

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7680363号
(P7680363)

(45)発行日 令和7年5月20日(2025.5.20)

(24)登録日 令和7年5月12日(2025.5.12)

(51)国際特許分類	F I		
G 0 1 N 1/06 (2006.01)	G 0 1 N	1/06	H
G 0 1 N 1/28 (2006.01)	G 0 1 N	1/06	F
G 0 1 N 1/31 (2006.01)	G 0 1 N	1/28	U
	G 0 1 N	1/31	

請求項の数 16 (全20頁)

(21)出願番号	特願2021-555576(P2021-555576)	(73)特許権者	521420026 マイクロヴィジュアル, インク. アメリカ合衆国 ニューヨーク 1 0 0 2 2, ニューヨーク, マディソン アヴ エニュー 5 1 5 8階
(86)(22)出願日	令和2年3月19日(2020.3.19)	(74)代理人	110002077 園田・小林弁理士法人
(65)公表番号	特表2022-525886(P2022-525886 A)	(72)発明者	ジュアン, チョンビン アメリカ合衆国 メリーランド 2 0 8 1 4, ベセスダ, オーバンオー ファーム ドライブ 1 0 4 1 1
(43)公表日	令和4年5月20日(2022.5.20)	(72)発明者	カッパドナ, アンソニー アメリカ合衆国 メリーランド 2 0 8 1 4, ベセスダ, バッテリー レーン 4 9 4 9, アpartment 1 0 5番 最終頁に続く
(86)国際出願番号	PCT/US2020/023644		
(87)国際公開番号	WO2020/191199		
(87)国際公開日	令和2年9月24日(2020.9.24)		
審査請求日	令和5年3月20日(2023.3.20)		
(31)優先権主張番号	62/820,604		
(32)優先日	平成31年3月19日(2019.3.19)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		

(54)【発明の名称】 組織切片化、染色、およびスキヤニングのための自動システムおよび方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

試料を収集し処理するためのデバイスであって、

ブレードおよび試料を保持するように構成されるクレードルを備える試料カッターであって、前記ブレードまたは前記クレードルは、前記ブレードが、前記試料の一連のカットを作成して、同じ厚さを有する複数のスライスにすることを保証するために可動である、試料カッターと、

長くかつ狭い表面を有する収集フィルムと、

複数の試料処理モジュールとを備え、

前記デバイスは、前記試料カッターが前記試料からスライスを作成した後、前記収集フィルム上に前記スライスを移送しマウントするために前記スライスに力を加えるように構成され、

前記複数のスライスは、前記複数のスライスの切断順序に従って連続して、前記収集フィルムに移送され、

前記デバイスは、巻回式収集フィルムを形成するために、前記収集フィルムを巻き取りロールについて前記複数のスライスと共に巻き取るようにさらに構成され、

前記複数の試料処理モジュールは、

前記巻回式収集フィルムを受け取るように構成された脱パラフィン化モジュールであって、前記複数のスライスが前記巻回式収集フィルム上に含まれている間に前記複数のスライスを脱パラフィン化するようにさらに構成された脱パラフィン化モジュールと、

10

20

前記巻回式収集フィルムを受け取るように構成された試料染色モジュールであって、前記複数のスライスが前記巻回式収集フィルム上に含まれている間に前記複数のスライスを染色するようにさらに構成された試料染色モジュールと、

前記巻回式収集フィルムから巻き戻された前記収集フィルム上の前記複数のスライスの各スライスを順次撮像するように構成された試料撮像モジュールとを備える、デバイス。

【請求項 2】

フィルムローラーをさらに備え、前記収集フィルムは前記フィルムローラーから供給される、請求項 1 に記載のデバイス。

【請求項 3】

前記試料は、ホルマリン固定パラフィン包埋 (F F P E) 組織である、請求項 1 に記載のデバイス。 10

【請求項 4】

前記複数の試料処理モジュールは、密閉モジュールと組織学染色モジュールをさらに備える、請求項 1 に記載のデバイス。

【請求項 5】

前記デバイスは、前記表面の長縁に沿って前記複数のスライスを整列させ、前記複数のスライスの切断順序に従って連続して前記収集フィルムに移送されるように前記複数のスライスを並置するように構成される、請求項 1 に記載のデバイス。

【請求項 6】

前記試料撮像モジュールは、前記複数のスライスのイメージングデータを同時に取り込むように構成される、請求項 4 に記載のデバイス。 20

【請求項 7】

前記密閉モジュールは、前記収集フィルムを覆うために封止剤液滴を提供する、請求項 4 に記載のデバイス。

【請求項 8】

前記密閉モジュールは、前記収集フィルム用の透明カバーを設ける、請求項 4 に記載のデバイス。

【請求項 9】

フィルムのストリップを移動させるためのフィルムローラーをさらに備え、前記試料撮像モジュールは、画像取り込み領域を有し、前記画像取り込み領域内に入るフィルムの前記ストリップ上の試料を撮像するように構成され、 30

前記フィルムローラーは、前記複数の試料の画像が順次得られるように、前記収集フィルム上の前記複数のスライスを、前記画像取り込み領域内に、一度に 1 つ、移動させるように構成される、請求項 1 に記載のデバイス。

【請求項 10】

前記試料撮像モジュールは 1 つまたは複数のデジタルカメラを備える、請求項 9 に記載のデバイス。

【請求項 11】

前記試料撮像モジュールは撮像デバイスを備える、請求項 1 に記載のデバイス。

【請求項 12】

前記収集フィルムが、前記表面上に固定化されかつ前記表面の長縁に沿って整列された試料からの複数のスライスをさらに含み、 40

前記複数のスライスが等しい厚さで前記試料から切断され、かつ

前記複数のスライスが前記切断順序に従って前記収集フィルムの表面上に並置される、請求項 1 に記載のデバイス。

【請求項 13】

前記複数のスライスが、前記試料染色モジュールの 1 つまたは複数の試薬で同時に処理される、請求項 1 に記載のデバイス。

【請求項 14】

前記 1 つまたは複数の試薬が、H & E 染色、IHC 染色、または蛍光ベース染色を含む 50

、請求項 1.3 に記載のデバイス。

【請求項 1.5】

前記収集フィルムが、光学的に透明でありかつ少なくとも 60 μm まで耐熱性がある、請求項 1 に記載のデバイス。

【請求項 1.6】

前記収集フィルムがさらに、前記収集フィルムの表面の長縁に沿って一連の穴またはノッチを含む、請求項 1.5 に記載のデバイス。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明の分野は診断システムおよび方法である。より具体的には、本発明は、組織学的標本を断片化し、染色し、撮像するプロセスを自動化するとともに、情報分析および疾病診断を容易にする、臨床病理学の分野におけるシステムおよび方法を提示する。

【背景技術】

【0002】

現代医学にとっての病理学の重要性は強調し過ぎることはない。例えば、がん処置において、生検に関するがんの侵襲的領域の精密な病理学的読み取りは、効果的な治療設計を可能にするときの重要なステップである。一世紀を超える歴史全体を通して、病理学ベース評価は、疾病を診断するための、常に必須部分であった。

【0003】

伝統的なアプローチであるにもかかわらず、組織形態学的評価は、所定品質の組織切片 (quality tissue section) をマウントされたスライドを検査することに依然として依存する。しかしながら、臨床使用に適する良好な組織スライドを調製することは、労働集約的であるだけでなく、高度に訓練された組織学的技術者からの技量も必要とする。現在、そのような資格のある技術者の供給は、組織ベース試験のボリュームの増加に追い付いていない。そのため、組織スライドを調製するために必要とされる退屈な仕事の一部を最小にすることができる、好ましくは自動化技術を用いた新しい方法を開発する必要性が存在する。

【0004】

一方、特に、最近の人工知能 (AI: artificial intelligence) によって支援された、デジタル時代の進歩は、デジタル病理学と呼ぶ、初期であるが急速に進化している分野を創出する。デジタル病理学は、デジタル的にフォーマットされた画像を有する病理学的標本を採り込み、格納し、それに関する情報を解釈する技術および技法を指す。光学顕微鏡を通して作業する従来法と比較して、デジタル病理学は、コンピュータインタフェースを通じた画像の観察およびインターネットを通じた組織画像の伝送を可能にする。デジタル病理学の急速な開発にレバレッジをかけると、AIの分野は、疾病予測および診断を改善するために医療イメージング (medical imaging) を分析するための人間の推理および知覚 (reasoning and perceptual) 能力をシミュレートすることができるいわゆる認識技術 (cognitive technologies) を切り開く。デジタル病理学は、静的画像を検索可能データに変換し、組織学的標本からの増加する情報量の取得を容易にするが、AIの分野は、その情報についての後続の定性的および定量的な分析を促進することを約束する。

【0005】

デジタル病理学は、AI技術と提携して成長するため、益々際限ないデータ量を要求する。しかしながら、所定品質の組織切片に関する上記で述べた生産課題以外に、現在の画像スキャン/取得も後れをとっている。病理学画像の典型的な顕微鏡ベース読み取りは、処理のために所定の時間がかかり、高スループットアプローチを受けることができない。さらに、任意の所与の組織試料の場合、その画像は、現在の規格によって、幾つかのランダム切片の2Dビューだけに制限される。その所与の組織試料からより多くの情報を取得するために現在の規格をどのように改善するか、より重要なことには、高スループッ

10

20

30

40

50

ト画像取得を達成するためにスキャニング技術をどのように劇的に改善するかは、A I に焦点を当てたデジタル病理学の時代における課題になる。

【0006】

組織スライドを調製することからデジタル画像を取得することまでのプロセスを効率化するシステムまたは方法についての必要性も存在する。

【発明の概要】

【0007】

本発明は、A I に焦点を当てたデジタル病理学のための多層3D画像を生成する要求を満たすために、組織スライドを調製することからデジタル画像を取得することまでのプロセスを効率化するシステムおよび方法を提供する。同時に、本発明は、よりよい病理学診断のために、組織学エリアのカバレッジを高めるために、組織試料からより多くの全体的情報を取得することを約束する。

10

【0008】

本発明の1つの態様は、試料を処理する方法に関する。方法は、(i) 試料を設け、試料について仮想水平平面および平面に垂直な仮想垂直軸を規定するステップと；(ii) 試料を仮想水平平面に沿って複数の試料スライスに切断するステップであって、切断は仮想水平平面に実質的に平行であり、複数の試料スライスの厚さは実質的に同じであり、複数の試料スライスは、切断順序に従って仮想垂直軸に沿って順次である、切断するステップと；複数の試料スライスを、切断順序に従って連続して支持体上に並置するステップとを含む。

20

【0009】

上記の方法における試料は生物学的試料であることができる。特に、試料は組織、例えば、ホルマリン固定パラフィン包埋(F F P E : f o r m a l i n - f i x e d , p a r a f f i n - e m b e d d e d) 組織である。

【0010】

同様に、上記の方法において、複数の試料スライスの厚さは調整可能であることができる。一方、支持体は膜であることができる。

【0011】

上記方法は、支持体上で複数の試料スライスを固定するステップをさらに含むことができる。

30

【0012】

本発明の別の態様は、患者の疾病を診断する方法に関する。方法は、(i) 上記患者から関心の試料を得るステップと；(ii) 上述した方法を実施するステップと；(iii) 試料に対して組織学的処理を実施するステップと；(iv) 試料からイメージングデータ(i m a g i n g d a t a) を得るステップと；(v) 上記患者の健康を評価するために、既存の組織学的データおよびイメージングデータを比較するおよび/または関連させるステップとを含む。

【0013】

本発明のさらに別の態様は、試料を収集し分析するためのフィルムに関する。フィルムは、長くかつ狭い表面と、表面上に固定され、表面の長縁に沿って整列した、試料からの複数のスライスとを有する。同様に、複数のスライスは、等しい厚さで試料から切断され、複数のスライスの切断順序に従ってフィルムの表面上に並置される。

40

【0014】

今述べたフィルムの表面上の複数のスライスは、1つまたは複数の反応で同時に処理される。1つまたは複数の反応は、組織学的染色、蛍光ベース染色、または他の染色タイプを含む。

【0015】

述べたフィルムはプラスチック膜であることができる。同様に、フィルムは、少なくとも60 μmまで、光学的に透明でありかつ耐熱性がある。フィルムは、フィルムの表面の長縁に沿って一連の穴またはノッチを有することができる。

50

【0016】

本発明のさらに別の態様は、試料を収集し処理するためのデバイスに関する。デバイスは、ブレードおよび試料を保持するように構成されるクレードルを有する試料カッターを含む。さらに、ブレードまたはクレードルは、ブレードが、試料の一連のカットを作成して、同じ厚さを有する複数のスライスにすることを保証するために可動である。デバイスは、長くかつ狭い表面を有する収集フィルムも含む。その設計によって、デバイスは、試料カッターが試料からスライスを作成した後、収集フィルム上にスライスを移送しマウントするためにスライスに力を加えるように構成され、デバイスは、表面の長縁に沿って複数のスライスを整列させ、複数のスライスの切断順序に従って連続して、複数のスライスを並置するようにも構成される。

10

【0017】

デバイスは、収集フィルムを供給するフィルムローラーをさらに含むことができる。

【0018】

本発明のさらに別の態様は、今述べたデバイスおよび1つまたは複数の試料処理モジュールを含む、試料を処理するための装置に関する。装置において、試料は、ホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）組織であり、1つまたは複数の試料処理モジュールの例は、脱パラフィン化モジュール、密閉モジュール、試料染色モジュール、および試料撮像モジュール（imaging module）を含む。好ましくは、試料撮像モジュールは、組織の複数のスライスのイメージングデータを同時に取り込むように構成される。

20

【0019】

密閉モジュールについて、密閉モジュールは、収集フィルムを覆うために、または、収集フィルム用の透明カバーを設けるために、封止剤液滴を提供するかまたは収集フィルム用の透明カバーを提供することができる。

【0020】

本発明のなおさらなる別の態様は、試料を収集し処理するためのデバイスに関する。デバイスは、試料カッター、コンベヤベルト、および収集プレートを含む。試料カッターは、ブレードおよび試料を保持するように構成されるクレードルを有する。ブレードまたはクレードルは、ブレードが、試料の一連のカットを作成して、同じ厚さを有する複数のスライスにすることを保証するために可動であるとすることができる。

【0021】

上記デバイスは、試料カッターが試料からスライスを作成した後、コンベヤベルトによってスライスを即座に取り除き、その後、収集プレート上でスライスをアンロードしマウントするように構成することができる。さらに、デバイスは、複数のスライスの切断順序に従って連続して、収集プレート上に複数のスライスを並置するように構成することができる。

30

【0022】

デバイスの1つの実施形態において、コンベヤベルトは、フィルムの一層からなるコンベヤフィルムベルトである。この実施形態において、デバイスは、フィルムの層を供給するフィルムローラーをさらに含むことができる。

【0023】

本発明のさらに別の態様は、試料を処理するための装置に関する。装置は、上述したデバイスおよび1つまたは複数の試料処理モジュールを含む。装置において、試料は、ホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）組織であり、1つまたは複数の試料処理モジュールは脱パラフィン化モジュールを含むことができる。1つまたは複数の試料処理モジュールの例は、プレート密閉モジュール、試料染色モジュール、試料が組織であるとき組織学染色モジュール、または試料撮像モジュールであるとしてもできる。試料撮像モジュールは、組織の複数のスライスのイメージングデータを同時に取り込むように構成することができる。一方、プレート密閉モジュールは、プレートを覆う封止剤液滴を、プレートを覆うフィルムを、または、プレート用の透明カバー、例えば、ガラスカバーを設けることができる。

40

50

【 0 0 2 4 】

本発明のさらに別の態様は、撮像デバイスに関し、撮像デバイスは、プレートであって、プレートの表面上に固定された複数の標本を有する、プレートと；プレートを保持するためのキャリアと；画像取り込み領域を有する画像取り込み手段と；キャリアと画像取り込み手段との間の相対的位置関係を変更するための移動機構とを含む。上記撮像デバイスにおいて、画像取り込み手段は、画像取り込み領域内に入るプレート上の全ての標本の画像を同時に取り込むように構成され；撮像デバイスは、プレート表面を、複数の画像取り込み領域に分割するように構成される。さらに、移動機構は、画像取り込み手段を、複数の画像取り込み領域に順次移動させ、それにより、複数の標本の画像が取り込まれる。

【 0 0 2 5 】

撮像デバイスは、撮像デバイスのデジタル出力を処理するように構成される人工知能ユニットをさらに含むことができる。

【 0 0 2 6 】

本発明の別の態様は、生物学的試料を処理するための方法に関する。方法は、(i) 生物学的試料を、等しい厚さを有する複数のスライスに切断すること；(i i) 複数のスライスを、長くかつ狭い表面を有する収集フィルム上で順次移送することであって、それにより、複数のスライスを表面の長縁に沿って整列させる、移送すること；(i i i) 巻回する層間に均等厚空間を有するロールを形成するために、収集フィルムを巻き取ること；(i v) 巻回式収集フィルム上で複数のスライスを染色すること、(v) 巻回式収集フィルムを巻き戻すこと；および(v i) 収集フィルム上の複数のスライスを撮像することを含む。さらに、上記撮像は、撮像デバイスを通して収集フィルムを移動させるときに、一度に1つのスライスで行われ、以下の特徴を含む：スライス全体は、撮像においてすぐに取り込まれ、撮像は、10スライス/分～60スライス/分の速度で行われる。

【 0 0 2 7 】

上述した方法において、生物学的試料はFFPE組織であることができる。同様に、デバイスは、上述した方法を実施するように構成することができる。

【 0 0 2 8 】

本発明の詳細は、図面および以下の説明において述べられる。本発明の他の特徴、目的、および利点は、図面および説明を読むと、ならびに、添付特許請求の範囲から当業者に明らかになる。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 2 9 】

【 図 1 】 高スループットで再使用可能なプレート設計の1つの変形における切片化およびマウンティングプロセスのダイアグラムである。パネル(A)は、試料切片化および薄フィルム上への移送を示す。パネル(B)はフィルムのストリップを示す。パネル(C)は、処理プレート上にマウントされた複数のストリップを示す。

【 図 2 】 切片化機構を示すダイアグラムである。パネル(A)は、ブレードに対する組織ブロックの相対的位置決めおよび運動を示す。パネル(B)は、試料スライスがフィルムまでどのように移送されるかを示す。

【 図 3 】 切片化中のブロックおよびブレードの運動を示す。パネル(A)および(B)は、ブレードが固定である設計の前画像および後画像を示す。パネル(C)および(D)は、ブロックおよびブレードが共に、切断中に運動している設計の前画像および後画像を示す。

【 図 4 】 デバイス全体を通して移動している間、フィルムについての位置決めの精密な制御を維持するための機構を示すダイアグラムである。

【 図 5 】 ストリップがプレート上にどのようにマウントされるかを示す図である。

【 図 6 】 プレートが一杯になると、プレート上の所定位置にストリップがどのようにロックされるかを示す図である。

【 図 7 】 フィルムの単一リボン上で試料の連続処理を可能にする設計を示すダイアグラムである。

10

20

30

40

50

【図 8】2つの染色モジュールの変形のダイアグラムである。

【図 9】連続処理モジュールの代替の設計を示す図である。パネル(A)は、切片がマウントされると、フィルムが染色スパイラル内に巻回されることを示す。パネル(B)は試薬槽染色モジュールを示す。パネル(C)は、デジタルスキヤニング並びに格納の前にアナログ画像を増幅するスキヤニングモジュールを示す。

【図 10】参照スキヤンの使用によるスキヤニング時の、回転誤差補正のための品質管理方法を表示する。パネル(A)は参照画像を示す。パネル(B)は、誤差を有する同じ試料スライス後処理を示す。パネル(C)は同じ試料スライスの補正済み画像を示す。

【発明を実施するための形態】

【0030】

一連の組織切片の連続画像を取得するための方法が提供される。本発明の態様は、組織試料の一連の平行スライスを調製することを含み、平行スライスの厚さは実質的に同じである。同様に、主題の方法を実施するデバイスおよび装置が提供される。

【0031】

本方法またはシステムが述べられる前に、本発明が、もちろん変動する場合があるため、述べる特定の方法に限定されないことが理解される。以降で、本発明の例示的な実施形態が、本発明を当業者が実施できるように添付図面を参照して詳細に述べられるであろう。しかしながら、本発明が、種々の形態で実装され、本発明の例示的な実施形態を制限することを意図されないことが理解されるべきである。同様に、図面において、詳細な説明に関連しない部分の説明は、本発明を明確に述べるために省略される。

【0032】

主題のシステムおよび方法は、診断のために主に有用である。しかし、これらのシステムおよび方法の成功裏の実装は、病理学の慣行を変換する可能性をもたらし、病理学の慣行を定量的科学にさらに急速に移行させる。

【0033】

別段に規定されない限り、本明細書で使用される全ての技術的および科学的用語は、本発明が属する技術分野の専門家によって一般に理解されるのと同じ意味を有する。本明細書で述べるものと同等のまたは等価な任意の方法および材料を、本発明の慣行または試験において使用することもできるが、好ましい方法および材料がここで述べられる。本明細書で述べる全ての出版物は、その出版物がそれに関連して引用される方法および/材料を開示し述べるために、参照により本明細書に組み込まれる。

【0034】

本発明の実施形態は、組織切片、組織染色、カメラ、画像識別、および/または自動化画像分析のエリアにおいて有利な特徴および特性を提供し、製造方法、製造システム、および/または製造デバイスを含む。用語「決定する(determining)」、「測定する(measuring)」、および「評価する(assessing)」、および「アッセイする(assaying)」が、交換可能に使用され、定量的決定と定性的決定の両方を含むことに留意されたい。

【0035】

本発明によって処理され分析される試料は生物学的試料である。特に、試料は、組織学的分析を必要とする、生検または切開によって収集された任意の組織であることができる。試料は、本発明を用いて処理する前に、ホルマリン固定パラフィン包埋(FFPE)組織試料である。

【0036】

本発明の主要な態様は、試料処理の統合化方法に関し、統合化方法は、(i)連続試料断片化；(ii)試料切片の、フィルム等の支持体上への移送であって、後続の、複数試料のグループ化および/または処理ステージへの移送を含むことができる、移送；(iii)熱的および化学的適用による脱パラフィン化；(iv)限定はしないが、ヘマトキシリン・エオジン(H&E: haemotoxylin and eosin)染色、免疫組織化学(IHC: immunohistochemistry)染色、免疫蛍光ベース(

10

20

30

40

50

IF: immunofluorescent-based) 染色、あるいは、連続試薬槽におけるバッチ染色または試薬の液滴適用によって適用される他の特別な染色プロトコル等の組織染色；(v) 封止剤適用；(vi) アナログ画像増幅、デジタルスキニング、および画像収集/格納；(vii) 3次元画像積み重ねおよび再構成；(viii) 処理済み試料のAI分析を含む。今述べた方法は、統合化デバイスのモジュールまたはコンポーネントとして各ステップを設計することができるように達成され、デバイスの複数の構成は、ユーザーの特定のニーズに応じて本発明の基本的な態様を実施することができる。本発明の複数のおよび代替の構成が本明細書で詳述される。

【0037】

本発明は、試料を保持するように構成されるクレードルおよびブレードを備える従来のミクロトーム設計を利用して、標準的な切片化プロトコルを実施するように設計される。伝統的には、クレードルおよび試料は、均一厚のスライスを生成するために、パラフィンブロックがブレードの刃先に押し当てられるように移動する。代替的に、ブレードは、スライシングを容易にするために、クレードルの運動に直角に移動することができ；ピラトームを組み込むこともできる。試料の厚さをユーザーが調整することができる。

10

【0038】

カメラは、ミクロトームの設計に組み込むこともできる。このカメラは、組織試料ブロックの表面の中心に垂直にかつ中心に向けて位置決めされることになる。カメラは、品質管理を支援するために存在する。カメラは、各スライスの前に、ブロック面の参照ピクチャを撮影するであろう。既知の寸法のスケールバーまたはマーキングは、クレードルまたは試料のカセット上に存在することになる。スキャン済み画像の積み重ねを再構成するとき、位置合わせおよび誤差補正を支援するために、画像を後で参照することができる。

20

【0039】

本発明は、試料を連続して処理し、各スライスをプラスチックフィルムまたはテープ上に連続してかつ等距離で移送する。フィルムは、スライスがフィルムに接触し付着するようにブレードの近くに位置決めされる；フィルムは、フィルムへの移送中に切片のしわまたは引き裂きを最小にするために、スライスと首尾一貫した速度で移動する。設計によって、プラスチックフィルムの正味の負電荷およびFFPE組織試料の正味の正電荷は移送を支援する。さらに、試料ブロック表面およびフィルムを、スライシングの前に、水溶液で噴霧することができる；水の凝集は、移送を支援するであろう。付着を支援するために、スライスに力を加える機構を含むことができる。フィルムは、組織切片の付着を促進する化学層または接着剤でコーティングすることもできる。複数の試料スライスは、切断順序に従ってフィルムにマウントされる。顕微鏡切片作成法(microtomy)は、試料の全体のまたは所望の厚さがスライスされるまで、または一部の場合には、試料マウンティングステージが一杯になるまで進められる。

30

【0040】

プラスチックフィルムまたはテープは、ロールまたはスプールに格納され、試料スライシングのレートと一貫性のあるレートで巻き戻される。フィルムおよびフィルム上の切片の位置の精密な制御を維持するために、フィルムは、フィルムの長さを下方に、側部縁に沿って、等距離で離間する一連の穴を持つように設計される。デバイス全体を通してモジュール間でフィルムを移送させるためにスプロケットが使用される。これらのスプロケットの歯は、フィルム内の穴と整列し、フィルムの移動の精密な制御をもたらす。これは、試料を封止剤または染色アプリケーションと整列させるとき、および一部の变形において、スキニング中に、重要である。フィルムは、少なくとも60℃まで、光学的に透明でありかつ耐熱性がある；この温度は、脱パラフィン化のために適切である。

40

【0041】

設計の変形

1つの実施形態において、切片は、フィルムから、直接、マウンティングプレート上に移送される。プレートステージは、切片が、所定の順序でかつ規定された領域内でプレートに移送されるように、CNCによって制御される。このプレートは、単一試料ブロック

50

から数百の連続切片を保持するように設計された過大なガラスまたはプラスチックスライドである；しかしながら、これらの数は、試料のサイズに応じて変動することができる。プレートにマウントされると、試料は、集団で、脱パラフィン化、染色、密閉、およびスキヤニングに進む。プレートは、プレートにマウントされた試料の全体と共に、格納部に移送される。

【0042】

別の実施形態において、フィルムは、ストリップであって、それぞれが、ストリップにマウントされた複数の切片を含む、ストリップに分割される。この実施形態において、ストリップを、2つの方法で処理することができる。1つの変形において、ストリップは、マウンティングプレートに移送される。マウンティングプレート内のペグは、フィルム内の穴と整列し、プレート上でのストリップ（複数可）の離散的設置を可能にする。プレートがストリップで満たされると、ロッキング機構が、ストリップを所定場所に保持するであろう。プレートおよび取り付け済みのストリップは、上記で述べた実施形態の場合と同様に、脱パラフィン化、染色、密閉、およびスキヤニングを受ける。しかしながら、スキヤンされると、ストリップを、プレートから取り外し、別々に格納することができる。プレートは、その後、マウンティングステージとして再使用することができる。代替的に、ストリップをプレートまで移送するのではなく、ストリップは、代替の処理モジュールを使用して、脱パラフィン化、染色、および密閉まで直接進む。このバージョンは、高スループット分析につながらず、その後、臨床または研究用途のためにより適切である。現在の臨床プロトコルは、所与の組織試料の約5～10の連続切片を処理する；この切片数は、1つのストリップ上にピッタリ合うとすることができる。隣接切片の不均一染色を必要とする研究は、H&E、IHC、IF、またはSSを用いて、ストリップに沿って試料を個々にかつ可変に処理する代替の染色モジュールを利用することができる。これらの代替の用途のいずれにおいても、ストリップを、集団的撮像のためにプレートに戻すことができる。

【0043】

さらに別の実施形態において、マウント済み試料を有するフィルムは、1つの連続リボンとして各処理モジュールを通して順次輸送される。処理されると、試料は、格納のためにスプール内に巻回される。この実施形態は2つの変形を有する。第1は、試料切片が、コンベヤベルト、この場合、各モジュール間のキャリアフィルムに沿って移動する連続設計である。このバージョンは、各試料が個々に処理されるため、時間がかかることになる。第2の設計は、処理スパイラル内に巻回された切片を有するキャリアフィルムを有する。このスパイラルは、試料が集団的脱パラフィン化および染色を受けるように試料を含む。スパイラルは、フィルムの層間に空間が存在することになるように設計され、液体試薬が、妨げられない各試料切片を洗浄することを可能にする。試料は、密閉およびスキヤニングのためにスパイラルから巻き戻されることになり、その後、格納のためにスプール内に再巻回される。

【0044】

モジュール式コンポーネント

脱パラフィン化モジュールは、試料を加熱することによってパラフィンワックスを溶解するのに役立つだけである；エタノール溶液およびキシレン等の、脱パラフィン化のために典型的には使用される全ての他の液体試薬ウォッシュを、染色モジュールが適用することができる。なぜならば、これらのモジュールが、液体化学的適用のために設計されるからである。脱パラフィン化モジュールは、各試料を最大10分間、約55℃まで加熱しなければならない。一般的な設計は、オープンまたは被加熱表面の設計であることができる。マウンティングプレート、ストリップ、または処理用スパイラルを使用する場合、試料を、ロボット機構を介して断熱式加熱区画内に移送することができる。フィルムの連続リボンを利用する場合、試料は、デバイスを通して移動するときに、加熱式コリドーの下をまたはそれを通して通過することができる。

【0045】

述べたように、染色モジュールは、脱パラフィン化プロセスを終了させると共に、組織試料を染色する液体試薬を適用するのに役立つ。染色モジュールの2つの変形はデバイスに統合することができる。染色モジュールの第1の実施形態は、試薬槽設計を利用し、試薬槽設計において、試料は、特定の染色プロトコルについて必要に応じて、一連の液体試薬槽内に浸漬され培養される。この変形は、(フィルムストリップの使用または直接切片マウンティングを伴う)切片マウンティングプレートおよび処理スパイラルと組み合わせられると、好適である。こうして、試料は、集団的で増加する均一性(c o l l e c t i v e , i n c r e a s i n g u n i f o r m i t y)として染色される。染色モジュールの第2の変形は、自動化アプリケーションが、ピペットまたはノズルとして特定の試薬を特定の試料上に垂らす自動化試薬分注器の変形であるとして行うことができる。この実施形態において、試薬を、モジュール内のタンクに格納することができ、試薬を、汚染を防止するために専用チュービングを通してアプリケーションに圧送することができる。特定の染色試薬の離散的適用は、必要とされる試薬の容積を低減することになり、隣接試料が異なる染色を必要とする場合に必須である。チャンパーまたはバリアーは、試料流出および交差汚染を防止するために個々の試料の周りに設置することができる。この染色モジュールの変形は、1)フィルムストリップの使用または直接切片マウンティングを伴う切片マウンティングプレート、2)プレートと無関係の個々のストリップ、および3)試薬槽の変形がそれぞれについて実行不可能であることになる連続処理の実施形態のコンベヤベルト設計、と共に使用するためにシステムに統合することができる。

10

【0046】

20

染色モジュールの全ての実施形態において、染色する方法は、ユーザーによって指定されることになる。試薬槽の変形および自動化分注器の変形は共に、1)標準的なH&E染色、2)IHC、3)IF、および4)種々の特別の染色プロトコルを実施することが可能であるとして行うことができる。それぞれについての特定の試薬は、モジュール内に手動でロードすることができ、プロトコルを、ユーザーによってユーザーインターフェースを介して示すことができる。抗体および非標準の染色試薬のコストのせいで、試薬槽の変形は、標準的なH&E染色に好適であり、一方、他の染色プロトコルは、自動化分注器によって実施される、より精密な適用から利益を得ることができる。

【0047】

30

密閉モジュールは、透明カバーを染色済み試料に適用するのに役立つ。このカバーは、スキャンングプロセスおよび分析プロセスを通してならびに格納中に、試料に対する乾燥および損傷を防止するように設計される。密閉モジュールの3つの種類のうちの1つは、ユーザーのニーズに応じてデバイスに統合することができる。密閉モジュールの第1の実施形態は、各試料上に液体封止剤を分注する。封止剤の適用は、制御されかつ規定された容積であることになる、自動分注染色モジュールと類似の方法。統合化デバイスの特定の実施形態において、この密閉モジュールの変形を、染色モジュールに統合することができる。この変形は、本発明の全ての実施形態と共に使用することができる。密閉モジュールの第2および第3の変形は、プレート上への切片の直接マウンティングを利用する本発明の実施形態に主に適用される。マウンティングプレートおよび全ての切片が、いずれの手段によってであれ、染色を受けると、接着剤でコーティングされたプラスチックフィルムを、プレートおよび試料を覆って適用することができる。代替的に、大きいガラスカバーを、プレート上に適用することができる。この密閉の最後の変形は、組織試料に対するアクセスを必要とする場合があるユーザーにとって最も適用可能であることになる、後処理。

40

【0048】

スキャンングモジュールは、全ての染色済み組織試料のデジタル画像を取り込み格納するのに役立つ。このモジュールの1つの実施形態は、視野(FOV: f i e l d o f v i e w)内の1つの試料または複数の試料の画像を取り込む高解像度デジタルカメラを利用する。例えば、本発明の連続フィード(c o n t i n u o u s f e e d)の変形において使用するために、この高解像度カメラは、各切片の画像を順次取り込むことができる

50

。代替的に、マウンティングプレートを使用するとき、カメラFOVは、プレート上の一部または全ての試料の領域を取り込むことができる。特定の領域のみが取り込まれる場合、カメラまたはプレートは、CNCスキャフォールド上に構築することができ、再構成ソフトウェアによって後で共にスティッチングされることになるプレートの複数の領域をカメラが取り込むことを可能にする。スキャニングモジュールの別の実施形態は、高解像度デジタルカメラのアレイを組み込む；この実施形態は、マウンティングプレートの変形と最もよく統合される。各カメラのFOVは、各画像が1つまたは複数の組織切片を含むようにマウンティングプレートの領域を取り込むことができる。この変形は、カメラのFOVが所望の解像度によって制限される場合、プレートをスキャンするのに費やされる時間を低減するように設計される。スキャニングモジュールのさらに別の実施形態において、光投影器が、染色済み組織切片の一方の側面を照明するために使用することができる。光が試料を通過すると、アナログ画像を、一連のレンズを通して増幅し、高解像度多色デジタル検出器アレイが取り込むことができる。検出器アレイのセンサは、デジタル変換およびピニング後に有効解像度が高いままであるように、適切に多い数のピクセルを必要とすることになる。センサはまた、投影されかつ増幅された画像の全体を取り込むのに十分に大きくある必要があることになる。スキャニングモジュールの今述べたこの実施形態は、本発明の全ての実施形態に統合することができる；しかしながら、それは、単一リボン連続処理の変形に好適であることになる。

10

【0049】

分析ソフトウェア

20

本発明の残りの態様は、ソフトウェアの特徴および機能を述べる。ソフトウェアは、3つの動作；1)組織試料の3次元再構成を生成すること；2)再構成物内で組織タイプを区別することであって、ユーザーが、再構成物から特定の組織タイプをフィルタリングし、試料内のターゲット組織を強調することを可能にする、区別すること；3)疾病診断を容易にする機械学習のためにAIを使用すること、を実施する。

【0050】

再構成は、最初に、個々の組織切片を識別し順序付けることによって達成される。画像取り込みが連続して実施される場合、デジタル画像は、正しい順序で格納されるべきである。マウンティングプレート上の全ての試料を取り込むスキャニングモジュール等の本発明の特定の実施形態を使用する場合、別個のアルゴリズムを、1)所与の画像内の各切片を識別し、番号付けし、2)それぞれが1つの切片のみを含む画像の新しいセットを保存するために実装することができる。特定の実施形態において、スティッチング機能は、プレートの完全な画像を最初に生成するために必要とされる場合がある。個々の画像が保存され、順序付けられると、品質管理および誤差補正のプロセスを実装することができる。処理済み組織試料の高解像度画像を、スライシングの直前に撮影された参照画像と照合することによって、相対的位置、回転、および形態に対する変更を観測することができる。このプロセスを支援するために、仮想スケールまたは参照マーカを、高解像度画像上に置くことができる。全ての画像が、所定に順序で積み重ねられ、誤差を補正されると、再構成プロセスを始めることができる。再構成アルゴリズムは、2D画像間で補間し、処理済み組織試料の3Dモデルを形成するために各カットの既知の厚さを利用することになる。

30

40

【0051】

再構成が終了すると、AI分析が行われるであろう。再構成物内の染色パターンおよび既知の細胞タイプの組織学的画像データベースを相互参照することによって、AIシステムは、限定はしないが、物理学的と病理学的の両方の全体構造、組織タイプおよび境界、血管網等を含む組織試料の特徴部を識別し示すであろう。ソフトウェアはまた、特定の組織および構造を、ユーザーの目的に応じて強調するまたは取り除くことができる組織試料の動的3Dモデルを生成する。

【0052】

コンピュータアプリケーションの形態で提示される可能性が最も高いユーザーインタフェースは、統合化デバイスの設定を管理し、動的3D再構成物を編集するために使用され

50

るであろう。ユーザーが制御することができる幾つの特徴は、試料厚、染色プロトコル、および画像解像度を含む。このリストは網羅的でない。ユーザーは、どのモジュールが組み込まれているかを含んで、デバイスのどの実施形態が使用中であることを要求される場合もある。

【0053】

本発明は、組織学の全てのプロセスを結合して、高スループットの1つの統合化デバイスにするように設計される。各コンポーネントのモジュール式の性質は、システムの最終設計における大きい変形を可能にする。どの変形を使用するかを決定することは、分析される試料のタイプおよび分析方法、特に、どの染色プロトコルかに依存する。上述した特定のモジュールは、独立に使用することができる、または、特定の場、手作業による処理が所望される場合、省略することができる；しかしながら、本発明は、ユーザー入力が全くないかまたは最小である、自律的統合化システムとして開発されることを意図される。

10

【0054】

本発明を実施するための最良モード

以下の例および図は、本発明をより具体的に説明するが、本発明の分野または範囲を制限しない。

【0055】

図1は、本発明の高スループット再使用可能プレートの実施形態における切片化およびマウンティングプロセスのダイアグラムを示す。パネル(A)に示すように、ホルマリン固定パラフィン包埋(F F P E)生物学的組織試料ブロック1は、マイクロームブレード2によってスライスされる。カメラ4は、存在し、ブロック面24に方向付けされる；これは、各カットの前に、ブロック面24の画像を取り込む。この参照画像は、品質管理のために保存される。結果として得られる組織スライス3は、薄く透明な耐熱性マウンティングフィルム5上に順次移送される。元々はスプール6内に巻回されたこのフィルム5は、高精度スプロケット7のシステムを使用してデバイスを通して移動する。この図に示す本発明の実施形態において、フィルム5の先行する長さは、クランプ8の集合体の助けを借りて張った状態で伸長し保持することができる。これらのクランプ8間で収集されるフィルム5の長さは、フィルム5上にマウントされた複数のスライス済み組織切片3を有する；このフィルムの長さは、本発明の文脈でストリップ10と呼ばれる。このストリップ10は、ブレード9によって切断される。フィルムのストリップ10は、マウンティングプレート11として画定される、複数のフィルムのストリップ10を保持するように設計された過大なガラススライドまで自動化機構によって移送される。マウンティングプレート11は、複数のストリップ10を保持することができる。複数のストリップ10は、最大数のストリップ10をプレート11上にマウントすることができるように配置される。試料ブロック1の切断順序は、試料切片5のプレート11上への設置が、左から右に、上から下に途切れないように、同様に維持される。マウンティングプレート11が一杯になると、マウント済みの全てのストリップ10または直接マウント済みの試料切片(実施形態では示さず)は、脱パラフィン化、染色、密閉、および分析を含む試料処理を受けるであろう。この実施形態において、ストリップ10を、別々に取り外し、格納することができる；マウンティングプレート11は、次のストリップ10のセットのために再使用することができる。

20

30

40

【0056】

図2は、切片化機構を示すダイアグラムである。パネル(A)は、ブレード2に対する組織ブロック1の相対的位置決めを示す。ブレードのベベルは、試料ブロック面24に平行であり、一方、ブレードの刃先は、所望のスライス厚；この図では5 μm(一定比例尺に従っていない)だけ変位する。組織ブロック25の運動は、直線的でありかつブロック面24に平行である。フィルム5は、試料スライス3が巻き上がり、フィルム5に接触するようにブレード2に接近して位置決めされる；パネル(B)に示す。フィルム5の運動を制御するスプロケット7は、移送ポイントにおけるフィルム5の速度が切断運動25の速度に等しく、それにより、試料スライス3が移送中に引き裂かれないまたは損傷を受け

50

ないことを保証する。水溶液 26 は、フィルム 5 の移送を支援するために切断の前に、フィルム 5 およびブロック面 24 上に噴霧することができる。

【0057】

図 3 は、切片化中の試料ブロック 25 およびブレード 27 の運動を示す。パネル (A) および (B) は、ブレードが固定である設計および刃先に押し込まれるブロック 1 を示す。パネル (C) および (D) は、ブロック 1 およびブレード 2 が共に、切断中に運動している設計を示す。この場合、ブレード 27 の刃先は、試料に対して右に並進し、ブロック 25 が下方に移動してブレードに噛み合うと試料をスライスする。組織ブロック 25 の運動の方向は、両方の場合、直線状でかつ刃先に垂直のままである。

【0058】

図 4 は、モジュール間で輸送される間、フィルム 5 上での組織試料切片 3 の位置決めのための精密な制御を維持するための機構を示すダイアグラムである。フィルム 5 の側部縁に沿う等距離穴 12 は、スプロケット上の歯と整列する。デバイス全体にわたる全てのスプロケットの回転は、全ての試料切片の位置が精密かつ正確に規定されるように協働する。

【0059】

図 5 は、フィルムのストリップ 10 をプレート 11 上にどのようにマウントすることができるかを示す。本発明のこの実施形態において、マウンティングプレート 11 は、そのマウンティング表面に直角の、プレート 11 を貫通して延在する突出部またはペグ 13 を持つように設計される。これらのペグ 13 は、プレートの対向する側部縁に沿って位置決めされ、フィルムストリップ 10 内の穴 12 と整列するために離間する。この設計は、ストリップ 10 の離散的かつ首尾一貫した設置を提供し、マウンティングエリアを最適化し、また本発明の特定の実施形態において、スキャンングおよび染色 (図示せず) を支援する。

【0060】

図 6 は、プレートにマウント済みのストリップ 10 の、処理中の移動を防止するさらなる安全対策を示す。機械化ロックバーまたはクランプ 14 を、パネル 11 上のペグ 13 上に下げることができる。

【0061】

図 7 は、フィルムの単一連続リボンが、処理モジュール間で試料切片を順次輸送する本発明の 1 つの実施形態のダイアグラムである。試料は、図 1 で述べたように、最初に、切片化され、キャリアフィルム上に移送される。ストリップになるように切断されるのではなく、ここで示す実施形態は、フィルムおよびマウント済み試料セクション (図示せず) が、脱パラフィン化モジュール 15、染色モジュール 16、密閉モジュール、およびスキャンングモジュール 17 を通してコンベヤベルト方式で移動することを示す。処理されると、フィルムは、格納スプール 18 内に巻回される。脱パラフィン化モジュール 15 は、各試料を加熱し、パラフィンワックスを溶解させるのに役立つ。この実施形態の設計のせいで、脱パラフィン化モジュール 15 は、加熱素子と整列したコリドーとして設計することができる。化学ウォッシュは、概して、脱パラフィン化のためにも使用される、しかしながら、これらの試薬を、染色モジュールに組み込むことができかつ染色モジュールが適用することができる。ここで示す染色モジュール 16 は、染色試薬 21 を個々の試料切片に適用する自動分注器設計である (図 8 A 参照)。この実施形態のための密閉モジュール (図示せず) は、液体封止剤の液滴 21 を各試料上に適用する; 同様の機構を考慮すると、このシステムを、染色モジュールに組み込むことができかつ染色モジュールが適用することもできる。スキャンングモジュール 17 は、各試料のデジタル画像を取り込むのに役立つ。このモジュールの種々の考えられる実施形態が存在する (発明を実施するための形態: モジュール式コンポーネント参照); 本発明のこの実施形態と共に使用されるバージョンは、カメラの視野に入ると、試料の高解像度画像を連続して撮影することができる。各モジュール内でのキャリアフィルムの移動および試料の位置決めを、高精度スプロケット 7 が制御することができる。

【0062】

10

20

30

40

50

図 8 は、染色モジュールの考えられる 2 つの実施形態を示す。パネル (A) は、自動化分注器設計 1 6 を示す。この設計において、自動化アプリケーション 2 0 は、ピペットまたはノズルとして特定の染色試薬 2 1 を、ここでフィルムのストリップ 1 0 上に示す特定の試料上に垂らす。染色試薬ならびに脱パラフィン化試薬および液体封止剤は、モジュール 1 9 の本体内のタンク内に別々に格納することができる。離散的でかつ比較的少量の試薬は、コストおよび廃棄物を低減しようとして各試料に適用することができる。チャンバーまたはバリアー (図示せず) は、試料流出および交差汚染を防止するために個々の試料の周りに設置することができる。このモジュールの変形は、複数の試薬 2 1 を分注し、複数の試料を同時に処理すると共に、隣接切片間で可変に染色することが可能な複数のアプリケーション 2 0 を持つように設計することができる。分離ストリップ 1 0 を処理する自動化アプリケーション染色モジュールの変形 1 6 がここで示される。しかしながら、この設計は、本発明のほとんどの実施形態に統合することができる；この設計は、処理スパイラルを使用している間、適切でないことになる (発明を実施するための形態：モジュール式コンポーネント参照) 。

【 0 0 6 3 】

パネル (B) は、試薬槽設計 2 2 を示す。この変形において、試料は、所望の染色プロトコルのために必要に応じて、一連の液体試薬槽 2 3 内に浸漬され培養される。この図は、分離ストリップが処理されることを示す；しかしながら、この変形は、フィルムストリップの使用 (図 1) または直接切片マウンティング (図示せず) を伴う切片マウンティングプレート 1 1 および処理スパイラル (図 9) を使用する集団的試料染色に好適である。

【 0 0 6 4 】

図 9 は、単一リボン連続処理についての代替の実施形態を示す。図 7 に示す連続処理と同様に、試料切片は、キャリアフィルム上に移送され処理される。しかしながら、パネル (A) に見られるように、フィルムおよび試料切片は、染色スパイラル 3 2 内に巻回される。このスパイラルは、巻回済みフィルムの層間に空間を維持しながら、完全切片化済み組織試料ブロック 1 の全長を含むように設計される。試料全体が、切片化され、スパイラル内に移行されると、このフィルムは、切断され (示さず) 、スパイラルは、処理：脱パラフィン化 (示さず) 、試薬槽変形モジュール 2 2 を使用する染色 (パネル (B)) 、密閉 (示さず) 、スキャニング (パネル (C)) 、格納 1 8 を継続する。パネル (C) に示すスキャニングモジュール 1 7 の 1 つの実施形態は、試料のアナログ画像が画像取り込みの前に増幅されることを示す。ここで染色された試料切片 3 の下に位置決めされた投影器 3 3 は、試料のアナログ画像を複数のレンズ 3 4 を通して投影する。これらのレンズは、画像を増幅し、高解像度多色デジタル検出器アレイ 3 5 内に集束させる。このダイアグラムにおいて、各試料からの画像は、順次かつ連続して収集される、しかしながら、このスキャニングモジュールの変形は、本発明の全ての実施形態において利用することができる。スキャンされると、試料は、格納スプール 1 8 内に移送される。

【 0 0 6 5 】

図 1 0 は、3 D 画像再構成の前に実装される品質管理方法を表示する。図 1 に見られるように、カメラ 4 は、存在し、ブロック面 2 4 に方向付けされる；これは、各カットの前に、ブロック面 2 4 の画像を取り込む。この参照画像は保存される。この参照画像 (パネル (A)) 内で、既知の寸法のスケールまたはマーキング 2 8 が観察可能である。このスケールは、マイクロームクレードルまたは試料カセット上に位置決めすることができる。パネル (B) は、高解像度スキャナー 2 9 によって見ることができる、同じ試料スライスの後処理の画像を示す；この試料は、この図において、意図しない回転を受けている。このパネルのスケール 3 0 は、再構成ソフトウェアによって置かれた仮想スケールを示す。参照画像およびスケール 2 8 は、試料位置、回転、および形態に対する意図しない変更を判定するために、仮想画像 2 9 およびスケール 3 0 と比較される。もしあれば誤差を判定した後、ソフトウェアは、パネル (C) に見られるように、高解像度画像に対して補正を適用することができる。補正済み画像 3 1 は、保存され、3 D 再構成物に組み込まれる。

【 0 0 6 6 】

10

20

30

40

50

実施例 1

FFPE 組織試料は、切片化装置のマイクロームのクレードル内に手作業で挿入される。連続切片化は、述べたように、試料切片がキャリアフィルム上に移送される間、行われる。試料切片は、CNCの助けを借りて、キャリアフィルムからマウンティングプレート上に移送される；試料は、プレート上での各試料の位置がプレートの既知の領域内に制限されるように、切断順序によって連続して移送される。プレートおよび全てのマウント済み試料は、断熱オープンとして設計される脱パラフィン化モジュールに移送される。プレートは、その後、H & E 試薬槽染色モジュールに移送される。カバースリップがプレートに適用される。プレート全体をスキャンすることが可能な1つの高解像度カメラを備えるスキャンングモジュールは、1つの高解像度画像を取り込む。プレートは、デバイスから取り外され、格納部内に置かれる。ソフトウェアアルゴリズムを使用して、高解像度画像は、それぞれが1つの試料切片のみを含む領域に分割される；各ファイルが単一切片の画像であるように、新しいデータセットが保存される。画像は、番号付けされ、所定の順序で置かれる。全ての試料画像は、品質管理、ならびに、並進、回転、および/または形態誤差の補正を受ける；新しい画像ファイルが、必要に応じて生成される。画像データセットは、3次元モデルを再構成するために使用される。この再構成は、疾病診断および組織試料提示を支援するために、AIおよび機械学習アルゴリズムによって分析される。

【0067】

実施例 2

FFPE 組織試料は、切片化装置のマイクロームのクレードル内に手作業で挿入される。連続切片化は、述べたように、試料切片がキャリアフィルム上に移送される間、行われる。キャリアフィルムは、処理スパイラル内に巻回される。組織ブロック全体が切片化され、全ての試料がスパイラルに含まれると、フィルムが切断される。スパイラルおよびその内容物は、断熱オープンとして設計された脱パラフィン化モジュールに移送される。プレートは、その後、H & E 試薬槽染色モジュールに移送される。染色されると、フィルムは、スプロケットの助けを借りて、スパイラルから巻き戻される。密閉モジュールは、液体封止剤の液滴を各試料に適用することができる。投影器、一連のレンズ、および高解像度多色デジタル検出器アレイを備えるスキャンングモジュールは、単一スライスのアナログ画像を増幅し、その画像をセンサ内に集束させる。試料は、スプールから巻き戻されると、連続してスキャンされる。スキャンされると、フィルムは、格納スプール内に巻回される。高解像度画像は逆順であるべきである。全ての試料画像は、品質管理、ならびに、並進、回転、および/または形態誤差の補正を受ける；新しい画像ファイルが、必要に応じて生成される。画像データセットは、3次元モデルを再構成するために使用される。この再構成物は、疾病診断および組織試料提示を支援するために、AIおよび機械学習アルゴリズムによって分析される。

【0068】

本明細書で引用される全ての出版物および特許は、それぞれの各出版物および特許が参照により組み込まれることを具体的にかつ個々に示されたかのように、参照によって本明細書に組み込まれ、また、出版物がそれに関連して引用される方法および/または材料を開示し述べるために、本明細書に組み込まれる。任意の出版物の引用は、出願日以前のその開示のためのものであり、本発明が、先行発明によってそのような出版物に先行する資格がないという承認と解釈されるべきでない。さらに、提供される公開日は、独立に確認される必要がある場合がある実際の公開日と異なることができる。参照により本明細書に組み込まれる文書に述べられる用語の規定が本明細書で明示的に規定される用語の規定と矛盾する範囲に対して、本明細書述べる規定が支配する。

【符号の説明】

【0069】

- 1 ホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) 生物学的組織試料
- 2 ミクトームプレート
- 3 組織試料切片

10

20

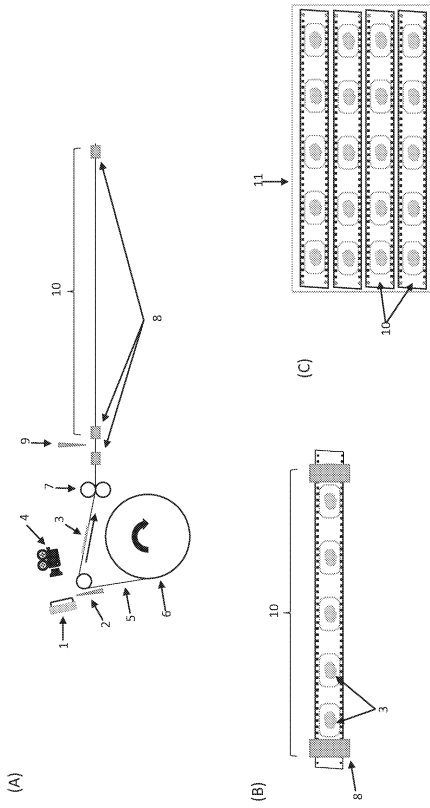
30

40

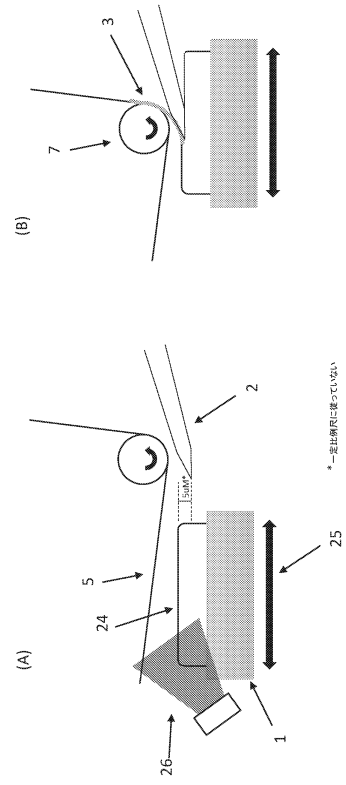
50

4	低解像度カメラ	
5	キャリアフィルム	
6	フィルムスプール	
7	スプロケット	
8	クランプ	
9	切断ブレード	
10	フィルムのストリップ	
11	マウンティングプレート	
12	フィルム内の穴	
13	ペグ	10
14	ロックバー	
15	脱パラフィン化モジュール	
16	自動化染色試薬分注器モジュール	
17	高解像度カメラ	
18	格納スプール	
19	染色試薬タンク	
20	自動化分注器ノズル	
21	染色試薬	
22	自動化染色試薬槽モジュール	
23	染色試薬槽	20
24	ブロック面	
25	ブロックの運動方向	
26	水溶液噴霧	
27	ブレードの運動方向	
28	参照スケールバー	
29	処理済み試料の高解像度画像	
30	仮想参照スケールバー	
31	処理済み試料の補正済み高解像度画像	
32	処理スパイラル	
33	投影器	30
34	レンズまたは一連のレンズ	
35	検出器	

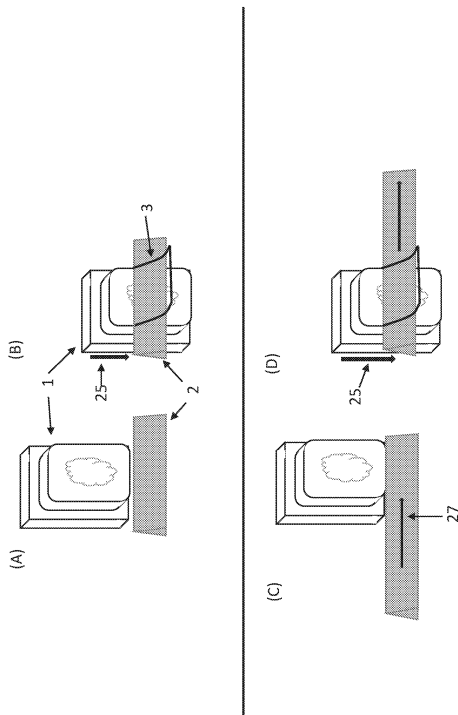
【図面】
【図 1】



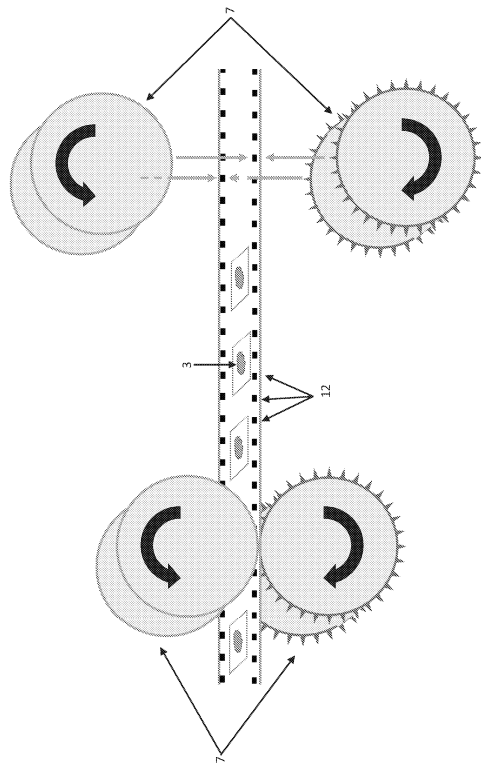
【図 2】



【図 3】



【図 4】



10

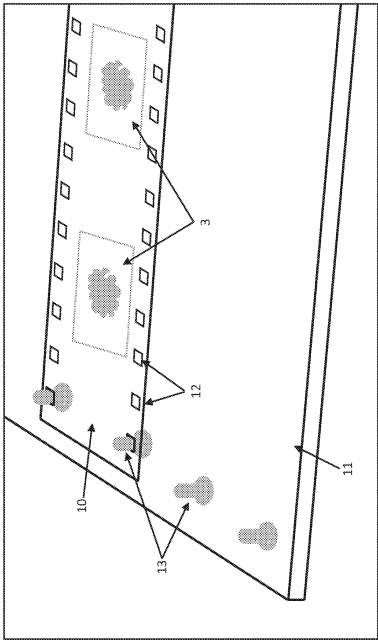
20

30

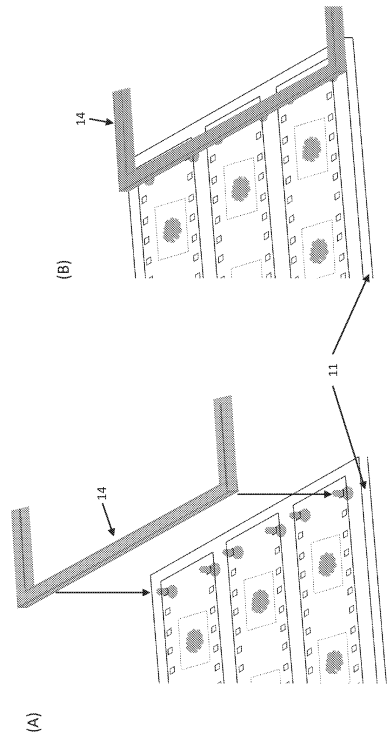
40

50

【 図 5 】



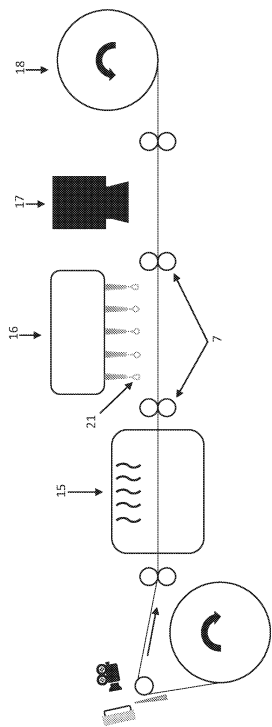
【 図 6 】



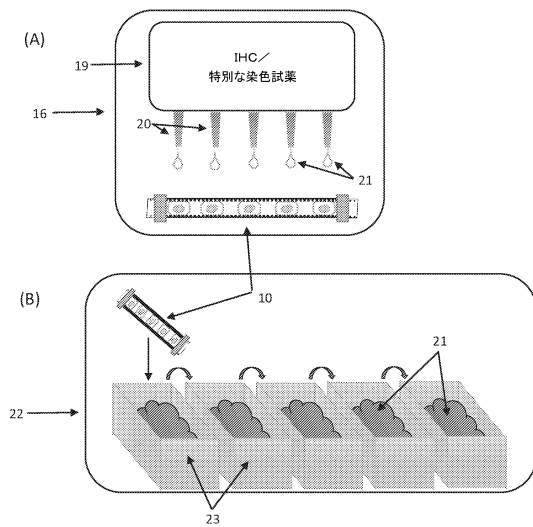
10

20

【 図 7 】



【 図 8 】

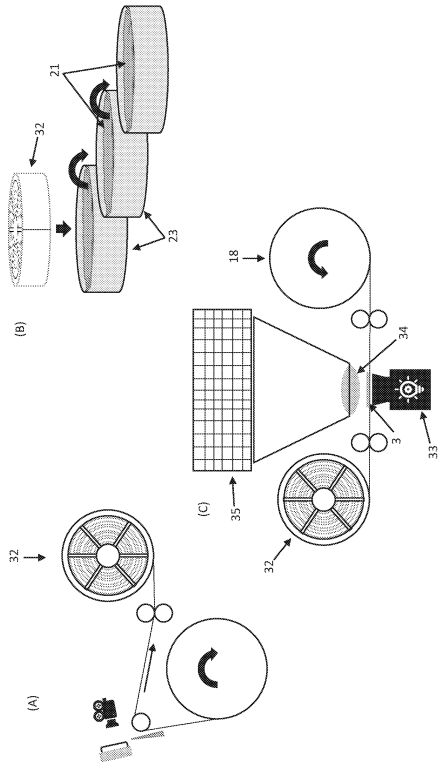


30

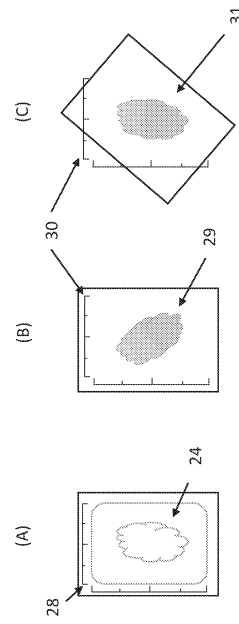
40

50

【 9 】



【 1 0 】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(72)発明者 ムン, ヨン ワン

大韓民国 06001 ソウル, ソウル, カンナム-ク, アプゲジョン-ロ, 112-402,
151

審査官 外川 敬之

(56)参考文献 特開2016-191708(JP, A)

国際公開第2015/046419(WO, A1)

国際公開第2018/094290(WO, A1)

特開2007-057255(JP, A)

国際公開第2015/046518(WO, A1)

特開2007-198832(JP, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

G01N 1/06

G01N 1/28

G01N 1/31