

(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
2015年3月19日(19.03.2015)



(10) 国際公開番号
WO 2015/037446 A1

- (51) 国際特許分類:
A61B 10/00 (2006.01) *A61B 5/1455* (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2014/072497
- (22) 国際出願日: 2014年8月27日(27.08.2014)
- (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 2013-189632 2013年9月12日(12.09.2013) JP
特願 2014-006914 2014年1月17日(17.01.2014) JP
- (71) 出願人: 学校法人立命館 (THE RITSUMEIKAN TRUST) [JP/JP]; 〒6048520 京都府京都市中京区西ノ京東柵尾町8番地 Kyoto (JP). 浜松ホトニクス株式会社 (HAMAMATSU PHOTONICS K.K.) [JP/JP]; 〒4358558 静岡県浜松市東区市野町1-1-26番地の1 Shizuoka (JP).
- (72) 発明者: 浜岡 隆文 (HAMAOKA Takafumi); 〒5258577 滋賀県草津市野路東1-1-1 立命

館大学 スポーツ健康科学部内 Shiga (JP). 二連木 晋輔 (NIRENGI Shinsuke); 〒5258577 滋賀県草津市野路東1-1-1 立命館大学 スポーツ健康科学部内 Shiga (JP). 齊藤 昌之 (SAITO Masayuki); 〒0630836 北海道札幌市西区発寒1-6条2丁目1-32 Hokkaido (JP). 米代 武司 (YONESHIRO Takeshi); 〒0608638 北海道札幌市北区北15条西7丁目 北海道大学 大学院 医学研究科内 Hokkaido (JP).

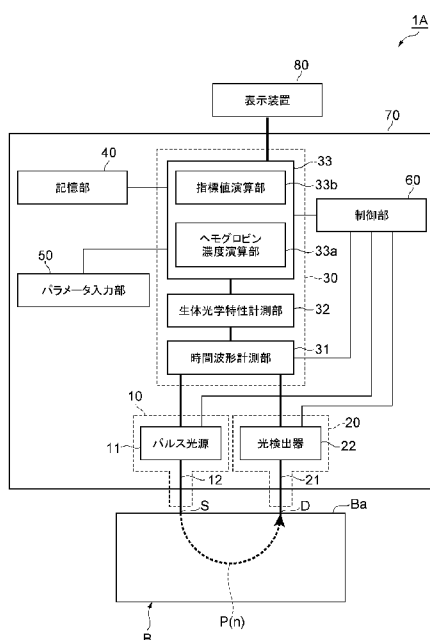
(74) 代理人: 長谷川 芳樹, 外 (HASEGAWA Yoshiki et al.); 〒1000005 東京都千代田区丸の内二丁目1番1号丸の内 MY PLAZA (明治安田生命ビル) 9階 創英国際特許法律事務所 Tokyo (JP).

(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, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS,

[続葉有]

(54) Title: MEASUREMENT METHOD AND MEASUREMENT DEVICE FOR BROWN ADIPOSE TISSUE

(54) 発明の名称: 褐色脂肪組織の測定方法及び測定装置



- 11 Pulse light source
22 Light detection apparatus
31 Time waveform measurement unit
32 Living-organism optical characteristics measurement unit
33a Hemoglobin concentration arithmetic unit
33b Index value arithmetic unit
40 Memory
50 Parameter input unit
60 Control unit
80 Display device

(57) Abstract: A measurement method for brown adipose tissue, said method including: a light incidence step in which near-infrared light (P)(n) is made incident to a site (B) to be measured from a light incidence unit (10); a light detection step in which the light intensity of the near-infrared light (P)(n) conveyed within an inner area of the site (B) to be measured is detected in a light detection unit (20); and an arithmetic step in which an index value, which relates to the BAT amount, is calculated from measurements such as the oxygenated hemoglobin concentration, etc., at the site (B) to be measured, which are obtained using a near-infrared spectroscopic measurement process based on the detection results of the light detection unit (20). Thus, a measurement method and measurement device for brown adipose tissue (BAT) that can reduce the burden on the test subject is achieved.

(57) 要約: 褐色脂肪組織の測定方法は、光入射部10から被測定部位Bに近赤外光P(n)を入射する光入射ステップと、光検出部20において、被測定部位Bの内部を伝搬した近赤外光P(n)の光強度を検出する光検出ステップと、光検出部20での検出結果に基づく近赤外分光計測法によって求められる、被測定部位Bの酸素化ヘモグロビン濃度等からBAT量に関する指標値を算出する演算ステップとを備える。これにより、被験者の負担を軽減できる褐色脂肪組織(BAT)の測定方法及び測定装置が実現される。



LT, LU, LY, 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.

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).

- (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

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

明 細 書

発明の名称：褐色脂肪組織の測定方法及び測定装置

技術分野

[0001] 本発明は、褐色脂肪組織の測定方法及び測定装置に関するものである。

背景技術

[0002] 非特許文献1には、微量水溶液を対象とした近赤外分光計測法による非接触式の温度測定方法の応用として、褐色脂肪細胞の温度を測定する方法が記載されている。この文献に記載された方法では、褐色脂肪細胞に赤外光を照射し、その吸光度に基づいて褐色脂肪細胞の温度を測定している。具体的には、水分子の吸収スペクトルが温度によって変化することを利用し、シャーレ上の培養B A T細胞にノルアドレナリンを投与することにより活性化させ、褐色脂肪細胞の温度変化の測定を行っている。

先行技術文献

非特許文献

[0003] 非特許文献1：尾崎敦之他、「近赤外分光法を用いた褐色脂肪細胞の温度測定」、日本機械学会熱工学コンファレンス2007講演論文集、日本機械学会、393－394頁

非特許文献2：斉藤昌之、米代武司「ヒト褐色脂肪組織の生理と病理」、医学のあゆみ、医歯薬出版株式会社、2012年9月、第242巻、第12号、924－929頁

非特許文献3：Christian Cohade et al., “Uptake in Supraclavicular Area Fat (“USA-Fat”): Description on 18F-FDG PET/CT” , The Journal of Nuclear Medicine, Volume 44, No. 2, February 2003, pp.170-176

非特許文献4：Masayuki Saito et al., “High Incidence of Metabolically Active Brown Adipose Tissue in Healthy Adult Humans Effects of Cold Exposure and Adiposity” , diabetes, American Diabetes Association, Volume 58, July 2009, pp.1526-1531

非特許文献5: Takeshi Yoneshiro et al., “Age-Related Decrease in Cold-Activated Brown Adipose Tissue and Accumulation of Body Fat in Healthy Humans”, Obesity, Volume 19, Number 9, pp.1755-1760, September 2011

非特許文献6: Masatsugu Niwayama et al., “Quantitative measurement of muscle hemoglobin oxygenation using near-infrared spectroscopy with correction for the influence of a subcutaneous fat layer”, Review of Scientific Instruments, American Institute of Physics, Volume 71, Number 12, pp.4571-4575, December 2000

非特許文献7: Otto Muzik et al., “150 PET Measurement of Blood Flow and Oxygen Consumption in Cold-Activated Human Brown Fat”, The Journal of Nuclear Medicine, Vol. 54, No. 4, April 2013, pp.523-531

非特許文献8: Bertrand Beauvoit and Britton Chance, “Time-Resolved Spectroscopy of mitochondria, cells and tissues under normal and pathological conditions”, Molecular and Cellular Biochemistry, 184, pp. 445-455, 1998

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0004] 脂肪には、脂肪を溜め込む「白色脂肪組織 (White Adipose Tissue ; WAT)」と、周囲が低温である場合や食後などに脂肪を燃焼させ、熱を発生させる「褐色脂肪組織 (Brown Adipose Tissue ; BAT)」との2種類がある。WATは全身にわたって存在するが、BATは鎖骨上窩、傍脊髄、心臓付近などに限定的に存在する。BATは、寒冷下などにおいて、脱共役タンパク質 (UCP-1) によりエネルギーを熱として発散させるので、エネルギーを消費しやすく、肥満や生活習慣病の予防に関わっている。

[0005] 従来、BATに関する知見としては動物実験による報告が主であった。人間のBATに関しては、新生児に多く存在するが成人になると殆ど消失してしまい、生理学的な意義はないと考えられていたからである。しかしながら

、PET（Positron Emission Tomography）装置を用いてフルオロデオキシグルコース（FDG）の組織集積度を計測することにより、BATの活性度を評価でき、活性のあるBATが成人にも存在することが発明者らによって見出されている。

[0006] 本発明者らが健康な成人に寒冷刺激（室温19度、足裏を氷嚢で冷やす）を2時間与え、FDG-PET/CTによる計測を行ったところ、鎖骨上部及び胸椎近傍の脂肪組織に明瞭なFDG集積が認められた。そして、同一被験者であっても、寒冷刺激を行わなければFDG集積が確認されないことから、寒冷刺激によって活性化され得るBATが成人にも存在することが判明した。さらに、本発明者等は、加齢に伴う肥満（中年太り）がBATの低下に起因することを突き止め、機能が低下したBATであっても、積極的な寒冷刺激を継続することによって再活性化・増量することが可能であり、それが体脂肪の減少をもたらすことを見出した。

[0007] しかしながら、上記のFDG-PET/CTを用いる方法では、長時間の寒冷負荷を被験者に与えてBATを活性化させる必要がある。また、FDGを注射後、撮影までの間に1時間ほど安静にしている必要があり、更には、被験者の放射線被曝を伴う。このように、上記のFDG-PET/CTを用いる方法では、被験者への負担が大きい。

[0008] 本発明は、このような問題点に鑑みてなされたものであり、被験者の負担を軽減できる褐色脂肪組織の測定方法及び測定装置を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0009] 上述した課題を解決するために、本発明による褐色脂肪組織の測定方法は、光入射部から被測定部位に近赤外光を入射する光入射ステップと、光検出部において、被測定部位の内部を伝搬した近赤外光の光強度を検出する光検出ステップと、光検出部での検出結果に基づく近赤外分光計測法によって求められる、被測定部位の酸素化ヘモグロビン濃度、総ヘモグロビン濃度、及び、酸素化ヘモグロビン濃度若しくは総ヘモグロビン濃度に応じて増減する

第1のパラメータのうち少なくとも一つの数値から褐色脂肪組織量に関する指標値を算出する演算ステップとを備えることを特徴とする。

[0010] 或いは、褐色脂肪組織の測定方法は、光入射部から被測定部位に近赤外光を入射する光入射ステップと、光検出部において、被測定部位の内部を伝搬した近赤外光の光強度を検出する光検出ステップと、光検出部での検出結果に基づく近赤外分光計測法によって求められる、被測定部位の散乱係数及び脱酸素化ヘモグロビン濃度のうち少なくとも一方から褐色脂肪組織量に関する指標値を算出する演算ステップとを備えることを特徴とする。

[0011] また、本発明による褐色脂肪組織の測定装置は、被測定部位に近赤外光を入射する光入射部と、被測定部位の内部を伝搬した近赤外光の光強度を検出する光検出部と、光検出部での検出結果に基づく近赤外分光計測法によって求められる、被測定部位の酸素化ヘモグロビン濃度、総ヘモグロビン濃度、及び、酸素化ヘモグロビン濃度若しくは総ヘモグロビン濃度に応じて増減する第1のパラメータのうち少なくとも一つの数値から褐色脂肪組織量に関する指標値を算出する演算部とを備えることを特徴とする。

[0012] 或いは、褐色脂肪組織の測定装置は、被測定部位に近赤外光を入射する光入射部と、被測定部位の内部を伝搬した近赤外光の光強度を検出する光検出部と、光検出部での検出結果に基づく近赤外分光計測法によって求められる、被測定部位の散乱係数及び脱酸素化ヘモグロビン濃度のうち少なくとも一方から褐色脂肪組織量に関する指標値を算出する演算部とを備えることを特徴とする。

[0013] 本発明者らは、研究の末、酸素化ヘモグロビン濃度及び総ヘモグロビン濃度並びに散乱係数及び脱酸素化ヘモグロビン濃度と、BAT量との間に有意な相関が存在することを見出した。上記の測定方法及び測定装置では、演算ステップ（演算部）において、近赤外分光計測法によって求められた酸素化ヘモグロビン濃度、総ヘモグロビン濃度、及び、酸素化ヘモグロビン濃度若しくは総ヘモグロビン濃度に応じて増減する第1のパラメータ（例えば吸収係数など）のうち少なくとも一つの数値（以下、ヘモグロビン濃度等という

）に基づいて、或いは散乱係数及び酸素化ヘモグロビン濃度のうち少なくとも一方に基づいて、B A T 量に関する指標値を算出している。このように、近赤外分光計測法を用いて非侵襲的に測定することにより、寒冷負荷を与える必要がなく、常温下で短時間（例えば5分間）の測定が可能となり、被験者の放射線被曝も伴わない。従って、この方法及び装置によれば、被験者の負担を軽減することができる。

[0014] また、一般的にP E T 装置は高価且つ大型である。これに対し、近赤外分光計測装置はP E T 装置と比較して安価且つ小型である。従って、上記の方法及び装置によれば、B A T の測定を極めて簡易に行うことができる。

発明の効果

[0015] 本発明による褐色脂肪組織の測定方法及び測定装置によれば、被験者の負担を軽減することができる。

図面の簡単な説明

[0016] [図1]図1は、測定装置の一実施形態の構成を概略的に示すブロック図である。

[図2]図2は、光入射部から出射されるパルス光、及び光検出部において検出される検出光の各光強度の時間変化の一例を示すグラフである。

[図3]図3は、記憶部に記憶される相関の例として、鎖骨上窩の酸素化ヘモグロビン濃度と体脂肪率との相関を表すグラフである。

[図4]図4は、一実施形態による測定方法を示すフローチャートである。

[図5]図5は、鎖骨上窩における酸素化ヘモグロビン濃度とB A T の活性度との関係を表すグラフである。

[図6]図6は、鎖骨下部における酸素化ヘモグロビン濃度とB A T の活性度との関係を表すグラフである。

[図7]図7は、三角筋における酸素化ヘモグロビン濃度とB A T の活性度との関係を表すグラフである。

[図8]図8は、鎖骨上窩における酸素化ヘモグロビン濃度と体脂肪率との相関を表すグラフである。

[図9]図9は、鎖骨下部における酸素化ヘモグロビン濃度と体脂肪率との相関を表すグラフである。

[図10]図10は、三角筋における酸素化ヘモグロビン濃度と体脂肪率との相関を表すグラフである。

[図11]図11は、酸素化ヘモグロビン濃度と体脂肪率との典型的な相関を表すグラフである。

[図12]図12は、皮下脂肪厚さと測定感度との関係の一例を示すグラフである。

[図13]図13は、鎖骨上窩における補正後の酸素化ヘモグロビン濃度と体脂肪率との関係を表すグラフである。

[図14]図14は、鎖骨下部における補正後の酸素化ヘモグロビン濃度と体脂肪率との関係を表すグラフである。

[図15]図15は、三角筋における補正後の酸素化ヘモグロビン濃度と体脂肪率との関係を表すグラフである。

[図16]図16は、鎖骨上窩における補正後の酸素化ヘモグロビン濃度とB A Tの活性度との関係を表すグラフである。

[図17]図17は、鎖骨下部における補正後の酸素化ヘモグロビン濃度とB A Tの活性度との関係を表すグラフである。

[図18]図18は、三角筋における補正後の酸素化ヘモグロビン濃度とB A Tの活性度との関係を表すグラフである。

[図19]図19は、(a)鎖骨上窩、(b)鎖骨下部、及び(c)三角筋における補正後の酸素化ヘモグロビン濃度の平均値を表すグラフである。

[図20]図20は、鎖骨上窩における体脂肪率により補正された総ヘモグロビン濃度と、B A Tの活性度との関係を表すグラフである。

[図21]図21は、鎖骨下部における体脂肪率により補正された総ヘモグロビン濃度と、B A Tの活性度との関係を表すグラフである。

[図22]図22は、三角筋における体脂肪率により補正された総ヘモグロビン濃度と、B A Tの活性度との関係を表すグラフである。

[図23]図23は、鎖骨上窩における吸収係数とB A Tの活性度との関係を表すグラフである。

[図24]図24は、鎖骨下部における吸収係数とB A Tの活性度との関係を表すグラフである。

[図25]図25は、三角筋における吸収係数とB A Tの活性度との関係を表すグラフである。

[図26]図26は、鎖骨上窩における吸収係数と体脂肪率との相関を表すグラフである。

[図27]図27は、鎖骨下部における吸収係数と体脂肪率との相関を表すグラフである。

[図28]図28は、三角筋における吸収係数と体脂肪率との相関を表すグラフである。

[図29]図29は、鎖骨上窩における補正後の吸収係数とB A Tの活性度との関係を表すグラフである。

[図30]図30は、鎖骨下部における補正後の吸収係数とB A Tの活性度との関係を表すグラフである。

[図31]図31は、三角筋における補正後の吸収係数とB A Tの活性度との関係を表すグラフである。

[図32]図32は、測定装置の第2実施形態の構成を概略的に示すブロック図である。

[図33]図33は、鎖骨上窩における散乱係数とB A Tの活性度との関係を表すグラフである。

[図34]図34は、鎖骨下部における散乱係数とB A Tの活性度との関係を表すグラフである。

[図35]図35は、三角筋における散乱係数とB A Tの活性度との関係を表すグラフである。

[図36]図36は、鎖骨上窩における散乱係数と体脂肪率との相関を表すグラフである。

[図37]図37は、鎖骨下部における散乱係数と体脂肪率との相関を表すグラフである。

[図38]図38は、三角筋における散乱係数と体脂肪率との相関を表すグラフである。

[図39]図39は、鎖骨上窩における脱酸素化ヘモグロビン濃度とB A Tの活性度との関係を表すグラフである。

[図40]図40は、鎖骨上窩における脱酸素化ヘモグロビン濃度と体脂肪率との相関を表すグラフである。

[図41]図41は、測定装置の第3実施形態の構成を概略的に示すブロック図である。

[図42]図42は、第3実施形態による測定装置の動作および測定方法を示すフローチャートである。

[図43]図43は、(a) 酸素化ヘモグロビン濃度 C_{HbO_2} から算出された指標値に基づく判別結果のROC曲線、及び(b) 総ヘモグロビン濃度 C_{tHb} から算出された指標値に基づく判別結果のROC曲線である。

[図44]図44は、(a) 吸収係数 μ_a (波長760nm) から算出された指標値に基づく判別結果のROC曲線、及び(b) 吸収係数 μ_a (波長800nm) から算出された指標値に基づく判別結果のROC曲線である。

[図45]図45は、(a) 散乱係数 μ'_s (波長760nm) から算出された指標値に基づく判別結果のROC曲線、及び(b) 散乱係数 μ'_s (波長800nm) から算出された指標値に基づく判別結果のROC曲線である。

[図46]図46は、(a) 脱酸素化ヘモグロビン濃度 C_{Hb} から算出された指標値に基づく判別結果のROC曲線、及び(b) 酸素飽和度 SO_2 から算出された指標値に基づく判別結果のROC曲線である。

発明を実施するための形態

[0017] 以下、添付図面を参照しながら本発明による測定方法及び測定装置の実施の形態を詳細に説明する。なお、図面の説明において同一の要素には同一の符号を付し、重複する説明を省略する。

[0018] (第1実施形態)

[0019] 図1は、本発明による測定装置の第1実施形態の構成を概略的に示すブロック図である。この測定装置1Aは、近赤外光を用いた時間分解分光計測法によって求められる生体の被測定部位Bのヘモグロビン濃度に関する数値から、B A T量に関する指標値を算出する装置である。測定装置1Aによる測定は、室温（一定温度）下および安静状態で行われる。

[0020] ここで、ヘモグロビン濃度に関する数値とは、酸素化ヘモグロビン濃度、総ヘモグロビン濃度、及び、酸素化ヘモグロビン濃度若しくは総ヘモグロビン濃度に応じて増減するパラメータのうち少なくとも一つの数値をいう。また、酸素化ヘモグロビン濃度若しくは総ヘモグロビン濃度に応じて増減するパラメータとしては、例えば酸素化ヘモグロビン濃度若しくは総ヘモグロビン濃度が算出される際に用いられるパラメータ（吸収係数など）が挙げられる。また、被測定部位Bとしては、生体の全ての部位が挙げられる。例えば、B A Tが多く存在する鎖骨上窩、傍脊髄、心臓付近などである。

[0021] 図1に示される測定装置1Aは、本体部70及び表示装置80を備えている。本体部70は、光入射部10と、光検出部20と、演算部30と、パラメータ入力部50と、これらの制御を行う制御部60とを備えている。

[0022] 光入射部10は、被測定部位Bの光入射位置Sから、互いに波長が異なる近赤外パルス光P(n)（但し、 $n = 1, 2, \dots$ ）を入射する。本実施形態では、被測定部位Bの表面Ba上に一箇所の光入射位置Sが設定されている。光入射部10は、パルス光P(n)を発生させるパルス光源11と、光入射用光ガイド12とを含む。光入射用光ガイド12の入力端はパルス光源11に光学的に接続されている。光入射用光ガイド12の出力端は被測定部位Bの光入射位置Sに配置されている。

[0023] パルス光源11としては、発光ダイオード、レーザーダイオード、各種パルスレーザ装置など、様々なものが用いられる。パルス光源11において発生するパルス光P(n)としては、被測定部位Bの吸収係数の変化量を測定できる程度にパルスの時間幅が短く、且つ、被測定物質の光吸収特性におい

て光吸収率が高い波長を中心波長とする近赤外パルス光が用いられる。一実施例では、 $n = 3$ であり、パルス光 $P(1) \sim P(3)$ の波長はそれぞれ 760 nm 、 795 nm 、 830 nm である。光入射用光ガイド 12 としては、例えば光ファイバが用いられる。

[0024] 光検出部 20 は、被測定部位 B の内部を伝搬したパルス光 $P(n)$ を検出光として検出する。本実施形態では、被測定部位 B の表面 Ba 上に一箇所の光検出位置 D が設定されている。光検出部 20 は、光検出用光ガイド 21 と、光を検出して電氣的な検出信号に変換する光検出器 22 とを含む。光検出用光ガイド 21 の入力端は、被測定部位 B の光検出位置 D に配置されている。光検出用光ガイド 21 の出力端は、光検出器 22 に光学的に接続されている。

[0025] 光検出用光ガイド 21 としては、例えば光ファイバが用いられる。光検出器 22 としては、光電子増倍管、フォトダイオード、アバランシェフォトダイオード、 PIN フォトダイオードなど、様々なものが用いられる。光検出器 22 の選択については、パルス光源 11 から出射されるパルス光 $P(n)$ の波長域において光強度を十分に検出できる分光感度特性を有していれば良い。また、検出光が微弱であるときは、高感度あるいは高利得の光検出器を用いてもよい。

[0026] 図 2 は、光入射部 10 から出射されるパルス光 $P(n)$ 、及び光検出部 20 において検出される検出光の各光強度の時間変化の一例を示すグラフである。図 2 において、縦軸は光量（対数目盛）を示し、横軸は時間を示している。グラフ $G11$ は、時刻 t_0 に光入射部 10 から被測定部位 B へ入射されるパルス光強度の時間波形（入射波形）である。グラフ $G12$ は、時刻 t_0 に入射されたパルス光に対応する検出光強度の時間波形（検出波形）である。被測定部位 B の内部を伝搬した光が光検出位置 D に達する時間は、その伝搬状況によって一様ではなく、また、被測定部位 B での散乱や吸収によって減衰を受ける。従って、図 2 のグラフ $G12$ に示されるように、検出波形は或る一定の分布曲線となる。

[0027] 再び図 1 を参照する。演算部 30 は、時間波形計測部 31、生体光学特性計測部 32 及び演算処理部 33 を含む。時間波形計測部 31 は、光検出器 22 と電氣的に接続されており、光検出器 22 からの光検出信号に基づいて検出光の光強度についての時間波形を取得する。この時間波形を取得するために、時間波形計測部 31 には、パルス光 P (n) の発光タイミングを示すトリガ信号がパルス光源 11 から提供される。パルス光 P (n) の入射及び検出が複数の測定時刻において行なわれることにより、その各々の測定時刻での時間波形が得られる。生体光学特性計測部 32 は、時間波形計測部 31 によって得られた時間波形に基づいて、被測定部位 B の吸光特性を表すパラメータ（例えば吸収係数）を算出する。

[0028] 演算処理部 33 は、ヘモグロビン濃度演算部 33a 及び指標値演算部 33b を含む。ヘモグロビン濃度演算部 33a は、被測定部位 B の吸光特性を表すパラメータを生体光学特性計測部 32 から取得し、所定の演算を行うことによって、被測定部位 B における各種ヘモグロビン濃度（酸素化ヘモグロビン濃度及び総ヘモグロビン濃度のうち少なくとも一方を含む）を算出する。指標値演算部 33b は、ヘモグロビン濃度演算部 33a において算出された酸素化ヘモグロビン濃度及び総ヘモグロビン濃度、並びに、生体光学特性計測部 32 において算出された酸素化ヘモグロビン濃度若しくは総ヘモグロビン濃度に応じて増減するパラメータ（例えば吸収係数）のうち少なくとも一つの数値から、BAT 量に関する指標値を算出する。

[0029] 表示装置 80 は、本体部 70 に接続されている。表示装置 80 は、演算処理部 33 の指標値演算部 33b において算出された BAT 量に関する指標値を表示し、測定をする者及び被験者に指標値を提供する。

[0030] ここで、生体光学特性計測部 32 及び演算処理部 33 における演算内容の一例について詳細に説明する。生体光学特性計測部 32 は、時間波形計測部 31 から提供される検出光の時間波形（例えば図 2 を参照）に基づいて、被測定部位 B における各波長 λ 毎の吸収係数 $\mu_{a, \lambda}$ を求める。すなわち、一実施例では、波長 760 nm における吸収係数 $\mu_{a, 760}$ 、波長 795 nm における

吸収係数 $\mu_{a, 795}$ 、波長 830 nm における吸収係数 $\mu_{a, 830}$ をそれぞれ求める。なお、これらの吸収係数 $\mu_{a, \lambda}$ は、例えば拡散方程式を用いて好適に求められる。

- [0031] 演算処理部 33 のヘモグロビン濃度演算部 33 a は、次の数式 (1) によって表される吸収係数 $\mu_{a, \lambda}$ に関する連立方程式を解くことによって、被測定部位 B の酸素化ヘモグロビン濃度 (C_{HbO_2}) 及び脱酸素化ヘモグロビン濃度 (C_{Hb}) を算出する。なお、 $\varepsilon_{HbO_2, \lambda}$ は波長 λ における酸素化ヘモグロビンの吸光係数であり、 $\varepsilon_{Hb, \lambda}$ は波長 λ における脱酸素化ヘモグロビンの吸光係数であり、共に既知の値である。また、ヘモグロビン濃度演算部 33 a は、これらのヘモグロビン濃度から、総ヘモグロビン濃度 (C_{tHb}) を算出する。ヘモグロビン濃度演算部 33 a は、必要に応じて、これらのヘモグロビン濃度から酸素飽和度 (SO_2) を算出することもできる。

[数1]

$$\mu_{a, \lambda} = \varepsilon_{HbO_2, \lambda} C_{HbO_2} + \varepsilon_{Hb, \lambda} C_{Hb} \quad \dots (1)$$

- [0032] 演算処理部 33 の指標値演算部 33 b は、ヘモグロビン濃度演算部 33 a において算出された酸素化ヘモグロビン濃度及び／または総ヘモグロビン濃度と、被験者の体脂肪量に関するパラメータとに基づいて、BAT 量に関する指標値を算出する。ここで、被験者の体脂肪量に関するパラメータとしては、例えば体脂肪率が挙げられる。被験者の体脂肪量に関するパラメータは、パラメータ入力部 50 から入力され、指標値演算部 33 b に提供される。

- [0033] 本体部 70 は、例えば不揮発性メモリといった記憶部 40 を更に備えている。記憶部 40 は、体脂肪量に関するパラメータと、酸素化ヘモグロビン濃度及び／又は総ヘモグロビン濃度との相関を表すデータを予め記憶しておく。指標値演算部 33 b は、記憶部 40 に記憶された相関データを使用して、酸素化ヘモグロビン濃度及び／又は総ヘモグロビン濃度における体脂肪量（主に皮下脂肪）による影響が低減するように補正した数値を、BAT 量に関する指標値として算出する。なお、このときの計算方法としては、例えば単変量解析分析法が挙げられる。また、体脂肪率の測定方法としては、例えば

キャリパー法、生体電気インピーダンス法 (Bioelectrical Impedance Analysis; B I A 法)、空気置換法、水中体重秤量法、二重エックス線吸収法 (Dual-energy X-ray Absorptiometry; D X A 法) などが挙げられる。

[0034] 図3は、記憶部40に記憶される相関の例として、鎖骨上窩の酸素化ヘモグロビン濃度 (C_{HbO_2}) と体脂肪率との相関を表すグラフである。図3において、縦軸は酸素化ヘモグロビン濃度 (単位: μM) を示し、横軸は体脂肪率 (単位: %) を示している。鎖骨上窩の酸素化ヘモグロビン濃度と体脂肪率との相関データは、例えば図3に示される近似直線L1によって好適に表される。但し、記憶部40に記憶される相関データは一つの近似直線L1に限定されるものではなく、データ数が増すことによって近似直線が変化してもよい。

[0035] なお、上記の構成では、指標値演算部33bが酸素化ヘモグロビン濃度及び／または総ヘモグロビン濃度からBAT量に関する指標値を算出しているが、指標値演算部33bは、酸素化ヘモグロビン濃度若しくは総ヘモグロビン濃度に応じて増減するパラメータ (例えば吸収係数 $\mu_{a, \lambda}$ など) からBAT量に関する指標値を算出してもよく、このパラメータと酸素化ヘモグロビン濃度及び／または総ヘモグロビン濃度との双方を用いてBAT量に関する指標値を算出してもよい。その場合、記憶部40は、体脂肪量に関するパラメータと、上記パラメータとの相関を表すデータを予め記憶しておくともよい。

[0036] 以上の構成を備える測定装置1Aの動作、および本発明による測定方法の一実施形態について説明する。図4は、本実施形態による測定方法を示すフローチャートである。図4に示されるように、まず、光入射部10から被測定部位Bに近赤外パルス光P(n)を入射する (光入射ステップS11)。次に、光検出部20において、被測定部位Bの内部を伝搬した近赤外パルス光P(n)の光強度を検出する (光検出ステップS12)。

[0037] 続いて、光検出部20での検出結果に基づく時間分解分光計測法により、演算部30が、被測定部位Bの酸素化ヘモグロビン濃度及び／又は総ヘモグロビン濃度、及び、酸素化ヘモグロビン濃度若しくは総ヘモグロビン濃度に

応じて増減するパラメータ（例えば吸収係数 $\mu_{a, \lambda}$ など）のうち少なくとも一つの数値を求める。そして、演算部30は、この少なくとも一つの数値から、BAT量に関する指標値を算出する（演算ステップS13）。このとき、パラメータ入力部50から入力される体脂肪量に関するパラメータと、記憶部40に記憶されており上記少なくとも一つの数値との相関を表すデータを使用して、体脂肪量による影響が低減するように補正した数値を、BAT量に関する指標値とするとよい。

[0038] 以上の構成を備える本実施形態の測定装置1A及び測定方法によって得られる効果について説明する。前述したように、現在、PET装置を用いてFDGの組織集積度を計測することにより、BATの活性度を評価できることが発明者らによって見出されている。しかしながら、PET装置を用いるこのような方法では、長時間の寒冷負荷を被験者に与えてBATを活性化させる必要があり、また、FDGを注射後、撮影までの間に1時間ほど安静にしている必要があり、被験者が放射線を受ける必要もあるので、被験者への負担が大きい。更には、測定可能な時期が冬期に限定される。

[0039] 本発明者らは、研究の末、酸素化ヘモグロビン濃度及び総ヘモグロビン濃度とBAT量との間に、後述する実施例に示されるような有意な相関が存在することを見出した。本発明者らの知見によれば、BATには毛細血管が多く存在しており、活性化すると血液量が増し、WATよりも血液量が多くなる。従って、BATの活性値（FDG集積度の最大値、 SUV_{max} ）が高いほど血液量が増すと考えられる。

[0040] また、本実施形態の測定装置1A及び測定方法では、演算部30及び演算ステップS13において、近赤外分光計測法的一种である時間分解分光計測法によって求められた酸素化ヘモグロビン濃度、総ヘモグロビン濃度、及び、これらに応じて増減する吸収係数などのパラメータ（第1のパラメータ）のうち少なくとも一つの数値に基づいて、BAT量に関する指標値を算出している。このように近赤外分光計測法を用いて非侵襲的に測定することにより、寒冷負荷を与える必要がなく、常温下で短時間（例えば5分間）の測定

が可能となる。また、被験者が放射線を受ける必要がない。従って、本実施形態の測定装置 1 A 及び測定方法によれば、被験者の負担を格段に軽減することができる。更には、測定可能な時期が限定されない。そして、このような簡便な方法が普及すれば、被験者が負担なく B A T 量を測定することができ、成人の肥満解消法の開発や評価など、人体の B A T に関する研究を進展させることができる。

[0041] また、一般的に P E T 装置は高価且つ大型である。これに対し、本実施形態の測定装置 1 A のように、近赤外分光計測装置は P E T 装置と比較して安価且つ小型に構成されることができる。従って、本実施形態の測定装置 1 A 及び測定方法によれば、B A T の測定を極めて簡易に行うことができる。

[0042] なお、非特許文献 1 においても近赤外分光計測法を用いているが、非特許文献 1 では培養細胞を測定対象とし、水の温度に着目して細胞の温度計測を行っている。これに対し、本実施形態による測定装置 1 A 及び測定方法は、ヘモグロビン濃度等と B A T 量との関係に着目し、B A T 量の定量化を目的としている点で、非特許文献 1 に記載された方法とは異なる。

[0043] また、本実施形態のように、演算部 3 0 及び演算ステップ S 1 3 では、体脂肪量に関するパラメータ（第 2 のパラメータ）とヘモグロビン濃度等との相関を表すデータを使用して、ヘモグロビン濃度等における体脂肪量による影響が低減するように補正した数値を、B A T 量に関する指標値としてもよい。

[0044] 近赤外分光計測法により測定されたヘモグロビン濃度等は、皮下脂肪などの白色脂肪組織（W A T）の影響を受けやすい。すなわち、W A T の吸光度は筋肉と比較して極めて小さく、また、W A T 量すなわち体脂肪量の個人差が大きいので、体脂肪が多い人ほどヘモグロビン濃度は低く、体脂肪が少ない人ほどヘモグロビン濃度は高く見積もられてしまう傾向がある。また、B A T がエネルギー消費を亢進するので、B A T の活性値が高い人ほど体脂肪が少ない傾向がある。従って、体脂肪量の個人差が、ヘモグロビン濃度等の値としてそのまま反映されてしまうおそれがある。本実施形態の測定装置 1

A及び測定方法では、例えば体脂肪率といった体脂肪量に関するパラメータと、ヘモグロビン濃度等との相関を表すデータを使用して、ヘモグロビン濃度等に含まれる体脂肪量による影響が低減するように数値を補正し、その補正後の数値をB A T量に関する指標値とする。これにより、体脂肪量による指標値への影響を抑えて、B A T量を更に精度良く評価することができる。

[0045] (第1実施例)

[0046] 続いて、本発明者らが、複数の被験者のB A T活性値とヘモグロビン濃度等との相関を調べた結果について説明する。この実験では、被験者15名に対し、寒冷刺激を行わず、常温(27度)の部屋において各5分間安静状態とし、B A T近傍部である左右の鎖骨上窩と、対照部位である左右の鎖骨下部及び三角筋とのそれぞれにおけるヘモグロビン濃度を時間分解分光計測装置を用いて測定した。また、同一被験者に対し、寒冷刺激(2時間19℃の部屋で足裏を氷嚢で冷やす)を与えたのち、P E T装置を用いてF D Gの組織集積度を計測することにより、鎖骨上窩(B A T近傍)におけるB A Tの活性度(SUV_{max})を求めた。

[0047] なお、15名の被験者のP E T画像をB A T検出者とB A T非検出者とに分けたところ、B A T検出者は6名、B A T非検出者は9名であった。以下の表1は、B A T検出者及びB A T非検出者それぞれの特性を示す表である。

[表1]

項目	B A T 検出者	B A T 非検出者
対象数 (人)	6	9
年齢 (歳)	21.5 ± 1.4	25.1 ± 2.8
身長 (cm)	171.5 ± 3.4	175.2 ± 6.9
体重 (kg)	60.6 ± 5.3	67.1 ± 7.4
B M I (kg/m ²)	20.6 ± 1.1	21.9 ± 2.1
体脂肪率 (%)	13.3 ± 1.8	15.5 ± 4.6
B A T 活性値 SUV_{max}	7.9 ± 5.2	1.5 ± 0.4

[0048] 図5～図7は、酸素化ヘモグロビン濃度 C_{HbO_2} とB A Tの活性度 SUV_{max} との関係を表すグラフである。図5は鎖骨上窩における関係を示しており、

図6は鎖骨下部における関係を示しており、図7は三角筋における関係を示している。縦軸は酸素化ヘモグロビン濃度 C_{HbO_2} （単位： μM ）を表し、横軸は活性度 SUV_{max} の常用対数値を表している。なお、図5以降の図中において、 x 及び y を含む関係式は近似直線を表す式であり、 R は近似直線の相関係数である。

[0049] 図5～図7に示されるように、何れの被測定部位においても、酸素化ヘモグロビン濃度と BAT の活性度 SUV_{max} との間に或る程度の相関が見出された。すなわち、 BAT が存在する鎖骨上窩だけでなく、 BAT が殆ど存在しない鎖骨下部及び三角筋においても、酸素化ヘモグロビン濃度が大きいほど、活性度 SUV_{max} も大きくなった。但し、 BAT が存在する鎖骨上窩においては、その相関が他の被測定部位よりも強く、有意な相関があるといえる。

[0050] また、本実施例では、酸素化ヘモグロビン濃度 C_{HbO_2} と体脂肪率との相関を調べるため、各被験者の体脂肪率を計測した。図8～図10は、酸素化ヘモグロビン濃度 C_{HbO_2} と体脂肪率との相関を表すグラフである。図8は鎖骨上窩における関係を示しており、図9は鎖骨下部における関係を示しており、図10は三角筋における関係を示している。縦軸は酸素化ヘモグロビン濃度 C_{HbO_2} （単位： μM ）を表し、横軸は体脂肪率（単位：%）を表している。

[0051] 図8～図10に示されるように、何れの被測定部位においても、算出された酸素化ヘモグロビン濃度 C_{HbO_2} の値と体脂肪率との間に或る程度の相関が見られた。これは、前述したように、近赤外分光計測法により測定されたヘモグロビン濃度が WAT の影響を受けやすいためであると考えられる。そこで、本実施例では、以下に述べる方法（単変量解析）を用いて、酸素化ヘモグロビン濃度 C_{HbO_2} における体脂肪率による影響が低減されるように補正を行った。

[0052] 図11は、酸素化ヘモグロビン濃度 C_{HbO_2} と体脂肪率との典型的な相関を表すグラフである。図11に示されるように、多くの場合、酸素化ヘモグロビン濃度 C_{HbO_2} と体脂肪率とは線形な関係を有する。いま、被験者全員の体

脂肪率 x (%) と酸素化ヘモグロビン濃度 y (μM) との関係を、

$$y = a x + b \quad \cdots (2)$$

とする。例えば、或る被験者の体脂肪率 x を 15% として上式 (2) に代入すると、当該被験者の酸素化ヘモグロビン濃度の理論値 C_1 は

$$15 \times a + b = C_1 \quad \cdots (3)$$

となる。当該被験者の酸素化ヘモグロビン濃度の実測値 C_2 から理論値 C_1 を差し引くと、残差 D が生じる。なお、この残差 D は、体脂肪率が 0% である場合の酸素化ヘモグロビン濃度に相当する。

$$C_2 - C_1 = D \quad \cdots (4)$$

[0053] ここで、被験者全員の体脂肪率の平均値 x_0 に a を乗じ b を加えることにより、酸素化ヘモグロビン濃度の平均値 y_0 が算出される。

$$y_0 = a x_0 + b \quad \cdots (5)$$

平均値 y_0 に当該被験者の残差 D を加えることにより、補正された酸素化ヘモグロビン濃度値 C_3 が算出される。

$$C_3 = D + y_0 = D + (a x_0 + b) \quad \cdots (6)$$

以上の計算によって、体脂肪率による影響が低減されるように補正された酸素化ヘモグロビン濃度 C_{HbO_2} が得られる。

[0054] なお、ヘモグロビン濃度等の補正方法は上記に限定されない。例えば、体脂肪率に代えて、体脂肪量に関する他のパラメータを用いて補正を行っても良い。他のパラメータとしては、例えば皮下脂肪厚さや分光特性から推定された脂肪量などが挙げられる。図 12 は、非特許文献 6 に記載された、皮下脂肪厚さと測定感度との関係の一例を示すグラフである。このような関係を用いて、ヘモグロビン濃度等を補正してもよい。例えば、皮下脂肪厚が 5 mm であるときの測定感度が 0.7 である場合、計測されたヘモグロビン濃度等を測定感度 0.7 で除算することによって、皮下脂肪 0 mm のときの（すなわち、皮下脂肪厚さの影響が除かれた）ヘモグロビン濃度等を得ることができる。

[0055] 図 13～図 15 は、補正後の酸素化ヘモグロビン濃度 C_{HbO_2} と体脂肪率と

の関係を表すグラフである。図 1 3 は鎖骨上窩における関係を示しており、図 1 4 は鎖骨下部における関係を示しており、図 1 5 は三角筋における関係を示している。縦軸は補正後の酸素化ヘモグロビン濃度 C_{HbO_2} (単位: μM) を表し、横軸は体脂肪率 (単位: %) を表している。図 1 3 ~ 図 1 5 を参照すると、近似直線の傾き及び相関係数 R が極めて小さくなっており、酸素化ヘモグロビン濃度 C_{HbO_2} が体脂肪率に殆ど影響されていないことがわかる。

[0056] 図 1 6 ~ 図 1 8 は、補正後の酸素化ヘモグロビン濃度 C_{HbO_2} と B A T の活性度 SUV_{max} との関係を表すグラフである。図 1 6 は鎖骨上窩における関係を示しており、図 1 7 は鎖骨下部における関係を示しており、図 1 8 は三角筋における関係を示している。縦軸は酸素化ヘモグロビン濃度 C_{HbO_2} (単位: μM) を表し、横軸は活性度 SUV_{max} の常用対数値を表している。図 1 6 ~ 図 1 8 を参照すると、B A T が存在する鎖骨上窩のみにおいて、酸素化ヘモグロビン濃度と B A T の活性度 SUV_{max} との間に強い相関が見出された。従って、補正後の酸素化ヘモグロビン濃度 C_{HbO_2} に基づいて、B A T の活性度 SUV_{max} を精度良く評価することができる。

[0057] また、前述の表 1 に示された 6 名の B A T 検出者と 9 名の B A T 非検出者との間で補正後の酸素化ヘモグロビン濃度 C_{HbO_2} を比較したところ、B A T が存在する鎖骨上窩においてのみ、B A T 検出者の値が有意に高かった。図 1 9 はその比較を示すグラフであり、(a) は鎖骨上窩、(b) は鎖骨下部、(c) は三角筋における補正後の酸素化ヘモグロビン濃度 C_{HbO_2} (単位: μM) の平均値を表している。

[0058] 図 1 9 を参照すると、B A T が存在する鎖骨上窩においてのみ、B A T 検出者の補正後の酸素化ヘモグロビン濃度 C_{HbO_2} が B A T 非検出者よりも有意に高いことがわかる。また、鎖骨上窩においてのみ、補正後の酸素化ヘモグロビン濃度 C_{HbO_2} と B A T の活性度 SUV_{max} との間に強い相関関係が認められた。B A T が殆ど存在しない部位 (鎖骨下部及び三角筋上) では、このような傾向は認められなかった。

[0059] 本実施例では、寒冷刺激を被験者に与えてPETにより測定されたBATの活性値 SUV_{max} と酸素化ヘモグロビン濃度 C_{HbO_2} との相関が示されたが、寒冷刺激という一定負荷のもとに生じた活性値 SUV_{max} は、PETにより定量化されたBAT量と見なすことができる。

[0060] すなわち、本実施例の結果は、BATが存在する鎖骨上窩において、時間分解分光計測による酸素化ヘモグロビン濃度 C_{HbO_2} が、BATに存在する多数の毛細血管を反映していることを示すものである。言い換えれば、本実施例の結果は、酸素化ヘモグロビン濃度 C_{HbO_2} がBATを量的に評価できることを示している。従って、時間分解分光計測による酸素化ヘモグロビン濃度 C_{HbO_2} を、BAT量に関する指標値とすることができる。また、例えば体脂肪率といった体脂肪量に関するパラメータを用いて補正された酸素化ヘモグロビン濃度 C_{HbO_2} は、より精度が高い指標値として用いられる。

[0061] 図20～図22は、体脂肪率により補正された総ヘモグロビン濃度 C_{tHb} と、BATの活性度 SUV_{max} との関係を表すグラフである。図20は鎖骨上窩における関係を示しており、図21は鎖骨下部における関係を示しており、図22は三角筋における関係を示している。縦軸は総ヘモグロビン濃度 C_{tHb} （単位： μM ）を表し、横軸は活性度 SUV_{max} の常用対数値を表している。図20～図22を参照すると、酸素化ヘモグロビン濃度 C_{HbO_2} の場合と同様に、BATが存在する鎖骨上窩のみににおいて、総ヘモグロビン濃度 C_{tHb} とBATの活性度 SUV_{max} との間に強い相関が見出された。従って、総ヘモグロビン濃度 C_{tHb} もまた、BAT量に関する指標値として取り扱うことができる。

[0062] また、酸素化ヘモグロビン濃度 C_{HbO_2} や総ヘモグロビン濃度 C_{tHb} を算出する際に用いられるパラメータ、例えば吸収係数 μ_a もまた、酸素化ヘモグロビン濃度 C_{HbO_2} や総ヘモグロビン濃度 C_{tHb} の増減に応じて増減するので、BATの活性度 SUV_{max} との間に強い相関があることは明らかである。従って、このようなパラメータもBAT量に関する指標値として取り扱うことができる。

[0063] 図23～図25は、吸収係数 μ_a とB A Tの活性度 SUV_{max} との関係を表すグラフである。図23は鎖骨上窩における関係を示しており、図24は鎖骨下部における関係を示しており、図25は三角筋における関係を示している。縦軸は吸収係数 μ_a （単位： cm^{-1} ）を表し、横軸は活性度 SUV_{max} の常用対数値を表している。なお、吸収係数 μ_a は、波長800nmでの数値である。

[0064] 図23～図25に示されるように、何れの被測定部位においても、吸収係数 μ_a とB A Tの活性度 SUV_{max} との間に或る程度の相関が見出された。すなわち、B A Tが存在する鎖骨上窩だけでなく、B A Tが殆ど存在しない鎖骨下部及び三角筋においても、吸収係数 μ_a が大きいほど、活性度 SUV_{max} も大きくなった。但し、B A Tが存在する鎖骨上窩においては、その相関が他の被測定部位よりも強く、有意な相関があるといえる。

[0065] また、吸収係数 μ_a と体脂肪率との相関を調べるため、各被験者の体脂肪率を計測した。図26～図28は、吸収係数 μ_a と体脂肪率との相関を表すグラフである。図26は鎖骨上窩における関係を示しており、図27は鎖骨下部における関係を示しており、図28は三角筋における関係を示している。縦軸は吸収係数 μ_a （単位： cm^{-1} ）を表し、横軸は体脂肪率（単位：%）を表している。

[0066] 図26～図28に示されるように、何れの被測定部位においても、算出された吸収係数 μ_a の値と体脂肪率との間に或る程度の相関が見られた。これは、近赤外分光計測法により測定された吸収係数がW A Tの影響を受けやすいためであると考えられる。そこで、前述した単変量解析を用いて、吸収係数 μ_a における体脂肪率による影響が低減されるように補正を行った。

[0067] 図29～図31は、補正後の吸収係数 μ_a とB A Tの活性度 SUV_{max} との関係を表すグラフである。図29は鎖骨上窩における関係を示しており、図30は鎖骨下部における関係を示しており、図31は三角筋における関係を示している。縦軸は吸収係数 μ_a （単位： cm^{-1} ）を表し、横軸は活性度 SUV_{max} の常用対数値を表している。

[0068] 図29～図31を参照すると、BATが存在する鎖骨上窩のみにおいて、吸収係数 μ_a とBATの活性度 SV_{max} との間に強い相関が見出された。従って、補正後の吸収係数 μ_a に基づいて、BATの活性度 SV_{max} を精度良く評価できることが示された。なお、吸収係数 μ_a の補正方法は単変量解析に限定されない。例えば、体脂肪率に代えて、体脂肪量に関する他のパラメータを用いて補正を行っても良い。他のパラメータとしては、例えば皮下脂肪厚さや分光特性から推定された脂肪量などが挙げられる。

[0069] (第2実施形態)

[0070] 図32は、本発明による測定装置の第2実施形態の構成を概略的に示すブロック図である。本実施形態の測定装置1Bは、第1実施形態の測定装置1Aの演算部30に代えて、演算部30Bを備えている。この演算部30Bは、第1実施形態の演算部30の演算処理部33に代えて、演算処理部35を含む。演算処理部35は、ヘモグロビン濃度演算部35a及び指標値演算部35bを含む。

[0071] ヘモグロビン濃度演算部35aは、被測定部位Bの吸光特性を表すパラメータを生体光学特性計測部32から取得し、所定の演算を行うことによって、被測定部位Bにおける脱酸素化ヘモグロビン濃度(C_{Hb})を算出する。なお、脱酸素化ヘモグロビン濃度(C_{Hb})の算出方法は第1実施形態と同様である。また、測定装置1Bは、測定装置1Aと異なり、記憶部40及びパラメータ入力部50を備えていない。

[0072] 本実施形態では、生体光学特性計測部32が、時間波形計測部31によって得られた時間波形に基づいて、被測定部位Bの散乱係数 μ'_s を算出する。なお、以下の記載において、散乱係数 μ'_s は換算散乱係数を含む概念である。そして、指標値演算部35bは、被測定部位Bの散乱係数 μ'_s を生体光学特性計測部32から取得し、ヘモグロビン濃度演算部35aにおいて算出された脱酸素化ヘモグロビン濃度(C_{Hb})、及び、生体光学特性計測部32において算出された散乱係数 μ'_s のうち少なくとも一方の数値から、BAT量に関する指標値を算出する。

[0073] なお、本実施形態の測定装置 1 B の動作および測定方法に関するフローチャートは、図 4 と同様となる。但し、本実施形態では、ステップ S 1 3 において、散乱係数 μ'_s 及び脱酸素化ヘモグロビン濃度 (C_{Hb}) のうち少なくとも一方の数値から、B A T 量に関する指標値を算出する。

[0074] 以下に示す実施例のように、本発明者らは、研究の末、散乱係数 μ'_s 及び脱酸素化ヘモグロビン濃度 (C_{Hb}) と B A T 量との間に有意な相関が存在することを見出した。従って、以上に説明した本実施形態の測定装置 1 B 及び測定方法によれば、第 1 実施形態と同様に、被験者の負担を格段に軽減することができ、且つ B A T の測定を極めて簡易に行うことができる。

[0075] (第 2 実施例)

[0076] 続いて、本発明者らが、複数の被験者の B A T 活性値と散乱係数 μ'_s 及び脱酸素化ヘモグロビン濃度 (C_{Hb}) との相関を調べた結果について説明する。この実験は、第 1 実施例と同様の方法により行われた。図 3 3 ~ 図 3 5 は、散乱係数 μ'_s と B A T の活性度 SUV_{max} との関係を表すグラフである。図 3 3 は鎖骨上窩における関係を示しており、図 3 4 は鎖骨下部における関係を示しており、図 3 5 は三角筋における関係を示している。縦軸は散乱係数 μ'_s (単位: cm^{-1}) を表し、横軸は活性度 SUV_{max} の常用対数値を表している。なお、散乱係数 μ'_s は、波長 760 nm での数値である。

[0077] 図 3 3 ~ 図 3 5 を参照すると、B A T が存在する鎖骨上窩のみにおいて、散乱係数 μ'_s と B A T の活性度 SUV_{max} との間に強い相関が見出された。従って、散乱係数 μ'_s に基づいて、B A T の活性度 SUV_{max} を精度良く評価できることが示された。

[0078] また、散乱係数 μ'_s と体脂肪率との相関を調べるため、各被験者の体脂肪率を計測した。図 3 6 ~ 図 3 8 は、散乱係数 μ'_s と体脂肪率との相関を表すグラフである。図 3 6 は鎖骨上窩における関係を示しており、図 3 7 は鎖骨下部における関係を示しており、図 3 8 は三角筋における関係を示している。縦軸は散乱係数 μ'_s (単位: cm^{-1}) を表し、横軸は体脂肪率 (単位: %) を表している。

[0079] 図36～図38に示されるように、何れの被測定部位においても、算出された散乱係数 μ'_s の値と体脂肪率との間には殆ど相関が見られなかった。これは、BAT量と散乱係数 μ'_s との間の相関はBAT細胞に含まれるミトコンドリアに起因し、体脂肪率は散乱係数 μ'_s に影響を及ぼさないからであると考えられる。従って、散乱係数 μ'_s からBAT量に関する指標値を算出する場合には、体脂肪率による補正を行わなくても精度良く算出することができる。

[0080] 図39は、脱酸素化ヘモグロビン濃度(C_{Hb})とBATの活性度 SUV_{max} との関係を表すグラフであって、鎖骨上窩における関係を示している。縦軸は脱酸素化ヘモグロビン濃度(C_{Hb}) (単位: μM)を表し、横軸は活性度 SUV_{max} の常用対数値を表している。図39を参照すると、BATが存在する鎖骨上窩において、脱酸素化ヘモグロビン濃度(C_{Hb})とBATの活性度 SUV_{max} との間に強い相関が見出された。従って、脱酸素化ヘモグロビン濃度(C_{Hb})に基づいて、BATの活性度 SUV_{max} を精度良く評価できることが示された。

[0081] また、脱酸素化ヘモグロビン濃度(C_{Hb})と体脂肪率との相関を調べるため、各被験者の体脂肪率を計測した。図40は、脱酸素化ヘモグロビン濃度(C_{Hb})と体脂肪率との相関を表すグラフであって、鎖骨上窩における関係を示している。縦軸は脱酸素化ヘモグロビン濃度(C_{Hb}) (単位: μM)を表し、横軸は体脂肪率 (単位: %)を表している。図40に示されるように、算出された脱酸素化ヘモグロビン濃度(C_{Hb})の値と体脂肪率との間には殆ど相関が見られなかった。従って、脱酸素化ヘモグロビン濃度(C_{Hb})からBAT量に関する指標値を算出する場合には、体脂肪率による補正を行わなくても精度良く算出することができる。

[0082] (第3実施形態)

[0083] 図41は、本発明による測定装置の第3実施形態の構成を概略的に示すブロック図である。本実施形態の測定装置1Cは、第1実施形態の測定装置1Aの演算部30に代えて、演算部30Cを備えている。この演算部30Cは

、第1実施形態の演算部30の構成に加えて、判別部34を更に有している。なお、判別部34を除く演算部30Cの構成は演算部30と同様なので、詳細な説明を省略する。

[0084] 判別部34は、演算処理部33の指標値演算部33bからBAT量に関する指標値の提供を受ける。判別部34は、この指標値と所定の閾値とを比較することにより、被験者のBAT量が陰性及び陽性の何れであるかを判別する。具体的には、判別部34は、指標値が閾値を超える場合に陽性と判別し、指標値が閾値を超えない場合に陰性と判別する。この判別結果は、例えば表示装置80においてBAT量に関する指標値とともに表示される。

[0085] 図42は、本実施形態による測定装置1Cの動作および測定方法を示すフローチャートである。図42に示されるように、本実施形態では、第1実施形態による測定方法（図4を参照）に加えて、判別ステップS14を備えている。判別ステップS14では、判別部34が、演算ステップS13において算出されたBAT量に関する指標値と所定の閾値とを比較することにより、被験者のBAT量が陰性及び陽性の何れであるかが判別される。

[0086] 本実施形態の測定装置1C及び測定方法によれば、第1実施形態と同様に、被験者の負担を格段に軽減することができ、且つBATの測定を極めて簡易に行うことができる。また、BAT量の陰性と陽性との境界は SUV_{max} で約2.0といわれており、現在、陰性が陽性かの判別は、PET画像に基づく放射線技師の目視によって行われている。本実施形態の測定装置1C及び測定方法によれば、前述した第1実施例において述べたようにBAT量を精度良く評価することができるので、BAT量が陰性が陽性かを簡易に且つ精度良く判別することができる。なお、本実施形態の判別部34は、第2実施形態の演算部30Bに設けられることもできる。

[0087] （第3実施例）

[0088] 本実施形態による効果を検証するために、判別部34（判別ステップS14）での判別結果と、PET画像に基づく目視での判別結果とを用いて、受信者動作特性（Receiver Operatorating Characteristic Curve；ROC）曲

線を作成した。図43～図46にその結果を示す。図43(a)は、酸素化ヘモグロビン濃度 C_{HbO_2} から算出された指標値に基づく判別結果のROC曲線である。また、図43(b)は総ヘモグロビン濃度 C_{tHb} 、図44(a)は吸収係数 μ_a (波長760nm)、図44(b)は吸収係数 μ_a (波長800nm)、図45(a)は散乱係数 μ'_s (波長760nm)、図45(b)は散乱係数 μ'_s (波長800nm)、図46(a)は脱酸素化ヘモグロビン濃度 C_{Hb} からそれぞれ算出された指標値に基づくROC曲線である。

[0089] なお、比較のため、図46(b)には、酸素飽和度 SO_2 から算出された指標値に基づく判別結果のROC曲線が示されている。また、図43～図46において、縦軸は陽性度(感度、陽性的中率ともいう)を表し、横軸は偽陰性度(1から特異度(陰性的中率ともいう)を差し引いた値)を表している。また、いずれのROC曲線においても、体脂肪量に関するパラメータによる補正は施されていない。

[0090] 図43～図46に示された各ROC曲線G21～G28の閾値(カットオフポイント)、感性感度(陽性的中率)、特異度(陰性的中率)、および的中率(正診率)は次の表2に示されるものとなった。

[表2]

ROC 曲線	閾値 (カットオフポイント)	感性感度 (陽性的中率)	特異度 (陰性的中率)	的中率 (正診率)
G21	$C_{HbO_2} : 5.7 \sim 5.9 \mu M$	100%	100%	100%
G22	$C_{tHb} : 7.5 \mu M$	100%	94.4%	96.7%
G23	$\mu_a : 0.17 \sim 0.18$ cm^{-1}	91.7%	94.4%	93.3%
G24	$\mu_a : 0.17 \sim 0.18$ cm^{-1}	91.7%	94.4%	93.3%
G25	$\mu'_s : 6.5 \sim 7$ cm^{-1}	100%	88.9%	93.3%
G26	$\mu'_s : 6.5 \sim 7$ cm^{-1}	100%	88.9%	93.3%
G27	$C_{Hb} : 19.5 \mu M$	91.7%	83.3%	86.7%
G28	$SO_2 : 7.4\%$	50%	55.6%	53.3%

[0091] 表2に示されるように、酸素化ヘモグロビン濃度 C_{HbO_2} 、総ヘモグロビン濃度 C_{tHb} 、吸収係数 μ_a 、散乱係数 μ'_s 、又は脱酸素化ヘモグロビン濃度 C_{Hb} から算出される指標値を用いた判別結果と、PET画像に基づく目視での判別結果とは、高い確率で一致した。このことから、上記第3実施形態によ

れば、B A T量が陰性か陽性かを精度良く判別できることがわかる。

[0092] 本発明によるB A Tの測定方法及び測定装置は、上述した実施形態に限られるものではなく、他に様々な変形が可能である。例えば、上記実施形態では時間分解分光計測法を用いてヘモグロビン濃度を算出しているが、本発明の演算部及び演算ステップにおいて使用される近赤外分光計測法としては、例えば位相変調分光法、空間分解分光法、Micro-beer lambert法など様々な方法が適用可能である。

[0093] 上記実施形態による褐色脂肪組織の測定方法では、光入射部から被測定部位に近赤外光を入射する光入射ステップと、光検出部において、被測定部位の内部を伝搬した近赤外光の光強度を検出する光検出ステップと、光検出部での検出結果に基づく近赤外分光計測法によって求められる、被測定部位の酸素化ヘモグロビン濃度、総ヘモグロビン濃度、及び、酸素化ヘモグロビン濃度若しくは総ヘモグロビン濃度に応じて増減する第1のパラメータのうち少なくとも一つの数値からB A T量に関する指標値を算出する演算ステップとを備える構成としている。

[0094] 或いは、上記実施形態による褐色脂肪組織の測定方法では、光入射部から被測定部位に近赤外光を入射する光入射ステップと、光検出部において、被測定部位の内部を伝搬した近赤外光の光強度を検出する光検出ステップと、光検出部での検出結果に基づく近赤外分光計測法によって求められる、被測定部位の散乱係数及び脱酸素化ヘモグロビン濃度のうち少なくとも一方から褐色脂肪組織量に関する指標値を算出する演算ステップとを備える構成としている。

[0095] また、上記実施形態による褐色脂肪組織の測定装置では、被測定部位に近赤外光を入射する光入射部と、被測定部位の内部を伝搬した近赤外光の光強度を検出する光検出部と、光検出部での検出結果に基づく近赤外分光計測法によって求められる、被測定部位の酸素化ヘモグロビン濃度、総ヘモグロビン濃度、及び、酸素化ヘモグロビン濃度若しくは総ヘモグロビン濃度に応じて増減する第1のパラメータのうち少なくとも一つの数値からB A T量に関

する指標値を算出する演算部とを備える構成としている。

[0096] 或いは、上記実施形態による褐色脂肪組織の測定装置では、被測定部位に近赤外光を入射する光入射部と、被測定部位の内部を伝搬した近赤外光の光強度を検出する光検出部と、光検出部での検出結果に基づく近赤外分光計測法によって求められる、被測定部位の散乱係数及び脱酸素化ヘモグロビン濃度のうち少なくとも一方から褐色脂肪組織量に関する指標値を算出する演算部とを備える構成としている。

[0097] また、褐色脂肪組織の測定方法は、演算ステップにおいて、体脂肪量に関する第2のパラメータと少なくとも一つの数値若しくは測定感度との相関を表すデータを使用して、少なくとも一つの数値に含まれる体脂肪量による影響が低減するように補正した数値を、褐色脂肪組織量に関する指標値とする構成としてもよい。同様に、褐色脂肪組織の測定装置は、体脂肪量に関する第2のパラメータと少なくとも一つの数値若しくは測定感度との相関を表すデータを記憶しておく記憶部を更に備え、演算部は、データを使用して、少なくとも一つの数値に含まれる体脂肪量による影響が低減するように補正した数値を、BAT量に関する指標値とする構成としてもよい。

[0098] 近赤外分光計測法により測定されたヘモグロビン濃度は、WATの影響を受けやすい。WATの吸光度は筋肉と比較して極めて小さく、また、WAT量すなわち体脂肪量の個人差が大きいので、体脂肪が多い人ほどヘモグロビン濃度は低く、体脂肪が少ない人ほどヘモグロビン濃度は高く見積もられてしまう傾向がある。また、BATがエネルギー消費を亢進するので、BATの活性値が高い人ほど体脂肪が少ない傾向がある。上記の方法及び装置では、体脂肪量に関するパラメータとヘモグロビン濃度等若しくは測定感度との相関を表すデータを使用して、ヘモグロビン濃度等に含まれる体脂肪量による影響が低減するように補正した数値をBAT量に関する指標値とするので、BAT量を更に精度良く評価することができる。

[0099] また、褐色脂肪組織の測定方法は、指標値と閾値とを比較することにより、褐色脂肪組織量が陰性及び陽性の何れであるかを判別する判別ステップを

更に備える構成としてもよい。同様に、褐色脂肪組織の測定装置は、演算部が、指標値と閾値とを比較することにより、褐色脂肪組織量が陰性及び陽性の何れであるかを判別する構成としてもよい。上記の褐色脂肪組織の測定方法及び測定装置では、その評価精度の高さにより、BAT量が陰性か陽性かを簡易に且つ精度良く判別することができる。

産業上の利用可能性

[0100] 本発明は、被験者の負担を軽減できる褐色脂肪組織の測定方法及び測定装置として利用可能である。

符号の説明

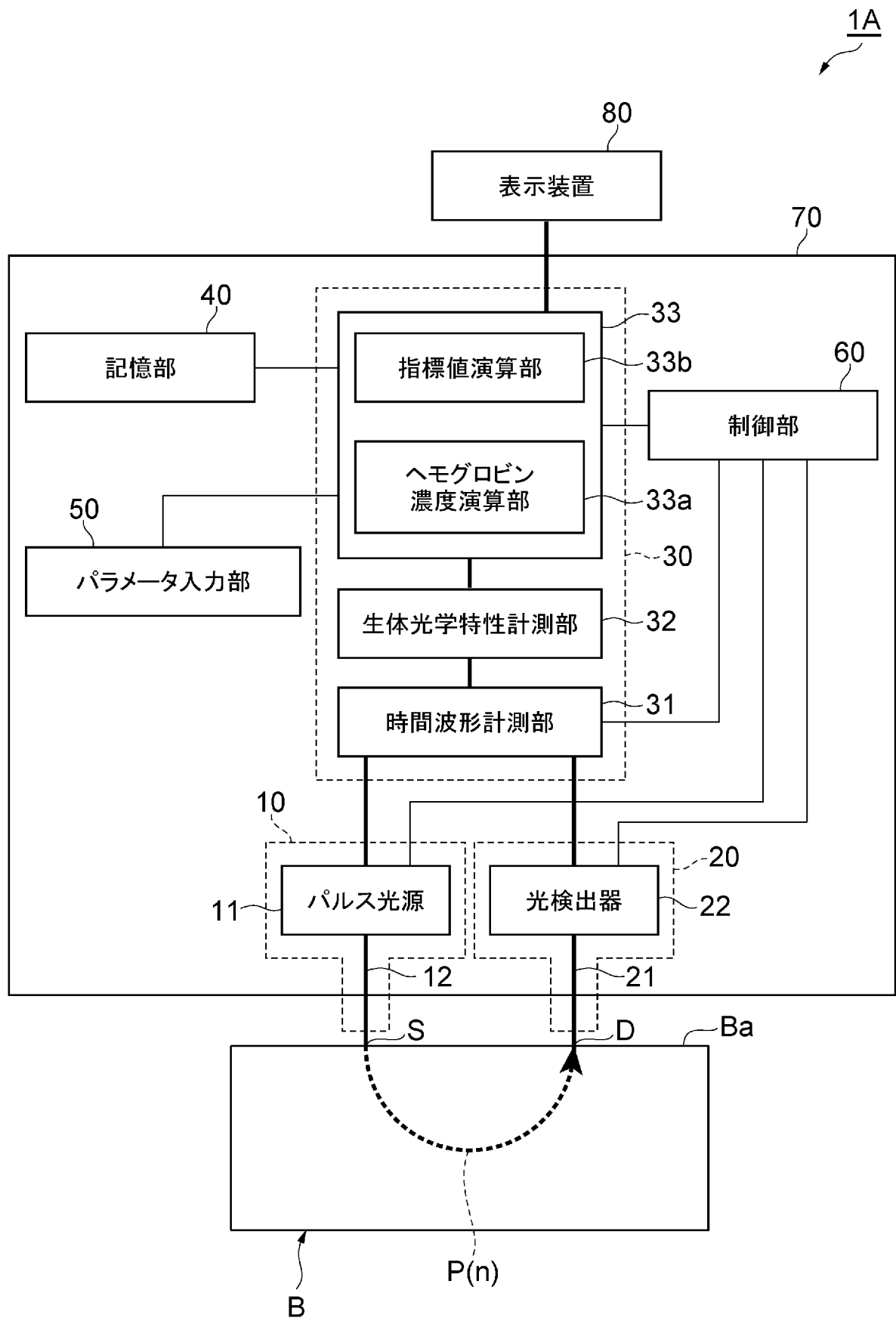
[0101] 1A…測定装置、10…光入射部、11…パルス光源、12…光入射用光ガイド、20…光検出部、21…光検出用光ガイド、22…光検出器、30…演算部、31…時間波形計測部、32…生体光学特性計測部、33…演算処理部、33a…ヘモグロビン濃度演算部、33b…指標値演算部、40…記憶部、50…パラメータ入力部、60…制御部、70…本体部、80…表示装置、B…被測定部位、D…光検出位置、L1…近似直線、P(n)…近赤外パルス光、S…光入射位置。

請求の範囲

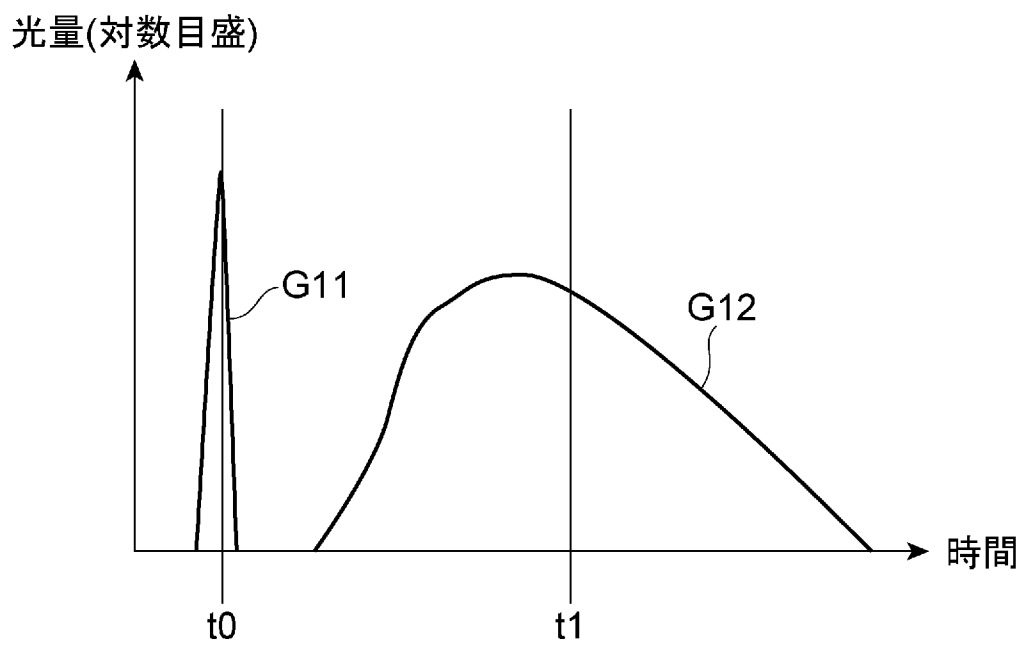
- [請求項1] 光入射部から被測定部位に近赤外光を入射する光入射ステップと、
光検出部において、前記被測定部位の内部を伝搬した前記近赤外光の光強度を検出する光検出ステップと、
前記光検出部での検出結果に基づく近赤外分光計測法によって求められる、前記被測定部位の酸素化ヘモグロビン濃度、総ヘモグロビン濃度、及び、前記酸素化ヘモグロビン濃度若しくは前記総ヘモグロビン濃度に応じて増減する第1のパラメータのうち少なくとも一つの数値から褐色脂肪組織量に関する指標値を算出する演算ステップと
を備えることを特徴とする、褐色脂肪組織の測定方法。
- [請求項2] 前記演算ステップにおいて、体脂肪量に関する第2のパラメータと前記少なくとも一つの数値若しくは測定感度との相関を表すデータを使用して、前記少なくとも一つの数値に含まれる前記体脂肪量による影響が低減するように補正した数値を、前記褐色脂肪組織量に関する指標値とすることを特徴とする、請求項1に記載の褐色脂肪組織の測定方法。
- [請求項3] 光入射部から被測定部位に近赤外光を入射する光入射ステップと、
光検出部において、前記被測定部位の内部を伝搬した前記近赤外光の光強度を検出する光検出ステップと、
前記光検出部での検出結果に基づく近赤外分光計測法によって求められる、前記被測定部位の散乱係数及び脱酸素化ヘモグロビン濃度のうち少なくとも一方から褐色脂肪組織量に関する指標値を算出する演算ステップと
を備えることを特徴とする、褐色脂肪組織の測定方法。
- [請求項4] 前記指標値と閾値とを比較することにより、褐色脂肪組織量が陰性及び陽性の何れであるかを判別する判別ステップを更に備えることを特徴とする、請求項1～3のいずれか一項に記載の褐色脂肪組織の測定方法。

- [請求項5] 被測定部位に近赤外光を入射する光入射部と、
 前記被測定部位の内部を伝搬した前記近赤外光の光強度を検出する光検出部と、
 前記光検出部での検出結果に基づく近赤外分光計測法によって求められる、前記被測定部位の酸素化ヘモグロビン濃度、総ヘモグロビン濃度、及び、前記酸素化ヘモグロビン濃度若しくは前記総ヘモグロビン濃度に応じて増減する第1のパラメータのうち少なくとも一つの数値から褐色脂肪組織量に関する指標値を算出する演算部と
 を備えることを特徴とする、褐色脂肪組織の測定装置。
- [請求項6] 体脂肪量に関する第2のパラメータと前記少なくとも一つの数値若しくは測定感度との相関を表すデータを記憶しておく記憶部を更に備え、
 前記演算部は、前記データを使用して、前記少なくとも一つの数値に含まれる前記体脂肪量による影響が低減するように補正した数値を、前記褐色脂肪組織量に関する指標値とすることを特徴とする、請求項5に記載の褐色脂肪組織の測定装置。
- [請求項7] 被測定部位に近赤外光を入射する光入射部と、
 前記被測定部位の内部を伝搬した前記近赤外光の光強度を検出する光検出部と、
 前記光検出部での検出結果に基づく近赤外分光計測法によって求められる、前記被測定部位の散乱係数及び脱酸素化ヘモグロビン濃度のうち少なくとも一方から褐色脂肪組織量に関する指標値を算出する演算部と
 を備えることを特徴とする、褐色脂肪組織の測定装置。
- [請求項8] 前記演算部が、前記指標値と閾値とを比較することにより、褐色脂肪組織量が陰性及び陽性の何れであるかを判別することを特徴とする、請求項5～7のいずれか一項に記載の褐色脂肪組織の測定装置。

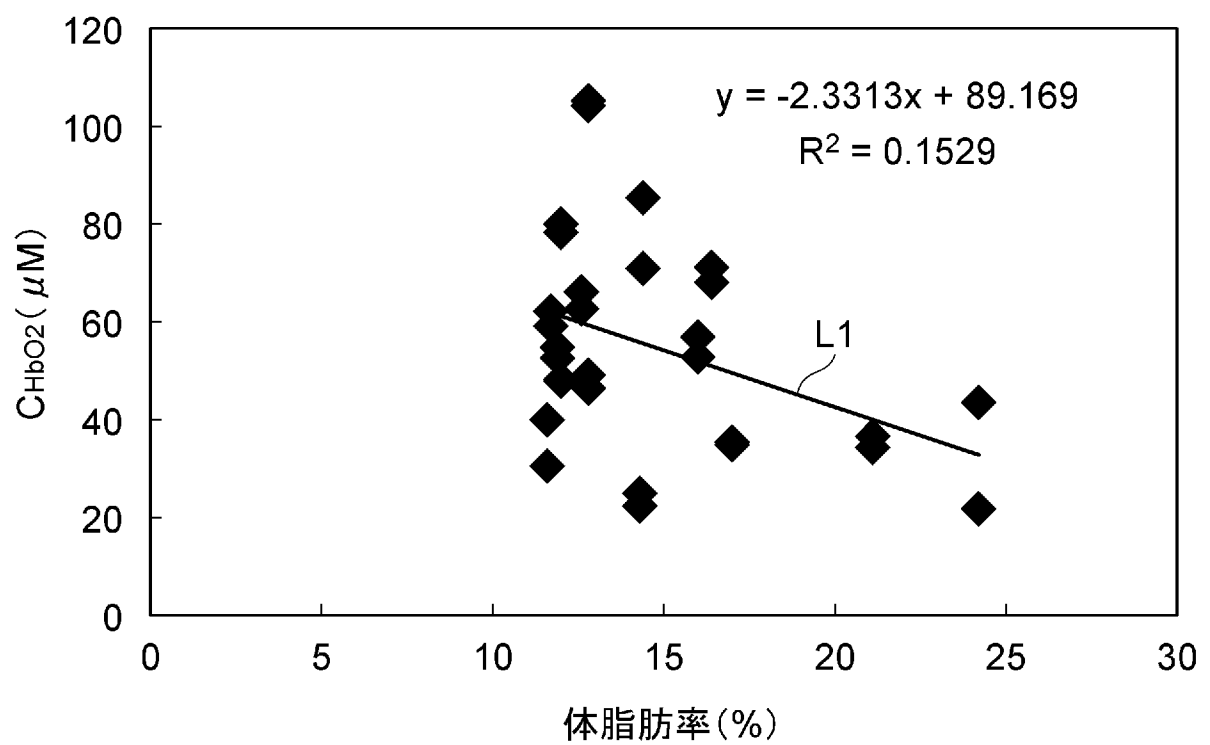
[図1]



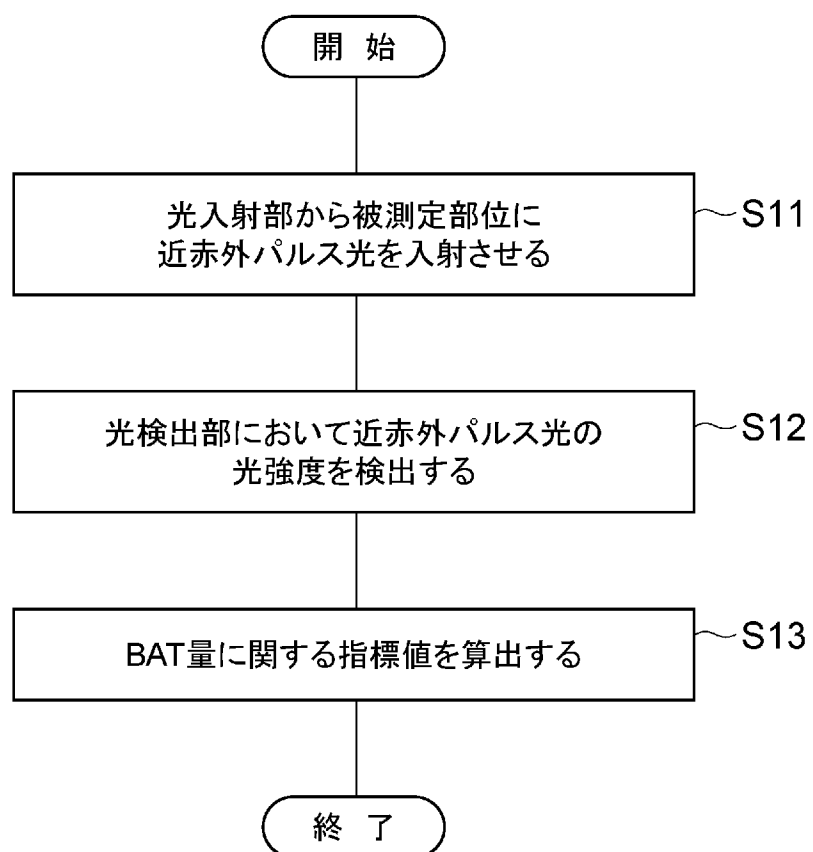
[図2]



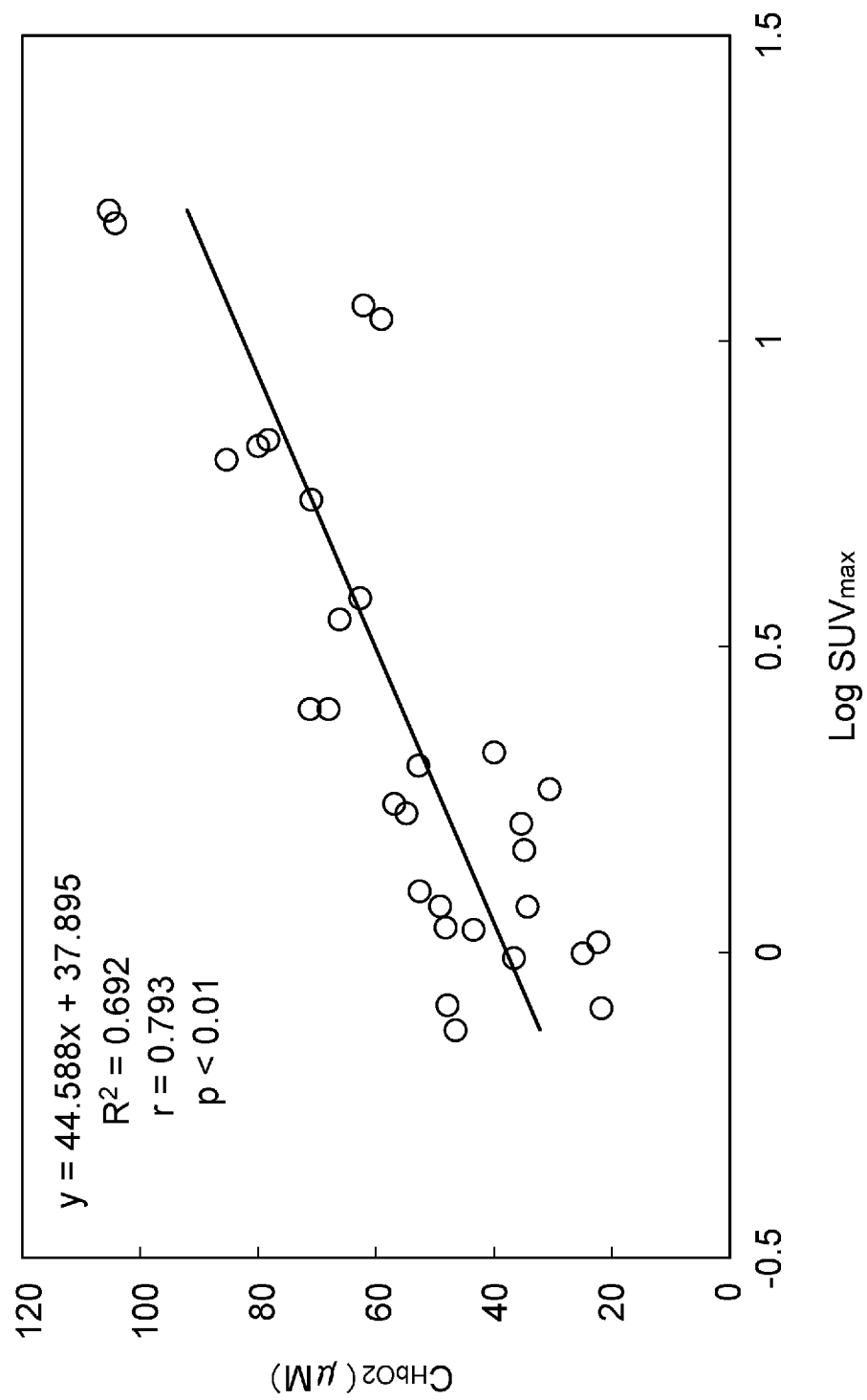
[図3]



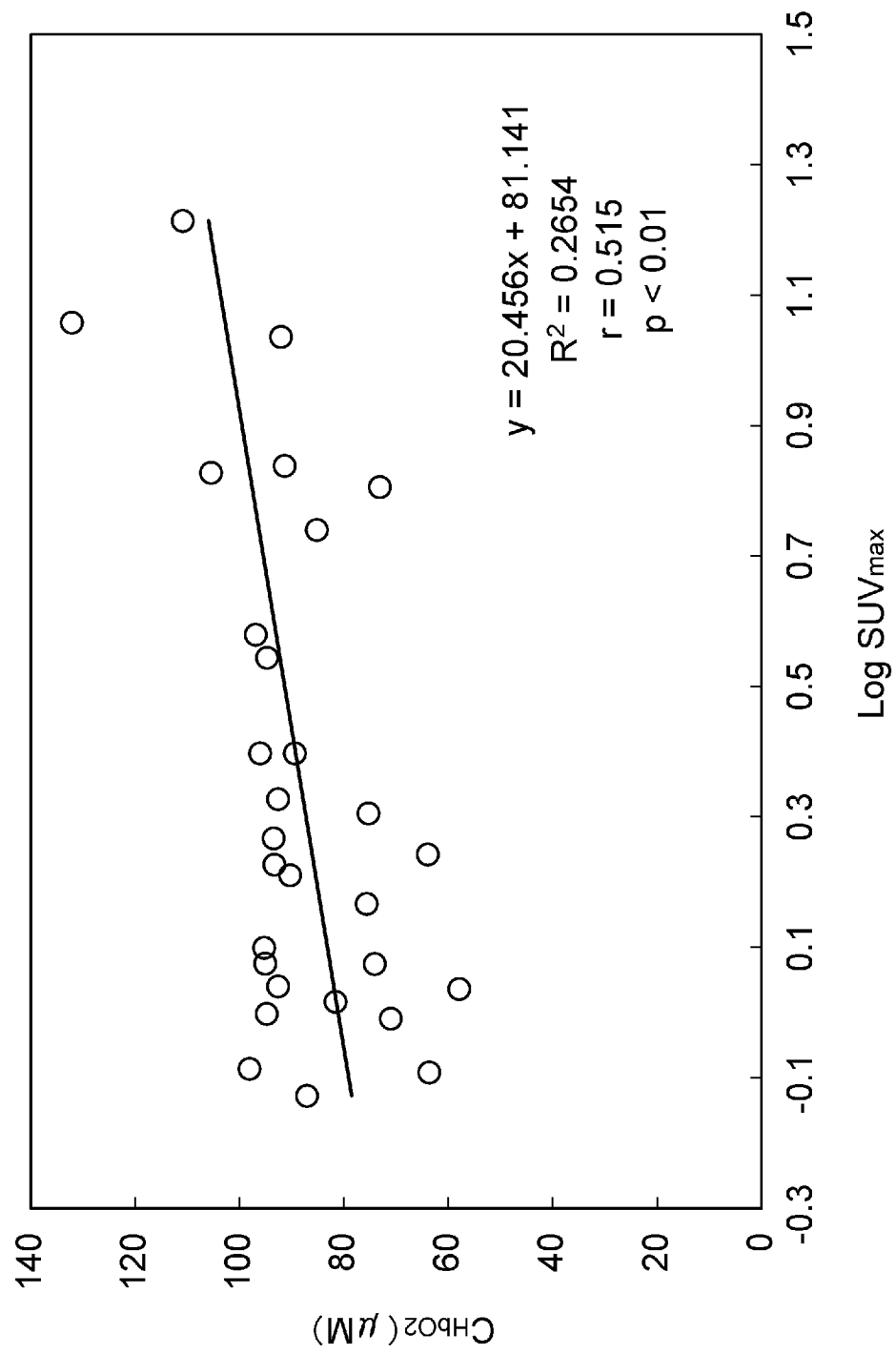
[図4]



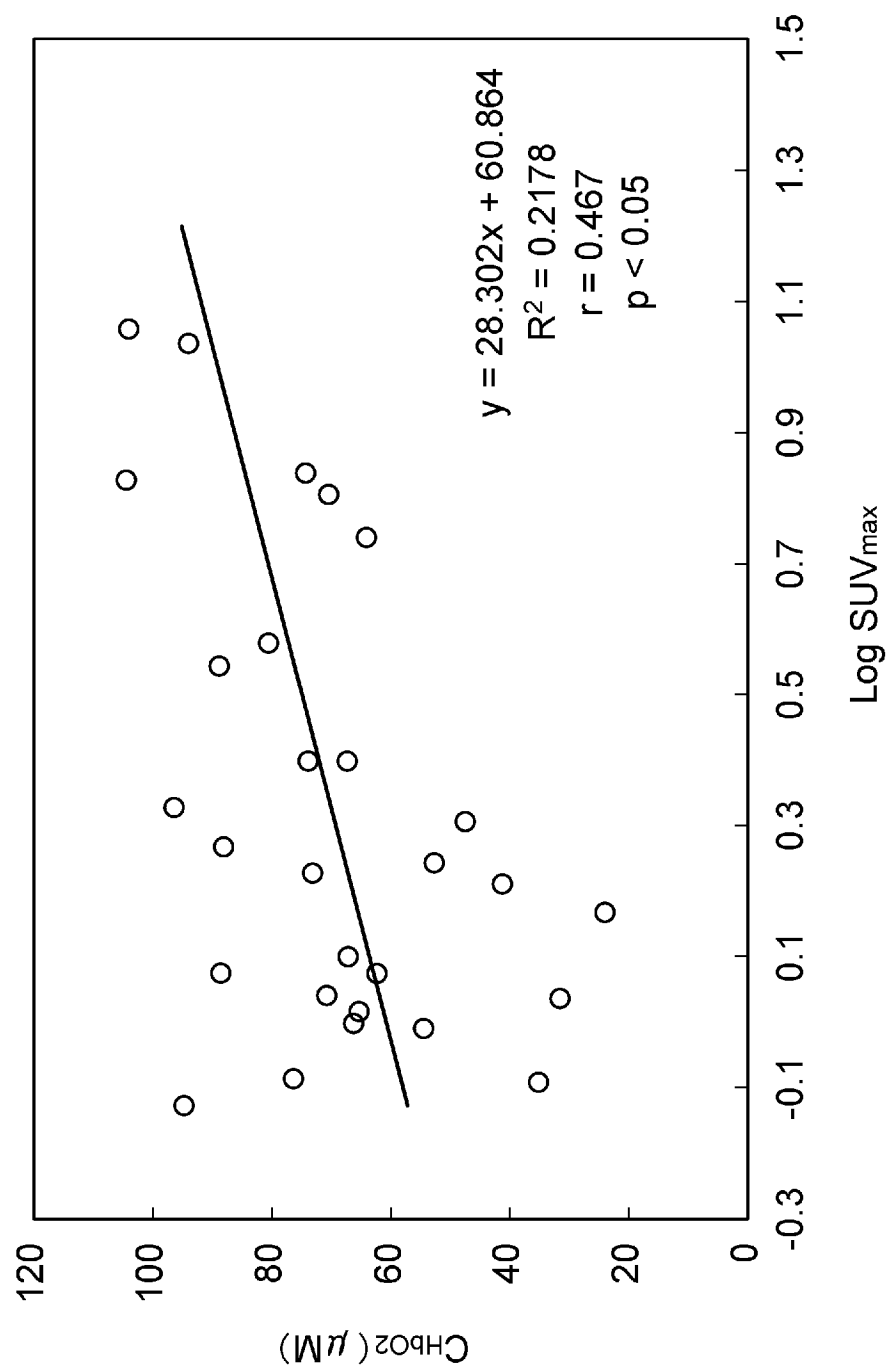
[図5]



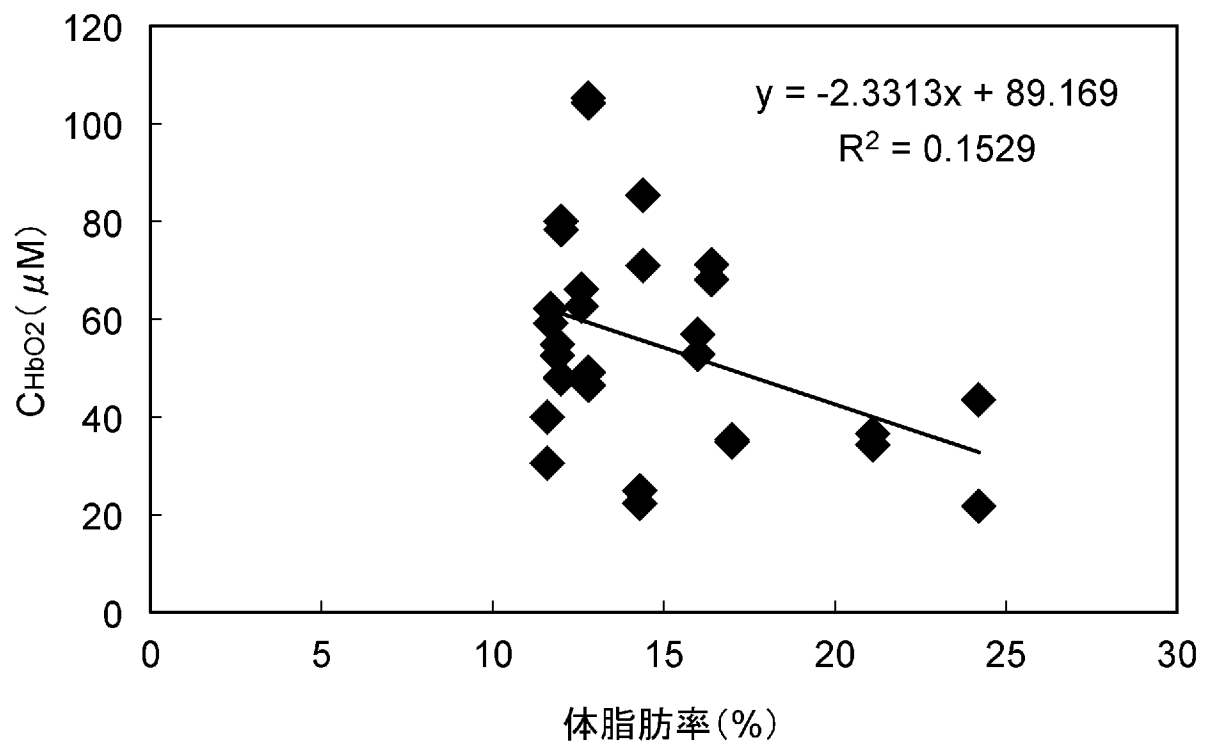
[図6]



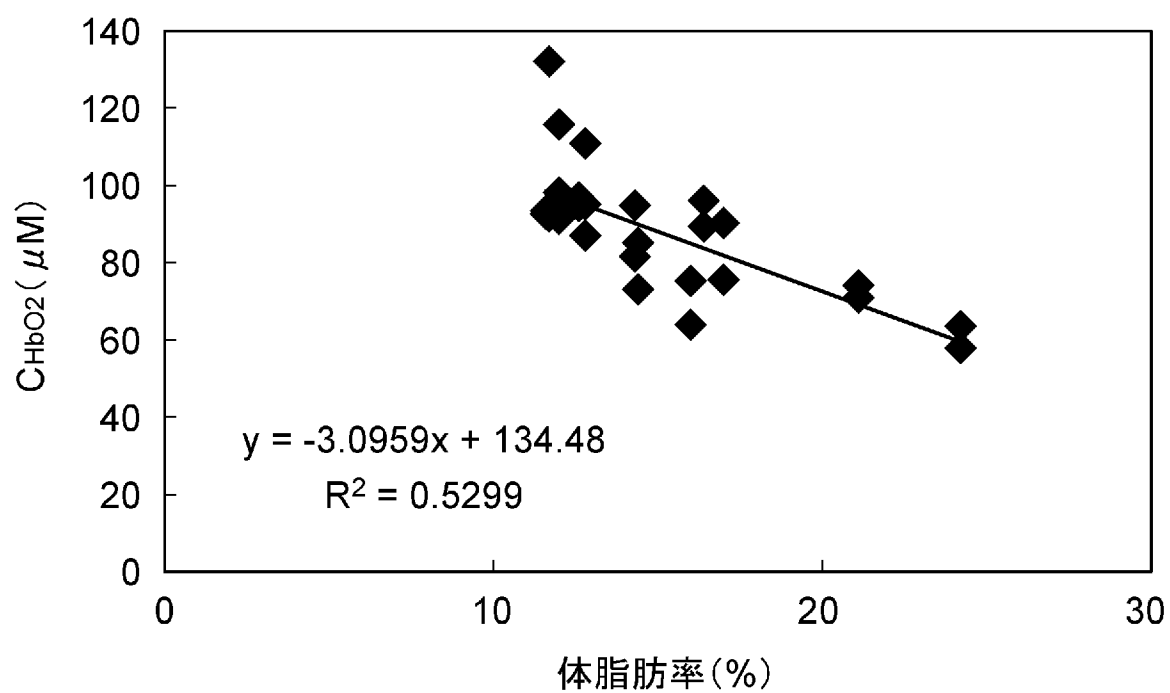
[図7]



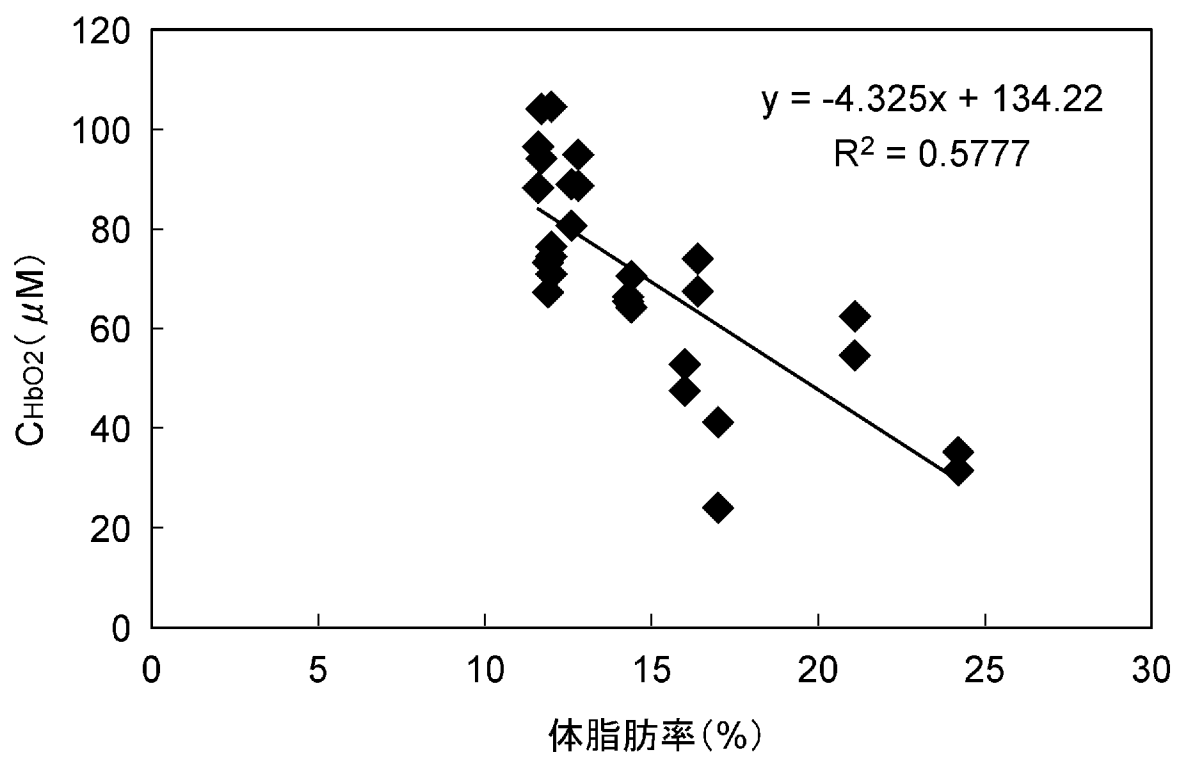
[図8]



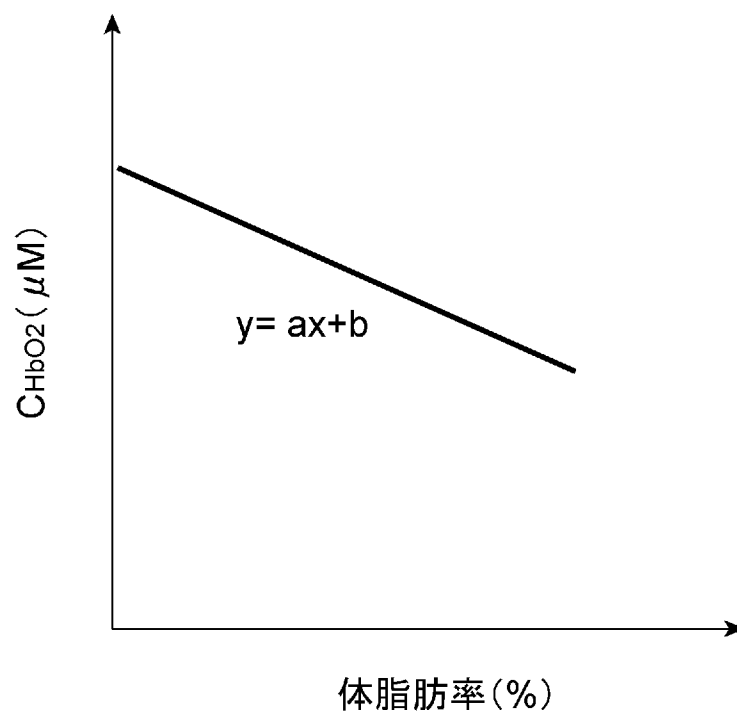
[図9]



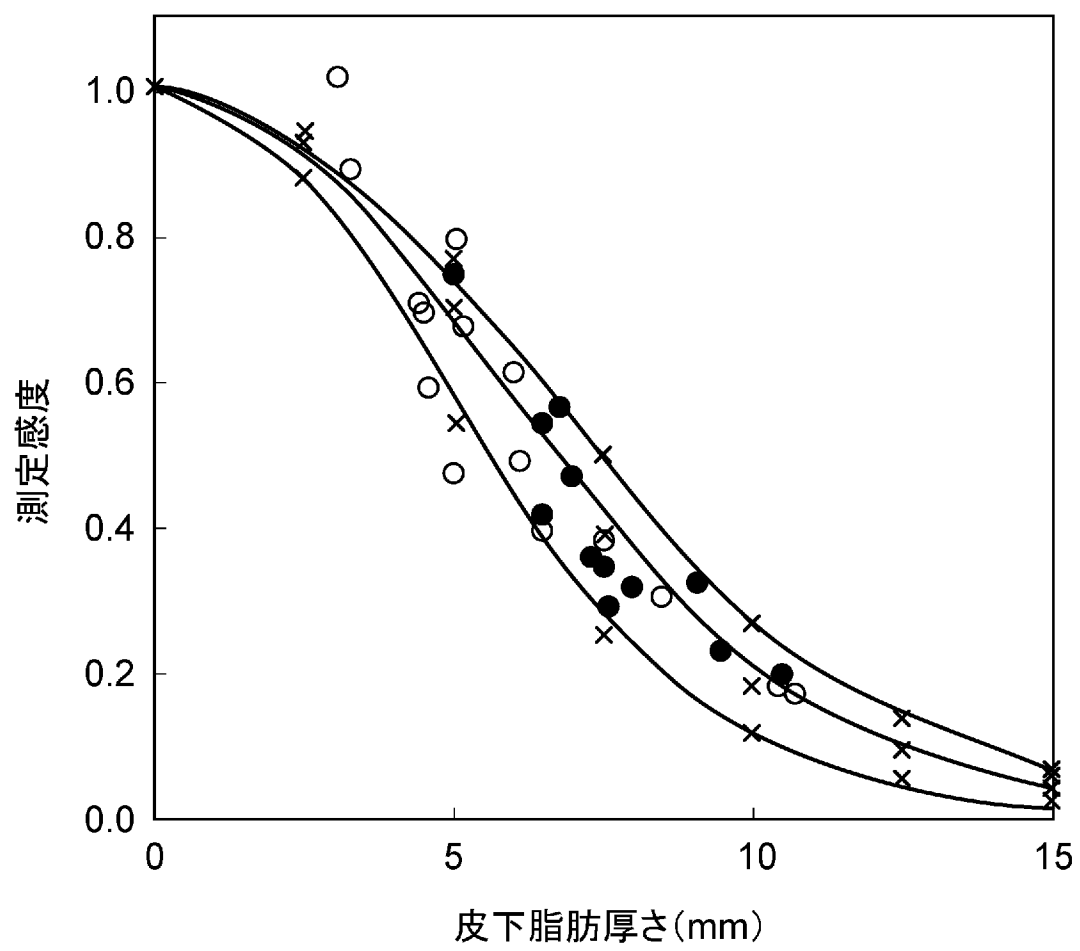
[図10]



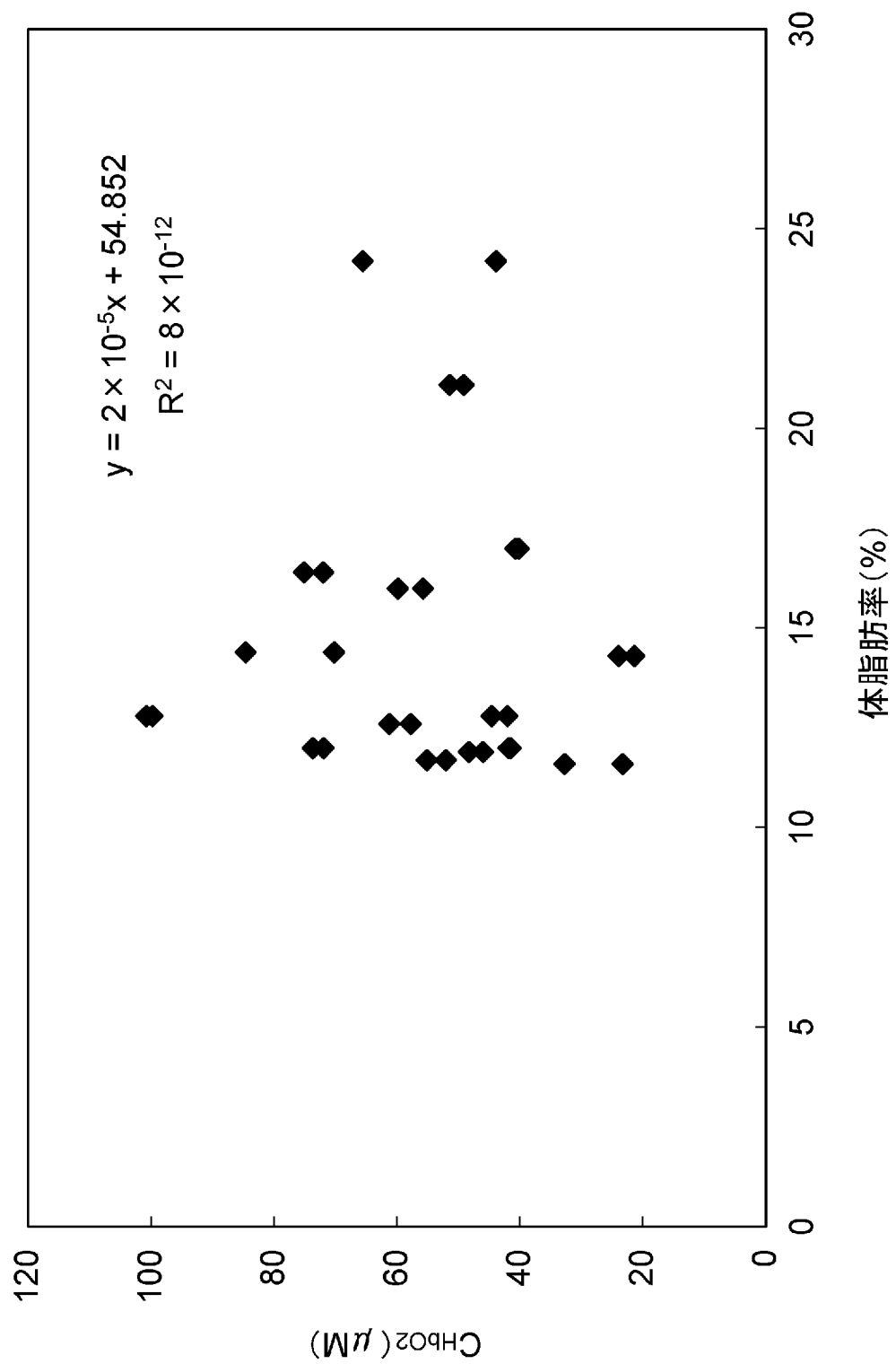
[図11]



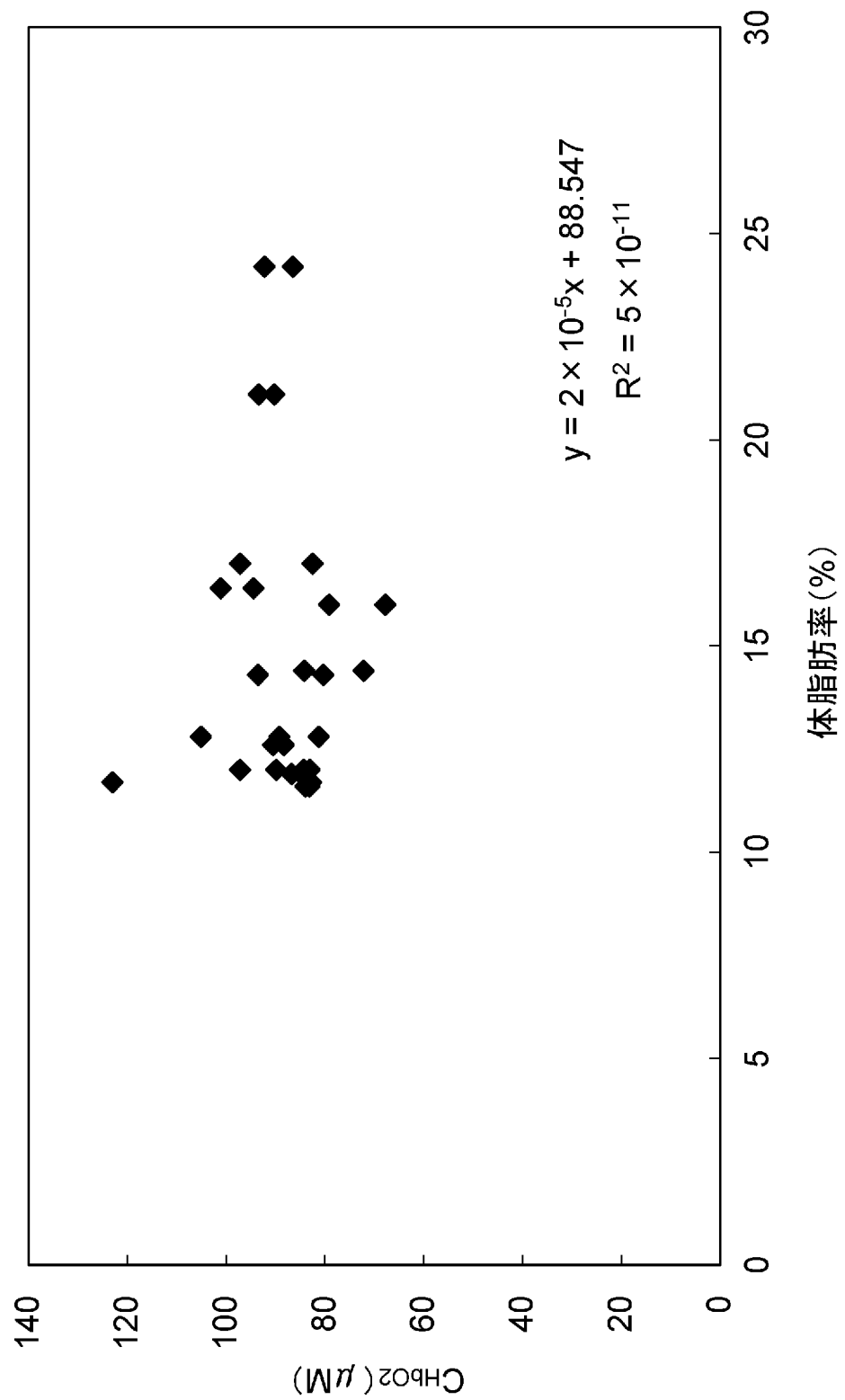
[図12]



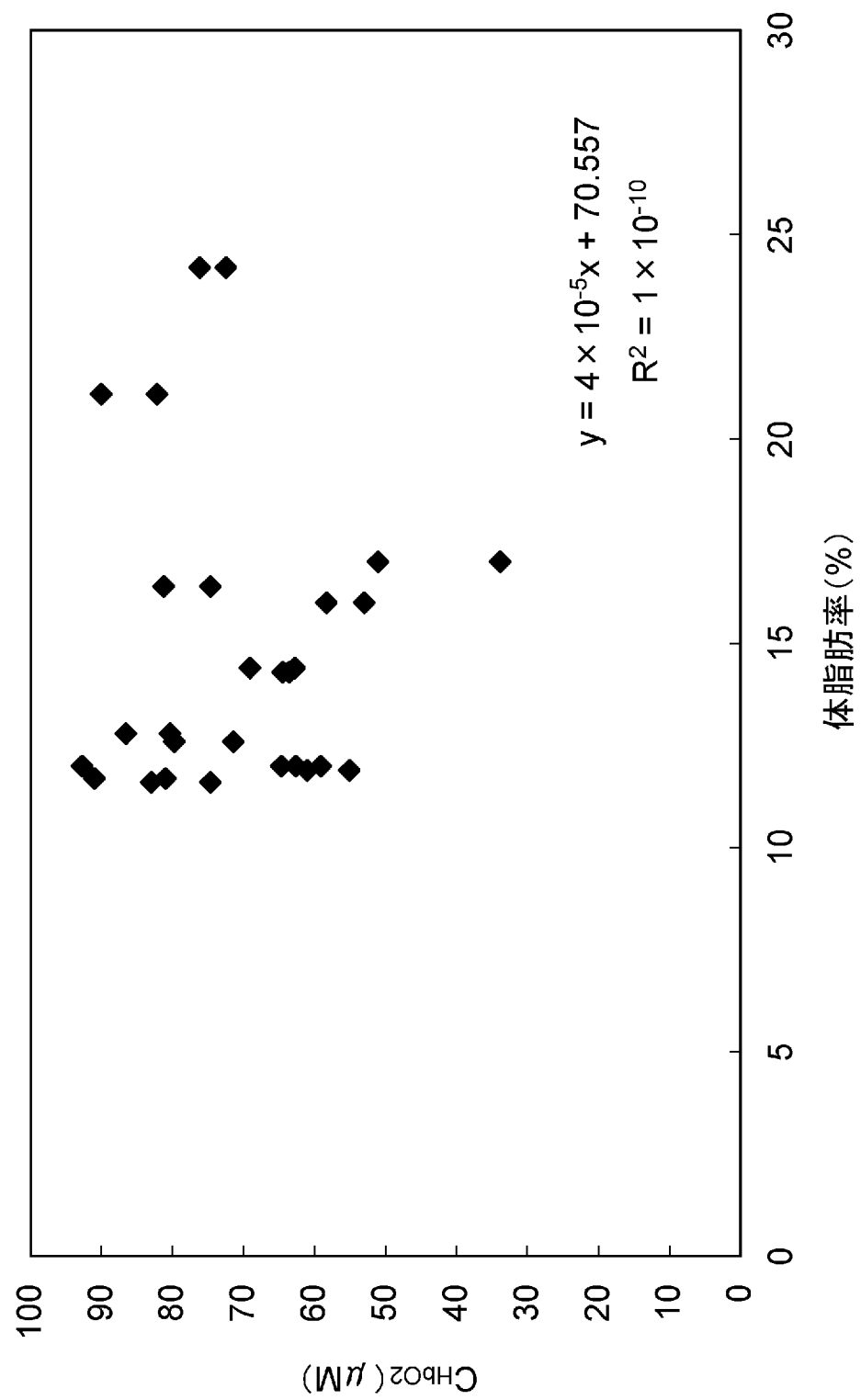
[図13]



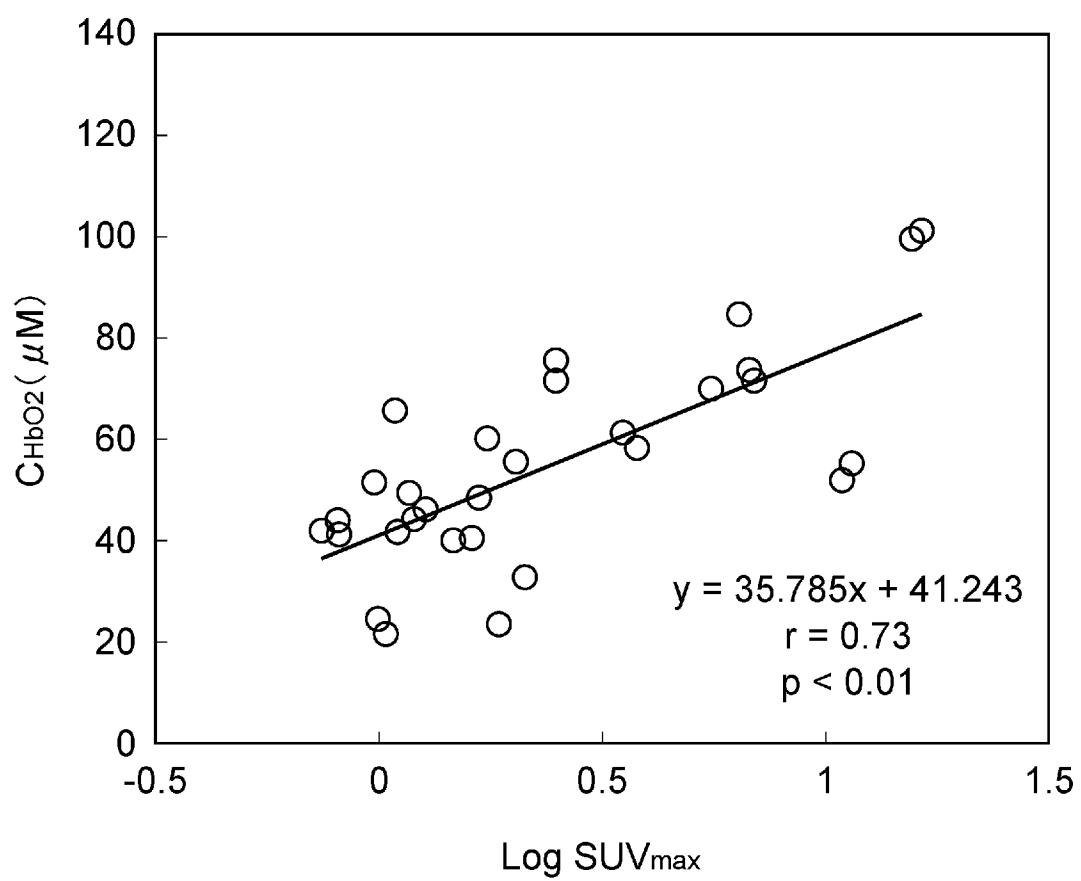
[図14]



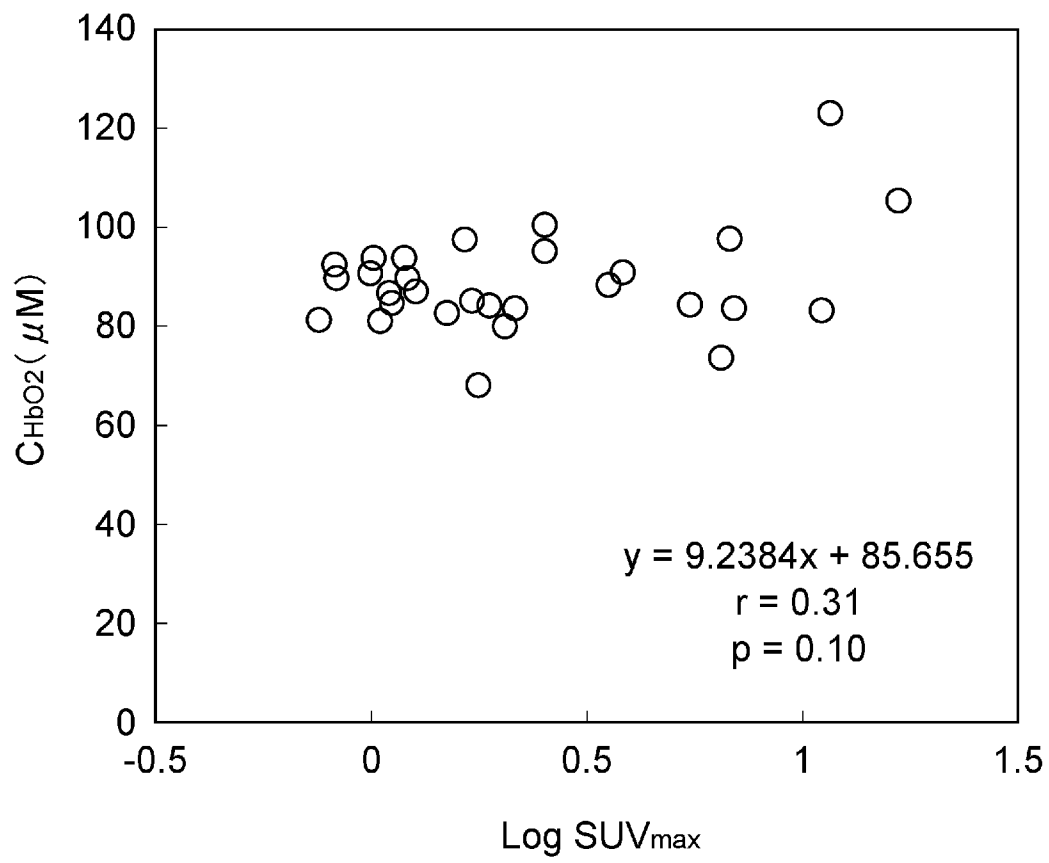
[図15]



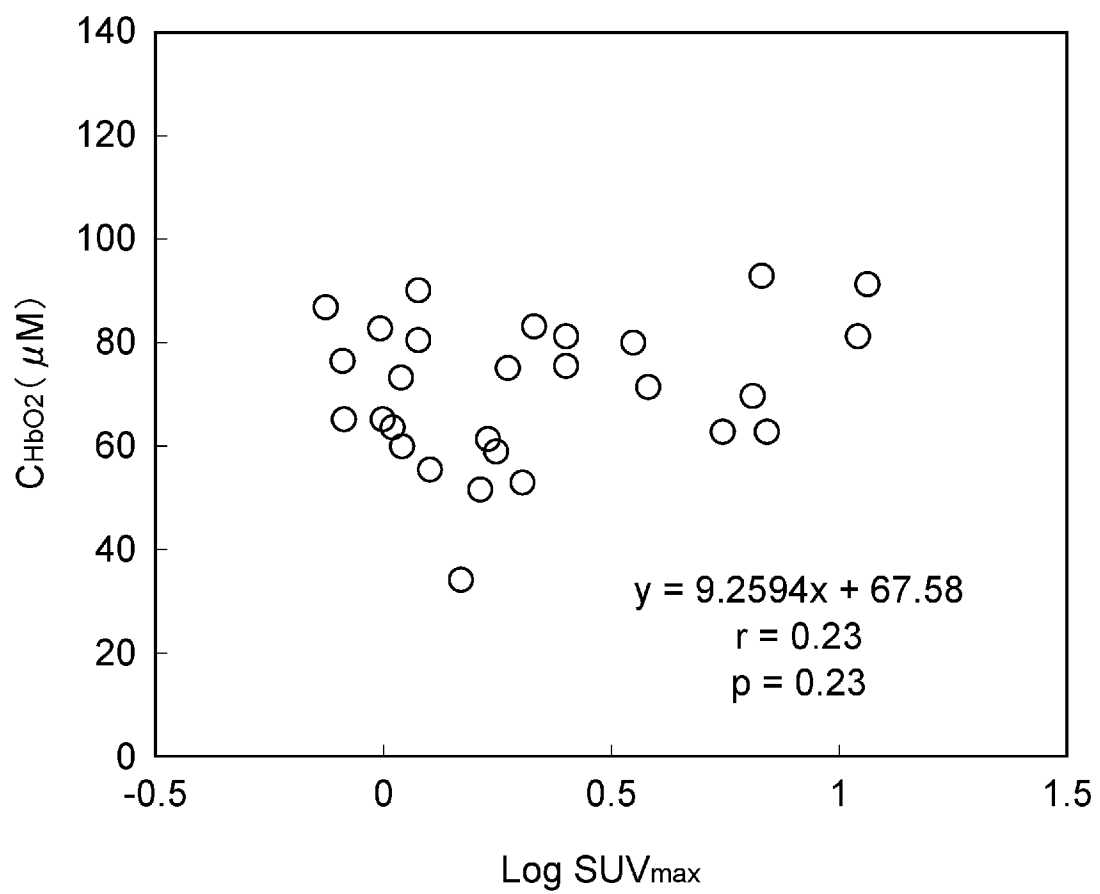
[図16]



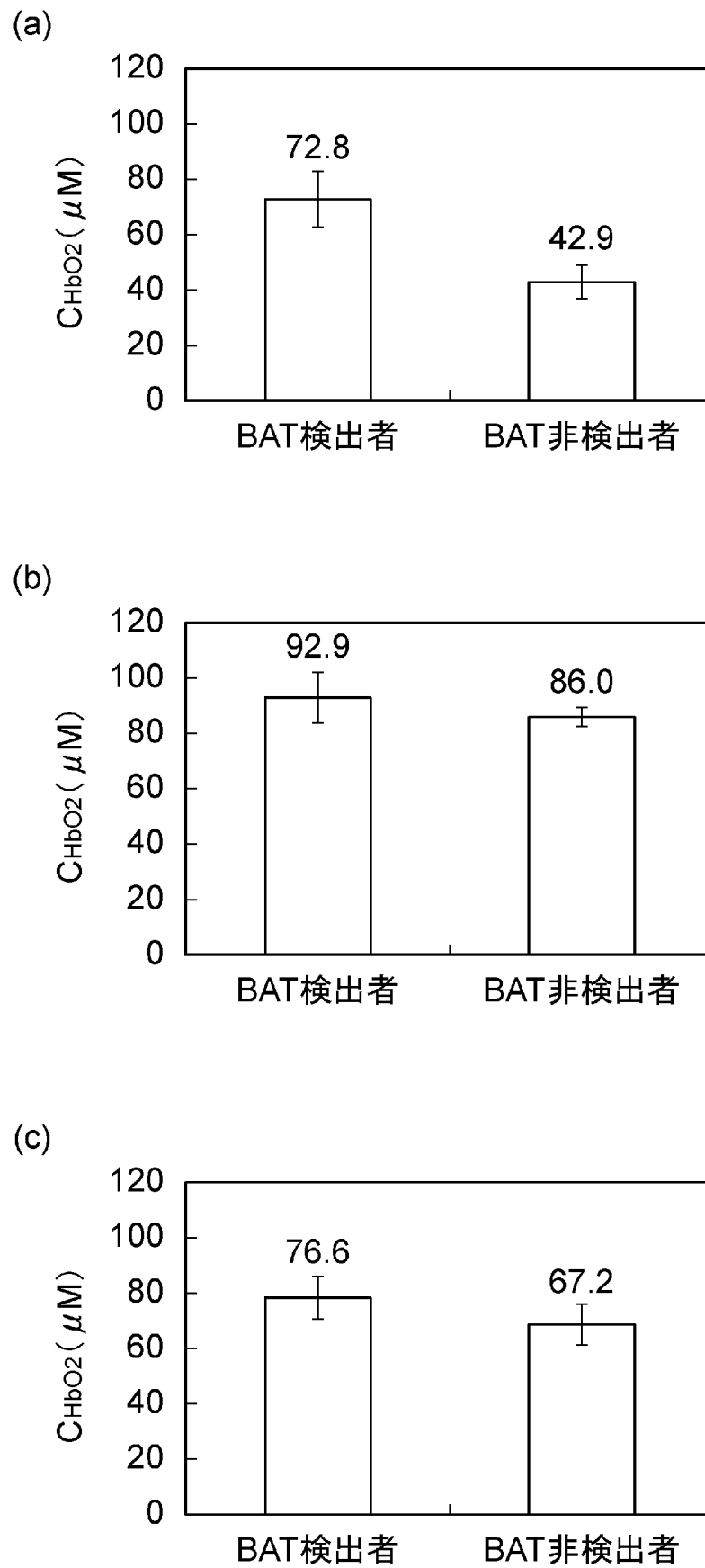
[図17]



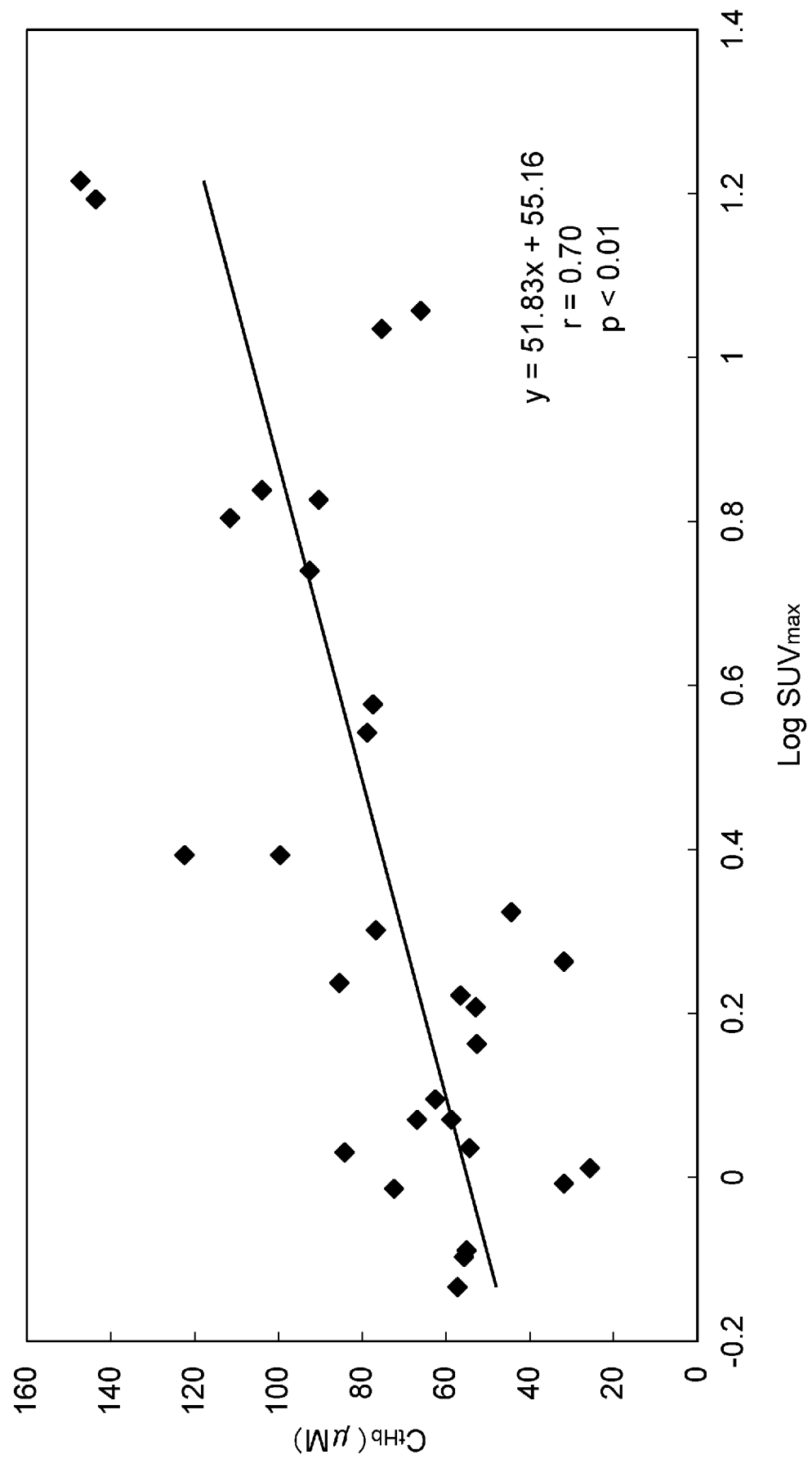
[図18]



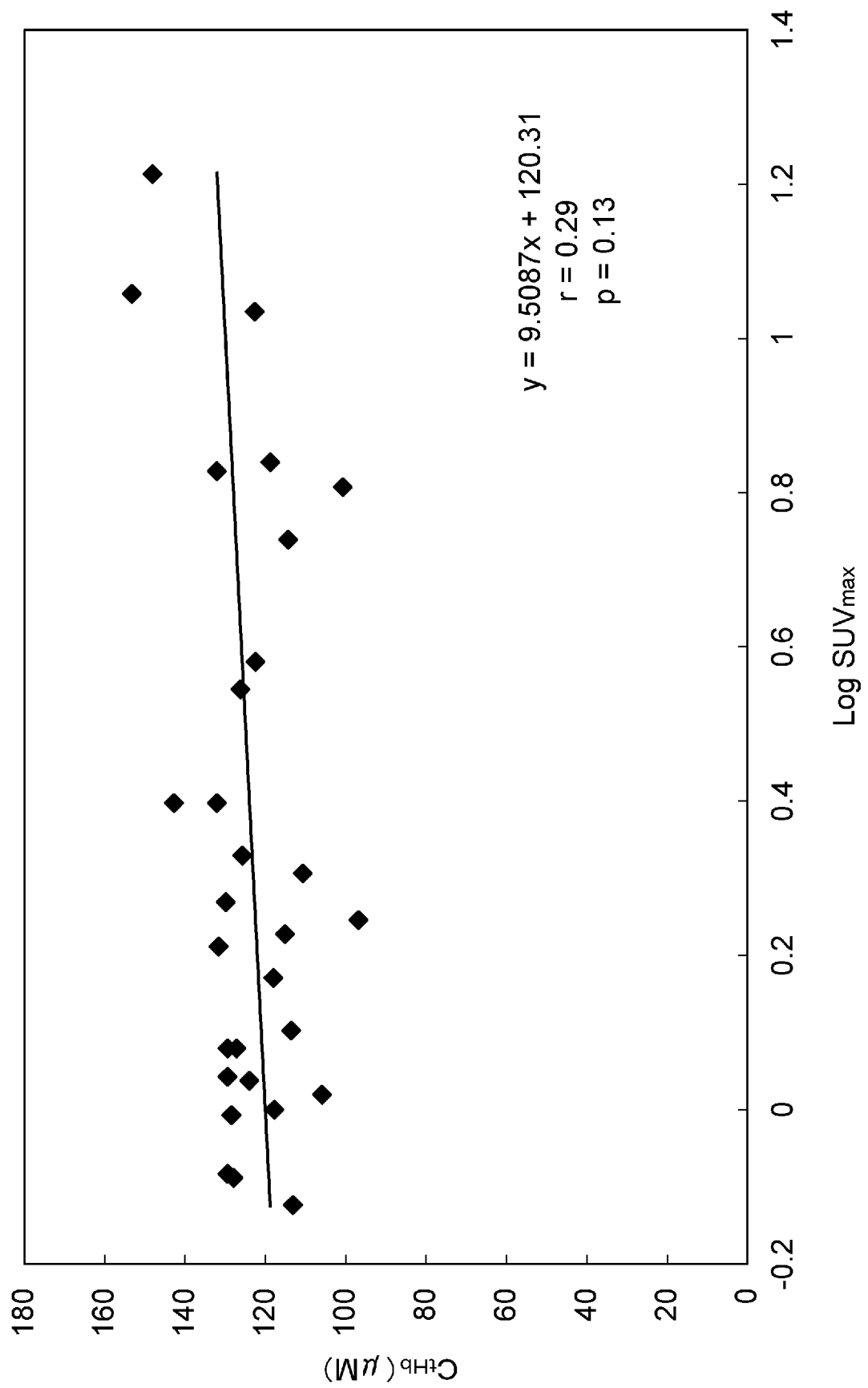
[図19]



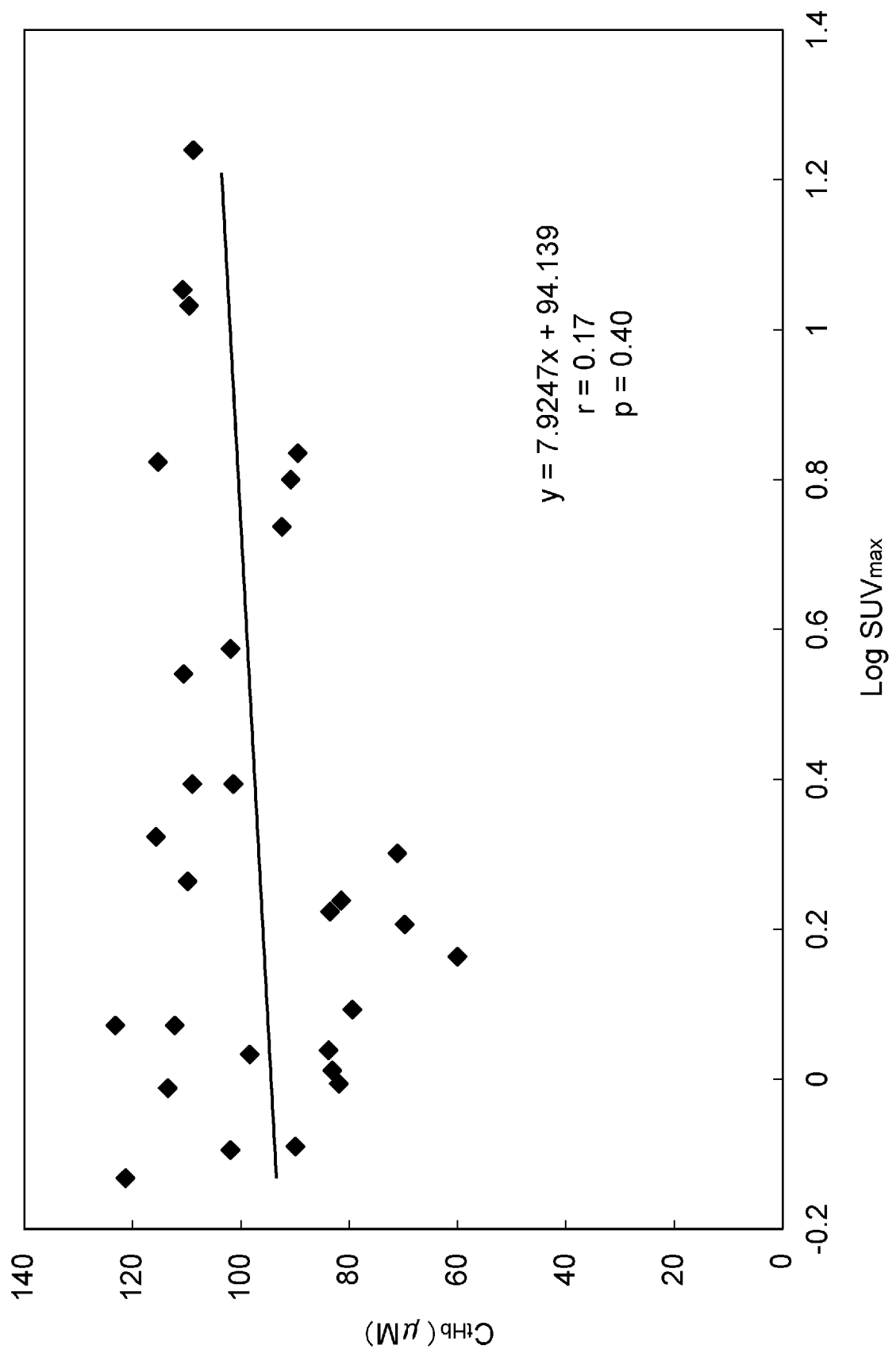
[図20]



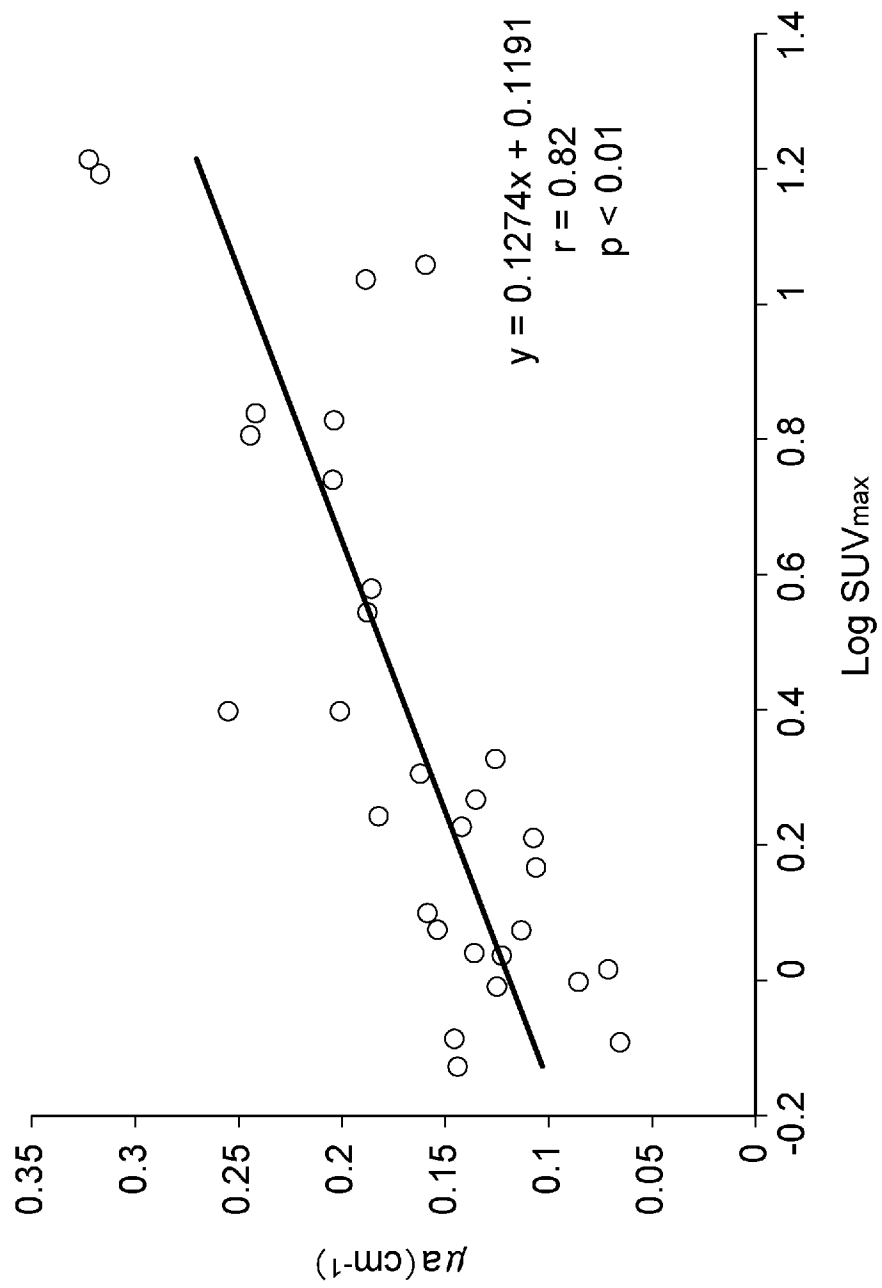
[図21]



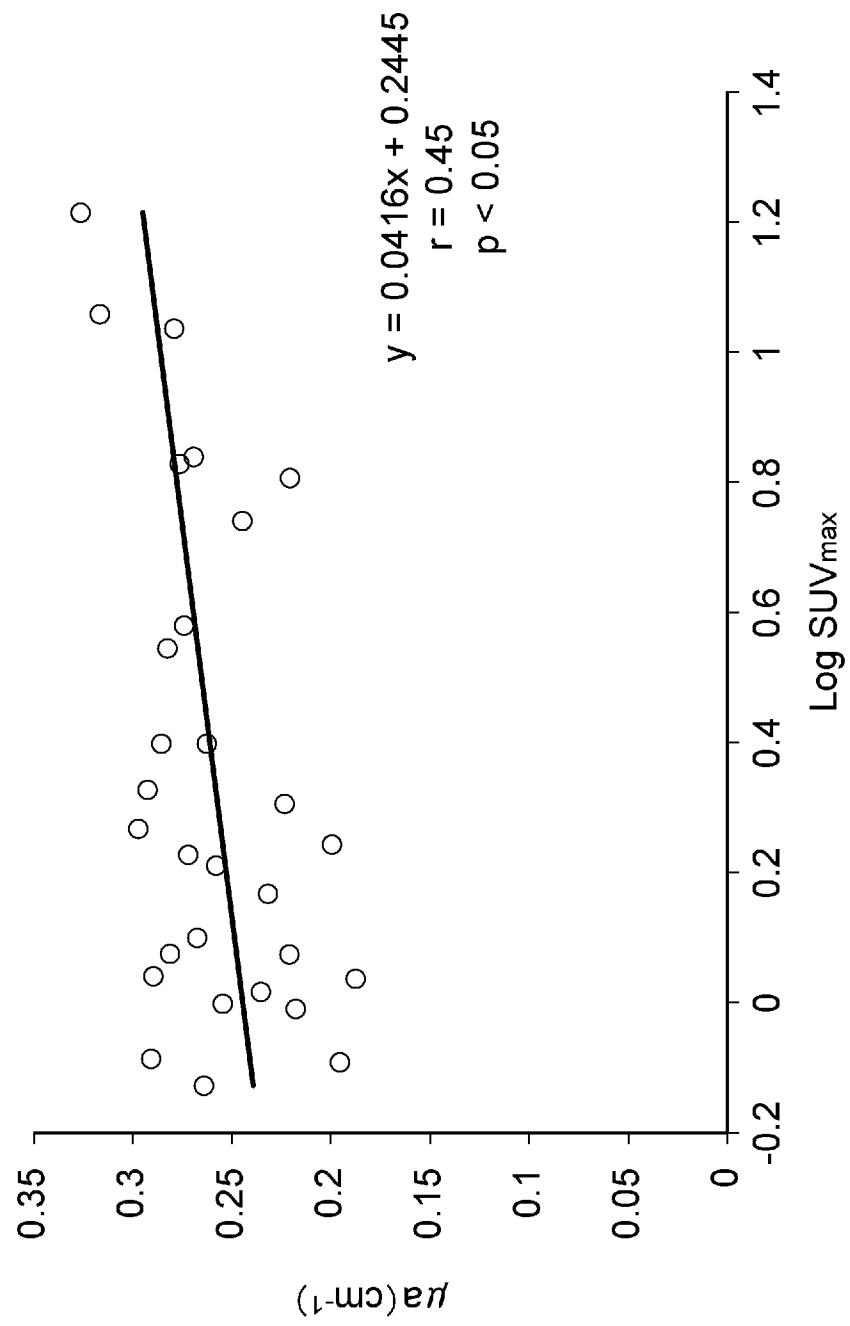
[図22]



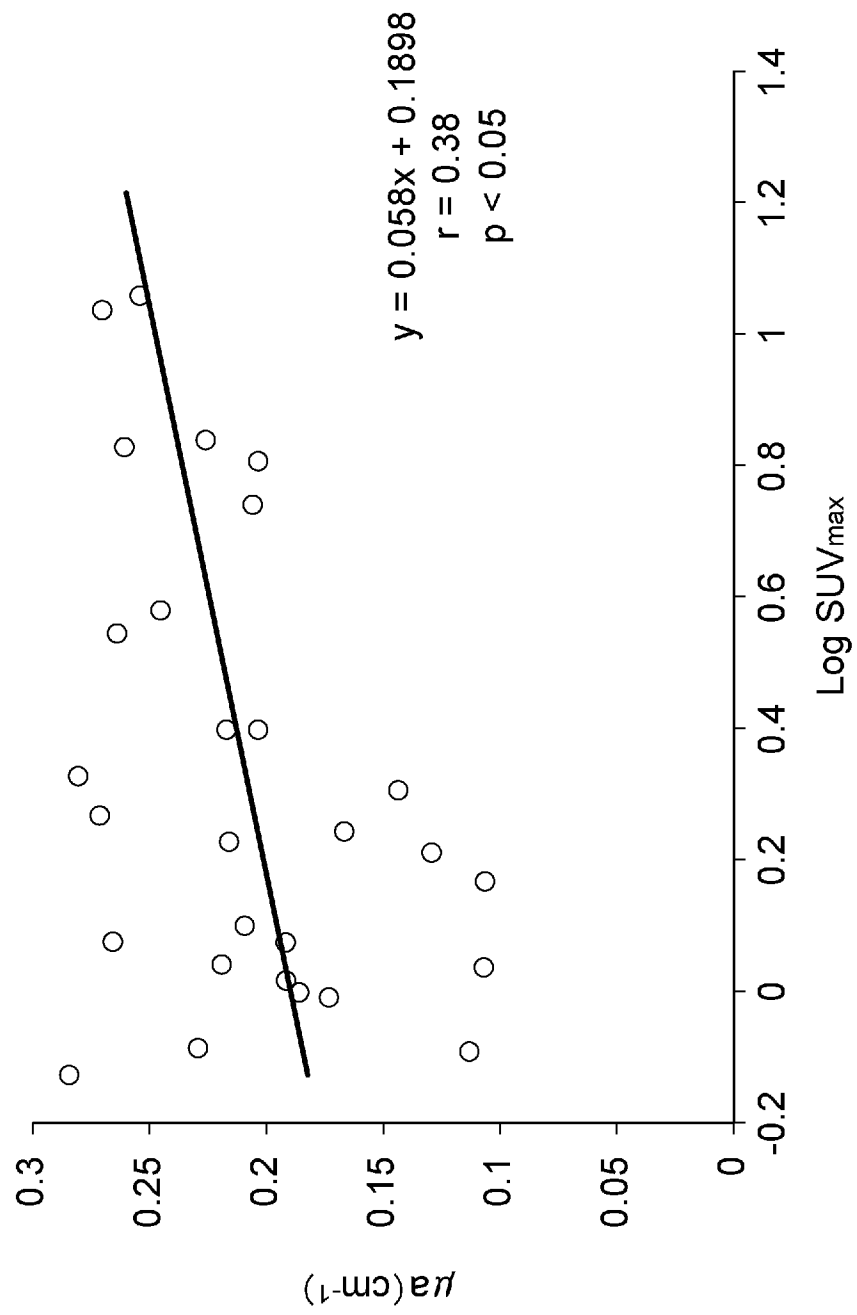
[図23]



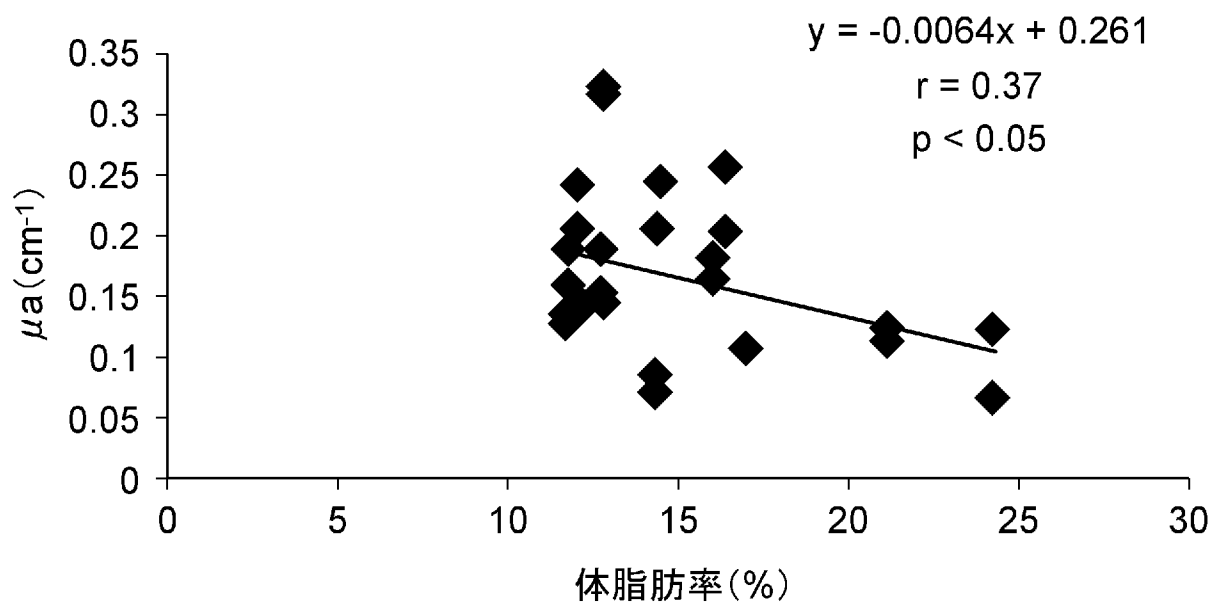
[図24]



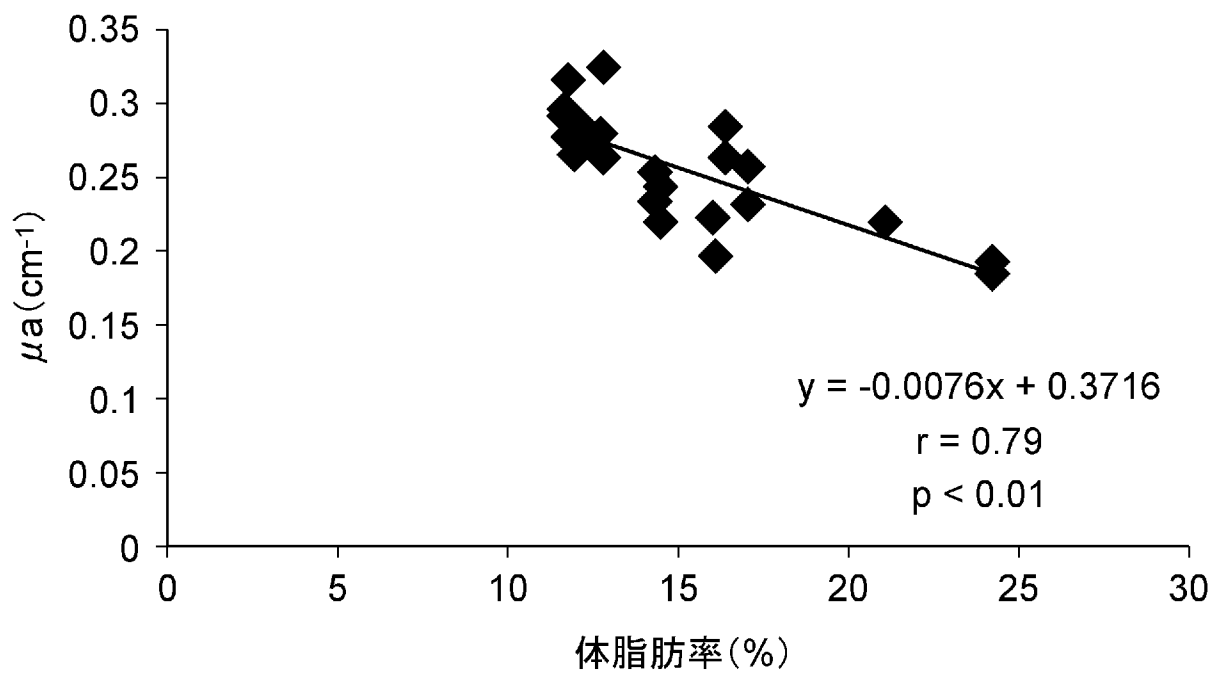
[図25]



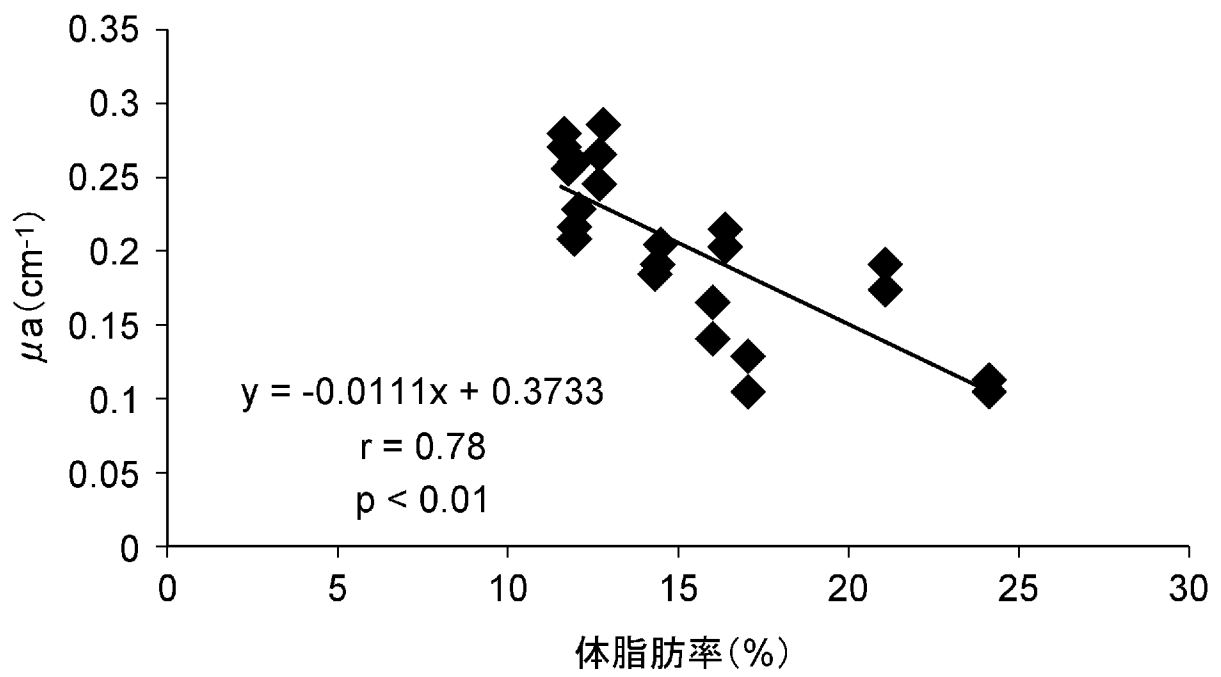
[図26]



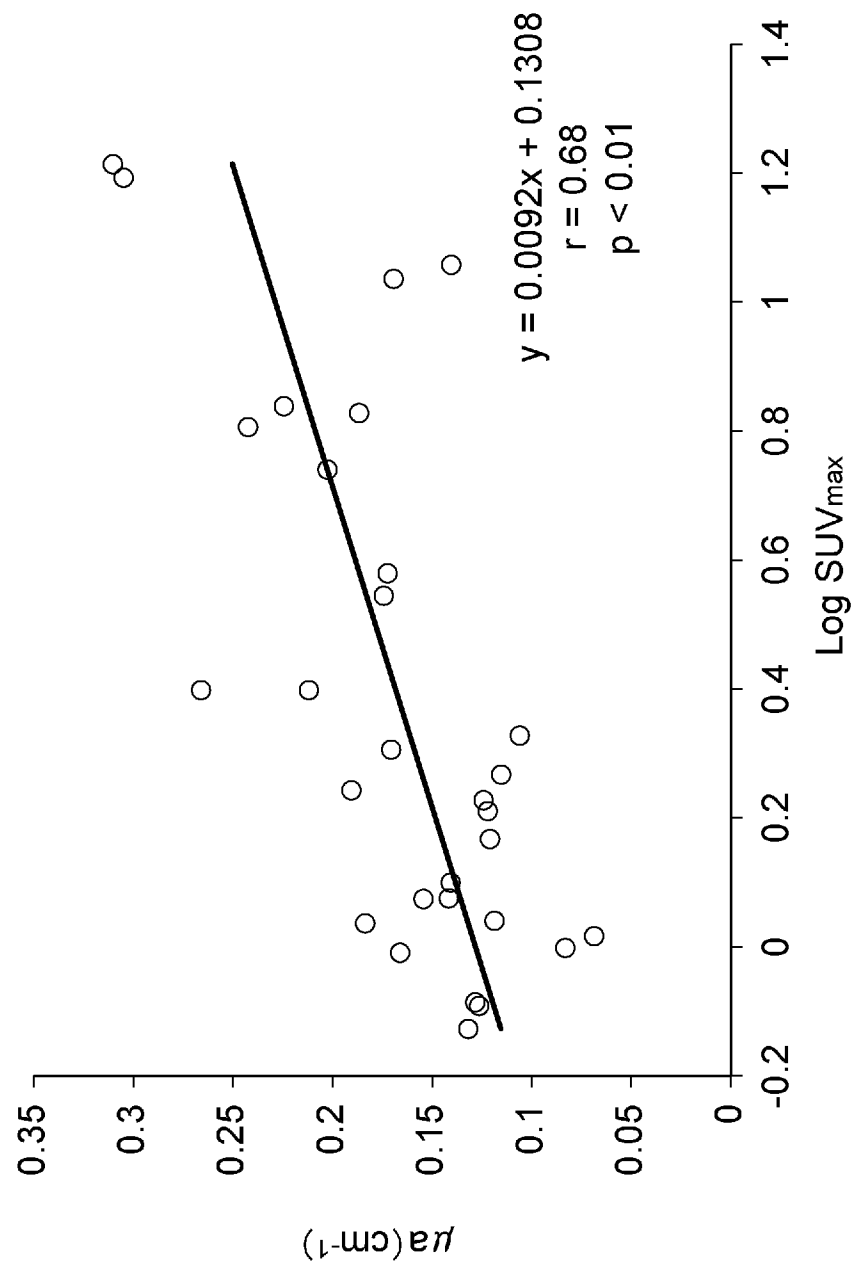
[図27]



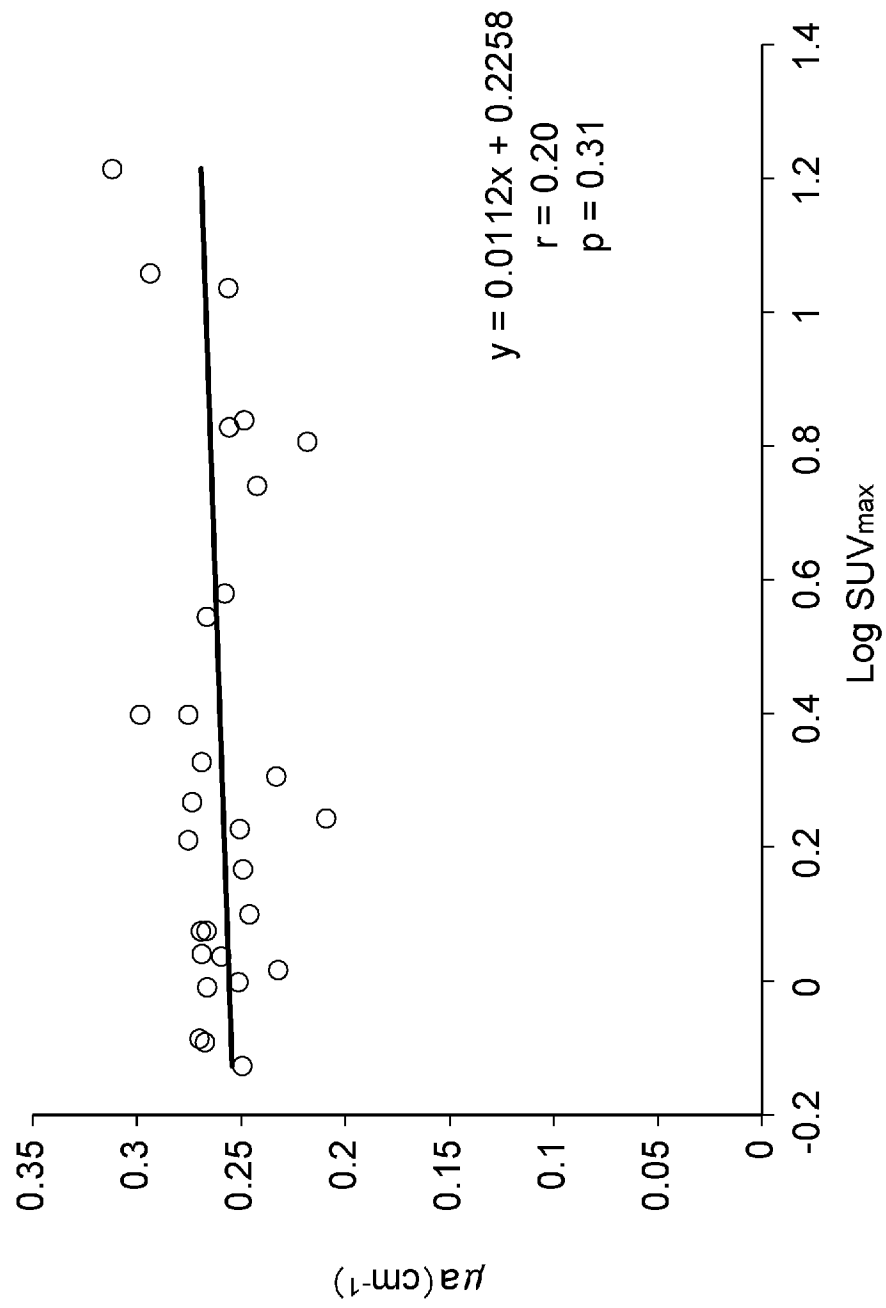
[図28]



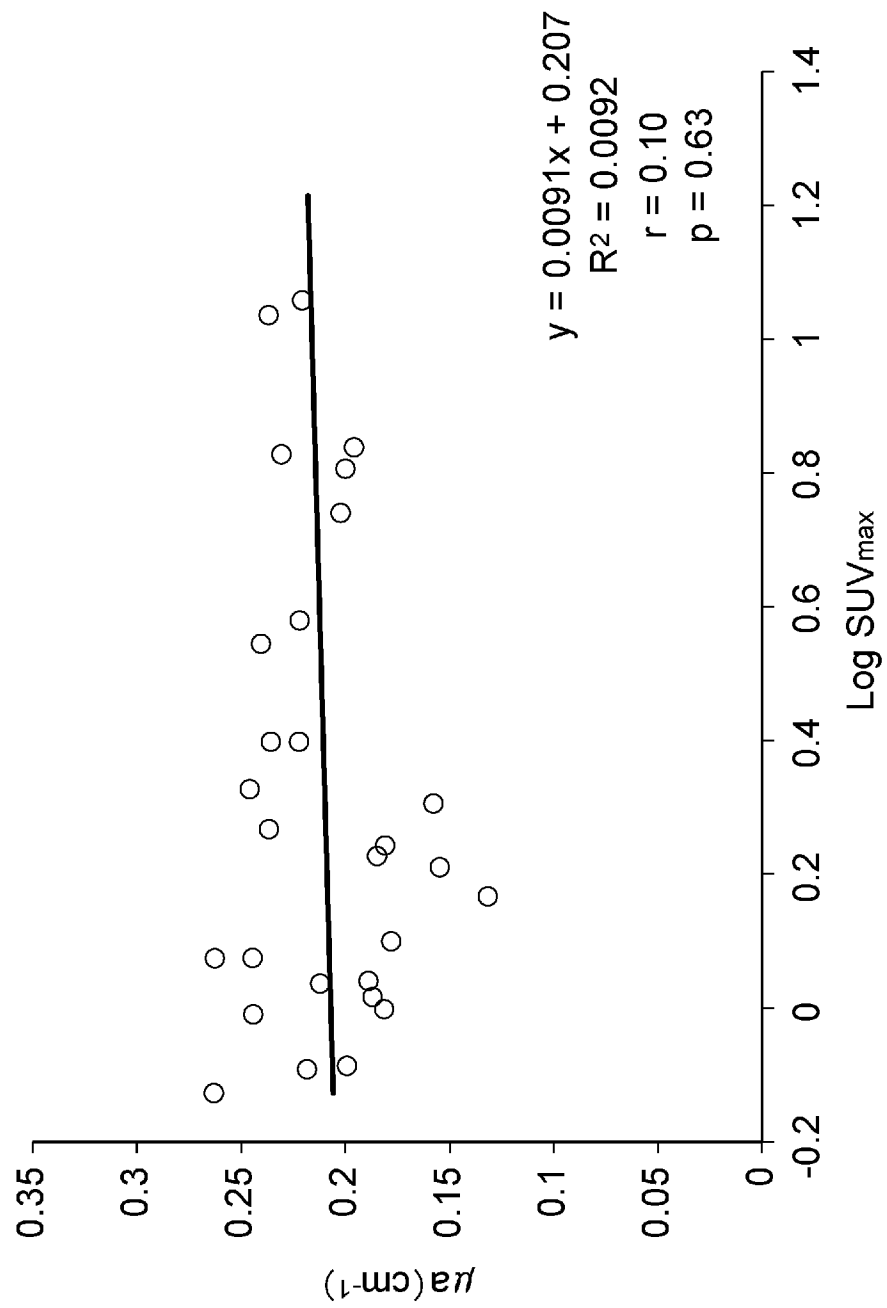
[図29]



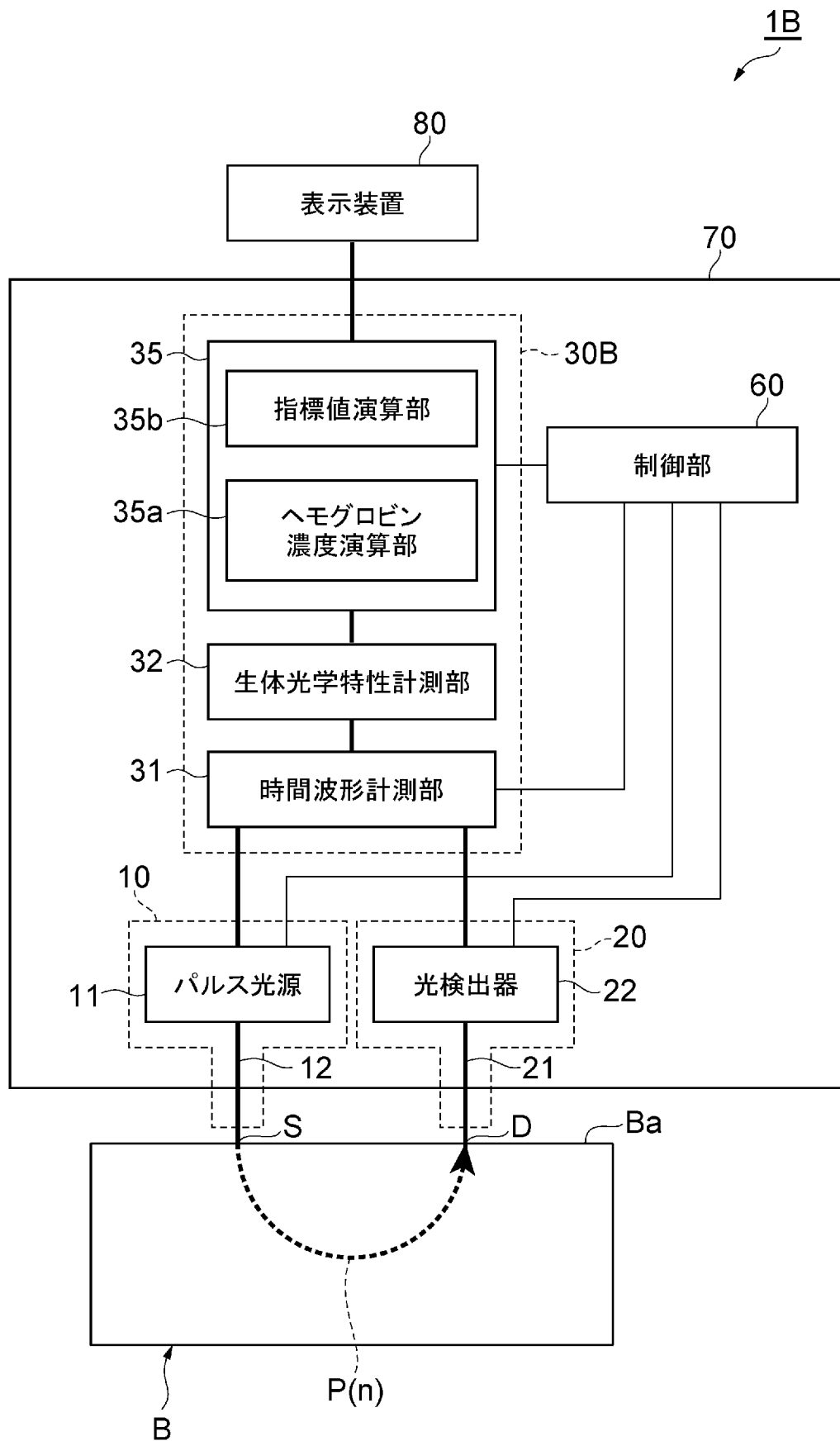
[図30]



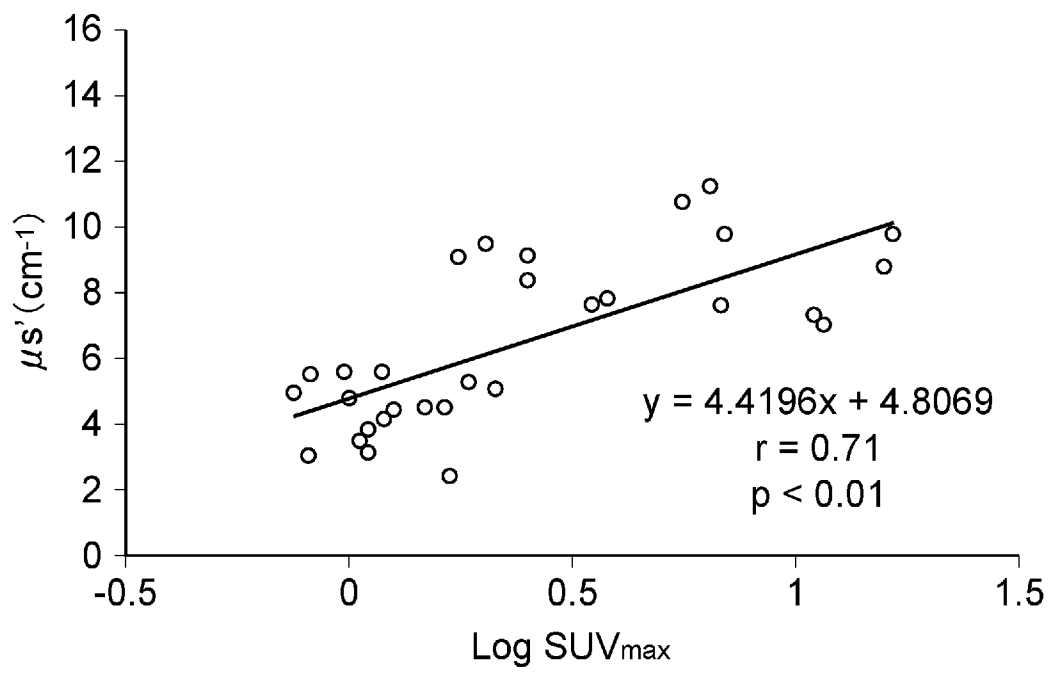
[図31]



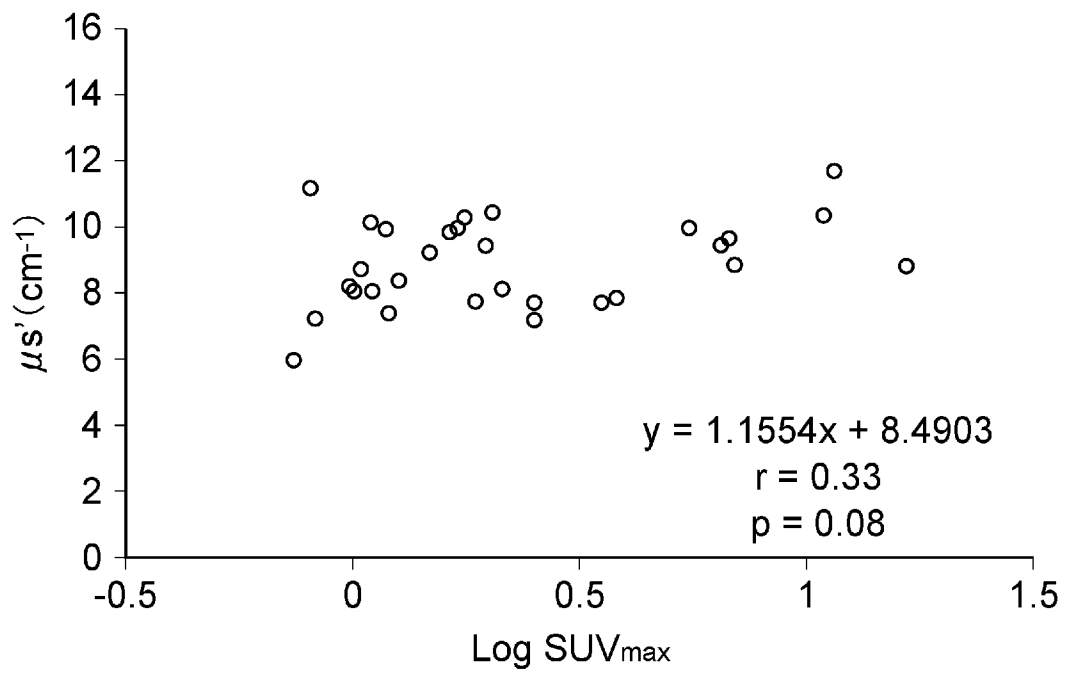
[図32]



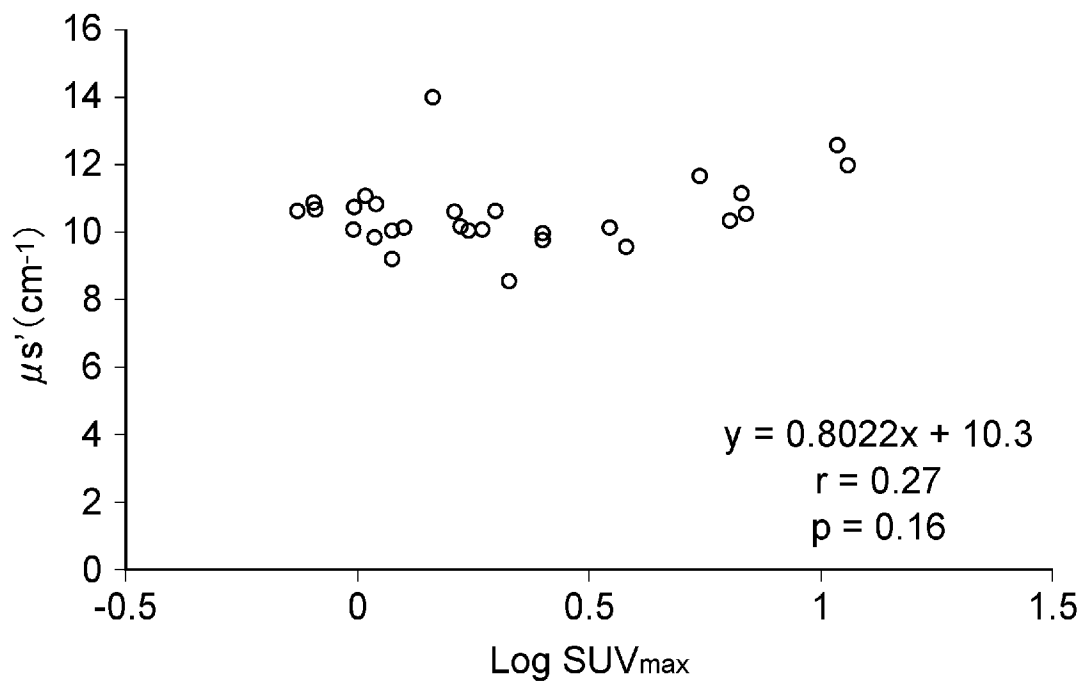
[図33]



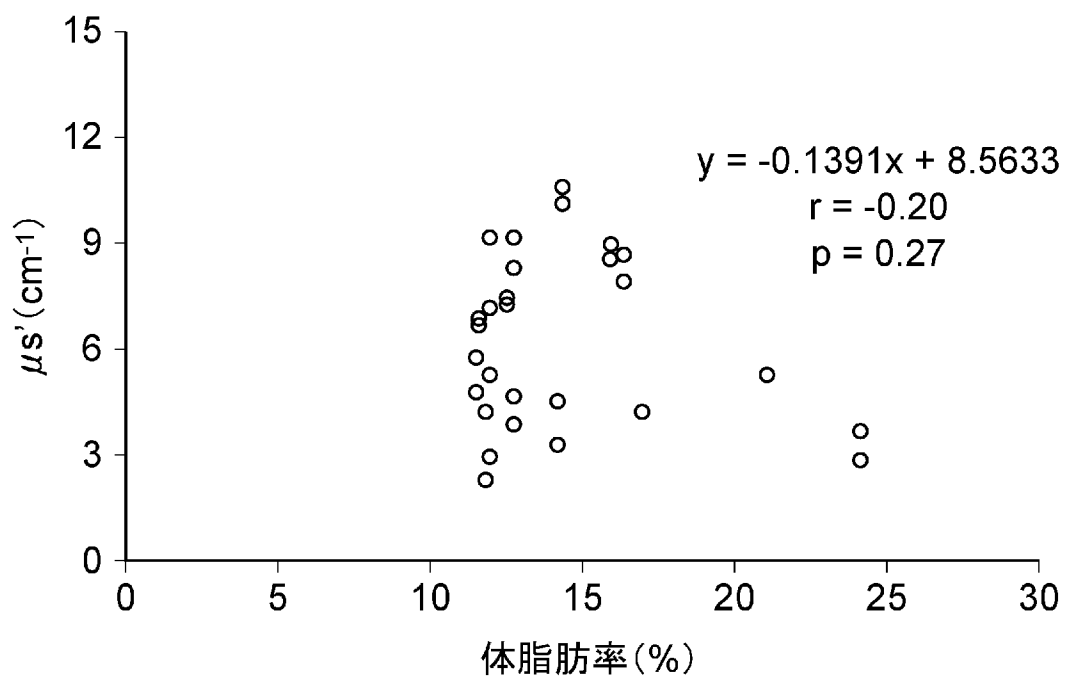
[図34]



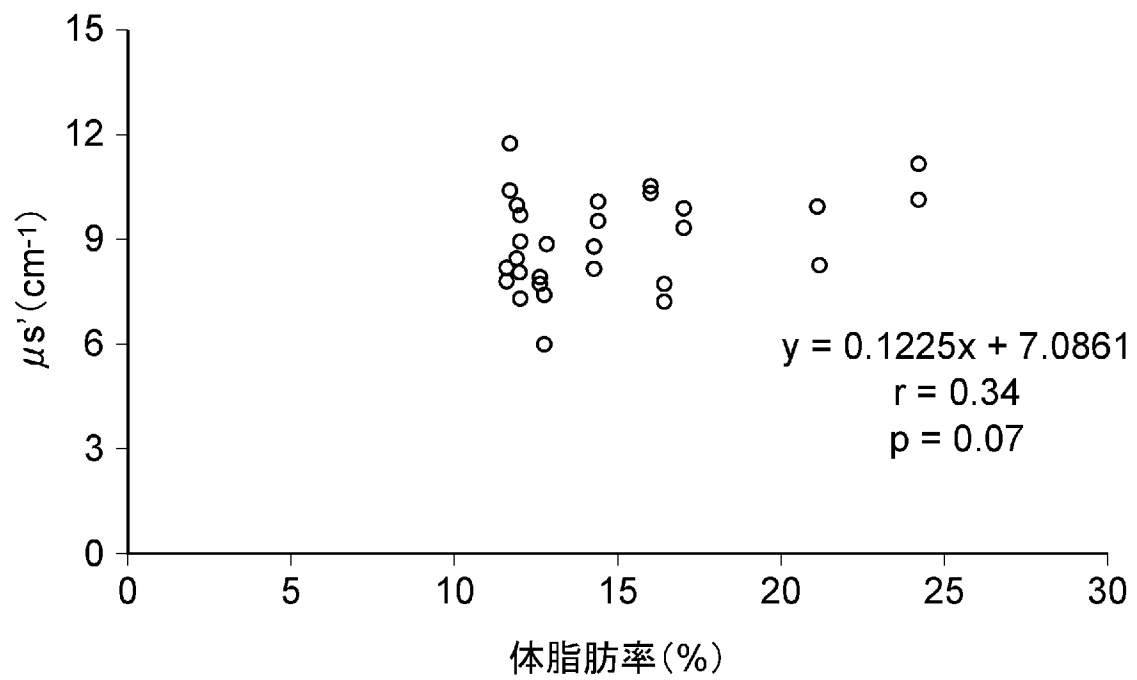
[図35]



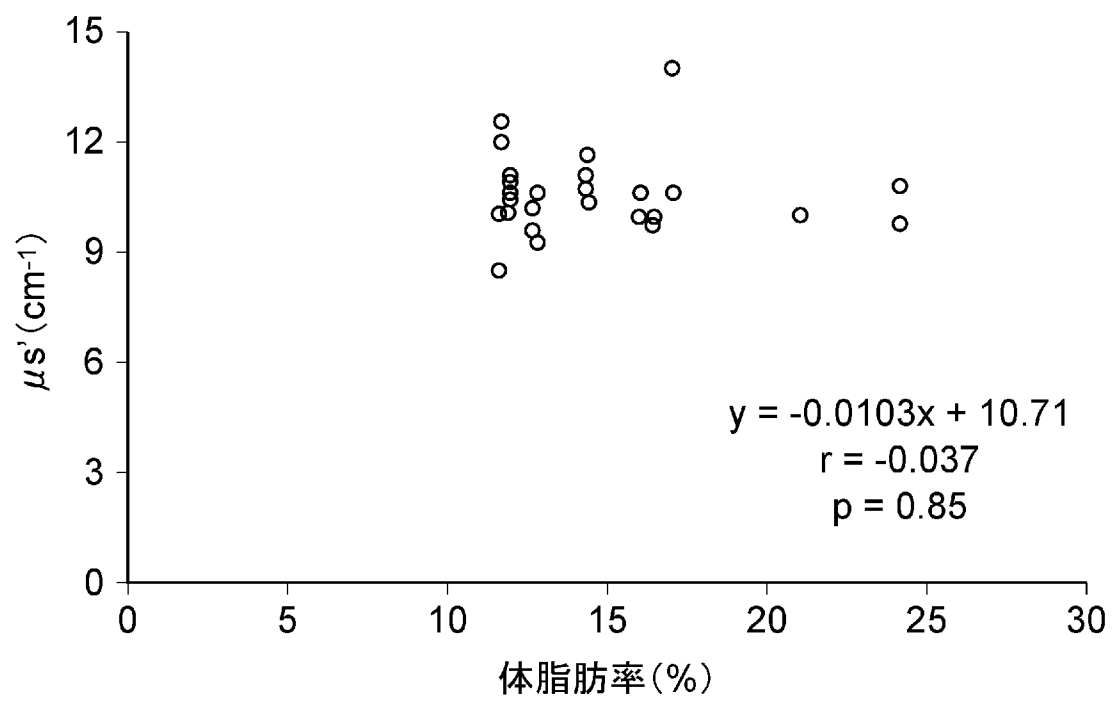
[図36]



[図37]



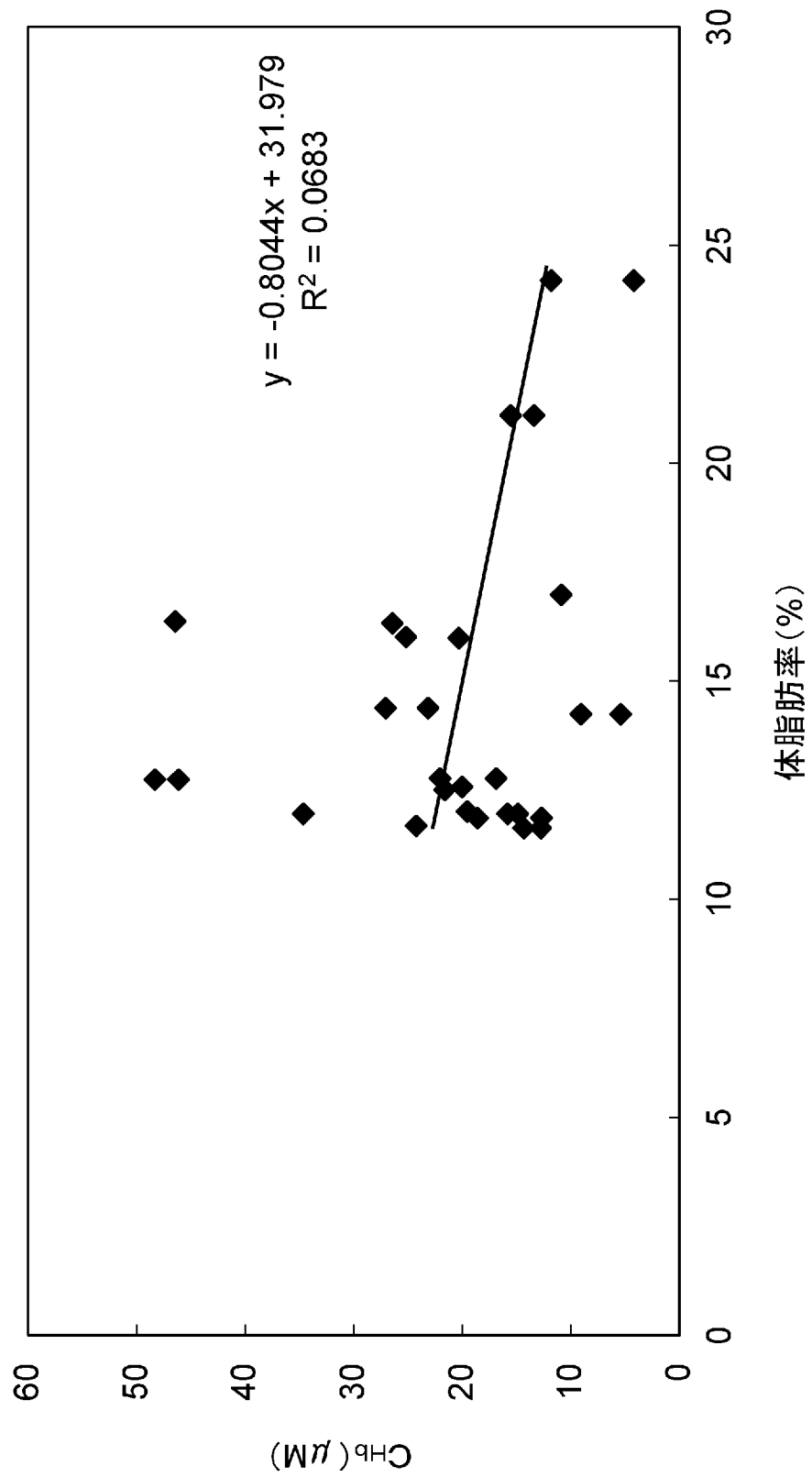
[図38]



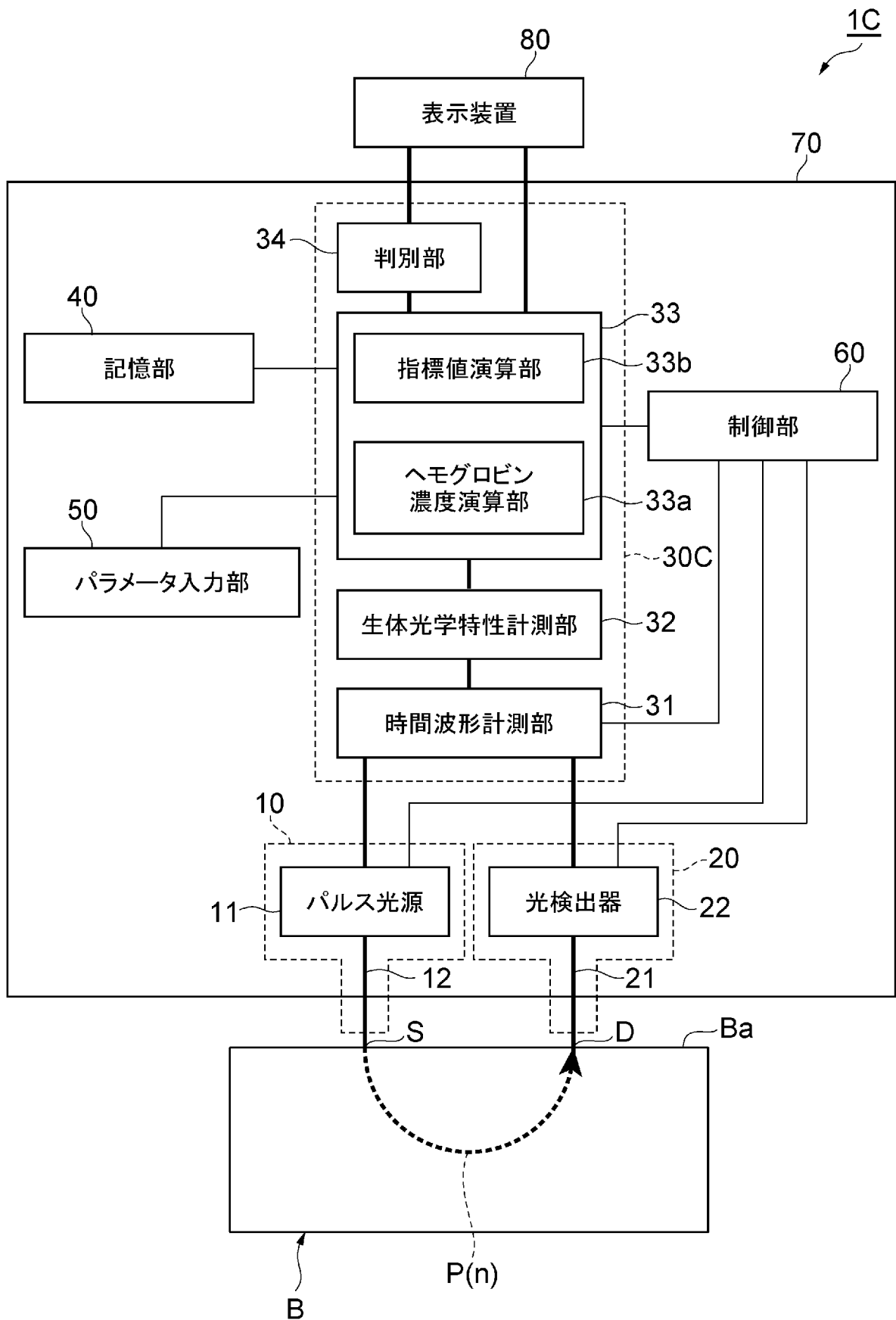
A scatter plot showing the relationship between C_{Hb} (μM) on the y-axis and $\text{Log SUV}_{\text{max}}$ on the x-axis. The y-axis ranges from 0 to 60 with major ticks every 10 units. The x-axis ranges from -0.5 to 1.5 with major ticks every 0.5 units. There are 25 data points represented by black diamonds. A solid black line represents the linear regression fit. The equation for the line is $y = 18.248x + 12.052$ and the coefficient of determination is $R^2 = 0.5508$.

$\text{Log SUV}_{\text{max}}$	C_{Hb} (μM)
-0.2	15
-0.1	18
0.0	12
0.0	15
0.0	18
0.0	20
0.0	22
0.0	25
0.0	28
0.0	30
0.0	32
0.0	35
0.0	38
0.0	40
0.0	42
0.0	45
0.0	48
0.0	50
0.0	52
0.0	55
0.0	58
0.0	60
0.1	10
0.1	12
0.1	15
0.1	18
0.1	20
0.1	22
0.1	25
0.1	28
0.1	30
0.1	32
0.1	35
0.1	38
0.1	40
0.1	42
0.1	45
0.1	48
0.1	50
0.1	52
0.1	55
0.1	58
0.1	60

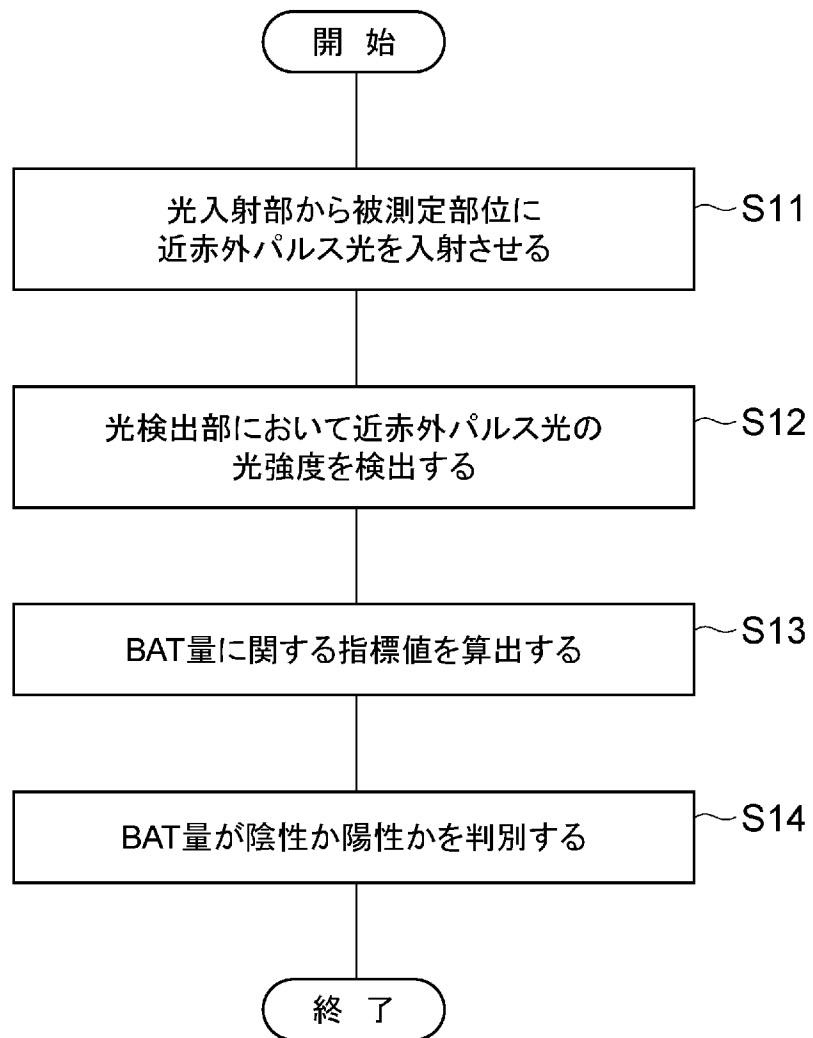
[図40]



[図41]

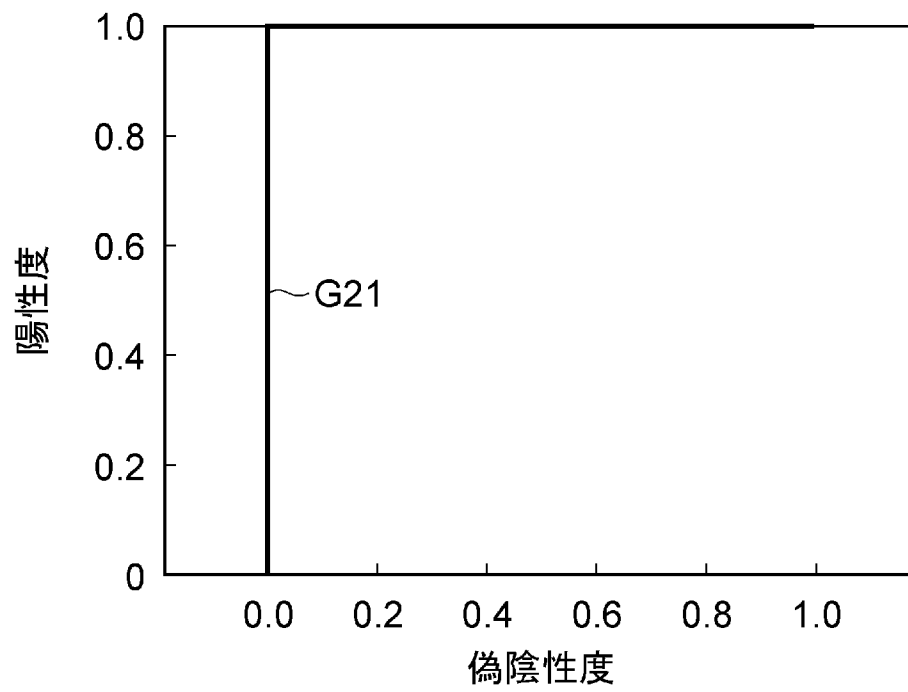


[図42]

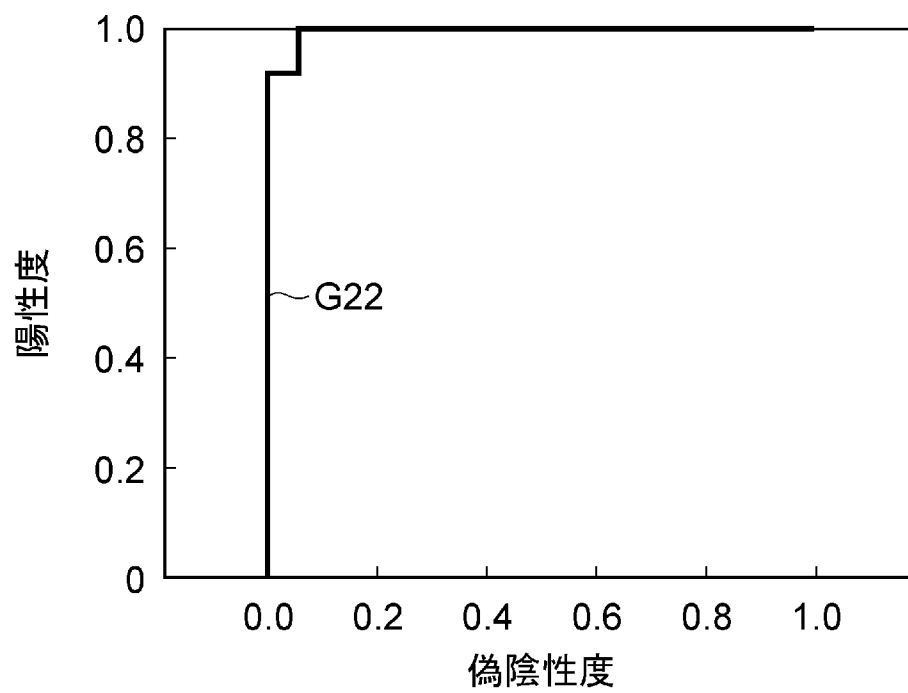


[図43]

(a)

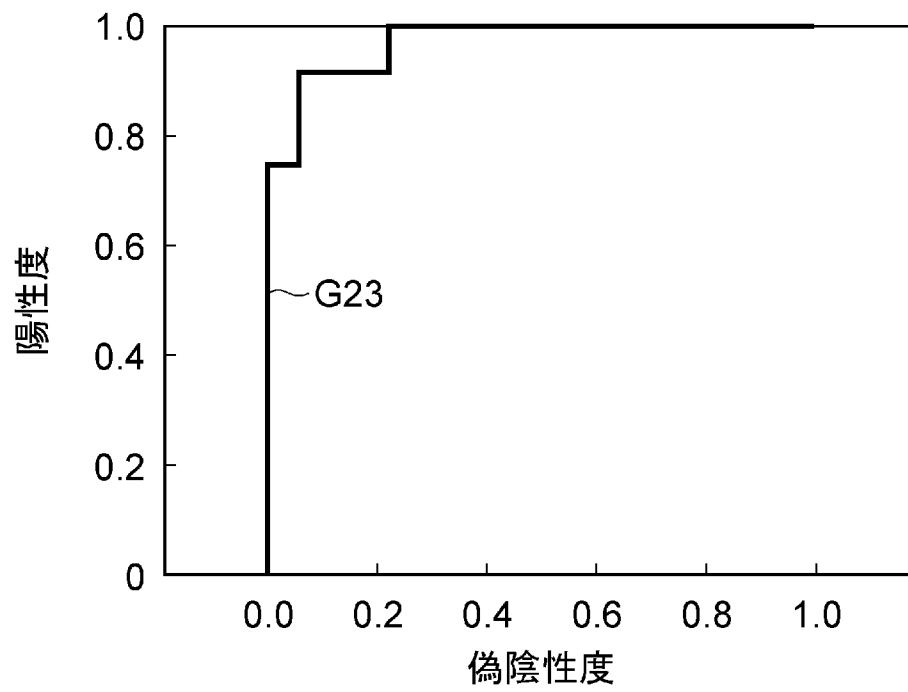


(b)

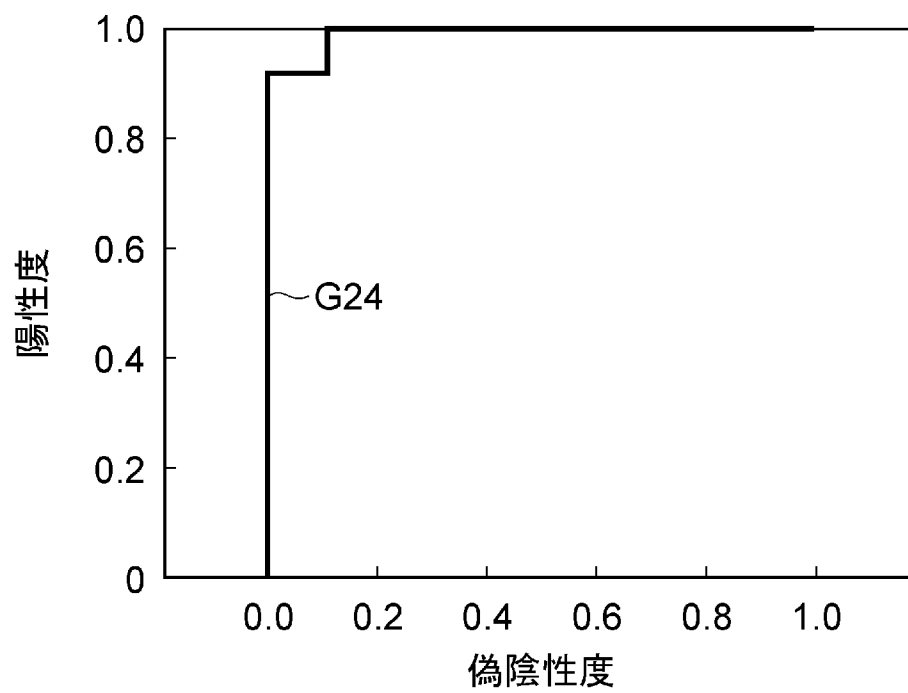


[図44]

(a)

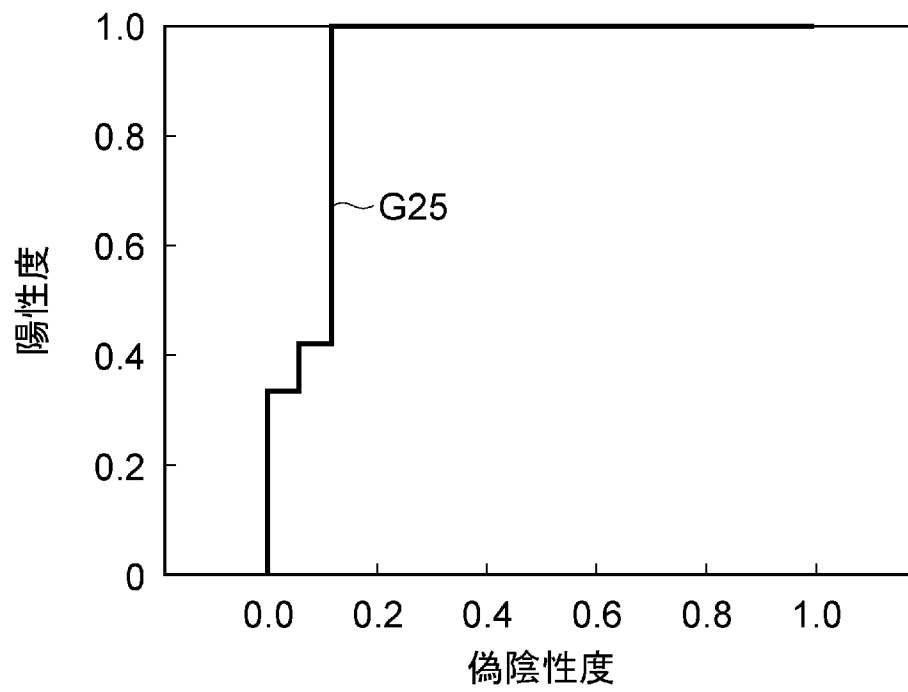


(b)

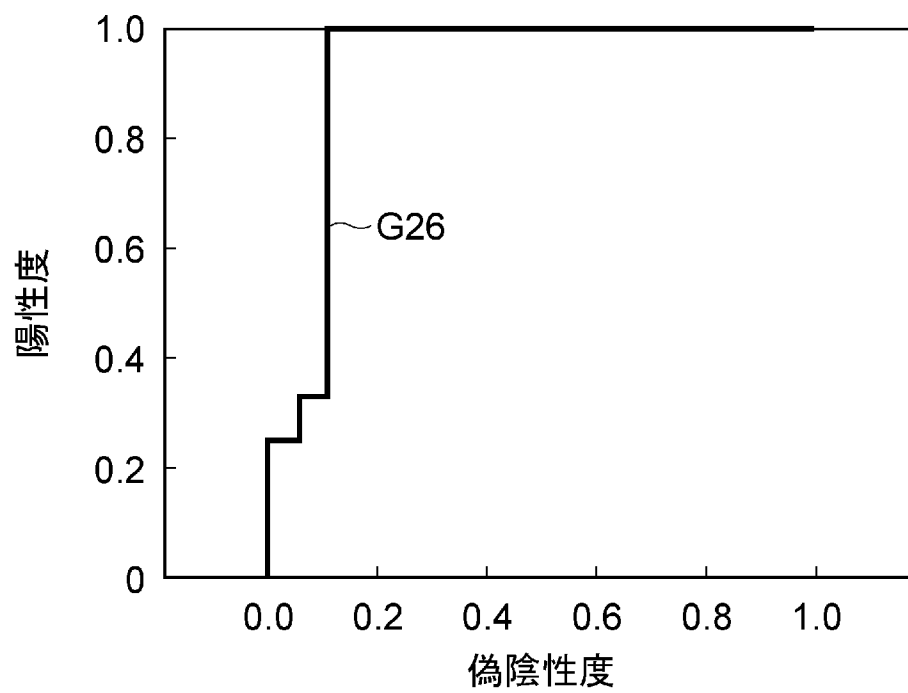


[図45]

(a)

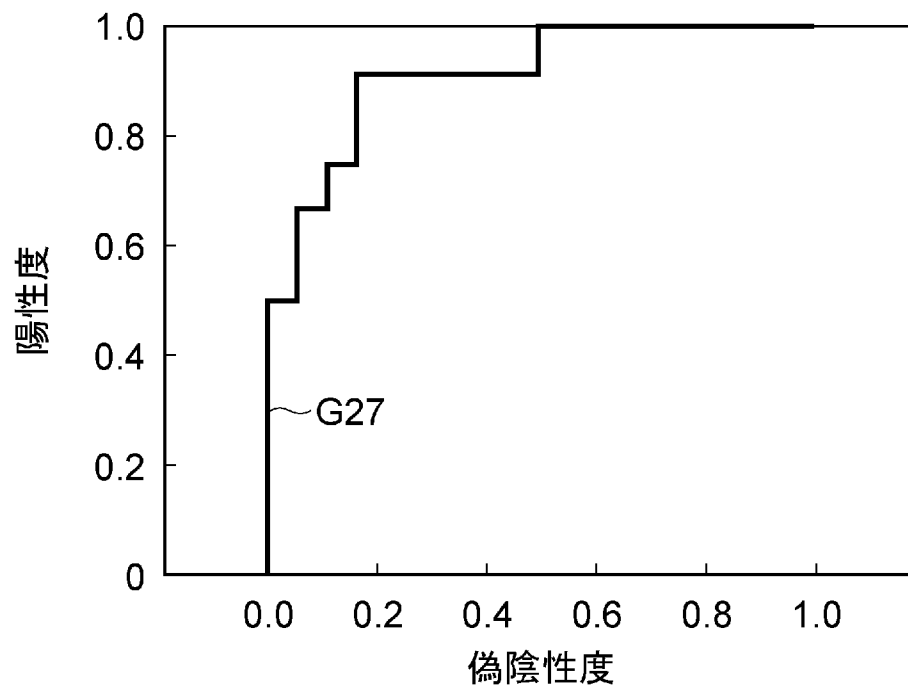


(b)

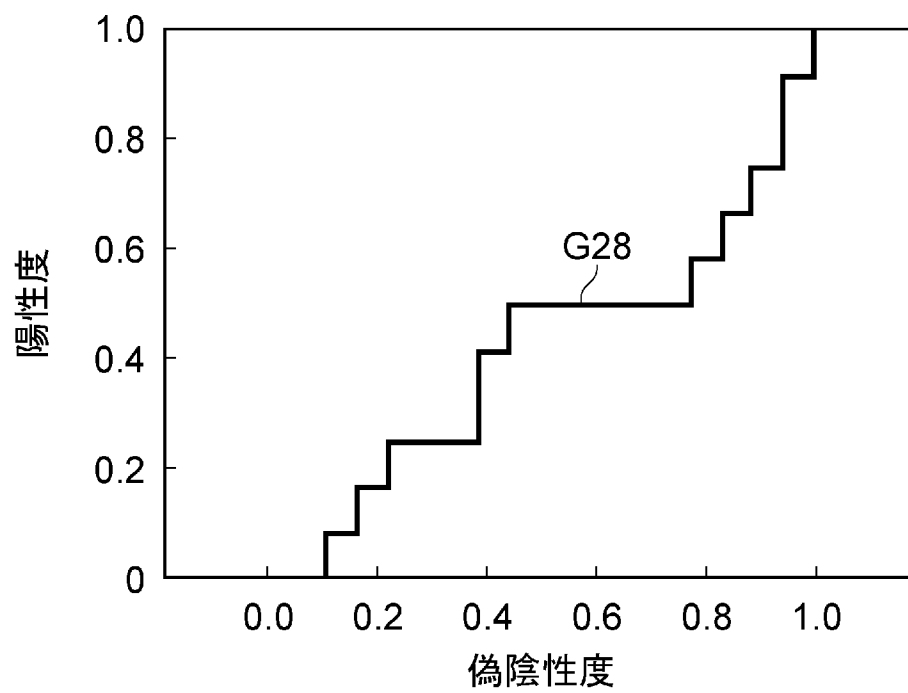


[図46]

(a)



(b)



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/072497

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61B10/00(2006.01)i, A61B5/1455(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)

A61B10/00, A61B5/1455

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2014
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2014	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2014

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.
A	JP 2002-516398 A (Glaxo Group Ltd.), 04 June 2002 (04.06.2002), abstract; paragraphs [0044], [0058]; fig. 2 & US 2005/0066978 A1 & WO 1999/060630 A1	1-3, 5-8
A	Atsushi OZAKI, "Temperature Measurement of Brown Adipose Cells Using Near-Infrared Spectroscopy", The Japan Society of Mechanical Engineers Thermal Engineering Conference 2007 Koen Ronbunshu, 2007, pages 393 to 394	1-3, 5-8

☐ 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
25 November, 2014 (25.11.14)

Date of mailing of the international search report
09 December, 2014 (09.12.14)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/072497

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 4
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
(See extra sheet)
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/072497

Continuation of Box No.II-1 of continuation of first sheet(2)

With respect to "a determination step for determining whether the brown adipose tissue quantity is negative or positive by comparing the index value with a threshold" appearing in claim 4, the relationship between the index value and the threshold is not defined uniquely. Therefore, the step may include a step of determination by a medical doctor. Thus, claim 4 pertains to a diagnostic method to be practiced on the human body and, therefore, relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required to search.

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. A61B10/00(2006.01)i, A61B5/1455(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（I P C））

Int.Cl. A61B10/00, A61B5/1455

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	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 4 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 4 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 4 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
A	JP 2002-516398 A（グラクソ グループ リミテッド）2002.06.04, 【要約】、【0044】、【0058】、図 2 & US 2005/0066978 A1 & WO 1999/060630 A1	1-3, 5-8
A	尾崎敦之, 近赤外分光法を用いた褐色脂肪細胞の温度測定, 日本機 械学会熱工学コンファレンス 2007 講演論文集, 2007, pp. 393-394	1-3, 5-8

☐ 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

2 5 . 1 1 . 2 0 1 4

国際調査報告の発送日

0 9 . 1 2 . 2 0 1 4

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（I S A / J P）

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

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）

門田 宏

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 2 9 2

2 Q

9 2 2 4

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求項 4 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求項4の、「前記指標値と閾値とを比較することにより、褐色脂肪組織量が陰性及び陽性の何れであるかを判別する判別ステップ」は、指標値と閾値との関係が一義的に規定されておらず、医師による判断工程を含み得るので、請求項4は、人体の診断方法に関するものであり、国際調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求項 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。