

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7050701号

(P7050701)

(45)発行日 令和4年4月8日(2022.4.8)

(24)登録日 令和4年3月31日(2022.3.31)

(51)国際特許分類

F I

G 0 2 B 21/26 (2006.01)

G 0 2 B 21/26

G 0 2 B 7/04 (2021.01)

G 0 2 B 7/04

C

G 0 2 B 7/28 (2021.01)

G 0 2 B 7/28

J

G 0 2 B 21/36 (2006.01)

G 0 2 B 7/28

N

G 0 3 B 13/36 (2021.01)

G 0 2 B 21/36

請求項の数 31 (全22頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2018-566866(P2018-566866)

(86)(22)出願日 平成29年12月22日(2017.12.22)

(65)公表番号 特表2020-505625(P2020-505625
A)

(43)公表日 令和2年2月20日(2020.2.20)

(86)国際出願番号 PCT/IB2017/058383

(87)国際公開番号 WO2018/127769

(87)国際公開日 平成30年7月12日(2018.7.12)

審査請求日 令和2年12月18日(2020.12.18)

(31)優先権主張番号 62/442,947

(32)優先日 平成29年1月5日(2017.1.5)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 1704770.5

(32)優先日 平成29年3月24日(2017.3.24)

最終頁に続く

(73)特許権者 514202402

イラミーナ インコーポレーテッド

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2

1 2 2 サンディエゴ イラミーナ ウェイ

5 2 0 0

(74)代理人 100147485

弁理士 杉村 憲司

(74)代理人 230118913

弁理士 杉村 光嗣

(74)代理人 100179947

弁理士 坂本 晃太郎

(72)発明者 アシュカン アリアンブール

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2

1 2 2 サンディエゴ イラミーナ ウェイ

5 2 0 0

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 予測焦点トラッキング装置及び方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

撮像システムにおいて、

複数のサンプル場所があるサンプル容器を支持する表面を有するサンプルステージと、
対物レンズを有し、前記サンプル場所におけるサンプルを撮像するよう前記サンプルステージに対して位置決め可能な光学系ステージと、

前記複数のサンプル場所のうちの現サンプル場所を照らし出すための第1光源と、

前記第1光源が前記現サンプル場所を照らし出している間、前記複数のサンプル場所のうちの次サンプル場所にスポット対を投影するための合焦レーザと、

前記サンプルステージ及び前記光学系ステージのうち少なくとも一方に物理的に結合し、

前記光学系ステージに対して前記サンプルステージを移動させ、前記光学系ステージを現サンプル場所に対して合焦させるアクチュエータと、及び

画像センサによる前記スポット対の較差測定にตอบสนองして前記次サンプル場所に対する焦点セッティングを決定し、また前記光学系ステージを位置決めして前記次サンプル場所におけるサンプルを撮像する前に、駆動信号を前記アクチュエータに供給する駆動回路であって、前記現サンプル場所に対する焦点セッティングと前記次サンプル場所に対する決定した焦点セッティングとの間における差を用いて、前記駆動信号における少なくとも1つのパラメータを決定する、該駆動回路と、

を備える、撮像システム。

【請求項 2】

請求項 1 記載の撮像システムにおいて、前記アクチュエータは物理的に前記サンプルステージに結合され、前記サンプルステージと前記光学系ステージとの間の差を調整するよう前記サンプルステージを移動させる、撮像システム。

【請求項 3】

請求項 1 記載の撮像システムにおいて、さらに、前記サンプルステージの傾動を調整するよう前記サンプルステージに物理的に結合した複数のアクチュエータを備える、撮像システム。

【請求項 4】

請求項 1 記載の撮像システムにおいて、前記アクチュエータは物理的に前記光学系ステージに結合され、前記サンプルステージと前記光学系ステージとの間の差を調整するよう前記光学系ステージを移動させる、撮像システム。

10

【請求項 5】

請求項 1 記載の撮像システムにおいて、前記アクチュエータは、圧電デバイス、音声コイル、及び駆動モータのうち少なくとも 1 個を有する、撮像システム。

【請求項 6】

請求項 1 記載の撮像システムにおいて、前記次サンプル場所に対する前記焦点セッティングは、前記複数のサンプル場所各々に対する所定焦点セッティングを含んでいる履歴ファイルを用いて決定する、撮像システム。

【請求項 7】

請求項 6 記載の撮像システムにおいて、前記履歴ファイルは、先行の撮像操作中に前記複数のサンプル場所各々に対して焦点距離を測定することによって作成する、撮像システム。

20

【請求項 8】

請求項 1 記載の撮像システムにおいて、前記合焦レーザは、前記次サンプル場所における前記サンプルを撮像するよう前記光学系ステージ及び前記サンプルステージのうち少なくとも一方が位置決めされる前に、光ビームを放出して前記次サンプル場所を照射させる軸外焦点系の一部である、撮像システム。

【請求項 9】

請求項 8 記載の撮像システムにおいて、前記軸外焦点系は、さらに、軸外結像のため前記合焦レーザから放出された光を分割する較差分割窓を有する、撮像システム。

【請求項 10】

30

請求項 8 記載の撮像システムにおいて、さらに、前記軸外焦点系は、さらに、前記光を前記スポット対に分割するための前記合焦レーザから放出された光の光路に位置決めされたピンホールマスクと、軸外結像のため前記光源から放出された光を分割する較差分割窓と、を有する、撮像システム。

【請求項 11】

請求項 8 記載の撮像システムにおいて、さらに、前記軸外焦点系は、前記複数のサンプル場所のうちの前記次サンプル場所上のスポット対と、前記複数のサンプル場所のうちの前記現サンプル場所上のスポット対と、を有する、複数のスポット対を発生する、撮像システム。

【請求項 12】

40

請求項 11 記載の撮像システムにおいて、さらに、前記複数のスポット対の反射を画像センサにおける所望エリア内に再指向させる較差減少ウェッジを備える、撮像システム。

【請求項 13】

請求項 1 記載の撮像システムにおいて、前記サンプル容器はフローセル又はスライドを有する、撮像システム。

【請求項 14】

請求項 1 記載の撮像システムにおいて、前記駆動信号における少なくとも 1 つのパラメータは、電流、電圧、又はデューティサイクルのうち少なくとも 1 つを含む、撮像システム。

【請求項 15】

焦点トラッキングの方法において、

50

サンプル容器上の走査している現サンプル場所に対するサンプルステージの第 1 焦点位置を決定するステップと、

第 1 光源を用いて前記現サンプル場所を照らし出すステップと、

前記第 1 光源が前記現サンプル場所を照らし出している間、第 2 光源を用いて前記次サンプル場所に投影するためにスポット対を発生させるステップと、

前記次サンプル場所に投影された前記スポット対を用いて、走査すべき次サンプル場所に対する前記ステージの第 2 焦点位置を決定するステップと、

前記第 1 焦点位置と前記第 2 焦点位置との間における差を計算するステップと、及び

前記次サンプル場所における撮像を行うよう前記ステージを位置決めする前の時点 t で、

前記サンプルステージを光学系ステージに対して前記第 1 焦点位置から前記第 2 焦点位置

10

に移動させるよう、ステージアクチュエータに駆動信号を送信する送信ステップであり、

前記駆動信号における少なくとも 1 つのパラメータは、前記第 1 焦点位置と前記第 2 焦点位置との間の差を用いて決定する、該送信ステップと、

を備える、方法。

【請求項 16】

請求項 15 記載の方法は、前記サンプル容器における複数の座標セット各々に対する所定焦点セッティングを含んでいる履歴ファイルに問い合わせを行うことによって、前記ステージの第 3 焦点位置を決定するステップを含む、方法。

【請求項 17】

請求項 16 記載の方法において、前記履歴ファイルは、先行の撮像操作中に前記サンプル容器における前記座標セット各々に対して焦点距離を測定することによって作成する、方法。

20

【請求項 18】

請求項 15 記載の方法において、さらに、前記第 1 焦点位置と前記第 2 焦点位置との間の差に基づいて前記サンプル容器の傾斜を計算するステップを備え、前記駆動信号の前記パラメータは、前記傾斜を用いて決定される、方法。

【請求項 19】

請求項 18 記載の方法において、さらに、先に走査したサンプル場所に対する前記ステージの第 3 焦点位置を決定するステップを備える、方法。

【請求項 20】

30

請求項 19 記載の方法において、前記サンプル容器の前記傾斜は、前記第 1、第 2 及び第 3 の焦点位置を用いて決定する、方法。

【請求項 21】

請求項 15 記載の方法において、前記スポット対を発生するステップは、前記次サンプル場所における前記サンプルの撮像を行うよう前記光学系ステージ及び前記サンプルステージのうち少なくとも一方を位置決めする前に、前記スポット対を放出して前記次サンプル場所を照射させる軸外焦点系を用いるステップを含む、方法。

【請求項 22】

請求項 15 記載の方法において、前記サンプルステージを光学系ステージに対して前記第 1 焦点位置から前記第 2 焦点位置に移動させるステップは、前記サンプルと前記光学系ステージとの間の距離を調整するよう前記サンプルステージを移動するステップを含む、方法。

40

【請求項 23】

請求項 15 記載の方法において、前記サンプルステージを光学系ステージに対して前記第 1 焦点位置から前記第 2 焦点位置に移動させるステップは、前記サンプルと前記光学系ステージとの間の距離を調整するよう前記光学系ステージを移動するステップを含む、方法。

【請求項 24】

請求項 15 記載の方法において、前記時点 t は、前記第 1 焦点位置と前記第 2 焦点位置との間の差を用いて決定する、方法。

【請求項 25】

50

請求項 15 記載の方法において、前記ステージアクチュエータは、音声コイルを有し、また前記方法は、さらに、前記音声コイルに印加することができる駆動出力の最大量を決定するステップと、及び前記駆動出力の前記最大量を用いて前記駆動信号の現在量を制限するステップとを備える、方法。

【請求項 26】

請求項 15 記載の方法において、前記駆動信号における前記少なくとも 1 つのパラメータは、電流、電圧、又はデューティサイクルのうち少なくとも 1 つを含む、方法。

【請求項 27】

焦点トラッキングの方法において、

サンプル容器上の走査している現サンプル場所に対するサンプルステージの第 1 焦点位置を決定するステップと、

第 1 光源を用いて前記現サンプル場所を照らし出すステップと、

前記第 1 光源が前記現サンプル場所を照らし出している間、第 2 光源を用いて前記次サンプル場所に投影するためにスポット対を発生させるステップと、

前記次サンプル場所に投影された前記スポット対を用いて、走査すべき次サンプル場所に対する前記ステージの第 2 焦点位置を決定するステップと、

前記第 1 焦点位置及び前記第 2 焦点位置を用いて前記サンプル容器の傾斜を計算するステップと、及び

前記サンプルステージを光学系ステージに対して移動させるよう、ステージアクチュエータに駆動信号を送信する送信ステップであり、前記駆動信号は、前記サンプル容器の傾斜を用いて生成される、該送信ステップと、
を備える、方法。

【請求項 28】

請求項 27 記載の方法において、さらに、先に走査したサンプル場所に対する前記ステージの第 3 焦点位置を決定するステップを備え、また前記傾斜は、前記第 1、第 2 及び第 3 のサンプル場所を用いて計算される、方法。

【請求項 29】

請求項 27 記載の方法は、さらに、前記サンプル容器における複数の座標セット各々に対する所定焦点セッティングを含んでいる履歴ファイルに問い合わせを行うことによって、第 3 焦点位置を決定するステップを含む、方法。

【請求項 30】

請求項 29 記載の方法において、前記履歴ファイルは、先行の撮像操作中に前記サンプル容器における前記座標セット各々に対して焦点距離を測定することによって作成する、方法。

【請求項 31】

請求項 27 記載の方法において、前記スポット対を発生するステップは、前記次サンプル場所における前記サンプルの撮像を行うよう前記光学系ステージ及び前記サンプルステージのうち少なくとも一方を位置決めする前に、前記スポット対を放出して前記次サンプル場所を照射させる軸外焦点系を用いるステップを含む、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2017年1月5日出願の「予測焦点トラッキング装置及び方法 (Predictive Focus Tracking Apparatus and Method)」と題する米国仮出願第 62 / 442 , 947 号の恩典を請求し、この米国仮出願は、参照により全体が本明細書に組み入れられるものとする。本出願は、さらに、2017年1月5日出願の「予測焦点トラッキング装置及び方法 (Predictive Focus Tracking Apparatus and Method)」と題する米国仮出願第 62 / 442 , 947 号の優先権を主張する、2017年3月34日出願の「予測焦点トラッキング装置及び方法 (Predictive Focus Tracking Apparatus and Method)」

」と題する英国特許出願第 1 7 0 4 7 7 0 . 5 号の恩典も請求する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

生物学の分野における多くの利益は、例えば、光学顕微鏡及びスキャナに使用されるような向上した撮像システム及び技術から恩恵を受けてきた。これら撮像システムを用いる撮像中正確な焦点を維持することは、撮像操作を成功させる上で重要となり得る。したがって、システムはシステムの使用前に焦点面に対して較正することがよくある。しかし、大型のサンプル（試料）容器では、例えば、この較正は、サンプルの面積変動の原因となるため不適切になる場合がある。例えば、座標セットで定義される様々なサンプル場所に複数のサンプルを有するサンプル容器の場合を考慮する。これらサンプル場所は、屈曲若しくは歪み、又は温度変化又は他の要因に起因して異なる焦点面に存在して、サンプル容器にわたり不規則性を生ずるおそれがある。この結果、幾つかのシステムは、サンプル容器に沿った様々なサンプル場所でスキャニング操作を行うときリアルタイム合焦を実施する。しかし、各サンプル場所でシステムを再合焦することに関連する待ち時間が存在する。この待ち時間は、サンプル容器内の様々なサンプルを撮像することができる速度に影響を及ぼす。

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0 0 0 3】

本明細書における実施形態では生物学的解析機器を提供する。より具体的には、種々の実施形態は、生物サンプルを解析するのに使用する機器のための焦点トラッキングシステム及び方法について説明する。

20

【0 0 0 4】

本明細書に記載の技術の様々な実施形態は、光学のスキャナにおける焦点トラッキングに関連する待ち時間を短縮するシステム及び方法を提供する。幾つかの実施形態において、それらサンプル場所に到達するよりも前に、サンプル場所に対する焦点トラッキング誤差信号情報を導き出すシステム及び方法を提供する。このことは、例えば、その後存在する検査すべきサンプル場所の方向における 1 つ又はそれ以上のサンプル場所に対する合焦情報を得ることを予見するのに使用できる付加的ポイントを光学系視野に追加することによって達成することができる。他の実施形態において、サンプル容器のための履歴ファイルの生成及び維持することができ、この履歴ファイルは、そのサンプル容器にわたる複数のサンプル場所用の合焦情報を含む。サンプル容器を撮像操作のために装填するとき、そのサンプル容器に関連する履歴ファイルもインストールし、識別されたサンプル場所各々における合焦情報を提供する。さらに他の実施形態においては、改良したアクチュエータを使用して、合焦を行う速度を増加することができる。

30

【課題を解決するための手段】

【0 0 0 5】

幾つかの実施形態において、撮像システムは、複数のサンプル場所があるサンプル容器を支持する表面を有するサンプルステージと、対物レンズを有し、前記サンプル場所におけるサンプルを撮像するよう前記サンプルステージに対して位置決め可能な光学系ステージと、前記サンプルステージ及び前記光学系ステージのうち少なくとも一方に物理的に結合し、前記光学系ステージに対して前記サンプルステージを移動させ、前記光学系ステージを現サンプル場所に対して合焦させるアクチュエータと、及び次サンプル場所に対する焦点セッティングを決定し、また前記光学系ステージを位置決めして前記次サンプル場所におけるサンプルを撮像する前に、駆動信号を前記アクチュエータに供給する駆動回路であって、前記現サンプル場所に対する焦点セッティングと前記次サンプル場所に対する決定した焦点セッティングとの間における差を用いて、前記駆動信号における少なくとも 1 つのパラメータを決定する、該駆動回路と、を備えることができる。

40

【0 0 0 6】

他の実施形態において、焦点トラッキングの方法は、サンプル容器上の走査している現サ

50

ンプル場所に対するサンプルステージの第1焦点位置を決定するステップと、走査すべき次サンプル場所に対する前記ステージの第2焦点位置を決定するステップと、前記第1焦点位置と前記第2焦点位置との間における差を計算するステップと、及び前記次サンプル場所における撮像を行うよう前記ステージを位置決めする前の時点 t で、前記サンプルステージを光学系ステージに対して前記第1焦点位置から前記第2焦点位置に移動させるよう、ステージアクチュエータに駆動信号を送信する送信ステップであり、前記駆動信号における少なくとも1つのパラメータは、前記第1焦点位置と前記第2焦点位置との間の差を用いて決定する、該送信ステップと、を備えることができる。

【0007】

さらに他の実施形態において、焦点トラッキングの方法は、サンプル容器上の走査している現サンプル場所に対するサンプルステージの第1焦点位置を決定するステップと、走査すべき次サンプル場所に対する前記ステージの第2焦点位置を決定するステップと、前記第1焦点位置及び前記第2焦点位置を用いて前記サンプル容器の傾斜を計算するステップと、及び前記サンプルステージを光学系ステージに対して移動させるよう、ステージアクチュエータに駆動信号を送信する送信ステップであり、前記駆動信号は、前記サンプル容器の傾斜を用いて生成される、該送信ステップと、を備える。

【0008】

本明細書記載の本発明実施形態各々における任意な特徴/実施例のそれぞれは、任意の組合せでともに実現することができ、またこれら実施形態における任意な1つ又はそれ以上の実施形態からの任意な特徴/実施例は、本明細書記載の他の態様における任意な特徴とともに任意な組合せで実現することができる。

【0009】

1つ又はそれ以上の実施形態による本明細書で開示される技術を添付図面につき詳細に説明する。これら図面は、本明細書で開示される技術を読む人の理解を容易にするために提示されるものであり、また排他的であること又は記載された詳細形式に本発明を限定することを意図するものではないと理解されたい。実際、図面における図は、説明目的のためにのみ提示され、また開示される技術の代表的又は例示的な実施形態を描いているだけである。さらに、説明を簡明及び分かり易くするため、図面における要素は必ずしも縮尺通りに描かれていないことに留意されたい。

【図面の簡単な説明】

【0010】

【図1】本明細書記載のシステム及び方法が実装し得る画像走査システムの一実施形態における単純化したブロック図を示す。

【図2】本明細書記載のシステム及び方法による予測焦点トラッキングを行う例示的プロセスの説明図である。

【図3】本明細書記載のシステム及び方法による予測焦点トラッキングのための例示的光学系設計の説明図である。

【図4A】本明細書記載のシステム及び方法による予測焦点トラッキングの他の例示的光学系設計の説明図である。

【図4B】図4Aに示す光学系の一部における視点を変えて見た説明図である。

【図5】図3に示す光学系のような光学系を使用する予測合焦用の例示的プロセスの説明図である。

【図6】本明細書記載のシステム及び方法における一実施形態による記憶した情報を用いる予測焦点トラッキングのための例示的プロセスの説明図である。

【図7】本明細書記載のシステム及び方法における一実施形態による焦点トラッキング用の例示的焦点制御システムを示すブロック図である。

【図8】本明細書記載のシステム及び方法における一実施形態による z -ステージコントローラの例示的アーキテクチャを示す説明図である。

【図9】本明細書記載のシステム及び方法における一実施形態による z -ステージコントローラの他の例示的アーキテクチャを示す説明図である。

10

20

30

40

50

【発明を実施するための形態】**【0011】**

本明細書で開示される技術は変更及び改変して実施することができ、また本明細書で開示される技術は特許請求の範囲及びその均等物によってのみ限定されると理解されたい。

【0012】

本明細書で開示される技術の種々の実施形態は、光学的スキャナにおける焦点トラッキングに関連する待ち時間を短縮するシステム及び方法を提供する。幾つかの実施形態において、それらサンプル場所に到達するよりも前に、サンプル場所に対する焦点トラッキング誤差信号情報を導き出すシステム及び方法を提供する。このことは、例えば、その後存在する検査すべきサンプル場所の方向における1つ又はそれ以上のサンプル場所に対する合焦情報を得ることを予見するのに使用できる付加的ポイントを光学系視野に追加することによって達成することができる。他の実施形態において、サンプル容器のための履歴ファイルを生成及び維持することができ、この履歴ファイルは、そのサンプル容器にわたる複数のサンプル場所用の合焦情報を含む。サンプル容器を撮像操作のために装填するとき、そのサンプル容器に関連する履歴ファイルもインストールし、識別されたサンプル場所各々における合焦情報を提供する。さらに他の実施形態においては、改良したアクチュエータを使用して、合焦を行う速度を増加することができる。

10

【0013】

本明細書で開示されるシステム及び方法の様々な実施形態は、従来の解決法に比べて増加したスキャン（走査）速度及び改善された焦点制御を可能にする予測焦点トラッキングシステム及び改良した焦点アクチュエータを提供することができる。例えば、このシステムは、高データ取得率をもたらす高速のスキャン速度で均一な回折限界的撮像を可能にするよう実現することができる。他の実施形態として、幾つかの実現例は4倍スキャン速度を可能にし、この結果、120Gb/時のオーダーのデータスキニングを得ることができる。本明細書記載の予測合焦技術及び改善したアクチュエータ技術を使用して、待ち時間を短縮し、またひいてはこのような向上したスキニング速度を達成するとともに、ナノメートルスケールの合焦精度を達成するのに役立てることができる。

20

【0014】

種々の例示的システム及び方法を説明する前に、このシステム及び方法を実現することができる例示的な環境を説明することは有用である。1つのこのような例示的環境は、図1に示すような画像スキニングシステムの環境である。例示的な撮像スキニングシステムは領域の画像を取得又は生成するデバイスを備えることができる。図1で概説される実施形態は、バックライト設計の例示的な撮像形態を示す。

30

【0015】

図1の実施形態で分かるように、被検サンプルはサンプル容器110上に配置され、このサンプル容器110は、対物レンズ142下方のサンプルステージ170上に位置決めされる。光源160及び関連の光学系は、レーザー光のような光ビームをサンプル容器110における選択されたサンプル場所に指向させる。サンプルは蛍光を発生し、またこの発生された光を対物レンズ142によって集光し、また光検出器に指向させて蛍光を検出する。サンプルステージ170は、対物レンズ142に対して相対移動し、サンプル容器110の次サンプル場所を対物レンズ142の焦点に位置決めする。サンプルステージ170の対物レンズ142に対する相対移動は、サンプルステージ自体、対物レンズ、光学系ステージ全体、又はそれらの任意な組合せを移動させることによって行うことができる。他の実施形態は、さらに、静止サンプルに対して撮像システム全体を移動させることを含む。

40

【0016】

流体送給モジュール又はデバイス100は、試薬（例えば、蛍光ヌクレオチド、緩衝液、酵素、切断試薬、等々）のフローをサンプル容器110及び廃棄バルブ120に（及び經由するよう）指向させる。幾つかの用途において、サンプル容器110は、サンプル容器110の複数のサンプル場所に核酸配列のクラスターを含むフローセルとして実装することができる。配列決定（シーケンシング）すべきサンプルは、他の光学的成分とともに

50

、フローセルの基板に付着させることができる。

【 0 0 1 7 】

システムは、さらに、サンプル容器 1 1 0 内の流体における条件温度を随意的に調節することができる温度ステーションアクチュエータ 1 3 0 及びヒーター / 冷却器 1 3 5 を備える。カメラシステム 1 4 0 は、サンプル容器 1 1 0 のシーケンシングをモニタリング及び追跡するために設けることができる。カメラシステム 1 4 0 は、例えば、フィルタ切替えアセンブリ内の様々なフィルタ、対物レンズ 1 4 2、合焦レーザー / 合焦レーザーアセンブリ 1 5 0 と相互作用することができる C C D カメラとして実装することができる。カメラシステム 1 4 0 は C C D カメラには限定されず、他のカメラ及び画像センサ技術を使用することができる。

10

【 0 0 1 8 】

光源 1 6 0 (例えば、複数レーザーを随意的に含むアセンブリ内における励起光)又は他の光源を設け、光ファイバ界面 1 6 1 (1つ又はそれ以上の再結像レンズ、光ファイバマウント等々を随意的に含むことができる)を経由する照射によりサンプル内の蛍光シーケンシング反応を照らし出すことができる。図示の実施形態において、低ワットランプ 1 6 5、合焦レーザー 1 5 0、及びリバースダイクロイック 1 8 5 も示す。幾つかの用途において、撮像中には合焦レーザー 1 5 0 をオフ状態にすることができる。他の用途において、代案的焦点構成として第 2 合焦カメラ (図示せず) を設けることができ、この第 2 合焦カメラは、象限検出器、位置敏感型検出器 (P D S : Position Sensitive Detector) 又は同様の検出器とすることができ、データ収集と同時に表面から反射する散乱ビームの場所を測定することができる。

20

【 0 0 1 9 】

バックライト付きデバイスとして描いたが、他の実施形態は、対物レンズ 1 4 2 経由でサンプル容器 1 1 0 におけるサンプルに指向させられるレーザー又は他の光源からの光を設けることができる。サンプル容器 1 1 0 は、対物レンズ 1 4 2 に対するサンプル容器 1 1 0 の移動及び整列を行うため、最終的にサンプルステージ 1 7 0 上に備え付けることができる。サンプルステージは、3次元のいかなる方向への移動も可能にする1つ又はそれ以上のアクチュエータを有することができる。例えば、デカルト座標の観点から、アクチュエータは、対物レンズに対してX、Y及びZの方向にステージを移動させるよう設けることができる。このことによれば、サンプル容器 1 1 0 における1つ又はそれ以上のサンプル場所を対物レンズ 1 4 2 と光学的に整列した位置に位置決めすることができる。

30

【 0 0 2 0 】

この実施形態においては、焦点コンポーネント 1 7 5 は、焦点方向 (典型的には、z 軸又は z 方向と称される) でのサンプル容器 1 1 0 に対する光学的コンポーネントの位置決めを制御することを含むものとして示している。焦点コンポーネント 1 7 5 は、光学的ステージ又はサンプルステージ又はその双方に物理的に連結した1つ又はそれ以上のアクチュエータを有して、サンプルステージ 1 7 0 におけるサンプル容器 1 1 0 を光学的コンポーネント (例えば、対物レンズ 1 4 2) に対して移動させ、撮像操作のための適切な合焦を行うことができるようにする。例えば、アクチュエータはそれぞれに対応するステージに物理的に連結することができ、この連結は、ステージに対して例えば、機械的、磁氣的、流体的又は他の、直接若しくは間接的な取付け若しくは接触で行うことができる。1つ又はそれ以上のアクチュエータは、サンプルステージを同一平面上に維持 (例えば、光軸に直交した水準又は水平姿勢を維持) しつつ、ステージを z 方向に移動させるよう構成することができる。1つ又はそれ以上のアクチュエータは、さらに、ステージを傾斜させるよう構成することができる。このことは、例えば、サンプル容器 1 1 0 の平面におけるいかなる勾配にも対処するため動的にサンプル容器 1 1 0 を水平化できるよう行うことができる。

40

【 0 0 2 1 】

システムの合焦は、概して、対物レンズの焦点面を選択したサンプル場所における撮像すべきサンプルに整列させることを意味する。しかし、合焦は、サンプルを代表する所望特

50

性、例えば、検査サンプルの画像における所望レベルの鮮明度又はコントラストを得るようシステムを調整することも意味する。対物レンズの有効焦点面深度は、一般的に極めて小さい（ときには $1\text{ }\mu\text{m}$ 以下のオーダーである）ことから、焦点コンポーネント175は撮像している表面に近接して追従する。サンプル容器は、機器に固定されるとき完全に平坦ではないため、焦点コンポーネント175は、スキャニング方向（典型的にはy軸と称される方向）に沿って移動する間にサンプル容器の輪郭に追従するようセットアップすることができる。

【0022】

撮像されているサンプル場所における検査サンプルから出射する光を1つ又はそれ以上の検出器140に指向させることができる。検出器としては、例えばCCDカメラがあり得る。10
アパーチャ（開口部）は、焦点エリアから出射する光のみが検出器に通過できるように設けて位置決めすることができる。このアパーチャは焦点エリアの外側エリアから出射する光の成分はフィルタ処理で除去することによって画質を改善するよう設けることができる。放出フィルタをフィルタ切替えアセンブリ145内に設けることができ、この放出フィルタは、決定した放出波長を記録し、またいかなる漂遊レーザー光をも取り除くよう選択することができる。

【0023】

様々な実施形態において、サンプル容器110は、サンプルが供給される1つ又はそれ以上の基板を備えることができる。例えば、多数の異なる核酸配列を解析するシステムの場合、サンプル容器110は、シーケンシングすべき核酸が結合、付着又は関連付けされる1つ又はそれ以上の基板を含むことができる。様々な実施形態において、基板としては、核酸を付着することができる任意の不活性基板又はマトリクスとすることができ、例えば、ガラス表面、プラスチック表面、ラテックス、デキストラン、ポリスチレン、ポリプロピレン表面、ポリアクリルアミドゲル表面、金表面、及びシリコンウエハーがあり得る。20
幾つかの用途において、基板は、サンプル容器110にわたるマトリクス又はアレイに形成した複数の場所におけるチャンネル又は他のエリア内に設ける。

【0024】

図示しないが、走査システムの動作を制御するコントローラを設けることができる。コントローラは、例えば、合焦、ステージ移動、及び撮像操作のような、システム動作の局面を制御するよう実装することができる。様々な用途において、コントローラは、ハードウェア、ソフトウェア、又はこれらの組合せを用いて実現することができる。例えば、幾つかの実施形態において、このコントローラは、メモリに関連する1つ又はそれ以上のCPU若しくはプロセッサを含むことができる。他の実施形態としては、コントローラは、動作を制御するハードウェア又は他の回路を含むことができる。例えば、この回路としては、フィールド・プログラマブル・ゲート・アレイ（FPGA）、特定用途向け集積回路（ASIC）、プログラム可能論理回路（PLD）、プログラマブル・ロジック・アレイ（PLA）、プログラム可能アレイ論理（PAL）、又は他の同様なデバイス若しくは回路のうち、1つ又はそれ以上があり得る。さらに他の実施形態として、コントローラは、この回路と1つ又はそれ以上のプロセッサとの組合せを備えることができる。

【0025】

本発明によるシステム及び方法は、本明細書において時々この実施形態におけるシステムの文脈で説明するが、これは、システム及び方法を実現する単なる1つの実施形態に過ぎない。本明細書の読後には、当業者であれば、本明細書記載のシステム及び方法を、どのようにしてこの及び他のスキャナ、顕微鏡及び他の撮像システムとともに実現できるかは理解されるであろう。

【0026】

本明細書で開示される技術の実施形態は、合焦における待ち時間を短縮する予測焦点トラッキングのためのシステム及び方法を提供する。図2は、本明細書で開示されるシステム及び方法の一実施形態による予測焦点トラッキングのためのプロセスを示す説明図である。以下図2につき説明すると、操作ステップ212において、システム及び方法は現焦点セ

10

20

30

40

50

ッティングを決定する。例えば、システムは、サンプル容器における現サンプル場所での現撮像操作の焦点セッティングを決定するよう構成することができる。様々な実施形態において、現サンプル場所のためのこの焦点セッティングは、予め（例えば、本明細書記載の予測方法を用いて）決定することができる。

【0027】

概して、操作にあたり、合焦レーザーによって発生する焦点ビームは、必要な焦点を測定するためサンプル場所から反射させ、またサンプルステージは光学系ステージに対して相対移動して、光学系ステージを現サンプル場所に合焦させる。合焦のため光学系ステージに対するサンプルステージの相対移動は、一般的に z -軸又は z 方向に沿う移動として説明される。用語「 z -軸」及び「 z 方向」は、顕微鏡及び撮像システムの技術分野で一貫して使用されることを意図し、概して、 z -軸は焦点軸を意味する。したがって、 z -軸並進移動は、サンプルステージを光学系ステージに対して移動させる（例えば、サンプルステージ又は光学的素子又はその双方を移動させる）ことによって行うことができる。そのため、 z -軸並進移動は、対物レンズ、光学系ステージ若しくはサンプルステージ、又はこれらの組合せを駆動することによって行うことができ、これらのうちいずれも、対物レンズ又はサンプルステージ又はその双方と機能的コミュニケーションをとる1つ若しくはそれ以上のサーボ又はモータ又は他のアクチュエータを作動させることによって駆動することができる。様々な実施形態において、アクチュエータは、例えば、光学的結像軸に直交する平面上でサンプル容器を有効的に水平化するため、サンプルステージを光学系ステージに対して傾動させるよう構成することができる。この動的な傾動を行ってサンプル容器にお

10

20

【0028】

操作ステップ216において、システムは、撮像のために光学系ステージが位置決めされる次サンプル場所を決定する。このことは、例えば、サンプルステージを光学系ステージに対して移動させる（例えば、 x 及び y 方向に）のに使用される走査アルゴリズムによって決定することができる。例えば、幾つかの用途においては、システムは、すべての所望サンプル場所が撮像されるまで1つのサンプル場所から次サンプル場所に移動する。他の用途においては他の走査パターンを実装することができる。

30

【0029】

次にシステムはこの次サンプル場所に対する焦点セッティングを決定する。このことを操作ステップ220に示す。予測合焦の一部として、この次サンプル場所に対する焦点セッティングは、この次サンプル場所における撮像操作のために対物レンズを位置決めする前に決定する。したがって、幾つかの実施形態においては、次サンプル場所における焦点セッティングは、例えば、システムが現サンプル場所を撮像している間に、又はシステムが現サンプル場所を撮像するよう位置決めする前に、決定することができる。次サンプル場所用の焦点セッティングは、概して、多数の予測合焦技術のうち任意なものを用いて決定することができる。例えば、次サンプル場所用の焦点セッティングは、予め次の場所を決定するよう次の場所に指向させる1つ又はそれ以上の軸外先見（look-ahead）焦点ビームを用いることによって決定することができる。予測合焦の他の実施形態としては、次の若しくは他の将来的なサンプル場所に、以前のサンプル場所（例えば、逆走査方向における）に、現サンプル場所における側方（走査移動方向に対して直交するか又は他の角度をなすかに係わらず、走査移動方向に対する側方）のサンプル場所に、1つ又はそれ以上のビームを指向させて、直ぐ次にくるサンプル場所用の焦点セッティングに加えて又はその代わりとしての様々なポイント用の焦点情報を収集することができる。

40

【0030】

予測合焦のさらに他の実施形態としては、サンプルキャリアにおける複数のサンプル場所用の焦点セッティングは、現スキャニング操作に先立って決定することができる。複数のサンプル場所各々に対するこれら焦点セッティングは、所与のサンプル容器用の履歴ファ

50

イルに電子的に保存し、サンプル容器をスキャニング操作のために撮像システム内に再装填するとき再読出しすることができる。サンプルキャリア用のサンプル場所焦点セッティングの事前決定はセットアップ稼働時に行うことができ、このセットアップは、例えば、所定場所に何らサンプルがない状態で実施することができる。代案的に、事前決定は、サンプルキャリアにおけるサンプルの操作的スキャニング稼働中に行うことができ、またこれを将来的スキャニング操作のための履歴ファイルに保存することができる。様々な実施形態において、前回稼働からの画像品質をチェックすることができ、また前回保存したそのシステム用の焦点モデルを増補する又は更新するのに使用することができる。前回稼働からの画像品質が高い場合、この情報は、比較的高い信頼水準でその履歴ファイルをランク付けする又はポイント付けするのに使用することができる。

10

【0031】

操作ステップ226において、システムは現焦点セッティングと次焦点セッティングとの間における差を決定する。この差は、光学系ステージとサンプルステージとの間における距離の変化量を表し、次サンプル場所に対してシステムを合焦状態にするのに必要である。システムは、操作ステップ230でこの情報を用いて、焦点変更セッティングを計算する。現サンプル場所から次サンプル場所への焦点セッティングにおけるこの差は誤差信号を提供し、この誤差信号を使用して、焦点コンポーネント175における焦点アクチュエータを制御するのに用いる制御出力を決定する。

【0032】

例えば、システムは、アクチュエータに供給して次サンプリング操作のために光学系ステージをサンプルステージに対して移動させる駆動信号のためのパラメータを決定するように実現することができる。概して、より大きい z -距離並進移動又はより大きい傾斜に対しては、より大きい制御出力（より大きい駆動電流、より大きい電圧、及びより大きいデューティサイクルのような1つ又はそれ以上のパラメータ）が特定される。同様に、より小さい z -距離並進移動又はより小さい傾斜に対しては、より小さい制御出力（より小さい駆動電流、より小さい電圧、及びより小さいデューティサイクル）が特定される。制御出力は、例えば、アクチュエータに供給する電流又は電圧を調整することによって、調整することができる。さらに、幾つかの実施形態において、駆動信号がアクチュエータに供給される時点は、合焦における変化に必要とされる z 距離並進移動量に基づいて調整することができる。例えば、必要とされる距離が大きい場合、駆動信号はより早めに供給することができる。しかし、他の実施形態においては、駆動信号は、焦点セッティングの差に無関係に現場所でサンプリングが完了した後にできるだけ早く供給する。さらに他の実施形態においては、 z -軸に沿ってサンプル全体を移動させる代わりに又はそれに加えて、異なる出力レベルで駆動信号を複数のアクチュエータに供給してサンプルを傾動させることができる。

20

30

【0033】

駆動信号のパラメータ、及び駆動信号を供給する時点は、アクチュエータのタイプ及び駆動要件に基づいて決定することができる。例えば、幾つかのアクチュエータは、容量性負荷を示し、またアクチュエータが作動する前に所定レベルの電荷が溜まることを必要とする。このようなアクチュエータの例としては圧電アクチュエータがある。例えば、音声コイルのような他のアクチュエータはどちらかと言えば誘導性負荷を示す。このようなアクチュエータは、駆動信号パラメータの要件に影響する異なる特性を有する。

40

【0034】

操作ステップ232において、決定された駆動信号がアクチュエータに供給されて焦点補正を実行する。様々な実施形態において、決定されたパラメータを有する駆動信号はアクチュエータに供給され、光学系ステージをサンプルステージに対して移動させ、システムを合焦状態にする。幾つかの実施形態において、システムを合焦状態にするよう適用された焦点調整を予測焦点モデルと比較し、このモデルが正確であるようにすることを確実にできる。同様に、画像品質は、予測焦点モデルの精度を正しく判断するのに使用することができる。これら技術は、例えば、システムにおけるノイズが測定に影響を与えないでい

50

ることを確実にするのに使用することができる。これら技術は、さらに、予測焦点アルゴリズムを洗練するのに使用することができる。ノイズ又は他の条件が予測合焦モデルの完全性に影響を与える場合、この条件が修正されるまで一時的に無効にすることができる。

【0035】

上述したように、幾つかの実施形態において、例えば、レーザービームのような軸外光ビームを、サンプリングしている現サンプル場所以外のサンプル容器の場所用の焦点セッティングを決定するよう、サンプル容器（例えば、サンプル容器110）に指向させることができる。例えば、現サンプル場所を越える1つ又はそれ以上の場所に対する所望焦点セッティングを測定するための焦点ビームを現サンプル場所よりも先方に（スキャニング方向に）指向させることができる。他の実施形態において、直ぐ次にくるサンプル場所用の焦点セッティングに加えて又はその代わりとしての様々なポイント用の焦点情報を収集するため、1つ又はそれ以上のビームを前方、逆方向又は側方に指向させることができる。これら付加的軸外ビームを用いてサンプル容器における複数位置のための（例えば、他のサンプル場所のための）焦点セッティングを決定することができ、またこの情報を予測焦点決定のために保存及び使用することができる。

10

【0036】

図3は、本明細書記載のシステム及び方法による予測焦点トラッキングのための例示的光学系設計の説明図である。次に図3につき説明すると、この例示的システムは、この実施形態においてはフローセルであるサンプル容器110と、サンプル容器110における所望場所に対して撮像及び合焦するための光を合焦するのに使用する対物レンズ142とを備える。さらに、この実施形態においては、ピンホールマスク252、画像センサ254、再結像レンズ256、較差減少ウェッジ258、較差分割窓（differential splitting window）260、及び焦点投影レンズ262を備える。

20

【0037】

図4A及び4Bよりなる図4は、図3に示す実施形態の代替案としての予測焦点トラッキングの他の例示的光学系の説明図である。とくに、図4Aは予測焦点トラッキングのための他の例示的光学系設計を示す。図4Bは、図4Aに示す光学系の一部における視点を変えて見た説明図である。本明細書読者の理解に対して混乱を避けまた理解を容易にするため、図4Aに示す実施形態では、この場合中心ビームである単一ビームで示す。当業者であれば、このシステムがどのようにして1つよりも多いビーム、例えば、図3に示すような3ビームで動作するかは理解されるであろう。上述したように、3ビームシステムは、先見（look-ahead）及び後見（look-behind）の焦点トラッキングを提供することができる。

30

【0038】

次に図4につき説明すると、レーザー270は、合焦ビーム用の光を発生し、またシステムに光学的に結合される。レーザー270からの光は、ファイバを介して例えば、側方変位ビームスプリッタのようなビーム分割プリズム272に結合することができる。ソース選択のためのように必要であれば、フィルタを設けることができる。プリズム272は、透過ビームをおおよそ等しい強度のほぼ平行な2つのスポットに分割する。このことは合焦モデルに較差測定法を提供する。

40

【0039】

回折格子274は入力ビームの複数コピーを発生する。他の実施形態において、ビーム分割キューブ又は多重レーザー源を用いて、多重ビームを発生することができる。3ビームシステムの場合、回折格子274は、2つの入力ビーム各々に対して3つの出力ビームを発生することができる。1つの入力ビームに関するこの例を図4Bに示す。回折格子は互いに発散するビームを発生するため（図4Bにも示される）、フラットトップ又は鳩尾状のプリズム276により多重ビームを再指向させる。幾つかの実施形態において、プリズムは、ビームが対物レンズ142の瞳孔で収束するよう構成し、これによりサンプル容器におけるビームはサンプル容器に対して垂直になる。3出力ビーム形態に関するこの例を図4Bに示す。サンプル容器からの受光信号はビームスプリッタ277を通過するよう帰

50

還し、またミラー 279 から反射する。各ビーム対は発散するため、受光プリズム 280 及び 282 がこれらのスポットを画像センサ 284 の焦点面上に集約する。幾つかの実施形態において、これらは鳩尾状プリズム及びルーフプリズムとして実装し、顕微鏡対物レンズから出射する光線を屈折して画像センサアレイ上に納まるよう狙い付けることができる。ルーフプリズムは、帰還ビームを屈折して、画像センサにおける焦点面上のスポット対内にスポットを集約するのに使用することができ、また鳩尾状プリズムは、前/後のスポット対を屈折して焦点面上にすべてのスポット対を集約するのに使用することができる。3 ビーム先見では、3 ビームがルーフプリズムにおける 2 つのプリズム半部各々を通過する。しかし、他の軸においては、ビームは発散し、これらを補正するため鳩尾状プリズムを設けることの理由である。

10

【0040】

図 3 及び 4 につき上述した様々な実施形態においては、種々の光学的コンポーネントはプリズムを用いて実現している。これらコンポーネントのうちの幾つか又はすべてはレンズを用いて実現することができるが、プリズムが望ましく、これはすなわち、これらプリズムコンポーネントは、概してレンズ同等物に比べて誤整列の影響を受けにくいからである。プリズムは、概してよりコンパクトであり、また素子の数がより少ないので、レンズ系よりも望ましいことがあり得る。

【0041】

図 3 及び 4 の実施形態における対物レンズ 142 は、サンプル容器においてほぼ円形の視野をもたらす。一実施形態において、視野の中心は結像している現サンプル場所である。視野におけるスキャン方向は典型的には x 又は y 軸である。説明目的でスキャン方向は y 方向と仮定する。LED 又はレーザー光源（図示せず）のような光源は合焦ビームを発生する。図示の実施形態において、これらビームを用いて、3 ポイント較差軸外予測焦点推定を行い、1 つのビームは現サンプル場所用であり、2 つの付加的ビームは先見及び後見焦点トラッキング用である。これら 2 つの付加的ビームを用いて、光学系ステージとサンプル容器におけるサンプル場所との間における z 軸に沿う焦点距離を決定する。

20

【0042】

一実施形態において、1 つのビームは現サンプル場所に向って指向する。上述したように、この実施形態においては、現在撮像しているサンプルのサンプル場所は対物レンズ 142 のほぼ視野中心にある。2 つの付加的合焦ビームのうち一方は、 y 軸に沿ってスキャン方向先方（すなわち、 $+y$ 方向）に指向し、またその他方は、 y 軸に沿って現サンプル場所の後方（すなわち、 $-y$ 方向）に指向する。一実施形態において、2 つの付加的ビームは、現サンプル場所の視野中心から、先方及び後方端縁までの距離に対するほぼ $1/3$ の距離の場所に指向する。他の実施形態において、2 つより多い数の付加的合焦ビームを設けることができる。例えば、上述したように、中心ビームに付加する 1 つ又はそれ以上のビームは、 $+x$ 、 $-x$ 、 $+y$ 、 $-y$ 方向のうち 1 つ又はそれ以上、並びに $+x$ 、 $+y$ 、 $+x$ 、 $-y$ 、 $-x$ 、 $+y$ 、 $-x$ 、 $-y$ 方向に指向することができる。

30

【0043】

これらビームからの情報を用いてサンプル容器（例えば、サンプル容器 110）上の複数の場所に関する情報を収集することができる。この情報を用いて、例えば、複数サンプル場所でサンプル容器におけるサンプル場所用の焦点セッティングを収集及び保存することができる。これら付加的焦点ビームを用いて取得した合焦情報は、領域内のサンプル容器の傾斜を計算するのにも使用でき、この傾斜はサンプル容器に沿う焦点距離の変化率を表す。例えば、3 ビームシステムの場合、システムは既知のスキャン方向を用いて、付加的ビームのうちのどちらが先見しており、またどちらが後見しているかを決定する。これら 2 つのビームから、及び 1 つのビームからの合焦情報により、この領域内のサンプル容器の傾斜を計算できる 3 つのポイントを提供する。付加的ビームが含まれ、また側方に指向している場合、 x 方向及び y 方向の傾斜を決定することができる。このシステムは、この傾斜を用いて前方方向の焦点変化を予測することができ、またこの情報を用いて、アクチュエータを駆動するのに印加される駆動信号の 1 つ又はそれ以上のパラメータを決定

40

50

することができる。例えば、制御出力はその領域で検出される傾斜に比例することができる。傾斜が大きければ大きいほど、例えば、より高い電流レベルを印加して、より迅速に z ステージを次サンプル場所の位置に移動させることができる。サンプル場所が連続的サンプルに沿う位置か又はサンプル容器における個別的場所かによって、システムが次サンプル場所をスキヤニングするよう位置決めされる前の合焦距離に関するこの情報により焦点操作を予測的に実施することができる。

【0044】

他の実施形態において、この傾斜情報は光学系ステージに対してサンプル容器を水平化するのにも使用することができる。このことは、例えば、サンプルステージを傾動することによって行うことができる。サンプルステージが光学系ステージに対して水平である場合、 z 方向の更なる調整はほとんど又は全くすることなく、スキヤニングを x 及び y 方向で進行することができる。サンプル容器はその面積にわたり均一ではないため、この水平化（レベリング）は、スキヤニングの進行につれて連続的又は定期的に行って、撮像システムに対して比較的水平的なサンプル表面を提示するようにすることができる。様々な実施形態において、水平化は3個又はそれ以上のアクチュエータを設けることによって達成することができ、各アクチュエータは独立的に駆動してサンプルステージを光学系ステージに対して傾動させることができる。

【0045】

図5は、図3に示す光学系のような光学系を用いて予測合焦するための例示的プロセス説明図である。図5に示すプロセスは、図3の文脈で、また中心合焦ビーム、先見ビーム及び後見ビームを有する3ポイント軸外構成の文脈で説明される。操作ステップ320において、光源（レーザー又はLED光源）が予測合焦操作に使用される合焦光を発生する。幾つかの実施形態において、レーザーからの光をファイバ内で結合し、またファイバの出力をコリメートする。操作ステップ322において、ピンホールマスク252を後方から照明する（図3のケースにおいて）。図3に示す実施形態において、例示的な3ポイント軸外予測合焦系に対応して3個のピンホールを設ける。

【0046】

幾つかの撮像システムにおいて、焦点ビームを2つのビームに分割し、またそれらビームを対物レンズ142の端縁に通過させることは有利であり得る。この形態において、サンプル容器110が移動し、また合焦ビームがサンプル容器110から反射するため、それらの角度は変化する。この形態はより長いてこのアームをもたらし、サンプル容器110の動きの結果として、カメラにおける画像のより大きい移動を生ずる。このため、 z 方向における変化は画像センサでより容易に検出することができる。したがって、操作ステップ324において、3つの合焦ビームを6つのビームに分割する。図3に示す実施形態において、焦点投影レンズ262は3つのビームを較差分割窓260に投影し、また較差分割窓260はそれらビームを6つのビームに分割する（そのうち2つは中心ビーム用、及びその他の各々は先見ビーム用及び後見ビーム用）。したがって、幾つかの実施形態において、焦点ビーム用及び付加的な先見（look-ahead）/後見（look-behind）/脇見（look-aside）用のビームを、それぞれ2つのビームに分割することができる。1つの中心ビーム、1つの先見ビーム及び1つの後見ビームが存在する上述の実施形態において、これら3つのビームは6つの個別ビームに分割される。

【0047】

操作ステップ324において、ピンホールはサンプル容器110に結像される。図3に示す実施形態において、これらビームは較差分割窓260によって各々2つのビームに分割されて、合計6つのビームを生ずる。較差分割窓260は、回折格子として実現することができる。各合焦ビームを分割し、これにより各合焦ビームに対して複数のビームを生ずる。回折格子からのビームは一般的には発散するため、それらビームを対物レンズ142の入射瞳に収束させる側方変位プリズム（図3には図示せず）を設けることができる。対物レンズ142は、これらビームをサンプル容器110に結像する。上述したように、ビームは中心ビーム、先見ビーム及び後見ビームとして結像することができる。

10

20

30

40

50

【 0 0 4 8 】

操作ステップ 3 2 6 において、これらビームからの反射が画像センサで結像される。これらビームは発散し、またひいては画像センサ面積内に納まらないことがあり得るため、スポットを画像センサ上に合焦かつ配置するよう較差減少ウェッジ 2 5 8 及び再結像レンズ 2 5 6 を設けることができる。

【 0 0 4 9 】

操作ステップ 3 2 8 において、焦点補正量は入力センサ上に結像したビームから計算することができる。上述したように、対物レンズの視野内におけるポイントからの焦点情報は、焦点補正量を決定するよう計算し、また使用することができる。例えば、3つのビームからの焦点情報は、サンプル場所に沿うサンプル容器の傾斜を計算するのに使用することができる。この傾斜は、次サンプル場所のためにサンプルステージを光学系ステージに対して調整するようアクチュエータを駆動する1つ又はそれ以上の駆動信号パラメータ（例えば、電流レベル、電圧レベル、デューティサイクル、定時、等）を計算するのに使用することができる。操作ステップ 3 3 0 において、焦点補正は、決定された適正レベルの1つ又はそれ以上の駆動信号パラメータをアクチュエータに供給することによって実行する。

【 0 0 5 0 】

図 3 又は 4 には示さなかったが、当業者であれば、本明細書の読後には、予測焦点トラッキングの操作を制御するコントローラを設けることができる点を理解するであろう。幾つかの実施形態において、システムの動作を制御するプログラムコードを実行する1つ又はそれ以上のプロセッサを有するプロセッサシステムを使用することができる。しかし、高速システムに関しては、例えば、FPGA、ASIC、PLD、CPLD、PLA、PALのうち1つ又はそれ以上を使用することによってシステムの動作を制御するハードウェア解決法を設けることが有利な場合があり得る。

【 0 0 5 1 】

上述したように、予測焦点トラッキングに関するさらに他の手法は、リアルタイム操作中システムの合焦を制御するよう所与のサンプル容器に対する焦点セッティングに関する保存した情報を用いる。例えば、サンプル容器はスキャンニングすることができ、またサンプル容器における複数のサンプル場所各々に対して焦点セッティングを決定することができる。図 6 は、本明細書記載のシステム及び方法における一実施形態による記憶した情報を用いる予測焦点トラッキングのための例示的プロセスの説明図である。次に図 6 につき説明すると、操作ステップ 3 6 0 において、サンプル容器（例えば、サンプル容器 1 1 0）をスキャンニングする。このスキャンニング操作中、サンプル容器 1 1 0 における複数のサンプル場所各々の焦点セッティングを測定する。個別的サンプル場所を有するサンプル容器に関しては、これら個別の各場所で焦点量を測定することができる。連続的サンプルを有するサンプル容器に関しては、容器にわたる複数の各場所で焦点セッティングを測定することができる。この場合、場所の数量及びこれら場所間の間隔は、サンプル走査に関して望ましい解像度に基づいて決定することができる。操作ステップ 3 6 2 において、サンプル容器の焦点セッティングを保存する。これらはメモリ内に履歴ファイルとして電子的に保存することができ、後での使用のためスキャンニング操作中に再呼出しすることができる。履歴ファイル又はそこにおける情報は、その特別なサンプル容器のための焦点情報を含むものとして識別されるようタグ付けすることができる。

【 0 0 5 2 】

操作ステップ 3 6 4 において、スキャンニング操作をするためスキャンニングシステム内にサンプル容器を装填する。実際の結像操作のためには、サンプル容器は撮像すべき或るサンプル又は複数サンプルを含む。サンプル容器は、サンプル容器を一意的に識別するための識別子を有することができる。幾つかの実施形態において、サンプル容器は分類によって識別することができるとともに、他の実施形態においては、サンプル容器は個々に識別することができる。サンプル容器識別は、ユーザーがシステムに入力することができる、又はサンプル容器をシステム内に装填するとき光学的又は電子的に検出することができる。

【 0 0 5 3 】

10

20

30

40

50

操作ステップ 3 6 6 において、識別されたサンプル容器のための保存された焦点セッティングを読み出す。この操作において、サンプル容器の識別は、そのサンプル容器のための保存された焦点セッティングを含むファイルを識別するのに用いることができる。適正履歴ファイルが識別された状態で、操作ステップ 3 6 8 において、そのファイル内に含まれる保存された焦点セッティングは、そのサンプル容器で行っている走査のために予測合焦操作を実施するのに使用することができる。例えば、履歴ファイルに保存した焦点セッティングを用いて、傾斜情報を計算することができ、またこの傾斜情報は、結像操作中アクチュエータに印加する駆動信号のパラメータを決定するのに使用することができる。

【 0 0 5 4 】

上述した実施形態において、予測焦点情報は、現サンプル場所の焦点セッティングと、来サンプル場所の焦点セッティングとの間における差を決定するのに使用することができる。誤差信号の形式とすることができるこの差は、駆動されるステージを移動させるアクチュエータを駆動する適切な信号パラメータを有する駆動信号を発生するのに用いる。図 7 は、本明細書記載のシステム及び方法における一実施形態による焦点トラッキング用の例示的焦点制御システムを示すブロック図である。この例示的焦点制御システムは、z ステージ 4 3 4 における焦点トラッキングのフィードバックループを駆動する駆動信号を発生するのに使用される現焦点セッティング及び先見焦点セッティングを決定するよう構成された焦点トラッキング回路 4 3 2 を備える。図 7 の実施形態に示すように、焦点セッティング差に基づくコマンド 4 5 2 を z ステージ 4 3 4 に供給する。

【 0 0 5 5 】

この実施形態において、z ステージ 4 3 4 は対物レンズ 4 4 6 (例えば、対物レンズ 1 4 2) を移動するよう構成する。アクチュエータ 4 4 4 は、z ステージ増幅器 4 3 8 によって供給される駆動信号に応答して、光学系ステージ及びとくに、対物レンズ 4 4 6 を移動する。上述したように、アクチュエータ 4 4 4 としては、圧電アクチュエータ、モータ、又は他の同様なアクチュエータがあり得る。エンコーダ 4 4 2 は、アクチュエータの位置及びその移動に関する情報を提供する。このエンコーダ情報 4 5 4 は、z ステージコントローラ 4 3 6 経由で焦点トラッキング回路 4 3 2 にフィードバックすることができ、また誤差信号を決定するのに使用することができる。

【 0 0 5 6 】

本明細書記載のシステム及び方法における一実施形態による z -ステージコントローラの例示的アーキテクチャを示す説明図である。この実施形態のコントローラは、ステージアクチュエータを制御するための駆動信号を発生するため、フィードフォワード及びフィードバックの双方の制御を組み込む。他の実施形態において、このことは、制御システムにおける誤差信号及びフィードフォワード制御分岐の双方のため、比例・積分・微分 (PID : proportional, integral and derivative) 制御として実現することができる。この実施形態に示すように、目標焦点セッティングと実際の焦点セッティングとの間における差を計算し、また制御ブロック 4 8 8 に供給する。位置情報は、フィードフォワード経路 4 7 6 を介して送信され、また制御ブロック 4 8 8 の出力信号に加算される。制御ブロック 4 8 8 内の駆動回路からのこの出力信号は、アクチュエータ 4 9 0 を駆動するのに使用される制御出力信号を供給する。図示のように、目標焦点位置と実際の現焦点位置との間における差の大きさはフィードフォワード経路 4 7 6 に供給され、制御出力信号を調整する。

【 0 0 5 7 】

図 9 は、本明細書記載のシステム及び方法における一実施形態による z -ステージコントローラの他の例示的アーキテクチャを示す説明図である。この実施形態も、フィードバック及びフィードフォワードの双方の制御を組み込む。動作にあたり、目標焦点セッティング (例えば、目標 z 位置 5 7 0) を用いてステージの位置を指令する。目標 z 位置 5 7 0 はコントローラ 5 8 8 に供給され、このコントローラ 5 8 8 は、ステージを位置決めするようアクチュエータ 5 9 0 に指令するのに必要とされる駆動信号を決定する。コントローラ 5 8 8 は、さらに、駆動信号を発生する駆動回路を備えることができる。この駆動信号決定は、目標焦点セッティング (目標 z 位置 5 7 0) と、例えば、アクチュエータ 5 9 0 に

10

20

30

40

50

よって供給され得る現焦点セッティング（実際の z 位置572）との間における差の大きさを用いて行う。この実施形態、並びに種々の実施形態において、アクチュエータを駆動するのに使用される駆動信号は、フィードフォワード制御経路576からの信号によって調整される。しかし、図9の実施形態において、測定された焦点補正信号578は焦点トラッキング回路592によって発生する。補正情報は、例えば、上述したような先見予測焦点トラッキング若しくは履歴データに基づく予測焦点トラッキングを用いて、又は他の予測焦点トラッキング技術を用いて決定することができる。補正情報は、指令されたステージ位置に加算されて、スキャニング操作のための焦点セッティングにおける変化勾配に基づいて駆動信号を調整する。

【0058】

上述したように、様々な実施形態において、アクチュエータは、サンプルステージ若しくは光学系ステージのいずれか（若しくはそれらの一部）、又は双方を再位置決めすることによってサンプルステージを光学系ステージに対して位置決めし、所望焦点セッティングを達成することができる。幾つかの実施形態において、圧電アクチュエータを用いて所望のステージを移動することができる。幾つかの用途において、音声コイルアクチュエータは、圧電同等物に比べると合焦待ち時間を短縮することができる。音声コイルアクチュエータを用いる場合、コイルサイズは、所望の移動を生ずる上で必要な最小サイズのものとして選択することができ、これによりコイルにおけるインダクタンスも最小化することができる。コイルサイズを制限する、及びひいてはそのインダクタンスを制限することは、より迅速な反応時間をもたらす、またアクチュエータを駆動するのに少ない電圧で済む。

【0059】

上述したように、使用するアクチュエータとは無関係に、現サンプル場所以外のポイントからの焦点情報を用いて、スキャニング操作のための焦点セッティングにおける傾斜又は変化の大きさを決定することができる。この情報は、駆動信号をアクチュエータに供給するか否か、及び駆動信号のパラメータをどのようにセットするかを決定するのに使用することができる。さらに、幾つかの実施形態において、システムは、アクチュエータが駆動閾値を決定できるよう予め較正することができる。例えば、システムは、異なるレベルの制御出力でアクチュエータ駆動信号を供給し、不安定になることなくアクチュエータが耐え得る最大量の制御出力（例えば、最大量の駆動電流）を決定することができる。このことによれば、システムは、アクチュエータに印加される最大制御出力量を決定することができる。

【0060】

本明細書で開示される技術の様々な実施形態を上述してきたが、これら実施形態は単なる例として提示されたものであり、また本発明を限定するものではない。同様に、様々な図は、本明細書で開示される技術の例示的アーキテクチャ上の又は他の形態を示すものであり、本明細書で開示される技術に含まれ得る特徴及び機能性の理解を支援するためになされたものである。本明細書で開示される技術は、図示の例示的アーキテクチャ又は形態に限定されるものではなく、望ましい特徴は、様々な代替的なアーキテクチャ及び形態を用いて実現することができる。実際、当業者であれば、本明細書で開示される技術の望ましい特徴を実現するために、どのようにして代案としての機能的、論理的又は物理的な区分及び形態を実現するかは明らかであろう。本明細書に記載した以外の多数の異なる構成モジュール名も様々な区分に適用することができる。さらに、フロー図、動作説明、及び方法特許請求の範囲に関して、それらに提示されるステップの順序は、文脈上明示しない限りにおいて、種々の実施形態は挙げられた機能性を実施するのに同一順序で実現すべきと義務付けるものではない。

【0061】

本明細書で開示される技術を様々な例示の実施形態及び実現例の観点から上述したが、1つ又はそれ以上の個別の実施形態に記載した種々の特徴、態様及び機能性は、それらの利用可能性に関して記載した特別な実施形態に限定されるものではなく、その代わりに、単独で又は種々の組合せで本明細書に開示される技術の他の実施形態のうち1つ又はそれ以

10

20

30

40

50

上に適用することができ、このような実施形態が記載されるか否か、このような特徴が記載された実施形態の一部であると示されているか否かに係わらず、適用することができる。したがって、本明細書で開示される技術の広さ及び範囲は、いかなる上述の例示的实施形態によっても限定されるべきではない。当然のことながら、上述の概念のすべての組合せ（このような概念が相互に一貫性がないものと仮定して）は、本明細書に開示された本発明要旨の一部であると見なせる。とくに、特許請求の範囲に記載する本発明の要旨のすべての組合せは、本明細書に開示された発明要旨の一部と見なされる。

【0062】

本明細書で使用される用語及び語句並びにそれらの変化形は、それ以外を明示されない限り、限定とは対照的に制約がないものと解すべきである。上述の実施形態のように、用語「～を含む(including)」は、「限定なく～を含む(including, without limitation)」等を意味すると読まれるべきであり、用語「実施形態(example)」は、その排他的又は限定的なリストとしてではなく、説明される事物の事例を提示するのに使用され、用語「或る1つの(a)」又は「或る1つの(an)」は、「少なくとも1つの(at least)」、「1つ又はそれ以上の(one or more)」等を意味すると読まれるべきであり、「従来の」、「伝統的な」、「通常の」、「標準の」、「既知の」のような形容詞、及び同様の用語は、説明される期間を所与の時期的期間に又は所与時期で利用可能な期間と解すべきでなく、その代わりに、現在又は将来の任意な時期に利用可能又は既知であり得る従来の、伝統的な、通常の、又は標準の技術を包含すると読まれるべきである。用語「備える(comprising)」は、本明細書においては挙げられた要素のみを含むのではなく、任意な付加的要素も含んで制約がないことを意図する。同様に、本明細書が当業者に明らかな又は既知の技術に言及する場合、このような技術は、現在又は将来の任意な時期に明らかな又は既知である技術を包含する。

【0063】

用語「結合された(coupled)」は、直接的又は間接的な接合、連結、緊締、接触、又はリンク付けに言及し、また物理的、光学的、電気的、流体的、機械的、化学的、磁氣的、電磁的、通信的、若しくは他の結合、又はそれらの組合せのような様々な結合形式に言及し得る。1つの形式の結合が特定される場合、このことは他の形式を排除することは意味しない。例えば、他のコンポーネントに物理的に結合されている1つのコンポーネントは、2つのコンポーネント間での物理的な取付け又は接触（直接又は間接的）を意味することがあり得るが、このようなコンポーネント間における他の形式の結合、例えば、これらコンポーネントを通信結合をもする通信リンク（例えば、RF又は光学的なリンク）を排除するものではない。同様に、様々な用語自体は互いに排他的であることを意図しない。例えば、とりわけ流体的結合、磁氣的結合又は機械的結合は、物理的結合の形式であり得る。

【0064】

「1つ又はそれ以上の」、「少なくとも」、「～に限定しないが」又は他の類似の語句のような広範化する言葉及語句の存在は、幾つかの場合、このような広範化語句が存在する場合により狭いケースを意図又は必要とすることを意味すると読まれるべきでない。用語「コンポーネント」の使用は、そのコンポーネントの一部として記載される又は特許請求されている要素又は機能性がすべて共通パッケージ内に設定されていることを意味しない。実際、構造的要素を含めてコンポーネントの様々な要素のうち任意なもの又は全ては、単一パッケージ内に結集される又は別個に維持されることができ、又は複数の集合体又はパッケージに分散することもできる。

【0065】

さらに、本明細書で記載する様々な実施形態は例示的略図及び他の説明図に関して説明する。当業者には本明細書を読了後に明らかとなるように、図説した実施形態及び様々な代替例を、図説した実施形態に制約されることなく実現できる。例えば、ブロック図及びそれらに付随する説明は、特定アーキテクチャ又は形態を義務付けるものと解すべきではない。

10

20

30

40

50

【 0 0 6 6 】

当然のことながら、いかにより詳細に説明する上述の概念及び付加的概念（このような概念は互いに一貫性がないと仮定して）のすべての組合せは、本明細書に開示された発明要旨の一部であると見なされる。とくに、特許請求の範囲で現れる特許請求された要旨のすべての組合せは、本明細書に開示された発明要旨の一部であると見なされる。

【 図 面 】

【 図 1 】

【 図 2 】

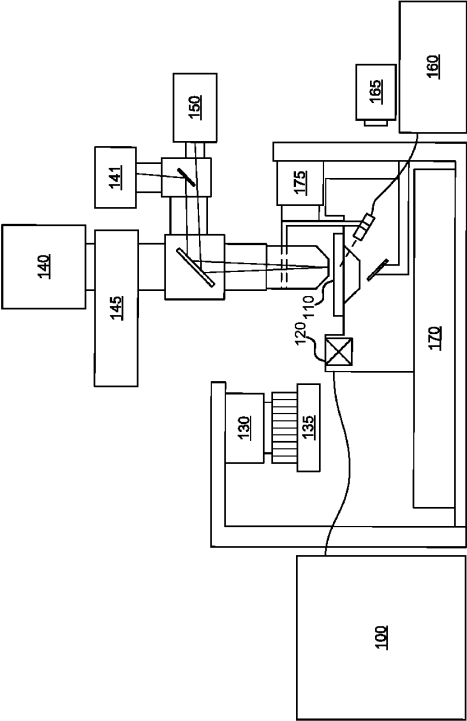
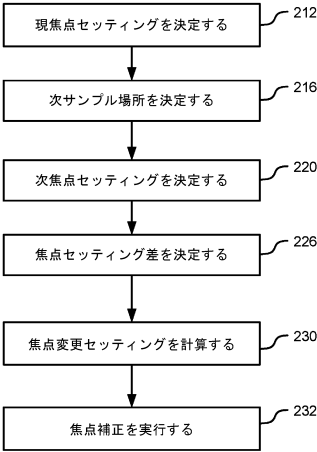


Fig. 1



10

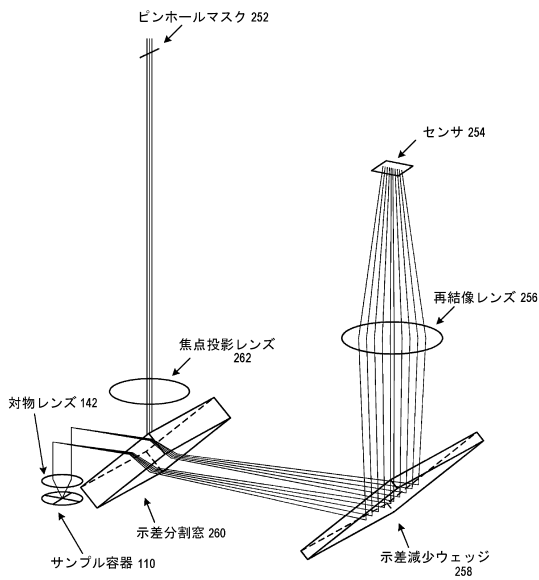
20

30

40

50

【図 3】



【図 4 A】

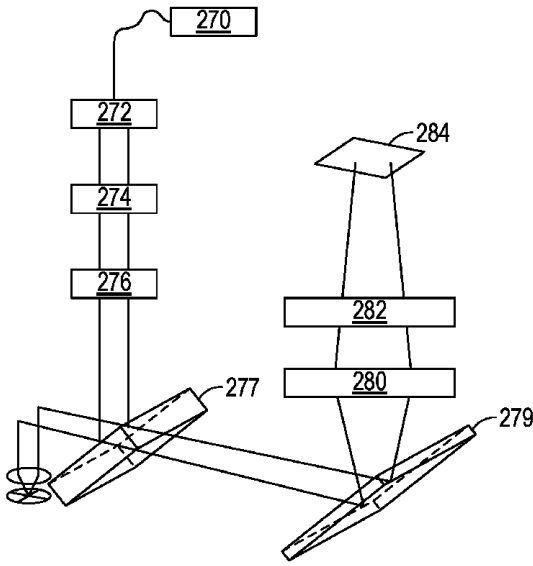


Fig. 4A

【図 4 B】

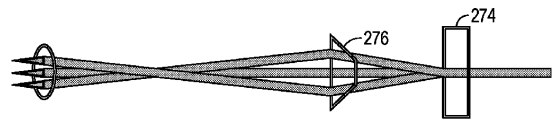
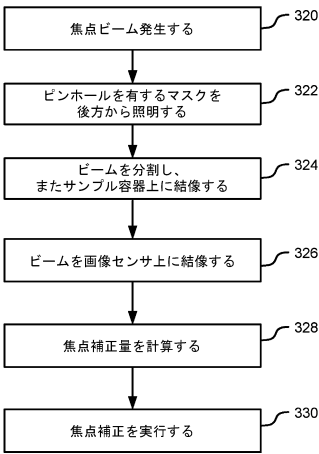


Fig. 4B

【図 5】



10

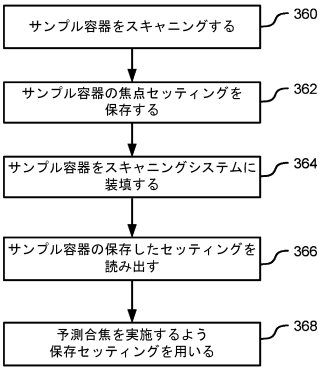
20

30

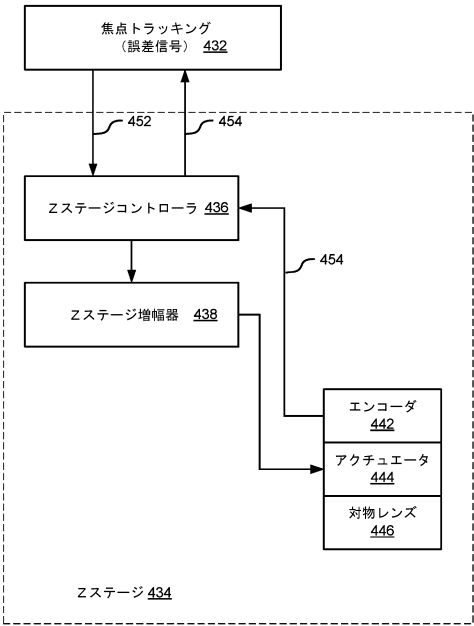
40

50

【図 6】



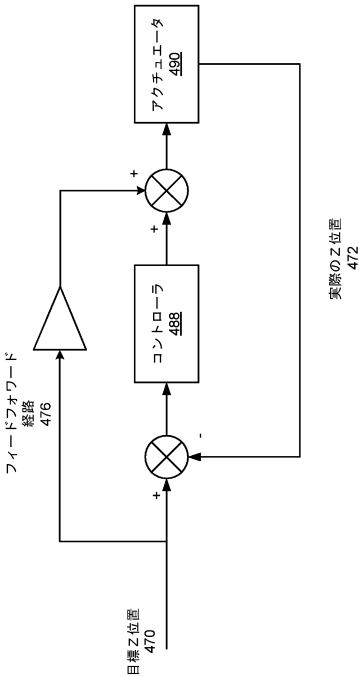
【図 7】



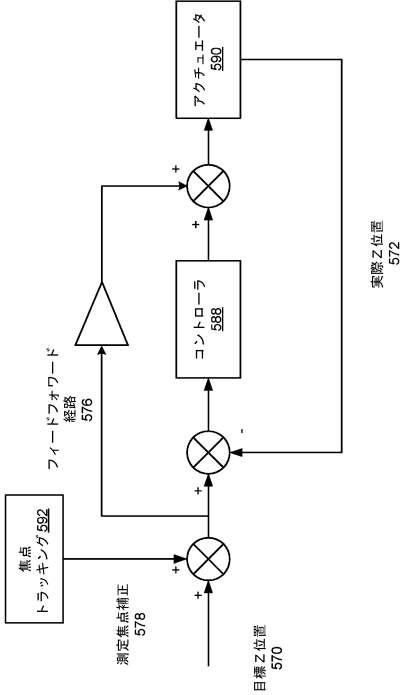
10

20

【図 8】



【図 9】



30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I
G 0 3 B 13/36

(33)優先権主張国・地域又は機関

英国(GB)

(72)発明者 ジョン ベイリー

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 2 2 サンディエゴ イラミーナ ウェイ 5 2 0 0

(72)発明者 ダスティン ブレア

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 2 2 サンディエゴ イラミーナ ウェイ 5 2 0 0

(72)発明者 シャンリン スティーブ チェン

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 2 2 サンディエゴ イラミーナ ウェイ 5 2 0 0

(72)発明者 スタンリー エス ホン

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 2 2 サンディエゴ イラミーナ ウェイ 5 2 0 0

(72)発明者 サイモン プリンズ

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 2 2 サンディエゴ イラミーナ ウェイ 5 2 0 0

(72)発明者 メレク シー シウ

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 2 2 サンディエゴ イラミーナ ウェイ 5 2 0 0

(72)発明者 チュンホン アレン シュウ

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 2 2 サンディエゴ イラミーナ ウェイ 5 2 0 0

(72)発明者 ダニーロ コンデロ

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 2 2 サンディエゴ イラミーナ ウェイ 5 2 0 0

審査官 森内 正明

(56)参考文献 特開 2 0 0 3 - 2 9 5 0 6 5 (J P , A)

特開 2 0 1 3 - 6 5 0 1 5 (J P , A)

特表 2 0 1 2 - 5 2 3 5 8 3 (J P , A)

米国特許出願公開第 2 0 1 5 / 0 0 5 4 9 2 1 (U S , A 1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

G 0 2 B 7 / 0 2 - 7 / 1 6

G 0 2 B 7 / 2 8 - 7 / 4 0

G 0 2 B 2 1 / 0 0 - 2 1 / 3 6

G 0 3 B 1 3 / 3 6