

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2014 年 11 月 27 日(27.11.2014)



(10) 国際公開番号

WO 2014/188693 A1

- (51) 国際特許分類:
G01N 1/28 (2006.01) G01N 1/04 (2006.01)
A61B 5/055 (2006.01) G02B 21/24 (2006.01)
A61B 19/00 (2006.01) G02B 21/34 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2014/002598
- (22) 国際出願日: 2014 年 5 月 16 日(16.05.2014)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2013-106668 2013 年 5 月 20 日(20.05.2013) JP
- (71) 出願人: 独立行政法人放射線医学総合研究所
(NATIONAL INSTITUTE OF RADIOLOGICAL SCI-
ENCES) [JP/JP]; 〒2638555 千葉県千葉市稲毛区穴
川四丁目 9 番 1 号 Chiba (JP).
- (72) 発明者: 青木 伊知男(AOKI, Ichio); 〒2638555 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 Chiba (JP). 城
潤一郎(JO, Junichiro); 〒2638555 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 Chiba (JP). 下村 岳夫

(SHIMOMURA, Takeo); 〒2638555 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 Chiba (JP). 國領 大介(KOK-
URYO, Daisuke); 〒2638555 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 Chiba (JP). 佐賀 恒夫(SAGA, Tsuneo);
〒2638555 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
Chiba (JP).

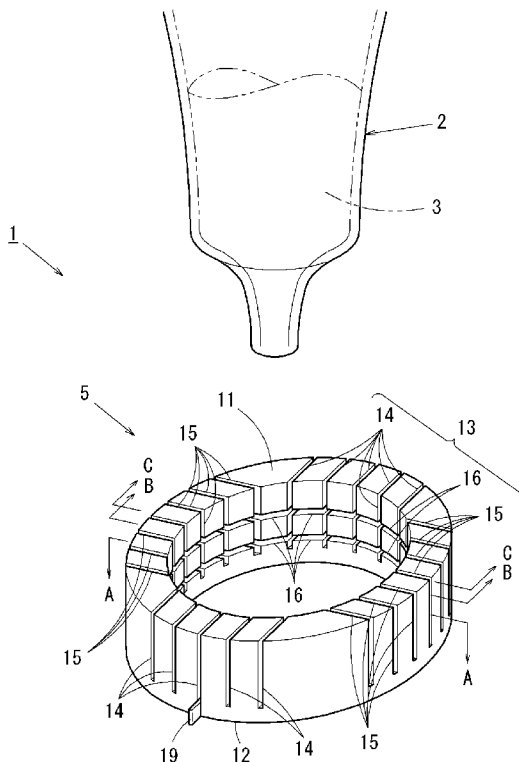
(74) 代理人: 西原 広徳(NISHIHARA, Hironori); 〒
5320011 大阪府大阪市淀川区西中島 6 丁目 5 番
3 号 サムティフェイム新大阪 1 号館 7 階
西原国際特許事務所内 Osaka (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保
護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA,
BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN,
IR, IS, KE, KG, 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, PA, PE, PG, PH,
PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK,

[続葉有]

(54) Title: FIXED POSITION DISPLAY KIT AND POSITION DISPLAY FIXING METHOD

(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) Abstract: A fixed position display kit provided with: a mold that is formed from a non-imaging-affecting material, which does not interfere with imaging by a bioimaging device, so as to surround at least a site to be analyzed of a living organism; a sol-gel transition filler that is introduced into the mold in a sol state, subsequently transitions to a gel state, and fixes at least the site to be analyzed; and a position guide formation means that is imaged by the bioimaging device and serves as a position guide that is visible to humans. As a result, a cross sectional image created by a bioimaging device and a cross sectional image created through microscopic observation can be accurately matched and a bioimaging device and microscope can both be used to observe the same site or roughly the same site.

(57) 要約: 固定位置表示キットとして、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
成手段とを備えた。これにより、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。

WO 2014/188693 A1



SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーロ
シア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,

FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK,
MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR),
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

明 細 書

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

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、固定位置表示キットおよび位置表示固定方法に関する。

背景技術

[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。この顕微鏡により観察する方法は、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。

[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。

[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。

[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が数多く開発されている。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を、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。

[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2 7 7 7 6 0 8号公報

発明の概要

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ーゲル転移充填剤と、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た固定位置表示キットであることを特徴とする。

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]型枠とゾルー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に遭遇した。そして、本発明者らは、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ことを発明した。

[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] 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にゾルーゲル転移充填剤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に収容されたゾルーゲル転移充填剤3と、型枠5を有している。

[0019] 容器2は、ゾルーゲル転移充填剤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。

[0020] ゾルーゲル転移充填剤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移転する適宜の充填剤により構成されている。このゾルーゲル転移充填剤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、ゾルーゲル転移充填剤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、ゾルーゲル転移充填剤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] なお、ゾルーゲル転移充填剤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、ゾルーゲル転移充填剤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ーゲル転移充填剤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、ゲル化したゾルーゲル転移充填剤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] また、ゾルーゲル転移充填剤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、生体部位からゾルーゲル転移充填剤３が剥がれることを防止できる。なお、ゾルーゲル転移充填剤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ーゲル転移充填剤３の接着性を高めても良い。

[0024] また、ゾルーゲル転移充填剤３は、液体にゲル化剤を入れることでゾルーゲル転移するもの、温度変化によってゾルーゲル転移するもの、紫外線または放射線が照射されるとゾルーゲル転移するもの、または２剤混合によってゾルー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。このゾルーゲル転移充填剤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。

[0025] また、このゾルーゲル転移充填剤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）に入り込んだゾルーゲル転移充填剤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、ゾルーゲル転移充填剤３が適切に生体部位の形状を保持しているか

、ゾルーゲル転移充填剤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] このため、ゾルーゲル転移充填剤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、ゾルーゲル転移充填剤３に水を含む物質を採用することで、MRIに確実にゾルーゲル転移充填剤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 によりで構成されている。

[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 1 mm 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 1 mm 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ができる。この格子状のガイドによって、型枠 5 の内側における平面視の位置を特定できる。

[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。

- [0035] 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、ゾル状態のゾルーゲル転移充填剤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。
- [0036] 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して行うことができる。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。
- [0037] 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、ゾルーゲル転移充填剤3が充填される。充填されたゾルーゲル転移充填剤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。
- [0038] 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に入り込んだゾルーゲル転移充填剤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に入り込んだゾルーゲル転移充填剤3は、位置ガイド17として機能する。
- [0039] このようにして生体部位Sに型枠5を取り付けてゾルーゲル転移充填剤3を流し込み、ゾルーゲル転移充填剤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。
- [0040] 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。

- [0041] 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。
- [0042] 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。
- [0043] 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。
- [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。

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。

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。

[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、1

5, 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ーゲル転移充填剤3を流し込むことで、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、ゾルーゲル転移充填剤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、ゾルーゲル転移充填剤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、ゾルーゲル転移充填剤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、ゾルーゲル転移充填剤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、この孔にゾルーゲル転移充填剤 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ーゲル転移充填剤 3 によって三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ーゲル転移充填剤 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。

[0061] また、型枠 5 は、楕円形に限らず、長方形の一辺を円弧状にした略 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ーゲル転移充填剤 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。

[0062] 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。

[0063] また、対象固定位置表示構造体 20 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、ゾルーゲル転移充填剤 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 17 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

[0064] 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

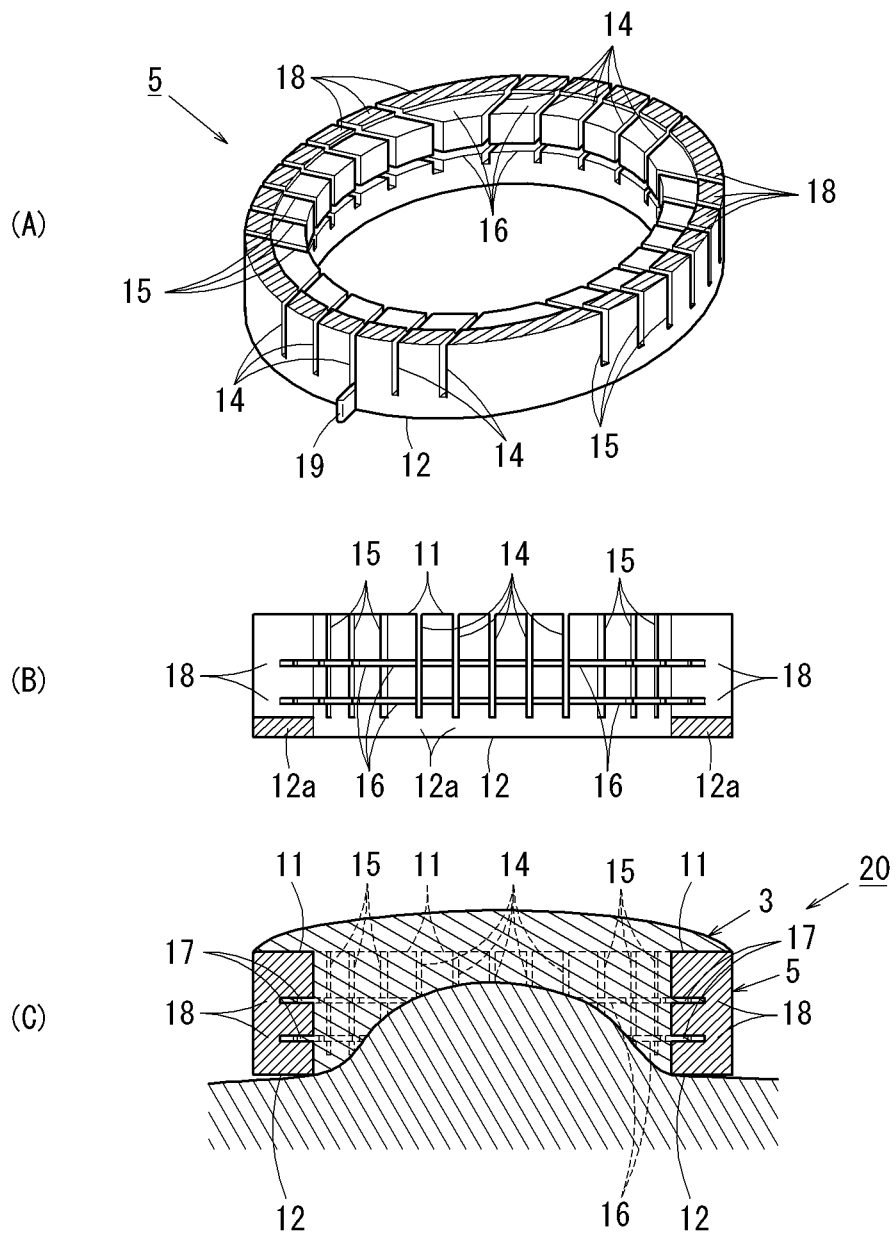
[0065] 1 …固定位置表示キット
3 …ゾルーゲル転移充填剤
5 …型枠
14 …X位置ガイド溝
15 …Y位置ガイド溝
16 …Z位置ガイド溝
19 …方向目印
K …切片作製専用の刃
S …生体部位

請求の範囲

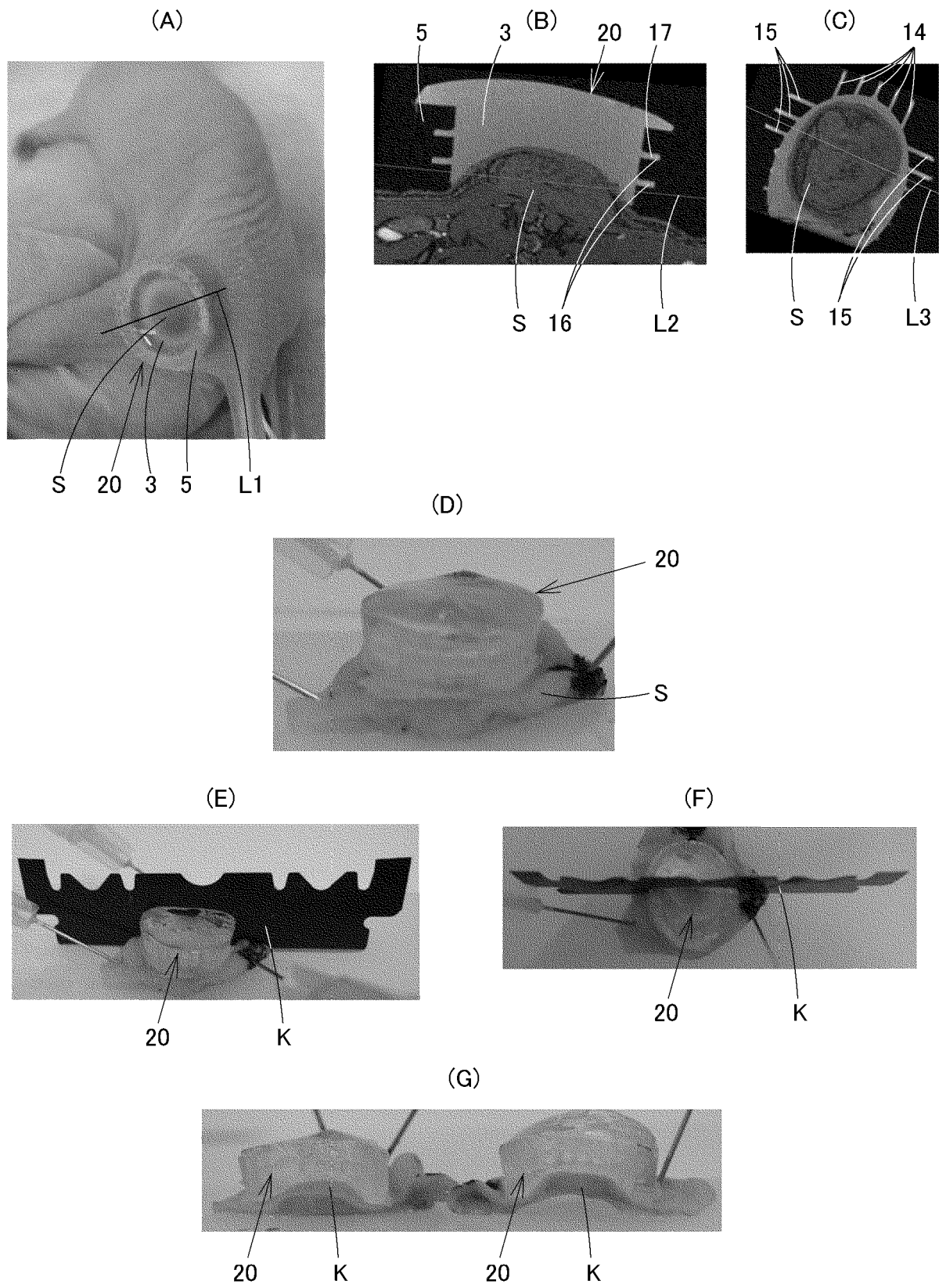
- [請求項1] 生体イメージング装置による撮像を妨げない撮像非影響素材により形成されて生体の少なくとも分析対象部位周囲を囲む型枠と、ゾル状態で前記型枠内に充填された後にゲル状態に転移して少なくとも前記分析対象部位を固定するゾルーゲル転移充填剤と、前記生体イメージング装置に撮像されると共に人に視認される位置ガイドとなる位置ガイド構成手段とを備えた、固定位置表示キット。
- [請求項2] 前記位置ガイド構成手段は、前記位置ガイドとして前記型枠の平面方向と高さ方向の三次元位置を示す構成である請求項1記載の固定位置表示キット。
- [請求項3] 前記型枠は、前記平面方向における自身の向きを明確にする向き明確化部を備えた請求項2記載の固定位置表示キット。
- [請求項4] 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ーゲル転移充填剤と、前記型枠に形成されて前記ゾルーゲル転移充填剤が入り込む溝又は孔とで構成された請求項1、2、または3記載の固定位置表示キット。
- [請求項5] 前記ゾルーゲル転移充填剤は、脱水時の収縮が前記生体の収縮と同じかほぼ同じになる質量百分率である請求項1から4のいずれか1つに記載の固定位置表示キット。
- [請求項6] 前記型枠は、前記生体の分析対象部位を切断して切片とする際に、該型枠ごとカッターで切断できる堅さに形成されている請求項1から5のいずれか1つに記載の固定位置表示キット。

[請求項7] 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、ゾルー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転移して少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た、位置表示固定方法。

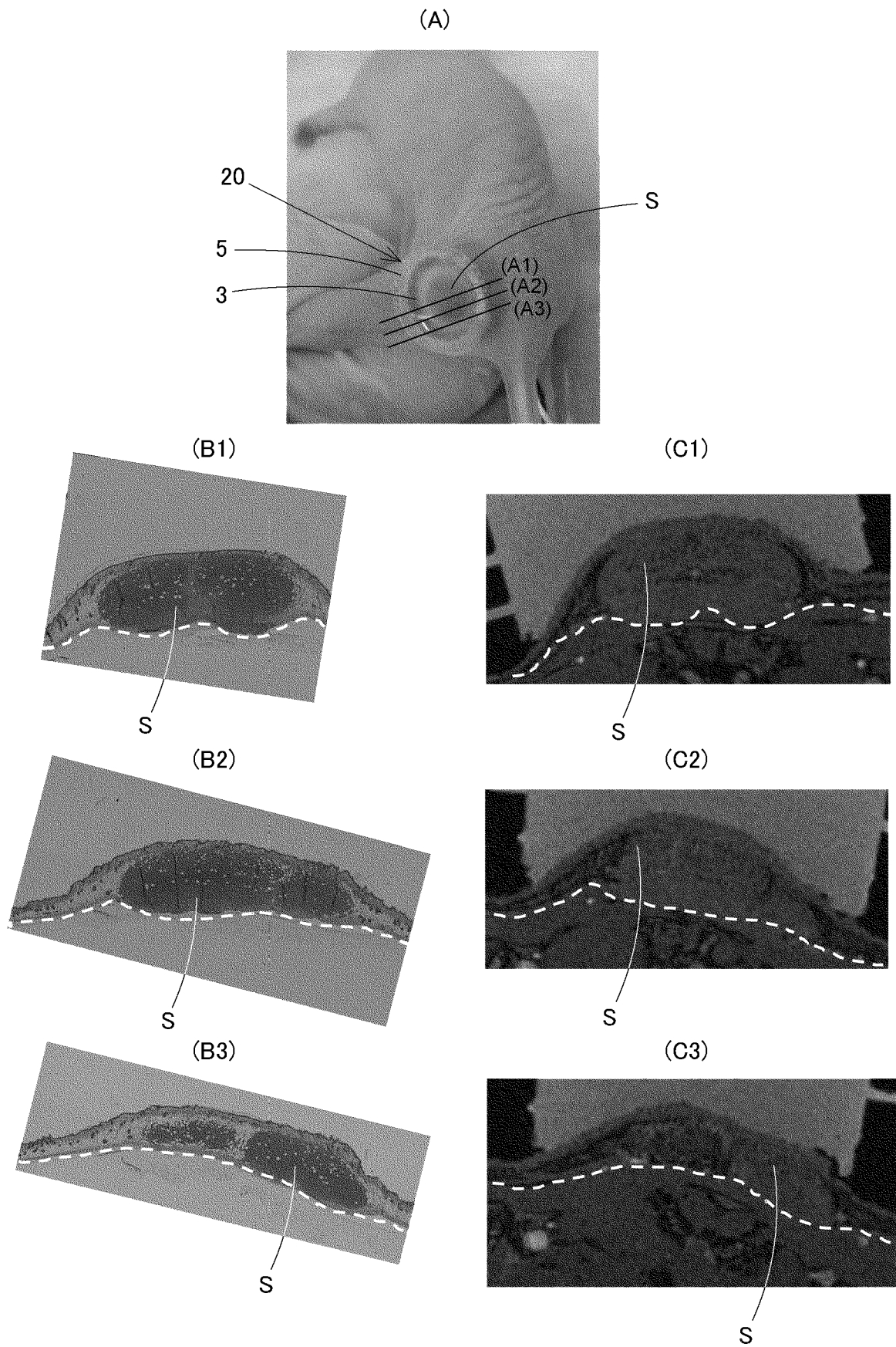
[図2]



[図3]



[図4]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/002598

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

G01N1/28(2006.01)i, A61B5/055(2006.01)i, A61B19/00(2006.01)i, G01N1/04(2006.01)i, G02B21/24(2006.01)i, G02B21/34(2006.01)i

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)

G01N1/28, A61B5/055, A61B19/00, G01N1/04, G02B21/24, G02B21/34

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2014
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2014	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2014

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y A	JP 2002-533670 A (Histotech APS), 08 October 2002 (08.10.2002), entire text; all drawings & EP 1149275 A2 & WO 2000/037918 A2 & AU 1773400 A & CA 2353876 A1	1-3, 5, 7 6 4
Y	JP 2001-296220 A (Murazumi Industrial Co., Ltd.), 26 October 2001 (26.10.2001), claim 1 (Family: none)	6
A	JP 2006-038466 A (Sumitomo Chemical Co., Ltd.), 09 February 2006 (09.02.2006), paragraphs [0026], [0028]; fig. 4 (Family: none)	1-7

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"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)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"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

"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

"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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
31 July, 2014 (31.07.14)

Date of mailing of the international search report
12 August, 2014 (12.08.14)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/002598

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2004-513340 A (Histotech APS), 30 April 2004 (30.04.2004), paragraphs [0031] to [0036]; fig. 5 & US 2004/0018264 A1 & EP 1330636 A1 & WO 2002/037080 A1 & KR 10-2003-0060921 A & AU 1039502 A & CA 2427707 A1	1-7
A	JP 2008-096370 A (Sakura Finetek Japan Co., Ltd.), 24 April 2008 (24.04.2008), entire text; all drawings (Family: none)	1-7
A	Shu ICHIHARA, Yoshio MORI, Suzuko MORITANI, Yasuyuki SATO, "Rinsho Kensa Igaku no Shinpo (4) A New Method of Complete Peripheral Margin Assessment in Breast Conservative Surgery Using an Adjustable Polygonal Prism Mould", The Japanese Journal of Clinical Pathology, vol.51, no.9, 2003.09, pages 905 to 909	1-7
A	JP 2002-528194 A (Varian Medical Systems, Inc.), 03 September 2002 (03.09.2002), paragraph [0013]; fig. 1 & US 2003/0063292 A1 & EP 1123138 A1 & WO 2000/024467 A1 & DE 69916871 T2 & AU 1228700 A & CA 2347944 A1 & AT 265253 T & CN 101060808 A	1-7

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. G01N1/28(2006.01)i, A61B5/055(2006.01)i, A61B19/00(2006.01)i, G01N1/04(2006.01)i,
G02B21/24(2006.01)i, G02B21/34(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. G01N1/28, A61B5/055, A61B19/00, G01N1/04, G02B21/24, G02B21/34

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 4 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 4 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 4 年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	JP 2002-533670 A (ヒストオデック エーピーエス) 2002. 10. 08,	1-3, 5, 7
Y	【全文】、【全図】 & EP 1149275 A2 & WO 2000/037918 A2 & AU 1773400	6
A	A & CA 2353876 A1	4
Y	JP 2001-296220 A (村角工業株式会社) 2001. 10. 26, 【請求項 1】 (フ	6
	ァミリーなし)	
A	JP 2006-038466 A (住友化学株式会社) 2006. 02. 09, 【0 0 2 6】、	1-7
	【0 0 2 8】、【図 4】 (ファミリーなし)	

☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

3 1 . 0 7 . 2 0 1 4

国際調査報告の発送日

1 2 . 0 8 . 2 0 1 4

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)
郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5
東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号

特許庁審査官 (権限のある職員)

土岐 和雅

2 J

4 4 5 9

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 2 5 2

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 2004-513340 A (ヒストオテック エーピーエス) 2004. 04. 30, 【0031】－【0036】、【図5】 & US 2004/0018264 A1 & EP 1330636 A1 & WO 2002/037080 A1 & KR 10-2003-0060921 A & AU 1039502 A & CA 2427707 A1	1-7
A	JP 2008-096370 A (サクラファインテックジャパン株式会社) 2008. 04. 24, 【全文】、【全図】 (ファミリーなし)	1-7
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, Vol. 51 No. 9, 2003. 09, Page. 905-909	1-7
A	JP 2002-528194 A (バリアン・メディカル・システムズ・インコー ポレイテッド) 2002. 09. 03, 【0013】、【図1】 & US 2003/0063292 A1 & EP 1123138 A1 & WO 2000/024467 A1 & DE 69916871 T2 & AU 1228700 A & CA 2347944 A1 & AT 265253 T & CN 101060808 A	1-7