

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 1 部門第 2 区分

【発行日】平成 29 年 10 月 5 日 (2017.10.5)

【公表番号】特表 2015-525587 (P2015-525587A)

【公表日】平成 27 年 9 月 7 日 (2015.9.7)

【年通号数】公開・登録公報 2015-056

【出願番号】特願 2015-519182 (P2015-519182)

【国際特許分類】

A 6 1 B 10/00 (2006.01)

A 6 1 B 5/055 (2006.01)

【F I】

A 6 1 B 10/00 E

A 6 1 B 10/00 T

A 6 1 B 5/05 3 9 0

A 6 1 B 5/05 3 8 3

【誤訳訂正書】

【提出日】平成 29 年 8 月 10 日 (2017.8.10)

【誤訳訂正 1】

【訂正対象書類名】特許請求の範囲

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

拡散ルミネセンス分子イメージングによって散乱媒体中の領域をイメージングする方法 (100) であって、

該方法は、

前記領域のマーカー位置での前記散乱媒体中の少なくとも 1 つの非線形のルミネセンスマーカーを提供する工程 (101) と、

励起光による非線形のルミネセンスマーカー励起する工程 (103) であって、該励起光が少なくとも 1 つの光源位置からの励起容積部の中への 1 つ以上の光源によって放射される工程 (103) と、および

ルミネセンス光検知位置で検出器によって前記励起光による前記ルミネセント発光マーカーからのルミネセンスを検知する工程 (107) とを含み、および、前記励起光はパルス励起光を含んでなる方法であって、

少なくとも 1 つのパルスの長さ (w) を、前記非線形のルミネセンスマーカーの発光・プロセスに参与する励起状態の寿命と一致させる工程 (102) を含むことで、アップコンバートされた光の発光に関連する非線形のルミネセンスマーカーのエネルギー準位の所望のスキームの個体群を供給し、アップコンバーターで変換された光が効率的なやり方で出力されてなることを特徴とする方法。

【請求項 2】

前記パルス励起光が少なくとも 1 つの光のパルスを含んでなる方法であって、前記方法が、第 1 のパルス (201) で非線形のルミネセンスマーカーを励起する工程 (104) および前記第 1 のパルスから単一パルスルミネセンス分子イメージングを提供するために、前記ルミネセンスマーカーからの前記励起光によりルミネセンスを検知する工程 (106) を含む請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

約 1 - 100 ミリ秒の範囲にあるように、前記パルス励起光のパルス長 (w) を決定する

工程（１０４）を含む請求項１又は２に記載の方法。

【請求項４】

前記単一パルスルミネセンス分子イメージングのために、約２０－２００ミリ秒の範囲にあるように、前記パルス励起光のパルス長（ $w$ ）を決定する工程（１０４）を含む請求項２に記載の方法。

【請求項５】

前記ルミネセンスの検知時間を遅らせる工程（１０５）を含んでなる請求項１乃至４のいずれかに記載の方法。

【請求項６】

前記励起光のパルスに続く時間間隔（２１０）の間に前記ルミネセンスを検知する工程（１０８）を含む請求項６に記載の方法。

【請求項７】

時間（ $t$ ）の関数として前記パルス励起光の前記パワー密度（ $I$ ）を変化させる工程（１０９）と、前記パワー密度への前記ルミネセンスの量子収量依存性（ $Q/I$ ）を決定する工程（１１０）と、前記量子収量依存性に基づいて前記散乱媒体中の前記マーカ位置の相対的な深さ座標（１２３）を決定する工程（１１１）を含んでなる請求項１乃至６のいずれかに記載の方法。

【請求項８】

前記量子収量依存性の導関数（ $dQ/dI$ ）に基づいた相対的な深さ座標を決定する工程（１１２）を含む請求項８に記載の方法。

【請求項９】

前記第１と第２パワー密度（ $h$ ）をそれぞれ持つ第１及び第２パルス（２０１、２０２）を備えた非線形のルミネセンスマーカを順に励起する工程（１１３）と、前記第１と第２パルスから前記量子収量における変量に基づいた相対的な深さ座標を決定する工程（１１４）を含んでなる請求項７または８に記載の方法。

【請求項１０】

前記パルス励起光の予め定義した特性を設定するために、前記励起光のパワーへの前記検知されたルミネセンスの依存性を決定する工程（１１５）を含む請求項１乃至９のいずれかに記載の方法。

【請求項１１】

前記光源位置とマーカ位置の間の移動を提供する工程と、および前記励起光強度への前記検知されたルミネセンスの非線形の依存性と、前記マーカ位置に関する光源位置に基づいてルミネセンスマーカをイメージングする工程を含み、そこで前記非線形の依存性は関係  $L = k * E^x$  から与えられ、

そこで、 $E$  は前記励起容量部  $L$  での励起光強度であり、 $L$  は前記発光マーカからのルミネセンス光の強さであり、 $k$  は正定数であり、 $x$  は１より大きい正の数であることを特徴とする請求項１乃至１０のいずれに記載の方法。

【請求項１２】

前記光源位置が前記マーカ位置に関して移動されるように、複数の光源位置間の励起光を走査する工程を含んでなる請求項１乃至１１のいずれかに記載の方法。

【請求項１３】

前記複数の光源位置の各々に対する前記ルミネセンスを検知する工程であって、前記ルミネセンスが前記複数の光源位置の各々に対する合計のルミネセンス光の強度を有する工程と、  
複数の光源位置の各々の合計のルミネセンス光の強度のイメージを作ることにより、ルミネセンスマーカをイメージングする工程を含んでなる請求項１２に記載の方法。

【請求項１４】

前記複数の光源位置が格子パターンを形成し、前記ルミネセンスマーカは前記格子パターン上に投影領域を有し、そこで、投影された領域が前記格子パターンによって覆われた領域より小さく、および前記光源位置が部分的に前記投影された領域と重なる場合、ルミ

ネセンスマーカーが部分的に励起されるように、前記励起容積部が前記複数の光源の各々に本質的に配置される請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 5】

第 1 光源位置からの第 1 の波長を有する第 1 光源によるルミネセンスマーカーを励起する工程と、

第 2 の光源位置からの第 2 の波長を有する第 2 の光源によってルミネセントマーカーを励起する工程を含む請求項 1 乃至 1 4 のいずれかに記載の方法。

【請求項 1 6】

前記ルミネセンスマーカーが、第 1 と第 2 光源によって同時に励起される請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 7】

前記拡散ルミネセンスイメージング工程が、単一の励起点を使用して、拡散ルミネセンス断層撮影法および / または電力走査断層撮影法を含む請求項 1 乃至 1 6 のいずれかに記載の方法。

【請求項 1 8】

前記パルス励起光に露出するために前記媒体に金属ナノ構造体を提供する工程 ( 1 1 7 ) を含む請求項 1 乃至 1 7 のいずれかに記載の方法。

【請求項 1 9】

前記パルス励起光によって生体分子を遠隔活性する工程を含む請求項 1 乃至 1 8 のいずれかに記載の方法。

【請求項 2 0】

散乱媒体中の関心領域の拡散ルミネセンス分子イメージング用のシステム ( 6 0 0 ) であって、

前記システムは、

散乱媒体の前記ルミネセンス分子イメージングで使用するルミネセンスマーカー ( 5 0 2 ) であって、前記ルミネセンスマーカーは散乱媒体に配置された非線形のルミネセンスマーカーである、ルミネセンスマーカー ( 5 0 2 ) と、

1 又は 2 以上の光源 ( 5 0 3 ) であって、励起光によって前記ルミネセンスマーカーを励起するための少なくとも 1 つの光源位置 ( 5 0 5 と 5 0 6 ) によって位置づけられ、該励起光は前記 1 又は 2 以上の光源によって励起容量部内へ発光されてなる 1 又は 2 以上の光源 ( 5 0 3 ) と、

前記励起光によるルミネセンスマーカーからのルミネセンス光を検知する位置における検出器 ( 5 0 4 )

を備え、前記励起光がパルス励起光を含んでなるシステムであって、

前記システムが、さらに、

寿命計算などの前記非線形のルミネセンスマーカーのエネルギーレベル遷移条件の計算に基づいて前記励起光のパルスの長さを決定するために動作可能である演算処理装置 ( 6 0 3 ) と、パルスの長さ (  $w$  ) などの少なくとも 1 つのパルスのパルス特性を、前記非線形のルミネセンスマーカーの発光・プロセスに関与する励起状態の寿命と一致させる制御ユニット ( 6 0 5 ) を備え、これによって、アップコンバートされた光の発光に関連する非線形のルミネセンスマーカーのエネルギー準位の所望の個体群に実質的に供給し、アップコンバーターで変換された光が効率的なやり方で出力されることを特徴とするシステム。

【請求項 2 1】

前記励起光のパルスに続く時間間隔 ( 2 1 0 ) の間にルミネセンスを検知するために動作可能な検出器ユニット ( 6 0 1 ) を含む請求項 2 0 に記載のシステム。

【請求項 2 2】

時間 (  $t$  ) の関数として前記パルス励起光のパワー密度を変化させるために動作可能な制御ユニット ( 6 0 2 ) と、前記パワー密度へのルミネセンスの量子収量依存性 (  $Q / I$  ) を決定し、かつ量子収量依存に基づいた前記散乱ミディアム中の前記マーカー位置の相対的な深さ座標 ( 2 0 3 ) を決定するために動作可能な第 2 の処理装置 ( 6 0 4 ) を含む請

求項 20 又は 21 に記載のシステム。

【請求項 23】

前記ルミネセンスマーカーはルミネセンス生物学マーカーであり、前記散乱媒体がヒト又は動物の組織であり、前記ルミネセンス生物学マーカーが前記組織内に配置される請求項 20 乃至 22 のいずれかに記載のシステム。

【請求項 24】

前記ルミネセンスマーカーはナトリウムイットリウム四弗化素 ( $\text{NaYF}_4$ ) のナノサイズのアップコンバーティング粒子であり、 $\text{Yb}^{3+}/\text{Er}^{3+}$  又は  $\text{Yb}^{3+}/\text{Tm}^{3+}$  のいずれかで共ドープされた請求項 20 乃至 23 のいずれかに記載のシステム。

【請求項 25】

前記ルミネセンスマーカーは、水溶性である粒子を含むナノサイズのアップコンバーティング粒子および/または極の構造で覆われた粒子および/または水酸基を有しアップコンバーティング粒子の表面に付けられた粒子を含む請求項 20 乃至 24 のいずれかに記載のシステム。

【請求項 26】

前記ルミネセンスマーカーは保護コーティングを有し、および/または生物学的機能が付加されてなる請求項 20 乃至 25 のいずれかに記載のシステム。

【請求項 27】

前記システムはルミネセンス分子断層撮影法のために案出されてなる請求項 20 乃至 26 のいずれかに記載のシステム。

【請求項 28】

前記ルミネセンスイメージング用のモダリティと異なるイメージングモダリティのためのイメージングコントラストに前記非線形のマーカーが付けられている請求項 20 乃至 27 のいずれかに記載のシステム。

【請求項 29】

前記非線形のマーカーは、常磁性を有する、有機ガドリニウム複合体又はガドリニウム化合物に付けられ、および、前記システムは、さらに MRI とルミネセンス分子断層撮影法によって関心領域の同時イメージング用の磁気共鳴画像 (MRI) 装置を含む請求項 20 乃至 28 のいずれかに記載のシステム。

【請求項 30】

前記励起光は前記第 1 光源位置からの第 1 の波長を有する第 1 光源と、および前記第 2 光源位置からの第 2 の波長を有する第 2 の光源によって提供される請求項 20 乃至 29 のいずれかに記載のシステム。

【請求項 31】

前記励起光は、前記第 1 と第 2 光源によって同時に提供される請求項 30 に記載のシステム。

【請求項 32】

請求項 1 乃至 19 のいずれかに記載の方法を実行するための制御ユニット (605) を含む請求項 20 乃至 31 のいずれかに記載のシステム。

【請求項 33】

請求項 1 乃至 19 のいずれかに記載の方法を実行するための請求項 20 乃至 32 のいずれかに記載のシステムの使用。

【請求項 34】

タブレットのルミネセンスイメージング又はルミネセンス断層撮影法のため、および/または拡散光学イメージングのため、および/または光力学療法のため、および/または深い組織中の生体分子の遠隔活性のため、および/または、シングルショットの深い組織イメージングのため、および/または、小さな動物のイン・ビボ (in-vivo) またはイン・ビトロのルミネセンスイメージング若しくはルミネセンス断層撮影法のため、および/または前記ルミネセンスイメージング又はルミネセンス断層撮影法癌診断などの機能的診断法のため、および/または探針として前記非線形のルミネセンスマーカーを使用する

STED (stimulated emission depletion) 又は単一の分子の検知を含む超高解像度顕微鏡検査法のための請求項 20 乃至 33 のいずれかに記載のシステムの使用。

【誤訳訂正 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0031

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0031】

【図 1】図 1 はシャブロンスキー図である；

【図 2】(a) は放射エネルギー及び非放射エネルギー伝達の概要の例証図であり、(b) は共振エネルギー伝達及び非共振エネルギー伝達の概要の例証図であり、(c) は E T U (左) および E S A (右) のアップコンバージョンの比較の例証図である。

【図 3 A】図 3 A は、アップコンバージョンナノクリスタルの Y b 3 + - T m 3 + イオン対中のプロセスの概要の例証図；

【図 3 B】図 3 B は図 3 A のアップコンバージョンナノクリスタルおよびアップコンバージョンエミッションの励起パワー密度依存性の発光スペクトルを示すグラフである；

【図 4】面映像法インプリメンテーションの概要の例証図であり、(a) ~ (b) は発ルミネセンス团イメージング (e p i - ルミネセンス) に使用されたセットアップ、(c) はルミネセンス拡散光断層撮影用の他のセットアップの例証図、(d) は透視法で発ルミネセンス团再構築に使用されるセットアップ。

【図 5】(a) は線形及び非線形の発ルミネセンス团によるルミネセンスイメージングの違いの概要の例証図であり、(b) は線形及び非線形の発ルミネセンス团によるルミネセンスイメージングの違いの概要の例証図であり、(c) は線形及び非線形の発ルミネセンス团によるルミネセンスイメージングの違いの概要の例証図である。

【図 6】図 6 は、単光束方式励起および結合した単光束方式励起および 2 重のビームの励起のための、ウエイトマトリクス W の正規化された単一値分布を示すグラフである。

【図 7】7 a は単光束方式イメージだけを用いる (10 A) ナノ粒子をアップコンバートする三次元の再構築であり、7 b は単光束方式および 2 重のビーム像の両方を使用する (10 B) 三次元の再構築である。

【図 8】図 8 は、75 nm の励起の下での N a Y F 4 : Y b 3 + 、T m 3 + ナノ粒子のアップコンバージョンスペクトルを示す。

【図 9】図 9 は、本発明の実施形態によって決定された 975 nm の励起下の N a Y F 4 : Y b 3 + 、T m 3 + ナノ粒子の近赤外線、赤色及び青色赤いアップコンバージョン発光帯のパワー依存性を示す。

【図 10】図 10 は、本発明の実施形態によって決定された様々なパワー密度での近赤外線、赤色及び青色のアップコンバージョン発光帯の量子収量を示す。

【図 11】図 11 は、本発明の実施形態による、C W 及びパルス励起 (同一の平均パワーを備えた) の励起下の N a Y F 4 : Y b 3 + 、T m 3 + ナノ粒子のアップコンバージョンスペクトルを示す。

【図 12】図 12 は、本発明の実施形態による異なるパルス幅 (1 ミリ秒、5 ミリ秒、10 ミリ秒) を備えた C W 励起およびパルス励起下のアップコンバージョン発光スペクトル (800 nm で正規化された) を示す。

【図 13】図 13 は、本発明の実施形態による C W およびパルス (31.04 mW の同じ平均パワーを備えた) の励起下のアップコンバージョンスペクトルを示す。

【図 14】図 14 は、本発明の実施形態による異なる平均励起パワー下の 5 および 10 ミリ秒のパルス幅を備えたパルス励起下での 800 nm での信号の利得を示す。

【図 15】15 a は 800 nm での利得に対する励起パワーの影響を示し、15 b は 800 nm での利得に対する励起パワーの影響を示し、15 c は 800 nm での利得に対する励起パワーの影響を示し、15 d は 800 nm での利得に対する励起パワーの影響を示す。

示し、15eは800nmでの利得に対する励起パワーの影響を示し、15fは800nmでの利得に対する励起パワーの影響を示す。

【図16】図16は800nmでの利得に対する励起パワーの影響を示す。

【図17】17aは800nmでの利得に対する励起パワーの影響を示し、17bは800nmでの利得に対する励起パワーの影響を示し、17cは800nmでの利得に対する励起パワーの影響を示す。

【図18】18aは800nmでの利得に対する励起パワーの影響を示し、18bは800nmでの利得に対する励起パワーの影響を示す。

【図19a】図19aは100mWの平均パワーを持つCWレーザダイオードの励起下で800nmにおいて得られたルミネセンス・イメージを示す；

【図19b】図19bは100mWの平均パワーを持つパルスレーザ（方形波、パルス幅5ミリ秒、期間250ミリ秒）の励起下で800nmにおいて得られたルミネセンス・イメージを示す；

【図19c】図19cは100mWの平均パワーを持つパルスレーザ（方形波、パルス幅10ミリ秒、期間500ミリ秒）の励起下で800nmにおいて得られたルミネセンス・イメージを示す；

【図20】図20は、本発明の実施形態によるパルス化された励起光を含む励起光を例証する；

【図21】図21は、本発明の実施形態によるパルス励起光に続くルミネセンスおよびルミネセンスの遅れた検出を例証する；

【図22】図22は本発明の実施形態による、マーカーの深さ座標とその測定を例証する。

【図23】図23は本発明の実施形態による、マーカーの深さ座標とその測定を例証する。

【図24】図24は本発明の実施形態による、マーカーの深さ座標とその測定を例証する。

【図25】図25は本発明の実施形態による、マーカーの深さ座標とその測定を例証する。

【図26】(a) - (b)は信号利得対パルス幅および平均パワー密度をそれぞれ例証する；

【図27】(a) - (d)は、発明(b、d)の実施形態に従ってパルス化された励起から続くマーカーからのルミネセンスと持続波(CW)の励起(a、c)からのルミネセンスとを例証する；

【図28】図28は、発明の実施形態による方法の概要のフローチャートを例証する；

【図29】(a) - (c)は時間および平均パワー密度に対してシミュレートされた量子収量(QY)を例証する；

【図30】図30はアップコンバージョン信号利得対パワー密度を例証する。