

(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  
2022年10月13日(13.10.2022)

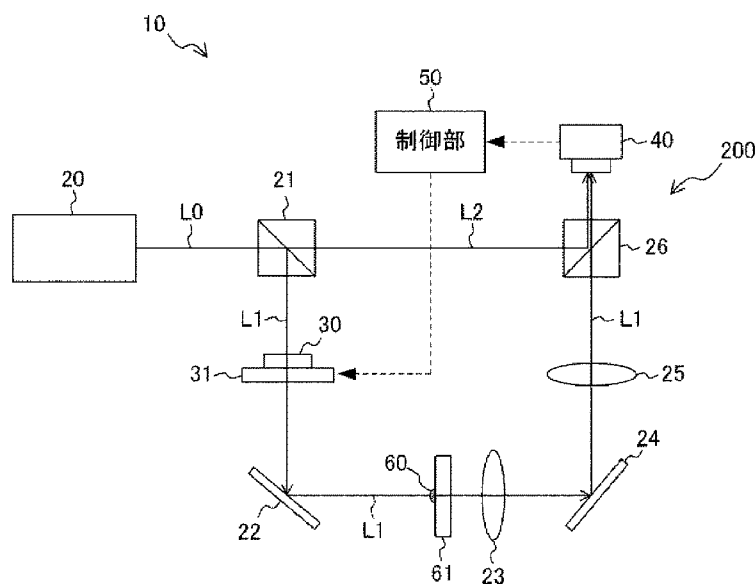


(10) 国際公開番号  
**WO 2022/215499 A1**

- (51) 国際特許分類:  
*G03H 1/02* (2006.01)      *G01N 21/45* (2006.01)  
*C12Q 1/02* (2006.01)
- (21) 国際出願番号:                      PCT/JP2022/012806
- (22) 国際出願日:                        2022年3月18日(18.03.2022)
- (25) 国際出願の言語:                    日本語
- (26) 国際公開の言語:                    日本語
- (30) 優先権データ:  
特願 2021-066769    2021年4月9日(09.04.2021)    JP
- (71) 出願人: 富士フイルム株式会社 (**FUJIFILM CORPORATION**) [JP/JP]; 〒1068620 東京都港区西麻布2丁目2番30号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 安田 英紀(**YASUDA, Hideki**); 〒2588577 神奈川県足柄上郡開成町牛島577番地 富士フイルム株式会社内 Kanagawa (JP). 大▲崎 ▼ 龍介(**OSAKI, Ryusuke**); 〒2588577 神奈川県足柄上郡開成町牛島577番地 富士フイルム株式会社内 Kanagawa (JP).
- (74) 代理人: 特許業務法人太陽国際特許事務所 (**TAIYO, NAKAJIMA & KATO**); 〒1600022 東京都新宿区新宿4丁目3番17号 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,

(54) Title: HOLOGRAPHY DEVICE AND CELL EVALUATION METHOD

(54) 発明の名称: ホログラフィー装置及び細胞の評価方法



50 Control unit

(57) Abstract: A holography device 10 has an optical system 200 that forms an interference image resulting from interference between objective light L1 and reference light L2. The optical system 200 includes: a phase element 30 disposed on an optical path for the objective light or the reference light; and a rotational mechanism 31 that causes the phase element 30 to rotate such that the optical axis of the objective light L1 or reference light L2 serves as the axis of rotation. The holography device 10 includes an image-capture unit 40 that captures the interference image; and a control unit 50 that derives an evaluation value for the interference image captured by the image-capture unit 40, and controls the rotation position of the rotational mechanism 31 on the basis of the evaluation value.



WO 2022/215499 A1

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, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, 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：ホログラフィー装置 10 は、物体光 L1 と参照光 L2 との干渉による干渉像を形成する光学系 200 を有する。光学系 200 は、物体光又は参照光の光路上に配置された位相子 30 と、物体光 L1 又は参照光 L2 の光軸を回転軸として位相子 30 を回転させる回転機構 31 とを含む。ホログラフィー装置 10 は、干渉像を撮像する撮像部 40 と、撮像部 40 によって撮像された干渉像について評価値を導出し、評価値に基づいて回転機構 31 の回転位置を制御する制御部 50 と、を含む。

## 明 細 書

**発明の名称**：ホログラフィー装置及び細胞の評価方法

### 技術分野

[0001] 開示の技術は、ホログラフィー装置及びホログラフィー装置を用いた細胞の評価方法に関する。

### 背景技術

[0002] デジタルホログラフィ技術を用いた細胞の評価方法に関する技術として、以下の技術が知られている。例えば、国際公開第2019/176427号には、複数の細胞の凝集体である細胞を撮像したホログラムから細胞の位相差画像を生成し、位相差画像と細胞の形状に応じた形状指標値とに基づいて、細胞の状態を判定する判定方法が記載されている。

[0003] また、物体光と参照光との干渉性の低下を回避する技術として、以下の技術が知られている。例えば、特開2003-15509号公報には、ホログラム用記録媒体に対してレーザ光を物体光及び参照光として照射して、ホログラム画像を露光記録する露光記録手段と、ホログラム用記録媒体を透過したレーザ光の偏光状態を検出する偏光状態検出手段と、ホログラム用記録媒体における記録層上での物体光と参照光との干渉性が最も高くなるように、偏光状態検出手段による検出結果に基づいて、ホログラム用記録媒体に対して入射させるレーザ光の偏光状態を変化させる偏光状態可変手段とを備えることを特徴とする画像露光記録装置が記載されている。偏光状態検出手段として、光学素子である偏光板と、強度検出手段であるフォトディテクタとが用いられる。

### 発明の概要

#### 発明が解決しようとする課題

[0004] デジタルホログラフィ技術を用いた細胞の評価においては、例えば、シャーレ等の光透過性を有する基板上に培養された細胞に物体光が照射される。細胞及び基板を透過した物体光と、物体光に対してコヒーレントな参照光と

の干渉によって生じる干渉像（ホログラム）が撮像装置によって撮像される。干渉像の画像データについて、光伝搬に基づく数値計算を実施することによって、細胞を透過した光波の波面が復元される。デジタルホログラフィ技術によれば、細胞の三次元情報を取得することができる。

[0005] 本発明者は、ホログラフィー技術を用いて取得される干渉像のコントラストが、基板上的位置依存性を有して低下すること、すなわち、干渉像のコントラストのバラツキが大きくなることを発見した。なお干渉像においてコントラストが低いとは、干渉縞の明暗差が小さいことを意味する。コントラストの低下が光学系に起因するものである場合、干渉像は細胞の情報を正確に表しているとはいえず、このような干渉像に基づいて細胞の評価を行うのは適切ではないと考えられる。特に、胚細胞等の個別評価を行うことが必要となる細胞の評価においては、測定誤差の増大は大きな問題となる。

[0006] 本発明者は、鋭意検討の結果、干渉像のコントラストのバラツキは、シャーレ等の細胞が培養される基板の複屈折に起因することを見出した。図1に示すように、干渉像は、細胞60及び基板61を透過した物体光L1と、物体光に対してコヒーレントな参照光L2とが合波されることにより形成される。物体光L1と参照光L2とを干渉させるためには、物体光L1及び参照光L2が、それぞれ直線偏光であり且つ偏光方向（偏光軸）が揃っている必要がある。しかしながら、物体光L1が基板61を透過する際に、複屈折を生じ、物体光は楕円偏光となる。これにより、物体光L1の偏光軸が回転し、物体光L1の偏光方向と参照光L2の偏光方向とが揃わなくなる。その結果、物体光L1と参照光L2とのコヒーレンス性が低下して干渉像のコントラストが低下する。基板61上の位置によって複屈折の大きさは異なるため、干渉像のコントラストは、基板61上の物体光L1の照射位置に応じて変化する。

[0007] 開示の技術は、上記の点に鑑みてなされたものであり、ホログラフィー技術を用いて取得される干渉像のコントラストのバラツキを抑制することを目的とする。

## 課題を解決するための手段

- [0008] 開示の技術に係るホログラフィー装置は、物体光と参照光との干渉による干渉像を形成する光学系であって、物体光又は参照光の光路上に配置された位相子と、物体光又は参照光の光軸を回転軸として位相子を回転させる回転機構とを含む光学系と、干渉像を撮像する撮像部と、撮像部によって撮像された干渉像について評価値を導出し、評価値に基づいて回転機構の回転位置を制御する制御部と、を含む。
- [0009] 評価値は、干渉像の画素値の標準偏差又は分散であってもよく、制御部は、評価値が最大となるように回転機構の回転位置を制御してもよい。位相子は半波長板であってもよい。
- [0010] 光学系は、物体光の光路上に配置された偏光子と、参照光の光路上に配置され、参照光の光量を減衰させる減衰器と、を更に含んでもよい。制御部は、撮像部によって撮像された物体光による像の輝度と参照光による像の輝度との差が所定範囲内となるように、減衰器における減衰量を制御してもよい。
- [0011] 開示の技術に係る細胞の評価方法は、上記のホログラフィー装置を用いた細胞の評価方法であって、物体光に対して透過性を有する基板上に培養された細胞を、物体光の光路上に配して、基板及び細胞を透過した物体光と、参照光との干渉による干渉像を取得し、干渉像から位相画像を生成し、位相画像を用いて細胞を評価することを含む。
- [0012] 位相画像は、基板及び細胞を透過した物体光と参照光との干渉による干渉像であって、干渉像の画素値の標準偏差又は分散が最大となるように回転機構の回転位置を制御した状態で撮像された干渉像から生成されることが好ましい。

## 発明の効果

- [0013] 開示の技術によれば、ホログラフィー技術を用いて取得される干渉像のコントラストのバラツキを抑制することが可能となる。

## 図面の簡単な説明

[0014] [図1]ホログラフィー技術を用いて取得される干渉像が生成される過程の一例を示す図である。

[図2]開示の技術の実施形態に係るホログラフィー装置の構成の一例を示す図である。

[図3]開示の技術の実施形態に係る制御部が実行する処理の流れの一例を示すフローチャートである。

[図4]開示の技術の実施形態に係る位相子の回転位置と、干渉像の画像データの画素値の標準偏差との関係の一例を示すグラフである。

[図5]開示の技術の実施形態に係るホログラフィー装置の構成の一例を示す図である。

[図6]開示の技術の実施形態に係るホログラフィー装置の構成の一例を示す図である。

[図7]開示の技術の実施形態に係るホログラフィー装置の構成の一例を示す図である。

[図8]開示の技術の実施形態に係る制御部が実行する処理の流れの一例を示すフローチャートである。

[図9]干渉像の撮像位置に対応するウェルナンバー毎の標準偏差を、装置間で比較した結果を示すグラフである。

[図10]基板の36か所について取得された画素値の標準偏差の平均値、最大値、最小値を装置間で比較した結果を示すグラフである。

[図11A]凝集体の干渉像の一例を示す図である。

[図11B]凝集体のフーリエ変換画像の一例を示す図である。

[図11C]凝集体のアンラッピング前の位相差画像の一例を示す図である。

[図11D]凝集体のアンラッピング後の位相差画像の一例を示す図である。

[図12]開示の技術の実施形態に係る位相差画像の概念を示す図である。

[図13]凝集体の体積と総位相量の相関特性を取得した結果を示すグラフである。

**発明を実施するための形態**

[0015] 以下、本発明の実施形態の一例を、図面を参照しつつ説明する。なお、各図面において同一または等価な構成要素及び部分には同一の参照符号を付与し、重複する説明は適宜省略する。

[0016] [第1の実施形態]

図2は、開示の技術の第1の実施形態に係るホログラフィー装置10の構成の一例を示す図である。ホログラフィー装置10は、レーザ光源20、光学系200、撮像部40及び制御部50を含んで構成されている。光学系200は、物体光L1と参照光L2との干渉による干渉像を形成するように構成されており、分波器21、反射ミラー22、24、対物レンズ23、結像レンズ25、合波器26、位相子30及び回転機構31を含んでいる。本実施形態に係るホログラフィー装置10は細胞の評価に用いることが可能である。評価対象の細胞60は、基板61上で培養され、基板61に接着又は基板61から浮遊した状態で反射ミラー22と対物レンズ23との間に配置される。細胞60の種類は特に限定されないが、例えば、細胞毎の個別評価を行うことが要求され得る胚細胞であってもよい。

[0017] レーザ光源20には、例えば波長632.8nmのHeNeレーザを用いることが可能である。レーザ光源20から出射された直線偏光であるレーザ光L0は、分波器21によって2つのレーザ光に分割される。2つのレーザ光の一方は物体光L1とされ、他方は参照光L2とされる。分波器21としてビームスプリッタを用いることができる。物体光L1は、回転機構31に保持された位相子30を経由して反射ミラー22に入射する。反射ミラー22によって進行方向が曲げられた物体光L1は、基板61上の細胞60に照射される。

[0018] 基板61は、シャーレ及びウェルプレート等の細胞培養において一般的に用いられる容器を構成するものであってもよい。基板61は、例えばポリスチレン等の物体光L1に対して透過性を有する材料によって構成されている。基板61はポリスチレン以外のプラスチック又はガラスによって構成されていてもよい。細胞60及び基板61を透過した物体光L1による像は、対

物レンズ23によって拡大される。対物レンズ23を透過した物体光L1は、反射ミラー24によって進行方向が曲げられて、結像レンズ25を介して合波器26に入射する。一方、参照光L2も合波器26に入射する。物体光L1及び参照光L2は合波器26によって合波され、撮像部40の撮像面に結像される。合波器26としてビームスプリッタを用いることができる。

[0019] 物体光L1と参照光L2との干渉によって生じる干渉像（ホログラム）が撮像部40によって撮像される。撮像部40は、CMOS（Complementary Metal-Oxide-Semiconductor）イメージセンサ等の撮像素子を備え、干渉像の画像データを生成する。干渉像の画像データは制御部50に供給される。

[0020] 位相子30は、物体光L1の光路上の分波器21と反射ミラー22の間に配置されている。位相子30は、物体光L1の偏光方向を変化させる機能を有する。すなわち、位相子30は、入射光の偏光方向を、位相子30の回転位置に応じた方向に変化させて出射する。位相子30は、例えば1/2波長板（ $\lambda/2$ 板）であってもよい。回転機構31は、制御部50から供給される制御信号に基づいて、物体光L1の光軸を回転軸として位相子30を回転させる。位相子30を回転させることで、位相子30を透過した物体光L1の偏光方向を任意の方向に定めることが可能である。

[0021] 物体光L1と参照光L2とによる干渉像は、細胞60及び基板61を透過した物体光L1と参照光L2とが合波されることにより形成される。物体光L1と参照光L2とを干渉させるためには、物体光L1及び参照光L2が、それぞれ直線偏光であり且つ偏光方向（偏光軸）が揃っている必要がある。しかしながら、基板61が複屈折を生じさせる材料で構成されている場合、物体光L1が基板61を透過する際に複屈折を生じ、物体光L1は楕円偏光となる。これにより、物体光L1の偏光軸が回転し、物体光L1の偏光方向と参照光L2の偏光方向とが揃わなくなる。その結果、物体光L1と参照光L2とのコヒーレンス性が低下して干渉像のコントラストが低下する。しかしながら、位相子30を回転させることによって物体光L1の偏光方向を変化させることで、物体光L1の偏光方向を参照光L2の偏光方向に一致させ

ることが可能であり、これによって干渉像のコントラストの低下を抑制することが可能である。

[0022] 制御部50は、撮像部40によって撮像された干渉像について評価値を導出し、評価値に基づいて回転機構31（及び位相子30）の回転位置を制御する。評価値は、干渉像のコントラストを示す指標値であり、例えば、干渉像の画像データにおける画素値の標準偏差又は分散であってもよい。画素値とは、当該画素の輝度を示す数値を意味する。物体光L1と参照光L2とのコヒーレンス性が高い程、干渉像のコントラストが高くなり、評価値としての標準偏差又は分散は大きくなる。評価値は、物体光L1と参照光L2とのコヒーレンス性を示す指標値であるともいえる。制御部50は、評価値が最大となるように回転機構31（及び位相子30）の回転位置を制御する。具体的には、制御部50は、プロセッサ（図示せず）を備えたコンピュータを含んで構成されており、下記の処理を行う。

[0023] 図3は、制御部50が実行する処理の流れの一例を示すフローチャートである。ステップS1において制御部50は、回転機構31（及び位相子30）の回転位置を初期位置に設定する。ステップS2において制御部50は、撮像部40から干渉像の画像データを取得する。ステップS3において制御部50は、ステップS2において取得した干渉像の画像データについて評価値を導出する。制御部50は、評価値として例えば画素値の標準偏差を導出し、これをメモリ（図示せず）に記憶する。

[0024] ステップS4において制御部50は、予め定められた全ての回転位置について評価値の導出が完了したか否かを判定する。制御部50は、全ての回転位置について評価値の導出が完了していないと判定した場合、処理をステップS5に移行し、完了したと判定した場合、処理をステップS6に移行する。

[0025] ステップS5において制御部50は、回転機構31（及び位相子30）の回転位置を1ステップだけ回転させる。これにより、位相子30は、物体光L1の光軸を回転軸として1ステップ分（例えば5°）回転する。その後、

制御部50は処理をステップS2に戻す。すなわち、制御部50は、位相子30の回転位置が1ステップ分回転した状態における干渉像の画像データを取得し、その画像データについて評価値を導出する。制御部50は、位相子30による偏光方向の初期位置からの変化量が、例えば180°に達するまで、ステップS2からステップS5までの処理を繰り返す。位相子30が1/2波長板( $\lambda/2$ 板)である場合、位相子を初期位置から90°変化させることで、物体光L1の偏光方向は180°変化する。

[0026] ステップS6において制御部50は、回転機構31に制御信号を供給することにより、メモリに記憶した評価値が最大となる回転位置に回転機構31（及び位相子30）を位置決めする。

[0027] 以上のように、開示の技術の実施形態に係るホログラフィー装置10は、物体光L1と参照光L2との干渉による干渉像を形成する光学系200を有する。光学系200は、物体光L1の光路上に配置された位相子30と、物体光L1の光軸を回転軸として位相子30を回転させる回転機構31とを含む。ホログラフィー装置10は、干渉像を撮像する撮像部40と、撮像部40によって撮像された干渉像について評価値を導出し、評価値に基づいて回転機構31（及び位相子30）の回転位置を制御する制御部50と、を備える。上記の評価値として、干渉像の画像データにおける画素値の標準偏差又は分散等の干渉像のコントラストの状態を示す指標値が用いられる。制御部50は、評価値が最大となるように回転機構31（及び位相子30）の回転位置を制御する。

[0028] 開示の技術の実施形態に係るホログラフィー装置10によれば、基板61における複屈折に起因して干渉像のコントラストが低下する状況においても、上記の評価値が最大となるように回転機構31（及び位相子30）の回転位置を制御することで、物体光L1の偏光方向を参照光L2の偏光方向に一致させ、干渉像のコントラストの低下を抑制することができる。すなわち、ホログラフィー装置10によれば、基板61における複屈折の影響を抑制することができる。基板61上の各位置に存在する細胞について干渉像を取得す

る場合に、回転機構 31（及び位相子 30）の回転位置の制御を都度行うことで、干渉像のコントラストのバラツキを抑制することが可能となる。

[0029] 図 4 は、位相子 30 の回転位置と、干渉像の画像データの画素値の標準偏差との関係の一例を示すグラフである。図 4 には、物体光 L1 の光路上に基板 61 を配置した場合（基板有り）及び基板 61 を配置しない場合（基板無し）のそれぞれについての関係が示されている。図 4 に示すように、物体光 L1 の光路上に複屈折を生じる基板 61 を配置することで、位相子 30 の回転位置が 0° における標準偏差は、基板 61 を配置しない場合と比較して低下する。しかしながら、位相子 30 の回転位置を変化させることで、標準偏差が大きくなり、特定の回転位置（35° 付近）において最大値をとることが確認された。また、標準偏差の最大値は、基板 61 を配置した場合と基板 61 を配置しない場合とで同等であった。このことは、位相子 30 の回転位置の制御によって、基板 61 の複屈折の影響を相殺できる程度に干渉像のコントラストを改善できることを示している。

[0030] 図 5 及び図 6 は、それぞれ、変形例に係るホログラフィー装置 10 の構成の一例を示す図である。図 5 に示すように、位相子 30 及び回転機構 31 を、細胞 60 及び基板 61 に対して、物体光 L1 の進行方向後方側に配置することも可能である。図 5 に示す例では、位相子 30 及び回転機構 31 は、反射ミラー 24 と結像レンズ 25 との間に配置されている。この場合においても、干渉像のコントラストのバラツキを抑制することができる。また、図 6 に示すように、位相子 30 及び回転機構 31 を、参照光 L2 の光路上に配置してもよい。この場合においても、干渉像のコントラストのバラツキを抑制することができる。

[0031] [第 2 の実施形態]

図 7 は、開示の技術の第 2 の実施形態に係るホログラフィー装置 10A の構成の一例を示す図である。本実施形態に係るホログラフィー装置 10A は、偏光子 27、減衰器 28、第 1 のシャッター 29A 及び第 2 のシャッター 29B を更に含む点が、第 1 の実施形態に係るホログラフィー装置 10（図

2参照)と異なる。偏光子27は、物体光L1の光路上に配置される。図7に示す例では、偏光子27は、反射ミラー24と結像レンズ25との間に配置されている。偏光子27は、物体光L1が基板61を透過することによって生じる楕円偏光に含まれる、干渉像の形成に不要な偏光成分を除去する機能を有する偏光フィルタである。

[0032] 減衰器28は、参照光L2の光路上に配置される。減衰器28は、制御部50から供給される制御信号に応じた減衰量で参照光L2を減衰させる機能を有する。物体光L1が偏光子27を透過することで物体光L1の光量が低下する。参照光L2の光量を減衰させない場合には、物体光L1と参照光L2の光量が不均一となる。そこで、制御部50は、撮像部40において撮像される物体光L1のみによる像の画像データの平均画素値(平均輝度値)と、参照光L2のみによる画像データの平均画素値(平均輝度値)が同じになるように減衰器28における減衰量を制御する。

[0033] 第1のシャッター29Aは、物体光L1の光路上に配置される。図7に示す例では、第1のシャッター29Aは結像レンズ25と合波器26との間に配置されているが、物体光L1の光路上であればどこに配置されていてもよい。第1のシャッター29Aは、制御部50から供給される制御信号に応じて物体光L1の通過及び遮断を切り替える。

[0034] 第2のシャッター29Bは、参照光L2の光路上に配置される。図7に示す例では、第2のシャッター29Bは減衰器28と合波器26との間に配置されているが、参照光L2の光路上であればどこに配置されていてもよい。第2のシャッター29Bは、制御部50から供給される制御信号に応じて参照光L2の通過及び遮断を切り替える。

[0035] 図8は、本実施形態に係る制御部50が実行する処理の流れの一例を示すフローチャートである。図8に示す各処理は、図3に示す処理が終了した後に実行される。

[0036] ステップS11において制御部50は、第1のシャッター29Aを開状態に制御するとともに、第2のシャッター29Bを閉状態に制御する。これに

より、物体光L1のみによる像が撮像部40によって撮像される。ステップS12において制御部50は、撮像部40から物体光L1のみによる像の画像データを取得する。ステップS13において制御部50は、ステップS12において取得した画像データによって示される物体光画像の平均画素値（平均輝度値）を導出し、これをメモリ（図示せず）に記憶する。

[0037] ステップS14において制御部50は、第1のシャッター29Aを閉状態に制御するとともに、第2のシャッター29Bを開状態に制御する。これにより、参照光L2のみによる像が撮像部40によって撮像される。ステップS15において制御部50は、撮像部40から参照光L2のみによる像の画像データを取得する。ステップS16において制御部50は、ステップS15において取得した画像データによって示される参照光画像の平均画素値（平均輝度値）を導出し、これをメモリ（図示せず）に記憶する。

[0038] ステップS17において制御部50は、メモリに記憶された物体光画像の平均画素値（平均輝度値）と参照光画像の平均画素値（平均輝度値）が一致しているか否かを判定する。制御部50は、平均画素値（平均輝度値）が一致していないと判定した場合、処理をステップS18に移行し、平均画素値（平均輝度値）が一致していると判定した場合、処理をステップS19に移行する。

[0039] ステップS18において制御部50は、減衰器28の減衰量を1ステップ分だけ増加させ、処理をステップS15に戻す。すなわち、制御部50は、減衰器28における減衰量が1ステップ分増加した状態における参照光画像について、画像データの取得、メモリへの記憶及び平均画素値（平均輝度値）の導出を行う。制御部50は、メモリに記憶された物体光画像の平均画素値（平均輝度値）と参照光画像の平均画素値（平均輝度値）とが一致するまで、ステップS15からステップS18までの処理を繰り返し行う。ステップS19において制御部50は、第1のシャッター29Aを開状態に制御するとともに、第2のシャッター29Bを開状態に制御する。

[0040] 本実施形態に係るホログラフィー装置10Aによれば、物体光L1が基板

61を透過することによって生じる楕円偏光に含まれる、干渉像の形成に不要な偏光成分が偏光子27によって除去される。また、物体光L1の光量と参照光L2の光量とが同じになるように、減衰器28の減衰量が制御される。これにより、干渉像のコントラストの低下を抑制する効果及び干渉像のコントラストのバラツキを抑制する効果が促進される。

[0041] なお、本実施形態では、撮像部40によって撮像される物体光L1による像の輝度と、参照光L2による像の輝度とが一致するように、減衰器28における減衰量を制御する場合を例示したが、物体光L1による像の輝度と、参照光L2による像の輝度との差が所定範囲内となるように減衰器28における減衰量を制御してもよい。

[0042] [実施例]

上記した第1の実施形態に係るホログラフィー装置10（図2参照）、第2の実施形態に係るホログラフィー装置10A（図7参照）及び比較例に係るホログラフィー装置（図示せず）のそれぞれを用いて干渉像を形成し、干渉像のコントラスト及びそのバラツキを比較した。

[0043] 各ホログラフィー装置の構成部品を下記の表1に示す。第1の実施形態に係るホログラフィー装置10は、表1に示す構成部品のうち、偏光子及び減衰器を備えていない構成である。比較例に係るホログラフィー装置は、表1に示す構成部品のうち、位相子、回転機構、偏光子及び減衰器を備えていない構成である。すなわち、比較例に係るホログラフィー装置は、基板61の複屈折に起因する物体光の偏光方向の変動を補正する手段を有していない構成である。

[表1]

部品	メーカー	型番
レーザー光源	Thorlabs	HNL100LB
分波器	Thorlabs	TW630R5F1
位相子	Thorlabs	WPHSM05-033
回折機軸	Thorlabs	ELL14
基板	Cooper Surgical	36Special GPS
対物レンズ	ニコン	CFI プランアポクロマート Lambda 10X
接像レンズ	エドモンドオプティクス	TS アクロマティックレンズ 50 x 100 VIS-NIR INK
合波器	Thorlabs	BP250
撮像部	Baumer	VCXU-50
制御部	DELL	Precision 7820T
偏光子	シグマ光學	SPF-50C-32
減衰器	Thorlabs	V600F

[0044] 基板が有する12個のウェル内に胚細胞を培養した。各ホログラフィー装置において、1つの基板につき12箇所、合計3つの基板について胚細胞の干渉像の画像データを取得した。すなわち、各ホログラフィー装置における干渉像の取得数は36である。取得した干渉像の画像データの各々について画素値の標準偏差を導出した。

[0045] 図9は、干渉像の撮像位置に対応するウェルナンバー毎の標準偏差を、装置間で比較した結果を示すグラフである。図10は、標準偏差の36箇所分の平均値、最大値、最小値を装置間で比較した結果を示すグラフである。図9及び図10において、実施例1は第1の実施形態に係るホログラフィー装置10に対応し、実施例2は第2の実施形態に係るホログラフィー装置10Aに対応し、比較例は比較例に係るホログラフィー装置に対応する。

[0046] 図9及び図10に示すように、ホログラフィー装置が、基板61の複屈折に起因する物体光の偏光方向の変動を補正する手段としての位相子を備えることで、干渉像の画素値の標準偏差が大きくなること及び標準偏差のバラツキが小さくなることが確認された。このことは、位相子による偏光方向の補正により、基板61の複屈折に起因する干渉像のコントラストの低下が抑制され、コントラストのバラツキが抑制されることを示している。

[0047] [細胞の評価方法]

以下に開示の技術の実施形態に係る細胞の評価方法について説明する。本

実施形態に係る細胞の評価方法は、上記した第1の実施形態に係るホログラフィー装置10又は第2の実施形態に係るホログラフィー装置10Aを用いるものである。

[0048] 本実施形態に係る細胞の評価方法は、物体光L1に対して透過性を有する基板61上に培養された細胞60を物体光L1の光路上に配して、基板61及び細胞60を透過した物体光L1と、参照光L2とによる干渉像を取得し、干渉像から位相画像を生成し、位相画像を用いて細胞を評価することを含む。

[0049] 以下に、干渉像から位相画像を取得する方法の一例について図11A～図11Dを参照しつつ説明する。なお、図11A～11Dは、iPS細胞(induced pluripotent stem cells)の凝集体(スフェア)について取得されたものである。

[0050] はじめに、撮像部40によって取得された図11Aに例示する細胞の干渉像(ホログラム)を、例えば、 $2048 \times 2048$ のサイズとなるようにトリミングを行った後、二次元フーリエ変換する。図11Bは、この処理によって得られる細胞のフーリエ変換画像の一例である。図11Bには、直接光、物体光、共役光に基づく像が示されている。

[0051] 次に、フーリエ変換画像における直接光に対する物体光のずれ量を特定することで物体光の位置を特定し、例えば、半径250 pixelの円形開口のマスクを用いた周波数フィルタリング処理により、物体光のみの複素振幅成分を抜き出す。

[0052] 次に、例えば、角スペクトル法を適用して任意の空間位置の細胞の位相を示す画像を復元する。具体的には、撮像部40の撮像面で捉えた波面 $u(x, y; 0)$ のフーリエ変換画像の角スペクトル $U(f_x, f_y; 0)$ を求める。次に、下記の(1)式に示すように、角スペクトル $U(f_x, f_y; 0)$ に伝達関数 $H(f_x, f_y; z)$ を乗算することで、光軸方向(z方向)の任意の位置zにおける波面を再生する。ここで、伝達関数 $H(f_x, f_y; z)$ は、周波数応答関数(インパルス応答関数(グリーン関数)のフーリエ変換)で

ある。

[数1]

$$U(f_x, f_y; z) = U(f_x, f_y; 0)H(f_x, f_y; z), \quad H = e^{-\frac{2\pi}{\lambda} \sqrt{1 - (\lambda f_x)^2 - (\lambda f_y)^2}} \quad \dots (1)$$

[0053] 次に、下記の(2)式に示すように、光軸方向(z方向)の位置zにおける波面 $U(f_x, f_y; z)$ について逆フーリエ変換を実施することで、位置zにおける解 $u(x, y; z)$ を導出する。

[数2]

$$\begin{aligned} u(x, y; z) &= F^{-1}[U(f_x, f_y; z)] \\ &= F^{-1}[U(f_x, f_y; 0)H(f_x, f_y; z)] \quad \dots (2) \\ &= F^{-1}[F[u(x, y; 0)]H(f_x, f_y; z)] \end{aligned}$$

[0054] 次に、下記の(3)式に示すように、 $u(x, y; z)$ についての位相 $\phi$ を導出することで位相画像を生成する。図11Cは、上記の各処理によって得られるアンラッピング前の位相画像の一例である。

[数3]

$$\phi = \arctan\left(\frac{\text{Im}(u)}{\text{Re}(u)}\right) \quad \dots (3)$$

[0055] 図11Cに示すアンラッピング前の位相差画像における位相は、 $0 \sim 2\pi$ の値に畳みこまれている。そこで、例えば、Unweighted Least Squares(重みなし最小2乗法)またはFlynn's Algorithm(フリンのアルゴリズム)などの位相接続(アンラッピング)手法を適用して $2\pi$ 以上の部分も接合していくことで、図11Dに例示するような最終的な位相画像を得ることができる。なお、アンラッピングの手法は数多く提案されており、位相不整合を生じない適切なものを適宜選択すればよい。

[0056] 以下において、位相画像について説明する。図12は、位相画像 $I_\rho$ の概念を示す図である。図12下段は、位相画像 $I_\rho$ の各画素kにおける位相量を三次元表示したものである。図12上段は、位相画像 $I_\rho$ の各画素kにおける位相量を平面上にグレースケールで示したものである。

[0057] ここで、位相画像  $I_P$  の同一焦点面内に存在するバックグラウンド（細胞の存在しない領域）の位相を  $P_B$  とし、細胞の存在する領域の位相を  $P_S$  としたとき、位相画像  $I_P$  における位相量  $P$  は、下記の（４）式によって表わされる。また、本明細書中における「位相」という用語は、光を電磁波とみなした場合の電場振幅の位相であり、より一般的な意味で使用される。

[数4]

$$P = P_S - P_B \quad \dots (4)$$

[0058] 位相画像  $I_P$  の各画素  $k$  における位相量  $P_k$  は、下記（５）式によって表わすことができる。但し、 $n_k$  は位相画像  $I_P$  の各画素  $k$  に対応する部位における細胞の屈折率であり、 $d_k$  は位相画像  $I_P$  の各画素  $k$  に対応する部位における細胞の厚さであり、 $\lambda$  はホログラム光学系における物体光の波長である。

[数5]

$$P_k = 2\pi \frac{n_k \cdot d_k}{\lambda} \quad \dots (5)$$

[0059] 細胞の位相画像は、細胞を透過した物体光の光路長分布を示した画像である。細胞内における光路長は、細胞の屈折率と細胞の厚さの積に相当することから、細胞の位相画像は、（５）式にも示されているように、細胞の屈折率及び厚さ（形状）の情報を含んでいる。

[0060] 位相画像を用いた細胞の評価方法の例としては、位相画像から導出される総位相量  $P_A$  を用いる方法が挙げられる。総位相量  $P_A$  は、下記の（６）式によって表わされる。但し、 $s$  は位相画像の各画素  $k$  の面積であり、 $v_k$  は位相画像の各画素  $k$  に対応する部位における細胞の体積である。（６）式に示されるように、総位相量  $P_A$  は、細胞の位相画像の画素毎の位相量  $P_k$  を、全ての画素  $k$  について積算したものに相当する。位相画像の画素値は位相量  $P_k$  に対応している。

[数6]

$$P_A = \sum_{k=0}^N P_k \cdot s = \frac{2\pi}{\lambda} \sum_{k=0}^N n_k \cdot d_k \cdot s = \frac{2\pi}{\lambda} \sum_{k=0}^N n_k \cdot v_k \quad \dots (6)$$

[0061] 図13は、iPS細胞の凝集体（スフェア）の体積と総位相量 $P_A$ の相関特性を取得した結果を示すグラフである。図13に示すように、総位相量 $P_A$ と凝集体の体積とは、比例関係であることが確認された。図13には、凝集体の体積と総位相量 $P_A$ との間の相関性の基準を示すトレンドライン $L_s$ が、プロットと共に示されている。図13に示す各プロットから、導出した回帰線をトレンドライン $L_s$ として適用した。

[0062] 図13には、トレンドライン $L_s$ 上に存在するプロットa1及びa2に対応する凝集体の位相画像、及びトレンドライン $L_s$ から乖離した位置に存在するプロットa3、a4、a5に対応する凝集体の位相画像が示されている。トレンドライン $L_s$ 上に存在するプロットa1及びa2に対応する凝集体については、凝集体の全体に亘って輝度が均一な位相画像が得られた。このことは、凝集体を構成する複数の細胞が均質であること、及び凝集体内における細胞の密度が均一であること等を示している。一方、トレンドライン $L_s$ から乖離した位置に存在するプロットa3及びa4に対応する凝集体については、中心部の輝度が他の部位と比較して低下している位相画像が得られた。このことは、凝集体を構成する複数の細胞が不均質であること、及び凝集体内における細胞の密度が不均一であること等を示している。また、トレンドライン $L_s$ から乖離した位置に存在するプロットa5に対応する凝集体については、凝集体の輪郭線の凹凸が顕著な位相差画像が得られた。このことは、凝集体を構成する細胞に異常が生じていること等を示している。

[0063] 以上の結果から、総位相量 $P_A$ と、凝集体の体積との相関性を用いて凝集体の状態を判定することが可能であるといえる。また、総位相量 $P_A$ と凝集体の体積との相関性を示すトレンドライン $L_s$ と、判定対象の凝集体についての総位相量 $P_A$ と凝集体の体積との相関性とを比較し、判定対象の凝集体についての相関性の、トレンドライン $L_s$ からの乖離の程度に応じて当該凝集体の状態を判定することが可能であるといえる。具体的には、一方の軸に凝集体の体積をとり、他方の軸に総位相量 $P_A$ をとったグラフ上にプロットした、判定対象の凝集体についてのプロットの、トレンドライン $L_s$ からの乖離の程度に応

じて、各凝集体の状態を判定することが可能であるといえる。従って、例えば、総位相量  $P_A$  のトレンドライン  $L_S$  からのマイナス幅が閾値以上である凝集体については、当該凝集体に含まれる複数の細胞の密度、均質性、及びスフェアの外形形状のうちの少なくとも1つに異常があるものと判定することができる。

[0064] 位相画像を用いた細胞の評価においては、高コントラストの干渉像から生成された位相画像を用いることが好ましい。すなわち、干渉像における画素値の標準偏差又は分散が最大となるように回転機構 31（及び位相子 30）の回転位置を制御した状態で撮像された干渉像から生成される位相画像を用いることが好ましい。

[0065] なお、2021年4月9日出願された日本国特許出願2021-066769の開示は、その全体が参照により本明細書に取り込まれる。また、本明細書に記載された全ての文献、特許出願および技術規格は、個々の文献、特許出願、および技術規格が参照により取り込まれることが具体的かつ個々に記された場合と同程度に、本明細書中に参照により取り込まれる。

## 請求の範囲

- [請求項1] 物体光と参照光との干渉による干渉像を形成する光学系であって、前記物体光又は参照光の光路上に配置された位相子と、前記物体光又は参照光の光軸を回転軸として前記位相子を回転させる回転機構とを含む光学系と、  
前記干渉像を撮像する撮像部と、  
前記撮像部によって撮像された干渉像について評価値を導出し、前記評価値に基づいて前記回転機構の回転位置を制御する制御部と、  
を含むホログラフィー装置。
- [請求項2] 前記評価値は、前記干渉像の画素値の標準偏差又は分散であり、  
前記制御部は、前記評価値が最大となるように前記回転機構の回転位置を制御する  
請求項1に記載のホログラフィー装置。
- [請求項3] 前記位相子は半波長板である  
請求項1に記載のホログラフィー装置。
- [請求項4] 前記光学系は、  
前記物体光の光路上に配置された偏光子と、  
前記参照光の光路上に配置され、前記参照光の光量を減衰させる減衰器と、  
を更に含む  
請求項1から請求項3のいずれか1項に記載のホログラフィー装置  
。
- [請求項5] 前記制御部は、前記撮像部によって撮像された物体光による像の輝度と参照光による像の輝度との差が所定範囲内となるように、前記減衰器における減衰量を制御する  
請求項4に記載のホログラフィー装置。
- [請求項6] 請求項1から請求項5のいずれか1項に記載のホログラフィー装置を用いた細胞の評価方法であって、

前記物体光に対して透過性を有する基板上に培養された細胞を、前記物体光の光路上に配して、前記基板及び前記細胞を透過した物体光と、参照光との干渉による干渉像を取得し、

前記干渉像から位相画像を生成し、

前記位相画像を用いて前記細胞を評価する

評価方法。

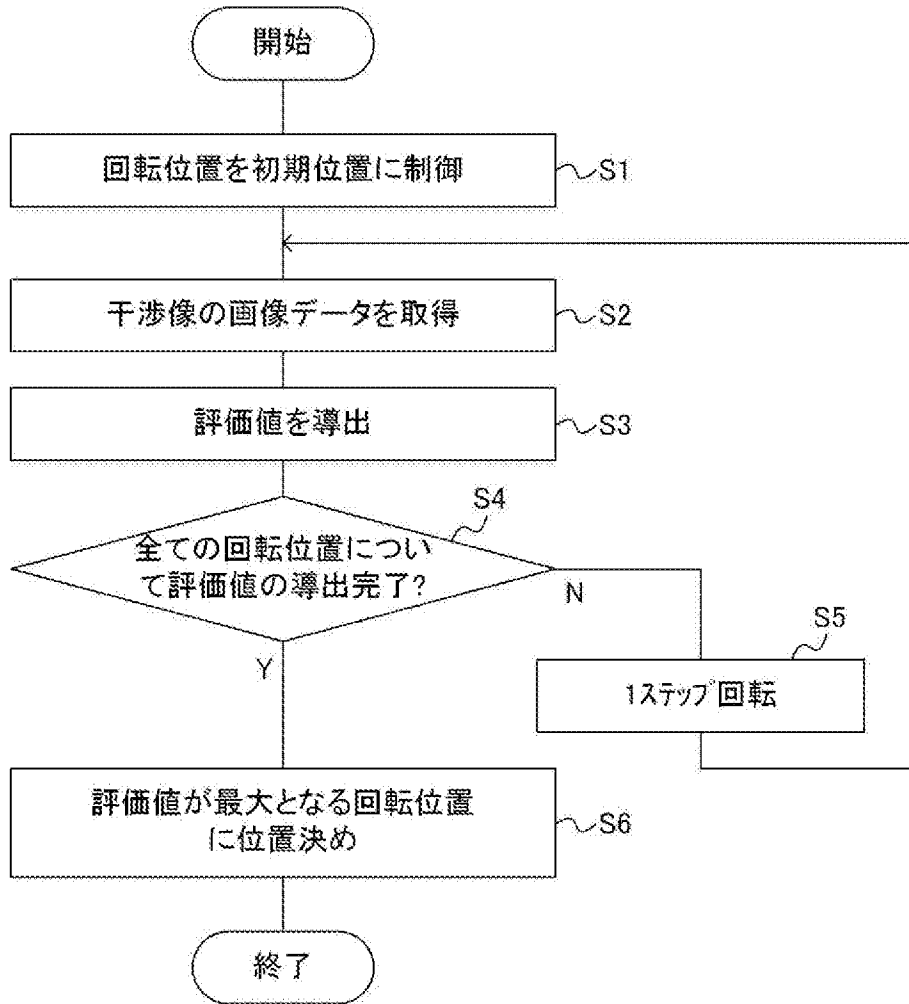
[請求項7]

前記位相画像は、前記基板及び前記細胞を透過した物体光と参照光との干渉による干渉像であって、干渉像の画素値の標準偏差又は分散が最大となるように前記回転機構の回転位置を制御した状態で撮像された干渉像から生成される

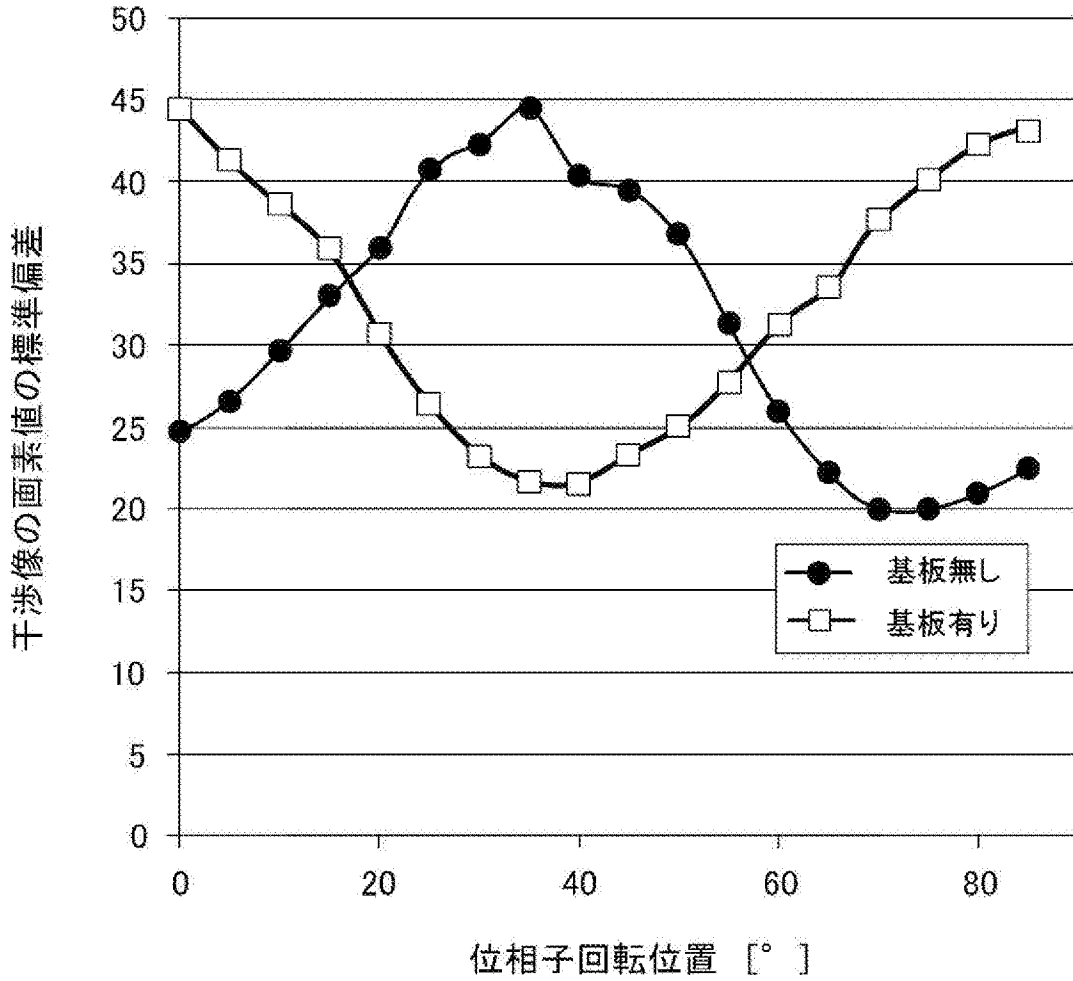
請求項6に記載の評価方法。



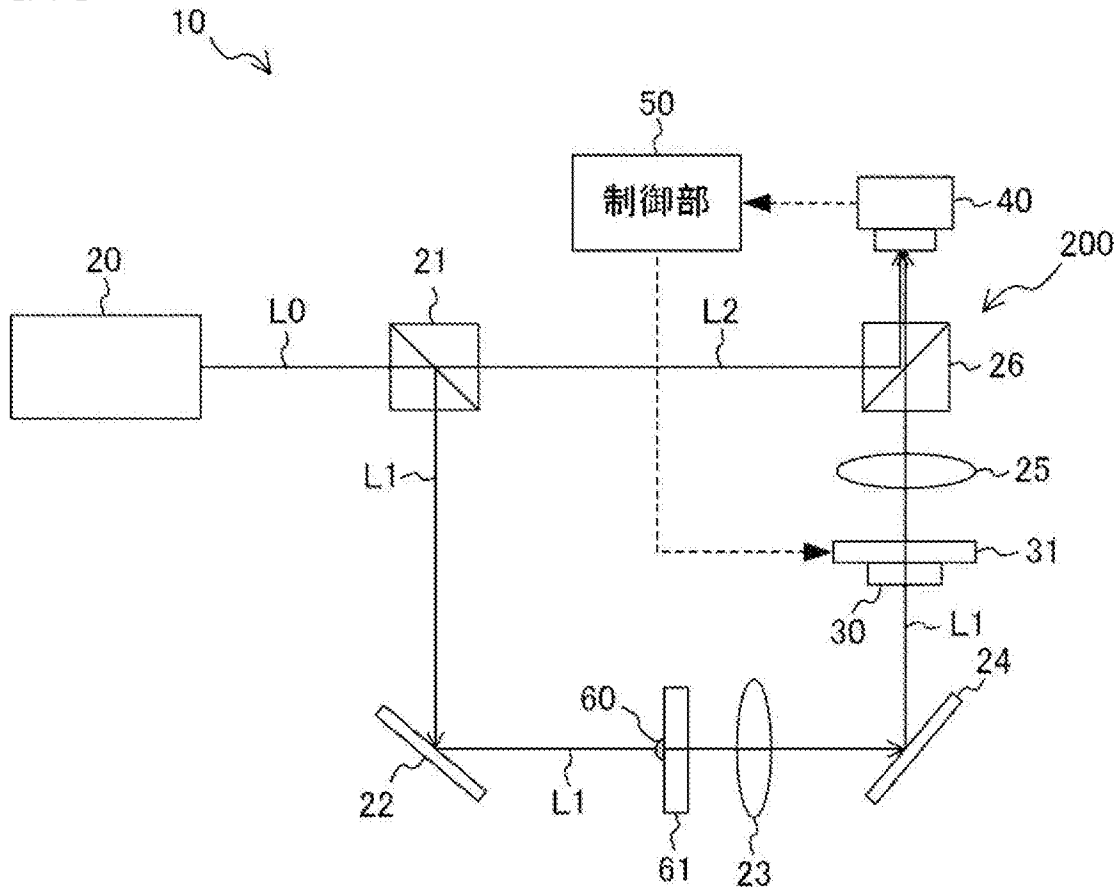
[図3]



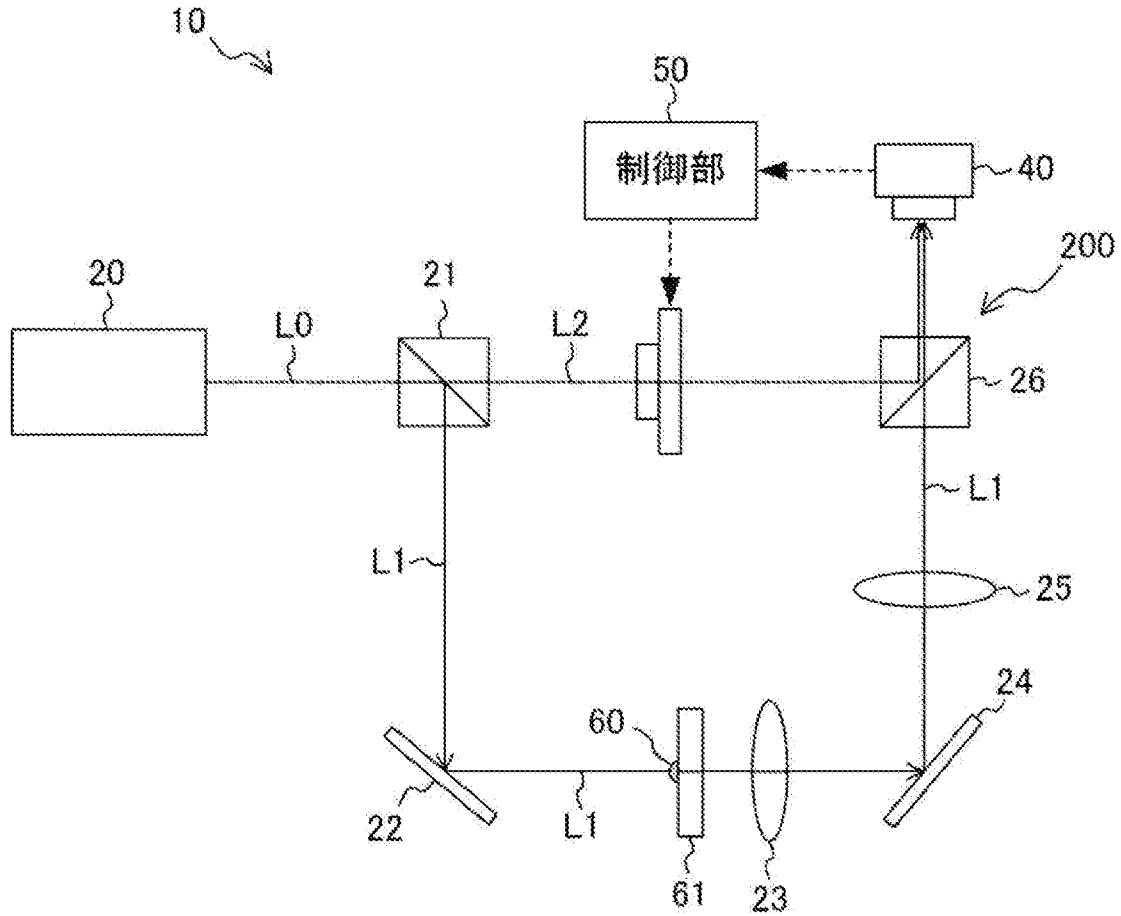
[図4]



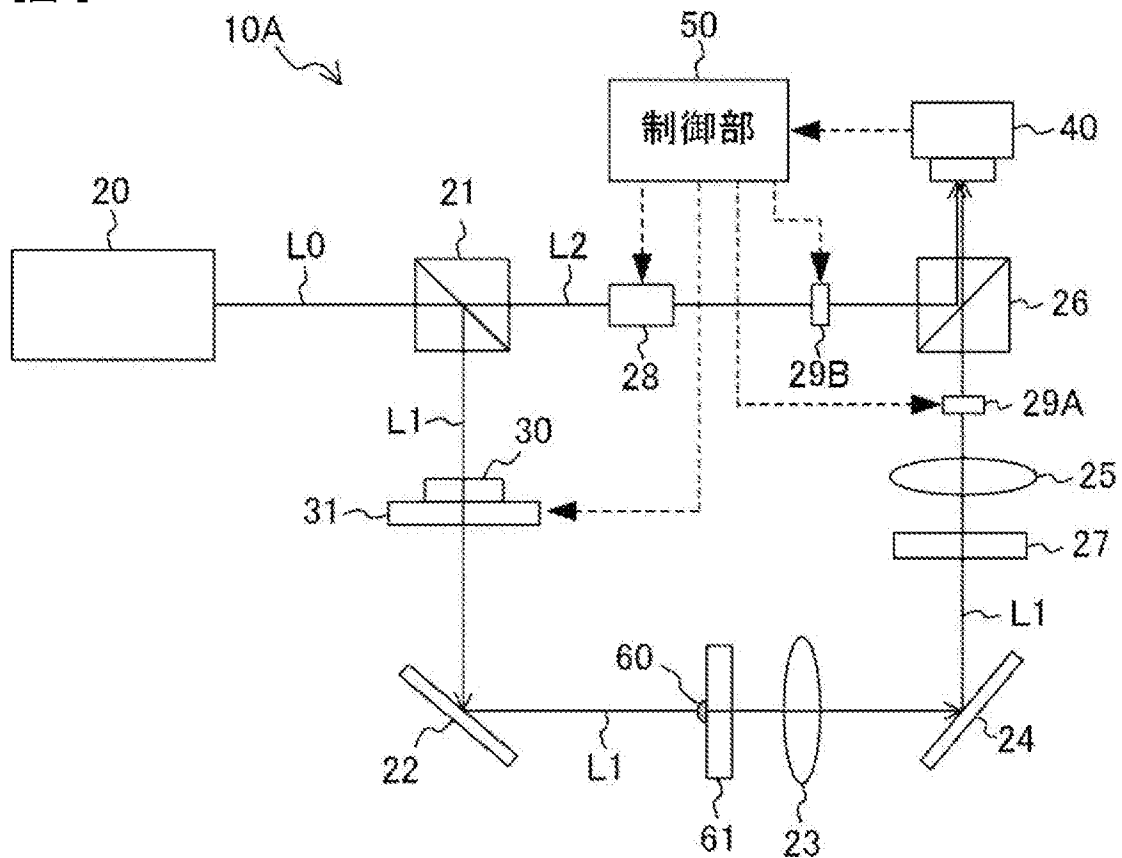
[図5]



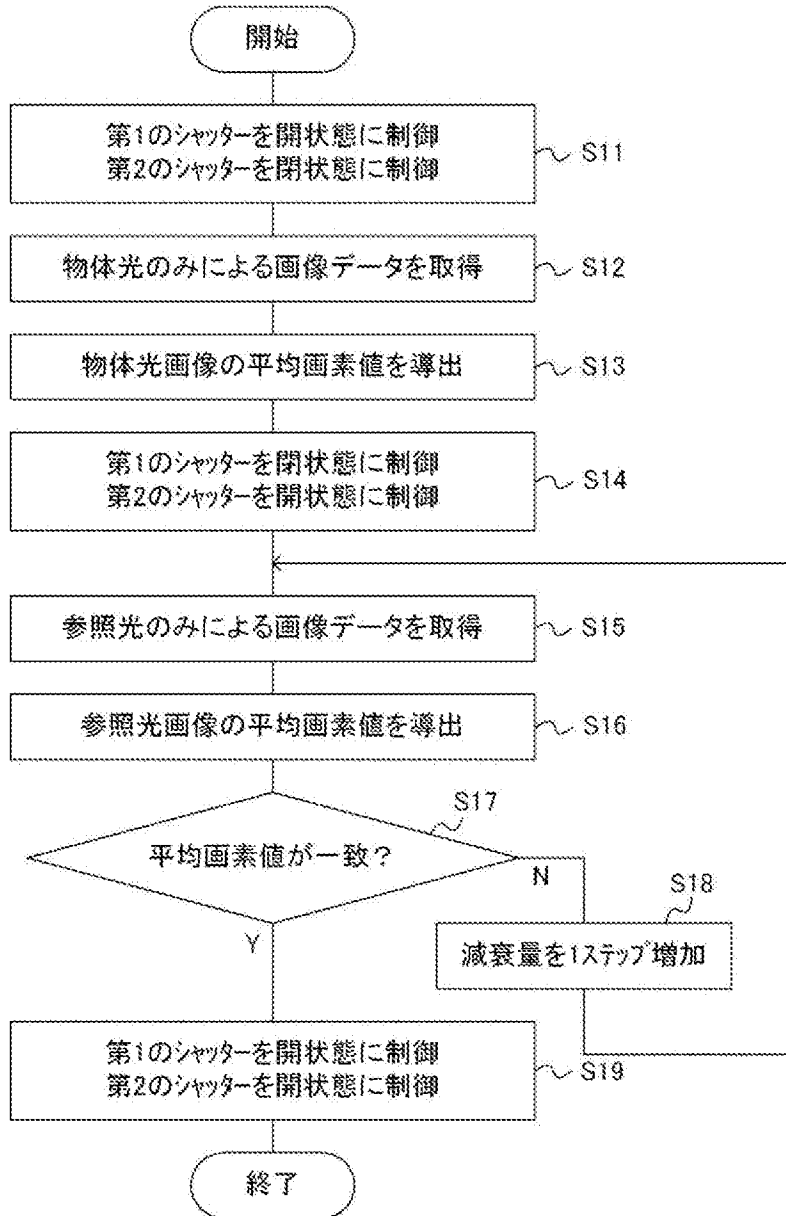
[図6]



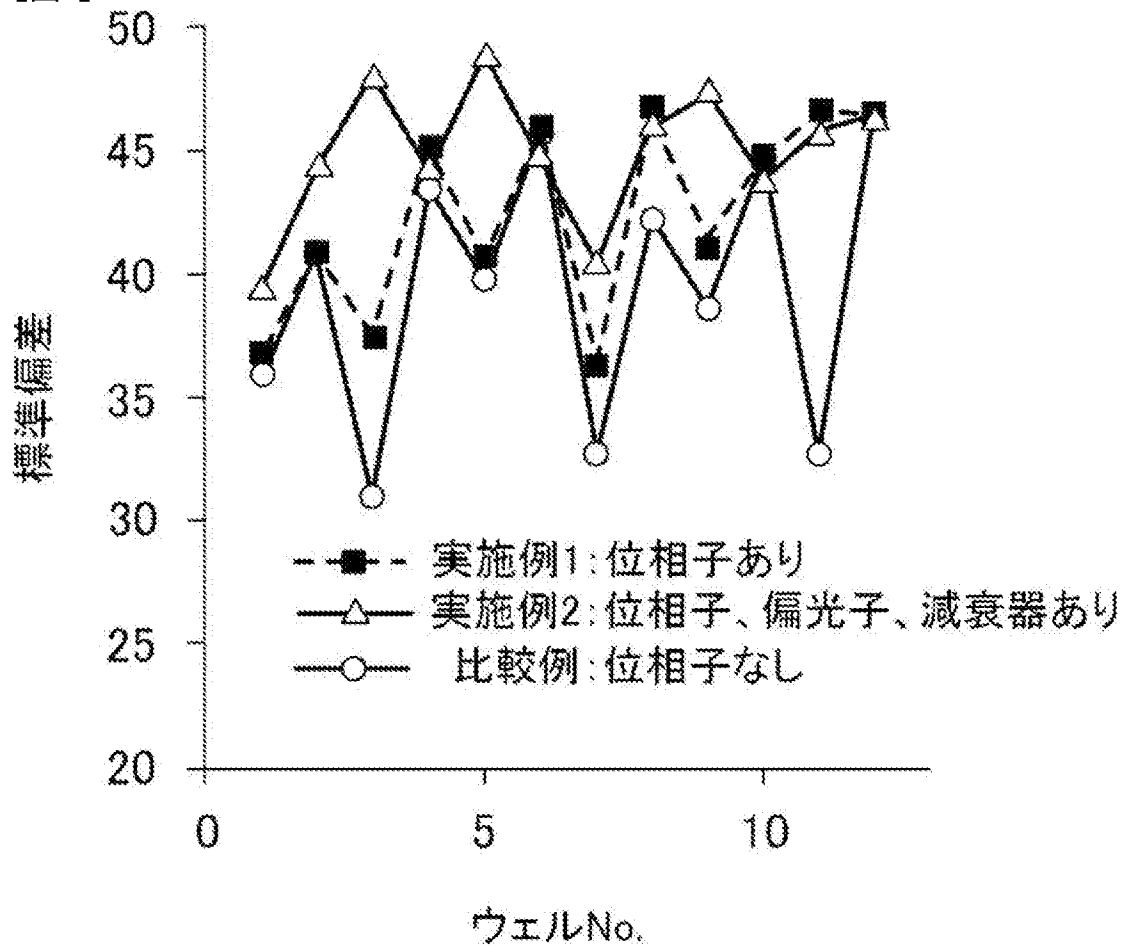
[図7]



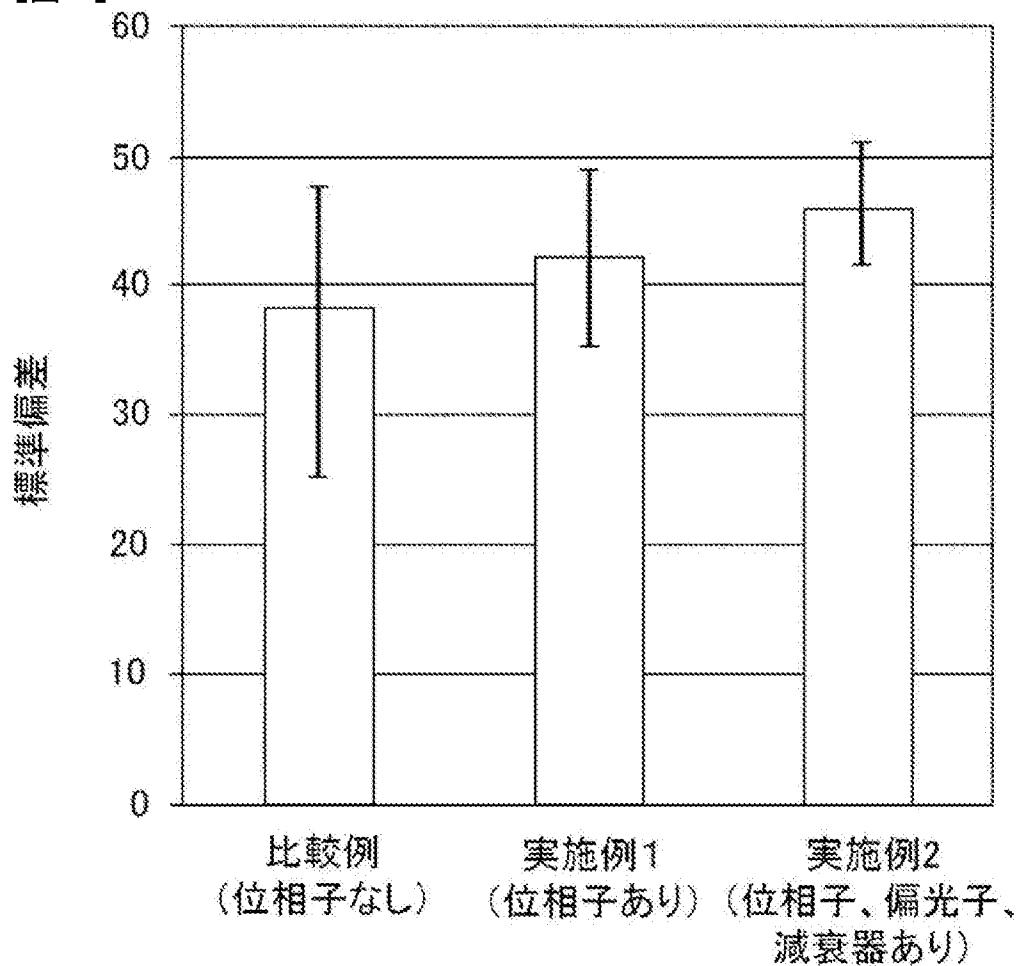
[図8]



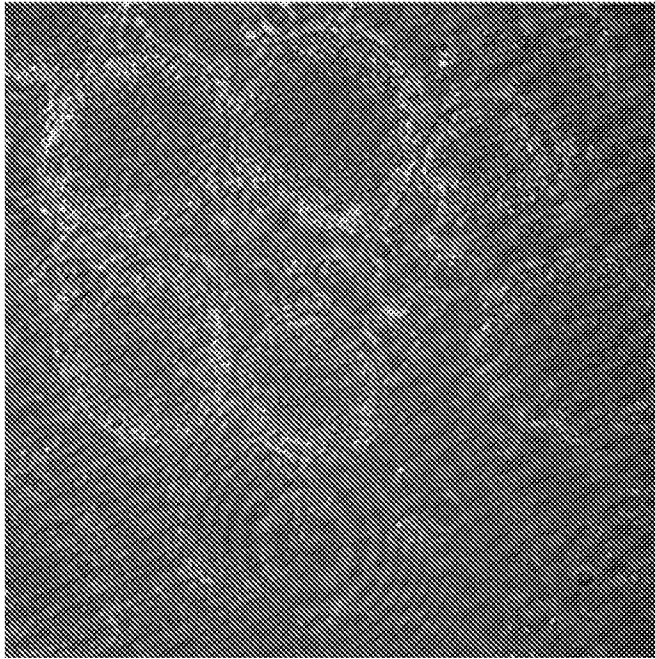
[図9]



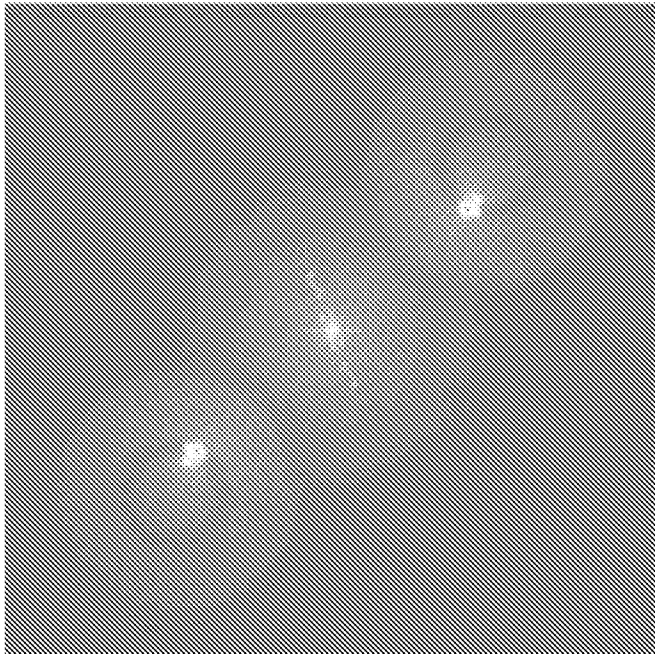
[図10]



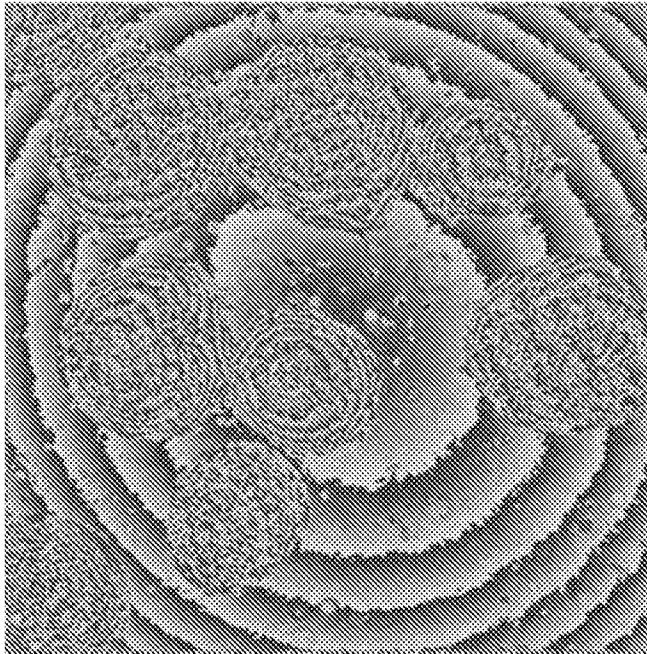
[図11A]



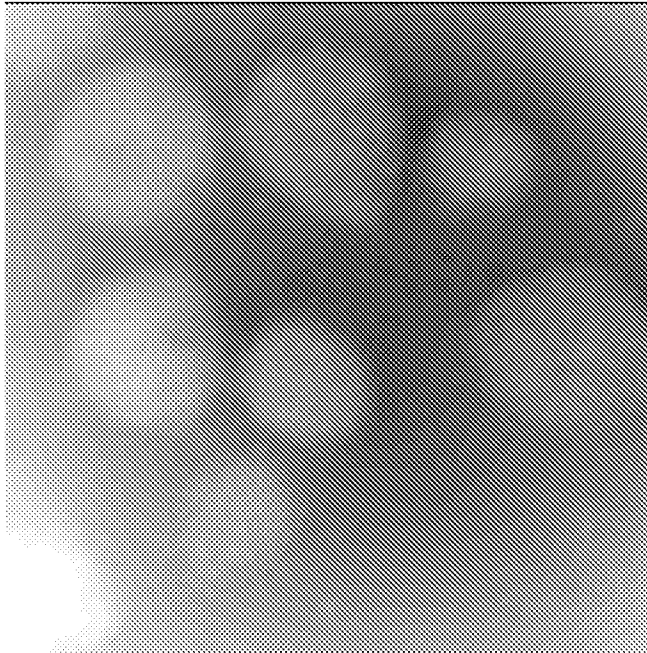
[図11B]



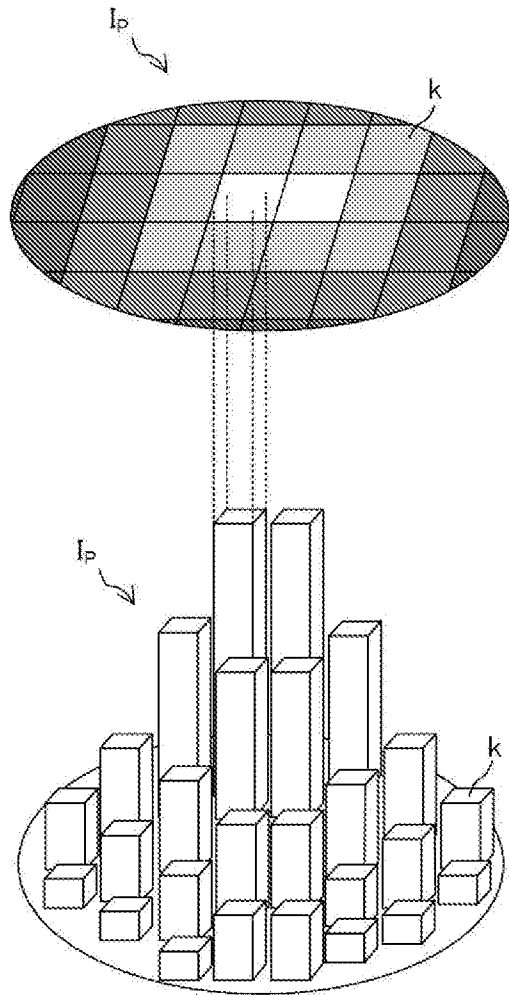
[図11C]



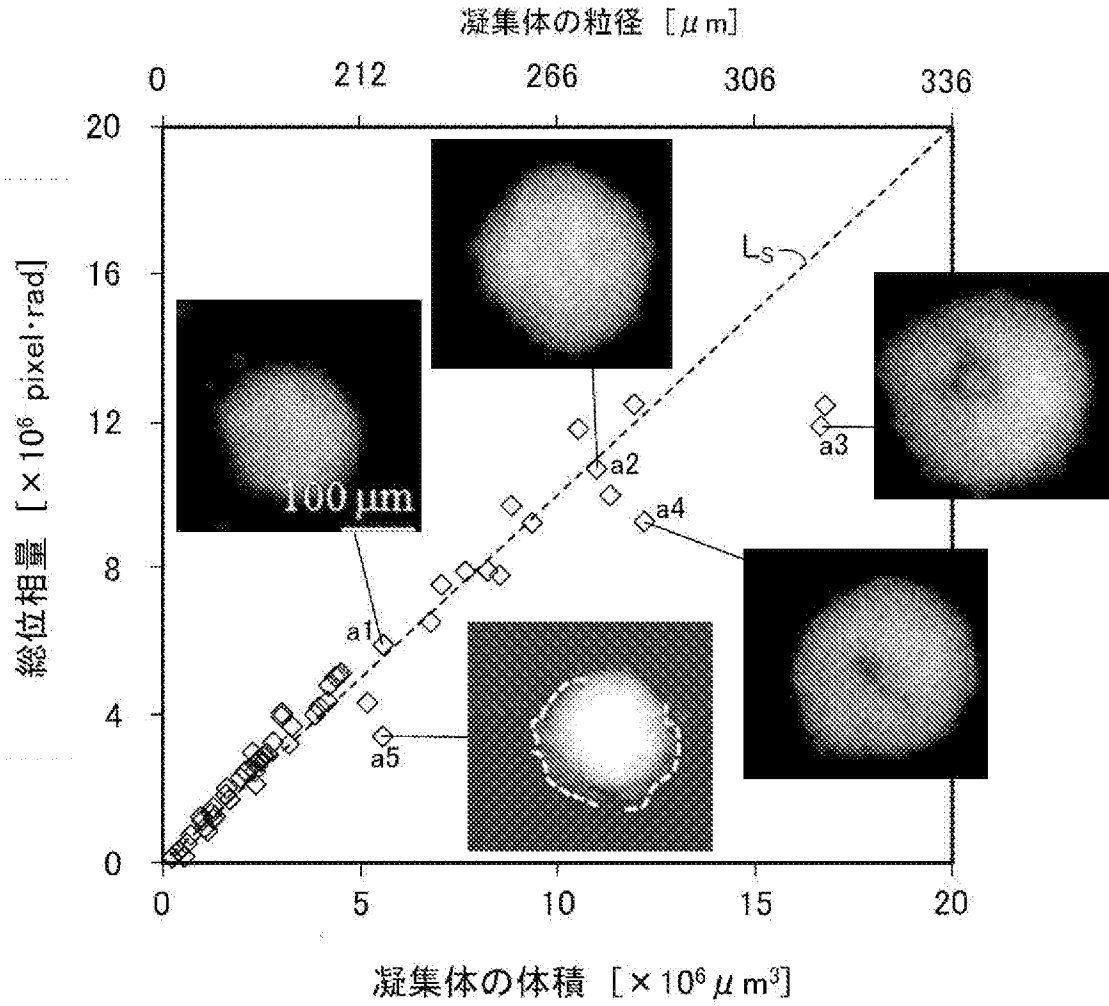
[図11D]



[図12]



[図13]



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2022/012806

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
<i>G03H 1/02</i> (2006.01)i; <i>C12Q 1/02</i> (2006.01)i; <i>G01N 21/45</i> (2006.01)i FI: G01N21/45 A; C12Q1/02; G03H1/02		
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) G01N21/00-G01N21/83, G03H1/00-G03H1/34, C12Q1/02, G01N33/48-G01N33/98, G01N15/00-G01N15/14, G01B11/00-G01B11/30		
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) JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), IEEE Xplore, ACS PUBLICATIONS, SPIE Digital Library, OPTICA		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2013-531787 A (ARRAYX, INC) 08 August 2013 (2013-08-08) claims 1-3	1-7
A	US 2017/0356846 A1 (COMMISSARIAT A L'ENERGIE ATOMIQUE ET AUX ENERGIES ALTERNATIVES) 14 December 2017 (2017-12-14) paragraphs [0039]-[0116], fig. 1-4	1-7
A	WO 2020/261826 A1 (FUJIFILM CORP) 30 December 2020 (2020-12-30)	1-7
A	WO 2018/147473 A1 (NAT UNIV CORP KYOTO INST TECHNOLOGY) 16 August 2018 (2018-08-16)	1-7
A	JP 2014-010019 A (NIKON CORP) 20 January 2014 (2014-01-20)	1-7
A	WO 2008/123408 A1 (NIKON CORP) 16 October 2008 (2008-10-16)	1-7
A	WO 2019/176427 A1 (FUJIFILM CORP) 19 September 2019 (2019-09-19)	1-7
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search <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

International application No.

**PCT/JP2022/012806**

<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
T	The Anisotropy of Light Propagation in Biological Tissues. Proceedings of ICNBME-2021. 01 January 2022, vol. 87, pp. 149-456, 10.1007/978-3-030-92328-0_20 fig. 1	1-7
<hr/>		

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

International application No.

**PCT/JP2022/012806**

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
JP	2013-531787	A	08 August 2013	US 2013/0260396 A1 claims 1-3	
				US 2013/0274119 A1	
				WO 2011/149525 A1	
				WO 2011/149526 A2	
				EP 2576759 A2	
				EP 2576805 A1	
				CN 103025859 A	
				CN 103025886 A	
-----					
US	2017/0356846	A1	14 December 2017	WO 2016/097063 A1	
				EP 3234555 A1	
				FR 3030748 A1	
-----					
WO	2020/261826	A1	30 December 2020	(Family: none)	
-----					
WO	2018/147473	A1	16 August 2018	(Family: none)	
-----					
JP	2014-010019	A	20 January 2014	(Family: none)	
-----					
WO	2008/123408	A1	16 October 2008	US 2008/0259345 A1	
-----					
WO	2019/176427	A1	19 September 2019	US 2020/0342599 A1	
				EP 3766984 A1	
-----					

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） G03H 1/02(2006.01)i; C12Q 1/02(2006.01)i; G01N 21/45(2006.01)i FI: G01N21/45 A; C12Q1/02; G03H1/02		
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）） G01N21/00-G01N21/83, G03H1/00-G03H1/34, C12Q1/02, G01N33/48-G01N33/98, G01N15/00-G01N15/14, G01B11/00-G01B11/30 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） JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), IEEE Xplore, ACS PUBLICATIONS, SPIE Digital Library, OPTICA		
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
A	JP 2013-531787 A (アリックス インコーポレイテッド) 08.08.2013 (2013-08-08) 請求項1-3	1-7
A	US 2017/0356846 A1 (COMMISSARIAT A L'ENERGIE ATOMIQUE ET AUX ENERGIES ALTERNATIVES) 14.12.2017 (2017-12-14) [0039]-[0116], FIGs. 1-4	1-7
A	WO 2020/261826 A1 (富士フイルム株式会社) 30.12.2020 (2020-12-30)	1-7
A	WO 2018/147473 A1 (国立大学法人京都工芸繊維大学) 16.08.2018 (2018-08-16)	1-7
A	JP 2014-010019 A (株式会社ニコン) 20.01.2014 (2014-01-20)	1-7
A	WO 2008/123408 A1 (株式会社ニコン) 16.10.2008 (2008-10-16)	1-7
A	WO 2019/176427 A1 (富士フイルム株式会社) 19.09.2019 (2019-09-19)	1-7
T	The Anisotropy of Light Propagation in Biological Tissues, Proceedings of ICNBME-2021, 2022.01.01, Vol. 87, Pages 149-456, 10.1007/978-3-030-92328-0_20 Fig. 1	1-7
<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）  嶋田 行志 2W 8353  電話番号 03-3581-1101 内線 3257	

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/JP2022/012806

引用文献			公表日	パテントファミリー文献			公表日
JP	2013-531787	A	08.08.2013	US	2013/0260396	A1	
				claims 1-3			
				US	2013/0274119	A1	
				WO	2011/149525	A1	
				WO	2011/149526	A2	
				EP	2576759	A2	
				EP	2576805	A1	
				CN	103025859	A	
				CN	103025886	A	
-----							
US	2017/0356846	A1	14.12.2017	WO	2016/097063	A1	
				EP	3234555	A1	
				FR	3030748	A1	
-----							
WO	2020/261826	A1	30.12.2020	(ファミリーなし)			
-----							
WO	2018/147473	A1	16.08.2018	(ファミリーなし)			
-----							
JP	2014-010019	A	20.01.2014	(ファミリーなし)			
-----							
WO	2008/123408	A1	16.10.2008	US	2008/0259345	A1	
-----							
WO	2019/176427	A1	19.09.2019	US	2020/0342599	A1	
				EP	3766984	A1	
-----							