

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2005-325115

(P2005-325115A)

(43) 公開日 平成17年11月24日(2005.11.24)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

**A61K 51/00**  
**A61B 8/00**  
**A61B 10/00**

F 1

A 61 K 49/02  
A 61 B 8/00  
A 61 B 10/00

C  
E

テーマコード(参考)

4 C 0 8 5  
4 C 6 0 1

審査請求 未請求 請求項の数 10 O L (全 15 頁)

(21) 出願番号 特願2005-139265 (P2005-139265)  
(22) 出願日 平成17年5月12日 (2005.5.12)  
(31) 優先権主張番号 10/846,062  
(32) 優先日 平成16年5月14日 (2004.5.14)  
(33) 優先権主張国 米国(US)

(71) 出願人 390041542  
ゼネラル・エレクトリック・カンパニイ  
GENERAL ELECTRIC CO  
MPANY  
アメリカ合衆国、ニューヨーク州、スケネ  
クタディ、リバーロード、1番  
100093908  
弁理士 松本 研一  
(74) 代理人 100105588  
弁理士 小倉 博  
(74) 代理人 100106541  
弁理士 伊藤 信和  
(74) 代理人 100129779  
弁理士 黒川 俊久

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】モダリティ結合型撮像用の造影剤、並びにモダリティ結合型撮像方法及びイメージング・システム

## (57) 【要約】

【課題】機能撮像モダリティの高い分子感度と解剖学的撮像モダリティの空間分解能とを結合する手法を提供する。

【解決手段】モダリティ結合型イメージング・システム(10)が、第一のモダリティ(12)の第一の撮像装置と、第二のモダリティ(14)の第二の撮像装置とを含んでいる。第一及び第二の撮像装置は共に、造影剤(18)と相互作用するように構成されている。造影剤(18)は、第一の撮像装置からの放出に応答して変化する幾何学的構成を有する変形可能な粒子と、第二の撮像装置によって検出可能な電磁線(28)を放出するように構成されている蛍光成分(70)と、上述の幾何学的構成に基づく距離を隔てて蛍光成分(70)から離隔しており、蛍光成分(70)からの電磁線(28)の一部を吸収するように構成されている消光成分(72)とを含んでいる。

【選択図】 図1

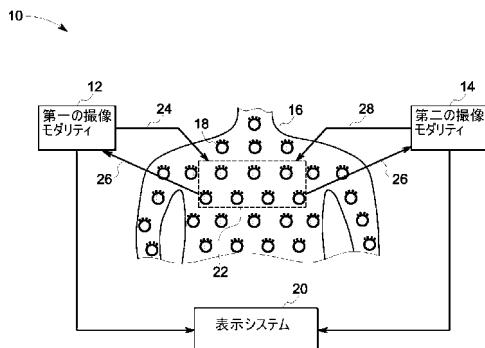


FIG.1

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

イメージング・システム(10)からの放出に応答して変化する幾何学的構成を有する変形可能な粒子を備えたイメージング・システム(10)用の造影剤(18)であって、前記変形可能な粒子は、

電磁線(28)を放出するように構成されている蛍光成分(70)と、

前記幾何学的構成に基づく距離を隔てて前記蛍光成分(70)から離隔しており、前記蛍光成分(70)からの前記電磁線(28)の一部を吸収するように構成されている消光成分(72)と、を含んでいる、造影剤(18)。

**【請求項 2】**

前記変形可能な粒子は、内部物質(68)を有する殻(66)を含んでいる、請求項1に記載の造影剤(18)。

**【請求項 3】**

前記殻(66)は多数の前記蛍光成分(70)及び前記消光成分(72)を含んでいる、請求項2に記載の造影剤(18)。

**【請求項 4】**

前記内部物質(68)は前記蛍光成分(70)及び前記消光成分(72)を含んでいる、請求項2に記載の造影剤(18)。

**【請求項 5】**

前記殻(66)は前記蛍光成分(70)又は前記消光成分(72)の一方を含んでおり、前記内部物質(68)は前記蛍光成分(70)又は前記消光成分(72)の他方を含んでいる、請求項2に記載の造影剤(18)。

**【請求項 6】**

第一のモダリティ(12)の第一の撮像装置と、

前記第一のモダリティ(12)とは異なる第二のモダリティ(14)の第二の撮像装置と、を備えたモダリティ結合型イメージング・システム(10)であって、

前記第一及び前記第二の撮像装置は共に、被検体(16)に受容されるように構成されている造影剤(18)と相互作用するように構成されており、

前記造影剤(18)は、前記第一のイメージング・システムからの放出に応答して変化する幾何学的構成を有する変形可能な粒子を含んでおり、該変形可能な粒子は、

前記第二のイメージング・システムにより検出可能な電磁線(28)を放出するように構成されている蛍光成分(70)と、

前記幾何学的構成に基づく距離を隔てて前記蛍光成分(70)から離隔しており、前記電磁線(28)の一部を吸収するように構成されている消光成分(72)と、を含んでいる、モダリティ結合型イメージング・システム。

**【請求項 7】**

前記第一の撮像装置は超音波撮像装置(30)を含んでいる、請求項6に記載のモダリティ結合型イメージング・システム(10)。

**【請求項 8】**

前記第二の撮像装置は光学的撮像装置(44)を含んでいる、請求項6に記載のモダリティ結合型イメージング・システム(10)。

**【請求項 9】**

造影剤(18)の作用方法であって、

被検体(16)の体内の関心領域(22)に造影剤(18)を集中させるステップであって、該造影剤(18)は変形可能な粒子を含んでおり、該変形可能な粒子は、蛍光成分(70)と、当該変形可能な粒子の幾何学的構成に基づく離隔距離を隔てて前記蛍光成分(70)から離隔した消光成分(72)とを有する、集中させるステップと、

電磁線式撮像装置からの放出に応答して前記蛍光成分(70)から電磁線(28)を放出させるステップと、

超音波撮像装置(30)による圧力波(24)に応答して前記変形可能な粒子の前記幾

10

20

30

40

50

何学的構成を増大させるステップと、

前記変形可能な粒子の前記幾何学的構成の増大に応答して、前記蛍光成分(70)により放出される前記電磁線(28)の一部を前記消光成分(72)により漸減的に吸収するステップと、  
を備えた方法。

【請求項10】

イメージング・システム用の造影剤(18)を製造する方法であって、  
一時的な核の周囲に殻(66)を構築するステップと、  
前記殻(66)を安定化するステップと、  
造影剤(18)の変形可能な粒子を形成するように前記一時的な核を除去するステップ  
と、

蛍光成分(70)と、前記変形可能な粒子の幾何学的構成に基づく距離を隔てて前記蛍光成分(72)から離隔されているような消光成分(72)とを前記変形可能な粒子に導入するステップであって、前記消光成分(72)は、光学的イメージング・システムによる励起に応答して前記蛍光成分(70)から放出される電磁線の一部を吸収するように構成されている、導入するステップと、  
を備えた方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は一般的には、診断撮像の分野に関し、さらに具体的には、例えば光学的撮像と超音波撮像との結合のようなモダリティ結合型撮像のために染料及び消光剤と共に役立つ造影剤を用いる撮像方法及びイメージング・システムに関する。

【背景技術】

【0002】

現在の医療施設では、健康状態を識別し、診断して治療するために医療診断及びイメージング・システムをしばしば用いる。診断撮像とは、器官又は組織の構造的パターン又は機能的パターンの診断評価のための任意の視覚的表示を指す。診断撮像は、物理的刺激若しくは化学的刺激のいずれか、又はこれら両方の刺激に対する生理学的応答及び代謝応答を測定することを含んでいる。現在、医療診断及びイメージング・システムとして多くのモダリティが存在している。これらのモダリティには、超音波システム、光学的イメージング・システム、計算機式断層写真法(CT)システム、X線システム(従来のシステム及びデジタル型イメージング・システムの両方を含む)、陽電子放出断層写真法(PET)システム、シングル・フォトン・エミッション計算機式断層写真法(SPECT)システム及び磁気共鳴イメージング(MRI)システム等がある。多くの例で、担当医又は放射線技師が、1種又は複数の撮像モダリティによる関連部位及び組織の詳細な画像で従来の検査を補完して初めて、最終的な診断及び治療が進行する。

【0003】

これらのイメージング・システムの幾つかは、被検体の解剖学的構造ではなく疾患状態に伴う分子過程を撮像することに焦点を当てる。この形式の撮像を一般に分子撮像(molecular imaging)と呼ぶ。特定の物質の分子濃度のピコモル水準での変化を生ずるような生理学的活動の微小変化は、疾患の早期の前兆的兆候を与えることができる。かかる変化の検出には高感度の撮像手法が必要とされる。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

現状で、十分に確立した分子撮像の方法では核医学を用いており、放射性医薬品(特定の目標部位に標的を定めるもの)を患者の体内に注入する。放射性医薬品の減衰を用いて薬剤の生体分布の画像を構築する。この方法は極めて高感度であるが、空間分解能及び解剖学的位置揃え(registration)が限定されており、さらに患者及び医師が放射線を被曝

10

20

30

40

50

する欠点がある。

【0005】

光学的撮像は分子撮像の代替的形態であって、患者に何らかの波長の光を透過させることにより作用する。例えば、光学的撮像は一般的には、近赤外線部分の波長スペクトルで作用する。表面下光学的撮像の利点としては、視覚的画像が高分解能であること及び画像が読影し易いことが挙げられる。しかしながら、この手法の視野範囲は大部分で体表面の撮像に限定されている。このモダリティの表面下撮像についての制限は光吸収及び光散乱によるものである。表面下撮像の場合には、光学的撮像は空間分解能及び解剖学的位置揃えが比較的劣る。

【0006】

機能撮像とは対照的に、超音波撮像は患者の解剖学的構造の画像を迅速に得るために十分に確立されたモダリティである。動作時には、超音波イメージング・システムは被検体の体内に超音波を送波し、続いて音響インピーダンスの異なる組織同士の間の界面で発生された反射波を受波する。組織の位置は、反射波の到達時刻及び近似的な速度に基づいて算出することができる。このようにして、超音波イメージング・システムは何らかの解剖学的構造の形状及び位置を識別することができる。この手法には患者の待ち時間が短縮される、検査手順が高速化する等の固有の利点があるが、この手法の主な欠点は画像雑音が多いことである。この理由で、画像の読影を行なって適正な診断を下すためにはかなりの技量が要求される。

【0007】

これらの異なる撮像モダリティの利点及び欠点を鑑みるに、機能撮像モダリティ（例えば光学的撮像）の高い分子感度と解剖学的撮像モダリティの空間分解能（例えば超音波）とを結合する手法が必要とされている。

【課題を解決するための手段】

【0008】

簡単に述べると、本発明の一観点によれば、モダリティ結合型イメージング・システム用の造影剤が、モダリティ結合型イメージング・システムからの放出に応答して変化する幾何学的構成を有する変形可能な粒子を含んでいる。また、変形可能な粒子は、電磁線を放出するように構成されている蛍光成分と、蛍光成分から離隔しており、蛍光成分からの電磁線の一部を吸収するように構成されている消光成分とを含んでいる。

【0009】

本発明の他の観点によれば、モダリティ結合型イメージング・システムが、第一のモダリティの第一の撮像装置と、第一のモダリティとは異なる第二のモダリティの第二の撮像装置とを含んでいる。第一及び第二の撮像装置は共に、被検体に受容されるように構成されている造影剤と相互作用するように構成されている。造影剤は、第一の撮像装置からの放出に応答して変化する幾何学的構成を有する変形可能な粒子を含んでいる。変形可能な粒子はまた、第二の撮像装置によって検出可能な電磁線を放出するように構成されている蛍光成分と、上述の幾何学的構成に基づく距離を隔てて蛍光成分から離隔しており、蛍光成分からの電磁線の一部を吸収するように構成されている消光成分とを含んでいる。

【0010】

本発明の他の観点によれば、モダリティ結合型イメージング・システムの利用方法が、変形可能な粒子を含んだ造影剤の溶液による診断に被検体を配置するステップを含んでいる。変形可能な粒子は、電磁線式撮像装置によって検出可能な電磁線を放出するように構成されている蛍光成分と、変形可能な粒子の幾何学的構成に基づく距離を隔てて蛍光成分から離隔されており、蛍光成分によって放出される電磁線の一部を吸収するように構成されている消光成分とを含んでいる。消光成分はまた、蛍光共鳴エネルギー転移機構によって蛍光成分からの電磁線の放出を伴わないエネルギー転移を生ずることもできる。モダリティ結合型イメージング・システムのこの利用方法はまた、超音波イメージング・システムからの超音波を被検体の関心領域に位置する超音波プローブの関心領域に印加するステップと、電磁励起源を用いて関心領域に電磁線を照射するステップと、超音波プローブを用い

10

20

30

40

50

て反射した超音波信号を検出するステップと、電磁線検出器を用いて造影剤からの電磁線を検出するステップと、別個であるが位置揃えされた2枚の画像を得るよう、検出された超音波信号及び電磁線を処理するステップと、最後に、モダリティ結合型イメージング・システムからの画像を表示するステップと、を含んでいる。

#### 【発明を実施するための最良の形態】

##### 【0011】

本発明の上述の特徴、観点及び利点、並びに他の特徴、観点及び利点は、添付図面を参照して以下の詳細な説明を読解するとさらに十分に理解されよう。各図面全体を通じて類似の参照符号は類似の部材を表わす。

##### 【0012】

図面について説明する。先ず、図1には、モダリティ結合型イメージング・システム10が、第一の撮像モダリティ12、第二の撮像モダリティ14、造影剤18の溶液を注入された被検体16、並びに第一及び第二の撮像モダリティからの画像を表示することが可能な表示システム20を含んでいるものとして模式的に図示されている。造影剤18は一般的には、腫瘍のような関心領域に蓄積して、これら関心領域の撮像を強調する。後に詳述するように、造影剤18の幾つかの実施形態は、蛍光成分と、蛍光成分から離隔した消光成分とを有する変形可能な粒子を含んでおり、変形可能な粒子の幾何学的構成の変化が蛍光成分と消光成分との間の距離を変化させるようにしている。結果として、造影剤18から放出される電磁線が、蛍光成分と消光成分との間の距離と共に変化する。距離が大きいほど放出される電磁線が多くなり、距離が小さいほど放射線が少なくなる。動作時には、フェルスター(Forster)共鳴エネルギー転移としても知られる放射線放出と距離との間のこの相関は、造影剤18から放出される放射線の位置決定を容易にする。

##### 【0013】

本手法の幾つかの観点では、第一の撮像モダリティ12は、所望の周波数の圧力波24を被検体16の関心領域22に集中させ、関心領域22から反射した圧力波26を回収して画像を得る。例えば、第一の撮像モダリティ12の一実施形態は、関心領域22において超音波を送受する超音波プローブ32を含んでいる。関心領域22では、圧力波24は造影剤18の幾何学的構成を変化させるように作用し、これにより、造影剤18によって放出される蛍光を圧力波24の周波数で変調させる。第二の撮像モダリティ14の幾つかの実施形態はこの蛍光変調を検出して、集中域22に基づいて実質的に位置決定された光学的分子画像を形成する。動作時には、第二の撮像モダリティ14は電磁線28を関心領域22に送波した後に、第一の撮像モダリティ12と造影剤18と電磁線28との間の相互作用を利用して画像を形成する。表示システム20は、2種の異なるモダリティからの画像を別個に、又は各画像を互いの上に重ね合わせた複合画像としてのいずれかで表示することができる。本手法は、機能撮像モダリティ(例えば光学的撮像)の高い分子感度という利点と、解剖学的撮像モダリティ(例えば超音波撮像)の高い空間分解能という利点とを結合して、画質及び診断を改善する。

##### 【0014】

図2は、例示的な第一の撮像モダリティ12を、超音波プローブ32、データ取得及び処理モジュール34、操作者インターフェイス36、プリンタ・モジュール38、並びに表示モジュール40を含む超音波システム30として示す。

##### 【0015】

動作時には、超音波プローブ32は、被検体16の関心領域に対して超音波42を送受する。超音波プローブ32は、本手法の幾つかの観点によれば、超音波トランスデューサ、圧電結晶、光音響トランスデューサ、及び微小電気機械システム装置例えば容量型微細加工超音波トランスデューサ(cMUT)の少なくとも一つを含んでいる。超音波関連業者には認められるように、超音波42は送波、反射及び屈折に関して幾何光学の諸法則に従う。また、超音波の周波数が高いほど、超音波42のより集中した標的設定が容易になる。超音波システム30の動作時には、被検体から反射した超音波42は、様々な組織、器官、腫瘍及び解剖学的構造の厚み、大きさ及び位置に関する情報を、送波された超音波

と関連付けて担持している。幾つかの実施形態では、超音波プローブ 32 は手掌型であってもよいし、又はロボット・アセンブリを用いて機械的に配置されるものであってもよい。

#### 【 0 0 1 6 】

データ取得、制御及び処理モジュール 34 は超音波プローブ 32 からの情報を送受する。モジュール 34 は、超音波プローブ 32 によって送波された超音波 42 の強度、幅、持続時間及び周波数を制御して、集中域 22 から反射した超音波 42 に含まれる情報を復号して認識可能な電気信号及び電子信号を発生する。一旦、情報が取得されたら、超音波プローブ 32 の関心領域 22 内に配置された対象の画像が再構成される。

#### 【 0 0 1 7 】

操作者インターフェイス 36 は、キーボード、マウス、及び他の利用者対話装置を含んでいてよい。操作者インターフェイス 36 を用いて、超音波検査を設定したりシステム・レベルの構成変更を行なったりする設定をカスタマイズすることができる。操作者インターフェイス 36 は、データ取得、制御及び処理モジュール 34、並びにプリンタ・モジュール 38 に接続されている。プリンタ・モジュール 38 は、得られた超音波画像のハード・コピーをグレイ・スケール又はカラーのいずれかで形成するのに用いられる。表示モジュール 40 は、データ取得及び処理モジュール 34 からのデータに基づいて被検体 16 の関心領域 22 の内部の対象の再構成画像を表示する。

#### 【 0 0 1 8 】

図 3 は、本手法の幾つかの実施形態による例示的な光学的イメージング・システム 44 を示す。幾つかの実施形態では、光学的イメージング・システム 44 は図 2 の超音波イメージング・システム 30 と連動する。図示の光学的イメージング・システム 44 は、電磁励起源 46、電磁線検出器 48、データ取得及び制御モジュール 50、データ処理モジュール 52、操作者インターフェイス 54、表示モジュール 56 及びプリンタ・モジュール 58 を含んでいる。後にさらに詳細に議論するように、光学的イメージング・システム 44 は、超音波システム 30 と、被検体 16 の体内に注入されて被検体 16 の関心領域 22 に位置する造影剤 18 の溶液と、電磁励起源 46 からの電磁線との間の相互作用を記録する。

#### 【 0 0 1 9 】

図示の電磁励起源 46 は、固体発光ダイオード (LED)、有機発光ダイオード (OLED)、レーザ、白熱灯、ハロゲン灯、アーク灯及びその他任意の適当な光源の少なくとも一つを有する。例えば、電磁励起源 46 は、蛍光成分の吸収波長に合わせて約 300 ナノメートル～約 2 マイクロメートルの放射線を放出することができる。電磁励起源 46 の幾つかの実施形態は、時間不变型、シヌソイド変化型、パルス変化型又は時間変化型のいずれかの強度を有する電磁線を放出する。電磁線はまた、単一波長又は約 300 ナノメートル～約 2 マイクロメートルのスペクトルを網羅する多種波長を含んでいてよい。電磁励起源 46 から集中域 22 への照射を行なうのに光ファイバ及び光ファイバ・バンドルのような光ファイバ・チャネルを用いてもよい。

#### 【 0 0 2 0 】

図示の電磁線検出器 48 は、光電子増倍管、電荷結合素子、映像増倍管 (イメージ・インテンシファイア)、フォトダイオード、アバランシュ・フォトダイオード、及び時間変化型電磁線束を時間変化型電気信号へ変換し得る任意の適当な装置の少なくとも一つを有する。光ファイバのアレイもまた、電磁線検出器 46 から集中域 22 の近くまで延在して電磁線を収集することができる。例えば、被検体 16 上に直接又は被検体 16 の表面の近くのいずれかに光ファイバを装着してよい。

#### 【 0 0 2 1 】

図示のデータ取得及び制御モジュール 50 は、電磁励起源 46 へ制御信号を送信して、電磁線検出器 48 から光信号を受信する。データ取得及び制御モジュール 50 はまた、データ処理モジュール 52 及びユーザ・インターフェイス・モジュール 54 とも連絡している。データ処理モジュール 52 は、電磁線検出器 48 から得られた情報を用いて画像を再構

成する。ユーザ・インターフェイス・モジュール 54 を用いて、光学的イメージング・システム 44 の構成に変更を加え、また表示モジュール 56 及びプリンタ・モジュール 58 に制御命令を供給する。

#### 【0022】

幾つかの実施形態では、モダリティ結合型イメージング・システム 10 は、上で詳述した超音波イメージング・システム及び光学的イメージング・システムの両方の機能を含んでいる。図 4 及び図 5 は、かかるモダリティ結合型イメージング・システムの例示的な実施形態である。図 4 の実施形態は单一ユニットを含んでおり、单一ユニットの中央に配置された超音波イメージング・システム 30 の超音波プローブ 32 と、单一ユニットの両側に配置された光学的イメージング・システム 44 の電磁励起源 46 及び電磁検出器 48 を有する。図 5 の実施形態は单一ユニットを含んでおり、单一ユニットの中央に配置された超音波イメージング・システム 30 の超音波プローブ 32 と、超音波プローブ 32 の両側に位置する光学的イメージング・システム 44 の一対の電磁線検出器 48 を有する。

#### 【0023】

図 6 ~ 図 9 を参照して後述するように、上述のイメージング・システム 10、30 及び 44 は多様な異なる実施形態の造影剤と相互作用する。図 6 は、変形可能な粒子を含んだ造影剤 18 の実施形態 64 の線図であり、変形可能な粒子は殻 66 と殻 66 の内部に配置された内部物質 68 とを含んでいる。変形可能な粒子はまた、1 対又は多数の蛍光成分 70 - 消光成分 72 の対を含んでおり、各々の成分が、変形可能な粒子の外面に結合している。図 7 は、変形可能な粒子を含んだ造影剤 18 の代替的な実施形態 76 の線図であり、変形可能な粒子は殻 66 と殻 66 の内部に配置された内部物質 68 とを含んでいる。変形可能な粒子はまた、変形可能な粒子の殻 66 の内部に配置された蛍光成分 70 - 消光成分 72 の対の少なくとも 1 対を含んでおり、各々の成分が、リンカー成分 74 によって変形可能な粒子の内面に結合している。図 8 は、変形可能な粒子を含んだ造影剤 18 のもう一つの代替的な実施形態 78 の線図であり、多数の蛍光成分 70 - 消光成分 72 の対が変形可能な粒子の殻 66 を形成している。図 9 は、造影剤 18 のさらにもう一つの実施形態 80 の線図であり、蛍光成分 70 及び消光成分 72 の少なくとも一方が変形可能な粒子の多数の層に別個に配置されており、内殻が圧縮性核を含んでいる。以上の実施形態の各々では、音波 42 ( 例えれば超音波 ) が変形可能な粒子の幾何学的構成を変化させ、これにより蛍光成分 - 消光成分の対の間の距離を変化させる。以下で説明する各図で、造影剤 18 の組成、並びに造影剤 18 と図 2 に示す超音波イメージング・システム 30 及び図 3 に示す光学的イメージング・システム 44 との相互作用をさらに詳細に説明する。

#### 【0024】

変形可能な粒子の殻 66 は、ポリマー、タンパク質及び両親媒性分子の少なくとも一つを含んでいる。両親媒性物質とは疎水性領域及び親水性領域の両方を有する界面活性剤のような物質である。この用語は、ホスホリピドのような小分子に当てはまる。両親媒性分子は、イオン性又は非イオン性の少なくとも 1 種の界面活性剤を含み、この界面活性剤は、続く化学的修飾のための反応性の結合手 ( handle ) を与える少なくとも 1 個の官能基を含む。殻 66 の成分は、さらなる化学的修飾のための反応性の結合手を含む少なくとも 1 個の官能基を含む。殻 66 の内部に配置されている内部物質 68 は圧縮可能であって、幾つかの実施形態では、空気、六フッ化イオウ、パーフロロカーボン、気泡、気体前駆体及びポリマーの少なくとも一つを含んでいてよい。蛍光成分 70 は蛍光染料を含む。例えば、蛍光染料としては、インドシアニングリーン ( ICG )、シアニン 5.5 ( CY5.5 )、シアニン 7.5 ( CY7.5 )、フルオレセイン、ローダミン、黄色蛍光タンパク質 ( YFP )、緑色蛍光タンパク質 ( GFP )、イソチオシアン酸フルオレセイン ( FITC ) 及びこれらの誘導体等がある。消光成分 72 は、公知の消光性物質及びこの誘導体の少なくとも一つを含む。上述の蛍光成分は、適当な分子濃度及び当該蛍光成分に特徴的な分離レベルでは自己消光性であり得る。造影剤 18 はまた、変形可能な粒子に共役しており特定の生化学的標識に選択的に結合する化学物質を含んでいてよい。このことは、造影剤が、異常組織と正常組織との間の差に基づく選択的な蓄積によって異常組織を能動的に

10

20

30

40

50

目標設定し得ることを意味する。例えば、生化学的標識としては、モノクローナル抗体、抗体例えはトリアデノウイルス(FAV)の断片、抗体の構造体、ポリペプチド、他の小有機分子及びこれらの組み合わせ等がある。

#### 【0025】

蛍光成分70は、入射波長の電磁線を吸収してこれよりも長い波長の電磁線を放出する性質を有する。消光成分72は、蛍光成分70によって放出される波長の電磁線を吸収する性質を有する。蛍光成分70の一作用は、超音波プローブ32の集中域22から出力される光を最大化することにある。消光成分72の一作用は、被検体16の関心領域の近くでない粒子によって発生される蛍光の強度を最小化することにより信号対雑音比を最大化することにある。

10

#### 【0026】

蛍光成分70と消光成分72との間の距離が特性距離よりも小さく、電磁励起源46からの電磁線が被検体16の関心領域に入射する場合には、蛍光成分70によって(図3に示す電磁励起源46からの入射電磁線を吸収した後に)放出される電磁線は消光成分72によって消光される。消光は、消光成分72が蛍光成分70によって放出される電磁線の殆どを吸収したときに生ずる。消光はまた、蛍光成分70から電磁線が一切放出されない状態で消光成分72が蛍光成分70からのエネルギーを吸収する蛍光共鳴エネルギー転移機構によっても生ずることができる。結果として、電磁線検出器48によって検出されるには不十分な造影剤18からの弱い光出力が存在する。この点で、造影剤18はオフ状態にあると言える。オフ状態の造影剤の典型的な大きさは15マイクロメートル径未満である。蛍光成分70と消光成分72との間の離隔距離が、フェルスター距離と呼ばれる特性距離を少なくとも上回っており、電磁励起源46からの電磁線が被検体16の集中域22に入射した場合には、蛍光成分70によって放出される電磁線は消光成分72によって吸収されることではなく、造影剤18からの光出力が存在する。この状態では、造影剤18はオン状態にあると言える。

20

#### 【0027】

蛍光成分70と消光成分72との間の離隔距離の増大は、造影剤18が、図2に示す提案の超音波イメージング・システム30からの超音波42で照射されると生ずる。超音波イメージング・システム30からの超音波42のような音響的な圧力の影響の下で、造影剤18は幾何学的構成の変化を生ずる。幾つかの実施形態では、超音波42は造影剤18の容積を増大させる。超音波42のパルス的な性質のため、造影剤18は圧縮及び膨張を繰り返して容積変化を生じ、この容積変化は幾つかの実施形態では300%程度であり得る。容積変化から、蛍光成分70と消光成分72との間の離隔距離の変化が生ずる。従って、超音波42が造影剤18と相互作用する度毎に光出力の変調が生ずる。従って、この光出力は、提案の光学的イメージング・システム44のデータ取得及び制御モジュール50が電磁線検出器48を介して光学的データを収集し、データ処理モジュール52によって光学的データを処理することを可能にする。光学的イメージング・システム44のデータ処理モジュール52はこの光学的データを計算して、図2に示す超音波システム30からの超音波画像と互いに位置揃えされた光学的画像を得る。

30

#### 【0028】

図10は、本手法の実施形態による超音波イメージング・システム30からの超音波42と、単一の造影剤18との間の相互作用の例示的な図である。超音波42が造影剤18に衝突する前には、造影剤18は基底状態又は非励起状態82にあり、蛍光成分70と消光成分72との間の離隔距離は特性距離よりも小さい。超音波42が造影剤18に衝突すると、上述の造影剤18の特性によって、造影剤18は蛍光成分70と消光成分72との間の離隔距離を増大させるような幾何学的構成の変化を生ずる。この段階で、造影剤18は励起状態84にあり、蛍光成分70と消光成分72との間の離隔距離は少なくとも特性距離を上回る。

40

#### 【0029】

図11は、本手法の実施形態による単一の造影剤18と光学的イメージング・システム

50

44からの電磁励起源46との間の相互作用の例示的な図である。電磁励起源46は、造影剤18の吸収波長に合致した約300ナノメートル～約2マイクロメートルの電磁線86を放出する。蛍光成分70は入射した電磁線86を吸収して、これよりも長い波長の電磁線88を放出する。しかしながら、造影剤18は非励起状態82にあるので、蛍光成分70と消光成分72との間の距離は特性距離よりも小さく、これら二成分の間には最大エネルギー転移が存在する。最大エネルギー転移が存在するので、消光成分72は蛍光成分70によって放出される電磁線88を吸収し、造影剤18から電磁線の形態の弱い出力が存在する。

### 【0030】

図12は、本手法の実施形態による造影剤18について上で述べた超音波及び光学的撮像モダリティの結合型相互作用を示す。動作時には、電磁励起源46からの電磁線86が超音波プローブ32の集中域22において造影剤18に入射する。先ず、超音波プローブ32からの超音波42が造影剤18に衝突し、これにより造影剤18のオフ状態82からオン状態84への状態変化を生じ、造影剤18の变形可能な粒子の膨張が結果的に生ずる。前述のように、膨張は蛍光成分70と消光成分72との間の離隔距離の増大を生ずる。電磁線86が、励起した造影剤84の蛍光成分70に入射するので、光学的イメージング・システム44の電磁線検出器48は造影剤18によって放出される電磁線88の形態の出力を検出する。本手法の代替的な実施形態では、以下に述べるように、超音波パルスを受けたときに造影剤18が異なる振る舞いをしてもよい。造影剤が超音波パルスを受けるときのことを考える。すなわち、この代替的な実施形態では、造影剤18は、各々の超音波が造影剤18を通る毎に造影剤の容積が増大するような態様で幾何学的構成を変化させることができる。超音波42がオフになっても、造影剤18の容積が急激に収縮して元の状態に戻ることはない。代わりに、造影剤18の容積は、基底状態に達するまで幾何学的構成の緩やかな収縮を経る。

### 【0031】

図13は、本手法の実施形態による図1に示すモダリティ結合型イメージング・システム10の例示的な利用方法を示す。この方法は、ステップ90で、被検体16に造影剤18を注入することを含んでいる。十分な時間量の後には、造影剤18は被検体16の体内を流れて関心領域22に到達しており、ここで撮像を行なって診断を支援することになる。ステップ92では、モダリティ結合型イメージング・システム10からの入力（超音波及び電磁線）を本書で上述したように被検体16の集中域22に印加する。造影剤18は超音波イメージング・システム30及び光学的イメージング・システム44の両方と、本書で上述したような態様で相互作用する。ステップ94では、モダリティ結合型イメージング・システム10は、造影剤18の多数の蛍光成分70によって放出された電磁線、及び被検体の集中域から反射した超音波42を検出する。一実施形態では、これにより、超音波イメージング・システム12から得られる放射線／超音波画像と、造影剤18によって放出され光学的イメージング・システム14の電磁線検出器48によって検出される電磁線の強度によって測定される造影剤の濃度との同時マッピングが可能になる。この電磁線の強度は、受け取ったままの変調された強度であってもよいし、或いはあらゆる介在組織又は器官によって生ずる減衰の推定値に基づいて修正された強度であってもよい。最後に、ステップ96で、第一の撮像モダリティ12及び第二の撮像モダリティ14からの互いに位置揃えされた画像を表示する。表示は、別個の表示であってもよいし、或いは二つの異なるモダリティからの画像を互いに重ね合わせ表示した複合型表示であってもよい。

### 【0032】

図14は、本手法の幾つかの実施形態による造影剤（例えば図6～図9に示すようなもの）及びモダリティ結合型イメージング・システムの作用方法を示す図である。造影剤は、モダリティ結合型イメージング・システム（例えば図1に示すようなもの）からの放出に応答して変化する幾何学的構成を有する变形可能な粒子を含んでいる。变形可能な粒子は蛍光成分及び消光成分の少なくとも一方を含む。

### 【0033】

10

20

30

40

50

ステップ 9 8 では、造影剤 1 8 が先ず、被検体 1 6 の関心領域 2 2 に蓄積する。ステップ 1 0 0 では、造影剤 1 8 が超音波及び電磁線に応答して励起し又は刺激される。例えば、蛍光成分 7 0 からの電磁線の放出を生じさせるように、モダリティ結合型イメージング・システム 1 0 から電磁線 2 8 の形態の入力を造影剤 1 8 を含む関心領域 2 2 に印加することができる。消光成分は、蛍光成分 7 0 によって放出される電磁線の一部を吸収する。上で詳述したように、吸収の量は蛍光成分と消光成分との間の離隔距離に依存する。離隔距離は、変形可能な粒子の幾何学的構成によって決まる。

#### 【 0 0 3 4 】

さらに、ステップ 1 0 0 では、超音波の形態の入力が関心領域 2 2 に印加されると、変形可能な粒子は幾何学的構成の変化を生じ、蛍光成分と消光成分との間の離隔距離の変化を結果的に生ずる。ステップ 1 0 2 は、造影剤 1 8 が電磁線を放出したか否かを決定する因子としての離隔距離への依存性を表わす。離隔距離がフェルスター距離と呼ばれる特性距離と少なくとも等しい場合には、処理はステップ 1 0 4 へ進む。蛍光成分 7 0 は電磁線を放出するが、この電磁線は消光成分 7 2 に吸収されない。ステップ 1 0 6 に示すように、造影剤 1 8 は電磁線検出器によって検出可能な電磁線を放出する。離隔距離がフェルスター距離よりも小さい場合には、処理はステップ 1 0 0 からステップ 1 1 0 へ進む。この段階で、蛍光成分から放出された電磁線は、消光成分によって上で詳述した消光機構の任意のものによって消光される。

#### 【 0 0 3 5 】

ステップ 1 1 2 では、モダリティ結合型イメージング・システムからの超音波 3 2 を適当に変更して離隔距離を増大させることができる。さらに、ステップ 1 1 2 では、電磁励起源 4 6 からの電磁線の波長を変更して蛍光成分による最大吸収を促進することができる。ステップ 1 0 8 は、造影剤からの電磁線の放出が存在するか否かに拘わらない連続的なデータ取得を表わす。この工程を十分なデータが取得されるまで繰り返す。

#### 【 0 0 3 6 】

本手法の幾つかの実施形態によれば、造影剤（例えば図 6～図 9 に示すようなもの）の製造方法が、以下に詳述するようなステップを含み得る。造影剤 1 8 は、殻 6 6 及び内部物質 6 8 を有する変形可能な粒子を蛍光成分 7 0 及び消光成分 7 2 の少なくとも一方と共に含んでいる。この方法は、一様な大きさの造影剤の製造を容易にする一時的な核として離形を用いるステップを含んでいる。幾つかの実施形態では、殻 6 6 は、タンパク質の部分的変性による架橋、多官能性リンカーとの架橋、重合性基との架橋及びこれらの任意の組み合わせによって生成される共有結合のような共有結合の形成によって離形の上に組み上げることができる。代替的に、他の実施形態では、殻 6 6 を、疎水性相互作用、親水性相互作用及びイオン性相互作用のような少なくとも 1 種の非共有的相互作用によって安定化することもできる。共有結合は生分解性結合及び非生分解性結合の少なくとも一方を有する。次いで、化学的調節法及び加熱の少なくとも一方によって、安定化した殻から離形を取り除く。このようにして変形可能な粒子が形成される。変形可能な粒子のさらなる修飾を可能にする官能性の結合手を含んだ個々の成分が導入される。これらの官能性の結合手によって、蛍光成分 7 0 及び消光成分 7 2 の殻 6 6 への結合が容易になる。代替的に、もう一つの実施形態では、蛍光成分 7 0 及び消光成分 7 2 が殻 6 6 に直接結合していくてもよい。蛍光成分 7 0 及び消光成分 7 2 の一方を変形可能な粒子に導入して造影剤 1 8 を形成する。

#### 【 0 0 3 7 】

本発明の幾つかの特徴のみを図示して本書で説明したが、当業者には多くの改変及び変形が想到されよう。従って、特許請求の範囲は、本発明の要旨の範囲内にあるような全ての改変及び変形を網羅するものと理解されたい。また、図面の符号に対応する特許請求の範囲中の符号は、単に本願発明の理解をより容易にするために用いられているものであり、本願発明の範囲を狭める意図で用いられたものではない。そして、本願の特許請求の範囲に記載した事項は、明細書に組み込まれ、明細書の記載事項の一部となる。

#### 【 図面の簡単な説明 】

10

20

30

40

50

## 【0038】

【図1】本発明の手法の幾つかの観点によるモダリティ結合型イメージング・システムの線図である。

【図2】図1のマルチ・モダリティ・イメージング・システムに用いられる超音波イメージング・システムの線図である。

【図3】図1のマルチ・モダリティ・イメージング・システムに用いられる光学的イメージング・システムの線図である。

【図4】単一のユニットが超音波プローブ、超音波プローブの片側に設けられている電磁励起源、及び超音波プローブの反対側に設けられている電磁線検出器を含んでいるようなモダリティ結合型イメージング・システムの代替的な具現化形態の線図である。  
10

【図5】単一のユニットが超音波プローブ、及び超音波プローブの両側に位置する電磁線検出器を含んでいるようなモダリティ結合型イメージング・システムのもう一つの代替的な具現化形態の線図である。

【図6】多数の蛍光成分・消光成分対が変形可能な粒子の外面に結合しているようなマルチ・モダリティ・イメージング・システムと共に利用される造影剤の実施形態の線図である。

【図7】多数の蛍光成分・消光成分対が変形可能な粒子の内面に結合しているようなマルチ・モダリティ・イメージング・システムと共に用いられる造影剤の代替的な実施形態の線図である。

【図8】多数の蛍光及び消光成分が変形可能な粒子の殻の内部に配置されているようなマルチ・モダリティ・イメージング・システムと共に用いられる造影剤のもう一つの代替的な実施形態の線図である。  
20

【図9】多数の蛍光及び消光成分が個々の殻に配置されており、中央の圧縮性核を中心として個々の殻の一方が他方の殻に内包されているようなマルチ・モダリティ・イメージング・システムと共に用いられる造影剤のさらにもう一つの実施形態の線図である。

【図10】本手法の実施形態による超音波と被検体の体内に配置されている単一の造影剤粒子との間の相互作用を示す線図である。

【図11】本手法の実施形態による電磁線と被検体の体内に配置されている単一の造影剤粒子との間の相互作用を示す線図である。

【図12】本手法の実施形態による超音波と電磁線と被検体の体内に配置されている単一の造影剤粒子との間の結合型相互作用を示す線図である。  
30

【図13】本手法の実施形態によるモダリティ結合型イメージング・システムの例示的な利用方法を示す流れ図である。

【図14】本手法の幾つかの観点による造影剤の例示的な作用方法を示す流れ図である。

## 【符号の説明】

## 【0039】

10 モダリティ結合型イメージング・システム

16 被検体

18 造影剤

22 関心領域

24 圧力波

26 反射圧力波

28、86、88 電磁線

30 超音波システム

32 超音波プローブ

42 超音波

44 光学的イメージング・システム

46 電磁励起源

48 電磁線検出器

64、76、78、80 造影剤の実施形態

40

50

6 6 裝置  
 6 8 内部物質  
 7 0 蛍光成分  
 7 2 消光成分  
 7 4 リンカー成分  
 8 2 非励起状態  
 8 4 励起状態

【図1】

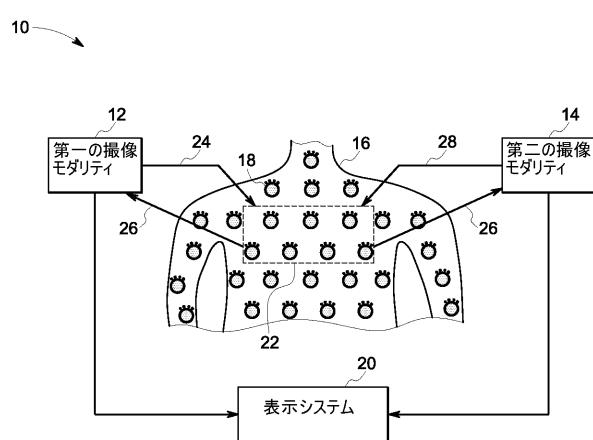


FIG.1

【図2】

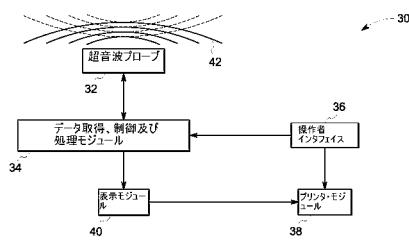


FIG.2

【図3】

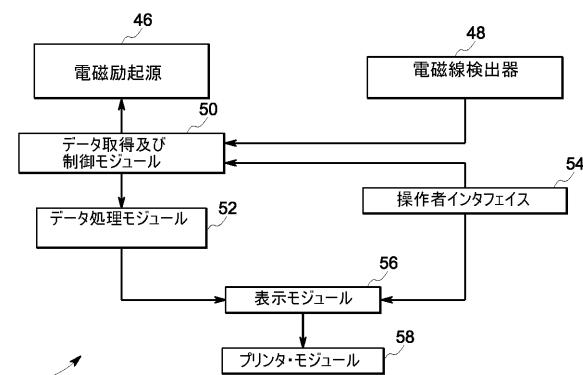


FIG.3

【図4】

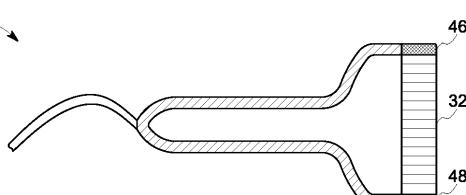
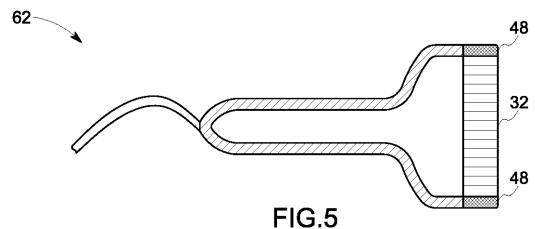


FIG.4

【図5】



【図6】

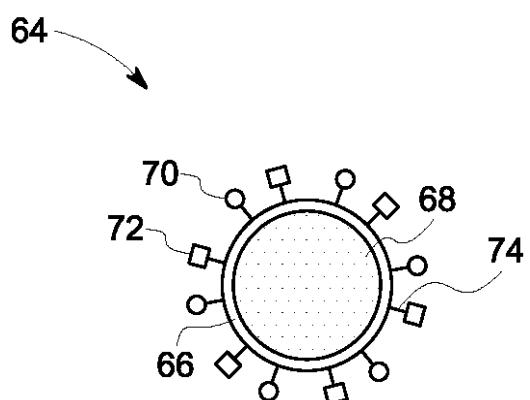


FIG.6

【図7】

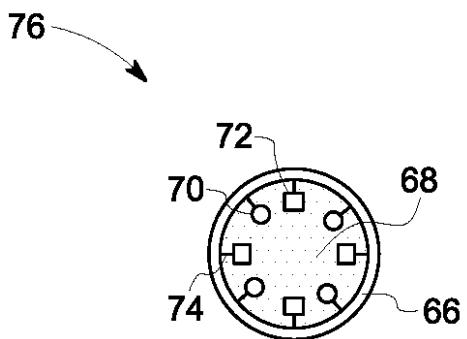


FIG.7

【図8】

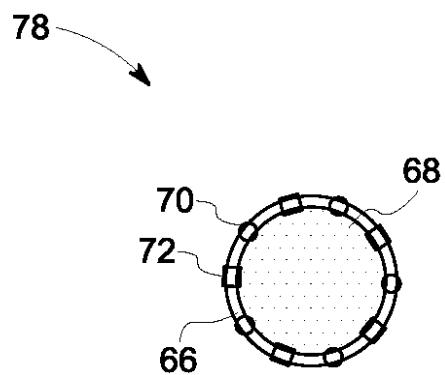


FIG.8

【図9】

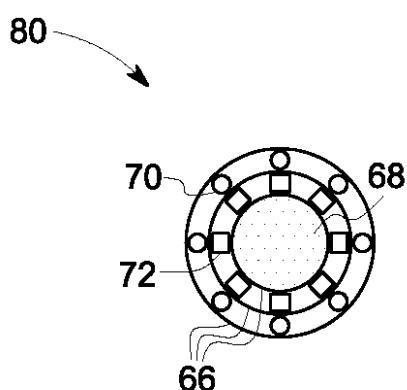


FIG.9

【図 10】

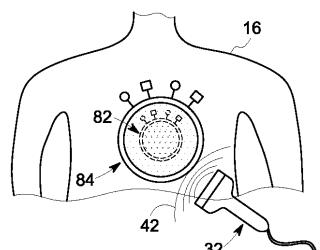


FIG.10

【図 11】

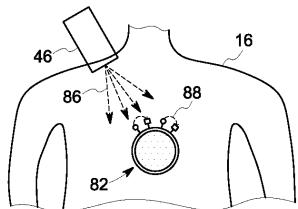


FIG.11

【図 12】

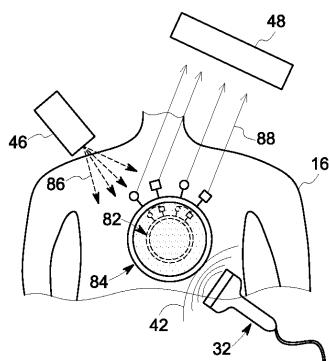
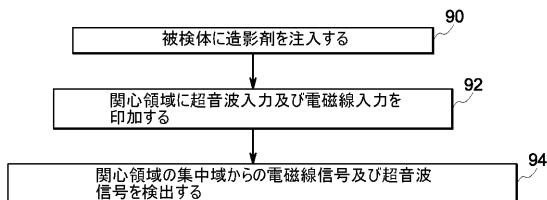
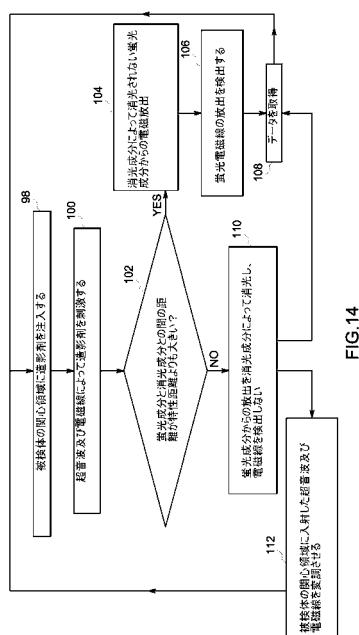


FIG.12

【図 13】



【図 14】



---

フロントページの続き

- (72)発明者 スティーブン・ジョンソン・ロムネス  
アメリカ合衆国、ニューヨーク州、アルバニー、エイピーティー・5 R、ウィレット・ストリート  
、44番
- (72)発明者 エジディユス・エドワード・ユージリス  
アメリカ合衆国、ニューヨーク州、ニスカユナ、ビューモント・ドライブ、1206番
- (72)発明者 フロリベルトゥス・ピー・エム・ホイケンスフェルト・ヤンセン  
アメリカ合衆国、ニューヨーク州、ボールストン・レイク、ストーンゲート・ロード、7番
- (72)発明者 パヴェル・アレクセイヴィッチ・フォミチョフ  
アメリカ合衆国、ニューヨーク州、スケネクタディ、エイピーティー・5、ユニオン・ストリート  
、1100番
- (72)発明者 オメイラ・リズ・パディラ・デ・ジーザズ  
アメリカ合衆国、ニューヨーク州、ギルダーランド、エイピーティー・2 A、ワインディング・ブ  
ルック・ドライブ、6番

F ターム(参考) 4C085 HH03 HH09 HH11

4C601 DE06 EE09 KK24 KK25 LL33