

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公 開 特 許 公 報(A)

(11) 特許出願公開番号
特開2015-29461
(P2015-29461A)

(43) 公開日 平成27年2月16日 (2015. 2. 16)

(51) Int.Cl.
C 1 2 M 1/00 (2006.01)
C 1 2 M 1/34 (2006.01)

F I
C 1 2 M 1/00
C 1 2 M 1/34

テーマコード (参考)
4 B 0 2 9
C
B

審査請求 未請求 請求項の数 6 O L (全 14 頁)

(21) 出願番号 特願2013-161165 (P2013-161165)
(22) 出願日 平成25年8月2日 (2013. 8. 2)

(71) 出願人 513196371
藤田 克昌
大阪府茨木市中穂積 1 - 6 - 1 2 - 4 0 1
(74) 代理人 100103894
弁理士 冢入 健
(72) 発明者 藤田 克昌
大阪府茨木市中穂積 1 - 6 - 1 2 - 4 0 1
Fターム(参考) 4B029 AA07 BB01 CC02 FA01 FA09
FA11 GA01 GB06

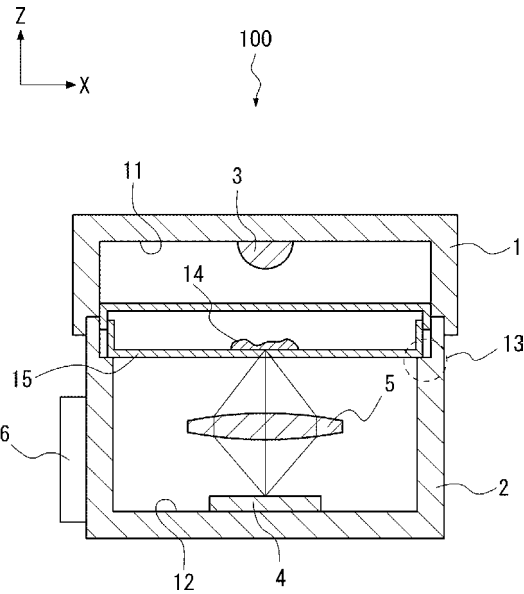
(54) 【発明の名称】 撮像装置

(57) 【要約】

【課題】 培養に適した環境において簡易な構成で生体試料を撮像すること。

【解決手段】 撮像装置 1 0 0 は、培養皿 1 5、光源 3 及び撮像素子 4 を有する。培養皿 1 5 は、内部に生体試料 1 4 が配置され、外部から生体試料 1 4 の光学観察が可能に構成される。光源 3 は、培養皿 1 5 を照明することができる。撮像素子 4 は、培養皿 1 5 を介して光源 3 と対向して配置される。撮像素子 4 は、光源 3 で照明された生体試料 1 4 を 3 倍以下の倍率で撮像する。

【選択図】 図 3



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

内部に生体試料が配置され、外部から前記生体試料の光学観察が可能に構成された試料保持手段と、

前記試料保持手段を照明する光源と、

前記試料保持手段を介して前記光源と対向して配置され、前記光源で照明された前記生体試料を 3 倍以下の倍率で撮像する撮像手段と、を備える、

撮像装置。

【請求項 2】

複数の前記撮像手段が第 1 の面上に配置され、

10

複数の前記光源が、前記複数の撮像手段のそれぞれに対応するように配置される、

請求項 1 に記載の撮像装置。

【請求項 3】

1 又は 2 以上の試料保持手段は、前記生体試料が流動するフローセルとして構成されるマイクロ流路が形成され、

前記マイクロ流路の複数箇所が観察できる位置に、前記複数の前記撮像手段の全部又は一部が配置される、

請求項 3 に記載の撮像装置。

【請求項 4】

前記試料保持手段内の前記生体試料と前記撮像手段との間の距離は 1 mm 以下であり、

20

1 つの前記撮像手段に対して前記光源である第 1 の光源及び第 2 の光源が設けられ、

前記第 1 の光源で照明した場合に前記 1 つの撮像手段が取得する像が、前記第 2 の光源で照明した場合に前記 1 つの撮像手段が取得する像に対して、前記 1 つの撮像手段の画素の略半分だけ位置が異なり、

請求項 1 乃至 3 のいずれか一項に記載の撮像装置。

【請求項 5】

前記試料保持手段と前記撮像手段との間に配置され、前記生体試料の像を前記撮像手段に結像させる光学系を更に備える、

請求項 1 乃至 4 のいずれか一項に記載の撮像装置。

【請求項 6】

30

前記撮像手段は、CCD 又は CMOS イメージセンサである、

請求項 1 乃至 5 のいずれか一項に記載の撮像装置。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、撮像装置に関する。

【背景技術】**【0002】**

近年の生物学研究、創薬研究、将来の ES (Embryonic Stem) 細胞や iPS 細胞の臨床応用などの分野では、刻々と変化する細胞や生体組織を長時間継続して観察、記録することが重要になってきている。例えば、様々な薬剤に対する細胞の応答は、いつ、どのようにして起こるか予想できない。また、ES 細胞や iPS 細胞の分化の制御には、経時的に変化する細胞の状態に合わせて、細かく培養条件を変化させる必要がある。そのため、細胞や生体組織の経時的な観察が不可欠である。

40

【0003】

一般に、このような細胞や生体組織の経時観察には、光学顕微鏡が用いられる。しかし、通常の光学顕微鏡では、細胞の活性を保ちながら観察を行うことができない。そのため、細胞や生体組織の活性を保つため、光学顕微鏡に細胞や生体組織の培養条件を維持できる培養装置を組み合わせる観察手法が用いられる。

【0004】

50

このような手法として、小型の培養インキュベーターを光学顕微鏡のステージに設置し、その内部に細胞培養皿を固定する手法が提案されている（特許文献１）。この手法では、ステージの細胞培養皿内の細胞や生体組織の活性を保ちつつ観察することができる。また、光学顕微鏡システム全体を細胞培養に適した場所（インキュベーター内）に設置する手法も提案されている（非特許文献１）。

【０００５】

他に、レンズアレイを用いて２５０倍～４５０倍程度の高倍率観察を行う手法も提案されている（非特許文献２）。この手法では、レンズアレイの各レンズに対応するように複数の照明用発光ダイオードが設けられる。この手法では、レンズアレイの各レンズによる像が重複しないように照明のオン／オフを行い、かつ、像を最適に取得できるように結像光学系を最適化し、像を画像センサに導く。

10

【０００６】

また、マイクロレンズアレイを用いて取得した像を一括して１個の画像センサで撮像する手法も提案されている（非特許文献３）。この手法では、ステージ上に設置した試料を移動させて、広範囲あるいは複数の試料を観察することが可能である。

【先行技術文献】

【特許文献】

【０００７】

【特許文献１】特開２００８－２５９４３０号公報

【非特許文献】

20

【０００８】

【非特許文献１】「インキュベータ蛍光顕微鏡 LCV110」、[online]、オリンパス株式会社、[平成２５年６月２７日検索]、インターネット<URL: <http://www.olympus.co.jp/jp/lisg/bio-micro/product/lcv110/>>

【非特許文献２】Brian McCall et al., "Toward a low-cost compact array microscopy platform for detection of tuberculosis", 2011, Elsevier Ltd., Tuberculosis 91, pp.S54-S60

【非特許文献３】Antony Orth et al., "Gigapixel fluorescence microscopy with a water immersion microlens array", 28 January 2013, OPTICS EXPRESS, Vol. 21, No. 2, PP.2361-2368

30

【非特許文献４】Wahbe Bishara et al., "Lensfree on-chip microscopy over a wide field-of-view using pixel super-resolution", 24 May 2010, OPTICS EXPRESS, Vol. 18, No. 11, PP.11181-11191

【非特許文献５】Guoan Zheng et al., "The ePetri dish, an on-chip cell imaging platform based on subpixel perspective sweeping microscopy (SPSM)", October 11, 2011, PNAS, vol. 108, No. 41, pp.16889-16894

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００９】

ところが、発明者は、上述の手法には以下に示す問題点が有ることを見出した。特許文献１の手法では、光学顕微鏡の観察ステージに培養インキュベーターを１個ずつ設置する必要が有る。そのため、観察の際には培養インキュベーターを培養に適した環境から取り出さねばならず、培養インキュベーター内の細胞などに悪影響を及ぼしてしまう。

40

【００１０】

これに対し、非特許文献１の手法では、光学顕微鏡システム全体を培養に細胞培養に適した環境に入れるため、特許文献１が抱える問題は解消できる。しかし、光学顕微鏡システムを内包できる大きな恒温槽などを用意する必要があり、観察できる試料の大きさに対してシステムが過大である。そのため、このシステムには、大きな運用コストが必要になってしまう。

【００１１】

50

本発明は、上記の事情に鑑みて成されたものであり、本発明の目的は、培養に適した環境において簡易な構成で生体試料を撮像することである。

【課題を解決するための手段】

【0012】

本発明の第1の態様である撮像装置は、内部に生体試料が配置され、外部から前記生体試料の光学観察が可能に構成された試料保持手段と、前記試料保持手段を照明する光源と、前記試料保持手段を介して前記光源と対向して配置され、前記光源で照明された前記生体試料を3倍以下の倍率で撮像する撮像手段と、を備えるものである。これにより、簡易な構成で生体試料の培養環境を維持したまま、生体試料の撮像を行うことができる。

【0013】

本発明の第2の態様である撮像装置は、上記の撮像装置であって、複数の前記撮像手段が第1の面上に配置され、複数の前記光源が、前記複数の撮像手段のそれぞれに対応するように配置されるものである。これにより、構成で複数の生体試料の培養環境を維持したまま、複数の生体試料の撮像を一括して行うことができる。

【0014】

本発明の第3の態様である撮像装置は、上記の撮像装置であって、1又は2以上の試料保持手段は、前記生体試料が流動するフローセルとして構成されるマイクロ流路が形成され、前記マイクロ流路の複数箇所が観察できる位置に、前記複数の前記撮像手段の全部又は一部が配置される、これにより、生体試料の培養環境を維持したまま、フローセル中を流れる生体試料の撮像を連続的に行うことができる。

【0015】

本発明の第4の態様である撮像装置は、上記の撮像装置であって、前記試料保持手段内の前記生体試料と前記撮像手段との間の距離は1mm以下であり、1つの前記撮像手段に対して前記光源である第1の光源及び第2の光源が設けられ、前記第1の光源で照明した場合に前記1つの撮像手段が取得する像が、前記第2の光源で照明した場合に前記1つの撮像手段が取得する像に対して、前記1つの撮像手段の画素の略半分だけ位置が異なるものである。これにより、生体試料の培養環境を維持したまま、生体試料の撮像をレンズレスで行うことができる。

【0016】

本発明の第5の態様である撮像装置は、上記の撮像装置であって、前記試料保持手段と前記撮像手段との間に配置され、前記生体試料の像を前記撮像手段に結像させる光学系を更に備えるものである。これにより、生体試料の像を所定の倍率で撮像手段に結像させることができる。

【0017】

本発明の第6の態様である撮像装置は、上記の撮像装置であって、前記撮像手段は、CCD又はCMOSイメージセンサである。これにより、生体試料の撮像を行うことができる。

【発明の効果】

【0018】

本発明によれば、培養に適した環境において簡易な構成で生体試料を撮像することができる。

【0019】

本発明の上述及び他の目的、特徴、及び長所は以下の詳細な説明及び付随する図面からより完全に理解されるだろう。付随する図面は図解のためだけに示されたものであり、本発明を制限するためのものではない。

【図面の簡単な説明】

【0020】

【図1】実施の形態1にかかる撮像装置100の外観の例を模式的に示す斜視図である。

【図2】上部筐体1と下部筐体2とを分離した場合の撮像装置100の例を模式的に示す斜視図である。

10

20

30

40

50

【図 3】図 1 の I I I - I I I 線における撮像装置 1 0 0 の断面構成の例を模式的に示す断面図である。

【図 4】実施の形態 1 にかかる撮像装置 1 0 0 の使用態様例を模式的に示す図である。

【図 5 A】実施の形態 2 にかかる撮像装置 2 0 0 の断面構成の例を模式的に示す断面図である。

【図 5 B】撮像装置 2 0 0 の変形例である撮像装置 2 0 1 の断面構成の例を模式的に示す断面図である。

【図 6】実施の形態 3 にかかる撮像装置 3 0 0 の外観の例を模式的に示す斜視図である。

【図 7】実施の形態 3 にかかる撮像装置 3 0 0 の上部筐体 3 1 を除去した場合の例を示す斜視図である。

10

【図 8】図 6 の V I I I - V I I I 線における撮像装置 3 0 0 の断面構成の例を模式的に示す断面図である。

【図 9】実施の形態 4 にかかる撮像装置 4 0 0 の外観の例を模式的に示す斜視図である。

【図 1 0】実施の形態 4 にかかる撮像装置 4 0 0 の上部筐体 4 1 を除去した場合の例を示す斜視図である。

【図 1 1】図 9 の X I - X I 線における撮像装置 4 0 0 の断面構成の例を模式的に示す断面図である。

【図 1 2】実施の形態 5 にかかる撮像装置 5 0 0 の断面構成の例を模式的に示す断面図である。

【図 1 3】撮像装置 5 0 0 の光源を複数化した変形例である撮像装置 5 0 1 の断面構成の例を模式的に示す断面図である。

20

【発明を実施するための形態】

【0 0 2 1】

以下、図面を参照して本発明の実施の形態について説明する。各図面においては、同一要素には同一の符号が付されており、必要に応じて重複説明は省略される。

【0 0 2 2】

実施の形態 1

まず、実施の形態 1 にかかる撮像装置 1 0 0 について説明する。図 1 は、実施の形態 1 にかかる撮像装置 1 0 0 の外観の例を模式的に示す斜視図である。撮像装置 1 0 0 は、上部筐体 1 と下部筐体 2 とが成す箱の内部に、生体試料及び生体試料の撮像に必要な機器が内包されている。また、以降では、説明の都合上、撮像装置 1 0 0 の正面に平行な方向を X 方向とする。撮像装置 1 0 0 の正面に垂直な方向（すなわち、X 方向に垂直な方向）を Y 方向とする。撮像装置 1 0 0 の上面及び下面に垂直な方向（すなわち、X 方向及び Y 方向に垂直な方向）を Z 方向とする。

30

【0 0 2 3】

図 2 は、上部筐体 1 と下部筐体 2 とを分離した場合の撮像装置 1 0 0 の例を模式的に示す斜視図である。撮像装置 1 0 0 は、細胞や生体組織を内包する培養皿 1 5 を内部に格納可能に構成される。培養皿 1 5 は、内部の生体試料を保持し、生体試料を外部から光学的に観察することが可能な試料保持手段である。なお、試料保持手段は、内部に保持した生体試料を外部から光学的に観察することが可能であるならば、培養皿に限定されるものではない。

40

【0 0 2 4】

図 3 は、図 1 の I I I - I I I 線における撮像装置 1 0 0 の断面構成の例を模式的に示す断面図である。撮像装置 1 0 0 は、上部筐体 1、下部筐体 2、光源 3、撮像素子 4、レンズ 5 及び制御部 6 を有する。

【0 0 2 5】

上部筐体 1 は、下部筐体 2 上に配置され、下部筐体 2 と一体となって内部が中空の箱を構成する。なお、上部筐体 1 と下部筐体 2 とは、着脱が可能である。上部筐体 1 及び下部筐体 2 は、樹脂や金属などの材料で作製することができる。なお、上部筐体 1 と下部筐体 2 とには、撮像装置 1 0 0 の内部に空気を供給するための通気口 8 が穿たれている。なお

50

、通気口 8 の位置及び個数は例示にすぎず、この例に限られるものではない。

【0026】

上部筐体 1 の内側の天井面 11 には、光源 3 が設けられる。光源 3 は、例えば発光ダイオードや小型のランプを用いることができる。光源 3 は、天井面 11 の中央に配置されることが望ましいが、配置場所はこれに限られない。

【0027】

下部筐体 2 の上部には、例えば切欠き部 13 が設けられ、生体試料 14 を培養するための培養皿 15 を支持することができる。

【0028】

下部筐体 2 の内側の底面 12 上には、撮像素子 4 が撮像手段として設けられる。撮像素子 4 は、例えば高解像度の CMOS (Complementary Metal-Oxide Semiconductor) イメージセンサ (例えば、ピクセルサイズ 1 μm 程度、画素数 1600 万程度) などを用いることができる。生体試料 14 は、1 又は複数の細胞を含むが、これらの細胞の大きさは 10 ~ 20 μm 程度である。したがって、ピクセルサイズ 1 μm 程度の撮像素子 4 を用いることで、細胞の像を得ることができる。なお、ここでは、撮像手段として CMOS イメージセンサを例示したが、例えば CCD (Charge Coupled Device) などの 2 次元平面に多数の画素が配置された他の撮像素子を用いることも可能である。

10

【0029】

レンズ 5 は、撮像素子 4 と培養皿 15 との間に位置するように、下部筐体 2 に固定される。レンズ 5 は、培養皿 15 内の生体試料 14 の像を、撮像素子 4 上に結像させる。レンズ 5 は、倍率が 1 ~ 3 倍程度の低倍率レンズを用いる。

20

【0030】

制御部 6 は、光源 3 及び撮像素子 4 を制御する。制御部 6 は、撮像素子 4 が撮像した画像や映像のデータを、有線通信又は無線通信により、撮像装置 100 の外部へ送信する。また、制御部 6 は、有線通信又は無線通信により受領した外部からの指令に応じて、撮像素子 4 を制御し、光源 3 をオン / オフすることができる。

【0031】

なお、光源 3、撮像素子 4、制御部 6 には電源が必要であるが、撮像装置 100 にバッテリーを設けて電源としてもよいし、撮像装置 100 の外部に電源を設けてもよい。

【0032】

本構成では、撮像素子 4 を培養皿 15 に近接させ、かつ低倍率での撮像を行うので、通常の光学顕微鏡のような大型かつ複雑な光学系を用いる必要がない。したがって、本構成によれば、撮像装置の寸法を小型化することが可能となる。

30

【0033】

なお、撮像装置 100 の小型の観点からは、撮像素子 4 の撮像倍率は、3 倍以下とすることが適している。これにより、数十倍 ~ 数百倍の高倍率で観察するための光学顕微鏡に設けられる大型の結像光学系を用いる必要がなく、撮像装置の小型化を実現することができる。

【0034】

以上説明したように、撮像装置 100 の小型化が可能なことより、撮像装置 100 は特有の態様で 사용할 ことができる。図 4 は、実施の形態 1 にかかる撮像装置 100 の使用態様例を模式的に示す図である。図 4 に示すように、撮像装置 100 は、細胞を含む生体試料の培養に適した環境を維持できる恒温槽 1001 内に安置することができる。また、恒温槽 1001 の内部に撮像装置 100 を置いたまま恒温槽 1001 を密閉したとしても、撮像装置 100 の制御部 6 は、例えば無線通信手段 1003 により、外部の制御コンピュータ 1002 と通信できる。よって、この場合でも、撮像装置 100 は、制御コンピュータ 1002 からの指令を受領し、又は、撮像データを制御コンピュータ 1002 へ送ることができる。

40

【0035】

このように、寸法を小型化できることを利用して、通常使用することができる恒温槽等

50

の内部に撮像装置 100 を配置することが可能である。よって、観察のたびに生体試料を培養に適した環境外に取り出す必要はない。その結果、培養に適した環境を維持したまま、生体試料を観察することが可能となる。

【0036】

さらに、撮像装置 100 で取得した像は、例えば外部のコンピュータ（例えば図 4 の制御コンピュータ 1002）によって、所望の画像処理を行うことができる。これにより、撮像した像に収差などの影響があったとしても、画像処理により収差を補正することができる。これは、撮像装置の小型化を追求するに当たり、画像処理により補正可能な収差な収差を許容できることを意味する。つまり、補正可能な範囲であれば、収差の影響を懸念することなく、撮像素子の小型化を行うことが可能である。

10

【0037】

実施の形態 2

次に、実施の形態 2 にかかる撮像装置 200 について説明する。撮像装置 200 の外観は、図 1 に示す撮像装置 100 の外観と同様であるので、説明を省略する。図 5A は、実施の形態 2 にかかる撮像装置 200 の断面構成の例を模式的に示す断面図である。図 5A は、図 3 の撮像装置 100 の断面と同様の位置における撮像装置 200 の断面を示している。撮像装置 200 は、実施の形態 1 にかかる撮像装置 100 にアクチュエータ 7 を追加した構成を有する。

【0038】

アクチュエータ 7 は、下部筐体 2 と撮像素子 4 との間に配置される。アクチュエータ 7 は、撮像素子 4 を駆動することで、撮像素子 4 と培養皿 15 との間の距離（Z 方向の距離）を変化させることができる。

20

【0039】

本構成によれば、撮像素子 4 での撮像時の焦点位置を深さ方向（Z 方向）に変化させることができる。よって、焦点位置を変化させながら複数回の撮像を行い、像を制御部 6 又は外部の計算機で合成することにより、より明瞭な像を得ることができる。

【0040】

更に、撮像倍率を 1 倍にできれば、より有利な構成をとり得る。図 5B は、撮像装置 200 の変形例である撮像装置 201 の断面構成の例を模式的に示す断面図である。撮像装置 201 は、撮像装置 200 のレンズ 5 を、1 倍のレンズアレイ 9 に置換した構成を有する。撮像装置 201 のその他の構成は、撮像装置 200 と同様であるので、説明を省略する。

30

【0041】

レンズアレイ 9 は、X 方向及び Y 方向の一方又は双方に複数の 1 倍のレンズが配列された構成を有する。図 5B では、X 方向に 3 つの 1 倍レンズ 9a、9b 及び 9c が配列されている例について示している。なお、配列されるレンズの個数は、この例に限られるものではない。このように、小さなレンズを複数個用いてレンズアレイを構成する場合、レンズ 5（図 5A）を用いる場合と比べて、広い視野角確保することができる。また、開口数の小さなレンズを用いてレンズアレイを構成できるので、撮像装置の小型の観点から、より有利である。

40

【0042】

実施の形態 3

次に、実施の形態 3 にかかる撮像装置 300 について説明する。撮像装置 300 は、複数の撮像ユニットが並列配置された構成を有する。図 6 は、実施の形態 3 にかかる撮像装置 300 の外観の例を模式的に示す斜視図である。撮像装置 300 は、上部筐体 31 と下部筐体 32 とが成す箱の内部に、生体試料及び生体試料の撮像に必要な機器が内包されている。

【0043】

図 7 は、実施の形態 3 にかかる撮像装置 300 の上部筐体 31 を除去した場合の例を示す例斜視図である。撮像装置 300 の下部筐体 32 には、細胞や生体組織を内包する、い

50

わゆるウェルプレート 16 (または、マイクロプレートもしくはマイクロウェルプレートとも呼ばれる) が載置される。ウェルプレート 16 には、内部に仕切りが設けられ、試料を配置する領域がマトリックス上に配置されている。ここでは、一例として、ウェルプレート 16 に 6 行 6 列の合計 36 個を試料配置領域が形成されているものとする。

【0044】

図 8 は、図 6 の V I I I - V I I I 線における撮像装置 300 の断面構成の例を模式的に示す断面図である。撮像装置 300 は、複数の撮像セル 301 がマトリックス状に形成されている。撮像セル 301 は、それぞれ実施の形態 1 にかかる撮像装置 100 と同様の構成を有する。つまり、複数の撮像セル 301 の上部筐体 1 が一体となって上部筐体 31 を形成する。複数の撮像セル 301 の下部筐体 2 が一体となって下部筐体 32 を形成する。撮像セル 301 のそれぞれには、マイクロプレートのウェルが 1 個ずつ配置される。換言すれば、撮像装置 300 は、複数の撮像装置 100 が一体化した構成を有するものとして理解できる。

10

【0045】

制御部 6 は、複数の撮像セル 301 で撮像した映像データを一括管理する。

【0046】

本構成は小型の撮像装置 100 を束ねた構成であるので、用途に合わせて撮像セル 301 の個数を選択することで、撮像装置 300 を丸ごと恒温槽などの中に安置することができる。これにより、複数の生体試料を一括して同時に観察することが可能となる。

【0047】

本実施の形態では、ウェルプレートを用いる例について説明したが、仕切がない大きな 1 つの培養皿を載置してもよい。

20

【0048】

実施の形態 4

次に、実施の形態 4 にかかる撮像装置 400 について説明する。撮像装置 400 は、実施の形態 3 にかかる撮像装置 300 の変形例である。図 9 は、実施の形態 4 にかかる撮像装置 400 の外観の例を模式的に示す斜視図である。撮像装置 400 は、撮像装置 300 の上部筐体 31 と下部筐体 32 とを、それぞれ上部筐体 41 と下部筐体 42 とに置換した構成を有する。また、撮像装置 400 には、後述する流入口 47 及び排出口 48 が設けられる。なお、排出口 48 は、図 9 では図示していない。

30

【0049】

図 10 は、実施の形態 4 にかかる撮像装置 400 の上部筐体 41 を除去した場合の例を示す斜視図である。また、撮像装置 400 の内部には、フローサイトメトリー等に用いられるマイクロ流路 46 (図 10 では不図示) が形成されたフローセル 45 が配置される。フローセル 45 は、試料保持手段の一例である。生体試料は、マイクロ流路 46 (図 10 では不図示) 内を流動する。フローセル 45 には、撮像装置 400 の外部から流入口 47 を介して生体試料が導入される。また、排出口 48 を介して、フローセル 45 から撮像装置 400 の外部へ生体試料が排出される。撮像装置 400 のその他の構成は撮像装置 300 と同様であるので、説明を省略する。

【0050】

図 11 は、図 9 の X I - X I 線における撮像装置 400 の断面構成の例を模式的に示す断面図である。図 11 に示すように、マイクロ流路 46 の延伸方向 (X 方向) に複数の撮像セル 301 が配置されることとなる。よって、マイクロ流路内を流れる生体試料 49 を、流速に同期して、連続的に観察することが可能である。

40

【0051】

実施の形態 5

次に、実施の形態 5 にかかる撮像装置 500 について説明する。撮像装置 500 は、実施の形態 1 にかかる撮像装置 100 の変形例である。撮像装置 500 の外観は、撮像装置 100 の外観と同様であるので、説明を省略する。図 12 は、実施の形態 5 にかかる撮像装置 500 の断面構成の例を模式的に示す断面図である。図 12 は、図 3 の撮像装置 10

50

0の断面と同様の位置における撮像装置500の断面を示している。

【0052】

撮像装置500では、撮像装置100に比べて切欠き部13が下方に設けられている。このため、培養皿15は、撮像素子4に近接して配置されることとなる。そのため、生体試料14と撮像素子4とが近接することとなる。例えば、生体試料14と撮像素子4との距離W2は、1mm以下である。一方、生体試料14と光源3は、撮像装置100と比べて離隔することとなる。

【0053】

本構成では、生体試料14と撮像素子4とを近接させることで、レンズ5がなくとも、生体試料14の像を撮像素子4に結像させることが可能である。これにより、いわゆるレンズレス撮像を実現することができる。その結果、レンズを除去することによる撮像装置の小型化、低コスト化の観点から有利である。

【0054】

また、撮像装置500の光源を複数化することもできる。図13は、撮像装置500の光源を複数化した変形例である撮像装置501の断面構成の例を模式的に示す断面図である。複数の光源は、例えば紙面水平方向（図13のX方向）又は紙面に垂直な方向（図13のX方向及びZ方向に垂直な方向、すなわち、紙面手前側と紙面奥側を結ぶ方向であるY方向）に並んで配置される。また、複数の光源は、X方向及びY方向に、アレイ状に配置されてもよい。複数の光源には、例えば、LEDアレイや光ファイバアレイを用いることができる。図13では、光源3a及び3bがX方向に並んで配置される例を示している。

【0055】

光源3aと光源3bとは、択一的にオンとなる。そして、光源3bで照明した場合に撮像素子4が取得する像が、光源3aで照明した場合に撮像素子4が取得する像に対して、撮像素子4の画素の半分程度だけX方向に変位するように、光源3a及び光源3bが配置される。これにより、いわゆるサブピクセル結像光軸制御（非特許文献4及び5）のもとで、高解像のレンズレス撮像を行うことができる。

【0056】

その他の実施の形態

なお、本発明は上記実施の形態に限られたものではなく、趣旨を逸脱しない範囲で適宜変更することが可能である。

【0057】

上述の実施の形態3及び4にかかる撮像装置にも、実施の形態2にかかるアクチュエータ7を組み込むことが可能である。また、上述の実施の形態3及び4にかかる撮像装置についても、実施の形態5にかかる撮像装置と同様に、レンズレス撮像を行う構成とすることが可能である。

【0058】

上述の実施の形態では、撮像装置が生体試料を撮像する例について説明したが、これは例示に過ぎない。すなわち、上述の実施の形態にかかる撮像装置の撮像対象物は、生体試料に限られず、他の試料の撮像を妨げるものではない。また、生体試料を含む各種試料の撮像は、静止画像及び動画の一方又は双方を取得することが可能である。また、生体試料を含む各種資料の観察方法としては、散乱像、反射像、明視野像、暗視野像、位相差観察及び蛍光観察など、光学観察で用いられる様々な観察方法を適用できる。さらに、これらの様々な観察方法を単一で、或いは複数個組み合わせて適用することができる。

【0059】

上述の実施の形態において、撮像装置を安置する恒温槽等や培養皿を含む試料保持手段内の培養環境（例えば、温度、湿度、二酸化炭素濃度、薬剤の種類や濃度、培養液の種類など）を変化させながら、生体試料の撮像を行うことも可能である。これにより、培養環境の変化に伴う生体試料の変化を連続的に観察することが可能となる。また、大量の試料を同一環境におきつつ、同時、また任意のタイミングで観察することができるようになる

。

【符号の説明】

【0060】

1、31、41 上部筐体

2、32、42 下部筐体

3 光源

4 撮像素子

5、9a、9b、9c レンズ

6 制御部

7 アクチュエータ

8 通気口

9 レンズアレイ

11 天井面

12 底面

13 切欠き部

14、49 生体試料

15 培養皿

16 ウェルプレート

45 フローセル

46 マイクロ流路

47 流入口

48 排出口

100、200、300、400、500、501 撮像装置

301 撮像セル

1001 恒温槽

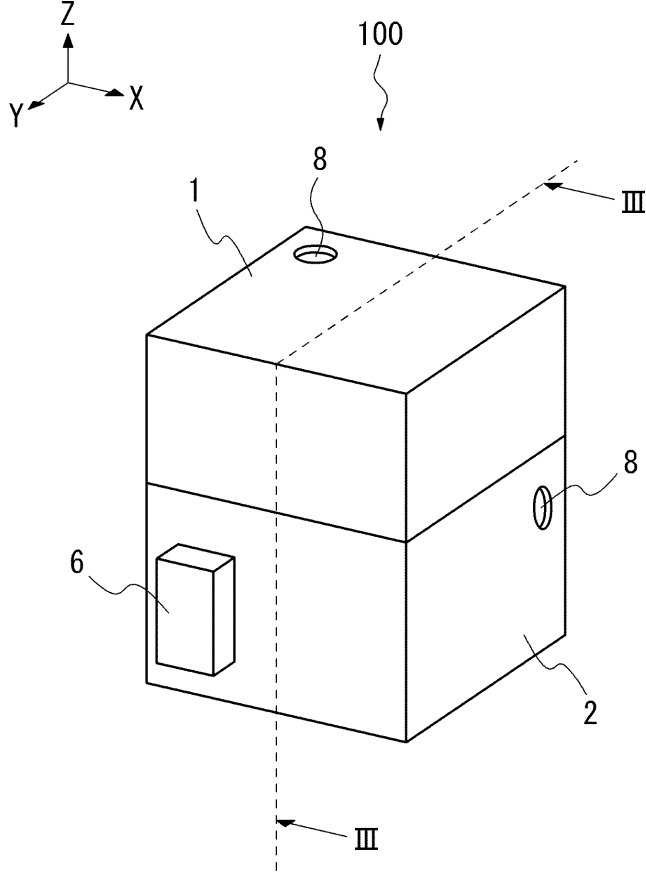
1002 制御コンピュータ

1003 無線通信手段

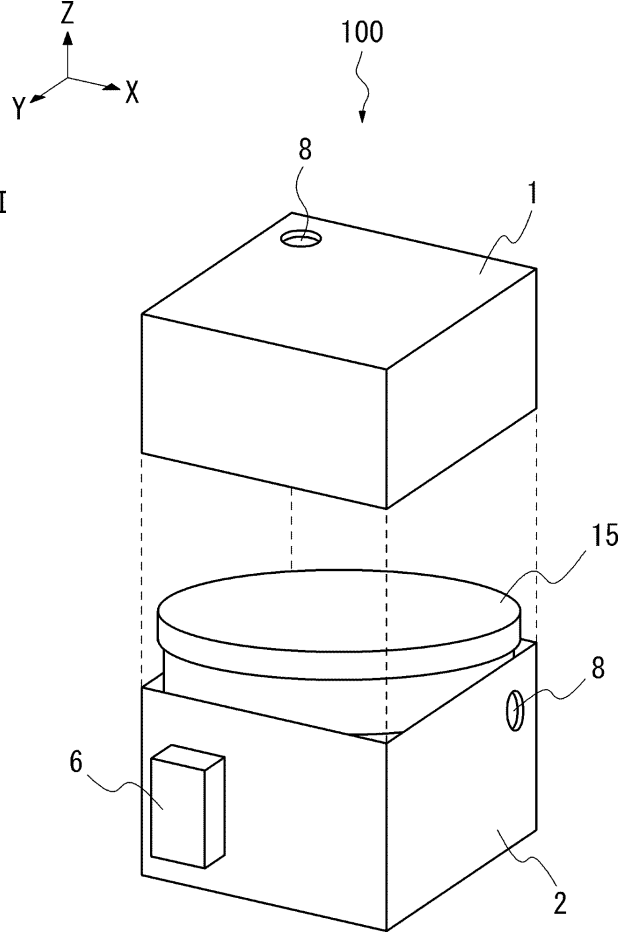
10

20

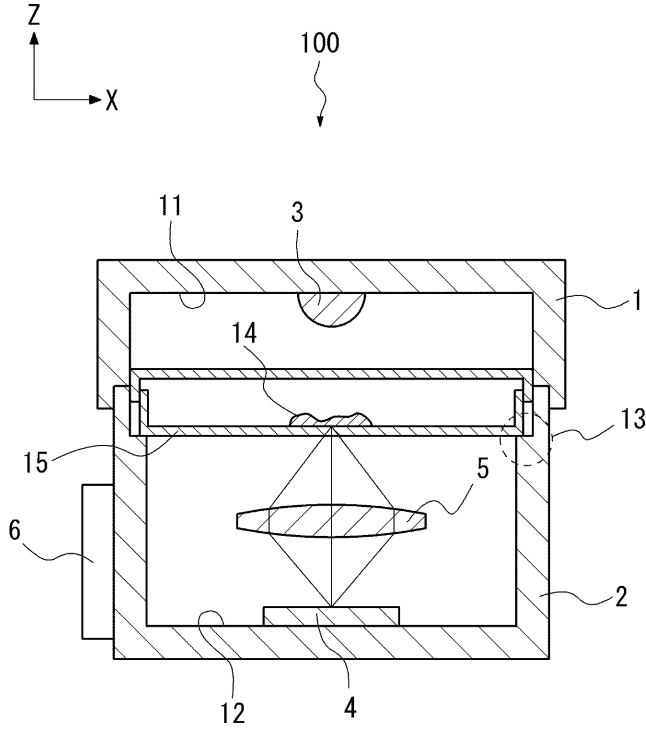
【図 1】



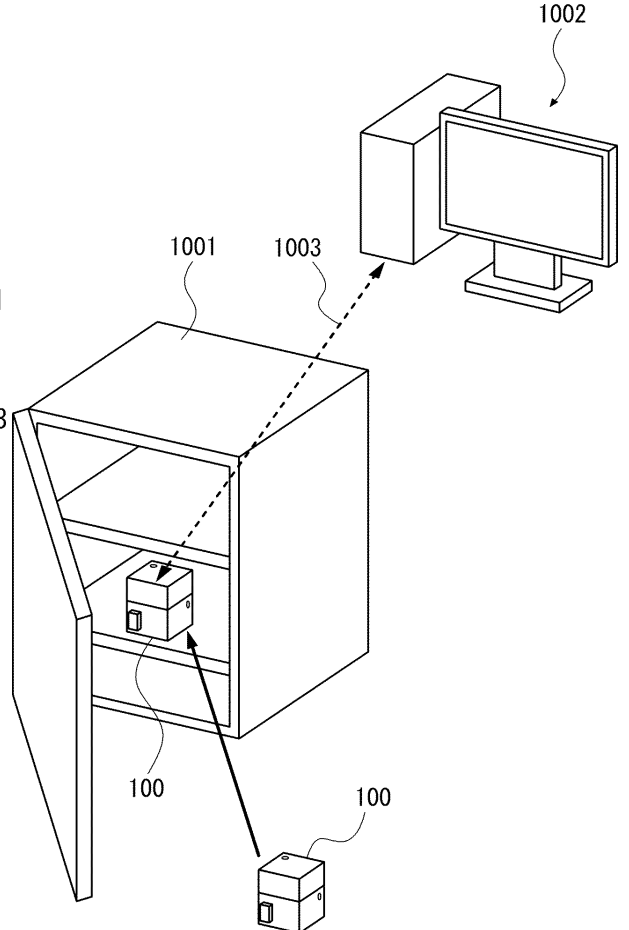
【図 2】



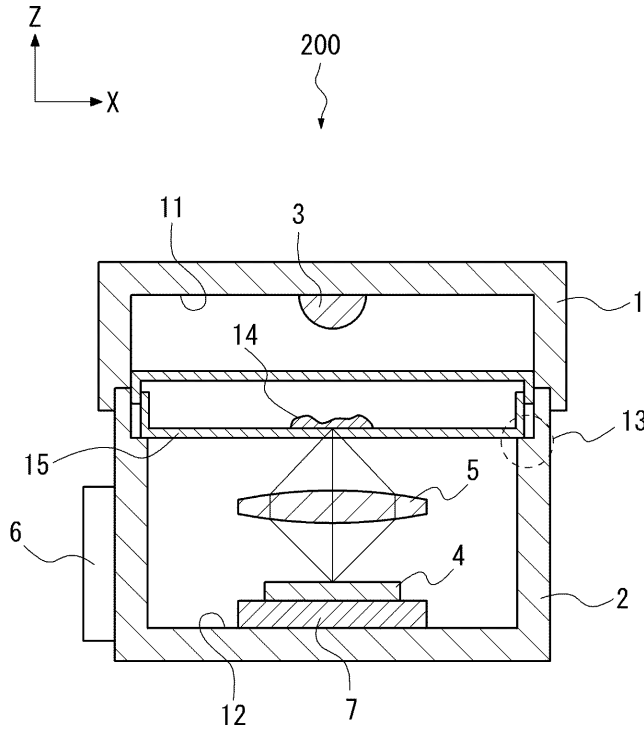
【図 3】



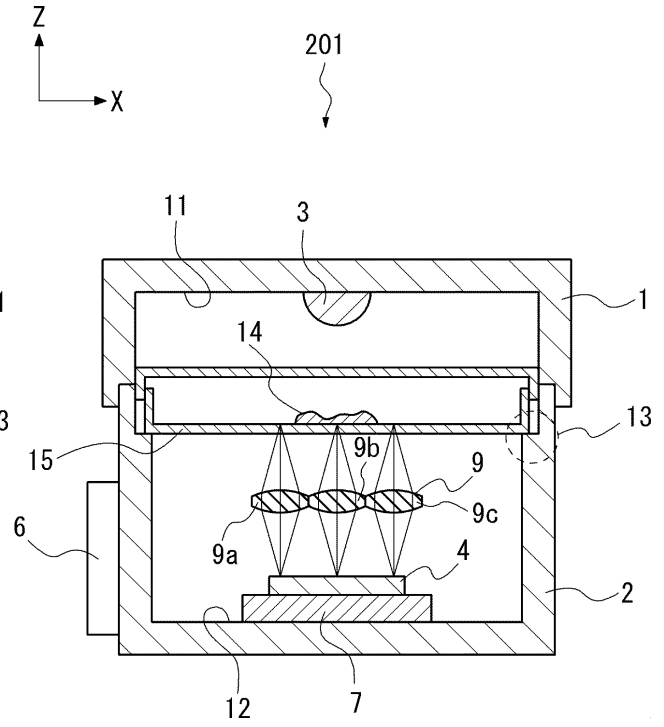
【図 4】



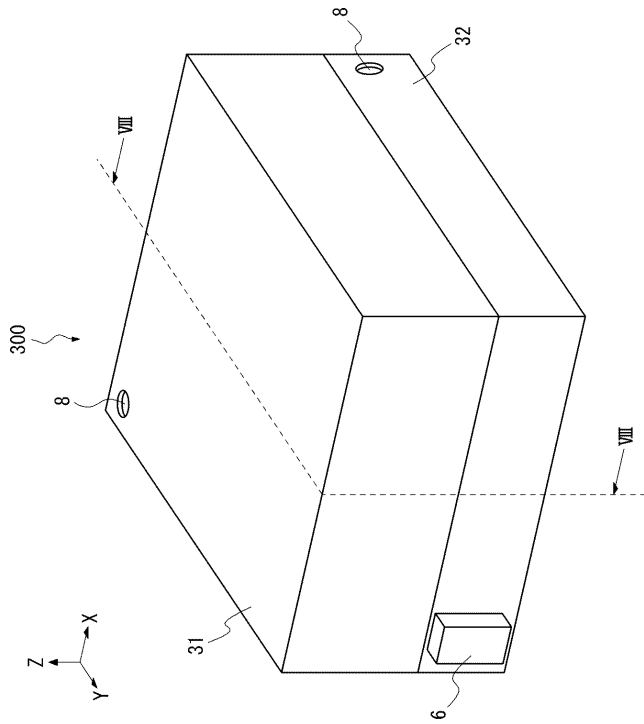
【図 5 A】



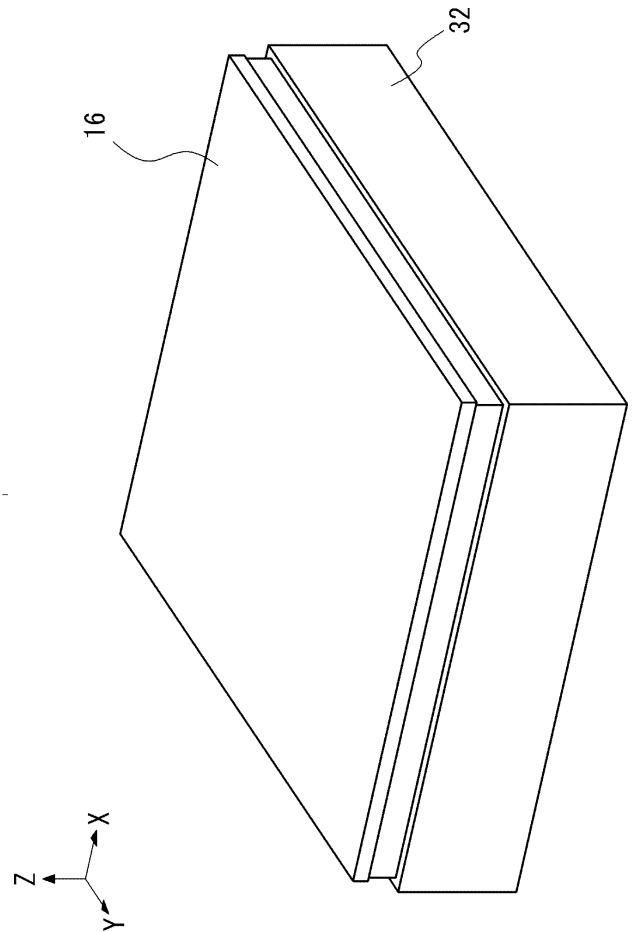
【図 5 B】



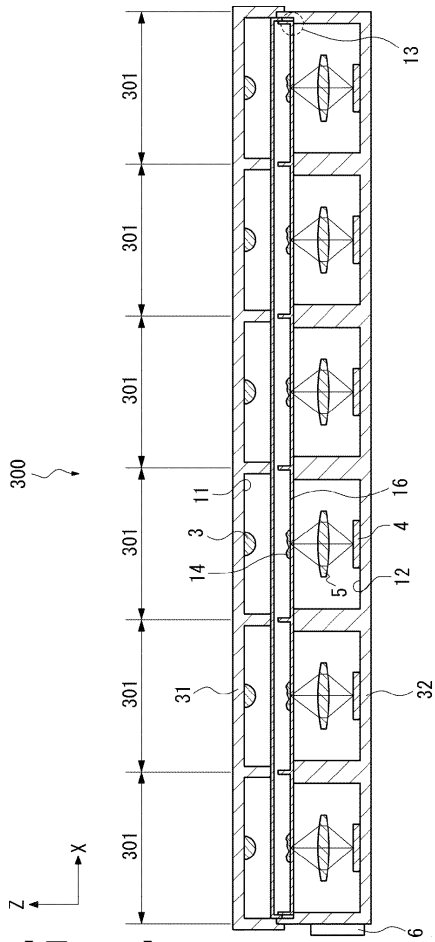
【図 6】



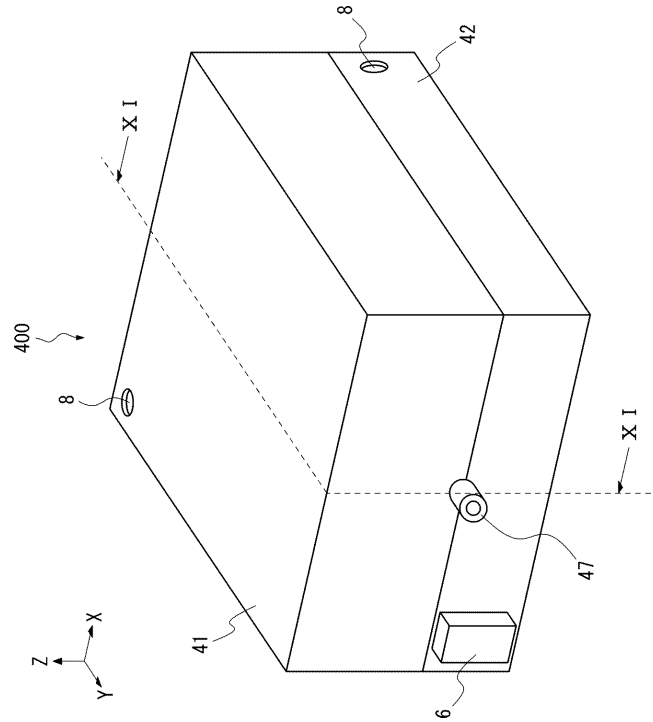
【図 7】



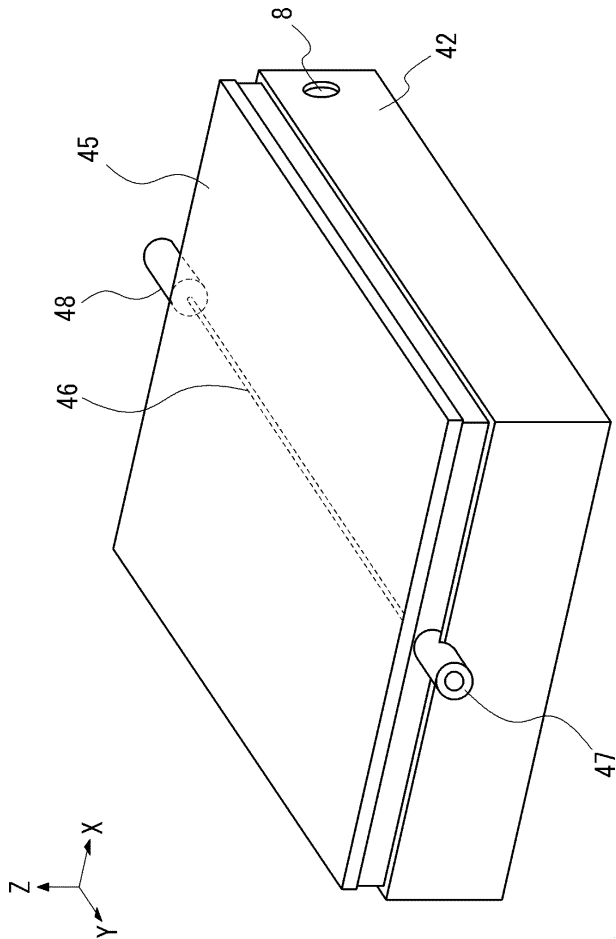
【図 8】



【図 9】



【図 10】



【図 11】

