

(19) 日本国特許庁 (JP)

## (12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2013-538095

(P2013-538095A)

(43) 公表日 平成25年10月10日 (2013. 10. 10)

|                                 |                     |             |
|---------------------------------|---------------------|-------------|
| (51) Int. Cl.                   | F I                 | テーマコード (参考) |
| <b>A 6 1 B</b> 8/12 (2006. 01)  | A 6 1 B 8/12        | 2 G 0 4 7   |
| <b>G 0 1 N</b> 29/00 (2006. 01) | G 0 1 N 29/00 5 0 1 | 4 C 6 0 1   |
| G 0 1 N 29/44 (2006. 01)        | G 0 1 N 29/22 5 0 1 |             |
| G 0 1 N 29/06 (2006. 01)        | G 0 1 N 29/06       |             |

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 25 頁)

|               |                              |          |                                                                                                                                          |
|---------------|------------------------------|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (21) 出願番号     | 特願2013-526075 (P2013-526075) | (71) 出願人 | 598063203<br>パーデュー・リサーチ・ファウンデーション<br>PURDUE RESEARCH FOUNDATION<br>アメリカ合衆国・インディアナ州 479<br>06-4182・ウェスト ラファイエット・ウィン<br>ヘンチェル ブルーヴァード 1281 |
| (86) (22) 出願日 | 平成23年8月22日 (2011. 8. 22)     | (74) 代理人 | 110001243<br>特許業務法人 谷・阿部特許事務所                                                                                                            |
| (85) 翻訳文提出日   | 平成25年2月20日 (2013. 2. 20)     | (72) 発明者 | チェン ジーシン<br>アメリカ合衆国 47906 インディアナ州<br>ウェスト ラファイエット ガーデニア<br>コート 5039                                                                      |
| (86) 国際出願番号   | PCT/US2011/048671            |          |                                                                                                                                          |
| (87) 国際公開番号   | W02012/024687                |          |                                                                                                                                          |
| (87) 国際公開日    | 平成24年2月23日 (2012. 2. 23)     |          |                                                                                                                                          |
| (31) 優先権主張番号  | 61/375, 554                  |          |                                                                                                                                          |
| (32) 優先日      | 平成22年8月20日 (2010. 8. 20)     |          |                                                                                                                                          |
| (33) 優先権主張国   | 米国 (US)                      |          |                                                                                                                                          |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 結合選択的振動光音響画像システムおよび方法

## (57) 【要約】

所定の化学結合に基づいて非侵襲的および選択的に分子の倍音励起を生じることができる信号を出力するように構成された放射線源、および分子の選択的倍音励起で生じる振動エネルギーによって生成される音響信号を非侵襲的に検出するように構成され、音響信号を画像に変換するようにさらに構成された超音波検出器を含む、画像システム。

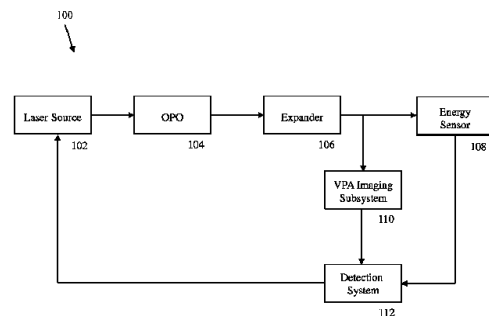


FIG. 1A

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

画像システムであって、

所定の化学結合に基づいて分子の倍音励起を非侵襲的かつ選択的に生じることのできる信号を出力するように構成された放射線源と、

前記分子の前記選択的倍音励起で生じる振動エネルギーによって生成される音響信号を非侵襲的に検出するように構成され、前記音響信号を画像に変換するようにさらに構成された超音波検出器とを備える画像システム。

## 【請求項 2】

前記放射線源によって提供される前記信号が、脂質豊富なアテローム性動脈硬化プラークの無標識画像を提供するように構成されている、請求項1の画像システム。

10

## 【請求項 3】

前記放射線源によって提供される前記信号がパルス状である、請求項1の画像システム。

## 【請求項 4】

前記放射線源によって提供される前記信号が波長可変である、請求項1の画像システム。

## 【請求項 5】

前記放射線源によって提供される前記信号単色である、請求項1の画像システム。

## 【請求項 6】

前記放射線源によって提供される前記信号がパルス状、波長可変、および単色である、請求項1の画像システム。

20

## 【請求項 7】

前記放射線源によって提供される前記信号の前記波長が、近赤外領域で、前記分子の前記倍音振動周波数に一致するように調節される、請求項4の画像システム。

## 【請求項 8】

前記放射線源によって提供される前記信号の前記波長が、近赤外領域で、分子の前記倍音振動周波数に一致するように調節される、請求項6の画像システム。

## 【請求項 9】

前記放射線源が、

レーザー光源と、

前記レーザー光源からの第一の信号を受信し、第二の信号を出力するように構成された光学パラメータ式発振器と、

前記第二の信号を受信し、第三の信号を出力するように構成された光学拡大器とを備える、請求項1の画像システム。

30

## 【請求項 10】

前記第三の信号のエネルギーを測定するように構成されたエネルギーセンサーをさらに備える、請求項1の画像システム。

## 【請求項 11】

前記エネルギーセンサーが、前記放射線源によって提供される信号を微調節するために、前記放射線源にフィードバック信号を提供するように構成された、請求項10の画像システム。

40

## 【請求項 12】

前記第三の信号が近赤外信号である、請求項9の画像システム。

## 【請求項 13】

前記超音波検出器が、

組織から受信された機械的振動を電気信号に変換するように構成された振動子をさらに備える、請求項1の画像システム。

## 【請求項 14】

前記超音波検出器が、

50

前記電気信号を分析し、前記放射線源によって提供される前記信号の微調節のために前記放射線源にフィードバック信号を提供するためのデータ取得ソフトウェアをさらに備える、請求項13の画像システム。

【請求項15】

前記音響信号が、少なくとも1 mmの深さからの画像に変換されうる、請求項1の画像システム。

【請求項16】

前記カテーテルの先端近くに位置する受信装置を含み、前記音響信号を検出するように構成されたカテーテルをさらに備える、請求項1の画像システム。

【請求項17】

前記放射線源が前記カテーテルの前記先端近くに位置する、請求項16の画像システム。

【請求項18】

生体組織の画像化のための方法であって、

所定の化学結合に基づいて分子の倍音励起を非侵襲的かつ選択的に生じることのできる放射線源からの放射線信号を提供することと、

前記分子の前記選択的倍音励起で生じる振動エネルギーによって生成される音響信号を受信することと、

前記音響信号を、前記放射線信号の標的とされた生体組織を示す画像に変換することを含む方法。

【請求項19】

前記放射線源信号が、脂質豊富なアテローム性動脈硬化プラークの無標識画像を提供するように構成されている、請求項18の方法。

【請求項20】

前記放射線信号がパルス状である、請求項18の方法。

【請求項21】

前記放射線信号が波長可変である、請求項18の方法。

【請求項22】

前記放射線信号が単色である、請求項18の方法。

【請求項23】

前記放射線信号がパルス状、波長可変、および単色である、請求項18の方法。

【請求項24】

前記放射線信号の前記波長が、近赤外領域で、前記分子の前記倍音振動周波数に一致するように調節される、請求項21の方法。

【請求項25】

前記放射線信号の前記波長が、近赤外領域で、分子の前記倍音振動周波数に一致するように調節される、請求項23の方法。

【請求項26】

前記放射線信号のエネルギーを感知することと、

前記放射線源にフィードバック信号を提供することと、

前記フィードバック信号に基づいて前記放射線源を微調節することをさらに含む、請求項18の方法。

【請求項27】

前記生体組織からの機械的振動を電気信号に変換することをさらに含む、請求項26の方法。

【請求項28】

前記電気信号を分析し、前記放射線信号の微調節のために前記放射線源にフィードバック信号を提供することをさらに含む、請求項27の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

10

20

30

40

50

## [ 政府の資金提供に関する声明 ]

本発明は、国立衛生研究所によって与えられたEB7243 および HL062552の下、政府の支援を受けて行なわれた。政府は本発明の特定の権利を有する。

## 【 0 0 0 2 】

## 優先権

本出願は、米国仮出願第61/375,554号（2010年8月20日出願）に関連し、これに対して優先権を主張し、その全開示が参照により本開示に組み込まれる。

## 【 0 0 0 3 】

本開示は一般的に、画像化システム、特に音響画像システムに関連する。

## 【 0 0 0 4 】

## 背景

画像ツールはヒト疾患の研究に必須なものである。近年、超音波画像、X線CT、および磁気共鳴画像法（MRI）は、臨床診断のために日常的に使用されている。それにもかかわらず、これらの技術は、不十分な空間分解能（すなわち、組織への十分な侵入の欠如）および/または化学的選択性の不足（所定の化学結合を多く含む特定の化合物のターゲティングの欠如）に悩まされている。

## 【 0 0 0 5 】

生物学的研究では、光学顕微鏡法は必須の画像ツールとなっており、汎用プラットフォームおよび蛍光タグ（例えば、緑色蛍光タンパク質）および染料の開発から利益を得ている。しかし、光学画像モダリティの侵入深さは、通常約100  $\mu\text{m}$ に限定され、これは100  $\mu\text{m}$ より深い位置にある病変の無標識での検出を妨げる。

## 【 0 0 0 6 】

無標識の化学的に選択的な画像化を達成するための一つのアプローチは、固有の分子振動からの信号を使用することである。自発ラマン散乱および赤外（IR）吸収に基づいた振動顕微鏡は、無染色（無標識）サンプルの化学的画像化に広く使用されてきた。それにもかかわらず、生細胞画像化へのIR顕微鏡法の適用は、不十分な空間分解能および水のIR吸収によって妨げられてきた。ラマン散乱の小さな断面積（すなわち、弱いラマン信号）も、組織画像化を妨害する。これらの限界はまとめて、高度に動的な生体系へのラマン顕微鏡法の適用を制限している。

## 【 0 0 0 7 】

より高い画像品質を生成するための別のアプローチは、コヒーレント反ストークスラマン散乱（CARS）に基づく非線形振動画像ツールの従来の研究で、米国特許第6,809,814号（Xieら）および米国特許第6,108,081号（Holtomら）に記載されており、この全体が参照により本明細書に組み込まれる。CARSプロセスでは、2つのパルスレーザーが共線的に重複し、サンプルに強く集束される。2つのレーザーの周波数の差が分子振動と共鳴する時、増強されたCARS信号が生成され、これは化学結合選択性を提供する。重要なことには、CARSフィールドのコヒーレント加算は、大きく方向性のある信号を生成し、無標識の方法での生体サンプルの高速振動画像化を可能にする。

## 【 0 0 0 8 】

典型的な画像化適用には、有髄軸索の可視化のための動物の脳の画像、およびアテローム性動脈硬化症の脂質含有プラークを可視化するための動脈断面画像を生成することを含む。しかし、CARS顕微鏡法は、約100pmの侵入深さを持つので、動物の頭蓋骨を開ける必要があるか、または動脈の近くの組織を乱す必要があり、結果として非常に侵襲的な処置となる。侵入深さを増加させるために、多くの努力がなされた。例えば、補償光学は、侵入深さを2倍にできることが示された。励起ビームを厚い組織に物理的に送達するために、スティックレンズが用いられた。CARSを含む、さまざまな非線形光学（NLO）顕微鏡法戦略が、従来技術で報告されている。しかし、これらの戦略のどれも、小さな視野および限定された侵入深さの問題を有意に克服していない。

## 【 0 0 0 9 】

従って、動物モデルおよびヒト患者の疾患の特性化中に組織を損傷しない、非侵襲性画

10

20

30

40

50

像システムまたは低侵襲画像システムとしての役割を果たすために、十分な侵入深さを有し、化学的特異性および高い空間解像度を持つ無標識の画像システムが大変望ましい。

【発明の概要】

【0010】

特定の化学結合を標的とする分子振動の倍音励起に加えて、倍音励起の結果として生体組織に生成される圧力波の音響検出に基づくシステムに関連する新規の画像システムおよび方法が本開示に記述されている。

【0011】

本開示の一つの態様によると、画像システムが開示されている。本画像システムは、所定の化学結合に基づいて分子の倍音励起を非侵襲的かつ選択的に生じることのできる信号を出力するように構成された放射線源を含む。画像システムは、分子の選択的倍音励起で生じる振動エネルギーによって生成される音響信号を非侵襲的に検出するように構成され、音響信号を画像に変換するようにさらに構成された超音波検出器をさらに含む。

10

【0012】

本開示の別の態様によると、生体組織の画像化方法が開示されている。本方法は、所定の化学結合に基づいて分子の倍音励起を非侵襲的かつ選択的に生じることのできる放射線源からの放射線信号を提供することを含む。本方法は、分子の選択的倍音励起で生じる振動エネルギーによって生成される音響信号を受信することをさらに含む。また、本方法は、音響信号を、放射線信号の標的とされた生体組織を示す画像に変換することを含む。

20

【図面の簡単な説明】

【0013】

【図1A】本開示による振動光音響（VPA）画像システムのブロック図を示す。

【図1B】図1AのVPA画像システムの概略図を示す。

【図1C】分子の第一（ $2\nu$ ）および第二（ $3\nu$ ）倍音吸収の図を示す。

【図1D】時間に対する、代表的超音波波形およびヒルベルト変換の結果の振幅のグラフを示す。

【図2】生体物質に見られる一般的な化学結合に対する波長または波数の倍音吸収範囲の例を示す。

【図3A】ブタナールのCHの第二の倍音吸収のスペクトルに対する波長／波数－振幅のグラフを示す。

30

【図3B】パルスエネルギーに対するVPA信号の振幅のグラフを示す。

【図3C】さまざまな生体化合物に対する、波長／波数－VPAスペクトルの正規化振幅のグラフを示す。

【図3D】コラーゲン基質の厚さに対する、VPA信号の侵入深さ約7 mmでの正規化光音響信号のグラフである。

【図3E】CHの豊富な分子を標的化するための1195nm放射線を使用することによって得られた、油滴シェルを含むサンプルファントムのVPA画像を示す。

【図3F】CHの豊富な分子を標的化するための1195nm放射線を使用することによって得られた、油滴シェルを含むサンプルファントムのVPA画像を示す。

【図3G】CHの豊富な分子を標的化するための1195nm放射線を使用することによって得られた、油滴シェルを含むサンプルファントムのVPA画像を示す。

40

【図3H】CHの豊富な分子を標的化するための1195nm放射線を使用することによって得られた、油滴シェルを含むサンプルファントムのVPA画像を示す。

【図4】図4Aは、さまざまな断面深さで特定された3つの異なる場所での動脈構造の概略斜視図を示す。図4Bは、図4Aの3つの場所に対する、波長／波数－振幅のグラフを示す。図4Cおよび4C'は、アテローム性動脈硬化症血管の融合脂質コア（図4C）の最大振幅投影および3次元複元物（図4C'）のVPA画像である。図4Dおよび4D'は、動脈壁（図4D）の散在脂質沈着の最大振幅投影および3次元再構成物（図4D'）のVPA画像である。図4Eおよび4E'は、軽度の脂肪線条（図4E）の最大振幅投影および3次元再構成物（図4E'）のVPA画像である。

50

【図 5】図5Aは、XY、YZおよびXZ平面に沿った、筋肉内脂肪の最大振幅投影（MAP）のVPA画像を示す。図5Bは、筋肉組織の顕微鏡写真を示す。図5Cは、図5Aの3つの場所に対するVPAスペクトル（すなわち、波長 / 波数 - 振幅）を示す。

【図 6】図6A、6Bおよび6Cは、アテローム性動脈硬化症血管の脂質沈着のVPA画像であり、ここで図6Aは管腔表面の周りのCスキャン画像を示し、図6B～6Cは管腔表面から250  $\mu\text{m}$  および500  $\mu\text{m}$  を超える深さでのCスキャン画像を示す。図6Dは、動脈壁内の脂質分布を示すVPA画像の3次元再構成結果を示す。

【図 7】図7A、7Bおよび7Cは、悪性乳腺腫瘍塊の3次元VPA画像を示す。図7Dは、図7A～7Cの悪性乳腺腫瘍塊の3次元再構成物を示す。

【図 8】図8Aは、分子振動の倍音励起を提供するための光ファイバーおよび精製された光音響信号を受信するための内部スキャナーを含む画像装置の実施形態を示す。図8bは、血管内画像装置の別の実施形態を示す。

【図 9】図9Aは、吸収係数（ $\mu_s$ ） - 波長（nm）のグラフを示す。図9Bは、さまざまな化合物の光音響振幅（a.u.） - 波長（nm）のグラフを示す。図9Cは、CH<sub>2</sub>の第一（図9C上部パネル）および第二（図9C中間パネル）倍音励起を使用した、筋肉内脂肪のVPA画像を示す。

【図 10】図10Aは、水吸収の効果を調べるためのファントムの略図を示す。図10A、10Bおよび10Cは、さまざまな化合物の光音響振幅（a.u.） - 波長（nm）を示す。図10Dは、血液層なしで1210 nm励起を使用した時に取得された光音響信号を示す。

【図 11】図11Aは、厚さ0.5mmの血液層でVPA顕微鏡法によって画像化された、アテローム性動脈硬化症血管壁の略図である。図11Bは、1730nm励起を使用して取得された、選択した深さでの2次元画像でのCスキャン画像である。図11Cおよび11Dは、1730 nmおよび1210 nm励起を使用したVPA bスキャン画像を示す。図11Eは、VPAスペクトルを示す。

【図 12】図12Aは、バター脂肪およびラット尾腱のスペクトルを示す。図12Bおよび12C VPAは、1640 nm および1730 nmの両方で行なわれたファントムサンプルの画像化を示す。図12D～12Iは、動脈外膜の3次元VPA画像を示す。

【発明を実施するための形態】

【0014】

詳細な説明

本開示の原理の理解を深める目的で、図面に描写されている実施形態を参照しながら、その説明に特定の用語を使用する。しかし当然のことながら、これによって本開示の範囲を制限することは意図していない。

【0015】

特定の化学結合を標的とする分子振動の倍音励起に加えて、倍音励起の結果として生体組織に生成される圧力波の音響検出に基づくシステムに関連する新規の画像システムおよび方法が本開示に記述されている。このシステムおよび関連方法は、脂質が豊富なアテローム性動脈硬化プラークの特性化中に組織ならびにさまざまな疾患に関連する他の構造を損傷しない、無標識（無染色およびタグなし）の非侵襲性または低侵襲性画像化を提供する。パルス状波長可変単色放射線がサンプル中に向けられる。放射線の波長は、近赤外領域で、分子の倍音振動周波数に一致するように調節される。入射放射線の振動吸収およびその後の振動エネルギーの熱への変換は、サンプル内部の圧力過渡信号を生成し、それによって分子特異的情報を持つ検出可能な音響信号を生成する。

【0016】

当然ながら、「侵襲性」、非侵襲性、および「低侵襲性」という用語は、互換的に使用され、本開示の目的に対して同じ効果を持つことが意図される。従って、画像プローブ（例えば、光および/または超音波）を人の皮膚の上に配置することは、「非侵襲性」である一方、同じプローブを動脈または静脈に配置することは「低侵襲性」である。

【0017】

図1Aを参照すると、本開示による振動光音響（VPA）画像システム100のブロック図が示されている。システム100は、光学的放射線源を光学パラメータ式発振器（OPO）104に提

10

20

30

40

50

供するレーザー光源102を含む。OP0104は、近赤外線を拡大器106に提供する。拡大器106は、VPA画像サブシステム110で示されるように、ビームを顕微鏡プラットフォームに弱く集束させるために複レンズ配置 ( $f = 30\text{mm}$ ) を用いる。拡大器106の出力も、エネルギーセンサー108に提供される。エネルギーセンサー108およびVPA画像サブシステム110は両方とも、フィードバック信号をレーザー光源102に提供する検出システム112と通信する。

【0018】

図1Bを参照すると、本開示によるVPA画像システム200の概略図が示されている。図1Aに示されるブロック図と同様に、システム200は光学的放射線源を光学的OP0204に提供するレーザー光源202を含む。OP0204は、近赤外線 (NIR) を拡大器206に提供する。VPA画像サブシステム210で示されるように、拡大器206はNIRビームを顕微鏡プラットフォームに弱く集束させる。拡大器206の出力も、エネルギーセンサー208に提供される。エネルギーセンサー208およびVPA画像サブシステム210は両方とも、フィードバック信号をレーザー光源202に提供する検出システム212と通信する。

10

【0019】

VPA画像サブシステム210は、超音波信号を検出・記録するために、倒立顕微鏡プラットフォーム上に備えられる。光音響過渡信号は、市販のデータ取得パッケージを通してデータ取得装置によって記録される。図1Dに関してさらに以下に記述されるように、さらなる信号分析および画像再構成のための信号振幅のエンベロープを読み出すためにヒルベルト変換が実施される。

20

【0020】

コントラスト機構として、分子の倍音吸収に基づく光音響画像化を探索するために、Nd:YAGポンプ光学パラメータ式発振器 (OP0) レーザーシステム (すなわち、レーザー光源202およびOP0204) で生成された近赤外領域で5ナノ秒パルス列が使用された。OP0204からのアイドラー出力は、740nmから2400nmまで調節可能で、関心倍音吸収波長をカバーする。非線形振動顕微鏡法でのように強く集束したビームを使用する代わりに、本明細書に例示されるシステムは、顕微鏡プラットフォーム上に弱く集束するための複レンズ ( $f = 30\text{mm}$ ) を使用する拡大器206を用いる。方位分解能を決定する焦点ボリウムは、光音響圧力過渡信号を検出するために使用される超音波振動子の焦点に関連する共焦点形状内にある。集束型振動子は、約132  $\mu\text{m}$  の距離分解能を理論的に与える50%帯域幅の20MHzの中央振動数を持つ。超音波過渡信号は、超音波スプリッタを通して検出され、VPA画像サブシステムの一部である前置増幅器および検出システム212の一部である信号受信機 / 増幅器を介して記録される。

30

【0021】

関連のあるレーザー放射線は、VPA画像サブシステム210の倒立顕微鏡プラットフォームの中に整列される。放射線パルスをサンプルに弱く集束させて、さまざまな平面位置で光音響効果を誘発するために、対物レンズが使用される。生成された音響信号は、図1Bに示されるように、振動子 (図1Bに分解図として示される) によって検出され、(検出システム212の一部である) データ取得装置を通して記録される。入射放射線の波長は、関心分子の倍音吸収およびそれらの分しないの化学結合に従って選択される。

40

【0022】

光音響効果

光音響効果は、放射線が組織サンプルによって吸収されるときに起こる。吸収されたエネルギーは熱に変換され、これは次に熱弾性プロセスを通して局所的な熱膨張を生じる。熱膨張はその後、サンプル組織中を音響波として伝播し、一つ以上の振動子で検出され得る圧力波過渡信号を生成する。音響波の振幅および飛行時間から取得された情報は、組織の吸収構造の画像を構成するために使用できる。吸収係数、熱膨張、吸収体のサイズなどの差のために、異なる生体組織は異なる光音響応答を持つ。当然のことながら、異なる構造によって開始された異なる音響波は、異なる時間に振動子に到達する。これは、超音波は組織内を音速で伝播するので、構造の深さに基づいたこれらの波の飛行時間のためである。光音響信号は、可視領域のヘモグロビンの電子吸収からの明確なコントラストから利

50

益を得る、血管網のマッピングに使用されてきた。酸素化された血液と脱酸素化された血液を識別することができる。ヘモグロビン、画像コントラスト、株、または標識以外に、染料およびナノ粒子などが造影剤として特定の標的のプロービングのために使用される。光音響画像化は、米国特許出願第20050070803号（2005年3月31日公開）および米国特許出願第20050004458号（2005年1月6日公開）に開示されており、この全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0023】

本開示の一つの実施形態によると、選択された分子、さらに具体的には選択された化学結合を持つ分子の倍音振動吸収を誘発するために、可変ナノ秒（ns）レーザーが使用される。波長は、関心の振動バンドに応じて、典型的には近赤外領域にある。生成された超音波は、振動子によって検出され、増幅器および特注のデータ取得装置を通して記録される。

10

【0024】

倍音吸収は、サンプルのバルク吸収または反射率を測定する近赤外分光法の重要な原理である。非調和性理論によると、倍音バンドの周波数は

【0025】

【数1】

$$\nu' = \nu_1 n - \chi \nu_1 (n + n^2)$$

【0026】

で示され、ここで

【0027】

【数2】

$$\nu_1$$

【0028】

は基本振動の周波数であり、 $\chi$  は非調和であり、 $n = 2, 3, \dots$  は第一、第二などの倍音を示す。

【0029】

図1Cを参照すると、倍音励起を示す略図が示されている。近赤外分光分析アプローチを使用して、化学的および生体サンプル中の分子スペクトルは、サンプル中の全体的倍音吸収および弾性散乱を代表する放射線信号に従って励起することができる。スペクトル情報も、生体組織（例えばアテローム性動脈硬化症血管）の分子スキャンまたはケモグラムを実施するために検索されうる。しかし、吸収または反射のバルク測定は深さ情報をわかりにくくする。弾性散乱は、近赤外分光分析の画像化の可能性にさらに支障を来たす。特に、関心分子の第二の倍音周波数の大部分は、背景組織の吸収が最小である700～1300 nmの近赤外領域に位置する。このスペクトル領域内では、倍音振動吸収は、生体構造中に化学的に選択的な光音響過渡信号を生成する機会を提供する。

30

【0030】

図1Dは、時間に対する、代表的超音波波形およびヒルベルト変換の結果の振幅のグラフを示す。

【0031】

以下の表に示されるように、対応する放射線周波数を使用して、3つの模範的化学結合を励起することができる。

40

【0032】

## 【表 1】

表1－結合特異的励起波長

| 励起波長         | 励起する化学結合   | マッピングする分子 |
|--------------|------------|-----------|
| 1150～1240 nm | CH結合、第二の倍音 | 脂質        |
| 1430～1500 nm | OH結合、第一の倍音 | 水         |
| 950～1030 nm  | NH結合、第二の倍音 | タンパク質     |

## 【0033】

図2を参照すると、生体物質に見られ、上記の表に提供された一般的な化学結合に対応する波数のグラフが示されている。図2に示されたグラフは、結合特異的励起を生成するために、放射線源を同調するのに役立つ。

10

## 【0034】

例えば、CH結合の倍音励起から光音響信号を生成するために、CHの豊富な液体であるブタナールがガラスチューブに充填され、そこでサンプル容量および位置が制御された。図3Aを参照すると、ブタナールのCHの第二の倍音吸収のスペクトルに対する波長 - 振幅のグラフが示されている。波数ピークはおよそ8400  $\text{cm}^{-1}$ で、1190 nmの波長に対応する。図3Bを参照すると、パルスエネルギー - VPA信号の振幅のグラフが示されている。VPA信号は、放射線パルスのエネルギーに対して直線的に相関することが分かる（図3B）。

## 【0035】

VPA分光法を生物学的に重要なサンプルに適用すると、CH振動の第二の倍音吸収のために、CHの豊富なサンプルはおよそ1200 nmで強いVPA信号を生成することを、分光学的結果は示している。図3Cを参照すると、さまざまな化合物に対する、波長-VPAスペクトルの正規化振幅のグラフが示されている。具体的には、1215 nmの波長では、脂肪組織からのVPA信号は、血液からのものより7倍以上高く、またコラーゲンからのものより5倍以上高い。さらに、OHの第一の倍音吸収からのVPA信号は、およそ1400 nmの波長（すなわち、6500 ~ 7500  $\text{cm}^{-1}$ の波数）に位置し、NHからの第二の倍音からの信号はおよそ950 nmの波長で検出できる。結果として、図3Cに示されるように、脂質からのCHの第二の倍音の信号は、約8300  $\text{cm}^{-1}$ の波数における全血または水からのものから識別されうる。

20

## 【0036】

これらの教示に従ったVPA画像化の有効性をさらに示すために、コラーゲン基質のVPA画像化が研究された。図3Dは、コラーゲン基質の厚さ - 正規化VPA信号のグラフを示し、不伝導性コラーゲン基質ファントムのe-1信号レベルではVPA信号の深さが約7 mmであることを示している。

30

## 【0037】

図3E、3F、3Gおよび3Hは、CH豊富な分子を標的とするために1195 nm放射線を使用することによって得られた、油泡シェルを含む組織ファントムの3次元振動光音響画像を示す。図3E～3Gは、横および軸方向に沿ったセクションの再構成画像を示す。図3Hは、ファントムの内側の油滴シェルの3次元再構成物を示す。当然のことながら、アテローム性動脈硬化症血管壁の脂質沈着は、動脈の管腔側からのこの方法で画像化できる。

40

## 【0038】

## VPA画像化の適用

生物医学適用では、管腔側から光学的に励起された、脂質の豊富なアテローム性動脈硬化プラークの3次元VPA画像化が実施されている。脂質沈着は、病変進行および破裂に対するプラーク脆弱性が現れるアテローム性動脈硬化症の主な特徴である。動脈壁の脂質含量をモニターすることは、アテローム性動脈硬化症の診断および治療の血管インターベンションの重要な一つの要因である。アテローム性脂質沈着の無標識VPA画像化を示すために、メタボリック症候群および広範囲のアテローム性動脈硬化症を持つOssabawブタから頸動脈が摘出された。分光分析および3次元画像化は、動脈の管腔側から実施された。図4Aを参照すると、さまざまな断面深さで特定された3つの異なる場所での動脈構造の概略斜

50

視図が示されている。アテローム性動脈硬化症血管壁の異なる部位でのVPA分光分析は、脂質集積の異なるレベルを完治する能力を示した。図4Bを参照すると、図4Aの場所に対する波数 - 振幅のグラフが提供されている。図4Aの場所I、II、およびIIIは、それぞれ、肥厚内膜、壊死性コアまたは線維性病変のない中間プラーク、および脂質コアの形成を伴う比較的進行した病変に対応する。アテローム性動脈硬化症血管壁の脂質沈着のVPAスペクトルによると、脂質沈着からの最適振動コントラストでのアテローム性脂質沈着の3次元VPA画像化のために1195 nmの放射線が使用された。画像は、アテローム性動脈硬化症血管の融合脂質コア（図4C）、動脈壁の散在脂質沈着（図4D）、および早期アテロームの軽度脂肪線条の形成（4E）など、動脈壁の脂質集積の異なる環境を明らかにしている。従って、図4Cおよび4C'は、アテローム性動脈硬化症血管の融合脂質コア（図4Cの最大振幅投影）および関連する3次元複元物（図4C'）のVPA画像である。図4D および4D'は、動脈壁（図4D）の散在脂質沈着の最大振幅投影および関連する3次元再構成物（図4D'）のVPA画像である。図4Eおよび4E'は、軽度の脂肪線条（図4E）の最大振幅投影および関連する3次元再構成物（図4E'）のVPA画像である。

10

【0039】

管腔の下1.5 mmに位置する脂質からの強いVPA信号が検出可能であった。3次元画像化を可能にするVPA法は、既存の近赤外法と比較して著しい進歩でありうる。

【0040】

VPA顕微鏡法の別の適用として、新鮮筋肉組織の筋肉内脂肪を調べた。図5Aを参照すると、XY、YZおよびXZ平面に沿った筋肉内脂肪の最大振幅投影（MAP）のVPA画像が示されており、特に図5Aで識別された3つの場所（I、IIおよびIII）が含まれている。筋肉内脂質は、代謝障害に関連するが、新鮮組織の評価は困難である。筋肉内脂質は、肉眼で見ることができる。例えば、図5Bを参照すると、筋肉組織の顕微鏡写真が示されている。これらの画像は、一般的には、マールスコアで評価されるか、化学的に測定される。1 mmを超える侵入深さで、およそ1200 nmのCHの倍音吸収で検査された筋肉内脂肪の3次元VPA画像（例えば、図5AのVPA画像）は、代謝障害の筋肉内脂肪蓄積の定量測定に対してVPA顕微鏡法を使用する可能性を示している。例えば、図5Cを参照すると、図5Aでマークされた3つの場所のVPAスペクトルが示されている。

20

【0041】

図6A、6Bおよび6Cは、それぞれ、管腔表面の周り、および管腔表面から250 μmと500 μm以上の深さでのCスキャン画像を示す。これらの図は、動脈に沈着した脂質を識別するVPA画像を示している。この結果は、特に無標識の結合選択性の利益、および光音響画像化の深部組織侵入の性質に関する、生物医学適用に対する、提案されている画像システムおよび方法の重要な可能性を実証する。動脈壁内の脂質分布を示す図6Dに、VPA画像の3次元再構成物が示されている。緑の部分は、管腔の下の脂質沈着を示す。

30

【0042】

VPAの別の適用は、乳腺腫瘍塊を診断することである。乳腺脂質分布は、VPA画像システムを使用してマッピングできる。図7A、7Bおよび7Cを参照すると、悪性乳腺腫瘍塊の3次元VPA画像が示されている。従って、本明細書に記述のシステムは、環境変化に依存する乳腺腫瘍の位置を検出する上で、さらに有利である。

40

【0043】

さらに、皮膚の疾患を検出することは、本開示のVPAシステムのもう一つの重要な適用である。皮膚は、細菌に対する保護バリア、温度変化に対する断熱層、および熱、接触および痛みに対する感覚臓器を提供することによって、ヒト生理学において重要な役割を果たす。皮膚は3つの主な層を含む：メラニン細胞を持つ表皮外層、神経終末、汗腺、皮脂腺、および毛包を持つ真皮第二層、および皮下組織の第三の脂肪層。皮膚状態および疾患は膨大であるが、広く知られているものには、黒色腫、にきび、および脱毛が含まれる。皮膚は、表面的構造であることによって、光学的検討で非常に利用しやすい。水および脂質の豊富な構造から成り、皮脂腺および脂肪細胞を含む皮膚は、VPA画像化の理想的な標的である。

50

## 【 0 0 4 4 】

また、中枢および末梢神経系のミエリン喪失の検出も、本開示のVPAシステムに適するもう一つの適用である。脱髄、または軸索の周りの髄鞘の喪失は、白質萎縮症および多発性硬化症などの多くの神経変性疾患の顕著な特徴である。髄鞘の喪失は、軸索に沿った信号伝達を損ない、神経細胞間の通信を減少させる。ミエリン膜は、約70重量%の脂質を含み、高密度CH<sub>2</sub>基は、大きなVPA信号を生成することが見込まれる。

## 【 0 0 4 5 】

図8Aは、図1Bおよび2AのVPA画像システムと共に使用できるカテーテルの実施形態の概略図を示す。本カテーテルは、VPA画像化を実施するための内部スキャン機構を含む血管内装置である。光音響信号を生成するための放射線は、適切な光ファイバーによって送達される。信号は、画像再構成のための小型超音波振動子によって受信される。図8Bは、画像化を実施するための外部スキャン機構を持つ、図1Bおよび2AのVPAシステムと共に使用できるカテーテルの代替的实施形態の概略図を示す。スキームは、現在の血管内超音波画像化にしようされる構成とVPA画像化の要件を組み合わせる。信号は、振動子に取り付けられ、同時に回転するファイバーを通して送達される放射線によって生成される。再構成されたBスキャン画像は、動脈内のプラーク成分の識別を可能にする。これらのカテーテル装置は、生きている動物およびヒトにおけるVPA (IVPA) 画像化を可能にする。

10

## 【 0 0 4 6 】

1.6 ~ 1.85  $\mu\text{m}$ の間の光学窓を通した深部組織の画像化

今日まで、黄金光学窓は0.65 ~ 1.4  $\mu\text{m}$ の間にあるというのが大多数の意見である。より長い波長における著しい水の吸収のために、窓は1400 nmで終わると一般的に考えられている。それにもかかわらず、1.0 ~ 3.0ミクロンの間の水の吸収は、H<sub>2</sub>Oの振動遷移（すなわち、2900 nmにおける基本対称振動  $\nu_1$  および非対称振動  $\nu_3$ 、1938 nmにおける  $\nu_2$ （曲がり） +  $\nu_3$ 、1453 nmにおける  $\nu_1 + \nu_3$ 、1200  $\mu\text{m}$ における第二の組み合わせ遷移、および979 nmにおける第二の倍音遷移）によって変調されることに我々は気付いた。図9Aは、吸収係数 ( $\text{cm}^{-1}$ ) - 波長 (nm) のグラフを示す。1.6 ~ 1.85  $\mu\text{m}$ の間に、谷が存在することに注意すべきであり、ここでは純水の吸収係数は、およそ800 nmにおける全血のヘムタンパク質と同じレベルである。より長い波長励起での散乱の減少および光毒性の低下を考慮すると、1.6 ~ 1.85  $\mu\text{m}$ からの新しい光学窓は、深部組織画像化には魅力的である。重要な事に、第二の倍音に比べて大きさが一桁ほど大きい遷移強度を持つ、CH振動の第一の倍音は、1.6 ~ 1.85  $\mu\text{m}$ の同じ窓に位置している。このようなスペクトル特性は、第一の倍音励起および音響検出による無標識画像化を行なう上で有利である。本開示では、動脈プラークの光音響画像化は、全血の層を通して管腔からの1.73  $\mu\text{m}$ でのCH結合の第一の倍音の励起によって提供される。

20

30

## 【 0 0 4 7 】

新しい窓の妥当なコントラストを識別するために、主な官能基のVPAスペクトルが記録された。図9Bは、ポリエチレン、トリメチルペンタン、水および重水のVPAスペクトルを示す。ポリエチレンのスペクトルは、メチレン基 (CH<sub>2</sub>) の吸収プロファイルを提供する。CH<sub>2</sub>の第一の倍音 ( $2\nu_{\text{CH}_2}$ ) 領域は、およそ1730 nm ( $5800 \text{ cm}^{-1}$ ) および1760 nm ( $5680 \text{ cm}^{-1}$ ) に2つの主要ピークを持つ。1730 nmのより強いピークは、非対称および対称伸縮の組み合わせバンドであると考えられる ( $\nu_1 + \nu_3$ )。1760 nmのピークは、非対称または対称伸縮の第一の倍音に割り当てられる。1.35 ~ 1.50  $\mu\text{m}$ の間に位置するCH<sub>2</sub>の第二の組み合わせは、調波伸縮および、曲がり、ねじれおよび振動 ( $2\nu + \delta$ ) などの非伸縮の組み合わせに起因する。CH<sub>2</sub>の第二の倍音領域は、およそ1210 nmにピークを持つ。目に見えて、1730 nmにおけるVPA振幅は、ポリエチレンサンプルの1210 nmにおけるものよりおよそ6.3倍大きい。

40

## 【 0 0 4 8 】

トリメチルペンタンのスペクトルは、メチル基 (CH<sub>3</sub>) の吸収プロファイルによって主にもたらされる。およそ1700 nm ( $5880 \text{ cm}^{-1}$ ) の主要ピークは、CH<sub>3</sub>伸縮の第一の倍音に割り当てられる。非対称および対称CH<sub>3</sub>伸縮の第一の倍音に起因する、1695 nm および170

50

4 nmの2つの別々のピークは、高いスペクトル解像度が適用された場合、識別することができる。CH<sub>2</sub> および CH<sub>3</sub>基が、第一の倍音領域で識別可能なプロファイルを持つという事実は注目に値する。CH<sub>3</sub>の第二の組み合わせバンドは、1350 nm ~ 1500 nmで始まり、一般的に $2\nu + \delta$ であると考えられる主ピークはおよそ1380 nmにある。CH<sub>3</sub>の第二の倍音は、およそ1195nmに主要ピークを持つ。

#### 【0049】

水スペクトルでは、およそ1450 nmのバンドは、OH伸縮の第一の倍音と一般的に呼ばれるが、これは実際にはO-H非対称および対称伸縮の組み合わせバンドである( $\nu_1 + \nu_3$ )。およそ1940 nmのピークは、水分子の曲がりおよび非対称伸縮の組み合わせに割り当てられる( $\nu_2 + \nu_3$ )。面白いことに、強いCH<sub>2</sub> およびCH<sub>3</sub>の第一の倍音領域が位置する、2つの主要な水の組み合わせ吸収バンドの間には、主な水吸収ピークは見られない。従って、深部組織CH結合画像化に対する潜在的光学窓は、およそ1600 ~ 1850 nmの領域における水吸収「谷」に生成されう。さらに、1900 nmより低い波長範囲では有意な吸収ピークは見られず、これは重水が、VPA画像化およびスペクトル測定のための、励起光とサンプルの間の理想的なVPAカップリング媒体であることを示す。

#### 【0050】

C-Hの第一および第二の倍音遷移に基づく筋肉内脂肪のVPA画像化

第一の倍音の吸収係数は第二の倍音のものより大きいため、第一の倍音励起ではより多くの光音響信号が生成されるはずであり、これはVPA画像化のコントラスト増強をもたらす。図9Cは、CH<sub>2</sub>の第一(図9C 上部パネル)および第二(図9C 中間パネル)倍音励起を使用した、筋肉内脂肪のVPA画像を示す。これらの2つの画像は、同じゲート領域(80 ns)からの最大振幅投影(MAP)である。1730 nm および1210 nm両方のビームに、同じパルスエネルギー(45  $\mu$ J)を適用した時、CH<sub>2</sub>の第一の倍音励起(1730 nm)を使うと5倍のコントラスト増強が示される。実験で我々が気付いたように、1210 nmにおける45  $\mu$ Jは組織損傷閾値に非常に近く、少量の組織燃焼が観察される。対照的に、1730 nm励起を使用する時、組織損傷は観察されない。より長い波長を使用すると組織損傷閾値は改善されるが、これは1730 nm励起を使用する時はごくわずかな線形または非線形電子吸収しか起こらないが、それでも1210 nmパルスレーザーは十分な量の2光子電子吸収を誘発できるからである。コントラストはCH<sub>2</sub> 振動バンドから由来することを確認するために、高い脂肪蓄積が予想される選択位置(図9C 上部パネルの十字)でVPAスペクトルを取得する。図1C下部パネルに見られるように、第一の倍音領域内のおよそ1730 nm および1760 nmに2つの主要ピークが観察され、スペクトル全体は CH<sub>2</sub> 吸収プロファイルと高度に相関している。コントラストの増強と損傷閾値の改善が実証されると、3次元(3D)筋肉内脂肪マッピングが実施される。3.5 mmの組織侵入を達成しうることを示唆する、筋肉内脂肪によって形成される脂質ネットワークを見ることができる。我々が観察したように、筋肉内脂肪ネットワークは、筋肉組織内に線形構造を形成せず、むしろ「点」線または「破」線を形成する。この現象は、「影効果」の結果である可能性がある。これは、上部脂肪吸収は、より深部の脂肪内容物に到達するエネルギーを減衰させ、これはより深部の脂肪内容物からの信号に影響することを観察することによって説明できる。

#### 【0051】

1730 nm および1210 nmにおける組織吸収および散乱の効果

水吸収スペクトルには極小があるが、1730 nmの水吸収は、1210 nmにおけるものよりおよそ5倍大きい。生体組織は大量の水から成るため、CH基の第一の倍音および第二の倍音励起に対する水吸収の効果を評価することが重要である。水吸収の効果を調べるために、図10Aに示されるようにファントムが作られた。カバーガラス下部皿内にPDMSくさび形ウェルを作成した。ウェルに水を加え、信号起源の役割を果たすポリエチレンフィルムで覆った。次にポリエチレンフィルムを2.5%アガロース・水ゲルで覆った。励起波長をスキャンしながらサンプルを右から左に動かす時、異なる水の厚さでのポリエチレンのPASペクトルを取得できる(図10B参照)。一般的に、光音響効果  $p$  から生成される過渡圧力は、

#### 【0052】

10

20

30

40

50

【数 3】

$$p = \left( \frac{\beta c^2}{C_p} \right) \mu_a l = \Gamma \mu_a l \quad (1)$$

【0053】

で推定できる。ここで  $\beta$  は等圧体積膨張係数 ( $K^{-1}$ )、 $c$  は音速、 $C_p$  は比熱 ( $J/(K \text{ kg})$ )、 $\mu_a$  は吸収係数 ( $cm^{-1}$ )、 $l$  は局所光フルエンス ( $J/cm^2$ ) であり、 $\Gamma$  はグリーンアイゼン係数と呼ばれ、 $\Gamma = \beta c^2 / C_p$  として表される。水吸収による局所光フルエンス減衰は、ランベルト・ベールの法則に従うので、水の層を通してポリエチレンから生成された信号は、

10

【0054】

【数 4】

$$p(z) = \Gamma \mu_{a(PE)} I_0 e^{-\mu_{a(water)} z} \quad (2)$$

【0055】

で表される。ここで  $z$  は水の厚さ、 $I_0$  は入射光フルエンス、 $\mu_{a(PE)}$  および  $\mu_{a(水)}$  はそれぞれポリエチレンサンプルと水の吸収係数である。1730 nmにおけるポリエチレン吸収は、1210 nmにおけるものより6.3倍大きいと推定されるので、水の厚さの関数としての1730 nmにおける光音響信号と1210 nmにおけるPA信号の間の分配 ( $PA_{1730nm} / PA_{1210nm}$ ) は、

20

【0056】

【数 5】

$$\frac{PA_{1730}}{PA_{1210}}(z) = \frac{\Gamma \mu_{a(PE1730)} I_0 e^{-\mu_{a(water1730)} z}}{\Gamma \mu_{a(PE1210)} I_0 e^{-\mu_{a(water1210)} z}} = 6.3 \times e^{-(\mu_{a(water1730)} - \mu_{a(water1210)}) z} \quad (3)$$

【0057】

で表すことができる。1730 nm および1210 nmにおける水吸収 (それぞれ、 $6.40 \text{ cm}^{-1}$  および  $1.26 \text{ cm}^{-1}$ ) を考慮して、方程式3は図10C (実線) にグラフ化できる。実験結果 (図10Cの丸い点) を組み合わせると、およそ3 mmの厚さの水層を通した1730 nm励起からでもまだ利益を得られることが示される。

30

【0058】

散乱は、実際の組織のPA信号に影響を与えるもう一つの重要要素である。より多くの散乱事象が起こるとき、光子が特定の深さに達するための光学経路が増加するので、光子が吸収される可能性が増加する。NIR領域では、組織散乱は、ミーの散乱理論を使用して近似されうる。光の波長が増加すると、散乱効果が減少する。これは、1730 nmのより長い波長を使用することは、散乱効果を減少させる上で有利であり、そのため、より高い励起光送達効率をもたらすことを意味する。

【0059】

特別なケースとして、全血は非常に大きな散乱係数 ( $\mu_s$ ) を持つ。これは、血液を通した光音響画像化において、全血は、より長い波長から大きな利益を得るはずであることを意味する。血管内光学画像化は非常に大きな血液散乱に悩まされるので、このシナリオを調査することが重要である。図10Aに示されるファントム構造物では、くさび形ウェルの中の水がラット全血に変えられた。光音響信号は、血液層の厚さの関数として、1730 nm励起および1210 nm励起の両方で、ポリエチレンから測定された。次に、両方の結果は、血液層なしで1210 nm励起を使用した時に取得された光音響信号で正規化された (図10Dの丸い中抜き点)。モンテカルロ (MC) シミュレーションを使用して、光送達効率も推定された (以下に検討されたさらなる詳細を参照)。振動子焦点エリアに送達される光パワーは、光パワー入射によって正規化される。次に、結果に、1730 nm および1210 nmにおける異なるポリエチレン吸収係数によって誘発される倍数を乗じる (1730 nmに対しては6.3、および1210 nmに対しては1)。図10Dで見られるように、実験結果は、MCシミュレーシ

40

50

ョンに基づいた結果に一致する。この結果は、第一の倍音の高い吸収係数およびより長い波長での低い散乱効果の両方のおかげで、1 mm未満の血液層がある時には、1210 nm励起と比較して、1730 nm励起の使用は5～6倍の獲得に役立つことを示す。

#### 【0060】

全血の存在下でのアテローム性動脈硬化症血管壁の3D VPA画像化

動脈の内側の脂質沈着の画像化は、アテローム性動脈硬化症の診断において重要な話題である。アテローム動脈硬化性プラークを特徴付けるために、マルチ検出器スパイラルCT (MDCT)、磁気共鳴映像法 (MRI)、血管内超音波 (IVUS)、光コヒーレンストモグラフィ (OCT) および血管内近赤外 (NIR) 分光法を含む、多くの高度な技術が開発されてきた。しかし、これらの技術は、化学的選択性の欠如、または生体内カーテールベース画像化を実施する時の血液による相当な歪みのいずれかの制限がある。1200 nm励起を使用したVPA画像化は、動脈壁内側の脂質マッピングに適用できることが示されているが、かなりの血液層がある場合はコントラストが低下することも示されている (図10C参照)。前に示されたようなコントラストの増強および散乱効果の減少の両方からの利益のために、CH<sub>2</sub>の第一の倍音領域のより長い波長を適用することは、実現可能な解決策である。

10

#### 【0061】

これを実証するために、アテローム性動脈硬化症血管壁を、厚さ0.5 mmの血液層でVPA顕微鏡法によって画像化している (図11A)。アテローム性動脈硬化症の腸骨動脈サンプルを、アテローム生成食餌を与えた Ossabawブタから摘出する。図11Aに示されるように、動脈サンプルを縦方向に切り開き、サンプル容器に入れる。サンプルと励起光の間には、成体Sprague Dawleyラットから採取された0.5 mmの厚さの全血層がある。集束超音波振動子を、励起とは反対側に配置する。1730 nm励起を使用して取得された、選択した深さでの2次元画像での3次元Cスキャン画像が図11Bに示されている。管腔下およそ1 mmの深さの脂質コアが観察され、いくつかの散在脂質沈着が管腔表面の近くでも検出されることが示されている。驚いたことに、血液層も強いコントラストを与える。その理由は、血液層は励起に近く、動脈サンプルに到達するエネルギーを減衰させるからである。幸いなことに、動脈サンプルと血液層は、超音波技術の深さ分解性のおかげで、十分識別できる。一つ言及しなければならないことは、血液は2つのカバーガラスで挟まれていることである。結果として、血液層からの超音波信号は、ガラスによって複数回反射され、層状様の信号を残す。

20

30

#### 【0062】

1730 nm と1210 nm励起の比較も、VPA bスキャン画像化を使用して実施される (図11Cおよび11D)。1730 nm励起を使用した時、脂質コアおよび散在脂質沈着からのコントラストが明らかに観察される (図11C)。1210 nm励起に切り替えた時、6倍のコントラスト低下が観察される (図11D)。この結果は、図11Cに示されるファントム研究と一致する。赤い矢印で示された位置でVPAスペクトル (図11E) が取られた。スペクトルは、CH<sub>2</sub>の第一の倍音吸収のプロファイルと一致する。

#### 【0063】

新しい光学窓の脂質およびタンパク質の選択的VPA画像化

第一の倍音領域のCH<sub>2</sub>およびCH<sub>3</sub>基の識別可能なスペクトル特性のおかげで、生体サンプルの結合選択的VPA画像化を達成できる。このコンセプトを実証するために、バター脂肪 (主に脂質) とラットの尾腱 (主に1型コラーゲン) から成るファントムが作製された。図12Aは、バター脂肪およびラット尾腱のスペクトルを示す。脂肪酸ブルは、非常に高い密度のCH<sub>2</sub>基を持つので、スペクトルは、1730 および1760 nmの明らかな2ピーク特性を示す。I型コラーゲンのスペクトル (図12Aでは20倍) については、CH<sub>2</sub>基のスペクトルプロファイルがまだ目に見え、CH<sub>2</sub>基の存在を示すおよそ1700 nmにおけるショルダーが現れている。この結果は、脂肪サンプルと比べて、コラーゲンサンプルがより高いCH<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub>比を持つことを示唆する。観察されるように、CH<sub>3</sub>基のスペクトル尾部のおかげで、1.5～1.65 μmのスペクトル範囲におけるコラーゲンのコントラストは脂肪より高い。結果として、ファントムサンプルの画像化は、1640 nm および1730 nmの両方で行なわれた (図12Bお

40

50

よび12C)。結果は、1730 nmおよび1640 nm励起を使用して、脂質およびタンパク質を区別できることを示す。生体サンプルでのさらなる実証として、動脈外膜の3D VPA画像化が実施された。動脈外膜は、大量のI型コラーゲンおよびその周辺に血管脂肪を含む。無傷の動脈をガラス底の皿に入れ、アガロース・重水ゲルで安定化した。I型コラーゲンに起因する1640 nmにおけるコントラストは、血管脂肪に由来する1730 nmにおけるコントラストとは異なる。コラーゲン豊富なエリアおよび脂質豊富なエリアにおける異なるスペクトルプロファイルは、脂質とタンパク質内容物を区別するためのVPA画像化の能力を確認するものである。結果は図12D～12Iに示されている。

#### 【0064】

上述のように、Nd:YAGポンプ光学パラメータ式発振器（OPO、Panther Ex Plus、Continuum社）が励起源として用いられた。励起モジュールは、400 nmから2500 nmまでの範囲の波長の、10 Hz、5 nsパルスレーザーを提供し、可視および近赤外領域両方をカバーする。大部分がOPOアイドラームにおいて生成される近赤外光が、分光法および画像化目的で倒立顕微鏡（IX71、Olympus社）の方に向けられた。次に、レーザー照射は、色消し二重レンズで集束された（焦点距離30 mm、Thorlabs）。50%バンド幅の焦点型20 MHz超音波振動子（V317、Olympus NDT）を用いて、光音響信号を検出した。30 dB低雑音前置増幅器（5682、Olympus NDT）および調整可能利得の受信機（5073PR-15-U、Olympus NDT）が、受信信号に適用された。信号は次にデジタイザ（USB-5133、National Instrument）に送られ、LabVIEW（National Instrument）を通してPCで記録された。

#### 【0065】

自動レーザー波長スキャン付きのコンピュータ制御OPOシステムは、VPA研究を迅速に行なうことを可能にする。サンプルをガラス底皿に直接装填し、レーザービームをガラス・サンプル境界面に集束することによって、水および重水のVPAスペクトルを取った。重水は我々が調査した波長において有意な吸収プロファイルを持たないので、ポリエチレンフィルムをガラス底皿に置いて、それを2.5%アガロース・重水ゲルで覆ってから、ポリエチレンのVPAスペクトルを取得した。2,2,4-トリメチルペンタンのVPAスペクトルについては、サンプルを内径1 mmのガラスチューブ内に装填した。次にサンプルチューブをガラス底皿に置いて、水に浸した。チューブの中央を、振動子の焦点内に配置した。放射ビームは弱く集束され、サンプルチューブの中心に置かれた。VPA信号は、サンプルにおける放射パルスエネルギーに従って正規化された。3次元VPA画像化については、ラスタースキャンのために2次元スキャンステージ（ProScan H117、Prior）を用いた。水吸収を最小化するために、サンプルを2.5%アガロース・重水ゲルに埋め込んだ。

#### 【0066】

画像再構成。記録された信号波形は、MATLAB（MathWorks）プラットフォーム上のプログラムで分析された。信号振幅のエンベロープを読み出すために、ヒルベルト変換を実施した。信号は、時間分解された波形にコード化された場所およびXYスキャンパターンに従って、3Dアレイに再構成された。生成された容積画像は、断面像、最大振幅投影（MAP）画像、および3D画像を提供する。2D画像はMATLABプログラムで再構成されたが、3D画像および動画はそれぞれ、ImageJ および Voxxで構築された。

#### 【0067】

VPA信号への血液散乱および吸収の効果の評価のためのモンテカルロシミュレーション。参照に記述のソフトウェアに従って全血による励起光減衰を計算するために、モンテカルロシミュレーションが実施された。シミュレーションは、円筒座標に基づく。円筒座標系の $z$  および $r$ 方向のグリッド線の間の分離は、それぞれ5  $\mu\text{m}$  および40  $\mu\text{m}$ に設定された。 $r$ 方向のグリッド要素数は、それぞれ250として設定された。吸収係数（ $\mu_a$ ）、散乱係数（ $\mu_s$ ）、散乱異方性パラメータ（ $g$ ）および屈折率（ $n$ ）を含む、白質組織のシミュレーションパラメータは、参照に基づいて表2にリストされている。シミュレーションは、ウエスト $w_0$ のガウスビーム（ガウスビームの $1/e^2$ 半径）に基づいており、これは次の方程式に基づいて推定される

#### 【0068】

## 【数 6】

$$w_0 = \frac{\lambda}{\pi \times N.A.} \quad (4)$$

## 【0069】

ここで、 $\lambda$  は光の波長、N.A. はガウスビームの開口数である。我々の例では、焦点距離 30 mm の複レンズによって、光は弱く集束された。超音波変換器の焦点体積（半径がおよそ 200  $\mu\text{m}$ ）に達する光音響信号を検出できるので、超音波振動子の焦点体積に達する光子のみが、信号を生成する能力があると考えられた。従って、サンプルに達する励起を推定するために、血液を通した焦点エリアにおける照射の透明性が計算された。

## 【0070】

10

## 【表 2】

表2

|         | $\mu_s (\text{cm}^{-1})$ | $\mu_a (\text{cm}^{-1})$ | $g$  | $n$  |
|---------|--------------------------|--------------------------|------|------|
| 1210 nm | 604                      | 1.26                     | 0.97 | 1.33 |
| 1730 nm | 414                      | 6.40                     | 0.95 | 1.33 |

## 【0071】

Ossabaw ブタモデルからの動脈サンプル。ブタは、コレステロールが 2%、フルクトースからの kcal が 20%、硬化大豆油、ココナッツ油およびラードからの kcal が 43% を占める、過剰カロリーのアテローム生成食餌を与えられた。肥満およびメタボリック症候群に対する Ossabaw ブタの遺伝性素因は、アテローム性動脈硬化症の発症を促進する。腸骨動脈および内部および外部頸動脈の分岐が摘出され、その後 10% リン酸緩衝ホルマリン中で保存された。画像化を実施する前に、動脈はリン酸緩衝生理食塩水で洗浄され、管腔画像化のために縦方向に切開された。

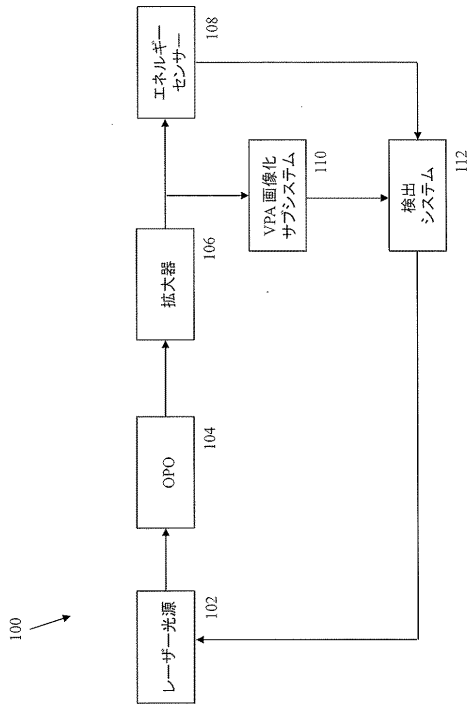
20

## 【0072】

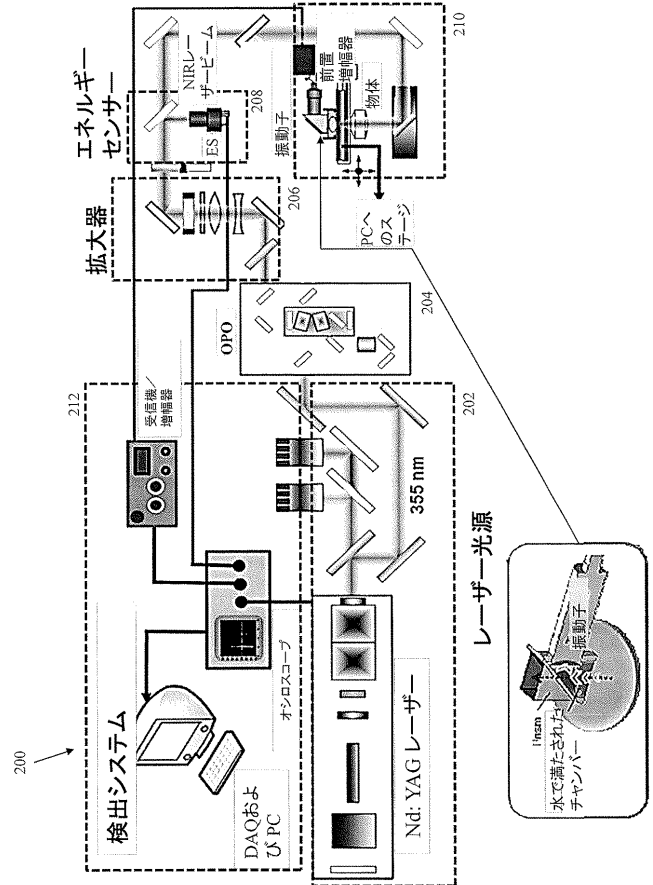
当業者であれば、上述の特定の実施に対して多くの変更を行いうることを認識するであろう。従って、以下の請求項は、例示され上述された特定の実施形態を制限するものではない。請求項は、最初に提示され、修正されうるものにおいて、現在、不測または評価されていないもの、および例えば、出願者 / 特許権保有者および他者から生じうるものを含む、本明細書に開示された実施形態および教示の変化、代替物、変更、改良、同等物、および実質的な同等物、および実質的な同等物を網羅する。

30

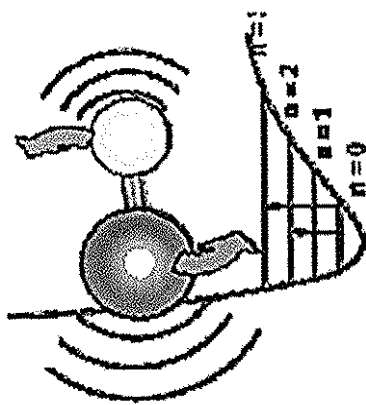
【図 1 A】



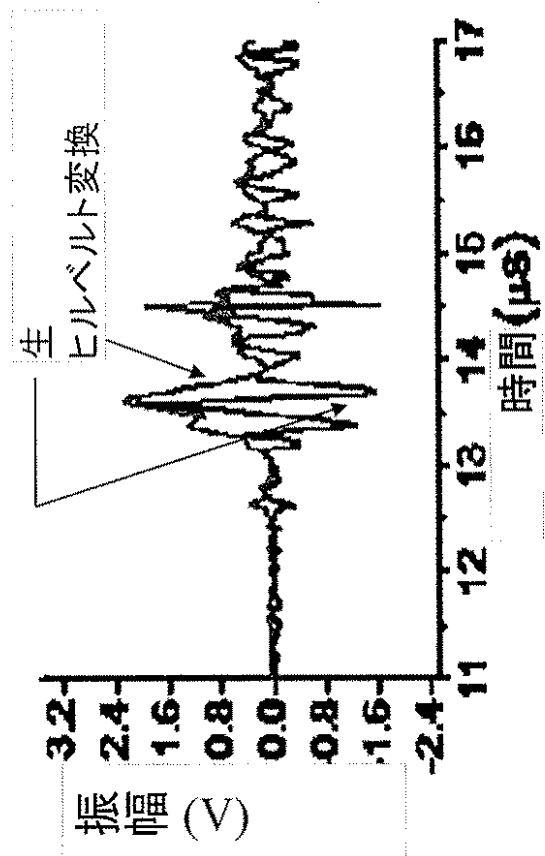
【図 1 B】



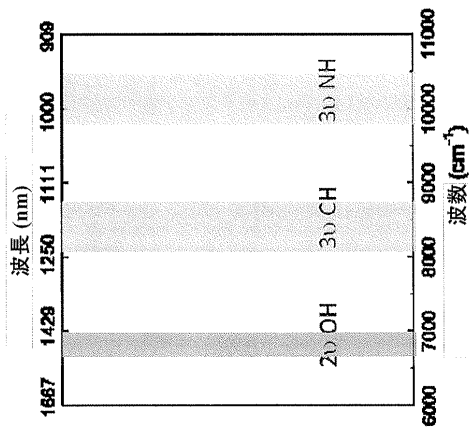
【図 1 C】



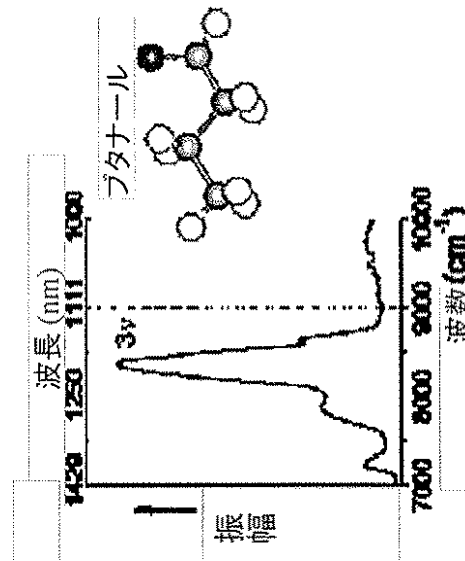
【図 1 D】



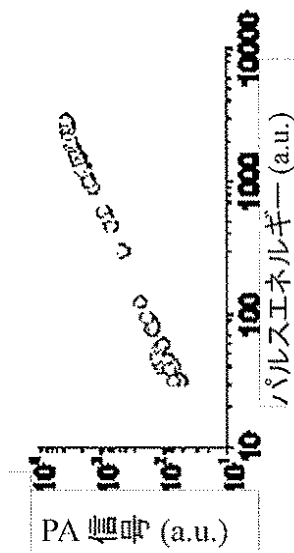
【図 2】



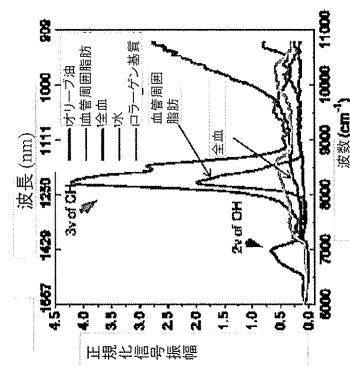
【図 3 A】



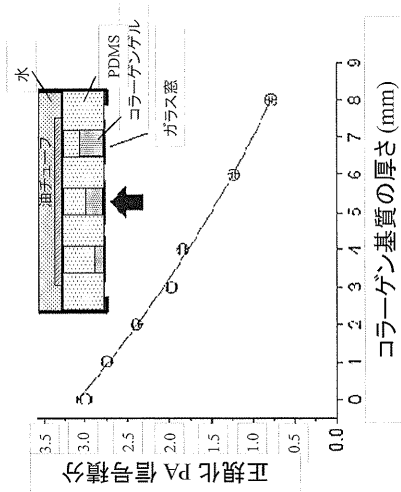
【図 3 B】



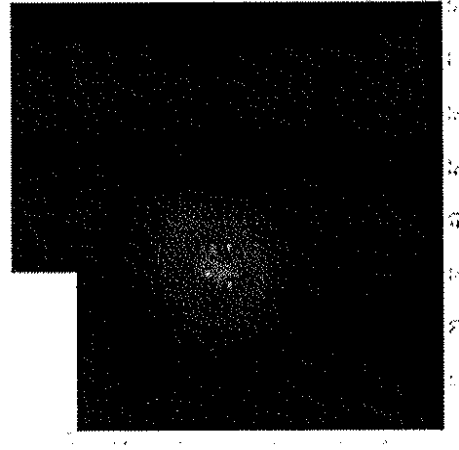
【図 3 C】



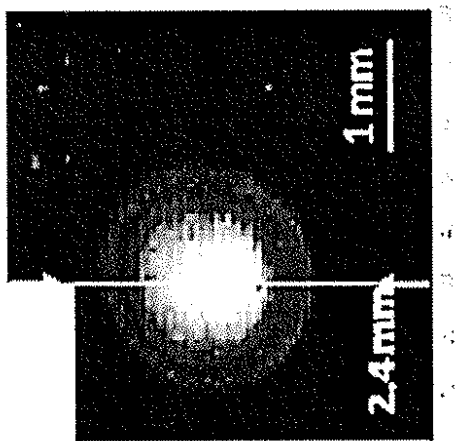
【図 3 D】



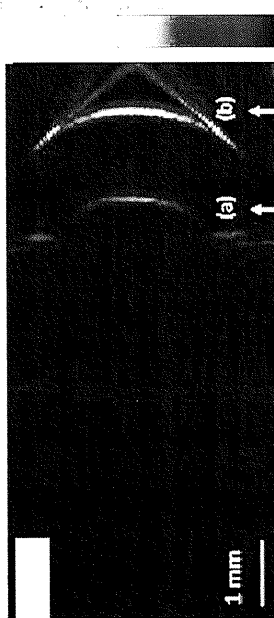
【図 3 E】



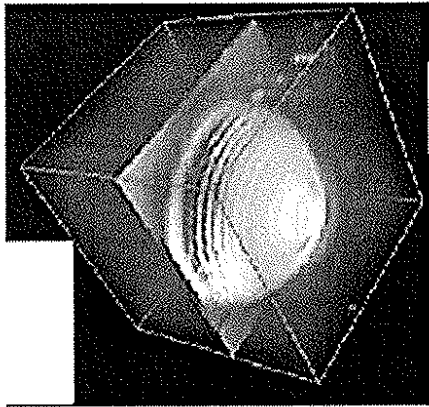
【図 3 F】



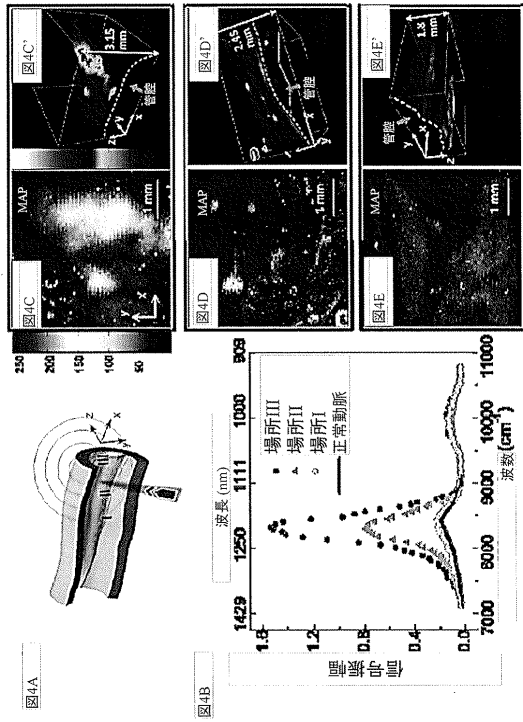
【図 3 G】



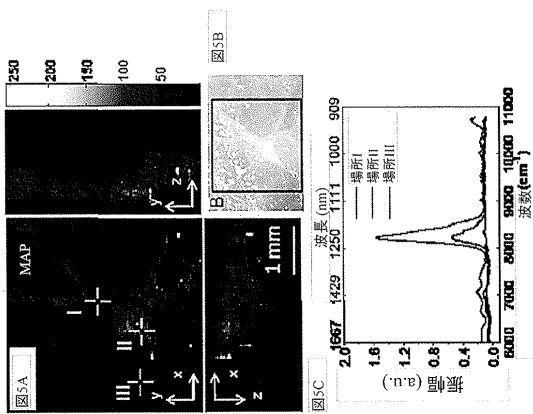
【図3H】



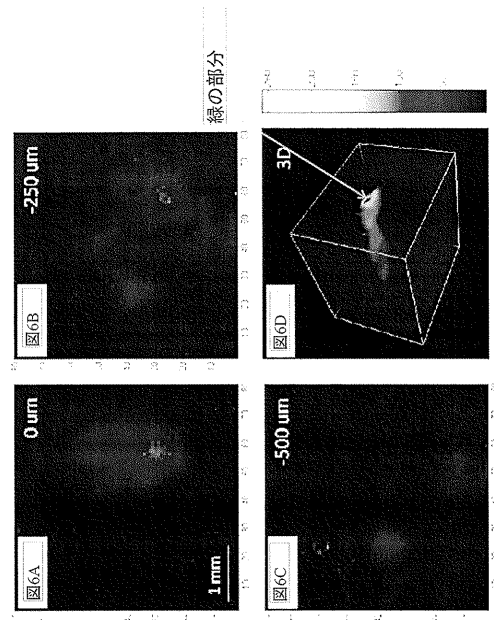
【図4】



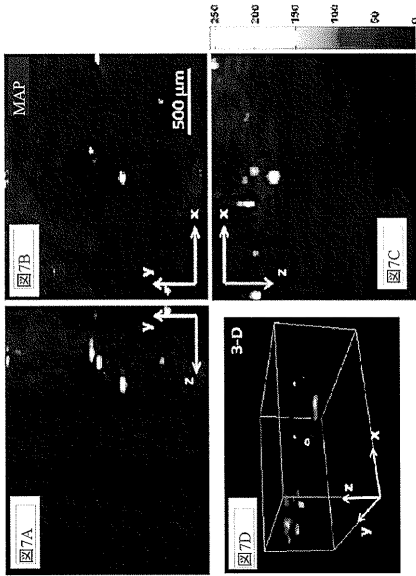
【図5】



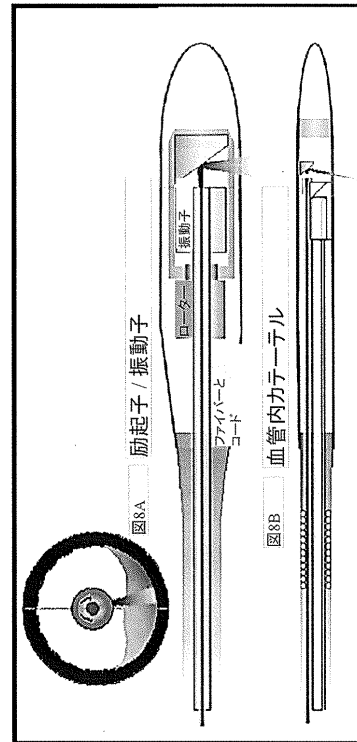
【図6】



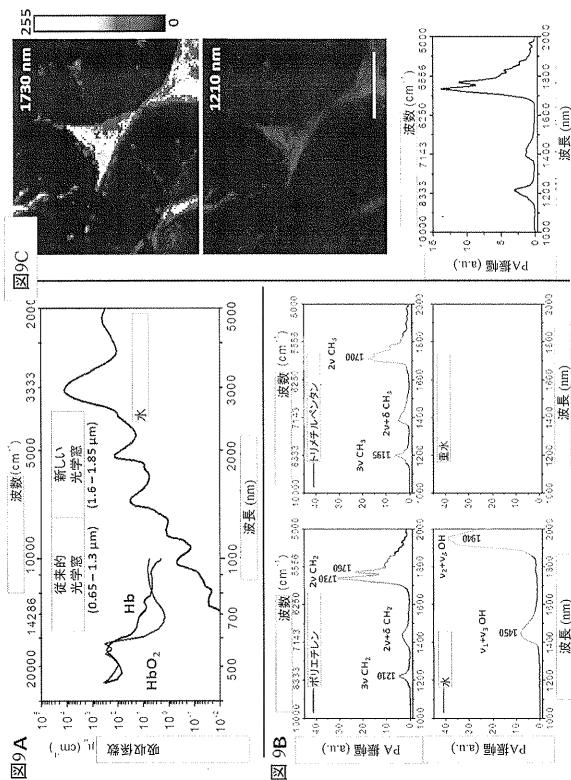
【 図 7 】



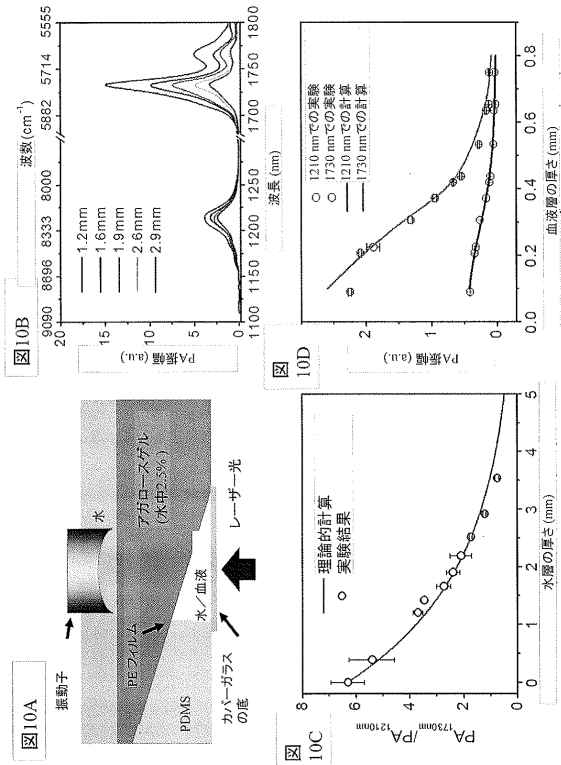
【 図 8 】



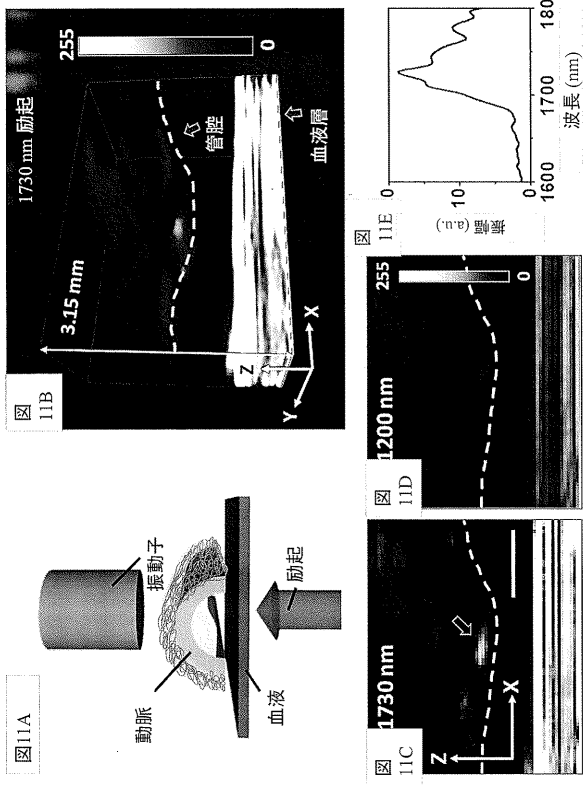
【圖 9】



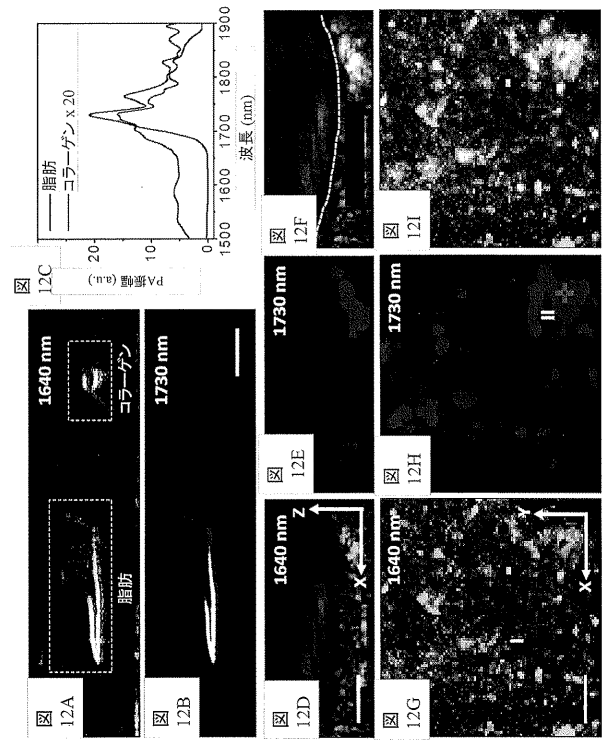
【 叉 1 0 】



【図 1 1】



【図 1 2】



## 【 国際調査報告 】

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                               |                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>INTERNATIONAL SEARCH REPORT</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                               | International application No.<br><b>PCT/US2011/048671</b>                                                                                                       |
| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                               |                                                                                                                                                                 |
| <i>A61B 8/12(2006.01)i</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                               |                                                                                                                                                                 |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                               |                                                                                                                                                                 |
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                               |                                                                                                                                                                 |
| Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>A61B 8/12; A61B 8/06; A61B 5/01; A61B 8/13; A61B 8/00; A61B 5/00                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                               |                                                                                                                                                                 |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched<br>Korean utility models and applications for utility models<br>Japanese utility models and applications for utility models                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                               |                                                                                                                                                                 |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)<br>eKOMPASS(KIPO internal) & Keywords:image, laser, radiation, source, acoustic, detector, signal, ultrasound, chemical, bond                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                               |                                                                                                                                                                 |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                               |                                                                                                                                                                 |
| Category*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                            | Relevant to claim No.                                                                                                                                           |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | US 2009-0024038 A1 (STEPHEN C.ARNOLD) 22 January 2009<br>See abstract, claims and figure 1-14                                 | 1-28                                                                                                                                                            |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | US 2008-0269580 A1 (MARCELLO LEONARDO MARIO BALISTRERI et al.) 30 October 2008<br>See abstract, claims and figure 1,2         | 1-28                                                                                                                                                            |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | WO 97-27801 A1 (THE BOARD OF REGENTS OF THE UNIVERSITY OF TEXAS SYSTEM) 07 August 1997<br>See abstract, claims and figure 1-6 | 1-28                                                                                                                                                            |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | US 2005-0004458 A1 (SHOICHI KANAYAMAI et al.) 06 January 2005<br>See abstract, claims and figure 1-18B                        | 1-28                                                                                                                                                            |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                               |                                                                                                                                                                 |
| <p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p> |                                                                                                                               |                                                                                                                                                                 |
| Date of the actual completion of the international search<br>08 MARCH 2012 (08.03.2012)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                               | Date of mailing of the international search report<br><b>09 MARCH 2012 (09.03.2012)</b>                                                                         |
| Name and mailing address of the ISA/KR<br> Korean Intellectual Property Office<br>Government Complex-Daejeon, 189 Cheongsu-ro,<br>Seo-gu, Daejeon 302-701, Republic of Korea<br>Facsimile No. 82-42-472-7140                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                               | Authorized officer<br>CHUNG, Sung Chan<br>Telephone No. 82-42-481-5980<br> |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No.

**PCT/US2011/048671**

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|
| US 2009-0024038 A1                        | 22.01.2009          | WO 2009-011884 A1          | 22.01.2009          |
| US 2008-0269580 A1                        | 30.10.2008          | CN 101346097 A             | 14.01.2009          |
|                                           |                     | CN 101346097 B             | 03.11.2010          |
|                                           |                     | EP 1965692 A2              | 10.09.2008          |
|                                           |                     | JP 2009-520548 A           | 28.05.2009          |
|                                           |                     | JP 2009-520548 T           | 28.05.2009          |
|                                           |                     | JP 2009-520548 T           | 28.05.2009          |
|                                           |                     | WO 2007-072300 A2          | 28.06.2007          |
|                                           |                     | WO 2007-072300 A3          | 28.06.2007          |
|                                           |                     | WO 2007-072300 A3          | 14.02.2008          |
| WO 97-27801 A1                            | 07.08.1997          | AU 1857097 A               | 22.08.1997          |
|                                           |                     | AU 1857097 A               | 22.08.1997          |
|                                           |                     | AU 1997-18570 B2           | 03.05.2001          |
|                                           |                     | AU 732799 B2               | 03.05.2001          |
|                                           |                     | CA 2244732 A1              | 07.08.1997          |
|                                           |                     | CA 2244732 C               | 20.04.2010          |
|                                           |                     | DE 69734203 D1             | 20.10.2005          |
|                                           |                     | DE 69734203 T2             | 13.07.2006          |
|                                           |                     | EP 0920277 A1              | 09.06.1999          |
|                                           |                     | EP 0920277 A1              | 06.04.2005          |
|                                           |                     | EP 0920277 A4              | 09.06.1999          |
|                                           |                     | EP 0920277 B1              | 14.09.2005          |
|                                           |                     | JP 11-514549 A             | 14.12.1999          |
|                                           |                     | JP 11-514549 T             | 14.12.1999          |
|                                           |                     | US 05840023A A             | 24.11.1998          |
|                                           |                     | US 6309352 B1              | 30.10.2001          |
|                                           |                     | US 6405069 B1              | 11.06.2002          |
|                                           |                     | WO 00-24315 A1             | 04.05.2000          |
|                                           |                     | WO 97-27801A1              | 07.08.1997          |
| US 2005-0004458 A1                        | 06.01.2005          | CA 2435990 A1              | 02.01.2005          |
|                                           |                     | CA 2435990 C               | 01.06.2010          |
|                                           |                     | CN 100512760 C             | 15.07.2009          |
|                                           |                     | CN 1575770 A               | 09.02.2005          |
|                                           |                     | CN 1575770 G0              | 09.02.2005          |
|                                           |                     | EP 1493380 A1              | 05.01.2005          |
|                                           |                     | JP 04-406226 B2            | 13.11.2009          |
|                                           |                     | JP 2005-021380 A           | 27.01.2005          |
|                                           |                     | JP 4406226 B2              | 27.01.2010          |
|                                           |                     | KR 10-0805463 B1           | 20.02.2008          |
|                                           |                     | KR 10-0805463 B1           | 20.02.2008          |
|                                           |                     | KR 10-2005-0003948 A       | 12.01.2005          |
|                                           |                     | KR20050003948A             | 12.01.2005          |
|                                           |                     | KR20050003948A             | 12.01.2005          |
|                                           |                     | KR20060080562A             | 10.07.2006          |
|                                           |                     | US 6979292 B2              | 27.12.2005          |

## フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM

(72)発明者 ハン - ウェイ ワン

アメリカ合衆国 4 7 9 0 6 インディアナ州 ウェスト ラファイエット ニミッツ ドライブ  
2 1 7

(72)発明者 マイケル スタレック

アメリカ合衆国 4 6 0 7 7 インディアナ州 ジオンズビル オーバーン クリーク クロッシ  
ング 1 2 0 7 2

Fターム(参考) 2G047 AA04 AA12 AC13 BC13 BC15 CA04 GD00

4C601 BB14 BB24 DE16 FE04

|                |                                                                                                                          |         |            |
|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|------------|
| 专利名称(译)        | 结合选择性振动光声成像系统和方法                                                                                                         |         |            |
| 公开(公告)号        | <a href="#">JP2013538095A</a>                                                                                            | 公开(公告)日 | 2013-10-10 |
| 申请号            | JP2013526075                                                                                                             | 申请日     | 2011-08-22 |
| [标]申请(专利权)人(译) | 普渡研究基金会                                                                                                                  |         |            |
| 申请(专利权)人(译)    | 普渡大学研究基金会                                                                                                                |         |            |
| [标]发明人         | チェンジシン<br>ハンウェイワン<br>マイケルスタレック                                                                                           |         |            |
| 发明人            | チェン ジ-シン<br>ハン-ウェイ ワン<br>マイケル スタレック                                                                                      |         |            |
| IPC分类号         | A61B8/12 G01N29/00 G01N29/44 G01N29/06                                                                                   |         |            |
| CPC分类号         | A61B5/0095                                                                                                               |         |            |
| FI分类号          | A61B8/12 G01N29/00.501 G01N29/22.501 G01N29/06                                                                           |         |            |
| F-TERM分类号      | 2G047/AA04 2G047/AA12 2G047/AC13 2G047/BC13 2G047/BC15 2G047/CA04 2G047/GD00 4C601/BB14 4C601/BB24 4C601/DE16 4C601/FE04 |         |            |
| 优先权            | 61/375554 2010-08-20 US                                                                                                  |         |            |
| 外部链接           | <a href="#">Espacenet</a>                                                                                                |         |            |

#### 摘要(译)

一种成像系统，包括：辐射源，被配置为输出可以基于预定的化学键非侵入地且选择性地引起分子的泛音激发的信号；以及超声检测器，被配置为非侵入地检测由引起的振动能量产生的声信号。通过分子的选择性泛音激发并进一步配置为将声学信号转换成图像。

