

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2014-521114

(P2014-521114A)

(43) 公表日 平成26年8月25日 (2014. 8. 25)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
G O 2 B 21/06 (2006. 01)	G O 2 B 21/06	2 G O 4 3
G O 1 N 21/64 (2006. 01)	G O 1 N 21/64	E 2 G O 5 9
G O 1 N 21/27 (2006. 01)	G O 1 N 21/27	A 2 H O 5 2

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 31 頁)

(21) 出願番号	特願2014-518498 (P2014-518498)	(71) 出願人	598041463
(86) (22) 出願日	平成24年6月27日 (2012. 6. 27)		ジーイー・ヘルスケア・バイオサイエンス・コーポレーション
(85) 翻訳文提出日	平成25年12月26日 (2013. 12. 26)		アメリカ合衆国、ニュージャージー州・O 8 8 5 5、ピスカタウェイ、センテニアル・アベニュー、8 0 0 番
(86) 国際出願番号	PCT/SE2012/050720	(74) 代理人	100137545
(87) 国際公開番号	W02013/002720		弁理士 荒川 聡志
(87) 国際公開日	平成25年1月3日 (2013. 1. 3)	(74) 代理人	100105588
(31) 優先権主張番号	61/503, 072		弁理士 小倉 博
(32) 優先日	平成23年6月30日 (2011. 6. 30)	(74) 代理人	100129779
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 黒川 俊久
		(72) 発明者	フォミチョフ, パヴェル・エイ
			アメリカ合衆国、ニューヨーク州、ファースト・アベニュー、3 5 0 番

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 生体イメージングの画像品質最適化

(57) 【要約】

生体イメージングのための顕微鏡システムであって、生体試料の画像の画像品質を最適化し、ユーザが機能的に規定された最適化モードのリストから最適化モードを選択することを可能にするための画像品質オプティマイザを備え、1以上の画像取得パラメータを自動的にセットして、ユーザにより又は自動的にシステムにより選択された生体試料の画像においての1以上の生体基準オブジェクト (BRO) から導出される1以上の画像品質パラメータに基づいて、選択された最適化モードに対する最適なイメージングを実現するように構成される顕微鏡システム。

【選択図】 図5

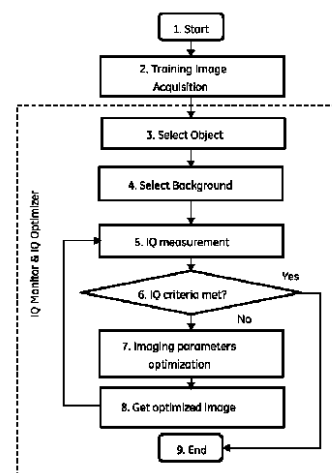


FIG. 5

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

生体イメージングのための顕微鏡システムであって、生体試料の画像の画像品質を最適化し、ユーザが機能的に規定された最適化モードのリストから最適化モードを選択することを可能にするための画像品質オプティマイザを備え、1以上の画像取得パラメータを自動的にセットして、前記ユーザにより又は自動的に前記システムにより選択された前記生体試料の前記画像においての1以上の生体基準オブジェクト(BRO)から導出される1以上の画像品質パラメータに基づいて、前記選択された最適化モードに対する最適なイメージングを実現するように構成される顕微鏡システム。

【請求項 2】

前記機能的に規定された最適化モードが、
最良の画像品質、
高速の取得、
低い退色及び、
3Dイメージング
のうちの1つ以上を含む、請求項1記載の顕微鏡システム。

10

【請求項 3】

前記画像品質パラメータが、
前記BROと背景との間の相対信号、
前記相対信号と前記背景との間の信号対背景比(SBR)及び、
前記相対信号と背景雑音との間の信号対雑音比
のうちの1つ以上である、請求項1又は請求項2記載の顕微鏡システム。

20

【請求項 4】

生体試料の画像の画像品質を監視するための画像品質監視システムであって、
前記システムのユーザに、前記生体試料の前記画像において1以上の生体基準オブジェクト(BRO)を選択させるように構成される生体オブジェクト選択手段と、
前記1以上のBROの画像画素の信号レベルを画像背景信号レベルと比較して、前記生体試料の前記画像に対する1以上の画像品質パラメータを計算するように構成される画像品質評価手段とを備える画像品質監視システムを備え、
前記1以上の画像品質パラメータが、前記画像品質を最適化するために前記品質オプティマイザにより使用される、請求項1乃至請求項3のいずれか1項記載の顕微鏡システム。

30

【請求項 5】

前記システムのユーザに、前記生体試料の前記表示される画像において1以上の背景基準領域(BRR)を選択させるように構成される背景選択手段を備え、前記システムが、前記1以上の画像品質パラメータを計算するために、前記画像背景信号レベルとして前記1以上のBRRの画像画素の信号レベルを使用するように構成される、請求項4記載の顕微鏡システム。

【請求項 6】

前記生体試料の前記表示される画像において1以上の背景基準領域(BRR)を自動的に選択するように構成され、前記1以上の画像品質パラメータを計算するために、前記画像背景信号レベルとして前記1以上のBRRの画像画素の信号レベルを使用するように構成される、請求項4記載の顕微鏡システム。

40

【請求項 7】

最も低い信号レベルを伴う前記画像画素を位置特定することによりBRRを選択するように構成される、請求項6記載の顕微鏡システム。

【請求項 8】

前記生体オブジェクト選択手段が、前記生体試料の前記表示される画像において1以上の関心領域(ROI)をマーキングすることにより、前記ユーザに前記1以上のBROを選択させるように構成される、請求項4乃至請求項7のいずれか1項記載の顕微鏡システム。

50

ム。

【請求項 9】

前記システムが、前記ユーザにより選択される前記 B R O / B R R の特徴付ける特徴部に基づいて、前記画像において又は後続の画像において、追加的な B R O 及び / 又は B R R を自動的に検出且つ選択するように、並びに、前記追加的な B R O 及び / 又は B R R を前記画像品質パラメータの計算のために使用するように構成される、請求項 4 乃至請求項 8 のいずれか 1 項記載の顕微鏡システム。

【請求項 10】

前記システムが、前記試料の横方向の偏移に基づいて、前記画像において又は後続の画像において、B R O 及び / 又は B R R を自動的に再度位置決めするように構成される、請求項 4 乃至請求項 9 のいずれか 1 項記載の顕微鏡システム。

10

【請求項 11】

励起光源及び、前記生体試料から放射される蛍光を自記するように構成される検出器を備える蛍光顕微鏡である、請求項 1 乃至請求項 10 のいずれか 1 項記載の顕微鏡システム。

【請求項 12】

共焦点顕微鏡又は可変の共焦点絞りを伴うライン共焦点顕微鏡である、請求項 11 記載の顕微鏡システム。

【請求項 13】

生体イメージングのための顕微鏡システムからの生体試料の画像の画像品質を最適化し

20

、機能的に規定された最適化モードのリストから最適化モードを選択し、

ユーザにより又は自動的に選択された前記生体試料の前記画像においての 1 以上の生体基準オブジェクト (B R O) から 1 以上の画像品質パラメータを導出し、且つ、

1 以上の画像取得パラメータをセットして、最適化モデルに基づいて、前記選択された最適化モードに対する最適なイメージングを実現する

ことを含む方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

30

本発明は、生体イメージングのための顕微鏡システムに関し、特に、生体試料の画像の画像品質を最適化するためのシステムを備える顕微鏡システムに関する。

【背景技術】

【0002】

一般に、試料のごく小さな関心領域を研究するとき、研究者は、蛍光顕微鏡を用いて試料を観察することが多い。顕微鏡は、従来の広視野の、立体照明又は共焦点顕微鏡であり得る。そのような顕微鏡の光学構成は、典型的には、光源、照射光学素子、ビーム偏向器、対物レンズ、試料保持器、フィルタユニット、イメージング光学素子、検出器及びシステム制御ユニットを含む。光源から放射される光は、照射光学素子及び対物レンズを通過した後、試料上の関心領域を照射する。顕微鏡対物レンズは、接眼レンズを介して観察され得る物体の拡大された画像を形成し又はデジタル顕微鏡の場合では、拡大された画像は、検出器により取り込まれ、ライブでの観察、データ記憶及び追加の分析のためにコンピュータに送出される。

40

【0003】

広視野顕微鏡では対象は、任意の標準的な顕微鏡でのような従来の広視野の方策を使用して及び蛍光放射を収集してイメージングされる。一般に、蛍光染色された、すなわちラベリングされた試料は、適切な波長の励起光を用いて照射され、放射光が画像を得るために使用され、光学フィルタ及び / 又は二色鏡が、励起光及び放射光を分離するために使用される。

【0004】

50

共焦点顕微鏡は、イメージングのために専門化した光学システムを利用する。最も単純なシステムでは、関連性のある蛍光体の励起波長で動作するレーザーが試料上の１点に集束させられ、同時に、この照射点からの蛍光放射が、小面積検出器上にイメージングされる。試料のすべての他の区域から放射されるいかなる光も、照射スポットから生じる光を前方に透過させる、検出器の前に配置される小さなピンホールにより排除される。励起スポット及び検出器は、完全な画像を形成するためにラスタパターンで、試料全体で走査される。当業者によく知られている、速度及びスループットを改善且つ最適化するための種々の方策が存在する。

【０００５】

ライン共焦点顕微鏡は共焦点顕微鏡を改良したものであり、蛍光励起源はレーザービームであるが、ビームは、単一の点ではなく試料上の細いライン上に集束させられる。次いで蛍光放射が、空間フィルタとして働くスリットを通して光学検出器上でイメージングされる。試料のいかなる他の区域から放射される光も焦点外れのままであり、結果としてスリットにより遮断される。２次元画像を形成するために、ラインが、ラインカメラを同時に読み出しながら試料全体で走査される。このシステムを、適切な光学配置構成を使用することにより、同時にいくつかのレーザー及びいくつかのカメラを使用するように拡張することが可能である。

10

【０００６】

１つのタイプのライン共焦点顕微鏡が、参照により組み込まれている米国特許第 7, 3 3 5, 8 9 8 号で開示されており、光学検出器は、ローリングラインシャッターモードで動作させられる２次元センサ素子であり、そのことにより、機械式スリットを省くことが可能であり、全体のシステム設計を簡略化することが可能である。

20

【０００７】

上記のタイプの顕微鏡システムがさらに開発され、新しい技術が発明されるにつれて、そのようなシステムのユーザは、多数の画像取得パラメータに対して最も適切な値を選択することにより、より良好な画像を得る可能性がますます高くなる。生体イメージングのための顕微鏡システムの大部分のユーザは、むしろ生物学者であり、先進的な光学の分野の専門家ではないので、その人たちが、画像から可能な限り多くの情報を得るために画像取得パラメータを最適化するのを補助するツールに対する必要性が存在する。

30

【先行技術文献】

【特許文献】

【０００８】

【特許文献 1】米国特許第 2 0 0 3 0 0 7 1 2 2 6 号

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【０００９】

本発明の目的は、従来技術の１以上の欠点を克服する、生体イメージングのための新しい顕微鏡システムを提供することである。このことは、独立請求項において定義するような生体イメージングのための顕微鏡システムにより実現される。

40

【００１０】

生体イメージングのためのそのような顕微鏡システムを用いる１つの利点は、そのシステムが、ユーザ補助によって又は完全に自動化された処理手順によってのいずれかで、特定の生体イメージング状況に対して画像品質の最適化を提供するように構成され、最適化される画像品質パラメータが、イメージングされる生体試料に直接関係するということである。

【００１１】

一実施形態によれば、生体イメージングのための顕微鏡システムであって、生体試料の画像の画像品質を最適化し、ユーザが機能的に規定された最適化モードのリストから最適化モードを選択することを可能にするための画像品質オプティマイザを備え、１以上の画像取得パラメータを自動的にセットして、ユーザにより又は自動的にシステムにより選択

50

された生体試料の画像においての 1 以上の生体基準オブジェクト (Biological Reference Object ; B R O) から導出される 1 以上の画像品質パラメータに基づいて、選択された最適化モードに対する最適なイメージングを実現するように構成される顕微鏡システムが提供される。

【 0 0 1 2 】

機能的に規定された最適化モードは、
最良の画像品質、
高速の取得、
低い退色及び、
3 D イメージング

10

のうちの 1 つ以上を含み得る。

【 0 0 1 3 】

画像品質パラメータは、
B R O と背景との間の相対信号、
相対信号と背景との間の信号対背景比 (S B R) 及び、
相対信号と背景雑音との間の信号対雑音比

のうちの 1 つ以上であり得る。

【 0 0 1 4 】

一実施形態によれば、顕微鏡システムは、生体試料の画像の画像品質を監視するための画像品質監視システムであって、

20

システムのユーザに、生体試料の画像において 1 以上の生体基準オブジェクト (B R O) を選択させるように構成される生体オブジェクト選択手段と、

1 以上の B R O の画像画素の信号レベルを画像背景信号レベルと比較して、生体試料の画像に対する 1 以上の画像品質パラメータを計算するように構成される画像品質評価手段とを備える画像品質監視システムを備え、

1 以上の画像品質パラメータが、画像品質を最適化するために品質オプティマイザにより使用される。

【 0 0 1 5 】

顕微鏡システムは、システムのユーザに、生体試料の表示される画像において 1 以上の背景基準領域 (Background Reference Region ; B R R) を選択させるように構成される背景選択手段をさらに備える場合があり、システムは、1 以上の画像品質パラメータを計算するために、画像背景信号レベルとして 1 以上の B R R の画像画素の信号レベルを使用するように構成される。

30

【 0 0 1 6 】

顕微鏡システムはさらに、生体試料の表示される画像において 1 以上の背景基準領域 (B R R) を自動的に選択するように構成され、1 以上の画像品質パラメータを計算するために、画像背景信号レベルとして 1 以上の B R R の画像画素の信号レベルを使用するように構成し得る。顕微鏡システムは、最も低い信号レベルを伴う画像画素を位置特定することにより B R R を選択するようにさらに構成し得る。

【 0 0 1 7 】

40

生体オブジェクト選択手段は、生体試料の表示される画像において 1 以上の関心領域 (R O I) をマーキングすることにより、ユーザに 1 以上の B R O を選択させるようにさらに構成し得る。顕微鏡システムは、ユーザにより選択される B R O / B R R の特徴付ける特徴部に基づいて、画像において又は後続の画像において、追加的な B R O 及び / 又は B R R を自動的に検出且つ選択するように、並びに、それらの追加的な B R O 及び / 又は B R R を画像品質パラメータの計算のために使用するようにさらに構成し得る。顕微鏡システムは、試料の横方向の偏移に基づいて、画像において又は後続の画像において、B R O 及び / 又は B R R を自動的に再度位置決めするようにさらに構成し得る。

【 0 0 1 8 】

一実施形態によれば、顕微鏡システムは、励起光源及び、生体試料から放射される蛍光

50

を自記するように構成される検出器を備える蛍光顕微鏡であり得る。顕微鏡システムはさらに、共焦点顕微鏡又は可変の共焦点絞りを伴うライン共焦点顕微鏡であり得る。

【 0 0 1 9 】

一実施形態によれば、生体イメージングのための顕微鏡システムからの生体試料の画像の画像品質を最適化し、機能的に規定された最適化モードのリストから最適化モードを選択し、ユーザにより又は自動的に選択された生体試料の画像においての 1 以上の生体基準オブジェクト (B R O) から 1 以上の画像品質パラメータを導出し、且つ、 1 以上の画像取得パラメータをセットして、最適化モデルに基づいて、選択された最適化モードに対する最適なイメージングを実現するための方法が提供される。

【 0 0 2 0 】

本発明の適用可能性のさらなる範囲は、以降で与える詳細な説明から明らかになる。しかしながら詳細な説明及び具体例は、本発明の好ましい実施形態を指示してはいるが、単に例示として与えるものであることを理解されたい。本発明の趣旨及び範囲の範囲内での様々な変更及び修正が、下記の詳細な説明から当業者には明らかになる。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 2 1 】

【図 1】本発明による顕微鏡システムの概略ブロック図である。

【図 2】画像品質パラメータを計算するための主要パラメータの概略的な例示の図である。

【図 3】生体試料の画像の例を示す図である。

【図 4】画像品質パラメータのグラフィカル表現の例の図である。

【図 5】本発明による画像品質最適化方法論の例を概略的に示す図である。

【図 6】本発明による画像品質最適化方法論の例を概略的に示す図である。

【図 7】本発明による画像品質最適化方法論の例を概略的に示す図である。

【図 8】本発明による画像品質最適化方法論の例を概略的に示す図である。

【図 9】本発明による画像品質最適化方法論の例を概略的に示す図である。

【図 10】本発明による画像品質最適化方法論の例を概略的に示す図である。

【図 11】本発明による画像品質最適化方法論の例を概略的に示す図である。

【図 12】本発明による画像品質最適化方法論の例を概略的に示す図である。

【図 13】本発明による画像品質最適化方法論の例を概略的に示す図である。

【図 14】本発明による画像品質最適化方法論の例を概略的に示す図である。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 2 2 】

本発明の実施形態は、類似の構成要素が同じ符号によって識別される図面を参照して説明される。実施形態の説明は一例としてのものであり、本発明の範囲を限定することは意図されない。

【 0 0 2 3 】

図 1 は、典型的なデジタル蛍光顕微鏡システムの本質的な構成要素のブロック図を例示する。この自動化デジタル顕微鏡システム 100 は、以下の構成要素、すなわち、光源 101、照射光学素子 102、ビーム屈折光学素子 105 (任意)、対物レンズ 107、試料 109 を保持するための試料保持器 111、ステージ 113、イメージング光学素子 115、光学検出器 117 及びシステム制御ユニット 121 を含む。システムは、共焦点及び広視野の顕微鏡において通常見出されることになるような他の構成要素を包含し得る。以下の節では、これら及び他の構成要素をより詳細に説明する。いくつかの構成要素に関しては、可能性のある複数の実施形態が存在する。一般に、好ましい実施形態は対象の用途によって決まる。

【 0 0 2 4 】

光源 101 は、ランプ、レーザ、複数のレーザ、発光ダイオード (L E D)、複数の L E D 又は、光ビームを発生させる当業者に知られている任意のタイプの光源であり得る。光ビームは、光源 101、照射光学素子 102、ビーム屈折光学素子 105 及び対物レン

10

20

30

40

50

ズ 107 により給送されて、試料 109 を照射する。試料 109 は、生きた生体材料 / 組織体、生体細胞、非生体試料等々であり得る。照射光学素子 102 は、試料 109 の所望の照射を提供可能である任意の光学要素又は要素の組み合わせを備え得る。一実施形態によれば、顕微鏡システムは点走査共焦点顕微鏡である。一実施形態によれば、顕微鏡システムはライン走査共焦点顕微鏡であり、照射光学素子は、パウエルレンズ等々のようなライン形成要素を備える。ビーム屈折光学素子 105 は、顕微鏡タイプに応じた典型的な走査鏡又は二色鏡である。試料 109 から放射される放射光は対物レンズ 107 により収集され、次いで試料 109 の画像が、光学検出器 117 上のイメージング光学素子 115 により形成される。光学検出器 117 は、電荷結合素子 (CCD)、相補型金属酸化膜半導体 (CMOS) 画像検出器又は当業者により利用される任意の 2D アレイ光学検出器であり得る。一実施形態によれば顕微鏡システムは、PMT 等々のような点検出器を備える点走査共焦点顕微鏡であり得る。光学検出器 117 は、任意には、電氣的又はワイヤレスに、通信リンクによりシステム制御ユニット 121 に接続される。さらに、光学検出器 117 の代わりに利用される 2 つの、3 つの又はそれより多い光学検出器 117 が存在し得る。試料保持器 111 は、1 以上の試料 109 を保持するように構成され、典型的なマイクロタイタプレート、顕微鏡スライド、チップ、ガラスのプレート、ペトリ皿、フラスコ又は任意のタイプの試料保持器であり得る。

10

20

30

40

50

【0025】

顕微鏡システム 100 を、光学検出器 117 を利用することにより、オブジェクトステージ 113 上に載置される試料 109 又は任意のタイプの物体の画像を取り込むことが可能である、画像送信デバイス、イメージングデバイス又はイメージングシステムと呼ぶ場合がある。さらに顕微鏡システム 100 は、例えば、New Jersey 州 Piscataway にある GE Healthcare が製造する IN Cell Analyzer 2000 又は 6000 である場合もある。顕微鏡システム 100 は、典型的な共焦点顕微鏡、蛍光顕微鏡、落射蛍光顕微鏡、位相差顕微鏡、微分干渉コントラスト顕微鏡又は当業者に知られている任意のタイプの顕微鏡であり得る。別の実施形態では顕微鏡システム 100 は、生体組織体等々の画像を迅速に検出、分析、且つ提供可能である、典型的な高スループット及びハイコンテンツの細胞下のイメージング分析デバイスであり得る。さらに顕微鏡システム 100 は、自動化された細胞及び細胞下のイメージングシステムであり得る。

【0026】

システム制御ユニット 121 を、画像受信デバイス又は画像検出デバイスと呼ぶ場合がある。システム制御ユニット 121 は、顕微鏡システムと物理的に一体化された専用の制御システム、通信リンクを介して顕微鏡システムに接続される外部ユニット又は、一部の機能性がシステムに一体化され一部が外部である、それらの任意の組み合わせであり得る。システム制御ユニット 121 は、光学検出器 117 から試料 109 の画像を受信可能である典型的なコンピュータとして働き、次いでシステム制御ユニット 121 は、画像処理のソフトウェアプログラム、アルゴリズム又は方程式を利用することにより、画像を表示、保存又は処理することが可能である。

【0027】

システム制御ユニット 121 は、従来のコンピュータ、ラップトップ、ネットブック又はタブレットに関連する典型的な構成要素を含む。システム制御ユニット 121 は、例えば光学検出器 117 からデータを読み出し、顕微鏡システムの構成要素を制御して画像取得等の動作を遂行するために、通信リンクにより顕微鏡システムに接続される。システム制御ユニット 121 は、試料 109 の画像を表示可能なグラフィカルユーザインターフェース (GUI) 130、並びに、キーボード及びポインティングデバイス等々のようなユーザ対話のための入力手段を備える。

【0028】

一実施形態によれば、生体イメージングのための本顕微鏡システムは、生体試料の画像 137 の画像品質を監視するための画像品質 (IQ) 監視システム 135 を備える。IQ

監視システム 135 は、関心の特定の生体オブジェクトに直接関係する画像品質パラメータを提示することにより、ユーザが画像の相対的な品質を判断することを容易にするように構成され、それらのパラメータは、容易に解釈され、画像品質をどのように改善するかを指し示す。このことを実現するために、I Q 監視システム 135 は、システムのユーザに、生体試料の画像 137 において 1 以上の生体基準オブジェクト (BRO) 145 を選択させるように構成される生体オブジェクト選択手段 140 と、1 以上の BRO 145 の画像画素の信号レベルを画像背景信号レベルと比較して、生体試料 109 の画像 137 に対する 1 以上の画像品質パラメータを計算するように構成される画像品質評価手段 142 とを備える。次いでこれらの画像品質パラメータは、生体試料の画像 137 においての BRO に対して固有の画像品質の指標としてユーザに提示される。

10

【0029】

すでに述べたように、ユーザに提示される画像品質パラメータは、関心の特定の生体オブジェクトに直接関係し、容易に解釈され、顕微鏡システム 100 に対するイメージングセッティングを変更することにより画像品質をどのように改善するかを指し示すべきものである。本発明による画像品質パラメータを提供するために、図 2 に例示するような以下のパラメータを評定且つ使用して、画像品質パラメータとして適しているパラメータを計算することが可能である。

- ・画像オフセットは、例えば、画像取得ソフトウェアにより画像内のすべての画素に適用される固定のオフセット値である。
- ・暗雑音レベルは、光学検出器 117 内の暗電流、読み出し雑音及び他の雑音の蓄積の結果として生じる、画像内のすべての画素に対する強度オフセットを表す尺度である。
- ・カメラバイアスは、所与の露出時間に対して画像オフセット及び暗雑音レベルにより規定される暗画像の強度を表す尺度である。カメラバイアスを、例えば画像取得の開始前に測定することが可能であり、その値は追加の画像分析のために記憶される。
- ・オブジェクト画素は、オブジェクト強度を計算するために使用される各々の BRO 内部の画素である。
- ・背景画素は、背景の強度及び雑音を計算するために使用される各々の背景 ROI 内部の画素である。
- ・BRO 絶対信号は、カメラバイアスを引いた、所与のオブジェクト ROI に対するオブジェクト画素の強度を表す尺度である。
- ・ROI 絶対背景は、カメラバイアスを引いた、所与の背景 ROI に対する背景画素の強度を表す尺度である。
- ・ROI 背景雑音は、標準偏差などの、所与の背景 ROI に対するすべての「背景」画素の雑音を表す尺度である。
- ・絶対信号は、平均強度などの、すべての BRO 絶対信号の強度を表す尺度である。
- ・絶対背景は、平均強度などの、すべての ROI 絶対背景の強度を表す尺度である。
- ・画像雑音は、すべての ROI 背景雑音値の値を表す尺度である（それは例えば、背景区域に対するすべての標準偏差の平均値であり得る）。

20

30

【0030】

一実施形態によれば、上記のパラメータを基礎にして計算されユーザに提示される画像品質パラメータは、

40

- ・BRO と背景との間の相対信号、
 - ・相対信号と背景との間の信号対背景比 (SBR) 及び、
 - ・相対信号と背景雑音との間の信号対雑音比 (SNR)
- のうちの 1 つ以上である。

【0031】

一実施形態によれば生体オブジェクト選択手段 140 は、ユーザが、例えばポイントツール、矩形の、卵形の又は任意の形状の区域選択ツール等々を使用することにより、GUI 環境において BRO をグラフィカルにマーキング且つ選択することが可能であるように、システム制御ユニット 121 の GUI 130 と一体化され、GUI 130 とともに実装

50

される。生体オブジェクト選択手段 140 を多くの形で実装することが可能であるが、それはユーザフレンドリであり直観的であることが重要である。一実施形態によれば生体オブジェクト選択手段 140 は、生体試料の表示される画像において関心領域 (ROI) 141 をマーキングすることにより、ユーザに 1 以上の BRO を選択させるように構成される。IQ 監視システム 135 を、ROI 141 全体を BRO として取り扱うように構成することが可能であるが、IQ 監視システム 135 を、例えば高い信号レベルを伴う画素を識別することにより、関心領域の境界内部で個々の BRO 145 を自動的に識別するように構成することが可能である。図 3 では、2 つの BRO 145 を包含する下側の右の ROI 141 が示されており、それらの BRO 145 を、例えば記録された強度等に基づくセグメンテーションにより、IQ 監視システム 135 により自動的に識別することが可能である。

10

【0032】

一実施形態によれば生体オブジェクト選択手段 140 は、以下のもののうちの 1 つ以上を備える。

- ・ユーザが画像上で矩形 ROI を選択することを可能にする矩形選択ツール。ユーザは、選択されることになる各々の ROI のサイズ、アスペクト比、角度 (回転) 及び XY 位置を調整することが可能である。
- ・ユーザが画像上で円形又は卵形の ROI を選択することを可能にする卵形選択ツール。ユーザは、選択されることになる各々の ROI のサイズ、アスペクト比、角度及び XY 位置を調整することが可能である。
- ・オブジェクトをその局所的背景強度に基づいて自動的にセグメント化するように構成される矢印選択ツール。

20

【0033】

一実施形態によれば、矢印選択ツールは 1 段階ツールであり、ユーザは単純に、矢印ポインタを使用して BRO 内部の場所を選択し、そのことによりツールは自動的に、背景レベルを選択し BRO をセグメント化する。或いは矢印選択ツールは 2 段階ツールであり、ユーザは最初に、矢印ポインタを使用して、BRO の周囲の背景レベルを指し示す BRO の外側の場所を選択し、その後 BRO の内側の場所を選択するように誘導され、そのことによりツールは、ユーザにより指示される背景レベルを使用して BRO を自動的にセグメント化するように構成される。

30

【0034】

一実施形態によれば画像品質評価手段 142 は、BRO の規定された範囲内の強度を伴う画素をオブジェクト画素とみなすように構成される。デフォルトのオブジェクト強度値は、 $Max = BRO$ 内部の最も明るい画素の 100%、 $Min = BRO$ 内部の最も明るい画素の 90% であり得る。これらの値は、ユーザが各々の特定のイメージング状況に対して適切な値をセットすることが可能になるように、ユーザ設定可能であり得る。

【0035】

図 3 は、生体試料の画像の例を示し、5 つの ROI 141 が、生体オブジェクト選択手段 140 の矩形選択ツールを使用して選択されている。図 3 に示すように、選択された ROI は GUI により明確且つ直観的に表示されている。さらに上記によって識別されたオブジェクト画素 156 が、画像において画素単位でマーキングされている。

40

【0036】

一実施形態によれば IQ 監視システム 135 は、システムのユーザに、生体試料の表示される画像において 1 以上の背景基準領域 (BRR) 155 を選択させるように構成される背景選択手段 147 を備え、システムは、1 以上の画像品質パラメータを計算するために、画像背景信号レベルとして 1 以上の BRR の画像画素の信号レベルを使用するように構成される。或いは IQ 監視システム 135 は、例えば、最も低い信号レベルを伴う画像画素を位置特定することにより BRR を選択することにより、生体試料の表示される画像において 1 以上の背景基準領域 (BRR) 155 を自動的に選択するように構成される。背景選択手段 147 は、好ましくは生体オブジェクト選択手段 140 と同様の様式で実装

50

されるが、本明細書ではより詳細には説明しない。図3に開示する画像では、2つのBR155が指示されている。或いは背景基準領域を、最も低い強度値を伴う画像画素を識別すること等々、例えばFOV全体から最下位の%の薄暗い画素を選択することが可能な、適したアルゴリズムにより自動的に選択することが可能である。

【0037】

ユーザは、BRO及びBRRの選択ツールを使用するときに試料の位置を調整することが可能である。一実施形態では、顕微鏡XYステージにより生成される横方向の試料の偏移を補償するために、画像上でBRO及びBRRの両方の位置を調整することになる。

【0038】

顕微鏡システム100のユーザをさらにサポートするために、計算された画像品質パラメータを、図4に概略的に示すように、ステーブルダイヤグラム等々でのように包括的な形で、画像品質の改善の潜在性を指示する基準値に関して提示することが可能である。一実施形態によれば、前記基準値は特定のBROクラスに関して予め決定されており、システムは、ユーザに異なるBROクラスの範囲から適切なBROクラスを選択させるように構成される。BROクラスは、例えば、特定のアッセイのセットアップ、生体試料タイプ等々に対する履歴的な画像品質データに基づき得るものであり、1以上の測定される品質パラメータに関して、前記特定のBROクラスに対して期待され得る画像品質パラメータに関する関係のある情報を含み得る。

【0039】

一実施形態によれば、測定されるIQパラメータに関する視覚的基準点を、例えば図4に示すように、各々のパラメータに対する「最良」、「容認可能」及び「低」範囲を表示する、信号、SNR及びSBRに対するグラフィカルバーにより実装することが可能である。バー上の「最良」、「容認可能」及び「低」範囲は、色分けされている場合がある。デフォルトのセッティングは、それぞれ「緑色」、「黄色」及び「赤色」である。各々のパラメータに対する「最良」、「容認可能」及び「低」範囲は、さらにユーザ設定可能であり得る。述べたように各々のパラメータに対する「最良」、「容認可能」及び「低」範囲の設定は、ユーザ選択の対象タイプに基づく場合がある。各々の対象は、「DAPI染色核」、「FIVEアッセイFITC染色」、「Zfish GFP心臓」等のようなユーザ規定のタイプの生体試料であり得る。

【0040】

対象の選択を、例えば、現在規定されている対象をリストアップするドロップダウンメニューから提供することが可能である。

【0041】

ある用途では、IQモニタの表示は、デフォルトの対象セッティングを有する場合がある。デフォルトの対象セッティングに対して、IQモニタの範囲を予め設定することが可能である（例えば図4を参照）。デフォルトの信号対雑音比の範囲は、「低」に対して1~10、「容認可能」に対して10~100及び「最良」に対して>100又は同様であり得る。

【0042】

さらに別の実施形態によればシステムは、ユーザにより選択されるBRO/BRRの特徴付ける特徴部に基づいて、画像において又は後続の画像において、追加的なBRO及び/又はBRRを自動的に検出且つ選択するように、並びに、それらの追加的なBRO及び/又はBRRを画像品質パラメータの計算のために使用するように構成される。システムの、その画像分析性能に基づいて追加的なBRO及びBRRを自動的に識別するための能力を利用することにより、画像品質パラメータに対する統計的により良好な値を実現することが可能である。後続の画像において追加的なBRO/BRRを自動的に検出することによって、ユーザは例えば、同様の試料の自動化スクリーニングアッセイの間の画像品質パラメータを登録して、画像の状態及び品質がアッセイの全体を通して一貫していることを確実にすることが可能になる。

画像オプティマイザ

10

20

30

40

50

一実施形態では、画像品質に関するフィードバックをユーザに与えることに加えて、I Qパラメータを画像品質オプティマイザ150に対する入力パラメータとして使用することにより、画像品質パラメータを使用して、自動的に又はユーザ補助の体系を使用して、画像品質を最適化することが可能である。一実施形態によれば、生体イメージングのための顕微鏡システムは、生体試料の画像の画像品質を最適化し、ユーザが機能的に規定された最適化モードのリストから最適化モードを選択することを可能にするための画像品質オプティマイザ150を備え、システムは、1以上の画像取得パラメータを自動的にセットして、ユーザにより又は自動的にシステムにより選択された生体試料の画像においての1以上の生体基準オブジェクト(BRO)から導出される1以上の画像品質パラメータに基づいて、選択された最適化モードに対する最適なイメージングを実現するように構成される。

10

【0043】

一実施形態によれば、機能的に規定された最適化モードは、
最良の画像品質、
高速の取得/最良のスループット、
低い退色及び、
3Dイメージング
のうちの1つ以上を含む。

【0044】

図5は、以下の段階を含む画像品質を最適化する方法の一実施形態の概略的なフローチャートを示す。

20

1. 開始

- ・試料がイメージャに装着される。

2. 訓練画像取得

- ・機器は、「手動」で又は、遂行されることになる段階に関係する、ユーザに対するウィザードタイプの誘導を提供する「I Qウィザード」モードであり得る。
- ・視野(FOV)位置及び焦点面位置が、I Qオプティマイザの機能性を使用して、機器上で実行されることになるアッセイに関して代表的な形で試料をイメージングするために選択される。

【0045】

30

画像取得パラメータは、GUIを使用して、或いは、上記で開示したような機能的に規定された最適化モードなどの保存された所定のセッティング及び/又は、新しいツールバー若しくはメニューでの「単層細胞に対する核」、「薄暗いGFP試料」等々のようなアッセイ固有のセッティングのリストから選択される。画像取得パラメータは、倍率、露出時間、照射チャンネル及びパワー、検出器モダリティ及びイメージングモード(例えば共焦点システムでの共焦点モード)又は、画像品質に影響を及ぼす任意の他のパラメータであり得る。

3. オブジェクトを選択する

- ・上記で詳細に考察したI Qモニタの実施形態による画像品質パラメータを提供するために、生体オブジェクト選択手段140を使用してBROを提供する。

40

4. 背景を選択する(任意-自動的にあり得る)

- ・この段階では、画像雑音及び背景レベルを特徴付ける画像パラメータが、上記で詳細に考察したI Qモニタの実施形態によって推定される。

5. I Q測定

- ・この段階は、

- ・SNR

- ・SBR

- ・飽和-はい/いいえ

などの、例えば上記で詳細に考察したI Qモニタの実施形態によって画像品質を指し示すパラメータの決定を必然的に含む。

50

・一実施形態によれば I Q パラメータを、1 以上の閾値に基づいて格付けして、画像品質の相対的な指標、例えば、低、中、高を提供することが可能である。

6. I Q 判断基準が満たされる？

・この段階は、今の画像品質が、機能的に規定された最適化モード及び / 又はアッセイ固有のセッティングによる画像品質に対する 1 以上の所定の判断基準を満たすかどうかの決定を必然的に含む。この決定を、ユーザによって又は自動的な意思決定アルゴリズムによってのいずれかで遂行することが可能である。

【0046】

一実施形態によれば、決定は自動的な意思決定を必然的に含み、システムを、例えば、所定の数の最適化の反復を遂行するように構成することが可能である。

10

7. イメージングパラメータ最適化

・この段階は、例えば 1 以上の最適化モデルを使用して新しいセッティングを計算して I Q パラメータを改善することによる、画像取得パラメータの 1 つ以上に対する更新されたセッティングの決定を必然的に含む。そのような最適化モデルは、使用されているイメージングシステムのタイプにきわめて依存적であり、それらのモデルを、分析的なパラメータ及び経験的且つ統計的に導出されるパラメータに基づいて発展させることが可能である。

・手動モードでは、予測される I Q パラメータを、提案される変更のために表示することが可能である。

20

・新しい画像取得セッティングがイメージャに送出される。

8. 段階 5 ~ 6 での評価のために最適化された画像を得る

・最適化画像が、更新されたセッティングを使用して取得される。

9. 終了

・画像品質に対する所定の判断基準が満たされるという段階 6 での決定に続いて、最適化された画像品質を伴う画像が実現され、画像を保存し、後続の分析段階において分析すること等々が可能である。さらに、最適化された画像品質をもたらす最終的な画像取得パラメータを、同様の試料の後続の画像取得において使用されることになるプリセットパラメータとして保存することが可能である。最終的な画像取得パラメータを、プロトコルの一部として保存することが可能である。

30

【0047】

以下では、図 5 の I Q 最適化方法の段階の詳細を、New Jersey 州 Piscataway にある GE Healthcare が製造する IN Cell Analyzer 6000 などの共焦点顕微鏡システムを参照して図 6 から図 9 においてより詳細に提示するが、一般原理は他のタイプの共焦点顕微鏡に適用可能である。そのようなシステムの基本原理は、米国特許第 7 3 3 5 8 9 8 号において開示されている。

【0048】

図 6 は、訓練画像取得の段階をより詳細に概略的に開示するものである。

【0049】

訓練画像を、

40

・手動モード

・I Q 最適化処理のすべての段階を通してユーザを誘導することになる I Q ウィザードモード

露出時間、レーザチャネル / 波長、レーザパワー、ハードウェアオートフォーカス (H W A F) セッティング、ソフトウェアオートフォーカス (S W A F) セッティング、C M O S 検出器モダリティ、ゲイン及び共焦点モードなどの画像取得パラメータが、ユーザにより、取得することが可能である。

・直接 G U I を使用して、

・イメージングプリセットツールバー、メニューを介して又は他の適した手段により、アクセス可能である保存されたプリセットから

50

選択することが可能である。

【 0 0 5 0 】

プリセットパラメータとして保存され得るパラメータは、

- ・ユーザ規定のプリセット名
- ・露出時間
- ・レーザチャネル / 波長
- ・レーザパワー
- ・CMOS検出器ゲイン
- ・カメラビニングファクタ、すなわち 1×1 、 2×2 等
- ・共焦点モード (IN Cell 6000 に関しては、例えばライン走査モード及びライン共焦点モード及び共焦点絞りの幅)
- ・対物レンズのタイプ及び倍率
- ・放射フィルタ

であり得る。

【 0 0 5 1 】

ユーザがツールバー又はメニューを使用してイメージングプリセットパラメータを選択するのをさらに補助するために、ユーザが選択するのに利用可能なイメージングプリセット選択の数を、現在のレーザ波長及び対物レンズと関連性のあるプリセットのみが示され得るように、特定の機器セッティングに応じて制限することが可能である。

- ・ユーザは、プリセットを削除、保存及び上書きすることがさらに可能であり得る。

【 0 0 5 2 】

図 7 及び図 8 はそれぞれ、オブジェクトを選択する段階及び背景を選択する段階をより詳細に概略的に開示するものである。IQ 測定の段階は図 1 ~ 図 4 を参照して上記で詳細に開示されており、基本概念は、

目的

- ・画像取得パラメータの選択を推進する主要 IQ パラメータを選択且つ定量化する
- ・イメージング最適化のワークフローを簡略化する
- ・自動化によりヒューマンエラーを最小限に抑える

である。

【 0 0 5 3 】

最適化され得る主要 IQ パラメータは、

- ・BRO と背景との間の相対信号、
- ・相対信号と背景との間の信号対背景比 (SBR) 及び、
- ・相対信号と背景雑音との間の信号対雑音比 (SNR)

であり得る。

【 0 0 5 4 】

図 9 は、イメージングパラメータ最適化の段階をより詳細に概略的に開示するものであり、

IQ パラメータを、

- ・最良のスループット
- ・最良の画像品質
- ・低い退色
- ・3D セクショニング

に対して最適化することが可能である。

【 0 0 5 5 】

述べたように、画像品質の最適化のための新しいセッティングの計算は、最適化モデルに基づく場合がある。上記で提示したような共焦点顕微鏡の最適化に係する一実施形態によれば、最適化モデルは、前に述べたようにシステム及び特定の実装形態によって決まるモデル仮定の範囲に基づく。この場合でのモデル仮定の例は、

- ・信号レベルは、関係のあるレーザパワーに正比例する
- ・信号レベルは、関係のある露出時間の増大に正比例する

10

20

30

40

50

- ・信号レベルは、カメラゲインに正比例する、信号レベルは、カメラ又は画像のビニングファクタに比例して増大する
 - ・信号レベル及び背景レベルは、共焦点絞り幅の低減とともに低減する
- である。

【 0 0 5 6 】

前記最適化モデルは、以下のような 1 以上の意思決定要因をさらに含む。

- ・レーザパワーは、それが増大することが最も高いスループットを実現する助けになるので、調整するのが好ましいパラメータである。
- ・より低いカメラゲインは、それによって、試料が明るい場合に最良の可能な S N R を伴う画像の取得が可能になるので、好ましいパラメータとして使用することが可能である。
- ・より高いカメラゲインは、試料が非常に薄暗く、絶対信号が最大限のレーザパワー及び最大露出で最良の範囲に到達し得ない場合を除いて使用すべきである。
- ・非共焦点開放絞りモードが好ましいモードである。ライン共焦点モードは、S B R が < 0.3 である場合に、すなわち、相対信号が絶対背景よりはるかに小さい場合にのみ使用するものとする。

【 0 0 5 7 】

述べたように I Q パラメータを、異なる最適化モデルを各々が必然的に含む異なるイメージングモードに対して最適化することが可能である。以下の節では、最良のスループット、最良の画像、3 D セクショニングのモードに対する最適化モデルの例を概略的に開示する。

最良のスループットモード

- ・露出を可能な限り短く維持する。
- ・レーザパワーを飽和より低い最大セッティングに増大する。
- ・高感度モード（高いカメラゲイン）がデフォルトであり、明るい試料の場合に対してのみ高ダイナミックレンジモード（低いカメラゲイン）に切り替える。
- ・ライン走査モード（非共焦点開放絞りモード）がデフォルトであり、 $(1) S B R < 0.3$ 及び（相対信号 > 500 ）である場合にのみライン共焦点に切り替える。

【 0 0 5 8 】

最良の画像モード

- ・レーザパワーは、それが増大することが最も高いスループットを実現する助けになるので、調整するのが好ましいパラメータである。
- ・高ダイナミックモードは、それによって、最良の可能な S N R を伴う画像を得ることが可能になるので、好ましいパラメータである。高ダイナミックモードは、試料が非常に薄暗く、絶対信号が最大限のレーザパワー及び最大露出で最良の範囲に到達し得ない場合を除いて使用すべきである。
- ・ライン走査モードが好ましいモードである。ライン共焦点モードは、S B R が < 0.3 である場合に、すなわち、相対信号が絶対背景よりはるかに小さい場合にのみ使用するものとする。

【 0 0 5 9 】

3 D イメージングモード

- ・ライン共焦点モードがデフォルトであり、狭い初期の共焦点絞りセッティング（例えば 1 A U）を使用する。
- ・露出を可能な限り短く維持する。
- ・レーザパワーを飽和より低い最大セッティングに増大する。
- ・高感度モードがデフォルトであり、明るい試料の場合に対してのみ高ダイナミックレンジに切り替える。

【 0 0 6 0 】

図 10 は、ライン走査（非共焦点又は開放絞り）及びライン共焦点のモードで動作させられ得るライン共焦点顕微鏡システムに対する選択判断基準の例をグラフィカルに例示する。

【 0 0 6 1 】

図 1 1 ~ 図 1 4 は、最良のスループットに対する最適化モデルを必然的に含む例の異なる場合に対する概略的なフローチャートを示す。

【 0 0 6 2 】

前提条件：

進入の際、信号は非飽和状態であるが検出可能である。

以下の場合が考えられる：

場合 1：信号は検出可能であるが弱すぎる（図 1 1）

場合 2：信号は容認可能であるが雑音が高すぎる（図 1 2）

場合 3：信号は非飽和状態であるが強すぎる（飽和に近い）（図 1 3）

10

これらの場合が、段階 1 において別々に考えられる。段階 1 を終えた後、1 組のパラメータ $l p$ 、 $g a i n$ 、 $r s w$ 、 $e x p$ が得られる。そのような組のパラメータが、信号及び雑音が容認可能となる画像をもたらすことになる。

【 0 0 6 3 】

段階 2（図 1 4）は、段階 1 において計算されたパラメータを微調整して、現在の最適化モードの個別の必要性を満たすことを目指すものである。我々がここで考えている最良のスループットの場合、主な目的は露出時間を最小限に抑えることである。段階 2 において遂行される動作は、信号及び雑音のレベルを不変に又は少なくとも指定された容認判断基準の範囲内に維持することになっている。

20

【 0 0 6 4 】

同様のアルゴリズムを、他の最適化モードに対して発展させることが可能である。信号が進入の際に飽和状態である場合又は、信号が進入の際に検出可能でない場合など、他のユースケースを予測することがさらに可能である。

【 0 0 6 5 】

本発明の今の好ましい実施形態は、類似の構成要素が同じ符号によって識別される図面を参照して説明されている。好ましい実施形態の説明は一例としてのものであり、本発明の範囲を限定することは意図されない。

【 0 0 6 6 】

本発明を特定の実施形態に関して上記で説明したが、当業者には明らかとなるように、本発明の多くの修正及び変形を、以下の特許請求の範囲に記載されるような本発明の趣旨及び範囲から逸脱することなく行うことが可能である。

30

【図 1】

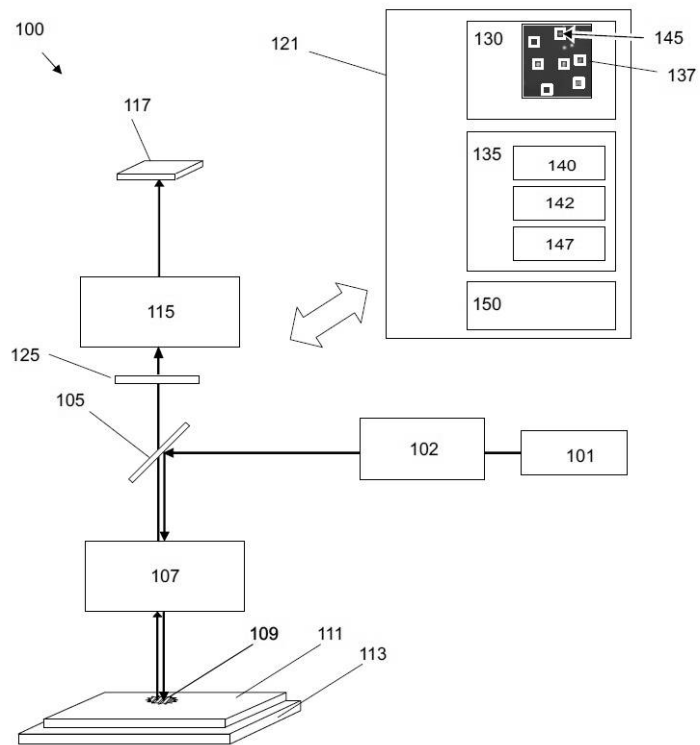


FIG. 1

【 図 2 】

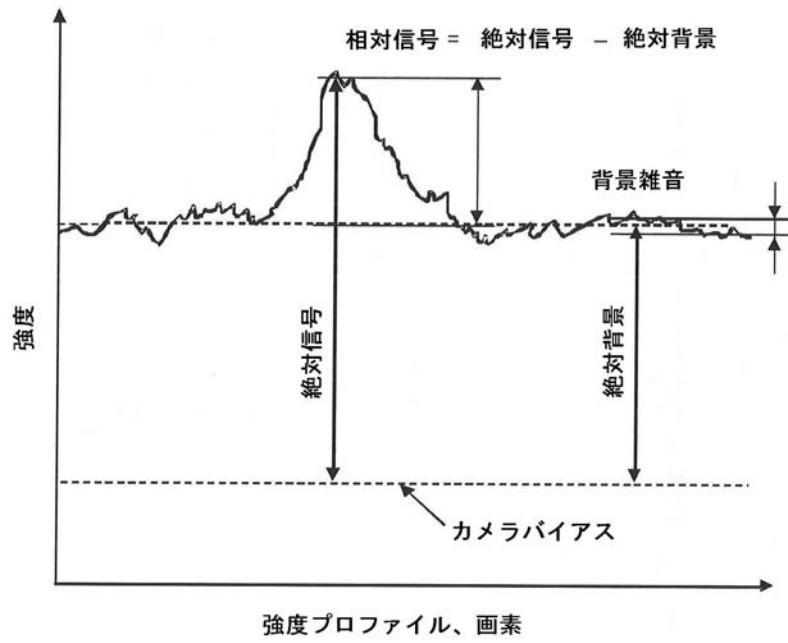


FIG. 2

【 図 3 】

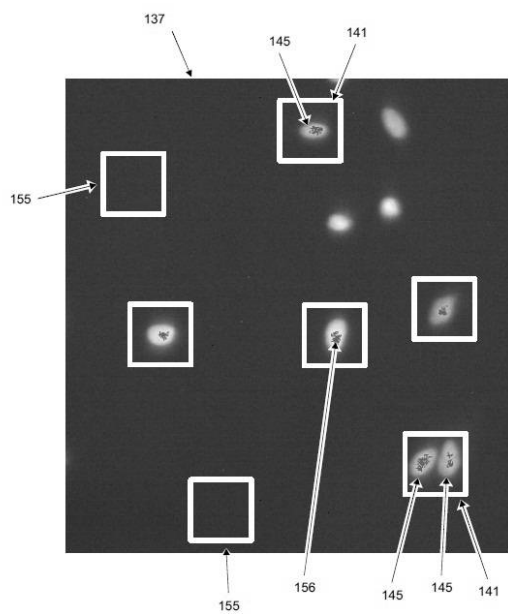


FIG. 3

【 図 4 】

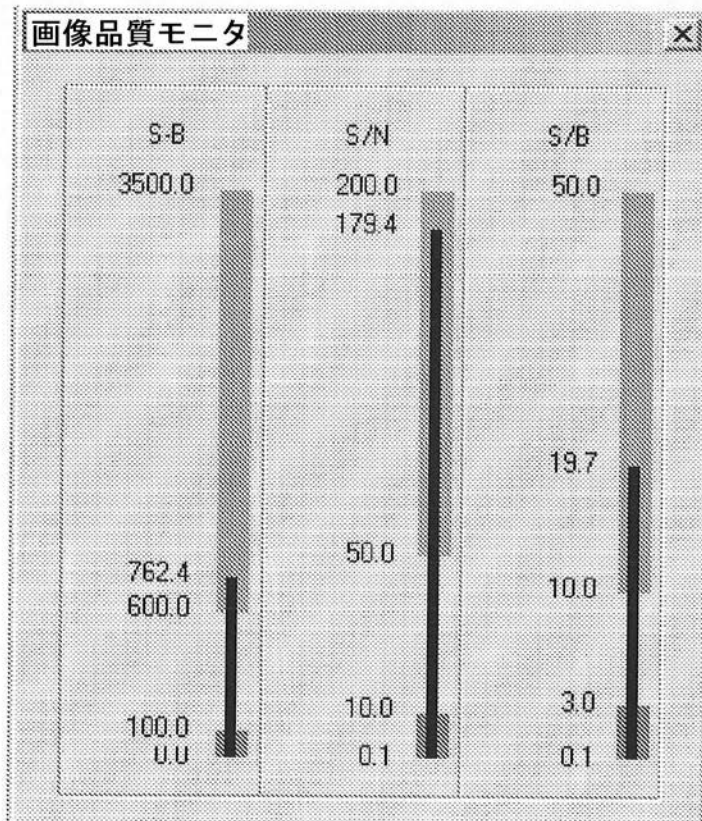


FIG. 4

【 図 5 】

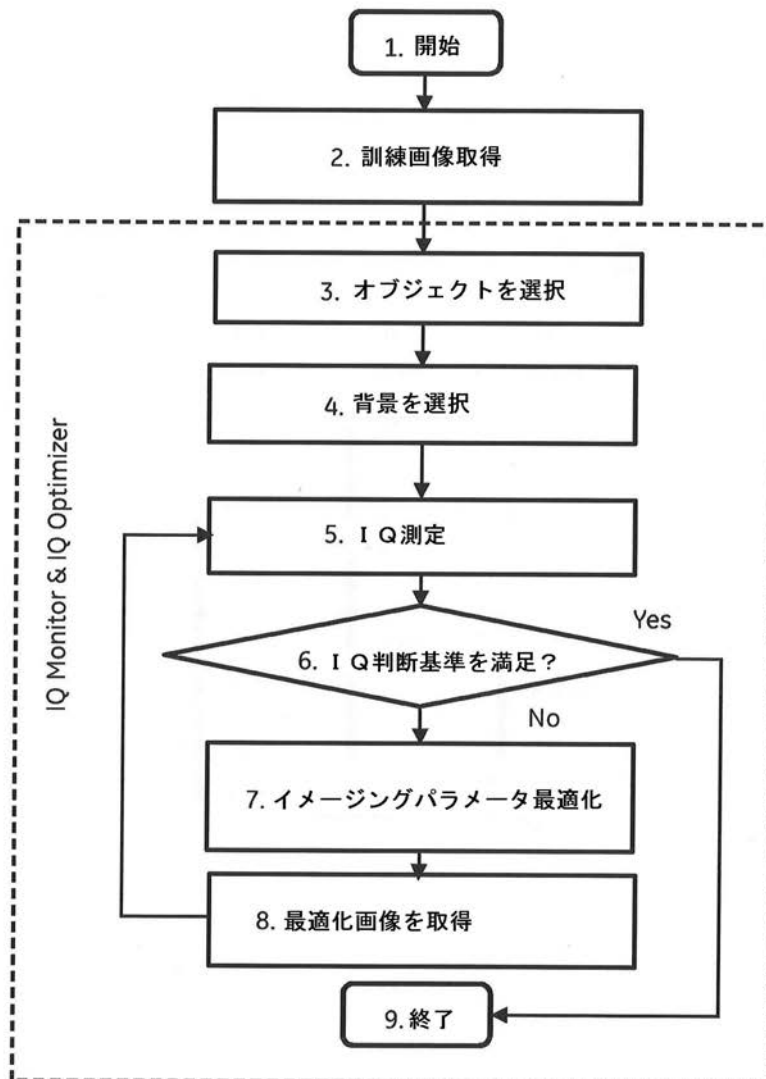


FIG. 5

【図 6】

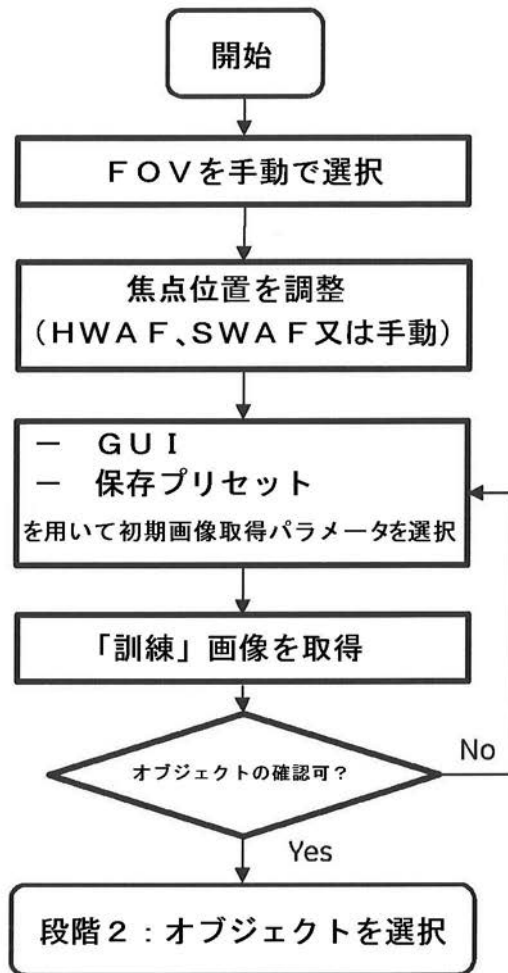


FIG. 6

【図 7】

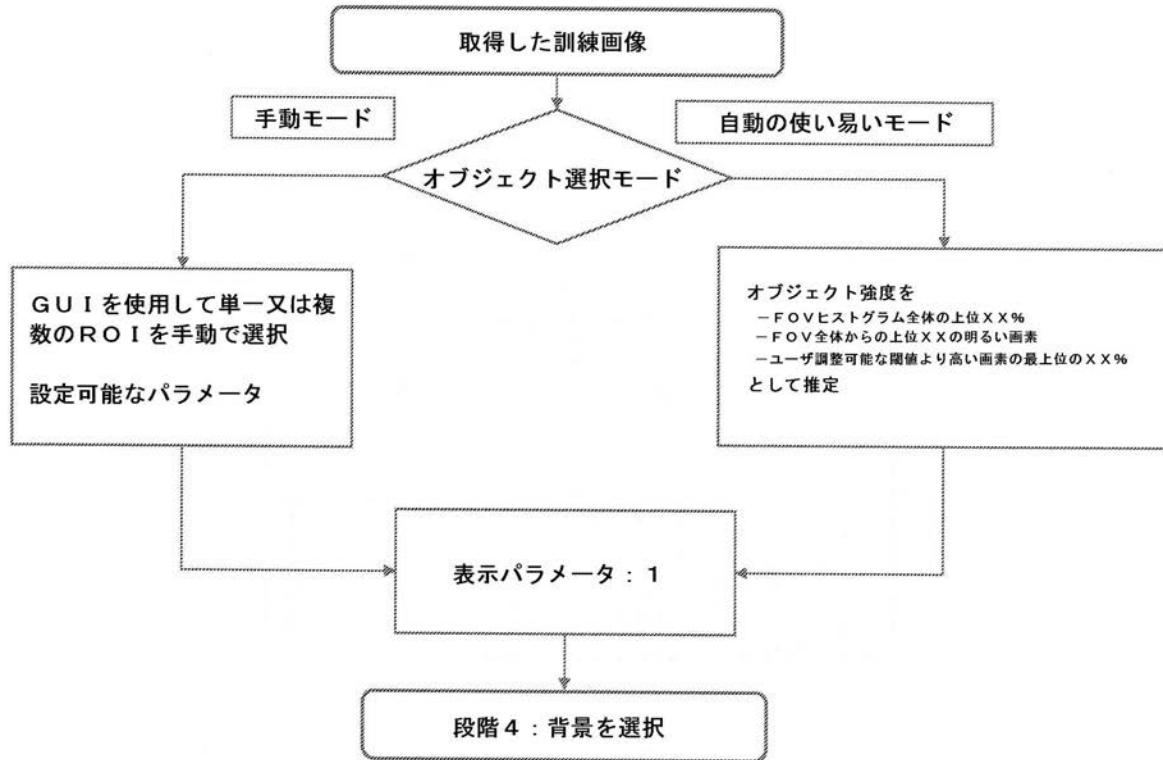


FIG. 7

【図 8】

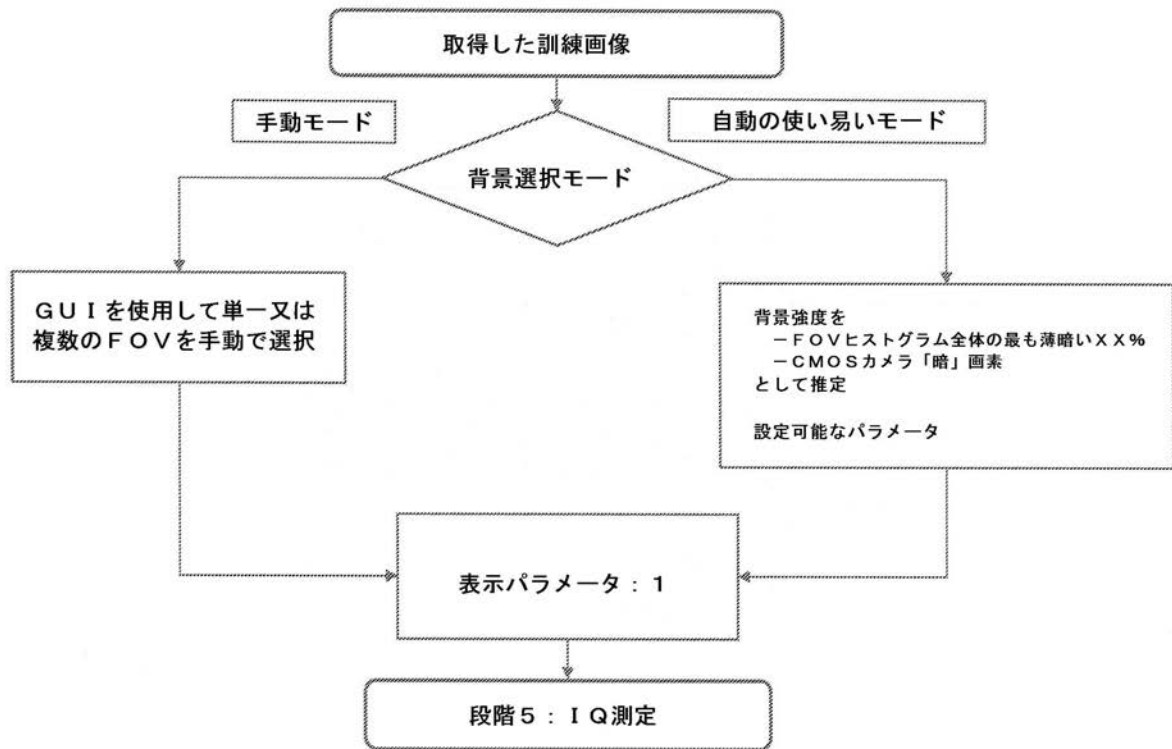


FIG. 8

【図 9】

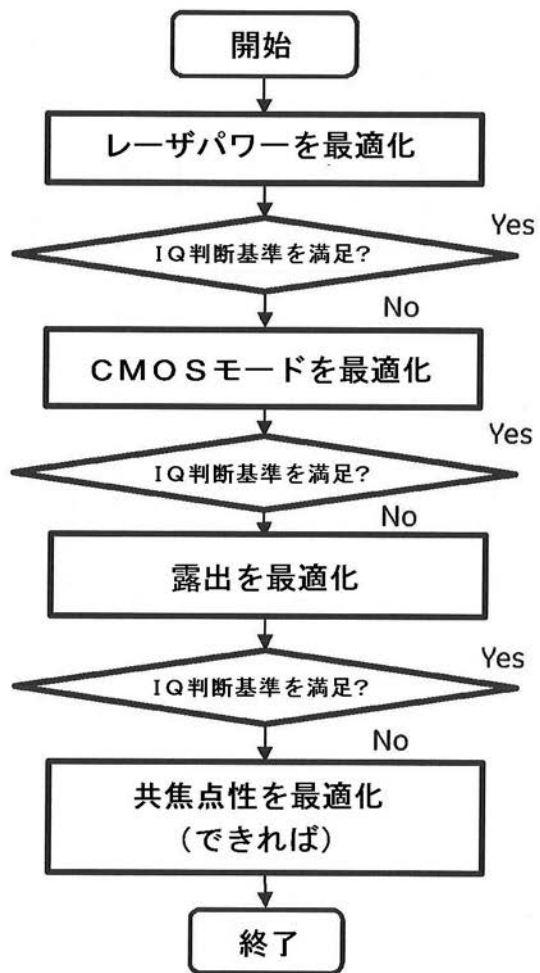
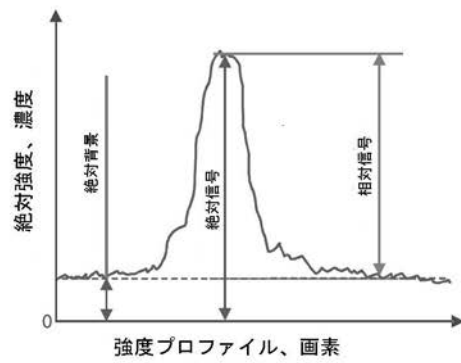


FIG. 9

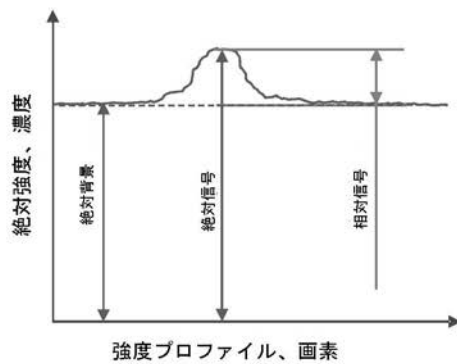
【図 10】



$$\text{SBR} = \text{相対信号} / \text{絶対背景}$$

共焦点モードの選択に関する判断基準：

- $\text{SBR} > 0.3$ - ライン走査モード
- $\text{SBR} < 0.3$ - ライン共焦点モード



$$\text{SBR} = \text{相対信号} / \text{絶対背景}$$

FIG. 10

【図 1 1】

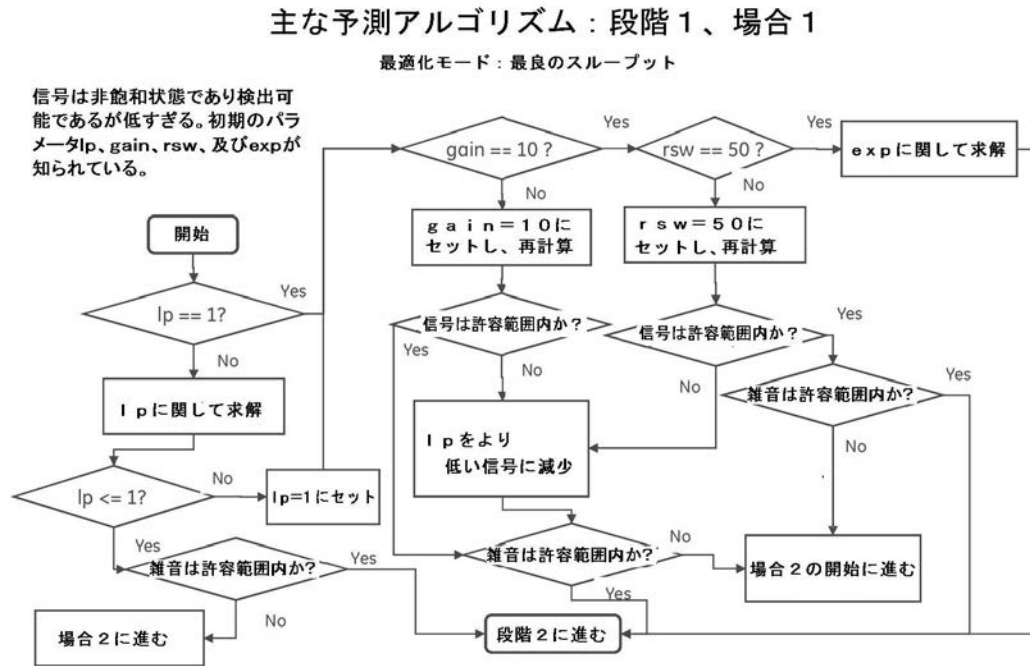


FIG.11

【図 1 2】

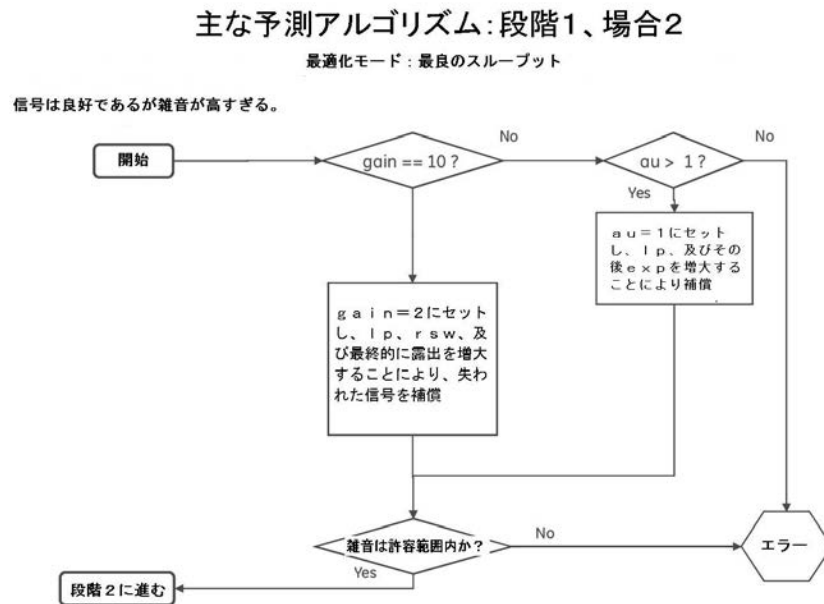


FIG. 12

【図 13】

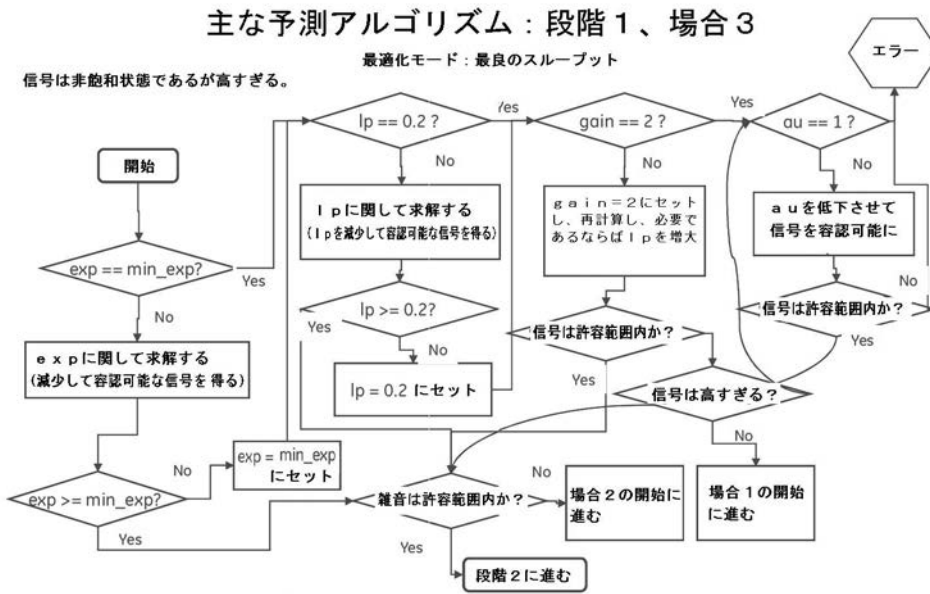


FIG. 13

【図 14】

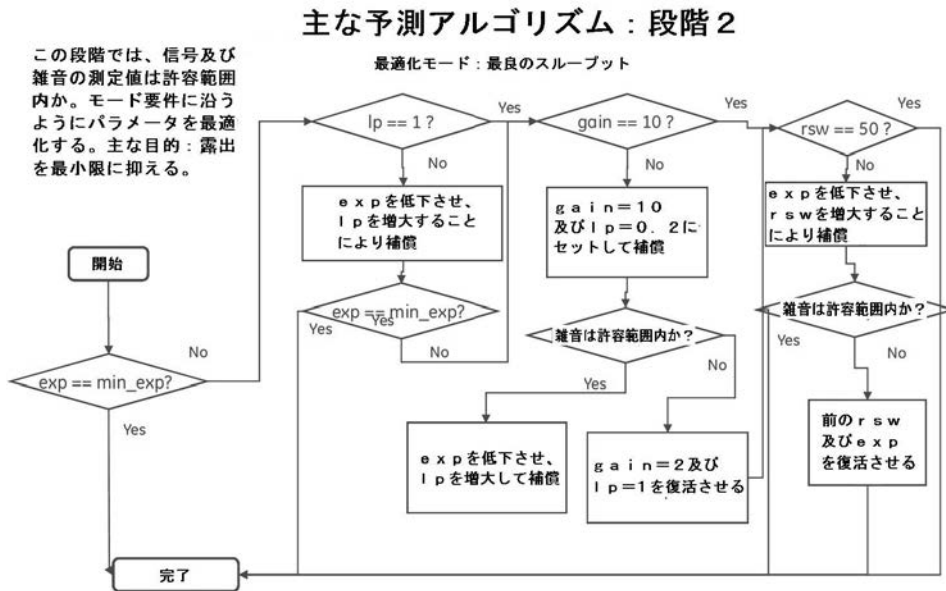


FIG. 14

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2012/050720

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC: see extra sheet 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) IPC: G02B, G06K, G06T Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched SE, DK, FI, NO classes as above Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, PAJ, WPI data, BIOSIS, COMPENDEX, INSPEC, MEDLINE, IBM-TDB		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 20030071226 A1 (ENGELHARDT JOHANN ET AL), 17 April 2003 (2003-04-17); paragraphs [0013]-[0014], [0016]-[0018], [0025], [0027], [0029]-[0031], [0044], [0047], [0053]-[0054]; figures 1-2 --	1-13
X	US 20030147133 A1 (ENGELHARDT JOHANN), 7 August 2003 (2003-08-07); paragraphs [0003]-[0005], [0009]-[0010], [0014], [0029]-[0031]; figures 5,6 --	1-13
A	US 20040122307 A1 (ROTTEM SHRAGA), 24 June 2004 (2004-06-24); paragraphs [0001], [0003]-[0004], [0006], [0008], [0019] --	1-13
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 03-12-2012		Date of mailing of the international search report 04-12-2012
Name and mailing address of the ISA/SE Patent- och registreringsverket Box 5056 S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. + 46 8 666 02 86		Authorized officer Alexander Lakic Telephone No. + 46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2012/050720

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 20020098588 A1 (SAMMAK PAUL ET AL), 25 July 2002 (2002-07-25); paragraphs [0298]-[0302] --	1-13
A	US 20100157086 A1 (SEGALE DARREN R ET AL), 24 June 2010 (2010-06-24); paragraphs [0058], [0081] --	1-13
A	WO 2010011676 A2 (UNIV CALIFORNIA ET AL), 28 January 2010 (2010-01-28); paragraph [0087] --	1-13
A	US 20110110572 A1 (GUEHRING JENS ET AL), 12 May 2011 (2011-05-12); paragraph [0018] -- -----	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/SE2012/050720
--

Continuation of: second sheet**International Patent Classification (IPC)****G02B 21/36** (2006.01)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/SE2012/050720

US	20030071226 A1	17/04/2003	DE	10150542 A1	30/04/2003
			US	6806953 B2	19/10/2004
US	20030147133 A1	07/08/2003	DE	10057948 A1	05/07/2001
			JP	2001201691 A	27/07/2001
US	20040122307 A1	24/06/2004	US	7421140 B2	02/09/2008
US	20020098588 A1	25/07/2002	US	20050176056 A1	11/08/2005
			US	7482167 B2	27/01/2009
			US	6905881 B2	14/06/2005
US	20100157086 A1	24/06/2010	NONE		
WO	2010011676 A2	28/01/2010	CA	2729607 A1	28/01/2010
			EP	2317925 A2	11/05/2011
US	20110110572 A1	12/05/2011	CN	102058432 A	18/05/2011

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(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), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA

(72)発明者 ブラ, ウィットルド

カナダ、オンタリオ州・エル3エヌ 6ジェイ3、セント・キャサリンス、ジェリコー・ドライブ
、4番

Fターム(参考) 2G043 AA03 BA16 EA01 HA01 HA09 KA09 LA03 MA04
2G059 AA05 BB12 EE07 EE09 FF01 FF03 JJ11 JJ22 KK04 MM14
NN01
2H052 AA03 AA05 AA08 AA09 AB01 AB14 AC04 AC15 AC33 AC34
AD20 AE01 AF02