

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2020년 4월 23일 (23.04.2020)



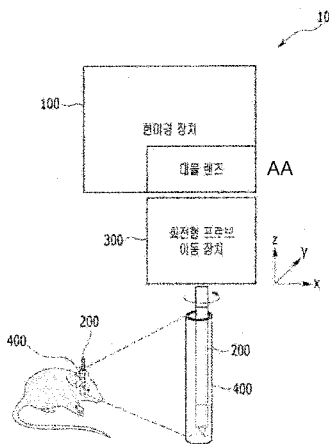
(10) 국제공개번호
WO 2020/080721 A1

- (51) 국제특허분류: A61B 5/00 (2006.01) G02B 21/06 (2006.01)
G02B 21/00 (2006.01) G02B 21/24 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2019/013128
- (22) 국제출원일: 2019년 10월 7일 (07.10.2019)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보: 10-2018-0123869 2018년 10월 17일 (17.10.2018) KR
10-2018-0155498 2018년 12월 5일 (05.12.2018) KR
- (71) 출원인: 한국과학기술원 (KOREA ADVANCED INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY) [KR/KR]; 34141 대전시 유성구 대학로 291, Daejeon (KR).
- (72) 발명자: 김필한 (KIM, Pilhan); 34141 대전시 유성구 대학로 291, Daejeon (KR). 공은지 (KONG, Eunji); 34141 대전시 유성구 대학로 291, Daejeon (KR). 안진효 (AHN, Jin Hyo); 34141 대전시 유성구 대학로 291, Daejeon (KR).
- (74) 대리인: 유미특허법인 (YOU ME PATENT AND LAW FIRM); 06134 서울시 강남구 테헤란로 115, Seoul (KR).
- (81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): 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, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, 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, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (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).

(54) Title: MICROSCOPIC IMAGE ACQUISITION SYSTEM OF IN-VIVO DEEP TISSUE AND MICROSCOPIC IMAGE PROVIDING METHOD THEREFOR

(54) 발명의 명칭: 생체 심부 조직의 미세 영상 획득 시스템 및 이의 미세 영상 제공 방법

【도 1】



100 ... Microscope device
 300 ... Rotatable probe movement device
 AA ... Object lens

(57) Abstract: A microscopic image acquisition system comprises: a microscope device for scanning and transferring the light of multiple wavelengths to an object lens and detecting a fluorescent signal which has returned to the object lens after being reflected from an in-vivo tissue; an endo-probe comprising a lens which is inserted into a transplantation device transplanted into an in-vivo body, transfers the light incident from the object lens into a side opening part of the lower end of the endo-probe, and transfers a fluorescent signal light-emitted from the in-vivo body labeled with a fluorescent material onto the object lens; and a rotatable probe movement device for fixing the endo-probe and rotating or vertically moving the fixed endo-probe.

(57) 요약서: 미세 영상 획득 시스템은, 복수 파장들의 빛을 주사(scanning)하여 대물 렌즈로 전달하고, 생체 조직에서 반사되어 대물 렌즈로 들어온 형광 신호를 검출하는 현미경 장치, 그리고 생체에 이식된 이식 장치에 삽입되어 상기 대물 렌즈에서 입사된 빛을 아랫단의 측면 개구부로 전달하고, 형광 물질 표지된 상기 생체 조직에서 발광된 형광 신호를 상기 대물 렌즈로 전달하는 렌즈로 구성된 내시프로브, 상기 내시프로브를 고정하고, 고정된 상기 내시프로브를 회전 또는 수직 이동시키는 회전형 프로브 이동 장치를 포함한다.

WO 2020/080721 A1

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

【명세서】

【발명의 명칭】

생체 심부 조직의 미세 영상 획득 시스템 및 이의 미세 영상 제공 방법

5 【기술분야】

본 발명은 바이오 이미징 기술에 관한 것이다.

【배경기술】

형광 신호를 이용한 내시현미경(Endomicroscopy)은 생체 심부 조직에서 일어나는 세포 및 분자 수준의 현상을 관찰하기 위해 개발되었다. 하지만, 뇌 혹은 소장의 조직은 미세 구조별 특수 기능을 수행하는 동시에 유기적으로 연결되어 있고, 다른 조직들에 비해 넓고 깊은 영역에 걸쳐 분포되어 있어, 이전 광학 영상 기술로 뇌 조직 등을 영상화하는 데에 한계가 있다. 이러한 한계를 극복하기 위해, 광학 프로브를 생체 내로 삽입하여 심부 조직의 전면(front view) 또는 측면(side view)을 영상화하는 형광 내시현미경이 연구되었다.

하지만 광학 프로브를 동일 지점에 반복적으로 삽입하면 조직이 파괴되는 문제가 있다. 따라서, 기존 형광 내시현미경으로, 살아있는 생체의 심부 조직을 세포 수준에서 입체적이고 반복적으로 영상화하기 어렵다.

이러한 한계에도 불구하고, 생체 심부 조직에서 일어나는 현상을 정확히 관찰하기 위해서, 살아있는 동물의 생리적 특성 및 행동 특성이 유지된 상태에서 미세 영상을 획득하는 것이 필요하다. 또한, 시간에 따른 조직 변화를 관찰하기 위해 심부 조직의 세포 수준 고해상도 영상화를 반복적으로 수행하는 것이 필요하다. 이러한 생체 내 미세영상(in vivo microscopic imaging) 연구를 위한 새로운 기술이 필요하다.

【발명의 상세한 설명】

【기술적 과제】

본 발명은 생체 심부 조직의 미세 영상 획득 시스템 및 이의 미세 영상 제공 방법(SYSTEM FOR IN VIVO MICROSCOPIC IMAGING OF DEEP TISSUE, AND MICROSCOPIC IMAGING METHOD)에 관한 것이다.

해결하고자 하는 과제는 생체 심부 조직의 미세 영상을 입체적이고 반복적으로 획득하는 미세 영상 시스템을 제공하는 것이고, 특히, 살아있는 동물에 유리관(wall glass capillary)을 이식하고, 유리관에 삽입되어 수직 이동 및 회전하는 내시프로브(endoscope probe)를 이용하는 것이다.

5 해결하고자 하는 과제는 살아있는 동물에 이식된 유리관에 내시프로브가 삽입되면, 현미경 장치에 결합된 내시프로브가 수직 이동 및 회전하면서 다중 파장의 빛을 조사하고, 현미경 장치가 조직 심부에서 발광된 형광 신호를 획득하여 미세 영상화하는 미세 영상 시스템을 제공하는 것이다.

10 해결하고자 하는 과제는 사각 이미징 챔버(square-type window chamber)를 살아있는 동물에 이식하고, 사각 이미징 챔버에 삽입되어 수직 이동 및 회전하는 내시프로브를 이용하는 것이다.

【기술적 해결방법】

한 실시예에 따른 미세 영상 획득 시스템으로서, 복수 파장들의 빛을
15 주사(scanning)하여 대물 렌즈로 전달하고, 생체 조직에서 반사되어 대물 렌즈로 들어온 형광 신호를 검출하는 현미경 장치, 생체에 이식된 이식 장치에 삽입되어 상기 대물 렌즈에서 입사된 빛을 아랫단의 측면 개구부로 전달하고, 형광 물질 표지된 상기 생체 조직에서 발광된 형광 신호를 상기 대물 렌즈로 전달하는 렌즈로 구성된 내시프로브, 그리고 상기
20 내시프로브를 고정하고, 고정된 상기 내시프로브를 회전 또는 수직 이동시키는 회전형 프로브 이동 장치를 포함한다.

상기 내시프로브는 상기 대물 렌즈를 투과한 빛을 전달하는 굴절을 분포형 렌즈(gradient index lens, GRIN lens), 그리고 상기 굴절을 분포형 렌즈로부터 전달된 빛을 측면으로 조사하는 마이크로프리즘을 포함할 수
25 있다.

상기 내시프로브는 커플링 렌즈(coupling lens), 릴레이 렌즈(relay lens), 그리고 이미징 렌즈(imaging lens)로 구성될 수 있다.

상기 회전형 프로브 이동 장치는 상기 내시프로브를 고정하는 프로브 홀더, 상기 프로브 홀더를 끼우고 회전시키는 회전 틀, 그리고 상기 회전
30 틀을 수직 또는 수평 이동시키는 이동 스테이지를 포함할 수 있다.

상기 회전형 프로브 이동 장치는 상기 회전 틀을 움직여 상기 프로브 홀더에 고정된 상기 내시프로브를 회전시키고, 상기 이동 스테이지를 움직여 상기 내시프로브를 수직 방향으로 이동시킬 수 있다.

상기 미세 영상 획득 시스템은 상기 이식 장치가 이식된 동물을 정위 고정(stereotactic system)하는 스테이지를 더 포함하고, 상기 이식 장치를 부착한 플레이트가 상기 스테이지에 고정될 수 있다.

상기 이식 장치는 상기 플레이트에 고정되어 상기 동물에 이식될 수 있다.

상기 이식 장치는 상기 내시프로브에서 조사된 빛의 굴절을 조절하는 특정 굴절률의 액체로 채워질 수 있다.

상기 현미경 장치는 상기 복수 파장들의 빛을 방출하는 레이저 광원들, 복수의 거울들을 이용하여 상기 레이저 광원들로부터 나오는 빛을 주사하는 스캐너, 상기 스캐너를 통과하여 나온 빛을 상기 내시프로브로 전달하는 상기 대물 렌즈, 상기 내시프로브로부터 들어온 형광 신호 중에서 공초점면에 설치된 핀홀들을 통과한 형광 신호를 파장별로 검출하는 광검출기들, 그리고 상기 광검출기들에서 출력된 신호들을 조합하여 영상을 생성하는 컴퓨팅 장치를 포함할 수 있다.

상기 현미경 장치는 다광자 현미경(Multi-photon microscopy)을 포함할 수 있다.

상기 컴퓨팅 장치는 상기 내시프로브가 회전하는 경우, 특정 깊이의 생체 조직에 표지된 형광 물질이 상기 레이저 광원들에 의해 여기되어 나타나는 형광 영상을 생성할 수 있다.

상기 컴퓨팅 장치는 상기 내시프로브의 회전 및 수직 이동 위치를 기초로, 상기 생체 조직의 형광 영상을 입체적으로 생성할 수 있다.

상기 이식 장치는 상기 내시프로브가 삽입되는 통로가 구현된 유리관(wall glass capillary) 또는 사각 이미징 챔버(square-type window chamber)일 수 있다.

한 실시예에 따른 미세 영상 획득 시스템의 미세 영상 획득 방법으로서, 현미경 장치의 복수 파장들의 빛을 내시프로브를 통해 생체 조직으로 조사하는 단계, 그리고 상기 생체 조직에서 발광된 형광 신호를

이용하여, 상기 생체 조직에 표지된 형광 물질이 다중 파장 레이저에 의해 여기되어 나타나는 형광 영상을 생성하는 단계를 포함한다. 상기 복수 파장들의 빛은 상기 현미경 장치의 대물 렌즈에서 상기 내시프로브의 렌즈로 전달되어 상기 내시프로브의 측면 개부구 주변의 생체 조직에

5 조사되고, 상기 형광 신호는 상기 내시프로브의 렌즈에서 상기 대물 렌즈로 전달된다. 상기 내시프로브는 생체 조직에 이식된 유리관(wall glass capillary) 또는 사각 이미징 챔버(square-type window chamber)에 삽입되어 회전 및 수직 이동한다.

상기 형광 영상을 생성하는 단계는 상기 내시프로브의 회전 및 수직

10 이동 위치를 기초로, 상기 생체 조직의 형광 영상을 입체적으로 생성할 수 있다.

상기 현미경 장치는 공초점 현미경 또는 다광자 현미경을 포함할 수 있다.

【발명의 효과】

15 실시예에 따르면 살아있는 동물 조직을 형광 영상화하므로, 생리적 특성 및 행동 특성이 유지된 생체 조직에서 일어나는 현상을 실시간으로 정확히 관찰할 수 있다.

실시예에 따르면 동일한 생체 심부 조직의 미세 영상을 반복적으로 획득할 수 있으므로, 시간에 따른 생체 조직 변화를 장기적이고 반복적으로

20 관찰할 수 있다.

실시예에 따르면 내시프로브가 수직 이동 및 회전하므로, 대면적의 확장된 영상을 획득할 수 있고, 2차원뿐만 아니라 3차원의 입체적 영상을 획득할 수 있다.

실시예에 따르면 기존 형광 내시현미경으로 접근할 수 없는 심부

25 조직으로도 안정적으로 장기간에 걸쳐 반복적으로 접근할 수 있다. 따라서, 실시예에 따르면 뇌 조직을 포함한 다양한 심부 조직에서 발생하는 다양한 질병 혹은 생물학적 현상들을 보다 정밀하게 장기간에 걸쳐 확인할 수 있다.

【도면의 간단한 설명】

30 도 1은 한 실시예에 따른 미세 영상 획득 시스템의 구성도이다.

도 2는 한 실시예에 따른 내시프로브의 예시이다.

도 3은 한 실시예에 따른 회전형 프로브 이동 장치의 예시이다.

도 4는 한 실시예에 따른 공초점 현미경 장치의 예시이다.

5 도 5는 한 실시예에 따른 생체 내 유리관 이식을 위한 두개골 부착형 플레이트를 설명하는 도면이다.

도 6은 한 실시예에 따른 미세 영상 획득 시스템의 스테이지에 마우스가 고정된 모습을 설명하는 도면이다.

도 7은 한 실시예에 따른 미세 영상 획득 시스템으로 획득한 마우스의 뇌조직 영상의 예시이다.

10 도 8은 한 실시예에 따라 획득한 대면적 형광 영상의 예시이다.

도 9는 한 실시예에 따른 미세 영상 획득 방법의 흐름도이다.

도 10은 다른 실시예에 따른 생체에 이식된 이식 장치의 예시이다.

【발명의 실시를 위한 형태】

아래에서는 첨부한 도면을 참고로 하여 본 발명의 실시예에 대하여 본
15 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있도록 상세히 설명한다. 그러나 본 발명은 여러 가지 상이한 형태로 구현될 수 있으며 여기에서 설명하는 실시예에 한정되지 않는다. 그리고 도면에서 본 발명을 명확하게 설명하기 위해서 설명과 관계없는 부분은 생략하였으며, 명세서 전체를 통하여 유사한 부분에 대해서는 유사한 도면
20 부호를 붙였다.

명세서 전체에서, 어떤 부분이 어떤 구성요소를 "포함"한다고 할 때, 이는 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성요소를 더 포함할 수 있는 것을 의미한다. 또한, 명세서에 기재된
25 "...부", "...기", "모듈" 등의 용어는 적어도 하나의 기능이나 동작을 처리하는 단위를 의미하며, 이는 하드웨어나 소프트웨어 또는 하드웨어 및 소프트웨어의 결합으로 구현될 수 있다.

도 1은 한 실시예에 따른 미세 영상 획득 시스템의 구성도이고, 도 2는 한 실시예에 따른 내시프로브의 예시이며, 도 3은 한 실시예에 따른 회전형 프로브 이동 장치의 예시이다.

30 도 1을 참고하면, 미세 영상 획득 시스템(10)은 현미경

장치(microscope apparatus)(100), 일정 길이의 내시프로브(endoscope probe)(200), 현미경 장치(100)의 대물 렌즈에서 입사된 빛이 내시프로브(200)로 전달되도록 내시프로브(200)를 고정하고 내시프로브(200)를 수직 이동 또는 회전시키는 회전형 프로브 이동 장치(300)를 포함한다.

살아있는 동물의 조직에 유리관(wall glass capillary)(400)이 이식된다. 유리관(400)이 삽입된 동물은 정위 고정(stereotactic system)이 가능한 모터 스테이지(motorized stage)에 고정된다. 이후, 회전형 프로브 이동 장치(300)에 고정된 내시프로브(200)가 살아있는 동물의 조직에 이식된 유리관(400)에 삽입된다. 유리관(400)에 삽입된 내시프로브(200)는 회전형 프로브 이동 장치(300)에 의해 수직 이동 및 회전하면서 조직 심부로 빛을 조사하고, 형광 물질 표지된 조직 심부에서 발광된 빛(형광 신호)을 현미경 장치(100)로 전달한다.

현미경 장치(100)의 대물 렌즈와 내시프로브(200)의 위치 관계, 그리고 내시프로브(200)와 유리관(400)의 위치 관계는 정밀한 조정이 가능하도록 설계된다.

현미경 장치(100)는 다양한 종류의 현미경일 수 있고, 예를 들면, 공초점 현미경(confocal microscopy)나 다광자 현미경(Multi-photon microscopy)을 이용할 수 있다. 현미경 장치(100)는 레이저 주사(laser scanning) 방식으로 형광 물질을 발광시키고, 내시프로브(200)로부터 전달된 빛을 검출하여 2차원 또는 3차원 영상을 생성한다.

내시프로브(200)는 유리관(400) 벽 방향으로 빛을 조사하는 측면 내시경(side-view endoscope)으로서, 현미경 장치(100) 대물렌즈를 통해 들어온 빛을 생체 조직 내부의 촬영 부위로 전달하고, 생체 조직 내부로부터 반사된 빛을 다시 대물렌즈로 전달한다. 내시프로브(200)의 모양은 다양할 수 있으나, 본 발명에서는 유리관(400)에 삽입이 가능하면서 굴절을 분포형 렌즈(gradient index lens, GRIN lens)를 포함할 수 있는 막대나 니들 모양일 수 있다.

내시프로브(200)는 동물의 조직에 이식된 유리관(400)에 삽입되므로, 미세 영상 획득 시스템(10)은 조직 손상 없이 생체 심부 조직의 미세

영상을 반복적으로 생성할 수 있다.

내시프로브(200)의 윗단은 회전형 프로브 이동 장치(300)에 결합하고, 대물 렌즈에서 입사된 빛을 아랫단의 측면 개구부로 전달하는 렌즈 구조를 포함한다.

- 5 도 2를 참고하면, 내시프로브(200)는 측면 영상화를 위해 아랫단에 마이크로프리즘(microprism)이 부착된 GRIN 렌즈로 제작될 수 있다. GRIN 렌즈의 광학적 조건은 저침습(minimal invasive)을 포함한 생체 미세조직 관찰에 적합한 조건들을 고려하여 최적화된다. 광학적 조건은 GRIN 렌즈 직경(예를 들면, 1mm), 길이(예를 들면, 28.5mm), 작동거리, 그리고 부착된
- 10 마이크로프리즘의 크기(예를 들며, $0.7 \times 0.7 \times 0.7 \text{mm}^3$) 등을 포함한다. 내시프로브(200)의 내부는 커플링 렌즈(coupling lens)(210), 릴레이 렌즈(relay lens)(220), 이미징 렌즈(imaging lens)(230)로 구성된 트리플렛(triplet) 렌즈 구조일 수 있다. 커플링 렌즈(210)와 이미징 렌즈(230)의 NA(Numerical Aperture)는 0.45 내지 0.55이고,
- 15 중계렌즈(220)의 NA는 0.15 내지 0.25일 수 있다. 예를 들면, 렌즈 직경이 1mm인 GRIN 렌즈로서, 커플링 렌즈(210)와 이미징 렌즈(230)의 NA는 0.5이고, 중계렌즈(220)의 NA는 0.2일 수 있다.

- 회전형 프로브 이동 장치(300)는 내시프로브(200)를 회전할 뿐만 아니라, 내시프로브(200)의 좌우상하 움직임을 정밀 조정할 수 있는
- 20 구조로서, 결합된 내시프로브(200)와 현미경 장치(100) 대물렌즈와의 위치 관계에 중요한 평면(X축 및 Y축) 이동, Z축 방향의 수직 이동을 제어한다.

- 도 3을 참고하면, 회전형 프로브 이동 장치(300)는 내시프로브(200)를 고정하는 프로브 홀더(310), 프로브 홀더(310)를 정밀 회전시키는 회전 틀(rotation mount)(330), 회전 틀(330)을 X축, Y축, Z축
- 25 정밀 이동시키는 이동 스테이지(translation stage)(350)를 포함할 수 있다. 회전형 프로브 이동 장치(300)는 회전, 3축 이동(수직 및 수평 이동)을 제어하는 부재들의 조합으로 구현될 수 있고, 세부 구성은 다양하게 설계될 수 있다.

- 유리관(400)은 GRIN 렌즈를 통해 생체 조직으로 전달될 수 있는
- 30 광원의 작동거리(400um)를 고려하여 제작된다. 유리관(400)은 예를 들면,

내경 1.04mm 그리고 외경 1.2mm의 매우 얇은 유리관일 수 있다. 유리관(400)은 정밀한 축 조정을 위하여 두개골 부착에 적합하도록 고안된 플레이트에 고정된 상태로 동물에 이식될 수 있다. 유리관(400) 하단은 막혀있고, 상단은 내시프로브(200)가 삽입되도록 뚫려있다. 유리관(400)의

5 내벽은 내시프로브(200)가 매끄럽게 이동 및 회전할 수 있도록 표면 처리될 수 있다. 유리관(400)의 내부는 내시프로브(200)으로부터의 빛의 굴절을 고려하여 특정 굴절률을 갖는 액체로 채워질 수 있다.

도 4는 한 실시예에 따른 공초점 현미경 장치의 예시이다.

도 4를 참고하면, 공초점 현미경이 현미경 장치(100)에 이용될 수

10 있다.

공초점 현미경 장치(100a)는 복수 파장들의 빛을 방출하는 레이저 광원들(110a, 110b, 110c, 110d), 복수의 거울들을 이용하여 레이저 광원들로부터 나오는 빛을 X-Y 방향으로 주사하는 스캐너(130), 스캐너(130)를 통과하여 나온 빛을 형광 물질 표지된 타겟 조직으로

15 입사하는 대물렌즈(150), 편향을 통해 대물 렌즈 초점에서 반사된 형광 신호를 파장별로 검출하는 광검출기들(170a, 170b, 170c, 170d), 그리고 광검출기들에서 검출된 신호들을 조합하여 영상을 생성하는 컴퓨팅 장치(190)를 포함한다.

레이저 광원들(110a, 110b, 110c, 110d) 각각은 가시광선 대역의 네

20 개의 레이저 광원들로 구성되고, 예를 들면 405nm, 488nm, 561nm, 640nm의 파장의 레이저 광원일 수 있다. 여기 광원으로 사용되는 레이저 광원의 개수와 파장은 다양하게 변경될 수 있다.

레이저 광원들(110a, 110b, 110c, 110d) 각각에서 방출된 빛들은 빔통과필터(Beam Pass Filter, BPF), 회색필터(Neutral Density filter, NDF),

25 파장에 따라 빔을 분리하는 빔스플리터(Beam Splitter)를 거쳐, 스캐너(130)로 전달되도록 광 경로가 설계될 수 있다. 광 경로를 변경하기 위해 거울(Mirror, M)이 사용될 수 있다. 빔스플리터는 Dichroic 빔스플리터(Dichroic Beam Splitter, DBS)일 수 있다.

스캐너(130)는 회전 다각 거울(Polygonal Rotation Mirror)(131),

30 그리고 갈바노미터 거울(galvanometer mirror)(133)을 포함할 수 있다. 회전

다각 거울(131)은 X축을 스캐닝하고, 갈바노미터 거울은 Y축을 스캐닝하여 X-Y 래스터(Raster) 스캔 패턴을 생성할 수 있다. 스캐너(130)는 레이저 스캐닝 패턴에 따라 대물렌즈(150)의 초점 위치를 빠르게 이동시킨다.

5 대물렌즈(150)는 스캐너(130)를 통과하여 나온 빛을 형광 물질 표지된 타겟 조직으로 입사한다. 형광 물질 표지된 조직 심부에서 발광된 빛(형광 신호)은 내시프로브(200)를 거쳐 대물렌즈(150)로 들어오고, 스캐너(130)로 전달된다. 대물렌즈(150)는 $250 \times 250 \mu\text{m}^2$ 의 시야를 가지는 40배 대물렌즈로 설정될 수 있으나, 적절한 배율의 렌즈를 설정하여 다양한 시야를 갖도록 설정될 수 있다.

10 형광 신호는 스캐너(130)에서 광검출기들(170a, 170b, 170c, 170d)로 전달된다. 광검출기들(170a, 170b, 170c, 170d)은 파장마다 별도로 설치된 광전자 증배관들(photomultiplier tubes, PMTs)일 수 있고, 각 파장의 형광 신호는 공초점면(confocal plane)에 설치된 핀홀들(173a, 173b, 173c, 173d)을 통과하여 광전자 증배관들로 전달된다. 핀홀은 공초점면에 설치된
15 미세 구멍 또는 슬릿일 수 있다. 스캐너(130)로부터 전달된 형광 신호는 Dichroic 빔스플리터들(DBSs)을 통해 파장별로 분리될 수 있다. 광검출기들(170a, 170b, 170c, 170d) 각각은 입력된 형광 신호를 전기 신호로 변환하여 컴퓨팅 장치(190)로 전달한다.

20 컴퓨팅 장치(190)는 광검출기들(170a, 170b, 170c, 170d)로부터 수신한 전기 신호를 레이저 스캐닝 패턴에 따라 조합하여 세포 및 분자 수준의 미세 영상을 생성한다. 컴퓨팅 장치(190)는 프레임 그라버(Frame Grabber)를 포함할 수 있다. 예를 들면, 컴퓨팅 장치(190)는 Z축 구획화가 가능한 세포 수준 해상도의 2차원 영상을 초당 30 프레임의 속도로 획득할 수 있다.

25 특히, 내시프로브(200)의 Z축 이동 또는 회전 이동에 따라 실시간으로 광검출기들(170a, 170b, 170c, 170d)로부터 신호들이 전달되면, 컴퓨팅 장치(190)는 살아있는 동물의 심부 조직에서의 나타나는 형광 현상을 세포 및 분자 수준으로 실시간 영상화할 수 있다.

30 도 5는 한 실시예에 따른 생체 내 유리관 이식을 위한 두개골 부착형 플레이트를 설명하는 도면이다.

도 5의 (a)를 참고하면, 유리관(400)은 플레이트(500)에 부착된 상태로 동물에 이식될 수 있다. 또는 이식된 유리관(400)은 플레이트(500)에 부착될 수 있다.

5 플레이트(500)는 현미경 장치(100)에 결합된 내시프로브(200)와의 정밀한 축 조정을 위하여, 적어도 하나의 유리관이 삽입되는 홀 위치가 결정된다. 또한, 플레이트(500)가 모터 스테이지(motorized stage)에 고정되어 유리관(400)이 부착된 동물을 정위 고정할 수 있다. 플레이트(500) 덕분에, 내시프로브(200)와 유리관(400)이 기계적 정렬되어, 내시프로브(200)가 정확하고 안정적이고 반복적으로 유리관(400)에 삽입될
10 수 있다.

살아있는 동물에 유리관 이식 시 출혈에 의한 모세관 현상이 일어날 수 있으므로, 유리관 삽입술은 광학접착제로 유리관 하단을 막은 후 생체 조직 내 유리관 삽입을 할 수 있다. 특히, 본 발명은 플레이트(500)에 부착된 유리관(400)을 뇌 조직에 삽입하는 수술법을 통해, 생리적, 행동적
15 특성이 유지되는 생체 조직의 미세 영상을 획득할 수 있다.

플레이트 모양은 유리관이 삽입되는 위치 및 유리관의 크기와 길이, 유리관이 삽입되는 동물의 크기 및 부위, 플레이트가 고정되는 스테이지의 구조에 따라 다양하게 변경될 수 있다.

도 5의 (b)를 참고하면, 마우스의 뇌 조직에 삽입되는 유리관을 고정하는 두개골 부착형 플레이트(500)는 예를 들면, 유리관 삽입 플레이트(510), 유리관 삽입 플레이트(510) 양단에 연결된 스테이지 고정 플레이트들(530, 550)로 구성될 수 있다. 유리관 삽입 플레이트(510)는 유리관이 삽입되는 적어도 하나의 홀이 있다.
20

도 5의 (c)를 참고하면, 유리관 삽입 플레이트(510)의 홀을 통해 유리관이 부착 및 고정된다.
25

도 6은 한 실시예에 따른 미세 영상 획득 시스템의 스테이지에 마우스가 고정된 모습을 설명하는 도면이고, 도 7은 한 실시예에 따른 미세 영상 획득 시스템으로 획득한 마우스의 뇌조직 영상의 예시이다.

도 6의 (a)를 참고하면, 유리관 삽입술로 두개골 부착형 플레이트(500)가 부착된 마우스가 미세 영상 획득 시스템의
30

스테이지(600)에 놓이고, 두개골 부착형 플레이트(500)가 스테이지(600)에 정위 고정된다. 이후, 회전형 프로브 이동 장치(300)에 결합된 내시프로브(200)가 수직 이동 및 회전하고, 대물 렌즈(150)에서 투과된 빛이 내시프로브(200)로 전달되어 유리관 내 심부 조직으로 빛이 조사된다.

5 실제로, 도 6의 (b)와 같이, 미세 영상 획득 시스템의 스테이지에 마우스가 고정될 수 있다.

영상 획득을 위해 DyLight 594 형광이 결합된 Lectin 항체를 실험 전 1시간 전에 CX3CR1-GFP 마우스에 주입한다. 그러면 혈관(blood vessel)이 염색되고, 뇌 조직의 microglia 세포가 녹색 형광을 발현하여 도 7과 같은
10 형광 영상이 획득된다. 내시프로브(200)의 수직 이동 및 회전운동, 그리고 모터 스테이지(600)의 수직 이동이 동시에 진행되면서 다중 파장의 빛을 조사하므로, 도 7과 같이 확장된 영역에서 고해상도 세포 수준 영상을 획득할 수 있다.

도 7을 참고하면, 생체 심부조직의 대면적 및 다채널 영상화를 통해, Lectin549 항체로 염색된 혈관과 GFP-expressing microglia를 듀얼 컬러로
15 구분하여 영상화할 수 있다.

영상 획득 후 조직 적출 및 고정을 통하여 뇌 조직 내 삽입 좌표 및 깊이를 재검증할 수 있다.

도 8은 한 실시예에 따라 획득한 대면적 형광 영상의 예시이다.

20 도 8을 참고하면, 얇은 유리관을 따라 내시프로브(200)를 안정적이고 반복적으로 삽입할 수 있는 미세 영상 획득 시스템(10)에, FITC 형광물질이 도포된 렌즈 티슈 샘플을 적용한 결과, 내시프로브(200)의 수직 이동 및 회전에 의해 대면적 형광 영상을 얻을 수 있다.

도 9는 한 실시예에 따른 미세 영상 획득 방법의 흐름도이다.

25 도 9를 참고하면, 미세 영상 획득 시스템(10)은 현미경 장치(100)의 복수 파장들의 빛을 내시프로브(200)를 통해 생체 조직으로 조사한다(S110). 현미경 장치(100)의 대물렌즈를 통과한 빛은 내시프로브(200)로 전달된다.

 미세 영상 획득 시스템(10)은 생체 조직에 이식된 유리관에 삽입되어 회전 및 수직 이동하면서 생체 조직에 빛을 조사하는
30 내시프로브(200)로부터, 생체 조직에서 발광된 형광 신호를

획득한다(S120).

미세 영상 획득 시스템(10)은 내시프로브(200)부터 획득한 형광 신호를 파장별로 분리 및 검출한다(S130).

5 미세 영상 획득 시스템(10)은 내시프로브(200)의 이동 위치에 따른 형광 신호 검출 위치를 고려하여, 내시프로브(200)부터 획득한 형광 신호를 2차원 또는 3차원 영상으로 생성한다(S140). 내시프로브(200)의 이동 위치는 내시프로브(200)의 회전 및 수직 이동에 의해 결정된다.

도 10은 다른 실시예에 따른 생체에 이식된 이식 장치의 예시이다.

10 도 10을 참고하면, 살아있는 동물의 조직에 얇은 유리판(400)이 이식될 수 있고, 또는 사각 이미징 챔버(square-type window chamber)(410)가 이식될 수 있다.

15 사각 이미징 챔버(410)는 챔버(411)와 상단 날개(413)로 제작될 수 있다. 챔버(411)는 사각형의 판 모양으로 일정 공간을 형성한다. 챔버(411)의 아랫면은 막힌 상태로 제작될 수 있다. 또는 챔버(411)의 아랫면은 뚫린 상태로 제작될 수 있고, 실험자가 얇은 판을 아래에 덧붙일 수 있다. 챔버(411)의 옆면은 유리판이 부착된다. 또는, 챔버(411)의 옆면은 뚫린 상태로 제작되고, 실험자가 유리판을 optic bond로 부착할 수 있다. 옆면에 부착되는 유리판을 통해 회전형 내시 프로브(200)의 빛이 조직으로 전달될 수 있다.

20 상단 날개(413)는 챔버(411)를 고정하는 날개와, 챔버(411)로 내시 프로브(200)를 삽입하는 통로가 형성되어 있다. 예를 들면, 사각 이미징 챔버(410)가 뇌 조직에 이식되는 경우, 상단 날개(413)는 머리(skull)에 안정적으로 부착될 수 있다. 이러한 상단 날개(413)는 도 3과 같이 복잡한 구조의 플레이트를 대체하거나, 간단하게 구현할 수 있다.

25 참고로, 도 10에서, 내시프로브(200)가 사각 이미징 챔버(410)에 삽입된다는 것을 표현하기 위한 것으로서, 내시프로브(200)와 사각 이미징 챔버(410)의 크기는 다양하게 변경될 수 있다.

30 사각 이미징 챔버(410)는 얇은 유리판(400)보다 더 넓은 평면에 대하여 이미징할 수 있다. 사각 이미징 챔버(410)는 유리판 부착면과 평행하게 움직이며 상하 운동을 하므로, 얇은 유리판(400)보다 더 확장된

심부조직을 영상화할 수 있다.

이와 같이, 본 발명은 유리관(400) 또는 사각 이미징 챔버(410)를 생체 내 이식하고, 이식 장치 내부로 내시 프로브를 삽입함으로써, 살아있는 동물 내 심부조직으로 반복적으로 접근하는 것을 가능하게 한다.

5 특히, 유리관(400) 또는 사각 이미징 챔버(410)를 통해, 해당 심부 영역에 대해 보다 확장된 영역의 다채널 세포수준 영상화를 가능하게 한다.

이와 같이, 미세 영상 획득 시스템(10)은 동물 조직을 형광 영상화하므로, 생리적 특성 및 행동 특성이 유지된 생체 조직에서 일어나는 현상을 실시간으로 정확히 관찰할 수 있다.

10 미세 영상 획득 시스템(10)은 동일한 생체 심부 조직의 미세 영상을 반복적으로 획득할 수 있으므로, 시간에 따른 생체 조직 변화를 장기적이고 반복적으로 관찰할 수 있다.

미세 영상 획득 시스템(10)은 내시프로브가 수직 이동 및 회전하므로, 대면적의 확장된 영상을 획득할 수 있고, 2차원뿐만 아니라 3차원의 입체적
15 영상을 획득할 수 있다.

미세 영상 획득 시스템(10)은 기존 형광 내시현미경으로 접근할 수 없는 심부 조직으로도 안정적으로 접근할 수 있다. 따라서, 미세 영상 획득 시스템(10)은 뇌 조직을 포함한 다양한 심부 조직에서 발생하는 다양한 질병 혹은 생물학적 현상들을 확인할 수 있다.

20 이상에서 설명한 본 발명의 실시예는 장치 및 방법을 통해서만 구현이 되는 것은 아니며, 본 발명의 실시예의 구성에 대응하는 기능을 실현하는 프로그램 또는 그 프로그램이 기록된 기록 매체를 통해 구현될 수도 있다.

이상에서 본 발명의 실시예에 대하여 상세하게 설명하였지만 본 발명의 권리범위는 이에 한정되는 것은 아니고 다음의 청구범위에서 정의하고 있는 본 발명의 기본 개념을 이용한 당업자의 여러 변형 및 개량 형태 또한 본 발명의 권리범위에 속하는 것이다.

【청구범위】

【청구항 1】

미세 영상 획득 시스템으로서,
 복수 파장들의 빛을 주사(scanning)하여 대물 렌즈로 전달하고, 생체
 5 조직에서 반사되어 대물 렌즈로 들어온 형광 신호를 검출하는 현미경 장치,
 생체에 이식된 이식 장치에 삽입되어 상기 대물 렌즈에서 입사된
 빛을 아랫단의 측면 개구부로 전달하고, 형광 물질 표지된 상기 생체
 조직에서 발광된 형광 신호를 상기 대물 렌즈로 전달하는 렌즈로 구성된
 내시프로브, 그리고
 10 상기 내시프로브를 고정하고, 고정된 상기 내시프로브를 회전 또는
 수직 이동시키는 회전형 프로브 이동 장치
 를 포함하는 미세 영상 획득 시스템.

【청구항 2】

제1항에서,
 15 상기 내시프로브는
 상기 대물 렌즈를 투과한 빛을 전달하는 굴절률 분포형
 렌즈(gradient index lens, GRIN lens), 그리고 상기 굴절률 분포형
 렌즈로부터 전달된 빛을 측면으로 조사하는 마이크로프리즘을 포함하는,
 미세 영상 획득 시스템.

20 【청구항 3】

제1항에서,
 상기 내시프로브는
 커플링 렌즈(coupling lens), 릴레이 렌즈(relay lens), 그리고
 이미징 렌즈(imaging lens)로 구성되는 미세 영상 획득 시스템.

25 【청구항 4】

제1항에서,
 상기 회전형 프로브 이동 장치는
 상기 내시프로브를 고정하는 프로브 홀더,
 상기 프로브 홀더를 끼우고 회전시키는 회전 틀, 그리고
 30 상기 회전 틀을 수직 또는 수평 이동시키는 이동 스테이지

를 포함하는, 미세 영상 획득 시스템.

【청구항 5】

제4항에서,
상기 회전형 프로브 이동 장치는

5 상기 회전 틀을 움직여 상기 프로브 홀더에 고정된 상기 내시프로브를 회전시키고, 상기 이동 스테이지를 움직여 상기 내시프로브를 수직 방향으로 이동시키는, 미세 영상 획득 시스템.

【청구항 6】

제1항에서,

10 상기 이식 장치가 이식된 동물을 정위 고정(stereotactic system)하는 스테이지를 더 포함하고,

 상기 이식 장치를 부착한 플레이트가 상기 스테이지에 고정되는, 미세 영상 획득 시스템.

【청구항 7】

제1항에서,

15 상기 이식 장치는 상기 플레이트에 고정되어 상기 동물에 이식되는, 미세 영상 획득 시스템.

【청구항 8】

제1항에서,

20 상기 이식 장치는 상기 내시프로브에서 조사된 빛의 굴절을 조절하는 특정 굴절률의 액체로 채워지는, 미세 영상 획득 시스템

【청구항 9】

제1항에서,

상기 현미경 장치는

25 상기 복수 파장들의 빛을 방출하는 레이저 광원들,
 복수의 거울들을 이용하여 상기 레이저 광원들로부터 나오는 빛을 주사하는 스캐너,

 상기 스캐너를 통과하여 나온 빛을 상기 내시프로브로 전달하는 상기 대물 렌즈,

30 상기 내시프로브로부터 들어온 형광 신호 중에서 공초점면에 설치된

핀홀들을 통과한 형광 신호를 파장별로 검출하는 광검출기들, 그리고
상기 광검출기들에서 출력된 신호들을 조합하여 영상을 생성하는
컴퓨팅 장치를 포함하는, 미세 영상 획득 시스템.

【청구항 10】

5 제1항에서,
상기 현미경 장치는
다광자 현미경(Multi-photon microscopy)을 포함하는, 미세 영상
획득 시스템.

【청구항 11】

10 제1항에서,
상기 컴퓨팅 장치는
상기 내시프로브가 회전하는 경우, 특정 깊이의 생체 조직에 표지된
형광 물질이 상기 레이저 광원들에 의해 여기되어 나타나는 형광 영상을
생성하는, 미세 영상 획득 시스템.

15 【청구항 12】

제9항에서,
상기 컴퓨팅 장치는
상기 내시프로브의 회전 및 수직 이동 위치를 기초로, 상기 생체
조직의 형광 영상을 입체적으로 생성하는, 미세 영상 획득 시스템.

20 【청구항 13】

제1항에서,
상기 이식 장치는
상기 내시프로브가 삽입되는 통로가 구현된 유리관(wall glass
capillary) 또는 사각 이미징 챔버(square-type window chamber)인, 미세
25 영상 획득 시스템.

【청구항 14】

미세 영상 획득 시스템의 미세 영상 획득 방법으로서,
현미경 장치의 복수 파장들의 빛을 내시프로브를 통해 생체 조직으로
조사하는 단계, 그리고
30 상기 생체 조직에서 발광된 형광 신호를 이용하여, 상기 생체 조직에

표지된 형광 물질이 다중 파장 레이저에 의해 여기되어 나타나는 형광 영상을 생성하는 단계를 포함하고,

상기 복수 파장들의 빛은 상기 현미경 장치의 대물 렌즈에서 상기 내시프로브의 렌즈로 전달되어 상기 내시프로브의 측면 개부구 주변의 생체 조직에 조사되고, 상기 형광 신호는 상기 내시프로브의 렌즈에서 상기 대물 렌즈로 전달되며,

상기 내시프로브는 생체 조직에 이식된 유리관(wall glass capillary) 또는 사각 이미징 챔버(square-type window chamber)에 삽입되어 회전 및 수직 이동하는, 미세 영상 획득 방법.

10 【청구항 15】

제14항에서,

상기 형광 영상을 생성하는 단계는

상기 내시프로브의 회전 및 수직 이동 위치를 기초로, 상기 생체 조직의 형광 영상을 입체적으로 생성하는, 미세 영상 획득 방법.

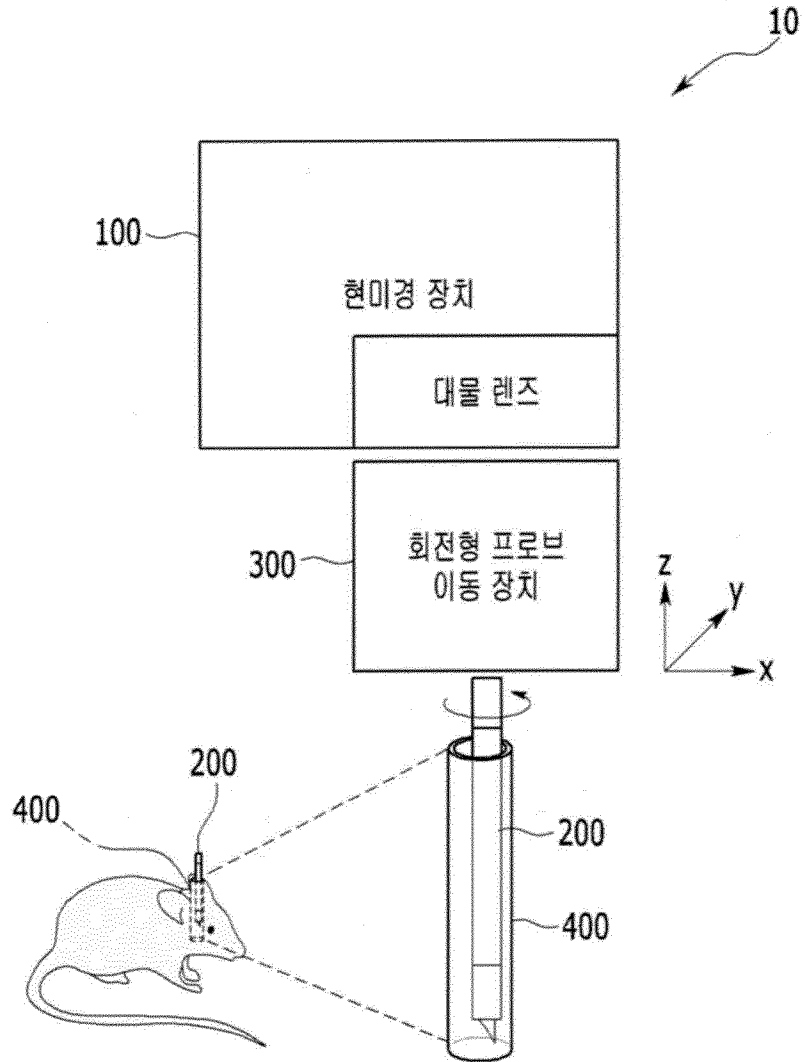
15 【청구항 16】

제14항에서,

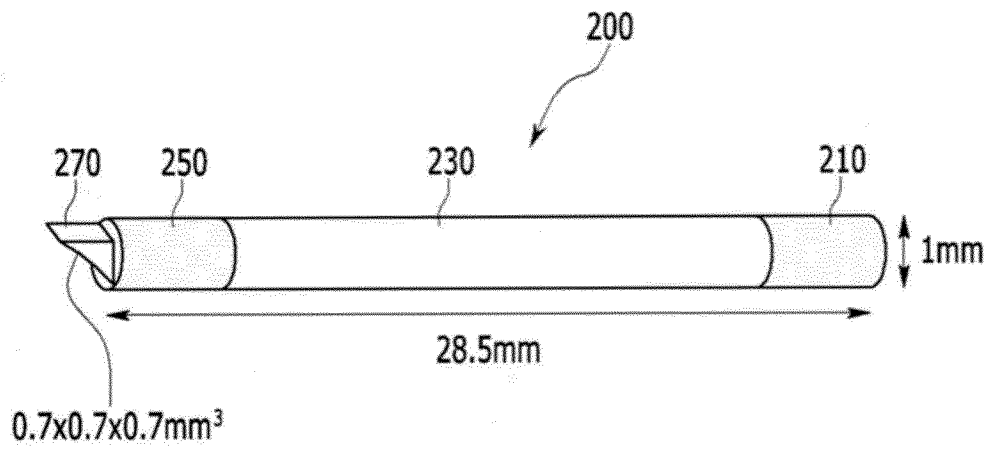
상기 현미경 장치는 공초점 현미경 또는 다광자 현미경을 포함하는, 미세 영상 획득 방법.

【도면】

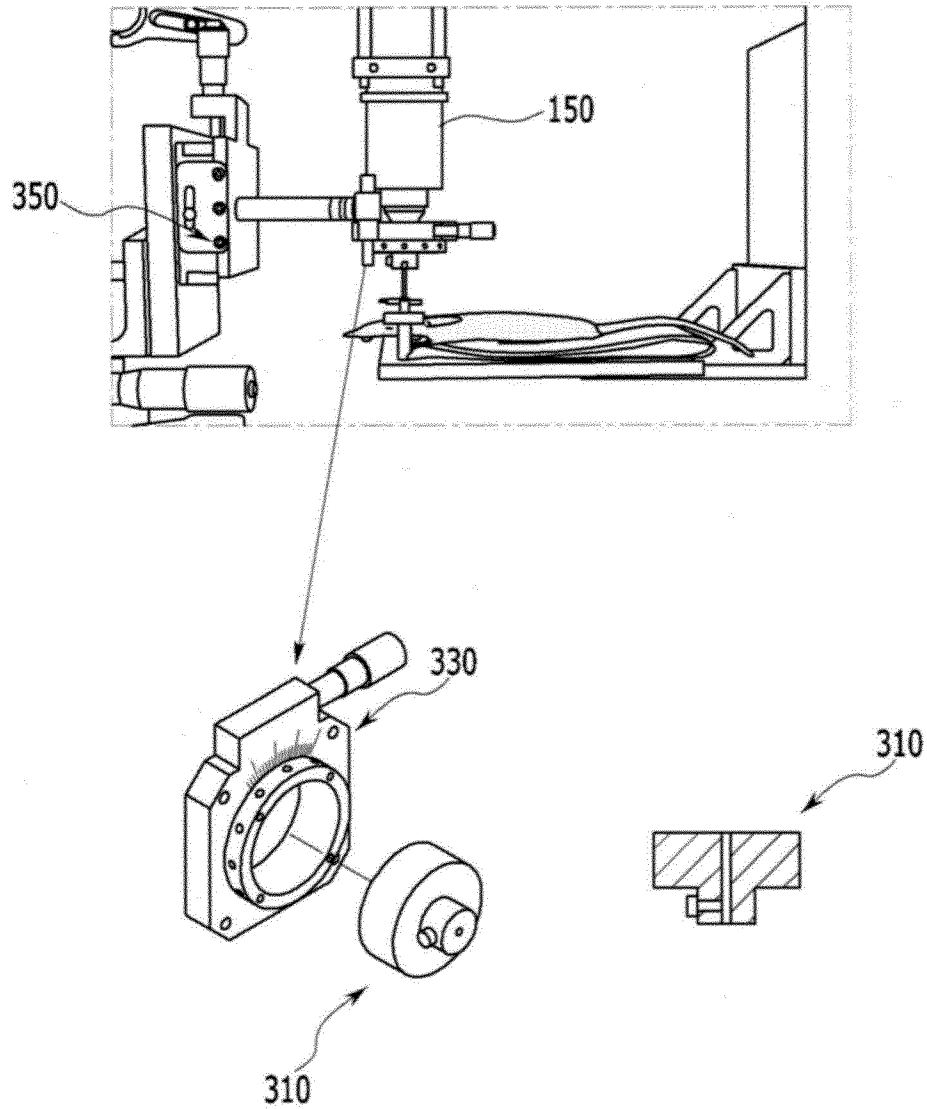
【도 1】



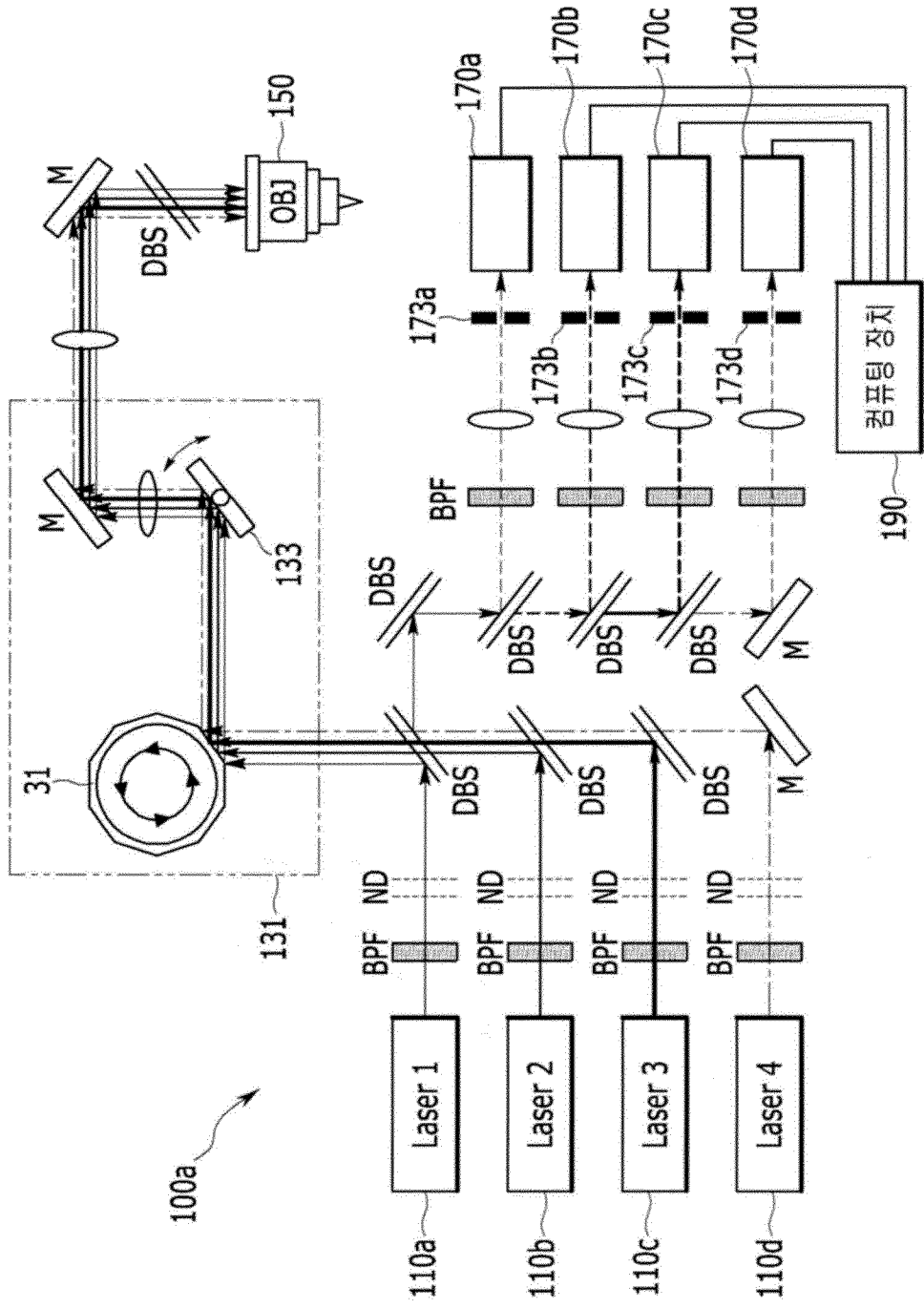
【도 2】



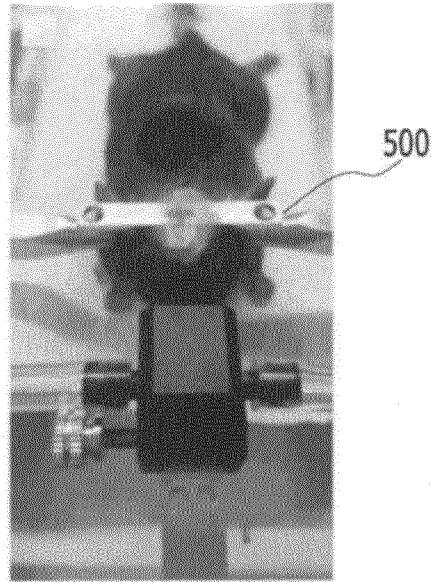
【도 3】



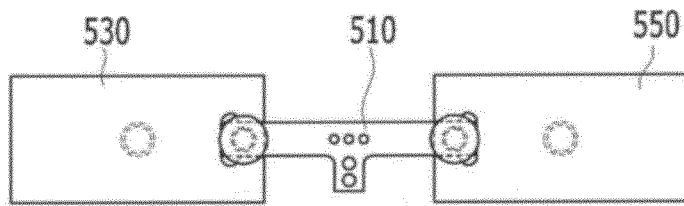
【도 4】



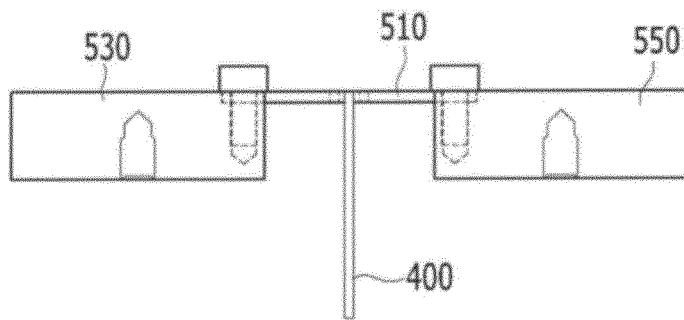
【도 5】



(a)

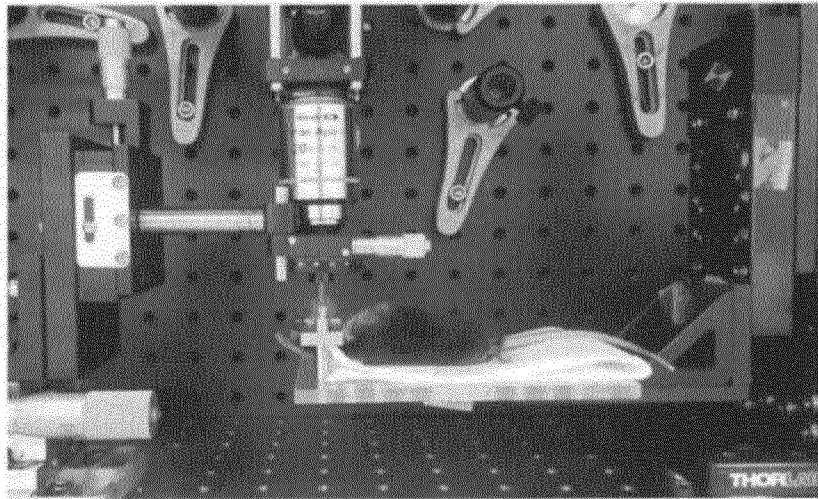
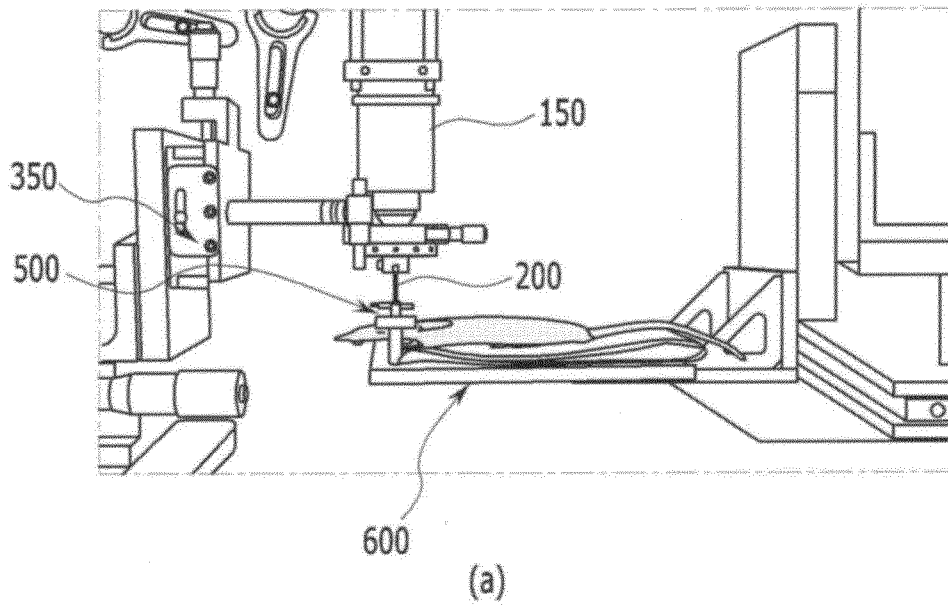


(b)

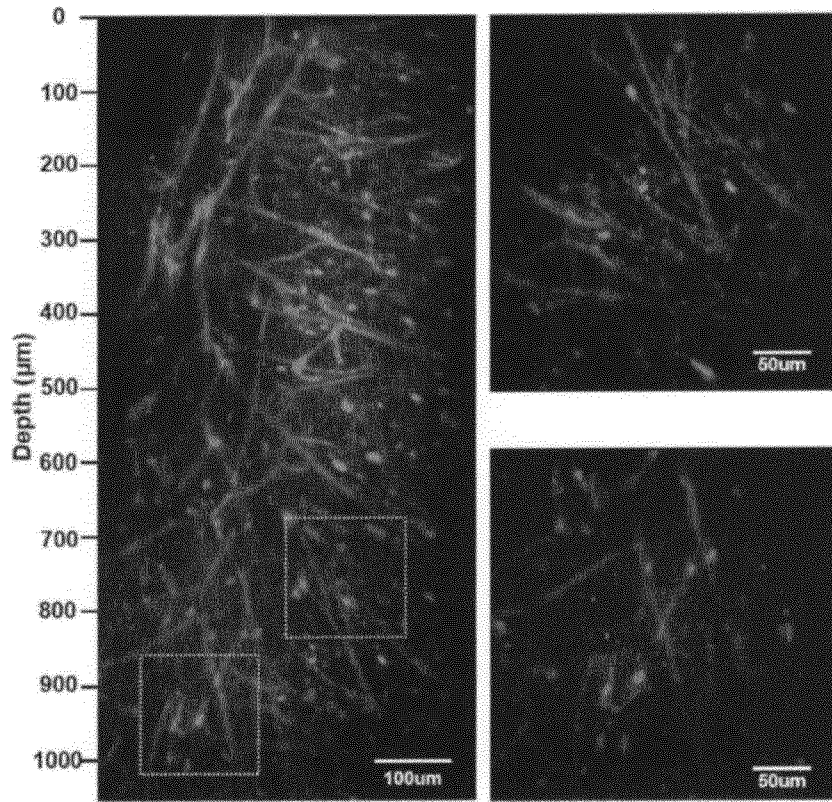


(c)

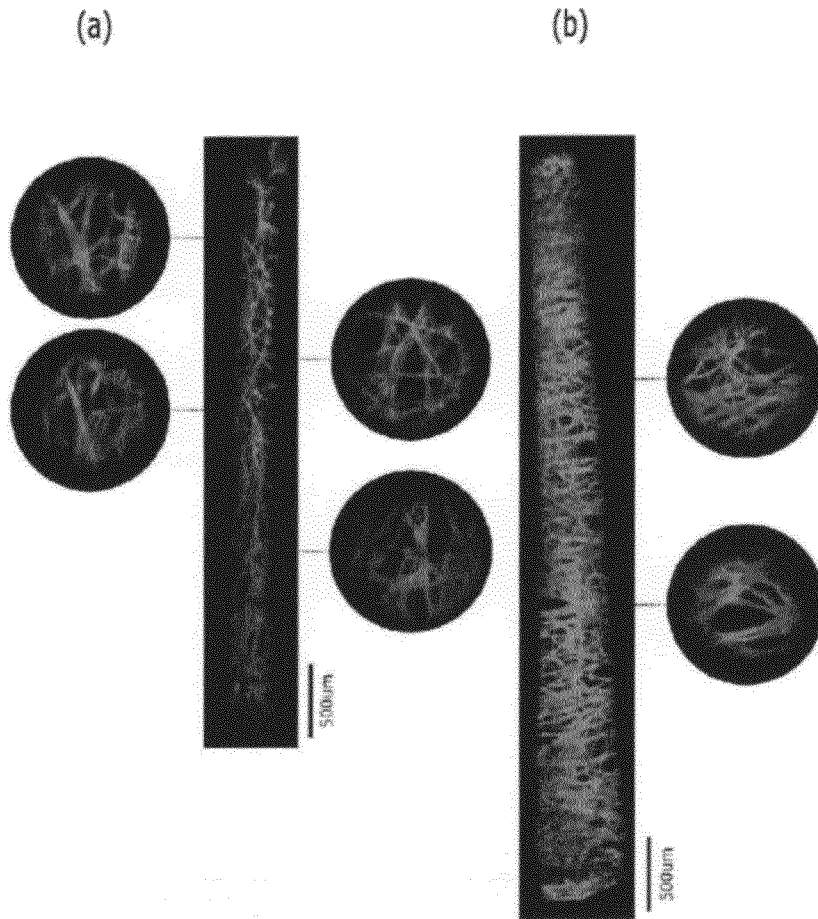
【도 6】



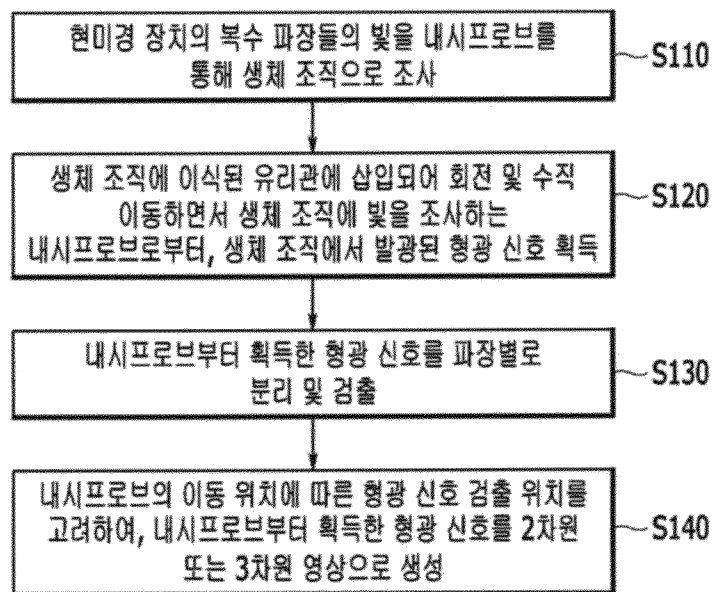
【도 7】



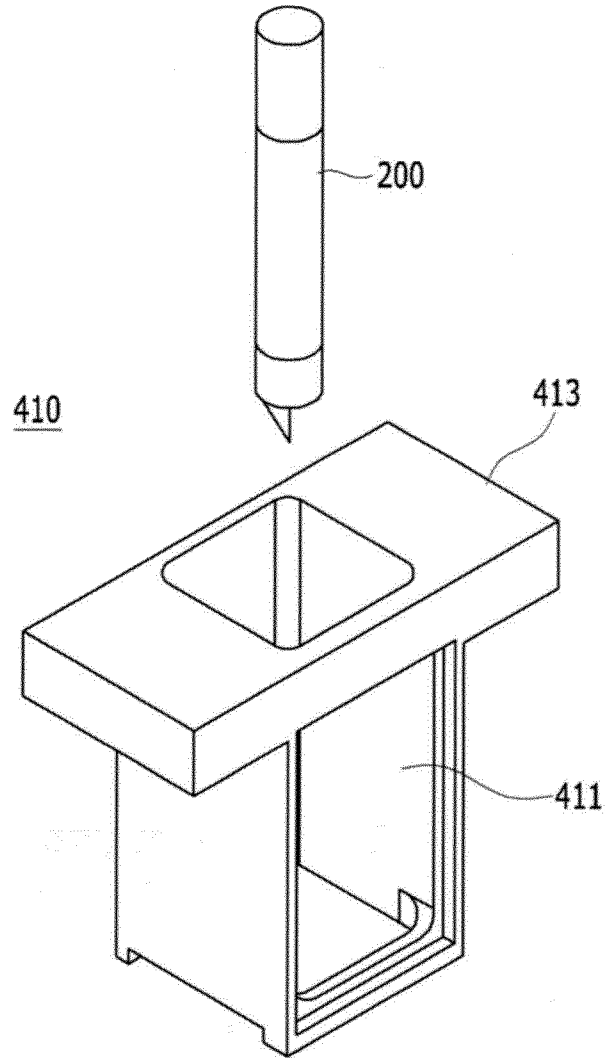
【도 8】



【도 9】



【도 10】



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2019/013128

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61B 5/00(2006.01)i, G02B 21/00(2006.01)i, G02B 21/06(2006.01)i, G02B 21/24(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)

A61B 5/00; A61B 1/05; A61B 1/07; A61B 5/02; A61D 3/00; G02B 21/00; G02B 21/06; G02B 21/24

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

Korean utility models and applications for utility models: IPC as above

Japanese utility models and applications for utility models: IPC as above

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

eKOMPASS (KIPO internal) & Keywords: microscope, probe, wall glass capillary, rotate, transplant

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	KR 10-1689879 B1 (MEDICINAL BIOCONVERGENCE RESEARCH CENTER et al.) 26 December 2016 See paragraphs [0016], [0050]-[0053] and figure 4.	1-16
Y	KR 10-1990-0701215 A (LEVY, Walter J., Jr.) 01 December 1990 See claims 16, 24.	1-16
Y	KR 10-1731728 B1 (KOREA ADVANCED INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY) 02 May 2017 See paragraphs [0043], [0044] and claim 1.	1-16
Y	WO 2016-072873 A1 (INSTYTUT BIOLOGII DOSWIADCZALNEJ IM. M. NENCKIEGO POLSKIEJ AKADEMII NAUK) 12 May 2016 See paragraphs [0018], [0063], [0066] and figure 9.	6,7
A	KR 10-1585011 B1 (KOREA ADVANCED INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY) 15 January 2016 See paragraphs [0050]-[0074] and figure 2.	1-16



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

20 JANUARY 2020 (20.01.2020)

Date of mailing of the international search report

20 JANUARY 2020 (20.01.2020)

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
Government Complex Daejeon Building 4, 189, Cheongsa-ro, Seo-gu,
Daejeon, 35208, Republic of Korea

Facsimile No. +82-42-481-8578

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2019/013128

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-1689879 B1	26/12/2016	CN 108366727 A	03/08/2018
		EP 3345535 A1	11/07/2018
		JP 2018-533078 A	08/11/2018
		US 2018-0235476 A1	23/08/2018
		WO 2017-039315 A1	09/03/2017
		WO 2017-039315 A8	22/03/2018
KR 10-1990-0701215 A	01/12/1990	CA 2002891 A1	14/05/1990
		WO 90-05481 A1	31/05/1990
KR 10-1731728 B1	02/05/2017	CN 108024709 A	11/05/2018
		WO 2016-182164 A1	17/11/2016
WO 2016-072873 A1	12/05/2016	PL 224680 B1	31/01/2017
		PL 410001 A1	09/05/2016
KR 10-1585011 B1	15/01/2016	KR 10-2015-0118264 A	22/10/2015

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC)) A61B 5/00(2006.01)i, G02B 21/00(2006.01)i, G02B 21/06(2006.01)i, G02B 21/24(2006.01)i		
B. 조사된 분야 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) A61B 5/00; A61B 1/05; A61B 1/07; A61B 5/02; A61D 3/00; G02B 21/00; G02B 21/06; G02B 21/24 조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌 한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC		
국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우)) eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 현미경(microscope), 프로브(probe), 유리관(wall glass capillary), 회전(rotate), 이식(transplant)		
C. 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
Y	KR 10-1689879 B1 (재단법인 의약바이오컨버전스연구단 등) 2016.12.26 단락 [0016], [0050]-[0053] 및 도면 4 참조.	1-16
Y	KR 10-1990-0701215 A (레비, 월터제이, 주니어) 1990.12.01 청구항 16, 24 참조.	1-16
Y	KR 10-1731728 B1 (한국과학기술원) 2017.05.02 단락 [0043], [0044] 및 청구항 1 참조.	1-16
Y	WO 2016-072873 A1 (INSTYTUT BIOLOGII DOSWIADCZALNEJ IM. M. NENCKIEGO POLSKIEJ AKADEMII NAUK) 2016.05.12 단락 [0018], [0063], [0066] 및 도면 9 참조.	6,7
A	KR 10-1585011 B1 (한국과학기술원) 2016.01.15 단락 [0050]-[0074] 및 도면 2 참조.	1-16
<input type="checkbox"/> 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. <input checked="" type="checkbox"/> 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.		
* 인용된 문헌의 특별 카테고리: “A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌 “D” 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌 “E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후 “X”에 공개된 선출원 또는 특허 문헌 “L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌 “O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌 “P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌 “T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌 “X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다. “Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다. “&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌		
국제조사의 실제 완료일 2020년 01월 20일 (20.01.2020)	국제조사보고서 발송일 2020년 01월 20일 (20.01.2020)	
ISA/KR의 명칭 및 우편주소 대한민국 특허청 (35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 +82-42-481-8578	심사관 김연경 전화번호 +82-42-481-3325	

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-1689879 B1	2016/12/26	CN 108366727 A EP 3345535 A1 JP 2018-533078 A US 2018-0235476 A1 WO 2017-039315 A1 WO 2017-039315 A8	2018/08/03 2018/07/11 2018/11/08 2018/08/23 2017/03/09 2018/03/22
KR 10-1990-0701215 A	1990/12/01	CA 2002891 A1 WO 90-05481 A1	1990/05/14 1990/05/31
KR 10-1731728 B1	2017/05/02	CN 108024709 A WO 2016-182164 A1	2018/05/11 2016/11/17
WO 2016-072873 A1	2016/05/12	PL 224680 B1 PL 410001 A1	2017/01/31 2016/05/09
KR 10-1585011 B1	2016/01/15	KR 10-2015-0118264 A	2015/10/22