

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-509029

(P2017-509029A)

(43) 公表日 平成29年3月30日(2017.3.30)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
GO2B 21/34 (2006.01)	GO2B 21/34	2G052
GO1N 1/28 (2006.01)	GO1N 1/28	2H052

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 21 頁)

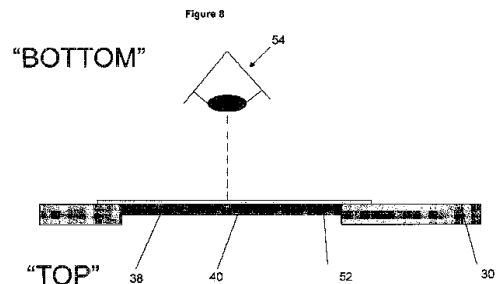
(21) 出願番号	特願2016-572924 (P2016-572924)	(71) 出願人	516267153 カラマツ リミテッド
(86) (22) 出願日	平成27年3月4日 (2015.3.4)		イギリス SY2 6LG シュロップシ
(85) 翻訳文提出日	平成28年10月27日 (2016.10.27)		ャー シュルーズベリー シュルーズベリ
(86) 国際出願番号	PCT/GB2015/050617		ー ビジネス パーク ベルモントハウス
(87) 国際公開番号	W02015/132583	(74) 代理人	100100549
(87) 国際公開日	平成27年9月11日 (2015.9.11)		弁理士 川口 嘉之
(31) 優先権主張番号	1403822.8	(74) 代理人	100096873
(32) 優先日	平成26年3月4日 (2014.3.4)		弁理士 金井 廣泰
(33) 優先権主張国	英国 (GB)	(74) 代理人	100125357
			弁理士 中村 剛
		(74) 代理人	100138357
			弁理士 矢澤 広伸

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 顕微鏡スライド

(57) 【要約】

非倒立光学顕微鏡、好ましくは明視野顕微鏡による組織学的または細胞学的使用のための顕微鏡スライドであって、実質的に平坦で細長の本体を含み、上記本体が、第1の表面および上記第1の表面から離間されている第2の表面を含み、上記本体が、上記本体を貫通する開口部を含み、上記第2の表面が、実質的に平坦であり、光学的に透明なカバーガラスが、上記開口部を覆うように上記第2の表面に装着されている顕微鏡スライド。



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

非倒立光学顕微鏡、好ましくは明視野顕微鏡による組織学的または細胞学的使用のための顕微鏡スライドであって、

実質的に平坦で細長の本体を含み、

前記本体が、第 1 の表面および前記第 1 の表面から離間されている第 2 の表面を含み、

前記本体が、前記本体を貫通する開口部を画定し、

前記第 2 の表面が実質的に平坦であり、光学的に透明なカバーガラスが、前記開口部を覆うように前記第 2 の表面に装着されている、

顕微鏡スライド。

10

【請求項 2】

前記カバーガラスが、前記開口部に隣接する表面を含み、

標本が、前記カバーガラスの前記表面と接して前記開口部内に提供されている、

請求項 1 に記載の顕微鏡スライド。

【請求項 3】

前記標本が、組織学的検査用の組織の試料であり、好ましくは組織切片、細胞学的スメア、またはサイトスピン試料である、

請求項 2 に記載の顕微鏡スライド。

【請求項 4】

組織学的または細胞学的使用のための顕微鏡スライドであって、

実質的に平坦な細長の本体を含み、

前記平坦な本体が、第 2 の表面から離間されており、希薄化されているかまたは単一のウェルを画定する第 1 の試料受容表面、および実質的に平坦で光学的に透明な観察表面を含む第 2 の表面を含み、

前記希薄化表面または単一のウェルが、光学的に透明な平坦底部を有し、

前記光学的に透明な平坦底部が、前記平坦底部と接している組織学的または細胞学的検査用の組織の試料を有し、前記試料を前記第 2 の観察表面および前記平坦底部を通して観察することが可能であり、

好ましくは、前記組織の試料が、組織切片、細胞学的スメア、またはサイトスピン試料である、

顕微鏡スライド。

20

30

【請求項 5】

第 2 の表面から離間されており、希薄化されているかまたは平坦で光学的に透明な底部を有する単一のウェルを画定する第 1 の表面、および組織学的または細胞学的試料がそれと接して封入されている第 2 の表面を有し、

前記組織試料または細胞学的試料が、前記組織学的または細胞学的試料とカバーガラスとの間のカバーガラス封入剤層により、前記第 2 の表面と接触して維持されている、

顕微鏡スライド。

【請求項 6】

前記標本を染色するための染色剤を含む、

請求項 2 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の顕微鏡スライド。

40

【請求項 7】

前記カバーガラスの前記表面に隣接または接触している前記標本または組織試料を封止するための封止剤を前記開口部内に含む、

請求項 2 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の顕微鏡スライド。

【請求項 8】

前記封止剤が、エポキシ樹脂等の熱硬化性プラスチックまたは溶媒系熱可塑性物質である、

請求項 7 に記載の顕微鏡スライド。

【請求項 9】

50

前記希薄化表面または前記カバーガラスまたは底部が、0.05～0.25mmの厚さである、

請求項1～8のいずれか1項に記載の顕微鏡スライド。

【請求項10】

前記希薄化表面またはカバーガラスまたは前記第2の表面に標記を含む、

請求項1～9のいずれか1項に記載の顕微鏡スライド。

【請求項11】

前記第1の表面または前記希薄化表面または前記カバーガラスに標記を含む、

請求項1～10のいずれか1項に記載の顕微鏡スライド。

【請求項12】

非倒立光学顕微鏡、好ましくは明視野顕微鏡であって、

試料台および前記試料台上方の対物レンズを含み、

前記試料台が、前記対物レンズに対向する表面および前記試料台に対向する表面を有する、光学的に透明な希薄化表面またはカバーガラスまたは底部を有する顕微鏡スライドを支持し、

前記試料台に対向する表面が、組織学的検査用の組織の試料と接触している、

顕微鏡。

【請求項13】

前記試料が、組織切片、細胞学的スメア、またはサイトスピン試料である、

請求項12に記載の顕微鏡スライド。

【請求項14】

前記希薄化表面またはカバーガラスまたは底部が、0.05～0.25mmの厚さである、

請求項12または13に記載の顕微鏡スライド。

【請求項15】

前記カバーガラスまたは底部または希薄化/薄厚化区域が、請求項1～11のいずれか1項で規定されている顕微鏡スライドの一体部分である、

請求項12～14のいずれか1項に記載の顕微鏡スライド。

【請求項16】

組織学的または細胞学的検査用の組織試料を調製するための方法であって、

光学的に透明な希薄化表面またはカバーガラスまたは底部を準備すること、

前記組織試料を、前記希薄化表面またはカバーガラスまたは底部の表面と接触させて配置すること、

前記希薄化表面またはカバーガラスまたは底部を裏返すこと、および、

前記裏返した希薄化表面またはカバーガラスまたは底部を、試料台および対物レンズを含む非倒立光学顕微鏡、好ましくは明視野顕微鏡に配置すること、

を含み、

前記試料が、前記試料台に対向しており、

a) 前記カバーガラスが、第1の表面および前記第1の表面から離間されている第2の表面を含む本体の第2の表面に装着され、前記本体が、前記本体を貫通する開口部を画定し、前記本体の前記第2の表面が実質的に平坦であり、前記試料が前記開口部内にあるように前記カバーガラスが前記本体の前記第2の表面に装着されるか、または、

b) 前記希薄化表面または底部が、組織学的または細胞学的使用のための、本体を含む顕微鏡スライドの前記試料受容表面の一部を形成し、前記本体が、希薄化されているかまたは単一ウェルを画定する第1の試料受容表面を含み、前記希薄化表面またはウェルが、光学的に平坦で透明な底部および第2の光学的に透明な観察表面を含む、

方法。

【請求項17】

前記試料が、組織切片、細胞学的スメア、またはサイトスピン試料である、

請求項16に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 18】

前記希薄化表面またはカバーガラスまたは底部が、0.25mm未満の厚さである、請求項16または17に記載の方法。

【請求項 19】

前記カバーガラスまたはスライドが、前記カバーガラスまたは第2の表面に標記を含む

、請求項16または17に記載の方法。

【請求項 20】

前記スライドが、前記第1の表面に標記を含む、請求項16～19のいずれか1項に記載の方法。

10

【請求項 21】

前記組織の試料を染色することを含む、請求項16～20のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 22】

封止剤を施して、前記開口部またはウェルの前記組織試料を実質的に封止および保護することを

含む、請求項16～21のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 23】

顕微鏡スライドキットであって、

第1の表面および前記第1の表面から離間されている第2の表面を含む本体を含み、

前記本体が、前記本体を貫通する開口部を画定し、

前記第2の表面が、実質的に平坦であり光学的に透明な希薄化表面またはカバーガラスまたはウェル底部である、

キット。

20

【請求項 24】

試料封止剤、染色剤、およびカバーガラス接着剤の1つまたは複数を含み、

請求項23に記載のキット。

【請求項 25】

(i) 前記カバーガラスまたは第1の表面および(ii) 前記第2の表面が標記を含むことができる、

請求項23または24に記載のキット。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、顕微鏡スライドに関する。特に、本発明は、例えば非倒立明視野光学顕微鏡による組織学的または細胞学的使用のための顕微鏡スライドであって、光学的に透明なカバーガラスまたは底部に接する組織学的または細胞学的試料を含み、光学顕微鏡を使用して、光学的に透明なカバーガラスまたは底部越しに試料を研究することができる顕微鏡スライドに関する。

【背景技術】

40

【0002】

組織試料等の標本を保持するための顕微鏡スライドは、200年を超える期間にわたって使用されてきた。

【0003】

典型的には、顕微鏡スライドは、薄く平坦なガラス片であり、典型的には75×25mmで、厚さがおよそ1mmであり、物体を保持して光学顕微鏡で観察するために使用される。

【0004】

図1には、顕微鏡スライドの典型的な従来技術による使用が示されている。組織切片(tissue section)または細胞学的標本(cytological specimen)(14)を、顕微鏡スラ

50

イド(12)に配置する。その後、カバーガラス封入剤(coverslip mountant)(16)を、典型的には組織切片(14)の上に配置してから、薄いガラスまたはプラスチック製のカバーガラス(coverslip)(18)を、カバーガラス封入剤(16)の上に配置する。次に、顕微鏡に搭載されている対物レンズ(20)を通して、組織切片または細胞学的標本を上方から観察する。したがって、顕微鏡の使用者は、組織切片または細胞学的標本(14)を観察するために、カバーガラス(18)および更にカバーガラス封入剤(16)の両方を通して観なければならない。製造業者は、カバーガラス封入剤が、ガラスまたはプラスチックカバーガラスと同様の光学的特性(特に、同様の屈折率および透光性)を有することを保証しようとして、著しい労力を費やしている。本目的は、組織切片または細胞学的標本の画像の不鮮明さを低減することである。更に、顕微鏡スライド封入剤は、封入剤内に含まれる溶媒を蒸発させ、光学的に透明な封入ポリマー材料にするために、数時間乾燥させることが必要であることが多い。そのため、組織切片の至適に明瞭な画像を得ることができるようになるのが遅れてしまう。これは、凍結組織切片の新たに調製した顕微鏡スライドを顕微鏡で観察する場合、例えば、組織の試料が手術中に対象から採取されたものであり、組織病理学者が、外科手術中に組織試料を観察して、例えば、組織が悪性でないこと、または正しい組織が患者から切除されたことを手術中に確かめることが重要である場合、特に重要である。

10

【発明の概要】

【0005】

本発明者は、カバーガラス封入剤を通して組織試料を観察する必要性がなくなれば、得られる画像の分解能が向上するだろうと思いついた。また、それにより、カバーガラス封入剤溶媒が蒸発し、封入剤ポリマーが硬化するまで長期間待機する必要性がなくなるだろう。

20

【0006】

したがって、本発明の1つの実施形態は、試料台(stage)および試料台上方の対物レンズを含み、顕微鏡スライドが、対物レンズに対向する表面および試料台に対向する表面を有する光学的に透明なカバーガラスまたは底部を含み、試料台に対向する表面が、組織学的検査のための組織標本または細胞学的標本の試料と接触している、非倒立光学顕微鏡を提供する。すなわち、組織学的/細胞学的検査用の試料は、封入材料およびカバーガラスまたは底部を通してではなく、カバーガラスまたは底部を通して直接観察される。

30

【0007】

典型的には、組織試料は、ミクロトーム(microtome)で切断した組織切片(つまり「スライス」)、例えば、新鮮組織切片、または実際には、例えばパラフィンワックスで封入した組織スライス、または子宮頸部検査(cervical examination)のスミア等の細胞学的スミア、またはサイトスピン細胞学的試料(cytospin samples)である。サイトスピン試料は、典型的には、例えば、痰からまたは細針吸引により得られ、希薄化(attenuated)/薄厚化(thinned)カバーガラスまたは底部に対して遠心機により遠心された細胞である。組織切片は、典型的には、厚さが2~7 μ mである。組織試料または細胞学的試料は、*in vitro*組織培養細胞であってもよく、またはそうでなくともよい。組織切片または細胞学的試料は、典型的には、生物学的組織、例えば動物組織または植物組織であり、医学的または獣医学的生検または切除組織試料であってもよい。

40

【0008】

本発明の任意の態様では、典型的には、カバーガラス封入流体を使用しないが、カバーガラス封入に使用されるものと同じ溶媒および化学ポリマーを、封止剤として使用してもよい。

【0009】

カバーガラスまたは底部は、典型的には、厚さが0.05~0.25mmであり、より典型的には厚さが0.1~0.2mmである。

【0010】

明視野顕微鏡等の非倒立光学顕微鏡は、当技術分野で一般的に知られている。

50

【 0 0 1 1 】

非倒立光学顕微鏡は、典型的には、焦点面に配置されている試料の拡大画像を生成する1つまたは複数のレンズを含む。試料は、典型的には試料台に配置される。使用者は、試料の画像に焦点を合わせるために、試料台または実際にはレンズを含む本体を移動させることができる。試料は、典型的には、例えば、試料台に配置されている試料の上方または下方にある電气的光源を使用することにより、試料台から、したがって試料から顕微鏡の対物レンズに向かって集束された光により下方から照明される。

【 0 0 1 2 】

これまで、試料に焦点を合わせることに伴う問題の幾つかを克服するための試みがなされている。

10

【 0 0 1 3 】

英国特許第1, 235, 587号明細書には、顕微鏡スライドおよび暗視野顕微鏡の構成が記載されている。このスライドは、下側表面および下側表面と離間されている上側表面を有する実質的に平坦な細長本体を有する。標本を検査するための支持体を提供する透明カバープレートの下側表面には、凹部が設けられている。このシステムでは、カバーガラスの下側に試料が取り付けられ、顕微鏡の試料台下レンズと試料との間には浸漬流体が使用されている。浸漬流体は、屈折率がレンズと実質的に同じであり、試料台構築体の通路により適所に保持される。これは、顕微鏡に使用される様々な試料間に交差汚染のリスクがあることを意味し、また、試料台下レンズ構築体と試料との間にバブルが存在し、試料の光照明が不規則になるリスクがあることを意味する。

20

【 0 0 1 4 】

本発明者は、封入剤を通して観察するのではなく、カバーガラスまたは底部を通して直接的に試料を観察することにより、試料の研究能力が向上することに思い至った。

【 0 0 1 5 】

本発明の第1の態様は、非倒立光学顕微鏡 (non-inverted optical microscope) による組織学的または細胞学的使用のための顕微鏡スライドであって、実質的に平坦 (flat) で細長い (elongated) 本体を含み、上記本体が、第1の表面 (surface) および上記第1の表面から離間されている第2の表面を含み、上記本体が、上記本体を貫通する開口部 (aperture) を画定し、上記第2の表面が、実質的に平坦であり、光学的に透明なカバーガラス (coverslip) が、上記開口部を覆う (cover) ように上記第2の表面に装着 (mount) されている顕微鏡スライド (microscope slide) を提供する。すなわち、カバーガラスは、開口部の縁部周辺に延長 (extends around the edges of the aperture) し、開口部を実質的に封止 (seal) する。カバーガラスは、スライドにあらかじめ固定 (preseal) されていてもよく、またはその代わりに、標本がカバーガラスに配置 (place) されており、その後、試料が上記開口部内にあるようにカバーガラスが本体の第2の表面に取り付け (attach) られてもよい。カバーガラスは、例えば、熱処理により顕微鏡スライドの本体に接合 (bond) されていてもよく、または、例えば、スライドが、前染色処理、染色処理、後染色処理中に接触する可能性がある種々の溶媒に耐性であり得る、エポキシ樹脂接着剤等の接着剤を使用して顕微鏡スライドの本体に接合されていてもよい。第1の表面は、典型的には、実質的に平坦である。

30

40

【 0 0 1 6 】

実質的に平坦な本体を有することにより、カバーガラスを挿入するための、顕微鏡スライドに機械加工されたりセス (recess) を有する必要性がなくなる。英国特許第1, 235, 587号明細書の1つの実施形態では、カバーガラスを機械加工し、顕微鏡スライドが、顕微鏡の試料台に適切に設置されることを可能にするためにリセス内に配置する必要がある。本発明の顕微鏡スライドは裏返し可能であるため、本体の第1の表面を、従来の顕微鏡スライドのように顕微鏡の試料台に設置することが可能になる。

【 0 0 1 7 】

標本は、典型的には、カバーガラスの表面との接触を提供している (providing contact with the surface of the coverslip)。標本は、典型的には、上記に規定されている

50

ように、組織学的または細胞学的検査用の組織の試料である。

【0018】

本発明で使用される別の構成は、次のような顕微鏡スライドを使用することであり、当該顕微鏡スライドは、第2の表面から離間されている第1の試料受容表面 (sample receiving surface) を有する本体 (body) を含み、上記試料受容表面が、希薄化 (attenuated) されているかまたは単一のウェル (single well) を画定し、上記希薄化表面または単一のウェルが、平坦で光学的に透明な底部 (base) および第2の実質的に平坦な観察表面 (viewing surface) を有する。すなわち、例えば、顕微鏡スライドは、単に、機械加工されたかまたはスライドに成型されたウェルまたは希薄化表面を有していてもよい。したがって、試料はウェル内に配置され、顕微鏡スライドは、底部に直接配置されている試料 10 に対して、スライドの観察表面および底部を通して試料が観察されるように裏返し (invert) にされる。したがって、典型的には、希薄化表面または単一ウェルは、底部と接触している組織学的または細胞学的検査用の組織試料を有する。スライドの観察表面は、スライドの表面全体にわたって実質的に平坦であってもよく、またはその代わりに、顕微鏡の対物レンズが凹部内に入り込み、底部を通して組織試料を観察できるように、それ自体が凹部 (depression) を含んでいてもよい。

【0019】

対物レンズに最も近い観察表面は、第1の表面であってもよい。

【0020】

典型的には、組織試料は、上記で規定されている通りである。 20

【0021】

本発明の更なる態様は、顕微鏡スライドであって、第2の表面から離間 (spaced) されており、希薄化されているかまたは平坦で光学的に透明な底部を有する単一のウェルを画定する第1の表面、および組織試料または細胞学的試料がそれと接触して封入 (mount) されている第2の表面を有し、上記組織試料または細胞学的試料が、上記組織試料または細胞学的試料とカバーガラスとの間にカバーガラス封入剤層により、上記第2の表面と接触して維持されている顕微鏡スライドを提供する。

【0022】

この実施形態では、画像は、ウェルを通して観察される。

【0023】

本発明のスライドに関連する利点の1つは、従来の顕微鏡スライドと比較して、色分散 (chromatic dispersion) が低減されるということである。従来の顕微鏡スライドでは、光は、試料と相互作用しそして顕微鏡へと至る前に、典型的には厚さが1mmのガラス底部を通過する。この厚いガラスの底部層を通過する光は、色的に散乱し、画像の品質を低減させる。本特許請求の発明では、この1mmガラス層が、封止剤 (sealant) の非常に薄い層 (典型的には、100 μ m未満) に置換されており、光が試料に到達する前に媒体を通過しなければならない距離を低減し、それにより色分散の度合いが低減される。 30

【0024】

典型的には、顕微鏡スライドは、明視野顕微鏡等の従来技術の非倒立光学顕微鏡での使用を可能にする大きさである。典型的には、顕微鏡スライドは、細長で実質的に平坦である。典型的な顕微鏡スライドは、75 \times 25mmであり、厚さが典型的には1mm~1.2mmである。 40

【0025】

光学的に透明な希薄化表面または開口部またはウェルを取り囲む顕微鏡スライドの本体は、光学的に透明な材料、光学的に部分的に透明な材料、または光学的に不透明な材料で作られていてもよい。したがって、スライドは、例えば、ガラス、プラスチック、または金属で作られていてもよい。材料は、熱硬化樹脂であってもよい。光学的に透明な熱硬化樹脂は、当技術分野で一般的に知られている。

【0026】

顕微鏡スライドの本体は、例えば、磁性または強磁性であってもよい。これにより、ス 50

ライドを、磁性または強磁性の表面に取り付けて保管することが可能になる。磁性スライドを使用すれば、スライドを顕微鏡試料台（通常は、鋼鉄製）に取り付けることが可能になり、通常のパネ式のスライドホルダ/クリップを顕微鏡試料台に設ける必要性がなくなるだろう。

【0027】

スライドの本体を作るための金属の種類に特段の制限はない。金属は、合金または純金属であってもよく、典型的には、鋼鉄、真鍮、アルミニウム、またはそれらの組み合わせから選択され、最も典型的には、金属はアルミニウムである。

【0028】

スライド本体をそのような材料で製造することにより、スライドをシート材料から打ち抜くことが可能になり、それにより大量生産の容易さが向上する。更に、スライド本体を金属で作ることにより、詳細な特徴をスライド上に恒久的に（permanently）/消えないように（indelibly）印刷/マークすることが可能になる。顕微鏡スライド本体の一部には、種々の印刷技術を使用して試料番号等の情報を印刷することができ、使用中または保管中に剥がれ落ちたり、滲んだり、または洗い流されたりする粘着ラベルまたはガラスペンの使用が回避される。典型的な印刷/標印プロセスとしては、ドットマトリックススタンプングまたはレーザ彫刻、またはエッチングが挙げられる。

【0029】

典型的には、光学的に透明な希薄化表面または底部またはカバーガラスは、ガラスまたはプラスチックで作られている。光学的に透明な熱硬化樹脂は、当技術分野で一般的に知られている。典型的には、カバーガラスまたは底部は、上記で規定されている通りである。

【0030】

典型的には、スライド1枚当たり、単一の希薄化表面（attenuated surface）または開口部またはウェルが設けられている。

【0031】

希薄化区域（attenuated area）または単一ウェルまたは開口部は、組織学的または細胞学的試料の適用を可能するのに十分なサイズを有しているだろう。また、様々な試料サイズ（例えば、生検試料からより大きな切除標本試料）を収容するように一連のサイズが提供されていてよい。

【0032】

希薄化表面、開口部、またはウェルは、正方形、矩形、丸形、楕円形、または実際には、顕微鏡スライドの平面にあれば実質的にあらゆる形状であってもよい。

【0033】

標本または組織試料は、熱硬化性エポキシ樹脂または熱可塑性マニキュア液型ポリマー等の急速硬化封止剤等の封止剤を使用することにより保護および/または適所に維持されていてよい。組織試料は、必ずしも封止剤を通して照明される訳ではないため（つまり、組織試料は、透明なカバーガラス/底部/希薄化区域を通して、または反射光を使用することにより照明されてもよい）、非光学的透明封止剤を使用することが可能である。組織試料が封止剤を通して照明される場合（標準的な光学顕微鏡のように）、封止剤は透光性である必要があるだろう。封止剤は、例えば、蛍光性であってもよく、または化学発光性であってもよい。例えば、UVランプを使用することにより、封止剤を蛍光発光させて、組織試料を照明することが可能になる場合がある。

【0034】

封止剤は、典型的には、液体として、またはエアロゾルとして噴霧することによってのいずれかでスライドに塗布される。典型的には、封止剤の塗布は、噴霧により実施される。これにより、試料に薄膜封止剤を均等に塗布することが可能になり、したがって、透過性が向上し、スライドを通過する光の分散が低減され、従来のスライドよりも良好な品質の画像がもたらされる。典型的には、膜の厚さは、100 μm未満であろう。典型的には、膜は、10 μm ~ 100 μmの範囲の厚さを有する。最も典型的には、膜は、20 μm

10

20

30

40

50

～80 μmの範囲の厚さを有するだろう。更により典型的には、膜の厚さは、約50 μmである。

【0035】

本発明で使用される封止剤の種類には特段の制限はないが、封止剤は、粘性が低く、スライド（典型的にはガラス）の窓に使用される材料と同様の屈折率を有し、速乾性で、光学的に透明であることが好ましい。典型的には、封止剤は、ジスチレンがガラスと非常に類似した屈折率を有するため、ジスチレンを含む。封止剤は、典型的には、封止剤のスライドへの塗布を容易にするために溶媒を含み、溶媒は、後に蒸発させて、他の封止剤成分を薄膜として残留させることができる。また、画像を歪めるレンズとして作用する場合があるメニスカスの形成を最小限に抑えるため、ディウエット剤（dewetting agent）等の他の成分を添加して、封止剤の膜形成または光学的特性を向上させることができる。

10

【0036】

典型的な樹脂剤の例としては、ジスチレン、可塑剤、およびキシレンを含む組成物が挙げられる。

【0037】

本発明の顕微鏡スライドは、カバーガラス上に標記（indicium）を含んでもよく（カバーガラスは、後に使用者がスライドの本体に取り付けるため、スライドの本体とは別に、附着させた組織標本または細胞学的調製物を識別することが必要である）、または本体の第2の表面またはその代わりにもしくはそれに加えて本体の第1の表面もしくはカバーガラスに標記を含んでいてもよい。標記は、カバーガラス、またはカバーガラスが取り付けられている顕微鏡スライドを、一意的にまたは非一意的に識別するために使用することができる。標記は、例えば、バーコードまたは他の機械可読コードであってもよい。カバーガラスの標記の一例は、米国特許出願公開第2007/0092408号明細書に示されている。あるいは、標記は、スライドまたはカバーガラスへの書き込みを容易にする粗面区域であってもよい。

20

【0038】

顕微鏡スライドは、様々な段階において、スライドの異なる側が使用者に対向するように回転（rotate）させることができるため、スライドに附着させた組織試料または細胞学的試料が何であるかを直ちに識別可能であることを保証することが重要である。したがって、標記は、典型的には、使用時の顕微鏡スライドの両面に設けられる。したがって、標記は、カバーガラスの一方の面もしくは両方の面、および/または顕微鏡スライドの本体の一方の表面もしくは両方の表面に提供されていてもよい。これにより、顕微鏡スライドを裏返しにすることが可能になり、組織試料の由来/識別を両側から直ちに決定することが可能になる。

30

【0039】

顕微鏡スライドは、上記で考察したように、明視野等の非倒立光学顕微鏡と組み合わせて使用することができる。

【0040】

カバーガラスまたは底部は、例えばリジン（lysine）でコーティングして、良好な試料の附着を可能にしてもよい。

40

【0041】

また、組織学的または細胞学的検査用の組織試料を調製（prepare）するための方法が提供される。上記方法は、光学的に透明な希薄化表面またはカバーガラスまたは底部を準備（provide）すること、上記組織試料を、上記希薄化表面またはカバーガラスまたは底部の表面と接触させて配置（place）すること、顕微鏡スライド全体を裏返し（invert）、それを、非倒立明視野光学顕微鏡の試料台に配置（place）することを含み、上記非倒立明視野光学顕微鏡が、試料台、対物レンズを含み、上記試料が、上記試料台に対向（face）しており、

（a）上記カバーガラスが、第1の表面および上記第1の表面から離間されている第2

50

の表面を含む本体の第2の表面に装着され、上記本体が、上記本体を貫通する開口部を画定し、上記第2の表面が実質的に平坦であり、試料が上記開口部内にあるように上記カバーガラスが上記第2の表面に装着されるか、または、

(b) 上記底部が、本体を含む組織学的使用のための顕微鏡スライドの試料受容表面の一部を形成し、上記本体が、観察表面および、単一ウェルを画定する試料受容表面を含み、上記単一ウェルが光学的に透明な底部を含むか、のいずれかである。

【0042】

組織は、上記で規定されている通りである。

【0043】

組織試料は、パラフィンワックス等のワックスに封入されていてもよく、ミクロトームを使用して切断した切片であってもよい。典型的には、この切片を水浴に浮遊させ、そこから切片をカバーガラスまたは底部に配置する。その後、組織切片を、例えばおよそ65に加熱して、切片を底部またはカバーガラスの表面に取り付けてもよい。その後、当技術分野で一般的に知られているように、染色の前に、キシレンおよびアルコール等の溶媒を使用してワックスを除去してもよい。

【0044】

あるいは、組織試料を、当技術分野で一般的に知られている技術を使用して凍結封入(cryomount)し、スライスして切片にし、カバーガラスまたは底部に配置し、その後染色(stain)してもよい。本発明者らは、特許請求の発明が、電気的付着に特に有用であることを見出した。理論に束縛されるものではないが、特許請求の発明における薄い窓またはウェル底部は、従来のスライドガラスよりも大きな静電荷を蓄積することが可能であると考えられる。本発明のスライドを試料に接近させると、試料がウェル内または荷電窓(charged window)上へと跳躍(jump)するため(試料が配置されるスライドの表面に依りて)、これは、凍結切片を観察する場合、特に有用である。また、窓をスライド本体の特定部分に限定することにより、窓が、スライドの特定部分に試料を一貫して誘導するための標的として作用することを意味する。これは、凍結切片を大型荷電スライドガラスで調製する場合、時として問題である。

【0045】

本発明のなお更なる態様は、顕微鏡スライドキットであって、本体、および光学的に透明な希薄化表面またはカバーガラスまたは薄い底部を含み、上記本体が、第1の表面および上記第1の表面上の第2の表面スペーサを含み、上記本体が、上記本体を貫通する開口部を画定し、上記第2の表面が、実質的に平坦であるキットを提供する。

【0046】

また、試料封止剤、染色剤、および/またはカバーガラス接着剤の1つまたは複数を含みキットが提供されてもよい。典型的には、接着剤は、化学的および/または熱的に耐性のある材料である。典型的には、接着剤は、UV硬化可能な樹脂である。

【0047】

カバーガラス封入剤の使用には、従来のカバーガラス封入剤溶液(これは、従来使用のように、カバーガラスで覆わずに雰囲気中に晒されると、より急速に乾燥するだろう)またはエポキシ樹脂等の急速乾燥封止剤または実際には急速乾燥透明マニキュア液で開口部を密封すれば、書類、スライドトレイ等に粘着するとやっかいである粘着側を設けることが回避されるという利点がある。従来通りに被覆されたスライドを保管することができるように乾燥するのに、例えば48時間待機する必要性はない。急速乾燥硬化性エポキシ樹脂または急速乾燥溶媒系ポリマー封止剤がそれまでにはすでに施されているため、観察したら直ぐに保管することができる。

【0048】

更に、封止剤は、ガラス底部とガラスカバーガラスとの間に挟まれている(従来の顕微鏡スライドのように)のではなく、空気に晒されているため、気泡は形成されない。試料画像の品質は、これによっても向上される。

【0049】

10

20

30

40

50

ウェルを備えることにより、ウェルに試薬を配置して試薬を含有させることにより、試薬を容易に使用することが可能になる。あるいは、スライドまたはラックに収納したスライドを、組織学的または細胞学的染色試薬のポットに浸漬して、組織切片/試料または細胞学的調製物を染色することができる。

【0050】

スライドは、典型的には、スライドラック (slide rack)、染色機 (staining machine)、ならびに既存の顕微鏡およびデジタル顕微鏡スキャナーと互換性がある。これにより、新しい実験装置を準備する必要性が回避される。

【0051】

その結果として達成される組織試料または細胞学的試料のより高解像度の画像は、試料の解釈に有益であろう。その結果得られた組織試料または細胞学的試料のより高解像度の画像は、顕微鏡スライドデジタルスキャナーの使用から生成される走査デジタル画像の品質を向上させるだろう。

10

【0052】

封止剤および希薄化区域またはウェル設計を備えることにより、自動カバーガラス機の必要性が回避される。

【0053】

開口部封止剤は、試料のバックグラウンド光を改善 (improve) または改変 (modify) するために、例えば、反射性、化学発光性、または化学UV発光性材料 (chem-uv-luminescent material) を含むように更に構成されていてもよい。

20

【0054】

また、顕微鏡スライドは、光学顕微鏡の代わりにデジタル顕微鏡スライドスキャナーと共に使用することができる。そのようなスキャナーは、顕微鏡スライドのデジタル画像を生成する。

【0055】

本発明は、これから単に以下の図面を参照した発明により説明されるだろう。

【図面の簡単な説明】

【0056】

【図1】その上に組織切片が設置されている従来の顕微鏡スライドの断面図である。

【図2】中央矩形開口部/穴を有する本発明の顕微鏡スライドの上面図である。

30

【図3】カバーガラスによって覆われた中央矩形欠損部を有する本発明の顕微鏡スライドの下面図である。

【図4】本発明の顕微鏡スライドの断面図である。

【図5】図4に示されている顕微鏡スライドのカバーガラスに直接配置されている組織試料が付加されている本発明の顕微鏡スライドの断面図である。

【図6】本発明の顕微鏡スライド上での組織試料の染色を示す図である。

【図7】封止剤層が施されている本発明の顕微鏡スライドの断面図である。

【図8】本発明の顕微鏡スライドを回転させて顕微鏡から観察している図である。

【図9】光学顕微鏡で撮影された写真を示す図である。左側には、図1に示されている形式の従来型スライドの顕微鏡で撮影された、扁桃腺のヘマトキシリン染色組織切片が示されている。右側には、本発明による顕微鏡スライドを使用した、同一試料から切断した組織切片が示されている。右側の画像の分解能がより優れている。

40

【図10】本発明の別の実施形態を示す図である。

【図11】本発明のなお更なる実施形態を示す図である。

【図12】本発明の別の実施形態を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0057】

図1には、従来のスライド(10)が示されている。スライド(10)は、その上に組織切片(14)が封入されている顕微鏡スライドガラス底部(12)を含む。組織切片は、ガラスまたはプラスチックカバーガラス(18)をスライドに付着させるカバーガラス

50

封入剤（１６）により覆われている。

【００５８】

使用中、組織切片は、カバーガラス（１８）およびカバーガラス封入剤（１６）を通して顕微鏡レンズ（２０）から観察される。これは、典型的には、図９の左側に示されている、ぼやけた／焦点が合っていない結果をもたらす。

【００５９】

図２～４には、本発明の顕微鏡スライドが示されている。スライドは、底部（３０）を含み、底部（３０）は、開口部または穴（３２）を含む。底部は、典型的には細長であり、典型的には、正方形、円形、または細長の開口部を含む。底部は、透明であってもよく（例えば、ガラスまたはプラスチック）、または不透明であってもよい（例えば、プラスチックまたは金属）。開口部は、第１の側（３４）から第２の側（３６）まで底部を貫通している限り、潜在的に任意の形状であってもよい。図２には、開口部を有するスライドを見下ろした平面図が示されている。図３、４、および５に示されているように、開口部（３２）を覆うカバーガラスが設けられている。カバーガラス（３８）は、開口部（３２）の縁部を越えて延長するような大きさである。カバーガラスは、使用前に（つまり、製造工程の一部として）第２の表面（３６）に取り付けられていてもよく、組織試料は、開口部を介してアクセスして「上部側（top side）」に直接取り付けられてもよい。あるいは、カバーガラスは、スライドの本体と分離され、組織切片（４０）を載せる（pick up）ために使用されてもよい。組織切片（４０）は、カバーガラス（３８）と接触して提供される。その後、カバーガラスを、好適な接着剤（例えば、溶媒耐性接着剤）を使用して、底部（３０）の第２の側（３６）に取り付けてもよい。

10

20

【００６０】

図６には、その後、エオシン（eosin）、ヘマトキシリン（haematoxylin）、トルイジンブルー（toluidine blue）、銀析出染色剤（silver precipitation stains）、またはロマノフスキー染色剤（Ramanowsky stains）等の、従来の組織染色剤を使用して、組織試料を染色してもよいことが示されている。染色剤は、例えば、ピペット（４４）から、組織切片（４０）に滴下（４２）して、染色層（４６）を形成してもよい。あるいは、スライドを、染色液体のポットに完全にまたは部分的に浸漬してもよい。染色は、例えば、組織物質の核または他の特徴を染色するために使用してもよい。

【００６１】

染色剤の使用は省略可能である。

30

【００６２】

組織切片は、例えば、エポキシ樹脂等の封止剤（sealant）、または実際には酢酸ブチルまたは酢酸エチルに溶解されたニトロセルロース等の膜形成ポリマー（つまり、「マニキュア液（nail varnish）」）を使用して、適所に保持し、保護することができる。図７には、好適なピペットを使用して封止剤（５０）が施され、組織切片の適所密封を支援する層（５２）が形成されている。

【００６３】

封止剤試料台（sealant stage）は、エポキシ樹脂等の急速硬化接着剤を使用すること、または雰囲気開放されている溶媒系封止剤を使用して、溶媒（例えば、キシレンまたはトルエンを急速に蒸発させ、したがって物質の急速乾燥を可能にする）のいずれかにより急速乾燥させることができる。その後、組織切片を含む乾燥顕微鏡スライドは、顕微鏡に配置する前に裏返しにされる。図８には、レンズ（５４）からカバーガラス（３８）を通して観察される組織切片（４０）を有する顕微鏡スライドの典型的な構成が示されている。図８と図１との差異、すなわち、図１では組織切片はカバーガラス封入剤およびカバーガラスを通して観察されるが、図８では組織切片はカバーガラスのみを通して観察されることに留意されたい。

40

【００６４】

図９は、右側に、本発明の顕微鏡スライドを使用して得られた、カバーガラスのみを通して（図８のように）観察された組織の画像を示し、左側に、従来の（従来技術の）構成

50

(図 1 に示されているような) を通して組織切片が観察された低い解像度の画像を示している。

【 0 0 6 5 】

図 1 0 には、ウェル (6 6) が、ガラススライドまたはプラスチックスライドの成型またはエッチングにより形成される別の実施形態が示されている。ガラススライドまたはプラスチックスライドは、カバーガラスを含んでいない。その代わりに、スライド (6 0) は、単一のウェル (6 6) を含むように成型またはエッチングされた第 1 の表面 (6 4) 、および透過して試料を観察することができる第 2 の表面 (6 2) を含む。試料は、本発明の他の実施形態に関して上述したようにウェルに配置されていてもよい。つまり、試料は、第 1 の表面 (6 4) で形成されたウェルの底部に接して配置される。

10

【 0 0 6 6 】

本発明の更なる実施形態が、図 1 1 に示されており、「 6 6 」の各面がウェルを形成する。

【 0 0 6 7 】

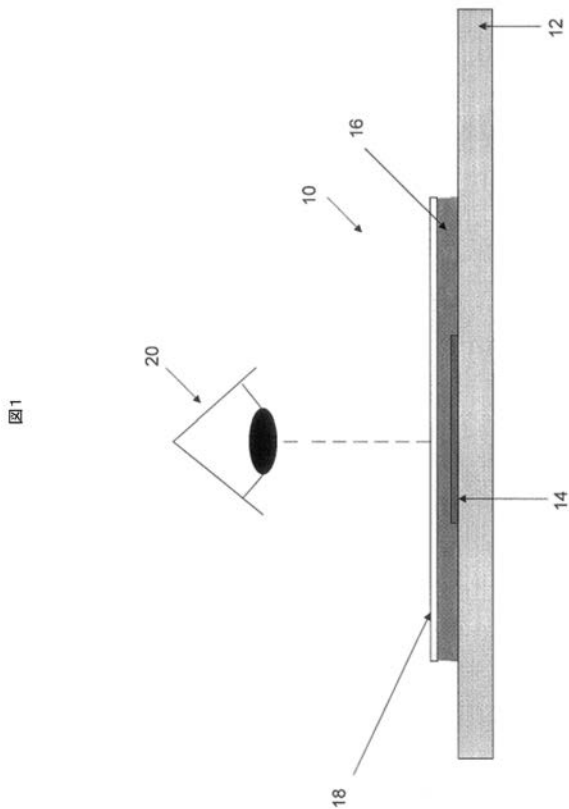
図 1 2 には、スライド (7 0) の本体が示されており、本体は、ウェル (7 4) を画定する第 1 の表面 (7 2) を含む。本体は、組織試料または細胞学的試料 (7 8) の試料と接触している第 2 の実質的に平坦な表面 (7 6) を含む。これは、当技術分野で知られているカバーガラス封入剤 (8 0) およびカバーガラス (8 2) により適所に維持される。

【 0 0 6 8 】

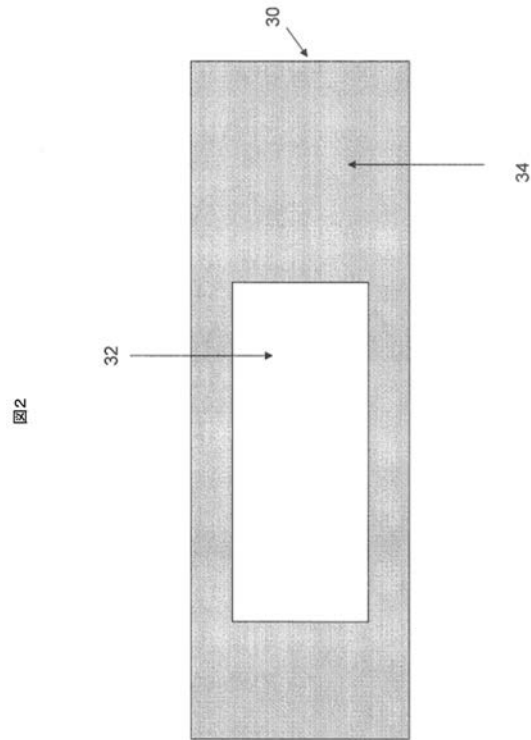
試料は、ウェル (7 4) の平坦で光学的に透明な底部を通して観察される (8 4) 。

20

【 図 1 】



【 図 2 】



【 图 3 】

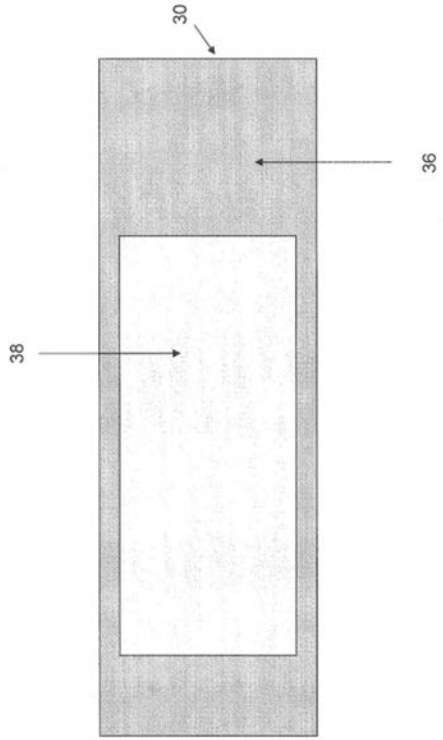


图3

【 图 4 】

“上面”

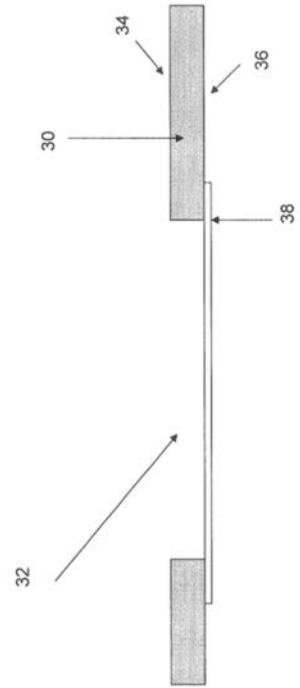


图4

【 图 5 】

“上面”

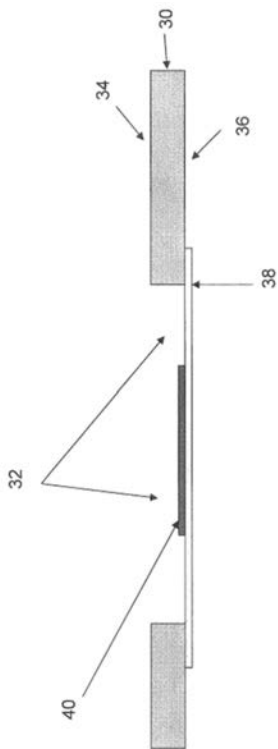


图5

【 图 6 】

“上面”

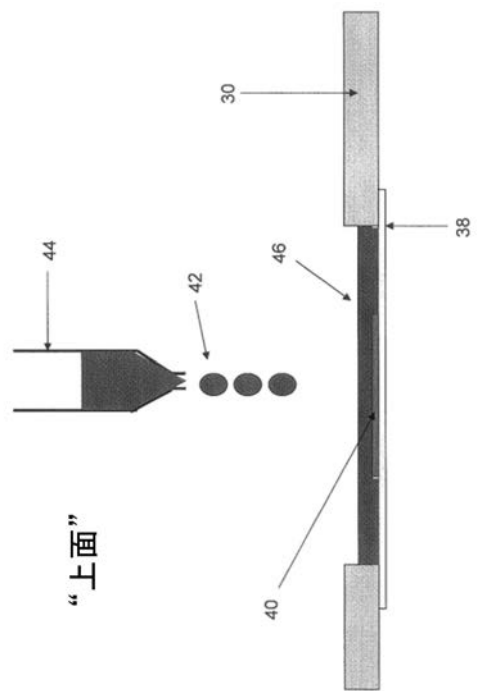
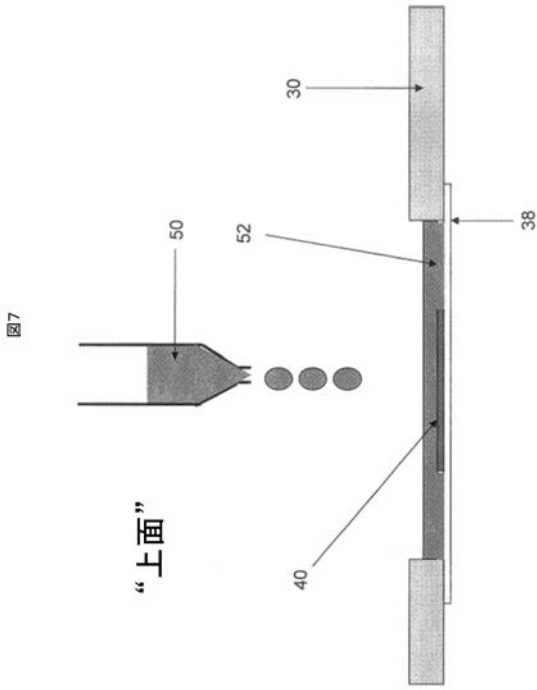
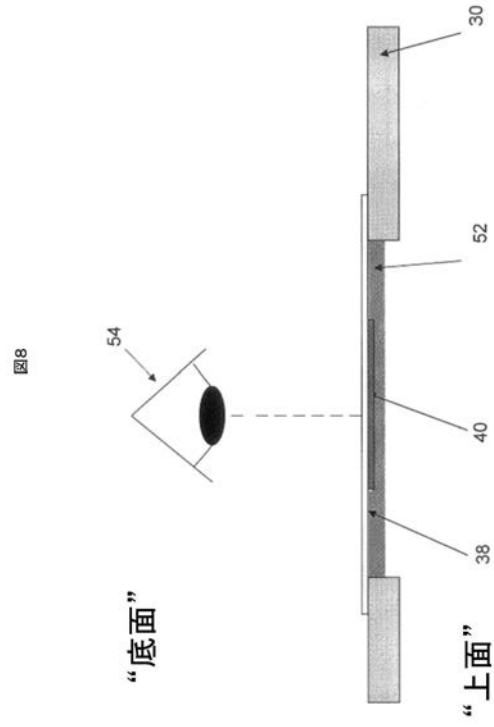


图6

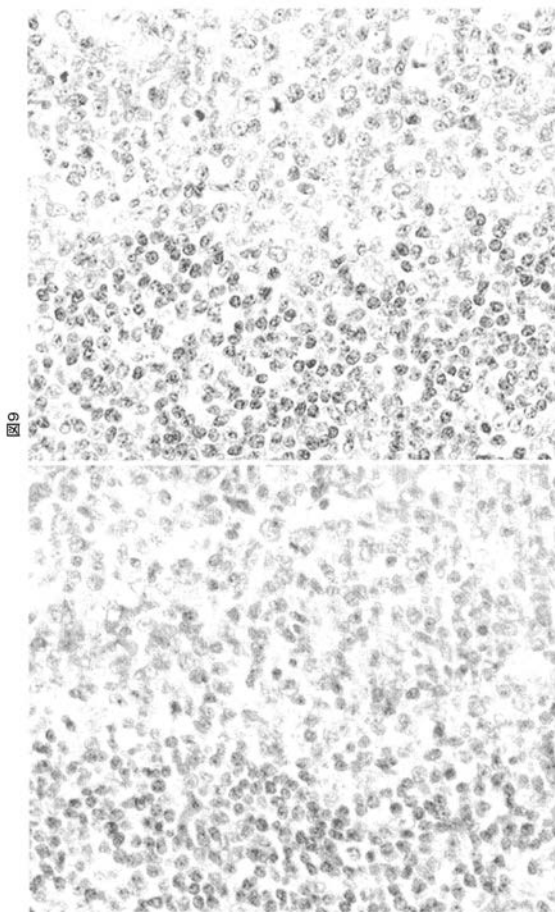
【 図 7 】



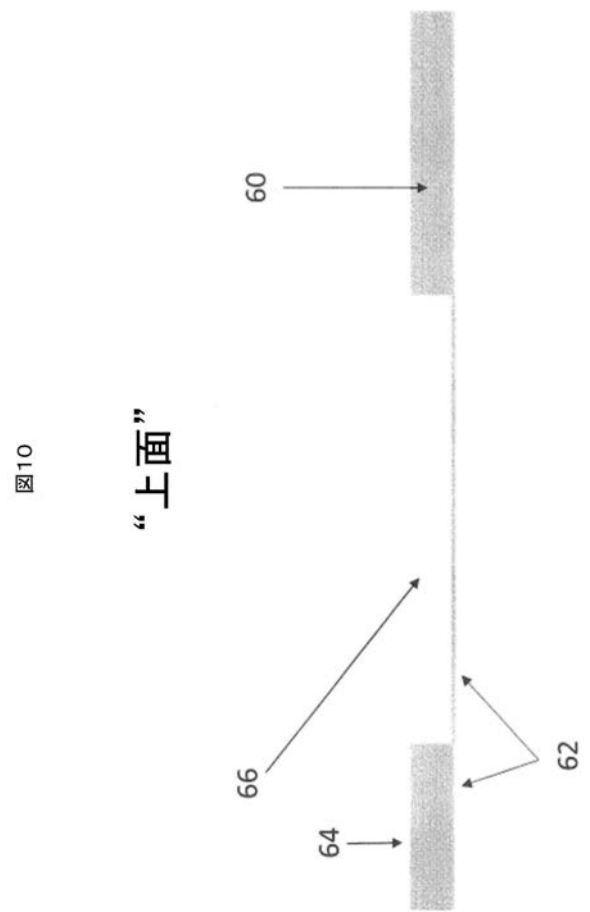
【 図 8 】



【 図 9 】



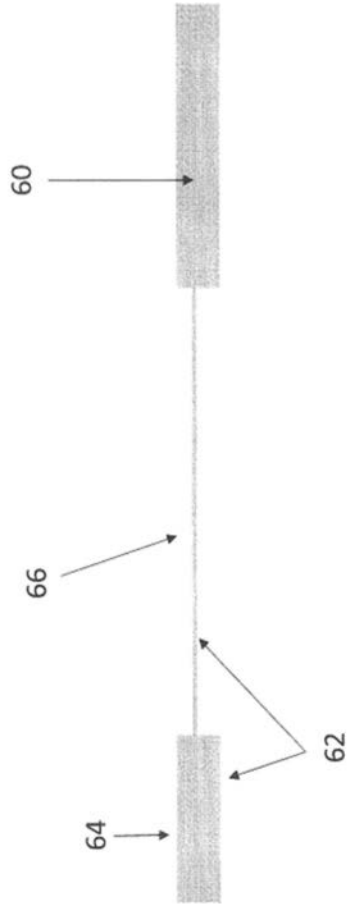
【 図 10 】



【 1 1 】

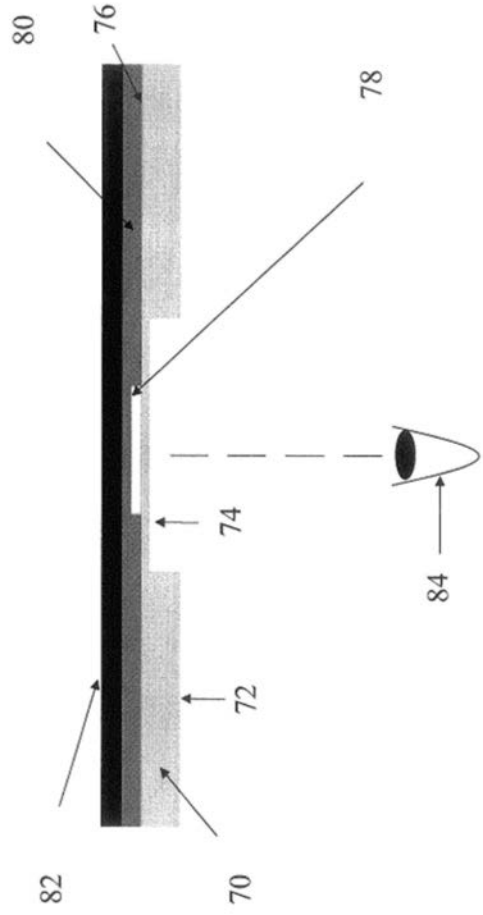
图11

“上面”



【 1 2 】

图12



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/GB2015/050617

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. G02B21/34 ADD.		
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) G02B		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EP0-Internal		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2 090 914 A (PORTER HAROLD M) 24 August 1937 (1937-08-24) figures 1-4	1,2,8, 10,11 6-8
Y	-----	
X	US 3 656 833 A (WALLACE CLARENCE) 18 April 1972 (1972-04-18) column 2, line 19 - line 24; figures 1-4	1-3,6-9
Y	-----	
Y	US 4 011 350 A (MARKOVITS ARTHUR L ET AL) 8 March 1977 (1977-03-08) column 5, line 23 - line 34	6
Y	-----	
Y	US 3 745 091 A (MCCORMICK J) 10 July 1973 (1973-07-10) column 4, line 5 - line 11	7,8

<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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		Date of mailing of the international search report
30 April 2015		15/07/2015
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 6818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Daffner, Michael

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB2015/050617**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1-3, 6-11

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/ GB2015/ 050617

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-3, 6-11

Defines a microscope slide comprising a flat body, wherein an aperture through the body is provided. Claims 6 - 11 are part of this group as far as they refer to claims 1 - 3.

2. claims: 4-25

Defines a microscope slide comprising a flat body, wherein the flat body provides a sample receiving surface being attenuated. Claims 6 - 11 are part of this group as far as they refer to claims 4 or 5.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2015/050617

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2090914	A	24-08-1937	NONE

US 3656833	A	18-04-1972	NONE

US 4011350	A	08-03-1977	NONE

US 3745091	A	10-07-1973	AU 3297171 A 08-03-1973
		CA 962617 A1 11-02-1975	
		DE 2157150 A1 31-05-1972	
		DK 133164 B 29-03-1976	
		FI 48851 B 30-09-1974	
		FR 2114673 A5 30-06-1972	
		GB 1322655 A 11-07-1973	
		IE 35551 B1 18-03-1976	
		IL 37597 A 14-03-1974	
		IT 942221 B 20-03-1973	
		JP S4940952 B1 06-11-1974	
		NL 7112563 A 23-05-1972	
		SE 384923 B 24-05-1976	
		US 3745091 A 10-07-1973	
		ZA 7105669 A 26-04-1972	

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(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), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), 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, JP, KE, KG, KN, KP, KR, 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

(72)発明者 マンハム, チャールズ

イギリス SY2 6 LG シュロップシャー シュルーズベリー シュルーズベリー ビジネス
パーク ベルモントハウス カラマット リミテッド内

(72)発明者 マンハム, アナティナ キャノン

イギリス SY2 6 LG シュロップシャー シュルーズベリー シュルーズベリー ビジネス
パーク ベルモントハウス カラマット リミテッド内

Fターム(参考) 2G052 AA33 AD32 AD52 DA06 DA07 FA09 GA32 HB04 JA11
2H052 AE02 AE06