(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7227953号
(P7227953)

(45)発行日　令和5年2月22日(2023.2.22)

(24)登録日　令和5年2月14日(2023.2.14)

(51)国際特許分類		FI		
A61B 5/055(2006.01)		A61B	5/055	382
G01N 33/48 (2006.01)		G01N	33/48	M
G01N 24/08 (2006.01)		G01N	24/08	510P
		G01N	24/08	510Y
		A61B	5/055	ZDM

請求項の数　15　（全25頁）

(21)出願番号　特願2020-500639(P2020-500639)
(86)(22)出願日　平成30年7月6日(2018.7.6)
(65)公表番号　特表2020-526308(P2020-526308A)
(43)公表日　令和2年8月31日(2020.8.31)
(86)国際出願番号　PCT/US2018/041035
(87)国際公開番号　WO2019/010381
(87)国際公開日　平成31年1月10日(2019.1.10)
審査請求日　令和3年7月5日(2021.7.5)
(31)優先権主張番号　62/635,349
(32)優先日　平成30年2月26日(2018.2.26)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　62/529,104
(32)優先日　平成29年7月6日(2017.7.6)
最終頁に続く

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

(54)【発明の名称】　NMR分光法を用いて組織の標的領域内の成分テクスチャ要素の化学種を同定する組織テクスチャ測定方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

組織の標的領域内の関連するテクスチャ及び化学種を同定する方法であって：

関心容量（ＶＯＩ）を選択的に励起して、ｋコード勾配パルスを用いて相ラップを誘導して、特定のｋ値及び向きについての空間コードを生じさせる工程であって、前記特定のｋ値を、前記ＶＯＩ内の予想されるテクスチャに基づいて選択する、工程と；

前記特定のｋ値でコード化されるＮＭＲ　ＲＦシグナルの複数のサンプルを、シグナルデータとして記録する工程と；

収集した前記シグナルデータのフーリエ変換をとる工程であって、各ｋコードについて、記録した前記シグナルは、ｋ空間内のその点での空間力密度を示す、工程と；

ＮＭＲスペクトル内の各ピークを評価することによって、各化学種についてのｋ値での前記ＶＯＩ内の組織のテクスチャへの相対寄与を判定する工程と　一連のＴＲの全体にわたってシグナルデータを、各励起シーケンスでのｋコードにより収集する工程であって、前記ｋコードは、一励起シーケンスから次のものに変異して、ｋ値セットを生じさせる、工程と；

一連のＴＲの全体にわたってシグナルデータを、各励起シーケンスでのｋコードにより収集する工程であって、前記ｋコードは、一励起シーケンスから次のものに変異して、ｋ値セットを生じさせる、工程と；

各ＴＲ内で複数の１８０再焦点パルスを用いて、励起再焦点ＲＦパルスの相を体系的に変異させて、各ＴＲ内でのスピンエコーシグナルの複数の測定値を収集する工程と；

シグナル出力を、共通のｋ値と組み合わせて人為現象を引き下げる工程と
を含み；
収集したシグナルデータのフーリエ変換をとる前記工程は、各励起シーケンスについての収集した前記シグナルデータのフーリエ変換をとることを含み、その励起シーケンス内に記録された前記シグナルは、ｋ空間内のその点での各化学種の空間周波数密度を含む、
を含む方法。
【請求項２】
複数の連続サンプルを記録する前記工程はさらに：
時間変異勾配を開始して、時間変異ｋ値コードを生じさせる工程であって、生じたｋ値セットは、前記ＶＯＩの画像を生成するのに必要とされるもののサブセットである、工程と；
前記ｋ値セットでコード化されるＮＭＲ　ＲＦシグナルの複数の連続サンプルを、シグナルデータとして同時に記録する工程と
を含む、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
各ピークを評価する前記工程は、各ピーク下面積を積分することを含む、請求項１に記載の方法。
【請求項４】
各ピークを評価する前記工程は、前記ピークのシグナルマグニチュードを判定することを含む、請求項１に記載の方法。
【請求項５】
各ピークを評価する前記工程は、各ピークの相対幅を判定することを含む、請求項１に記載の方法。
【請求項６】
積分された面積を比率で表すことをさらに含む、請求項３に記載の方法。
【請求項７】
各再焦点パルス後の選択された前記ｋ値について、ｋ値選択勾配を再び用いることをさらに含む、請求項１に記載の方法。
【請求項８】
組織の標的領域内の関連するテクスチャ及び化学種を同定する方法であって：
関心容量（ＶＯＩ）を選択的に励起して、ｋコード勾配パルスを用いて相ラップを誘導して、特定のｋ値及び向きについての空間コードを生じさせる工程であって、前記特定のｋ値を、前記ＶＯＩ内の予想されるテクスチャに基づいて選択する、工程と；
前記特定のｋ値でコード化されるＮＭＲ　ＲＦシグナルの複数のサンプルを、シグナルデータとして記録する工程と；
収集した前記シグナルデータのフーリエ変換をとる工程であって、各ｋコードについて、記録した前記シグナルは、ｋ空間内のその点での空間力密度を示す、工程と；
ＮＭＲスペクトル内の各ピークを評価することによって、各化学種についてのｋ値での前記ＶＯＩ内の組織のテクスチャへの相対寄与を判定する工程と；
ｋコード化励起を波長λで生じさせて、前記化学種のマグニチュードが等しいならば、マグニチュードが低～ゼロであり、又は前記化学種のマグニチュードが等しくないならば、マグニチュードがより高いシグナルデータを生成する、工程と；
受信した前記シグナルデータをフーリエ変換することによって、ＮＭＲ周波数による前記シグナルデータを分離し、そして、スペクトルピーク下面積を算出することによって、又は最大シグナルを測定することによって、個々のＮＭＲシグナルを別個に測定して、コード化された前記ｋ値での前記テクスチャに対する感度を増大させる工程と
を含む方法。
【請求項９】
組織の標的領域内の関連するテクスチャ及び化学種を同定する方法であって：
関心容量（ＶＯＩ）を選択的に励起して、ｋコード勾配パルスを用いて相ラップを誘導し

て、特定のｋ値及び向きについての空間コードを生じさせる工程であって、前記特定のｋ値を、前記ＶＯＩ内の予想されるテクスチャに基づいて選択する、工程と；
前記特定のｋ値でコード化されるＮＭＲ　ＲＦシグナルの複数のサンプルを、シグナルデータとして記録する工程と；
収集した前記シグナルデータのフーリエ変換をとる工程であって、各ｋコードについて、記録した前記シグナルは、ｋ空間内のその点での空間力密度を示す、工程と；
ＮＭＲスペクトル内の各ピークを評価することによって、各化学種についてのｋ値での前記ＶＯＩ内の組織のテクスチャへの相対寄与を判定する工程と；
標的種について特定の波長λにてｋコード化励起を生じさせて、前記化学種の１つ以上における前記標的種からの異なる波長のテクスチャ由来のシグナルを抑制する工程と；
ＮＭＲ周波数を用いて、前記特定のｋ値にて一部のシグナルを有し得るが、前記標的種によって示される標的テクスチャに関連していない、他の化学種由来のシグナルを同定且つ除去する工程と
を含む方法。
【請求項１０】
前記シグナルデータを後処理して、前記ｋ値セットにおけるｋ値について、シグナル対ｋ値のデータセットを生成して、前記ＶＯＩ内の組織のテクスチャ特徴を特徴付ける工程をさらに含む、請求項１に記載の方法。
【請求項１１】
前記テクスチャ特徴及び前記化学種を、他の患者の測定基準及び転帰と相関させる工程と；
相関させた前記テクスチャ特徴及び前記化学種をバイオマーカーとして入力して、疾患診断、予後、及び治療プランニングを提供する工程と
をさらに含む、請求項１０に記載の方法。
【請求項１２】
前記テクスチャ特徴及び前記化学種を入力して、化学組成の情報を、ミクロ構造組織変化の変動と併せて提供する工程をさらに含む、請求項１０に記載の方法。
【請求項１３】
ＡＩ／機械学習解析論を用いて、前記組織の測定された前記テクスチャ特徴に存在する、ミクロ構造の変化、及び前記ミクロ構造の種々の相の化学組成の変化から、診断目的で特徴を抽出して、バイオマーカーを開発する工程と；
開発された前記バイオマーカーを、他の診断測定基準、及び前記他の診断測定基準の代わりの尺度として用いられる組織テクスチャの他の尺度と相関させる工程と
をさらに含む、請求項１０に記載の方法。
【請求項１４】
ＡＩ／機械学習解析論を用いて、前記組織の測定された前記テクスチャ特徴に存在する、ミクロ構造の変化、及び前記ミクロ構造の種々の相の化学組成の変化から、診断目的で特徴を抽出して、バイオマーカーを開発する工程と；
開発された前記バイオマーカーを、標的組織内のゲノムフィンガープリンティングの代わりの尺度として用いられるゲノムデータと相関させる工程と
をさらに含む、請求項１０に記載の方法。
【請求項１５】
ＡＩ／機械学習解析論を用いて、前記組織の測定された前記テクスチャ特徴に存在する、ミクロ構造の変化、及び前記ミクロ構造の種々の相の化学組成の変化から、特徴を抽出して、バイオマーカーを開発し、そして組織パラメータの複合性を相関させる工程と；
前記特徴及び前記バイオマーカーを、前記組織パラメータ用の代わりのマーカーとして用いる工程と
をさらに含む、請求項１０に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】

【０００１】
関連出願の参照
本出願は、２０１７年７月６日出願の米国仮特許出願第６２／５２９，１０４号明細書、及び２０１８年２月２６日出願の米国仮特許出願第６２／６３５，３４９号明細書の優先権に依存する。引用した出願は全て、本出願の譲受人と共通しており、そしてそれらの開示は、参照によって本明細書に組み込まれる。
【０００２】
本出願は、核磁気共鳴（ＮＭＲ）分光法に関し、より詳細には、標的組織テクスチャの化学特性評価を可能にすることで、テクスチャの化学同定及び空間同定の双方を実現して、診断感度の増強にまで拡張したテクスチャ測定方法に関する。
【背景技術】
【０００３】
発生期のほとんどの病理は、検出されない。なぜなら、疾患の発症及び進行に付随する、微細スケールの生物組織テクスチャの変化は、現行の臨床撮像技術の解像能力の範囲外にあり、限られた臓器セットでの生検によってしかアクセス可能でないためである。核磁気共鳴画像法（ＭＲＩ）は、調整可能な組織コントラストを非侵襲的に、そして電離放射線を用いずに提供する能力に起因して、広範な病理において選択されるべき診断であるが、解像度は、画像データ全体の収集の間中、画像再構築を可能にするための空間コヒーレンスが必要となり、限られている。空間コヒーレンスは、患者のモーションによって限られて、微細な組織テクスチャを画像化するのに必要な解像度で問題が悪化する（必要とされるデータマトリックスの拡張により、収集時間が増大するので、画像ぶれが増す）。さらに、モーションを修正するための再レジストレーション技術の使用は、個々の測定に関する低いシグナルに起因して、高いｋ値では可能でない。
【０００４】
早期且つ正確な診断は、首尾良い疾患管理に重要である。生物組織の微細なテクスチャ変化は、広範な疾患において最も早いマーカーとして長い間認識されてきたが、微細なテクスチャのロバストな臨床評価は、画像データ収集に必要とされる時間の全体にわたる、対象のモーションによって生じるぶれに起因して、確認しにくいままである。結果として、臨床撮像は、疾患状態に関する多くの情報を提供するが、疾患の早期ステージの監視を可能にするであろう生物組織テクスチャの微細な変化の評価は、現行の臨床撮像技術の能力の範囲外にある（例えば、Ｗｅｌｌｅｒ Ｃ．Ｃａｎｃｅｒ ｄｅｔｅｃｔｉｏｎ ｗｉｔｈ ＭＲＩ ａｓ ｅｆｆｅｃｔｉｖｅ ａｓ ＰＥＴ－ＣＴ ｓｃａｎ ｂｕｔ ｗｉｔｈ ｚｅｒｏ ｒａｄｉａｔｉｏｎ ｒｉｓｋｓ．Ｍｅｄｉｃａｌ Ｄａｉｌｙ，Ｆｅｂ．１８，２０１４；ＲｅｇｅｖＡ，Ｂｅｒｈｏ Ｍ，Ｊｅｆｆｅｒｓ ＬＪ ｅｔ ａｌ．Ｓａｍｐｌｉｎｇ ｅｒｒｏｒ ａｎｄ ｉｎｔｒａｏｂｓｅｒｖｅｒ ｖａｒｉａｔｉｏｎ ｉｎ ｌｉｖｅｒ ｂｉｏｐｓｙ ｉｎ ｐａｔｉｅｎｔｓ ｗｉｔｈ ｃｈｒｏｎｉｃ ＨＣＶ ｉｎｆｅｃｔｉｏｎ．Ａｍ Ｊ Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌ．２００２ Ｏｃｔ；９７（１０）：２６１４－８．ＤＯＩ：１０．１１１１／ｊ．１５７２－０２４１．２００２．０６０３８；Ｂｅｄｏｓｓａ Ｐ，Ｄａｒｇｅｒｅ Ｄ，Ｐａｒａｄｉｓ Ｖ．Ｓａｍｐｌｉｎｇ ｖａｒｉａｂｉｌｉｔｙ ｏｆ ｌｉｖｅｒ ｆｉｂｒｏｓｉｓ ｉｎ ｃｈｒｏｎｉｃ ｈｅｐａｔｉｔｉｓ Ｃ．Ｈｅｐａｔｏｌｏｇｙ．２００３ Ｄｅｃ；３８（６）：１４４９－５７．ＤＯＩ：１０．１０１６／ｊ．ｈｅｐ．２００３．０９．０２２；Ｖａｎ Ｔｈｉｅｌ ＤＨ，Ｇａｖａｌｅｒ ＪＳ，Ｗｒｉｇｈｔ Ｈ，Ｔｚａｋｉｓ Ａ．Ｌｉｖｅｒ ｂｉｏｐｓｙ：Ｉｔｓ ｓａｆｅｔｙ ａｎｄ ｃｏｍｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ ａｓ ｓｅｅｎ ａｔ ａ ｌｉｖｅｒ ｔｒａｎｓｐｌａｎｔ ｃｅｎｔｅｒ．Ｔｒａｎｓｐｌａｎｔａｔｉｏｎ，１９９３ Ｍａｙ；５５（５）：１０８７－９０；Ｈａｖｓｔｅｅｎ Ｉ，Ｏｈｌｈｕｅｓ Ａ，Ｍａｄｓｅｎ ＫＨ，Ｎｙｂｉｎｇ ＪＤ，Ｃｈｒｉｓｔｅｎｓｅｎ Ｈ，Ｃｈｒｉｓｔｅｎｓｅｎ Ａ．Ａｒｅ Ｍｏｖｅｍｅｎｔ Ａｒｔｉｆａｃｔｓ ｉｎ Ｍａｇｎｅｔｉｃ Ｒｅｓｏｎａｎｃｅ Ｉｍａｇｉｎｇ ａ Ｒｅａｌ Ｐｒｏｂｌｅｍ？－Ａ Ｎａｒｒａｔｉｖｅ Ｒｅｖｉｅｗ．Ｆｒｏｎｔ Ｎｅｕｒｏ

l．２０１７；８：２３２．ｄｏｉ：１０．３３８９／ｆｎｅｕｒ．２０１７．００２３２；Ｋｉｍ ＢＳ，Ｌｅｅ ＫＲ，Ｇｏｈ ＭＪ．Ｎｅｗ Ｉｍａｇｉｎｇ Ｓｔｒａｔｅｇｉｅｓ Ｕｓｉｎｇ ａ Ｍｏｔｉｏｎ－Ｒｅｓｉｓｔａｎｔ Ｌｉｖｅｒ Ｓｅｑｕｅｎｃｅ ｉｎ Ｕｎｃｏｏｐｅｒａｔｉｖｅ Ｐａｔｉｅｎｔｓ．ＢｉｏＭｅｄ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ，Ｖｏｌｕｍｅ ２０１４（２０１４），Ａｒｔｉｃｌｅ ＩＤ １４２６５８，ｈｔｔｐ：／／ｄｘ．ｄｏｉ．ｏｒｇ／１０．１１５５／２０１４／１４２６５８参照）。

【０００５】

これは、診断上の重大な弱点である。というのも、広範囲にわたる組織構造研究は、特定の組織のテクスチャ変化と疾患進行との明らかな相関を示すからである（例えば、Ｎｉｃｈｏｌｓｏｎ ＡＧ，Ｆｕｌｆｏｒｄ ＬＧ，Ｃｏｌｂｙ ＴＶ，ｄｕ Ｂｏｉｓ ＲＭ．Ｔｈｅ Ｒｅｌａｔｉｏｎｓｈｉｐ ｂｅｔｗｅｅｎ Ｉｎｄｉｖｉｄｕａｌ Ｈｉｓｔｏｌｏｇｉｃ Ｆｅａｔｕｒｅｓ ａｎｄ Ｄｉｓｅａｓｅ Ｐｒｏｇｒｅｓｓｉｏｎ ｉｎ Ｉｄｉｏｐａｔｈｉｃ Ｐｕｌｍｏｎａｒｙ Ｆｉｂｒｏｓｉｓ．Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｒｅｓｐｉｒａｔｏｒｙ ａｎｄ Ｃｒｉｔｉｃａｌ Ｃａｒｅ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ １６６（２）Ｊｕｌｙ １５，２００２，ｈｔｔｐｓ：／／ｄｏｉ．ｏｒｇ／１０．１１６４／ｒｃｃｍ．２１０９０３９；Ｇｈａｎｙ ＭＧ，Ｋｌｅｉｎｅｒ ＤＥ，Ａｌｔｅｒ Ｈ，Ｄｏｏ Ｅ．Ｐｒｏｇｒｅｓｓｉｏｎ ｏｆ ｆｉｂｒｏｓｉｓ ｉｎ ｃｈｒｏｎｉｃ ｈｅｐａｔｉｔｉｓ Ｃ．Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌｏｇｙ，１２４（１）２００３，９７－１０４；Ｒｕｓｃｉｔｔｉ Ｆ，Ｒａｖａｎｅｔｔｉ Ｆ，Ｅｓｓｅｒｓ Ｊ，Ｒｉｄｗａｎ Ｙ，ｅｔ ａｌ．Ｌｏｎｇｉｔｕｄｉｎａｌ ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔ ｏｆ ｂｌｅｏｍｙｃｉｎ－ｉｎｄｕｃｅｄ ｌｕｎｇ ｆｉｂｒｏｓｉｓ ｂｙ Ｍｉｃｒｏ－ＣＴ ｃｏｒｒｅｌａｔｅｓ ｗｉｔｈ ｈｉｓｔｏｌｏｇｉｃａｌ ｅｖａｌｕａｔｉｏｎ ｉｎ ｍｉｃｅ；Ｍｕｌｔｉｄｉｓｃｉｐｌｉｎａｒｙ Ｒｅｓｐｉｒａｔｏｒｙ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ １２（８）２０１７，ｈｔｔｐｓ：／／ｄｏｉ．ｏｒｇ／１０．１１８６／ｓ４０２４８－０１７－００８９－０；Ａｄａｍｓ ＬＡ，Ｓａｎｄｅｒｓｏｎ Ｓ，Ｌｉｎｄｏｒ ＫＤ，Ａｎｇｕｌｏ Ｐ，Ｔｈｅ ｈｉｓｔｏｌｏｇｉｃａｌ ｃｏｕｒｓｅ ｏｆ ｎｏｎａｌｃｏｈｏｌｉｃ ｆａｔｔｙ ｌｉｖｅｒ ｄｉｓｅａｓｅ：ａ ｌｏｎｇｉｔｕｄｉｎａｌ ｓｔｕｄｙ ｏｆ １０３ ｐａｔｉｅｎｔｓ ｗｉｔｈ ｓｅｑｕｅｎｔｉａｌ ｌｉｖｅｒ ｂｉｏｐｓｉｅｓ，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｈｅｐａｔｏｌｏｇｙ，４２（１）２００５，１３２－１３８参照）。

【０００６】

組織テクスチャの早期の変化を検出することによって診断且つ監視することができる疾患及び症状のリストは、広範囲にわたる。当該リストとして、骨及び関節の疾患、癌治療に由来する骨分解、線維形成の進行及び線維質の変化によって示される疾患、例えば、肝臓、肺、腎臓、及び心臓の疾患、神経の疾患及び症状（種々の形態の痴呆、多発性硬化症、脳血管疾患、及び自閉症が挙げられる）、血管形成脈管構造の発達によって示される腫瘍形成、並びに乳癌及び他の癌の組織変化が挙げられる（Ｃｈｕｎｄｒｕ Ｓ，Ｋａｌｂ Ｂ，Ａｒｉｆ－Ｔａｗａｒｉ Ｈ，Ｓｈａｒｍａ Ｐ，Ｃｏｓｔｅｌｌｏ Ｊ，Ｍａｒｔｉｎ Ｄ．ＭＲＩ ｏｆ ｄｉｆｆｕｓｅ ｌｉｖｅｒ ｄｉｓｅａｓｅ：ｃｈａｒａｃｔｅｒｉｓｔｉｃｓ ｏｆ ａｃｕｔｅ ａｎｄ ｃｈｒｏｎｉｃ ｄｉｓｅａｓｅｓ．Ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃ ａｎｄ Ｉｎｔｅｒｖｅｎｔｉｏｎａｌ Ｒａｄｉｏｌｏｇｙ ２０１４；２０：２００－２０８；Ｂｅｒｒｙ ＤＢ，Ｙｏｕ Ｓ，Ｗａｒｎｅｒ Ｊ，Ｆｒａｎｋ ＬＲ，Ｃｈｅｎ Ｓ，ａｎｄ Ｗａｒｄ ＳＲ，Ａ ３Ｄ Ｔｉｓｓｕｅ－Ｐｒｉｎｔｉｎｇ Ａｐｐｒｏａｃｈ ｆｏｒ Ｖａｌｉｄａｔｉｏｎ ｏｆ Ｄｉｆｆｕｓｉｏｎ Ｔｅｎｓｏｒ Ｉｍａｇｉｎｇ ｉｎ Ｓｋｅｌｅｔａｌ Ｍｕｓｃｌｅ，Ｔｉｓｓｕｅ Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ：Ｐａｒｔ Ａ，Ｖｏｌｕｍｅ ００，Ｎｕｍｂｅｒ ００，２０１７，ＤＯＩ：１０．１０８９／ｔｅｎ．ｔｅａ．２０１６．０４３８）。

【０００７】

核磁気共鳴画像法（ＭＲＩ）は、調整可能な組織コントラストを非侵襲的に、そして電

離放射線を用いずに提供する能力に起因して、広範な疾患において選択されるべき診断である。しかしながら、空間解像度は、患者のモーションによって、ＭＲ撮像において限られており、測定中の空間コヒーレンスの結果として生じる性能低下が、疾患の発症及び進行に応じた、ほとんどの臓器において共通する微細な組織構造を撮像する能力を、限定している。呼吸器及び心臓のゲーティング技術であっても、組織テクスチャ測定について、注目する高いｋ値（短波長）での空間相コヒーレンスのロスを生じさせるのに十分な変異が、個々の収集間で存在する。テクスチャが微細であるほど、必要とされるデータマトリックスは大きくなり、長い取得時間を余儀なくさせる。これが、モーションにより誘導される画像ぶれの増大の原因となる。さらに、シグナル強度はｋと反比例して変化するので、必要とされる解像度が高いほど、シグナルは低くなり、再レジストレーションを困難又は不可能にする。

【０００８】

カメラとしてのＭＲ撮像装置の使用は歴史的に、最近、パラダイムシフトを経験している。画像は今では、単なる質的診断解釈用の写真としてではなくマイニングのための定量的データとして見られる。化学的組織適正（ｐｒｏｐｒｉｅｔｙ）及び物理的組織適正を定量化することで、医師は、健康な組織と病理学的組織とを絶対的な感覚で識別することができ、異なる試験（患者間及び単一の患者の双方の、疾患進行を監視するためのファローアップ研究）の結果を客観的に比較することがより容易となる。そのような定量的情報は、標準的な撮像よりも、細胞レベルでの基礎をなす病理駆動変化を描写する（Ｇｕｌａｎｉ ｅｔ ａｌ．ＭＡＧＮＥＴＯＭ Ｆｌａｓｈ ｜（６５）２／２０１６ ｗｗｗ．ｓｉｅｍｅｎｓ．ｃｏｍ／ｍａｇｎｅｔｏｍ－ｗｏｒｌｄ；Ｃａｒｌｏ Ｐｉｅｒｐａｏｌｉ，Ｑｕａｎｔｉｔａｔｉｖｅ Ｂｒａｉｎ ＭＲＩ，Ｔｏｐｉｃｓ ｉｎ Ｍａｇｎｅｔｉｃ Ｒｅｓｏｎａｎｃｅ Ｉｍａｇｉｎｇ．２１（２）：６３，ＡＰＲ ２０１０；Ｓｈａｈ ｅｔ ａｌ．Ｒａｄｉｏｇｒａｐｈｉｃｓ Ｍａｙ－Ｊｕｎｅ ２０１１，Ｖｏｌｕｍｅ ３１，Ｉｓｓｕｅ ３）。

【０００９】

これらの定量的技術の１つは、標準的な医学的デジタル画像を、採掘可能な（ｍｉｎｅａｂｌｅ）高次元データに変換する。「ラジオミクス（ｒａｄｉｏｍｉｃｓ）」と呼ばれるこの技術は、生物医学的画像が、基礎をなす病態生理学を反映する情報を含み、そしてこの関係が、画像内で認められるにはあまりに小さな特徴の抽出を可能にする定量的画像分析を介して明らかにされ得るという概念に基づく。これらの抽出された特徴は次に、他の患者／診断データとデータベース内で組み合わされてよく、そしてＡＩ／機械学習技術が、病理評価用のバイオマーカーを抽出するのに用いられる（Ｂｅｔｈ Ｏｒｅｎｓｔｅｉｎ，Ｒａｄｉｏｌｏｇｙ Ｔｏｄａｙ，Ｖｏｌｕｍｅ １８，Ｎｕｍｂｅｒ １２，ｐａｇｅ １６）。

【００１０】

生物組織テクスチャ、組織形態学の顕微鏡的レベル変異、及び組成は、疾患の診断及び予後において何よりも重要なパラメータである。ラジオミクスにおいて、表現型組織テクスチャは、技術の診断価値が置かれる基本的な尺度である。画像から抽出されるものは、ボクセル強度変異によるボクセルであり、これは、人間の眼に可視ではないが、デジタル画像テクスチャシグネチャである。この画像テクスチャの源は知られておらず、且つデータは、低ＳＮＲであり、解像度を制限する部分容量効果にかけられるが、研究は、それでもなお、病理に関する情報を含むことを示してきた。肉眼に可視でない画像においてパターンを与えるための標準的なＭＲ画像を後処理することによる組織テクスチャのこの測定は、コンピュータ処理能力の最近の増大及び強力な特徴抽出／パターン認識ツールの開発によって、促進される。

【００１１】

腫瘍は、ゲノム異質性及び表現型異質性を示し、これらは、腫瘍悪性度に関する診断重要性、そして腫瘍が原発性であるか転移性であるかの情報（治療奏効を決定する）を有する。ゲノム変異性は、表現型変異、例えば、細胞充実度、血管新生、血管外細胞外マトリ

ックス、及び壊死領域における腫瘍内空間変異（生物組織テクスチャにおける顕微鏡的レベル変異）の基礎をなす。腫瘍内異質性が高い腫瘍は、予後がより不良であると示されているので、腫瘍異質性は、標準的な報告方法を増強することができる臨床的関連パラメータである。腫瘍内異質性を、無作為なサンプリング、例えば生検で評価することは困難である。というのもこれは、腫瘍内での表現型変異又は遺伝的変異の限界を描写し得ないからである。ゆえに、腫瘍内で異質性を評価する非侵襲性の方法は、特に医薬品が個人化される時代において、より集約的な治療について予後不良患者を選択する大きな臨床利益を提供するであろう（Ganeshan B, Miles KA, Young RC, Chatwin CR (2007), Clin Radiol, 62(8):761-768; Ganeshan B, Abaleke S, Young RC, Chatwin CR, Miles KA (2010) Cancer Imaging, 10:137-143; Miles KA, Ganeshan B, Griffiths MR, Young RC, Chatwin CR (2009) Radiology, 250(2):444-452）。

【００１２】

ラジオミクスの基礎をなす仮説は、画像の後処理が、腫瘍内且つ腫瘍間の異質性の定量的測定をもたらすバイオマーカーとして機能することができるミクロ構造的特徴（テクスチャ）を定義する潜在性を有する（ゲノムフットプリント、ラジオミクスの、「ラジオゲノミクス（radiogenomics）」への拡張が挙げられる）というものである。ラジオゲノミクスは、画像処理から得られる生物学的テクスチャと、測定されたゲノムシグネチャ間の相関に依存しており、関連が、広範囲にわたる患者データから引き出される（Davnall et al. Insights Imaging (2012) 3:573-589 DOI 10.1007/s13244-012-0196-6; Incoronato et al. International Journal of Molecular Sciences, Int. J. Mol. Sci. 2017, 18, 805; doi:10.3390/ijms18040805; Jansen et al. Oncotarget, 8, Vol. 9, (No. 28), pp:20134-20155)。

【００１３】

しかしながら、通常の医学的撮像と同様に、ラジオミクス分析によって抽出されるテクスチャシグネチャは、ラジオミクス分析が基づく画像データの収集中の患者のモーションに起因して、解像度／感度が限られる。先進の解析論は、人間の眼に可視でないテクスチャデータを抽出する力があるが、抽出されるデータは、分析されることとなる画像よりも少しも高い解像度のものでも情報量のものでもあり得ない。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【００１４】

本明細書中の開示は、組織の標的領域内の種々のテクスチャ要素の化学種を同定する方法を提供する。関心容量（ＶＯＩ）を選択的に励起して、ｋコード勾配パルスを用いて相ラップを誘導して、特定のｋ値及び向きについての空間コードを生じさせる。特定のｋ値を、ＶＯＩ内の予想されるテクスチャに基づいて選択する。特定のｋ値でコード化されるＮＭＲ　ＲＦシグナルの複数の連続サンプルを、シグナルデータとして記録する。次に、収集したシグナルデータのフーリエ変換をとり、各ｋコードについて、記録したシグナルは、ｋ空間内のその点での空間周波数力密度を示す。次に、ＮＭＲスペクトル内の各ピークを評価することによって、各化学種についてのｋ値でのＶＯＩ内の組織のテクスチャへの相対寄与を判定する。

【図面の簡単な説明】

【００１５】

【図１】選択的内部励起を用いたパルスシーケンスの第１の変異、並びに標的ｋ値範囲の連続コード及び同時のリードを示し、これらは、一般的に用いられる周波数コードに類似するが、選択的内部励起について、一連の交差スライス選択ＲＦ／勾配パルスによってＶ

ＯＩとして提供される、組織内の標的位置でのｋ値の標的範囲に制限される。
【図２】パルスシーケンスの第２の考えられる変異を示し、「標的離散的セット」は、サンプルにコード化されたｋ値の標的離散的セットを用いており、相コード化及びデータ収集は全て、単一のＴＲ内で起こる。
【図３】技術の第３の実施を示しており、単一のｋ値（テクスチャ波長）が、各励起シーケンス中にコード化される。以降の励起シーケンスは、同じ又は異なるｋ値でコード化される。自由誘導減衰（ＦＩＤ）は、完全Ｔ２＊期間について収集される。
【図４】ＴＲの一連のコースの全体にわたってサンプリングされたシグナル測定値の記述であり、各励起シーケンスは、図３に示されるｋコードを有する。
【図５Ａ】標的組織の励起後に得られた一時間分解シグナルの例である。
【図５Ｂ】図５ＡのシグナルのＦＦＴであり、これは、励起された組織についてのＮＭＲスペクトルであり、様々な化学種から生じる各ＮＭＲスペクトルピークを積分することで、ｋコードでのテクスチャへのそれぞれの相対寄与を求めることができる。
【図６】水及びゼラチンのテクスチャ力対波長のグラフィック画像である。
【図７】均一なテクスチャにおいて様々なＮＭＲスペクトルを有する２つの種の描写である。
【図８】混合テクスチャにおいて様々なＮＭＲスペクトルを有する３つの混合種の描写である。
【発明を実施するための形態】
【００１６】
現在米国特許第９３６６７３８号明細書、米国特許第９６６４７５９号明細書、及び米国特許第９６６４７６０号明細書（これらの開示は参照によって本明細書に組み込まれる）の親出願に開示される方法と併せたＮＭＲ分光法の新規の使用によって、以前に開示された方法の能力は、標的組織テクスチャの化学特性評価を可能にするように拡張されるので、テクスチャの化学的ミクロ構造測定及び空間的ミクロ構造測定の双方を、診断情報及び感度を増強するように実現する。
【００１７】
本明細書中に記載される方法は、患者のモーションに対して耐性があることによって、組織テクスチャの測定を高い解像度で可能にする。画像を生じさせるのではなく、特定の疾患に関連する離散的なセットのｋ値（テクスチャ波長）にてシグナル強度を測定することによって、組織テクスチャを評価する。これは、内部組織容量をＶＯＩとして選択的に励起して、勾配パルスを用いてＶＯＩを標的ｋ値にて位相コード化することによって、達成される。次に、この励起された容量由来のコード化されたシグナルを、各ｋコードにて記録する。
【００１８】
テクスチャの測定についてのモーション許容度は、各ｋ値でのシグナル収集時間の間、そしてｋコード化された一シグナル収集から次のものまでの双方で保証され、単一の励起内であるか、多重励起の全体にわたるかを問わない。測定内（励起及び関連するシグナル記録の範囲内）モーション許容度が保証される。なぜなら、内部容量が励起されると、当該容量からのシグナルの全測定は、コヒーレントである（励起されたスピンは単純にＶＯＩ内の組織と共に移動する）からである。励起の全体にわたる空間コヒーレンスの必要性がないので、画像ではなくテクスチャを測定する場合、励起間モーション許容度が実現される。
【００１９】
本明細書中で開示される方法の大きな特徴は：ｉ）ＶＯＩの定義、ｉｉ）単一のｋ値でのコード化、ｉｉｉ）シグナル平均化のための長い収集期間、ｉｖ）ｋ値が異なるシーケンスの繰返しである。しかしながら、シーケンスの詳細な実施は、フレキシブルであり、種々の方法で用いられて、研究中の組織／病理に合うように選択することができる。例えば、複数のｋコード化シグナルを、１つ又は複数のＴＲの全体にわたって収集することができる。本明細書中での説明のために、以下の定義を使用することとする：ＴＲ－所定の

ＶＯＩ内での連続励起間の時間、収集後の時間（ｔｉｍｅ　ｐｏｓｔ　ａｃｑｕｉｓｉｔｉｏｎ）（その間にシグナルが収集される）とも呼ぶ；励起－ＮＭＲシグナルを励起するプロセスであり、ＲＦパルス及び勾配パルス内で最初のｋコードを確立するプロセスを含み得る。組織の特定の特性を強調するのに所望されるコントラストを実現するように、収集パラメータを選択することができる。

【００２０】

この増強方法により、データを、一連の励起の全体にわたって収集することができる。波長（ｋ）コードは、データが収集される前にセットされて、励起後のＴＲ又は記録時間の間に変化しても変化しなくてもよい。パルスシーケンスは、１つ又は一連の励起からなることとなる：１）ｋコードは、一ＴＲの間、一定のままであってよく、単一のｋコードにて、シグナルの複数の収集が可能となる；２）複数のｋコードを、一ＴＲ中に使用して、ＶＯＩの最初の励起後に、選択した時間間隔にて勾配を律動的に送って、所望のコードセットを達成して、勾配をオフにしてデータを記録してよい；３）励起後にデータを、勾配をオンにして収集してよく、各ＴＲ内でのｋ値の調整された連続バンドの全体にわたる収集が可能となる。この場合、データ分析は、有効なＢフィールド内の連続的変異を説明することを必要とするであろう。

【００２１】

本明細書中で考察される方法を実行するのに用いられるＭＲパルスシーケンスの３つの考えられる変異を、図１～図３に示す。全ての場合において、相コードを、選択的に励起された内部容量に用いて、シグナルを記録することによって、所定のテクスチャ波長を徹底調査する。

【００２２】

例示的なパルスシーケンスの第１の変異は、選択的内部励起、並びに標的ｋ値範囲の連続コード及び同時リードを用い、これらは、一般的に用いられる周波数コードに類似するが、組織内の標的位置でのｋ値の標的範囲に制限される。この「連続スキャン」法は、図１に示されており、一連の交差スライス選択ＲＦ／勾配パルスの励起シーケンス１００は、ＶＯＩの選択的内部励起を実現する。ＲＦパルス１０１ａ、スライス選択勾配１０２ａ～ｃ、ＲＦ再焦点パルス１０１ｂ、及びクラッシャ勾配１０３ａ～１０３ｆ、第２の再焦点ＲＦパルス１０１ｃ、クラッシャ勾配１０４ａ～１０４ｆは、ＶＯＩを選択的に励起して、最初のｋコードを確立する。次に、連続ｋコード１０５を用いて、選択されたセットのｋ値を、ｋコードパルス中に、リードアウトゲーティング１０６と共に得る。示される例において、ｚ軸、Ｇｚは、テクスチャ分析方向である。例示的なＴＲ１０６を、参照用に示す。

【００２３】

本方法で用いられるパルスシーケンスの第２の変異は、サンプルにコード化されたｋ値の離散的な標的セットを用い、インクリメンタル相－コード化及びデータ収集は、励起シーケンスの後に起こる（「離散的な標的セット」、図２に示す）。励起シーケンス１００について先で述べた、ＶＯＩの選択的内部容量励起の後に、複数の短いｋ値コード化勾配パルス２０２ａ～２０２ｎが、病理によって誘導される予想されるテクスチャに基づいて、又はｋ空間の所望の領域の全体にわたる特性評価を含む他の方法によって選択されるｋ値の標的セットにより、コード化を進める。少数の選択ｋ値の標的化により、シグナルをｋ値あたり数ミリ秒間で収集することが可能となり、シグナル平均化がＳＮＲを増大させ得る。リードアウトゲーティングパルス２０４ａ～２０４ｎは、全ての勾配をオフにして勾配パルスをコード化する各ｋ値に従う。当該例では用いられていないが、ＳＮＲを増大させる、以下を含む追加の技術が存在する：ｉ）複数の１８０°再焦点ＲＦパルスによるエコーの再焦点化、及びｉｉ）励起毎のシグナルのマグニチュードを、患者のモーションを修正／制御する必要なく（別個の各テクスチャ波長尺度が独立しているため）組み合わせることによる、多重励起から収集したデータの組合せ。

【００２４】

方法、「多重励起」法の第３の実施が、図３に示される。この実施において、ＶＯＩの

選択は、上述の励起シーケンス１００について記載されるように、ＲＦ励起１０１ａ～ｃ、スライス選択勾配１０２ａ～ｃ、クラッシャ勾配１０３ａ～１０３ｄ及び１０３ｆ、並びに１０４ａ～１０４ｆを用いる。単一のｋ値（テクスチャ波長）を、各励起シーケンス中に、勾配３０２でコード化する。一連の励起における各励起が、ｋ値をコード化する。後に記載されるように、ＦＩＤが、各ＴＲ１０６中の完全Ｔ２＊期間について収集されて、ＦＦＴがデータに用いられるように、ゲーティングパルス３０６が用いられて、特定のｋ値（テクスチャ波長）毎の化学種情報を与える。注目する種の化学シフトに対応するＦＦＴスペクトルの範囲の全体にわたってＦＦＴのマグニチュードを組み込むか、それ以外では定量化することで、各テクスチャ波長（ｋコード）での当該種についての測定が実現される。ＳＮＲを増強する追加の変異をこの実施に用いることもできるが、ここでは記載しない。

【００２５】

相サイクリングの使用は、ＳＮＲをさらに増強して、励起シーケンスに由来する人為現象を引き下げる機会を提供する。この技術は、最初の励起シーケンス１００の後に一連の複数の１８０再焦点パルスを発して、励起再焦点ＲＦパルスの相を体系的に変えて、各ＴＲ１０６内のスピンエコーシグナルの複数の測定値を収集することによって、本明細書中で用いられる。最初に用いるならば、選択されたｋ値についての各再焦点パルスの後に、ｋ値選択勾配を再び用いる。次に、ｋ値が共通する、結果として生じたシグナルを組み合わせて、ある種の人為現象、例えばコヒーレンス経路人為現象を引き下げ、又は取り除く。

【００２６】

後により詳細に記載されるように、各ＴＲ又は励起後の時間分解データ記録のフーリエ変換は、選択されたｋコードにて存在する化学種を反映するＮＭＲスペクトルを生成する（シグナル収集を通してｋコードがスイッチされて離別される（ｓｗｉｔｃｈｅｄ　ｐａｒｔ　ｗａｙ）ならば、励起の後に、各ｋ値でのデータ記録は、別個に変換されて、ｋ空間内のその点での化学種の相対寄与を決定することができる）。このＮＭＲスペクトル内の積分されたピーク下面積又は他の定量化は、当該ｋコードでのテクスチャシグナルへの化学種の寄与と比例する。ＮＭＲスペクトル内でピークが１つのみであるならば、コード化されたｋ値にてＮＭＲシグナルを生成することができる化学種は１つのみである。単一のｋコードにてピークが２つ以上あるならば、当該特定のｋコード／波長でのテクスチャは、比例して、スペクトル内に種々の化学種を含有する。

【００２７】

新しい各励起にて、ＶＯＩは、以前の励起があった場所のできるだけ近くにポジショニングされ得、又はＶＯＩは、組織又は解剖学的組織の別の部分に移され得、そこでデータが収集される。組織内の一位置でテクスチャ波長のスペクトルを構築するのに、一励起から次のものまで空間コヒーレンスを維持することは必須でない。そのような特性評価のための唯一の要件は、ＶＯＩが、類似のテクスチャシグネチャの領域内に残ることである。類似のテクスチャシグネチャの領域内に配置される各励起内で、この条件は満たされる。なぜなら、何らかの組織／対象のモーションがあるならば、ＶＯＩが組織と共に移動するからである。一励起から次のものまで、ＶＯＩポジショニングの要件は、画像形成において必要とされるよりもはるかにストリンジェントである。特徴付けられるべき組織の領域内にＶＯＩが残る要件は、複数の収集の全体にわたって、モーションに起因するドリフトの蓄積が大き過ぎるならば再ポジショニングによって、達成することができる。ここでも、一励起／コードから次のものまでの空間コヒーレンスは、必要とされない。

【００２８】

励起の各シーケンスの前に、複数のダミー励起３０４ａを置いてサンプルを平衡化し、そしてｋ＝０でコード化した励起３０４ｂ、及び励起３０４ｃなしのＴＲを続けて、システムノイズを計量してよい。

【００２９】

患者のモーションの存在下での微細なテクスチャの定量的評価を可能にする、記載される方法の２つの重要な技術的態様は：ｉ）モーション許容度、及びｉｉ）ノイズに対する

高いシグナルである。加えて、当該方法は、テクスチャ成分の化学シフト識別、及び有限の分析長から生じる人為現象の回避を可能にする。

【００３０】

モーション許容度は、２つの現象から起こり、第１は、コイル（アンテナ）が、そのフィールド内の至る所からシグナルを受けることである。置換が、アンテナフィールドの大きな画分でないとすれば、コード化された組織シグナル相及びマグニチュードは、最小限に変更されることとなる。すなわち、アンテナの大部分は、アンテナフィールド内で、コード化されたシグナルのモーションに気付かない。加えて、ＶＯＩ内のプロトンが独立している（実質的なコヒーレンスも干渉効果もない）ので、そしてプロトンスピン方向が分子配向から切り離されているので、励起且つコード化されると、組織の励起される容量（ＶＯＩ）は、収集期間の間に、シグナルへの影響なく、モーションの方向を回転させ、歪め、又は変化させることができる。これは、ＶＯＩが、レシーバ、及び均質的なＢ０容量内にある限り、真である。

【００３１】

モーション許容度を保証する第２の現象は、フィールド勾配の付加の間（例えば、スライス－セレクト勾配、あらゆるクラッシャ勾配の付加、又はあらゆるｋコード化勾配の付加のいずれかの間）、患者／ＶＯＩが移動して、ＶＯＩ内のプロトンに相シフトを招かせるかも知れないが、この相シフトが、勾配のサイズ及び期間、そしておそらく患者の速度について小さくなるであろうことを示すことは簡単であるという事実である。呼吸中の胸壁のモーション、又は鼓動している心臓の周囲の組織モーションの典型的な速度は、１０～２０ｍｍ／ｓであり、あらゆる相シフトが重要でなくなるほど十分にゆっくりである。さらに、求積（ｑｕａｄｒａｔｕｒｅ）での記録により、処理後の可能性が実現する。加えて、この相シフトは、ＶＯＩ全体に共通であるので、コード化されたｋ値（単に、ＶＯＩについての全体としての相進み（ｐｈａｓｅ　ａｄｖａｎｃｅｍｅｎｔ））に変化がない。この相進みは時間依存的であるので、シグナルの有効な周波数シフトが存在する。しかしここでも、典型的な周波数シフトが、ほんの数百Ｈｚ（フロントエンドＡ／Ｄ帯域幅の範囲内に十分入る）であろうことを示すことは簡単である。シグナルが求積で測定されるので、レシーバ基準相に対するいかなる相シフトも、シグナルを減弱させることにはならない。

【００３２】

各ｋ値でのシグナル力が、他と独立して収集されるので、（連続した励起間の）測定間モーション許容度も保証される。一ｋ値の測定と次のものとの間（又は繰返し測定）で空間コヒーレンスを維持することは、必須でない；ＶＯＩが、類似の組織テクスチャの領域内にポジショニングされたままであることが、必要な全てである。

【００３３】

選択的ＶＯＩ励起中の迅速な組織モーションは、ＶＯＩの境界のフィデリティに及ぶ影響で小さくすることとなる。これは、不完全な１８０°パルスによって生じるものよりも小さくなり易く、ＶＯＩ内のテクスチャの高いｋコード化尺度をコード化して記録する能力に物質的に影響を与えない。

【００３４】

記載される方法は、ｋ値コードの標的サブセットを選択して、これに焦点を定めることで、ＶＯＩ内の組織テクスチャを特徴付けることによって、臨床撮像に対するＳＮＲの大きな増強を達成する。－ｋ～＋ｋの伝統的な周波数コードのサブセットを選択することで、各標的ｋコードに留まって、実質的に非常に狭いレシーバ帯域幅（＜１ｋＨｚ）にてサンプリングする機会が提供される。一連の１８０°再焦点パルスを含んで複数のスピン－エコーを生じさせることによって、更なるＳＮＲ増強を達成することができる。これらのエコーを組み合わせて、程度がより大きなシグナル平均化を可能にすることもできるし、個々に分析して、追加の化学シグネチャとしてのシグナルについてＴ２パラメータを抽出することもできる。

【００３５】

フーリエ変換ではなく、シグナル振幅対ｋ値の、画像中でのパワースペクトル（各テクスチャ波長でのシグナル力）は、この方法について、注目する量である。それゆえに、何十（又は何百）ミリ秒もの長い期間、単一のｋ値にて、複数の励起の全体にわたってシグナルを蓄積して、程度の高いシグナル平均化を可能にして、弱いシグナルについてでさえ強いＳＮＲを与えることができる。

【００３６】

異なる化学種は、組織内で空間分布が異なり得、そして各種をテクスチャ波長の関数としてマッピングすることで、追加の診断情報が提供される。開示される方法のプロトコルに用いることができる撮像と比較してより大きなＶＯＩ及び長い収集時間に起因して、シグナル及び帯域幅は、ＮＭＲスペクトルを測定するのに十分であり、解像度は、化学種を、測定された組織テクスチャと相関させるのに十分である。これは、当該ｋ値でのシグナルが十分である場合に、解像度がｋコードによってセットされ、そしてＶＯＩの長さ及び／又は断面の拡張によりＳＮＲの増大が、解像度のロスなく可能になるからである。健康な組織が、その水シグナルを、組織化されたテクスチャ内に有する一方、水が、組織の全体を通して移動して、その組織化されたテクスチャを損なう可能性がある、炎症を起こした状態にある場合、テクスチャのミクロ構造種シグネチャ及び化学種シグネチャの双方の、この技術の同時の測定が、炎症を定量化するのに有用であることを立証し得る。

【００３７】

ＶＯＩ寸法は、サンプル内の注目するテクスチャ波長に合うように選択されるべきである。特に、分析方向（ｚ）におけるＶＯＩの寸法は、ＶＯＩの長さを定義したスライス選択プロファイルによって導入される人為現象を回避するほど十分に長い必要がある。ＶＯＩは、当該人為現象を回避するために、注目する最大波長の少なくとも４倍であるべきである。測定される波長がＶＯＩ長の＜１／４であると、影響は小さい。

【００３８】

測定用に標的とされるテクスチャ波長の最適な選択は、様々な疾患及び病理について、異なることとなる。なぜなら、それらのテクスチャについてのシグネチャ長－スケールが変わるからである。特定の疾患への使用は、ｋ空間の最適に選択されたまばらなサンプリングの開発を必要とすることとなる。この努力は、既存の組織学の文献によってかなり知られることとなり、そして機械学習アルゴリズムにかなり依存すると予想され、この機械学習アルゴリズムは、テクスチャデータと病理／転帰との間で、相関が進展するのを可能にすることとなる。最終的に、これは、特定の疾患に合わせて調整されるプロトコル／パラメータのライブラリをもたらすこととなる。本明細書中で考察される方法の使用由来のデータ出力は、ｋ値対相対強度又は絶対強度（実質的に、特定の病理に対して標的とされるｋ値の選択された範囲での強度のパワースペクトル）のマトリックスであり得る。範囲は、ｋ空間内の特定の領域にて、連続的であってもよいし、まばらにサンプリングされてもよい（基本的に、ｋ空間を通してあらゆる軌跡を選択することができる）。

【００３９】

特定の組織テクスチャの尺度について、ｋ空間内の相対強度又は絶対強度のこの出力データマトリックスに加えて、各測定由来の関連ＮＭＲシグナルの使用は、異なる化学組成のインタリーブテクスチャを同定するのに用いることができる。

【００４０】

この新しい技術を用いて収集されるデータの、テクスチャコントラストを判定する選択された収集パラメータについての知識との組合せにより、標的組織の診断評価に向けた重要な情報が与えられ、そしてその変化は、疾患の発症及び進行のマーカーである。疾患の評価に向けた、収集されたデータからの情報の抽出は、収集パラメータを変えて広範な組織コントラストを生じさせることによって最大にすることができ、コントラストの変異は、研究中の組織テクスチャの形態学及び化学性質の双方を解明することによって、病理の判定を可能にする。疾患診断に向けて、この収集パラメータ空間の、収集されたテクスチャデータとの相関を用いて、疾患用のバイオマーカーを決定することができる。これを、精査（ｉｎｓｐｅｃｔｉｏｎ）によって決定することができる。しかしながら、ＡＩアル

ゴリズムを画像化データに用いる最近の勢いをここで用いると、大きな効力があり得、病理の発症及び進行に関するかなり詳細な情報の抽出が可能となる。

【００４１】

ＡＩの使用は、対象由来の病理の出力データと種々の他の尺度との相関の形態をとることができる。診断コンテンツに向けたデータのロバストな収束に至るのに十分な相関データが必要とされ、そしてこの相関データは、疾患を追跡する手段を提供することに加えて、疾患の病因の理解を促進する特異的なバイオマーカーの開発を可能にし得る。

【００４２】

収集されたデータからの最大の情報の抽出に向けて、組織ベースの高解像度データセットをインシリコで徹底調査して、罹患した組織の構造の最高の評価に向けた分析のための、ｋ空間の最も有用な領域を判定することができる。さらに、そのようなモデル化は、インビボ測定に用いるためのコントラスト機構の最適な選択を解明することができる。しかしながら、特定の組織テクスチャ、又は疾患によってどのように影響されるかについての先験的な知識がほとんどない場合においてさえ、組織の標的領域におけるデータを、この新しいＭＲベースの技術によって簡単に収集して、病理についての特定の診断尺度と、ＡＩ／機械学習を通して相関させることによって、組織テクスチャの変化／差異を評価することができる。特定のテクスチャシグネチャ型又は特定の組織バイオマーカーを先験的に知ることは、必須でない。診断は、開示される方法の使用、及び他の診断データ／転帰との比較に由来する、高度に構造化されたデータセット（構造化されているか構造化されていないかは問わない）からのＡＩパターンのパターン／特徴抽出によることができる。これを、教師あり学習及び教師なし学習の組合せによってすることができる。この方法によって、テクスチャパターンマーカーを、特定の病理について抽出することができる。

【００４３】

図４は、一連の励起３０４（図３に関して記載される）の全体にわたる、各励起での単一のｋコードによるデータ収集を示しており、ｋコードは、一励起から次のものまで変化している（図中の標識は、データ収集に用いた特定の例示的なソフトウェア実施についてである）。実際には、特定のｋコードでのリピート収集数は、研究中の組織について、ｋ空間内の当該領域でのＳＮＲ考慮によって選択することができる。示される単純化された場合において、励起あたり単一のｋコードである、各ＴＲの全体に及ぶ連続サンプリングによって、各励起に由来するシグナル４０２を記録する。実際には、ＴＲ、ＴＥ、及び用いた勾配プロファイルを選択して、研究中のテクスチャ要素と所望のエコープロファイル間の所望のコントラストが提供されることとなる。米国特許出願第１５／６０４，６０５号明細書に記載されるように、テクスチャ要素を強調するのに必要とされるあらゆるタイプのコントラストを、当該方法と共に用いてもよい。

【００４４】

図５Ａ及び図５Ｂは、複数種テクスチャ由来のシグナル５０２（図５Ａ）、及び当該シグナルのフーリエ変換をとることによって得たＮＭＲスペクトル５０４（図５Ｂ）を示す。励起あたり１ｋコードのみを用いれば、当該ＴＲにおいて記録されるシグナルは、ｋ空間内のその点での空間電力密度を示す；当該シグナルのフーリエ変換から得たＮＭＲスペクトルは、ｋ空間内のその点でのテクスチャに対する、ＮＭＲスペクトルにおける各化学種の相対寄与を与える。これは、図５Ａに示される収集の場合であり、そこでは、シグナルを収集した単一のｋコードにて、構造体は、図５Ａの時間分解シグナルのフーリエ変換である、図５Ｂ中のプロット内で見られるピーク５０６及び５０８によって特徴付けられる２つの化学種で構成される。次に、各化学種についての当該ｋ値でのテクスチャに対する相対寄与を、ＮＭＲスペクトル内の各ピーク下面積を積分することによって評価することで、ピークの相対幅又はピークの最大シグナルマグニチュードを分析することができる。また、ピーク下面積の積分した値を比率で表すことで、種判定用の評価ツールを提供してもよい。

【００４５】

連続励起においてｋ空間をステップスルーして、１）シグナルマグニチュード対ｋコー

ド、及び２）各ｋコードでのＮＭＲスペクトルを評価することによって、シグナル力対テクスチャ波長（ｋ値）のスペクトルを、図６内の例示的な化学種；水６０２及びゼラチン６０４について示すように、研究中の組織領域内の別個の化学種毎に構築することができる。

【００４６】

２つの包括的な状況が、異なる化学種で構成されるテクスチャを別々に徹底調査するための、開示される方法の用途を示す。第１の場合は、２つの異なる材料（種１及び種２）でできたテクスチャを有するサンプルであり、ＮＭＲシグナルが異なり、マグニチュードが等しい、又は異なる。すなわち、この場合での一テクスチャは、波長λの主な繰返しパターンを有する。一例として、図７は、種１，７０２及び種２，７０４を示し、ＮＭＲスペクトルが異なり、シグナルマグニチュードが等しい、又は異なる。波長λの非ＮＭＲ特異的ｋコード化励起は、以下のシグナルを生じることとなる：（１）個々の種のマグニチュードが等しいならば、マグニチュードは低～ゼロ、又は（２）個々の種のマグニチュードが等しくないならば、マグニチュードはより高。したがって、ＮＭＲ周波数によってシグナルを分離することによって（受信したシグナルをフーリエ変換して、個々のＮＭＲシグナルを別々に測定することによって、例えば、スペクトルのピーク下面積を算出することによって、又は最大シグナルを測定することによって）、コード化したｋ値でのテクスチャに対する感度（ＳＮＲ）を増大させることができる。

【００４７】

シグナルを２つの成分のそれぞれから分離する別の利益は、一方の種から他方への浸潤がある場合に、明らかである。例えば、脳組織の皮質におけるミエリンリッチミクロカラムの場合では、脂質リッチ種及び水リッチ種が存在する。例えば、水が、一例として、脂質リッチ構造体中に浸潤した場合、テクスチャ波長λにマッチする、ｋコード化測定の２種について測定した相対マグニチュードは、変化することとなる。これは特に有用である。というのも、単一の励起／測定において、浸潤の程度の評価をすることが可能になるからである。重要な点は、単一の励起であるため、２種でできたテクスチャについての測定値が、同じＶＯＩに同様に由来することである。

【００４８】

第２の例を図８に示す。この場合、３種が存在する。特定の波長λでのｋコード化励起は、異なる波長、例えば、種１、８９２、種２、８０４、及び種３、８０６のテクスチャ由来のシグナルを抑制することとなる。加えて、ＮＭＲ周波数選択性を用いて、そのｋ値にて一部のシグナルを有し得るが、標的種によって示される標的テクスチャに関連しない他種由来のシグナルを同定且つ除去することができる。それゆえに、ＮＭＲ周波数を用いて他のテクスチャ由来の種を同定且つ抑制することで、測定値のＳＮＲが増大することとなる。

【００４９】

臨床的に、ミクロ構造テクスチャ（厚さ、間隔、変異性、異方性、及び他の尺度）、そしてまた組織の化学組成の双方を特徴付ける能力は、疾患の診断、予後、並びに治療設計及び病期分類において、価値が大きい。

【００５０】

患者のモーションの存在下での組織ミクロ構造テクスチャの定量的評価を可能にする、記載される方法の２つの重要な技術的態様は：ｉ）モーション許容度、及びｉｉ）ノイズに対する高いシグナルである。加えて、当該方法は、標的組織のテクスチャ成分の化学識別を可能にする。当該方法の使用由来のデータ出力は、ｋ値対シグナル強度対ＮＭＲスペクトルの単純なマトリックスであるので、データ解析論へのインターフェースの容易さが保証される。画像処理アルゴリズムを、処理後の標準的な、低い解像度のＭＲ画像に用いるのではなく、本明細書中に記載される方法は、高い情報量、高い解像度、高いＳＮＲデータ入力を、下流の解析論に提供して、バイオマーカー定義を促進する。測定されたバイオマーカー値を用いて、単純な、高い感度の、疾患ステージの特異的定量的診断スコアを医師に提供することができる。

【００５１】
記載される方法によって生じた、高度に構造化された単純なデータは、ＡＩ（人工知能）／ＭＬ（機械学習）ベースの診断法とシームレスにインターフェースして、バイオマーカー開発のためのＡＩベースの特徴抽出、他の組織パラメータ用の代わりのマーカーを開発するための他の測定基準との相関、及び他の診断情報に基づいたトレーニングを促進する。本明細書中に記載される方法から得たデータの単純な機能的形態（化学シフト対ｋ値対シグナル強度のマトリックス）は、下流のいかなる解析論の使用も単純化する。教師なし特徴抽出／パターン同定は、バイオマーカー開発の最初の工程として、容易に達成される。バイオマーカーを開発する以降の教師ありトレーニングは、転帰及び／又は他の疾患測定基準に基づき得る。記載される方法は、明確であり、高度に構造的であり、且つ単純なマトリックスベースのデータセットであるので、本明細書中に記載される方法によるデータ収集から、明確なテクスチャシグネチャ及び化学シグネチャへの伝達関数を、グランドトゥルース尺度に基づく単純な物理的ファントム及び組織ファントムとの相関によって開発することができる。そのような相関は、臨床使用において、明確なデータ解釈を確実にする。転帰及び他の診断測定基準による、データ内の結果として生じた特徴の以降のトレーニングは、組織の、基礎をなす物理的性質及び化学的性質を、疾患ステージと関連付けるバイオマーカーを提供する。

【００５２】
ＭＲ画像を、採掘可能な診断データに変換することを意図した最近の診断技術は、処理後画像を用いて、肉眼に可視でない特徴を抽出する。パターン認識アルゴリズムは、他の患者のデータとの相関について、組織テクスチャ等の特徴を同定して、精巧なバイオインフォマティクスの使用により相関及び疾患モデルを開発する。次に、当該モデルは、診断、予後、及び治療設計を補助することができる。生物医学的画像が、基礎をなす病態生理学を反映する情報を含有し、そしてこれらの特徴と、基礎をなす病理との関係を、定量的画像分析を介して同定することができるという概念によって、画像の、診断データへの変換が動機付けされる（Ｇｉｌｌｉｅｓ ｅｔ ａｌ．，Ｒａｄｉｏｌｏｇｙ Ｖｏｌｕｍｅ ２７８，ｎｕｍｂｅｒ ２，Ｆｅｂｒｕａｒｙ ２０１６）。ラジオミクスとして知られるこの方法の困難は、組織テクスチャを直接測定せずに、画像データの後処理によって測定するので、解像度が患者のモーションによって損なわれることである。それゆえに、相関する病理尺度を抽出する能力は、限られている（いくら後処理しても、画像内にない情報を抽出することはできない）。必要とされるのは、組織ミクロ構造の、疾患により誘導されるテクスチャ変化の、直接的な高解像度の測定である。次に、高解像度テクスチャ測定と組み合わせて、組織の疾患駆動化学変化の測定は、相補的なミクロ構造的化学病理の評価を可能にして、疾患の発症、及び治療に対する応答の、感度が高い測定、並びに他の疾患診断法との相関を開発する可能性を許容するであろう。

【００５３】
本明細書中に記載される方法によって提供される、化学組成を組織ミクロ構造と相関させる能力は、疾患の基礎をなす原因のより明らかな理解、そしてゆえに、より良好な予測及び治療選択を実現し得る。この能力は、とりわけ、腫瘍を類型に分けて、切除のための腫瘍境界を決定することを試みる場合に、有用である。脳腫瘍を診断して類型に分ける場合の考慮で重要なのは、その代謝、ゲノム、及びテクスチャの不均質性である。高悪性度の脳腫瘍の壊死性コア由来のＮＭＲスペクトル及びテクスチャシグネチャは、能動的に成長する縁部（ａｃｔｉｖｅｌｙ ｇｒｏｗｉｎｇ ｒｉｍ）のものとは全く異なる。ほぼ全ての脳腫瘍は、Ｎ－アセチルアスパラギン酸（ＮＡＡ）シグナルを低下させ、そしてまた多くの場合、コリン（Ｃｈｏ）のレベルを増大させて、Ｃｈｏ／ＮＡＡ比を増大させる（Ｈｏｒｓｋａ ａｎｄ Ｂａｒｋｅｒ，Ｎｅｕｒｏｉｍａｇｉｎｇ Ｃｌｉｎｉｃｓ Ｎｏｒｔｈ Ａｍｅｒｉｃａ ２０１０ Ａｕｇｕｓｔ；２０（３）：２９３－３１０）。

【００５４】
診断開発を補助するのに、多くの場合、ＮＭＲを用いて、脳腫瘍代謝を評価する。しかしながら、必要とされるボクセルのサイズが、測定される化学シグネチャの部分容量の歪

みを高くする原因となり得る（Ｇｌｕｎｄｅ ａｎｄ Ｂｈｕｊｗａｌｌａ；Ｓｅｍｉｎａｒ Ｏｎｃｏｌ．２０１１ Ｆｅｂｒｕａｒｙ；３８（１）：２６－４１）。さらに、小さなボクセル由来の低いシグナルレベルに起因して、高い空間解像度は達成可能でない。加えて、化学シグネチャは、標準的な撮像方法によって、組織ミクロ構造テクスチャの高感度測定と関連し得ない。処理後画像は、患者のモーションの影響に起因して、この目的にとって十分な解像度を提供しない。

【００５５】

一例として、磁気共鳴緩和測定法を用いて、外傷性脳損傷（ＴＢＩ）に由来する病理学的変化を評価する最近の研究は、軽度の損傷の場合においてさえ起こる脳白質の変化を強調している（Ｗ．Ｆｏｒｅｓｔ，Ａｕｎｔ Ｍｉｎｎｉｅ，２ Ｍａｙ ２０１８）。Ｔ１及びＴ２緩和測定法によって測定されるミエリン水画分を、ミエリン含有量の代わりのＭＲＩ尺度として用いて、ミエリンが、損傷に応じて増大すること、そしてこの再ミエリン化が、何ヵ月もの間持続し得ることが判明した。しかしながら、ミエリンのみの増大が、必ずしも良いことであるわけではない。動物研究により、軽度のＴＢＩ後の再ミエリン化が、崩壊した、あまり機能的でないミエリンをもたらし得、ミエリンの増大が、脳内で崩壊シグナリングを生じさせ得る一種の瘢痕組織を形成し、そして最終的に、神経変性障害、例えば痴呆に対する感受性の増大に至り得ることが示された。それゆえに、病理進行の定義は、組織微構造の形態的な変化の測定、及び変化するミエリン含有量の測定を必要とする。しかしながら、処理後画像ですら、ＭＲ画像化から入手可能な解像度は、組織テクスチャのテーゼ変化を追跡するのに十分でない。しかし、米国特許第９３６６７３８Ｂ２号明細書に記載される方法によって達成可能なテクスチャ解像度を、化学シグネチャの測定と、ミクロ構造内のテクスチャ成分の関数として組み合わせることで、必要な診断情報が提供される。

【００５６】

一部の生物学的テクスチャ、例えば正常な骨は、組織マトリックス（骨髄）内に埋め込まれたミクロ構造要素（海綿骨）で構成される。したがって、組織テクスチャは、これらの２つの組織要素の厚さ及び繰返し間隔によって定義される。しかしながら、より複雑な生物組織テクスチャは、２つを超える別個の化学成分で構成される場合があり、各化学成分は、ｋ空間内の組織の複合テクスチャシグネチャへの、それ自体のテクスチャ寄与がある。親出願から本出願において定義される方法は、２つの成分（例えば、骨及び骨髄、肝臓組織及びコラーゲン、より高次の水組織マトリックスに対する脂質）間のコントラストの現像を強調した一方、多くの情報を、多成分組織構造内の化学テクスチャ成分とミクロ構造テクスチャ成分との相関によって、疾患診断に加えることができる。研究中の組織ミクロ構造から生じるｋ空間における各点／領域でのシグナル強度を、その同じｋ空間位置での化学シグネチャと相関させることによって、診断目的用の組織の高い情報量の記述が得られる。ミクロ構造テクスチャ寄与と化学シグナル寄与間の、複合組織内の成分毎のテクスチャとのこの一致は、テクスチャデータが収集されるｋ空間内の各位置にて各ＶＯＩからＮＭＲデータを収集することによって、達成することができる。いくつかの考えられる用途が、ミクロ構造テクスチャ（マルチ相構造体内のものが挙げられる）及び化学組成変異の双方を測定する組合せ能力の用途に従う。

【００５７】

定量的Ｔ１及びＴ２マッピングは、従来のＭＲ画像上で可視でない腫瘍の腫瘍周囲領域の組織変化を検出することができる。腫瘍周囲浮腫における緩和値は、腫瘍の造影剤増強部分から最初の１０mm以内に異種パターンを有し、腫瘍の造影剤増強部分から腫瘍周囲浮腫中まで、緩和値の勾配がある。これは、周囲組織中への非可視腫瘍浸潤を反映し得、そしてこの情報は、外科手術及び放射線治療のプランニングに有用であり得る（Ｂｌｙｓｔａｄ ｅｔ ａｌ．ＰＬＯＳ Ｏｎｅ；Ｍａｙ ２３，２０１７）。しかしながら、多成分組織において、別個の化学成分から生じる種々の減衰時間を分離するのは困難である。この場合においても、ロバストな化学組成測定を各テクスチャ相に割り当てる能力と組み合わされた組織ミクロ構造／テクスチャの高解像度測定が、極めて価値がある診断データ

を提供するであろう。

【００５８】

定量的ＭＲＩ（ｑＭＲＩ）の診断用途の増大により、定量的値、例えば、拡散速度、拡散異方性、組織緩和速度、磁化移動速度、剪断率間の相関が、疾患状態のインビボ特性評価を可能にするように開発されている。多くの病理において、ｑＭＲＩスキームは、疾患ステージを、測定された組織パラメータと相関させることができるけれども、測定されたパラメータの基礎をなす原因（物理的且つ／又は化学的）を確定できない不能性により、診断及び予後がより疑わしくなる。パラメータ変化が、例えば炎症ではなく、浮腫によって駆動されるかの識別は、そのような先進のスキームを磁化移動速度（ＭＴＲ）マッピングとして用いる場合でさえ、困難であり得る。ＭＴＲは、遊離水素プール（水含有量）及び結合水素プール（例えば、細胞膜内、例えばミエリン内のタンパク質及び脂質に結合したもの）の双方の変化によって影響される。したがって、ミエリン含有量による磁化移動速度変異の正確な一致は、簡単でない。より多くの情報が必要である。しかし、組織の標的領域内のミクロ構造組織テクスチャの直接的尺度を、組織テクスチャ全体に寄与する各組織相の化学シグネチャの同定と組み合わせることで、疾患の進行を反映する定量的パラメータ変化と、基礎をなす原因（これまで確認しにくいままであった診断尺度）との相関を可能にする。

【００５９】

本明細書中に記載される方法は、この問題を、組織構造体の直接の、高解像度の測定によって解決する。この方法によって入手可能な解像度は、組織をサンプリングするのに用いられるＶＯＩのサイズによって定義されないので、ＶＯＩ寸法を選択して、シグナルが収集される各ｋ値での化学組成の高ＳＮＲ測定を可能にすることができる。

【００６０】

この方法の価値は、肝疾患の診断を参照すれば理解することができる。罹患した肝組織は、肝組織マトリックス内に埋め込まれて、脂肪症の進行を反映する脂肪小葉、ヘモグロビン含有量によって定義可能な微小血管系、及び疾患の進行と関連するコラーゲン線維症の進行を含有し得る（Ｇｕａｎ Ｘｕ，ｗｗｗ．ｎａｔｕｒｅ．ｃｏｍ／ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃｒｅｐｏｒｔｓ；４ Ｆｅｂｒｕａｒｙ ２０１６）。構成成分の各化学相は、ｋ空間内に特定のテクスチャシグネチャを有する。次に、ＭＲＳを用いて、ｋ空間内の範囲の全体にわたってデータを収集して、各ｋ値での化学組成を判定することによって、組織を特徴付けることができる。親米国特許第９３６６７３８号明細書に開示される発明のこの変異は、テクスチャシグネチャを化学シグネチャと相関させており、診断、予後、及び治療定義に向けた価値ある追加情報を提供する。

【００６１】

ＭＲエラストグラフィ（ＭＲＥ）は、肝疾患での線維症進行に付随する組織硬度の増大を用いて、疾患を病期分類する。組織硬度は、音波が肝臓を通過する間に収集される画像から測定される。肝臓硬度の良好な評価が提供されるが、この技術は、この病理の基礎をなす原因の判定の困難によって、妨害される。線維症の進行以外の多くの要因が、硬度の増大をもたらし得、例えば、炎症、胆管閉塞、肝鬱血、及び肝静脈閉塞がある。加えて、鉄の過負荷が低シグナルの原因となり得、診断解釈を困難にする（Ｌｏｗ ｅｔ ａｌ．Ｗｏｒｌｄ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｒａｄｉｏｌｏｇｙ ２０１６ Ｊａｎｕａｒｙ ２８；８（１）：５９－７２ ＩＳＳＮ １９４９－８４７０－オンライン）。

【００６２】

組織テクスチャ内の、疾患により誘導される変異を、徹底調査される組織を構成する種々の化学種の相対割合の測定と併せて測定する能力により、組織ミクロ構造を、基礎をなす種の特定の浸潤と関連させて、テクスチャ変化がコラーゲンベースの線維症の進行から生じるかを判定する能力が提供されるであろう。ｋ空間の全体にわたって化学シグネチャを追跡するこの能力は、本明細書中で開示される本発明によって、ＮＭＲによる化学シグネチャ、ｋ空間内のテクスチャ位置、及びシグナル振幅の同時の測定によって提供される。これにより、物理シグネチャ及び化学シグネチャの双方を用いて線維症進行の程度の判

定が可能となる。組織テクスチャの測定の解像度が、用いられるＶＯＩのサイズによって直接決定されないので、ＶＯＩを、ＮＭＲデータの高いＳＮＲ収集を可能にするような大きさに設定することができる。一励起内の特定のｋ値での繰返し収集により、組織テクスチャの高解像度測定が実現される。それゆえに、当該方法は、成分ミクロ構造、及び病理の進行をもたらす化学種の双方の臨床的にロバストな測定を可能にする。

【００６３】

当該方法のロバスト性及び感度に起因して、出力データは、解析論の使用からさらに上流であっても、診断評価に向けたトレーニングのために病理と相関させるのに用いることができる。これは、ラジオゲノミクス（ラジオミクスの拡張）と呼ばれる技術を参照すれば理解することができ、これは、疾患の遺伝的シグネチャを導き出すために、後処理した画像データのＭＬ分析に依存する。後処理した画像データにおいて観察されるテクスチャパターンに基づいて、病変の領域から抽出したゲノムフィンガープリントとの相関によるトレーニングにより、テクスチャデータを、ゲノムシグネチャのインビボ代用物として用いることができるであろう。実質的に全ての癌患者が、看護の間、撮像を、ある時点で、多くの場合複数回経験する一方、全患者の疾患が、ゲノム的にプロファイルされる（そして繰返し試験を受けることができる）わけではない。しかし、ジェノミクスについての照会が増大するにつれ、テクスチャデータ及びゲノムデータを比較する能力が増して、テクスチャシグネチャをゲノムシグネチャと相関させるライブラリの開発に至る。

【００６４】

開示される方法によって得られるテクスチャデータ（ミクロ構造及び化学種の双方）を、ゲノムフィンガープリント及び組織学的病理尺度の双方について、代わりのマーカーとして用いることができる。テクスチャデータとゲノム尺度及び組織学的尺度との相関を、ＡＩ／機械学習技術を用いて定義することができる。当該技術は、開示される方法によって得られるデータからの、パターン／特徴の抽出を促進して、同じ組織領域から得られるゲノムデータ又は組織学的データとの相関により、バイオマーカーとしてトレーニングすることができる。テクスチャデータを得る開示される方法が非侵襲性であるという事実に起因して、データを、あらゆる臓器又は腫瘍にわたって収集することができ、これは、生検ベースのゲノム尺度又は組織学的尺度の使用に付随するサンプリングエラーを除外する。このことは重要である。なぜなら、腫瘍異質性（テクスチャ、化学的、遺伝的）の高解像度評価は、腫瘍攻撃性及び予後の評価において重要であると分かるので、癌の型及び悪性度に関する情報を加えることによって、癌性の組織を良性の組織から識別するのを補助することができるからである。各腫瘍は、ミクロ構造テクスチャシグネチャ及び化学テクスチャシグネチャの双方から得られるテクスチャを記述するいくつかの測定可能な特徴を含有する場合がある。これらとして、腫瘍の全体にわたるテクスチャ異方性、変異性、及び組織異質性が挙げられる。

【００６５】

加えて、抽出されたこれらの特徴の、患者の他の診断情報／記録／転帰に対するトレーニングにより、これらの診断尺度についての、疾患の診断、予後、及び治療プランニングを補助するための、高感度な非侵襲性バイオマーカーの開発が可能となる。

【００６６】

ここで開示される方法によって得られるデータは、組織テクスチャ（化学及びミクロ構造／表現型の双方）の高解像度、高情報量の尺度である。これを、とりわけ、実際の生検が実際的でない場合（例えばスクリーニングについて）、又は治療に対する応答の繰返し評価が必要である場合、バーチャルデジタル生検として用いることができる。当該技術の非侵襲性の特質により、腫瘍／臓器の全体にわたる処理選択、監視、及び用途での長期的使用が可能となる。ＭＲデータが、ほぼ全ての癌患者について得られるので、技術の使用へのハードルは低い。要求されるデータの収集は、ここで開示される方法を用いて、１分間足らずしかかからないので、データベースの開発がほとんど妨げられず、バイオマーカーの生成が促進される。ここで開示される方法は、特定の病理発現の基礎をなす種々の原因を識別する強力な手段を提供する。組織の化学物質含有量の変化を追跡する能力によっ

て、この化学物質含有量を、組織テクスチャ全体の特定のミクロ構造（テクスチャ）成分と同時に関連させることで、収集されるデータ内の情報が大いに拡張する。テクスチャの化学成分を判定するのに組織コントラストに依存する（コントラストと化学物質含有量との一対一対応の欠如に起因する問題をはらむ（ｆｒａｕｇｈｔ））のではなく、各テクスチャ波長での化学シグネチャの正確な尺度が入手可能である。現在、疾患応答についての基礎をなす源の識別、例えば炎症由来の浮腫の識別は、容易に達成することができる（浮腫が、ＮＭＲスペクトルにおいて、着実に増大する水シグナルに反映される一方、炎症が、コラーゲンの存在の増大に結びつけられる）。したがって、生物学的テクスチャの変異に通じるこれらの２本の異なる経路を、開示される方法によって識別することができる。これは、技術の用途のほんの一例である。組織テクスチャが重要である全ての病理において、組織テクスチャのミクロ構造種成分及び化学種成分に関する情報の組合せにより、より感度が高く、且つ特異的な診断法が可能となる。例えば、認知低下に付随する皮質におけるニューロンカラムの性能低下は、ニューロンの束が時間と共に変質するにつれ、標的組織のミエリン含有量の変化と関連する。開示される方法の使用によって、ミクロ構造の規則性及びニューロンカラムの幅の変化は、ミエリン含有量の変異と関連して、価値がある診断情報及び治療応答の監視を加えることができる。同様に、例えば、肝臓、肺、腎臓、心臓、及び膵臓の疾患における、線維症応答の進行において、少し例を挙げれば、コラーゲン繊維は、疾患の進行に応じて発達し、そして多くの診断法の基礎として用いられる。ここでも、他の混乱させる要因、例えば、炎症、浮腫、脂肪症、鉄の過負荷、及び閉塞症は、組織テクスチャの変化の原因となり得る。病理学的組織テクスチャの別個の相のそれぞれの化学種成分を判定する能力は、疾患進行の理解を、それゆえに治療のセット及び治療応答の監視を大いに補助するであろう。

【００６７】

加えて、組織テクスチャ評価を化学標識化に拡張する、親米国特許出願第１５／６０４６０５号明細書に開示される方法、及び本開示に記載される方法の双方によって収集されるデータは、単純な、高価値且つ高情報量の入力を、ＡＩ／ＭＬ解析論に提供する。本開示に記載される組織テクスチャの診断尺度は、ミクロ構造データ及び化学データの双方を、テクスチャ波長（ｋ値）の関数として収集することを包含する。したがって、データは本来的に、高度に順序付けられたフォーマットである（一尺度としてのテクスチャ強度対波長、及び第２の尺度としての化学種対波長の相対強度）。これはまた、ｋ値対強度対化学ラーモア周波数の三次元プロットとして見ることもできる。ＡＩ解析論の使用は、多くの場合、構造化されていないデータ、例えば、電子カルテ、音声メモ、医師のフリーハンドのメモ、又はランダムなデータソースに対処する困難に起因する問題をはらむ一方、本開示に記載される方法によって生じるデータの高度に構造化された形態は、下流の解析論への入力を大いに単純化する。それゆえに、ＭＲスキャナにおけるデータ収集の後、データ出力は、データ内の顕著な特徴／パターンを同定することとなる機械学習／深層学習アルゴリズム等の解析論に入れられ、そして、転帰又は他のグランドトゥルースを介した解析論の以前のトレーニングに基づいて、これらの特徴を、疾患状態の診断用のバイオマーカーとして同定することとなる。

【００６８】

その高度に構造化されたフォーマットに起因して、データは、バイオマーカー抽出に向けてのパターン認識用の既存のアルゴリズムによって容易に分析可能である。さらに、これは、自己較正する（選択されるいかなる波長の強度も、強度基準として用いることができる）、テクスチャの直接的尺度であり、これは、種のテクスチャ変異性、異質性、異方性、数、及び強度、又は類似のパラメータとの相関に応じて、組織テクスチャシグネチャからの複数のバイオマーカーの開発を可能にする。データ入力が高度に構造化されるので、疾患進行の他のマーカーとの相関に必要とされるトレーニングセットのサイズは引き下げられる。

【００６９】

バイオインフォマティクスを用いて、ラジオゲノミクス及びラジオミクスのデータを、

他の医学的データと組み合わせることができる。しかしながら、制限要因は、いくら画像処理しても、画像内に存在しない情報を抽出することはできないことである。通常、医学的撮像と同様に、抽出される特徴は、患者のモーションによって、解像度／感度が限られる。本明細書中に記載される方法の使用は、モーションイミュニティを実現して、かなり高い情報量のデータを提供して、下流の解析論に供給されて、より感度の高い、正確且つロバストなバイオマーカー、そしてそれゆえに、疾患の他の組織バイオマーカーのより優れた相関的予測の定義が可能となる。

【００７０】

本方法は、腫瘍内且つ腫瘍周りの双方の組織を、高い（以前に達成可能でない）解像度で類型に分けるのに用いることができる固有のテクスチャ尺度を提供して、組織異質性の感度が高い評価（腫瘍型及び悪性度のマーカー）を可能にする。腫瘍増殖に関連した組織変化の１つが、腫瘍の領域内の血管形成脈管構造の発達である。腫瘍領域の全体にわたる微小血管の変異を測定する能力により、腫瘍を類型に分けて、境界を定義する際の大きな診断力が提供されるであろう。

【００７１】

ここでも、ＡＩ／機械学習解析論を、診断目的で、開示される方法の使用によって得られるデータからの特徴抽出及びバイオマーカー開発に、そして当該バイオマーカーの、他の診断測定基準との、そして組織テクスチャの他の尺度との相関を開発して、他の測定基準の代わりの尺度としての使用を可能にするのに用いてよい。

【００７２】

一例として、腫瘍は、ゲノム異質性及び表現型異質性を示し、これらは、腫瘍悪性度に関係する診断重要性を有し、原発腫瘍であるか転移性腫瘍であるかを問わない。撮像解像度は、腫瘍生物学において高い診断価値を提供することとなるスケールで、顕微鏡的形態異質性を評価するほど十分には高くない。その代わりとして、シグナル緩和速度等の代用物が用いられる。しかしながら、本明細書中に記載される方法は、表現型の直接の測定に必要な解像度を容易に提供することができる。さらに、基礎をなすコントラスト機構を変えることによって、本方法を用いて、血流量、ミエリン、コラーゲン、及び他の表現型の特徴を評価することができる。

【００７３】

ＡＩ／機械学習解析論を用いて特徴を抽出して、診断目的の本方法によって同定されたミクロ構造種テクスチャ及び化学種テクスチャの特徴の組合せからバイオマーカーを開発することで、開発されたバイオマーカーの、他の診断測定基準との相関が可能となり、そして組織テクスチャの他の尺度を、他の診断測定基準の代わりの尺度として用いることが可能となる。

【００７４】

ＭＲ画像上での絶対強度の測定は、スキャナ間とスキャナ内双方の、そしてオペレータの変異性に起因して、可能でないので、現在、標準化を可能にする定量的ＭＲＩパラメータの収集が推し進められている。パラメータ、例えば、Ｔ１（減衰時間）、Ｔ２（減衰時間）、ＰＤ（プロトン密度）、ＡＤＣ（見掛けの拡散係数）、及びＦＡ（部分的異方性）（絶対値がスキャン環境から独立している組織特異的な量）を、直接、スキャナの全体にわたって、患者の全体にわたって、そして長期的に比較することができる。次に、そのような組織パラメータは、疾患の定量的バイオマーカーの定義の基礎となり得る。これらの測定の共通の提示は、標準的なＭＲ画像上の空間オーバレイとしての、解剖学的組織内の関心領域の全体にわたるマッピングによる。本明細書中に記載される方法は、絶対の、定量的な、局所的な測定をもたらし、これは、自己較正するので、定量的撮像に用いられる測定への完璧な追加をもたらし、他のデータと相関し得るものとして、特定の位置での標準的な撮像が挙げられ、一方、顕微鏡的特徴（現在入手可能でない測定）由来のデータを与える。この、本明細書中に記載される方法は、組織ミクロ構造の直接的尺度を提供し、これにより、他のパラメータの変異を、当該方法によって提供される組織ミクロ構造及び化学組成の直接的尺度と相関させることが可能となる。

【００７５】
腫瘍分子及びミクロ構造表現型異質性の高感度測定が、腫瘍攻撃性及び予後の評価において重要であると分かる。研究は、画像処理テクスチャ分析の容量、及び他の診断尺度、例えば、ゲノムフィンガープリンティング及び転帰との相関をすでに示して、前立腺癌を良性の前立腺組織から識別するのを、又は前立腺癌攻撃性に関する情報を加えるのを補助する。種々の組織属性の異質性の測定は、乳癌及び肺癌が挙げられる広範な癌における類似の診断利益を示した。ここで開示される方法は、非常に高い解像度且つ感度にて、異質性のそのような尺度、並びに他の尺度及び転帰との相関の基礎をなす表現型組織テクスチャのよりロバストな測定を可能にするだけでなく、現在、病理開発に寄与する組織の種々の化学変化の同定を可能にする。これは、非常に高い診断感度、及び組織異質性の特性評価に向けた特異性を可能にして、測定される診断パラメータと推測される診断パラメータ間の非常に強い相関が可能となり、次にこれを用いて、腫瘍を類型に分け、且つ等級分けすることができる。
【００７６】
開示される発明によって提供される病理学的組織テクスチャの物理組成及び化学組成の組合せの高い解像度の測定は、診断、予後、及び治療の決定に向けた高い価値がある情報をもたらす。開示される方法で測定することができる組織テクスチャシグネチャとして、定量的値、例えば、平均テクスチャ間隔、要素の厚さ、異方性、構造的変異性、異質性、領域から領域までの変異が挙げられる。これらの測定されるパラメータは全て、マッピングされて、他の定量的ＭＲ技術によって得られる定量的データ、例えば、Ｔ１（減衰時間）、Ｔ２（減衰時間）、ＰＤ（プロトン密度）、ＡＤＣ（見掛けの拡散係数）、ＦＡ（部分的異方性）（絶対値がスキャン環境から独立している組織特異的な量）の空間変異と相関する定量的データと相関させることができる。これらの測定の共通の提示は、標準的なＭＲ画像上の空間オーバレイとしての、解剖学的組織内の関心領域の全体にわたるマッピングによっており、これらの定量的組織パラメータの、特定の画像特徴との相関を可能にする。Ｔ１、Ｔ２、ＭＴＲ、ＦＡは絶対量であるが、これらの量の変化の基礎をなす原因は、知られていない可能性がある。すなわち、線維症の進行の他に、組織硬度を増大させ得る複数の理由がある。ここで開示される方法は、絶対の、定量的な、局所的な測定をもたらし、これは、高い解像度であり、且つ自己較正するので、標準的な定量的パラメータの変異の基礎をなす病理の理解に向けた、高い診断情報量をもたらす。開示される方法によって提供される、ミクロ構造組織性質及び化学組織性質を高い解像度で測定する能力は、病理変化の理解を通知して、疾患進行と関連する標準的な定量的パラメータ変化をもたらして、治療処方だけでなく治療設計にも用いることができる情報が提供される。
【００７７】
本開示の方法は、ミクロレベルの変化（ミクロ構造の変化及び当該ミクロ構造の種々の相の化学組成の変化）を直接的に示す。それゆえに、それらの測定を、Ｔ１、Ｔ２、ＭＴＲ、ＦＡによって提供される定量的尺度の代わりに、又はその補助的手段として用いて、診断力が大いに向上する。これらの定量的パラメータの変化の基礎をなす源を、よりよく診断することができる。
【００７８】
加えて、現行の方法によって提供されるデータを、ゲノムデータと、そして組織構造と相関させる機械学習トレーニングにより、開示される方法によって提供されるデータは、これらの他の侵襲性の尺度の代用物として機能することが可能となる。このように、全てのデータを、例えば腫瘍の、同じ領域からとることができる。この相関は、ラジオミクス及びラジオゲノミクスでなされるものと直接的に類似するが、画像後処理によって導かれる原因不明テクスチャを用いる代わりに、本明細書中で開示されるように提供される高解像度テクスチャデータは、解析論に入力することができる。
【００７９】
定量的ＭＲ診断の新しい形態は、複数の多パラメータマップを同時に収集して、組織を特徴付け、且つ病理を評価するＭＲフィンガープリンティング（ＭＲＦ）である。ＭＲ収

集パラメータは、疑似乱数的に変異して、結果として生じるシグナルの時間的進化が記録される。この方法によって、組織状態の「フィンガープリント」（当該組織に固有である）が得られる。組織パラメータは、既知の組織パラメータと関連するようなフィンガープリントのライブラリとのシグナル進化の比較によって判定される。この方法によってデータを収集する際、収集時間の全体にわたる患者のモーションに起因して、収集されるシグナルの解像度には限界がある。本明細書中で開示される方法を加えることで、診断且つ予測の能力が拡張されるであろう。

【００８０】

ゲノムデータ若しくは組織学的データ、又は同じ組織由来の他のあらゆる定量的組織尺度若しくは診断情報に対して、開示される方法によって得られるデータセットをトレーニングすることによって、開示される方法によって得られるデータを、これらの他の診断尺度の代用物として用いることができる。これは、ラジオミクスの実施と非常に類似するが、組織テクスチャデータは、ここで直接得られる一方、ラジオミクスでは、組織テクスチャデータは、画像の後処理によって得られる（方法は、下流の解析論への入力として、非常に低いテクスチャ解像度をもたらすので、感度を悪化させる）。さらに、本明細書中で開示される方法は、標的生物組織のミクロ構造種テクスチャシグネチャ及び化学種テクスチャシグネチャの双方の測定を実現する。ミクロ構造テクスチャの高い解像度、及び化学テクスチャに関する追加情報は、かなり高い情報量の尺度を提供して、ゲノミクス、組織構造、及び他の診断尺度との相関を通知して、代わりの尺度の感度を大きく増強する。

【００８１】

ゲノムデータ及び組織学的データの測定は、侵襲性であり、組織構造ではとりわけそうである。したがって、それらの用途は、時間及び空間で限られる。高感度代用物の使用にスイッチすることで、解剖学的組織内ではどこでも、標的測定が可能となり、所望されるだけ繰り返されてよく、患者が診断目的のためにＭＲスキャナにかけられる回数によってしか制限されない。

【００８２】

加えて、先に述べたように、開示される方法は、多くの定量的組織尺度の代用物として用いることができるが、ここで開示される方法によって得られる、これらの定量的尺度の、組織テクスチャのミクロ構造成分及び化学成分に関する情報との組合せは、相補的な診断情報を提供する一方、テクスチャデータとバイオマーカー間の相関のライブラリ、及びこれらの他の方法を同時に構築する。

【００８３】

特許法によって必要とされるように本発明の種々の実施形態を詳細に記載してきたが、当業者であれば、本明細書中で開示される具体的な実施形態に対する修飾及び置換を認識するであろう。そのような修飾は、以下の特許請求の範囲において定義される本発明の範囲及び目的の範囲内である。

【図面】

【図１】

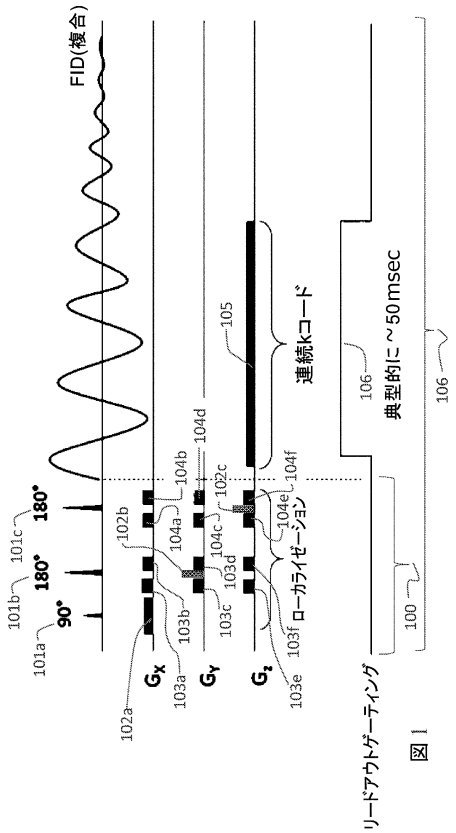


図１

【図２】

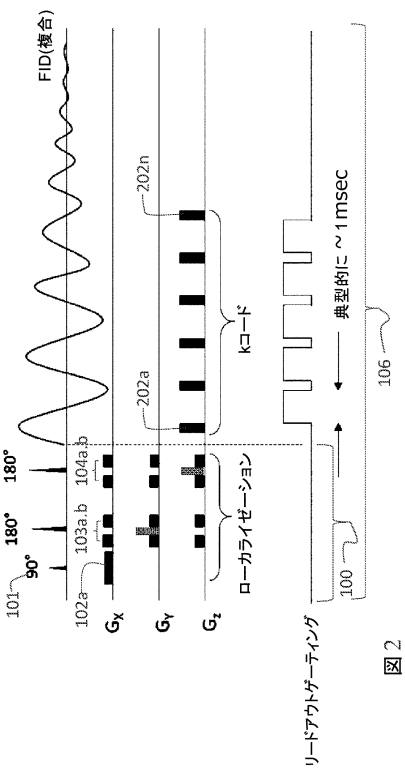


図２

【図３】

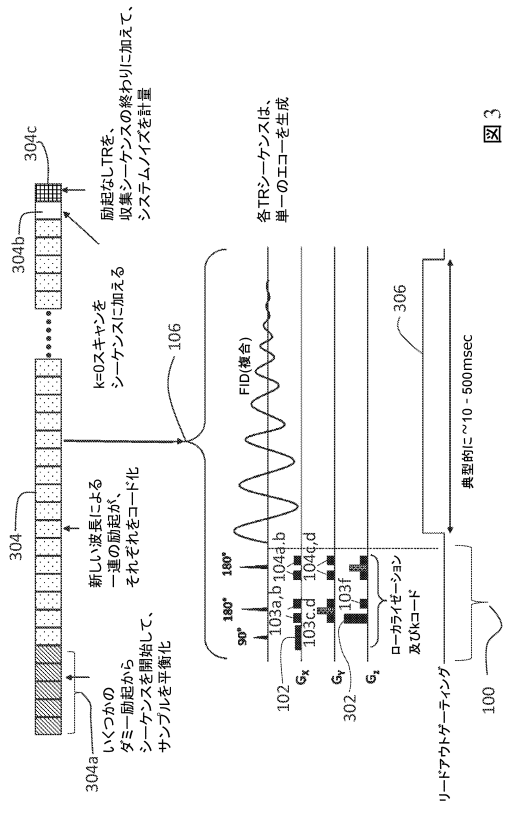


図３

【図４】

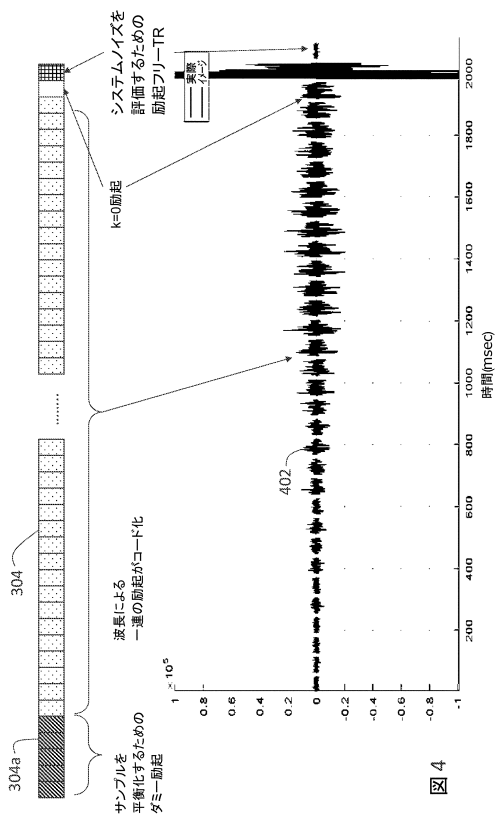
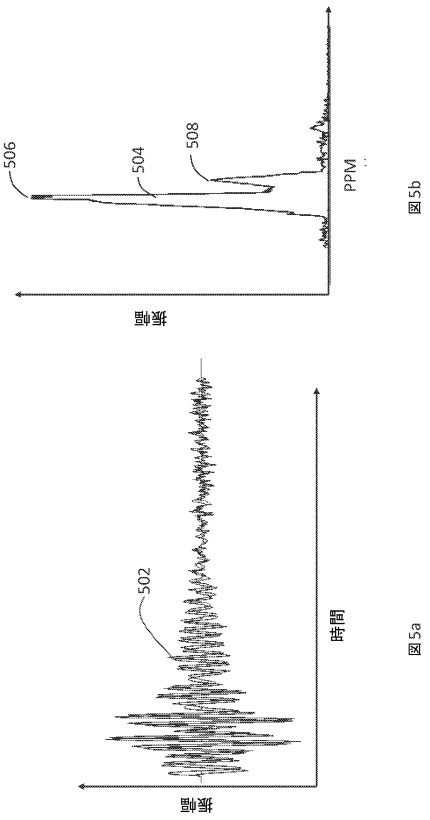


図４

【図５】



【図６】

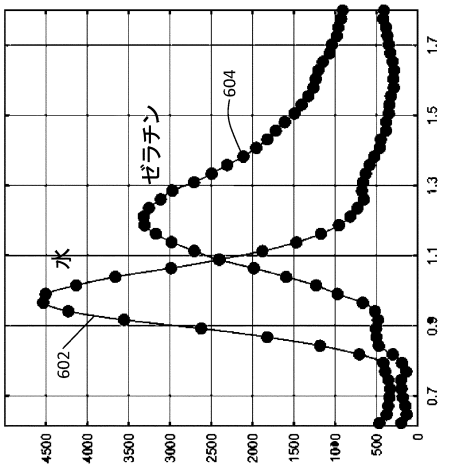


図６

【図７】

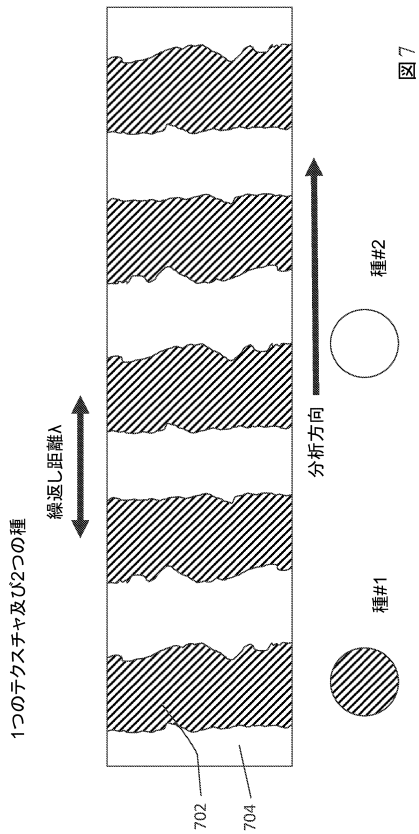


図７

【図８】

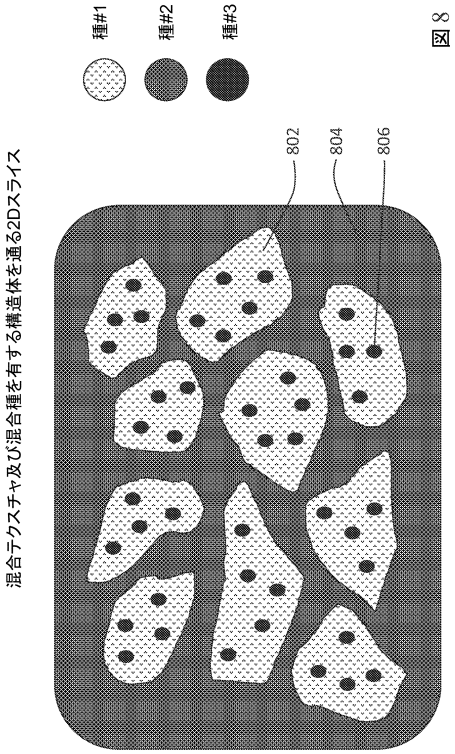


図８

フロントページの続き

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(74)代理人 100217412
弁理士 小林 亜子
(72)発明者 イアン パーカー
アメリカ合衆国，カリフォルニア州 ９３４６０，サンタ イネズ，ピー．オー． ボックス １０２９，バイオプロトニクス リミテッド ライアビリティー カンパニー内
(72)発明者 デイヴィッド アール．チェイス
アメリカ合衆国，カリフォルニア州 ９３４６０，サンタ イネズ，ピー．オー． ボックス １０２９，バイオプロトニクス リミテッド ライアビリティー カンパニー内
(72)発明者 ティモシー ダブリュー．ジェームズ
アメリカ合衆国，カリフォルニア州 ９３４６０，サンタ イネズ，ピー．オー． ボックス １０２９，バイオプロトニクス リミテッド ライアビリティー カンパニー内
(72)発明者 クリスティン ジェームズ
アメリカ合衆国，カリフォルニア州 ９３４６０，サンタ イネズ，ピー．オー． ボックス １０２９，バイオプロトニクス リミテッド ライアビリティー カンパニー内
審査官 永田 浩司
(56)参考文献 特開平０８－０８４７４０（ＪＰ，Ａ）
米国特許第７２１２６０８（ＵＳ，Ｂ２）
米国特許第９１１４２４５（ＵＳ，Ｂ２）
米国特許第９３６０５４４（ＵＳ，Ｂ２）
(58)調査した分野 (Int.Cl.，ＤＢ名)
Ａ６１Ｂ ５／０５５
Ｇ０１Ｎ ３３／００
Ｇ０１Ｎ ２４／００