

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5394640号
(P5394640)

(45) 発行日 平成26年1月22日 (2014. 1. 22)

(24) 登録日 平成25年10月25日 (2013. 10. 25)

(51) Int. Cl.

F I

GO 1 N 23/04 (2006. 01)

GO 1 N 23/04

GO 6 T 1/00 (2006. 01)

GO 6 T 1/00 2 9 0 A

GO 6 T 1/00 4 0 0 B

請求項の数 6 (全 18 頁)

(21) 出願番号 特願2007-533527 (P2007-533527)
 (86) (22) 出願日 平成17年9月12日 (2005. 9. 12)
 (65) 公表番号 特表2008-513802 (P2008-513802A)
 (43) 公表日 平成20年5月1日 (2008. 5. 1)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2005/032504
 (87) 国際公開番号 W02006/033887
 (87) 国際公開日 平成18年3月30日 (2006. 3. 30)
 審査請求日 平成20年8月25日 (2008. 8. 25)
 (31) 優先権主張番号 60/611, 841
 (32) 優先日 平成16年9月21日 (2004. 9. 21)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 11/221, 530
 (32) 優先日 平成17年9月8日 (2005. 9. 8)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 507224587
 ケアストリーム ヘルス インク
 アメリカ合衆国 ニューヨーク ロチェス
 ター ペローナ ストリート 1 5 0
 (74) 代理人 100075258
 弁理士 吉田 研二
 (74) 代理人 100096976
 弁理士 石田 純
 (72) 発明者 ヴィザード ダグラス リンカーン
 アメリカ合衆国 コネチカット ダーラム
 ヘムロック コート 3 0
 (72) 発明者 ヘルファー ジョエル ノーマン
 アメリカ合衆国 コネチカット チェシャ
 ー ジニー ヒル ロード 3 9 2

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 多モードイメージングのための装置及び方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

被写体を撮像するイメージングシステムであって、
 前記被写体を固定した状態で支えるように構成された支持部と、
 撮像部であって、×線モード及び放射性同位体モードのグループから選択される第1撮
 像モードで前記固定された被写体を撮像して第1画像を捉え、前記固定された被写体から
 の光を用いる第2撮像モードで前記固定された被写体を撮像して第2画像を捉え、前記第
 2撮像モードは、明視野モード、蛍光モード、及び発光モードのグループから選択される
 、撮像部と、
 電離放射線を可視光に変換するように構成された、移動可能な蛍光スクリーンであって
 、前記被写体を前記支持部に固定したままで、前記第1画像を捉えるために前記蛍光スク
 リーンが前記支持部に隣接する第1位置と、前記第2画像を捉える間に前記支持部から前
 記蛍光スクリーンが離れている第2位置と、の間を移動するように取り付けられる、蛍光
 スクリーンと、
 を備えることを特徴とするイメージングシステム。

【請求項 2】

被写体を撮像するイメージングシステムであって、
 前記被写体を固定した状態で支えるように構成された支持部と、
 撮像部であって、×線イメージングモード及び放射性同位体イメージングモードのグル
 ープから選択される第1撮像モードで前記固定された被写体を撮像して第1画像を捉え、

10

20

前記固定された被写体からの光を用いる第２撮像モードで前記固定された被写体を撮像して第２画像を捉え、前記第２撮像モードは、明視野イメージングモード及び暗視野イメージングモードのグループから選択される、撮像部と、

前記第１画像を捉える際に前記支持部に隣接する第１位置に配置されるように取り付けられる、移動可能な蛍光体プレートと、

前記第２画像を捉える前に、前記被写体を前記支持部に固定したままで、前記第１位置から前記蛍光体プレートを取り除いて、前記蛍光体プレートが前記第１位置から離れた第２位置に配置されるようにする手段と、

を備えることを特徴とするイメージングシステム。

【請求項３】

被写体を撮像する方法であって、

前記被写体を固定した状態で支えるように構成された支持部を設けるステップと、

前記支持部に設けられ、前記被写体を前記支持部に固定したままで前記支持部に対してスライドして移動可能な蛍光体プレートであって、前記蛍光体プレートが前記支持部と光学的に見当合わせされた位置である第１位置と、前記蛍光体プレートが前記支持部と光学的に見当合わせされていない位置である第２位置と、の間を移動可能な蛍光体プレートを設けるステップと、

前記蛍光体プレートを前記第１位置に配置するステップと、

前記蛍光体プレートが前記第１位置に配置された時に、前記固定された被写体のｘ線画像又は放射性同位体画像を捉えるステップと、

前記蛍光体プレートを前記第２位置に移動させるステップと、

前記蛍光体プレートが前記第２位置に配置された時に、前記被写体からの光を用いて、前記固定された被写体の暗視野画像又は明視野画像を捉えるステップと、

を備えることを特徴とする方法。

【請求項４】

請求項１に記載のイメージングシステムであって、

前記蛍光スクリーンは、電離放射線を可視光に変換する蛍光体層と、前記蛍光体層上に設けられた反射性の保護層とを備える、

ことを特徴とするイメージングシステム。

【請求項５】

請求項２に記載のイメージングシステムであって、

前記蛍光体プレートは、電離放射線を可視光に変換する蛍光体層と、前記蛍光体層上に設けられた反射性の保護層とを備える、

ことを特徴とするイメージングシステム。

【請求項６】

請求項３に記載の方法であって、

前記蛍光体プレートは、電離放射線を可視光に変換する蛍光体層と、前記蛍光体層上に設けられた反射性の保護層とを備える、

ことを特徴とする方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、一般にイメージングシステム（imaging system）の分野に関し、より詳細には、被写体の撮像に関する。さらに具体的には、本発明は、異なるモードによる（例えば、小動物及び組織などの）被写体の解剖的撮像に関する。ここで、異なるモードは、明視野、暗視野（例えば、発光及び蛍光）、及びｘ線及び放射性同位体を含む。

【背景技術】

【０００２】

電子イメージングシステムは、分子イメージングを可能にすることで良く知られている。（図１に示され、かつ図２に図式的に示される）典型的な電子イメージングシステムは

10

20

30

40

50

、Image Station 2000MM Multimodal Imaging System 10であり、イーストマン・コダック・カンパニー（Eastman Kodak Company）から入手可能である（www.kodak.com参照）。システム10は、光源12、鏡16を含むことがある光学コンパートメント14、レンズ/カメラシステム18、及び通信/コンピュータ制御システム20を含む。通信/コンピュータ制御システム20は、例えばコンピュータのモニタなどの表示装置を含んでいてよい。カメラ/レンズシステム18は、蛍光イメージングのための発光フィルタホイール（emission filter wheel）を備えていてもよい。光源12は、蛍光励起又は明視野カラーイメージングのための励起フィルタセレクタ（excitation filter selector）を含んでいてよい。作動中、被写体の画像は、レンズ/カメラシステム18を用いて捉えられる。システム18は、光画像をデジタル化可能な電子画像に変換する。デジタル化された画像は、表示装置に表示し、記憶媒体に保存し、遠隔地に伝送し、処理して画像強調し、かつ/又は、その画像の恒久的な複写物を印刷するのに用いることができる。

10

【0003】

出願人は、異なるモードによる被写体の解剖的撮像を可能にするための装置及び方法の必要性を認識している。

【0004】

本発明の1つの目的は、被写体の解剖的撮像を可能にするための装置及び方法を提供することである。

【0005】

本発明の他の1つの目的は、異なるモードによる被写体の解剖的撮像を可能にするような、装置及び方法を提供することである。

20

【0006】

これらの目的は、単に説明のための例として挙げられており、かつ、これらのような目的は、本発明の1以上の実施形態について好適であり得る。ここで開示された発明によって本質的に達成される他の望ましい目的及び利点は、当業者にとって想起できる、又は明らかになるものだろう。本発明は、添付の請求項によって定義される。

【発明の開示】**【課題を解決するための手段】****【0007】**

本発明の1つの態様によると、被写体を撮像するためのイメージングシステムが実現される。このイメージングシステムは、前記被写体を固定した状態で支えるように構成された支持部を含む。このシステムは、さらに、前記固定された被写体を第1撮像モードで撮像し、第1画像を捉えるための第1手段と、前記第1撮像モードと異なる第2撮像モードで前記固定された被写体を撮像し、第2画像を捉えるための第2手段と、を含む。前記第1撮像モードは、x線モード及び放射性同位体モードのグループから選択される。前記第2撮像モードは、明視野モード及び暗視野モードのグループから選択される。取り外し可能な蛍光スクリーンは、前記第1画像が捉えられるときに用いられ、前記第2画像が捉えられるときには用いられない。前記蛍光スクリーンは、電離放射線を可視光に変換するように適応している。前記蛍光スクリーンは、前記固定された被写体を動かすことなく取り外し可能であるように構成される。前記システムは、さらに、前記第1画像及び前記第2画像を含む第3画像を生成する手段を含んでいてもよい。

30

40

【発明を実施するための最良の形態】**【0008】**

本発明における前述の及び他の目的、特徴、及び利点は、添付の図面に示されるように、本発明の実施形態についての以下のより詳細な説明によって明らかになるだろう。図面の要素は、必ずしも互いに一定の縮尺比に従って示されているわけではない。

【0009】

以下、本発明の好適な実施形態について図面を参照して詳細に説明する。図面において、同じ参照番号は、複数の図面のそれぞれにおける構造の同じ要素を示す。

【0010】

50

出願人は、小さな被写体／対象（例えば、小動物及び細胞組織）の画像の複雑な製剤分析は、異なる生体内画像モダリティ（modality）を用いることで特によりよく行うことができることを認識している。既知の／現行の実施による明視野、暗視野、及びX線イメージングを用いた小さな被写体／対象（例えば、マウス）の分析には、高額のコストがかかることがあり、要求される精度で共に見当合わせ（co registered）された画像を提供できない可能性がある。

【0011】

本発明に係る装置及び方法を用いると、正確に見当合わせされた蛍光、発光、及び／又は同位体プローブを被写体（例えば、生きた動物及び細胞組織）内で位置合わせする（localize）ことができ、複数の画像を、同じ動物の単純な明視野反射画像又は解剖的x線画像の上に正確に重ね合わせることができ、その動物を固定するのは数分以内でよい。

10

【0012】

本発明は、同じイメージングシステムを用いて異なるモードの画像を捉える。これによって、多モードイメージングを可能に／単純にする。さらに、プローブの相対的な動きは、対象の動物が効果的に固定される時間間隔（数十分であり得る）の間に、動力学的に解消される。あるいは、製剤研究の完成を保証するのに必要な日／週の期間、同じ動物を完全な画像分析に繰り返し用いることができ、被写体の動物を再配置することにおいて正確な解剖的基準系（特に、x線）を容易に再生できることを保証する。本発明に係る方法は、単純な二次元イメージング手法を用いる他の被写体及び／又は複合システムに適用することができる。

20

【0013】

より詳細には、本発明に係るイメージングシステムを用いると、固定された被写体を変える／動かすことなく、固定された被写体をいくつかの撮像モードで撮像することができる。このように得られた多モード画像を合成して、共に見当合わせされた画像を分析のために提供できる。

【0014】

本発明に係る装置／方法においてサポートされる撮像モードは、x線イメージング、明視野イメージング、暗視野イメージング（発光イメージング、蛍光イメージングを含む）、及び放射性同位体イメージングである。これらのモードで得られた画像は、分析のため様々な組み合わせで合成することができる。例えば、被写体のx線画像を、その被写体の近赤外線蛍光画像と合成して、新しい画像を分析のために提供できる。

30

【0015】

以下、図3A、図3B、及び図4を参照し、本発明に係る装置について説明する。ここで、図3Aは、本発明に従ったイメージングシステム100の側面線図を示す。図3Bは、イメージングシステム100の正面線図を示す。そして図4は、イメージングシステム100の斜視図を示す。

【0016】

イメージングシステム100は、光源12、光学コンパートメント14、レンズ／カメラシステム18、及び通信／コンピュータ制御システム20を含む。通信／コンピュータ制御システム20は、例えばコンピュータのモニタなどの表示装置を含んでいてよい。カメラ／レンズシステム18は、蛍光イメージングのための発光フィルタホイールを含んでいてよい。光源12は、蛍光励起又は明視野カラーイメージングのための励起フィルタセレクトアを含んでいてよい。

40

【0017】

図3Aに最もよく示されるように、イメージングシステム100は、x線源102及び試料台（sample object stage）104を含む。イメージングシステム100は、さらに、落射照明を備え、この落射照明は、例えば光ファイバ106を用いて、試料台104に向けて（適切な波長及び発散に）調整済みの光を導き、明視野又は蛍光イメージングを実現する。

【0018】

50

試料台 104 は、試料環境 (sample environment) 108 の内部に配置される。試料環境 108 は、撮像される被写体へのアクセスを可能にする。好適には、試料環境 108 は遮光され、かつ、試料環境 108 には光を通さない気体口 (gas ports) が環境制御のために取り付けられる。このような環境制御は、制御された x 線イメージング又は特定の試料を支持するために望ましいだろう。

【0019】

イメージングシステム 100 は、アクセス手段 / 部 110 を含んでいてよい。アクセス手段 / 部 110 によって、便利に、安全に、かつ光を遮蔽して、試料環境 108 にアクセスできる。アクセス手段は、当業者によく知られており、ドア、開口部、ラビリンス (labyrinth) などを含むことができる。さらに、試料環境 108 は、好適には、試料の維持又は軟 x 線の透過のための大気制御 (例えば、温度 / 湿度 / 代替ガスなど) を実現するように構成される。

10

【0020】

試料台 104 は、試料環境 108 の内部に配置される。試料環境 108 は、撮像される被写体へのアクセスを可能にする。好適には、試料環境 108 は遮光され、かつ、試料環境 108 には光を通さない気体口 (gas ports) が環境制御のために取り付けられる。環境制御は、8 KeV (空気吸収) より低い実用的な x 線コントラスト (contrast) を可能にし、生体試料の生命維持を補助する。

【0021】

したがって、イメージングシステム 100 は、さらに、アクセス手段 / 部 110 を含み、便利な、安全な、かつ光を遮蔽した、試料環境 108 へのアクセスを実現する。アクセス手段は、当業者によく知られており、ドア、開口部、ラビリンスなどを含むことができる。さらに、試料環境 108 は、好適には、試料の維持又は軟 x 線の透過のための大気制御 (例えば、温度 / 湿度 / 代替ガスなど) を実現するように構成される。

20

【0022】

イメージングシステム 100 は、単一のシステムであってよい。代わりに、イメージングシステム 100 は、電子イメージングシステム 10 などのような電子イメージングシステムと共に用いられ、又は接続されるモジュール式の装置であってよい。

【0023】

図 5 から図 7 は、カメラ / レンズシステム 18 の焦点面と関連する光学的インターフェイス及び試料台 104 の要素をより詳細に示す。

30

【0024】

図 5 A は、試料台 104 の側面線図を示し、試料台に対する蛍光体プレートの相対的な動きを表す。図 5 B は、第 1 撮像位置 P1 にある試料台の側面線図を示す。第 1 撮像位置 P1 では、蛍光体プレートは、試料台に隣接して配置される。図 5 C は、第 2 撮像位置 P2 にある試料台の側面線図を示す。第 2 撮像位置 P2 では、蛍光体プレートは、試料台に隣接して配置されない。

【0025】

図 6 は、図 5 B の線 6 - 6 に沿った断面の側断面図を示す。図 5 B は、第 1 撮像位置 P1 に対応する。図 7 は、図 5 C の線 7 - 7 に沿った断面の側断面図を示す。図 5 C は、第 2 撮像位置 P2 に対応する。

40

【0026】

試料台 104 は、フレーム 120 を含む。フレーム 120 は、薄いプラスチックの支持シート 122 を支持し、かつ広げるためのものである。支持シート 122 は、試料重量 (すなわち、試料の重量) を支持できるように選択される。また、支持シート 122 は、光学的に透明で、かつ有意な干渉する蛍光発光がない。

【0027】

蛍光体プレート 125 は、試料台 104 に向かって、及び試料台 104 から離れて、動くように取り付けられる。当業者は他の構造を認識するかもしれないが、好適な実施形態では、蛍光体プレート 125 は、平行移動するように取り付けられ、試料の下方において

50

支持シート 122 と密に接触し、フレーム 120 に対して（矢印 A の方向に）スライド可能な動きが実現される。以下でさらに詳細に説明するように、第 1 撮像位置 P1 では、蛍光体プレート 125 は、被写体の x 線画像が捉えられるときに、試料台 104 と重ね合わせて配置される（図 6）。第 2 撮像位置 P2 は、被写体の画像を捉える際に蛍光体プレート 125 が平行移動されて / 移動されて試料台 104 から離れ（図 7）、第 2 撮像位置 P2 において被写体の画像が捉えられるときに蛍光体プレート 125 が撮像されないようにする場合として定義される。

【0028】

フレーム 100 及び蛍光体プレート 125 は、互いに対してスライド可能に動くように設けられる。このような動きは、当業者に知られた方法を用いて実現できる。例えば、フレーム 100 及び蛍光体プレート 125 は、光学プラテン 126 の表面によって支持されるレール上に配置することができる。

10

【0029】

図 6 は、蛍光体プレート 125 を含む試料台 104 の拡大図を提供し、焦点面をさらに詳細に示す（相対的な厚さを示す）。

【0030】

試料支持シート 122 は、好適には、マイラー（Mylar（商標））又はポリカーボネート（polycarbonate）を備え、呼び厚さ約 0.1 mm を有する。

【0031】

約 0.025 mm の保護層 128（例えば、反射性のマイラー（商標））が設けられ、蛍光体プレート 125 の蛍光体表面を保護する。保護層 128 は、画像形成光の出力を促進し / 増加させる。好適な実施形態では、保護層 128 は、被写体からの反射が画像形成スクリーンに映ることを防止し、電離放射線画像の不明瞭さを軽減する。

20

【0032】

蛍光体層 130 は、電離放射線を、レンズ及びカメラ（例えば、CCD カメラ）で実用的に取り扱われる可視光に変換するために設けられる。蛍光体層 130 は、約 0.01 mm から約 0.1 mm の範囲の厚さを有してよく、この厚さは用途（すなわち、軟 x 線、ガンマ線、又は高速電子イメージング）に依存する。

【0033】

光学層 132 は、蛍光体層 130 から放出された光を調整するために設けられる。光学層 132 は、約 0.001 mm よりも小さい範囲の厚さを有してよい。

30

【0034】

蛍光体層 130 及び光学層 132 の詳細な情報は、米国特許第 6444988 号明細書（ヴィザード（Vizard））に開示されている。米国特許第 6444988 号明細書は、本願と同一出願人によるものであり、当該文献を引用によってここに援用する。

【0035】

支持ガラスプレート 134 が設けられる。ガラスプレート 134 は、例えばエアギャップ / 空隙 136 によって、光学プラテン 126 から適切な機械的に間隔をあけて設けられる。好適な実施形態では、透明な光学媒体（例えば、ガラスプレート 134 の下方表面及び光学プラテン 126 の両面）は、反射防止の被膜を施され、被写体の画像を不明瞭にする可能性のある反射を最小限に抑える。

40

【0036】

図 7 は、試料台 104 の拡大図を示し、この拡大図では、蛍光体プレート 125 が取り除かれている（すなわち、図 7 は図 5C の線 7-7 に沿っている）。図 7 に示されるのは、フレーム 120、試料支持シート 122、エアギャップ / 空隙 138（蛍光体プレート 125 が取り除かれているため）、及び光学プラテン 126 である。

【0037】

次に図 8 を参照すると、作動中は、被写体（例えば、小動物）が試料台 104 に固定される（ステップ 200）。操作者は、第 1 モードで撮像するようにシステム 100 を設定し、被写体の画像は、レンズ / カメラシステム 18 を用いて第 1 モードによって捉えられ

50

る（ステップ202）。システム18は、光画像を電子画像に変換する。電子画像をデジタル化してもよい。このデジタル化された画像を、画像（Image）1又はI1と呼ぶ。デジタル化された画像は、表示装置に表示し、記憶媒体に保存し、遠隔地に伝送し、処理して画像強調し、かつ/又はその画像の永久的な複写物を印刷するのに用いることができる。被写体は、試料台104に固定されたままであり、被写体の位置/配置は変更されない。操作者は、第2モードで撮像するようにシステム100を設定し（ステップ204）、被写体の画像は、レンズ/カメラシステム18を用いて第2モードによって捉えられる。その結果のデジタル化された画像を、画像（Image）2又はI2と呼ぶ。上述の2つの画像を捉える間、被写体の位置は移動又は変更されなかったため、画像1と画像2との両方を、容易に合成し、又は重ね合わせることができる。当業者に知られた方法を用いて、前記2つの画像は共に見当合わせされる。このようにして、画像1及び画像2を含む第3の画像を生成できる。

10

【0038】

上述のとおり、システム100は、いくつかのモードに設定できる。これらのモードは、x線イメージング、明視野イメージング、暗視野イメージング（発光イメージング、蛍光イメージングを含む）、及び放射性同位体イメージングを含む。

【0039】

x線イメージング又は同位体イメージングにシステム100を設定するために、蛍光体プレート125は、試料台104と光学的に見当合わせされて配置される（図5B及び図6に示す）。x線画像のためには、固定された被写体の画像を捉える際にx線源102が

20

【0040】

明視野イメージング又は暗視野イメージング（発光イメージング、蛍光イメージングを含む）にシステム100を設定するために、蛍光体プレート125は、試料台104と光学的に見当合わせされた位置から取り除かれる（図5C及び図7に示す）。そして、固定された被写体の画像が適切に捉えられる。

【0041】

被写体は、試料台104上に固定され、被写体から発する光（通常、固体の混濁した構成物質の中で拡散性である）は、被写体の表面に投影され、これによって、試料支持シート122の上方表面に密接に影響を与える。

30

【0042】

光学イメージングの目的のためには、被写体の表面は、屈折境界（例えば、動物の皮膚）によって定義される。屈折境界は、被写体の内側（通常、不均一（heterogeneous）で混濁した媒体であり、より高い屈折率を有する）と大気との間を線引きする。被写体の内部から放出される（例えば、発光性の又は透過性の）光は、（被写体の）表面に投影される。この光は被写体の表面から散乱し、生産的に処理されて被写体の画像を作り出すことのできる光を定義する。反対に、光学プラテン126の下から光を提供し、被写体の表面から散乱させ、それによって同じ被写体を撮像するための反射する光を提供してもよい。

【0043】

光学イメージングのためには、被写体の境界の定義は、屈折率整合流体（例えば、水）を導入することにより被写体の境界の屈折率を支持シート122に整合させることで、緩やかにすることができる。光学イメージングにおいて適切な焦点を達成できる深さは、被写体の表面の散乱を最小化することに依存し、屈折率整合及び波長の増大（例えば、近赤外線、NIRイメージング）などの方法が当技術分野においてよく知られている。

40

【0044】

光学イメージングにおいて適切な焦点を達成できる深さは、被写体の表面の散乱を最小化することに依存し、屈折率整合及び波長の増大（例えば、近赤外線、NIRイメージング）などの方法が当技術分野においてよく知られている。

【0045】

放出された試料光は、発光、蛍光、又は反射によって発生することがあり、レンズの焦

50

点面は、被写体の表面の高度 (elevation) に調整することができる。代わりに、この「光」は、電離放射線であってよく、電離放射線は、被写体内を通過するか、被写体から放出され、又は蛍光体に入り、画像を形成する。軟 x 線は、薄い被写体又は小動物に適しており、拡散性の蛍光体を通して光学的境界上に画像を投影し、(約 0.02 mm より大きい) 深さを焦点深度に加える。より重要なのは、蛍光体支持プレート 134 の寄与による焦点距離であり、この焦点距離はミリメートルの端数 (fractional millimeters) であり得るもので、(支持プレート 134 の) ガラス又はプラスチックの厚さ及び屈折率に依存する。蛍光体支持プレートの寄与による最良の焦点面のミリメートルの端数分の上昇は、蛍光体焦点面と光学イメージングのために用いられる焦点面との間のより良い一致を実現できる。NIR 光学イメージングについては、好適な / 最良の焦点面は、名目上混濁した被写体内の数ミリメートルの深さに位置するだろう。蛍光体支持プレート 134 は、より厚くして、光学及び蛍光体イメージング平面の一致度を最大化できる。当業者は、本発明の材料をどのように調整して、好適に光学及び蛍光体イメージング平面を同一場所に配置するかわかるだろう。現時点で説明した材料は、実用的に組み合わせて、多モード焦点面の同一場所への配置を保証し、高速レンズシステムの要求を満たすことができる。

【0046】

好適には、暗視野及び x 線イメージングに適用される高速レンズシステムは、上述の考慮事項の必要から、サブミリ (sub millimeter) の焦点深度を有する可能性が高い。したがって、ある特定の実施形態において、複数の光学部材のために、撮像の異なるモードで共有される共通の焦点面の配置を可能とすることが必要になるかもしれない。

【0047】

厚い被写体から放出されたガンマ線 (例えば、動物の臓器からの ^{99}Tc 放出) は、蛍光体の平面上に分散され、ミリメートル単位で画像を拡散し、適切な厚さの蛍光スクリーン (約 0.1 mm) が、増大された検出効率のために好適であるだろう。その結果、支持シートにおける焦点面の位置は、放射性同位体画像の分解能 (resolution) に関して、決定的に重要なものではなくなる。放出される同位体のより正確な平面投影及びより高い分解能は、ガンマ線コリメーション (視準, collimation) によって達成できるだろう。ミリメートル分解能のコリメータ (視準器, collimator) が利用可能であり、ミリメートル分解能のコリメータは、本発明における蛍光体の焦点面においてミリメートルの分解能での同位体配置の投影が可能である。

【0048】

本発明における操作に特に関連があるのは、レンズの焦点面における層の厚さである。例えば、高速レンズ (微小光放出の撮像の実現のために必要不可欠である) は、非常に高速なレンズについて約 0.5 mm の焦点の焦点深度を有する。撮像される被写体の高い分解能のためには、約 0.2 mm より小さい空間分解能が望ましく、100 mm フィールドのメガピクセル (megapixel) (冷却) CCD カメライメージングが適している。一般に、より高い分解能が望まれる。

【0049】

多モードによる画像の正確な見当合わせは、当業者に知られた方法で実現できる。薄い、伸長した光学支持部に被写体を配置し、その光学支持部は、被写体を移動することなく蛍光体プレート 125 を取り除くことを可能にし、このことによって、共に見当合わせされ、十分に相似な焦点面において落射照明の手法を用いた同じレンズ / カメラシステムによる光学イメージングが可能になる。

【0050】

以下に、例を示す。

【0051】

図 9A から図 9C を参照し、本発明に係る装置及び方法を用いて捉えられた画像を示す。システム 100 の試料台 104 の上にマウスが固定された (図 8 のステップ 200)。システム 100 は、まず、近赤外線蛍光イメージングに設定された。この設定において、蛍光体プレート 125 は、フレーム 100 と共に見当合わせされた位置から取り除かれる

。第1画像が捉えられ、図9Aに表示される(図8のステップ202)。次に、システム100は、x線イメージングに設定された。この設定において、蛍光体プレート125は、フレーム100と共に見当合わせされて配置される。第2画像が捉えられ、図9Bに表示される(図8のステップ204)。当業者に知られた手法を用いて、前記第1画像及び前記第2画像は、合成され(図8のステップ206)、この合成された画像は図9Cに表示される。解剖学的な参考資料に蛍光信号が重ね合わせられ、この例示された実験マウスの膀胱及び首の領域の予期された腫瘍に対する信号の割り当てを明確にしていることに注意されたい。

【0052】

第1画像及び/又は第2画像は、合成される前に、既知の画像処理方法/手段を用いて強調されてもよいことに注意されたい。その代わりに、合成された画像を、既知の画像処理方法/手段を用いて強調してもよい。しばしば、擬似色が用いられ、合成された画像において、蛍光信号をグレースケールのx線と区別する。

【0053】

図10Aから図10Cは、本発明に係る装置及び方法を用いた、さらなる例を示す。図10Aは、マウスの近赤外線蛍光画像であり、一方、図10Bは、同じ固定されたマウスのx線画像である。当業者に知られた方法を用いて、第1画像と第2画像とが合成され、その合成された画像は、図10Cに表示される。合成される前に、前記第1画像及び前記第2画像は、コントラスト強調された。この処理によって、診断目的のためにマウスの特定の領域を視覚的に強調することができる。例えば、領域150、領域152、及び領域156は、潜在的な二次的初期検出部位であり、領域154は、ひざにおける主要な腫瘍の注射部位である。

【0054】

図11Aから図11Cは、また、本発明に係る装置及び方法を用いた、さらなる例を示す。図11Aは、マウスの手首の近赤外線蛍光画像であり、一方、図11Bは、同じ固定されたマウスの手首のx線画像である。当業者に知られた方法を用いて、第1画像と第2画像とが合成され、その合成された画像は、図11Cに表示される。この合成された画像は、潜在的な二次的腫瘍部位を見るための診断画像を提供する。これらの画像は、本発明によって可能となる、異なる撮像モードによる被写体の同一場所への配置の精度を明確に表すことに注意されたい。手首のとう骨(腕の骨)の先端にある前転移性腫瘍から発する最大の蛍光信号は、疑わしい病巣の約0.1mmの範囲内である。この病巣は、後に、顕微鏡を用いた組織像によって特定された。

【0055】

本発明に係る装置及び方法において用いるのに適した蛍光体プレートは、米国特許第6444988号明細書(ヴィザード(Vizard))に開示されている。当該文献は、本願と同一出願人によるものであり、当該文献をここに引用によって援用する。当該文献に記載される蛍光体プレートについて、以下で説明する。

【0056】

ここで図12を参照し、本発明に係る装置及び方法に用いるために適した蛍光体プレート125Aを示す。図12に示すように、プレート125Aは透明支持部210(ガラスなど)を含み、透明支持部210は、干渉フィルタ220で覆われている。干渉フィルタ220は、多重コートされた(multicoated)ショートパスフィルタ(short pass filter)であり、特定の波長(以下の波長)の光を透過し、この特定の波長より大きい波長の光を反射するように設計される。プレート125Aは、さらに、薄い蛍光体層240及び取り外し可能な厚い蛍光体層260を含む。薄い蛍光体層240は、電離放射線の高分解能イメージングの適用に用いられ、又は、低エネルギー電子又はベータ粒子などの非常に低エネルギーの(自己減衰する)電離放射線に用いられる。厚い蛍光体層260は、高エネルギーの電離放射線に用いられる。高エネルギーの電離放射線は自由に蛍光体層260を貫通する。厚い蛍光体層260は、取り外し可能であり、図12に、薄い蛍光体層240に重なっている状態を示す。層260を取り外して、層240と接触しない、破線で示す位置に

置くことができる。

【0057】

蛍光体層240及び蛍光体層260に用いられる好適な蛍光体は、硫酸ガドリニウム（Gadolinium Oxysulfide, GOS）：テルビウムである。この蛍光体の強力な単色ライン出力（544ナノメートル（NM）から548NM）は、干渉光学と共に活用するのに理想的である。この蛍光体は、線形ダイナミックレンジの出力に関して技術的な優位性を有し、十分に「生の（live）」又は素早い放出及び時間相反則性（time reciprocity）を有し、かつ、他の蛍光体を超えて媒体を捉えるイントラシニクダイナミックレンジ（intrasce nic dynamic range）を有する。この蛍光体層は、好適には、呼び厚さ10マイクロメートル（ μm ）から30 μm を有し、5グラム／平方フィート（ g/ft^2 ）から20 g/ft^2 の蛍光体被覆率で、最適には10KeVから30KeVのx線を吸収する。厚い蛍光体層260は、呼び厚さ100 μm 、蛍光体被覆率80 g/ft^2 を有する。

10

【0058】

二重の蛍光体層は、厚い蛍光体層260を取り除くことで画像の空間分解能を強化できるようにするための使用において柔軟性を与える。薄い蛍光体層240は、フィルタ220と密に接触し、一方、厚い蛍光体層260は、選択的に薄い蛍光体層240の上に配置することができる。

【0059】

干渉フィルタ220は、551NM以下の光を透過し、551NMより大きい波長の光を反射する。フィルタ220は、亜鉛硫化氷晶石（Zinc Sulfide Cryolite）の層を備え、この層は、カットオフ波長における多大な減退とともに、入射角の増大を示す。フィルタ220は、540NMから551NMで高い透過率を有し、GOS蛍光体の540NMから548NMの良好な透過率を保証する。フィルタ220は、さらに、約553NMで急なショートパスカットオフを有し、入射角の1度ごとに約0.6NMで青色シフトし、最適な光学ゲインとなる。

20

【0060】

ガラス支持部210は、適度に平坦で、透明、かつ著しい欠陥のないものであるべきである。支持部210の厚さは、2ミリメートルであってよい。ガラス支持部210の反対側面280は、反射防止層（フッ化マグネシウム、緑に最適化された（green optimized））で被膜され、透過率を増加し、光学的アーチファクト（artifacts）を減少し、広いダイナミックレンジの蛍光体放射を捉えることを確実にする。

30

【0061】

ここで図13を参照し、蛍光体層240を製造する方法が示される。結合剤の中のGOS：Tbの混合物は、ポリテトラフルオロエチレン（polytetrafluoroethylene, PTFE）支持部上に被膜される（箱300）。PTFE支持部は、被膜された蛍光体層のPTFE支持部からの解放を可能にし、その後、支持部なしで蛍光体層を使用することを可能にする。従来の支持部材料は、スクリーンの性能について光学的負担になるからである。薄い蛍光体層240のために、超薄層（約0.5 g/ft^2 、厚さ0.5 μm ）のセルロースアセテート保護膜を適用することで（箱320）、薄い蛍光体層の特性の処理を改善し、かつ、その下方にある光学フィルタをよりよく環境から保護することができる。

40

【0062】

蛍光体層は、PTFE支持部から取り除かれる（箱340）。薄い蛍光体層の、保護膜で被膜された側面は、干渉フィルタ220の上に重ねられる（箱360）。薄い蛍光体層240及びフィルタ220を清潔に組み立てることで、レンズ／カメラシステムのカメラに入るスクリーン光の出力の管理を最適化する光学的境界を保証することができる。性能の低下を生じる可能性があるため、層240とフィルタ220との光結合は必要ではない。

【0063】

層240は、その外周及びフィルタ220の外周を密封してもよい（箱380）。機械的な安定性のため、及び、周囲から（例えば、湿気）の侵入に対して、重要な光学的境界

50

をさらに保護するためである。

【 0 0 6 4 】

本発明の利点は、小動物、臓器、及び細胞組織中の薬剤信号 (agent signals) の分子イメージングの解剖的な位置決めを実現することと、1つのシステムを用いて、光学分子画像及び放射性同位体画像による複数の解剖的 x 線画像を正確に共に見当合わせすることと、低速度分子イメージングを x 線イメージングと組み合わせて用いることを通じて、薬剤の生体内分布の画像のよりよい理解を促進することと、被写体 / 試料を動かすことなく、多重波長蛍光、発光、放射性同位体、及び x 線イメージングのモダリティの間の単純な切り替えを可能にすることと、を含む。なお、以下に、付記として本発明の構成の例を示す。

10

(付記 1)

被写体を撮像するイメージングシステムであって、
前記被写体を固定した状態で支えるように構成された支持部と、
電離放射線を可視光に変換するように構成された蛍光スクリーンと、
前記固定された被写体を第 1 撮像モードで撮像し、第 1 画像を捉えるための第 1 撮像手段と、

前記第 1 撮像モードと異なる第 2 撮像モードで前記固定された被写体を撮像し、第 2 画像を捉えるための第 2 撮像手段と、

を備え、

前記第 1 撮像モード及び前記第 2 撮像モードは、明視野モード、蛍光モード、発光モード、x 線モード、及び放射性同位体モード、のグループから選択されることを特徴とするイメージングシステム。

20

(付記 2)

付記 1 に記載のイメージングシステムにおいて、さらに、
前記第 1 画像及び前記第 2 画像を含む第 3 画像を生成する手段を備えることを特徴とするイメージングシステム。

(付記 3)

付記 1 に記載のイメージングシステムにおいて、

前記蛍光スクリーンは、

保護層と、

蛍光体層と、

光学層と、

透明支持層と、

を備えることを特徴とするイメージングシステム。

30

(付記 4)

付記 3 に記載のイメージングシステムにおいて、

前記保護層は反射性であることを特徴とするイメージングシステム。

(付記 5)

付記 1 に記載のイメージングシステムにおいて、

前記複数の光学部品は、異なる撮像モードにおいて共有される共通の焦点面の配置を可能にすることを特徴とするイメージングシステム。

40

(付記 6)

被写体を撮像するイメージングシステムであって、

前記被写体を固定した状態で支えるように構成された支持部と、

前記固定された被写体を第 1 撮像モードで撮像し、第 1 画像を捉えるための第 1 手段であって、前記第 1 撮像モードは、x 線イメージングモード及び同位体イメージングモードのグループから選択される、第 1 手段と、

前記固定された被写体を第 2 撮像モードで撮像し、第 2 画像を捉えるための第 2 手段であって、前記第 2 撮像モードは、明視野イメージングモード及び暗視野イメージングモードのグループから選択される、第 2 手段と、

50

前記第 1 画像を捉える際に前記支持部に隣接して配置される蛍光体プレートと、
前記第 2 画像を捉える前に、前記固定された被写体を動かすことなく、前記支持部に隣
接した位置から前記蛍光体プレートを取り除く手段と、
を備えることを特徴とするイメージングシステム。

(付記 7)

付記 6 に記載のイメージングシステムにおいて、
前記第 1 画像が前記 x 線イメージングモードである場合、前記第 1 手段は、x 線源であ
って前記固定された被写体に向かう軌道に沿って x 線放射線を伝達し、前記固定された被
写体の x 線画像を捉えるように構成された x 線源を備えることを特徴とするイメージング
システム。

10

(付記 8)

付記 6 に記載のイメージングシステムにおいて、さらに、
前記第 1 画像及び前記第 2 画像を含む第 3 画像を生成する手段を備えることを特徴とす
るイメージングシステム。

(付記 9)

付記 8 に記載のイメージングシステムにおいて、さらに、
前記第 3 画像を表示し、伝送し、処理し、又は印刷する手段を備えることを特徴とする
イメージングシステム。

(付記 10)

付記 6 に記載のイメージングシステムにおいて、
前記蛍光体プレートは、
保護層と、
蛍光体層と、
光学層と、
透明支持層と、
を備えることを特徴とするイメージングシステム。

20

(付記 11)

付記 10 に記載のイメージングシステムにおいて、
前記保護層は反射性であることを特徴とするイメージングシステム。

(付記 12)

付記 6 に記載のイメージングシステムにおいて、
前記複数の光学部品は、異なる撮像モードにおいて共有される共通の焦点面の配置を可
能にすることを特徴とするイメージングシステム。

30

(付記 13)

被写体を撮像する方法であって、
前記被写体を固定した状態で支えるように構成された支持部を設けるステップと、
第 1 画像を捉える際に前記支持部に隣接して配置されるように構成された蛍光体プレ
ートを設けるステップであって、前記蛍光体プレートは前記支持部に隣接して配置され、第
1 撮像モードで前記固定された被写体を撮像することで第 1 画像を捉え、前記第 1 撮像モ
ードは x 線モード及び同位体イメージングモードである、ステップと、
前記固定された被写体を動かすことなく、前記支持部に隣接した位置から前記蛍光体プ
レートを取り除く手段を設けるステップであって、前記蛍光体プレートは前記支持部に隣
接した位置から取り除かれ、第 2 撮像モードで前記固定された被写体を撮像することで第
2 画像を捉え、前記第 2 撮像モードは明視野モード及び暗視野モードのグループから選択
される、ステップと、
を備えることを特徴とする方法。

40

(付記 14)

付記 13 に記載の方法であって、さらに、
前記第 1 画像及び前記第 2 画像を含む第 3 画像を生成するステップを備えることを特徴
とする方法。

50

(付記 1 5)

付記 1 4 に記載の方法であって、さらに、
前記第 3 画像を表示し、伝送し、処理し、又は印刷するステップを備えることを特徴とする方法。

(付記 1 6)

被写体を撮像する方法であって、
前記被写体を固定した状態で支えるように構成された支持部を設けるステップと、
前記固定された被写体に支障をきたすことなく前記支持部に対して移動可能な蛍光体プレートであって、前記蛍光体プレートが前記支持部と光学的に見当合わせされた位置である第 1 位置と、前記蛍光体プレートが前記支持部と光学的に見当合わせされていない位置である第 2 位置と、の間を移動可能な蛍光体プレートを設けるステップと、
前記蛍光体プレートが前記第 1 位置に配置された時に、前記固定された被写体の x 線画像又は同位体画像を捉えるステップと、
前記蛍光体プレートが前記第 2 位置に配置された時に、前記固定された被写体の暗視野画像又は明視野画像を捉えるステップと、
を備えることを特徴とする方法。

10

(付記 1 7)

付記 1 6 に記載の方法において、さらに、
前記第 1 画像及び前記第 2 画像を含む第 3 画像を生成するステップと、
前記第 3 画像を表示し、伝送し、処理し、又は印刷するステップと、
を備えることを特徴とする方法。

20

【 図面の簡単な説明 】【 0 0 6 5 】

【 図 1 】 従来技術の電子イメージングシステムの例を示す斜視図である。
【 図 2 】 図 1 に示す従来技術の電子イメージングシステムを表す線図である。
【 図 3 A 】 本発明に係るイメージングシステムを表す側面線図である。
【 図 3 B 】 図 3 A のイメージングシステムを表す正面線図である。
【 図 4 】 図 3 A 及び図 3 B のイメージングシステムを表す斜視図である。
【 図 5 A 】 試料台を表す側面線図である。
【 図 5 B 】 蛍光体プレートが試料台に隣接して配置された第 1 撮像位置 P 1 にある試料台を表す側面線図である。
【 図 5 C 】 蛍光体プレートが試料台に隣接して配置されない第 2 撮像位置 P 2 にある試料台を表す側面線図である。
【 図 6 】 図 5 B の線 6 - 6 に沿った断面を表す側面断面図である。
【 図 7 】 図 5 C の線 7 - 7 に沿った断面を表す側面断面図である。
【 図 8 】 本発明に係る方法に従ったワークフロー図である。
【 図 9 A 】 固定された被写体の第 1 撮像モードによる第 1 画像を表す図である。
【 図 9 B 】 図 9 A に示す固定された被写体の第 2 撮像モードによる第 2 画像を表す図である。
【 図 9 C 】 図 9 A 及び図 9 B に示す画像の合成によって生成された画像を表す図である。
【 図 1 0 A 】 固定された被写体の第 1 撮像モードによる第 1 画像を表す図である。
【 図 1 0 B 】 図 1 0 A に示す固定された被写体の第 2 撮像モードによる第 2 画像を表す図である。
【 図 1 0 C 】 図 1 0 A 及び図 1 0 B に示す画像の合成によって生成された画像を表す図である。
【 図 1 1 A 】 固定された被写体の第 1 撮像モードによる第 1 画像を表す図である。
【 図 1 1 B 】 図 1 1 A に示す固定された被写体の第 2 撮像モードによる第 2 画像を表す図である。
【 図 1 1 C 】 図 1 1 A 及び図 1 1 B に示す画像の合成によって生成された画像を表す図で

30

40

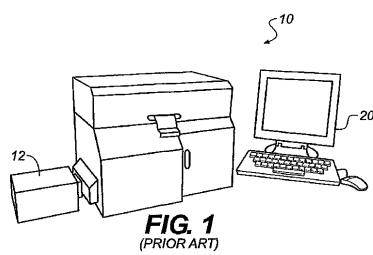
50

ある。

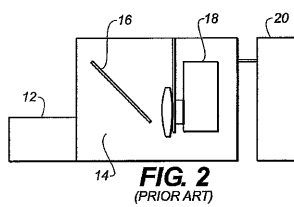
【図 1 2】本発明に係る装置及び方法において用いるのに適した蛍光体プレートを表す線図である。

【図 1 3】図 1 2 に示す蛍光体プレートを製造する方法を表すフロー図である。

【図 1】



【図 2】



【図 3 A】

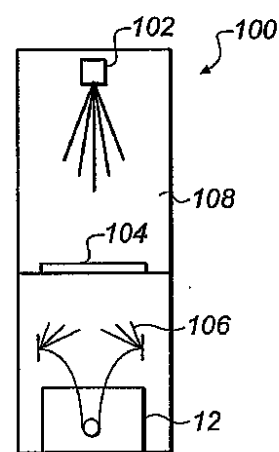
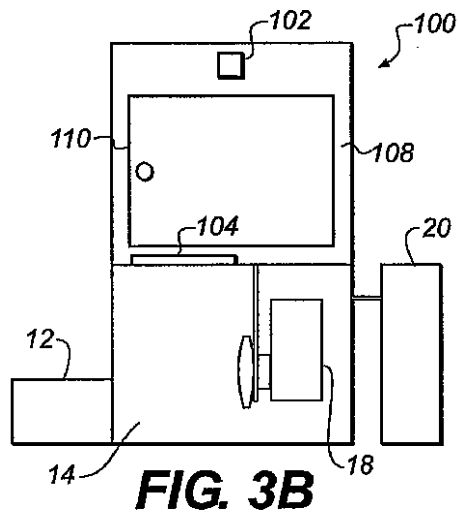
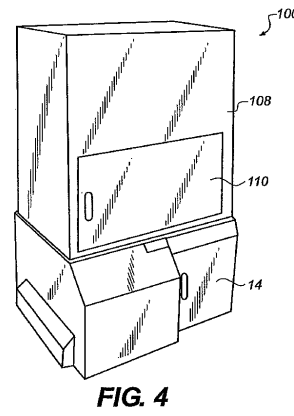


FIG. 3A

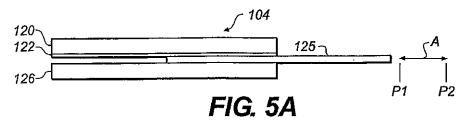
【図 3 B】



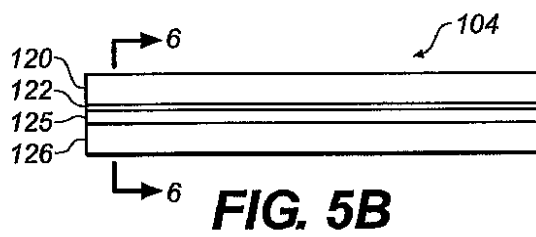
【図 4】



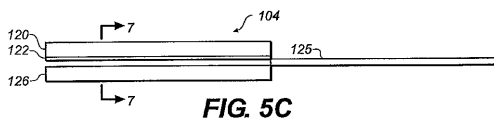
【図 5 A】



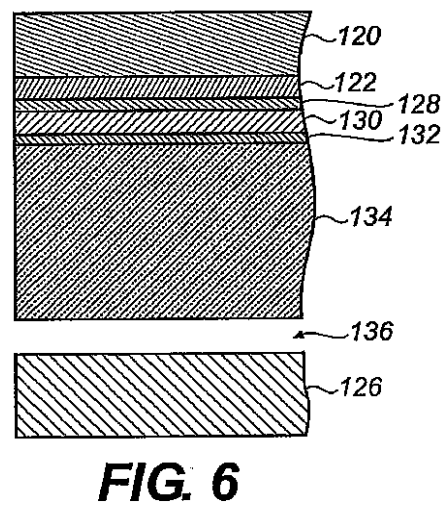
【図 5 B】



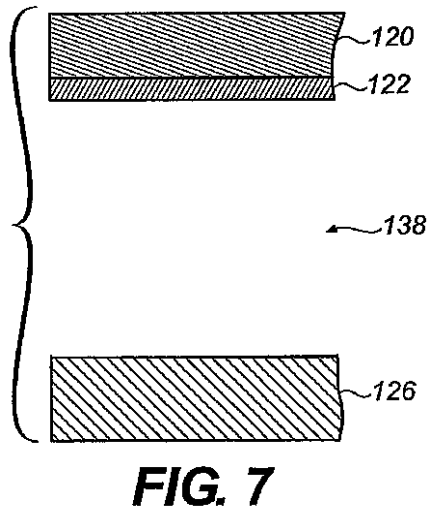
【図 5 C】



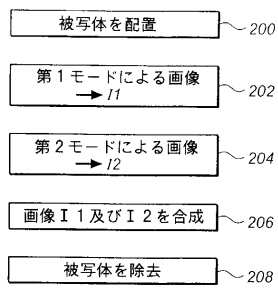
【図 6】



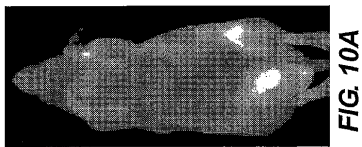
【図 7】



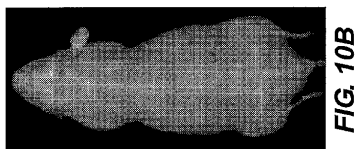
【図 8】



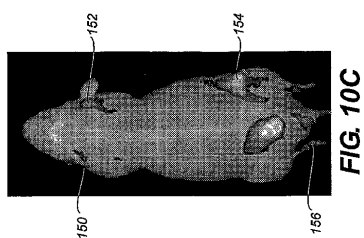
【図 10 A】



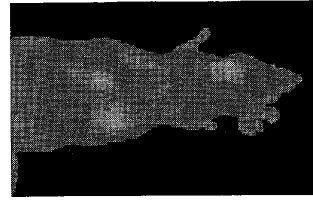
【図 10 B】



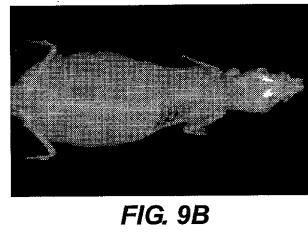
【図 10 C】



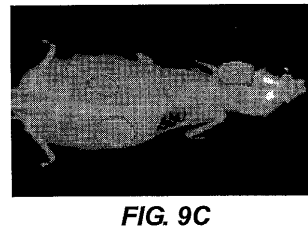
【図 9 A】



【図 9 B】



【図 9 C】



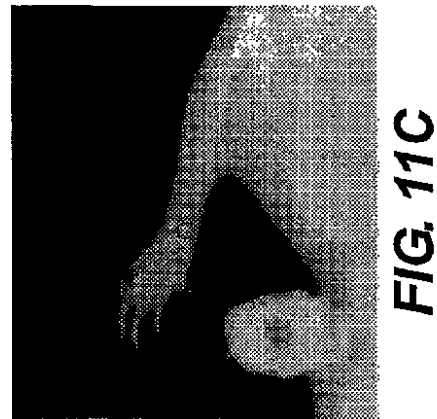
【図 11 A】



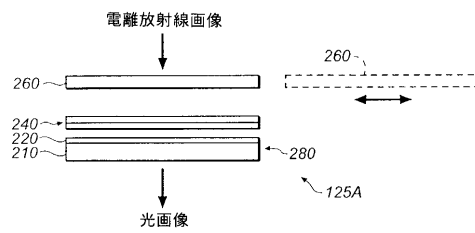
【図 1 1 B】



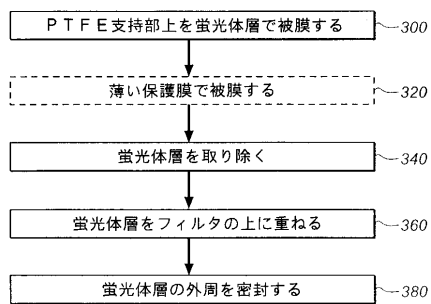
【図 1 1 C】



【図 1 2】



【図 1 3】



フロントページの続き

- (72)発明者 ブロックシーパー ジョージ
アメリカ合衆国 コネチカット ギルフォード スプリース ヒル ドライブ 20
- (72)発明者 マクラフリン ウィリアム イー
アメリカ合衆国 コネチカット ギルフォード メドウ リッジ レーン 132

審査官 比嘉 翔一

- (56)参考文献 特開2004-028799(JP,A)
特開2003-202382(JP,A)
特開平02-052246(JP,A)
特開平02-031144(JP,A)
特開平09-309845(JP,A)
特開平11-244220(JP,A)
米国特許第06444988(US,B1)
欧州特許出願公開第01111625(EP,A1)
実開昭58-017544(JP,U)
特開2001-255607(JP,A)
Cosmo Bio News, コスモバイオ株式会社, 2004年 3月, No. 43, P. 18

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
- G01N 23/00 - 23/227
G01T 1/00 - 7/12
G01N 21/00 - 21/01
G01N 21/17 - 21/74
JSTPlus(JDreamII)