

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2016-510109

(P2016-510109A)

(43) 公表日 平成28年4月4日(2016.4.4)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
GO 1 N 21/65 (2006.01)	GO 1 N 21/65	2 G O 4 3
A 6 1 B 1/00 (2006.01)	A 6 1 B 1/00 3 0 0 D	4 C 1 6 1

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 66 頁)

(21) 出願番号 特願2015-558973 (P2015-558973)
 (86) (22) 出願日 平成26年2月20日 (2014. 2. 20)
 (85) 翻訳文提出日 平成27年9月28日 (2015. 9. 28)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2014/017508
 (87) 国際公開番号 W02014/130736
 (87) 国際公開日 平成26年8月28日 (2014. 8. 28)
 (31) 優先権主張番号 61/767, 241
 (32) 優先日 平成25年2月20日 (2013. 2. 20)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/834, 854
 (32) 優先日 平成25年6月13日 (2013. 6. 13)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 399026731
 スローン - ケタリング・インスティテ
 ュート・フォー・キャンサー・リサーチ
 アメリカ合衆国、ニューヨーク州 100
 65、ニューヨーク、ヨーク・アベニュー
 1275
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹
 (72) 発明者 キルヒャー, モリッツ
 アメリカ合衆国 ニューヨーク, ニュー
 ヨーク, イー 72エヌディー ストリ
 ート 525, アpartment 44シ
 ー

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 広視野ラマン撮像装置および関連方法

(57) 【要約】

手術室内における遺残腫瘍のリアルタイムかつ正確な検出を可能にする装置および方法が、本明細書に提示される。本明細書に説明される、ラマンベースの広視野撮像装置および方法は、広視野にわたり腫瘍標的 R - MR ナノ粒子のリアルタイム撮像を可能にする。広視野ラマン撮像装置は、励起光を生成するための少なくとも1つの光源と、励起光を標的組織の上におよび/またはその中に指向するための光学部と、励起光による照射の後に標的組織から発散するラマン散乱光子を検出するための検出器であって、ラマン散乱光子は、標的組織内および/またはその上のラマンレポータの存在を示す、検出器と、標的組織から検出されたラマン散乱光子に対応するデータを処理し、標的組織に対応する広視野を描写する画像を生成するように構成されたプロセッサであって、画像は、広視野内でラマンレポータの位置および/または強度を視覚的に示す、プロセッサとを備える。

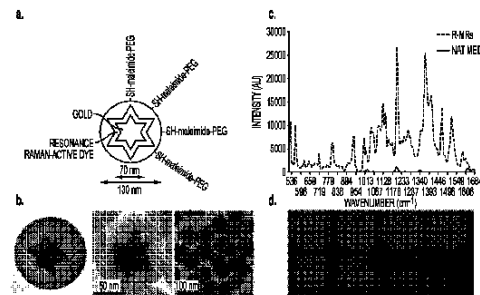


FIG. 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

広視野ラマン撮像装置であって、前記装置は、
 励起光を生成するための少なくとも 1 つの光源と、
 前記励起光を標的組織の上におよび / またはその中に指向するための光学部と、
 前記励起光による照射の後に前記標的組織から発散するラマン散乱光子を検出するための
 検出器であって、前記ラマン散乱光子は、前記標的組織内および / またはその上のラマ
 ンレポータの存在を示す、検出器と、
 前記標的組織から検出された前記ラマン散乱光子に対応するデータを処理し、前記標的
 組織に対応する広視野を描写する画像を生成するように構成されたプロセッサであって、
 前記画像は、前記広視野内で前記ラマンレポータの位置および / または強度を視覚的に示
 す、プロセッサと
 を備える、装置。

10

【請求項 2】

前記少なくとも 1 つの光源、前記検出器、および前記プロセッサは、前記広視野内で前
 記ラマンレポータの位置および / または強度を視覚的に示す、略リアルタイムの一連の画
 像を生成するように構成されている、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 3】

前記プロセッサは、所与の短い時間間隔内（例えば、500 ミリ秒またはそれ未満、例
 えば、50 ミリ秒またはそれ未満）で 1 つまたは複数の単色画像を取得することによって
 前記リアルタイムの一連の画像の各画像を生成することであって、各単色画像は、前記ラ
 マンレポータのスペクトルピーク特性に対応する波長において取得される、ことと、前記
 1 つまたは複数の単色画像を使用し、前記所与の短い時間間隔の間、前記広視野内で前記
 ラマンレポータの位置および / または強度を示す、前記リアルタイムの一連の画像を生成
 することを行うように構成されている、請求項 2 に記載の装置。

20

【請求項 4】

前記広視野は、少なくとも 100 cm^2 の面積（例えば、少なくとも 300、500、
 1000 、または 1200 cm^2 ）である、前記請求項のいずれか 1 項に記載の装置。

【請求項 5】

前記少なくとも 1 つの光源は、同調可能なレーザ源を備える、前記請求項のいずれか 1
 項に記載の装置。

30

【請求項 6】

前記光学部は、同調可能なレーザ線フィルタ（LLF）および / または同調可能なノッ
 チフィルタ（NF）（例えば、タンデム式厚型体積ブラッググレーティングを備える前記
 フィルタ（単数または複数））を備える、前記請求項のいずれか 1 項に記載の装置。

【請求項 7】

前記検出器は、約 10 mm^2 を上回らない（例えば、 $0.1 \text{ mm}^2 \sim 3 \text{ mm}^2$ 、例えば
 、約 1 mm^2 ）空間分解能を伴うハイパースペクトル撮像器である、前記請求項のいずれ
 か 1 項に記載の装置。

【請求項 8】

前記検出器は、前記検出器に対する前記ラマンレポータの深度（ z ）にかかわらず、前
 記広視野内で前記ラマンレポータの $x - y$ 撮像を可能にするように構成された光路を備え
 る、前記請求項のいずれか 1 項に記載の装置。

40

【請求項 9】

前記画像を視認するための可視ディスプレイをさらに備える、前記請求項のいずれか 1
 項に記載の装置。

【請求項 10】

前記プロセッサは、前記一連の画像が、前記広視野の対応する視野にわたり、前記表示
 された一連の画像に重なる透明ディスプレイ上、内、またはそれを通して表示されること
 ができるように、略リアルタイムの一連の画像を生成し、個人用画像ディスプレイ（例え

50

ば、外科医によって装着される)上の表示のために前記画像を伝送するように構成されている、前記請求項のいずれか1項に記載の装置。

【請求項11】

前記プロセッサは、前記個人用画像ディスプレイの位置を追跡し、適宜、(例えば、患者またはその近傍に添着されるマーカーが前記個人用画像ディスプレイの視野内に現れるときに、前記マーカーの場所を追跡することによって)前記ディスプレイの移動(例えば、前記ディスプレイ装着者の移動)に対して前記一連の画像を補償するように構成されている、請求項10に記載の装置。

【請求項12】

可視ディスプレイをさらに備え、前記可視ディスプレイは、手術床において患者の前記標的組織に対して位置付け可能である調節可能なタブレット型画面であり、前記励起光を前記標的組織上におよび/またはその中に指向するための前記光学部は、前記手術床に向く前記タブレット型画面の側面に位置付けられ、前記画像は、外科医によって視認可能になるように、前記手術床から外方に向く前記タブレット型画面の側面に表示される、前記請求項のいずれか1項に記載の装置。

10

【請求項13】

励起光を生成するための前記光源は、1つまたは複数のレーザを備え、前記励起光を前記標的組織上におよび/またはその中に指向するための前記光学部は、前記標的組織に対応する前記広視野にわたり、前記励起光を均等に分散するように構成されている、前記請求項のいずれか1項に記載の装置。

20

【請求項14】

外科手技の間、患者の標的組織の広視野ラマン撮像を実施するための方法であって、前記方法は、

第1のラマンレポータを前記患者に(例えば、静脈内に、局所に、動脈内に、腫瘍内に、結節内に、リンパ管を介して等)投与することと、

前記標的組織を励起光で照射することと、

前記励起光による照射の後に前記標的組織から発散するラマン散乱光子を検出することであって、前記ラマン散乱光子は、前記標的組織内および/またはその上で前記第1のラマンレポータの存在を示す、ことと、

コンピューティングデバイスのプロセッサによって、前記標的組織に対応する広視野を描写する画像を取得することであって、前記画像は、前記広視野内で前記第1のラマンレポータの位置および/または強度を視覚的に示す、ことと、

30

前記画像を表示することと

を含む、方法。

【請求項15】

前記第1のラマンレポータは、前記照射することおよび検出することに先立って、前記標的組織の癌、疾患、および/または別の異常な部分内および/またはその上に蓄積する、請求項14に記載の方法。

【請求項16】

前記コンピューティングデバイスの前記プロセッサによって、前記広視野内で前記第1のラマンレポータの位置および/または強度を視覚的に示す、略リアルタイムの一連の画像を取得することと、リアルタイムで前記一連の画像を表示することを含む、請求項14または15に記載の方法。

40

【請求項17】

前記リアルタイムの一連の画像の画像毎に、前記コンピューティングデバイスの前記プロセッサによって、所与の短い時間間隔(例えば、500ミリ秒またはそれ未満、例えば、50ミリ秒またはそれ未満)内で1つまたは複数の単色画像を取得することであって、各単色画像は、前記ラマンレポータのスペクトルピーク特性に対応する波長において取得される、ことと、前記1つまたは複数の単色画像を使用し、前記所与の短い時間間隔の間、前記広視野内で前記ラマンレポータの位置および/または強度を示す、前記リアルタイ

50

ムの一連の前記画像を生成することを含む、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

少なくとも 10 フレーム / 秒（例えば、20 ~ 25 フレーム / 秒）のフレーム率で前記リアルタイムの一連の画像を表示することを含む、請求項 16 または 17 に記載の方法。

【請求項 19】

前記第 1 のラマンレポータは、ラマン - MRI (R - MR) ナノ粒子を含む、請求項 14 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 20】

前記第 1 のラマンレポータは、SERRS ナノ粒子を含む、請求項 14 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

【請求項 21】

前記第 1 のラマンレポータと異なるラマンシグネチャを伴う第 2 のラマンレポータを前記患者に投与することを含み、前記検出されたラマン散乱光子は、前記標的組織内および / またはその上の前記第 1 のラマンレポータおよび第 2 のラマンレポータの存在を示し、前記画像は、前記第 1 のラマンレポータが、前記第 2 のラマンレポータと区別可能であるような様式において、前記広視野内で前記第 1 のラマンレポータおよび第 2 のラマンレポータの位置および / または強度を視覚的に示す、請求項 14 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 22】

前記広視野は、少なくとも 100 cm^2 の面積である（例えば、少なくとも 300、500、1000、または 1200 cm^2 ）、請求項 14 ~ 21 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

【請求項 23】

可視ディスプレイ上に前記画像を表示することを含み、前記可視ディスプレイは、手術床において前記患者の標的組織に対して位置付け可能である調節可能なタブレット型画面であり、前記画像は、外科手技の間、外科医によって視認可能になるように、前記手術床から外方に向く前記タブレット型画面の側面に表示される、請求項 14 ~ 22 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 24】

前記一連の画像が、前記広視野の対応する視野にわたり、前記表示された一連の画像に重なる透明ディスプレイ上、内、またはそれを通して表示されるように、前記コンピューティングデバイスの前記プロセッサによって、略リアルタイムの一連の画像を生成することと、個人用画像ディスプレイ（例えば、前記患者に手術を行う外科医によって装着される）上に、前記画像を表示することを含む、請求項 14 ~ 23 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

【請求項 25】

前記コンピューティングデバイスの前記プロセッサによって、前記個人用画像ディスプレイの位置を追跡することと、適宜、（例えば、前記患者またはその近傍に添着されるマーカーが前記個人用画像ディスプレイの視野内に現れるときに、前記マーカーの場所を追跡することによって）前記ディスプレイの移動（例えば、前記ディスプレイ装着者の移動）に対して前記一連の画像を補償することを含む、請求項 24 に記載の方法。

40

【請求項 26】

励起光を標的組織の上にまたはその中に指向するための励起光源と、

前記励起光源に動作可能に連結される器具（例えば、ハンドヘルド器具）であって、前記器具は、

前記励起光を前記標的組織の上にまたはその中に指向するための光学部と、

前記標的組織から発散するラマン散乱光子を検出する（例えば、ラマン信号を検出する）ための検出器であって、前記ラマン散乱光子は、前記励起光を用いた照射から結果として生じる、検出器と、

切除器 / アブレータ機構と

50

を備える、器具と、

前記標的組織から検出された前記ラマン散乱光子に対応するデータ（例えば、前記ラマン信号）を処理するように構成されたプロセッサ（例えば、ラマンスペクトロメータならびに関連付けられるコンピュータプロセッサおよび/またはソフトウェア）と、

前記プロセッサに動作可能に連結され、前記切除器/アブレータ機構に動作可能に連結される切除器/アブレータコントローラと

を備える、システム。

【請求項 27】

前記励起光源は、レーザである、請求項 26 に記載のシステム。

【請求項 28】

前記励起光は、約 500 nm ~ 約 10 μm の波長を有する、請求項 26 または 27 に記載のシステム。

【請求項 29】

前記器具は、内視鏡器具である、前記請求項のいずれか 1 項に記載のシステム。

【請求項 30】

前記器具は、撮像のための光学部を備える、前記請求項のいずれか 1 項に記載のシステム。

【請求項 31】

前記切除器/アブレータ機構は、レーザを備える、前記請求項のいずれか 1 項に記載のシステム。

【請求項 32】

前記切除器/アブレータ機構のレーザは、CO₂ レーザである、請求項 31 に記載のシステム。

【請求項 33】

前記切除器/アブレータ機構は、機械的切除器、電気焼灼器機構、冷凍アブレーション機構、および/または無線周波数アブレーション機構である、前記請求項のいずれか 1 項に記載のシステム。

【請求項 34】

前記切除器/アブレータコントローラは、所与の場所から検出されたラマン散乱光子がラマンレポータ（例えば、SERS ナノ粒子、SERRS ナノ粒子、または内因性の種）の存在を示す場合のみ、前記切除器/アブレータ機構をアクティブ化し、前記所与の場所において組織を切除、切断、および/または破壊するように構成されている、前記請求項のいずれか 1 項に記載のシステム。

【請求項 35】

前記器具に動作可能に連結される吸引用真空をさらに備える、前記請求項のいずれか 1 項に記載のシステム。

【請求項 36】

疾患組織を切除、切断、および/または破壊する方法であって、前記方法は、

対象（例えば、ヒトまたは動物）の標的組織の第 1 の場所（例えば、(x、y、z) または (x、y) 場所）に対して器具を位置付けることであって、前記器具は、

所与の場所において、励起光を前記標的組織の上またはその中に指向するための光学部と、

前記所与の場所において、前記標的組織から発散するラマン散乱光子を検出する（例えば、ラマン信号を検出する）ための検出器と、

切除器/アブレータ機構と

を含む、ことと、

前記標的組織の第 1 の場所から発散する前記ラマン散乱光子を検出する（例えば、前記ラマン信号を検出する）ことと、

前記検出された光子が、前記第 1 の場所において、ラマンレポータ（例えば、SERS ナノ粒子、SERRS ナノ粒子、または内因性の種）の存在を示すかどうかを決定するた

10

20

30

40

50

めに、前記第 1 の場所から発散する前記検出されたラマン散乱光子を分析する（例えば、前記ラマン信号を分析する）ことと、

前記第 1 の場所から前記分析された光子が、前記第 1 の場所において、前記ラマンレポータの存在を示すことが決定される場合のみ、（例えば、切除器 / アブレータコントローラを介して）前記切除器 / アブレータ機構をアクティブ化させ、前記第 1 の場所において、前記標的組織を切除することと

を含む、方法。

【請求項 37】

前記標的組織の第 2 の場所に対する前記器具の再位置付け（例えば、前記標的組織の第 2 の場所は、前記第 1 の場所に隣接する）に先立って、前記切除器 / アブレータ機構を非

10

アクティブ化させることと、

前記標的組織の第 2 の場所から発散する前記ラマン散乱光子を検出することと、前記検出された光子が、前記第 2 の場所において、ラマンレポータ（例えば、SER S ナノ粒子、SERRS ナノ粒子、または内因性の種）の存在を示すかどうかを決定するために、前記第 2 の場所から発散する前記検出されたラマン散乱光子を分析することと、

前記第 2 の場所からの前記分析された光子が、前記第 2 の場所において、前記ラマンレポータの存在を示すことが決定される場合のみ、前記切除器 / アブレータ機構をアクティブ化させ、前記第 2 の場所において、前記標的組織を切除、切断、および / または破壊することと

をさらに含む、請求項 36 に記載の方法。

20

【請求項 38】

前記器具の実装に先立って、ナノ粒子（例えば、SER S ナノ粒子）を前記対象に投与する（例えば、疾患と関連付けられる領域内で前記ナノ粒子の蓄積を可能にする）ことをさらに含む、請求項 36 または 37 に記載の方法。

【請求項 39】

前記器具の実装に先立って、前記対象を走査し、健康（例えば、正常、非癌性）組織からナノ粒子の不在を確認することをさらに含む、請求項 36 ~ 38 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 40】

前記器具は、励起光源に動作可能に連結される、請求項 36 ~ 39 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

【請求項 41】

前記励起光源は、レーザである、請求項 40 に記載の方法。

【請求項 42】

前記励起光は、約 500 nm ~ 約 10 μm の波長を有する、請求項 36 ~ 41 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 43】

前記器具は、内視鏡デバイスである、請求項 36 ~ 42 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 44】

前記器具は、撮像のための光学部を含む、請求項 36 ~ 43 のいずれか 1 項に記載の方法。

40

【請求項 45】

前記切除器 / アブレータ機構は、レーザを含む、請求項 36 ~ 44 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 46】

前記切除器 / アブレータ機構のレーザは、CO₂ レーザである、請求項 45 に記載の方法。

【請求項 47】

前記切除器 / アブレータ機構は、機械的切除器、電気焼灼器機構、冷凍アブレーション機構、および / または無線周波数アブレーション機構である、請求項 36 ~ 46 のいずれ

50

か 1 項に記載の方法。

【請求項 48】

前記分析するステップは、コンピュータプロセッサ（例えば、ラマンスペクトロメータならびに関連付けられるコンピュータプロセッサおよび/またはソフトウェア）を使用し、前記検出されたラマン散乱光子に対応するデータを処理することを含む、請求項 36 ~ 47 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 49】

切除組織を除去することをさらに含む、請求項 36 ~ 48 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 50】

前記方法は、インピボ方法である、請求項 36 ~ 49 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

（関連出願への相互参照）

本願は、2013年2月20日出願された米国仮特許出願第61/767,241号および2013年6月13日出願された米国仮特許出願第61/834,854号の利益を主張し、それにより、その両方の内容は、それらの全体が参照によって本明細書に援用される。

20

【0002】

（背景）

様々な外科技術が、癌または他の疾患組織の物理的除去のために、開発されている。これらの方法の目標は、近傍の健康組織に対して最小限の損傷を伴って、癌/疾患組織を除去することである。外科医が、視覚検査から異常であると考えられる組織を切除する。

【0003】

外科的切除が、ほとんどの癌の種類標準的なケアとされる。しかしながら、完全な切除は、腫瘍境界および小さな湿潤性腫瘍沈着物を正確に識別するための外科医の能力によって妨げられる。手術後の遺残腫瘍の程度は、転移性疾患の腫瘍再発および進行の確率と相関する。全ての腫瘍が除去されることを確信するために、外科医は、多くの場合、腫瘍がない境界を達成するために、「広範囲切除術」を実施する。これは、犠牲にされることが必要になるであろう、隣接する重要な構造または器官に起因して、問題となる、または不可能になり得る。例えば、四肢の切断または摘出、すなわち、隣接する器官の除去が、必要になり得る。代替として、外科医は、隣接する構造を控える可能性があるが、体内に留まる腫瘍組織に起因して、再発の危険性が、増加され得る。

30

【0004】

外科手術に先立って外科医が異常組織を限局することに役立つ、MRI等の医療撮像システムが進歩しているが、湿潤して成長する癌の境界において、または、外科手術の間、視覚検査を介して転移拡散の設定において、異常組織を識別する外科医の能力は、制限される。組織は、外科手術の間、異常組織境界の決定を補助するために分析されてもよいが、外科手術の間、病理学者による組織の生検および分析は、時間がかかり、1回の手術の間、2つ以内の面積のみに制限され得る。

40

【0005】

リアルタイムの外科手技の間、遺残腫瘍を正確に検出し、視覚的に識別する、撮像装置および方法の必要性が存在する。これは、重大な器官または組織の内部にある、それらを囲繞する、および/またはそれらに隣接する場所（有意な被害が、健康組織に対する損傷またはその除去から結果として生じ得る）から、癌および/または疾患組織のより精密な除去を可能にするであろう。これは、また、除去される健康組織の量を減少させ、再発の

50

危険性を減少させるであろう。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0006】

(概要)

いくつかの側面では、手術室内における遺残腫瘍のリアルタイムかつ正確な検出を可能にする、装置および方法が、本明細書に提示される。本明細書に説明されるラマンベースの広視野撮像装置および方法は、例えば、 $30 \times 30 \text{ cm}$ 視野を横断して、手術床において腫瘍標的ナノ粒子のリアルタイム撮像を可能にする。広視野撮像装置は、特に、参照することによってその全体として本明細書に組み込まれる、*Nature Medicine*, Vol. 18, pp. 829, 834, 2012に説明されるように、R-MRナノ粒子等のナノ粒子によって放射される、撮像ラマン信号にとって有用である。

10

【0007】

既存のラマンスキャナは、画像を取得しないペン型点スキャナ、あるいはインビトロサンプルまたは小動物の使用のために構築された撮像顕微鏡である。対照的に、本明細書に説明されるのは、略リアルタイムで全手術床を撮像することが可能である、広視野ラマンスキャナである。

【0008】

一側面では、本発明は、励起光を生成するための少なくとも1つの光源と、標的組織の上および/またはその中に励起光を指向するための光学部と、励起光による照射の後に標的組織から発散するラマン散乱光子を検出するための検出器であって、ラマン散乱光子は、標的組織内および/またはその上のラマンレポータの存在を示す、検出器と、標的組織から検出されたラマン散乱光子に対応するデータを処理し、標的組織に対応する広視野を描写する画像を生成するように構成されるプロセッサであって、画像は、広視野内でラマンレポータの位置および/または強度を視覚的に示す、プロセッサとを備える、広視野ラマン撮像装置に関する。

20

【0009】

いくつかの実施形態では、少なくとも1つの光源、検出器、およびプロセッサは、広視野内でラマンレポータの位置および/または強度を視覚的に示す、略リアルタイムの一連の画像を生成するように構成される。いくつかの実施形態では、プロセッサは、所与の短い時間間隔内（例えば、500ミリ秒またはそれ未満、例えば、50ミリ秒またはそれ未満）で1つまたは複数の単色画像を取得することによって、リアルタイムの一連の画像の各画像を生成し、各単色画像は、ラマンレポータのスペクトルピーク特性に対応する波長において取得され、1つまたは複数の単色画像を使用し、所与の短い時間間隔の間、広視野内でラマンレポータの位置および/または強度を示す、リアルタイムの一連の画像を生成するように構成される。

30

【0010】

いくつかの実施形態では、広視野は、少なくとも 100 cm^2 の面積である（例えば、少なくとも300、500、1000、または 1200 cm^2 ）。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの光源は、同調可能なレーザ源を備える。いくつかの実施形態では、光学部は、同調可能なレーザ線フィルタ（LLF）および/または同調可能なノッチフィルタ（NF）（例えば、タンデム式厚型体積ブラッググレーティングを備える該フィルタ）を備える。いくつかの実施形態では、検出器は、約 10 mm^2 を上回らない（例えば、 $0.1 \text{ mm}^2 \sim 3 \text{ mm}^2$ 、例えば、約 1 mm^2 ）の空間分解能を伴うハイパースペクトル撮像器である。いくつかの実施形態では、検出器は、検出器に対するラマンレポータの深度（z）にかかわらず、広視野内でラマンレポータのx-y撮像を可能にするように構成される光路を備える。

40

【0011】

いくつかの実施形態では、本装置はさらに、画像を視認するための可視ディスプレイをさらにを含む。いくつかの実施形態では、プロセッサは、一連の画像が、広視野の対応す

50

る視野にわたり、表示された一連の画像に重なる透明ディスプレイ上、内、またはそれを通して表示されることができるよう、略リアルタイムの一連の画像を生成し、個人用画像ディスプレイ（例えば、外科医によって装着される）上の表示のために画像を伝送するように構成される。いくつかの実施形態では、プロセッサは、個人用画像ディスプレイの位置を追跡し、適宜、ディスプレイの移動（例えば、ディスプレイ装着者の移動）に対して一連の画像を補償するように構成される（例えば、個人用画像ディスプレイの視野内に現れるにつれて、患者またはその近傍に添着されるマーカーの場所を追跡することによって）。

【0012】

いくつかの実施形態では、本装置はさらに、可視ディスプレイを備え、可視ディスプレイは、手術床において患者の標的組織に対して位置付け可能である調節可能なタブレット型画面であり、励起光を標的組織上におよび/またはその中に指向するための光学部は、手術床に向くタブレット型画面側に位置付けられ、画像は、外科医によって視認可能になるように、手術床から外方に向くタブレット型画面側に表示される。

10

【0013】

いくつかの実施形態では、励起光を生成するための光源は、1または複数のレーザを備え、励起光を標的組織上におよび/またはその中に指向するための光学部は、標的組織に対応する広視野にわたり、励起光を均等に分散するように構成される。

【0014】

いくつかの実施形態では、本装置はさらに、本明細書に説明される切除/アブレーション機構を含む、例えば、1つまたは複数のラマンレポータが検出される場所においてのみ、アクティブ化される、切除/アブレーション機構を含む。

20

【0015】

別の側面では、本発明は、外科手技の間、患者の標的組織の広視野ラマン撮像を実施するための方法であって、第1のラマンレポータを患者に投与するステップ（例えば、静脈内に、局所に、動脈内に、腫瘍内に、結節内に、リンパ管を介して等）と、標的組織を励起光で照射するステップと、励起光による照射の後に標的組織から発散するラマン散乱光子を検出するステップであって、ラマン散乱光子は、標的組織内および/またはその上の第1のラマンレポータの存在を示す、ステップと、コンピューティングデバイスのプロセッサによって、標的組織に対応する広視野を描写する画像を取得するステップであって、画像は、広視野内で第1のラマンレポータの位置および/または強度を視覚的に示す、ステップと、画像を表示するステップとに関する。

30

【0016】

いくつかの実施形態では、第1のラマンレポータは、照射するステップおよび検出するステップに先立って、標的組織の癌、疾患、および/または別様に異常な部分内および/またはその上に蓄積する。いくつかの実施形態では、本方法は、コンピューティングデバイスのプロセッサによって、広視野内で第1のラマンレポータの位置および/または強度を視覚的に示す、略リアルタイムの一連の画像を取得するステップと、リアルタイムで一連の画像を表示するステップとを含む。いくつかの実施形態では、本方法は、リアルタイムの一連の画像の画像毎に、コンピューティングデバイスのプロセッサによって、所与の短い時間間隔（例えば、500ミリ秒またはそれ未満、例えば、50ミリ秒またはそれ未満）内で1つまたは複数の単色画像を取得するステップであって、各単色画像は、ラマンレポータのスペクトルピーク特性に対応する波長において取得される、ステップと、1つまたは複数の単色画像を使用し、所与の短い時間間隔の間、広視野内でラマンレポータの位置および/または強度を示す、リアルタイムの一連の画像を生成するステップとを含む。いくつかの実施形態では、本方法は、少なくとも10フレーム/秒（例えば、20~25フレーム/秒）のフレーム率でリアルタイムの一連の画像を表示するステップを含む。

40

【0017】

いくつかの実施形態では、第1のラマンレポータは、ラマン-MRI（R-MR）ナノ粒子を含む。いくつかの実施形態では、第1のラマンレポータは、SERRSナノ粒子を

50

含む。

【0018】

いくつかの実施形態では、本方法は、第1のラマンレポートと異なるラマンシグネチャを伴う第2のラマンレポートを患者に投与するステップを含み、検出されたラマン散乱光子は、標的組織内および/またはその上の第1のラマンレポートおよび第2のラマンレポートの存在を示し、画像は、第1のラマンレポートが、第2のラマンレポートと区別可能であるような様式において、広視野内で第1のラマンレポートおよび第2のラマンレポートの位置および/または強度を視覚的に示す。

【0019】

いくつかの実施形態では、広視野は、少なくとも 100 cm^2 の面積である(例えば、少なくとも300、500、1000、または 1200 cm^2)。いくつかの実施形態では、本方法は、可視ディスプレイ上に画像を表示するステップを含み、可視ディスプレイは、手術床において患者の標的組織に対して位置付け可能である調節可能なタブレット型画面であり、画像は、外科手技の間、外科医によって視認可能になるように、手術床から外方に向くタブレット型画面側に表示される。

【0020】

いくつかの実施形態では、本方法は、一連の画像が、広視野の対応する視野にわたり、表示された一連の画像に重なる透明ディスプレイ上、内、またはそれを通して表示されるように、コンピューティングデバイスのプロセッサによって、略リアルタイムの一連の画像を生成するステップと、個人用画像ディスプレイ(例えば、患者の外科医の手術によって装着される)上に、画像を表示するステップとを含む。いくつかの実施形態では、本方法は、コンピューティングデバイスのプロセッサによって、個人用画像ディスプレイの位置を追跡するステップと、適宜、ディスプレイの移動(例えば、ディスプレイ装着者の移動)に対して一連の画像を補償するステップ(例えば、個人用画像ディスプレイの視野内に現れるにつれて、患者またはその近傍に添着されるマーカーの場所を追跡することによって)とを含む。例示的個人用画像ディスプレイに関する詳細が、2013年2月21日に公開された米国公開出願特許第US2013/0044042号において説明される。

【0021】

いくつかの実施形態では、本方法はさらに、本明細書に説明される切除/アブレーション装置、システム、および/または方法を使用して、疾患組織を切除するステップ、切断するステップ、および/または破壊するステップを含む。

【0022】

いくつかの側面では、ラマンナノ粒子(例えば、表面増強ラマン分光(SERS)および/または表面増強(共鳴音)ラマン分光(SERRS)ナノ粒子)、および/または特徴的かつ識別可能なラマン信号(例えば、ラマンスペクトル)を生成する内因性の種等の1つまたは複数のラマンレポートの検出によってトリガされた、自動レーザアブレーションおよび/または組織切除を提供する、システムおよび方法が、本明細書に提示される。これらのシステムおよび方法は、隣接する健康組織に対して最小限の損傷を伴う癌または他の疾患組織の精密な除去を提供する。

【0023】

いくつかの実施形態では、1つまたは複数のラマンレポートが検出される場所においてのみアクティブ化される、切除/アブレーション機構を伴うシステムが、本明細書に提供される。例えば、アブレーションレーザまたは切除機構は、ある場所において、ラマンレポートの存在を示すラマン信号ラマンがスペクトロメータによって認識されるときのみ、その場所(ラマンレポートは、切除/切断される組織(例えば、癌、疾患、感染、または別様に異常組織)と関連付けられる)においてアクティブ化される。1つまたは複数のラマンレポートと関連付けられる特異的ラマン信号が、検出されない場合、アブレーション/切除機構は、アクティブ化されない。このように、疾患組織の極めて精密な破壊および/または除去が、近傍の健康組織に対する損傷を制限しながら、達成され得る。例えば、500、400、300、200、100、または50マイクロメートルの精度、あるいは

10

20

30

40

50

はより良好に達成され得る。

【0024】

ある実施形態では、ラマンレポータは、ラマンナノ粒子（例えば、SERSおよび/またはSERRSナノ粒子）、またはラマンナノ粒子の成分である。いくつかの実施形態では、ラマンナノ粒子は、患者/対象に投与され（例えば、注入によって、または局所に）、癌組織、前癌性組織、または他の疾患組織（例えば、壊死組織、感染組織、炎症組織等）の内および/またはその周囲に蓄積することが可能にされる。開示されるシステムおよび方法において使用され得る、ラマンナノ粒子は、例えば、その本文が、参照することによって全体として本明細書に組み込まれる、Kircher et alによるNature Medicine 2012 Apr 15; 18(5): 829-34に説明されるものを含む。これらは、表面増強ラマン散乱（SERS）に基づく。他のナノ粒子も、十分に検出可能かつ区別可能であるラマン信号（例えば、ラマンスペクトル）を発生させる限り、使用されてもよい。

10

【0025】

いくつかの実施形態では、ラマンレポータは、疾患組織自体（「内因性の種」）の内部、上、またはその近傍に存在する、分子または物質であり、これは、内因性ラマンスペクトル（例えば、組織の照射の後に検出されたラマンスペクトル）を使用して、識別または標的化される。いくつかの実施形態では、組織は、検出されたラマン信号が、ラマンレポータを示すことが知られる既定のラマン信号に十分に合致する場合、選択され、および/または切除/切断される。

20

【0026】

ある実施形態では、本システムは、用途に応じて、カスタム製造され得る、サイズおよび形状のハンドヘルド器具を含む。例えば、本システムは、組織を切断/破壊するために、好適なレーザ（例えば、CO₂またはNd:YAGレーザ等）を含んでもよい。代替として、または加えて、本システムは、ハンドヘルド器具の先端に位置する、例えば、小さな回転ブレード等のモータ駆動制御の切除機構を含んでもよい。代替として、または加えて、本システムは、電気焼灼器機構、冷凍アブレーション機構、および/または無線周波数アブレーション機構を含んでもよい。いくつかの実施形態では、アブレーション機構が、ロボット/遠隔制御アブレーション機構（例えば、ハンドヘルド器具の先端に位置する）である。本システムはまた、破壊/切断/切除された組織、ならびに標的組織内部に位置するナノ粒子の除去のための収集バッグに接続される吸引用真空機構を含んでもよい。本システムはまた、励起レーザと、組織から発散する検出された光子と関連付けられるラマンスペクトルの決定のために関連付けられる光学部とを含んでもよい。洗浄機構が、手技の間、光学部を清潔に保つために含まれてもよい。ハンドヘルド器具は、例えば、光ファイバケーブルを介して、本システムの他の構成要素に接続され、かつ吸引チューブに接続されてもよい。ハンドヘルド器具は、ボックス筐体構造、光学部、電子機器、励起レーザ、アブレーションレーザ、切除器具モータ、無線周波数または冷凍アブレーション発生器、吸引モータ、洗浄機構、ラマン分光分析光学部、および/あるいはCCDチップの構成要素に接続されてもよい。

30

【0027】

開示されるシステムを使用する外科医が、半自動方式において、迅速に、かつ高精度で、癌（または別様に異常な）組織を破壊する、または除去することができる。例えば、ハンドヘルド器具は、隣接する健康な組織に対して全く損傷を伴わずに、または最小限の損傷を伴って、本システムが癌組織のみを破壊するにつれて、疾患/癌の部位の近傍に、「盲目的」または「半盲目的」に、組織の領域にわたって、位置付けかつ移動されてもよい。本システムは、例えば、観血的外科手技、診察所内（非外科）手技、侵襲的手技、非侵襲的または最小限の侵襲的手技、内視鏡手技、ロボット補助的手技、あるいは皮膚癌除去等の外用用途における間、使用されてもよい。

40

【0028】

器具による組織の自動または半自動のX-Y（2次元）またはX-Y-Z（3次元）走

50

査が、実施されてもよい。例えば、アブレーション/切除器具の検出は、器具からの励起光が、組織の X - Y または X - Y - Z 位置のシーケンスに指向されるように、位置付けられてもよい。各場所において、光は、検出され、本システムのプロセッサは、ラマンレポータが、その場所において検出されるかどうかを決定する。そのような場合、切除/アブレーション機構は、その場所にある組織のみが、除去または破壊されるように、その場所においてアクティブ化される。切除/アブレーション機構は、次いで、器具を第2の場所に移動させるのに先立って、非アクティブ化され、それに応じて、励起光は、第2の位置に指向され、光は、第2の位置から検出され、切除/アブレーション機構は、ラマンレポータが、その第2の位置等において検出される場合のみ、アクティブ化される。

【0029】

皮膚癌除去または他の異常局所組織除去を伴う用途に関して、ラマンレポータは、ハンドヘルド器具の動作に先立って、局所に適用または注入され得る S E R S ナノ粒子（または、それらの成分）である。局所適用は、ペプチドを浸透させ、皮膚中への S E R S ナノ粒子の吸収を促進することを含んでもよい。いくつかの実施形態では、ラマンレポータが、皮膚癌または他の異常組織の内部、上、またはその近傍にある内因性の種である。

【0030】

一側面では、本発明は、励起光を標的組織の上にもたはその中に指向するための励起光源と、励起光源に動作可能に連結される器具（例えば、ハンドヘルド器具）であって、励起光を標的組織の上にもたはその中に指向するための光学部と、標的組織から発散するラマン散乱光子を検出するための検出器であって、ラマン散乱光子は、励起光を用いた照射から結果として生じる、検出器と、切除器/アブレータ機構とを備える、器具と、標的組織から検出されたラマン散乱光子に対応するデータを処理するように構成されるプロセッサ（例えば、ラマンスペクトロメータならびに関連付けられるコンピュータプロセッサおよび/またはソフトウェア）と、プロセッサに動作可能に連結され、切除器/アブレータ機構に動作可能に連結される切除器/アブレータコントローラとを備える、システムを包含する。

【0031】

ある実施形態では、励起光源は、レーザである。ある実施形態では、励起光は、約 500 nm ~ 約 10 μm の波長を有する。いくつかの実施形態では、励起光は、約 785 nm の波長を有する。ある実施形態では、励起光は、近赤外光である（例えば、より深い透過、例えば、最大約 1 cm が、望ましい）。ある実施形態では、励起は、紫外光である（例えば、浅い透過、例えば、わずか最大 1 mm、最大 2 mm、または最大 3 mm が、望ましい）。ある実施形態では、器具は、内視鏡器具である。

【0032】

ある実施形態では、切除器/アブレータ機構は、レーザを備える。ある実施形態では、切除器/アブレータ機構のレーザは、CO₂レーザである。ある実施形態では、切除器/アブレータ機構は、機械的切除器（例えば、回転式ブレード、振動式メス、または打撃式メス）である。いくつかの実施形態では、切除器/アブレータ機構は、電気焼灼器機構、冷凍アブレーション機構、および/または無線周波数アブレーション機構である。ある実施形態では、切除器/アブレータコントローラは、所与の場所から検出されたラマン散乱光子（例えば、検出されたラマン信号またはスペクトル）が、ラマンレポータ（例えば、S E R S ナノ粒子、S E R R S ナノ粒子、または内因性の種）の存在を示す場合のみ、切除器/アブレータ機構をアクティブ化し、所与の場所において組織を切除する、切断する、かつ/または破壊するように構成される。ある実施形態では、本システムはさらに、器具に動作可能に連結される吸引用真空を備える。

【0033】

別の側面では、本発明は、疾患組織を切除する、切断する、かつ/または破壊する方法を包含し、本方法は、対象（例えば、ヒトまたは動物）の標的組織の第1の場所（例えば、(x, y, z) または (x, y) 場所）に対して器具を位置付けるステップであって、器具は、所与の場所において、励起光を標的組織の上にもたはその中に指向するための光

10

20

30

40

50

学部と、所与の場所において、標的組織から発散するラマン散乱光子を検出するための検出器と、切除器/アブレータ機構とを含む、ステップと、標的組織の第1の場所から発散するラマン散乱光子を検出するステップと、検出された光子が、第1の場所において、ラマンレポータ（例えば、SERSSナノ粒子、SERSSナノ粒子、または内因性の種）の存在を示すかどうかを決定するために、第1の場所から発散する検出されたラマン散乱光子を分析するステップと、第1の場所から分析された光子が、第1の場所において、ラマンレポータの存在を示すことが決定される場合のみ、切除器/アブレータ機構をアクティブ化させ（例えば、切除器/アブレータコントローラを介して）、第1の場所において、標的組織を切除するステップとを含む。

【0034】

ある実施形態では、本方法はさらに、標的組織の第2の場所に対して器具の再位置付け（例えば、標的組織の第2の場所は、第1の場所に隣接する）に先立って、切除器/アブレータ機構を非アクティブ化させるステップと、標的組織の第2の場所から発散するラマン散乱光子を検出するステップと、検出された光子が、第2の場所において、ラマンレポータ（例えば、SERSSナノ粒子、SERSSナノ粒子、および/または内因性の種）の存在を示すかどうかを決定するために、第2の場所から発散する検出されたラマン散乱光子を分析するステップと、第2の場所からの分析された光子が、第2の場所において、ラマンレポータの存在を示すことが決定される場合のみ、切除器/アブレータ機構をアクティブ化させ、第2の場所において、標的組織を切除する、切断する、かつ/または破壊するステップとを含む。

【0035】

ある実施形態では、本方法はさらに、器具の実装に先立って、ナノ粒子（例えば、SERSSナノ粒子またはSERSSナノ粒子）を対象に投与する（例えば、疾患と関連付けられる領域内でナノ粒子の蓄積を可能にする）ステップを含む。ある実施形態では、本方法はさらに、器具の実装に先立って、対象を走査し、健康（例えば、正常、例えば、非癌性）組織からナノ粒子の不在を確認するステップを含む。

【0036】

ある実施形態では、器具は、励起光源に動作可能に連結される。ある実施形態では、励起光源は、レーザである。ある実施形態では、励起光は、約500nm～約10μmの波長を有する。いくつかの実施形態では、励起光は、約785nmの波長を有する。ある実施形態では、励起光は、近赤外光である（例えば、より深い透過、例えば、最大約1cmが、望ましい）。ある実施形態では、励起は、紫外光である（例えば、浅い透過、例えば、わずか最大1mm、最大2mm、または最大3mmが、望ましい）。ある実施形態では、器具は、内視鏡デバイスである。ある実施形態では、切除器/アブレータ機構は、レーザを含む。ある実施形態では、切除器/アブレータ機構のレーザは、CO₂レーザである。ある実施形態では、切除器/アブレータ機構は、機械的切除器（例えば、回転式ブレード、振動式メス、または打撃式メス）である。いくつかの実施形態では、切除器/アブレータ機構は、電気焼灼器機構、冷凍アブレーション機構、および/または無線周波数アブレーション機構である。

【0037】

ある実施形態では、分析するステップは、コンピュータプロセッサ（例えば、ラマンスペクトロメータならびに関連付けられるコンピュータプロセッサおよび/またはソフトウェア）を使用し、検出されたラマン散乱光子に対応するデータを処理するステップを含む。ある実施形態では、本方法はさらに、切除組織を除去するステップを含む。ある実施形態では、本方法は、インビボ方法である。

【0038】

本明細書に説明される側面のいずれかでは、器具は、ハンドヘルド器具、固定式器具、および/またはロボット補助的器具であることができる。いくつかの実施形態では、本デバイスは、内視鏡器具である。

【0039】

10

20

30

40

50

本明細書に説明される側面のいずれかでは、本システムはさらに、標的細胞または組織を撮像するための他の光学部、ハードウェア、電子機器、および/またはソフトウェアを含んでもよい。

【図面の簡単な説明】

【0040】

以下の図は、例証のみの目的のために提示され、限定されることを意図しない。

【図1】図1 aは、例証的实施形態による、本明細書に説明される広視野ラマンスキャナ/撮像装置と併せて使用されるラマン-MRI (R-MR) ナノ粒子を示す。図1 bは、R-MR ナノ粒子のコンピュータレンダリングおよび電子顕微鏡画像である。図1 cは、例示的ラマンスペクトルと、R-MR ナノ粒子対等モル量の第1の発生ナノ粒子の強度比較である。図1 dは、Renishaw InViaラマン顕微鏡を用いて撮像された384ウェルプレートファントム中に懸濁されたR-MR ナノ粒子を示す。

10

【図2】図2は、R-MR ナノ粒子と前の第1の発生ナノ粒子のラマン信号強度の比較を示す。

【図3】図3は、R-MR ナノ粒子のラマン信号と他の撮像モダリティとの間における検出感度の比較を示す。R-MR ナノ粒子は、 1.8×10^{-15} フェムトモル [fM] の検出閾値を有し、したがって、ポジトロン放出型断層撮影 (PET) または蛍光撮像等の他の超高感度撮像方法よりも少なくとも3桁を上回る高感度である。

【図4】図4は、他の図に提示される概念実証データを提供するために利用されたRenishaw InViaラマン顕微鏡を示す。

20

【図5】図5は、例証的实施形態による、R-MR ナノ粒子が、脇腹内に移植された脱分化された脂肪肉腫を伴うマウス内の腫瘍境界における顕微鏡的湿潤を検出するためにどのように使用されることができるとを示す。

【図6】図6は、例証的实施形態による、R-MR ナノ粒子が、裸眼 (ラマン画像に対して盲検化された) を使用する委員会認定外科医によるバルク腫瘍の切除後に、図5と同一のマウス内の腫瘍境界における顕微鏡的湿潤を検出するためにどのように使用されることができるとを示す。切除された腫瘍の周囲の切除床にラマン信号の遺残辺縁が存在する。組織学的評価は、ラマン信号の場所で腫瘍を確認した。

【図7】図7は、例証的实施形態による、R-MR ナノ粒子が、脂肪肉腫を伴うマウス内で顕微鏡的局所衛星形転移を検出するためにどのように使用されることができるとを示す。

30

【図8】図8は、例証的实施形態による、R-MR ナノ粒子が、サブミリメートルサイズの異形成 (前癌状態) ポリーブおよび腺癌を検出するためにどのように使用されることができるとを示す。実験は、これは、多くの異形成ポリーブおよび腺癌を同時に発症させる遺伝障害である、ヒトの「腺腫症結腸ポリポーシス」症候群を模倣するマウスモデルである、APC^{min}マウス内で実施された。ラマン撮像は、APC^{min}マウス (ナノ粒子注入の24時間後に切除された) の結腸および小腸内にR-MR ナノ粒子が取り込まれた多くの小さな病巣 (1mm未満のサイズ) を明らかにすることに留意されたい。これらの病巣は、次いで、組織学を用いて処理され、これは、それらが異形成ポリーブまたは腺癌を表すことを実証した。

40

【図9】図9は、例証的实施形態、すなわち、組織学的確認による、R-MR ナノ粒子が、サブミリメートルサイズの異形成 (前癌状態) ポリーブおよび腺癌を検出するためにどのように使用されることができるとを示す。示されるのは、図Xにおけるマウスからの結腸の区画である。ラマン陽性面積を通した2つの組織学的断面が、ヘマトキシリンエオシン (H&E) によって取得かつ染色された。区分1は、腺癌を表す病変を証明し、区分2は、異形成ポリーブを証明した。これは、R-MR ナノ粒子が、非常に小さな結腸癌だけでなく、その前癌状態形態、すなわち、最終的に、侵襲的腺癌に発展するであろう異形成ポリーブも検出することが可能であることを実証する。R-MRは、したがって、早期結腸癌検出のための新しい方法として使用されてもよい。

【図10】図10は、例証的实施形態による、R-MR ナノ粒子が、前立腺癌を検出する

50

ためにどのように使用されることができ示す。実験は、前立腺癌の最先端の遺伝的自発 (H i - M y c) マウスモデルで実施された。マウスは、ヒト c - M y c をマウス前立腺内で発現させる。上列では、画像は、R - M R - ナノ粒子を注入された対照動物 (同一のマウス株であるが、M y c 突然変異を伴わない) を示す。ラマン信号は、この正常前立腺内では見られない。下列では、画像は、同一量の R - M R - ナノ粒子を注入された腫瘍 (写真) に起因する、前立腺の明白な変形を伴う前立腺担癌マウス (h i - M y c) を示す。ラマン画像は、腫瘍面積内での R - M R - ナノ粒子の蓄積を示す。

【図 1 1】図 1 1 は、例証的实施形態による、R - M R ナノ粒子が、前立腺癌 (H i - M y c) の遺伝子組み換えのマウスモデル内の切除床において、顕微鏡的な遺残腫瘍を検出するためにどのように使用されることができ示す。前立腺切除が、担癌 H i - M y c マウス内で実施され、続いて、切除床は、ラマン撮像を用いて、走査された。免疫組織化学の相関は、ラマン信号の小さな病巣が、そうでなければ可視化され得ず、「見逃された」であろう、遺残顕微鏡的前立腺癌に対応することを示す。組織学的腫瘍マーカーとナノ粒子の存在との間における良好な相関 (「ラマンナノ粒子染色」= ペグ化シリカナノ粒子表面に対する抗体) に留意されたい。

【図 1 2】図 1 2 は、例証的实施形態による、R - M R ナノ粒子が、最先端の遺伝子 M M T V - P y M T 乳癌マウスモデル内の乳癌を検出するためにどのように使用されることができ示す。この遺伝子突然変異を伴うマウスは、自発的に、異なる乳腺において、複数の乳癌を発症し、ヒト乳癌病理学を近似模倣する。R - M R - ナノ粒子からのラマン信号は、小さなサブミリメートルの腫瘍延在を含む、同一のマウスにおける複数の 3 - 6 m m サイズの乳癌の範囲を正確に描写することに留意されたい。上列では、乳癌は、M M T V - P y M T マウスの上側かつ中間の乳腺に沿って発症した。下列では、乳癌は、M M T V - P y M T マウスの下側乳腺内部に発症した。

【図 1 3】図 1 3 は、例証的实施形態による、R - M R ナノ粒子が、皮膚中への顕微鏡的腫瘍湿潤を検出するためにどのように使用されることができ示す。この実験は、同所性 4 T 1 乳癌マウスモデルにおいて実施された。4 T 1 乳癌細胞株は、m C h e r r y 蛍光を発現させるために核酸が導入された。左の写真は、覆っている皮膚が剥離された後のバルク腫瘍を示す。腫瘍を覆う皮膚内部では、わずかな肥厚面積が、中心の変色面積 (破線の白いボックス内の矢印) とともに観察された。次いで、この面積 (中央画像) の R - M R 撮像を実施し、これは、その面積の輪郭を描くラマン信号 (赤色) を示した。ラマン信号は、皮膚から放射された m C h e r r y 蛍光 (右の画像) に近似して合致し、この場所で乳癌細胞の存在を証明する。

【図 1 4】図 1 4 は、例証的实施形態による、R - M R ナノ粒子が、膵臓癌を検出するためにどのように使用されることができ示す。

【図 1 5】図 1 5 は、図 1 4 から切除された膵臓のエキソピポの高 (1 マイクロメートル) 分解能ラマン撮像を示す。

【図 1 6】図 1 6 は、例証的实施形態による、R - M R ナノ粒子が、遺伝的自発 R C A S / t v - a グリア芽腫モデル内の脳癌を検出するためにどのように使用されることができ示す。

【図 1 7】図 1 7 は、例証的实施形態による、R - M R ナノ粒子が、単一の脳腫瘍細胞の検出をどのように可能にするかを示す。

【図 1 8】図 1 8 は、例証的实施形態による、単一の点線走査方法とハイパースペクトル走査 / 撮像との間における差異を実証する概略図である。

【図 1 9】図 1 9 は、例証的实施形態において使用されることができ示す、広視野ハイパースペクトル撮像カメラ (または、その使用されることができ示す構成要素) を示す、概略図である。

【図 2 0】図 2 0 は、M o n t r e a l Q C C a n a d a の P h o t o n e t c . によって開発された、広視野ハイパースペクトルカメラを用いて取得された地質物質の画像を示す。

【図 2 1】図 2 1 は、従来のラマン分光法の利点および課題を実証する概略図である。

10

20

30

40

50

【図 2 2】図 2 2 は、例証的实施形態による、ハイパースペクトル撮像技術をラマン分光法に適用する実現可能性を示す。

【図 2 3】図 2 3 は、R - MR ナノ粒子からのラマン信号が、プロトタイプラマンスキャナを用いて検出されることができるとを示す、概念実証データを示す。

【図 2 4 A】図 2 4 A は、手術室における使用のためのラマン広視野スキャナの構築実施形態を示す。外科医が、スキャナ中に構築された LCD 画面（または他の画面）上のラマン画像を視認し、リアルタイムのガイダンスとしてラマン情報を使用して、手を使わずに手術することができる。視認用画面は、R - MR ナノ粒子の場所の図式的な指示が重ねられたビデオを表示してもよい。画面は、手術床のリアルタイム（または略リアルタイム）の図を示してもよい。例えば、画面は、患者のリアルタイムのビューと、リアルタイムにおける、患者上の外科医の手の動作とを示し、それによって、腫瘍の全ての部分（または除去される他の異常物質）の除去において外科医を誘導することに役立ち得る。広視野手術床にわたり、レーザビーム（または複数のレーザビーム）を指向し、および/または分散するための光学部は、画面（例えば、画面の背面）に結合されてもよい。プロセッサ（図示せず）が、表示のための画像および/またはデータを表示するために使用される。ビューの分解能は、外科手術の間、調節されてもよい。例えば、いったんより大きい腫瘍（または他の異常）組織の部分が除去されると、拡大表示が、手術する部位の拡大された視認、例えば、腫瘍（または他の異常）組織の R - MR ナノ粒子増強顕微手術切除のために調節されてもよい。

【図 2 4 B】図 2 4 B は、励起光を生成するための少なくとも 1 つの光源と、励起光を標的組織の上におよび/またはその中に指向するための光学部と、励起光による照射の後に標的組織から発散するラマン散乱光子を検出するための検出器と、標的組織から検出されたラマン散乱光子に対応するデータを処理し、標的組織に対応する広視野を描写する画像を生成するように構成されるプロセッサを含む、広視野ラマン撮像装置の概略図である。検出されたラマン散乱光子は、標的組織内および/またはその上のラマンレポートの存在を示し、プロセッサによって生成される画像は、広視野内でラマンレポートの位置および/または強度を視覚的に示す。本装置は、加えて、外科手術の間、画像、例えば、リアルタイムの一連のそのような画像を外科医に表示するためのディスプレイを含んでもよい。

【図 2 5】図 2 5 は、本開示の例示的方法のステップの概略例証図である。

【図 2 6】図 2 6 は、本開示の例示的システムの概略例証図である。

【図 2 7】図 2 7 は、本開示の例示的システムの概略例証図である。

【図 2 8】図 2 8 は、本開示による、ラマンスキャナを制御するためのシステムの概略例証図である。

【発明を実施するための形態】

【0041】

本明細書に言及される全ての刊行物、特許出願、特許、および他の参照は、参照することによって全体として組み込まれる。矛盾の場合、本明細書が、定義を含め、優先されるであろう。加えて、物質、方法、および実施例は、例証にすぎず、制限することを意図しない。別様に定義されない限り、本明細書に使用される全ての技術的かつ科学的用語は、本発明が属する当業者によって一般的に理解されるものと同一の意味を有する。本明細書に説明されるものに類似する、または同等である方法および物質が本発明の実践または試験において使用されることができるとは、好適な方法および物質は、下記に説明される。

【0042】

本発明の他の特徴および利点は、以下の詳細な説明および請求項から明白になるであろう。

【0043】

（詳細な説明）

ラマン分光法は、特異的原子結合を伴う相互作用の後に、光子の波長シフトを査定することによって、物質の非破壊分析を可能にする新たな技術である。組織の内因性（非増幅

10

20

30

40

50

) ラマンシグネチャが、悪性組織と良性のものを識別する際に、有望であることが示されているが、そのようなスペクトルのための典型的な取得時間は、少なくとも、10秒/スペクトルであり、そのような時間は、単純には、外科的ワークフローのために十分な速度を提供できない。

【0044】

表面増強ラマン散乱 (SERS) は、ラマン信号を何桁も振幅させるための方法を表す。手術前および手術中の脳腫瘍撮像を可能にするラマン (SERS) - MRI ナノ粒子が、説明されており (Kircher et al, Nature Medicine, 18: 829 - 835 (2012))、これは、ラマンナノ粒子を用いた疾患の撮像の最初の報告を表す。最近になって、本明細書に説明されるように、1) 最初に公開された SERS - MRI ナノ粒子 (図2) を報告したものよりも50倍超も高い、わずか 1.8×10^{-15} モル (1.8フェムトモル、fM) の検出閾値をもたらす、大いに改善されたラマン信号増幅と、2) R - MR ナノ粒子コア内における FDA に認可された超常磁性酸化鉄 (Feraheme) の使用とを特徴とする、ここでは、「R - MR」ナノ粒子と名付けられた、新世代ラマン - MRI ナノ粒子が、開発されている。これは、多くの先述のラマンナノ粒子内で使用されるガドリニウム (Gd^{3+}) の有毒性に関する潜在的な懸念を排除するだけでなく、また、MRI 検出のための感度も増加させる。多くの実施形態では、R - MR ナノ粒子は、不活性物質 (FDA に認可されたコア、金シェル、およびシリカコーティング) から形成され、シリカコーティング内部に埋め込まれたラマン活性レポータを含む。そのようなレポータの信号は、いわゆる限局性表面プラズモン共鳴効果を介して、金シェルによって大幅に増幅される。R - MR は、従来の蛍光染料、または現在臨床的に使用される MRI 造影剤 (例えば、Magnevist (R)) と根本的に異なる薬物動態挙動を呈する。蛍光染料および臨床 MRI 剤は、静脈注射の後、(数分以内に) 迅速に腫瘍から洗い流される。腫瘍造影は、したがって、ほんの一時的である。対照的に、R - MR は、腫瘍から洗い流されないが、典型的には、少なくとも7日間、滞留時間を伴って、腫瘍細胞内部に安定的に滞留される。任意の特定の理論によって拘束されることを所望するわけではないが、R - MR のこの挙動が、少なくとも部分的に、全ての種類の腫瘍において観察される現象である、いわゆる「増強透過性および保持力 (EPR)」効果に起因し得ることを提案する。この EPR 効果は、あるサイズの粒子および表面電荷が、その漏洩性血管系に起因して腫瘍に進入し、腫瘍細胞および腫瘍関連のマクロファージによる貪食を介して、ほとんどが滞留されることを意味する。最近まで、ナノ粒子は、捕捉された粒子濃度が低いため、EPR 効果を可視化することが不可能であって、非常に高感度の検出方法を要求していた。

10

20

30

【0045】

いくつかの実施形態では、本明細書に説明される装置および方法は、広視野スキャナの開発が、SERS、SERRS、SERS - MRI、R - MR、および他のナノ粒子を含む、種々の種類のラマンナノ粒子のための様々な新しくかつ高価値の使用を提供するであろうという洞察を包含する。いくつかの実施形態では、リアルタイムで全手術床にわたり、ナノ粒子の撮像を可能にする、広視野スキャナが、提供される。

40

【0046】

前述のラマン撮像システムは、いわゆるラマン顕微鏡 (例えば、Invia, Renishaw, Hoffman Estates, IL) を含み、これは、インビトロサンプルまたはマウスのサイズまでの小動物のみを撮像することができる。それらは、手術室内において使用されることができない大型の卓上器具であり、 1 cm^2 の小視野を撮像するために、約15分の撮像時間を要求する。ハンドヘルドラマンスペクトロメータ (例えば、MiniRam II; B&W Tek, Inc. Newark, DE) は、商業的に入手可能であるが、しかしながら、これらは、画像を取得せず、空間内のある点から個別のラマンスペクトルのみを取得する。本発明は、これらの2つのシステムのいずれも、手術室内における迅速な広視野撮像のために好適でないことを認識する。

50

【0047】

いくつかの狭ピークから成る一意のラマンスペクトルを有するナノ粒子は、全ラマンスペクトルを取得せずに撮像されることができ、それらのピークに位置する波長の取得で十分である。わずか3～5波長（全スペクトル取得のための >1000 の代わりに）が、取得されることを必要とする。ユーザ特異的波長における一連の単色画像を生成する、ハイパースペクトル検出技術をとともに用いたそのようなナノ粒子の使用は、全視野を横断して、瞬時画像を達成することができる。ハイパースペクトルシステムは、瞬間的に、 1 m^2 の空間分解能において、最大 1.5 m^2 のスペクトルの視野を検出することができる。上記に説明されるナノ粒子が、いくつかの非常に狭いピークを伴う一意のラマンスペクトルを有するため、全ラマンスペクトルを取得することが必要ではなく、そのピークに位置する波長のみを取得するだけで十分である。検出器からの物体の距離から独立した「合焦」光路もまた、画像を取得するために提供されることができ、これは、例えば、平坦ではない手術床、患者の動き、および同等物を考慮するために、手術室内における撮像のために重要であり得る。本実施例は、 $40 \times 30\text{ cm}$ の視野（本質的に、全ての手術中のシナリオのために十分である）と、手術室用に最適化される形状因子とを伴う、専用ラマン撮像システムの開発を説明する。

10

【0048】

本明細書に説明されるようなあるナノ粒子と併せて、いくつかの実施形態では、本システムは、超高感度かつ特異的リアルタイムの画像誘導癌検出および切除を可能にする。

【0049】

本明細書に説明される広視野ラマン撮像装置は、速度、広視野、特異性、深度独立性、および多重化能力を含む、様々な特定の利点を提供する。非常に長い画像取得時間をもたらすラスタまたはライン走査方法と対照的に、ハイパースペクトル取得技術の使用は、スペクトルが、実質的に瞬時に（すなわち、ミリ秒以内に）取得されることを可能にし、同時に、複数のスペクトルの取得を可能にする。非特異的背景と、「偽陽性」につながる自己蛍光（例えば、健康組織と癌組織の混同）とに悩まされ得る、蛍光に基づく現在利用可能である広視野撮像システムと対照的に、本装置は、ラマン分光法に基づき、したがって、特異的ラマン「フィンガープリント」を検出する。本装置は、検出器からの物体の距離から独立した「合焦」画像を取得する、光路設計を使用する。この特徴は、手術室内において直面されることが予期される平坦ではない視野の撮像のための特定の利点を提供する。本装置および方法はまた、特異的種類のラマンナノ粒子、すなわち、そのラマンレポータと異なるラマンナノ粒子の差別化を可能にする。これは、多く（10個またはそれより多い）のナノ粒子の同時撮像を可能にする（例えば、異なる癌エピトープに対して標的化される共注入されたナノ粒子、または異なるルートを介して注入されるナノ粒子〔例えば、静脈内に、動脈内に、腫瘍内に、結節内に、リンパ管中に等〕）。典型的には、確実に、最大3つの異なる蛍光色素のみを差別化することができる蛍光撮像と対照的に、この特徴は、同時に、複数のパラメータの撮像を可能にする。

20

30

【0050】

提供される装置および方法の特徴は、1秒未満で広視野（例えば、最大 1.5 m^2 ）の撮像を可能にし、さらに、平坦ではない視野上でさえ、複数の粒子の同時の撮像を可能にする。いくつかの実施形態では、リアルタイム（または略リアルタイム）の一連のラマンベースの画像が、広視野にわたり取得される。

40

【0051】

ナノ粒子レポータをとともに用いて、かつ、特に、本明細書に説明されるようなR-MRナノ粒子を用いて、提供される光視野ラマンキャナの使用は、例えば、超高感度、減少された（または排除された）自己蛍光、改善された速度（より少ない取得時間）、改善された多様性、光安定性、一意の薬物動態、不活性、および拡張可能性を含む、様々な利点を提供する。

【0052】

いくつかの実施形態では、R-MRナノ粒子は、本明細書に説明される装置、システム、および/または方法において使用される。R-MRナノ粒子レポータは、 1.8 fM （

50

$1.8 \times 10^{-15} \text{ M}$)、すなわち、極めて高感度のラマン検出閾値を有する。この感度は、PCR等のインビトロ検出アッセイに近づく。この感度は、標的部分の必要性を伴わず、腫瘍の輪郭画定を可能にし、全ての腫瘍が呈する、いわゆる「増強透過性および保持力(EPR)」効果を活用する。対照的に、撮像の蛍光感度は、本明細書に説明されるR-MRナノ粒子よりもより有意に低い感度である、わずか $10^{-9} \sim 10^{-12} \text{ M}$ であり、ナノ粒子EPR効果の撮像を可能にしないであろう。

【0053】

さらに、自己蛍光は、蛍光に基づく全ての撮像方法に一般的である。自己蛍光は、撮像システムに癌組織に関する健康状態を間違えて識別させる可能性がある。対照的に、ラマン分光法は、蛍光と根本的に異なる原理に基づき、自己蛍光と関連付けられる問題は、観察されない。

10

【0054】

画像取得速度に関して、SEERS効果を介する高ラマン信号増幅は、本明細書に説明されるように、非常に短い取得時間を可能にする。EPR効果が、全ての種類の腫瘍において観察されるため、R-MRは、任意の関連付けられた標的部分を伴わなくても、広範囲の異なる腫瘍の種類で作用する。対照的に、標的化されたナノ粒子は、標的(腫瘍)毎に、別個に設計かつFDAに認可される必要があるであろう。

【0055】

R-MRは、その表面上に標的部分(抗体、アフィボディ、ペプチド等)を要求しない。非標的化実施形態は、より容易であり、かつ安価な生産を可能にする。R-MRは、有機蛍光色素と対照的に、光退色しない。多くの撮像技術に関する問題は、光退色が、長時間のレーザ曝露(例えば、長時間の外科手技の間、予期されるであろうように)を伴う、または要求する状況において撮像を妨害することである。光退色しないR-MRナノ粒子等のラマンレポートの使用は、それらが長時間のレーザ曝露を伴う、または要求するそのような状況において有用であり得るといふ付加的利点を有する。

20

【0056】

R-MRの造影動態(腫瘍細胞内の安定した滞留)は、例えば、単一の注入液だけを使用して、繰り返される手術前および手術中のMRIおよびラマン走査を可能にする。代替撮像技術、例えば、蛍光色素および臨床MRI剤を利用するものは、組織から迅速に洗われ、したがって、典型的には、繰り返される廃棄を要求する。加えて、そのような技術は、多くの場合、切除床の中に漏出することに起因して、偽陽性造影に関する問題を生じさせる。提供されるラマン技術の実施形態は、これらの識別された問題を回避する。

30

【0057】

R-MRは、FDAに認可されたコアに基づく。金およびシリカは、不活性物質であり、これらの物質から作製されるナノ粒子は、細胞培養、マウス、かついくつかの臨床試験において、非毒性であることが示されている。さらに、R-MRの手軽かつ迅速な合成は、その大規模な生産を可能にする。

【0058】

いくつかの実施形態では、本明細書に説明される装置および方法は、本明細書に説明されるラマンベースのアブレーションおよび切除システムと併せて使用される。

40

【0059】

(概念実証データ：)

インビトロ概念実証データとインビボ概念実証データは両方とも、複数の異なる種類の腫瘍の輪郭を描く、R-MRの能力を実証する。これは、バルク腫瘍、外科医によって「見逃された」切除床における遺残腫瘍、衛星形転移、およびさらに、個々の腫瘍細胞の輪郭を描くことを含む(図参照)。これらの図に示されるラマン画像は、最大約 $3 \times 3 \text{ cm}^2$ の面積の取得を可能にし、マウスよりも大きい動物を撮像できない、15~60分/画像の撮像時間を必要とする、Renishaw InViaラマン顕微鏡を用いて取得された。データは、R-MRナノ粒子のアプローチの実現可能性を実証するが、また、このアプローチをヒトに変換するために、本明細書に説明される高速広視野ラマン撮像装置の

50

必要性を例証する。

【0060】

(ラマン分光法)

ラマン分光法は、分子の振動状態に関する情報を提供する。多くの分子は、いくつかの振動状態において存在することが可能である、原子結合を有する。そのような分子は、その可能振動状態のうち2つの間における遷移に合致する入射放射線を吸収し、続いて、放射線を放射することが可能である。これらの振動遷移は、化合物中に存在する結合の定義および特性評価を可能にする特性エネルギーを呈する。したがって、振動遷移の分析は、分光分子的識別を可能にする。

【0061】

ほとんどの場合、吸収放射線は、同一の波長で再放射される、すなわち、プロセス指定レイリーまたは弾性散乱である。いくつかの事例では、再放射線は、(分子の許容可能な振動状態と、分子の最初かつ最終の振動状態とに応じて)吸収放射線よりもわずかに多い、またはわずかに少ないエネルギーを含有することができる。エネルギー差が、許容可能な振動状態の間における遷移によって消費され、これらの振動遷移は、特定の化学結合に関する特性値を呈し、これは、ラマン分光法等の振動分光法の特異性を考慮する。

【0062】

入射放射線と再放射線との間におけるエネルギー差の結果は、入射放射線と再放射線との間での波長における偏移として明示され、差異の程度は、ラマンシフト(RS)として指定され、波数(長さの逆数)の単位で測定される。入射光が、レーザ光源を使用するときのように、略単色(単一波長)である場合、周波数が異なる散乱光は、レイリー散乱光とより容易に区別されることができる。

【0063】

ラマン分光法は、高効率固体状態レーザ、効率的なレーザ阻止フィルタ、およびシリコンCCD検出器を利用してよい。概して、サンプルを照射するために使用される光の波長および帯域幅は、本システムの他の光学要素が、光源と同一のスペクトル範囲内で動作する限り、重大ではない。

【0064】

概して、サンプルは、単色光(例えば、略単色光)で照射されるべきである。好適な光源は、種々のレーザと、多色光源-単色光分光器の組み合わせを含む。照射光の帯域幅、波長分解要素の分解能、および検出器のスペクトル範囲は、スペクトル特徴が、他のスペクトル特徴からいかに良好に観察される、検出される、またはそれと区別されることができるかを決定することを認識されたい。これらの要素(例えば、光源、フィルタ、グレーティング、または波長によるラマン散乱光を区別するために使用される他の機構)の組み合わせられた特性は、ラマン信号検出システムのスペクトル分解能を定義する。これらの要素の周知の関係は、当業者が、容易に計算可能な方法で適切な構成要素を選択することを可能にする。本システムのスペクトル分解能における制限(例えば、照射光の帯域幅、グレーティング溝濃度、スリット幅、干渉計の段階化、および他の要因に関する制限)は、スペクトル特徴を分解する、検出する、または区別する能力を制限する可能性がある。ラマン散乱信号の分離および形状は、任意のラマンスペクトル特徴の本システムのためのスペクトル分解能の容認可能な制限を決定するために使用されることができる。

【0065】

典型的には、着目物質(例えば、本明細書に説明されるラマンナノ粒子または内因性の種)が顕著であり、かつ容認可能な信号/雑音比を呈するラマンピークが、選択されることができる。物質(例えば、ラマンナノ粒子または内因性の種)の複数のラマンシフト値の特性が、複数のラマンピークを含み得るラマンスペクトル領域の形状同様に、査定されることができる。

【0066】

(ラマンナノ粒子)

いくつかの実施形態では、本開示の方法は、ラマンナノ粒子、例えば、表面増強ラマン

10

20

30

40

50

散乱 (SERS) ナノ粒子または表面増強 (共鳴音) ラマン散乱 (SERRS) ナノ粒子の使用を含む。SERSおよびSERRSは、ある金属表面に近接するある分子によって呈されるラマン散乱の増加を指す (米国特許第5,567,628号; McNay et al., *Applied Spectroscopy* 65:825-837 (2011) 参照)。SERS効果は、共鳴ラマン効果との組み合わせを通して向上させることができる。SERS効果は、照射される分子の主要な吸収帯と共鳴状態にある励起光のための周波数を選択することによって増加されることができる。要するに、ラマン光散乱の強度の有意な増加は、分子が、(必ずしも、接触しないが) ある金属表面に密接されるとき、観察されることができる。金属表面は、微小な金属粒子で粗面化される、またはコーティングされることができる。強度の増加は、約数百万倍またはそれを上回る可能性がある。

10

【0067】

ラマン分光法を使用して検出されることができるナノ粒子は、本明細書に説明される方法およびデバイスで使用されることができる。ラマンナノ粒子、SERSナノ粒子、およびそれらの生産の方法は、例えば、米国公開特許第2012/0179029号; Kircher et al., *Nature Med.* 18:829-834 (2012); Yigit et al., *Am. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2:232-241 (2012); Zhang et al., *Small* 7:3261-9 (2011); Zhang et al., *Curr. Pharm. Biotechnol.* 11:654-661 (2010) において知られ、かつ説明される。

20

【0068】

いくつかの実施形態では、ラマンナノ粒子 (例えば、SERSナノ粒子) は、癌を有する、または有すると疑われる対象に投与される。理論に拘束されるわけではないが、そのようなナノ粒子は、例えば、Kircher et al., *Nature Med.* 18:829-834 (2012)、および Adiseshaiyah et al., *Wiley Interdiscip. Rev. Nanomed. Nanobiotechnol.* 2:99-112 (2010) に説明されるように、増強透過性および保持力 (EPR) によって、癌細胞内部、その表面、またはそれに近接する部分を標的化し、および/またはそこに蓄積すると考えられる。したがって、ラマンナノ粒子の検出は、そのような細胞および/または組織が、癌性であることを示す。

30

【0069】

いくつかの実施形態では、ラマンレポート検出は、切除または切断される組織の識別のための1つまたは複数の付加的モダリティと組み合わせられる。例えば、ラマンレポート検出は、例えば、ビデオ撮像、MRI、NMR、PET、SPECT、CT、X-ray、超音波、光音響検出、および/または蛍光検出と組み合わせられることができる。また、ラマンナノ粒子は、例えば、ビデオ撮像、MRI、NMR、PET、SPECT、CT、X-ray、超音波、光音響検出、および/または蛍光検出等の1つまたは複数の他のモダリティと組み合わせられる、レポート検出によって検出されるように、設計されてもよい。そのようなナノ粒子は、例えば、Kircher et al., *Nature Med.* 18:829-834 (2012); PCT/US13/57636 および PCT/US13/76475 に説明される。

40

【0070】

本開示に従って使用されるナノ粒子は、理論的には、任意の形状 (規則的または不規則的) または設計であることができる。いくつかの実施形態では、ナノ粒子は、球面であり、または、それを備えることができる。加えて、または代替として、ナノ粒子は、星形、ロッド、立方体、直方体、円錐、ピラミッド、円筒、角柱、管、リング、四面体、六角形、八角形、ケージ、または任意の不規則的形狀である、またはそれを備えることができる。いくつかの実施形態では、ナノ粒子は、その基質のものに対応する形状を有し、いくつかの実施形態では、ナノ粒子は、その基質のものとは異なる形状を有する。いくつかの実施

50

形態では、ナノ粒子および基質が、異なる形状を有する場合、基質に適用される1つまたは複数の層が、ナノ粒子内部の異なる場所において変動する厚さを有する。

【0071】

いくつかの実施形態では、ナノ粒子の最大寸法または少なくとも1つの寸法は、約10 μm、約5 μm、約1 μm、約800 nm、約500 nm、約400 nm、約300 nm、約200 nm、約180 nm、約150 nm、約120 nm、約110 nm、約100 nm、約90 nm、約80 nm、約70 nm、約60 nm、約50 nm、約40 nm、約30 nm、約20 nm、約10 nm、約5 nm、約2 nm、または、さらに約1 nm未満であってもよい。いくつかの実施形態では、ナノ粒子の最大寸法または少なくとも1つの寸法は、10 μm、5 μm、1 μm、800 nm、500 nm、400 nm、300 nm、200 nm、180 nm、150 nm、120 nm、110 nm、100 nm、90 nm、80 nm、70 nm、60 nm、50 nm、40 nm、30 nm、20 nm、10 nm、5 nm、2 nm、または、さらに1 nm超であってもよい。いくつかの実施形態では、ナノ粒子の最大寸法または少なくとも1つの寸法は、約1 μm～約5 nmまたは約200 nm～約5 nmの範囲内であってもよい。いくつかの実施形態では、ナノ粒子の最大寸法または少なくとも1つの寸法は、約300 nm～約50 nmの範囲内であってもよい。いくつかの実施形態では、ナノ粒子の最大寸法または少なくとも1つの寸法は、約130 nm～約90 nmの範囲内であってもよい。いくつかの実施形態では、ナノ粒子の最大寸法または少なくとも1つの寸法は、上記の任意の2つの値の範囲内であってもよい。いくつかの実施形態では、ナノ粒子の寸法は、直径であり、直径は、上記に言及されるような範囲内であることができる。いくつかの実施形態では、ナノ粒子の寸法は、X、Y、およびZ軸における長さ、幅、または高さによって表されることができ、各寸法は、上記に言及されるような範囲内であることができる。

10

20

【0072】

特定のサイズおよび/または形状は、とりわけ、異なる状況において、望ましいまたは有用であり得ることが当業者によって認識されるであろう。例えば、インビボ適用のためのナノ粒子は、典型的には、約0.5 nm～約200 nmのサイズ範囲を有し、インビトロ適用のためのナノ粒子は、約10 nm～約1000 nmのサイズ範囲を有することができる。

【0073】

いくつかの実施形態では、ナノ粒子サイズおよび表面電荷は、ある用途のための着目部位に提供されるように同調される。多くの実施形態では、着目部位は、腫瘍である。いくつかの実施形態では、ナノ粒子は、その漏洩性血管系を介して、腫瘍に進入するように設計かつ構築される。いくつかの実施形態では、ナノ粒子は、(「増強透過性および保持力(EPR)」効果として知られる)腫瘍(関連付けられた)細胞による貪食を介して、腫瘍内に進入および/または滞留されるように設計かつ構築される。ある実施形態では、ナノ粒子は、腫瘍から洗い流されないが、腫瘍内部に安定的に滞留される(例えば、少なくとも7日間の滞留時間)。

30

【0074】

種々の実施形態では、本明細書に説明されるナノ粒子は、基質、複数の層(1つまたは複数の凝縮層、いくつかの実施形態では、少なくとも2つの凝縮層を含む)、および1つまたは複数のドーパント実体(いくつかの実施形態では少なくとも2つのドーパント実体)を備えることができる。いくつかの実施形態では、ナノ粒子は、複数のモダリティによる撮像の影響を受けやすい。

40

【0075】

ある実施形態では、基質は、T2MRIのための酸化鉄および/または光音響、CT、およびX線のための金基質を備える。ある実施形態では、複数の層が、シリカを備える。ある実施形態では、基質に対する最近接層は、表面増強共鳴ラマン散乱(SE(R)RS)活性薬剤を備える。ある実施形態では、そのようなナノ粒子はさらに、NIR蛍光剤でドーパされた外側層を備える。ある実施形態では、2つの層の間にバッファ層が存在する

50

。ある実施形態では、提供されるナノ粒子は、MRI、PET、SPECT、CT、X線、またはUS剤等の他の薬剤とともに採用されることができる。

【0076】

(基質)

本発明によると、ナノ粒子は、少なくとも1つの基質を有し、これは、例えば、ナノ粒子が利用されるであろう用途に応じて、1つまたは複数の物質である、またはそれを備えることができる。例示的基質物質は、限定ではないが、金属、非金属、および半金属、またはそれらの酸化物(すなわち、金属酸化物、非金属酸化物、または半金属酸化物)(例えば、酸化鉄)、リポソーム、アップコンバージョン物質、半導体、およびそれらの組み合わせを含む。下記に説明される層内で使用される任意の物質が、基質の物質として使用されることができる。いくつかの実施形態では、層は、ナノ粒子の基質であることができる。いくつかの実施形態では、光音響および/または光熱変換増強は、基質または層内部において表面フォノン増強を誘発する薬剤/分子を関連付けることによって、達成されることができる。

10

【0077】

いくつかの実施形態では、基質は、限局性表面プラズモン共鳴(LSPR)を発生させることが可能である任意の金属または任意の他の物質である、またはそれを含有することができる。多くの実施形態では、金属は、SE(R)RS活性金属である。そのような金属は、(限局性)表面プラズモン共鳴を持続することが可能である任意の(金属性)物質であることができる。いくつかの実施形態では、SE(R)RS活性金属は、Au、Ag、Cu、Na、K、Cr、Al、またはLiであり、またはそれを備える。基質はまた、金属合金を含有することができる。いくつかの実施形態では、基質は、Au、Ag、またはそれらの組み合わせである、あるいはそれを含有する。ある実施形態では、基質は、検出可能光音響信号を提供することができる。

20

【0078】

基質は、任意の形状または設計であることができ、1つまたは複数の構造要素を含有してもよい。いくつかの実施形態では、そのナノスケールまたは少なくとも1つの構造要素は、球状である。いくつかの実施形態では、その基質または少なくとも1つの構造要素は、非球状である。いくつかの実施形態では、基質は、球面、ロッド、星形、シェル、楕円、三角形、立方体、ケージ、ピラミッド、およびそれらの組み合わせから成る群から選択される構造要素を有する。例えば、基質は、少なくとも1つのシェルで覆われた星形から成る、またはそれを備えることができる。別の実施例を与えるために、基質は、2つまたはそれより多い同心のシェルから成る、またはそれを備えることができる。いくつかの特定の実施形態では、基質は、衛星構造によって圍繞される中心構造から成る、またはそれを備えることができる。

30

【0079】

いくつかの実施形態では、基質は、少なくとも2つの構造要素を備え、これらは、プラズモンハイブリダイゼーション効果のために好適な距離の範囲内で相互に分離される。距離は、平均距離であることができる。ある実施形態では、2つの分離された構造要素の間における距離は、100nm、50nm、30nm、20nm、15nm、10nm、8nm、5nm、または3nm、あるいは1nm未満である。ある実施形態では、2つの分離された構造要素の間における距離は、約100nm~約50nm、約50nm~約30nm、約30nm~約1nm、または上記の任意の2つの値の範囲内である。ある実施形態では、個々の構造要素は、相互に分離される、または層によって充填される。

40

【0080】

いくつかの実施形態では、基質は、星形状である。本明細書に使用されるように、用語「star shaped(星形状)」は、複数の突起部が延在する本体部を指す。いくつかの実施形態では、星形状は、正星形状である。その用語が本明細書に使用されるように、「正星形状」は、複数の突起部が半径方向に延在する本体部を備える。いくつかの実施形態では、正星形状が、対称性の少なくとも1つのアクセスを有する。いくつかの実施

50

形態では、正星形状は、略対称である。いくつかの実施形態では、正星形状の突起部は、近似的に同一の長さを有する。いくつかの実施形態では、突起部は、近似的に同一の幅を有する。いくつかの実施形態では、突起部は、略同一構造を有する。いくつかの実施形態では、正星形状は、略球状である本体部を有する。いくつかの実施形態では、正星形状は、略長方形または正方形である本体部を有する。いくつかの実施形態では、突起部は、実質的に本体表面を覆う。いくつかの実施形態では、突起部は、例えば、強度限局性表面プラズモンが、生じることができるよう、高分極率のために本体表面上に構成される。粒子が半径方向に突出するスパイクを含有すると、協調電子振動は、非常に小領域において電荷の蓄積をもたらす狭領域（すなわち、先端部）に囲われる状態になることが想定される。したがって、ある数のスパイクが、いずれも含有しない幾何学形状にわたり、電磁気増強をもたらす。過度のスパイクまたは非対称の特徴を伴う基質は、一方では、電子間衝突の有意な増加から強減衰に直面するため、より小さい分極率を有し、大きい表面プラズモン共鳴を持続できず、電子の協調振動を弱く、かつ存続期間を短くさせる。

10

20

30

40

50

【0081】

いくつかの実施形態では、基質またはその各成分の最大寸法または少なくとも1つの寸法は、約5 μm 、約1 μm 、約800 nm、約500 nm、約400 nm、約300 nm、約200 nm、約100 nm、約90 nm、約80 nm、約70 nm、約60 nm、約50 nm、約40 nm、約30 nm、約20 nm、約15 nm、約10 nm、約5 nm、約2 nm、約1 nm、または約0.5 nm未満であってもよい。いくつかの実施形態では、基質またはその各成分の最大寸法または少なくとも1つの寸法は、5 μm 、1 μm 、800 nm、500 nm、400 nm、300 nm、200 nm、100 nm、90 nm、80 nm、70 nm、60 nm、50 nm、40 nm、30 nm、20 nm、15 nm、10 nm、5 nm、2 nm、1 nm、または0.5 nm超であってもよい。いくつかの実施形態では、基質またはその各成分の最大寸法または少なくとも1つの寸法は、約500 nm～約5 nmまたは約150 nm～約5 nmの範囲内であってもよい。いくつかの実施形態では、基質またはその各成分の最大寸法または少なくとも1つの寸法は、約100 nm～約90 nm、約90 nm～約80 nm、約80 nm～約70 nm、約70 nm～約60 nm、約60 nm～約50 nm、約50 nm～約40 nm、約40 nm～約30 nm、約30 nm～約20 nm、約20 nm～約10 nm、約10 nm～約5 nmの範囲内であってもよい。いくつかの実施形態では、基質またはその各成分の最大寸法または少なくとも1つの寸法は、上記の任意の2つの値の範囲内であってもよい。

【0082】

所望のサイズを伴う基質は、当技術分野で周知のいくつかの技術による金属コロイドとして成長されることができる。例えば、任意の数の還元剤を使用した溶液中の金属イオンの化学または光化学還元が、説明されている。同様に、基質の合成が、制約された体積、例えば、ベシクルの内側で実行されることができる。基質はまた、溶液中で放電を介して、作製されることができる。基質はまた、高強度パルスレーザを用いて、金属を照射することによって作製されることができる。

【0083】

(層)

本開示によって提供されるナノ粒子は、複数の層を含んでもよい。いくつかの実施形態では、1つまたは複数の内側層は、ナノ粒子の基質を構築することができる。

【0084】

いくつかの実施形態では、層は、実質的に、少なくとも1つの基質（または、それ自体が、実質的に、基質の表面または別の層のうちの少なくとも1つを覆う、別の層の）の表面を覆う。いくつかのそのような実施形態では、層は、実質的に、基質を被包する。

【0085】

いくつかの実施形態では、隣接層が、相互に直接物理的に接触する。いくつかの実施形態では、隣接層は、中間層空間が画定されるように、相互に分離され、いくつかの実施形態では、そのような中間層空間は、空であり、いくつかの実施形態では、そのような中間

層は、液体等を含有する。

【0086】

層は、任意のサイズおよび形状を有することができる。いくつかの実施形態では、層は、多孔質であることができる。いくつかの実施形態では、層は、薄いストライプまたはマットの形状である。いくつかの実施形態では、1つまたは複数の層は、実質的または部分的に、基質または別の層の表面を覆う。

【0087】

いくつかの実施形態では、層は、シェルとして配列される。いくつかの実施形態では、少なくとも2つのシェルは、部分的に、少なくとも1つの基質から延在される、少なくとも1つの基質から同心円状に延在される、または少なくとも1つの基質から非対称的に延在されることことができる。シェルは、等しい厚さを有することができるが、また、異なる厚さを有することもできる。

10

【0088】

複数の各層は、それぞれ、1つまたは複数の物質を含有することができる。層（例えば、シェル）は、限定ではないが、1つかつ同一の物質（例えば、限定ではないが、金属/半金属/非金属、酸化物、硫化物、炭化物、および窒素の群の化合物/物質から成る）である、またはそれを備えることができ、層は、少なくとも2つの異なる物質（例えば、金属/半金属/非金属、酸化物、硫化物、炭化物、窒素、ポリマー、およびそれらの組み合わせの群から）から成ることができ、層は、任意の組み合わせ（例えば、限定ではないが、金属/半金属/非金属、酸化物、硫化物、炭化物、窒素、（（生）分解性）ポリマー、（ポリ）ペプチド、核酸（DNA）、およびそれらの組み合わせの群の化合物/物質から成る）において、同一または異なる物質から成ることができ、それらのうちの少なくとも1つは、多孔質である。

20

【0089】

いくつかの実施形態では、層は、前駆体を反応させることによって合成され、結果として生じる層は、凝縮層である。本明細書に説明されるナノ粒子は、いくつかの実施形態では、少なくとも凝縮層と、少なくとも別の層とを備え、これらは、別の凝縮層または任意の他の層であることができる。

【0090】

本開示の種々の実施形態によると、層は、金属（例えば、金、銀、および同等物）、半金属または非金属、およびシリカ（ SiO_2 ）、チタニア（ TiO_2 ）、アルミナ（ Al_2O_3 ）、ジルコニア（ ZrO_2 ）、酸化ゲルマニウム（ GeO_2 ）、五酸化タンタル（ Ta_2O_5 ）、 NbO_2 等を含む金属/半金属/非金属酸化物、ならびにチタンおよびその組み合わせ（ Ti 、 TiB_2 、 TiC 、および TiN 等）等の金属/半金属/非金属ホウ化物、炭化物、硫化物、および窒素を含む非酸化物である、またはそれを備えることができる。

30

【0091】

加えて、または代替として、層の物質は、PEG、PLGA/PEG、およびポリマーキレート（例えば、ポリDOTA、 dendrimer主鎖、ポリDTPA、または dendrimer単独）を含むポリマー、（多層）カーボンナノチューブ、グラフェン、シリコン、ペプチド、核酸、ならびにそれらの組み合わせであることができる。

40

【0092】

いくつかの実施形態では、層は、誘電体である、またはそれを備える。例えば、シリカは、誘電体としての役割を果たすことができる。

【0093】

いくつかの実施形態では、ナノ粒子内の各層は、同一の物質である、またはそれを含有することができる。一特定の実施例を与えるために、ナノ粒子内の多層は全て、シリカ層である。

【0094】

いくつかの実施形態では、層は、シリカを含む。例えば、シリカ層は、限定ではないが

50

、アルキルアルコキシシラン、エチルポリシリケート、テトラエチルオルトシリケート（T E O S）、オルトケイ酸テトラメチル（T M O S）、部分的に加水分解されたT E O S、部分的に加水分解されたT M O S、またはそれらの組み合わせを含む、シリカ前駆体から合成されることができる。

【0095】

いくつかの実施形態では、本発明は、層の厚さの制御を可能にする技術を提供する。例えば、多くの実施形態では、凝縮層の厚さは、前駆体溶液中の溶媒組成および/または含有量の選択によって制御される。例えば、いくつかの実施形態では、水を備える溶媒組成が利用される場合、水分含有量は、層の厚さを制御することができる。例えば、いくつかの実施形態では、周知のS t o b e r法は、本開示に従って、1つまたは複数のシリカ層を調製する際における使用のために適合されることができる。典型的には、合成は、水およびアルコール中に1つまたは複数の前駆体の溶液を使用することを伴う。本明細書に使用されるような水分含有量は、水分量対前駆体溶液の合計量比を指す。

10

【0096】

いくつかの実施形態では、水分含有溶媒を利用する縮合反応が、異なる水分含有量を伴う異なる層の厚さを達成する。いくつかの実施形態では、合成のための水分含有量は、約1.0 v / v %、約2.0 v / v %、約3.0 v / v %、約4.0 v / v %、約4.5 v / v %、約5.0 v / v %、約5.5 v / v %、約6.0 v / v %、約6.5 v / v %、約7.0 v / v %、約7.5 v / v %、約8.0 v / v %、約8.5 v / v %、約9.0 v / v %、約9.5 v / v %、または約10.0 v / v %である。いくつかの実施形態では、合成のための水分含有量は、上記の任意の2つの値の範囲内にある。

20

【0097】

いくつかの実施形態では、層は、1つまたは複数のポリマーであり、またはそれを含み、特に、そのポリマーは、21 C . F . R . § 177 . 2600の下、米国食品医薬品局（F D A）によって、ヒトにおける使用のために認可されており、限定ではないが、ポリエステル（例えば、ポリ乳酸、ポリ（乳酸 - コ - グリコール酸）、ポリカプロラクトン、ポリバレロラクトン、ポリ（1,3 - d i o x a n - 2 - o n e））、ポリ無水物（例えば、ポリ（セバシン酸無水物））、ポリエーテル（例えば、ポリエチレングリコール）、ポリウレタン、ポリメタクリル酸、ポリアクリル酸塩、ポリシアノアクリレート、ならびにP E Gおよびポリ（エチレンオキシド）（P E O）のコポリマーが挙げられる。

30

【0098】

いくつかの実施形態では、層は、少なくとも分解可能な物質である、またはそれを含む。そのような分解可能な物質は、加水分解により分解可能、生分解可能、熱的に分解可能、酵素的に分解可能、および/または光分解により分解可能なポリ電解質であることができる。いくつかの実施形態では、分解が、本明細書に説明される粒子と関連付けられる1つまたは複数のドーパント実体（例えば、送達のための薬剤）の放出を可能にし得る。

【0099】

当技術分野で周知の分解可能なポリマーは、例えば、あるポリエステル、ポリ無水物、ポリオルトエステル、ポリホスファゼン、ポリリン酸エステル、あるポリヒドロキシ酸、ポリプロピレンフマレート、ポリカプロラクトン、ポリアミド、ポリ（アミノ酸）、ポリアセタール、ポリエーテル、生分解可能なポリシアノアクリレート、生分解可能なポリウレタン、および多糖が挙げられる。例えば、使用され得る特異的な生分解可能なポリマーは、限定ではないが、ポリリシン、ポリ（乳酸）（P L A）、ポリ（グリコール酸）（P G A）、ポリ（カプロラクトン）（P C L）、ポリ（ラクチド - コ - グリコリド）（P L G）、ポリ（ラクチド - コ - カプロラクトン）（P L C）、およびポリ（グリコリド - コ - カプロラクトン）（P G C）が挙げられる。別の例示的分解可能なポリマーは、ポリ（ - アミノエステル）であり、これは、本願に従って、使用のために好適であり得る。

40

【0100】

概して、本明細書に説明される粒子内部にある任意の層は、独立して、かつ任意の範囲内の厚さを有することができる。いくつかの実施形態では、一部または全ての層は、同一

50

の厚さを有する、または同一の範囲内にある。

【0101】

基質上の層は、種々の範囲において平均厚さを有することができる。いくつかの実施形態では、平均厚さは、約5 μ m、約1 μ m、約800nm、約500nm、約400nm、約300nm、約200nm、約100nm、約90nm、約80nm、約70nm、約60nm、約50nm、約40nm、約30nm、約20nm、約15nm、約10nm、約5nm、約1nm、約0.5nm、または約0.1nm未満である。いくつかの実施形態では、平均厚さは、約5 μ m、約1 μ m、約800nm、約500nm、約400nm、約300nm、約200nm、約100nm、約90nm、約80nm、約70nm、約60nm、約50nm、約40nm、約30nm、約20nm、約15nm、約10nm、約5nm、約1nm、約0.5nm、または約0.1nm超である。いくつかの実施形態では、平均厚さは、約0.1nm~約5 μ m、約0.5nm~約200nm、約5nm~約50nm、または約10nm~約30nmの範囲内にある。いくつかの実施形態では、平均厚さは、上記の任意の2つの値の範囲内にある。

10

【0102】

いくつかの実施形態では、層は、1つまたは複数の官能基を有する、またはそれを有するように修飾されることができる。そのような官能基（層の内部またはその表面上にある）は、任意の薬剤（例えば、検出可能な実体、標的実体、またはPEG）との会合のために使用されることができる。そのような会合された薬剤は、層内部で会合される（例えば、ドーブされる）場合、ドーパント実体であることができる。例えば、標的実体および/またはPEGは、分解可能なポリマーを備える1つまたは複数の層内部で会合されることができる。分解可能なポリマーが分解すると、ドーパント実体は、暴露されることができる。

20

【0103】

いくつかの実施形態では、最外層の表面は、外側層上に官能基を添加および/または修飾するために、試薬を用いて修飾されることができる（例えば、限定ではないが、メルカプトシラノール、アミノシラノール等の化合物は、それぞれ、スルフヒドリルまたはアミン基をシリカ、タンタル等に導入するために使用されることができ、またはカテコール-アミンは、陽イオンアミン官能性をチタニア等に導入するために使用されることができ、過酸化水素を用いて新たに導入されるスルフヒドリル基を酸化させ、アニオン性スルホン酸塩官能性を生成することがさらに、導入された基を化学的に改変することができる）。表面官能性を導入または修飾することによって表面電荷を変化させることは別に、異なる官能基の導入は、リンカ（例えば、限定ではないが、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、PLGA等の（開裂可能または（生）分解可能な）ポリマー）、標的/ホーミング剤（例えば、限定ではないが、小分子（例えば、葉酸および染料等）、（ポリ）ペプチド（例えば、RGD、上皮細胞成長因子、およびクロロトキシン等）、抗体、およびタンパク質等）、造影/撮像剤（例えば、蛍光染料、（キレート）ラジオアイソトープ（SPECT、PET）、MR活性剤、およびCT剤）、治療薬（例えば、小分子医薬品、治療（ポリ）ペプチド、治療抗体、および（キレート）ラジオアイソトープ等）、またはそれらの組み合わせの共役を可能にする。

30

40

【0104】

（ドーパント実体）

本開示の多くの実施形態によると、ドーパント実体は、ナノ粒子の1つまたは複数の層内部で会合されることができる。いくつかの実施形態では、ドーパント実体は、層に直接的または間接的に取着される。いくつかの実施形態では、ドーパント実体は、層内部で分散され、いくつかの実施形態では、ドーパント実体は、層内部で離散的に限局される。

【0105】

概して、ドーパント実体は、ナノ粒子の基質から任意の可能である距離の範囲内で、独立して被包されることができる。例示的距離は、5 μ m、1 μ m、800nm、500nm、400nm、300nm、200nm、100nm、90nm、80nm、70nm

50

、60 nm、50 nm、40 nm、30 nm、20 nm、15 nm、10 nm、5 nm、1 nm、0.5 nm、または0.1 nmが挙げられる。

【0106】

いくつかの実施形態では、ドーパント実体は、基質または隣接層の表面からの既定の距離の範囲内に位置付けられる。種々の実施形態におけるそのような距離は、約1 nm、約2 nm、約3 nm、約4 nm、約5 nm、約6 nm、約7 nm、約8 nm、約9 nm、約10 nm、約15 nm、約20 nm、約30 nm、約40 nm、約50 nm、約100 nm、約200 nm、約300 nm、約400 nm、または約500 nm未満であることができる。いくつかの実施形態では、ドーパント実体と基質の表面との間における距離は、2 nm～5 nm、5 nm～10 nm、または10 nm～15 nmの範囲である。いくつかの実施形態では、ドーパント実体は、基質の表面または隣接層に直接接触することができる。

10

【0107】

いくつかの実施形態では、表面プライマが、基質合成の後に、使用されることができる。例示的表面プライマは、限定ではないが、MPTMSおよびAPTMS等の官能性シリカ剤、またはポリマー（例えば、ポリエチレングリコール - (PEG) - チオール）が挙げられる。

【0108】

いくつかの実施形態では、ドーパント実体は、1つまたは複数のナノ粒子の成分のための十分な親和性を有し、キャッピング剤の変位を可能にする、および/またはナノ粒子の中に、またはその上にドーパント実体の高濃度および/または閉鎖表面限局性装填を可能にする。キャッピング剤は、基質と会合されることができる、またはそれと会合されて変位可能である、実体であることができる。任意の特定の理論によって拘束されることを所望するわけではないが、ここでは、いくつかの実施形態では、キャッピング剤が、基質合成において重要な役割を果たすことができることに留意されたい。いくつかの実施形態では、キャッピング剤は、基質のサイズおよび幾何学形状を制御する。いくつかの実施形態では、キャッピング剤は、合成基質上の吸着単分子層として合成の後に存在する。いくつかの実施形態では、キャッピング剤は、基質表面に著しく吸着される。いくつかの実施形態では、キャッピング剤は、安定化を提供する、および/または基質の凝集を妨害する。例示的キャッピング剤は、限定ではないが、クエン酸塩、クエン酸、アスコルビン酸、アスコルビン酸塩、パルミトイルアスコルビン酸塩、テトラキス（ヒドロキシメチル）塩化ホスホニウム、およびアミノ酸等の有機薬剤が挙げられる。いくつかのそのような事例では、一部または全てのキャッピング剤は、最終的に、表面プライマによって基質から除去される。キャッピング剤が表面プライマによって変位される従来の表面プライミング法と対照的に、本開示のいくつかの実施形態では、キャッピング剤自体が、基質被包化を可能にするために採用される。

20

30

【0109】

種々の実施形態では、1つまたは複数の層は、内部にドーパされた1つまたは複数の実体/薬剤（例えば、検出可能実体、標的実体、またはPEG）を有することができる。概して、任意の着目実体は、本発明に従って、ドーパント実体として利用されることができる。単一のドーパント実体（または層/基質）が、複数のモダリティ内で撮像の影響を受けやすい可能性がある。

40

【0110】

いくつかの実施形態では、ドーパント実体は、限定ではないが、SE(R)RS活性剤、蛍光色素（例えば、近赤外（金属増強蛍光剤および2-光子蛍光剤）、MRI剤、光音響活性染料、アップコンバージョン物質、ポジトロン放出型断層撮影（PET）トレーサ、単一光子放出型コンピュータ断層撮影（SPECT）トレーサ、コンピュータ断層撮影（CT）剤、X線剤、超音波（US）剤、およびそれらの組み合わせを含む、検出可能実体である。

【0111】

50

いくつかの実施形態では、層は、限定ではないが、S E R (R) S 活性染料、(近赤外) 蛍光染料、発光化合物、光音響活性染料、アップコンバージョン物質(例えば、レアアース金属および/または遷移金属の群の物質から成る)、(レーザ)ポンプ物質(例えば、限定ではないが、レアアース金属および/または遷移金属系化合物の群の物質から成る)、「低速光」誘発物質(例えば、プラセオジウム系化合物)、およびM R I 活性物質(例えば、限定ではないが、ガドリニウム、マンガン、および鉄(酸化物)等のレアアース金属および/または遷移金属から成る)等の化合物/物質でドーブされることができる。いくつかの実施形態では、少なくとも一方の層は、例えば、S E R R S 活性染料でドーブされ、少なくとも1つの他方の層は、例えば、近赤外蛍光染料でドーブされる。ある実施形態では、いくつかの層は、ドーパントを含有しないが2つのドーパント含有シェルとの間でスペーサおよび/またはセパレータとしての役割を果たす。層は、加えて、限定ではないが、(放射性標識)小分子、キレート、ペプチド、タンパク質、抗体、R N A、D N A、アプタマー系化合物/物質、およびそれらの組み合わせから成る治療薬でドーブされることができる。

10

20

30

40

50

【0112】

(S E (R) R S 活性剤)

いくつかの実施形態では、ドーパント実体は、染料、例えば、共鳴染料である、またはそれを備える。ドーパント実体は、ラマン分光法(例えばS E (R) R S 活性剤)に有用である薬剤である、またはそれを備えることができる。例示的ドーパント実体は、限定ではないが、その内容が参照することによって組み込まれる、米国特許第5,306,403号、第6,002,471号、および第6,174,677号等の当技術分野で説明される、それらの薬剤を含む。

【0113】

いくつかの特定の実施形態では、ドーパント実体は、S E (R) R S および/または光音響活性剤である。いくつかの特定の実施形態では、基質に近接して位置するS E (R) R S 活性剤の高濃度は、本明細書に説明される粒子によって達成される前例のないラマン感度貢献する。S E (R) R S 活性剤は、概して、金属表面に近接する信号強度増強から利点を得る。本開示に従って、当業者は、基質物質、基質構成、層物質等の因子を考慮し、S E (R) R S 活性剤を選び、化学的増強および/または電磁氣的増強を達成することが可能であろう。そのようなS E (R) R S 活性剤は、金属から分子に、または分子から金属に、電荷移動効果を有することができる。

【0114】

S E (R) R S 活性剤は、適切に照射されると、S E R S またはS E (R) R S スペクトルを発生させることが可能である、分子を指す。S E (R) R S 活性剤の非限定的実施例は、メチル、ニトロシル、スルホニル、およびアミノフタロシアニン等のフタロシアニン、ナフタロシアニン、カルコゲン系染料、アゾメチン、シアニン、スクアライン、ならびにメチル、ニトロ、サルファノ、およびアミノ誘導体等のキサンチンが挙げられる。それらのそれぞれは、任意の従来の様式において置換され、多数の有用な標識を生じさせる。S E (R) R S 活性剤の選択は、サンプル等内に存在する分子の共鳴周波数、他の分子の共鳴周波数等の因子によって影響される可能性があることに留意されたい。

【0115】

典型的には、S E (R) R S 信号を検出することは、レーザからの入射光を使用することを伴う。選ばれる正確な周波数は、S E (R) R S 活性剤および金属表面に依存するであろう。可視可能または近赤外スペクトルにおける周波数は、全体的に、銀および金等の貴金属表面のための表面増強効果をより良好に生じさせる傾向がある。しかしながら、他の周波数が、例えば、紫外線の範囲内で使用される場合がある状況も想定可能である。適切な周波数および電力を用いた適切な光源の選択、かつ必要に応じて、その同調は、特に、利用可能であるS E (R) R S 文献を参照すると、十分に、当業者の能力の範囲内であろう。

【0116】

ラマン増強は、概して、金属表面上に会合される（例えば、吸収される）SE(R)RS活性剤の濃度に比例する。本開示に従って、基質表面上に吸収される驚くほどに高濃度のSE(R)RS活性剤は、本明細書に開示される粒子の優れた感度に貢献し得る。

【0117】

（蛍光剤）

いくつかの実施形態では、ドーパント実体は、蛍光染料/剤（例えば、近赤外（NIR）蛍光染料）である、またはそれを備える。限定ではないが、例えば、ポリメチン、シアニン、（ナ）フタロシアニン、ポルフィリン、メロシアニン、（ペ）リレン（ビスイミド）、スクアライン、アントシアニン、フィコシアニン、ボジパイ、ロタキサン、ロードミン、およびある有機金属錯体を含む、蛍光染料/剤が、本発明に従って、使用されることができる。

10

【0118】

いくつかの実施形態では、蛍光染料/剤は、本明細書に説明される合成方法を用いた基質から既定の距離を有する。いくつかの実施形態では、ナノ粒子は、近赤外（NIR）蛍光染料および他の薬剤でドーブされる。

【0119】

（MRI剤）

いくつかの実施形態では、ドーパント実体は、MRI剤である、またはそれを備える。いくつかの実施形態では、層と会合付けられるMRI剤の量または数は、約1~10,000,000のMRI剤または約5000~500,000のMRI剤であることができる。その内容が、参照することによって組み込まれる、米国特許出願公報第20120179029号を参照されたい。

20

【0120】

MRI剤のいくつかの実施形態は、ガドリニウム（塩）、酸化鉄、常磁性体化学化学交換飽和移動（CEST）剤、¹⁹F活性物質、マンガン、メラニン、あるいはT1またはT2を短縮また伸長する物質、もしくはそれらの組み合わせであることができる。ある実施形態では、ガドリニウムMRI剤は、ポリマーキレート内部にあるDOTA-ガドリニウム、DTPA-ガドリニウム、およびガドリニウム、ならびに層上に負電荷によって固定化されたガドリニウム等の化合物であることができる。ある実施形態では、酸化鉄MRI剤は、デキストランまたは他の安定化層を伴う、または伴わない、小さな常磁性体酸化鉄（SPIO）または微小SPIO等の化合物であることができる。ある実施形態では、常磁性体CEST MRI剤は、ランタニド錯体等の化合物であることができる。

30

【0121】

いくつかの実施形態では、MRI剤は、マレイミド連鎖、NHSEステル、クリック化学、あるいは別の共有結合性または非共有結合性アプローチ、もしくはそれらの組み合わせ等の連鎖を介して層に連結されることができる。いくつかの実施形態では、MRI剤はまた、任意の外因性薬剤の添加がなくても、すなわち、層およびMRI剤のみで、装填されることができる。

【0122】

代替として、またはMRI剤に加えて、1つまたは複数の他の薬剤が、粒子と会合されることができる。PET（例えば、¹⁸F、⁶⁴Cu、¹¹C、¹³N、¹⁵O、および同等物）、SPECT（例えば、⁹⁹Tc、⁶⁷Ga、¹⁹²Ir、および同等物）、蛍光色素（例えば、Alexa647、Alexa488、および同等物）、放射性核種（例えば、放出放射性核種（例えば、At-211、Bi-212、Bi-213、Ra-223、およびAc-225）、放出放射性核種（例えば、Cu-67、Y-90、Ag-111、I-131、Pm-149、Sm-153、Ho-166、Lu-177、Re-186、およびRe-188））、および同等物を含む例示的診断薬剤が、粒子と会合され、適切な検出システムを使用して検出されることができる。ある実施形態では、放射性核種の使用は、Cerenkov放射線を介して、信号を誘発するために使用されることができる。

40

50

【0123】

検出可能実体に加えて、または代替として、本明細書に説明される粒子は、投与または送達を対象とする薬剤であるドーパント実体で調製されることができる。いくつかの実施形態では、そのような薬剤は、粒子の投与の後に、粒子と会合付けられたままであり、いくつかの実施形態では、そのような薬剤は、投与の後に、粒子から放出または別様に解離される。

【0124】

広範囲のドーパント実体のいずれかが、本発明に従って、使用されてもよい。例えば、ドーパント実体は、任意の治療薬（例えば、抗生剤、NSAID、血管新生抑制剤、および神経保護剤）、細胞毒性剤、診断剤（例えば、造影剤、放射性核種、ならびに蛍光、発光、および磁気部分）、標的剤、予防剤（例えば、ワクチン）、および/または栄養補助食品（例えば、ビタミン、ミネラル等）、あるいは化粧品のための医薬品賦形剤および物質を含む、生体組織に対する導入のために好適であり得る他の物質（例えば、塩）、もしくは同等物であってもよい、またはそれを備える。例示的ドーパント実体は、限定ではないが、治療薬および/または撮像剤を含んでもよい。

10

【0125】

（標的剤）

いくつかの実施形態では、本明細書に説明されるラマンナノ粒子は、1つまたは複数の標的剤を含み、疾患組織に対するナノ粒子の標的を促進および/または向上させる。標的剤は、例えば、抗体、単クローン抗体およびその断片、葉酸、マンノース、ガラクトース、ならびに他の単糖類オリゴ糖および二糖類オリゴ糖、もしくはRガドリニウムペプチド等の種々の特異的なリガンドが挙げられる。標的剤の付加的実施例は、限定ではないが、核酸（例えば、RNAおよびDNA）、ポリペプチド（例えば、受容体リガンド、信号ペプチド、アビジン、タンパク質A、および抗原結合タンパク質）、多糖、ビオチン、疎水基、親水基、医薬品、および受容体に結合する任意の有機分子が挙げられる。

20

【0126】

いくつかの実施形態では、標的剤は、抗原結合タンパク質（例えば、抗体またはその結合部）である。抗体は、種々の生物学的標的（例えば、病原体または腫瘍細胞）上に抗原または免疫原（例えば、腫瘍、組織、または病原体特異的抗原）の特異的標的を可能にするために、周知の方法を使用して、生成されることができる。そのような抗体は、限定ではないが、多クローン抗体、単クローン抗体またはその抗原結合断片、キメラ抗体等の修飾抗体、再成形抗体、ヒト化抗体またはそれらの断片（例えば、Fv、Fab'、Fab、F(ab')₂）、あるいは生合成抗体、例えば、単一の鎖抗体、単一の領域抗体（DAB）、Fv、または単一の鎖Fvs（scFv）が挙げられる。多クローンおよび単クローン抗体を作製かつ使用する方法は、例えば、Harlow et al., Using Antibodies: A Laboratory Manual: Portable Protocol I. Cold Spring Harbor Laboratory (1998年12月1日)において、当技術分野で周知である。修飾抗体および抗体断片（例えば、キメラ抗体、再成形抗体、ヒト化抗体またはそれらの断片、例えば、Fab'、Fab、F(ab')₂断片）、または生合成抗体（例えば、単一の鎖抗体、単一の領域抗体（DABs）、Fv、単一の鎖Fv（scFv）、および同等物）を作製するための方法は、当技術分野で周知であり、例えば、Zola, Monoclonal Antibodies: Preparation and Use of Monoclonal Antibodies and Engineered Antibody Derivatives, Springer Verlag (2000年12月15日; 1st edition)において見出されることができる。

30

40

【0127】

いくつかの実施形態では、標的剤は、核酸（例えば、RNAまたはDNA）である。いくつかの実施例では、核酸標的剤は、特定の核酸（例えば、染色体DNA、mRNA、またはリボソームRNA）に対する塩基対合によってハイブリダイズするように設計される

50

。他の状況では、核酸は、リガンドまたは生物学的標的に結合する。例えば、核酸は、逆転写酵素、HIVのRevまたはTatタンパク質(Tuerk et al., Gene 137:33-9(1993年))、ヒト神経成長因子(Binkley et al., Nuc. Acids Res. 23:3198-205(1995年))、または血管内皮成長因子(Jellinek et al., Biochem. 83:10450-10456(1994年))に結合することができる。核酸に結合するリガンドは、SELEX手技(例えば、米国特許第5,475,096号、第5,270,163号、および第5,475,096号、ならびに第WO97/38134号、第WO98/33941号、および第WO99/07724号参照)等の周知の方法によって識別されることができる。標的剤はまた、特定のシーケンスに結合するアプタマーであることができる。

10

【0128】

標的剤は、事前に選択される生物学的標的(例えば、病原体または腫瘍細胞)上の様々な既知のエピトープを認識することができる。いくつかの実施形態では、標的剤は、ナノ粒子を癌遺伝子によって発現された因子に標的化する。これらは、限定ではないが、Srcファミリーのメンバー等のチロシンキナーゼ(膜結合性かつ細胞質型)、Mos等のセリン/スレオニンキナーゼ、血小板由来成長因子(PDDG)、rasファミリーを含む小GTPアーゼ(Gタンパク質)、サイクリン依存性プロテインキナーゼ(cdk)、c-myc、N-myc、およびL-mycを含むmycファミリーメンバーのメンバー、ならびにbcl-2ファミリーメンバー等の成長因子および受容体を挙げることもできる。

20

【0129】

(他の薬剤)

本開示によると、粒子は、投与/射込添加の後に、送達のための1つまたは複数の薬剤を含むことができる。そのような薬剤は、小分子、高(すなわち、マクロ)分子、または任意のそれらの組み合わせであってもよい、あるいはそれを備える。加えて、または代替として、薬剤は、液体、溶液、ゲル、ヒドロゲル、固体粒子(例えば、マイクロ粒子およびナノ粒子)、またはそれらの組み合わせ等の種々の形態を含む組成物であることができる。

【0130】

代表的かつ非限定的実施形態では、薬剤は、アミノ酸、ワクチン、抗ウイルス剤、核酸(例えば、siRNA、RNAi、およびマイクロRNA薬剤)、遺伝子送達ベクトル、インターロイキン抑制剤、免疫刺激剤、神経向性因子、神経保護剤、抗癌剤、化学療法剤、多糖、抗凝血剤、抗生剤、鎮痛剤、麻酔剤、抗ヒスタミン剤、抗炎症剤、ビタミン、および/またはそれらの任意の組み合わせの中から選択されることができる。いくつかの実施形態では、薬剤は、好適なタンパク質、ペプチド、およびそれらの断片から選択されてもよく、これは、自然に生じる、合成される、または組み換え技術によって生成されることができる。

30

【0131】

いくつかの実施形態では、薬剤は、生物製剤である、またはそれを備える。生物製剤の実施例は、限定ではないが、単クローン抗体、単一の鎖抗体、アプタマー、酵素、成長因子、ホルモン、融合タンパク質、サイトカイン、治療の酵素、組み換え型体ワクチン、血液因子、および抗凝血剤が挙げられる。本開示に従って、使用のための好適な例示的生物製剤は、その内容が、参照することによって本明細書に組み込まれる、S. Aggarwal, Nature Biotechnology, 28:11, 2010において議論される。

40

【0132】

いくつかの実施形態では、本願によると、組成物および方法は、特に、1つまたは複数の治療薬を送達するために、有用である。

【0133】

いくつかの実施形態では、治療薬は、薬剤活性を伴う小分子および/または有機化合物

50

である。いくつかの実施形態では、治療薬は、臨床上使用される医薬品である。いくつかの実施形態では、治療薬は、抗癌剤、抗生剤、抗ウイルス剤、麻酔剤、抗凝血剤、酵素の抑制剤、ステロイド剤、抗炎症剤、抗腫瘍剤、抗原、ワクチン、抗体、充血除去剤、降圧剤、鎮静剤、パースコントロール剤、黄体ホルモン剤、抗コリン、鎮痛剤、抗鬱剤、抗精神病剤、抗アドレナリン作動剤、利尿剤、心血管作動剤、血管作用剤、抗緑内障薬、神経保護剤、血管新生抑制剤等である、またはそれを備える。

【0134】

例示的抗癌剤は、限定ではないが、サイトカイン、ケモカイン、成長因子、感光剤、毒素、抗癌抗生剤、化学療法化合物、放射性核種、血管新生抑制剤、シグナリングモジュレータ、代謝拮抗物質、抗癌ワクチン、抗癌オリゴペプチド、有糸分裂抑制剤タンパク質、抗有糸分裂オリゴペプチド、抗癌抗体、抗生剤、免疫療法剤、加温療法または温熱治療、バクテリア、放射線治療、およびそのような薬剤の組み合わせが挙げられる。いくつかの実施例では、抗癌剤は、シスプラチン、カルボプラチン、ゲムシタピン、イリノテカン、抗EGFR抗体、抗VEGF抗体、および任意のそれらの組み合わせである。

10

【0135】

本願に従って使用される治療薬は、炎症および/または感染症に対抗することに有用である薬剤である、またはそれを備えることができる。治療薬は、抗生剤であってもよい。例示的抗生剤は、限定ではないが、ラクタム系抗生剤、マクロライド、モノバクタム、リファマイシン、テトラサイクリン、クロラムフェニコール、クリンダマイシン、リンコマイシン、フシジン酸、ノボピオシン、ホスホマイシン、フシジン酸ナトリウム、カプレオマイシン、コリスチメテート、グラミシジン、ミノサイクリン、ドキシサイクリン、バシトラシン、エリスロマイシン、ナリジクス酸、バンコマイシン、およびトリメトプリムが挙げられる。例えば、ラクタム系抗生剤は、アンピシリン、アジオシリン、アズトレオナム、カルベニシリン、セフォペラゾン、セフトリアキソン、セファロリジン、セファロチン、クロキサシリン、モキサラクタム、ペニシリンG、ピペラシリン、チカルシリン、および任意のそれらの組み合わせであることができる。銅等の他の抗菌剤もまた、本発明に従って、使用されてもよい。例えば、抗ウイルス剤、抗原虫剤、駆虫剤等が、役立ち得る。加えて、または代替として、治療薬は、抗炎症剤であってもよい。

20

【0136】

治療薬は、薬学的に活性剤の混合物であってもよい。例えば、局部麻酔剤は、ステロイド等の抗炎症剤と組み合わせで送達されてもよい。局部麻酔剤はまた、エピネフリン等の血管作用剤とともに投与されもよい。但し、別の実施例を与えるために、抗生剤は、抗生剤（例えば、ペニシリンおよびクラバン酸）を不活性化するために、バクテリアによって一般的に生成される酵素の抑制剤と組み合わせられてもよい。

30

【0137】

いくつかの実施形態では、治療薬は、当技術分野で周知の治療遺伝子であってもよい。いくつかの実施形態では、治療薬は、非ウイルスベクターである。典型的な非ウイルス遺伝子送達ベクターは、DNA（例えば、バクテリア内で生成されるプラスミドDNA）またはRNAを備える。ある実施形態では、非ウイルスベクターは、本発明によると、送達担体の補助を伴って使用される。送達担体は、核酸を細胞の細胞質の中に放出する細胞膜と融合する脂質（例えば、リポソーム）の周囲をベースにしてもよい。加えて、または代替として、ペプチドまたはポリマーは、標的目標に到達しようとするにつれて、治療活性を凝縮かつ保護し得る核酸を用いて、錯体（例えば、粒子の形態内で）を形成するために使用されてもよい。

40

【0138】

（システムおよび器具）

本開示のシステムは、検出器と、ラマンスペクトルを細胞および/または組織から検出するために関連付けられた構成要素とを含む。いくつかの実施形態では、そのようなシステムは、励起源（例えば、光源）と、そのような励起源をサンプル（例えば、細胞および/または組織）に指向するための光学部と、ラマンスペクトルをそのようなサンプルから

50

を検出するための検出器とを含む。

【0139】

励起光を生成するための光源は、1つまたは複数のレーザを含んでもよく、励起光を標的組織上におよび/またはその中に指向するための光学部は、標的組織に対応する広視野にわたり、均等に、励起光を分散するように構成される。例えば、近赤外(NIR)は、例えば、785nmダイオード、300mW、および/または1064nmNd:YAGレーザで使用され得る。

【0140】

いくつかの実施形態では、ハイパースペクトル広視野撮像デバイスが、CCD検出器およびフィルタと併用される。例えば、全広視野の単色画像が、複数の波長(例えば、2~10の波長の制限されたセット)のそれぞれにおいて取得され、各波長は、ラマンレポートのスペクトルピーク特性に対応する。レーザは、同調可能なレーザ光源であってもよい。光学部は、同調可能なレーザ線フィルタ(LLF)および/または同調可能なノッチフィルタ(NF)(フィルタは、タンデム式厚型体積ブラッググレーティングである)を含んでもよい。複数の単色画像は、広視野内でラマンレポートの図式的な識別のための検出器によって分析されてもよい。R-MRナノ粒子レポート(腫瘍または他の異常組織を示す)の場所を表示する画像は、例えば、広視野の対応するビデオ画像上に重ねられ、外科医の能力が、そのような組織を可視化し、周囲の健康組織に対する制限された損傷を伴って、これを除去することを可能にし得る。

【0141】

本システムは、約5×5cm、10×10cm、20×20cmの図の広視野の走査/撮像を可能にし得る。いくつかの実施形態では、視野は、約25cm²、50cm²、75cm²、100cm²、150cm²、200cm²、300cm²、400cm²、500cm²、またはそれより大きい。R-MRナノ粒子の個々の画像は、画像のリアルタイムまたは略リアルタイムのシーケンスが視認され得るように、数秒以内、例えば、または1秒未満で取得されてもよい(例えば、10画像/秒またはそれを上回る、例えば、20またはそれを上回る画像/秒)。

【0142】

いくつかの実施形態では、本開示のシステムは、検出器と、ラマンスペクトルを細胞および/または組織から検出するために関連付けられた構成要素と、ラマンスペクトルが検出される細胞および/または組織を治療する(例えば、切断かつ/または切除する)ための実装とを含む。いくつかの実施形態では、そのようなシステムは、励起源(例えば、光源)と、そのような励起源をサンプル(例えば、細胞および/または組織)に指向するための光学部と、ラマンスペクトルをそのようなサンプルから検出するための検出器と、ラマンスペクトルが検出される細胞および/または組織を治療する(例えば、切断かつ/または切除する)ための実装とを含む。

【0143】

いくつかの実施形態では、本開示のシステムは、特定の用途にカスタム製造されることができるサイズおよび長さのハンドヘルド器具を含む。本システムは、切除器/アブレーション機構(例えば、機械的切除器(例えば、回転式ブレード、振動式メス、または打撃式メス))、電気焼灼器機構、冷凍アブレーション機構、および/または無線周波数アブレーション機構を含むことができる。本システムは、随意に、切除組織を切除部位から除去する収集バッグに接続される吸引用真空機構を含むことができる。ハンドヘルドデバイス内部にある電動の切除機構の隣接および/または近傍には、放射されたラマンスペクトルを測定するための励起レーザ経路および光学部が位置することができる。随意に、洗浄機構が、本デバイス内部に含まれ、光学部を清潔することに役立つことができる。ハンドヘルドデバイスは、ケーブル(例えば、光ファイバケーブル)および管(例えば、吸引チューブ)を用いて、構造、光学部、および電子機器(例えば、励起レーザ、ラマン分光分析光学部、CCDチップ、ならびに随意に切除器具、吸引モータ、および洗浄機構を駆動させるモータ)を格納する、手術部位に隣接して位置するボックスに接続されることがで

10

20

30

40

50

きる。

【0144】

例示的システムが、図26に概略的に例証される。図26に示されるように、本開示のシステム2600は、端末側終端部2612を有するハンドヘルド器具/筐体2601を含む。器具2601は、励起光を標的サンプル2630（例えば、細胞または組織）上に指向するための光学部を含んでもよい。この例示的システムでは、励起光源2602は、例えば、785nmの波長を有するラマンレーザである。励起光は、デバイス2601を通して、励起光源2602からケーブル2610に沿って伝送され、端末側終端部2612を通して標的組織2630に指向される。いくつかの実施形態では、励起光は、標的2630に到達する前に、1つまたは複数のフィルタ2611を通過する。フィルタは、ハンドヘルド器具2601内部に含有されてもよく、または含有されなくてもよい。代替実施形態では、励起光は、ハンドヘルド器具2601によって組織2630上に指向されないが、代わりに、器具2601とは別に、光学部を介して組織2630上に指向される。

10

【0145】

本システム2600はまた、標的2630から信号を検出するための検出器を含む。そのような信号は、ケーブル2620から信号分析器2603に進む。この例示的システムでは、信号分析器2603は、ラマン分析器である。適切な信号が検出されたことの決定に応じて、信号分析器2603は、正信号をアブレーションコントローラ2604に中継する。アブレーションコントローラ2604は、ケーブル2605を介して器具2601に動作可能に連結され、これは、器具2601の端末側終端部2612近傍にあるアブレーションデバイスで終端する。アブレーションコントローラ2604から正信号を受信することに応じて、アブレーションデバイスは、標的2630における、またはその近傍にある細胞および/または組織を切断する。いくつかの実施形態では、アブレーションコントローラ2604は、チューブ2606を介して器具2601の端末側終端部2612の近傍にある吸引用真空機構に動作可能に連結される機械的アブレーションコントローラを含む。

20

【0146】

代替実施形態では、システム2600は、切除機構のアクティブ化が、ラマン分析器2603によるラマン信号の検出に応じて、トリガされるように、ハンドヘルドデバイス2601の先端2612に位置するモータ駆動かつ制御切除機構（例えば、回転式ブレード）を含む。

30

【0147】

いくつかの実施形態では、本開示のシステムは、用途に応じて、カスタム製造されることができるサイズおよび長さのハンドヘルド器具を含む。本システムは、組織（例えば、CO₂、またはNd:YAGレーザ）を切断/破壊するために好適なレーザを含むことができる。本システムは、随意に、標的組織内部にある破壊組織（および、随意に、本明細書に説明されるナノ粒子）を除去する収集バッグに接続される吸引用真空機構を含むことができる。ハンドヘルドデバイス内部にあるアブレーションレーザ経路に隣接して、放射されたラマンスペクトルを測定するための励起レーザ経路および光学部が位置することができる。随意に、洗浄機構は、光学部を清潔することに役立つために、本デバイス内部に含まれることができる。ハンドヘルドデバイスは、ケーブル（例えば、光ファイバケーブル）およびチューブ（例えば、吸引チューブ）を用いて、構造、光学部、および電子機器（例えば、励起レーザ、アブレーションレーザ、ラマン分光分析光学部、CCDチップ、ならびに随意に、吸引モータおよび洗浄機構を駆動させるモータ）を格納する、手術部位に隣接して位置するボックスに接続されることができる。

40

【0148】

2つの例示的システムが、図27に概略的に例証される。図27に示されるように、本開示のシステム2700は、端末側終端部2714を有するハンドヘルド器具2701を含む。器具2701は、励起光を標的サンプル2715に指向するための筐体2702を含む。この例示的システムでは、励起光源2704は、例えば、785nmの波長を有す

50

る、ラマンレーザである。励起光は、器具 2701 を通して、励起光源 2704 からケーブル 2707 に沿って伝送され、端末側終端部 2714 を通して標的 2715 に指向される。いくつかの実施形態では、励起光は、標的 2715 に到達する前に、1 つまたは複数のフィルタ 2710 および 2712 を通過する。フィルタは、ハンドヘルド器具 2701 内部に含有され得る、または含有され得ない。代替実施形態では、励起光は、ハンドヘルド器具 2701 によって、組織 2715 上に指向されないが、代わりに、器具 2701 とは別に、光学部を介して組織 2715 上に指向される。

【0149】

システム 2700 はまた、信号を標的 2715 から検出するための検出器を含む。そのような信号は、ケーブル 2708 を通して信号分析器 2705 に進行する。この例示的システムでは、信号分析器 2705 は、ラマン分析器である。信号分析器 2705 は、アブレーションレーザ 2706 に動作可能に連結される。この例示的システムでは、アブレーションレーザ 2706 は、CO₂ レーザである。適切な信号が検出されたことの決定に応じて、信号分析器 2705 は、正信号をアブレーションレーザ 2706 に中継する。アブレーションレーザ 2706 は、ケーブル 2709 を介してデバイス 2701 に動作可能に連結され、これは、アブレーションレーザを、筐体 2703 を通して標的 2715 に指向する。いくつかの実施形態では、アブレーションレーザは、標的 2715 に到達する前に、フィルタ 2711 および 2713 を通過する。

10

【0150】

図 27 はまた、例示的システム 2750 を例証し、これは、デバイス 2751 の構成においてシステム 2700 と異なる。図 27 に示されるように、デバイス 2751 は、励起光を励起光源から指向し、ラマン信号をシステム 2700 のために説明されるような信号分析器に指向するための筐体 2752 を含む。デバイス 2751 はまた、システム 2700 のために説明されるようなアブレーションレーザを標的 2758 に指向するための筐体 2753 を含む。デバイス 2751 は、フィルタ 2754 および偏向板 2756 を含み、これは、標的 2758 に到達するために、励起光によって使用される同一の経路に沿って、または近傍にアブレーションレーザを指向する。

20

【0151】

上記に説明される器具 2601、2701、および 2750 は、ハンドヘルドの代わりに、例えば、消化管、気道、耳、尿路、女性生殖器系、腹腔または骨盤腔、関節内部（関節鏡検査）、胸部器官、あるいは羊膜の中に、患者に挿入のために設計された内視鏡器具であってもよい。

30

【0152】

いくつかの実施形態では、上記に説明されるシステム 2600 および 2700 は、加えて、ラマンナノ粒子および / または別様に切断または切除された組織を検出するための 1 つまたは複数の付加的モダリティを含む。例えば、本システムはさらに、MRI、NMR、PET、SPECT、CT、X線、超音波、光音響、および / または蛍光検出モダリティを含む。

【0153】

本明細書に説明される本開示のシステムは、システムが顕微手術手技において使用され得るように、小さなサイズの構成要素（例えば、微小機械構成要素）を有してもよい。

40

【0154】

本明細書に説明される本開示のシステムは、ロボット補助的またはロボット誘導的であってもよい。例えば、器具 2601、2701、および 2750 は、自動的または半自動的に、器具を位置付ける、および / または移動させるロボットシステムの部分であってもよい。周知のロボットの外科手術システムの他の構成要素が、本開示の本システムと併せて使用されてもよい。

【0155】

いくつかの実施形態では、本明細書に説明されるシステムはさらに、ラマンラスタ走査デバイスを含む。例えば、ラマンラスタ走査デバイスは、特定の寸法（例えば、標的組織

50

の表面積)を有する視野を走査する(例えば、系統的に走査する)ために使用されることができる。図28は、ラマン走査デバイスを使用するための例示的システムを例証し、これは、本明細書に説明される実施形態のいずれかにおいて使用されることができる。図28に示されるように、コントローラは、モータに動作可能に連結され、これは、ステージの位置(例えば、X-Yステージ、X-Y-Zステージ、またはXYZ/回転ステージ)を操作する。

【0156】

(励起源)

概して、標的細胞および/または組織からラマン光子散乱を生成するための励起光は、レーザを使用して提供される。ラマン散乱を生成することに有用である特定の波長は、励起される標的によって決定されることができる。いくつかの実施形態では、励起光は、近赤外範囲(例えば、約400nm~約1400nm)に対して可視可能である。例えば、いくつかの実施形態では、244nm、325nm、442nm、488nm、514nm、532nm、633nm、785nm、または830nmの励起光は、使用されることができる。

10

【0157】

励起光のための特定の波長の選択は、励起される特定の物質に基づくことができる。いくつかの実施形態では、ラマンナノ粒子、例えば、SERSナノ粒子は、ラマン散乱光子を生成するために励起される。特定のラマンナノ粒子の組成は、適切な波長を選択するために使用されることができる。いくつかの実施形態では、Kircher et al., Nature Med. 18: 829-834 (2012); Yigit et al., Am. J. Nucl. Med. Mol. Imaging 2: 232-241 (2012); Zhang et al., Small. 7: 3261-9 (2011); または、Zhang et al., Curr. Pharm. Biotechnol. 11: 654-661 (2010)において説明されるSERSナノ粒子が、使用され、785nmの励起光が、使用される。

20

【0158】

いくつかの実施形態では、破壊される組織の内因性の非増強または内因性の増強(SERS)ラマンスペクトルが、励起される。そのような実施形態では、励起光の特定の波長の選択は、疾患組織の特定の特性によって決定されることができる。

30

【0159】

(検出器)

照射されたサンプルからのラマン散乱光子は、1つまたは複数の検出器に収集および伝送されることができる。検出器は、例えば、時間ゲート増感CCDカメラ(例えば、ICCDカメラ)の電荷結合型デバイス(CCD)画像センサであってもよい、またはそれを含んでもよい。代替として、または付加的に、検出器は、アクティブ画素センサ(CMOS)、電子増倍CCD(EMCCD)、フレーム転送CCD、または同等物を含んでもよい。

【0160】

いくつかの実施形態では、ラマン画像を取得するために使用される電磁放射線は、組織の異なる査定領域から伝送される放射線(例えば、光)が、検出器によって分化されることができるように、「マッピング可能」または「アドレス可能」である方式において検出器に伝送される。検出器によって検出される光は、組織表面と検出器との間に介在される空気を通して、組織によって伝送、反射、放射、または散乱される光であることができる。代替として、光は、例えば、1つまたは複数の光ファイバを経由して、検出器に伝送されることができる。いくつかの実施形態では、1つまたは複数の付加的光学要素が、標的細胞および/または組織と検出器との間に介在されることができる。光学要素が、表面から検出器に伝送を促進するために使用される場合、他の光学要素も、そのようなファイバの終端部上または中間部内のいずれかに、ファイバを用いて光学部的に結合されることができる。好適な光学要素の実施例は、1つまたは複数のレンズ、ビームスプリッタ、

40

50

回折格子、偏光フィルタ、バンドパスフィルタ、あるいは検出器によって査定される光を伝送または修正するために選択される他の光学要素を含む。1つまたは複数の適切な光学要素が、検出器と結合されてもよい。

【0161】

例えば、好適なフィルタは、カットオフフィルタ、ファブリペロー角度同調フィルタ、音響光学の同調可能フィルタ、液晶同調可能フィルタ、リヨフィルタ、エバンス分割要素液晶同調可能フィルタ、Solc液晶同調可能フィルタ、または液晶ファブリペロー同調可能フィルタであることができる。好適な干渉計は、偏光独立型撮像干渉計、マイケルソン干渉計、サニャク干渉計、トワイマングリーン干渉計、マッハツエンダ干渉計、および同調可能なファブリペロー干渉計を含む。

10

【0162】

(細胞/組織)

本明細書に説明される方法、システム、およびデバイスは、様々な細胞および/または組織、例えば、疾患細胞および/または組織を識別および/または顕著に可視化するために、使用されることができる。いくつかの実施形態では、本明細書に説明される方法は、過剰増殖性、過形成、変質形成、異形成、および新生物発生前組織を識別する。

【0163】

「過剰増殖性組織」とは、新生物細胞成長または増殖が、悪性または良性かどうかにかかわらず、あらゆる形質転換細胞および組織と、あらゆる癌細胞および組織とを含むことを意味する。過剰増殖性組織は、限定ではないが、前癌病変、異常細胞成長、良性腫瘍、悪性腫瘍、および癌が挙げられる。付加的非限定的実施例の過剰増殖性組織は、脳、前立腺、結腸、腹腔、骨、胸、消化系、肝臓、膵臓、腹膜、内分泌腺(副腎、副甲状腺、下垂体、睾丸、卵巣、胸腺、および甲状腺)、目、頭、および首、神経(中枢および末梢)、リンパ系、骨盤、皮膚、軟組織、脾臓、胸郭、または尿生殖路内に位置する、良性または悪性である、新生物を含む。

20

【0164】

本明細書に使用されるように、用語「tumor(腫瘍)」または「tumor tissue(腫瘍組織)」は、過度の細胞分裂から結果として生じる組織の異常塊を指す。腫瘍または腫瘍組織は、「腫瘍細胞」を備え、これは、細胞異常成長特性および有用ではない生体機能を伴う新生物である。腫瘍、腫瘍組織、および腫瘍細胞は、良性または悪性であってもよい。腫瘍または腫瘍組織はまた、腫瘍または腫瘍組織を供給するために血管を形成する血管細胞等の「腫瘍関連の非腫瘍細胞」を備えることができる。非腫瘍細胞は、腫瘍細胞によって複製かつ発達するように誘発され、例えば、腫瘍または腫瘍組織内部にある、またはそれを囲繞する血管形成を受けるように誘発されることができる。

30

【0165】

本明細書に使用されるように、用語「malignancy(悪性)」は、非良性腫瘍または癌を指す。本明細書に使用されるように、用語「cancer(癌)」は、脱調節または非制御の細胞成長を特徴とする悪性を含む、過剰増殖性疾患の種類を意味する。癌の実施例は、限定ではないが、上皮性悪性腫瘍、リンパ腫、芽細胞腫、肉腫、および白血病またはリンパ性悪性疾患が挙げられる。そのような癌のより特定の実施例は、下記に着目され、扁平上皮細胞癌(例えば、上皮細胞癌)、肺癌(小細胞肺癌、非小細胞肺癌、肺の腺癌、および肺の扁平上皮癌を含む)、腹膜の癌、肝細胞癌、消化管癌を含む胃癌(stomach cancerまたはgastric cancer)、膵臓癌、グリア芽腫、子宮頸癌、卵巣癌、肝臓癌、膀胱癌、肝癌、乳癌、結腸癌、直腸癌、結腸直腸癌、子宮内膜癌、子宮癌、唾液腺癌、腎臓または腎癌、前立腺癌、外陰癌、甲状腺癌、肝細胞癌、肛門癌、陰茎癌、ならびに頭部および頸部癌が挙げられる。用語「cancer(癌)」は、原発性悪性細胞または腫瘍(例えば、その細胞が、最初の悪性または腫瘍の部位以外の対象の体内の部位に遊走されてないもの)と、2次悪性細胞または腫瘍(例えば、最初の腫瘍の部位と異なる2次部位への悪性細胞または腫瘍細胞の転移および遊走に起因するもの)とを含む。

40

50

【0166】

腫瘍および/または悪性組織に加えて、本明細書に説明される装置および方法はまた、前癌状態組織を識別するために、使用されることができる。本明細書に説明される装置および方法はさらに、過形成組織を識別するために、使用されることができる。過形成は、制御された細胞増殖の形態であり、組織または器官内における細胞数の増加を伴い、構造または機能の有意な改変を伴わない。過形成性疾患は、限定ではないが、血管小胞性縦隔リンパ節過形成、好酸球増多を伴う血管リンパ系過形成、異形メラノサイト過形成、基底細胞過形成、良性巨リンパ節過形成、セメント過形成、先天性副腎過形成、先天性脂腺性過形成、嚢胞性過形成、胸部の嚢胞性過形成、義歯性線維症、管系過形成、子宮内膜増殖症、線維筋性過形成、局所性上皮過形成、歯肉増殖症、炎症繊維性過形成、炎症性乳頭状過形成、血管内乳頭状内皮過形成、前立腺の結節性過形成、結節再生性過形成、疑似上皮腫性過形成、老人性脂腺増殖症、および疣贅状過形成が挙げられる。

10

【0167】

本明細書に説明される装置および方法はまた、化生組織を識別するために、使用されることができる。化生が、ある種類の成人または完全に脱分化された細胞が、成人細胞の別の種類と置換する、制御された細胞成長の形態である。化生性疾患は、限定ではないが、原因不明の骨髄化生、アポクリン化生、異型化生、自己実質化生、結合組織化生、上皮化生、腸化生、化生性貧血、化生性骨化、化生性ポリープ、骨髄化生、1次骨髄化生、2次骨髄化生、扁平上皮化生、羊膜の扁平上皮化生、および症候性骨髄化生が挙げられる。

20

【0168】

本明細書に説明される装置および方法はまた、異形成組織を識別するために、使用されることができる。異形成は、癌の前兆である可能性があり、主に、上皮内において見出される。異形成は、非新生物細胞成長の異常形態であり、個々の細胞の均一性および細胞の構造上の配向において損失を伴う。異形成細胞は、異常に大きく、濃く染色された中核を有し、多態性を呈することができる。異形成は、例えば、慢性的刺激または炎症の面積内で生じる可能性がある。異形成障害は、限定ではないが、無汗性外胚葉性異形成、前後異形成、窒息胸郭異形成、心房指異形成、気管支肺異形成、脳異形成、子宮頸部異形成、軟骨外胚葉異形成、鎖骨頭蓋異形成、先天的な外胚葉異形成、頭蓋骨幹異形成、頭蓋手根足根骨異形成、頭蓋骨幹端異形成、象牙質異形成、骨幹異形成、外胚葉異形成、エナメル質異形成、脳-眼球異形成、骨端半肢性異形成、多発性骨端異形成、骨端性点状異形成、上皮異形成、顔面指趾生殖器異形成、顎の家族性線維性顎異形成、家族性白色癩性異形成、線維筋性異形成、骨の線維性異形成、開花性骨性異形成、遺伝性腎網膜異形成、発汗性外胚葉異形成、発汗低下性外胚葉異形成、性減少性胸腺異形成、乳房異形成、下顎顔面異形成、骨幹端異形成、モンディーニ異形成、単骨性線維性骨異形成、粘膜上皮異形成、複数の骨端異形成、眼耳脊椎の異形成、眼歯指異形成、眼脊椎異形成、歯性異形成、眼下顎四肢異形成、歯根先端周囲の異形成、多骨性異形成、偽軟骨発育不全脊椎骨端異形成、網膜異形成、隔膜-視覚異形成、脊椎骨端異形成、および心室橈骨異形成が挙げられる。

30

【0169】

本明細書に説明される装置および方法によって識別されることができる、付加的な新生物発生前組織は、限定ではないが、良性異常増殖性障害（例えば、良性腫瘍、繊維嚢胞性条件、組織肥大、腸ポリープ、結腸ポリープ、および食道異形成）、白板症、角質繊維、ポーエン病、ファーマーズスキン、日光口唇炎、および日光性角化症が挙げられる。

40

【0170】

本明細書に説明される装置、方法、およびシステムはまた、感染細胞および/または組織を識別するために、使用されることができる。いくつかの実施形態では、本明細書に説明される装置および方法が、ウイルス、バクテリア、菌、原虫、および/または寄生蠕虫に感染された組織を識別する。

【0171】

いくつかの実施形態では、感染組織は、免疫不全ウイルス（例えば、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、例えば、HIV-1およびHIV-2）、肝炎ウイルス（例えば、肝炎

50

Bウイルス(HBV)、肝炎Cウイルス(HCV)、肝炎Aウイルス、ならびに非Aおよび非B肝炎ウイルス)、ヘルペスウイルス(例えば、単純ヘルペスウイルスI型(HSV-1)、HSV-2、水痘帯状疱疹ウイルス、エプスタインバーウイルス、ヒトサイトメガロウイルス、ヒトヘルペスウイルス6(HHV-6)、HHV-7、およびHHV-8)、ポックスウイルス(例えば、天然痘、牛痘、サル痘、および伝染性軟属腫ウイルス)、インフルエンザウイルス、ヒト乳頭腫ウイルス、アデノウイルス、ライノウイルス、コロナウイルス、呼吸器合胞体ウイルス、狂犬病ウイルス、コクサッキーウイルス、ヒトT-細胞白血病ウイルス(I、II、およびIII型)、パラインフルエンザウイルス、パラミクソウイルス、ポリオウイルス、ロタウイルス、ライノウイルス、風疹ウイルス、麻疹ウイルス、ムンプスウイルス、アデノウイルス、黄熱病ウイルス、ノーウォークウイルス、ウエストナイルウイルス、デングウイルス、重症急性呼吸器症候群(SARS-CoV)、ブニヤ、エボラウイルス、マールブルグウイルス、東部ウマ脳炎ウイルス、ベネズエラウマ脳炎ウイルス、日本脳炎ウイルス、セントルイス脳炎ウイルス、フニンウイルス、ラッサ熱ウイルス、およびリンパ球性脈絡髄膜炎ウイルスの1つまたは複数のものに感染される。

10

20

30

40

50

【0172】

いくつかの実施形態では、感染組織は、クラミジア属(例えば、クラミジア・ニューモニエ、クラミジア・シッタシ、およびクラミジア・トラコマティス)、レジオネラ菌属(例えば、レジオネラ菌ニューモフィラ)、リステリア菌属(例えば、リステリア菌モノサイトジェネス)、リケッチア属(例えば、R.オーストラリス、R.ケッチ、R.アカリ、R.コノリイ、R.シビリカ、R.ジャポニカ、R.アフリケ、R.タイフィイ、およびR.プロワゼキ)、アシネトバクター属(例えば、アシネトバクター・バウマニ)、ボルデテラ属(例えば、百日咳菌)、パシラス属(例えば、炭疽菌およびセレウス菌)、バクテロイデス属(例えば、バクテロイデス・フラギリス)、バルトネラ属(例えば、バルトネラ・ヘンセラエ)、ボレリア属(例えば、ボレリア・ブルグドルフェリ)、ブルセラ菌属(例えば、ウシ流産菌、イヌ流産菌、マルタ熱菌、およびブタ流産菌)、カンピロバクター菌属(例えば、カンピロバクター菌ジェジュニ)、クロストリジウム属(例えば、ボツリヌス菌、クロストリジウム・ディフィシレ、ウェルシュ菌、および破傷風菌)、コリネバクテリウム属(例えば、コリネバクテリウムジフテリアおよびコリネバクテリウムアミコラツム)、エンテロコッカス属(例えば、エンテロコッカス・フェカリスおよびエンテロコッカス・フェシウム)、エシェリキア属(例えば、大腸菌)、フランシセラ属(例えば、野兎病菌)、ヘモフィルス属(例えば、ヘモフィルス・インフルエンザ)、ヘリコバクター属(例えば、ヘリコバクター・ピロリ)、クレブシエラ属(例えば、クレブシエラニューモニエ)、レプトスピラ属(例えば、レプトスピラ・インターロガンズ)、マイコバクテリウム属(例えば、ハンセン菌およびヒト型結核菌)、マイコプラズマ属(例えば、マイコプラズマ・ニューモニエ)、ナイセリア属(例えば、淋菌および髄膜炎菌)、シュドモナス菌属(例えば、緑膿菌)、サルモネラ属(例えば、チフス菌、ネズミチフス菌、およびサルモネラ・エンテリカ)、赤痢菌属(例えば、志賀菌およびソンネ赤痢菌)、ブドウ球菌属(例えば、黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌、および腐生ブドウ球菌)、連鎖球菌属(例えば、ストレプトコッカス・アガラクティエ、ストレプトコッカスニューモニエ、およびストレプトコッカス・ピオゲネス)、トレポネーマ属(例えば、梅毒トレポネーマ)、ピブリオ属(例えば、コレラ菌およびピブリオ・ブルニフィクス)、およびエルシニア属(例えば、ペスト菌)の属および種の1つまたは複数のバクテリアに感染される。

【0173】

いくつかの実施形態では、感染組織は、1つまたは複数の原虫、例えば、クリプトスポリジウムパルバム、エントアメーバ(例えば、エントアメーバヒストリティカ)、ジアルジア(例えば、ジアルジアランブリア)、リーシュマニア(例えば、リーシュマニアドノバン)、プラスモジウム種(例えば、熱帯性マラリア原虫、三日熱マラリア原虫、卵形マラリア原虫、四日熱マラリア原虫)、トキソプラズマ(例えば、トキソプラズマ原虫)、

トリコモナス（例えば、膾トリコモナス）、およびトリパノソーマ（例えば、トリパノソーマブルーセイ、クルーズトリパノソーマ）の1つまたは複数のものに感染される。

【0174】

いくつかの実施形態では、感染組織は、アスペルギルス、カンジダ（例えば、カンジダアルビカンス）、コクシジオイデス（例えば、コクシジオイデスイミティス）、クリプトコックス（例えば、クリプトコックスネオフォルマンズ）、ヒストプラズマ（例えば、ヒストプラズマカプスラーツム）、およびニューモシスティス（例えば、ニューモシスティスカリニ）等の1つまたは複数の菌類病原体に感染される。

【0175】

いくつかの実施形態では、感染組織は、回虫、鉤虫属、肝ジストマ、メジナ虫、ヒト蟯虫、糸状虫、回旋糸状虫、ロアロア、住血吸虫属、ストロンギロイデス、鞭虫属、および旋毛虫等の1つまたは複数の寄生蠕虫に感染される。

10

【0176】

（コンピュータ/ソフトウェア）

実施形態は、1つまたは複数の器具/デバイスの動作を制御し、および/または本システムによって取得されたデータを処理する、ソフトウェアを実行するコンピュータを含んでもよい。ソフトウェアは、例えば、磁気ディスク、磁気テープ、CD-ROM、および半導体メモリ等の機械可読媒体に記録される1つまたは複数のモジュールを含んでもよい。機械可読媒体は、コンピュータ内部に常駐してもよく、または通信回線（例えば、インターネット回線を介してアクセスする）によってコンピュータに接続されることができる。しかしながら、代替実施形態では、ソフトウェアのためのハードワイヤード論理の形態においてコンピュータ命令を代用することができ、またはソフトウェアのためのファームウェア（すなわち、PROM、EPROM、EEPROM、または同等物等のデバイスに記録されるコンピュータ命令）を代用することができる。本明細書に使用されるような用語「machine-readable instructions（機械可読命令）」は、ソフトウェア、ハードワイヤード論理、ファームウェア、オブジェクトコード、および同等物を包含することが意図される。

20

【0177】

コンピュータは、例えば、汎用コンピュータであることができる。コンピュータは、例えば、組込型コンピュータ、ラップトップまたはデスクトップ型コンピュータ等の個人用コンピュータ、あるいは別の種類のコンピュータであることができ、これは、ソフトウェアを実行し、好適な制御コマンドを発行し、および/またはリアルタイムにおける情報を記録することが可能である。コンピュータは、システム/デバイス（例えば、手術の間、視野を外科医に表示する）、オペレータが情報およびコマンドを入力することを可能にするためのマウス等のキーボードおよび/または他のI/Oデバイス、ならびに/あるいはプリントアウトを提供するためのプリンタのオペレータに情報を報告するためのディスプレイを含んでもよい。ある実施形態では、キーボードにおいて入力されるいくつかのコマンドは、ユーザが、あるデータ処理タスクを実施することを可能にする。

30

【0178】

（補助撮像システム）

外科または非外科手技において利用される、本明細書に説明されるラマンベースのシステム、方法、およびデバイスは、手技の前、間、または後、実装される他の撮像システムと組み合わせて使用されてもよい。例えば、ラマンベースのシステム、方法、およびデバイスは、ビデオ、顕微鏡、X線、コンピュータ断層撮影（CT）、磁気共鳴撮像（MRI）、超音波（US）、サーモグラフィ、蛍光撮像、拡散光断層撮影（DOT）、ポジトロン放出型断層撮影（PET）、PET/CT、単一の光子放射コンピュータ断層撮影（SPECT）、および/またはSPECT/CTシステムと組み合わせて使用されてもよい。

40

【0179】

いくつかの実施形態では、標的組織（例えば、疾患組織）は、補助撮像システムを使用

50

して撮像され、画像は、本明細書に説明されるラマンアブレーションシステムを標的組織に誘導するために使用されることができ。いくつかの実施形態では、補助撮像システムは、画像を検出されたラマン信号に共位置合わせするためのハードウェアおよび/またはソフトウェアを含む。例えば、ビデオカメラは、アブレーションまたは切除デバイスが、(そのような場所においてラマンレポータの存在にかかわらず)動作不能である場所を識別する役割を果たす画像を提供するように、本明細書に説明されるラマンシステムと併せて使用されることができ。さらに、MRI、NMR、PET、SPECT、CT、X線、超音波、光音響検出、および/または蛍光検出等の他の検出モダリティが、切除/切断される組織を識別するために、本明細書に説明されるラマンシステムと併せて使用されることができ。

【0180】

(均等物)

本発明は、それらの詳細な説明と併せて説明されているが、前述の説明は、例証であって、本発明の範囲に限定されないことが意図され、これは、添付の請求項の範囲によって定義されることを理解されたい。他の側面、利点、および修正も、以下の請求項の範囲内である。

【図4】

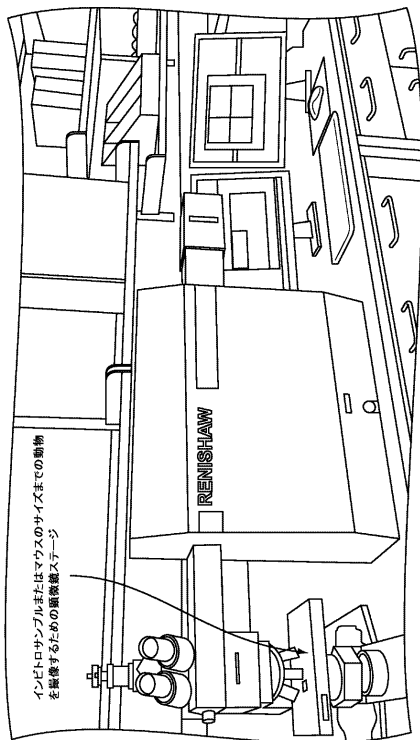


FIG. 4

【図19】

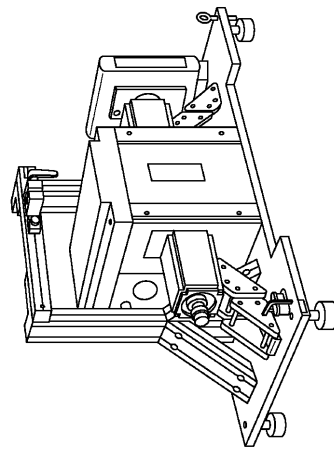


FIG. 19

【図 20】

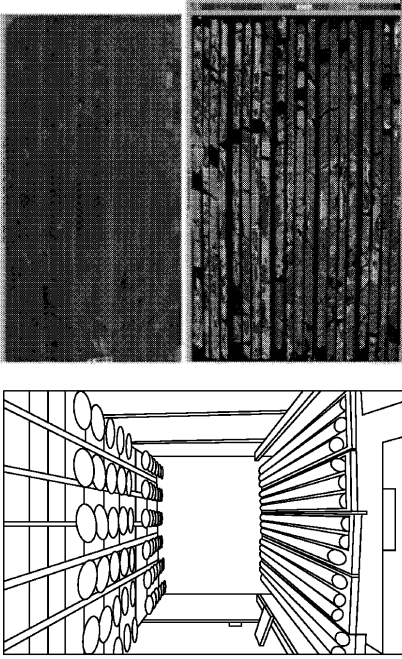


FIG. 20

【図 23】

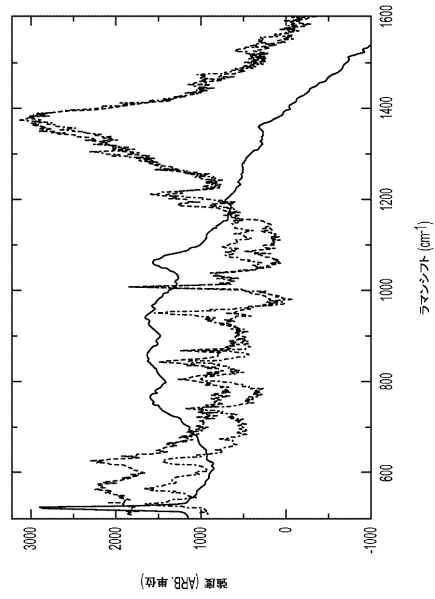


FIG. 23

【図 24 A】

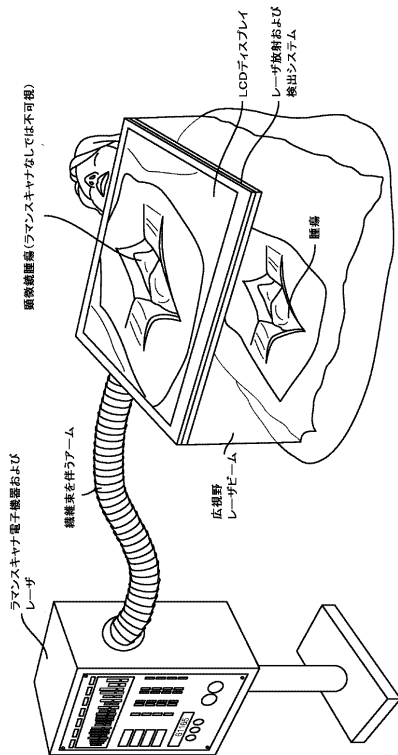


FIG. 24A

【図 24 B】

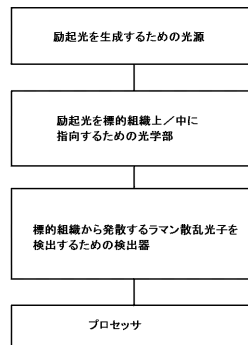


FIG. 24B

【 図 2 5 】

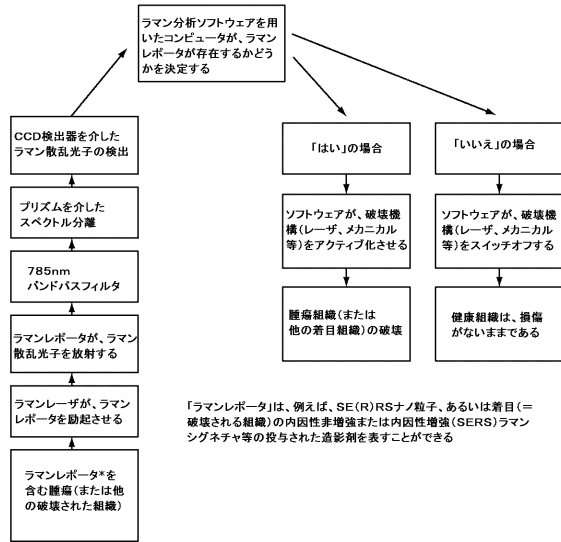


FIG. 25

【 図 2 6 】

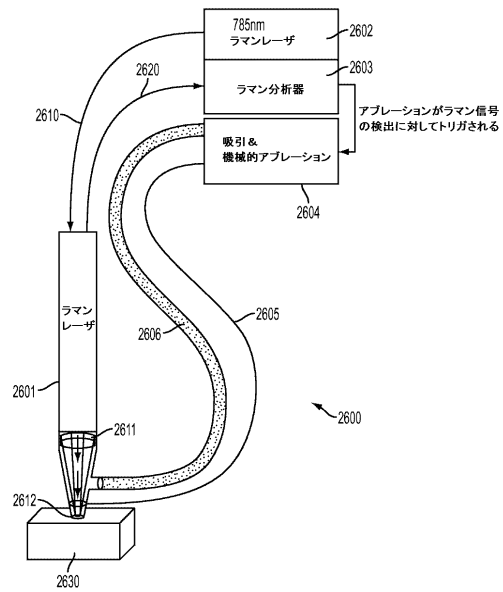


FIG. 26

【 図 2 7 】

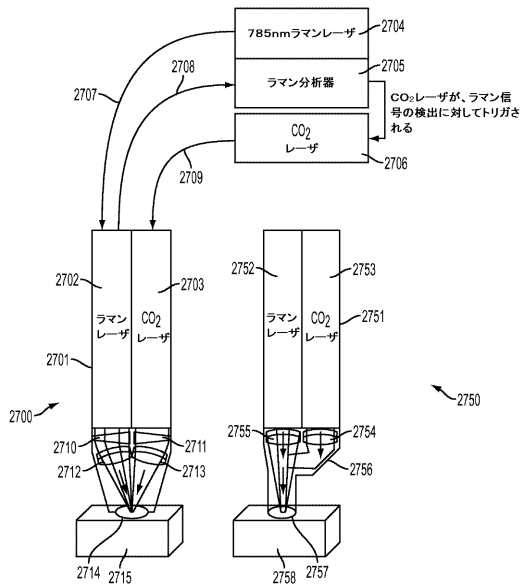


FIG. 27

【 図 2 8 】

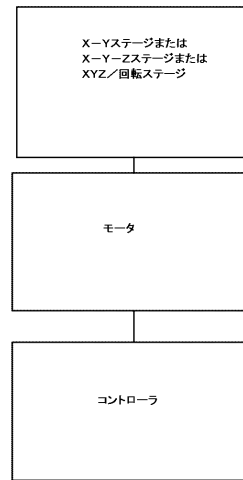


FIG. 28

【 図 2 】

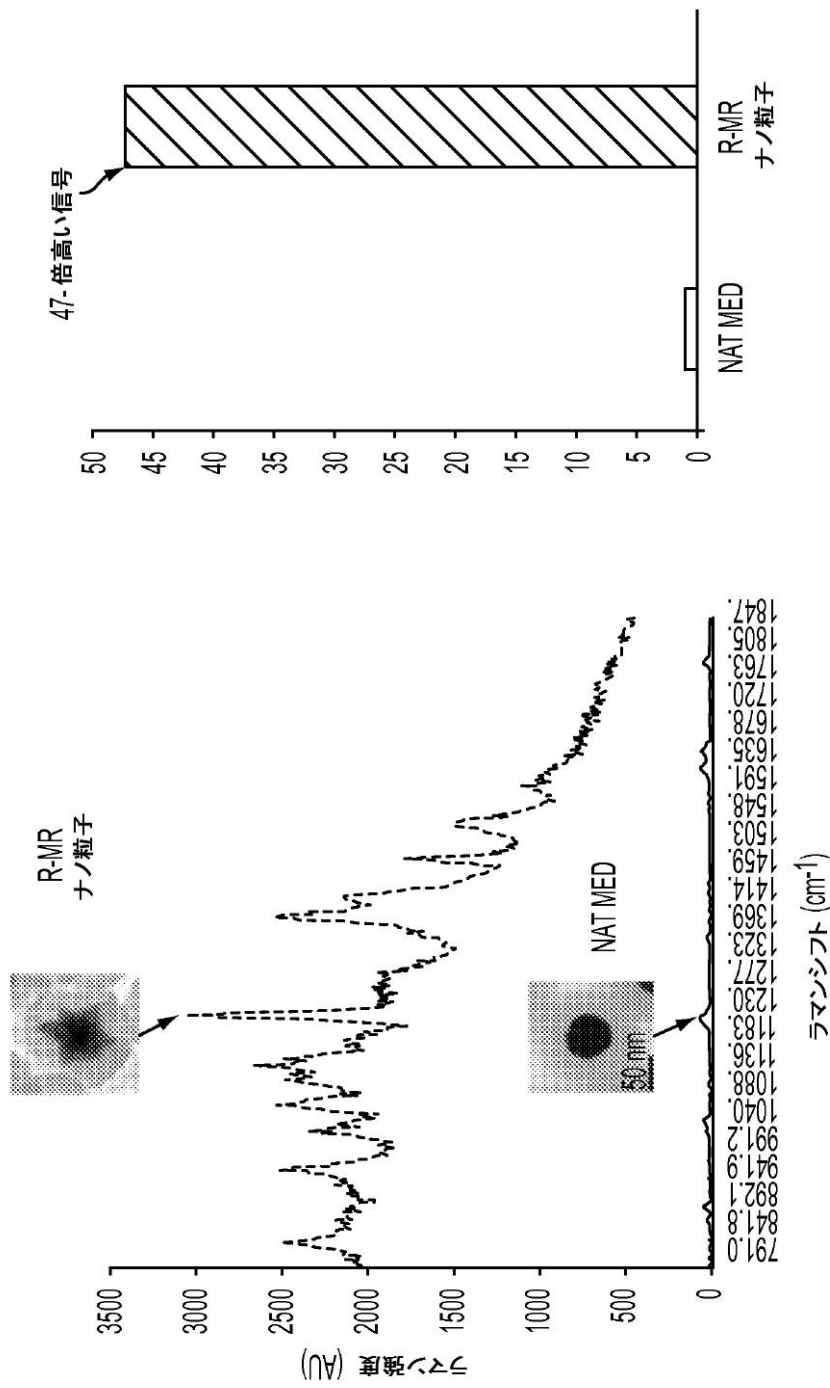


FIG. 2

【 図 3 】

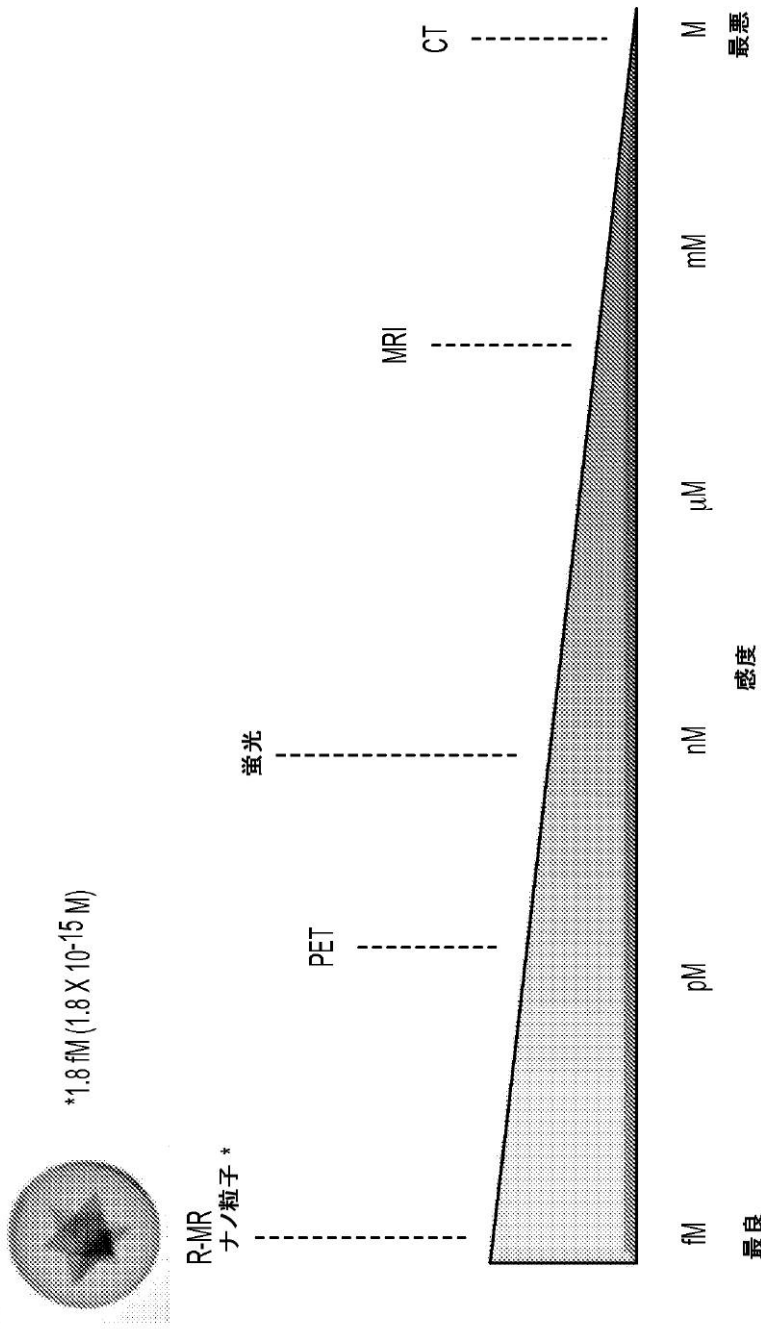


FIG. 3

【 図 5 】

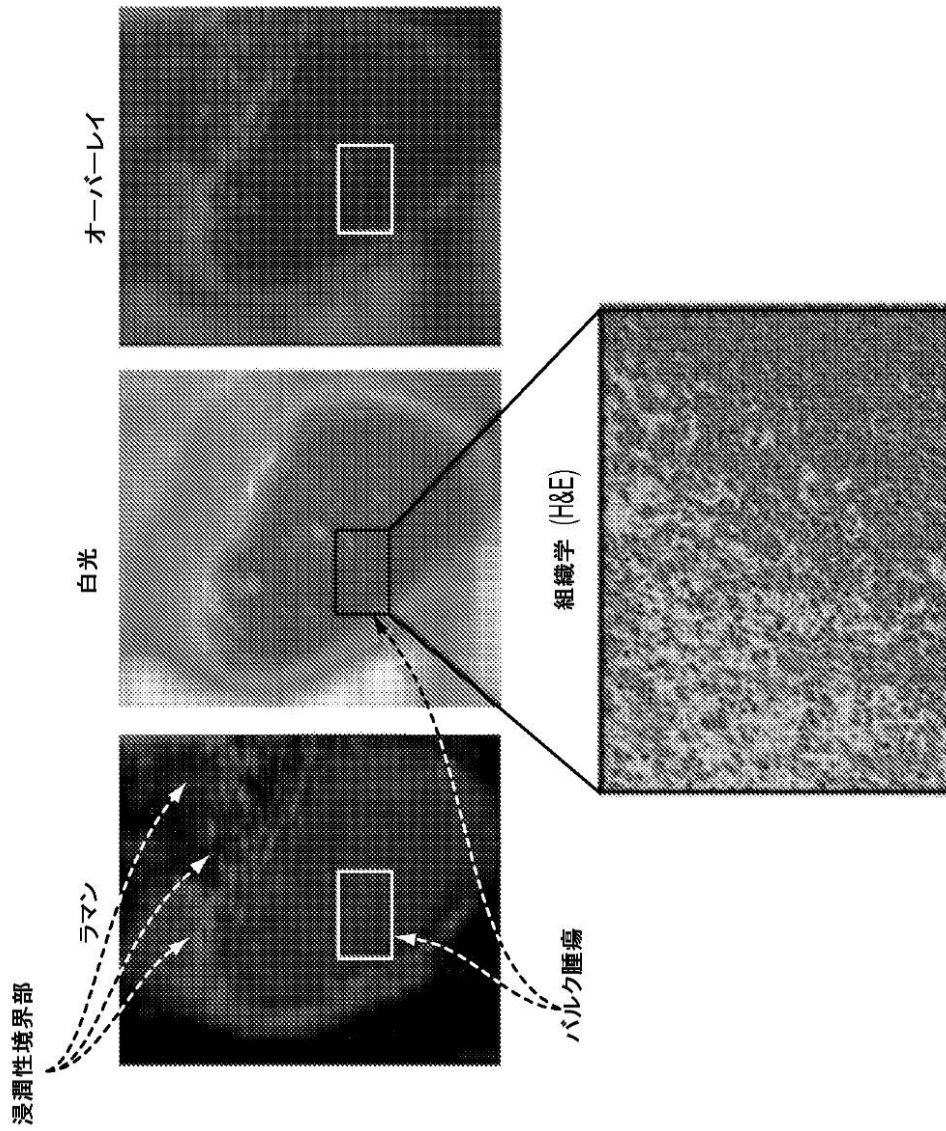


FIG. 5

【 図 6 】

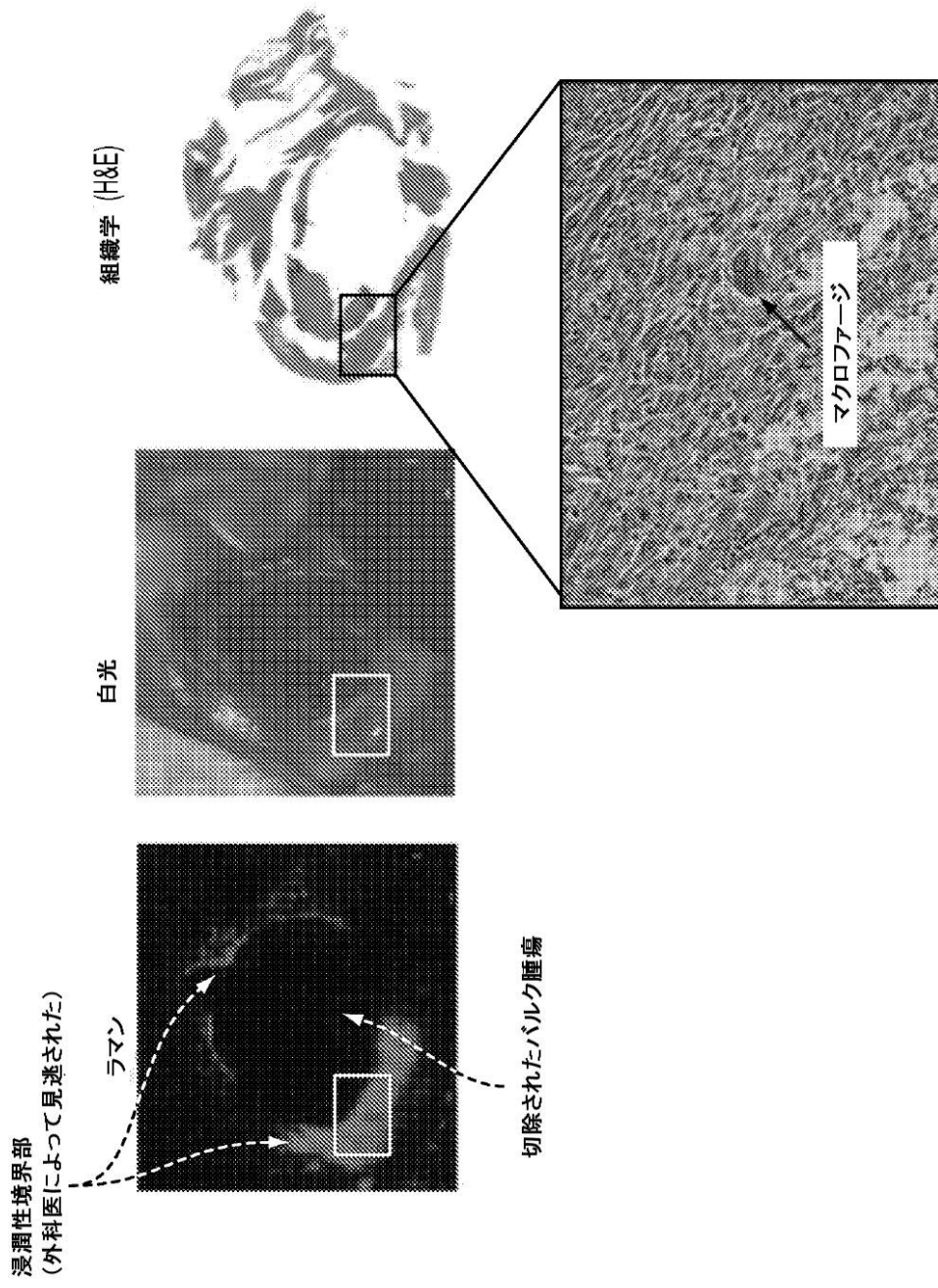


FIG. 6

【 図 7 】

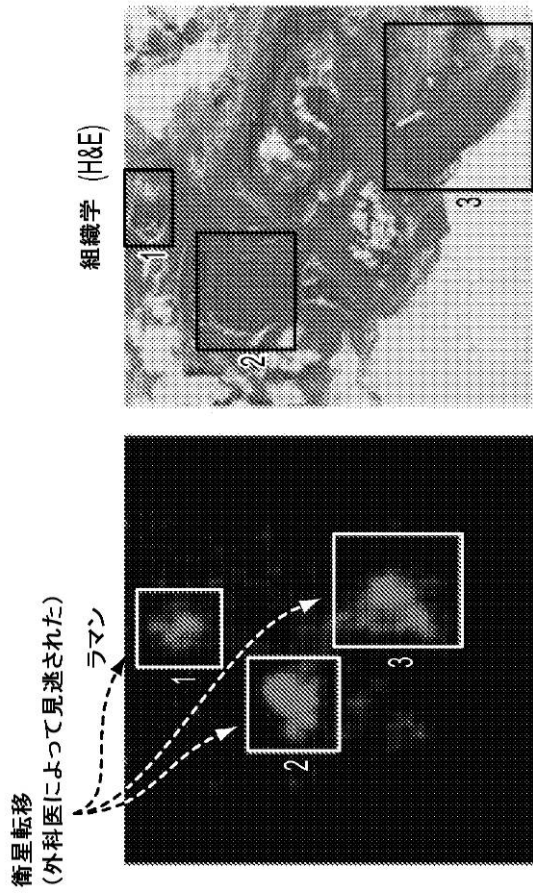
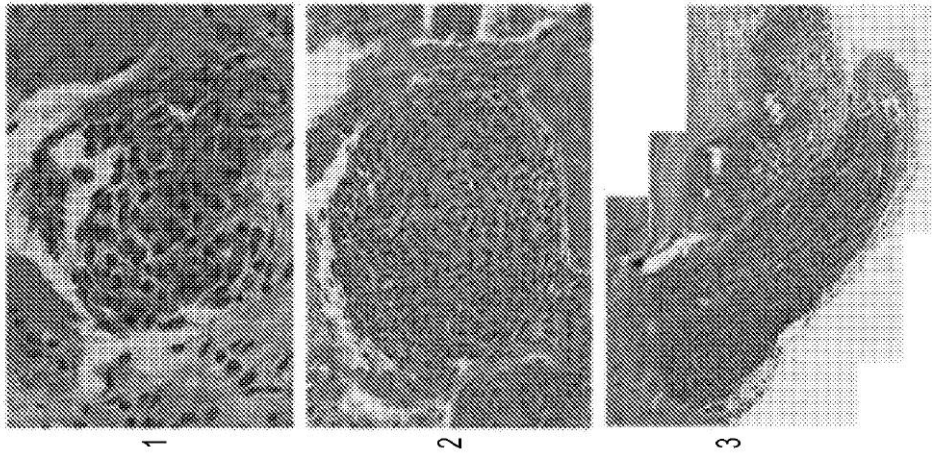


FIG. 7

【 図 8 】

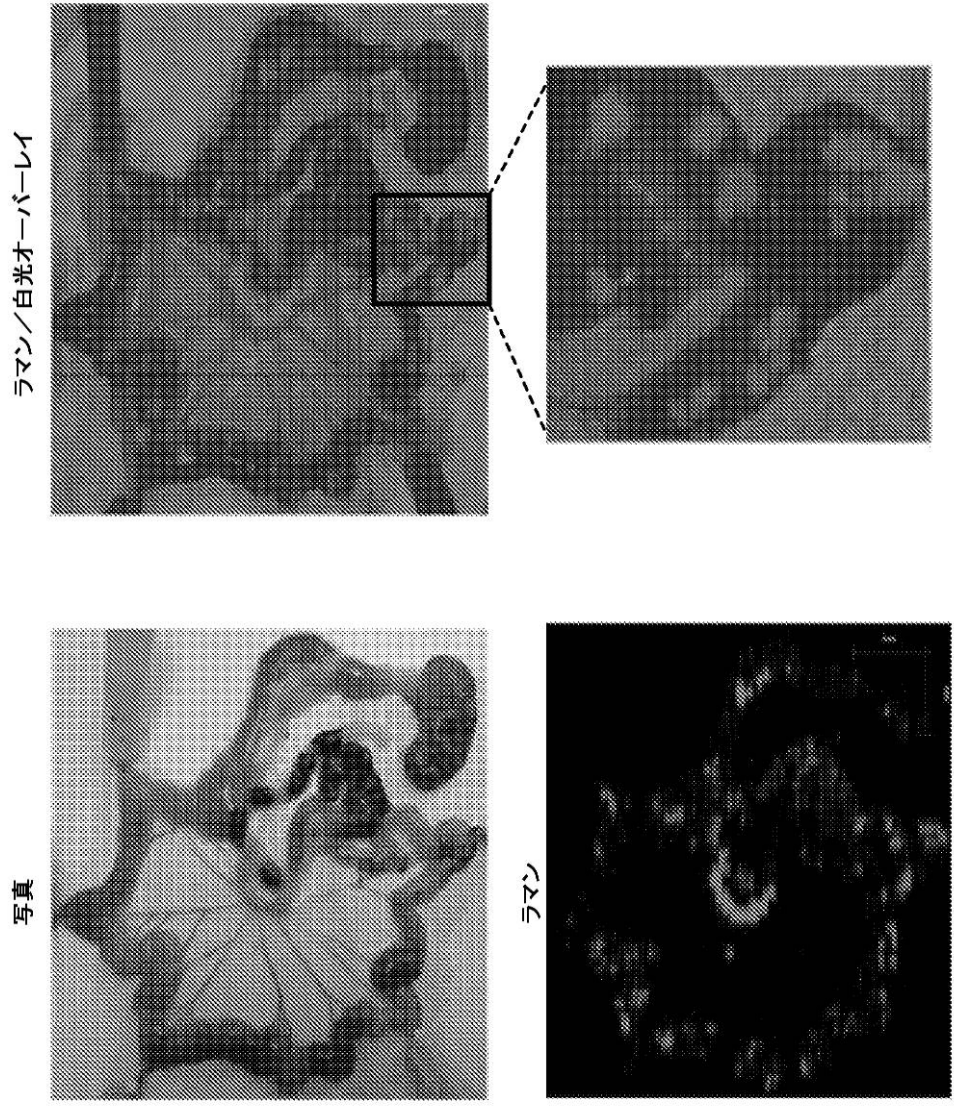


FIG. 8

【 図 9 】

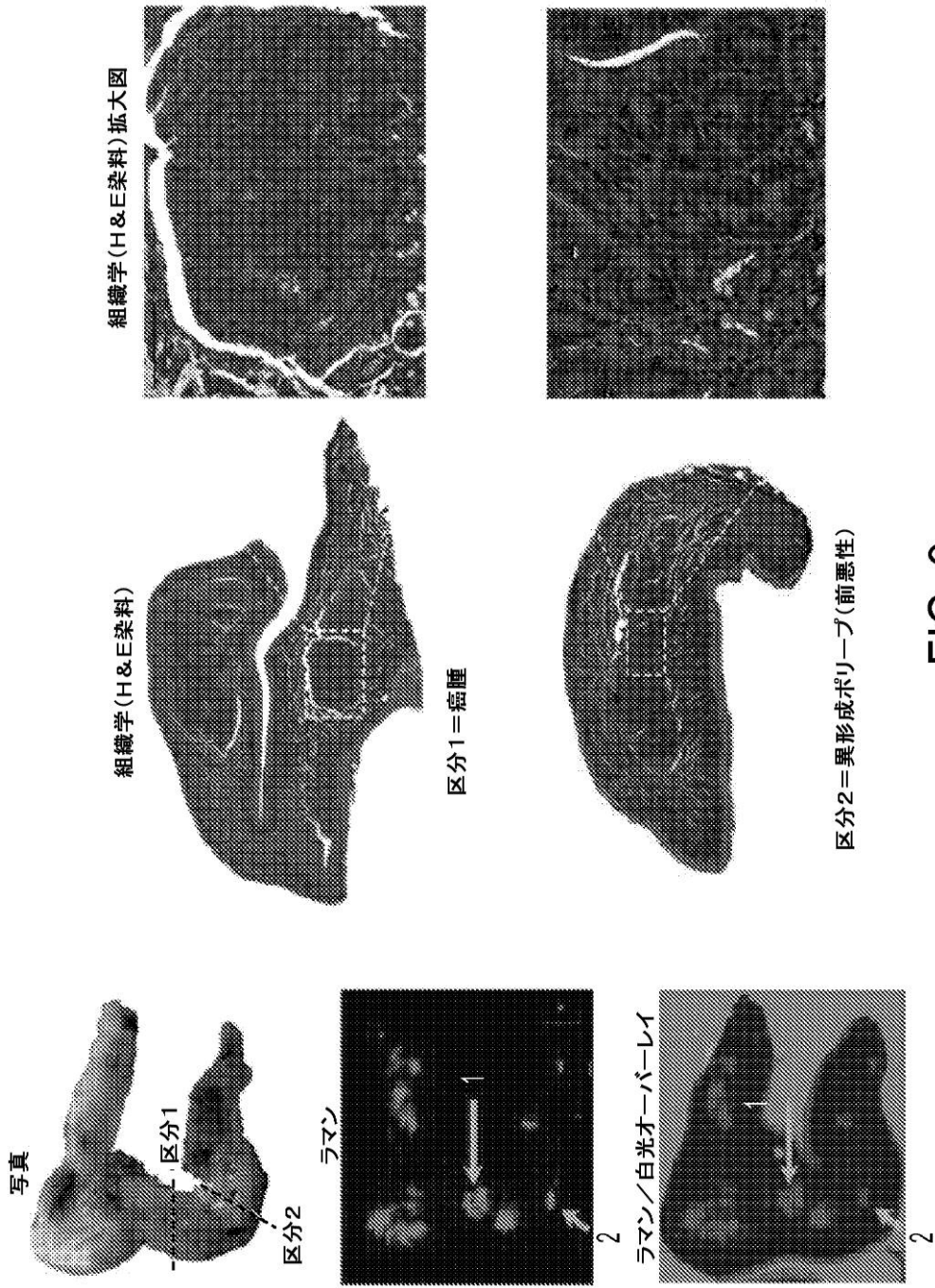


FIG. 9

【 図 1 0 】

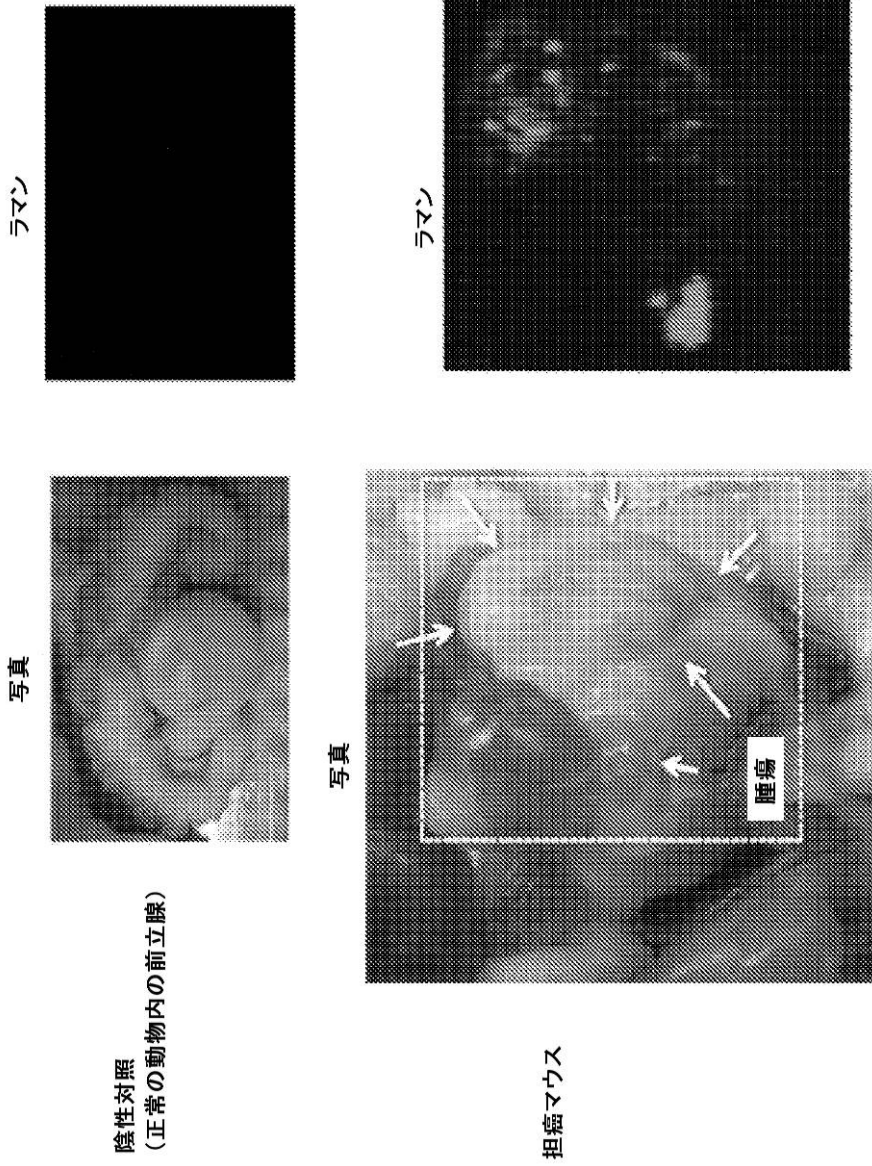


FIG. 10

【 図 1 1 】

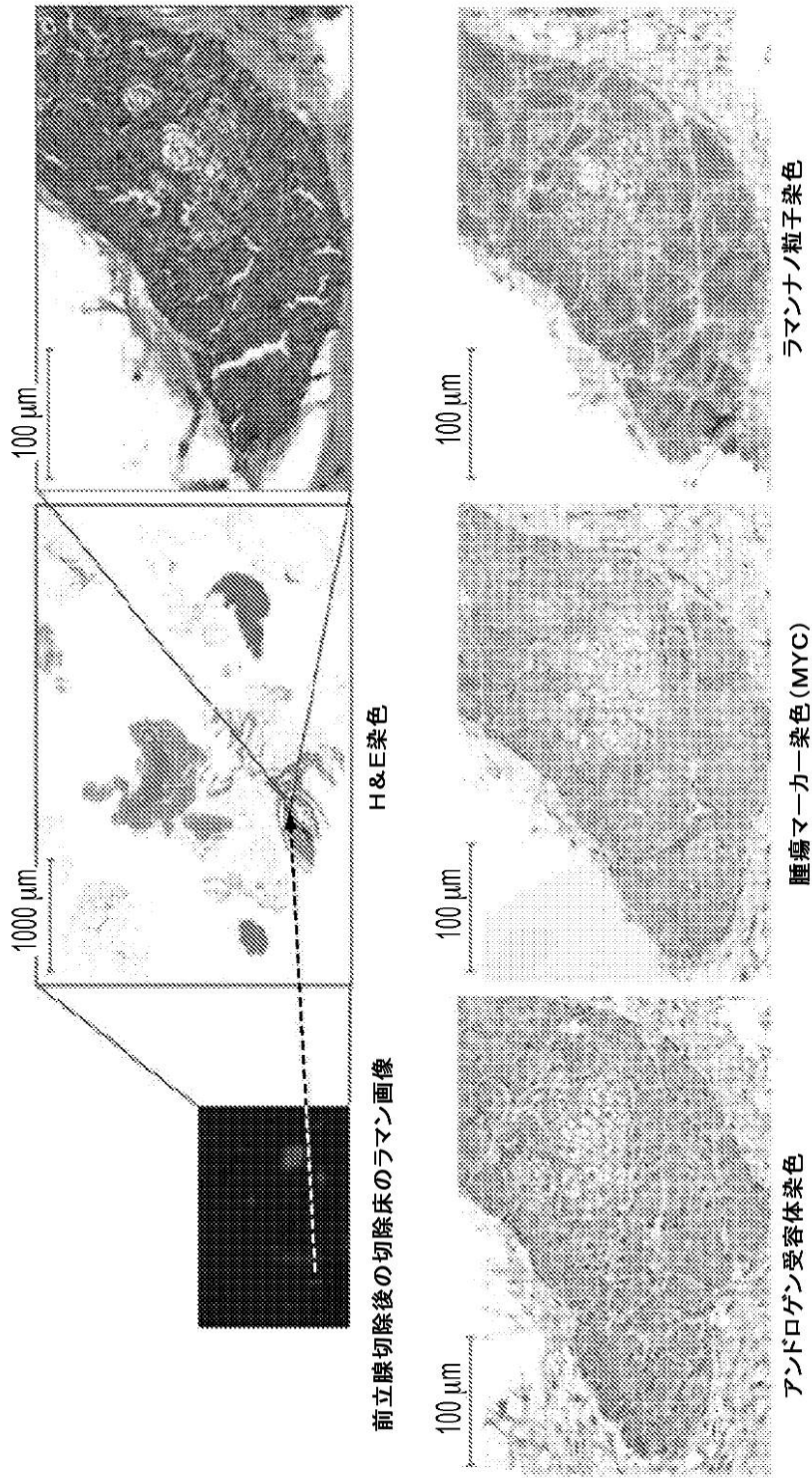


FIG. 11

【 図 1 2 】

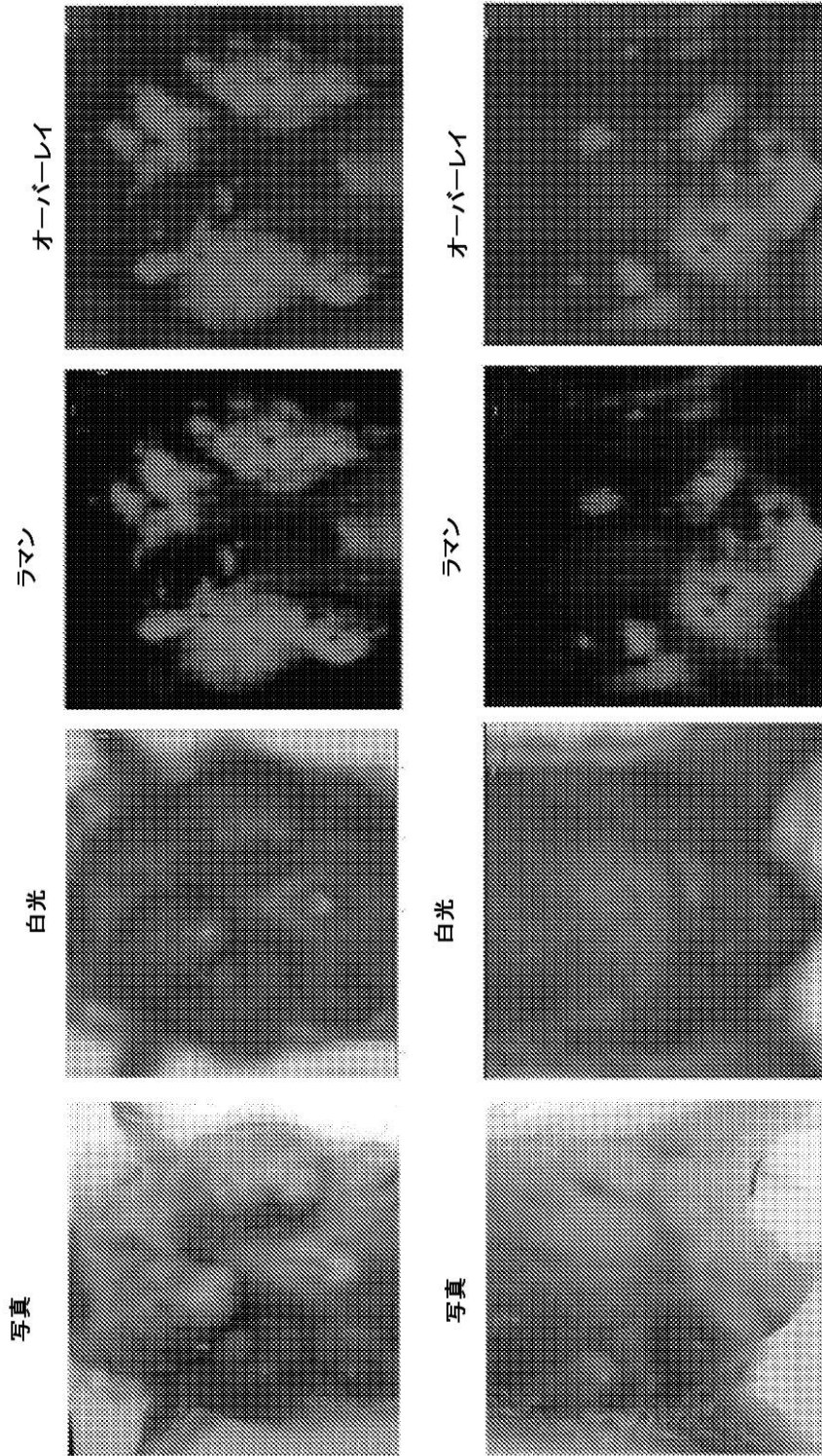


FIG. 12

【 図 1 3 】

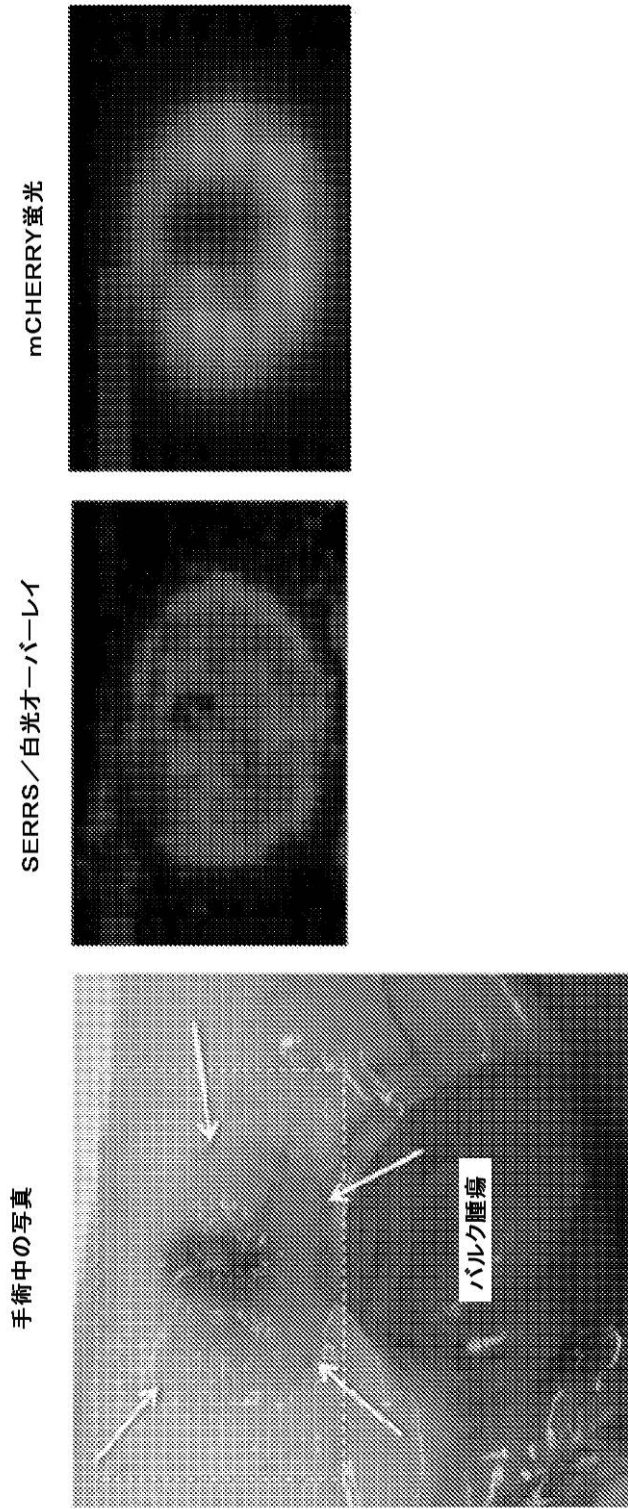
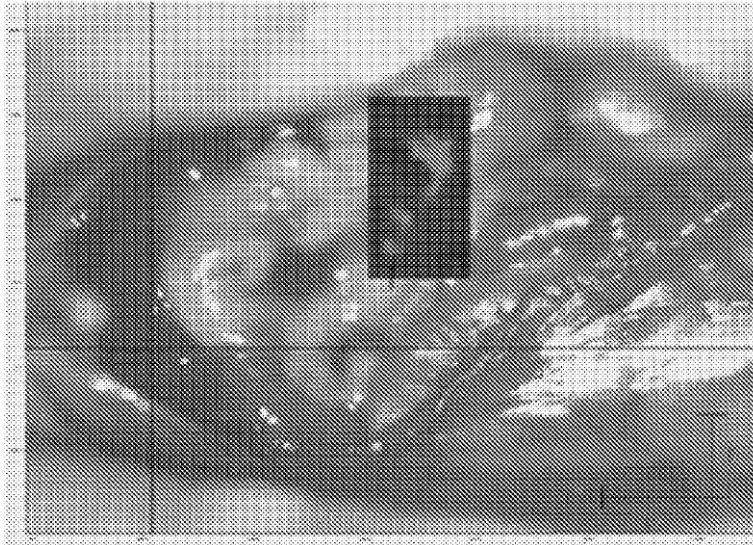


FIG. 13

【 図 1 4 】

ラマン(赤)ノ白光オーバーレイ



写真

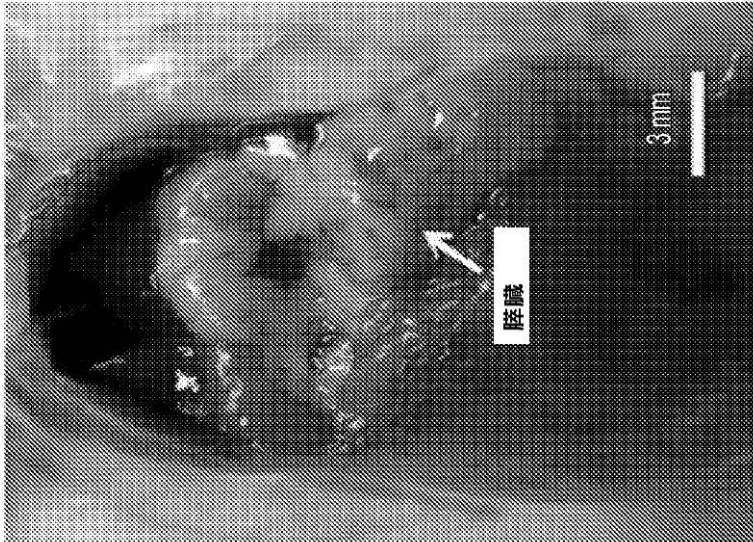
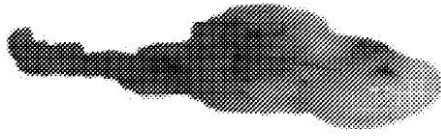


FIG. 14

【 図 1 5 】

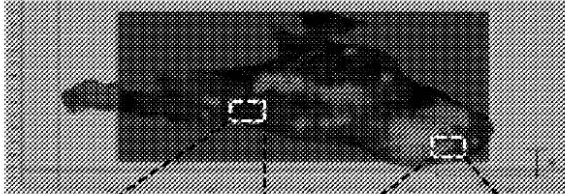
写真



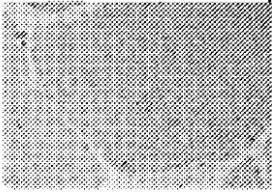
白光画像



ラマン(赤)ノ白光オーバーレイ



Ki67 染色



Ki67 染色

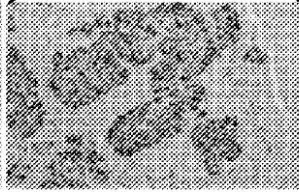


FIG. 15

【 図 16 】

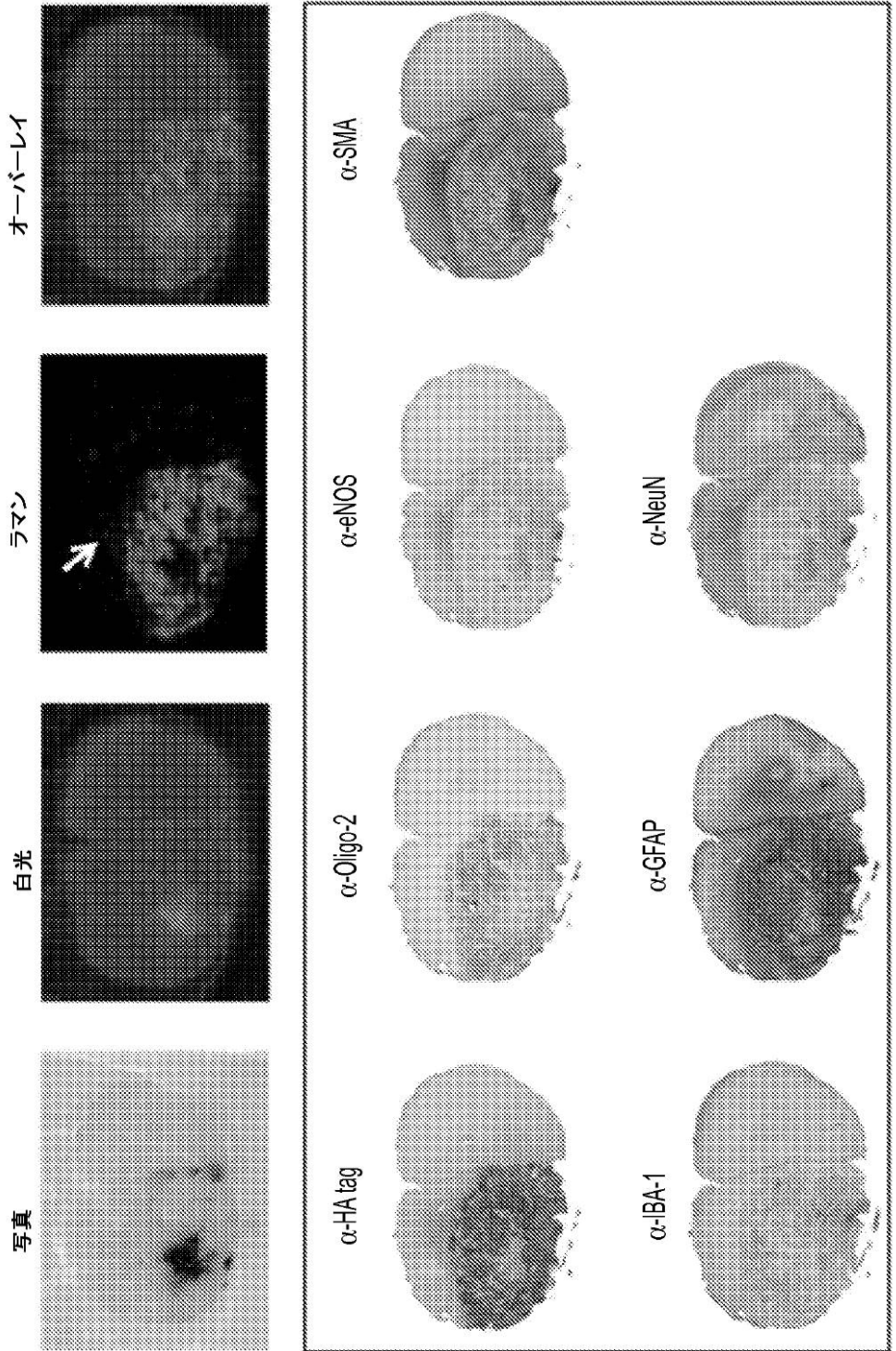


FIG. 16

【 図 17 】

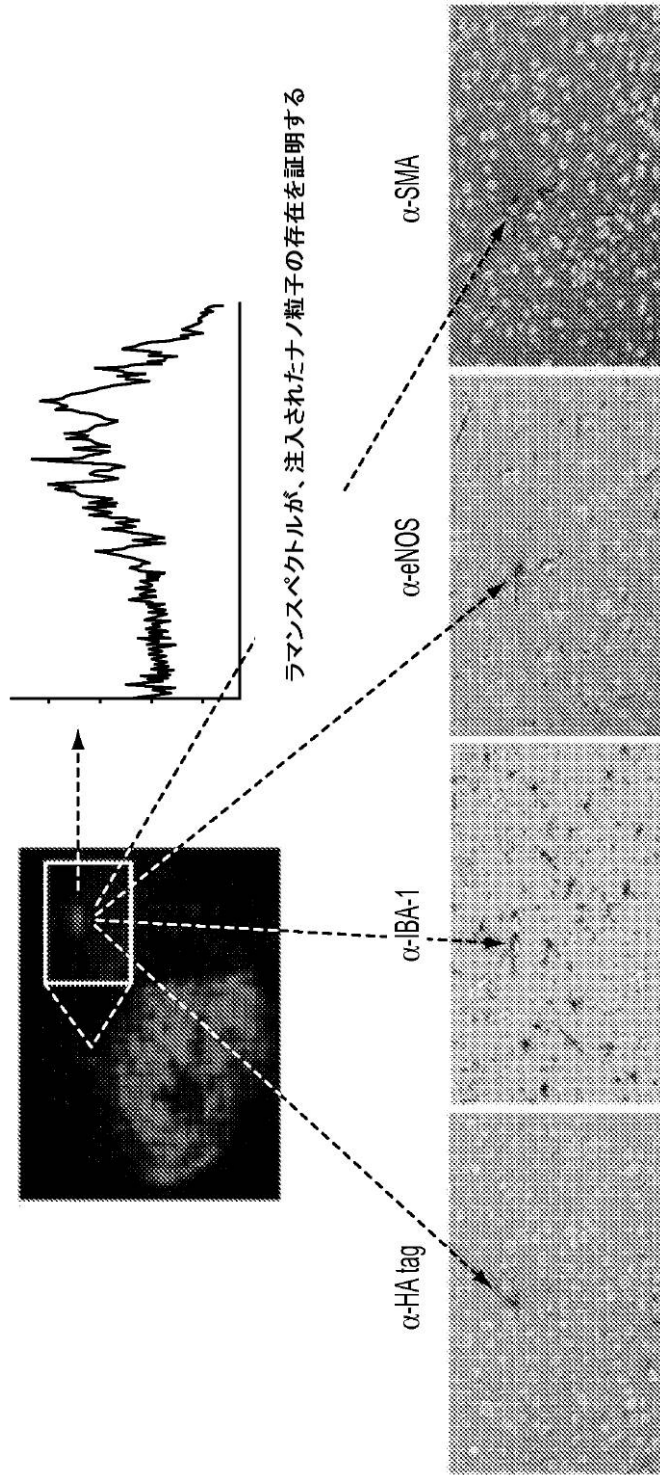


FIG. 17

【 図 1 8 】

ハイパースペクトル撮像：取得原理

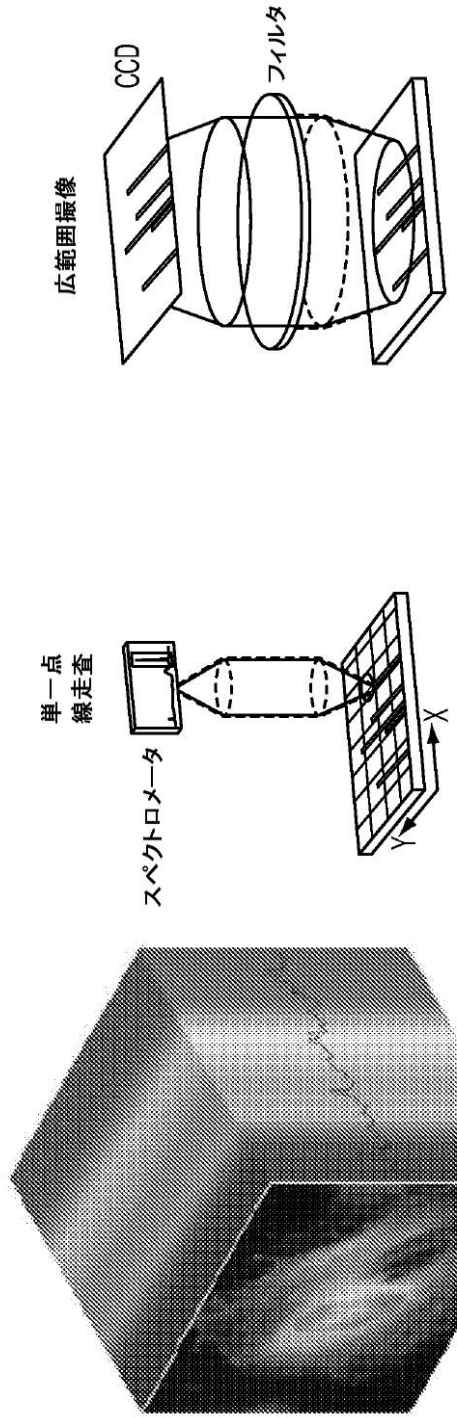


FIG. 18

【 図 2 1 】

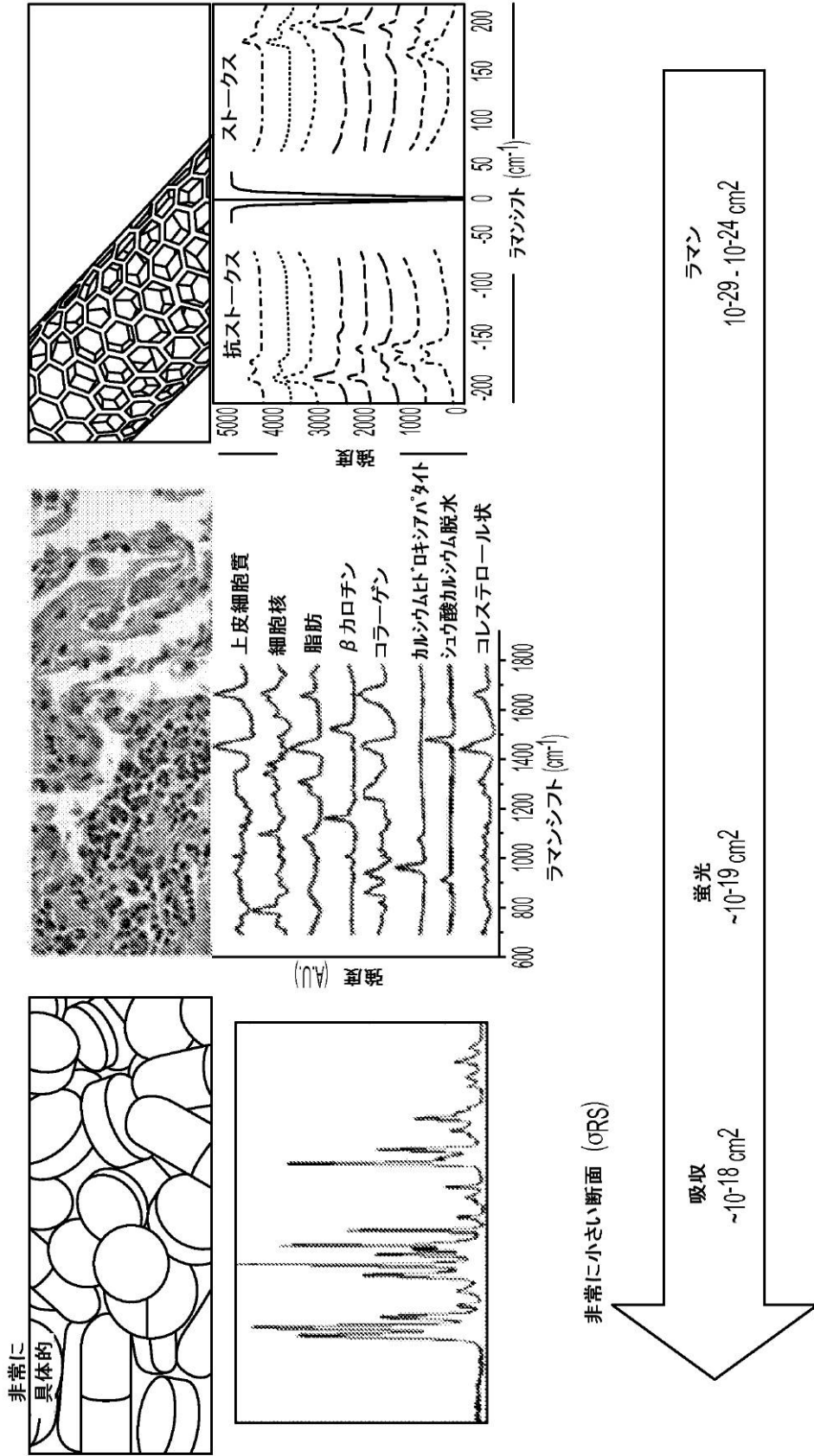


FIG. 21

【 図 2 2 】

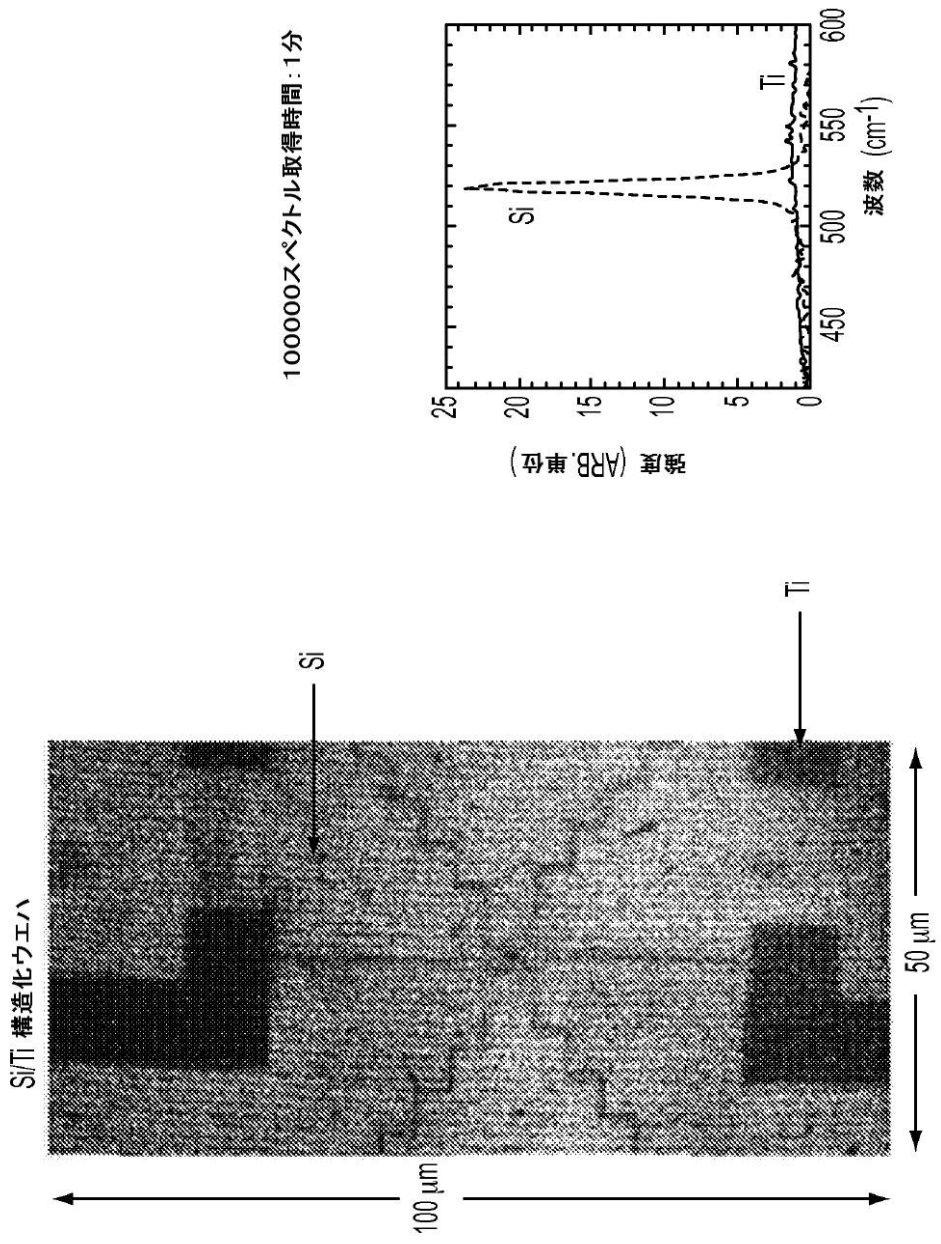


FIG. 22

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US14/17508

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61B 1/04; C12N 15/10; C12Q 1/68; G01J 1/58, 3/44; G01N 1/40, 21/55, 21/65, 33/543 (2014.01) USPC - 250/208.1, 458.1, 459.1; 356/301, 445; 359/334; 424/9.1; 600/473 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC(8): A61B 1/04; C12N 15/10; C12Q 1/68; G01J 1/58, 3/44; G01N 1/40, 21/55, 21/65, 33/543 (2014.01) USPC: 250/208.1, 458.1, 459.1; 356/301, 445; 359/334; 424/9.1; 600/473 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) MicroPatent (US-G, US-A, EP-A, EP-B, WO, JP-bib, DE-C,B, DE-A, DE-T, DE-U, GB-A, FR-A); Google/Google Scholar; IP.com; ProQuest; Search terms used: raman, imaging, intensity, position, location, monochromatic, resection, tumor, reporter, cancer		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2011/0152692 A1 (NIE, S et al.) June 23, 2011; figures 1A-B, 2; paragraphs [0033]-[0035], [0056]-[0057], [0071]-[0076], [0081]-[0089], [0097]-[0098]	1-2, 14-16, 36-38
Y	US 2011/0182881 A1 (CHIN, L et al.) July 28, 2011; paragraph [0182]	3-4, 17, 26-28
Y	STEWART, S et al. Raman Imaging. Annual Review of Analytical Chemistry. 9 April 2012; Vol. 5, page 345, lines 21-35	3, 4/3, 17
Y	US 2007/0010809 A1 (HOVDA, D et al.) January 11, 2007; figures 1-2; paragraphs [0039]-[0040], [0150]-[0154], [0158]-[0159]	4/1-3 26-28
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of 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 21 April 2014 (21.04.2014)		Date of mailing of the international search report 12 MAY 2014
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Shane Thomas PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US14/17508

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.: 5-13, 18-25, 29-35, 39-50
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

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

(72)発明者 トレド - クロウ , リカルド

アメリカ合衆国 ニューヨーク 10065 , ニューヨーク , ヨーク アベニュー 1275
 , メモリアル スローン - ケタリング キャンサー センター 気付

Fターム(参考) 2G043 AA01 AA03 BA16 DA01 EA03 FA02 HA01 JA02 KA09 LA03

4C161 BB08 GG01 HH51 HH54 QQ04

专利名称(译)	<无法获取翻译>		
公开(公告)号	JP2016510109A5	公开(公告)日	2017-02-16
申请号	JP2015558973	申请日	2014-02-20
[标]申请(专利权)人(译)	纪念斯隆-凯特琳癌症中心		
申请(专利权)人(译)	斯隆 - 凯特琳癌症研究所		
[标]发明人	キルヒャーモリッツ トレドク로우リカルド		
发明人	キルヒャー, モリッツ トレド-ク로우, リカルド		
IPC分类号	G01N21/65 A61B1/00		
CPC分类号	A61B5/0075 A61B2090/3937 G01N21/65 A61B1/00087 A61B5/0084 A61B5/7425 A61B5/7445 A61B18/02 A61B18/12 A61B18/20 A61B2018/00577 A61B2018/00595 A61B2018/00642 A61B2218/007 A61B2576/00 A61M5/007 A61M31/005		
FI分类号	G01N21/65 A61B1/00.300.D		
F-TERM分类号	2G043/AA01 2G043/AA03 2G043/BA16 2G043/DA01 2G043/EA03 2G043/FA02 2G043/HA01 2G043/JA02 2G043/KA09 2G043/LA03 4C161/BB08 4C161/GG01 4C161/HH51 4C161/HH54 4C161/QQ04		
代理人(译)	夏木森下		
优先权	61/767241 2013-02-20 US 61/834854 2013-06-13 US		
其他公开文献	JP6635791B2 JP2016510109A		

摘要(译)

本文提供的装置和方法能够实时和准确地检测手术室中的残余肿瘤。本文描述的基于拉曼的宽视场成像设备和方法使得能够在宽视场上实时成像肿瘤靶R-MR纳米颗粒。宽视场拉曼成像装置包括至少一个用于产生激发光的光源，用于将激发光引导到目标组织上和/或进入目标组织的光学部件，以及目标组织用于检测从靶组织中的拉曼散射光子发散的拉曼散射光子的检测器和/或配置为检测其上存在拉曼报告物并处理对应于从靶组织检测到的拉曼散射光子的数据并产生描绘对应于靶组织的宽视场的图像，图像在视野范围内可视地指示拉曼报告器的位置和/或强度还有一个处理器。