

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6091314号  
(P6091314)

(45) 発行日 平成29年3月8日(2017.3.8)

(24) 登録日 平成29年2月17日(2017.2.17)

(51) Int.Cl.

G03H 1/22 (2006.01)  
G01N 21/17 (2006.01)

F 1

G03H 1/22  
G01N 21/17

A

請求項の数 19 外国語出願 (全 15 頁)

(21) 出願番号 特願2013-91382 (P2013-91382)  
 (22) 出願日 平成25年4月24日 (2013.4.24)  
 (65) 公開番号 特開2013-228735 (P2013-228735A)  
 (43) 公開日 平成25年11月7日 (2013.11.7)  
 審査請求日 平成27年10月13日 (2015.10.13)  
 (31) 優先権主張番号 12165341.4  
 (32) 優先日 平成24年4月24日 (2012.4.24)  
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

早期審査対象出願

(73) 特許権者 591060898  
 アイメック  
 1 M E C  
 ベルギー、ペー・3001ルーヴァン、カ  
 ペルドリーフ75番  
 (74) 代理人 100101454  
 弁理士 山田 阜二  
 (74) 代理人 100081422  
 弁理士 田中 光雄  
 (74) 代理人 100100479  
 弁理士 竹内 三喜夫  
 (74) 代理人 100112911  
 弁理士 中野 晴夫

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ホログラフィック反射撮像装置および方法

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

ホログラフィック撮像装置であって、  
 少なくとも 1 つの放射源と、  
 反射表面と、  
 画像センサとを備え、  
 (a) 少なくとも 1 つの放射源は、放射波を、反射表面および、反射表面の上または近くの物体に向けて放射するように構成され、  
 放射波は、反射表面によって反射されて基準波を作成し、そして、物体によって画像センサに向けて直接に反射して、物体と画像センサとの間の中間の光学素子を通過することなく 画像センサに向かう物体波を作成し、

(b) 画像センサは、基準波と物体波との間の干渉パターンを決定するように構成される、ホログラフィック撮像装置。

## 【請求項 2】

反射表面は、画像センサに対してほぼ平行である請求項 1 記載のホログラフィック撮像装置。

## 【請求項 3】

少なくとも 1 つの放射源は、反射表面と画像センサとの間に位置決めされる請求項 1 記載のホログラフィック撮像装置。

## 【請求項 4】

10

20

少なくとも 1 つの放射源は、画像センサの、物体と対向する面の上に位置決めされる請求項 1 記載のホログラフィック撮像装置。

【請求項 5】

画像センサは、少なくとも 1 つのアパーチャを備える請求項 1 記載のホログラフィック撮像装置。

【請求項 6】

少なくとも 1 つの放射源は、少なくとも 1 つのアパーチャの内部に設置される請求項 5 記載のホログラフィック撮像装置。

【請求項 7】

アパーチャは、少なくとも 1 つの放射源と光学的に結合して、放射波に空間コヒーレンスを付与するように構成される請求項 5 記載のホログラフィック撮像装置。 10

【請求項 8】

少なくとも 1 つのアパーチャを開閉するように構成されたバルブをさらに備える請求項 5 記載のホログラフィック撮像装置。

【請求項 9】

少なくとも 1 つの放射源は、更に放射波を反射表面に向けるためのマイクロ電気機械システムを備える請求項 1 記載のホログラフィック撮像装置。

【請求項 10】

少なくとも 1 つの放射源は、光導波路、発光ダイオードまたはレーザの少なくとも 1 つを含む請求項 1 記載のホログラフィック撮像装置。 20

【請求項 11】

少なくとも 1 つの放射源は、複数の放射源を備える請求項 1 記載のホログラフィック撮像装置。

【請求項 12】

複数の放射源における各放射源は、異なる波長の放射を放出するように構成される請求項 11 記載のホログラフィック撮像装置。

【請求項 13】

物体の少なくとも 1 つおよび、少なくとも 1 つの放射源に対して、画像センサを移動させるように構成されたアクチュエータをさらに備える請求項 1 記載のホログラフィック撮像装置。 30

【請求項 14】

ホログラフィック撮像装置は、干渉パターンに基づいて、物体を表現するホログラフィック画像を再構築するように構成された少なくとも 1 つのプロセッサをさらに備え、あるいはこれと通信可能に接続される、請求項 1 記載のホログラフィック撮像装置。

【請求項 15】

少なくとも 1 つの放射源と、反射表面と、画像センサとを備えるホログラフィック撮像装置を用意することを含み、

少なくとも 1 つの放射源は、放射波を反射表面に向けて放出し、

放射波は、( i ) 反射表面によって反射されて基準波を作成し、そして、( ii ) ホログラフィック撮像装置内の物体によって画像センサに向けて直接に反射して、物体と画像センサとの間で中間の光学素子を通過することなく画像センサに向かう物体波を作成し、 40

さらに、基準波と物体波との間の干渉パターンを決定することを含む、方法。

【請求項 16】

干渉パターンに基づいて、物体を表現するホログラフィック画像を再構築することをさらに含む、請求項 15 記載の方法。

【請求項 17】

少なくとも 1 つの放射源と、反射表面と、画像センサとを備えるホログラフィック撮像装置を用意することを含み、

少なくとも 1 つの放射源は、第 1 放射波を放出し、

第 1 放射波は、( i ) 反射表面によって反射されて第 1 基準波を作成し、そして、( ii ) 50

i ) ホログラフィック撮像装置内の物体によって画像センサに向けて直接に反射して、物体と画像センサとの間で中間の光学素子を通過することなく画像センサに向かう第1物体波を作成し、

少なくとも1つの放射源は、第2放射波を放出し、

第2放射波は、(i)反射表面によって反射されて第2基準波を作成し、そして、(ii)ホログラフィック撮像装置内の物体によって画像センサに向けて直接に反射して、物体と画像センサとの間で中間の光学素子を通過することなく画像センサに向かう第2物体波を作成し、

さらに、第1基準波と第1物体波との間の第1干渉パターンを決定することと、

第2基準波と第2物体波との間の第2干渉パターンを決定することと、

第1干渉パターンおよび第2干渉パターンに基づいて、物体を表現するホログラフィック画像を再構築することとを含む、方法。

#### 【請求項18】

第1放射波は、第1波長を有し、第2放射波は、第1波長とは異なる第2波長を有する、請求項17記載の方法。

#### 【請求項19】

少なくとも1つの放射源が第2放射波を放出する前に、(i)バルブが、画像センサ上のアーチャを閉じること、および(ii)アクチュエータが、物体および少なくとも1つの放射源に対して、画像センサを移動させること、の少なくとも1つをさらに含む、請求項17記載の方法。

#### 【発明の詳細な説明】

##### 【技術分野】

##### 【0001】

本発明は、ホログラフィック撮像の分野に関し、詳細には、例えば、生体細胞の観察および分析のためのデジタル・ホログラフィック顕微鏡の分野に関する。

##### 【背景技術】

##### 【0002】

ホログラフィは、60年以上前に物理学者ガーボル・デーネシュ(Dennis Gabor)によって発明され、物体から散乱した光を記録し、後で再構築できるテクニックである。デジタル・ホログラフィは、回折パターンのデジタル再構築を使用する。

##### 【0003】

デジタル・ホログラフィック顕微鏡において、参照波と、対象物と相互作用した物体波との干渉によって得られた回折パターンが検出でき、デジタルレコーディング形式で保存される。再構築アルゴリズムをこうして記録した回折パターンに適用することによって、対象物の像または像特徴(image signature)が得られる。小型アーチャによってコリメートされたコヒーレント光または部分コヒーレント光が物体を照射するために用いられ、回折パターンを生成する。この回折パターンは、高分解能の光電子センサアレイによって取得できる。こうしたレンズフリーのホログラフィック顕微鏡の構成は、回折像の中に符号化された位相情報を持つ物体のホログラムを生成できる。レンズフリーのホログラフィック撮像が、小型の物体、例えば、生体細胞などの顕微鏡対象物を撮像するための魅力的で低コストの手法を提供できる。高価または複雑な光学コンポーネント、例えば、高品質な光学レンズが必要とされないためである。

##### 【0004】

先行技術で知られている生物用途のホログラフィック撮像方法は、主としてインライン透過配置をベースとしており、光源からのコヒーレント光が、サンプル(ガラス基板上に位置決めできる)を照射し、回折パターンまたはフリンジパターンが、光源に関してサンプルの反対側に位置決めされた撮像素子に記録される。

##### 【0005】

図1は、例示のホログラフィ構成を示し、先行技術として知られており、透明物体のホログラフィック像を生成するものである。この構成は、光源102と、アーチャ105

10

20

30

40

50

、例えば、ピンホールと、物体 104 を支持するための透明表面 106、例えば、ガラス基板と、画像センサ 101 とを備える。アパーチャ 105 は、光源 102 から放射する光波 107 をコリメートして、アパーチャ 105 と物体 104 との間の適切な距離に渡って妨害されずに伝搬した後、物体 104 の近傍でほぼ平面状で平行なコヒーレントまたは部分コヒーレント光波を生成する。光波は、物体 104 と相互作用でき、例えば、物体 104 を通過する際に屈折率の変化に起因した位相シフトを受ける。物体 104 と相互作用した物体波成分と、物体 104 と相互作用せずに透明表面 106 を通過した参照波成分との干渉によって形成された回折パターンは、画像センサ 101 によって記録できる。

#### 【0006】

論文 (Su et al., 発行元 Lab Chip, 2009, 9, 777-787) には、レンズフリーのホログラフィック・サイトメータ(cytometer)が開示されている。この論文は、豊富なテクスチャ情報を提供することによって、再構築像の改善をもたらす撮像および再構築方法を記載している。このシステムはさらに、CMOS 撮像チップ上に位置決めされた細胞の評価および計数のために用いられる。従って、この論文は、チップ上の非均質セル液の同定及び / 又は評価が、各細胞タイプのホログラフィック回折パターンのパターン認識をベースとして実行可能であることを論証している。

#### 【0007】

しかしながら、オンライン透過配置を用いたホログラフィック撮像は、不透明サンプルを撮像するのに適していないであろう。さらに、高密度または連結した物体、例えば、生物組織サンプルなどが、参照波成分を形成するためにサンプルを通る波の適切な割合の無歪み伝送を阻むであろう。従って、こうした不透明または高密度サンプルを撮像する場合、適切な物体波成分が、サンプルを通過する代わりにサンプル表面での反射によって優先的に得られる。

#### 【0008】

小さな物体について高い分解能を達成する必要がある場合、反射モード構成は複雑な構成を必要とするであろう。図 2 は、レンズレスホログラフィをベースとした可搬型の反射 / 透過顕微鏡の動作原理を示すもので、これは論文 (Lee et al., 発行元 Biomedical Optics Express, 2011, 2(9), 2721-2730) に開示されている。この構成は、マイケルソン干渉計と類似しており、光源 102 と、画像センサ 101、例えば、CMOS センサチップと、反射表面 103 と、ビーム分割素子 108 を備える。それは、デジタル・オフアクシス(off-axis)ホログラフィをベースとしたレンズレス反射モード顕微鏡を示しており、ビームスプリッタ 108 および反射表面 103 が、物体 104 からの反射光との重ね合わせによって干渉パターンを作成するための傾斜した参照波を生成するために用いられる。従って、物体 104 のオフアクシスホログラムが画像センサ 101 の上に生成される。ビームスプリッタ 108 は、ホログラムを生成するために、反射ビームと物体からの反射光との干渉のための装置の本質的な特徴である。

#### 【発明の概要】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0009】

本発明の実施形態の目的は、ホログラフィック像を生成するための良好な手段および方法を提供することである。

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0010】

上記目的は、本発明に係る方法および装置によって達成される。

#### 【0011】

第 1 様において、本発明は、調査対象物体を撮像するためのホログラフィック撮像装置を提供する。該装置は、反射表面と、放射波を前記反射表面および調査対象物体に向けるための少なくとも 1 つの放射源と、前記反射表面で反射した場合および前記調査対象物体で反射した場合、前記放射波を受けるように配置された画像センサとを備える。画像センサは、反射表面で反射した前記放射波と調査対象物体で反射した前記放射波との間の干

10

20

30

40

50

涉パターンを決定するように構成される。ホログラフィック撮像装置は、調査対象物体で反射した放射波を画像センサに直接に向けるように構成される。最大の反射検出、即ち、最高の再構築品質を有するためには、画像センサおよび反射表面は、互いに平行またはほぼ平行にできる。

【0012】

本発明の実施形態の利点は、簡素でコンパクトな光学構成が、不透明な、例えば反射性の物体のホログラフィック撮像のために提供される。

【0013】

本発明の実施形態の利点は、観察物体に接近して配置できるとともに、物体によって回折した光の大部分を捕捉できる撮像装置が提供される。

10

【0014】

本発明の実施形態において、少なくとも1つの放射源は、画像センサと反射表面との間に設置してもよい。特定の実施形態では、少なくとも1つの放射源は、画像センサの上に設置してもよい。

【0015】

本発明の実施形態に係る装置が、前記放射波に空間コヒーレンスを付与するために、少なくとも1つの放射源と光学的に結合した少なくとも1つのアーチャをさらに備えてよい。アーチャは、画像センサに形成してもよい。特定の実施形態では、少なくとも1つの放射源は、前記少なくとも1つのアーチャの内側に設置してもよい。

【0016】

本発明の実施形態に係る装置が、前記アーチャを閉じるために、前記画像センサの上に配置されたMEMSベースの光バルブをさらに備えてよい。

20

【0017】

本発明の実施形態に係る装置において、少なくとも1つの放射源は、前記放射波を前記反射表面に向けるためのMEMSデバイスを備えてよい。

【0018】

本発明の実施形態に係る装置において、少なくとも1つの放射源は、光導波路、発光ダイオード、及び/又はレーザを備えてよい。

【0019】

本発明の実施形態に係る装置が、物体からの複数の画像を記録するために、前記調査対象物体及び/又は前記少なくとも1つの放射源に対して、画像センサを移動させるための駆動手段をさらに備えてよい。

30

【0020】

本発明の実施形態に係る装置において、画像センサは、マルチスペクトルまたはハイパー・スペクトルの画像センサを備えてよい。

【0021】

本発明の実施形態に係る装置において、少なくとも1つの放射源は、異なる波長の光を放出するための複数の光源を備えてよい。

【0022】

本発明の実施形態に係る装置が、調査対象物体を、流体の流れの中で輸送するための少なくとも1つのマイクロ流体チャネルをさらに備えてよい。反射表面は、前記少なくとも1つのマイクロ流体チャネルの壁を形成してもよい。

40

【0023】

第2態様において、本発明は、調査対象物体を撮像するための方法を提供する。該方法は、少なくとも部分的にコヒーレントな放射波を調査対象物体および反射表面に入射させることと、調査対象物体および反射表面からの放射波を反射させることと、反射表面で反射した放射波と調査対象物体で反射した放射波との間の干渉パターンを決定することとを含む。調査対象物体から放射波を反射させることは、反射した光を画像センサに直接向けることを含む。

【0024】

50

本発明の実施形態に係る方法が、前記干渉パターンを考慮して、前記調査対象物体の画像表現を再構築することをさらに含む。

【0025】

本発明の特定かつ好ましい態様が、添付した独立および従属の請求項に記述されている。従属請求項からの特徴は、独立請求項の特徴および他の従属請求項と適切に組み合わせてもよく、請求項に明記されたものだけに限らない。本発明のこれらおよび他の態様が、以下に記載した実施形態を参照して明らかになり解明されるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0026】

【図1】透明物体のホログラフィック画像を生成するための先行技術の装置を示す。

10

【図2】不透明物体のホログラフィック画像を生成するための先行技術の装置を示す。

【図3】本発明の第1態様の第1実施形態に係るホログラフィック撮像装置を示す。

【図4】本発明の第1態様の第2実施形態に係るホログラフィック撮像装置を示す。

【図5】本発明の第1態様の第3実施形態に係るホログラフィック撮像装置を示す。

【図6】本発明の第1態様の第4実施形態に係るホログラフィック撮像装置を示す。

【図7】本発明の第1態様の第5実施形態に係るホログラフィック撮像装置を示す。

【図8】本発明の第2態様の実施形態に係る例示の方法を示す。

【0027】

図面は、概略的かつ非限定的なものである。図面において、幾つかの要素のサイズは、説明目的のために誇張したり、縮尺どおり描写していないことがある。請求項での参照符号は、範囲を限定するものとして解釈すべきでない。異なる図面において、同じ参照符号は、同じまたは類似の要素を参照している。

20

【発明を実施するための形態】

【0028】

本発明は、特定の実施形態に関して一定の図面を参照して説明するが、本発明はこれに限定されず、請求項によってのみ限定される。記載した図面は、概略的かつ非限定的なものである。図面において、幾つかの要素のサイズは、説明目的のために誇張したり、縮尺どおり描写していないことがある。寸法および相対寸法は、本発明の実際の具体化に対応していない。

【0029】

30

さらに、説明および請求項での用語「第1」、「第2」などは、類似の要素を区別するために使用しており、必ずしも時間的、空間的、ランキングまたは他の方法での順番を記述するためではない。ここで使用した用語は、適切な状況下で交換可能であり、ここで説明した本発明の実施形態は、ここで説明したり図示したものとは別の順番で動作可能であると理解すべきである。

【0030】

さらに、説明および請求項での用語「上(top)」、「下に(under)」等は、説明目的で使用しており、必ずしも相対的な位置を記述するためのものでない。こうして用いた用語は、適切な状況下で交換可能であって、ここで説明した本発明の実施形態がここで説明または図示した以外の他の向きで動作可能であると理解すべきである。

40

【0031】

用語「備える、含む(comprising)」は、それ以降に列挙された手段に限定されるものと解釈すべきでなく、他の要素またはステップを除外していないことに留意する。記述した特徴、整数、ステップまたは構成要素の存在を、参照したように特定するように解釈する必要があるが、1つ又はそれ以上の他の特徴、整数、ステップまたは構成要素、あるいはこれらのグループの存在または追加を除外していない。こうして表現「手段A、Bを備えるデバイス」の範囲は、構成要素A、Bのみから成るデバイスに限定すべきでない。本発明に関して、デバイスの関連する構成要素のみがA、Bであることを意味する。

【0032】

本明細書を通じて「一実施形態」または「実施形態」への参照は、実施形態との関連で

50

記載した特定の特徴、構造または特性が本発明の少なくとも1つの実施形態に含まれることを意味する。本明細書を通じていろいろな場所での「一実施形態」または「実施形態」の語句の出現は、必ずしも全て同じ実施形態を参照していないが、そのこともある。さらに、1つ又はそれ以上の実施形態において、本発明から当業者にとって明らかなように、特定の特徴、構造または特性は、いずれか適切な方法で組み合わせてもよい。

#### 【0033】

同様に、本発明の例示の実施形態の説明において、本開示を合理化し、本発明の1つ又はそれ以上の種々の態様の理解を支援する目的で、単一の実施形態、図面、または説明において、本発明のいろいろな特徴が一緒にグループ化していることがあると理解すべきである。しかしながら、この開示の方法は、請求項の発明が、各請求項で明示的に記載したものより多くの特徴を必要とするという意図を反映していると解釈すべきでない。むしろ下記の請求項が反映しているように、発明の態様は、単一の前述した実施形態の全ての特徴より少ない場合がある。こうして詳細な説明に追従する請求項は、この詳細な説明の中に明示的に組み込まれており、各請求項は、本発明の別々の実施形態として自立している。

10

#### 【0034】

さらに、ここで説明した幾つかの実施形態が、他の実施形態に含まれる幾つかの他でない特徴を含むとともに、当業者によって理解されるように、異なる実施形態の特徴の組合せが本発明の範囲内にあって、異なる実施形態を構成することを意味する。例えば、下記の請求項において、請求した実施形態の何れも、何れの組合せで使用可能である。

20

#### 【0035】

ここで提供した説明では、多数の具体的な詳細を説明している。しかしながら、本発明の実施形態は、これらの具体的な詳細なしで実施してもよいことは理解されよう。別の例では、本説明の理解を曖昧にしないために、周知の方法、構造、および技法は詳細には示していない。

#### 【0036】

第1態様において、本発明は、調査対象物体を撮像するためのホログラフィック撮像装置に関する。このホログラフィック撮像装置は、反射表面と、放射波を反射表面および調査対象物体に向けるための放射源とを備える。ホログラフィック撮像装置は、反射表面および調査対象物体で反射した場合、放射波を受けるように配置された画像センサをさらに備える。画像センサは、反射表面で反射した放射波と調査対象物体で反射した放射波との間の干渉パターンを決定するように構成される。ホログラフィック撮像装置は、調査対象物体で反射した放射波を画像センサに直接に向けるように構成される。「直接に向ける」とは、調査対象物体と画像センサとの間に補助的な光学要素が存在しないことを意味する。

30

#### 【0037】

本発明の実施形態の利点は、調査対象物体と画像センサとの間に補助的な光学要素の欠如に起因して、調査対象物体から反射した放射波を画像センサに向けるために、よりコンパクトな構成が達成できる。

#### 【0038】

本発明の特定の実施形態では、反射表面および画像センサは、互いにほぼ平行に配置される。さらに、調査対象物体は、反射表面の上またはその近傍に位置決めできる。こうして撮像は、反射表面の側、例えば、装置の上部から行ってもよく、これとほぼ同時または他の時期に、例えば、インピーダンス測定などの他の機能を使用してもよく、これは反射表面の別の側に存在してもよい。

40

#### 【0039】

本発明の実施形態の目的は、不透明な調査対象物体を撮像できることである。代替として、透明な調査対象物体の撮像を行ってもよい。

#### 【0040】

図3を参照して、本発明の第1態様に係る調査対象物体104を撮像するためのホログ

50

ラフィック撮像装置 100 の第 1 例示実施形態を示している。放射源で放出される波長に依存して、調査対象物体 104 は、微視的またはナノメータスケールの材料物体、例えば、500 μm 未満（例えば、100 μm 以下）、50 μm 未満、5 μm 未満または 500 nm 未満の寸法のものでもよい。特定の実施形態では、物体は、放射源によって放出される波長の約半分より大きい寸法を有する。調査対象物体 104 は、複数の連結または連結していない独立または相互関連した材料物体を含んでもよく、生物学的または非生物学的な性質のものでもよい。この物体は、不透明で、例えば、透過型撮像に適していなくてもよい。物体は、その周囲媒体、例えば、空気または溶液とは異なる屈折率特性を有し、例えば、そこに入射する光を少なくとも部分的に反射するようにしてよい。本発明の実施形態において、物体 104 は、粒子、細胞または他の生物学的性質のサンプルを含んでもよい。代替として、物体 104 は、生物学的性質でなくてもよく、例えば、チップ、例えば、MEMS 構造、例えば、MEMS カンチレバーまたはマイクロ機械デバイスにおいて搭載または加工された構造でもよい。

#### 【0041】

装置 100 は、画像センサ 101 を備える。この画像センサ 101 は、マルチスペクトルまたはハイパースペクトルの画像センサを備えてもよい。画像センサ 101 は、典型的には、複数の画素、例えば、放射センサ素子を備えてもよく、これはアレイ状、例えば、こうした画素のグリッド状に配列してもよい。例えば、画像センサ 101 は、CCD または CMOS 画像センサを備えてもよい。画像センサ 101 は、画像センサ 101 の撮像面に渡って受光された放射量分布のデジタル表現を提供するように構成してもよい。

#### 【0042】

装置 100 は、少なくとも 1 つの放射源 102、例えば、少なくとも 1 つの光源を備えてもよい。少なくとも 1 つの放射源 102 は、少なくとも部分的にコヒーレントな放射源、例えば、干渉パターンを得るのに充分な空間的および時間的コヒーレンスを有するコヒーレントまたは部分的にコヒーレントな放射源でもよい。特定の実施形態では、波の伝搬方向に対して垂直であって物体 104 と交差する面内での放射波のコヒーレンスエリアは、少なくとも撮像物体 104 と同様な寸法のものでもよく、好ましくは、その倍数、例えば 10 倍大きく、より好ましくは 100 倍大きくてもよい。さらに、放射源 102 から伝搬する放射波のコヒーレンス時間は、少なくとも、物体 104 で反射した波と物体 104 近傍の反射表面 103 で反射した波との間の光路長差に対応した位相差に関して干渉フリンジが形成できるように充分なものでもよい。

#### 【0043】

従って、放射源 102 は、コヒーレントまたは部分的にコヒーレントの光源、例えば、コヒーレントまたは部分的にコヒーレントの単色可視光源または狭帯域可視光、例えば、発光ダイオード（LED）または励起誘導放射による光増幅装置（LASER）を備えてもよい。光が可視光に関係するとともに、それは電磁スペクトルの不可視帯域を指すものでもよく、例えば、放射源 102 は、可視光、赤外光、マイクロウエーブまたは紫外光を供給してもよい。しかしながら、本発明の実施形態は、他の放射性質、例えば、電子顕微鏡で用いられるコヒーレント電子波、またはコヒーレント X 線波などにも等しく関係する。放射源 102 は、特定の放射性質を能動的に発生するための手段、例えば、LED または LASER を備えてもよく、放射源 102 は、放射性質を受動的に供給して方向付けするための手段、例えば、光導波路を備えてもよい。放射源 102 は、複数の相互関連または独立した放射源、例えば、異なる波長の光を放出するための複数の光源をさらに備えてよい。

#### 【0044】

装置 100 は、反射表面 103 をさらに備える。特に、この反射表面 103 は、放射源 102 によって供給される放射量を反射するように構成できる。例えば、可視光の場合、反射表面 103 は、ミラー、例えば、研磨した前面ミラー、例えば、基板キャリア、例えば、ガラス支持基板の上部に配置された導電層、例えば、金層を備えたものでもよい。他の放射量では、反射表面 103 は、該タイプの放射を反射するための類似の手段を備えて

10

20

30

40

50

もよい。

【0045】

本発明の実施形態では、反射表面103は、不透明基板、例えば、半導体材料、例えば、シリコンベースのチップの表面でもよい。反射表面は、透過モードで使用した場合、入射光を散乱できる基板の表面、例えば、マイクロ流体チャネルの壁でもよい。反射表面は、設計配慮に起因して、例えば、ベース層またはベース構造が基板を支持する場合、反射表面に対向した基板の側からアクセスできない基板の表面でもよい。

【0046】

少なくとも1つの放射源102は、放射波、例えば、光ビームを反射表面103および調査対象物体104に向けるように構成される。例えば、光源が、反射表面103および物体104の両方を照射してもよく、これらは反射表面103と光源との間に配置してもよく、例えば、物体および反射表面は光ビームによって照射され、物体は、円錐状の光ビームの中に設置される。

【0047】

画像センサ101は、反射表面103で反射したときの放射波および調査対象物体104で反射したときの放射波を受けるように配置される。画像センサ101はさらに、反射表面103で反射した放射波と調査対象物体104で反射した放射波との間の干渉パターンを決定するように構成される。動作の際、調査対象物体104は、画像センサ101の撮像面と反射表面103が位置する面との間に設置してもよい。調査対象物体104は、反射表面103の上に設置してもよい。画像センサ101は、物体104から反射した放射波を受け、そして反射表面103から反射した放射波を受けるように配置してもよい。物体104から反射した放射波は、物体ビームとして機能するとともに、反射表面103から反射した放射波は参照ビームとして機能し、波の干渉によって、画像センサ101の撮像面においてホログラフィック画像を共に形成する。従って、この参照ビームおよび物体ビームの組合せは、画像センサ101によって記録してもよく、ホログラフィック画像表現、例えば、デジタル的に保存したホログラムを生成する。調査対象物体104で反射した放射波は、画像センサ101に直接向けてもよく、即ち、例えば、反射した放射波の方向を変化させるための中間の光学要素が存在しなくてもよい。これは、本発明の実施形態に係るホログラフィック撮像装置のコンパクトな構成を可能にする。

【0048】

本発明の特定の実施形態では、反射表面103は、放射源から受けた球面波面に対処して、ほぼ平面な波面反射が得られる凹面でもよい。代替の実施形態では、非平面波面がソフトウェアで処理できる。両方の手法は、非平面波面を処理することができ、画像センサ101と反射表面103との間の距離の低減を可能にする。

【0049】

本発明の実施形態において、反射表面103は、マイクロ流体チャネルの一部でもよく、物体104は、マイクロ流体チャネルの中に収容され、例えば、水溶液中で輸送してもよい。そして、物体104は、放射源102および画像センサ101の前を進行しながら、照射して撮像してもよい。

【0050】

画像センサ101は、調査対象物体104から反射した放射波、例えば、光ビーム、および反射表面103から反射した放射波、例えば、光ビームからの干渉パターンを記録できる。物体104は、反射表面103に接近しましたは接触して設置してもよい。特定の実施形態では、画像センサ101および反射表面103は、互いに平行に配置してもよい。放射波は、画像センサ101に向けて反射表面および物体で反射し、その結果、追加の光ビームを画像センサ101に投射して、ホログラフィック画像を生成するための追加の光学コンポーネントを回避できる。

【0051】

画像センサ101および反射表面103は、小さな距離、例えば、1mm未満、例えば、500μm、または好ましくは100μm未満、例えば、50μmだけ離れていてもよ

10

20

30

40

50

い。

#### 【0052】

本発明の実施形態において、放射源102は、画像センサ101と反射表面103との間に設置してもよい。特に、放射源102は、画像センサ101が位置する面と反射表面103が位置する面との間にある空間に収容されるポイントまたはボリュームから、放射波107を反射表面103および調査対象物体104に向けて放射してもよい。

#### 【0053】

本発明の第1態様に係る第2の例示実施形態において、図4に示すように、放射源102は、例えば、放射源102と光学的に結合したアパー・チャ105、例えば、少なくとも1つのアパー・チャ105、例えば、放射源102、例えば、LEDの前方に配置された、例えば、ピンホールコリメータをさらに備えてよい。こうしたアパー・チャ105は、放射源から部分的にコヒーレントまたはコヒーレントな放射を発生でき、例えば、反射表面103で反射した場合、放射波に空間的コヒーレンスを付与できる。従って、反射表面103の近傍で充分大きなコヒーレンスエリア、例えば、放射源102に関連して上記で検討したようなコヒーレンスエリアを有する光が生成できる。従って、アパー・チャ105は、例えば、ピンホールコリメータは、放射源102のコヒーレンス要件を緩和し、装置の全体コストを低減できる。換言すると、アパー・チャ105は、放射源102から伝搬する放射波107、例えば、LEDなどの低コヒーレンス光源で放出された光の空間的コヒーレンスを改善でき、そのため干渉パターン、例えば、ホログラフィックフリンジの画像センサ101による形成および記録が可能になる。

#### 【0054】

さらに、図5を参照して、本発明の実施形態において、画像センサ101は、アパー・チャ105を備えてよい。放射源102は、画像センサ101の上方に設置できる。従って、アパー・チャ105は、放射、例えば、光がアパー・チャ105を通過できるように、画像センサ101を貫通するスルー・ホールでもよい。このアパー・チャ105は、例えば、この物体を画像センサ101と反射表面103との間に設置したり、または反射表面103の上に設置した場合、空間コヒーレント放射で物体104を照射するためのピンホールとして機能し得る。利点として、画像センサ101は、観察物体104に接近して、反射表面103に対して平行に配置できるとともに、物体によって回折した光の大部分を捕捉できる。

#### 【0055】

図6を参照して、放射源102は、画像センサ101の上に配置してもよい。例えば、画像センサ101は、半導体回路チップの一部を形成し、その上に放射源102、例えば、LEDまたはVCSEL（垂直共振器面発光レーザ）を一体化してもよい。例えば、放射源102はLEDでもよく、これは撮像器の上に、MCM（マルチチップ・モジュール）集積化または直接プロセス集積化、例えば、GAN技術で撮像器を加工すること、およびLEDまたは複数のLEDを所定の場所または複数の場所に設置することによって、搭載できる。さらに、複数の放射源102を画像センサ101の上に位置決めしてもよく、物体104の複数の画像が、この複数の放射源によって生成された放射波に対応して得られる。

#### 【0056】

本発明の実施形態において、放射源102は、アパー・チャ105の内側に設置してもよく、例えば、アパー・チャ105の壁に一体化してもよい。その利点として、装置100は、よりコンパクトになり、取扱いがより容易になる。追加の利点として、装置100は、単一チップ手法として実装でき、これは、例えば、追加のアセンブリ作業を必要としない。従って、この装置は、例えば、従来の光学顕微鏡とのコンパクトな代替品となりえる。

#### 【0057】

本発明の第1態様の実施形態は、画像センサ101に設けられた前記アパー・チャ105を閉じるための少なくとも1つのMEMSベースの光バルブをさらに備えてよい。さらに、複数のアパー・チャ105が、例えば、調査対象物体のより詳細なホログラフィック画

10

20

30

40

50

像を生成するために、複数の放射源、例えば、LEDを動的に遮断してもよい。複数の画像が、調査対象物体の超解像(super-resolution)及び/又はマルチスペクトルの画像を生成するために記録できる。

【0058】

追加の利点として、高密度アレイの放射源をプログラム可能な波面を生成するために設けてもよい。これは、画像センサ101と反射表面103との間の極めて短い距離に關係なく、物体104の近傍及び/又は反射表面103の近傍に疑似平面(quasi-planar)波面を発生するのに有用になる。全ての放射源から到来する波は、位相同期をとる必要がある。これは、例えば、単一光源から複数のピンホールへ、上手に設計された「パス・整合」光導波路の光配給を有することによって実現できる。

10

【0059】

本発明の第1態様の一実施形態において、放射源102は、放射波、例えば、少なくとも部分的にコヒーレントな外部放射光源111によって調査対象物体104および反射表面103の上に放出された放射波を反射するためのマイクロ電気機械システム(MEMS)素子110を備えてよい。放射波を反射するためのMEMS素子110は、反射表面103と画像センサ101との間にある領域に配置でき、あるいは、MEMS素子110は、画像センサ101の上に、例えば、反射表面103に面する画像センサ101の表面上に配置できる。好都合には、これにより、光源の物理的寸法に關係なく、例えば、高いコヒーレンスで低いスペックル等を備えた外部光源111によって、放射波を外部で発生させることができる。こうした外部光源111の光は、MEMS素子110で反射することによって、調査対象物体104の上に供給できる。こうした実施形態において、放射波は、例えば、外部レーザ装置で発生してもよい。外部放射源111は、画像センサと反射表面との間にある領域の外側に設置してもよく、よって設計の制約が少なくなる。

20

【0060】

本発明の第1態様の実施形態において、装置100は、種々の視点で物体104からの複数の画像を記録するために、調査対象物体104に関して、及び/又は放射源102に関して画像センサ101の相対移動のための駆動手段、例えば、サブ画素移動手段をさらに備えてよい。利点として、物体のより高い分解能のホログラフィック画像が得られ、これにより調査対象物体のより詳細な分析が得られる。より高い分解能のホログラフィック画像は、複数の画像を記録することによって得られ、超解像ホログラフィック画像が得られる。利点として、単一光源が超解像撮像を達成するのに充分であろう。撮像器に関して光源の相対位置は、サブ画素レベルで変化してもよい。例えば、9個の画像がサブ画素シフトを用いて取得でき、例えば、第1方向に3つの列および直交方向に3つの行のグリッドを形成することができ、単一画像取得と比べて最終の再構築画像の分解能が3倍増加することになる。

30

【0061】

装置の第1態様の実施形態において、少なくとも1つの放射源102は、局所化した発光点を提供する光導波路を備えてよい。光導波路は、画像センサ101の上部に位置決めされた光ファイバでもよく、例えば、反射表面103に光を向けるために、画像センサ101と反射表面103との間で終端してもよい。さらに、複数の光導波路を画像センサ101の上に位置決めしてもよい。複数の光導波路は、調査対象物体104を種々の視点から照射するように個別に制御してもよく、そのため複数の記録画像からより高い分解能のホログラフィック画像を生成できる。利点として、より高い分解能の画像または超解像の画像は、調査対象物体104のより詳細な画像を提供する。さらに、外部光源111によって光導波路または複数の光導波路に光を供給してもよい。利点として、光は、導波路内に完全に収容され、その経路における物体の光散乱が無くなる。本発明の第1態様の実施形態において、単一光源111を使用し、例えば、複数の光導波路の中に分岐される光を放出してもよい。外部光源111は、異なる波長について波長可変(tunable)でもよく、例えば、波長可変レーザを備えてよい。

40

【0062】

50

本発明の実施形態において、例えば、放射光のスペクトルコヒーレンスを改善するため、放射源 102 の波長を特定の波長に同調させるようにフィルタを使用してもよい。

【0063】

本発明の第1態様の実施形態において、放射源 102 は、複数の光源を備えてもよく、各光源は異なる波長を有してもよい。複数の光源のいずれか 1 つが、所定の波長をもつ単色光源でもよい。調査対象物体の一連の画像が記録でき、各記録ごとに異なる光源が物体を照射してもよい。例えば、生物サンプルを撮像する場合、光の吸収及び／又は散乱特性が、細胞及び／又はオルガネラ(organelles)の間で波長に依存して異なってもよい。

【0064】

本発明の第1態様の一実施形態において、マルチスペクトル画像センサが、調査対象物体 104 を複数の波長で照射するための放射源 102 との組合せで使用してもよく、マルチスペクトル撮像が可能になる。ホログラフィック画像が、複数の連続的なキャプチャ動作によって取得できる。利点として、これは、調査対象物体のより良好な再構築した画像品質をもたらす。追加の利点として、再構築した画像に含まれる情報は、例えば、死んだ細胞と生きている細胞との間の相違点を識別するために使用でき、これは、例えば、バイオ製薬産業での用途に关心が高いであろう。

【0065】

装置 100 は、決定した干渉パターンを考慮して、調査対象物体 104 の画像表現、例えば、ホログラフィック画像を再構築するためのプロセッサまたは処理手段をさらに備えてもよい。この再構築は、先行技術で知られた標準的なアルゴリズム、例えば、フレネル近似、コンボリューション近似、及び／又は角度スペクトル近似のアルゴリズムによって達成できる。さらに、本発明の実施形態の利点は、画像センサ 101 と物体 104 との間の距離および傾斜角を制御または決定する必要がないことであろう。本発明の実施形態において、例えば、プロセッサまたは処理手段で実行されるソフトウェア・アルゴリズムは、機械的な誤差または不確定要素、例えば、 $x - y - z$  アライメント座標、正確なオフセット及び／又は距離測定、 $x y - x z - y z$  回転アライメントを補償できる。これらは、正確な再構築距離を見つけるために、例えば、複数の深さを横断的にスイープすることによってソフトウェアで補償できる。ホログラフィック再構築アルゴリズムの性質は、これを可能にする。記録した画像は、基本的には全ての深さ、即ち、全体の撮像ボリュームからの情報を含むからである。

【0066】

第2態様において、本発明は、調査対象物体 104 を撮像するため、例えば、物体 104 のホログラフィック画像を生成するための方法に関する。図 8 を参照して、該方法 200 は、少なくとも部分的にコヒーレントな放射波 107 を調査対象物体 104 および反射表面 103 に入射させるステップ 202、例えば、物体 104 および反射表面 103 を少なくとも 1 つの放射源 102 で照射すること、例えば、物体 104 および反射表面 103 を少なくとも 1 つの光源、例えば、LED またはレーザで照射することを含む。この入射ステップ 202 は、調査対象物体 104 を複数の異なる光源を用いて照射することを含んでもよい。この入射ステップ 202 は、物体 104 を、反射表面 103 に入射する放射波 107 の中に配置すること、例えば、物体 104 を反射表面 103 の上部に設置することを含んでもよい。物体 104 は、マイクロ流体チャネル内にフローで供給し、このフローによって放射波 107 で照射された領域を通るように輸送してもよい。入射ステップ 202 は、コヒーレント光源を用いて実施してもよい。物体がフロー中にある場合、入射ステップは、物体 104 が画像センサ 101 を通過する際に実施してもよい。コヒーレント光源は、ピンホールとの組合せで光源を備えてもよく、例えば、LED とピンホール、あるいはレーザを備えてもよい。コヒーレント光源の光ビームは、調査対象物体 104、例えば、反射物体によって反射してもよい。光ビームは、反射表面 103 で同時に反射してもよい。

【0067】

方法 200 はまた、入射する放射波 107 を、調査対象物体 104 および反射表面 10

10

20

30

40

50

3 から反射させるステップ 203 を含む。この反射ステップ 203 は、反射した光を画像センサ 101 に直接向けること、即ち、反射した光が、例えば、その方向を変化させる光学要素を経由しないことを含む。

【0068】

方法 200 は、反射表面 103 で反射した放射波 107 と調査対象物体 104 で反射した放射波との間の干渉パターンを決定するステップ 204、例えば、物体 104 および反射表面 103 からの反射した光ビームの干渉パターンを記録すること、例えば、画像センサ 101 を用いてこの干渉パターンを記録することをさらに含む。この決定ステップ 204 は、複数の異なる光源から到来する光に対応した複数の干渉パターンを決定することを含んでもよい。

10

【0069】

方法 200 は、干渉パターンを考慮して、調査対象物体 104 の画像表現、例えば、ホログラフィック画像を再構築するステップ 206 をさらに含んでもよい。

【0070】

該方法は、例えば、画像センサ 101 上のアーチャの内側に設置された MEMS ベースの光バルブを活性化または不活性化して、物体 104 を種々の視点から照射し、物体 104 の複数の画像を記録して、超解像ホログラフィック画像を生成することをさらに含んでもよい。該方法は、物体 104 を複数回撮像し、データを後処理して超解像の画像を生成するステップをさらに含んでもよい。

【0071】

20

方法 200 は、物体を異なる波長で照射し、物体の複数の画像を捕捉して、ホログラフィック画像を生成することをさらに含んでもよい。捕捉ステップは、CMOS マルチスペクトルまたはハイパースペクトル画像センサによって実行できる。

【0072】

方法 200 は、本発明の第 1 様に関連して説明したように、装置 100 との組合せで使用してもよい。

【図1】

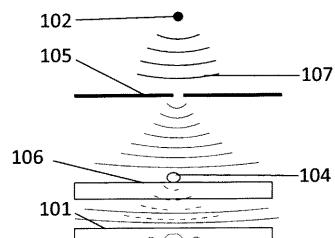


FIG. 1 - 先行技術

【図2】

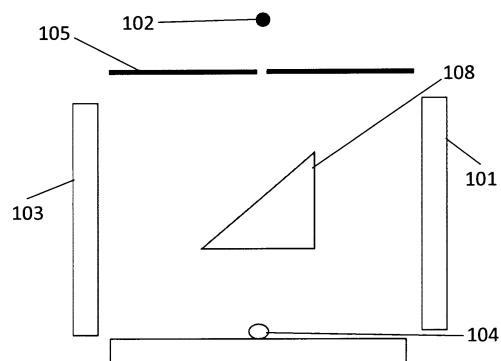


FIG. 2 - 先行技術

【図5】

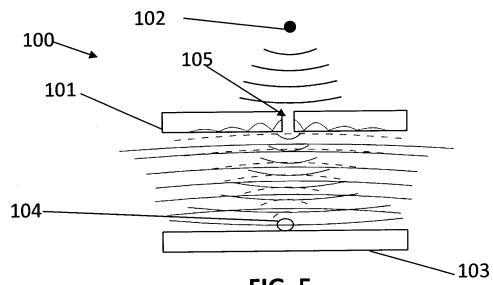


FIG. 5

【図6】

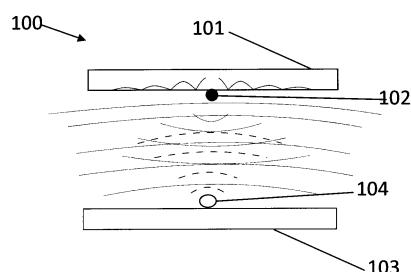


FIG. 6

【図3】

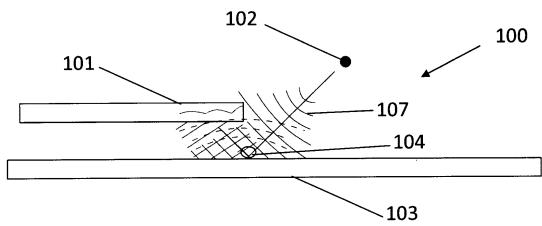


FIG. 3

【図4】

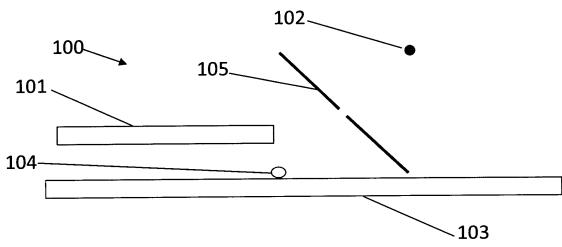


FIG. 4

【図7】

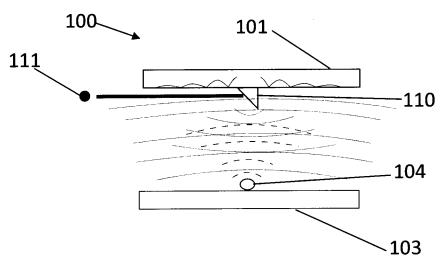


FIG. 7

【図8】

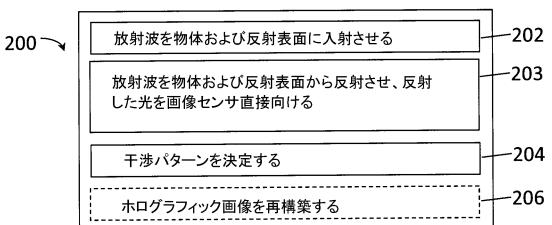


FIG. 8

---

フロントページの続き

(72)発明者 ルーラント・ハイス  
ベルギー 3001ルーヴァン、カペルドリーフ75番 アイメック内  
(72)発明者 リヒャルト・スター  
ベルギー 3001ルーヴァン、カペルドリーフ75番 アイメック内  
(72)発明者 ヘールト・ファンメールベーク  
ベルギー 3001ルーヴァン、カペルドリーフ75番 アイメック内  
(72)発明者 ペーテル・ブーマンス  
ベルギー 3001ルーヴァン、カペルドリーフ75番 アイメック内

審査官 小西 隆

(56)参考文献 米国特許出願公開第2013/0093871(US, A1)  
米国特許出願公開第2010/0060962(US, A1)  
特表2002-508854(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G03H 1/00 - 5/00  
G01N 21/17