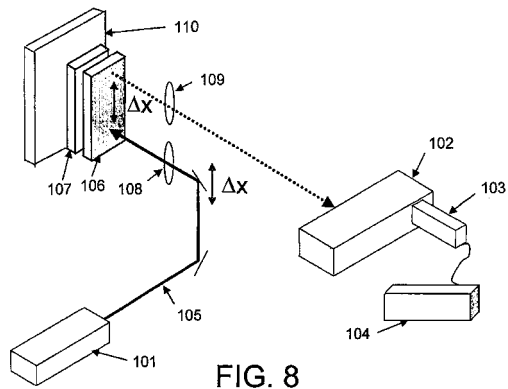
【 図 7 a 】



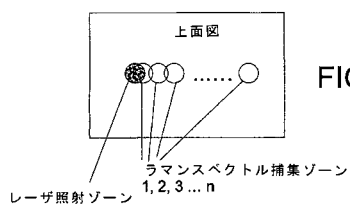
【 図 7 b 】



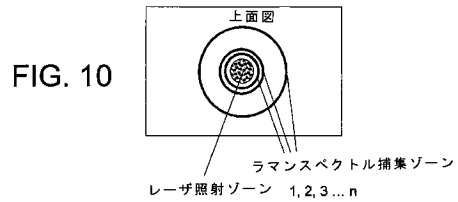
【 図 8 】



【 図 9 】



【 図 10 】



【 図 11 】

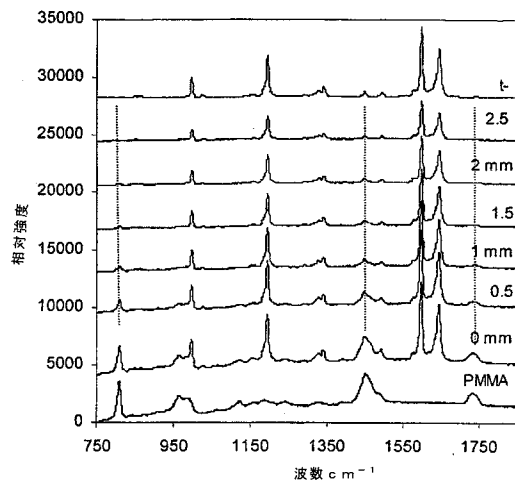


FIG. 11

【 図 1 2 】

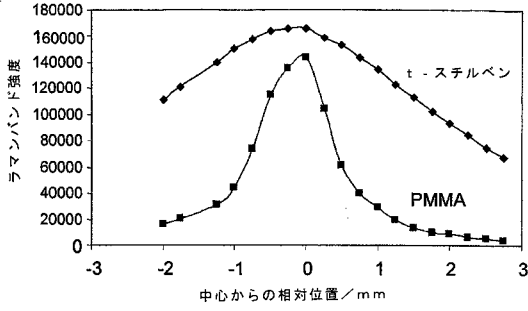


FIG. 12

【 図 1 3 】

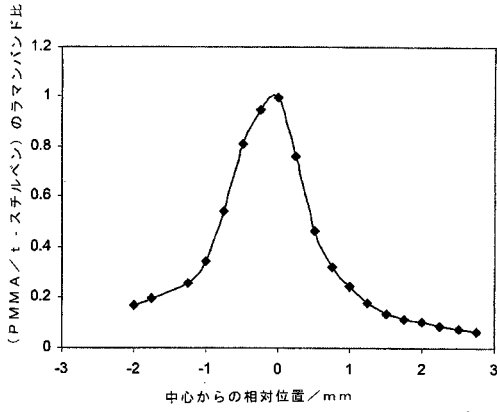


FIG. 13

【 図 1 4 】

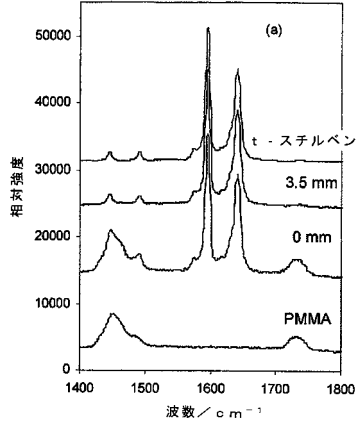


FIG. 14

【 図 1 5 】

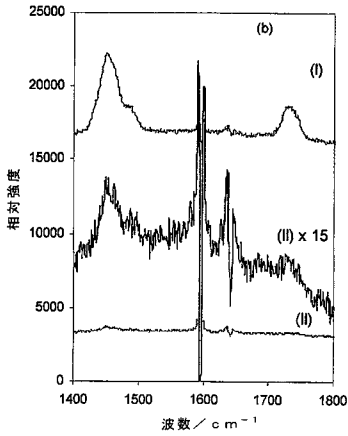


FIG. 15

【 図 1 7 】

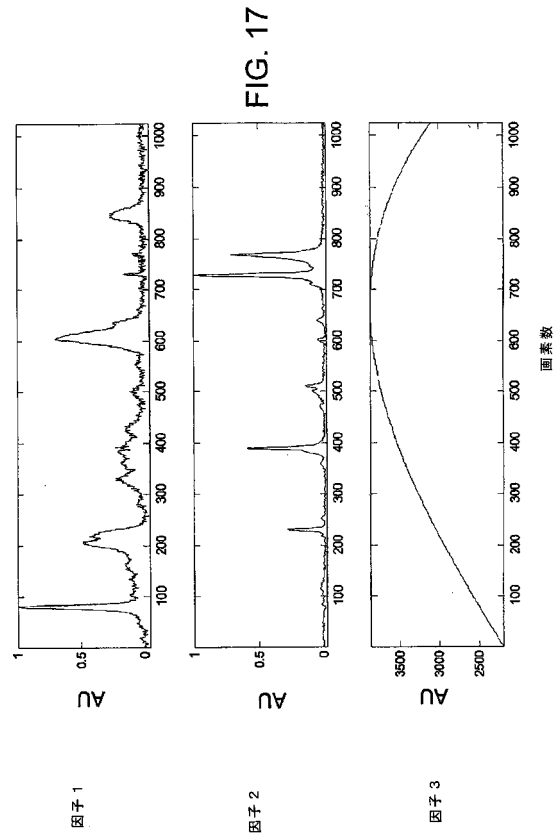


FIG. 17

【 図 1 6 】

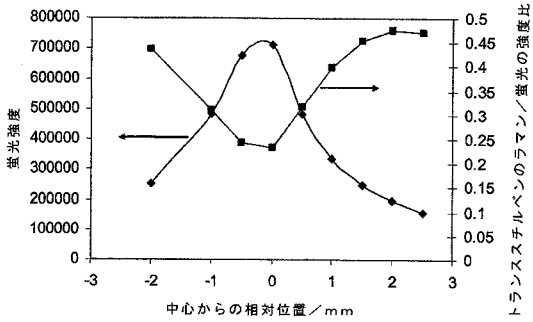


FIG. 16

【 图 1 8 】

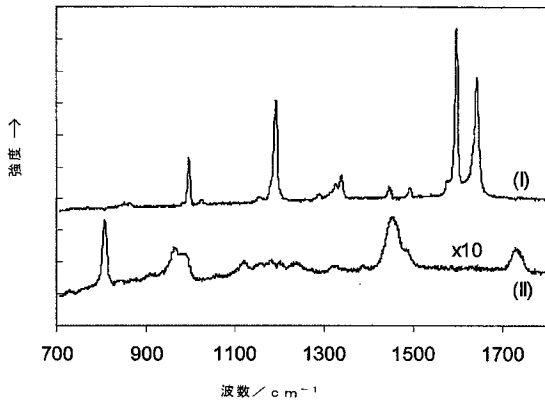


FIG. 18

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

		International application No /GB2005/004529
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER G01N21/65 G01N21/49 G01N21/47 A61B5/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) G01N A61B		
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 practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, INSPEC		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 96/26431 A (MASSACHUSETTS INSTITUTE OF TECHNOLOGY; PERELMAN, LEV, T; WU, JUN; WANG) 29 August 1996 (1996-08-29) page 2, line 22 - page 3, line 2 page 3, line 14 - page 6, line 9 page 28, line 1 - line 16 figure 15E	1-67
X	WO 92/15008 A (MASSACHUSETTS INSTITUTE OF TECHNOLOGY) 3 September 1992 (1992-09-03) page 12, line 7 - line 25 page 15, line 30 - page 16, line 21 -/-	1,16,37, 40,51,62
<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 :		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 9 February 2006		Date of mailing of the international search report 08/03/2006
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Plouzenec, L

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In national application No /GB2005/004529
--

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DUNSBY C ET AL: "TECHNIQUES FOR DEPTH-RESOLVED IMAGING THROUGH TURBID MEDIA INCLUDING COHERENCE-GATED IMAGING" JOURNAL OF PHYSICS D. APPLIED PHYSICS, IOP PUBLISHING, BRISTOL, GB, vol. 36, 2003, pages R207-R227, XP001090968 ISSN: 0022-3727 the whole document	1-67
A	WO 01/52739 A (FLOCK, STEPHEN, T; MARCHITTO, KEVIN, S) 26 July 2001 (2001-07-26) the whole document	1-67
A	US 5 371 368 A (ALFANO ET AL) 6 December 1994 (1994-12-06) the whole document	1-67
A	US 5 660 181 A (HO ET AL) 26 August 1997 (1997-08-26) the whole document	1-67

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. national application No

/GB2005/004529

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9626431	A	29-08-1996 US 6321111 B1	20-11-2001
WO 9215008	A	03-09-1992 AT 198375 T	15-01-2001
		CA 2104960 A1	27-08-1992
		DE 69231614 D1	01-02-2001
		DE 69231614 T2	03-05-2001
		EP 0573535 A1	15-12-1993
		JP 6505183 T	16-06-1994
		US 6690966 B1	10-02-2004
		US 6697665 B1	24-02-2004
WO 0152739	A	26-07-2001 AU 3104201 A	31-07-2001
US 5371368	A	06-12-1994 NONE	
US 5660181	A	26-08-1997 NONE	

フロントページの続き

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

(71)出願人 507187802

ザ サイエンス アンド テクノロジー ファシリティーズ カウンシル

THE SCIENCE AND TECHNOLOGY FACILITIES COUNCIL

英国、オクソン OX11 0QX、デイドコット、チルトン、ラザーフォード アプルトン ラボラトリー、ハーウェル イノベーション キャンパス(番地なし)

Harwell Innovation Campus, Rutherford Appleton Laboratory, Chilton, Didcot, Oxon OX11 0QX, UNITED KINGDOM

(74)代理人 100086380

弁理士 吉田 稔

(74)代理人 100103078

弁理士 田中 達也

(74)代理人 100115369

弁理士 仙波 司

(74)代理人 100117178

弁理士 古澤 寛

(74)代理人 100130650

弁理士 鈴木 泰光

(74)代理人 100135389

弁理士 臼井 尚

(72)発明者 マトウセク、パヴェル

英国、オックスフォードシャー OX14 5HD、アピンドン、カルデコット ロード 98

(72)発明者 パーカー、アンソニー、ウィリアム

英国、ウィルトシャー SN5 6JT、スウィンドン、ボレイン クローズ 30

Fターム(参考) 2G043 AA01 AA03 BA16 CA04 CA05 DA05 EA01 EA03 EA14 FA01

FA06 FA07 GA08 GB01 HA01 HA02 HA05 HA15 JA01 JA08

KA09 LA03 MA01 NA05 NA13

4C038 KK00 KK10 KL07 KX01 VA04 VB22 VB26 VC01

专利名称(译)	地下组织和流体的拉曼光谱分析		
公开(公告)号	JP2008522697A	公开(公告)日	2008-07-03
申请号	JP2007544970	申请日	2005-11-25
申请(专利权)人(译)	科学和技术设施，会议		
[标]发明人	マトウセクパヴェル パーカーアンソニーウィリアム		
发明人	マトウセク、パヴェル パーカー、アンソニー、ウィリアム		
IPC分类号	A61B10/00 A61B5/107 A61B5/1455 A61B5/1459 G01N21/65 A61B5/00 A61B5/103		
CPC分类号	A61B5/0059 A61B5/0071 A61B5/0075 A61B5/441 A61B5/4504 G01N21/65 G01N2021/656		
FI分类号	A61B10/00.E A61B5/10.300.Z A61B5/14.322 A61B5/14.321 G01N21/65		
F-TERM分类号	2G043/AA01 2G043/AA03 2G043/BA16 2G043/CA04 2G043/CA05 2G043/DA05 2G043/EA01 2G043/EA03 2G043/EA14 2G043/FA01 2G043/FA06 2G043/FA07 2G043/GA08 2G043/GB01 2G043/HA01 2G043/HA02 2G043/HA05 2G043/HA15 2G043/JA01 2G043/JA08 2G043/KA09 2G043/LA03 2G043/MA01 2G043/NA05 2G043/NA13 4C038/KK00 4C038/KK10 4C038/KL07 4C038/KX01 4C038/VA04 4C038/VB22 4C038/VB26 4C038/VC01		
代理人(译)	吉田稔 田中込也 船场司 铃木康光 臼井久		
优先权	2004026993 2004-12-09 GB 60/669880 2005-04-11 US		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

公开了用于确定人体或动物体内的地下组织或流体的体内特征的装置和方法。入射辐射被提供给表面上的一个或多个注入区域，并且光从与入射区域隔开的一个或多个收集区域收集。检测所收集的光的拉曼特征，并从中导出深度相关信息。背景技术

