

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7195738号
(P7195738)

(45)発行日 令和4年12月26日(2022.12.26)

(24)登録日 令和4年12月16日(2022.12.16)

(51)国際特許分類

F I

G 0 2 B 21/06 (2006.01)

G 0 2 B 21/06

G 0 1 N 21/64 (2006.01)

G 0 1 N 21/64

E

Z

請求項の数 10 (全23頁)

(21)出願番号	特願2017-562599(P2017-562599)	(73)特許権者	502221282
(86)(22)出願日	平成28年5月10日(2016.5.10)		ライフ テクノロジーズ コーポレーション
(65)公表番号	特表2018-523154(P2018-523154 A)		アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 0
(43)公表日	平成30年8月16日(2018.8.16)		0 8 , カールズバッド , ニュートン
(86)国際出願番号	PCT/US2016/031570	(74)代理人	ドライブ 5 8 2 3
(87)国際公開番号	WO2016/195927		100107766
(87)国際公開日	平成28年12月8日(2016.12.8)	(74)代理人	弁理士 伊東 忠重
審査請求日	平成31年4月26日(2019.4.26)		100070150
審判番号	不服2021-10980(P2021-10980/J 1)	(74)代理人	弁理士 伊東 忠彦
審判請求日	令和3年8月18日(2021.8.18)		100135079
(31)優先権主張番号	62/169,675	(74)代理人	弁理士 宮崎 修
(32)優先日	平成27年6月2日(2015.6.2)	(72)発明者	リトル , スティーブン
(33)優先権主張国・地域又は機関			アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 0
	最終頁に続く		0 8 , カールズバッド , ニュートン
			ドライブ 5 8 2 3 , ライフ テクノロ
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 構造化照明イメージングシステムを較正するためおよび構造化照明画像をキャプチャするためのシステムおよび方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

イメージングシステム (1 0 0) であって、
ピンホールマスク (1 0 8) を介して励起光 (1 0 4) を用いてサンプル (1 1 4) を照明するよう構成された照明源と、
前記ピンホールマスク (1 0 8) または前記サンプル (1 1 4) を第一の位置に移動させるよう構成された移動装置 (9 0 0) と、
前記ピンホールマスク (1 0 8) を通過していない前記サンプル (1 1 4) からの放射光を用いて、前記第一の位置で前記サンプルの画像をキャプチャして、前記画像をデータに変換するよう構成されたセンサ (1 2 0) と、
画像処理モジュール (4 0 4) であって、
前記ピンホールマスク (1 0 8) のピンホールの既知の間隔を用いて前記データをフィルタして、前記間隔に対応するデータを取得し、
閾値を用いて、ピンホールに関連付けるのに十分に明るい残存データの領域を特定し、前記領域の重心を算出し、
前記ピンホールマスク (1 0 8) に対する既知のパターンを、前記ピンホールの位置に関する、前記データに対する最良適合を特定するために前記領域に適合させるよう構成された画像処理モジュール (4 0 4) と、
前記最良適合データを保存するよう構成された記憶媒体と、
以後の共焦点キャプチャルーチンで用いるために前記サンプルの複数の画像を取得する

ために、前記照明源および前記移動装置（ 9 0 0 ）を制御するよう構成された制御モジュール（ 4 0 2 ）と

を備える、システム。

【請求項 2】

前記画像処理モジュール（ 4 0 4 ）はさらに、前記キャプチャした画像に対応する前記データを高めるよう構成される、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 3】

前記データをフィルタすることが、前記データを周波数ドメインに変換し、バンドパスフィルタを前記変換したデータに適用することを含む、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 4】

前記画像処理モジュール（ 4 0 4 ）はさらに、雑音を除去し、前記フィルタされたデータにおける輝度変化を算出するよう構成される、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 5】

前記画像処理モジュール（ 4 0 4 ）はさらに、輝度閾値を上回るデータのみを維持するよう構成される、請求項 4 に記載のシステム。

【請求項 6】

前記画像処理モジュール（ 4 0 4 ）はさらに、ヒストグラムビンニング技法を適用して前記輝度閾値を上回るデータを特定するよう構成される、請求項 5 に記載のシステム。

【請求項 7】

前記画像処理モジュール（ 4 0 4 ）はさらに、前記ピンホールの前記位置に対する前記最良適合データを用いて、前記ピンホールの前記位置に関連付けられたデータを処理し、前記ピンホールの前記位置に関連しないデータは無視することで、前記サンプルの共焦点合成画像を取得するよう構成される、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 8】

前記センサ（ 1 2 0 ）は電荷結合素子（ C C D ）または C M O S 素子を含む、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 9】

前記画像処理モジュール（ 4 0 4 ）はさらに、前記複数の画像および前記最良適合データを用いて合成共焦点画像を生成するよう構成される、請求項 1 に記載のシステム。

【請求項 1 0】

前記ピンホールマスク（ 1 0 8 ）は矩形、四角形、または円筒状マスクである、請求項 1 に記載のシステム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【 0 0 0 1】

本出願は、2015年6月2日に出願された米国特許出願第62/169,675号の優先権を主張するものであり、該出願は、参照によりその開示全体が本明細書に援用される。

【 0 0 0 2】

本明細書に記載の実施形態は、蛍光イメージングに関し、より具体的には、放射路にピンホールマスクを必要とせずに、蛍光イメージングシステムにおいて合成共焦点画像を生成することに関する。

【背景技術】

【 0 0 0 3】

関連技術

蛍光顕微鏡は、反射および吸収の代わりに、またはこれに加えて、蛍光を用いて有機または無機物質の特性を調べるのに使用される光学顕微鏡である。蛍光顕微鏡は、特定の波長の光を照射されたときに、特定の物質が可視光として検出可能なエネルギーを放射する現象に基づく。サンプルは、その自然の形態が蛍光発光性である（クロロフィルのような）か、蛍光染色で処理されるかのいずれかで有り得る。

10

20

30

40

50

【 0 0 0 4 】

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

【 0 0 0 5 】

構造化照明イメージングシステムは、既に記載した広視野イメージングシステムとほぼ同じ原理を用いるが、一度にサンプルの一部のみが照明されることがキーである。励起光の大部分は遮断され、遮断されない照明のパターンをサンプル全体にわたらせてサンプルの領域それぞれがほぼ等しい励起光を受光するようにされる。典型的には、この工程において複数の画像が別個の間隔でキャプチャされ、別個の入力画像を解析して対応する出力画像を構築する画像処理アルゴリズムによって単一全照明画像が生成される。この出力画像は、サンプルの焦点が合っていない領域から集められる光が低減することにより向上した信号雑音比、より高い縦方向および軸方向空間解像度、または両方がもたらされるため、シンプルな広視野イメージング技術を用いてキャプチャされた画像よりも優れている。

【 0 0 0 6 】

共焦点イメージングシステムは、構造化照明システム的一种である。共焦点イメージングシステムは、信号雑音比を向上させる、または光学解像度を増大させるのに用いることができる。共焦点イメージングシステムでは、サンプルの焦点がっている薄い部分のみを撮像し、焦点面の上下からの光は全て遮光することを目的とする。これは、焦点の合っていないエレメントが画像中の大きなエレメントとして見えるままである、より基本的な広視野イメージングとは対照的である。

【 0 0 0 7 】

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

【 0 0 0 8 】

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

【 0 0 0 9 】

マルチポイント共焦点システムでは、動作原理は上記と同一であるが、複数のポイントが並行して撮像される。典型的には、ピンホールのパターンを有するディスクが、露光中に照明が視野にわたるように回転される。スピニングディスク共焦点イメージングシステムの一例を図7に示す。

【 0 0 1 0 】

図7から分かるように、光源からの光802は、第二のディスク808に含まれるピンホールマスク810上に光を集束させる複数の集束レンズ806を含む第一のディスク804上に入射する。ピンホールマスク810を透過する光802がその後、対物レンズ812を介して試料814上に集束される。光802が蛍光体に吸収され、それにより蛍光体が光816を放射し、これが対物レンズ812およびピンホールマスク810を逆透過して、ミラー818上に入射する。ミラー818は、例えば光学系820を介して、放射された光816を、それが検出され得るセンサ822上に反射させる。

10

20

30

40

50

【 0 0 1 1 】

図 7 に示すようなシステムは、シングルポイントシステムよりも高速で画像をキャプチャ可能であるが、こうしたシステムも、ピンホールとディテクタとの間のより複雑な同期を必要とする。

【 0 0 1 2 】

こうした従来の蛍光イメージングシステムにおける別の課題は、蛍光退色である。このようなシステムでは、サンプルを見ることにより、時間をかけてサンプルが調光される。蛍光退色として知られるこの効果は、励起光のエネルギーが色素の分子を徐々に損傷し、結果としてその蛍光反応を低減させる結果である。この効果は、励起光に露光されたサンプルの領域のみにおいて明白であり、露光の期間および強度に基づいて変動する。したがって、サンプルの生態には明らかな差異がないにもかかわらず、サンプルの一方の領域を非常に薄暗く（大きく蛍光退色した）し、他方の領域を非常に明るく（全く蛍光退色していない）することが可能である。

10

【 0 0 1 3 】

構造化照明の適用において、この効果は、質的および量的な問題を生じかねない。構造化照明の基本的概念は、一度にサンプルの小さな部分のみを照らし、その後に複数の一部を照らしたサンプルの視野を、1つの全体を照らした視野へと画像処理ソフトウェアで結合することである。これは、光と光学系の特定の特性を活用して画像をキャプチャするが、このことは標準的な広視野照明では可能ではない。サンプルは通常過度に照明されるため、一度に撮像されるサンプル領域の単なるサブセットよりも広い領域が受光する。このことは、まだ撮像していないサンプルの領域の蛍光退色を生じさせ、そのため、これらの領域が撮像されるときに、プロセスのより早くにこの領域が撮像されたならば有したであろうよりも見かけの輝度が低い。画像を結合する場合、これによって定量分析における強い人工的な周期的傾向と、定性分析における視覚的に明白なパターンとが生じる場合がある。

20

【 0 0 1 4 】

この問題を克服するための従来の方法がいくつかある。1つ目は、蛍光退色による低輝度を補償するために、キャプチャプロセスが進行するにつれてキャプチャ設定を変更することができる。ただしこのアプローチは、システムの全エレメントがいくつかの変数に対して非常に良好に定量化されていなければならない、また、個々のサンプルに対して較正される必要があり得る。2つ目は、個々の画像の輝度を後処理において調整して、低下する輝度を補償することができる。3つ目は、より集束された照明源（レーザなど）が余分な蛍光退色を生じさせる過度の照明の多くを防止することができる。

30

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【 0 0 1 5 】

本明細書では、システムを用いて放射路にピンホールマスクを必要とすることなく構造化照明画像を生成することが可能となるよう、蛍光イメージングシステムを較正するためのシステムおよび方法が開示される。

【 0 0 1 6 】

40

一態様によると、イメージングシステムを較正する方法は、ピンホールマスクを介して励起光を用いてサンプルを照明することと、センサを用いてサンプルの画像をキャプチャすることと、画像をデータに変換することと、処理モジュールにおいて、ピンホールマスクのピンホールの既知の間隔を用いてデータをフィルタして間隔に対応するデータを取得し、閾値を用いてピンホールに関連付けるのに十分に明るい残存データの領域を特定し、領域の重心を算出し、データに対する最良適合を特定するために、ピンホールマスクに対する既知のパターンを領域に適合させることと、記憶媒体に、最良適合データを以後の共焦点キャプチャルーチンで用いるために保存することと、を含む。

【 0 0 1 7 】

別の態様によると、蛍光イメージングシステムは、ピンホールマスクを介して励起光を

50

用いてサンプルを照明するよう構成された照明源と、ピンホールマスクまたはサンプルを第一の位置に移動させるよう構成された移動装置と、第一の位置においてサンプルの画像をキャプチャして画像をデータに変換するよう構成されたセンサと、ピンホールマスクのピンホールの既知の間隔を用いてデータをフィルタして間隔に対応するデータを取得し、閾値を用いてピンホールに関連付けるに十分に明るい残存データの領域を特定し、領域の重心を算出し、ピンホールマスクに対する既知のパターンを、データに対する最良適合を特定するために領域に適合させるよう構成された画像処理モジュールと、記憶媒体に最良適合データを保存するよう構成された記憶媒体と、以後の共焦点キャプチャルーチンで用いるためのサンプルの複数の画像を取得するために、最良適合データを用いて照明源と移動装置とを制御するよう構成された制御モジュールと、を備える。

10

【 0 0 1 8 】

別の態様によると、蛍光イメージングシステムにおいて取得される合成共焦点画像をキャプチャする方法は、ピンホールマスクを介して励起光を用いてサンプルを照明することと、移動装置を用いてピンホールマスクまたはサンプルを第一の位置に移動することと、第一の位置においてサンプルの画像をキャプチャすることと、画像をデータに変換することと、画像処理モジュールにおいて、ピンホールマスクのピンホールの既知の間隔を用いてデータをフィルタして間隔に対応するデータを取得し、閾値を用いてピンホールに関連付けるに十分に明るい残存データの領域を特定し、領域の重心を算出し、データに対する最良適合を特定するためにピンホールマスクに対する既知のパターンを領域に適合させることと、記憶媒体に最良適合データを保存することと、制御モジュールにおいて、以後の共焦点キャプチャルーチンで用いるためのサンプルの複数の画像を取得するために、最良適合データを用いて照明源と移動装置を制御することと、を含む。

20

本発明は、例えば、以下を提供する。

(項目 1)

イメージングシステムを較正する方法であって、
ピンホールマスクを介して励起光を用いてサンプルを照明すること、
センサを用いて、前記サンプルの画像をキャプチャすること、
前記画像をデータに変換すること、
処理モジュールにおいて、
ピンホールマスクのピンホールの既知の間隔を用いて前記データをフィルタして、前記間隔に対応するデータを取得することと、
閾値を用いて、ピンホールに関連付けるのに十分に明るい残存データの領域を特定することと、
前記領域の重心を算出することと、
前記ピンホールマスクに対する既知のパターンを、前記ピンホールの位置に関する、前記データに対する最良適合を特定するために前記領域に適合させること、そして、
記憶媒体に、前記最良適合データを以後の共焦点キャプチャルーチンで用いるために保存すること、を含む、方法。

30

(項目 2)

前記処理モジュールにおいて、前記キャプチャした画像に対応する前記データを高めることをさらに含む、項目 1 に記載の方法。

40

(項目 3)

前記データを高めることが、前記データの鮮鋭度およびコントラストをブーストすることを含む、項目 2 に記載の方法。

(項目 4)

前記データをフィルタすることが、前記データを周波数ドメインに変換し、バンドパスフィルタを前記変換したデータに適用することを含む、項目 1 に記載の方法。

(項目 5)

前記処理モジュールにおいて、雑音を除去し、前記フィルタされたデータにおける輝度変化を算出することをさらに含む、項目 1 に記載の方法。

50

(項目 6)

前記処理モジュールにおいて、輝度閾値を上回る前記フィルタされたデータにおけるデータのみを維持することをさらに含む、項目 5 に記載の方法。

(項目 7)

ヒストグラムビンニング技法を用いて、前記輝度閾値を上回るデータを特定する、項目 6 に記載の方法。

(項目 8)

前記処理モジュールにおいて、回転、スケールおよびオフセット係数のうちの少なくとも 1 つを、反復プロセスにおいて一対の重心に適用して、前記最良適合を特定することを助けることをさらに含む、項目 1 に記載の方法。

(項目 9)

前記ピンホールの前記位置に対する前記最良適合データを用いて、前記ピンホールの前記位置に関連付けられたデータを処理し、前記ピンホールの前記位置に関連しないデータは無視することで、前記サンプルの共焦点合成画像を取得することをさらに含む、項目 1 に記載の方法。

(項目 10)

蛍光イメージングシステムであって、

ピンホールマスクを介して励起光を用いてサンプルを照明するよう構成された照明源と、前記ピンホールマスクまたは前記サンプルを第一の位置に移動させるよう構成された移動装置と、

前記第一の位置で前記サンプルの画像をキャプチャして、前記画像をデータに変換するよう構成されたセンサと、

画像処理モジュールであって、

前記ピンホールマスクのピンホールの既知の間隔を用いて前記データをフィルタして、前記間隔に対応するデータを取得し、

閾値を用いて、ピンホールに関連付けるのに十分に明るい残存データの領域を特定し、前記領域の重心を算出し、

前記ピンホールマスクに対する既知のパターンを、前記ピンホールの位置に関する、前記データに対する最良適合を特定するために前記領域に適合させるよう構成された画像処理モジュールと、

前記最良適合データを保存するよう構成された記憶媒体と、

以後の共焦点キャプチャルーチンで用いるために前記サンプルの複数の画像を取得するために、前記照明源および前記移動装置を制御するよう構成された制御モジュールと、を備える、システム。

(項目 11)

前記画像処理モジュールはさらに、前記キャプチャした画像に対応する前記データを高めるよう構成される、項目 10 に記載のシステム。

(項目 12)

前記データを高めることが、前記データの鮮鋭度およびコントラストをブーストすることを含む、項目 11 に記載のシステム。

(項目 13)

前記データをフィルタすることが、前記データを周波数ドメインに変換し、バンドパスフィルタを前記変換したデータに適用することを含む、項目 10 に記載のシステム。

(項目 14)

前記画像処理モジュールはさらに、雑音を除去し、前記フィルタされたデータにおける輝度変化を算出するよう構成される、項目 10 に記載のシステム。

(項目 15)

前記画像処理モジュールはさらに、輝度閾値を上回るデータのみを維持するよう構成される、項目 14 に記載のシステム。

(項目 16)

10

20

30

40

50

前記画像処理モジュールはさらに、ヒストグラムビンニング技法を適用して前記輝度閾値を上回るデータを特定するよう構成される、項目 1 5 に記載のシステム。

(項目 1 7)

前記画像処理モジュールはさらに、回転、スケールおよびオフセット係数のうちの少なくとも 1 つを、反復プロセスにおいて一对の重心に適用して、前記最良適合を特定することを助けるよう構成される、項目 1 0 に記載のシステム。

(項目 1 8)

前記画像処理モジュールはさらに、前記ピンホールの前記位置に対する前記最良適合データを用いて、前記ピンホールの前記位置に関連付けられたデータを処理し、前記ピンホールの前記位置に関連しないデータは無視することで、前記サンプルの共焦点合成画像を取得するよう構成される、項目 1 0 に記載のシステム。

10

(項目 1 9)

前記センサは電荷結合素子 (C C D) または C M O S 素子を含む、項目 1 0 に記載のシステム。

(項目 2 0)

前記画像処理モジュールはさらに、前記複数の画像および前記最良適合データを用いて合成共焦点画像を生成するよう構成される、項目 1 0 に記載のシステム。

(項目 2 1)

前記ピンホールマスクは矩形、四角形、または円筒状マスクである、項目 1 0 に記載のシステム。

20

(項目 2 2)

蛍光イメージングシステムにおいて取得される合成共焦点画像をキャプチャする方法であって、

ピンホールマスクを介して励起光を用いてサンプルを照明すること、

前記ピンホールマスクまたは前記サンプルを移動装置を用いて第一の位置に移動させること、

前記第一の位置において前記サンプルの画像をキャプチャすること、

前記画像をデータに変換すること、

画像処理モジュールにおいて、

前記ピンホールマスクのピンホールの既知の間隔を用いて前記データをフィルタして、前記間隔に対応するデータを取得することと、

30

閾値を用いて、ピンホールに関連付けるのに十分に明るい残存データの領域を特定することと、

前記領域の重心を算出することと、

前記ピンホールマスクに対する既知のパターンを、前記ピンホールの位置に関して、前記データに対する最良適合を特定するために前記領域に適合させること、

前記最良適合データを記憶媒体に保存すること、そして、

制御モジュールにおいて、以後の共焦点キャプチャルーチンで用いるために前記サンプルの複数の画像を取得するために、前記照明源および前記移動装置を制御すること、を含む、方法。

40

(項目 2 3)

前記画像処理モジュールにおいて、前記キャプチャした画像に対応する前記データを高めることをさらに含む、項目 2 2 に記載の方法。

(項目 2 4)

前記データを高めることが、前記データの鮮鋭度およびコントラストをブーストすることを含む、項目 2 3 に記載の方法。

(項目 2 5)

前記データをフィルタすることが、前記データを周波数ドメインに変換し、バンドパスフィルタを前記変換したデータに適用することを含む、項目 2 2 に記載の方法。

(項目 2 6)

50

前記画像処理モジュールにおいて、雑音を除去し、前記フィルタされたデータにおける輝度変化を算出することをさらに含む、項目 2 2 に記載の方法。

(項目 2 7)

前記画像処理モジュールにおいて、輝度閾値を上回るデータのみを維持することをさらに含む、項目 2 2 に記載の方法。

(項目 2 8)

前記画像処理モジュールにおいて、ヒストグラムビンング技法を適用して前記輝度閾値を上回るデータを特定することをさらに含む、項目 2 2 に記載の方法。

(項目 2 9)

前記画像処理モジュールにおいて、回転、スケールおよびオフセット係数のうちの少なくとも 1 つを、反復プロセスにおいて一对の重心に適用して、前記最良適合を特定することを助けることをさらに含む、項目 2 2 に記載の方法。

(項目 3 0)

前記画像処理モジュールにおいて、前記ピンホールの前記位置に対する前記最良適合データを用いて、前記ピンホールの前記位置に関連付けられたデータを処理し、前記ピンホールの前記位置に関連しないデータは無視することで、前記サンプルの共焦点合成画像を取得することをさらに含む、項目 2 2 に記載の方法。

(項目 3 1)

前記画像処理モジュールにおいて、前記複数の画像および前記最良適合データを用いて合成共焦点画像を生成することをさらに含む、項目 2 2 に記載のシステム。

【 0 0 1 9 】

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

【図面の簡単な説明】

【 0 0 2 0 】

特徴、態様、ならびに実施形態は、添付の図面と共に記載される。

【 0 0 2 1 】

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

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

【図 3】図 3 は、一実施形態による、図 1 のシステムを用いてキャプチャされる画像において蛍光退色によって生じるものなどの周期的なアーティファクトを除去するためのプロセスの一例を示すフローチャートである。

【図 4】図 4 は、一実施形態による、図 1 の照明システムの動作を制御するための制御システムの一例を示す。

【図 5】図 5 は、一実施形態による、図 1 のシステム、および、特に、図 2 の光キューブ実装に用いることが可能なピンホールマスクの一例を示す。

【図 6 A】図 6 A は、広視野画像キャプチャを例示する。

【図 6 B】図 6 B は、対応するピンホール画像キャプチャを例示する。

【図 6 C】図 6 C および 6 D は、ラスタスキャンされた共焦点画像キャプチャを例示する。

【図 6 D】図 6 C および 6 D は、ラスタスキャンされた共焦点画像キャプチャを例示する。

【図 6 E】図 6 E および 6 F は、図のプロセスに従い実行されるランダムスキャンされた画像キャプチャを例示する。

【図 6 F】図 6 E および 6 F は、図のプロセスに従い実行されるランダムスキャンされた画像キャプチャを例示する。

【図 7】図 7 は、従来のスピニングディスク共焦点イメージングシステムを示す。

【図 8】図 8 は、本明細書に記載の種々の実施形態に関連して用いることが可能な、有線または無線システムの一例を示す。

【図 9】図 9 は、一実施形態による、図 1 のシステム、および、特に図 2 の光キューブに用いることが可能な移動装置の一例を示す。

10

20

30

40

50

【図 1 0】図 1 0 は、一実施形態による、放射路ピンホールマスクを不要にするために図 1 のシステムを校正する方法の一例を示す。

【図 1 1 A】図 1 1 A は、画像に対して判定されたピンホールの位置を示す。

【図 1 1 B】図 1 1 B は、生データと比較してオーバーレイされた判定された位置の画像の一部のクローズアップである。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 2 2 】

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

10

【 0 0 2 3 】

上記のとおり、構造化照明システムは、従来の広視野システムに対して特定の利点を有する。共焦点イメージングシステムは、構造化照明システム的一种である。共焦点イメージングシステムは、光学解像度およびコントラストを増大させて、取得した一連の画像から 3 次元構造を再構築することを可能にするために用いることができる。共焦点イメージングシステムでは、サンプルの焦点がっている薄い部分のみを撮像し、焦点面の上下からの光は全て遮光することを目的とする。これは、焦点の合っていないエレメントが画像中の大きなエレメントとして見えるままである、より基本的な広視野イメージングとは対照的である。

20

【 0 0 2 4 】

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

30

【 0 0 2 5 】

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

【 0 0 2 6 】

マルチポイント共焦点システムでは、動作原理は上記と同一であるが、複数のポイントが並行して撮像される。典型的には、ピンホールのパターンを有するディスクが、露光中に照明が視野にわたるように回転される。スピニングディスク共焦点イメージングシステムの一例を図 7 に示す。

40

【 0 0 2 7 】

図 7 から分かるように、光源からの光 8 0 2 は、第二のディスク 8 0 8 に含まれるピンホールマスク 8 1 0 上に光を集束させる複数の集束レンズ 8 0 6 を含む第一のディスク 8 0 4 上に入射する。ピンホールマスク 8 1 0 を透過する光 8 0 2 がその後、対物レンズ 8 1 2 を介して試料 8 1 4 上に集束される。光 8 0 2 が蛍光体に吸収され、それにより蛍光体が光 8 1 6 を放射し、これが対物レンズ 8 1 2 およびピンホールマスク 8 1 0 を逆透過して、ミラー 8 1 8 上に入射する。ミラー 8 1 8 は、例えば光学系 8 2 0 を介して、放射された光 8 1 6 を、それが検出され得るセンサ 8 2 2 上に反射させる。

【 0 0 2 8 】

50

図 7 に示すようなシステムは、シングルポイントシステムよりも高速で画像をキャプチャ可能であるが、こうしたシステムも、ピンホールとディテクタとの間のより複雑な同期を必要とする。

【 0 0 2 9 】

図 1 は、本明細書に記載のシステムおよび方法によって構成された、蛍光イメージングシステム 1 0 0 の実施形態の一例を示す。図示されるように、システム 1 0 0 は、照明光 1 0 4 を生成するよう構成された光源 1 0 4 を含む。ソース 1 0 2 は、実装に応じて、例えば発光ダイオード (L E D) またはレーザであってもよい。ピンホール光学系 1 0 6 は、光 1 0 2 をピンホールマスク 1 0 8 上に集束させてもよい。マスク 1 0 8 を透過する光は、例えば対物レンズ 1 1 2 を介してサンプル 1 1 4 に光を方向付ける、ダイクロイックミラーなどのミラー 1 1 0 上に入射する。光 1 0 4 が蛍光体に吸収され、それにより蛍光体が光 1 1 6 を放射し、これが対物レンズ 1 1 2 およびミラー 1 1 0 を通って、センサ 1 2 0 上に逆透過する。フィルタ 1 1 8 は、放射がセンサ 1 2 0 に入射する前に放射をフィルタすることができる。

10

【 0 0 3 0 】

特定の実施形態では、システム 1 0 0 が従来のシステムにおけるように、光放射 1 1 6 の経路にピンホールマスクを含む場合があるが、以下に詳細に説明するように、別の実施形態では放射路ピンホールマスクを除去することができる。

【 0 0 3 1 】

センサ 1 2 0 は、例えば、電荷結合素子 (C C D) または C M O S 素子とし得る。また、ピンホールマスクには、直角座標系、四角形座標系、または円筒座標系などの座標系によって規定できる予測可能なパターンが含まれ得る。したがって、マスクは、例えば、ディスク上で回転するのではなく、 $x - y$ 平面で移動させ得る。しかし、円筒座標系を用いる場合には、マスクはなおも回転してもよい。図 5 は、一実施形態による、マスク 5 0 0 の一例を示す。図示されるように、マスク 5 0 0 は、マスク 5 0 1 および 5 0 2 などの複数のピンホールマスクを含み得る。

20

【 0 0 3 2 】

したがって、図 2 に示すように、光源 1 0 2、イメージング光学系 1 0 6、マスク 1 0 8、ミラー 1 1 0 およびフィルタ 1 1 8 は、非常にコンパクトな光キューブ 2 0 0 に含めることができる。また、光キューブは、制御システムと通信して光キューブ 2 0 0 の種々の態様を制御するよう構成可能な回路基板 2 2 0 を含んでもよい。したがって、図 5 のマスク 5 0 0 は、光キューブ 2 0 0 に挿入されるように構成され得る。

30

【 0 0 3 3 】

上記のとおり、ディスクベースのラスタスキャンシステムなどの従来のシステムを介してキャプチャされた画像は、例えば、蛍光退色によって生じたものなどの周期的な視覚アーティファクトを含む場合がある。これらのアーティファクトを低減するための従来の方法は有用であるが、システム 1 0 0 を、個々の一部を照明した画像をその都度ランダムにキャプチャすることでこうしたアーティファクトの影響を低減するよう構成することが可能である。

【 0 0 3 4 】

図 3 は、蛍光退色によって生成されるものなどの周期的なアーティファクトを除去するためのプロセスの一例を示すフローチャートである。最初に、ステップ 3 0 5 で、例えば、制御システム 4 0 0 で動作している画像制御モジュール 4 0 2 が、全照明合成画像を適切に構築するためにマスク 1 0 6 が位置付けられるべき異なる物理的位置を判定することができる。通常、一旦これらの位置が判定されると、システム 4 0 0 は移動制御モジュール (複数可) 4 0 6 を介して移動ステージを制御して線形に移動させる、つまり、移動ステージが位置それぞれを順番に移動して、画像をキャプチャする。また、制御モジュール 4 0 2 は通常、位置それぞれのキャプチャ設定を判定し、このキャプチャ設定を用いて画像をキャプチャするために照明制御 4 0 8 を制御する。

40

【 0 0 3 5 】

50

しかし、図3の実施形態で、ステップ310で、制御モジュール402は移動ステージをランダム化された順序で位置のそれぞれの1つに進め、データをキャプチャする。さらに、制御モジュール402を、画像それぞれがその都度同一のキャプチャ設定でキャプチャされるよう構成することができる。これは、カメラまたはセンサと照明制御とが、キャプチャそれぞれの前に新たな設定を確認するために制御システム400と通信しなくてもよいため、より高速な個々のキャプチャを可能にする。

【0036】

ステップ310で画像がキャプチャされると、画像処理モジュール404を用いてステップ315で合成共焦点画像を生成することができる。その後、画像処理モジュール404は背景情報から信号を識別し、ステップ320で、キャプチャプロセスの別個のステップにおける信号強度の低下を測定するよう構成されてもよい。実験的に観察された蛍光退色の挙動に一致するようモデルされた曲線などのモデル、つまり、時間関数としての相対的輝度を、その後、ステップ325でデータポイントに適合させることができる。この曲線から、第一を除くシーケンスにおける全画像の輝度を、ステップ330で調整して、蛍光退色の明らかな効果のいくつかを除去することができる。

【0037】

モデルが画像に適用され、種々のデータポイントの輝度が調整される前後で合成画像を生成することが可能であることに留意されたい。

【0038】

また、図3のプロセスを全画像に厳密に適用することは演算集約的となる場合があり、特定のインスタンスでは、所与の現行の処理能力制約が長くなりすぎるであろうことにも留意されたい。したがって、特定の実施形態では、モデルの適用（ステップ325）は、いくつかの画像にのみ適用され得る。その後、いくつかの画像への適用に基づく、残りの画像の輝度の近似補正を、随意的ステップ335で示すように行い得る。例えば、モデルは画像に、順序の最初、中間、および最後に適用してもよく、その後、指数関数的減衰がこれらのポイントに適合されてもよい。この修正されたプロセスは、良好な品質の画像の相対的迅速な取得をもたらす得る。

【0039】

図4は、照明システム100の動作を制御するための制御システムの一例400を示す。図に示すように、システム400は画像オーソリティ412を含む。画像オーソリティ412は、本明細書に記載のシステムおよび方法の特定の部分を実施するのに必要な全てのリソースを含み得る。したがって、オーソリティ412は、任意の信号プロセッサ、数値演算コプロセッサ、マイクロコントローラ等を含む1つ以上のプロセッサ、1つ以上のサーバ、1つ以上のルータ、1つ以上の端末、デスクトップまたはポータブルコンピュータを含む1つ以上のコンピュータを含むこれらの部分に必要なハードウェアおよびソフトウェアリソースの全て、ならびに、本明細書に記載のシステムおよび方法のこれらの部分または態様を実行するのに必要な全てのAPIのプログラム、ソフトウェアモジュール等を含み得る。このように、本明細書に記載するものなどのモジュールは、特定の機能を実行するのに必要なハードウェアおよびソフトウェアリソースを含み得る。

【0040】

具体的には、オーソリティ412は、システム100の動作を制御し、そこから取得したデータを処理するよう構成された種々のモジュールを含み得る。図4に図示するように、これらのモジュールは、例えば移動制御モジュール406を介してシステム100における移動ステージを制御するよう構成可能な画像制御モジュール402を含み得る。また、制御モジュール402は照明制御モジュール408を介して照明を制御するようにも構成可能である。

【0041】

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

【0042】

10

20

30

40

50

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

【0043】

図 6 A および 6 B は、広視野画像キャプチャと対応するピンホール画像キャプチャとを示す。図 6 C および 6 D から分かるように、ラスタスキャンされた共焦点画像は向上した解像度とコントラストとを提供可能であるが、図 6 E および 6 F に示すように、図 3 のランダムスキャンされた画像キャプチャプロセスは、さらに良好な解像度およびコントラストを、より短い時間かつより少ない処理リソースで提供することができる。

【0044】

上記のように、本明細書に記載のシステムは、マルチポイント共焦点システムである。スピニングディスクの代わりに、図 7 に図示するように、ピンホールのパターンが、小さな、例えば図 5 に示すようにスライドガラス上に印刷されてもよい。このスライドを、例えば図 2 の光キューブ構成にあるように、励起光源 102 の前に固定してもよい。マスクを適切な位置に位置付けてそれぞれのキャプチャ前にサンプルの異なる部分を照明する小さな移動ステージを用いて、マスクが動かされる。

【0045】

図 9 は、一実施形態による、複数の移動ステージ 902 a、b、c とチップ/チルト調整機構 904 とを含む移動装置 900 の構成の一例を示す。図に示すように、移動ステージ 902 およびチップ/チルト調整機構 904 は、例えば制御モジュール 402 および移動制御 406 の制御下で、マスク 108 を動かし、これを位置付けることができる。光キューブ 200 に加えてこのタイプの移動装置 900 は、いくつかの異なるピンホールパターン、例えば 501 および 502 がスライドそれぞれの上に印刷されることを可能にするシンプルかつコンパクトなソリューションを提供する。これは、さらなる可撓性を可能とし、ユーザに速度と品質の間の選択を付与する。

【0046】

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

【0047】

要するに、ピンホールマスク、つまり図 11 A の画像における明るいスポットが特定され、その後これらの位置からのデータを処理して共焦点画像を生成する一方、これらの領域外のデータは無視する。カメラセンサに対するピンホールアレイの位置を確立するのに用いることができるプロセスは、図 10 に示すようにいくつかの別個のステップを有する。まず、ステップ 1005 で、マスクのピンホールの画像を取得する。その後、ステップ 1010 で、種々の画像処理技術を用いてマスクの画像を高め、定量分析により適したものとすることができる。ピンホールの間隔は、例えば処理モジュール 404 に対して既知の量であるので、ステップ 1015 で、フーリエ変換を用いてデータを周波数ドメインに移動させ、ステップ 1020 で、かかる間隔に対応するデータを見つけるためにバンドパスフィルタを用いることができる。

【0048】

その後、ステップ 1025 で雑音を除去して画像における輝度変化を算出することがで

10

20

30

40

50

きる。例えば、ステップ 1 0 2 5 でオープニング技法を用いることができる。その後ステップ 1 0 3 0 で最も明るいデータを選択することができる。例えば、ヒストグラムビンニング技法を用いてこの最も明るいデータのみを維持することができる。この点で、ステップ 1 0 3 5 で、高められた画像におけるピンホールを位置させることができる。例えば、ピンホールと考えるに十分に明るい信号の領域を特定する、閾値アルゴリズムを適用することができる。その後、これらの領域の重心を計算して次のステップで用いるために記憶することができる。

【 0 0 4 9 】

次に、ステップ 1 0 4 0 で、既知のマスキパターンを観察したデータに適合させ、これによってマスク位置をセンサに関連付ける。例えば、ランダムサンプルコンセンサス (R A N S A C) 法を用いて、種々の回転、スケールおよびオフセット係数を一度に 2 つの重心に対して既知のマスキパターンに適用およびテストすることができる。秒以下で何百もの可能性をテストできるよう、この反復プロセスを並列化することができる。最良適合が判定されると、マスクパターンは、以後の共焦点キャプチャルーチンで用いるために記憶される。

【 0 0 5 0 】

図 1 0 のプロセス全体は、例えば消費者向けコンピュータ上で動作する間に数秒で完了し得るため、それぞれの共焦点キャプチャ前にこの較正を行うことが可能かつ実用的である。さらに、複数のピンホールを一度に撮像するため、システム 1 0 0 は、シングルポイントシステムでは発生し得る時間ペナルティ無しに高解像度の画像をキャプチャすることができる。さらに、スピニングディスクシステムと比較して、マスクを移動させるアプローチは、画像キャプチャ中にピンホールが固定されるので、ぶれと振動の問題を除去する。

【 0 0 5 1 】

図 1 1 A は、判定されたピンホールがオーバーレイされた画像に対してキャプチャされたデータを示し、ピンホール位置は、図 1 0 のプロセスを用いて判定されている。図 1 1 B は、右側の生データに対照させた判定されたピンホールのクローズアップを示す。

【 0 0 5 2 】

図 8 は、本明細書に記載の種々の実施形態に関連して用いることができる有線または無線システム 5 5 0 の一例を示す。例えば、システム 5 5 0 は、既に記載した 1 つ以上の機構またはプロセスとして、またはこれらと共に用いることができ、システム 1 0 0 または 4 0 0 の構成要素、対応サーバ (複数可) 、および / または本明細書に記載の他の装置を表し得る。システム 5 5 0 は、サーバまたは任意の従来のパーソナルコンピュータ、または有線もしくは無線データ通信が可能な任意の他のプロセッサ対応装置のうちの 1 つ以上の組み合わせで有り得る。当業者に明らかであるように、他のコンピュータシステムおよび / またはアーキテクチャも用い得る。

【 0 0 5 3 】

システム 5 5 0 は、プロセッサ 5 6 0 などの 1 つ以上のプロセッサを含むことが好ましい。入力 / 出力を管理する補助プロセッサ、浮動小数点数値演算を実行する補助プロセッサ、信号処理アルゴリズムの高速実行に適したアーキテクチャを有する専用マイクロプロセッサ (例えば、デジタル信号プロセッサ) 主処理システムに従属するスレーブプロセッサ (例えば、バックエンドプロセッサ) 、デュアルまたは複数のプロセッサシステム用の追加のマイクロプロセッサまたはコントローラ、またはコプロセッサなどの、追加のプロセッサが設けられてもよい。こうした補助プロセッサは、別個のプロセッサであってもよく、プロセッサ 5 6 0 に組み込まれてもよい。システム 5 5 0 と用いられ得るプロセッサの例には、これらに限定されるものではないが、全て Intel Corporation (カリフォルニア州サンタクララ) から入手可能な、Pentium (登録商標) プロセッサ、Core i 7 (登録商標) プロセッサ、および Xeon (登録商標) プロセッサが含まれる。

【 0 0 5 4 】

プロセッサ 5 6 0 は、通信バス 5 5 5 に接続されることが好ましい。通信バス 5 5 5 は

10

20

30

40

50

、システム 550 のストレージと他の周辺構成要素との間の情報伝達を促進するためのデータチャネルを含み得る。通信バス 555 はさらに、データバス、アドレスバス、および制御バス（図示せず）を含む、プロセッサ 560 との通信に用いられる一組の信号を提供し得る。通信バス 555 は、例えば、業界標準アーキテクチャ（ISA）、拡張業界標準アーキテクチャ（EISA）、マイクロチャネルアーキテクチャ（MCA）、周辺構成要素相互接続（PCI）ローカルバスに準拠するバスアーキテクチャ、または IEEE 488 汎用インタフェースバス（GPIB）、IEEE 696 / S - 100 等を含む米国電気電子学会（IEEE）によって公布される標準規格などの、標準または非標準規格バスアーキテクチャを含み得る。

【0055】

システム 550 が主メモリ 565 を含むことが好ましく、補助メモリ 570 も含んでもよい。主メモリ 565 は、上記の 1 つ以上の機能および / またはモジュールなどの、プロセッサ 560 上で実行される命令およびデータのストレージを提供する。メモリに記憶され、プロセッサ 560 によって実行されるプログラムは、これらに限定されないが、C / C++、Java（登録商標）、JavaScript（登録商標）、Perl、Visual Basic、NET 等を含む任意の適切な言語に従って書き込みおよび / またはコンパイルされ得ることを理解されたい。主メモリ 565 は一般的に、ダイナミックランダムアクセスメモリ（DRAM）および / またはスタティックランダムアクセスメモリ（SRAM）などの半導体ベースのメモリである。他の半導体ベースのメモリの種類には、例えば、読み出し専用メモリ（ROM）を含む、同期型ダイナミックランダムアクセスメモリ（SDRAM）、Rambus ダイナミックランダムアクセスメモリ（RDRAM）、強誘電体ランダムアクセスメモリ（FRAM（登録商標））等が含まれる。

【0056】

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

【0057】

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

【0058】

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

【0059】

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

【0060】

10

20

30

40

50

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

10

【0061】

通信インタフェース 590 は、イーサネット（登録商標）IEEE 802 標準規格などの業界公布プロトコル標準規格、ファイバチャネル、デジタル加入者線（DSL）、非同期デジタル加入者線（ADSL）、フレームリレー、非同期転送モード（ATM）、サービス総合デジタル網（ISDN）、パーソナル通信サービス（PCS）、伝送制御プロトコル/インターネットプロトコル（TCP/IP）、シリアルラインインターネットプロトコル/ポイントツーポイントプロトコル（SLIP/PPP）等を実装することが好ましいが、加えて、カスタマイズされた、あるいは非標準のインタフェースプロトコルも実装してよい。

20

【0062】

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

30

【0063】

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

【0064】

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

40

【0065】

ソフトウェアを用いて実施される一実施形態で、ソフトウェアはコンピュータ可読媒体上に記憶されて、リムーバブル媒体 580、I/O インタフェース 585、または通信インタフェース 590 によってシステム 550 にロードされ得る。このような実施形態では

50

、ソフトウェアは電気通信信号 6 0 5 の形態でシステム 5 5 0 にロードされる。プロセッサ 5 6 0 によって実行されると、ソフトウェアがプロセッサ 5 6 0 に本明細書に上述の本発明の特徴および機能を実行させることが好ましい。

【 0 0 6 6 】

一実施形態で、I/O インタフェース 5 8 5 は、システム 5 5 0 の 1 つ以上の構成要素と 1 つ以上の入力および/または出力装置との間のインタフェースを提供する。入力装置例には、これらに限定されるものではないが、キーボード、タッチ画面または他のタッチ感知装置、生体感知装置、コンピュータマウス、トラックボール、ペンベースのポインティング装置等が含まれる。出力装置の例には、これらに限定されるものではないが、陰極線管 (CRT)、プラズマディスプレイ、発光ダイオード (LED) ディスプレイ、液晶ディスプレイ (LCD)、プリンタ、真空蛍光ディスプレイ (VFD)、表面伝導型電子放出素子ディスプレイ (SED)、電界放出ディスプレイ (FED) 等が含まれる。

10

【 0 0 6 7 】

システム 5 5 0 は、音声上およびデータネットワーク上の無線通信を促進するオプションの無線通信構成要素も含む。無線通信構成要素は、アンテナシステム 6 1 0、無線システム 6 1 5 およびベースバンドシステム 6 2 0 を含む。システム 5 5 0 で、無線周波数 (RF) 信号は、無線システム 6 1 5 の管理下で、アンテナシステム 6 1 0 によってオーバーザエアで送信および受信される。

【 0 0 6 8 】

一実施形態で、アンテナシステム 6 1 0 は、1 つ以上のアンテナおよびスイッチング機能を実行してアンテナシステム 6 1 0 に送受信信号路を提供する 1 つ以上のマルチプレクサ (図示せず) を含み得る。受信路で、受信した RF 信号は、マルチプレクサから受信した RF 信号を増幅しおよび増幅した信号を無線システム 6 1 5 に送信する低雑音増幅器 (図示せず) に結合することができる。

20

【 0 0 6 9 】

代替的实施形態で、無線システム 6 1 5 は、種々の周波数で通信するよう構成された 1 つ以上の無線を含み得る。一実施形態で、無線システム 6 1 5 は、1 つの集積回路 (IC) 内に復調器 (図示せず) と変調器 (図示せず) を組み合わせ得る。復調器および変調器は、別個の構成要素としてもよい。到来路において、復調器はベースバンド受信音声信号を残して RF キャリア信号を取り除き、これは無線システム 6 1 5 からベースバンド 6 2 0 に送信される。

30

【 0 0 7 0 】

受信した信号が音声情報を含む場合、ベースバンドシステム 6 2 0 は信号をデコードしてアナログ信号に変換する。その後、信号は増幅されてスピーカに送信される。ベースバンドシステム 6 2 0 は、顕微鏡からのアナログ音声信号も受信する。これらのアナログ音声信号は、デジタル信号に変換されてベースバンドシステム 6 2 0 によってエンコードされる。ベースバンドシステム 6 2 0 はまた、伝送のためにデジタル信号をコードし、無線システム 6 1 5 の変調器部分にルートされるベースバンド送信音声信号を生成する。変調器は、ベースバンド送信音声信号と RF キャリア信号を混合して、アンテナシステムにルートされてパワー増幅器 (図示せず) を通過し得る RF 送信信号を生成する。パワー増幅器は、RF 送信信号を増幅してアンテナシステム 6 1 0 にルートし、信号は伝送のためにアンテナポートに切り替えられる。

40

【 0 0 7 1 】

また、ベースバンドシステム 6 2 0 はプロセッサ 5 6 0 と通信可能に結合される。中央処理装置 5 6 0 は、データ記憶領域 5 6 5 および 5 7 0 へのアクセスを有する。中央処理装置 5 6 0 は、メモリ 5 6 5 または補助メモリ 5 7 0 に記憶可能な命令 (つまり、コンピュータプログラムまたはソフトウェア) を実行するよう構成されることが好ましい。また、コンピュータプログラムは、ベースバンドプロセッサ 6 1 0 から受信されてデータ記憶領域 5 6 5 または補助メモリ 5 7 0 に記憶される、あるいは受信時に実行されてもよい。このようなコンピュータプログラムは、実行されると、既に記載したように、システム 5 5

50

0 が本発明の種々の機能を実行することを可能にする。例えば、データ記憶領域 5 6 5 は、種々のソフトウェアモジュール（図示せず）を含み得る。

【 0 0 7 2 】

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

【 0 0 7 3 】

さらに、当業者は、本明細書に開示の上記図および実施形態に関して記載する種々の例示的論理ブロック、モジュール、回路および方法ステップが、電子ハードウェア、コンピュータソフトウェア、または両方の組み合わせとして実装されることが多いことを理解するであろう。ハードウェアおよびソフトウェアのこの可換性を明示するために、種々の例示的構成要素、ブロック、モジュール、回路およびステップが、それらの機能の観点から一般的に既に記載されている。こうした機能がハードウェアまたはソフトウェアとして実装されるか否かはシステム全体に課された特定の用途および設計の制約に依拠する。当業者は、記載の機能を特定の用途それぞれに対して方法を変えて実装できるが、このような実装の決定は、本発明の範囲を逸脱させるものとみなされるべきではない。加えて、モジュール、ブロック、回路またはステップ内の機能のグループ化は、記載を容易にするためのものである。特定の機能またはステップは、一方のモジュール、ブロックまたは回路から他方へ移動させることができる。

【 0 0 7 4 】

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

【 0 0 7 5 】

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

【 0 0 7 6 】

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

【 0 0 7 7 】

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

【 図 面 】

【 図 1 】

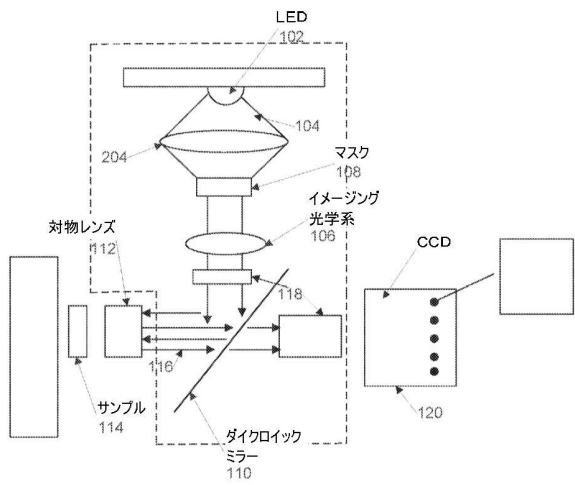


図1

【 図 2 】

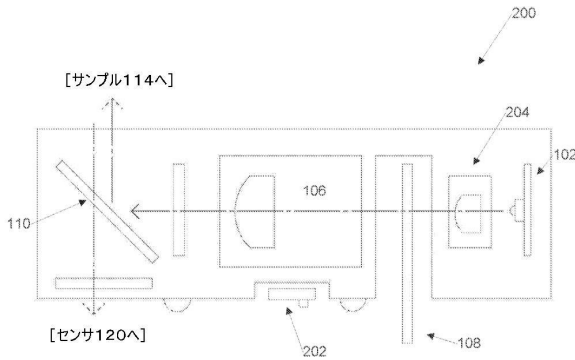


図2

【 図 3 】

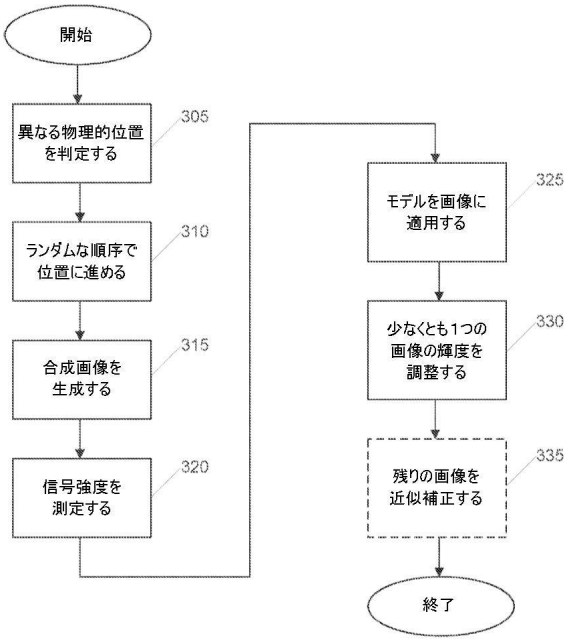


図3

【 図 4 】

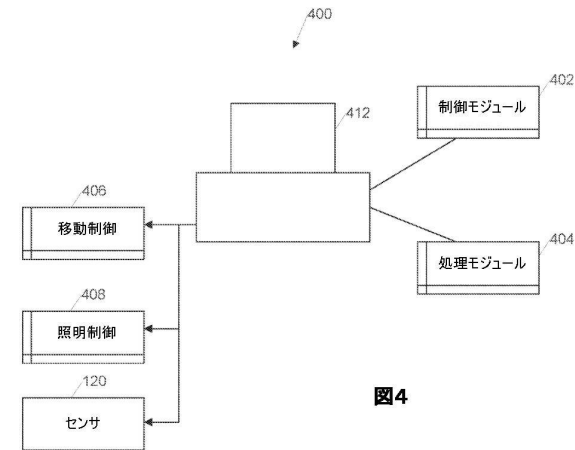


図4

10

20

30

40

50

【図 5】

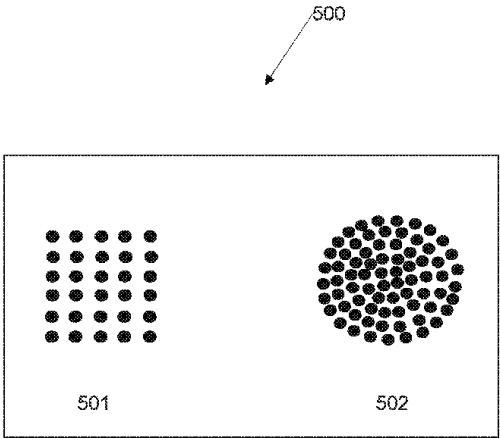


FIG.5

【図 6 A】

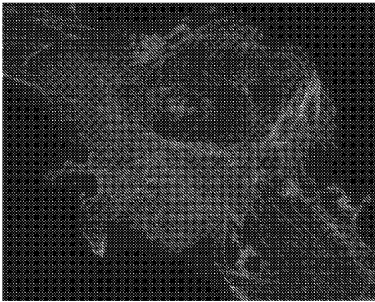


FIG. 6A

10

【図 6 B】

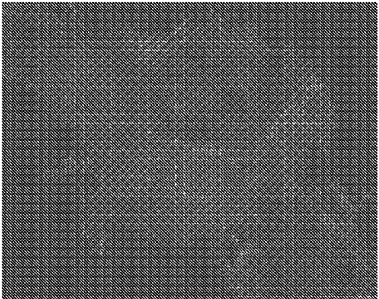


FIG. 6B

20

【図 6 C】

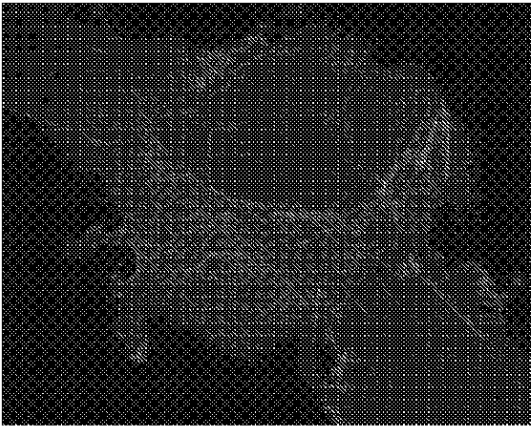


FIG. 6C

30

40

50

【図 6 D】

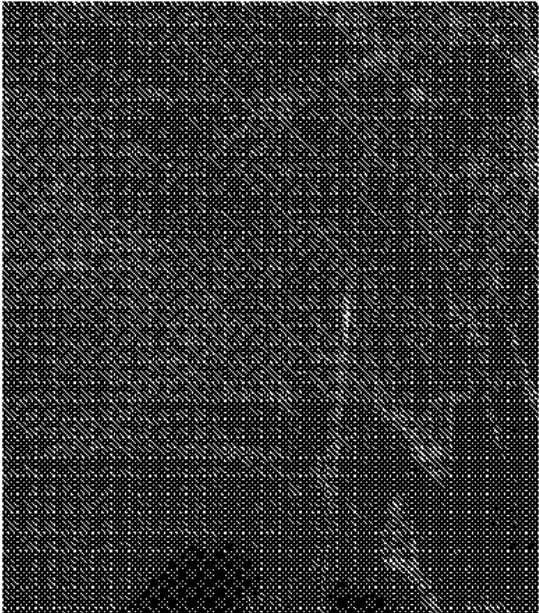


FIG. 6D

【図 6 E】

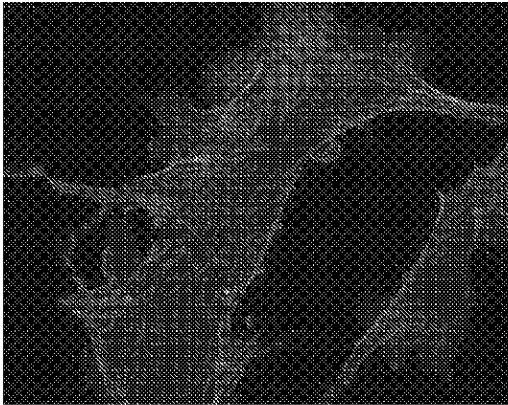


FIG. 6E

【図 6 F】

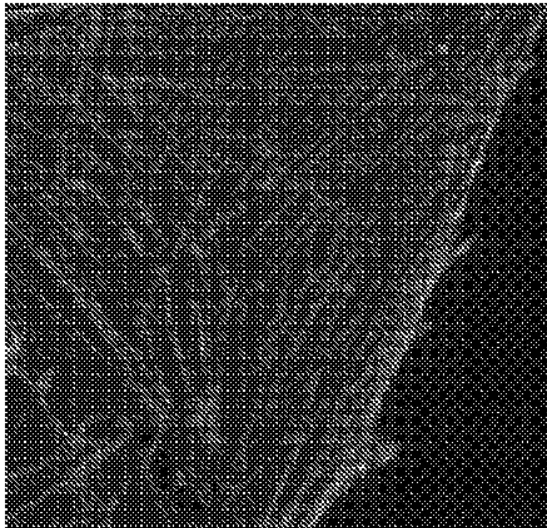


FIG. 6F

【図 7】

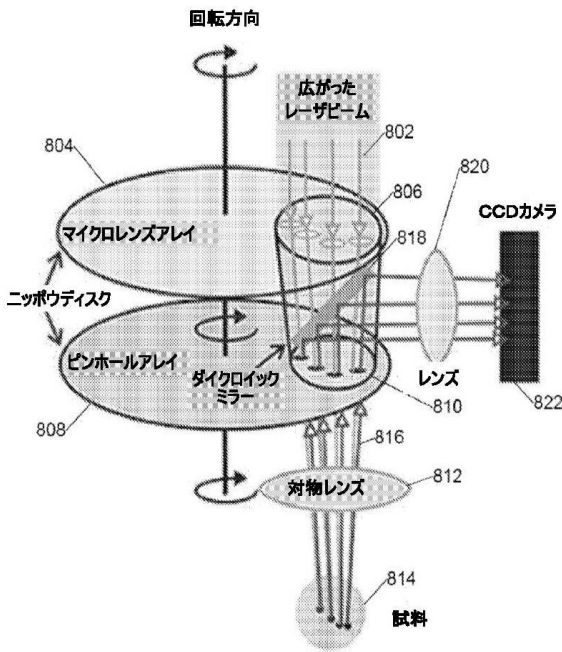


図7

【 図 8 】

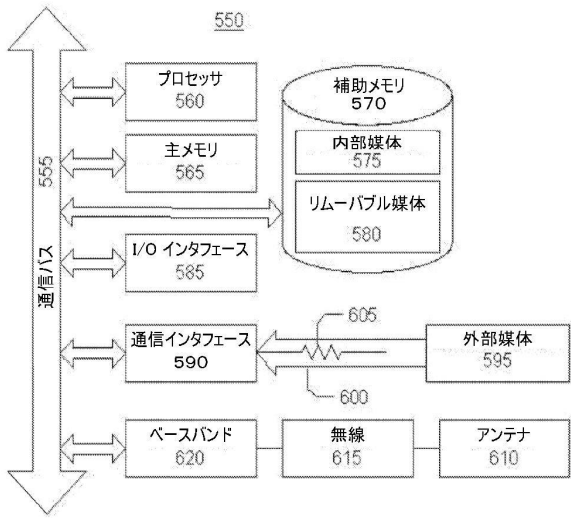


図8

【 図 9 】

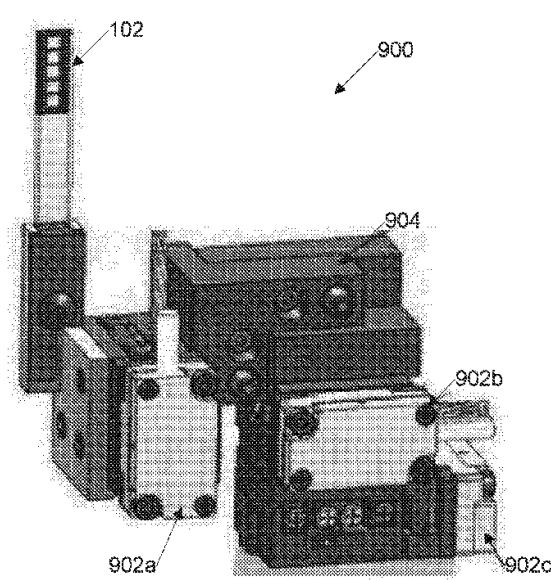


FIG. 9

【 図 1 0 】

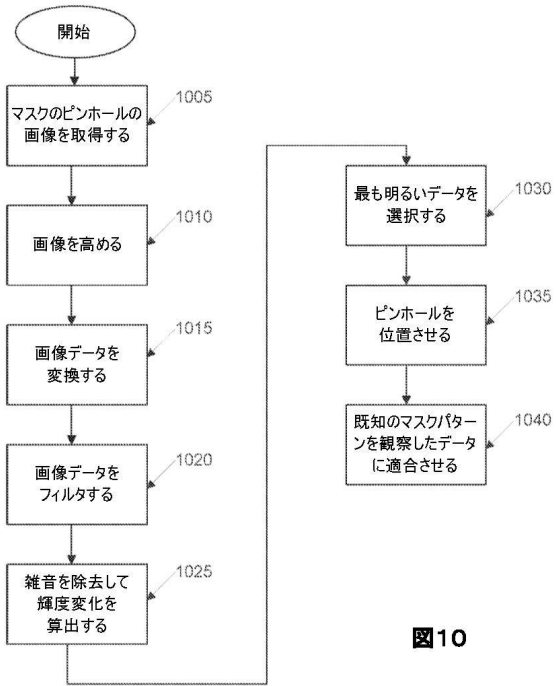


図10

【 図 1 1 A 】

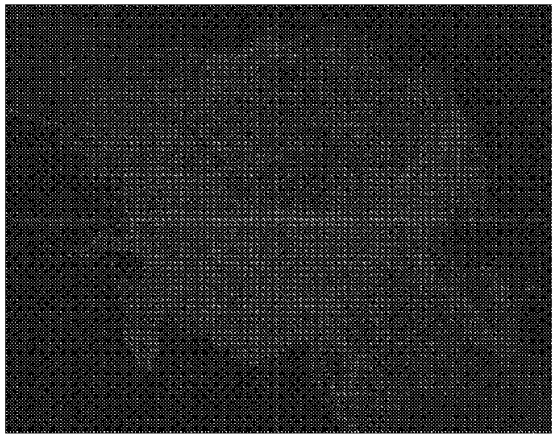


FIG. 11A

10

20

30

40

50

【 図 1 1 B 】

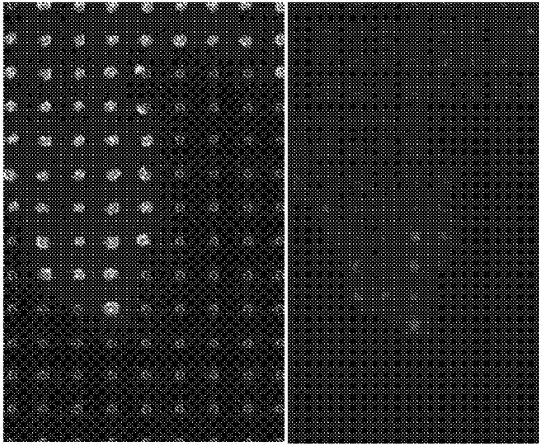


FIG. 11B

10

20

30

40

50

フロントページの続き

- 米国(US)
ジーズ コーポレーション
- (72)発明者 ボスホーテン, ポール
アメリカ合衆国 カリフォルニア 92008, カールスバッド, ニュートン ドライブ 5823, ライフ テクノロジーズ コーポレーション
- (72)発明者 ガンダーソン, アンドリュー
アメリカ合衆国 カリフォルニア 92008, カールスバッド, ニュートン ドライブ 5823, ライフ テクノロジーズ コーポレーション
- (72)発明者 ライストローム, ラリー
アメリカ合衆国 カリフォルニア 92008, カールスバッド, ニュートン ドライブ 5823, ライフ テクノロジーズ コーポレーション
- (72)発明者 ネム, クリス
アメリカ合衆国 カリフォルニア 92008, カールスバッド, ニュートン ドライブ 5823, ライフ テクノロジーズ コーポレーション
- 合議体
審判長 瀬川 勝久
審判官 野村 伸雄
審判官 加々美 一恵
- (56)参考文献 特表2008-541144(JP, A)
米国特許出願公開第2014/0098369(US, A1)
特開2015-84062(JP, A)
米国特許出願公開第2015/0054937(US, A1)
特開平11-83431(JP, A)
特表2009-526216(JP, A)
- (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
G02B 21/06
G01N 21/64