

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6256968号
(P6256968)

(45) 発行日 平成30年1月10日(2018.1.10)

(24) 登録日 平成29年12月15日(2017.12.15)

(51) Int. Cl.	F I
GO 1 N 1/36 (2006.01)	GO 1 N 1/28 R
A 6 1 B 5/055 (2006.01)	A 6 1 B 5/05 3 9 0
GO 2 B 21/24 (2006.01)	GO 2 B 21/24
GO 2 B 21/34 (2006.01)	GO 2 B 21/34
A 6 1 B 90/20 (2016.01)	A 6 1 B 90/20

請求項の数 5 (全 12 頁)

(21) 出願番号	特願2013-106668 (P2013-106668)	(73) 特許権者	301032942
(22) 出願日	平成25年5月20日 (2013.5.20)		国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構
(65) 公開番号	特開2014-226226 (P2014-226226A)		千葉県千葉市稲毛区穴川四丁目9番1号
(43) 公開日	平成26年12月8日 (2014.12.8)	(74) 代理人	100135781
審査請求日	平成28年1月25日 (2016.1.25)		弁理士 西原 広徳
		(72) 発明者	青木 伊知男
			千葉県千葉市稲毛区穴川四丁目9番1号
		(72) 発明者	城 潤一郎
			千葉県千葉市稲毛区穴川四丁目9番1号
		(72) 発明者	下村 岳夫
			千葉県千葉市稲毛区穴川四丁目9番1号
			独立行政法人放射線医学総合研究所内
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 固定位置表示キットおよび位置表示固定方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

生体イメージング装置による撮像を妨げない撮像非影響素材により形成されて生体の少なくとも分析対象部位周囲を囲む型枠と、
ゾル状態で前記型枠内に充填された後にゲル状態に移転して少なくとも前記分析対象部位を固定するゾル-ゲル転移充填剤と、
前記生体イメージング装置に撮像されると共に人に視認される位置ガイドとなる位置ガイド構成手段とを備え、
前記位置ガイド構成手段は、
前記位置ガイドとして前記型枠の平面方向と高さ方向の三次元位置を示す構成であり、
前記分析対象部位周囲を囲んだ前記型枠内に前記ゾル-ゲル転移充填剤を流し込みゲル化させて固定することによって前記型枠と前記分析対象部位と前記位置ガイド構成手段を一体にするものである
固定位置表示キット。

【請求項2】

生体イメージング装置による撮像を妨げない撮像非影響素材により形成されて生体の少なくとも分析対象部位周囲を囲む型枠と、
ゾル状態で前記型枠内に充填された後にゲル状態に移転して少なくとも前記分析対象部位を固定するゾル-ゲル転移充填剤と、
前記生体イメージング装置に撮像されると共に人に視認される位置ガイドとなる位置ガイド

ド構成手段とを備え、
 前記位置ガイド構成手段は、平行に複数配置されており、
前記分析対象部位周囲を囲んだ前記型枠内に前記ゾル - ゲル転移充填剤を流し込みゲル化
させて固定することによって前記型枠と前記分析対象部位と前記位置ガイド構成手段を一
体にするものである
 固定位置表示キット。

【請求項 3】

生体イメージング装置による撮像を妨げない撮像非影響素材により形成されて生体の少
 なくとも分析対象部位周囲を囲む型枠と、
 ゾル状態で前記型枠内に充填された後にゲル状態に移して少なくとも前記分析対象部位 10
 を固定するゾル - ゲル転移充填剤と、
 前記生体イメージング装置に撮像されると共に人に視認される 3次元位置を示すための位
置ガイドとなる位置ガイド構成手段とを備え、
前記分析対象部位周囲を囲んだ前記型枠内に前記ゾル - ゲル転移充填剤を流し込みゲル化
させて固定することによって前記型枠と前記分析対象部位と前記位置ガイド構成手段を一
体にするものである
 固定位置表示キット。

【請求項 4】

生体イメージング装置による撮像を妨げない撮像非影響素材により形成されて生体の少
 なくとも分析対象部位周囲を囲む型枠と、 20
 ゾル状態で前記型枠内に充填された後にゲル状態に移して少なくとも前記分析対象部位
 を固定するゾル - ゲル転移充填剤と、
 前記生体イメージング装置に撮像されると共に人に視認される位置ガイドとなる位置ガイ
 ド構成手段とを備え、
 前記位置ガイド構成手段は、
 前記生体イメージング装置に撮像される撮像材料で形成された前記ゾル - ゲル転移充填剤
 と、
 前記型枠に形成されて前記ゾル - ゲル転移充填剤が入り込む溝又は孔とで構成された
 固定位置表示キット。

【請求項 5】

生体イメージング装置による撮像を妨げない撮像非影響素材により形成された型枠によ
 り生体の少なくとも分析対象部位周囲を囲み、
 ゾル - ゲル転移充填剤がゾル状態で前記型枠内に充填された後にゲル状態に移して少な
 なくとも前記分析対象部位を固定する構成であり、
 前記生体イメージング装置に撮像されると共に人に視認される位置ガイドとなる位置ガイ
 ド構成手段とを備え、
 前記位置ガイド構成手段は、
 前記位置ガイドとして前記型枠の平面方向と高さ方向の三次元位置を示す構成であり、
前記分析対象部位周囲を囲んだ前記型枠内に前記ゾル - ゲル転移充填剤を流し込みゲル化
させて固定することによって前記型枠と前記分析対象部位と前記位置ガイド構成手段を一
体にする 40
 位置表示固定方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

この発明は、例えば、生体イメージング装置により生体部位を撮像した断面の画像と、
 顕微鏡観察により撮像した断面の画像を同一部位の画像にするような、固定位置表示キ
 ヲおよび位置表示固定方法に関する。

【背景技術】

10

20

30

40

50

【0002】

従来、生体の腫瘍や生体そのものの標本を作成し、その標本を所望の位置でスライスした組織切片を顕微鏡により観察することが行われている。この顕微鏡による観察は、分解能が高いことから、腫瘍の内部状態を詳細に知ることができるものである。

【0003】

このように顕微鏡観察するための標本を作成する方法として、例えば、生物体の大型樹脂包埋標本の製造法が提案されている（特許文献1参照）。この製造法は、生物体を脱水ないしは固定処理した後、乾燥し、全表面にアクリル樹脂等の層を形成させ、その上にシリコン接着剤を塗布したものを、透明で、かつ、気体遮断性を有する素材で形成した表面層となる型枠に入れ、型枠の内面にシリコン接着剤を塗布すると共に、型枠と上記処理した生物体との空隙部をシリコン樹脂で充填するものである。これにより、長期間保存できる大型の標本が得られるとされている。

10

【0004】

一方、近年では、MRI (Magnetic Resonance Imaging)、PET (Positron Emission Tomography)、SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography)、CT (Computed Tomography)、超音波、蛍光イメージング、発光イメージング、及び赤外線イメージング等、生体内部の状態を切断することなく外部から把握できる種々の生体イメージング装置が提供されている。このような生体イメージング装置は、年々分解能が向上している。

20

【0005】

また、生体イメージング装置による撮像に使用する造影剤として、腫瘍部位デリバリー性能および複数のイメージング装置に対応できる造影剤など、腫瘍組織の可視化の効率向上を目的とした腫瘍イメージング造影剤の開発が数多く行われている。この性能を評価するために、腫瘍細胞を皮下へ移植することによって腫瘍組織環境を実験的に再現する実験動物（皮下腫瘍移植動物）が用いられている。

【0006】

ここで、性能向上した腫瘍イメージング造影剤および生体イメージング装置を評価するためには、生体イメージング装置による断面の画像と、組織切片の顕微鏡観察による断面の画像について、腫瘍内の「同一部位」を正確に撮像した画像とすることが必要である。

30

【0007】

しかし、上述した生物体の大型樹脂包埋標本の製造法等の従来方法により標本を作成しても、生体イメージング装置によって得られたある断面の画像と、顕微鏡観察するために標本をスライスした組織切片の断面の画像とが、同一部位を撮像した画像となるように合わせることが困難であった。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0008】

【特許文献1】特許第2777608号公報

【発明の概要】

40

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

この発明は、上述の問題に鑑みて、生体イメージング装置による断面の画像と、顕微鏡観察による断面の画像を精度よく合わせて、生体イメージング装置と顕微鏡の両方によって同一部位若しくはほぼ同一の部位を観察できる固定位置表示キットおよび位置表示固定方法を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0010】

この発明は、生体イメージング装置による撮像を妨げない撮像非影響素材により形成されて生体の少なくとも分析対象部位周囲を囲む型枠と、ゾル状態で前記型枠内に充填され

50

た後にゲル状態に転移して少なくとも前記分析対象部位を固定するゾル - ゲル転移充填剤と、前記生体イメージング装置に撮像されると共に人に視認される位置ガイドとなる位置ガイド構成手段とを備え、前記位置ガイド構成手段は、前記位置ガイドとして前記型枠の平面方向と高さ方向の三次元位置を示す構成であり、前記分析対象部位周囲を囲んだ前記型枠内に前記ゾル - ゲル転移充填剤を流し込みゲル化させて固定することによって前記型枠と前記分析対象部位と前記位置ガイド構成手段を一体にするものである固定位置表示キットおよびこれを用いた位置表示固定方法であることを特徴とする。

前記位置ガイド構成手段は、前記位置ガイドとして前記型枠の平面方向と高さ方向の三次元位置を示す構成とすることができる。

また、前記位置ガイド構成手段は、前記生体イメージング装置に撮像される撮像材料で形成された前記ゾル - ゲル転移充填剤と、前記型枠に形成されて前記ゾル - ゲル転移充填剤が入り込む溝又は孔とで構成することができる。

【発明の効果】

【0011】

この発明により、生体イメージング装置による断面の画像と、顕微鏡観察による断面の画像を精度よく合わせて、生体イメージング装置と顕微鏡観察の両方によって同一部位若しくはほぼ同一の部位を観察できる。

【図面の簡単な説明】

【0012】

【図1】固定位置表示キットの斜視図。

【図2】型枠とゾル - ゲル転移充填剤の形状を説明する説明図。

【図3】実験例を写真により示す説明図。

【図4】実験結果の比較画像を示す説明図。

【発明を実施するための形態】

【0013】

本発明者らは、前臨床実験に用いるために、生体イメージング装置と顕微鏡観察の両方で、腫瘍内で正確に「同一部位」を撮像できる方法を研究した。

研究において、本発明者らは、腫瘍部位の標本作成時に脱水工程等によって腫瘍部位が変形する問題と、スライスして組織切片としたときに形状が変形する問題があり、この変形の問題を解決しないと生体イメージング装置の断面の画像と顕微鏡観察の断面の画像とを精度よく合わせることができないという問題点に気づいた。

【0014】

また、本発明者らは、生体にペン等で印をつけ、生体イメージング装置で断層画像を取得しても、その断層画像に印が写らないために、組織切片の作成時にどの位置でどの角度に切断すれば良いか目印となるものがなく、精度よく切断することが非常に困難であるという問題点にも気づいた。

【0015】

本発明者らは、上記の課題を解決するべく鋭意研究した結果、型枠と、該型枠内の生体部位の変形を抑制するゲルによって生体部位を固定し、かつ、生体イメージング装置によって撮像可能な位置ガイドを設けることで、生体イメージング装置の断層画像と組織切片の断面を容易かつ精度よく合わせることができると発明した。

【0016】

換言すると、本発明者らは、(1)生体イメージング装置により撮像する生体部位または型枠に3次元的なマーカーを設置して位置情報を取得および保存でき、(2)柔らかく変形しやすい生体組織を保定し、かつ(3)得られた位置情報を保ったまま切片作製が可能なマーカー構造体を開発した。

以下、この発明の一実施形態を図面と共に説明する。なお、本特許出願において「生体」の言葉は、生きている状態だけでなく死んでいる状態も含めて生体という。

【実施例】

【0017】

10

20

30

40

50

図1は、固定位置表示キット1の全体構成を示す斜視図であり、図2(A)は図1のA-A矢視における型枠5の断面斜視図であり、図2(B)は図1のB-B矢視における型枠5の断面図であり、図2(C)は図1のC-C矢視における型枠5にゾル-ゲル転移充填剤3を充填した対象固定位置表示構造体20の断面図である。

【0018】

図示するように、固定位置表示キット1は、容器2に収容されたゾル-ゲル転移充填剤3と、型枠5を有している。

【0019】

容器2は、ゾル-ゲル転移充填剤3を密閉して収容できる容器であれば何でもよく、図示するようにチューブ型の容器とする、あるいは他の形状の容器とすることができる。

10

【0020】

ゾル-ゲル転移充填剤3は、容器2に収容されている間はゾル状態であり、容器2から出された後にゲル状態に転移する適宜の充填剤により構成されている。このゾル-ゲル転移充填剤3は、個体分散質、液体分散質、または気体分散質のどの性質でも可能であるが、液体分散質のものが好ましい。具体的に言うと、ゾル-ゲル転移充填剤3は、ゼラチン、アクリルアミド、またはアガロース等の高分子ゲルとすることができる。この実施例では、ゾル-ゲル転移充填剤3として、豚皮由来のゼラチンで分子量が10万程度であり質量百分率が30wt%のゼラチン水溶液(ゼラチンハイドロゲル)を用いている。このゼラチンハイドロゲルは、後述の撮像材料として機能するものである。

【0021】

20

なお、ゾル-ゲル転移充填剤3の質量百分率(若しくは含水率)は、10wt%~50wt%(90%~50%)とすることが好ましく、20wt%~40wt%(80%~60%)とすることがより好ましく、30wt%(70%)とすることが好適である。

【0022】

このように、ゾル-ゲル転移充填剤3の質量百分率(若しくは含水率)を生体の質量百分率30wt%(若しくは含水率70%)に近づけることで、後の脱水工程の際に生体部位とほぼ同じ収縮率で収縮させることができる。このように、脱水時の収縮率をゾル-ゲル転移充填剤3と生体部位とで同一またはほぼ同一としておくことで、ゲル化したゾル-ゲル転移充填剤3が脱水後も生体部位を固定している状態を維持することができる。

【0023】

30

また、ゾル-ゲル転移充填剤3は、ゲル状態となった後の堅さが生体部位の堅さと同程度の堅さであることが好ましい。これにより、生体部位からゾル-ゲル転移充填剤3が剥がれることを防止できる。なお、ゾル-ゲル転移充填剤3の充填前に生体に接着剤を生体部位の表面に塗布するなどして、生体の皮膚に対するゾル-ゲル転移充填剤3の接着性を高めても良い。

【0024】

また、ゾル-ゲル転移充填剤3は、液体にゲル化剤を入れることでゾル-ゲル転移するもの、温度変化によってゾル-ゲル転移するもの、紫外線または放射線が照射されるとゾル-ゲル転移するもの、または2剤混合によってゾル-ゲル転移するもの等、適宜の方法でゲル化する高分子材料を用いることができる。このゾル-ゲル転移充填剤3は、ゾルからゲルに転移する際や脱水する際に、熱が発生しないか、発生しても少ないものが望ましい。

40

【0025】

また、このゾル-ゲル転移充填剤3は、生体イメージング装置により撮像される撮像材料により作成することが好ましい。これにより、溝(14, 15, 16)に入り込んだゾル-ゲル転移充填剤3が位置ガイド17となり、位置を示すことができる。また、生体イメージング装置で断面の画像を得たときに、ゾル-ゲル転移充填剤3が適切に生体部位の形状を保持しているか、ゾル-ゲル転移充填剤3と生体部位との間に空気等による隙間が発生していないかといったことも確認することができる。

【0026】

50

このため、ゾル - ゲル転移充填剤 3 は、適宜の造影剤を混合しても良い。例えば、生体イメージング装置が生体蛍光・発光イメージング装置であれば、蛍光を発する造影剤または発光する造影剤とすることができる。また、生体イメージング装置がMRIである場合には、ゾル - ゲル転移充填剤 3 に水を含む物質を採用することで、MRIに確実にゾル - ゲル転移充填剤 3 を撮像させることができる。生体イメージング装置がPETまたはSPECTである場合には、各種放射線を発する造影剤とすることができる。生体イメージング装置が超音波イメージング装置である場合には、超音波による検出信号を変化させる造影剤とすることができる。

【0027】

型枠 5 は、生体イメージング装置による撮像に悪影響を与えない撮像非影響素材により形成されている。撮像非影響素材とは、撮像に悪影響を与えない素材を指し、全く撮像されない素材に限らず、撮像はされるが他の生体組織等の撮像に悪影響を与えない素材も含まれる。撮像非影響素材は、生体イメージング装置において撮像に用いられる検出信号が影響を受けない素材（完全に影響を受けない素材、あるいはある程度影響を受けない素材）とすることができる。具体的には、撮像非影響素材は、生体イメージング装置がMRIであれば、静磁場を大きく乱さずプロトン信号を発しない樹脂（プラスチック・ゴム）やチタン・銅・アルミ、セラミックス、ガラス、木などの自然素材とすることができる。他にも、生体イメージング装置がPET、SPECT、CT、超音波、蛍光イメージング、発光イメージング、または赤外線イメージングであれば、撮像非影響素材は、これらの各検出信号となる放射線、超音波、励起光、ルシフェラーゼの発光反応による発光、または赤外線に対し影響を及ぼさない各素材（プラスチック、ゴム、セラミックス、ガラス、木など）とすることができる。

【0028】

また、型枠 5 は、標本作成後に切片作製専用の刃で標本とともにスライス可能な素材で構成することが好ましい。この実施例では、型枠 5 は、切片作製専用の刃で切断可能な樹脂により作成されている。

【0029】

型枠 5 は、全体が楕円形のリング形状に形成されており、3次元位置を示すための位置ガイド構成部 13 が設けられている。この型枠 5 は、図示上面が開放面 11 となり、図示底面が生体取付面 12 となる。

【0030】

位置ガイド構成部 13 は、リング平面上で直行してX方向位置とY方向位置を示すX位置ガイド溝 14 と、Y位置ガイド溝 15 と、このリング平面に直行する高さ方向の位置を示すZ位置ガイド溝 16 により構成されている。

【0031】

X位置ガイド溝 14 は、Y方向に一直線の溝が平面視平行かつ等間隔（例えば1mm間隔）に複数配置されて型枠 5 の開放面 11 から生体取付面 12 へ向かうZ方向に一直線に掘り下げられた形状であり、型枠 5 の生体取付面 12 付近の底連結部 12a（図2（B）参照）を残して型枠 5 の外周および内周を貫通している。

【0032】

Y位置ガイド溝 15 は、X方向に一直線の溝が平面視平行かつ等間隔（例えば1mm間隔）に複数配置されて型枠 5 の開放面 11 から生体取付面 12 へ向かうZ方向に一直線に掘り下げられた形状であり、型枠 5 の生体取付面 12 付近を残して型枠 5 の外周および内周を貫通している。

【0033】

型枠 5 の内側において、上下にあるX位置ガイド溝 14 をそれぞれ平行に結び、左右にあるY位置ガイド溝 15 をそれぞれ結ぶことで、型枠 5 の内側に格子状のガイドを得ることができ、これによって平面視の位置を特定できる形状としている。

【0034】

Z位置ガイド溝 16 は、型枠 5 の内面側に設けられたリング状の溝が型枠 5 の高さ方向

10

20

30

40

50

に平行かつ等間隔（例えば 1 mm 間隔）に複数配置された形状である。この Z 位置ガイド溝 16 がある部分は、図 1 の A - A 矢視の一部断面斜視図である図 2 (A) に示すように、外周側に型枠 5 の素材部分が残る連結部 18 が残され、その内側が溝になるように形成されている。

この Z 位置ガイド溝 16 のリング形状が描かれる平面が高さ方向に並んでいることで、型枠 5 の内側における高さ方向の位置を特定できる形状としている。

【 0 0 3 5 】

これらの X 位置ガイド溝 14、Y 位置ガイド溝 15、および Z 位置ガイド溝 16 は、ゾル状態のゾル - ゲル転移充填剤 3 が自然に流れ込むことのできる溝幅に形成されている。

【 0 0 3 6 】

型枠 5 の外周の一部には、方向目印 19（図 1 参照）が設けられている。この方向目印 19 により、方向を特定できるようにしている。なお、方向目印 19 は、これに限らず適宜の方法によって方向を特定するものとすることができる。例えば、型枠 5 の形状を楕円形としていることで縦横の方向を特定することができ、また、一部の溝（14, 15, 16）の形状または幅を変えることでも方向を特定することができる。

【 0 0 3 7 】

このように形成された型枠 5 は、図 2 (C) に示すように、生体の腫瘍部位等である生体部位 S を囲むようにして生体取付面 12 が生体に取り付けられる。そして、型枠 5 の内側空間に、ゾル - ゲル転移充填剤 3 が充填される。充填されたゾル - ゲル転移充填剤 3 は、X 位置ガイド溝 14、Y 位置ガイド溝 15、および Z 位置ガイド溝 16 の中にも入り込み、型枠 5 の内側を溝（14, 15, 16）内も含めて埋め尽くす。

【 0 0 3 8 】

これにより、型枠 5 が生体イメージング装置に撮像されなくとも、X 位置ガイド溝 14、Y 位置ガイド溝 15、および Z 位置ガイド溝 16 に入り込んだゾル - ゲル転移充填剤 3 が生体イメージング装置に撮像され、位置ガイド 17 となる。従って、X 位置ガイド溝 14、Y 位置ガイド溝 15、および Z 位置ガイド溝 16 に入り込んだゾル - ゲル転移充填剤 3 は、位置ガイド 17 として機能する。

【 0 0 3 9 】

このようにして生体部位 S に型枠 5 を取り付けてゾル - ゲル転移充填剤 3 を流し込み、ゾル - ゲル転移充填剤 3 をゲル化させて固定して対象固定位置表示構造体 20 を形成した後、生体イメージング装置による撮像を行う。これにより、任意の位置角度での断面の画像を得られるようにする。

【 0 0 4 0 】

そして、対象固定位置表示構造体 20 が固定されている生体部位 S 周辺を生体から切り離し、脱水して包埋を行う。包埋は、パラフィンで固定する、あるいは凍結して固定するなど、適宜の方法により行う。これにより、組織切片を作成して顕微鏡で確認できるようにする。

【 0 0 4 1 】

図 3 は、皮下腫瘍移植動物における腫瘍部分となる生体部位 S について、生体イメージング装置として MRI を用いた場合の断面の画像と、生体部位 S を切断して組織切片を作成する様子を説明する説明図である。

【 0 0 4 2 】

図 3 (A) は、生体の主要部分である生体部位 S に対象固定位置表示構造体 20 を取り付け固定した状態の写真を示している。図中の切断面 L1 は、詳しく知りたい切断面であり、XZ 平面となっている。

【 0 0 4 3 】

図 3 (B) は、MRI によって取得した断面の画像であり、上記切断面 L1 での断面の画像を示す。図示する XZ 平面の断面画像には、Z 位置ガイド溝 16 による位置ガイド 17 が明瞭に写っている。なお、この図示の例では XZ 平面としているが、YZ 平面でもよく、Z 方向が含まれる平面であれば XY 方向がどの方向であっても良い。Z 位置ガイド溝

10

20

30

40

50

16はリング状に全周に渡って設けられているため、Z方向さえ含まれていればZ位置ガイド溝16が断面画像に写って高さ位置を特定できる。

【0044】

図3(C)は、図3(B)の切断面L2によるXY平面の断面図である。型枠5はMRIに撮像されないため透明であるが、X位置ガイド溝14およびY位置ガイド溝15による位置ガイド17が撮像されている。これにより、XY方向の位置を特定することができる。

【0045】

図3(D)は、MRIによる撮像後に、対象固定位置表示構造体20で固定した生体部位Sを切り離した写真である。この対象固定位置表示構造体20および生体部位Sを、図3(E)の斜視写真、および図3(F)の平面写真に示すように、切片作製専用の刃Kで切断することで、図3(G)の断面写真に示すように対象固定位置表示構造体20および生体部位Sを切断することができる。このとき、対象固定位置表示構造体20は、X位置ガイド溝14およびY位置ガイド溝15が目視確認できるため、図3(A)に示した切断面L1および図3(C)に示した切断面L3と同一の位置で精度よく切断することができる。

10

【0046】

なお、型枠5が透明であることから、型枠5の内側に設けられているZ位置ガイド溝16も外部から視認可能である。従って、XY平面で精度よく切断することも可能である。

【0047】

図4は、上述したようにして得たMRIによる断面の画像と切断後の組織切片の断面を顕微鏡撮像した画像を比較説明する説明図である。

20

図4(A)は、生体の主要部分である生体部位Sに対象固定位置表示構造体20を取り付け固定した状態の写真を示しており、3つの切断面A1、A2、A3の実際の位置を示している。図示する例では、切断面A1、A2、A3がXZ平面となっているが、これに限らず任意の平面とすることができる。

【0048】

図4(B1)は、切断面A1での顕微鏡写真を示し、図4(C1)は、切断面A1でのMRI画像を示す。

図4(B2)は、切断面A2での顕微鏡写真を示し、図4(C2)は、切断面A2でのMRI画像を示す。

30

図4(B3)は、切断面A3での顕微鏡写真を示し、図4(C3)は、切断面A3でのMRI画像を示す。

【0049】

これらの図に示すように、MRIにより得た断面の画像と同じ断面で切断した組織切片を容易かつ精度よく作成することができ、同一部位の顕微鏡画像とMRI画像を比較することができる。いずれも顕微鏡画像とMRI画像で精度よく断面が合せられており、脱水及び包埋による生体部位Sの変形もそれほど大きくないことがわかる。

【0050】

以上に説明した対象固定位置表示構造体20と、これを用いた組織切片の作成により、生体イメージング装置による断面の画像と、顕微鏡観察による断面の画像を精度よく合わせて、生体イメージング装置と顕微鏡の両方によって同一部位若しくはほぼ同一の部位を観察できる。

40

【0051】

また、対象固定位置表示構造体20には、3次元の位置ガイド17が設けられているため、生体イメージング装置で確認した断面と同じ断面での組織切片を容易に作成することができる。

【0052】

また、生体イメージング装置で撮像されない透明の型枠5に溝(14, 15, 16)を形成しておき、そこに生体イメージング装置で撮像されるゾル-ゲル転移充填剤3を流し

50

込むことで、有用で精度のよい位置ガイド17を容易に得ることができる。また、このような構成であるため、型枠5を単一素材の成形によって容易かつ低コストに作成でき、ゾル-ゲル転移充填剤3も単一素材によって容易かつ低コストに作成できて、別途位置ガイドを型枠5にマーキング等して作成する場合のような手間とコストを削減できる。

【0053】

また、ゾル-ゲル転移充填剤3は、観察対象となる生体部位Sと同一かほぼ同一の質量百分率（若しくは含水率）に設定されているため、脱水時の収縮率を生体部位Sとほぼ同一とすることができる。これにより、生体部位Sの保持状態を維持することができ、生体部位Sの形状が変化することを抑制することができる。

【0054】

また、型枠5は、切片作製専用の刃Kにより生体部位Sとともに切断できる材料で形成されているため、生体部位Sと対象固定位置表示構造体20が一体となっている状態で組織切片の作成と顕微鏡観察を実施でき、形状を安定させて取り扱うことができる。

【0055】

また、型枠5は、小型軽量であるため、生きている生体に取り付け、ゾル-ゲル転移充填剤3を充填することができる。これにより、生きている生体に対象固定位置表示構造体20を取り付け、所定期間をあけて生体イメージング装置で経過観察をすることができる。この場合、位置ガイド17で位置を特定できる状態で何度も生体イメージング装置での撮像ができるため、正確な位置合わせをして経過状態を確認することができる。

【0056】

また、ゾル-ゲル転移充填剤3は、任意の造影剤を混合させることができるため、複数種類の生体イメージング装置で撮像することもできる。この場合も、複数種類の生体イメージング装置で撮像した各画像を、各撮像画像に写っている位置ガイド17を利用して精度よく位置合わせできるため、種類の異なる生体イメージング装置の画像を精度よく重ねあわせることができ、これを顕微鏡観察による断面の画像と精度よく合わせて比較することもできる。

【0057】

また、位置ガイド17により、上下の区別がある脳のような臓器に限らず、実施例に説明した皮下腫瘍のように上下の区別が無く形状も多種多様な生体部位Sであっても、3次元位置を特定して生体イメージング装置と顕微鏡観察の断面の位置を精度よく合わせることができる。

【0058】

この発明は、上述の実施形態の構成のみに限定されるものではなく、多くの実施の形態を得ることができる。

例えば、生体イメージング装置は、MRIに限らず、PET、SPECT、CT、超音波、蛍光イメージング、発光イメージング、及び赤外線イメージング等、生体内部の状態を切断することなく外部から把握できる種々の生体イメージング装置とすることができる。

【0059】

また、位置ガイド17を構成する型枠5の溝（14，15，16）の代わりに複数の孔を設け、この孔にゾル-ゲル転移充填剤3が流れ込む構成としてもよい。この場合、孔に流れ込んだゾル-ゲル転移充填剤3によって3次元位置を表示することができる。

【0060】

また、位置ガイド17は、生体イメージング装置に撮像されない型枠5の溝（14，15，16）と生体イメージング装置に撮像されるゾル-ゲル転移充填剤3により構成することに限らず、例えば型枠5に生体イメージング装置に撮像される素材によってガイドラインを描く（例えば高さ方向に一直線のガイドラインを型枠5の円周に沿って平行に複数配置し、かつ、リング状のガイドラインを高さ方向に平行に複数配置する）、あるいは生体部位そのものに生体イメージング装置に撮像される素材によってマーキングを行うなど、適宜の構成とすることができる。この場合でも位置を正確に把握して生体イメージング

10

20

30

40

50

装置による断面の画像と顕微鏡観察による断面の画像の位置合わせを行うことができる。

【 0 0 6 1 】

また、型枠 5 は、楕円形に限らず、長方形の一边を円弧状にした略 U 字型の形状とする、長方形の 1 つの角の内側を面取りして角位置がわかる形状にする、あるいは円形にして一か所にゾル - ゲル転移充填剤 3 が入り込む方向判別用溝を設けるなど、適宜の形状とすることができる。この場合も同一の効果を得ることができる。

【 0 0 6 2 】

また、型枠 5 は、生体の腫瘍近辺のみを囲む小型のものに限らず、マウス等の生体全体を収容できる大きさに形成してもよい。この場合でも、同一の効果を得ることができる。

【 0 0 6 3 】

また、対象固定位置表示構造体 2 0 は、型枠 5 を取り外してから切片作製専用の刃 K で組織切片を作成する構成としてもよい。この場合、ゾル - ゲル転移充填剤 3 は、型枠 5 が無くても形状保持できる程度の堅さを有し、型枠 5 を取り外しても位置ガイド 1 7 が残る形状とすることが好ましい。これにより、型枠 5 を取り外すという手間が生じるものの、生体イメージング装置による断面の画像と顕微鏡観察による断面の画像の位置合わせをするという本発明の効果を得ることができる。

【 産業上の利用可能性 】

【 0 0 6 4 】

この発明は、生体イメージング装置による断面の画像と、顕微鏡観察により得る断面の画像の位置を合わせる必要がある場合に利用することができる。

【 符号の説明 】

【 0 0 6 5 】

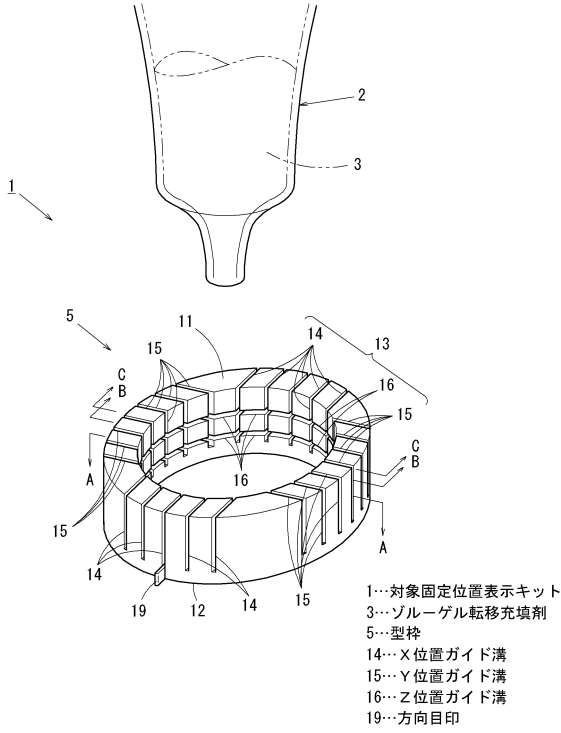
- 1 ... 固定位置表示キット
- 3 ... ゾル - ゲル転移充填剤
- 5 ... 型枠
- 1 4 ... X 位置ガイド溝
- 1 5 ... Y 位置ガイド溝
- 1 6 ... Z 位置ガイド溝
- 1 9 ... 方向目印
- K ... 切片作製専用の刃
- S ... 生体部位

10

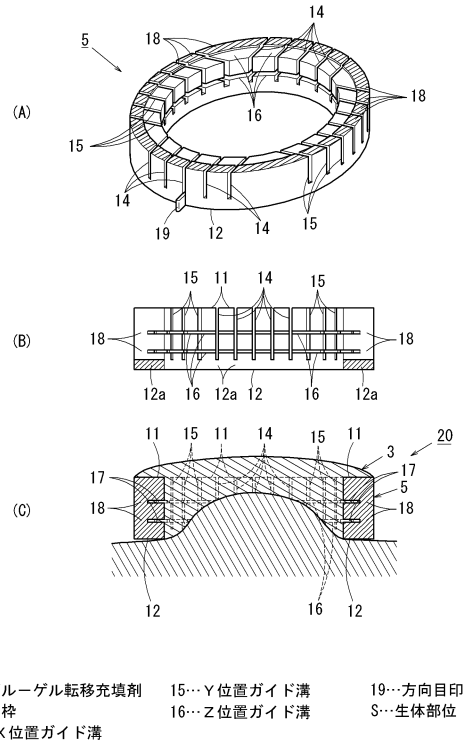
20

30

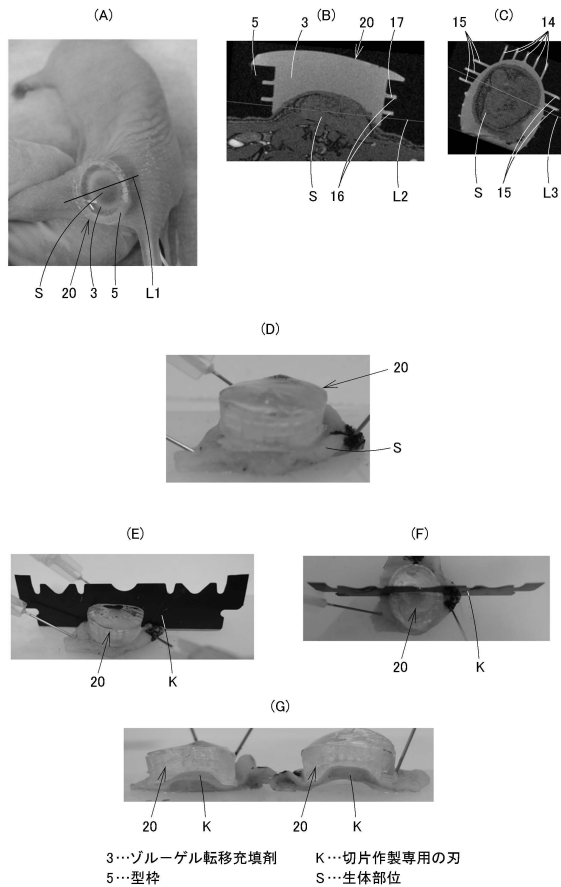
【図1】



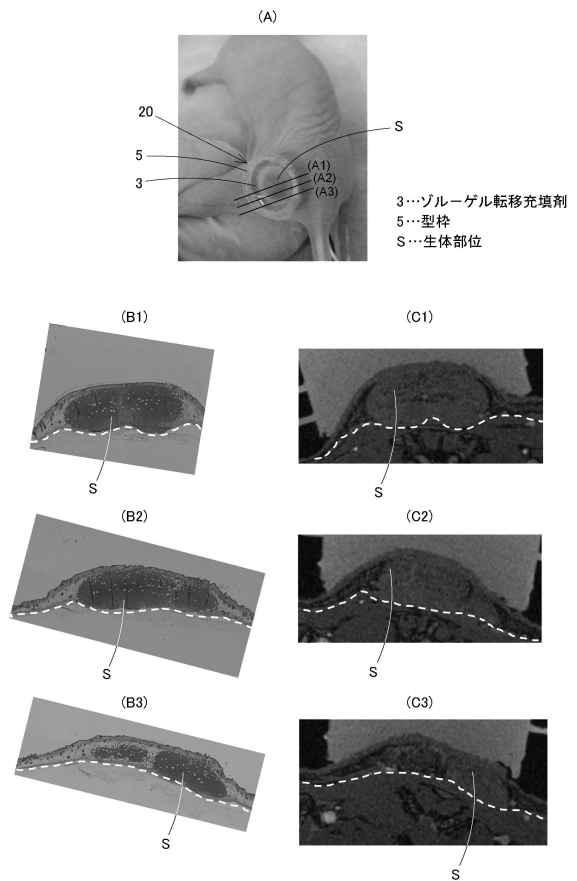
【図2】



【図3】



【図4】



フロントページの続き

(72)発明者 國領 大介

千葉県千葉市稲毛区穴川四丁目9番1号 独立行政法人放射線医学総合研究所内

(72)発明者 佐賀 恒夫

千葉県千葉市稲毛区穴川四丁目9番1号 独立行政法人放射線医学総合研究所内

審査官 土岐 和雅

(56)参考文献 特表2002-533670(JP,A)

米国特許第05568534(US,A)

国際公開第02/059571(WO,A1)

国際公開第2011/140374(WO,A1)

特開2006-038466(JP,A)

特表2004-513340(JP,A)

特開2008-096370(JP,A)

特表2002-528194(JP,A)

米国特許第07172558(US,B1)

特開平03-176041(JP,A)

米国特許第05020088(US,A)

米国特許第01462717(US,A)

独国特許出願公開第10311061(DE,A1)

特開2001-296220(JP,A)

市原周, 森良雄, 森谷鈴子, 佐藤康幸, 臨床検査医学の進歩(4)乳房温存手術のための新しい断端検索法-ポリゴン式断端評価法-, 臨床病理, 日本, 2003年 9月, Vol.51 No.9, Page.905-909

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G01N1/00~1/44、33/48~33/98、G02B19/00~21/00、21/06~21/36、A61B5/055、A61B90/00~90/98

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)