

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局

(43) 国際公開日  
2023年9月7日(07.09.2023)



(10) 国際公開番号  
**WO 2023/166624 A1**

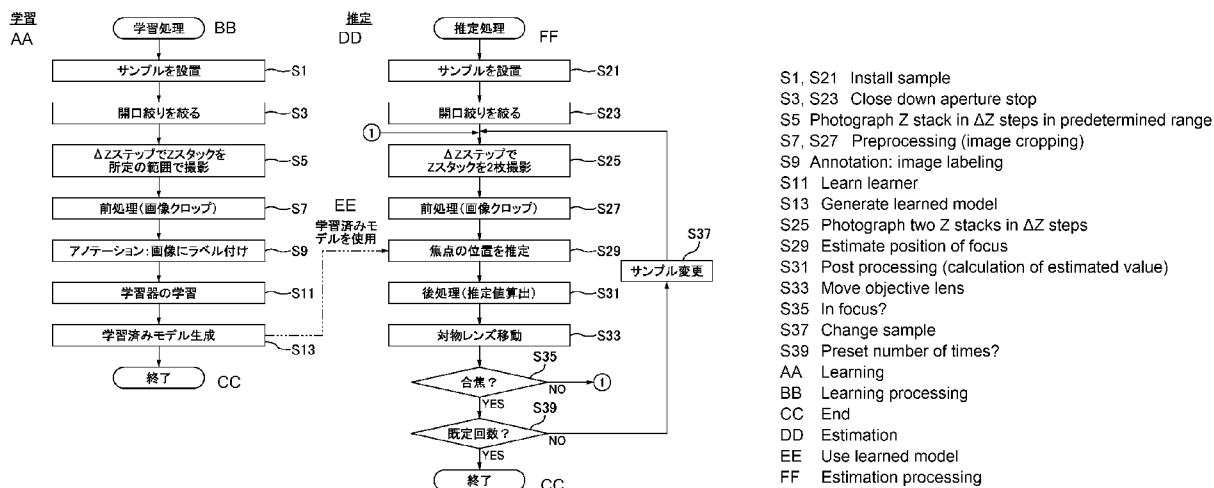
- (51) 国際特許分類:  
*G02B 7/28* (2021.01)      *G02B 21/00* (2006.01)
- (21) 国際出願番号:                      PCT/JP2022/008931
- (22) 国際出願日:                          2022年3月2日(02.03.2022)
- (25) 国際出願の言語:                      日本語
- (26) 国際公開の言語:                      日本語
- (71) 出願人: 株式会社ニコン (NIKON CORPORATION) [JP/JP]; 〒1086290 東京都港区港南二丁目15番3号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 星野 哲朗 (HOSHINO, Tetsuro); 〒1086290 東京都港区港南二丁目15番3号 株式会社ニコン内 Tokyo (JP). 田本 涼(TAMOTO, Ryo); 〒1086290 東京都港区港南二丁目15番3号 株式会社ニコン内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 弁理士法人一色国際特許事務所 (ISSHIKI PATENT & TRADEMARK FIRM);

〒1080073 東京都港区三田三丁目11番36号三田日東ダイビル 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, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU,

(54) Title: FOCUS ADJUSTMENT METHOD, PROGRAM, AND DEVICE

(54) 発明の名称: 焦点調整方法、プログラム、装置



(57) Abstract: This focus adjustment method includes: acquisition processing for acquiring two first microscope images by, using a microscope provided with an objective lens, photographing a first subject multiple times while changing the position in the optical axis direction of the objective lens with respect to the first subject at predetermined intervals using an aperture with a diameter smaller than a full aperture; estimation processing for, by inputting the two first microscope images to a learned model for estimating the movement direction of the focus of the objective lens with respect to the in-focus position of the first subject, estimating the movement direction; and processing for, on the basis of the movement direction, moving the focus relative to the subject.



WO 2023/166624 A1

TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類：

一 国際調査報告 (条約第21条(3))

---

(57) 要約：対物レンズを備える顕微鏡を用いて第1被写体を、開放より小さな径とした絞りをを用いて、前記第1被写体に対する前記対物レンズの光軸方向の位置を所定間隔で変えて複数回撮影し、2枚の第1顕微鏡画像を取得する取得処理と、前記第1被写体の合焦位置に対する前記対物レンズの焦点の移動方向を推定する学習済みモデルに、前記2枚の第1顕微鏡画像を入力して前記移動方向を推定する推定処理と、前記移動方向に基づき、前記被写体に対して前記焦点を相対移動させる処理と、を含む焦点調整方法。

## 明 細 書

発明の名称：焦点調整方法、プログラム、装置

### 技術分野

[0001] 本発明は、焦点調整方法、プログラム、装置に関する。

### 背景技術

[0002] 従来、顕微鏡で取得した画像に基づいて焦点位置を算出する方法が知られている（特許文献1）。

### 先行技術文献

### 特許文献

[0003] 特許文献1：特開2020-060602号公報

### 発明の概要

### 発明が解決しようとする課題

[0004] 本開示の技術は、新規な焦点調整方法を提供する。

### 課題を解決するための手段

[0005] 本発明の一実施態様は、対物レンズを備える顕微鏡を用いて第1被写体を、開放より小さな径とした絞りを用いて、前記第1被写体に対する前記対物レンズの光軸方向の位置を所定間隔で変えて複数回撮影し、2枚の第1顕微鏡画像を取得する取得処理と、前記第1被写体の合焦位置に対する前記対物レンズの焦点の移動方向を推定する学習済みモデルに、前記2枚の第1顕微鏡画像を入力して前記移動方向を推定する推定処理と、前記移動方向に基づき、前記被写体に対して前記焦点を相対移動させる処理と、を含む焦点調整方法である。

### 図面の簡単な説明

[0006] [図1]実施形態に係る情報処理システムの全体構成図である。

[図2]情報処理装置のハードウェア構成を示す図である。

[図3]サーバの機能構成を示す図である。

[図4]学習器の構成を示す図である。

[図5]データセットの構成を示す図である。

[図6]実施形態に係る処理を示すフローチャートである。

[図7]開口絞りと焦点深度の関係を示す図である。

[図8]顕微鏡装置で撮影された画像と、分割画像との関係を示す図である。

[図9]学習処理及び推定処理において用いられる画像を説明する図である。

[図10]推定処理における対物レンズの動作を示す図である。

[図11]推定処理において用いられる画像と推定結果との関係を示す図である。

。

## 発明を実施するための形態

[0007] 以下、本発明をその一実施形態に即して図面を参照しつつ説明する。

[構成]

図1に本発明の一実施形態に係る情報処理システム1の構成を示す。情報処理システム1は、サーバ10、端末20、及び顕微鏡装置30を含む。サーバ10、端末20、および顕微鏡装置30は、ネットワーク5を介して互いにデータの送受信が可能となるように接続されている。

[0008] ネットワーク5は、無線方式または有線方式の通信手段であり、例えば、インターネット、WAN (Wide Area Network)、LAN (Local Area Network)、公衆通信網、専用線等である。なお、本実施形態による情報処理システム1は複数の情報管理装置によって構成されているが、本発明はこれらの装置の数を限定するものではない。そのため、情報処理システム1は、以下のような機能を備えるものであれば、1以上の装置によって構成することができる。

[0009] サーバ10及び端末20は、顕微鏡装置30の制御、顕微鏡装置30で撮影された画像の取得、ならびに画像の編集及び解析の処理を行う。

[0010] 顕微鏡装置30は、顕微鏡を用いて生物組織を被写体として撮影（撮像ともいう）する装置である。被写体の一例としては、細胞が想定される。顕微鏡装置30は、図1に示すように、対物レンズ31、ステージ32、開口絞

り33、対物レンズ31を複数支持するレボルバー34、光源35、反射ミラー36、コンデンサーレンズ37、接眼レンズ45、及び撮像部46（CCDセンサー、CMOSセンサーなど含む）を備えており、ウェルプレートPの各ウェルW1、W2に載置された生物組織サンプルを撮影することができる。

[0011] 加えて、顕微鏡装置30は、反射ミラー39、正負のレンズ40A、40B、ハーフミラー41、レンズ42、リレー光学系43A、43Bを備えており、これらの部材は対物レンズ31からの光を接眼レンズ45及び撮像部46へと導く光路を形成する。

[0012] 顕微鏡装置30は、ステージ32に対して、上下方向に延びるZ軸に沿って対物レンズ31を移動させてZ軸方向の位置（Z位置とする）を変え、対物レンズ31の焦点F（図10）と、ステージ32上のウェルプレートPに載置されたサンプルとの距離を変えることができる。加えて、顕微鏡装置30は、水平に延び、かつ互いに直交するX軸、Y軸に沿ってステージ32を移動させることができる。これらX・Y・Z位置信号は不図示の対物レンズ31やステージ32の駆動部のエンコーダーなどによって位置信号として出力され、記憶装置に記憶される。

なお、Z位置の変更は、対物レンズ31とステージ32との相対位置の変更で可能であるので、ステージ32をZ軸方向に移動させてもよい。

[0013] 開口絞り33は、光路上においてサンプルと光源35との間に配置される。本実施形態では、コンデンサーレンズ37の上方に設置される。

[0014] 光源35（タングステンランプ等）が発した光束は、反射ミラー36、開口絞り33及びコンデンサーレンズ37を介してサンプルに照射される。光源35は点光源とすることも可能である。

[0015] サンプルからの光は、対物レンズ31及びレンズ40A、40Bを通過した後、ハーフミラー41により2分割され、目視用光路と撮影光路とにそれぞれ導かれる。

[0016] 目視用光路の光は、反射ミラー39、及びリレー光学系43A、43Bを介して接眼レンズ45へ導かれる。撮影光路の光は、レンズ42を通過して

、撮像部46に導かれ、撮像される。

[0017] 本実施形態による顕微鏡装置30は光学顕微鏡を備え、明視野画像を取得する。光学顕微鏡で取得された画像の例としては、位相差画像、明視野画像、微分干渉画像、共焦点顕微鏡画像、超解像顕微鏡画像、蛍光画像、病理診断等に用いられる染色画像などがあげられる。

[0018] 図2は、サーバ10、及び端末20の実現に用いるハードウェア（以下、「情報処理装置100」と称する。）の一例である。同図に示すように、情報処理装置100は、プロセッサ101、主記憶装置102、補助記憶装置103、入力装置104、出力装置105、および通信装置106を備える。これらは図示しないバス等の通信手段を介して互いに通信可能に接続されている。

[0019] 尚、サーバ10は、その全ての構成が必ずしもハードウェアで実現されている必要はなく、構成の全部又は一部が、例えば、クラウドシステム（cloud system）のクラウドサーバ（cloud server）のような仮想的な資源によって実現されていてもよい。

[0020] プロセッサ101は、CPU（Central Processing Unit）、MPU（Micro Processing Unit）等を用いて構成される。プロセッサ101が、主記憶装置102に格納されているプログラムを読み出して実行することにより、サーバ10や端末20の機能が実現される。

[0021] 主記憶装置102は、プログラムやデータを記憶する装置であり、ROM（Read Only Memory）、RAM（Random Access Memory）、不揮発性半導体メモリ（NVRAM（Non Volatile RAM））等である。補助記憶装置103は、SSD（Solid State Drive）、SDメモリカード等の各種不揮発性メモリ（NVRAM:Non-volatile memory）、ハードディスクドライブ、光学式記憶装置（CD（Compact Disc）、DVD（Digital Versatile Disc）等）、クラウドサーバの記憶領域等である。

[0022] 入力装置104は、情報の入力を受け付けるインターフェースであり、例えば、キーボード、マウス、タッチパネル、カードリーダー、音声入力装置（マ

イクロフォン等)、音声認識装置等である。画像処理装置100が通信装置106を介して他の装置との間で情報の入力を受け付ける構成としてもよい。

[0023] 出力装置105は、各種の情報を出力するインターフェースであり、例えば、画面表示装置(液晶モニタ、LCD(Liquid Crystal Display)、グラフィックカード等)、印字装置等)、音声出力装置(スピーカ等)、音声合成装置等である。画像処理装置100が通信装置106を介して他の装置との間で情報の出力を行う構成としてもよい。出力装置105は本発明における表示部に相当する。

[0024] 通信装置106は、ネットワーク5を介した他の装置との間の通信を実現する有線方式又は無線方式の通信インターフェースであり、例えば、NIC(Network Interface Card)、無線通信モジュール、USB(Universal Serial Interface)モジュール、シリアル通信モジュール等である。

[0025] [機能構成]

サーバ10が備える主な機能構成を図3に示す。同図に示すように、サーバ10はデータベース114及び管理部120を備える。

[0026] データベース114は、サーバ10の主記憶装置102または補助記憶装置103に保存される。データベース114には、機械学習に用いられるデータセットD、D1が保存される(図5)。

[0027] データセットD、D1は、図5に示すように、画像R1~R9と、相対位置L1~L9とを関連付けた複数個の組合せを、それぞれに番号を付して保持している。なお、データセットD、D1の生成方法等については後述する。

[0028] 画像R1~R9は、図8に示されるように撮像部46により細胞などの生体組織を撮影することによって取得された画像Rを3×3分割した画像である。また、相対位置L1~L9は、画像R1~R9に写っているサンプル(画像R)の合焦位置FP(図10)に対する、対物レンズ31の焦点FのZ軸方向における相対位置を示す。ここで、合焦位置FPとは、焦点Fを位置

させるとサンプルに対してピントの合った撮影が可能となるZ位置を示す。換言すれば、相対位置L1～L9は、ピントの合ったサンプルの画像を撮影するために、サンプルまたは対物レンズ31を上下のどちらにどれだけ移動すべきか示唆している。合焦位置FPや相対位置L1～L9は、対物レンズ31のZ位置信号に基づき特定される。

[0029] またサーバ10は、上記の機能に加えて、オペレーティングシステム、ファイルシステム、デバイスドライバ、DBMS (DataBase Management System) 等の機能を備える。

[0030] 管理部120は、画像の取得や管理等、サーバ10が実行する処理を行う。管理部120の機能は、サーバ10のプロセッサ101がサーバ10の主記憶装置102または補助記憶装置103に格納されているプログラムを読み出して実行することにより実現される。管理部120は、学習器116を備える。

[0031] 学習器116は、入力された画像の特徴量を学習することができる。学習器116は、入力された画像に対し、対物レンズ31の焦点Fの合焦位置FPに対する相対位置の推定結果を出力するニューラルネットワークを構築する。例えばニューラルネットワークは、深層畳み込みニューラルネットワーク (DCNN:Deep Convolutional Neural Network) である。

[0032] 学習器116は、画像の入力を受け付ける入力層と、注目要素の推定結果を出力する出力層と、入力された画像の特徴量を抽出する中間層とを有する (図4)。入力層、出力層、及び中間層の各層は、ノード (図中、白丸で示す) を備えており、これらの各層のノードは、エッジ (図中、矢印で示す) によって接続されている。なお、図4に示す学習器116の構成は例示であり、ノード及びエッジの数、中間層の数などは適宜変更可能である。

[0033] [処理詳細]

情報処理システム1において実行される処理の詳細を以下に説明する。情報処理システム1の処理には、図6に示すように、学習処理及び推定処理の2つの処理が含まれる。

## [0034] (学習処理)

学習器 116 の学習は、図 6 に示すようなフローチャートに基づいて実行される。端末 20 を介してサーバ 10 がユーザの指示を受け取ると、サーバ 10 のプロセッサ 101 によって主記憶装置 102 または補助記憶装置 103 に保存されたプログラムが起動される。さらに管理部 120 によって以下のように処理が実行される。

[0035] なお、以下ではサーバ 10 の管理部 120 によって実行される処理を、簡略に「サーバ 10」が実行するものとして記載する場合がある。

[0036] まず、サンプルが載置されたウェルプレート P が、顕微鏡装置 30 に設置される (S1)。

[0037] 管理部 120 は、顕微鏡装置 30 の開口絞り 33 を、開放よりも小開口径に絞った状態とする (S3)。特に、最小径まで絞り込むことが望ましい。また、明視野画像に対しては、開口絞りを調整する代わりに、開口絞り 33 の位置に点光源を配置し、点光源のような小さい光源を用いてもよい。明視野画像以外の、例えば蛍光画像においては、検出レンズ側の瞳上絞りを絞ってもよい。瞳上絞りは、開口絞りと同様な位置にあることが望ましい。また、射出瞳位置に配置した絞りが、開口絞り調整の代わりに用いられてもよい。開口絞り 33 が絞りこまれることにより、対物レンズ 31 の焦点深度が伸び、サンプルの像を明瞭に撮影できる Z 位置の範囲が増す (図 7)。また、焦点 F の Z 位置変化に対するコントラストの変化量も大きくなる。このため、焦点 F とサンプルの合焦位置 FP との距離が把握しやすくなる。

[0038] さらに管理部 120 は、顕微鏡装置 30 に、サンプルの Z スタック撮影をさせる (S5)。この処理で顕微鏡装置 30 は、所定の範囲内で対物レンズ 31 の Z 位置を  $\Delta Z$  ずつずらしながらサンプルの撮影を複数回行い、画像 R を複数枚取得する。サンプルの撮影が行われる範囲はユーザによって設定可能であるが、一例として、基準とする位置から  $\pm 300$  マイクロメートル ( $\mu\text{m}$ ) に亘る Z 位置範囲とできる。対物レンズ 31 の移動量  $\Delta Z$  は、この説明の例においては  $+20 \mu\text{m}$  とし、対物レンズ 31 の移動方向と移動量との

情報を含む。なお、 $\Delta Z$ は $+20\mu\text{m}$ に限定されず、 $-2\mu\text{m}$ や $+10\mu\text{m}$ など、任意の値に設定し得る。

[0039] 撮影が完了すると、管理部120は、撮影で取得された複数の画像Rに対して前処理を行う(S7)。前処理では、各画像Rが9分割されて9つの画像R1~R9が生成される(図8)。管理部120は、サンプルを撮影して得られた画像R1~R9のコントラストを解析し、画像Rの合焦位置FPに対する焦点FのZ軸方向における相対位置L1~L9を、各画像R1~R9において計算する。合焦位置FPは、コントラストが最小となる画像撮影時における、焦点FのZ位置を計算することによって取得される。相対位置L1~L9は、図5、図9などに示すように、上下を示す±の符号をZ方向の距離に付した数値として表される。

[0040] 画像R1~R9及び相対位置L1~L9は互いに関連付けられた状態とされ、データセットDとして保存される(S9、図5)。

[0041] ステップS9において管理部120は、ステップS9で取得したデータを教師データとして用いて、学習器116に学習させる(S11)。詳細に述べると、管理部120は、画像R1~R9のそれぞれについて、撮影順(データセットDにNo.として示す)が並ぶ2枚を抽出し、この2枚に対応する相対位置L1~L9をラベルとして、保存する(図5(b)、データセットD1)。換言すれば、例えば、No.1とNo.2の撮影画像Rは、撮影時のZ位置が $\Delta Z$ 異なり、かつ、サンプルの同じ位置を示す各画像(R1~R9)の2枚が組にされる。各画像R1~R9の組に付随するラベルには、2枚の画像それぞれに関連付けられた相対位置のうち、値が大きい方、または、値が小さい方が常に選択される。

[0042] なお、この実施例では、値が大きい方が常に選択されてラベルとされる。図5のデータセットD及びデータセットD1に示すように、No.1とNo.2の組の画像R1にはNo.1の相対位置L1の値が、No.2とNo.3の組の画像R1にはNo.2の相対位置L1の値がラベルとして付されている。

[0043] データセットD1に保存された2枚の画像と、関連付けされたラベルとの組み合わせは、共に学習器116に入力される。図9に示すように、管理部120は、画像R1~R9それぞれについて、No. 1、2の2枚を抽出し、ラベルと共に順次学習器116に入力していく。次に、管理部120は、画像R1~R9それぞれについて、No. 2、3の2枚を抽出し、ラベルと共に順次学習器116に入力していく。このようにして管理部120は、取得された全ての画像とラベルとの組合せを学習器116に学習させる。

[0044] 学習処理の結果、学習器116は、入力された画像に対して、表示されるサンプルの合焦位置FPに対する焦点Fの位置（移動方向と移動量）を推定する学習済みモデルとして機能する（S13）。

[0045] （推定処理）

学習処理によって生成された学習済みの学習器116を用いると、焦点Fの位置を短時間で推定し、サンプルの合焦位置FPに焦点Fを素早く合わせることが可能となる。学習済みの学習器116を用いた推定処理の一例について、図6のフローチャートを用いて以下に説明する。

[0046] まず、サンプルがウェルW1内に載置されたウェルプレートPが、顕微鏡装置30に設置される（S21）。なお、推定処理で用いられるサンプルは、学習処理で用いられたサンプルと同一のものに限られない。

[0047] 管理部120は、顕微鏡装置30の開口絞り33を小開口径に絞った状態とする（S23）。特に、最小径まで絞り込むことが望ましい。また、明視野画像に対しては、開口絞りを調整する代わりに、点光源のような小さい光源を用いてもよい。明視野画像以外、例えば蛍光画像においては、検出レンズ側の瞳上絞りを絞ってもよい。開口絞り33が絞りこまれることにより、焦点深度が伸び、焦点Fと合焦位置FPとの距離が把握しやすくなる。

[0048] ステップS23において、初期化が行われる。顕微鏡装置30は、サンプルが入ったウェルW1の下面をPFS光の照射により特定し、ウェルW1の底部上面に焦点Fが位置するように、ステージ32を移動させる（図10）。

- [0049] 次に管理部120は、顕微鏡装置30にサンプルを撮影させる(S25)。顕微鏡装置30は、1回目のサンプル撮影をした後、対物レンズ31を $\Delta Z$ 移動させて、2回目の撮影を実行する。管理部120は、顕微鏡装置30から、撮影によって得られた2枚の画像Q1、Q2を取得する。
- [0050] 撮影が完了すると、管理部120は、画像Q1、Q2に対して前処理を行う(S27)。前処理では、画像Q1、Q2がそれぞれ9分割されて画像Q11~Q19、Q21~Q22が生成される(図11)。
- [0051] ステップS29において管理部120は、画像Q11~Q19、Q21~Q22を学習器116に入力し、焦点Fの合焦位置FPに対する位置(移動方向と移動量)を推定させる。詳細には、管理部120は、図11に示すように、計18枚の画像Q11~Q19、Q21~Q22から、画像Q11、Q21の組、画像Q12、Q22の組、……、画像Q19、Q29の組と、サンプルの同じ箇所を示す2枚の画像の組合せを作成し、組み合わせT1~T9とする。管理部120は、組み合わせT1~T9を、順次、学習器116に入力する(図9、図11)。
- [0052] 学習器116は、組み合わせT1~T9のそれぞれについてサンプルの合焦位置FPに対する焦点Fの相対位置を推定して出力する。なお、この実施例では、組み合わせT1~T9それぞれにおいて、組合せを構成する2枚の画像のうち、大きな推定値を示す画像に関する推定結果が出力される。学習処理において、画像R1~R9の各2枚組に対し、値の大きな方の相対位置L1~L9がラベルとして用いられたためである。
- [0053] 管理部120は、組み合わせT1~T9における推定結果の代表値を算出し、推定位置として出力する(S31)。推定位置の代表値には、一例として中央値が用いられる(図11)。なお中央値に限らず、平均値など、その他の数学的処理が代表値の計算に用いられ得る。
- [0054] 管理部120は、推定処理の結果得られた推定位置(移動方向と移動量)に基づいて、顕微鏡装置30の対物レンズ31を移動させて焦点Fの位置を変え、合焦位置FPに対して焦点Fを合わせる(S33)。なお、推定処理

の結果得られた推定位置の情報としては、移動方向のみでも良く、対物レンズ31が合焦位置に来たら停止制御すればよい。

[0055] サンプルに対して焦点Fが合っていないと考えられる場合（S33：NO）、管理部120は、処理をステップS25に戻し、開口絞り33をさらに絞り込んで、S25以下の処理をやり直す。

[0056] 焦点Fの位置が合焦位置FPと合っている場合（S35：YES）、管理部120は、撮影対象のサンプルを変えて、推定処理を繰り返す（S39：NO）。例えば、推定処理に用いられたサンプルがウェルW1内のサンプルである場合、顕微鏡装置30は、ステージ32を移動して推定処理の対象をウェルW2のサンプルに変え（図10）、ステップS25以下の処理を繰り返す（S37）。

[0057] <効果>

上記実施形態の焦点調整方法では、開口絞り33などの絞り（本発明の絞りに相当）の径を小さくし、または点光源を使用し、対物レンズ31を備える顕微鏡装置30を用いて一定間隔で対物レンズ31の位置を変えながらサンプル（第1被写体に相当）を複数回撮影し、顕微鏡画像R（第1顕微鏡画像セットに相当）を取得する取得処理（S25）と、サンプルの合焦位置に対する対物レンズ31の焦点Fの位置を推定する学習済みの学習器116に、顕微鏡画像Rを入力して合焦位置FPに対する焦点Fの位置を推定させ、推定位置とする処理（S27～S31、推定処理に相当）と、推定位置に基づき、サンプルに対して焦点Fを相対移動させる処理（S33）が含まれる。

[0058] 上記のような処理を実行することにより、顕微鏡装置30は、サンプルに対して素早く合焦させ、ピントの合った撮影を行うことが可能となる。

[0059] 上記実施形態において、顕微鏡装置30は、開口絞り33の径を最小径として取得処理（S25）及び推定処理（S31）を実行する。また、推定処理（S31）が適切でなく焦点が合わないときに、処理が再度実行される（S33：NO）。開口絞り33は、サンプルよりも光源側に位置することが

好ましい。

- [0060] 絞り径を最小径とすることにより、対物レンズ31の焦点深度が伸び、サンプルの像を明瞭に撮影できる焦点FのZ位置範囲が増す。また、焦点FのZ位置変化に対するコントラストの変化量も大きくなる。このため、焦点Fとサンプルの合焦位置FPとの距離が把握しやすい。
- [0061] 上記実施形態において、推定処理(S27~S31)は、顕微鏡画像Q1、Q2を分割して複数の画像Q11~Q19、Q21~Q29(部分画像に相当)を生成する処理(S27)と、学習器116に画像を入力し、画像Q11~Q19、Q21~Q29の組T1~T9に対して、焦点Fの合焦位置FPに対する位置を推定させる処理(S29)と、推定された値の代表値を、推定位置とする処理(S31)と、を含む。
- [0062] 上記のように画像を分割して、部分ごとに推定を行うことにより、正確な推定位置を得ることが可能となる。
- [0063] また、顕微鏡画像を複数枚用いて推定処理に用いることにより、焦点Fの移動に対する画像の変化を把握し、学習器116は、焦点Fの合焦位置FPに対する距離を精度よく推定することができる。また、学習器116は、画像の変化を把握することにより、複数の画像Q1、Q2の撮影時に焦点Fが合焦位置FPに対して離れるように移動したのか、それとも焦点Fが合焦位置FPに対して近づくように移動したのかを把握することができる。これにより学習器116は、単なる距離の把握だけではなく、焦点Fが合焦位置FPに対して上方下方のどちらに位置するのかを把握できる。したがって学習器116は、距離のみならず、焦点Fの合焦位置FPに対する相対位置を精度よく推定することができる。
- [0064] 上記実施形態において、学習済みモデルは、開放より小さな径とした絞りをを用いてサンプルに対する対物レンズ31の光軸方向の位置を所定の範囲内で所定間隔で変えて複数回撮影し、2枚の画像R(第2顕微鏡画像)を取得し(S5)、2枚の画像Rにおいて、それぞれサンプルの合焦位置に対する対物レンズ31の焦点の相対位置を算出し(S9)、2枚の画像Rと、関連

付けされた相対位置との組合せを含む教師データD1を、学習器116に機械学習させることによって生成される(S11、S13)。

[0065] 前記学習済みモデルは、2枚の画像Rの各画像を分割して複数の部分画像R1～R9を生成する処理と、複数の部分画像R1～R9において、それぞれサンプルの合焦位置に対する対物レンズ31の焦点の相対位置を算出し、複数の部分画像R1～R9と、関連付けされた相対位置との組合せを含む教師データD1を、学習器116に機械学習させることによって生成され、組合せにおいて、関連付けされた相対位置は、複数の部分画像R1～R9に対応するそれぞれの相対位置のうち、値が大きい方、または値が小さい方のいずれか一方が選択される。

[0066] 上記のように、推定処理と同様の撮影手順によって得られる画像を学習器116に対する教師データとすることにより、精度の高い推定処理を実行する学習済みモデルを生成することが可能である。また、複数の画像の組合せをラベルと共に学習することにより、学習器116は、複数の画像の変化に基づき、焦点Fが合焦位置FPに対して離れるように移動したのか、それとも焦点Fが合焦位置FPに対して近づくように移動したのかを学習する。学習の結果、学習器116は、距離だけでなく、焦点Fの合焦位置FPに対する相対位置も精度よく推定する学習済みモデルとして機能する。

[0067] <変形例>

画像R、画像Q1、Q2の分割の方法、分割数は任意である。したがって上記実施形態のように9分割に限られず、16分割や32分割など、各画像は任意の形状、任意の枚数に分割され得る。また、分割を行わず、画像R、画像Q1、Q2がそのまま、学習器116へ入力されてもよい。

[0068] 上記実施形態において、推定処理及び学習処理において、学習器116に入力される画像の数は2枚には限定されない。例えば、入力画像を3枚以上とすることができる。この場合においても、複数の入力画像のいずれかにおける、合焦位置FPに対する焦点Fの相対位置を、各組合せに付随するラベルとすればよい。また、上記実施形態における機械学習の方法は、回帰でも

分類でもよい。分類による機械学習を行う場合、後処理でデータ間の補間を行うことによって、上記と同様の学習を行い、推定モデルを生成することが可能である。

[0069] サンプルを載置するウェルプレートPは、推定処理と学習処理とにおいて同一のものとする必要は無い。サンプルを載置するために複数種の容器を用意して学習処理を行い、様々な形状、材質の容器に対応した学習済みモデルを生成することも可能である。

[0070] 上記実施形態においては、1つのサーバ10に対して複数の端末が接続し、上記のような機能を発揮する態様としていた。本発明は、サーバの数や端末の数を限定するものではなく、例えば、1つの装置のみによって、上記のような機能を実現してもよい。また、端末の数やサーバの数をさらに増やしてもよい。また、各機能は、必ずしもサーバ10などによって実現される必要はなく、複数の装置で分担して、機能を実現する態様とすることができる。すなわち、本発明は制御部または装置の数、装置間での機能の分担を限定するものではない。

## 符号の説明

- [0071] 1 情報処理システム
- 10 サーバ
  - 20 端末
  - 30 顕微鏡装置

## 請求の範囲

- [請求項1] 対物レンズを備える顕微鏡を用いて第1被写体を、開放より小さな径とした絞りをを用いて、前記第1被写体に対する前記対物レンズの光軸方向の位置を所定間隔で変えて複数回撮影し、2枚の第1顕微鏡画像を取得する取得処理と、
- 前記第1被写体の合焦位置に対する前記対物レンズの焦点の移動方向を推定する学習済みモデルに、前記2枚の第1顕微鏡画像を入力して前記移動方向を推定する推定処理と、
- 前記移動方向に基づき、前記被写体に対して前記焦点を相対移動させる処理と、を含む焦点調整方法。
- [請求項2] 前記絞りは開口絞りあるいは開口絞りと同様な瞳位置の絞りであり、前記絞りを最小径にして前記取得処理及び前記推定処理を実行する、請求項1に記載の焦点調整方法。
- [請求項3] 前記絞りはコンデンサレンズの開口絞りであり、絞り径が可変である、請求項1または2に記載の焦点調整方法。
- [請求項4] 光路上において、前記開口絞りは前記第1被写体よりも光源側に位置する、請求項3に記載の焦点調整方法。
- [請求項5] 前記推定処理は、
- 前記2枚の第1顕微鏡画像の各画像を分割して複数の第1部分画像を生成する処理と、
- 前記学習済みモデルに前記複数の第1部分画像を入力し、前記複数の第1部分画像に対して前記移動方向に加え移動量を推定し、前記対物レンズの焦点の位置を推定させる処理と、
- 前記各画像のそれぞれの前記複数の第1部分画像に対する前記焦点の位置の推定結果の代表値を、推定位置とする処理と、を含む、請求項1乃至4のいずれか1項に記載の焦点調整方法。
- [請求項6] 前記学習済みモデルは、
- 開放より小さな径とした絞りをを用いて第2被写体に対する前記対物

レンズの光軸方向の位置を所定の範囲内で所定間隔で変えて複数回撮影し、2枚の第2顕微鏡画像を取得し、  
前記2枚の第2顕微鏡画像において、それぞれ前記第2被写体の合焦位置に対する前記対物レンズの焦点の相対位置を算出し、  
前記2枚の第2顕微鏡画像と、関連付けされた前記相対位置との組合せを含む教師データを、学習器に機械学習させることによって生成される、請求項1乃至5のいずれか1項に記載の焦点調整方法。

[請求項7]

前記学習済みモデルは、

前記2枚の第2顕微鏡画像の各画像を分割して複数の第2部分画像を生成する処理と、  
前記複数の第2部分画像において、それぞれ前記第2被写体の合焦位置に対する前記対物レンズの焦点の相対位置を算出し、  
前記複数の第2部分画像と、関連付けされた前記相対位置との組合せを含む教師データを、学習器に機械学習させることによって生成され、

前記組合せにおいて、前記関連付けされた前記相対位置は、前記複数の第2部分画像に対応するそれぞれの前記相対位置のうち、値が大きい方、または値が小さい方のいずれか一方が選択される、請求項6に記載の焦点調整方法。

[請求項8]

前記取得処理において、

前記開口絞りを用いるのに代えて、前記開口絞りの位置に点光源を配置して前記2枚の第1顕微鏡画像を取得する、請求項3に記載の焦点調整方法。

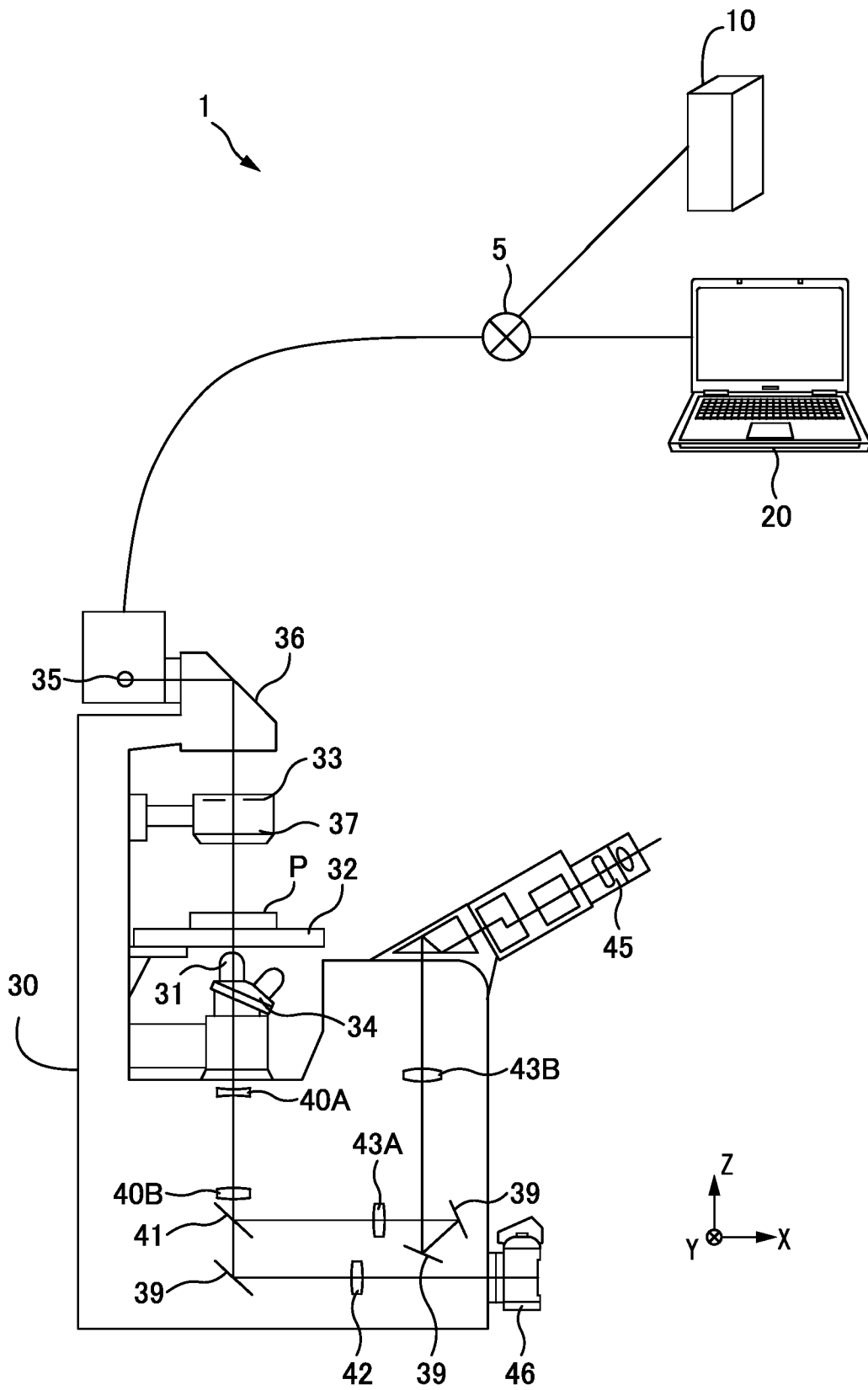
[請求項9]

請求項1乃至7のいずれか1項に記載の焦点調整方法を、コンピュータに実行させるプログラム。

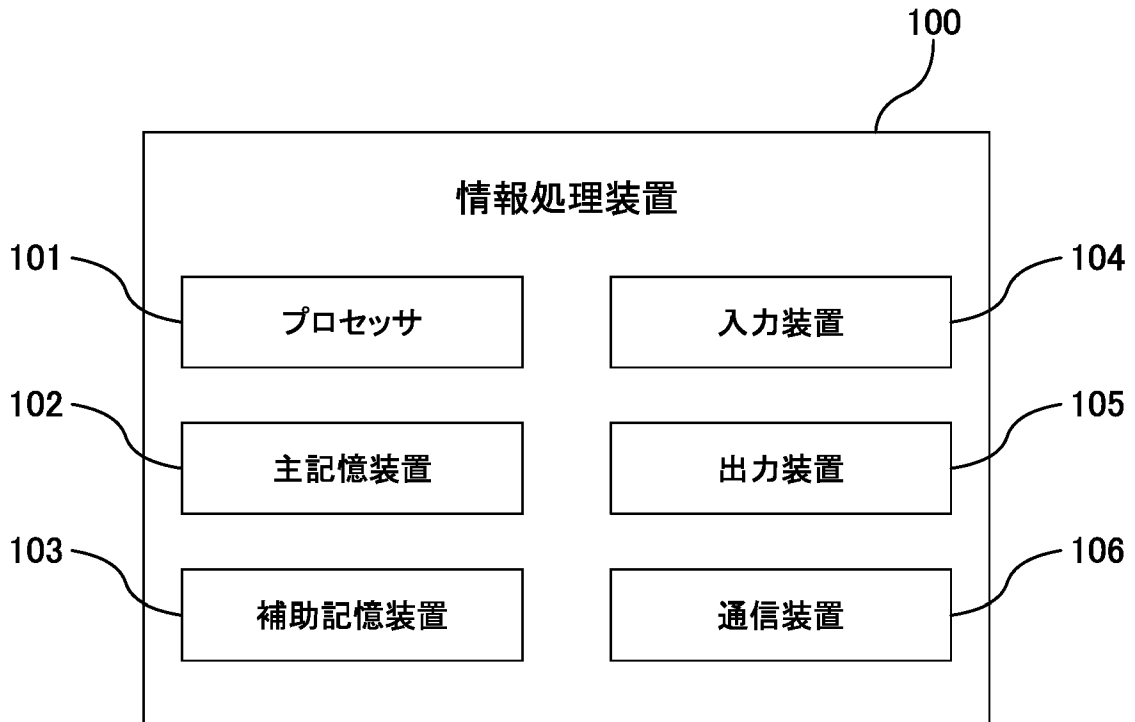
[請求項10]

請求項1乃至8のいずれか1項に記載の焦点調整方法を実行する処理部を備える、装置。

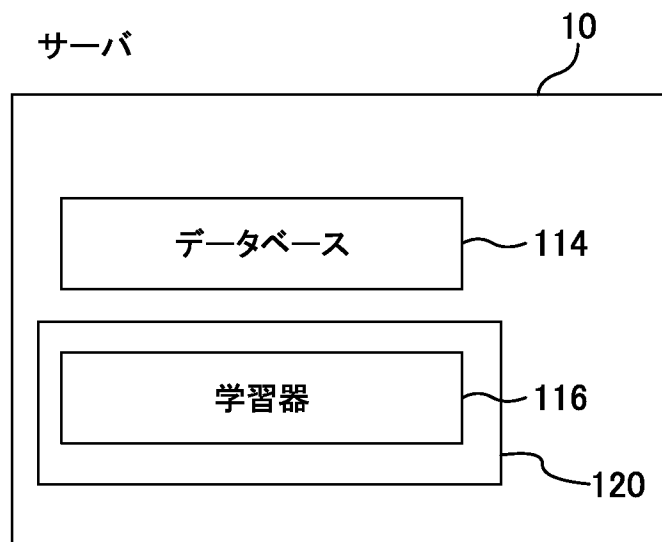
[図1]



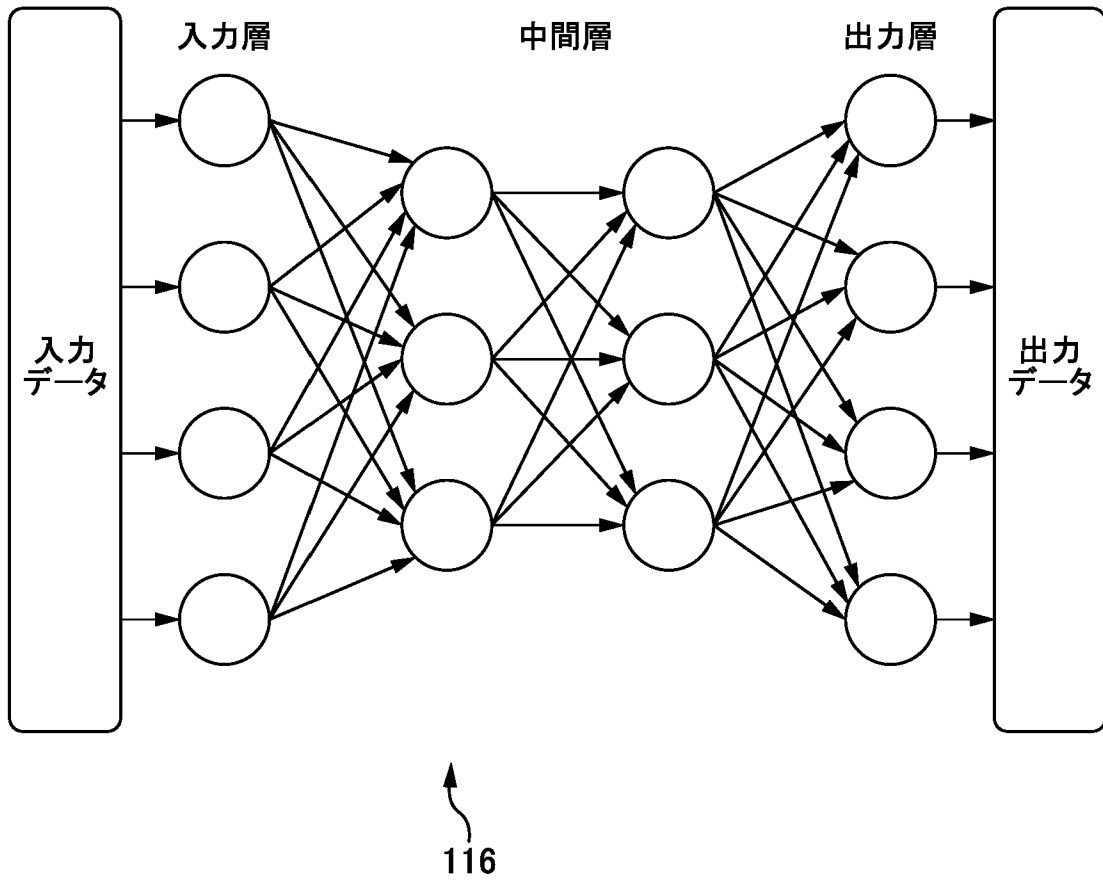
[図2]



[図3]



[図4]



[図5]

(a)

No.	Z位置	R1	L1	R2	L2	.....	R9	L9
1	+300	<input type="checkbox"/>	+290	<input type="checkbox"/>	+291	.....	<input type="checkbox"/>	+289
2	+280	<input type="checkbox"/>	+270	<input type="checkbox"/>	+271	.....	<input type="checkbox"/>	+269
3	+260	<input type="checkbox"/>	+250	<input type="checkbox"/>	+251	.....	<input type="checkbox"/>	+249
.	.	.	.	.	.	.	.	.
.	.	.	.	.	.	.	.	.
.	.	.	.	.	.	.	.	.
.	.	.	.	.	.	.	.	.
.	.	.	.	.	.	.	.	.
.	.	.	.	.	.	.	.	.
.	.	.	.	.	.	.	.	.
.	.	.	.	.	.	.	.	.
.	.	.	.	.	.	.	.	.
.	.	.	.	.	.	.	.	.

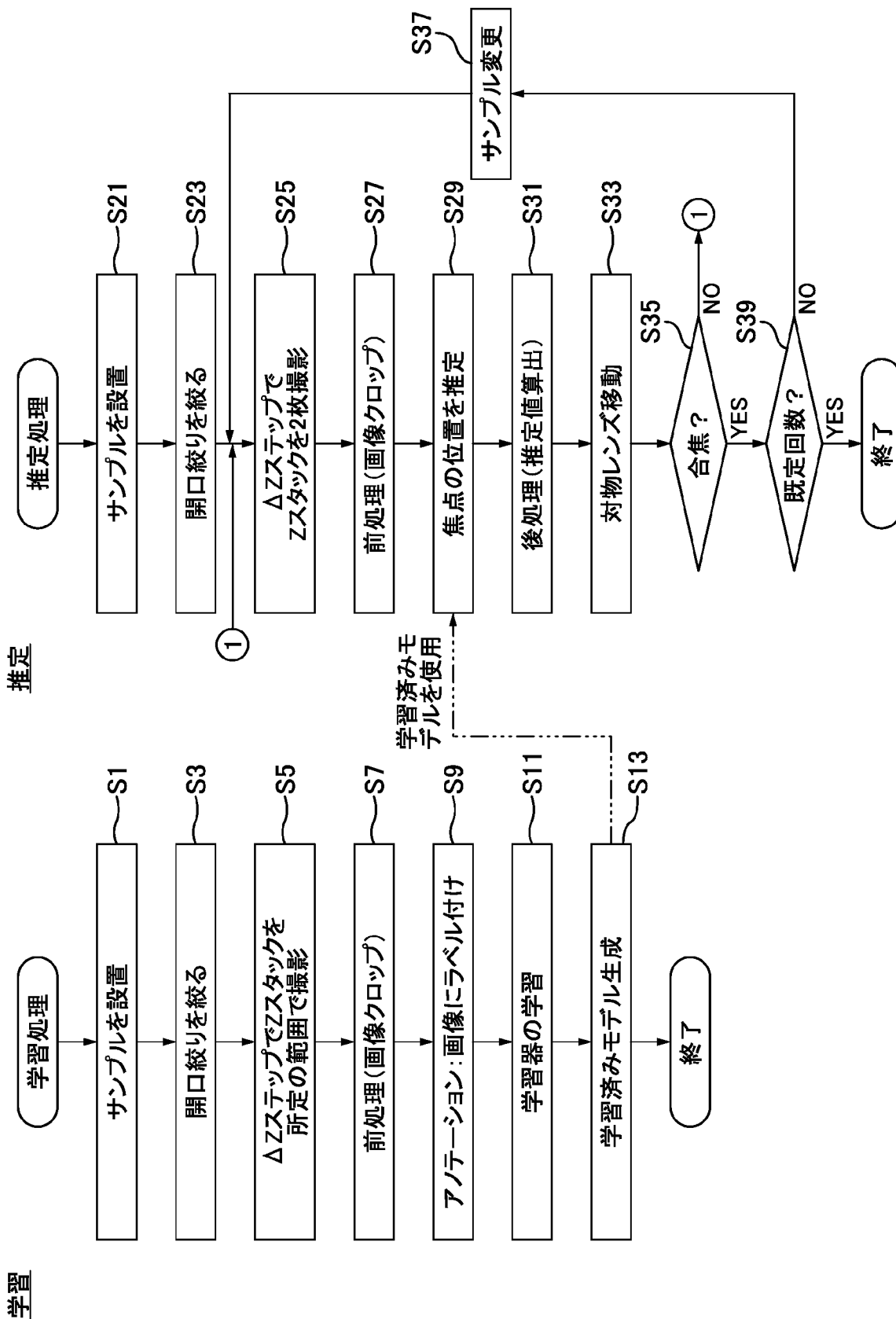

 D

(b)

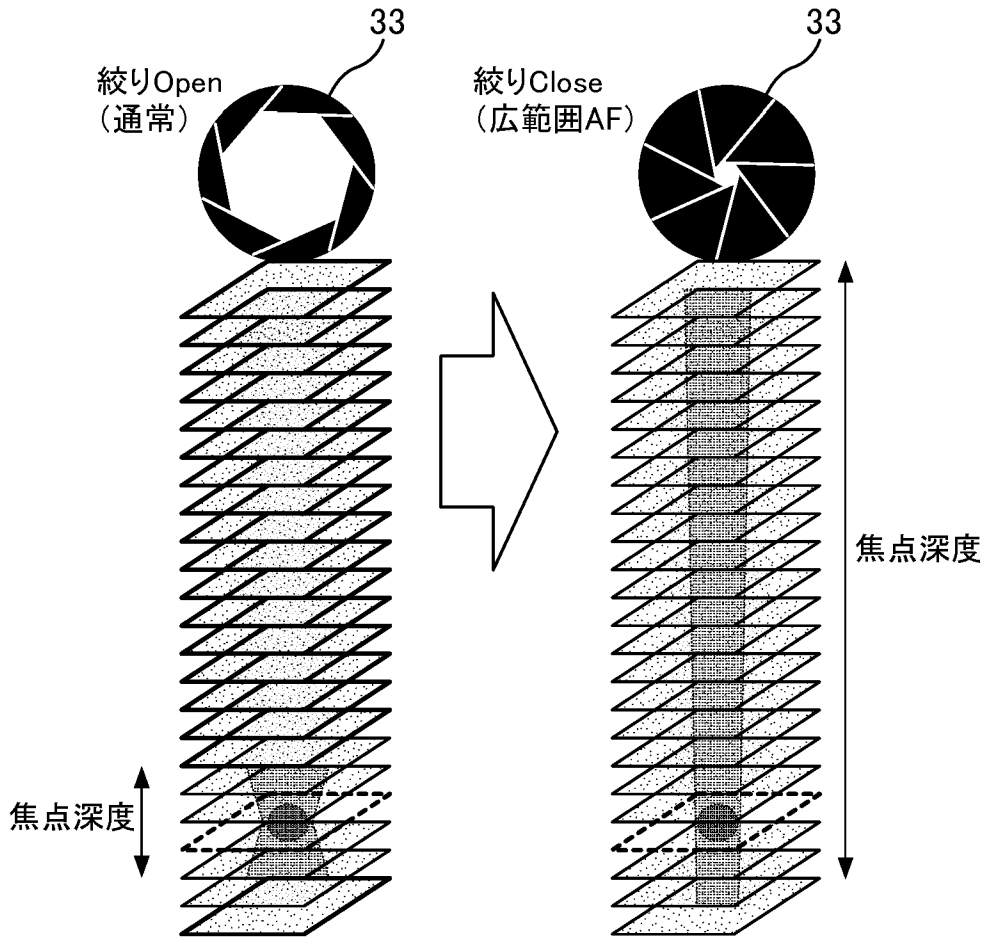
No.	R1	ラベル	R2	ラベル	.....	R9	ラベル
1	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		.....	<input type="checkbox"/>	
		+290		+291			+289
2	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		.....	<input type="checkbox"/>	
		+270		+271			+269
3	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		.....	<input type="checkbox"/>	
		+250		+251			+249
4	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		.....	<input type="checkbox"/>	
		.		.			.
.	.	.	.	.	.	.	.
.	.	.	.	.	.	.	.
.	.	.	.	.	.	.	.
.	.	.	.	.	.	.	.
.	.	.	.	.	.	.	.
.	.	.	.	.	.	.	.
.	.	.	.	.	.	.	.
.	.	.	.	.	.	.	.


 D1

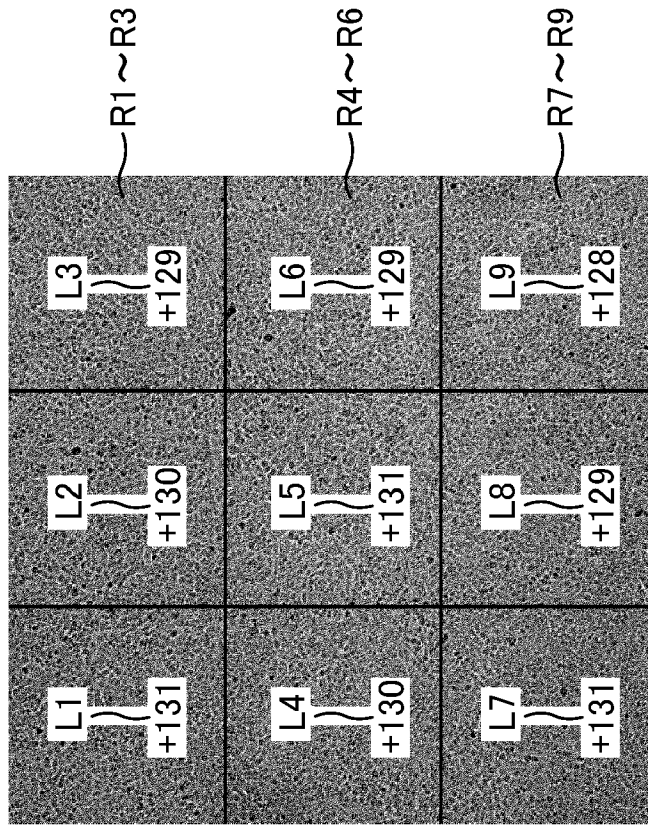
[図6]



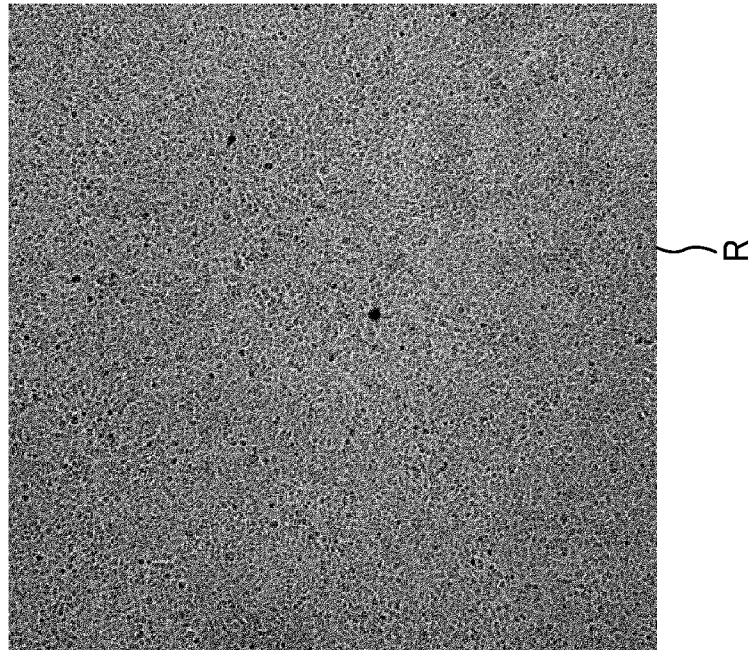
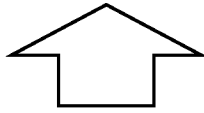
[図7]



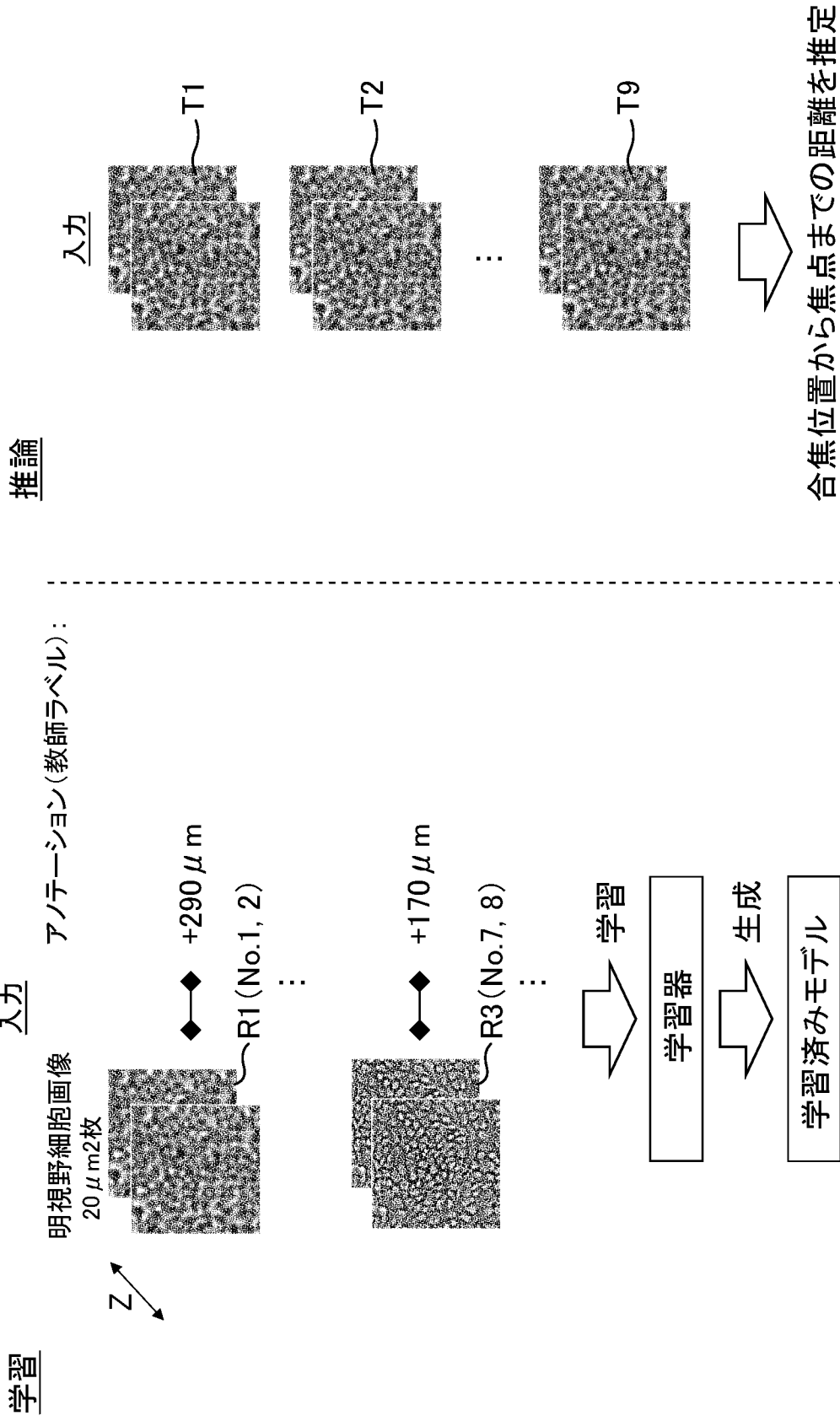
[図8]



クロップ  
3x3分割

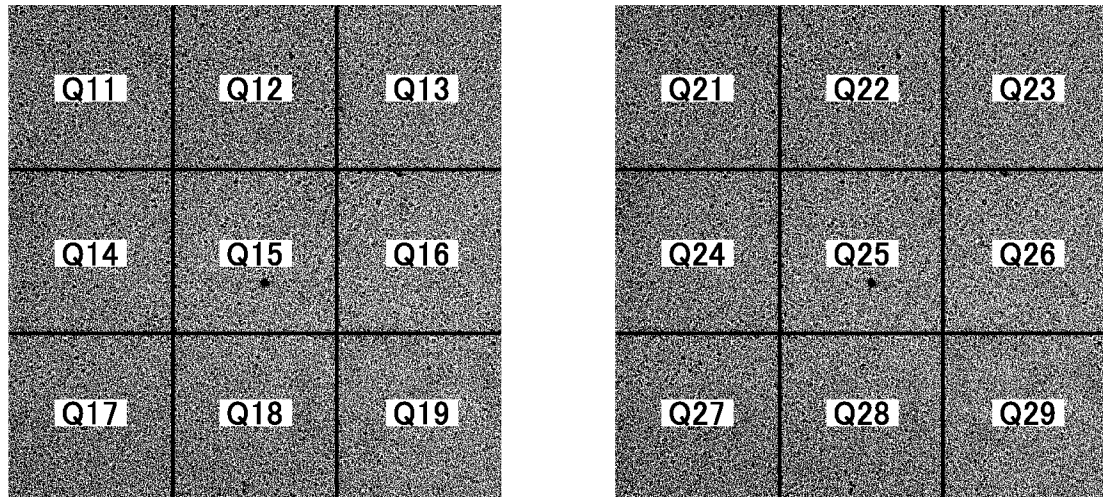


[図9]



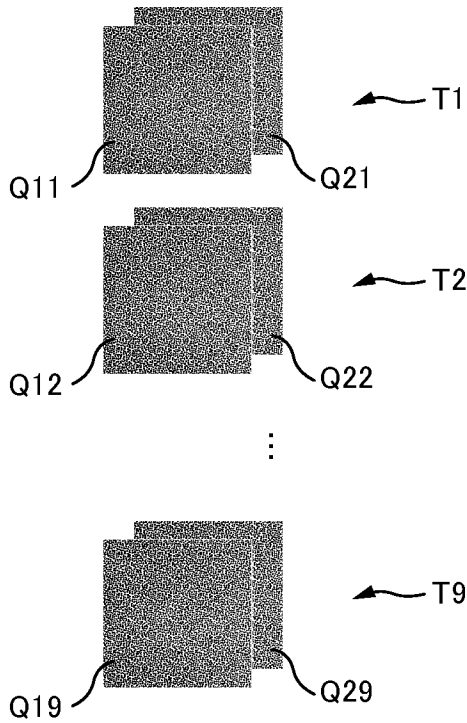
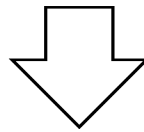


[図11]



Q1

Q2



組	推定結果
T1	+142 $\mu$ m
T2	+140 $\mu$ m
⋮	⋮
T9	+141 $\mu$ m

T1~T9推定結果の  
中央値:+140  $\mu$ m

推定位置

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2022/008931

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
<i>G02B 7/28</i> (2021.01)i; <i>G02B 21/00</i> (2006.01)i FI: G02B7/28 J; G02B21/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) G02B7/28; G02B21/00		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Published examined utility model applications of Japan 1922-1996 Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2022 Registered utility model specifications of Japan 1996-2022 Published registered utility model applications of Japan 1994-2022		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 4-330411 A (OLYMPUS OPTICAL CO LTD) 18 November 1992 (1992-11-18) paragraphs [0030]-[0110], fig. 1-10	1-10
Y	JP 8-075980 A (OLYMPUS OPTICAL CO LTD) 22 March 1996 (1996-03-22) claim 4, paragraphs [0046], [0049], fig. 1	1-10
Y	JP 2020-148856 A (SCREEN HOLDINGS CO LTD) 17 September 2020 (2020-09-17) paragraphs [0026]-[0028], fig. 1	3-4
Y	JP 11-264937 A (OLYMPUS OPTICAL CO LTD) 28 September 1999 (1999-09-28) paragraphs [0013]-[0031], fig. 1, 6	5, 7
A	JP 2020-060602 A (CANON KK) 16 April 2020 (2020-04-16) entire text, all drawings	1-10
<input 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 <b>16 May 2022</b>		Date of mailing of the international search report <b>31 May 2022</b>
Name and mailing address of the ISA/JP <b>Japan Patent Office (ISA/JP) 3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915 Japan</b>		Authorized officer  Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No. <b>PCT/JP2022/008931</b>
---

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
JP 4-330411 A	18 November 1992	(Family: none)	
JP 8-075980 A	22 March 1996	(Family: none)	
JP 2020-148856 A	17 September 2020	(Family: none)	
JP 11-264937 A	28 September 1999	US 6259080 B1 column 5, line 10 to column 8, line 35, fig. 1, 11	
JP 2020-060602 A	16 April 2020	(Family: none)	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） G02B 7/28(2021.01)i; G02B 21/00(2006.01)i FI: G02B7/28 J; G02B21/00		
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）） G02B7/28; G02B21/00 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 1971-2022年 日本国実用新案登録公報 1996-2022年 日本国登録実用新案公報 1994-2022年		
国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	JP 4-330411 A (オリンパス光学工業株式会社) 18.11.1992 (1992-11-18) 段落[0030]-[0110], 図1-10	1-10
Y	JP 8-075980 A (オリンパス光学工業株式会社) 22.03.1996 (1996-03-22) 請求項4, 段落[0046], [0049], 図1	1-10
Y	JP 2020-148856 A (株式会社SCREENホールディングス) 17.09.2020 (2020-09-17) 段落[0026]-[0028], 図1	3-4
Y	JP 11-264937 A (オリンパス光学工業株式会社) 28.09.1999 (1999-09-28) 段落[0013]-[0031], 図1, 6	5, 7
A	JP 2020-060602 A (キヤノン株式会社) 16.04.2020 (2020-04-16) 全文, 全図	1-10
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input checked="" type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー “A” 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの “E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの “L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） “O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 “P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願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抵触するものではなく、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	国際調査報告の発送日	
16.05.2022	31.05.2022	
名称及びあて先 日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	権限のある職員（特許庁審査官）  登丸 久寿 2V 3722  電話番号 03-3581-1101 内線 3271	

国際調査報告  
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2022/008931

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
JP 4-330411 A	18.11.1992	(ファミリーなし)	
JP 8-075980 A	22.03.1996	(ファミリーなし)	
JP 2020-148856 A	17.09.2020	(ファミリーなし)	
JP 11-264937 A	28.09.1999	US 6259080 B1 第5欄第10行-第8欄第35行- 図1, 11	
JP 2020-060602 A	16.04.2020	(ファミリーなし)	