

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5060559号
(P5060559)

(45) 発行日 平成24年10月31日(2012.10.31)

(24) 登録日 平成24年8月10日(2012.8.10)

| | |
|-------------------------|--------------------|
| (51) Int. Cl. | F I |
| A 6 1 B 5/055 (2006.01) | A 6 1 B 5/05 3 8 2 |
| A 6 1 B 10/00 (2006.01) | A 6 1 B 5/05 3 9 0 |
| | A 6 1 B 10/00 E |

請求項の数 15 (全 22 頁)

| | | | |
|---------------|-------------------------------|-----------|-------------------------|
| (21) 出願番号 | 特願2009-527127 (P2009-527127) | (73) 特許権者 | 504385513 |
| (86) (22) 出願日 | 平成19年9月4日(2007.9.4) | | ドイチェス クレブスフォルシュングスツ |
| (65) 公表番号 | 特表2010-502332 (P2010-502332A) | | ェントルム シュティフトゥング デス |
| (43) 公表日 | 平成22年1月28日(2010.1.28) | | エッフェントリッヒェンレヒツ |
| (86) 国際出願番号 | PCT/EP2007/059232 | | ドイツ国 6 9 1 2 0 ハイデルベルク, |
| (87) 国際公開番号 | W02008/028904 | | イム ノイエンハイマー フェルト 2 8 |
| (87) 国際公開日 | 平成20年3月13日(2008.3.13) | | 0 |
| 審査請求日 | 平成22年7月7日(2010.7.7) | (74) 代理人 | 230104019 |
| (31) 優先権主張番号 | 06120229.7 | | 弁護士 大野 聖二 |
| (32) 優先日 | 平成18年9月6日(2006.9.6) | (74) 代理人 | 100106840 |
| (33) 優先権主張国 | 欧州特許庁 (EP) | | 弁理士 森田 耕司 |
| | | (74) 代理人 | 100105991 |
| | | | 弁理士 田中 玲子 |
| | | (74) 代理人 | 100113549 |
| | | | 弁理士 鈴木 守 |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 二重モダリティ撮像法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

二重モダリティ撮像システムであって、
磁気共鳴撮像(MRI)データを取得するMRI装置と、光学撮像データを取得する少なくとも一つの光学画像検出器とが、撮像対象物(10)の前記MRIデータおよび前記光学撮像データを同時に取得するように配置され、
前記少なくとも一つの光学画像検出器は、非接触光学画像検出器であり、
前記MRI装置は、

前記MRI装置の撮像ボリューム内に静磁場を発生する撮像磁石と、

前記撮像ボリューム内で前記静磁場に重ね合わせる傾斜磁場を発生する傾斜コイルと、

前記撮像対象物(10)を囲むように前記撮像ボリューム内に配置された少なくとも一つの無線周波数(RF)コイル(1)とを備え、

前記少なくとも一つの光学画像検出器の少なくともサブシステムが、前記撮像ボリューム内に配置されて、前記撮像対象物(10)から前記RFコイル(1)の逃げ(8)を通して放出される光子を検出する二重モダリティ撮像システムにおいて、

前記少なくとも一つの光学画像検出器は、前記少なくとも一つのRFコイル(1)に組み込まれた、複数のマイクロレンズ(15、22)をもつマイクロレンズアレイ(12、21)を備えることを特徴とする二重モダリティ撮像システム。

【請求項 2】

前記光学画像検出器の少なくともサブシステムが、前記少なくとも一つのRFコイルに

組み込まれてモジュールを形成し、前記モジュールは、前記MRI装置に恒久的に組み込まれるか、または前記MRI装置と着脱可能に組み合わせられる請求項1に記載の二重モダリティ撮像システム。

【請求項3】

前記RFコイル(1)は、鳥かごコイル設計(2)を有する請求項1または2に記載の二重モダリティ撮像システム。

【請求項4】

各マイクロレンズ(12)は、光ファイバー(16)に接続される請求項1ないし3のいずれか1項に記載の二重モダリティ撮像システム。

【請求項5】

各マイクロレンズは、前記光ファイバー(16)を介して光検出器または光源に接続される請求項4に記載の二重モダリティ撮像システム。

【請求項6】

前記少なくとも1つの光学画像検出器は、少なくとも1つの光検出器(25)を備える請求項1ないし5のいずれか1項に記載の二重モダリティ撮像システム。

【請求項7】

前記少なくとも1つの光学画像検出器は、位置敏感型光検出器(25)を備える請求項1ないし6のいずれか1項に記載の二重モダリティ撮像システム。

【請求項8】

前記少なくとも1つの光学画像検出器は、マイクロレンズアレイ(21)を備え、前記位置敏感型光検出器(25)は、マイクロレンズアレイ(21)の焦平面に置かれる請求項7に記載の二重モダリティ撮像システム。

【請求項9】

前記位置敏感型光検出器(25)は、電荷結合素子(CCD)による検出器、アバランシェフォトダイオード(APD)アレイ、フォトダイオードアレイ、または相補型金属酸化膜半導体(CMOS)(19)センサの群から選択された少なくとも1つのセンサである請求項6または7のいずれか1項に記載の二重モダリティ撮像システム。

【請求項10】

少なくとも1つの光学的な光拡散体が、広範囲の撮像対象物照明のために(蛍光色素励起という目的で)前記少なくとも1つのRFコイルに(または適切な空き空間に)組み込まれ、それにより、前記光学的な光拡散体は、外部に置かれた光源の一部となるか、または外部に置かれた光源に光ファイバーを通して接続する請求項1ないし9のいずれか1項に記載の二重モダリティ撮像システム。

【請求項11】

平行レーザー光線または光ファイバーを通した光伝送のいずれかである少なくとも1つの光学的な光線が、蛍光色素励起という目的で、狭い範囲またはスポットの対象物照明のために光学的な光検出器(25)どうしの間隙を通して導かれ、前記少なくとも1つの光学的な光線は、前記撮像対象物上の任意の照明位置のために軸方向に自由に置かれる請求項1ないし9のいずれか1項に記載の二重モダリティ撮像システム。

【請求項12】

前記少なくとも1つの画像検出器と、前記少なくとも1つのRFコイルと、少なくとも1つの前記光源とは、共通の回転可能な保持台に取り付けられる請求項1ないし9のいずれか1項に記載の二重モダリティ撮像システム。

【請求項13】

前記回転可能な保持台によって方位角位置が与えられる請求項12に記載の二重モダリティ撮像システム。

【請求項14】

撮像対象物の二重モダリティ撮像のための方法であって、前記撮像対象物の磁気共鳴撮像データおよび光学撮像データが、磁気共鳴撮像(MRI)装置と非接触光学画像検出器とによって同時に取得され、

10

20

30

40

50

前記MRI装置は、

前記MRI装置の撮像ボリューム内に静磁場を発生する撮像磁石と、
前記撮像ボリューム内で前記静磁場に重ね合わせる傾斜磁場を発生する傾斜コイルと、
前記撮像対象物(10)を囲むように前記撮像ボリューム内に配置された少なくとも1つの無線周波数(RF)コイル(1)とを備え、

少なくとも1つの光学画像検出器の少なくともサブシステムが、前記撮像ボリューム内に配置されて、前記撮像対象物(10)から前記RFコイル(1)の逃げ(8)を通して放出される光子を検出する方法において、

前記光学撮像データは、前記少なくとも1つのRFコイル(1)に組み込まれた、複数のマイクロレンズ(15、22)をもつマイクロレンズアレイ(12、21)を備える少なくとも1つの光学画像検出器によって取得されることを特徴とする方法。

10

【請求項15】

前記取得されたMRIデータおよび光学撮像データによって磁気共鳴(MR)画像および光学画像を再構成するステップと、前記MR画像、前記光学画像、またはMR/光学融合画像のうちの少なくとも1つを表示装置に表示するステップとを含む請求項14に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、二重モダリティ撮像システムに関し、また、磁気共鳴撮像(MRI)データを取得するMRI装置と、光学撮像データを取得する少なくとも1つの光学画像検出器とを用いる二重モダリティ撮像の方法に関する。

20

【背景技術】

【0002】

撮像法を用いて形態学的、機能的、および生化学的なパラメータを定性的および定量的に取得することは、複数の医学的な研究領域および応用領域にとっての基礎である。知られている2つの撮像法として、磁気共鳴撮像(MRI)技術および光学撮像技術がある。

【0003】

磁気共鳴撮像(MRI)または核磁気共鳴法(NMR)は、3次元の断面画像を生成して生体内部を可視化するための、既存の強力かつ非侵襲的な医学的撮像技術である。NMRは、概して、試料内で自然に発生する周波数の違いを調べて化学的環境を探ることをいうのに対して、MRIは、外部的に制御された周波数の違いを試料内に加えて水(プロトン)の分布を探ることをいう。この技術は、生体組織の病理学的な変質などの生理学的な変質を示すために主に用いられる。手短かに言えば、医用MRIは、水の中の励起された水素原子核の緩和特性に依拠する。強い(数テスラの)一様な磁場に撮像される対象物が置かれると、スピン量子数が0でない原子核のスピンが、磁場と平行または逆平行にそろう。撮像対象物は次に、磁場に垂直な平面内の無線周波数(RF)のパルスにしばらく暴露され、それによって磁化が平衡状態を脱する。歳差運動をする磁化によって、変化する磁束が近傍のコイルに生成され、その大きさと位相とがMRI信号となる。対象物の異なる位置を選択的に撮像するために(すなわち、信号位相の空間符号化)、直交する磁場傾斜

30

40

【0004】

臨床現場では、MRIは、組織の異なる磁気特性、すなわち減衰時間(固有のスピン-スピン相互作用により生じる横緩和時間 T_2)と、スピン-格子緩和時間である縦緩和 T_1)と、プロトン密度とを利用して、組織を(例えば、腫瘍のような病理的な組織を正常な組織から)識別するために用いられる。これらの特性から、拡散、灌流などといった生理学的な組織パラメータが導出され得る。

【0005】

生物学的過程の生体内検査のための、最先端技術において既知のさらなる撮像法は、蛍

50

光撮像および生物発光撮像を含む光学撮像技術である。蛍光は、蛍光色素分子または蛍光染料と呼ばれるある種の分子に生じる過程の結果である。蛍光プローブは、生物標本の特定の領域内に局在したり、特定の刺激に反応したりするように設計された蛍光色素分子である。蛍光撮像を行うには、あるエネルギーの光子を白熱灯またはレーザーのような外部の供給源により供給して蛍光色素分子に吸収させ、電子励起一重項状態を生成する。この過程により蛍光撮像は生物発光から区別される。続いて、低いエネルギーの別の光子が放出され、その結果、蛍光色素分子は基底状態へ戻る。放出された光子は、適切なセンサ装置を用いて検出され得る。生物発光とは、酵素触媒（ルシフェラーゼ）によって媒介される有機化合物（ルシフェリン）の酸化に伴う、生体における可視光発光のことをいう。蛍光による手法と異なり、撮像対象物は外部の光源の光に暴露される必要がない。生物発光撮像は、ルシフェラーゼ遺伝子で細胞を標識することによって行われる。この遺伝子操作された発光細胞は、適切なセンサ装置を用いて、撮像対象物中を追跡され得る。現時点では、蛍光は、生物発光撮像と比較して、より汎用性があるようである。生物発光は、遺伝子とタンパク質に、より限定される。生物発光の利点は、特定の過程に合わせて調整され得る、挿入されたレポーター遺伝子の利用である。

10

【0006】

光学撮像は、機能的特性を評価するための価値あるツールの候補へと進化した。例としては、細胞のタンパク質-タンパク質相互作用、転写レベルでの遺伝子調節、経時的なタンパク質分解、腫瘍進行に関連した酵素活性、細胞死などがある。進展中の用途の例としては、ガン、炎症性疾患、神経変性疾患、胃腸の生理、腎臓の生理、細胞輸送、幹細胞研究、移植学、筋の生理などがある。

20

【0007】

光学平面撮像および光断層撮影（optical tomography、OT）は、代替となる分子撮像モダリティとして浮上しつつある。これらは、単一または複数の投影で組織を伝播した光を検出するものである。近い将来、光断層撮影技術は、例えば強度変調光または非常に短い光子パルスに基づく、より高密度な測定と進化した光子技術を用いることによって、空間分解能においてかなり向上するものと期待されている。臨床で光学撮像を応用するには、高効率な光子収集システムが必要となる。光学撮像技術を用いることについての主な関心は、用いられる光学的な光子の非侵襲的かつ無害という性質、その低コスト、その単純明快な技術にあり、最も重要なことには、標的と相互作用する時だけ信号を生成する活性化プローブの可用性にある。これは、放射性同位元素の崩壊によって標的との相互作用とは無関係に連続的に信号を生成する、PET（陽電子放射断層撮影）およびSPECT（単一光子放射断層撮影）で用いられる放射標識プローブとは対照的である。OTでは、画像は、空間に依存する組織の吸収特性および散乱特性に大いに影響される。1つまたはいくつかの源または検出器からの境界測定値を用いて、例えば偏微分方程式によって記述された輸送モデルから未知のパラメータを回復する。病的な組織と健康な組織の特性のコントラストを、臨床診断で用いることができる。

30

【0008】

最先端技術では、光学画像検出器は、撮像対象物に接触せず所定の距離に置かれた、例えばCCDカメラといった光検出デバイスを使用すること、または、撮像対象物に検出器を接触させる光ファイバーを使用することが知られている。

40

【0009】

既存の光学撮像手法の大半はCCDカメラを用いている。CCD（電荷結合素子）は、光子を高感度で検出するように働く電荷結合撮像センサである。CCDカメラは、2次元画像の個々の画素を生成する多数の小さな感光性領域（画素）に分割されている。各画素で電子の個数が測定され、その結果として画像が再構成され得る。CCDは冷却されるべきであるが、これは、そうしないと、光入射の結果としてではなく加熱の結果として放出される、より多くの電子が読み取られてしまうからである。光学的視野を定めるため、CCD検出器は、典型的にはレンズと結合される。

【0010】

50

市販のCCD型撮像設計のほとんどすべては、例えば動物といった撮像対象物の表面から放射される積分光分布の平面画像だけを生成する。小動物の光学撮像器械市場のマーケットリーダーは、米国アラミダのXenogen社である。生体内の蛍光撮像および生物発光撮像で用いられるような既知のCCD型光学撮像システムの原理的な設計は、CCDカメラを備えており、CCDカメラは、撮像対象物に対して所定の距離に配置され（非接触測定）、対象物から放出される光子を検出するためにこの対象物の方へ向けられる。CCD検出器は、最小限の焦点距離が求められるレンズを備える必要があるため、CCDカメラは、大きな撮像コンパートメントを伴う幾分かさばる装置となる傾向がある。最終的に断層撮影撮像に用いられる場合、CCD型カメラシステムは、投影図を収集するために撮像対象物の周囲を回転させられる必要があり、あるいは、多数のカメラが並行して用いられる必要がある。他の潜在的な応用例では、従来技術のレンズ型CCDカメラシステムは、例えばPET/光学の同時撮像のための陽電子放射断層撮影（PET）のような別の撮像モダリティの視野内に、二重モダリティ画像取得の目的で位置させることができない。

10

【0011】

既知の光ファイバー型光学撮像設計は、ファイバー終端が撮像される対象物と接触して置かれるという方法で用いられている。この理由の1つは、ある種のファイバー終端が、光子の入射方向を遡って探知することを見込んだ明瞭かつ明確な視野を有しない、ということである。例えばマウスのような撮像対象物を撮像できるようにするためには、特定の光学特性を有する適切な液体で満たされた、好ましくは円筒形のコンパートメントへ撮像対象物を入れる必要がある。これは、動物の取り扱いの問題、実験の複雑さ、および研究の管理の理由で、著しい欠点であると考えられる。

20

【0012】

係属中の2つの国際出願である国際出願第PCT/EP2006/061474号明細書および国際出願第PCT/EP2006/061475号明細書には、新しいマイクロレンズアレイ型光学画像検出器、および陽電子放射断層撮影（PET）と光学撮像との組み合わせによる二重モダリティ撮像概念が記載されている。

【0013】

最先端技術において、MR撮像および光学撮像は、2つの異なる装置を続けて用いることで通常別々に適用される、2つの撮像技術である。光断層撮影では機能情報および分子情報が非常に高い感度で得られるものの、光学撮像の主な問題は、その低い空間分解能と、従って解剖学的情報に欠けることである。PET撮像および単一光子放射断層撮影（SPECT）撮像でも知られるこの問題は、バックグラウンドを生成しない活性化可能プローブが用いられる場合に、光断層撮影でさらに強まる。生成された信号は、周囲の形態学的構造との間に、仮にあったとしても弱い相関しか有さず、これは特に、非常に特殊な新しいトレーサをもつ応用例、または細胞輸送研究において顕著である。従って、PET走査装置およびSPECT走査装置は、今日ではしばしばCT、PETや、最近ではMRIと組み合わせられて、解剖学的な情報および機能情報が同時に得られるようにされる。（現在の最先端技術では）CTが骨構造について優れたコントラストを提供する一方、磁気共鳴撮像（MRI）は優れた軟部組織コントラストを生じる。従って、医学/研究における、説明したようなその高度に相補的な使用のためには、光学画像走査装置の診断上の利益をMRI走査装置のそれと組み合わせることが望ましい。磁気共鳴撮像全般のような形態学的撮像手順では生存可能な腫瘍を腫瘍壊死または瘢痕組織と区別するのが困難である一方、光学撮像によって得られるもののような機能データ/分子データは、典型的には、限られた解剖学的情報だけに対応しており、そのため病変の正確な位置特定を行うことが困難である。

30

40

【0014】

連続して取得された光学画像およびMR画像の相互の位置合わせについては、例えばMasciotti, J; Abdoulaev, G et al., "Combined optical tomographic and magnetic resonance imaging of tumor bearing mice," Proc. SPIE, Vol. 5693, pp. 74-81, 2005; Sp

50

ringett H. Dehghani BW, et al., "Coregistration Of Dynamic Contrast Enhanced MRI and Broadband Diffuse Optical Spectroscopy for Characterizing Breast Cancer," Technology in Cancer Research & Treatment, vol. 4, pp. 549-558, 2005; Siegel AM, Culver JP et al., "Temporal comparison of functional brain imaging with diffuse optical tomography and fMRI during rat forepaw stimulation," Phys.Med.Biol., vol. 48, pp. 1391-1403, 2003に記載されており、光学画像とMR画像とを組み合わせた画像を実現することへの願望が説明されている。

【0015】

連続して適用される2つの撮像法によって得られる画像の比較は限られた範囲内ではできないが、これは画像を同時に得ることができないためである。2つの方法が連続して行われた場合には、検査対象の長時間にわたる過度の負担、動態研究の再現性の無さ、撮像時の幾何学的形態が同一でないこと、動物および臓器の動き、画像の正確な重ね合わせという問題が生じる。

10

【0016】

欧州特許出願公開第1559363(A2)号明細書は、光学診断撮像および解剖学的診断撮像を提供する装置について言及している。この装置は、体腔へ挿入する解剖学的撮像ユニットと、解剖学的撮像ユニットの実質的に半透明の部分内に実質的に入れられた光学撮像ユニットとを備え、解剖学的撮像ユニットは、体腔の解剖学的画像を取得し、光学撮像ユニットは、体腔において蛍光を検出することを特徴とする。ある実施の形態によれば、解剖学的撮像ユニットは、体腔の磁気共鳴画像を取得する磁気共鳴撮像部を備える。

20

【0017】

Paul D. Majors et al.: "A combined confocal and magnetic resonance microscope for biological studies," Review of Scientific Instruments, vol. 73, no. 12, pages 4329-4338には、共焦点走査型レーザー蛍光光学顕微鏡法と磁気共鳴顕微鏡法との両方により同時に生細胞を研究するための新しい顕微鏡が記載されている。

【0018】

光学検出器が撮像対象物と接触している光学撮像/MR撮像組み合わせシステムが、最近になって記述されている(Xu H, Springett, R et al., "Magnetic-resonance-imaging-coupled broadband near-infrared tomography system for small animal brain studies," Applied Optics, vol. 44, pp. 2177-2188, 2005; Ntziachristos V, Yodh AG, et al., "MRI-Guided Diffuse Optical Spectroscopy of Malignant and Benign Breast Lesions," Neoplasia, vol. 4, pp. 347-354, 2002)。そのような構成は基礎的かつ実験的な(ファントム)研究に適しているが、その一方で、接触撮像は著しい制限を受ける。これは、ファイバーによる検出は不十分な空間サンプリングおよび視野という結果をもたらす、再構成アルゴリズムにさらなる制約をもたらすからである。さらに、たいていは整合流体を用いることにより対処される位置決めと接触の問題が、実験手順を複雑にし、また不必要な光子拡散および光減衰の一因となる。

30

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0019】

そこで、本発明は、従来技術の不利な点を回避して磁気共鳴撮像(MRI)および光学撮像の2つの技術の効果を組み合わせるといった目的に基づくものである。

40

【課題を解決するための手段】

【0020】

この目的は、二重モダリティ撮像システムであって、磁気共鳴撮像(MRI)データを取得するMRI装置と、光学撮像データを取得する少なくとも1つの光学画像検出器とが、撮像対象物のMRIデータおよび光学撮像データを同時に取得するように配置され、少なくとも1つの光学画像検出器は、非接触光学画像検出器であることを特徴とする二重モダリティ撮像システムによって達成される。

【0021】

50

本発明により提案されるような二重モダリティMR/OT撮像は、正確に統合された機能的/分子のおよび形態学的なデータセットを1回の検査作業で生成することで、別々に画像を取得することの制限を克服する。

【0022】

さらに、本発明は、光学信号およびNMR信号を別々に画像化することに関する問題を解決するものであり、例えば

- ・特定の分子過程と結びつく可能性のある光学およびNMRによって導かれた信号のトレーサ/マーカ動態の、直接的な研究および比較
- ・サブモダリティ(sub-modality)走査の画像位置合わせアーチファクト
- ・個々のトレーサ動態および時間分解同時データ分析
- ・動物の取り扱いと研究時間の長さ
- ・動物/臓器の動き
- ・対象の負担の問題

のような、入手できない(動態)問題、または非常に重要になる(相互位置合わせ、動物管理)問題を解決する。

【0023】

本発明によれば、例えばマウスおよびラットといった小さな対象物、または小さな対象物の、脳のような一部分だけでなく、場合によっては、ヒトの脳のような、ヒトの特定の臓器および組織においても、蛍光または生物発光の光プローブの生体内分布(OT)と、同時に行われる核磁気共鳴(NMR)信号の検出との、単一手順による時間分解された非接触撮像が可能である。本発明は、同時に行われる画像取得手順を用いて、無傷の生体内の、(主に光学信号によって)細胞レベルおよび細胞下レベルにおける機能的および/または分子的な生物学的過程と、(主にMR信号によって)解剖学的構造との、視覚的表現、特性提示、および定量化を評価する。本発明は、生体内の光学マーカを同時に検出することによって特定の分子事象(例えば遺伝子発現および酵素活性)の位置、大きさ、および時間変動を高感度に特定する一方で、同じ取得手順にて、撮像対象物の、この空間的に低分解能(通常500 μ m以上)である光学情報を空間的に高分解能(通常50 μ m以下)である解剖学的詳細と重ね合わせて、光学撮像の診断の正確さを磁気共鳴撮像で改善する撮像システムを提供する。

【0024】

本発明に係る二重モダリティ撮像システムのいくつかの好ましい応用例は、腫瘍を検出して提示すること、特定の細胞過程および分子過程(例えば遺伝子発現、またはタンパク質-タンパク質相互作用のようなさらに複雑な分子間相互作用)を撮像すること、多くの分子事象を同時に監視すること、レポーター遺伝子、または光学撮像およびMR撮像の両方にとって可視的である二重モードの標識を用いて、単一または二重に標識された細胞を追跡すること、薬物治療および遺伝子治療を最適化すること、分子レベルおよび細胞レベルにおいて薬物効果を撮像すること、分子病理学的レベルにおける疾患の進行を評価すること、そして特に、撮像についての上記の目標のすべてを、単一の迅速かつ再現可能かつ定量的な方法で実現する可能性を生み出すことである。

【0025】

本発明のさらなる用途は、同一の動物(または患者)において、遺伝子産物への、実験、開発、環境、および治療による時間依存性の影響を監視すること、腫瘍細胞と免疫系との相互作用を研究すること、関心のあるウイルスをレポーター遺伝子で標識することによってウイルス感染症を研究することなど、多くのことを含む。また、生体内の内因性および外因性の遺伝子発現(遺伝子(DNA)、メッセージ(RNA)、タンパク質、機能)の非侵襲的な評価に対して、受容体、酵素、輸送体を撮像することに対して、基礎研究およびトランスレーショナルリサーチ(遺伝子治療など)における新しい応用に対して、疾患の早期発見に対して、治療選択の案内に対して、薬物作用を監視することに対して、前臨床における薬剤開発の支援に対して、遺伝子治療の非侵襲的かつ反復的な監視に対して、そしてヒトの遺伝子治療の臨床試験を最適化することに対して、ずばぬけた臨床的潜在

10

20

30

40

50

性もある。

【 0 0 2 6 】

本発明に係る光学画像検出器は、撮像対象物から放射される蛍光信号または生物発光信号（すなわち光）を検出することによって撮像対象物の少なくとも一部の画像を取得することのできる装置である。撮像対象物は、光学撮像によってアクセス可能な、当業者に既知のどんな物体であってもよい。好ましくは、撮像対象物は、小動物のような無傷の生体、または胸部もしくは頭部のようなヒトの部分である。

【 0 0 2 7 】

本発明に係る二重モダリティ撮像システムの他の利点は、少なくとも1つの光学画像検出器が非接触検出器として設計されることである。本発明によれば、ファイバー終端が対象物と接触して置かれる既知の光ファイバー型光学撮像設計とは異なり、検出器が撮像対象物と接触していない。本発明の非接触光学検出器は、撮像対象物（例えば生きている動物）の扱いを単純化し、実験の複雑さを低減し、研究管理を単純化するという観点で著しい効果を有する。

10

【 0 0 2 8 】

本発明の好ましい実施の形態において、MRI装置は、MRI装置の撮像ボリューム内に静磁場を発生する撮像磁石と、撮像ボリューム内で静磁場に重ね合わせる傾斜磁場を発生する傾斜コイルと、撮像対象物を囲むように撮像ボリューム内に配置された少なくとも1つのRFコイルとを備え、少なくとも1つの光学画像検出器の少なくともサブシステムが、撮像ボリューム内に配置されて、撮像対象物からRFコイルの逃げを通して放出される光子（蛍光信号または生物発光信号）を検出する。

20

【 0 0 2 9 】

撮像磁石、傾斜コイル、およびRFコイルは、MRI装置の従来のハードウェア部品である。撮像磁石は、MRI装置の撮像ボリューム内に静磁場 B_0 を発生するために用いられる。撮像磁石は、常伝導磁石と永久磁石と超伝導磁石との群から選択されることが好ましい。撮像磁石の磁場は、できる限り均一であるべきである。傾斜コイルは通常、撮像磁石内に配置されて、撮像ボリューム内で静磁場に重ね合わせる傾斜磁場を発生するために用いられ、傾斜コイル内の撮像ボリューム内で選択的な空間の励起が行えるようになっている。RFコイルは、撮像される対象物を囲むように撮像ボリューム内の傾斜コイル内に配置される。RFコイルは、撮像対象物へ、および/または撮像対象物から、RF信号を送信および/または受信するために用いられる。本発明に係る二重モダリティ撮像システムに用いられるRFコイルは、撮像磁石および傾斜コイルにより発生される磁場内に置かれ、好ましくはスピン励起および信号検出の両方に用いられる送受信コイルであり、あるいは信号検出だけのために受信コイルとして設計される。RFコイルが受信コイルである場合、スピン励起は、臨床のMRIシステムにおいて身体共振器（body resonator）を用いるように、別の外部RFコイルによって実現される。試料のスピンとMRIシステムとの間のRFインターフェースとして働くRFコイル（または複数のRFコイル）の望ましい特性としては、生成されるRF場の対象物空間全体にわたる均一な分布、良好な伝送電力効率、高い信号検出感度などがある。

30

【 0 0 3 0 】

撮像対象物を囲むために本発明に係る二重モダリティ撮像システムに用いられ得るRFコイルは、表面コイルまたはボリュームコイルであってよい。表面コイルは、撮像される対象物の表面に載る。表面コイルは通常、1つ以上の導線ループを備え、撮像対象物の周囲でループにされる。ボリュームコイルは、例えば撮像される動物の全身であり得る撮像対象物の全体、または頭部もしくは肢部のような特定の領域であり得る撮像対象物の全体に合うほど十分に大きい。ボリュームコイルで最も一般的に用いられる設計は、鳥かごコイルである。撮像対象物から放出される蛍光の光子または発光の光子を非接触光学画像検出器が受信できるようにする逃げを提供する限り、任意の適切なRFコイル設計が本発明の目的のために用いられ得る。

40

【 0 0 3 1 】

50

少なくとも1つの光学画像検出器または少なくとも1つの光学画像検出器の少なくともサブシステムが、好ましくは、撮像ボリューム内に配置されて、撮像対象物からRFコイルのそのような逃げを通して放出される光子（蛍光信号または生物発光信号）を検出する。例えば、光学画像検出器または光学画像検出器のサブシステムは、RFコイルの開口に組み込まれてよい。

【0032】

撮像ボリュームは、本発明の関係では、撮像磁石内かつ傾斜コイル内のボリュームであり、撮像磁石の静磁場と傾斜コイルの傾斜場とが重ね合わされている場所である。この撮像ボリュームは、撮像される対象物が置かれる対象物空間を含み、対象物空間は、RFコイル（または複数のRFコイル）内に位置する。本発明に係る二重モダリティ撮像システムに用いられるMRI装置の撮像ボリュームは、RFコイルと光学画像検出器の少なくともサブシステムとを収容できるほどに十分大きくなければならない。例えば、大口径の臨床用MRI装置を、本発明のために用いることができる。

10

【0033】

RFコイルの逃げは、本発明の関係では、撮像対象物から放射される光、特に蛍光信号または発光信号を伝えることのできる、RFコイルのいずれかの領域である。逃げは、例えば、RFコイルの導線の間の開口であってよく、または撮像対象物から放出される発光もしくは蛍光の光子を本質的に吸収しない材料で満たされたRFコイルのいずれかの領域であってよい。

【0034】

20

本発明の好ましい実施の形態によれば、光学画像検出器の少なくともサブシステムが、少なくとも1つのRFコイルに組み込まれてモジュールを形成し、モジュールは、MRI装置に恒久的に組み込まれるか、またはMRI装置と着脱可能に組み合わせられる。

【0035】

本発明の好ましい実施の形態によれば、二重モダリティ撮像システムのMRI装置は、RFコイルを含み、RFコイルは、鳥かごコイル設計を有する。鳥かごコイル設計（Hayes CE, Edelstein WA, et al., "An efficient, highly homogeneous radiofrequency coil for whole-body NMR imaging at 1.5T," J Magn Reson, 63:622-628, 1985）は、小動物撮像における現在の技術であり、MRI実験に理想的に好適であるが、これは、鳥かごコイル設計が、コイル領域内に高周波の均一な磁場を生成するからである。また、鳥かごコイル設計は、光学検出器サブシステムの簡単な配置も考慮に入れている。

30

【0036】

鳥かごコイルは、いくつかの（好ましくは等間隔の）直線部によって接続された円形端部リングを備え、各直線部は、キャパシタンス（好ましくは固定キャパシタおよび可変キャパシタであって、RFコイルの共振周波数を調整するために用いられるキャパシタ）を含む。本発明に用いられ得る好ましい鳥かご設計は、（例えば銅箔製の）導電性の直線部によって接続された導電性の円形端部リングを含み、これらは管状の形をした非導電性の支持体（例えばエポキシ樹脂管）に取り付けられる。この管は、好ましくは、導電性要素に隣接して位置する間隙を含み、間隙はRFコイルの逃げを形成する。例示的には、管は、外径が52mm、軸長が100mm、間隙寸法が軸に沿って6mm×80mmであってよい。例示的な実施の形態において、鳥かごコイルは、12本の直線部と、2つの円形端部リングとを備える。

40

【0037】

本発明の好ましい実施の形態によれば、二重モダリティ撮像システムは、少なくとも1つの光学画像検出器を備え、少なくとも1つの光学画像検出器は、複数のマイクロレンズをもつマイクロレンズアレイを備える。そのような光学画像検出器が、係属中の国際出願である国際出願第PCT/EP2006/061475号明細書に記載されており、当該出願はここで引用することによりここに組み込まれているものとする。マイクロレンズアレイのマイクロレンズは、撮像対象物から光検出器へ放射される光をコリメートするように、または（いくつかの応用例では）撮像対象物へ向けて、撮像される対象物の一部へ光

50

を投影するように配置される。マイクロレンズのアレイを用いることによって、位置感性を実現できる。

【0038】

各マイクロレンズは、0.1mmから2mmの範囲の直径を有することが好ましい。例えば、レンズ直径が1mmでアレイ全体の大きさが1cm×1cmの場合、1つのマイクロレンズアレイには、1mmの空間分離レンズピッチで100個のレンズが集積される。これがひいては光学システムの固有の空間検出分解能に相当する。マイクロレンズアレイは、例えば正方形、長方形、または六角形の型を有することができる。個々のマイクロレンズ検出器対の間の光クロストークを防ぐ目的で、各マイクロレンズアレイの前または後ろに光コリメータを置くことができる。そのような光コリメータは、マイクロレンズアレイに合わせた多孔コリメータであることが好ましい。

10

【0039】

光学撮像と磁気共鳴撮像とを組み合わせる場合、大きな課題の1つは、高磁場環境で使用できる光学画像検出器を開発することと、光学画像検出器の存在に起因するMRIデータの磁化率アーチファクトと、光学撮像システムとMR撮像システムとの間の、どちらのモダリティにもアーチファクトを生じさせかねない電磁干渉効果を解消することである。従って、数テスラの磁場においても性能劣化なしに動作でき、MR画像に顕著な歪みまたはアーチファクトを生じさせない光学画像検出器を実現することが必要である。さらに、磁場内に置かれる光学画像検出器またはその部分は、理想的には、高周波場に対して透過的であることが必要であり、高周波場および傾斜場の結果として渦電流を発生してはならない。高周波場もまた、光学画像検出器の電子機器に影響を与えてはならない。従って、技術的困難としては、光学画像検出器前端における導電性材料または強磁性体の使用を最小限にし、それらの配置を最適化すること、主磁場の均一性を保つこと、光学信号と核磁気共鳴信号との間の電磁干渉を最小化することなどがある。さらに、実施にあたってのいくつかの問題がある。光学システムは、たいていのMRI装置の比較的狭い口径の内側に収まるように小型でなければならず、MRI装置への出し入れが容易でなければならず、また直接的な画像位置合わせができるようにMRI装置に対して正確に位置決めされなければならない。マイクロレンズアレイを光学画像検出器のサブシステムとして使用することは、これらの問題すべてに対応するのに役立つ。マイクロレンズアレイは、MRI装置の磁場内での使用に適した材料、つまり、例えばガラスなどの、MR撮像過程を本質的に妨げない材料で構成されてよい。マイクロレンズアレイの使用によって、光学画像検出器の小型設計が可能になり、また光学システムのダイナミックレンジを局所的に適応させられるようになるが、これは、ファイバー結合型光検出器アレイのような、個々の光検出素子の読み出しを考慮に入れた分割型光検出器が用いられた場合に可能になる。

20

30

【0040】

好ましくは、本発明に係る二重モダリティ撮像システムは、少なくとも1つのRFコイルに組み込まれた、複数のマイクロレンズをもつマイクロレンズアレイを備える少なくとも1つの光学画像検出器を含む。マイクロレンズアレイは、RFコイルの逃げに置かれることが好ましい。マイクロレンズアレイは、例えば、鳥かご設計をもつRFコイルの直線部どうしの間隙に組み込まれ得る。

40

【0041】

好ましくは、本発明に係る二重モダリティ撮像システムの少なくとも1つの光学画像検出器は、少なくとも1つの光検出器を備える。光検出器は、撮像対象物から放出された光子を検出するように構成されたセンサである。光検出器は、例えば、少なくとも1つのCCDまたは少なくとも1つのフォトダイオードを備える。好ましくは、少なくとも1つの光検出器は、光子と、光子が光検出器へ入射する際の位置とを検出する位置敏感型光検出器である。位置敏感型光検出器の例は、CCD(電荷結合素子)型検出器、APD(アバランシェフォトダイオード)アレイ、フォトダイオードアレイ、またはCMOS(相補型金属酸化膜半導体)センサである。

【0042】

50

A P Dアレイまたはフォトダイオードアレイは、アレイ状に配置された複数のA P Dまたはフォトダイオードをそれぞれ含む。

【 0 0 4 3 】

C M O S（相補型金属酸化膜半導体）センサは、アクティブ型画素センサであり、このセンサは、各画素内に1つのダイオードをもつ光敏感型ダイオードのアレイを含む。各画素は、画素ごとの増幅器を有し、それにより画素が個別に読み取られ得るようになっていて、それがC M O Sセンサの位置感性をもたらしている。

【 0 0 4 4 】

光検出器は、光学画像検出器のマイクロレンズアレイの焦平面に位置してもよいし、あるいは、光ファイバーを介して光学画像検出器のマイクロレンズアレイに接続されてもよい。

10

【 0 0 4 5 】

本発明の第1の好ましい実施の形態によれば、マイクロレンズアレイの各マイクロレンズは、光ファイバーに接続される。好ましくは、この接続は、個々のマイクロレンズの焦点が単一ファイバーの端点に局所的に対応するように多孔板に取り付けられた光ファイバーネットワークを設けることによって実現される。好ましくは、各マイクロレンズは、光ファイバーを介して、例えばフォトダイオードなどの光検出素子または光源に接続される。これらの光ファイバーは2つの異なる目的を果たし得る。すなわち、検出のために、マイクロレンズによって集められた光がファイバーを通過して光検出素子へ導かれるか、または、例えば蛍光色素励起のために、光源（例えばレーザーダイオード）からの光がファイバーを通過して撮像対象物へと導かれる。この実施の形態の利点は、各ファイバー結合型光検出素子が個別のダイナミックレンジを有することである。さらに、マイクロレンズによって集められた光は、ファイバーを通過して撮像ボリュームの外部（磁場の外側）に位置する光検出器へ伝えられ得る。

20

【 0 0 4 6 】

蛍光色素励起については、本発明に係る二重モダリティ撮像システムの光学画像検出器は、撮像対象物の少なくとも一部を照らすように配置された少なくとも1つの光源を備えることができる。例えば、蛍光撮像では、少なくとも1つの光源は、撮像対象物内の蛍光プローブを励起するために励起波長の光で撮像対象物の少なくとも一部を照らし、その結果、シフトした波長をもつ光の誘導放出が起きる。蛍光媒介による光学撮像では、蛍光色素励起のために、好ましくは可変かつ選択可能な波長をもつ光源を撮像システムに組み込む必要がある。撮像対象物への励起光の案内はいくつかの方法で実現され得るが、その1つが光ファイバーの二重利用である。上記案内を実現する代替手法は、例えば上記の鳥かごコイルの同軸エポキシ樹脂管などの、撮像対象物とR Fコイルの内部表面との間の光検出器の視野外の領域に置かれた調節可能な鏡であってよい。そのような鏡は、レーザー（またはコリメート）光の任意の偏向および位置決めに対処するべく、撮像対象物の長軸に沿って移動可能であってよい。本発明の別の好ましい実施の形態は、多数の（または少なくとも1つの）円筒形または画素構成（単一スポットアレイ）のコリメート光源を備え、コリメート光源は、例えば上記の鳥かごコイルの同軸エポキシ樹脂管などの、R Fコイルに極めて近い近傍に置かれる。少なくとも1つの光源は可変のファンビーム立体角をもつ光ファンビームコリメータを伴うことができるので、生成される照射野を調節して様々な大きさの照射野を照らすことができ、それにより、非常に集束した、または非常に一様な撮像対象物の照明が可能になり、これらはすべて、いくつかの応用例にとって望ましいことである。

30

40

【 0 0 4 7 】

少なくとも1つの光源は、好ましくはR Fコイルの外側に置かれ、非常に好ましくは撮像ボリュームの外側に置かれる。光源の光は、光ファイバーネットワークの少なくとも1つの光ファイバーを介して撮像対象物へ案内され得る。光源から撮像対象物へ励起光を伝えるのに用いられない光ファイバーの大部分は、マイクロレンズアレイ内のマイクロレンズの数を反映した少なくとも1つの光検出器（好ましくは複数の光検出素子）へ撮像対象

50

物から放射光を伝えるのに用いられる。また、光検出器も磁場の外側に置かれることが好ましい。

【0048】

本発明に係る二重モダリティ撮像システムの光学画像検出器は、少なくとも1つの光源の光を遮るために、撮像対象物から光検出器への光伝送路内のどこにでも、例えば各マイクロレンズアレイの前に、少なくとも1つのフィルタをさらに備えることができる。そのようなフィルタは、検出器が蛍光撮像に用いられる際に、例えばレーザー励起光を遮る目的で設けられ得る。生物発光撮像では、フィルタは不要である。フィルタは、着脱可能または交換可能であることが好ましい。適切なフィルタ配置を要する特定の波長の励起光を必要とする異なる光プローブ/光マーカ用に、異なるフィルタが用いられ得る。

10

【0049】

本発明の第2の好ましい実施の形態によれば、二重モダリティ撮像システムの少なくとも1つの光学画像検出器は、マイクロレンズアレイと、位置敏感型光検出器とを備え、位置敏感型光検出器は、マイクロレンズアレイの焦平面に置かれる。そのような光学画像検出器が、係属中の国際出願である国際出願第PCT/EP2006/061475号明細書に記載されており、当該出願はここで引用することによりここに組み込まれているものとする。この場合、マイクロレンズアレイのマイクロレンズから光検出器へ光子を運ぶための光ファイバーは不要なので、検出器の構造が簡単になる。位置敏感型光検出器は、好ましくは広視野の光検出器である。この光検出器は、例えばCCD、APTアレイ、フォトダイオードアレイ、CMOSなどの任意の位置敏感型光検出器であってよい。好ましい実施の形態では、CMOSセンサが、その性能(感度、ノイズ特性、時間分解能など)とコストの故に用いられる。光検出器は、入射光を電気信号に変換する目的で用いられている。位置敏感型光検出器は一般に個々の光検出素子でできた2次元格子で構成されるので、光検出素子の大きさと、さらに重要にはピッチとは、それぞれマイクロレンズの大きさおよびピッチに等しくなるように、またはそれらの倍数となるように、選択されるべきである。

20

【0050】

本発明に用いられる光学画像検出器の光検出器は、撮像対象物に対して半径方向に再配置可能であり得る。光検出器の最小限の半径方向位置(例えば内半径)は、RFコイルの寸法によって決まる。光検出器の材料によってMRI装置にアーチファクトが生じたとしても、光検出器の半径方向の移動を増やした設計によってアーチファクトを低減することができる。

30

【0051】

少なくとも1つの光検出器によって検出された信号は、密度分布評価に直接用いられてもよいし、すべての平面光学検出領域の投影信号を組み込む場合は、撮像対象物内における特異的に標識された化合物の内部信号密度に関する(場合によっては定量的な)情報を伝える、対象物の断層撮影の横断スライスを生成する数学的な画像再構成手順によって、さらに処理されてもよい。

【0052】

本発明は、撮像対象物の二重モダリティ撮像のための非接触(好ましくは3次元)光学撮像法にさらに関し、この方法では、撮像対象物の磁気共鳴撮像データおよび光学撮像データが、磁気共鳴撮像(MRI)装置と非接触光学画像検出器とによって同時に取得される。この方法に用いられるMRI装置および光学画像検出器(または複数の光学画像検出器)の設計および機能は、上記のものと同様であってよい。また、この方法は、好ましくは、取得されたMRIデータおよび光学撮像データによってMR画像および光学画像を再構成するステップと、MR画像、光学画像、またはMR/光学融合画像のうちの少なくとも1つを表示装置に表示するステップとを含む。

40

【0053】

本発明は、二重モダリティ撮像システム向けに用いられると効果的であり、このシステムでは、撮像対象物と接触していない光学画像検出器が磁気共鳴撮像(MRI)装置と組

50

み合わされ、それによって両方のタイプのデータを同時に収集できるようになり、撮像データが、MRI装置によって生成される磁場による悪影響を受けず、MRIデータが、少なくともサブシステムが撮像ボリューム内に置かれた光学画像検出器による悪影響を受けない。本発明の主な効果は次の通りである。

- ・高品質なデータの同時取得
- ・単純挿入構造を可能にする小型設計
- ・ほぼ完ぺきな位置合わせ
- ・非接触生体内光学撮像（例えば光断層撮影）のための高分解能の解剖学的枠組み
- ・光学画像検出器が高磁場に耐え得ること（特に、マイクロレンズアレイが磁場内に置かれて光ファイバーを介して磁場外の光検出器に接続された場合）
- ・光学画像検出器に起因するMR磁化率アーチファクトが最小限であること（特に、マイクロレンズアレイが磁場内に置かれて光ファイバーを介して磁場外の光検出器に接続された場合）

10

【0054】

基となる多変量光学的光子放出分布の、局所分布および時間変動は共に、MR信号と同じく取得および対象に特有のものであって、それらの変化によって多様化するものであり、また多くの場合、同一の生きている対象物に対して短い時間間隔で撮像手順を繰り返し実行することはできない。このため、組み合わせられた同時の撮像が望まれるのであり、明らかに有利な潜在能力をもつこの新しい装置によってそれが可能となるのである。さらなる効果は、トレーサ動態の同時記録、検査される分子経路の一部としての、多数の特異的な分子過程の撮像、より少ない対象の負担、そして撮像時の同一の幾何学的形態である。提案された二重モダリティ断層撮影撮像システムは、生体内の深い不均一媒体における蛍光分布および/または生物発光分布を、高い空間分解能で、かつMRIによって与えられる撮像対象物の解剖学的構造と関連させて、正確に定量化する潜在能力を有する。

20

【0055】

以下、図面に示された好ましい実施の形態を参照して、本発明をさらに詳しく説明する。

【図面の簡単な説明】

【0056】

【図1】本発明に係る二重モダリティ撮像システムの実施の形態のMRI装置内で用いられ得る、RFコイルの鳥かごコイル設計を示す図である。

30

【図2】本発明に係る二重モダリティ撮像システムの実施の形態で用いられ得る、ファイバーがマイクロレンズに接続されたマイクロレンズアレイを示す図である。

【図3A】マイクロレンズが光ファイバーに接続されたマイクロレンズアレイをもつ、本発明に係る二重モダリティ撮像システムの第1の実施の形態の一部分の斜視図を模式的に示す図である。

【図3B】マイクロレンズが光ファイバーに接続されたマイクロレンズアレイをもつ、本発明に係る二重モダリティ撮像システムの第1の実施の形態の一部分の横断面図を模式的に示す図である。

【図4】本発明に係る二重モダリティ撮像システムの実施の形態の一部であり得る光学画像検出器を示す図である。

40

【図5A】マイクロレンズアレイと、マイクロレンズアレイの焦平面に置かれた位置敏感型光検出器とをもつ、本発明に係る二重モダリティ撮像システムの第2の実施の形態の一部分の斜視図を模式的に示す図である。

【図5B】マイクロレンズアレイと、マイクロレンズアレイの焦平面に置かれた位置敏感型光検出器とをもつ、本発明に係る二重モダリティ撮像システムの第2の実施の形態の一部分の横断面図を模式的に示す図である。

【図6】検出ブロックが半径方向にずらされた状態の、図5Aおよび図5Bに示されたものに類似したシステムの横断面図を示す図である。

【図7A】図5Aおよび図5Bに示されたシステムに組み込まれた付加的な光源をもつ、

50

本発明に係る第3の実施の形態の横断面図を模式的に示す図である。

【図7B】図5Aおよび図5Bに示されたシステムに組み込まれた付加的な光源をもつ、本発明に係る第3の実施の形態の斜視図を模式的に示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0057】

図1は、本発明に係る二重モダリティ撮像システムの実施の形態のMRI装置内で用いられ得る、RFコイルの鳥かごコイル設計を示す図である。

【0058】

鳥かごコイル設計2をもつRFコイル1は2つの円形端部リング3を備え、2つの円形端部リング3は、いくつかの直線部4によって接続される。直線部4は等間隔に設けられる。いくつかのキャパシタ5が円形端部リング3および直線部4に接続する。これらの導電性要素11は、例えば銅箔などの金属箔でできている。円形端部リング3および直線部4は支持体6に取り付けられており、支持体6は、管状の形状で、例えばエポキシ樹脂などの非導電性材料でできている。支持体6は、導電性要素11に隣接して位置する間隙7を含み、具体的には、間隙7は直線部4どうしの間に位置する。これらの間隙7を形成するため、管の領域が取り除かれており、例えば光学画像検出器または光学画像検出器のサブシステム（例えばマイクロレンズアレイ）が取り付けられるようになっている。間隙7は、対象物空間9内で撮像対象物10によって放出される光子がRFコイル1の外側の光学画像検出器（図示しない）へ到達できるようにするための逃げ8である。支持体6は、例えば外径を55mm、軸長を100mm、各間隙7を6mm×80mmの大きさとする

【0059】

図2は、本発明に係る二重モダリティ撮像システムの実施の形態で用いられ得る、ファイバーがマイクロレンズに光学的に接続されたマイクロレンズアレイを示す図である。

【0060】

マイクロレンズアレイ12（正方形型13）は、多孔板14と、複数の取り付けられたマイクロレンズ15とを含む。光ファイバー16のネットワークが、多孔板14に対して、個々のマイクロレンズ15の焦点が単一ファイバーの端点に局所的に対応するよう取り付けられる。光ファイバー16は、まとまってファイバー束17になる。マイクロレンズアレイ12のユーザ選択可能な操作に応じて、光ファイバー16に接続したマイクロレンズ15の個々のユニットは、2つの目的のうちの1つを果たすことができる。検出のために、マイクロレンズ15によって集められた光がそのマイクロレンズ15に割り当てられた光ファイバー16を通して、好ましくはMRI装置（図示しない）の磁場の外側に位置する、例えばフォトダイオードなどの光検出器（図示しない）へ集束するか、または、蛍光色素励起のために、例えばレーザーダイオードなどの光源（図示しない）からの光がMRI装置（図示しない）内の撮像対象物へ案内される。

【0061】

図3Aは、マイクロレンズが光ファイバーに接続されたマイクロレンズアレイをもつ、本発明に係る二重モダリティ撮像システムの第1の実施の形態の一部分の斜視図を模式的に示す図である。

【0062】

図示の部分は、二重モダリティ撮像システムの一部であり、MRIデータを取得するMRI装置と光学撮像データを取得する光学画像検出器とが、撮像対象物（図示しない）のMRIデータおよび光学データを同時に取得するように配置されている。なお、光学画像検出器は、非接触光学画像検出器である。

【0063】

図3Aには、MRI装置の一部である（図1に係る鳥かごコイル設計2の）RFコイル1が示されている。

【0064】

本発明に係るこの二重モダリティ撮像システムにおいて、このRFコイル1は、撮像磁

10

20

30

40

50

石（図示しない）および傾斜コイル（図示しない）の内側の、MRI装置の撮像ボリューム内に置かれる。RFコイル1は、RFコイル1の内側の対象物空間9内に置かれる撮像対象物を囲むように配置される。マイクロレンズアレイ12は、光学画像検出器のサブシステムであり、MRI装置の撮像ボリューム内に配置されて、撮像対象物からRFコイル1の逃げ8（間隙7）を通して放出される蛍光または生物発光の光子を検出する。さらに詳しくは、光学画像検出器のマイクロレンズアレイ12は、RFコイル1に組み込まれる。マイクロレンズアレイ12は、RFコイル1の直線部4の間の（支持体6の）間隙7内に位置する。例えば、対象物に面する部分の外形寸法が6mm×6mmのマイクロレンズアレイ12が実装される。好ましい実施の形態において、各マイクロレンズアレイ12は、それぞれが直径1mmの、6×6個のマイクロレンズ15のアレイで構成される。RFコイル支持体6の間隙7を埋めるように複数のマイクロレンズアレイ12が隣り合わせに置かれ、これは一般に平面光学検出領域と呼ばれる。レンズの好ましい大きさである1mmの場合、1つのマイクロレンズアレイ12には36個のレンズ15が集積されて空間分離レンズピッチが1mmとなり、これがひいては光学撮像システムの固有の空間検出分解能に相当する。より高い空間分解能が望まれる場合は、それに応じてマイクロレンズの直径を変えてよい。例示的に選択された鳥かごRFコイル1の幾何学的形態では、マイクロレンズアレイ12で満たされた12個の間隙7があり、その結果、例えば、5616個のマイクロレンズ15をもつ合計156個のマイクロレンズアレイ12がもたらされる。

10

【0065】

マイクロレンズアレイ12の各マイクロレンズ15は光ファイバー16に接続し、光ファイバー16は、まとめてファイバー束17になる。各マイクロレンズ15は、光ファイバー16を介して光検出器（図示しない）または光源（図示しない）に接続する。

20

【0066】

図3Bは、図3Aに係る二重モダリティ撮像システムの実施の形態の断面図を模式的に示す図である。

【0067】

この図では、図3Aに示した二重モダリティ撮像システムの、撮像対象物10を囲む構成要素（マイクロレンズアレイ12、光ファイバー16、ファイバー束17、支持体6上のRFコイルの直線部4）が見えている。この実施の形態のRFコイルおよびマイクロレンズアレイ12は、部分的に重なり合った連続する視野（field-of-view、FOV）を印の円18よりも小さな直径（例えば、対象物空間9を囲む支持体6の直径が50mmの場合、25mmよりも小さな直径）をもつ撮像対象物10に対して生成するように配置される。

30

【0068】

図4は、本発明に係る二重モダリティ撮像システムの一部であり得る光学画像検出器を示す図である。

【0069】

同図は、検出ブロック20の断面を示している。本発明に係る二重モダリティ撮像システムの光学画像検出器は、そのような検出ブロック20を1つまたは複数備えることができる。検出ブロック20は、複数のマイクロレンズ22をもつマイクロレンズアレイ21を含み、複数のマイクロレンズ22は2次元格子に配列される。すべてのマイクロレンズ22が同じ幾何学的特性および光学的特性を有することが好ましいが、応用例にとって必要であれば、これらの特性は、マイクロレンズアレイ21の個々のマイクロレンズ22に関して変わってもよい。マイクロレンズ22の直径は、応用例にとって必要な空間分解能特性に基づいて選択される。例示的には、0.48mmのレンズ直径が選択され得る。

40

【0070】

検出ブロック20は、マイクロレンズアレイ21の手前に置かれたフィルタ23をさらに備える。フィルタ23は、検出ブロック20の、撮像対象物（図示しない）に最も近い部分である。マイクロレンズアレイ21は、撮像対象物の半径方向の延長において、フィルタ23の背後に取り付けられる。フィルタ23は、例えば、検出ブロック20が蛍光撮

50

像に用いられる際に励起光を遮るために設けられる。生物発光撮像では、フィルタ 2 3 は不要である。

【 0 0 7 1 】

マイクロレンズアレイ 2 1 の他方の側では、光コリメータ 2 4 がマイクロレンズアレイ 2 1 の手前に置かれる。このフォトレジストコリメータ 2 4 は、好ましくは、マイクロレンズアレイ 2 1 のマイクロレンズの配列およびピッチと同様の、孔の配列およびピッチを有する。コリメータ 2 4 は、マイクロレンズ 2 2 の個々の視野間のクロストークを回避するために設けられる。コリメータ 2 4 の、半径方向の延長における厚さは、マイクロレンズアレイ 2 1 の後ろ向きの面とマイクロレンズ 2 2 の仮想焦平面との間の空間に依存する。

10

【 0 0 7 2 】

コリメータ 2 4 の隣には、広視野の光検出器 2 5 が取り付けられる。光検出器 2 5 は、マイクロレンズ 2 1 の焦平面に置かれる。この光検出器 2 5 は、CCD 型検出器、APD アレイ、フォトダイオードアレイ、CMOS センサなどの任意の位置敏感型光検出器であってよい。好ましくは、光検出器 2 5 は、その性能（感度、ノイズ特性、時間分解能など）の観点およびそのコストの観点において多くの利点を示す CMOS センサである。光検出器 2 5 は、フィルタ 2 3、マイクロレンズアレイ 2 1、および光コリメータ 2 4 を通過して来る入射光を、電気信号に変換する。

【 0 0 7 3 】

マイクロレンズアレイ 2 1 のマイクロレンズ 2 2 は、あるピッチで間隔をあけられるが、このピッチは、取得される画像のモアレアーチファクトを回避するために、光検出器 2 5 のピッチと等しくするか、またはその多数個分とするべきである。例示的には、ある実験装置では、0.48 mm のレンズピッチと等しいレンズ直径をもつマイクロレンズ 2 2 が用いられる。使用される CMOS センサのピッチは、この 1 / 10 (0.048 mm) となるように選択される。光検出器 2 5 は、個々のセンサ素子でできた 2 次元格子で構成される位置敏感型センサである。フィルタ 2 3 と、マイクロレンズアレイ 2 1 と、コリメータ 2 4 と、光検出器 2 5 とを備える検出ブロック 2 0 の 1 個当たりの検出有効寸法は、例えば 7.92 mm (軸方向) × 5.79 mm となるように選択され得る。マイクロレンズの直径は 0.480 mm となるように選択することができ、その場合、マイクロレンズアレイ 2 1 は、平行格子に詰められた 165 (軸方向) × 12 個のマイクロレンズ 2 2 をもたす。この幾何学的形態は、例えば 0.048 mm × 0.048 mm である、CMOS 19 の個々の光検出素子の単位の倍数となるように選択される。

20

30

【 0 0 7 4 】

画像の形成および検出に用いられる前述の全検出器部品 2 1、2 3、2 4、および 2 5 の全体的な平面（すなわち視野）寸法は、等しくされるべきである。すなわち、仮にマイクロレンズアレイ 2 1 の大きさが 1 cm × 1 cm の視野を描くように選択されたら、センサ 2 5、コリメータ 2 4、およびフィルタ 2 3 の大きさもそのようにされるべきである。しかしながら、これは検出の目的だけのために必要なのではない。原理的には、検出器の部品 2 1、2 3、および 2 4 は、撮像特性の変更を考慮して交換可能であってよい。追加の電子部品および信号伝送要素 2 6 が必要な場合は、図示の CMOS 19 の設計のように、これらの部品および要素は検出器の視野の外側（かつ MRI 視野の外側）に置かれるべきである。

40

【 0 0 7 5 】

図 4 の検出ブロック 2 0 は、2 次元（つまり平面）の断層撮影撮像にも用いられ得るし、ある種の方法で組み立てられるか回転させられれば、完全 3 次元の断層撮影撮像にも用いられ得る。応用例のたいていのシナリオでは、検出ブロック 2 0 は、撮像対象物に接触せず、所定の距離に置かれ、そのマイクロレンズアレイ検出面が、撮像対象物またはその部分と直交するように向けられる。そのような検出ブロック 2 0 の検知サイズは、任意に（技術的過程に制限されて）選択され得るが、撮像対象物またはその部分の大きさに左右されることになる。

50

【 0 0 7 6 】

図 5 A は、マイクロレンズアレイと、マイクロレンズアレイの焦平面に置かれた図 4 に係る位置敏感型光検出器とをもつ、本発明に係る二重モダリティ撮像システムの第 2 の実施の形態の一部分の斜視図を模式的に示す図である。

【 0 0 7 7 】

図示の部分は、二重モダリティ撮像システムの一部であり、このシステムでは、MRI データを取得する MRI 装置と、光学撮像データを取得する光学画像検出器とが、撮像対象物（図示しない）の MRI データおよび光学撮像データを同時に取得するように配置され、光学画像検出器は、非接触光学画像検出器である。図 5 A には、MRI 装置の一部である（図 1 に係る鳥かごコイル設計 2 の）RF コイル 1 が示されている。本発明に係る二重モダリティ撮像システムにおいて、この RF コイル 1 は、撮像磁石（図示しない）および傾斜コイル（図示しない）の内側の、MRI 装置の撮像ボリューム内に置かれる。RF コイル 1 は、RF コイル 1 内の対象物空間 9 の内側に置かれる撮像対象物を囲むように配置される。マイクロレンズアレイ（図示しない）を含む検出ブロック 20 は、光学画像検出器のサブシステムであり、MRI 装置の撮像ボリューム内に配置されて、撮像対象物から RF コイル 1 の逃げ 8（間隙 7）を通して放出される蛍光または生物発光の光子を検出する。さらに詳しくは、光学画像検出器のマイクロレンズアレイを含む検出ブロック 20 は、RF コイル 1 に組み込まれる。検出ブロック 20 は、RF コイル 1 の直線部 4 の間の支持体 6 の間隙 7 内に配置される。検出ブロック 20 の位置敏感型光検出器がそれぞれにマイクロレンズアレイの焦平面に置かれるので、この光学画像検出器設計には光ファイバーは不要である。

10

20

【 0 0 7 8 】

図 5 B は、図 5 A に係る二重モダリティ撮像システムの実施の形態の断面図を模式的に示す図である。

【 0 0 7 9 】

この図では、図 5 A に示した二重モダリティ撮像システムの、撮像対象物 10 を囲む構成要素（フィルタ 23 と、マイクロレンズアレイ 21 と、光コリメータ 24 と、CMOS 19（光検出器 25）と、電子部品および信号伝送要素 26 とを各々が備える検出ブロック 20、キャパシタ 5 をもつ支持体の RF コイルの直線部 4）が見えている。この実施の形態の RF コイルおよび検出ブロック 20 は、部分的に重なり合った連続する視野（FOV）を印の円 18 よりも小さな直径（例えば、対象物空間 9 を囲む支持体の直径が 50 mm の場合、25 mm よりも小さな直径）をもつ撮像対象物 10 に対して生成するように配置される。

30

【 0 0 8 0 】

図 6 は、検出ブロックが半径方向にずらされた状態の、図 5 A および図 5 B に示されたものに類似したシステムの横断面図を示す図である。

【 0 0 8 1 】

この図において、図 5 B におけるものと同じ構成要素は、同じ参照番号が付けられている。この実施の形態の検出ブロック 20 は、図 5 B のものと比較して、より大きな半径方向の距離に位置する。そのような設計は、検出ブロック 20 の材料によって MRI システムに生じるアーチファクト（仮にあったとしても）を低減するために望ましい場合がある。

40

【 0 0 8 2 】

図 7 A および図 7 B は、図 5 A および図 5 B に示されたシステムに組み込まれた光源をもつ、本発明に係る第 3 の実施の形態の断面図および斜視図を模式的に示す図である。

これらの図において、図 5 A および図 5 B におけるものと同じ構成要素は、同じ参照番号が付けられている。加えて、コリメート光源が、本発明に係る二重モダリティ撮像システムに組み込まれる。蛍光媒介による光学撮像には、可変かつ選択可能な波長をもつ光源 27 が必要である。検出ブロック 20 の視野 28 と光源 27 の照射野 29 は、撮像対象物 10 の領域で重なり合う。

50

【 0 0 8 3 】

強調されるのは、鳥かごコイル設計を有する R F コイル 1 が単に例として述べられているということである。原理的には、光学検出器を用いて光学的投影を検出するための十分な開放空間が与えられるのであれば、どんなコイル設計であっても本発明に好適である。さらにまた、少なくとも 1 つの光学的な光拡散体を少なくとも 1 つの R F コイル 1 に、すなわち R F コイル 1 の適切な空間に組み込むことが考えられる。これは、広範囲の撮像対象物照明を考慮したものである。これは蛍光色素励起という目的に役立ち、またこれにより、光学的な光拡散体は、外部に配置された光源の一部となるか、または外部に配置された光源に光ファイバーを通して接続する。さらにまた、平行レーザー光線または光ファイバーを通した光伝送のいずれかである少なくとも 1 つの光学的な光線が、光学的な光検出器 2 5 どちらの間隙を通して導かれる。これは、蛍光色素励起という目的を有する、狭い範囲またはスポットの対象物照明を考慮したものである。少なくとも 1 つの光学的な光線は、撮像対象物上の任意の照明位置のために、撮像対象物の軸方向に関して自由に置かれることができる。方位角の位置決めは、回転可能な保持台によって与えられる。

10

【 0 0 8 4 】

この回転可能な保持台は、少なくとも 1 つの光学画像検出器と、少なくとも 1 つの R F コイル 1 と、少なくとも 1 つの光源との、共通の支持体上での配置を考慮したものである。この配置によって、これらの構成要素の相対的な位置決めが固定されたままとなり、本発明に係る二重モダリティ撮像システムの動作において調整不要となる。

20

【 符号の説明 】

【 0 0 8 5 】

- 1 R F コイル
- 2 鳥かごコイル設計
- 3 円形端部リング
- 4 直線部
- 5 キャパシタ
- 6 支持体
- 7 間隙
- 8 逃げ
- 9 対象物空間
- 10 撮像対象物
- 11 導電性要素
- 12 マイクロレンズアレイ
- 13 正方形型
- 14 多孔板
- 15 マイクロレンズ
- 16 光ファイバー
- 17 ファイバー束
- 18 円
- 19 C M O S
- 20 検出ブロック
- 21 マイクロレンズアレイ
- 22 マイクロレンズ
- 23 フィルタ
- 24 光コリメータ
- 25 光検出器
- 26 電子部品および信号伝送要素
- 27 光源
- 28 視野
- 29 照射野

30

40

50

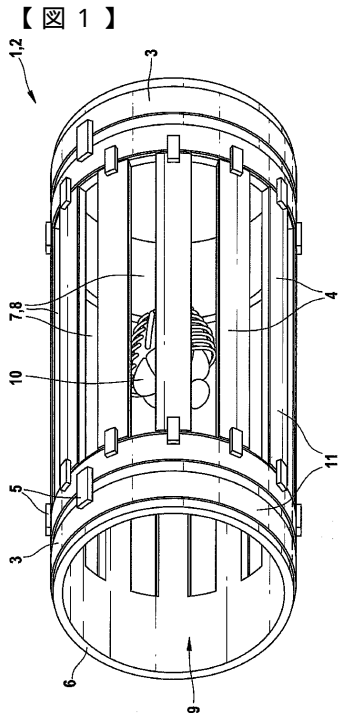


Fig. 1

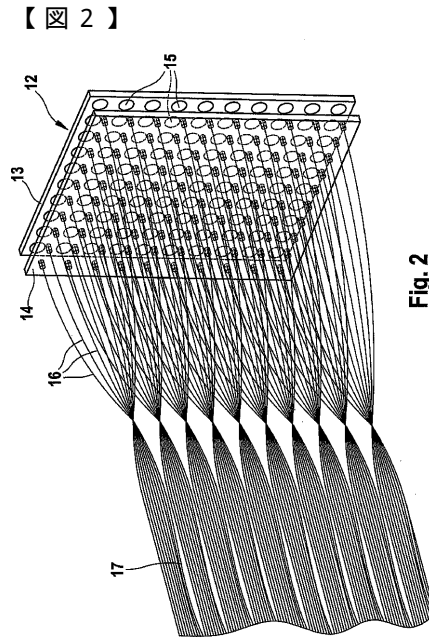


Fig. 2

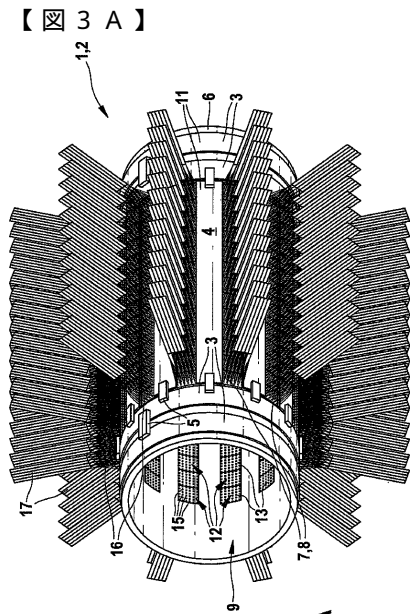


Fig. 3A

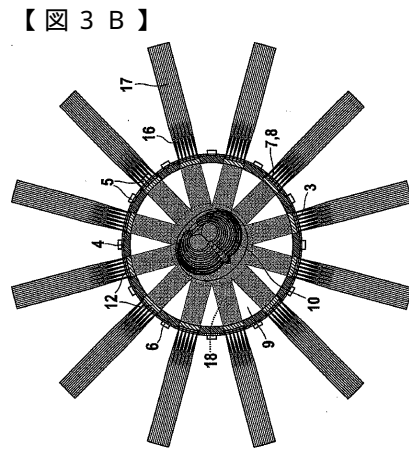


Fig. 3B

【 図 4 】

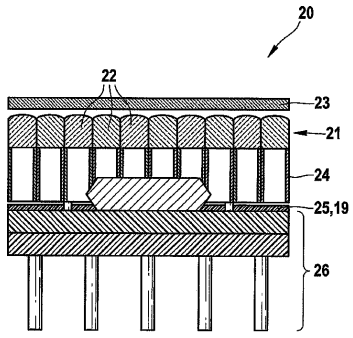


Fig. 4

【 図 5 A 】

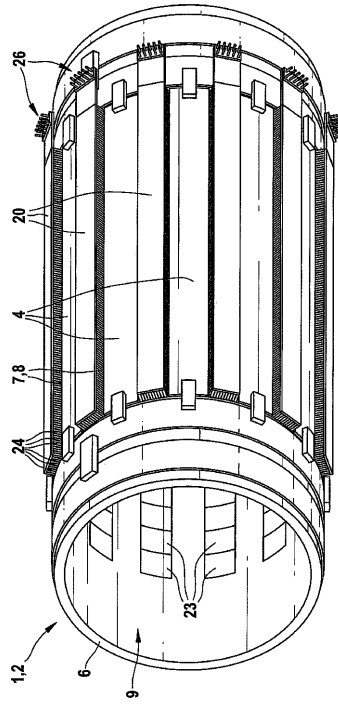


Fig. 5A

【 図 5 B 】

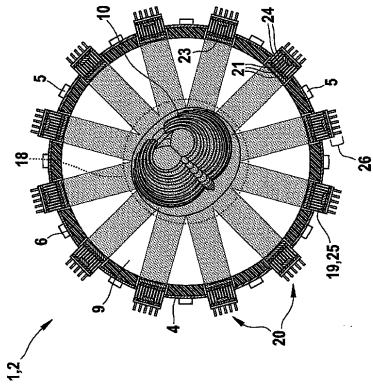


Fig. 5B

【 図 6 】

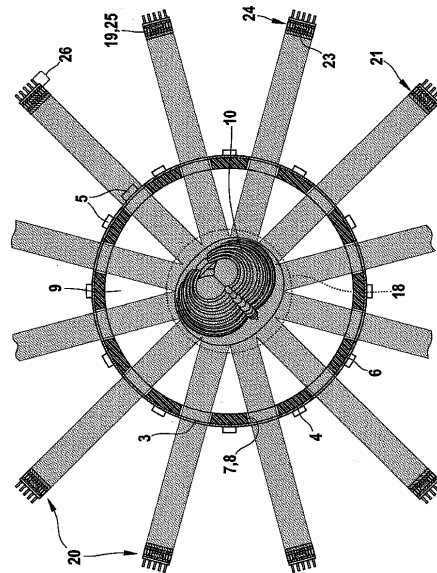


Fig. 6

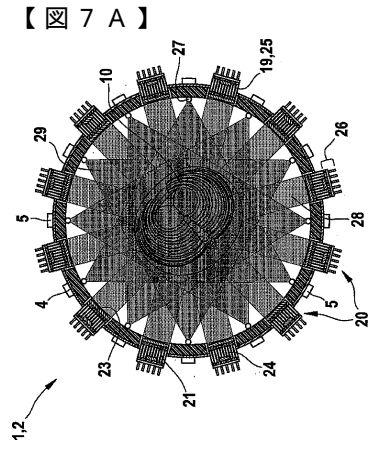


Fig. 7A

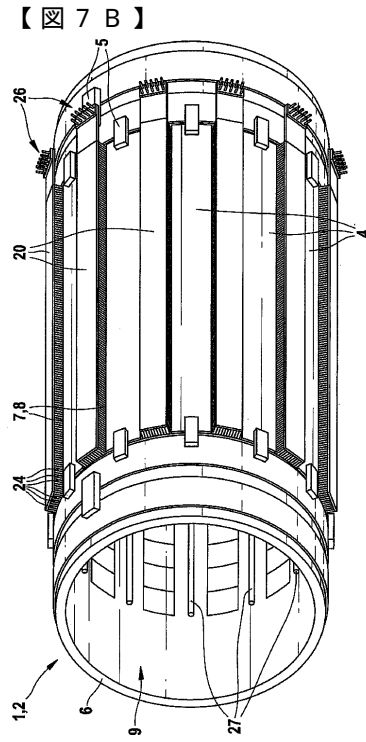


Fig. 7B

フロントページの続き

- (72)発明者 ペーター, イェルク
ドイツ連邦共和国 69198 シュリースハイム, マックス-プランク-シュトラッセ 25
- (72)発明者 ボック, ミハエル
ドイツ連邦共和国 69115 ハイデルベルク, ガイスベルクシュトラッセ 44
- (72)発明者 ウマトウム, ライナー
ドイツ連邦共和国 69115 ハイデルベルク, ホイサーシュトラッセ 33アー

審査官 伊藤 幸仙

- (56)参考文献 国際公開第2005/74797(WO, A1)
米国特許第8041414(US, B2)
欧州特許第2062032(EP, B1)
Paul D.Majors et al., "A combined confocal and magnetic resonance microscope for biological studies", REVIEW OF SCIENTIFIC INSTRUMENTS, 米国, American Institute of Physics, 2002年12月, Vol.73, No.12, p4329-p4338
H. J. Yu1, G. Gulsen1, Z. Chen2, O. Nalcioglu1, "Simultaneous Quantitative Flow-Measurement using MRI and Optical Coherence Doppler Tomography", Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med. 14, 米国, International Society for Magnetic Resonance in Medicine, Inc, 2006年5月6日, #1438

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61B 10/00

A61B 5/055