(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7696290号
(P7696290)

(45)発行日　令和7年6月20日(2025.6.20)

(24)登録日　令和7年6月12日(2025.6.12)

(51)国際特許分類
Ｇ０１Ｎ　24/08　(2006.01)
Ａ６１Ｂ　5/055(2006.01)

ＦＩ
Ｇ０１Ｎ　24/08　５１０Ｄ
Ａ６１Ｂ　5/055　３１２
Ａ６１Ｂ　5/055　３７０
Ｇ０１Ｎ　24/08　５１０Ｐ

請求項の数　6　（全7頁）

(21)出願番号　特願2021-527110(P2021-527110)
(86)(22)出願日　令和1年11月20日(2019.11.20)
(65)公表番号　特表2022-507694(P2022-507694A)
(43)公表日　令和4年1月18日(2022.1.18)
(86)国際出願番号　PCT/US2019/062435
(87)国際公開番号　WO2020/106857
(87)国際公開日　令和2年5月28日(2020.5.28)
審査請求日　令和4年10月27日(2022.10.27)
審判番号　不服2024-14314(P2024-14314/J1)
審判請求日　令和6年9月6日(2024.9.6)
(31)優先権主張番号　62/769,666
(32)優先日　平成30年11月20日(2018.11.20)
(33)優先権主張国・地域又は機関

最終頁に続く

(73)特許権者　519420126
バイオプロトニクス インコーポレイテッド
ＢＩＯＰＲＯＴＯＮＩＣＳ，ＩＮＣ．
アメリカ合衆国，カリフォルニア州 ９３１０１，サンタ バーバラ，ウェスト アナパミュ ストリート ２７，スイート ３５３
２７ Ｗｅｓｔ Ａｎａｐａｍｕ Ｓｔｒｅｅｔ，Ｓｕｉｔｅ ３５３，Ｓａｎｔａ Ｂａｒｂａｒａ，Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ ９３１０１，Ｕｎｉｔｅｄ Ｓｔａｔｅｓ ｏｆ Ａｍｅｒｉｃａ
(74)代理人　100169904
弁理士　村井 康司

最終頁に続く

(54)【発明の名称】　受信機帯域幅によって定義された分析方向のＶＯＩ長さを用いたＮＭＲ分光法を使用して、組織テクスチャを測定する方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

磁気共鳴（ＭＲ）を使用して組織のテクスチャを評価するための選択的サンプリングの方法であって、

標本での第１のスライス選択のために選択された第１の勾配で第１のＲＦパルスを伝送するステップと、

前記標本内のロッドを画成する前記第１のスライスと第２のスライスとの交線によって画成される領域内でのスライス選択的リフォーカシングのために選択された第２の勾配の適用により、第２のＲＦパルスを伝送するステップと、

エンコーディング傾斜パルスを適用して位相ラップを誘発して、特定のｋ値及び向きに関する空間エンコードを作成するステップと、

時間依存位相エンコードとして作用する、第１の大きさを有する低い非ゼロの大きさの勾配を適用して、ｋ値エンコードの３Ｄ　ｋ空間を通る時変軌道を生成するステップと、

ＮＭＲ　ＲＦ信号の複数の一連のサンプルを、前記非ゼロの大きさの勾配の高さ及びパルス幅によって定義される前記特定のｋ値の近傍にわたって一連のｋ値で単一の励起において同時に記録するステップと、

前記データサンプリング中、前記ロッド内の関心体積（ＶＯＩ）の長さを画定するために第１の受信機帯域幅を設定するステップと、

前記非ゼロの大きさの勾配が適用されている間の時間スパン内に記録される、前記一連のｋ値での前記サンプルを後処理して、前記ＶＯＩ内の前記標本のテクスチャの特徴を特

徴付けるステップと
を含む方法。
【請求項２】
リフォーカスするステップ、
第１の大きさと等しいが、反対方向の大きさを有する低い非ゼロの大きさの勾配を適用するステップ、
前記一連のｋ値の反転で前記ＮＭＲ　ＲＦ信号の複数の一連のサンプルを同時に記録して、同じｋ値範囲を通してスイープして戻り、位相サイクリングの実装を可能にするステップ
をさらに含む、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
前記ロッドに沿って前記ＶＯＩを位置決めするための前記第１の受信機帯域幅の中心周波数を選択するステップをさらに含む、請求項１に記載の方法。
【請求項４】
前記後処理ステップは、前記第１の受信機帯域幅内の１つ又は複数のさらなる帯域幅に関する受信機バンドパスをリセットし、前記ＶＯＩの１つ又は複数のサブセットを提供することを含む、請求項３に記載の方法。
【請求項５】
前記後処理ステップは、前記第１の受信機帯域幅内の１つ又は複数の代替の中心周波数を選択し、前記ＶＯＩの１つ又は複数のサブセットを提供することを含む、請求項３に記載の方法。
【請求項６】
時間領域において、前記ロッドに関する励起、信号取得及び回復時間を、さらなる交差しないロッドに関するさらなる励起、信号取得及び回復時間とインターリーブして、複数のロッドに関する１Ｄ画像を作成するステップをさらに含む、請求項３に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の参照
本出願は、本出願と共通の譲受人を有するＡ　ＭＥＴＨＯＤ　ＴＯ　ＭＥＡＳＵＲＥ　ＴＩＳＳＵＥ　ＴＥＸＴＵＲＥ　ＵＳＩＮＧ　ＮＭＲ　ＳＰＥＣＴＲＯＳＣＯＰＹ　ＷＩＴＨ　ＶＯＩ　ＬＥＮＧＴＨ　ＩＮ　ＡＮ　ＡＮＡＬＹＳＩＳ　ＤＩＲＥＣＴＩＯＮ　ＤＥＦＩＮＥＤ　ＢＹ　ＲＥＣＥＩＶＥＲ　ＢＡＮＤＷＩＤＴＨという名称の２０１８年１１月２０日出願の米国仮特許出願第６２７６９６６６号明細書の優先権を主張するものであり、その開示は、参照により本明細書に組み込まれる。
【０００２】
本明細書で特許請求される方法は、生物学的システム並びに産業及び工学研究での材料及び構造査定における微細なテクスチャの評価の分野に関する。より具体的には、本明細書に開示される実施形態は、対象の標本内の第１のスライスの選択的励起及びロッドを画成するための第２のスライス選択的リフォーカシングシーケンスを行い、その後、分析方向に沿った勾配を適用し、関心体積（ＶＯＩ）の長さを画定するために狭く設定された受信機帯域幅を有する小さいｋ値範囲をスイープする方法を提供する。
【発明の概要】
【課題を解決するための手段】
【０００３】
本開示は、磁気共鳴（ＭＲ）を使用して標本のテクスチャを評価するための選択的サンプリングの方法を提供する。標本での第１のスライス選択のために選択された第１の勾配で第１のＲＦパルスが伝送される。標本内のロッドを画成する第１のスライスと第２のスライスとの交線によって画成される領域でのスライス選択的リフォーカシングのために選択された第２の勾配の適用により、第２のＲＦパルスが伝送される。エンコーディング傾

斜パルスが適用されて位相ラップを誘発して、特定のｋ値及び向きに関する空間エンコードを作成する。その後、時間依存位相エンコードとして作用する、低い非ゼロの大きさの勾配が適用されて、ｋ値エンコードの３Ｄ　ｋ空間を通る時変軌道を生成する一方、同時に非ゼロの大きさの勾配の高さ及びパルス幅によって画成される特定のｋ値の近傍にわたって一連のｋ値でＮＭＲ　ＲＦ信号の複数の連続サンプルを記録し、データサンプリング中、ロッド内のＶＯＩの長さを画定するのに十分に狭い受信機帯域幅を設定する。その後、非ゼロの大きさの勾配が適用されている間の時間スパン内に記録される、一連のｋ値でのサンプルが後処理されて、ＶＯＩ内の組織のテクスチャフィーチャを特徴付ける。

【図面の簡単な説明】

【０００４】

【図１】単一の励起のタイミングを示す、特許請求される方法に関するパルスシーケンスの例示的なタイミング図である。

【図２】標本内の励起されたロッド又はコア及びデータサンプリング中に最終的に選択されたＶＯＩの表現である。

【図３】標本の構造におけるテクスチャ査定の方法の実施を示すフローチャートである。

【発明を実施するための形態】

【０００５】

図面を参照すると、図１は、本明細書で特許請求される方法を使用するデータ取得に関するパルスシーケンスの例示的なタイミング図を示す。トレース１０２に含まれるＲＦパルスは、調査対象の組織の選択された体積を励起するために採用される。第１のＲＦパルス１０４は、トレース１０６に表される第１の磁場勾配での傾斜パルス１０８と同時に伝送される。第１のＲＦパルス１０４は、標本の単一のスライス又はスラブを励起し、そのスライス又はスラブの位置決めは、第１の勾配の向き及び大きさ並びにＲＦパルスに含まれる周波数に応じて決まる。負の傾斜パルスであるパルス１１０は、スライス又はスラブの所定の厚さ内で励起をリフェーズする。

【０００６】

第２のＲＦパルス１１２は、トレース１１４で表される第２の勾配での傾斜パルス１１６と同時に伝送され、スピンのスライス選択的リフォーカスを励起し、この第２の組織スライスは、上述した第１のスライス又はスラブと交差する（この第２のＲＦパルス１１２は、正味の磁気ベクトルをB_0に対して逆平行に傾けるため、スピンの反転及びその後のリフォーカシングをもたらし、したがって９０°ＲＦパルスと１８０°ＲＦパルスとの間の時間に相当する１８０度ＲＦパルス後の時点に信号エコーをもたらす）。図示される例に関して、最初のより高い値の傾斜パルス１１８は、傾斜パルス１１６の開始時、標本体積にわたる大きい位相ラップを誘発するように設計されたクラッシャ又は「スポイラ」勾配である。パルス１１６の終端での同様の傾斜パルス１２２は、１８０度ＲＦ反転パルス１１２後に到来するため、この位相ラップを解く。このようにすると、１８０度ＲＦパルス自体の欠陥からの励起など、１８０度ＲＦパルス前に存在しない励起は、この事前エンコードを有さず、したがって第２のクラッシャによってリフォーカスされず、したがって信号に寄与しない。クラッシャ１１８及び１２２は、図１では１軸上にのみ示されていることに留意されたい。しかし、クラッシャは、任意の組合せの軸上にあり得る。

【０００７】

第２のＲＦパルスは、適用された第２の勾配と組み合わさって、この第２の勾配によって設定され、それにより、図２に示されるように標本を通るロッド又はコア２０６の横方向寸法を定義する第１のスライス２０２と第２のスライス２０４との交線によって画成される領域における信号のスライス選択的リフォーカシングを提供する。当業者は、時変傾斜パルス及びＲＦ励起を使用して内部励起ロッドを生成するための多くの方法があることを認識するであろう。様々な方法に関するパラメータ選択は、ＳＮＲ最適化を念頭に置いて行うことができる。本明細書で述べるように、スライス選択的励起及び相互直交スライス選択的リフォーカシングパルスによって生成されたロッド又はコア２０６が図２に表されている。

【０００８】
トレース１１４上のエンコーディング傾斜パルス１２６は、傾斜パルス１２６の方向に沿って初期位相ラップ、したがってｋ値エンコードを設定する。一般に、機械勾配のベクトル結合により、ｋ値エンコードを任意の方向に向けることができるが、視覚化を容易にするために第２の勾配上にあるものとして表す。負のエンコーディング傾斜パルス１２６は、信号において、選択されたｋ値でエコー信号取得が始まるように位相をワインドアップし、その後、ｋ値を増分若しくは減少させるか又はその向きを変えることができる。エンコーディング傾斜パルス１２６は、第２の傾斜パルス１１６から分離されて示されているが、パルス１２２と組み合わせることもできる。
【０００９】
時間依存位相エンコードとして機能する低い非ゼロの大きさの位相エンコード勾配１４０が適用され、データサンプル１４２は、トレースセグメント１４６に見られる時変ｋ値に関する初期ｋ値１４４から得られる。初期ｋ値及びその後の時変ｋ値１４６に関するエンコード１４０は、励起されたロッドの軸と位置合わせされる必要がない。しかし、位相エンコード勾配の位置合わせは、ＶＯＩの画定された方向と位置合わせされ、後述するように、定義により分析方向と位置合わせされる。
【００１０】
受信ゲート１３３は、ＲＦ信号を受信するために開かれ、このＲＦ信号は、信号トレース１３６でのパルス１３４として図１に示されている。トレース１３６でのＲＦ信号は、受信ゲート窓に存在する信号のみを示す表現であり、窓外のＲＦ信号の実際の詳細を示していない。サンプリングは、トレース１３８によって表されるように行われ、トレース１２４で見られる初期ｋ値１４４で始まる。図面の縮尺では、サンプリングレートが十分に高く、アナログ／デジタルコンバータ（Ａ／Ｄ）の個々のトリガがトレース１３８にマージされていることに留意されたい。受信機帯域幅は、データサンプリング中に（図２に見られる）ロッド又はコア２０６内のＶＯＩ２１０の長さ２０８を画定するように設定される。初期位相ラップは、低ＳＮＲ領域に対応する大きさを有する初期ｋ値を提供するように選択することができる。エンコーディング勾配１２６を採用して、標的テクスチャでの最低又は最高のｋ値までワインドアップすることができ、非ゼロの大きさの傾斜パルスは、テクスチャを画成するためにｋ空間内の他方の限界に達するのに必要な方向に課される（ｋの増加又は減少）。例示的実装形態では、０．０５０～０．１００mmの波長範囲、Ｂｚｅｒｏ＝１Ｔ、Ｈ１核（４．２５８ＭＨｚ／Ｔ）で５０ミリ秒の読み取り時間（すなわち時間の勾配）が採用される。２３．５ｍＴ／ｍの勾配及び約５００Ｈｚの帯域幅でＶＯＩ分析長さ５mmを得ることができる。実際には、データは、後述するように、後のデータ分析と、データ内の帯域幅の複数のサブセットＶＯＩの事後選択とにより、第１のかなり広い帯域幅を有する第１のＶＯＩで取得される。
【００１１】
エコーを同じ励起中にリフォーカスさせ、位相エンコード勾配１４０と同じ大きさであるが、反対方向の位相エンコード勾配で再び読み取ることができ、同じｋ値範囲をスイープして戻り、位相サイクリングの実装を可能にし、より高いＳＮＲを実現する。
【００１２】
帯域幅を使用して標本の長さを選択することのさらなる利点として、第１の帯域幅内でバンドパスをいずれかの方向にオフセットさせて、最初に励起されたのと同じロッドに沿った標本でのわずかに異なる領域内のサンプルにアクセスすることができる。一例として、幅寸法２０８の位置は、選択された帯域幅の中心周波数によって設定することもできる。このようにして、第１及び第２のスライス２０２、２０４によって画成されるロッド２０６に沿った複数のＶＯＩを選択することができる。これは、受信されたブロードバンドデータセットを後処理することによって行うことができる。
【００１３】
図３に示されるように、開示される方法のさらなる態様は、開示される方法を、複数の測定又は導出値についてＶＯＩのアレイに対して反復し、アレイ内の各ＶＯＩを、分析さ

れた標本の構造に一致する２Ｄ又は３Ｄグリッド上に強度又は色としてプロットして、測定されたテクスチャの分布を表示する画像を生成することである。ここで開示される方法は、多数のＶＯＩ測定値を効率的に収集するのに特によく適している。内部励起ロッド２０６ごとに、第１のＶＯＩに関する分析のために意図された標本の部分をカバーするように中心周波数及び十分に大きい帯域幅を設定した後、複数のサブセットＶＯＩに関する異なる中心周波数及び帯域幅を繰り返し選択し、勾配（ロッド２０６）の軸に沿って後処理（フィルタリング）し、各反復で測定（又は導出）値の１Ｄ画像を生成することができる。時間領域において、１つのロッドに関する励起、信号取得及び回復時間を、さらなる交差しないロッドに関するさらなる励起、信号取得及び回復時間とインターリーブすることにより、複数のロッドに関する１Ｄ画像も効率的に取得することができる。

【００１４】

このさらなる態様は、ロッド２０６が標本内の異なるテクスチャタイプ間の境界と交差する場合、分析される標本内の構造の境界を位置特定するための高感度な方法を提供する。後処理中に第１の帯域幅内の複数の狭い範囲内で帯域幅を設定することは、境界の位置を特定するための解像度を高める効果を有する。

【００１５】

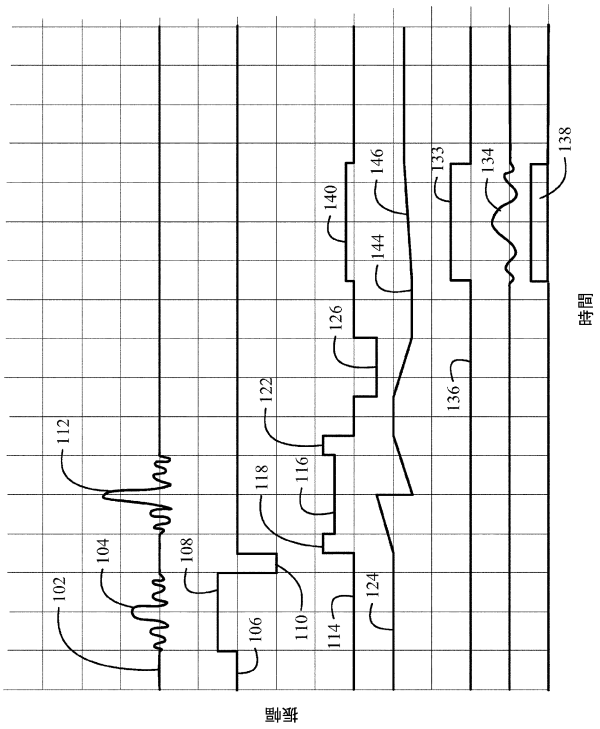
図１に関して述べたように、励起パルス及び勾配を組み込んで、標本での第１のスライス選択のために選択された第１の勾配で第１のＲＦパルスが伝送される（ステップ３０１）。標本内のロッドを画成する第１のスライスと第２のスライスとの交線によって画成される領域でのスライス選択的リフォーカシングのために選択された第２の勾配の適用により、第２のＲＦパルスが伝送される（ステップ３０２）。エンコーディング傾斜パルスが適用されて位相ラップを誘発して、特定のｋ値及び向きに関する空間エンコードを作成する（ステップ３０３）。時間依存位相エンコードとして作用する、低い非ゼロの大きさの勾配を適用することにより、ｋ値エンコードの３Ｄ　ｋ空間を通る時変軌道が生成される（ステップ３０４）。データサンプリング中、ロッド内の第１のＶＯＩの長さを画定するために第１の受信機帯域幅が設定され（ステップ３０５）、ＮＭＲ　ＲＦ信号の複数の連続サンプルは、非ゼロの大きさの勾配の高さ及びパルス幅によって定義される特定のｋ値の近傍にわたって一連のｋ値で同時に記録される（ステップ３０５）。その後、非ゼロの大きさの勾配が適用された間の時間スパン内に記録される、一連のｋ値でのサンプルが後処理される。第１の受信機帯域幅内の１つ又は複数のさらなる帯域幅に関して受信機帯域幅をリセットすることで、ＶＯＩの１つ又は複数のサブセットを提供する（ステップ３０６）。代替として又は組み合わせて、第１の受信機帯域幅内の１つ又は複数の代替の中心周波数が選択されて、ＶＯＩの１つ又は複数のサブセットを提供する（ステップ３０７）。時間領域において、ロッドに関する励起、信号取得及び回復時間を、さらなる交差しないロッドに関するさらなる励起、信号取得及び回復時間とインターリーブすることにより、複数の交差しないロッドに関する１Ｄ画像が作成される（ステップ３０８）。複数の測定又は導出値についてＶＯＩのアレイを提供するために、第１の帯域幅内の選択された１組の通過帯域を反復することにより、アレイ内の各ＶＯＩを、標本の構造に一致する２Ｄ又は３Ｄグリッド上に強度又は色としてプロットすることができ、測定されたテクスチャの分布を表示する画像の生成を可能にする（ステップ３０９）。標本内の測定されたテクスチャの境界を識別するために、第１の帯域幅よりも小さい帯域幅を有する複数の範囲内で帯域幅を設定することは、境界の位置を特定するための解像度を高める（ステップ３１０）。

【００１６】

特許法の要求に従って本発明の様々な実施形態を詳細に述べてきたが、当業者は、本明細書に開示される特定の実施形態に対する修正形態及び置換形態を理解するであろう。そのような修正形態も、以下の特許請求の範囲で定義される本発明の範囲及び趣旨内にある。

【図面】

【図１】



【図２】

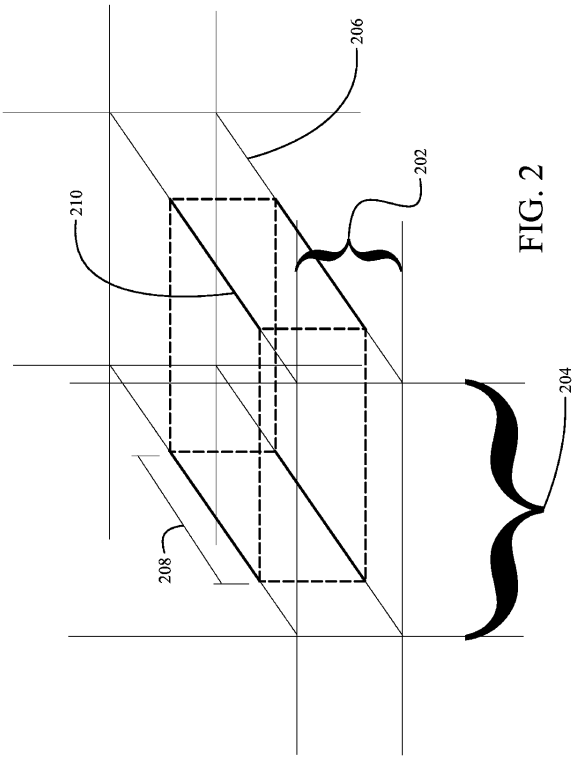
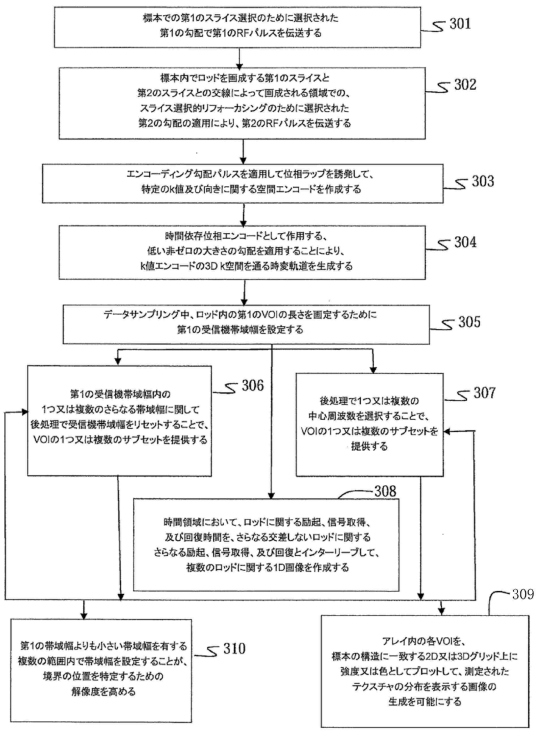


FIG. 2

【図３】



フロントページの続き

米国(US)
(74)代理人 100130443
弁理士 遠藤 真治
(72)発明者 ティモシー ダブリュー．ジェームズ
アメリカ合衆国，カリフォルニア州 ９３１０１，サンタ バーバラ，ウェスト アナパミュ スト
リート ２７，スイート ３５３，バイオプロトニクス インコーポレイテッド内

合議体
審判長 宮澤 浩
審判官 ▲高▼見 重雄
審判官 伊藤 幸仙

(56)参考文献 特表２０１８－５２９４７４号公報（ＪＰ，Ａ）
米国特許第１０９５５５０３（ＵＳ，Ｂ２）
欧州特許第３８７４２８８（ＥＰ，Ｂ１）

(58)調査した分野 (Int.Cl.，ＤＢ名)
G01N 24/00 - 24/14
G01R 33/28 - 33/64
A61B 5/055
G06T 1/00 - 7/90