(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第3992113号
(P3992113)
(45)発行日　平成19年10月17日(2007.10.17)　(24)登録日　平成19年8月3日(2007.8.3)

(51)Int.Cl.		F I		
A61B 10/00	(2006.01)	A61B	10/00	E
A61B 1/00	(2006.01)	A61B	1/00	300D
G01N 21/27	(2006.01)	G01N	21/27	Z
G01N 21/64	(2006.01)	G01N	21/64	Z

請求項の数 62　(全 36 頁)

(21)出願番号　特願平10-531168
(86)(22)出願日　平成10年1月9日(1998.1.9)
(65)公表番号　特表2001-508340(P2001-508340A)
(43)公表日　平成13年6月26日(2001.6.26)
(86)国際出願番号　PCT/US1998/000481
(87)国際公開番号　WO1998/030889
(87)国際公開日　平成10年7月16日(1998.7.16)
審査請求日　平成16年12月16日(2004.12.16)
(31)優先権主張番号　08/782,936
(32)優先日　平成9年1月13日(1997.1.13)
(33)優先権主張国　米国(US)

(73)特許権者
メディスペクトラ　インコーポレーテッド
アメリカ合衆国　マサチューセッツ州　レキシントン　ハートウェル　アベニュー　１２５
(74)代理人
弁理士　吉田　研二
(74)代理人
弁理士　石田　純
(72)発明者　モデル　マーク
アメリカ合衆国　マサチューセッツ州　ブルックリン　タッパン　ストリート　３２１

最終頁に続く

(54)【発明の名称】空間的に分解された光学的測定

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

材料のサンプルの特性を電磁放射線と前記サンプルとの相互作用により判定する装置であって、

電磁波放射源と、

前記サンプルの複数の体積エレメントを順次照射する照射光学系と、

前記体積エレメントのそれぞれから放射された電磁放射線を収集させる収集光学系であって、前記照射及び収集光学系はそれぞれ視野絞りを有し、この視野絞りの大きさは、前記電磁放射線の波長をそれぞれの視野絞りから測定される前記照射及び収集光学系の各作業開口数で除した数に比べて大きい、収集光学系と、

前記順次照射された体積エレメントのそれぞれから放射されて収集された電磁放射線を検出し、前記体積エレメントのそれぞれにおける前記特性を表す応答を生成する検出器と、

を含み、前記収集された電磁放射線は、狭波長励起後に得られる組織の自然蛍光を含むことを特徴とする装置。

【請求項２】

請求の範囲１に記載の装置において、前記照射光学系の視野絞りは、前記体積エレメントを順次照射する個々に制御可能な照射光学シャッタのアレイを含むことを特徴とする装置。

【請求項３】

請求の範囲２に記載の装置において、前記収集光学系の視野絞りは、前記体積エレメント

のそれぞれから放射された電磁放射線を順次収集する個々に制御可能な収集光学シャッタのアレイを含むことを特徴とする装置。

【請求項４】

請求の範囲１に記載の装置において、前記照射光学系は前記体積エレメントを順次照射する個々に制御可能な照射要素のアレイを含み、前記収集光学系は前記体積エレメントのそれぞれから放射された電磁放射線を順次収集する個々に制御可能な収集要素のアレイを含むことを特徴とする装置。

【請求項５】

材料のサンプルの特性を電磁放射線と前記サンプルとの相互作用により判定する装置であって、

電磁波放射源と、

前記サンプルの複数の体積エレメントを順次照射し、前記体積エレメントのそれぞれから放射された電磁放射線を収集する光学アセンブリであって、この光学アセンブリは、少なくとも一つの視野絞りのアレイを有し、この視野絞りの大きさは、前記電磁放射線の波長を前記視野絞りから測定される前記光学アセンブリの作業開口数で除した数に比べて大きい、光学アセンブリと、

前記順次照射された体積エレメントのそれぞれから放射されて収集された電磁放射線を検出し、前記体積エレメントのそれぞれにおける前記特性を表す応答を生成する検出器と、を含み、前記収集された電磁放射線は、狭波長励起後に得られる組織の自然蛍光を含むことを特徴とする装置。

【請求項６】

請求の範囲５に記載の装置において、前記視野絞りのアレイは、前記体積エレメントを順次照射して前記体積エレメントのそれぞれから放射された電磁放射線を順次収集する個々に制御可能な光学シャッタの単一アレイを含み、前記第１及び第２の光路は同一であることを特徴とする装置。

【請求項７】

請求の範囲６に記載の装置において、前記光学シャッタのアレイは、個々に制御可能な液晶シャッタ素子のアレイを含むことを特徴とする装置。

【請求項８】

請求の範囲６に記載の装置において、前記光学シャッタのアレイは、個々に制御可能な高分子分散液晶シャッタ素子のアレイを含むことを特徴とする装置。

【請求項９】

請求の範囲６に記載の装置において、前記光学シャッタのアレイは、個々に制御可能な強誘電体シャッタ素子のアレイを含むことを特徴とする装置。

【請求項１０】

請求の範囲６に記載の装置において、前記光学シャッタのアレイは、個々に制御可能な圧電性バイモルフシャッタ素子のアレイを含むことを特徴とする装置。

【請求項１１】

請求の範囲６に記載の装置において、前記光学シャッタのアレイは、個々に制御可能な静電的に移動自在のシャッタ要素のアレイを含むことを特徴とする装置。

【請求項１２】

請求の範囲５に記載の装置であって、前記光学アセンブリの少なくとも一部を前記サンプルに対して移動し、サンプル内の前記体積エレメントの位置を前記第１及び第２の光路の光学軸に沿って変化させる手段をさらに含むことを特徴とする装置。

【請求項１３】

請求の範囲６に記載の装置において、前記光学アセンブリは、前記光学シャッタのアレイと前記サンプルとの間に光学的対物部をさらに含むことを特徴とする装置。

【請求項１４】

請求の範囲１３に記載の装置において、前記光学的対物部は、前記光学シャッタのアレイに位置合わせされた単一対物レンズを含むことを特徴とする装置。

【請求項１５】
請求の範囲１３に記載の装置において、前記光学的対物部は、それぞれが前記光学シャッタと位置合わせされたマイクロレンズ要素のアレイを含むことを特徴とする装置。
【請求項１６】
請求の範囲６に記載の装置において、前記光学シャッタのアレイは、非干渉領域のアレイに再分割され、電磁放射線はこの非干渉領域のアレイから同時に収集されることを特徴とする装置。
【請求項１７】
請求の範囲６に記載の装置において、前記光学シャッタのアレイは、シャッタ要素の複数の行及び列を含むことを特徴とする装置。
【請求項１８】
請求の範囲６に記載の装置において、前記光学シャッタのアレイは、半径方向に分配されたシャッタ要素のアレイを含むことを特徴とする装置。
【請求項１９】
請求の範囲６に記載の装置において、前記光学シャッタのアレイは、シャッタ要素の線形アレイを含むことを特徴とする装置。
【請求項２０】
請求の範囲６に記載の装置において、前記光学シャッタのアレイは、シャッタ要素の円周アレイを含むことを特徴とする装置。
【請求項２１】
請求の範囲５に記載の装置において、前記視野絞りのアレイは個々に可動マイクロミラーのアレイを含み、前記各マイクロミラーは、前記光源からの照射を前記サンプルに向け前記サンプルからの収集された電磁放射線を前記検出器に向ける活性位置と、不活性位置との間を移動可能であることを特徴とする装置。
【請求項２２】
請求の範囲５に記載の装置において、前記視野絞りのアレイは個々に可動マイクロミラーのアレイを含み、前記マイクロミラーはそれぞれ回転放物面体の軸外れ切片を含み、前記マイクロミラーは活性位置と不活性位置との間を対で移動可能であって、活性対の一方のマイクロミラーは前記は光源からの照射を前記サンプルに向け、活性対の他方のマイクロミラーは前記サンプルから放射された電磁放射線を前記検出器に向けることを特徴とする装置。
【請求項２３】
請求の範囲２２に記載の装置において、前記マイクロミラーの第１のグループに属するマイクロミラーは、前記光源からの照射を順次前記サンプルに向け、前記マイクロミラーの第２のグループに属するマイクロミラーは、収集された電磁放射線を前記サンプルから前記検出器に順次向けることを特徴とする装置。
【請求項２４】
請求の範囲２２に記載の装置において、前記マイクロミラーはそれぞれ、前記光源から前記サンプルへ照射を向ける照射位置と、収集された電磁放射線を前記サンプルから前記検出器に向ける収集位置との間を移動可能であり、前記マイクロミラーのそれぞれは、異なる時間における照射及び収集に用いられることを特徴とする装置。
【請求項２５】
請求の範囲５に記載の装置において、前記光学アセンブリは、一群の光ファイバと、前記光ファイバのそれぞれを順次活性化させ、照射を前記光源から前記サンプルに向けかつ収集された電磁放射線を前記サンプルから前記検出器に向ける光ファイバ切替装置と、を含むことを特徴とする装置。
【請求項２６】
請求の範囲５に記載の装置において、前記光学アセンブリは、光ファイバの束と、前記光ファイバの束の一端に配置され前記光学シャッタが前記光ファイバにそれぞれ位置合わせされている光学シャッタアレイと、を含み、前記光学シャッタアレイは、前記体積エレメ

ントを順次照射し、かつ前記各体積エレメントから放射された電磁放射線を順次収集することを特徴とする装置。

【請求項２７】

請求の範囲５に記載の装置において、前記検出器は単一の光検出器を含み、前記体積エレメントのそれぞれからの収集された電磁放射線を検出することを特徴とする装置。

【請求項２８】

請求の範囲６に記載の装置において、前記検出器は、前記光学シャッタまたは前記光学シャッタの群に対応する複数の検出要素を含むことを特徴とする装置。

【請求項２９】

請求の範囲５に記載の装置において、前記光源はレーザ光源を含むことを特徴とする装置。

【請求項３０】

請求の範囲５に記載の装置において、前記光源は窒素レーザを含むことを特徴とする装置。

【請求項３１】

請求の範囲５に記載の装置において、前記光源は広帯域スペクトル光源を含むことを特徴とする装置。

【請求項３２】

請求の範囲３１に記載の装置において、前記光源はキセノン放電ランプを含むことを特徴とする装置。

【請求項３３】

請求の範囲３１に記載の装置において、前記光源はハロゲン白熱電球を含むことを特徴とする装置。

【請求項３４】

請求の範囲５に記載の装置において、前記光源は紫外線波長源を含むことを特徴とする装置。

【請求項３５】

請求の範囲５に記載の装置において、前記光学アセンブリは、照射のスペクトルを調整する光学フィルタを含むことを特徴とする装置。

【請求項３６】

請求の範囲５に記載の装置において、前記光源は複数の光源と、前記光源を異なる時間に作動させる手段を含むことを特徴とする装置。

【請求項３７】

請求の範囲５に記載の装置において、前記光学アセンブリは前記サンプルの照射を変調する手段をさらに含むことを特徴とする装置。

【請求項３８】

請求の範囲５に記載の装置において、前記応答は、狭い波長を励起した後に得られる組織の自然蛍光を含むことを特徴とする装置。

【請求項３９】

請求の範囲５に記載の装置において、前記応答は、病変組織内の選択的に吸収された色素によって生成されることを特徴とする装置。

【請求項４０】

請求の範囲５に記載の装置において、前記応答はラマン散乱を含むことを特徴とする装置。

【請求項４１】

請求の範囲５に記載の装置において、前記収集された電磁放射線は前記体積エレメントからの後方散乱と反射との組み合わせであることを特徴とする装置。

【請求項４２】

請求の範囲５に記載の装置において、前記少なくとも一つの視野絞りのアレイは、前記体積エレメントを順次照射する個々に制御可能な照射光学シャッタのアレイと、前記体積エ

レメントのそれぞれから放射された電磁放射線を順次収集する個々に制御可能な収集光学シャッタのアレイとを含み、前記光学アセンブリは、照射を前記光源から前記照射光学シャッタのアレイに向ける照射光調節光学系と、前記体積エレメントに照射の焦点合わせをする照射対物部と、前記収集光学シャッタを前記体積エレメントに焦点合わせをする収集対物部と、前記収集された電磁放射線を前記収集光学シャッタのアレイから前記検出器に向ける収集光調節光学系とをさらに含むことを特徴とする装置。

【請求項４３】

請求の範囲５に記載の装置において、前記少なくとも一つの視野絞りのアレイは、前記複数の体積エレメントを順次照射する個々に制御可能な照射光学シャッタのアレイと、前記体積エレメントのそれぞれから放射された電磁放射線を順次収集する個々に制御可能な収集光学シャッタのアレイとを含むことを特徴とする装置。

【請求項４４】

請求の範囲４３に記載の装置において、前記照射光学シャッタのアレイ及び収集光学シャッタのアレイは、それぞれ、個々に制御可能な液晶シャッタ素子のアレイを含むことを特徴とする装置。

【請求項４５】

請求の範囲４３に記載の装置において、前記照射光学シャッタのアレイ及び収集光学シャッタのアレイは、それぞれ、個々に制御可能な高分子分散液晶シャッタ素子のアレイを含むことを特徴とする装置。

【請求項４６】

請求の範囲４３に記載の装置において、前記照射光学シャッタのアレイ及び収集光学シャッタのアレイは、それぞれ、個々に制御可能な強誘電体シャッタ素子のアレイを含むことを特徴とする装置。

【請求項４７】

請求の範囲４３に記載の装置において、前記照射光学シャッタのアレイ及び収集光学シャッタのアレイは、それぞれ、個々に制御可能な圧電性バイモルフシャッタ素子のアレイを含むことを特徴とする装置。

【請求項４８】

請求の範囲４３に記載の装置において、前記照射光学シャッタのアレイ及び収集光学シャッタのアレイは、それぞれ、個々に制御可能な静電的に移動可能なシャッタ要素のミクロ機械加工アレイを含むことを特徴とする装置。

【請求項４９】

請求の範囲４３に記載の装置において、前記光学アセンブリは、前記照射光学シャッタのアレイとサンプルとの間に単一の照射対物レンズを、サンプルと前記収集光学シャッタのアレイとの間に単一の収集対物レンズをさらに含むことを特徴とする装置。

【請求項５０】

請求の範囲４３に記載の装置において、前記光学アセンブリは、前記照射光学シャッタのアレイの光学シャッタにそれぞれが位置合わせされ前記照射光学シャッタのアレイとサンプルとの間に配置された照射対物マイクロレンズ要素のアレイと、前記収集光学シャッタのアレイの光学シャッタにそれぞれが位置合わせされ前記サンプルと前記収集光学シャッタのアレイとの間に配置された収集対物マイクロレンズ要素のアレイと、をさらに含むことを特徴とする装置。

【請求項５１】

請求の範囲４３に記載の装置において、前記照射光学シャッタのアレイ及び前記収集光学シャッタのアレイは、非干渉領域のアレイに再分割され、電磁放射線は、前記非干渉領域のアレイから同時に収集されることを特徴とする装置。

【請求項５２】

請求の範囲４３に記載の装置において、前記照射光学シャッタのアレイ及び前記収集光学シャッタのアレイは、それぞれ、シャッタ要素の複数の行及び列を含むことを特徴とする装置。

【請求項５３】
請求の範囲４３に記載の装置において、前記照射光学シャッタのアレイ及び収集光学シャッタのアレイは、それぞれ、半径方向に分配されたシャッタ要素のアレイを含むことを特徴とする装置。
【請求項５４】
請求の範囲４３に記載の装置において、前記照射光学シャッタのアレイ及び収集光学シャッタのアレイは、それぞれ、シャッタ要素の線形アレイを含むことを特徴とする装置。
【請求項５５】
請求の範囲４３に記載の装置において、前記照射光学シャッタのアレイ及び収集光学シャッタのアレイは、それぞれ、シャッタ要素の円周状アレイを含むことを特徴とする装置。
【請求項５６】
請求の範囲５に記載の装置において、前記光学アセンブリは、前記複数の体積エレメントを順次照射する照射光学系と、前記体積エレメントのそれぞれから放射された電磁放射線を収集する収集光学系とを含み、前記照射光学系は、照射光ファイバ束と、この光ファイバのそれぞれを順次活性化して照射を前記光源から前記サンプルに向ける照射制御手段とを含み、前記収集光学系は、収集光ファイバ束と、前記収集束内の光ファイバのそれぞれを順次活性化して収集された電磁放射線を前記サンプルから前記検出器に向ける収集制御手段とを含むことを特徴とする装置。
【請求項５７】
請求の範囲５６に記載の装置において、前記照射制御手段は、前記照射束の光ファイバに順次照射を向ける第１の回転ミラーを含み、前記収集制御手段は、収集された電磁放射線を前記収集束の光ファイバから前記検出器に順次向ける第２の回転ミラーを含むことを特徴とする装置。
【請求項５８】
請求の範囲５６に記載の装置において、前記照射制御手段は、前記照射束の光ファイバにそれぞれが位置合わせされた個々に制御可能な照射光学シャッタのアレイを含み、前記収集制御手段は、前記収集束の光ファイバにそれぞれが位置合わせされた個々に制御可能な収集光学シャッタのアレイを含むことを特徴とする装置。
【請求項５９】
請求の範囲５に記載の装置であって、前記光学アセンブリと前記検出器の間にスペクトル分析器をさらに含むことを特徴とする装置。
【請求項６０】
請求の範囲５に記載の装置であって、前記光学アセンブリと前記検出器との間に時間的干渉計をさらに含むことを特徴とする装置。
【請求項６１】
請求の範囲５に記載の装置であって、前記光学アセンブリと前記検出器との間に空間的干渉計をさらに含むことを特徴とする装置。
【請求項６２】
請求の範囲５に記載の装置であって、前記光学アセンブリと前記検出器との間にアダマールエンコードメントマスクをさらに含むことを特徴とする装置。
【発明の詳細な説明】
発明の属する分野
本発明は、サンプルにおける個々の体積エレメントに対する電磁放射の相互作用の結果を分析することにより、露出された表面からの空間的に分化された分析情報を得る装置および方法を提供する。これは、プローブビームを一つの小さな体積エレメント内に空間的に制限し、受信される応答を同じ体積エレメントからのみ検出されたものに限定し、ビームによって構成される光学アセンブリの軸方向に沿ってさまざまな深さにおいてサンプルを走査することで異なる深さの体積エレメントにおける作用を検出し、プローブビームに概ね垂直な面上の複数の地点からそのようなデータを収集することによって達成される。
発明の背景

たとえば癌または他の疾病に冒された組織などの診断情報を迅速かつ自動的に供給する機器に対して、重要な必要性が存在する。特に、多数の組織サンプルを切除して生検を実施することなく癌性組織の範囲および程度を調べることができる機器が必要とされている。現在の技術では、特定の病変および異常の判定には、医療業者は一般的に目視分析および生検に頼っている。さまざまな形態の生化学的撮像も利用されている。また、多様な病変に独自の光学的応答を利用して生物学的組織の特性判定を試みた業績がある。

しかしながらこれらの従来技術には、同時係属中の出願第０８／５１０，０４１号（１９９５年８月１日出願）および第０８／５１０，０４３号（１９９５年８月１日出願）に記載されるとおり、重大な欠点が含まれる。これらの出願を本願に引用し援用する。

たとえば、組織生検を実施して抽出された組織を研究室で分析することは、非常に時間がかかる。さらに、組織生検は、その組織から採取した代表的サンプルに基づく組織についてのみ特徴付ける。その結果、サンプルを正確に代表し得る一連の組織を選集するため、多数の切除が慣例的に実施されている。加えて、組織生検は、サンプリングおよび解釈の過ちを起こしやすい。磁気共鳴による撮像は、好結果をもたらす手段ではあるが、高額であり、かつ非常に薄い病変や進展の初期段階における病変の検出に関しては重大な限界がある。

医学界において組織分析に使用される技術の一つに、誘起蛍光（induced fluorescence）がある。レーザ誘起蛍光は、特定の波長に調整されたレーザを用いて組織を励起し、組織が一連の第二の波長を蛍光するようにする。この一連の第二の波長の分析により、組織の特性を推断することができる。蛍光は、組織内に通常見いだせる分子から起こさせてもよいし、またはマーカー分子として体内へ供給された分子から起こさせてもよい。

生物学的組織の紫外線励起による蛍光応答に関わるメカニズムは未だ明確にされていないが、新生組織（腫瘍）形成の蛍光サイン（fluorescence signature）には、生化学的変化および形態学的変化の両方が反映されているようである。スペクトルにおいて観察される変化は多くの癌において類似であり、これから同様のメカニズムが作用していることがうかがえる。たとえば、有用な自動蛍光スペクトルマーカーは、ミトコンドリア内の生化学的変化（たとえば、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド（ＮＡＤＨ）およびフラビンの相対濃度）を反映することもある。粘膜肥大（mucosal thickening）および毛細管分布量（capillary profusion）変化は、分光記録において典型的な変化をもたらすと解釈されている構造的な作用である。

３３７ｎｍ以下の近紫外線による励起を受けて蛍光発光に関与する主な生体組織内の分子としては、トリプトファン（３９０ｎｍの発光）、エラスチン内の発色団（４１０ｎｍ）およびコラーゲン（３００ｎｍ）、ＮＡＤＨ（４７０ｎｍ）、フラビン（５２０ｎｍ）、並びにメラニン（５４０ｎｍ）が同定されている。しかしながら、組織内においては純粋な化合物の場合と比較してピーク移動および全体的な形状の変化が生じることに留意すべきである。したがって、十分に短い波長の紫外線ビームをサンプルに照射し、上記に列挙した光波長の応答を記録することにより、組織タイプに関与する上記の同定された要素の存在を検出することができる。

ヘモグロビンの吸収ピークは４００から５４０ｎｍの間であると同時に、オキシヘモグロビンおよびヘモグロビンの両方ともが６００ｎｍ以上にて強い光吸収を示すことが、さらに明らかになっている。観察されるエラスチン、コラーゲン、ＮＡＤ、およびＮＡＤＨの発光スペクトルに対して、血液分布が影響を及ぼすとも考えられる。さらに、組織内に存在し、発光された光を吸収し、発光されたスペクトルの形状を変化させる化合物として、ミオグロビン、ポルフィリン、およびジヌクレオチド補酵素が挙げられる。

新生組織（腫瘍）形成は、代謝経路が主に嫌気性であるために、高いレベルのＮＡＤＨを有すると一般的に認識されている。細胞がＮＡＤ＋：ＮＡＤＨの密度の比率を上昇できないことは、増殖制御欠陥に関連した形質転換細胞の特性である。ＮＡＤ＋：ＮＡＤＨの比率は、たとえば糖分解の糖新生に対する容量などの、細胞の代謝能力の指標である。インビトロおよびインビボの両方の組織におけるＮＡＤＨの相対レベルの測定に、表面蛍光が用いられている。個別の筋細胞から得られる発光スペクトルは、おそらくミトコンドリア

酸化フラビン蛋白に起因する緑色残存蛍光を生成し、また、青色蛍光は、ミトコンドリアに由来するＮＡＤＨに従うものである。
コラーゲン、ＮＡＤＨ、およびフラビンアデニンジヌクレオチドは、結腸組織内の主要な蛍光物質だと考えられており、上記蛍光スペクトルの分光分解に用いられた。適合（fits）とデータ（data）との間の残差は、オキシヘモグロビンとデオキシヘモグロビンとの混合の吸収スペクトルに類似する。したがって、この残差は血液の存在に起因すると考えられる。
アルファノ（Alfano）は、米国特許第４，９３０，５１６号において、癌性組織の正常な組織からの区別における発光の利用を教示している。この利用は、正常な組織および癌性組織からの可視発光スペクトルの形状が実質的に異なる場合に実施され、特に癌性組織からのスペクトルが青側に変位していて異なる強度ピークを示す場合に実施される。たとえばアルファノは、健康な組織と疑わしい組織との区別は、疑わしい組織と健康な組織とのスペクトルを比較することによって可能であると開示している。アルファノによれば、組織のスペクトルは、実質的に単色の放射を用いて組織を励起させ、少なくとも二つの波長にて誘発された蛍光を比較することによって生成できる。
アルファノは米国特許第５，０４２，４９４号において、正常組織および癌性組織からの可視発光スペクトルの形状がどのように実質的に異なるかを明確にすることにより、正常組織から癌を区別する技術を教示している。
さらにアルファノは、米国特許第５，１３１，３９８号にて、正常または良性組織からの癌の区別における発光の利用について教示する。これは、（ａ）波長約３１５ｎｍ以下、特に約２６０から３１５ｎｍの間、具体的には３００ｎｍ、の単色または実質的に単色の励起、そして、（ｂ）約３４０および４４０ｎｍの二つの波長にて得られる発光の比較、を用いている。
しかし、アルファノは、正常、悪性、良性、腫瘍性、異形成、過形成、炎症、または感染した組織を区別できる方法は教示していない。診断の際にこれらの微妙な違いを区別できないと、適切な治療法の選択はほぼ不可能である。アルファノ並びに他者による単純な比率、差異、および比較分析は、癌の研究において有用なツールであり組織状態の手がかりとなる指標であることは証明されているが、現在までに、これらによって、癌診断の臨床適用に対して十分に正確かつ堅固な方法および手段は提供されていない。
生物学的組織から実際に得られるスペクトルは非常に複雑であり、このため、標準的なピーク整合プログラム、スペクトル分解（deconvolution）、またはスペクトル比較分析による解析は困難であることが、上記から明白である。加えて、スペクトルの変位が、そのようなスペクトル解析の試みをさらに困難にする。最後に、組織からのレーザ蛍光および他の光学的応答では、通常、深さにおける分析は実施できない。その理由は、一般的にこれらの技術に使用される光学的または電子的機器は、照射された組織体積全体に渡って励起された組織が発光するシグナルを必然的に統合してしまうからである。
ローゼンタル（Rosenthal）は、米国特許第４，０１７，１９２号に、多細胞群の生物医学的検体において、癌を含む異常を自動的に検出する技術を記載している。この技術は、生物学的組織の複雑なスペクトル応答に関連した問題点を克服するものである。ローゼンタルは、生物学的組織から光学的応答（発光または反射）のデータを多数の波長に渡り多数のサンプルから検出し、それらの光学的応答を従来の臨床的結果に相関させ、テスト波長および一連の定数を選択して相関方程式を形成することを教示している。その相関方程式を、上記選択した波長において特性不明の組織から得られる光学的応答と関連して使用することにより、その組織の状態を推定する。しかし良好かつ堅固な相関を確立するために、ローゼンタルは組織を切除し、実質的に均質なサンプルを採取する。また、そこから得られる光学的応答には、組織下部の光学的サイン（optical signature）は含まれない。したがってローゼンタルの方法は、本発明が構想するようなインビボでの利用には使用できない。
ウェルマン光医学研究所（Wellman Laboratories of Photomedicine）にて実施された研究において、ショマッカー（Schomacker）は、単一ファイバ深度統合プローブを用いて、

インビボのヒト結腸ポリープの自己蛍光サインが、正常、良性過形成、前癌性、および悪性新形成（腫瘍）の指標となることを例証した。Schomacker et al.,Lasers Surgery and Medicine,12,63-78（1992）およびGastroenterology 102,1155-1160（1992）を参照のこと。ショマッカーは、さらに、データの多変量線形回帰解析（multi-variant linear regression analysis）を用いることにより、非新形成（非腫瘍）ポリープから新形成（腫瘍）ポリープを区別することを教示する。しかし、ショマッカーの技術を用いた場合、粘膜異常の観察は粘膜下組織からのシグナルによって妨げられた。これは、正常な結腸組織にて観察される蛍光の８７％が、粘膜下組織のコラーゲンに由来すると考えられることによる。

上述によれば、検体の特性、特にインビボの検体の特性を、その検体内に厳格に規定された体積エレメントからの応答を得ることにより把握する装置であって、複数のそのような体積エレメントから成る比較的大きな領域からのデータを自動的に表示するより効果的および正確な装置が必要とされている。さらに、そのようなデータを、上記体積エレメントについての明解な診断情報の形態に自動的に解釈する方法が必要とされている。

前述の出願第０８／５１０，０４１号および第０８／５１０，０４３号において、モデル、デバリシェ、およびヘッド（Modell,DeBaryshe and Hed）は、プローブ放射の波長の回折限界より一般的に大きい寸法の空間的フィルタを用いてターゲットサンプル内の体積エレメントから貴重な解析データを得る場合の、一般的な原理を教示した。そのような空間的フィルタリングは、視野絞りと解析される体積エレメントによって互いに協働される視野絞りとの両方を含む照射および検出システムの両方を有する光学デバイスによって実施できる。両システムの視野絞りは、解析される体積エレメントを介して互いに共役しており、非撮像体積マイクロプローブ（non imaging volume microprobe）を実質的に提供している。

前述の出願に記載にされた種類の装置は、ターゲットサンプル内の複数の地点の解析において非常に有用であるが、そのようなデータを非常に多数の整列された点について簡単かつ自動的に取得して、これらのデータを、サンプルの広範囲におよぶ解析結果を表す人工的なイメージに変換できるようにする必要がある。このことは、生物学的サンプルなどの均質でないサンプルを、非撮像体積マイクロプローブを用いて検査する場合に、特に重要である。たとえば、腫瘍的病変あるいは他の病変の存在または不在を検出するために組織を検査する際に、視覚的手法を実施した後、場合によっては生検用検体を切除することがある。そのような手法は、医師の目は潜在的な病変の視覚的外見しか判定できないという点で自然の限界があり、また実施される生検の数は必然的に限られる。病変組織の外見からは、病変の深さ方向の情報は得られず、病変の断定的な診断はできない。さらに、生検は生体外（ex vivo）で実施されるため、検体の採取から結果が得られるまでの時間差の発生は避けられない。医師にとっては、そのような診断作業をインビボで実施できる装置があって、診察時に（健康な組織と病変組織との）区別診断が得られれば、非常に便利である。このことは、外科的な診査手順を実施する際に特に重要であるが、よりアクセスしやすい組織の診断時にも非常に有用である。

従来技術において、照射および検出アレイが設けられる共焦顕微鏡検査法（confocal microscopy）に特に関連した装置が数々存在する。たとえば米国特許第５，０６５，００８号には共焦走査顕微鏡が記載されており、それにおいては、照射ビームおよび発光（または反射）ビームを機械的に走査することは回避される。走査光の同期的検出に光シャッターアレイを用いるため、走査ビームを追って光検出器を移動させる必要がない。そして、これらの各シャッターは実質的に、共焦顕微鏡の視野絞りとして機能している。他の実施形態では、視野絞りのサイズ縮小を目的として、二つの重なる液晶アレイが光学シャッターアレイとして利用される。共焦顕微鏡検査法の技術において周知のとおり、この手法が提供可能な所望の解像度を得るためには、視野絞りの寸法は、システムで使用する光学ビームの回折限界に相対して小さくなければならない。他の実施形態では、サンプル内で共役する二式の視野絞りが設けられ、そのうちの一式は照射ビーム用であり、他方の一式は送出または反射ビーム用である。この特許は照射および応答ビームの電子的走査の使用を

教示するが、走査共焦顕微鏡のピンホール効果を達成するために二つの液晶光学シャッターを使用するため、照射輝度および応答シグナル強度は非常に制限される。
米国特許第５，０２８，８０２号に記載のさらに他の共焦撮像デバイスでは、マイクロレーザ列によって、空間移動式スポット光源が共焦的構成にて設けられる。同様に米国特許第５，２３９，１７８号では、実質的に同じ目的のために照射グリッドが設けられる。ただし、グリッドの光源には発光ダイオードが用いられる。しかしこれらの方式では、単色照射の使用に限られ、固体レーザダイオード（すなわちマイクロレーザ列または発光ダイオード列）によって供給可能な比較的長い波長のみしか使用できない。
上記装置のいずれにおいても、非撮像体積マイクロプローブ列は備えられない。したがって、非撮像体積マイクロプローブ列を有し、サンプル内の複数の体積エレメントを高速で走査することにより、それらのサンプルされた体積エレメントすべてからのデータを統合することなくサンプルの比較的広い領域における診断または解析情報を入手できる装置が必要とされている。
発明の概要
本発明では、上記出願によって教示された原理を適用して、複数の非撮像マイクロプローブから提供されるような体積エレメントの三次元アレイから光学的応答を自動的に取得する。それは、検体表面に対して概ね平行な面（ｘｙ面）およびｘｙ面に対して概ね垂直なｚ方向において検出される診断情報を自動的に写像する複数の非撮像体積マイクロプローブを並列に設けることにより実現される。
体積エレメントのアレイからの光学的応答はさらに解析され、検体の直接診察では簡単に得られない情報が視覚的に（すなわちモニタ上に）供給される。これは、実質的に、アレイ内の各個別の体積エレメントからの光学的応答、またはより正確には、そのような応答の派生物で構成された人工的な生化学的三次元マップを生成し、さらに、これらの生化学的データを観察される病理の性質、範囲、および深さを粗描する人工的病理イメージに変換することにより達成される。それは、特定の病変を認識するよう機器を設定することにより、対象となる各病変に関して人工的病理スケール（尺度）を作成することによって可能になる。詳細には、非撮像体積マイクロプローブを用いて光化学的応答を収集した検体の実験セットに関して、研究室でその各検体の病理学的状態を厳密に判定し、各検体に人工的病理スケール上の値を指定する。各検体の応答（またはその応答の関数）をその病理学的状態に関連させる一連の一次方程式を構築し、相関係数の最善の解を求める。続いてこれらの相関係数を用いて、未知の検体から得た応答を変換し、それらの未知の検体の病理学的状態を把握する。
各々が二つの共役する（または部分的に共役する）光学的アセンブリから成る複数の光学アセンブリのアレイを設けることにより、本発明の目的は達成される。このようなアセンブリの各々における第一の光学アセンブリは、光源または他の放射源からの送出ビームを、サンプル内の複数の選択された体積エレメント内に、順次選択的に結像させるよう設計されている。第二の光学アセンブリは、上記体積エレメントから発散された光または放射を同様に順次収集し、収集した光または放射を、第一の送出ビームの体積エレメントにおける作用に関して分析するために検出器に送るよう設計されている。第一の光学アセンブリは、選択された体積エレメントを選択的に照射させる第一の視野絞りを含み、第二の光学アセンブリは、収集光学デバイスへの入射する前記発散された放射または光を実質的に前記選択された体積エレメントからのみに制限する第二の視野絞りを含む。さらに、選択された体積エレメントの深さをサンプル表面に相対して調節する制御部が備えられる。その調節は、二つの光学アセンブリの各焦点を共役させ、体積エレメントを両光学アセンブリの共通の共役点とした状態で、それらの各焦点を制御することによって実施される。
所定の体積エレメントからのみの応答がその体積エレメントと関連した光学アセンブリによって収集されることを常に確実にするために、アレイ内の異なる体積エレメントは順次照射されることが望ましい。
複数の体積エレメントの逐次的照射は、さまざまなデバイスを用いて実施できる。本発明のある実施形態では、光源とサンプルとの間に光学シャッターアレイが配置され、その各

シャッターは、特定の光学アセンブリのための視野絞りまたは開口絞りとして機能する。ある実施形態においては一列の光学シャッターアレイが設けられ、他の実施形態では二列の光学シャッターが備えられる。本発明のさらに他の実施形態では、マイクロミラーのアレイを用いて、サンプル内のさまざまな体積エレメントにおける逐次的照射および応答収集を制御する。本発明のまた別の実施形態では、整列された光ファイバの束を用いて、サンプル内の体積エレメントアレイを順次照射し、体積エレメントから応答を順番に収集する。多様な深さにてプローブするよう、光学デバイスの適切な移動が実施される。

選択された体積エレメントからの光学的応答には、体積エレメントの化学的、形態学的、および一般的な生理学的特性などの、体積エレメントについての重要な情報が含まれる。サンプルが単純なスペクトルを有する場合、これらの光学的応答は、選択された波長におけるピーク整合、スペクトル分解（deconvolution）、または輝度判定を含む典型的なスペクトル技術によって解析される。そのような系システムの一例は、複数の化合物の溶液あるいは混合物の均質度を判定する場合である。しかし、サンプルが上記のように複雑な生物学的検体である場合、スペクトルが複雑すぎて意味のある診断が得られない。そのような生物学的検体の微妙な特性を解析する場合に、離散した体積エレメントのアレイからの空間的にフィルタされた光学的応答に相関変換を適用するか、あるいはそのような変換を非撮像顕微鏡検査法を通じて得たデータに関連して用いると、意外にも診断上意味のある結果が得られることを我々は発見した。

詳細には、最初に、特定のターゲット病変の実験サンプルを選択する。そのようなサンプルは、少なくとも１０個の検体を含むことが好ましい。まず、検体内にて厳格に画定された体積エレメントから光学的応答を収集し、記録する。これらの光学的応答は、前述の同時係属出願に記載されるとおり、アレイ状のマイクロプローブまたは単一体のマイクロプローブ装置を使用して収集できる。非撮像体積マイクロプローブを用いてサンプリングしたものと同じ体積エレメントを切除し、典型的な病理学研究室にて生検（すなわち、切除した体積エレメントの細胞学的分析）を実施する。特性判定が為される病変Ｃ（たとえば特定の癌）の範囲に関する任意のスケールに基づいて、検体に点数を付与する。これらの点数C_j（C_jは、設定用セット内の検体ｊに指定された点数値である）は、可能な限り正確であるべきで、複数の病理学者の（同じ複数の体積エレメント、ｊに関して判定した）点数の平均値を使用してもよい。続いて、一連の方程式$\Sigma a_{jc} F(I_{ij}) = C_j$を作成する。ここで、ｉは比較的狭いスペクトルウィンドウ（通常５から５０ｎｍまでの間）を表し、したがって$F(I_{ij})$は、体積エレメントｊのウィンドウｉ内におけるスペクトル応答の応答強さまたは他の特性の特定関数である。関数Ｆは場合によっては、そのウィンドウ内の応答強度そのもの、すなわち$F(I_{ij}) = I_{ij}$である。あるいは、$F(I_{ij}) = (dI_{ij}/d\lambda) I_{ij}$である。ここで、λはウィンドウｉ内のメジアン波長である。またもしくは、関数Ｆは他の関数である場合も考えられる。続いて、作成された上記一連の方程式によって、多変量線形回帰解析または単変量線形回帰解析などの従来技術で周知の手段を通じて、病変Ｃの相関変換の係数である因数a_{jc}が求められる。このような解析では、光学的応答と病理学的導出値C_jとの間の正確な相関を検出するのに必要な波長ウィンドウｉの数は最低限に押さえられ、その病変Ｃのための一式の相関係数a_{jc}が求められる。続いて、実験セット外のサンプルからの応答（I_{ik}）（ｉ個の光学ウィンドウの空間におけるベクタであり、現時点で離散要素の制限された数に最小化されている）を記録する。そして、変換作用素（a_{jc}）をベクタ$F(I_{ik})$に作用させ、すなわち和$\Sigma a_{jc} F(I_{ik}) = C_k$を得る。それにより、サンプリングした体積エレメントのターゲット病変Ｃに関する点数が自動的に得られる。

光学的応答の主成分回帰解析などの、他の統計的手段の使用も可能であると理解されるべきである。また相関変換において、特定波長における光学的応答の関数の代わりに、すべてのスペクトル応答のフーリエ変換を用いることを考慮してもよい。さらに、特定の体積エレメントからスペクトル応答を検出する際に、空間的フーリエ変換生成器（サニャック干渉計など）または時間的フーリエ変換生成器（マイケルソン干渉計など）を通じて、それらの応答を光学的に処理してもよい。そして、その得られたデータを用いて所望の相関

マトリックスを作成し、それを用いてシステムを、さらなるデータ取得および病変分布についてのイメージ生成に備えて設定することができる。
本発明を実施した機器は、生物学的組織、プラスチック、コーティング、および化学反応工程などの混濁材料の、いくつかの特性についての人工的イメージを得る際に有用であり、特に、インビトロおよびインビボの両状態での生物学的組織の分析に特に有益であると考えられる。本発明は、内部分析を可能にするために、既存の内視鏡、腹腔鏡、または関節鏡と共に使用できるよう構成されている。
【図面の簡単な説明】
図１は、本発明の主要素を示す一般化された略ブロック図である。
図２は、その各光弁が照射ビームおよび検出ビーム用のアドレス可能な視野絞りとして機能する光弁アレイを含む、本発明の実施形態を示すブロック図である。
図３は、光弁のアレイと同じ配置周期性（periodicity）を有する小レンズのアレイが、照射および検出ビーム両用の対物部のアレイとして機能する実施形態を示す。
図４および図４Ａは、照射用および検出用の別個の光弁アレイが開口絞りのアレイを形成し、各開口絞りアレイが照射および検出用光学デバイスの対物部として機能するレンズアレイに対応する、本発明の実施形態を示す。図４Ａでは、検出レンズアレイは単一レンズによって代替されている。
図５は、平坦な（変形可能）マイクロミラーのアレイが視野絞りとして使用され、マイクロミラーを順次選択することによりサンプル内の体積エレメントを逐次的に照射する、本発明の実施形態を示す。
図６および６Ａは、（変形可能）軸外れ放物形ミラーのアレイを選択対物部として機能させることで、さまざまな体積エレメントに励起ビームを順次作用させそれらの体積エレメントから応答を収集する、本発明の実施形態を示す。
図７は、光シャッターアレイをファイバ切換デバイスによって代替し、それを用いてターゲットサンプル内の体積エレメントアレイを順番に照射（し、それらから応答を収集）する、本発明の実施形態を示す。
図８は、二つの光学アセンブリを有し、各アセンブリは各自の（励起および検出用）ファイバ束に連結され、そのファイバ束内で逐次的照射（および検出）が実行されることで体積エレメントアレイからデータを得る、本発明の実施形態を示す。
図９および１０は、光シャッターアレイが光ファイバ束に連結される本発明の実施形態を示す。
図１１は、システムの制御およびデータ処理要素を示すブロック図を含む、本発明の実施形態を表す略図である。
図１２は、特に多様な病変の診断において本発明の体積プローブアレイを使用する方法を示すブロック図である。
図１３ａおよび１３ｂはそれぞれ、ＰＶＤＦベースの光学シャッターアレイの部分的セグメントを示す底面図および平面図である。
図１４は、ＰＶＤＦベースの光学シャッターアレイの他の実施形態を示す。
図１５は、ミクロ機械加工された光学シャッターアレイを示す平面図である。
図１６は、ミクロ機械加工された光学シャッターアレイの他の実施形態を示す。
発明の詳細な説明
図１に、一般化された概略的な体積プローブアレイ１０を示す。その機能は、ターゲットサンプル内の複数の地点からデータを収集することである。システムは通常、適切な光源１１を含む。光源１１の光出力をブロック１２において調節または多重化することにより光源を複数生成し、それを光弁のアレイ１３へ中継してもよい。それらの光弁は、照射視野絞りまたは開口絞りとして機能できる。所定の時点においては一つの弁のみが開放され、それによりサンプル１９内の体積エレメントが順番に照射される。各光弁から送出される光は、適切な照射用対物部１４によってサンプル１９内のターゲット体積エレメントへ方向づけられる。ある実施形態では単一の対物部が使用され、他の実施形態では、光弁アレイと同じ配置周期性を有する対物マイクロレンズのアレイが組込まれる。

体積エレメントから発散される光の形態をとる各ターゲット体積エレメントからの応答は、収集光学対物部１５（実施形態によっては、照射対物部およびマイクロレンズアレイと同じもの）と、光弁のアレイ１６（これも、照射に使用するアレイと同じものでもよい）とを通じて収集される。続いてそれらの応答は、一つ以上の検出器１７に送信され、光学的特性およびスペクトル特性が検出される。

強調すべき点としては、照射用および収集用の両光学デバイスはそれぞれ照射される放射の波長平均値と相対して比較的大きい寸法の視野絞りを含み、さらにこれらの視野絞りが、検査される体積エレメントを通じて互いに共役する点が挙げられる。その結果、いずれの時点においても厳格に画定された一つの体積エレメントが照射され、収集光学デバイスの視野絞りを通じて収集される要素からの光学的応答は、実質的にその体積エレメントから発散された応答に限定される。

制御部１８が備えられ、その制御部は、（ｘ，ｙ面、サンプル面において）走査する体積エレメントの順番を制御し、（ｚ方向において）検査される体積エレメントの深さを制御する。

図２に、アレイ状体積マイクロプローブシステム２０の単純な例を示す。システムは光源２１を含む。光源からの光はレンズ２２によって、ビームスプリッタ２５を通じて光シャッターのアレイ２４上へ集光される。本実施形態では、光シャッターアレイ内の各要素２８は、対物部２６を通じてサンプル２７上に投影させる視野絞りとして機能する。サンプリングされる体積エレメントの形態は、シャッターの寸法および形状により、詳しくは同時係属中の出願第０８／５１０，０４１号および第０８／５１０，０４３号にて記載される方法に基づいて決定される。実質的に、各シャッターの平均寸法ｄには、波長を対物部の開口数ＮＡで除した値より大きな値が選択される。すなわち、ｄ≫λ／ＮＡである。したがって、サンプルの平面上の視野絞りの画像は、回折によって限定されるその波長の解像度より大きい。その結果、ある視野絞りを横断してサンプル上に結像される光の大部分は、サンプル上の厳格に画定された体積エレメント内に位置する。同様に、照射に対する全体的応答は非常に大きな空間的角度（実質的に４πステラジアン）にて分布するが、同じ体積エレメント内から発散される応答のみが、その視野絞り上に投影され検出器２９に到達する。検出器に至るには、まずその応答は収集レンズ２３に向けてビームスプリッタ２５にて反射され、収集レンズ２３により検出器２９上に集光される。照射および検出システムのそれぞれの視野絞りが、ターゲット体積エレメントを経由して互いに共役するという事実によって、以上のことが可能である。図２に示す実施形態では、両視野絞りは同じ開口（光学シャッターまたは光学シャッターアレイ内の光弁２８）内に実現されている。

ある実施形態では、特に光源が短波長（ＵＶ）励起光源であって応答が蛍光応答である場合には、ビームスプリッタ２５は二色性ミラーであってもよい。他の実施形態では、ビームスプリッタ２５は半鍍銀ミラーであってもよい。この半鍍銀ミラーは、たとえば、励起ビームが広帯域スペクトル光源によって供給され、応答がサンプルからの後方拡散および反射を含む場合（したがって、ターゲット体積エレメントにおける励起ビームの吸収の度合いが主に検知される場合）等に、サンプルからの応答の光路を励起ビームの光路から分離する。

光弁または光学シャッターのアレイは、数々の異なる手法にて実現され得る。二つの電極アレイ（従来技術に従い、インジウム酸化スズ（ＩＴＯ）または酸化スズ（ＴＯ）から成る透明電極の形態で透明のガラスまたはプラスチックシート上に配置されたものであって、通常はフッ素を用いてドープすることで良好な表面導電性が付与されたもの）に挟まれた液晶を用いてもよい。また、扱いをより簡単にし製造コストをより低くできる可能性のあるＰＤＬＣ（高分子分散液晶）を用いてもよい。特に高速での走査が必要とされる場合に考えられる他の実施形態は、強誘電体素子のアレイであり、各強誘電体素子が光弁として機能する。さらに他の光弁の実施形態には、ＰＶＤＦ（ポリビニルジフルオライド：Polyvinyl-difluoride）バイモルフ素子（圧電素子）のアレイを含んでも良い。各バイモルフは、光源に面した面が反射するように（または両面が不透明になるように）コーティン

グされ、光路から曲出することにより光弁を形成するよう設計されている。光弁の典型的な寸法は、小さい方で約２０ミクロンから、１０００ミクロンほどの大きさまでの範囲におよぶ。サイズは、主に、適用状況、解析されるサンプルの性質、および使用するアレイ状体積マイクロプローブの詳細設計仕様により決定される。単一の大きな対物レンズをアレイ内のすべての視野絞り用の共通対物部として使用する図２に示す一般的な設計を用いる場合、隣接する光弁の間隔は、通常、可能な限り小さくされる。これにより、走査される体積エレメントをできるだけ間隔を詰めて配置する。しかし、実施形態によっては、病変画像が広い間隔に分散される点から構成することがより適切な場合は、間隔は（視野絞り自体と同じ大きさほどに）比較的大きくされると理解されるべきである。

動作時において制御部１８は、一つの光弁を開放状態に維持し、視野絞りがサンプル２７内の所望の体積エレメントに投影されるようデバイスの位置を調節する。サンプルに対するデバイスの全体的位置が最適化されると、制御部は、順番に開放光弁を閉鎖し隣りの光弁を開放することにより、検体の表面のｘｙ方向（検体の面方向）の走査を実施させる。各光弁の開放状態の時間間隔は、光源の輝度および各体積エレメントからの応答収集効率に強く左右される関数である。ある実施形態ではこの時間は１ミリ秒未満であり、他の実施形態では数十から数百ミリ秒を要する。

制御部１８はまた、ｚ方向（一般的に、サンプルの面に対して垂直な軸）におけるサンプル内での体積エレメントの位置を制御する。これは数々の手法によって達成され得る。たとえば、光学アセンブリ全体をｚ方向にて前後に移動させてもよい。ある実施形態では、サンプル内での視野絞りの結像面のこの移動は、対物部のみ、または光弁アレイ、あるいはそれらの両要素を同時に移動させることにより実施される。設計詳細はデバイスの特定の実施形態による。

励起ビームによってプローブされる体積エレメント内において（体積エレメントの周辺領域に相対して）照射輝度は最も強く、並びに、センサ２９によって検出される応答は主にその同じ体積エレメントからである（と共に、体積エレメントの周辺領域から発散される照射は非常に少量しか含まれない）ため、ｚ方向におけるサンプル内での体積エレメントの位置を変更すれば、サンプルの多様な深さからの応答が得られることが明白である。このことが、組織による照射ビームの全吸収およびビームに対する応答が過剰にならない範囲において、多様な深さにおけるインビボの組織の分析が実質的に可能としている。

図３に、本発明のアレイ状体積マイクロプローブ３０についての多少異なる実施形態を示す。このシステムは、適切な光学デバイス（図示せず）を含む光源３１を有する。光源は、集光レンズ３２を通じて共通の視野絞り４１を、アドレス可能なシャッターアレイ３４上に投影する。アドレス可能なシャッターアレイ内の各要素は、サンプル３７上に当たる光の空間的分布をさらに限定するよう機能する開口絞りであると考えられる。サンプル３７内の各体積エレメント上に視野絞りを結像する際に（図２にて説明した実施形態において用いた）単一の大きな対物部を使用する代わりに、レンズアレイ３６がシャッターアレイとサンプルとの間に設置される。レンズアレイ３６は、複数のマイクロレンズ４２から成る。レンズアレイの配置周期は、シャッターアレイのそれとまったく同じであり、レンズアレイ３６内の各レンズ４２は、光シャッターアレイ３４内の一つの光弁３８に対応する。多くの実施形態では、シャッターアレイに当たる光はコリメート（平行化）され、シャッターアレイはレンズアレイに対して位置を固定されている。プローブされる体積エレメントは、マイクロレンズアレイ内の対物部の焦点に位置する。シャッターおよびレンズの両アレイの組み合わせをｚ方向に移動させることにより、図２のアレイ状体積マイクロプローブを描写した際に説明したように、サンプル内の異なる層をプローブすることが可能である。しかしながら、レンズアレイおよびシャッターアレイを別個に移動可能とし、レンズアレイのみをｚ方向にて移動させることによりサンプルのｚ方向におけるプロービングを実施するような他の構成も構想できる。

光源３１からの励起放射に対するサンプリングされた各体積エレメントからの光応答は、照射を実施した対物要素と同じ要素を通じて収集される。光応答は、ビームスプリッタ３５によって照射ビームから分離される。次いで、これらの応答は、収集レンズ３３を経由

して収集視野絞り４３上に投影される。この収集視野絞り４３は、センサ３９によって受信される応答をプローブされた体積エレメントからのみに実質的に限定する。動作時に制御部１８は、所定のシャッターを開放し、単一の体積エレメントを照射させる。さらに、同じ光シャッターは同時に、その励起に対する応答が検出器３９によって記録されることを可能にする。次いで、その光弁は閉鎖され、他の光弁が開放される。それにより、サンプル内の別個の体積エレメントが順に走査され、それらの光学的応答が得られる。所定のｘ，ｙ面内のアレイ内の所望の体積エレメントの全てを走査した後に、（ｚ軸上の）異なる深さにおけるアレイを再走査することもでき、それによりターゲットサンプルについての三次元情報を得ることができる。また、各ピクセルにおいて、制御部がシャッターアレイをレンズアレイと共にｚ方向に移動させるあいだ対応する光弁３８を開放し続けるよう、アレイ状体積マイクロプローブを操作することを選択してもよい。それにより、同じｘ，ｙ位置の複数の体積エレメントが、検体の多様な深さにてプローブされる。

アレイ状体積マイクロプローブのさらに他の実施形態では、照射および検出用光学デバイスにはそれぞれ、別個の光学シャッターのアレイが備えられる。図４に、そのような実施形態の概要を示す。詳細には、アレイ状体積マイクロプローブ５０は、光源５１と、第一の視野絞り５２と、コリメーティングレンズ５３と、第一のシャッターアレイ５４と、第一の対物部アレイ５５と、ビーム分割手段５６と、第二の対物部アレイ５８と、第二のシャッターアレイ５９と、第二のコリメーティングレンズ６０と、第二の視野絞り６１と、検出器６２とを含む。図４に図示していない要素は、光源５１および検出器６２をそれらの各々の視野絞り５２および６１に投影させる適切な手段である。動作時に光源５１は、励起放射の回折解像力限界より大きい寸法を有する視野絞り５２上に投影される。視野絞り５２から発散される光は、実質的に平行なビームにコリメートされ、そのビームはシャッターアレイ５４の後側に当たる。所定のどの時点においても、光シャッターアレイ内の光弁の一つのみが開放され、それに対応する検出用シャッターアレイ内の光弁が開放されている。上述と同様、サンプル内の体積エレメントアレイの逐次的照射と検出用アレイ内の適切な光弁の同期開放との組み合わせによって、所定のどの時点においても、プローブされる体積エレメントからのみの応答が検出されることが確実になる。同じく、ｘ，ｙ方向における走査は、制御部１８が両シャッターアレイ内の光弁の開放および閉鎖を同期させて制御することにより可能となる。本実施形態において、両視野絞り５２および６１は、サンプル５７内の各体積エレメント６３を経由して互いに共役していると理解されるべきである。

図４Ａに、図４に示すものと実質的に同等の構成を示すが、これらはマイクロレンズ５８のアレイが単一の大きなレンズ５８’によって代替されている点が異なる。図４および４Ａにおいて、同様の要素には同じ符号が付されている。

図５に、本発明のさらに他の実施形態であるアレイ状体積マイクロプローブ７０を示す。このシステムは光源７１と検出器７２とを含む。それらの光学的軸は互いに直交し、第一のビームスプリッタ７３によって分離されている。光源から発散される光は、集光レンズ７５および第二のビームスプリッタ７６によって視野絞りのアレイ７４上に集光される。視野絞りアレイ７４は、マイクロミラー７７のアレイから成る。このマイクロミラー７７は、アレイの面に概ね平行な面から傾斜させたり、その面に戻したりすることができる。これらのミラーのいずれかの一つが非傾斜位置にて反射した光は、第二のビームスプリッタ７６を通過し、対物部７７によってサンプル７９上に投影される。図５に示すように、所望のどの時点においても一のマイクロミラー７８のみがサンプル上に光を反射するよう方向づけられる。アレイ内の他のすべてのマイクロミラーは傾斜され、それらに当たる光はサンプルから離れた方向へ反射される。図５において、光線１および４はフィールド全体に対する限界光線であり、光線２および３は単一のマイクロミラーの限界光線である。動作時に、マイクロミラー７７は、制御部１８によって順次非傾斜位置にされる。マイクロミラーをそのように順に非傾斜にすることにより、サンプル７９内の体積エレメントからの一連の応答が検出器７２に記録される。次いで、それらの応答から人工的イメージを記録し表示することができる。前述の実施形態と同じく、体積マイクロプローブによるｚ

方向（深さ）においてのサンプルのプロービングは、対物部７７またはアレイ７４をｚ方向にて移動させることにより達成される。
ミラーの傾斜制御は制御部１８によって実施される。傾斜機構は、従来技術にて周知の数々の手法によって実現され得る。たとえば、ミラーはシリコンをマイクロ加工して形成でき、ミラーの裏の真中に片持部を残すことができる。二つの対向電極を用いてそれらの一方または他方にミラー自身の電荷と反対の電荷を印加することにより、片持部を軸にしてミラーを傾斜させる。ミラーの傾斜を実施する他の方法が、変形自在な（deformable）ミラーの技術において周知である。その方法では、各マイクロミラーは二極性圧電素子上に搭載される。
図５に示す実施形態の変形である本発明のさらに他の実施形態を図６に示す。アレイ状体積マイクロプローブ８０は、光源８１を含む。光源８１からの光は、第一の視野絞り（図示せず）を通過し、さらにレンズ８２を通過するよう調節されている。その光は、マイクロミラー８３のアレイ上へコリメートされる。マイクロミラーは上述のとおり傾斜可能である。しかし、ここで各マイクロミラーは、回転放物面体の軸外れ切片（an off-axis segment of a paraboloid of revolution）の形状であり、それは、アレイからサンプルまでの距離よりやや大きい半径を有する弧を掃引する焦点を有する。ミラーが非傾斜位置（アレイ面に平行）の時、（特定のミラーはその回転放物面体の軸外れ切片である）回転放物面体の軸はアレイ面に対して垂直であるという幾何学的構成になっている。したがって、（その回転放物面体の）焦点とそのマイクロミラーとを結ぶ線は、アレイに対する法線に対して所定の角度に位置する。マイクロミラーをその角度に渡って傾斜でき、それにより放物面の焦点をサンプル上に配置する。
本発明の一つの実施形態によれば、放物面の軸外れ切片の右の行８９と左の行８８とに交互にマイクロミラーが配置される。右の鏡は励起鏡、左の鏡は検出鏡と呼ぶことができる。上述の角度で傾かせた時に、右の行８９の各切片の焦点はサンプル内の体積エレメント８５にあり、それぞれの回転の放物軸（paraboloid axis of revolution）は励起ビームの光学軸と平行であり、一方、隣の左の行の各マイクロミラーの反対側への（同じ角度での）傾きは各マイクロミラーの焦点をサンプル８４内の同じ体積エレメント（８５）へと動かし、そのそれぞれの放物面の回転軸は検出器の光学軸と平行である。
従って、右の行８９の全ての鏡はサンプル８４の体積エレメント８５を励起するために用いられ、全ての左の行８８は体積エレメント８５からの応答を集めるために用いられる。動作中は、その与えられたどの時間においても、鏡の一組のみが傾けられ、その他の全ての鏡の軸はサンプルに向かって下を向く。その結果、光源８１からの励起ビームは体積エレメント８５に結像され、より正確には第一の視野絞りがそのように結像され、同時に他の全ての鏡に衝突した光はサンプルから全ての方向に拡散される。同様に、体積エレメント８５から放射された応答のみが、検出器の前の第二の視野絞りに結像される。この結果、体積エレメント８５の外側では励起ビームの強度がすみやかに減少し、体積エレメント８５の外側からの応答が検出器８７の前の第二の視野絞りによって実質上遮断されるため、非常に高い程度の識別が得られる。制御部１８は、サンプル内の違う体積エレメントからの応答のアレイを取得するための鏡の各組の傾きのシーケンスを制御する。体積エレメントのサンプル内での深さもまた、制御部１８によりｚ軸に沿って総合アレイ８３をサンプルに近づけ又は遠ざけるように動かすことによって制御される。
図６に示す体積プローブアレイに少し変更を加えた実施形態を、図６Ａに示す。この実施形態は、各軸外れ放物面マイクロミラーを、励起及び検出鏡の両方として使うことを可能にする。このシステムは図６に示し上で述べたものと同等であり、体積プローブアレイ８０’のアレイ８３’のマイクロミラーが右又は左に９０°回転されている点が異なる。従って、未回転の位置では、各鏡の回転軸（及び従って光学軸）は、励起及び検出光学系から９０°の角度である。しかしながら、鏡８９’が右に９０°回転させられた時、その回転軸は励起軸と平行となり、軸外れ放物面マイクロミラーの焦点は、体積エレメント８５’にある。もし、隣の鏡８８’が同時に左に９０°回転させられれば、その回転軸は検出光学系と平行になり、その焦点は体積エレメント８５’にある。体積エレメント８５’は

、この出願と共に係属中の米国特許出願第０８／５１０，０４１号及び米国特許出願第０８／５１０，０４３号に詳細に記載されるように、二つの視野絞りの像の重複部分によって決定される。図６に示す実施形態と同様この実施形態においても、励起及び検出光学系の視野絞りは共有共役され、目標体積エレメントへの励起ビームの空間識別、及び、実質上、各体積エレメントからの検出された応答の空間識別を提供する。動作中は、制御部１８は、二つの隣り合ったマイクロミラー（８９’及び８８’）を上述のように同時に回転させ、従って、実質上所望の体積エレメント８５’のみを励起し、体積エレメント８５’からの実質的な放射に応答する。

図６Ａに示す実施形態の利点は、各ミラーを体積エレメントの励起又は隣の体積エレメントからの応答の収集のどちらにも使えるため、同じマイクロミラー密度で、体積エレメントのより高い解像度を可能にする点である。これは、全ての左の鏡は応答の収集のみに使うことができ、全ての右の鏡は体積エレメントの励起のみに使うことができる図６に示す実施形態とは異なる。図６に示す実施形態において、各軸外れ放物面の切片は、アレイの平面に対して垂直な平面で傾けられるが、図６Ａに示す実施形態では、回転面はアレイの平面と平行である。

図７において本発明の更にもう一つの実施形態を示す。アレイ状マイクロプローブ９０は、光源９１及び第一コリメートレンズ９２を備える照射光学アセンブリと、検出器９３及び第二視コリメートレンズ９４を備える応答収集光学アセンブリとを有する。光源アセンブリ及び検出器アセンブリのそれぞれの光学軸は、お互いに対して９０°の角度である。ビームスプリッタ９５が励起及び検出ビームの交点に配置され、検出信号を励起信号から分離する。ファイバ切換要素９７とインターフェースで連結された光ファイバ１０２に励起ビームの焦点をあわせるため、レンズ９６が使われる。ファイバ切換要素９７は、対向する側で複数のファイバ９８によって終結され、切換要素は、光学的に又逐次的に（制御部１８の制御下において）近くのファイバ１０２を遠くの束のファイバ９８のいずれにも接続することができる。束の中の個々のファイバの端は、次にアレイ９９（このアレイは線形のアレイであっても二次元のアレイであってもよい）に配置される。次に、対物部１００が、ファイバの束のファイバのそれぞれの端を検体上に結像する。個々のファイバ端の各々は、（ファイバケースの中で、）サンプルに結像される視野絞りを定義する。この視野絞りは、励起ビーム及びサンプルからの検出された応答の両方の視野絞りとして働く。この出願と共に係属中の米国特許出願第０８／５１０，０４１号及び米国特許出願第０８／５１０，０４３号により詳細に記載されるように、このような配置は、視野絞りが結像された体積エレメントを介して、励起及び検出された光学系の両方の共役を伴い、従って、励起ビームと、実質上アレイの各ファイバに関連した各体積エレメントからの応答との両方の空間的な識別を提供する。

動作中は、ファイバ切換要素９７が励起ビームを順次束９８のファイバの全てを通すように方向を定める。その結果、サンプル１０１の複数の体積エレメント（束９８のファイバのアレイに対応した分布を持つ）が、順次励起される。応答は同じ視野絞り（各ファイバの端の自然な開口）を通じて収集され、ビームスプリッタ９５によって検出器９３で検出されるように励起ビームから分離される。この方法により、次にサンプルの人工的な画像として表示することのできる体積エレメントのアレイから応答を取得する。この実施形態は、光源が束の異なるファイバに順次使われるため、励起のより高い強度が可能であるという利点を持つ。

図８に体積マイクロプローブアレイ１１０のその他の実施形態を示す。この装置は、励起又は光源アセンブリ１１１、及び検出器アセンブリ１１２の二つの光学アセンブリを有する。各アセンブリは、それぞれ、それぞれの個々のファイバの束１１３及び１１４に連結する。一つの実施形態では、ファイバケース１１５内で個々のファイバが二つの行１１６及び１１７にそれぞれ組織化される。線形のアレイが望まれる時は、ファイバは二つの対向する行として組織化され、一つの行は束１１３内の励起ファイバを含み、他方の行は束１１４内の検出器ファイバを含む。二次元アレイが望まれる時は、ファイバは励起ファイバと検出ファイバとが交互の行に組織化され、このような行はお互いに対して小さな傾き

を持つ。励起光学系１１１は、光源１１８及び光源からの出力を束１１３の各ファイバに順次焦点を合わせることができる焦点合わせ光学系１１９を含む。回転するミラー１２０が光源を束１１３のファイバの開いた開口に指し示すために使われる。励起ファイバの入力開口は、回転するミラーからの光の収集を向上させるために適切な方法で終結することができることを理解すべきである。このような末端は、これに制限されないが、ファイバの入力端の外に向かった開き（flaring）、又は従来技術で広く知られる小さな合成放物面集中装置による各ファイバの末端、を含む。

動作中は、制御部１８がミラー１２０に増分回転をさせ、励起ビームを順次束１１３のファイバに向ける。この光は、次に、各ファイバの遠端において、実質上各ファイバの開口である励起視野絞りを通って放射される。これらの視野絞りは、各ファイバの端の対物マイクロレンズと共にサンプル１２４に結像される。励起及び検出ファイバ両方の遠端は対物部として働くマイクロレンズへ終結される。励起及び検出ファイバは、お互いに対して少しの角度があっても良く、それぞれの視野絞り（ファイバの開口）の共有された共役（shred conjugation）がプローブによってプローブされる体積エレメントを定義する。サンプル内の体積エレメントは、ファイバケース１１５の中のファイバの組織に依存してファイバの構成の鏡像、すなわち点のロー（行）又はアレイとなる。体積エレメント間の距離は、ファイバケース内のファイバ間の距離と同一であってもファイバケース内のファイバの間隔と異なっていてもよく、これは中継レンズ１２５の倍率に依存する。いくつかの実施形態では、中継レンズのファイバケースに対する相対的な動きを許可することもでき、これによって倍率（又は縮小率）を提供することができる。しかしながら、各体積エレメントの大きさもまた、多少変更される。

この構成により、サンプル１２４内の体積エレメントのアレイに対しての逐次的な照射が可能になる。励起された体積エレメントは、励起ビームに対する応答を放射する。実質上、所望の体積エレメントから放射される応答のみが検出されることを確実にするために、応答は束１１４からの専用ファイバによって収集される。応答ファイバのそれぞれの視野絞り（自然な開口）が、対応する励起ファイバのそれぞれの視野絞りと各々共役されるように光学系が構成される。この共役（又は、励起及び検出の視野絞りの間には少しの距離があるので、より正確には共有された共役）の結果、励起ビームの最大強度は、サンプル内で共有された共役の区域内（プローブによって調べられる体積エレメント）にあり、この強度は、体積エレメントの外では非常に急激に衰える。更に、各検出ファイバにおいて収集された応答は、実質上体積エレメントからのみ放射され、隣の組織から収集された応答は、励起及び検出視野絞りの共有された共役の区域から取得された応答に比べて非常に小さい。

体積エレメントのアレイの励起は順次行われるため、応答は、ファイバの束１１４を通じて順次検出光学系１１２に伝達される。本発明の好適な実施形態では、応答光学系は、応答を収集レンズ１２２を通じて検出器１２１へ向ける（順次そして励起鏡１２０と同期して）受信回転鏡１２３を含む。これにより、隣のファイバによって収集される漂遊応答（すなわち共有された共役の区域の外、従って目標の体積エレメントの外から放射される応答）が検出器に届かないことを確実にする。この方法によって、前と同様に、空間的な識別を取得し、特定の体積エレメントからの応答の逐次的な検出が達成される。

この実施形態では、ビームスプリッタの使用が避けられ、非常に単純な光学系のみが装置の遠端で使われる。このような装置は、腹腔鏡や内視鏡的な装置等のサンプルと光学系との間（光源と検出器）に距離が必要とされる場合に特に適切である。この実施形態は、上述のいくつかの実施形態と違いアレイ全体に同時に光源資源が分布されないため、より高い励起エネルギが可能であるという追加の利点を持ち、この点では、図７に示されかつ上述された実施形態に類似している。

図９及び図１０において、本発明の二つの追加の実施形態を示し、この二つは、図に示すように指定可能な光シャッタのシステムの位置のみが異なる。図９において、光源１３１、検出器１３２、光ファイバの束１３３を備える体積マイクロプローブアレイ１３０を示す。光ファイバの束の近端は、指定可能な光シャッタアレイ１３４にインターフェースを

通じて連結する。光シャッタは、制御部１８の制御下にある。束１３３内の各ファイバは、アレイ配置に配置され、この配置は指定可能な光シャッタアレイに対応する。光源１３１は、集光レンズ１３５及びシャッタアレイ結合レンズ１３６を介して光シャッタアレイに結合する。この結果、光源からの光は、光シャッタアレイに分布され、シャッタの一つが開いた位置になった時、光はその特定のシャッタと結合した特定のファイバに伝達される。ファイバの束の遠端では、装置は対物光学系１３７を備え、この対物光学系は実質上サンプル１３９上にファイバの各開口１３８を結像する。ファイバの遠くの開口は実質的に、この実施形態の体積マイクロプローブアレイ１３０の各体積マイクロプローブのための励起及び検出視野絞りとして働く。サンプル内の体積エレメントから放射された励起信号への応答は、励起が行われたものと同じ対物光学系１３７及び同じファイバを通じファイバによって収集される。

励起及び検出光学系の両方の視野絞りは、プローブによって調べられる体積エレメント内で共役されるため、励起及び応答は、各ファイバによってプローブで調べられる個々の体積エレメントに制限される。動作中は、光シャッタアレイは制御部１８によって制御され、与えられた時間において一つのファイバのみが動力を供給されるように順次ファイバの束の前の光シャッタを開ける。従って、開いているシャッタに結合したファイバからの応答を同時に検出することによって、目標のサンプル内の病変の完全な人工像を構築できる。上述のいくつかの実施形態のように、応答は、励起からビームスプリッタ１４０によって分離され、このビームスプリッタ１４０は、励起光学系及び検出光学系の光学軸から４５°に位置する。

図１０において、同様の体積マイクロプローブアレイ１５０を示す。本質的な違いは、シャッタアレイ１５４がファイバの束の遠端に配置されることである。これによって、光ファイバの個々の開口ではなく、シャッタアレイ内の各開口によって決定された視野絞りのアレイを選択することができる。

上述の体積マイクロプローブアレイのいくつかの実施形態では、シャッタアレイの隣の完全な領域に対応する複数の検出器が用いられる。各検出器は、光シャッタアレイの副アレイから、従ってサンプルからの応答を受け入れる。これらの実施形態では、光シャッタアレイの各副アレイの光弁を同時に開きそれぞれの検出器で応答を検出することによりデータ収集が加速される。この方法を使う時には、各特定の領域の外の応答からの干渉（又は雑音）が、予め設定された各領域のサンプルからの予想される応答の値よりも小さくなることを確実にするために注意が向けられる。

上述の数個の実施形態では、サンプル内の体積エレメントアレイの逐次的な励起及び体積エレメントからの応答の収集のために光シャッタアレイが用いられている。いくつかの実施形態では、各シャッタが励起及び検出視野絞りとして働き、その他の実施形態では、システム内の他の光学要素が視野絞りの機能を実行する。このような光シャッタは、従来技術において広く知られており、多数の表示装置に使われてきた。このような装置では、反射が返ってくる光シャッタの開け及び閉めの集合の順序が、固定又は時間によって変化する画像を提供する。

このような従来技術のシャッタの実際の実施形態は、多数の形態を取ることができる。最も広く使われている光シャッタアレイは、二つの偏光子のシートをアレイの前と後ろに一つづつ持つ液晶素子のアレイである。アレイの要素の各々に、電圧を加えることができる。電圧が十分に高い時、液晶が、それを通る光の偏光の平面を回転させる。二つの偏光子は、電圧が加えられていない時には、どのような光も通さないように方向付けられる。従って、偏光子は、交差偏光される（相対的な方向が９０°であり、従って、第一の偏光子が一つの方向に偏光された光を全て除去し、第二の偏光子が活動してない液晶素子を通る光を遮断する。）。十分に高い電圧が加えられた時には、液晶セルを通過する光の偏光平面が回転され、第二の偏光子が活動的な液晶セルを通る光に対して実質上透明になる。指定は従来技術と同様に行と列のどちらかで行うことができ、行と列の両方に加えられた電圧の和のみが偏光した光の望まれる回転のために十分である。現行の液晶表示装置に比べて、我々の光シャッタの寸法は比較的大きく、シャッタの数が少ないため、このような指

定でほぼ十分であり、励起及び検出視野絞りの共役による強力な空間的識別を考慮して、クロストーク（cross talk）は最低限であり重要ではない。
非常に大きなアレイが望まれる時は、アクティブマトリックス液晶表示装置（すなわち画素の活性化が各画素の個々のトランジスタの直接的な切換による）に使われるような方法を実施することもできる。
また更なるもう一つの実施形態では、シャッタアレイが、液晶光シャッタアレイと類似した方法で活性化される強誘電性素子を含む。これらのシャッタアレイは、切換速度が必要とされる時、すなわちアレイ内の与えられた光シャッタの開け閉めの速度が速い時、に有効である。
更なるもう一つの実施形態では、光切換媒体が高分子分散液晶（ＰＤＬＣ）である。このような膜では、液晶の小滴の分散が、屈折率が液晶の分散の場に方向づけられた屈折率と同じ高分子に埋め込まれる。電界が加えられていない時は、小滴はランダムな方向を向き、光は、全ての方向に拡散される。従って、シャッタは、閉じた状態と考慮できる。十分に大きな電界がＰＤＬＣ素子に加えられた時、液晶の小滴は電界に方向付けられ、従って電界の向きにおいては、屈折率は実質上定数となり、光は妨害されることなく通過する。従って、シャッタは開いている。
さらにもう一つの実施形態では、実質上、電気機械のシャッタが使用される。このような装置は、圧電性バイモルフによって簡単に実行することができ、このような圧電性バイモルフは、始動させられた時に光の経路の外に曲げられ、活動的でない時は直線の形をとり、与えられたシャッタを通じての光の伝達を遮断する。
図１３ａに光シャッタアレイ３１０の平面図を示す。このシャッタアレイは、二つの主要構成部分を備え、目打ち（perforation）３１１のアレイ及び活動フラグ３２１のアレイ３２０が提供される受動ベース要素を備える。受動ベースは、適切なプラスチック、金属、又はシリコンから形成されてよい。本実施形態では、目打ち３１１は約０．１ミリメートルの直径を持ち、格子状に目打ち間の距離が約１．０ミリメートルになるように間隔を空けられる。本発明の教示から外れること無く、他の寸法を選択することもできると理解されるべきである、目打ちは、好適には多少の円錐形で、その底面を近端に、切り取られた頂点を遠端に持ち、各々が０．１ミリメートルの外側の直径を持つ光ファイバの置場として働く。製造過程では、このようなファイバはまず挿入されてその場に固められ、その後、ファイバをその場所に含む受動ベースの表面は光学的に磨かれ、ファイバがベースの遠くの表面と同一平面にあり許容できる光学仕上げを持つことを確実にする。表面は、次に、抗反射被覆によって処理され、ファイバの遠端からの光学反射を最低限にし照射及び信号収集効率の両方を向上させることもできる。
可動フラグ３２１のアレイ３２０は、ポリビニルジフルオライド（polyvinyl difluoride；ＰＶＤＦ）等の圧電性物質の二つのシートを金属被覆と共に両側に含む。二つのシートは最初に共に固められる（例えばアクリロニトリル化合物によって）。次に金属被覆がエッチングされ、図１３Ａに示すようにＰＶＤＦシートの組の上側に電極３２３の行のパターンが共通リード３２２によって相互接続され（行に）残される。電極３２３は、フラグ３２１と同じ形を持つ場合もあり、又はフラグよりも少しだけ小さい場合もある。図１３Ｂに、アクティブフラグ３２１のアレイ３２０の下側を示す。下側の金属被覆はエッチングされて、各フラグのための第二電極３２４を提供し、この第二電極はリード３２５によって列に相互接続される。一つの側に電極の行を他方に電極の列を残すように組になったＰＶＤＦシートの両側が処理された後、フラグが形成され、電極は両側で一致する（重なる、しかし二つのＰＶＤＦシートによって間隔をあけられる）。フラグ３２１のアレイは、アレイの対向する金属被覆された電極の組の各々の周りに蹄鉄に似た目打ち３２６を打印又はエッチングして形成する。当業者には、フラグを最初に形成し電極の行及び列の間の余分な金属被覆をエッチングする方法を選択することもできると理解できるであろう。
動作中は、上部電極３２３の行に共通リード３２２を通じて電圧を加えることにより、その行のフラグ３２１の上半分（上部ＰＶＤＦシートによって形成された）をそれぞれの動力の無い状態よりも短くし、同様の電圧（ただし逆の極性）を下部電極３２４の列に共通

リード３２５を介して加えることにより、その列のフラグ３２１の下半分（下部ＰＶＤＦシートによって形成された）をそれぞれの動力の無い状態よりも長くする。適切な電圧が特定の行のみに導電体３２８を通じて加えられ、特定の列のみに導電体３２７を通じて加えられたと仮定する。その時点で上部及び下部の両方の電極が電圧を加えられている唯一のフラグ、フラグ３２９は、その上部に上半分が短くなる電圧を加えられ、その下部に下半分が長くなる電圧を加えられる。その結果、フラグ３２９は、上に向かって曲げられ、その下にある目打ちを露出し、照射がサンプルに届くようにし、サンプルからの応答が光ファイバの開口に届くように、即ちセンサに伝達されるようにする。行導電体３２８によって電圧を加えられた行の他のフラグ全ては、それぞれの下部電極においての電圧が全く無く、同様に列導電体３２７によって電圧を加えられた列の他のフラグ全ては、それぞれの上部電極においての電圧が全く無い。従って、行導電体３２８と列導電体３２７によって同時に電圧を加えられたフラグ３２９のみが、上に向かって曲げられる。これによって、与えられた列に適切な電圧パルスを印可しかつ順次行に電圧のパルスを与えることによりＰＶＤＦ光学シャッタアレイのフラグ３２１を動作させ、又は適切な電圧をフラグの座標の行及び列に加えることによりフラグをランダムに活性化させることができる。

図１４に、ＰＶＤＦを基礎にした光学シャッタアレイの変形物３３０を示す。ＰＶＤＦフラグ３３２は、図１３Ａ及び図１３Ｂに示した上述のシステムと同様の様式で構成されている。詳しくは、二つのＰＶＤＦシートが、背中合わせに固められ、フラグ３３２は、両側の電極から形成され、上側ではリード３３３によって列に接続され、下側では、リード３３４によって行に接続される。この構成が、目打ちのアレイ３３１を含む板の上にかぶせられる。フラグは主格子（Ｍａｉｎ　Ｌａｔｔｉｃｅ）に対して４５°の角度で方向付けられ、フラグのより大きな運動を許す。これは、ファイバが非常に多数の開口を持ちファイバから放射されるビームが大きな角度で広がり、サンプルからの応答の収集角度が同様に大きい時に重要である。このアレイの動作は、上述の原理に従う。より詳しくは、与えられた列及び与えられた行に駆動電圧を加えることにより、その行と列のフラグを動作させる。

これらは、光シャッタの始動が圧電性バイモルフが引起こす動きに基づく光シャッタアレイの実施形態の二つの例にすぎない。もう一つの構成では、バイモルフはアレイのベース表面に垂直な行に配置され、各バイモルフがフラグ（アレイの平面に平行に、従ってバイモルフに垂直に）を有しアレイのそれぞれの目打ちを覆う。各バイモルフの始動により、アレイ表面の上でなくアレイ表面に平行な動きをさせる。この実施形態は、多少実行が難しいが、特にアレイに使われる光ファイバが多数の開口を有する時にバイモルフの曲がりが小さくて済むという利点を持つ。

図１５に、光シャッタのアレイの更にもう一つの実施形態を示す。この実施形態では、アレイ３４０は、シリコンウェーハからミクロ機械加工（micromachining）の技法によって形成されるのが最も良い。アレイの様々な構成部分の説明を特定の順番で下に示すが、この順番は、ミクロ機械加工処理で使われる順番である必要はない。光ファイバをこれを通じて挿入する目打ち３４１が、アレイに提供される。この実施形態では、これらの目打ちは、約０．１ミリメートルの直径を持ち、１．０ミリメートル間隔の格子に間隔をあけられる。各目打ちは、それぞれのシャッタ３４２に関連付けられる。シャッタ３４２は軸３４５を介して薄い柔軟なアーム３４３をベース板３４４の一つの側に固定されて備える。アームの対向する側では、フラグ３４６が提供される。このフラグは、シャッタが閉じた位置ではそれぞれの目打ち３４１を覆うのに十分な大きさである。二つの連続した杭３４７及び３４８がアーム３４３の対向する側に配置され、適切な電気リード（図示せず）に接続される。同様に、シャッタ要素は、それぞれの電気リード（図示せず）に接続される。

この実施形態には多数の可能な変形があり、これらの種類のいくつかをここで説明する。一つの実施形態では、光シャッタの全体アレイがモノリシックに単一のウェーハから製造される。この場合、アーム及びフラグは「開き」位置３４９に機械加工される。さもなければ、目打ちをエッチングすることが実行できなくなる。他の実施形態ではアレイは、二

つの断片を共に固めて生成される。一つの断片はアームのアレイを含み、他方の断片は目打ちのアレイを含むことができる。すると、アームの静止位置を閉じた位置にすることが好適である。杭の集合３４７及び３４８は二つのウェーハのどちらの上に存在しても良いが、実用的な理由からアームのアレイに生成することが好適である。また、単一のうまく配置された杭を杭の集合３４７に提供し、単一のうまく配置された杭を杭の集合３４８に提供することも可能である。特定の設計の選択は、アレイの光シャッタから必要とされる動的な応答に依存する。

光シャッタとしてのアームの動作は、このアセンブリの様々な部材での荷電及び放電によって発生する静電的引力及び反発に基づく。動作中は、アームは例えば負の電荷に荷電され、遠くの杭３４７は正の電荷に荷電され、この杭の集合にアームがひきつけられるようにする。この動作を加速させるために、近くの杭３４８を負の電荷に荷電し同時にアームへ反発させることも可能である。動いているアームと杭の集合３４７又は３４８との実際の接触のどちらも必要でないことを理解すべきである。実際にはこのような接触を避けることが好適であり、この目的を達成するためにアセンブリ全体が処理されてシリコン酸化物の薄い層を絶縁体として持ち、それによりこのような接触を避けることもできる。

シャッタアレイの駆動を容易にするため、行と列に活性化電圧を加えることが好適であり、与えられた列と与えられた行の同時の始動のみが選択された行と列の交差点でのシャッタを開けさせる。これは、いくつかの方法で達成することができる。装置が二つの独立したウェーハから形成されている場合を考慮すると、アームの静止位置は閉じた状態にあることができる。従って、電荷がアームに存在しない時は、光シャッタは閉じられている。

図１５において、第一の行のアームの全てを負の電荷に荷電するパルスを加え、第一の列のリードの組を通じて杭３４７に正の電荷を、杭３４８に負の電荷を加える。第一の行、第一の列のアームは負の電荷に荷電され、負の電荷に荷電された杭３４８から反発され、正の電荷に荷電された杭３４７に引きつけられ、従って、フラグ３４６によって覆われていた光シャッタを開く。第一の行の他のアームは、それぞれの杭３４７及び３４８が荷電されていないため、影響を受けない。同様に、第一の列のアームの全ては荷電されておらず、従って、杭３４７及び３４８が荷電されているにも関わらず、アームは動かず、よって光シャッタを閉まった状態に残す。アレイ全体を走査する時は、与えられた行の全てのアーム３４３で荷電状態を継続し、隣の列の杭を順次荷電していくこともできる。

閉じた位置へのアームの復帰は、アーム内のばねの力又は杭３４７及び３４８の電荷を反対にして活動的にすること、のどちらかの方法で達成することができる。閉じた状態への受動的な復帰又は活動的な復帰の選択は、走査処理の動作に依存する。非常に迅速な走査が望まれる時は、杭の電荷を反対にする方法が好適であるが、動的な応答がより遅くても良い場合は、静止位置への機械的な緩衝を実施してもよい。

図１６にミクロ機械加工によって形成された光シャッタアレイのもう一つの実施形態を示す。ここでは、図１５と同様、このアレイはモノリシックに製造されても良いし、二つの副構成から組み立てられても良い。ベース板では、直径が約０．１ミリメートルで１．０ミリメートルの間隔の点を持つ格子に間隔をあけられた目打ちアレイ３６１が提供される。活性要素は、アームがその周りを回転できるひねり可能な杭と共にベース板に取付けられた平らなアーム３６２を含む。アームの遠端は、目打ちを覆うために十分広く従って目打ち内に取付けられたファイバへの光の経路を遮断する。図１６には目打ち３６１を覆うように徐々に幅が広がるアームが示されるが、遠端が目打ちを覆うために十分に広いフラグによって終わらされている狭いアーム３６２を提供することもできることを理解すべきである。

アームの近端は、通常アームの軸に垂直な構成３６４によってさえぎられる。二つの杭３６５がベース板から突き出し、構成３６４から多少離れて配置される。例えば、アームが負の電荷に荷電され杭３６５が正の電荷に荷電された時、静電的引力がアームを回転させ、目打ちを露出させ、従って位置３６６に示されるように光学シャッタを開く。上と同様、ここでは、アレイは、与えられた行を負の電荷に保持（その行のアーム３６２を荷電）し、杭３６５の全ての組を正の電荷に荷電し列を走査することによって、光学シャッタア

レイの逐次的な開き及び閉じを取得するように動作することができる。上と同様、アームを静止位置に復帰させるためにシリコンの弾力性のある性質に頼ること（ねじれベース３６３のばね動作を通じて）もでき、又は次の列に切替える前に杭の組の電荷を反対にすることもできる。

多様な光源が本発明のアレイ体積マイクロプローブに関連して使うことができる。例えば、望まれる応答が蛍光であった時は、３３７ナノメートル等のスペクトルの紫外線部分の波長を持つ窒素レーザ等のレーザ源がしばしば使われる。後方散乱及びスペクトルの広域部分での吸収が望まれる応答の時は、光源は、これらに制限されず、キセノン放電ランプ、ハロゲン白熱灯、又はその他の適切な広域スペクトル光源等の広域スペクトル源である。更に、このような光源は、適切なフィルタによって光スペクトル分布の均質化又はさもなければ変更する状態にできる。与えられたシステム内で単一よりも多くの光源を使うことも企図されている。従って、体積マイクロプローブアレイは蛍光測定を行うためにＵＶレーザ源を含み、そして同じように散乱及び吸収測定を行うために広周波帯光源を含むことができる。特に赤外線の近くに富んだ第三の光源を含むこともできる。動作中は、これらの光源を励起光学アセンブリに所定の順序で向けることができる。例えば、典型的なＵＶレーザ源は、比較的短い持続時間（例えば、マイクロ秒以下）のパルス及び遅い繰返し速度を持つパルスモードで動作される。従って、１ミリ秒又はその数分の一の励起間の経過時間（光源の過熱を回避するためにしばしば行われる）が、蛍光応答の測定の間において利用可能である。この経過時間の間、広帯域光源が励起光学系に向けられることが可能であり、その第二光源に対する目標サンプルの応答の測定を検出することができる。

さらに、追加の診断及び分析情報をプローブで調べられた体積エレメントから取得するために、プローブで調べられた物質の分子構造情報を提供するラマン散乱データ（Raman scattering data）を取得することができる。光源又は励起ビームは、この場合、スペクトルの可視範囲内のレーザであってもよい。強いビームによってスペクトルの可視範囲で発生させられた蛍光信号（非常に弱いラマン散乱応答を隠してしまう）の低減が望まれる時は、スペクトルの遠赤又は赤外線に近い部分のレーザを使うことができる。このような光源は、６３３ナノメートルのＨｅＮｅレーザ、７８３ナノメートルのＧａＡｌＡｓダイオード又はレーザ、又は１０６４ナノメートルのＮｄ：ＹＡＧレーザであってもよく、又はその他の近赤外線ダイオード又はレーザダイオードであってもよい。本発明のいくつかの実施形態では、多数の光源が使われた時、多数の検出器を使うこともできる。各々は予想されるスペクトル応答又は応答強度に対して最適になるように設計される。このような場合、複数の光源からの励起及びそれぞれに関連した検出器からの応答のタイミングは、制御部１８によって制御される。

図１１において、典型的な体積マイクロプローブアレイ１７０とそれに関連した電子モジュール及び計算モジュールを示す。光学システムは図９及び図１０に示し上で説明されたものと同様であり、ただしビームスプリッタが光学ファイバアセンブリの遠端に配置され、光シャッタアレイを励起及び検出光学系の両方として用いる代わりに、光シャッタアレイではなく検出器のアレイを応答の空間的な分散に用いる。詳しくは、体積マイクロプローブ１７０は、データ処理及びシステム制御装置１７１及び光学システム１７２を有する。光学システムは、少なくとも一つの光源１７３を備える。レンズ１７４及び１７５が、光源と光シャッタアレイ１７６の間に挿入され、光源をアレイに結像する。レンズ１７４とレンズ１７５の間には、装置１７６０が挿入され、光源のスペクトル分布を調整することもできる。このような装置は、他よりも高い強度のスペクトルの一部を含むことのある光源の通常のスペクトル分布を変更するように設計されたフィルタであってもよく、従って、励起ビームのスペクトル分布を正規化する。装置１７６０は、回転するフィルタの輪に取付けられた複数のフィルタであってもよく、違う種類のフィルタ（又はフィルタ無し）を励起ビームの経路に挿入することができる。

二つのレンズ１７４と１７５の間に、励起ビームを時間及び強度で変調するために第二の装置１７７を含むこともできる。このような構成は、エレクトロニクスシステム１７１の一部である適切な位相ロック増幅器（図示せず）を通じて、変調及び検出を同期化させ（

制御矢印１９１及び１９３によって示す）、検出システムの信号対雑音比を改善するために使うことができる。同様に、複数の光源の順番、あるいはＵＶレーザ源のパルス速度とパルスの幅とを含む光源１７３のタイミングもまた制御部２０１の制御下にあり、制御矢印１９２で示す。光シャッタアレイ１７６は、光ファイバの束１７８に、束内の各ファイバがアレイ内の与えられた光シャッタに結合されるような方法で結合される。束１７８内のファイバの遠端は、同一のアレイの形を保持するために近端と同じアレイ構成に配置される。個々の光ファイバの開口が、この実施形態の励起光学系の視野絞りを決定する。アレイ１７６の光シャッタは制御ライン２００を介して制御部２０１の制御下にあり、動作中は制御部が順次光シャッタを開き、アレイの全てのファイバに順次励起ビームを提供する。

束のファイバの遠端から放射される光は、対物光学系１７９を伴うサンプル１８５に結像される。図１１に示す実施形態では、ビーム駆動鏡１８４が提供され、その機能は、サンプル内で体積エレメントのアレイが分析されることが望まれる領域を選択することである。検出鏡１８４の傾きは、手動で動作できるジョイスティック１８７又は制御ライン１９６を介して制御装置２０１によって制御される。

サンプル１８５内の体積エレメントの目標アレイからの応答は、方向づけ鏡１８４によって対物光学系１７９に向け直され、ビームスプリッタ１８０が用いられ励起ビームを応答から分離する。目標アレイでの体積エレメントの照射は逐次的なので、どの時点でも与えられた体積エレメントからの応答のみが検出アセンブリで受け取られる。検出アセンブリは検出器のアレイ１８３を備え、アレイ内の各検出器構成部分のそれぞれの開口もまた、検出光学系の視野絞りとして働く。励起光学系と検出光学系の視野絞りとの両方がサンプルの目標体積エレメント内で共役されるため、実質上、各体積エレメントからのみ放射される応答の検出が、サンプルの各体積エレメントのために記録されることを確実にする。検出器アセンブリはまた、スペクトルフィルタ１８１等の追加された伝統的な光学要素を含み、その光学要素の機能は応答からスペクトルの望まれない部分を除去することである。例えば、励起ビームが窒素レーザで、望まれる応答が蛍光放射である時は、フィルタは励起ビームの反射を遮断しそれらが応答として登録されることを防ぐ。スペクトル分析器１８２もまた含まれ、応答のスペクトル分布を決定する。検出器アレイは、制御ライン１９４を介して制御部２０１の制御下にあり、目標サンプルの各体積エレメントからの励起及び応答の検出の同期化を確実にする。

検出器アレイ、又はいくつかの実施形態では対物部等のアセンブリの特定の構成部分、は制御部２０１の制御下で（制御ライン１９７を介して）駆動機構１８６によってアセンブリの光学軸と平行な方向に動かされることができ、上述と同様の方法で、アレイ状マイクロプローブシステムによって調べられる体積エレメントのｚ位置又は深さを調整することができる。

光学的応答を表す検出器からの信号は、信号処理装置２０２に向けられ、信号処理装置２０２は、データ準備モジュール２０４においての更なるデータ調節のためにこのデータをアナログ－デジタル変換器２０３に送る。応答を表す（そしてプロセッサが様々な体積エレメントからのデータであることを認識することを確実にするために、制御部２０１から制御ライン１９９によって達した標識をつけられた）データは次に、較正器／尺度器２０５によって処理され、データを正規化する。これは、光源の出力を監視しライン２２０を介して光源の出力の変分のためにデータを再較正することによって達成される。

制御及びデータ処理装置１７１は、記憶部２１０を含み、較正及び尺度定数２０８が下に更に説明される相関変換マトリクス２０９と同様に保存される。システムからのデータは、コンピュータ２１１によって診断情報に変換され、診断値、又は人工の地図として表示部２１２に表示される。コンピュータは記憶部（常駐又は削除自在）を有し、オフラインでの将来での分析のためのデータの保存及び引出しが可能である。

通常、本発明は、本発明が収集した応答を記録しまた通常は編集及び分析するために動作されることを、少なくとも一部は、意図する。本発明のいくつかの低コストの実施形態では、病変の診断予測のみが提供される。この場合、システムは、特定の診断のための相関

変換ベクトル又はマトリクスのライブラリを備え、システムは、下に更に説明するように信号I_{ij}（特定の波長ｉ、特定の体積エレメントｊでの応答強度）のみを登録し、体積エレメントアレイｊのための診断得点C_jを提供するために必要な関数Ｆ（I_{ij}）を計算する。

検出器１８３からの出力は、信号プロセッサ２０２、アナログ－デジタル変換器２０３、データ準備モジュール２０４での予備処理の後、データプロセッサ２０６に送られる。データプロセッサ２０６は、検出器１８３からの出力を処理することもでき、又は後に処理するためにデータを記憶部２１０に保存することもできる。コンピュータ２１１はまた、検出器１８３から取得された第一のデータの集合を記憶部２１０から取得された第二のデータの集合と比較する能力、又は与えられたどの時間においても計測された体積エレメントアレイ内の様々な体積エレメントの比較研究を実行する能力を提供することもでき、従って与えられたサンプル内の体積エレメントの空間的相関を提供する。例えば、データプロセッサ２０６はプローブによって調べられた物質を表わす第一のデータ集合と記憶部２１０内の第二のデータ集合との相関を計算することができる。本発明のこの態様の好適な実施形態によれば、第二のデータ集合は光学的応答データのライブラリ又はそのようなライブラリから取出された数学的モデルであってもよく、下に「方法及び動作」と題した部分に説明する。

記憶部２１０は特定の物質のデータの大きな集まりを保存するために使うことができる。例えば、記憶部２１０は、生物学的組織の特定の種類と相互作用した光の特徴に関するデータを保存することもでき、又は記憶部２１０は光の波長の集合の各々からの励起に応答して生物学的組織の特定の種類から放射された光、特に蛍光、の特徴に関するデータを保存することもでき、又はそのようなスペクトルを組織の深さによって索引して保存することもでき、又は先の観察の集合から導かれた他の複雑な多次元スペクトルを保存することもできる。

記憶部２１０は更に、生物学的組織のサンプルから取得された光の特定の特徴を特定の診断に関連させた情報を保存することもできる。例えば、一つの波長で反射された光と第二の参照波長において反射された光との比は、特定の既知の観察のように癌組織の成長に関連づけることができ、または組織の一つの層の肥大化、癌発生前の代謝の変化、悪性腫瘍等の臨床上の関連した状態に関連づけることができ、これは、スペクトルライブラリ及び先の臨床的な特徴との相関に基づく。従って、注釈された又は保存されたデジタル化したスペクトルとの相関は、従来の診断に必要とされたピークや吸収等の特定の個々のスペクトルの特徴を識別すること無く、診断判断を提供することができる。

ここに示す、例えば図１１に示す実施形態では、検出器１８３は検体からの応答をスペクトル分析器１８２を通じて処理された後で受け取るように示されているが、このスペクトル分析器を時間的な干渉計（マイケルソン干渉計；Michelson interferometer等）又は空間的な干渉計（サニャック干渉計；Sagnac interferometer等）で置き換え可能であることは明らかである。結果の干渉写真は、次に、この出願の他の場所で説明されるような後のデータ分析のために調べられた各体積エレメントから取得された光学応答のフーリエ変換を提供することができる。

同様に、ラマン分光（Raman spectroscopy）を行う時に、特にラマン散乱（Raman scattering）の強度が大きく低減された赤外線に近い光源の励起ビームを選択した時に、干渉計の代わりにマルチスリットアレイを含むアダマール符号マスク（Hadamard encodement mask）を、データのアダマール変換を介してプローブで調べられた体積エレメントのラマンスペクトル応答（Raman spectral response）を取得するために応答経路に挿入することができる。

体積マイクロプローブアレイの方法及び動作

従来技術では、複雑で異成分から成るマトリクスの空間的及び化学的分析を正確な位置測定と共に行うことは、高い程度の同質性を持った領域からのそのようなマトリクスから取得された応答を限定することができなかったため、妨げられていた。従って、マイクロプローブの大きな集合がこの問題を取り扱うために開発され、実際に、電子顕微鏡やイオン

マイクロプローブ、及び、検体の点から点又は一部を通じて（イオンマイクロプローブ等の場合）形態学的そしてある程度化学的（大半は元素の）な分析情報の両方を提供できるその他の様々な装置が存在する。残念ながら、これらの方法は全て、サンプルを真空中に置き、最終的な検体の破壊を必要とし、更にこれらの方法は有機物質の分析には貢献しない。インビボでのマイクロプローブによる生物学的組織の分析は、古典的なマイクロプローブでの分析とは違う必要条件を有する。特に、区別された組織の典型的な寸法よりも大きな解像度を持つことは望ましくないが、医者、プロセス制御者やその他の専門家などの分析技術の特別な訓練を受けていない者によっても動作できる分析ツールを持つことが必要とされる。本発明を使うことにより、サンプル及び生体組織をインビボでマイクロプローブによって調べることができ、そのような検体の構成的、形態学的および病変の特徴に対する空間的な描写を可能にする。このようなアレイ状体積マイクロプローブからのデータが使われることのできる多数の方法が存在し、本発明の範囲を制限することなく、ここにこれらの方法のいくつかを記載する。

本発明の一つの実施形態では、各体積エレメントの物質と励起放射との相互作用を表わす又は少なくともそのような相互作用の特定の痕跡を含む体積エレメントアレイからの応答は、様々な波長の受け取られた光の強度又はこの技術分野に知られるように応答スペクトルとして表わされる。特定の分析技術で訓練を受けた研究者は、次に、これらのスペクトルを使いアレイの各体積エレメントの重要な情報を、励起放射及び放射の目的物質との相互作用の様式の知識から導き出すことができる。スペクトルピークのあてはめ又は空間デコンヴォルーション（deconvolution）を指揮するように設計されたソフトウェアプログラム等の様々な分析ツールが使われ、研究者のこのような相互作用に関する基本的な知識を更に増加させ、アレイの目標体積エレメントの化学的、形態学的、そして生理学的な性質の情報を研究者に提供することができる。これは、応答が、各々プローブで調べられたアレイの特定の体積エレメントに対応しているからである。これは、この技術分野では既知の基本的な原理に従っているが、ただし、研究者に提供されたデータは明確な体積エレメントから引き出され、従って、目標体積エレメントの外で生じる寄生的な応答及び干渉に起因する干渉及び応答の弱体化は、大半が異成分から成るサンプル内での特定の特徴を識別する研究者の能力を妨げない。従って、本発明のアレイ体積マイクロプローブは古典的な分光器による分析、蛍光分析、ラマン散乱、及びどの与えられた時間おいても実質上アレイの各体積エレメントのみから観察された応答に限定して集中した放射に対するアレイの各体積エレメントからの応答の計測を伴う他のパラメータによる又は特性を表わす分析を行うために使うこともできる。

本発明のもう一つの実施形態は、未処理の観察された応答から意味のある結論を導く技術的な技能を備えないユーザに向けられ、この実施形態では、システムがユーザの特定の必要に専用の相関変換のライブラリを備え、このためシステムは実質上特定の分析課題のために予め較正されている。ここにアレイ体積マイクロプローブの較正方法を更に詳しく示す。

後続の説明を簡略化するために、この方法の目的は、特定の癌によって影響され光学的視覚化装置により近接可能な組織の有無の診断のためのアレイ状体積マイクロプローブの較正と仮定する。この組織は、外部皮膚又は頸部、または内視鏡又は腹腔鏡を介して接近できる他の腔にあり、例えば胃腸内の管の様々な切片（口にはじまり食道、胃を通って直腸の検査によって結腸）又は診査の腹腔鏡を介して接近できる腹膜腔内の様々な臓器等がある。これらの状況の多数の場合では、分光学の専門家ではない医者が、疑わしい組織を見て、変色や他の形態学上の異常が存在した時は、可能性のある癌の有無及び段階を決定するための組織の顕微鏡での検査のために、そのような領域からのサンプルを摘出し、病理学実験室に送る。もし、この視覚検査の際に、疑わしい目標組織の疑わしい病変の性質を決定するための診断得点が入手可能で、もし必要とあれば即座の処置をし、生検のための不必要な組織の摘出を避けることができれば、非常に有効である。下に記すように較正された時、本発明のアレイ状体積マイクロプローブは、このように医者に見られた組織の自動的な診断を可能にし、他の専門の病理医による顕微鏡でのこのような組織の検査を必要

とせずに、病変の人工的な画像及びその病状を提供することができる。
図１２は、体積マイクロプローブアレイの較正及びその使用において行われる種々のステップを示す図３００である。特定病変に対して体積マイクロプローブアレイを較正するために、その特定病変の検体の実験セット（training set）３０２をまず選択する。ここで、実験セットとは、次のような組織検体のグループ、即ち各検体の状態についてきわめて精密な細胞学的及び病理学的判定をステップ３０３によって病理学ラバトリーで行った組織検体のグループを意味する。さらに、かかる生検のための摘出に先だって、本発明のマイクロプローブアレイ３０１を用いた精密な研究を実験セットの各検体に対してインビボ（生体内）で行った。これを説明するために、実験セットの対象体積エレメント（すなわち、後にその病変状態に関して実験室における病理学的判定を行う組織）を、レーザＵＶ光源と広帯域白色光源との両方で励起すると仮定する。摘出された組織と検査された体積エレメントとの間に良好な空間的相関関係を確保するために、較正の間、１つのシャッタだけを開いた状態でアレイを使用するか、あるいは特殊単一チャネル非撮像体積マイクロプローブを使用することができる。さらに、検体ｊ内の対象体積エレメントの紫外線及び白色光による励起に対する応答の強度を、それぞれJ_{uj}，I_{ij}とし、ｕ及びｉを、紫外線励起及び白色光励起のそれぞれに対するスペクトル応答のスペクトル帯域における中心波長とする。これらのデータをメモリ（例えば図１１の記憶部２１０）に記憶し、後のステップ３０４における主較正の分析及び判定に備える。非撮像体積マイクロプローブにより獲得された応答を記録した後、実験セットの体積エレメントを摘出し、各検体の状態についての病変判定をスコアC_jとして記録する。ここで、ｊは検体のアイデンティティであり、C_jは例えば０から１０などの単調スコアリングスケールに基づく、検体の状態によって選択される数（ここで０は正常な組織を表し、１０は完全に侵害され、極度に癌感染した組織を表す）である。この実験セットは、かかる病変の有無について将来的に決定するために非撮像体積マイクロプローブを較正するので、この実験セットの病理学状態の他覚的（objective）判定に至るには十分な注意を払うことが重要である。このような場合、多数の独立した病理学者によるブラインド実験での顕微鏡検査で同一のサンプルを検査し、種々の病理学的結果において最小限の一致が見られる検体のみをこの実験セットに含める。
実験セット中の検体のスコアC_jを慎重に決定し、実験セットのサンプル（体積エレメント）に関連する患者の医学的記録がなされると（ここで、一人の患者につき一つ以上の体積エレメントを実験セットに含むことができるが、所与の病変について複数の患者を実験セットに含むことが最適である。）、すでに記憶部２１０に記憶されたI_{ij}及びJ_{uj}の値を用いて、ｎ個の相関等式の組が設定される（ここで、ｎは実験セット中の体積エレメントの数）。
【数１】
$$\Sigma a_i F(I_{ij}) + \Sigma b_u F(J_{uj}) + \Sigma c_s G(M_{sj}) = C_j \quad (1)$$
白色光及び紫外線に対する応答の波長ｉ及びｕ周辺の帯域幅は、それぞれ、システムの検出モノクロメータ（monochromator）またはスペクトログラフ（spectrograph；図１１の要素１８２）において達成可能なまたは望ましいスペクトル分解能に応じて、一般的に５ｎｍから５０ｎｍの間である。
関数Ｆの選択は、ある程度まで、受け取られた応答の本質に依存する。ほとんど特性のないスペクトル応答（すなわち、相対的に滑らかで波長に伴う変化が遅いスペクトル応答）が受光された場合には、その応答の強度、または正規化された強度、すなわち$F(I_{ij}) = I_{ij}$、$F(I_{ij}) = I_{ij}/K$（Ｋは受光されたスペクトルにおける最大応答または所定波長における応答のいずれか）のそれぞれが選択される場合が多い（生物学的組織においては、水またはヘモグロビンの存在に関する応答である場合が多い）。予想されたスペクトルが、多数のよりシャープな特性を含む場合、しばしば$F(I_{ij}) = (d_{ij}/d\lambda) I_{ij}$（λは波長）を用いることができる。もちろん、紫外線励起J_{uj}と白色光励起I_{ij}のいずれにも同一の関数Ｆを用いることが最適である。
患者の特異的な「医療履歴」の観察応答に対する影響（impact）を考慮して関数Ｇ（M_{sj}

）が含まれ、これには通常、性別、年齢、人種及び、高血圧や糖尿病といった全身性（systemic）病変の有無などのパラメータが含まれる。多くの状況では、係数ｃｓの一部又は全部は無であり、これらの因数は較正に全く影響しないが、特殊の場合において意味を持つため、完全性を求めてここではこれらの因数を含んでいる。
さて、ステップ３０４において、コンピュータは退行分析を行い、波長の数ｉ及びｕ（さらに、医療履歴を表す「人工波長」ｓ）の数を最小化する。波長は、有効相関を獲得し、相関定数a_i，b_u（及びc_s）を求める最小化等式（１）の組を解くために用いられる。この退行分析は、本質的に相関定数を未知数として用いた最適な相関を有する解が求められる実験的に獲得されたｎ個の等式を用いて行われる。最小化が実行され、応答I_{ij}及びJ_{uj}をスコアC_jに相関させる独立した関連情報を応答が含む波長が抽出される。較正のプロセスにおいては、絶対的に必要量以上のデータが収集され、これらのデータの多くは相互に関係している。十分に良好な相関を得るためには、互いに独立した応答だけが必要であるため、等式（１）におけるスペクトル応答の最小化プロセスが行われる。また、非撮像体積マイクロプローブの実際の診断的使用においては、この最小化により、応答の最小セットの獲得が可能であり、手順を早めることができる。
波長の最小組及び関連する相関係数a_i及びb_uを求める方法は先行技術において良く知られており、これには多変量線形回帰解析（multivariant linear regression analysis）及び単変量線形回帰解析（univariant linear regression analysis）が含まれる。ニューラルネットワーク解析などの他の統計ツールも利用でき、上記目的で使用可能である。一般的に、I_{ij}及びJ_{uj}をそれぞれ白色光及び紫外線励起に対する体積エレメントの応答と呼ぶことができる。すでに説明したように、別の応答を用いてサンプル中の体積エレメントを特徴づけることもできる。したがって、ここでは、特定の病変に相関する体積エレメントからの応答であるすべての応答を、応答R_{ij}と呼ぶ。上述のように、非撮像体積マイクロプローブによっては判定されなかったが観察された応答と診断された病変との間の相関の改良に貢献する体積エレメント（又はその体積エレメントのホスト）についての他の情報を、応答R_{ij}の一部として含むことが時に効果的であることがわかった。かかる情報には、性別、年齢、人種、他の全身性病変及び体重など、体積エレメントが属する患者（subject）の一般的分類などを含んでもよい。このような情報を回帰解析に含むことにより、回帰の信頼度を向上する場合、これらの情報を付加的な人工応答R_{ij}として（関数Ｇ（M_{sj}）の代わりに）含むことができる。したがって、指数ｉは、それが非撮像マイクロプローブで獲得された場合であっても（応答が登録されたスペクトル帯域同様１つ以上の応答タイプ）、別の手段による場合であっても、獲得された応答のタイプを表す。
したがって、相関係数を導き出す等式の組（１）は、次のように簡略化できる。
【数２】
$$\Sigma a_i F(R_{ij}) = C_j \quad (2)$$
ここで、簡略化のために、値a_iを病変Ｃの相関ベクトル（ａ）と呼び、応答R_{ij}を実験セット中の体積エレメントの応答ベクトル（R_j）と呼ぶことができる。同様に、関数（functional）応答ベクトル（Ｆ（R_j））を、応答ベクトル（R_j）における応答の要素の関数として定義できる。同様に、スコアC_jは、実験セットの病変スコアベクトル（Ｃ）と呼ぶことができる。したがって、所与の病変Ｃに対してマイクロプローブアレイを較正する方法は、全応答ベクトル（R_j）及び対応する病変スコアベクトル（Ｃ）を求めるステップと、これらのデータから、関数応答ベクトル（Ｆ（R_j））を生成した後に、非撮像体積マイクロプローブの較正ベクトルである最小相関ベクトル（ａ）を求めるステップとからなる。この較正は、同時係属米国出願０８／５１０，０４１及び０８／５１０，０４３に開示される非撮像体積マイクロプローブ用に設計された較正と同一である。複数の異なる病変に対する較正を、未知の検体に対して将来的に用いるために、較正ライブラリ３０５に記憶することができる。各マイクロプローブアレイは相関エンジン３０７を含み、この相関エンジン３０７は、較正ライブラリ３０５からの較正ベクトルとマイクロプローブアレイ及び医療記録（medical records）３０８などの他の供給源からの応答ベクトルとを求め、その応答ベクトルに対して観察された病変の値Ｃを再構成することができる

。本発明の種々の実施形態において、所与の体積エレメントからの励起及び応答を表す異なる光学チャネルは同等であるので、（所与の病変に対して）単一の較正だけで十分である。

実験セット外、すなわち未知の検体３０６である対象サンプルにおける病変の本質及び分布を判定したい場合について、簡略化のために、そのアレイにおけるかかる体積エレメントのそれぞれを、ｋ（ｘ，ｙ，ｚ）と呼び、そのｘ、ｙおよびｚ座標を表すことにする。応答ベクトル（R_k（ｘ，ｙ，ｚ））を体積エレメントｋ（ｘ，ｙ，ｚ）に関してインストルメントにより登録し、応答R_{ik}の一部が人工的応答（上述のような性別や人種など）である程度まで、これらをマイクロプローブアレイの相関エンジン部分に入力し、体積エレメントｋ（ｘ，ｙ，ｚ）に対する病変のスコア、すなわちC_k（ｘ，ｙ，ｚ）を、すでに求めれられた相関ベクトル（ａ）と関数応答ベクトルとの積（Ｆ（R_k（ｘ，ｙ，ｚ））を求めることにより予想する。すなわち、C_k（ｘ，ｙ，ｚ）＝Σa_iＦ（R_{ik}（ｘ，ｙ，ｚ）。このように、その病理学的状態C_k（ｘ，ｙ，ｚ）が知られていない体積エレメントｋ（ｘ，ｙ，ｚ）のアレイに関して較正されたマイクロプローブを用いることにより、体積エレメントｋ（ｘ，ｙ，ｚ）における病変を即座に自動的に診断することが可能になる。この処理をアレイ中のすべての体積エレメントに対して繰り返す。そして、アレイ中の全体積エレメントに対する値C_k（ｘ，ｙ，ｚ）の組を、数値または検査されたアレイの人工的イメージとしてディスプレイ３０９に表示することができる。このように、３次元画像処理又は操作の通常に方法により、医師は、疑わしい病変の本質、程度、重症さ及び浸透程度についての洞察が可能になる。この結果、要求される不必要な生検の数を減らすことができるとともに、検査中の行為に必要な情報を医者に即座に提供できる。

なお、関数Ｆ（R_{ik}（ｘ，ｙ，ｚ）は、マイケルソン干渉計などの時間的干渉計またはサニャック干渉計などの空間的干渉計のいずれかを用いて、応答から獲得されたフーリエ変換から求めることができる。さらに、インターフェログラムそのものを、それにより生成されるフーリエ変換の代わりに用いることも可能である。同様に、プローブされたエレメントに関する分子構造情報をプローブする場合には、関数Ｆ（R_{ik}（ｘ，ｙ，ｚ））に対し、ラマンスペクトル応答のアダマール変換から求めた種々の波長の値が用いられる。

さらに、出願人による同時係属出願と同様に、本発明のマイクロプローブアレイを較正し、複数の病変P_m（ｍは特定の病変を表す）を診断できることが当業者には理解される。このように使用する場合には、この複数の病変に対してインストルメント較正する作業には、前述の場合と同様に、実験セットｊに対し、応答R_{ij}と病変スコアP_{mj}とを求めるステップが含まれる。ここで、ｉは応答又は人工的応答のタイプの帯域幅であり、ｊは実験セット中の体積エレメント又は検体であり、P_{mj}は病変ｍに対する検体ｊのスコアである。較正のプロセスにおいて、それぞれが特定の病変ｍに対する複数の相関ベクトル（a_m）を求める。較正された非撮像体積マイクロプローブの作動時には、上述の相関ベクトル（ａ）をその要素がa_{im}である相関行列｛ａ｝に置き換え、特徴づけられていない検体ｋに対する関数応答ベクトル（Ｆ（R_k））をその要素がＦ（R_{imk}）である行列｛Ｆ（R_k）｝に置き換え、相関行列｛ａ｝と関数応答行列｛Ｆ（R_k）｝との積を求めることにより、診断結果を要素がP_{mk}であるベクトル（Ｐ）$_k$として求める。

また、この解析方法の実際的な実施形態においては、生成された相関は、（すべてでないとしても少なくともいくつかは）異なる病変に対して同一の応答を用いる。したがって、診断的スコアP_{mk}を求めるために、体積エレメントｋからの最小応答セットを含む応答ベクトル（R_k）（要素R_{ik}を有する）のみが要求される。行列｛ａ｝は、測定可能な（または観察可能な）値の１組を、望ましい病変スコアである別の数又は値の組に変換するので、これを相関変換行列と呼ぶこともできる。これは、相関変換行列｛ａ｝に関数応答ベクトルであるベクトル（Ｆ（R_k））を積算し、応答ベクトル（R_k）の診断スコアベクトル（Ｐ）$_k$への変換を求めることによって達成される。

ここで用いられた相関変換、すなわち、実験セットの光学的応答をその実験セットに関する診断又は分析データの独立した判定に相関することにより未知の検体についての診断または分析情報を予測する相関変換は、ＳＮ比の大きい一組の応答を供給できるほどに大き

な人工的に均質化されたサンプルに関して十分に効果があることがローゼンタールにより示されている。驚くことに、本発明の拡張方法は、インビボで非常に小さな体積エレメントに良好な相関をもたらす。古典的分光学においては、例えばアルファノにより実施されるように、発病組織のスペクトルまたは光学的応答を健康な組織の同様のスペクトルまたは応答と比較し、対象組織についての診断的読み取りを試みる。この方法では、対象の間に存在する大きなばらつき（variation）及び検査される組織の本質のために、効果が得られない。本発明の相関変換アプローチを用いる場合、対象組織のスペクトル応答と存在する任意の組織（健康または病変のある組織）の応答との比較を意図的に回避した。これは、どの一特定組織によっても対象間のばらつきを全て表すことはできないためである。このような対象間のばらつきは、スペクトル歪曲の原因となり、これにより病変についての確実な診断的判定を求める従来技術の能力は不変的に低下する。さらに、光学的応答とともに非光学的応答をも相関変換アルゴリズムの一部に含んだ本発明は、病変に関する（実験セットに基づく）完全に人工的なモデルを本質的に構築する。このモデルは、いかなる対象または組織においてもそれ自体では決して再生されることはない。さらに、本発明による新しいアプローチは、小さい体積エレメントへの光学的応答の空間的フィルタリングとの組み合わせにより、異種組織の応答統合（response integration）を回避するため、従来では不可能であった価値ある病変の人工的画像の獲得を可能にした。

以上、特定の好適な実施形態に関連して本発明を示し説明したが、本発明の範囲を逸することなく、詳細な形での変更が可能であることが当業者には理解される。

【図１】

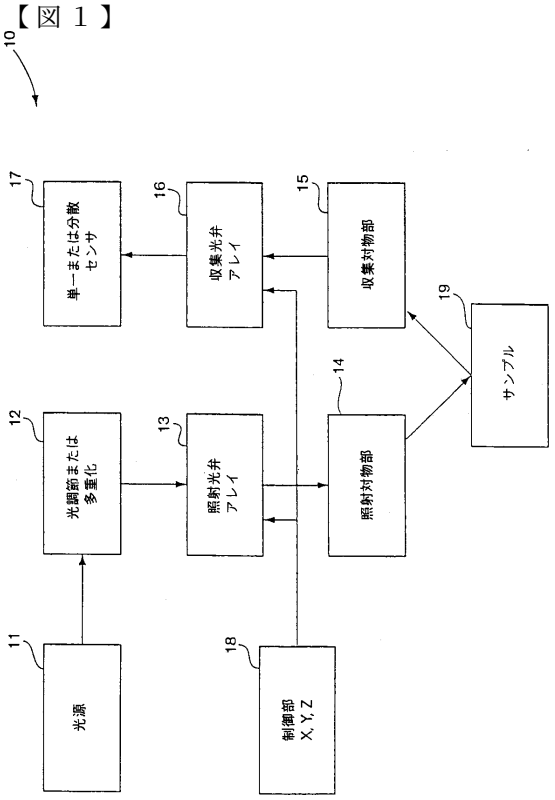

Fig. 1

【図２】

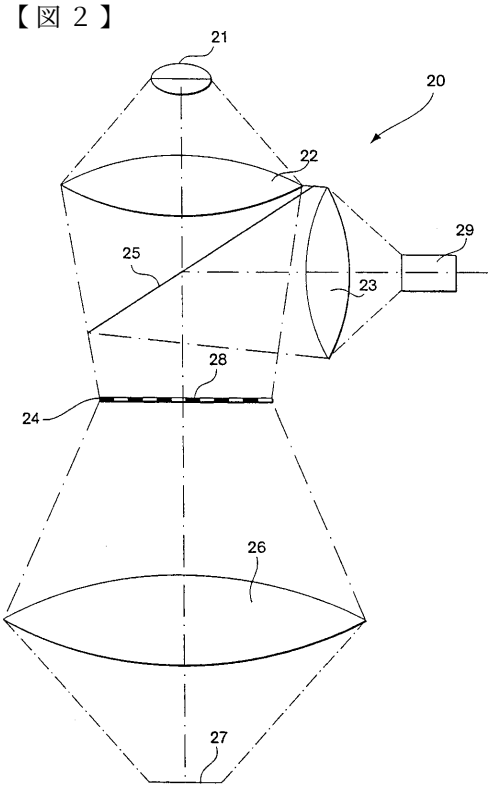

Fig. 2

【図３】

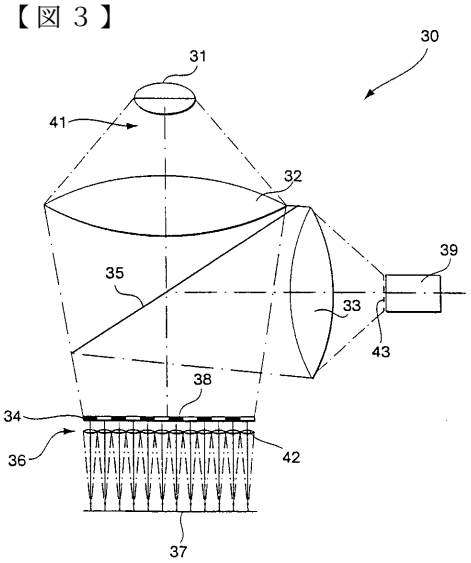

Fig. 3

【図４】

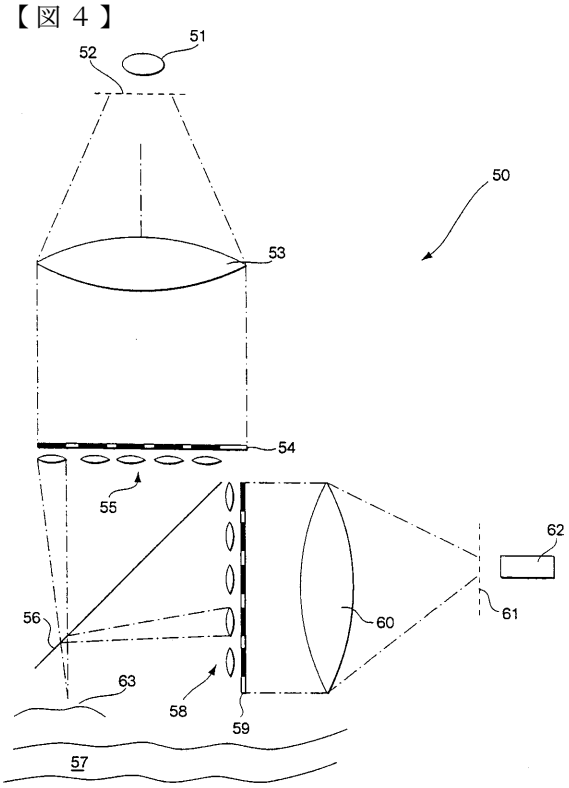

Fig. 4

【図４Ａ】

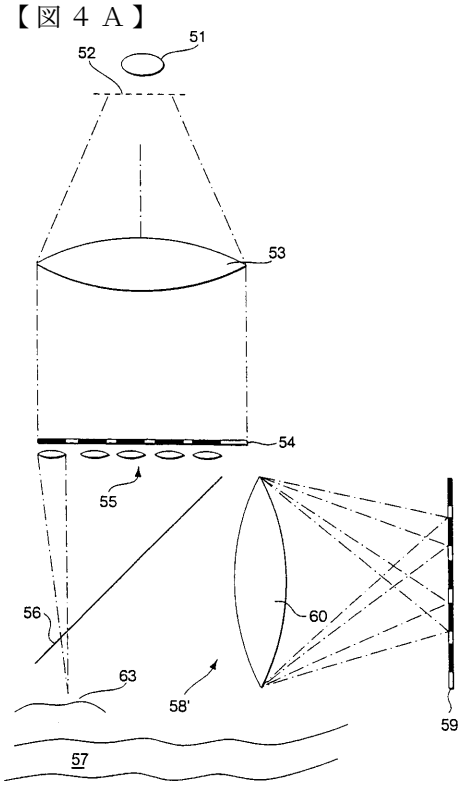

Fig. 4A

【図５】

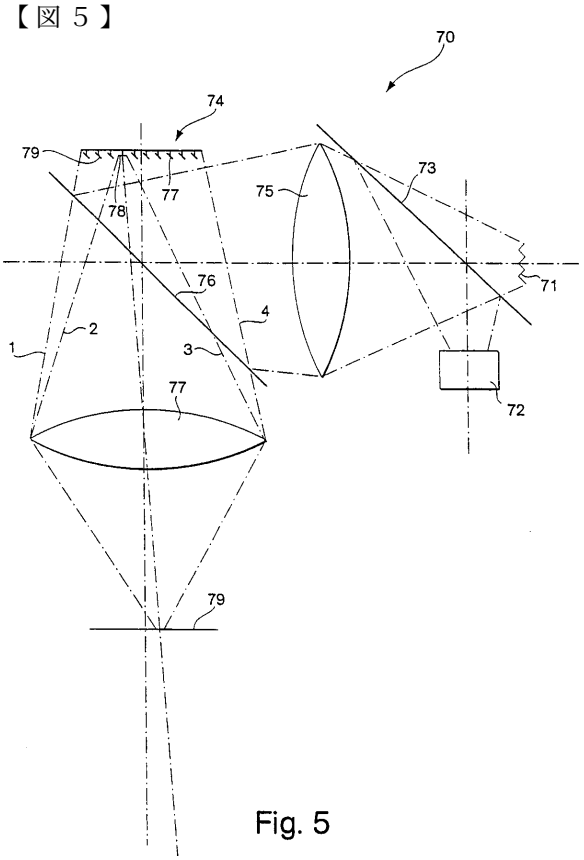

Fig. 5

【図６】

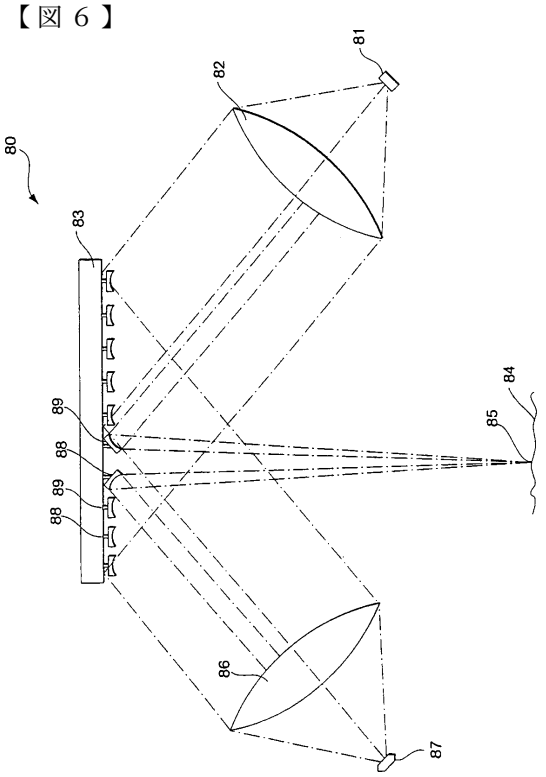

Fig. 6

【図６Ａ】

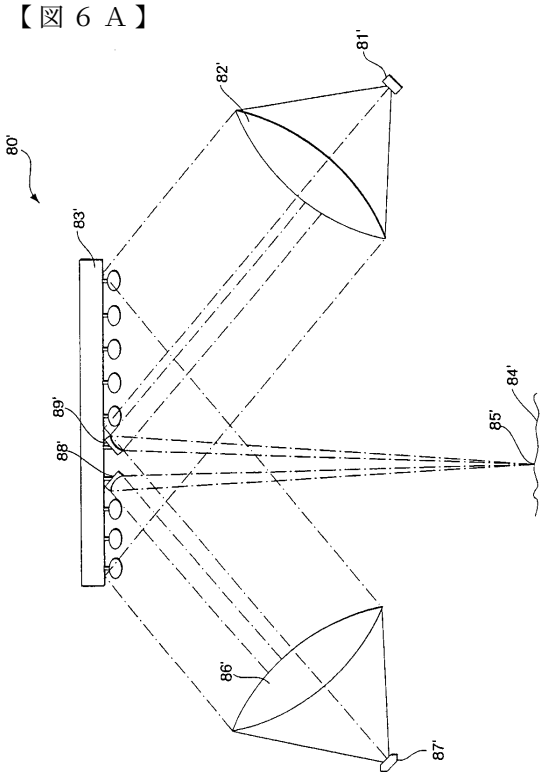

Fig. 6A

【図７】

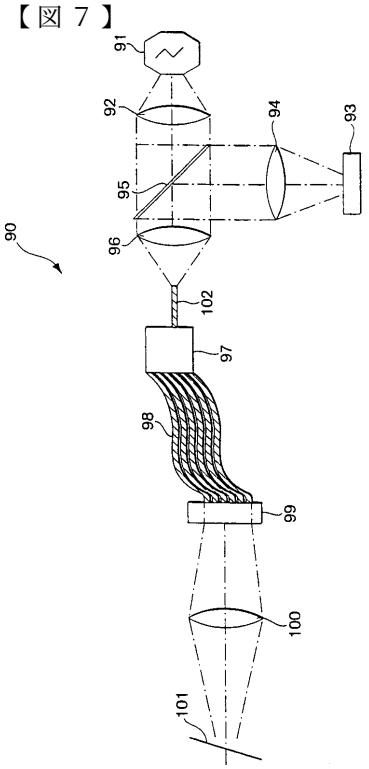

Fig. 7

【図８】

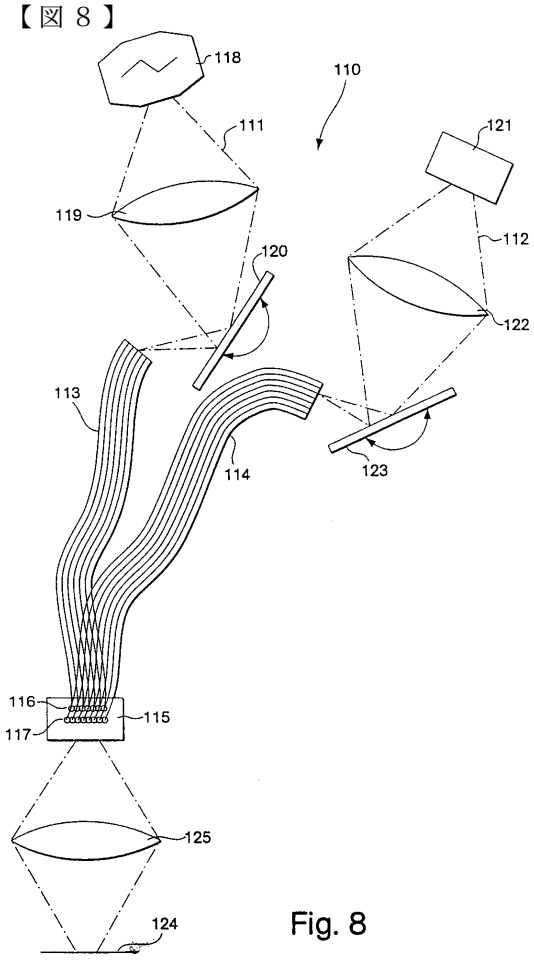

Fig. 8

【図９】

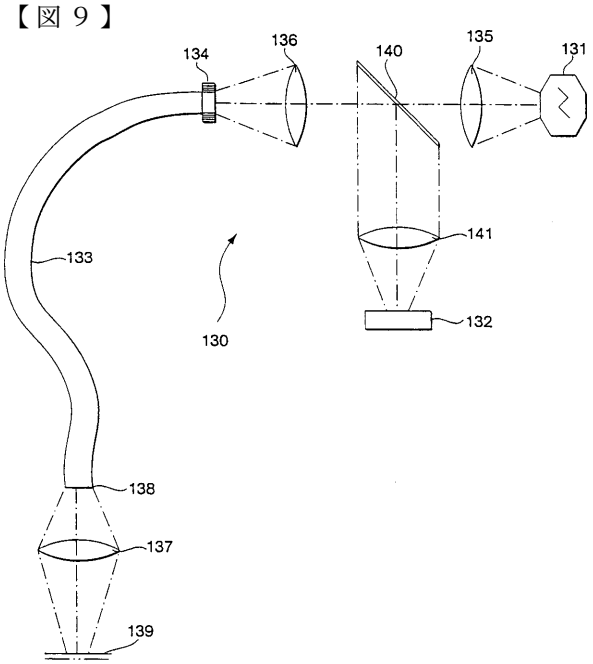

Fig. 9

【図１０】

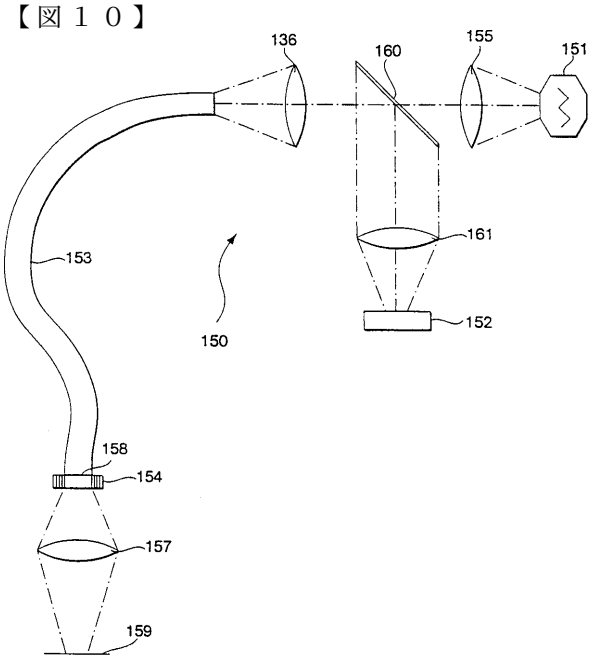

Fig. 10

【図１１】

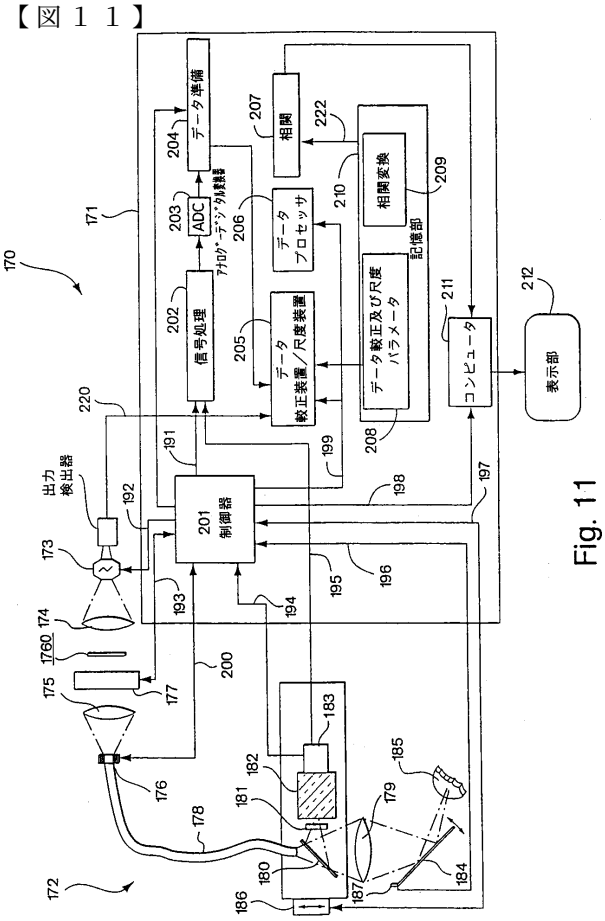

Fig. 11

【図１２】

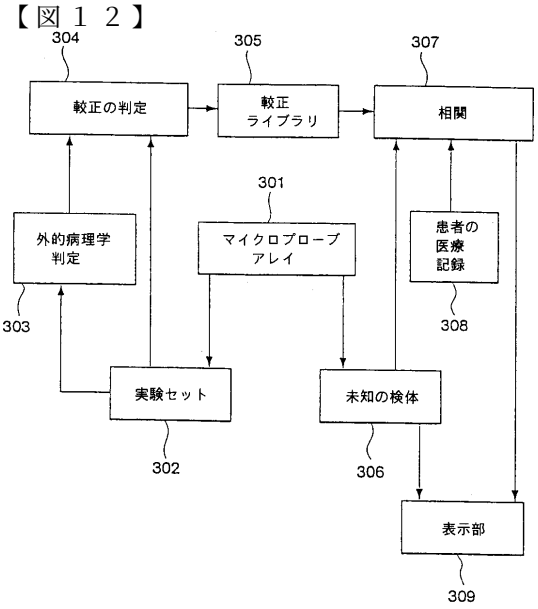

Fig. 12

【図１３Ａ】

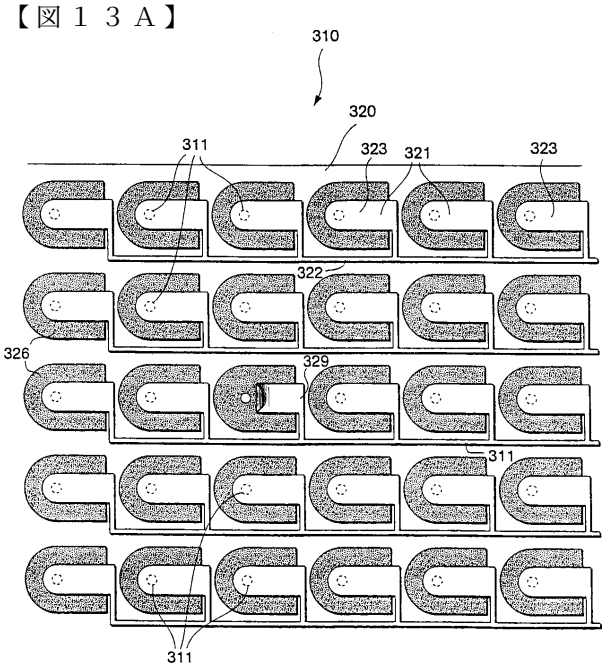

Fig. 13A

【図１３Ｂ】

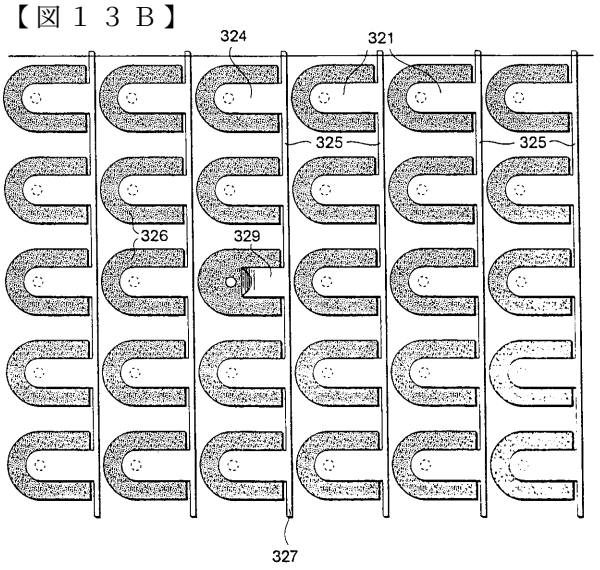

Fig. 13B

【図１４】

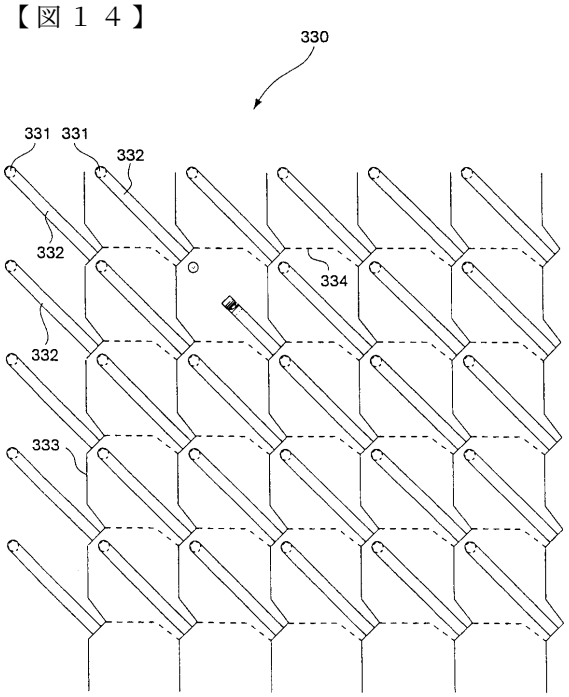

Fig. 14

【図１５】

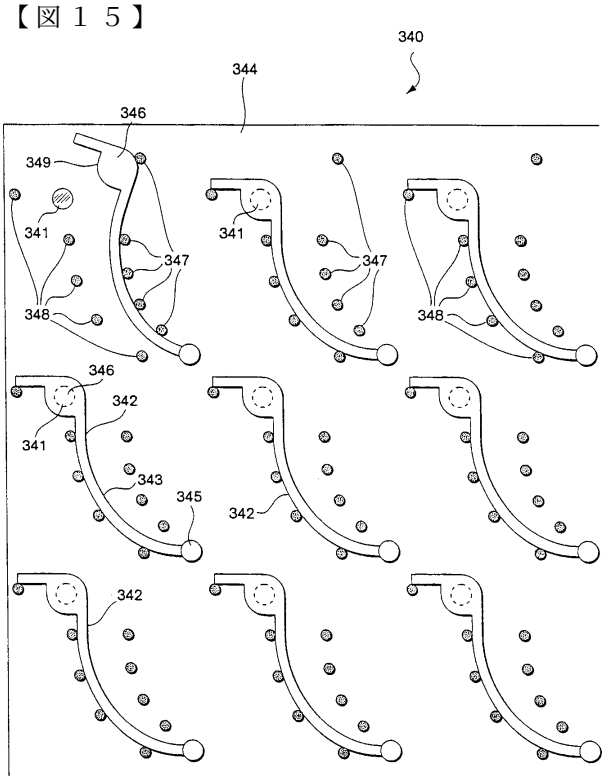

Fig. 15

【図１６】

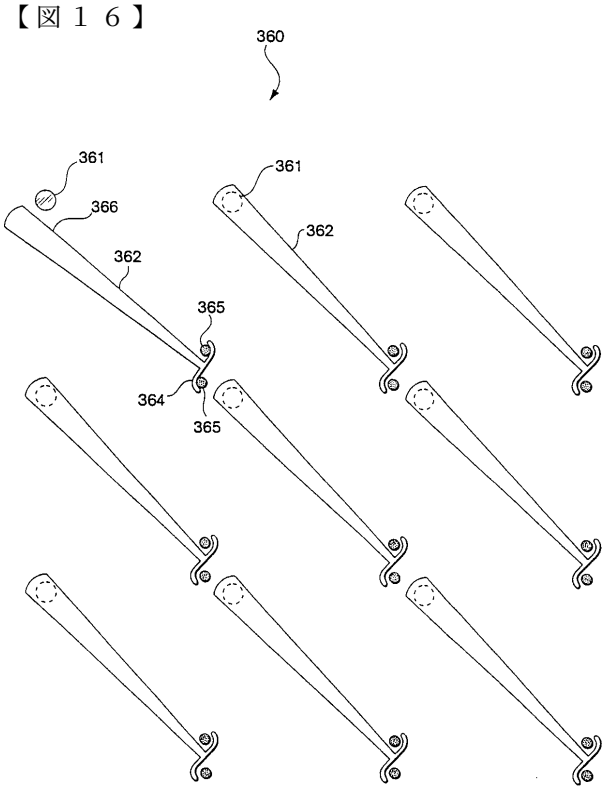

Fig. 16

フロントページの続き

(72)発明者　ヘド　エイ　ズィーブ
アメリカ合衆国　ニューハンプシャー州　ナシュア　ワゴン　トレイル　１２

審査官　上田　正樹

(56)参考文献　特開平０２－００６７３０（ＪＰ，Ａ）
特開平０４－２６５９１８（ＪＰ，Ａ）
特開平０６－０９４６４１（ＪＰ，Ａ）
特開平０８－３１３４３３（ＪＰ，Ａ）
特表平１１－５１０２５４（ＪＰ，Ａ）
米国特許第５５８７８３２（ＵＳ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
A61B 10/00
A61B 1/00