

(19) 日本国特許庁(JP)

再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

W02008/108410

発行日 平成22年6月17日 (2010.6.17)

(43) 国際公開日 平成20年9月12日 (2008.9.12)

(5) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
GO1N 1/28 (2006.01)	GO1N 1/28 J	2G052
C12M 3/08 (2006.01)	C12M 3/08	
GO1N 33/53 (2006.01)	GO1N 33/53 D	
GO1N 1/06 (2006.01)	GO1N 33/53 M	
	GO1N 1/28 G	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 22 頁) 最終頁に続く

出願番号 特願2009-502612 (P2009-502612)	(71) 出願人 305060567 国立大学法人富山大学 富山県富山市五福3190
(21) 国際出願番号 PCT/JP2008/053965	(74) 代理人 100105809 弁理士 木森 有平
(22) 国際出願日 平成20年3月5日 (2008.3.5)	(72) 発明者 福岡 順也 富山県富山市杉谷2630番地 富山大学 附属病院内
(31) 優先権主張番号 特願2007-56884 (P2007-56884)	Fターム(参考) 2G052 AA28 AD34 DA05 EC03 FA02 FA03 GA32
(32) 優先日 平成19年3月7日 (2007.3.7)	
(33) 優先権主張国 日本国 (JP)	

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 組織アレイブロック作製方法、組織アレイシート作製方法、組織アレイブロック、組織アレイチップ、組織アレイブロック作製機構、及び、組織アレイシート作製機構

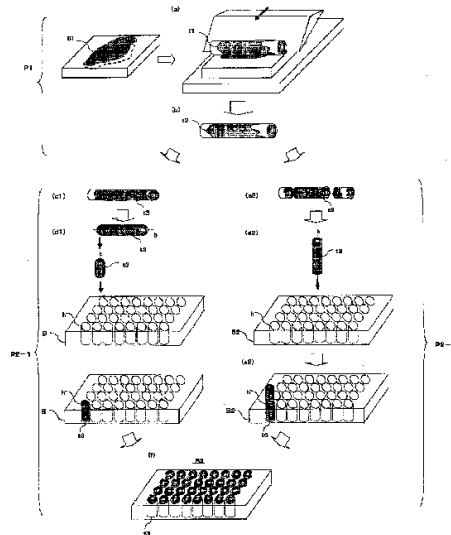
(57) 【要約】

【課題】 組織ブロックの厚みが薄くても作製可能であり、組織の硬度の影響も少なく、且つ、組織アレイチップとしたときに、組織片や関心部位が欠損することがなく、分散した領域から組織片を採取可能であり、組織片内の位置と組織ブロック内の位置との対応付けも可能で、組織片採取後の組織ブロックの利用に対する影響も少ない組織アレイブロック作製方法、組織アレイシート作製方法、組織アレイブロック、組織アレイチップ、組織アレイブロック作製機構、組織アレイシート作製機構を提案する。

【解決手段】 組織ブロック B1 をスライスしてロール状の組織片 t2 を作製し、ロール状の組織片 t2 を基体ブロック B2 に挿入して組織アレイブロック B3 とする。組織アレイブロック B3 をスライスして組織アレイシート S1 とし、基板上にマウントして組織アレイチップ C1 とする。組織アレイチップ C1 上の組織片はスパイラル形状となる。

【選択図】 図1

【図1】



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

組織ブロックをスライスしてロール形状の組織片を得るスライス工程と、当該ロール形状の組織片を基体ブロックに配列する空孔に軸方向で挿入する挿入工程とを備えることを特徴とする組織アレイブロック作製方法。

【請求項 2】

組織ブロックをスライスしてシート状の組織片を得るスライス工程と、当該シート状の組織片を巻き回してロール形状に成形する成形工程と、当該ロール形状の組織片を基体ブロックに配列する空孔に軸方向で挿入する挿入工程とを備えることを特徴とする組織アレイブロック作製方法。

10

【請求項 3】

前記挿入工程より前、又は、前記挿入工程より後に、当該ロール形状の組織片を軸方向に所定の長さとなるように切断する工程を備えることを特徴とする請求項 1 又は請求項 2 記載の組織アレイブロック作製方法。

【請求項 4】

請求項 1 乃至請求項 3 のいずれか一項に記載の組織アレイブロック作製方法により作製された組織アレイブロックを、前記空孔に挿入された組織片の断面がスパイラル形状となる方向でスライスする工程を備えることを特徴とする組織アレイシート作製方法。

【請求項 5】

基体ブロックに複数の組織片を保持する組織アレイブロックにおいて、前記組織片はロール形状であることを特徴とする組織アレイブロック。

20

【請求項 6】

基板上に複数の組織片が配列する組織アレイチップにおいて、前記組織片はスパイラル形状であることを特徴とする組織アレイチップ。

【請求項 7】

組織ブロックをスライスしてロール形状の組織片を得るスライス手段と、当該ロール形状の組織片を設定された位置で切断可能な切断手段と、当該ロール形状の組織片を基体ブロックに配列する空孔に軸方向で挿入する挿入手段とを備えることを特徴とする組織アレイブロック作製機構。

【請求項 8】

請求項 7 記載の組織アレイブロック作製機構と、当該組織アレイブロック作製機構により作製された組織アレイブロックを組織片の断面がスパイラル形状となる方向でスライスするスライス手段を備えることを特徴とする組織アレイシート作製機構。

30

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、生体組織の検査や分析に用いられる組織アレイチップを作製するための組織アレイブロック作製方法、組織アレイシート作製方法、組織アレイブロック、組織アレイチップ、組織アレイブロック作製機構、及び、組織アレイシート作製機構に関する。

【背景技術】

40

【0002】

従来から、生体組織の検査や解析には、基板上に組織片を配列した組織アレイチップが用いられている。組織アレイチップは、被検物質を特異的に染色する染色液を塗布等することにより、病変組織の有無の検査、遺伝子や蛋白質の解析、スクリーニングなどに用いられる。

【0003】

この組織アレイチップは、次のように作製される。図 11 は、従来の組織アレイチップ作製方法を説明する説明図である。(a) 生体組織をブロック化した組織ブロックをパンチングしてコアを採取する。(b) 採取したコアを、基体ブロックにアレイ状に設けられた空孔に挿入する。(c) 各空孔にコアが挿入された基体ブロックの表面を数 μm オーダーでス

50

ライスし、組織片が配列する組織アレイシートを作製する。(d)組織アレイシートを基板にマウントして組織アレイチップを作製する。(c)(d)は繰り返し行われて複数枚の組織アレイチップが作製される。

【0004】

組織アレイチップの作製に用いられる組織アレイブロックは、パンチング機構を備える装置により作製される。特許文献1には、基体ブロック用のパンチと組織ブロック用のパンチを備え、基体ブロック用のパンチで基体ブロックに空孔を形成し、組織ブロック用のパンチで組織ブロックをパンチングしてコアを採取し、採取したコアを基体ブロックの空孔に挿入する装置が開示されている。

【特許文献1】特開2004-215667号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

しかしながら、上記従来技術は、下記の(1)から(7)の問題を有していた。(1)組織ブロックの大きさは様々であり、採取した当初から厚みが薄い場合がある。さらに、組織ブロックは、検査や解析の過程において何度も削り取られながら使用され、徐々に厚みが薄くなる。このため、組織アレイチップを作製するに際して、十分な長さのコアが得られない場合があり、作製可能な数量が極端に少なくなったり、まったく作製できなったりという事態が生じていた。

【0006】

(2)組織ブロックは、組織の種類によって硬度が異なる。このため、組織の硬度によっては、パンチを挿入してもコアが抜けなかったり、パンチが損傷したりする事態が生じていた。かかる組織ブロックからパンチングにより安定してコアを採取するには、非常に熟練した技術が必要であった。

【0007】

(3)図12(a)は、パラフィン包埋組織ブロックを例としたときの、採取されるコアを説明する組織ブロックの模式断面図であり、(b)はそのコアを埋め込んだ組織アレイブロックの模式断面図であり、(c)はその組織アレイブロックから作製される組織アレイチップの模式平面図である。(a)に示すように、組織ブロックは不定形であるため、複数の組織ブロックから採取したコアや、一つの組織ブロックの異なる箇所から採取したコアは、含まれる組織t部分の長さが不揃いである。このため、組織アレイブロックをライスして組織アレイチップを作製すると、例えば(b)(c)に示すように、スライスする位置が表層付近L1の場合にはすべてのコアに組織tが出現するが、L2のような深い位置では組織tが出現しないコアがあり、スライスする位置によっては組織片が欠損するという事態が生じていた。

【0008】

(4)病変組織等の関心部位aを標的として組織アレイチップに含める場合は、組織ブロック中の関心部位aを特定し、選択的にコアを採取する。図13(a)は関心部位aを標的とするときに採取されるコアを説明する組織ブロックの模式断面図であり、(b)はそのコアを埋め込んだ組織アレイブロックの模式断面図であり、(c)はその組織アレイブロックから作られる組織アレイチップの模式平面図である。(a)に示すように、組織ブロックに含まれる関心部位aは不定形であり、コアの表層には含まれていても、下層には含まれていない場合がある。このため、組織アレイブロックをライスして組織アレイチップを作製すると、例えば(b)(c)に示すようにスライスする位置が表層付近L1である場合はすべてのコアに関心部位aが含まれるが、L2のような下層付近になると関心部位aが含まれていない場合があり、スライスする位置によっては関心部位aが欠損するという事態が生じていた。

【0009】

(5)病変組織等の関心領域の有無を検査するに際しては、信頼性や解析精度の観点から、より分散した領域からコアを採取することが好ましい。しかしながら、パンチングによ

10

20

30

40

50

る方法では、採取されるコアが組織ブロックの局所的な部分に限られるため、検査の信頼性や解析精度に限界があった。

【0010】

(6) 組織アレイチップ上のコア又は組織ブロックのいずれか一方に関心部位 a が含まれる場合、他方の対応箇所 (図中矢印 e) を特定したいという要望がある。図 14 は、組織アレイチップ上のコアに含まれる関心部位 a と組織ブロック表面の関心部位 a との対応関係を説明する説明図である。コアは組織ブロックから採取してしまうと、コア内の位置 (図中関心領域 a) と組織ブロック内の位置 (図中矢印 e) との対応付けが困難となり、関心領域 a の対応箇所を特定するのは非常に困難な状況にあった。

【0011】

(7) 組織ブロックをパンチングしてコアを採取すると、組織ブロックにてコア採取箇所の組織が欠損する。一方で、組織ブロックはコア採取後も様々な検査や解析に用いられる。このため、コア採取後の検査や解析にて組織ブロックを用いる場合は、採取箇所の組織は二度と用いることができず、特に採取箇所に重要部位が含まれていた場合はその影響も大きい。

【0012】

そこで本発明はこのような実情に鑑みて提案されるものであり、組織ブロックの厚みが薄い場合でも作製可能であり、組織の硬度の影響も少なく、且つ、組織アレイチップとしたときに、組織片や関心部位が欠損することがなく、従来よりも分散した領域から組織片を採取可能であり、組織片内の位置と組織ブロック内の位置との対応付けも可能で、組織片採取後の組織ブロックの利用に対する影響も少ない組織アレイブロック作製方法、組織アレイシート作製方法、組織アレイブロック、組織アレイチップ、及び、それに用いられる組織アレイブロック作製機構、組織アレイシート作製機構を提案することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0013】

本発明の組織アレイブロック作製方法は、組織ブロックをスライスしてロール形状の組織片を得るスライス工程と、当該ロール形状の組織片を基体ブロックに配列する空孔に軸方向で挿入する挿入工程とを備えることを特徴とする。また、本発明の組織アレイブロック作製方法は、組織ブロックをスライスしてシート状の組織片を得るスライス工程と、当該シート状の組織片を巻き回してロール形状に成形する成形工程と、当該ロール形状の組織片を基体ブロックに配列する空孔に軸方向で挿入する挿入工程とを備えることを特徴とする。ここで、組織ブロックは、パラフィン包埋組織ブロックや凍結組織ブロックなどであり、スライスして上記組織片を得ることが可能な組織ブロックであれば良い。また、シート状の組織片は、組織ブロック表面全体をスライスしたのもので良いし、組織ブロックに含まれる病変組織等の一部分のみをスライスしたのもので良い。

【0014】

この発明によれば、組織ブロックをスライスして作られるロール形状の組織片を用いるため、作製されるロール形状の組織片の最大長を組織ブロックの幅と同等にできる。これにより、たとえ組織ブロックの厚みが薄くても、組織ブロックの幅が確保されていれば、十分な長さの組織片を作製することができ、相当数の組織アレイチップを作製することが可能となる。組織ブロックの表面をスライスするので、一点に力を集中させるパンチングと比較して必要な力も小さくて済み、組織の硬度による影響も少ない。組織ブロック表面から少量の組織を満遍なく採取するため、組織片採取後の組織ブロックの利用に対する影響も小さい。

【0015】

前記挿入工程より前、又は、前記挿入工程より後に、当該ロール形状の組織片を軸方向に所定の長さで切断する工程を備えることが好ましい。

【0016】

この発明によれば、ロール形状の組織片が軸方向に所定の長さで切断された後に、その

10

20

30

40

50

切断後の組織片が基体ブロックの空孔に挿入されるか、又は、ロール形状の組織片が基体ブロックに配列する空孔に軸方向で挿入された後に所定の長さに切断されて、組織アレイブロックが作製される。したがって、いずれの方法によっても組織アレイブロックに配列する組織片は所定の長さに揃えられた状態となる。さらに、関心領域のみから成るロール形状の組織片を挿入することも可能である。また、組織片を薄くスライスして埋め込むため、パンチングにより円柱状のコアを採取する場合と比較して、組織ブロックからの組織採取量に対する組織アレイチップの作製枚数を増加させることができる。

【0017】

本発明の組織アレイシート作製方法は、前記組織アレイブロック作製方法により作製された組織アレイブロックを、前記空孔に挿入された組織片の断面がスパイラル形状となる方向でスライスする工程を備えることを特徴とする。

10

【0018】

この発明によれば、前記方法により作製された組織アレイブロックを、前記空孔に挿入された組織片の断面がスパイラル形状となる方向でスライスして組織アレイシートを作製するため、組織アレイブロックのいずれの位置をスライスしても、作製される組織アレイシートに組織や関心部位の欠損が生じることがない。組織アレイシートに配列するスパイラル形状の各組織片は、組織ブロックの表面を巻き回し方向で縦断する領域から採取したものとなり、パンチングにより一点から採取されるコアと比較して、非常に拡散した範囲から採取されたものとなる。組織アレイシートの組織片と、組織ブロックとの対応関係を把握しておけば、組織アレイシートの組織片が、組織ブロックのいずれの位置から採取されたかを特定することが可能である。さらに、組織片内の位置と組織ブロック内の位置の対応付けも可能である。

20

【0019】

本発明の組織アレイブロックは、基体ブロックに複数の組織片を保持する組織アレイブロックにおいて、前記組織片はロール形状であることを特徴とする。

【0020】

この発明によれば、ロール形状の組織片が用いられるため、たとえ組織ブロックの厚みが薄くても、組織ブロックをスライスして作製可能である。ロール形状の組織片の長さを調整することで、保持される組織片の長さを揃えることも可能である。

【0021】

本発明の組織アレイチップは、基板上に複数の組織片が配列する組織アレイチップにおいて、前記組織片はスパイラル（螺線）形状であることを特徴とする。

30

【0022】

この発明によれば、スパイラル（螺線）形状の組織片は、スパイラルの始点から終点に相当する分散した領域から採取されたものとなる。

【0023】

本発明の組織片作製機構は、組織ブロックをスライスしてシート状の組織片を得るスライス手段と、スライス手段により得られたシート状の組織片を巻き回してロール形状に成形するロール成形手段とを備えることを特徴とする。

【0024】

この発明によれば、スライス手段により組織ブロックがスライスされてシート状の組織片が作成され、そのシート状の組織片はロール成形手段により巻き回されてロール形状に成形されるため、組織ブロックからロール形状の組織片を作製することができる。

40

【0025】

本発明の組織アレイブロック作製機構は、組織ブロックをスライスしてロール形状の組織片を得るスライス手段と、当該ロール形状の組織片を設定された位置で切断可能な切断手段と、当該ロール形状の組織片を基体ブロックに配列する空孔に軸方向で挿入する挿入手段とを備えることを特徴とする。

【0026】

この組織アレイブロック作製機構は、切断手段によるロール形状の組織片の切断位置が

50

設定可能となっている。たとえば、切断手段による切断位置を、ロール形状の組織片を軸方向に所定の長さで切断する位置に設定し、切断手段によりロール形状の組織片を所定の長さで切断した後に、挿入手段により組織片を基体ブロックの空孔に挿入することにより、本発明の組織アレイブロックが作製される。または、切断手段により第1回目の切断位置による切断を実施し、ロール形状の組織片の一端を切り落として揃え、その後、挿入手段によりロール形状の組織片を一端側から空孔に挿入する。そして、切断手段による第2回目の切断を実施して、挿入された状態の組織片を所定の長さで切断する。これにより、本発明の組織アレイブロックが作製される。切断位置の制御は、センサ等により位置を検知することで行われても良いし、マイクロコンピュータに予め記憶されている動作により行われても良いし、手動により行われても良い。

10

【0027】

本発明の組織アレイシート作製機構は、前記組織アレイブロック作製機構と、当該組織アレイブロック作製機構により作製された組織アレイブロックを組織片の断面がスパイラル形状となる方向でスライスするスライス手段を備えることを特徴とする。

【0028】

この発明によれば、前記組織アレイブロック作製機構により組織アレイブロックが作製され、その組織アレイブロックはスライス手段により組織片の断面がスパイラル（螺線）形状となる方向でスライス可能であるため、スパイラル形状の組織片が配列する組織アレイシートが作製できる。

【発明の効果】

20

【0029】

本発明の組織片作製方法によれば、組織ブロックの空孔に挿入する組織片の最大長を組織ブロックの幅と同等にできるため、たとえ組織ブロックの厚みが当初から薄かったり、検査や解析の過程にて残存組織の厚みが薄くなってしまった場合でも、組織ブロックの幅が十分であれば、相当数の組織アレイチップを作製することができる。組織片の作製は組織ブロックの表面をスライスすることにより行うため、一点に力を集中させるパンチングと比較して組織の硬度による影響も少ない。組織の硬さによって微妙な力加減が必要なパンチングと比較して熟練技術も不要であり、比較的簡単な作業で組織片を作製することができる。

【0030】

30

また、本発明の組織アレイブロック作製方法によれば、ロール形状の組織片を所定の長さで切断するため、組織アレイブロックに配列する組織片の長さを揃えることができる。関心領域のみから成るロール形状の組織片を挿入することも可能である。シート状の組織片をロール形状として埋め込むため、従来のパンチングと比較して、組織ブロックからの組織採取量に対する組織アレイチップの作製枚数を増加させることができる。

【0031】

本発明の組織アレイシート作製方法によれば、組織ブロックに保持される組織片の長さが揃えられているため、組織アレイブロックのいずれの位置をスライスしても、作製される組織アレイシートに組織や関心部位の欠損が生じることがない。これにより、検査や解析に支障をきたす事態が防止され、組織アレイチップ作製の歩留まりも向上する。組織アレイシートに配列するスパイラル形状の各組織片は、組織ブロックの表面を巻き回し方向に縦断する分散した領域から採取したものとなり、検査の信頼性や解析精度が高まる。組織アレイシートの組織片と、切断後の組織片と、切断前の組織片と、組織ブロックとの対応関係を把握しておけば、組織アレイシートの組織片が、組織ブロックのいずれの位置から採取されたかを特定することが可能である。さらに、組織片内の位置と組織ブロック内の位置の対応付けが可能であり、組織ブロック内又は組織片内のいずれか一方に関心部位が発見された場合は、他方における関心部位の位置を特定することができる。

40

【0032】

本発明の組織アレイブロックによれば、組織ブロックをスライスして得られたシート状の組織片を用いることで作製可能である。この組織ブロックを用いれば、たとえ組織ブ

50

ックの厚みが薄くても、相当数の組織アレイチップを作製できる。ロール形状の組織片の長さを調整することで、保持される組織片の長さを揃えることが可能であり、組織片や関心部位の欠損のない組織アレイチップが作製される。

【0033】

本発明の組織アレイチップによれば、スパイラル形状の組織片は、スパイラルの始点から終点に相当する分散した領域から採取されたものとなる。これにより、パンチングにより偏った領域から採取されるコアを用いる場合と比較して、癌組織の有無等の病理検査における信頼性を高め、且つ、病片組織内のヘテロジナイティをカバーして解析精度を高めることができる。

【0034】

本発明の組織アレイブロック作製機構によれば、ロール形状の組織片を作製して組織ブロックに挿入することができ、本発明の組織アレイブロックを作製することができる。本発明の組織アレイシート作製機構によれば、本発明の製作方法を用いて、スパイラル形状の組織が配列する組織アレイシートを作製することができる。そして、この組織アレイシートを用いれば、本発明の組織アレイチップを作製することができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0035】

以下、本実施の形態の組織片作製方法 P 1、組織アレイブロック作製方法 P 2 (P 2 - 1 , P 2 - 2)、組織アレイブロック B 3、組織アレイシート作製方法 P 3、組織アレイチップ C 1 について詳細に説明する。組織ブロック B 1 は、例えばパラフィン包埋組織ブロックや凍結組織ブロック等であり、シート状にスライス可能であれば限定はされない。本実施の形態では、パラフィンの中央付近に包埋された組織ブロック B 1 を例に説明するが、凍結組織を用いた場合も同様である。

【0036】

(組織片作製方法)

以下に、組織片作製方法 P 1 として、第 1 の方法と第 2 の方法を示す。

【0037】

第 1 の方法

スライス工程において、組織ブロック B 1 をスライスし、シート状の組織片 t 1 が巻き回ってロール形状となった組織片 t 2 を作製する (図 1 (a) (b))。詳しくは、組織ブロック B 1 の表面を周辺のパラフィンと共にカッター等のスライス手段でスライスする。スライスするとほぼ同時にシート状となった部分が表面を内側にして巻き回り (図 1 (a))、スライスが完了した時点ではロール形状となっている (図 1 (b))。組織ブロックを薄くスライスすると、スライスした部分は逐次表面を内側にして湾曲し、そのままスライスを継続することで巻き回ってロール形状となることは、従来から知られている。これは、この性質を利用したものである。組織片 t 2 は中心軸が中空であり略円筒形状をしているが、組織の集積度を高めるために密に巻き回す工程を付加しても良い。なお、ここでロール形状とは、シート状の組織片 t 1 の一端を軸とするように丸めた形状をいい、組織片 t 2 の全体に渡って軸と直交する断面がスパイラル (螺線) 形状であることが好ましいが、少なくとも一部において断面スパイラル形状であれば良い。

【0038】

また、組織片 t 1 の厚みは、乾燥などにより自然と巻き回ってロール形状となる厚みであれば、特に制限されないが、通常、組織片 t 1 は 200 μ m 以下 (0 μ m は含まず)、好ましくは 30 μ m ~ 200 μ m、更に好ましくは 50 μ m ~ 100 μ m である。組織片 t 1 が 200 μ m より厚い場合はひび割れが生じて形状が損なわれる場合があり、また、組織片 t 1 が 30 μ m に満たない場合は、スライス時に破損が生じたり、組織アレイチップとしたときに検査等の容易性が損なわれることがある。

【0039】

第 2 の方法

スライス工程で、組織ブロック B 1 をスライスする点では第一の方法と同様であるが、

10

20

30

40

50

得られるシート状の組織片 t_1 はロール形状であるか否かを問わない。スライス工程にて得られたシート状の組織片 t_1 は、成形工程にて巻き回してロール形状に成形する。たとえば、スライス工程にて、第一の方法で得られるものと同様のロールの組織片 t_2 を得た後に、成形工程にて、それを引き伸ばし、更に密に巻き回してロール形状に成形しても良い。これにより、組織の集積度を高めることができる。また、巻き回らない程度の厚みでスライスし、平面形状としたものや、多少の湾曲を示す形状としたものをロール形状に成形しても良い。

【0040】

この組織片作製方法によれば、一点に力を集中させるパンチングと比較して必要な力も小さくて済み、組織の硬度による影響も少ない。組織ブロックが硬すぎてスライス手段1が破損したりスライスできないこともほとんどなく、組織ブロックの硬度に応じて力加減が必要なパンチングのように熟練技術を要することもない。組織ブロックは組織片 t_1 採取後も様々な検査や解析に用いられるが、非常に薄いシート状の組織片 t_1 が組織ブロック B1 表面から満遍なく採取されるため、厚み方向に一点を打ち抜くパンチングと比較して、組織片採取後の利用への影響も少ない。

10

【0041】

また、上記の組織片作成方法にて得られるロール形状の組織片 t_2 は、軸 b 方向の最大長が組織ブロック B1 の幅と同等となる。これにより、たとえ組織ブロック B1 の厚みが薄くても、組織ブロック B1 の幅が十分であれば、相当数の組織アレイチップを作製可能な長さの組織片 t_2 を得ることができる。

20

【0042】

なお、組織ブロック B1 にて関心部分が特定されている場合は、事前処理として関心部分を囲むように組織ブロック B1 に切り込みを入れ、その後にスライス工程を実施することで、関心部分のみから成る組織片 t_2 を作製しても良い。また、巻き回し終了後は、ロール形状の組織片 t_2 を加熱してパラフィンを溶融させた後に冷却して固化することが好ましい。これにより、組織片 t_3 のロール形状を安定させることができ、取り扱いも容易となる。

【0043】

(第1の組織アレイブロック作製方法)

組織アレイブロック作製方法 P2 は二通りある。第1の方法 P2 - 1 は、上記組織片作製方法 P1 の後工程として、切断工程(図1(c1))と、挿入工程(図1(d1)(e1))とを備える。

30

【0044】

切断工程では、ロール形状に成形した組織片 t_2 を軸 b 方向で所定の長さとなるように切断する(図1(c1))。切断位置は、所望の長さや部位の組織片 t_3 が得られるように調整すれば良い。好ましくは、切断後の組織片 t_3 の長さは、後述する基体ブロック B2 に配列する空孔 h に組織片 t_3 が隙間なく充填されるように、空孔 h の軸方向の長さと同じか若しくはそれ以上に長くする。組織片 t_2 に関心部位が含まれる場合は、その関心部位を抽出するように切断しても良い。その際には、まず組織ブロック B1 の表面における関心部位を特定し、その関心部位に対応する部位を抽出するように組織片 t_2 を切断する。

40

【0045】

挿入工程では、所定の長さに切断された組織片 t_3 を基体ブロック B2 に配列する空孔 h に軸 b 方向で挿入する(図1(d1))。基体ブロック B2 は、アレイ状に複数の円筒形状の空孔 h が配列するブロックである。この空孔 h は、別工程にてパンチング等により形成されている。基体ブロック B2 は、表面をシート状にスライス可能な材料で構成されていれば良く、例えばパラフィンブロックである。空孔 h ごとに、異なる組織ブロック B1 から得られた組織片 t_3 を挿入しても良いし、同じ組織ブロック B1 から得られた組織片 t_3 を挿入しても良い。

【0046】

50

(第2の組織アレイブロック作製方法)

第2の方法P2-2は、上記組織片作製方法P1の後工程として、事前工程(図1(c2))の後に、挿入工程(図1(d2))と、切断工程(図1(e2))とを備える。以下、第1の組織アレイブロック作製方法との相違点のみを記載する。事前工程において、組織片t2の一端又は両端を切断して組織片t3とする(図1(c2))。挿入工程では、組織片t3を基体ブロックB2の空孔hに切断した側から軸b方向で挿入する(図1(d2))。そして、切断工程では、空孔hに挿入された状態の組織片t3を軸b方向で所定の長さとなるように切断する(図1(e2))。切断位置は基体ブロックB2の略表面位置とし、切断後の組織片t3が空孔hを充填することが好ましい。

【0047】

いずれの作製方法においても、組織片t3を基体ブロックB2に挿入した後に、組織片t3を基体ブロックB2に固定することが好ましい。たとえば、組織片t3を空穴hに挿入した状態にて、基体ブロックB2を加温してパラフィンを溶解させたり、或いは、空孔hに溶解状態のパラフィンを充填し、その後パラフィンを固化させる。

【0048】

(組織アレイブロック)

上記第1の組織アレイブロック作製方法、又は、第2の組織アレイブロック作製方法により、組織アレイブロックB3が作製される(図1(f))。組織アレイブロックB3は、基体ブロックB2に配列する各空孔h, , hに、シート状にして巻き回されたロール形状の組織片t3を保持したものとなる。切断工程において組織片3tが所定の長さに切断されているため、組織アレイブロックB3に配列する組織片t3は所定の長さに揃えられた状態となる。組織片t3が空孔hの深さと同一又はそれ以上の長さに切断されている場合は、空孔h内に組織片t3が充填されるため、更に好ましい。また、非常に薄いシート状の組織片t1をロール形状として埋め込むため、パンチングにより円柱状のコアを採取する場合と比較して、組織ブロックB1からの組織採取量に対する組織アレイチップC1の製造枚数を増加させることができる。

【0049】

(組織アレイシートの作製方法)

図2は、本実施の形態の組織アレイシート作製方法P3と組織アレイチップ作製方法P4を説明する説明図である。組織アレイシート作製方法P3は、上記組織アレイブロック作製方法P2の後工程として、組織アレイブロックスライス工程(図2(a))を備える。

【0050】

組織アレイブロックスライス工程では、組織アレイブロック作製方法P2-1又はP2-2により作製された組織アレイブロックB3を、組織片t3の断面がスパイラル(螺線)形状となる方向、すなわち、組織片3tの軸bと交差する方向でスライスする(図2(a))。これにより、スパイラル(螺線)形状の組織片t4が複数配列する組織アレイシートS1が作製される(図2(b))。

【0051】

組織アレイチップ作製方法P4は、組織アレイシートS1をスライドガラスやナイロン膜等の基板上にマウントする工程を備える(図2(c))。これにより、スパイラル形状の組織片t4が配列した組織アレイチップC1が作製される。上記組織アレイブロックB3を用いるため、たとえ組織ブロックB1の厚みが薄くても、十分な枚数の組織アレイチップC1が作製される。

【0052】

図3(a)は従来のパンチングによる組織アレイブロックBから組織アレイチップCを作製した状態と、本実施の形態の組織アレイブロックB3から組織アレイチップC1を作製した状態を比較する説明図であり、(b)は両組織アレイブロックB, B3から関心部位aの組織アレイチップC, C1を作製した状態を比較する説明図である。従来の組織アレイブロックBは、コアに含まれる組織t部分や関心部位aの長さが不揃いなため、スライスする位置L1~L3によっては組織アレイチップCにて組織片や関心部位の欠損が発生

10

20

30

40

50

する。本実施の形態の組織アレイブロック B 3 は、組織片 t 3 や関心部位 a の長さが揃えられているため、いずれの位置 L 1 ~ L 3 でスライスしても組織アレイチップ C 1 に組織片 t 3 や関心部位 a の欠損が生じない。

【 0 0 5 3 】

図 4 (a) は、従来のパンチングによる組織アレイチップ C 上のコアと、組織ブロック B 1 の採取領域 d との対応を説明する図であり、(b) は本実施の形態の組織アレイチップ C 1 上のスパイラル形状の組織片 t 4 と組織ブロックの採取領域 d との対応関係を示す図である。従来のパンチングによる場合は、コアは非常に偏った領域 d から採取される。これに対して、スパイラル形状の組織片 t 4 は、組織ブロック B 1 を横断するような分散した領域 d から採取されるため、一点をパンチングする従来技術と比較して、検査における信頼性や解析精度を高めることができる。

10

【 0 0 5 4 】

また、図 4 (a) に示すように、従来のパンチングによると、コア内の位置と組織ブロック B 1 の採取領域 d 内の位置との対応が不明確となる。このため、例えばコア内に関心領域 a が存在する場合でも、その関心領域 a が組織ブロック B 1 内のどこに位置していたのか特定が困難となる。これに対して、図 4 (b) に示すように、本実施の形態では、組織アレイチップ上の組織片 t 4 と、切断後の組織片 t 3 と、切断前の組織片 t 2 と、組織ブロック B 1 との対応関係を把握しておく。図中矢印 A はロール成形工程における巻き回し方向であり、組織片 t 4 の内側端部 d (s t a r t) は巻き回し開始側、外側端部 d (e n d) は巻き回し終端側である。この対応関係を把握しておけば、組織片 t 4 内の位置と組織ブロック B 1 内の位置の対応付けが可能となる。

20

【 0 0 5 5 】

(実施態様)

病変組織等の関心部位の有無を検査する場合は、次の通りに実施する。検査対象となる組織ブロック B 1 を用いて上記各方法により組織アレイチップ C 1 を作製する。組織アレイチップ C 1 に含まれる組織片 t 2 は、組織ブロックの一端から他端までの分散した範囲で採取されたものであるため、一点をパンチングする従来技術と比較して、検査の信頼性を高めることができる。組織アレイチップ C 1 に含まれる組織片 t 4 に関心部位が発見された場合は、組織片 t 4 と組織ブロック B 1 を対応させて、組織ブロック B 1 における関心部位の位置を特定することもできる。

30

【 0 0 5 6 】

また、すでに組織ブロック B 1 にて発見されている病変組織等の関心部位を標的として組織アレイチップ C 1 に含めたい場合は、次の通りに実施する。事前処理として、組織ブロック B 1 の表面をスライスして得られる組織片で組織チップを作製し、染色等により関心部位の位置を特定する。つぎに、この組織チップと組織ブロック B 1 とを対比させ、組織ブロック B 1 の関心部位に対応する領域を特定し、そこを囲むように切り込みを入れる。そして、上記組織ブロックスライス工程とロール成形工程を実施してロール形状の組織片 t 2 を作製する。組織片 t 2 は、関心部位のみから成る組織片 t 2 となる。この組織片 t 2 を用いて、切断工程と挿入工程を実施し、組織アレイブロック B 3 を作製する。組織アレイブロック B 3 には関心部位から成る組織片 t 3 が充填されており、組織アレイチップ C 1 を作製するに際して関心部位が欠損する事態を防止できる。組織ブロック B 1 の関心部位内の位置と、組織片 t 4 内の位置とを対応させることも可能である。関心部位は分散した範囲から採取されるので、ヘテロジナイティをカバーして解析精度が向上する。なお、組織ブロック表面全体から組織片 t 2 を作製したときは、切断工程にて組織片 t 3 を切断するに際して、事前処理の組織チップとロール形状の組織片 t 2 とを対応させ、関心部位に対応する部位が抽出されるように組織片 t 2 を切断すれば良い。

40

【 0 0 5 7 】

(組織片作製機構)

図 5 は本実施の形態の組織片作製機構 S y s 1 を説明する説明図である。組織片作製機構 S y s 1 は、上記ロール形状の組織片 t 2 を作製するのに好適な機構である。組織片作製

50

機構 S y s 1 は、少なくともスライス手段 1 と、ロール成形手段 2 とを備える。

【 0 0 5 8 】

スライス手段 1 は、組織ブロック B 1 の表面をスライスしてロール形状の組織片 t 1 を作製する機能を有し、例えばカッター等である。スライス手段 1 は、組織ブロック B 1 との相対的な位置変化に応じて組織ブロック B 1 の表面を所望の厚みでスライス可能となっている。本実施の形態では、スライス手段 1 は固定部材 1 a に取り付けられて固定されており、固定する位置や角度を調整することにより、シート状の組織片 t 1 の厚みを調整可能となっている。そして、組織ブロック B 1 を搬送する搬送手段 3 に組織ブロック B 1 が載置され、スライス手段 1 に対して組織ブロック B 1 をスライドさせることで、組織ブロック B 1 の表面がスライスされる。なお、組織ブロック B 1 を固定してスライス手段 1 をスライドさせても良い。

10

【 0 0 5 9 】

本実施の形態では、組織ブロック B 1 としてパラフィン包埋組織ブロックを用いているため、スライス手段 1 により組織ブロック B 1 をスライスすると、シート状の組織片 t 1 が表面を内側にして逐次巻き回る。スライス手段 1 の付近にはスライス手段 1 の幅方向に沿って軸状のガイド部材 4 が配されており、スライスにより生成されたシート状の組織片 t 1 は逐次ガイド部材 4 に巻き付くようになっている。なお、ガイド部材 4 は、スライス手段 1 との相対位置が一定となるように、図示しない固定部材にて固定されている。

【 0 0 6 0 】

さらに組織片 t 1 を密に巻き回すためのロール成形手段を備えても良い。ロール成形手段は、例えば、ガイド部材 4 を回転及び温度調整可能とすることにより実現される。シート状の組織片 t 1 の端部が接すると同時にガイド部材 4 の温度を上昇させてパラフィンを溶融させ、その後に温度を下降させることによりパラフィンを固化させて組織片 t 1 の端部をガイド部材 4 に接着させ、その状態でガイド部材 4 を回転させて組織片 t 1 を密に巻き回す。巻き回し過程でも温度調整を行い、組織片 t 1 を成形容易な硬さとしても良い。巻き回しが終了した時点で再度ガイド部材 4 の温度を上昇下降させて含有パラフィンを溶融固化し、ロール形状を安定させても良い。

20

【 0 0 6 1 】

図 6 は、組織片作製機構 S y s 1 の動作を説明する説明図である。搬送手段 3 は組織ブロック B 1 が載置されると、切断手段 1 側に組織ブロック B 1 を搬送する（図 6 (a) ）。切断手段 1 は、搬送されてきた組織ブロック B 1 をスライスし、シート状の組織片 t 1 を作製する（図 6 (b) ）。スライス手段 1 は、作製される組織片 t 1 をガイド部材 4 に逐次巻き付け、ガイド部材 4 を軸としてロール形状の組織片 t 2 を作製する（図 6 (c) ）。その後、ロール成形手段により密に巻き回しても良い。

30

【 0 0 6 2 】

（組織アレイブロック作製機構）

図 7 は本実施の形態の組織アレイブロック作製機構 S y s 2 を説明する説明図である。組織アレイブロック作製機構 S y s 2 は、上記組織片作製機構 S y s 1 の各手段に加えて、切断手段 5 と挿入手段 6 を備える。

【 0 0 6 3 】

切断手段 5 は、ロール形状の組織片 t 2 を設定された位置で切断する機能を備える。たとえば、切断手段 5 は、ガイド部材 4 側に刃先を有するカッターであり、ガイド部材 4 の軸方向と交差する方向にスライドし、且つ、ガイド部材 4 の軸方向に移動可能なように、センサからの情報やプログラム等に基づいて位置制御が可能となっている。

40

【 0 0 6 4 】

挿入手段 6 は、ロール形状の組織片 t 2 を、基体ブロック B 2 に配列する空孔 h に軸方向で挿入する機能を備える。たとえば、挿入手段 6 は、ガイド部材 4 に巻き回されたロール形状の組織片 t 2 をガイド部材 4 に沿ってスライドさせるスライド手段 6 a と、基体ブロック B 2 を保持して 3 軸方向で位置決めする位置決め手段 6 b とにより実現される。スライド手段 6 a は、ガイド部材 4 が挿通された筒状部材であり、ガイド部材 4 に沿って所望

50

の位置にスライドするよう制御可能となっている。位置決め手段 6 b は、ガイド部材 4 側の面に基体ブロック B 2 を固定可能であり、基体ブロック B 2 をセンサからの情報やプログラム等に基づいて X Y Z 方向に位置決めする機能を備える。

【 0 0 6 5 】

図 8 は、組織アレイブロック作製機構 S y s 2 の動作を説明する説明図である。組織片作製機構による組織片作製の結果、組織片 t 2 はガイド部材 4 に巻き回された状態となっている（図 8 (a)）。スライド手段 6 a は、ガイド部材 4 に沿ってスライドし、組織片 t 2 に接する面 6 c にて組織片 t 2 を設定位置まで移動させる（図 8 (b)）。設定位置は、組織片 t 2 の端のパラフィン部分がガイド部材 2 の先端から突出する位置となっている。切断手段 5 を位置決めした後にスライドさせて、組織片 t 2 の突出部分を切断する（図 8 (c)）。これにより、パラフィン部分が切り落とされ、組織片 t 2 の端部が揃えられる。つぎに、位置決め手段 6 b が、基体ブロック B 2 の所望の空孔 h がガイド部材 4 に対峙するように位置決めし、ガイド部材 4 方向に移動して所望の空孔 h に組織片 t 2 を挿入させる（図 8 (d)）。空孔 h からガイド手段 4 を引き抜いた後、切断手段 5 をスライドさせて組織片 t 2 を切断する（図 8 (e)）。その結果、組織アレイブロック B 2 の空孔 h に切断後の組織片 t 3 が挿入された状態となる（図 8 (f)）。

10

【 0 0 6 6 】

なお、各空孔 h , , h に異なる組織ブロック B 1 から採取した組織片を挿入する場合は、複数の組織アレイブロック作製機構 S y s 2 を並列に配置し、すべての組織アレイブロック作製機構 S y s 2 に対して一つの位置決め手段 4 b を設ける。そして、位置決め手段 4 b により、基体ブロック B 2 を各組織アレイブロック作製機構 S y s 2 に対して位置合わせし、各組織アレイブロック作製機構 S y s 2 を上記と同様に機能させる。

20

【 0 0 6 7 】

また、上記組織アレイブロック作製機構 S y s 2 は、上記第 2 の組織アレイブロック作製方法を実現するものであるが、上記第 1 の組織アレイブロック作製方法を実現する機構としても良い。その場合は、別途、切断手段 5 により切断された組織片 t 3 を把持する把持手段を備え、切断手段により組織片 t 2 を所定の長さに切断した後に、把持手段によりそれを把持して基体ブロック B 2 に挿入するようにする。また、上記実施の形態では、基体ブロック B 2 の空孔 h の形成を別体のパンチング機構にて行い、空孔 h と組織片 t 3 との位置決めを位置決め手段 6 b により行っているが、本機構 S y s 2 に基体ブロック B 2 にパンチング手段とガイド部材とを両手段が同軸となるように設置し、パンチング手段により基体ブロック B 2 に空孔 h を形成した後に、そのままの位置で挿入手段により組織片 t 3 を挿入するようにして、組織片 t 3 と空孔 h との位置決めを簡単化しても良い。

30

【 0 0 6 8 】

また、組織アレイブロック作製機構 S y s 2 には、空孔 h に挿入された組織片 t 3 を基体ブロック B 2 に固定する固定手段を設けることが好ましい。固定手段としては、例えば、組織片 t 3 を挿入した状態にて、基体ブロック B 2 を加熱・冷却したり、溶解状態のパラフィンを充填・固化する機能を備えるものである。たとえば、位置決め手段 6 b に温度調整機能を設け、基体ブロック B 2 の一面に接するように基体ブロック B 2 を保持した状態にて温度調整を行い、基体ブロック B 2 を加温・冷却を可能としても良い。

40

【 0 0 6 9 】

(組織アレイシート作製機構 S y s 3)

組織アレイシート作製機構 S y s 3 は、上記組織アレイブロック作製機構 S y s 2 の各手段に加え、更に組織アレイブロック B 3 をスライスするスライス手段 7 を備える。図 9 は組織アレイシート作製機構 S y s 3 を機能的に説明する説明図である。

【 0 0 7 0 】

スライス手段 7 は、組織アレイブロック B 3 を、空孔 h に挿入された組織片 t 3 の断面がスパイラル形状となる方向でスライスする機能を備える。スライス手段 7 は、例えば組織アレイブロック B 3 と同程度の幅の刃先を有するカッター等である。組織アレイブロック B 3 と接する位置や角度は調整可能となっており、これを調整することにより組織アレイ

50

シート t 4 の厚みを調整可能となっている。

【 0 0 7 1 】

組織アレイブロック作製機構 S y s 2 による組織アレイブロック作製が終了すると、位置決め手段 7 には組織アレイブロック B 3 が載置された状態となっている (図 9 (a)) 。位置決め手段 7 により、組織アレイブロック B 3 の組織片 t 3 配列面がスライス手段 7 に接するように位置決めし、スライス手段 7 側にスライドさせることにより、組織アレイブロック B 3 の組織片 t 3 配列面の表面をスライスする (図 9 (b)) 。これにより、組織アレイシート S 1 を作製することができる (図 9 (c)) 。そして、この組織アレイシート S 1 を基板上にマウントすることで組織アレイチップ C 1 が作製される。

【 0 0 7 2 】

(実施例)

上記実施の形態による上記実施の形態の作製方法を実施し、組織アレイチップを作製した。使用した組織は中皮種組織であり、これをパラフィンに包埋してパラフィン包埋組織ブロックを作製し、組織ブロックとした。また、パラフィンブロックにアレイ状に空孔 h を設け、これを基体ブロックとした。

【 0 0 7 3 】

(スライス工程及びロール成形工程) カッターにより組織ブロックをスライスしてシート状の組織片 t 1 を作製すると同時に組織片 t 1 を巻き回してロール形状の組織片 t 2 を作製した。シート状の組織片 t 1 の厚みは成形や観察の容易さから約 5 0 ~ 1 0 0 μ m とし、ロール形状の組織片 t 2 の直径は組織アレイチップにおける集積度の観点から約 1 m m ~ 2 . 5 m m とした。(切断工程) このロール形状の組織片 t 2 を空孔の深さと一致する長さに切断し、組織片 t 3 を作製した。(挿入工程) 切断後の組織片 t 3 を基体ブロックの空孔に挿入した。組織ブロックを異ならせて上記工程をくり返し、異なる組織ブロックから採取した複数の組織片 t 3 を保持する組織アレイブロックを作製した。この組織アレイブロックをカッターによりスライスして組織アレイシートを作製した。そして、この組織アレイシートをスライドガラスにマウントして組織アレイチップとし、免疫染色を施した。

【 0 0 7 4 】

図 1 0 (a) は本実施例の組織アレイチップを示す図であり、(b) は従来のパンチングによる組織アレイチップを示す図である。従来の組織アレイチップは、組織片がアレイ状に配列していなければならぬところ、図中破線内に見られるように非常に多くの組織片が欠損している。また、各組織片は円形であるところ、矢印に示すように組織片の一部が欠損しているものも多く見られる。これに対して、本実施例の組織アレイチップによれば、スパイラル形状の組織片 t 4 がアレイ状に複数配列した組織アレイチップが得られた。組織アレイチップには組織片 t 4 がほぼ欠損することなく出現し、パンチングによるコア採取の方法と比較して非常に高い効果が得られた。

【 0 0 7 5 】

図 1 0 (c) は本実施例により作製した組織アレイチップ上の組織片 t 4 の拡大図であり、(d) は従来のパンチングによるコア採取方法により作製した組織アレイシート上の組織片の拡大図である。従来の組織片は円形であり、偏った範囲から採取されている。これに対して、本実施例の組織片 t 4 はスパイラル形状であり、分散した領域から広く組織片が採取されている。

【 0 0 7 6 】

図 1 0 (e) は本実施例の組織アレイチップに出現したスパイラル形状の組織片 t 4 の一部拡大図である。矢印が指し示す位置に関心部位が含まれている。従来のパンチングによるコアの採取によると、この関心部位はパンチングにより採取される一点に含まれなければ発見されなかったものである。これに対して、本実施例では組織片 t 4 がスパイラル形状となっており、従来よりも分散した範囲から組織片 t 4 が採取され、かかる関心領域を発見する確率を高めることができたものであり、非常に高い効果が得られた。

【 0 0 7 7 】

10

20

30

40

50

なお、本実施の形態では、パラフィン包埋組織ブロックを例に説明したが、用いる組織ブロックはこれに限られない。たとえば、組織を凍結させた凍結組織ブロックを用いても良い。この場合、パラフィンに代えてコンパウンドと称される包埋剤を用いる。組織をコンパウンドに埋め込んだ状態にて凍結し、凍結状態を維持可能な冷却環境にて上記各方法を実施することが好ましい。用いられる組織も生体組織であれば限定されない。また、上記各方法や機構は、本発明の目的の範囲内で適宜変更可能である。

【図面の簡単な説明】

【0078】

【図1】本実施の形態の組織片作製方法、組織ブロック作製方法、組織アレイブロックを説明する説明図である。

10

【図2】本実施の形態の組織アレイシート作製方法を説明する説明図である。

【図3】従来の組織アレイチップと本実施の形態の組織アレイチップを比較する説明図である。

【図4】従来の組織アレイチップと本実施の形態の組織アレイチップを比較する説明図である。

【図5】本実施の形態の組織片作製機構を説明する説明図である。

【図6】本実施の形態の組織片作製機構の動作を説明する説明図である。

【図7】本実施の形態の組織アレイブロック作製機構を説明する説明図である。

【図8】本実施の形態の組織アレイブロック作製機構の動作を説明する説明図である。

20

【図9】本実施の形態の組織アレイシート作製機構を機能的に説明する説明図である。

【図10】本実施例の組織アレイチップと従来の組織アレイチップとを比較する写真である。

【図11】従来の組織アレイチップ作製方法を説明する説明図である。

【図12】従来の組織ブロック、組織アレイブロック、組織アレイチップを説明する説明図である。

【図13】従来の関心部位を標的とするときの組織ブロック、組織アレイブロック、組織アレイチップを説明する説明図である。

【図14】従来のコアに含まれる関心部位と組織ブロック表面の関心部位との対応関係を説明する説明図である。

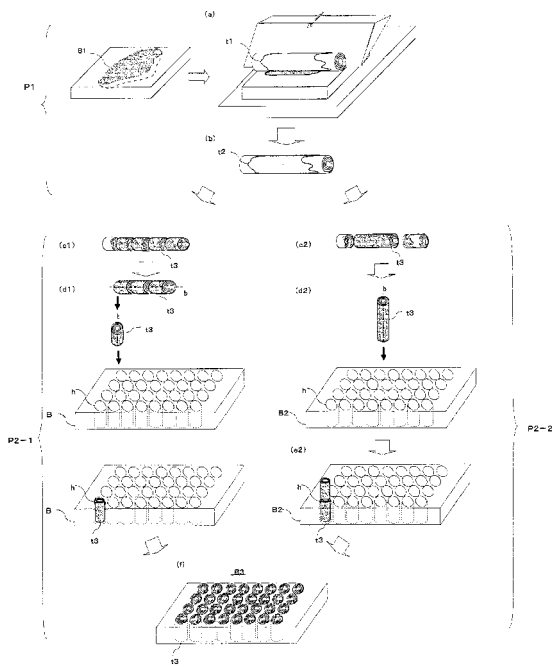
【符号の説明】

30

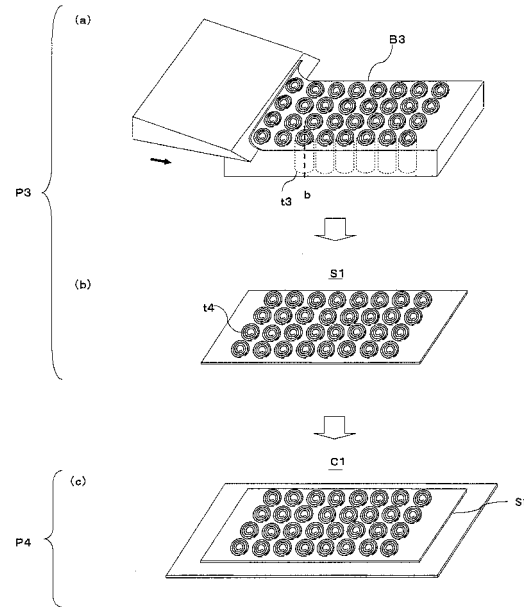
【0079】

t 1 シート状の組織片、t 2 ロール形状の組織片、t 3 切断後の組織片、t 4 スパイラル形状の組織片、B 1 組織ブロック、B 2 基体ブロック、B 3 組織アレイブロック、S 1 組織アレイシート、C 1 組織アレイブロック、t 組織、a 関心部位、d 採取領域、h 空孔、S y s 1 組織片作製機構、S y s 2 組織アレイブロック作製機構、S y s 3 組織アレイシート作製機構、1 切断手段、3 搬送手段、4 ガイド部材、5 切断手段、6 挿入手段、6 a スライド手段、6 b 位置決め手段、6 c スライド手段の側面、7 スライス手段

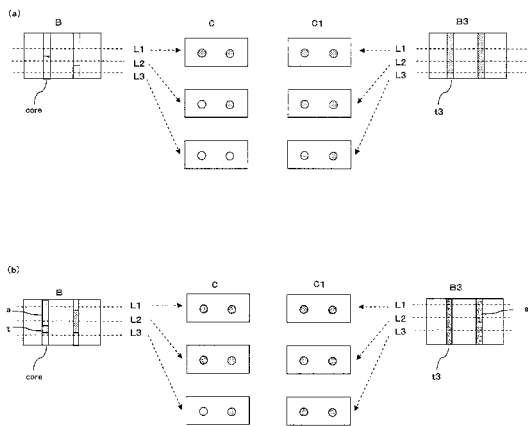
【 図 1 】



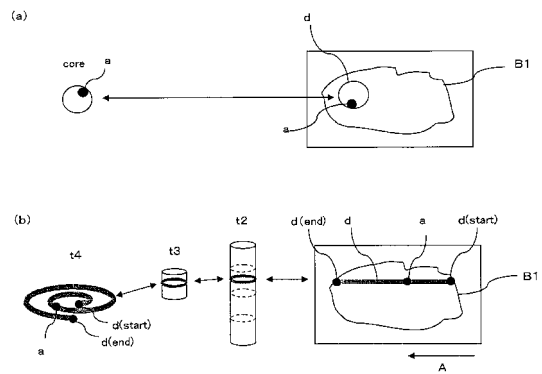
【 図 2 】



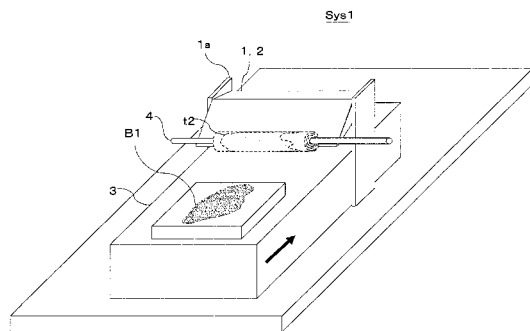
【 図 3 】



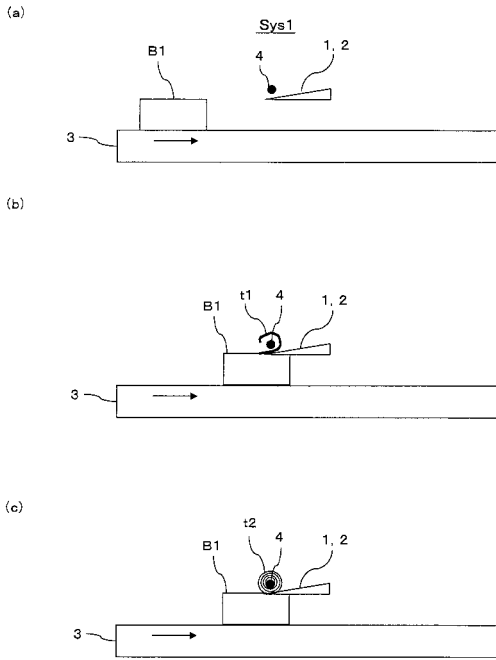
【 図 4 】



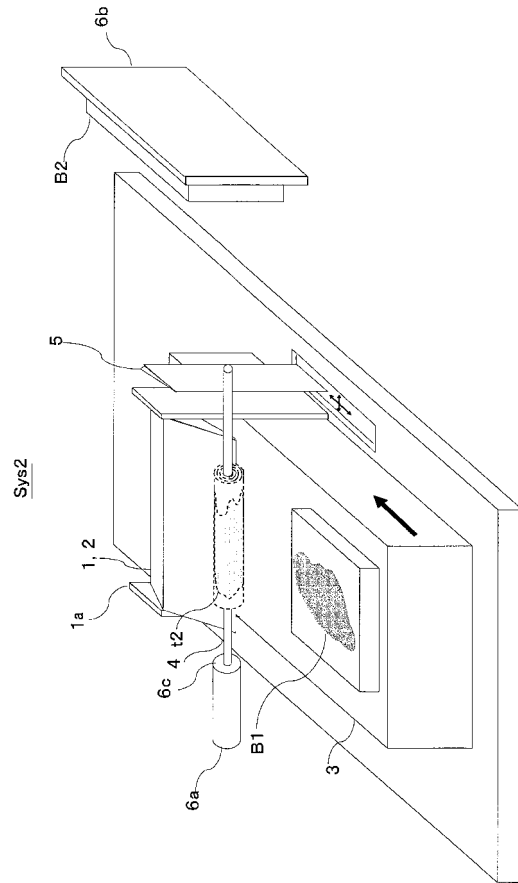
【 図 5 】



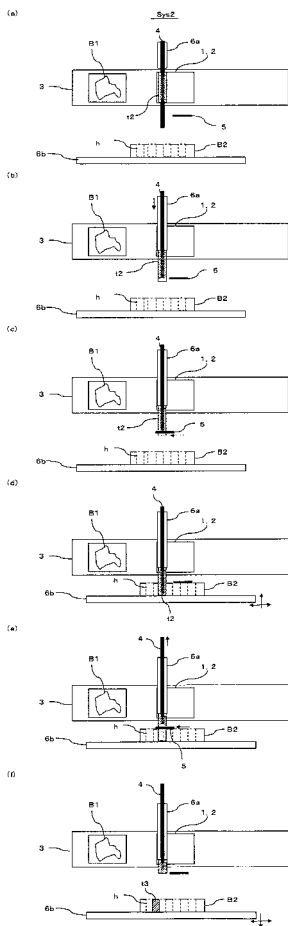
【 図 6 】



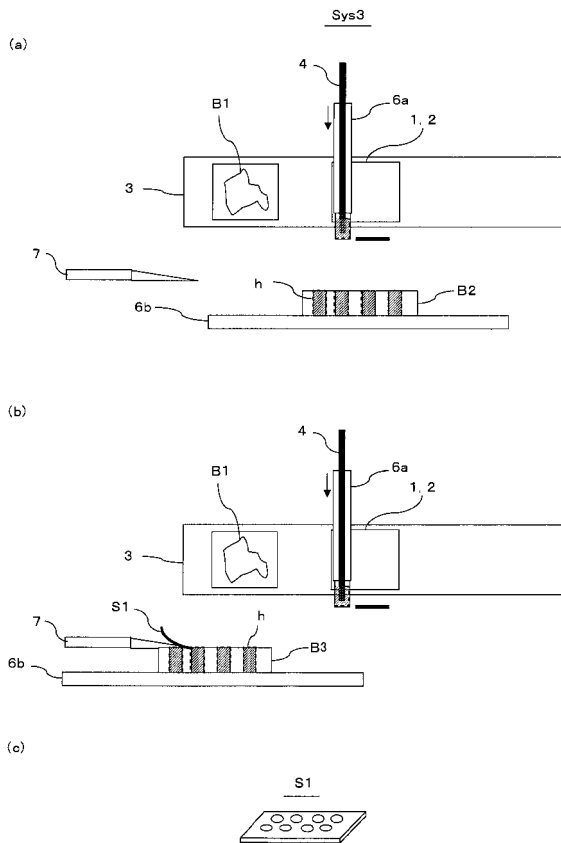
【 図 7 】



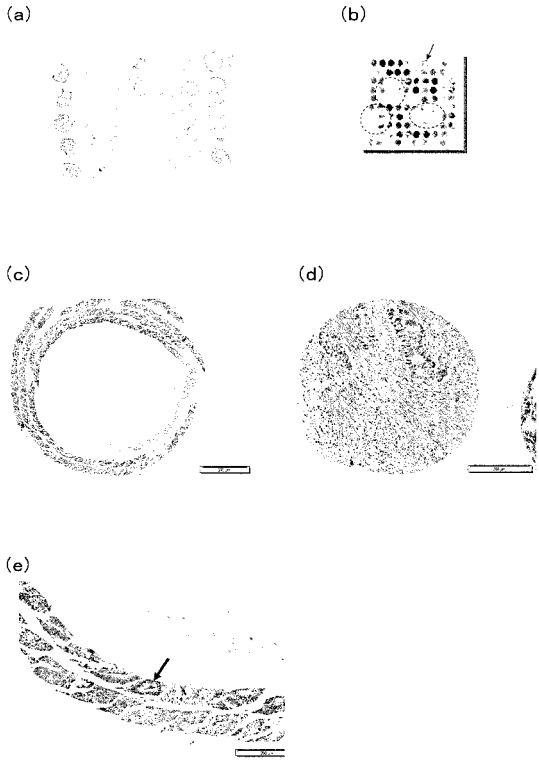
【 図 8 】



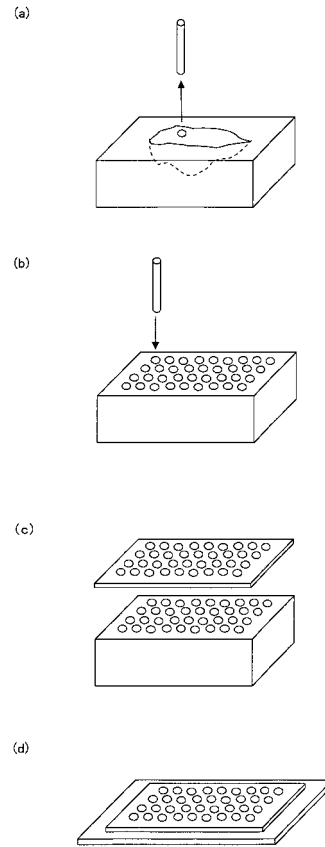
【 図 9 】



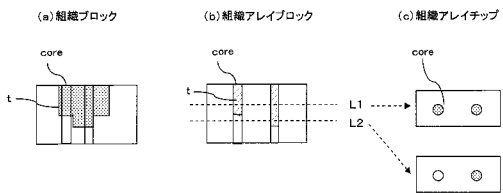
【 図 1 0 】



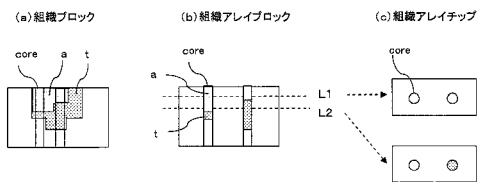
【 図 1 1 】



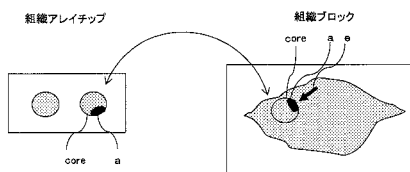
【 図 1 2 】



【 図 1 3 】



【 図 1 4 】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/JP2008/053965
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C12Q1/24(2006.01)i, C12M1/00(2006.01)i, C12M3/08(2006.01)i, G01N33/53(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) C12Q1/24, C12M1/00, C12M3/08, G01N33/53 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 1996-2008 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2008 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2008 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) MEDLINE/CaPlus/BIOSIS/WPIDS (STN), JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamII)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2004-215667 A (Beecher Instruments), 05 August, 2004 (05.08.04), & WO 2003/010280 A1 & EP 1370639 A1 & EP 1370639 B1 & KR 2006/0030919 A & CN 1552844 A & CN 1498263 A & CA 2441905 A1 & AU 2002/306816 B & AU 2003/252938 A & AU 2003/252938 B & EP 1466967 A1 & EP 1466967 B1 & JP 3991989 B2	1-8
A	JP 2006-158394 A (Alphelys), 22 June, 2006 (22.06.06), & AU 2005/234734 A1 & CA 2527618 A1 & CN 1800851 A & EP 1666582 A1 & FR 2878859 A1 & FR 2878859 B1 & KR 2006/0061922 A & NO 2005/005651 A & NZ 543784 A & US 2006/121596 A1	1-8
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input 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 09 April, 2008 (09.04.08)		Date of mailing of the international search report 22 April, 2008 (22.04.08)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/053965

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Jun'ya FUKUOKA et al., "Translational Kenkyu Giho toshite no Soshiki Array to Sono Gan Chiryō eno Oyo", Saishin Igaku, 2006 Nen, Vol.61, No.11, pages 20 to 27	1-8
A	DAN, HL., et al :A novel method for preparation of tissue microarray., World J. Gastroenterol., 2004, Vol.10, No.4, pp.579-582	1-8
A	RIMM, D.L., et al :Amplification of tissue by construction of tissue microarrays., Exp. Mol. Pathol., 2001, Vol.70, pp.255-264	1-8
A	PIRES, A.R., et al :TMA for all: a new method for the construction of tissue microarrays without recipient paraffin block using custom-built needles., Diagn. Pathol., 2006, Vol.1, p.14	1-8

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 2 0 0 8 / 0 5 3 9 6 5									
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C12Q1/24(2006.01)i, C12M1/00(2006.01)i, C12M3/08(2006.01)i, G01N33/53(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 (IPC)) Int.Cl. C12Q1/24, C12M1/00, C12M3/08, G01N33/53											
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 <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2008年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2008年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2008年</td> </tr> </table>				日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2008年	日本国実用新案登録公報	1996-2008年	日本国登録実用新案公報	1994-2008年
日本国実用新案公報	1922-1996年										
日本国公開実用新案公報	1971-2008年										
日本国実用新案登録公報	1996-2008年										
日本国登録実用新案公報	1994-2008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) MEDLINE/Caplus/BIOSIS/WPIDS (STN), JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamII)											
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 請求の範囲の番号									
A	JP 2004-215667 A (ピーチャー インストゥルメンツ) 2004.08.05 & WO 2003/010280 A1 & EP 1370639 A1 & EP 1370639 B1 & KR 2006/0030919 A & CN 1552844 A & CN 1498263 A & CA 2441905 A1 & AU 2002/306816 B & AU 2003/252938 A & AU 2003/252938 B & EP 1466967 A1 & EP 1466967 B1 & JP 3991989 B2	1-8									
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。		<input type="checkbox"/> 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 09.04.2008		国際調査報告の発送日 22.04.2008									
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 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) 佐々木 大輔	4 B 3 9 6 2								
		電話番号 03-3581-1101 内線 3448									

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP2008/053965

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 請求の範囲の番号
A	JP 2006-158394 A (アルプリー) 2006.06.22 & AU 2005/234734 A1 & CA 2527618 A1 & CN 1800851 A & EP 1666582 A1 & FR 2878859 A1 & FR 2878859 B1 & KR 2006/0061922 A & NO 2005/005651 A & NZ 543784 A & US 2006/121596 A1	1-8
A	福岡 順也 他、トランスレーショナル研究技法としての組織アレイとその癌 治療への応用、最新医学、2006年、61巻、11号、20-27頁	1-8
A	DAN, HL., et al :A novel method for preparation of tissue microarray., World J. Gastroenterol., 2004, Vol.10, No.4, pp.579-582	1-8
A	RIMM, D.L., et al :Amplification of tissue by construction of tissue microarrays., Exp. Mol. Pathol., 2001, Vol.70, pp.255-264	1-8
A	PIRES, A. R., et al :TMA for all: a new method for the construction of tissue microarrays without recipient paraffin block using custom-built needles., Diagn. Pathol., 2006, Vol.1, p.14	1-8

様式PCT/ISA/210 (第2ページの続き) (2007年4月)

フロントページの続き

(51) Int.Cl. F I テーマコード(参考)
G 0 1 N 1/06 A

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, 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, IS, JP, KE, KG, KM, 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, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(注) この公表は、国際事務局(WIPO)により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願(日本語実用新案登録出願)の国際公開の効果は、特許法第184条の10第1項(実用新案法第48条の13第2項)により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。