

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2015-68709
(P2015-68709A)

(43) 公開日 平成27年4月13日(2015.4.13)

| (51) Int. Cl. | F I | テーマコード (参考) |
|--------------------------------|-----------------|-------------|
| GO 1 N 21/75 (2006.01) | GO 1 N 21/75 Z | 2G043 |
| GO 1 N 33/483 (2006.01) | GO 1 N 33/483 C | 2G045 |
| GO 1 N 21/27 (2006.01) | GO 1 N 21/27 Z | 2G054 |
| GO 1 N 21/64 (2006.01) | GO 1 N 21/27 B | 2G059 |
| GO 1 N 21/65 (2006.01) | GO 1 N 21/64 Z | |

審査請求 未請求 請求項の数 11 O L (全 8 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2013-202547 (P2013-202547)
(22) 出願日 平成25年9月27日 (2013.9.27)

(71) 出願人 306037311
富士フイルム株式会社
東京都港区西麻布2丁目26番30号
(74) 代理人 100075281
弁理士 小林 和憲
(72) 発明者 前田 青広
神奈川県足柄上郡開成町宮台798番地
富士フイルム株式会社内
Fターム(参考) 2G043 AA03 BA16 EA01 EA02 EA03
EA13 EA14 FA01 KA09 LA02
LA03 NA01
2G045 AA25 AA26 CB01 DA13 DA14
DA35 DA60 FA13 FA14 GC10
GC11

最終頁に続く

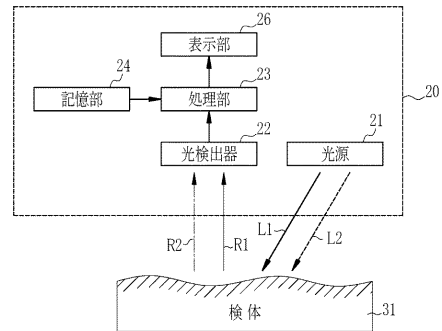
(54) 【発明の名称】 光計測装置

(57) 【要約】

【課題】 検体の代謝における酸素の利用と供給のバランスを計測することができる光計測装置を提供する。

【解決手段】 光計測装置20は、検体31から入射する光R1, R2を受光することにより、検体31に含まれる複数の生体物質の量を計測する光検出器22と、光検出器22によって検出された複数の生体物質の量に基づいて、エネルギー代謝、核酸代謝、アミノ酸代謝、脂質代謝のうち少なくとも2つの代謝パスウェイの賦活度を算出する賦活度算出部として機能する処理部23と、を備える。

【選択図】 図2



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

検体からの光を受光することにより、前記検体に含まれる複数の生体物質の量を計測する光検出器と、

前記光検出器によって検出された前記複数の生体物質の量に基づいて、エネルギー代謝、核酸代謝、アミノ酸代謝、脂質代謝のうちの少なくとも2つの代謝パスウェイの賦活度を算出する賦活度算出部と、

を備える光計測装置。

【請求項 2】

前記賦活度算出部は、前記複数の生体物質の量の重み付け和を算出することにより、前記賦活度を算出する請求項 1 に記載の光計測装置。

10

【請求項 3】

前記賦活度算出部が前記重み付け和を算出するために用いる係数を予め記憶する記憶部を備える請求項 2 に記載の光計測装置。

【請求項 4】

前記記憶部は、前記光検出器が測定する前記生体物質の組み合わせに応じて前記係数のセットを複数予め記憶する請求項 3 に記載の光計測装置。

【請求項 5】

前記記憶部は、前記賦活度を算出する前記代謝パスウェイの組み合わせに応じて前記係数を複数予め記憶する請求項 3 または 4 に記載の光計測装置。

20

【請求項 6】

前記光検出器によって量を計測する前記生体物質に応じた光を前記検体に照射する光源を備える請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の光計測装置。

【請求項 7】

前記光源は、前記生体物質による光吸収または光散乱を測定するための光を前記検体に照射し、前記光検出器は、前記検体から反射した光、または、前記検体を透過した光を受光して前記生体物質の量を計測する請求項 6 に記載の光計測装置。

【請求項 8】

前記光源は、前記検体中の蛍光物質または燐光物質を励起するための励起光を前記検体に照射し、前記光検出器は蛍光または燐光を受光して、前記蛍光物質または前記燐光物質の量を計測する請求項 6 または 7 に記載の光測定装置。

30

【請求項 9】

前記代謝パスウェイの賦活度に基づいて、がんの悪性度の判定、予後の予測、薬剤応答性の予測、または治療法の選択を助ける指標を算出する指標算出部を備える請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の光測定装置。

【請求項 10】

前記光検出器が量を計測する前記生体物質は、100個以下である請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の光計測装置。

【請求項 11】

前記光検出器が量を計測する前記生体物質は、10個以下である請求項 10 に記載の光計測装置。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、検体に含まれる生体物質の量を光により測定する光計測装置に関する。

【背景技術】

【0002】

検体に含まれる様々な生体物質の量を知ることは、診断の助けになる。このため、例えば、質量分析法によって生体の多数の代謝物を一斉に計測する装置が知られている（特許文献1）。また、生体内のNADH（ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド）の発光量

50

を計測する光計測装置が知られている。光計測装置によって測定された検体の酸素飽和度やNADH等の代謝物質の量は、様々な診断に用いられる。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0003】

【特許文献1】特許第5222934号

【特許文献2】特開2011-053135号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

がん細胞11は正常細胞に比べて盛んに増殖するため、エネルギー、核酸、アミノ酸、脂質の需要が大きい。このため、図1に示すように、これらを作り出す細胞内の化学反応（代謝）が、正常細胞のものに対して変化している。また、がんの種類や状態に応じて、これら4つの代謝パスウェイの賦活バランスは異なっている。このため、エネルギー代謝、核酸代謝、アミノ酸代謝、脂質代謝の各代謝パスウェイの賦活バランスを知ること、診断上有益な情報が得られる。上記4つの代謝パスウェイの賦活バランスは、例えば、悪性度の判定、予後の予測、薬剤応答性の予測、治療法の選択などを助ける情報になり得る。

10

【0005】

これら4つの代謝パスウェイにおいて化学反応に参加する生体物質は数百以上ある。特許文献1の装置によれば、これらの生体内の数百種類の代謝物の量を計測することによって、上記4つの代謝パスウェイの賦活バランスを知ることができる。しかし、計測対象を溶解しなくてはならないため、同一の計測対象の代謝の様子を経時で追跡することができない。したがって、例えばがんの治療を施した後の変化を追跡することができない。他方、特許文献2の装置では、エネルギー代謝に相関があるNADHの量を知ることができ、また、非破壊に計測をすることができるので、エネルギー代謝の様子を同一の計測対象について経時で追跡できる。しかし、エネルギー代謝の賦活度だけしか分からないため、他の代謝パスウェイとの間の賦活バランスを知ることができない。また、一般に、特許文献2のような光計測では数百種類の物質の量を一斉に計測することは難しい。

20

【0006】

本発明は、光を用いた非破壊計測により、エネルギー代謝、核酸代謝、アミノ酸代謝、脂質代謝の4つの代謝パスウェイのうち、少なくとも2つの代謝パスウェイの賦活バランスを計測することができる光計測装置を提供することを目的とする。

30

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明の光計測装置は、検体からの光を受光することにより、検体に含まれる複数の生体物質の量を計測する光検出器と、光検出器によって検出された複数の生体物質の量に基づいて、エネルギー代謝、核酸代謝、アミノ酸代謝、脂質代謝のうちの少なくとも2つの代謝パスウェイの賦活度を算出する賦活度算出部と、を備える。

【0008】

具体的には、賦活度算出部は、複数の生体物質の量の重み付け和を算出することにより、賦活度を算出する。また、賦活度算出部が重み付け和を算出するために用いる係数を予め記憶する記憶部を備える。

40

【0009】

記憶部は、光検出器が測定する生体物質の組み合わせに応じて、重み付け和を算出するための係数のセットを予め記憶していてもよい。また、記憶部は、賦活度を算出する代謝パスウェイの組み合わせに応じて係数のセットを予め記憶していてもよい。

【0010】

光検出器によって量を計測する生体物質に応じた光を検体に照射する光源を備えていてもよい。この光源は、例えば、生体物質による光吸収または光散乱を測定するための光を

50

検体に照射する。そして、光検出器は、検体から反射した光、または、検体を透過した光を受光して生体物質の量を計測する。

【0011】

また、光源は、検体中の蛍光物質または燐光物質を励起するための励起光を検体に照射してもよい。この場合、光検出器は蛍光または燐光を受光して、蛍光物質または燐光物質の量を計測する。

【0012】

代謝パスウェイの賦活度に基づいて、がんの悪性度の判定、予後の予測、薬剤応答性の予測、または治療法の選択を助ける指標を算出する指標算出部を備えていてもよい。

【0013】

光検出器が量を計測する生体物質は、100個以下であり、10個以下でもよい。

【発明の効果】

【0014】

本発明の光計測装置によれば、光を用いた非破壊計測により、エネルギー代謝、核酸代謝、アミノ酸代謝、脂質代謝の4つの代謝パスウェイのうち、少なくとも2つの代謝パスウェイの賦活バランスを計測することができる。

【図面の簡単な説明】

【0015】

【図1】代謝パスウェイを示す説明図である。

【図2】光計測装置のブロック図である。

【図3】代謝パスウェイの賦活バランスを推定するロジックを示す説明図である。

【発明を実施するための形態】

【0016】

図2に示すように、光計測装置20は少なくとも1つの光検出器22を備えており、測定対象である検体(生体)31に含まれる2つ以上の生体物質について、それらの光吸収または光散乱または発光から、それらの量を計測する。計測する生体物質は、エネルギー代謝、核酸代謝、アミノ酸代謝、脂質代謝パスウェイのうち少なくとも1つの賦活と相関して量変動する生体物質である。光計測装置20で測定する生体物質の個数は、数個程度(10個以下)で十分であり、高々数十個(100個以下)である。

【0017】

また、光計測装置20は、例えば、光源21、処理部23、記憶部24、表示部26を備えている。光源21は、計測する生体物質に応じて、検体31中の生体物質による光吸収または光散乱を測定するための入射光L1や、検体31中の蛍光物質または燐光物質を励起するための励起光L2を検体31に照射する。例えば、光源21が入射光L1を検体31に照射した場合、光検出器22は、照射光L1が検体31を通過することによって吸収(あるいは散乱)され、減弱された反射光R1(あるいは透過光)を受光することにより、対応する所定の生体物質の量を計測する。また、光源21が励起光L2を検体31に照射した場合、光検出器22は、励起光L2の照射によって検体31から発せられる蛍光R2を受光することにより、対応する所定の生体物質の量を計測する。

【0018】

処理部23は、光検出器22によって計測された生体物質の量から、上記4つの代謝パスウェイのうち少なくとも2つについて賦活の程度を推定し、その結果を表示部26に表示する。このとき、計測した物質の量自体を、代謝パスウェイの賦活の推定値としてもよい。記憶部24には、処理部23が代謝パスウェイの賦活の程度(以下、賦活度という)を推定するために必要なデータが予め記憶される。

【0019】

処理部23は、限られた数の生体物質の量(例えば光検出器22の受光量)に基づいて、上記4つの代謝パスウェイのうち少なくとも2つについての賦活度を推定する。すなわち、処理部23は代謝パスウェイの賦活度を算出する賦活度算出部として機能する。処理部23は、例えば、図3に示すような処理を行う。例えば、エネルギー代謝、核酸代謝

10

20

30

40

50

、アミノ酸代謝、脂質代謝の4つの各代謝パスウェイのうち、エネルギー代謝では生体物質 X_1 , X_2 , X_3 , X_4 が生成されるとする。また、図3の各矢印の太さは生成される生体物質の量を表しており、エネルギー代謝では、これらの各生体物質のなかでも特に生体物質 X_4 の生成が多い。他の代謝パスウェイも同様であり、核酸代謝では、生体物質 X_1 , X_2 , X_4 , X_6 が生成され、アミノ酸代謝では、生体物質 X_2 , X_6 が生成され、脂質代謝では生体物質 X_3 , X_4 , X_6 が生成されるとする。

【0020】

光計測装置20は、これらの複数の生体物質 X_1 , X_2 , ...のうち、予め定めた所定生体物質の量を光検出器22によって計測する。図3では、生体物質 X_1 , X_2 , X_4 , X_6 の量を計測し、計測値 S_1 , S_2 , S_4 , S_6 を得ている。処理部23は、これらの計測された複数の物質の量の重み付け和を計算することにより、第1の代謝パスウェイの腑活を推定する。また、それとは別の重み係数の組によって、第2の代謝パスウェイの腑活を推定する。第3, 第4の代謝パスウェイの腑活を推定する場合も同様である。すなわち、処理部23は、計測された生体物質の量を表すベクトル S (例えば、 S_1 , S_2 , S_4 , S_6 を要素とするベクトル) に、各代謝パスウェイを算出するための重み係数を要素とする重み係数行列 A を掛けることにより、例えば、各代謝パスウェイの腑活度 Y_1 , Y_2 , Y_3 , Y_4 を要素とするベクトル Y を得る。これにより、複数のパスウェイの腑活の程度を推定する。重み係数のセットである重み係数行列 A は、光計測装置20が計測する複数の生体物質の量から複数の代謝パスウェイの腑活をよく推定できるように予め決定され、記憶部24に記憶されている。

10

20

【0021】

上記4つの代謝パスウェイのうち、2つ以上のどの代謝パスウェイの腑活を推定するかは切り替え可能であってもよい。また、腑活度を推定する代謝パスウェイの組み合わせに応じて、計測する生体物質の組み合わせを切り替えてもよい。また、腑活度を推定する代謝パスウェイの組み合わせに応じて、あるいは、計測する生体物質の組み合わせに応じて、重み係数行列 A を複数用意しておき、重み係数行列 A を切り替えて、腑活を推定する代謝パスウェイを切り替えてもよい。

【0022】

光計測装置20が計測対象とする検体31は、生体であり、例えばヒトを含む動物の全体、一部、動物から切り出した標本、細胞である。

30

【0023】

光計測装置20は、例えば点計測装置(接触型、非接触型)、生体画像計測装置、内視鏡(軟性鏡、硬性鏡)である。

【0024】

光検出器22は、例えば光電管、光電子増倍管、CCD (Charge Coupled Device)、CMOS (Complementary Metal Oxide Semiconductor) センサである。

【0025】

光源21は、例えばキセノン、ハロゲン、水銀、メタルハライド、LED (Light Emitting Diode)、レーザー光源である。

【0026】

計測する生体物質のうち、吸光物質は、例えば酸化ヘモグロビン、還元ヘモグロビン、ビリルビン、ミオグロビン、メラニン、リポフスチン等である。

40

【0027】

また、計測する生体物質のうち、発光物質は、例えば、生体内に自然に存在する自家蛍光物質である。具体的には、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NADH)、FAD (フラビンアデニンジヌクレオチド)、コラーゲン、ポルフィリン、エラスチン、メラニン、リポフスチン等である。

【0028】

また、代謝パスウェイによる酸素利用に関連して量や活性が変動する物質を人工的に発光させてもよい。例えば、PHD2 (prolyl hydroxylase domain-containing protein 2

50

)というタンパク質はエネルギー代謝の腑活状態に関連して量の変動するが、その遺伝子を利用して該タンパク質と蛍光タンパク質が融合して発現するようにしてもよい。

【0029】

光計測装置20が代謝パスウェイの賦活を推定するために計測する生体物質は、ACC (Acetyl-CoA carboxylase), ACLY (ATP citrate lyase), AKT (v-akt murine thymoma viral oncogene homolog), AMPK (AMP-activated protein kinase), CPT1C (carnitine palmitoyltransferase 1C), DHFR (dihydrofolate reductase)

,
FADあるいはFADH2 (flavin adenine dinucleotide), FASN (fatty acid synthase), G6PD (Glucose-6-phosphate dehydrogenase), GDH (Glutamate dehydrogenase), GLS (glutaminase), HIF1 (hypoxia-inducible factor-1), HK1 (hexokinase 1), IDH (isocitrate dehydrogenase), LDHA (lactate dehydrogenase A), MCT4 (monocarboxylate transporter 4), ME1 (malic enzyme 1), MGLL (monoglyceride lipase), mTOR (mammalian target of rapamycin), MYC (v-myc avian myelocytomatosis viral oncogene homolog), NAD+あるいはNADH (nicotinamide adenine dinucleotide), NADHデヒドロゲナーゼ, NADP+あるいはNADPH (Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate), NAMPT (nicotinamide phosphoribosyltransferase), p53, PC (pyruvate carboxylase), PDK (Pyruvate dehydrogenase kinase), PFK2 (phosphofructokinase 2), PGAM (phosphoglycerate mutase), PHGDH (phosphoglycerate dehydrogenase), PHD2 (prolyl hydroxylase domain-containing protein 2), PI3K (Phosphoinositide 3-kinase), PKM2 (pyruvate kinase M2), PTEN (Phosphatase and Tensin Homolog Deleted from Chromosome 10), RNR (ribonucleotide reductase), SAM (S-adenosylmethionine), SCO2 (SCO2 cytochrome c oxidase assembly protein), STK11 (serine/threonine kinase 11), TIGAR (TP53-induced glycolysis and apoptosis regulator), TKTL1 (transketolase-like 1), TYMS (thymidylate synthetase)のうちのいずれか、あるいはこれらの組み合わせであることが好ましい。

【0030】

なお、光計測装置20は、計測対象とする生体物質からのラマン散乱光の波長シフトに基づいて、該物質の量を測定してもよい。

【0031】

なお、表示部26は、処理部23が出力する代謝パスウェイの腑活推定値を、数値、グレースケール、色、グラフで表示してもよい。

【0032】

また、光検出器22がCCDやCMOSなどの画像センサである場合、画像で表示してもよい。その場合、画素毎に、あるいは観測対象である検体31の部分領域(複数の画素のからなる領域)ごとに、腑活推定値をグレースケールや色などで表示してもよい。また、画像中の場所をユーザーが指定すると、その場所における腑活推定値が、例えば、数値、グレースケール、色、グラフなどの様式でポップアウトして表示されるようにしてもよい。また、複数の腑活推定値を各々表す画像を並べて表示してもよいし、時間的に切り替えて表示してもよい。この切り替えは、所定のタイミングで切り替えても、ユーザーの指示によって切り替えてもよい。また、複数の腑活推定値と、表示におけるグレースケールまたは色とを対応づけるルックアップテーブルを予め設けておき、それに従って表示してもよい。ルックアップテーブルは、例えば、複数の腑活推定値と、ディスプレイの赤、緑、青のチャンネルの強度との対応表であってよい。その対応表は、例えば行列として表現された線形の対応表である。

【0033】

表示部26は、指標値のヒストリー(履歴)を数値、グレースケール、色、グラフで表示してもよい。そのために、過去の腑活推定値を記憶しておく記憶部を設けてもよい。

【0034】

光計測装置20は、例えばがん診断に好適である。例えばがんの進行に伴う代謝の変化や、がん治療後の代謝の変化を捉えられるので、悪性度の判定、予後の予測、薬剤応答性の予測、治療法の選択などを助ける、確度の高い情報が得られるからである。また、光計測装置20は、複数の代謝パスウェイの腑活バランスを、同一の計測対象について経時で追跡できるので、例えば薬剤開発において、薬効を評価したり、薬剤の化合物構造をどう変換するかの指針を得るために有用である。これらの場合において、利用者の利便性を向上するため、表示部26に、検体31ががんであるかどうか判定した結果、ないし、その蓋然性、または、悪性の程度、がんの種類、予後の予測、薬効の強さ、推奨される薬剤などを表示してもよい。こうした診断等に有益な指標は、処理部23が各代謝パスウェイの賦活度を用いて算出すればよい。この場合、処理部23は、指標算出部として機能する。

10

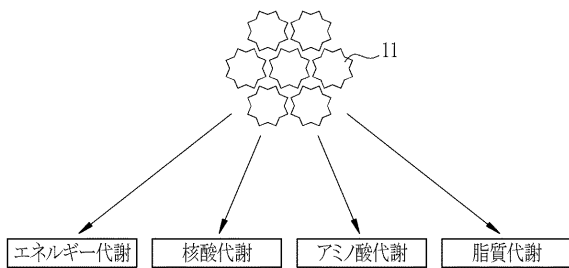
【符号の説明】

【0035】

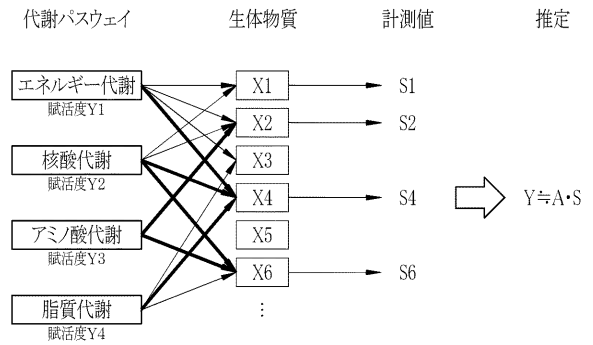
- 11 がん細胞
- 20 光計測装置
- 21 光源
- 22 光検出器
- 23 処理部
- 24 記憶部
- 26 表示部

20

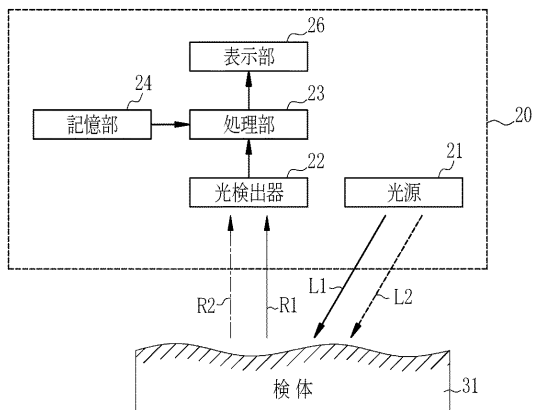
【図1】



【図3】



【図2】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード(参考)

G 0 1 N 21/65

Fターム(参考) 2G054 AA06 AB02 AB05 CA23 CA24 EA03 EA04 EA05 FA12 FA32
FA33 GA04 GA05 JA01 JA04 JA20
2G059 AA06 BB12 EE01 EE02 GG01 GG02 GG10 KK01