

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載
【部門区分】第 1 部門第 1 区分
【発行日】令和 5 年 9 月 14 日(2023.9.14)

【公開番号】特開 2021-193880(P2021-193880A)
【公開日】令和 3 年 12 月 27 日(2021.12.27)
【年通号数】公開・登録公報 2021-063
【出願番号】特願 2020-100061(P2020-100061)
【国際特許分類】

C 1 2 M 1/34(2006.01)

10

G 0 1 N 21/17(2006.01)

【F I】

C 1 2 M 1/34 A

G 0 1 N 21/17 A

【手続補正書】

【提出日】令和 5 年 9 月 6 日(2023.9.6)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 1 4

20

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 1 4】

スキャナ撮影には根本的に大きな課題があるため、従来、スキャナを用いて培養容器を撮影して観察画像を取得する試みすらなされていなかった。細胞のような透明度の高い物体を通常のスキャナでは撮影できないからである。例えば、細胞培養中の培養容器（ディッシュ）をスキャナで従来通りに撮影しても全面がほとんど真っ白な画像となってしまう、細胞はほとんど映らない。このことは、反射式および透過式のスキャナの何れの方式においても同様である。なお、顕微鏡では、細胞を観察することを目的として「色（波長ごとの吸収度）」でなく「光の波としての性質」を利用するなどの工夫がなされている（位相差顕微鏡）が、スキャナは本来の目的が顕微鏡とは異なるため、このような工夫は導入されていない。また、原理的に顕微鏡は撮影面が 2 次元の光学構造であるのに対し、スキャナは撮影面が 1 次元の光学構造となっている。さらに、位相差顕微鏡と同様の原理をスキャナに適用できるかどうかの検討もされていないのが現状である。

30

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 1 7

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 1 7】

40

細胞観察画像撮影用スキャナ装置 1 0 0 は、例えば、透過方式のスキャナ装置であって、通常のスキャナが備える照明ユニット 1 0 1 および撮影ユニット 1 0 2 と、照明ユニット 1 0 1 および撮影ユニット（スキャナヘッドを含む）1 0 2 を制御するコンピュータ 1 0 3 と、例えばユーザがコマンドやパラメータを入力するための入力装置（マウス、キーボードなど）1 0 4 と、例えば撮影した観察画像を格納する記憶装置 1 0 5 と、例えば撮影した観察画像を出力（表示、印刷）する出力装置（表示装置やプリンタ）1 0 6 と、コンピュータ 1 0 3 によって制御され照明ユニット 1 0 1 および撮影ユニット 1 0 2 を同期・連動して平行移動させる駆動ユニット（図示せず）と、を備えている。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

50

【補正対象項目名】 0 0 1 9

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 0 1 9 】

撮影ユニット 1 0 2 においては、通常のスキャナ（撮影ユニットの、撮影対象物が載置されるガラス面にスキャナヘッドのピントが合わせられている）とは異なり、スキャナヘッドのピントは、所定距離（例えば、少なくとも細胞培養容器 1 1 0 の底面ガラスの厚さ分）だけ上方に合せられている。つまり、スキャナヘッドなどの撮影ユニットのピントは、撮影対象物である細胞の屈折面（細胞表面：細胞が培養容器 1 1 0 の底面に張り付いている場合や当該底面から少し浮き上がっている場合を含む意味である）となるように構成される。観察対象の細胞 1 1 0 2 の位置は、細胞培養容器 1 1 0 の底面となるが、この位置が撮影ユニット 1 0 2 のガラス面よりも 1 mm 程度上にあるからである。図 2 は、細胞 1 1 0 2 にピントが合っている場合の画像（図 2 A）と、細胞 1 1 0 2 にピントが合っていない場合（図 2 B 通常のスキャナと同様に撮影ユニットのガラス面にピントが合っている場合）の画像とを比較するための図である。図 2 から分かるように、細胞 1 1 0 2 にピントが合っている本実施形態による細胞観察画像撮影用スキャナ装置 1 0 0 で細胞 1 1 0 2 を撮影すると、1 つ 1 つの細胞 1 1 0 2 が非常にはっきりと映った観察画像を取得することができる。なお、スキャナヘッドのピントは固定でもよいが、撮影ユニット 1 0 2 にピント調整機構（機能）を設け、例えば、入力装置 1 0 4 からの指令により、あるいは自動的にピントが調整できるように撮影ユニット 1 0 2 を構成するようにしてもよい。

【手続補正 4】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 0 0 2 0

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 0 2 0 】

なお、本実施形態では、撮影装置としてスキャナ装置を用いているが、スキャナ装置の代わりに産業用カメラ（2 次元撮影装置）およびマイクロレンズを用いてもよい。その場合、カメラは 1 撮影動作毎の視野が広いため、上記駆動ユニットは、カメラを連続的に平行移動させるのではなく、撮影→カメラおよび照明ユニットを平行移動（例えば、数センチ）→停止→撮影→平行移動→停止→・・・の動作が繰り返されるように、カメラおよび照明ユニットを移動させることになる。

【手続補正 5】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 0 0 2 9

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 0 2 9 】

垂直方向の光 4 0 1 と斜め方向の光（拡散光）4 0 2 が、照明ユニット 1 0 1 全体に亘って足し合わされる結果、撮影ユニット 1 0 2 で撮影される画像においては、模様シート 1 0 1 1 の模様がぼやけたような状態で映ることになる。この際、垂直方向の光 4 0 1 が細胞 1 1 0 2 に入射しても、真っ直ぐに真下に抜けて行くので細胞 1 1 0 2 は見えない。一方、斜め方向の光 4 0 2 が細胞 1 1 0 2 に入射すると、微妙な屈折率の違いにより光が屈折する。斜め方向の光 4 0 2 は、細胞 1 1 0 2 が居なかった場合に本来到達すべき撮影素子 4 0 3 ではなく、屈折により異なる撮影素子 4 0 4 に到達することになる。その結果、撮影素子 4 0 3 の受ける光量が少し低下し、代わりに撮影素子 4 0 4 の受ける光量が少し増加する。

【手続補正 6】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 0 0 3 0

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0030】

この光量の変化はそれほど大きくないが、撮影素子403や撮影素子404の地点で、垂直方向の光401よりも斜め方向の光402の影響が支配的である場合、細胞1102が視認できるレベルで画像化されることになる。ちょうど、模様シート1011の明暗の切り替え部分の真下付近、すなわち、撮影される画像上で模様の明暗がぼやけてグラデーションとなっている部分が、この性質を満たしている。

【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

10

【補正対象項目名】0031

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0031】

なお、一般に細胞1102と培養液との屈折率の違いは僅かであるため、斜め方向の光402が細胞1102に入射した際に起こる屈折は僅かである。細胞1102に入射してから撮影素子404に到達するまでの距離が短い場合、細胞1102が居ない場合（屈折が無い場合）に到達すべき撮影素子403と撮影素子404が同一となるため、画像上で細胞の存在を確認することは出来なくなる。すなわち、本出願の効果的な実施にあたっては、細胞の存在する面と撮影素子面の間に十分な距離が必要である。従って、この距離が非常に短いCIS（Contact Image Sensor）方式のスキャナーや、顕微鏡では十分な効果が得られない。一方、この距離が十分に大きいCCD（Charge Coupled Device）方式のスキャナーや、マクロレンズなどを接続した産業用カメラのような構成では、効果が得られやすいことが分かっている。

20

【手続補正8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0035

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0035】

30

なお、模様パターンのサイズは、細胞のサイズと模様を置く高さ（容器の高さ）に關係する可能性がある。高さが高い（深い）細胞培養容器（ディッシュ）110を使うと、浅い培養容器（ディッシュ）110で良好であった模様パターンのサイズでは1つ1つの細胞1102を良好に撮影できなかった。具体的には、撮影面上で模様パターンの境界部分が単純なグラデーションを生じている状態では良好に撮影ができるが、隣り合う境界部分に由来するグラデーション同士が交差し複雑な陰影を生じている状態では細胞の視認性が悪くなる。視認性が悪い状態では、模様パターンと撮影面の距離が遠くなることにより、模様パターン内で隣り合う透明領域から出る斜め方向の光402の主要な成分同士が交差している。この場合、交差する光線402の一方では細胞による屈折の効果が発生している。他方の光線402は細胞による効果が発生しない。その結果、屈折によって明暗を浮き出させる効果がマスクされてしまい、細胞の視認性が低下する。よって、細胞培養容器110が深くなった場合は、模様サイズ（透明領域と透明領域の距離）を大きくすることにより、斜め方向の光線の主要な成分同士の交差を避ける必要がある。主要な成分とは、光線402の各方向の成分のうち、撮影される画像上に無視できない影響を及ぼす方向の成分のことである。

40

【手続補正9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0055

【補正方法】変更

【補正の内容】

50

【 0 0 5 5 】

第 2 の実施形態による細胞観察画像撮影用スキャナ装置 2 0 0 は、第 1 の実施形態による細胞観察画像撮影用スキャナ装置 1 0 0 と同様に、照明ユニット、撮影ユニット、コンピュータ、入力装置、表示装置、および記憶装置を備える。ただし、第 2 の実施形態の細胞観察画像撮影用スキャナ装置 2 0 0 においては、照明ユニットを撮影ユニットと正対させず、斜めの位置に配置し、照明ユニットと撮影ユニットを同期して移動させるように構成されている。また、照明ユニットは、出射した直進する平行光が撮影素子を外れる（または遮蔽される）ように配置されている。このため、照明ユニットは、平行光（コリメート光）を斜め上方から細胞 1 1 0 2 に照射し、細胞で屈折した光のみが撮影ユニットに入射するようになっている。

10

【 手 続 補 正 1 0 】

【 補 正 対 象 書 類 名 】 明 細 書

【 補 正 対 象 項 目 名 】 0 0 5 8

【 補 正 方 法 】 変 更

【 補 正 の 内 容 】

【 0 0 5 8 】

第 3 の実施形態による細胞観察画像撮影用スキャナ装置 3 0 0 は、第 2 の実施形態による細胞観察画像撮影用スキャナ装置 2 0 0 と同様の構成を備え、照明ユニットを撮影ユニットと正対させず、斜めの位置に配置し、照明ユニットと撮影ユニットを同期して移動させるように構成されている。また、照明ユニットは、出射した直進する平行光が撮影素子を外れる（または遮蔽される）ように配置されている。そして、照明ユニットは、平行光（コリメート光）を斜め上方から細胞 1 1 0 2 に照射し、細胞で屈折した光のみが撮影ユニットに入射するようになっている。ただし、第 3 の実施形態に置いては、撮影ユニットに仮想的な色を割り当てている（任意の色の画素データを出力する撮影素子を用いる）点で第 2 の実施形態とは異なっている。このため、図 1 0 に示すように、細胞 1 1 0 2 により屈折した平行光が割り当て色の異なる複数の撮影素子に跨ると、各素子に入射した光が統合され、各素子に入射した光の量に応じた色の画像が得られることになる。例えば、細胞 1 1 0 2 によって屈折した光が青の撮影素子と赤の撮影素子に入射すると、それらの色が統合されて紫色の画像が得られる（細胞の画像がカラー化される）。また、例えば、より強く屈折する細胞 1 1 0 2 を観察するとき、赤と緑の撮影素子に跨って光が入射したとすると、黄色の画像が得られる。

20

30

【 手 続 補 正 1 1 】

【 補 正 対 象 書 類 名 】 明 細 書

【 補 正 対 象 項 目 名 】 0 0 6 1

【 補 正 方 法 】 変 更

【 補 正 の 内 容 】

【 0 0 6 1 】

第 4 の実施形態による細胞観察画像撮影用スキャナ装置 4 0 0 は、第 1 の実施形態による細胞観察画像撮影用スキャナ装置 1 0 0 と同様に、照明ユニット、撮影ユニット、コンピュータ、入力装置、表示装置、および記憶装置を備える。照明ユニットは第 1 の実施形態と同様、拡散光（コリメートしていない光）を射出する。ただし、第 4 の実施形態が第 1 の実施形態と異なる点は、複数枚の模様シート（図 1 1 B 参照）を上下にずらして（上下に間隔を置いて）照明ユニットの下に配置している点である。

40

【 手 続 補 正 1 2 】

【 補 正 対 象 書 類 名 】 明 細 書

【 補 正 対 象 項 目 名 】 0 0 6 2

【 補 正 方 法 】 変 更

【 補 正 の 内 容 】

【 0 0 6 2 】

上述の撮影原理によれば、斜めからの光が主であるエリアでは、細胞の撮影効果が高い

50

ことが分かっている。図 1 1 A に示すように、模様シート 1 により、光源（照明ユニット）からの拡散光のうち、垂直方向のものの大部分を除去できる。そして、模様シート 1 の透明部分を通過した光のうち、垂直方向および垂直に近いものを除去するため、模様シート 1 から一定の距離に、模様シート 2 を配置する。模様シート 2 は、模様シート 1 の白黒を反転したパターンが基本となるが、どれくらい垂直に近い光まで除去したいかに応じて、各シートの構成を調整することができる。例えば、より角度の強い斜め成分のみを残したい場合、模様シート 2 の遮蔽部分を大きくするか、模様シート 1 と模様シート 2 の間の距離を近づける。あるいは、遮蔽部分を大きくすることと模様シート 1 および 2 の間の距離を短くすることを組み合わせてもよい。なお、図 1 1 A に示すように、細胞の培養面の全体を十分な量の斜めの光線がカバーするように模様シート 1 および 2 の配置や模様を工夫する必要がある。なお、図 1 1 B には、2 枚のシートペアが示されているが、3 枚以上のシート組であってもよい。この場合、3 枚以上の模様シートを上下に所定距離離間して配置し、かつ模様シート 1 の光透過部分を、複数の模様シート 2 から N の遮光部分によって覆うように配置する。

10

【手続補正 1 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 6 4

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 6 4】

20

上述の撮影原理によれば、斜め方向からの光が主であるエリアにおいて、細胞の撮影効果が高いことが分かっている。ここまでの実施形態では、模様シートは黒色（完全不透明）部分と、透明部分により構成されていたが、本実施形態のように、透明度の分布によって模様を構成することも可能である。例えば、後続の解析処理の都合などにより背景に模様が強く表れすぎない方が望ましい場合、透明度を連続的または段階的に変化させた模様シートを用いることで、背景部の明暗を抑制し均一に近くすることができる。

【手続補正 1 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 6 5

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 6 5】

30

<まとめ>

(i) 上述の実施形態による細胞観察画像撮影装置（スキャナおよびカメラ）では、照明ユニットと培養容器の上蓋との間に模様シートが配置されている。模様シートは、照明ユニットのガラス面に貼り付けることにより配置することができるし、照明ユニットのガラス面に印刷され、あるいは照明ユニットのガラス面に凹凸加工により形成することもできる。さらには、模様シートを、細胞観察画像撮影装置とは独立したシート部材で構成し、シート部材を撮影時に培養容器の上蓋に載せて使用するようにしてもよい。このように撮影装置を構成することにより、細胞 1 つ 1 つが明確に認識できる細胞観察画像を取得することができる。なお、効果が得られる模様として、ブロックパターン、チェッカーパターン、ドットパターン、メッシュパターン、ランダムパターン、リップルパターン、ストライプパターン、ウェーブパターン、複数のパターンの組み合わせであるミックスパターン、および同心円パターン、中塗り六角模様、正三角形配置ドット模様、正三角形配置中塗りドット模様、正三角模様、正三角中抜き模様、正三角中抜き中塗り模様、周期性のない模様、連続的な透明度の変化を有する模様、および段階的な透明度の変化を有する模様を含む複数の模様のうち何れかの模様で構成されるなどを挙げることができる。

40

なお、撮影装置として、スキャナ装置ではなく、2 次元撮影装置（カメラなど）を用いる場合にも、背景として模様が映りこむため、それを手がかりとして従来よりも正確な位置合わせが可能であり、よって観察画像の連続性を担保できる。また、カメラを用いれば

50

、１枚で顕微鏡よりはるかに広い視野を撮影できるため、撮影枚数が少なくなり、結果として所要時間を短縮することが可能となる。

【手続補正１５】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】００６６

【補正方法】変更

【補正の内容】

【００６６】

(ii) 当該実施形態による細胞観察画像撮影装置において、撮影ユニットのピントは、通常の撮影装置（スキャナ装置）とは異なり、撮影ユニットのガラス面（撮影面：ターゲットを載置する面）に合っているのではなく、撮影ユニットの培養容器載置面よりも照明ユニット側に所定距離分シフトした位置（例えば、細胞培養容器の底面の厚さ分上方：つまり、「所定距離」には少なくとも培養容器の厚み分の距離が含まれる）に合せられている。つまり、撮影ユニットのピントが、撮影対象物（細胞）の屈折面に合うように構成されている。このようにすることにより、細胞観察画像を撮影することに適した撮影装置を提供することができるようになる。

10

【手続補正１６】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】００７０

【補正方法】変更

【補正の内容】

【００７０】

(iv) 第２の実施形態による細胞観察画像撮影装置（スキャナ装置）では、照明ユニットが撮影ユニットの撮影面に対して斜めに平行光を照射するように配置され、直進する平行光は、撮影ユニットの撮影面に入射せず、細胞によって屈折した平行光のみが撮影ユニットの撮影面に入射するようになっている。このようにすることにより、照明ユニットと培養容器の上蓋との間に所定の模様を配置しなくても、はっきりとした細胞の観察画像を取得することができる。

20

【手続補正１７】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】００７１

【補正方法】変更

【補正の内容】

【００７１】

また、第３の実施形態では、第２の実施形態による構成に加えて、撮影ユニットは、それぞれ所定の色が割り当てられた複数の撮影素子を有するように構成される。このとき、細胞によって屈折した平行光が異なる色が割り当てられた撮影素子に入射すると、平行光が入射した撮影素子の色が混合されて画像が出力されるようになっている。

30

【手続補正１８】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項１】

培養すべき細胞を担持する培養容器を載置して細胞観察画像を撮影する細胞観察画像撮影装置であって、

前記培養容器に照明光を照射する照明ユニットと、

前記培養容器を撮影する撮影ユニットと、を備え、

前記照明ユニットと前記培養容器の上蓋との間に、光の透過度に差を有する所定の模様

40

50

が配置され、

前記撮影ユニットのピントは、当該撮影ユニットの培養容器載置面よりも前記照明ユニット側に所定距離分シフトした位置に合せられている、細胞観察画像撮影装置。

【請求項 2】

請求項 1 において、

前記所定の模様は、当該所定の模様を有するシートを前記照明ユニットの光透過面に貼り付けることにより配置される、細胞観察画像撮影装置。

【請求項 3】

請求項 1 において、

前記所定の模様は、前記照明ユニットの光透過面に印刷されている、あるいは前記照明ユニットの光透過面に凹凸加工により形成されている、細胞観察画像撮影装置。 10

【請求項 4】

請求項 1 において、

前記所定の模様は、前記細胞観察画像撮影装置とは独立したシート部材で構成され、当該シート部材は、撮影時に前記培養容器の上蓋に載せて使用される、細胞観察画像撮影装置。

【請求項 5】

請求項 1 から 4 の何れか 1 項において、

前記所定の模様は、ブロックパターン、チェッカーパターン、ドットパターン、メッシュパターン、ランダムパターン、リップルパターン、ストライプパターン、ウェーブパターン、同心円パターン、中塗り六角模様、正三角形配置ドット模様、正三角形配置中塗りドット模様、正三角模様、正三角中抜き模様、正三角中抜き中塗り模様、周期性のない模様、連続的な透明度の変化を有する模様、および段階的な透明度の変化を有する模様を含む複数の模様のうち何れかの模様で構成される、細胞観察画像撮影装置。 20

【請求項 6】

請求項 1 から 5 の何れか 1 項において、

さらに、各種演算を実行するコンピュータと、当該コンピュータによる演算結果を格納する記憶部と、前記演算結果を出力する出力部と、を備え、

前記記憶部は、前記細胞観察画像から所望の性質が発揮された変換画像を出力するための機械学習モデルを格納し、 30

前記コンピュータは、実際に前記培養容器を撮影することによって得られた前記細胞観察画像を入力として前記機械学習モデルに適用して、前記変換画像を求め、当該変換画像を前記出力部に出力する、細胞観察画像撮影装置。

【請求項 7】

請求項 6 において、

前記コンピュータは、前記細胞観察画像に対して所定の画像解析処理を実行し、所定の管理指標を算出し、前記出力部に出力する、細胞観察画像撮影装置。

【請求項 8】

請求項 6 において、

前記コンピュータは、前記変換画像に対して所定の画像解析処理を実行し、所定の管理指標を算出し、前記出力部に出力する、細胞観察画像撮影装置。 40

【請求項 9】

請求項 7 または 8 において、

前記コンピュータは、前記所定の画像解析処理によって、(i)細胞の位置、(ii)細胞の 1 つ 1 つの面積あるいは全細胞の合計面積、(iii)細胞の形態、(iv)細胞の分化状態、(v)細胞の移動、近接、接触、分裂、および死、(vi)細胞の親子系列および同系列の細胞集団、または、(vii)細胞集団同士の近接あるいは接触について解析する、細胞観察画像撮影装置。

【請求項 10】

請求項 7 から 9 の何れか 1 項において、 50

前記コンピュータは、前記所定の管理指標として、細胞数、増殖度、または分化率を算出する、細胞観察画像撮影装置。

【請求項 1 1】

培養すべき細胞を担持する培養容器を載置して細胞観察画像を撮影する細胞観察画像撮影装置であって、

前記培養容器に照明光を照射する照明ユニットと、

前記培養容器を撮影する撮影ユニットと、を備え、

前記照明ユニットと前記培養容器の上蓋との間に、光の透過度に差を有する所定の模様が配置され、

前記所定の模様は、所定距離だけ離間して配置された複数の模様シート組で構成され、前記照明ユニットに最も近くに配置される模様シートの光透過部分は、他の模様シートの遮光部分によって覆われている、細胞観察画像撮影装置。

10

【請求項 1 2】

請求項 1 1 において、

前記複数の模様シート組は、当該複数の模様シートを透過した光が前記培養容器の培養面全面を照らすように配置される、細胞観察画像撮影装置。

【請求項 1 3】

培養すべき細胞を担持する培養容器を載置して細胞観察画像を撮影する細胞観察画像撮影装置であって、

前記培養容器に平行光を照射する照明ユニットと、

前記培養容器を撮影する撮影ユニットと、を備え、

前記照明ユニットは、前記撮影ユニットの撮影面に対して斜めに前記平行光を照射するように配置され、直進する平行光は前記撮影ユニットの撮影面に入射せず、前記細胞によって屈折した平行光のみが前記撮影ユニットの撮影面に入射するように構成された、細胞観察画像撮影装置。

20

【請求項 1 4】

請求項 1 3 において、

前記撮影ユニットは、それぞれ所定の色が割り当てられた複数の撮影素子を有し、

前記細胞によって屈折した平行光が異なる色が割り当てられた撮影素子に入射すると、前記平行光が入射した撮影素子の色が混合されて画像が出力される、細胞観察画像撮影装置。

30

【請求項 1 5】

細胞観察画像撮影装置を用いて、培養容器に担持される細胞の観察画像を取得する細胞観察画像取得方法であって、

前記細胞観察画像撮影装置の照明ユニットによって、照明光を、前記照明ユニットと前記培養容器の上蓋との間に配置される所定の模様であって、光の透過度に差を有する模様を介して、前記培養容器に照射することと、

前記細胞観察画像撮影装置の撮影ユニットによって、前記培養容器を撮影することと、を含み、

前記撮影ユニットのピントは、当該撮影ユニットの培養容器載置面よりも前記照明ユニット側に所定距離分シフトした位置に合せられている、細胞観察画像取得方法。

40

【請求項 1 6】

請求項 1 5 において、

前記所定の模様は、当該所定の模様を有するシートを前記照明ユニットの光透過面に貼り付けることにより配置される、細胞観察画像取得方法。

【請求項 1 7】

請求項 1 5 において、

前記所定の模様は、前記照明ユニットの光透過面に印刷されている、あるいは前記照明ユニットの光透過面に凹凸加工により形成されている、細胞観察画像取得方法。

【請求項 1 8】

50

請求項 15 において、

前記所定の模様は、前記細胞観察画像撮影装置とは独立したシート部材で構成され、当該シート部材は、撮影時に前記培養容器の上蓋に載せて使用される、細胞観察画像取得方法。

【請求項 19】

請求項 15 から 18 の何れか 1 項において、

前記所定の模様は、ブロックパターン、チェッカーパターン、ドットパターン、メッシュパターン、ランダムパターン、リップルパターン、ストライプパターン、ウェーブパターン、同心円パターン、中塗り六角模様、正三角形配置ドット模様、正三角形配置中塗りドット模様、正三角模様、正三角中抜き模様、正三角中抜き中塗り模様、周期性のない模様、連続的な透明度の変化を有する模様、および段階的な透明度の変化を有する模様を含む複数の模様のうち何れかの模様で構成される、細胞観察画像取得方法。

10

【請求項 20】

請求項 15 から 19 の何れか 1 項において、さらに、

コンピュータが、記憶部に格納された機械学習モデルであって、前記細胞の観察画像から所望の性質が発揮された変換画像を出力するための機械学習モデルを読み込むことと、前記コンピュータが、実際に前記培養容器を撮影することによって得られた前記細胞の観察画像を入力として前記機械学習モデルに適用して、前記変換画像を求め、当該変換画像を出力部に出力することと、を含む、細胞観察画像取得方法。

20

【請求項 21】

請求項 20 において、さらに、

前記コンピュータが、前記細胞の観察画像に対して所定の画像解析処理を実行し、所定の管理指標を算出し、前記出力部に出力すること、を含む、細胞観察画像取得方法。

【請求項 22】

請求項 20 において、さらに、

前記コンピュータが、前記変換画像に対して所定の画像解析処理を実行し、所定の管理指標を算出し、前記出力部に出力すること、を含む、細胞観察画像取得方法。

【請求項 23】

請求項 21 または 22 において、

前記コンピュータは、前記所定の画像解析処理によって、(i)細胞の位置、(ii)細胞の 1 つ 1 つの面積あるいは全細胞の合計面積、(iii)細胞の形態、(iv)細胞の分化状態、(v)細胞の移動、近接、接触、分裂、および死、(vi)細胞の親子系列および同系列の細胞集団、または、(vii)細胞集団同士の近接あるいは接触について解析する、細胞観察画像取得方法。

30

【請求項 24】

請求項 21 から 23 の何れか 1 項において、

前記コンピュータは、前記所定の管理指標として、細胞数、増殖度、または分化率を算出する、細胞観察画像取得方法。

【請求項 25】

細胞観察画像撮影装置を用いて、培養容器に担持される細胞の観察画像を取得する細胞観察画像取得方法であって、

40

前記細胞観察画像撮影装置の照明ユニットによって、照明光を、前記照明ユニットと前記培養容器の上蓋との間に配置される所定の模様であって、光の透過度に差を有する模様を介して、前記培養容器に照射することと、

前記細胞観察画像撮影装置の撮影ユニットによって、前記照明光で照らされた前記培養容器を撮影することと、を含み、

前記所定の模様は、所定距離だけ離間して配置された複数の模様シート組で構成され、前記照明ユニットに最も近くに配置される模様シートの光透過部分は、他の模様シートの遮光部分によって覆われている、細胞観察画像取得方法。

50

【請求項 26】

請求項 25 において、

前記複数の模様シート組は、当該複数の模様シートを透過した光が前記培養容器の培養面全面を照らすように配置される、細胞観察画像取得方法。

【請求項 27】

細胞観察画像撮影装置を用いて、培養容器に担持される細胞の観察画像を取得する細胞観察画像取得方法であって、

前記細胞観察画像撮影装置に前記細胞を担持した前記培養容器を載置することと、

前記細胞観察画像撮影装置の照明ユニットによって、平行光を、前記細胞観察画像撮影装置の撮影ユニットの撮影面に対して斜めに照射し、直進する平行光が前記撮影ユニットの撮影面に入射せず、前記細胞によって屈折した平行光のみが前記撮影ユニットの撮影面に入射するようにすることと、

を含む、細胞観察画像取得方法。

10

【請求項 28】

請求項 27 において、さらに、

前記細胞観察画像撮影装置の駆動部によって、前記照明ユニットおよび前記撮影ユニットを移動させることを含み、

移動しながら前記照明ユニットから射出された前記平行光が前記細胞によって屈折し、当該屈折した光のみが前記撮影ユニットに入射する、細胞観察取得方法。

20

【請求項 29】

請求項 27 または 28 において、

前記撮影ユニットは、それぞれ所定の色が割り当てられた複数の撮影素子を有し、

前記細胞によって屈折した平行光が異なる色が割り当てられた撮影素子に入射すると、前記平行光が入射した撮影素子の色が混合されて画像が出力される、細胞観察画像取得方法。

30

40

50