

(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2009-537014

(P2009-537014A)

(43) 公表日 平成21年10月22日(2009.10.22)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
GO 1 N 21/27 (2006.01)	GO 1 N 21/27 B	2 G O 5 9
A 6 1 B 1/00 (2006.01)	A 6 1 B 1/00 3 O O D	4 C O 6 1

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 60 頁)

(21) 出願番号 特願2009-509877 (P2009-509877)
 (86) (22) 出願日 平成19年5月11日 (2007.5.11)
 (85) 翻訳文提出日 平成20年12月15日 (2008.12.15)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2007/011404
 (87) 国際公開番号 W02007/133684
 (87) 国際公開日 平成19年11月22日 (2007.11.22)
 (31) 優先権主張番号 60/799, 970
 (32) 優先日 平成18年5月12日 (2006.5.12)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

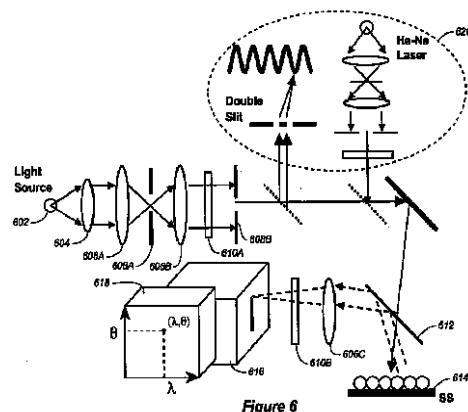
(71) 出願人 500041019
 ノースウェスタン ユニバーシティ
 アメリカ合衆国 イリノイ州 60208、
 エバンストン、クラークストリート 633
 (71) 出願人 508331316
 エヴァンストン ノースウェスタン ヘル
 スケア
 アメリカ合衆国 イリノイ州 60201
 、エヴァンストン、セントラル アヴェニ
 ュー 1301
 (74) 代理人 100128624
 弁理士 穂坂 道子
 (74) 代理人 100066898
 弁理士 河野 昭

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 低コヒーレンスの高められた後方散乱分光法のシステム、方法および装置

(57) 【要約】

本出願では、低コヒーレンスの高められた後方散乱分光法のシステム、方法および装置が説明される。一実施形態は、低コヒーレンスを有する少なくとも1つのスペクトル成分を含む入射光を供給するステップを含み、入射光は、体内の対象物上に照射されることになる。後方散乱光の少なくとも1つのスペクトル成分および後方散乱角度の少なくとも1つの角度成分の1つまたは複数についての強度が、記録され、後方散乱光は、前記対象物上への入射光の照射から後方に散乱されることになり、後方散乱角度は、入射光の伝搬方向と後方散乱光の伝搬方向の間の角度である。後方散乱光の少なくとも1つのスペクトル成分および少なくとも1つの後方散乱角度の強度が分析されて、上記の特性の評価に向けた、後方散乱光の1つまたは複数の光学的マーカーを得る。



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

対象物の特性を測定するための方法であって、

生体内の対象物上に照射されることになる、低コヒーレンスを有する少なくとも 1 つのスペクトル成分を含む入射光を供給するステップと、

後方散乱光の少なくとも 1 つのスペクトル成分および後方散乱角度の少なくとも 1 つの角度成分の 1 つまたは複数についての強度を記録するステップであって、前記後方散乱光は、前記対象物上への前記入射光の照射から後方散乱されることになり、前記後方散乱角度は、前記入射光の伝搬方向と前記後方散乱光の伝搬方向の間の角度である、ステップと、

10

後方散乱光の前記少なくとも 1 つのスペクトル成分および前記少なくとも 1 つの後方散乱角度の前記 1 つまたは複数の前記強度を分析して、前記特性の評価に向けた、前記後方散乱光の 1 つまたは複数の光学的マーカーを得るステップと、を含む方法。

【請求項 2】

前記後方散乱光は、低コヒーレンスの高められた後方散乱光である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記光学的マーカーは、スペクトル・マーカーおよび角度マーカーの少なくとも 1 つである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

20

前記角度マーカーは、前記後方散乱光の前記少なくとも 1 つの角度成分の前記強度のフーリエ変換の、前記フーリエ変換の独立したフーリエ変数に関する減衰率である、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

前記角度マーカーは、前記後方散乱光の前記少なくとも 1 つの角度成分の前記強度の相関減衰率である、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 6】

前記角度マーカーは、前記後方散乱光の前記少なくとも 1 つの角度成分の角度幅および前記強度の増強係数の少なくとも 1 つである、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 7】

30

前記スペクトル・マーカーは、前記後方散乱光の前記少なくとも 1 つのスペクトル成分の前記強度のスペクトル傾斜、相関減衰率、および少なくとも 1 つの主要成分の 1 つまたは複数である、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 8】

前記スペクトル・マーカーは、前記後方散乱光の前記少なくとも 1 つのスペクトル成分のスペクトル指数である、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 9】

前記入射光による前記対象物への透過度を選択するために、前記入射光の空間コヒーレンス長を調節するステップをさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 10】

40

光源の前記空間コヒーレンス長に基づき、前記入射光の前記空間コヒーレンス長を調節するステップをさらに含む、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

前記入射光のダイバージェンスの角度に基づき、前記入射光の前記空間コヒーレンス長を調節するステップをさらに含む、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 12】

前記入射光は、前記対象物からの正反射を軽減するために、ゼロ度より大きい入射角度を有して前記対象物上に投射されることになり、

前記入射角度は、前記入射光の伝搬方向と前記対象物への法線方向の間の角度である、請求項 1 に記載の方法。

50

【請求項 13】

低い経時的なコヒーレンス長を有する後方散乱光を検出するために、前記後方散乱光の少なくとも1つのスペクトル成分を収集するステップをさらに含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 14】

前記記録するステップは、前記後方散乱光の前記少なくとも1つのスペクトル成分および前記後方散乱角度の前記少なくとも1つの角度成分を同時に測定するステップを含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 15】

前記記録するステップは、波長および後方散乱角度の関数として、後方散乱光の強度マトリックスを記録するステップを含む、請求項14に記載の方法。

10

【請求項 16】

前記透過度は、前記入射光の実質的に前記空間コヒーレンス長である、請求項9に記載の方法。

【請求項 17】

前記後方散乱光の前記後方散乱角度の少なくとも1つの角度成分に基づき、前記入射光の前記透過度を決定するステップをさらに含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 18】

前記後方散乱光の大きな角度成分が、前記入射光の小さな透過度に対応し、

前記後方散乱光の小さな角度成分が、前記入射光の大きな透過度に対応する、請求項17に記載の方法。

20

【請求項 19】

前記後方散乱光の半径方向分布強度の確率に基づき、前記入射光による前記対象物への前記透過度を決定するステップをさらに含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 20】

前記対象物は、生存被験者の少なくとも一部分である、請求項1に記載の方法。

【請求項 21】

前記対象物は、生体サンプルである、請求項20に記載の方法。

【請求項 22】

前記生体サンプルは、悪性転換を受けた組織を含む、請求項21に記載の方法。

30

【請求項 23】

前記悪性転換は、癌である、請求項22に記載の方法。

【請求項 24】

前記癌は、膵臓癌、結腸癌、肝臓癌、肺癌、食道癌、胃癌、頸部癌、口腔癌、卵巣癌、乳癌、膀胱癌、胆管癌、前立腺癌、および頭頸部癌の少なくとも1つである、請求項23に記載の方法。

【請求項 25】

前記対象物の画像を取得するステップをさらに含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 26】

前記後方散乱光の前記光学的マーカーが、前記対象物の生物学的な変化に感受性を有する場合、前記入射光による前記対象物への前記透過度を同定するステップをさらに含む、請求項9に記載の方法。

40

【請求項 27】

腺腫および癌腫の1つまたは複数を持っている可能性がある解剖学的領域の組織に近接する解剖学的領域の組織から前記光学的マーカーを得るステップをさらに含む、請求項26に記載の方法。

【請求項 28】

腺腫および癌腫の1つまたは複数を持っている可能性がある解剖学的領域の組織より遠位の解剖学的領域の組織から前記光学的マーカーを得るステップをさらに含む、請求項26に記載の方法。

50

【請求項 29】

結腸中のどこかから得られる組織からの少なくとも1つの光学的マーカーによって光学的変化を検出することによって、前記結腸の少なくとも一部分中の腺腫および癌腫の1つまたは複数の存在を検出するステップをさらに含む、請求項26に記載の方法。

【請求項 30】

結腸中のどこかから得られる前記組織は、盲腸、上行結腸、肝彎曲部、横行結腸、脾彎曲部、下行結腸、S字結腸および直腸の少なくとも1つを含む、請求項29に記載の方法。

【請求項 31】

前記組織は、内視鏡で正常な組織および組織学的に正常な組織の1つまたは複数である、請求項30に記載の方法。

10

【請求項 32】

対象物上に光を照射するシステムであって、

少なくとも1つのスペクトル成分を有する入射光を供給する光源と、

複数の光学的構成要素の1つまたは複数が、前記入射光の空間コヒーレンス長を決定するように動作可能に構成される、複数の光学的構成要素と、

後方散乱光の少なくとも1つのスペクトル成分および後方散乱角度の少なくとも1つの角度成分の1つまたは複数についての強度を記録する受光端であって、前記後方散乱光は、前記対象物上への前記入射光の照射から後方散乱されることになり、前記後方散乱角度は、入射光の伝搬方向と後方散乱光の伝搬方向の間の角度である、システム。

20

【請求項 33】

前記複数の光学的構成要素の1つまたは複数は、前記入射光を平行にするように動作可能に構成される、請求項32に記載のシステム。

【請求項 34】

前記複数の光学的構成要素は、レンズおよび絞りの少なくとも1つを含む、請求項33に記載のシステム。

【請求項 35】

前記レンズは、集束レンズである、請求項34に記載のシステム。

【請求項 36】

前記レンズは、フーリエ・レンズ、球状レンズ、勾配屈折率レンズ、非球面レンズ、円柱レンズ、凸-凸レンズ、および平凸レンズの少なくとも1つである、請求項33に記載のシステム。

30

【請求項 37】

前記複数の光学的構成要素は、2つのレンズの4-fシステムおよび絞りを含む、請求項33に記載のシステム。

【請求項 38】

前記絞りは、前記2つのレンズの共通焦点面上に実質的に配置される、請求項37に記載のシステム。

【請求項 39】

前記受光端は、分光写真器上の前記後方散乱光の前記スペクトル成分によって、前記後方散乱光を分散する分光計をさらに含む、請求項32に記載のシステム。

40

【請求項 40】

前記分光計上に前記後方散乱光の前記後方散乱角度の前記少なくとも1つの角度成分を投射するレンズをさらに含む、請求項32に記載のシステム。

【請求項 41】

前記受光端は、光検出器をさらに含む、請求項32に記載のシステム。

【請求項 42】

前記光検出器は、CCDカメラである、請求項41に記載のシステム。

【請求項 43】

前記光検出器は、複数の光検出器である、請求項41に記載のシステム。

50

【請求項 4 4】

前記複数の光学的構成要素は、前記入射光の空間コヒーレンス長を変化させるように調節可能である、請求項 3 3 に記載のシステム。

【請求項 4 5】

前記対象物は、生存被験者に関するサンプルである、請求項 3 2 に記載のシステム。

【請求項 4 6】

前記サンプルは、前記生存被験者の少なくとも一部分である、請求項 4 5 に記載のシステム。

【請求項 4 7】

前記サンプルは、生体サンプルである、請求項 4 5 に記載のシステム。

10

【請求項 4 8】

前記生体サンプルは、悪性転換を受けた組織を有してもよい、請求項 4 7 に記載のシステム。

【請求項 4 9】

前記悪性転換は、癌である、請求項 4 8 に記載のシステム。

【請求項 5 0】

前記癌は、脾臓癌、結腸癌、肝臓癌、肺癌、食道癌、胃癌、頸部癌、口腔癌、卵巣癌、乳癌、膀胱癌、胆管癌、前立腺癌、および頭頸部癌の少なくとも 1 つである、請求項 3 1 に記載のシステム。

【請求項 5 1】

20

前記結腸のどこかから得られる前記サンプルは、盲腸、上行結腸、肝彎曲部、横行結腸、脾彎曲部、下行結腸、S 字結腸および直腸の少なくとも 1 つを含む、請求項 4 7 に記載のシステム。

【請求項 5 2】

前記サンプルは、内視鏡で正常な組織および組織学的に正常な組織の 1 つまたは複数である、請求項 5 1 に記載のシステム。

【請求項 5 3】

前記対象物の画像を取得するための手段をさらに含む、請求項 3 2 に記載のシステム。

【請求項 5 4】

前記光源は、複数の狭帯域光源から光の前記少なくとも 1 つのスペクトル成分を得る、請求項 3 2 に記載のシステム。

30

【請求項 5 5】

前記光源は、アーク灯、白色光発光ダイオード、レーザ源、および着色光発光ダイオードの 1 つまたは複数である、請求項 3 2 に記載のシステム。

【請求項 5 6】

前記レーザ源は、1 つまたは複数の放射波長を有する 1 つまたは複数のレーザを含む、請求項 5 5 に記載のシステム。

【請求項 5 7】

前記着色光発光ダイオードは、1 つまたは複数のスペクトル放射範囲を有する 1 つまたは複数の発光ダイオードをさらに含む、請求項 5 6 に記載のシステム。

40

【請求項 5 8】

前記受光端は、1 つまたは複数の単一チャネル線形アレイ分光計をさらに含む、請求項 3 2 に記載のシステム。

【請求項 5 9】

前記受光端は、後方散乱光の少なくとも 1 つのスペクトル成分の 1 つまたは複数の強度を記録するために、フィルタをさらに含む、請求項 3 2 に記載のシステム。

【請求項 6 0】

前記フィルタは、同調可能なフィルタ、フィルタ・ホイールおよびダイクロイック・フィルタの 1 つまたは複数である、請求項 5 9 に記載のシステム。

【請求項 6 1】

50

光源および対象物に結合可能な装置であって、前記光源から前記対象物への間の光伝送を容易にするために、

前記光源から得られた部分的にコヒーレントな光である入射光を前記対象物上に放射し、前記対象物上への前記入射光の照射からの後方散乱された光である相互作用を受けた光を受光するプローブを含み、

前記プローブは、

前記光源に結合可能な遠位端部、および前記対象物上に投射される前記入射光を配給するように適合された近位端部を有する少なくとも 1 つの配給光ファイバを有する配給チャネルと、

前記対象物上への前記部分的にコヒーレントな光の照射から後方散乱される前記光を受光する近位端部、および受光端に結合されるようになされた遠位端部を有する、光を集光するように適合された少なくとも 1 つの集光光ファイバを有する集光チャネルと、

前記少なくとも 1 つの配給光ファイバおよび前記少なくとも 1 つの集光光ファイバの 1 つまたは複数の前記近位端部に光学的に結合された複数の光学的構成要素であって、前記複数の光学的構成要素の 1 つまたは複数の、前記入射光の空間コヒーレンス長を選択するように動作可能に構成可能である、複数の光学的構成要素と、を含む、装置。

【請求項 6 2】

前記光源は、前記入射光の前記空間コヒーレンスを決定するように動作可能に構成可能である、請求項 6 1 に記載の装置。

【請求項 6 3】

前記少なくとも 1 つの配給光ファイバの直径が、前記入射光の前記空間コヒーレンスを決定するように動作可能に構成可能である、請求項 6 1 に記載の装置。

【請求項 6 4】

前記少なくとも 1 つの配給光ファイバの開口数が、前記入射光の前記空間コヒーレンス長を決定するように動作可能に構成可能である、請求項 6 1 に記載の装置。

【請求項 6 5】

前記複数の光学的構成要素の前記 1 つまたは複数の、前記入射光の前記空間コヒーレンス長を決定するために、前記対象物上に投射される入射光のダイバージェンスの角度を変化させるように動作可能に構成可能である、請求項 6 1 に記載の装置。

【請求項 6 6】

前記集光チャネルは、前記後方散乱光の後方散乱角度の 1 つまたは複数の角度成分を収集するように動作可能に構成された少なくとも 2 つの集光光ファイバを含み、

前記後方散乱角度は、前記入射光の伝搬方向と前記後方散乱光の伝搬方向の間の角度である、請求項 6 1 に記載の装置。

【請求項 6 7】

前記少なくとも 2 つの集光光ファイバの 1 つが、前記後方散乱光のベースライン信号を収集するように動作可能に構成される、請求項 6 6 に記載の装置。

【請求項 6 8】

前記入射光を平行にするために、前記複数の光学的構成要素の 1 つまたは複数の、前記少なくとも 1 つの配給ファイバの前記近位端部に光学的に結合される、請求項 6 1 に記載の装置。

【請求項 6 9】

前記入射光の前記空間コヒーレンス長を変化させるために、前記複数の光学的構成要素の 1 つまたは複数の、前記少なくとも 1 つの配給光ファイバの前記近位端部に調節可能に配置される、請求項 6 1 に記載の装置。

【請求項 7 0】

前記複数の光学的構成要素は、レンズおよび絞りの少なくとも 1 つを含む、請求項 6 1 に記載の装置。

【請求項 7 1】

前記レンズは、集束レンズである、請求項 7 0 に記載の装置。

10

20

30

40

50

【請求項 7 2】

前記レンズは、フーリエ・レンズ、球状レンズ、勾配屈折率レンズ、非球面レンズ、円柱レンズ、凸 - 凸レンズ、および平凸レンズの少なくとも 1 つである、請求項 7 0 に記載の装置。

【請求項 7 3】

前記レンズおよび前記絞りの位置の少なくとも 1 つが、前記対象物上に投射される前記部分的にコヒーレントな光の空間コヒーレンス長を変化させるように調節可能である、請求項 7 0 に記載の装置。

【請求項 7 4】

前記複数の光学的構成要素は、2 つのレンズの 4 - f システム、および前記 2 つのレンズの共通焦点面上に実質的に配置された絞りを含む、請求項 6 1 に記載の装置。

10

【請求項 7 5】

前記レンズは、前記少なくとも 1 つの配給光ファイバの前記近位端部から実質的に 1 焦点距離の長さだけ離れて配置される、請求項 7 4 に記載の装置。

【請求項 7 6】

前記少なくとも 1 つの集光光ファイバの前記近位端部から実質的に 1 焦点距離の長さだけ離れて配置された別のレンズをさらに含む、請求項 7 5 に記載の装置。

【請求項 7 7】

前記複数の光学的構成要素は、前記入射光および前記少なくとも 1 つの集光光ファイバに結合されることになる前記相互作用を受けた光の 1 つまたは複数に偏光を施すために、前記少なくとも 1 つの配給光ファイバおよび前記少なくとも 1 つの集光光ファイバの 1 つまたは複数に光学的に結合された第 1 の偏光子をさらに含む、請求項 6 1 に記載の装置。

20

【請求項 7 8】

前記少なくとも 1 つの集光光ファイバに結合されることになる前記相互作用を受けた光に偏光を施すために、前記少なくとも 1 つの集光光ファイバに光学的に結合された第 2 の偏光子をさらに含む、請求項 6 1 に記載の装置。

【請求項 7 9】

前記第 1 および第 2 の偏光子は、互いに直交する、請求項 7 8 に記載の装置。

【請求項 8 0】

前記第 1 および第 2 の偏光子は、互いに対して 90 度および 45 度とは異なる角度にある、請求項 7 8 に記載の装置。

30

【請求項 8 1】

前記第 1 および第 2 の偏光子の少なくとも 1 つが、前記入射光および相互作用を受けた光の少なくとも 1 つを偏光することになる、請求項 7 8 に記載の装置。

【請求項 8 2】

前記実質的に 1 焦点距離の長さは、1 焦点距離の長さである、請求項 7 5 に記載の装置。

【請求項 8 3】

前記実質的に 1 焦点距離の長さは、1 焦点距離の長さより長い、請求項 7 5 に記載の装置。

40

【請求項 8 4】

前記実質的に 1 焦点距離の長さは、1 焦点距離の長さより短い、請求項 7 5 に記載の装置。

【請求項 8 5】

前記レンズは、前記後方散乱光の後方散乱角度の少なくとも 1 つの角度成分に基づき、前記少なくとも 1 つの集光光ファイバ上に前記後方散乱光の焦点を合わせることになる、請求項 7 0 に記載の装置。

【請求項 8 6】

前記後方散乱光の前記後方散乱角度の前記少なくとも 1 つの角度成分に基づき、前記少なくとも 1 つの集光光ファイバ上に前記後方散乱光の焦点を合わせるために、前記少なくと

50

も 1 つの集光光ファイバの前記近位端部に光学的に結合された第 2 のレンズをさらに含む、請求項 6 1 に記載の装置。

【請求項 8 7】

前記受光端は、分光写真器および光検出器の少なくとも 1 つを含む、請求項 6 1 に記載の装置。

【請求項 8 8】

前記少なくとも 1 つの集光光ファイバの前記近位端部は、前記レンズ、前記第 2 のレンズ、および前記分光写真器上に前記後方散乱光の角度分布を投射する偏光子の 1 つまたは複数に光学的に結合される、請求項 8 7 に記載の装置。

【請求項 8 9】

直角プリズムおよびビーム・スプリッタの少なくとも 1 つをさらに含む、請求項 6 1 に記載の装置。

【請求項 9 0】

前記プローブは、人体中に挿入するように適合された端部を含む、請求項 6 1 に記載の装置。

【請求項 9 1】

前記プローブは、内視鏡チャンネル中に組み込まれるようになされる、請求項 9 0 に記載の装置。

【請求項 9 2】

前記対象物は、人に関する生体サンプルである、請求項 6 1 に記載の装置。

【請求項 9 3】

前記生体サンプルは、人の少なくとも一部分である、請求項 9 2 に記載の装置。

【請求項 9 4】

前記生体サンプルは、悪性転換を受けた組織を有してもよい、請求項 9 3 に記載の装置。

【請求項 9 5】

前記悪性転換は、癌である、請求項 9 4 に記載の装置。

【請求項 9 6】

前記癌は、膵臓癌、結腸癌、肝臓癌、肺癌、食道癌、胃癌、頸部癌、口腔癌、卵巣癌、乳癌、膀胱癌、胆管癌、前立腺癌、および頭頸部癌の少なくとも 1 つである、請求項 9 5 に記載の装置。

【請求項 9 7】

前記プローブは、腺腫および癌腫の 1 つまたは複数を持っている可能性がある解剖学的領域の組織に近接した解剖学的領域の組織から前記光学的マーカーを得るように動作可能に構成可能である、請求項 6 1 に記載の装置。

【請求項 9 8】

前記プローブは、結腸中のどこかから得られる組織から少なくとも 1 つの光学的マーカーによって光学的変化を検出することによって、前記結腸の少なくとも一部分中の腺腫および癌腫の 1 つまたは複数の存在を検出するように動作可能に構成可能である、請求項 9 7 に記載の装置。

【請求項 9 9】

前記結腸中のどこかから得られる前記組織は、盲腸、上行結腸、肝彎曲部、横行結腸、脾彎曲部、下行結腸、S 字結腸および直腸の少なくとも 1 つを含む、請求項 9 8 に記載の装置。

【請求項 1 0 0】

前記組織は、内視鏡で正常な組織および組織学的に正常な組織の 1 つまたは複数である、請求項 9 9 に記載の装置。

【請求項 1 0 1】

前記配給チャンネルは、実質的に前記プローブの縁部近傍に配置される、請求項 6 1 に記載の装置。

10

20

30

40

50

【請求項 1 0 2】

前記配給チャネルおよび前記集光チャネルは、切り離される、請求項 6 1 に記載の装置。

【請求項 1 0 3】

前記配給チャネルは、実質的に前記プローブの中心部の近くに配置される、請求項 6 1 に記載の装置。

【請求項 1 0 4】

前記配給チャネルは、前記集光チャネルの前記少なくとも 1 つの光ファイバによって囲繞される、請求項 6 1 に記載の装置。

【請求項 1 0 5】

前記配給チャネルおよび前記集光チャネルは、結合される、請求項 6 1 に記載の装置。

【請求項 1 0 6】

前記光源は、アーク灯、白色光発光ダイオード、レーザ源、および着色光発光ダイオードの 1 つまたは複数である、請求項 6 1 に記載の装置。

【請求項 1 0 7】

前記レーザ源は、1 つまたは複数の放射波長を有する 1 つまたは複数のレーザを含む、請求項 1 0 6 に記載の装置。

【請求項 1 0 8】

前記着色光発光ダイオードは、1 つまたは複数のスペクトル放射範囲を有する 1 つまたは複数の発光ダイオードをさらに含む、請求項 1 0 7 に記載の装置。

【請求項 1 0 9】

前記受光端は、1 つまたは複数の単一チャネル線形アレイ分光計をさらに含む、請求項 1 0 8 に記載の装置。

【請求項 1 1 0】

前記受光端は、後方散乱光の少なくとも 1 つのスペクトル成分の 1 つまたは複数の強度を記録するために、フィルタをさらに含む、請求項 6 1 に記載の装置。

【請求項 1 1 1】

前記フィルタは、同調可能なフィルタ、フィルタ・ホイールおよびダイクロイック・フィルタの 1 つまたは複数である、請求項 1 1 0 に記載の装置。

【請求項 1 1 2】

対象物の特性を測定するための方法であって、

対象物上に照射されることになる、低コヒーレンスを有する少なくとも 1 つのスペクトル成分を含む入射光を供給するステップと、

後方散乱光の少なくとも 1 つのスペクトル成分および後方散乱角度の少なくとも 1 つの角度成分の強度を記録するステップであって、前記後方散乱光は、前記対象物上への前記入射光の照射から後方散乱されることになり、前記後方散乱角度は、入射光の伝搬方向と後方散乱光の伝搬方向の間の角度である、ステップと、

前記入射光の空間コヒーレンス長を調節することによって、前記入射光による前記対象物の透過度を選択するステップであって、前記透過度は、前記対象物の特性に基づき決定されることになる、ステップと、

後方散乱光の前記少なくとも 1 つのスペクトル成分および前記少なくとも 1 つの後方散乱角度の前記強度を分析して、前記特性の評価に向けた、前記後方散乱光の 1 つまたは複数の光学的マーカーを得るステップと、を含む方法。

【請求項 1 1 3】

前記後方散乱光は、低コヒーレンスの高められた後方散乱光である、請求項 1 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 1 4】

前記光学的マーカーは、スペクトル・マーカーおよび角度マーカーの少なくとも 1 つである、請求項 1 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 1 5】

前記角度マーカーは、前記後方散乱光の前記少なくとも 1 つの角度成分の前記強度のフーリエ変換の、前記フーリエ変換の独立したフーリエ変数に関する減衰率である、請求項 1 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 1 6】

前記角度マーカーは、前記後方散乱光の前記少なくとも 1 つの角度成分の前記強度の相関減衰率である、請求項 1 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 1 7】

前記角度マーカーは、前記後方散乱光の前記少なくとも 1 つの角度成分の角度幅および前記強度の増強係数の少なくとも 1 つである、請求項 1 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 1 8】

前記スペクトル・マーカーは、前記後方散乱光の前記少なくとも 1 つのスペクトル成分の前記強度のスペクトル傾斜、相関減衰率、および少なくとも 1 つの主要成分の 1 つまたは複数である、請求項 1 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 1 9】

前記スペクトル・マーカーは、前記後方散乱光の前記少なくとも 1 つのスペクトル成分のスペクトル指数である、請求項 1 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 2 0】

光源の前記空間コヒーレンス長に基づき、前記入射光の前記空間コヒーレンス長を調節するステップをさらに含む、請求項 1 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 2 1】

前記入射光のダイバージェンスの角度に基づき、前記入射光の前記空間コヒーレンス長を調節するステップをさらに含む、請求項 1 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 2 2】

前記入射光は、前記対象物からの正反射を軽減するために、ゼロ度より大きい入射角度を有して前記対象物上に投射されることになり、

前記入射角度は、前記入射光の伝搬方向と前記対象物への法線方向の間の角度である、請求項 1 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 2 3】

低い経時的なコヒーレンス長を有する後方散乱光を検出するために、前記後方散乱光の少なくとも 1 つのスペクトル成分を収集するステップをさらに含む、請求項 1 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 2 4】

前記記録するステップは、前記後方散乱光の前記少なくとも 1 つのスペクトル成分および前記後方散乱角度の前記少なくとも 1 つの角度成分を同時に測定するステップを含む、請求項 1 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 2 5】

前記記録するステップは、波長および後方散乱角度の関数として、後方散乱光の強度マトリックスを記録するステップを含む、請求項 1 2 4 に記載の方法。

【請求項 1 2 6】

前記透過度は、前記入射光の実質的に前記空間コヒーレンス長である、請求項 1 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 2 7】

前記後方散乱光の前記後方散乱角度の少なくとも 1 つの角度成分に基づき、前記入射光の前記透過度を決定するステップをさらに含む、請求項 1 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 2 8】

前記後方散乱光の大きな角度成分が、前記入射光の小さな透過度に対応し、

前記後方散乱光の小さな角度成分が、前記入射光の大きな透過度に対応する、請求項 1 2 7 に記載の方法。

【請求項 1 2 9】

前記後方散乱光の半径方向分布強度の確率に基づき、前記入射光による前記対象物への

10

20

30

40

50

前記透過度を決定するステップをさらに含む、請求項 1 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 3 0】

前記対象物の画像を取得するステップをさらに含む、請求項 1 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 3 1】

前記後方散乱光の前記光学的マーカーが、前記対象物の変化に感受性を有する場合、前記入射光による前記対象物への前記透過度を同定するステップをさらに含む、請求項 1 3 0 に記載の方法。

【請求項 1 3 2】

前記対象物は、ポリマーを含む、請求項 1 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 3 3】

前記ポリマーは、半透明の架橋されたポリマーである、請求項 1 3 2 に記載の方法。

【請求項 1 3 4】

前記ポリマーは、クエン酸ベースのエラストマーである、請求項 1 3 2 に記載の方法。

【請求項 1 3 5】

前記ポリマーは、ポリ(1,8オクタジオール・コ・クエン酸(1,8octanediol-co-citric acid))およびポリ(グリセロールセバシン酸塩)の1つまたは複数である、請求項 1 3 2 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

優先権の主張

本出願は、「Low-Coherence Enhanced Backscattering Spectroscopy and Applications of Same (低コヒーレンスの高められた後方散乱分光法およびその応用)」と題する、2006年5月12日出願の米国仮特許出願第60/799,970号に基づき優先権を主張するものであり、その内容は、参照によって本明細書に明示的に組み込むものとする。

【0002】

関連特許出願の相互参照

本出願は、「MULTI-DIMENSIONAL ELASTIC LIGHT SCATTERING (多次元弾性光散乱)」と題する、本開示と同じ承継人による2005年10月27日に出願された同時継続中の米国特許出願第11/261,452号に関連する。その出願の出願人は、本出願の出願人でもある。上記に特定した同時継続中の出願の開示は、その全体が参照によって本明細書に組み込まれるものとする。

【0003】

本出願は、「METHOD OF RECOGNIZING ABNORMAL TISSUE USING THE DETECTION OF EARLY INCREASE IN MICROVASCULAR BLOOD CONTENT (微小血管中の血液濃度の早期増加の検出を使用する異常組織の認識方法)」と題する、本開示と同じ承継人による2005年11月27日に出願された同時継続中の米国特許出願第11/604,653号に関連し、本開示は、「GUIDE-TO-COLONOSCOPY BY OPTICAL DETECTION OF COLONIC MICRO-CIRCULATION AND APPLICATIONS OF THE SAME (結腸の微小循環の光学的探知による大腸内視鏡検査への指針およびその応用)」と題する、2006年5月19日に出願された米国出願第60/801,947号に基づき優先権を主張している。上記の出願の出願人は、本出願の出願人でもある。上記に特定した同時継続中の出願の開示は、その全体が参照によって本明細書に組み込まれるものとする。

【0004】

本出願は、「APPARATUS FOR RECOGNIZING ABNORMAL TISSUE USING THE DETECTION OF EARLY INCREASE IN MICROVASCULAR BLOOD CONTENT (微小血管中の血液濃度の早期増加の検出を使用する異常組織を認識するための装置)」と題する、本開示と同じ承継人による2005年11月27日に出願された同時継続中の米国特許出願第11/604,659号にさらに関連し、本開示は、「GUIDE-TO-COLONOSCOPY BY OPTICAL DETECTION OF COLONIC

10

20

30

40

50

MICRO-CIRCULATION AND APPLICATIONS OF THE SAME (結腸の微小循環の光学的検出による大腸内視鏡検査への指針およびその応用)」と題する、2006年5月19日に出願された米国特許出願第60/801,947号に基づき優先権を主張している。上記の出願の出願人は、本出願の出願人でもある。上記に特定した同時継続中の出願の開示は、その全体が参照によって本明細書に組み込まれるものとする。

【0005】

いくつかの参考文献は、特許、特許出願および様々な出版物を含むことができ、本開示の説明において引用され論じられる。そのような参考文献の引用および/または議論は、本開示の説明を明確にするためだけに提示され、その参考文献のいずれかが本明細書で説明するこの開示に対する「先行技術」であるということを認めるものではない。この明細書で引用され論じられるすべての参考文献は、その全体が参照によって、あたかもそれぞれの参考文献が参照によって個々に組み込まれるのと同じ程度に本明細書に組み込まれるものとする。表記に関して、以降、上付き文字「ⁿ」は、参考文献リスト中に列挙された第n番目の参考文献であることを表す。たとえば、「²⁴」は、参考文献リスト中に列挙された第24番目の参考文献、すなわちBackman, V.他による「Detection of preinvasive cancer cells (侵入前の癌細胞の検出)」Nature 406、35-36 (2000)であることを表す。

10

【0006】

本開示は、一般に光散乱に関し、特に、低コヒーレンスの高められた後方散乱分光法、および/または医学診断および治療の目的を含む光散乱の応用に関する。

20

【背景技術】

【0007】

結腸直腸癌は、米国において癌死亡率の主要原因の1つのままである。2006年では、結腸直腸癌 (colorectal cancer: CRC) に関連した死亡は、約55,170人と推測される。早期に発見された場合、早期の段階の結腸直腸癌は、治療することができる。しかし、結腸の腫瘍発生が潜行的な性質であることを考えると、多くの患者は、癌がもっと進行した段階に進んだときに、それと診断され、したがって早期発見のため、危険な集団 (たとえば、50歳を超える人々) の有効なスクリーニングの必要性が強調される。

【0008】

たとえば、現在の結腸直腸癌のスクリーニング方法は、便潜血検査 (fecal blood tests: FOB T)、結腸を直接見る内視鏡検査 (たとえば、フレキシブルS状結腸鏡検査または大腸内視鏡検査)、および/または気体注入バリウム注腸造影法を含む。しかしながら、現在の方法は、結腸直腸癌の死亡率および罹病率の低減にいくぶん有効であることが実証されているが、集団の大部分は、おそらく患者および/または医師の気が進まないことによって、なんらの内視鏡によるスクリーニングも受けていない。

30

【0009】

しかし、資源の制約および合併症発症の可能性によって、すべての危険のおそれがある集団 (たとえば、50歳を超える人々) に大腸内視鏡検査を実施することは、現実性がない。さらに、一般の集団では、CRCを発現する生涯リスクは、約6%である。したがって、結腸腫瘍を発現するおそれがある、リスクがある集団の比較的小さなサブグループに到達するために、大きな集団に大腸内視鏡検査を実施することは、コストおよび時間の面で効果的でない。

40

【0010】

多くの技術が結腸直腸癌のスクリーニングのために導入されているが、けれども、集団のスクリーニングにとって必要なロバスト性を実証する必要がある。たとえば、便DNA分析の実証された性能のレポートは、多施設治験において統計的には有効ではない。さらに、便DNA分析の著しいコストは、広範囲に広がる使用には障壁になるおそれがある。

【0011】

放射線学の観点から、単一施設の研究では、CTコロノグラフィ (仮想大腸内視鏡検査) は期待できることを示しているが、残念ながら、多施設治験で実証された感度は、信頼

50

性がない。さらに、腸洗浄および結腸空気注入が必要であることを考えると、ＣＴコロノグラフィと大腸内視鏡検査の間の患者の選択においては、明確な利点がない。ＣＴコロノグラフィの高コストを考えると、資源に制約のある社会では高品質のＣＲＣスクリーニングを実施することは、困難になるおそれがある。

【００１２】

したがって、結腸腫瘍を患っているとかなり思われる人々を同定して、大腸内視鏡検査は、これらの個人を対象として実施することが必要である。そのような努力によって、おそらく腫瘍を発症していると考えられる患者がうまく確定された集合に大腸内視鏡検査を実施することができ、それによって、大腸内視鏡検査のコスト、不便さ、および起こり得る合併症によって恩恵を受けそうにない、それらの患者は除外することができる。

10

【００１３】

膵臓癌は、米国における癌死亡の他の主要原因であり、大部分の癌が末期の治療できない段階で診断されている。現在のアプローチは、高解像度の画像化（ＭＲＩ、ＣＴなど）、分子学的診断、および／または内視鏡的逆行胆道膵管撮影（ＥＲＣＰ）を含み、有効な治療が実施可能なように十分早期に膵臓腫瘍を発見する能力のロバスト性が、実証されていない。

【００１４】

現在の画像診断法ならびにＥＲＣＰは、腫瘍状疾患の存在の検出を利用し、したがって、たとえこれらの検査の分解能が向上されたとしても、検出された腫瘍は、おそらく治療するには生物学的にあまりにも進んでいる可能性がある。多年の研究にもかかわらず、臨床的に適切な分子マーカーは、まだ開発されていない。前浸潤癌を診断するための可能性を現在有する唯一の道は、膵管によるものであり、膵臓の腺癌の９０％がそこで始まる。膵臓炎（３～５％の症例）を含む合併症の可能性によって、現在実施されているようなＥＲＣＰは、連続的な時点において定められたスクリーニングするには適していないおそれがある。

20

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【００１５】

低コヒーレンスの高められた後方散乱分光法のシステム、方法および装置をここに説明する。本開示のいくつかの実施形態をこの章で簡単に述べる。

30

【００１６】

一態様では、本開示の実施形態は、低コヒーレンスを有する少なくとも１つのスペクトル成分を含む、体内の対象物上に照射されることになる入射光を供給するステップと、後方散乱光の少なくとも１つのスペクトル成分および後方散乱角度の少なくとも１つの角度成分の１つまたは複数についての強度を記録するステップであって、後方散乱光は、対象物上への入射光の照射から後方に散乱されることになり、後方散乱角度は、入射光の伝搬方向と後方散乱光の伝搬方向の間の角度である、ステップと、後方散乱光の少なくとも１つのスペクトル成分および少なくとも１つの後方散乱角度の強度を分析して、前述の性質の評価に向けた、後方散乱光の１つまたは複数の光学的マーカーを得るステップと、を含む。

40

【００１７】

他の態様では、本開示の実施形態は、少なくとも１つのスペクトル成分を有する入射光を供給する光源と、複数の光学的構成要素の１つまたは複数が、入射光の空間コヒーレンス長を決定するように動作可能に構成される、複数の光学的構成要素と、後方散乱光の少なくとも１つのスペクトル成分および後方散乱角度の少なくとも１つの角度成分の１つまたは複数についての強度を記録する受光端であって、後方散乱光は、対象物上への入射光の照射から後方に散乱されることになり、後方散乱角度は、入射光の伝搬方向と後方散乱光の伝搬方向の間の角度である。

【００１８】

また他の態様では、本開示の実施形態は、光源および対象物に結合可能で、光源から対

50

象物上への間での光伝送を容易にする装置を含み、この装置は、光源から得られた部分的にコヒーレントな光である入射光を対象物上へ放射し、かつ相互作用を受けた光を受光するプローブを含み、相互作用を受けた光は、対象物上への入射光の照射からの後方散乱光になることになり、このプローブは、遠位端部が光源に結合可能であり、かつ近位端部が対象物上へ投射される入射光を配給するように適合された少なくとも1つの配給光ファイバを有する配給チャンネルと、光を集光するように適合された少なくとも1つの集光光ファイバを有する集光チャンネルであって、その少なくとも1つの光ファイバは、対象物上への部分的にコヒーレントな光の照射から後方に散乱される光を受光する近位端部および受光端に結合するようになされた遠位端部を含む、集光チャンネルと、少なくとも1つの配給光ファイバおよび少なくとも1つの集光光ファイバの1つまたは複数の近位端部に光学的に結合された複数の光学的構成要素であって、複数の光学的構成要素の1つまたは複数の、入射光の空間コヒーレンス長を選択するように動作可能に構成可能である、複数の光学的構成要素と、を含む。

10

20

30

40

50

【0019】

他の態様では、本開示の実施形態は、低コヒーレンスを有する少なくとも1つのスペクトル成分を含み、対象物上に照射されることになり入射光を供給するステップと、後方散乱光の少なくとも1つのスペクトル成分および後方散乱角度の少なくとも1つの角度成分の強度を記録するステップであって、後方散乱光は、対象物上への入射光の照射から後方に散乱されることになり、後方散乱角度は、入射光の伝搬方向と後方散乱光の伝搬方向の間の角度である、ステップと、後方散乱光の少なくとも1つのスペクトル成分および後方散乱角度の少なくとも1つの角度成分の強度を記録するステップであって、後方散乱光は、対象物上への入射光の照射から後方に散乱されることになり、後方散乱角度は、入射光の伝搬方向と後方散乱光の伝搬方向の間の角度である、ステップと、後方散乱光の少なくとも1つのスペクトル成分と少なくとも1つの後方散乱角度の強度を分析して、前述の性質の評価に向けた、後方散乱光の1つまたは複数の光学的マーカーを得るステップと、を含む。

【0020】

本開示は、これらの方法を実施する方法および装置を含み、これらの方法を実施する処理システム、および処理システム上で実行されたとき、システムがこれらの方法を実施するようにさせるコンピュータ可読媒体を含む。

【0021】

本開示の他の特徴は、添付図面および以下の詳細な説明から明らかになる。

【0022】

本開示は、添付図面の図中に例として示してあり、限定するものでなく、図面では同様の参照記号は、類似の要素を示している。

【発明を実施するための最良の形態】

【0023】

以下の説明および図面は、例示するものであり、限定するものと解釈すべきでない。多くの具体的な細部が、本開示の完全な理解を得るために説明される。しかし、いくつかの例では、よく知られた、または従来細部が、この説明を分かりにくくすることを避けるために、説明されない。本開示の1つまたはある実施形態を参照することがあるが、必ずしも同じ実施形態を参照していないし、そのような参照は、実施形態の少なくとも1つを意味する。

【0024】

この明細書における「1つの実施形態」または「ある実施形態」の参照は、その実施形態に関して説明される特定の特徵、構造、または特性が、本開示の少なくとも1つの実施形態に含まれていることを意味する。本明細書中の様々な場所における「一実施形態では」の語句の出現は、すべてが必ずしも同じ実施形態を参照していないし、互いに他の実施形態を除いた、別のまたは代替の実施形態でもない。さらに、いくつかの実施形態で示されるが他では示されないことがある、様々な特徴が説明される。同様に、いくつかの実

施形態には要件になるが、他の実施形態にはそうではないことがある、様々な要件が説明される。

【 0 0 2 5 】

本明細書で使用される用語は、一般に、本開示の文脈内で、各用語が使用される具体的な文脈において、技術分野のその通常の意味を有する。本開示を説明するために使用される一定の用語は、以下に、または本明細書のどこかで論じられて、本開示の説明に関する実施者に追加の助言を与える。便宜上、一定の用語は、たとえばイタリックおよび/またはクォーティション・マークを使用して、強調することがある。強調が使用されても、用語の範囲および意味に影響を与えず、用語の範囲および意味は、同じ文脈で強調されていてもいなくても、同じであり、同じことを複数の方法で述べることを理解されたい。

10

【 0 0 2 6 】

その結果として、代替えの言葉および同義語が、ここで論じられる用語のいずれの1つまたは複数に使用されることがあり、用語がここで詳しく述べられる、または論じられるかのいかんにかかわらず、どのような特別の意味も、置くべきではない。一定の用語の同義語が提示される。1つまたは複数の同義語の引用は、他の同義語の使用を排除するものではない。ここで論じられるすべての用語の例を含む本明細書のどこかでの例の使用は、例示するだけであり、開示またはすべての例示された用語の範囲および意味を全く限定しない。同様に、この開示は、本明細書で与えられる様々な実施形態に限定するものではない。

20

【 0 0 2 7 】

本開示の範囲を限定する意図はなく、本開示の実施形態による例示の器具、装置、方法およびそれらの関連した結果が以下に与えられる。タイトルまたはサブタイトルが、読者の便宜のため、実施例に使用されることがあるが、それによって本発明の範囲を少しでも限定すべきでないことに留意されたい。さらに、一定の理論がここで提案され論じられるが、いずれの特定の理論または動作の方式には関係なく、本開示が、本開示によって実施される限り、その理論が正しいか、そうでないかにかかわらず、それによって本開示の範囲を少しも限定すべきでない。

【 0 0 2 8 】

他に規定のない限り、ここで使用される技術的および科学的用語は、本開示が関連する分野の当業者が通常理解するのと同じ意味を有する。矛盾がある場合、本文書が、定義を含め、規制する。

30

【 0 0 2 9 】

ここに使用する際、「約 (around)」、「約 (about)」または「おおよそ (approximately)」は、一般に所与の値または範囲の20%以内、好ましくは10%以内、より好ましくは5%以内を意味するものとする。ここで与えられる数値は、明確に述べられていない場合、おおよそ (approximate) であり、用語「約 (around)」、「約 (about)」または「おおよそ (approximately)」が暗示されていることがあることを意味する。

【 0 0 3 0 】

本開示の実施形態は、低コヒーレンスの高められた後方散乱分光法のシステム、方法および装置を含む。一態様では、本開示は、フィールド効果に基づき、または解剖学的領域（たとえば、結腸）の1つの領域中で腫瘍疾患の発生につながる遺伝的/周囲の環境が、その解剖学的領域（たとえば、結腸）の至るところで腫瘍の湿潤がない（たとえば、大腸内視鏡検査で正常に見える）粘膜中で検出可能であるはずという概念に基づき、腫瘍発生前の変化を早期に検出するために、光学的に対象物を検査することに関する。

40

【 0 0 3 1 】

一態様では、プローブは、対象物上に光ビームを投射するように構成され配置された光源と、その対象物から散乱された光の少なくとも1つのスペクトル成分および対象物から散乱された光の少なくとも1つの角度成分を測定する手段と、を含む。プローブ装置は、後方散乱光のスペクトル・データを得る検出器をさらに含むことができる。次いで、スペ

50

クトル・データを分析して、検査される組織を有する対象物が正常であるかどうかを決定することができる。

【0032】

腫瘍性の疾病は、腫瘍または疾患につながる過程の少なくとも一部分であり、腫瘍または疾患は、膵臓癌、結腸癌、結腸の腺腫性ポリープ、肝臓癌、肺癌、乳癌、および/または他の癌などの異常な生体組織（たとえば、前癌状態または癌の）であることがある。

【0033】

異常な組織が疾患または腫瘍であることがあるが、その異常な組織は、それら自体がまだ異形成の表現型を示していない異形成疾患の発現に先立つ組織、およびこれらの疾患または異形成前の組織の近傍の組織であることもある。

【0034】

ここに説明する具体的な応用は、結腸直腸癌の早期検出において、結腸内のそのような腫瘍発生前の変化の検出に関するものであり、他の応用も説明する。他の生物学関連の応用は、バイオ工学的な組織成長のモニタリングを含む。また、他の応用は、健康管理に関する本発明の使用を越えて、ポリマーの機械的および分子量のデータ、および固体ポリマー材料の形態構造の特性解析などが考えられる。

【0035】

コヒーレント後方散乱 (Coherent Backscattering: C B S) / 高められた後方散乱 (Enhanced Backscattering: E B S)

光のコヒーレント後方散乱（たとえば、高められた後方散乱、C B SまたはE B S）は、逆方向で高められた散乱強度を生じさせる、弾性光散乱中の強め合う干渉が起源である。半無限のランダム媒質を照射する平面波について、逆方向で媒質から散乱された光子が、反対方向の同じ経路（たとえば、散乱中心で正確に反対のシーケンスによって形成された経路）に沿って進む時間反転の光子を有する。これらの光子は、同じ位相を有し、したがって強め合うように互いに干渉し、高められた後方散乱のピークを生じることになる。

【0036】

図1Aに、一実施形態による、高められた後方散乱をもたらす材料中の時間反転の光子散乱の強め合う干渉の物理現象を図式的に示す。

【0037】

時間反転の順で同一の経路に従うこれら2つの波の間の位相差がこの図に示してある。位相差が十分小さい場合、強め合う干渉が発生することができる。後方散乱光の場合、位相差が極めて小さくなり、したがって時間反転の経路に従う2つの波は、強め合うように互いに干渉する。

【0038】

この図に示すように、E B Sは、光子が、後方散乱に接近した方向（ 0° ）で媒質を出射した場合、散乱光経路（実線の矢印）および時間反転経路（たとえば、点線の矢印）に沿って伝搬する複数の光子の間の強め合う干渉が起源である。したがって、両方の波は、媒質から出現するときに同一の位相を有し、したがって強め合うように互いに干渉し、図1Bの強度対後方散乱角度のプロット図に示すように、逆方向で高められた散乱強度を生じることになる。

【0039】

強め合う干渉は、後方散乱方向に起き、一方、後方散乱方向から十分離れた方向では、強め合う干渉は、消えてなくなる。いくつかの状況では、ピークのE B S強度は、E B Sピークの外側で散乱されたインコヒーレント強度（またはバックグラウンド強度）の2倍にもなることができる。

【0040】

高められた後方散乱現象は、強力な散乱物質、レーザ冷却原子、液晶、フォトニック結晶、増幅物質、および/またはソーラー・システム・ボディなど、様々な異なるシステムで調査することができる。E B S現象が著しく注目を集め、様々な非生物学的な媒質中で観察することができるが、生物学的問題でE B Sに関するレポートは、わずかである。

10

20

30

40

50

【 0 0 4 1 】

生体サンプルへの応用が欠けているのは、EBSの特性よるものと思われ、その特性には、1) 組織中の従来のEBSピークは、角度幅が $w = \lambda / (3 \lambda / s^\circ)$ 、ほぼ 0.001° と狭い、ただし λ は、光の波長であり、 λ / s° は、輸送平均自由行程（組織内では、 λ / s° は、ほぼ $500 \sim 2000 \mu\text{m}$ ）である、2) そのような狭いピークの実験観察は、困難になることがある、3) EBSは、斑点によって覆い隠されることがある、4) EBS測定値が示されていないので分光法の情報が得られず、それが組織の診断に不可欠である、および5) 従来のEBSは、深さによる分解を可能にしていないことが含まれる。しかし、大部分の組織が多層構造を有するので、深さによる分解は組織の診断に不可欠となることもある。

10

【 0 0 4 2 】

高められた後方散乱ピークのプロファイルは、後方散乱光子の経路長の分布によって、さらに特性解析することができる。たとえば、経路長の分布への高められた後方散乱ピークのプロファイルの従属関係は、フェムト秒の分解能の測定値を使用して研究することができる。EBSピークの角度幅が、生物学的組織中の媒質中における光の輸送平均自由行程に対する光の波長の比に比例するので、組織内のEBSピークの幅は、狭く、通常 w がほぼ 0.001° である（ w は、EBSピークについて角度の半値全幅である）。

【 0 0 4 3 】

定量的には、EBSピークの角度プロファイル $I_{EBS}(\theta)$ は、EBSの半径方向強度分布の2次元フーリエ変換として次のように表すことができる。

20

【 0 0 4 4 】

【 数 1 】

$$I_{EBS}(\theta) \propto \int_0^\infty r P(r) \exp(i 2 \pi \theta / \lambda) dr$$

【 0 0 4 5 】

したがって、 $I_{EBS}(\theta)$ は、後方散乱光子の半径方向強度確率分布 $r P(r)$ のフーリエ変換である。その結果、EBSピークでは、より長い光経路が小さい散乱角度に対応し、一方、より短い光経路がより大きい散乱角度に対応する。

30

【 0 0 4 6 】

低コヒーレンスの高められた後方散乱（Low-Coherence Enhanced Backscattering: LEBBS）

原理上、EBSでは、共役の時間反転波は、それらが空間的にコヒーレントであるとき、すなわち、散乱経路上の最初の点と最後の点が、コヒーレンス領域内にあるとき、互いに干渉することができる。いくつかのEBS測定は、空間コヒーレンス長が $L_{sc} = \lambda / s^\circ$ である、コヒーレントなレーザ光源を使用して行われてきた。そのような空間的にコヒーレントな照射の下で、サンプルの表面から出現する共役の時間反転波は、互いに干渉することができる。

【 0 0 4 7 】

40

しかし、サンプル上に入射された光が有限の空間コヒーレンス長を有する場合、共役の時間反転波は、それらが空間的にコヒーレントであるとき、強め合うように互いに干渉することができる。したがって、EBSの角度プロファイル強度 $I_{EBS}(\theta)$ は、次のように表すことができる。

【 0 0 4 8 】

【 数 2 】

$$I_{EBS}(\theta) \propto \int_0^\infty C(r) r P(r) \exp(i 2 \pi \theta / \lambda) dr$$

50

【 0 0 4 9 】

有限空間コヒーレンス領域は、長い距離を進む波が互いに干渉しないように防止することによって、長い経路を排除する空間ウインドウとして作用する。言い換えると、空間コヒーレンス長が、EBS信号に寄与する r を制限する。インコヒーレントな波が、位相の相関関係を有さず、インコヒーレントなバックグラウンド強度を生成する。したがって、 L_{sc} が十分短い（たとえば、 $L_{sc} < L_s$ ）場合、低空間コヒーレンス照射によって、低次の散乱がEBSピークに寄与することが可能になり、EBSピークを十分広げることができる（たとえば、数桁大きくなる）。

【 0 0 5 0 】

低コヒーレンスの高められた後方散乱分光法（LEBS）の特性

10

分光法測定

LEBS分光法を使用すると、強度プロファイルは、波長の関数として観察することができる。後方散乱光のスペクトルおよび散乱角度分布の同時測定によって、散乱光のスペクトル（たとえば、400～700nm）および散乱角度（たとえば、後方散乱方向から $-7^\circ \sim 7^\circ$ ）分布の同時記録を可能にすることができる。

【 0 0 5 1 】

図2Aに、一実施形態による、波長および散乱角度の関数として示した、ラットの結腸組織から記録されたLEBS後方散乱強度のプロットを示す。

【 0 0 5 2 】

いくつかの光学的な分光法技術は、組織の診断、および反射率、光散乱、蛍光性、および他のタイプの分光法を含む特性解析に有効であることが実証されてきた。その結果として、LEBSスペクトルの分析は、組織アーキテクチャ、その組織の特性および診断についての追加の情報を得るために使用することができる。

20

【 0 0 5 3 】

斑点減少

LEBSの実験観察は、集合または構成の平均化を含むことができる、というのは、ランダム干渉効果から生じる斑点のためである。たとえば、機械的にサンプルを回転する、または独立した測定値を平均することは、従来のEBS測定において使われている。斑点は、ブラウン運動がないところではより深刻になり、生物学組織のEBS研究が阻害されている。しかし、LEBSは、この問題を克服する。比較のために、

30

【 0 0 5 4 】

図2Bに、一実施形態による、従来のEBSにおける散乱角度の関数として示した後方散乱強度のプロットを示す。

【 0 0 5 5 】

コヒーレントなHe-Neレーザを使用したときに同じ組織部位から得られた後方散乱光の角度分布が示してある。この図から分かるように、コヒーレントな照射の場合、斑点がEBSピークのプロファイルを覆い隠している。低空間で経時的の両方であるコヒーレンスが、斑点減少に寄与することができることが示されている。たとえば、 L_{sc} がほぼ $150\mu m$ の場合、独立のコヒーレンス量 $(D/L_{sc})^2 \times (I/L_{sc})$ の数は、ほぼ1000であり、ただし、 D は、サンプル上の照射領域の直径であり、 I は、平均経路長である。したがって、LEBS測定は、ブラウン運動がないところでさえ、集合または構成の平均化の必要もなく、ランダム媒質中で容易に達成することができる。

40

【 0 0 5 6 】

図2Cに、一実施形態による、斑点がないLEBSにおける散乱角度の関数として示した後方散乱強度のプロットを示す。

【 0 0 5 7 】

図から分かるように、同じ組織部位から記録されたLEBS信号の場合、斑点は、無視でき、高められた後方散乱ピークは、同定することができる。低空間コヒーレンス照射および低経時的コヒーレンス検出の両方が、斑点減少に寄与する。

【 0 0 5 8 】

50

高められた後方散乱ピークの拡大

低コヒーレンス照射の下での EBS の拡大によって、LEBS 実験観察が容易になる。一般に、従来の EBS ピークの幅は、 $1/s^\circ$ に反比例するので、組織中、および長い $1/s^\circ$ を有する他のランダム媒質中の EBS ピークの幅は、狭く、通常 w は、ほぼ 0.001° である。他方、LEBS ピークは、 w がほぼ 0.5° とより広く、それは、空間的にコヒーレントな照射下で予想される従来の EBS ピークの幅より約 100 倍を超えて大きい。LEBS の幅が増加される、というのは、それは、短い経路を進む格子によって大部分が生成され、短い空間コヒーレンス長によって制限されるからである。

【0059】

深さ選択性の低コヒーレンスの高められた後方散乱測定

低空間コヒーレンス照射によって、長い進行経路が排除され、低次の散乱が EBS に寄与することが可能になり、したがって選択的に表面組織を調べることができる。20 ~ 40 μm ほどの薄さになることがある表面組織層（たとえば、上皮）が、通常、癌化において最初に影響されるところであるからである。たとえば、クリプトの基部中の結腸幹細胞など、CRC の重要な細胞を選択的に調べることが、LEBS 検査によって達成することができる。

【0060】

さらに、上皮内ではないが、上皮の下に位置する血管中のヘモグロビン (Hb) 吸収によって、上皮細胞の内因性のスペクトル・シグネチャが分かりにくくされることがある。この問題は、LEBS の深さ選択性を使用して解決することができる。

【0061】

組織の深さ選択性の LEBS 分光法は、3つの手段によって達成することができる。1. コヒーレンス長 L_{sc} を変化させる、2. 異なる散乱角度において LEBS スペクトル $I_{EBS}(\)$ を分析する、3. $I_{EBS}(\)$ のフーリエ変換によって得ることができる LEBS 光子 $P(r)$ の半径方向強度確率分布を分析することである。手短に言うと、 L_{sc} によって最大透過度が決まる。次いで、きめ細かい深さ分解能が、手段 2 または 3 のいずれかによって得ることができる。

【0062】

コヒーレンス長による LEBS で調べる組織深さの制御

組織中への入射点からの距離 $r < \text{ほぼ } L_{sc}$ で組織表面から出現する光子が、より効率的に LEBS に寄与することができる。したがって、LEBS 光子の透過度は、約 L_{sc} である。

【0063】

異なる r における $I_{EBS}(\)$ の分析による LEBS で調べる組織深さの制御

図 3A に、一実施形態による、入射光の後方散乱角度の関数として示した入射光の透過度のプロットを示す。

【0064】

$I_{EBS}(\)$ は、 $P(r)$ のフーリエ変換であるので、短い光経路（たとえば、小さい r ）によって、LEBS ピークの周辺部（たとえば、大きい r ）が主に生じ、一方、長い光経路（たとえば、 r がほぼ L_{sc} ）によって、LEBS ピークの上部（または中心部）が生じる（ 0° ）。この LEBS の性質を使用して、異なる r における $I_{EBS}(\)$ の分析による単一の LEBS 測定を用いて様々な深さをサンプルすることができる。

【0065】

小さな r は、より深い透過度に対応し、一方、大きい r は、より浅い深さに対応する。したがって、対応する散乱角度を調べることによって異なる深さを選択的に評価することができる。たとえば、大腸粘膜の場合、 $I_{EBS}(\theta = 0.25^\circ)$ によって、上皮細胞層（ほぼ 40 μm ）の評価が可能になり、一方 $I_{EBS}(\theta = 0^\circ)$ によって、全粘膜（ほぼ 70 μm ）を調べることが可能になる。

【0066】

異なる r における $P(r)$ の分析による LEBS で調べる組織深さの制御

10

20

30

40

50

図 3 B に、一実施形態による、半径方向距離の関数として示した L E B S の入射光の透過度のプロットを示す。

【 0 0 6 7 】

たとえば、図 3 B に示すように、ほぼ $40 \mu\text{m}$ (たとえば、単細胞層) からほぼ $100 \mu\text{m}$ (たとえば、大腸粘膜の厚さ) までの組織深さが、適切なパラメータ r を選択した $P(r, \quad)$ の分析によって、選択的に評価することができる。したがって、L E B S 分光法によって、 L_{sc} によって決まる最大透過度内で任意の所与の深さにおける分光法測定を実施する可能性を与えることができる。

【 0 0 6 8 】

図 4 A に、一実施形態による、後方散乱角度の関数として示した L E B S 強度のプロットを示す。

10

【 0 0 6 9 】

図 4 B に、一実施形態による、L E B S 強度プロットのフーリエ変換した角度分布のプロットを示す。

【 0 0 7 0 】

L E B S によって調べる組織深さのより正確な制御は、 $P(r)$ の分析によって達成することができ、それは、 $I_{EBS}(\quad)$ のフーリエ変換から得ることができる。したがって、光子の透過度は、 r とともに増加する。

【 0 0 7 1 】

L E B S による深さの選択性を調べるために、2 層組織ファントムがソリッド・ファントムとして準備され、それは、組織中の光吸収を模擬するための赤血球のアガロース・ゲル含有懸濁液、および組織散乱を模擬するための $0.43 \mu\text{m}$ のポリスチレンのマイクロスフェアを含む。

20

【 0 0 7 2 】

図 5 A に、一実施形態による、表層 5 0 4 および基層 5 0 2 を含む 2 層組織のサンプル 5 0 0 A の概略を示す。

【 0 0 7 3 】

一実施形態では、基層 5 0 2 の厚さは、おおよそ $T_B = 6 \text{ mm}$ であり、表層 5 0 4 は、少しも赤血球を含まず、したがって厚い血球基質の上部に位置する血管がない上皮に相似である。表層 T_S 5 0 4 の物理的厚さは、 $0 \sim 35 \mu\text{m}$ の範囲で変わり得る。一実施形態では、表層の厚さ $I_{LEBS}(\quad)$ の様々な値に対する L E B S 強度スペクトル $I_{LEBS}(\quad)$ が、任意の所与の波長において L E B S ピーク内の散乱角度にわたって積分される。

30

【 0 0 7 4 】

表層および基層の両方中の光子伝搬が L E B S 信号に寄与する場合 (すなわち、光子経路が、基層まで延在するように十分長い)、L E B S スペクトルは、約 550 nm で特有のヘモグロビン (Hb) 吸収帯域を示すはずである。表層内の経路による光子が主に L E B S 信号に寄与するように、表層が十分厚い場合、L E B S スペクトルは、おそらく Hb 吸収を示さない。

【 0 0 7 5 】

40

図 5 B に、一実施形態による、表層の厚さの様々な値について 2 層組織のサンプルから記録した L E B S 強度スペクトルのプロットを示す。

【 0 0 7 6 】

この図に示すように、基層 5 0 6 ($T_S = 0 \mu\text{m}$) だけから記録された L E B S 強度は、約 550 nm において特有の Hb 吸収帯域を示す。しかし、表層の厚さが増加すると、Hb 吸収帯域は、徐々に消えてなくなる。 $T_S = 10 \mu\text{m}$ から記録された強度 5 0 8 では、Hb 吸収の影響が著しく減少し、したがって L E B S への主な寄与が $10 \mu\text{m}$ 厚さの表層に由来することを示している。

【 0 0 7 7 】

表層の厚さがデータセット 5 1 0 の $T_S = 35 \mu\text{m}$ までさらに増加したとき、L E B S

50

スペクトルは、観察できるHb吸収帯域を示さず、したがって表層内を進む光子がLEBS信号に寄与していることを示す。この結果から、 L_c のオーダーである極めて短い経路長が、低コヒーレンスのLEBSに寄与するという証拠が得られる。

【0078】

組織の特性解析および診断のための深さ選択性の分光法測定的重要性は、次の理由によって強調される。

1．大部分の表面組織層（すなわち、上皮）は、人の癌のほとんど90%の始点であり、上皮細胞は、癌化において最初に影響される。したがって、大部分の表面組織から診断情報を得ることは、上皮の前癌病変の早期診断に不可欠である。

2．上皮の下に位置する血管中のヘモグロビン吸収は、特に悪評の高い問題である、というのはそれが、上皮細胞の内因性のスペクトル・シグネチャを分かりにくくするからである。

3．上皮の深さに依存する生体異質性から、異なる深さにおいて上皮細胞を選択的に評価する必要性が強調される。たとえば、結腸（粘膜の組織の大部分が、クリプトである）では、クリプトの基部（組織表面のほぼ80 μ m下）における上皮細胞は、増殖が可能であり、一方、クリプトの上部（ほぼ40 μ m）における上皮細胞は、図5Cに示すように、アポトーシスを被る。

【0079】

図5Cは、一実施形態による、クリプト500C、すなわち大腸粘膜502Cの主要部を表すプロットを示す。

【0080】

上皮細胞は、様々な深さではっきりと区別できる細胞活性を有する。大腸のクリプトの通常の深さは、70～90 μ mになることがある。腺腫性の大腸粘膜では、アポトーシス活性が、クリプトの基部で減少することがあり、一方、増殖活性が、結腸の管腔表面中で増加する。悪性形質転換に当初含まれる細胞が、クリプトの特定の領域中に位置し、クリプトの基部は、結腸癌化の開始の位置として知られている。同様の事項が、重層扁平上皮を含む大部分の他のタイプの上皮（たとえば、子宮頸部、口腔などの上皮）に当てはまる。

【0081】

生体組織中の光散乱は、組織の特性解析および診断のために非常に関心を持たれてきた。多くの研究によって得られた結果から、光散乱が、組織の構造および構成についての診断上有益な情報をもたらすことができると判明している。大部分の表面組織層（すなわち、上皮）は、人の癌のほとんど90%の始点であり、上皮細胞は、癌化の影響を最初に受ける。したがって、大部分の表面組織から診断情報を得ることは、上皮の前癌病変の早期診断に不可欠である。

【0082】

その経路が表面組織層に限定され、組織中に深く延在するより長い経路を進む光子の間の区別には、専門の技術が必要である、というのは、組織から戻って来た光の主要な部分が、いくつかの λ までの深さから複数回、散乱されるからである。時間によるゲート制御技術では、早期に到着した光子を使用して、長い距離を進んだ光子を排除する。複数の散乱の減偏極効果に基づき、単一の散乱と複数の散乱を区別するために、偏光ゲート制御が成功裏に使用されてきた。

【0083】

表面上皮細胞の形態についての定量的な情報を得るために、かつ表面組織の画像化を達成するために、偏光成分のスペクトル分析をさらに使用することができる。

【0084】

LEBSによって、従来の顕微鏡または画像化の技術ではアクセスできないような、違ったスケールで、数十ナノメートル（組織構造の組織学分析に使用される光学的顕微鏡の分解能より小さい）からミクロンの範囲で、組織の分析が可能になる。したがって、LEBSによって、あるがままの状態でナノ/マイクロスケールの組織アーキテクチャについ

10

20

30

40

50

ての以前は達成不可能な定量的な情報を収集することが可能になった。

【 0 0 8 5 】

たとえば、L E B S 分光法が、深さ選択性の組織診断の新技术として明らかになり、癌化の初期段階で組織学的な、分子の、または遺伝学的手段いずれを用いても現在可能であるよりはるかに早期に、前癌症状の変化を同定するために使用することができることが動物実験で実証されている。したがって、L E B S は、他の利用できる技術を用いて実現可能であるより早期に、前癌病変を早期に検出するために使用することができる。さらに、L E B S によって、大腸内視鏡検査なしで結腸癌のスクリーニングを可能にすることができることを示すデータが、構築されている。

【 0 0 8 6 】

フィールド効果

いくつかの癌リスク層別化の技術では「フィールド効果」、すなわち結腸中の一領域中のバイオマーカーの評価が、結腸の至るところの現在 / 将来の腫瘍性疾患の尤度を定めることができるはずであるという概念が活用される。たとえば、結腸の一領域中で腫瘍性疾患をもたらすことになる遺伝的 / 周囲の環境は、結腸の全面にわたる腫瘍の湿潤のない（すなわち、大腸内視鏡検査で正常に見える）粘膜中で検出可能になるはずである。

【 0 0 8 7 】

組織学的に正常な「フィールド」中に注目されるマイクロアーキテクチャ上の変化の分子的な根拠を裏付ける証拠が存在する。例として、シクロオキシゲナーゼ 2 およびオステオポンチンを含む一団の癌原遺伝子が、結腸直腸癌を患う患者の組織学的に正常な粘膜中に著しく全面に発現したと Chen 他が最近報告している。これは、腫瘍発現前の M I N マウスにも注目されており、重要なことは、癌原遺伝子の過度な発現の大きさが、対照腸管上皮（A P C において野生型の C 5 7 B L / 6 マウス）と腺腫性 / 癌性の組織の中間にあり、これらの変化が癌発現につながるという妥当性を主張している。さらに、Cui 他の仕事では、別のエピジェネティックな事象（たとえば、インスリン増殖因子 I I のインプリンティングの欠損）が、腺腫がある患者の腫瘍の湿潤のない粘膜中で増加したことに注目している。

【 0 0 8 8 】

通常使用される臨床例は、近位結腸内の異常増殖の発生を予測するフレキシブル S 状結腸鏡検査の遠位部または近位部の腺腫または癌腫の同定である。他の試みは、染色内視鏡を使用する、直腸迷入クリプト病巣（A C F）を大腸腺腫または癌腫、および癌腫と相互に関連付けることを含む。残念ながら、現在のマーカーの性能特性は、準最適に留まる（たとえば、フレキシブル S 状結腸鏡検査の能力が進行した近位病変を検出する感度および陽性結果予測値は、それぞれ 4 0 % および 6 % である）。

【 0 0 8 9 】

したがって、フィールド効果について現在利用できる形態マーカーは、リスク層別化には不適切である。数件の証拠によると、フィールド効果は、結腸の異常増殖がある患者の同定の際に感受性がある可能性を有することが示唆されている。研究によると、結腸の異常増殖がある被験者の組織学上正常な粘膜中には、興味深い遺伝子のエピジェネティックな変化がフィールド効果中に存在するということが報告されている。しかし、臨床の現場で実行可能であるはずの方法論によって、これらの分子事象を検出することは、困難であるが意欲をかき立てるものであった。

【 0 0 9 0 】

L E B S 技術は、フィールド効果の検出によって、結腸の至るところの結腸発癌のリスクを同定することを実証している。結腸発癌のアゾキシメタン処置を受けたラット・モデルから得たデータは、A C F、腺腫、または癌腫の形成に先立つ時点で L E B S マーカーの変化を示す。さらに、これらのマーカーは、癌化の進行と一致して時間とともに進行する。これらの結果は、腸の癌化の遺伝モデル中で再現された（M I N マウス）。

【 0 0 9 1 】

人体研究では、内視鏡検査で正常な粘膜の L E B S 分析は、異常増殖がない人と比べた

10

20

30

40

50

ときに、腺腫または癌腫を持つ患者内の差を検出することが可能であることが、観察されている。悪性転換を被る組織を含む生体サンプルは、そのままの状態で見られる、または生体内で検査することができる。したがって、LEBSの技術的進歩が、結腸癌のスクリーニングのための実用的な手段に変わる可能性がある。論じたように、フィールド効果の利用は、結腸直腸癌のスクリーニング（たとえば、遠位部の腺腫または癌腫、またはACF）における戦略になる。感度を向上させるため、他は、細胞の（アポトーシスおよび増殖）変数および生化学的変数（たとえば、タンパク質キナーゼC）を調べることを提案しているが、その性能特性は、現在、臨床診療への適合性に欠けている。

【0092】

一実施形態では、LEBSによる粘膜のナノアーキテクチャおよびマイクロアーキテクチャのマーカーの分析が、標準的な形態学および/または生化学的なマーカーを超えている。たとえば、異常増殖のリスクは、形態的な病変ポリープを検出することではなく、目視で正常な結腸粘膜中で評価された。悪性転換が、膵臓癌、結腸癌、肝臓癌、肺癌、食道癌、胃癌、頸部癌、口腔癌、卵巣癌、乳癌、膀胱癌、胚内胆管癌、前立腺癌、および/または頭頸部癌など、様々なタイプの癌につながるおそれがあり、それらは、LEBSスクリーニングによって検出することができる。

【0093】

スペクトル傾斜

$I_{EBS}(k)$ のスペクトル挙動は、光散乱構造のサイズ分布によって決まる。一般に、 $I_{EBS}(k)$ は、波長の減少関数であり、減少の峻度は、様々なサイズの構造の相対的な部分に関連付けることができる。ミクロンおよびミクロンを超えるサイズに近づくより大きい構造（たとえば、細胞小器官など）は、波長にわたって $I_{EBS}(k)$ の変化の峻度が減少する傾向があり、一方、より小さい散乱体（サイズがほぼ 20 nm と小さい）は、波長にわたって $I_{EBS}(k)$ の峻度が増加する傾向がある。

【0094】

単一変数によって $I_{EBS}(k)$ の特性を解析するために、530 nm から 640 nm への線形回帰を使用して、 $I_{EBS}(k)$ への線形フィットを得ることができる。このフィットの線形係数の絶対値は、「LEBSスペクトル傾斜」と言われ、波長へのLEBSスペクトルの依存性を定量化する。

【0095】

スペクトル指数

同様に、 $I_{EBS}(k)$ は、波長の指数の累乗に基づき変化することがある。たとえば、

$$I_{EBS}(k) \propto \lambda^{-\alpha}$$

であり、ただし、 α は、スペクトル指数と言われる。

【0096】

自己相関減数率

LEBSスペクトルの自己相関は、

$$C_A(\Delta k) = \int I_{EBS}(k) I_{EBS}(k + \Delta k) dk$$

であり、ただし、 k は、波数である。LEBSスペクトルの自己相関は、光学的に検査されるサンプルの組織のマイクロアーキテクチャ中の屈折率変動の程度を明らかにすることができる。

$$C_A(\Delta k) \propto \exp(-\Delta k^2 D)$$

が、ランダム・メソスコピック・システムのものである、ただし、 D は、減衰率であると決定される。

$$D \propto \left(\delta n^2 L_C / L_T \right)^{-1} \lambda^2$$

10

20

30

40

50

、ただし、 n^2 は、屈折率変動の分散であり、 L_c は、屈折率相関長であり、 L_t は、照射の経時的コヒーレンス長である。減衰率 D が、腺腫または癌腫を持つ患者中で減少することが見出された ($p < 0.016$)。

【0097】

なお、後方散乱光強度の自己相関減衰率は、後方散乱角度 $I_{LEBS}(\quad)$ の関数として、上記で概説したものと同様の形で決めることもでき、LEBS 光学的マーカーとして利用することができる。

【0098】

ピーク幅および増強係数

角度分布の中心部での低コヒーレンスの高められた後方散乱ピーク（すなわち、LEBS ピーク）は、角度およびスペクトルの両方の次元で決定することができる。LEBS ピーク $I_{LEBS}(\quad)$ の角度プロファイルは、LEBS 強度の半値全幅および増強係数を計算するために使用することができる。幅および増強係数は、散乱係数および光密度など、組織アーキテクチャの光学的性質に感受性を有することが実証されている。LEBS のピーク幅は、所定の波長範囲（たとえば、620 ~ 670 nm）内で平均化された LEBS ピーク $I_{LEBS}(\quad)$ の半値全幅（たとえば、FWHM）として特性化することができる。増強係数は、LEBS ピークの外側のインコヒーレントなベースライン強度 $I_{BASE}(\quad)$ に対する LEBS ピーク強度 $I_{LEBS}(\quad = 0^\circ)$ の比として定義され、ベースライン強度 $I_{BASE}(\quad)$ は、実質的に同様の波長範囲に対して後方散乱のより大きい角度（たとえば、 $> 3^\circ$ ）について測定することができる。

【0099】

LEBS 信号のスペクトル挙動は、主に、組織構造によって弱く一部に局限された光子の二次散乱によって決まり、その組織構造は、他の現在の技術では容易に調べられないコントラスト機構である。スペクトルで分離される LEBS 信号は、次のように正規化することができる。

$$I_{EBS}(\theta, \lambda) = (I(\theta, \lambda) - I_{BASE}(\lambda)) / I_{REF}(\lambda)$$

、ただし、 I_{BASE} は、ベースライン（インコヒーレント）強度であり、 I_{REF} は、反射率標準から収集された基準強度である（この正規化は、入射光照射の不均一スペクトルおよび検出のスペクトル応答を明らかにする）。

【0100】

$I_{LEBS}(\quad)$ のフーリエ変換

LEBS ピーク $I_{LEBS}(\quad)$ の角度プロファイルのフーリエ変換は、独立フーリエ変数に関する変換の減衰率を計算するために使用することができる。たとえば、減衰率は、

$$\frac{d}{dr} P(r), \text{ where } P(r) = FT\{I_{LEBS}(\theta)\}$$

となる。

【0101】

減衰率は、散乱係数および光密度など、組織アーキテクチャの光学的性質に感受性を有することができる。

【0102】

主要構成要素指数

なお、LEBS スペクトルの主要構成要素分析（principal component analysis: PCA）を実施することができる。第1の2つの主要構成要素（PC1およびPC2）は、データ分散のほぼ99%を占めるように決定された。PCAに基づくLEBSマーカーの研究では、PC指数（PCI）が、PC1とPC2の線形結合として定義され、 $PCI = PC1 + 5 PC2$ が、もっとも重要なものとして判明した。PCI指数は、2週間の時点で著しく減少し（ p -値 < 0.02 ）、実験の過程にわたって徐々に減少し続けることが発

見された (p -値 < 0.000001)。P C I の時間的に進行する変化が、A O M の急性の副作用によるものでないことを示している。

【0103】

一実施形態では、低コヒーレンスを有する少なくとも1つのスペクトル成分を含む入射光が供給される。たとえば、入射光は、対象物上に照射されることになり、後方散乱光の少なくとも1つのスペクトル成分および後方散乱角度の少なくとも1つの角度成分の強度、後方散乱光は、対象物上への入射光の照射から後方に散乱されることになり、後方散乱角度は、入射光の伝搬方向と後方散乱光の伝搬方向の間の角度である。さらに、後方散乱光の少なくとも1つのスペクトル成分および少なくとも1つの後方散乱角度の強度を分析して、後方散乱光の1つまたは複数の光学的マーカーを得ることができる。

10

【0104】

一実施形態では、入射光の空間コヒーレンス長は、入射光による対象物への透過度を選択するように調節することができる。たとえば、透過度は、実質的に入射光の空間コヒーレンス長である。入射光の透過度は、後方散乱光の後方散乱角度の少なくとも1つの角度成分に基づき、決定することができる。

【0105】

入射光は、ゼロ度より大きい入射角度 (たとえば、ほぼ 15°) を有して対象物上に投射して、対象物からの正反射を軽減することができ、入射角度は、入射光の伝搬と対象物への法線方向の間の角度である。一実施形態では、後方散乱光の少なくとも1つのスペクトル成分は、集光されて低経時的コヒーレンス長を有する後方散乱光を検出する。その強度を記録するステップは、波長および後方散乱角度の関数として、後方散乱光の強度マトリックスを記録するステップを含む。

20

【0106】

一実施形態では、入射光による対象物への透過度は、同定され、後方散乱光の光学的マーカーが、対象物の生物学的な変化に対して感受性がある。光学的マーカーは、腺腫または癌腫を持っている可能性がある解剖学的領域の組織に近接した解剖学的領域の組織から得ることができる。結腸中のどこかから得られた組織から少なくとも1つの光学的マーカーを介して光学的変化を検出することによって、結腸の少なくとも一部分中で腺腫または癌腫の存在を検出することができる。

【0107】

図6に、一実施形態による、L E B S 分光法のために複数の光学的構成要素を有する L E B S 計測器の概略を示す。

30

【0108】

低コヒーレンスの高められた後方散乱 (L E B S) 分光法を達成するために、E B S は、低空間コヒーレンスおよび広帯域照射と組み合わせ、スペクトルで分離された検出ができる。一実施形態では、光源 602 (たとえば、500 W のキセノン・ランプ) が、入射光、またはマルチバンド光のビーム (たとえば、広帯域光) を供給することになる。マルチバンド光のビームは、複数の光学的構成要素によって平行にすることができる。たとえば、広帯域光のビームは、レンズ - 絞り - レンズの組合せ (たとえば、レンズ 606 A、絞り 608 A およびレンズ 606 B)、およびコンデンサ 604 を含む 4 - f レンズ系によって平行にされる。一実施形態では、光のビームは、レンズと絞りによって平行にされる。

40

【0109】

一実施形態では、入射光は、さらに、偏光子 610 A によって偏光され、サンプル・ステージ 614 上に投射される。サンプル・ステージ上への入射光の入射角度は、ゼロ度より大きくして対象物からの正反射を軽減することができる。入射角度は、入射光とサンプル・ステージへの法線方向の間の角度である。

【0110】

一実施形態では、照射ビームの空間コヒーレンス長 L_{sc} は、計測器の光配給アーム中のレンズ系 606 A / B のフーリエ面上に配置された絞り 608 A によって、変化させる

50

ことができる（たとえば、100～200 μmの範囲で）。

【0111】

なお、空間コヒーレンス長は、二重スリット実験によって確認することができる。たとえば、研究中のテストおよび校正の目的のために、点線の円620内に示すレーザ、二重スリット・アームおよびレンズを備えることができる。したがって、620中に示す構成要素は、LEBSシステムの全部の機能性を利用するには、必ずしも必要でなく、したがって、LEBSシステムまたはプローブ中に含めてもよく、含めなくてもよい。

【0112】

一実施形態では、サンプル・ステージへの対象物による後方散乱光は、レンズ（たとえば、フーリエ・レンズ606C）、偏光子610B（たとえば、入射光の偏光に沿って配向される）、およびレンズ606Cの焦点面上に実質的に配置され、画像装置（たとえば、CCDカメラ618）と結合された画像分光写真器616を使用して、集光される。レンズは、光の角度分布に基づき、分光写真器のスリット上に後方散乱光を投射することができる。したがって、実質的に同様の散乱角度を有する散乱光線は、分光計の入口スリット上の点に焦点を合わせることができる。上記に述べたレンズは、フーリエ・レンズ、球状レンズ、勾配屈折率レンズ、非球面レンズ、円柱レンズ、凸・凸レンズ、および平凸レンズのいずれとすることもできる。

【0113】

一実施形態では、画像分光写真器は、スリットに実質的に垂直な方向で後方散乱光の周波数成分（たとえば、スペクトル成分）に従って、光を分散させることになる。したがって、画像装置（たとえば、CCDや光検出器）は、波長 k および後方散乱角度の関数として、後方散乱光の強度マトリックスを記録することができる。

【0114】

たとえば、CCDピクセルでは、集光された光は、一実施形態によれば、一定の帯域幅（たとえば、 k の周りで k ）内で積分することができる。光の経時的コヒーレンス L_c は、光のスペクトル成分と関連付けられ、有限帯域のスペクトル検出が、低経時的コヒーレンス検出になることができる。それゆえ、経時的コヒーレンス長 $L_{c,t}$ は、分光写真器のスペクトル分解能を調節することによって、決定することができる。たとえば、

$$L_c = \sqrt{2 \ln 2 / \pi (\lambda^2 / \Delta \lambda)} \approx 30 \mu m$$

が、検出通過帯域の半値全幅（FWHM）になる。

【0115】

一実施形態では、システムは、対象物上に光を照射することになる。対象物は、生存被験者に関連したサンプルとすることができる。サンプルは、生存被験者の一部とすることができる。一実施形態では、サンプルは、生体サンプルであり、生体サンプルは、癌性疾患を発現している、または悪性腫瘍形質変換を受けた組織を有することができる。癌性疾患は、膵臓癌、結腸癌、肝臓癌、肺癌および乳癌の1つである腫瘍であってもよい。

【0116】

一実施形態では、システムは、少なくとも1つのスペクトル成分を有する入射光を供給する光源、入射光を平行にする複数の光学的構成要素、および/または後方散乱光の少なくとも1つのスペクトル成分および後方散乱角度の少なくとも1つの角度成分の強度を記録する受光端を含み、後方散乱光は、対象物上への入射光の照射から後方散乱されることになり、後方散乱角度は、入射光の伝搬方向と後方散乱光の伝搬方向の間の角度である。光源は、複数の狭帯域光源からの光の少なくとも1つのスペクトル成分を得てもよい。

【0117】

一実施形態では、複数の光学的構成要素は、レンズおよび絞りを含む。レンズは、集束レンズであってもよい。レンズは、フーリエ・レンズ、球状レンズ、勾配屈折率レンズ、非球面レンズ、円柱レンズ、凸・凸レンズ、および平凸レンズの少なくとも1つとすることもできる。

【 0 1 1 8 】

一実施形態では、複数の光学的構成要素は、2つのレンズの4 - f システムおよび絞りを含む。絞りは、実質的に2つのレンズの共通の焦点面上に配置することができる。受光端は、分光写真器上の後方散乱光のスペクトル成分によって、後方散乱光を分散させる分光計をさらに含む。

【 0 1 1 9 】

一実施形態では、複数の光学的構成要素は、分光計上に後方散乱光の角度分布を投射するレンズをさらに含む。受光端は、光検出器をさらに含むことができる。たとえば、光検出器は、CCDカメラまたは複数の光検出器である。一実施形態では、複数の光学的構成要素は、入射光の空間コヒーレンス長を変化させるように調節可能である。入射光の空間コヒーレンス長は、入射光による対象物への透過度を選択するように変化させることができる。一実施形態では、入射光の空間コヒーレンス長は、光源の空間コヒーレンス長に基づき、調節される。たとえば、より長い空間コヒーレンス長の光を有する光源は、入射光の空間コヒーレンス長を増加する。

【 0 1 2 0 】

一実施形態では、入射光の空間コヒーレンス長は、入射光のダイバージェンスの角度に基づく。たとえば、ダイバージェンスの角度が増加すると、入射光の空間コヒーレンス長が減少する。

【 0 1 2 1 】

サンプルの光学的測定値は、生体外で、ならびに生体内で取得することができる。ファイバ光学的LEBSプローブの開発によって、臨床診療へのLEBSの転換を容易にすることができる、というのは、ファイバ光学的LEBSプローブは、大腸内視鏡検査を実施する、または切除生体を得る必要がなく、生体内の直腸粘膜からLEBSスペクトルを記録し、LEBSマーカーを評価するために使用することができるからである。このプローブは、LEBS計測器のX e ランプから部分的にコヒーレントな入力光を受光し、組織表面上に配給することができる。プローブは、散乱角度の関数として対象物から後方散乱光を集光し、それを画像分光計および画像装置（たとえば、CCD）に配給することもできる。

【 0 1 2 2 】

プローブ構成の実施例

図7Aは、一実施形態による、内視鏡のLEBSプローブ700Aの一式の断面図であり、(a)：プローブ先端の断面を示し、(b)：プローブの出力端を示し、(d)：プローブの縦断面を示す。

【 0 1 2 3 】

一実施形態では、プローブは、照射チャンネル702A中の少なくとも1つの照射ファイバ、および集光チャンネル704Aの少なくとも1つの集光ファイバを含む。照射チャンネル702Aは、プローブ700Aの縁部の近くに、またはプローブ700Aの中心部に配置することができる。一実施形態では、照射チャンネル702Aは、集光チャンネル704Aによって囲繞される。さらに、入射ビームと後方散乱光を分離するために、一式のマイクロプリズムおよびミラーを使用することができる。

【 0 1 2 4 】

一実施形態では、レンズ706Aは、光ファイバの先端から約1焦点距離だけ離れて配置される。図6のLEBS計測器中のフーリエ・レンズと同じように、レンズ706Aは、後方散乱光の後方散乱角度に基づき、異なるファイバ上に後方散乱光の焦点を合わせることができる。プローブの出力端において、ファイバは、それぞれの後方散乱角度に基づいた位置でプローブ内に配置することができる。一実施形態では、ファイバのアレイは、いくつかの分析構成要素（たとえば、偏光アナライザ、画像分光写真器、および/または画像装置（CCD））を有する光集光アーム（たとえば、受光端）に結合することができる。上記に述べたレンズは、フーリエ・レンズ、球状レンズ、勾配屈折率レンズ、非球面レンズ、円柱レンズ、凸 - 凸レンズ、および平凸レンズのいずれかとすることができ

10

20

30

40

50

る。上記に述べたレンズ以外のレンズを使用することもできる。

【0125】

画像装置（たとえば、CCD）は、光の波長に対応する軸および散乱角度（たとえば、後方散乱角度）を有する他の軸を用いてマトリックスを記録することができる。したがって、一実施形態では、プローブは、大腸内視鏡（たとえば、外径 $2 < \text{mm}$ ）、内視鏡または腹腔鏡のアクセサリ・チャンネル中に組み込むことができる。一実施形態では、照射ストップのサイズ（ほぼ 1 mm ）は、斑点を減少するために、十分な数の上皮細胞および斑点スポット（たとえば、 > 200 の独立した斑点スポット）をサンプルすることが理想的である。一実施形態では、組織 - 空気および他の界面からの正反射が、収集される信号に影響を与えない。

10

【0126】

図7Bは、一実施形態による、LEBSプローブのグラフィック図である。

【0127】

図7Cに、一実施形態による、LEBS分光法のためのファイバ光学部品を有するプローブ700Cの設計を示す。

【0128】

プローブ700Cは、関心がある対象物上に部分的にコヒーレントな光を配給する少なくとも1つの照射ファイバ702C、および後方散乱光を集光する少なくとも1つの集光ファイバ704Cを含む。一実施形態では、プローブ700Cは、入射光を平行にする光学的構成要素の組合せも含む。たとえば、光学的構成要素の組合せは、レンズと絞りの組合せ、すなわち、絞りの位置が2つのレンズの共通焦点面上にある2つのレンズの $4f$ -システムなどとすることができる。

20

【0129】

一実施形態では、プローブ700Cは、視準レンズ706A、直角プリズム710C、およびビーム・スプリッタ712Cも含む。さらに、プローブは、ビーム・スプリッタとサンプル・ステージの間にスペーサ714Cを含むこともできる。スペーサ厚さは、調べる組織の深さなど所望の測定特性によって、レンズとサンプル/組織表面の間の距離を調節するために変化させることができる。

【0130】

一実施形態では、プローブ先端上のレンズ（たとえば、集束レンズ）は、いくつかの光集光ファイバに光の焦点を合わせて、画像装置（たとえば、CCD）または一式の光検出器に結合された分光計の格子に、この光を伝送することができる。一実施形態では、空間コヒーレンス長が、配給ファイバに結合された光のコヒーレンスの程度と、ファイバおよびファイバ先端上の出力（たとえば、視準）光学部品の性質との少なくとも1つによって制御される。たとえば、少なくとも1つの配給光ファイバの直径は、入射光の空間コヒーレンスを決定するために調節することができる。より大きいファイバ直径では、より多い光学的モードがサポートされるので、出力光の空間コヒーレンス長が減少する。

30

【0131】

なお、少なくとも1つの配給光ファイバの開口数は、入射光の空間コヒーレンス長を決定するために調節することができる。たとえば、より大きい開口数によって、光ファイバから出力される光の空間コヒーレンス長が減少する。

40

【0132】

一実施形態では、プローブの光配給および集光のアームは、切り離される。切り離された光配給および集光のアームによって、より大きい後方散乱角度で散乱された光に加えて、入射光の方向とは反対の方向で散乱された光（たとえば、 0° 後方散乱）の取得が可能になる。一実施形態では、上記に述べたレンズは、フーリエ・レンズ、球状レンズ、勾配屈折率レンズ、非球面レンズ、円柱レンズ、凸・凸レンズ、および平凸レンズのいずれかとすることができる。上記に述べたレンズ以外のレンズを使用することもできる。

【0133】

図7Dに、一実施形態による、LEBS分光法のためのファイバ光学部品700Dを有

50

するプローブの設計を示す。

【0134】

一実施形態では、プローブ700Dは、結合された光の配給708Dおよび集光アーム704Dを含む。したがって、集光された光は、大部分がより大きい後方散乱角度で散乱された光からであり、入射光の方向と反対に散乱された（たとえば、0°後方散乱）光からの寄与は、小さい。一実施形態では、プローブは、レンズ706Dおよび絞り716Dをさらに含む。

【0135】

一般に、集光アーム中の集光ファイバの数は、適切である角度情報の包括性に依存して、変えることができる。一実施形態では、2つの集光ファイバが存在し、1つはLEBSピークの頂点（たとえば、プローブ700Bに示す設計の0°）に対応し、他は、インコヒーレントなベースラインに対応する（たとえば、後方散乱角度がLEBSピークの幅より極めて大きい後方散乱光を集光する）。したがって、LEBSスペクトルは、適切に校正されたベースライン信号をLEBSのピークにおける信号から減算することによって決定することができる。

10

【0136】

一実施形態では、プローブ700CおよびDによって、スペクトル傾斜、相関減衰率、スペクトル主要成分および増強係数の少なくとも1つを含む、LEBS信号の透過度からスペクトルが導き出されたLEBSマーカーの収集が可能になる。透過度を変更するために、入射光のコヒーレンスの空間度を変えることができる。一実施形態では、3つの集光ファイバを利用してLEBSピークの幅を測定する。

20

【0137】

一実施形態では、集光ファイバの数は、配給ファイバの両側で増加して、ベースライン減算および校正を容易にすることによって測定値の精度を高めることができる、というのは、後方散乱光の角度分解能が増加されるからである。さらに、LEBSプロファイルの角度分解能を向上すると、a) 深さで分離される測定が可能になり（プローブが調べる、異なった深さの数が、LEBSピーク内の集光ファイバの数に比例する）、b) SN比を向上することができ、およびc) ベースライン減算を容易にすることができる。

【0138】

一実施形態では、プローブは、2以上の配給ファイバ（たとえば、照射ファイバ）を含むことができる。2以上の配給ファイバによって、様々な領域から同時に光学的マーカーを得ることが容易にできる。各配給ファイバは、同じ式の光学的構成要素または異なった式の光学的構成要素（たとえば、レンズ、絞り、偏光子など）に結合することができる。

30

【0139】

図7Eに、一実施形態による、LEBS分光法のための平行ビーム・プローブの設計を示す。

【0140】

一実施形態では、平行ビーム設計では、2つの平行照射ビームを生成するビーム・スプリッタが用いられる。平行ビーム・プローブでは、照射は、光ファイバを介して配給され、レンズによって平行にされる。次いで、平行にされたビームは、部分的に反射する斜辺にほぼ平行な立方体のビーム・スプリッタ中に送ることができる。ビームは、約45°でビーム・スプリッタの面上に入射し、斜辺に向けて屈折して、そこで、2つのビームに分割することができる。さらに、各ビームは、ビーム・スプリッタを出るときに屈折して、斜辺の両側に位置する2つの平行ビームに形成することができる。

40

【0141】

これらのビームは、両方を組織中に方向付けることができる。さらに、後方散乱光が、ビーム・スプリッタを通して戻り、各ビームの一部分は、ビーム・スプリッタの斜辺の反対側で照射ビームに平行な立方体から出射するように方向付けされる。次いで、後方散乱光は、収光レンズを介して撮像される。

【0142】

50

図 7 F に、一実施形態による、LEBS 分光法のための回折格子ビーム・スプリッタ・プローブの設計を示す。

【0143】

回折格子ベースのプローブでは、ビーム・スプリッタ構成要素は、一実施形態では、回折格子に置き換えられる。照射は、光ファイバを介して配給されレンズで平行にされる。平行にされたビームは、回折格子を通過し、2 つ以上の回折次数に分割される。ゼロ次の光が、組織上に投射することができる。後方散乱光が、光子を介して戻り、再び分割される。2 回通過したゼロ次光は、照射ファイバに戻り、一次回折が、異なる角度で格子を出る。

【0144】

一実施形態では、後方散乱光は、同じレンズによって集光し、照射ファイバに隣接するポイントに焦点を合わせることができる。形成される画像は、検出器または画像ガイドのいずれかで収集される。しかし、この場合、画像は、スペクトルおよび回折格子の式によって 1 方向に分散させることができる。画像の 1 つの軸に沿って、座標が、後方散乱光の角度に対応することができるが、他の画像の軸に沿って、LEBS ピークは、スペクトル内容によって分散させることができる。一実施形態では、分散された画像は、別の分光計を利用することなく、角度およびスペクトルの両方の情報を直接生成することができることになる。照射のためにゼロ次回折、および集光のために一次回折を用いることは、回折格子ビーム・スプリッタを使用するときの可能な多くの配置の一例である。

【0145】

図 7 G に、一実施形態による、LEBS 分光法のためのレンズがないプローブの設計を示す。

【0146】

レンズなし LEBS プローブは、一実施形態では、光ファイバによって直接組織を照射し、後方散乱光を集光する。たとえば、照射は、対象物上に投射される前には、最初平行にされていない（たとえば、レンズによって）。

【0147】

一実施形態では、空間コヒーレンス長は、照射ファイバのコア径およびファイバから組織までの距離によって決定することができる。平行にされた照射の場合、入射角度は、照射されるスポット全体において、おおよそ一定である。LEBS ピークは、入射光線の周りの小さな角度で戻る逆反射の光線と関連付けることができる。レンズのない配置では、照射の入射角度は、照射スポット上では、通常一定でないが、逆反射された光線は、それぞれの局所領域では、その領域への入射光線に対しておおよそ小さな角度で戻る。

【0148】

したがって、LEBS ピークは、組織からの距離が照射距離におおよそ等しい空間中に局所化することができる。一実施形態では、LEBS 画像は、集光レンズなしで検出器または画像ガイド上に位置決めされる。照射ファイバは、ビーム・スプリッタを使用して LEBS 画像から分離することができる。

【0149】

図 7 H に、一実施形態による、LEBS 分光法のための n ファイバ・プローブの設計を示す。

【0150】

一実施形態では、少ない数の検出ファイバが、照射ファイバに隣接して配置され、LEBS ピークのサイド・ローブだけが収集される。照射は、光ファイバを介して配給され、レンズによって平行にされる。平行にされたビームは、組織を照射することができ、後方散乱光は、照射ファイバ上に再び焦点を合わせることになる。約 0 ° の後方散乱光は、照射ファイバ上に向かって行くことができる。一実施形態では、配給ファイバは、照射にだけ使用され、このファイバ上に向かって行く約 0 ° の後方散乱光は、検出されないが、照射ファイバを囲繞する隣接するファイバが、LEBS ピークのサイド・ローブ（複数）を検出する。一実施形態では、光源から出現する照射光が、ビーム・スプリッタ（プローブの

10

20

30

40

50

一部分であってもよいし、そうでなくてもよい)を介して配給ファイバ中に結合される。

【0151】

一実施形態では、ビーム・スプリッタは、配給ファイバによって集光されたゼロ度の後方散乱光をシステムの検出アーム中に方向転換するために使用することができる。したがって、LEBSピークの頂点は、収集することができる。一実施形態では、いくつかの離れたポイントにおいて、LEBSピークおよびインコヒーレントなバックグラウンドを所定の角度位置でサンプルし、収集して1つまたは複数の光学的マーカーを決定する。

【0152】

システム構成要素

一実施形態では、光源および対象物に結合可能な、光源から対象物への間の光伝送を容易にする装置は、光源から得られる部分的にコヒーレントな光である入射光を対象物上に放射し、相互作用を受けた光を受光するプローブを含む。

10

【0153】

光源は、滑らかな広いスペクトルを有する単一の広帯域光源(たとえば、白色光を放射するアーク灯)とすることができる。同様に、光源は、広帯域照射を提供する白色光発光ダイオード(WLED)とすることもできる。一実施形態では、光源は、様々な波長を有するコヒーレントな光源の組合せである。たとえば、光源は、入射光の有効な結合と高強度をもたらすために、様々な波長で放射するレーザの組合せとすることができる。同様に、光源は、様々な波長で放射するLEDの組合せとしてもよい。

【0154】

20

半導体の照明装置(たとえば、LED、レーザなど)を使用することによって、連続的な光パルス画像化の対象物上加えることができる。様々な応用では、具体的な解剖学的特性によって異なる適切な照射スペクトルを用いることができるので、所望の照射スペクトルに基づき、LEDおよび/またはレーザの異なるサブセットを切り替えることができる。たとえば、異なる解剖学的領域から得られる組織は、異なる組織の深さにおいて、より高い感受性を有することがある。半導体の照明装置(たとえば、LED、レーザなど)の様々なサブセットからパルスを出力させる能力によって、様々な応用のために、様々なタイプの組織を1つのプローブによって画像化することを可能にすることができる。

【0155】

30

相互作用を受けた光は、対象物上への入射光の照射から後方に散乱された光である。プローブは、遠位端部が光源に結合可能であり、近位端部が、対象物上に投射される入射光を配給するように適合された、少なくとも1つの配給光ファイバを有する配給チャンネルを含むことができる。

【0156】

40

プローブは、集光するように適合され、対象物上への部分的にコヒーレントな光の照射から後方散乱された光を受光する近位端部、および受光端に結合するようになされた遠位端部を有する少なくとも1つの集光光ファイバを有する集光チャンネルと、少なくとも1つの配給光ファイバおよび少なくとも1つの集光光ファイバの1つまたは複数の近位端部に光学的に結合された複数の光学的構成要素と、をさらに含むことができる。集光チャンネルは、角度データの実質的な部分をサンプルするファイバ束によって実現することができる。これは、角度マーカーが分析のために重要であるとき、理想的な実装になることができる。一実施形態では、集光チャンネルは、少ない数の集光光ファイバによって実現され、スペクトル・マーカーがより卓越するときに有効である。

【0157】

一実施形態では、複数の光学的構成要素の1つまたは複数が、入射光を平行にするために、少なくとも1つの配給ファイバの近位端部に光学的に結合される。複数の光学的構成要素の1つまたは複数は、入射光の空間コヒーレンス長を変化させるために、少なくとも1つの配給光ファイバの遠位端部に調節可能に配置される。一実施形態では、複数の光学的構成要素は、レンズおよび絞りの少なくとも1つを含む。たとえば、レンズおよび絞りの位置の少なくとも1つが、対象物上に投射される部分的にコヒーレントな光の空間コヒ

50

ーレンズ長を変化させるために、調節可能である。

【0158】

一実施形態では、複数の光学的構成要素は、2つのレンズの4-fシステムおよび2つのレンズの共通焦点面上に実質的に配置される絞りを含む。レンズは、配給チャネルおよび集光チャネルの少なくとも1つの光ファイバの第2の端部からおおよそ1焦点距離の長さだけ離れて配置することができる。実質的に1焦点距離の長さは、1焦点距離の長さ、1焦点距離の長さより長い、または1焦点距離の長さより短くすることができる。

【0159】

複数の光学的構成要素は、少なくとも1つの集光光ファイバに結合されることになる入射光および相互作用を受ける光の1つまたは複数に偏光を施すために、少なくとも1つの配給光ファイバおよび少なくとも1つの集光光ファイバの1つまたは複数に光学的に結合された第1の偏光子を含んでもよい。第1および第2の偏光子は、互いに直交してもよい。一実施形態では、第1および第2の偏光子は、互いに対して、90°および45°と異なる角度にある。これらの偏光子によって、入射光および相互作用を受ける光の少なくとも1つの偏光の調節をもたらすことができる。

【0160】

一実施形態では、レンズは、後方散乱光の後方散乱角度の少なくとも1つの角度成分に基づき、少なくとも1つの集光光ファイバ上に後方散乱光の焦点を合わすことになる。後方散乱光の後方散乱角度の少なくとも1つの角度成分に基づき、少なくとも1つの集光光ファイバ上に後方散乱光の焦点を合わすために、第2のレンズを、少なくとも1つの集光光ファイバの近位端部に光学的に結合してもよい。一実施形態では、少なくとも1つの集光光ファイバの近位端部は、後方散乱光の角度分布を分光写真器上に投射するために、レンズ、第2のレンズ、および偏光子の1つまたは複数に光学的に結合される。

【0161】

一実施形態では、受光端は、分光写真器および光検出器の少なくとも1つを含む。分光写真器は、光の異なるスペクトル成分が光検出器によって記録され、したがって収集された光データの高スペクトル分解能が得られるように、光検出器（たとえば、CCD、光検出器）に結合することができる。

【0162】

一実施形態では、スペクトル情報は、分光計でなく光源から連続的にパルスを加えることによって、取得される。たとえば、半導体の照明装置（たとえば、LED、レーザ）は、特定の波長で調子を合わせて連続的にパルスを加えることができる。したがって、検出器は、特定の時間のパルスである光の波長に対応するスナップショットを撮るために、時間に合わせてゲート制御することができる。

【0163】

一実施形態では、受光端は、離れた角度成分においてLEBSスペクトルをサンプルする複数の単一チャネル分光計を含む。各単一チャネル分光計は、特定の角度で、または特定の角度範囲で後方散乱された後方散乱光を集光することができる。得られた角度データは、チャネル分光計の数および/またはチャネル分光計の位置に基づく。達成することができる角度分解能は、チャネル分光計の数に基づく。

【0164】

一実施形態では、受光端は、異なる波長でLEBSデータをサンプルするために、フィルタを含む。フィルタは、同調可能なフィルタ（たとえば、音響光学要素）、フィルタ・ホイールおよびダイクロイック・フィルタの1つまたは複数とすることができる。フィルタは、CCD（すべての角度が測定される場合）、および/または角度成分の離れたサンプルが測定される場合、少数の検出器（たとえば、光検出器、単一チャネル分光計）とともに使用することができる。

【0165】

プローブは、人体中に挿入するように適合された端部を含むことができる。たとえば、プローブは、大腸内視鏡、内視鏡または腹腔鏡のチャネル中に組み込むようになされても

10

20

30

40

50

よい。

【0166】

実施例のシステム

LEBS実験では、LEBSピークは、角度および波長の両方の関数として測定することができる。二次元データは、その数値が組織の特性解析および診断のために使用することができる、LEBSマーカーまたはシグネチャを計算するために使用することができる。いくつかの応用では、角度および波長の両方の関数としてのLEBS信号の測定は、必要でないことがあり、信号の一部分だけを記録する必要がある場合がある。したがって、光学的マーカーのサブセットは、同定することができ、それは、特定の応用に適している。

10

【0167】

光学的マーカーは、スペクトル・ベースおよび角度分布ベースのものを含む。他のマーカーもまた、開発することができる。論じたように、LEBSの利点の1つは、それによって、表面から様々な深さにおいて組織の光学的分析が可能になることである。特定の応用では、1つのもっとも診断に適した深さは、選択することができる、またはいくつかの深さで評価する必要があることがある。透過度は、照射のコヒーレンス長によって決定することができる。なお、特定の透過度は、角度情報から得ることができる。

【0168】

したがって、スペクトル・ベースのマーカー（たとえば、スペクトル傾斜、自己相関減衰率、主要成分係数）は、特定の散乱角度について評価することができ、したがって透過度と関連付けることができる。さらに、角度分布ベースのマーカーは、特定の最大透過度と関連付けてもよく、次いでそれは、照射によって決定することができる。照射の構成、検出およびプローブの設計に依存して、LEBSマーカーの様々な組合せは、得ることができる。

20

【0169】

スペクトルの光学的マーカーの測定値が重要であるときの好ましい実施形態では、システムは、白色光LEDおよびnファイバ・プローブを含む。nファイバ・プローブは、平行ビーム設計を用いてもよく、そうでなくてもよい。受光端上において、集光ファイバは、線形アレイ分光計に結合される。

【0170】

一例の実施形態では、システムは、白色光発光ダイオードおよびnファイバ・プローブを含む。受光端は、一連の同調可能なフィルタおよび異なる波長で信号を時系列で取得する強度検出器を含むことができる。取得する波長数は、システムの複雑さで決めることができる。一実施形態では、いくつかのスペクトル・マーカーが、このシステムによって得ることができる。

30

【0171】

他の例の実施形態では、システムは、照射のためのカラーおよび/または白色光のLED、nファイバ・プローブおよびいくつかの強度検出器を含む。強度検出器の数は、集光ファイバ数に一致してもよい。増強係数およびピーク幅を含む光学的マーカーが、収集することができる。

40

【0172】

発癌物質処置動物モデル

動物モデルは、病態生理学的機序を理解する際、役立つことができ、診断のバイオマーカーおよび治療戦略を開発するために使用することができる。特に、動物モデルは、癌化の早期段階の研究に有効である。したがって、結腸内の早期の前癌症状の変化を診断するためのLEBS分光法の可能性をテストするために、動物試験が、発癌物質の処置を受けたラットを用いて行われる。

【0173】

たとえば、AOM処置を受けたラット・モデルは、結腸の癌化を研究し、診断のバイオマーカーおよび化学的予防剤の開発のために使用されてきた。AOM処置のラット・モデ

50

ルは、結腸の癌化の適切な動物モデルである、というのは、形態学的、遺伝的、および後成的な変化が人の結腸の癌化のそれと類似点があるからである。

【0174】

図8に、一実施形態による、アゾキシメタン処置 (azoxymethane-treated: AOM 処置) を受けたラット中の結腸が発癌した異常なクリプト疾患 (aberrant crypt foci: ACF) の第1のマーカの1つの進行を示す。

【0175】

この図から分かるように、LEBSシグネチャは、著しく変化し、AOM注入後2週間の早期に、結腸の前癌発症の正確なバイオマーカーとして使用することができる。

【0176】

図9に、一実施形態による、AOM処置を受けたラット・モデル900Aの結腸発癌の進行および人900Bのその経時過程を表す。

【0177】

アゾキシメタン (AOM) 処置を受けたラットでは、結腸の発癌は、人と同様な段階を経て進行する。たとえば、結腸発癌、すなわち異常なクリプト疾患をもっとも早く検出可能なマーカーは、AOM処置を受けたラット・モデルおよび人の両方の中の結腸粘膜表面上に観察される前癌病変である。AOM処置を受けたラットでは、異常なクリプト疾患は、AOM注入後ほぼ8~12週間内に発現し、腺腫または癌腫が20~30週内に観察することができ、癌腫が40週後に発現する。

【0178】

人の結腸発癌におけるように、末期の病変 (たとえば、AOM注入後40週の腫瘍、) が、兆候を示すことがある。より早期の病変 (たとえば、腺腫または癌腫、>AOM処置後20週) は、兆候につながることもあるが、顕微鏡による生体検査によって組織学的に検出することができる。したがって、分子生物学の科学によって、癌検出の最先端をより早期に推し進める可能性がある。異常なクリプト疾患は、AOM処置から約8週間後の早期に検出することができる。しかし、発癌開始後4~12週より早期に診断を可能にする組織学的、分子的または遺伝的なマーカーは、今までのところ見出されていない。

【0179】

ラット (たとえば、フィッシャー・ラット) が、AOM (たとえば、15mg/kg) または生理食塩水の2週間の腹腔内注入のいずれかを受けたグループに、等しく無作為に選ばれた。ラットは、標準の食事が与えられ、2回目の注入後の様々な時点で犠牲にされた。ラットの結腸が取り出され、リン酸塩緩衝剤食塩水で勢いよく洗い流され、そして光学的測定が新鮮な組織について行われるように保証するために、直ちにLEBS分析に曝された。

【0180】

図10は、一実施形態による、AOM処置を受けたラット・モデル中の組織学的に正常な組織から記録されたLEBS (後方散乱) 信号のスペクトル分布の強度のプロット図である。

【0181】

スペクトルは、発癌1002 (たとえば、アゾキシメタン処置後2週) の早期の前ACF段階でアゾキシメタン処置を受けたラットの結腸から、および同年齢の対照動物1004 (生理食塩水処置) から記録された。差し込み図1006は、Hb吸収の影響を受けて上皮の内因性スペクトル・シグネチャが覆い隠された同じ組織部位 (AOM処置ラット) から記録された拡散反射率スペクトルを示す。比較すると、LEBSスペクトルは、Hb吸収の影響を受けていない。

【0182】

LEBSスペクトル $I_{\text{LEBS}}(k)$ は、後方散乱角度 k について積分することによって $I_{\text{LEBS}}(\theta, k)$ から得ることができる。図に示すように、腫瘍発現前で対照結腸組織から得られたLEBSスペクトルは、著しく異なっている。したがって、そのLEBSスペクトルの定量的な分析によって、結腸癌化のもっとも早いフィールド変化の診断に用い

10

20

30

40

50

られた、いくつかの非常に重要なスペクトル・マーカ―を明らかにすることができる。

【0183】

図11は、一実施形態による、アゾキシメタン(AOM)投与後約2週間のラットの結腸組織から得られたLEBS信号のスペクトル傾斜と、結腸の様々な位置において得られた組織で生理食塩水処置を受けたラットのそれとの比較を示す一式の棒グラフである。

【0184】

下側の区画(ほぼ75 μ m)中で得られた組織の結果をプロット1100Aに示す。区画の中心近傍(ほぼ50 μ m)で得られた結果をプロット1100Bに示す。結腸粘膜の上側の区画(ほぼ30 μ m)中で得られた結果をプロット1100Cに示す。

【0185】

LEBSマーカ―がもっとよく診断に用いられるのに最適な透過度は、決定することができる。何故なら、散乱角度によって、透過度が決まり、30、50および75 μ mの深さに対応する一連の角度(たとえば、それぞれ、ほぼ0.4°、ほぼ0.2°、ほぼ0°)が評価されて、深さで選択される測定値が得られた。

【0186】

アゾキシメタン処置を受けたラット・モデル(たとえば、アゾキシメタン投与後2週間)中の1つの前ACFの時点が選択された。LEBS信号 I_{LEBS} (λ , k)が、結腸表面全体で等しく分布させた、動物当たり少なくとも20の組織部位から記録された。LEBSスペクトル I_{LEBS} (k)が、すでに上記で論じたように、各組織深さについて、これらの信号から計算された。図に示すように、75 μ mの深さから記録された信号は、対照ラットとアゾキシメタン処置を受けたラットの間で、30および50 μ mの深さのそれより大きな差異を生じた。信号は、より深い組織から記録された信号がヘモグロビン吸収によって潜在的に影響されることを考えると、より深い深さからは記録されなかった。次の動物実験では、LEBSスペクトルは、このクリティカルな深さの周りから得られた組織から分析された。

【0187】

図12Aは、一実施形態による、アゾキシメタン(AOM)投与後、約2、4および6週間のラットの結腸組織から得られたLEBSスペクトル傾斜の変化を、生理食塩水処置を受けたラットと比較して示す棒グラフである。

【0188】

アゾキシメタンの発癌への影響は、中間バイオマーカ―として働くLEBS信号に対して時間経過によって進行するので、LEBSマーカ―の変化の大きさは、時間とともに増加すると予想される。LEBSスペクトル傾斜は、これらの早い段階(発癌性物質注入後の2、4または6週間)で徐々に減少した。アゾキシメタン処置を受けたラットでは、LEBSスペクトル傾斜は、発癌性物質処置後の2週間の早期に減少し($P < 0.0001$)、実験の過程中減少し続けることが観察された($P < 0.0001$)。

【0189】

図12Bは、一実施形態による、アゾキシメタン(AOM)投与後、約2、4および6週間のラットの結腸組織から得られたLEBS主要成分マーカ―(PCM)の変化を、生理食塩水処置を受けたラットのそれと比較して示す棒グラフである。

【0190】

LEBSスペクトル傾斜の統計的に重要な変化は、このLEBSマーカ―の腫瘍関連性についての強い論拠として働く。しかし、スペクトル傾斜は、LEBS情報の割合を利用する。LEBSスペクトル中に含まれる情報の複雑さをさらに完全に理解するために、主要成分分析が、LEBSデータにも実施された。

【0191】

まず、関心がある主要成分を決定し、その結果から、第1の2つの主要成分(PC1およびPC2)が、組織データ中で、データ分散の99%を占めることを示した。PC1とPC2の線形結合であり、同定された主要成分マーカ― = $PC1 + 5PC2$ としての診断の主要成分が、重要な結合であると判明した。

10

20

30

40

50

【0192】

したがって、LEBS主要成分マーカーは、光散乱データを特性解析する都合のよい手段として使用することができる。癌化の経時的進行に従って、LEBS主要成分マーカーが、2週間の時点で著しく減少し($P < 0.02$)、実験の過程中、徐々に減少し続けることが示された($P < 0.000001$)。

【0193】

MINマウス中のLEBSマーカー

アゾキシメタン処置を受けたラット・モデルが、よくその正当性を立証されようとも、LEBSシグネチャの変化がモデルに固有でないことを保証するために、同様の実験が、腸内の癌化の代替りのモデル、すなわちMINマウスで実施された。

10

【0194】

MINマウスは、大部分の孤発例結腸癌化への変異を誘導したAPC中の生殖細胞系が変異した遺伝子モデルである。MINマウスは、腸管の腺腫または癌腫が、9~10週齢で開始する、自然発生的に発現することが観察されている。MINマウスから得られたLEBSシグネチャは、同年齢の陰性対照マウスC57BIと比較された。対照マウスC57BIは、MINマウスと、それらが野生型のAPC遺伝子を持っている点で異なっている。

【0195】

実験動物(たとえば、MINマウスおよび対照マウス)に関して、LEBSデータが、小腸の表面全体にわたって等しく隔置された、いくつかの組織部位について記録された。アゾキシメタン処置を受けたラット中の早期の結腸の発癌に意味のあるLEBSマーカーを、約6週齢のMINマウス中の早期の前腺腫、または腸癌の癌腫の段階の診断にも用いられることが判明した。特に、腸粘膜が、約6週目に調べられ、そのときは、粘膜は組織学的に正常であった。

20

【0196】

図13Aは、一実施形態による、6週齢のMINマウス中の腫瘍の湿潤のないMINマウスの粘膜(遠位小腸)から記録されたLEBSスペクトル傾斜の変化を、APC遺伝子座について野生型である同年齢のマウスのそれと比較して示す棒グラフである。

【0197】

図13Bは、一実施形態による、6週齢のMINマウス中で変化している、腫瘍の湿潤のないMINマウスの粘膜(遠位小腸)から記録されたLEBS主要成分マーカー(PCM)の変化を、APC遺伝子座について野生型である同年齢のマウスと比較したときに示された棒グラフである。

30

【0198】

図13AおよびBに示すように、この前癌の時点で、LEBSスペクトル傾斜(たとえば、 $P < 0.01$)とLEBS主要成分マーカー(たとえば、 $P < 0.01$)の両方の劇的な変化があった。

【0199】

試験的人データ

大腸内視鏡検査を受けた人被験者から得られた組織を生体外で使用して、LEBSスペクトル傾斜を評価することによる人体研究が実施された。この実験では、低リスクのグループは、腫瘍症の個人病歴がなく(たとえば、現在および以前の両方の大腸内視鏡検査から)、かつ腺腫/癌腫の家族病歴がない人として定義する。20人の患者が、現在の大腸内視鏡検査で腺腫または癌腫を持つと記録され、これらの病変が、左右の結腸の間に比較的均等に分布していた。検出された腺腫または癌腫は、組織学的に確認された。

40

【0200】

LEBSデータが、内視鏡検査で正常な直腸組織、中間横行結腸、およびすべての腫瘍性疾患から所定の距離(たとえば、少なくとも5cm)だけ離れた盲腸から得た。なお、LEBSデータは、結腸中の腺腫または癌腫を検出するために、上行結腸、肝彎曲部、横行結腸、脾彎曲部、下行結腸、および/またはS字結腸の組織から得ることもできる。

50

【 0 2 0 1 】

図 1 4 A は、一実施形態による、L E B S スペクトル傾斜が、大腸内視鏡検査を受けた被験者の盲腸 1 4 0 0 A、中間横行結腸 1 4 0 0 B および直腸 1 4 0 0 C 内の大腸内視鏡検査で正常な粘膜から評価された、人体研究から得られたデータを示す一式の棒グラフである。

【 0 2 0 2 】

図から分かるように、癌患者のスペクトル傾斜は、腺腫または癌腫を患う患者よりさらにもっと著しく減少した。L E B S を実施することによって、結腸のどこかに腺腫または癌腫を持つ患者内の 3 つの断片から得られたスペクトル傾斜の著しい減少は、腫瘍がない人 ($P < 0.01$) に比べたとき、観察することができる。スペクトル傾斜の減少の大きさは、L E B S 分析の際、病変が同じ領域中に位置する場合、より大きくなることがある。しかし、結腸のどこかに腺腫または癌腫を患う患者中の 3 つの結腸断片のそれぞれにおいて取られた L E B S 測定値からの著しい差が、腫瘍がない患者と比較して記録された (たとえば、直腸の L E B S スペクトル傾斜が、横行結腸中の腺腫または癌腫の存在と関連がある)。

【 0 2 0 3 】

スペクトル傾斜の減少は、アゾキシメタン処置を受けたラットと M I N マウスのモデルでの、このマーカーの同様の变化と一致した。したがって、光散乱の変化、すなわち人体中の腫瘍のない粘膜中のナノアーキテクチャ/マイクロアーキテクチャのシグネチャ (すなわち、フィールド効果) は、L E B S によって検出可能である。これらの結果から、L E B S 分光法は、C R C について患者を正確にリスク層別化する可能性を有し、結腸癌のスクリーニングの実際の診療方法に転換される可能性がある。

【 0 2 0 4 】

図 1 4 B は、一実施形態による、直腸の内視鏡検査で組織学的に正常な粘膜からの L E B S 後方散乱光の強度から得られた減衰長を示す一式の棒グラフである。

【 0 2 0 5 】

L E B S スペクトルの自己相関

$$C_A(\Delta k) = \int I_{EBS}(k) I_{EBS}(k + \Delta k) dk$$

は、組織のマイクロアーキテクチャ中の屈折率変動の程度を示し、ただし、 k は、波数である。 C_A は、高精度で (たとえば、 $R^2 = 0.98$)、 k^2 、

$$C_A(\Delta k) \propto \exp(-\Delta k^2 D)$$

に指数関数的な依存性で従うと決定される。 C_A の指数関数的な挙動は、 D が減衰率として言及される場合、多くのランダムなメソスコピックのシステムの特性である。⁷⁷

$$D \propto (\delta n^2 L_c / L_t)^{-1} \lambda^2$$

、ただし、 n^2 は、結腸粘膜組織内の屈折率変動の分散であり、 L_c は、屈折率相関長であり、 L_t は、照射の経時的コヒーレンス長である。

【 0 2 0 6 】

なお、 D は、屈折率変動の任意の短い長さスケール、したがって組織の固体の濃度感受性がある (我々の数値 F D T D 実験で確認されたように、1 nm まで)。 D は、癌化の進行に従って、4 週の時点で著しく増加し (P 値 $< 10^{-5}$)、徐々に増加し続けることができること (P 値 < 0.01) が判明する。これは、癌化中の組織の不均一性の漸進的な増加を示す。

【 0 2 0 7 】

図 1 4 C は、一実施形態による、直腸の内視鏡検査で組織学的に正常な粘膜から得られた L E B S 強度のプロットの角度幅の半値全幅 (F W H M) を示す棒グラフである。

【 0 2 0 8 】

L E B S ピークの角度幅が腺腫または癌腫を有する患者内で減少できることを観察する

ことができる。

【0209】

図15は、一実施形態による、腺腫または癌腫、近位の腺腫または癌腫、または遠位の腺腫または癌腫がない患者からの直腸から得られた複数のLEBSマーカーを示す一式の棒グラフである。

【0210】

図に示すように、遠位の腺腫または癌腫（たとえば、直腸およびS字結腸）についてだけでなく、近位の病変（たとえば、横行および上行の結腸断片）についても、直腸中のLEBSマーカーの変化（たとえば、スペクトル傾斜、LEBS増強、相関減衰率、LEBS後方散乱ピーク幅、および主要成分分析など）が観察された。図14Bに示すデータでは、腺腫または癌腫がない患者数は、 $n = 105$ であり、遠位結腸内に腺腫または癌腫がある患者は、 $n = 21$ であり、近位結腸内に腺腫または癌腫がある患者は、 $n = 23$ であった。

10

【0211】

光学的マーカーの変化の大きさは、近位の腺腫または癌腫について、それほど明確でなく、おそらくこれらの腺腫または癌腫と直腸の間の距離が増加したことによる。たとえば、6つのマーカーが、遠位の腺腫または癌腫について意味を持ち、2つのマーカーが近位の腺腫または癌腫について意味を持ち、2つのマーカーがそれほど意味を持たなかった（ $P < 0.1$ ）。近位の腺腫または癌腫についてより高いP値は、部分的にサンプル数が少ないことによるおそれがある（たとえば、より少ない n ）。

20

【0212】

したがって、一実施形態では、結腸のどこかの部分中の腺腫または癌腫の存在は、結腸全体にわたり組織中で光学的に検出可能な変化につながることを示すことができる。さらに、腺腫または癌腫からの距離によるLEBSマーカーの変化の減少は、LEBSが、腺腫または癌腫の発現によるフィールド効果の変化を検出することができることと相関がある。

【0213】

LEBSマーカーの性能特性

図16は、一実施形態による、ラット、マウスおよび人のデータから得られた、腫瘍発生のリスクを予測するためのLEBSマーカーの感度および特異度を計算した表である。

【0214】

性能特性は、前ACF（たとえば、2週間）で、および前腺腫または癌腫（たとえば、6週間）の時点で、AOM処置を受けたラットについて計算された（同年齢の、生理食塩水処置を受けた対照と比較して）。MINマウス・データは、前腺腫または癌腫の時点（たとえば、6週間）で、得られた。人のデータは、すべての腫瘍性疾患から少なくとも所定の長さの距離（たとえば、5cm）だけ離れた、内視鏡検査で正常な粘膜から得、結腸内の他のどこかで進行した腺腫または癌腫の発生と関連付けられた。

30

【0215】

この表に示すように、アゾキシメタン処置を受けたラット中でのLEBSマーカーの性能特性は、前ACFフェーズ（2週目）で高く、もっと遅い段階（6週目）では約100%であり、そのときは、ACFが発症している可能性があるが、腺腫または癌腫は発現前である。前腫瘍発生のMINマウスの粘膜中で同様な結果が記録された。最後に、臨床データによると、直腸LEBSが、進行した腺腫または癌腫の結腸での存在に対する高い感度と特異度を持っていることを示唆している（1cm、絨毛形状または高度異形成）。

40

【0216】

LEBSマーカーの変化の大きさ（たとえば、LEBSスペクトル傾斜）が、単純な腺腫または癌腫を持った患者に比べて、さらに進んだ病変を持った患者でより大きいことも判明した（データは示さず）。

【0217】

LEBSマーカーは、交絡因子によって欠陥が生じない

患者の年齢

50

図 17 は、一実施形態による、患者の年齢と L E B S マーカーの間の相関分析の結果を示す表である。

【 0 2 1 8 】

年齢が C R C に対する主なリスク要因であると考え、L E B S の変化が、腺腫または癌腫がある患者と対照被験者の間の年齢差に対抗的に癌化を検出することを保証するために、年齢に関する L E B S マーカーの分散が実験を介して決定される。

【 0 2 1 9 】

年齢の効果をさらに扱うために、2つのタイプの分析が実施された。1) 2つのファクタの A N O V A、これは、年齢がマーカーに影響するかどうかを決定する、従来の方法であり、2) 相関分析、ここでは、各個々の光学的マーカーが、年齢と関連付けられた。2つのファクタの A N O V A では、患者は、年齢に基づき、60歳より若い、または年取っているとして二分された。この表に示すように、両タイプの分析から、6つのマーカーのいずれもが年齢によっては著しく変化しないことが示された。したがって、光学的シグネチャの変化が患者集団中の年齢差によることは、ほとんどありそうにない。

10

【 0 2 2 0 】

L E B S のさらなる応用

(1) 結腸、食道、胃、膀胱、口腔、頸部、卵巣など、内視鏡で、または腹腔鏡でアクセスすることができる臓器中の前癌病変について、早期の、以前は検出できなかった段階の検出。これは、L E B S 誘導大腸内視鏡検査によって達成することができる。

(2) 直腸癌 (C R C) スクリーニングについて、患者のスクリーニングまたはリスク層別化。我々のデータが示すように、E B S は、結腸の発癌の他の現在の知られたマーカーよりももっと早く、結腸組織内の前癌変化を同定する可能性を有する。E B S によって結腸組織にアクセスした場合、4つの測定値だけで99%の確率で、発癌の以前は検出できなかった段階においてさえ、正確に異常なシグネチャを検出するはずである。したがって、E B S は、C R C のリスクが増加し、大腸内視鏡検査または化学的予防などの処置が必要な患者を同定するために使用してもよい。L E B S は、早期の段階で C R C 検出を可能にするだけでなく、病変から所定の距離にある内視鏡で組織学上正常に見える組織の評価によって、前癌病変 (たとえば、腺腫または癌腫) の存在の診断も可能にする。特に、直腸組織の L E B S 評価だけで (それは、大腸内視鏡検査の必要がなく容易に評価することができる)、結腸内の他のどこかにある腺腫または癌腫の存在を確実に予測することが実証されている。

20

30

(3) 膵臓癌のスクリーニング。膵臓癌は、米国において癌死の5番目の主要な原因であり、大部分の癌が、手遅れで治療不能の段階で診断されている。高分解能の画像化 (M R I、C T など)、分子的診断、および内視鏡的逆行性胆道膵管撮影法 (E R C P) を含む、現在の手法の大部分では、有効な治療を可能にするのに十分早期に膵臓腫瘍を検出する性能は、示されていなかった。現在の画像診断法ならびに E R C P は、瘤状病巣の存在に依存し、したがって、たとえこれらのテストの分解能が向上されたとしても、それでもやはり、治療には生物学的にあまりにも進んだ腫瘍を扱うことになる。何年もの研究にかかわらず、治療に適切な分子的マーカーは、開発されていない。侵入前の癌を診断する可能性を現在有する唯一の道は、膵管を通るものであり、そこでは膵臓の腺癌の90%が源を発する。膵臓炎 (3~5%の症状) を含む合併症の可能性によって、現在実施されているような E R C P は、連続的な時点における定期的なスクリーニングには適切でない。

40

ファーター膨大部の周りの領域が、膵管と同じ周囲の遺伝的な環境に曝されていると考え、フィールド効果が、小腸のこの領域まで伸びるはずであることは、生物学的にもっともらしい。これは、膵管近傍の十二指腸および膨大組織の検査によって、膵臓の腫瘍形成を診断する可能性を切り開き、その検査は、膵臓炎または他の重大な合併症のリスクがなく、現在の上部内視鏡技術によって容易に達成することができる。

膵管に隣接した十二指腸およびファーター膨大部の一部分の分光法評価によって、膵管それ自体を尋問する必要性がなく、膵臓腫瘍の検出の実現可能性を調査するための研究が開始されている。51人の被験者を含むデータから、十二指腸 L E B S 測定値によって膵

50

臓の早期癌性病巣（たとえば、ステージ 1）の検出が 96% の感度と 91% の特異性をもって可能になることが実証されている。

（４）人の化学的予防および他の抗癌戦略の有効性のモニタリング。化学的予防剤の作用に関する変化を検出する能力は、有効な抗癌戦略の開発に欠かせない。無数の薬が、実験系で化学的予防の有効性を実証してきた。しかし、臨床研究は、困難で高価なままである、というのは、現在の中間バイオマーカーが、早期の癌化および化学的予防に対して不十分であり、したがって薬の予防的作用を実証するために、長い追跡調査が必要であるからである。したがって、結腸癌化に対して、容易に検出でき、感度が高く正確な中間バイオマーカーを発見することは、化学的予防戦略を設計する上で、有益なはずである。理想的には、そのようなバイオマーカーは、治療の過程で早期に化学的予防戦略の有効性を定量的に評価するはずであり、それは、治療を受ける患者、薬を開発する、または評価する薬剤開発者、および癌化および化学的予防のメカニズムを研究する生物医学研究者にとって、大いに有益である。今までに例のない感度および非侵襲性を有して、EBS は、化学的予防のモニタリングの理想的なツールになる可能性がある。

（５）CRC 実験モデルにおける化学的予防および他の抗癌戦略の有効性のモニタリング。大部分の癌予防または治療薬は、上記で論じた AOM 処置を受けたラット・モデルなどの動物モデルでまず調査される。しかし、この、および類似のモデルでは、癌発現は、長い過程である。たとえば、もっとも頻繁に使用される CRC モデルの 1 つである、AOM 処置を受けたラット・モデルでは、結腸腫瘍が発現するのに 40 週より長くかかる。これによって、製薬会社または研究所でどれぐらい早く治療薬または癌予防薬の有効性をテストすることができるかが制限される。我々の結果によって示すように、LEBS は、薬によって引き起こされた極めて早期の変化（数か月の代わりに数週間内）を検知することによって、動物モデルで実験薬をテストするのに必要な時間を著しく減少する可能性がある。これによって、おそらく抗癌剤の開発およびテストに必要な時間が減少されることになる。

（６）発現、成長、および / または他の組織との相互作用中での遺伝子組換え組織のモニタリング

（７）エラストマー骨格の構造のモニタリング、およびエラストマー骨格の性質の非侵襲性の測定。たとえば、生存能力および宿主組織との相互作用を評価すること。通常のクエン酸ベースのエラストマーは、ポリ（1,8 オクタンジオール・コ・クエン酸（1,8 octanediol-co-citric acid））（POC）である。やはり研究されている他のエラストマーは、ポリ（グリセロールセバシン酸塩）（PGS）である。LEBS は、POC および PGS のエラストマー両方、ならびに様々な分子量のポリスチレンを特性解析するために使用することができる。機械的性質は、超微細構造、および材料の化学的な構成に依存するので、架橋結合の程度に関して得られる情報（すなわち、架橋間の分子量）は、材料の機械的性質（ヤング係数、引っ張り強さ）への洞察を与えるはずである。

（８）ポリマーの構造のモニタリング、およびポリマーの性質の非侵襲的測定および非侵襲的測定。たとえば、スペクトル波の強度傾斜対波長は、機械的および分子的な重さデータへの相関を得られるように決定することができる。散乱構造のサイズ分布は、機械的および分子的な重さデータと関連付けることができる。反応進行度および機械的性質に関連付けることができる、ポリマー固有の構造特性が存在する。LEBS は、反応進行度および機械的性質を評価するために使用することができる、固体重合体材料中の形態学的構造を検出することができる。スペクトル傾斜と架橋間の分子量の 2 の対数の間の相関、ヤング係数および引っ張り強さ、および分子量の 2 の対数を決定することができる。

（９）金型など力の材料の様々な性質（たとえば、サイズおよび顆粒）の評価

（１０）人の大動脈平滑筋細胞の成長および発育のモニタリング。たとえば、サイズ分布が、ラミニンおよびフィボルネクチン（fibronectin）で成長した SMC（平滑筋細胞）から得ることができる。

（１１）固体重合体材料の光学的特性解析は、構造の情報を決定する。LEBS は、線形重合体の機械的性質および分子量の特性解析に適したものになることができる。

10

20

30

40

50

【 0 2 2 1 】

実施形態が具体的な例示の実施形態を参照して説明されたが、様々な修正および変更がこれらの実施形態に実施できることは、明らかになる。したがって、明細書および図面は、限定するという意味ではなく、説明に役立てるという意味に見なすべきである。前述の明細書では、具体的な例示の実施形態を参照して説明を提示する。以下のクレームに述べられたようなより広い精神および範囲から逸脱することなく、様々な修正がそれに実施することができることが明らかになる。したがって、明細書および図面は、限定するという意味ではなく、説明に役立てるという意味に見なすべきである。

【 0 2 2 2 】

(参考文献リスト)

Jemal, A., Murray, T., Ward, E. 他 「 癌統計 2 0 0 5 」 "Cancerstatistics 2005." CACancerJClin 55、10-30 (2005).

Zack, D. L., DiBaise, J. K., Quigley, E. M., Roy, H. K. 「 医学研修医による結腸直腸癌スクリーニングのコンプライアンス ; 考えと実際 」 "Colorectal cancer screening compliance by medicine residents:perceived and actual." Am J Gastroenterol 96、3004-8(2001).

Ahlquist, D. A., Skoletsky, J. E., Boynton, K. A. 他 「 大便中の変化した人DNAの検出による結腸直腸癌のスクリーニング ; 多目標検査パネルの実現可能性 」 "Colorectal cancer screening by detection of altered human DNAin stool: feasibility of a multitarget assay panel." Gastroenterology 119、1219-27 (2000).

Fenlon, H. M., Nunes, D. P., Schroy, P. C., III, Barish, M. A., Clarke, P. D., Ferrucci, J. T. 「 結腸直腸ポリープの検出における実質的な大腸内視鏡検査と従来の大腸内視鏡検査の比較 」 "A comparison of virtual and conventional colonoscopy for the detection of colorectal polyps." N Engl. J Med 341、1496-503 (1999).

Cotton, P. B., Durkalski, V. L., Pineau, B. C. 他 「 C T 結腸造影 (実質的な大腸造影) ; 結腸直腸の腫瘍形成の検出についての標準大腸内視鏡検査との多施設の比較 」 "Computed tomographic colonography (virtual colonoscopy): a multicenter comparison with standard colonoscopy for detection of colorectalneoplasia." JAMA 291、1713-9 (2004).

Kuga, Y. および Ishimaru, A. 「 球形粒子の高密度分布からの逆反射率 」 "Retroreflectance from a Dense Distribution of Spherical-Particles." Journal of the Optical Society of America A-Optics Image Science and Vision 1、831-835(1984).

Van der Mark, M. B., Van Albada, M. P. および Lagendijk 「 強散乱媒質中の光散乱 ; 複数の散乱および弱い局在化 」 "A Light-Scattering in Strongly Scattering Media-Multiple-Scattering and Weak Localization." Physical Review B 37、3575-3592 (1988).

Wolf, P.E., Maret, G., Akkermans, E. および Maynard, R. 「 ランダム媒質による光のコヒーレントな後方散乱 ; 実験研究 」 "Optical Coherent Backscattering by Random-Media - an Experimental-Study." Journal de Physique 49、63-75 (1988).

Wax, A., Bali, S. および Thomas, J. E. 「 その不規則媒質からの後方散乱光の時間で分離される位相・空間分布 」 "Time-resolved phase-space distributions for lightbackscattered from it disordered medium." Physical Review Letters 85、66-69 (2000).

10

20

30

40

50

- Etemad, S., Thompson, R.およびAndrejco, M. J. 「光子の弱い局在化 ; 普遍の変動およびアンサンブル平均化」 "Weak Localization of Photons - Universal Fluctuations and Ensemble Averaging." Physical Review Letters 57、575-578(1986).
- Etemad, S., Thompson, R.およびAndrejco, M. J. 「光子の弱い局在化 ; 吸収および密閉形状によるコヒーレントなランダム・ウォークの終端」 "Weak Localization of Photons - Termination of Coherent Random-Walks by Absorption and Confined Geometry." Physical Review Letters 59、1420-1423 (1987).
- Dogariu, A., Uozumi, J.およびAsakura, T. 「フラクタル凝集体からの後方散乱強度の増強」 "Enhancement of the Backscattered Intensity from Fractal Aggregates." Waves in Random Media 2、259-263(1992). 10
- Labeyrie, G.他 「冷却原子による光のコヒーレントな後方散乱」 "Coherent backscattering of light by cold atoms." Physical Review Letters 83、5266-5269 (1999).
- Sapienza, R., Mujumdar, S., Cheung, C., Yodh, A.G.およびWiersma, D. 「光の異方性の弱い局在化」 "Anisotropic weak localization of light." Physical Review Letters 92 (2004). 20
- Wiersma, D.S., Van Albada, M. P.およびLagendijk, A. 「増幅ランダム媒質からの光のコヒーレントな後方散乱」 "Coherent Backscattering of Light from Amplifying Random Media." Physical Review Letters 75、1739-1742 (1995).
- De Oliveira, P.C., Perkins, A. E.およびLawandy, N.M. 「高利得散乱媒質からのコヒーレントな後方散乱」 "Coherent backscattering from high-gain scattering media." Optics Letters 21、1685-1687 (1996).
- Mishchenko, M. I.およびDlugach, J. M. 「Eタイプ小惑星に対するコヒーレントな後方散乱およびオポジション作用」 "Coherent Backscatter and the Opposition Effect for E-Type Asteroids." Planetary and Space Science 41、173-181(1993). 30
- Yoo, K. M., Liu, F.およびAlfano, R.R. 「後方散乱された超高速レーザー・パルスの経時的な角度プロファイルによって調査される生物学的材料」 "Biological-Materials Probed by the Temporal and Angular Profiles of the Backscattered Ultrafast Laser-Pulses." Journal of the Optical Society of America B-Optical Physics 7、1685-1693(1990).
- Yoo, K. M., Tang, G. C.およびAlfano, R.R. 「生体組織からの光のコヒーレントな後方散乱」 "Coherent Backscattering of Light from Biological Tissues." Applied Optics 29、3237-3239 (1990). 40
- Yoon, G., Roy, D. N. G.およびStraight, R. C. 「生物学的媒質中のコヒーレントな後方散乱 ; 光学的性質の測定および評価」 "Coherent Backscattering in Biological Media - Measurement and Estimation of Optical-Properties." Applied Optics 32、580-585 (1993).
- Beek, J. F.他 「630 から 1064 nm の範囲の組織の体外二重積分球の光学的特性」 "In vitro double-integrating-sphere optical properties of tissues between 630 and 1064 nm." Physics in Medicine and Biology 42、2255-2261 (1997). 50

Tomita, M.およびIkari, H. 「入射光の有限コヒーレンス長の高められた後方散乱への影響」 "Influence of Finite Coherence Length of Incoming Light on Enhanced Backscattering." *Physical Review B* 43、3716-3719 (1991).

Mourant, J. R.他 「弾性光散乱による膀胱癌の分光法診断」 "Spectroscopic diagnosis of bladder cancer with elastic lightscattering." *Lasers in Surgery and Medicine* 17、350-357(1995).

Bigio, I. J.およびMourant, J. R. 「組織診断の紫外線および可視光線の分光法；蛍光分光法および弾性散乱分光法」 "Ultraviolet and visible spectroscopies for tissue diagnostics: Fluorescence spectroscopy and elastic-scattering spectroscopy." *Physics in Medicine and Biology* 42、803-814 (1997).

10

Hielscher, A. H.、Mourant, J. R.およびBigio, I. J. 「組織ファントムおよび生体細胞懸濁液からの偏光光の拡散後方散乱への粒径および濃度の影響」 "Influence of particle size and concentration on the diffuse backscattering of polarized light from tissue phantoms and biological cell suspensions." *Applied Optics* 36、125-135 (1997).

Perelman, L. T.他 「生体組織からの反射率での周期的微細構造の観察；核サイズ分布測定の新技術」 "Observation of periodic fine structure in reflectance from biological tissue: A new technique for measuring nuclear size distribution." *Physical Review Letters* 80、627-630 (1998).

20

Backman, V.他 「そのままの状態での上皮細胞構造の定量的な測定のための偏光光散乱分光法」 "Polarized light scattering spectroscopy for quantitative measurement of epithelial cellular structures in situ." *IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics* 5、1019-1026(1999).

Sokolov, K.、Drezek, R.D.、Gossage, K.およびRichards-Kortum, R.R. 「偏光光による反射率分光法；細胞および核の形態に感受性を有するか」 "Reflectance spectroscopy with polarized light: is it sensitive to cellular and nuclear morphology." *Optics Express* 5、302-317 (1999).

30

Backman, V.他 「侵入前の癌細胞の検出」 "Detection of preinvasive cancer cells." *Nature* 406、35-36 (2000).

Bigio, I. J.他 「弾性散乱分光法を使用する乳癌の診断；予備臨床結果」 "Diagnosis of breast cancer using elastic-scattering spectroscopy: preliminary clinical results." *Journal of Biomedical Optics* 5、221-228 (2000).

40

Jacques, S. L.、Roman, J. R.およびLee K. 「偏光光による表面組織の画像化」 "Imaging superficial tissues with polarized light." *Lasers in Surgery and Medicine* 26、119-129 (2000).

Lin, W. C.、Toms, S.A.、Motamedi, M.、Jansen, E. D.およびMahadevan-Jansen, A. 「光学分光法を使用する脳腫瘍の境界区分；体外研究」 "Brain Tumor demarcation using optical spectroscopy; an in vitro study." *Journal of Biomedical Optics* 5、214-220 (2000).

50

Georgakoudi, I. 他「バレット食道炎を患う患者の形成異常を評価するための蛍光、反射率および光散乱分光法」"Fluorescence, reflectance, and light-scattering spectroscopy for evaluating dysplasia in patients with Barrett's esophagus." *Gastroenterology* 120、1620-1629 (2001).

Moffitt, T. P. および Prael, S. A. 「局所的な光学特性の測定のためのサイズのファイバの反射率測定法」"Sized-fiber reflectometry for measuring local optical properties." *IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics* 7、952-958 (2001).

Shah, N. 他「人の胸部組織の非侵襲的で機能的な光学分光法」"Noninvasive functional optical spectroscopy of human breast tissue." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 98、4420-4425 (2001).

10

Bednov, A., Ulyanov, S., Cheung, C. および Yodanis, C. L. 「複数回散乱される光の相関特性；火傷の皮膚のコヒーレントな診断への応用」"Correlation properties of multiple scattered light: implication to coherent diagnostics of burned skin." *Journal of Biomedical Optics* 9、347-352 (2004).

Georgakoudi, I. 他「頸部前癌の生体内での検出および特性解析のための三峰性分光法」"Trimodal spectroscopy for the detection and characterization of cervical precancers in vivo." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 186、374-382 (2002).

20

Amelink, A., Bard, M. P. L., Burgers, S. A. および Sterenborg, H. 「混濁媒質の表層部中の粒径の内視鏡による分析のための単一散乱分光法」"Single-scattering spectroscopy for the endoscopic analysis of particle size in superficial layers of turbid media." *Applied Optics* 42、4095-4101 (2003).

Drezek, R. 他「腫瘍発症の進行中にわたる頸部細胞からの光散乱；核形態、DNA 内容およびクロマチン・テクスチャの影響」"Light scattering from cervical cells throughout neoplastic progression: influence of nuclear morphology, DNA content, and chromatin texture." *Journal of Biomedical Optics* 8、7-16 (2003).

30

Fang, H. 他「光散乱分光法による細胞小器官の非侵襲的寸法決め」"Noninvasive sizing of subcellular organelles with light scattering spectroscopy." *IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics* 9、267-276 (2003).

Katz, A. 他「弾性光散乱によるバクテリア・サイズの決定」"Bacteria size determination by elastic light scattering." *IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics* 9、277-287 (2003).

40

Kim, Y. L. 他「早期前癌の組織のマイクロアーキテクチャおよびその変化の特性解析のための光散乱の角度およびスペクトルの特性の同時測定」"Simultaneous measurement of angular and spectral properties of light scattering for characterization of tissue microarchitecture and its alteration in early precancer." *IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics* 9、243-256 (2003).

Wang, W. B. B., Ali, J. H., Alfano, R. R., Vitenson, J. H. および Lombardo, J. M. 「人の直腸薄膜前立腺組織のスペクトル偏光画像化」"Spectral polarization imaging of human rectum-membrane-prostate tissues." *IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics* 9、288-293 (2003).

50

Bartlett, M., Huang, G., Larcom, L.およびJiang, H. B. 「偏光分光法を使用する体外での哺乳動物の細胞中の粒径分布の測定」 "Measurement of particle size distribution in mammalian cells in vitro by use of polarized light spectroscopy." *Applied Optics* 43、1296-1307 (2004).

Breslin, T. M.他 「悪性腫瘍および良性の胸部組織の自己蛍光および拡散反射率の特性」 "Autofluorescence and diffuse reflectance properties of malignant and benign breast tissues." *Annals of Surgical Oncology* 11、65-70 (2004).

10

Roy, H. K.他 「結腸癌化のラット・モデル中の前癌マーカーとしての4次元弾性光散乱の特徴」 "Four-Dimensional Elastic Light-Scattering Fingerprints as Preneoplastic Markers in the Rat Model of Colon Carcinogenesis." *Gastroenterology* 126、1071-1081 (2004).

Amelink, A., Sterenborg, H., Bard, M. P. L.およびBurgers, S. A. 「経路長の差がある分光法を使用する組織の局所光学特性の生体内測定」 "In vivo measurement of the local optical properties of tissue by use of differential path-length spectroscopy." *Optics Letters* 29、1087-1089 (2004).

20

Demos, S. G.およびAlfano, R. R. 「光学偏光画像化」 "Optical polarization imaging." *Applied Optics* 36、150-155 (1997).

Jacques, S. L., Ramella-Roman, J. C.およびLee, K. 「偏光光による皮膚病変の画像化」 "Imaging skin pathology with polarized light." *Journal of Biomedical Optics* 7、329-340 (2002).

Vreeker, R., Van Albada, M. P., Sprik, R.およびLagendijk, A. 「光の弱い局在化のフェムト秒の時間分離測定」 "Femtosecond Time-Resolved Measurements of Weak Localization of Light." *Physics Letters A* 132、51-54 (1988).

30

Demos, S. G., Radousky, H. B.およびAlfano, R. R. 「スペクトルおよび偏光フィルタリングを使用する組織中の深い表面下の画像化」 "Deep subsurface imaging in tissues using spectral and polarization filtering." *OPTICS EXPRESS* 7、23-28 (2000).

Gurjar, R. S.他 「偏光光散乱分光法による人の上皮細胞の特性の画像化」 "Imaging human epithelial properties with polarized light-scattering spectroscopy." *Nature Medicine* 7、1245-1248 (2001).

Wax, A.他 「角度分離の低コヒーレンス干渉分光法を使用して測定された細胞組織および下部組織」 "Cellular organization and substructure measured using angle-resolved low-coherence interferometry." *Biophysical Journal* 82、2256-2264 (2002).

40

Wax, A.他 「角度分離の低コヒーレンス干渉分光法を使用するラットの食道上皮中の悪性転換および化学的予防作用のそのままの状態での検出」 "In situ detection of neoplastic transformation and chemopreventive effects in rat esophagus epithelium using angle-resolved low-coherence interferometry." *Cancer Research* 63、3556-3559 (2003).

Kinzler, K. W.およびVogelstein, B. 「大腸癌腫瘍；人の癌の遺伝的ベース」 "Colorectal Tumors. The Genetic Basis of Human Cancer." McGraw-Hill, New York 565–587

50

(1998).

Watson, A. J. M. 「腸疾患中のアポトーシスの役割」 "The role of apoptosis in intestinal disease." J.Gastroenterol. 32(3)、414–423 (1997).

Brittan, M.およびWright, N. A. 「胃腸構造中の幹細胞および腫瘍発現」 "Stemcell in gastrointestinal structure and neoplastic development." Gut 53(6)、899–910 (2004).

Mourant, J. R.、Bigio, I. J.、Boyer, J.、Conn, R. L.、Johnson, T.およびShimada, T. 「弾性光散乱による膀胱癌の分光法診断」 "Spectroscopic diagnosis of bladder cancer with elastic light scattering." Lasers Surgery Med. 17、350–357 (1995).

10

Perelman, L. T.、Backman, V.、Wallace, M.、Zonios, G.、Manoharan, R.、Nusrat, A.、Shields, S.、Seiler, M.、Lima, C.、Hamano, T.、Itzkan, I.、Van Dam, J.、Crawford, J. M.およびFeld, M. S. 「生体組織からの反射率での周期的微細構造の観察；核サイズ分布の測定の新技術」 "Observation of periodic fine structure in reflectance from biological tissue: a new technique for measuring nuclear size distribution." Phys. Rev. Lett. 80、627–630 (1998).

20

Sokolov, K.、Drezek, R. D.、Gossage, K.およびRichards-Kortum, R. R. 「偏光光による反射率分光法；細胞および核の形態に感受性があるか？」 "Reflectance spectroscopy with polarized light: is it sensitive to cellular and nuclear morphology?" Opt. Express 5、302–317 (1999).

Backman, V.、Wallace, M. B.、Perelman, L. T.、Arendt, J. T.、Gurjar, R.、Muller, M. G.、Zhang, Q.、Zonios, G.、Kline, E.、McGillican, T.、Shapshay, S.、Valdez, T.、Badizadegan, K.、Crawford, J. M.、Fitzmaurice, M.、Kabani, S.、Levin, H. S.、Seiler, M.、Dasari, R. R.、Itzkan, I.、Van Dam, J.およびFeld, M. S. 「侵入前の癌細胞の検出」 "Detection of preinvasive cancer cells." Nature 406、35–36 (2000).

30

Kinzler, K. W.およびVogelstein, B. 「大腸癌腫瘍；人の癌の遺伝的ベース」 "Colorectal Tumors. The Genetic Basis of Human Cancer." McGraw-Hill、New York、565–587 (1998).

Gayen, S. K.、Alrubaiie, M.、Savage, H. E.、Schantz, S. P.およびAlfano, R. R. 「ピコ秒時間でのゲート制御および光学分光法画像化技術によって調査された耳下腺組織」 "Parotid gland tissues investigated by picosecond time-gated and optical spectroscopic imaging techniques." IEEE J. Select. Topics Quantum Electron. 7、906–911 (2001).

40

Winn, J. N.、Perelman, L. T.、Chen, K.、Wu, J.、Dasari, R. R.およびFeld, M. S. 「混濁媒質を横断して早期に到着した光子の経路分布」 "Distribution of the paths of early-arriving photons traversing a turbid medium." Appl. Opt. 37、8085–8091 (1998).

Kim, Y. L.、Liu, Y.、Wali, R. K.、Roy, H. K.、Goldberg, M. J.、Kromin, A. K.、Chen, K.およびBackman, V. 「早期の前癌における組織のマイクロアーキテクチャおよびその変化の特性解析のための光散乱の角度およびスペクトルの特性の同時測定」 "Simultaneous

50

s measurement of angular and spectral properties of light scattering for characterization of tissue microarchitecture and its alteration in early precancer." IEEE J. Select. Topics Quantum Electron. 9, 243–256 (2003).

Demos, S. G. および Alfano, R. R. 「光学偏光画像化」 "Optical polarization imaging." Appl. Opt. 36, 150–155 (1997).

Sokolov, K., Drezek, R. D., Gossage, K. および Richards - Kortum, R. R. 「偏光光による反射率分光法；細胞および核の形態に感受性があるか？」 "Reflectance spectroscopy with polarized light: is it sensitive to cellular and nuclear morphology?" Opt. Express 5, 302–317 (1999).

10

V. Backman, M. B. Wallace, L. T. Perelman, J. T. Arendt, R. Gurjar, M. G. Muller, Q. Zhang, G. Zonios, E. Kline, T. McGillican, S. Shapshay, T. Valdez, K. Badizadegan, J. M. Crawford, M. Fitzmaurice, S. Kabani, H. S. Levin, M. Seiler, R. R. Dasari, I. Itzkan, J. Van Dam および M. S. Feld 「侵入前の癌細胞の検出」 "Detection of preinvasive cancer cells". Nature 406, 35–36 (2000).

Kim, Y. L., Liu, Y., Wali, R. K., Roy, H. K., Goldberg, M. J., Kromin, A. K., Chen, K. および Backman, V. 「早期前癌の組織マイクロアーキテクチャおよびその変化の特性解析のための光散乱の角度およびスペクトルの特性の同時測定」 "Simultaneous measurement of angular and spectral properties of light scattering for characterization of tissue microarchitecture and its alteration in early precancer." IEEE J. Select. Topics Quantum Electron 9, 243–256 (2003).

20

Georgakoudi, I., Jacobson, B. C., Van Dam, J., Backman, V., Wallace, M. B., Muller, M. G., Zhang, Q., Badizadegan, K., Sun, D., Thomas, G. A., Perelman, L. T. および Feld, M. S. 「パレット食道炎の患者の形成異常を評価するための蛍光、反射率および光散乱分光法」 "Fluorescence, reflectance, and light-scattering spectroscopy for evaluating dysplasia in patients with Barrett's esophagus." Gastroenterology 120, 1620–1629 (2001).

30

Roy, H. K., Liu, Y., Wali, R. K., Kim, Y. L., Kromin, A. K., Goldberg, M. J. および Backman, V. 「結腸癌化のラット・モデル中の前癌マーカーとしての4次元弾性光散乱の特徴」 "Four-dimensional elastic light scattering fingerprints as preneoplastic markers in the rat model of colon carcinogenesis." Gastroenterology 126, 1071–1081 (2004).

Braakhuis, B. J., Tabor, M. P., Kummer, J. A., Leemans, C. R. および Brakenhoff, R. H. 「フィールド癌発症についてのスローター (Slaughter) の概念の遺伝的説明；証拠および臨床的意義」 "A genetic explanation of Slaughter's concept of field cancerization: evidence and clinical implications." Cancer Res 63, 1727-30 (2003).

40

Lewis, J. D., Ng, K., および Hung, K. E., 他 「スクリーニングのS状結腸鏡検査による近位腺腫性ポリープの検出；スクリーニングの大腸内視鏡検査の体系的レビューおよびメタ分析」 "Detection of proximal adenomatous polyps with screening sigmoidoscopy: a systematic review and meta-analysis of screening colonoscopy." Arch Intern Med 163, 413-20 (2003).

Takayama, T., Katsuki, S. および Takahashi, Y., 他 「腺腫および癌の前兆としての結腸

50

の迷入クリプト病巣」"Aberrant crypt foci of the colon as precursors of adenoma and cancer." *N Engl J Med* 339、1277-84 (1998).

Lieberman, D. A., Weiss, D. G., Bond, J. H., Ahnen, D. J., Garewal, H. および Chejfec, G. 「結腸直腸癌について無症候の成人をスクリーニングするための大腸内視鏡検査の使用」"Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer." Veterans Affairs Cooperative Study Group 380. *N Engl J Med* 343、162-8 (2000).

Schoenfeld, P., Shad, J. および Ormseth, E., 他 「軍の結腸直腸癌スクリーニング治験グループ；小さな大腸腺腫の治験の予測値：予測治験」"Military Colorectal Cancer Screening Trials Group. Predictive value of diminutive colonic adenoma trial: the PRE-DICT trial." *Clin Gastroenterol Hepatol* 11、195-201 (2003).

10

Chen, L. C., Hao, C. Y. および Chiu, Y. C., 他 「APC MIN マウスおよび人の癌患者の正常に見える結腸粘膜中の遺伝子発現の変化」"Alteration of gene expression in normal-appearing colon mucosa of APC min mice and human cancer patients." *Cancer Res* 64、3694-700 (2004).

Cui, H., Cruz-Correa, M. および Giardiello, F. M., 他 「IGF2 インプリントングの欠陥；結腸直腸癌のリスクの潜在的マーカー」"Loss of IGF2 imprinting: a potential marker of colorectal cancer risk." *Science* 299、1753-5 (2003).

20

Bernstein, C., Bernstein, H. および Garewal, H., 他 「結腸癌のリスクについての胆汁酸誘発のアポトーシスの分析および関連する品質管理の研究」"A bile acid-induced apoptosis assay for colon cancer risk and associated quality control studies." *Cancer Res* 59、2353-7 (1999).

Anti, M., Marra, G. および Armelao, F., 他 「腺腫性結腸直腸ポリープの再発の予測子としての直腸上皮細胞の増殖パターン」"Rectal epithelial cell proliferation patterns as predictors of adenomatous colorectal polyp recurrence". *Gut* 34、525-30 (1993).

30

McGarrity, T. J. および Peiffer, L. P. 「結腸直腸の異常増殖の潜在的マーカーとしてのプロテイン・キナーゼCの活性」"Protein kinase C activity as a potential marker for colorectal neoplasia." *Dig Dis Sci* 39、458-63 (1994).

Banerjee, A. および Quirke, P. 「結腸直腸癌の実験モデル」"Experimental models of colorectal cancer." *Diseases Colon Rectum* 41、490-505 (1998).

Kobaek-Larsen, M., Thorup, I., Diederichsen, A., Fenger, C. および Hoitinga, M. R. 「げっ歯類モデルにおける結腸直腸癌およびその転移のレビュー；人におけるそれらとの比較特徴」"Review of colorectal cancer and its metastases in rodent models: comparative aspects with those in humans." *Comparative Med.* 50、16-26 (2000).

40

Roncucci, L., Pedroni, M., Vaccina, F., Benatti, P., Marziona, L. および De Pol, A. 「結腸直腸の癌化の迷入クリプト病巣；細胞およびクリプトのダイナミック」"Aberrant crypt foci in colorectal carcinogenesis. Cell and crypt dynamics." *Cell Proliferation* 33、1-18 (2000).

Liu, Y., Kim, Y. L., Pradhan, P., Li, X., Taflove, A., Roy, H., Wali, R., Brand, R., Sturgis および Backman, V. 「単細胞部分波分光法による結腸癌化の超早期検出」"Ult

50

ra-early Detection of Colon Carcinogenesis by Single-cell Partial Wave Spectroscopy." Nature Biotechnology, underreview (2006).

【図面の簡単な説明】

【0223】

【図1】1Aは、一実施形態による、高められた後方散乱をもたらす材料中の時間反転の光子散乱の強め合う干渉の物理現象を図式的に示す図であり、1Bは、一実施形態による、低コヒーレンスの高められた後方散乱分光法 (low-coherence enhanced backscattering spectroscopy: LEB S) の後方散乱強度の角度分布を示す図である。

【図2A】一実施形態による、波長および散乱角度の関数として示した、ラットの結腸組織から記録された LEB S 後方散乱強度のプロット図である。

【図2B】一実施形態による、従来の EBS における散乱角度の関数として示した後方散乱強度のプロット図である。

【図2C】一実施形態による、斑点がない LEB S における散乱角度の関数として示した後方散乱強度のプロット図である。

【図3A】一実施形態による、入射光の後方散乱角度の関数として示した LEB S の入射光の透過度プロット図である。

【図3B】一実施形態による、半径方向距離の関数として示した LEB S の入射光の透過度プロット図である。

【図4】4Aは、一実施形態による、後方散乱角度の関数として示した LEB S 強度のプロット図であり、4Bは、一実施形態による、LEBS 強度プロットのフーリエ変換した角度分布のプロット図である。

【図5A】一実施形態による、表層および基層を含む2層組織サンプルの概略図である。

【図5B】一実施形態による、表層の厚さの様々な値について、2層組織のサンプルから記録した LEB S 強度スペクトルを表すプロット図である。

【図5C】一実施形態による、クリプト、すなわち大腸粘膜の主要部を表すプロット図である。

【図6】一実施形態による、LEBS 分光法のために複数の光学的構成要素を有する LEB S 計測器の概略図である。

【図7A】一実施形態による、内視鏡の LEB S プロブの一式の断面図である。

【図7B】一実施形態による、LEBS プロブのグラフィック図である。

【図7C】一実施形態による、LEBS 分光法のためのファイバ光学部品を有するプロブの設計を示す図である。

【図7D】一実施形態による、LEBS 分光法のためのファイバ光学部品を有するプロブの設計を示す図である。

【図7E】一実施形態による、LEBS 分光法のための平行ビーム・プロブの設計を示す図である。

【図7F】一実施形態による、LEBS 分光法のための回折格子ビーム・スプリッタ・プロブの設計を示す図である。

【図7G】一実施形態による、LEBS 分光法のためのレンズがないプロブの設計を示す図である。

【図7H】一実施形態による、LEBS 分光法のための n ファイバ・プロブの設計を示す図である。

【図8】一実施形態による、アゾキシメタン処置 (azoxymethane-treated: AOM 処置) を受けたラット内の結腸が発癌した異常なクリプト疾患 (aberrant crypt foci: ACF) の第1のマーカの1つの進行を示す図である。

【図9】一実施形態による、AOM 処置を受けたラット・モデル中の結腸発癌の進行および人のその経時過程を表す図である。

【図10】一実施形態による、AOM 処置を受けたラット・モデル中の組織学的に正常な組織から記録された LEB S (後方散乱) 信号のスペクトル分布の強度のプロット図である。

10

20

30

40

50

【図 1 1】一実施形態による、アゾキシメタン（AOM）投与後約 2 週間のラットの結腸組織から得られた LEB S 信号のスペクトル傾斜と、結腸の様々な位置において得られた組織で生理食塩水処置を受けたラットのそれとの比較を示す一式の棒グラフである。

【図 1 2 A】一実施形態による、アゾキシメタン（AOM）投与後、約 2、4 および 6 週間のラットの結腸組織から得られた LEB S スペクトル傾斜の変化を、生理食塩水処置を受けたラットと比較して示す棒グラフである。

【図 1 2 B】一実施形態による、アゾキシメタン（AOM）投与後、約 2、4 および 6 週間のラットの結腸組織から得られた LEB S 主要成分マーカー（PCM）の変化を、生理食塩水処置を受けたラットのそれと比較して示す棒グラフである。

【図 1 3 A】一実施形態による、6 週齢の MIN マウス中の腫瘍の湿潤のない MIN マウスの粘膜（遠位小腸）から記録された LEB S スペクトル傾斜の変化を、APC 遺伝子座について野生型である同年齢のマウスのそれと比較して示す棒グラフである。

【図 1 3 B】一実施形態による、6 週齢の MIN マウス中で変化している、腫瘍の湿潤のない MIN マウスの粘膜（遠位小腸）から記録された LEB S 主要成分マーカー（PCM）の変化を、APC 遺伝子座について野生型である同年齢のマウスのそれと比較したときに示された棒グラフである。

【図 1 4 A】一実施形態による、大腸内視鏡検査を受けた被験者の盲腸、中間横行結腸および直腸内の大腸内視鏡検査で正常な粘膜から LEB S スペクトル傾斜を算定した人体研究から得られたデータを示す一式の棒グラフである。

【図 1 4 B】一実施形態による、直腸の内視鏡検査で組織学的に正常な粘膜からの LEB S 後方散乱光の強度から得られた減衰長を示す一式の棒グラフである。

【図 1 4 C】一実施形態による、直腸の内視鏡検査で組織学的に正常な粘膜から得られた LEB S 強度のプロットの角度幅の半値全幅（FWHM）を示す棒グラフである。

【図 1 5】一実施形態による、腺腫、近位腺腫または遠位腺腫がない患者からの直腸から得られた複数の LEB S マーカーを示す一式の棒グラフである。

【図 1 6】一実施形態による、ラット、マウスおよび人間のデータから得られた、腫瘍発生のリスクを予測するための LEB S マーカーの感度および特異度を計算した表の図である。

【図 1 7】一実施形態による、患者の年齢と LEB S マーカーの間の相関分析の結果を示す表の図である。

10

20

30

【図 1】

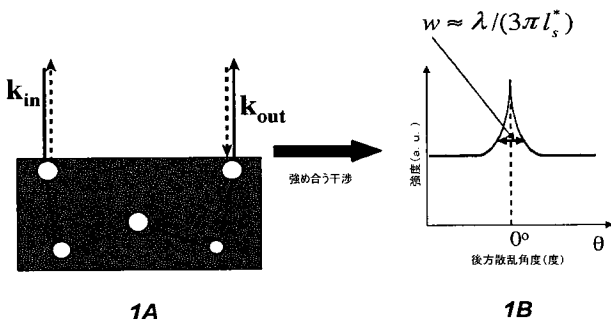


図1

【図 2 B】

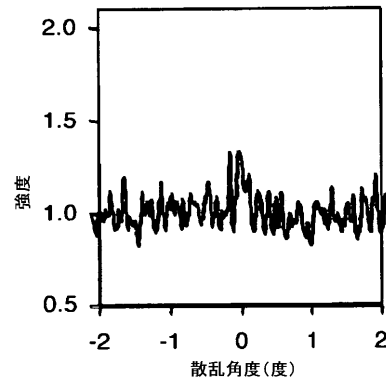


図2B

【図 2 A】

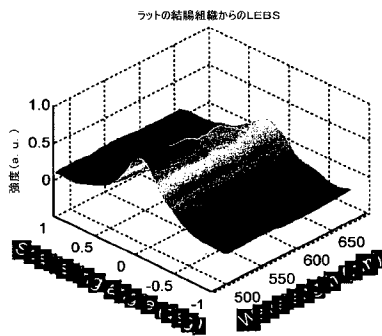


図2A

【図 2 C】

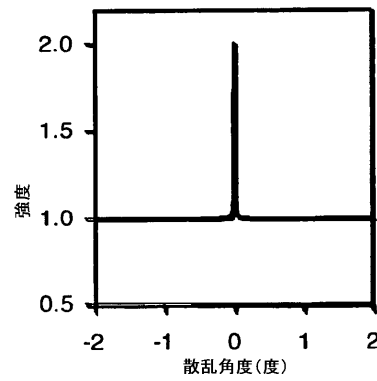


図2C

【図 3 A】

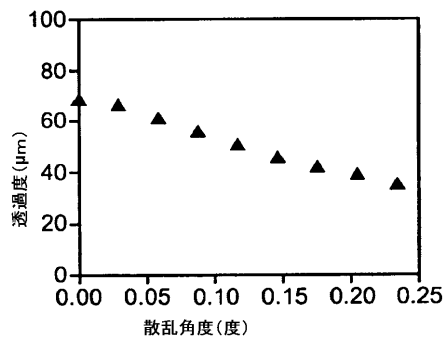


図3A

【図 3 B】

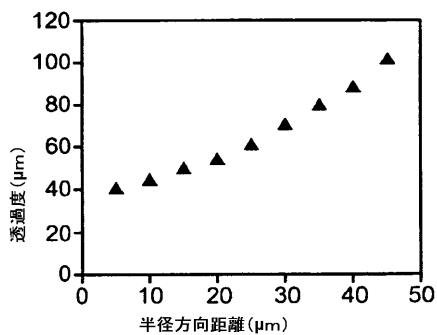


図3B

【図 4】

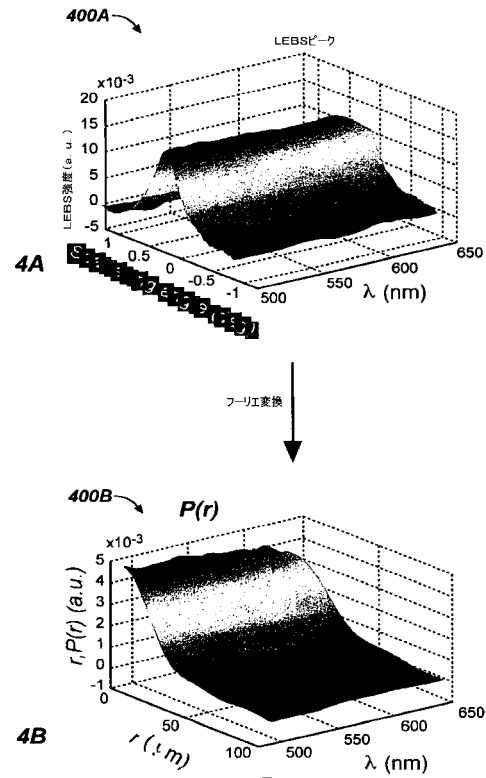


図4

【図 5 A】

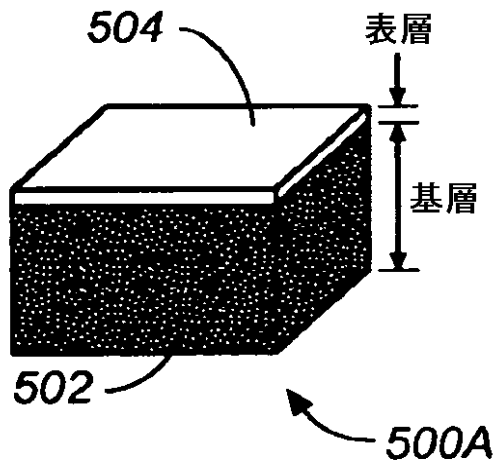


図5A

【図 5 B】

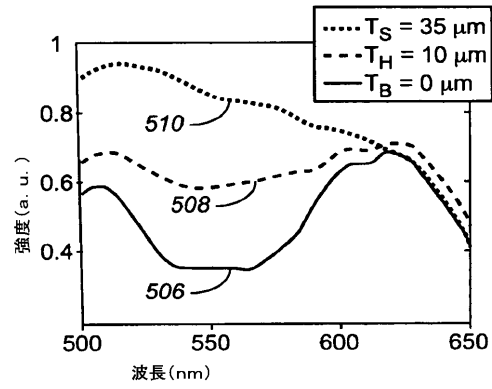


図5B

【図 5 C】

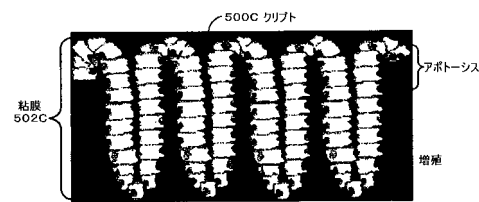


図5C

【図 6】

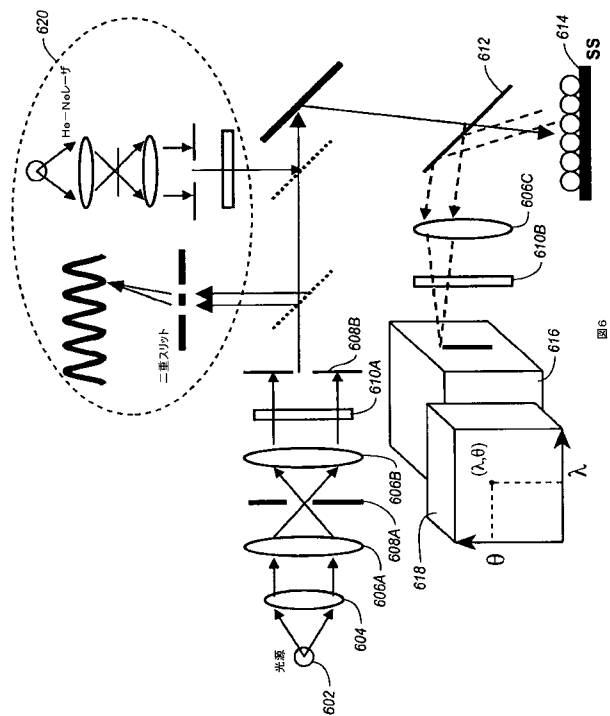


図6

【図 7 A】

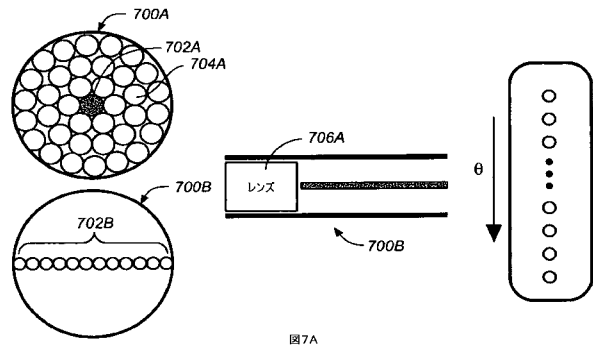


図7A

【図 7 B】

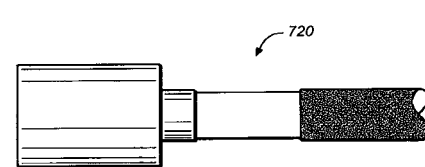


図7B

【図 7 C】

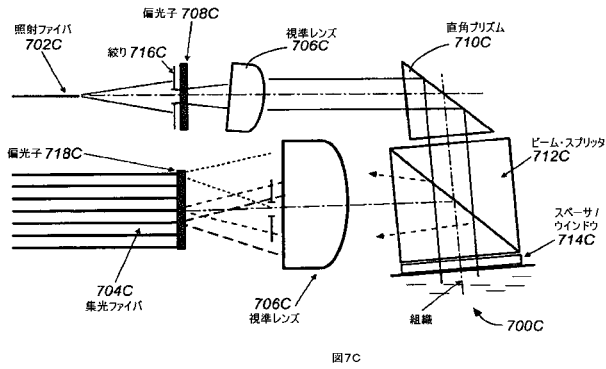


図 7C

【図 7 E】

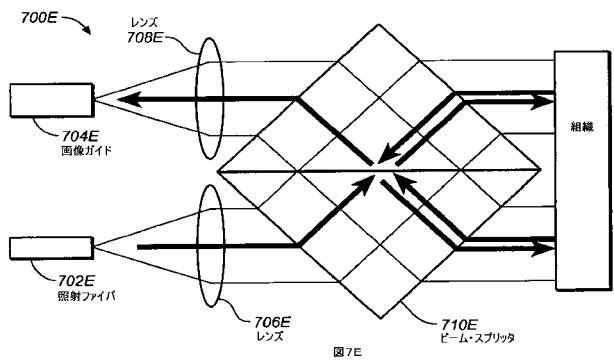


図 7E

【図 7 D】

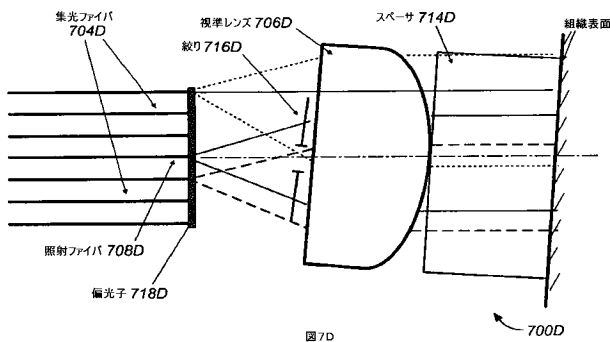


図 7D

【図 7 F】

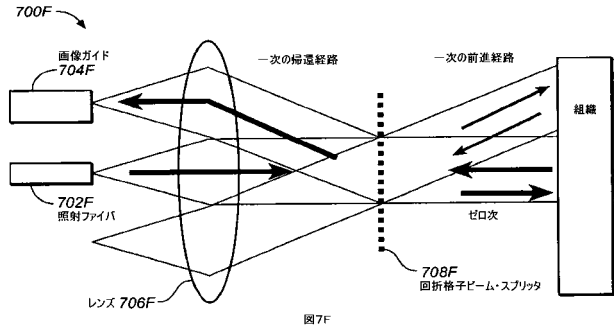


図 7F

【図 7 G】

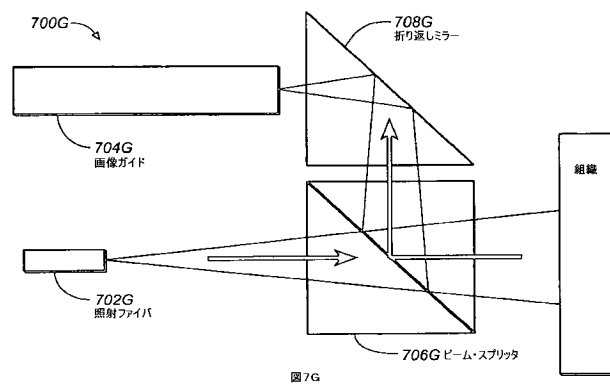


図 7G

【図 8】

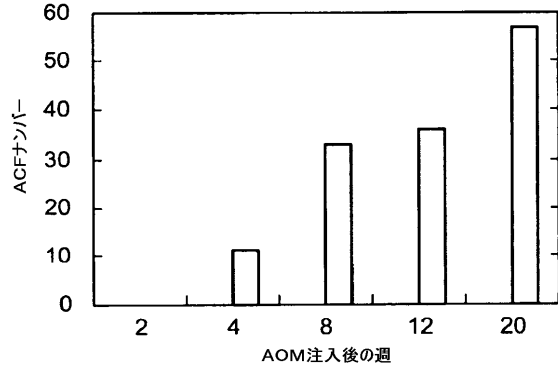


図 8

【図 7 H】

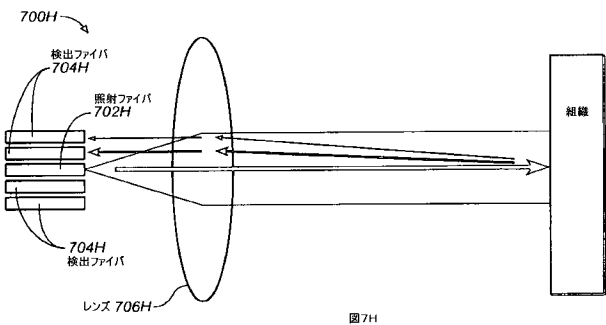


図 7H

【図 9】

AOM処置を受けたラット・モデル中のCRC		人のCRC	
0週	AOM注入	CRCなし	
2週	癌化の開始	癌化の開始	
5~12週	?	?	
20週	最初にACFが検出される	最初にACFが検出される	分子診断
40週	最初に癌腫が検出される	最初に癌腫が検出される	組織学的診断
	癌腫が検出される	癌腫が検出される	光検

図 9

900A

900B

【図 10】

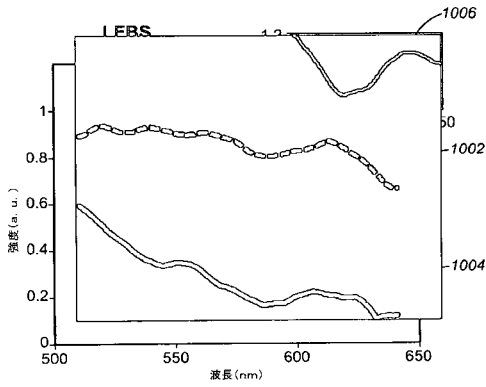


図10

【図 11】

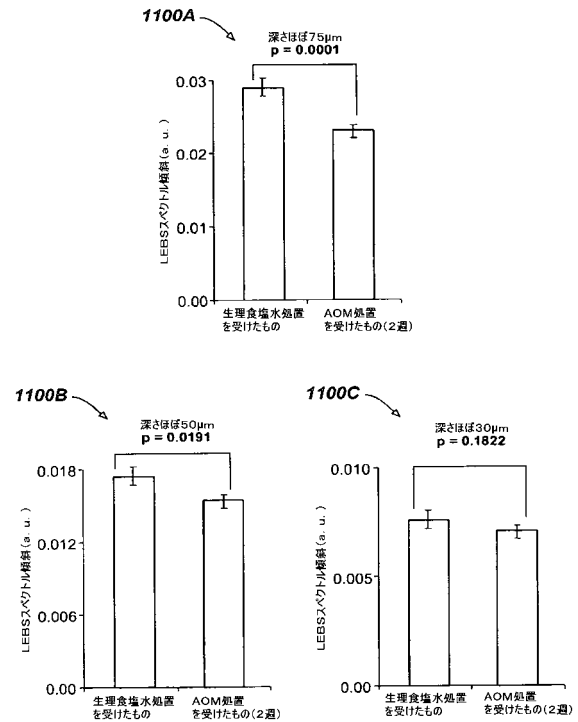


図11

【図 12 A】

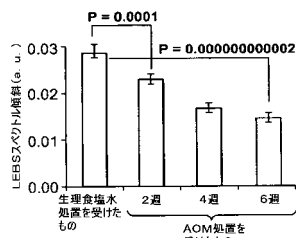


図12A

【図 13 A】

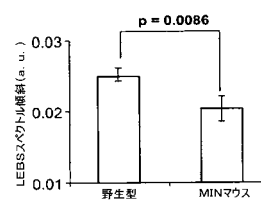


図13A

【図 12 B】

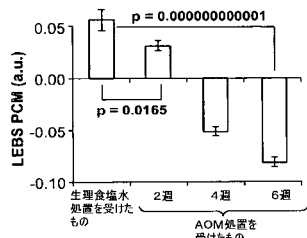


図12B

【図 13 B】

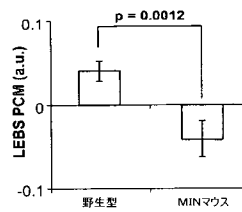


図13B

【図14A】

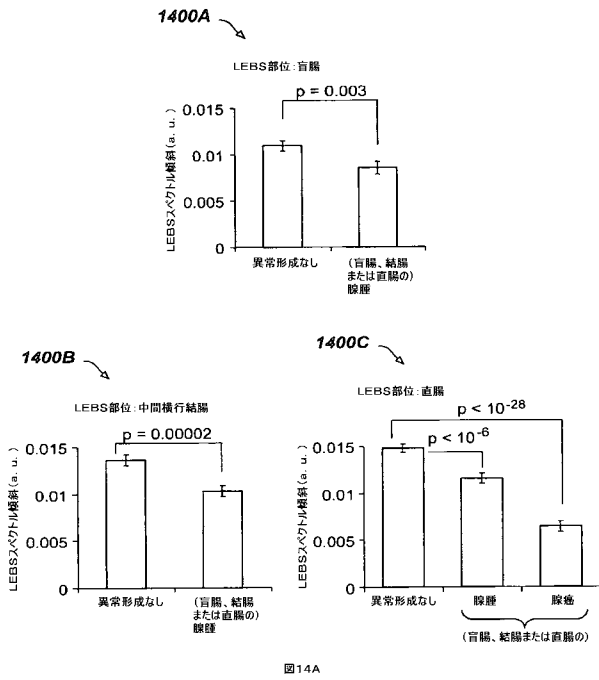


図14A

【図14B】

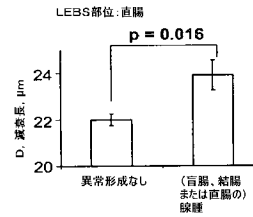


図14B

【図14C】

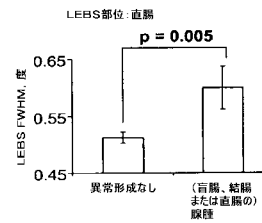


図14C

【図15】

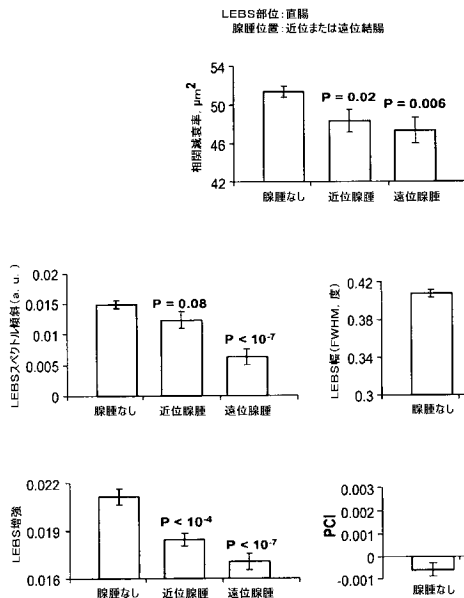


図15

【図16】

腫瘍発症リスクを予測するためのLEBSマーカーの感度および特異性			
	AOM処置ラット 対 生理食塩水処置ラット(%)	MINマウス 対 野生型マウス(%)	進行した腺腫がある患者 対 腺腫がない対照(%)
	AOM処置後 2週間	AOM処置後 6週間	
感度	84	100	88
特異性	72	100	76
			100
			64

図16

【図17】

直腸マーカー	年齢の影響に対する2つの ファクタのANOVAのp値	相関係数
LEBSスペクトル傾斜	0.59	0.02
相関減衰率	0.39	-0.13
LEBS増強	0.51	-0.05
LEBS幅	0.73	-0.01
PCI	0.52	-0.03

図17

【手続補正書】

【提出日】平成21年4月22日(2009.4.22)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

対象物の特性を測定するための方法であって、

生体内の対象物上に照射されることになる、低コヒーレンスを有する少なくとも 1 つのスペクトル成分を含む入射光を供給するステップと、

後方散乱光の少なくとも 1 つのスペクトル成分および後方散乱角度の少なくとも 1 つの角度成分の 1 つまたは複数についての強度を記録するステップであって、前記後方散乱光は、前記対象物上への前記入射光の照射から後方散乱されることになり、前記後方散乱角度は、前記入射光の伝搬方向と前記後方散乱光の伝搬方向の間の角度である、ステップと、

後方散乱光の前記少なくとも 1 つのスペクトル成分および前記少なくとも 1 つの後方散乱角度の前記 1 つまたは複数の前記強度を分析して、前記特性の評価に向けた、前記後方散乱光の 1 つまたは複数の光学的マーカーを得るステップと、を含む方法。

【請求項 2】

前記後方散乱光は、低コヒーレンスの高められた後方散乱光である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記光学的マーカーは、スペクトル・マーカーおよび角度マーカーの少なくとも 1 つである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記角度マーカーは、前記後方散乱光の前記少なくとも 1 つの角度成分の前記強度のフーリエ変換の、前記フーリエ変換の独立したフーリエ変数に関する減衰率である、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

前記角度マーカーは、前記後方散乱光の前記少なくとも 1 つの角度成分の角度幅、相関減衰率、および前記強度の増強係数の少なくとも 1 つである、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 6】

前記スペクトル・マーカーは、前記後方散乱光の前記少なくとも 1 つのスペクトル成分の前記強度のスペクトル傾斜、スペクトル指数、相関減衰率、および少なくとも 1 つの主要成分の 1 つまたは複数である、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 7】

前記入射光による前記対象物への透過度を選択するために、前記入射光の空間コヒーレンス長を調節するステップをさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

前記記録するステップは、波長および後方散乱角度の関数として、後方散乱光の強度マトリックスを記録するステップを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

前記対象物は、生存被験者の少なくとも一部分、および生体サンプルの 1 つである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 10】

異常増殖を持っている可能性がある解剖学的領域の組織に近接する解剖学的領域の組織から前記光学的マーカーを得るステップをさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 11】

人の臓器または他の臓器中の代理部位中のどこかから得られる組織からの少なくとも 1 つの光学的マーカーによって光学的変化を検出することによって、前記人の臓器中の少なくとも一部分中の異常増殖の存在を検出するステップをさらに含む、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

対象物上に光を照射するシステムであって、
少なくとも 1 つのスペクトル成分を有する入射光を供給する光源と、
複数の光学的構成要素の 1 つまたは複数が、前記入射光の空間コヒーレンス長を決定するように動作可能に構成される、複数の光学的構成要素と、
後方散乱光の少なくとも 1 つのスペクトル成分および後方散乱角度の少なくとも 1 つの角度成分の 1 つまたは複数についての強度を記録する受光端であって、前記後方散乱光は、前記対象物上への前記入射光の照射から後方散乱されることになり、前記後方散乱角度は、入射光の伝搬方向と後方散乱光の伝搬方向の間の角度である、システム。

【請求項 13】

前記複数の光学的構成要素は、レンズおよび絞りの少なくとも 1 つを含む、請求項 12 に記載のシステム。

【請求項 14】

前記複数の光学的構成要素は、前記入射光の空間コヒーレンス長を変化させるように調節可能である、請求項 12 に記載のシステム。

【請求項 15】

光源および対象物に結合可能な装置であって、前記光源から前記対象物への間の光伝送を容易にするために、

前記光源から得られた部分的にコヒーレントな光である入射光を前記対象物上に放射し、前記対象物上への前記入射光の照射からの後方散乱された光である相互作用を受けた光を受光するプローブを含み、

前記プローブは、

前記光源に結合可能な遠位端部、および前記対象物上に投射される前記入射光を配給するように適合された近位端部を有する少なくとも 1 つの配給光ファイバを有する配給チャネルと、

前記対象物上への前記部分的にコヒーレントな光の照射から後方散乱される前記光を受光する近位端部、および受光端に結合されるようになされた遠位端部を有する、光を集光するように適合された少なくとも 1 つの集光光ファイバを有する集光チャネルと、

前記少なくとも 1 つの配給光ファイバおよび前記少なくとも 1 つの集光光ファイバの 1 つまたは複数の前記近位端部に光学的に結合された複数の光学的構成要素であって、前記複数の光学的構成要素の 1 つまたは複数は、前記入射光の空間コヒーレンス長を選択するように動作可能に構成可能である、複数の光学的構成要素と、を含む、装置。

【請求項 16】

前記複数の光学的構成要素は、レンズおよび絞りの少なくとも 1 つを含む、請求項 15 に記載の装置。

【請求項 17】

前記複数の光学的構成要素は、前記入射光および前記少なくとも 1 つの集光光ファイバに結合されることになる前記相互作用を受けた光の 1 つまたは複数に偏光を施すために、前記少なくとも 1 つの配給光ファイバおよび前記少なくとも 1 つの集光光ファイバの 1 つまたは複数に光学的に結合された第 1 の偏光子をさらに含む、請求項 15 に記載の装置。

【請求項 18】

前記レンズは、前記後方散乱光の後方散乱角度の少なくとも 1 つの角度成分に基づき、前記少なくとも 1 つの集光光ファイバ上に前記後方散乱光の焦点を合わせるようになる、請求項 16 に記載の装置。

【請求項 19】

前記プローブは、直接挿入および内視鏡検査装置の 1 つを介して、人体中に挿入するよ

うに適合された端部を含む、請求項 1 5 に記載の装置。

【請求項 2 0】

前記対象物は、人に関する生体サンプルである、請求項 1 5 に記載の装置。

【請求項 2 1】

対象物の特性を測定するための方法であって、

対象物上に照射されることになる、低コヒーレンスを有する少なくとも 1 つのスペクトル成分を含む入射光を供給するステップと、

後方散乱光の少なくとも 1 つのスペクトル成分および後方散乱角度の少なくとも 1 つの角度成分の強度を記録するステップであって、前記後方散乱光は、前記対象物上への前記入射光の照射から後方散乱されることになり、前記後方散乱角度は、入射光の伝搬方向と後方散乱光の伝搬方向の間の角度である、ステップと、

前記入射光の空間コヒーレンス長を調節することによって、前記入射光による前記対象物の透過度を選択するステップであって、前記透過度は、前記対象物の特性に基づき決定されることになる、ステップと、

後方散乱光の前記少なくとも 1 つのスペクトル成分および前記少なくとも 1 つの後方散乱角度の前記強度を分析して、前記特性の評価に向けた、前記後方散乱光の 1 つまたは複数の光学的マーカーを得るステップと、を含む方法。

【請求項 2 2】

前記後方散乱光は、低コヒーレンスの高められた後方散乱光である、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 3】

前記光学的マーカーは、スペクトル・マーカーおよび角度マーカーの少なくとも 1 つである、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 4】

光源の少なくとも前記空間コヒーレンス長および前記入射光のダイバージェンスの角度に基づき、前記入射光の前記空間コヒーレンス長を調節するステップをさらに含む、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 5】

前記記録するステップは、波長および後方散乱角度の関数として、後方散乱光の強度マトリックスを記録するステップを含む、請求項 2 1 に記載の方法。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US07/11404										
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC: G01B 9/02(2006.01) USPC: 356/479,497 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC												
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 356/479,497 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EAST												
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT												
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.										
A	US 7,061,622 B2 (Rollins et al) 13 June 2006 (12.06.2006), entire document	1-135										
A	US 20070201033 A1 (Desjardins et al) 30 August 2007 (30.08.2007), entire document.	1-135										
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.												
* Special categories of cited documents: <table border="0"> <tr> <td>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</td> <td>"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</td> </tr> <tr> <td>"E" earlier application or patent published on or after the international filing date</td> <td>"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</td> </tr> <tr> <td>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</td> <td>"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</td> </tr> <tr> <td>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</td> <td>"&" document member of the same patent family</td> </tr> <tr> <td>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</td> <td></td> </tr> </table>			"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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	"E" earlier application or patent published on or after the international filing date	"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	"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"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	"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family	"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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											
"E" earlier application or patent published on or after the international filing date	"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											
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"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											
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family											
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed												
Date of the actual completion of the international search 30 May 2008 (30.05.2008)		Date of mailing of the international search report 22 JUL 2008										
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201		Authorized officer Hwa S. Lee <i>Hwa S. Lee</i> Telephone No. 571-272-2800										

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2007)

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, 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, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100138483

弁理士 村上 晃一

(72)発明者 ベックマン、ヴァディム

アメリカ合衆国 イリノイ州 60657、シカゴ、アパートメント 2807、ウェスト ホー
ソーン 525

(72)発明者 ロイ、ハーマント

アメリカ合衆国 イリノイ州 60035、ハイランド パーク、オールド ミル ロード 33
40

(72)発明者 キム、ヤング

アメリカ合衆国 イリノイ州 60077、スコーキー、409、マディソン ストリート 51
05

(72)発明者 リュー、ヤング

アメリカ合衆国 イリノイ州 60201、エヴァンストン、66、オーク アヴェニュー 15
75

(72)発明者 ターチツキー、ヴラディミール

アメリカ合衆国 イリノイ州 60201、エヴァンストン、1B、リッジ アヴェニュー 22
05

(72)発明者 ロジャース、ジェレミ

アメリカ合衆国 イリノイ州 60625、エヴァンソン、アパートメント 2E、ウェスト イ
ーストウッド アヴェニュー 2315

F ターム(参考) 2G059 AA05 AA06 BB12 CC16 EE02 EE12 EE17 FF01 GG02 HH02

JJ17 KK03

4C061 AA04 AA05 FF46 HH51 LL01 NN01 QQ02

专利名称(译)	用于增强的相干增强后向散射光谱的系统，方法和设备		
公开(公告)号	JP2009537014A	公开(公告)日	2009-10-22
申请号	JP2009509877	申请日	2007-05-11
[标]申请(专利权)人(译)	埃文斯顿西北医疗保健		
申请(专利权)人(译)	西北大学 埃文斯顿西北医疗保健		
[标]发明人	ベックマンヴァディム ロイハーマント キムヤング リユーヤング ターチツキーヴラディミール ロジャースジェレミ		
发明人	ベックマン、ヴァディム ロイ、ハーマント キム、ヤング リユー、ヤング ターチツキー、ヴラディミール ロジャース、ジェレミ		
IPC分类号	G01N21/27 A61B1/00		
CPC分类号	G01J3/4412 G01J3/02 G01J3/0221 G01J3/0224 G01J3/10 G01N21/31 G01N21/47 G01N2021/4709		
FI分类号	G01N21/27.B A61B1/00.300.D		
F-TERM分类号	2G059/AA05 2G059/AA06 2G059/BB12 2G059/CC16 2G059/EE02 2G059/EE12 2G059/EE17 2G059/FF01 2G059/GG02 2G059/HH02 2G059/JJ17 2G059/KK03 4C061/AA04 4C061/AA05 4C061/FF46 4C061/HH51 4C061/LL01 4C061/NN01 4C061/QQ02		
代理人(译)	村上幸一		
优先权	60/799970 2006-05-12 US		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

在本申请中，描述了增强的低相干增强后向散射光谱的系统，方法和装置。一个实施例包括提供包括至少一个具有低相干性的光谱分量的入射光，其中入射光将照射到身体中的物体上。用于多个至少一个谱分量和反向散射光的后向散射角中的至少一个角部件的一个或强度被记录时，反向散射光，入射光的对象上的照明的背后后向散射角是入射光的传播方向与后向散射光的传播方向之间的角度。分析反向散射光的至少一个光谱分量和至少一个反向散射角的强度，以获得一个或多个反向散射光的光学标记，用于评估特性。

