

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5123180号
(P5123180)

(45) 発行日 平成25年1月16日(2013.1.16)

(24) 登録日 平成24年11月2日(2012.11.2)

(51) Int.CI.

A 61 B 5/055 (2006.01)

F 1

A 61 B 5/05 382

請求項の数 9 (全 16 頁)

(21) 出願番号 特願2008-522981 (P2008-522981)
 (86) (22) 出願日 平成18年7月21日 (2006.7.21)
 (65) 公表番号 特表2009-502244 (P2009-502244A)
 (43) 公表日 平成21年1月29日 (2009.1.29)
 (86) 國際出願番号 PCT/US2006/028314
 (87) 國際公開番号 WO2007/014004
 (87) 國際公開日 平成19年2月1日 (2007.2.1)
 審査請求日 平成21年5月8日 (2009.5.8)
 (31) 優先権主張番号 60/701,390
 (32) 優先日 平成17年7月21日 (2005.7.21)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 508020568
 ジョンズ ホブキンス ユニバーシティー
 アメリカ合衆国 メリーランド 2120
 5, ボルチモア, ラトランド アベニ
 ュー 720
 (73) 特許権者 505070759
 ケネディー クリーガー インスティチュ
 ート
 アメリカ合衆国 メリーランド 2120
 5, ボルチモア, ノース ブロードウェ
 イ 707
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100062409
 弁理士 安村 高明

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】組織グリコーゲンの非侵襲性MR I 測定法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

磁気共鳴法であって：

選択された内因性の単糖もしくは多糖のヒドロキシル基の交換可能プロトンの磁気共鳴周波数において選択された改変を作り出す工程であって、該選択された改変が、インビボの被験体において該選択された内因性の単糖もしくは多糖のヒドロキシルプロトンを飽和させることもしくはヒドロキシルプロトンを非侵襲性磁気標識化することを含むインビボでの改変である、工程；

該インビボでの飽和または非侵襲性磁気標識化が実質的に有効である間に、立証的水プロトン磁気共鳴データをインビボで取得する工程；および

該立証的水プロトン磁気共鳴データに少なくとも基づいて、該選択された内因性の単糖もしくは多糖のインビボの濃度もしくは密度についての情報を導出する工程、を包含する、方法。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の磁気共鳴法であって：

水プロトンと、前記選択された内因性の単糖もしくは多糖のインビボで飽和または非侵襲性磁気標識化されたヒドロキシルプロトンとを交換することによる影響を実質的に受けていない参照水プロトン磁気共鳴データをインビボで取得する工程、をさらに包含し、前記導出する工程は、前記立証的水プロトン磁気共鳴データと該参照水プロトン磁気共鳴データとを比較または組み合わせる工程を包含する、方法。

【請求項3】

請求項1に記載の磁気共鳴法であって、前記選択された内因性の单糖もしくは多糖は、グルコースもしくはグリコーゲンであり、該磁気共鳴法が、前記被験体に外因性の造影剤を投与することを包含しない、磁気共鳴法。

【請求項4】

前記立証的水プロトン磁気共鳴データをインビボで取得する工程は、立証的水プロトン磁気共鳴画像化データを取得する工程を包含し；そして

前記導出する工程は、該立証的水プロトン磁気共鳴画像化データから、内因性のグルコースもしくはグリコーゲンの空間分布を示すグルコースもしくはグリコーゲンの画像もしくはマップを導出する工程を包含する、

10

請求項3に記載の磁気共鳴法。

【請求項5】

前記導出する工程は、前記選択された内因性の单糖もしくは多糖のヒドロキシル基の交換可能プロトンと、水のプロトンとの順方向交換速度($k_{e \times c_h}$)に少なくとも一部基づいて、該選択された内因性の单糖もしくは多糖のインビボ濃度または密度についての情報を計算することによって、インビボで取得された立証的水プロトン磁気共鳴データに対するpHの影響を測定する工程であって、該順方向交換速度($k_{e \times c_h}$)は、pHによって影響を受ける、工程をさらに包含する、請求項1に記載の磁気共鳴法。

【請求項6】

前記選択された改变を作り出す工程は、複数の周波数のうちの各々において磁気共鳴をインビボで飽和させる工程であって、該複数の周波数は、該選択された内因性の单糖もしくは多糖のヒドロキシル基のプロトンの磁気共鳴周波数を含む工程を包含し、前記取得する工程は、各飽和操作後に立証的磁気共鳴データをインビボで取得する工程を包含する、請求項1に記載の磁気共鳴法。

20

【請求項7】

磁気共鳴装置であって：

選択された内因性の单糖もしくは多糖のヒドロキシル基の交換可能プロトンの磁気共鳴周波数において選択された改变を作り出すための手段であって、該選択された改变が、インビボの被験体において該選択された内因性の单糖もしくは多糖のヒドロキシルプロトンを飽和させることもしくはヒドロキシルプロトンを非侵襲性磁気標識化することを含むインビボでの改变である、手段；

30

該インビボでの飽和または非侵襲性磁気標識化が実質的に有効である間に、立証的水プロトン磁気共鳴データをインビボで取得するための手段；および

該立証的水プロトン磁気共鳴データに少なくとも基づいて、該選択された内因性の单糖もしくは多糖のインビボの濃度もしくは密度についての情報を導出するための手段、を備える、磁気共鳴装置。

【請求項8】

請求項7に記載の磁気共鳴装置であって：

水プロトンと、前記選択された内因性の单糖もしくは多糖のインビボで飽和または非侵襲性磁気標識化されたヒドロキシルプロトンとを交換することによる影響を実質的に受けていない参照水プロトン磁気共鳴データをインビボで取得するための手段、をさらに備え、前記導出は、前記立証的水プロトン磁気共鳴データと該参照水プロトン磁気共鳴データとを比較または組み合わせることを包含する、磁気共鳴装置。

40

【請求項9】

請求項7に記載の磁気共鳴装置であって、前記選択された内因性の单糖もしくは多糖は、グルコースもしくはグリコーゲンであり、該磁気共鳴装置が、前記被験体に外因性の造影剤を投与するための手段を備えない、磁気共鳴装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

50

(詳細な説明)

以下は、生物学的技術および医療技術に関する。ヒト組織におけるグリコーゲンのインピボで空間的に解像された検出、画像化、またはマッピングを例として参照して記載される。しかし、以下は、より一般には、種々の型の植物、動物、ヒト、または他の生物学的組織もしくはサンプルにおける内因性グリコーゲンもしくはグルコースの空間的に解像された検出、画像化、またはマッピングに関する。

【0002】

グルコースは、単糖、すなわち、単純な糖質である。グリコーゲンは、グルコース構築ブロックから作られている多糖である。グリコーゲンは、ヒト身体におけるエネルギー貯蔵の重要な形態である。代表的には、グルコースは、純粋な形態で摂取されるか、または消化の間に生成され、そして胃の中に実質的な量で存在し得る。血中に取り込まれ、運搬された後、グルコースは組織の中に入り、その組織の中で、代謝のための直接的供給源として働くか、または貯蔵用のグリコーゲンのような多糖へと統合される。貯蔵されたグリコーゲンは代謝されて、ヒト身体における生物学的プロセスにおいて使用するためのエネルギーが放出され得る。例えば、肝臓は、グルコースへと変換され得るグリコーゲンの実質的な貯蔵を含み、次いで、グルコースは、代謝され得る。グリコーゲンはまた、筋肉中に実質的な量で存在する。筋肉において、グリコーゲンは、筋肉活動のためのエネルギーの得やすい予備を提供する。

【0003】

グリコーゲンの生成、貯蔵、または代謝における問題に関連したまたは関連し得る種々の疾患または障害がある。これらとしては、例えば、以下が挙げられる：糖尿病；栄養失調；体重障害（weight disorder）；種々の代謝障害；少なくとも8種の異なる糖原病（glycogen storage disease）；ホスホフルクトキナーゼ欠損症；心臓病；虚血；心筋生存能；筋ジストロフィー；先天性ミオパシー；癌；アルコール中毒症；肝炎；および肝臓病。グリコーゲンの空間的に解像された検出、画像化、またはマッピングは、このような疾患および障害を検出、診断、およびモニタリングするにあたって価値がある。健康医学およびスポーツ医学はまた、グリコーゲンの空間的に解像された検出、画像化、またはマッピングから有益であり得る。例えば、スポーツ医学は、このような診断を利用して、運動の間のグリコーゲンの利用を理解および最適化し得る一方で、食事医療（dietary medicine）は、このような診断を利用して、種々の食物の消化および利用をモニターし得る。

【0004】

グリコーゲンの空間的に解像された検出のための既存の技術は、グリコーゲンの¹³C標識の磁気共鳴分光法（MRS）である。これは、直接¹³C検出またはプロトン検出¹³C MRS（proton-detected ¹³C MRS）の両方で行われ得る。2つのタイプのアプローチがある。第1において、¹³Cの天然存在度レベルが、グリコーゲン含有量またはグリコーゲン代謝またはその両方を測定するために使用される。第2のアプローチにおいて、被験体は、¹³C標識基質（例えば、¹³C-グルコースまたは他の化合物）を、摂取によるか、静脈内からか、またはその両方で受容する。その後、上記¹³C原子は、グリコーゲンに取り込まれる。次いで、磁気共鳴分光法または磁気共鳴分光画像化（MRSI）は、その¹³C関連磁気共鳴信号を検出するためにかけられる。しかし、これらのアプローチには、欠点がある。両アプローチに関して、低濃度の¹³C原子は、一般に、粗雑な空間解像度および弱い磁気共鳴信号をもたらす。また、¹³C-MRまたはプロトン検出¹³C MRを実施するための装置およびパルスシーケンスは、大部分の臨床用スキャナにおいて標準的でない。第2のアプローチに関して、¹³C標識基質の投与の要件は、しばしば問題である。

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0005】

本願は、上記で言及した問題および他の問題を克服する、インサイチュでの組織内にお

10

20

30

40

50

ける内因性のグリコーゲンもしくはグルコースの空間的に解像された検出、画像化、またはマッピングのための新たな改善された装置および方法を提供する。

【0006】

装置および方法の実施形態が開示される。

【0007】

例示的磁気共鳴法において、磁気標識（例えば、飽和または非侵襲性磁気標識）が、選択された内因性の单糖もしくは多糖のヒドロキシル（-OH）基の交換可能プロトンの磁気共鳴周波数において行われる。立証的水プロトン磁気共鳴データは、磁気標識が適用された後かつ水に対するこの改变の影響が実質的に有効である間に取得される。上記選択された单糖もしくは多糖の濃度もしくは密度についての情報は、立証的水プロトン磁気共鳴データに少なくとも基づいて導出される。

10

【0008】

例示的装置の実施形態において、選択された内因性の单糖もしくは多糖のヒドロキシル基のプロトンの磁気共鳴周波数において、インビボ改变（例えば、飽和または標識）を作製するための手段が設けられる。上記磁気標識が適用された後かつ水に対するこの改变の影響が実質的に有効である間にインビボの立証的水プロトン磁気共鳴データを取得するための手段が設けられる。上記立証的水プロトン磁気共鳴データに少なくとも基づいて、選択された单糖もしくは多糖のインビボの濃度もしくは密度についての情報を導出するための手段が設けられる。

20

【0009】

例示的磁気共鳴装置において、磁気共鳴スキャナは、検査領域において主要磁場を発生させる主要磁石、選択された傾斜磁場を上記検査領域における主要磁場に重ね合わせるための傾斜磁場システム、および上記検査領域において磁気共鳴を励起し取得するための高周波数システムを備える。コントローラは、上記磁気共鳴スキャナを、（i）水プロトン磁気共鳴周波数において実質的に飽和させていない間に、グリコーゲンヒドロキシルプロトン磁気共鳴周波数において飽和させ、そして（ii）上記水プロトン磁気共鳴周波数において磁気共鳴を取得するように構成されている。データプロセッサは、上記水プロトン磁気共鳴周波数において取得された磁気共鳴に基づいて、組織における内因性のグリコーゲンもしくはグルコースについての情報を導出するように構成されている。

【0010】

30

1つの利点は、内因性のグリコーゲンもしくはグルコースの濃度もしくは密度のインビボの空間的に解像された検出、画像化、またはマッピングを提供することにある。

【0011】

別の利点は、造影剤の投与を用いることなく、内因性のグリコーゲンもしくはグルコースの濃度もしくは密度のインビボの空間的に解像された検出、画像化、またはマッピングを提供することにある。

【0012】

別の利点は、代表的には、高い信号強度および信号対ノイズ比を有する水プロトン磁気共鳴信号を使用して、内因性のグリコーゲンもしくはグルコースの濃度もしくは密度のインビボの空間的に解像された検出、画像化、またはマッピングを提供することにある。

40

【0013】

別の利点は、さらなるハードウェアの必要なしに、標準的な臨床用スキャナを使用して、内因性のグリコーゲンもしくはグルコースの濃度もしくは密度のインビボの空間的に解像された検出、画像化、またはマッピングを提供することにある。

【0014】

本発明のなおさらなる利点は、以下の詳細な説明を読んで理解すれば、当業者に認識される。

【発明を実施するための最良の形態】

【0015】

水シグナルの磁気共鳴画像化を用いて内因性のグリコーゲンもしくはグルコースの空間

50

的に解像された検出、画像化、またはマッピングについて本明細書において開示されるアプローチは、グリコーゲンもしくはグルコースを含む、ヒト身体および他の代表的な生物学的系のいくつかの有益な局面を高める。1つのこのような局面は、ヒト身体が主に水からできていることである。従って、水プロトン磁気共鳴周波数における磁気共鳴データ取得は、代表的には、大きな信号および信号対ノイズ比を生じる。（対照的に、例えば、¹
³ C 磁気共鳴に基づく現在の分光学および分光学的画像化アプローチは、代表的には、実質的に低下した信号および低下した信号対ノイズ比を生じる）。

【0016】

別の局面は、内因性のグルコース分子もしくはグリコーゲン分子の集団もしくはプール、ならびに代表的な身体pHレベル（例えば、pH約7.0～7.3）および他のpH値（例えば、虚血の間に生じ得るもの（pH約5.5～7.0））での水分子の集団もしくはプールの関連である。これらの集団は、水分子と、内因性のグルコースもしくはグリコーゲンのヒドロキシル（OH）基のプロトンとの間のプロトン交換によって関連づけられる。プロトン交換の類似の型は、以前に尿素について（Guivel-Scharenら, Detection of Proton Chemical Exchange between Metabolites and Water in Biological Tissues, J. Magn. Reson. vol. 133, pages 36-45 (1998)）およびアミドプロトンについて（Van Zijlら, 米国特許出願公開番号第2004/0030239 A1号（2004年2月12日公開）観察されている。本発明者らは、約0.5～2.0 ppmの周波数範囲（図2）において強力なプロトン交換効果がまた、内因性のグリコーゲンおよびグルコースについて存在し、そしてこの交換効果がヒト身体における内因性のグリコーゲンもしくはグルコースの定量的インピボ検出、画像化、またはマッピングを提供するに十分であると見いだした。各グルコース分子は、5個のヒドロキシル基を含む；従って、グリコーゲン分子がNグルコース構築ブロックで作られている場合、このグリコーゲン分子は、1グルコース単位につき2つの末端が接続されているので、基本的に、約3×N個のヒドロキシル基を含む。代表的には、グリコーゲン分子は、数百、数千、または数万ものグルコース構築ブロックを含み得るので、周囲の水分子のプロトンとの交換に利用可能なヒドロキシルプロトンの数は、全てが水を利用可能ではないとしても、相当数である。

【0017】

なお別の局面は、水プロトンの磁気共鳴周波数と、グルコースもしくはグリコーゲンのヒドロキシル基のプロトンの磁気共鳴周波数との間の小さな化学シフトの違い（最大約0.5～2.0 ppmの範囲）の存在である。グリコーゲンもしくはグルコースの空間的に解像された検出、画像化、またはマッピングについて本明細書において開示されるアプローチは、この小さな化学シフトの違いを利用して、一方で、グルコースもしくはグリコーゲンのヒドロキシル基のプロトンの磁気共鳴からの共鳴を、他方で水プロトンの磁気共鳴からの共鳴を別個に操作し検出する。結果として、これらの実験は、この化学シフトの差（Hz単位）が、磁場強度に比例しているのでより高い磁場でより容易に実施されるものの、この実験はまた、より低い磁場でも行われ得る。

【0018】

1つの例示的アプローチにおいて、グリコーゲンもしくはグルコースのヒドロキシル基のプロトンは、飽和され、次いで、画像化は、水プロトン磁気共鳴周波数において行われる。画像化は、優勢な水プロトン種を利用するので、強い磁気共鳴信号が達成される。しかし、水と、グルコースおよびグリコーゲンのヒドロキシル基との間のプロトン交換が原因で、この強い水プロトン磁気共鳴信号は、グリコーゲンもしくはグルコースのヒドロキシル基由来の飽和プロトンが、水分子へ移動することによっていくらか抑制される。信号抑制の程度は、任意の所定の時間において水分子に移動された飽和プロトンのダイナミック平衡バランス（dynamic equilibrium balance）に關係する。このバランスは、水の濃度もしくは密度および水の磁気緩和時間T1に起因する二次的効果とともに、グルコース分子もしくはグリコーゲン分子の濃度もしくは密度、交換前

10

20

30

40

50

に達成され得る飽和の量、およびpH依存性プロトン交換速度によって主に決定される。結果として、これらの実験は、そのT1が磁場強度とともに増大するので、より高い磁場で容易にされるが、これら実験はまた、より低い磁場でも行われ得る。

【0019】

図1を参照すると、グリコーゲンもしくはグルコースの空間的に解像された検出、画像化、またはマッピングに適した例示的磁気共鳴装置が記載されている。磁気共鳴スキャナ10は、患者16または他の被験体が少なくとも部分的に配置されるスキャナハウジング12を備える。保護絶縁開口径ライナー18は、必要に応じて、スキャナハウジング12(その内部に被験体16が配置される)の概して円筒形の開口径または開口部の内側を覆う。スキャナハウジング12の中に配置された主要磁石20は、被験体16の少なくとも一部分を含む少なくともスキャン領域において静(B_0)磁場を発生させるために、主要磁石コントローラ22によって制御される。代表的には、上記主要磁石20は、クライオシュラウド(cryoshielding)24によって囲まれた永久超電導磁石である。

10

【0020】

組織水プロトンと、内因性のグルコースもしくはグリコーゲンのヒドロキシル基のプロトンとの間の化学シフト(Hz単位で示される)は、一般に、磁場強度が増加するにつれて増加する。従って、一般に、高い B_0 磁場強度を使用することは有利である。いくつかの実施形態において、上記主要磁石20は、少なくとも約3テスラの主要磁場を発生させる。いくつかの実施形態において、上記主要磁石20は、少なくとも約7テスラの主要磁場を発生させる。しかし、他の主要(B_0)磁場強度(より低い磁場強度を含む)もまた、使用され得る。

20

【0021】

傾斜磁場システムは、主要(B_0)磁場に選択された傾斜磁場を重ね合わせるために設けられる。図1において図示される装置例において、傾斜磁場システムは、傾斜磁場コイル26および傾斜コントローラ28を備える。上記傾斜磁場コイル26は、選択された傾斜磁場を、少なくとも上記スキャン領域における主要磁場に重ね合わせるために、上記ハウジング12の中または上記ハウジング12の上に配置される。代表的には、上記傾斜磁場コイル26は、3方向の直交傾斜磁場(例えば、x傾斜、y傾斜、およびz傾斜)を発生させるためのコイルを備える。

30

【0022】

高周波数システムは、磁気共鳴を励起および検出するために設けられる。図1の図示される例示的装置において、上記高周波数システムは、上記磁気共鳴スキャナ10の開口径と実質的に同軸方向に取り付けられた、概して円筒形の直交(quadrature)ボディーコイル30(例えば、バードケージコイルまたは横電磁気(transverse electromagnetic)(TEM)コイルを備える。このコイル30は、単なる例である-他の実施形態では、別の型の高周波数コイル(例えば、表面コイル、局所用頭部コイル、局所用胸部コイル、表面コイルのアレイ、これらの種々の組み合わせなど)が含まれ得る。所定の高周波数コイルは、送信コイル、受信コイル、または送受信コイルであり得る。図1の図示される例示的装置において、上記高周波数コイル30は、送受信コイルであり、そして上記高周波数システムは、高周波数送信器32、高周波数受信器34、および送信モードと受信モードとの間を切り替えるための適切なスイッチング回路36をさらに備える。

40

【0023】

操作時に、スキャナコントローラ40は、グリコーゲンシーケンス44に従って、傾斜磁場システム26、28および上記高周波数システム30、32、34、36を操作して、グリコーゲンもしくはグルコースのヒドロキシル基のプロトンの飽和による立証的磁気共鳴データを取得し、そしてグリコーゲンもしくはグルコースのヒドロキシル基のプロトンの飽和なしの参考磁気共鳴データを取得する。この取得したデータは、データバッファ46に保存される。いくつかの実施形態において、上記磁気共鳴データは、適切な空間工

50

ンコード技術を使用して空間的に符号化された画像化データであり、再構築プロセッサ50は、上記取得した立証的磁気共鳴画像化データを処理して、立証的画像メモリ52に保存される立証的画像を生成し、上記参照磁気共鳴画像化データを処理して、参照画像メモリ54に保存される参照画像を生成する。コンバイナー(*combiner*)56は、上記立証的画像と参照画像とを組み合わせて、グリコーゲンもしくはグルコース画像メモリ58に保存される内因性のグリコーゲンもしくはグルコース画像を導出する。

【0024】

いくつかの実施形態において、飽和を用いた画像および飽和なしの画像を取得するよりむしろ、画像は、代わりに、複数の周波数(水プロトン磁気共鳴周波数および内因性のグルコースもしくはグリコーゲンのヒドロキシル基のプロトンの磁気共鳴周波数(0.5~2.0 ppm)、ならびに水周波数に対してこれらとは反対の周波数を含む)における飽和を用いて取得される。画像化データは、各周波数での飽和後に取得および再構築され、グルコースもしくはグリコーゲンのヒドロキシル基のプロトンの磁気共鳴周波数に最も近い飽和に対応する上記画像は、これらデータセットの取得後分析または再構築後分析によつて決定される。

【0025】

図示される実施形態において、ユーザーインターフェース60が設けられ、このインターフェースは、磁気共鳴スキャナ10および画像ディスプレイタスクの両方をインターフェースで連結する。他の実施形態において、別個の制御インターフェースおよび画像ディスプレイインターフェースが設けられ得る。さらに、図示される磁気共鳴スキャナ10を含む図1の図示されたシステムが、例示であることが認識されるべきである。内因性のグリコーゲンもしくはグルコースの空間的に解像された検出、画像化、またはマッピングについて本明細書において開示される技術は、例えば、図示された水平開口径型スキャナ10、または垂直開口径スキャナ、またはオープン型開口径スキャナ(open bore scanner)などを含む、実質的に任意の型の磁気共鳴スキャナまたは装置で実施され得る。さらに、画像化適用が記載されるが、内因性のグリコーゲンもしくはグルコースの空間的に解像された検出、画像化、またはマッピングについて本明細書において開示される技術が、画像化ありまたはなしで実施され得ることが認識される。例えば、いくつかの実施形態において、傾斜磁場は、磁気共鳴データ取得を、例えば、肝臓(代表的にはグリコーゲンの高い濃度もしくは密度を含む)内の規定された空間領域(例えば、単一3D画素、単一断面など)に位置を特定するために印加されるに過ぎない。得られた立証的磁気共鳴データおよび参照磁気共鳴データは、選択された領域(例えば、肝臓)におけるグリコーゲンもしくはグルコースについての情報を提供するが、画像を提供しない。他方で、上記立証的磁気共鳴データおよび参照磁気共鳴データが適切なデカルトエンコード(Cartesian encoding)、スパイラルエンコード、または他の空間エンコードで取得され、適切な再構築が適用されれば、グリコーゲンもしくはグルコースについての得られた情報は、画像化領域におけるグリコーゲンもしくはグルコースの分布を示す画像の形態である。

【0026】

磁気共鳴を用いて、内因性のグリコーゲンもしくはグルコースの空間的に解像された検出、画像化、またはマッピングのための技術を実施するのに適した装置を記載してきたが、立証的磁気共鳴データまたは画像および参照磁気共鳴データまたは画像からグリコーゲンもしくはグルコースについての情報を導出するためのいくつかの例示的技術が、次に記載される。

【0027】

上記グルコースもしくはグリコーゲンのヒドロキシル基のプロトンが、正確なプロトン磁気共鳴(すなわち、核磁気共鳴またはNMR)周波数で選択的に照射される場合、これらプロトンは、十分にまたは部分的に飽和される。水プロトンとの迅速な化学的交換が原因で、この飽和は、水周波数におけるデータを取得するにあたって検出され得る。グリコーゲンに起因する水信号強度に対する影響を確認または定量するために、参照測定値が必

10

20

30

40

50

要である。1つの適切なアプローチにおいて、グリコーゲンもしくはグルコースのヒドロキシル基のプロトンの照射に起因する水飽和は、水共鳴に対して反対側の周波数に、またはそうでなければグリコーゲンもしくはグルコースのヒドロキシル基のプロトン共鳴から離れて位置した参照周波数において印加される照射と比較される。例えば、水共鳴が 0 ppm で得られ、グリコーゲンプロトンが 1 ppm で得られる場合、適切な参照周波数は、-1 ppm にある。グリコーゲンにおけるヒドロキシル(OH)プロトンと水のプロトンとの交換は、2つの周波数 $S(+)$ および水ラインの反対側にある $S(-)$ での照射によって得られた正規化水信号強度間の差異 ($S(-)/S_0 - S(+)/S_0$) (ここで S_0 は、飽和なしで取得された参照信号である) として検出され得る。別の正規化方法は、 $(S(-)/S_0 - S(+)/S_0)$ である (この場合、飽和なしの参照信号 S_0 が取得される必要はない)。 10

【0028】

図2を参照すると、変形アプローチにおいて、内因性のグリコーゲンもしくはグルコースヒドロキシルプロトン周波数および組織水共鳴にわたる一連の周波数が、照射され得、そして水信号強度が、飽和周波数の関数として調査され得る。 $S(-)/S_0$ のプロット (ここで $S(-)$ は、周波数における照射での信号であり、 S_0 は、照射なしの信号である) は、z-スペクトルといわれる。いくつかの実施形態において、いくつかのこののような周波数を含む部分的z-スペクトルは、完全なz-スペクトルの代わりに取得され得る。図2は、11.7 T の磁場強度で得られたグリコーゲンのプロトン交換移動 (proton exchange transfer) に関するファントム研究についての例示的z-スペクトルを示す。ここで S/S_0 は、照射なしのもの (S_0) と比較した、水平スケールで示される周波数での照射の間の水プロトンの信号 (S) を与える。図2は、高分子量グリコーゲン溶液 (約 250 ~ 300 グルコース単位、ここで 1 mM グリコーゲン は、約 250 ~ 300 mM グルコース単位である) を含む2種の異なるファントムで得られたz-スペクトルを示す。実線は、生理学的緩衝液中の溶液のものである。その信号は、= 0 ppm において最低である。なぜなら、これは、水プロトンの直接飽和に対応するからである。しかし、さらに、図2のz-スペクトルは、上記グリコーゲンのヒドロキシル基の飽和したプロトンとの交換に起因する水プロトン磁気共鳴信号の抑制に起因して、約 +1 ppm の最大非対称性を示す。グリコーゲン 1 分子あたり複数のグルコース単位または構築ブロックが、ならびに1グリコーゲン単位あたりに複数の (代表的には3つの) ヒドロキシル(OH)基が存在するという事実に起因して、ヒドロキシル基の実際の濃度は、非常に高い。生理学的条件下での水とこれらヒドロキシル基のプロトンとの交換速度は、かなりのものであり、代表的には、約 2000 ~ 10000 Hz、またはさらに大きい範囲であり、pH に依存する。従って、これらヒドロキシル基のプロトンを飽和するための直接照射は、z-スペクトルにおいて検出可能であるプロトンの平衡移動を与える。実際に、プロトン移動効果は、グリコーゲンが半固体環境に存在する場合に検出され得る (この実験ファントムでは塞天溶液であり、図2における点線としてプロットされた結果である)。この後者の半固体環境は、ヒト身体における内因性のグリコーゲンの特定のインビボ条件と類似であり、ここでこの半固体マトリックスは、大きなバックグラウンド (従来の磁化移動効果 (MT効果)) を引き起こす。 20 30 40

【0029】

内因性のグリコーゲンの存在は、水ライン (例えば、図2) のz-スペクトルにおいて非対称性として現れ、高周波数で測定された信号強度における減少を示す。これは、定量可能な効果である：

$$S_{asym}(\) = S(-)/S_0 - S(+)/S_0 \quad (1)$$

ここで式(1)において、 $S(+)$ は、+ で飽和した後の水信号を示し、- は、+ から反対側の水プロトン磁気共鳴周波数に対照的に位置した磁気共鳴周波数を示し、そして $S(-)$ は、- において飽和した後の水信号を示す。この場合、+ でのグリコーゲンもしくはグルコースのヒドロキシル基のプロトンの磁気共鳴周波数の存在は、非対称性を引き起こす。この分析アプローチは、造影剤で媒介される化学的交換飽和移動 (C 50

EST)において印加されるものと外見上は類似である。例えば、Wardら, A New Class of Contrast Agents for MRI Based on Proton Chemical Exchange Dependent Saturation Transfer (CEST), J. Magn. Reson. vol. 143, pages 79-87 (2000); およびBalabanら, 米国特許第6,963,769号を参照のこと。しかし、本実施形態において、式(1)は、ヒト身体または他のインビオ生物学的組織において内因性グリコーゲンもしくはグルコースの分析に関するのに対して、CEST検出は、被験体に投与される外因性造影剤の分析である。S(0)に関して参照することに加えて、S(-)に関して参照することも可能である。飽和は、高周波数照射の出力レベルに依存するので、この後者のアプローチは、あまり出力依存性でない非対称性を与える。

【0030】

グリコーゲンもしくはグルコースの交換可能プロトンの照射に応答性の水シグナルの信号強度依存性は、ブロッホ方程式によって正確に書き表され得る。例えば、Forsenら, Study of Moderately Rapid Chemical Exchange Reactions by Means of Nuclear Magnetic Double Resonance, J. Chem. Phys. vol. 39, pages 2892-2901 (1963); Gutowskyら, Dissociation, Chemical Exchange, and the Proton Magnetic Resonance in Some Aqueous Electr 20 olytes, J. Chem. Phys. vol. 21, pages 1688-1694 (1953); McConnell, Reaction rates by nuclear magnetic resonance, J. Chem. Phys. vol. 28, pages 430-31 (1958); およびZhouら, Quantitative Description of Proton Exchange Processes between Water and Endogenous and Exogenous Agents for WEX, CEST, and APT Experiments, Magn. Reson. Med. vol. 51, pages 945-52 (2004)を参照のこと。この効果およびこの効果に影響を与えるパラメーターを判断するために、グリコーゲンもしくはグルコースの飽和可能なプロトンの飽和の際に瞬間に定常状態が達成されると仮定する場合(注意:これは、完全飽和と同じではなく、この近似は、完全なブロッホ方程式が使用される必要がある場合により高い交換速度において適用されなくてもよい)、単純化された分析解決法が使用され得る(Zhouら, Magn. Reson. Med. vol. 51, pages 945-52 (2004))。以下の表現が、プロトン移動比(PTR)について導出され得る:

【0031】

【数1】

$$PTR = \frac{S_0 - S(\omega)}{S_0} = \frac{k_{exch} \cdot \alpha \cdot x_{glyc}}{R_{1w} + k_{exch} \cdot x_{glyc}} \cdot \left[1 - e^{-(R_{1w} + k_{exch} \cdot x_{glyc})t_{sat}} \right] \quad (2)$$

ここで式(2)において、 k_{exch} は、順方向グリコーゲン-対-水または順方向グルコース-対-水の単一プロトン交換速度であり、 R_{1w} は、水の $1/T_1$ に等しい水の縦交換速度であり、 x_{glyc} は、水プロトンに対するグリコーゲンの交換可能なヒドロキシルプロトンの部分濃度(fractional concentration)であり、 t_{sat} は、飽和時間(すなわち、グリコーゲンもしくはグルコースヒドロキシルプロトンの照射時間の長さ)であり、 α は、飽和効率であり、項 $k_{exch} \cdot x_{glyc}$ は、水分子からグリコーゲンもしくはグルコースに戻る飽和プロトンの交換を説明する。このような戻り交換(back-exchange)は、交換速度 k_{exch} および/またはグリコーゲンの交換可能プロトンの濃度 x_{glyc} が高いときに、かなりのものであり得る

10

20

30

40

50

。式(2)の表現は、グリコーゲンもしくはグルコースのプロトン移動増強(PTE)に関連し得、PTEは、グリコーゲンもしくはグルコースの1分子量単位あたりのプロトン数(N_{glyc})および分子量(M_{glyc})に依存し、以下のとおりである：

【0032】

【数2】

$$PTE = \frac{N_{glyc} \cdot M_{glyc}}{x_{glyc}} \cdot PTR \quad (3)$$

ヒト被験体について予測されるいくらかの代表的なインビボパラメーター値は、以下のとおりである：交換速度 $k_{exchange} = 5000 \text{ Hz}$ ； $R_{1w} = 1 \text{ 秒}$ 、飽和効率 = 0.5；および $t_{sat} = 1 \text{ 秒}$ 。ヒト肝臓(グルコース単位濃度において約 200 mM グリコーゲン)、筋肉(約 80 mM)、および脳(約 3 mM)に関しては、49%、47%、および14%のPTR効果が、これらのパラメーターに対して概算される。

【0033】

この概算は、交換が迅速でありかつグリコーゲン共鳴が水に近いので、正確でないかもしれない。より正確な概算は、6つのブロック方程式全てを解くことによって得られる。しかし、式(2)によって与えられた大きさの種類(the order of magnitude)は、妥当であるはずである。式(2)は、PTRがグリコーゲン含有量、pH、(これは、交換速度 $k_{exchange}$ に影響を及ぼす)および水含有量(これは、 R_{1w} に影響を及ぼす)に対して実質的感度を示すはずであることを示す。興味深いことには、式(2)は、PTRがグリコーゲン消耗の間に大きく減少し、そしてpH低下の間に(例えば、虚血の間に)も減少することを推定する。従って、本明細書において開示されるグリコーゲンの空間的に解像された検出、画像化、またはマッピング技術が、虚血効果、およびグリコーゲンレベルにおける運動関連変動の高感度での測定を可能にすることが認識される。別の企図された用途と同様に、腫瘍は、代表的には、限られた量のグリコーゲンを有するので、高グリコーゲン濃度を有する組織(例えば、肝臓および筋肉)においてこのアプローチを使用して腫瘍を検出することは可能であるはずである。

【0034】

図3および図4を参照すると、異なるグリコーゲン濃度のファントムセットが、以下のように作製された。アジ化ナトリウムとともに、濃度0%、2%および4%(w/vol)のグリコーゲン(Sigma CAS# 9005-79-2製のウシ肝臓、IX型G0885、分子量(MW)推定約50kD)の3種の溶液を、ホットプレート上でフラスコに入れて混合した。一旦このグリコーゲンを混合したら、そのpHを約7.1に調節し、溶液を、500ml容器中で密封した。図1に戻って簡単に参照すると、ファントムを、高周波数コイル30(これは、バードケージ送受信高周波数コイルであった)に配置し、磁気共鳴スキャナ10(これは、3T Philips Interscanner(Koninklijke Philips Electronics N.V.(Eindhoven, The Netherlands)から入手可能)であった)を用いてスキャンした。このグリコーゲンファントムを、出力レベル $3 \mu\text{T}$ (持続時間3秒)の飽和パルスおよびターボスピンドルエコー画像取得(TSE係数(factor) = 34)を含むグリコーゲンシーケンス44を用いて、各々スキャンした。より一般には、上記グリコーゲンシーケンス44は、実質的に任意の型の画像取得シーケンスを使用し得る。使用した他の画像化パラメーターは、以下のとおりであった：单一スライス5mm厚、TR = 5秒、時間-対-エコー(TE) = 11.5ミリ秒、視野(FOV) = 160cm、 128×128 取得。z-スペクトルの形態におけるデータを、飽和パルスについて61の異なる照射周波数(=0Hz、32Hz、-32Hz、64Hz、-64Hz、...、960Hz、-960Hz)飽和パルスなしの参照画像 S_0 を用いて取得した。目的の領域を、参照画像 S_0 において作製した。正規化信号強度($S(\cdot) / S_0 \times 100$)の平均および標準偏差を計算した。図3は、高周波数オフ共鳴(off-resonance) (ヘルツ単位) (各ファントムの左上に示される) の関数として、ファントムの画像

10

20

30

40

50

を示す。図4は、飽和パルスの63の周波数オフセット関数として、0%、2%、および4%グリコーゲンのファントムについての目的の領域の相対信号強度を示す。図4のプロットの左下側にある曲線100は、式(1)に従って、データの右(低周波数)側から左(高周波数)側のデータを差し引くことによって計算した0%、2%、および4%ファントムの非対称差異 $S_{asym}(\cdot)$ である。非対称差異の曲線下の正規化面積は、0%、2%および4%グリコーゲンのファントムについて、それぞれ、0、2.12、および3.99である。

【0035】

別の実際に実施されたプロセスにおいて、健康なボランティアの肝臓を、画像化と合わせたz-分光法を用いて3回スキャンした。1回目のスキャンは、前回の食事から約18時間の絶食後であった。その後食事をとらせた(7穀パン5切れ、アプリコットゼリーとクッキー2枚付き)。食事をとって10分後に、2回目のグリコーゲンスキャンを、同じ解剖学的位置で取得した。3回目のグリコーゲンスキャンを、食事の30分後に取得した。健康な正常ボランティアを、ボディーコイル励起およびSENSE検出を用いて3T Philips磁気共鳴スキャナでスキャンした。6要素のパラレル画像化心臓型受診コイルを、腹部の胸部部分の周りに配置した。上記ボディーコイルを、高周波数送信のために使用した。胸椎T8とT9との間の、脊椎を通る対軸断面画像を、グリコーゲン画像化断面として選択した。同じ解剖学的断面からの画像を、35回取得した。高周波数飽和パルスの周波数オフセットを、各取得について変更した:水周波数から、 $= 0 \text{ Hz}$ 、 64 Hz 、 -64 Hz 、 128 Hz 、 -128 Hz 、 \dots 、 1024 Hz 、 -1024 Hz のオフセット。このRF飽和パルスは、500ミリ秒の持続時間および $3 \mu\text{T}$ の振幅を有した。他の画像化パラメーターは、 $\text{TR/TE} = 5000/80$ ミリ秒、 $\text{FOV} = 375 \text{ mm}$ 、 TSE 係数 = 30、およびSENSE係数 = 2を含んでいた。二次(second order)シムを、 B_0 磁場異質性を最小にするために、肝臓に対して最適化した。データ取得を、呼吸運動に起因する偽像を最小にするために、呼吸にあわせて行った。上記ボランティアを、このシーケンスを用いて3回スキャンした:1回目は食事前(しかし18時間の絶食後);食事の10分後;および食事の30分後。

【0036】

z-スペクトルを、この3回のスキャンのうちの各々から算出し、周波数オフセットの関数としてプロットした相対信号強度であると規定した。この相対信号強度を、 $S(\cdot)/S_0$ として定義し、ここで $S(\cdot)$ は、周波数 \cdot での飽和パルスで取得した画像における目的の領域に対する平均信号強度であり、 S_0 は、参照画像(すなわち、周波数飽和なしで取得した画像)における目的の領域の平均信号強度である。このz-スペクトルの非対称性 $S_{asym}(\cdot)$ を、式(1)を用いて算出した。

【0037】

図5を参照すると、周波数 \cdot で飽和後にヒトボランティア被験体の胸椎T8とT9との間で取得した対軸断面画像が示されている。水ライン(0.0 Hz)に対するこの飽和周波数 \cdot は、各画像の左上に表示されている。水ラインに対する非対称性が、 0.0 Hz (0.0 ppm)の水ラインに対して正の飽和周波数および負の飽和周波数において飽和した後に取得した画像を比較することによって明らかに認められる。

【0038】

図6を参照すると、ヒトボランティア被験体の胸椎T8とT9との間で取得した対軸断面画像が示されている。この参照画像を、高周波数飽和なしで取得した。この画像の左側は、このボランティアの右側である。この信号強度の平均および標準偏差を、目的の領域102における3D画素に対して算出した。この平均および標準偏差をまた、各飽和周波数オフセットについて、および各条件(すなわち、食事前、食事の10分後、および食事の30分後)について、画像において算出した。

【0039】

図7を参照すると、目的の領域102の信号強度の平均についてのz-スペクトルが、3種の条件(食事前、食事の10分後、および食事の30分後)下で取得したデータにつ

10

20

30

40

50

いて示されている。磁化移動効果は、3つ全ての状況について極めて類似であると認められるが、曲線の形状は、幾分ことなっている。

【0040】

図8を参照すると、飽和周波数に対するパーセント値としてプロットした式(1)のS()の非対称プロットが、3種の条件(食事前、食事の10分後、および食事の30分後)について示されている。この非対称性は、食事前に取得したデータについてはほぼ0%である。食事の10分後に取得したデータについては、この非対称性はほぼ5%であり、そして食事の30分後に取得したデータについてはほぼ9%である。この増加している非対称性は、グリコーゲン濃度における予測される増加に対応し、この増加は、ヒトが食事のかなり前から絶食した場合に、食事の直後に代表的に起こる。

10

【0041】

図9を参照すると、非対称曲線下の積分を、食事前の条件についての画像(図9の左側画像)および食事の30分後の条件についての画像(図9の右側画像)における各3D画素について算出した。これらの画像またはマップの比較は、食事後の増大した肝臓グリコーゲン含有量を示す。なぜなら、この信号強度は、食事前の条件についての画像またはマップと比較した場合、食事の30分後の条件についての画像またはマップにおいて大きい。図9の画像またはマップにおいて、脂肪信号は負であり、負は、脂肪プロトンについての大きなプロトン移動効果を示す。胃はまた、高い非対称性を示し、この高い非対称性は、OH交換が低pHで観察可能であるグルコース関連化合物に帰すると考えられる。

【0042】

まとめると、図2~4のファントムデータは、内因性のグリコーゲンにおける交換可能プロトンから組織水プロトンへの飽和移動効果が、磁気共鳴スキャナを用いて内因性グリコーゲン含有量を定量するための高感度尺度であることを示す。画像強度から算出されるグリコーゲンの相対的尺度は、既知の濃度変化と非常に類似である。絶対的なインビボでの内因性のグリコーゲンもしくはグルコースの濃度は、特定の組織における既知のグリコーゲン濃度に基づく較正を用いて、組織におけるグリコーゲン濃度を変化させることによって、または¹³C分光法を用いて較正され得る。ヒトボランティア被験体の肝臓から取得された図5~9のインビボデータは、単純な絶食/食事レジメンが、本明細書において開示される開示されるグリコーゲンの空間的に解像される検出、画像化またはマッピングのアプローチを用いて検出され得ることを示す。

20

【0043】

記載される実施形態において、内因性のグルコースもしくはグリコーゲンのヒドロキシル基のプロトンの磁気共鳴周波数における磁化は、部分的にまたは完全に飽和され、そして水プロトン磁気共鳴データは、この飽和が有効である間に取得される。より一般的には、選択された非侵襲性改变または非侵襲性磁気標識化が、内因性のグルコースもしくはグリコーゲンのヒドロキシル基のプロトンの磁気共鳴周波数において磁気共鳴を作り出し、立証的水プロトン磁気共鳴データが、上記磁気標識が実質的に有効である間に取得され、グルコースもしくはグリコーゲンの濃度もしくは密度についての情報が、立証的水プロトン磁気共鳴データに少なくとも基づいて導出される。別の磁気標識を、グルコースもしくはグリコーゲンのヒドロキシル基のプロトンの磁気共鳴周波数における磁気共鳴の記載した飽和の代わりに使用することが企図される。例えば、グルコースもしくはグリコーゲンのヒドロキシル基のプロトンの磁気共鳴周波数での選択された磁気標識は、反転回復パルス、ディフェージングパルス、または任意の型の周波数特異的磁気共鳴ベースの標識などであり得る。さらに、グルコースもしくはグリコーゲン以外の選択された内因性の单糖または多糖のヒドロキシル基のプロトンの磁気共鳴周波数を、グルコースもしくはグリコーゲンのヒドロキシル基のプロトンの磁気共鳴周波数の代わりに使用することによって、上記選択された单糖もしくは多糖の空間的に解像された検出、画像化またはマッピングについて、本明細書において記載されるアプローチを適用することが企図される。なおさらに、インビボのグルコースもしくはグリコーゲンの検出、画像化またはマッピングが記載されるが、上記開示される技術がエキソビボまたはインビトロのサンプルに適用されること

30

40

50

も企図される。

【0044】

本発明は、好ましい実施形態を参照して記載されてきた。変更および改変は、前述の詳細な説明を読んで理解すれば、他者に想起され得る。本発明は、添付の特許請求の範囲またはその等価物の範囲内に入る限り、このような全ての変更および改変を含むとして解釈されることが意図される。

【図面の簡単な説明】

【0045】

本発明は、種々の構成要素および構成要素の配置の形態をとり得、そして種々の工程および工程の取り合わせの形態をとり得る。図面は、好ましい実施形態を例示する目的に過ぎず、本発明を限定すると解釈されるべきではない。

【図1】図1は、グリコーゲンもしくはグルコースの空間的に解像された検出、画像化、またはマッピングを行うように構成された磁気共鳴画像化システムを図解で示す。

【図2】図2は、緩衝溶液中のアガロース(2%)と混合された1mMグリコーゲンについてのいわゆるz-スペクトル(R.G.Bryant, Ann. Rev. Biophys. Biomol. Struct., vol. 25, pp. 29-53(1996)を参考のこと)またはCEST-スペクトル(K.M.Ward, A.H.Aletaras, R.S.Balaban, J.Magn.Reson. vol. 143, pp. 79-87(2000)を参考のこと)を示す。座標は、 S/S_0 (これは、照射なしのもの(S_0)と比較した、横座標に示した周波数における照射の間の水プロトン(S)の信号を与える)である。

【図3】図3は、飽和高周波数パルスの周波数オフセット(Hz)の関数として、生理学的pHにおける4%グリコーゲンファントム(phantom)の3テスラでの磁気共鳴画像を示す。飽和周波数(Hz単位)は、各ファントム画像の左上に示す。

【図4】図4は、0%グリコーゲンファントム、2%グリコーゲンファントム、および4%グリコーゲンファントムについての相対信号強度($S(\)/S_0 \times 100$)をプロットする。

【図5】図5は、共鳴周波数において飽和した後に、3テスラの磁石でヒトボランティア被験体の胸椎T8とT9との間で取得した対軸断面画像を示す。水ライン(0.0Hz)に対するそれぞれの上記飽和周波数を、各画像の左上に表示する。

【図6】図6は、ヒトボランティア被験体の胸椎T8とT9との間で取得した対軸断面参考画像を示す。データを、3テスラにおいて取得し、そのヒトを、約18時間にわたって絶食させた。目的の領域(102)が示される。

【図7】図7は、約18時間絶食させて、肝臓グリコーゲンを減少させた後の食事前、食事して10分後、および食事して30分後の3種の条件下で取得したデータについて、図6において示した目的の領域を構成するボリューム要素(volume element)に対する信号強度の平均に関するz-スペクトルを示す。

【図8】図8は、図6において示した目的の領域についてのz-スペクトルの非対称性 $S_{asym}(\)$ のプロットを示し、約18時間絶食させた後の食事前、食事して10分後、および食事して30分後の3種の条件について、飽和周波数に対するパーセント値としてプロットした。

【図9】図9は、18時間絶食させた後の食事前の条件(左側画像)および食事して30分後の条件(右側画像)について、図6の画像における各3D画素に関する非対称曲線下の積分の画像またはマップを示す。

10

20

30

40

【 図 1 】

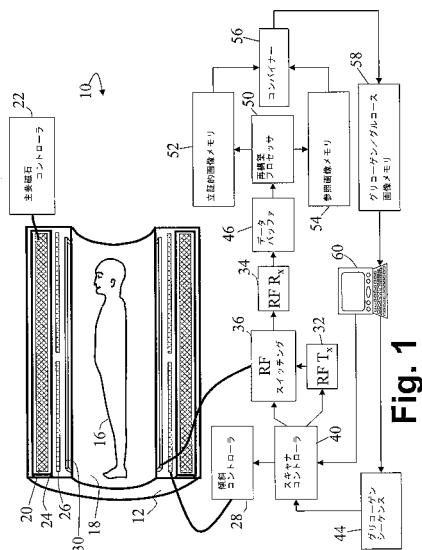


Fig. 1

【 四 2 】

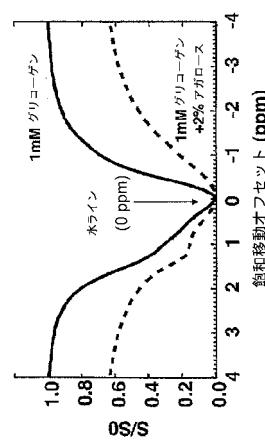
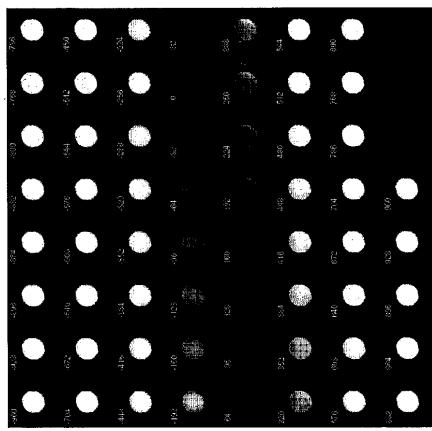


Fig. 2

【図3】



3
Fig.

【 四 4 】

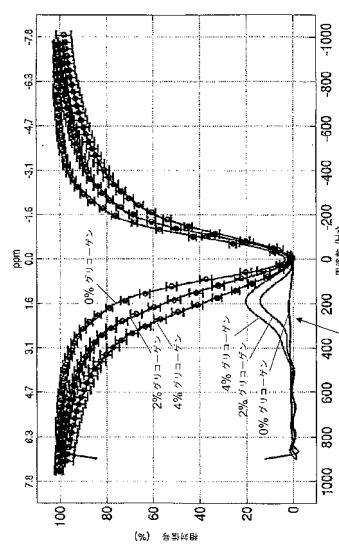


Fig. 4

【図5】

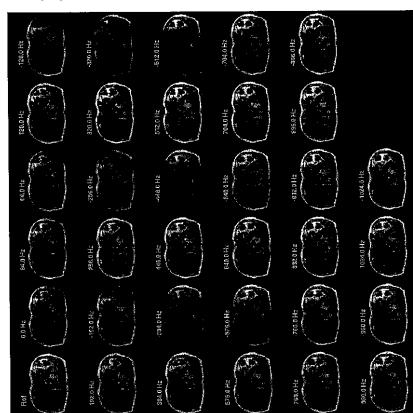


Fig. 5

【図6】

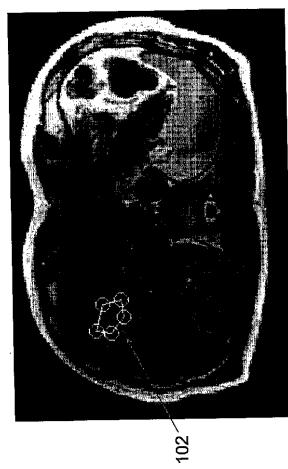


Fig. 6

【 図 8 】

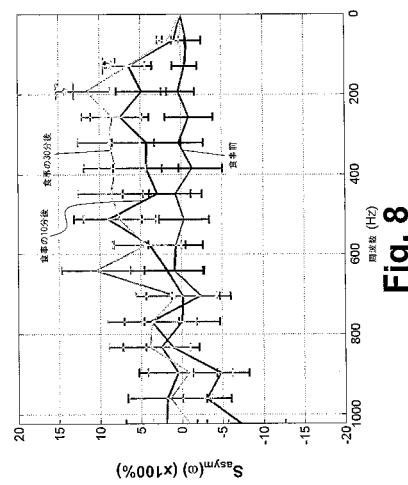


Fig. 8

【 四 7 】

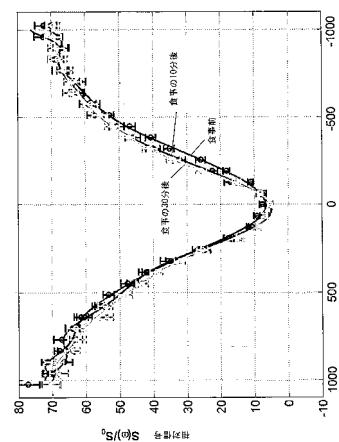
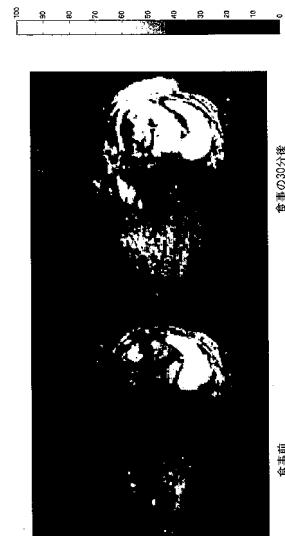


Fig. 7

【図9】



६

フロントページの続き

(74)代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(72)発明者 バン ザイル, ピーター シー.エム.

アメリカ合衆国 メリーランド 21043, エリコット シティー, ミルストーン コート
7712

(72)発明者 ジョーンズ, クレイグ ケイ.

カナダ国 エヌ0エム 2エ-0 オンタリオ, イルダートン, ミル ストリート 120,
ピー.オー ボックス 425

審査官 島田 保

(56)参考文献 特表2005-505527 (JP, A)

特表2006-522761 (JP, A)

J.Ren, P.C. van Zijl, et al., "MRI Detection of Glycogen and Glucose", Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med., 2007年 5月19日, P637

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61B 5/055

Wiley InterScience