(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第6940696号
(P6940696)
(45)発行日　令和3年9月29日(2021.9.29)　(24)登録日　令和3年9月6日(2021.9.6)

(51)Int.Cl.　　F I
G02B 21/00 (2006.01)　　G02B 21/00
G01N 21/17 (2006.01)　　G01N 21/17　610

請求項の数 8　(全 20 頁)

(21)出願番号　特願2020-517495(P2020-517495)
(86)(22)出願日　平成30年9月28日(2018.9.28)
(65)公表番号　特表2020-536271(P2020-536271A)
(43)公表日　令和2年12月10日(2020.12.10)
(86)国際出願番号　PCT/US2018/053639
(87)国際公開番号　WO2019/068045
(87)国際公開日　平成31年4月4日(2019.4.4)
審査請求日　令和2年11月4日(2020.11.4)
(31)優先権主張番号　62/566,178
(32)優先日　平成29年9月29日(2017.9.29)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

早期審査対象出願

(73)特許権者　503293765
ライカ　バイオシステムズ　イメージング　インコーポレイテッド
Ｌｅｉｃａ　Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ　Ｉｍａｇｉｎｇ，　Ｉｎｃ．
アメリカ合衆国　９２０８１　カリフォルニア州　ビスタ　パーク　センター　ドライブ　１３６０
１３６０　Ｐａｒｋ　Ｃｅｎｔｅｒ　Ｄｒ．，　Ｖｉｓｔａ，　ＣＡ　９２０８１，　Ｕｎｉｔｅｄ　Ｓｔａｔｅｓ　ｏｆ　Ａｍｅｒｉｃａ
(74)代理人　100114890
弁理士　アインゼル・フェリックス＝ラインハルト

最終頁に続く

(54)【発明の名称】二次元および三次元の固定式Ｚ走査

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
デジタル走査装置であって、前記デジタル走査装置は、
標本を支持し、ほぼ一定の速度で前記標本を移動させるように構成された電動式ステージと、
視野を照らすように構成された照明システムと、
複数の線形アレイに配置された複数の光応答性素子を備えるカメラと、
前記照らされた視野と前記カメラとの間の光路を画定する結像光学系と、
少なくとも１つのプロセッサと、
を備え、
前記カメラが前記光路に対して傾けられることで、前記複数の線形アレイの各々は、前記光路に対して、他の複数の線形アレイのいずれとも異なる、複数の画像面のうちの１つに位置決めされ、前記複数の線形アレイの各々の被写界深度は、その線形アレイに隣接する前記複数の線形アレイの各々の被写界深度と実質的に当接し、
前記少なくとも１つのプロセッサは、前記結像光学系の下の前記ほぼ一定の速度での前記電動式ステージの１回または複数回の通過の各々に関して、
前記通過の間、前記複数の線形アレイの全てからの光度を同時に検知し、前記複数の画像面の各々のための画像データの複数のラインを生成し、前記複数の画像面の１つにおける画像データの各ラインは、他の複数の画像面の各々における画像データのラインに対応し、

前記複数の線形アレイの各々について、前記通過の間にその線形アレイによって検知された光度を処理して、その線形アレイが位置決めされる前記画像面内の前記標本の一部分の画像を生成し、
前記標本の前記一部分の連続ボリューム画像になるように前記複数の画像面内の前記標本の前記一部分の前記画像を位置合わせし、
画像データの前記複数のラインの各々に関する対照値を決定し、
前記複数の画像面にわたり画像データの対応するラインの各々のセット内の前記対照値を比較して、画像データの対応するラインの各セットに関して画像データの最も高い対照ラインを決定し、画像データの前記最も高い対照ラインは、画像データの対応するラインのそれぞれのセット内で最も高い対照値を有しており、
画像データの対応するラインの各セットからの画像データの前記最も高い対照ラインを結合して前記標本の少なくとも一部分の画像を生成する、
ように構成される、
デジタル走査装置。
【請求項２】
デジタル走査装置であって、前記デジタル走査装置は、
標本を支持し、ほぼ一定の速度で前記標本を移動させるように構成された電動式ステージと、
視野を照らすように構成された照明システムと、
複数の線形アレイに配置された複数の光応答性素子を備えるカメラと、
前記照らされた視野と前記カメラとの間の光路を画定する結像光学系と、
少なくとも１つのプロセッサと、
を備え、
前記カメラが前記光路に対して傾けられることで、前記複数の線形アレイの各々は、前記光路に対して、他の複数の線形アレイのいずれとも異なる、複数の画像面のうちの１つに位置決めされ、前記複数の線形アレイの各々の被写界深度は、その線形アレイに隣接する前記複数の線形アレイの各々の被写界深度に重なり、
前記少なくとも１つのプロセッサは、前記結像光学系の下の前記ほぼ一定の速度での前記電動式ステージの１回または複数回の通過の各々に関して、
前記通過の間、前記複数の線形アレイの全てからの光度を同時に検知し、前記複数の画像面の各々のための画像データの複数のラインを生成し、前記複数の画像面の１つにおける画像データの各ラインは、他の複数の画像面の各々における画像データのラインに対応し、
前記複数の線形アレイの各々について、前記通過の間にその線形アレイによって検知された光度を処理して、その線形アレイが位置決めされる前記画像面内の前記標本の一部分の画像を生成し、
前記標本の前記一部分の連続ボリューム画像になるように前記複数の画像面内の前記標本の前記一部分の前記画像を位置合わせし、
画像データの前記複数のラインの各々に関する対照値を決定し、
前記複数の画像面にわたり画像データの対応するラインの各々のセット内の前記対照値を比較して、画像データの対応するラインの各セットに関して画像データの最も高い対照ラインを決定し、画像データの前記最も高い対照ラインは、画像データの対応するラインのそれぞれのセット内で最も高い対照値を有しており、
画像データの対応するラインの各セットからの画像データの前記最も高い対照ラインを結合して前記標本の少なくとも一部分の画像を生成する、
ように構成される、
デジタル走査装置。
【請求項３】
デジタル走査装置であって、前記デジタル走査装置は、
標本を支持し、ほぼ一定の速度で前記標本を移動させるように構成された電動式ステー

ジと、
視野を照らすように構成された照明システムと、
複数の線形アレイに配置された複数の光応答性素子を備えるカメラと、
前記照らされた視野と前記カメラとの間の光路を画定する結像光学系と、
少なくとも１つのプロセッサと、
を備え、
前記カメラが前記光路に対して傾けられることで、前記複数の線形アレイの各々は、前記光路に対して、他の複数の線形アレイのいずれとも異なる、複数の画像面のうちの１つに位置決めされ、前記複数の線形アレイの各々の被写界深度は、その線形アレイに隣接する前記複数の線形アレイの各々の被写界深度から所定量だけ離れており、
前記少なくとも１つのプロセッサは、前記結像光学系の下の前記ほぼ一定の速度での前記電動式ステージの１回または複数回の通過の各々に関して、
前記通過の間、前記複数の線形アレイの全てからの光度を同時に検知し、前記複数の画像面の各々のための画像データの複数のラインを生成し、前記複数の画像面の１つにおける画像データの各ラインは、他の複数の画像面の各々における画像データのラインに対応し、
前記複数の線形アレイの各々について、前記通過の間にその線形アレイによって検知された光度を処理して、その線形アレイが位置決めされる前記画像面内の前記標本の一部分の画像を生成し、
前記標本の前記一部分の連続ボリューム画像になるように前記複数の画像面内の前記標本の前記一部分の前記画像を位置合わせし、
画像データの前記複数のラインの各々に関する対照値を決定し、
前記複数の画像面にわたり画像データの対応するラインの各々のセット内の前記対照値を比較して、画像データの対応するラインの各セットに関して画像データの最も高い対照ラインを決定し、画像データの前記最も高い対照ラインは、画像データの対応するラインのそれぞれのセット内で最も高い対照値を有しており、
画像データの対応するラインの各セットからの画像データの前記最も高い対照ラインを結合して前記標本の少なくとも一部分の画像を生成する、
ように構成される、
デジタル走査装置。
【請求項４】
デジタル走査装置であって、前記デジタル走査装置は、
標本を支持し、ほぼ一定の速度で前記標本を移動させるように構成された電動式ステージと、
視野を照らすように構成された照明システムと、
複数の線形アレイに配置された複数の光応答性素子を備えるカメラと、
前記照らされた視野と前記カメラとの間の光路を画定する結像光学系と、
少なくとも１つのプロセッサと、
を備え、
前記カメラが前記光路に対して傾けられることで、前記複数の線形アレイの各々は、前記光路に対して、他の複数の線形アレイのいずれとも異なる、複数の画像面のうちの１つに位置決めされ、前記複数の線形アレイの被写界深度は、前記標本の全体の厚さを網羅し、
前記少なくとも１つのプロセッサは、前記結像光学系の下の前記ほぼ一定の速度での前記電動式ステージの１回または複数回の通過の各々に関して、
前記通過の間、前記複数の線形アレイの全てからの光度を同時に検知し、前記複数の画像面の各々のための画像データの複数のラインを生成し、前記複数の画像面の１つにおける画像データの各ラインは、他の複数の画像面の各々における画像データのラインに対応し、
前記複数の線形アレイの各々について、前記通過の間にその線形アレイによって検知さ

れた光度を処理して、その線形アレイが位置決めされる前記画像面内の前記標本の一部分の画像を生成し、
前記標本の前記一部分の連続ボリューム画像になるように前記複数の画像面内の前記標本の前記一部分の前記画像を位置合わせし、
画像データの前記複数のラインの各々に関する対照値を決定し、
前記複数の画像面にわたり画像データの対応するラインの各々のセット内の前記対照値を比較して、画像データの対応するラインの各セットに関して画像データの最も高い対照ラインを決定し、画像データの前記最も高い対照ラインは、画像データの対応するラインのそれぞれのセット内で最も高い対照値を有しており、
画像データの対応するラインの各セットからの画像データの前記最も高い対照ラインを結合して前記標本の少なくとも一部分の画像を生成する、
ように構成される、
デジタル走査装置。
【請求項５】
前記複数の線形アレイの被写界深度は、１０ミクロンから１０００ミクロンの範囲にある、
請求項１から４のいずれかに記載のデジタル走査装置。
【請求項６】
前記複数の線形アレイの各々は、カラー線形アレイを含む、
請求項１から４のいずれかに記載のデジタル走査装置。
【請求項７】
前記複数の線形アレイの各々は、時間遅延積分（ＴＤＩ）線形アレイを含む、
請求項１から４のいずれかに記載のデジタル走査装置。
【請求項８】
デジタル走査装置であって、前記デジタル走査装置は、
標本を支持し、ほぼ一定の速度で前記標本を移動させるように構成された電動式ステージと、
視野を照らすように構成された照明システムと、
複数の線形アレイに配置された複数の光応答性素子を備えるカメラと、
前記照らされた視野と前記カメラとの間の光路を画定する結像光学系と、
少なくとも１つのプロセッサと、
を備え、
前記カメラが前記光路に対して傾けられることで、前記複数の線形アレイの各々は、前記光路に対して、他の複数の線形アレイのいずれとも異なる、複数の画像面のうちの１つに位置決めされ、前記複数の線形アレイの各々は、カラー時間遅延積分（ＴＤＩ）線形アレイを含み、
前記少なくとも１つのプロセッサは、前記結像光学系の下の前記ほぼ一定の速度での前記電動式ステージの１回または複数回の通過の各々に関して、
前記通過の間、前記複数の線形アレイの全てからの光度を同時に検知し、前記複数の画像面の各々のための画像データの複数のラインを生成し、前記複数の画像面の１つにおける画像データの各ラインは、他の複数の画像面の各々における画像データのラインに対応し、
前記複数の線形アレイの各々について、前記通過の間にその線形アレイによって検知された光度を処理して、その線形アレイが位置決めされる前記画像面内の前記標本の一部分の画像を生成し、
前記標本の前記一部分の連続ボリューム画像になるように前記複数の画像面内の前記標本の前記一部分の前記画像を位置合わせし、
画像データの前記複数のラインの各々に関する対照値を決定し、
前記複数の画像面にわたり画像データの対応するラインの各々のセット内の前記対照値を比較して、画像データの対応するラインの各セットに関して画像データの最も高い対照

ラインを決定し、画像データの前記最も高い対照ラインは、画像データの対応するラインのそれぞれのセット内で最も高い対照値を有しており、
画像データの対応するラインの各セットからの画像データの前記最も高い対照ラインを結合して前記標本の少なくとも一部分の画像を生成する、
ように構成される、
デジタル走査装置。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は、２０１７年９月２９日に出願された米国仮特許出願第６２／５６６，１７８号の優先権を主張し、この特許出願は、全体が記載されるように参照により本明細書に組み込まれる。
【０００２】
本発明は一般にデジタル病理学の分野に関し、より詳細には、試料を支持するステージと対物レンズとの間に相対的な移動がない三次元（３Ｄ）および二次元（２Ｄ）走査に関する。
【背景技術】
【０００３】
対象物の深度が、撮像デバイスによってカバーされる被写界深度（ＤｏＦ）より大きい場合、対象物の３Ｄ画像に近けるためには、従来の画像走査システムは、制限されたＤｏＦ光学系を使用して対象物の中の様々な深度において一連の２Ｄ平面画像を走査し、その後２Ｄ平面画像を結合してＺスタック画像にする。このプロセスは、Ｚスタッキングと呼ばれ、結果として生じる３ＤのＺスタック画像は、種々の２Ｄ平面画像の画像データの間に空白（すなわち画像データが全くない領域）を有する。このような空白は典型的には、２Ｄ平面画像のその対に関する画像データを使用して、２つの走査された２Ｄ平面画像の間に画像データを補間することによって満たされる。Ｚスタッキングには、それが時間のかかるプロセスであり、各々の２Ｄ平面画像を走査するためにステージを何度も繰り返し移動させることを必要とすることが理由で、難点がある。具体的には、全体のスライド撮像（「ＷＳＩ」）走査デバイスでは、例えば厚みのある試料を有する細胞診スライドにおいて、スライド上の対象の地点が対象物のＤｏＦを超えて配置される場合がある。そういった状況では、スライド上の細胞診試料の種々の層を走査するのにＺスタッキングが一般的に使用される。
【０００４】
対照的に、薄い組織試料の場合、組織の上部面は、スライド全体にわたって完全に平らではない場合がある。組織の表面の走査される画像をスライド全体にわたって焦点をあわせて維持するためには、所定のフォーカスマップまたは動的フォーカススキームを使用するオートフォーカス技術が必要とされる。動的フォーカスは有利的に迅速であるが、主要な撮像センサに加えて１つまたは複数のセンサが必要とされ、また焦点を維持するために複雑なフィードバックループが一般的に必要とされる。フォーカスマップ法は、追加の事前走査ステップを必要とし、その結果、時間がかかる。さらに、動的技術およびフォーカスマップ技術の両方とも、主要な撮像センサの焦点面が走査中に組織の輪郭をたどることを可能にするために、試料と対物レンズとの間でＺ軸での相対的な移動を必要とする。したがって、両技術とも、Ｚ軸の一定の制御を必要とするといった複雑さを被る。したがって、上記に記載した従来システムで見られるこのような有意な問題を打開するシステムおよび方法が必要とされる。
【発明の概要】
【課題を解決するための手段】
【０００５】
従来システムに見られる問題に対処するために、２Ｄおよび３Ｄの固定式Ｚ走査のため

のシステムおよび方法が本明細書で説明される。一実施形態において、デジタル走査装置が、ＭｘＮの矩形に配列された複数の個々のセンサピクセルを備えるエリア走査センサにより構成され、この場合、ＭおよびＮは一（１）に相当しない。一実施形態において、センサの各列は個別にアドレス指定が可能であり、そのためセンサの単一の列の画像データにアクセスすることができ、これを操作することができる。別の実施形態では、センサの各ピクセルは個別にアドレス指定が可能であり、そのためセンサの各単一のピクセルの画像データにアクセスすることができ、これを操作することができる。

【０００６】

エリア走査センサは、光学軸に対して論理的に傾けられてもよく、そのためセンサの各列は、光路に対してセンサの任意の他の列とは別個の高さにあり、またその結果、単一の列の全てのピクセルは光路に対して同じ高さにある。追加として、チルトセンサの列の間の距離は、それぞれの隣接するセンサピクセルのＤｏＦと実質的に当接するように構成されてよく、そのため、チルトセンサによって生成される画像データには、光路に対する高さ寸法にごくわずかな重なりしかない、重なりもしくは空白が全くない、またはごくわずかな空白しかない。このことは有利には、ごくわずかな画像データの重なりしかない、画像データの重なりもしくは空白が全くない、またはごくわずかな画像データ空白しかない連続３Ｄボリューム画像データをもたらすことになる。したがって、３Ｄボリューム画像において走査した画像面の間に画像データを補間する必要はない。３Ｄボリューム画像データに関連して本明細書で使用される際、「連続する」という用語は、３Ｄボリューム画像の高さ寸法において隣接する画像面の画像データに、少ない画像データの重なりしかない、画像データの重なりもしくは空白が全くない、または少ない画像データの空白しかないことを意味する。

【０００７】

走査中、チルトセンサは、光路に対して特定の距離の範囲（例えば高さ）にわたって画像データを生成する。有利には、この距離の範囲は、走査されているスライド上の標本の全体の深度を網羅するように構成される。したがって、チルトセンサの下を標本が１回通過することで、標本の全体の深度および標本の全表面に関する画像データを生成する。走査された画像データを使用して、標本の全体の厚さの３Ｄ画像を生成する、および／または標本の表面の２Ｄ画像を生成する。

【０００８】

一実施形態において、標本を支持し、ほぼ一定の速度で標本を移動させるように構成された電動式ステージと、標本の一部分を照らすように構成された照明システムと、標本の照らされた部分を見るために位置決めされた対物レンズと、対物レンズと光学的に結合され、少なくとも２つの線形アレイ内に配置された複数の光応答性素子を含むカメラであって、第１の線形アレイの光応答性素子は、電動式ステージに対して第１の画像面内に位置決めされ、第２の線形アレイの光応答性素子は、電動式ステージに対して第２の画像面内に位置決めされ、第１の画像面と第２の画像面は一致しないカメラと、電動式ステージの第１の移動中に第１の画像面内の複数の光応答性素子からの光度を処理して第１の画像面内で標本の第１の部分の第１の画像を生成するように構成され、また、電動式ステージの第１の移動中に第２の画像面内の複数の光応答性素子からの光度を処理して第２の画像面内で標本の第１の部分の第２の画像を生成するように構成されたプロセッサであって、標本の第１の部分の連続ボリューム画像になるように第１の画像と第２の画像を位置合わせするようにさらに構成されるプロセッサとを備えるデジタル走査装置が開示される。

【０００９】

一実施形態において、標本を支持し、ほぼ一定の速度で標本を移動させるように構成された電動式ステージと、標本の一部分を照らすように構成された照明システムと、標本の照らされた部分を見るために位置決めされた対物レンズと、対物レンズと光学的に結合され、第１の線形アレイ内に配置された第１の複数の光応答性素子を含むカメラであって、第１の線形アレイの光応答性素子は電動式ステージに対して第１の画像面内に位置決めされ、また第１の線形アレイの光応答性素子は電動式ステージの移動の方向に直交するよう

に位置決めされ、第１の線形アレイの光応答性素子は、電動式ステージのほぼ一定の速度と同期して画像データの複数の第１のラインを生成するように構成されており、カメラは第２の線形アレイ内に配置された第２の複数の光応答性素子をさらに含み、第２の線形アレイの光応答性素子は電動式ステージに対して第２の画像面内に位置決めされ、また、第２の線形アレイの光応答性素子は、電動式ステージの移動の方向に直交するように位置決めされ、第２の線形アレイの光応答性素子は、電動式ステージのほぼ一定の速度と同期して画像データの複数の第２のラインを生成するように構成されており、画像データの複数の第２のラインにある画像データの各ラインは、画像データの複数の第１のラインにある画像データの対応するラインを有するカメラと、画像データの複数の第１のラインにある画像データの各ラインに関する対照値を決定し、画像データの複数の第２のラインにある画像データの各ラインに関する対照値を決定し、画像データの複数の第２のラインにある画像データの各ラインの対照値を、画像データの複数の第１のラインにある画像データのその対応するラインの対照値と比較して、対応する画像データの第１のラインと画像データの第２のラインの各セットに関して画像データの最も高い対照値ラインを決定し、対応する画像データの第１のラインと画像データの第２のラインの各セットからの画像データの最も高い対照値ラインを結合して標本の第１の部分の第１の画像を生成するように構成されたプロセッサとを備えるデジタル走査装置が開示される。

【００１０】

カメラは、複数の線形アレイを含んでよく、複数の線形アレイの各々は、複数の画像面のそれぞれの画像面内に位置決めされてよく、当該複数の線形アレイは３つ以上である。複数の画像面にある少なくとも１つの画像面は、複数の画像面内の少なくとも１つの他の画像面と連続してもよい、または重なる場合もある。複数の画像面は、標本の全体の厚さを網羅してよい。プロセッサは、標本の一部分の全体の厚さの連続ボリューム画像になるように複数の画像面に対応する複数の画像を位置合わせするようにさらに構成されてよい。プロセッサは、標本全体の連続ボリューム画像になるように標本の複数の部分の複数の連続ボリューム画像を位置合わせするようにさらに構成されてよい。各線形アレイは、カラー線形アレイ、時間遅延積分（ＴＤＩ）線形アレイまたはカラーＴＤＩ線形アレイを備えてもよい。複数の画像面は、少なくとも１００ミクロンの結合された被写界深度を有してもよい。

【００１１】

本発明の他の特徴および利点は、以下の詳細な説明および添付図面を検討した後、当業者にとってより容易に明らかになるであろう。

【００１２】

本発明の構造および動作は、以下の詳細な説明および添付図面の検討から理解され、添付の図面では、同一の参照符号は同一の部分を指す。

【図面の簡単な説明】

【００１３】

【図１】一実施形態による、２Ｄおよび３Ｄの固定式Ｚ走査の一例のシステムを例示するブロック図である。

【図２】一実施形態による、２Ｄおよび３Ｄの固定式Ｚ走査の一例のシステムを例示するブロック図である。

【図３】一実施形態による、３Ｄの固定式Ｚ走査の一例のプロセスを例示するフローチャートである。

【図４】一実施形態による、２Ｄの固定式Ｚ走査の一例のプロセスを例示するフローチャートである。

【図５】図５Ａは、本明細書で説明される様々な実施形態と関連して使用され得る、一例のプロセッサ使用可能デバイスを例示するブロック図であり、図５Ｂは、一実施形態による、単一の線形アレイを有する一例のライン走査カメラを例示するブロック図であり、図５Ｃは、一実施形態による、３つの線形アレイを有する一例のライン走査カメラを例示するブロック図であり、図５Ｄは、一実施形態による、複数の線形アレイを有する一例のラ

イン走査カメラを例示するブロック図である。

【発明を実施するための形態】

【００１４】

本明細書に開示される特定の実施形態は、光路に沿った特定の距離寸法において、試料と対物レンズとの間の相対的な移動なしで試料を３Ｄ走査および２Ｄ走査するためのシステムおよび方法を提供する。この説明を読んだ後、様々な代替の実施形態および代替の用途において本発明をどのように実施することができるかが当業者にとって明らかになるであろう。但し本発明の種々の実施形態をここに記載してきたが、これらの実施形態は単なる一例として提示されており、限定ではないことを理解されたい。したがって、様々な代替の実施形態のこの詳細な説明は、添付の特許請求の範囲に示されるように、本発明の範囲または広がりを限定するものと解釈されるべきではない。

【００１５】

図１は、一実施形態による、２Ｄおよび３Ｄの固定式Ｚ走査の一例のシステム１０を例示するブロック図である。例示される実施形態では、システム１０は、試料３０を支持する可動式ステージ２０を含む。システム１０はまた、「画素」または「ピクセル」とも呼ばれる複数の個々の光応答性素子４５を含むチルトエリアセンサ４０も含む。ピクセルの集まりは、線形アレイ４７内に配置され、各線形アレイ４７は、ステージ２０に対して異なる画像面内に位置決めされる。有利には、センサ４０が傾けられる角度５０（θでラベル付けされる）は、ピクセル４５の各線形アレイ４７をステージ２０に対して異なる画像面内に位置決めし易くする。システム１０はまた、光路内の対物レンズなどの結像光学系６０も含む。

【００１６】

試料３０の視野がチルトセンサ４０に投影される際、各々の個々の線形アレイ４７は、他の線形アレイ４７と異なる画像面内に位置決めされる。よって、ステージ２０が移動する際、個々の線形アレイ４７の各々は、アレイのそれぞれの画像面において画像を走査する。有利には、このような位置決めによって、単一のチルトセンサ４０が、ステージ２０の進行する移動中に、異なる画像面の各々において２Ｄ画像を走査することが可能になる。そうする中で、単一のチルトセンサ４０は、ステージ２０の１回の移動の中で試料３０の一部分（例えばストリップ）の全体の厚さを走査することができる。その後、異なる画像面における個々の２Ｄ画像を結合して試料３０の一部分の連続３Ｄボリューム画像にすることができる。このようにして、ステージと結像光学系６０との間のいかなる相対的なＺ軸移動もなく、試料の一部分の３Ｄボリューム画像を生成することができる。有利には、複数の部分（例えばストリップ）を結合して試料全体の３Ｄボリューム画像を生成することができる。

【００１７】

図２は、一実施形態による、２Ｄおよび３Ｄの固定式Ｚ走査の一例のシステム１５を例示するブロック図である。例示の実施形態では、チルトセンサ４０は、各々が複数の個々のピクセルを含む複数の線形アレイ４７を含む。センサ４０は、センサ４０の各線形アレイ４７を、試料３０を支持するステージ（図示せず）に対して異なる画像面内(Z_1、Z_2、Z_3、Z_4、Z_5など)に位置決めする角度５０（θでラベル付けされる）で傾けられる。線形アレイ４７がステージ２０に対してそのそれぞれの画像面に投影される際、それらは、試料３０内の異なる高さの位置（L'_1、L'_2、L'_3、L'_4、L'_5）で図示される。光路（Ｚ）寸法における線形アレイの間の距離（ΔＺ）は、センサ４０が傾けられる角度５０（θでラベル付けされる）によって決定され、各線形アレイ４７の間の距離（ΔＬ）は、以下の式の通りである。

（ΔＺ）＝（ΔＬ）*Sin（θ）

【００１８】

一例の実施形態

試料を支持するステージと結像光学系（例えば対物レンズ）との間の相対的な移動がない３Ｄ走査用に構成された第１の実施形態では、デジタル走査装置は、標本を支持し、ほ

ぼ一定の速度で標本を移動させるように構成された電動式ステージを備える。装置はまた、標本の一部分を照らすように構成された照明システムと、標本の照らされた部分を見るために位置決めされた対物レンズとを含む。

【００１９】

デジタル走査装置はまた、対物レンズと光学的に結合されたカメラも含む。カメラは、少なくとも２つの線形アレイ内に配置された複数の光応答性素子（ピクセル）を含む。第１の線形アレイのピクセルは、電動式ステージに対して第１の画像面内に位置決めされ、第２の線形アレイのピクセルは、電動式ステージに対して第２の画像面内に位置決めされる。

【００２０】

デジタル走査装置はまた、電動式ステージの第１の移動中の第１の画像面内の複数のピクセルからの光度を処理して、第１の画像面内の標本の第１の部分の第１の画像を生成するように構成されたプロセッサも含む。プロセッサはまた、電動式ステージの同一の第１の移動中の第２の画像面内の複数のピクセルからの光度を処理して、第２の画像面内の標本の第１の部分の第２の画像を生成するようにも構成される。プロセッサはまた、標本の第１の部分の連続３Ｄボリューム画像になるように第１の画像と第２の画像を位置合わせするように構成されてよい。連続３Ｄボリューム画像の生成は有利には、標本を支持するステージと結像光学系（例えば対物レンズ）との間の相対的な移動なしで達成される。

【００２１】

デジタル走査装置のカメラはまた、例えば十（１０）個、千（１０００）個、四千（４０００）個などの多数の線形アレイのピクセルを含んでよく、またはさらにより多くの線形アレイがカメラに含まれる場合もある。線形アレイの個々のピクセルは各々、同一の視野の深度（被写界深度と呼ばれる）を有することから、線形アレイによってカバーされる被写界深度は、線形アレイが位置決めされる画像面を画定する。したがってカメラ内の線形アレイの配置は、隣接する線形アレイの画像面が当接する、重なり合う、またはそれらの間に空白を有するようなものであり得る。有利には、個々の線形アレイによって決定されるようなカメラ全体によってカバーされる被写界深度は、格別に厚みのある標本の全体の厚さを網羅し、それによりデジタル走査装置によって走査されるほぼ全ての標本の全体の厚さを網羅するのに十分な大きさであるように構成することができる。一実施形態において、カメラ全体によってカバーされるＤｏＦは、１００ミクロンである。代替の実施形態では、カメラ全体のＤｏＦは、１０～１０００ミクロンの範囲であってよい。

【００２２】

追加として、デジタル走査装置のプロセッサは、異なる画像面内の異なる線形アレイによって取り込まれた標本の同一部分の複数の画像を位置合わせするように構成される。位置合わせされた画像は有利には、標本の一部分の全体の厚さの連続３Ｄボリューム画像を形成する。プロセッサはまた、標本全体の連続３Ｄボリューム画像なるように標本の複数の３Ｄボリューム画像の一部分を位置合わせしてもよい。

【００２３】

異なる構成では、デジタル走査装置の線形アレイは、カラー線形アレイ、時間遅延積分（ＴＤＩ）線形アレイまたはカラーＴＤＩ線形アレイを備えてもよい。

【００２４】

標本を支持するステージと結像光学系（例えば対物レンズ）との間の相対的な移動がない２Ｄ走査用に構成された第２の実施形態では、デジタル走査装置は、標本を支持し、ほぼ一定の速度で標本を移動させるように構成された電動式ステージと、標本の一部分を照らすように構成された照明システムと、標本の照らされた部分を見るために位置決めされた対物レンズと、対物レンズと光学的に結合されたカメラとを備える。

【００２５】

カメラは、第１の線形アレイ内に配置された第１の複数の光応答性素子（ピクセル）を含み、第１の線形アレイのピクセルは、電動式ステージに対して第１の画像面内に位置決めされ、電動式ステージの移動の方向に直交するように位置決めされる。第１の線形アレ

イのピクセルは、ほぼ一定の速度の電動式ステージと同期して光度を生成するように構成され、光度は、画像データの複数の第１のラインに変換される。

【００２６】

カメラはまた、第２の線形アレイ内に配置された第２の複数のピクセルも含んでおり、第２の線形アレイのピクセルは、電動式ステージに対して第２の画像面内に位置決めされ、これもまた電動式ステージの移動の方向に直交するように位置決めされる。第２の線形アレイのピクセルも同様に、ほぼ一定の速度の電動式ステージと同期して光度を生成するように構成される。光度は、画像データの複数の第２のラインに変換され、画像データの各第２のラインは、画像データの対応する第１のラインを有する。

【００２７】

デジタル走査装置はまた、例えばメリット関数を利用して、画像データの各第１のラインおよび画像データの各第２のラインに関する対照値を決定するように構成されたプロセッサも含む。プロセッサは、画像データの第１のラインの対照値を画像データのその対応する第２のラインの対照値と比較して、画像データの対応するラインの各グループにおける最も高い対照値を有する画像データのラインを決定する。画像データの対応するラインのグループ内の画像データのラインの数は、カメラにおける線形アレイの数と等しくなり得る。

【００２８】

プロセッサはまた、画像データの対応するラインの各グループから最も高い対照値を有する画像データのラインを結合して標本の表面の一部分の画像を生成するように構成される。これは有利には、標本を支持するステージと結像光学系（例えば対物レンズ）との間の相対的な移動なしで達成される。

【００２９】

デジタル走査装置のカメラはまた、例えば十（１０）個、千（１０００）個、四千（４０００）個などの多数の線形アレイのピクセルを含んでよく、またはさらにより多くの線形アレイがカメラに含まれる場合もある。線形アレイの個々のピクセルは各々、視野に対する同一の深度（被写界深度と呼ばれる）を有することから、線形アレイによってカバーされる被写界深度は、線形アレイが位置決めされる画像面を画定する。したがって、カメラ内の線形アレイの配置は、隣接する線形アレイの画像面が当接する、重なり合う、またはそれらの間に空白を有するようなものであり得る。有利には、個々の線形アレイによって決定されるようなカメラ全体によってカバーされる被写界深度は、デジタル走査装置によって走査される標本の表面の、光路に対する全範囲を網羅するように十分な大きさであるように構成することができる。一実施形態において、カメラ全体によってカバーされるＤｏＦは、１００ミクロンである。代替の実施形態では、カメラ全体のＤｏＦは、１０～１０００ミクロンの範囲であってよい。

【００３０】

追加として、デジタル走査装置のプロセッサは、異なる画像面内の異なる線形アレイによって取り込まれた標本の同一部分の複数の画像を位置合わせするように構成される。位置合わせされた画像は有利には、標本の一部分の全体の厚さの連続３Ｄボリューム画像を形成する。プロセッサはまた、標本全体の連続３Ｄボリューム画像になるように標本の複数の３Ｄボリューム画像の一部分を位置合わせしてもよい。

【００３１】

異なる構成では、デジタル走査装置の線形アレイは、カラー線形アレイ、時間遅延積分（ＴＤＩ）線形アレイまたはカラーＴＤＩ線形アレイを備えてもよい。

【００３２】

一例のプロセス

図３は、一実施形態による、３Ｄの固定式Ｚ走査の一例のプロセスを例示するフローチャートである。プロセスは、特定の配置および特定のステップの順序で例示されるが、プロセスは、より少ない、より多い、あるいは異なるステップならびに異なる配置および／または異なるステップの順序で実施される場合もある。プロセスは、デジタル走査装置の

少なくとも１つのハードウェアプロセッサによって実施され得ることを理解されたい。

【００３３】

例示されるように、ステップ３１０および３１５が、走査される標本または他の試料の各部分に対して実行される。具体的には、走査すべき部分が残っている場合（すなわちステップ３０５では「はい」）、ステップ３１０において、その部分が、異なる画像面内に複数の線形アレイを有するチルトカメラによって走査されて、異なる画像面の各々において標本の一部分を同時に検知する。標本の一部分は、デジタル走査装置の対物レンズと標本との間の距離は固定されたまま検知されてよい。その後、ステップ３１５において、異なる画像面の各々に標本の検知された部分を有するように連続ボリューム画像が生成される。一方、走査すべき標本の部分が残っていない場合（すなわちステップ３０５では「いいえ」）、ステップ３２０において、標本の連続ボリューム画像（例えば標本全体または標本のより大きな部分）になるように標本の各々の検知した部分に関する連続ボリューム画像を位置合わせする。

【００３４】

図４は、一実施形態による、２Ｄの固定式Ｚ走査の一例のプロセスを例示するフローチャートである。プロセスは、特定の配置および特定のステップの順序で例示されるが、プロセスは、より少ない、より多い、あるいは異なるステップならびに異なる配置および／または異なるステップの順序で実施される場合もある。プロセスは、デジタル走査装置の少なくとも１つのハードウェアプロセッサによって実施され得ることを理解されたい。

【００３５】

例示されるように、ステップ４１０～４３５は、走査される標本または他の試料の各部分に対して実行される。具体的には、走査すべき部分が残っている場合（すなわちステップ４０５では「はい」）、ステップ４１０において、その部分が、異なる画像面内に複数の線形アレイを有するチルトカメラによって走査されて、異なる画像面の各々において標本の一部分を同時に検知する。その後、ステップ４２０が、チルトカメラ内の各線形アレイに対して実行される。具体的には、考慮すべき線形アレイが残っている場合（すなわちステップ４１５では「はい」）、ステップ４２０において、その線形アレイに関して対照値（例えば平均対照値）が計算される。対照値は、何らかの開示された方法または周知の方法で計算されてよい。

【００３６】

一方、対照値が、カメラ内の全ての線形アレイに対して計算された場合（すなわちステップ４１５では「いいえ」）、線形アレイの全体にわたる対応するラインの各セットに対してステップ４３０が実行される。具体的には、カメラ内の各線形アレイは画像データの複数のラインを生成し、画像データの各ラインは、カメラ内の他の線形アレイの各々における画像データのラインに対応している。所与のセットの対応するラインにある各ラインは、そのセット内の他のラインと同一の標本の視野の画像データを表しているが、そのセット内の他のラインとは異なる画像面で取り込まれた画像データを表していることを理解されたい。対応するラインのこのようなセット（すなわち、異なる画像面内の線形アレイの各々によって生成されたラインで構成される）の各々が考慮される。考慮すべき対応するラインのセットが残っている場合（すなわちステップ４２５では「はい」）、ステップ４３０において、対応するラインの次のセットが考慮され、また最も高い対照値を有するセットの中のラインが選択される。一方、対応するラインの全てのセットが考慮された場合（すなわちステップ４２５では「いいえ」）、ステップ４３５において、対応するラインのセットの各々から選択された最も高い対照ラインを結合して標本の一部分の画像にする。

【００３７】

最後に、全ての部分が走査された場合（すなわちステップ４０５では「いいえ」）、ステップ４４０において、ステップ４３５の様々な繰り返しの中で生成された一部分の画像を位置合わせして標本の画像（例えば標本全体または標本のより大きな部分）にする。

【００３８】

一例の走査装置

図５Ａは、本明細書で説明される様々な実施形態と関連して使用され得る、一例のプロセッサ使用可能デバイス５５０を例示するブロック図である。デバイス５５０の代替の形式もまた、当業者によって理解されるように使用されてもよい。例示される実施形態では、デバイス５５０は、１つまたは複数のプロセッサ５５５、１つまたは複数のメモリ５６５、１つまたは複数のモーションコントローラ５７０、１つまたは複数のインタフェースシステム５７５、１つまたは複数の試料５９０を有する１つまたは複数のスライドガラス５８５を各々が支持する１つまたは複数の可動ステージ５８０、試料を照らす１つまたは複数の照明システム５９５、光学軸に沿って進む光路６０５を各々が画定する１つまたは複数の対物レンズ６００、１つまたは複数の対物レンズポジショナ６３０、１つまたは複数の任意選択の落射照明システム６３５（例えば、蛍光発光スキャナシステムに含まれる）、１つまたは複数の集束光学系６１０、１つまたは複数のライン走査カメラ６１５および／または１つまたは複数の追加のカメラ６２０（例えばライン走査カメラまたはエリア走査カメラ）であって、その各々が試料５９０（例えば試料２１０に対応する）および／またはスライドガラス５８５（例えばスライド２００に対応する）上で別個の視野６２５を画定する１つまたは複数のライン走査カメラ６１５および／または１つまたは複数の追加のカメラ６２０と、を備える、デジタル撮像デバイス（本明細書では、スキャナシステム、走査システム、走査装置、デジタル走査装置、デジタルスライド走査装置などとも称される）として提示される。スキャナシステム５５０の様々な要素は、１つまたは複数の通信バス５６０を介して通信可能に結合される。簡略化のために、スキャナシステム５５０の様々な要素の各々のうちの１つまたは複数が存在する場合があるが、それらの要素は、適切な情報を搬送するために複数で説明する必要があるときを除いて、単数で説明される。

【００３９】

１つまたは複数のプロセッサ５５５は、例えば命令を並列に処理することが可能な中央処理装置（「ＣＰＵ」）および別個のグラフィックプロセシングユニット（「ＧＰＵ」）を含んでもよく、あるいは１つまたは複数のプロセッサ５５５は、命令を並列に処理することが可能なマルチコアプロセッサを含んでもよい。追加の別個のプロセッサが、特定の構成要素を制御するため、または画像処理などの特定の機能を実行するために設けられてもよい。例えば、追加のプロセッサは、データ入力を管理する補助プロセッサ、浮動小数点数学演算を実行する補助プロセッサ、信号処理アルゴリズムの高速実行に適切なアーキテクチャを有する特殊目的プロセッサ（例えば、デジタルシグナルプロセッサ）、メインプロセッサに従属するスレーブプロセッサ（例えば、バックエンドプロセッサ）、ライン走査カメラ６１５、ステージ５８０、対物レンズ２２５および／またはディスプレイ（図示せず）を制御するための追加のプロセッサを含んでもよい。そのような追加のプロセッサは、別個の離散プロセッサであってもよく、またはプロセッサ５５５と統合されてもよい。

【００４０】

メモリ５６５は、プロセッサ５５５によって実行することができるプログラムに関するデータおよび命令の記憶装置を提供する。メモリ５６５は、データおよび命令を格納する１つまたは複数の揮発性および／または不揮発性コンピュータ可読記憶媒体を含んでよく、例えばランダムアクセスメモリ、読み出し専用メモリ、ハードディスクドライブ、着脱可能記憶ドライブなどを含んでもよい。プロセッサ５５５は、メモリ５６５に格納された命令を実行し、スキャナシステム５５０の全体的な機能を実行するために、通信バス５６０を介してスキャナシステム５５０の様々な要素と通信するように構成される。

【００４１】

１つまたは複数の通信バス５６０は、アナログ電気信号を搬送するように構成された通信バス５６０を含んでもよく、またデジタルデータを搬送するように構成された通信バス５６０を含んでもよい。したがって、１つまたは複数の通信バス５６０を介したプロセッサ５５５、モーションコントローラ５７０および／またはインタフェースシステム５７５

からの通信は、電気信号およびデジタルデータの両方を含んでもよい。プロセッサ５５５、モーションコントローラ５７０および／またはインタフェースシステム５７５はまた、無線通信リンクを介して、走査システム５５０の様々な要素のうちの１つまたは複数と通信するように構成されてもよい。

【００４２】

モーション制御システム５７０は、ステージ５８０のＸ、Ｙおよび／またはＺ移動（Ｘ－Ｙ面内）および／または対物レンズ６００のＸ、Ｙおよび／またはＺ移動（例えば、対物レンズポジショナ６３０を介してＸ－Ｙ面に対して直交してＺ軸に沿った）を正確に制御し調整するように構成される。モーション制御システム５７０はまた、スキャナシステム５５０におけるいずれの他の移動部分の移動を制御するようにも構成される。例えば、蛍光発光スキャナの実施形態では、モーション制御システム５７０は、落射照明システム６３５において光学フィルタなどの移動を調整するように構成される。

【００４３】

インタフェースシステム５７５は、スキャナシステム５５０が他のシステムおよび人的操作と連動することを可能にする。例えば、インタフェースシステム５７５は、オペレータに直接情報を提供する、および／またはオペレータからの直接の入力を可能にするユーザインタフェースを含んでもよい。インタフェースシステム５７５はまた、走査システム５５０と、直接接続された１つまたは複数の外部デバイス（例えば、プリンタ、着脱可能記憶媒体）またはネットワーク（図示せず）を介してスキャナシステム５５０に接続された画像サーバシステム、オペレータステーション、ユーザステーション、および管理サーバシステムなどの外部デバイスとの間の通信およびデータ転送を促進するように構成される。

【００４４】

照明システム５９５は、試料５９０の一部分を照射するように構成される。照明システムは、例えば、光源および照明光学系を含んでもよい。光源は、光出力を最大化する凹型反射ミラーと、熱を抑制するＫＧ－１フィルタとを有する可変輝度ハロゲン光源を備えてもよい。光源はまた、任意の種類のアークランプ、レーザまたは他の光源を備える場合もある。一実施形態では、照明システム５９５は、透過モードにおいて試料５９０を照射し、その結果、ライン走査カメラ６１５および／またはカメラ６２０は、試料５９０を通じて伝送された光エネルギーを検知する。代替として、または組み合わせて、照明システム５９５はまた、反射モードにおいて試料５９０を照射するように構成されてもよく、その結果、ライン走査カメラ６１５および／またはカメラ６２０は、試料５９０から反射された光エネルギーを検知する。照明システム５９５は、光学顕微鏡検査の任意の既知のモードにおける顕微鏡の試料５９０の検査に適するように構成されてもよい。

【００４５】

一実施形態では、スキャナシステム５５０は、任意選択で、蛍光発光走査に合わせてスキャナシステム５５０を最適化する落射照明システム６３５を含む。蛍光発光走査は、蛍光発光分子を含む試料５９０の走査であり、蛍光発光分子は、特定の波長で光を吸収する（励起）ことができる感光性分子である。このような感光性分子はまた、より高い波長において光を放出する（放射）。このようなフォトルミネセンス現象の効率性が非常に低いことが理由で、放射される光の量が非常に少ない場合が多い。このように放射される光の量が少ないことは、典型的には、試料５９０を走査しデジタル化するための従来の技術（例えば、透過モード顕微鏡検査）の妨げとなる。有利なことに、スキャナシステム５５０の任意選択の蛍光発光スキャナシステムの実施形態では、複数の線形センサアレイを含むカメラ６１５および／または６２０（例えば、時間遅延統合（「ＴＤＩ」）ライン走査カメラ）を使用することで、カメラ６１５および／または６２０の複数の線形センサアレイの各々に試料５９０の同一の領域を暴露することによってライン走査カメラの光に対する感度を高めることができる。これは、少ない放射光によって微弱な蛍光発光試料を走査する際にとりわけ有益である。

【００４６】

したがって、蛍光発光スキャナシステムの実施形態では、カメラ６１５および／または６２０の少なくとも１つは好ましくはモノクロＴＤＩライン走査カメラである。有利なことに、モノクロ画像は、それらが、試料に存在する様々なチャネルからの実信号のより正確な表現を提供することが理由で、蛍光発光顕微鏡検査において理想的である。当業者によって理解されるように、蛍光発光試料５９０は、異なる波長で光を放射する複数の蛍光染料によりラベル付けすることができ、このような異なる波長は「チャネル」とも称される。

【００４７】

さらに、様々な蛍光発光試料のローエンド信号レベルおよびハイエンド信号レベルは、カメラ６１５および／または６２０が検知するために広いスペクトルの波長を提示するために、カメラ６１５および／または６２０が検知することができるローエンド信号レベルおよびハイエンド信号レベルも同じように広いことが望ましい。したがって、蛍光発光スキャナの実施形態では、蛍光発光走査システム５５０において使用されるカメラ６１５および／または６２０の少なくとも１つは、モノクロ１０ビットの６４個の線形アレイのＴＤＩライン走査カメラである。走査システム５５０の蛍光発光スキャナの実施形態による使用のためにカメラ６１５および／または６２０についての様々なビット深度を採用することができることに留意すべきである。

【００４８】

可動ステージ５８０は、プロセッサ５５５またはモーションコントローラ５７０の制御の下での正確なＸ－Ｙ移動のために構成される。可動ステージはまた、プロセッサ５５５またはモーションコントローラ５７０の制御の下でのＺ移動のために構成されてもよい。可動ステージは、カメラ６１５および／または６２０による画像データを取り込みの間、試料を所望の位置に位置付けるように構成される。可動ステージはまた、走査方向においてほぼ一定の速度まで試料５９０を加速させ、その後、カメラ６１５および／または６２０の少なくとも１つによる画像データ取り込みの間、ほぼ一定の速度を維持するように構成される。一実施形態では、スキャナシステム５５０は、可動ステージ５８０上での試料５９０の位置において支援するために高精度かつ厳格に調整されたＸ－Ｙグリッドを採用してもよい。一実施形態では、可動ステージ５８０は、Ｘ軸およびＹ軸の両方において採用された高精度エンコーダを有するリニアモータに基づくＸ－Ｙステージである。例えば、非常に正確なナノメータエンコーダを、走査方向における軸上で、および走査方向に垂直な方向で、かつ走査方向と同一平面にある軸上で使用することができる。ステージはまた、試料５９０がその上に配置されたスライドガラス５８５を支持するようにも構成される。

【００４９】

試料５９０（試料２１０に相当する）は、光学顕微鏡検査によって検査され得るどんなものであってもよい。例えば、顕微鏡スライドガラス５８５（スライド２００に相当する）は、組織および細胞、染色体、ＤＮＡ、タンパク質、血液、骨髄、尿、バクテリア、気泡、生検材料、または死亡しているか、生存しているかのいずれかであり、着色されているか、着色されていないかのいずれかであり、ラベル付けされているか、ラベル付けされていないかのいずれかである、任意の他のタイプの生物材料または物質を含む標本についての観察用の基板として頻繁に使用される。試料５９０はまた、マイクロアレイとして一般的に知られている任意の試料および全ての試料を含む、任意のタイプのスライドもしくは他の基板上に堆積された任意のタイプのＤＮＡ、またはｃＤＮＡもしくはＲＮＡなどのＤＮＡ関連材料、またはタンパク質の配列であってもよい。試料５９０は、マイクロタイタープレート（例えば、９６ウェルプレート）であってもよい。試料５９０の他の例には、集積回路基板、電気泳動レコード、ペトリ皿、フィルム、半導体材料、法医学材料または機械加工部品が含まれる。

【００５０】

対物レンズ６００は、対物レンズポジショナ６３０上に取り付けられ、対物レンズポジショナ６３０は、一実施形態では、対物レンズ６００によって画定された光学軸に沿って

対物レンズ６００を移動させるために非常に正確なリニアモータを採用する。例えば、対物レンズポジショナ６３０のリニアモータは、５０ナノメートルのエンコーダを含んでもよい。Ｘ、Ｙおよび／またはＺ軸におけるステージ５８０および対物レンズ６００の相対的な位置は、走査システム５５０全体の動作のためにコンピュータ実行可能なプログラムされたステップを含む、情報および命令を格納するためのメモリ５６５を採用するプロセッサ５５５の制御の下でモーションコントローラ５７０を使用して閉ループ方式において調整され制御される。

【００５１】

一実施形態では、対物レンズ６００は、望ましい最高空間分解能に対応する開口数を有する平面アポクロマート（「ＡＰＯ」）無限補正対物レンズであり、対物レンズ６００は、透過モード照明顕微鏡検査、反射モード照明顕微鏡検査および／または落射照明モード蛍光発光顕微鏡検査に適切である（例えば、Ｏｌｙｍｐｕｓ　４０Ｘ、０．７５ＮＡもしくは２０Ｘ、０．７５ＮＡ）。有利なことに、対物レンズ６００は、色収差および球面収差を補正することが可能である。対物レンズ６００が無限に補正されるため、集束光学系６１０は、対物レンズ６００より上で光路６０５内に配置することができ、この場合、対物レンズを通過する光ビームは平行光ビームとなる。集束光学系６１０は、対物レンズ６００によって取り込まれた光信号をカメラ６１５および／または６２０の光応答性素子上に集束させ、フィルタ、倍率変換器レンズなどの光学構成要素を含んでもよい。集束光学系６１０と組み合わされた対物レンズ６００は、走査システム５５０に関する全倍率を提供する。一実施形態では、集束光学系６１０は、チューブレンズおよび任意選択の２Ｘの倍率変換器を包含してもよい。有利なことに、２Ｘの倍率変換器によって、本来の２０Ｘの対物レンズ６００が４０Ｘの倍率で試料５９０を走査することが可能になる。

【００５２】

カメラ６１５および／または６２０のうちの１つまたは複数は、画素（「ピクセル」）の少なくとも１つの線形アレイを含んでよい。カメラ６１５および／または６２０は、モノクロであってもカラーであってもよい。カラーライン走査カメラは典型的には、少なくとも３つの線形アレイを有するが、モノクロライン走査カメラは、単一の線形アレイまたは複数の線形アレイを有する場合がある。カメラの一部としてパッケージ化されていようと、撮像電子モジュールにカスタム統合されていようと任意のタイプの単数または複数の線形アレイも同様に使用することができる。例えば、３つの線形アレイ（「赤－緑－青」、すなわち「ＲＧＢ」）カラーライン走査カメラまたは９６個の線形アレイモノクロＴＤＩが使用されてもよい。ＴＤＩライン走査カメラは典型的には、標本の、以前に撮像された領域からの強度データを合計することによって、出力信号において大幅に良好な信号対雑音比（「ＳＮＲ」）を提供し、統合ステージの数の平方根に比例するＳＮＲにおける増大をもたらす。ＴＤＩライン走査カメラは、複数の線形アレイを含む。例えば、ＴＤＩライン走査カメラは、２４個、３２個、４８個、６４個、９６個、またはそれより多い線形アレイと共に利用可能である。スキャナシステム５５０はまた、５１２個のピクセルを有するもの、１０２４個のピクセルを有するもの、および４０９６個ものピクセルを有するその他のものを含めた、様々な形式で製造された線形アレイも支持する。同様に、様々なピクセルサイズを有する線形アレイもまた、スキャナシステム５５０において使用することができる。カメラ６１５および／または６２０のための任意のタイプのライン走査カメラの選択に関する突出した要件は、ステージ５８０の動きをライン走査カメラ６１５のラインレートと同期させることができ、その結果、試料５９０のデジタル画像取り込みの間、ステージ５８０がライン走査カメラに対して移動することができることである。

【００５３】

ライン走査カメラ６１５および／または６２０によって生成された画像データは、メモリ５６５の一部分に格納され、プロセッサ５５５によって処理されて試料５９０の少なくとも一部分の連続デジタル画像を生成する。連続デジタル画像は、プロセッサ５５５によってさらに処理することができ、修正された連続するデジタル画像もメモリ５６５に格納することができる。

【００５４】
代替の一実施形態では、カメラ６１５および／または６２０は、一連の物理的に統合されたライン走査カメラとして機能するために、各ラインが独立したエリア走査カメラである場合もある。さらに、エリア走査カメラの各ライン内にあるピクセルの全てが光路に対して同一の画像面内にあるように、かつ任意の２つの別個のラインの２つのピクセルがいずれも光路に対して同一の画像面内にないように、個々のラインの各々を光路に沿った異なる距離に論理的に位置決めすることができる。有利なことには、このようなカメラの構成によって、組み合わされたエリア走査カメラ６１５および／または６２０が複数の画像面において厚みのある標本を撮像し、それにより厚みのある標本のボリューム画像を構築することを可能にする。代替として、または組み合わせて、このようなカメラの構成によって、各Ｘ－Ｙ位置において最も高い対照値を有する個々のラインを他の最も高い対照値を有する個々のラインと合体させて標本の表面の十分に焦点が合った２Ｄ画像を構築することが可能になる。

【００５５】
動作中、スキャナシステム５５０の様々な構成要素およびメモリ５６５に格納されたプログラムモジュールは、スライドガラス５８５上に配置された試料５９０の自動走査およびデジタル化を可能にする。スライドガラス５８５は、試料５９０を走査するためにスキャナシステム５５０の可動ステージ５８０上に確実に配置される。プロセッサ５５５の制御の下で可動ステージ５８０は、ライン走査カメラ６１５および／または６２０による検知のためにほぼ一定の速度まで試料５９０を加速させ、この場合、ステージの速度はライン走査カメラ６１５のラインレートと同期する。画像データの１つのストリップを走査した後、可動ステージ５８０は減速し、試料をほぼ完全に停止するようにする。可動ステージ５８０は次いで、画像データの後続のストリップ（例えば、隣接するストリップ）の走査のために試料５９０を位置付けるために走査方向に直交するように移動する。試料５９０の全ての部分または試料５９０全体が走査されるまで追加のストリップが続いて走査される。

【００５６】
例えば、試料５９０のデジタル走査の間、試料５９０のデジタル画像は、画像のストリップを形成するために一緒に結合された複数の視野として取得される。複数の隣接する画像ストリップも同様に、試料５９０の一部分またはその全体のデジタル画像を形成するために一緒に結合される。試料５９０の走査処理は、垂直画像ストリップまたは水平画像ストリップを取得することを含んでもよい。試料５９０の走査処理は、上から下、下から上、またはその両方（双方向）のいずれであってもよく、試料上の任意の地点で開始してもよい。代替として、試料５９０の走査処理は、左から右、右から左、またはその両方（双方向）のいずれであってもよく、試料上の任意の地点で開始してもよい。加えて、画像ストリップは、隣接するように、または連続するように取得される必要はない。さらに、試料５９０の結果として生じる画像は、試料５９０の全体の画像である場合もあれば、試料５９０の一部分のみの画像である場合もある。

【００５７】
一実施形態では、コンピュータ実行可能命令（例えば、プログラムされたモジュールおよびソフトウェア）がメモリ５６５に格納され、実行される際、走査システム５５０が本明細書で説明される様々な機能を実行することを可能にする。この説明では、用語「コンピュータ可読記憶媒体」は、プロセッサ５５５による実行のためにコンピュータ実行可能命令を格納し、走査システム５５０に提供するのに使用される任意の媒体を指すのに使用される。このような媒体の例には、メモリ５６５、および直接的、または例えばネットワーク（図示せず）を介して間接的のいずれかで走査システム５５０と通信可能に結合された任意の取り外し可能な、または外部の記憶媒体（図示せず）が含まれる。

【００５８】
図５Ｂは、単一の線形アレイ６４０を有するライン走査カメラを例示しており、その各々は電荷結合素子（「ＣＣＤ」）アレイとして実装されてよい。単一の線形アレイ６４０

は、複数の個々のピクセル６４５を含む。例示される実施形態では、単一の線形アレイ６４０は、４０９６個のピクセルを有する。代替の実施形態では、線形アレイ６４０は、より多くの、またはより少ないピクセルを有する場合もある。例えば、線形アレイの一般的な形式は、５１２個、１０２４個および４０９６個のピクセルを含む。ピクセル６４５は、直線方式で配列されて、線形アレイ６４０についての視野６２５を画定する。視野のサイズは、スキャナシステム５５０の倍率に応じて変化する。

【００５９】

図５Ｃは、３つの線形アレイを有するライン走査カメラを例示しており、その各々がＣＣＤアレイとして実装されてよい。３つの線形アレイが結合してカラーアレイ６５０を形成する。一実施形態では、カラーアレイ６５０内の各々の個々の線形アレイは、異なる色の強さ、例えば、赤色、緑色または青色を検出する。カラーアレイ６５０内の各々の個々の線形アレイからのカラー画像データが結合されてカラー画像データの単一の視野６２５を形成する。

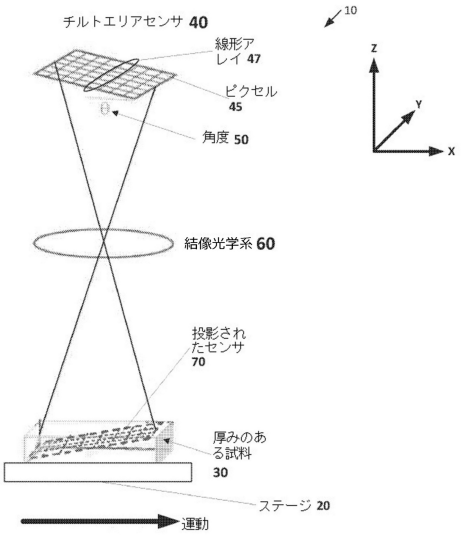
【００６０】

図５Ｄは、複数の線形アレイを有するライン走査カメラを例示しており、その各々がＣＣＤアレイとして実装されてよい。複数の線形アレイが結合してＴＤＩアレイ６５５を形成する。有利なことに、ＴＤＩライン走査カメラは、標本の、以前に撮像された領域からの強度データを合計することによって、その出力信号において大幅に良好なＳＮＲを提供し、線形アレイの数（統合ステージとも称される）の平方根に比例するＳＮＲにおける増大をもたらす。ＴＤＩライン走査カメラは、より多様な数の線形アレイを含んでもよい。例えば、ＴＤＩライン走査カメラの一般的な形式は、２４個、３２個、４８個、６４個、９６個、１２０個またはそれより多い線形アレイを含む。

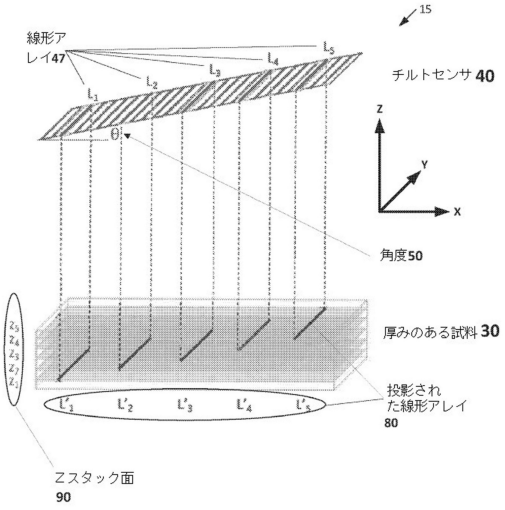
【００６１】

開示される実施形態の上記の説明は、いずれかの当業者が本発明を作成する、または使用することを可能にするために提供される。それらの実施形態に対する様々な修正は、当業者にとって容易に明らかであり、本明細書で説明された一般的な原理は、本発明の精神または範囲から逸脱することなく他の実施形態に適用することができる。よって、本明細書で提示される説明および図面は、本発明の現時点で好ましい実施形態を表しており、したがって本発明によって広く検討される主題を代表するものであることを理解されたい。本発明の範囲は、当業者にとって明白になり得る他の実施形態を完全に包含すること、ならびに本発明の範囲はこれにより限定されないことをさらに理解されたい。

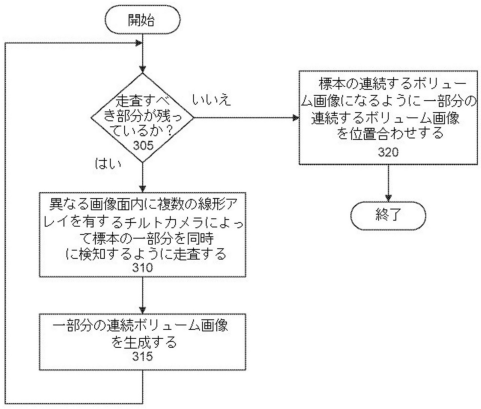
【図１】


10
チルトエリアセンサ 40
線形アレイ 47
ピクセル 45
角度 50
結像光学系 60
投影されたセンサ 70
厚みのある試料 30
ステージ 20
運動
Z
Y
X

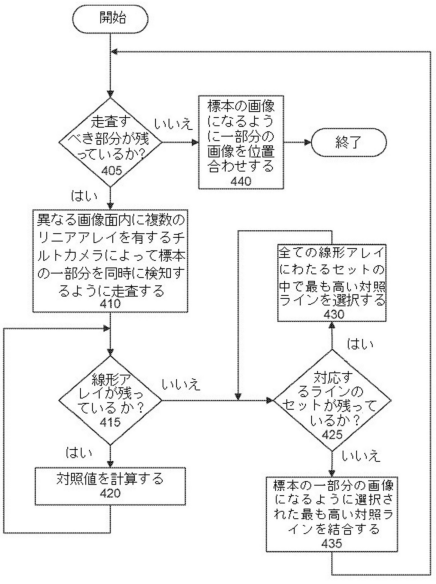
【図２】


15
線形アレイ47
チルトセンサ 40
角度50
厚みのある試料 30
投影された線形アレイ 80
Zスタック面 90
Z
Y
X

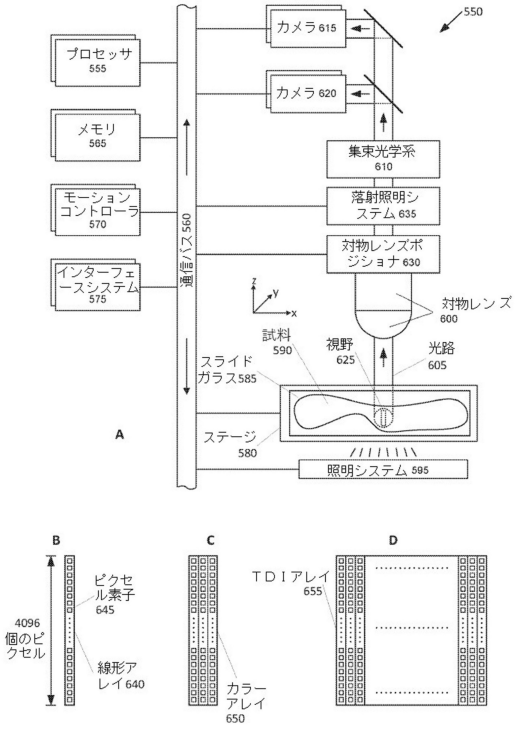
【図３】


開始
走査すべき部分が残っているか？ 305
いいえ
はい
標本の連続するボリューム画像になるように一部分の連続するボリューム画像を位置合わせする 320
終了
異なる画像面内に複数の線形アレイを有するチルトカメラによって標本の一部分を同時に検知するように走査する 310
一部分の連続ボリューム画像を生成する 315

【図４】


開始
走査すべき部分が残っているか？ 405
いいえ
はい
標本の画像になるように一部分の画像を位置合わせする 440
終了
異なる画像面内に複数のリニアアレイを有するチルトカメラによって標本の一部分を同時に検知するように走査する 410
線形アレイが残っているか？ 415
いいえ
はい
対照値を計算する 420
全ての線形アレイにわたるセットの中で最も高い対照ラインを選択する 430
対応するラインのセットが残っているか？ 425
はい
いいえ
標本の一部分の画像になるように選択された最も高い対照ラインを結合する 435

【図５】


550
プロセッサ 555
メモリ 565
モーションコントローラ 570
インターフェースシステム 575
通信バス 560
カメラ 615
カメラ 620
集束光学系 610
落射照明システム 635
対物レンズポジショナ 630
対物レンズ 600
試料 590
視野 625
光路 605
スライドガラス 585
ステージ 580
照明システム 595
A
B
4096個のピクセル
ピクセル素子 645
線形アレイ 640
C
カラーアレイ 650
D
TDIアレイ 655

フロントページの続き

(74)代理人 100098501
弁理士 森田 拓
(74)代理人 100116403
弁理士 前川 純一
(74)代理人 100135633
弁理士 二宮 浩康
(74)代理人 100162880
弁理士 上島 類
(72)発明者 ユンルー ゾウ
アメリカ合衆国 カリフォルニア ビスタ パーク センター ドライブ １３６０
(72)発明者 ペイマン ナジマバディ
アメリカ合衆国 カリフォルニア ビスタ パーク センター ドライブ １３６０

審査官 森内 正明

(56)参考文献 米国特許出願公開第２０１４／０１２５７７６（ＵＳ，Ａ１）
特表２０１７－５１６４０１（ＪＰ，Ａ）
米国特許出願公開第２００９／０２３１６８９（ＵＳ，Ａ１）
特表２００８－５００６４３（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｇ０１Ｎ ２１／００ － ２１／０１
Ｇ０１Ｎ ２１／１７ － ２１／６４
Ｇ０２Ｂ ２１／００ － ２１／３６