

(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
2016年9月29日(29.09.2016)



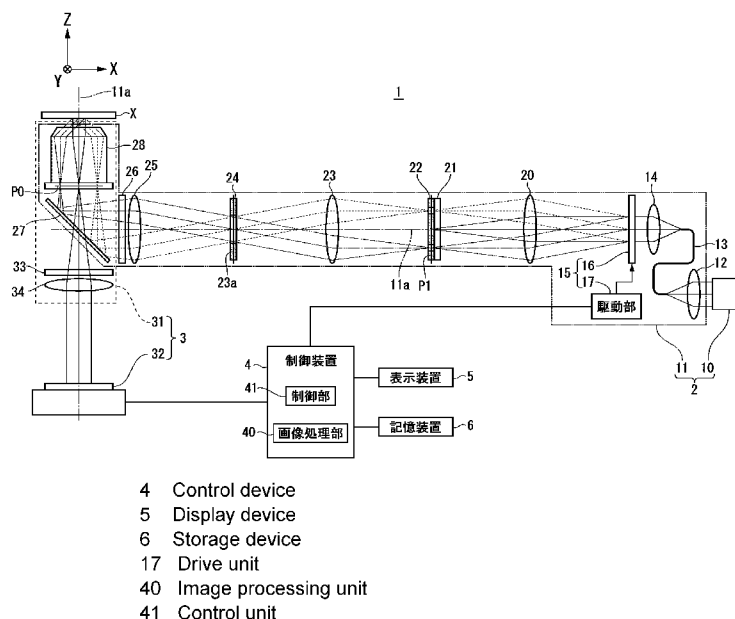
(10) 国際公開番号

WO 2016/151666 A1

- (51) 国際特許分類:
G02B 21/06 (2006.01) **G01N 21/64** (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2015/058420
- (22) 国際出願日: 2015年3月20日(20.03.2015)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (71) 出願人: 株式会社ニコン(NIKON CORPORATION)
[JP/JP]; 〒1086290 東京都港区港南二丁目15番3号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 三村 正文(MIMURA, Masafumi); 〒1086290 東京都港区港南二丁目15番3号 株式会社ニコン内 Tokyo (JP). 吉田 隆彦(YOSHIDA, Takahiko); 〒1086290 東京都港区港南二丁目15番3号 株式会社ニコン内 Tokyo (JP). 照井 勇輝(TERUI, Yuki); 〒1086290 東京都港区港南二丁目15番3号 株式会社ニコン内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 西 和哉, 外(NISHI, Kazuya et al.); 〒1700013 東京都豊島区東池袋3-9-7 東池袋織本ビル6F 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, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, 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, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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:
— 国際調査報告 (条約第21条(3))

(54) Title: STRUCTURED ILLUMINATION MICROSCOPE, OBSERVATION METHOD, AND IMAGE PROCESSING PROGRAM

(54) 発明の名称: 構造化照明顕微鏡、観察方法、及び画像処理プログラム



(57) Abstract: [Problem] To provide a structured illumination microscope that can ensure interference fringe contrast while reducing noise. [Solution] A structured illumination microscope (1) that is provided with: an illumination optical system (11) that irradiates a sample (X) with an interference fringe of excitation light that is for exciting a fluorescent substance contained in the sample; a control unit (41) that controls the orientation and the phase of the interference fringe; an image-forming optical system (31) that forms images of the sample when the sample is irradiated with the interference fringe; an imaging element (32) that captures images of the images formed by the image-forming optical system and generates captured images; and an image processing unit (40) that uses the captured images to perform demodulation processing. The image processing unit is provided with: a filter processing unit that performs filter processing in frequency regions of the captured images or of images generated from the captured images; a noise reduction processing unit that performs noise reduction processing on images that have undergone the filter processing; and a demodulation unit

that uses images that have undergone the noise reduction processing to perform demodulation processing.

(57) 要約:

[続葉有]

WO 2016/151666 A1



【課題】干渉縞のコントラストを確保しつつノイズを低減することが可能な構造化照明顕微鏡を提供する。【解決手段】構造化照明顕微鏡（１）は、試料（Ｘ）に含まれる蛍光物質を励起するための励起光を、干渉縞で試料に照射する照明光学系（１１）と、干渉縞の方向および位相を制御する制御部（４１）と、干渉縞が照射された試料の像を形成する結像光学系（３１）と、結像光学系が形成した像を撮像して撮像画像を生成する撮像素子（３２）と、撮像画像を用いて復調処理を行う画像処理部（４０）と、を備える構造化照明顕微鏡であって、画像処理部は、撮像画像または撮像画像から生成された画像の周波数領域においてフィルタ処理を行うフィルタ処理部と、フィルタ処理が行われた画像に対してノイズ低減処理を行うノイズ低減処理部と、ノイズ低減処理が行われた画像を用いて復調処理を行う復調部と、を備える。

明 細 書

発明の名称：

構造化照明顕微鏡、観察方法、及び画像処理プログラム

技術分野

[0001] 本発明は、構造化照明顕微鏡、観察方法、及び画像処理プログラムに関する。

背景技術

[0002] 顕微鏡装置において、光学系の分解能を越えた観察を可能とする超解像顕微鏡がある。この超解像顕微鏡の一形態として、構造化照明により試料を照明して変調画像を取得し、その変調画像を復調することにより、試料の超解像画像を生成する構造化照明顕微鏡（S I M : Structured Illumination Microscopy）が知られている（例えば、特許文献 1 を参照）。この手法においては、光源から射出された光束を回折格子等により複数の光束に分岐し、それらの光束を試料の近傍で互いに干渉させることで形成された干渉縞で試料を照明することにより、試料の変調画像を取得している。

先行技術文献

特許文献

[0003] 特許文献1：米国再発行特許発明第 3 8 3 0 7 号明細書

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0004] ところで、変調画像、あるいは変調画像から生成される画像にノイズ低減処理を行う場合に、例えば平滑化フィルタを用いると干渉縞のコントラストが低下し、復調処理により得られる画像の品質が低下することがある。本発明は、上述の事情に鑑みなされたものであり、干渉縞のコントラストを確保しつつノイズを低減することが可能な構造化照明顕微鏡、観察方法、及び画像処理プログラムを提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0005] 本発明の第1の態様に従えば、試料に含まれる蛍光物質を励起するための励起光を、干渉縞で試料に照射する照明光学系と、干渉縞の方向および位相を制御する制御部と、干渉縞が照射された試料の像を形成する結像光学系と、結像光学系が形成した像を撮像して撮像画像を生成する撮像素子と、撮像画像を用いて復調処理を行う画像処理部と、を備える構造化照明顕微鏡であって、画像処理部は、撮像画像または撮像画像から生成された画像の周波数領域においてフィルタ処理を行うフィルタ処理部と、フィルタ処理が行われた画像に対してノイズ低減処理を行うノイズ低減処理部と、ノイズ低減処理が行われた画像を用いて復調処理を行う復調部と、を備えることを特徴とする構造化照明顕微鏡が提供される。

[0006] 本発明の第2の態様に従えば、試料に含まれる蛍光物質を励起するための励起光を、干渉縞で試料に照射することと、干渉縞の方向および位相を制御することと、干渉縞が照射された試料の像を形成することと、像を撮像して撮像画像を生成することと、撮像画像を用いて復調処理を行うことと、を含む観察方法であって、撮像画像または撮像画像から生成された画像の周波数領域においてフィルタ処理を行うことと、フィルタ処理が行われた画像に対してノイズ低減処理を行うことと、ノイズ低減処理が行われた画像を用いて復調処理を行うことと、を含むことを特徴とする観察方法が提供される。

[0007] 本発明の第3の態様に従えば、試料に含まれる蛍光物質を励起するための励起光を干渉縞で試料に照射し、干渉縞の方向および位相を制御し、干渉縞が照射された試料の像を撮像して生成される撮像画像を用いて、コンピュータに、撮像画像または撮像画像から生成された画像の周波数領域においてフィルタ処理を行うことと、フィルタ処理が行われた画像に対してノイズ低減処理を行うことと、ノイズ低減処理が行われた画像を用いて復調処理を行うことと、を実行させることを特徴とする画像処理プログラムが提供される。

発明の効果

[0008] 本発明によれば、干渉縞のコントラストを確保しつつノイズを低減するこ

とが可能な構造化照明顕微鏡、観察方法、及び制御プログラムを提供することができる。

図面の簡単な説明

- [0009] [図1]実施形態に係る構造化照明顕微鏡を示す図である。
- [図2]制御装置の機能構成を示すブロック図である。
- [図3]画像処理部の各部における入出力データを示す図である。
- [図4]ノイズ低減処理の対象の画像および第1強調画像を示す概念図である。
- [図5]第1強調画像を生成する処理の一例を示す説明図である。
- [図6]バンドパスフィルタの他の例を示す図である。
- [図7]フィルタ処理およびノイズ低減処理を示す説明図である。
- [図8]第1強調画像を用いたノイズ低減処理の一例を示す説明図である。
- [図9]実施形態に係る観察方法を示すフローチャートである。
- [図10]第1実施形態に係るノイズ低減処理を示すフローチャートである。
- [図11]第1強調画像を生成する処理を示すフローチャートである。
- [図12]フィルタ処理およびノイズ低減処理の他の例を示す説明図である。
- [図13]フィルタ処理およびノイズ低減処理の他の例を示す説明図である。
- [図14]類似度を算出する処理の他の例を示す説明図である。
- [図15]第2実施形態に係るノイズ低減処理を説明するための図である。
- [図16]第3実施形態に係るノイズ低減処理を説明するための図である。
- [図17]第4実施形態に係るノイズ低減処理を説明するための図である。
- [図18]第4実施形態に係るノイズ低減処理を示すフローチャートである。
- [図19]第5実施形態に係るノイズ低減処理を説明するための図である。
- [図20]参照領域、参照パッチ領域を設定する処理の他の例を示す概念図である。
- [図21]第5実施形態に係るノイズ低減処理を示すフローチャートである。
- [図22]候補領域 R_p 、類似度を算出する処理の変形例を示す概念図である。

発明を実施するための形態

- [0010] [第1実施形態]

次に、図面を参照しながら実施形態について説明する。図 1 は、実施形態に係る構造化照明顕微鏡 1 を示す図である。構造化照明顕微鏡 1 は、構造化照明装置 2 と、撮像装置 3 と、制御装置 4 と、表示装置 5 と、記憶装置 6 とを備える。構造化照明顕微鏡 1 は、例えば蛍光顕微鏡であり、予め蛍光染色された細胞などを含む試料 X の観察などに利用される。試料 X は、例えば、ステージ（図示せず）に保持される。

[0011] 構造化照明顕微鏡 1 は、概略すると以下のように動作する。構造化照明装置 2 は、干渉縞を形成し、干渉縞で試料 X を照明する。撮像装置 3 は、干渉縞により照明されている試料 X の蛍光像を撮像する。この蛍光像は、干渉縞により変調されたモアレ像である。制御装置 4 は、構造化照明顕微鏡 1 の各部を制御する。制御装置 4 は、構造化照明装置 2 を制御して、干渉縞を複数の状態に切り替える。制御装置 4 は、撮像装置 3 を制御して、干渉縞の複数の状態のそれぞれにおいて試料 X の像を撮像させ、複数の画像を取得する。制御装置 4 は、複数の画像を用いて復調処理を行うことにより、撮像装置 3 の光学系の解像限界を超えた超解像画像を形成することができる。制御装置 4 は、例えば、形成した超解像画像を表示装置 5 に表示させる。また、制御装置 4 は、例えば、形成した超解像画像（復調画像）のデータを記憶装置 6 に記憶させる。

[0012] 構造化照明顕微鏡 1 は、試料 X のうち観察対象の面（以下、試料面という）の 2 次元的な超解像画像を形成する 2D-SIM モードと、試料面に垂直な方向の情報を含む 3 次元的な 3 次元超解像画像を形成する 3D-SIM モードとを有する。以下、2D-SIM モードを中心に説明した後、3D-SIM モードについて説明する。

[0013] 構造化照明装置 2 は、光源部 10 と、照明光学系 11 とを備える。光源部 10 は、例えばレーザダイオードを含み、レーザ光などの可干渉光を発する。以下の説明において、光源部 10 から発せられた光を照明光という。構造化照明顕微鏡 1 により蛍光観察を行う場合、照明光の波長は、試料 X に含まれる蛍光物質の励起波長を含む波長帯に設定される。

- [0014] なお、光源部 10 の少なくとも一部は、構造化照明装置 2 に含まれていなくてもよい。例えば、光源部 10 は、ユニット化されており、構造化照明装置 2 に交換可能（取り付け可能、取り外し可能）に設けられていてもよい。例えば、光源部 10 は、構造化照明顕微鏡 1 による観察時などに、構造化照明装置 2 に取り付けられてもよい。
- [0015] 照明光学系 11 は、試料 X に含まれる蛍光物質を励起するための励起光（照明光）を、干渉縞で試料に照射する。照明光学系 11 は、光源部 10 から試料 X に向かう順に、集光レンズ 12、導光部材 13、及びコリメータ 14、及び分岐部 15 を備える。導光部材 13 は、例えば光ファイバーを含む。集光レンズ 12 は、光源部 10 からの照明光を、導光部材の光入射側の端面に集光する。導光部材 13 は、集光レンズ 12 からの照明光をコリメータ 14 へ導く。コリメータ 14 は、導光部材 13 からの照明光を平行光に変換する。
- [0016] 照明光学系 11 は、分岐部 15 によって照明光を複数の回折光に分岐し、複数の回折光の干渉により形成される干渉縞で試料 X を照明する。図 1 には、複数の光束のうち、0 次回折光（実線で示す）、+1 次回折光（破線で示す）、及び -1 次回折光（2 点鎖線で示す）を示した。以下の説明において、回折光のうち +1 次回折光と -1 次回折光の一方または双方を指す場合に、単に 1 次回折光と表記する。また、1 次回折光が 0 次回折光に対して偏向する方向（図 1 では Z 方向）を、分岐方向という。
- [0017] 照明光学系 11 は、2D-SIM モードにおいて、複数の回折光のうち +1 次回折光と -1 次回折光との干渉により形成される干渉縞によって試料を照明する。2D-SIM モードにおいて、照明光学系 11 は、例えば、+1 次回折光と -1 次回折光との干渉縞を形成し、0 次回折光および 2 次以上の回折光を干渉縞の形成に用いない。
- [0018] 照明光学系 11 は、例えば、球面レンズ、非球面レンズなどの回転対称な形状のレンズ部材を含む。以下、このレンズ部材の対称軸を、照明光学系 11 の光軸 11a という。なお、照明光学系 11 は、自由曲面レンズを含んで

いてもよい。

[0019] 分岐部 15 は、照明光を複数の回折光に分岐する。分岐部 15 は、例えば、回折格子 16 および駆動部 17 を備える。回折格子 16 は、照明光学系 11 の光軸 11a に交差する面内に、例えば 1 次元の周期構造を有する。この周期構造において単位構造が並ぶ方向は、上述の分岐方向に相当する。この周期構造は、濃度（透過率）が周期的に変化する構造であってもよいし、段差（位相差）が周期的に変化する構造であってもよい。回折格子 16 が位相型である場合、±1 次回折光の回折効率が高く、干渉縞の形成に±1 次回折光を用いる場合に光量のロスを低減することができる。なお、分岐部 15 は、例えば、回折格子 16 の代わりに強誘電性液晶を用いた空間光変調素子によって、照明光を複数の光束に分岐する構成でもよい。

[0020] 駆動部 17 は、回折格子 16 を照明光学系 11 の光軸 11a に交差する方向に移動させる。これにより、照明光によって形成される干渉縞の位相が変化する。制御装置 4（制御部 41）は、駆動部 17 を制御することにより、干渉縞の位相を制御する。また、駆動部 17 は、回折格子 16 を照明光学系 11 の光軸 11a と平行な軸周りに回転（回動）させる。これにより、照明光によって形成される干渉縞の方向が変化する。制御装置 4（制御部 41）は、駆動部 17 を制御することにより、干渉縞の方向を制御する。

[0021] 2D-SIMにおいて1枚の復調画像の生成には、例えば、9枚の画像が用いられる。構造化照明顕微鏡1は、干渉縞の方向を3通りに変更し、干渉縞の各方向について干渉縞の位相を3通りに変更し、干渉縞の方向と位相との組み合わせが異なる9通りの各状態で試料Xを撮像する。

[0022] 照明光学系11は、分岐部15から試料Xに向かう順に、レンズ20、1／2波長板21、マスク22、レンズ23、視野絞り24、レンズ25、フィルタ26、ダイクロイックミラー27、及び対物レンズ28を含む。

[0023] 分岐部15で発生した回折光は、レンズ20に入射する。レンズ20は、例えば、その焦点が分岐部15とほぼ一致するように、配置される。レンズ20は、対物レンズ28の後側焦点面（瞳面）と共役な位置である、いわゆ

る瞳共役面 P 1 において、分岐部 1 5 で分岐した複数の光束のうち同じ次数の回折光を同じ位置に集光する。例えば、レンズ 2 0 は、分岐部 1 5 で発生した 0 次回折光を、瞳共役面 P 1 において照明光学系 1 1 の光軸 1 1 a 上に集光する。レンズ 2 0 は、分岐部 1 5 で発生した + 1 次回折光を、光軸 1 1 a から離れた位置に集光する。レンズ 2 0 は、分岐部 1 5 で発生した - 1 次回折光を、瞳共役面 P 1 において光軸 1 1 a に関して + 1 次回折光と対称的な位置に集光する。

[0024] 1 / 2 波長板 2 1 は、例えばレンズ 2 0 とレンズ 2 3 との間の光路に配置され、試料 X に入射する際の照明光の偏光状態が S 偏光になるように、照明光の偏光状態を調整する。例えば、図 1 の状態において、試料 X に対する 1 次回折光の入射面は X Z 平面であり、1 / 2 波長板 2 1 は、照明光学系 1 1 から射出される照明光の偏光状態が Y 方向の直線偏光になるように、照明光の偏光状態を調整する。分岐部 1 5 において回折方向が変更されると試料 X に対する 1 次回折光の入射面が Z 方向の周りで回転するため、1 / 2 波長板 2 1 は、回折方向に応じて照明光の偏光状態を調整する。なお、1 / 2 波長板 2 1 は、分岐部 1 5 と試料 X との間の光路のいずれの位置に配置されていてもよい。

[0025] マスク 2 2 は、干渉縞の形成に使われる回折光を通し、干渉縞の形成に使われない回折光を遮断する。マスク 2 2 は、2 D - S I M モードにおいて、1 次回折光を通し、0 次回折光および 2 次以上の回折光を遮断する。マスク 2 2 は、1 次回折光の光路が 0 次回折光の光路から分離する位置、例えば瞳共役面 P 1 に配置される。マスク 2 2 は、例えば開口絞りであり、試料 X に入射する光線の角度を規定する。2 D - S I M モードにおいて、マスク 2 2 は、0 次回折光が入射する部分が遮光部になり、1 次回折光が入射する分が開口部（透過部）になる。

[0026] マスク 2 2 を通った照明光は、レンズ 2 3 に入射する。レンズ 2 3 は、分岐部 1 5 と光学的に共役な中間像面 2 3 a を形成する。視野絞り 2 4 は、例えば中間像面 2 3 a に配置される。視野絞り 2 4 は、照明光学系 1 1 の光軸

1 1 a に垂直な面内において、照明光学系 1 1 から試料 X に照明光が照射される範囲（照野、照明領域）を規定する。

[0027] 視野絞り 2 4 を通った照明光は、レンズ 2 5 に入射する。レンズ 2 5 は、例えば第 2 対物レンズである。レンズ 2 5 は、分岐部 1 5 上の各点からの +1 次回折光を、対物レンズ 2 8 の後側焦点面（瞳面 P 0）に集光する。また、レンズ 2 5 は、分岐部 1 5 上の各点からの -1 次回折光を、対物レンズ 2 8 の後側焦点面（瞳面 P 0）の他の位置に集光する。つまり、レンズ 2 5 は、分岐部 1 5 の各点からの -1 次回折光を、照明光学系 1 1 の光軸に関して +1 次回折光と対称的な位置に集光する。

[0028] レンズ 2 5 を通った照明光は、フィルタ 2 6 に入射する。フィルタ 2 6 は、例えば励起フィルタであり、試料 X に含まれる蛍光物質の励起波長を含む波長帯の光が選択的に通る特性を有する。フィルタ 2 6 は、例えば、照明光のうち励起波長以外の波長の少なくとも一部、迷光、外光などを遮断する。フィルタ 2 6 を通った光は、ダイクロイックミラー 2 7 に入射する。ダイクロイックミラー 2 7 は、試料 X に含まれる蛍光物質の励起波長を含む波長帯の光が反射し、試料 X からの光のうち所定の波長帯の光（例、蛍光）が通る特性を有する。フィルタ 2 6 からの光は、ダイクロイックミラー 2 7 で反射し、対物レンズ 2 8 に入射する。

[0029] 対物レンズ 2 8 は、中間像面 2 3 a と光学的に共役な面、すなわち分岐部 1 5 と光学的に共役な面を試料 X 上に形成する。つまり、対物レンズ 2 8 は、試料 X 上に、構造化照明を形成する。+1 次回折光は、対物レンズ 2 8 の瞳面 P 0 上で光軸 1 1 a から離れたスポットを形成する。-1 次回折光は、瞳面 P 0 において、光軸 1 1 a に関して +1 次回折光と対称的な位置にスポットを形成する。1 次回折光が形成するスポットは、例えば、瞳面 P 0 の外周部に配置される。1 次回折光は、対物レンズ 2 8 の開口数（NA）に応じた角度で焦点面に入射する。

[0030] 試料 X は、観察時に、その観察対象の部分が対物レンズ 2 8 の焦点面に配置される。2 D S I M モードにおいて、試料 X に形成される干渉縞は、例え

ば、照明光学系 1 1 の光軸 1 1 a に垂直な方向（X Y 面内）に光強度の周期的な分布を有する。この干渉縞は、分岐部 1 5 の周期方向に応じた方向に、ライン状の明部と暗部とが周期的に並ぶパターンである。ここでは、干渉縞において、明部および暗部に平行な方向をライン方向と称し、明部と暗部とが並ぶ方向を周期方向と称する。干渉縞の方向は、例えば、ライン方向と周期方向の少なくとも一方により規定される。

[0031] 試料 X のうち干渉縞の明部に配置されている部分は、蛍光物質が励起されて、蛍光を発する。以下、試料 X の構造（例、蛍光物質）の分布を蛍光密度分布という。試料 X の蛍光像は、照明光学系 1 1 が形成する干渉縞と、試料 X の蛍光密度分布とのモアレ像である。撮像装置 3 は、このモアレ像の画像を取得する。

[0032] 撮像装置 3 は、結像光学系 3 1 および撮像素子 3 2 を備える。結像光学系 3 1 は、対物レンズ 2 8、ダイクロイックミラー 2 7、フィルタ 3 3、及びレンズ 3 4 を備える。結像光学系 3 1 は、対物レンズ 2 8 およびダイクロイックミラー 2 7 を照明光学系 1 1 と共用している。試料 X からの光（以下、観察光という）は、対物レンズ 2 8 に入射して平行化され、ダイクロイックミラー 2 7 を通ってフィルタ 3 3 に入射する。

[0033] フィルタ 3 3 は、例えば蛍光フィルタである。フィルタ 3 3 は、試料 X からの観察光のうち所定の波長帯の光（例、蛍光）が選択的に通る特性を有する。フィルタ 3 3 は、例えば、試料 X で反射した照明光、外光、迷光などを遮断する。フィルタ 3 3 を通った光は、レンズ 3 4 に入射する。レンズ 3 4 は、対物レンズ 2 8 の焦点面（物体面）と光学的に共役な面（像面）を形成する。試料 X からの蛍光による像（モアレ像）は、この像面に形成される。

[0034] 撮像素子 3 2 は、例えば CCD イメージセンサや CMOS イメージセンサなどの二次元イメージセンサを含む。撮像素子 3 2 は、例えば、二次元的に配列された複数の画素を有し、各画素にフォトダイオードなどの光電変換素子が配置された構造である。撮像素子 3 2 は、例えば、光電変換素子への観察光の照射によって生じた電荷を、読出回路によって読み出す。撮像素子 3

2は、読み出された電荷をデジタルデータ（例、8ビットの階調値）に変換し、画素の位置と階調値とを関連付けたデジタル形式の画像データを出力する。

[0035] 構造化照明顕微鏡1は、撮像装置3が取得した撮像画像を使って画像処理を行う画像処理部40を備える。画像処理部40は、例えば、制御装置4に設けられるが、制御装置4と別に設けられていてもよい。画像処理部40は、撮像素子32が撮像した撮像画像に対してノイズ低減処理を行い、ノイズ低減処理後の画像を用いて復調画像を生成する。

[0036] 図2は、制御装置4の機能構成を示すブロック図である。制御装置4は、制御部41、画像処理部40、及び記憶部42を備える。制御装置4は、例えば、CPUおよびRAMを備えるコンピュータシステムを含み、記憶部42はRAMなどのワークメモリである。制御部41は、撮像素子32から撮像画像のデータを取得し、撮像画像のデータを記憶装置6に記憶させる。画像処理部40は、撮像画像のデータを記憶装置6から取得し、画像処理を行う。画像処理部40は、フィルタ処理部43、ノイズ低減処理部44、及び復調部45を備える。

[0037] 図3は、画像処理部40の各部における入出力データを示す図である。フィルタ処理部43は、撮像画像のデータを取得する。フィルタ処理部43は、周波数領域においてフィルタ処理を行う。例えば、フィルタ処理部43は、撮像画像から干渉縞の周波数を含む所定周波数の領域を抽出した画像を生成する。フィルタ処理部43は、フィルタ処理された画像のデータを出力する。ノイズ低減処理部44は、撮像画像のデータおよびフィルタ処理された画像のデータを取得する。ノイズ低減処理部44は、ノイズ低減処理の対象の撮像画像に対して、フィルタ処理された画像を用いてノイズ低減処理を行い、ノイズが低減された画像を生成する。ノイズ低減処理部44は、ノイズが低減された画像のデータを出力する。復調部45は、ノイズ低減処理部44により生成されたノイズが低減された画像のデータを取得し、ノイズが低減された画像を用いて復調画像を生成（構築）する。復調部45は、復調画

像のデータを出力する。制御部 41 は、例えば、復調画像のデータを記憶装置 6 に記憶させる。制御部 41 は、例えば、復調画像のデータを表示装置 5 (図 1 参照) に供給し、表示装置 5 に復調画像を表示させる。

[0038] なお、画像処理部 40 は、図 3 (B) および図 3 (C) に示すように、中間画像生成部 46 を備えていてもよい。中間画像生成部 46 は、例えば、復調画像を生成する処理の前処理を行って、中間画像を生成する。例えば、中間画像生成部 46 は、図 3 (B) に示すように、ノイズ低減処理部 44 が生成したノイズが低減された画像のデータを取得し、ノイズが低減された画像を用いて中間画像を生成する。中間画像生成部 46 は、中間画像のデータを出力する。復調部 45 は、中間画像生成部 46 が生成した中間画像のデータを取得し、中間画像を用いて復調画像を生成 (構築) する。復調部 45 は、復調画像のデータを出力する。

[0039] なお、ノイズ低減処理部 44 は、中間画像に対してノイズ低減処理を行ってもよい。例えば、図 3 (C) に示すように、中間画像生成部 46 は、撮像画像のデータを取得し、撮像画像を用いて中間画像を生成する。中間画像生成部 46 は、中間画像のデータを出力する。フィルタ処理部 43 は、中間画像のデータを取得する。フィルタ処理部 43 は、中間画像から干渉縞の周波数を含む所定周波数の領域を抽出した画像 (フィルタ処理された画像) を生成する。フィルタ処理部 43 は、フィルタ処理された画像のデータを出力する。ノイズ低減処理部 44 は、中間画像のデータおよびフィルタ処理された画像のデータを取得する。ノイズ低減処理部 44 は、フィルタ処理された画像を用いて、中間画像に対してノイズ低減処理を行って、ノイズが低減された画像を生成する。ノイズ低減処理部 44 は、ノイズが低減された画像のデータを出力する。復調部 45 は、ノイズが低減された画像のデータを取得し、ノイズが低減された画像を用いて復調画像を生成する。復調部 45 は、復調画像のデータを出力する。

[0040] 以下、画像処理部 40 が実行する画像処理について、より詳しく説明する。フィルタ処理部 43 は、撮像画像または撮像画像から生成された画像から

、干渉縞のコントラストを変化させる。例えば、フィルタ処理部43は、フィルタ処理された画像として、干渉縞を強調した画像（以下、強調画像という）を生成する。

[0041] 図4は、ノイズ低減処理の対象の撮像画像50および第1強調画像60を示す概念図である。撮像画像50は、例えば、試料Xの構造（例、蛍光物質）の分布（蛍光密度分布）に相当する試料部51、及び干渉縞に相当する縞部52を含む。縞部52は、明部52aおよび暗部52bを有し、明部52aと暗部52bとが交互に周期的に並ぶパターンである。明部52aおよび暗部52bは、それぞれ線状（帯状）である。以下、明部52aと暗部52bとに平行な方向をライン方向と称し、明部52aおよび暗部52bが並ぶ方向を周期方向と称す。周期方向は、ライン方向と直交する方向である。第1強調画像60は、明部52aと暗部52bとのコントラストがノイズ低減処理の対象の撮像画像50よりも高い画像である。

[0042] 図5は、第1強調画像60を生成する処理の一例を示す説明図である。図5（A）に示すように、フィルタ処理部43は、撮像画像50のデータを取得し、撮像画像50を2次元フーリエ変換することにより、パワースペクトルPSのデータを生成する。パワースペクトルPSは、干渉縞の周期に応じたピーク55を有する。ピーク55は、原点に対して対称的にあらわれる。また、ピーク55よりも低周波側の領域には、試料部51の情報を含んだ分布があり、ピーク56があらわれる。フィルタ処理部43は、バンドパスフィルタ57を用いて、干渉縞の周波数（ピーク55の周波数）を含む所定周波数の領域を抽出する。パワースペクトルPSの図およびバンドパスフィルタ57の図において、横軸は、画像の水平走査方向に対応する方向、縦軸は、画像の垂直走査方向に対応する方向、符号Dmは、干渉縞の周期方向に対応する方向を示す。このバンドパスフィルタ57は、ピーク55の周波数を含む所定周波数の領域（以下、通過域58という）において他の領域よりも、ゲインが相対的に高く設定される。通過域58は、ピーク55に対応するように、原点に対して対称的に設定された通過域58aおよび通過域58b

を含む。例えば、通過域 58 a は、ピーク 55 の周波数 (u , v) を中心とするバンド幅 W の領域であり、通過域 58 b は、もう 1 つのピーク 55 の周波数 ($-u$, $-v$) を中心とするバンド幅 W の領域である。

[0043] 図 5 (B) において、符号 $PS a$ は、パワースペクトル PS の方向 D_m におけるプロファイル (断面図) であり、符号 57 a は、バンドパスフィルタ 57 の方向 D_m におけるゲインの分布であり、符号 $PS b$ は、フィルタ処理後のパワースペクトルの方向 D_m におけるプロファイルである。ゲインの分布 57 a は、例えば二値的であり、通過域 58 a および通過域 58 b でハイレベル (例、1) に設定され、その他の領域でローレベル (例、0) に設定される。

[0044] フィルタ処理部 43 は、例えば、ノイズ低減処理の対象の撮像画像 50 をフーリエ変換して得られるパワースペクトル PS において、パワーのピークを検出することにより、ピーク位置 (ピークの周波数) を取得する。例えば、フィルタ処理部 43 は、干渉縞の周波数の設定値を取得し、設定値の周波数を中心にパワースペクトルを探索することによって、ピークを検出する。干渉縞の周波数の設定値は、例えば、干渉縞の設定情報として記憶装置 6 (図 1、図 2 参照) に記憶されている。フィルタ処理部 43 は、例えば、記憶装置 6 から干渉縞の設定情報を取得可能である。

[0045] なお、フィルタ処理部 43 は、干渉縞の周波数の設定値を使わずに、ピークを検出してもよい。また、フィルタ処理部 43 は、例えばピークの検出を行わないで、干渉縞の周波数の設定値からピーク位置を算出することにより、ピーク位置を取得してもよい。フィルタ処理部 43 は、例えば、取得したピーク位置を中心としてバンド幅 W の領域を通過域 58 に設定することにより、バンドパスフィルタ 57 を生成する。

[0046] フィルタ処理後のプロファイル $PS b$ に示すように、バンドパスフィルタ 57 を掛けると、通過域 58 が抽出される。例えば、通過域 58 a および通過域 58 b ではフィルタ処理前のパワーが保持され、その他の領域ではパワーが 0 になる。第 1 強調画像は、例えば、フィルタ処理後のパワースペクトル

ルをフーリエ逆変換することにより生成される。

[0047] 図6は、バンドパスフィルタ57の他の例を示す図である。図6（A）のバンドパスフィルタ57は、オフセット成分を有しており、ローレベルが0よりも大きい値に設定されている。また、図6（B）のバンドパスフィルタ57は、通過域58内でゲインが変化する。例えば、通過域58aおよび通過域58bのそれぞれにおいて、ゲインは、ピーク55の周波数を中心とするガウス分布などで表される。また、図6（C）のバンドパスフィルタ57は、図6（B）のバンドパスフィルタ57にオフセット成分を加えたものである。

[0048] 図6（D）のバンドパスフィルタ57は、干渉縞の周波数よりも低周波数の領域に、通過域58cを含む。通過域58cは、例えば原点（周波数が0）を中心とする領域であり、その周囲と比較してゲインがステップ的に変化している。通過域58cにおけるゲインは、例えば、通過域58aおよび通過域58bと同じ値に設定される。通過域58cは、通過域58aおよび通過域58bと比較して、ゲインが大きく設定されてもよいし、ゲインが小さく設定されてもよい。

[0049] 図6（E）のバンドパスフィルタ57は、通過域58cにおいてゲインが変化している。例えば、通過域58cにおけるゲインは、原点を中心とするガウス分布などで表される。通過域58cにおけるゲインのピークは、例えば、通過域58bおよび通過域58cにおけるゲインのピークと同じ値に設定される。なお、図6（F）のバンドパスフィルタ57のように、通過域58cは、通過域58aおよび通過域58bと比較して、ゲインが大きく設定されていてもよい。また、通過域58cは、通過域58aおよび通過域58bと比較して、ゲインが小さく設定されていてもよい。また、図6（D）～図6（F）において、バンドパスフィルタ57は、図6（A）および図6（C）のようにオフセット成分を有していてもよい。

[0050] 図7は、フィルタ処理およびノイズ低減処理を示す説明図である。フィルタ処理部43は、ノイズ低減処理の対象の撮像画像50に対してフィルタ処

理を行って第1強調画像60を生成する。ノイズ低減処理部44は、撮像画像50において、ノイズ低減の対象となる対象領域Pの輝度値を、複数の参照領域Qの輝度値を用いて算出された値に置き換えることにより、ノイズ低減処理を行う。例えば、ノイズ低減処理部44は、複数の参照領域Qの輝度値を重み付けすることにより、対象領域Pの輝度値を算出する。例えば、ノイズ低減処理部44は、第1強調画像60を重み付け係数の算出に用いる。ノイズ低減処理部44は、第1強調画像60における対象領域Pを含む対象パッチ領域 N_p と、第1強調画像60における参照領域Qを含む参照パッチ領域 N_q との類似度を、重み付け係数に用いる。

[0051] 図7には、複数の参照領域Qのそれぞれを符号 $Q_1 \sim Q_4$ で表した。ノイズ低減処理部44は、対象領域Pに対する対象パッチ領域 N_p を、第1強調画像60上に設定する。また、ノイズ低減処理部44は、参照領域 $Q_1 \sim Q_4$ に対する参照パッチ領域 $N_{q1} \sim N_{q4}$ を、第1強調画像60上に設定する。ノイズ低減処理部44は、第1強調画像60上の対象パッチ領域 N_p と、第1強調画像60上の参照パッチ領域 $N_{q1} \sim N_{q4}$ のそれぞれとの類似度 $w_1 \sim w_4$ を算出する。ノイズ低減処理部44は、ノイズ低減処理の対象の撮像画像50における参照領域 $Q_1 \sim Q_4$ の輝度値を、類似度 $w_1 \sim w_4$ を用いて重み付けすることにより、ノイズ低減処理を行う。

[0052] 図8は、第1強調画像60を用いたノイズ低減処理の一例を示す図である。ノイズ低減処理部44は、図8(A)に示すように、第1強調画像60から、ノイズ低減の対象となる対象領域Pを順に選択する。対象領域Pは、例えば第1強調画像60上の1画素の領域であるが、複数の画素を含む領域であってもよい。また、対象領域Pは、第1強調画像60上の1画素の一部であってもよく、例えば、第1強調画像60上の1点（注目点、対象点）であってもよい。ノイズ低減処理部44は、複数の参照領域Qの輝度値を用いて、対象領域Pの輝度値を算出する。参照領域Qは、例えば、対象領域Pと同じ広さの領域であり、ここでは第1強調画像60の1画素であるものとする。

[0053] 以下、対象領域Pに属する画素の位置を $P(x, y)$ で表し、参照領域Qに属する画素の位置を $Q(\xi, \eta)$ で表す。 x, ξ は、それぞれ、水平走査方向において端の画素の位置を基準とする画素の座標である。 y, η は、それぞれ、垂直走査方向において端の画素の位置を基準とする画素の座標である。例えば、1920列1080行の画素配列を有する画像である場合、 x, ξ は0以上1919以下の整数であり、 y, η は0以上1079以下の整数である。

[0054] ノイズ低減処理部44は、複数の参照領域Qの光強度情報（例、輝度値、画素値、画素強度、階調値）に基づいて、ノイズ低減処理を行う。例えば、ノイズ低減処理部44は、複数の参照領域Qの輝度値を、対象領域Pの輝度値の算出に利用する。以下、ノイズ低減処理後の画像における対象領域Pの輝度値を、適宜、補正後の輝度値という。対象領域Pの輝度値は、例えば、 $P(x, y)$ における画素値で表され、参照領域Qの輝度値は、例えば、 $Q(\xi, \eta)$ における画素値で表される。

[0055] ノイズ低減処理部44は、対象領域Pを含む所定の領域を対象パッチ領域 N_p に設定し、参照領域Qを含む所定の領域を参照パッチ領域 N_q に設定する。ノイズ低減処理部44は、対象パッチ領域 N_p と参照パッチ領域 N_q との類似度を算出する。ノイズ低減処理部44は、ノイズ低減処理の対象の撮像画像50における参照領域Qの輝度値を、第1強調画像60上の参照パッチ領域 N_q の類似度で重み付けした値を、補正後の対象領域Pの輝度値の算出に利用する。

[0056] 対象パッチ領域 N_p は、例えば、対象領域Pを中心とする矩形の領域であり、その一辺が水平走査方向と平行である。なお、対象パッチ領域 N_p の形状は、多角形であってもよいし、円形、楕円、長円などのように輪郭に曲線を含む形状であってもよい。また、対象パッチ領域 N_p は、その中心と対象領域Pとがずれていてもよい。

[0057] 対象パッチ領域 N_p のサイズは、干渉縞の少なくとも1周期分を含むように、設定される。ここでは説明の便宜上、干渉縞の1周期のうち任意に選択

される所定位相の部分の特徴部53という。特徴部53は、例えば、干渉縞の明部の中心線（輝度値が極大になる部分）であってもよいし、干渉縞の暗部の中心線（輝度値が極小になる部分）であってもよく、干渉縞の明部の中心線と暗部の中心線の間部分であってもよい。以下、周期方向における干渉縞の1周期分の長さを λ で表す。 λ は、例えば、明部52aの中心線と隣の明部52aの中心線との距離（ピッチ）である。

[0058] 水平走査方向における干渉縞の1周期の長さ p_x は、 $p_x = \lambda / \sin \theta$ で表される。対象パッチ領域 N_p が矩形である場合、その一辺の長さを p_x 以上にすると、対象パッチ領域 N_p 内に干渉縞の少なくとも1周期分が通ることになる。また、対象パッチ領域 N_p が円形である場合、その直径を p_x 以上にすると、対象パッチ領域 N_p 内に干渉縞の少なくとも1周期分が通ることになる。

[0059] ノイズ低減処理部44は、例えば、対象領域 P の位置および対象パッチ領域 N_p の設定情報を使って、対象パッチ領域 N_p の座標を算出することで、対象パッチ領域 N_p を設定する。対象パッチ領域 N_p の設定情報は、例えば、サイズの情報、形状の情報、及び対象領域 P に対する位置関係の情報を含み、記憶装置6に記憶されている。ノイズ低減処理部44は、例えば、記憶装置6から設定情報を取得し、対象パッチ領域 N_p を設定する。

[0060] なお、対象パッチ領域 N_p の形状、及び対象領域 P と対象パッチ領域 N_p との位置関係の少なくとも一方は、ユーザの指定などにより変更可能であってもよい。また、対象パッチ領域 N_p のサイズは、固定値であってもよいし、可変値であってもよい。対象パッチ領域 N_p のサイズは、例えば、推奨値などがデフォルトの値として設定されており、ユーザの指定などにより変更可能であってもよい。また、対象パッチ領域 N_p のサイズは、試料 X 内に応じて設定されてもよい。ユーザは、ノイズ低減処理の結果に応じて、対象パッチ領域 N_p のサイズを試行錯誤して決定してもよい。

[0061] 参照領域 Q は、例えば、ノイズ低減処理の対象の撮像画像50に対応する第1強調画像60から任意に選択される。例えば、ノイズ低減処理部44は

、対象領域を含む領域を周辺範囲 A_p に設定し、周辺範囲 A_p から参照領域 Q を選択する。周辺範囲 A_p は、例えば、対象領域 P を中心とする円形の領域であるが、多角形の領域であってもよいし、中心が対象領域 P とずれた領域（偏心した領域）であってもよい。周辺範囲 A_p の半径 r は、周辺範囲 A_p に対象パッチ領域 N_p が収まるように設定され、例えば、対象パッチ領域 N_p の代表寸法の数倍、数十倍、あるいは数百倍に設定される。代表寸法は、例えば、対象パッチ領域 N_p の形状が矩形（例、正方形）である場合に一边の長さ、対角線の長さなどであり、対象パッチ領域 N_p の形状が楕円（例、真円）である場合に、長軸の長さ、短軸の長さ、直径、半径などである。

[0062] ノイズ低減処理部 44 は、例えば、参照領域 Q として、周辺範囲 A_p に含まれる複数の画素から順に画素を選択する。ノイズ低減処理部 44 は、参照領域 Q として、周辺範囲 A_p に含まれる全部の画素を順に選択してもよいし、周辺範囲 A_p に含まれる一部の画素を選択しなくてもよい。また、ノイズ低減処理部 44 は、参照領域 Q として、周辺範囲 A_p に含まれる複数の画素からランダムに画素を選択してもよい。

[0063] ノイズ低減処理部 44 は、参照領域 Q に対して参照パッチ領域 N_q を設定する。参照パッチ領域 N_q は、例えば、参照領域 Q を中心とする矩形の領域であり、その一边が水平走査方向と平行である。ノイズ低減処理部 44 は、参照領域 Q の位置および設定情報を使って、参照パッチ領域 N_q の座標を算出することで、参照パッチ領域 N_q を設定する。参照パッチ領域 N_q の設定情報は、例えば、サイズの情報、形状の情報、及び参照領域 Q に対する位置関係の情報を含み、記憶部 42 に記憶されている。例えば、参照パッチ領域 N_q のサイズ、形状、及び参照領域 Q に対する位置関係は、それぞれ、対象パッチ領域 N_p のサイズ、形状、及び対象領域 P に対する位置関係と同じである。ノイズ低減処理部 44 は、例えば、記憶部 42 から参照パッチ領域 N_q の設定情報を取得し、参照パッチ領域 N_q を設定する。

[0064] ノイズ低減処理部 44 は、例えば、図 8 (B) の式 (1) に従って類似度 w を算出する。類似度 w は、対象パッチ領域 N_p と参照パッチ領域 N_q とを

引数とする関数 ($w(N_p; N_q)$) である。また、式 (1) における σ_h^2 および σ_a^2 は、例えばデフォルト値あるいはユーザの指定値などに設定されるパラメータである。式 (1) において、 $f_1(x, y)$ は、第 1 強調画像 60 の点 (x, y) の位置における輝度値を表す。 i, j は、それぞれ、点 $(x+i, y+j)$ が対象パッチ領域 N_p に属する条件を満たすように、変化する仮変数である。

[0065] ここで、対象パッチ領域 N_p が (x, y) を中心として水平走査方向に 5 画素、垂直走査方向に 5 画素の領域であるとする。この場合、 i および j は、それぞれ、 $-2, -1, 0, +1, +2$ の値をとる。 $f_1(x+i, y+j) - f_1(\xi+i, \eta+j)$ は、対象パッチ領域 N_p と参照パッチ領域 N_q とで中心を一致させた際に重なる画素間の輝度値の差を示す。例えば、 $i = -2, j = -2$ である場合、 $f_1(x-2, y-2)$ は、対象パッチ領域 N_p の左上の端の画素の輝度値を示し、 $f_1(\xi-2, \eta-2)$ は、参照パッチ領域 N_q の左上の端の画素の輝度値を示す。

[0066] このように、ノイズ低減処理部 44 は、対象パッチ領域 N_p と参照パッチ領域 N_q とで各領域内の位置が同じ関係になる画素間の輝度値の差分の二乗を、対象パッチ領域 N_p 内で積算して、類似度 w を算出する。なお、類似度 w の算出に用いられるアルゴリズムは、任意に選択可能であり、例えば、対象パッチ領域 N_p と参照パッチ領域 N_q とで対応する画素間の輝度値の絶対値を用いるアルゴリズムなどであってもよい。

[0067] ノイズ低減処理部 44 は、点 (ξ, η) が周辺範囲 A_p に属する条件を満たすように参照領域 Q の位置 (ξ, η) を変化させ、それぞれの参照領域 Q に対して設定される参照パッチ領域 N_q と対象パッチ領域 N_p との類似度 w を算出する。また、ノイズ低減処理部 44 は、例えば、図 8 の式 (2) に従って、ノイズ低減処理の対象の撮像画像 50 における参照領域 Q の輝度値を重み付けする。式 (2) において、 $c^{-1}(x, y)$ は正規化係数である。また、 $f_2(x, y)$ はノイズ低減処理の対象の撮像画像 50 における点 (x, y) の輝度値であり、 $g(x, y)$ は、対象領域 P における補正後の輝度

値、すなわちノイズ低減処理後の画像における点 (x, y) の輝度値である。ノイズ低減処理部 44 は、類似度 w を重み付けの係数に用いて、輝度値 $g(x, y)$ を算出する。ノイズ低減処理部 44 は、 $f(x, y)$ を $g(x, y)$ に置き換えることで、ノイズ低減処理後の画像のデータを生成する。

[0068] ノイズ低減処理部 44 は、例えば、第 1 強調画像 60 の全画素のそれぞれを対象領域 P に選択し、補正後の輝度値を算出することによって、ノイズ低減処理後の画像を生成する。例えば、ノイズ低減処理部 44 は、第 1 強調画像 60 の範囲内で $y = 0$ に対して x を 0、1、 $\dots$ というようにインクリメントし、水平走査方向の一行の画素群に含まれる画素を順に対象領域 P に設定し、各画素について補正後の輝度値を算出する。また、ノイズ低減処理部 44 は、 y をインクリメントし、次の行の画素群に含まれる画素についても同様に補正後の輝度値を算出する。

[0069] 画像処理部 40 は、干渉縞を強調した第 1 強調画像 60 を用いて類似度 w を算出するので、干渉縞のコントラストを確保しつつノイズが低減された画像を生成することができる。

[0070] なお、光強度情報は、画素値と同じ値であってもよいし、画素値を用いて算出される値であってもよい。また、画像処理部 40 は、ノイズ低減処理の対象の画像（例、撮像画像 50）の一部の領域について、補正後の輝度値を算出しなくてもよい。例えば、画像処理部 40 は、撮像画像 50 のうちユーザが指定する一部の領域について（撮像画像 50 の一部の領域を切り出して）、補正後の輝度値を算出してもよい。画像処理部 40 は、補正後の輝度値を算出しない領域を除いてノイズ低減処理後の画像を生成してもよい。また、対象領域 P 、参照領域 Q の光強度情報は、例えば、 x 、 y 、 ξ 、 η の少なくとも一つが整数でない場合、輝度値（画素値）を用いて各種の補間法によって算出される値であってもよい。各種の補間法としては、例えば、最近傍補間（Nearest neighbor）、双一次補間（Bilinear）、双三次補間（Bicubic）などが挙げられる。

[0071] なお、参照パッチ領域 N_q のサイズは、対象パッチ領域 N_p のサイズと異

なっているとしてもよい。また、参照パッチ領域 N_q の形状は、対象パッチ領域 N_p の形状と異なっているとしてもよい。対象パッチ領域 N_p と参照パッチ領域 N_q とで、サイズと形状の少なくとも一方が異なる場合、例えば、参照領域 Q と対象領域 P とが一致するように、参照パッチ領域 N_q をシフトした状態において、対象パッチ領域 N_p と参照パッチ領域 N_q とで重複する領域について類似度を算出すればよい。参照パッチ領域 N_q のサイズと形状の少なくとも一方は、固定値であってもよいし、ユーザの指定などにより変更可能な可変値であってもよい。

[0072] 次に、上述のような構造化照明顕微鏡 1 の動作に基づき、本実施形態に係る観察方法について説明する。2D-SIMモードにおいて、構造化照明顕微鏡 1 は、例えば、干渉縞の方向を第 1 方向～第 3 方向の 3 通りに変更する。例えば、第 1 方向は、照明光学系 11 の光軸 11a に直交する面内で任意に選択される方向であり、第 2 方向、第 3 方向は、それぞれ、第 1 方向と 120° 、 240° の角度をなす方向である。また、構造化照明顕微鏡 1 は、干渉縞の方向が第 1～第 3 方向の各方向に設定されている状態で、例えば、干渉縞の位相を第 1～第 3 位相の 3 通りに変更する。例えば、第 1 位相は、照明光学系 11 の光軸 11a に直交する面内で任意に設定される位相であり、第 2 位相、第 3 位相は、それぞれ、第 1 位相から $2\pi/3$ 、 $4\pi/3$ ずれた位相である。このように、構造化照明顕微鏡 1 は、干渉縞の状態（方向と位相との組み合わせ）を例えば 9 通りに変更し、各状態の干渉縞によって照明されている試料 X の撮像画像を取得する。

[0073] 図 9 は、本実施形態に係る観察方法を示すフローチャートである。ステップ S1 において、構造化照明顕微鏡 1 は、干渉縞の方向を設定する。例えば、制御部 41 は、駆動部 17 を制御して回折格子 16 を第 1 回転位置に配置させ、干渉縞の方向を第 1 方向に設定する。ステップ S2 において、構造化照明顕微鏡 1 は、干渉縞の位相を設定する。例えば、制御部 41 は、駆動部 17 を制御して回折格子 16 を所定の位置に配置させ、干渉縞の位相を第 1 位相に設定する。ステップ S3 において、構造化照明顕微鏡 1 は、干渉縞に

よって照明されている試料Xの画像を取得する。例えば、制御部41は、撮像素子32を制御して試料Xを撮像させ、撮像素子32から撮像画像のデータを取得する。

[0074] ステップS4において、構造化照明顕微鏡1（例、制御部41）は、干渉縞の位相として予定されている全ての位相（第1～第3位相）について、撮像が終了したか否かを判定する。制御部41は、撮影が終了していない位相があると判定した場合（ステップS4；No）、ステップS2に戻り、駆動部17により回折格子16を移動させることによって、干渉縞の位相を次の位相に設定する。例えば、制御部41は、ステップS2からステップS4の処理を繰り返すことによって、干渉縞の方向が第1方向に設定された状態において、干渉縞の位相が異なる3枚の撮像画像を取得する。

[0075] 構造化照明顕微鏡1（例、制御部41）は、全ての位相が終了したと判定した場合（ステップS4；Yes）、ステップS5において、干渉縞の方向として予定されている全ての方向（第1～第3方向）について、撮像が終了したか否かを判定する。制御部41は、撮像が終了していない方向があると判定した場合（ステップS5；No）、ステップS1に戻り、駆動部17により回折格子16を回転させることによって、干渉縞の方向を次の方向に設定する。制御部41は、ステップS1からステップS5の処理を繰り返すことによって、干渉縞の状態が異なる9枚の撮像画像を取得する。

[0076] ステップS6において、構造化照明顕微鏡1は、ステップS3で得られた撮像画像、または撮像画像から生成された画像に対してノイズ低減処理を行う。例えば、制御部41は、画像処理部40にノイズ低減処理を実行させる。画像処理部40は、例えば図7を参照して説明した手法により、撮像画像50に対してノイズ低減処理を行う。

[0077] 図10は、本実施形態に係るノイズ低減処理を示すフローチャートである。ステップS10において、画像処理部40は、ノイズ低減処理の対象の画像のデータとして、例えば9枚の撮像画像のうちの1枚の画像データを取得する。ステップS11において、フィルタ処理部43は、干渉縞の強調した

第1強調画像を生成する（図4、図5参照）。第1強調画像を生成する処理のフローについては、後に図11を参照しながら説明する。

[0078] ステップS12において、ノイズ低減処理部44は、第1強調画像60から対象領域Pを選択する（図8参照）。例えば、ノイズ低減処理部44は、第1強調画像60上の点（ x ， y ）を対象領域Pに選択する。ステップS13において、ノイズ低減処理部44は、対象領域Pに対して対象パッチ領域 N_p を設定する。

[0079] ステップS14において、ノイズ低減処理部44は、第1強調画像60から参照領域Qを選択する。例えば、ノイズ低減処理部44は、対象領域Pを含む所定の領域を周辺範囲 A_p に設定し、周辺範囲 A_p から参照領域Qを選択する。ステップS15において、ノイズ低減処理部44は、参照領域Qを含む所定の領域を参照パッチ領域 N_q に設定する。

[0080] ステップS16において、ノイズ低減処理部44は、対象パッチ領域 N_p と参照パッチ領域 N_q の類似度 w を算出する（図8の式（1）参照）。ステップS17において、ノイズ低減処理部44は、予定された全ての参照領域Qに関して類似度 w の算出が終了したか否かを判定する。ノイズ低減処理部44は、類似度 w の算出が終了していない参照領域Qがあると判定した場合（ステップS17；No）、ステップS14に戻り、周辺範囲 A_p から次の参照領域Qを選択し、ステップS15～S17の処理を繰り返す。

[0081] ノイズ低減処理部44は、全ての参照領域Qに関して類似度 w の算出が終了したと判定した場合（ステップS17；Yes）、ステップS18において、ノイズ低減処理部44は、ノイズ低減処理の対象の撮像画像50における参照領域Qの輝度値を類似度 w で重み付けして、周辺範囲 A_p 内で積算すること等により、補正後の輝度値 $g(x, y)$ （図8の式（2）参照）を算出する。ノイズ低減処理部44は、対象領域Pの輝度値 $f_2(x, y)$ を輝度値 $g(x, y)$ で置き換える。

[0082] ステップS19において、ノイズ低減処理部44は、予定された全ての対象領域Pに関して、補正後の輝度値 $g(x, y)$ を算出したか否かを判定す

る。ノイズ低減処理部44は、終了していない対象領域Pがあると判定した場合（ステップS19；No）、ステップS12に戻り、第1強調画像60から次の対象領域Pを選択する。例えば、ノイズ低減処理部44は、 x をインクリメントして、1行の画素を順に対象領域Pに設定して1行の画素に対する処理が終了した後、 y をインクリメントして、次の行の画素を順に対象領域Pに対象領域Pに設定する。

[0083] このように、ノイズ低減処理部44は、ノイズ低減処理の対象の撮像画像50の全域または一部の領域において、補正前の輝度値（例、 $f_2(x, y)$ ）を補正後の輝度値（例、 $(g(x, y))$ ）に置き換えることで、ノイズ低減処理後の画像のデータを生成する。画像処理部40は、復調画像の生成に使われる例えば9枚の撮像画像を順にノイズ低減処理の対象の撮像画像50とし、撮像画像50に対してノイズ低減処理を行う。

[0084] 図11は、第1強調画像60を生成する処理を示すフローチャートである。ステップS20において、フィルタ処理部43は、ノイズ低減処理の対象の画像上の干渉縞を検出するか否かを判定する。例えば、制御部41（図1参照）は、干渉縞を検出するか否かの指示をユーザに求める画像を表示装置5に表示させ、ユーザからの指示があった場合に、指示の内容を示す指示情報をフィルタ処理部43に供給する。フィルタ処理部43は、指示情報に基づいて、ステップS20の判定処理を行う。なお、フィルタ処理部43は、干渉縞を検出するか否かを示す設定情報に基づいて、ステップS20の判定処理を行ってもよい。この設定情報は、例えば、記憶装置6に記憶され、ユーザにより変更可能であってもよい。

[0085] フィルタ処理部43は、干渉縞を検出すると判定した場合（ステップS20；Yes）、ステップS21においてノイズ低減処理の対象の撮像画像50を2次元フーリエ変換することにより、パワースペクトルのデータを生成する。ステップS22において、フィルタ処理部43は、パワースペクトルのデータを用いて、パワースペクトル（周波数領域）におけるピーク位置を検出する。ステップS23において、フィルタ処理部43は、干渉縞の検出

が成功したか否かを判定する。例えば、フィルタ処理部43は、検出したピーク位置と、干渉縞の周波数の設定値から算出されるピーク位置との差の絶対値が閾値以下である場合に、干渉縞の検出が成功したと判定する。また、例えば、フィルタ処理部43は、検出したピーク位置と、干渉縞の周波数の設定値から算出されるピーク位置との差の絶対値が閾値を超える場合に、干渉縞の検出が失敗したと判定する。

[0086] フィルタ処理部43は、干渉縞の検出が失敗したと判定した場合（ステップS23；No）、またはステップS20において干渉縞を検出しないと判定した場合（ステップS20；No）、ステップS24において干渉縞の設定値を取得する。ステップS25において、フィルタ処理部43は、干渉縞の設定値を用いて、パワースペクトル（周波数領域）におけるピーク位置を算出する。つまり、ステップS25においては、フィルタ処理部43は、パワースペクトルのデータを用いることなく、パワースペクトル（周波数領域）におけるピーク位置を算出する。

[0087] フィルタ処理部43は、ステップS25の処理が終了した後、又はステップS23において干渉縞の検出に成功したと判定した場合（ステップS23；Yes）、ステップS26において、ピーク位置に応じたバンドパスフィルタを生成する。ステップS27において、フィルタ処理部43は、例えば、フーリエ変換したノイズ低減処理の対象の撮像画像50にバンドパスフィルタを掛けた後、逆フーリエ変換することによって第1強調画像60を生成する。

[0088] なお、フィルタ処理部43は、ステップS23において、干渉縞の検出が失敗したと判定した場合（ステップS23；No）、その判定結果を出力してもよい。例えば、フィルタ処理部43は、ステップS23の判定結果を制御部41に供給し、制御部41は、干渉縞の検出の失敗をユーザに報知してもよい。また、フィルタ処理部43は、干渉縞の検出を行う場合、ステップS24およびステップS25の処理を行わなくてもよい。この場合、フィルタ処理部43は、ステップS23において、干渉縞の検出が失敗したと判定

した場合（ステップS23；No）、ノイズ低減処理を中断または終了してもよい。また、フィルタ処理部43は、干渉縞を検出するか否かの判定処理（ステップS20）を行わなくてもよく、この場合、ステップS20～ステップS23の処理を省略可能である。

[0089] 次に、3D-SIMモードについて説明する。照明光学系11は、3D-SIMモードにおいて、+1次回折光と-1次回折光との干渉縞と、0次回折光と-1次回折光との干渉縞と、0次回折光と+1次回折光との干渉縞とが合成された合成干渉縞によって、試料Xを照明する。マスク22は、3D-SIMモードにおいて、0次回折光および1次回折光を通し、2次以上の回折光を遮断する。なお、マスク22において0次回折光が入射する部分は、0次回折光の通過と遮断とを切り替え可能なシャッタ部になっていてもよい。

[0090] 3D-SIMモードにおいて、構造化照明顕微鏡1は、例えば、干渉縞の方向を第1方向～第3方向の3通りに変更する。また、構造化照明顕微鏡1は、干渉縞の方向が第1～第3方向の各方向に設定されている状態で、例えば、干渉縞の位相を第1～第5位相の5通りに変更する。例えば、第1位相は、照明光学系11の光軸11aに直交する面内で任意に設定される位相であり、第2～第5位相は、それぞれ、第1位相から $2\pi/5$ 、 $4\pi/5$ 、 $6\pi/5$ 、 $8\pi/5$ ずれる位相である。構造化照明顕微鏡1は、干渉縞の状態（方向と位相との組み合わせ）を例えば15通りに変更し、各状態の干渉縞によって照明されている試料Xの撮像画像を取得する。3D-SIMモードにおいて1枚の復調画像の生成には、例えば、15枚の画像が用いられる。画像処理部40は、3D-SIMモードにおいて2D-SIMモードと同様に、ノイズ低減処理を行うことができる。

[0091] 3D-SIMモードにおいて、復調処理は、例えば、米国特許第8115806号明細書に開示された方法を用いる処理であってもよいし、“Super-Resolution Video Microscopy of Live Cells by Structured Illumination”, Peter Kner, Bryant B. Chhun, Eric R. Griffis, Lukman Winoto, and Mats

G. L. Gustafsson, NATURE METHODS Vol.6 NO.5, pp.339-342, (2009)に記載された方法を用いる処理であってもよい。復調処理に用いられる方法は、これらの方法に限られない。

[0092] なお、図7および図8では、ノイズ低減処理の対象の撮像画像50から生成される第1強調画像60から参照パッチ領域 N_q を選択するが、ノイズ低減処理の対象の撮像画像50と別の撮像画像から生成される強調画像（以下、第2強調画像という）から参照パッチ領域 N_q を選択することもできる。ここで、第2強調画像を用いたノイズ低減処理について説明する。

[0093] 図12は、フィルタ処理およびノイズ低減処理の他の例を示す説明図である。図12(A)に示すように、フィルタ処理部43は、ノイズ低減処理の対象の撮像画像50に対してフィルタ処理を行って第1強調画像60を生成する。また、図12(B)に示すように、フィルタ処理部43は、撮像画像50（図12(A)参照）と別の撮像画像61に対してフィルタ処理を行って、第2強調画像62を生成する。撮像画像61は、撮像画像50と干渉縞の位相が異なる。ノイズ低減処理部44は、対象領域Pに対する対象パッチ領域 N_p を、第1強調画像60上に設定する。また、ノイズ低減処理部44は、参照領域 $Q_1 \sim Q_4$ に対する参照パッチ領域 $N_{q1} \sim N_{q4}$ を、第2強調画像62上に設定する。ノイズ低減処理部44は、第1強調画像60上の対象パッチ領域 N_p と、第2強調画像62上の参照パッチ領域 $N_{q1} \sim N_{q4}$ のそれぞれとの類似度 $w_1 \sim w_4$ を算出する。ノイズ低減処理部44は、撮像画像61における参照領域 $Q_1 \sim Q_4$ の輝度値を、類似度 $w_1 \sim w_4$ を用いて重み付けすることにより、ノイズ低減処理を行う。

[0094] 図13は、フィルタ処理およびノイズ低減処理の他の例を示す説明図である。図13(A)に示すように、フィルタ処理部43は、ノイズ低減処理の対象の撮像画像50に対してフィルタ処理を行って第1強調画像60を生成する。また、図13(B)に示すように、フィルタ処理部43は、撮像画像50（図12(A)参照）と別の撮像画像63に対してフィルタ処理を行って、第2強調画像64を生成する。撮像画像63は、撮像画像50と干渉縞

の方向が異なる。例えば、撮像画像 63 における干渉縞の方向は、撮像画像 50 における干渉縞の方向に対して、時計回りを正として 120° 回転した方向である。

[0095] 図 13 (C) に示すように、ノイズ低減処理部 44 は、対象領域 P に対する対象パッチ領域 N_p を、第 1 強調画像 60 上に設定する。また、ノイズ低減処理部 44 は、参照領域 $Q_1 \sim Q_4$ に対する参照パッチ領域 $N_{q1} \sim N_{q4}$ を、第 2 強調画像 64 上に設定する。ノイズ低減処理部 44 は、第 2 強調画像 64 上の参照パッチ領域 $N_{q1} \sim N_{q4}$ と干渉縞との方向が、第 1 強調画像 60 上の対象パッチ領域 N_p と干渉縞との方向と同じになるように、参照パッチ領域 $N_{q1} \sim N_{q4}$ を設定する。例えば、ノイズ低減処理部 44 は、対象パッチ領域 N_p と参照パッチ領域 N_{q1} とを外周が一致するように重ねた場合、対象パッチ領域 N_p と参照パッチ領域 N_{q1} とで干渉縞の方向が平行になるように、参照パッチ領域 N_{q1} を設定する。例えば、時計回りを正として、第 2 強調画像 64 の干渉縞が第 1 強調画像 60 の干渉縞を 120° 回転した位置関係である場合、ノイズ低減処理部 44 は、参照パッチ領域 N_{q1} を、対象パッチ領域 N_p を 120° 回転した位置関係となるように設定する。ノイズ低減処理部 44 は、第 1 強調画像 60 上の対象パッチ領域 N_p と、第 2 強調画像 64 上の参照パッチ領域 $N_{q1} \sim N_{q4}$ のそれぞれとの類似度 $w_1 \sim w_4$ を算出する。例えば、図 13 (D) に示すように、ノイズ低減処理部 44 は、参照パッチ領域 N_{q1} を、対象パッチ領域 N_p と外周が一致するように回転させ、回転後の参照パッチ領域 N_{q1} と対象パッチ領域 N_p との類似度 w_1 を算出する。ノイズ低減処理部 44 は、類似度 w_1 と同様にして、類似度 $w_2 \sim w_4$ を算出する。図 13 (E) に示すように、ノイズ低減処理部 44 は、撮像画像 61 における参照領域 $Q_1 \sim Q_4$ の輝度値を、類似度 $w_1 \sim w_4$ を用いて重み付けすることにより、ノイズ低減処理を行う。

[0096] 次に、第 1 強調画像 60 と第 2 強調画像 64 とで干渉縞の方向が異なる場合について、類似度 $w_1 \sim w_4$ を算出する処理の他の例を説明する。図 14

は、類似度 $w_1 \sim w_4$ を算出する処理の他の例を示す図である。ノイズ低減処理部 44 は、第 2 強調画像 64 の少なくとも一部を、干渉縞の方向が第 1 強調画像 60 と平行になるように、回転する。ノイズ低減処理部 44 は、回転後の第 2 強調画像 64 上に、参照パッチ領域 $N_q1 \sim N_q4$ を、対象パッチ領域 N_p と平行な位置関係となるように設定する。ノイズ低減処理部 44 は、対象パッチ領域 N_p と、参照パッチ領域 $N_q1 \sim N_q4$ のそれぞれとの類似度 $w_1 \sim w_4$ を算出する。

[0097] [第 2 実施形態]

第 2 実施形態について説明する。本実施形態において、上述の実施形態と同様の構成については、同じ符号を付してその説明を省略あるいは簡略化する。以下の実施形態では、干渉縞の情報を使って参照領域を選択する例を説明する。本実施形態において、画像処理部 40 は、干渉縞の情報に基づいて参照領域を選択する。干渉縞の情報は、例えば、干渉縞の方向を含む。

[0098] 図 15 は、本実施形態に係るノイズ低減処理を説明するための図である。ノイズ低減処理部 44 は、図 15 (A) に示すように、第 1 強調画像 60 から、ノイズ低減の対象となる対象領域 P を選択する。次に、ノイズ低減処理部 44 は、図 15 (B) に示すように、対象領域 P を通り干渉縞のライン方向に平行な領域を候補領域 R_p (サーチ領域) とする。

[0099] 干渉縞の方向 (例、ライン方向、周期方向) を示す情報は、例えば、干渉縞の設定情報として図 2 に示した記憶装置 6 に記憶されており、ノイズ低減処理部 44 は、記憶装置 6 から干渉縞の設定情報を取得し、設定情報に基づいて設定される候補領域 R_p から参照領域 Q を選択する。なお、画像処理部 40 は、例えばノイズ低減処理の対象の撮像画像 50 と第 1 強調画像 60 の少なくとも一方を解析することにより干渉縞の方向に関する情報を取得し、ノイズ低減処理部 44 は、解析により得られた干渉縞の方向の情報に基づいて、候補領域 R_p を決定してもよい。

[0100] 次に、ノイズ低減処理部 44 は、図 15 (C) に示すように、候補領域 R_p から参照領域 Q を順に選択する。対象領域 P に属する画素の位置を $P(x$

, y) とし、参照領域 Q に属する画素の位置を $Q(\xi, \eta)$ とすると、 ξ および η は、幾何的な観点で、 $\eta = (\xi - x) \tan \theta + y$ を満たす。ノイズ低減処理部 44 は、例えば、上記の式の ξ に $x + 1$ を代入し、この ξ に対する η を算出する。ここで、上記の式の $\sin \theta$ 、 $\tan \theta$ は無理数であり、算出された η は無理数となる。ノイズ低減処理部 44 は、例えば、小数点以下の四捨五入、切り捨て、切り上げなどの丸めなどにより、算出される η を整数に変換してもよい。また、ノイズ低減処理部 44 は、最近傍補間 (Nearest neighbor) などにより、 ξ および η が整数となる参照領域 Q を選択してもよい。

[0101] なお、ノイズ低減処理部 44 は、候補領域 R_p に属する全画素のそれぞれを参照領域 Q としてもよいし、候補領域 R_p に属する一部の画素を参照領域 Q に用いなくてもよい。例えば、ノイズ低減処理部 44 は、候補領域 R_p に属する画素のうち、対象領域 P までの距離が閾値以下となる画素のみを参照領域 Q に用いてもよい。また、ノイズ低減処理部 44 は、候補領域 R_p に属する全画素からランダムに選択される画素を、参照領域 Q に用いてもよい。

[0102] ノイズ低減処理部 44 は、複数の参照領域 Q の光強度情報に基づいて、ノイズ低減処理を行う。例えば、ノイズ低減処理部 44 は、参照領域 Q の輝度値を重み付けし（輝度値の加重平均を算出し）、その結果を対象領域 P における補正後の輝度値とする。例えば、ノイズ低減処理部 44 は、図 8 で説明したように、対象パッチ領域 N_p と参照パッチ領域 N_q との類似度に基づいて、重み付け係数を決定する。

[0103] なお、重み付け係数は、類似度以外のパラメータ、例えば対象領域 P と参照領域 Q との距離に基づいて（例、距離の逆数に比例）、決定されてもよい。また、ノイズ低減処理部 44 は、加重平均以外の手法を用いて、対象領域 P における補正後の輝度値を算出してもよく、例えば、複数の参照領域 Q の輝度値の相加平均を算出し、その結果を対象領域 P の補正後の輝度値としてもよい。

[0104] 上述のように、画像処理部 40 は、干渉縞の情報に基づいてノイズ低減処

理を行う。そのため、例えば、複数の参照領域Qと干渉縞との位置関係が、対象領域Pと干渉縞と位置関係と同様になり、干渉縞のコントラストを確保しつつノイズを低減することができる。

[0105] [第3実施形態]

第3実施形態について説明する。本実施形態において、上述の実施形態と同様の構成については、同じ符号を付してその説明を省略あるいは簡略化する。本実施形態において、画像処理部40は、干渉縞の情報に基づいて参照領域を選択する。干渉縞の情報は、例えば、干渉縞の方向および干渉縞の周期に関する情報を含む。干渉縞の周期に関する情報は、例えば、干渉縞の周期と干渉縞の空間周波数の少なくとも一方を含む。

[0106] 図16は、本実施形態に係るノイズ低減処理を説明するための図である。

ノイズ低減処理部44は、図16(A)に示すように、第1強調画像60から、ノイズ低減の対象となる対象領域Pを選択する。次に、ノイズ低減処理部44は、図16(B)に示すように、対象領域Pを通り干渉縞のライン方向に平行な第1候補領域R_{pa}、及び第1候補領域R_{pa}に平行な第2候補領域R_{pb}を含む領域を候補領域R_p（サーチ領域）とする。第2候補領域R_{pb}は、第1候補領域R_{pa}に対してλの間隔で周期的に並ぶ帯状の領域である。

[0107] 次に、ノイズ低減処理部44は、図16(C)に示すように、候補領域R_pから参照領域Qを順に選択する。参照領域Qの座標をQ(ξ, η)としたときに、ξとηは、幾何学的に、 $\eta = (\xi + n\lambda / \sin \theta - x) \tan \theta + y$ を満たす。この式においてnは、候補領域R_pに含まれる帯状の領域（例、第1候補領域R_{pa}など）に対応する番号である。ここでは、第1候補領域R_{pa}に対応するnを0とした。また、第2候補領域R_{pb}に対応するnを、第1候補領域R_{pa}に対して水平走査方向の正方向に向かう順に、+1、+2、+3、・・・とし、第1候補領域R_{pa}に対して水平走査方向の負方向に向かう順に、-1、-2、-3、・・・とした。ノイズ低減処理部44は、複数の参照領域Qの光強度情報に基づいて、対象領域Pの光強度

情報を算出する。本実施形態においては、候補領域 R_p に含まれる画素数が第2実施形態（図15参照）よりも多くなるので、例えば白色ノイズ（ランダムノイズ）を効果的に低減することができる。

[0108] 干渉縞の周期に関する情報（例、 λ 、空間周波数）は、例えば、干渉縞の設定情報として図2に示した記憶装置6に記憶されており、ノイズ低減処理部44は、記憶装置6から干渉縞の設定情報を取得し、候補領域 R_p を設定する。なお、画像処理部40は、例えばノイズ低減処理の対象の撮像画像50と第1強調画像60の少なくとも一方を解析することにより干渉縞の周期に関する情報を取得し、ノイズ低減処理部44は、解析により得られた干渉縞の周期の情報に基づいて設定される候補領域 R_p から、参照領域 Q を選択してもよい。

[0109] ノイズ低減処理部44は、例えば、参照領域 Q の輝度値を重み付けし（輝度値の加重平均を算出し）、その結果を対象領域 P における補正後の輝度値とする。例えば、ノイズ低減処理部44は、図8で説明したように、対象パッチ領域 N_p と参照パッチ領域 N_q との類似度に基づいて、重み付け係数を決定する。

[0110] なお、ノイズ低減処理部44は、候補領域 R_p に属する全画素のそれぞれを参照領域 Q としてもよいし、候補領域 R_p に属する一部の画素を参照領域 Q に用いなくてもよい。例えば、ノイズ低減処理部44は、第1候補領域 R_{pa} から参照領域 Q を選択しなくてもよい。また、ノイズ低減処理部44は、第2候補領域 R_{pb} に含まれる複数の帯状の領域のうち1以上の領域から参照領域 Q を選択しなくてもよい。

[0111] [第4実施形態]

次に、第4実施形態について説明する。本実施形態において、上述の実施形態と同様の構成については、適宜、同じ符号を付してその説明を省略あるいは簡略化する。ノイズ低減処理部44は、上述の実施形態において、対象領域 P を含む画像から参照領域 Q を選択したが、本実施形態において、対象領域 P を含む画像と干渉縞の位相が異なる参照画像から参照領域 Q を選択す

る。つまり、ノイズ低減処理の対象の画像またはこの画像から生成された画像と、干渉縞の位相が異なる参照画像から参照領域Qを選択する。ノイズ低減処理部44は、例えば、干渉縞の方向の情報、周期の情報、及び位相の情報に基づいて、ノイズ低減処理を行う。

[0112] 図17は、ノイズ低減処理の対象の画像から生成された第1強調画像60と参照画像から生成された第2強調画像65とを示す概念図である。第2強調画像65は、干渉縞の位相が第1強調画像60と異なる。ここでは説明の便宜上、干渉縞の位置関係を、特徴部53（例、明部の中心線）を用いて表す。なお、第2強調画像65には、第1強調画像60における干渉縞の特徴部53の1つ（符号53xで示す）と、第1強調画像60から参照領域を選択する場合の候補領域Rpxとを比較用に図示した。第2強調画像65は、干渉縞の方向（例、ライン方向）が第1強調画像60と同じであり、干渉縞の位置が水平走査方向において第1強調画像60と Δd （位相で $2\pi\Delta d \sin\theta/\lambda$ に相当）ずれている。

[0113] ノイズ低減処理部44は、第2強調画像65において、第1強調画像60に参照領域を設定する場合の候補領域Rpxに対して、水平走査方向に Δd だけずれた位置に候補領域Rpを設定する。このような候補領域Rpから参照領域Qを選択すると、水平走査方向における参照領域Qと特徴部53との距離がdxとなる。候補領域Rpは、例えば、線状（帯状）の領域であり、水平走査方向との角度が θ である。ノイズ低減処理部44は、選択した参照領域Qに対して参照パッチ領域Nqを設定し、第1強調画像60上の対象パッチ領域Npと第2強調画像65上の参照パッチ領域Nqとの類似度wを算出する。また、ノイズ低減処理部44は、第2強調画像65上の参照領域Qの輝度値を類似度wで重み付けすることにより、ノイズ低減処理を行う。参照領域Qと干渉縞との位置関係は、対象領域Pと干渉縞との位置関係と同等であるので、干渉縞のコントラストを確保しながらノイズを減らすことができる。

[0114] 図18は、本実施形態に係るノイズ低減処理を示すフローチャートである

。画像処理部40は、ステップS40においてノイズ低減処理の対象の画像のデータを取得し、ステップS41において、ノイズ低減処理の対象の画像の干渉縞を強調した第1強調画像を生成する。画像処理部40は、ステップS42においてノイズ低減処理の対象の画像上または第1強調画像上の干渉縞の方向および位相を取得する。画像処理部40は、ステップS43において参照画像のデータを取得し、ステップS44において、参照画像の干渉縞を強調した第2強調画像を生成する。画像処理部40は、ステップS45において参照画像上または第2強調画像上の干渉縞の方向および位相を取得する。画像処理部40は、ステップS42で取得した情報およびステップS45で取得した情報を用い、ステップS46において、干渉縞の位相の変化量を算出する。

[0115] なお、干渉縞の位相に関する情報として、例えば、ノイズ低減処理の対象の画像と参照画像との干渉縞の位相差の情報が与えられる場合、画像処理部40は、ステップS42とステップS45の少なくとも一方において位相差の情報を取得し、ステップS46の処理を行わなくてもよい。また、図16に示したように干渉縞の周期に関する情報を使ってノイズ低減処理を行う場合、画像処理部40は、ステップS42とステップS45の少なくとも一方において、干渉縞の周期に関する情報を取得してもよい。

[0116] また、画像処理部40は、ステップS47において第1強調画像から対象領域Pを選択し、ステップS48において対象領域Pに対して対象パッチ領域 N_p を設定する（図17（A）参照）。画像処理部40は、ステップS49において、ステップS46で算出した干渉縞の位相の変化量に基づいて、第2強調画像に候補領域 R_p を設定する（図17（B）参照）。画像処理部40は、ステップS50において、第2強調画像内の候補領域 R_p から参照領域Qを選択する。画像処理部40は、ステップS51において、第2強調画像内に、参照領域Qに対して参照パッチ領域 N_q を設定する。

[0117] 画像処理部40は、ステップS52において、第1強調画像内の対象パッチ領域 N_p と、第2強調画像内の参照パッチ領域 N_q との類似度 w を算出す

る。画像処理部40は、ステップS53において、ステップS49で設定した候補領域R_pのうち、予定された全ての参照領域Qに対する類似度wの算出が終了したか否かを判定する。画像処理部40は、類似度wの算出が終了していない参照領域Qがあると判定した場合（ステップS53；No）、ステップS50に戻り、次の参照領域Qを選択する。画像処理部40は、ステップS50～S53の処理を繰り返すことによって、候補領域R_pのうち、予定された全ての参照領域Q（例、候補領域R_p内の全ての画素）について、類似度wを算出する。

[0118] 画像処理部40は、候補領域内で予定された全ての参照領域Qの処理が終了したと判定した場合（ステップS53；Yes）、ステップS54において、参照画像における参照領域Qの輝度値を類似度で重み付けする。画像処理部40は、ステップS55において、予定された全ての対象領域Pについて処理が終了したか否かを判定する。画像処理部40は、処理が終了していない対象領域Pがあると判定した場合（ステップS55；No）、ステップS47に戻り、第1強調画像60上の次の対象領域Pを選択する。画像処理部40は、ステップS47～S55の処理を繰り返すことによって、予定された全ての対象領域P（例、全ての画素）について処理を行う。

[0119] また、画像処理部40は、予定された全ての対象領域Pの処理が終了したと判定した場合（ステップS55；Yes）、ステップS56において、予定された全ての参照画像の処理が終了したか否かを判定する。画像処理部40は、処理が終了していない参照画像があると判定した場合（ステップS56；No）、ステップS43に戻り、次の参照画像を取得する。画像処理部40は、ステップS43～S56の処理を繰り返すことによって、予定された全ての参照画像を用いてノイズ低減処理を行う。

[0120] なお、複数の参照画像を用いる場合、ステップS54において、ノイズ低減処理部44は、例えば、重み付けの係数を参照画像の枚数に応じて調整し、重み付けされた輝度値を複数の参照画像で積算することによって、対象領域Pの輝度値を算出する。例えば、参照画像の枚数が3枚である場合、ノイ

ズ低減処理部44は、重み付け係数を類似度の $1/3$ に設定し、1枚目の参照画像に対するステップS54の処理において、対象領域Pの仮の輝度値を算出する。また、ノイズ低減処理部44は、2枚目、3枚目の参照画像に対するステップS54の処理において、2枚目、3枚目のそれぞれの参照画像における参照領域Qの輝度値を重み付けした値を仮の輝度値に加算して、仮の輝度値を更新する。なお、ノイズ低減処理部44は、ステップS54の処理を、ステップS56の処理の後に行ってもよい。

[0121] 画像処理部40は、予定された全ての参照画像の処理が終了したと判定した場合（ステップS56；Yes）、一連の処理を終了する。なお、2枚以上の画像にそれぞれノイズ低減処理を行う場合、画像処理部40は、予定された複数の画像に対して、順に、ステップS40～S56の処理を行うことによって、予定された全ての画像に対してそれぞれノイズ低減処理を行う。

[0122] [第5実施形態]

次に、第5実施形態について説明する。本実施形態において、上述の実施形態と同様の構成については、適宜、同じ符号を付してその説明を省略あるいは簡略化する。ノイズ低減処理部44は、上述の実施形態において、対象領域Pを含む画像と干渉縞の位相が異なる参照画像から参照領域Qを選択したが、本実施形態において、対象領域Pを含む画像と干渉縞の方向が異なる参照画像から参照領域Qを選択する。ノイズ低減処理部44は、例えば、干渉縞の方向の情報の情報に基づいて、ノイズ低減処理を行う。

[0123] 図19（A）は、第1強調画像60（図17参照）と干渉縞の方向が異なる第2強調画像70を示す概念図であり、図19（B）は、対象パッチ領域Npと参照パッチ領域Nqとの類似度を算出する処理を示す概念図である。ここでは説明の便宜上、干渉縞の位置関係を、特徴部53（例、明部の中心線）を用いて表す。なお、第2強調画像70には、第1強調画像60における干渉縞の特徴部の1つ（符号53xで示す）を比較用に図示した。

[0124] 第2強調画像70において、干渉縞の方向（例、特徴部53のライン方向）は、第1強調画像60の干渉縞（例、特徴部53xのライン方向）から時

計回りに角度 ϕ （例、 120° ）だけ回転した方向である。特徴部53のライン方向は、水平走査方向と $(\theta + \Delta\phi)$ の角度をなしている。ノイズ低減処理部44は、例えば、水平走査方向から角度 ϕ だけ回転した方向D1において、特徴部53との距離が d_x になる領域を参照領域Qに設定する。例えば、ノイズ低減処理部44は、周辺範囲A_pのうち、特徴部53と平行かつ、方向D1における特徴部53からの距離が d_x となる領域を候補領域R_pに設定し、候補領域R_pから参照領域Qを順に選択する。候補領域R_pは、例えば、線状（帯状）の領域であり、水平走査方向との角度が $(\theta + \Delta\phi)$ である。

[0125] 図19（B）に示すように、ノイズ低減処理部44は、例えば、参照パッチ領域N_qを反時計回りに角度 ϕ だけ回転させ、回転後の参照パッチ領域N_qと対象パッチ領域N_pとの類似度を算出する。また、ノイズ低減処理部44は、ノイズ低減処理の対象の画像の参照領域Qの輝度値を類似度 w で重み付けすることにより、ノイズ低減処理を行う。参照領域Qと干渉縞との位置関係は、対象領域Pと干渉縞との位置関係と同等であり、干渉縞のコントラストを確保しながらノイズを減らすことができる。

[0126] 図20は、第2強調画像70に参照領域Qおよび参照パッチ領域N_qを設定する処理の他の例を示す概念図である。ノイズ低減処理部44は、例えば、第2強調画像70の少なくとも一部（例、周辺範囲A_p）を反時計回りに角度 ϕ だけ回転させ、回転後の周辺範囲A_pにおける干渉縞の方向を、第1強調画像60における干渉縞の方向と一致させる。ノイズ低減処理部44は、回転後の周辺範囲A_pのうち、対象領域Pに相当する位置を通り水平走査方向に対して θ の角度をなす帯状の領域を、候補領域R_pに設定する。ノイズ低減処理部44は、候補領域R_pから参照領域Qを順に選択し、参照領域Qに対して参照パッチ領域N_qを設定する。このような処理によっても、参照領域Qと干渉縞との位置関係を対象領域Pと干渉縞との位置関係と同等にすることができる。

[0127] なお、参照画像は、ノイズ低減処理の対象の画像と干渉縞の位相がずれて

おり、かつ干渉縞の方向がずれている画像でもよい。この場合、例えば、干渉縞の方向を揃えた状態で、参照領域Qと干渉縞との距離が、対象領域Pと干渉縞との距離と同等になるように、参照領域Qを設定すればよい。

[0128] 図21は、本実施形態に係るノイズ低減処理を示すフローチャートである。図21に示すノイズ低減処理は、図18に示したノイズ低減処理と比較して、ステップS41に続くステップS60の処理、及びステップS44に続くステップS61～ステップS63の処理が異なる。ノイズ低減処理部44は、ステップS60において、ノイズ低減処理の対象の画像と第1強調画像の少なくとも一方における干渉縞の方向を取得する。ノイズ低減処理部44は、ステップS61において、参照画像と第2強調画像の少なくとも一方における干渉縞の方向を取得する。ノイズ低減処理部44は、ステップS63において、干渉縞の方向の変化量（例、角度）を算出する。また、ノイズ低減処理部44は、ステップS63で算出した干渉縞の方向の変化量に基づいて、ステップS63において、第2強調画像70に候補領域R_pを設定する（図17参照）。以下、ノイズ低減処理部44は、図16に示した処理と同様にして、ノイズ低減処理を行う。

[0129] なお、干渉縞の方向に関する情報として、例えば、ノイズ低減処理の対象の画像と参照画像との干渉縞の角度の情報が与えられる場合、ノイズ低減処理部44は、ステップS60とステップS61の少なくとも一方において、ノイズ低減処理の対象の画像と参照画像との干渉縞の角度の情報を取得し、ステップS62の処理を行わなくてもよい。また、図16に示したように干渉縞の周期に関する情報を使ってノイズ低減処理を行う場合、画像処理部40は、ステップS60とステップS61の少なくとも一方において、干渉縞の周期に関する情報を取得してもよい。

[0130] 画像処理部40は、例えば、復調画像の元になる複数の画像のうち1枚をノイズ低減処理の対象の画像とし、ノイズ低減処理の対象の画像以外の画像の少なくとも1枚の画像を参照画像としてノイズ低減処理を行う。また、例えば第1実施形態のように、ノイズ低減処理の対象の画像をノイズ低減処理

に使うこともできる。例えば、2D-SIMモードにおいて9枚の画像を取得する場合、9枚の画像のうち参照領域Qが設定される画像は、ノイズ低減処理の対象の画像のみの1枚であってもよいし、ノイズ低減処理の対象の画像と、8枚の参照画像の少なくとも1枚とを含む2枚以上であってもよく、ノイズ低減処理の対象の画像を含まず8枚の参照画像の少なくとも1枚を含む1枚以上であってもよい。また、構造化照明顕微鏡1は、干渉縞の方向および位相が同じ複数の撮像画像を取得し、画像処理部40は、干渉縞の方向および位相が同じ複数の撮像画像を用いてノイズ低減処理を行ってもよい。

[0131] 画像処理部40は、例えば、復調画像の元になる複数の画像（例、9枚の撮像画像）から順にノイズ低減処理の対象の画像を選択し、複数の画像のうち2枚以上に対してノイズ低減処理を行う。例えば、2D-SIMモードにおいて9枚の画像を取得する場合、画像処理部40は、9枚の画像のそれぞれに対してノイズ低減処理を行う。

[0132] 次に、候補領域 R_p の変形例について説明する。図22(A)は、候補領域 R_p の変形例を示す図であり、図22(B)は、類似度 w を算出する処理を示す概念図である。干渉縞の1周期の間に設定される候補領域 R_p の数は、上述の実施形態において1つ（図15、図16参照）であるが、本変形例においては2つである。候補領域 R_p は、上述の実施形態と同様の候補領域 R_{pc} と、候補領域 R_{pd} とを含む。候補領域 R_{pd} は、候補領域 R_{pc} と平行な領域であり、水平走査方向の位置が候補領域 R_{pc} と異なる。候補領域 R_{pc} は、例えば特徴部53から水平走査方向の正方向に距離 d_x だけ離れた位置に配置される。候補領域 R_{pd} は、例えば特徴部53から水平走査方向の負方向に距離 d_x だけ離れた位置に配置される。ノイズ低減処理部44は、例えば、干渉縞の方向の情報、干渉縞の周期の情報、及び干渉縞の位相の情報に基づいて、候補領域 R_p を設定する。

[0133] ノイズ低減処理部44は、図22(B)に示すように、候補領域 R_{pc} から選択される参照領域Q（以下、参照領域 Q_a という）に対して設定された参照パッチ領域 N_q （以下、参照パッチ領域 N_{qa} という）については、上

述の実施形態と同様にして、対象領域Pとの類似度wを算出する。ノイズ低減処理部44は、候補領域Rpdから選択される参照領域Q（以下、参照領域Qb）に対して設定される参照パッチ領域Nq（以下、参照パッチ領域Nqbという）を180°回転させる。これにより、回転後の参照パッチ領域Nqbは、干渉縞（例、特徴部53）との位置関係が参照パッチ領域Nqaと同じになる。ノイズ低減処理部44は、対象パッチ領域Npと、回転後の参照パッチ領域Nqbとの類似度を算出し、参照領域Qbの輝度値を類似度で重み付けする。

[0134] なお、上述の実施形態において、画像処理部40は、例えば図3に示したように撮像素子32による撮像画像をノイズ低減処理の対象の画像としているが、撮像画像を用いて生成される画像をノイズ低減処理の対象の画像としてもよい。

[0135] 上述の実施形態において、画像処理部40は、例えば図9に示したように、候補領域Rp内の全ての参照領域Qについて類似度を算出した後に、類似度により輝度値を重み付けする。なお、画像処理部40は、ステップS16において類似度wを算出するたびに、類似度wにより重み付けした輝度値を積算し、全ての参照領域Qについて類似度wの算出が終了した後に、重み付けした輝度値の積算値を正規化してもよい。

[0136] 上述の実施形態において、制御装置4は、例えば記憶装置6に記憶されている制御プログラムを読み出し、この制御プログラムに従って各種の処理を実行する。この制御プログラムは、例えば、コンピュータに、試料に含まれる蛍光物質を励起するための励起光を、干渉縞で試料に照射することと、干渉縞の方向および位相を制御することと、干渉縞が照射された前記試料の像を形成することと、像を撮像して撮像画像を生成することと、撮像画像または撮像画像から生成された画像の周波数領域においてフィルタ処理を行うことと、フィルタ処理が行われた画像に対してノイズ低減処理を行うことと、ノイズ低減処理が行われた画像を用いて復調処理を行うことと、を含む処理の制御を実行させる。

[0137] なお、画像処理部40は、例えば記憶装置6に記憶されている画像処理プログラムを読み出し、この画像処理プログラムに従って各種の画像処理を実行する態様でもよい。例えば、この画像処理プログラムは、試料に含まれる蛍光物質を励起するための励起光を干渉縞で試料に照射し、干渉縞の方向および位相を制御し、干渉縞が照射された試料の像を撮像して生成される撮像画像を用いて、コンピュータに、撮像画像または撮像画像から生成された画像の周波数領域においてフィルタ処理を行うことと、フィルタ処理が行われた画像に対してノイズ低減処理を行うことを実行させる。この画像処理プログラムは、コンピュータに、ノイズ低減処理後の画像を用いて、復調画像を生成することを実行させてもよい。この画像処理プログラムは、上記の制御プログラムの一部であってもよい。

[0138] なお、本発明の技術範囲は、上述の実施形態などで説明した態様に限定されるものではない。上述の実施形態などで説明した要件の1つ以上は、省略されることがある。また、上述の実施形態などで説明した要件は、適宜組み合わせることができる。また、法令で許容される限りにおいて、上述の実施形態などで引用した全ての文献の開示を援用して本文の記載の一部とする。

符号の説明

[0139] 1・・・構造化照明顕微鏡、11・・・照明光学系、15・・・分岐部、31・・・結像光学系、32・・・撮像素子、40・・・画像処理部、41・・・制御部、50・・・撮像画像、N_p・・・対象パッチ領域、N_q・・・参照パッチ領域、P・・・対象領域、Q・・・参照領域、R_p・・・サーチ領域、X・・・試料、w・・・類似度

請求の範囲

- [請求項1] 試料に含まれる蛍光物質を励起するための励起光を、干渉縞で前記試料に照射する照明光学系と、
- 前記干渉縞の方向および位相を制御する制御部と、
- 前記干渉縞が照射された前記試料の像を形成する結像光学系と、
- 前記結像光学系が形成した前記像を撮像して撮像画像を生成する撮像素子と、
- 前記撮像画像を用いて復調処理を行う画像処理部と、を備える構造化照明顕微鏡であって、
- 前記画像処理部は、
- 前記撮像画像または前記撮像画像から生成された画像の周波数領域においてフィルタ処理を行うフィルタ処理部と、
- 前記フィルタ処理が行われた画像を用いて、前記撮像画像または前記撮像画像から生成された画像に対してノイズ低減処理を行うノイズ低減処理部と、
- 前記ノイズ低減処理が行われた画像を用いて復調処理を行う復調部と、を備える
- ことを特徴とする構造化照明顕微鏡。
- [請求項2] 前記フィルタ処理部は、
- 前記撮像画像または前記撮像画像から生成された画像から、前記干渉縞の周波数を考慮して、所定の周波数領域を抽出する
- ことを特徴とする請求項1に記載の構造化照明顕微鏡。
- [請求項3] 前記所定の周波数領域は、前記干渉縞の周波数を含む
- ことを特徴とする請求項2に記載の構造化照明顕微鏡。
- [請求項4] 前記フィルタ処理部は、予め設定された前記干渉縞の周波数を用いて、前記所定の周波数領域を抽出する
- ことを特徴とする請求項2または3に記載の構造化照明顕微鏡。
- [請求項5] 前記フィルタ処理部は、前記撮像画像または前記撮像画像から生成

された画像から前記干渉縞の周波数を抽出する

ことを特徴とする請求項 2 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の構造化照明顕微鏡。

[請求項6] 前記所定の周波数領域は、前記干渉縞の周波数よりも低周波数を含む

ことを特徴とする請求項 2 ～ 5 のいずれか一項に記載の構造化照明顕微鏡。

[請求項7] 前記所定の周波数領域は、0 を含む

ことを特徴とする請求項 2 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の構造化照明顕微鏡。

[請求項8] 前記フィルタ処理部は、前記撮像画像または前記撮像画像から生成された画像から、前記干渉縞のコントラストを変化させる

ことを特徴とする請求項 1 ～ 7 のいずれか 1 項に記載の構造化照明顕微鏡。

[請求項9] 前記ノイズ低減処理部は、前記ノイズ低減処理の対象となる画像における対象領域と、当該画像または当該画像と異なる画像における複数の参照領域とに基づいて、前記ノイズ低減処理を行う

ことを特徴とする請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の構造化照明顕微鏡。

[請求項10] 前記ノイズ低減処理部は、前記対象領域の光強度情報および前記複数の参照領域の光強度情報に基づいて、ノイズ低減処理を行う

ことを特徴とする請求項 9 に記載の構造化照明顕微鏡。

[請求項11] 前記ノイズ低減処理部は、前記フィルタ処理が行われた画像における対象領域を含む対象パッチ領域と、前記フィルタ処理が行われた画像における参照領域を含む参照パッチ領域との類似度を算出し、

前記ノイズ低減処理部は、前記算出した類似度を用いて、前記ノイズ低減処理を行う

ことを特徴とする請求項 1 ～ 8 のいずれか 1 項に記載の構造化照明

顕微鏡。

[請求項12] 前記ノイズ低減処理部は、前記前記算出した類似度を用いて、前記ノイズ低減処理の対象となる画像または当該画像と異なる画像における複数の参照領域の光強度情報に重み付けを行い、前記ノイズ低減処理の対象となる画像における対象領域の光強度情報を算出することを特徴とする請求項11に記載の構造化照明顕微鏡。

[請求項13] 前記ノイズ低減処理部は、前記干渉縞の情報を考慮して前記参照領域を選択する

ことを特徴とする請求項9～12のいずれか一項に記載の構造化照明顕微鏡。

[請求項14] 前記ノイズ低減処理部は、前記対象領域の位置と、前記干渉縞の情報とを考慮して定められた候補領域から、前記参照領域を選択することを特徴とする請求項9～13に記載の構造化照明装置。

[請求項15] 前記干渉縞の情報は、前記干渉縞の方向を含む
ことを特徴とする請求項13又は14に記載の構造化照明顕微鏡。

[請求項16] 前記ノイズ低減処理部は、
前記対象領域を含む画像における前記干渉縞の方向と、前記参照領域を含む画像における前記干渉縞の方向とに基づいて、前記参照領域を選択する

ことを特徴とする請求項15に記載の構造化照明顕微鏡。

[請求項17] 前記干渉縞の情報は、前記干渉縞の周期に関する情報を含む
ことを特徴とする請求項15または16に記載の構造化照明顕微鏡。
。

[請求項18] 前記干渉縞の情報は、前記干渉縞の位相を含む
請求項15～17のいずれか一項に記載の構造化照明顕微鏡。

[請求項19] 試料に含まれる蛍光物質を励起するための励起光を、干渉縞で前記試料に照射することと、

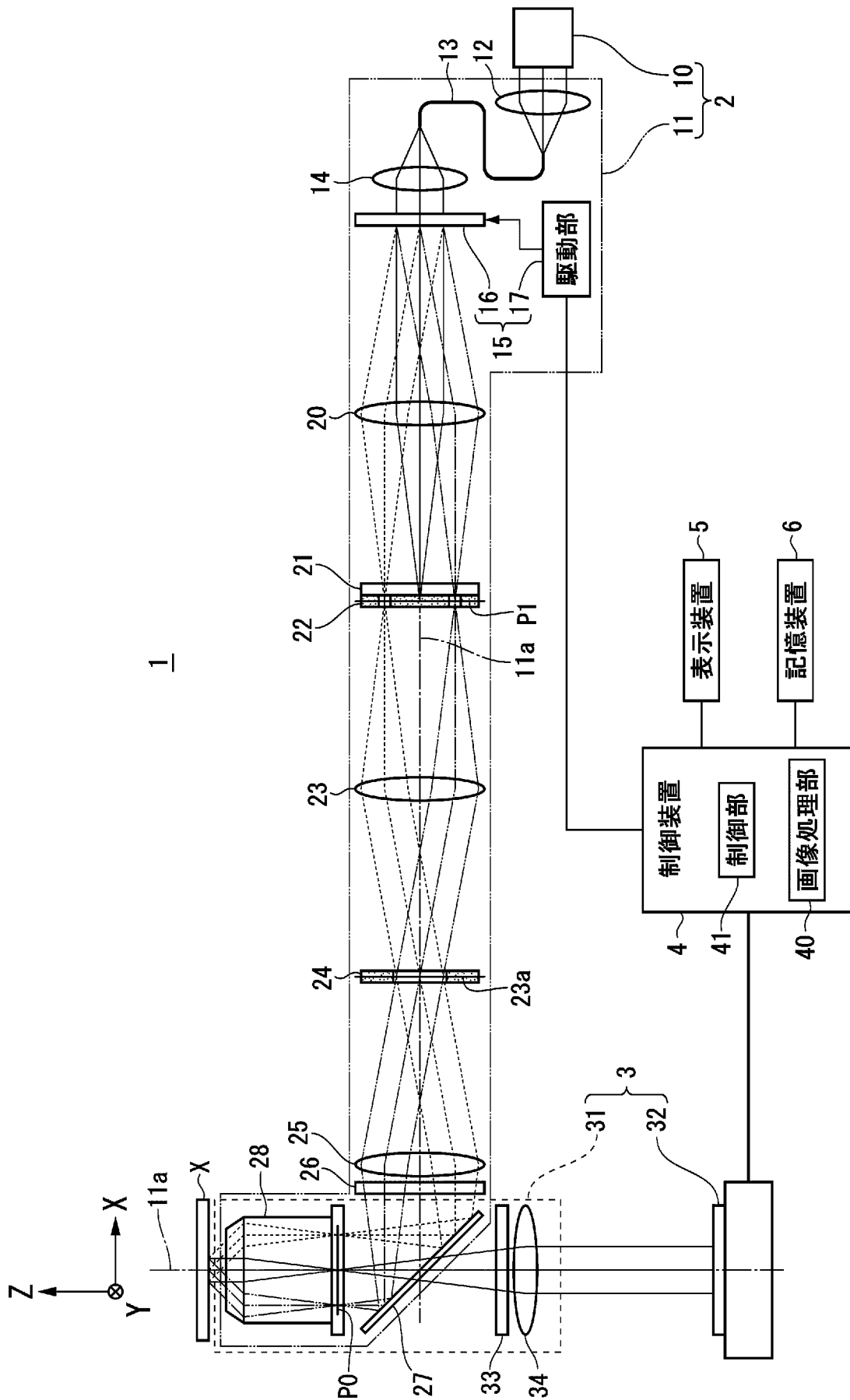
前記干渉縞の方向および位相を制御することと、

前記干渉縞が照射された前記試料の像を形成することと、
前記像を撮像して撮像画像を生成することと、
前記撮像画像を用いて復調処理を行うことと、を含む観察方法であ
って、
前記撮像画像または前記撮像画像から生成された画像の周波数領域
においてフィルタ処理を行うことと、
前記フィルタ処理が行われた画像に対してノイズ低減処理を行うこ
とと、
前記ノイズ低減処理が行われた画像を用いて前記復調処理を行うこ
とと、を含む
ことを特徴とする観察方法。

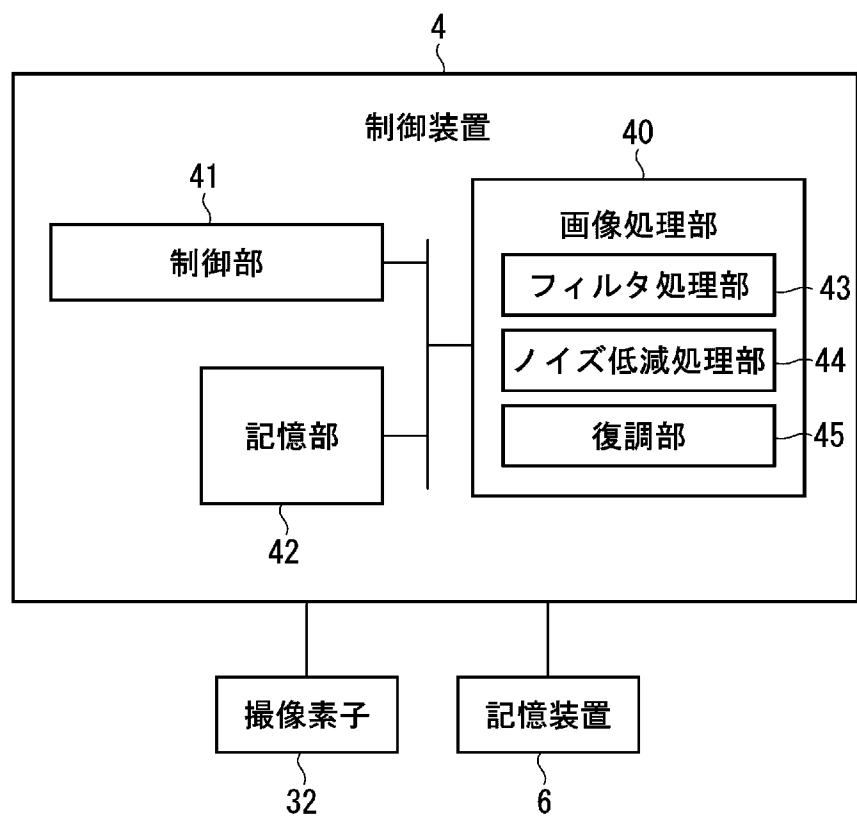
[請求項20]

試料に含まれる蛍光物質を励起するための励起光を干渉縞で前記試
料に照射し、前記干渉縞の方向および位相を制御し、前記干渉縞が照
射された前記試料の像を撮像して生成される撮像画像を用いて、コン
ピュータに、
前記撮像画像または前記撮像画像から生成された画像の周波数領域
においてフィルタ処理を行うことと、
前記フィルタ処理が行われた画像に対してノイズ低減処理を行うこ
とと、
前記ノイズ低減処理が行われた画像を用いて復調処理を行うことと
、を実行させる
ことを特徴とする画像処理プログラム。

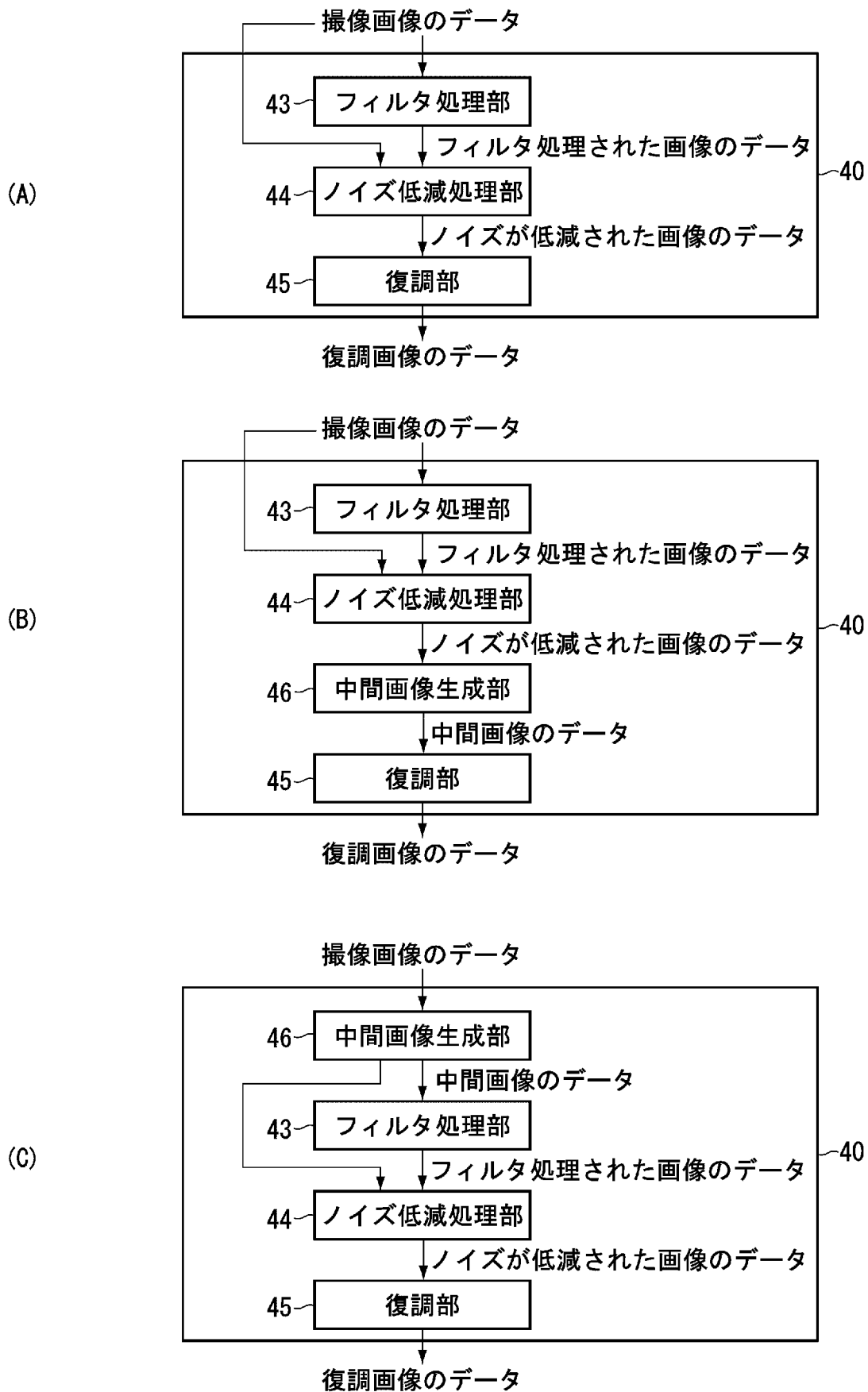
[図1]



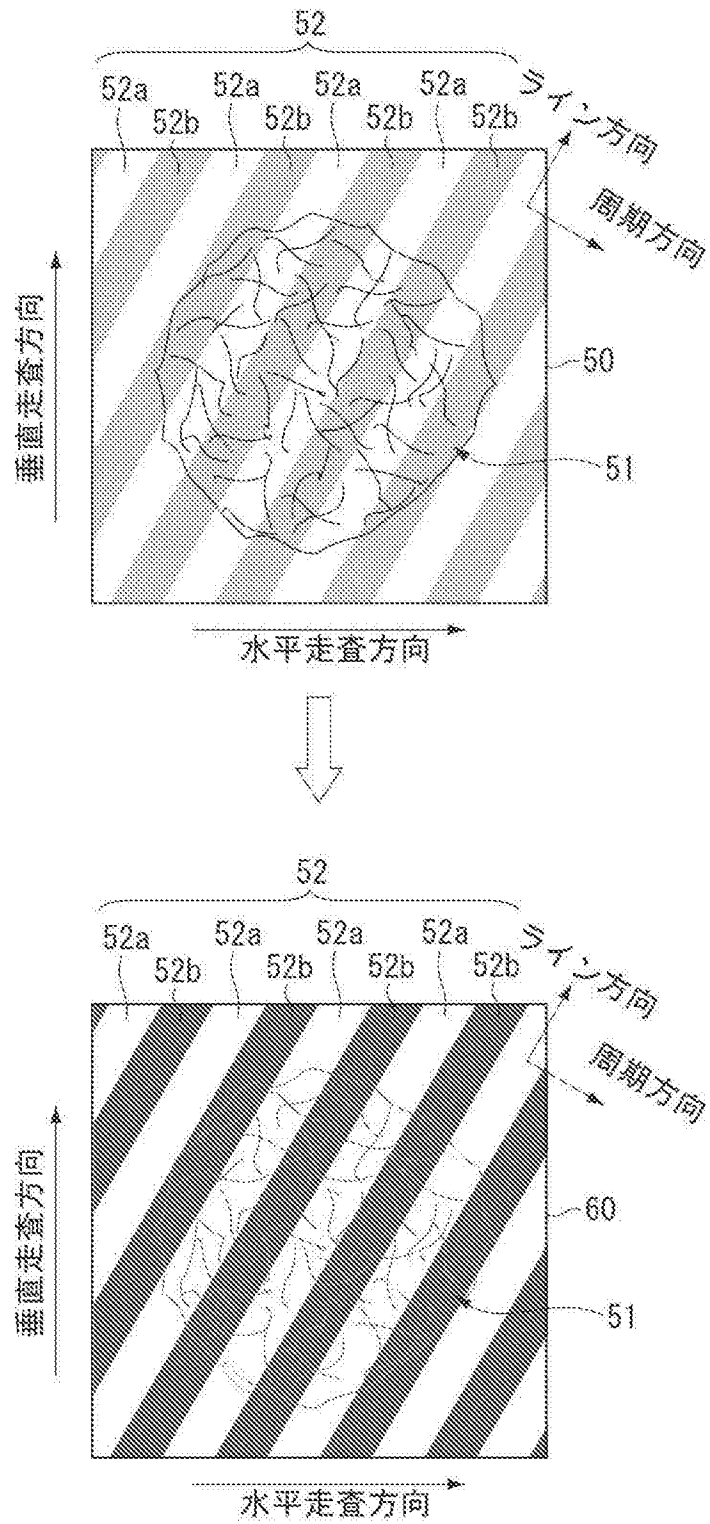
[図2]



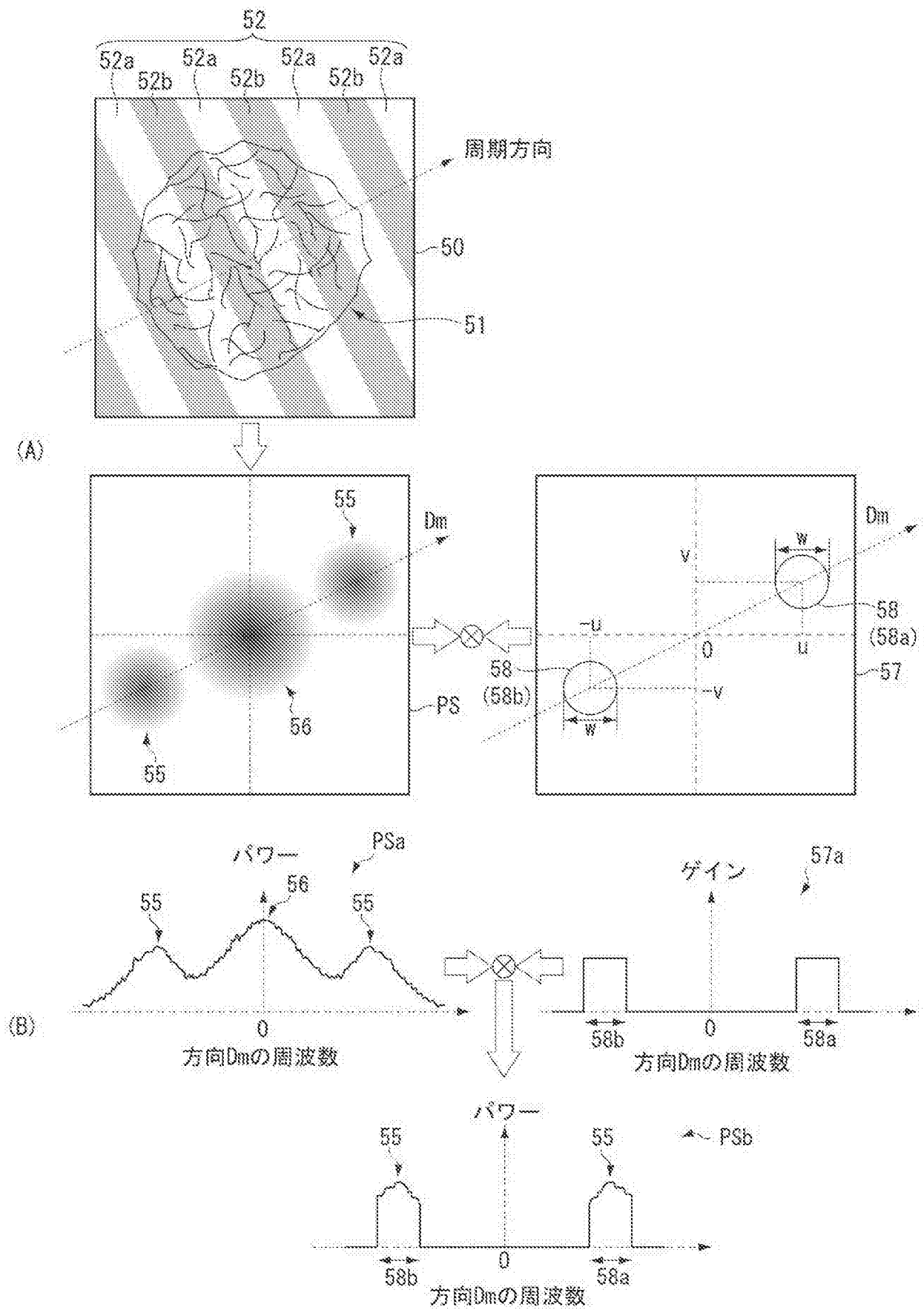
[図3]



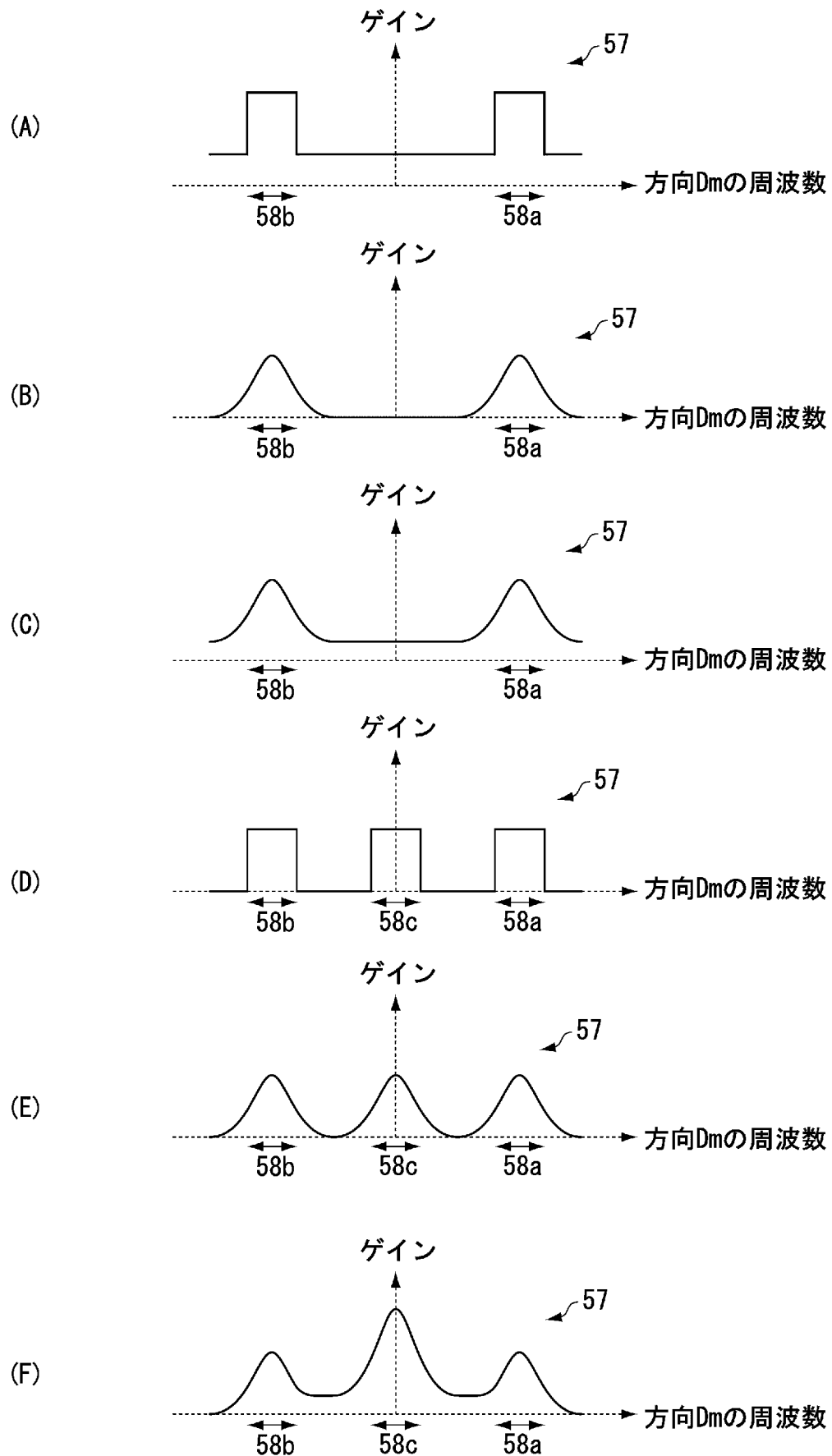
[図4]



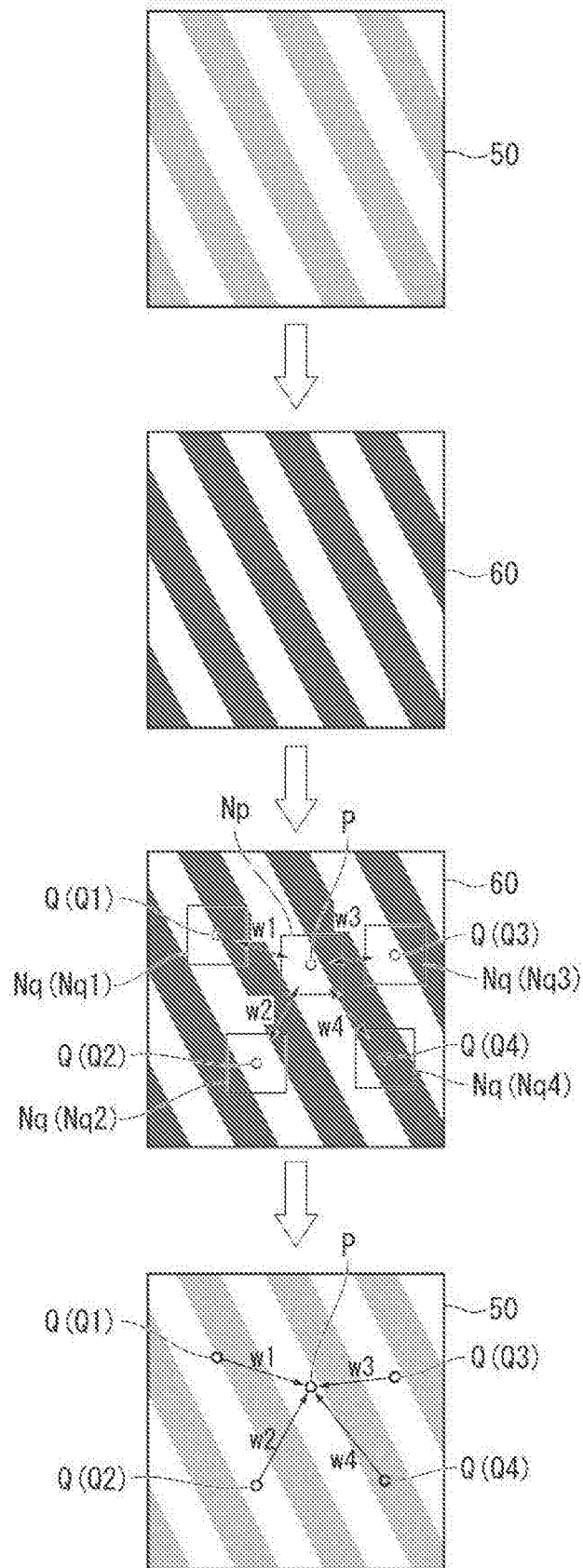
[図5]



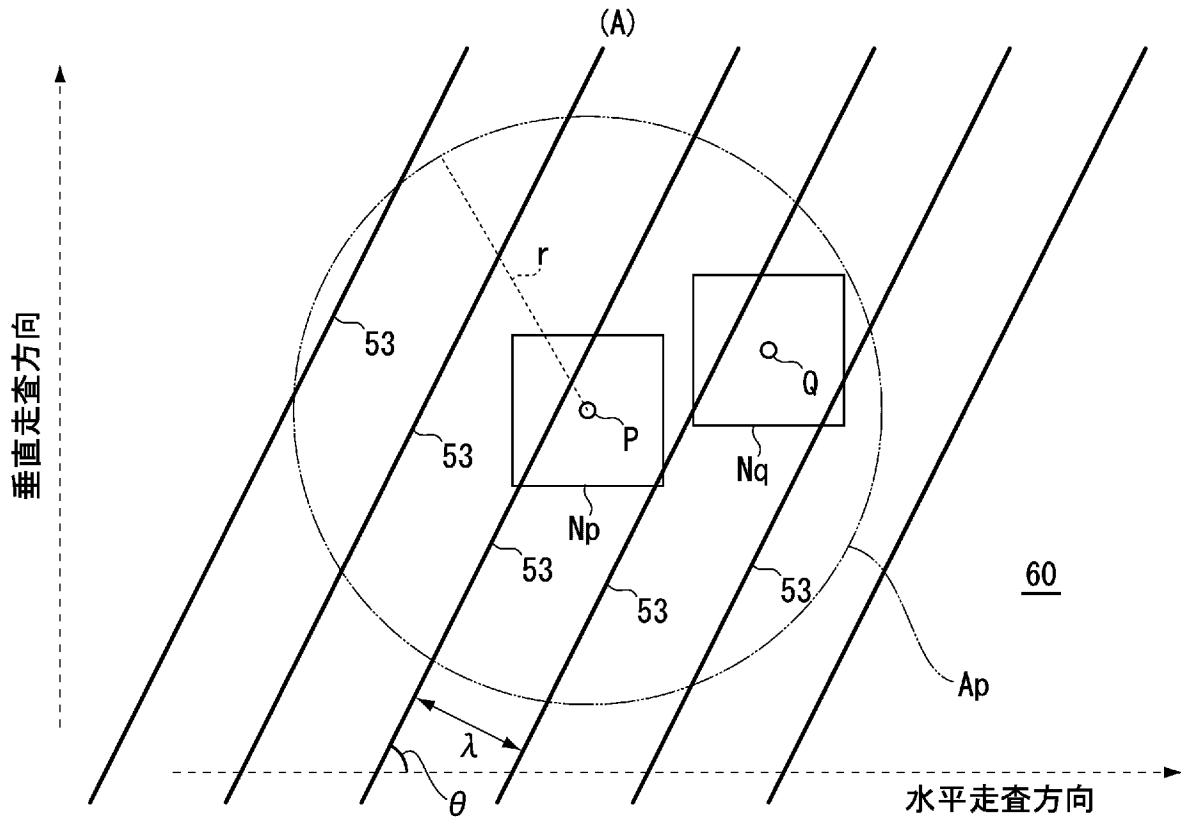
[図6]



[図7]



[図8]



(B)

$$w(N_p; N_q) = \exp\left(-\frac{S(N_p, N_q)}{\sigma_h^2}\right)$$

ただし、

$$S(N_p, N_q) =$$

$$\sum_{(x+i, y+j) \in N_p} \exp\left(-\frac{i^2 + j^2}{\sigma_a^2}\right) (f_1(x+i, y+j) - f_1(\xi+i, \eta+j))^2$$

... (1)

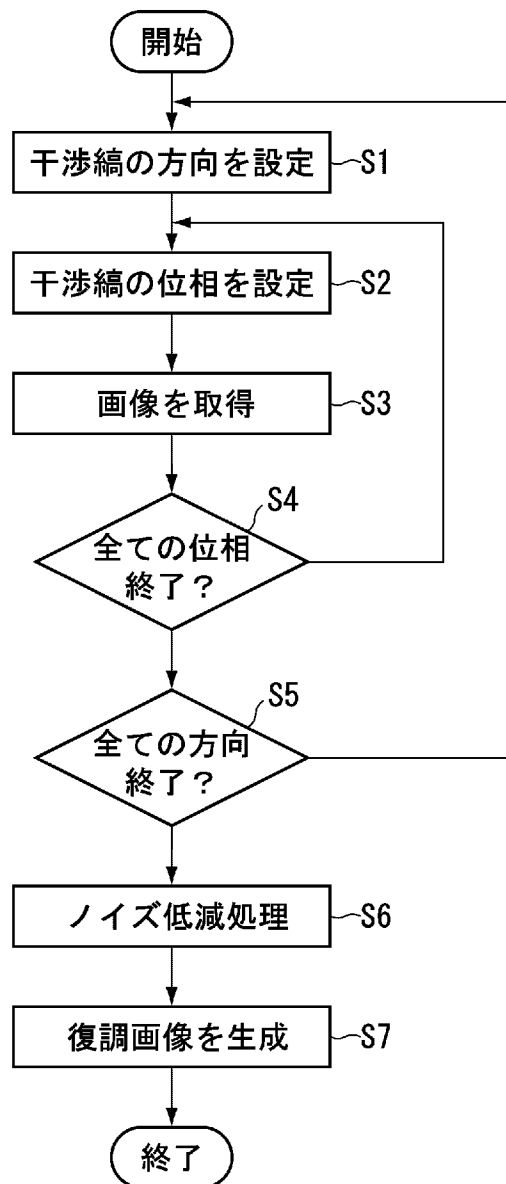
$$g(x, y) = c^{-1}(x, y) \sum_{(\xi, \eta) \in A_p} w(N_p; N_q) f_2(\xi, \eta)$$

ただし、

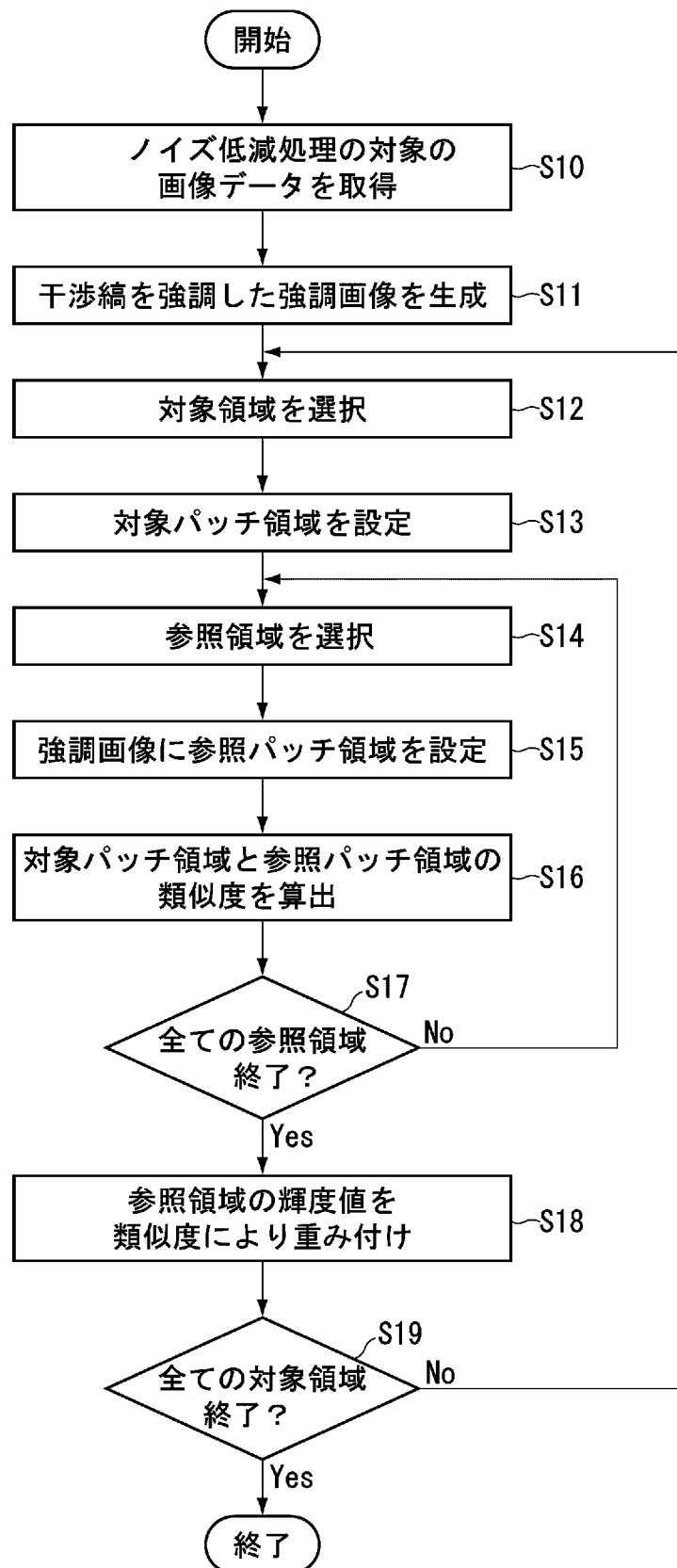
$$c^{-1}(x, y) = 1 / \sum_{(\xi, \eta) \in A_p} w(N_p; N_q)$$

... (2)

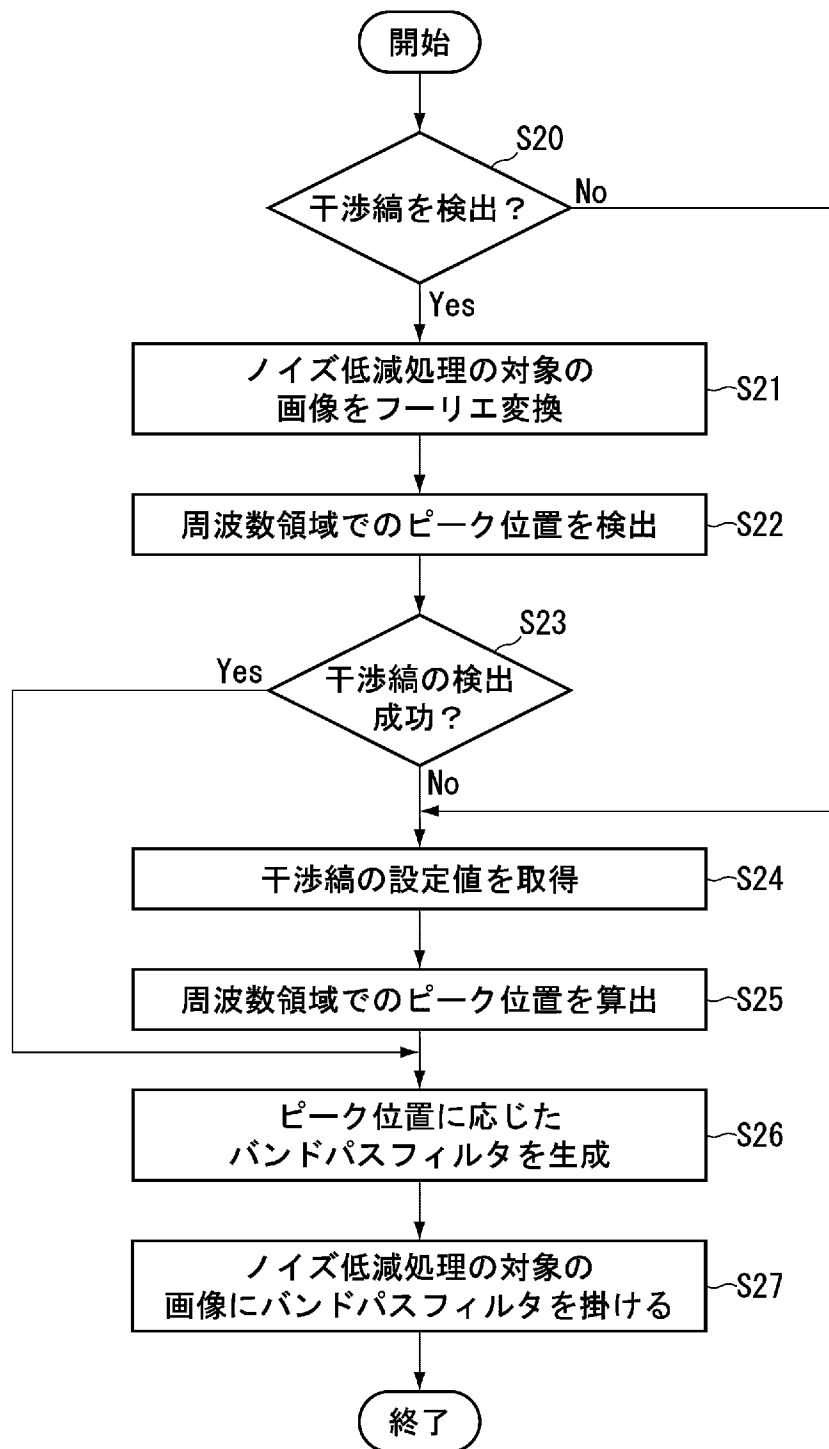
[図9]



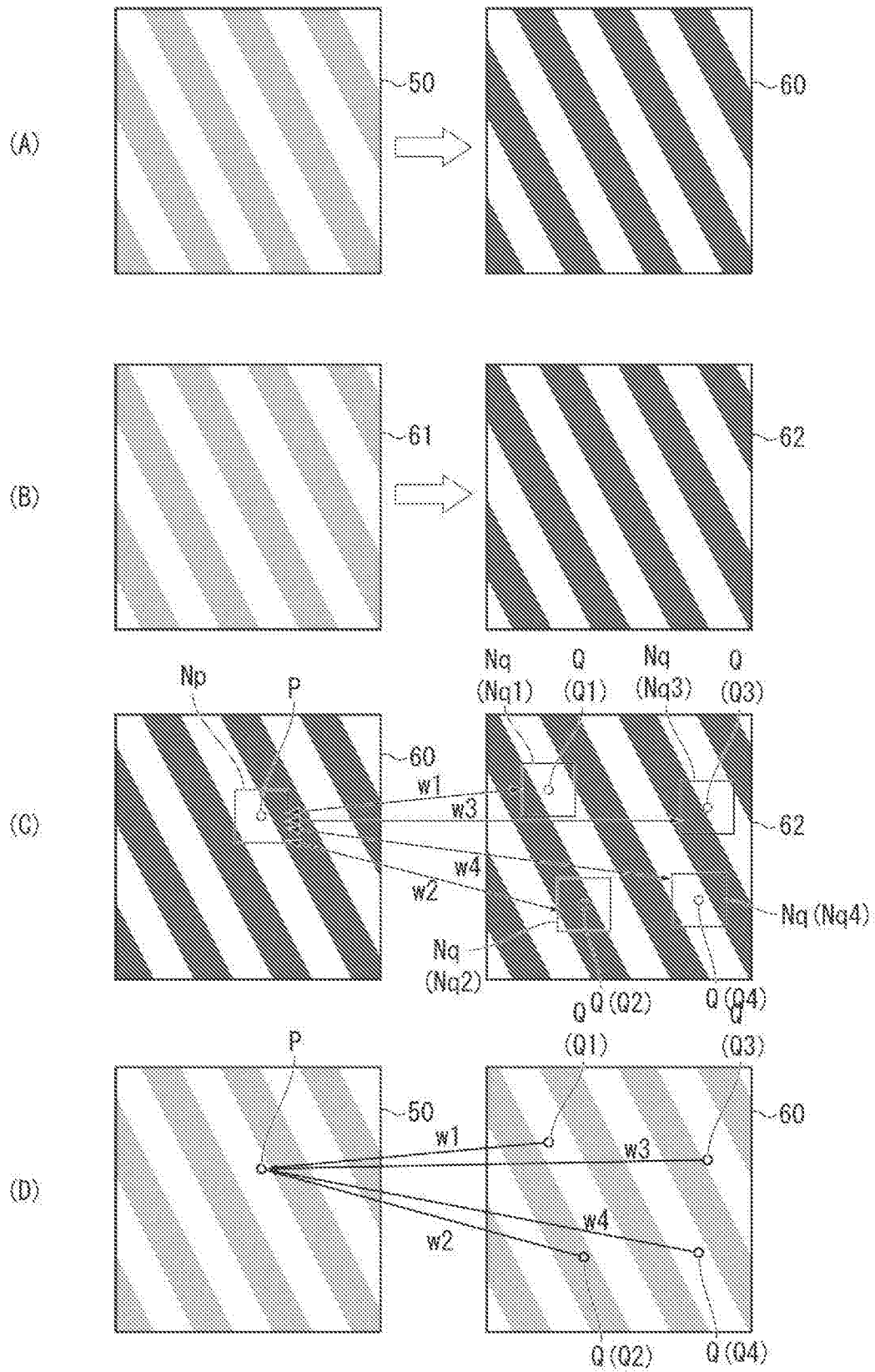
[図10]



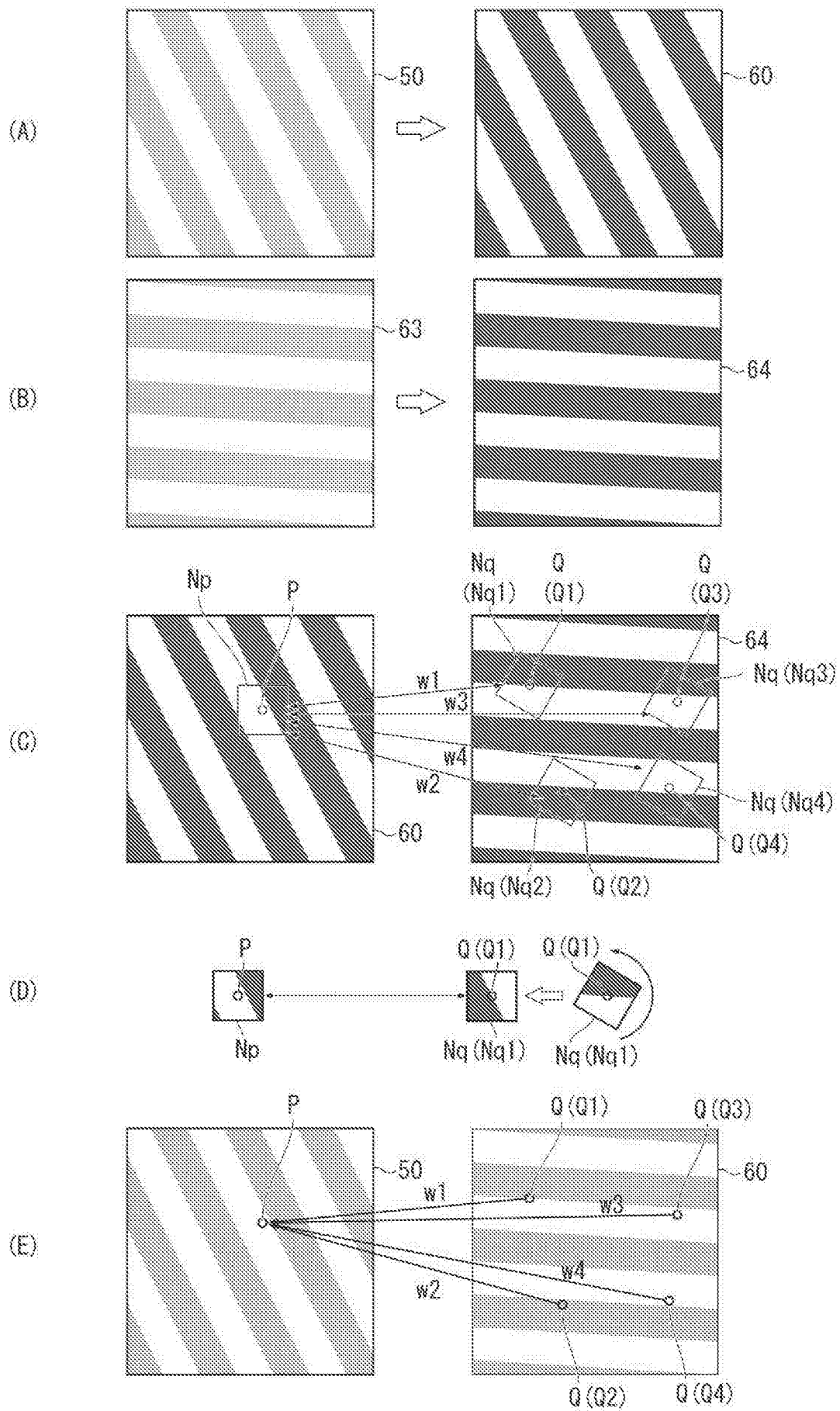
[図11]



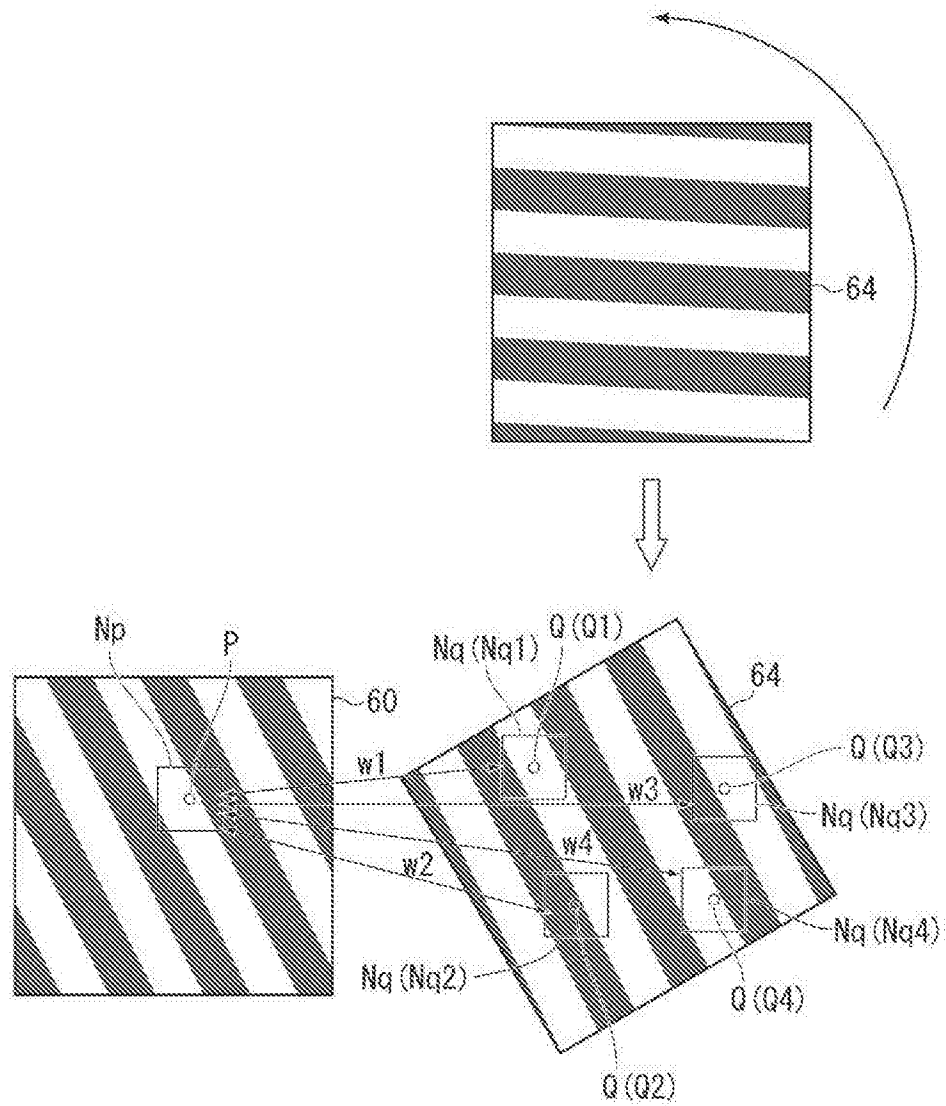
[図12]



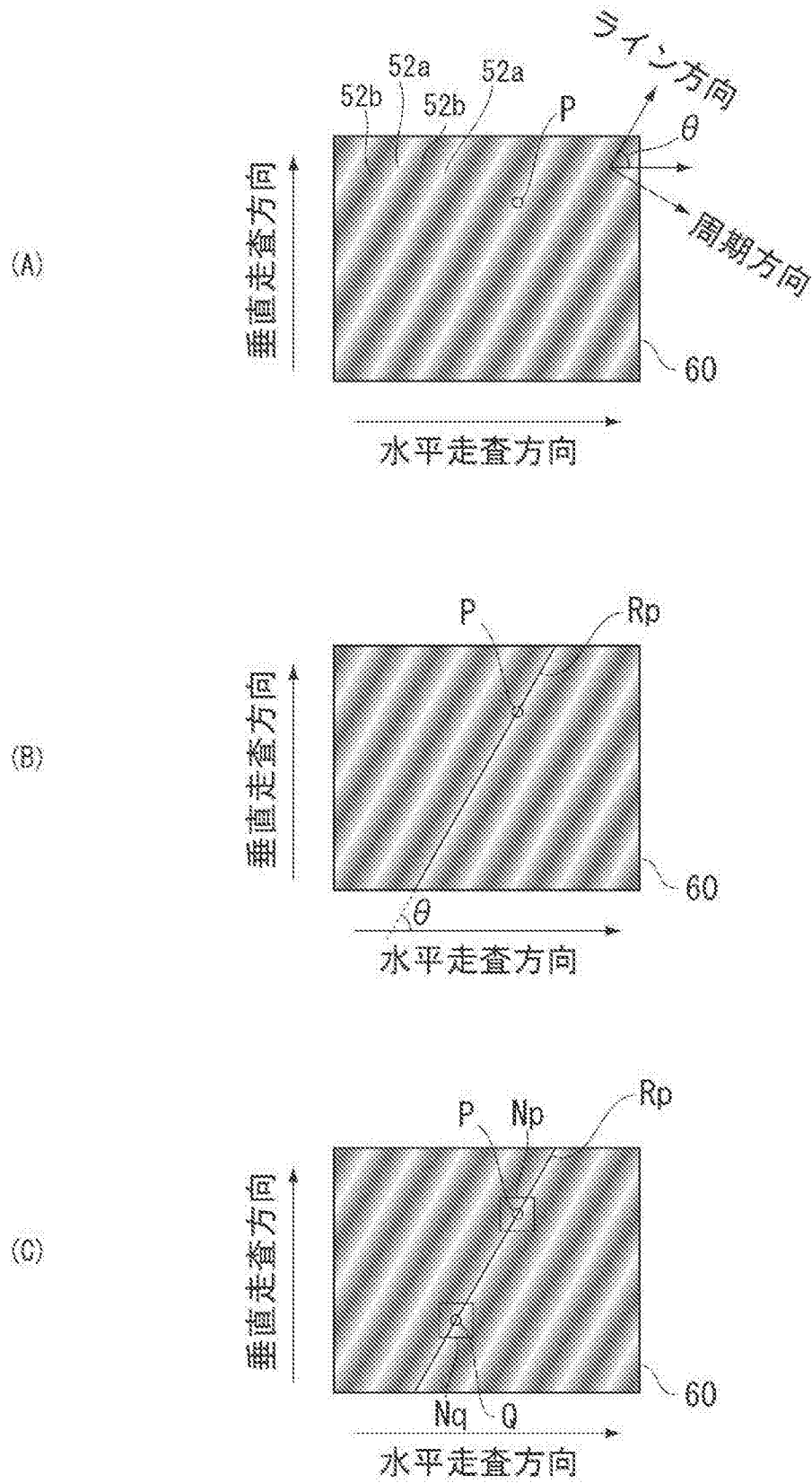
[図13]



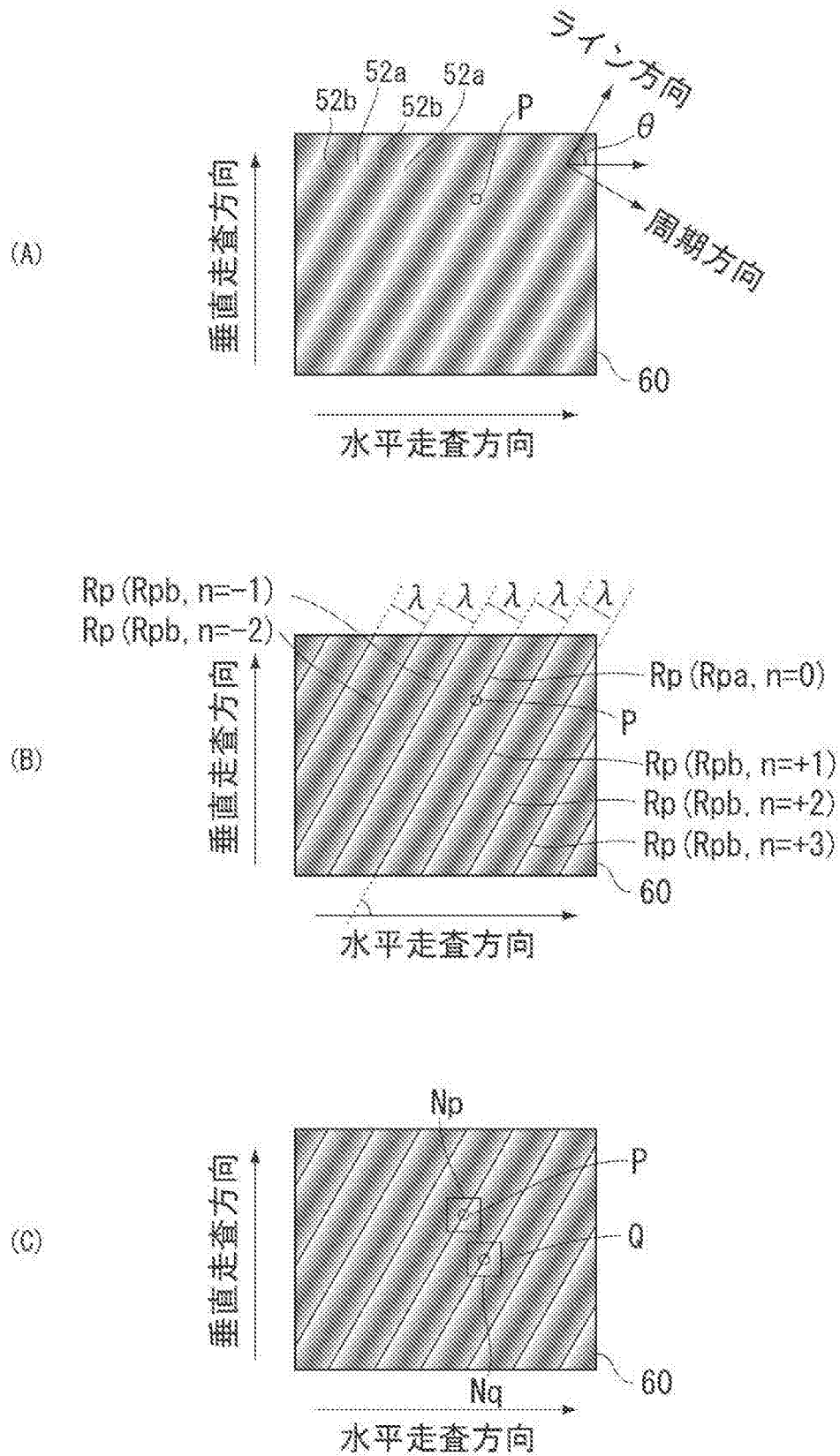
[図14]



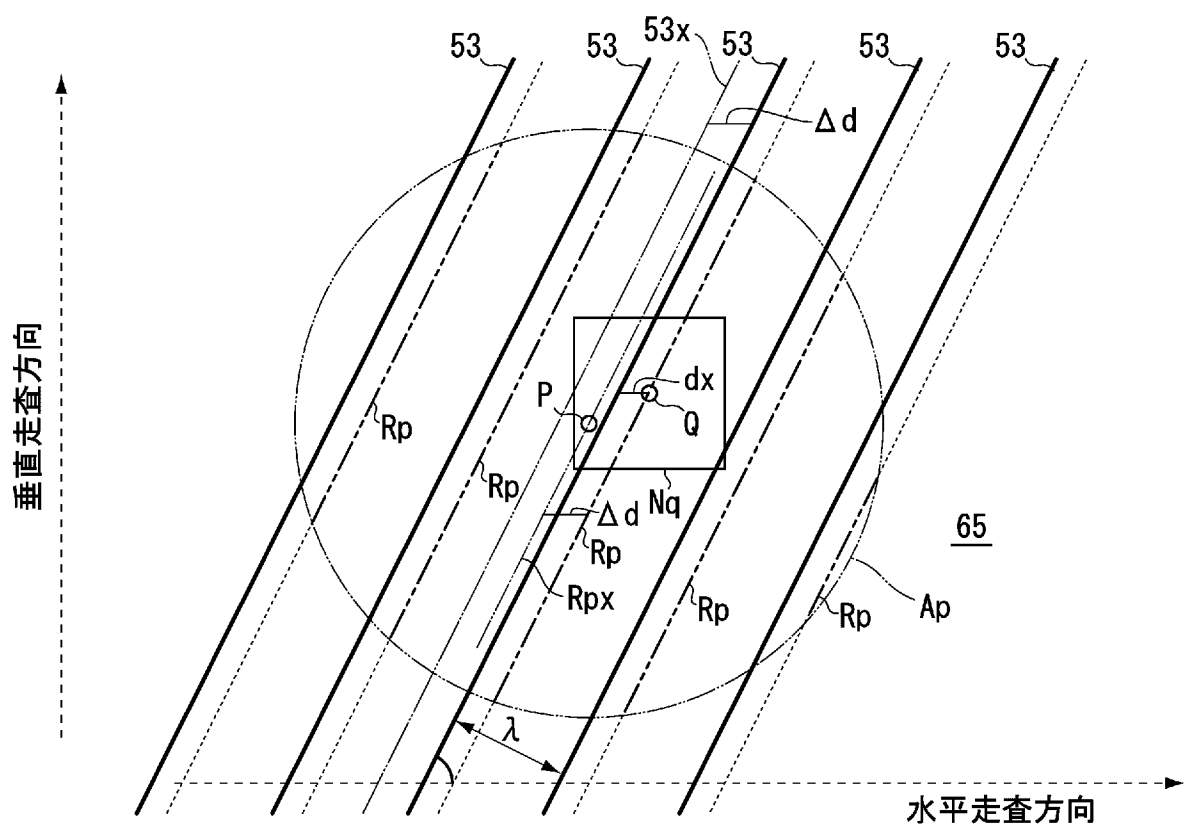
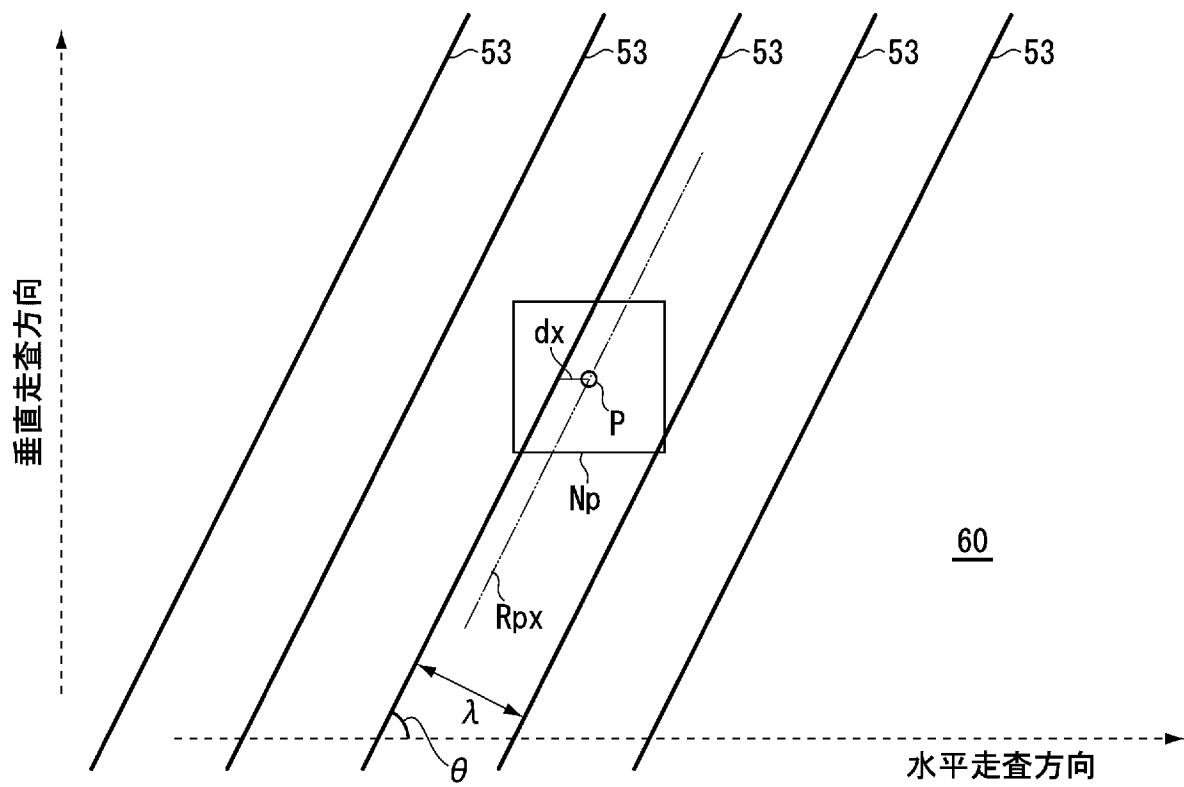
[図15]



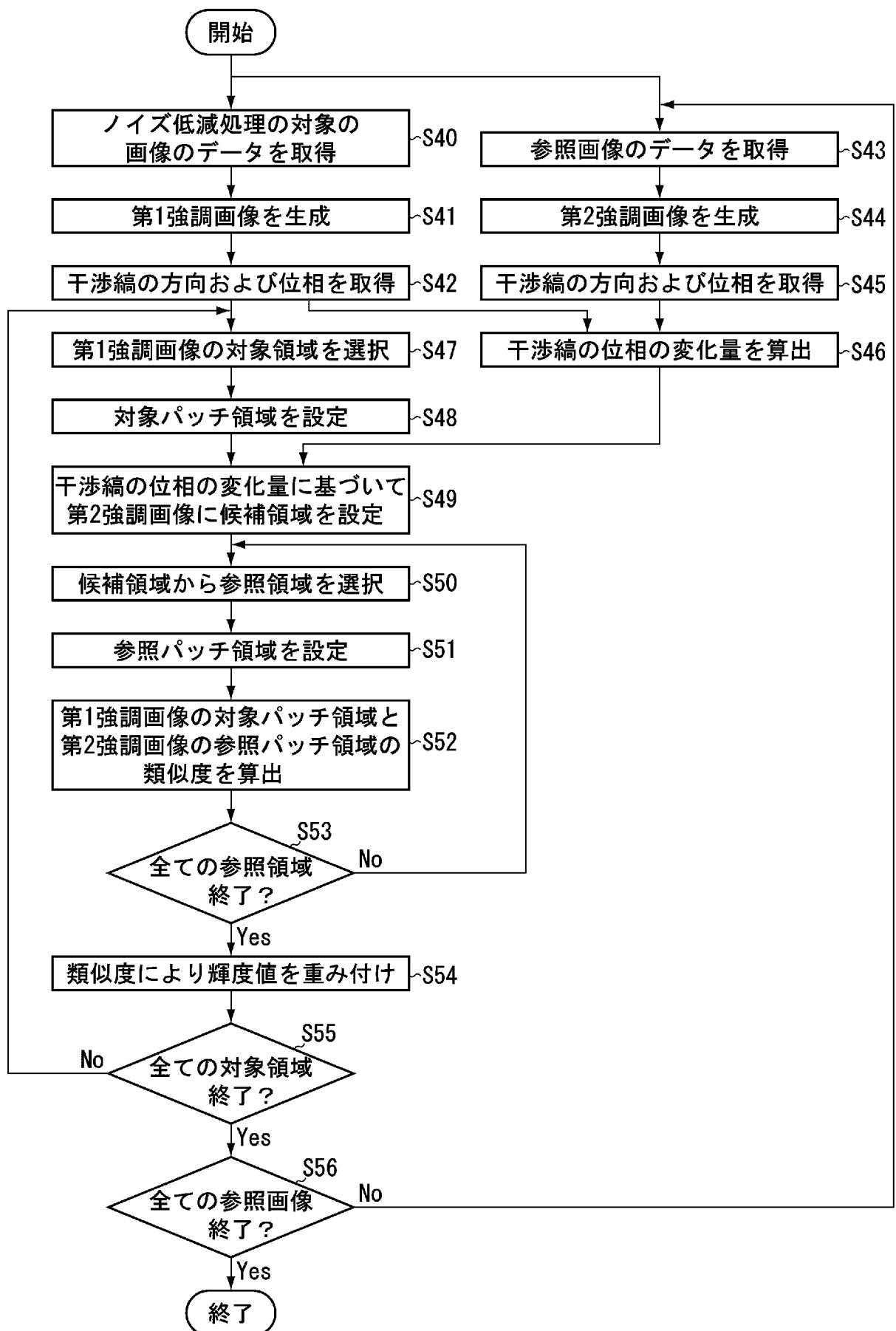
[図16]



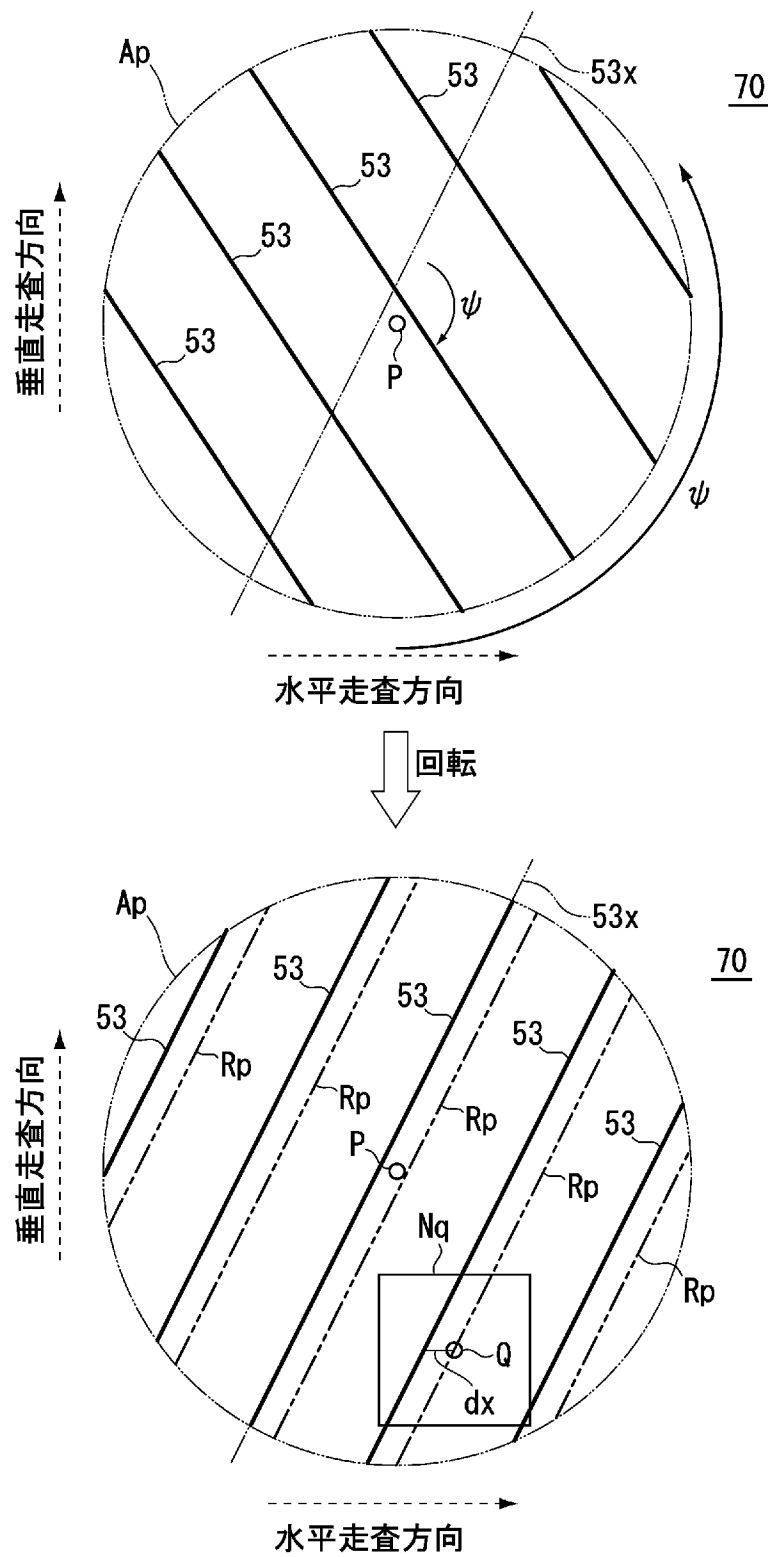
[図17]



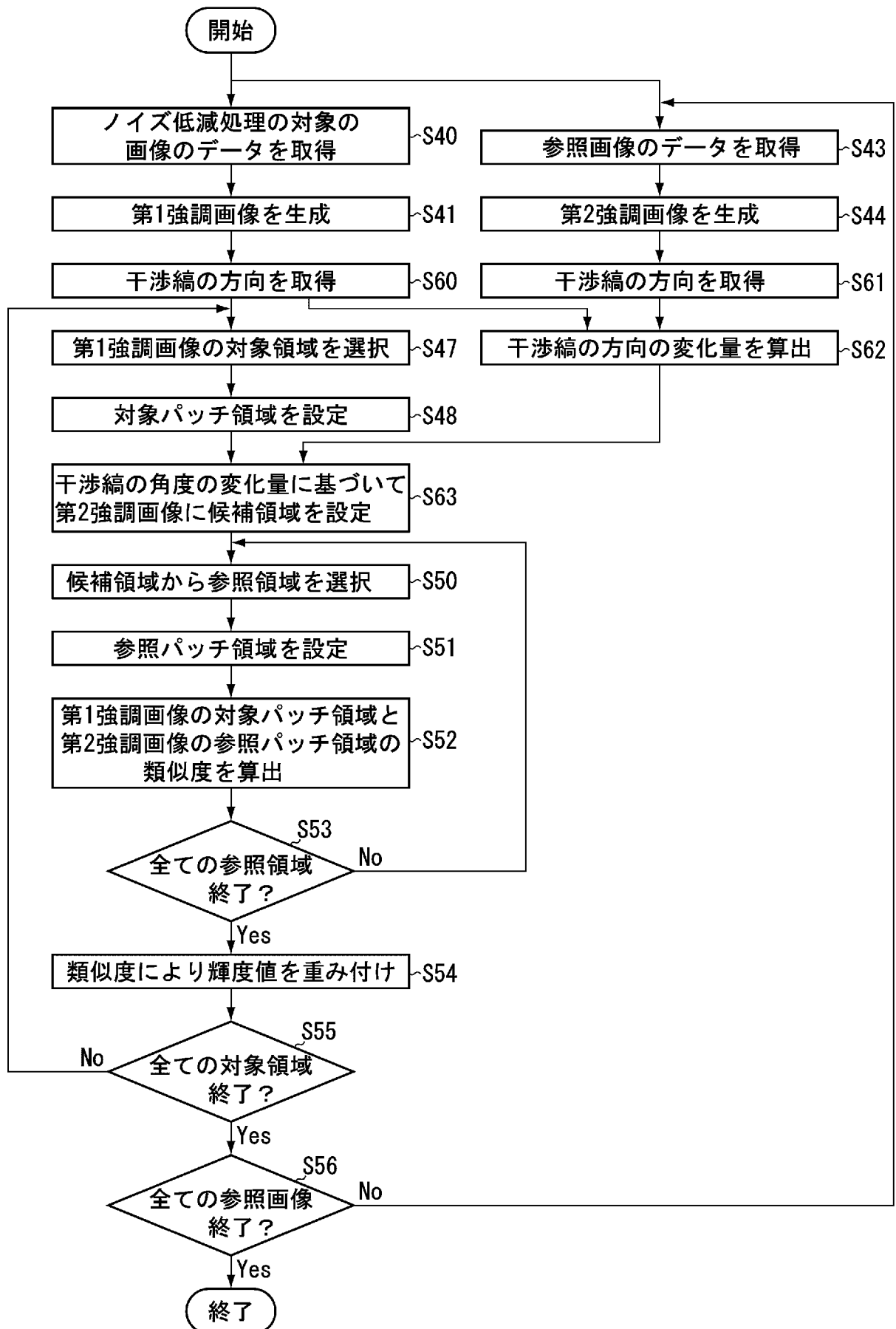
[図18]



[図20]



[図21]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/058420

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

G02B21/06(2006.01)i, G01N21/64(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

G02B21/06, G01N21/64

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2015
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2015	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2015

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2013-76867 A (Olympus Corp.), 25 April 2013 (25.04.2013), paragraphs [0001] to [0057] & US 2013/0083186 A1	1-20
A	JP 2014-240870 A (Olympus Corp.), 25 December 2014 (25.12.2014), paragraphs [0001] to [0067] & US 2014/0361154 A1	1-20

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ 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
05 June 2015 (05.06.15)

Date of mailing of the international search report
16 June 2015 (16.06.15)

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C）） Int.Cl. G02B21/06(2006.01)i, G01N21/64(2006.01)i			
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（I P C）） Int.Cl. G02B21/06, G01N21/64			
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 1971-2015年 日本国実用新案登録公報 1996-2015年 日本国登録実用新案公報 1994-2015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）			
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 2013-76867 A (オリンパス株式会社) 2013.04.25, [0001]-[0057] & US 2013/0083186 A1	1-20	
A	JP 2014-240870 A (オリンパス株式会社) 2014.12.25, [0001]-[0067] & US 2014/0361154 A1	1-20	
☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。 ☐ 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矛盾するものではなく、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 05.06.2015		国際調査報告の発送日 16.06.2015	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（I S A / J P） 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官（権限のある職員） 井 亀 諭 電話番号 03-3581-1101 内線 3271	2 V 5362