

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6876626号
(P6876626)

(45) 発行日 令和3年5月26日(2021.5.26)

(24) 登録日 令和3年4月28日(2021.4.28)

(51) Int.Cl.

F 1

G02B 21/06 (2006.01)
G01N 21/64 (2006.01)G02B 21/06
G01N 21/64

F

請求項の数 11 (全 21 頁)

(21) 出願番号 特願2017-562591 (P2017-562591)
 (86) (22) 出願日 平成28年5月10日 (2016.5.10)
 (65) 公表番号 特表2018-522267 (P2018-522267A)
 (43) 公表日 平成30年8月9日 (2018.8.9)
 (86) 國際出願番号 PCT/US2016/031566
 (87) 國際公開番号 WO2016/195925
 (87) 國際公開日 平成28年12月8日 (2016.12.8)
 審査請求日 平成31年4月26日 (2019.4.26)
 (31) 優先権主張番号 62/169,655
 (32) 優先日 平成27年6月2日 (2015.6.2)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

前置審査

(73) 特許権者 502221282
 ライフ テクノロジーズ コーポレーション
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 92008, カールズバッド, ニュートン
 ドライブ 5823
 (74) 代理人 100094569
 弁理士 田中 伸一郎
 (74) 代理人 100103610
 弁理士 ▲吉▼田 和彦
 (74) 代理人 100109070
 弁理士 須田 洋之
 (74) 代理人 100095898
 弁理士 松下 满

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】構造化照明イメージングシステムにおいて使用される交換可能な照明フィルタセットのためのシステムおよび方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

構造化照明システムであって、
 筐体、
前記筐体内に取り付けられる照明源(102)、
 フォトマスク(108)上のパターンに対応する焦点の合った光のパターンがサンプル上に投射されるように前記照明源(102)からの照明を焦点合わせするよう構成された、前記筐体内に取り付けられたイメージング光学系(106)、
 前記筐体内に取り付けられ、前記照明をサンプルに反射するよう構成されたリフレクタ(110)、
 前記照明されたサンプルからの放射のみがセンサ(120)を透過することを可能にするよう構成された、前記筐体内に取り付けられた1つ以上のフィルタ(118)を含むフィルタ装置(118)、および
 前記装置がイメージングシステム内に設置されることを可能にするよう構成された、前記筐体上の取り付け機構
 を備えるイメージング装置と、
 複数のイメージング装置が前記システム上または前記システム内に取り付けられることを可能にするよう構成された取り付け機構と
 を備え、
 前記筐体は、フォトマスク(108)を含むスライドを前記照明源(102)と前記イ

10

20

メージング光学系(106)との間の前記筐体内に挿入することを可能にする開口をさらに備える、システム。

【請求項2】

前記筐体に取り付けられ、前記照明源(102)からの照明をフォトマスク(108)上に焦点合わせするよう構成された照明源光学系(204)をさらに備える、請求項1に記載のシステム。

【請求項3】

前記照明源(102)は、発光ダイオード(LED)である、請求項1に記載のシステム。

【請求項4】

前記スライドは、1つ以上のピンホールマスクまたはクリア窓を含む、請求項1に記載のシステム。

10

【請求項5】

前記1つ以上のピンホールマスク(108)は、座標系によって規定されるピンホールのパターンを含む、請求項1に記載のシステム。

【請求項6】

合成画像を生成するのに必要な複数の画像をキャプチャする必要に応じて、前記スライドを動かすよう構成された移動装置をさらに備える、請求項1に記載のシステム。

【請求項7】

前記リフレクタ(110)は、ダイクロイックミラーである、請求項1に記載のシステム。

20

【請求項8】

前記筐体上または前記筐体内に取り付けられ、前記イメージング装置が制御システムと通信することを可能にするよう構成された回路(202)をさらに備える、請求項1に記載のシステム。

【請求項9】

前記回路は、前記イメージング装置についての情報を前記制御システム(400)に提供するよう構成される、請求項8に記載のシステム。

【請求項10】

前記照明源(102)およびフィルタ装置(118)は、特定の種類のサンプル色素に30 対して最適化される、請求項1に記載のシステム。

【請求項11】

前記複数のイメージング装置それぞれは、特定の種類の色素に対して最適化され、前記システムは、前記複数のイメージング装置の特定の1つを、前記関連する色素を含むサンプルを撮像するのに使用される位置とすることを可能にする機構を備える、請求項10に記載のシステム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2015年6月2日に出願された米国特許出願第62/169,655号の優先権を主張するものであり、該出願は、参照によりその開示全体が本明細書に援用される。

40

【0002】

本明細書に記載の実施形態は、蛍光イメージングに関し、より具体的には、蛍光イメージングシステムにおける合成共焦点画像を生成することに関する。

【背景技術】

【0003】

関連技術

蛍光顕微鏡は、反射および吸収の代わりに、またはこれに加えて、蛍光を用いて有機または無機物質の特性を調べるのに使用される光学顕微鏡である。蛍光顕微鏡は、特定の波

50

長の光を照射されたときに、特定の物質が可視光として検出可能なエネルギーを放射する現象に基づく。サンプルは、その自然の形態が蛍光発光性である（クロロフィルのような）か、蛍光染色で処理されるかのいずれかで有り得る。

【0004】

当該技術において既知の基本的な広視野蛍光顕微鏡は、光源と、蛍光染色と一致する波長に対応するいくつかのフィルタとを含む。光源からの光の励起波長を選択するために励起フィルタが設けられ、ダイクロイックビームスプリッタは、光源からの光を反射させて試料を照明する。照明された光は、放射フィルタによってさらに弱い放射された蛍光から分離される。蛍光領域は、顕微鏡において観察され、暗い背景に対して高コントラストで光る。

10

【0005】

構造化照明イメージングシステムは、既に記載した広視野イメージングシステムと同じ原理を用いるが、一度にサンプルの一部のみが照明されることがキーである。励起光の大部分は遮断され、遮断されない照明のパターンをサンプル全体にわたらせてサンプルの領域それぞれがほぼ等しい励起光を受光するようにされる。典型的には、この工程において複数の画像が別個の間隔でキャプチャされ、別個の入力画像を解析して対応する出力画像を構築する画像処理アルゴリズムによって单一全照明画像が生成される。この出力画像は、サンプルの焦点が合っていない領域から集められる光が低減することにより向上した信号雑音比、より高い縦方向および軸方向空間解像度、または両方がもたらされるため、シンプルな広視野イメージング技術を用いてキャプチャされた画像よりも優れている。

20

【0006】

共焦点イメージングシステムは、構造化照明システムの一種である。共焦点イメージングシステムは、信号雑音比を向上させる、または光学解像度を増大させるのに用いることができる。共焦点イメージングシステムでは、サンプルの焦点があつて薄い部分のみを撮像し、焦点面の上下からの光は全て遮光することを目的とする。これは、焦点の合っていないエレメントが画像中の大きなエレメントとして見えるままである、より基本的な広視野イメージングとは対照的である。

【0007】

従来の共焦点システムは、大まかには、シングルポイント共焦点システムと、マルチポイント共焦点システムとに分けることができる。シングルポイント共焦点システムでは、色素を励起するのに用いられる照明がピンホールを介してサンプルに透過され、その後、サンプルからの蛍光放射が別のピンホールを介してフォトディテクタ内に透過される。ピンホールのサイズと光学系は、焦点があつてサンプルの薄片から放射された光子のみから戻る光を受光するよう設計される。

30

【0008】

本技術は、一度に1ポイントのみを撮像可能である。したがって、単一2D共焦点画像を構築するためには、ビームまたはサンプルを2次元で前後にスキャンさせなければならない。このような従来のシステムにおけるビームは一般的に、固定されたサンプル上でスキャンされるが、これは、非常に高速で非常に正確なミラーをフォトディテクタに同期させることを必要とする。

40

【0009】

マルチポイント共焦点システムでは、動作原理は上記と同一であるが、複数のポイントが並行して撮像される。典型的には、ピンホールのパターンを有するディスクが、露光中に照明が視野にわたるように回転される。スピニングディスク共焦点イメージングシステムの一例を図5に示す。

【0010】

図5から分かるように、光源からの光802は、第二のディスク808に含まれるピンホールマスク810上に光を集めさせる複数の集束レンズ806を含む第一のディスク804上に入射する。ピンホールマスク810を透過する光802がその後、対物レンズ812を介して試料814上に集束される。光802が蛍光体に吸収され、それにより蛍光

50

体が光 816 を放射し、これが対物レンズ 812 およびピンホールマスク 810 を逆透過して、ミラー 818 上に入射する。ミラー 818 は、例えば光学系 820 を介して、放射された光 816 を、それが検出され得るセンサ 822 上に反射させる。

【0011】

図 5 に示すようなシステムは、シングルポイントシステムよりも高速で画像をキャプチャ可能であるが、こうしたシステムも、ピンホールとディテクタの間のより複雑な同期を必要とする。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0012】

本明細書では、システムを用いてピンホールマスクによって合成共焦点画像を生成することが可能となるような、蛍光イメージングシステムのためのシステムおよび方法が開示される。

10

【0013】

一態様によると、構造化照明画像を生成する装置は、筐体と、筐体内に取り付けられた、フォトマスク上のパターンに対応する焦点の合った光のパターンがサンプル上に投射されるように照明源からの照明を焦点合わせするよう構成されたイメージング光学系と、筐体内に取り付けられて照明をサンプルに反射させるよう構成されたリフレクタと、照明されたサンプルからの放射のみがセンサを透過することを可能にするよう構成された、筐体内に取り付けられた 1 つ以上のフィルタを含むフィルタ装置と、装置がイメージングシステム内に設置されることを可能にするよう構成された、筐体上の取り付け機構と、を備える。

20

【0014】

別の態様によると、構造化照明システムは、筐体と、筐体内に取り付けられた、フォトマスク上のパターンに対応する焦点が合った光のパターンがサンプル上に投射されるように照明源からの照明を焦点合わせするよう構成されたイメージング光学系と、筐体内に取り付けられて照明をサンプルに反射させるよう構成されたリフレクタと、照明されたサンプルからの放射のみがセンサを透過することを可能にするよう構成された、筐体内に取り付けられた 1 つ以上のフィルタを含むフィルタ装置と、装置がイメージングシステム内に設置されることを可能にするよう構成された筐体上の取り付け機構と、複数のイメージング装置がシステム上またはシステム内に取り付けられることを可能にするよう構成された取り付け構造と、を含むイメージング装置、を備える。

30

【0015】

別の態様によると、照明源と特定のサンプル色素に対して最適化された光学系とを含む筐体を備えるイメージングシステムを構成する方法は、筐体内にイメージング光学系を取り付けることと、フォトマスク上のパターンに対応する焦点の合った光のパターンがサンプル上に投射されるように照明源からの照明を焦点合わせするようイメージング光学系を構成することと、照明サンプルからの放射のみがセンサを通過することを可能にするよう構成された、1 つ以上のフィルタを有するフィルタ装置を筐体内に取り付けることと、サンプルを照明するために照明源、イメージング光学系、およびフィルタ装置を較正することと、筐体を取り付け構造に取り付けることと、を含む。

40

本発明は、例えば、以下を提供する。

(項目 1)

構造化照明画像を生成する装置であって、
筐体と、

フォトマスク上のパターンに対応する焦点の合った光のパターンがサンプル上に投射されるように照明源からの照明を焦点合わせするよう構成された、前記筐体内に取り付けられたイメージング光学系と、

前記筐体内に取り付けられ、前記照明をサンプルに反射するよう構成されたリフレクタと

前記照明されたサンプルからの放射のみがセンサを透過することを可能にするよう構成された、前記筐体内に取り付けられた1つ以上のフィルタを含むフィルタ装置と、
前記装置がイメージングシステム内に設置されることを可能にするよう構成された、前記筐体上の取り付け機構と、を備える、装置。

(項目2)

前記筐体は、フォトマスクを含むスライドを前記照明源と前記イメージング光学系との間の前記筐体内に挿入することを可能にする開口をさらに備える、項目1に記載の装置。

(項目3)

前記筐体内に取り付けられ、前記照明源からの照明をフォトマスク上に焦点合わせするよう構成された照明源光学系をさらに備える、項目1に記載の装置。

10

(項目4)

前記筐体内に取り付けられた照明源をさらに備える、項目1に記載の装置。

(項目5)

前記照明源は、発光ダイオード(LED)である、項目4に記載の装置。

(項目6)

前記スライドは、1つ以上のピンホールマスクまたはクリア窓を含む、項目2に記載の装置。

(項目7)

前記1つ以上のピンホールマスクは、座標系によって規定されるピンホールのパターンを含む、項目2に記載の装置。

20

(項目8)

合成画像を生成するのに必要な複数の画像をキャプチャする必要に応じて、前記スライドを動かすよう構成された移動装置をさらに備える、項目2に記載の装置。

(項目9)

前記リフレクタは、ダイクロイックミラーである、項目1に記載の装置。

(項目10)

前記筐体上または前記筐体内に取り付けられ、前記装置が制御システムと通信することを可能にするよう構成された回路をさらに備える、項目1に記載の装置。

(項目11)

前記回路は、前記装置についての情報を前記制御システムに提供するよう構成される、項目9に記載の装置。

30

(項目12)

前記照明源およびフィルタ装置は、特定の種類のサンプル染色に対して最適化される、項目1に記載の装置。

(項目13)

前記取り付け機構は、前記装置が設置されるたびに、前記装置に関連付けられた光路内の同じ位置および方向に前記リフレクタを位置付けるように、前記装置の前記位置を少なくとも部分的に制約するよう構成される、項目1に記載の装置。

(項目14)

前記取り付け機構は、運動ガイド、ダブルガイド、または他の機械的ガイドのうちの少なくとも1つを含む、またはこれと協働するよう構成される、項目1に記載の装置。

40

(項目15)

構造化照明システムであって、
筐体、

フォトマスク上のパターンに対応する焦点の合った光のパターンがサンプル上に投射されるように照明源からの照明を焦点合わせするよう構成された、前記筐体内に取り付けられたイメージング光学系、

前記筐体内に取り付けられ、前記照明をサンプルに反射するよう構成されたリフレクタ、
前記照明されたサンプルからの放射のみがセンサを透過することを可能にするよう構成された、前記筐体内に取り付けられた1つ以上のフィルタを含むフィルタ装置、および

50

前記装置がイメージングシステム内に設置されることを可能にするよう構成された、前記筐体上の取り付け機構、を備えるイメージング装置と、
複数のイメージング装置が前記システム上または前記システム内に取り付けられることを可能にするよう構成された取り付け機構と、を備えるシステム。

(項目 16)

前記筐体は、フォトマスクを含むスライドを前記筐体内の前記照明源と前記イメージング光学系との間の前記筐体内に挿入することを可能にする開口をさらに備える、項目 15 に記載のシステム。

(項目 17)

前記筐体に取り付けられ、前記照明源からの照明をフォトマスク上に焦点合わせするよう構成された照明源光学系をさらに備える、項目 15 に記載のシステム。

10

(項目 18)

照明源をさらに備える、項目 15 に記載のシステム。

(項目 19)

前記照明源は、前記筐体内に取り付けられる、項目 18 に記載のシステム。

(項目 20)

前記照明源は、発光ダイオード (LED) である、項目 18 に記載のシステム。

(項目 21)

前記スライドは、1つ以上のピンホールマスクまたはクリア窓を含む、項目 16 に記載のシステム。

20

(項目 22)

前記1つ以上のピンホールマスクは、座標系によって規定されるピンホールのパターンを含む、項目 16 に記載のシステム。

(項目 23)

合成画像を生成するのに必要な複数の画像をキャプチャする必要に応じて、前記スライドを動かすよう構成された移動装置をさらに備える、項目 16 に記載のシステム。

(項目 24)

前記リフレクタは、ダイクロイックミラーである、項目 15 に記載のシステム。

(項目 25)

前記筐体上または前記筐体内に取り付けられ、前記装置が制御システムと通信することを可能にするよう構成された回路をさらに備える、項目 15 に記載のシステム。

30

(項目 26)

前記回路は、前記装置についての情報を前記制御システムに提供するよう構成される、項目 25 に記載のシステム。

(項目 27)

前記照明源およびフィルタ装置は、特定の種類のサンプル色素に対して最適化される、項目 15 に記載のシステム。

(項目 28)

前記複数のイメージング装置それぞれは、特定の種類の色素に対して最適化され、前記システムは、前記複数のイメージング装置の特定の1つを、前記関連する色素を含むサンプルを撮像するのに使用される位置とすることを可能にする機構を備える、項目 27 に記載のシステム。

40

(項目 29)

照明源および特定のサンプル色素に対して最適化された光学系を含む筐体を備えるイメージングシステムを構成する方法であって、

イメージング光学系を前記筐体内に取り付けて、前記イメージング光学系を、フォトマスク上のパターンに対応する焦点の合った光のパターンがサンプル上に投射されるように、照明源からの照明を焦点合わせするよう構成することと、

1つ以上のフィルタを含むフィルタ装置を前記筐体内に取り付けることであって、前記フィルタ装置は前記照明されたサンプルからの放射のみが前記センサを透過することを可能

50

- にするよう構成される、取り付けることと、
- 前記照明源、イメージング光学系、およびフィルタ装置を、前記サンプルを照明するために較正することと、
- 前記筐体を取り付け構造に取り付けることと、を含む方法。
- (項目 3 0)
- 照明源光学系を前記筐体に取り付けることと、前記照明源光学系を、前記照明源、イメージング光学系、およびフィルタと共に較正することと、をさらに含む、項目 2 9 に記載の方法。
- (項目 3 1)
- リフレクタを前記筐体に取り付けることと、前記リフレクタを、前記照明源、イメージング光学系、およびフィルタと共に較正することと、をさらに含む、項目 2 9 に記載の方法。 10
- (項目 3 2)
- 前記筐体が前記取り付け機構上に取り付けられると、照明源を用いて、ピンホールパターンを含むフォトマスクを通してサンプルを照明することと、
- センサを用いて、前記サンプルの画像をキャプチャすることと、
- 前記画像をデータに変換することと、
- 処理モジュールにおいて、
- 前記ピンホールパターンのピンホールの既知の間隔を用いて前記データをフィルタして、
- 前記間隔に対応するデータを取得することと、 20
- 閾値を用いて、ピンホールに関連付けるのに十分に明るい残存データの領域を特定することと、
- 前記領域の重心を算出することと、
- 前記ピンホールパターンに対する既知のパターンを、前記データに対する最良適合を特定するために前記領域に適合させることと、
- 記憶媒体に、前記最良適合データを以後の画像キャプチャルーチンで使用するために保存することと、をさらに含む、項目 2 9 に記載の方法。
- (項目 3 3)
- 前記処理モジュールにおいて、前記キャプチャした画像に対応する前記データを高めることをさらに含む、項目 3 2 に記載の方法。 30
- (項目 3 4)
- 前記データを高めることが、前記データの鮮明度およびコントラストをブーストすることを含む、項目 3 3 に記載の方法。
- (項目 3 5)
- 前記データをフィルタすることが、前記データを周波数ドメインに変換し、バンドパスフィルタを前記変換したデータに適用することを含む、項目 3 2 に記載の方法。
- (項目 3 6)
- 前記処理モジュールにおいて、雑音を除去し、前記フィルタされたデータにおける輝度変化を算出することをさらに含む、項目 3 2 に記載の方法。 40
- (項目 3 7)
- 前記処理モジュールにおいて、輝度閾値を上回る前記フィルタされたデータにおけるデータのみを維持することをさらに含む、項目 3 6 に記載の方法。
- (項目 3 8)
- ヒストグラムビニング技法を用いて、前記輝度閾値を上回るデータを特定する、項目 3 7 に記載の方法。
- (項目 3 9)
- 前記処理モジュールにおいて、回転、スケールおよびオフセット係数のうちの少なくとも 1 つを、反復プロセスにおいて一対の重心に適用して、前記最良適合を特定することを助けることをさらに含む、項目 3 2 に記載の方法。
- (項目 4 0)
- 50

前記最良適合データを用いて前記サンプルの合成画像を取得することをさらに含む、項目32に記載の方法。

(項目41)

前記筐体に照明源を取り付けることをさらに含む、項目29に記載の方法。

【0016】

本発明のこれらおよび他の特徴、態様、ならびに実施形態は、「発明を実施するための形態」と題される項において以下に記載される。

【図面の簡単な説明】

【0017】

特徴、態様、ならびに実施形態は、添付の図面と共に記載される。

10

【0018】

【図1】図1は、一実施形態によって構成された蛍光イメージングシステムの一例である。

【図2】図2は、図1の少なくともいくつかの構成要素の光キューブ実装の実施形態の一例を示す。

【図3】図3は、一実施形態による、図1の照明システムの動作を制御するための制御システムの一例を示す。

【図4】図4は、一実施形態による、図1のシステム、および、特に、図2の光キューブ実装に用いることが可能なピンホールマスクの一例を示す。

【図5】図5は、従来のスピニングディスク共焦点イメージングシステムを示す。

20

【図6】図6は、本明細書に記載の種々の実施形態に関して用いることが可能な、有線または無線システムの一例を示す。

【図7】図7は、一実施形態による、図1のシステム、および、特に図2の光キューブに用いることが可能な移動装置の一例を示す。

【図8】図8は、一実施形態による、放射路ピンホールマスクを不要にするために図1のシステムを較正する方法の一例を示す。

【図9A】図9Aは、画像に対して判定されたピンホールの位置を示す。

【図9B】図9Bは、生データと比較してオーバーレイされた判定された位置の画像の一部のクローズアップである。

【発明を実施するための形態】

30

【0019】

本明細書に記載の実施形態で、合成共焦点画像を生成するシステム、装置および方法が開示される。記載の実施形態は例示としてのみ記載される。さらに、図は例示であり、開示のシステムおよび方法の記載を助けることを意図するものである。したがって、図は、完全なシステムを描くのに必要な構成要素、回路、エレメント等の全てを含んでいない場合がある。したがって、図およびそれらに伴う開示は実施形態を特定の構成に制限するものとみなされるべきではなく、開示の構成においてさらなる構成要素等の、または更なる構成の含有を排除するものとみなされるべきではない。

【0020】

上記のとおり、構造化照明システムは、従来の広視野システムに対して特定の利点を有する。共焦点イメージングシステムは、構造化照明システムの一種である。共焦点イメージングシステムは、光学解像度およびコントラストを増大させて、取得した一連の画像から3次元構造を再構築することを可能にするために用いることができる。共焦点イメージングシステムでは、サンプルの焦点があつて薄い部分のみを撮像し、焦点面の上下からの光は全て遮光することを目的とする。これは、焦点の合っていないエレメントが画像中の大きなエレメントとして見えるままである、より基本的な広視野イメージングとは対照的である。

【0021】

従来の共焦点システムは、大まかには、シングルポイント共焦点システムと、マルチポイント共焦点システムとに分けることができる。シングルポイント共焦点システムでは、

40

50

色素を励起するのに用いられる照明がピンホールを介してサンプルに透過され、その後、サンプルからの蛍光放射が別のピンホールを介してフォトディテクタ、すなわち本質的に単画素カメラ、内に透過される。ピンホールのサイズと光学系は、焦点が合っているサンプルの薄片から放射された光子のみから戻る光を受光するよう設計される。

【0022】

本技術は、1ポイントのみ、すなわち一度に画像の1画素のみを撮像可能である。したがって、単一2D共焦点画像を構築するためには、ビームまたはサンプルを2次元で前後にスキャンさせなければならない。このような従来のシステムにおけるビームは一般的に、固定されたサンプル上でスキャンされるが、これは、非常に高速で非常に正確なミラーをフォトディテクタに同期させることを必要とする。

10

【0023】

マルチポイント共焦点システムでは、動作原理は上記と同一であるが、複数のポイントが並行して撮像される。典型的には、ピンホールのパターンを有するディスクが、露光中に照明が視野にわたるように回転される。スピニングディスク共焦点イメージングシステムの一例を図5に示す。

【0024】

図5から分かるように、光源からの光802は、第二のディスク808に含まれるピンホールマスク810上に光を集束させる複数の集束レンズ806を含む第一のディスク804上に入射する。ピンホールマスク810を透過する光802がその後、対物レンズ812を介して試料814上に集束される。光802が蛍光体に吸収され、それにより蛍光体が光816を放射し、これが対物レンズ812およびピンホールマスク810を逆透過して、ミラー818上に入射する。ミラー818は、例えば光学系820を介して、放射された光816を、それが検出され得るセンサ822上に反射させる。

20

【0025】

図5に示すようなシステムは、シングルポイントシステムよりも高速で画像をキャプチャ可能であるが、こうしたシステムも、ピンホールとディテクタの間のより複雑な同期を必要とする。

【0026】

図1は、本明細書に記載のシステムおよび方法によって構成された、蛍光イメージングシステム100の実施形態の一例を示す。図1は、構造化照明顕微鏡における、本明細書に記載のシステムおよび方法を示す。点線で囲まれた領域におけるエレメントは、図2に示す光キューブ200に含まれている。これらの要素は、光源102、照明光学系204(図2の)、フォトマスクイメージング光学系106、フォトマスク108、および構造化照明パターンの少なくとも一部を、対物レンズ112を介してサンプル114に方向付ける、ダイクロイックミラーまたはビームスプリッタであることが多いミラー110を含む。フォトマスク108は、フォトマスク上のパターンに対応する焦点の合った光のパターンが対物レンズ112の焦点面においてサンプル114上に投射されるようにフォトマスクイメージング光学系106に対して焦点合わせされる。その後、サンプルから放射された光が対物レンズ112を逆透過し、その一部がミラー110を通ってカメラレンズを透過して、センサ120、例えばCCD、CMOS、または類似の種類のセンサ上に光を集めさせる。

30

【0027】

フォトマスク108は、不透明な背景におけるいくつかのパターンの透明窓からなる。パターンには、直角座標系、四角形座標系、または円筒座標系などの座標系によって規定できる予測可能な窓のパターンが含まれる。円筒座標系に基づくパターンを用いる場合には、マスクは、x-y平面での動きではなく回転させることができる。さらに、ピンホールの代わりに、構造化照明に適した任意の他のパターンがマスク108に用いられてもよい。

40

【0028】

フォトマスク108は、運動制御装置がフォトマスク108を横方向にスキャンして、

50

焦点の合った構造化照明パターンをサンプル視野全体にわたらせる場合であっても、パターンがフォトマスクイメージング光学系 106 と焦点が合ったままとなるよう取り付けることができる。

【0029】

別の実施形態では、ピンホールマスクの代わりにクリア窓を用いてもよい。このような構成では、システム 100 は従来の広視野イメージングシステムとして機能する。

【0030】

したがって、システム 100 は、照明光 104 を生成するよう構成された光源 102 を含む。ソース 102 は、実装に応じて、例えば発光ダイオード (LED) またはレーザであってもよい。その後、フォトマスクイメージング光学系 106 は光 102 を集め、フォトマスク上のパターンに対応する焦点の合った光のパターンが対物レンズの焦点面においてサンプル 114 上に投射されるよう、光 102 を集束させることができる。マスク 108 を透過する光は、例えば対物レンズ 112 を介してサンプル 114 に光を方向付ける、ダイクロイックミラーなどのミラー 110 上に入射する。光 104 が蛍光体に吸収され、それにより蛍光体が光 116 を放射し、これが対物レンズ 112 およびミラー 110 を通って、センサ 120 上に逆透過する。フィルタ 118 は、放射がセンサ 120 に入射する前に放射をフィルタすることができます。

10

【0031】

センサ 120 は、電荷結合素子 (CCD) とし得る。さらに、ピンホールマスクは、例えば、ディスク上で回転するのではなく、x - y 平面で動く、正方形、長方形、または橜円形のマスクとし得る。図 4 は、一実施形態による、マスク 500 の一例を示す。図示されるように、マスク 500 は、マスク 501 および 502 などの複数のピンホールマスクを含み得る。

20

【0032】

図 2 は、一実施形態による、その周りにより大きな顕微鏡がないものの所定の場所にフォトマスク 108 を有する、光キューブ 200 をより詳細に表す。ミラー 110 だけではなく、複数のフィルタが存在する。ミラー 110 は、機械的ポジショナー（図示せず）により、キューブ 200 の残部の方向に対して調整可能であって、光を顕微鏡システムの対物レンズ（図 1 の 112）に適切に向けることを可能にする。キューブの取り付け機構は、キューブの方向が使用中に変化しないようにして、フォトマスク 108 および対物レンズ 112 に対するキューブ光学系 106 の正確なアライメントを維持するための機械的レジストレーションおよび保持ポイントを提供する。

30

【0033】

キューブ 200 は移動軸上に取り付けることが可能であるため、画像キャプチャ間でキューブを機械的に取り付けおよび取り外すことなく、複数のキューブを単一の顕微鏡で利用することを可能とし、取り付け機構は、キューブの設置および保持の両方のために機能する。また、これらは、後に、システムを再較正することなくキューブを取り外して再挿入することを可能にする。回路基板 202 は、ホストシステムが光源 102 に電力を供給するおよびこれを制御することを可能にし、そして、実施形態に応じて、ホストシステムがキューブ 200 の種々の態様を特定することを可能にする。これらのパラメータは、とりわけ、ユーザに対してキューブ 200 を特定する、および使用する特定のキューブに対する他の機器パラメータを構成するために、ソフトウェアによって用いられ得る。

40

【0034】

したがって、図 2 に示すように、光源 102、イメージング光学系 106、マスク 108、ミラー 110 およびフィルタ 118 は、非常にコンパクトな光キューブ 200 に含めることができる。また、光キューブは、制御システムと通信して光キューブ 200 の種々の態様を制御するよう構成可能な回路基板 202 を含んでもよい。したがって、図 4 のマスク 500 は、光キューブ 200 に挿入されるように構成され得る。

【0035】

蛍光顕微鏡検査は、多種多様な色素、または蛍光体を用いる。ダイそれぞれは、ダイが

50

光を吸収する励起波長の特定の範囲、およびダイが光を放出する放射波長の範囲を有する。励起光はサンプル全体にわたって無差別的に光り、放射光はサンプルの、色素が位置する特定の部分からのみ放出される。蛍光顕微鏡検査のゴールは、できるだけ多くの放射と、できるだけ少ない励起光とをキャプチャすることである。これは、フィルタの使用によって達成される。特定の色素を撮像するために、フィルタセットは励起波長のみがサンプルを照明し、放射波長のみがカメラを透過することを可能にするよう設計される。

【0036】

共焦点システムは、励起光が、サンプルに到達する前にピンホールを透過するとの要件を加える。システム設計および動作の観点におけるさらなる複雑な問題としては、分光が収束する共役平面上にピンホールを位置させなければならず、分光が平行している無限空間にフィルタを位置させなければならない。10

【0037】

フィルタの使用については、2つの従来の方法がある。1つのケースでは、システムは、通常動作中には取り外すことができない固定フィルタを使用することができる。これらのフィルタは通常、所定の1つ以上の色素と協働するよう設計される。別の実施形態では、良好な単色光源も使用される限り、一組のマルチバンドフィルタを用いることができる。これらのアプローチは機械的簡潔性の利点を有するが、現在のフィルタセットではサポートされない色素を使用するためにフィルタを取り外して取り替えるのに大きな労力を要するという欠点を有する。より一般的なストラテジは、可動フィルタを用いることであり、これは、顕微鏡に供することなくより多くの多様な色素の使用を可能にする。この種類の従来のセットアップは、使用する色素に応じた位置に異なるフィルタを回転させるのにフィルタホイールを使用する。励起光のいくつかの異なる波長を提供可能な照明モジュールは、しばしばフィルタホイールと対にされて、異なる色素と協調するよう構成可能なシステムを生成する。20

【0038】

光学系のいくつかのセットは、励起光を方向付ける必要がある。第一に、LEDまたは励起光を供給するのに使用される他の光源は一般的に、一体型レンズを有する。光学系は、これとピンホールとの間に置かれてピンホールまたはピンホールアレイを通して最大の光を方向付ける。光がピンホールを透過した後、別の光学系セットを用いてピンホールを無限空間に撮像し、ピンホールを出る発散光線を取り出して、平行となるようこれらを屈曲させる。光学系は、画像中に光学収差または色収差がもたらされるのを回避するよう注意して設計しなければならない。従来のシステムでは、これらのエレメントそれぞれが別々に取り付けられ、それぞれが固有のアライメントおよび較正プロセスを有する。30

【0039】

図2の光キューブ200は、励起光源102、照明光学系204、フィルタ118、およびマスクイメージング光学系106のうちの少なくともいくつかを、特定の色素に対して最適化された単一パッケージに組み合わせることができる。特定の実施形態で、これらの構成要素のうちの1つ以上、例えば励起光源102は、キューブ200の外側にあるままであってもよい。光キューブはその後、複数の光キューブをシーケンスに用いて種々の色素から画像をキャプチャすることが可能となるよう移動可能なプラットフォーム上に取り付けられてもよい。光キューブは、ユーザによって設置可能であり、例えば回路基板202上の回路を介してシステムと通信して、制御システムに対してそれ自体を特定する。40

【0040】

光キューブ取り付け機構は、キューブが自己整合型であり、いったん取り付けられるときの必要性は皆無かほとんど較正を必要としないよう設計される。例えば、光キューブは、ミラーの回転を完全に制約する、およびキューブを少なくとも部分的に制約して、キューブを挿入するたびにミラーが同じ位置および同じ方向で光路に挿入されるようにする、運動ガイド、ダブテールガイド、または他の機械的ガイドを用いて取り付けることができる。

【0041】

50

さらに、励起光源周りの光学系、マスクイメージング光学系、およびダイクロイックミラーに対する全ての調整は、光キューブが設置される前に完了させることができる。ピンホールマスク 108 を含有するスライドが、スリットを通して光キューブ 200 の側に挿入される。このアプローチは、フィルタセットの迅速かつ容易な変更を可能にし、これは、どんな特定の色素を用いることに対してもユーザがシステムを最適化することができるこ¹⁰とを意味する。従来のフィルタホイールセットアップでは、フィルタの変更は、顕微鏡の部分的解体および再較正を必要とする困難なプロセスとなりかねない。

【0042】

イメージング光学系 106 は、マスク 108 の画像が無限空間にあるように無限に補正されることが多い。これは、光学系のアライメントを複雑にしかねない。したがって、代替の実施形態では、イメージング光学系 106 を光キューブ 200 の外部に固定させることができる。このようにして、光学系をより容易にアラインさせることができ、その後にキューブ 200 を設置することが可能である。このような実施形態では、固定された光学系を収容するためにキューブ 200 内に何らかの開口を組み込む。

【0043】

さらに別の実施形態では、例えば、有限チューブ光学系を用いる場合があり、これは、有限焦点空間をもたらす。

【0044】

上記のように、円筒座標系に基づくマスクパターンを用いることができる。したがって、特定の実施形態では、スライド 108 の代わりにスピニングディスク共焦点を用いることができる。このような実施形態では、スピニングディスク共焦点は、ミラー 110 の後の光路にあったように位置付ける必要がある。

【0045】

図 3 は、照明システム 100 の動作を制御するための制御システムの一例 400 を示す。図に示すように、システム 400 は画像オーソリティ 412 を含む。画像オーソリティ 412 は、本明細書に記載のシステムおよび方法の特定の部分を実施するのに必要な全てのリソースを含み得る。したがって、オーソリティ 412 は、任意の信号プロセッサ、数値演算コプロセッサ、マイクロコントローラ等を含む 1 つ以上のプロセッサ、1 つ以上のサーバ、1 つ以上のルータ、1 つ以上の端末、デスクトップまたはポータブルコンピュータを含む 1 つ以上のコンピュータを含むこれらの部分に必要なハードウェアおよびソフトウェアリソースの全て、ならびに、本明細書に記載のシステムおよび方法のこれらの部分または態様を実行するのに必要な全ての API のプログラム、ソフトウェアモジュール等を含み得る。このように、本明細書に記載するものなどのモジュールは、特定の機能を実行するのに必要なハードウェアおよびソフトウェアリソースを含み得る。

【0046】

具体的には、オーソリティ 412 は、システム 100 の動作を制御し、そこから取得したデータを処理するよう構成された種々のモジュールを含み得る。図 3 に図示するように、これらのモジュールは、例えば移動制御モジュール 406 を介してシステム 100 の移動ステージを制御するよう構成可能な画像制御モジュール 402 を含み得る。また、制御モジュール 402 は照明制御モジュール 408 を介して照明を制御するようにも構成可能である。

【0047】

オーソリティ 410 は、センサ 120 によって取得された画像データを処理するよう構成された処理モジュール 404 も含み得る。

【0048】

移動制御モジュール 406 と照明制御モジュール 408 のうちのいくつかまたは全ては、システム 100 内、例えば光キューブ 200 内、またはキューブ 200 がインタフェースされる移動ステージ内にある場合があることに留意されたい。

【0049】

既に記載したように、スピニングディスクの代わりに、図 5 に図示するように、例え

10

20

30

40

50

ピンホールのパターンが、小さな、例えば図4に示すようにスライドガラス上に印刷されてもよい。このスライドを、例えば図2の光キューブ構成にあるように、励起光源102の前に固定してもよい。マスクを適切な位置に位置付けてそれぞれのキャプチャ前にサンプルの異なる部分を照明する小さな移動ステージを用いて、マスクが動かされる。上記の通りであるため、実際のマスクはピンホールに加えて別のパターンも含み得ることに留意する。

【0050】

図7は、一実施形態による、複数の移動ステージ902a、b、cとチップ/チルト調整機構904とを含む移動装置900の構成の一例を示す。図に示すように、移動ステージ902およびチップ/チルト調整機構904は、例えば制御モジュール402および移動制御406の制御下で、マスク108を動かし、これを位置付けることができる。光キューブ200に加えてこのタイプの移動装置900は、いくつかの異なるピンホールパターン、例えば501および502がスライドそれぞれの上に印刷されることを可能にするシンプルかつコンパクトなソリューションを提供する。これは、さらなる可携性を可能とし、ユーザに速度と品質の間の選択を付与する。

【0051】

また、上記のように、特定の実施形態では、本明細書に記載のシステムおよび方法は、放射路上のピンホールマスクの必要性を排除するよう構成可能である。代わりに、本明細書に記載のシステムおよび方法は、高解像度CCDセンサ120を用いて、戻った画像を視覚的にマスクオフして、画像の「良好な」領域のデータを記録するだけとするよう構成することができる。システム100が良好なデータの位置を知るためにには、ピンホール108のセンサ120に対する位置を知らなければならない。これは、共焦点キャプチャーチャンネルの開始において、かつ例えば処理モジュール404内の画像処理を用いて較正画像を取り出して、ピンホールアレイ108のセンサ120に対する位置を判定することによって達成される。このようにして、システムは、少なくとも部分的に自己較正型であり、画像品質を大幅に損なうことなく、光キューブ200の位置などの、画像間システム位置決めにおける小さなエラーを許容することができる。

【0052】

カメラセンサに対するピンホールアレイの位置を確立するのに用いることができるプロセスは、図8に示すようにいくつかの別個のステップを有する。まず、ステップ1005で、マスクのピンホールの画像を取得する。その後、ステップ1010で、種々の画像処理技術を用いてマスクの画像を高め、定量分析により適したものとすることができます。ピンホールの間隔は、例えば処理モジュール404に対して既知の量であるので、ステップ1015で、フーリエ変換を用いてデータを周波数ドメインに移動させ、ステップ1020で、かかる間隔に対応するデータを見つけるためにバンドパスフィルタを用いることができる。

【0053】

その後、ステップ1025で雑音を除去して画像における輝度変化を算出することができる。例えば、ステップ1025でオープニング技法を用いることができる。その後ステップ1030で最も明るいデータを選択することができる。例えば、ヒストグラムビニング技法を用いてこの最も明るいデータのみを維持することができる。この点で、ステップ1035で、高められた画像におけるピンホールを位置させることができる。例えば、ピンホールと考えるに十分に明るい信号の領域を特定する、閾値アルゴリズムを適用することができる。その後、これらの領域の重心を計算して次のステップで用いるために記憶することができる。

【0054】

次に、ステップ1040で、既知のマスクパターンを観察したデータに適合させ、これによってマスク位置をセンサに関連付ける。例えば、ランダムサンプルコンセンサス(RANSAC)法を用いて、種々の回転、スケールおよびオフセット係数を一度に2つの重心に対して既知のマスクパターンに適用およびテストすることができる。秒以下で何百も

10

20

30

40

50

の可能性をテストできるよう、この反復プロセスを並列化することができる。最良適合が判定されると、マスクパターンは、以後の共焦点キャプチャルーチンで用いるために記憶される。

【0055】

図10のプロセス全体は、例えば消費者向けコンピュータ上で動作する間に数秒で完了し得るため、それぞれの共焦点キャプチャ前にこの較正を行うことが可能かつ実用的である。さらに、複数のピンホールを一度に撮像するため、システム100は、シングルポイントシステムでは発生し得る時間ペナルティ無しに高解像度の画像をキャプチャすることができる。

【0056】

図9Aは、判定されたピンホールがオーバーレイされた画像に対してキャプチャされたデータを示し、ピンホール位置は、図8のプロセスを用いて判定されている。図9Bは、右側の生データに対照させた判定されたピンホールのクローズアップを示す。

【0057】

図6は、本明細書に記載の種々の実施形態に関連して用いることができる有線または無線システム550の一例を示す。例えば、システム550は、既に記載した1つ以上の機構またはプロセスとして、またはこれらと共に用いることができ、システム100または400の構成要素、対応サーバ（複数可）、および／または本明細書に記載の他の装置を表し得る。システム550は、サーバまたは任意の従来のパーソナルコンピュータ、または有線もしくは無線データ通信が可能な任意の他のプロセッサ対応装置のうちの1つ以上の組み合わせで有り得る。当業者に明らかであるように、他のコンピュータシステムおよび／またはアーキテクチャも用い得る。

10

20

30

【0058】

システム550は、プロセッサ560などの1つ以上のプロセッサを含むことが好ましい。入力／出力を管理する補助プロセッサ、浮動小数点数値演算を実行する補助プロセッサ、信号処理アルゴリズムの高速実行に適したアーキテクチャを有する専用マイクロプロセッサ（例えば、デジタル信号プロセッサ）主処理システムに従属するスレーブプロセッサ（例えば、バックエンドプロセッサ）、デュアルまたは複数のプロセッサシステム用の追加のマイクロプロセッサまたはコントローラ、またはコプロセッサなどの、追加のプロセッサが設けられてもよい。こうした補助プロセッサは、別個のプロセッサであってもよく、プロセッサ560に組み込まれてもよい。システム550と用いられ得るプロセッサの例には、これらに限定されるものではないが、全てIntel Corporation（カリフォルニア州サンタクララ）から入手可能な、Pentium（登録商標）プロセッサ、Core i7（登録商標）プロセッサ、およびXeon（登録商標）プロセッサが含まれる。

30

【0059】

プロセッサ560は、通信バス555に接続されることが好ましい。通信バス555は、システム550のストレージと他の周辺構成要素との間の情報伝達を促進するためのデータチャネルを含み得る。通信バス555はさらに、データバス、アドレスバス、および制御バス（図示せず）を含む、プロセッサ560との通信に用いられる一組の信号を提供し得る。通信バス555は、例えば、業界標準アーキテクチャ（ISA）、拡張業界標準アーキテクチャ（EISA）、マイクロチャネルアーキテクチャ（MCA）、周辺構成要素相互接続（PCI）ローカルバスに準拠するバスアーキテクチャ、またはIEEE488汎用インターフェースバス（GPIB）、IEEE696/S-100等を含む米国電気電子学会（IEEE）によって公布される標準規格などの、標準または非標準規格バスアーキテクチャを含み得る。

40

【0060】

システム550が主メモリ565を含むことが好ましく、補助メモリ570も含んでもよい。主メモリ565は、上記の1つ以上の機能および／またはモジュールなどの、プロセッサ560上で実行される命令およびデータのストレージを提供する。メモリに記憶さ

50

れ、プロセッサ 560 によって実行されるプログラムは、これらに限定されないが、C/C++、Java(登録商標)、JavaScript(登録商標)、Pearl、Visual Basic、NET等を含む任意の適切な言語に従って書き込みおよび/またはコンパイルされ得ることを理解されたい。主メモリ 565 は一般的に、ダイナミックランダムアクセスメモリ(DRAM)および/または静态ランダムアクセスメモリ(SRAM)などの半導体ベースのメモリである。他の半導体ベースのメモリの種類には、例えば、読み出し専用メモリ(ROM)を含む、同期型ダイナミックランダムアクセスメモリ(SDRAM)、Rambus ダイナミックランダムアクセスメモリ(RDRAM)、強誘電体ランダムアクセスメモリ(FRAM(登録商標))等が含まれる。

【0061】

10

補助メモリ 570 は、任意選択で、内部メモリ 575 および/または、例えば、フロッピー(登録商標)ディスクドライブ、磁気テープドライブ、コンパクトディスク(CD)ドライブ、デジタル多用途ディスク(DVD)ドライブ、他の光学ドライブ、フラッシュメモリドライブ等のリムーバブル媒体 580 を含んでもよい。リムーバブル媒体 580 は、既知の様式で読み出されるおよび/または書き込まれる。リムーバブル記憶媒体 580 は、例えば、フロッピー(登録商標)ディスク、磁気テープ、CD、DVD、SD カード等とし得る。

【0062】

20

リムーバブル記憶媒体 580 は、記憶されたコンピュータ実行可能コード(つまり、ソフトウェア)および/またはデータを有する非一時的コンピュータ可読媒体である。リムーバブル記憶媒体 580 上に記憶されたコンピュータソフトウェアまたはデータは、プロセッサ 560 による実行のためにシステム 550 に読み出される。

【0063】

代替の実施形態では、補助メモリ 570 が、コンピュータプログラムまたは他のデータ、あるいは命令をシステム 550 にロードすることを可能にする他の類似の手段を含み得る。このような手段には、例えば、外部記憶媒体 595 およびインターフェース 590 が含まれ得る。外部記憶媒体 595 の例には、外部ハードディスクドライブまたは外部光学ドライブ、または外部光磁気ドライブを含み得る。

【0064】

30

補助メモリ 570 の他の例には、プログラム可能な読み出し専用メモリ(PROM)、消去可能でプログラム可能な読み出し専用メモリ(E PROM)、電気的消去可能な読み出し専用メモリ(EEPROM)、またはフラッシュメモリ(EEPROM に類似のブロック配向メモリ)などの半導体ベースのメモリが含まれ得る。同じく含まれるのは、任意の他のリムーバブル記憶媒体 580 と通信インターフェース 590 であり、これらは、ソフトウェアおよびデータが外部媒体 595 からシステム 550 に伝達されることを可能にする。

【0065】

40

システム 550 は、通信インターフェース 590 を含んでもよい。通信インターフェース 590 は、ソフトウェアおよびデータがシステム 550 と外部装置(例えば、プリンタ)、ネットワーク、または情報源との間で伝達されることを可能にする。例えば、コンピュータソフトウェアまたは実行可能なコードは、通信インターフェース 590 を介してネットワークサーバからシステム 550 に伝達され得る。通信インターフェース 590 の例には、ビルトインネットワークアダプタ、ネットワークインターフェースカード(NIC)、パーソナルコンピュータメモリカードインターナショナルアソシエーション(PCMCIA)ネットワークカード、カードバスネットワークアダプタ、無線ネットワークアダプタ、ユニバーサルシリアルバス(USB)ネットワークアダプタ、モ뎀、ネットワークインターフェースカード(NIC)、無線データカード、通信ポート、赤外線インターフェース、IEEE 1394 ファイヤワイヤ、またはシステム 550 をネットワークまたは他のコンピューティング装置とインターフェースさせることが可能な任意の他の装置が含まれる。

【0066】

50

通信インターフェース 590 は、イーサネット（登録商標）IEEE802 標準規格などの業界公布プロトコル標準規格、ファイバチャネル、デジタル加入者線（DSL）、非同期デジタル加入者線（ADSL）、フレームリレー、非同期転送モード（ATM）、サービス総合デジタル網（ISDN）、パーソナル通信サービス（PCS）、伝送制御プロトコル／インターネットプロトコル（TCP/IP）、シリアルラインインターネットプロトコル／ポイントツー・ポイントプロトコル（SLIP/PPP）等を実装することが好ましいが、加えて、カスタマイズされた、あるいは非標準のインターフェースプロトコルも実装してよい。

【0067】

通信インターフェース 590 を介して伝達されるソフトウェアおよびデータは通常、電気通信信号 605 の形態である。これらの信号 605 は、通信チャネル 600 を介して通信インターフェース 590 に供給されることが好ましい。一実施形態で、通信チャネル 600 は、有線または無線ネットワークである、あるいは、他の多様な通信リンクであってもよい。通信チャネル 600 は、信号 605 を伝達し、2、3 例を挙げると、ワイヤまたはケーブル、ファイバ光学系、従来の電話線、携帯電話リンク、無線データ通信リンク、無線周波数（「RF」）リンク、または赤外線リンクを含む種々の有線または無線通信手段を用いて実装することができる。

【0068】

コンピュータ実行可能コード（つまり、コンピュータプログラムまたはソフトウェア）は、主メモリ 565 および / または補助メモリ 570 に記憶される。また、コンピュータプログラムは、通信インターフェース 590 を介して受信され、主メモリ 565 および / または補助メモリ 570 に記憶することができる。このようなコンピュータプログラムは、実行されると、既に記載したように、システム 550 が本発明の種々の機能を実行することを可能にする。

【0069】

本明細書において、用語「コンピュータ可読媒体」とは、システム 550 にコンピュータ実行可能コード（例えば、ソフトウェアおよびコンピュータプログラム）を提供するのに用いられる任意の非一時的コンピュータ可読記憶媒体を指すのに用いられる。これらの媒体の例には、主メモリ 565、補助メモリ 570（内部メモリ 575、リムーバブル媒体 580、および外部記憶媒体 595 を含む）、および通信インターフェース 590 と通信可能に結合された周辺機器（ネットワーク情報サーバまたは他のネットワーク装置を含む）が含まれる。これらの非一時的コンピュータ可読媒体は、実行可能コード、プログラミング命令、およびソフトウェアをシステム 550 に提供するための手段である。

【0070】

ソフトウェアを用いて実施される一実施形態で、ソフトウェアはコンピュータ可読媒体上に記憶されて、リムーバブル媒体 580、I/O インタフェース 585、または通信インターフェース 590 によってシステム 550 にロードされ得る。このような実施形態では、ソフトウェアは電気通信信号 605 の形態でシステム 550 にロードされる。プロセッサ 560 によって実行されると、ソフトウェアがプロセッサ 560 に本明細書に上述の本発明の特徴および機能を実行させることが好ましい。

【0071】

一実施形態で、I/O インタフェース 585 は、システム 550 の 1 つ以上の構成要素と 1 つ以上の入力および / または出力装置との間のインターフェースを提供する。入力装置例には、これらに限定されるものではないが、キーボード、タッチ画面または他のタッチ感知装置、生体感知装置、コンピュータマウス、トラックボール、ペンベースのポインティング装置等が含まれる。出力装置の例には、これらに限定されるものではないが、陰極線管（CRT）、プラズマディスプレイ、発光ダイオード（LED）ディスプレイ、液晶ディスプレイ（LCD）、プリンタ、真空蛍光ディスプレイ（VFD）、表面伝導型電子放出素子ディスプレイ（SED）、電界放出ディスプレイ（FED）等が含まれる。

【0072】

10

20

30

40

50

システム 550 は、音声上およびデータネットワーク上の無線通信を促進するオプションの無線通信構成要素も含む。無線通信構成要素は、アンテナシステム 610、無線システム 615 およびベースバンドシステム 620 を含む。システム 550 で、無線周波数 (RF) 信号は、無線システム 615 の管理下で、アンテナシステム 610 によってオーバーザエアで送信および受信される。

【0073】

一実施形態で、アンテナシステム 610 は、1つ以上のアンテナおよびスイッチング機能を実行してアンテナシステム 610 に送受信信号路を提供する1つ以上のマルチプレクサ（図示せず）を含み得る。受信路で、受信した RF 信号は、マルチプレクサから受信した RF 信号を増幅しおよび増幅した信号を無線システム 615 に送信する低雑音増幅器（図示せず）に結合することができる。10

【0074】

代替的実施形態で、無線システム 615 は、種々の周波数で通信するよう構成された1つ以上の無線を含み得る。一実施形態で、無線システム 615 は、1つの集積回路（IC）内に復調器（図示せず）と変調器（図示せず）を組み合わせ得る。復調器および変調器は、別個の構成要素としてもよい。到來路において、復調器はベースバンド受信音声信号を残して RF キャリア信号を取り除き、これは無線システム 615 からベースバンド 620 に送信される。

【0075】

受信した信号が音声情報を含有する場合、ベースバンドシステム 620 は信号をデコードしてアナログ信号に変換する。その後、信号は増幅されてスピーカに送信される。ベースバンドシステム 620 は、顕微鏡からのアナログ音声信号も受信する。これらのアナログ音声信号は、デジタル信号に変換されてベースバンドシステム 620 によってエンコードされる。ベースバンドシステム 620 はまた、伝送のためにデジタル信号をコードし、無線システム 615 の変調器部分にルートされるベースバンド送信音声信号を生成する。変調器は、ベースバンド送信音声信号と RF キャリア信号を混合して、アンテナシステムにルートされてパワー増幅器（図示せず）を通過し得る RF 送信信号を生成する。パワー増幅器は、RF 送信信号を増幅してアンテナシステム 610 にルートし、信号は伝送のためにアンテナポートに切り替えられる。20

【0076】

また、ベースバンドシステム 620 はプロセッサ 560 と通信可能に結合される。中央処理装置 560 は、データ記憶領域 565 および 570 へのアクセスを有する。中央処理装置 560 は、メモリ 565 または補助メモリ 570 に記憶可能な命令（つまり、コンピュータプログラムまたはソフトウェア）を実行するよう構成されることが好ましい。また、コンピュータプログラムは、バスバンドプロセッサ 610 から受信されてデータ記憶領域 565 または補助メモリ 570 に記憶される、あるいは受信時に実行されてもよい。このようなコンピュータプログラムは、実行されると、既に記載したように、システム 550 が本発明の種々の機能を実行することを可能にする。例えば、データ記憶領域 565 は、種々のソフトウェアモジュール（図示せず）を含み得る。30

【0077】

種々の実施形態は、例えば、特定用途向け集積回路（ASIC）またはフィールドプログラマブルゲートアレイ（FPGA）などの構成要素を用いて、主にハードウェアにおいて実装されてもよい。本明細書に記載の機能を実行可能なハードウェアステートマシンの実装も、関連技術の当業者に明らかである。種々の実施形態は、ハードウェアおよびソフトウェアの組み合わせを用いて実施されてもよい。40

【0078】

さらに、当業者は、本明細書に開示の上記図および実施形態について記載する種々の例示的論理ブロック、モジュール、回路および方法ステップが、電子ハードウェア、コンピュータソフトウェア、または両方の組み合わせとして実装されることが多いことを理解するであろう。ハードウェアおよびソフトウェアのこの可換性を明示するために、種々の例50

示的構成要素、ブロック、モジュール、回路およびステップが、それらの機能の観点から一般的に既に記載されている。こうした機能がハードウェアまたはソフトウェアとして実装されるか否かはシステム全体に課された特定の用途および設計の制約に依拠する。当業者は、記載の機能を特定の用途それぞれに対して方法を変えて実装できるが、このような実装の決定は、本発明の範囲を逸脱させるものとみなされるべきではない。加えて、モジュール、ブロック、回路またはステップ内の機能のグループ化は、記載を容易にするためのものである。特定の機能またはステップは、一方のモジュール、ブロックまたは回路から他方へ移動させることができる。

【0079】

さらに、本明細書に開示の実施形態に関連して記載する種々の例示的論理ブロック、モジュール、機能および方法は、汎用プロセッサ、デジタル信号プロセッサ（D S P）、A S I C、F P G A または他のプログラム可能な論理装置、別個のゲートまたはトランジスタ論理、別個のハードウェア構成要素、または本明細書に記載の機能を実行するよう設計された、これらの任意の組み合わせで実装または実行可能である。汎用プロセッサはマイクロプロセッサとし得るが、代替では、プロセッサは任意のプロセッサ、コントローラ、マイクロコントローラ、またはストートマシンとし得る。プロセッサは、例えば、D S P およびマイクロプロセッサの組み合わせ、複数のマイクロプロセッサ、1つ以上のマイクロプロセッサとD S P コア、またはこのような任意の他の構成として実装されてもよい。

10

【0080】

加えて、本明細書に開示の実施形態に関して記載する方法またはアルゴリズムのステップは、ハードウェアで、プロセッサによって実行されるソフトウェアモジュールで、またはこれら2つの組み合わせで直接に実施されてもよい。ソフトウェアモジュールはR A M メモリ、フラッシュメモリ、R O M メモリ、E P R O M メモリ、E E P R O M メモリ、レジスタ、ハードディスク、リムーバブルディスク、C D - R O M、または、ネットワーク記憶媒体を含む任意の他の形態の記憶媒体内にあってもよい。例示的記憶媒体は、プロセッサが記憶媒体から情報を読み出して、これに情報を書き込むこむことができるよう、プロセッサに結合されてもよい。代替では、記憶媒体はプロセッサに組み込まれてもよい。プロセッサおよび記憶媒体がA S I C 内にあってもよい。

20

【0081】

本明細書に記載のいずれのソフトウェア構成要素も、多様な形態をとり得る。例えば、構成要素はスタンドアロンソフトウェアパッケージであってもよく、あるいは、より大きなソフトウェア製品における「ツール」として組み込まれたソフトウェアパッケージであってもよい。これは、ネットワーク、例えばウェブサイトから、既存のソフトウェアアプリケーションにインストールするためのスタンドアロン製品またはアドインパッケージとしてダウンロード可能であってもよい。これは、クライエントサーバソフトウェアアプリケーションとして、ウェブ対応ソフトウェアアプリケーションとして、および／またはモバイルアプリケーションとして利用可能であってもよい。

30

【0082】

特定の実施形態が既に記載されているが、記載の実施形態は例示にすぎないことを理解されたい。したがって、本明細書に記載のシステムおよび方法は、記載の実施形態に基づいて限定されるものではない。むしろ、本明細書に記載のシステムおよび方法は、上記記載と添付の図面と共に用いた場合に、以下の特許請求の範囲に照らしてのみ限定される。

40

【図1】

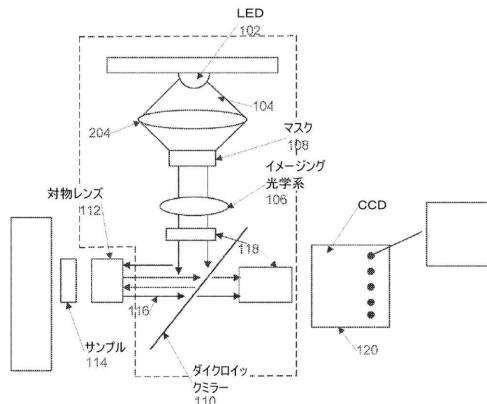


図1

【図2】

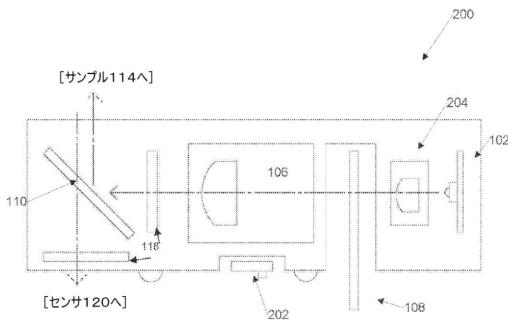


図2

【図3】

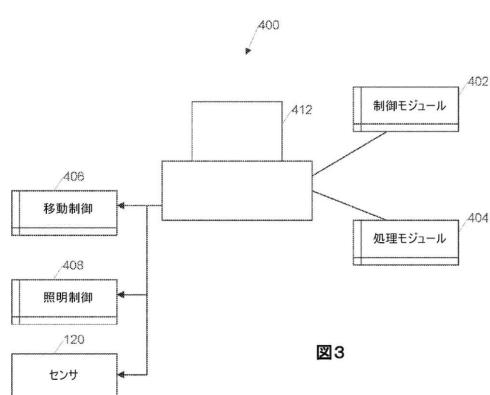


図3

【図4】

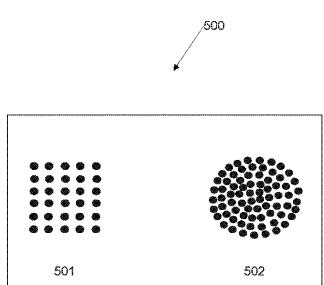


FIG.4

【図5】

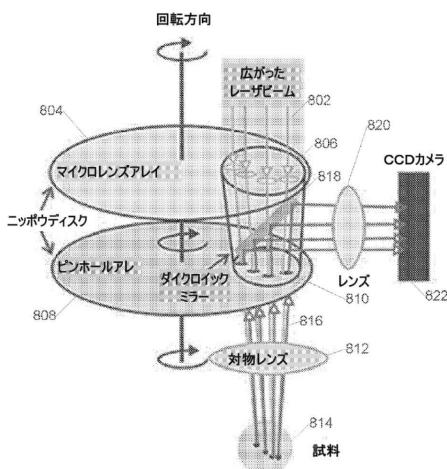
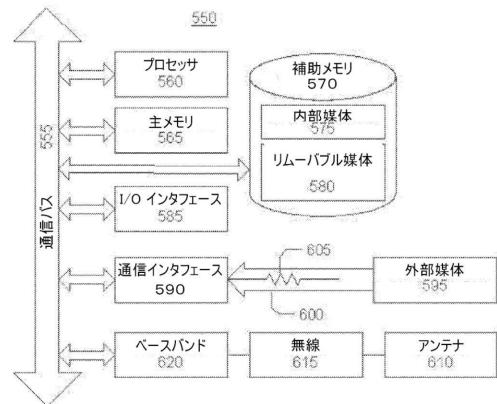


図5

【図6】



【図7】

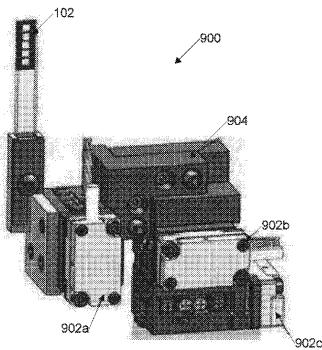


FIG. 7

図6

【図8】

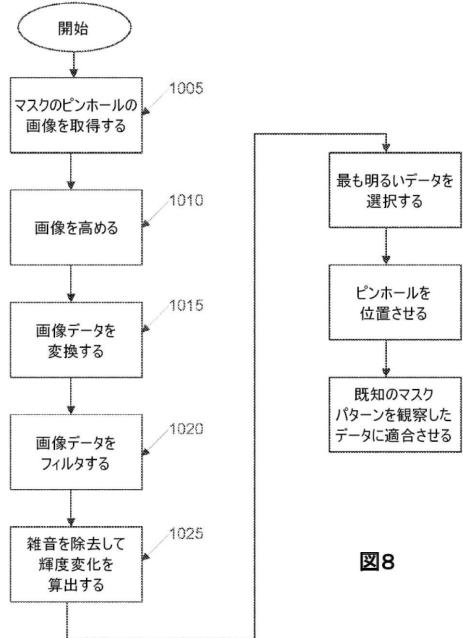


図8

【図9 A】

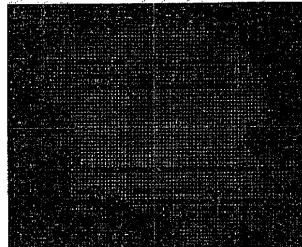


FIG. 9A

【図9 B】

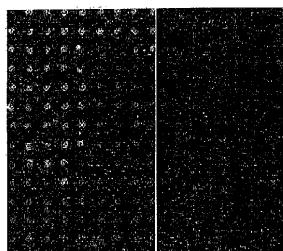


FIG. 9B

フロントページの続き

(74)代理人 100098475
弁理士 倉澤 伊知郎

(74)代理人 100130937
弁理士 山本 泰史

(74)代理人 100162824
弁理士 石崎 亮

(72)発明者 リトル, スティーブン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 92008, カールスバッド, ニュートン ドライブ 5
823, ライフ テクノロジーズ コーポレーション

(72)発明者 ボスホーテン, ポール
アメリカ合衆国 カリフォルニア 92008, カールスバッド, ニュートン ドライブ 5
823, ライフ テクノロジーズ コーポレーション

(72)発明者 ガンダーソン, アンドリュー
アメリカ合衆国 カリフォルニア 92008, カールスバッド, ニュートン ドライブ 5
823, ライフ テクノロジーズ コーポレーション

(72)発明者 ネム, ク里斯
アメリカ合衆国 カリフォルニア 92008, カールスバッド, ニュートン ドライブ 5
823, ライフ テクノロジーズ コーポレーション

審査官 小倉 宏之

(56)参考文献 特開2015-084062(JP,A)
特表2010-501086(JP,A)
特開平10-206743(JP,A)
特開2004-151607(JP,A)
特開平09-105867(JP,A)
特開2014-063151(JP,A)
特開平07-253547(JP,A)
特開2011-180411(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G02B 21/06
G01N 21/64