(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2018年5月24日(24.05.2018)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2018/092727 A1

(51) 国際特許分類:
*G01N 21/65* (2006.01) *G01N 33/483* (2006.01)
*G01N 33/48* (2006.01) *G01N 33/68* (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2017/040786

(22) 国際出願日: 2017年11月13日(13.11.2017)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2016-222985 2016年11月16日(16.11.2016) JP

(71) 出願人: 株式会社ニコン (**NIKON CORPORATION**) [JP/JP]; 〒1086290 東京都港区港南二丁目１５番３号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 匹田 宗彰 (**HIKITA, Muneaki**); 〒1086290 東京都港区港南二丁目１５番３号 株式会社ニコン内 Tokyo (JP).

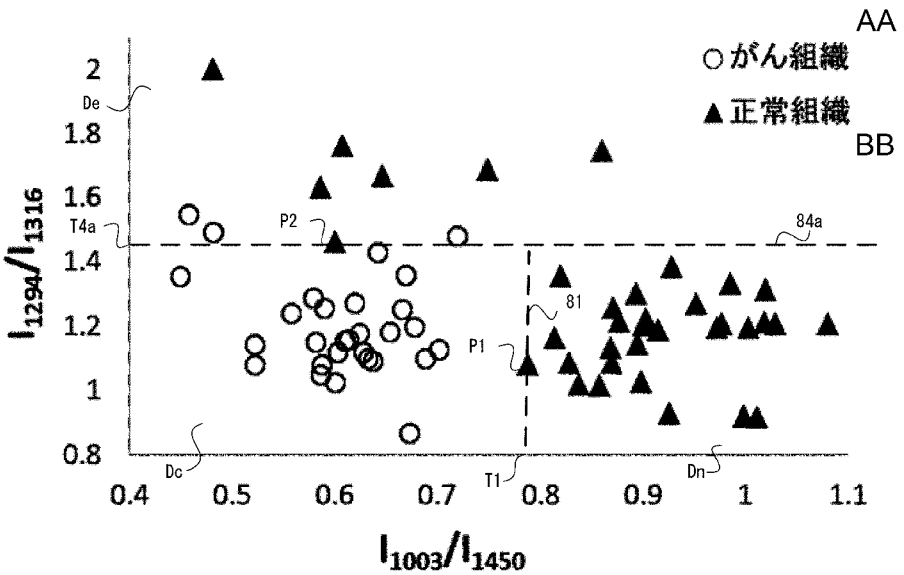
(74) 代理人: 永井 冬紀, 外 (**NAGAI, Fuyuki** et al.); 〒1080075 東京都港区港南一丁目６番４１号 品川クリスタルスクエア ９０１ 永井特許事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY,

(54) **Title:** CANCER SCREENING METHOD, CANCER SCREENING APPARATUS, SCREENING PROGRAM, AND CANCER SCREENING SYSTEM

(54) 発明の名称： がんの検査方法、がんの検査装置、検査プログラムおよびがんの検査システム

【図9】




AA Cancer tissue
BB Normal tissue

(57) **Abstract:** The present invention provides a cancer screening method including a step for measuring a signal corresponding to the amount of a predetermined amino acid in a biological sample and a signal corresponding to the amount of predetermined interatomic bonds therein, and a step for determining, on the basis of the signals, whether or not the biological sample contains cancer cells.

(57) 要約: がんの検査方法は、生体試料における所定のアミノ酸の量に対応した信号と所定の原子間結合の量に対応する信号とを計測する工程と、信号に基づいて、生体試料が、がん細胞を含むか否かの判定を行う工程とを備える。

[続葉有]

WO 2018/092727 A1

MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

一 国際調査報告 (条約第21条(3))

# 明　細　書

## 発明の名称 ：

# がんの検査方法、がんの検査装置、検査プログラムおよびがんの検査システム

## 技術分野

[0001]　本発明は、がんの検査方法、がんの検査装置、検査プログラムおよびがんの検査システムに関する。

## 背景技術

[0002]　生体組織等からの光を解析することにより、当該生体組織等にがん化した部位があるか否かを調べる検査方法が提案されている（特許文献１参照）。

## 先行技術文献

## 特許文献

[0003] 特許文献1：日本国特表第２００９－５３８１５６号

## 発明の概要

[0004]　本発明の第１の態様によると、がんの検査方法は、生体試料のがんの検査方法であって、前記生体試料における所定のアミノ酸の量に対応する信号と所定の原子間結合の量に対応する信号を計測する工程と、前記信号に基づいて、前記生体試料が、がん細胞を含むか否かの判定を行う。

本発明の第２の態様によると、がんの検査装置は、生体試料における所定のアミノ酸の量に対応する信号と所定の原子間結合の量に対応する信号との比を算出するパラメータ算出部と、前記比に基づいて、前記生体試料が、がん細胞を含むか否かの判定を行うがん判定部とを備える。

本発明の第３の態様によると、検査プログラムは、生体試料における所定のアミノ酸の量に対応する信号と所定の原子間結合の量に対応する信号との比を算出する算出処理と、前記比を出力する、または、前記比に基づいて前記生体試料ががん細胞を含むか否かの判定を行った判定結果を出力する出力処理と、を処理装置に行わせる。

本発明の第４の態様によると、がんの検査システムは、生体試料における所定のアミノ酸に対応する信号と所定の原子間結合に対応する信号とを測定する測定装置と、前記所定のアミノ酸の量に対応する信号と、前記所定の原子間結合の量に対応する信号との比を算出し、前記比を出力する、または、前記比に基づいて前記生体試料ががん細胞を含むか否かの判定を行った判定結果を出力する出力装置と、を備える。

## 図面の簡単な説明

[0005] [図1]一実施形態のがんの検査方法に関する検査装置の構成を説明するための概念図である。

[図2]関心領域を説明するための模式図である。

[図3]一実施形態のがんの検査方法に関する情報処理装置の構成を示す概念図である。

[図4]図４（ａ）は、１つの閾値に基づいて測定対象ががんか否かを判定する場合の説明図であり、図４（ｂ）は、２つの閾値に基づいて測定対象ががんか否かを判定する場合の説明図である。

[図5]包埋剤の検出量に基づいて検査結果の信頼性を判定する点を説明するための図である。

[図6]一実施形態のがんの検査方法の流れを示すフローチャートである。

[図7]一実施形態に係るがんの検査システムの構成を示す図である。

[図8]一実施形態のがんの検査方法に関するプログラムを説明するための図である。

[図9]がん組織および正常組織の、ラマン散乱光の測定結果を示す図である。

[図10]がん組織および正常組織の、ラマン散乱光の測定結果を示す図である。

## 発明を実施するための形態

[0006] 以下では、適宜図面を参照しながら、一実施形態のがんの検査方法、がんの検査装置、検査プログラム、がんの検査システム等について説明する。本実施形態のがんの検査方法では、生体試料からの光、例えば、生体から採取

した試料からの光を測定し、測定結果に基づいて、上記生体試料ががん細胞を含む可能性についての情報の提示や、がん細胞を含むか否かの判定（以下、適宜「がん判定」と呼ぶ）を行う。

なお、本実施形態において、「がん」とは、癌（癌腫）、肉腫、血液腫瘍およびその他の悪性腫瘍を含む。また、「生体試料」とは、生体から採取された細胞、組織、臓器、病理切片等に加え、生体内の細胞、組織、臓器を含む。

[0007] 以下では、本実施形態のがんの検査方法におけるがん判定の一態様として、目的の組織の規格化されたアミノ酸の量を示していると考えられる、分光スペクトルにおける信号強度やピーク比等を算出し、このピーク比等に基づいてがん判定を行う。これにより、分光スペクトルから得られる少数のパラメータに基づいて、正確な判定結果を得ることができ、医療等の様々な局面で利用することが可能である。

[0008] 図１は、本実施形態のがんの検査方法に用いられる検査装置１００の構成を示す図である。本実施形態において、検査装置１００は、がんの検査装置であり、ラマン散乱光の分光スペクトルを測定する。検査装置１００は、測定部２と、情報処理装置４０とを備える。測定部２は、照射光学系１０と、対物光学系２０と、検出光学系３０とを備える。照射光学系１０は、光源装置１１と、ガルバノスキャナ１２と、リレーレンズ１３ａ、１３ｂと、光学ミラー１４とを備える。対物光学系２０は、光学ミラー２１と、対物レンズ２２と、ステージ２３とを備える。ステージ２３には、生体試料を切り出し適宜標本として調整された切片９が載置されている。検出光学系３０は、ダイクロイックミラー３１と、リレーレンズ３２ａ、３２ｂと、分光器３３とを備える。図１では、照射光および検出光を一点鎖線を用いて模式的に示した。

なお、図１では後方散乱された光を解析する構成になっているが、前方散乱された光を解析する構成にしてもよい。切片９からの光から解析可能な分光スペクトルが得られれば、検査装置１００の構成は特に限定されない。ま

た、ラマン散乱光以外の赤外分光法等により測定部２を構成してもよい。

[0009] 光源装置１１は、半導体レーザ等のレーザ発振装置等を含んで構成される。光源装置１１が発振する光の波長は、散乱光の分光スペクトルが測定可能なら特に限定されないが、測定感度等の観点から適宜５３２ｎｍ、７８５ｎｍ、１０６４ｎｍ等の波長を用いることができる。光源装置１１から出射された光は、ガルバノスキャナ１２に入射する。

[0010] ガルバノスキャナ１２は、不図示の可動ミラー等を含んで構成され、レーザ光の出射方向を変化させ走査させる。ガルバノスキャナ１２を出射した光は、リレーレンズ１３ａおよび１３ｂに入射する。リレーレンズ１３ａ、１３ｂを通過した光は光学ミラー１４、ダイクロイックミラー３１で反射された後、対物光学系２０に入射する。

[0011] 対物光学系２０に入射した光は、光学ミラー２１で反射され、対物レンズ２２で屈折され、切片９の関心領域に入射する。

[0012] 図２は、関心領域９０を示した図である。関心領域９０は、切片９に含まれ測定対象となる領域である。関心領域９０は、切片９に含まれる細胞の大きさと同程度か、より広い面積を持つように設定することが、細胞内の物質分布の偏りの影響を防ぐために好ましい。関心領域９０の幅Wは、１μｍ～１ｍｍ等に設定することができる。関心領域９０は、複数の単位領域９１を含み、それぞれの単位領域９１に対して分光計測を行った結果の算術平均等から後述の判定パラメータが算出される。単位領域９１のそれぞれの大きさは、照射光の点像分布関数（Point Spread Function：ＰＳＦ）等に基づいて分光スペクトルが測定可能な範囲等から適宜設定することができ、例えば、１μｍ×１μｍ等の領域に設定することができる。

切片９における関心領域９０の数、形状および位置は特に限定されず、関心領域９０における単位領域９１の数、形状および位置は特に限定されない。

[0013] 切片９の関心領域９０で散乱された光は、対物レンズ２２を通過して光学ミラー２１で反射され、検出光学系３０に入射する。

[0014] 検出光学系３０に入射した光は、ダイクロイックミラー３１を透過してリレーレンズ３２ａ、３２ｂを透過し、分光器３３に入射する。分光器３３は、グレーティングやＣＣＤ等の検出器等を含んで構成され、入射した光を分光して波長ごとの強度を取得する。分光器３３で波長ごとの強度が取得されたら、当該強度等のデータは情報処理装置４０に出力（図１の実線矢印で情報の流れを示した）され、後述の記憶部４４に記憶される。

[0015] 図３は、情報処理装置４０の構成を示した図である。情報処理装置４０は、入力部４１と、表示部４２と、通信部４３と、記憶部４４と、制御部５０とを備える。制御部５０は、パラメータ算出部５１と、がん判定部５２と、信頼度判定部５３と、情報出力部５４とを備える。

[0016] 入力部４１は、キーボードやタッチパネル等の入力装置により構成され、後述の第１閾値Ｔ１、第２閾値Ｔ２、第３閾値Ｔ３、および／または第４閾値Ｔ４等の、がん判定の際に基準となる数値を含む入力データを受け付ける。入力部４１は、受け付けた入力データを、後述の記憶部４４に記憶させる。

なお、入力データは、後述の通信部４３を介して取得してもよい。

[0017] 表示部４２は、液晶モニタ等の表示装置により構成され、がん判定の指標となる検査結果や、がん判定の判定結果を表示する。また、表示部４２は、分光スペクトルや当該分光スペクトルから得た統計値等を適宜表示する。

なお、表示部４２は、感熱紙等の紙媒体に判定結果等を印字して出力する構成にしてもよい。

[0018] 通信部４３は、インターネット等の通信網を利用して通信を行う通信装置により構成され、がん判定の指標となる検査結果や、がん判定の判定結果を送信したり、適宜必要なデータを送受信する。記憶部４４は、不揮発性メモリ等により構成され、制御部５０に処理を行わせるプログラム、分光器３３から出力された測定データ、ならびに、後述の第１閾値Ｔ１、第２閾値Ｔ２、第３閾値Ｔ３、および／または第４閾値Ｔ４等の、がん判定の際に基準となる数値等を記憶する。

[0019] 制御部５０は、ＣＰＵ等の処理装置により構成され、検査装置１００を制御する動作の主体として機能し、記憶部４４または不図示の記憶媒体に搭載されているプログラムを実行することにより、がん判定における計算処理、出力処理等の各種処理を行う。

[0020] 制御部５０のパラメータ算出部５１は、記憶部４４に記憶されている測定データの分光スペクトルから、がん判定に用いる判定パラメータを算出する。本実施形態の判定パラメータは、所定のアミノ酸の量に対応する信号と、所定の原子間結合の量に対応する信号との比である。所定のアミノ酸としては、分光スペクトル、特にラマン分光法における感度が高いことから、芳香族アミノ酸が好ましく、フェニルアラニンがより好ましい。所定の原子間結合としては、有機化合物の量の指標となる原子間結合が好ましく、炭素原子を含む原子間結合、特に飽和炭化水素におけるＣ－Ｈ結合、炭素原子間の二重結合またはアミド結合がより好ましい。ここで、上記のアミノ酸や原子間結合の量に対応する信号とは、分光スペクトル等の測定データであり、特に比を算出する場合は、上記の所定のアミノ酸や原子間結合等に対応するピークについてのある波長での強度や、当該ピーク強度の積分値等を指す。

なお、上記判定パラメータにおける比は、例えば１：２のように表してもよいし、比率として１つの数値で表してもよい。

[0021] 所定のアミノ酸、または所定の原子間結合の量に対応する信号の算出方法は、特に限定されず、様々な統計値を用いることができる。パラメータ算出部５１は、所定のアミノ酸または所定の原子間結合に対応する、ラマン散乱光のストークス領域の波数の強度を上記信号として算出することができる。パラメータ算出部５１は、フェニルアラニンに対応する波数１００３／ｃｍの強度、飽和炭化水素の$CH_2$および$CH_3$結合に対応する１４５０／ｃｍの強度、または炭素原子間の二重結合若しくはアミド結合に対応する波数１６５９／ｃｍの強度を上記信号として算出することができる。

[0022] あるいは、パラメータ算出部５１は、所定のアミノ酸または所定の原子間結合に対応するピークの最大強度、面積等を上記信号として用いることがで

きる。パラメータ算出部５１は、ストークス散乱域において、半値幅の範囲に１００３／ｃｍを含むピーク、半値幅の範囲に１４５０／ｃｍを含むピーク、または半値幅の範囲に１６５９／ｃｍを含むピークの最大強度、面積等を上記信号として算出することができる。パラメータ算出部５１は、ピークの強度、面積等を算出する場合は、ノイズや自家蛍光等のバックグラウンドを適宜差し引いて求める。

[0023] パラメータ算出部５１は、後述される、がん判定の信頼度の判定（以下、信頼度判定と呼ぶ）のため、包埋剤の量に対応する信号をパラメータ（以下、信頼度判定パラメータと呼ぶ）として算出する。パラメータ算出部５１は、信頼度判定パラメータとして様々な統計的指標を算出することができるが、例えば、ラマン散乱光における包埋剤に対応するストークス領域の波数の強度を算出する。パラメータ算出部５１は、信頼度判定パラメータとして、ストークス領域のパラフィンに対応する波数１２９４／ｃｍの強度や、１２９４／ｃｍの強度と１２９４／ｃｍの近傍の強度との比を算出する。または、パラメータ算出部５１は、包埋剤に対応するピークの最大強度や面積等を信頼度判定パラメータとして算出する。この場合、パラメータ算出部５１は、ストークス散乱域において、半値幅の範囲に１２９４／ｃｍを含むピークの最大強度や面積等を算出することが好ましい。パラメータ算出部５１は、ピークの強度、面積等を算出する場合は、ノイズや自家蛍光等のバックグラウンドを適宜差し引いて求める。

[0024] 制御部５０のがん判定部５２は、パラメータ算出部５１で算出された判定パラメータと、記憶部４４に記憶されており判定の基準となる閾値（以下、判定閾値と呼ぶ）とを比較することにより、関心領域９０ががん細胞を含むか否かを判定する。

[0025] 図４（ａ）は、判定閾値が１つの場合の判定方法を説明するための図である。図４では、所定の原子間結合に対応する信号を基準信号と呼ぶ。図４の横軸は、所定のアミノ酸の検出量の、基準信号についての検出量に対する比率、すなわち判定パラメータを示した。判定パラメータが判定閾値Ｔ１より

も大きい値の場合、判定パラメータは正常領域にあり、対応する関心領域９０はがん細胞を含まない、すなわち「正常」と判定される。判定パラメータが判定閾値Ｔ１以下の場合、判定パラメータはがん領域にあり、対応する関心領域９０はがん細胞を含む、すなわち「がん」または「悪性」等と判定される。

[0026] 図４（ｂ）は、判定閾値が複数の場合の判定方法を説明するための図である。この判定方法では、判定閾値Ｔ２と、判定閾値Ｔ２より大きい値の判定閾値Ｔ３を用いる。判定パラメータが判定閾値Ｔ３よりも大きい値の場合、判定パラメータは正常領域にあり、対応する関心領域９０はがん細胞を含まない、すなわち「正常」と判定される。判定パラメータが判定閾値Ｔ２以下の場合、判定パラメータはがん領域にあり、対応する関心領域９０はがん細胞を含む、すなわち「がん」または「悪性」等と判定される。判定パラメータがＴ２より大きくＴ３以下の場合、判定パラメータはがん領域と正常領域との間の中間領域にあり、対応する関心領域９０については、がん判定をしないか、がん細胞を含む可能性が一定程度存在する等の不確定な状態と判定する。

なお、上記ではがん領域よりも正常領域の方が、判定パラメータの値が大きいとしたが、判定パラメータが基づく統計データに合わせて適宜逆に設定され得る。また、上記では２つの判定閾値Ｔ２、Ｔ３を用いたが、３以上の判定閾値を用いてもよく、それに伴いがんが存在する可能性の高さに応じ段階的に領域を設定してもよい。

[0027] 判定閾値Ｔ１、Ｔ２、Ｔ３は、過去の統計データ等から算出され、予め設定されたものを用いる。判定閾値は、がんの種類や、部位、関与する遺伝子等に基づいてそれぞれ設定されることが精密な判定のために好ましい。がんの種類または部位としては、癌（癌腫）が好ましく、また、消化器系のがん、特にすい臓がんが好ましい。

なお、判定閾値Ｔ１、Ｔ２、Ｔ３について、判定閾値と測定値とが等しい場合についてどちらに含めるかは適宜設定することができる。以下の信頼度

判定閾値Ｔ４についても同様である。

[0028] 制御部５０の信頼度判定部５３は、関心領域９０で測定した包埋剤に対応する信号から得られた包埋剤の量に対応する信号に基づいて、がん判定部５２が行ったがん判定の信頼度を判定する。包埋剤の測定では、切片９を固定する際に用いられたパラフィン、ＯＣＴ（Optimal Cutting Temperature）コンパウンド等を測定する。残存するパラフィンが信頼性の判定に大きく影響するため、例えばパラフィンの量に対応する信号に基づいて、がん判定部５２が行ったがん判定の信頼度を判定することが特に有用である。

なお、包埋剤に限らず、ノイズ要素、特に判定パラメータの測定に影響を与えるバックグラウンドとなる要素の量に対応する信号に基づいて、がん判定部５２が行ったがん判定の信頼度を判定する構成にしてもよい。

[0029] 図５は、包埋剤の検出量に基づく信頼度の判定方法を説明するための図である。図５の横軸は、包埋剤の検出量、すなわち信頼度判定パラメータである。信頼度判定パラメータが信頼度についての判定閾値（以下、信頼度判定閾値と呼ぶ）Ｔ４よりも大きい値の場合、対応する関心領域９０についてのがん判定の信頼度は低いと判断される。信頼度判定パラメータが信頼度判定閾値Ｔ４以下の場合、対応する関心領域９０についてのがん判定の信頼度は高いと判定される。

[0030] 制御部５０の情報出力部５４は、得られたがん判定の判定結果および信頼度判定の判定結果を含む、文字列または画像を作成し、表示部４２に出力する。

[0031] 図６は、本実施形態のがんの検査方法の流れを示すフローチャートである。この検査方法により、光学的手段を用いてがんが存在するか否かの判定を正確に行うことができる。

[0032] ステップＳ１００１において、医療従事者等により、測定対象者の臓器、器官等から切片９が作成される。ステップＳ１００１が終了したら、ステップＳ１００３に進む。ステップＳ１００３において、検査装置１００は、切片９の関心領域９０に光源装置１１が生成した光を照射し、切片９からの光

の分光スペクトルを取得する。ステップＳ１００３が終了したら、ステップＳ１００５に進む。

[0033] ステップＳ１００５において、パラメータ算出部５１は、上記分光スペクトルから、フェニルアラニン等の所定のアミノ酸の量に対応する信号と、飽和炭化水素のＣ－Ｈ結合等の所定の原子間結合の量に対応する信号との比（判定パラメータ）を算出する。ステップＳ１００５が終了したら、ステップＳ１００７に進む。ステップＳ１００７において、ステップＳ１００５で算出した判定パラメータと、記憶部４４に記憶された判定閾値とを比較し、関心領域９０ががん細胞を含むか否かを判定する。ステップＳ１００７が終了したら、ステップＳ１００９に進む。

[0034] ステップＳ１００９において、パラメータ算出部５１は、上記分光スペクトルから、包埋剤の量に対応する信号（信頼度判定パラメータ）を算出する。ステップＳ１００９が終了したら、ステップＳ１０１１に進む。ステップＳ１０１１において、信頼度判定部５３は、ステップＳ１００９で算出した信頼度判定パラメータと、記憶部４４に記憶された信頼度判定閾値とを比較し、がん判定の信頼度を決定する。ステップＳ１０１１が終了したら、ステップＳ１０１３に進む。

[0035] ステップＳ１０１３において、制御部５０は、切片９に設定された全ての関心領域９０についてがん判定および信頼度判定が終了したか否かを判定する。がん判定および信頼度判定が終了している場合、ステップＳ１０１３を肯定判定してステップＳ１０１５に進む。がん判定および信頼度判定が終了していない場合、ステップＳ１０１３を否定判定してステップＳ１００３に戻る。

[0036] ステップＳ１０１５において、情報出力部５４は、がん判定の判定結果を表示部４２を用いて表示する。情報出力部５４は、がん判定を行った関心領域９０のうち、一つでもがん細胞を含むと判定され、信頼度判定により信頼度も高いと判定された関心領域９０がある場合、切片９、または切片９を取り出した対象の当該部位はがん細胞を含むとして出力する。また、情報出力

部５４は、切片９の各関心領域９０に対してがん判定の判定結果を示した画像を表示部４２に表示させてもよい。この場合、信頼度の低い関心領域９０については、測定不能である点を表示させることができる。

[0037] 上述の実施の形態によれば、次の作用効果が得られる。

（１）本実施形態のがんの検査方法は、生体試料における所定のアミノ酸の量に対応する信号と所定の原子間結合の量に対応する信号とを計測する工程と、両信号の比に基づいて、生体試料が、がん細胞を含むか否かの判定を行うものであり、がんの検査装置１００は、上記比を算出するパラメータ算出部と、上記比に基づいて、生体試料ががん細胞を含むか否か判定するがん判定部とを備える。これにより、正確にがんが存在するか否かの判定を行うことができる。

[0038] （２）本実施形態のがんの検査方法または検査装置１００において、所定の原子間結合の量に対応する信号は、生体試料における有機化合物の量に対応する信号である。これにより、特定の化合物等のスペクトルを基準にする場合に比べ、大きなピークを基準にするため、判定パラメータのばらつきを抑えることができる。

[0039] （３）本実施形態のがんの検査方法またはがんの検査装置１００において、所定の原子間結合で結合されている原子は、炭素原子を含む。これにより、有機的な原子間結合による大きなピークを基準にするため、判定パラメータのばらつきを抑えることができる。

[0040] （４）本実施形態のがんの検査方法またはがんの検査装置１００において、所定の原子間結合は、飽和炭化水素におけるＣ－Ｈ結合、炭素原子間の二重結合、またはアミド結合である。これにより、分光スペクトルにおける大きなピークを基準にするため、より正確にがんが存在するか否かの判定を行うことができる。

[0041] （５）本実施形態のがんの検査方法またはがんの検査装置１００において、所定のアミノ酸は、フェニルアラニンである。これにより、フェニルアラニンに関連するがんが存在するか否かの判定を行うことができる。

[0042] （６）本実施形態のがんの検査方法またはがんの検査装置１００において、分光スペクトルにおける、所定のアミノ酸に対応する強度と所定の原子間結合に対応する強度とのデータに基づいて判定パラメータが算出される。これにより、光学的手段を用いて、正確にがんが存在するか否かの判定を行うことができる。

[0043] （７）本実施形態のがんの検査方法またはがんの検査装置１００において、分光スペクトルは、ラマン散乱光の分光スペクトルである。これにより、ＨＥ（ヘマトキシリン・エオジン）染色等を行わなくても分光スペクトルの測定を行うことができるため、切片９の調整が容易になる。

[0044] （８）本実施形態のがんの検査方法またはがんの検査装置１００では、ラマン散乱光のストークス散乱域において、半値幅の範囲に１００３／ｃｍを含むピークと、半値幅の範囲に１４５０／ｃｍまたは１６５９／ｃｍを含むピークとのデータから算出された統計値に基づいて判定パラメータを算出する。これにより、ラマン散乱光の分光スペクトルにおける大きなピークを用いてより正確にがんが存在するか否かの判定を行うことができる。

[0045] （９）本実施形態のがんの検査方法において、がん判定の対象となる生体試料は、すい臓組織であり、がんの検査装置１００は、すい臓がんの検査を行う。これにより、正確にすい臓がんが存在するか否かの判定を行うことができる。

[0046] （１０）本実施形態のがんの検査方法またはがんの検査装置１００において、判定パラメータが、判定閾値Ｔ１より大きいか否かに基づいてがん判定が行われる。これにより、簡便かつ正確にがんが存在するか否かの判定を行うことができる。

[0047] （１１）本実施形態のがんの検査方法またはがんの検査装置１００において、判定パラメータが、判定閾値Ｔ２より小さいか、または判定閾値Ｔ２より大きい判定閾値Ｔ３より大きいかに基づいてがん判定が行われる。これにより、偽陽性や、偽陰性の判定結果が出ることを防ぐことができる。

[0048] （１２）本実施形態のがんの検査方法において、生体試料における包埋剤の

量に対応する信号に基づいて、がん判定の信頼性が判断され、がんの検査装置１００の情報出力部５４は、がん判定の信頼性に関する情報を出力する。これにより、ノイズの大きい場合において、誤った判定結果を表示することを防ぐことができる。

[0049] 次のような変形も本発明の範囲内であり、上述の実施形態と組み合わせることが可能である。

（変形例１）

上述の実施形態においては、検査装置１００が測定部２と情報処理装置４０とを備える構成とした。しかし、測定部２に対応する装置と、情報処理装置４０に対応する装置とが遠隔等にあり、通信により結ばれるシステムとしてもよい。

[0050] 図７は、がんの検査システム１の構成を示す図である。がんの検査システム１は、測定装置３と、情報処理装置４０とを備える。測定装置３は、上述の実施形態の測定部２の構成に加え、測定側通信装置３９を備え、測定装置３が取得した分光スペクトル等の測定データをインターネット等の通信網８を介して情報処理装置４０に送信する。本変形例の情報処理装置４０は、上述の実施形態の情報処理装置４０と同様の構成を備える。

[0051] がんの検査システム１は、生体試料における所定のアミノ酸に対応する信号と所定の原子間結合に対応する信号とを測定する測定装置３と、生体試料における所定のアミノ酸の量に対応する信号と所定の原子間結合の量に対応する信号との比を算出し、上記比を出力する、または、上記比に基づいて生体試料ががん細胞を含むか否かの判定を行った判定結果を出力する情報処理装置４０と、を備える。これにより、病理担当者等の測定結果の解析を行う者が測定装置３の遠隔にある場合でも、迅速にがんが存在するか否かの判定を行うことができる。

[0052]（変形例２）

本実施形態の情報処理装置４０の情報処理機能を実現するためのプログラムをコンピュータにより読み取り可能な記録媒体に記録して、この記録媒体

に記録された、上述した判定パラメータの算出処理および判定処理等に関するがんの検査プログラムをコンピュータシステムに読み込ませ、実行させてもよい。なお、ここでいう「コンピュータシステム」とは、ＯＳ（Ｏｐｅｒａｔｉｎｇ　Ｓｙｓｔｅｍ）や周辺機器のハードウェアを含むものとする。また、「コンピュータ読み取り可能な記録媒体」とは、フレキシブルディスク、光磁気ディスク、光ディスク、メモリカード等の可搬型記録媒体、コンピュータシステムに内蔵されるハードディスク等の記憶装置のことをいう。さらに「コンピュータ読み取り可能な記録媒体」とは、インターネット等のネットワークや電話回線等の通信回線を介してプログラムを送信する場合の通信線のように、短時間の間、動的にプログラムを保持するもの、その場合のサーバやクライアントとなるコンピュータシステム内部の揮発性メモリのように、一定時間プログラムを保持するものを含んでもよい。また上記のプログラムは、前述した機能の一部を実現するためのものであってもよく、さらに前述した機能をコンピュータシステムにすでに記録されているプログラムとの組み合わせにより実現するものであってもよい。

[0053] また、パーソナルコンピュータ（以下、ＰＣと呼ぶ）等に適用する場合、上述した制御に関するプログラムは、ＣＤ－ＲＯＭなどの記録媒体やインターネット等のデータ信号を通じて提供することができる。図８はその様子を示す図である。ＰＣ９５０は、ＣＤ－ＲＯＭ９５３を介してプログラムの提供を受ける。また、ＰＣ９５０は通信回線９５１との接続機能を有する。コンピュータ９５２は上記プログラムを提供するサーバーコンピュータであり、ハードディスク等の記録媒体にプログラムを格納する。通信回線９５１は、インターネット、パソコン通信などの通信回線、あるいは専用通信回線などである。コンピュータ９５２はハードディスクを使用してプログラムを読み出し、通信回線９５１を介してプログラムをＰＣ９５０に送信する。すなわち、プログラムをデータ信号として搬送波により搬送して、通信回線９５１を介して送信する。このように、プログラムは、記録媒体や搬送波などの種々の形態のコンピュータ読み込み可能なコンピュータプログラム製品とし

て供給できる。

[0054] （実施例）

がん組織からなることが既知の試料と、正常組織からなることが既知の試料とについて、ラマン散乱光の分光スペクトルを取得して判定パラメータおよび信頼度判定パラメータを測定した。切片９は、ヒトのすい臓の切片を用いた。すなわち、上記のがん細胞を含む試料はすい臓がんの試料である。試料をパラフィンを用いて固定し、標本を作成した後、公知の脱パラフィン処理を行った。脱パラフィン処理がされた試料に対し、１０～１０００μｍ$^2$程度の面積の関心領域９０を設定し、関心領域９０を複数の単位領域に分割し、それぞれの単位領域に対し１μｍ程度のビーム径の波長５３２ｎｍのレーザー光を照射してラマン散乱光を測定した。

[0055] 各単位領域について取得した複数のスペクトルを平均し、ガラスに対応するピークと自家蛍光とを公知のアルゴリズムにより除去した。本実施形態のがんの検査方法により、ストークス散乱域において、フェニルアラニンに対応する１００３／ｃｍの強度の、飽和炭化水素Ｃ－Ｈ結合に対応する１４５０／ｃｍの強度に対する比率（$I_{1003}$／$I_{1450}$、以下、判定パラメータＡと呼ぶ）を算出した。また、同じ標本において、パラフィンに対応する１２９４／ｃｍの強度の、パラフィンに対応するピークの近傍の１３１６／ｃｍの強度に対する比率（$I_{1294}$／$I_{1316}$、以下、信頼度判定パラメータ）を算出した。

[0056] 図９は、各試料の判定パラメータＡを横軸に、信頼度判定パラメータを縦軸にとったグラフを示した図である。この結果を基に、信頼度判定パラメータがＴ４ａ以上の点はがん判定から除外し、Ｔ４ａ未満の点についてのみ判定パラメータによりがん判定をすることができる。図９のグラフ中、判定パラメータＡがＴ１未満かつ、信頼度パラメータがＴ４ａ未満の領域（破線８４ａ、破線８１、縦軸および横軸で囲われた領域）では、がん組織の試料に対応する測定点しか存在しないため、この領域をがん領域Ｄｃとし、当該数値範囲に入るような値が測定された試料をがん組織からなるものと判定することができる。判定パラメータＡがＴ１以上かつ、信頼度パラメータがＴ４

ａ未満の領域では、正常組織の試料に対応する測定点しか存在しないため、この領域を正常領域Ｄｎとし、当該数値範囲に入るような値が測定された試料を正常組織からなるものと判定することができる。信頼度パラメータがＴ４ａ以上の点では、がん領域と正常領域との境界を定義するのが難しいため、低信頼度領域Ｄｅとし、当該数値範囲に入るような値が測定された場合ではがん判定の信頼度は低いか、判定不能とする。ここで、判定閾値Ｔ１、Ｔ４ａは、がん領域にがん組織の測定点のみが含まれるように正常組織の測定点Ｐ１，Ｐ２の座標値に基づいて設定した。

なお、与えられた測定値からどのように判定閾値Ｔ１、Ｔ２、Ｔ３、信頼度判定閾値Ｔ４を設定するかは特に限定されず、がん組織および正常組織に関する任意の統計値を用いることができる。例えば、各パラメータの分布を正規分布で近似し、平均値から１σ点、２σ点、３σ点等の位置に判定閾値を設定してもよい。また、図９では測定点の一点を外れ値として検定により除いた。

[0057] 次に、本実施形態のがんの検査方法により、ストークス散乱域において、フェニルアラニンに対応する１００３／ｃｍの強度の、炭素原子間の二重結合およびアミド結合に対応する１６５９／ｃｍの強度に対する比率（$I_{1003}$／$I_{1659}$、以下、判定パラメータＢと呼ぶ）を算出した。また、同じ標本において、パラフィンに対応する１２９４／ｃｍの強度の、パラフィンに対応するピークの近傍の１３１６／ｃｍの強度に対する比率（$I_{1294}$／$I_{1316}$、信頼度判定パラメータ）を算出した。

[0058] 図１０は、各試料の判定パラメータＢを横軸に、信頼度判定パラメータを縦軸にとったグラフを示した図である。図１０のグラフ中、判定パラメータＢがＴ２未満かつ、信頼度パラメータがＴ４ｂ未満の領域（破線８４ｂ、破線８２、縦軸および横軸で囲われた領域）では、がん組織の試料に対応する測定点しか存在しないため、この領域をがん領域Ｄｃとし、当該数値範囲に入るような値が測定された試料をがん組織からなるものと判定することができる。判定パラメータＢがＴ２以上かつＴ３未満、信頼度パラメータがＴ４

ｂ未満の領域（破線８４ｂ、破線８２、破線８３および横軸で囲われた領域）では、正常組織の試料とがん組織の試料とに対応する測定点の両方を含むため、この領域を中間領域Ｄｉとし、当該数値範囲に入るような値が測定された試料をがんの存在が疑われる組織からなるもの等と判定することができる。判定パラメータＢがＴ３以上かつ、信頼度パラメータがＴ４ｂ未満の領域では、正常組織の試料に対応する測定点しか存在しないため、この領域を正常領域Ｄｎとし、当該数値範囲に入るような値が測定された試料を正常組織からなるものと判定することができる。信頼度パラメータがＴ４ｂ以上の点では、がん領域と正常領域との境界を定義するのが難しいため、低信頼度領域Ｄｅとし、当該数値範囲に入るような値が測定された場合ではがん判定の信頼度は低いか、判定不能とする。ここで、判定閾値Ｔ２、Ｔ３は、がん領域Ｄｃにがん組織の測定点のみが含まれ、正常領域Ｄｎに正常組織の測定点のみが含まれるように測定点Ｐ３、Ｐ４の座標値に基づいて設定した。

[0059] 本発明は上記実施形態の内容に限定されるものではない。本発明の技術的思想の範囲内で考えられるその他の態様も本発明の範囲内に含まれる。

[0060] 次の優先権基礎出願の開示内容は引用文としてここに組み込まれる。

日本国特許出願２０１６年第２２２９８５号（２０１６年１１月１６日出願）

## 符号の説明

[0061] １…がんの検査システム、９…切片、４０…情報処理装置、５０…制御部、５１…パラメータ算出部、５２…がん判定部、５３…信頼度判定部、５４…情報出力部、９０…関心領域、１００…検査装置、Ｔ１，Ｔ２，Ｔ３，Ｔ４，Ｔ４ａ，Ｔ４ｂ…判定閾値。

# 請求の範囲

[請求項1] 生体試料のがんの検査方法であって、

前記生体試料における所定のアミノ酸の量に対応する信号と所定の原子間結合の量に対応する信号とを計測する工程と、

前記信号に基づいて、前記生体試料が、がん細胞を含むか否かの判定を行う工程とを備えるがんの検査方法。

[請求項2] 請求項１に記載のがんの検査方法において、

前記所定のアミノ酸の量に対応する信号と、前記所定の原子間結合の量に対応する信号との比を算出する工程を備えるがんの検査方法。

[請求項3] 請求項２に記載のがんの検査方法において、

前記所定の原子間結合で結合されている原子は、炭素原子を含むがんの検査方法。

[請求項4] 請求項２または３に記載のがんの検査方法において、

前記所定の原子間結合は、飽和炭化水素におけるＣ－Ｈ結合、炭素原子間の二重結合、またはアミド結合であるがんの検査方法。

[請求項5] 請求項２から４までのいずれか一項に記載のがんの検査方法において、

前記生体試料における所定のアミノ酸の量に対応する信号と所定の原子間結合の量に対応する信号とを計測する工程は、

前記生体試料に励起光を照射し、前記生体試料からの光の分光スペクトルを取得する工程を含み、

前記所定のアミノ酸の量に対応する信号と、前記所定の原子間結合の量に対応する信号との比を算出する工程は、

前記分光スペクトルにおける、前記所定のアミノ酸に対応する強度と前記所定の原子間結合に対応する強度とのデータに基づいて前記比を算出する工程を含む、がんの検査方法。

[請求項6] 請求項５に記載のがんの検査方法において、

前記分光スペクトルは、ラマン散乱光の分光スペクトルであるがん

の検査方法。

[請求項7] 請求項６に記載のがんの検査方法において、

前記所定のアミノ酸に対応する強度は、前記ラマン散乱光のストークス散乱域における、半値幅の範囲に１００３／ｃｍを含むピークの強度であり、前記所定の原子間結合に対応する強度は、半値幅の範囲に１４５０／ｃｍまたは１６５９／ｃｍを含むピークの強度であるがんの検査方法。

[請求項8] 請求項２から７までのいずれか一項に記載のがんの検査方法において、

（ｉ）閾値を一つ設定し、前記比が、該閾値より大きいか否かに基づいて前記判定を行う、または

（ｉｉ）閾値を二つ設定し、前記比が、小さい閾値より小さいか、または大きい閾値より大きいかに基づいて判定を行う、がんの検査方法。

[請求項9] 請求項１から８までのいずれか一項に記載のがんの検査方法において、

前記生体試料における包埋剤の量に対応する信号に基づいて、前記判定の信頼性を判断するがんの検査方法。

[請求項10] 請求項１から９までのいずれか一項に記載のがんの検査方法において、

前記所定のアミノ酸は、フェニルアラニンであるがんの検査方法。

[請求項11] 請求項１から１０までのいずれか一項に記載のがんの検査方法において、

前記生体試料は、すい臓の組織であるがんの検査方法。

[請求項12] 生体試料における所定のアミノ酸の量に対応する信号と所定の原子間結合の量に対応する信号との比を算出するパラメータ算出部と、

前記比に基づいて、前記生体試料が、がん細胞を含むか否かの判定を行うがん判定部と、を備えるがんの検査装置。

[請求項13] 請求項１２に記載のがんの検査装置において、

前記所定の原子間結合で結合されている原子は、炭素原子を含むがんの検査装置。

[請求項14] 請求項１２または１３に記載のがんの検査装置において、

前記所定の原子間結合は、飽和炭化水素におけるＣ－Ｈ結合、炭素原子間の二重結合、またはアミド結合であるがんの検査装置。

[請求項15] 請求項１２から１４までのいずれか一項に記載のがんの検査装置において、

前記所定のアミノ酸は、フェニルアラニンであるがんの検査装置。

[請求項16] 請求項１２から１５までのいずれか一項に記載のがんの検査装置において、

前記生体試料に励起光を照射し、前記生体試料からの光の分光スペクトルを取得する測定部を備え、

前記パラメータ算出部は、前記分光スペクトルにおける、前記所定のアミノ酸に対応する強度と前記所定の原子間結合に対応する強度とのデータに基づいて前記比を算出するがんの検査装置。

[請求項17] 請求項１６に記載のがんの検査装置において、

前記分光スペクトルは、ラマン散乱光の分光スペクトルであるがんの検査装置。

[請求項18] 請求項１７に記載のがんの検査装置において、

前記所定のアミノ酸に対応する強度は、前記ラマン散乱光のストークス散乱域において、半値幅の範囲に１００３／ｃｍを含むピークの強度であり、前記所定の原子間結合に対応する強度は、半値幅の範囲に１４５０／ｃｍまたは１６５９／ｃｍを含むピークの強度であるがんの検査装置。

[請求項19] 請求項１２から１８までのいずれか一項に記載のがんの検査装置において、

前記検査装置は、すい臓がんの検査を行うがんの検査装置。

[請求項20] 請求項１２から１９までのいずれか一項に記載のがんの検査装置において、

前記判定部は、

（ｉ）閾値を一つ設定し、前記比が、該閾値より大きいか否かに基づいて前記判定を行う、または

（ｉｉ）閾値を二つ設定し、前記比が、小さい閾値より小さいか、または大きい閾値より大きいかに基づいて判定を行う、がんの検査装置。

[請求項21] 請求項１２から２０までのいずれか一項に記載のがんの検査装置において、

前記生体試料における包埋剤の量に対応する信号に基づいて得られた前記判定の信頼性を判定する信頼度判定部を備えるがんの検査装置。

[請求項22] 生体試料における所定のアミノ酸の量に対応する信号と所定の原子間結合の量に対応する信号との比を算出する算出処理と、

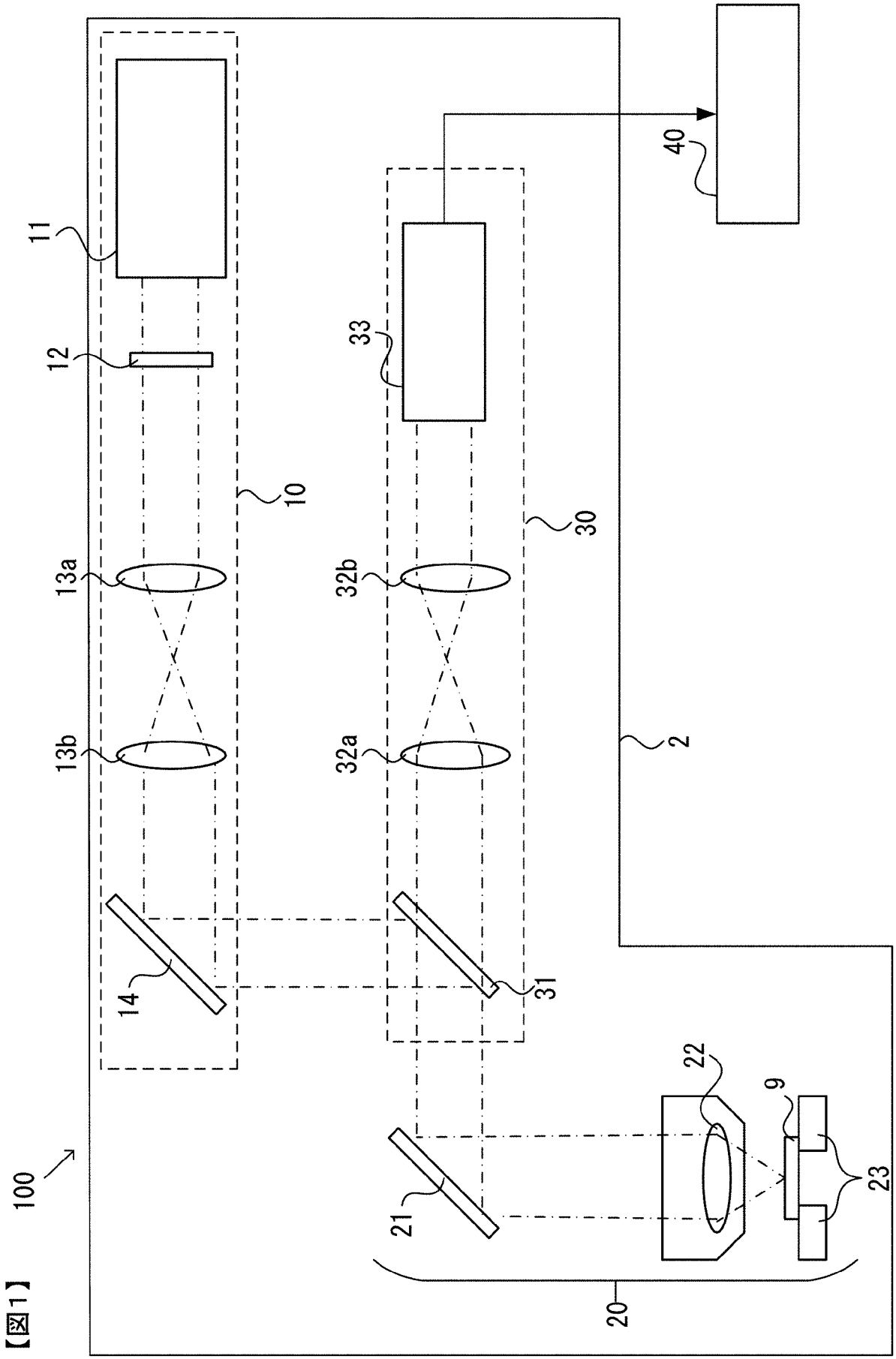
前記比を出力する、または、前記比に基づいて前記生体試料ががん細胞を含むか否かの判定を行った判定結果を出力する出力処理と、を処理装置に行わせる検査プログラム。

[請求項23] 生体試料における所定のアミノ酸に対応する信号と所定の原子間結合に対応する信号とを測定する測定装置と、

前記所定のアミノ酸の量に対応する信号と、前記所定の原子間結合の量に対応する信号との比を算出し、前記比を出力する、または、前記比に基づいて前記生体試料ががん細胞を含むか否かの判定を行った判定結果を出力する出力装置と、

を備えるがんの検査システム。

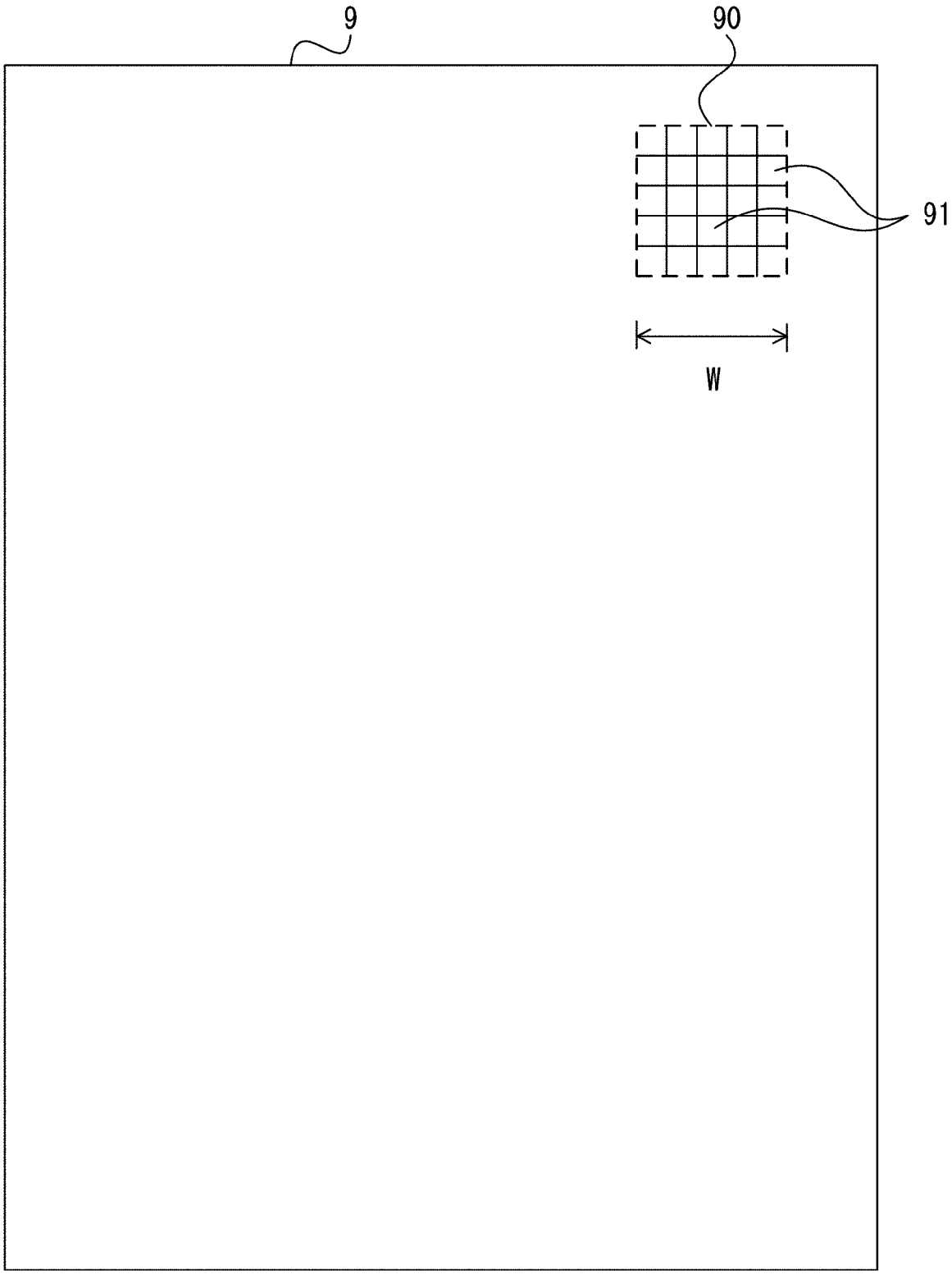
[図1]




【図1】

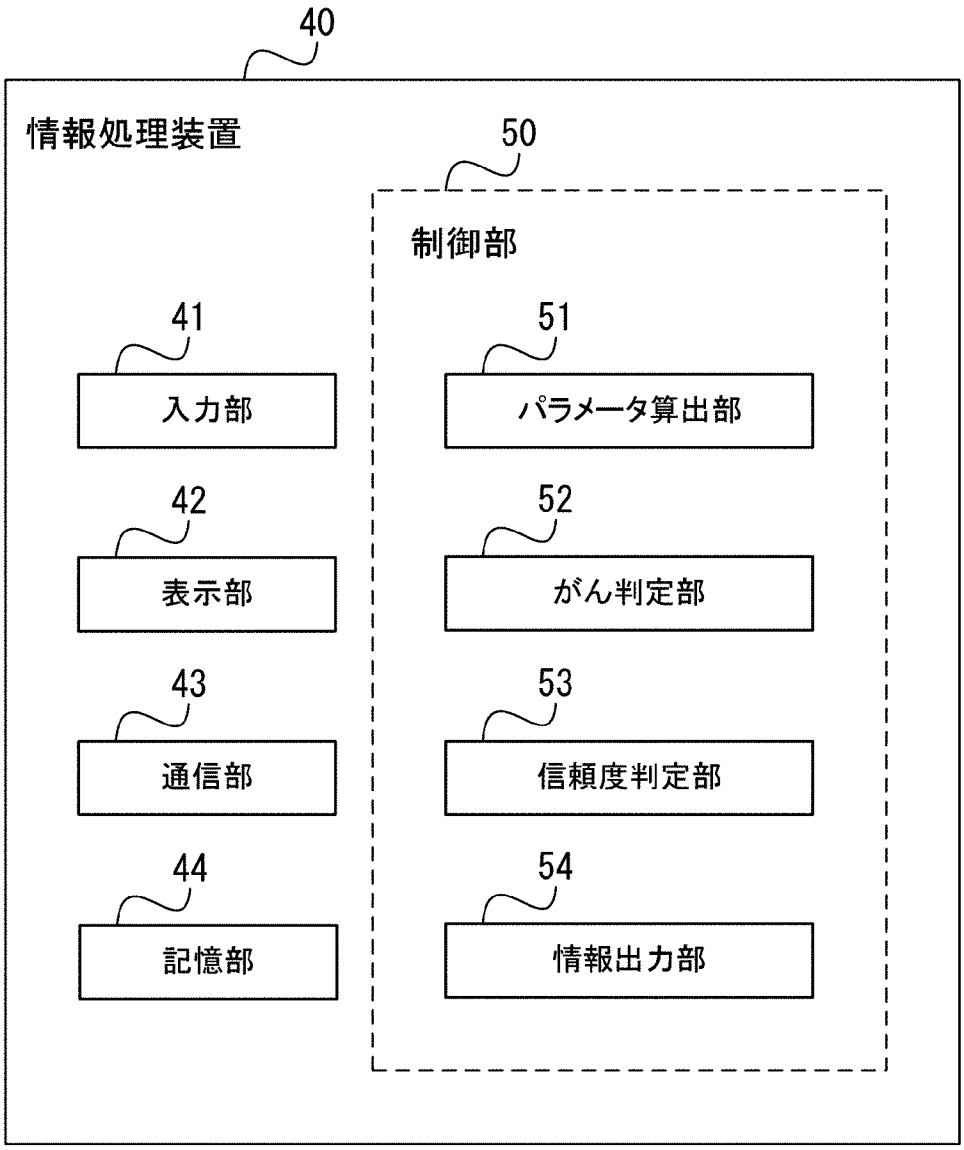
[図2]

【図2】



[図3]

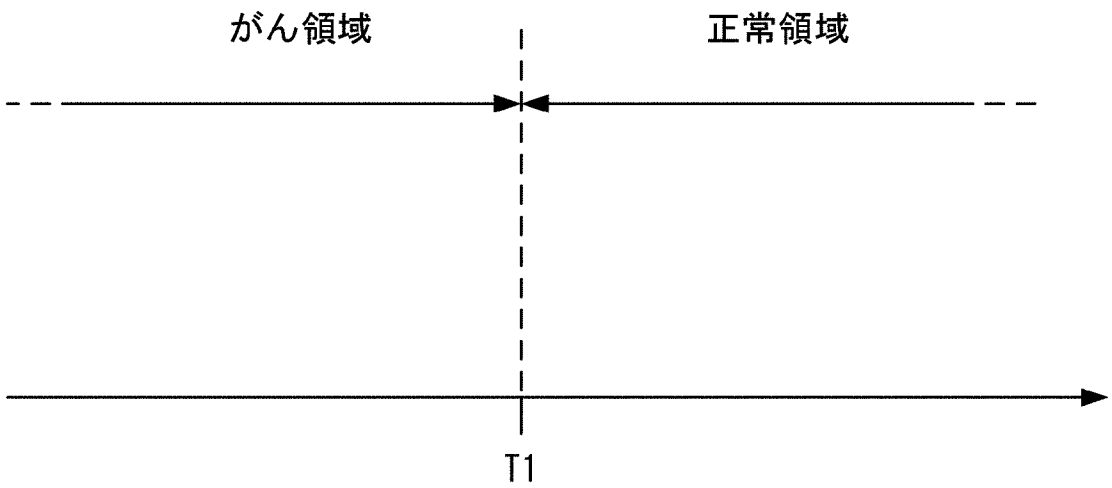
【図３】


40
情報処理装置
50
制御部
41
入力部
42
表示部
43
通信部
44
記憶部
51
パラメータ算出部
52
がん判定部
53
信頼度判定部
54
情報出力部

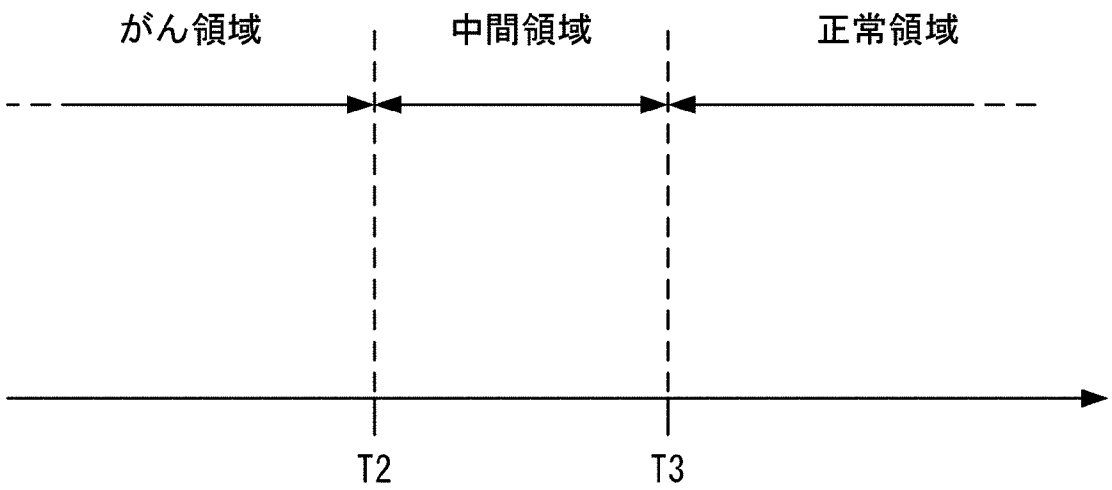
[図4]

【図4】

（ａ）

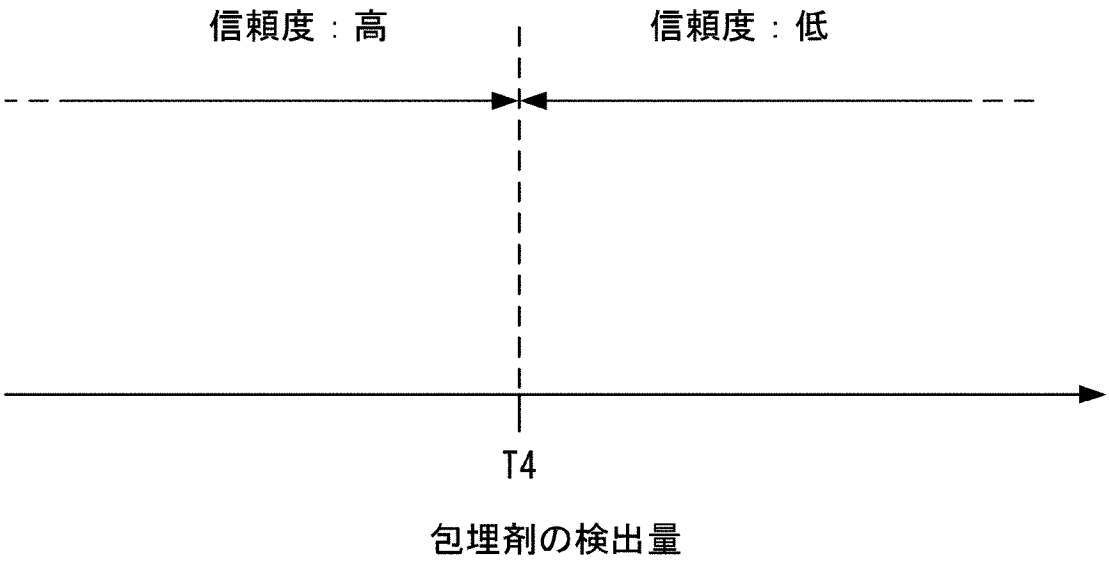

がん領域
正常領域
T1
アミノ酸の検出量の、基準信号についての検出量に対する比率

（ｂ）


がん領域
中間領域
正常領域
T2
T3
アミノ酸の検出量の、基準信号についての検出量に対する比率

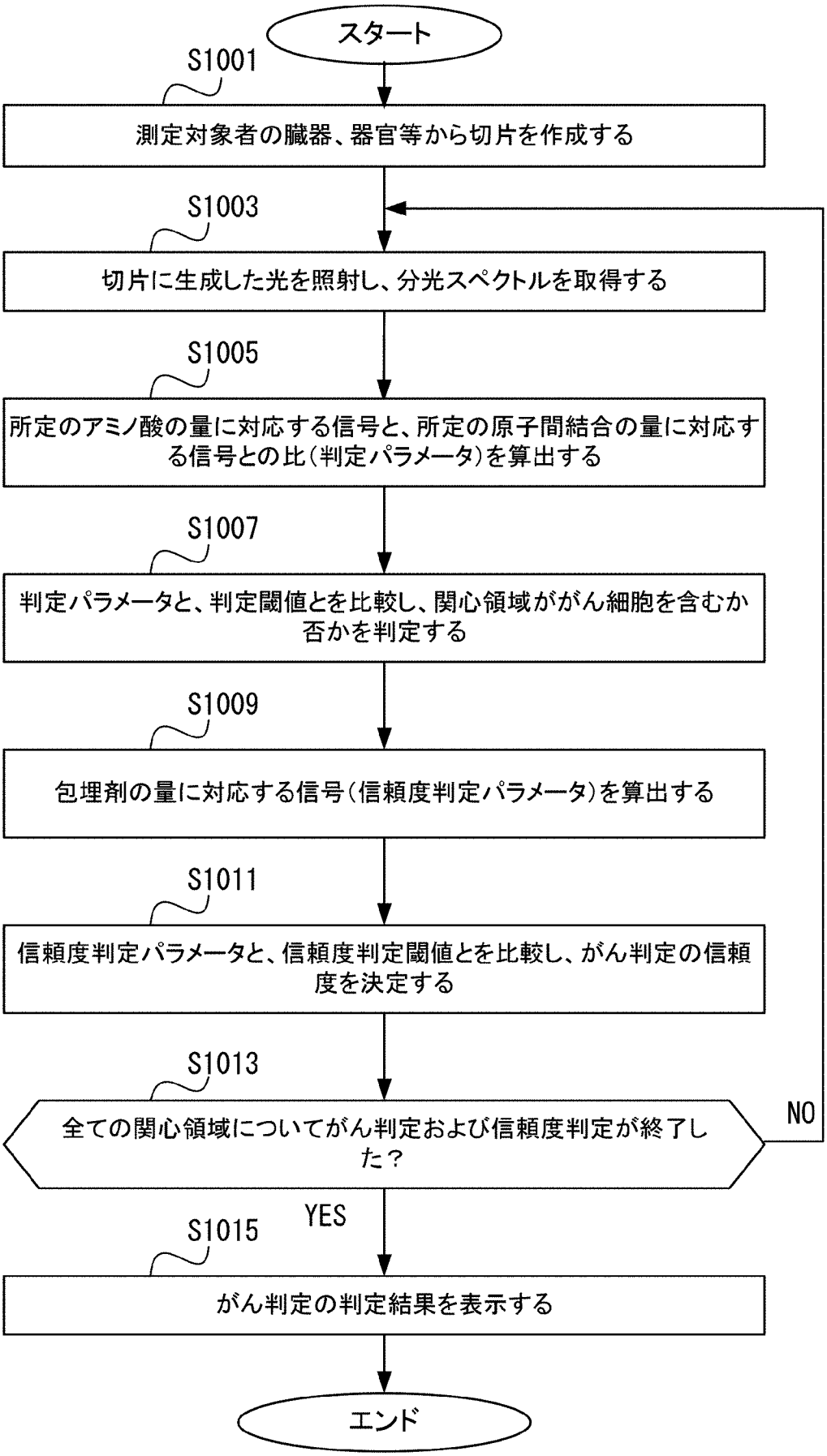
[図5]

【図5】

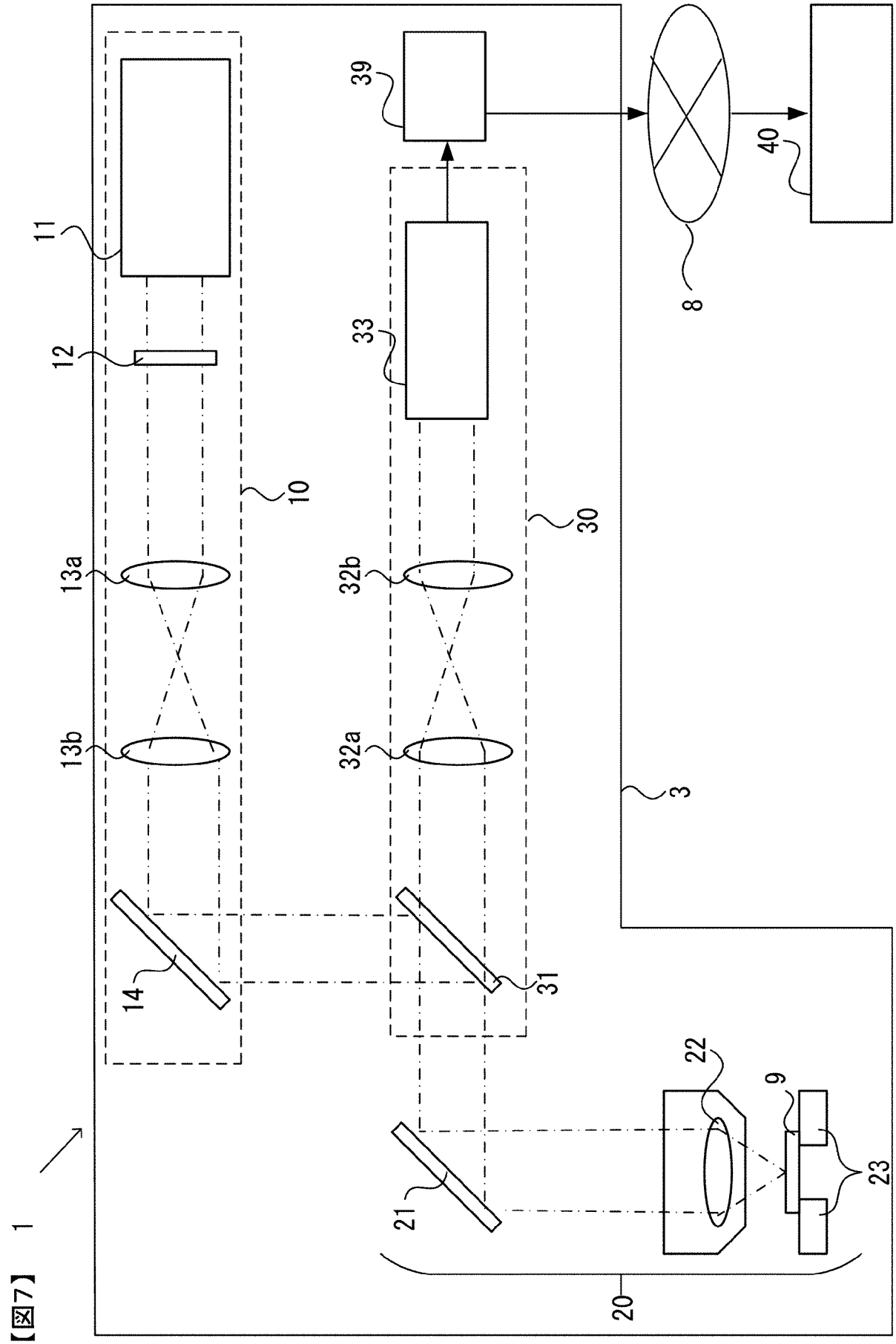


[図6]

【図6】


スタート
S1001
測定対象者の臓器、器官等から切片を作成する
S1003
切片に生成した光を照射し、分光スペクトルを取得する
S1005
所定のアミノ酸の量に対応する信号と、所定の原子間結合の量に対応する信号との比（判定パラメータ）を算出する
S1007
判定パラメータと、判定閾値とを比較し、関心領域ががん細胞を含むか否かを判定する
S1009
包埋剤の量に対応する信号（信頼度判定パラメータ）を算出する
S1011
信頼度判定パラメータと、信頼度判定閾値とを比較し、がん判定の信頼度を決定する
S1013
全ての関心領域についてがん判定および信頼度判定が終了した？
NO
YES
S1015
がん判定の判定結果を表示する
エンド

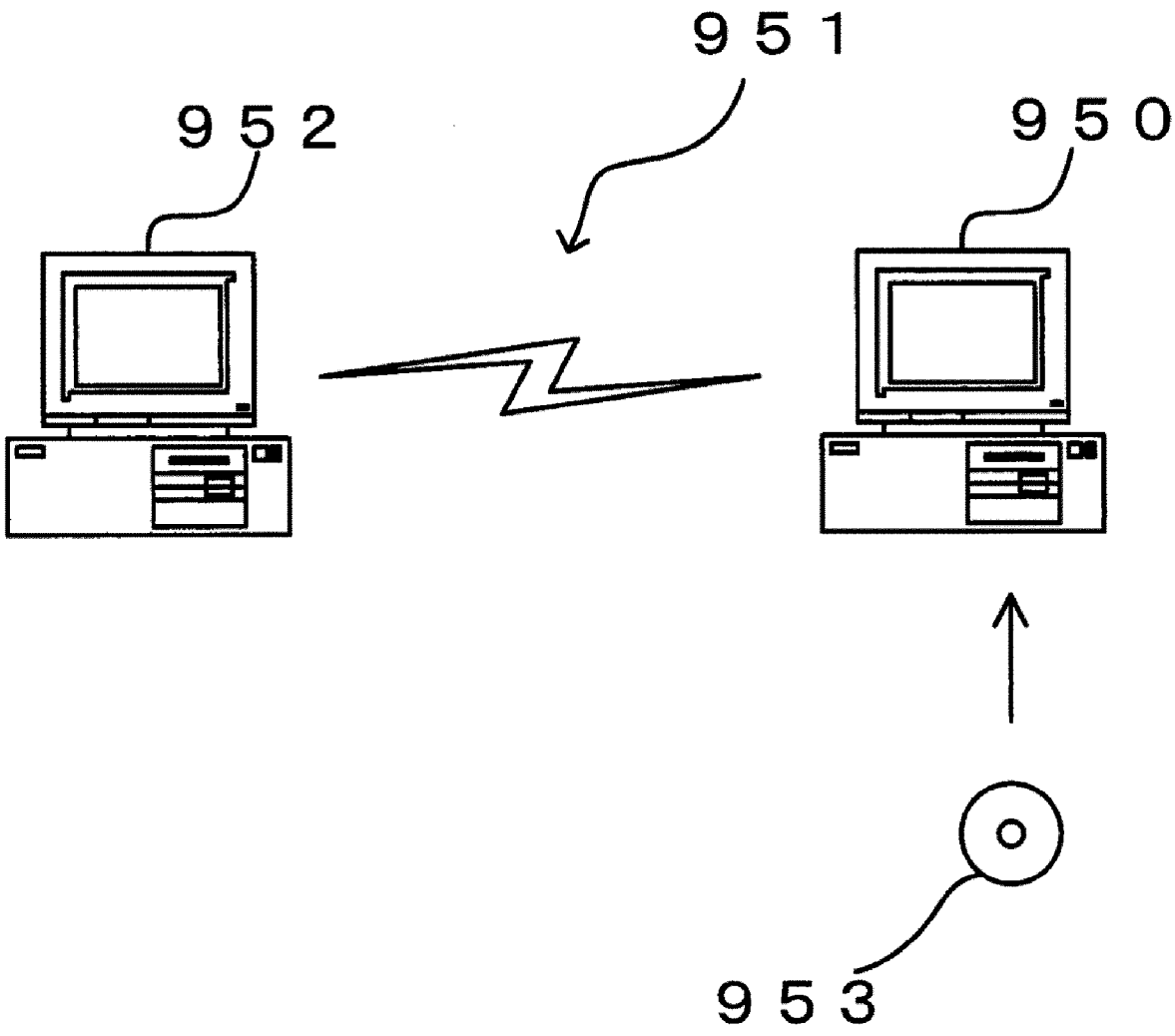
[図7]



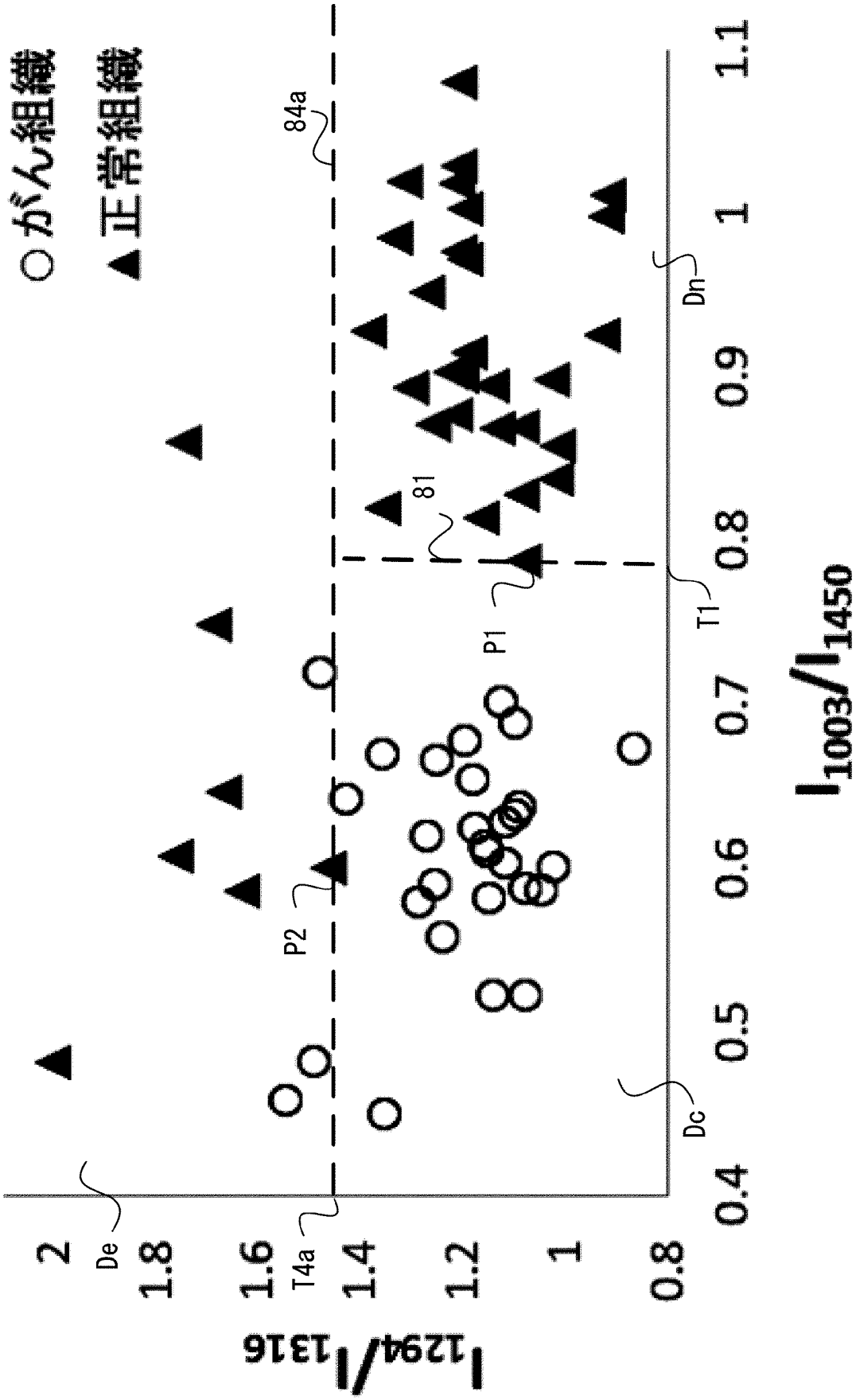

【図7】

[図8]

【図8】

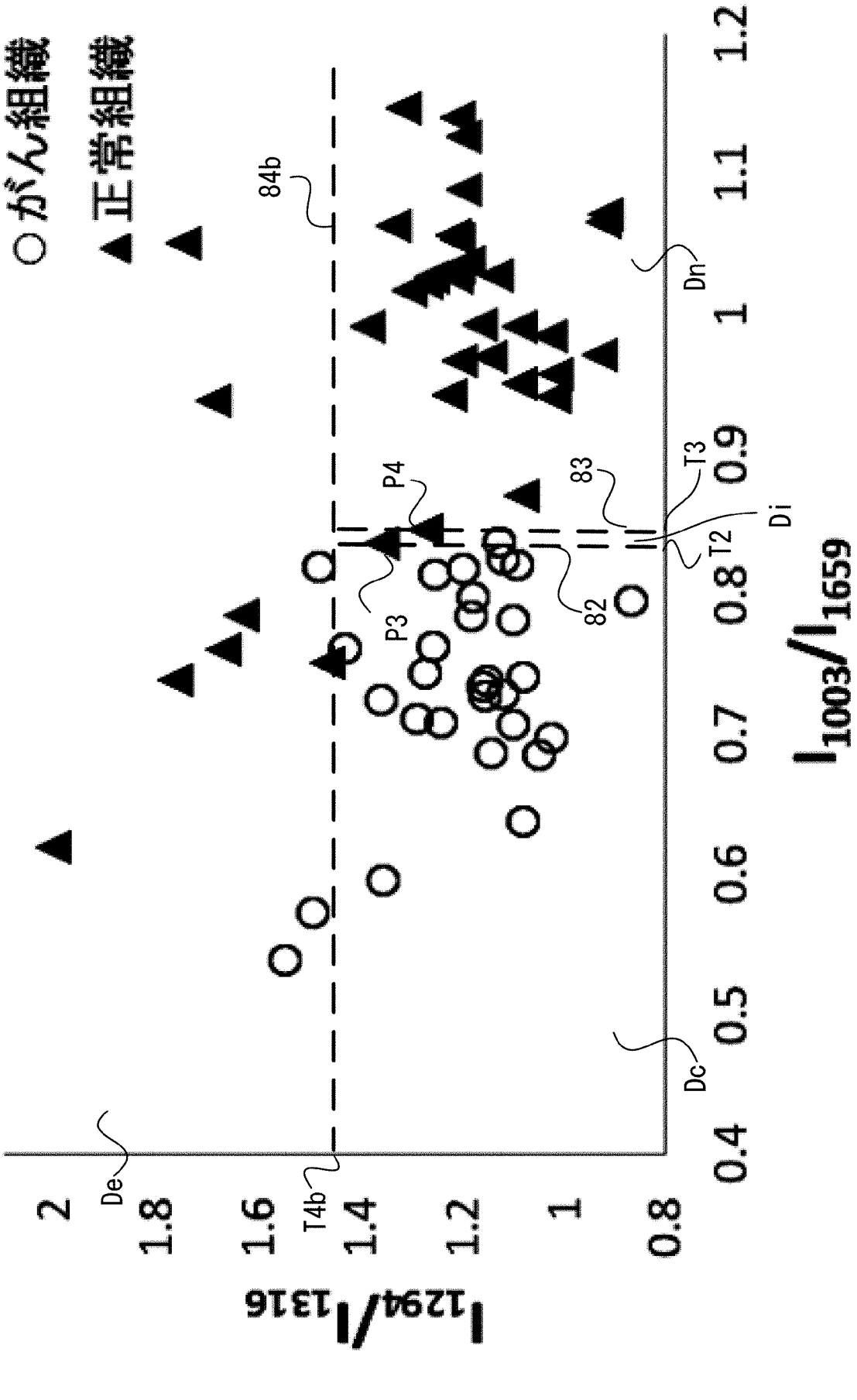


[図9]


○がん組織
▲正常組織
84a
81
P1
P2
T1
T4a
Dn
Dc
De
$I_{1294}/I_{1316}$
$I_{1003}/I_{1450}$
0.4
0.5
0.6
0.7
0.8
0.9
1
1.1
0.8
1
1.2
1.4
1.6
1.8
2

【図9】

[図10]


○がん組織
▲正常組織
84b
P4
P3
83
82
T3
T2
Di
Dn
Dc
De
T4b
$I_{1294}/I_{1316}$
$I_{1003}/I_{1659}$
2
1.8
1.6
1.4
1.2
1
0.8
0.4
0.5
0.6
0.7
0.8
0.9
1
1.1
1.2

【図10】

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2017/040786

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl. G01N21/65(2006.01)i, G01N33/48(2006.01)i, G01N33/483(2006.01)i, G01N33/68(2006.01)i
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl. G01N21/65, G01N33/48-33/98, G01N21/35-21/359

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

| | |
|---|---|
| Published examined utility model applications of Japan | 1922-1996 |
| Published unexamined utility model applications of Japan | 1971-2018 |
| Registered utility model specifications of Japan | 1996-2018 |
| Published registered utility model applications of Japan | 1994-2018 |

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| X<br>Y<br>A | WO 2013/069561 A1 (HOYA CORP.) 16 May 2013, paragraphs [0010], [0018]-[0036], [0043], [0046], [0049], fig. 10, 11, 13 & JP 2013-122437 A | 1-8, 10, 12-18, 20, 22, 23<br>11, 19<br>9, 21 |
| Y<br>A | JP 2016-510109 A (SLOAN-KETTERING INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH) 04 April 2016, claim 1, paragraphs [0040], [0163], [0165], fig. 14, 15 & WO 2014/130736 A1, claim 1, paragraphs [0057], [0058], [0195], [0197], fig. 14, 15 & CA 2900686 A1 & US 2014/0350534 A1 & EP 2958481 A1 & CN 105377108 A | 11, 19<br>9, 21 |
| Y<br>A | JP 2015-7621 A (CANON INC.) 15 January 2015, paragraphs [0004], [0005], [0039] & US 2014/0354988 A1, paragraphs [0006], [0007], [0046] | 11, 19<br>9, 21 |
| A | DEPCIUCH, J., et al., "Comparing paraffined and deparaffinized breast cancer tissue samples and an analysis of Raman spectroscopy and infrared methods", Infrared Physics & Technology, 27 February 2016, 76, 217-226 | 1-23 |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

| Date of the actual completion of the international search | Date of mailing of the international search report |
|---|---|
| 15 January 2018 (15.01.2018) | 30 January 2018 (30.01.2018) |
| Name and mailing address of the ISA/<br>Japan Patent Office<br>3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,<br>Tokyo 100-8915, Japan | Authorized officer<br><br>Telephone No. |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.
PCT/JP2017/040786

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| A | JP 2016-510245 A (NATIONAL UNIVERSITY OF SINGAPORE) 07 April 2016 & WO 2014/129970 A1 & US 2016/0000330 A1 & GB 201302886 A & EP 2959275 A1 & CN 105190262 A | 1-23 |
| A | BITAR R. A. et al., "Study of human breast tissues biochemistry by FT-Raman spectroscopy", Proceedings of SPIE, 2006, vol. 6093, pp. 60930Y-1 - 60930Y-10 | 1-23 |
| A | US 2016/0243261 A1 (MIN, et al.) 25 August 2016 & WO 2014/205074 A2 | 1-23 |
| P, A | WO 2017/175811 A1 (NIKON CORP.) 12 October 2017 (Family: none) | 1-23 |

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１７／０４０７８６

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　G01N21/65(2006.01)i, G01N33/48(2006.01)i, G01N33/483(2006.01)i, G01N33/68(2006.01)i

Ｂ．　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　G01N21/65, G01N33/48-33/98, G01N21/35-21/359

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報　　１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報　　１９７１－２０１８年
日本国実用新案登録公報　　１９９６－２０１８年
日本国登録実用新案公報　　１９９４－２０１８年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580（JDreamIII）

Ｃ．　関連すると認められる文献

| 引用文献のカテゴリー＊ | 引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する請求項の番号 |
|---|---|---|
| X<br><br>Y<br>A | WO 2013/069561 A1（ＨＯＹＡ株式会社）2013.05.16,<br>[0010][0018]-[0036][0043][0046][0049],図 10,図 11,図 13<br>& JP 2013-122437 A | 1-8,10,12-18<br>,20,22,23<br>11,19<br>9,21 |
| Y<br>A | JP 2016-510109 A（スローン － ケタリング・インスティテュート・フォー・キャンサー・リサーチ）2016.04.04,<br>[請求項 1][0040][0163][0165],図 14,15 | 11,19<br>9,21 |

☑　Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。　　☐　パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　引用文献のカテゴリー
「Ａ」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「Ｅ」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「Ｌ」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「Ｏ」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「Ｐ」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「Ｔ」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「Ｘ」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Ｙ」特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「＆」同一パテントファミリー文献

| 国際調査を完了した日 | 国際調査報告の発送日 |
|---|---|
| １５．０１．２０１８ | ３０．０１．２０１８ |

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ）
郵便番号１００－８９１５
東京都千代田区霞が関三丁目４番３号

特許庁審査官（権限のある職員）　２Ｗ　９５１５
伊藤　裕美
電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３２５８

C（続き）．　関連すると認められる文献

| 引用文献のカテゴリー＊ | 引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する請求項の番号 |
|---|---|---|
| | & WO 2014/130736 A1,claim 1,[0057][0058][0195][0197],図 14,15<br>& CA 2900686 A1 & US 2014/0350534 A1 & EP 2958481 A1<br>& CN 105377108 A | |
| Y<br>A | JP 2015-7621 A（キヤノン株式会社）2015.01.15,<br>[0004][0005][0039]<br>& US 2014/0354988 A1,[0006][0007][0046] | 11,19<br>9,21 |
| A | DEPCIUCH,J. et al., Comparing paraffined and deparaffinized breast cancer tissue samples and an analysis of Raman spectroscopy and infrared methods,<br>Infrared Physics & Technology, 2016.02.27, 76, 217-226 | 1-23 |
| A | JP 2016-510245 A（ナショナル ユニヴァーシティー オブ シンガポール）2016.04.07,<br>& WO 2014/129970 A1 & US 2016/0000330 A1 & GB 201302886 A<br>& EP 2959275 A1 & CN 105190262 A | 1-23 |
| A | BITAR R.A. et al., Study of human breast tissues biochemistry by FT-Raman spectroscopy, Proceedings of SPIE, 2006, Vol.6093, pp.60930Y-1 - 60930Y-10 | 1-23 |
| A | US 2016/0243261 A1 (MIN et al.) 2016.08.25, & WO 2014/205074 A2 | 1-23 |
| P，A | WO 2017/175811 A1（株式会社ニコン）2017.10.12,<br>（ファミリーなし） | 1-23 |