

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7058264号

(P7058264)

(45)発行日 令和4年4月21日(2022.4.21)

(24)登録日 令和4年4月13日(2022.4.13)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 B 1/00 (2006.01)

A 6 1 B 1/00 5 2 6

A 6 1 B 1/313(2006.01)

A 6 1 B 1/313 5 1 0

A 6 1 B 1/045(2006.01)

A 6 1 B 1/045 6 1 8

G 0 6 T 7/00 (2017.01)

A 6 1 B 1/045 6 1 4

G 0 6 T 7/00 6 1 2

請求項の数 16 (全38頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-516914(P2019-516914)

(86)(22)出願日 平成29年6月8日(2017.6.8)

(65)公表番号 特表2019-518581(P2019-518581
A)

(43)公表日 令和1年7月4日(2019.7.4)

(86)国際出願番号 PCT/US2017/036587

(87)国際公開番号 WO2017/214421

(87)国際公開日 平成29年12月14日(2017.12.14)

審査請求日 令和2年6月4日(2020.6.4)

(31)優先権主張番号 62/347,379

(32)優先日 平成28年6月8日(2016.6.8)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者 518435404

リサーチ ディヴェロプメント ファウン
デーション

アメリカ合衆国 ネバダ州 8 9 7 0 3

カーソン シティ ノース ディヴィジョン
ストリート 4 0 2

(74)代理人 110000109

特許業務法人特許事務所サイクス

(72)発明者 ミルナー トーマス イー

アメリカ合衆国 テキサス州 7 8 6 2 1

エルジン エフエム 1 7 0 4 - 1 8 0 0

(72)発明者 バルアー ヴィクラム ラル

アメリカ合衆国 イリノイ州 6 0 0 6 1

ヴァーノン ヒルズ ノース フィオール
パークウェイ 9 5

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 血管内光干渉断層撮影法を用いた冠動脈プラークの自動特徴分析およびリスク評価のためのシステムおよび方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

光干渉断層撮影法の光源を備える撮影装置とコンピュータで読み取り可能な一時的でない媒体を含むシステムであって、前記撮影装置は、プラークを含んでいる血管内組織の画像を取得するために構成されており、かつ、該一時的でない媒体が、該プラークを複数の組織型のうちの第1の組織型として分類するように構成された第1のニューラルネットワークを用いて、該画像の画素を分析するために；該プラークを複数の組織型のうちの第2の組織型として分類するように構成された第2のニューラルネットワークを用いて、該画像の該画素を分析するために；および、該プラークを複数の組織型のうちの第3の組織型として分類するように構成された第3のニューラルネットワークを用いて、該画像の該画素を分析するために構成されており、
前記複数の組織型からの組織学的データを分析して、前記第1、第2および第3のニューラルネットワークを訓練するために選択された組織型の画素を特徴付ける、システム。

【請求項 2】

前記第一の組織型が脂質プラークであり、前記第二の組織型が石灰化プラークであり、そして前記第三の組織型が線維性プラークである、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 3】

コンピュータで読み取り可能な一時的でない媒体は、受信者動作特性(R O C)曲線を使用して複数の特徴の感度と特異度を算出し、第1、第2および第3のニューラルネット

ワークを最適化するように構成されている、請求項 1 又は 2 に記載のシステム。

【請求項 4】

前記複数の特徴が、コントラスト、エネルギー、相関、均質性、エントロピー、および最大確率のうちの 1 つ以上のグレーレベル同時生起行列 (GLCM) 特徴を含んでいる、請求項 3 に記載のシステム。

【請求項 5】

前記複数の特徴が、平均値、分散、歪度、尖度、およびエネルギーのうちの 1 つ以上の二次元画像統計値を含む、請求項 3 に記載のシステム。

【請求項 6】

前記撮影装置がさらに、短パルス励起光源を含んでいる、請求項 1 に記載のシステム。

10

【請求項 7】

前記撮影装置がさらにフォトニック結晶ファイバーを含み、前記フォトニック結晶ファイバーは、同時に、前記光干渉断層撮影光源から試料部位への第 1 の波長の単一モード伝播を可能にし；前記短パルス光源から前記試料部位への第 2 の波長の単一モード伝播を可能にし；前記第 1 の波長から生成される光干渉断層撮影信号を、前記試料部位から送信し；および、前記短パルス光源からの前記第 2 の波長によって誘導されるエミッション信号を、試料部位から送信する；ように構成されている、請求項 6 に記載のシステム。

【請求項 8】

冠動脈プラークを特徴付ける方法であって、プラークを複数の組織型のうちの第 1 の組織型として分類するように構成された第 1 のニューラルネットワークを用いて画像の画素の定量的データを分析すること（ここで、前記第 1 のニューラルネットワークは第 1 の複数のノードを含み、第 1 の複数の特徴を読み取り、前記画像は、光ファイバーから光を放射している光干渉断層撮影光源を用いて取得した、プラークを含有する血管内組織を含む試料部位の画像である）；前記プラークを前記複数の組織型のうちの第 2 の組織型として分類するように構成された第 2 のニューラルネットワークを用いて前記画像の前記画素の定量的データを分析すること（ここで、前記第 2 のニューラルネットワークは第 2 の複数のノードを含み、第 2 の複数の特徴を読み取る）；および、前記プラークを前記複数の組織型のうちの第 3 の組織型として分類するように構成された第 3 のニューラルネットワークを用いて前記画像の前記画素の定量的データを分析すること（ここで、前記第 3 のニューラルネットワークは第 3 の複数のノードを含み、第 3 の複数の特徴を読み取る）を含み、前記複数の組織型からの組織学的データを分析して、前記第 1、第 2 および第 3 のニューラルネットワークを訓練するために選択された組織型の画素を特徴付ける、方法。

20

【請求項 9】

前記第一の組織型が脂質プラークであり、前記第二の組織型が石灰化プラークであり、そして前記第三の組織型が線維性プラークである、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

画像の複数の分類特徴に関する真陽性に対する偽陽性の比をプロットする受信者動作特性 (ROC) 曲線を計算することによって、前記第 1、第 2 および第 3 のニューラルネットワークを最適化することを含む、請求項 8 に記載の方法。

40

【請求項 11】

前記複数の分類特徴のそれぞれについて各受信者動作特性 (ROC) 曲線下面積を計算することを含む、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

前記複数の分類特徴それぞれの前記各受信者動作特性 (ROC) 曲線下面積によって、前記複数の分類特徴をランク付けすることをさらに含む、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

前記第 1、第 2 および第 3 のニューラルネットワークに関する前記分類特徴の感度と特異度を計算することをさらに含む、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

50

感度が、前記第 1、第 2、および第 3 のニューラルネットワークのそれぞれによって正しく分類されたプラーク型の既知のデータ点の割合である、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

特異度が、前記第 1、第 2、および第 3 のニューラルネットワークそれぞれの特定のカテゴリのプラーク組織型に関する、正しい分類の全分類に対する比率である、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 16】

前記第 1、第 2、および第 3 のニューラルネットワークのそれぞれについて、前記特異性と前記感度の和が最高値になるノードと分類特徴の組み合わせを選択することによって、前記第 1、第 2、および第 3 のニューラルネットワークのそれぞれが最適化される、請求項 13 に記載の方法。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願との相互参照

本出願は、2016年6月8日に提出された米国仮特許出願第62/347,379号に対する優先権を主張するものであり、その全内容は参照により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

本発明は、国立衛生研究所より助成金（番号EB007507）の交付を受け、政府の支援に基づいて実施されたものであり、米国政府は本発明に一定の権利を有する。

20

【0003】

心筋梗塞を引き起こすアテローム性動脈硬化症とプラーク破裂は、今もなお、世界的に死亡の主因である（1）。炎症およびその基礎となる細胞機構と分子機構は（2-4）、アテローム発生の開始から進行、プラーク破裂そして最終的な血栓症までに寄与している。ビルマーニ（Virmanni）によって「薄いキャップをもつ線維性プラーク」として最近定義された不安定プラーク（5）は炎症の結果として生じ、典型的には65 μm未満の薄い線維性キャップをもち、平滑筋細胞の減少を伴うマクロファージの浸潤の増加、および安定なプラークと比較して脂質コアサイズが大きいことを特徴としている（6-8）。

【0004】

30

現在では、薄いキャップをもつ線維性プラークの破裂を引き起こす細胞事象と分子事象のうちのいくつかが分かっており、これらは新規の画像撮影法の開発に用いられている。薄いキャップをもつ線維性プラークにおけるマクロファージの蓄積がマトリックスメタプロテアーゼ（MMP）の過剰発現を引き起こし（9-12）、このことが薄いキャップをもつ線維性プラークの破裂と血栓形成性の増加に寄与すると考えられている（13-15）。マクロファージは、冠動脈、大脳および末梢循環におけるプラーク破裂の危険性を示す、重要な初期細胞マーカーである。プラークの不安定性は細胞組成と解剖学的構造に関係するため、組成と構造の両方を同時に明らかにできる診断法を開発することは不安定なプラークを同定ために望まれており、またそれは、心血管インターベンションに関連した縦断研究における心血管疾患のインビボでのモニタリングを可能にするだろう。

40

【0005】

血管内光断層撮影（IVOC T）は、最近開発された、カテーテルを使用した高解像度の血管内撮影法である。心血管撮影様式のうちでもIVOC Tは、薄いキャップをもつ線維性プラークを撮影するのに十分な空間分解能を提供する唯一のアプローチである。

【0006】

しかしながら、プラーク破裂のリスクはIVOC T画像のみでは容易に評価することはできない。2光子ルミネッセンス（TPL）顕微鏡法は組織の非線形光学特性を利用するものであり、内皮細胞、平滑筋細胞（16）、エラスチン線維（17, 18）、酸化LDL（19）および脂質液滴（20）などのプラーク構成要素をそれぞれの内因性自己蛍光に基づいて撮影するのに用いられている。近年では、ナノ粒子を負荷したマクロファージが

50

T P L顕微鏡法によって検出できることも報告されている(21, 22)。ファイバー型O C T(23, 24)およびT P L顕微鏡(25 - 28)はそれぞれ、広帯域光を伝送してより広い空間分解能を実現するために、または超短パルスを送信してシステムサイズを最小化するために、フォトニック結晶ファイバーを用いたものが報告されている。しかしながら、この両者を結合したファイバー型O C T - T P Lシステムはこれまで実現していなかった。

【0007】

しかしながら、動脈プラーク組成を判断することができれば、アテローム性動脈硬化症の早期診断を有意に改善できる。不安定プラークの早期発見は、リスク要因の早期管理、将来の臨床結果の改善につながり、より標的化された治療法をもたらす可能性がある。冠動脈アテローム性動脈硬化性プラークは基本的に、脂質に富むか、線維性であるか、または石灰化した組織からなる。石灰化したプラークは安定的な病変に関係しているが、線維質および/または脂質組織の量が多い病変は不安定で薄いキャップのある線維筋症(T C F A)病変に関係している。T C F Aは、プラーク破裂などの急性冠動脈事象の大半に関連しているため、非常に危険である(フジイ(F u j i i)ら、2015)。また、プラーク組織の特徴分析は、ステントの配置を決めるのにも役立つ。例えば、金属性のステントを脂質プラークに隣接して配置すると非最適な治癒反応を示すが、金属性ステントを石灰化プラークに隣接して配置すれば、ステント血栓症またはステント内再狭窄を引き起こす可能性が上がる(ウギ(U g h i)ら)。したがってプラーク組成は、疾患および介入の結果の予測にとって極めて重要だと考えられる。さらに、プラーク形態の定量的特徴付けは、アテローム性動脈硬化症のメカニズムの理解を促し、新しい診断基準を明らかにし、新しい治療法の開発および試験を推進することに有用だろう。

【0008】

現在、プラークを臨床上分類するための基準は、血管内超音波法(I V U S)またはコンピュータ断層撮影法(C T)によるスキャンに基づいている。プラークの特徴分析である定量的冠動脈造影の現在の業界標準であるI V U Sは、線維性または脂質不安定プラークを一貫して同定することができなかった(ジャン(J a n g)ら)。この限界はI V U Sの距離分解能が約100 μ mであることに関連しており、病変の厚みが100 μ m未満であることが多い不安定プラークの検出には(例えばT C F Aは65 μ m未満で測定される)、問題となる。

【0009】

しかしながら、血管内光干渉断層撮影法(I V O C T)の距離分解能は、典型的には10 μ mであり、より広範に渡る大きさのプラークの検出が可能となる。I V O C Tは、カテーテルに取り付けられた光源からの広帯域干渉計を使用して、試料材料の屈折率および反射に基づいて画像を生成する。冠動脈の場合、動脈壁からの後方散乱光を制御された光路長の光で干渉することで、最大2mmまでの様々な組織深度で画像を生成することができる。そのため、動脈内を放射状に撮影するのに理想的である。加えて、I V O C Tは、このミクロンレベルの分解能をリアルタイムで提供することができるため、非侵襲的カテーテルを使ったインビボでの血管内撮影のための優れたツールとなる。

【0010】

現在、I V O C Tを使ったプラークの分類は主に、O C T画像の解釈に熟練した専門家によってその領域の画素が線維性であるか、脂質であるか、または石灰化した組織であるかを都度、視覚的に分類されて構築された実地データに基づいて行われている。しかしながら、O C T画像の熟練者による分析は、誤った特徴付けをしがちである。マンフリーニ(M a n f r i n i)らは、「誤解(専門家による誤った解釈)」が28例のO C T画像(全体で41%) (キャップのある線維性プラークで21例(31%)、石灰化プラークで6例(9%)、線維性プラークで1例(1%))に起きていたことを報告している(マンフリーニら)。このような誤った解釈や専門家への依存は、医療界において、診断のためにI V U SまたはC TスキャンよりもI V O C Tを推進しようとする上で最も大きな障壁の一つとなっており、また、I V O C T分野での忠実度の欠如を示している。

10

20

30

40

50

【 0 0 1 1 】

したがって、既存のプラーク分類技術には多くの欠点があり、システムおよび方法の改善が望まれている。

【 発明の概要 】

【 0 0 1 2 】

本開示の例示的な態様は、冠動脈内に存在するプラーク組織を確認のために分類するための方法であって、組織学と I V O C T 画像との共記録に基づく自動化されたアルゴリズム的方法を含む。組織分類システムのための本明細書に記載の強力なアルゴリズム的方法は、臨床上の代表的な手法である組織学に基づくものであり、その実際のデータから、I V O C T の可能性と臨床上の受け入れとの間のギャップを埋めることができる。

10

【 0 0 1 3 】

本開示の例示的な態様は、血管内光干渉断層撮影法およびスマートアルゴリズムを使用し、自動化された、冠状動脈プラークの特徴付けおよびリスク評価のためのシステムおよび方法を含む。具体的な態様は、参照により本明細書に組み込まれる米国特許出願公開第 2 0 1 4 / 0 2 6 8 1 6 8 号および同第 2 0 1 6 / 0 0 7 8 3 0 9 号に開示されているような光干渉断層撮影法システムおよび方法を組み込んでよい。

【 0 0 1 4 】

例示的な態様は、光干渉断層撮影法の光源を備える撮影装置とコンピュータで読み取り可能な一時的でない（持続性の：non-transitory）媒体を含むシステムを含み、ここで撮影装置は、プラークを含んでいる血管内組織の画像を取得するために構成されており、かつ、一時的でない媒体は、プラークを複数の組織型のうちの第 1 の組織型として分類するように構成された第 1 のニューラルネットワークを用いて、取得した画像の画素を分析するために；プラークを複数の組織型のうちの第 2 の組織型として分類するように構成された第 2 のニューラルネットワークを用いて、画像の画素を分析するために；および、プラークを複数の組織型のうちの第 3 の組織型として分類するように構成された第 3 のニューラルネットワークを用いて、画像の画素を分析するために、構成されている。

20

【 0 0 1 5 】

特定の態様では、複数の組織型からの組織学的データを分析して、第 1、第 2 および第 3 のニューラルネットワークを訓練するために選択した組織型の画素を特徴付ける。具体的な態様においては、第一の組織型は脂質プラークであり、第二の組織型は石灰化プラークであり、そして第三の組織型は線維性プラークである。いくつかの態様では、コンピュータで読み取り可能な一時的でない媒体は、第 1、第 2 および第 3 のニューラルネットワークのノードを用いて画像の複数の特徴を評価することで第 1、第 2 および第 3 のニューラルネットワークを最適化し、受信者動作特性（R O C）曲線を使用して、複数の特徴の感度と特異度を算出するように構成される。詳細な態様において、複数の特徴は、コントラスト、エネルギー、相関、均質性、エントロピー、および最大確率のうちの 1 つ以上グレイレベル同時生起行列（G L C M）特徴を含む。

30

【 0 0 1 6 】

特定の態様において、複数の特徴は、平均値、分散、歪度、尖度、およびエネルギーのうちの 1 つ以上の二次元画像統計値を含む。具体的な態様において、光干渉断層撮影法の光源は、掃引性の光干渉断層撮影光源として構成される。いくつかの態様において、光干渉断層撮影法の光源は、広帯域性の光干渉断層撮影光源として構成される。詳細な態様では、撮影装置はさらに、短パルス励起光源を含む。特定の態様において、短パルス励起光源は、二光子発光光源である。

40

【 0 0 1 7 】

具体的な態様では、撮影装置はさらにフォトニック結晶ファイバーを含み、このフォトニック結晶ファイバーは、同時に、光干渉断層撮影光源から試料部位への第 1 の波長の単一モード伝播を可能にし；短パルス光源から試料部位への第 2 の波長の単一モード伝播を可能にし；第 1 の波長から生成される光干渉断層撮影信号を、試料部位から送信し；短パルス光源からの第 2 の波長によって誘導されるエミッション信号を、試料部位から送信する

50

；ように構成されている。

【 0 0 1 8 】

詳細な態様はさらに、第 1 の二色性要素を含み、いくつかの態様では、第 1 の二色性要素は、第 1 および第 2 の波長を試料経路に向けるように構成される。特定の態様は、第 2 の二色性要素を含み、具体的な態様において第 2 の二色性要素は、2 光子発光を光子計数検出器に向けるように構成される。詳細な態様は平衡型検出器を含み、特定の態様では、平衡型検出器は非干渉 OCT 成分を最小限に抑えるように構成される。具体的な態様には、光子計数検出器が含まれ、いくつかの態様では、光子計数検出器は光電子増倍管またはアバランシェフォトダイオードである。特定の態様において光子計数検出器は、二光子発光を検出するように構成される。

10

【 0 0 1 9 】

具体的な態様は、冠動脈プラークを特徴付ける方法を含み、この方法は、光ファイバーから光を放射する光干渉断層撮影光源を用いて、プラークを含有する血管内組織を含む試料部位の画像を取得すること；プラークを複数の組織型のうちの第 1 の組織型として分類するように構成された第 1 のニューラルネットワークを用いて画像の画素の定量的データを分析すること（ここで、第 1 のニューラルネットワークは第 1 の複数のノードを含み、第 1 の複数の特徴を読み取る）；プラークを複数の組織型のうちの第 2 の組織型として分類するように構成された第 2 のニューラルネットワークを用いて画像の画素の定量的データを分析すること（ここで、第 2 のニューラルネットワークは第 2 の複数のノードを含み、第 2 の複数の特徴を読み取る）；および、プラークを複数の組織型のうちの第 3 の組織型として分類するように構成された第 3 のニューラルネットワークを用いて画像の画素の定量的データを分析すること（ここで、第 3 のニューラルネットワークは第 3 の複数のノードを含み、第 3 の複数の特徴を読み取る）、を含む。

20

【 0 0 2 0 】

特定の態様では、複数の組織型からの組織学的データを分析して、第 1、第 2 および第 3 のニューラルネットワークを訓練するために選択された組織型の画素を特徴付ける。具体的な態様において、第一の組織型は脂質プラークであり、第二の組織型は石灰化プラークであり、そして第三の組織型は線維性プラークである。いくつかの態様において定量的データは、コントラスト、エネルギー、相関、均質性、エントロピー、および最大確率のうちの 1 つまたは複数を含む特徴を分類することを含む。いくつかの態様において定量的データは、平均値、分散、歪度、尖度、およびエネルギーのうちの 1 つまたは複数を含む特徴を分類することを含む。詳細な態様は、画像の複数の分類特徴に関する真陽性に対する偽陽性の比をプロットする受信者動作特性（ROC）曲線を計算することによって、第 1、第 2 および第 3 のニューラルネットワークを最適化することを含む。いくつかの態様はさらに、複数の分類特徴のそれぞれについて各受信者動作特性（ROC）曲線下面積を計算することを含む。いくつかの態様は、入力画像の異なる部分を最適に重み付けすることによって特徴を作成する能力を有する。そのような態様は、予め形成された定量的な値または特徴に依存しない。

30

【 0 0 2 1 】

特定の態様はさらに、複数の分類特徴のそれぞれに関する各受信者動作特性（ROC）曲線下面積によって、複数の分類特徴をランク付けすることを含む。具体的な態様はさらに、第 1、第 2 および第 3 のニューラルネットワークに関する分類特徴の感度および特異度を計算することを含む。いくつかの態様において感度は、第 1、第 2、および第 3 のニューラルネットワークのそれぞれによって正しく分類されたプラーク型の既知のデータ点の割合である。詳細な態様において特異度は、第 1、第 2、および第 3 のニューラルネットワークそれぞれの特定のカテゴリのプラーク組織型に関する、正しい分類の全分類に対する比率である。特定の態様では、第 1、第 2、および第 3 のニューラルネットワークのそれぞれについて、特異性と感度の和が最高値になるノードと分類特徴の組み合わせを選択することによって、第 1、第 2、および第 3 のニューラルネットワークのそれぞれは最適化される。

40

50

【 0 0 2 2 】

具体的な態様は、血管内組織の画像を取得するために構成されている光干渉断層撮影法の光源を備える撮影装置と、画像内の血管内組織を複数の組織型のうちの第1の組織型として分類するように構成された第1のニューラルネットワークを用いて画像の画素を分析するように構成されたコンピュータで読み取り可能な一時的でない媒体を含むシステムを含む。特定の態様では、特定の工程を実行するように構成されたコンピュータで読み取り可能な一時的でない媒体は、コンピュータで読み取り可能な一時的でない媒体を読み取るように構成されたコンピュータプロセッサまたは他のハードウェアを介してそれらを実行することができる。いくつかの態様では、複数の組織型から得た組織学的データを分析して、第1のニューラルネットワークを訓練するために選択された画素の組織型を特徴付ける。具体的な態様においてコンピュータで読み取り可能な一時的でない媒体は、画像内の血管内組織を複数の組織型のうちの第2の組織型として分類するように構成された第2のニューラルネットワークを用いて画像の画素を分析するように構成される。いくつかの態様においてコンピュータで読み取り可能な一時的でない媒体は、画像内の血管内組織を複数の組織型のうちの第3の組織型として分類するように構成された第3のニューラルネットワークを用いて画像の画素を分析するように構成される。

10

【 0 0 2 3 】

特定の態様では、複数の組織型から得た組織学的データを分析して、第1、第2および第3のニューラルネットワークを訓練するために選択された組織型のピクセルを特徴付ける。具体的な態様では、第一の組織型は脂質プラークであり、第二の組織型は石灰化プラークであり、そして第三の組織型は線維性プラークである。いくつかの態様においてコンピュータで読み取り可能な一時的でない媒体は、第1、第2および第3のニューラルネットワークのノードを用いて画像の複数の特徴を評価し、受信者動作特性（ROC）曲線を使用して感度と特異度の複数の特徴を計算することによって、第1、第2および第3のニューラルネットワークを最適化するように構成される。詳細な態様において複数の特徴は、コントラスト、エネルギー、相関、均質性、エントロピー、および最大確率）のうちの1つ以上のグレーレベル同時生起行列（GLCM）特徴を含む。特定の態様において、複数の特徴は、平均値、分散、歪度、尖度、およびエネルギーのうちの1つ以上の二次元画像統計値を含む。

20

【 0 0 2 4 】

具体的な態様において、光干渉断層撮影法の光源は、掃引性の光干渉断層撮影光源として構成される。いくつかの態様において、光干渉断層撮影法の光源は、広帯域性の光干渉断層撮影光源として構成される。詳細な態様では、撮影装置はさらに、短パルス励起光源を含む。特定の態様において短パルス励起光源は、二光子発光光源である。

30

【 0 0 2 5 】

具体的な態様では、撮影装置はさらに、同時に、光干渉断層撮影光源から試料部位への第1の波長の単一モード伝播を可能にし；短パルス光源から試料部位への第2の波長の単一モード伝播を可能にし；試料部位から、第1の波長から生成される光干渉断層撮影信号を送信し；試料部位から、短パルス光源からの第2の波長によって誘導されるエミッション信号を送信する；ように構成されたフォトニック結晶ファイバーをさらに含む。いくつかの態様はさらに第1の二色性要素を含み、詳細な態様では、第1の二色性要素は、第1および第2の波長を試料経路に向けるように構成される。

40

【 0 0 2 6 】

特定の態様はさらに第2の二色性要素を含み、具体的な態様において第2の二色性要素は、2光子発光を光子計数検出器に向けるように構成される。いくつかの態様はさらに平衡型検出器を含み、詳細な態様では、平衡型検出器は非干渉OCT成分を最小限に抑えるように構成される。詳細な態様にはさらに、光子計数検出器が含まれ、特定の態様において光子計数検出器は、光電子増倍管またはアバランシェフォトダイオードである。具体的な態様において光子計数検出器は、二光子発光を検出するように構成される。

【 0 0 2 7 】

50

特定の態様は、冠動脈プラークを特徴付ける方法を含み、この方法は、光ファイバーから光を放射する光干渉断層撮影光源を用いて、プラークを含有する血管内組織を含む試料部位の画像を取得すること；プラークを複数の組織型のうちの第1の組織型として分類するように構成された第1のニューラルネットワークを用いて画像の画素の定量的データを分析すること（ここで、第1のニューラルネットワークは第1の複数のノードを含み、第1の複数の特徴を読み取る）；プラークを複数の組織型のうちの第2の組織型として分類するように構成された第2のニューラルネットワークを用いて画像の画素の定量的データを分析すること（ここで、第2のニューラルネットワークは第2の複数のノードを含み、第2の複数の特徴を読み取る）；および、プラークを複数の組織型のうちの第3の組織型として分類するように構成された第3のニューラルネットワークを用いて画像の画素の定量的データを分析すること（ここで、第3のニューラルネットワークは第3の複数のノードを含み、第3の複数の特徴を読み取る）、を含む。

10

【0028】

具体的な態様では、複数の組織型からの組織学的データを分析して、第1、第2および第3のニューラルネットワークを訓練するために選択された組織型の画素を特徴付ける。いくつかの態様では、第一の組織型は脂質プラークであり、第二の組織型は石灰化プラークであり、そして第三の組織型は線維性プラークである。詳細な態様において定量的データは、コントラスト、エネルギー、相関、均質性、エントロピー、および最大確率のうちの1つまたは複数の含む特徴を分類することを含む。特定の態様において定量的データは、以下の二次元画像統計値（平均値、分散、歪度、尖度、およびエネルギー）のうちの1つまたは複数の含む特徴を分類することを含む。具体的な態様はさらに、画像の複数の分類特徴に関する真陽性に対する偽陽性の比をプロットする受信者動作特性（ROC）曲線を計算することによって、第1、第2および第3のニューラルネットワークを最適化することを含む。

20

【0029】

いくつかの態様はさらに、複数の分類特徴のそれぞれについて、各受信者動作特性（ROC）曲線下面積を計算することを含む。詳細な態様はさらに、複数の分類特徴のそれぞれに関する各受信者動作特性（ROC）曲線下面積によって、複数の分類特徴をランク付けすることを含む。特定の態様はさらに、第1、第2および第3のニューラルネットワークに関する分類特徴の感度および特異度を計算することを含む。具体的な態様において感度は、第1、第2、および第3のニューラルネットワークのそれぞれによって正しく分類されたプラーク型の既知のデータ点の割合である。いくつかの態様において特異度は、第1、第2、および第3のニューラルネットワークそれぞれの特定のカテゴリのプラーク組織型に関する、正しい分類の全分類に対する比率である。詳細な態様では、第1、第2、および第3のニューラルネットワークのそれぞれは、第1、第2、および第3のニューラルネットワークのそれぞれについて、特異性と感度の和が最高値になるノードと分類特徴の組み合わせを選択することによって、最適化される。

30

【0030】

特定の態様は、血管内組織の画像を取得するために構成されている光干渉断層撮影法の光源を備える撮影装置と、画像内の血管内組織を複数の組織型のうちの第1の組織型として分類するように構成された第1のニューラルネットワークを用いて画像の画素を分析するように構成されたコンピューターで読み取り可能な一時的でない媒体を含むシステムを含む。具体的な態様では、複数の組織タイプから得た組織学的データを分析して、第1のニューラルネットワークを訓練するために選択された画素の組織型を特徴付ける。いくつかの態様においてコンピューターで読み取り可能な一時的でない媒体は、画像内の血管内組織を複数の組織型のうちの第2の組織型として分類するように構成された第2のニューラルネットワークを用いて画像の画素を分析するように構成される。詳細な態様においてコンピューターで読み取り可能な一時的でない媒体は、画像内の血管内組織を複数の組織型のうちの第3の組織型として分類するように構成された第3のニューラルネットワークを用いて画像の画素を分析するように構成される。

40

50

【 0 0 3 1 】

いくつかの態様では、線維性、石灰化および脂質プラークとして分類された3つの組織型の識別をさらに向上させるために、I V O C T画像における個々のA - スキャンに前処理および分類を施す。最初の個々のA - スキャンは、管腔境界の始まりから信号が減衰するところまでの信号に限定される。加えて、信号が最も急に減衰している領域も各A - スキャンから分離する。例示的な態様においてこのことは、信号強度の変化率に近似するアルゴリズムを適用するパニングウィンドウ (p a n n i n g w i n d o w) を使用することによって達成することができる。迅速で例示的な態様には、ウィンドウの端点における強度値間で勾配を計算するアルゴリズムを備えてもよい。他の態様では、一次または二次微分アルゴリズムを適用してもよい。ウィンドウサイズは、計算量が多すぎることなく、傾きの変化を正確に測定するように最適化する必要がある。A - スキャンの分析は、統計的な信号特徴とガウス分布への当てはめから導き出された特徴を抽出することによって行われる。例示的な態様において統計的特徴は、A - スキャン信号全体の下面積および対応する関心領域、ならびに信号が最も急に減衰している領域の開始点および終了点を含む場合がある。ガウス解析では、A - スキャン全体と分離した最も信号が急に減衰している領域が非常によく似ており、左右対称の信号分布を生成する。この非常によく似た分布を次の方程式で表されるガウス関数に当てはめる。

【 式 1 】

【 0 0 3 2 】

$$f(x) = ae^{-\frac{(x-b)^2}{2c^2}}$$

上記式から得られる変数 a、b、および c は、非常によく似た各分布の特徴として収集される。加えて、ガウス分布に対する適合度 (G O F) は、非常によく似たそれぞれの信号の特徴として計算される。統計的特徴およびガウス分布から見た特徴は、例示的な態様における線形判別分析のように、各A - スキャンを脂質組織、線維性組織、または石灰化組織に対応するものとして分類するために、分類器に供給され得る。次いでこの分類を、ニューラルネットワークの出力の閾値を決めるために使用する。

【 0 0 3 3 】

ニューラルネットワークの出力は、特定の組織型への分類を行うための、出力に適用される閾値を有する。B スキャンの画素をニューラルネットワークに供給して出力が生成された後、これらのピクセルが存在するA スキャンが決定されて記録される。次いで、ニューラルネットワークの出力は、A - スキャンの処理において決定された分類に向けて分類を偏らせるためにそれらに適用される閾値を有するようになる。例えば、前処理段階でA - スキャンが脂質として分類された場合、石灰化ニューラルネットワーク出力および線維性ニューラルネットワーク出力には非常に満たすのが難しい、または高い閾値が適用されるが、脂質ネットワーク出力は閾値をたった0.5 超えるだけでよい。このことにより、このA - スキャン内のすべての画素について、脂質以外のカテゴリに分類されるのは非常に明確な場合に限られるようになる。

【 0 0 3 4 】

特定の態様は、表面上は脂質および石灰化である組織に対する、線維性組織および脂質、石灰化組織および結合組織の識別を改善する方法を含み、この方法は、(1) 組織学および利用者の入力に基づいて、線維性組織、石灰化組織、脂質組織、および結合組織のそれぞれに特徴的な a - スキャンのデータベースを作成すること ; (2) b - スキャンから一回に1 つずつ個々の a スキャンを解析すること ; (3) 組織領域を限定すること ; (4) 信号減衰領域の開始指標を特定すること ; (5) 信号減衰領域の終了指標を特定すること ; (6) ガウス関数に対する適合度 (G O F) を計算すること ; (7) ガウス関数内の母係数を抽出すること ; (8) 信号減衰領域の下面積を計算すること ; (9) 全境界組織

領域の下面積を計算すること；および（１０）工程（４）および（５）からの統計値をデータベース上で訓練された線形識別分析（ＬＤＡ）に入力してα-スキャンを線維性、石灰化または脂質として分類すること、を含む。

【００３５】

具体的な態様はさらに、上記工程（１０）で得られたαスキャン分類に基づいて、ニューラルネットワークの閾値を偏らせることを含む。いくつかの態様では、組織領域の範囲を限定することには、管腔の始まりから、信号強度が最大強度の５パーセントである点までをサンプリングすることが含まれる。詳細な態様において信号減衰領域の開始指標を特定することには、ウィンドウの端点における強度値間で勾配が計算されるパニングウィンドウのアルゴリズムを使用すること；および、５つの連続するウィンドウが負の勾配を示すときに信号減衰領域*i*を決定すること、が含まれる。特定の態様において信号減衰領域の終了指標を特定することは、信号減衰領域内に、１つの正の勾配を有する５つの連続する窓を識別することを含む。

10

【００３６】

これ以降において、「結合」という用語は、必ずしも直接ではなく、また必ずしも機械的にではないが、接続されていると定義される。

【００３７】

特許請求の範囲および／または本明細書中において、用語「含む（comprising）」とともに使用されるとき用語「１」または「１つ」は「１」を意味し得るが、それはまた「１つ以上」または「少なくとも１つ」の意味とも一致する。「約」という用語は、一般に、記載されている値±５％を意味する。本開示は、どちらか一方の選択肢および「および／または」を指す定義を支持するが、請求項における用語「または」の使用は、どちらか一方のみを指すことが明示的に示されていない限り、または選択肢が相互に排他的である場合を除き、「および／または」を意味するように使用される。

20

【００３８】

「備える(含む) (comprise)」（ならびに「備える(含む) (comprise s) 」および「備えている(含んでいる) (comprising) 」などのあらゆる形態の備える) (含む))、 「有する (have) 」 (ならびに「有する (has) 」および「有している (having) 」などのあらゆる形態の有する) 、 包含する (include) (ならびに「包含する (includes) 」および「包含している (including) 」などのあらゆる形態の含む、および「含む (contain) 」 (ならびに「含む (contains) 」および「含んでいる (containing) 」などのあらゆる形態の含む) などの用語は、制限のない連結動詞である。そのため、１つ以上の工程または要素を「備える(含む)」、「有する」、「包含する」または「含む」方法または装置は、それら１つ以上の工程または要素を伴うが、それら１つ以上の要素だけを伴うことに限定されない。同様に、ある方法の工程またはある装置の要素であって、１つ以上の特徴を「備える(含む)」、「有する」、「包含する」または「含む」工程または要素は、それらの１つ以上の特徴を伴う、それら１つ以上の特徴だけを伴うことに限定されない。さらに、特定の方法で構成された装置または構造は、少なくともそのように構成されているが、列挙されていない方法でも構成され得る。

30

40

【００３９】

本発明の他の目的、特徴および利点は以下の詳細な説明から明らかになるであろう。しかしながら、詳細な説明および特定の実施例は、本発明の特定の態様を説明するものであるが、例示のためだけに掲載されるものであり、本発明の精神および範囲内での様々な変更形態および修正形態が、この詳細な説明から、当業者には明らかであることに留意されたい。

【図面の簡単な説明】

【００４０】

特許または出願ファイルは、カラーで作成された少なくとも１つの図面を含む。カラー図面を含むこの特許または特許出願公開のコピーは、請求され、必要な料金が支払われれば

50

、官庁により提供されるであろう。

【 0 0 4 1 】

以下の図面は本明細書の一部を構成し、本開示の特定の局面をさらに論証するために含まれるものである。本発明は、本明細書に提示される特定の態様の詳細な説明と組み合わせるこれらの図面のうちの1つを参照することによって、より深く理解することができる。

【 0 0 4 2 】

【図 1】図 1 は例示的な態様による方法の概略図を示す。

【図 2】図 2 は I V - O C T システムから取得された画像を示す。

【図 3】図 3 は特徴選択およびネットワークアーキテクチャ最適化のためのグラフを示す。

【図 4】図 4 は特徴およびノード最適化ニューラルネットワーク (F A N N O N) を最適化するプロセスの概略図を示す。

10

【図 5】図 5 は例示的な態様による光干渉断層撮影法システムの概略図を示す。

【図 6】図 6 は、図 5 の態様の患者インターフェースモジュールの透視図を示す。

【図 7】図 7 は、図 6 のカテーテルの概略図を示す。

【図 8】図 8 は、図 7 のカテーテルの遠位端の部分断面図を示す。

【図 9】図 9 は、例示的な態様による光干渉断層撮影法および短パルスレーザーシステムを示す。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 4 3 】

図 1 を参照すると、例示的な方法 1 0 1 の概要には、血管内光干渉断層撮影画像において観察される異なる種類の組織を分類するために実行される様々な工程が含まれることが分かる。例示的な方法およびシステムの概要を最初に提示し、続いて特定の特徴および要素をより詳細に説明する。図 1 に示す例示的な態様から分かるように、方法 1 0 1 は、血管内光干渉断層撮影画像を得るために動脈をスキャンする第 1 の工程 1 1 1 を含む。そのような画像の一例である 2 0 1 を図 2 に示す。画像 2 0 1 では、光源 2 2 1 を有するカテーテル 2 1 1 を用いて動脈組織 2 3 1 を撮影する。図 2 では、分かりやすくするために、カテーテル 2 1 1 の全ての構成要素を表示しているわけではないことを理解されたい。前述のように、具体的な態様では、そのような画像は、参照により本明細書に組み込まれる米国特許出願公開第 2 0 1 4 / 0 2 6 8 1 6 8 号および同第 2 0 1 6 / 0 0 7 8 3 0 9 号に開示されるような光干渉断層撮影システムおよび方法を使用して取得され得る。

20

30

【 0 0 4 4 】

図 1 に開示した態様では、以下により詳細に説明するように、方法 1 0 1 は次いで、工程 1 2 1 において画像データを組織学的データと共記録する。工程 1 3 1 は画像データ点の選択が実行され、続いて工程 1 4 1 で特徴抽出が行われる。これについても以下でさらに説明する。次いで、工程 1 5 1 では、画像内の組織を、異なるタイプの組織 (例えば、脂質プラーク、線維性プラーク、および石灰化プラーク) に関する特徴およびノード最適化ニューラルネットワーク (F A N O N N) を使用して分類することができる。例示的な態様において画像データ点選択は、ユーザーによって手動で選択されてもよく (例えば、「ポイント・アンド・クリック」選択)、または組織の B - スキャンにおける関心領域からのサンプリングを介してもよい。本明細書に開示された分類技術は他の組織型 (非罹患組織を含む) にも同様に適用され得ると理解される。

40

【 0 0 4 5 】

図 3 では、線維性最適化および脂質最適化の特徴およびアーキテクチャに関する特徴選択およびネットワークアーキテクチャ最適化についてのグラフを示している。図 3 の左側のグラフに示すように、感度および特異度は、特定の組織の分類に対して最適化するように選択された特徴を有するニューラルネットワークで最も高い。線維性プラーク用に最適化された特徴でネットワークが稼働していると、脂質の感度と特異性は悪化する。同様に、線維性の感度および特異性は、脂質プラーク用に最適化された特徴を実行しているネットワークで悪化する。

【 0 0 4 6 】

50

図3の右側のグラフは、感度および特異度が、特定の組織型に分類するために最適化されたノードが（例えばニューロン）数多く含まれるニューラルネットワークに対して最も高いことを示している。脂質の感度および特異性は、線維性ブランクに最適化されたノードを多数有するネットワークでは悪化する。同様に、線維性組織の感度および特異性は、脂質組織に最適化されたノードを多数有するネットワークでは悪化する。したがって、組織分類は、使用される特定の特征およびネットワークを構成するノードの数の両方に依存する。

【0047】

前述の通り、例示的な態様では、血管内OCTの画像データと組織学的データとが共記録される。一例では、IVOC T撮影は、死亡後24時間以内に採取された10人の心臓（3人の女性および7人の男性から）に対して行われた。死亡時の年齢は 65 ± 11 歳であった。撮影は冠状動脈の14箇所（ $n = 10$ 、左前下行（LAD）、 $n = 4$ 右冠状動脈（RCA））について実施した。これらの動脈スキャンから画像データ点を抽出した。

【0048】

IVOC T撮影は、波長走査幅80 nm、反復率34 kHz、および測定される自由空間垂直方向分解能20 μm 、計測可能深さ2.8 mmを有する1310 nmの掃引性光源レーザー（HSL-1000、サンテック、ハッケンサック、NJ）を用いて実施した。リアルタイムでのOCT画像の取得と表示を可能にするために、IVOC T信号は線形k空間クロックでサンプリングした。動脈ごとに、100個の断面画像（Bスキャン）を収集した。蛍光透視法システム（GEメディカル・システムズ）および組織を37 に維持するように設計されたチャンバーを使用した。左右両冠状動脈用6Fガイドカテーテルを冠状動脈口に縫合し、冠状動脈への0.014インチのガイドワイヤアクセスを蛍光透視ガイド下で進め、そしてステントを基準マーカーとしてガイドカテーテル先端から80 mmの位置に配置した。ステントからガイドカテーテルへのIVOC T引き戻しを行った（総引き戻し長80 mm）。左前下行（LAD）動脈と右冠状動脈（RCA）を撮影した。撮影後、RCAおよびLADを100 mmHgのホルマリンで灌流固定した。各動脈に関する100の横断切片Bスキャンと同じ深さで、同じ14箇所の冠状動脈および10のヒト心臓から100の組織学的切片を得た。

【0049】

IVOC T撮影後に組織学検査を行うために、LADおよびRCAを10%中性緩衝ホルマリンで灌流固定し、各心臓から切り出し、それぞれをFaxitron（フィクシトロン）MX-20（フィクシトロン・バイオプティクスLLC、トゥーソン、AZ）でX線撮影し、必要に応じて、Cal-Rite（カル・ライト）（リチャード・アレン・サイエンティフィック）で一晩脱灰した。動脈セグメントを2~3 mmの厚さの輪状にスライスし、そして標準的なパラフィン包埋切片用に、ティッシュテック・バキューム・インフィльтраーション・プロセッサ（Tissue - Tek Vacuum Infiltration Processor）（サクラ・ファインテック、米国、トランス、CA）で処理した。各動脈から平均25個の輪状のスライスが得られた。連続した組織切片（厚さ5 μm ）を150 μm 間隔で切断し、ヘマトキシリン-エオシン（H&E）、改良モバット・ペンタクローム、およびフォン・コッサで染色した。免疫組織化学的研究では抗CD68（ダコ・ノースアメリカ社、カーペンテリア（Carpenteria）、CA）および抗平滑筋細胞アクチン（シグマ・アルドリッチ、セントルイス、MO）抗体を用い、マクロファージと平滑筋細胞のそれぞれを同定した。

【0050】

この態様では、次に組織学的な輪を対応するIVOC Tフレームに合わせた。以下の（1）および（2）に基づいて、IVOC T画像と組織学的切片との間で共記録を行った；（1）IVOC T画像、蛍光透視法、および病理組織学的検査前のX線撮影において目に見える2つの基準となる目印（引き戻し範囲の遠位端に配置されたステントと近位端に縫合されたガイドカテーテル）、および、（2）組織切片の基準となる目印からの推定距離（マイクロメートル）に対する距離として測定された、引き戻し範囲内におけるIVOC T

10

20

30

40

50

画像の物理的位置。

【 0 0 5 1 】

冠状動脈の I V O C T スキャンを使用して取得した定量化可能な一連の画像特徴に基づいて、分類を自動化した。プラークを分類するための画像データの抽出には、定量的特徴として知られる特定の定量的な測定値を画像から読み取ることが必要とされた。定量的特徴のセットを、グレースケール同時生起行列 (G L C M) のテクスチャ特徴を用い、二次元ウィンドウをもつ画像統計量に沿って作成した。これについては本明細書で説明する。

【 0 0 5 2 】

この態様において二次元ウィンドウをもつ画像統計量は、関心のある画素の周囲に正方形のウィンドウを生成し、以下の統計量を計算することによって決定される。

(1) 平均値

(2) 分散

(3) 歪度

(4) 尖度

(5) エネルギー

【 0 0 5 3 】

これらの測定値は、画像強度と減衰データの両方を使って、正方形ウィンドウ内の水平方向と垂直方向の両方の平均に対して計算される。強度は、組織からの後方散乱光を測定したもの (単位 : デシベル) として定義される。減衰データは、後方散乱光強度が光源からの半径方向距離の関数としてどのように減衰するかを表したものである。

【 0 0 5 4 】

G L C M は、画素間の空間的な関係に基づいて、テクスチャを分析および特徴づけるための方法である。この方法では、画像テクスチャは、特定の値と予め決めておいた空間的關係を有する画素の対が発生する頻度を決定することによって特徴付けられる。例示的な態様において特定の G L C M テクスチャ特徴には

(1) コントラスト

(2) エネルギー

(3) 相関

(4) 均質性

(5) エントロピー

(6) 最大確率

が含まれる。

【 0 0 5 5 】

これらのテクスチャ特徴はそれぞれ、強度と減衰を使って再計算される。各組織型に分類するためのアルゴリズムの最適化プロセスを、これらのウィンドウ特徴と G L C M 特徴から選択する。G L C M に関するさらなる議論は、参照により本明細書に組み入れられる、ヤン・シャオフエン (Y a n g ・ X i a o f e n g) らの「頭頸部癌放射線療法における放射線誘発性耳下腺損傷の超音波 G L C M テクスチャ解析 (U l t r a s o u n d G L C M t e x t u r e a n a l y s i s o f r a d i a t i o n - i n d u c e d p a r o t i d - g l a n d i n j u r y i n h e a d - a n d - n e c k c a n c e r r a d i o t h e r a p y) : 遅発毒性のインビボ研究 (a n i n v i v o s t u d y o f l a t e t o x i c i t y) 」 (M e d i c a l p h y s i c s 3 9 . 9 (2 0 1 2) : 5 7 3 2 - 5 7 3 9) に見ることができる。

【 0 0 5 6 】

例示的な態様では、分類技術は、最適化されたニューラルネットワークを使用して画像のセットからプラーク組織を分類する。ニューラルネットワークは、データセットを種々のクラスに選別する機能を有する。本明細書に開示される態様では、3つの異なるクラスの組織型、すなわち、脂質プラーク、石灰化プラーク、および線維性プラークが識別される。異なる態様には異なるクラスの組織型が含まれ得ることが想定される。

【 0 0 5 7 】

10

20

30

40

50

定量的画像特徴のセットが判断の基準としてネットワークに提供されると、ニューラルネットワークはこれらの特徴を使用して、画素をどのクラスに分類するかに関する決定を下す。

【 0 0 5 8 】

しかしながら、これらの定量的機能の使用に関しては設計上の考慮事項がいくつか存在する。第一に、ニューラルネットワークの感度と特異度は、ニューラルネットワークに提供される特徴によって変わる可能性がある。ニューラルネットワークに入力可能なすべての特徴は候補特徴と呼ばれるが、例えば、候補特徴が全部で 3 0 0 ある場合、ニューラルネットワークは、3 0 0 全てではなく、それらの特徴のうちの特定の 1 5 0 を入力した場合に最もよく機能することが見出される場合がある。データを最も良く分類するためには、候補特徴のプールから最も良い特徴を選択すべきである。最適な数よりも少なすぎるかまたは多すぎる特徴を有する場合、この方法から得られる感度および特異性が損なわれる危険性がある。

10

【 0 0 5 9 】

I V O C T 撮影に熟練した技術者は、通常、異なる特徴を使用して異なる種類のブランクを分類する。例えば、線維性ブランクを探すときには、撮影技術者は大抵の場合、強い後方散乱と均質性を探す、石灰化ブランクを探すときには、技術者は信号の質と組織境界の様子に着眼するだろう。したがって、単一の特徴セットを有する単一のネットワークを使用して全種類の組織を分類するのは最適ではない。

【 0 0 6 0 】

20

既に図 3 の説明においても指摘したように、線維性ブランクを選別するのに最適な特徴のセットは、石灰化ブランクを選別するために最適な特徴にはならない。さらに、ニューラルネットワークを構成するノードの数は、所与の特徴セットとともに、その性能に影響を与える。入力された特徴はネットワーク内のノード間の接続に関連する重みの最適分布に影響を及ぼし、かつ、このことが感度および特異度に影響を及ぼし得るので、最適な特徴のセットとネットワーク構造は相互依存的であると言える。そのため、最適化されたネットワークを構築するためには、特定の組織を分類するために選択された特徴だけでなく、使用された特徴に基づいてネットワークの構造も最適化しなければならない。

【 0 0 6 1 】

したがって、本開示の例示的な態様では、各組織型に関して、多重パス同時最適化分類システムを利用する。この方法は、各組織型に対する感度および特異性を最大にするものである。分類システムはまず、組織の共記録された組織学スライドからの実際のデータと併せて、I V O C T 画像データに関連した定量的な画像特徴を集める。それぞれの組織型は別々に扱われる。本明細書に開示される態様では、第 1 のネットワークは線維性ブランクを検出するように最適化され、次に別のネットワークは石灰化ブランクを検出するように最適化され、そして第 3 のネットワークは脂質ブランクを検出するように最適化される。その他の組織クラスについては、さらに別のネットワークを構築することができるが理解される。

30

【 0 0 6 2 】

次に図 4 を参照すると、各組織に対する特徴およびノード最適化ニューラルネットワーク (F A N N O N) の最適化プロセス 4 0 1 が開始される。ここでは、各特徴を個別に使用してニューラルネットワークでデータを評価し、各組織型を選別する。このプロセスは、工程 4 1 1 におけるノードの 1 つを用いてニューラルネットワークを初期化することから始まる。得られた各特徴法の感度と特異度は、分類器の真陽性率と偽陽性率をプロットした受信者動作特性 (R O C) 曲線を使って計算される。R O C 曲線の下面積が大きいほど、その特徴に基づくニューラルネットワークの感度および特異度が大きい。工程 4 2 1 において全ての特徴は、感度および特異度の最大から最小までの入力として機能するニューラルネットワークの R O C 曲線の下面積に従ってランク付けされる。

40

【 0 0 6 3 】

工程 4 2 1 で特徴をランク付けた後、分類システムは工程 4 3 1 において、ランク付けし

50

た特徴のリストに由来する 1 から候補特徴の数までの数の特徴を使用して、各群の特徴の感度および特異度を記録する。このプロセスは、そこに含むノードの数を変えながら、さまざまなニューラルネットワークアーキテクチャに対して繰り返される。工程 4 4 1 では、含まれる組織型の種類を検出するために使用される特徴とノードの数の最良の組み合わせが、ネットワークの感度と特異度の和に基づいて選択される。各組織型にとって最適なネットワークは固有の特徴のセットと固有の数のノードの組み合わせを有し、これは、各プラーク型を最適に分類するために使用される特徴およびノード最適化ニューラルネットワーク (FANONN) を形成している。

【 0 0 6 4 】

結果

例示的な態様の FANONN 分類アルゴリズムは、組織学的分析によって確認されたように、以下の表に挙げる感度および特異性をもって、プラーク組織を線維性プラーク、石灰化プラーク、または脂質プラークとして選別することが実証された。

【表 1】

組織型	ウギら	アサナシオウ、 プラティラ	FANONN n = 10 試験セットの精度
	精度	ROI 重複精度	精度
線維性	89.5	81	96.2
石灰化	72	87	89.7
脂質	79.5	71	94

【 0 0 6 5 】

上の表で示されたデータは、本明細書に開示された FANONN 技術を用いた結果と、IVOC T を用いてプラーク分類プロセスを自動化することを試みる文献の研究と比較するものである。各技術の精度は感度と特異度の平均であり、ここで感度とは、アルゴリズムによって正しく分類されたプラーク型の既知のデータ点の割合であり、特異度とは、プラークの特定のカテゴリにおいて、分類の合計に対する正しく分類された組織の比率である。

【 0 0 6 6 】

報告された測定基準としての精度を使用した現行の文献研究との直接的な比較により、本明細書に開示した技術の能力と新規性が示される。プラークの自動分類に関する典型的な現行のアプローチ (113、123) は、それらが組織学との共記録を行わないために、その分類の根拠が弱いという点で制限されていることにも留意すべきである。

【 0 0 6 7 】

この一次的な分類能力に加えて、例示的な態様はさらに、特に高リスクの TCFA 型の病変である脂質病変を、100%の感度と100%の特異度で分類することができる。限定要員としての脂質プラークの分類を考慮しても、このアルゴリズムは94%の精度で TCFA 病変を検出することができる。

【 0 0 6 8 】

考察およびまとめ

記載の分類技術およびシステムは、利用者による入力なしに、他の報告された方法よりも優れた精度で、冠状動脈内の動脈プラーク組織を線維性プラーク、石灰化プラーク、または脂質プラークに特徴付けることができる。他のグループでも同様の動機から冠状動脈プ

ラークの特徴付けを自動化するための同様の研究が行われているが、同程度の成果は収めていない。本研究分野におけるそのようなグループとしては、線維性、石灰化および脂質プラークの自動特徴づけにおいて、それぞれ、89.5%、72%、および79.5%の精度を達成したUghiらや、81%、87%、および71%の精度を達成したアサナシオウ（Athanasios）らがいる。ウギ（Ughi）とアサナシオウによる現行の最新の研究では、分類技術の根拠として人間の監視員を含めているが、それによって彼らの分類技術の精度は本質的に損なわれている。対照的に本明細書で開示の例示的な態様では、精度と安定性を向上させる訓練の根拠として組織学を使用している。

【0069】

本開示の例示的な態様は、参照する事実として組織学を使用しているだけでなく、本明細書に開示の分類技術によっても高い精度を達成している。例示的な態様は、プラーク型をそれぞれ別個に扱うこと、そして各プラーク型を最適に分類するように調整されたニューラルネットワーク構造の作成を可能にすることによって、より良い結果を達成している。そのような技術は、各プラーク型についてより優れた結果を提供するものであり、また、必要に応じた数の組織型にまで拡大することができる。

【0070】

本明細書に開示のFANONN分類方法は、プラーク組織の組成を高精度で分類するだけでなく、分類後の組織のリスク分析も提供し得る。この分類法では、分類された動脈内の脂質プラークポイントの中から、不安定プラークであることを示し、プラーク破裂などの急性冠動脈イベントの大多数の原因であることが知られているTCFAとしてプラーク病変を同定することができる（フジイら、2015）。そのようなプラーク破裂は血管を閉塞させ、心臓発作または脳卒中を引き起こす可能性がある。IVUS撮影を介してTCFA病変を分類するこれまでの試みとは異なり（スワダ）、IVOCのミクロンレベルの解像度と対をなしているFANONNスマートアルゴリズムは、このようなリスクの高いプラークを正確に分類するために必要な物理的解像度と人工知能の両方を有している。この能力を有することで本分類方法は非常に性能が高いと言えるが、それだけでなく、世界の他のどのグループもより高い精度の自動分析を提供できるという点で特別でもある。

【0071】

ここで図5から8、特に図5を参照すると、光干渉断層撮影システム500の例示的な態様が示されている。システム500を使用して、本明細書に記載される分析および分類のための組織画像を取得することができる。この態様では、システム500は、光干渉断層撮影光源510、分割器515、光サーキュレータ520、結合器525、および平衡検出器530を備える。分割器515は、OCT光源510からの光を参照経路511および試料経路521に向けるように構成される。図に示した態様では、試料経路521は患者インターフェースモジュール502とカテーテル501を通るように向けられており、基準経路511はフォトニック結晶ファイバー513を介してファイバー反射器512に向けられている。

【0072】

患者インターフェースモジュール502の透視図を図6に、カテーテル501の概略図を図7に、そしてカテーテル501の遠位端の部分断面図を図8に示す。図7に示すように、カテーテル501は、近位端532の近くにビーズ535および光連結器534を備える。この態様では、患者インターフェースモジュール502は、患者インターフェースモジュール502からカテーテル501の遠位端531にトルクを伝達するトルクケーブル509（図8に示す）を介してカテーテル501を制御するように構成される。

【0073】

特定の実施形態では、患者インターフェースモジュール502は、2方向に毎秒50mmまでの様々な速度でカテーテル501に100mmの直線ストロークを提供するように構成することができる（例えば、前方に押すか後方に引っ張る）。さらに、患者インターフェースモジュール502は、毎分3,600回転までの速度で撮影ポート533を回転させ、1回転あたり1,000のAスキャンを取得するように構成することができる。

10

20

30

40

50

【 0 0 7 4 】

特定の態様においてカテーテル 5 0 1 は、6 F ガイドカテーテルおよび 0 . 0 1 4 インチガイドワイヤと適合する 3 . 2 F 交差プロフィールおよびモノレール設計を有する無菌の使い捨て使い捨てカテーテルであってよい。特定の態様においてカテーテル 5 0 1 は、撮影ポート 5 5 7 を有する固定のアウトーシース 5 5 1、回転・伝達トルクケーブル 5 0 9、および光学アセンブリ 5 5 2 を含み得る。特定の態様においてカテーテル 5 0 1 は、その全長にわたって、カテーテル 5 0 1 の撮影ポート 5 5 7 および遠位端 5 3 1 の近くに光学アセンブリ（例えば、フェルール、屈折率分布（GRIN）レンズ、およびプリズム）を有する光ファイバーを含む。加えてカテーテル 5 0 1 は、遠位端 5 3 1 の近くの外側アセンブリ上に放射線不透過性マーカー 5 5 3 を、ならびに撮影ポート 5 5 7 の近くの内側アセンブリ上に放射線不透過性マーカー 5 5 4 を含み得る。カテーテル 5 0 1 はさらに、遠位端 5 3 1 の近くにガイドワイヤ出口ポート 5 5 8 を含み得る。図 7 及び図 8 に示す寸法は単なる例示であり、他の態様では、この態様に示されたものとは異なる寸法の構成を含み得ることを理解されたい。

10

【 0 0 7 5 】

前述のように特定の態様では、分析用の画像を取得するために、米国特許公開第 2 0 1 4 / 0 2 6 8 1 6 8 号および同第 2 0 1 6 / 0 0 7 8 3 0 9 号（本明細書中に参考として援用される）に開示されるような光干渉断層撮影システムおよび方法が組み込まれ得る。次に図 9 を参照すると、そのような機器 5 0 の例示的な一態様には、光干渉断層撮影光源 1 0 0、分割器 2 0 0、短パルス（例えば、二光子発光）励起光源 3 0 0、第 1 の二色性素子 4 0 0、第 2 の二色性素子 4 5 0 とが備えられている。他の態様は、図 9 に示されたものとは異なる構成要素が組み合わさった機器、またはより少ない構成要素を有する機器を含み得ることが想定される。

20

【 0 0 7 6 】

この態様では、光干渉断層撮影光源 1 0 0 は第 1 の波長 1 1 0 を放射するように構成され、分割器 2 0 0 は第 1 の波長 1 1 0 を基準経路 2 1 0 および試料経路 2 2 0 に向けるように構成される。特定の態様では、光干渉断層撮影光源 1 0 0 は、掃引性光干渉断層撮影光源または広帯域性光干渉断層撮影光源として構成することができる。具体的な態様において試料経路 2 2 0 は、フォトニック結晶ファイバーを通るように向けることができる。図に示した態様では、二光子発光励起光源 3 0 0 は、第 2 の波長 3 2 0 を放射するように構成されている。

30

【 0 0 7 7 】

稼働中、機器 5 0 は、試料経路 2 2 0 と第 2 の波長 3 2 0 が（例えば、図 9 の他の構成要素と同様に第 1 の二色性要素 4 0 0 を介して）試料部位 2 8 0 に向けられるように配置され得る。

【 0 0 7 8 】

特定の例示的な態様では、試料部位 2 8 0 にナノ粒子 2 6 0 を含めてもよく、特定の態様では、ナノ粒子 2 6 0 をナノロッドとして構成してもよい。具体的な態様においてナノ粒子 2 6 0 は、約 7 5 6 nm の表面プラズモン共鳴を有する金を含むナノロッドとして構成することができる。特定の態様では、以下に記載する実施例第 4 項において確立された手順に従って、ナノロッドの構成を選択してもよい。

40

【 0 0 7 9 】

機器 5 0 はさらに、二光子発光（TPL）を検出するように構成された光子計数検出器 3 5 0 と、非干渉 OCT 成分を最小化するように構成された平衡検出器 2 5 0 とを含む。詳細な態様では、光子計数検出器 3 5 0 を 1 つ以上の光電子増倍管（PMT）として構成することができる。他の態様では、光子計数検出器 3 5 0 をアバランシェフォトダイオードとして構成することができる。

【 0 0 8 0 】

具体的な態様では、図 9 に示されるシステムの構成要素は、試料経路 2 2 0 内の光と TPL 励起光源 3 0 0 から試料部位 2 8 0 への第二の波長 3 2 0 の伝搬を可能にするフォトニ

50

ック結晶ファイバー（PCF）を利用した、カテーテルに基づくシステムに組み込むことができる。PCFは、OCT励起光とTPL励起光の両方の単一モード伝送を可能にする。OCT撮影では、モード干渉が発生しないようにするために単一モード伝送が必要とされる。TPL撮影では、TPL励起光のパルス持続時間が、モード分散によって長引かないように、単一モード伝送が必要とされる。詳細な態様では、カテーテルを血管内に挿入し、システム50を利用して血管内の画像を取得することができる。

【0081】

稼働中、システム50は単一のシステムにおいて、OCTとTPL両方の撮影技術の利点を提供する。例示的な態様においてシステム50の構成要素は、OCTおよびTPLの分野で確立された原理に従って機能する。したがって、OCTおよびTPLの個々の概要を提示するが、例示的な態様は環境条件または他の要因に従ってパラメータの様々な組み合わせを利用し得ると理解される。例えば、OCT光源100は近赤外光を生成することができ、比較的長い波長の光を使用することで、動脈壁のような散乱媒体により深く透過することができる。具体的な態様においてOCT光源100は、およそ1310nmの波長の光を供給するように構成することができる。

【0082】

試料経路220内の光が試料部位280に向けられると、試料部位280の表面下の特徴から反射するこの光のごく一部が集められる。稼働中、試料経路220内の光の大部分は反射せず、むしろ試料から後方散乱する。後方散乱光は、従来の撮影法においては画像を不明瞭にする背景の原因となるが、OCTシステムにおいてこの光は、干渉法を介して有益に使用することができる。例えば、平衡検出器250を使用して受信した光子の光路長を記録することで、組織内で多重散乱する光子のほとんどを検出前に排除することが可能になる。これにより、試料部位280内の関心領域から直接反射された光を収集すると同時に、背景信号を除去することによって、記録中の厚い試料の三次元画像を構築することが可能になる。例示的な態様では、OCT撮影は通常、試料部位280内の生物学的組織の表面から1～2ミリメートル下までに限定される。より深いところでは、通常、散乱することなく逸れる光の割合が検出には小さすぎる。

【0083】

システム50の稼働中、TPL光源300および光子計数検出器350もまた、二光子発光顕微鏡法において確立された原理と矛盾せずに利用される。特定の態様においてTPL光源300は、第二の波長320の励起エネルギーを生成する波長可変フェムト秒レーザー（760～1040nm、最大パルスエネルギー660J～5μJ、パルス幅100fs～1ps、および反復率500kHz～80MHz）として構成することができる。具体的な態様では、TPL光源300はまた、大きさが10～30μmのスポット（スポット面積約78～706.8μm²および画素滞留時間20μs）を生成するように構成されてもよい。加えて、TPL光源300を、試料上の平均電力500～2500mW、瞬時電力0.0625～5MWおよび瞬時電力密度2E-4～16E-3MW/μm²を使って1画素あたり10～1600パルスを生成するように構成することもできる。

【0084】

図5に示す態様では、第1の二色性要素400は、フォトニック結晶ファイバー（PCF）を介して第2の波長320を試料部位280に向けるように配置することができる。具体的な態様では、PCFは、NKTフォトニクスから入手可能な大型のモードフィールド径（20μm）（LMA-20）を有することができる。特定の態様では、PCFをダブルクラッドファイバーとして構成してもよく、詳細な態様では、クリスタルファイバーから入手可能なモデル番号DC-165-16-パッシブファイバーなどのダブルクラッド高NAファイバーであってもよい。例示的なダブルクラッドフォトニック結晶ファイバーは、高NAマルチモードファイバー構造内に埋め込まれた大モード面積の単一モードコアを含み得る。そのようなファイバーは、単一モードビームがファイバー内を前方に伝播することを可能にし、同時に散乱光または二光子発光を集め、検出のために後方に伝播することができる。シングルクラッドフォトニック結晶ファイバーの代わりにダブルクラッド

10

20

30

40

50

ファイバーを使用すると、（低NAコアと比較して）高NAの内部クラッドにより2光子発光の検出効率を高めることができる。構成要素の特定の仕様は、例示のためだけに提示されるものであり、他の態様は本明細書に記載されたものとは異なる仕様を有する構成要素を含み得ることが想定される。

【0085】

システム50の稼働中、第2の波長320は、ナノ粒子260に励起エネルギーを供給することができ、ナノ粒子260は、第2の二色性素子450を介して光子計数検出器350に向けられる発光270を放出することができる。例示的な態様では、光子計数検出器350および平衡検出器250からの出力を単一のディスプレイ上で組み合わせて、利用者がOCT画像とTPL画像の両方の結果を重ね合わせて視覚化できるように構成することができる。

10

【0086】

本開示に照らせば、本明細書で開示および特許請求されているすべての装置、システム、および/または方法は、過度の実験なしに作成および実行することができる。本発明の装置、システムおよび方法を特定の態様に関して説明してきたが、当業者には、本明細書に記載の工程中の装置、システムおよび/または方法にまたは本明細書に記載の方法の工程の順番に、本発明の概念、精神、および範囲から逸脱することなく修正を施すことが可能なことが明らかだろう。当業者に明らかなそのような類似の置換および改変はすべて、添付の特許請求の範囲によって定義される本発明の精神、範囲および概念内にあると見なされる。

20

【0087】

参考文献

以下の参考文献の内容は、参照により本明細書に組み込まれる。

(1) ユスフ (Yusuf) S, レディ (Reddy) S, オウンプー (Ounpuu) S, アナンド (Anand) S, 「心血管疾患の世界的負担：第一部：一般的な考察、疫学的移行、危険因子、および都市化の影響 (Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization)」サーキュレーション (Circulation) 104, 2746 - 2753 (2001)

30

(2) リビー (Libby) P, ライドカー (Ridker) PM, マセリ (Maseri) A, 「炎症とアテローム性動脈硬化 (Inflammation and Atherosclerosis)」サーキュレーション 105, 1135 - 1143 (2002)

(3) リビー P, セロー (Theroux) P, 「冠状動脈疾患の病態生理学 (Pathophysiology of coronary artery disease)」サーキュレーション 111, 3481 - 8 (2005)

(4) ルーカス (Lucas) AR, コロル (Korol) R, ペピン (Pepine) C, 「アテローム性動脈硬化症における炎症：急性冠症候群に関するいくつかの考え (Inflammation in atherosclerosis: some thoughts about acute coronary syndromes)」サーキュレーション 113, e728 - 732 (2006)

40

(5) ビルマニ (Virmani) R, ブルケ (Burke) AP, コロッジエ (Kolodgie) FD, ファーブ (Farb) A, 「薄いキャップをもつ線維性プラークの病理：不安定プラークの一種 (Pathology of the Thin-Cap Fibroatheroma: A Type of Vulnerable Plaque)」心血管インターベンション治療学会誌 (J Interv Cardiol) 16 (3), 267 - 272 (2003)

(6) デービーズ (Davies) MJ, リチャードソン (Richardson) PD, ウルフ (Woolf) N, カッツ (Katz) DR, マン (Mann) J, 「ヒトアテ

50

ローム硬化性プラークにおける血栓症のリスク：細胞外脂質、マクロファージ、および平滑筋細胞含有量の役割 (Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content)」ブリティッシュ・ハート・ジャーナル (Br Heart J) 69, 377 - 381 (1993)

(7) ストレイ (Stary) HC, チャンドラー (Chandler) AB, ディンスモア (Dinsmore) RE, 「進行型アテローム性動脈硬化症の定義とアテローム性動脈硬化症の組織学的分類：動脈硬化評議会の血管病変委員会からの報告 (A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis)」サーキュレーション 92, 1355 - 1374 (1995)

10

(8) ジョナソン (Jonasson) L, ホルム (Holm) J, スカリイ (Skalli) O, ボンデジャーズ (Bondjers) G, ハンソン (Hansson) GK, 「ヒトアテローム硬化性プラークにおけるT細胞、マクロファージ、および平滑筋細胞の局所的蓄積 (Regional accumulations of T cells, macrophages, and smooth muscle cells in the human atherosclerotic plaque)」欧州動脈硬化学会誌 (Arteriosclerosis) 6, 131 - 138 (1986)

20

(9) ジョンソン (Johnson) JL, ジョージ (George) SJ, ニューバイ (Newby) AC, ジャクソン (Jackson) CL, 「マウス腕頭動脈におけるアテローム硬化性プラークの安定性に対するマトリックスメタロプロテイナーゼ3、7、9、および12の分岐効果 (Divergent effects of matrix metalloproteinases 3, 7, 9, and 12 on atherosclerotic plaque stability in mouse brachiocephalic arteries)」米国科学アカデミー紀要 (Proc Natl Acad Sci) 102, 15575 - 15580 (2005)

30

(10) ヘネイ (Henney) AM, ウェイクレイ (Wakeley) PR, デービーズ MJ, フォスター (Foster) K, ヘンブリー (Hembry) R, マーフィー (Murphy) G, ハンフィリーズ (Humphries) S, 「in situ ハイブリダイゼーションによるアテローム硬化性プラークにおけるストロメリシン遺伝子発現の局在 (Localization of stromelysin gene expression in atherosclerotic plaques by in situ hybridization)」米国科学アカデミー紀要 88, 8154 - 8158 (1991)

(11) ガリス (Galis) ZS, シュクホバ (Sukhova) GK, ラーク (Lark) MW, リビー P, 「ヒトアテローム硬化性プラークの不安定領域におけるマトリックスメタロプロテイナーゼの発現増加とマトリックス分解活性 (Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques)」米国臨床学会誌 (J Clin Invest) 94, 2493 - 2503 (1994)

40

(12) ニッカリ (Nikkarı) ST, オブライエン (O'Brien) KD, ファーガソン (Ferguson) M, ハツカミ (Hatsukami) T, ウェルガス (Welgus) HG, アルパース (Alpers) CE, クローウェス (Clowes) AW, 「ヒト頸動脈アテローム性動脈硬化症における間質性コラゲナーゼ (MMP-1) の発現 (Interstitial collagenase (MMP-1) expres

50

- sion in human carotid atherosclerosis)」サーキュレーション92, 1393 - 1398 (1995)
- (13) リビーP, ジェン(Geng)YJ, アイカワ(Aikawa)M, シュエンベック(Schoenbeck)U, マッハ(Mach)F, クリントン(Clinton)SK, シュクホバGK, リー(Lee), RT, 「マクロファージとアテローム性プラーク安定性(Macrophages and atherosclerotic plaque stability)」脂質研究に関する最新の知見(Curr Opin Lipidol)7, 330 - 335 (1996)
- (14) タウブマン(Taubman)MB, ファロン(Fallon)JT, シェクター(Schechter)AD, ギーゼン(Giesen)P, メンドロヴィッツ(Mendlowitz)M, ファイテ(Fyfe)BS, マーマー(Marmur)JD, ネメーソン(Nemerson)Y, 「アテローム性動脈硬化症の病因における組織因子(Tissue factor in the pathogenesis of atherosclerosis)」血栓止血学会誌(Thromb Haemost)78, 200 - 204 (1997)
- (15) コロツジエFD, ビルマニR, ブルケAP, ファーブA, ウィーバー(Weber)DK, クティス(Kutys)R, フィン(Finn)AV, ゴールド(Gold)HK, 「不安定なヒト冠状動脈プラークの病理学的評価(Pathologic assessment of the vulnerable human coronary plaque)」心臓(Heart)90, 1385 - 1391 (2004)
- (16) ファン・ザンドボルト(vanZandvoort)M, エンゲルス(Engels)W, ドウマ(Douma)K, ベッカーズ(Beckers)L, オウデ・エグブリンク(OudeEgbrink)M, デメン(Daemen)M, スラーフ(Slaaf)DW, 「(アテローム硬化性)血管壁撮影のための二光子顕微鏡法: 概念実証研究(Two-photon microscopy for imaging of the (atherosclerotic) vascular wall: a proof of concept study)」血管研究誌(J Vasc Res)41, 54 - 63 (2004)
- (17) ゾウミ(Zoumi)A, ル・シェ(LuxA), カサアブ(Kassab)GS, トロンバーグ(Tromberg)BJ, 「第二高調波および二光子蛍光顕微鏡を用いた冠状動脈微細構造の撮影(Imaging coronary artery microstructure using second harmonic and two-photon fluorescence microscopy)」生物物理学会誌(Biophys J)87, 2778 - 2786 (2004)
- (18) ボウレステイクス(Boulestex)T, ペナ(Pena)AM, ページズ(Pages)N, ゴドー(Godeau)G, サウピアット(Sauviat)MP, ビューリペア(Beaurepaire)E, シャンネ・クレイン(Schanne-Klein)MC, 「非染色動脈壁構造のマイクロメートルスケールのエキスビボ多光子撮影(Micrometer scale ex vivo multiphoton imaging of unstained arterial wall structure)」サイトメトリー(Cytometry)パートA69A, 20 - 26 (2006)
- (19) リー(Le)TT, ランゴール(Langohr)IM, ロッカー(Locker)MJ, スチュレク(Sturek)M, チェン(Cheng)JX, 「マルチモード非線形光学顕微鏡を用いたアテローム性動脈硬化症病変の無標識分子撮影(Label-free molecular imaging of atherosclerotic lesions using multimodal nonlinear optical microscopy)」生物医学的光学学会誌(J Biomed Opt)12(5), 0540071 - 05400710 (2007)
- (20) リーダー(Lilledahl)MB, ハウゲン(Haugen)OA, デ・ラング(deLange)デービーズC, スパーサンド(Svaasand)LO, 「多

光子顕微鏡による不安定プラークの特徴づけ (Characterization of vulnerable plaques by multiphoton microscopy)」生物医学的光学学会誌 12 (4), 0440051 - 04400512 (2007)

(21) ワン (Wang) T, マンクーソ (Mancuso) JJ, サポゼニコワ (Sapozhnikova) V, ドウェル (Dwelle) J, マー (Ma) LL, ウィルゼイ (Willsey) B, カズミ (Kazmi) SM, シウ (Qiu) J, リー (Li) X, アスミス (Asmis) R, ジョンストン (Johnston) KP, フェルデマン (Feldman) MD, ミルナー (Milner) TE, 「アテローム硬化性プラークにおけるマクロファージおよび脂質検出のための OCT と組み合わせた二波長多周波数光熱波撮影 (Dual-wavelength multi-frequency photothermal wave imaging combined with OCT for macrophage and lipid detection in atherosclerotic plaques)」生物医学的光学学会誌 17 (3), 0360091 - 03600910 (2012)

10

(22) ワン T, マンクーソ JJ, カズミ SM, ドウェル J, サポゼニコワ V, ウィルゼイ B, マー LL, シウ J, リー X, ドゥン (Dunn) AK, ジョンストン KP, フェルデマン MD, ミルナー TE, 「プラズモニック金ナノロースを用いた高コレステロール血症ウサギ大動脈におけるマクロファージ検出のための二光子発光顕微鏡法と OCT の組合せ (Combined two-photon luminescence microscopy and OCT for macrophage detection in the hypercholesterolemic rabbit aorta using plasmonic gold nanorose)」手術および投薬におけるレーザー (Lasers Surg Med) 44 (1), 49 - 59 (2012)

20

(23) シュエ (Xue) P, フジモト (Fujimoto) JG, 「フェムト秒 Ti: サファイアレーザとフォトリック結晶ファイバを用いた超高分解能光干渉断層撮影 (Ultra-high resolution optical coherence tomography with femtosecond Ti:sapphire laser and photonic crystal fiber)」中国科学院誌 (Chinese Science Bulletin) 53 (13), 1963 - 1966 (2008)

30

(24) リュー (Ryu) SY, チョイ (Choi) HY, ナー (Na) JH, チョイ ES, ヤン (Yang) GH, リー BH, 「フォトリック結晶ファイバによる光干渉断層撮影 (Optical coherence tomography implemented by photonic crystal fiber)」光学・量子力学的電子工学 (Opt Quant Electron) 37 (13 - 15), 1191 - 1198 (2005)

(25) フー (Fu) L, グー (Gu) M, 「非線形光学顕微鏡撮影のための小型二重クラッドフォトリック結晶ファイバカプラ (Double-clad photonic crystal fiber coupler for compact nonlinear optical microscopy imaging)」オプティクス・レターズ (Opt Lett) 31, 1471 - 1473 (2006)

40

(26) リウ (Liu) G, キエウ (Kieu) K, ワイズ (Wise) FW, チェン (Chen) Z, 「ファイバベースの小型フェムト秒パルスレーザーとハンドヘルドプローブを用いた多光子顕微鏡システム (Multiphoton microscopy system with a compact fiber-based femtosecond-pulse laser and handheld probe)」ジャーナル・オブ・バイオフィoton (J Biophoton) 4, 34 - 39 (2011).

(27) フー L, ジェイン (Jain) A, シェ H, クランフィールド (Cranfield) C, ゲー M, 「二重クラッドフォトリック結晶ファイバと MEMS ミラーに基づく非線形光学内視鏡検査 (Nonlinear optical endoscopy ba

50

sed on a double-clad photonic crystal fiber and a MEMS mirror)」光学速報 (Opt Exp) 14, 1027 - 1032 (2006)

(28) ウー (Wu) Y, シー J, コブ (Cobb) MJ, リー X, 「小型非球面複合レンズと多モードファイバコレクタを用いた走査型光ファイバ非線形内視鏡検査 (Scanning fiber-optic nonlinear endomicroscopy with miniature aspherical compound lens and multimode fiber collector)」オプティクス・レターズ 34, 953 - 955 (2009)

(29) キム (Kim), EH, デイブ (Dave), DP, ミルナー, TE. 「広帯域掃引性レーザー光源を用いた光ファイバ分光偏光計 (Fiber-optic spectral polarimeter using a broadband swept laser source)」光学通信 (Optics Communications), 249351 - 356 (2005)

10

(30) パク (Park) J, エストラダ (Estrada) A, シャープ (Sharp) K, サン (Sang) K, シュワルツ (Schwartz) JA, スミス (Smith) DK, コールマン (Coleman) C, ペイン (Payne) JD, コーゲル (Korgel) BA, ドウン AK, トゥネル (Tunnell) JW, 「近赤外励起金ナノシェルを用いた腫瘍の二光子誘起フォトルミネセンス撮影 (Two-photon-induced photoluminescence imaging of tumors using near-infrared excited gold nanoshells)」光学速報 16 (3), 1590 - 1599 (2008)

20

(31) http://sales.hamamatsu.com/assets/pdf/parts_H/m-h7422e.pdf で閲覧可能

(32) V. L. ロジャー (Roger), A. S. ゴー (Go), D. M. ロイド・ジョーン (Lloyd-Jone), R. J. アダムス (Adams), J. D. ベリー (Berry), T. M. ブラウン (Brown), M. R. カーネソン (Carnethon), S. ダイ (Dai), G. デ・シモン (de Simone), E. S. フォード (Ford), C. S フォックス (Fox), H. J. フラートン (Fullerton), C. ジレスピー (Gillespie), K. J. グリーンランド (Greenland), S. M. ハイルパーン (Hailpern), J. A. ハイト (Heit), P. M. ホー (Ho), V. J. ホワード (Howard), B. M. キセラ (Kissella), S. J. キットナー (Kittner), D. T. ラックランド (Lackland), J. H. リッチマン (Lichtman), L. D. リサベス (Lisabeth), D. M. マクック (Makuc), G. M. マーカス (Marcus), A. マレリ (Marelli), D. B. マッチャー (Matchar), M. M. マクダーモット (McDermott), J. B. メイグス (Meigs), C. S. モイ (Moy), D. モザファリアン (Mozaffarian), M. E. ムッソリーノ (Mussolino), G. ニコル (Nichol), N. P. ペインター (Paynter), W. D. ロザモンド (Rosamond), P. D. ソーリー (Sorlie), R. S. スタッフォード (Stafford), T. N. トゥラン (Turan), M. B. ターナー (Turner), N. D. ウォン (Wong) および J. ワイリー・ロゼット (Wylie-Rosett), 「心臓病と脳卒中の統計 - 2011年更新: 米国心臓協会からの報告 (Heart disease and stroke statistics - 2011 update: a report from the American Heart Association)」サーキュレーション 123 (4), e18 - e209 (2011).

30

40

(33) E. ファルク (Falk), P. K. シャー (Shah) および V. ファスター (Fuster), 「冠動脈プラークの崩壊 (Coronary plaque disruption)」サーキュレーション 92 (3), 657 - 671 (1995).

50

- (34) F. D. コロッジエ, R. ビルマニ, A. P. ブルケ, A. ファーブ, D. K. ウィーバー, R. クティス, A. V. フィンおよび H. K. ゴールド, 「不安定なヒト冠状動脈プラークの病理学的評価 (Pathologic assessment of the vulnerable human coronary plaque)」心臓 90 (12), 1385 - 1391 (2004).
- (35) N. B. ハオ (Hao), M. H. ルー (Lu), Y. H. ファン (Fan), Y. L. チャオ, Z. R. シャン (Zhang), および S. M. ヤン, 「腫瘍微小環境におけるマクロファージと腫瘍の進行 (Macrophages in tumor microenvironments and the progression of tumors)」臨床および発生学的免疫学 (Clin. Dev. Immunol.) 2012, 948098 - 948108 (2012). 10
- (36) B. ラフェル (Ruffell), N. I. アファラ (Affara), および L. M. クーセンズ (Coussens), 「腫瘍微小環境における差次的マクロファージプログラミング (Differential macrophage programming in the tumor microenvironment)」トレンド・イン・イムノロジー (Trends Immunol.) 33 (3), 119 - 126 (2012).
- (37) R. シュクラ (Shukla), V. バンサル (Bansal), M. チャウドハリー (Chaudhary), A. バス (Basu), R. R. ボンデ (Bhonde), および M. サストリー (Sastri), 「細胞コンパートメント内における金ナノ粒子とそれらのエンドサイトーシスの結果の生体適合性: 微視的概観 (Biocompatibility of gold nanoparticles and their endocytotic fate inside the cellular compartment: a microscopic overview)」ラングミール (Langmuir) 21 (23), 10644 - 10654 (2005). 20
- (38) M. M. ジャネット・アンスブリー (Janat-Amsbury), A. レイ (Ray), C. M. ピーターソン (Peterson), および H. ジャンデハリ (Ghandehari), 「金ナノ粒子の形状と表面特性はそれらの生体内分布とマクロファージによる取り込みに影響する (Geometry and surface characteristics of gold nanoparticles influence their biodistribution and uptake by macrophages)」欧州薬学および生物薬剤学雑誌 (Eur. J. Pharm. Biopharm.) 77 (3), 417 - 423 (2011). 30
- (39) S. ラル (Lal), S. E. クレア (Clare), および N. J. ハラス (Halas), 「ナノシェル対応の光熱癌療法: 差し迫った臨床的影響 (Nanoshell-enabled photothermal cancer therapy: impending clinical impact)」アカウンツ・オブ・ケミカルリサーチ (Acc. Chem. Res.) 41 (12), 1842 - 1851 (2008).
- (40) X. ジー (Ji), R. シャオ (Shao), A. M. エリオット (Elliott), R. J. スタッフォード, E. エスパルザ・コス (Esparza-Coss), G. リアン (Liang), X. P. ルオ (Luo), K. バク, J. T. マーカート (Markert), および C. リー, 「MRI イメージングと光熱療法の両方に適した超常磁性酸化鉄 - シリカコアを有する二機能性金ナノシェル (Bifunctional Gold Nanoshells with a Superparamagnetic Iron Oxide-Silica Core Suitable for Both MRI Imaging and Photothermal Therapy)」物理化学雑誌 C (J. Phys. Chem. C) 111 (17), 6245 - 6251 (2007). 40
- (41) S. E. スクラバラク (Skrabalak), L. アウ (Au), X. ルー, X. リー, および Y. シア, 「癌の検出と治療のための金ナノケージ (Gold nanocages for cancer detection and treatment 50

）」ナノメディシン(Nanomedicine)(ロンドン)2(5), 657-668(2007)。

(42) M. ロングミール(Longmire), P. L. チョイケ(Choyke), および H. コバヤシ(Kobayashi), 「造影剤としてのナノサイズ粒子および分子のクリアランス特性: 考察と注意点(Clearance properties of nano-sized particles and molecules as imaging agents: considerations and caveats)」ナノメディシン(ロンドン)3(5), 703-717(2008)。

(43) L. L. マー, M. D. フェルデマン, J. M. タム(Tam), A. S. パランジェイブ(Paranjape), K. K. チェルク(Cheruku), T. A. ラーソン(Larson), J. O. タム, D. R. イングラム(Ingram), V. パラミタ(Paramita), J. W. ビラード(Villard), J. T. ジェンキンス(Jenkins), T. ワン, G. D. クラルケ(Clarke), R. アスミス, K. ソコロフ(Sokolov), B. チャンドラシェーカー(Chandrasekar), T. E. ミルナー, および K. P. ジョンストン, 「標的化細胞撮影および治療のための低分子多機能ナノクラスター(ナノローズ)(Small multifunctional nanoclusters (nanoroses) for targeted cellular imaging and therapy)」ACS ナノ(ACS Nano)3(9), 2686-2696(2009)。

(44) T. ワン, J. J. マンクーツ, S. M. カズミ, J. ドウェル, V. サボゼニコワ, B. ウィルゼイ, L. L. マー, J. シウ, X. リー, A. K. ドゥン, K. P. ジョンストン, M. D. フェルデマン, および T. E. ミルナー, 「プラズモニック金ナノローズを用いた高コレステロール血症ウサギ大動脈におけるマクロファージ検出のための二光子ルミネセンス顕微鏡法とOCTの組合せ(Combined two-photon luminescence microscopy and OCT for macrophage detection in the hypercholesterolemia rabbit aorta using plasmonic gold nanorose)」手術および投薬におけるレーザー44(1), 49-59(2012)。

(45) T. S. ハウック(Hauck), A. A. ギャザニ(Ghazani), および W. C. W. チャン, 「哺乳類細胞における金ナノロッドの取り込み、毒性および遺伝子発現に対する表面化学の影響の評価(Assessing the effect of surface chemistry on gold nanorod uptake, toxicity, and gene expression in mammalian cells)」スモール(Small)4(1), 153-159(2008)。

(46) T. ニイドメ(Niidome), M. ヤマガタ(Yamagata), Y. オカモト(Okamoto), Y. アキヤマ(Akiyama), H. タカハシ(Takahashi), T. カワノ(Kawano), Y. カタヤマ(Katayama), および Y. ニイドメ(Niidome), 「インビボ応用のためのステルス特性を有するPEG修飾金ナノロッド(PEG-modified gold nanorods with a stealth character for in vivo applications)」薬剤制御放出版雑誌(J. Control Release)114(3), 343-347(2006)。

(47) モーラジアン(Mooradian), 「金属のフォトルミネッセンス(Photoluminescence of metals)」フィジカル・レビュー・レターズ(Phys. Rev. Lett.)22(5), 185-187(1969)。

(48) J. シェン(Zheng), C. シャン(Zhang), および R. M. ディクソン(Dickson), 「高蛍光性、水溶性、サイズ調整可能な金量子ドット(Highly fluorescent, water-soluble, size-tunable gold quantum dots)」フィジカル・レビュー・レターズ93(7), 077402-077405(2004)。

10

20

30

40

50

- (49) G. ワン, T. フアン (Huang), R. W. ムリー (Murray), L. メナード (Menard), および R. G. ヌッツォ (Nuzzo), 「単層保護金属クラスターの近赤外ルミネセンス (Near-IR luminescence of monolayer-protected metal clusters)」米国化学学会誌 (J. Am. Chem. Soc.) 127 (3), 812-813 (2005).
- (50) J. P. ウィルコクソン (Wilcoxon), J. E. マーティン (Martin), F. パラサプール (Parsapour), B. ウィーデマン (Wiedeman), および D. F. ケリー (Kelley), 「ナノサイズ金クラスターからの光ルミネセンス (Photoluminescence from nanosize gold clusters)」化学物理学雑誌 (J. Chem. Phys.) 108 (21), 9137-9143 (1998). 10
- (51) Y. ファン, W. チャン, B. ウィリングガム (Willingham), P. スワングラップ (Swanglap), S. ドミンゲス・メディナ (Dominguez-Medina), および S. リンク (Link), 「アスペクト比関数としての単一金ナノロッドのプラズモン放出量子収量 (Plasmon emission quantum yield of single gold nanorods as a function of aspect ratio)」ACS ナノ 6 (8), 7177-7184 (2012).
- (52) P. K. ジェイン, X. フアン, I. H. エル・サイド (El-Sayed), および M. A. エル・サイド, 「貴金属ナノ粒子に関するいくつかの興味深い表面プラズモン共鳴増強特性の総評とそれらのバイオシステムへの応用 (Review of some interesting surface plasmon resonance-enhanced properties of noble metal nanoparticles and their applications to biosystems)」プラズモニクス (Plasmonics) 2 (3), 107-118 (2007). 20
- (53) M. A. エル・サイド, 「時間と異なる形状のナノメートル空間に限定された金属のいくつかの興味深い性質 (Some interesting properties of metals confined in time and nanometer space of different shapes)」アカウンツ・オブ・ケミカルリサーチ 34 (4), 257-264 (2001). 30
- (54) C. ソニクセン (Sonnichsen), T. フランズル (Franzl), T. ウィルク (Wilk), G. フォン・プレッセン (von Plessen), J. フェルデマン, O. ウィルソン (Wilson), および P. ムルバニー (Mulvaney), 「金ナノロッドにおけるプラズモン減衰の劇的な減少 (Drastic reduction of plasmon damping in gold nanorods)」フィジカル・レビュー・レターズ 88, 077402-077405 (2002).
- (55) M. B. モハメド (Mohamed), V. フォルコフ (Volkov), S. リンク, および M. A. エル・サイド, 「「雷」金ナノロッド: 金と比較して100万倍以上の蛍光増強 (The 'lightning' gold nanorods: fluorescence enhancement of over a million compared to the gold metal)」ケミカル・フィジクス・レターズ (Chem. Phys. Lett.) 317 (6), 517-523 (2000). 40
- (56) S. リンク, M. B. モハメド, および M. A. エル・サイド, 「アスペクト比と中程度の誘電率の効果の関数としての金ナノロッドの光吸収スペクトルのシミュレーション (Simulation of the optical absorption spectra of gold nanorods as a function of their aspect ratio and the effect of the medium dielectric constant)」物理化学雑誌 B 106 (16), 3073-3077 (1999). 50

(57) S. S. ベルマ (Verma) および J. S. セコー (Sekhon), 「金ナノロッドの局在表面プラズモン共鳴 (LSPR) に及ぼすアスペクト比と周辺媒体の影響 (Influence of aspect ratio and surrounding medium on localized surface plasmon resonance (LSPR) of gold nanorod)」光学雑誌 (J. Optics) 41 (2), 89 - 93 (2012).

(58) P. K. ジェイン, X. フアン, I. H. エルーサイドおよび M. A. エルーサイド, 「ナノスケールの貴金属: 光学的および光熱的性質と撮影、感知、生物学および医学におけるいくつかの応用 (Noble metals on the nanoscale: optical and photothermal properties and some applications in imaging, sensing, biology, and medicine)」アカウンツ・オブ・ケミカルリサーチ 41 (12), 1578 - 1586 (2008).

10

(59) E. T. カステラーナ (Castellana), R. C. ガメス (Gamez), M. E. ゴメス (Gomez), および D. H. ラッセル (Russell), 「質量分析用の縦方向表面プラズモン共鳴に基づく金ナノロッドバイオセンサ (Longitudinal surface plasmon resonance based gold nanorod biosensors for mass spectrometry)」ラングミール 26 (8), 6066 - 6070 (2010).

(60) H. ワン, T. B. ハフ (Huff), D. A. ツバイフェル (Zweifel), W. ヘー (He), P. S. ロウ (Low), A. ウェイ (Wei), および J. X. チェン, 「インビボおよびインビトロにおける単一金ナノロッドの二光子発光撮影 (In vitro and in vivo two-photon luminescence imaging of single gold nanorods)」米国科学アカデミー紀要 102 (44), 15752 - 15756 (2005).

20

(61) L. トン (Tong), Q. ウェイ, A. ウェイ, および J. X. チェン, 「生物学的撮影用造影剤としての金ナノロッド: 光学的性質、表面共役および光熱効果 (Gold nanorods as contrast agents for biological imaging: optical properties, surface conjugation and photothermal effects)」光化学および光生物学 (Photochem. Photobiol.) 85 (1), 21 - 32 (2009).

30

(62) T. Y. オフルチャンスキー (Ohulchansky), I. ロイ (Roy), K. T. ヨン (Yong), H. E. プダバー (Pudavar), および R. N. プラサド (Prasad), 「ルミネセンスナノ粒子を用いた高分解能光学顕微鏡 (High-resolution light microscopy using luminescent nanoparticles)」ワイヤーズ・ナノ医療およびナノ生物学 (WIREs Nanomed. Nanobiotechnol.) 2 (2), 162 - 175 (2010).

(63) D. ナゲシャ (Nagesha), G. S. リーブスキー (Laevsky), P. ランプトン (Lampton), R. バンヤル (Banyal), C. ワーナー (Warner), C. ディマルツィオ (DiMarzio), および S. スライダー (Sridhar), 「金ナノ粒子の多光子発光を用いた胚性幹細胞のインビトロ撮影 (In vitro imaging of embryonic stem cells using multiphoton luminescence of gold nanoparticles)」国際ナノ医療雑誌 (Int. J. Nanomedicine) 2 (4), 813 - 819 (2007).

40

(64) Y. シャン, J. ユー, D. J. S. バーチ (Birch), および Y. チェン, 「生物学における蛍光寿命撮影のための金ナノロッド (Gold nanorods for fluorescence lifetime imaging in biolo

50

gy)」生物医学的光学学会誌 15(2), 0205041-0205043(2010).

(65) C. L. チェン, L. R. クオ(Kuo), C. L. チャン, Y. K. フー(Hwu), C. K. ファン, S. Y. リー, K. チェン, S. J. リン, J. D. ファン, および Y. Y. チェン, 「励起金ナノロッド表面プラズモンが仲介する癌細胞の光熱分解のインシチュリアルタイム解析(In situ real-time investigation of cancer cell photothermolysis mediated by excited gold nanorod surface plasmons)」生物材料(Biomaterials) 31(14), 4104-4112(2010).

10

(66) H. オカモトおよび K. イムラ(Imura), 「金属ナノ粒子における光学場とプラズモン波動関数の近接場撮影(Near-field imaging of optical field and plasmon wavefunctions in metal nanoparticles)」材料化学雑誌(J. Mater. Chem.) 16(40), 3920-3928(2006).

(67) K. イムラ, T. ナガハラ(Nagahara), および H. オカモト, 「単一金ナノロッドからの近接場二光子誘起フォトルミネセンスとプラズモンモードのイメージング(Near-field two-photon-induced photoluminescence from single gold nanorods and imaging of plasmon modes)」物理化学雑誌 B 109(27), 13214-13220(2005).

20

(68) W. H. ニー(Ni), X. S. コウ(Kou), Z. ヤン, および J. F. ワン, 「金ナノロッドの縦方向表面プラズモン波長、散乱および吸収断面積の調整(Tailoring longitudinal surface plasmon wavelengths, scattering and absorption cross sections of gold nanorods)」ACS ナノ 2(4), 677-686(2008).

(69) C. ショウ(Xu) および W. W. ウェブ(Webb), 「690 から 1050 nm までのデータによる分子フルオロフォアの二光子励起断面積の測定(Measurement of two-photon excitation cross sections of molecular fluorophores with data from 690 to 1050 nm)」米国光学学会誌(JOSA) B 13(3), 481-491(1996).

30

(70) R. ガンズ(Gans), 「銀の超顕微鏡的粒子の形態(Form of ultramicroscopic particles of silver)」アナーレン・デア・フィジーク(Ann. Phys.) 47(10), 270-284(1915).

(71) M. A. アルボタ(Albota), C. ショウ, および W. W. ウェブ, 「690 から 960 nm までの生体分子プローブの二光子蛍光励起断面積(Two-photon fluorescence excitation cross sections of biomolecular probes from 690 to 960 nm)」応用光学(Appl. Opt.) 37(31), 7352-7356(1998).

40

(72) G. T. ボイド(Boyd), Z. H. ユー, および Y. R. シェン(Shen), 「貴金属からの光誘起発光とその粗面上での増強(Photoinduced luminescence from the noble metals and its enhancement on roughened surfaces)」フィジカル・レビュー(Phys. Rev.) B 33(12), 7923-7936(1986).

(73) S. エウスティス(Eustis) および M. A. エルースайд, 「金ナノロッドの増強蛍光強度のアスペクト比依存性: 実験的およびシミュレーション研究(Aspect ratio dependence of the enhanced fluorescence intensity of gold nanorods: experi

50

mental and simulation study)」物理化学雑誌 B 109 (34), 16350 - 16356 (2005) .

(74) M. グエリシ (Guerrisi) および R. ロゼイ (Rosei), 「金におけるバンド間吸収端の分裂 (Splitting of the interband absorption edge in Au)」フィジカル・レビュー B 12 (2), 557 - 563 (1975) .

(75) X. フアン, S. ネレティナ (Neretina), および M. A. エルーサイド, 「金ナノロッド: 合成と性質から生物学的および生物医学的応用まで (Gold nanorods: from synthesis and properties to biological and biomedical applications)」アドバンスド・マテリアルズ (Adv. Mater.) 21 (48), 4880 - 4910 (2009) .

10

(76) K. S. リーおよび M. A. エルーサイド, 「金製金属ナノロッドの吸収に対する高い光散乱効率のアスペクト比、大きさ、エンドキャップ形状および中屈折率への依存性 (Dependence of the enhanced optical scattering efficiency relative to that of absorption for gold metal nanorods on aspect ratio, size, end-cap shape and medium refractive index)」物理化学雑誌 B 109 (43), 20331 - 20338 (2005) .

20

(77) C. ソニクセンおよび A. P. アリビスアトス (Alivisatos), 「偏光単一粒子顕微鏡用の新しい非漂白プラズモンベースの配向センサとしての金ナノロッド (Gold nanorods as novel nonbleaching plasmon-based orientation sensors for polarized single-particle microscopy)」ナノ・レターズ (Nano Lett.) 5 (2), 301 - 304 (2005) .

(78) S. リンク, C. ブルダ (Burda), B. ニコオバクト (Nikoobakht), および M. A. エルーサイド, 「フェムト秒およびナノ秒レーザーパルスを用いたコロイド金ナノロッドのレーザー誘起形状変化 (Laser-induced shape changes of colloidal gold nanorods using femtosecond and nanosecond laser pulses)」物理化学雑誌 B 104 (26), 6152 - 6163 (2000) .

30

(79) A. ボウヘリエ (Bouhelier), R. バチェロット (Bachelot), G. レロンデル (Lerondel), S. コストチーヴ (Kostcheev), P. ロイヤー (Royer), G. P. ワイデレヒト (Wiederrecht), 「単一金ナノロッドにおける波長可変光発光の表面プラズモン特性 (Surface plasmon characteristics of tunable photoluminescence in single gold nanorods)」フィジカル・レビュー・レターズ 95 (26), 2674051 - 2674054 (2005) .

(80) R. E. ハンメル (Hummel), 材料の電子特性 (Electronic Properties of Materials) 37 - 61, 第4版 (シュプリンガー, ニューヨーク, 2011) .

40

(81) R. ロゼイ, および P. ウィンセミウス (Winsemius), 「金におけるバンド間吸収端の分裂 (Splitting of the interband absorption edge in Au)」フィジカル・レビュー B 12 (2), 557 - 563 (1975) .

(82) テアネイ (Tearney) G J, レガー (Regar) E, アカサカ (Akasaka) T ら. 血管内光干渉断層撮影に関する研究の獲得、測定および報告に関する合意基準: 血管内光干渉断層撮影の標準化および検証のための国際作業部会からの報告 (Consensus standards for acquisition, measu

50

rement, and reporting of intravascular optical coherence tomography studies: a report from the International Working Group for Intravascular Optical Coherence Tomography Standardization and Validation.) 米国心臓学会誌 (J Am Coll Cardiol) 2012; 59: 1058 - 72.

(83) テアネイ G J, ヤブシタ (Yabushita) H, ハウザー (Houser) S L ら。光干渉断層撮影によるアテローム硬化性プラークにおけるマクロファージ含有量の定量 (Quantification of macrophage content in atherosclerotic plaques by optical coherence tomography.) サーキュレーション 2003; 107: 113 - 9.

10

(84) マクネイル (MacNeill) B D, ジャン (Jang) I K, ボウマ (Bouma) B E ら。冠動脈疾患の急性かつ安定的な症状を呈する患者における焦点および多焦点プラークマクロファージ分布 (Focal and multi-focal plaque macrophage distributions in patients with acute and stable presentations of coronary artery disease.) 米国心臓学会誌 2004; 44: 972 - 9.

(85) タハラ (Tahara) S, モロオカ (Morooka) T, ワン Z ら。マウス大動脈におけるアテローム性動脈硬化症と炎症の血管内光干渉断層法による検出 (Intravascular optical coherence tomography detection of atherosclerosis and inflammation in murine aorta.) 動脈硬化症と血栓症と血管生物学 (Arterioscler Thromb Vasc Biol) 2012; 32: 1150 - 7.

20

(86) ラフェル (Raffel) O C, テアネイ G J, グジエ (Gauthier) D D, ハルパン (Halpern) E F, ボウマ B E, ジャン I K. 血管内光干渉断層撮影によって決定された、全身性炎症マーカー、プラーク炎症、およびプラーク特性の関係。 (Relationship between a systemic inflammatory marker, plaque inflammation, and plaque characteristics determined by intravascular optical coherence tomography.) 動脈硬化症と血栓症と血管生物学 2007; 27: 1820 - 7.

30

(87) ラフェル O C, マーチャント (Merchant) F M, テアネイ G J ら。血管内光干渉断層撮影によって評価した正の冠状動脈リモデリングと冠状動脈プラーク特性との間のインビボにおける関連性 (In vivo association between positive coronary artery remodelling and coronary plaque characteristics assessed by intravascular optical coherence tomography.) 欧州心臓学会誌 (Eur Heart J) 2008; 29: 1721 - 8.

40

(88) チア (Chia) S, ラフェル O C, Takanom M, テアネイ G J, ボウマ B E, ジャン I K. 糖尿病患者と非糖尿病患者の間の冠状動脈プラーク特性の比較: インビボにおける光干渉断層撮影法に関する研究 (Comparison of coronary plaque characteristics between diabetic and non-diabetic subjects: An in vivo optical coherence tomography study.) 糖尿病研究と臨床における実践 (Diabetes Res Clin Pract) 2008; 81: 155 - 60.

(89) タナカ (Tanaka) A, テアネイ G J, ボウマ B E. 冠動脈内イメージングのフロンティアへの挑戦: 光干渉断層撮影によるアテローム硬化性プラークマクロファージ

50

ジの測定 (Challenges on the frontier of intracoronary imaging: atherosclerotic plaque macrophage measurement by optical coherence tomography.) 生物医学的光学学会誌 2010; 15: 011104.

(90) アリ (Ali) ZA, ロレダー (Roleder) T, ナルラ (Narula) J ら。薬物溶出性ステント再狭窄における薄いキャップをもつ新生アテロームと合併症の増加: 薬物溶出性ステントおよびベアメタルステントの集学的血管内イメージング (Increased thin-cap neoatheroma and periprocedural myocardial infarction in drug-eluting stent restenosis: multimodality intravascular imaging of drug-eluting and bare-metal stents.) サーキュレーション: 心血管的介入 (Circ Cardiovascular Interv) 2013; 6: 507-17. 10

(91) チリンジログル (Cilingiroglu) M, オー (Oh) JH, スグナン (Sugunan) B ら。光干渉断層撮影によるアテローム性動脈硬化症マウスモデルにおける不安定プラークの検出 (Detection of vulnerable plaque in a murine model of atherosclerosis with optical coherence tomography.) カテーテル治療と新血管的介入 (Catheter Cardiovasc Interv) 2006; 67: 915-23. 20

(92) ビルマニ R, コロッジエ FD, ブルケ AP, ファーブ A, シュワルツ SM. 心臓発作による突然死からの教訓 - アテローム性動脈硬化症病変に関する包括的な形態学的分類法 (Lessons from sudden coronary death - A comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions.) 動脈硬化症と血栓症と血管生物学 2000; 20: 1262-1275.

(93) ボーンスタイン (Bornstein) P, セイジ (Sage) H. 構造的に異なる種々のコラーゲン (Structurally distinct collagen types.) アニュアル・レビュー・オブ・バイオケミストリー (Annu Rev Biochem) 1980; 49: 957-1003. 30

(94) ファルク E, ナカノ (Nakano) M, ベンゾン (Bentzon) JF, フィン AV, ビルマニ R. 急性冠症候群に関する最新情報: 病理学者の見解 (Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view.) 欧州心臓学会誌 2013; 34: 719-28.

(95) タバコリ (Tavakoli) S, ザモラ (Zamora) D, ウレビグ (Ulevig) S, アスミス R. 生体エネルギープロファイルはマクロファージ分極の間に分岐する: アテローム性動脈硬化症の ^{18}F -FDG PET イメージングの解釈に対する意義 (Bioenergetic profiles diverge during macrophage polarization: implications for the interpretation of ^{18}F -FDG PET imaging of atherosclerosis.) 核医学雑誌 (J Nucl Med) 2013; 54: 1661-7. 40

(96) ムーラント (Mourant) JR, フレイヤー (Freyer) JP, ヒルシャー (Hielscher) AH, アイク (Eick) AA, シェン D, ジョンソン TM. 非侵襲的光学組織診断に関連した生細胞から生じる光散乱の機構 (Mechanisms of light scattering from biological cells relevant to noninvasive optical-tissue diagnostics.) 応用光学 1998; 37: 3586-3593.

(97) フォン・デル・ミア (vanderMeer) FJ, ファーバー (Faber) DJ, バランジ (Baraznji) サスーン (Sassoon) DM, アールダー (A 50

alders) MC, パステルカンブ (Pasterkamp) G, フォン・リーウェン (van Leeuwen) TG. 定量的光干渉断層撮影によるアテローム硬化性プラーク成分の光減衰係数の局所測定 (Localized measurement of optical attenuation coefficients of atherosclerotic plaque constituents by quantitative optical coherence tomography.) IEEE 医学的像影法に関する記録 (Trans Med Imaging) 2005; 24: 1369 - 76.

(98) ワン T, マンクーソ JJ, カズミ SM ら。プラズモニック金ナノロースを用いた高コレステロール血症ウサギ大動脈におけるマクロファージ検出のための二光子発光顕微鏡法と OCT の組合せ (Combined two-photon luminescence microscopy and OCT for macrophage detection in the hypercholesterolemic rabbit aorta using plasmonic gold nanorose.) 手術および投薬におけるレーザー 2012; 44: 49 - 59.

(99) フィプス (Phipps) JE, サン (Sun) Y, サロウフィーム (Saroufeem) R, ハタミ (Hatami) N, フィッシュベイン (Fishbein) MC, マルク (Marcu) L. アテローム硬化性プラークの生化学的組成解析のための蛍光寿命撮影 (Fluorescence lifetime imaging for the characterization of the biochemical composition of atherosclerotic plaques.) 生物医学的光学学会誌 2011; 16: 096018.

(100) ファン・ソーエスト (van Soest) G, レガー E, ゴデリエ (Goderie) TP ら。OCT によるプラーク解析における落とし穴: 未変性冠状動脈における画像アーチファクト (Pitfalls in plaque characterization by OCT: image artifacts in native coronary arteries.) 米国心臓学会心血管造影 (J Am Coll Cardiol Img) 2011; 4: 810 - 3.

(101) ナドラ (Nadra) I, メーソン (Mason) JC, フィリピディス (Philippidis) P ら。プロテインキナーゼ C と MAP キナーゼ経路を介した塩基性リン酸カルシウム結晶によるマクロファージの炎症誘発性活性化: 炎症と動脈石灰化の悪循環? (Proinflammatory activation of macrophages by basic calcium phosphate crystals via protein kinase C and MAP kinase pathways: a vicious cycle of inflammation and arterial calcification?) 循環器研究 (Circ Res) 2005; 96: 1248 - 56.

(102) ラジャマキ (Rajamaki) K, ラパライネン (Lappalainen) J, オルニ (Orni) K ら。コレステロール結晶はヒトマクロファージにおいて NLRP3 インフラマソームを活性化する: コレステロール代謝と炎症との間の新しい関連 (Cholesterol crystals activate the NLRP3 inflammasome in human macrophages: a novel link between cholesterol metabolism and inflammation.) プロスワン (PLOS One) 2010; 5: e11765.

(103) マルク L, ジョー JA, ファン Q ら。時間分解レーザー誘起蛍光分光法による破裂しやすいアテローム硬化性プラークの検出 (Detection of rupture-prone atherosclerotic plaques by time-resolved laser-induced fluorescence spectroscopy.) アテローム性動脈硬化 (Atherosclerosis) 2009;

10

20

30

40

50

204:156-64.

(104)モッツ(Motz)JT, フィッツマウリス(Fitzmaurice)M, ミラー(Miller)Aら。ヒトアテローム性動脈硬化症と不安定プラークのインビボにおけるラマンスペクトル病理(In vivo Raman spectral pathology of human atherosclerosis and vulnerable plaque.)生物医学的光学学会誌2006;11:021003.

(105)マルドナド(Maldonado)N, ケリー・アーノルド(Kelly-Arnold)A, ベングレンユク(Vengrenyuk)Yら。アテローム硬化性プラーク安定性における微小石灰化の役割の機構的分析: プラーク破裂に対する潜在的な影響。(A mechanistic analysis of the role of microcalcifications in atherosclerotic plaque stability: potential implications for plaque rupture.)米国整理学会誌: 心血管生理学(Am J Physiol Heart Circ Physiol)2012;303:H619-28.

10

(106)ボストロム(Bostrom)K, ワトソン(Watson)KE, ホーン(Horn)S, ウォルサム(Worthington)C, ハーマン(Herman)IM, デメル(Demer)LL. ヒトアテローム性動脈硬化症病変における骨形成タンパク質の発現(Bone morphogenetic protein expression in human atherosclerotic lesions.)米国臨床学会誌1993;91:1800-9.

20

(107)マンフリーニ(Manfrini)O, モント(Mont)E, レオネ(Leone)Oら。光干渉断層法による誤差の原因とプラーク形態の解釈(Sources of error and interpretation of plaque morphology by optical coherence tomography.)米国循環器学会誌(Am J Cardiol)2006;98:156-9.

(108)リーバー(Rieber)J, メイズナー(Meissner)O, ババリカ(Babaryka)Gら。光干渉断層撮影法および血管内超音波診断の診断における正確性とエクスピボ冠状動脈標本におけるアテローム硬化性プラーク組成の検出および特徴付け: 組織学との比較(Diagnostic accuracy of optical coherence tomography and intravascular ultrasound for the detection and characterization of atherosclerotic plaque composition in ex-vivo coronary specimens: a comparison with histology.)冠動脈疾患(Coron Artery Dis)2006;17:425-30.

30

(109)クメ(Kume)T, アカサカT, カワモト(Kawamoto)Tら。光干渉断層撮影法による冠状動脈プラークの評価(Assessment of coronary arterial plaque by optical coherence tomography.)国循環器学会誌2006;97:1172-5.

(110)ビルマニR, コロッジエFD, ブルケAP, ファーブA, シュワルツSM. 心臓発作による突然死からの教訓—アテローム性動脈硬化症病変に関する包括的な形態学的分類法(Lessons from sudden coronary death - A comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions.)動脈硬化症と血栓症と血管生物学2000;20:1262-1275.

40

(111)テアネイGJ, ヤブシタH, ハウザーSL, ら。光干渉断層撮影によるアテローム硬化性プラークにおけるマクロファージ含有量の定量(Quantification of macrophage content in atherosclerotic plaques by optical coherence tomography.)サーキュレーション2003;107:113-9.

50

(112) マクネイル BD, ジャン IK, ボウマ BE, ら。冠動脈疾患の急性かつ安定的な症状を呈する患者における焦点および多焦点プラークマクロファージ分布 (Focal and multi-focal plaque macrophage distributions in patients with acute and stable presentations of coronary artery disease.) 米国心臓学会誌 2004; 44: 972 - 9.

(113) アサナシオウ (Athanasiou) LS, ボウラントス (Bourantas) CV, ライガス (Rigas) G ら。冠状動脈内光干渉断層撮影画像における全自動セグメンテーションとプラーク特徴付けのための方法論 (Methodology for fully automated segmentation and plaque characterization in intracoronary optical coherence tomography images.) 生物医学的光学学会誌 2014; 19: 026009.

10

(114) チェン, T. C. ら。スペクトル領域での光干渉断層撮影と緑内障 (Spectral Domain Optical Coherence Tomography and Glaucoma.) 国際眼科医学会 (International ophthalmology clinics) 2008; 48.4: 29-45. PMC.Web.

(115) クリステンセン (Christensen), C. M., ジェローム (Jerome) G. H., およびフアン, J. 革新者の処方: 健康管理のための革新的な解決策 (The Innovator's Prescription: A Disruptive Solution for Health Care.) ニューヨーク: マクグロウヒル (McGraw-Hill), 2009. 印刷物

20

(116) チョマ (Choma), M. A., ら。掃引性光源の感度の利点とフーリエドメイン光干渉断層撮影法 (Sensitivity advantage of swept source and Fourier domain optical coherence tomography.) 光学速報 2003; 11.18: 2183 - 2189.

(117) フジイ (Fujii) K, ハオ H, シブヤ (Shibuya) M ら。冠動脈 TCFA の診断における、OCT、グレースケール IVUS およびそれらの組み合わせの精度: エクスビボにおける有効性確認研究 (Accuracy of OCT, Grayscale IVUS, and Their Combination for the Diagnosis of Coronary TCFA: An Ex Vivo Validation Study.) JACC: 心血管造影法 2015; 8: 451 - 60.

30

(118) ジャン, イク・キュン (Ik-Kyung) ら。光干渉断層撮影法を用いた患者の冠状動脈硬化性プラークの可視化: 血管内超音波との比較 (Visualization of Coronary Atherosclerotic Plaques in Patients Using Optical Coherence Tomography: Comparison with Intravascular Ultrasound.) 米国心血管学会誌 2002; 39.4: 604 - 09. Web.

(119) マンフリーニ O, モント E, レオネ O ら。光干渉断層法による誤差の原因とプラーク形態の解釈 (Sources of error and interpretation of plaque morphology by optical coherence tomography.) 米国循環器学会誌 2006; 98: 156 - 9.

40

(120) スタンダート (Standaert), マイケル (Michael). 「サイバーセキュリティ: メガブリーチの時代 (Cybersecurity: The Age of the Megabreach.)」MIT テクノロジー・レビュー (Technology Review) 2016; 119.2: 69 - 77. ウェブ公開

(121) スワダ (Swada), T. ら。薄いキャップをもつ線維性プラークを検出するための血管内超音波無線周波数データ解析と光干渉断層撮影法の併用の可能性 (Feasibility of combined use of intravascular ultrasound radiofrequency data analysis a

50

nd optical coherence tomography for detecting thin-cap fibroatheroma.) 欧州心臓学会誌 2008; 29: 1136 - 1146 . ウェブ公開

(122) テアネイ, グイレモ (Guillermo) Jら。血管内光干渉断層撮影研究の獲得、測定、報告に関する合意基準 (Consensus Standards for Acquisition, Measurement, and Reporting of Intravascular Optical Coherence Tomography Studies.) 米国心臓学会誌 2012; 59. 12: 1058 - 072 . ウェブ公開

(123) ウギ (Ughi) G J, アドリアンセンズ (Adriaenssens) T, シンナーブ (Sinnaeve) P, デスメット (Desmet) W, ドフージ (D'Hooghe) J. 血管内光干渉断層撮影画像を使ったインビボでのアテローム硬化性プラークの自動組織解析 (Automated tissue characterization of in vivo atherosclerotic plaques by intravascular optical coherence tomography images.) 生物医薬光学速報 (Biomed Opt Express) 2013; 4: 1014 - 30 .

【図面】
【図 1】

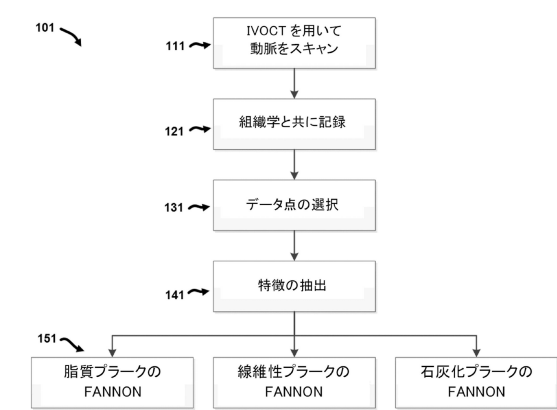


図 1

【図 2】

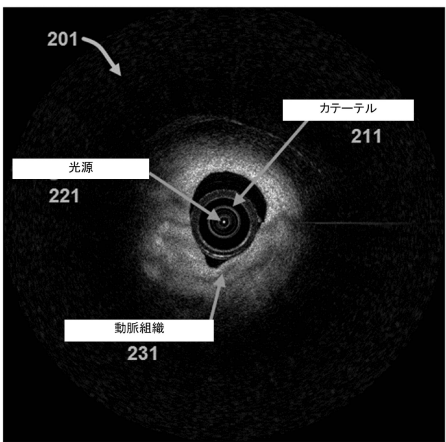


図 2

10

20

30

40

50

【図 3】

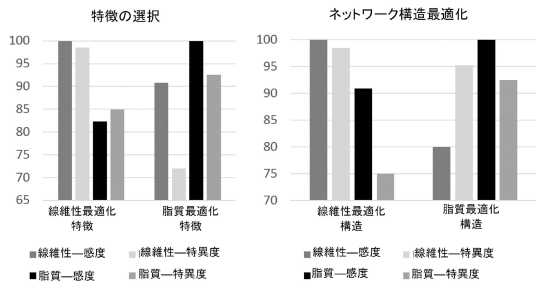


図 3

【図 4】

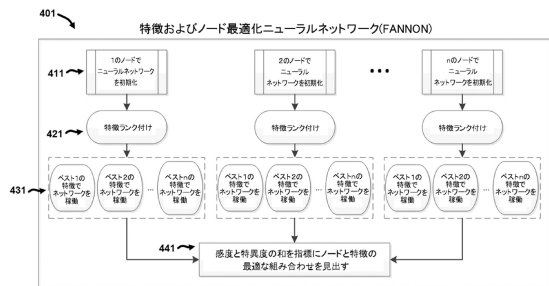


図 4

10

【図 5】

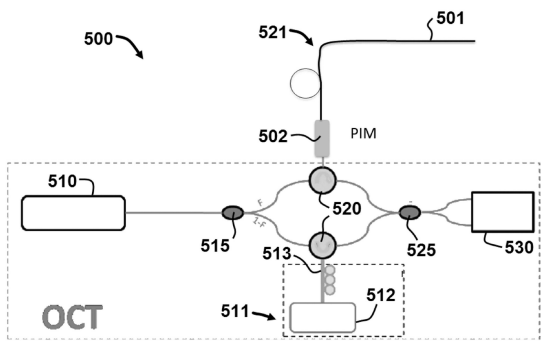


図 5

【図 6】

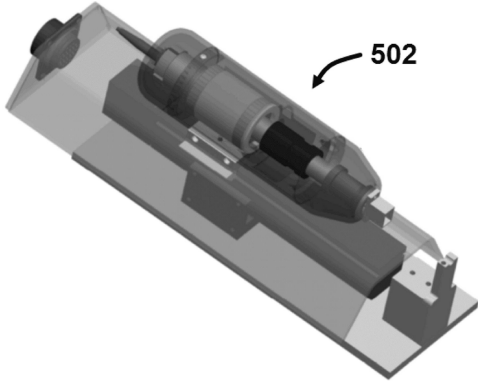


図 6

20

【図 7】

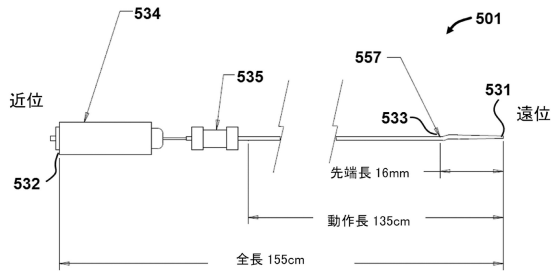


図 7

【図 8】

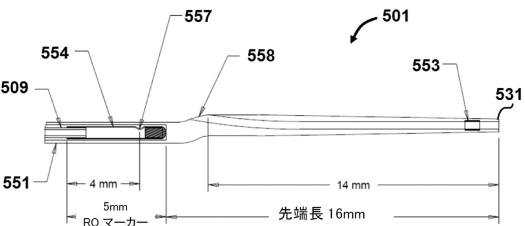


図 8

30

40

50

【 図 9 】

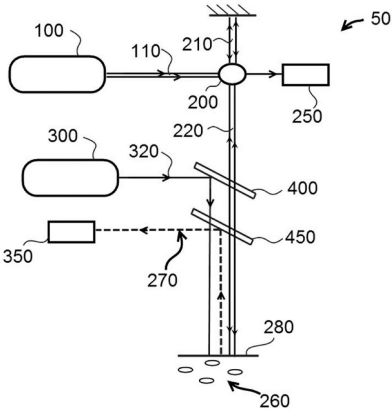


図 9

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I
G 0 6 T 7/00 3 5 0 C

(72)発明者 ザヘディヴァス アイディン

アメリカ合衆国 テキサス州 7 8 7 5 0 オースティン ベッパヴァイン コーヴ 6 9 0 2

(72)発明者 マッケルロイ オースティン

アメリカ合衆国 テキサス州 7 8 7 4 5 オースティン サウザーン オークス 2 0 1 0

(72)発明者 フェルドマン マーク ディー

アメリカ合衆国 テキサス州 7 8 2 4 8 サン アントニオロイヤル ガーデンス 1 1

(72)発明者 ホイト テイラー プレント

アメリカ合衆国 テキサス州 7 8 2 2 9 サン アントニオフロイド カール ドライヴ 7 7 0 3

ユニヴァーシティ オヴ テキサス ヘルス サイエンス センター アット サン アントニオ内

審査官 高松 大

(56)参考文献 米国特許第 0 5 9 9 5 6 5 1 (U S , A)

特開平 0 9 - 1 8 5 7 1 4 (J P , A)

特表 2 0 1 6 - 5 1 5 0 3 2 (J P , A)

特表 2 0 1 1 - 5 2 1 7 4 7 (J P , A)

特表 2 0 1 3 - 5 3 2 2 9 5 (J P , A)

Lambros S. Athanasiou et al , Methodology for fully automated segmentation and plaque c
haracterization in intracoronary optical coherence tomography images , Journal of Biomed
cal Optics , 2014年02月 , Vol.19(2) , 026009-1 ~ 13

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

A 6 1 B 1 / 0 0

A 6 1 B 1 / 3 1 3

A 6 1 B 1 / 0 4 5

G 0 6 T 7 / 0 0