

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2017年11月23日(23.11.2017)

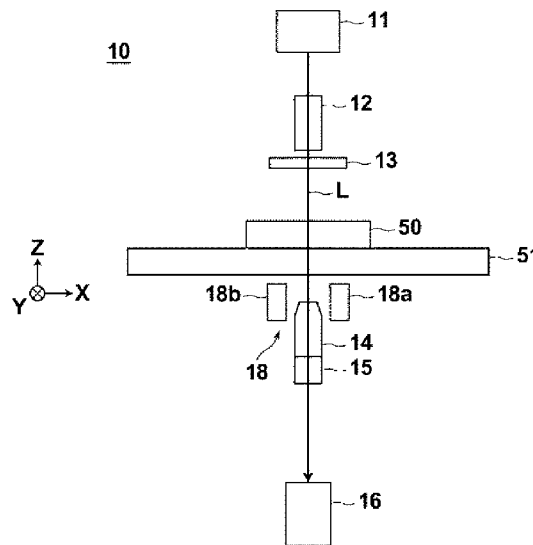


(10) 国際公開番号
WO 2017/199537 A1

- (51) 国際特許分類:
G02B 21/00 (2006.01) *G02B 7/28* (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2017/008563
- (22) 国際出願日: 2017年3月3日(03.03.2017)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2016-098541 2016年5月17日(17.05.2016) JP
- (71) 出願人: 富士フイルム株式会社 (FUJIFILM CORPORATION) [JP/JP]; 〒1068620 東京都港区西麻布2丁目2番30号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 涌井 隆史(WAKUI Takashi); 〒2588538 神奈川県足柄上郡開成町宮台798番地 富士フイルム株式会社内 Kanagawa (JP).
- (74) 代理人: 中島 順子, 外 (NAKASHIMA Junko et al.); 〒2500111 神奈川県南足柄市竹松1250番地 F F T P M O 棟6F Kanagawa (JP).
- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA,

(54) Title: OBSERVATION DEVICE AND METHOD, AND OBSERVATION DEVICE CONTROL PROGRAM

(54) 発明の名称: 観察装置および方法並びに観察装置制御プログラム



(57) **Abstract:** Provided is an observation device and method as well as an observation control program with which the speed of autofocus control in each observation area can be increased and the scanning time in each observation area can be reduced. The present invention comprises: a stage 51; an imaging optical system 14 including an objective lens; a detection unit 18 including displacement sensors 18a, 18b that detect the position in the vertical direction of a culture container 50; an imaging optical system control unit 21 that controls an imaging optical system drive unit 15 on the basis of the vertical direction position of the culture container 50 to move the objective lens in the optical axis direction; and a horizontal direction drive unit 17 that moves the stage 51 in a main scanning direction and a sub scanning direction and that reciprocally moves the stage 51 in the main scanning direction. The detection unit 18 detects the vertical direction position of the culture container 50 at a position in the observation area more toward the front side in the movement direction than the position in the observation area of the imaging optical system 14 relative to the culture container 50, and switches the

WO 2017/199537 A1

RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM,
ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保
護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS,
MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ,
TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ,
DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT,
LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS,
SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類 :

一 国際調査報告 (条約第21条(3))

displacement sensor to be used according to changes in the movement direction in the main scanning direction.

(57) 要約 : 観察域毎のオートフォーカス制御を高速化し、観察域の走査時間を短縮可能な観察装置および方法並びに観察制御プログラムを提供する。ステージ 5 1 と、対物レンズを有する結像光学系 1 4 と、培養容器 5 0 の鉛直方向の位置を検出する変位センサ 1 8 a, 1 8 b を有する検出部 1 8 と、培養容器 5 0 の鉛直方向の位置に基づいて、結像光学系駆動部 1 5 を制御して対物レンズを光軸方向に移動させる結像光学系制御部 2 1 と、ステージ 5 1 を、主走査方向および副走査方向に移動させ、かつ主走査方向について往復移動させる水平方向駆動部 1 7 とを備え、検出部 1 8 が、培養容器 5 0 に対する結像光学系 1 4 の観察域の位置よりも観察域の移動方向前側の位置において培養容器 5 0 の鉛直方向の位置を検出し、かつ主走査方向の移動方向の変更に応じて使用する変位センサを切り替える。

明 細 書

発明の名称：観察装置および方法並びに観察装置制御プログラム 技術分野

[0001] 本発明は、観察対象が収容された容器が設置されたステージと観察対象の像を結像させる結像光学系とを相対的に移動させることによって、観察対象全体の像を観察する観察装置および方法並びに観察装置制御プログラムに関する。

背景技術

[0002] 従来、ES (Embryonic Stem) 細胞およびiPS (Induced Pluripotent Stem) 細胞などの多能性幹細胞や分化誘導された細胞などを顕微鏡などで撮像し、その画像の特徴を捉えることによって細胞の分化状態などを判定する方法が提案されている。

[0003] ES細胞およびiPS細胞などの多能性幹細胞は、種々の組織の細胞に分化する能力を備えたものであり、再生医療、薬の開発、および病気の解明などにおいて応用が可能なものとして注目されている。

[0004] 一方、上述したように細胞を顕微鏡で撮像する際、高倍率な広視野画像を取得するため、たとえばウェルプレートなどの培養容器の範囲内を結像光学系の観察域によって走査し、観察域毎の画像を撮像した後、その観察域毎の画像を結合する、いわゆるタイリング撮影を行うことが提案されている。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：特開2011-81211号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] ここで、上述したような観察域毎の画像を撮像する際、培養容器の底面に結像光学系の焦点位置を合わせることが多いが、培養容器の底部の厚さには、ミリオオーダーでの製造公差があり、高倍率な撮影を行う場合には、観察域

毎に焦点位置を合わせる必要がある。一方、細胞の撮影時間は短い方が望ましく、高速撮影可能な装置が望まれている。

[0007] しかし、従来のオートフォーカス制御方法では、観察域毎に2秒程度の時間を要し、たとえば観察域の数が300である場合には、オートフォーカス制御に要する時間だけで100分かかることになり、高速撮影が不可能であった。

[0008] 特許文献1においては、撮影時間を短縮するため、ある観察域の画像を撮像している時点において、その観察域に隣接する領域で焦点位置を先行して計測しておき、その前持って計測された焦点位置を用いてフォーカス制御を行って画像の撮像を行う方法が提案されている。

[0009] しかし、特許文献1においては、焦点位置を計測する際、やはり従来のオートフォーカス制御の場合と同様に、上記観察域に隣接する領域の画像を撮像し、その画像のコントラストに基づいて焦点位置を計測しているため、演算処理に時間がかかってしまう。したがって、ステージを高速に移動させた場合には、観察域が計測位置に到達した時点において演算処理およびその演算処理結果に基づくオートフォーカス制御が間に合わない可能性がある。

[0010] また、特許文献1では、観察域を一方向のみに走査する方法しか提案されておらず、このように一方向のみの走査では、走査時間が非常に長くなってしまう。

[0011] 本発明は、上記の問題に鑑み、観察域毎のオートフォーカス制御を高速化することができ、これにより全ての範囲の観察域の走査時間を短縮することができる観察装置および方法並びに観察制御プログラムを提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0012] 本発明の観察装置は、観察対象が収容された容器が設置されるステージと、容器内の観察対象の像を結像させる対物レンズを有する結像光学系と、対物レンズを光軸方向に移動させる結像光学系駆動部と、ステージに設置された容器の鉛直方向の位置を検出する少なくとも1つの変位センサを有する検

出部と、検出部によって検出された容器の鉛直方向の位置に基づいて、結像光学系駆動部を制御する結像光学系制御部と、ステージおよび結像光学系の少なくとも一方を、水平面内の主走査方向および主走査方向に直交する副走査方向に移動させ、かつ上記少なくとも一方を主走査方向について往復移動させる水平方向駆動部と、水平方向駆動部を制御する走査制御部とを備え、検出部が、容器に対する結像光学系の観察域の位置よりも観察域の移動方向前側の位置において容器の鉛直方向の位置を検出し、かつ主走査方向の移動方向の変更に応じて、変位センサの主走査方向の位置または使用する変位センサを切り替える。

[0013] また、上記本発明の観察装置において、検出部は、対物レンズを挟んで主走査方向について並べて設けられた少なくとも2つの変位センサを有し、主走査方向の移動方向の変更に応じて、使用する変位センサを切り替えることができる。

[0014] また、上記本発明の観察装置において、検出部は、対物レンズを挟んで主走査方向について一方の側と他方の側とに変位センサを移動可能な変位センサ移動機構を有し、主走査方向の移動方向の変更に応じて、変位センサの位置を上記一方の側から上記他方の側に移動することができる。

[0015] また、上記本発明の観察装置において、変位センサ移動機構は、変位センサを上記一方の側から上記他方の側まで案内するガイド機構を備えることができる。

[0016] また、上記本発明の観察装置において、結像光学系制御部は、検出部によって容器の鉛直方向の位置が検出された後、予め設定された時間が経過した時点において結像光学系駆動部を制御して対物レンズを光軸方向に移動させることができる。

[0017] また、上記本発明の観察装置において、結像光学系制御部は、検出部によって容器の鉛直方向の位置が検出された後、その検出位置に結像光学系の観察域が到達した時点または検出位置に結像光学系の観察域が到達する直前において結像光学系駆動部を制御して対物レンズを光軸方向に移動させること

ができる。

[0018] また、上記本発明の観察装置において、結像光学系制御部は、走査制御部によってステージおよび結像光学系の少なくとも一方の移動速度が変更された場合、その変更後の移動速度に応じて、予め設定された時間を変更することができる。

[0019] また、上記本発明の観察装置においては、容器の範囲の主走査方向の両側に、ステージおよび結像光学系の少なくとも一方の主走査方向への移動の加減速域を設定し、その加減速域の主走査方向の幅と結像光学系と変位センサとの主走査方向の間隔とを同じにすることが望ましい。

[0020] また、上記本発明の観察装置においては、結像光学系、結像光学系駆動部および変位センサを一体的に鉛直方向に移動させる鉛直方向移動機構を備えることができる。

[0021] また、上記本発明の観察装置において、結像光学系駆動部は、圧電素子を備え、その圧電素子を用いて対物レンズを光軸方向に移動させることができる。

[0022] また、上記本発明の観察装置においては、変位センサとして、レーザ変位センサを用いることができる。

[0023] 本発明の観察方法は、観察対象が収容された容器が設置されるステージおよび容器内の観察対象の像を結像させる対物レンズを有する結像光学系の少なくとも一方を主走査方向および主走査方向に直交する副走査方向に移動させ、かつ上記少なくとも一方を主走査方向について往復移動させる観察方法において、容器に対する結像光学系の観察域の位置よりも観察域の移動方向前側の位置における容器の鉛直方向の位置を、少なくとも1つの変位センサを用いて検出し、その検出した容器の鉛直方向の位置に基づいて、対物レンズを光軸方向に移動させ、かつ主走査方向の移動方向の変更に応じて、変位センサの主走査方向の位置または使用する変位センサを切り替える。

[0024] 本発明の観察装置制御プログラムは、観察対象が収容された容器が設置されるステージおよび容器内の観察対象の像を結像させる対物レンズを有する

結像光学系の少なくとも一方を主走査方向および主走査方向に直交する副走査方向に移動させ、かつ上記少なくとも一方を主走査方向について往復移動させる手順をコンピュータに実行させる観察装置制御プログラムにおいて、容器に対する結像光学系の観察域の位置よりも観察域の移動方向前側の位置における容器の鉛直方向の位置を、少なくとも1つの変位センサを用いて検出する手順と、その検出した容器の鉛直方向の位置に基づいて、対物レンズを光軸方向に移動させる手順と、かつ主走査方向の移動方向の変更に応じて、変位センサの主走査方向の位置または使用する変位センサを切り替える手順とをコンピュータに実行させることを特徴とする。

発明の効果

- [0025] 本発明の観察装置および方法並びに観察装置制御プログラムによれば、容器が設置されるステージおよび容器内の観察対象の像を結像させる結像光学系の少なくとも一方を主走査方向および副走査方向に移動させ、かつ上記少なくとも一方を主走査方向について往復移動させる。このように、主走査方向についてステージまたは結像光学系を往復移動させて結像光学系の観察域を走査することによって、上述した特許文献1のような一方向にのみステージを移動させて観察域を走査する場合と比較すると、観察域の走査時間を短縮することができる。
- [0026] さらに、本発明では、容器に対する結像光学系の観察域の位置よりも観察域の移動方向前側の位置における容器の鉛直方向の位置を、少なくとも1つの変位センサを用いて検出し、その検出した容器の鉛直方向の位置に基づいて、対物レンズを光軸方向に移動させることによってオートフォーカス制御を行うようにしたので、特許文献1のように撮像された画像のコントラストに基づいてオートフォーカス制御を行う場合と比較すると、高速にオートフォーカス制御を行うことができる。
- [0027] さらに、本発明では、主走査方向の移動方向の変更に応じて、変位センサの主走査方向の位置または使用する変位センサを切り替えるようにしたので、観察域を往復移動させて走査する場合においても、常に、画像の撮像に先

行して容器の位置の検出を行うことができる。

図面の簡単な説明

- [0028] [図1]本発明の観察装置の第1の実施形態を用いた顕微鏡観察システムの概略構成を示す図
- [図2]結像光学系の構成を示す模式図
- [図3]ステージの構成を示す斜視図
- [図4]本発明の観察装置の第1の実施形態を用いた顕微鏡観察システムの概略構成を示すブロック図
- [図5]培養容器内における観察域の走査位置を示す図
- [図6]培養容器内の任意の位置に観察域がある場合における結像光学系、第1の変位センサおよび第2の変位センサと、培養容器との位置関係を示す図
- [図7]第1の変位センサと第2の変位センサとの切り替えを説明するための図
- [図8]オートフォーカス制御のタイミングの一例を説明するための図
- [図9]本発明の観察装置の第1の実施形態を用いた顕微鏡観察システムの作用を説明するためのフローチャート
- [図10]本発明の観察装置の第2の実施形態を用いた顕微鏡観察システムの概略構成を示すブロック図
- [図11]本発明の観察装置の第2の実施形態の検出部の構成を示す図
- [図12]本発明の観察装置の第2の実施形態の検出部における変位センサの位置の切り替えを説明するための図
- [図13]本発明の観察装置の第1の実施形態を用いた顕微鏡観察システムに対して鉛直方向移動機構を設けた例を示す図
- [図14]本発明の観察装置の第2の実施形態を用いた顕微鏡観察システムに対して鉛直方向移動機構を設けた例を示す図

発明を実施するための形態

- [0029] 以下、本発明の観察装置および方法並びに観察装置制御プログラムの第1の実施形態を用いた顕微鏡観察システムについて、図面を参照しながら詳細に説明する。図1は、本実施形態の顕微鏡観察システムにおける顕微鏡装置

10の概略構成を示すブロック図である。

[0030] 顕微鏡装置10は、観察対象である培養された細胞の位相差画像を撮像する。具体的には、顕微鏡装置10は、図1に示すように、白色光を出射する白色光源11と、コンデンサレンズ12と、スリット板13と、結像光学系14と、結像光学系駆動部15と、撮像素子16と、検出部18とを備えている。

[0031] スリット板13は、白色光源11から出射された白色光を遮光する遮光板に対して白色光を透過するリング形状のスリットが設けられたものであり、白色光がスリットを通過することによってリング状の照明光Lが形成される。

[0032] 図2は、結像光学系14の詳細な構成を示す図である。結像光学系14は、図2に示すように、位相差レンズ14aおよび結像レンズ14dを備えている。そして、位相差レンズ14aは、対物レンズ14bおよび位相板14cを備えている。位相板14cは、照明光Lの波長に対して透明な透明板に対して位相リングを形成したものである。なお、上述したスリット板13のスリットの大きさは、位相板14cの位相リングと共役な関係にある。

[0033] 位相リングは、入射された光の位相を $1/4$ 波長ずらす位相膜と、入射された光を減光する減光フィルタとがリング状に形成されたものである。位相リングに入射された直接光は、位相リングを通過することによって位相が $1/4$ 波長ずれ、かつ、その明るさが弱められる。一方、観察対象によって回折された回折光は大部分が位相板14cの透明板を通過し、その位相および明るさは変化しない。

[0034] 対物レンズ14bを有する位相差レンズ14aは、図1に示す結像光学系駆動部15によって対物レンズ14bの光軸方向に移動する。なお、本実施形態においては、対物レンズ14bと光軸方向とZ方向（鉛直方向）とは同じ方向である。位相差レンズ14aのZ方向への移動によってオートフォーカス制御が行われ、撮像素子16によって撮像される位相差画像のコントラストが調整される。

- [0035] また、位相差レンズ14aの倍率を変更可能な構成としてもよい。具体的には、異なる倍率を有する位相差レンズ14aまたは結像光学系14を交換可能に構成するようにしてもよい。位相差レンズ14aまたは結像光学系14の交換は、自動的に行うようにしてもよいし、ユーザが手動にて行うようにしてもよい。
- [0036] 結像光学系駆動部15は、たとえば圧電素子のようなアクチュエータを備え、後述する結像光学系制御部21から出力された制御信号に基づいて駆動する。なお、結像光学系駆動部15は、位相差レンズ14aを通過した位相差画像をそのまま通過させる構成となっている。また、結像光学系駆動部15の構成は圧電素子に限らず、位相差レンズ14aをZ方向に移動可能なものであればよく、その他の公知な構成を用いることができる。
- [0037] 結像レンズ14dは、位相差レンズ14aおよび結像光学系駆動部15を通過した位相差画像が入射され、これを撮像素子16に結像する。
- [0038] 撮像素子16は、結像レンズ14dによって結像された位相差画像を撮像する。撮像素子16としては、CCD (Charge-Coupled Device) イメージセンサまたはCMOS (Complementary Metal-Oxide Semiconductor) イメージセンサなどが用いられる。撮像素子としては、RGB (Red Green Blue) のカラーフィルタが設けられた撮像素子を用いてもよいし、モノクロの撮像素子を用いるようにしてもよい。
- [0039] 検出部18は、ステージ51に設置された培養容器50のZ方向（鉛直方向）の位置を検出する。検出部18は、具体的には、第1の変位センサ18aおよび第2の変位センサ18bを備えている。第1の変位センサ18aおよび第2の変位センサ18bは、位相差レンズ14aを挟んで、図1に示すX方向に並べて設けられている。本実施形態における第1の変位センサ18aおよび第2の変位センサ18bはレーザ変位計であり、培養容器50にレーザ光を照射し、その反射光を検出することによって、培養容器50の底面のZ方向の位置を検出する。なお、培養容器50の底面とは、培養容器50の底部と観察対象である細胞との境界面であり、すなわち観察対象設置面で

ある。

- [0040] 検出部 18 によって検出された培養容器 50 の Z 方向の位置情報は、結像光学系制御部 21 に出力され、結像光学系制御部 21 は、入力された位置情報に基づいて、結像光学系駆動部 15 を制御し、オートフォーカス制御を行う。なお、第 1 の変位センサ 18 a および第 2 の変位センサ 18 b による培養容器 50 の位置の検出および結像光学系制御部 21 によるオートオートフォーカス制御については、後で詳述する。
- [0041] スリット板 13 と位相差レンズ 14 a および検出部 18 との間には、ステージ 51 が設けられている。ステージ 51 上には、観察対象である細胞が収容された培養容器 50 が設置される。
- [0042] 培養容器 50 としては、シャーレ、ディッシュまたはウェルプレートなどを用いることができる。また、培養容器 50 に収容される細胞としては、iPS 細胞および ES 細胞といった多能性幹細胞、幹細胞から分化誘導された神経、皮膚、心筋および肝臓の細胞、並びに人体から取り出された皮膚、網膜、心筋、血球、神経および臓器の細胞などがある。
- [0043] ステージ 51 は、後述する水平方向駆動部 17 (図 4 参照) によって互いに直交する X 方向および Y 方向に移動する。X 方向および Y 方向は、Z 方向に直交する方向であり、水平面内において互いに直交する方向である。本実施形態においては、X 方向を主走査方向とし、Y 方向を副走査方向とする。
- [0044] 図 3 は、ステージ 51 の一例を示す図である。ステージ 51 の中央には、矩形の開口 51 a が形成されている。この開口 51 a を形成する部材の上に培養容器 50 が設置され、培養容器 50 内の細胞の位相差画像が開口 51 a を通過するように構成されている。
- [0045] 次に、顕微鏡装置 10 を制御する顕微鏡制御装置 20 の構成について説明する。図 4 は、本実施形態の顕微鏡観察システムの構成を示すブロック図である。なお、顕微鏡装置 10 については、顕微鏡制御装置 20 の各部により制御される一部の構成のブロック図を示している。
- [0046] 顕微鏡制御装置 20 は、顕微鏡装置 10 全体を制御し、特に、結像光学系

制御部 2 1、走査制御部 2 2 および表示制御部 2 3 を備える。

[0047] 顕微鏡制御装置 2 0 は、中央処理装置、半導体メモリおよびハードディスクなどを備えたコンピュータから構成され、ハードディスクに本発明の観察装置制御プログラムの一実施形態がインストールされている。そして、この観察装置制御プログラムが中央処理装置によって実行されることによって、図 4 に示す結像光学系制御部 2 1、走査制御部 2 2 および表示制御部 2 3 が機能する。

[0048] 結像光学系制御部 2 1 は、上述したように検出部 1 8 によって検出された培養容器 5 0 の Z 方向の位置情報に基づいて、結像光学系駆動部 1 5 を制御する。そして、結像光学系駆動部 1 5 の駆動によって結像光学系 1 4 の対物レンズ 1 4 b が光軸方向に移動し、オートフォーカス制御が行われる。

[0049] 走査制御部 2 2 は、水平方向駆動部 1 7 を駆動制御し、これによりステージ 5 1 を X 方向および Y 方向に移動させる。水平方向駆動部 1 7 は、圧電素子などを有するアクチュエータから構成される。

[0050] 以下、走査制御部 2 2 によるステージ 5 1 の移動制御および結像光学系制御部 2 1 によるオートフォーカス制御について、詳細に説明する。

[0051] 本実施形態においては、走査制御部 2 2 による制御によってステージ 5 1 を X 方向および Y 方向に移動させ、結像光学系 1 4 の観察域を培養容器 5 0 内において 2 次元状に走査し、各観察域の位相差画像を撮像する。図 5 は、培養容器 5 0 内における観察域の走査位置を実線 M で示した図である。なお、本実施形態においては、培養容器 5 0 として 6 つのウェル W を有するウェルプレートを用いる。

[0052] 図 5 に示すように、結像光学系 1 4 の観察域は、走査開始点 S から走査終了点 E まで実線 M に沿って移動する。すなわち、観察域は、X 方向の正方向（図 5 の右方向）に走査された後、Y 方向（図 5 の下方向）に移動し、逆の負方向（図 5 の左方向）に走査される。次いで、観察域は、再び Y 方向に移動し、再び正方向に走査される。このように、観察域は、X 方向についての往復移動と Y 方向への移動を繰り返し行うことによって、培養容器 5 0 内を

2次元状に走査される。

[0053] 図6および図7は、培養容器50内の任意の位置に観察域Rがある場合における結像光学系14、第1の変位センサ18aおよび第2の変位センサ18bと、培養容器50との位置関係を示した図である。

[0054] 本実施形態においては、図6および図7に示すように、第1の変位センサ18aと第2の変位センサ18bが結像光学系14を挟んでX方向に並べて設けられている。そして、結像光学系14の観察域Rは、上述したように培養容器50内を2次元状に走査されるが、この際、培養容器50に対する結像光学系14の観察域Rの位置よりも観察域Rの移動方向前側の位置において培養容器50のZ方向の位置が検出される。具体的には、観察域Rが、図6に示す矢印方向（図6の右方向）に移動している場合には、第1の変位センサ18aおよび第2の変位センサ18bのうち、観察域Rの移動方向前側の第1の変位センサ18aによって培養容器50のZ方向の位置が検出される。そして、観察域Rが、図6に示す位置から第1の変位センサ18aの位置まで移動した場合に、前もって検出された培養容器50のZ方向の位置情報が用いられてオートフォーカス制御が行われ、位相差画像の撮像が行われる。

[0055] 一方、観察域Rが、図7の矢印方向（図7の左方向）に移動している場合には、第1の変位センサ18aおよび第2の変位センサ18bのうち、観察域Rの移動方向前側の第2の変位センサ18bによって培養容器50のZ方向の位置が検出される。そして、観察域Rが、図7に示す位置から第2の変位センサ18bの位置まで移動した場合に、前もって検出された培養容器50のZ方向の位置情報が用いられてオートフォーカス制御が行われ、位相差画像の撮像が行われる。

[0056] このように第1の変位センサ18aを用いた培養容器50の検出と第2の変位センサ18bを用いた培養容器50の検出とを観察域Rの移動方向に応じて切り替えることによって、常に、観察域Rの位相差画像の撮像に先行して、その観察域Rの位置における培養容器50のZ方向の位置情報を取得す

ることができる。

[0057] そして、結像光学系制御部 21 は、上述したように先行して検出された培養容器 50 の Z 方向の位置情報に基づいて、結像光学系駆動部 15 を駆動制御することによって、オートフォーカス制御を行う。具体的には、結像光学系制御部 21 には、培養容器 50 の Z 方向の位置情報と結像光学系 14 の光軸方向の移動量との関係が予め設定されている。結像光学系制御部 21 は、入力された培養容器 50 の Z 方向の位置情報に基づいて、結像光学系 14 の光軸方向の移動量を求め、その移動量に応じた制御信号を結像光学系駆動部 15 へ出力する。結像光学系駆動部 15 は、入力された制御信号に基づいて駆動し、これにより結像光学系 14（対物レンズ 14 b）が光軸方向に移動し、培養容器 50 の Z 方向の位置に応じたフォーカス調整が行われる。

[0058] 本実施形態においては、上述したように各観察域 R についてそれぞれ前もって培養容器 50 の Z 方向の位置が検出されるため、各観察域 R の培養容器 50 の位置の検出タイミングと、位相差画像の撮像タイミングが時間的にずれる。したがって、結像光学系 14（対物レンズ 14 b）の Z 方向の移動、すなわちオートフォーカス制御は、第 1 の変位センサ 18 a または第 2 の変位センサ 18 b によって培養容器 50 の位置の検出が行われた後、その検出位置に観察域 R が到達するまでの間に行われる。

[0059] ここで、オートフォーカス制御のタイミングが早すぎる場合には、オートフォーカス制御の後、観察域 R が検出位置に到達するまでの間に、何らかの要因によって、培養容器 50 の Z 方向の位置がずれる可能性があり、フォーカス位置がずれる可能性がある。

[0060] したがって、オートフォーカス制御のタイミングは、観察域 R が検出位置に到達する直前であって、かつその検出位置における位相差画像の撮像が間に合うタイミングであることが望ましい。なお、観察域 R が検出位置に到達する直前とは、たとえば図 8 に示すように、観察域 R が X 方向に順次移動し、検出部 18 による検出位置が、斜線で示す P d の位置である場合には、観察域 R が、検出位置 P d に隣接する観察域 R の位置 P r を通過した時点から

検出位置 P d に到達するまでの間であることが望ましい。なお、観察域 R が検出位置 P d に到達した時点でオートフォーカス制御を行うようにしてもよい。

[0061] 本実施形態においては、オートフォーカス制御のタイミングが、上述したような望ましいタイミングとなるように、第 1 または第 2 の変位センサ 1 8 a および 1 8 b による検出タイミングからその検出位置の位置情報を用いたオートフォーカス制御のタイミングまでの時間が予め設定されている。

[0062] なお、たとえば位相差レンズ 1 4 a の倍率の変更などによってステージ 5 1 の移動速度が変更された場合には、そのステージ 5 1 の移動速度の変更に応じて上記の予め設定された時間を変更するようにしてもよい。または、上記時間を変更する代わりに、ステージ 5 1 の移動速度が変更された場合に、第 1 の変位センサ 1 8 a または第 2 の変位センサ 1 8 b を X 方向に移動させることによって、第 1 の変位センサ 1 8 a または第 2 の変位センサ 1 8 b と結像光学系 1 4 との距離を変更するようにしてもよい。

[0063] また、本実施形態のように、結像光学系 1 4 を挟んで第 1 の変位センサ 1 8 a および第 2 の変位センサ 1 8 b を X 方向に並べて設け、位相差画像の撮像に先行して培養容器 5 0 の位置を検出する場合、培養容器 5 0 の範囲の全域において培養容器 5 0 の位置検出および位相差画像の撮像を行うには、図 5 に示すように、培養容器 5 0 の範囲よりも X 方向について外側の範囲 R 1 および R 2 まで結像光学系 1 4、第 1 の変位センサ 1 8 a および第 2 の変位センサ 1 8 b を相対的に移動させる必要がある。そして、範囲 R 1 の X 方向の幅として、少なくとも第 1 の変位センサ 1 8 a と結像光学系 1 4 との X 方向の間隔を確保する必要がある、範囲 R 2 の X 方向の幅として、少なくとも第 2 の変位センサ 1 8 b と結像光学系 1 4 との X 方向の間隔を確保する必要がある。そして、観察域 R の走査時間をできるだけ短縮するには、観察域 R の走査範囲をできるだけ狭くすることが望ましい。したがって、範囲 R 1 の X 方向の幅は、第 1 の変位センサ 1 8 a と結像光学系 1 4 との X 方向の間隔とすることが望ましく、範囲 R 2 の X 方向の幅は、第 2 の変位センサ 1 8 b

と結像光学系 14 との X 方向の間隔とすることが望ましい。

[0064] 一方、ステージ 51 を X 方向に移動させることによって観察域 R を培養容器 50 の範囲内において走査する場合、培養容器 50 の範囲における観察域 R の移動速度は一定であることが望ましい。したがって、ステージ 51 の X 方向への移動開始時にはステージ 51 が一定の速度になるまで加速する必要があり、ステージ 51 の X 方向への移動終了時には、ステージ 51 を一定の速度から減速して停止させる必要がある。

[0065] また、ステージ 51 の X 方向への移動速度を一定の速度にする場合、加速域をほとんどもたせることなく急速に一定の速度に制御することは可能であるが、このような制御を行った場合、培養容器 50 に細胞とともに収容された培養液などの液面が揺れてしまい、位相差画像の画質の低下を招く可能性がある。また、ステージ 51 を停止する際にも同様の問題が発生する可能性がある。

[0066] そこで、本実施形態においては、図 5 に示す範囲 R1 および範囲 R2 をステージ 51 の X 方向への移動の加減速域に設定する。このように培養容器 50 の範囲の X 方向の両側に加減速域を設定することによって、走査範囲を無駄に広げることなく、かつ培養容器 50 の範囲において観察域 R を一定の速度で走査することができる。さらに、上述したような培養液の液面の揺れも抑制することができる。

[0067] 次に、図 4 に戻り、表示制御部 23 は、顕微鏡装置 10 によって撮像された各観察域 R の位相差画像を結合することによって、1 枚の合成位相差画像を生成し、その合成位相差画像を表示装置 30 に表示させる。

[0068] 表示装置 30 は、上述したように表示制御部 23 によって生成された合成位相差画像を表示し、たとえば液晶ディスプレイなどを備える。また、表示装置 30 をタッチパネルによって構成し、入力装置 40 と兼用するようにしてもよい。

[0069] 入力装置 40 は、マウスやキーボードなどを備え、ユーザによる種々の設定入力を受け付ける。本実施形態の入力装置 40 は、たとえば位相差レンズ

14 aの倍率の変更指示およびステージの移動速度の変更指示などの設定入力を受け付ける。

[0070] 次に、本実施形態の顕微鏡観察システムの作用について、図9に示すフローチャートを参照しながら説明する。

[0071] まず、観察対象である細胞が収容された培養容器50が、ステージ51上に設置される(S10)。

[0072] 次に、ステージ51が移動して結像光学系14の観察域Rが、図5に示す走査開始点Sの位置に設定され、観察域Rの走査が開始される(S12)。

[0073] ここで、本実施形態においては、上述したように各観察域Rについて、先行して培養容器50の位置検出が行われ、その検出位置まで観察域Rが到達した時点において、位相差画像の撮像が行われる。そして、この培養容器50の位置検出と位相差画像の撮像は、観察域Rを走査しながら行われ、ある位置の観察域Rの位相差画像の撮像と、その位置よりも走査方向について前側の位置における培養容器50の位置検出とが並行して行われる。

[0074] 具体的には、図6の矢印方向に観察域Rが移動している場合には、第1の変位センサ18aによって培養容器50のZ方向の位置が検出され(S14)、その検出された位置情報が、結像光学系制御部21によって取得される。結像光学系制御部21は、取得した培養容器50のZ方向の位置情報に基づいて、結像光学系14(対物レンズ14b)のZ方向への移動量を算出し(S16)、その移動量を培養容器50の検出位置のX-Y座標上の位置とともに記憶する(S18)。

[0075] 次に、S18において第1の変位センサ18aによって培養容器50の位置検出が行われた位置に向かって観察域Rが移動する(S20)。そして、結像光学系制御部21は、培養容器50の位置検出が行われた位置に観察域Rが到達する直前において移動量を読み出し、その移動量に基づいてオートフォーカス制御を行う(S22, S24)。すなわち、結像光学系制御部21は、予め記憶された移動量に基づいて結像光学系駆動部15を駆動制御し、結像光学系14をZ方向に移動させる。そして、オートフォーカス制御

後、培養容器 50 の位置検出が行われた位置に観察域 R が到達した時点において、位相差画像の撮像を行う (S 26)。観察域 R の位相差画像は、撮像素子 16 から表示制御部 23 に出力されて記憶される。なお、上述したように、S 26 における観察域 R の位相差画像の撮像が行われている間、上記観察域 R よりも走査方向について前側の位置において培養容器 50 の位置検出が並行して行われる。

[0076] そして、観察域 R が、図 5 に示す加減速域の範囲 R 2 まで移動し、Y 方向に移動した後、X 方向について逆方向に走査される場合には (S 28, YES)、すなわち、観察域 R の移動方向が、図 6 の矢印方向から図 7 の矢印方向に変更された場合には、使用する変位センサを第 1 の変位センサ 18 a から第 2 の変位センサ 18 b に切り替える (S 30)。

[0077] そして、全ての走査が終了していない場合には (S 32, NO)、再び、観察域 R が X 方向に移動し、上述した培養容器 50 の位置検出と位相差画像の撮像が順次行われる (S 14 ~ S 26)。

[0078] 観察域 R が、加減速域の範囲 R 1 および R 2 まで移動する度に使用する変位センサが切り替えられ、全ての走査が終了するまで S 14 ~ S 26 までの処理が繰り返して行われる。そして、観察域 R が、図 5 に示す走査終了点 E の位置に到達した時点において全ての走査が終了する (S 32, YES)。

[0079] 全ての走査が終了した後、表示制御部 23 は、各観察域 R の位相差画像を結合して合成位相差画像を生成し (S 34)、その生成した合成位相差画像を表示装置 30 に表示させる (S 36)。

[0080] 次に、本発明の第 2 の実施形態を用いた顕微鏡観察システムについて、図面を参照しながら詳細に説明する。図 10 は、第 2 の実施形態の顕微鏡観察システムの概略構成を示す図である。第 2 の実施形態の顕微鏡観察システムは、第 1 の実施形態の顕微鏡観察システムとは、検出部の構成が異なる。第 2 の実施形態の顕微鏡観察システムは、その他の構成は、第 1 の実施形態と同様であるので、以下、第 2 の実施形態の顕微鏡観察システムの検出部の構成を中心に説明する。

- [0081] 第1の実施形態の検出部18は、2つの変位センサを備え、観察域Rの移動方向の変更に応じて使用する変位センサを切り替えるようにしたが、第2の実施形態の検出部19は、1つの変位センサを有し、観察域Rの移動方向の変更に応じて、その変位センサの位置を切り替えるようにした。
- [0082] 図11および図12は、検出部19の具体的な構成を示す図である。検出部19は、図11および図12に示すように、変位センサ19aと変位センサ19aを案内してその位置を移動させるガイド機構19bとを備えている。
- [0083] 変位センサ19aは、第1の実施形態の第1および第2の変位センサ18aおよび18bと同様であり、レーザ変位センサから構成される。
- [0084] ガイド機構19bは、半円弧状のガイド部材を備え、このガイド部材に沿って変位センサ19aを移動させる。ガイド部材は、結像光学系14（対物レンズ14b）を挟んでX方向について一方の側から他方の側に変位センサ19aを移動させる。
- [0085] 図11は、観察域Rの移動方向が、図11の矢印方向（図11の右方向）である場合における変位センサ19aの位置を示す図である。一方、図12は、観察域Rの移動方向が、図12の矢印方向（図12の左方向）である場合における変位センサ19aの位置を示す図である。観察域Rの移動方向が図11の矢印方向から図12に矢印方向に変更された場合には、変位センサ19aは図11に示す位置からガイド機構19bのガイド部材に沿って移動し、図12に示す位置に切り替えられる。
- [0086] なお、本実施形態においては、変位センサの位置を移動させる変位センサ移動機構として上述したガイド機構19bを設けるようにしたが、変位センサ移動機構の構成としてはこれに限らず、変位センサの位置を同様に変更可能な構成であれば、その他の構成を用いてもよい。
- [0087] 第2の実施形態の顕微鏡観察システムのその他の構成および作用については、第1の実施形態の顕微鏡観察システムと同様である。
- [0088] 次に、上述した第1および第2の実施形態の顕微鏡観察システムの変形例

について説明する。上記第1および第2の実施形態の顕微鏡観察システムにおいては、検出部18、19によって培養容器50のZ方向の位置を検出し、その検出情報を用いてオートフォーカス制御を行うようにしたが、たとえば培養容器50の底部がステージ51の設置面から浮いて設置されている場合または培養容器50の底部が厚い場合などには、結像光学系14と培養容器50の底面との距離が大きくなり、結像光学系駆動部15によって結像光学系14をZ方向に最大限移動させたとしても、結像光学系14の被写界深度の範囲内に培養容器50の底面の位置が収まらない場合がある。

[0089] そこで、上述したオートフォーカス制御によって培養容器50の底面の位置が、結像光学系14の被写界深度の範囲内に必ず収まるように、予めキャリブレーションを行うことが望ましい。

[0090] 具体的には、たとえば第1の実施形態の顕微鏡観察システムにおいて、結像光学系14、結像光学系駆動部15、第1の変位センサ18aおよび第2の変位センサ18bを一体的にZ方向に移動させる鉛直方向移動機構60を設けることが望ましい。

[0091] 鉛直方向移動機構60は、結像光学系14、結像光学系駆動部15、第1の変位センサ18aおよび第2の変位センサ18bを一体的に保持する保持部60aと、保持部60aをZ方向に移動させるZ方向駆動部60bとを備えている。

[0092] 保持部60aは、結像光学系14、結像光学系駆動部15、第1の変位センサ18aおよび第2の変位センサ18bの相対的な位置関係を維持した状態でこれらを保持する。Z方向駆動部60bは、たとえば圧電素子などのアクチュエータを備える。なお、鉛直方向移動機構60は、結像光学系14によって結像された位相差画像をそのまま通過させる構成となっている。

[0093] そして、上述した位相差画像の撮像の前に、鉛直方向移動機構60を用いて、結像光学系14、結像光学系駆動部15、第1の変位センサ18aおよび第2の変位センサ18bを一体的にZ方向に移動させることによって、オートフォーカス制御のキャリブレーションが行われる。

- [0094] キャリブレーションは、具体的には、まず、結像光学系駆動部15を駆動することによって結像光学系14のZ方向の位置を基準位置に設定する。この基準位置とは、上述したオートフォーカス制御において基準となる位置であり、結像光学系14のZ方向の移動範囲の中心位置である。
- [0095] 次に、Z方向駆動部60bにより保持部60aをZ方向に移動させながら、各位置において結像光学系14によって結像された像を撮像素子16により検出し、各位置の位相差画像を取得する。そして、位相差画像のコントラストが最大となる位置を検出する。位相差画像のコントラストが最大となる位置については、たとえば保持部60aを鉛直方向上方に順次移動させた場合に位相差画像のピントが合わなくなった位置と、保持部60aを鉛直方向下方に順次移動させた場合に位相差画像のピントが合わなくなった位置とを検出し、これらの検出位置の中心位置を位相差画像のコントラストが最大となる位置として検出するようにすればよい。
- [0096] そして、位相差画像のコントラストが最大となる位置を鉛直方向移動機構60の基準位置として設定してキャリブレーションを終了する。キャリブレーションは、たとえば培養容器50の底部の重心位置において行うようにすれば良いが、培養容器50の底部の複数箇所で行うようにしてもよい。その場合、その複数箇所それぞれ検出された基準位置の平均を最終的な基準位置として設定するようにすればよい。
- [0097] 図13は、第2の実施形態の顕微鏡観察システムに対して鉛直方向移動機構61を設けた例を示す図である。
- [0098] 鉛直方向移動機構61は、結像光学系14、結像光学系駆動部15および検出部19を一体的に保持する保持部61aと、保持部61aをZ方向に移動させるZ方向駆動部61bとを備えている。
- [0099] 保持部61aは、結像光学系14、結像光学系駆動部15および検出部19の変位センサ19aの相対的な位置関係を維持した状態でこれらを保持する。Z方向駆動部61bは、上述したZ方向駆動部60bと同様に、たとえば圧電素子などのアクチュエータを備える。

- [0100] キャリブレーションの方法については、上述した第1の実施形態の顕微鏡観察システムの場合と同様である。
- [0101] なお、上記実施形態においては、ステージ51を移動させることによって観察域Rを走査するようにしたが、これに限らず、ステージ51を固定とし、結像光学系14およびその他の位相差画像の撮像に係る構成を移動させることによって観察域Rを走査するようにしてもよいし、ステージ51と結像光学系14およびその他の位相差画像の撮像に係る構成との双方を移動させることによって観察域Rを走査するようにしてもよい。
- [0102] また、上記実施形態は、本発明を位相差顕微鏡に適用したものであるが、本発明は、位相差顕微鏡に限らず、微分干渉顕微鏡および明視野顕微鏡などのその他の顕微鏡に適用するようにしてもよい。
- [0103] また、上記実施形態においては、結像光学系14によって結像された位相差画像を撮像素子16によって撮像するようにしたが、撮像素子を設けることなく、結像光学系14によって結像された観察対象の位相差像をユーザが直接観察できるように観察光学系などを設けるようにしてもよい。

符号の説明

- [0104] 10 顕微鏡装置
- 11 白色光源
- 12 コンデンサレンズ
- 13 スリット板
- 14 結像光学系
- 14 a 位相差レンズ
- 14 b 対物レンズ
- 14 c 位相板
- 14 d 結像レンズ
- 15 結像光学系駆動部
- 16 撮像素子
- 17 水平方向駆動部

- 18, 19 検出部
- 18a 第1の変位センサ
- 18b 第2の変位センサ
- 19 検出部
- 19a 変位センサ
- 19b ガイド機構
- 20 顕微鏡制御装置
- 21 結像光学系制御部
- 22 走査制御部
- 23 表示制御部
- 30 表示装置
- 40 入力装置
- 50 培養容器
- 51 ステージ
- 51a 開口
- 60, 61 鉛直方向移動機構
- 60a, 61a 保持部
- 60b, 61b Z方向駆動部
- S 走査開始点
- E 走査終了点
- L 照明光
- M 観察域の走査位置
- Pd 検出位置
- Pr 検出位置Pdに隣接する観察域Rの位置
- R 観察域
- R1, R2 加減速の範囲
- W ウェル

請求の範囲

- [請求項1] 観察対象が収容された容器が設置されるステージと、
前記容器内の前記観察対象の像を結像させる対物レンズを有する結像光学系と、
前記対物レンズを光軸方向に移動させる結像光学系駆動部と、
前記ステージに設置された前記容器の鉛直方向の位置を検出する少なくとも1つの変位センサを有する検出部と、
該検出部によって検出された前記容器の鉛直方向の位置に基づいて、前記結像光学系駆動部を制御する結像光学系制御部と、
前記ステージおよび前記結像光学系の少なくとも一方を、水平面内の主走査方向および該主走査方向に直交する副走査方向に移動させ、かつ前記少なくとも一方を前記主走査方向について往復移動させる水平方向駆動部と、
該水平方向駆動部を制御する走査制御部とを備え、
前記検出部が、前記容器に対する前記結像光学系の観察域の位置よりも該観察域の移動方向前側の位置において前記容器の鉛直方向の位置を検出し、かつ前記主走査方向の移動方向の変更に応じて、前記変位センサの前記主走査方向の位置または使用する前記変位センサを切り替えることを特徴とする観察装置。
- [請求項2] 前記検出部が、前記対物レンズを挟んで前記主走査方向について並べて設けられた少なくとも2つの前記変位センサを有し、前記主走査方向の移動方向の変更に応じて、使用する前記変位センサを切り替える請求項1記載の観察装置。
- [請求項3] 前記検出部が、前記対物レンズを挟んで前記主走査方向について一方の側と他方の側とに前記変位センサを移動可能な変位センサ移動機構を有し、前記主走査方向の移動方向の変更に応じて、前記変位センサの位置を前記一方の側から前記他方の側に移動する請求項1記載の観察装置。

- [請求項4] 前記変位センサ移動機構が、前記変位センサを前記一方の側から前記他方の側まで案内するガイド機構を備えた請求項3記載の観察装置。
- [請求項5] 前記結像光学系制御部が、前記検出部によって前記容器の鉛直方向の位置が検出された後、予め設定された時間が経過した時点において前記結像光学系駆動部を制御して前記対物レンズを光軸方向に移動させる請求項1から4いずれか1項記載の観察装置。
- [請求項6] 前記結像光学系制御部が、前記検出部によって前記容器の鉛直方向の位置が検出された後、該検出位置に前記結像光学系の観察域が到達した時点または前記検出位置に前記結像光学系の観察域が到達する直前において前記結像光学系駆動部を制御して前記対物レンズを光軸方向に移動させる請求項5記載の観察装置。
- [請求項7] 前記結像光学系制御部が、前記走査制御部によって前記ステージおよび前記結像光学系の少なくとも一方の移動速度が変更された場合、該変更後の移動速度に応じて、前記予め設定された時間を変更する請求項5または6記載の観察装置。
- [請求項8] 前記容器の範囲の前記主走査方向の両側に、前記ステージおよび前記結像光学系の少なくとも一方の前記主走査方向への移動の加減速域が設定されており、該加減速域の前記主走査方向の幅と前記結像光学系と前記変位センサとの前記主走査方向の間隔とが同じである請求項1から7いずれか1項記載の観察装置。
- [請求項9] 前記結像光学系、前記結像光学系駆動部および前記変位センサを一体的に鉛直方向に移動させる鉛直方向移動機構を備えた請求項1から8いずれか1項記載の観察装置。
- [請求項10] 前記結像光学系駆動部が、圧電素子を備え、該圧電素子を用いて前記対物レンズを光軸方向に移動させる請求項1から9いずれか1項記載の観察装置。
- [請求項11] 前記変位センサが、レーザ変位センサである請求項1から10い

れか1項記載の観察装置。

[請求項12]

観察対象が収容された容器が設置されるステージおよび前記容器内の前記観察対象の像を結像させる対物レンズを有する結像光学系の少なくとも一方を主走査方向および該主走査方向に直交する副走査方向に移動させ、かつ前記少なくとも一方を前記主走査方向について往復移動させる観察方法において、

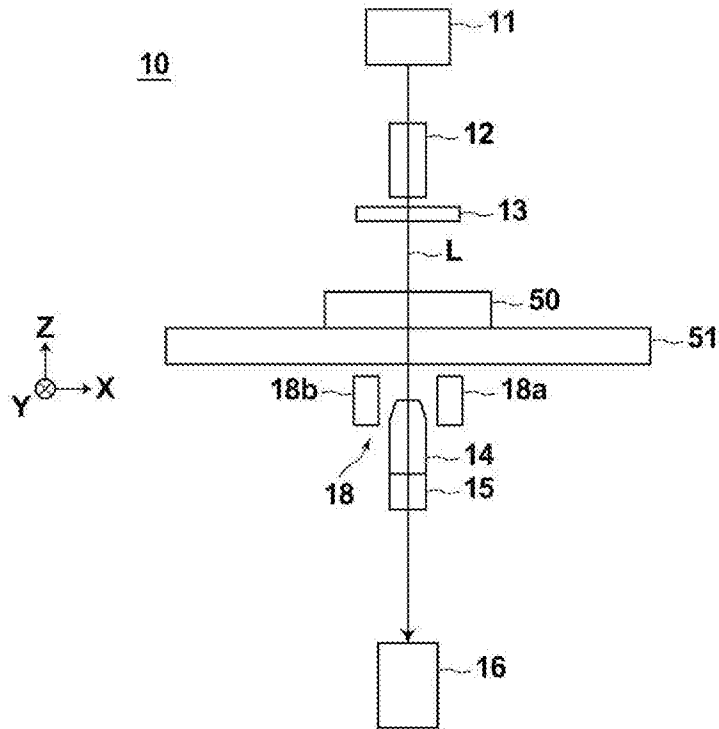
前記容器に対する前記結像光学系の観察域の位置よりも該観察域の移動方向前側の位置における前記容器の鉛直方向の位置を、少なくとも1つの変位センサを用いて検出し、該検出した容器の鉛直方向の位置に基づいて、前記対物レンズを光軸方向に移動させ、かつ前記主走査方向の移動方向の変更に応じて、前記変位センサの前記主走査方向の位置または使用する前記変位センサを切り替えることを特徴とする観察方法。

[請求項13]

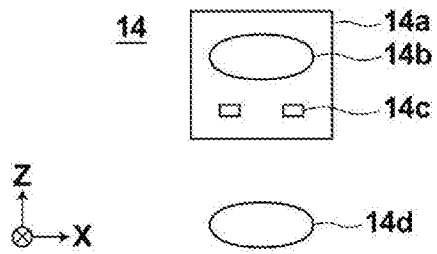
観察対象が収容された容器が設置されるステージおよび前記容器内の前記観察対象の像を結像させる対物レンズを有する結像光学系の少なくとも一方を主走査方向および該主走査方向に直交する副走査方向に移動させ、かつ前記少なくとも一方を前記主走査方向について往復移動させる手順をコンピュータに実行させる観察装置制御プログラムにおいて、

前記容器に対する前記結像光学系の観察域の位置よりも該観察域の移動方向前側の位置における前記容器の鉛直方向の位置を、少なくとも1つの変位センサを用いて検出する手順と、該検出した容器の鉛直方向の位置に基づいて、前記対物レンズを光軸方向に移動させる手順と、前記主走査方向の移動方向の変更に応じて、前記変位センサの前記主走査方向の位置または使用する前記変位センサを切り替える手順とをコンピュータに実行させることを特徴とする観察装置制御プログラム。

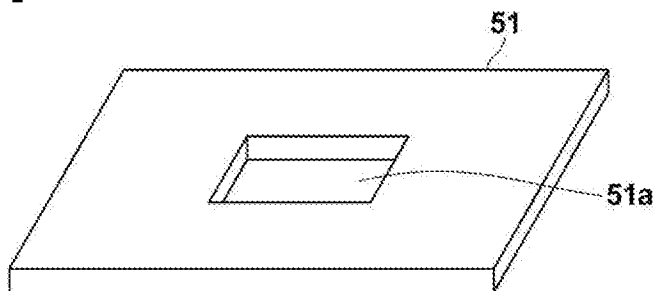
[図1]



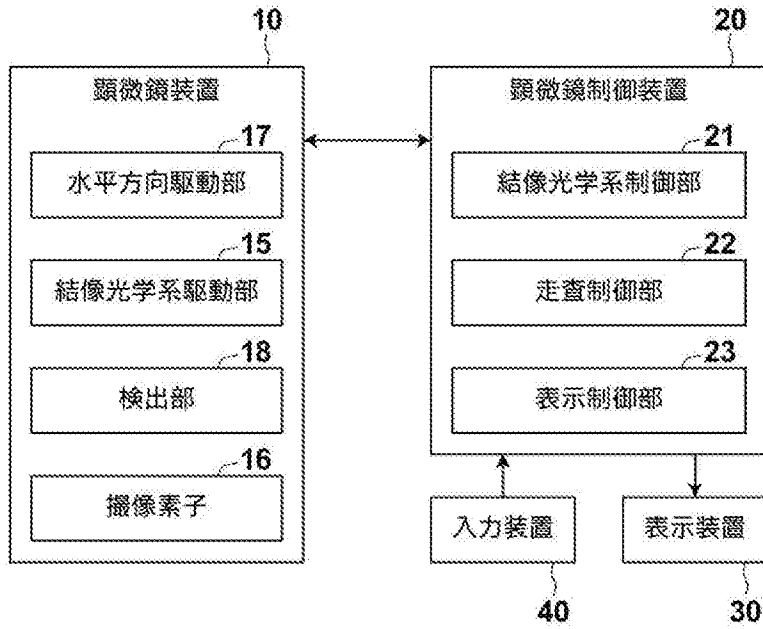
[図2]



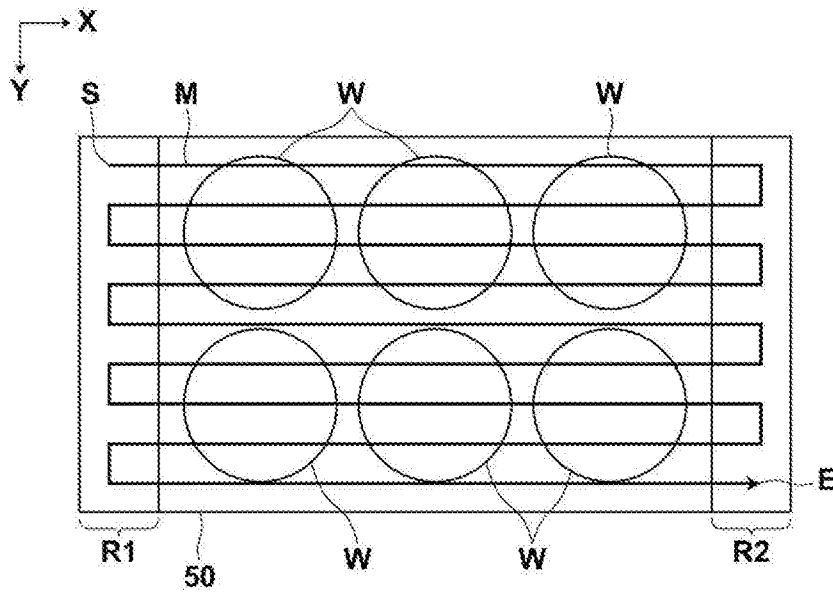
[図3]



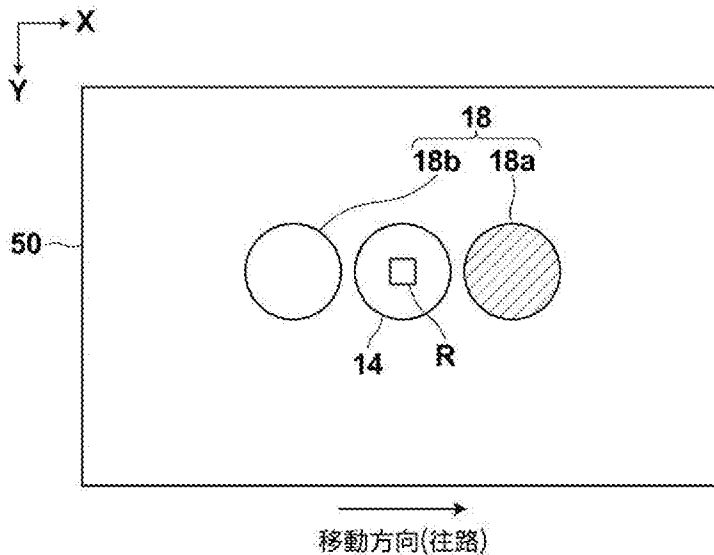
[図4]



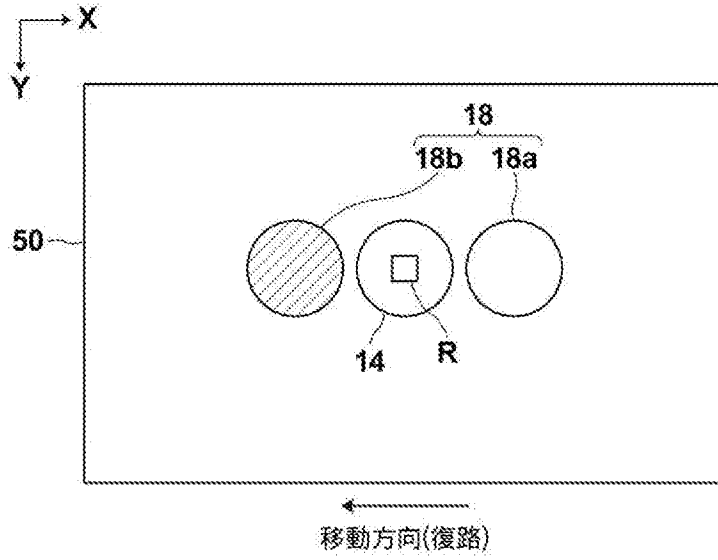
[図5]



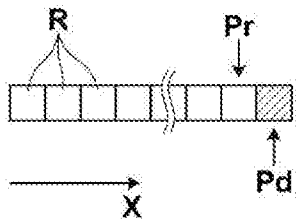
[図6]



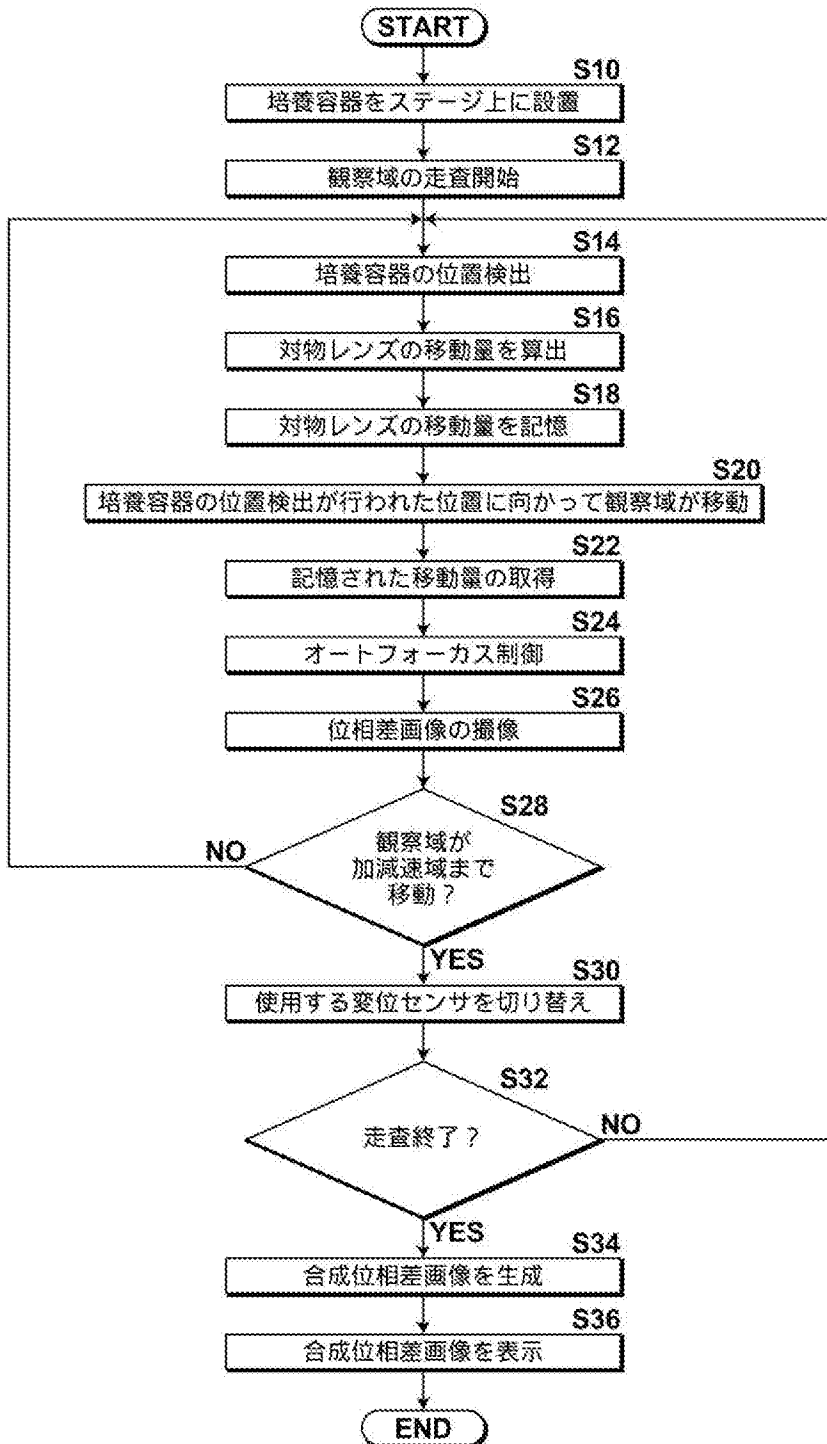
[図7]



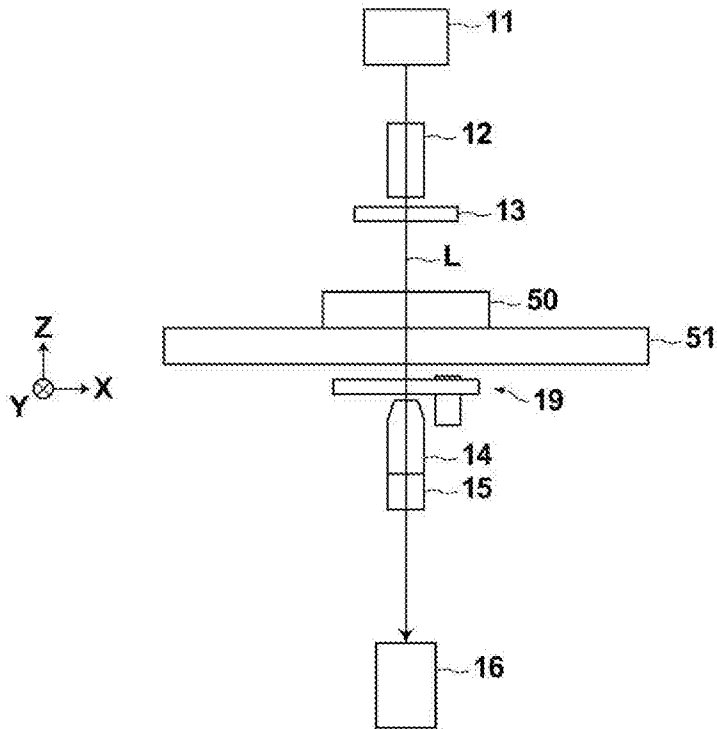
[図8]



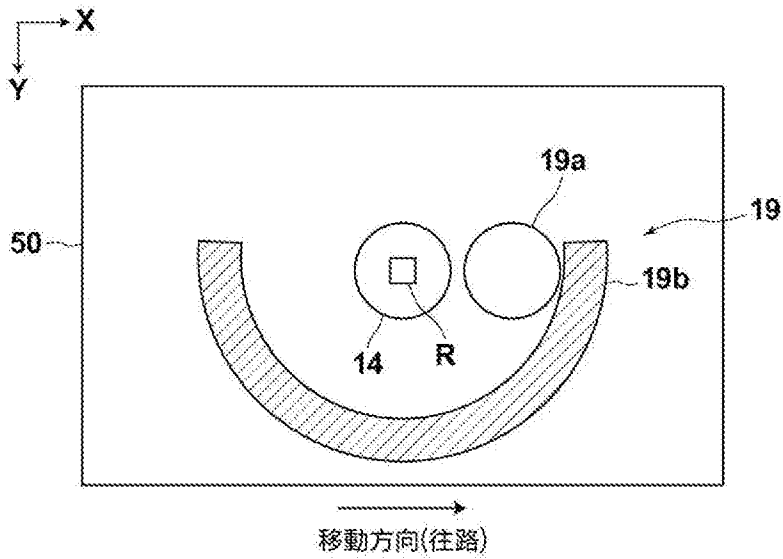
[図9]



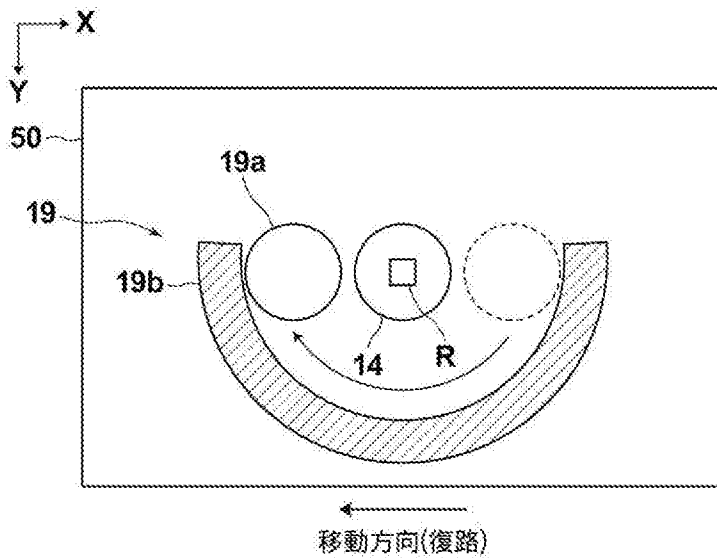
[図10]



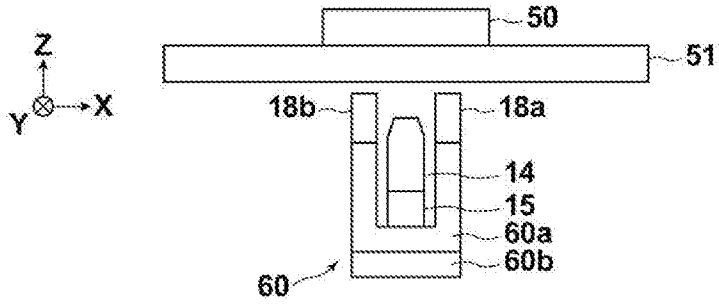
[図11]



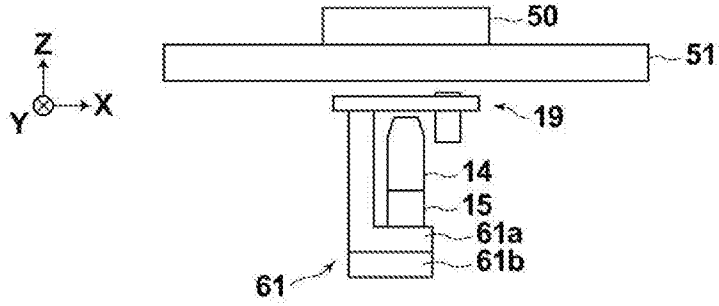
[図12]



[図13]



[図14]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2017/008563

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

G02B21/00(2006.01) i, G02B7/28(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)

G02B21/00, G02B7/28

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	1996-2017
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2017	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2017

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP 2003-295065 A (National Institute of Radiological Sciences), 15 October 2003 (15.10.2003), paragraphs [0013] to [0041]; fig. 1 to 7 & US 2003/0184855 A1 paragraphs [0039] to [0077]; fig. 1 to 7 & EP 1353212 A2 & DE 60305779 D	1-2, 5-7, 10-13 3-4, 8-9
A	JP 10-307252 A (Hitachi Denshi, Ltd.), 17 November 1998 (17.11.1998), paragraphs [0010] to [0018] (Family: none)	1-13

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
15 May 2017 (15.05.17)

Date of mailing of the international search report
30 May 2017 (30.05.17)

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2017/008563

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2015/0309297 A1 (CARL ZEISS MICROSCOPY GMBH), 29 October 2015 (29.10.2015), paragraphs [0030] to [0092] & WO 2012/168244 A1 & EP 2718763 A1 & DE 102011077236 A	1-13

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. G02B21/00(2006.01)i, G02B7/28(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. G02B21/00, G02B7/28		
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 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2017年 日本国実用新案登録公報 1996-2017年 日本国登録実用新案公報 1994-2017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)		
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 請求項の番号
X	JP 2003-295065 A (独立行政法人放射線医学総合研究所) 2003.10.15, [0013]-[0041]、図 1-7 & US 2003/0184855 A1, [0039]-[0077], FIGS. 1-7	1-2, 5-7, 10-13
A	& EP 1353212 A2 & DE 60305779 D	3-4, 8-9
A	JP 10-307252 A (日立電子株式会社) 1998.11.17, [0010]-[0018] (フ アミリーなし)	1-13
<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 15.05.2017		国際調査報告の発送日 30.05.2017
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 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) 瀬戸 息吹 電話番号 03-3581-1101 内線 3271
		2V 5362

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 請求項の番号
A	US 2015/0309297 A1 (CARL ZEISS MICROSCOPY GMBH) 2015. 10. 29, [0030]-[0092] & WO 2012/168244 A1 & EP 2718763 A1 & DE 102011077236 A	1-13