

(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6月30日(30.06.2016)



(10) 国際公開番号

WO 2016/103728 A1

- (51) 国際特許分類:
G01N 21/17 (2006.01) G01N 33/483 (2006.01)
G01N 15/00 (2006.01) G01N 33/493 (2006.01)
G01N 15/14 (2006.01) G02B 21/26 (2006.01)
G01N 21/01 (2006.01) G02B 21/36 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2015/006469
- (22) 国際出願日: 2015年12月25日(25.12.2015)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2014-265931 2014年12月26日(26.12.2014) JP
特願 2014-265984 2014年12月26日(26.12.2014) JP
- (71) 出願人: シスメックス株式会社(SYSMEX CORPORATION) [JP/JP]; 〒6510073 兵庫県神戸市中央区脇浜海岸通1丁目5番1号 Hyogo (JP).
- (72) 発明者: 福田 正和(FUKUDA, Masakazu); 〒6510073 兵庫県神戸市中央区脇浜海岸通1丁目

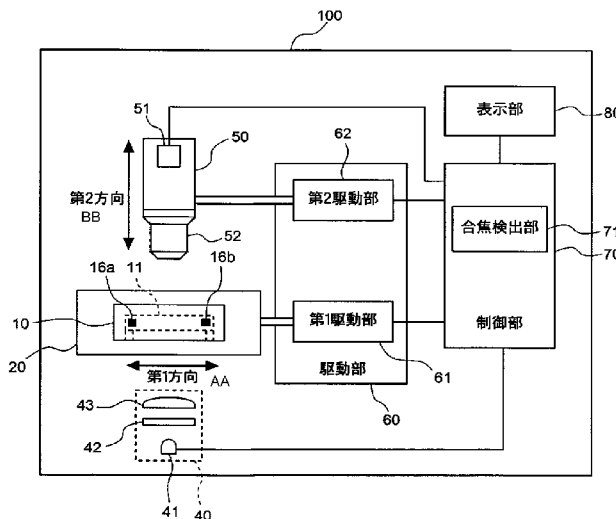
5番1号 シスメックス株式会社内 Hyogo (JP).
田中 政道(TANAKA, Masamichi); 〒6510073 兵庫県神戸市中央区脇浜海岸通1丁目5番1号 シスメックス株式会社内 Hyogo (JP). 劉 彦妍(LIU, Yanyan); 〒6510073 兵庫県神戸市中央区脇浜海岸通1丁目5番1号 シスメックス株式会社内 Hyogo (JP). 藤井 亮輔(FUJII, Ryosuke); 〒6510073 兵庫県神戸市中央区脇浜海岸通1丁目5番1号 シスメックス株式会社内 Hyogo (JP). 犬塚 拓実(INUTSUKA, Takumi); 〒6510073 兵庫県神戸市中央区脇浜海岸通1丁目5番1号 シスメックス株式会社内 Hyogo (JP). 塚原 智之(TSUKAHARA, Tomoyuki); 〒6512271 兵庫県神戸市西区高塚台4丁目4番地の4 シスメックスエンジニアリング株式会社内 Hyogo (JP).

(74) 代理人: 特許業務法人 小笠原特許事務所(OGASAWARA PATENT OFFICE); 〒5640063 大阪府吹田市江坂町1丁目23番101号 大同生命江坂ビル13階 Osaka (JP).

[続葉有]

(54) Title: CELL IMAGING DEVICE, CELL IMAGING METHOD, AND SAMPLE CELL

(54) 発明の名称: 細胞撮像装置、細胞撮像方法及び試料セル



(57) Abstract: Provided are a cell imaging device and a cell imaging method that make it possible to shorten the imaging time for cells located inside a liquid sample, as compared to the prior art. In a cell imaging device 100, a urine sample containing cells is introduced into an interior space 11 of a sample cell 10, and while at least one of the sample cell 10 and an object lens 52 is being moved in a first direction, at least one of the sample cell 10 and the object lens 52 is moved in a second direction that is different than the first direction, and the cells included in the urine sample are imaged using an imaging unit 50 at a plurality of imaging positions.

(57) 要約: 従来に比して液体試料中の細胞の撮像時間を短縮することが可能な細胞撮像装置及び細胞撮像方法を提供する。細胞撮像装置100は、細胞を含む尿試料を、試料セル10の内部空間11に導入し、試料セル10および対物レンズ52の少なくとも一方を第1方向へ移動させている間に、試料セル10および対物レンズ52の少なくとも一方を第1方向と異なる第2方向へ移動させ、尿試料に含まれる細胞を複数の撮像位置で撮像部50によって撮像する。

- 60 Drive unit
61 First drive unit
62 Second drive unit
70 Control unit
71 Focusing detection unit
80 Display unit
AA First direction
BB Second direction



(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))

明 細 書

発明の名称：細胞撮像装置、細胞撮像方法及び試料セル

技術分野

[0001] 本発明は、液体試料に含まれる細胞を撮像するための細胞撮像装置、細胞撮像方法および試料セルに関する。

背景技術

[0002] 特許文献1には、ステージに載置されたプレパラート中の尿に含まれる有形成分を撮像し、得られた画像を用いて有形成分の分析を行う分析装置が開示されている。特許文献1には、プレパラート毎の製造誤差によるピントのずれ発生を回避するために、スライドガラス又はカバーガラスの一方の面に合焦マークを設けておき、合焦マークに焦点を合わせるように合焦点調整を行うことも開示されている。特許文献1では、分析装置が、合焦マークによる合焦点調整で得られた合焦位置から、ステージを対物レンズに対して鉛直方向に所定の距離だけ移動させて、有形成分の観察を開始する分析開始位置を設定する。次に、分析開始位置から微小ずつ鉛直方向にステージを移動させ、合焦状態が検出された場合、合焦位置到有形成分が存在すると判定して合焦位置で有形成分を撮像する。続いて、異なる視野領域で新たな有形成分を撮像するために、ステージを水平方向に移動させて停止させ、前回の視野領域における合焦位置を中心として、鉛直方向に沿って前後所定の距離だけステージを移動させ、合焦状態が検出された場合、合焦位置で有形成分の撮像を行う。

先行技術文献

特許文献

[0003] 特許文献1：国際公開第2008/007725号

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0004] 特許文献1に開示された分析装置では、各視野領域においてステージと対

物レンズとの相対距離を鉛直方向に変動させて合焦位置を検出し、検出された合焦位置で有形成分の撮像を実行するため、撮像に時間がかかる。また、新たな視野領域に移るたびに、ステージを水平方向に移動させて停止させるため、ステージの停止に起因してプレパレート中の有形成分が振動する。そのため、有形成分の明瞭な画像を得るためには、有形成分の振動が収まるまで待つ必要があり、撮像に時間がかかるおそれがある。

課題を解決するための手段

- [0005] 細胞撮像装置は、細胞を含む液体試料を保持するための内部空間を備える試料セルと、対物レンズを備え、内部空間に保持された液体試料に含まれる細胞を撮像するための撮像部と、試料セルおよび対物レンズの少なくとも一方を第1方向へ移動させるための第1駆動部と、試料セルおよび対物レンズの少なくとも一方を第1方向と異なる第2方向へ移動させるための第2駆動部と、試料セルおよび対物レンズの少なくとも一方を第1方向へ移動させている間に、試料セルおよび対物レンズの少なくとも一方を第2方向へ移動させながら、内部空間に保持された液体試料に含まれる細胞を複数の撮像位置で撮像するよう第1駆動部、第2駆動部及び撮像部を制御するための制御部と、を備える。
- [0006] 細胞撮像方法は、細胞を含む液体試料を、内部空間を備える試料セルの前記内部空間に導入し、試料セルおよび対物レンズの少なくとも一方を第1方向へ移動させている間に、試料セルおよび対物レンズの少なくとも一方を第1方向と異なる第2方向へ移動させながら、内部空間に保持された液体試料に含まれる細胞を複数の撮像位置で撮像する。
- [0007] 細胞撮像装置は、細胞を含む液体試料を保持するための内部空間、並びに、互いに離れた第1基準マーク及び第2基準マークを備える試料セルと、対物レンズを備え、内部空間に保持された液体試料に含まれる細胞を撮像するための撮像部と、試料セルおよび対物レンズの少なくとも一方を第1方向へ移動させるための第1駆動部と、試料セルおよび対物レンズの少なくとも一方を第1方向と異なる第2方向に移動させるための第2駆動部と、第1基準

マークに対する対物レンズの第1合焦位置及び第2基準マークに対する対物レンズの第2合焦位置に基づいて、試料セルおよび対物レンズの少なくとも一方を第2方向に移動させるよう第2駆動部を制御し、且つ、試料セルおよび対物レンズの少なくとも一方を第1方向に移動させるよう第1駆動部を制御し、内部空間に保持された液体試料に含まれる細胞を複数の撮像位置で撮像するよう撮像部を制御するための制御部と、を備える。

[0008] 細胞撮像方法は、試料セルが備える第1基準マークに対する対物レンズの第1合焦位置及び試料セルが備える第2基準マークに対する対物レンズの第2合焦位置を検出し、試料セルが備える内部空間に、細胞を含む液体試料を導入し、検出された第1合焦位置及び第2合焦位置に基づいて、試料セルおよび対物レンズの少なくとも一方を第2方向に移動させ、且つ、試料セルおよび対物レンズの少なくとも一方を第2方向と異なる第1方向に移動させ、内部空間に保持された液体試料に含まれる細胞を複数の撮像位置で撮像する。

[0009] 試料セルは、細胞を含む液体試料を保持するための内部空間を備える試料セルであって、内部空間に前記液体試料を導入するための流入部と、内部空間から液体試料を排出するための流出部と、内部空間における流入部側の位置に設けられ、細胞の撮像に関する焦点調整に用いられる第1基準マークと、内部空間における流出部側の位置に設けられ、細胞の撮像に関する焦点調整に用いられる第2基準マークと、を備える。

発明の効果

[0010] 本発明によれば、従来に比して液体試料中の細胞の撮像時間を短縮することが可能となる。

図面の簡単な説明

[0011] [図1]図1は、実施の形態1に係る細胞撮像装置の構成を示す模式図である。

[図2]図2は、実施の形態1に係る試料セルの構成を示す斜視図である。

[図3]図3は、基準マークの構成を示す図である。

[図4]図4は、細胞撮像装置の流体回路を示す模式図である。

[図5]図5は、光源部及び撮像部の構成を示す正面図である。

[図6]図6は、実施の形態1に係る移動速度決定動作の手順を示すフローチャートである。

[図7]図7は、対物レンズの移動速度の決定を説明するための図である。

[図8]図8は、実施の形態1に係る尿試料撮像処理の手順を示すフローチャートである。

[図9]図9は、対物レンズのオフセット量を説明するための図である。

[図10]図10は、撮像動作における撮像部の焦点調整を説明するための図である。

[図11]図11は、細胞の画像の表示例を示す図である。

[図12]図12は、実施の形態2に係る試料セルの構成を示す模式図である。

[図13]図13は、実施の形態2に係る移動速度決定動作の手順を示すフローチャートである。

[図14]図14は、実施の形態2に係る尿試料撮像処理の手順を示すフローチャートである。

[図15]図15は、実施の形態3に係る細胞撮像装置の構成を示す模式図である。

[図16]図16は、実施の形態3に係る細胞撮像装置の撮像機構を示す側面図である。

[図17]図17は、実施の形態3に係るベースブロックを示す背面図である。

[図18]図18は、実施の形態3に係るレンズブロックおよびベースブロックにヒータを設けなかった場合の対物レンズの焦点位置の変化を示すグラフである。

[図19]図19は、実施の形態3に係る細胞分析装置の起動時の初期化動作を示すフローチャートである。

[図20]図20は、実施の形態3に係る温度制御処理のフローチャートである。

[図21]図21は、実施の形態3に係る温度制御を実行した場合の対物レンズ

の焦点位置の変化を示すグラフである。

発明を実施するための形態

[0012] 以下、好ましい実施の形態を、図面を参照しながら説明する。

[0013] (実施の形態 1)

<細胞撮像装置の構成>

図 1 を参照し、細胞撮像装置の構成について説明する。細胞撮像装置 100 は、試料セル 10 と、設置部 20 と、光源部 40 と、撮像部 50 と、駆動部 60 と、制御部 70 と、表示部 80 とを備える。細胞撮像装置 100 は、液体試料に含まれる細胞、例えば、被検者から採取された尿試料中の細胞を撮像する装置であり、試料セル 10 内に尿試料を充填し、試料セル 10 を水平方向に移動させている間に、撮像部 50 で試料セル 10 内の細胞を撮像するように構成されている。撮像対象となる液体試料としては、大きさの異なる複数種類の細胞を含む生体試料であればよく、例えば、血液、体腔液、子宮頸部組織等であってもよい。

[0014] 図 2 を参照する。試料セル 10 は、尿試料を保持するための内部空間 11 と、内部空間 11 に連なる流入口 12 と、内部空間 11 に連なる流出口 13 とを備える。試料セル 10 は、扁平で一方向に延伸した直方体形状をなしており、透光性がある材料により構成されている。内部空間 11 は、扁平で一方向に延伸した直方体形状の空間であり、試料セル 10 の内部に設けられている。内部空間 11 の長手方向は、試料セル 10 の長手方向と合わせられている。内部空間 11 の各面は、平坦に形成されている。

[0015] 内部空間 11 の一端から、流入口 12 が長手方向に直交する方向に延びている。内部空間 11 の他端からは、流出口 13 が流入口 12 と同一方向に延びている。流入口 12 及び流出口 13 のそれぞれは、試料セル 10 の一側面に開口している。

[0016] 試料セル 10 は、内部空間 11 の流出口 13 側の位置に第 1 基準マーク 16 a を備え、内部空間 11 の流入口 12 側の位置に第 2 基準マーク 16 b を備える。第 1 基準マーク 16 a 及び第 2 基準マーク 16 b は、内部空間 11

の底面 1 1 a に設けられている。

[0017] 第 1 基準マーク 1 6 a 及び第 2 基準マーク 1 6 b を、試料セル 1 0 の上面、底面、又は内部空間 1 1 の上面等、内部空間 1 1 の底面 1 1 a 以外の場所に設けてもよい。

[0018] 図 3 を参照し、第 1 基準マーク 1 6 a の形状について説明する。第 2 基準マーク 1 6 b の形状は、第 1 基準マーク 1 6 a の形状と同じであるので、第 2 基準マーク 1 6 b の形状についての説明を省略する。第 1 基準マーク 1 6 a は、レーザ加工により形成された複数の微細溝 1 6 1 を備える。微細溝 1 6 1 の線幅は数 μm であり、長さは数十 μm である。互いに平行な 3 つの微細溝 1 6 1 が 1 組とされ、矩形の領域に微細溝 1 6 1 の組が複数形成されて、第 1 基準マーク 1 6 a が構成されている。それぞれの微細溝 1 6 1 の長手方向は、試料セル 1 0 の内部空間 1 の長手方向と同一方向に延びている。

[0019] 図 4 を参照する。試料セル 1 0 の流入口 1 2 は、チューブ及び電磁弁を介して、吸引管 1 5 1 に接続されている。試料セル 1 0 の流出口 1 3 は、チューブ及び電磁弁を介して、ポンプ 1 5 2 に接続されている。ポンプ 1 5 2 は、チューブ及び電磁弁を介して、緩衝液を収容する容器 1 5 3 に接続されている。緩衝液は、尿試料の導入のために、チューブ中に充填される。容器 1 5 3 は、チューブ及び電磁弁を介して、洗浄槽 1 5 4 に接続されている。緩衝液は、洗浄槽 1 5 4 に供給され、洗浄液としても用いられる。廃液容器 1 5 5 が洗浄槽 1 5 4 の下方に設けられている。

[0020] 吸引管 1 5 1 は、採尿管である試料容器 1 6 0 に挿入される。ポンプ 1 5 2 が動作することで、試料容器 1 6 0 中の尿試料が吸引管 1 5 1 から吸引される。所定量の尿試料が吸引されると、吸引管 1 5 1 は、試料容器 1 6 0 から抜き出される。吸引管 1 5 1 が試料容器 1 6 0 から抜き出された後も、ポンプ 1 5 2 が動作することで、吸引管 1 5 1 から空気が吸引され、尿試料が流入口 1 2 から内部空間 1 1 に導入される。尿試料が流出口 1 3 から出るまでポンプ 1 5 2 が動作することで、内部空間 1 1 の全体に尿試料が充填される。

- [0021] 尿試料に含まれる細胞が撮像された後、吸引管 151 及び試料セル 10 の洗浄が行われる。洗浄のために、吸引管 151 が洗浄槽 154 に移動される。ポンプ 152 が動作することで、緩衝液が内部空間 11 に供給され、内部空間 11 が洗浄される。内部空間 11 から押し出された尿試料は、吸引管 151 から洗浄槽 154 に排出される。さらにポンプ 152 が動作することで、吸引管 151 から緩衝液が排出され、吸引管 151 の内部が洗浄される。洗浄槽 154 には、容器 153 から緩衝液が供給され、吸引管 151 の外側が洗浄される。洗浄槽 154 からの廃液は、廃液容器 155 に貯留される。
- [0022] 洗浄が完了した後は、次の尿試料が吸引管 151 で吸引され、試料セル 10 の内部空間 11 に導入される。
- [0023] 再び図 2 を参照する。試料セル 10 は、内部空間 11 において、第 1 基準マーク 16a 及び第 2 基準マーク 16b が設けられた底面 11a が下側になるように、設置部 20 に固定される。試料セル 10 は、水平方向に対して所定方向に所定角度だけ傾くように設置部 20 に固定されている。試料セル 10 が水平方向に対して傾かないように設置部 20 を構成したとしても、機差により微妙に試料セル 10 が水平方向に対して傾いてしまうことがあり、また、試料セル 10 は水平方向に対して上方に傾くこともあれば、下方に傾くこともある。そこで、本実施形態では、試料セル 10 を水平方向に対して予め所定方向に傾けることにより、後述する撮像動作において、対物レンズ 52 を移動させる方向を各尿試料で一定にすることができ、対物レンズ 52 の移動機構及び移動制御を簡略化させることができる。
- [0024] 試料セル 10 は、取り外しできないように、設置部 20 に取り付けられている。試料セル 10 を使い捨てとしてもよい。この場合、設置部 20 は、試料セル 10 を着脱可能な構成とする。
- [0025] 再び図 1 を参照する。駆動部 60 は、第 1 駆動部 61 と、第 2 駆動部 62 とを備え、試料セル 10 と撮像部 50 の対物レンズ 52 を移動させる。第 1 駆動部 61 は、電気モータを備える。設置部 20 は、第 1 駆動部 61 によって、水平方向の一方向である第 1 方向に移動される。第 1 方向は、内部空間

11が延伸される方向である。

[0026] 図5を参照する。光源部40は、設置部20の下方に設けられる。光源部40は、LEDの光源41と、拡散板42と、レンズ43とを備える。光源41は等間隔でパルス発光するパルス発光光源であり、各照明時間は140～200 μ secである。光源部40の光軸方向である第2方向は、水平方向に交差する方向であり、例えば鉛直方向である。試料セル10に光を照射するため、光源41は上方に光を照射する。光源41の上方に、拡散板42及びレンズ43が配置される。光源41から出た光は、拡散板42により拡散され、レンズ43により平行光にされる。平行光が試料セル10に照射される。

[0027] 撮像部50は、設置部20の上方に設けられる。撮像部50は、CCDイメージセンサ又はCMOSイメージセンサである撮像素子51と、対物レンズ52とを備える。撮像素子51と対物レンズ52とは、光源部40と同一の光軸に沿って、撮像素子51が上側に、対物レンズ52が下側になるように配置される。撮像素子51と対物レンズ52とは、1つの鏡筒に保持されている。つまり、撮像素子51と対物レンズ52との距離は変わることがない。対物レンズ52の倍率は、15倍であるが、尿中の白血球、赤血球、上皮細胞等の細胞、及び円柱等の他の有形成分の像を適切な大きさに拡大することができる倍率であれば、15倍に限られない。

[0028] 再び図1を参照する。第2駆動部62は、電気モータを備える。撮像部50は、第2駆動部62によって、第2方向に移動される。撮像部50が第2方向に移動されることで、対物レンズ52の焦点が調整される。

[0029] 制御部70は、マイクロコンピュータ、及びメモリを備え、光源部40、撮像部50、第1駆動部61、第2駆動部62、及び表示部80のそれぞれを制御する。撮像部50によって得られた画像は、制御部70に与えられる。制御部70は、取得した画像に対して所定の処理を行う。制御部70は、撮像部50の自動合焦動作を実行する合焦検出部71を備える。

[0030] 画像処理をパーソナルコンピュータによって実行する構成とすることもで

きる。この場合、制御部 70 がパーソナルコンピュータと通信を行い、細胞の画像をパーソナルコンピュータに送信する。パーソナルコンピュータは、細胞毎に部分画像を切り出すなど、画像処理を行う。

[0031] 表示部 80 は、液晶表示パネルを備えている。表示部 80 は、制御部 70 に接続されており、制御部 70 によって制御され、画面を表示する。表示部 80 には、撮像された画像、又は画像処理により得られた部分画像等が表示される。画像処理をパーソナルコンピュータにより実行する場合は、パーソナルコンピュータの表示部に、撮像された画像、又は画像処理によって得られた部分画像を表示してもよい。

[0032] <細胞撮像装置の動作>

細胞撮像装置 100 は、試料セル 10 の内部空間 11 に充填された尿試料に含まれる細胞を、撮像部 50 により撮像する。撮像動作においては、試料セル 10 を第 1 方向に一定速度で移動させつつ、試料セル 10 の傾きに合わせた移動速度で対物レンズ 52 を第 2 方向に等速移動させ、撮像部 50 の複数の視野において撮像を実行する。これにより、各視野で合焦状態の検出を行うことなく、内部空間 11 の底面近傍に焦点が合わせられる。対物レンズ 52 の第 2 方向への移動速度は、尿試料の撮像に先立ち、細胞撮像装置 100 の初期化動作中に決定される。このような細胞撮像装置 100 の動作について、以下に説明する。

[0033] ユーザが細胞撮像装置 100 を起動させると、細胞撮像装置 100 は、初期化動作を実行する。初期化動作には、尿中の細胞を撮像するときの撮像部 50 の移動速度を決定する移動速度決定動作が含まれる。図 6 を参照し、移動速度決定動作について説明する。

[0034] ステップ S 101 において、制御部 70 は、ポンプ 152 を制御し、容器 153 から緩衝液を吸引管 151 までの流路に充填する。これにより、試料セル 10 の内部空間 11 に緩衝液が保持される。

[0035] ステップ S 102 において、制御部 70 は、第 1 駆動部 61 を制御し、撮像部 50 の光軸上に、試料セル 10 の流出口 13 側の第 1 基準マーク 16 a

が配置されるよう、設置部 20 を移動させる。以下、撮像部 50 の光軸上に第 1 基準マーク 16 a が配置されるとき、設置部 20 の位置を、「初期位置」という。撮像部 50 の光軸上に、試料セル 10 の流入口 12 側の第 2 基準マーク 16 b が配置されるとき、設置部 20 の位置を、「最終位置」という。

[0036] ステップ S 103 において、制御部 70 は、初期位置における対物レンズ 52 の合焦位置である第 1 合焦位置を検出する。制御部 70 は、第 1 合焦位置の検出のために、自動合焦動作を 3 回実行する。自動合焦動作では、第 2 駆動部 62 が、対物レンズ 52 を第 2 方向へ移動させ、合焦検出部 71 が、第 1 基準マーク 16 a に焦点が合う状態を検出する。

[0037] 自動合焦動作は、コントラスト検出方式である。撮像素子 51 によって得られる画像のコントラストが最大となる対物レンズ 52 の位置が、対物レンズ 52 の合焦位置として検出される。検出された合焦位置は、制御部 70 のメモリに記憶される。

[0038] コントラスト検出方式以外の自動合焦動作を採用してもよい。例えば、位相差検出方式、ラインセンサ方式、超音波方式、及び赤外線方式等の公知の自動合焦動作を採用することができる。

[0039] 制御部 70 は、得られた 3 つの合焦位置のうち、合焦位置を示す数値が最も離れた 1 つを除外し、残った 2 つの合焦位置の平均値を求める。制御部 70 は、得られた平均値を第 1 合焦位置としてメモリに記憶する。

[0040] ステップ S 104 において、制御部 70 は、第 1 駆動部 61 を制御し、設置部 20 を最終位置に移動させる。

[0041] ステップ S 105 において、制御部 70 は、最終位置における対物レンズ 52 の合焦位置である第 2 合焦位置を検出する。制御部 70 は、第 2 合焦位置の検出のために、自動合焦動作を 3 回実行する。

[0042] 制御部 70 は、得られた 3 つの合焦位置のうち、合焦位置を示す数値が最も離れた 1 つを除外し、残った 2 つの合焦位置の平均値を求める。制御部 70 は、得られた平均値を第 2 合焦位置としてメモリに記憶する。

- [0043] 第1及び第2合焦位置の検出における自動合焦動作の回数は、3回に限られない。1回であってもよいし、3回以外の複数回であってもよい。但し、自動合焦動作の回数が増えると、動作時間が長くなるため、可能な限り少なくすることが好ましい。検出精度の観点からは、自動合焦動作を複数回実行することが好ましい。
- [0044] 第1合焦位置の検出において、2つの合焦位置の平均値を算出したが、これに限られない。3つの合焦位置の平均値を第1合焦位置としてもよいし、3つの合焦位置のうちの中央の1つを、第1合焦位置としてもよい。第2合焦位置についても同様である。
- [0045] ステップS106において、制御部70は、第1合焦位置と、第2合焦位置を用いて、対物レンズ52の移動速度を決定する。
- [0046] 図7を参照し、対物レンズ52の移動速度の決定について説明する。上述したように試料セル10は水平方向に対して傾くように設置部20に設置されており、図7に示すように、試料セル10が傾いていると、試料セル10における複数の位置を視野として撮像を行う場合に、各視野で内部空間11の底面11aに焦点が合う対物レンズ52の位置が異なる。このため、対物レンズ52を静止させたまま、試料セル10を第1方向に水平移動させると、対物レンズ52と試料セル10の底面11aとの距離が変化するため、一の視野で底面11aに焦点が合っている、他の視野では底面11aに焦点が合わなくなる。どの視野でも底面11aに焦点を合わせるためには、試料セル10を第1方向に移動させている間、対物レンズ52と底面11aの距離を一定に保つ必要がある。つまり、内部空間11の底面11aに焦点が合う対物レンズ52の位置は、底面11aと平行な直線52a上にある。直線52aは、第1合焦位置と第2合焦位置とを通過する直線である。
- [0047] 1つの尿試料に対する撮像動作において、試料セル10の複数の視野で撮像が行われる。後述するように、撮像動作では、第1駆動部61が設置部20を第1方向に等速で移動させている間に、撮像部50が複数回撮像を実行する。内部空間11に導入された尿試料中の細胞は、底面11aより上方に

位置するため、細胞撮像装置 100 は、各視野において底面 11a より一定距離上方の位置に対物レンズ 52 の焦点を合わせる。

[0048] 撮像動作の間、底面 11a より一定距離上方の位置に対物レンズ 52 の焦点を合わせ続けるために、第 2 駆動部 62 が撮像部 50 を第 2 方向に等速で移動させる。このとき、設置部 20 の第 1 方向への移動速度と、撮像部 50 の第 2 方向への移動速度とが合成され、対物レンズ 52 と試料セル 10 とは、相対的に斜め方向に等速移動する。ステップ S106 では、設置部 20 が第 1 方向に等速で移動している間に、対物レンズ 52 が試料セル 10 に対して直線 52a に沿って相対移動するための移動速度が決定される。

[0049] 撮像動作の開始から終了までの時間、つまり、第 2 駆動部 62 が対物レンズ 52 を移動させる時間（以下、「設定時間」という）は予め設定されている。設定時間は、第 1 駆動部 61 が設置部 20 を移動させる時間でもある。対物レンズ 52 の移動速度は、設定時間に第 1 合焦位置から第 2 合焦位置に移動する速度となる。具体的には、第 2 方向における第 1 合焦位置と第 2 合焦位置の差分距離を算出し、算出した差分距離を設定時間で除することにより、対物レンズ 52 の移動速度を決定する。

[0050] 試料セル 10 に 3 つ以上の基準マークを第 1 方向に互いに離して設けた場合には、これらの基準マークのそれぞれにおいて合焦位置を検出し、検出された 3 つ以上の合焦位置から移動速度を決定してもよい。

[0051] 制御部 70 は、対物レンズ 52 の移動速度を決定すると、移動速度を示す速度情報をメモリに記憶する。速度情報は、対物レンズ 52 の各視野の焦点調整に用いられる情報である。速度情報は、内部空間 11 の底面 11a の傾きを反映した情報でもある。

[0052] 再び図 6 を参照する。ステップ S106 の後、制御部 70 は、移動速度決定動作を終了する。

[0053] 細胞撮像装置 100 は、初期化動作を終了すると、スタンバイ状態に入る。スタンバイ状態は、尿試料の受け入れが可能な状態である。

[0054] 細胞撮像装置 100 は、スタンバイ状態において、尿試料の撮像の開始の

指示をユーザから受け付けると、尿試料撮像処理を実行する。以下、図 8 を参照し、尿試料撮像処理について説明する。

- [0055] ステップ S 2 0 1 において、制御部 7 0 は、吸引管 1 5 1 及びポンプ 1 5 2 を制御し、試料容器 1 6 0 から所定量の尿試料を吸引させ、試料セル 1 0 の内部空間 1 1 に尿試料を導入させる。尿試料には、染色液又は希釈液などの試薬が混合されておらず、遠心処理も施されていない。
- [0056] ステップ S 2 0 2 において、制御部 7 0 は、所定時間、例えば 1 0 0 秒間待機する。これにより、試料セル 1 0 に保持された尿試料が所定時間静止した状態で置かれ、尿試料中で細胞が沈降し、多くの細胞が内部空間 1 1 の底面 1 1 a 上に配置される。
- [0057] ステップ S 2 0 3 において、制御部 7 0 は、第 1 駆動部 6 1 を制御し、設置部 2 0 を初期位置に移動させる。
- [0058] ステップ S 2 0 4 において、制御部 7 0 は、初期位置における対物レンズ 5 2 の合焦位置である第 1 合焦位置を検出する。制御部 7 0 は、第 1 合焦位置の検出のために、自動合焦動作を 3 回実行する。制御部 7 0 は、得られた 3 つの合焦位置のうち、合焦位置を示す数値が最も離れた 1 つを除外し、残った 2 つの合焦位置の平均値を求める。制御部 7 0 は、得られた平均値を第 1 合焦位置としてメモリに記憶する。
- [0059] 移動速度決定動作において第 1 合焦位置を検出しているにもかかわらず、ステップ S 2 0 4 において第 1 合焦位置を再度検出するのは、時間経過による合焦位置のずれを解消するためである。時間経過により、細胞撮像装置 1 0 0 が置かれた室内の温度が変化する場合があり、温度変化によって細胞撮像装置 1 0 0 の各部間の距離、例えば、対物レンズ 5 2 と試料セル 1 0 との距離が変化することがある。したがって、移動速度決定動作において検出された第 1 合焦位置に対物レンズ 5 2 を位置付けると、温度変化によって対物レンズ 5 2 の焦点が底面 1 1 a に合わなくなっていることがある。このため、ステップ S 2 0 4 において再度第 1 合焦位置を検出し、対物レンズ 5 2 の焦点を内部空間 1 1 の底面 1 1 a に合わせる。

- [0060] ステップS205において、制御部70は、第1合焦位置から所定のオフセット量だけ上方の位置に補正した撮像開始位置を求める。
- [0061] 図9を参照し、オフセット量について説明する。対物レンズ52が第1合焦位置にあるとき、対物レンズ52の焦点は、底面11aに合っている。細胞の多くは、底面11a上に配置されているため、対物レンズ52の焦点は、細胞に合っておらず、この状態で撮像を行うと、細胞の画像が不明瞭になってしまう。したがって、対物レンズ52の焦点を細胞に合わせるために、細胞の半径分程度、対物レンズ52を上方に移動させ、細胞の中心近くに対物レンズ52の焦点を位置させる。
- [0062] オフセット量は、予め制御部70が記憶している。オフセット量を、例えば5乃至6 μ mとすれば、対物レンズ52の焦点が赤血球に合うことになる。但し、オフセット量は、5乃至6 μ mでなくてもよく、注目する細胞のサイズによって適宜オフセット量を設定することができる。
- [0063] 第1基準マーク16a及び第2基準マーク16bを、試料セル10の内部空間11の底面11a以外の場所に設けている場合には、第1基準マーク16a及び第2基準マーク16bが設けられている面から注目する細胞の中心位置までの第2方向の距離をオフセット量とすればよい。
- [0064] 再び図8を参照する。ステップS206において、制御部70は、第2駆動部62を制御し、対物レンズ52を撮像開始位置に位置付ける。ステップS207において、制御部70は、メモリから速度情報を読み出す。
- [0065] ステップS208において、制御部70は、撮像動作を実行する。撮像動作では、制御部70が、第1駆動部61及び第2駆動部62を制御して、設置部20の第1方向への移動と、撮像部50の第2方向への移動とを同時に開始する。第1駆動部61は、設置部20を途中で停止させることなく設定された速度で設定時間だけ第1方向に移動させる。第2駆動部62は、撮像部50を途中で停止させることなく速度情報に示される速度で設定時間だけ第2方向に移動させる。
- [0066] 図10を参照する。撮像動作において、制御部70は、撮像部50を制御

し、撮像を複数回実行させる。設置部 20 の移動に伴い、対物レンズ 52 の視野は、第 1 基準マーク 16 a から、第 2 基準マーク 16 b へと移動する。したがって、撮像部 50 は、第 1 基準マーク 16 a と第 2 基準マーク 16 b との間の領域における複数の視野で撮像を実行する。

[0067] 設置部 20 が設定速度で第 1 方向に連続して移動している間、撮像部 50 は速度情報に示される速度で第 2 方向に連続して移動する。したがって、対物レンズ 52 は、試料セル 10 に対して、内部空間 11 の底面 11 a と平行に相対移動する。つまり、試料セル 10 の内部空間 11 の傾きにしたがって、対物レンズ 52 が第 2 方向へ移動することとなる。設置部 20 が初期位置にあるとき、対物レンズ 52 の焦点は、底面 11 a よりもオフセット量だけ上方に位置付けられている。このため、対物レンズ 52 の焦点は、底面 11 a よりもオフセット量だけ上方の直線上を移動する。したがって、対物レンズ 52 と試料セル 10 とが相対移動している間、対物レンズ 52 の焦点位置が各視野において内部空間 11 の底面 11 a 近傍に位置づけられる。この結果、対物レンズ 52 の焦点が細胞に合う状態が維持され、安定して明瞭な細胞の画像が得られる。また、設置部 20 が等速で第 1 方向に連続して移動している間、光源 41 は等間隔でパルス発光するため、撮像のたびに設置部 20 を停止させなくても、ブレの無い画像を得ることができる。

[0068] 撮像動作では、各視野で合焦状態を検出することなく、決められた移動速度で対物レンズ 52 を等速移動させることで焦点調整が行われる。したがって、撮像動作の時間を短くすることができる。また、尿試料における細胞の濃度又は細胞の大きさに焦点位置が左右されることがなく、各視野での焦点位置を均一にすることができる。試料セル 10 を停止させることなく第 1 方向に連続して移動させながら撮像を行うので、各視野において撮像のために試料セル 10 を停止させる必要がなく、試料セル 10 の停止に起因して液体試料中の細胞が振動することを抑制することができる。したがって、細胞の振動が収まるのを待つ必要が無く、安定して明瞭な細胞の画像を得ることができる。

- [0069] 撮像部 50 及び設置部 20 の移動開始から設定時間が経過すると、設置部 20 は最終位置に到達する。つまり、撮像部 50 の光軸上に第 2 基準マーク 16b が位置する。このとき、撮像部 50 及び設置部 20 が停止し、撮像動作が完了する。
- [0070] 尿試料撮像処理では、1 つの尿試料の撮像につき、初期位置における第 1 合焦位置の検出にのみ、自動合焦動作を実行する。しかし、移動速度決定動作において、各視野の焦点調整を行うための情報として、決定された移動速度を示す速度情報と、検出された第 1 合焦位置を示す情報とを記憶し、尿試料撮像処理において、記憶された第 1 合焦位置を示す情報を用いて、初期位置における対物レンズ 52 の位置決めを行う構成としてもよい。これにより、尿試料撮像処理において、初期位置における合焦状態を検出する必要がなくなり、より一層尿試料の撮像を短時間に行うことが可能となる。但し、上述したように、施設内の温度環境等が原因となって、移動速度決定動作において決定された第 1 合焦位置では、内部空間 11 の底面 11a に対物レンズ 52 の焦点が合わなくなる場合がある。このため、焦点のあった明瞭な画像を得る観点からは、尿試料毎に第 1 合焦位置を検出することが好ましい。
- [0071] 複数の尿試料の撮像を連続して実行する場合には、相前後する尿試料の撮像では、時間間隔が短いため温度変化が実質的に生じない。このため、尿試料毎に第 1 合焦位置を検出するのではなく、複数の尿試料毎、例えば、10 の尿試料毎に第 1 合焦位置を検出する構成としてもよい。これにより、各尿試料において細胞に焦点が合う状態を維持しつつ、第 1 合焦位置の検出の回数を抑制して時間を節約することができる。
- [0072] 尿試料撮像処理において、初期位置と最終位置とで自動合焦動作を実行し、第 1 合焦位置及び第 2 合焦位置を検出してもよい。この場合、制御部 70 は、撮像部 50 の移動速度を、尿試料毎に決定する。したがって、初期化動作中に移動速度決定動作を実行する必要がない。これにより、尿試料毎に、正確に内部空間 11 の底面 11a の傾斜角を特定することができる。
- [0073] 再び図 8 を参照する。撮像素子 51 から信号として出力された画像は、制

御部 70 に入力され、記憶される。ステップ S 209 において、制御部 70 は、画像処理を実行し、撮像部 50 によって得られた各画像から、細胞及び他の有形成分毎に部分画像を切り出す。

[0074] ステップ S 210 において、制御部 70 は、切り出した部分画像を表示部 80 に表示させる。図 11 に、細胞撮像装置における画像の表示例を示す。図に示すように、表示部 80 には、1 つの尿試料に含まれる細胞及び他の有形成分の画像が複数並べて表示される。ステップ S 210 の後、制御部 70 は、尿試料撮像処理を終了する。

[0075] 第 1 基準マーク 16 a 及び第 2 基準マーク 16 b ではなく、内部空間 11 の底面 11 a の複数位置のそれぞれに対する相対距離を光学式又は超音波式の距離センサを用いて検出し、検出した相対距離に基づいて上記複数位置のそれぞれの座標を求め、求めた座標に基づいて試料セル 10 の傾きを反映した情報を取得してもよい。

[0076] (実施の形態 2)

図 12 に示すように、細胞撮像装置が備える試料セル 210 は、内部空間 211 の底面 211 a に基準マークを備えない。細胞撮像装置のその他の構成は、上述した細胞撮像装置 100 の構成と同様であるので、その説明を省略する。

[0077] 細胞撮像装置は、設定された大きさの標準粒子を含むコントロール試料を用いて移動速度を決定する。コントロール試料に含まれる標準粒子は、大きさが均一にそろえられている。

[0078] ユーザが細胞撮像装置を起動させると、細胞撮像装置は、初期化動作を実行する。初期化動作には、尿中の細胞を撮像するときの撮像部 50 の移動速度を決定する移動速度決定動作が含まれる。図 13 を参照し、移動速度決定動作について説明する。

[0079] ステップ S 121 において、制御部 70 は、吸引管 151 及びポンプ 152 を制御し、コントロール試料が収容された試料容器から所定量のコントロール試料を吸引させ、試料セル 210 の内部空間 211 にコントロール試料

を導入させる。

- [0080] ステップS 1 2 2において、制御部7 0は、所定時間、例えば1 0 0秒間待機する。これにより、試料セル2 1 0に保持されたコントロール試料が所定時間静止した状態で置かれ、コントロール試料中で標準粒子が沈降し、多くの標準粒子が内部空間2 1 1の底面上に配置される。
- [0081] ステップS 1 2 3において、制御部7 0は、第1駆動部6 1を制御し、撮像部5 0の光軸上に、試料セル2 1 0の内部空間2 1 1の第1位置、例えば、流出口1 3側の位置が配置されるよう、設置部2 0を移動させる。
- [0082] ステップS 1 2 4において、制御部7 0は、第1位置における対物レンズ5 2の合焦位置である第1合焦位置を検出する。制御部7 0は、第1合焦位置の検出のために、自動合焦動作を3回実行する。自動合焦動作では、第2駆動部6 2が、対物レンズ5 2を第2方向へ移動させ、合焦検出部7 1が、第1位置に存在する標準粒子に焦点が合う状態を検出する。
- [0083] 制御部7 0は、得られた3つの合焦位置のうち、合焦位置を示す数値が最も離れた1つを除外し、残った2つの合焦位置の平均値を求める。制御部7 0は、得られた平均値を第1合焦位置としてメモリに記憶する。
- [0084] ステップS 1 2 5において、制御部7 0は、第1駆動部6 1を制御し、撮像部5 0の光軸上に、試料セル2 1 0の内部空間2 1 1の第2位置、例えば、流入口1 2側の位置が配置されるよう、設置部2 0を移動させる。
- [0085] ステップS 1 2 6において、制御部7 0は、第2位置における対物レンズ5 2の合焦位置である第2合焦位置を検出する。制御部7 0は、第2合焦位置の検出のために、自動合焦動作を3回実行する。
- [0086] 制御部7 0は、得られた3つの合焦位置のうち、合焦位置を示す数値が最も離れた1つを除外し、残った2つの合焦位置の平均値を求める。制御部7 0は、得られた平均値を第2合焦位置としてメモリに記憶する。
- [0087] ステップS 1 2 7において、制御部7 0は、第1合焦位置と、第2合焦位置を用いて、対物レンズ5 2の移動速度を決定する。ステップS 1 2 7の動作は、ステップS 1 0 6の動作と同様であるので、その説明を省略する。ス

テップS 1 2 7の後、制御部70は、移動速度決定動作を終了する。

[0088] 細胞撮像装置200は、初期化動作を終了すると、スタンバイ状態に入る。スタンバイ状態は、尿試料の受け入れが可能な状態である。

[0089] 細胞撮像装置200は、スタンバイ状態において、尿試料の撮像の開始の指示をユーザから受け付けると、尿試料撮像処理を実行する。以下、図14を参照し、尿試料撮像処理について説明する。

[0090] ステップS 2 2 1において、制御部70は、吸引管151及びポンプ152を制御し、試料容器160から所定量の尿試料を吸引させ、試料セル10の内部空間11に尿試料を導入させる。尿試料には、染色液又は希釈液などの試薬が混合されておらず、遠心処理も施されていない。

[0091] ステップS 2 2 2において、制御部70は、所定時間、例えば100秒間待機する。これにより、試料セル210に保持された尿試料が所定時間静止した状態で置かれ、尿試料中で細胞が沈降し、多くの細胞が内部空間211の底面上に配置される。

[0092] ステップS 2 2 3において、制御部70は、第1駆動部61を制御し、撮像部50の光軸上に、試料セル210の内部空間211の第1位置が配置されるよう、設置部20を移動させる。

[0093] ステップS 2 2 4において、制御部70は、第1位置における対物レンズ52の合焦位置である撮像開始位置を検出する。制御部70は、撮像開始位置の検出のために、自動合焦動作を3回実行する。各自動合焦動作においては、合焦検出部71が、第1位置に存在する細胞に焦点が合う状態を検出する。制御部70は、得られた3つの合焦位置のうち、最も数値が離れた1つを除外し、残った2つの合焦位置の平均値を求める。制御部70は、得られた平均値を撮像開始位置としてメモリに記憶する。

[0094] ステップS 2 2 5において、制御部70は、第2駆動部62を制御し、対物レンズ52を撮像開始位置に位置付ける。ステップS 2 2 6において、制御部70は、メモリから速度情報を読み出す。撮像開始位置は、細胞に焦点が合う位置であるので、オフセット量による補正は必要ない。

[0095] ステップS 2 2 7において、制御部70は、撮像動作を実行する。ステップS 2 2 7の動作は、ステップS 2 0 8の動作と同様であるので、その説明を省略する。

[0096] ステップS 2 2 8において、制御部70は、画像処理を実行し、撮像部50によって得られた各画像から、細胞及び他の有形成分毎に部分画像を切り出す。

[0097] ステップS 2 2 9において、制御部70は、切り出した部分画像を表示部80に表示させる。ステップS 2 2 9の後、制御部70は、尿試料撮像処理を終了する。

[0098] (実施の形態3)

図15を参照し、細胞撮像装置の他の実施形態について説明する。実施の形態3に係る細胞撮像装置100Aは、温度変動に起因する対物レンズの焦点ズレを抑制するための温度制御を実行するように構成されている。実施の形態1と同様の構成については説明を省略する。

[0099] 細胞撮像装置100Aは、撮像部として、対物レンズ52Aと、対物レンズ52Aを保持するレンズ保持部であるレンズブロック53と、レンズブロック53と空間を介して設けられた撮像素子51Aとを含む。レンズブロック53は、内部が空洞の立方体形状を有しており、その下面には、対物レンズ52Aの上端部を挿入可能な孔部を備え、孔部を介して挿入された対物レンズ52Aを保持可能に構成されている。図16に示すように、レンズブロック53は、リニアスライダ54に取り付けられ、リニアスライダ54に沿って、光軸方向である第2方向に移動可能に構成されている。レンズブロック53は、電気モータ62Aによってプーリー62B及びベルト62Cが駆動された場合に、リニアスライダ54に沿って、光軸方向に移動するように構成されている。電気モータ62Aはステッピングモータである。撮像素子51Aおよびリニアスライダ54は基板であるベースブロック90に固定され、レンズブロック53が撮像素子51に対して光軸方向に移動する。実施の形態1の細胞分析装置100のように撮像素子と対物レンズとを保持する鏡

筒を光軸方向に移動させる場合に比べて、光軸方向に移動させる部材の重量が軽くなるため、駆動機構である電気モータ 6 2 A、プーリー 6 2 B 及びベルト 6 2 C を小型化することが可能となる。

[0100] 図 1 5 に示すように、設置部 2 0 は、リニアスライダ 2 1 に取り付けられている。設置部 2 0 は水平方向に設置されている。リニアスライダ 2 1 は、水平方向に対して鉛直方向に所定角度傾斜するようにベースブロック 9 0 に固定されている。リニアスライダ 2 1 の傾斜角は微小であり、略水平方向にベースブロック 9 0 に固定されている。電気モータ 6 1 A によってベルト 6 1 B が駆動されると、設置部 2 0 は、リニアスライダ 2 1 に沿って略水平方向に移動する。設置部 2 0 には、2 つの試料セル 1 0 A、1 0 B が固定されており、設置部 2 0 が移動すると、試料セル 1 0 A、1 0 B も設置部 2 0 と一体的に移動する。2 つの試料セル 1 0 A、1 0 B を用いて複数の尿試料を並行して撮像することができるので、効率的に撮像処理を行うことが可能となる。

[0101] レンズブロック 5 3 には、対物レンズ 5 2 A の温度制御を行うためのヒータ 9 1 が取り付けられている。ヒータ 9 1 はラバーヒータであり、レンズブロック 5 3 の一側面全体に取り付けられ、レンズブロック 5 3 を加温するように構成されている。レンズブロック 5 3 にはサーミスタ 9 2 が取り付けられており、サーミスタ 9 2 によってレンズブロック 5 3 の温度が検出される。サーミスタ 9 2 の代わりに、温度センサとして熱電対を用いてもよい。レンズブロック 5 3 は熱伝導性の高いアルミニウムにより形成されており、ヒータ 9 1 でレンズブロック 5 3 を加温することで、レンズブロック 5 3 内部の空気が温められ、温められた空気が対物レンズ 5 2 A に伝わる。対物レンズ 5 2 A は、レンズ部分と、レンズ部分を取り囲む筒状部を含んでおり、レンズブロック 5 3 で温められた空気が対物レンズ 5 2 A の筒状部内に入り込み、レンズ部分の温度が制御される。レンズブロック 5 3 は、熱伝導性の高い材料により形成されればよく、たとえば銅により形成されてもよい。対物レンズ 5 2 A よりも表面積の広いレンズブロック 5 3 にヒータ 9 1 を設ける

ように構成しているため、対物レンズ52Aの表面積が小さくてヒータを設置することができないような場合でも、効果的に対物レンズ52Aの温度制御を行うことができる。

[0102] 図16に示すように、ベースブロック90には、撮像素子51A、電気モータ61A、電気モータ62A、リニアスライダ54、リニアスライダ21が固定されている。ベースブロック90において、撮像素子51A等が取り付けられた面と反対側の面には、ベースブロック90の温度制御を行うためのヒータ93が取り付けられている。ヒータ93もラバーヒータであり、ベースブロック90を加温するように構成されている。図17に示すように、ベースブロック90にはサーミスタ94が取り付けられており、サーミスタ94によってベースブロック90の温度が検出される。サーミスタ94の代わりに、温度センサとして熱電対を用いてもよい。ベースブロック90は熱伝導性の高いアルミニウムにより形成されている。ベースブロック90は、熱伝導性の高い材料により形成されればよく、たとえば銅により形成されてもよい。

[0103] 図15に示すように、ベースブロック90、撮像素子51A、レンズブロック53、対物レンズ52A、設置部20、電気モータ61A、62A等は、筐体30内に設置されている。また、細胞分析装置100Aには、装置外の周辺温度を検知するための温度センサ95が取り付けられている。

[0104] 対物レンズ52Aが温度変動のある環境で用いられた場合、温度変動に伴って対物レンズ52Aのレンズ部分が膨張又は収縮し、焦点ズレを生じるおそれがある。たとえば細胞撮像装置100Aが起動して細胞の撮像動作が行われている間、撮像素子51Aは発熱し、温度が上昇する。撮像素子51Aの発熱により生じた熱が対物レンズ52Aに伝わった場合、その熱に起因して対物レンズ52A自体の温度が上昇し、焦点ズレが生じるおそれがある。図18は、レンズブロック53およびベースブロック90にヒータを設けなかった場合の対物レンズ52Aの焦点位置の変化を示すグラフである。このグラフは細胞分析装置100Aの周辺温度が32℃の場合の実験結果を示し

ている。このグラフが示すように、装置の起動後、撮像動作が行われている間、撮像素子 5 1 A の温度が上昇し、それにつれてレンズブロック 5 3 の温度も上昇する。図 1 8 のグラフの右側の縦軸に示す「パルス数」は、対物レンズ 5 2 A をその原点位置から既定の焦点位置に調整するためにモータ 6 2 A に与えた駆動パルス数を示している。グラフが示すように、レンズブロック 5 3 の温度が上昇するにつれて、対物レンズ 5 2 A の焦点位置にズレが生じ、対物レンズ 5 2 A を既定の焦点位置に調整するための駆動パルス数が上昇する。この実験では、装置が起動してから対物レンズ 5 2 A の焦点位置が安定するまでに約 2 5 パルスもの変動が生じている。また、装置が起動してからレンズブロック 5 3 の温度が安定するまでに 2 0 0 分以上かかっているため、対物レンズ 5 2 A の焦点位置が安定するまでに長時間を要している。そのため、対物レンズ 5 2 A の焦点位置が安定するまでの間は、新たな尿試料を試料セルに導入するたびに対物レンズ 5 2 A の焦点調整を行う必要があり、撮像動作に時間がかかる。

[0105] 実施の形態 3 では、対物レンズ 5 2 A を保持するレンズブロック 5 3 にヒータ 9 1 が取り付けられ、ヒータ 9 1 によってレンズブロック 5 3 が一定温度に制御される。具体的には、レンズブロック 5 3 は 4 1 °C に制御される。ヒータ 9 1 の熱はレンズブロック 5 3 を介して対物レンズ 5 2 A に伝わるため、対物レンズ 5 2 A の温度も一定に保たれる。そのため、対物レンズ 5 2 A の温度変動が抑制され、焦点ズレの発生を抑制することができる。

[0106] 対物レンズ 5 2 A の温度には、撮像素子 5 1 A からの熱だけでなく、細胞撮像装置 1 0 0 A の周辺温度も影響を与えることがある。実施の形態 3 では、ベースブロック 9 0 にもヒータ 9 3 が取り付けられ、ベースブロック 9 0 が一定温度に制御される。ベースブロック 9 0 は、レンズブロック 5 3 と同じ温度になるよう制御され、具体的には 4 1 °C に制御される。ベースブロック 9 0 は筐体 3 0 内に配置されており、筐体 3 0 内外での空気の出入りが遮断されているため、筐体 3 0 内の空気の温度をベースブロック 9 0 とほぼ同じ温度に維持することができ、温度変動が抑制される。そのため、筐体 3 0

内に配置された対物レンズ52Aの周囲の空気の温度をベースブロック90とほぼ同じ温度に維持することができるため、細胞撮像装置100Aの周辺温度の変化による影響を抑制でき、対物レンズ52Aの焦点ズレをさらに抑えることができる。

[0107] なお、対物レンズ52Aを保持するレンズブロック53と撮像素子51Aとは、空間を介して離れるように配置されているため、互いに熱伝導が生じることを抑制することができる。そのため、撮像素子51Aの発熱により生じた熱が対物レンズ52Aに伝わることを抑制され、対物レンズ52Aの温度上昇により焦点ズレが生じることをさらに防止することができる。

[0108] 図19、図20を参照して、細胞分析装置100Aの動作手順を説明する。図19は細胞分析装置100Aの起動時の初期化動作を示すフローである。細胞分析装置100Aが起動すると、制御部70は、ステップS321において、温度センサ95からの検知結果に基づき、装置外温度T、すなわち、細胞分析装置100Aが設置された室内の温度がT1以上であるか否かを判断する。温度T1はたとえば15℃であるが、他の温度でもよい。装置外温度TがT1以上である場合、制御部70は、ステップS322においてヒータ91、93による温度制御を開始し、ステップS323において時間M1が経過したか否かを判断する。時間M1はたとえば15分であるが他の時間でもよい。時間M1が経過すると、制御部70は、ステップS327において移動速度決定動作を行う。移動速度決定動作は、図6で説明した動作と同様である。移動速度決定動作の後、制御部70は、ステップS328においてスタンバイに移行する。

[0109] 装置外温度TがT1未満の場合、制御部70は、ステップS324において、装置外温度TがT2以上であるか否かを判断する。温度T2はたとえば10℃であるが、温度T1よりも低い温度であれば他の温度でもよい。装置外温度TがT2以上の場合、制御部70は、ステップS325において、ヒータ91、93による温度制御を開始し、ステップS326において時間M2が経過したか否かを判断する。時間M2はたとえば25分であるが、時間

M1よりも長い時間であれば他の時間でもよい。時間M2が経過すると、制御部70は、ステップS327において移動速度決定動作を行い、ステップS328においてスタンバイに移行する。このように、細胞分析装置100Aの周辺温度が高ければスタンバイに移行するまでの時間を短くし、周辺温度が低ければスタンバイに移行するまでの時間を長くする。細胞分析装置100Aの周辺温度に応じてスタンバイに移行するまでの時間を変更することにより、周辺温度が低い場合でも確実に対物レンズ52Aを目標の温度に設定することができる。

[0110] 装置外温度TがT2未満である場合、制御部70は、ステップS329において「撮像不可」を表示部80に表示し、スタンバイに移行せずに、ステップS321に戻る。細胞分析装置100Aの周辺温度が通常想定される温度に対して低すぎる場合には、ヒータ91, 93による温度制御を行ったとしても対物レンズ52Aの焦点ずれが生じるおそれがある。そのため、このような場合には、撮像動作を禁止することにより精度の悪い撮像が行われることを防止することができる。

[0111] 次に、図20を参照して、ヒータ91, 93による温度制御処理について説明する。この温度制御処理は、ステップS322またはステップS325で温度制御処理が開始された後、シャットダウン指示を受けるまで継続する。温度制御処理が開始されると、制御部70は、ステップS421において、サーミスタ92からの検知結果に基づいて、レンズブロック53の温度、すなわち対物レンズ52Aの温度が目標温度 T_g 以上であるか否かを判断する。目標温度 T_g はたとえば41℃である。対物レンズ52Aの温度が目標温度 T_g 未満である場合には、制御部70は、ステップS423においてヒータ91をONにする。対物レンズ52Aの温度が目標温度 T_g 以上になっている場合には、制御部70は、ステップS422においてヒータ91をOFFにする。

[0112] 続いて、制御部70は、ステップS424において、サーミスタ94からの検知結果に基づいて、ベースブロック90の温度が目標温度 T_g 以上である

か否かを判断する。目標温度 T_g はたとえば 41°C である。ベースブロック 90 の温度が目標温度 T_g 未満である場合には、制御部 70 は、ステップ S 4 2 6 においてヒータ 93 を ON にする。ベースブロック 90 の温度が目標温度 T_g 以上になっている場合には、制御部 70 は、ステップ S 4 2 5 においてヒータ 93 を OFF にする。

[0113] 制御部 70 は、ステップ S 4 2 7 においてシャットダウン指示を受け付けたか否かを判断し、シャットダウン指示がない場合には、ステップ S 4 2 1 ~ S 4 2 6 の処理を繰り返す。これにより、対物レンズ 5 2 A、ベースブロック 90 が目標温度 T_g に到達すればヒータが OFF になり、目標温度 T_g 未満になればヒータが ON になるという動作が繰り返されるため、対物レンズ 5 2 A、ベースブロック 90 の温度を目標温度 T_g 近傍に維持することができる。

[0114] 図 2 1 を参照して、ヒータ 91, 93 による温度制御を行った場合の実験結果を説明する。この実験は、細胞分析装置 1 0 0 A の周辺温度が 32°C 、ヒータ 91, 93 の設定温度が 41°C の条件下で行われた。図 2 1 のグラフに示すように、細胞分析装置 1 0 0 A が起動すると、撮像素子 5 1 A の温度は発熱により上昇するが、ベースブロック 90 がヒータ 93 により加温されるため、図 1 8 の場合と比べて、ベースブロック 90 と撮像素子 5 1 A の間の温度差が小さくなる。そのため、撮像素子 5 1 A からベースブロック 90 への熱移動が抑えられ、撮像素子 5 1 A の温度がすぐに安定し、ベースブロック 90 の温度もすぐに 41°C で安定する。図 2 1 の実験ではベースブロック 90 及びレンズブロック 5 3 は 1 0 分程度で 41°C に安定している。グラフに示されるように、レンズブロック 5 3 の温度が安定している間、対物レンズ 5 2 A の焦点位置にはほとんどズレが生じていない。装置起動から約 1 5 分経過時点での対物レンズ 5 2 A の焦点位置を基準とすると、対物レンズ 5 2 A の焦点位置のズレは 5 パルス以内に収まっており、図 1 8 の場合と比べると焦点位置の変動幅を大きく減らすことができている。このように、ヒータ 91, 93 による温度制御を行った場合には、対物レンズ 5 2 A の焦点

位置を迅速に安定化することができる。そのため、焦点位置を安定化させた後は、対物レンズ52Aの焦点調整の実施頻度を低減させることができ、撮像処理を効率的に行うことができる。たとえば、新たな尿試料の撮像を行うたびに焦点調整をする回数も減らすことができ、迅速に撮像処理を実施することができる。

- [0115] なお、ベースブロック90およびレンズブロック53の目標温度は41℃でなくてもよいが、細胞分析装置100Aの周辺温度よりも高い温度であることが望ましく、たとえば本発明の技術分野において一般に室温とされる25℃よりも高い温度であることが好ましい。また、目標温度を撮像素子51Aの温度に近づけるほど、ベースブロック90およびレンズブロック53の温度を早く安定化することができるが、目標温度が高すぎると試料セル10A、10B内の尿試料中の細胞に影響を与えるおそれがあるため、目標温度は38℃以上42℃未満であることが特に好ましい。

符号の説明

- [0116] 100 細胞撮像装置
10 試料セル
11 内部空間
11a 底面
12 流入口
13 流出口
16a 第1基準マーク
16b 第2基準マーク
160 試料容器
20 設置部
40 光源部
50 撮像部
51、51A 撮像素子
52、52A 対物レンズ

5 3 レンズブロック

6 0 駆動部

6 1 第 1 駆動部

6 2 第 2 駆動部

7 0 制御部

7 1 合焦検出部

8 0 表示部

9 0 ベースブロック

9 1、9 3 ヒータ

請求の範囲

[請求項1]

細胞を含む液体試料を保持するための内部空間を備える試料セルと、

対物レンズを備え、前記内部空間に保持された前記液体試料に含まれる細胞を撮像するための撮像部と、

前記試料セルおよび前記対物レンズの少なくとも一方を第1方向へ移動させるための第1駆動部と、

前記試料セルおよび前記対物レンズの少なくとも一方を前記第1方向と異なる第2方向へ移動させるための第2駆動部と、

前記試料セルおよび前記対物レンズの少なくとも一方を前記第1方向へ移動させている間に、前記試料セルおよび前記対物レンズの少なくとも一方を前記第2方向へ移動させながら、前記内部空間に保持された前記液体試料に含まれる細胞を複数の撮像位置で撮像するよう前記第1駆動部、前記第2駆動部及び前記撮像部を制御するための制御部と、

を備える、

細胞撮像装置。

[請求項2] 前記第1駆動部は、前記試料セルを前記第1方向に移動させるよう構成され、

前記第2駆動部は、前記対物レンズを前記第2方向に移動させるよう構成されている、

請求項1に記載の細胞撮像装置。

[請求項3] 前記試料セルは、前記内部空間内で前記液体試料を支持する底面を備え、

前記制御部は、前記試料セルおよび前記対物レンズの少なくとも一方を前記第1方向へ移動させている間に、前記第1方向に対する前記底面の傾きを反映した情報に基づき、前記底面の傾きにしがって前記試料セルおよび前記対物レンズの少なくとも一方を前記第2方向へ

移動させるよう前記第 1 駆動部及び前記第 2 駆動部を制御するように構成されている、

請求項 1 又は 2 に記載の細胞撮像装置。

[請求項4]

前記試料セルの位置に関する位置情報を検出する検出部を備え、

前記制御部は、前記試料セルに前記液体試料が導入される前に、前記検出部により前記試料セルの複数位置のそれぞれに関する位置情報を検出し、検出結果に基づいて、前記底面の傾きを反映した情報を取得するように構成されている、

請求項 3 に記載の細胞撮像装置。

[請求項5]

前記第 1 方向に対して前記底面が傾くように前記試料セルが設置される設置部をさらに備え、

前記第 1 駆動部は、前記設置部を前記第 1 方向へ移動させるように構成されている、

請求項 3 又は 4 に記載の細胞撮像装置。

[請求項6]

前記制御部は、前記対物レンズの焦点位置が前記複数の撮像位置において前記内部空間の底面近傍に位置づけられるよう、前記試料セルおよび前記対物レンズの少なくとも一方を前記第 1 方向へ移動させている間に、前記試料セルおよび前記対物レンズの少なくとも一方を前記第 2 方向へ移動させるよう前記第 1 駆動部及び前記第 2 駆動部を制御するように構成されている、

請求項 1 乃至 5 の何れか 1 項に記載の細胞撮像装置。

[請求項7]

前記制御部は、前記試料セルを停止させることなく前記第 1 方向へ連続して移動させている間に、前記対物レンズを前記第 2 方向に連続して移動させるよう前記第 1 駆動部及び前記第 2 駆動部を制御するように構成されている、

請求項 2 に記載の細胞撮像装置。

[請求項8]

前記制御部は、前記試料セルを前記第 1 方向へ等速で移動させている間に、前記対物レンズを前記第 2 方向に等速で移動させるよう、前

記第 1 駆動部及び前記第 2 駆動部を制御するように構成されている、
請求項 7 に記載の細胞撮像装置。

[請求項 9] 前記試料セルの内部空間は、前記第 1 方向に延伸するように構成されている、

請求項 1 乃至 8 の何れか 1 項に記載の細胞撮像装置。

[請求項 10] 前記生体試料は、尿試料である、

請求項 1 乃至 9 の何れか 1 項に記載の細胞撮像装置。

[請求項 11] 前記対物レンズの温度制御を行うためのヒータをさらに備え、

前記ヒータが、前記対物レンズを保持するレンズ保持部に設けられている、

請求項 1 乃至 10 の何れか 1 項に記載の細胞撮像装置。

[請求項 12] 前記撮像部は、所定位置に固定された撮像素子を備え、

前記第 2 駆動部は、前記レンズ保持部を前記撮像素子に対して前記第 2 方向に移動させるように構成されている、

請求項 11 に記載の細胞撮像装置。

[請求項 13] 前記撮像部および前記試料セルが取り付けられた基板と、

前記撮像部、前記試料セル及び前記基板を収容する筐体と、

前記基板の温度制御を行うための第 2 ヒータと、をさらに備える、

請求項 11 又は 12 に記載の細胞撮像装置。

[請求項 14] 前記試料セルの前記内部空間に保持された前記液体試料に含まれる

細胞に光を照射するパルス発光光源をさらに備える、

請求項 1 乃至 13 の何れか 1 項に記載の細胞撮像装置。

[請求項 15] 細胞を含む液体試料を、内部空間を備える試料セルの前記内部空間に導入し、

前記試料セルおよび対物レンズの少なくとも一方を第 1 方向へ移動させている間に、前記試料セルおよび前記対物レンズの少なくとも一方を前記第 1 方向と異なる第 2 方向へ移動させながら、前記内部空間に保持された前記液体試料に含まれる細胞を複数の撮像位置で撮像す

る、

細胞撮像方法。

[請求項16]

細胞を含む液体試料を保持するための内部空間、並びに、互いに離れた第1基準マーク及び第2基準マークを備える試料セルと、

対物レンズを備え、前記内部空間に保持された前記液体試料に含まれる細胞を撮像するための撮像部と、

前記試料セルおよび前記対物レンズの少なくとも一方を第1方向へ移動させるための第1駆動部と、

前記試料セルおよび前記対物レンズの少なくとも一方を前記第1方向と異なる第2方向に移動させるための第2駆動部と、

前記第1基準マークに対する前記対物レンズの第1合焦位置及び前記第2基準マークに対する前記対物レンズの第2合焦位置に基づいて、前記試料セルおよび前記対物レンズの少なくとも一方を前記第2方向に移動させるよう前記第2駆動部を制御し、且つ、前記試料セルおよび前記対物レンズの少なくとも一方を前記第1方向に移動させるよう前記第1駆動部を制御し、前記内部空間に保持された前記液体試料に含まれる細胞を複数の撮像位置で撮像するよう前記撮像部を制御するための制御部と、

を備える、

細胞撮像装置。

[請求項17]

前記制御部は、前記第1合焦位置及び前記第2合焦位置に基づいて、前記複数の撮像位置における前記対物レンズの焦点調整を行うための情報を取得し、取得された情報にしたがって、前記試料セルおよび前記対物レンズの少なくとも一方を前記第2方向に移動させるよう前記第2駆動部を制御するように構成されている、

請求項16に記載の細胞撮像装置。

[請求項18]

前記制御部は、前記第2方向における前記第1合焦位置及び第2合焦位置の相違に基づいて、前記焦点調整を行うための情報を取得する

ように構成されている、

請求項 17 に記載の細胞撮像装置。

[請求項19] 前記制御部は、前記焦点調整を行うための情報として、前記第2方向への前記対物レンズの相対移動速度を決定し、前記試料セルを前記対物レンズに対して前記第1方向に相対的に等速で移動させ、前記対物レンズを前記試料セルに対して前記決定した相対移動速度で前記第2方向に相対的に等速で移動させるよう前記第1駆動部及び前記第2駆動部を制御するように構成されている、

請求項 17 又は 18 に記載の細胞撮像装置。

[請求項20] 前記制御部は、前記第1合焦位置及び前記第2合焦位置に基づき、前記対物レンズを前記第1合焦位置及び前記第2合焦位置を結ぶ直線に沿って相対移動させるよう前記第1駆動部および前記第2駆動部を制御するように構成されている、

請求項 16 乃至 19 の何れか1項に記載の細胞撮像装置。

[請求項21] 前記試料セルは、前記内部空間に前記液体試料を導入するための流入部と、前記内部空間から前記液体試料を排出するための流出部とを備え、

前記第1基準マークは、前記内部空間における前記流入部側の位置に設けられ、

前記第2基準マークは、前記内部空間における前記流出部側の位置に設けられている、

請求項 16 乃至 20 の何れか1項に記載の細胞撮像装置。

[請求項22] 前記試料セルは、前記内部空間内で前記液体試料を支持する底面を備え、

前記第1基準マーク及び前記第2基準マークのそれぞれは、前記内部空間の底面に形成された微細溝である、

請求項 16 乃至 21 の何れか1項に記載の細胞撮像装置。

[請求項23] 試料セルが備える第1基準マークに対する対物レンズの第1合焦位

置及び前記試料セルが備える第2基準マークに対する前記対物レンズの第2合焦位置を検出し、

前記試料セルが備える内部空間に、細胞を含む液体試料を導入し、

検出された前記第1合焦位置及び前記第2合焦位置に基づいて、前記試料セルおよび前記対物レンズの少なくとも一方を第2方向に移動させ、且つ、前記試料セルおよび前記対物レンズの少なくとも一方を前記第2方向と異なる第1方向に移動させ、前記内部空間に保持された前記液体試料に含まれる細胞を複数の撮像位置で撮像する、

細胞撮像方法。

[請求項24]

細胞を含む液体試料を保持するための内部空間を備える試料セルであって、

前記内部空間に前記液体試料を導入するための流入部と、

前記内部空間から前記液体試料を排出するための流出部と、

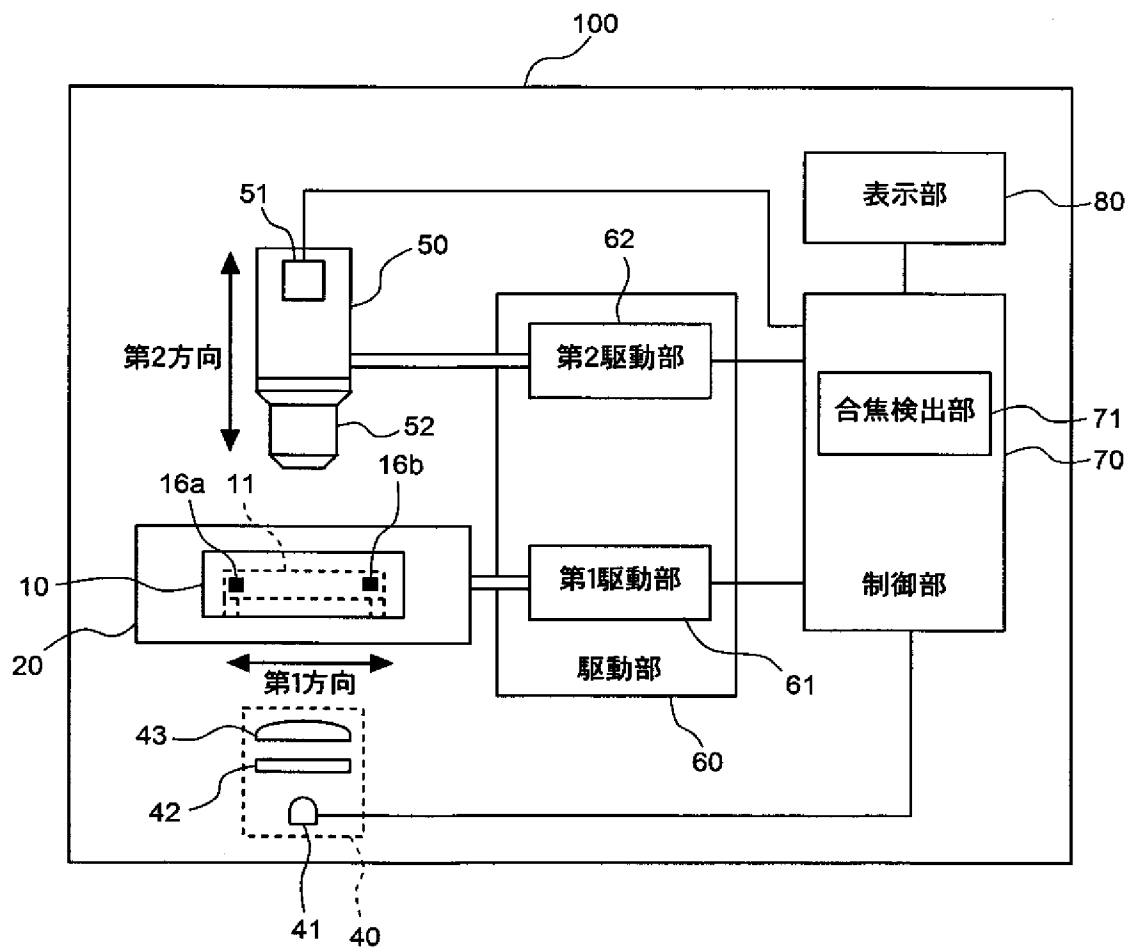
前記内部空間における前記流入部側の位置に設けられ、前記細胞の撮像に関する焦点調整に用いられる第1基準マークと、

前記内部空間における前記流出部側の位置に設けられ、前記細胞の撮像に関する焦点調整に用いられる第2基準マークと、

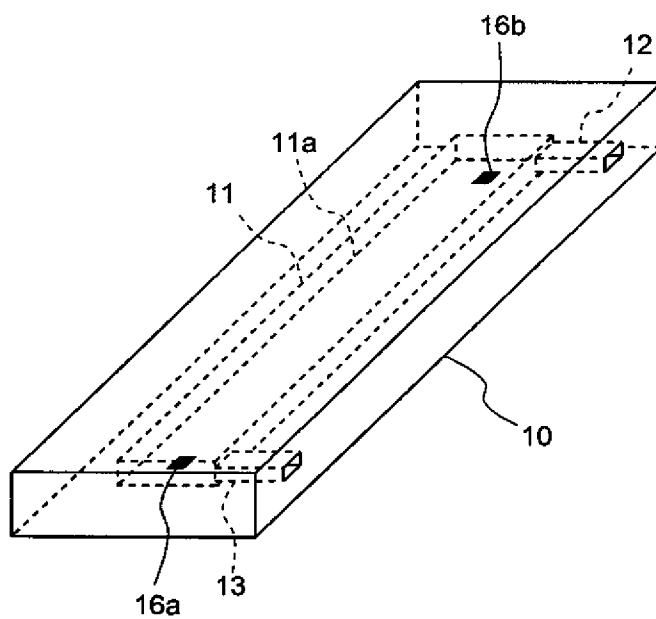
を備える、

試料セル。

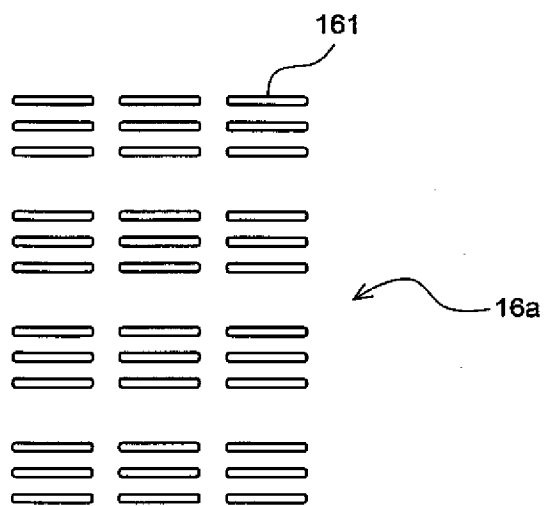
[図1]



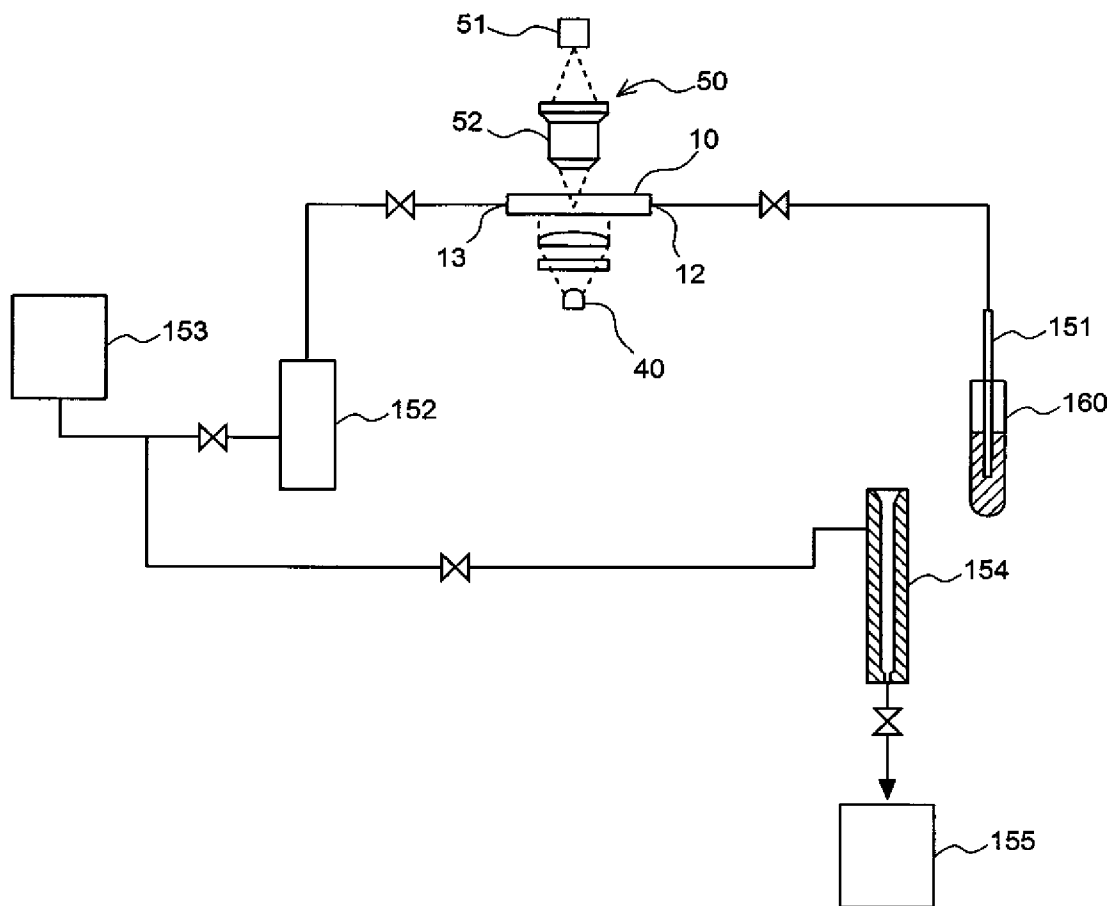
[図2]



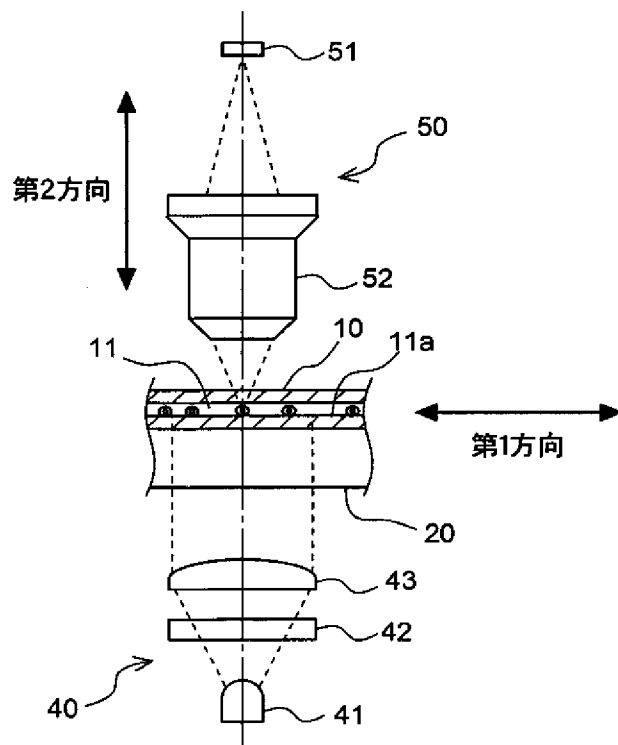
[図3]



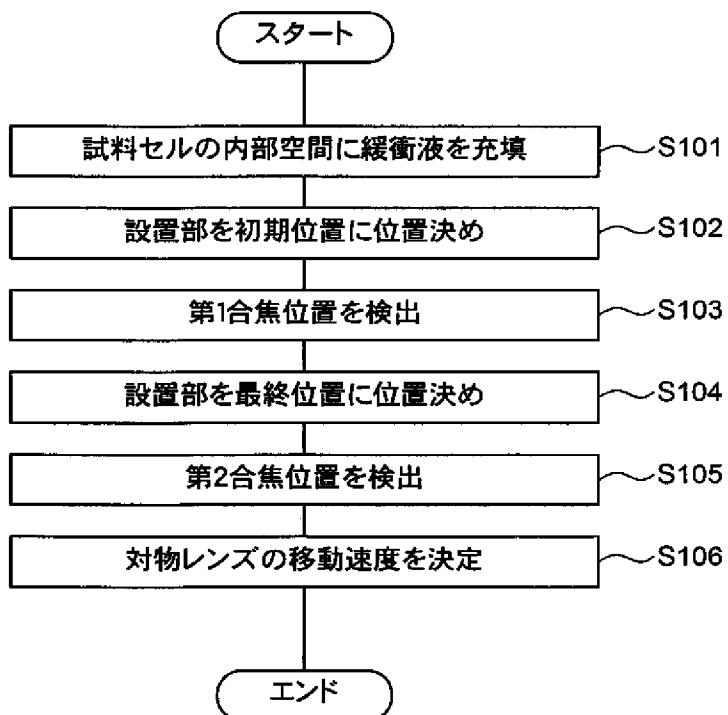
[図4]



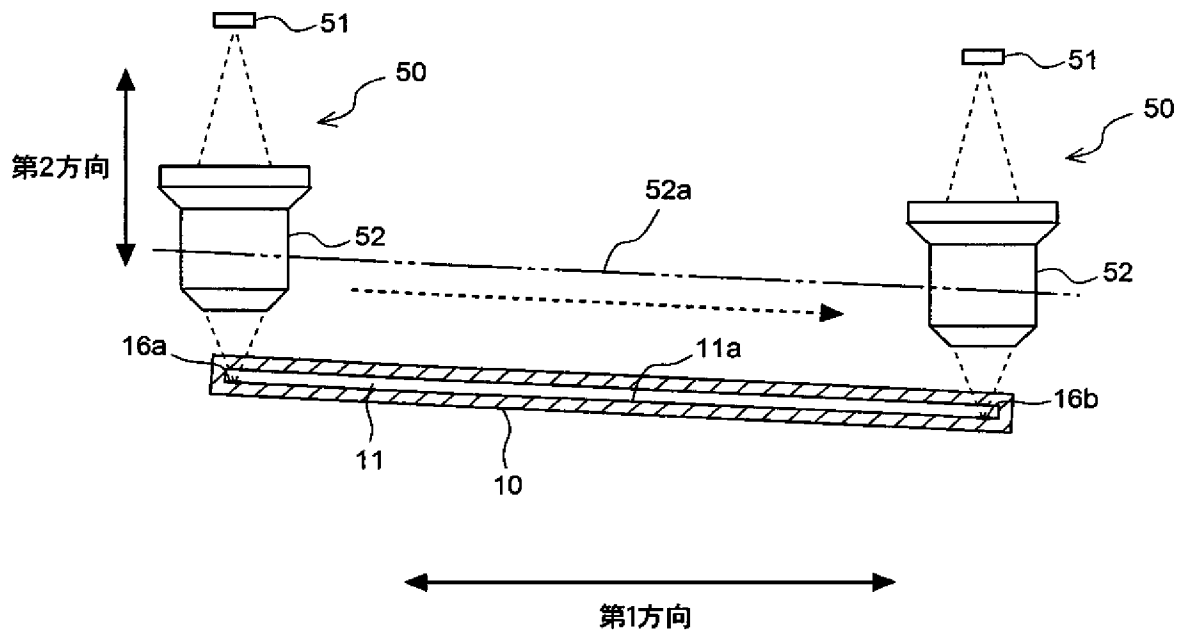
[図5]



[図6]



[図7]

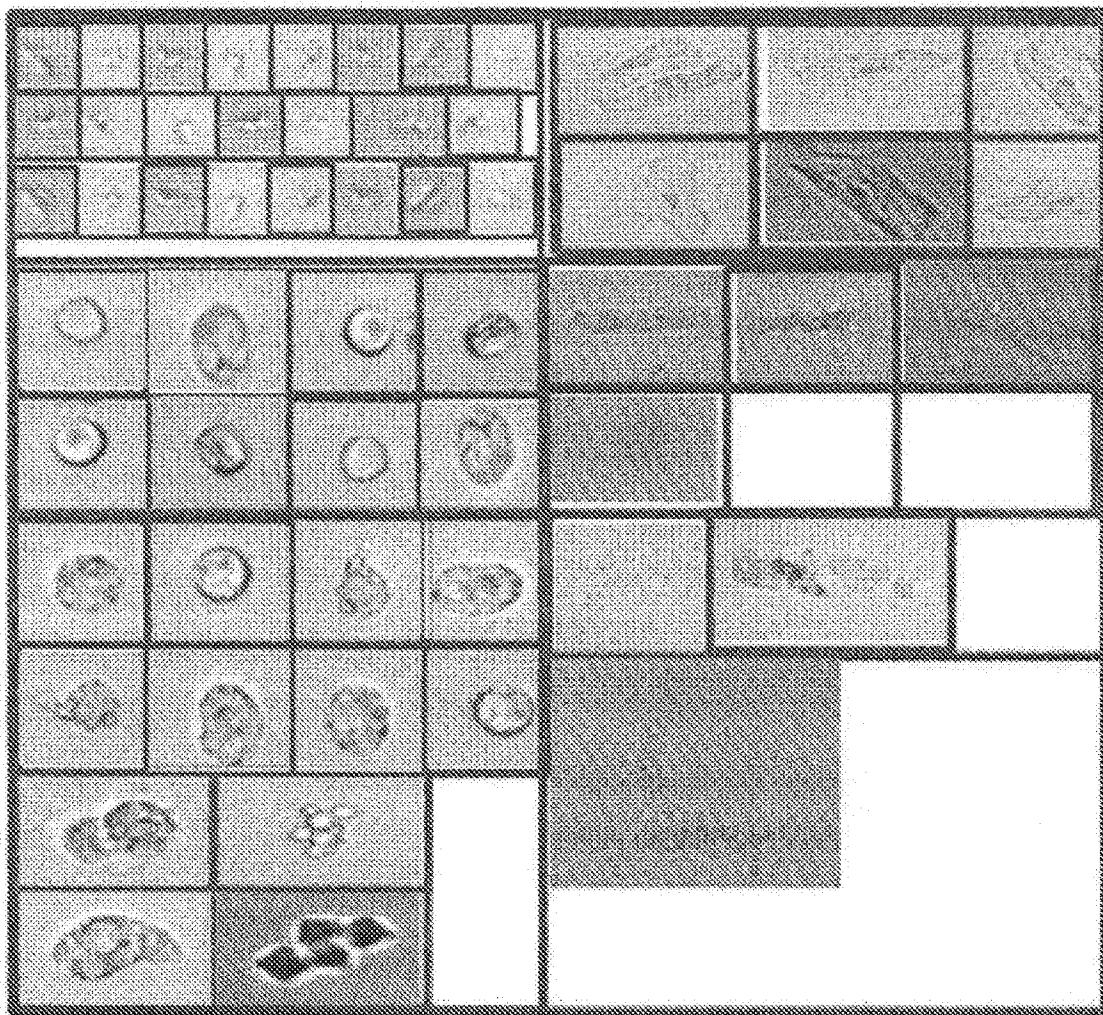


[図8]

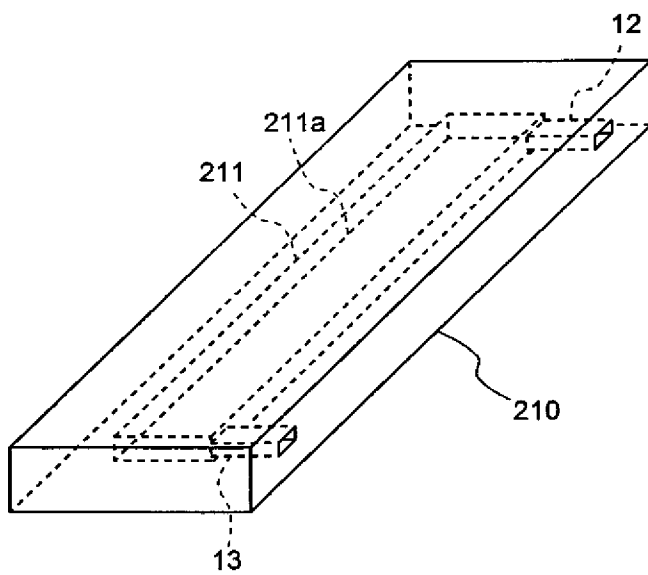


This diagram illustrates a measurement setup for a curved surface 10. A series of probes 50 are positioned above the surface, each with a probe tip 51 and a probe body 52. Dashed lines represent the measurement paths from the tips to the surface. The surface 10 is shown as a curved, hatched area with a central axis 11. The measurement points are marked as dots along the surface, with specific points labeled 16a and 16b. Ellipses indicate that there are more probes and measurement points between the third probe and the last one shown.

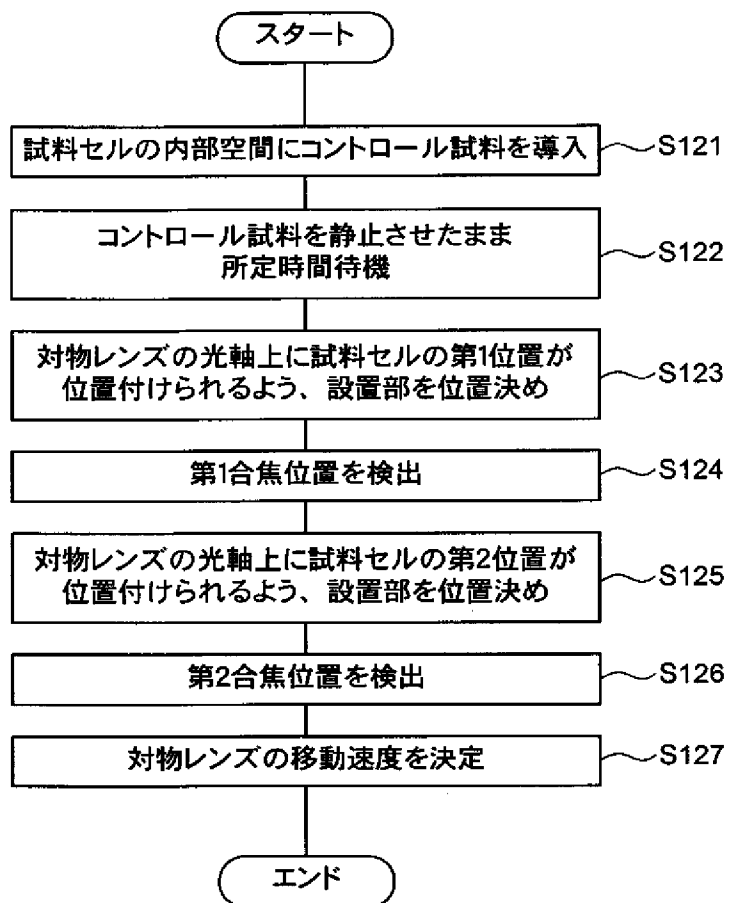
[図11]



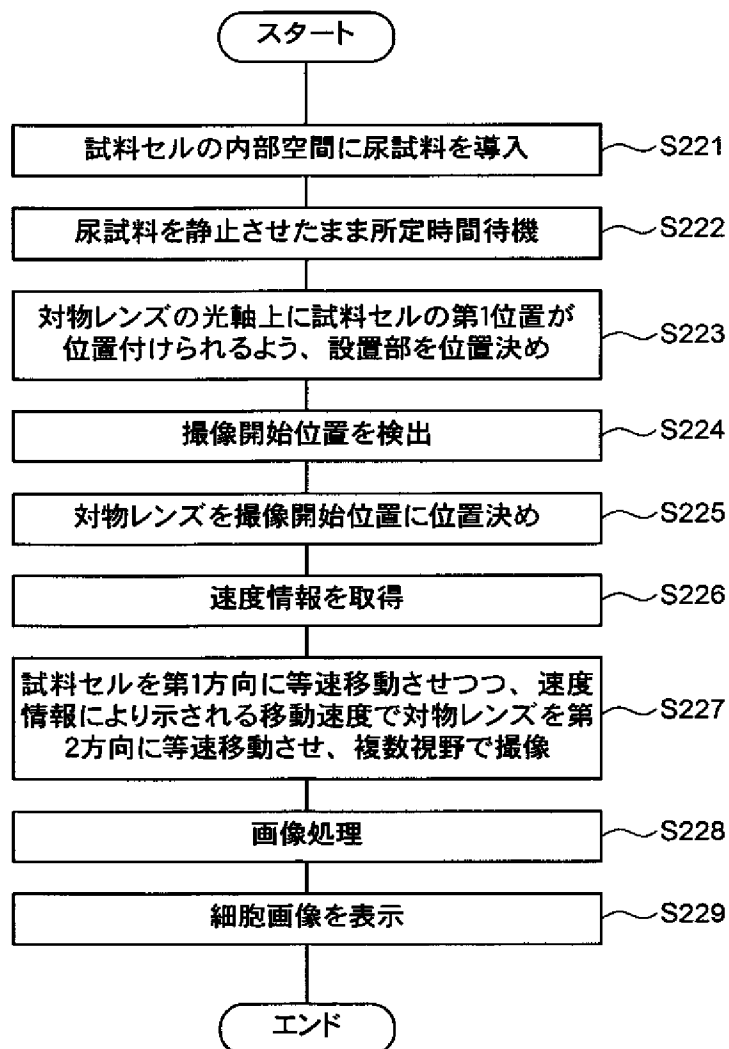
[図12]



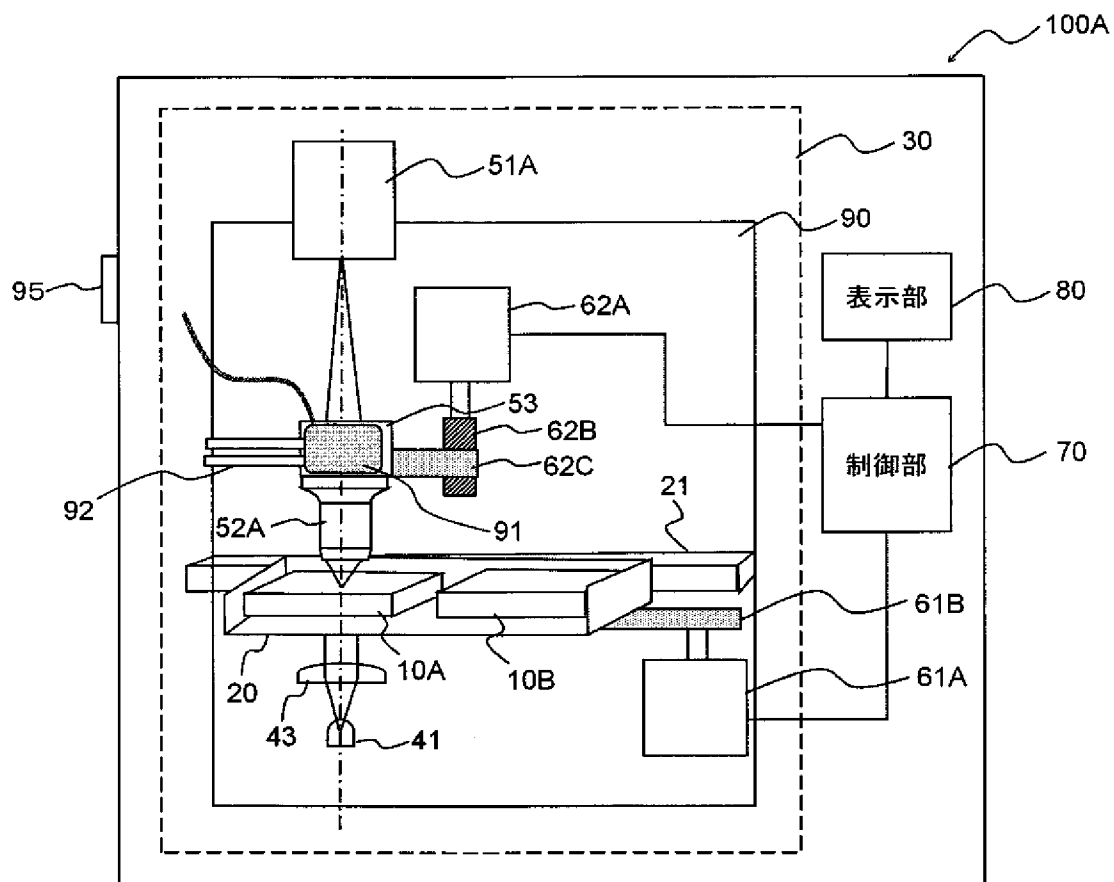
[図13]



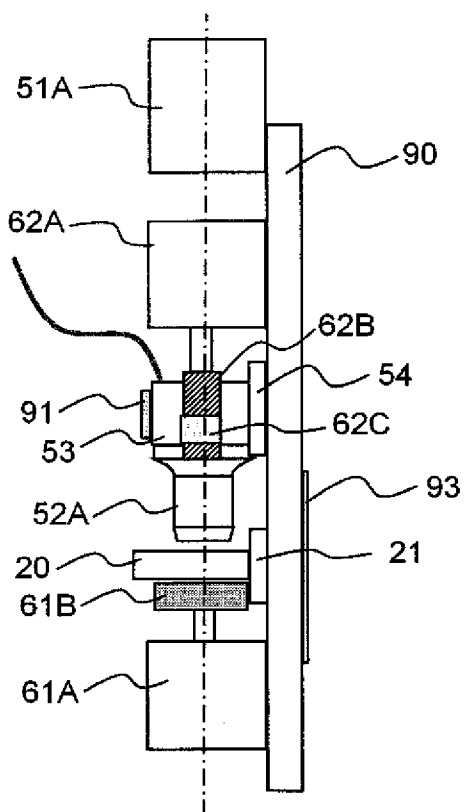
[図14]



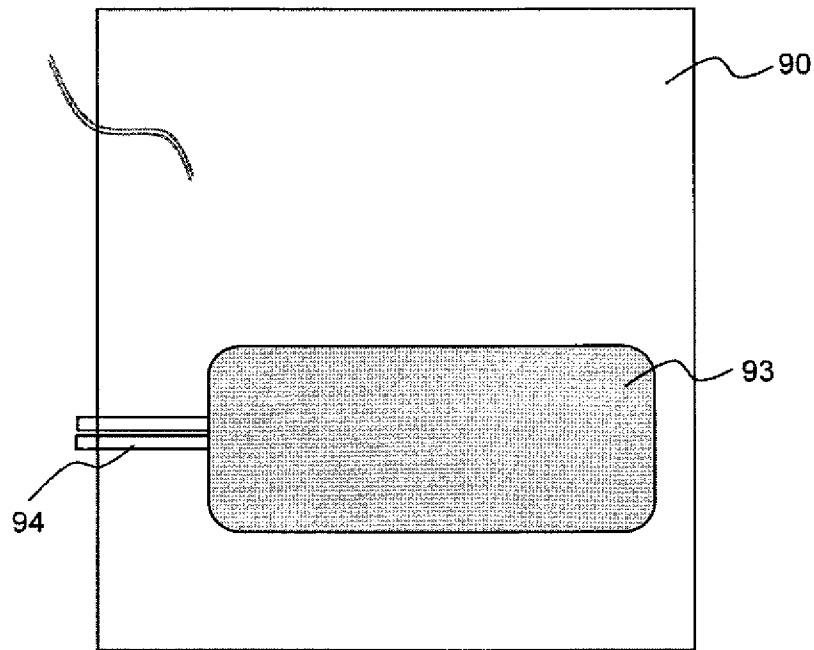
[図15]



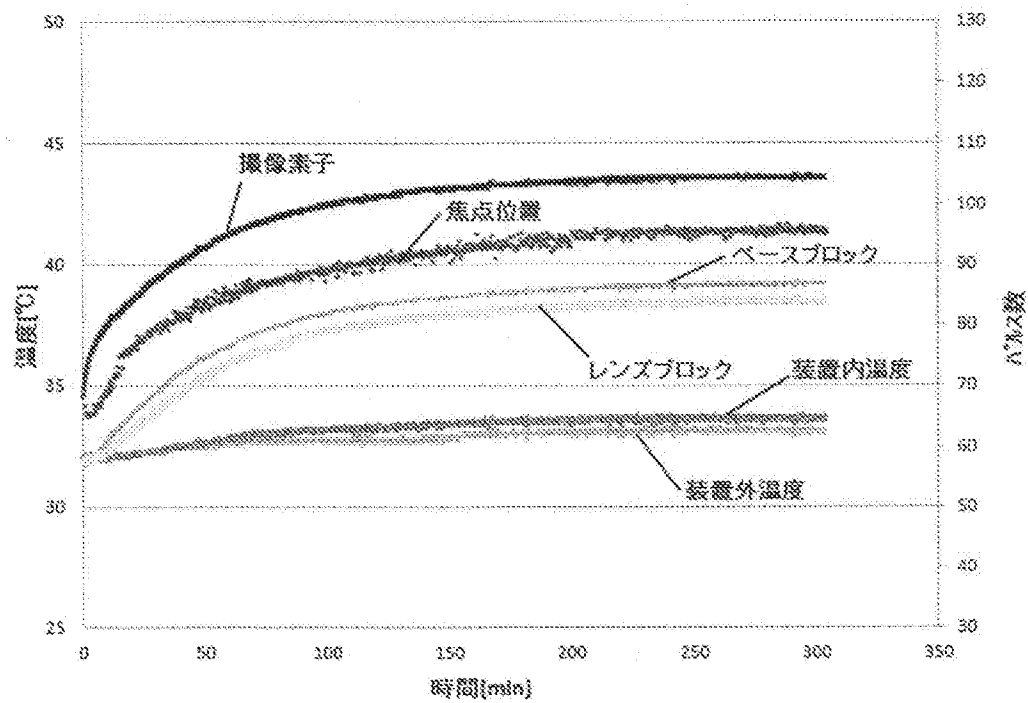
[図16]



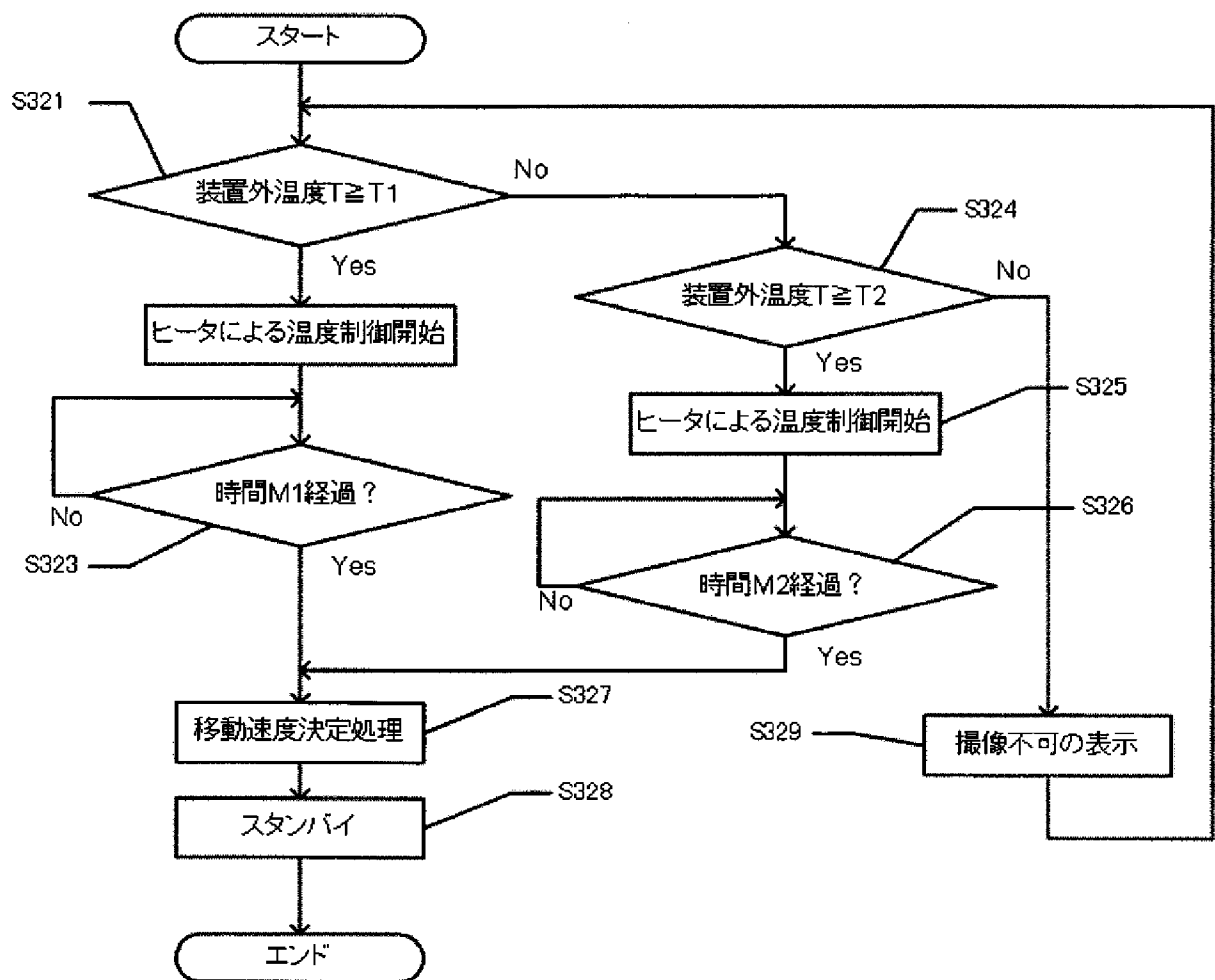
[図17]



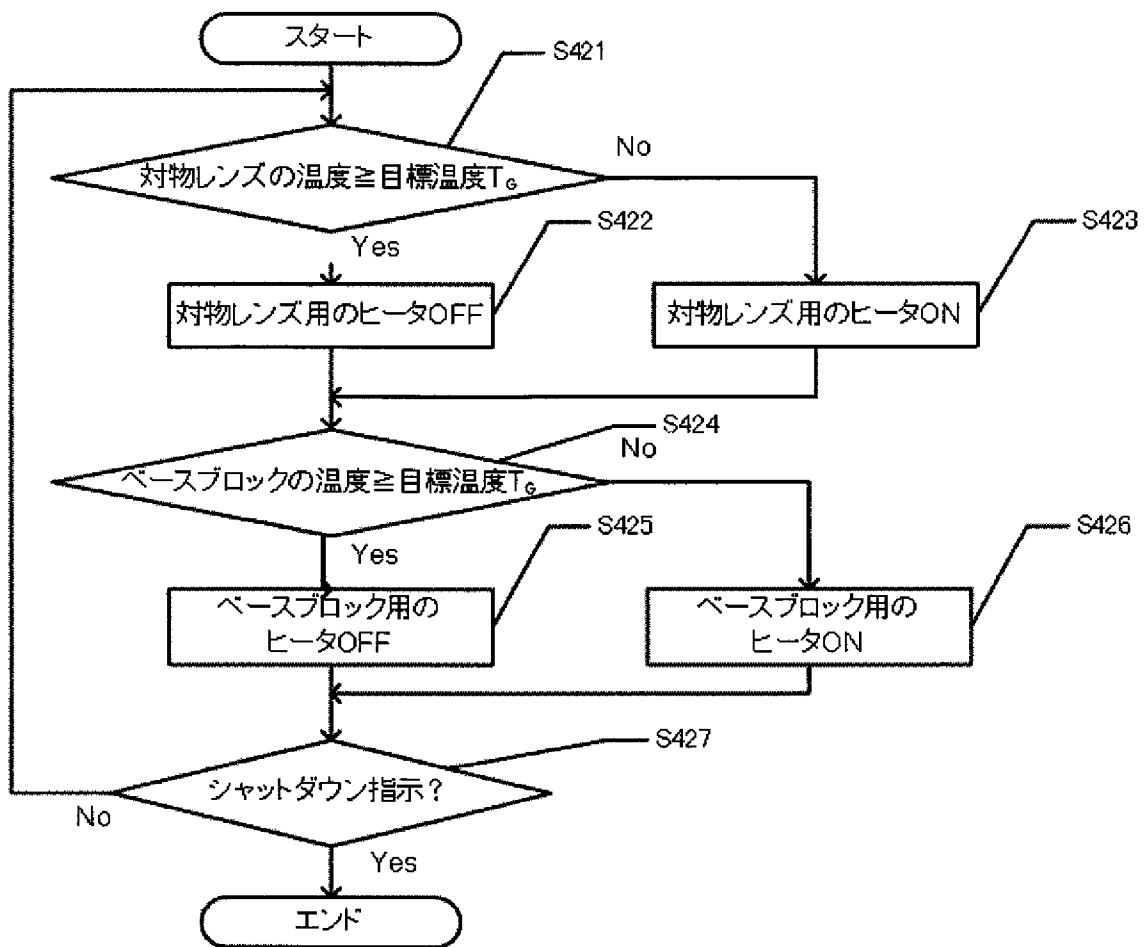
[図18]



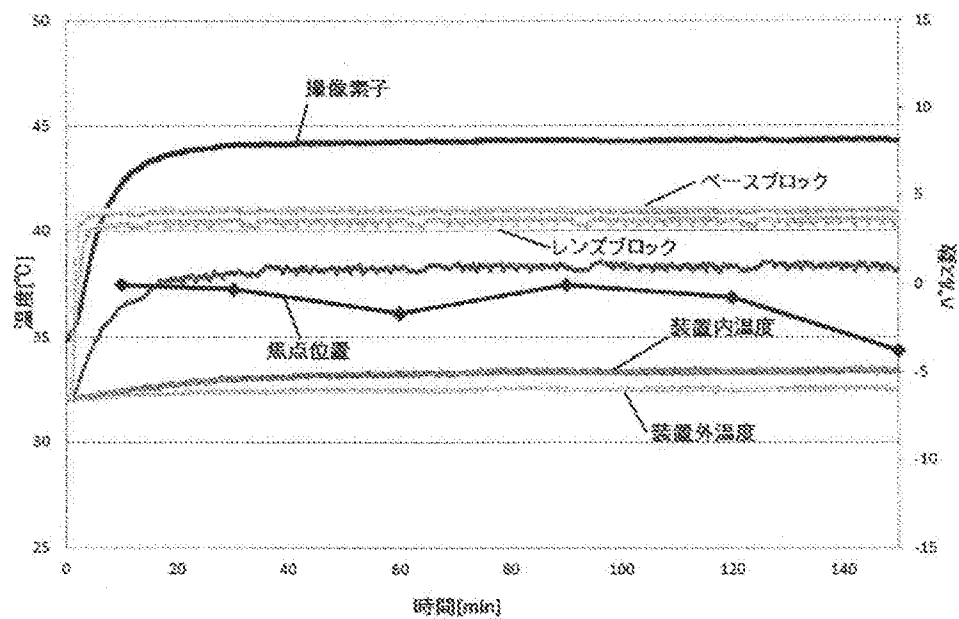
[図19]



[図20]



[図21]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/006469

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

G01N21/17(2006.01)i, G01N15/00(2006.01)i, G01N15/14(2006.01)i, G01N21/01(2006.01)i, G01N33/483(2006.01)i, G01N33/493(2006.01)i, G02B21/26(2006.01)i, G02B21/36(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)

G01N21/17, G01N15/00, G01N15/14, G01N21/01, G01N33/483, G01N33/493, G02B21/26, G02B21/36

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	1996-2016
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2016	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2016

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.
Y	JP 2014-134632 A (Olympus Corp.), 24 July 2014 (24.07.2014), claims; entire text; all drawings & US 2015/0309299 A1 all claims; detailed description; all figures & WO 2014/109095 A1	1-24
Y	JP 2011-209573 A (Sony Corp.), 20 October 2011 (20.10.2011), claims; paragraphs [0096] to [0102] (Family: none)	1-24

☒ 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
23 March 2016 (23.03.16)

Date of mailing of the international search report
05 April 2016 (05.04.16)

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

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/006469

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2008/007725 A1 (Toyobo Co., Ltd.), 17 January 2008 (17.01.2008), claims; entire text; all drawings & JP 4911172 B & US 2009/0206234 A1 all claims; detailed description; all figures & EP 2042853 A1	1-24

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. G01N21/17(2006.01)i, G01N15/00(2006.01)i, G01N15/14(2006.01)i, G01N21/01(2006.01)i, G01N33/483(2006.01)i, G01N33/493(2006.01)i, G02B21/26(2006.01)i, G02B21/36(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 (IPC))

Int.Cl. G01N21/17, G01N15/00, G01N15/14, G01N21/01, G01N33/483, G01N33/493, G02B21/26, G02B21/36

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	1971-2016年
日本国実用新案登録公報	1996-2016年
日本国登録実用新案公報	1994-2016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
Y	JP 2014-134632 A (オリンパス株式会社) 2014.07.24, 特許請求の範囲、全文、全図 & US 2015/0309299 A1, all claims, detailed description, all figures & WO 2014/109095 A1	1-24
Y	JP 2011-209573 A (ソニー株式会社) 2011.10.20, 特許請求の範囲、段落【0096】 - 【0102】 (ファミリーなし)	1-24

☑ 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	「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
「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	「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
「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)	「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
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」 同一パテントファミリー文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願	

国際調査を完了した日

23.03.2016

国際調査報告の発送日

05.04.2016

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/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)

越河 勉

2 V

9313

電話番号 03-3581-1101 内線 3271

C (続き) . 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
Y	WO 2008/007725 A1 (東洋紡績株式会社) 2008.01.17, 請求の範囲、全文、全図 & JP 4911172 B & US 2009/0206234 A1, all claims, detailed description, all figures & EP 2042853 A1	1-24