

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2004年12月16日 (16.12.2004)

PCT

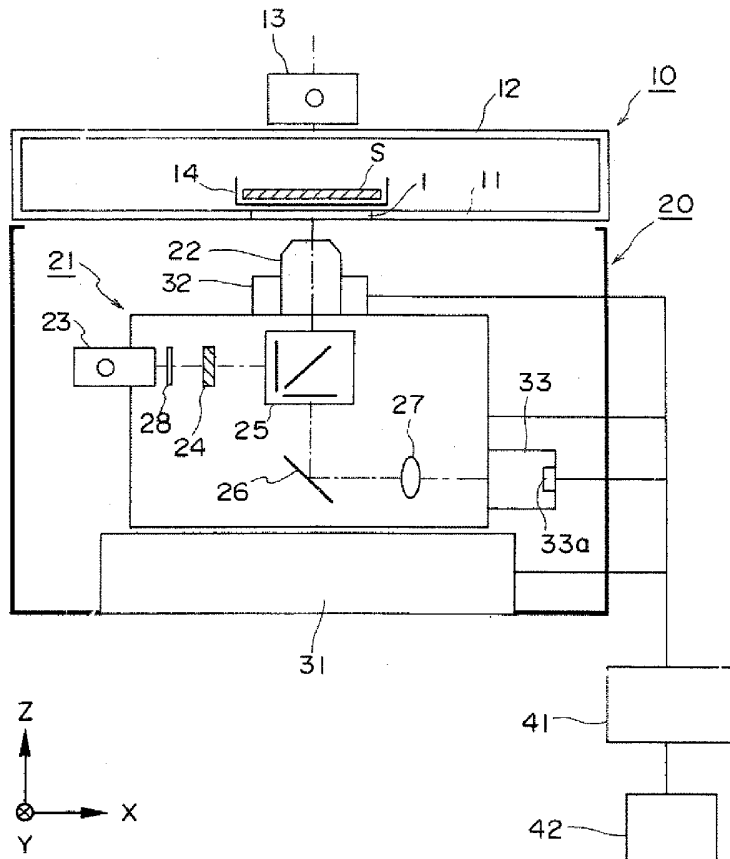
(10) 国際公開番号
WO 2004/109361 A1

- (51) 国際特許分類7: **G02B 21/30**
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2004/007604
- (22) 国際出願日: 2004年6月2日 (02.06.2004)
- (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2003-156810 2003年6月2日 (02.06.2003) JP
特願2003-171820 2003年6月17日 (17.06.2003) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株式会社ニコン (NIKON CORPORATION) [JP/JP]; 〒1008331 東京都千代田区丸の内三丁目2番3号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 奥川 久 (OKUGAWA, Hisashi) [JP/JP]; 〒1008331 東京都千代田区丸の内三丁目2番3号 株式会社ニコン知的財産部内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 永井 冬紀 (NAGAI, Fuyuki); 〒1000011 東京都千代田区内幸町二丁目1番1号 飯野ビル Tokyo (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, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,

[続葉有]

(54) Title: MICRROSCOPE DEVICE

(54) 発明の名称: 顕微鏡装置



(57) Abstract: A microscope device has a housing for receiving an optical member, a sample chamber of an airtight structure, and an environment control portion for regulating the temperature and humidity in the sample chamber and regulating temperature in the housing. An upper plate of the sample chamber is an opening/closing lid provided for putting into and taking out a living-thing sample. When the sample chamber is laid on the housing, the housing is closed by a bottom plate of the sample chamber.

(57) 要約: 顕微鏡装置は、光学部材を収納する筐体と、気密構造の試料室と、試料室の温度および湿度を制御するとともに筐体の温度を制御する環境制御部を備えている。試料室の上板は、生物試料を出し入れする開閉蓋である。試料室が筐体に積み重ねられると、試料室の底板によって筐体は密閉される。

WO 2004/109361 A1



SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,
TD, TG).

(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, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF,

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明 細 書

顕微鏡装置

技術分野

[0001] 本発明は、顕微鏡装置に関する。

背景技術

[0002] 近年、バイオテクノロジーの著しい進展に伴い、生物試料をそのままの状態です長時間観察したり画像を記録したいという要望が高まっている。生物試料を入れた容器は「培地」と呼ばれる生息に必要な成分を含んだ液体を充滿し、37℃程度の温度、100%に近い高湿度に保持される。

[0003] 特開平5-26802号公報には、試料室の温度と湿度の両方を一定に保持し、観察窓を通して試料室内の試料を顕微鏡観察できるようにした恒温加湿槽が開示されている。この恒温加湿槽は、観察窓の結露防止のために発熱体を具備している。

発明の開示

[0004] しかしながら、このような装置においては恒温加湿槽と顕微鏡との間に温度差があるために、顕微鏡の構成部品に熱変形を生じて、時間経過とともに焦点面が変動するという問題があった。

[0005] 本発明は、生物試料を良好な状態で観察できる顕微鏡装置を提供する。

本発明の一の形態による顕微鏡装置は、標本用容器が載置される載置台と、標本用容器内の標本を照明する照明装置と、標本用容器の下方から標本を観察する観察光学系と、標本の観察位置を変更するように、観察光学系の少なくとも一部を顕微鏡本体に対して観察光学系の光軸の略垂直方向に移動する駆動装置とを備え、載置台および照明装置は、顕微鏡本体に対して固定されている。顕微鏡装置は、観察光学系を収納する筐体と、載置台を含み、標本用容器を出し入れする開閉蓋を有する気密構造の試料室と、試料室の温度および湿度を制御するとともに、筐体内の温度を制御する環境制御部とを備えてもよい。

[0006] 本発明の二の形態による顕微鏡装置は、標本用容器内の標本を観察する観察光学系と、観察光学系を収納する筐体と、標本用容器を載置する載置台を含み、標本用

容器を出し入れする開閉蓋を有する気密構造の試料室と、試料室の温度および湿度を制御するとともに、筐体内の温度を制御する環境制御部とを備える。試料室が開閉蓋以外の面において筐体と結合することにより、筐体は密閉されることが好ましい。筐体は、観察光路上に透明部材が設けられた面を有し、試料室は、観察光路上に透明部材が設けられた面を有し、透明部材が設けられた筐体の面と、透明部材が設けられた試料室の面とが光学的に結合することが好ましい。筐体と結合し、筐体を密閉する試料室の前記面には、その全面または一部に標本を顕微鏡観察するための観察窓が形成されるようにしてもよい。

- [0007] 照明装置は、開閉蓋に取り付けられることが好ましい。筐体の気密性は、試料室の気密性よりも低くてもよい。駆動装置は、筐体内に収納されてもよい。
- [0008] 観察光学系は、第1対物レンズおよび第2対物レンズから構成される無限遠光学系からなり、第1対物レンズは、筐体内に収納されるとともに、駆動装置によって移動され、第2対物レンズは、筐体外に配置され、第2対物レンズの口径は、第1対物レンズが光軸に略垂直方向に移動した場合に、その移動量を許容する大きさを有することが好ましい。
- [0009] 一の形態による顕微鏡装置は、標本用容器を収める気密構造の試料室と、試料室の温度および湿度を制御する環境制御部とをさらに備えてもよい。
- [0010] 観察光学系は、無限遠系対物レンズ、および対物レンズからの平行光束を観察像として結像する結像光学系を有し、駆動装置は、対物レンズの有効視野内にある標本から平行光束の中心の光が結像光学系の入射瞳を通過するように、観察光学系の一部の移動範囲を制御するようにしてもよい。
- [0011] 観察光学系を予め設定された基準位置に位置決めするように駆動装置を制御する制御装置をさらに備えることが好ましい。駆動装置を制御する制御装置をさらに備え、載置台には、複数の標本用容器を載置するための複数の載置部が形成され、制御装置は、複数の載置部に対応して予め設定された複数の基準位置に観察光学系を位置決めするように、制御装置を制御するようにしてもよい。

図面の簡単な説明

- [0012] [図1]図1は、本発明の第1の実施の形態に係る顕微鏡装置の構成を模式的に示す

全体構成図である。

[図2]図2は、第1の実施の形態に係る顕微鏡装置に環境制御装置を接続した状態を示す全体構成図である。

[図3]図3は、本発明の第2の実施の形態に係る顕微鏡装置の構成を模式的に示す全体構成図である。

[図4]図4は、顕微鏡装置の試料室の開閉構造を説明する部分構成図である。

[図5]図5は、第1の実施の形態の変形例であり、光学顕微鏡装置の構成を模式的に示す全体構成図である。

[図6]図6は、第3の実施の形態による顕微鏡装置の構成を模式的に示す全体構成図である。

[図7]図7は、検出器から出力される信号を説明する図である。

[図8]図8は、第4の実施の形態による顕微鏡装置の構成を模式的に示す全体構成図である。

[図9]図9は、第4の実施の形態の変形例による顕微鏡装置の構成を示す図である。

[図10]図10は、第5の実施の形態による顕微鏡装置の構成を模式的に示す全体構成図である。

[図11]図11は、ミラーの配置を示す斜視図である。

[図12]図12は、第6の実施の形態による顕微鏡装置の構成を模式的に示す全体構成図である。

[図13]図13は、第6の実施の形態の変形例1を示す図である。

[図14]図14(a)(b)は、第6の実施の形態の変形例2による顕微鏡装置の平面図および培養容器の平面図である。

発明を実施するための最良の形態

[0013] ー第1の実施の形態ー

以下、本発明の第1の実施の形態による顕微鏡装置について、図面を参照して説明する。

図1は、本発明の第1の実施の形態による光学顕微鏡装置の構成を模式的に示す全体構成図である。説明の便宜上、図示のようにX, Y, Z直交座標で方向を表す。

[0014] 第1の形態の光学顕微鏡装置は、試料室10が筐体20の上に積み重ねられた構成となっている。

試料室10は、透明基板1が配設された底板11と透過照明装置13を載置する上板12を有する気密容器である。透明基板1の上には生物試料Sを保持する培養容器14が載置されている。透明基板1は、例えば底板11に詰め込まれた光学ガラスであり、生物試料Sを観察するための観察用窓である。

[0015] ここで、上板12は、図4に示されるように、生物試料Sの交換等のために開閉できる構造になっている点を説明する。

図4は、試料室の構成図であり、試料室内が外界に対して開放された状態を表している。上板12は、取っ手12bを操作することにより開閉される開閉板であり、リンク機構12aを介して図中の左側が開放される。この開放された所から生物試料Sを出し入れしたり、試料室10内部のメンテナンスを行うことができる。試料室10は、この開閉構造により、筐体20とは独立に外界に対して開放できるので、生物試料Sの交換が任意且つ簡単にできる。また、開放空間が広いので、培養容器14を傾けたり、試料室10の壁に衝突させることなく試料の交換ができる。

上板12と底板11の壁部との間にはシール部材(不図示)が設けられており、上板12が閉鎖状態にあるときには、試料室10内は完全に気密空間となる。

[0016] 筐体20は、顕微鏡の光学系21、二次元移動ステージ31、垂直移動ステージ32および撮像装置33を収納する容器であり、天井部分は開放されている。試料室10が筐体20に積載されると、底板11が天井部分を閉塞するので、筐体20は気密性を付与される。底板11が隔壁となって、試料室10の内部と筐体20の内部とは完全に分離され、筐体20は、試料室10とは独立に気密性が保持されている。

[0017] 光学系21は、対物レンズ22、励起光照明装置23、調光フィルタ24、蛍光フィルタ25、反射鏡26、第二対物レンズ27を有する。

二次元移動ステージ31は、光学系21、垂直移動ステージ32および撮像装置33を載置して、水平面(XY平面)に沿ってX方向とY方向に移動する。垂直移動ステージ32は、対物レンズ22を保持してその光軸方向、すなわちZ方向に移動する。

[0018] 撮像装置33は、第二対物レンズ27の近傍に配置されている。

制御部41は、光学系21、二次元移動ステージ31、垂直移動ステージ32および撮像装置33に接続されている。また、制御部41は、パーソナルコンピュータ(PC)42に接続されている。

[0019] 生物試料を長時間観察する場合には、標本の環境状態を一定に保つ必要がある。そこで、第1の実施の形態による顕微鏡装置では、培養容器14が設置される試料室10を密閉構造とし、以下に説明する環境制御装置50により生物試料Sの環境状態(温度、湿度およびCO₂濃度)を一定に保つようにする。さらに、生物試料Sの環境状態を一定に保つとともに、筐体20内を恒温状態に保持する。

[0020] 以下、試料室10内の環境調整方法および筐体20内の温度調整方法について説明する。

図2は、図1に示した第1の実施の形態による光学顕微鏡装置に環境制御装置50を接続した状態を示す全体構成図である。図2において、図1と重複する構成部品については符号と説明を省略する。また、制御部41とPC42は簡単のため図示を省略する。

[0021] 環境制御装置50は、所望の温度、湿度および組成のガスを生成し、このガスを試料室10内および筐体20内へ循環させる装置である。環境制御装置50は、加湿器51、加熱器52、循環ポンプ53およびガス混合器54を有する。

環境制御装置50の内部では、加湿器51は、ガス混合器54を介して循環ポンプ53に接続されている。加熱器52は、循環ポンプ53に直接に接続されている。また、加湿器51内は、加熱器52により加熱器52内と同一温度に暖められている。ガス混合器54は、不図示のガス供給部(例えば、ガスボンベ)へ配管されている。ガス混合器54は、例えばCO₂ガスが充填されたガスボンベに接続され、試料室10内のCO₂濃度を調整する。

[0022] 環境制御装置50の外部との接続に関しては、加湿器51は、チューブ55によって試料室10に設けられたジョイント部55aに接続されている。加熱器52は、チューブ56によって筐体20に設けられたジョイント部56aに接続されている。

[0023] 循環ポンプ53は、独立した2つのポンプP1、P2を有しており、ポンプP1は配管(チューブ)55に接続され、ポンプP2は配管(チューブ)56に接続されている。すなわち

、配管55と配管56は独立した循環系を構成している。

循環ポンプ53のポンプP1は、チューブ55によって試料室10に設けられたジョイント部55bに接続されている。また、循環ポンプ53のポンプP2は、チューブ56によって筐体20に設けられたジョイント部56bに接続されている。各チューブおよび各ジョイント部には断熱処理が施されている。

- [0024] 試料室10に関する循環系、すなわち配管55による循環系は、3箇所の矢印Aで示される。ガス混合器54で所定のガス組成に調整された空気は、加湿器51に入り37℃-100%RHの空気となり、循環ポンプ53によりチューブ55、ジョイント部55aを経て試料室10内に送り込まれる。試料室10内を循環した空気は、ジョイント部55bから排出され、チューブ55を経て循環ポンプ53に戻る。そして、再び所定の温度、湿度およびガス組成の空気として試料室10内に送り込まれる。これにより、試料室10内は、所定の環境に維持される。

試料室10内の温度を監視する温度センサ(不図示)は、観察に支障のない限り培養容器14に近い場所に配置するのが望ましい。

- [0025] 筐体20に関する循環系、すなわち配管56による循環系は、3箇所の矢印Bで示される。加熱器52により37℃に暖められた空気は、循環ポンプ53によりチューブ56、ジョイント部56aを経て筐体20内に送り込まれる。筐体20内を循環した空気は、ジョイント部56bから排出され、チューブ56を経て循環ポンプ53に戻る。そして、再び所定温度の空気として筐体20内に送り込まれる。これにより、筐体20内は、所定の温度に維持される。

試料室10に関する循環系と筐体20に関する循環系は、互いに独立した経路をもっているため混じり合うことはない。

- [0026] 次に、顕微鏡観察について説明する。

透過像観察の場合は、透過照明装置13によって生物試料Sが照明され、生物試料Sを透過した光は、透明基板1を通り、対物レンズ22に入射する。対物レンズ22に入射した光は、反射鏡26で反射され、第二対物レンズ27を通り、撮像装置33の撮像素子33a(図1参照)上に結像する。

- [0027] 蛍光像観察の場合は、励起光照明装置23から射出した光は、調光フィルタ24、蛍

光フィルタ25を通り、対物レンズ22の下方から入射する。対物レンズ22に入射した光は、透明基板1を通り、生物試料Sに照射される。この励起光によって生物試料Sから蛍光が発する。蛍光は、透明基板1、対物レンズ22、蛍光フィルタ25を通り、反射鏡26で反射され、第二対物レンズ27を通り、撮像装置33の撮像素子33a上に結像する。

なお、励起光照明装置23の照明光射出側にシャッタ28を設けて、蛍光像観察のときのみシャッタ28を開放するようにすることができる。

[0028] 制御部41は、観察条件、ステージの移動条件、撮影条件等に関する各種のデータをPC42から取得し、制御信号として光学系21、二次元移動ステージ31、垂直移動ステージ32および撮像装置33に出力する。また、制御部41は、各種の制御データや画像データをPC42に出力する。

光学系21は、制御部41からの制御信号を受けて、照明光源の輝度調整、各種フィルタの切り換え、観察倍率の切り換えおよび視野絞りの調整等を行う。

[0029] 二次元移動ステージ31は、不図示の駆動系を有し、制御部41からの制御信号を受けて、光学系21、垂直移動ステージ32および撮像装置33をX方向およびY方向に移動させる。これにより、生物試料Sの別の部位を観察することができ、二次元移動ステージ31の位置、言い換えれば、生物試料Sの観察部位が原点位置からどれだけの距離にあるかも確認できる。

同様に、垂直移動ステージ32は、制御部41からの制御信号を受けて、対物レンズ22をZ方向に移動させる。これにより、観察倍率を切り換えたときや生物試料Sを交換したときに、生物試料Sに対して焦点調整をすることができる。

以上の操作によって、生物試料Sの任意の部位を鮮明に観察することができる。

[0030] 撮像装置33は、制御部41からの制御信号を受けて、CCDのゲイン、シャッタスピード、照明装置との連動による撮影タイミングが設定される。生物試料Sの顕微鏡画像データは、制御部41を経由してPC42に送られ、顕微鏡画像としてPC42のディスプレイ上に表示される。PC42は、顕微鏡画像を画像処理して表示することもできる。また、PC42は、上記の観察条件、ステージの移動条件、撮影条件等の制御データも必要に応じてディスプレイ上に表示することができる。

[0031] 第1の実施の形態では、光学系21、二次元移動ステージ31、垂直移動ステージ32および撮像装置33は、筐体20に収納されている。このうちで、筐体20に収納すべき必要性の大きい順に並べると、光学系21、垂直移動ステージ32、二次元移動ステージ31、撮像装置33である。試料室10に近いものほど筐体20に収納すべき必要性が大きいとも言える。筐体20に収納すべき必要性が小さい撮像装置33を筐体20の外部に設置することにより、筐体20の内容積は減少し、コンパクトになる。

[0032] さらに、光学系21を構成する光学部材の一部を筐体20の外部に設置することもできる。

図5は、第1の実施の形態の変形例であり、図1と同じ構成部品には同一符号を付す。対物レンズ22から第二対物レンズ27までの観察光学系は、無限遠光学系である。この無限遠光学系によって生成する平行光束は、筐体20に設けられた窓部材34を透過して、筐体20の外部に設置されている第二対物レンズ27に入射する。第二対物レンズ27と撮像装置33は、ケーシング35内に収納され、ケーシング35は、筐体20に取り付けられている。

[0033] 無限遠光学系によって平行光束が生成するので、二次元移動ステージ31に載置されている光学系21がX方向に移動しても、結像性能は保持される。また、第二対物レンズ27の口径は、光学系21がY方向に移動しても、その移動量を許容する分だけ大きくすればよい。したがって、光学系21の移動量は、数mm程度であるので、第二対物レンズ27の口径を数mm程度大きくすればよい。このようにすれば、第二対物レンズ27と撮像装置33はX方向およびY方向に移動する移動部分に含まれないので、負荷が小さくなり、移動時のレスポンスが向上する。

[0034] 以下、第1の実施の形態の光学顕微鏡装置の作用を説明する。

先ず、試料室10内と筐体20内の環境について説明する。図1に示されるように、試料室10は、筐体20の上に積み重ねられ、互いに独立した気密空間を形成している。

[0035] 生物試料Sは、透明な培養容器14内の培地に置かれる。生物試料Sは、動物や植物の細胞、細胞小器官等である。培地の蒸発を防ぎ、生物試料Sを生きたままで長時間観察するためには、試料室10内の環境を所定温度、所定のガス組成で高湿度に維持する必要がある。例えば、試料室10内の環境は、37°C-100%RH, CO₂ 濃

度5%に保持されている。従って、培養容器14内の環境も試料室10内と同一になっている。また、湿気や培地からの蒸発物が外部に漏出するのを防止するために、試料室10は気密構造を有している必要がある。この高い気密性を長時間維持するために、試料室10は、気体流出入口(ジョイント部55a、55b)を除き、完全に閉鎖されている。

[0036] 一方、筐体20内の温度は、試料室10内とほぼ等しい温度、すなわち37°Cに保持される。筐体20内のガス組成と湿度は、特にコントロールする必要はない。筐体20内と試料室10内とが等温に保持されることによって、透明基板1は、結露や曇りが発生することがなくなる。また、光学系21は、筐体20と試料室10との温度差の影響を受けないので、光学部品の熱膨張変化による焦点変動も生じない。さらに、光学系21は、生物試料Sの観察中でも、生物試料Sの交換のために上板12を開いた時でも、試料室10内の高湿度環境の影響を受けないので、光学部品や照明装置の損傷を生じることがない。

[0037] ところで、筐体20の気密性は、試料室10の気密性よりも低くてもよい。筐体20内は、試料室10内とほぼ等しい温度に保持され、外界の影響をほとんど受けない程度に閉鎖されていればよい。筐体20には高い気密性は要求されないので、電気配線や気体流出入口の取り付けを簡便に行うことができる。

[0038] 一第2の実施の形態一

図3は、本発明の第2の実施の形態による光学顕微鏡装置の構成を模式的に示す全体構成図である。図1と同じ構成部品には同一符号を付し、説明を省略する。

第2の実施の形態の光学顕微鏡装置が第1の実施の形態の光学顕微鏡装置に比べて異なる点は、試料室10と筐体が重ね合わされる結合部分(接触部分)である。

[0039] 第1の実施の形態では、筐体20は、天井板を有していない。図1に示すように試料室10が筐体20に積載されると、試料室10の底板11が試料室10の内部と筐体20の内部とを分離する隔壁となって、試料室10と筐体20の気密が独立に保たれていた。

一方、図3に示す第2の実施の形態では、筐体30は、透明基板2が配設された天井板3を有している。天井板3も隔壁の作用を有している。試料室10の積載の有無にかかわらず、最初から試料室10と筐体30の気密は独立に保たれる。従って、試料室

10全体を交換する場合でも筐体30内の雰囲気は常に一定に保たれる。もちろん、試料室10は、図4に示したような開閉構造により、筐体20とは独立に外界に対して開放できるので、生物試料Sの交換が任意且つ簡単にできる。また、開放空間が広いので、培養容器14を傾けたり、試料室10の壁に衝突させることなく試料の交換ができる。

[0040] 底板11の下面と天井板3の上面は、接触しているか僅かな間隔で平行配置されている。同様に、透明基板1と2も、接触しているか僅かな間隔で平行配置されている。試料室10と筐体30の内部を等温に維持するためには、底板11と天井板3も接触し、透明基板1と2も接触しているのが最も望ましい。

[0041] 底板11と天井板3とが離れていると、その隙間に室温の大気が流れ込んで、透明基板1の内面に結露や曇りを発生させたり、光学系21に焦点変動、光軸ずれ等を発生させる恐れがある。これらの発生を防止するためには、底板11と天井板3の外周付近にOリングなどのシーリング部材を配置すればよい。

[0042] 透明基板1と2とが離れている場合は、以上の問題点が解決されたとしても、光学的な問題が残されている。透明基板1と2の間には空気が存在するので、それぞれの対向面で合計2回の反射が生じ、光量損失を招くことになる。この発生を防止するためには、透明基板1と2とを光学的に一体とすればよい。例えば、透明基板1と2の間隔部分に、透明基板1、2と屈折率が等しい液浸油を充填すればよい。

なお、底板11に配設された透明基板1と天井板3に配設された透明基板2は、少なくとも観察光路をカバーできる面積があればよい。また、底板11全体を透明基板1で構成してもよく、天井板3全体を透明基板2で構成してもよい。

[0043] 図3に示す第2の実施の形態の光学顕微鏡装置に、前述した環境制御装置50を組み合わせた構成も、第1の実施の形態のものと同じ作用、効果を有する。

また、第2の実施の形態の光学顕微鏡装置にも、図5に示したような筐体のコンパクト化を適用でき、第1の実施の形態のものと同じ作用、効果を有する。

[0044] 第1および第2の実施の形態の光学顕微鏡装置は、基本的には同じ作用、効果を有する。すなわち、試料室10と筐体20または30とは、独立の気密空間を形成しているので、筐体20または30は、試料室10内の高湿度環境の影響を受けることなく、

光学部品や照明装置の損傷を生じることがない。試料室10は、筐体20または30とは独立に外界に対して開放できるので、試料の交換が任意且つ簡単にできる。

また、試料室10と筐体20または30が隣接して等温に保持されているので、透明基板1は結露したり曇ったりすることがなく、また、光学系21の変動、経時変化は最小限に抑制される。従って、長時間安定して顕微鏡観察や記録ができる。

さらに、筐体20または30が光学系を収納することにより、顕微鏡を暗室内に設置したのと同様の状態となる。蛍光像観察には室内を暗くするのが望ましいが、その必要がなくなる。

[0045] 以下、本発明の変形例について述べる。

第1および第2の実施の形態の光学顕微鏡装置は、二次元移動ステージ31を設けて光学系21を移動させることにより生物試料Sの異なる部位を観察できるように構成されていた。すなわち、顕微鏡本体である筐体20に対して、試料室10および透過照明装置13は固定されていた。しかし、光学系21を固定とし、生物試料Sを収めた培養容器14を移動させる構成にしてもよい。この構成は、単に培養容器14を動かすだけで済むので、移動機構は小型となり、光学顕微鏡装置全体のコンパクト化を図ることができる。

[0046] 第1および第2の実施の形態の光学顕微鏡装置は、試料室10が筐体20または30上に積載された構成であったが、逆に筐体20または30を試料室10上に積載する構成にしてもよい。この場合は、倒立型顕微鏡に代えて正立型顕微鏡が用いられる。この構成では、培養容器14を通さなくても観察できるので、特に培地外に出ている生物試料に対しても観察可能である。但し、下方が開放された筐体20の場合は、正立型顕微鏡の光学系を筐体20の側板または上側の板に取り付ける必要がある。

[0047] 以上説明したように、本発明の第1および第2の実施の形態によれば、試料室10と筐体20または30とが独立の気密空間を形成し、温度、湿度の制御を行っているので、生物試料の長時間観察に適し、且つ焦点面の変動が生じない光学顕微鏡装置を提供することができる。

[0048] ー第3の実施の形態ー

つぎに、第3の実施の形態による顕微鏡装置について説明する。図6に、第3の実

施の形態による顕微鏡装置の構成を示す。図3において、図1および図2に示した第1の実施の形態と同様の機能を有する部分には、同一の符号を付している。ここでは、上述した第1の実施の形態との相違点を主に説明する。

[0049] 第3の実施の形態による顕微鏡装置は、上述した第1の実施の形態と同様に、生物試料Sを保持する培養容器14が収納される試料室10と、顕微鏡の光学系および撮像装置117等が収納される筐体20とを備えている。また、環境制御装置50により、例えば試料室10内の環境状態は、37°C-100%RH、CO₂濃度5%に保たれるとともに、筐体20内は、恒温状態(例えば37°C)に保たれる。

[0050] 図6に示すように、筐体20内には、顕微鏡装置のベース(顕微鏡本体)111、ベース111に固設された移動ステージ119、移動ステージ119上に固設された顕微鏡筐体115、対物レンズ116および観察像を撮影する撮像装置117等が収納されている。対物レンズ116および撮像装置117は、顕微鏡筐体115に設けられている。対物レンズ116は、培養容器14の下方に、透過照明装置13に対応するように設けられている。これにより、培養容器14中の生物試料Sを透過照明装置13により図6における上方から照明して、生物試料Sを透過し、透明基板1を通過した光を対物レンズ116で観察する。なお、図6に示す顕微鏡装置において、対物レンズ116および反射ミラー118が観察光学系を構成する。

[0051] 対物レンズ116からの光は反射ミラー118で反射されて、撮像装置117の撮像面上に結像する。撮像装置117としては、コンフォーカル顕微鏡装置やCCDカメラ等が用いられるが、第3の実施の形態ではCCDカメラを用いた場合について説明する。コントローラ100は顕微鏡全体の制御を行う制御装置であり、撮像装置117の撮像信号を処理する画像処理部等も含まれている。撮像装置117の撮像信号はコントローラ100内の画像処理部で処理され、モニタ101に撮像された標本像(デジタル画像)が表示される。モニタ101には液晶表示素子(LCD)などが用いられる。ステージ制御装置103は移動ステージ119の移動を制御する。生物試料S上の所望の位置を観察するためのステージ移動指示や、光学フィルタ、絞り、対物レンズの切り替えや照明光量調整などの各種顕微鏡調整の指示は、指令部102に設けられた操作部を介して行われる。

- [0052] 移動ステージ119は、上面に固設された顕微鏡管体115をベース111に対して図のx方向、y方向およびz方向に移動することができる。なお、移動ステージ119がx、y方向に移動し、対物レンズ116がz方向に移動することも可能である。移動ステージ119の移動にはパルスモータやエンコーダ付DCモータなどが用いられ、出力されるパルスをカウントすることによりその移動距離を測定することができる。
- [0053] 移動ステージ119には予め原点位置(基準位置)が設定されており、例えば、観察位置が培養容器14の中心位置となる位置が原点位置に設置される。移動ステージ119には原点位置に対応して検出器41が設けられている。検出器41にはフォトインタラプタ等が用いられ、移動ステージ119に設けられた基準40としての遮光板が検出器41を横切る度に原点信号を発生する。検出器41の原点信号により設定された位置に移動ステージ119を位置決めすると、対物レンズ116の光軸が培養容器14の中心位置に位置決めされる。以下では、検出器にフォトインタラプタを用いるとして説明する。なお、検出器41および基準40は、x方向およびy方向にそれぞれ設けられる。
- [0054] 顕微鏡管体115をxy方向に移動させる移動ステージ119は、粗動移動と、測定ポイントから僅かな距離だけ離れた位置への移動である微動移動との2つの移動形態をとることができる。微動移動は標本内での移動であって、大きくても数mm程度の移動距離である。微動移動の際にはパルスを利用して移動制御を行う。
- [0055] まず、粗動移動について説明する。基準40が検出器41を横切ると、例えば、図7に示すような信号Iが検出器41から出力される。このような出力信号Iは、予め正確に把握しておくことができる。移動ステージ119を位置決めする際には、信号Iが $I_1 - I_1 + \Delta I$ の範囲に入るように移動ステージ119のx方向位置をフィードバック制御する。その結果、移動ステージ119は位置 $x_1 - x_1 + \Delta x$ の範囲に位置決めされる。 ΔI の範囲を可能な限り小さく設定することにより、 $0.1 \mu\text{m}$ オーダーの精度で位置決めすることができる。
- [0056] 微動移動の場合には、パルスをカウントすることにより移動距離を制御する。移動ステージ119の最小送りが1パルス当たり $5 \mu\text{m}$ の場合には、10パルス分だけ移動することにより観察位置が $50 \mu\text{m}$ 変化することになる。
- [0057] 一第4の実施の形態一

つぎに、第4の実施の形態による顕微鏡装置について説明する。図8に、第4の実施の形態による顕微鏡装置の概略構成を示す。図8において、図6に示した第3の実施の形態と同様の機能を有する箇所には同一の符号を付している。ここでは、第3の実施の形態との相違点を主に説明する。なお、第4の実施の形態による顕微鏡装置は、試料室10、筐体20および環境制御装置50を備えていない。

[0058] 図8は、培養容器113に入った標本(生物試料)を透過照明で観察する場合を示している。顕微鏡装置のベース111上には載置台112および移動ステージ119が固設されている。載置台112の試料載置部112aには観察用の開口112bが形成されており、標本が入った培養容器113は開口112bが設けられた部分に載置される。試料載置部112aにはマニピレータ支持用のサポート112cが設けられている。ここでは、投薬用細管112dをサポート112cに取り付けた例を示している。

[0059] 移動ステージ119上には顕微鏡筐体115が固設されている。顕微鏡筐体115には、対物レンズ116および観察像を撮影する撮像装置117が設けられている。一方、透過照明装置114は載置台112に設けられており、試料載置部112aの上方に配置されている。顕微鏡筐体115に設けられた対物レンズ116は、培養容器113が載置される試料載置部112aの下方に透過照明装置114と対向するように設けられている。すなわち、培養容器113中の標本を透過照明装置114により図示上方から照明して、標本を透過し開口112bを通過した光を対物レンズ116で観察する。

[0060] また、第3の実施の形態と同様に、移動ステージ119には検出器41が設けられ、顕微鏡筐体115には基準40が設けられている。そして、移動ステージ119は、検出器41から出力される信号に基づいて顕微鏡筐体115を粗動移動するとともに、パルスを利用した微動移動を行う。粗動移動および微動移動の方法については、上述した第3の実施の形態と同様であるので説明を省略する。

[0061] このように、図8に示す顕微鏡装置では、培養容器113が載置される載置台112を固定式とし、その載置台112に対して顕微鏡筐体115をx、y、zの3方向に移動できるような構成とした。

倒立型顕微鏡において、投薬用細管112dを設けて培養容器113内の溶液を還流したり、細胞の膜電圧の測定等を行う場合、標本の観察位置を変更するために培養

容器113を載置するステージを移動すると、還流用のチューブが外れたり、電位測定用のパッチが外れるという可能性がある。一方、正立型顕微鏡において標本ステージを移動させる代わりに顕微鏡全体を移動させる場合、高倍観察において対物レンズの先端が培養容器113の溶液と接触するため、移動範囲が限られてしまう。また、顕微鏡全体を移動させると移動物が大きくなるため高速な移動により振動を引き起こし、還流用のチューブが外れたり、電位測定用のパッチが外れる可能性があった。

[0062] しかしながら、第4の実施の形態による顕微鏡装置においては、上述したような構成とすることにより、観察ポイントを変更する際にも培養容器113や投薬用細管112dを移動させることがないため、培養容器113の標本を安定な状態に保つことができる。さらに、照明装置114を移動させないので移動部分が小さくでき、高速に移動ができるとともに移動時の振動が小さい。

[0063] 図9は第4の実施の形態の変形例を示す図である。

ベース111上には移動ステージ119および載置台112が固設されている。載置台112には、光学ガラスが詰め込まれた試料載置部112aが3カ所に設けられている。なお、ガラスを詰め込む代わりに、培養容器3を置いて密閉保持することもできる。培養容器113はこれらの試料載置部112aに載置される。すなわち、図9に示す顕微鏡装置では、載置台112上に3つの培養容器113を載置して、それらを順に観察することができる。載置台112上には、試料載置部112aに対応するように照明装置114が3つ設けられたカバーCが、培養容器113を覆うように取り付けられる。その結果、培養容器113は気密環境に置かれることになる。一方、顕微鏡筐体115や移動ステージ119は気密環境とはなっていない。

なお、上述した第3の実施の形態と同様の環境制御装置を用いて、カバーC内(試料室)の環境(温度および湿度)を制御することもできる。

[0064] 移動ステージ119には、試料載置部112aのそれぞれに対応して、検出器41A, 41B, 41Cがx方向に並んで設けられている。検出器41A～41Cは上述した検出器41と同様のものであり、移動ステージ119によって顕微鏡筐体115がx方向に移動すると、基準40の位置が検出器41A～41Cの位置に一致したときに原点信号を発生する。すなわち、検出器41A～41Cを利用することにより、対物レンズ6が各試料載

置部2aに位置決めされる。なお、図示していないが、y方向に関しては、各試料載置部112aに共通な検出器41および基準40が設けられている。

[0065] 異なる培養容器113の間で対物レンズ116を移動する際には、移動ステージ119を粗動移動させ、検出器41A〜41Cによって試料載置部112aに位置決めする。同一培養容器113内での観察位置の移動は、上述したように微動移動によって観察位置を移動する。

[0066] ー第5の実施の形態ー

図10は本発明の第5の実施の形態による顕微鏡装置を示す図である。

図8に示した第4の実施の形態においては、顕微鏡装置の観察光学系全体を動かし、かつ、光学系を小型化するために有限系の対物レンズおよび光学系を用いた。一方、第5の実施の形態においては、観察光学系の一部を移動できるようにした。さらに、対物レンズを含んだ一部の観察光学系のみを移動させるために、無限系の対物レンズ、および光学系として固定部に結像レンズや撮像装置を配設する構成とした。

[0067] 図10において、図8に示した第4の実施の形態と同一な部分には同一符号を付した。ここでは、第4の実施の形態との相違点を主に説明する。

顕微鏡装置のベース211上には、載置台212、移動ステージ219および顕微鏡筐体固定部220が固設されている。移動ステージ219は、ステージ制御装置103によって制御される。載置台212の試料載置部212aには観察用の開口212bが形成されており、標本が入った培養容器113は開口212bが設けられた部分に載置される。試料載置部212aに設けられたマニピレータ支持用サポート212cには、第4の実施の形態と同様に投薬用細管212dが取り付けられている。載置台212には、培養容器113の標本を透過照明で観察するための透過照明装置114が設けられている。

[0068] 第5の実施の形態の顕微鏡装置では、顕微鏡筐体は固定部220と移動部215とに分割されており、顕微鏡筐体移動部215は移動ステージ219上に固設されている。移動ステージ219は、上面に固設された顕微鏡筐体移動部215を図のx方向、y方向およびz方向に移動することができる。移動ステージ219には第4の実施の形態と同様に検出器41がx軸方向およびy軸方向のそれぞれに設けられている。一方、顕

微鏡筐体移動部215には基準40が設けられている。移動ステージ219の移動機構は上述した移動ステージ119と同様であって観察ポイントの移動において同様の機能を有しているが、ここでは説明を省略する。

[0069] 顕微鏡筐体移動部215には、対物レンズ216および反射ミラー218が設けられている。一方、顕微鏡筐体固定部220には、載置台212に設けられた透過照明装置114とは別に落射照明装置214が設けられている。また、顕微鏡筐体固定部220には、観察像を撮像するための撮像装置117、落射照明装置214の照明光を顕微鏡筐体移動部215側に導いたり観察像を撮像装置7に結像させたりするための光学部材221, 222, 223, 224が設けられている。光学部材223, 224はレンズであり、光学部材222は反射ミラーで、光学部材221はビームスプリッタである。なお、光学部材223は、顕微鏡装置における結像光学系である。

第4の実施の形態の顕微鏡装置では、透過照明および落射照明のいずれでも観察することができるが、以下では、落射照明の場合を例に説明する。

[0070] 落射照明装置214を出射した照明光は、レンズ224, 反射ミラー222およびビームスプリッタ221を介して顕微鏡筐体移動部215の反射ミラー218に入射する。反射ミラー218で反射された照明光は対物レンズ216を介して培養容器113に入射し、標本の所定領域を照明する。標本から出射された光は対物レンズ216、反射ミラー218、ビームスプリッタ221およびレンズ223によって撮像装置117に導かれ、撮像装置117の撮像面に観察像が結像される。

[0071] 対物レンズ216は無遠点光学系のものであり、標本の焦点面から発した光は対物レンズ216を通過すると平行光束225となり、その平行光束225が反射ミラー218によってビームスプリッタ221へ導かれる。また、落射照明装置214を出射した照明光はレンズ224により平行光束とされ、その平行光束の照明光が反射ミラー222およびビームスプリッタ221を介して反射ミラー218へ入射される。

[0072] 図10に示す顕微鏡装置では、顕微鏡筐体移動部215を移動ステージ219で移動しても、対物レンズ216の有効視野内にある標本からの光の平行光束の少なくとも中心の光が、結像光学系の入射瞳を通過するように構成されている。この場合、顕微鏡筐体移動部215のストロークは数mm程度なので、光学部材221, 223の口径は、顕

顕微鏡筐体移動部215がy方向に移動する分だけ大きくする。すなわち、顕微鏡筐体移動部215の移動許容範囲の移動量は数mm程度なので、光学部材221, 223の口径をその移動量に合わせて数mm程度大きくすれば良い。観察光学系の一部を移動することにより、観察光学系全体が移動する場合と比べて、顕微鏡筐体移動部215の負荷が減るのでレスポンスが良くなる。

[0073] なお、複数または大きい培養容器113を観察するために、移動ステージ219のx方向およびy方向のストロークが長くなる場合がある。この場合は、図11のように光をy方向に反射するミラーM1を対物レンズ216と共に移動ステージ19のy方向移動部219aに設け、光をx方向に反射するミラーM2をミラーM1、対物レンズ16およびy方向移動部219aと共に移動ステージ19のx方向移動部219bに設ける。これにより、光束がビームスプリッタ221から外れてしまうのを防止できる。

[0074] このように、第5の実施の形態においても、載置台212に載置された培養容器113に対して顕微鏡筐体移動部215を移動させることにより、観察位置を移動させることができる。そのため、第4の実施の形態と同様の効果を奏することができる。加えて、標本からの光束を平行光束225とすることにより、顕微鏡筐体を固定部220と移動部215とに分割して、移動部215のみを載置台212に対して移動させることが可能となる。そのため、移動ステージ219で移動させるべき移動物の重量が軽くなり、より高速に移動を行わせることができる。また、移動・停止の際の振動の発生を低減することができる。

[0075] ー第6の実施の形態ー

図12は本発明の第6の実施の形態による顕微鏡装置を示す図であり、透過照明で観察を行う顕微鏡に関するものである。第6の実施の形態においては、上述した第3の実施の形態と同様に、生物試料Sを収めた試料室の環境状態を制御するとともに、顕微鏡を収納した筐体を恒温状態とする。なお、第3の実施の形態では、試料室10には一つの培養容器14が収納されたが、図12に示す第6の実施の形態では、試料室10内に5つの培養容器14A～14Eが一行に並べて収納される。

[0076] なお、図12の装置においても図6に示したようなコントローラ100, モニタ101, 指令部102, ステージ制御装置103を備えているが、図示は省略した。また、試料室10の

ジョイント部55aおよび管体20のジョイント部56aには配管55および配管56がそれぞれ接続され、配管55, 56を介して図6に示すのと同様の環境制御装置50(不図示)が接続されている。

図12では培養容器14A～14Eに隠れて見えないが、図6に示した試料室10と同様に、底板11には5つの観察用窓が埋め込まれており、その観察用窓上に培養容器14A～14Eが載置されている。なお、観察用窓としてガラスを設ける代わりに、その穴に培養容器を置いて窓と兼用しても良い。試料室10の開閉蓋(上板)12には、各観察用窓に対向する位置に5つの透過照明装置13A～13Eが設けられている。

[0077] 一方、管体20内には、図6の場合と同様に、ベース111, 移動ステージ119, 対物レンズ116が設けられた顕微鏡管体115および撮像装置117(不図示)からなる顕微鏡が設けられている。なお、図12では管体20の内部が分かりやすいように、管体20の前面201を外した状態で示した。管体20の下部には、管体20の左右方向(x軸方向)に延びるガイド90および送りネジ91が設けられている。モータ92は送りネジ91を回転駆動する。モータ92にはパルスモータやエンコーダ付DCモータ等が用いられる。ガイド90はベース111に貫通して挿入されており、送りネジ91はベース111に貫通して螺合している。モータ90により送りネジ91を正転および逆転駆動すると、ベース111はガイド90に沿って左方向および右方向に移動する。モータ90はステージ制御装置103によって制御される。

[0078] 移動ステージ119, 対物レンズ116, 顕微鏡管体115および撮像装置117の構成は、図6に示したものと同様の構造を有している。移動ステージ119には、移動ステージ119を原点位置に位置決めするための検出器41が、x方向移動およびy方向移動にそれぞれ設けられている。顕微鏡管体115には、検出器41に対応して基準40が設けられている。また、管体20の底板部分には、ベース111を各培養容器14A～14Eの位置に位置決めするための検出器93A～93Eが設けられている。一方、ベース111には検出器93A～93Eに対する基準94が設けられている。検出器93A～93Eには検出器41と同様にフォトインタラプタ等が用いられ、基準94には基準40と同様に遮光板が用いられる。

[0079] 第6の実施の形態では、複数の培養容器14A～14Eを観察する際、一つの顕微

鏡をx方向に移動させて順に観察する。図12に示す状態では、顕微鏡のベース111は培養容器14Cの観察位置に位置決めされており、対物レンズ116の観察ポイントは培養容器14Cの中心位置に位置決めされる。そのときの位置決めは検出器93Cと基準94によって行われる。

この状態から隣の培養容器14Bを観察する場合には、モータ92により送りネジ91を正転駆動する。検出器93Bが基準94を検出したならばモータ92を停止して、ベース111を検出器93Bで設定される位置に位置決めする。その結果、対物レンズ116の観察ポイントが培養容器14Bの中心位置に位置決めされる。その後の、培養容器14B内の観察ポイントの移動は上述した実施の形態と同様である。

[0080] ところで、生物標本を長時間観察するような場合には、一定の時間間隔(例えば、15分間隔)で各標本を観察するのが一般的である。例えば、所定時間間隔毎に培養容器14A, 14B, 14C, 14D, 14Eの順に観察する。第6の実施の形態では、このような場合、容器間の移動はモータ92および検出器93B〜93Eを用いた粗動移動により素早く、かつ、高精度に位置決めすることができる。さらに、所定時間間隔毎に繰り返し観察を行った場合でも、観察位置の再現性が非常に高い。

[0081] 一第6の実施の形態の変形例1一

上述した第6の実施の形態では、複数の培養容器14A〜14Eを一行に配設して、1台の顕微鏡で観察する場合について説明した。図13に示す変形例1では、培養容器14A〜14Cが円弧状に配設される場合について示した。図13は顕微鏡装置を上方から見た平面図であり、培養容器14A〜14Cが配設される載置台を省略して示した。なお、図13に示す例では、上述したような試料室10, 筐体20, 環境制御装置50が図示されていないが、これらについては用途に応じて設けても良いし、設けなくても良い。

[0082] 顕微鏡筐体152が固設されたxyステージ158は回転ステージ159上に載置されている。そのため、回転ステージ159によって、顕微鏡筐体152が載置されたxyステージ158を軸151を回転軸として回転することができる。顕微鏡筐体152には対物レンズ153および撮像装置117が設けられている。156A, 156B, 156Cは培養容器14A〜14Cに対応して設けられた検出器であり、円弧状に配設されている。一方、顕微

鏡筐体152には基準155が設けられている。

[0083] なお、基準155および検出器156A～156Cの構成は、上述した基準40および検出器41～41Cの構成と同様である。変形例1の場合も、顕微鏡筐体152を回転して基準155が検出器156A～156Cを横切る度に原点信号を発生する。変形例1の場合、回転ステージ159による回転移動で粗動移動が行われ、xyステージ158により微動移動が行われる。

[0084] 一第6の実施の形態の変形例2一

図14(a)は変形例2による顕微鏡装置を示す平面図であり、顕微鏡装置の載置台(不図示)には図14(b)に示すような培養容器171が載置される。なお、図14(a)では載置台の記載を省略した。なお、変形例2においても試料室10、筐体20、環境制御装置50が図示されていないが、これらについては用途に応じて設けても良いし、設けなくても良い。図14(b)に示すように、培養容器171には標本を入れるためのウェル172が格子状に複数形成されている。このウェル172の各々に標本が入れられる。顕微鏡装置のベース160上にはxステージ167が固設されており、xステージ167の固定部167Aに対して可動部167Bがx方向に移動する。

[0085] 可動部167Bはyステージの固定部を兼ねており、可動部167Bにはy方向に移動可能なy可動部167Cが設けられている。y可動部167C上には顕微鏡筐体161が固設されており、y可動部167Cは顕微鏡筐体161をz方向に移動させるz移動機構を備えている。顕微鏡筐体161には対物レンズ162および撮像装置117が設けられている。

[0086] xステージ167の固定部167Aには複数の検出器168がx方向に並んで設けられている。検出器168の数は培養容器171のx方向に関するウェル172の数と等しく、ウェル172のx方向間隔と等しい間隔で配設されている。これらの検出器168の基準としてx基準170xが可動部167Bに設けられている。

[0087] 一方、可動部167Bには、y方向に並んだ検出器166が複数設けられている。検出器166の数は培養容器171のy方向に関するウェル172の数と等しく、ウェル172のy方向間隔と等しい間隔で配設されている。そして、検出器166に対応するy基準170yがy可動部167Cに設けられている。基準170x、170yおよび検出器168、166の

構成は上述した基準40および検出器41〜41Cの構成と同様であり説明を省略する。

- [0088] 変形例2の場合、検出器168の原点信号を利用して可動部167Bのx方向粗動移動、すなわち、x方向のウェル間移動を行わせる。そして、検出器166の原点信号を利用して可動部167Cのy方向粗動移動、すなわち、y方向のウェル間移動を行わせる。この場合も、ウェル172内における観察位置の変更の際には、パルス信号を利用して可動部167Bおよび可動部167Cを微動移動させる。
- [0089] 上述した第3〜第6の実施の形態では、検出器としてフォトインタラプタを用いて位置決めをする場合を例に説明した。しかし、これには限定されず、例えばクリック式位置決め機構のような機械式の位置決め装置を用いても良い。また、本発明の特徴を損なわない限り、本発明は上記実施の形態に何ら限定されるものではない。
- [0090] 以上説明したように、第3から第6の実施の形態による顕微鏡装置においては、培養容器の下方から観察する観察光学系を移動して観察位置を変更するようにした。これにより標本(生物試料)に環流用チューブや電位測定用パッチ等を付けた状態で、素早く観察光学系を移動して観察位置を変更しても、環流用チューブや電位測定用パッチが外れるという問題が生じない。
- [0091] 本出願は日本国特許出願2003-156810号(2003年6月2日出願)および日本国特許出願2003-171820号(2003年6月17日)を基礎として、その内容は引用文としてここに組み込まれる。

産業上の利用の可能性

- [0092] 以上では、撮像装置によって生物試料を撮像する顕微鏡装置を例として説明したが、接眼レンズ等を設けてユーザーが生物試料を直接観察することもできる。

請求の範囲

- [1] 顕微鏡装置は、
標本用容器が載置される載置台と、
前記標本用容器内の標本を照明する照明装置と、
前記標本用容器の下方から前記標本を観察する観察光学系と、
前記標本の観察位置を変更するように、前記観察光学系の少なくとも一部を顕微鏡本体に対して前記観察光学系の光軸の略垂直方向に移動する駆動装置とを備え、
前記載置台および前記照明装置は、前記顕微鏡本体に対して固定されている。
- [2] 顕微鏡装置は、
標本用容器内の標本を観察する観察光学系と、
前記観察光学系を収納する密閉構造の筐体と、
前記標本用容器を載置する載置台を含み、前記標本用容器を出し入れする開閉蓋を有する気密構造の試料室と、
前記試料室の温度および湿度を制御するとともに、前記筐体内の温度を制御する環境制御部とを備える。
- [3] 請求項1に記載の顕微鏡装置は、
前記観察光学系を収納する密閉構造の筐体と、
前記載置台を含み、前記標本用容器を出し入れする開閉蓋を有する気密構造の試料室と、
前記試料室の温度および湿度を制御するとともに、前記筐体内の温度を制御する環境制御部とをさらに備える。
- [4] 請求項2または請求項3に記載の顕微鏡装置において、
前記試料室が前記開閉蓋以外の面において前記筐体と結合することにより、前記筐体は密閉される。
- [5] 請求項2または請求項3に記載の顕微鏡装置において、
前記筐体は、観察光路上に透明部材が設けられた面を有し、
前記試料室は、前記観察光路上に透明部材が設けられた面を有し、

前記透明部材が設けられた前記筐体の面と、前記透明部材が設けられた前記試料室の面とが光学的に結合する。

- [6] 請求項4に記載の顕微鏡装置において、
前記筐体と結合し、前記筐体を密閉する前記試料室の前記面には、その全面または一部に前記標本を顕微鏡観察するための透明部が形成される。
- [7] 請求項2に記載の顕微鏡装置は、
前記開閉蓋に取り付けられ、前記標本を照明する照明装置をさらに備える。
- [8] 請求項2から請求項7のいずれかに記載の顕微鏡装置において、
前記筐体の気密性は、前記試料室の気密性よりも低い。
- [9] 請求項2に記載の顕微鏡装置は、
前記筐体内に収納され、前記標本の観察位置を変更するように、前記観察光学系の少なくとも一部を顕微鏡本体に対して前記観察光学系の光軸の略垂直方向に移動する駆動装置をさらに備える。
- [10] 請求項9に記載の顕微鏡装置において、
前記観察光学系は、第1対物レンズおよび第2対物レンズから構成される無限遠光学系からなり、
前記第1対物レンズは、前記筐体内に収納されるとともに、前記駆動装置によって移動され、
前記第2対物レンズは、前記筐体外に配置され、
前記第2対物レンズの口径は、前記第1対物レンズが前記光軸に略垂直方向に移動した場合に、その移動量を許容する大きさを有する。
- [11] 請求項1に記載の顕微鏡装置は、
前記標本用容器を収める気密構造の試料室と、
前記試料室の温度および湿度を制御する環境制御部とをさらに備える。
- [12] 請求項1に記載の顕微鏡装置において、
前記観察光学系は、無限遠系対物レンズ、および前記対物レンズからの平行光束を観察像として結像する結像光学系を有し、
前記駆動装置は、前記対物レンズの有効視野内にある前記標本から平行光束の

中心の光が前記結像光学系の入射瞳を通過するように、前記観察光学系の一部の移動範囲を制御する。

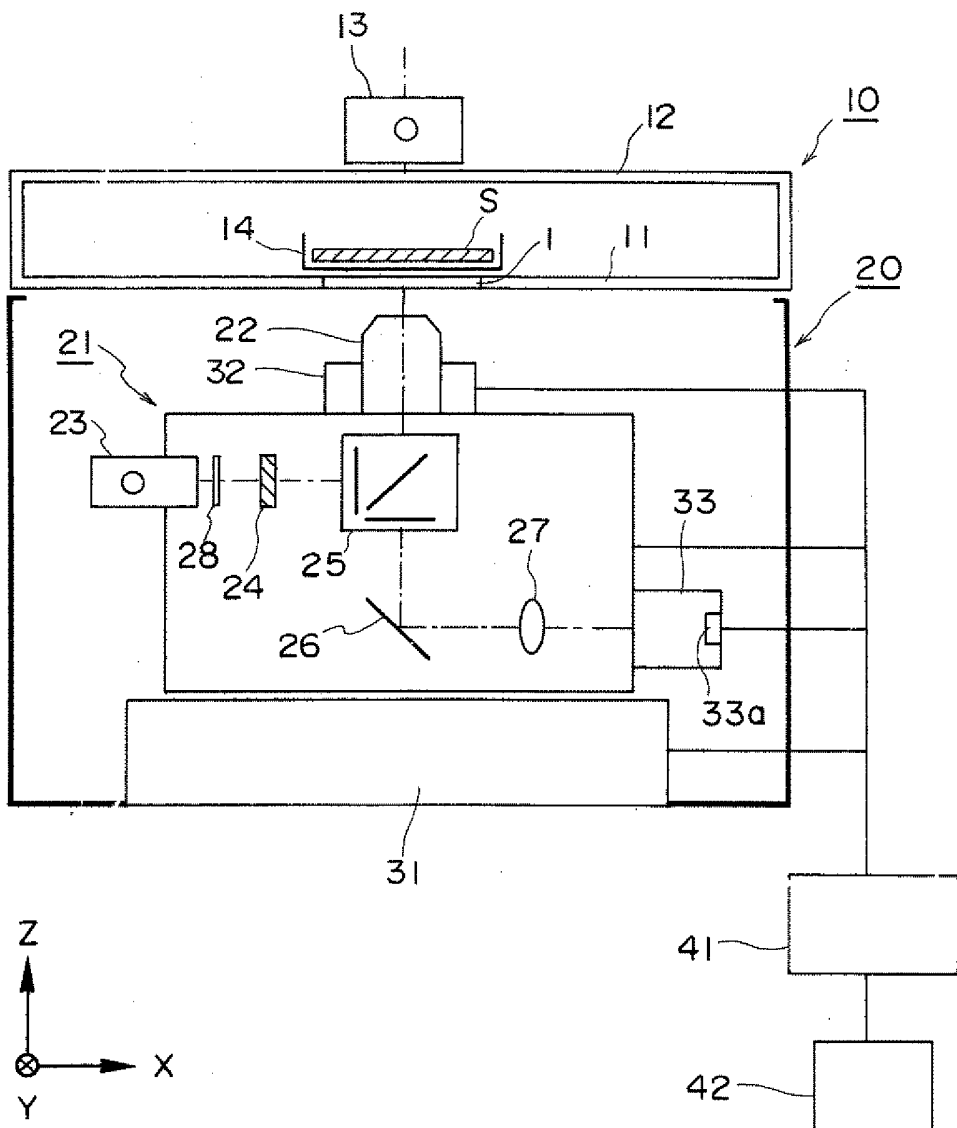
[13] 請求項1, 請求項3, 請求項9, 請求項10のいずれかに記載の顕微鏡装置は、前記観察光学系を予め設定された基準位置に位置決めするように前記駆動装置を制御する制御装置をさらに備える。

[14] 請求項1, 請求項3, 請求項9, 請求項10のいずれかに記載の顕微鏡装置は、前記駆動装置を制御する制御装置をさらに備え、前記載置台には、複数の前記標本用容器を載置するための複数の載置部が形成され、

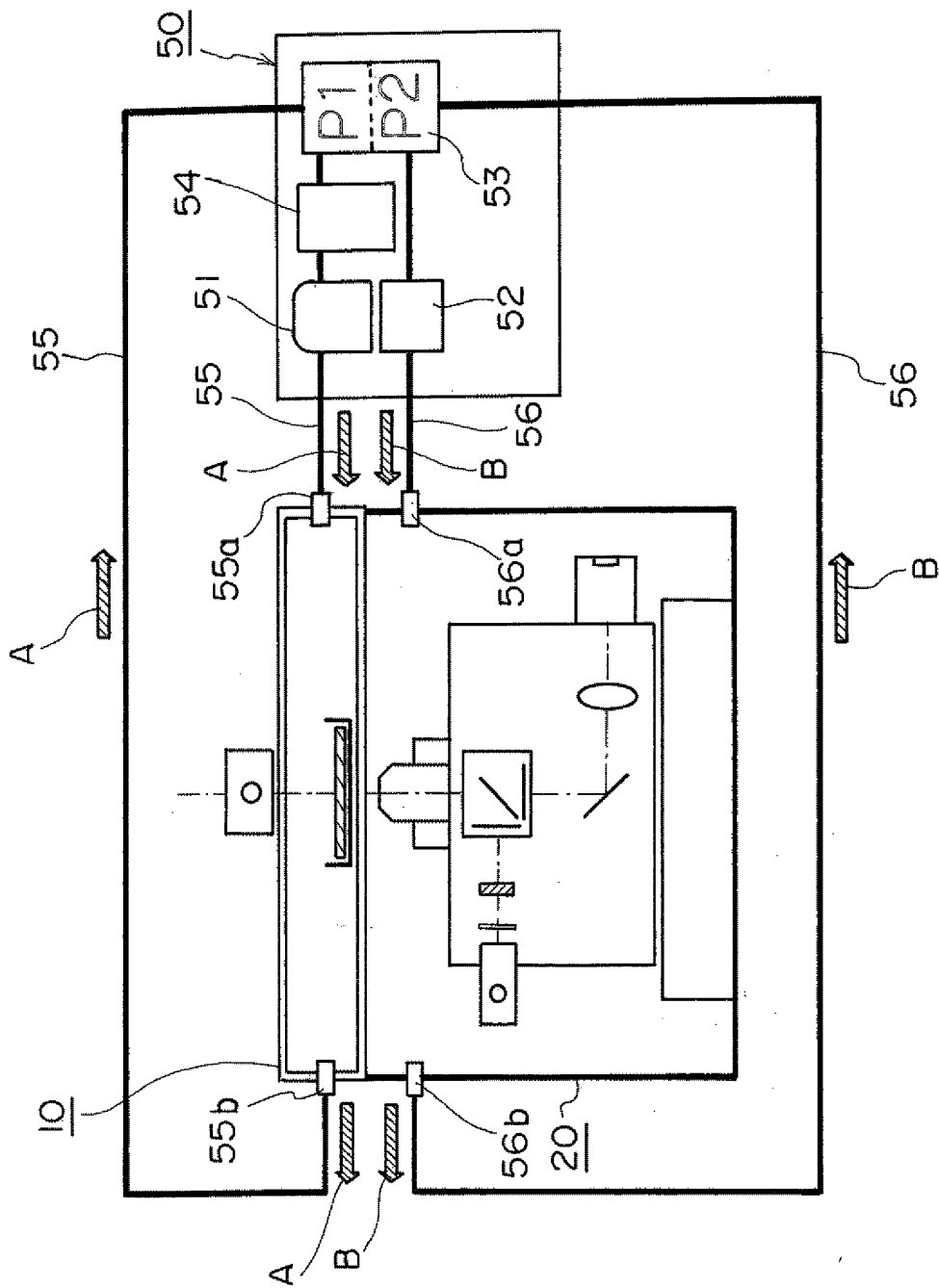
前記制御装置は、前記複数の載置部に対応して予め設定された複数の基準位置に前記観察光学系を位置決めするように、前記駆動装置を制御する。

[図1]

【図1】

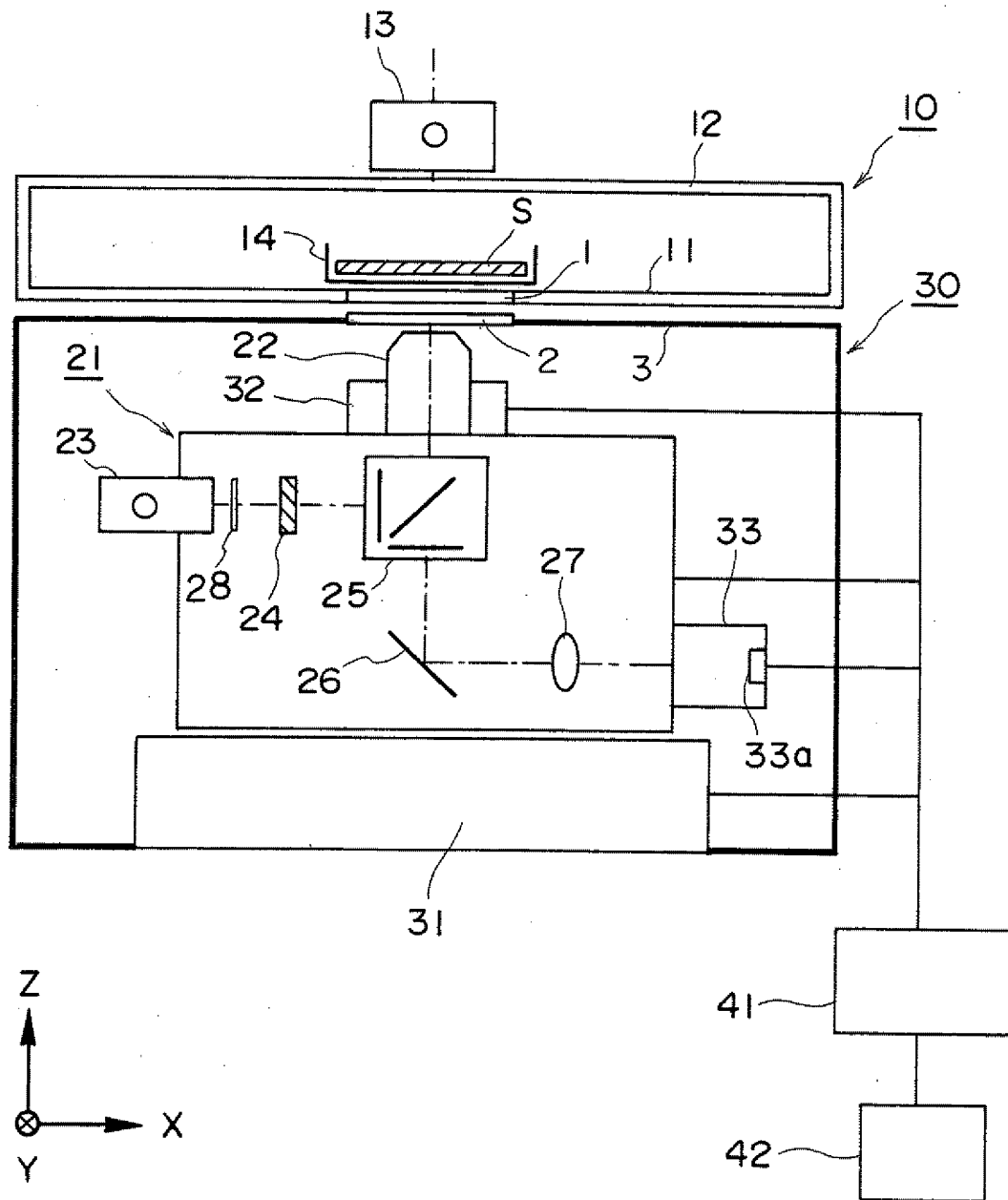


【図2】



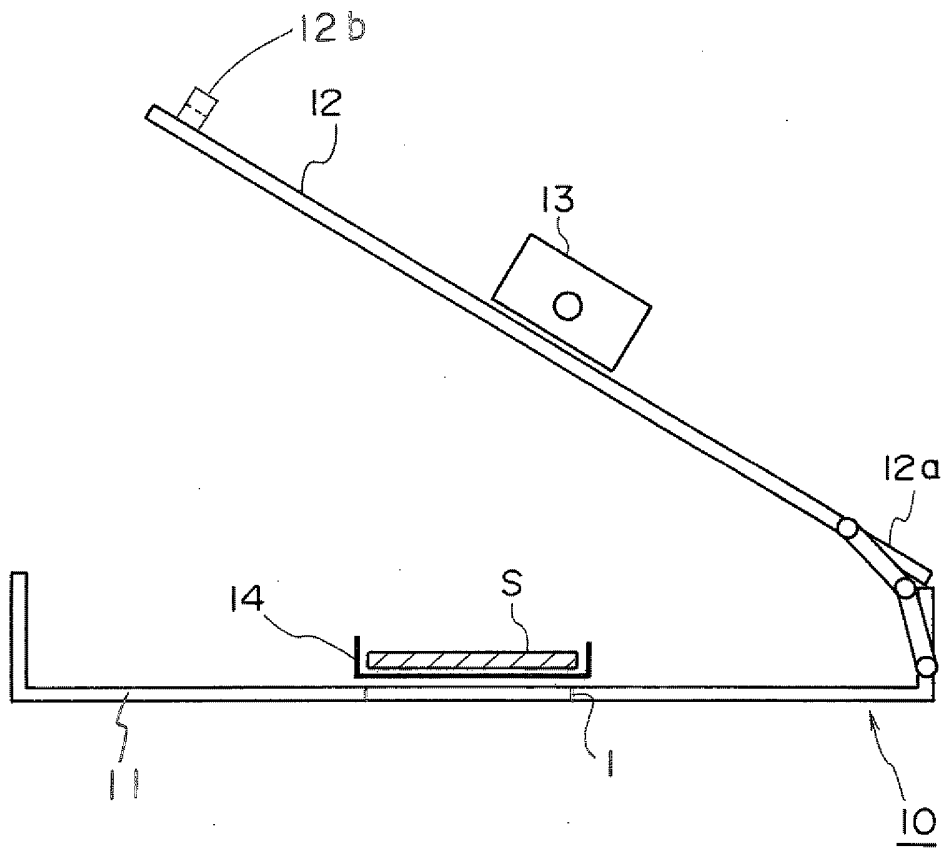
[図3]

【図3】



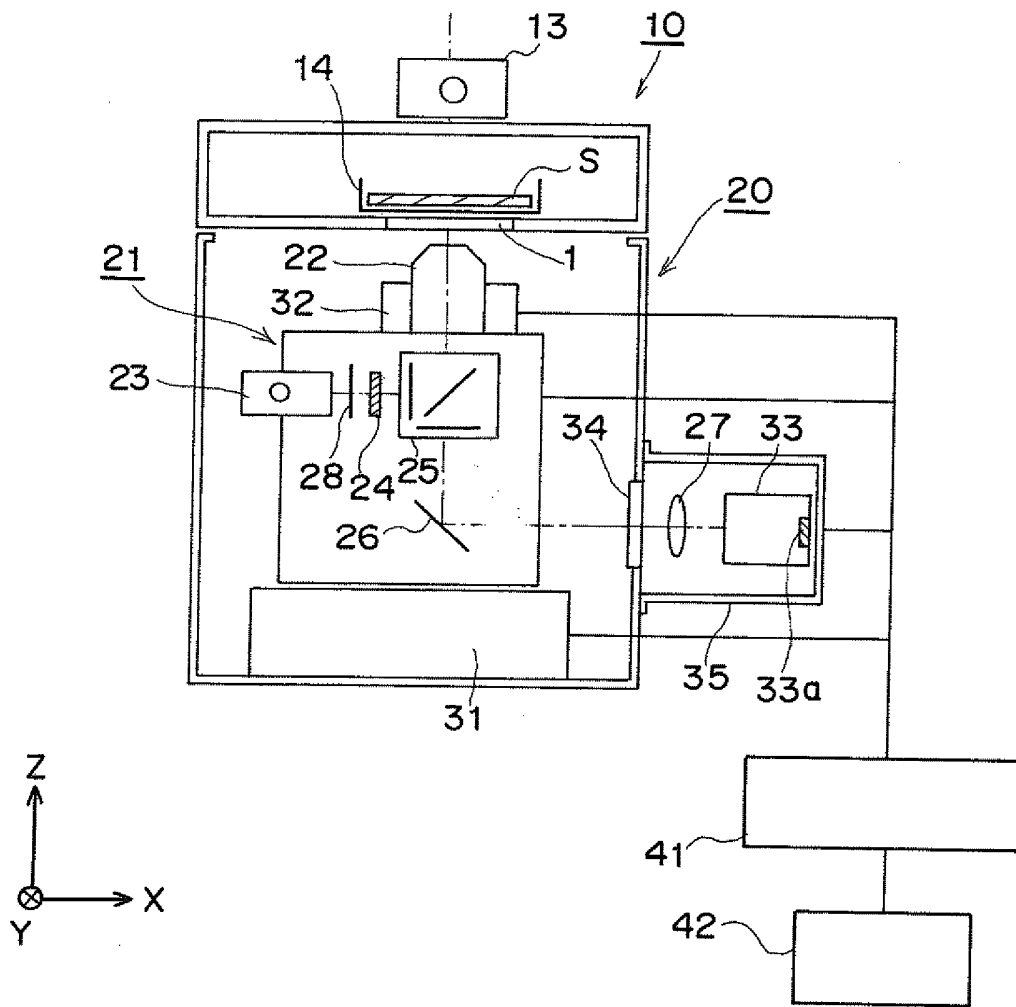
[図4]

【図4】

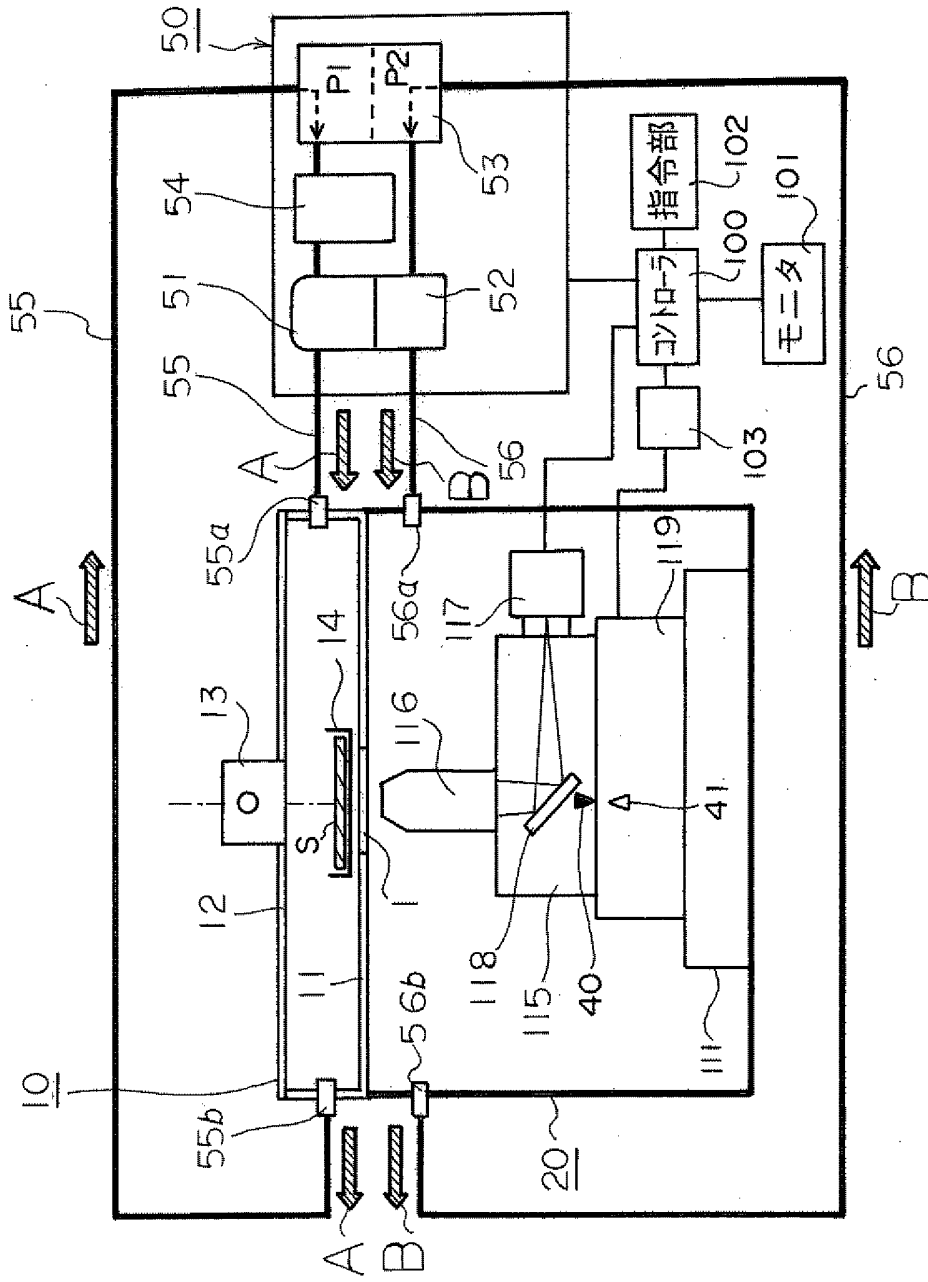


[図5]

【図5】



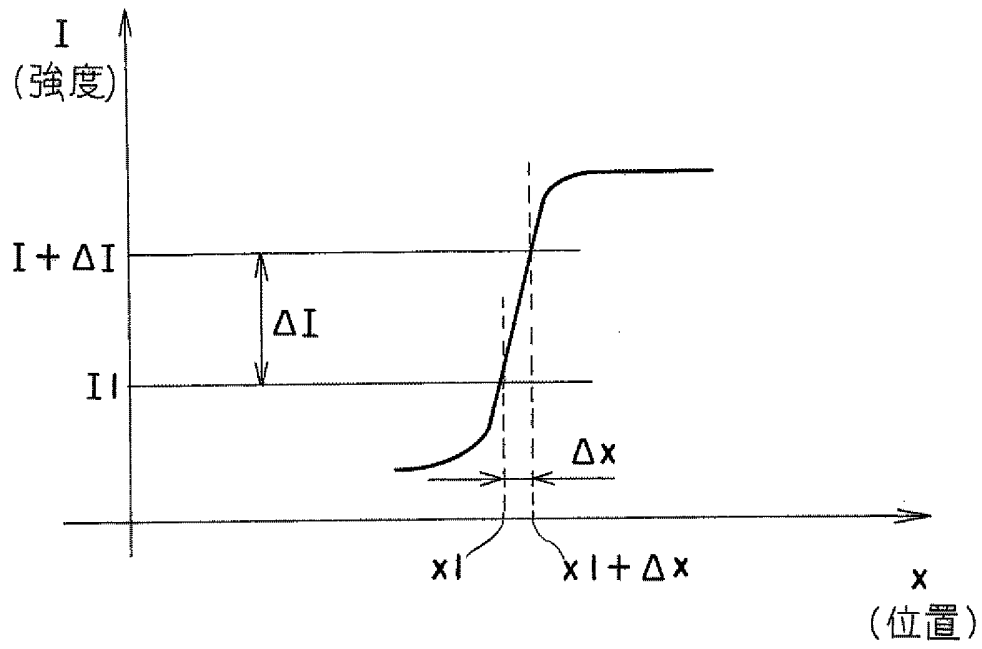
【図6】



【図6】

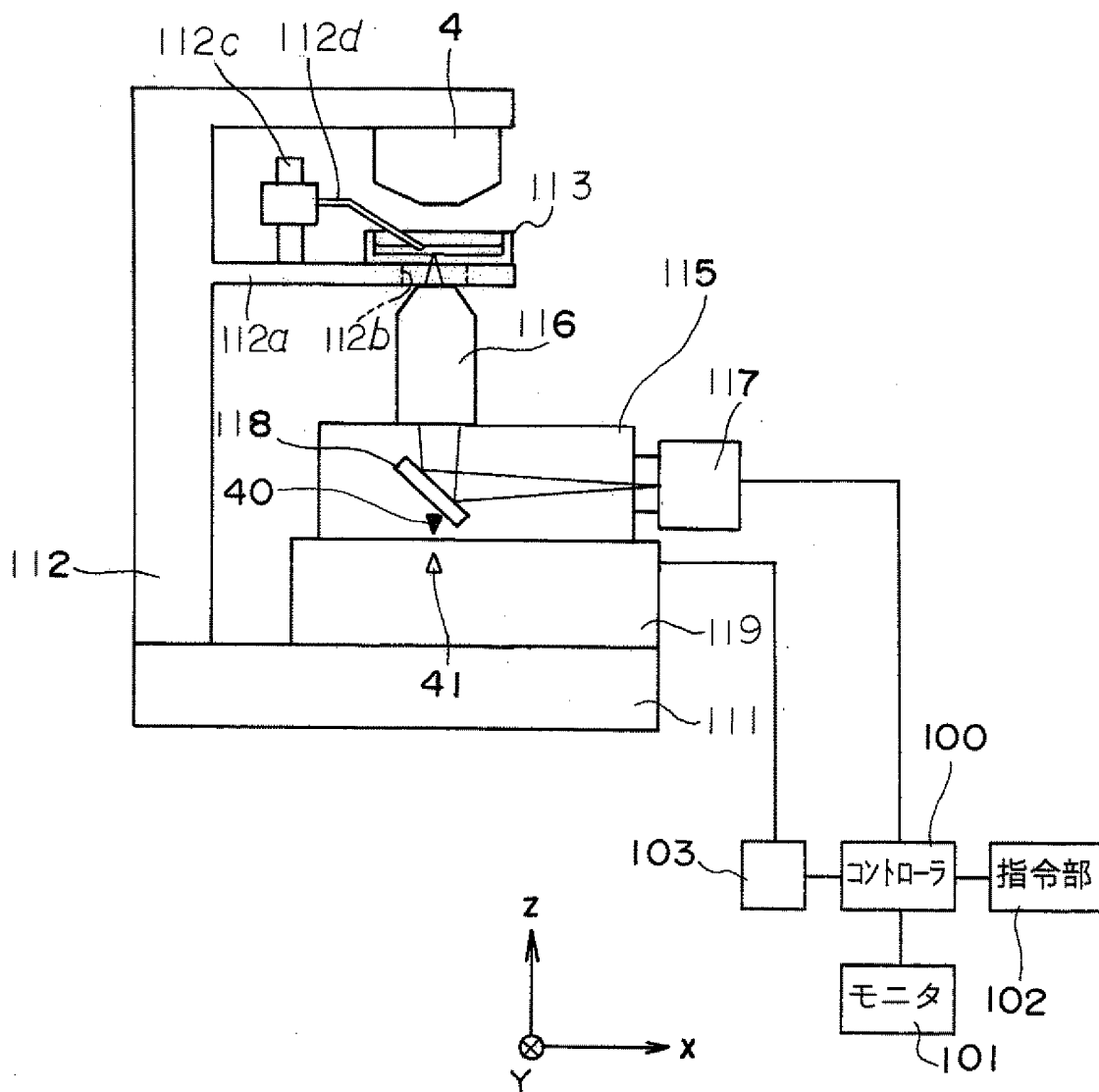
[図7]

【図7】

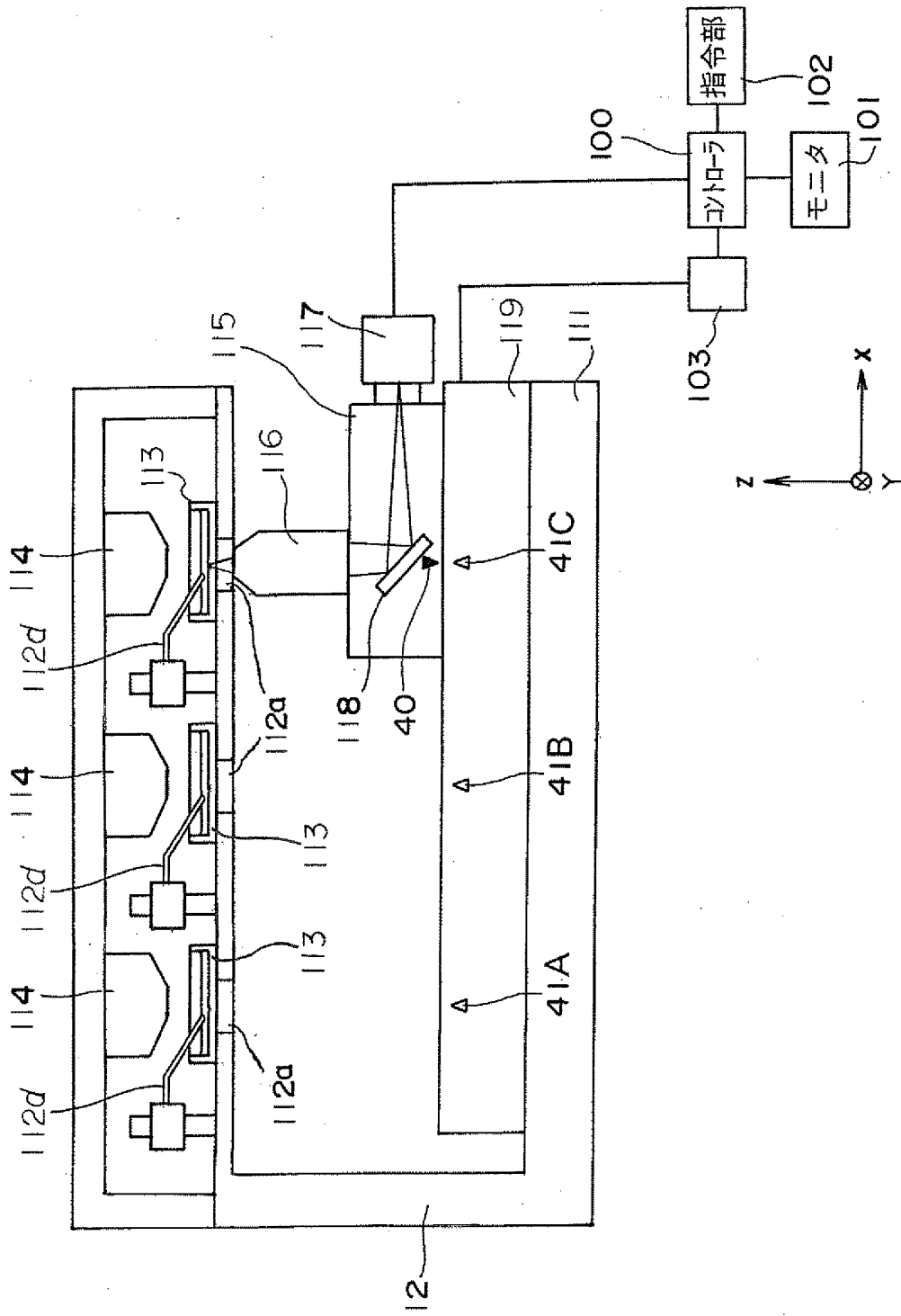


[図8]

【図8】

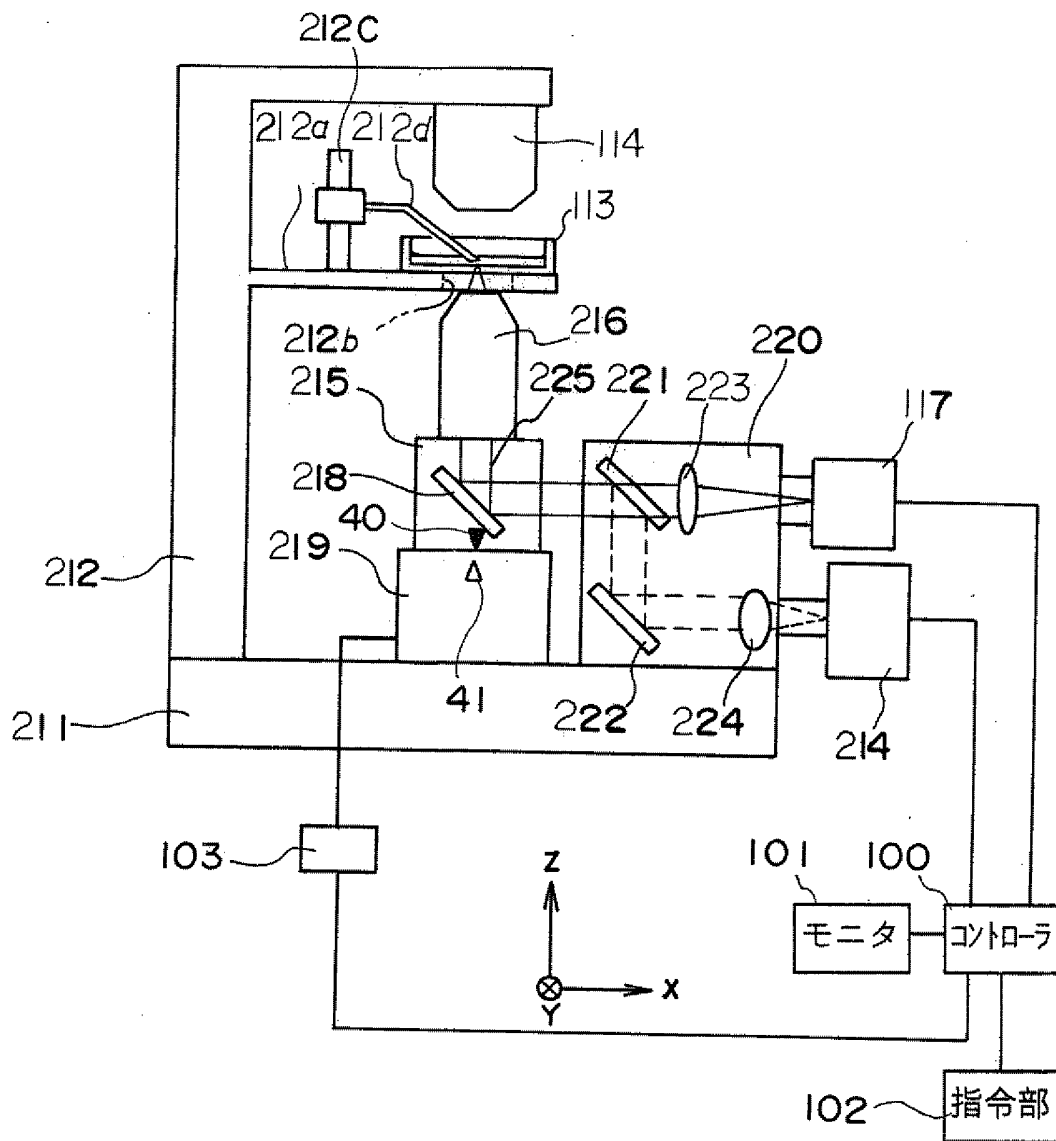


【図9】



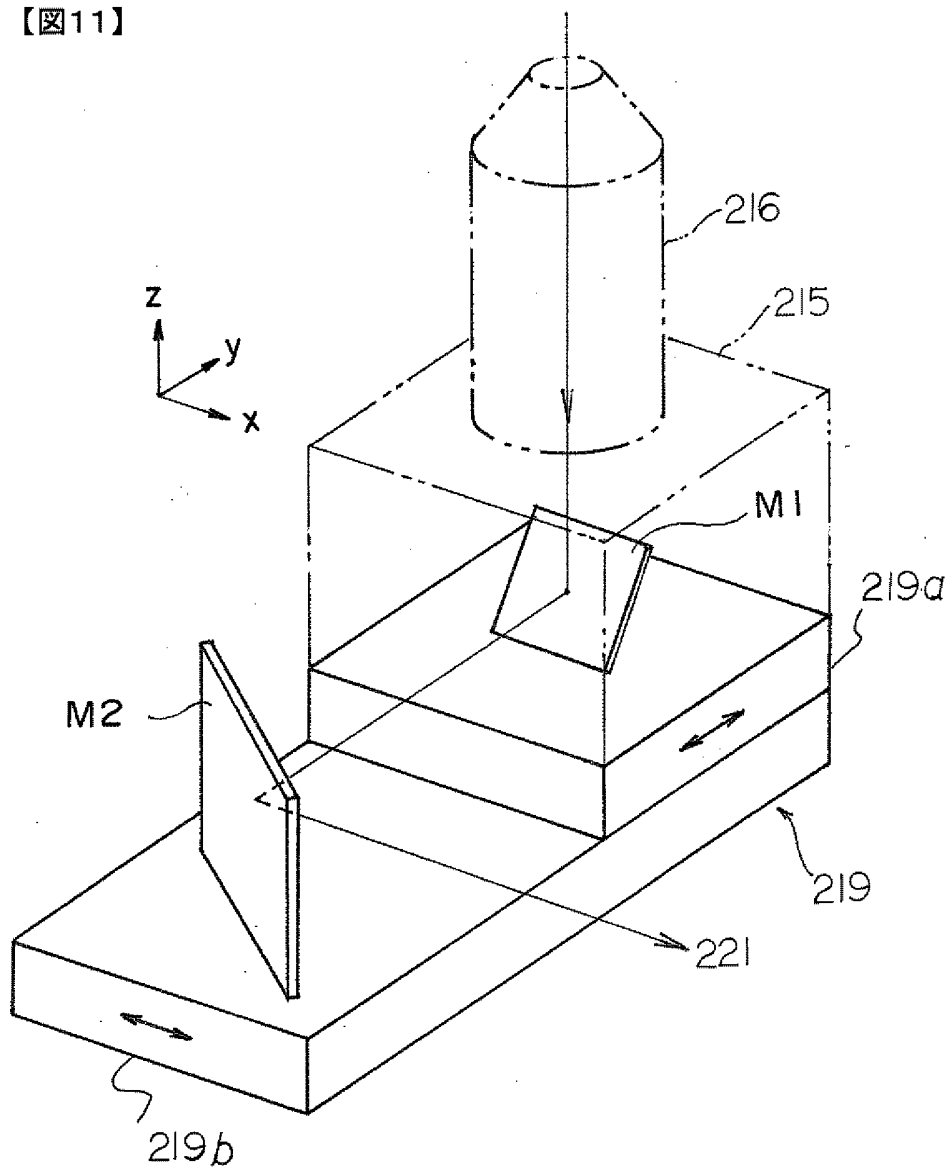
[図10]

【図10】

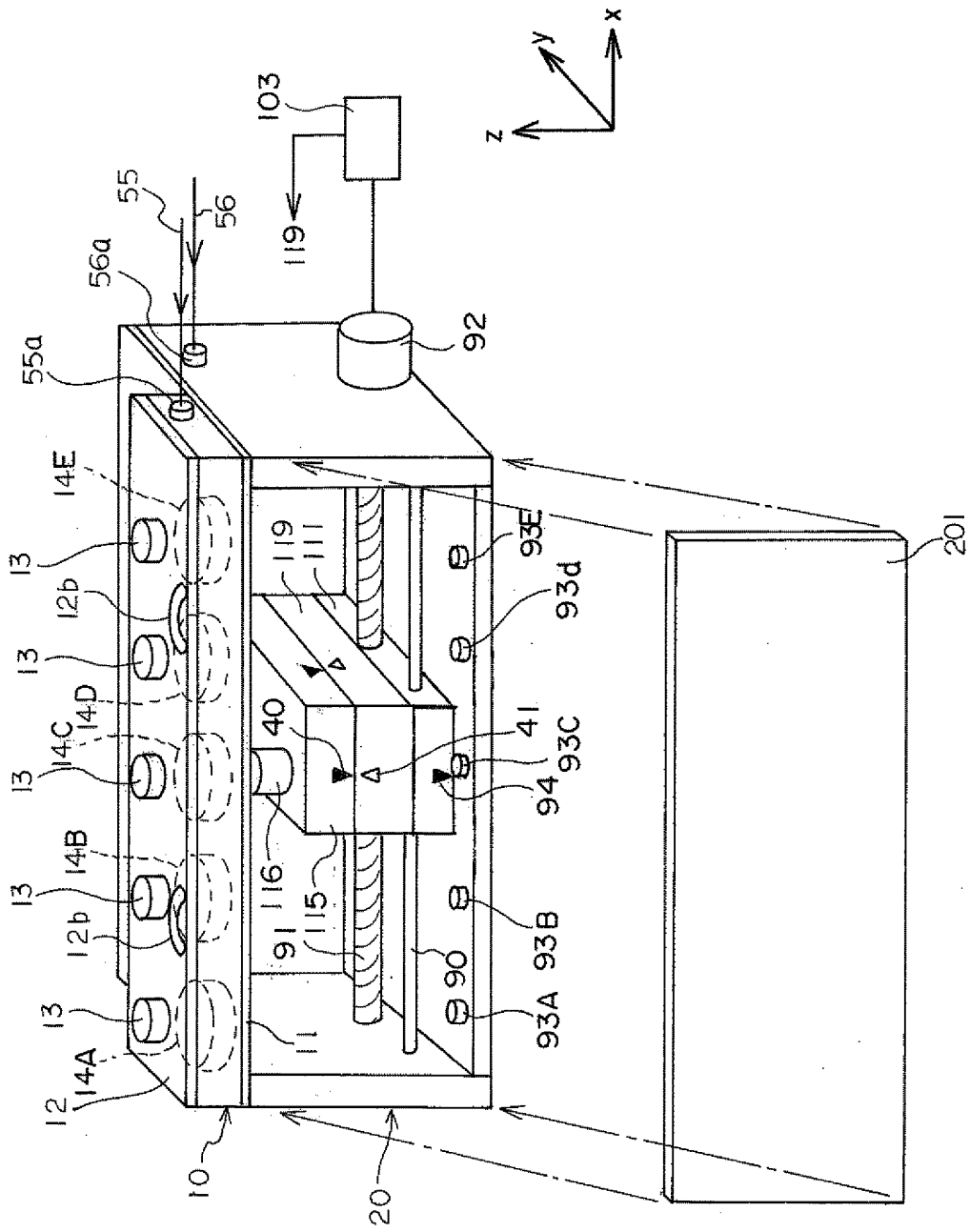


[図11]

【図11】



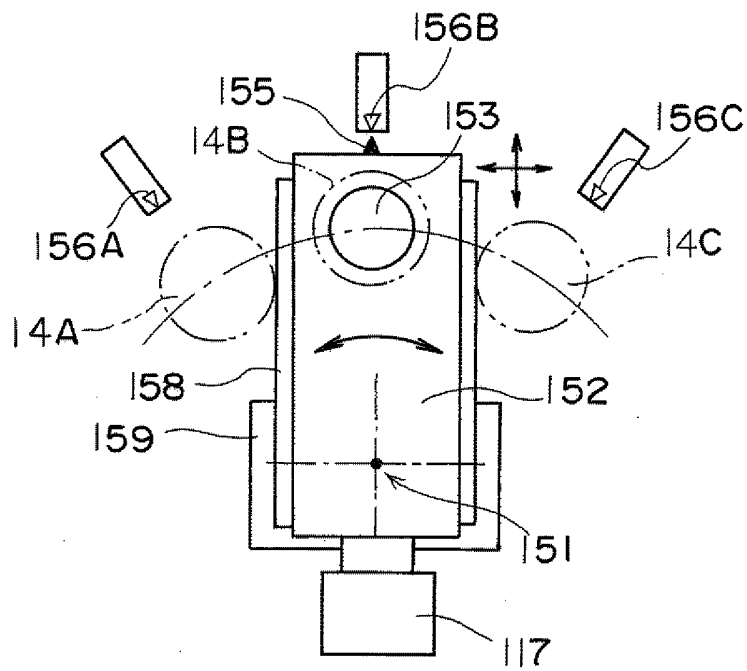
【図12】



【図12】

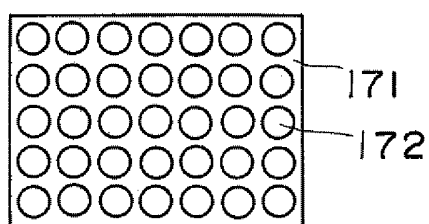
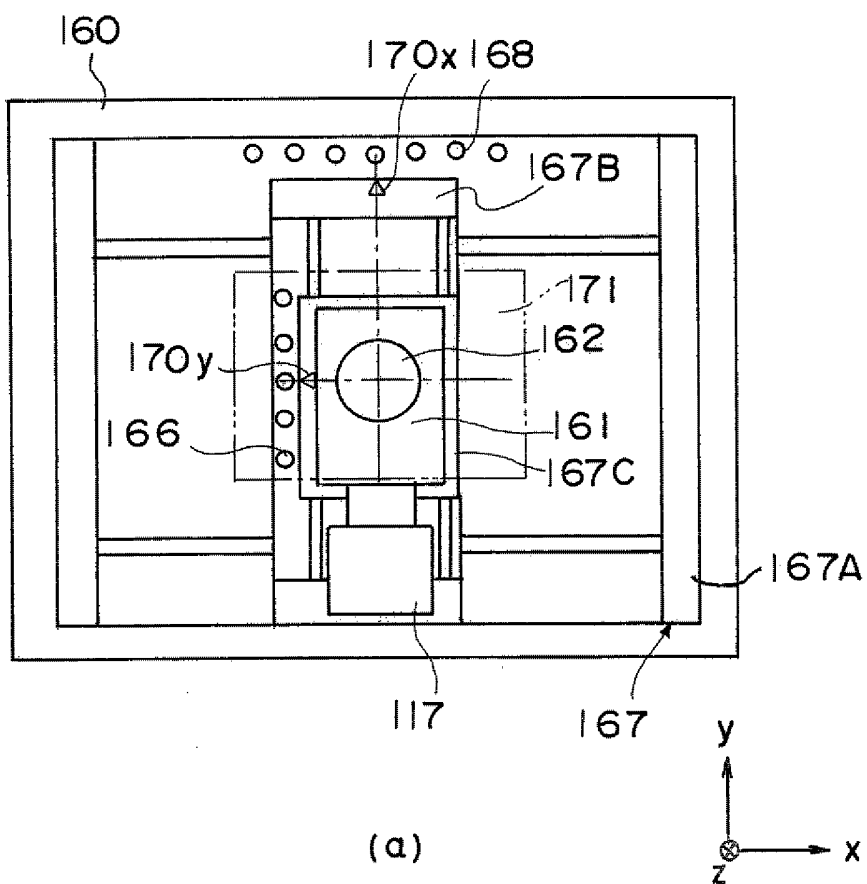
[図13]

【図13】



[図14]

【図14】



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/007604

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 Int.Cl⁷ G02B21/30

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)
 Int.Cl⁷ G02B21/30

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
 Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2004
 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2004 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2004

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.
A	JP 2003-15056 A (Matsushita Electric Industrial Co., Ltd.), 15 January, 2003 (15.01.03), Full text; all drawings (Family: none)	1-14
A	JP 2002-372670 A (Olympus Optical Co., Ltd.), 26 December, 2002 (26.12.02), Full text; all drawings (Family: none)	1-14
A	JP 2002-72100 A (Taiei Denki Kabushiki Kaisha), 12 March, 2002 (12.03.02), Full text; all drawings & US 2003/0174253 A1	1-14

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	"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"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
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 30 August, 2004 (30.08.04)	Date of mailing of the international search report 14 September, 2004 (14.09.04)
---	---

Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/007604

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

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

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

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

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

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

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

The invention of claim 1 and the claims dependent on it relates to a microscope having a placement base, an illumination device, an observation optical system for observing a sample from below, and a drive device for moving the observation optical system in the direction substantially vertical to its optical axis, wherein the placement base and the illumination device are fixed relative to a microscope body.
(continued to extra sheet)

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

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

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/007604

Continuation of Box No. III of continuation of first sheet (2)

The invention of claim 2 and the claims dependent on it relates to a microscope having an observation optical system, a housing for receiving the optical system of a hermetically closed structure, a sample chamber of an airtight structure with an opening/closing lid provided for putting in and taking out a placement base and a sample container, and an environment control portion for regulating the temperature and humidity in the sample chamber and regulating the temperature in the housing. There is no special technical feature common to the inventions.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ G02B21/30

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. Cl⁷ G02B21/30

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 1971-2004年
 日本国登録実用新案公報 1994-2004年
 日本国実用新案登録公報 1996-2004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 請求の範囲の番号
A	JP 2003-15056 A (松下電器産業株式会社) 2003.01.15, 全文, 全図 (ファミリーなし)	1-14
A	JP 2002-372670 A (オリンパス光学工業株式会 社) 2002.12.26, 全文, 全図 (ファミリーなし)	1-14
A	JP 2002-72100 A (泰榮電気株式会社) 2002.03.12, 全文, 全図 & US 2003/0174253 A1	1-14

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 30.08.2004

国際調査報告の発送日 14.9.2004

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)
 山村 浩
 2V 9219
 電話番号 03-3581-1101 内線 3271

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲1及びその従属項に係る発明は、載置台、照明装置、標本を下方から観察する観察光学系、当該観察光学系を光軸の略垂直方向に移動する駆動装置を備え、載置台及び照明装置は顕微鏡本体に対して固定されている顕微鏡に関するものである。

請求の範囲2及びその従属項に係る発明は、観察光学系、それを収納する密閉構造の筐体、載置台と標本容器を出し入れする開閉蓋を有する気密構造の試料室、当該試料室の温度及び湿度を制御するとともに、当該筐体内の温度を制御する環境制御部をそなえた顕微鏡に関するものである。

そして、これらの間には、何ら共通する格別な技術的特徴は存在しない。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。