

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6902864号  
(P6902864)

(45) 発行日 令和3年7月14日 (2021.7.14)

(24) 登録日 令和3年6月24日 (2021.6.24)

(51) Int. Cl. F I  
**GO 2 B 21/36 (2006.01)** GO 2 B 21/36  
**GO 6 T 7/37 (2017.01)** GO 6 T 7/37

請求項の数 28 (全 42 頁)

|                    |                               |           |                                                                     |
|--------------------|-------------------------------|-----------|---------------------------------------------------------------------|
| (21) 出願番号          | 特願2016-245855 (P2016-245855)  | (73) 特許権者 | 000001007                                                           |
| (22) 出願日           | 平成28年12月19日 (2016.12.19)      |           | キヤノン株式会社                                                            |
| (65) 公開番号          | 特開2017-117462 (P2017-117462A) |           | 東京都大田区下丸子3丁目30番2号                                                   |
| (43) 公開日           | 平成29年6月29日 (2017.6.29)        | (74) 代理人  | 110003281                                                           |
| 審査請求日              | 令和1年12月19日 (2019.12.19)       |           | 特許業務法人大塚国際特許事務所                                                     |
| (31) 優先権主張番号       | 14/977,394                    | (72) 発明者  | ジェイムズ オースティン ベスリー                                                   |
| (32) 優先日           | 平成27年12月21日 (2015.12.21)      |           | オーストラリア国 2113 ニュー サウス ウェールズ州 ノース ライド,                               |
| (33) 優先権主張国・地域又は機関 | 米国 (US)                       |           | トーマス ホルト ドライブ 1, キヤノン インフォメーション システムズ リサーチ オーストラリア プロプライエタリー リミテッド内 |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 フーリエタイコグラフィによって取得された画像の物理レジストレーション

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

顕微鏡装置を用いて取得された画像を処理するコンピュータで実行可能な方法であって、

試料組織を軸方向に交差する面でスライスした隣接するレイヤに対応する第1スライド及び第2スライドのそれぞれに対して、空間周波数においてスペクトルの異なる部分を取得するように、複数の光学的配置の下でそれぞれがフーリエ空間で表現された複数の部分スペクトル画像を取得するステップと、

前記複数の部分スペクトル画像のうち、前記第1スライドに対応する複数の第1の部分スペクトル画像から、第1光学的配置に関連する第1部分スペクトル画像を選択するステップと、

前記複数の第1の部分スペクトル画像に基づいて再構成処理を行い、前記第1スライドの少なくとも一部に対応する結合スペクトル画像を実空間で表現された前記第1スライドの実空間画像として取得するステップと、

前記複数の部分スペクトル画像のうち、前記第2スライドに対応する複数の第2の部分スペクトル画像から、前記第1光学的配置に対応する光学的配置の下で取得された第2部分スペクトル画像を決定することにより、前記第1部分スペクトル画像と前記第2部分スペクトル画像とを含みそれぞれがフーリエ空間で表現された一对の部分スペクトル画像を決定するステップと、

前記複数の第2の部分スペクトル画像に基づいて再構成処理を行い、前記第2スライド

10

20

の少なくとも一部に対応する結合スペクトル画像を実空間で表現された前記第 2 スライドの実空間画像として取得するステップと、

前記それぞれがフーリエ空間で表現された前記一対の部分スペクトル画像をフーリエ空間上で位置合わせすることによってディストーションマップを生成するステップと、を有することを特徴とする方法。

【請求項 2】

前記複数の第 1 の部分スペクトル画像から、第 2 光学的配置に関連する第 3 部分スペクトル画像を選択するステップと、

前記複数の第 2 の部分スペクトル画像から、前記第 2 光学的配置に対応する光学的配置の下で取得された第 4 部分スペクトル画像を決定することにより、前記第 3 部分スペクトル画像と前記第 4 部分スペクトル画像とを含む一対の部分スペクトル画像を決定するステップと、

前記第 1 部分スペクトル画像と前記第 2 部分スペクトル画像とを含む一対の部分スペクトル画像をフーリエ空間上で位置合わせすることによって第 1 ディストーションマップを生成するステップと、

前記第 3 部分スペクトル画像と前記第 4 部分スペクトル画像とを含む一対の部分スペクトル画像をフーリエ空間上で位置合わせすることによって第 2 ディストーションマップを生成するステップと、

前記第 1 ディストーションマップと前記第 2 ディストーションマップとを結合することによって、前記結合スペクトル画像を位置合わせするための前記ディストーションマップを生成するステップと、を更に有することを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記第 1 スライドの前記結合スペクトル画像は、前記第 1 スライドの一部をカバーする注目領域に対応し、前記第 2 スライドの前記結合スペクトル画像は、前記注目領域に対応する領域をカバーする、ことを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記第 1 スライド内の注目領域を選択するステップと、

前記選択された注目領域の位置及び前記生成されたディストーションマップに基づいて、前記第 2 スライド内の前記注目領域に対応する領域を決定するステップと、

前記決定された前記注目領域に対応する領域に基づいて、前記複数の第 2 の部分スペクトル画像の各画像における少なくとも 1 つの部分を選択するステップと、

前記選択した前記部分に基づいて、前記第 2 スライド内の前記注目領域に対応する領域を再構成するステップと、を更に有することを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記ディストーションマップを前記第 1 スライドの前記結合スペクトル画像に適用することによって、ゆがみ画像を生成するステップを更に有し、

前記第 2 スライドの少なくとも一部に対応する結合スペクトル画像を再構成するステップでは、推定として、前記ゆがみ画像を用いる、ことを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

前記再構成するステップでは、前記第 2 スライド内の選択されていない部分を除いて行われる、ことを特徴とする請求項 4 に記載の方法。

【請求項 7】

前記第 1 光学的配置及び前記第 2 光学的配置は、DC に近いフーリエ空間における低横波数ベクトルに対応する、ことを特徴とする請求項 2 に記載の方法。

【請求項 8】

前記第 1 光学的配置は、DC 横波数ベクトルの光学的配置に対応する、ことを特徴とする請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

前記第 1 光学的配置及び前記第 2 光学的配置は、それぞれ、DC 横波数ベクトル及び前

10

20

30

40

50

記DC横波数ベクトルに隣接する波数ベクトルのセットに対応する、ことを特徴とする請求項7に記載の方法。

【請求項10】

前記顕微鏡装置は、フーリエタイコグラフィ顕微鏡装置である、ことを特徴とする請求項1に記載の方法。

【請求項11】

前記再構成処理により前記第1スライド及び前記第2スライドの前記実空間画像として前記結合スペクトル画像を取得するステップでは、前記第1スライド及び前記第2スライドの位相情報をリカバーする、ことを特徴とする請求項1に記載の方法。

【請求項12】

前記第1スライド及び前記第2スライドの少なくとも1つの位相情報をリカバーする処理は、前記ディストーションマップを生成するステップと並行して行われる、ことを特徴とする請求項11に記載の方法。

【請求項13】

前記光学的配置は、照明設定を含む、ことを特徴とする請求項1に記載の方法。

【請求項14】

前記光学的配置は、波数ベクトルとしてエンコードされる、ことを特徴とする請求項1に記載の方法。

【請求項15】

前記決定されたディストーションマップを前記第2スライドの前記結合スペクトル画像に適用することによって、前記第2スライドの前記結合スペクトル画像と前記第1スライドの前記結合スペクトル画像とを位置合わせするステップを更に有することを特徴とする請求項1に記載の方法。

【請求項16】

前記結合スペクトル画像を表示するとともに前記ディストーションマップを表示するステップを更に有することを特徴とする請求項1に記載の方法。

【請求項17】

前記ディストーションマップに基づいて、前記結合スペクトル画像の少なくとも1つにおける高ディストーションの領域を強調するステップを更に有することを特徴とする請求項1に記載の方法。

【請求項18】

前記ディストーションマップは、前記第1スライド及び前記第2スライドの少なくとも1つを再構成するステップと同時に、前記一对の部分スペクトル画像に基づいて生成される、ことを特徴とする請求項1に記載の方法。

【請求項19】

前記ディストーションマップを生成するステップは、

前記複数の部分スペクトル画像を取得した光学的配置に基づいて、前記複数の第1の部分スペクトル画像のサブセット及び前記複数の第2の部分スペクトル画像のサブセットを選択するステップと、

前記選択されたサブセットのそれぞれを用いて前記第1スライド及び前記第2スライドを部分的に再構成することによって、前記第1スライド及び前記第2スライドの位相情報をリカバーするステップと、

前記リカバーされた位相情報に基づいて、前記部分的に再構成された前記第1スライド及び前記第2スライドに対応する前記ディストーションマップを生成するステップと、を更に有することを特徴とする請求項1に記載の方法。

【請求項20】

前記複数の部分スペクトル画像は、前記第1スライド及び前記第2スライドの共有する領域の異なる周波数バンドを表し、

前記選択するステップでは、前記複数の第1の部分スペクトル画像から、前記第1スライドの第1周波数バンドに対応する第1部分スペクトル画像を選択し、

10

20

30

40

50

前記一対の部分スペクトル画像を決定するステップでは、前記複数の第2の部分スペクトル画像から、前記第2スライドの前記第1周波数バンドに対応する第2部分スペクトル画像を識別し、

前記ディストーションマップを生成するステップでは、前記第1部分スペクトル画像と前記第2部分スペクトル画像とを位置合わせすることによってディストーションマップを生成する、ことを特徴とする請求項1に記載の方法。

【請求項21】

前記第2部分スペクトル画像の識別は、

前記第2部分スペクトル画像を取得した照明条件を分析するステップと、

前記複数の第2の部分スペクトル画像に関連する照明条件と前記分析した前記照明条件とを比較するステップと、

前記複数の第2の部分スペクトル画像から、前記分析した照明条件に対応する照明条件で取得した第2部分スペクトル画像を選択するステップと、を有することを特徴とする請求項20に記載の方法。

【請求項22】

前記決定されたディストーションマップは、前記結合スペクトル画像の少なくとも1つと組み合わせて用いられる、ことを特徴とする請求項1に記載の方法。

【請求項23】

前記決定されたディストーションマップは、医学的診断を更に容易にするために、前記結合スペクトル画像の少なくとも1つと組み合わせて用いられる、ことを特徴とする請求項22に記載の方法。

【請求項24】

前記複数の部分スペクトル画像は、空間画像であることを特徴とする請求項1に記載の方法。

【請求項25】

前記ディストーションマップは、前記結合スペクトル画像の1つに適用されるレジストレーションに関する情報を含むことを特徴とする請求項1に記載の方法。

【請求項26】

前記第1スライド及び前記第2スライドの共有する領域のスペクトルの異なる部分は、前記第1スライド及び前記第2スライドの同一の部分であり、前記光学的配置に依存してスペクトルが異なる部分であることを特徴とする請求項1に記載の方法。

【請求項27】

格納されたプログラムを有する非一時的コンピュータ可読記憶媒体であって、

前記プログラムは、

顕微鏡装置を用いて取得された画像を処理するためのプロセッサによって実行され、

試料組織を軸方向に交差する面でスライスした隣接するレイヤに対応する第1スライド及び第2スライドのそれぞれに対して、空間周波数においてスペクトルの異なる部分を取得するように、複数の光学的配置の下でそれぞれがフーリエ空間で表現された複数の部分スペクトル画像を取得するコードと、

前記複数の部分スペクトル画像のうち、前記第1スライドに対応する複数の第1の部分スペクトル画像から、第1光学的配置に関連する第1部分スペクトル画像を選択するコードと、

前記複数の第1の部分スペクトル画像に基づいて再構成処理を行い、前記第1スライドの少なくとも一部に対応する結合スペクトル画像を実空間で表現された前記第1スライドの実空間画像として取得するコードと、

前記複数の部分スペクトル画像のうち、前記第2スライドに対応する複数の第2の部分スペクトル画像から、前記第1光学的配置に対応する光学的配置の下で取得された第2部分スペクトル画像を決定することにより、前記第1部分スペクトル画像と前記第2部分スペクトル画像とを含みそれぞれがフーリエ空間で表現された一対の部分スペクトル画像を決定するコードと、

10

20

30

40

50

前記複数の第2の部分スペクトル画像に基づいて再構成処理を行い、前記第2スライドの少なくとも一部に対応する結合スペクトル画像を実空間で表現された前記第2スライドの実空間画像として取得するコードと、

前記それぞれがフーリエ空間で表現された前記一対の部分スペクトル画像をフーリエ空間上で位置合わせすることによってディストーションマップを生成するコードと、を有することを特徴とする記憶媒体。

【請求項28】

顕微鏡システムであって、

画像を取得する顕微鏡装置と、

格納されたプログラムを有する非一時的コンピュータ可読メモリと、

前記画像を格納し、前記画像を処理するための前記プログラムを実行する、前記顕微鏡装置及び前記メモリに接続するコンピュータ装置と、を有し、

前記プログラムは、

試料組織を軸方向に交差する面でスライスした隣接するレイヤに対応する第1スライド及び第2スライドのそれぞれに対して、空間周波数においてスペクトルの異なる部分を取得するように、複数の光学的配置の下でそれぞれがフーリエ空間で表現された複数の部分スペクトル画像を取得するコードと、

前記複数の部分スペクトル画像のうち、前記第1スライドに対応する複数の第1の部分スペクトル画像から、第1光学的配置に関連する第1部分スペクトル画像を選択するコードと、

前記複数の第1の部分スペクトル画像に基づいて再構成処理を行い、前記第1スライドの少なくとも一部に対応する結合スペクトル画像を実空間で表現された前記第1スライドの実空間画像として取得するコードと、

前記複数の部分スペクトル画像のうち、前記第2スライドに対応する複数の第2の部分スペクトル画像から、前記第1光学的配置に対応する光学的配置の下で取得された第2部分スペクトル画像を決定することにより、前記第1部分スペクトル画像と前記第2部分スペクトル画像とを含みそれぞれがフーリエ空間で表現された一対の部分スペクトル画像を決定するコードと、

前記複数の第2の部分スペクトル画像に基づいて再構成処理を行い、前記第2スライドの少なくとも一部に対応する結合スペクトル画像を実空間で表現された前記第2スライドの実空間画像として取得するコードと、

前記それぞれがフーリエ空間で表現された前記一対の部分スペクトル画像をフーリエ空間上で位置合わせすることによってディストーションマップを生成するコードと、を有することを特徴とする顕微鏡システム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、フーリエタイコグラフィ顕微鏡に関し、特に、フーリエタイコグラフィ顕微鏡の手段によって撮像された試料のレジストレーションに関する。

【背景技術】

【0002】

バーチャル顕微鏡は、医師に、彼らがまるで顕微鏡をコントロールしているかのように、生物学的試料を操作及び観察する能力を与える技術である。これは、試料の顕微鏡画像のデータベースを入手可能なコンピュータモニタ又はタブレットなどのディスプレイ装置を使用して実現することができる。生物学的試料の強調された観察は、試料が得られた主題についての医学的診断を実行するためのより大きな機会を医師に提供することができる。

【0003】

バーチャル顕微鏡のための画像のキャプチャ（取得）は、一般的に、高速（high throughput）スライドスキャナを使用して実行される。試料は、ステージの上

10

20

30

40

50

に機械的にロードされ、試料の種々の部分の画像がセンサでキャプチャされるように、顕微鏡対物の下に移動させられる。2つの隣接するキャプチャ画像は、2次元(2D)レイヤ又は3次元(3D)ボリュームを形成するために、同じ試料の複数の画像が結合される、又は、つなぎ合わされるように、オーバーラップの領域を有している。

#### 【0004】

また、フーリエタイコグラフィ顕微鏡(FPM)は、バーチャルスライド(Whole Slide Imaging)に使用される。FPMは、対物レンズの下での試料の横断運動を必要とすることなく、高解像度及び広角画像を実現することができる。これは、種々の照明条件の下で試料の多くの強度画像をキャプチャし、反復計算処理を使用してフーリエ領域の画像を結合することによって実現される。

10

#### 【0005】

バーチャル顕微鏡は、サンプルをパラフィンの中で凍結し、次いで、セクション又はレイヤにスライスすることによって、組織サンプルから準備された組織学試料を撮像するのに適用することができる。スライスは、特定の特徴を明らかにするために染色され、カバーガラスの下での顕微鏡スライドに置かれる。そして、これらの試料スライドは、バーチャル顕微鏡によって、デジタルスライドに変換される。次いで、臨床医は、組織にわたって疾患を評価するために、試料組織のいくつかの隣接するデジタルスライドを検査する。従って、多くの場合、臨床医が組織サンプルを容易に評価できるように、デジタルスライドを位置合わせすることが望ましい。

#### 【0006】

20

しかしながら、デジタルスライドのレジストレーションを困難にする、複雑で、非線形な変形が、隣接するデジタルスライドの間にあるかもしれない。そのような要因の1つは、デジタルスライドの間の物理的な軸方向距離である。例えば、2つの隣接するセクション(断面)の間の軸方向距離が大きければ、これらのセクションのデジタルスライド対は、レジストレーションが実行できる共通の特徴を殆ど含んでいない。別の要因は、セクションがカットされたときに導入されたセクションのバリエーションである。例えば、線条(隆線)、襞、断裂、又はその他のフィジカルな変形は、カットの間に、セクションに独立して導入することができる。第3の要因は、セクションを染色することによって引き起こされたセクションのバリエーションである。例えば、染色のために組織に適用された種々のプレパレーションは、セクションの間で異なり、撮像されたときに、同じ特徴を全く異なったように出現させる。

30

#### 【0007】

困難にもかかわらず、オブティカル又はノーマルフローに基づく方法、情報理論的方法(例えば、相互情報量)、相互相関に基づく方法、勾配に基づく方法及び機械学習から高度な統計的方法を利用する最近の方法含むデジタルスライドを位置合わせするために、種々のレジストレーション方法が用いられる。更に、弾性材料の変形又は流体の流れなどの組織変形の物理ベースモデルを考慮する、或いは、放射基底関数などの基底関数、ウェーブレット変換及びBスプラインを使用して変形をモデル化しようとする、画像の間に生じる非線形な変形をモデル化するための多くの方法がある。

#### 【0008】

40

しかしながら、そのような方法は、通常、大きなバーチャルスライド(例えば、25,000×25,000ピクセル)に適用される場合に遅い。例えば、使用された技術に依存する2つの25,000×25,000ピクセルの画像を登録するのに数十分かかる可能性があり、バーチャル顕微鏡を臨床医に実務的に使いづらくしている。従って、バーチャル顕微鏡システムの全体のスループットを向上させる、特に、登録(レジストレーション)された隣接するスライドの画像を臨床医により速く提供する必要性がある。

#### 【発明の概要】

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0009】

本開示は、向上されたスループットを容易にする顕微鏡画像レジストレーションを提案

50

する。第1の提案は、登録すべき画像の間のディストーションマップを推定するための再構成画像というよりもRAW FPM画像データを使用する。これは、並行処理を可能にし、画像再構成が完了するときにディストーションマップが得られ、その結果として全体のシステム実行時間の改善が生じる。

【0010】

第2の提案は、第2画像の再構成をシードするために、ディストーションマップを使用する。これは、再構成実行時間及び／又は精度の改善をもたらす。

【0011】

第3の提案は、ゆがみ推定(warp estimation)の位相情報を使用する。

10

【0012】

本開示の1つの側面によれば、提供される。

【0013】

本開示の1つの側面によれば、顕微鏡装置を用いて取得された画像を処理するコンピュータで実行可能な方法であって、試料組織を軸方向に交差する面でスライスした隣接するセクションに対応する第1スライド及び第2スライドのそれぞれに対して、空間周波数においてスペクトルの異なる部分を取得するように、複数の光学的配置の下で複数の部分スペクトル画像を取得するステップと、前記複数の部分スペクトル画像のうち、前記第1スライドに対応する複数の第1の部分スペクトル画像から、第1光学的配置に関連する第1部分スペクトル画像を選択するステップと、前記複数の第1の部分スペクトル画像に基づいて、第1スライドの少なくとも一部に対応する結合スペクトル画像を再構成するステップと、前記複数の部分スペクトル画像のうち、前記第2スライドに対応する複数の第2の部分スペクトル画像から、前記第1光学的配置に対応する光学的配置の下で取得された第2部分スペクトル画像を決定することにより、前記第1部分スペクトル画像と前記第2部分スペクトル画像とを含む一対の部分スペクトル画像を決定するステップと、前記複数の第2の部分スペクトル画像に基づいて、前記第2スライドの少なくとも一部に対応する結合スペクトル画像を再構成するステップと、前記一対の部分スペクトル画像から導出される画像を位置合わせることによってディストーションマップを生成するステップと、を有する方法が提供される。

20

【0014】

望ましくは、かかる方法は、前記複数の第1の部分スペクトル画像から、第2光学的配置に関連する第3部分スペクトル画像を選択するステップと、前記複数の第2の部分スペクトル画像から、前記第2光学的配置に対応する光学的配置の下で取得された第4部分スペクトル画像を決定することにより、前記第3部分スペクトル画像と前記第4部分スペクトル画像とを含む一対の部分スペクトル画像を決定するステップと、前記第1部分スペクトル画像と前記第2部分スペクトル画像とからなる一対の部分スペクトル画像から導出される画像を位置合わせることによって第1ディストーションマップを生成するステップと、前記第3部分スペクトル画像と前記第4部分スペクトル画像とを含む一対の部分スペクトル画像から導出される画像を位置合わせることによって第2ディストーションマップを生成するステップと、前記第1ディストーションマップと前記第2ディストーションマップとを結合することによって、前記結合スペクトル画像を位置合わせするための前記ディストーションマップを生成するステップと、を更に有する。

30

40

【0015】

更に好ましくは、前記第1スライドの結合スペクトル画像は、第1スライドの一部をカバーする注目領域に対応し、前記第2スライドの前記結合スペクトル画像は、前記注目領域に対応する領域をカバーする。

【0016】

具体的な形態において、かかる方法は、前記第1スライド内の注目領域を選択するステップと、前記選択された注目領域の位置及び前記生成されたディストーションマップに基づいて、前記第2スライド内の前記注目領域に対応する領域を決定するステップと、前記

50

決定された前記注目領域に対応する領域に基づいて、前記複数の第2の部分スペクトル画像の各画像における少なくとも1つの部分を選択するステップと、前記選択した前記部分に基づいて、前記第2スライド内の前記注目領域に対応する領域を再構成するステップと、を更に有する。

#### 【0017】

かかる方法は、前記ディストーションマップを前記第1スライドの前記結合スペクトル画像に適用することによって、ゆがみ画像を生成するステップを更に有し、前記第2スライドの少なくとも一部に対応する結合スペクトル画像を再構成するステップでは、推定として、前記ゆがみ画像を用いる。

#### 【0018】

具体的な例において、前記再構成するステップでは、前記第2スライド内の選択されていない部分を除いて行われる。代替的提案において、前記第1光学的配置及び前記第2光学的配置は、DCに近いフーリエ空間における低横波数ベクトル (low transverse wave vectors) に対応する。望ましくは、前記第1光学的配置は、DC横波数ベクトルの光学的配置に対応する。前記第1光学的配置及び前記第2光学的配置は、それぞれ、DC横波数ベクトル及び前記DC横波数ベクトルに隣接する波数ベクトルのセットに対応する。

#### 【0019】

典型的に、前記顕微鏡装置は、フーリエタイコグラフィ顕微鏡装置であり、前記再構成するステップでは、前記第1スライド及び前記第2スライドの位相情報をリカバーする。具体的な形態において、前記第1スライド及び前記第2スライドの少なくとも1つの位相情報をリカバーする処理は、ディストーションマップを生成するステップと並行して実行される。

#### 【0020】

典型的には、前記光学的配置は、照明設定を含み、前記光学的配置は、波数ベクトルとしてエンコードされる。

#### 【0021】

別の例において、かかる方法は、前記決定されたディストーションマップを前記第2スライドの前記結合スペクトル画像に適用することによって、前記第2スライドの前記結合スペクトル画像と前記第1スライドの前記結合スペクトル画像とを位置合わせするステップを更に有してもよい。別の形態において、かかる方法は、前記結合スペクトル画像を表示するとともに前記ディストーションマップを表示するステップを更に有する。また、かかる方法は、前記ディストーションマップに基づいて、前記結合スペクトル画像の少なくとも1つにおける高ディストーションの領域を強調するステップを更に有する。

#### 【0022】

具体的な形態において、前記ディストーションマップは、前記第1スライド及び前記第2スライドの少なくとも1つを再構成するステップと同時に、前記一対の部分スペクトル画像に基づいて決定される。

#### 【0023】

好ましい形態において、前記ディストーションマップを生成するステップは、前記複数の部分スペクトル画像を取得した光学的配置に基づいて、前記複数の第1の部分スペクトル画像のサブセット及び前記複数の第2の部分スペクトル画像のサブセットを選択するステップと、前記選択されたサブセットのそれぞれを用いて前記第1スライド及び前記第2スライドを部分的に再構成することによって、前記第1スライド及び前記第2スライドの位相情報をリカバーするステップと、前記リカバーされた位相情報に基づいて、前記部分的に再構成された前記第1スライド及び前記第2スライドに対応するディストーションマップを生成するステップと、を更に有する。

#### 【0024】

その他の形態において、前記複数の部分スペクトル画像は、前記第1スライド及び前記第2スライドの前記共有する領域の異なる周波数バンドを表し、前記選択するステップで

10

20

30

40

50

は、前記複数の第1の部分スペクトル画像から、前記第1スライドの第1周波数バンドに対応する第1部分スペクトル画像を選択し、前記一对の部分スペクトル画像を決定するステップでは、前記複数の第2の部分スペクトル画像から、前記第2スライドの前記第1周波数バンドに対応する第2部分スペクトル画像を識別し、前記ディストーションマップを生成するステップでは、前記第1部分スペクトル画像と前記第2部分スペクトル画像とを位置合わせすることによってディストーションマップを生成する。

【0025】

具体的な形態において、前記第2部分スペクトル画像の識別は、前記第2部分スペクトル画像を取得した照明条件を分析するステップと、前記複数の第2の部分スペクトル画像に関連する照明条件と前記分析した前記照明条件とを比較するステップと、前記複数の第2の部分スペクトル画像から、前記分析した照明条件に対応する照明条件で取得した第2部分スペクトル画像を選択するステップと、を有する。

10

【0026】

方法を実行するためのコードを有するコンピュータ可読記憶媒体及びイメージングシステムを含むその他の側面も開示される。

【図面の簡単な説明】

【0027】

本発明の少なくとも1つの実施形態は、以下の図面を参照して説明されるであろう。

【図1】図1は、ここで開示される形態を実行するフーリエタイコグラフィ顕微鏡システムのハイレベルシステム図である。

20

【図2】図2は、FPM画像をキャプチャする処理の概略フロー図である。

【図3】図3は、フーリエタイコグラフィ顕微鏡システムによってキャプチャされた部分スペクトル画像のセットから、試料の結合スペクトル画像を生成する方法の概略フロー図である。

【図4A】図4Aは、図3の方法300のステップ310で用いられる部分スペクトル画像の例示的な区分を示す。

【図4B】図4Bは、図3の方法300のステップ310で用いられる部分スペクトル画像の例示的な区分を示す。

【図5】図5は、部分スペクトル区分画像のセットから、結合スペクトル区分画像を生成する方法の概略フロー図である。

30

【図6】図6は、部分スペクトル区分画像に基づいて、中間結合スペクトル区分画像を更新する方法の概略フロー図である。

【図7A】図7Aは、試料の実空間表現を示す。

【図7B】図7Bは、試料のフーリエ空間表現を示す。

【図8A】図8A乃至図8Cは、光軸に垂直な面の上に投影される光源の空間的配置及び対応する横波数ベクトルを示す。

【図8B】図8A乃至図8Cは、光軸に垂直な面の上に投影される光源の空間的配置及び対応する横波数ベクトルを示す。

【図8C】図8A乃至図8Cは、光軸に垂直な面の上に投影される光源の空間的配置及び対応する横波数ベクトルを示す。

40

【図9】図9は、1つの具体的な形態におけるデータ処理アーキテクチャの概略ブロック図である。

【図10A】図10Aは、並行実行を含む図9の形態のための処理フローを示す。

【図10B】図10Bは、並行実行を含む図9の形態のための処理フローを示す。

【図11】図11は、並行実行を含む、2つの結合スペクトル画像を登録する方法の概略フロー図である。

【図12】図12は、並行実行を含む、2つの結合スペクトル画像を登録する別の方法の概略フロー図である。

【図13】図13は、並行実行を含む、2つの結合スペクトル画像を登録する第3方法の概略フロー図である。

50

【図 1 4】図 1 4 は、部分スペクトル画像に基づいて、ディストーションマップを生成及び結合する方法の概略フロー図である。

【図 1 5 A】図 1 5 A 及び図 1 5 B は、それぞれ、注目領域を含むサンプル A 及びサンプル B を示す。

【図 1 5 B】図 1 5 A 及び図 1 5 B は、それぞれ、注目領域を含むサンプル A 及びサンプル B を示す。

【図 1 6】図 1 6 は、2 つの試料の 1 つ以上の登録された注目領域を生成する方法の概略フロー図である。

【図 1 7】図 1 7 は、図 1 6 の方法のための例示的な処理フローを示す。

【図 1 8 A】図 1 8 A 及び図 1 8 B は、説明された形態が実行される汎用コンピュータシステムの概略ブロック図を形成する。

【図 1 8 B】図 1 8 A 及び図 1 8 B は、説明された形態が実行される汎用コンピュータシステムの概略ブロック図を形成する。

【図 1 9】図 1 9 は、並行実行を含む、2 つの結合スペクトル画像の注目領域を登録する方法の概略フロー図である。

【図 2 0】図 2 0 は、更なる実施形態におけるデータ処理アーキテクチャの概略ブロック図である。

【図 2 1】図 2 1 は、並行実行を含む、結合スペクトル画像の生成を改善した、2 つの結合スペクトル画像を登録する方法の概略フロー図である。

【図 2 2】図 2 2 は、更なる実施形態におけるデータ処理アーキテクチャの概略ブロック図である。

【図 2 3】図 2 3 は、図 2 2 の形態の例示的な処理フローである。

【図 2 4】図 2 4 は、更なる実施形態におけるデータ処理アーキテクチャの概略ブロック図である。

【図 2 5】図 2 5 (1) 乃至図 2 5 (6) は、試料のフーリエ空間表現の選択された領域を示す。

【発明を実施するための形態】

【0028】

コンテキスト

図 1 は、ここで開示される形態を備え、フーリエタイコグラフィ顕微鏡 (FPM) に好適な従来技術の顕微鏡キャプチャシステム 100 のハイレベルシステム図を示す。試料 102 は、レンズ 109 などの光学素子の下のステージ 114 の上に、且つ、この構成では、顕微鏡装置として機能する顕微鏡 101 の視野内に物理的に位置決めされる。実施形態において、顕微鏡 101 は、試料を適切な深度で顕微鏡の視野に正確に置くために、移動することが可能なステージ 114 を有する。ステージ 114 は、顕微鏡 101 に実装されたカメラ 103 によって試料の複数の画像がキャプチャ (取得) されるように、移動することも可能である。標準構成において、ステージ 114 は、試料の画像キャプチャの間、固定されてもよい。

【0029】

可変照明系 (照明器) 108 は、試料 102 が種々の角度で入射するコヒーレント又は部分的にコヒーレントな光によって照明されるように、顕微鏡 101 と関連して位置決めされる。

【0030】

顕微鏡 101 は、光学系を用いて、カメラ 103 のセンサの上に試料 102 の強度画像を形成する。光学系は、低開口数 (NA) 又はその他の配置を備えた対物レンズ 109 を含む光学素子に基づいている。カメラ 103 は、各照明配置に対応する 1 つ以上の強度画像 104 をキャプチャする。複数の画像は、種々のステージ位置及び/又は照明の種々の色でキャプチャされる。実施形態は、コンピュータ 105 への試料 102 の複数の強度画像のキャプチャ及び供給を含む試料 102 のイメージングを提供する。

【0031】

10

20

30

40

50

強度画像は、センサ及び照明に依存するグレイスケール画像又はカラー画像である。キャプチャ強度画像104は、通常、相対的に低い解像度である。キャプチャ画像104は、そのような画像のそれぞれが、特定の照明設定に依存する、試料のスペクトルの固有の空間周波数バンドを示すように、部分スペクトル画像と称されることがある。キャプチャ強度画像の空間周波数バンドは、それらが隣接する波数ベクトルに対応する場合を除いて、通常、重ならない。画像104は、画像を直ちに処理し始める、或いは、後で処理するために、それらを一時記憶装置106に記憶することができるコンピュータシステム105に渡される。処理の一部として、コンピュータ105は、相対的により高い解像度である、試料102の1つ以上の領域に対応する結合スペクトル画像110を生成する。再構成画像とも称される結合スペクトル画像110は、ディスプレイ装置107において再生される。

10

#### 【0032】

説明するように、コンピュータ105は、制御ライン116を介して、照明器108の個々の発光体112の動作を制御する。また、コンピュータ105は、制御ライン118を介して、ステージ114の移動、即ち、試料102を制御する。更なる制御ライン120は、コンピュータ105が画像104のキャプチャのためのカメラ103を制御するのに用いられる。

#### 【0033】

顕微鏡101の横光学解像度は、顕微鏡101の光学的配置に基づいて推定され、顕微鏡の点広がり関数に関連している。空気中のこの解像度の標準近似は、

20

#### 【0034】

##### 【数1】

$$D_r = \frac{0.61\lambda}{NA}, \quad (1)$$

#### 【0035】

与えられ、NAは、開口数であり、 $\lambda$ は、光の波長である。従来のスライドスキャナは、0.7のNAを備える空気浸漬 (a i r i m m e r s i o n) 対物レンズを用いている。500nmの波長において、推定解像度は、0.4  $\mu$ mである。典型的なFPMシステムは、推定解像度が4  $\mu$ mに低下する0.08のオーダーの低いNAを用いる。

30

#### 【0036】

レンズの開口数は、レンズに入射する、又は、レンズから射出する光の最大錐の半角、 $\theta_H$ 、を定義する。空気中において、これは、

#### 【0037】

##### 【数2】

$$\theta_H = \arcsin(NA), \quad (2)$$

#### 【0038】

で定義される。レンズのフル受光角に関して、 $\theta_F = 2\theta_H$ として表される。

#### 【0039】

40

観察される試料102は、基板に固定され、特定の特徴を強調するために染色された組織からなる組織スライドなどの生体学的試料である。そのような試料は、実質的には、半透明である。そのようなスライドは、広範囲のスケールにおける種々の生体学的特徴を含む。与えられたスライドの特徴は、組織スライドを作成するために用いられた特定の組織及び染色に依存する。スライドの上の試料の寸法は、10mm×10mmのオーダー又はそれより大きい。バーチャルスライドの横解像度が0.4  $\mu$ mとして選択されると、スライドの各レイヤは、少なくとも25, 000×25, 000ピクセルからなる。

#### 【0040】

可変照明系108は、LEDマトリクスと称される、平坦基板の上に配列されたLEDのセットを用いて形成される。LEDは、単色又は多波長であり、例えば、赤、緑及び青

50

光に対応する 3 つの個々の波長で照明する、又は、試料の特定の特徴を観察するために適切な波長の選択可能なセットで照明する。基板上の L E D の適切な間隔は、顕微鏡光学及び試料 1 0 2 から、個々の発光体 1 1 2 を支持する平坦基板によって定義された面である照明面までの距離に依存する。点光源として機能する各発光体 1 1 2 は、試料 1 0 2 に対して、照明の対応する角度を規定する。光源 1 1 2 と試料 1 0 2 との間の距離が十分に大きい場所では、光源 1 1 2 から射出された光は、平面波に近づく。一般的には、基板上の L E D の間隔は、近接の L E D の対から受光する照明角の差が上述の式 2 に従ってレンズ 1 0 9 の開口数によって定義される受光角  $\theta_F$  より小さくなるように、選択されるべきである。

#### 【0041】

10

それは、フーリエ空間における光学系の態様を考慮するのに有用である。2 次元 (2 D) フーリエ空間は、キャプチャ画像が形成される、又は、試料の横空間特性が定義される 2 D 実空間の 2 D フーリエ変換によって規定される空間である。このフーリエ空間の座標は、横波数ベクトル ( $k_x$ ,  $k_y$ ) である。横波数ベクトルは、画像の空間周波数を表し、低周波数 (又はゼロ近傍) は、座標表現の中央に向いており、高周波数は、座標表現の周辺に向いている。この説明において、横「波数ベクトル」及び「空間周波数」のタームは、交換可能に用いられる。放射横波数ベクトル及び放射空間周波数のタームは、同様に、交換可能である。

#### 【0042】

20

各キャプチャ画像は、光学素子 1 0 9 の光学的伝達関数及び可変照明器によって設定される照明角によって定義されるフーリエ空間の領域に関連する。更なる説明を目的として、「キャプチャ画像」、「部分スペクトル画像」及び「キャプチャ F P M 画像」は、交換可能に用いられる。光学素子 1 0 9 が対物レンズである場合のために、フーリエ空間の領域は、真空中の照明波長と、 $k_0 = 2\pi/\lambda$  と、開口数との積によって定義される半径  $r_k$  の円 (円領域) として近似することができる。

#### 【0043】

##### 【数 3】

$$r_k = k_0 NA. \quad (3)$$

#### 【0044】

30

円領域の位置は、照明角に従って、フーリエ空間の原点 (D C 位置) からオフセットされる。i 番目の照明角に対して、オフセットは、波数ベクトルの横成分 ( $k_x^i$ ,  $k_y^i$ ) によって定義される。これは、概略試料の実空間及びフーリエ空間表現を示す図 7 A 及び図 7 B に示される。図 7 B の破線円は、横波数ベクトル 7 1 0 が図 7 B の実線矢印で示される照明による単一のキャプチャ画像に関連する円領域を示す。横波数ベクトル ( $k_x^i$ ,  $k_y^i$ ) は、合成開口上の光源位置を示すものとして考慮される。

#### 【0045】

フーリエタイコグラフィイメージングの選択的なモードにおいて、F P M キャプチャ画像は、照明角よりも (開口走査とも称される) 光学素子としてのシフト開口を用いて得られる。この形態において、サンプルは、光軸に沿って概略入射する単一の平面波を用いて照明される。開口は、結像系 1 0 0 のフーリエ面に設定され、開口は、光軸に垂直な、この平面内で移動する。この種類の走査開口は、光学系を通過する光を制限する追加の小走査開口を備える高 N A レンズを用いて実現される。そのような走査開口システムの開口は、外側でスペクトル成分がブロックされる図 7 B の破線円によって示されるフーリエ空間の領域を選択するものとして考慮される。図 7 B の破線円のサイズは、低 N A レンズの小開口に対応する。横波数ベクトル ( $k_x^i$ ,  $k_y^i$ ) は、傾斜照明の横波数ベクトルよりも開口のシフト位置を示すものとして考慮される。なお、同一の効果を実現するために、走査開口よりもフーリエ面の空間光変調器が用いられる。空間光変調器の例は、個々のピクセル又はピクセルのグループが透明から不透明に切り替えられる液晶ディスプレイ (L C D) であり、その結果、ディスプレイを介して、光の通路を空間的に変調する。

40

50

## 【0046】

ナチュラルな試料に対して、任意のピクセル値の値は、他の画像から独立していないことが知られている。これは、画像であるナチュラルな対象の固有の構造に起因する。そのような画像に対して、単一のピクセル冗長性を測定することが可能である。結果として、特定の波数ベクトルでのナチュラルな画像のフーリエ変換の値は、その他の波数ベクトルでのフーリエ変換の値から完全に独立していない。一方、値は、その他の波数ベクトルでの値に完全に依存するのではなく、部分的に依存すると説明することができる。

## 【0047】

従って、ナチュラルな試料に対して、対象スペクトルの異なる領域は、完全に独立であるのではなく、しかしながら、それらは、完全に依存するのでもない。スペクトルの制限された領域又は領域のセットの上の信号で与えられる、そのような試料のフル対象スペクトルを高精度に推定することは、一般的に、可能ではない。異なる横波数ベクトルに対応するキャプチャFPM画像が部分的に独立であると考えられることができるように、スペクトルの異なる部分は、部分的に独立であると考えられることができる。

10

## 【0048】

異なるスペクトル領域に対応する画像の部分的な独立は、システムにおける光の透過及びサンプリングに起因して低減される。これは、例えば、センサに固定パターンノイズがある場合に発生する。

## 【0049】

図18A及び図18Bは、説明される様々な形態が実行される汎用コンピュータシステム1800を示す。

20

## 【0050】

図18Aに示すように、コンピュータシステム1800は、コンピュータ105を代表するコンピュータモジュール1801と、キーボード1082、マウスポインタ装置1803、スキャナー1826、カメラ1827、マイクロフォン1880を含む入力装置と、プリンター1815と、ディスプレイ107を代表するディスプレイ装置1814、ラウドスピーカー1817を含む出力装置とを含む。外部変調復調器（モデム）トランシーバー装置1816は、コネクション1821を介して、通信ネットワーク1820と通信するコンピュータモジュール1801によって用いられる。通信ネットワーク1820は、インターネット、携帯電話の電気通信網、プライベートWANなどの広域ネットワーク（WAN）である。コネクション1821が電話回線である場合、モデム1816は、ADSLモデムである。また、コネクション1821が高容量（例えば、ケーブル）コネクションである場合、モデム1816は、ブロードバンドモデムである。ワイヤレスモデムは、通信ネットワーク1820とのワイヤレス接続のために用いられる。

30

## 【0051】

コンピュータモジュール1801は、一般的に、少なくとも1つのプロセッサユニット1805と、メモリユニット1806とを含む。例えば、メモリユニット1806は、半導体ランダムアクセスメモリ（RAM）及び半導体リードオンリーメモリ（ROM）を有する。コンピュータモジュール1801は、ビデオディスプレイ1814、ラウドスピーカー1817及びマイクロフォン1880に接続するオーディオビデオインターフェース1807を含む多数の入力／出力（I/O）インターフェースと、キーボード1802、マウス1803、スキャナー1826、カメラ1827及び任意のジョイスティック又はその他のヒューマンインターフェース装置（不図示）に接続するI/Oインターフェース1813と、外部モデム1816及びプリンター1815のためのインターフェース1808とを含む。いくつかの実施形態において、モデム1816は、コンピュータモジュール1801、例えば、インターフェース1808に内蔵される。コンピュータモジュール1801は、コネクション1823を介して、コンピュータシステム1800と、ローカルエリアネットワーク（LAN）として知られるローカルエリア通信ネットワーク1822との接続を可能にするローカルネットワークインターフェース1811を有する。図18Aに示すように、ローカル通信ネットワーク1822は、一般的には、所謂、「ファ

40

50

「イーサネット」装置又は同様な機能の装置を含むコネクション1824を介して、広域ネットワーク1820に接続する。ローカルネットワークインターフェース1811は、イーサネット（登録商標）回路カード、ブルートゥース（登録商標）ワイヤレスアレンジメント又はIEEE 802.11ワイヤレスアレンジメントを備え、但し、多数の他の種類のインターフェースがインターフェース1811として実行される。

#### 【0052】

I/Oインターフェース1808及び1813は、シリアル及びパラレル接続のいずれか又は両方を提供し、前者は、一般的には、ユニバーサルシリアルバス（USB）標準に従って実現され、対応するUSBコネクタ（不図示）を有する。記憶装置1809は、提供され、一般的には、ハードディスクドライブ（HDD）1810を含む。フロッピーディスクドライブや磁気テープドライブ（不図示）などのその他の記憶装置も用いられる。光ディスクドライブ1812は、一般的には、不揮発性のデータソースとして機能するように提供される。ポータブルメモリ装置、そのような光ディスク（例えば、CD-ROM、DVD、ブルーレイディスク（登録商標））、USB-RAM、ポータブル外部ハードドライブ及びフロッピーディスクは、適切なデータソースとして、システム1800に用いられる。

#### 【0053】

コンピュータモジュール1801のコンポーネント1805乃至1813は、一般的には、相互接続バス1804及び従来技術でそれらに知られているコンピュータシステム1800の動作の従来のモードをもたらす方法を介して、通信する。例えば、プロセッサ1805は、コネクション1819を用いてシステムバス1804に接続される。同様に、メモリ1806及び光ディスクドライブ1812は、コネクション1819によってシステムバス1804に接続される。

説明された形態を実行することができるコンピュータの例は、IBM-PCと互換機、SUNスパークステーション、アップル Mac（登録商標）又は同様なコンピュータシステムを含む。

#### 【0054】

説明される画像処理方法は、コンピュータシステム1800を用いて実行され、説明される図2乃至17及び19乃至25の処理は、コンピュータシステム1800内で実行可能な1つ以上のソフトウェアアプリケーションプログラム1833として実装される。特に、方法のステップは、コンピュータシステム1800内で実行されるソフトウェア1833の命令1831（図18Bを参照）によって実現される。ソフトウェア命令1831は、1つ以上の特定のタスクをそれぞれ実行する1つ以上のコードモジュールとして形成される。ソフトウェアは、2つの別々の部分に分割され、第1部分及び対応するコードモジュールは、画像処理方法を実行し、第2部分及び対応するコードモジュールは、第1部分とユーザーとの間のユーザーインターフェースを管理する。

#### 【0055】

例えば、ソフトウェアは、以下で説明される記憶装置を含むコンピュータ読み取り可能な媒体に格納される。ソフトウェアは、コンピュータ読み取り可能な媒体からコンピュータシステム1800にロードされ、そして、コンピュータシステム1800によって実行される。そのようなソフトウェアを有するコンピュータ読み取り可能な媒体又はコンピュータ読み取り可能な媒体に格納されたコンピュータプログラムは、コンピュータプログラム製品である。コンピュータシステム1800のコンピュータプログラム製品の使用は、好ましくは、画像処理のための有利な装置を実現する。

#### 【0056】

ソフトウェア1833は、一般的には、HDD1810又はメモリ1806に格納される。ソフトウェアは、コンピュータ読み取り可能な媒体からコンピュータシステム1800にロードされ、コンピュータシステム1800によって実行される。従って、例えば、ソフトウェア1833は、光ディスクドライブ1812によって読み出される光読み取り可能なディスク記憶媒体（例えば、CD-ROM）1825に格納される。そのようなソ

ソフトウェアを有するコンピュータ読み取り可能な記憶媒体又はそれに格納されたコンピュータプログラムは、コンピュータプログラム製品である。コンピュータシステム1800のコンピュータプログラム製品の使用は、好ましくは、画像処理のための装置を実現する。

#### 【0057】

いくつかの例において、アプリケーションプログラム1833は、ユーザーに提供され、1つ以上のCD-ROM1825においてエンコードされ、対応するドライブ1812を介して読み出されるか、又は、代替的に、ネットワーク1820又は1822からユーザーによって読み出される。更に、ソフトウェアは、そのほかのコンピュータ読み取り可能な媒体からコンピュータシステム1800にロードすることもできる。コンピュータ読み取り可能な記憶媒体は、実行及び／又は処理のために、格納された命令及び／又はデータをコンピュータシステム1800に提供する任意の非一時的有形記憶媒体を参照する。そのような装置がコンピュータモジュール1801の内部又は外部であるかにかかわらず、そのような記憶媒体の例は、フロッピーディスク、磁気テープ、CD-ROM、DVD、ブルーレイディスク（登録商標）、ハードディスクドライブ、ROM又は集積回路、USBメモリ、光磁気ディスク、又は、PCMCIAカードなどのコンピュータ読み取り可能なカードを含む。コンピュータモジュール1801に対するソフトウェア、アプリケーションプログラム、命令及び／又はデータの供給に参与する一時的又は非有形コンピュータ読み取り可能な伝送媒体の例は、別のコンピュータ又はネットワーク装置とのネットワークコネクションに加えて、無線又は赤外線伝送路と、電子メール送信及びウェブサイトなどに格納された情報を含むインターネット及びイントラネットとを含む。

#### 【0058】

上述したアプリケーションプログラム1833の第2部分及び対応するコードモジュールは、ディスプレイ1814に描画される、又は、別の方法で示される1つ以上のグラフィカルユーザーインターフェース（GUI）を実現するために実行される。一般的なキーボード1802及びマウス1803の操作を介して、コンピュータシステム1800及びアプリケーションのユーザーは、GUIと関連するアプリケーションに対するコマンド及び／又は入力の制御を提供するために、機能的に適応可能な方法でインターフェースを操作する。機能的に適応可能なユーザーインターフェースのその他の形態は、ラウドスピーカー1817を介するスピーチプロンプト出力及びマイクロフォン1880を介するユーザボイスコマンド入力を利用するオーディオインターフェースなどで実現される。

#### 【0059】

図18Bは、プロセッサ1805及び「メモリ」1834の詳細な概略ブロック図である。メモリ1834は、図18Aのコンピュータモジュール1801によってアクセスすることができる（HDD1809及び半導体メモリ1806を含む）全てのメモリモジュールの論理的な集合体を示す。

#### 【0060】

コンピュータモジュール1801が最初に電源を入れられると、パワーオンセルフテスト（POST）プログラム1850は実行する。POSTプログラム1850は、一般的には、図18Aの半導体メモリ1806のROM1849に格納される。ソフトウェアを格納するROM1849などのハードウェア装置は、ファームウェアと称されることもある。POSTプログラム1850は、適切な機能を保証するために、コンピュータモジュール1801内のハードウェアを検査し、一般的には、正確な動作のために、プロセッサ1805、メモリ1834（1809、1806）及び一般的にはROM1849に格納された基本入出力システムソフトウェア（BIOS）モジュール1851をチェックする。POSTプログラム1850が成功裏に実行されたら、BIOS1851は、図18Aのハードディスクドライブ1810を起動する。ハードディスクドライブ1810の起動は、プロセッサ1805を介して実行するために、ハードディスクドライブ1810に常駐するブートストラップローダープログラム1852を動作させる。これは、オペレーティングシステム1853が動作を開始するRAMメモリ1806にオペレーティングシ

テム1853をロードする。オペレーティングシステム1853は、プロセッサ管理、メモリ管理、装置管理、記憶管理、ソフトウェアアプリケーションインターフェース及びグラフィックユーザーインターフェースを含む様々なハイレベル機能を実現するために、プロセッサ1805によって実行可能なシステムレベルアプリケーションである。

#### 【0061】

オペレーティングシステム1853は、コンピュータモジュール1801で動作している各処理又はアプリケーションが別の処理に割り当てられたメモリと衝突せずに実行するのに十分なメモリを有することを保証するために、メモリ1834（1809、1806）を管理する。更に、図18Aのシステム1800で利用可能な種々のタイプのメモリは、各処理が効率的に動作することができるよう、適切に用いなければならない。従って、集合メモリ1834は、どのようにメモリの特定のセグメントが割り当てられるのか（特に明記しない限り）を明らかにすることを目的としていないが、コンピュータシステム1800によってアクセス可能なメモリの一般的概念及びどのようにそれらを用いるのかを提供することを目的とする。

10

#### 【0062】

図18Bに示すように、プロセッサ1805は、制御ユニット1839、論理演算ユニット（ALU）1840及びキャッシュメモリとも称されるローカル又は内部メモリ1848を含む多数の機能モジュールを含む。キャッシュメモリ1848は、一般的に、レジスタ部に多数の記憶レジスタ1844乃至1846含む。1つ以上の内部バス1841は、これらの機能モジュールを機能的に相互接続する。プロセッサ1805は、一般的には、コネクション1818を用いて、システムバス1804を介して外部装置と通信するための1つ以上のインターフェース1842も有する。メモリ1834は、コネクション1819を用いてバス1804に接続される。

20

#### 【0063】

アプリケーションプログラム1833は、条件付き分岐及びループ命令を含む一連の命令1831を含む。プログラム1833は、プログラム1833の実行に用いられるデータ1832も含む。命令1831及びデータ1832は、記憶場所1828、1829、1830及び1835、1836、1837にそれぞれ格納される。命令1831及び記憶場所1828乃至1830の相対的なサイズに依存して、特定の命令は、記憶場所1830に示される命令によって表されるように、単一の記憶場所に格納される。また、命令は、記憶場所1828及び1829に示される命令セグメントによって表されるように、各々が別々の記憶場所に格納される多数の部分にセグメント化される。

30

#### 【0064】

一般的に、プロセッサ1805は、その中で実行される命令のセットを与えられる。プロセッサ1805は、プロセッサ1805が別の命令のセットを実行することに対応する後続入力を待つ。各入力は、図18Aに全て示された、1つ以上の入力装置1802、1803によって生成されたデータ、ネットワーク1820、1822のうちの1つを越える外部ソースから受け取ったデータ、記憶装置1806、1809のうちの1つから読み出したデータ又は対応するリーダー1812に挿入された記憶媒体1825から読み出したデータを含む、多数のソースのうちの1つ以上から提供される。命令のセットの実行は、場合によっては、データの出力をもたらす。実行は、データ又は変数をメモリ1834に格納することを含む。

40

#### 【0065】

開示された画像処理の形態は、対応する記憶場所1855、1856、1857のメモリ1834に格納された入力変数1854を用いる。画像処理の形態は、対応する記憶場所1862、1863、1864のメモリ1834に格納される出力変数1861を生成する。中間変数1858は、記憶場所1859、1860、1866及び1867に格納される。

#### 【0066】

図18Bのプロセッサ1805を参照するに、レジスタ1844、1845、1845

50

、論理演算ユニット（ALU）1840及び制御ユニット1839は、プログラム1833を作り出している命令セットの命令ごとに「フェッチ、デコード、エクセキュート」サイクルを行うために必要なマイクロオペレーションのシーケンスを行うために協同する。各フェッチ、デコード、エクセキュートサイクルは、

（i）記憶場所1828、1829、1830から命令1831を取り出す又は読み出すフェッチ動作、

（ii）制御ユニット1839がどの命令が取り出されたのかを決定するデコード動作、

（iii）制御ユニット1839及び／又はALU1840が命令を実行するエクセキュート動作、

を有する。

#### 【0067】

その後、次の命令のための更なるフェッチ、デコード、エクセキュートサイクルが実行される。同様に、記憶サイクルは、制御ユニット1839が記憶場所1832に値を格納する又は書き込むことによって行われる。

#### 【0068】

図2乃至17及び19乃至25の処理の各ステップ又はサブプロセスは、プログラム1833の1つ以上のセグメントと関連し、プログラム1833の注目セグメントのための命令セットの命令ごとにフェッチ、デコード及びエクセキュートサイクルを行うために、プロセッサ1805におけるレジスタ部1844、1845、1846、ALU1840及び制御ユニット1839の協同によって行われる。

#### 【0069】

画像処理方法のいくつかの部分は、所望の画像処理の機能又はサブ機能を行う1つ以上の集積回路などの専用ハードウェアにより選択的に実行される。そのような専用ハードウェアの例は、例えば、画像のフーリエ変換を行うことを補助するために、グラフィックプロセッサ、デジタルシグナルプロセッサ、又は1つ以上のマイクロプロセッサ及び関連メモリを含む。

#### 【0070】

フーリエタイコグラフィイメージングによってサンプルのFPM画像をキャプチャするのに用いられる処理200の一般的な概要は、図2に示される。FPMキャプチャ画像を処理することによってサンプルの結合スペクトル画像を生成する処理300の一般的な概要は、図3に示される。処理200及び300は、図18Aのコンピュータシステム1800を用いて行われる、いくつかが手動で又は自動で行われる種々のステップ及び特定の処理ステップを含む。そのような処理は、一般的には、タイコグラフィイメージングを行うために、コンピュータ1801のプロセッサ1805によって実行可能なソフトウェアアプリケーションを介して制御される。

#### 【0071】

処理200において、ステップ210では、試料が顕微鏡ステージ114の上に随意的にロードされる。そのようなロードは、自動化される。いずれにしても、試料102は、イメージングのために位置決めされることを必要とする。次に、ステップ220では、試料は、それが焦点面に存在して顕微鏡101の視野内にあるように位置決めするために移動させられる。そのような移動は、随意的であり、手動で実行される、又は、コンピュータ1801の制御の下でステージ114によって自動化される。次に、適切に位置決めされたサンプルとともに、ステップ240乃至260は、試料102を含む全体のスライドの複数の照明配置の所定のセットのための試料の画像のセットをキャプチャ及び格納するループ構造を定義する。一般的に、これは、特定の位置から、又は、特定の角度で試料を照明することによって実現される。可変照明器108がLEDマトリクスなどのLEDのセットで形成される場合において、これは、個々のLEDを順々にスイッチングすることによって実現される。それらが処理される順に（照明角が大きくなる順に）FPM画像をキャプチャすることが好ましいが、照明の順序は任意である。これは、FPM画像キャプ

10

20

30

40

50

チャの完了より前に処理が開始される場合、キャプチャFPM画像の処理が始められる前の遅延を最小化する。

#### 【0072】

ステップ250は、次の適切な照明配置を設定し、次いで、ステップ260では、FPM画像104がカメラ103でキャプチャされ、(図18AのHDD1810などの)データ記憶装置106に格納される。キャプチャ画像104は、ハイダイナミックレンジ画像、例えば、種々の露光時間でキャプチャされた1つ以上の画像から形成されるハイダイナミックレンジ画像である。適切な露光時間は、照明配置の特性に基づいて選択される。例えば、可変照明器がLEDマトリクスである場合、これらの特性は、現在の配置におけるスイッチが入れられたLEDの照明強度を含む。

10

#### 【0073】

ステップ270は、全ての照明配置が選択され、次の光学的配置でキャプチャするために処理がステップ240に戻らないかをチェックする。全ての所望の配置がキャプチャされた場合、方法200は完了する。

#### 【0074】

キャプチャFPM画像104のセットから再構成又は結合スペクトル画像110を生成する方法300は、図3を参照して以下に更に詳細に説明される。方法300は、好ましくは、中間的な一時記憶のためのメモリ1806を用いている間、HDD1810に格納された画像に作用しているプロセッサ1805によるソフトウェアアプリケーションの実行によって行われる。

20

#### 【0075】

方法300は、プロセッサ1805が試料102のキャプチャFPM画像104のセットを取り出し、キャプチャ画像104のそれぞれを空間的に区分するステップ310を開始する。図4A及び図4Bは、画像の適切な区分を示す。図4Aの矩形410は、幅420及び高さ430によって形成されるサイズの単一のキャプチャ画像104を示す。サイズは、一般的に、カメラ103のセンサの解像度(例えば、5616×3744ピクセル)に対応する。ステップ310において、矩形410は、隣接する区分445の各対の間の重なりを備えた規則的なグリッドで等しいサイズの正方形領域440に区分される。交差斜線の区分450は、右の区分455及び下の区分460に隣接し、これらの3つの区分の拡大図は、図4Bに示される。図示された空間区分のそれぞれは、サイズディメンション465×サイズディメンション475を有し、一般的には、例えば、150×150ピクセル(即ち、ディメンション465=150ピクセル、及び、ディメンション475=150画素)である。重なり領域470及び480のx及びy次元のそれぞれは、適切なサイズ、10ピクセルを有する。

30

#### 【0076】

重なり領域は、区分することが視野を正確にカバーするために、キャプチャ画像104の一面に種々のサイズを取る。また、重なり領域は、固定されていてもよく、その場合、区分することは、キャプチャFPM画像の境界のまわりの小領域を省略する。各区分のサイズ及び区分の総数は、メモリ使用及び処理時間に関してシステムの全体の性能を最適化するために変動する。区分画像のセットは、キャプチャ画像のセットのそれぞれに適用された区分領域の幾何図形的配置(geometry)に対応して形成される。例えば、区分450は、区分のそのようなセットの1つを形成するために、スライドの同一の空間領域をカバーする各キャプチャ画像から選択される。

40

#### 【0077】

ステップ320乃至340は、キャプチャ画像の区分のセットを順々に処理するループ構造を定義する。区分のセットは、より速いスループットのために、並行して処理する。ステップ320は、キャプチャ画像の区分の次のセットを選択する。次いで、ステップ330は、区分画像のセットから、再構成区分画像を生成する。各再構成区分画像は、メモリ1806又は1810に一時的に格納される。このステップは、図5に関して、以下で更に詳細に説明される。各再構成区分画像は、実質的に、キャプチャ画像のそれぞれの対

50

応する領域 440 に対応する区分であるが、より高い解像度である。また、再構成部分画像は、位相情報を有しているため、複雑である。ステップ 340 は、キャプチャ画像の区分画像の全てのセットが処理されているかをチェックし、そうであるなら、処理はステップ 350 に続き、そうでないなら、処理はステップ 320 に戻る。

#### 【0078】

ステップ 350 では、単一の結合スペクトル画像 110 を形成するために、各区分領域に対応して形成される 1 つの再構成部分画像を含む再構成部分画像のセットが結合される。結合スペクトル画像 110 は、画像 110 を形成する図 3 の方法 300 の処理の特定の本質を考慮して図面に示されるように、選択的又は追加的に再構成画像と称される。画像を結合する適切な方法は、図 4 A を参照して理解される。区分セットによってカバーされたキャプチャ画像視野に対応する結合スペクトル画像が定義され、結合スペクトル画像は、区分画像に関連する再構成区分画像のスケールアップと同一のファクターによって、キャプチャ画像に関連してスケールアップされる。各再構成部分画像は、プロセッサ 1805 によって、同一の比率でスケールアップされた区分場所に対応する場所での結合スペクトル画像の上に合成される。効率的な合成方法が存在し、この目的のために用いられる。理想的には、合成は、領域 445 のアップスケールされた同等のものによって与えられた重なり領域における隣接する再構成部分画像の内容を混合する。ステップ 350 は、方法 300 の処理を完了する。方法 300 の再構成処理は、複数の画像の空間区分に機能する間、空間区分の結合スペクトル特性を有する再構成画像を形成するために動作し、よって、結合スペクトル画像と称される。

#### 【0079】

ここで説明された形態は、図 8 A に示す大円 804 によって概略的に示されるような相対的に高価なシステム（例えば、高 NA レンズを備える）に対抗して、スペクトルが図 8 A のフーリエ表現において小円 802 によって概略的に示される部分スペクトル画像をキャプチャする相対的に安価な光学系（例えば、低 NA レンズ、小開口）を提供するように機能する。これは、フーリエ空間において、パターンに従ってキャプチャ画像のスペクトル領域をマッピングすること、及び、結合スペクトル画像を形成するためのパターンにおける隣接するスペクトル領域の間の関係を用いることによって実現される。図 8 B は、2 つの重なり円を示し、各円は、特定の照明角における対応するキャプチャ画像のフーリエ成分を代表するスペクトル領域である。各円の幅 818 は、レンズ又はその他の光学部品の受光角  $\theta_F$  に対応し、隣接する円の間のシフト 816 は、照明角、又は、更に具体的には、キャプチャ画像の照明角の差によって決定される。図 8 C は、（対応するキャプチャ画像からの）複数の円が、どのように図 8 A に示す大円 804 の相対的に大きな受光角に対抗することを提供するためのオーバーラップマトリクスに徐々にマッピングされるのかを示す部分（1）乃至（4）を有する。説明された形態における処理が行われるフーリエ空間は、マッピングを介して角度に関連する横波数ベクトルに関して定義される。

#### 【0080】

区分画像のセットから再構成区分画像を生成するステップ 330 で用いられる方法 500 は、図 5 を参照して、以下で更に詳細に説明される。方法 500 は、好ましくは、プロセッサ 1805 によって実行されるソフトウェアを用いて実施される。

#### 【0081】

まず、ステップ 510 では、再構成区分画像がプロセッサ 1805 によって初期化される。画像は、好ましくは、2D フーリエ変換によってフーリエ空間に変換されたキャプチャ画像のそれと同じピクセルサイズを備えたフーリエ空間において定義される。なお、初期化された画像の各ピクセルは、実成分及び虚数成分を備える複素数を格納する。初期化された画像は、図 7 B の破線円によって示される領域などの可変的に照明されたキャプチャ画像に対応するフーリエ空間領域の全てを含むために十分に大きい。

#### 【0082】

なお、代替の実施形態において、再構成区分画像は、対応するキャプチャ画像が処理されるにつれて、連続するフーリエ空間領域のそれぞれを含むように動的に増大するサイズ

で生成される。

#### 【0083】

ステップ510において再構成区分画像が初期化されると、ステップ520乃至570は、繰り返し回数までループする。繰り返しの更新は、再構成（結合スペクトル）画像のエラーを低減するために、画像データの潜在的な位相を解像するのに用いられる。繰り返し回数は、固定され、好ましくは、4と15の間であり、又は、再構成アルゴリズムに関して収斂基準をチェックすることによって動的に設定する。

#### 【0084】

ステップ520は、次の繰り返しを開始し、次いで、ステップ540乃至560は、ステップ310で生成されたキャプチャ画像の区分画像のセットの画像を介して進める。ステップ540は、セットから次の画像を選択し、次いで、ステップ550は、フーリエ空間において、セットの現在選択された区分画像に基づいて、再構成区分画像を更新する。このステップは、図6を参照して、以下で更に詳細に説明する。次いで、処理は、セットにおける全ての画像が処理されたかをチェックするステップ560に継続し、そして、そうでなければ、ステップ540に戻り、そうであれば、ステップ570に継続する。行うべき繰り返しがあるなら、処理は、ステップ570から、ステップ520に戻り、又は、繰り返しが完了しているなら、ステップ580に継続する。

#### 【0085】

方法500の最後のステップ580は、再構成区分画像において、それをもとの実空間に変換する逆2Dフーリエ変換を行うプロセッサ1805を用いることによって生じる。

#### 【0086】

単一の区分画像に基づいて再構成区分画像を更新するステップ550で用いられる方法600は、図6を参照して、以下で更に詳細に説明される。

#### 【0087】

ステップ610において、プロセッサ1805は、現在選択された区分画像に対応する再構成区分画像のスペクトル領域を選択する。これは、試料のフーリエ空間表現、単一のキャプチャ画像に関連するスペクトル領域705を示す破線円、及び、照明の配置に対応する実線矢印によって示される横波数ベクトル710を示す図7Bに示されるように実現される。スペクトル領域705は、円領域の内側又は外側で再構成区分画像のスペクトル表現において各ピクセルを割り当て、領域の外側で0を、領域の内側で1を、全てのピクセルに乗算することによって、選択される。また、補間は、ピクセル配列上のスペクトル領域配列の近似化に関連するアーチファクトを避けるために、境界近傍のピクセルに対して用いることができる。この場合、境界の周囲のピクセルは、0から1の範囲の値で乗算される。

#### 【0088】

なお、可変照明器108が試料12を平面波で照明しないのであれば、任意の照明配置に対する入射角は、試料にわたって、種々の区分の間で変化する。これは、単一の照明配置に対応するスペクトル領域のセットが種々の区分に対して異なることを意味する。

#### 【0089】

随意的に、スペクトル領域の信号は、光学の収差を処理するために変更される。例えば、スペクトル信号は、特定の瞳収差を処理するために、位相関数で乗算される。位相関数は、キャリブレーション方法を介して、例えば、瞳収差関数のいくつかのパラメータに対する（テスト試料に対して高解像度画像の生成を行うときに形成される）収斂メトリックを最適化することによって決定される。瞳関数は、視野上の入射照明のローカル角度の僅かな差異に起因して、結果的に、種々の区分で異なる。

#### 【0090】

次に、ステップ620では、スペクトル領域からの画像データは、プロセッサ1805によって、キャプチャ画像区分と同じ解像度で目標画像を形成するために、フーリエ空間から実空間に変換される。スペクトル領域は、逆2Dフーリエ変換を含む変換より前に、ゼロ詰めされる。ステップ630では、目標画像の振幅が、対応する（現在の）区分画像

の振幅と一致するように設定される。振幅は、（現在の）区分画像のRAWピクセル強度値の平方根をとることによって得られる。目標画像の複雑な位相は、このステップでは変更されない。ステップ640では、目標画像は、スペクトル画像を与えるために、フーリエ変換される。最後に、ステップ650では、ステップ610で選択された再構成区分画像のスペクトル領域の信号は、ステップ640で形成されたスペクトル画像（フーリエ空間目標画像）のスペクトル領域からの対応する信号に置き換えられる。なお、アーチファクトに関連した境界を処理するために、いかなる境界ピクセルも含まないスペクトル領域のサブセットに置き換えることが好ましい。スペクトル領域の信号が、収差を処理するために、ステップ610で変更されたならば、逆変更は、この段階での再構成区分画像の領域を置き換えることより前に、ステップ650の一部として行われる。

10

#### 【0091】

##### 概要

ここで開示される具体的な形態は、フーリエタイコグラフィによって少なくとも2つの顕微鏡スライドを撮像する。バーチャルスライド画像110の分析を補助するために共通の特徴が位置合わせされ、それらがユーザーに提供されるように、コンピュータモジュール105は、再構成（結合スペクトル）バーチャルスライド画像110の対を位置合わせするために、本開示の一側面としての図9の画像レジストレーション方法900を用いる。スライドは、サンプルA及びサンプルBと称される。画像レジストレーション方法900は、レジストレーション情報とともに、対の再構成画像を形成するためのキャプチャ画像のセットを処理する。レジストレーション情報は、一般的には、再構成画像の1つに適用するディストーションマップの形態をとる。以下の説明において、サンプルBは、サンプルAを備える視覚レジストレーションにあるようにゆがめられる。キャプチャFPM画像のセットは、光学的配置が同様である画像のセットを含む。この説明において、光学的配置は、任意の画像キャプチャに関連する横波数ベクトルを設定するために選択される照明角及び／又は走査開口を参照する。特に、特定の照明角又は走査開口の位置は、試料のスペクトルの部分がキャプチャ強度画像によって表されることを指定するために、エンコードされる。このエンコードは、画像のメタデータ又はヘッダーに格納されたキャプチャ画像に関連する横波数ベクトルの形態であってもよい。

20

#### 【0092】

同一又は同様な光学的配置を用いてキャプチャされた画像は、スペクトルの同一の部分に対応する画像情報を示し、レジストレーションアルゴリズムによる分析に好適である。それらは、同一のFPM装置を用いてキャプチャされる、又は、独立したFPM装置を用いてキャプチャされる。キャプチャ画像は、再構成から、又は、再構成より前に、対のスライドのためのレジストレーション情報を形成するために用いられ、これらのサンプルのうちの少なくとも1つの再構成と並行して行われるサンプルのレジストレーションを可能にする。

30

#### 【0093】

ディスプレイシステム107（1814）は、バーチャルスライド画像110の全体又は部分を表示する。コンピュータモジュール105（1801）は、ユーザーへの提示の前に、画像を強調するために、バーチャルスライド画像110の情報を更に処理することができる。このプロセスは、ユーザーへの診断支援及び／又はその他の潜在的強化を与えるために、画像外観を変更する形態をとることができる。更に、ディスプレイシステム107は、1つ以上のバーチャルスライド画像110を同時に表示する。

40

#### 【0094】

##### 第1の形態

図9は、本開示における画像レジストレーションの実施形態のデータ処理アーキテクチャの概略表現である。FPMは、スライドに置かれた第1試料（サンプルA）の異なる光学的配置を備えた複数の画像910をキャプチャするために、ステップ905で用いられる。同様に、複数の画像920は、ステップ915で、FPMを用いて、別のスライドに置かれた第2試料（サンプルB）でキャプチャされる。画像910及び920は、空間画

50

像であり、各画像は、周波数の狭いバンドに対応する。画像 910 と画像 920 とは、結合スペクトル画像を与えるために、それぞれ結合する。このように、画像 910 及び 920 の個々の画像のそれぞれは、部分スペクトル画像を示す。同一の光学的配置に対応する少なくとも 1 つの対、又は、好ましくは、複数の対のサンプル A 及びサンプル B の画像は、結合ディストーション推定 935 を得るための幾何ディストーション推定及び結合処理 930 への入力として、結合ディストーションマップの形式で、選択される。各対の部分スペクトル画像は、全ての対が空間的に一致している間、それらが同一又は実質的に同一の光学的配置の下でキャプチャされているので、スペクトル的に一致している。望ましくは、同一の光学的配置の下でキャプチャは、実質的に、同一の照明設定を含む。対のための部分スペクトル画像は、スペクトル情報が相対的に低い（即ち、横波数ベクトルが画像の低周波数部分に関連する）光学的配置に対応するように、一般的には選択される。プロセス 930 は、1 つ以上の対の対応する部分スペクトル画像から導出された画像を位置合わせするために動作する。ステップ 930 を行うのに好適な方法 1400 は、図 14 を参照して、以下で更に詳細に説明される。

#### 【0095】

具体的な実施形態において、第 1 スライドに関連する第 1 部分スペクトル画像が選択され、第 2 スライドの対応する部分スペクトル画像が識別される。識別は、キャプチャ 905 の間に用いられた、第 1 スペクトル画像に関連する第 1 照明条件を識別すること、及び、第 2 スライドの画像 920 のキャプチャ 915 の間に用いられた照明条件を分析することによって行われる。第 2 スライドの画像 920 のキャプチャ 915 に関連する照明条件と、第 1 照明条件との比較は、同様な照明条件を選択するために用いられる。選択された同様な照明条件によって、第 2 の複数の画像からの関連強度画像（第 2 スペクトル画像）が選択され、これにより、単一の対の第 1 及び第 2 スペクトル画像を形成する。サンプル A の FPM キャプチャ画像 910 は、サンプル A の結合スペクトル画像 945 を効率的に再構成する（上述した方法 300 などの）位相リカバリ処理 940 に対する入力として用いられる。同様に、サンプル B のキャプチャ FPM 画像 920 は、サンプル B の結合スペクトル画像 955 を再構成する位相リカバリプロセス 950（方法 300）に対する入力として選択される。結合ディストーション推定（ディストーションマップ）935 は、処理 960 によって、再構成結合スペクトル画像 955 に適用され、これにより、サンプル A の画像 945 に登録されたサンプル B の画像 970 を得る。

#### 【0096】

図 9 の形態から、再構成画像 945 及び 955 のいずれか 1 つ又は両方に基づいて、医師が医学的診断を行うことができると理解される。更に、システム 100 は、臨床医によって分析できるように、出力されたディストーションマップを、表示再生のための対応するディスプレイ装置 1814 に送る。ディストーションマップ及び 1 つ以上の結合スペクトル画像などの画像の並列再生は、画像の診断及び／又はエラーを補助するために用いられる。例えば、それらは、結合スペクトル画像の高ディストーションの領域を強調することができる。例えば、登録画像 970 を決定するための、再構成画像 945、945 のうちの少なくとも 1 つを備えるディストーションマップの適用を介して、画像 945 及び 970 を用いた医学的診断を更に容易にするための、より大きなイメージングオプションを医師に提供する。例えば、形態は、ディストーションマップのゆがみの範囲を強調する機会を提供する。これは、例えば、コンピュータ支援診断の目的のために、特に、許容限界内のレジストレーションによって補正可能である過度なゆがみの場合に、キャプチャ画像データが信頼できないことを示す。上述したように、ナチュラルな試料について、対象スペクトルの種々の領域は、完全には独立していないが、それらは、完全に依存してもしない。スペクトルの制限領域又は領域のセットの信号を与える、そのような試料のフル対象スペクトルを高精度に推定することは、一般的に、可能ではない。従って、異なる光学的配置に対応する FPM キャプチャ画像は、情報量で異なる。隣接する波数ベクトルに対応する FPM キャプチャ画像について予期されるように、スペクトル領域が部分的に重なっていても、これは正しいと予期される。軸上 FPM キャプチャ画像（又は DC 画像又はゼ

10

20

30

40

50

ロ横波数ベクトル画像)は、ローパスフィルタ、高解像度画像のダウンサンプルバージョンとして現れる。その他の光学的配置についてのFPM画像は、光学的配置に対応する横波数ベクトルを中心とする高周波数パスバンドを備えたバンドパスフィルタとして現れる。空間構造は、バンドパスフィルタ効果によって変更され、勾配のような画像を結果として生じる。例えば、階段状の強度変化を備えるエッジは、線として現れる。しかしながら、重要な構造情報は、空間的に局所化されて残存し、適切なディストーションマップを生成することができる。

#### 【0097】

スペクトルの種々の部分は、スペクトルの種々の部分からのディストーションマップが部分的に独立であるように、部分的に独立であると考えられる。結果として、異なるFPM画像対から得られたディストーションマップは、異なる、独立したエラーを有しそうである。従って、独立したエラーを有するディストーションマップを結合することによって、より高精度なディストーションマップ推定が実現される。この仮定は、合成試料のためのシミュレーションされたテストデータからディストーションマップを算出し、既知のシミュレーショングラントゥールスに対するディストーションマップの精度をチェックすることによって証明することができる。現実的な合成試料について、複数の異なる部分スペクトル画像から導出されるディストーションマップを結合するときに、ゆがみ推定の精度が改善する。

#### 【0098】

ディストーションは、一般的には、補間に対して滑らか及び従順であると预期されるため、低解像度部分スペクトル画像(910, 920)から生成された低解像度結合ディストーションマップ(935)は、高解像度画像(例えば、955)のレジストレーションに好適である。

#### 【0099】

いくつかのアプリケーションについて、ディストーションマップ935をサンプルBの結合スペクトル画像に適用することが必要ではない。ディストーションマップ935は、サンプルA及びBの間の差異を示すために用いられる。例えば、医師がサンプルの間の差異をより詳細に、且つ、容易に観察及び調査することができるよう、ディストーションマップ935は、サンプルA 945及びB 955の再構成画像とともに、視覚的に提示される。また、サンプルA 945及びB 955のいずれか及び両方の再構成画像が生成される前に、ディストーションマップ935は生成される。

#### 【0100】

また、各低解像度ディストーションマップ935は、関連信頼スコア又は基準を有し、それらは、結合ディストーションマップを形成するために、一緒に結合するためのディストーションマップのベストセットを選択するために用いられる。信頼スコアは、結合ディストーションマップが登録再構成画像の生成に用いるための十分に高い品質を有しているかどうかを決定するために用いられる。

#### 【0101】

それらが高精度に位置合わせされるべきであるならば、満たさなければならない試料キャプチャ画像のいくつかの制約がある。スライドの間に十分な構造的類似性がなければ、位置合わせは失敗する。発明に従って処理する場合、各対のキャプチャ画像が十分な構造的類似性を含むことが重要である、即ち、アライメントを行う各スペクトル的なバンド制限画像対内に十分な構造的類似性がある。特定のスペクトル領域がそのような情報を含まない場合において、対応するキャプチャ画像は、位置合わせに含めるべきではない。試料スライドが同一の染色及び十分に小さい中間層間隔を備えた組織試料の連続した層から選択されるならば、我々は、高い空間周波数よりも低い空間周波数での構造的類似性の量が大きくなると预期する。これは、低い空間周波数(例えば、傾斜照明FPMについては、光軸により近い照明角でキャプチャされたそれら)に対応する画像キャプチャ対のセットを用いることがよい理由である。

#### 【0102】

図10Aは、方法900の様々な処理ステップを行うために用いられる単一のFPM装置及び2つのプロセッサがあるシステムのための処理タイミング及び同期を示す。例えば、これは、プロセッサ1805がデュアルコアプロセッサである場合、又は、2つのプロセッサ1805がコンピュータ1801で用いられる場合である。図10Aの縦軸は、時間を示し、各処理ステップの高さは、相対的な又は比較的な処理時間に対応する。各ステップの正確な処理時間は、画像に関連する数及び光学的配置を含むFPMの設定パラメータに依存し、FPM再構成及びディストーションマップ生成ステップで用いられた様々なパラメータにも依存する。

#### 【0103】

図10Aに示すように、FPMは、まず、ステップ905に対応するサンプルAの画像をキャプチャし、次いで、ステップ915のためのサンプルBの画像をキャプチャする。サンプルAの十分なFPM画像がキャプチャされた場合（即ち、処理905の終了の後又は若干前）、ステップ940でのサンプルAの結合スペクトル画像の生成は、プロセッサ1において開始することができる。このステップが完了し、サンプルBの十分なFPM画像がキャプチャされたら、プロセッサ1は、ステップ950に従って、サンプルBの結合スペクトル画像の生成を始める。ディストーションマップ935の生成は、プロセッサ1における再構成と並行して、プロセッサ2において行われる。このディストーションマップ生成は、図10Aに示されるように、両方のサンプルのFPM画像の相対的に小さいサブセットがキャプチャされたら、行われる。図10Aに示すディストーションマップ生成の終了時間は、ステップ915に関連して説明される。ディストーションマップ生成の結  
末（conclusion）は、いくつかの実施形態において、FPM画像の完全キャプ  
チャの終了の前に生じる。各画像の再構成が完了する場合（ステップ940及び950の  
それぞれの結末）、ステップ960において、プロセッサ2は、ディストーションマップ  
を再構成画像に適用することができる。図10Aに示されるように、ステップ960にお  
けるゆがみ（ディストーションマップ）のアプリケーションは、ステップ950における  
画像サンプルBの再構成の後に開始される。ディストーションマップが（ステップ940  
からの）画像サンプルAの再構成に適用される必要があるならば、そのようなアプリケー  
ションは、この例では、ステップ935におけるディストーションマップの生成の後に直  
ちに開始することができる（不図示）。

#### 【0104】

図10Bは、方法900の様々な処理ステップを行うために用いられる2つのFPM装置及び3つのプロセッサがあるシステムのための処理タイミング及び同期を示す。3つのプロセッサは、例えば、クワッドコアプロセッサの一部である。図10Bにおいて、2つのFPMは、ステップ905でサンプルAのFPM画像を、ステップ915でサンプルBのFPM画像を同時にキャプチャする。例えば、図25を参照して以下で説明されるように、サンプルA及びBの十分なFPM画像がキャプチャされると、プロセッサ1は、ディストーションマップを生成することを開始する。サンプルA及びBの十分なFPM画像がそれぞれキャプチャされた後、プロセッサ2及び3は、ステップ940でサンプルAの再構成画像を、ステップ950でサンプルBの再構成画像を、実質的に同時に又は並行して生成することを開始することができる。サンプルB画像が再構成されると、ディストーションマップは、既に生成され、ステップ960に従って適用することができる。この実施形態に適切な処理フローの多くのバリエーションが用いられることは明らかである。また、プロセッサのうちの多数のプロセッサ及び処理ステップの形態が用いられる。例えば、図10Bのゆがみ適用ステップ960は、3つのプロセッサのいずれかにおいて行われる。

#### 【0105】

図11は、図9に関連する形態1100の概略フロー図である。単一のFPMがサンプルA及びサンプルBの画像を取得するために用いられる場合に、この形態1100が好適である。第1実行シーケンス1105は、ステップ1110、1120、1130、1140及び1150を有し、例えば、第1プロセッサにおいて実行することができる。第2

実行シーケンス1160は、ステップ1170を有し、第2プロセッサにおいて実質的に並行して実行することができる。プロセッサは、通信し、例えば、第2プロセッサは、第1プロセッサ及び第2プロセッサのそれぞれと接続するFPM装置からキャプチャ画像を受け取ることができる。更に、第2プロセッサは、更なる処理のために、例えば、ディストーションマップを結合スペクトル画像又は強調された高ディストーション領域に適用するために、結果ディストーションマップを、もとの第1プロセッサに通信することができる。選択的又は追加的に、第2プロセッサは、それが臨床医によって分析できるように、出力ディストーションマップを、表示再生のための対応するディスプレイ装置1814に送ることができる。ディストーションマップ及び1つ以上の結合スペクトル画像などの画像の並列再生は、結合スペクトル画像における高ディストーションの領域を強調するために用いられる。

10

#### 【0106】

ステップ1110では、方法200において説明したように、FPMを用いて、サンプルAのFPM画像910がキャプチャされる。ステップ1120では、方法300において説明したように、キャプチャ画像910を用いて、サンプルA 945の結合スペクトル画像1125が生成される。ステップ1130では、方法200において説明したように、サンプルBのFPM画像920がキャプチャされる。キャプチャFPM画像910及び920は、第1実行シーケンスと並行して動作する第2実行シーケンス1160に渡される。ステップ1170において、第2実行シーケンスは、第1実行シーケンスのステップ1150に送られる結合ディストーションマップ935を生成する。ステップ1130の後、第1実行シーケンスは、方法300において説明したように、キャプチャFPM画像920を用いて、サンプルB 955の結合スペクトル画像を生成するステップ1140に継続する。ステップ1150では、サンプルAの結合スペクトル画像におけるピクセル座標ごとの位置をサンプルBの結合スペクトル画像1145における座標にマッピングすることによって、ステップ1170から受け取った画像ディストーションマップ935に基づいて、サンプルB 955の結合スペクトル画像がゆがめられる。代替（不図示）として、ステップ1150は、ディストーションマップ935をサンプルAの結合スペクトル画像1125に適用することができる。次いで、ピクセル値は、マッピングされた位置を用いて、サンプルBの結合スペクトル画像1145に補間され、ディストーションマップ970は、サンプルBの結合スペクトル画像1145からの補間値を含むが、サンプルAの結合スペクトル画像1125と同一のサイズで再構成される。3次補間法は、ゆがみの間の補間として用いられることが望ましく、許容画質を生み出す。しかしながら、本開示の範囲を逸脱せずに、バイリニア、サイン又はスプライン補間などのその他の補間技術も用いられることが理解される。

20

30

#### 【0107】

上記の形態は、多くの利点をもたらす。まず、それらは、再構成処理が行われている間、ディストーションマップの生成を提供する。更に、形態は、再構成の間、ゆがみを行えること、例えば、図10Aから説明されるように、サンプルBが再構成されている間、ゆがみがサンプルAの再構成に適用されることを提供する。

#### 【0108】

ゆがみ結合スペクトル画像970の演算において、更なる処理が登録画像で生じ、又は、2つの画像（即ち、サンプルAの再構成された結合画像、及び、登録されたサンプルBの結合スペクトル画像）は、位置合わせされたそれらの特徴を備える2つの画像の間でスイッチングすることによって、交互に見られる。

40

#### 【0109】

図12は、図11の形態1100に対する代替概略フロー図であり、実行は、3つの並行シーケンスを有する形態1200において行われる。形態1200は、ディストーションマップの並行生成に加えて、サンプルA及びサンプルBのための再構成画像の生成を並行して行うことを可能にする。第1実行シーケンス1205は、ステップ1210、1220、1230及び1240を有し、例えば、図10Bに示すようなプロセッサ2におい

50

て実行される。第2実行シーケンス1250は、ステップ1260を有し、例えば、図10Bに示すようなプロセッサ3において実行される。第3実行シーケンス1270は、ステップ1280を有し、例えば、図10Bに示すようなプロセッサ1において実行される。プロセッサ1、2及び3は、通信する。例えば、プロセッサ2は、プロセッサのそれぞれに接続されたFPM装置からキャプチャ画像を受け取ることができる。更に、プロセッサ1は、更なる処理のために、結果ディストーションマップを、もとのプロセッサ3に通信することができる。

#### 【0110】

ステップ1210では、方法200において説明したように、FPMを用いて、サンプルAのFPM画像910がキャプチャされる。キャプチャFPM画像910は、例えば、それらがキャプチャされながら、第1実行シーケンスと並行して動作する第2実行シーケンス1250及び第3実行シーケンス1270に渡される。ステップ1260では、方法300において説明したように、キャプチャ画像910を用いて、サンプルA 945の結合スペクトル画像が生成される。第3実行シーケンス1270のステップ1280は、第1実行シーケンスのステップ1240に送られる結合ディストーションマップ935を生成する。

#### 【0111】

ステップ1210の後、第1実行シーケンス1205は、方法200において説明したように、サンプルBのFPM画像920がキャプチャされるステップ1220に継続する。ステップ1230では、方法300において説明したように、キャプチャ画像920を用いて、サンプルB 955の結合スペクトル画像が生成される。ステップ1240では、サンプルAの結合スペクトル画像におけるピクセル座標ごとの位置をサンプルBの結合スペクトル画像における座標にマッピングすることによって、ステップ1280から受け取った画像ディストーションマップ935に基づいて、サンプルB 955の結合スペクトル画像がゆがめられる。

#### 【0112】

図13は、図10Bに関連する形態1300の概略フロー図である。第2FPMがサンプルBの画像を取得するために用いられる場合に、形態1300は好適であり、並行キャプチャを可能にする。第1実行シーケンス1305は、ステップ1310及び1320を有する。第2実行シーケンス1250は、ステップ1340、1350及び1360を有する。第3実行シーケンス1370は、ステップ1380を有する。実行シーケンスは、互いに通信する対応するプロセッサによって行われる。

#### 【0113】

第1実行シーケンスのステップ1310では、方法200において説明したように、FPMを用いて、サンプルAのFPM画像910がキャプチャされる。キャプチャFPM画像910は、第1実行シーケンスと並行して動作する第3実行シーケンス1370に渡される。ステップ1310の後、第1実行シーケンスは、方法300において説明したように、キャプチャ画像910を用いて、サンプルA 945の結合スペクトル画像が生成されるステップ1320に継続する。

#### 【0114】

第2実行シーケンスのステップ1340では、方法200において説明したように、FPMを用いて、サンプルBのFPM画像920がキャプチャされる。キャプチャFPM画像920は、第2実行シーケンスと並行して動作する第3実行シーケンス1370に渡される。第3実行シーケンスのステップ1380は、第2実行シーケンスのステップ1360に送られる結合ディストーションマップ935を生成する。ステップ1240の後、第2実行シーケンスは、方法300において説明したように、キャプチャ画像920を用いて、サンプルB 950の結合スペクトル画像が生成されるステップ1350に継続する。ステップ1360では、登録画像970を形成するために、サンプルAの結合スペクトル画像におけるピクセル座標ごとの位置をサンプルBの結合スペクトル画像における座標にマッピングすることによって、ステップ1380から受け取った画像ディストーション

マップ 935 に基づいて、サンプル B 955 の結合スペクトル画像がゆがめられる。

#### 【0115】

図 14 は、サンプル A の結合スペクトル画像に対するサンプル B の結合スペクトル画像のレジストレーションに好適なディストーションマップを生成するために用いられるプロセス 930、1170、1280 及び 1380 を例示する処理 1400 の概略フロー図である。処理 1400 は、処理 1400 に渡され、プロセッサ 1805 によって行われる 2 つのサンプル (A 及び B) のキャプチャ FPM 画像のセットを順々に処理するループ構造を用いる。処理 1400 は、キャプチャ FPM 画像がステップ 1410 で受け取られると、開始する。画像に加えて、キャプチャに用いられたサンプル及び光学的配置を識別する情報が受け取られる。ステップ 1420 では、プロセッサ 1805 は、同一の光学的配置を備えるその他のサンプルからの対応する画像が既に格納されているかどうかを決定するために動作する。格納されていなければ、その後のステップ 1410 での取り出しのために、画像、サンプル ID 及び光学的配置情報は、ステップ 1430 で、例えば、メモリ 1806 に一時的に格納され、実行は、ステップ 1410 で再開する。その他のサンプルからの対応する画像が存在するとステップ 1420 で決定されると、ステップ 1440 は、(ステップ 1430 で) 以前に格納された画像を取り出す。ステップ 1450 では、2 つのキャプチャ FPM 画像は、ディストーションマップを推定するために用いられる。場合によっては、強度が用いられるが、キャプチャ画像の振幅がディストーションの推定に用いられることが好ましい。上述したように、振幅は、RAW ピクセル強度値の平方根をとることによって得られる。

#### 【0116】

ディストーションマップを推定する好適な方法は、勾配ベースの方法を用い、第 1 画像に対して第 2 画像を登録するために第 2 画像に適用される候補スムーズディストーションマップを生成するための低周波数 DCT 係数をフィットするように動作する。更なる精度を提供するために、この方法は、登録画像の間の RMS エラーによって与えられるレジストレーションエラーが許容、一般的には、所定のレベルに低減されるまで繰り返される。勾配ベースの方法は、初期レジストレーションエラーが過度に大きい場所で失敗し、この場合、動作を可能とし、リジット RST (ローテーション、スケール、トランスレーション) 変換が初期候補モーションフィールドを提供するために推定され、非リジット位置合わせは、ピラミッド的なスキームにおいて低解像度から高解像度まで動作することができる。

#### 【0117】

ディストーションマップは、関連統計値を有する。例えば、1 つの統計値は、ディストーションマップに従ってゆがめられた、対のサンプル A のキャプチャ画像とサンプル B のキャプチャ画像のピクセルの間の RMS (ルートミーンスクエア) エラーである。RMS エラーは、信頼メトリックとして用いられる。ディストーションマップ及び信頼メトリックなどの関連情報は、その後のステップ 1470 での取り出し及び結合のために、メモリ 1806 に一時的に格納される。ステップ 1460 では、プロセッサ 1805 は、レジストレーションにおいて用いられることを対象としたサンプル A 及び B についての全てのキャプチャ画像が受け取られ、処理されたかどうかを決定する。レジストレーションアルゴリズムによって用いられるべき画像のセットは、以下で説明されるように、最小の横波数ベクトルを備えるそれらのセットを含む。そうでなければ、実行は、ステップ 1410 で再開する。全ての画像が受け取られていれば、ステップ 1450 で生成されたディストーションマップは、結合ディストーションマップと称する単一のディストーションマップを生成するために、ステップ 1470 で結合される。

#### 【0118】

好ましくは、全てのキャプチャ FPM 画像対は、図 25 (1) に示されるように、対応するディストーションマップを生成するために用いられる。しかしながら、キャプチャ FPM 画像対のサブセットは、対応するディストーションマップを生成するために用いられる。例えば、低空間周波数に関連する画像対又は重なり周波数を有さない画像対は、サポ

ートする。演算されたディストーションマップのサブセットが結合に用いられるならば、ステップ1440でのディストーションマップ演算は、所望のサブセット内の画像対にだけ必要である。サブセットは、光学的配置によって制御されるように、フーリエ空間の場所に基づいて予め決められる。例サブセットは、図25(2)に示すように、DC(セントラル)フーリエ場所である。別のサブセットは、図25(3)及び図25(4)に示すDC及び隣接するフーリエ領域、図25(5)に示すDC及び軸、又は、DCを中心とする、可変サイズの正方形又は円内の対角領域を含む。非重なりサブセットは、図25(6)に示すように用いられる。その他のサブセットは、用いられる。

#### 【0119】

好ましくは、ディストーションマップは、単純な平均化によって結合される。また、重み付け結合スキームが用いられる。例えば、重みは、ディストーションマップ生成のために用いられたキャプチャ画像対に関連する放射横波数ベクトルによって決定される。その他の結合スキームは、非線形方法又は各ディストーションマップに関連する信頼基準に基づく重み付けスキームを含んで用いられる。

#### 【0120】

方法1400の処理のその他の実施形態において、各サンプルからの画像のセットは、分析より前に結合される。例えば、それらは、単純に平均化される、又は、試料の高解像度画像を形成するために、ともに処理される。そのような結合画像は、ステップ1410で、キャプチャ画像として受け取られ、しかしながら、この場合、画像を定義する光学的配置情報は、結合された画像の全て及び結合の方法の情報を含まなければならない。

#### 【0121】

##### 第2の形態

結合スペクトル画像は、相対的に大きい(25,000×25,000ピクセルよりも多い)ため、多くの場合、単に、サブ領域を見ることが望ましい。ここの説明は、1つ以上の注目領域がユーザーによって選択される、又は、画像分析アルゴリズムによって自動的に決定される、代替形態である。これらの領域の登録結合スペクトル画像は、サンプルA及びサンプルBの両方に対して生成される。キャプチャFPM画像から結合スペクトル画像を生成するために必要な処理は、低減されたピクセル数に起因して、著しく低減される。

#### 【0122】

図15Aは、例示的なサンプルAの図であり、図15Bは、同様に、対応するサンプルBの図である。サンプルAにおける注目領域(ROI)は、破線矩形1510によって示される。サンプルBにおける対応する領域は、破線領域1520によって示される。なお、対応する領域1520は、この概略例において、矩形として示されるが、一般的には、領域1520は、曲がった境界を有する。しかしながら、領域選択は、一般的には、オリジナルのスライド画像の座標において行われるため、サンプルBの対応する領域1520を含み、サンプルAの領域1510に位置合わせされた図15Bの画像の部分1530が選択される。領域1520は、領域1510に対する対応するディストーションマップの適用によって決定される。説明されるように、部分1530は、領域1520の境界ボックスの位置を介して取得され、領域1510に対応する対象に対応する。図16は、図9のデータ処理アーキテクチャの変更バージョンを示す概略ブロック図である。サンプルAの注目領域1625を選択する及びサンプルBの対応する領域1645を決定するための動作が導入される。

#### 【0123】

方法1600における多数の処理は、より速いスループットを実現するために、並行して行われる。1つのオプションは、複数の注目領域に対して、図17に示される。単一の注目領域に対するオプションは、図19に示される。選択されたROIだけを処理する結果として、トータルの処理時間が著しく低減される。

#### 【0124】

図17は、図16に示す方法1600の様々な処理ステップを行うために用いられる単

10

20

30

40

50

一のFPM装置及び1つ以上のプロセッサがあるシステムのための処理タイミング及び同期を示す。図17の縦軸は、時間を示し、各処理ステップの高さは、相対的な処理時間に対応する。各ステップの正確な処理時間は、画像に関連する数及び光学的配置を含むFPMの設定パラメータに依存し、FPM再構成及びディストーションマップ生成ステップで用いられた様々なパラメータにも依存する。

#### 【0125】

図16及び図17の両方を参照するに、FPMは、まず、ステップ1605でサンプルA 1610の画像をキャプチャし、次いで、ステップ1615でサンプルB 1620の画像をキャプチャする。両方のサンプルの比較的に小さいFPM画像のセットがキャプチャされると、ステップ1635での結合ディストーションマップの生成がプロセッサ1 10  
において行われる。これに続いて、プロセッサ1805は、処理ステップ1625、1640、1645及び1650に従って、サンプルA 1665及びサンプルB 1670の登録注目領域を生成することを開始する。ステップ1625で選択された注目領域は、（GUI表現を介して）ユーザー又はアルゴリズム、例えば、コンピュータ支援診断（CAD）システムの一部によって選択される。ステップ1625で選択されたROI及び結合ディストーションマップ1635に基づいて、ステップ1645は、サンプルBのための対応するROIを決定する。ROI画像の再構成は、ステップ1640及び1650のそれぞれに進む。それらが利用できるならば、これらの処理ステップは、複数のプロセッサに広がる。例えば、十分なプロセッサがあるならば、サンプルBの注目領域に対する結合スペクトル画像の生成（ステップ1650）は、2つの注目領域が並行して再構成されるように、サンプルAの注目領域に対する結合スペクトル画像を生成（ステップ1640）するプロセッサとは異なるプロセッサにおいて行われる。更に、様々なROIに対するこれらのステップの順番は、変更することができる。例えば、図17に示すように、第2プロセッサは、ディストーションマップ1635の生成よりも前に、ROI3乃至6に対する再構成画像を生成することができる。そして、ステップ1645、1650及びステップ1660でのゆがみの適用は、所望のレジストレーションを行うために、ROI3乃至6のそれぞれに対して順々に行われる。 20

#### 【0126】

この形態に適合する多くの処理フローは、選択可能な多数のプロセッサ又はプロセッサのうち処理ステップの形態などとして用いられる。 30

#### 【0127】

図19は、図12に示す動作のシーケンスの変更を示し、実行は、3つの並行シーケンスにおいて行われる。この形態は、図17を参照して説明されるように、ディストーションマップの並行生成に加えて、サンプルAに対する単一の注目領域及びサンプルBの対応する注目領域の結合スペクトル画像の生成を並行して行うことを可能にする。図11及び図13に基づく代替形態が用いられる。

#### 【0128】

第1実行シーケンス1905は、ステップ1910、1915、1920、1925、1930及び1940を有する。第2実行シーケンス1950は、ステップ1960を有する。第3実行シーケンス1970は、ステップ1980を有する。 40

#### 【0129】

第1実行シーケンス1905のステップ1910では、方法200において説明したように、FPMを用いて、サンプルAの部分スペクトルキャプチャFPM画像1610がキャプチャされる。キャプチャFPM画像1610は、第1実行シーケンスと並行して動作する第3実行シーケンス1970に渡される。第1実行シーケンスのステップ1915では、注目領域を識別するために、軸上照明に対応するサンプルAのキャプチャ画像が用いられる。注目領域は、手動で又は画像分析によって自動的に選択され、境界又はマスクとして定義される。サブ画像は、注目領域を含むキャプチャFPM画像から形成される。例えば、それらは、全体の領域をカバーする隣接するボックスを備えた矩形領域である。矩形領域は、固定数のピクセル又はROIのまわりの隣接するボックスのパーセンテージに 50

よって定義されたサイズを備えるいくつかのバッファ領域、又は、このようにして決定されたバッファ領域サイズのいくつかの組み合わせ（例えば、固定サイズ及び隣接するボックスのパーセンテージに基づいて決定された2つのパラメータの最大）によって、ROI以外のところに拡張される。サブ画像は、第2実行シーケンス1950に渡される。第2実行シーケンス1950のステップ1960では、方法300において説明したように、サブ画像を用いて、サンプルAの再構成サブ画像が生成される。第1実行シーケンス1905のステップ1920では、方法200において説明したように、FPMを用いて、サンプルBのFPM画像1620がキャプチャされる。キャプチャFPM画像1620は、第3実行シーケンス1970に渡される。第3実行シーケンス1970のステップ1980は、第1実行シーケンスのステップ1925及び1940に送られる結合ディストーションマップ1985を生成する。第1実行シーケンスのステップ1925では、結合ディストーションマップは、サンプルBに対する対応する注目領域を取得するために、サンプルAに対して選択された注目領域を定義する境界又はマスクに適用される。この注目領域は、矩形ではなく、注目領域を再構成処理により適切な包围矩形領域に拡張又は拡大することに適している。サブ画像は、サンプルBに対して決定された注目領域を含むサンプルBのキャプチャFPM画像から形成される。実行は、方法300において説明したように、対応するサブ画像を用いて、サンプルBの再構成サブ画像が形成されるステップ1930に継続する。好適な実施形態において、ステップ1930の再構成は、注目領域に関連しない、それらのサブ画像を除いた、対応するサブ画像（即ち、スライド画像の非選択部分）を用いて行われる。ステップ1940では、サンプルAの対応するサブ画像に登録されたサンプルB 1670の再構成サブ画像を生成するために、ステップ1980から受け取ったディストーションマップが用いられる。

10

20

### 【0130】

#### 第3の形態

ディストーションマップは、サンプルAの結合スペクトル画像を生成する処理の速度及び精度を改善するためにも用いられる。（ステップ1210からの）サンプルAに対する初期結合スペクトル画像は、結合ディストーションマップに従ってゆがめられた、サンプルBに対して得られた結合スペクトル画像によって初期化される。なお、この形態の利点を得るために、サンプルA及びサンプルBには実質的に同様であることが要求され、例えば、それらは、同一の手法で染色された同一の試料の連続するスライドである。例えば、バーコードなどのスライドに取り付けられているラベルを分析することによって、2つのスライドがシーケンスにおいて隣接しているかどうかをチェックすることができる。

30

### 【0131】

図20は、図9のデータ処理アーキテクチャ900の変更バージョンを示すアーキテクチャ2000の概略ブロック図である。前の形態と同様に、処理2000は、ステップ2005でサンプルA 2010のキャプチャを、ステップ2015でサンプルB 2020のキャプチャを開始する。ステップ2030は、ディストーションマップを生成し、結合ディストーションマップ2035を形成するために、生成されたディストーションマップを結合する。ステップ2030を行うのに好適な方法1400は、図14を参照して更に詳細に説明される。前の形態と同様に、サンプルB画像2020は、サンプルBの結合スペクトル再構成画像2055を提供するために、再構成ステップ2050に入力される。マップ2035は、登録サンプルB画像2070を出力するために、ステップ2060において、結合スペクトル画像2055にゆがみを適用するために用いられる。この具体的な形態において、登録サンプルB画像2070は、サンプルA画像の再構成を初期化又は推定するためのステップ2075でのキャプチャサンプルA 2010画像を備えたゆがみ画像として用いられる。これは、上で議論されたステップ510と同種のステップを行うことを含む。初期化されると、ステップ2080は、サンプルA画像2085の再構成を生成するために、これまでのように進む。図9の形態と比較するに、追加の初期化ステップ2075は、サンプルAに対する再構成処理の収斂を補助する初期開始点として登録サンプルBを用いることによって、促進された再構成を実現する。

40

50

## 【0132】

図21は、図12に示す動作のシーケンスの変更を示す方法2100を示し、図20の実行が3つの並列シーケンスにおいて行われる。この形態は、サンプルAに対する結合スペクトル画像の生成、サンプルBに対する結合スペクトル画像の生成及びディストーションマップの生成を並行して行うことを可能にする。図11及び図13に基づく代替形態が用いられる。

## 【0133】

方法2100において、サンプルAは、サンプルBの後にキャプチャされ、サンプルBは、ディストーションマップの標準アプリケーションを用いて、サンプルAに登録される。

10

## 【0134】

第1実行シーケンス2105は、ステップ2110、2120及び2130を有する。第2実行シーケンス2150は、ステップ2160及び2165を有する。第3実行シーケンス2170は、ステップ2180を有する。

## 【0135】

第1実行シーケンス2105のステップ2110では、方法200において説明したように、FPMを用いて、サンプルBのFPM画像2020がキャプチャされる。キャプチャFPM画像2020は、第1実行シーケンス2105と並行して動作する第2実行シーケンス2150及び第3実行シーケンス2170に渡される。第1実行シーケンス2105のステップ2120では、方法200において説明したように、FPMを用いて、サンプルAのFPM画像2010がキャプチャされる。キャプチャ画像2010は、第3実行シーケンス2170に渡される。

20

## 【0136】

第3実行シーケンス2170のステップ2180は、第2実行シーケンス2150のステップ2165に送られる結合ディストーションマップを生成する。

## 【0137】

第2実行シーケンスのステップ2160では、方法300において説明したように、キャプチャFPM画像910を用いて、サンプルB 2055の結合スペクトル画像が生成される。ステップ2165では、ステップ2180から受け取ったディストーションマップは、サンプルAに登録されたサンプルBの結合スペクトル画像2170を生成するために用いられる。ゆがみ画像である画像2170は、第1実行シーケンスのステップ2130に送られる。

30

## 【0138】

第1実行シーケンスのステップ2130では、サンプルB 2070の登録結合スペクトル画像は、サンプルA 2085の結合スペクトル画像を生成する処理300の一部を形成するステップ510において説明されるように、サンプルAに対する再構成を初期化するために用いられる。

## 【0139】

随意的に、サンプルBの部分結合スペクトル画像は、ステップ2130で用いられる。これは、スライドA及びBの再構成が同時に起こるように、サンプルAに対する結合スペクトル画像の生成をより早く開始することを可能にする。部分再構成は、第5の形態について以下で説明される。

40

## 【0140】

第4の形態

ディストーションマップは、再構成より前に、サンプルBのキャプチャ画像をゆがめるためにも用いられる。この場合、再構成の結果は、サンプルAに登録されたサンプルBの画像である。このように、サンプルBの大きな結合スペクトル画像をゆがめるステップは、回避される。

## 【0141】

図22は、代替データ処理アーキテクチャ2200を示す概略ブロック図である。F P

50

Mは、スライドに置かれた第1試料（サンプルA）の異なる光学的配置を備えた複数の画像2210をステップ2205でキャプチャするために用いられる。同様に、複数の画像2220は、FPMを用いて、別のスライドに置かれた第2試料（サンプルB）のステップ2215でキャプチャされる。同一の光学的配置に対応するサンプルA及びサンプルBの対の部分スペクトル画像は、推定を得るための幾何ディストーション推定及び結合処理2230への入力として、結合ディストーションマップ2235の形式で、用いられる。FPMサンプルA画像2210は、サンプルAの結合スペクトル画像2245を取得するために、位相リカバリ処理2240に入力される。結合ディストーションマップ2235は、サンプルBの登録部分スペクトル画像2255を取得するために、ゆがみ処理2250によって、キャプチャFPM画像2220に適用される。サンプルBの登録キャプチャFPM画像2255は、サンプルAとともに登録された、サンプルBの結合スペクトル画像2270を生成するために、位相リカバリプロセス2260に入力される。

10

#### 【0142】

方法2200における多数の処理は、より速いスループットを実現するために、並行して行われる。1つの動作は、図23に示される。

#### 【0143】

図23は、方法2200の様々な処理ステップを行うために用いられる単一のFPM装置及び1つ以上のプロセッサがあるシステムのための処理タイミング及び同期を示す。また、図17の縦軸は、相対的な時間を示し、各ステップの正確な処理時間は、FPM、及び、再構成及びディストーションマップ生成ステップの多数の設定パラメータに依存する。

20

#### 【0144】

FPMは、まず、サンプルBの画像をステップ2215でキャプチャし、次いで、サンプルAの画像をステップ2205でキャプチャする。十分なサンプルAのFPM画像がキャプチャされると、サンプルAに対するステップ2240の位相リカバリは、プロセッサ1において行われる。相対的に小さいFPM画像のサブセットが両方のサンプルについてキャプチャされると、ステップ2230のディストーションマップの生成は、プロセッサ2において行われる。これに続いて、プロセッサは、ステップ2250において、ゆがみマップをキャプチャ部分スペクトル画像に適用し、位相情報がリカバーされたサンプルBの結合スペクトル画像をステップ2260で生成する。この結合スペクトル画像は、キャプチャ画像に対するディストーションマップの先行アプリケーションの結果として、サンプルAに対して位置合わせされる。なお、図23において、サンプルA及びB（2205及び2215）の画像のキャプチャの順序は、入れ替えてもよい。

30

#### 【0145】

図11、図12及び図13に示す並行動作の形態は、図22に従って変更されてもよい。

#### 【0146】

##### 第5の形態

対の部分再構成画像は、サンプルA及びBのキャプチャ画像の選択サブセットを用いて生成される。ディストーションマップは、部分結合スペクトル画像対から取得される。部分再構成画像は、ディストーション推定処理において組み込まれた位相情報を含む。マグニチュード画像がテクスチャを制限しているいくつかの領域において、位相情報の使用は、レジストレーションの全体の精度を向上させるために用いられる。例えば、画像レジストレーションは、位相画像、位相勾配又はいくつかの適切にフィルタされた位相画像に基づいて行われる。

40

#### 【0147】

図24は、部分再構成を用いる代替データ処理アーキテクチャ2400を示す概略ブロック図である。FPMは、スライドに置かれた第1試料（サンプルA）の異なる照明条件を備えた複数の画像2410をステップ2405でキャプチャするために用いられる。同様に、FPMを用いて、別のスライドに置かれた第2試料（サンプルB）の複数の画像2

50

4 2 0がステップ2 4 1 5でキャプチャされる。試料Aに対してFPM画像2 4 1 0から導出されるFPM画像のサブセットは、サンプルAの中間解像結合スペクトル画像2 4 1 8を取得するために、位相リカバリ処理2 4 1 5に入力される。好適なサブセットは、ゼロに最も近い横波数ベクトル（DC横波数ベクトル）を備えた画像のセットである。例えば、傾斜照明FPMにおいて、それらは、軸上画像、及び、光軸に対して小さい角度を備えた横波数ベクトル空間において、これに隣接する画像である。サンプルBに対してFPM画像2 4 2 0から導出されるFPM画像のサブセットは、サンプルBの中間解像結合スペクトル画像2 4 2 8を取得するために、位相リカバリ処理2 4 2 5に入力される。好適なサブセットは、サンプルAのサブセットに用いられたような対応する照明条件を備えた画像である。サンプルA及びBの中間解像再構成画像は、ディストーション推定マップ2 4 3 5を取得するために、マップを形成する幾何ディストーション推定処理への入力として用いられる。

10

**【0 1 4 8】**

サブセットではない、サンプルAの残りのFPM画像2 4 1 0は、サンプルAの結合スペクトル画像2 4 4 5を取得するために、位相リカバリ処理2 4 4 0に入力される。この処理は、再構成に対する好適な初期化として、ステップ2 4 1 5からの中間解像画像2 4 1 8を用いる。同様に、サブセットではない、サンプルBの残りのFPM画像2 4 2 0は、サンプルBの結合スペクトル画像2 4 5 5を取得するために、位相リカバリ処理2 4 5 0に入力され、この処理は、再構成に対する好適な初期化として、ステップ2 4 2 5からの中間解像画像2 4 2 8を用いる。ディストーション推定マップ2 4 3 5は、サンプルAの画像2 4 4 5とともに登録された、サンプルBの画像2 4 7 0を取得するために、プロセッサ2 4 6 0によって、結合スペクトル画像2 4 5 5に適用される。

20

**【0 1 4 9】**

図1 1、図1 2及び図1 3に示す並行動作の形態は、図2 4に従って変更されてもよい。

**【0 1 5 0】**

更に、ディストーションマップを生成する方法2 4 0 0は、その他の形態に組み込まれてもよい。

**【0 1 5 1】**

産業適用性

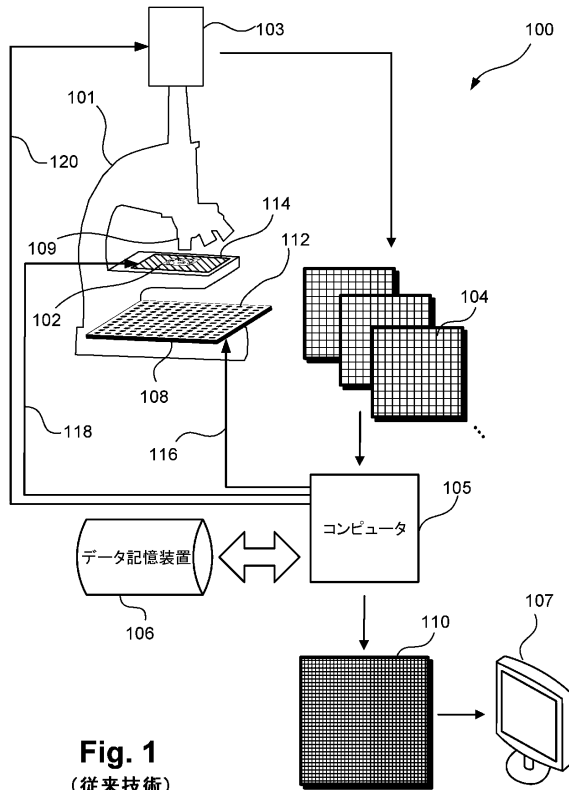
30

説明された形態は、コンピュータ及びデータ処理産業に適用可能であり、特に、生物的な試料の顕微鏡画像のレジストレーションに適用可能である。

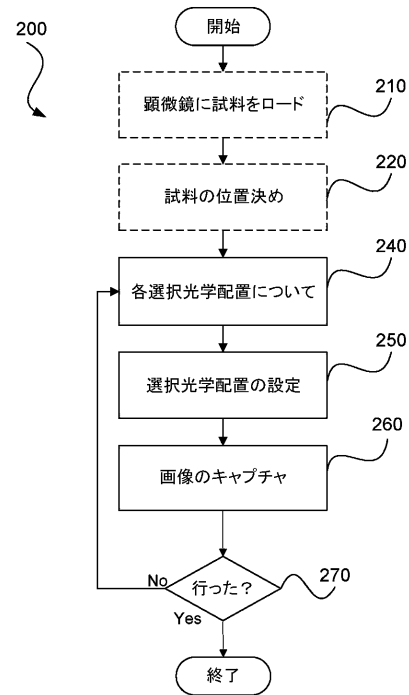
**【0 1 5 2】**

上記は、本発明のいくつかの実施形態のみを説明し、変更及び／又は変化は、本発明の範囲及び主旨から逸脱することなく、それらを構成し、実施形態は、例であって、限定するものではない。

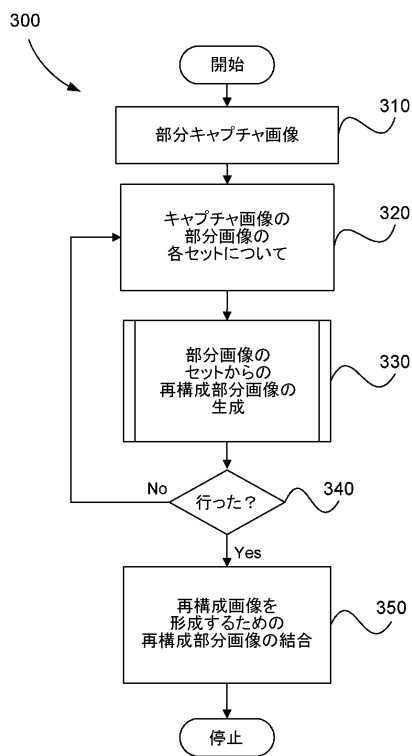
【図 1】



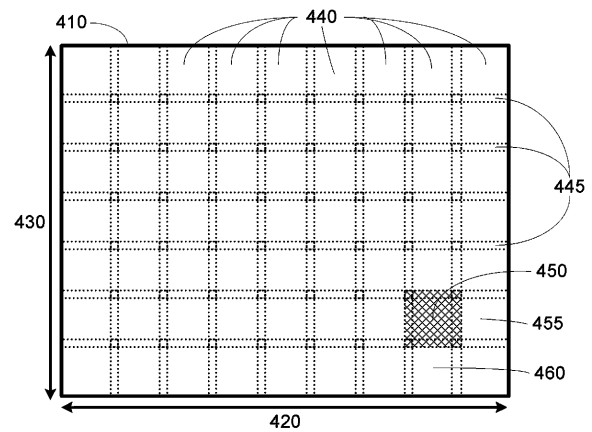
【図 2】



【図 3】



【図 4 A】



【図 4 B】

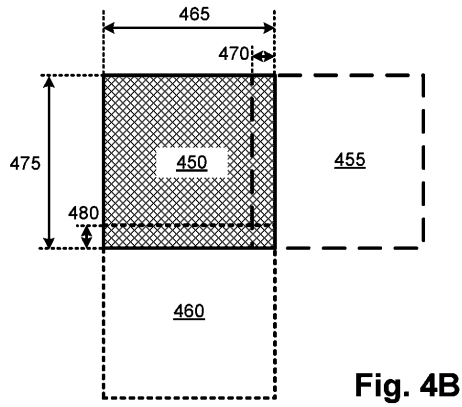


Fig. 4B

【図 5】

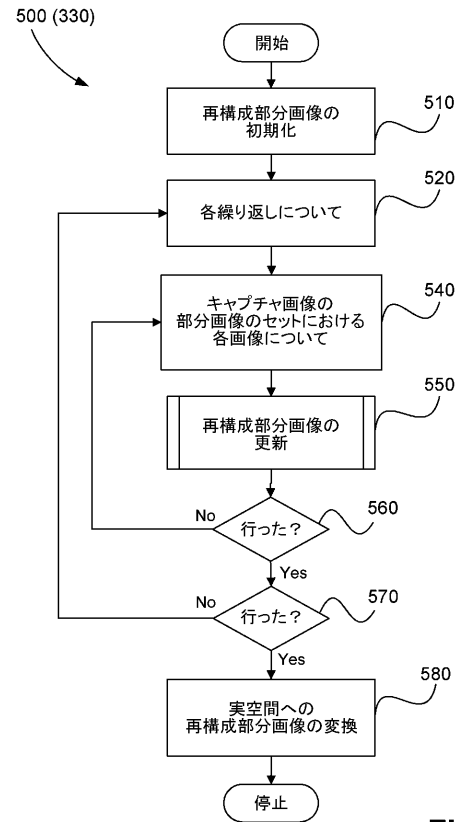


Fig. 5

【図 6】

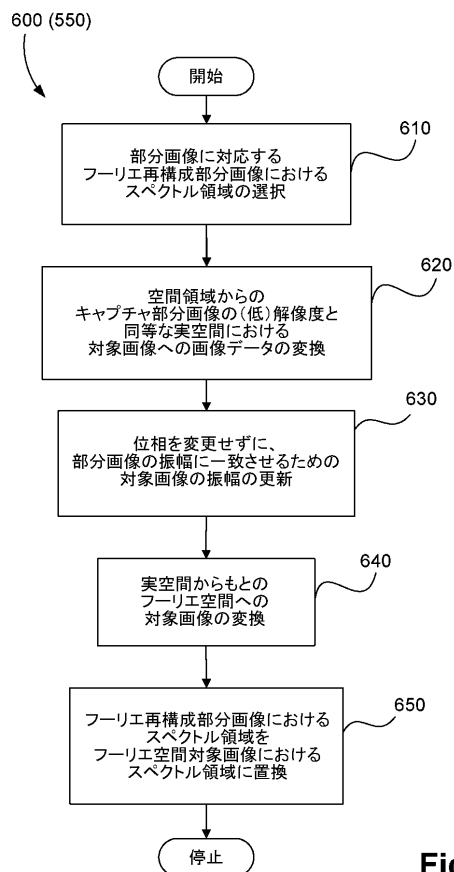


Fig. 6

【図 7 A】

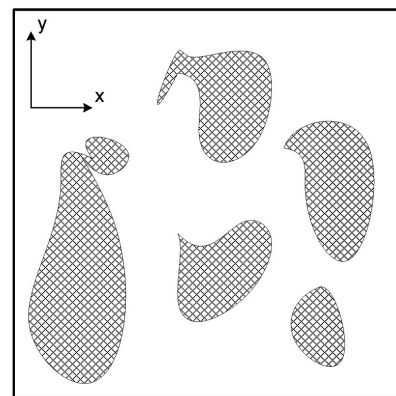
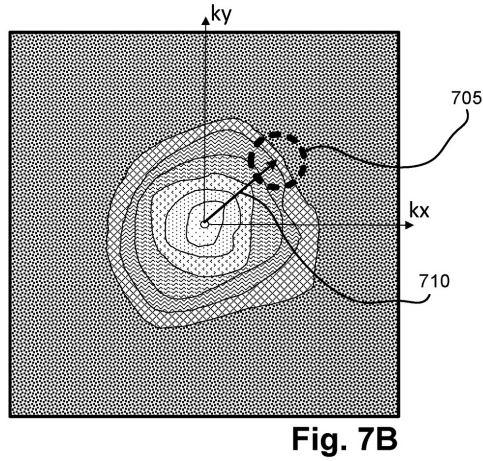
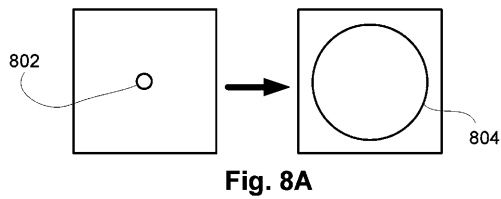


Fig. 7A

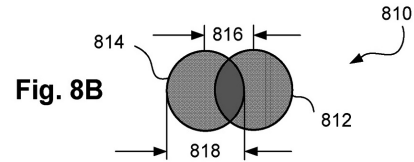
【図 7 B】



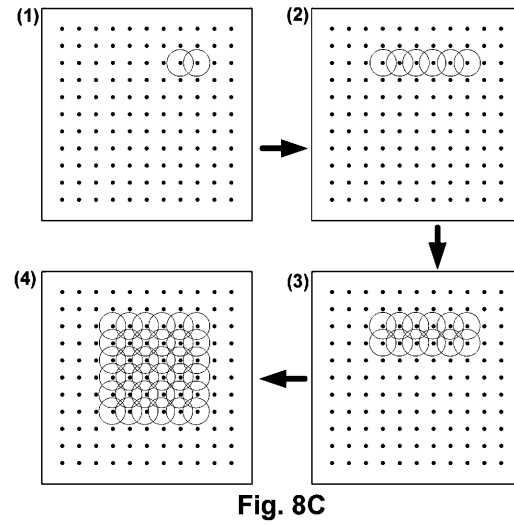
【図 8 A】



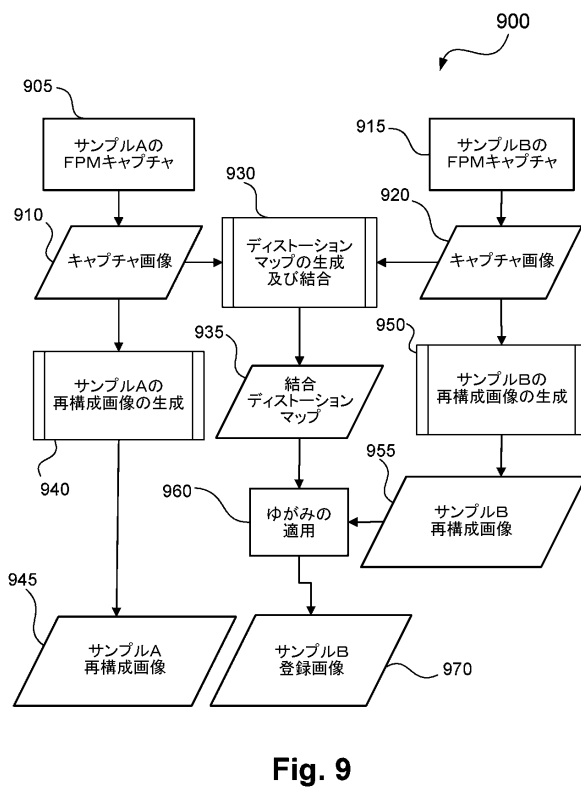
【図 8 B】



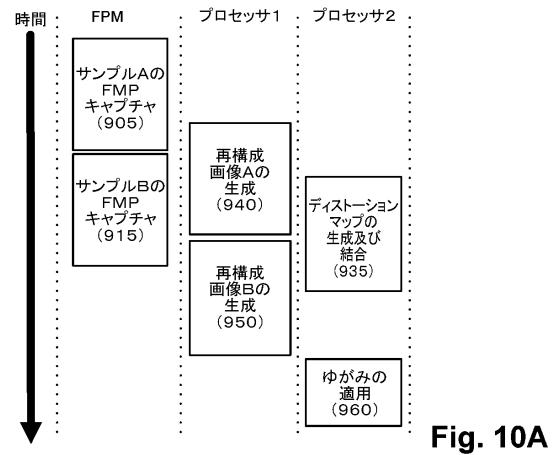
【図 8 C】



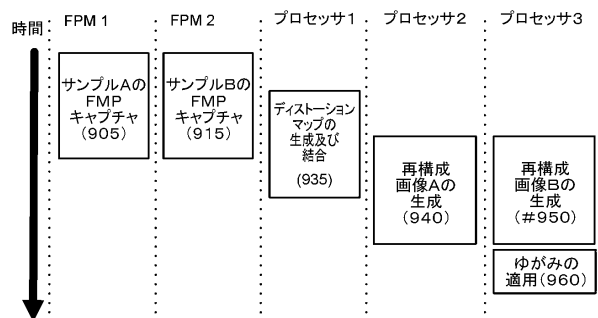
【図 9】



【図 10 A】



【図 10 B】



【図 1 1】

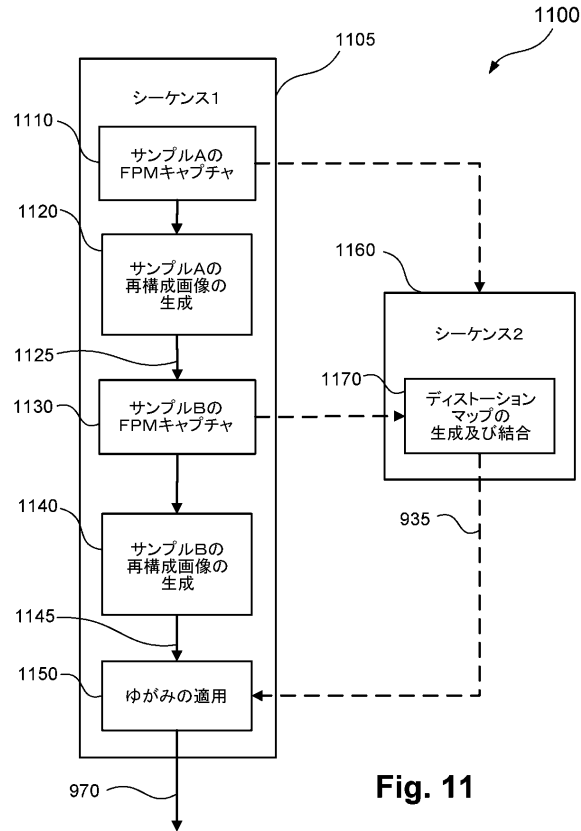


Fig. 11

【図 1 2】

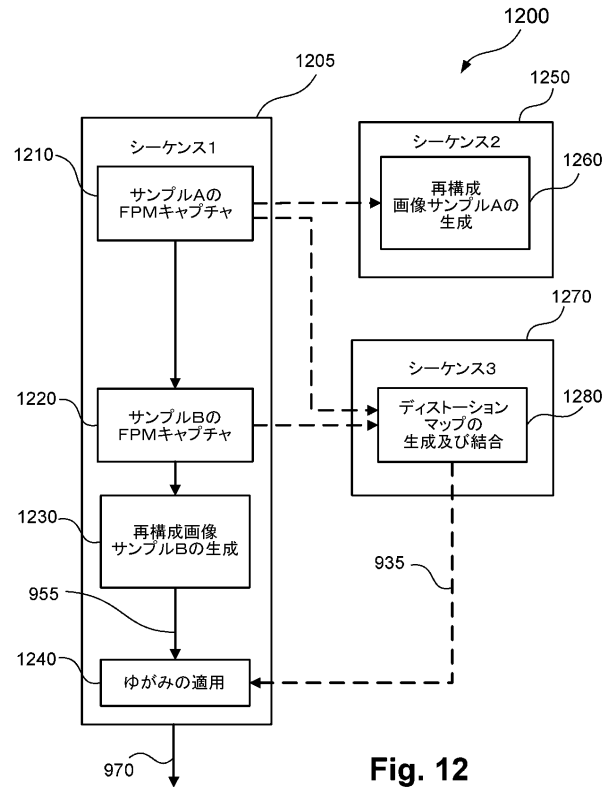


Fig. 12

【図 1 3】

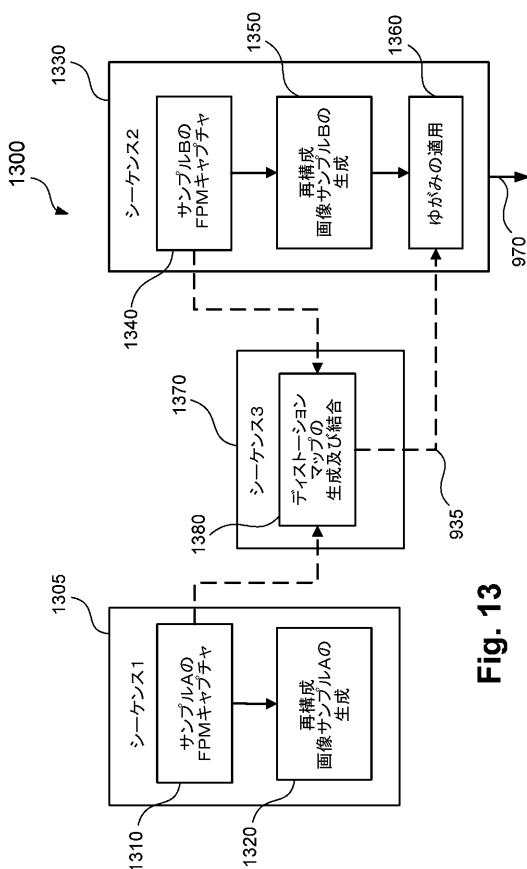


Fig. 13

【図 1 4】

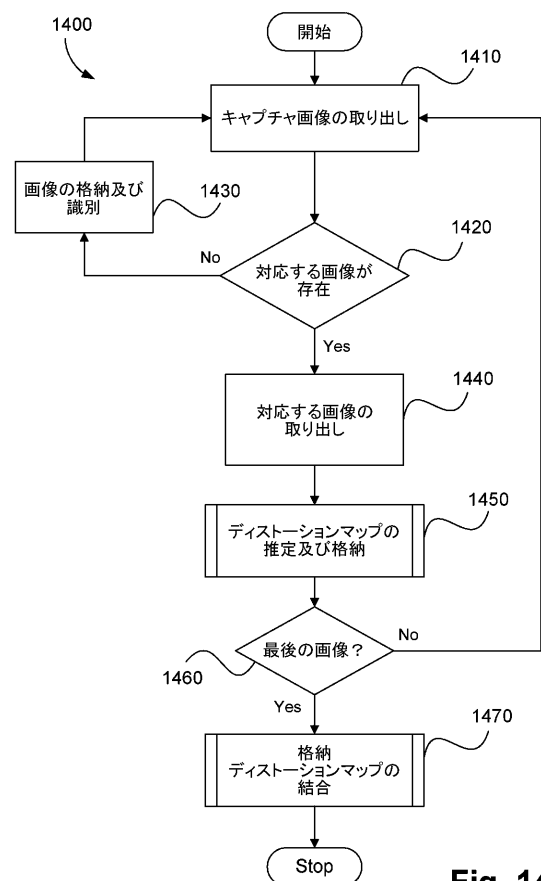


Fig. 14

【図 15 A】

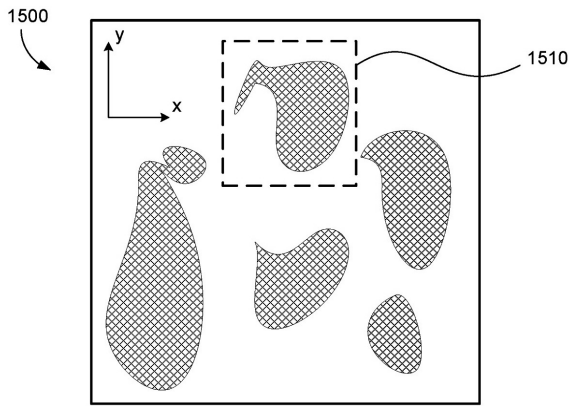


Fig. 15A

【図 15 B】

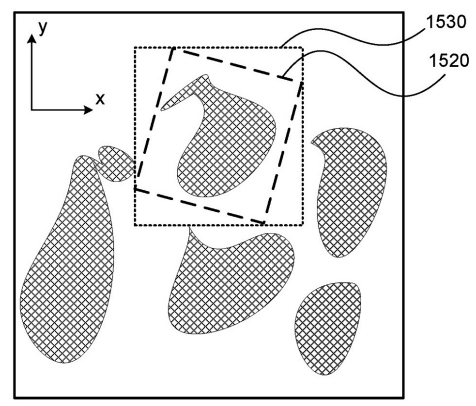


Fig. 15B

【図 16】

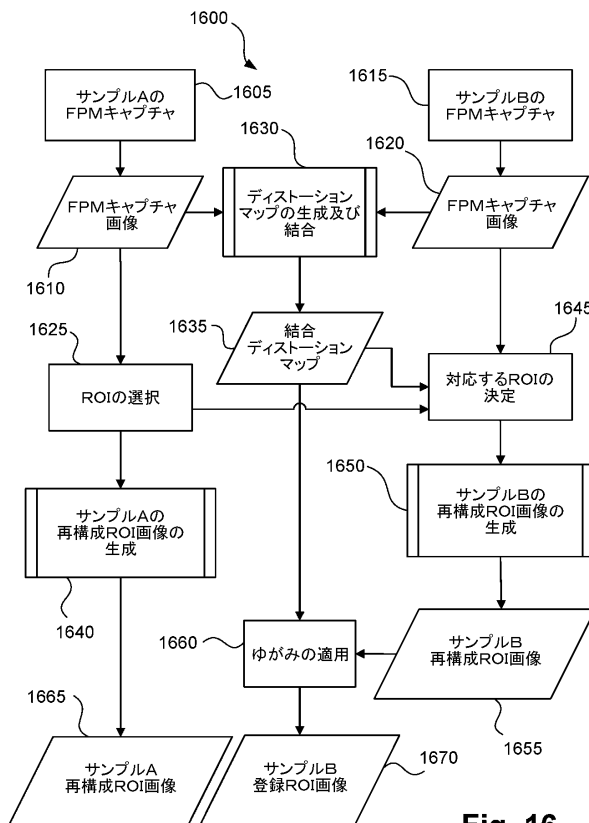


Fig. 16

【図 17】

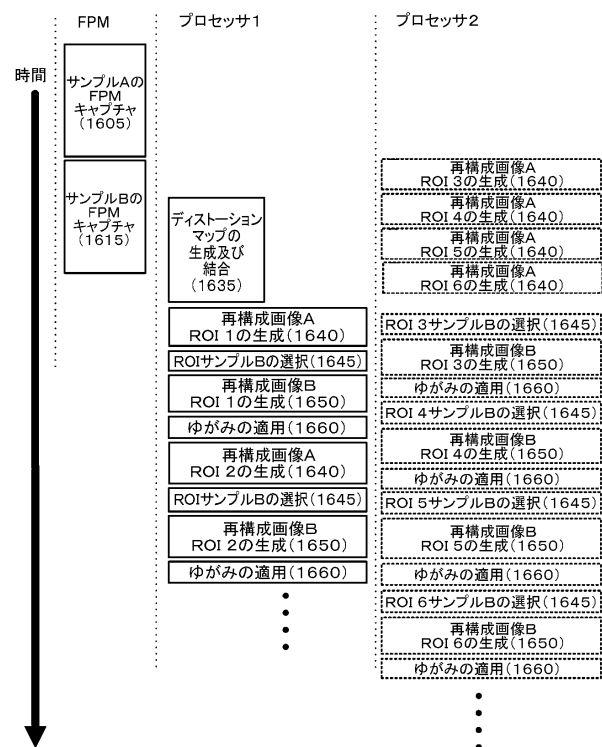


Fig. 17

【図 18 A】

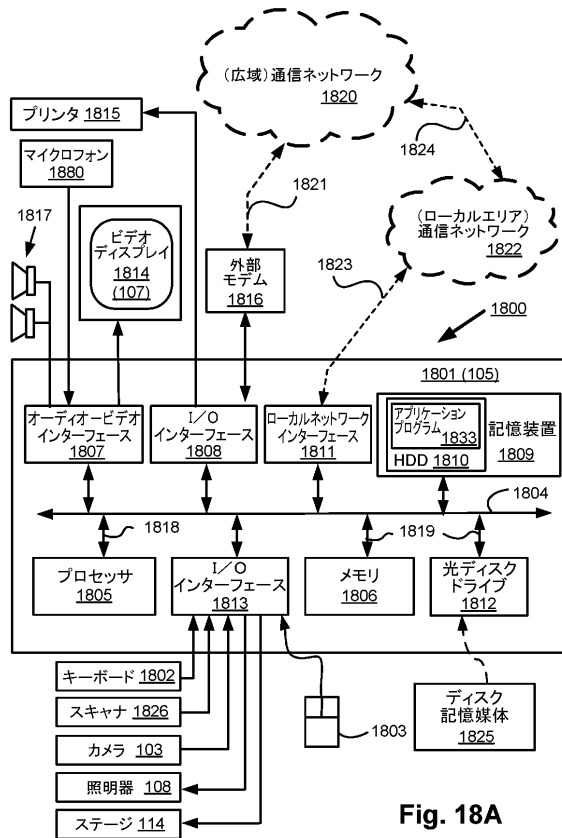


Fig. 18A

【図 18 B】

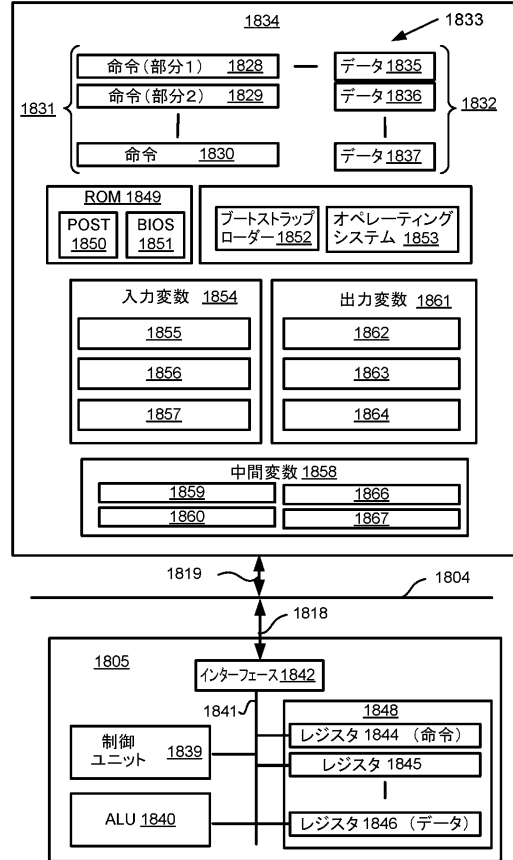


Fig. 18B

【図 19】

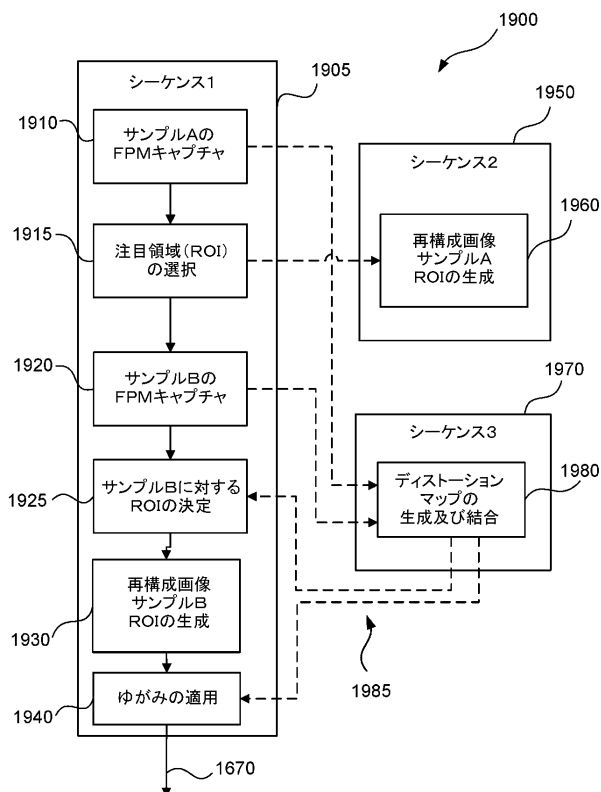


Fig. 19

【図 20】

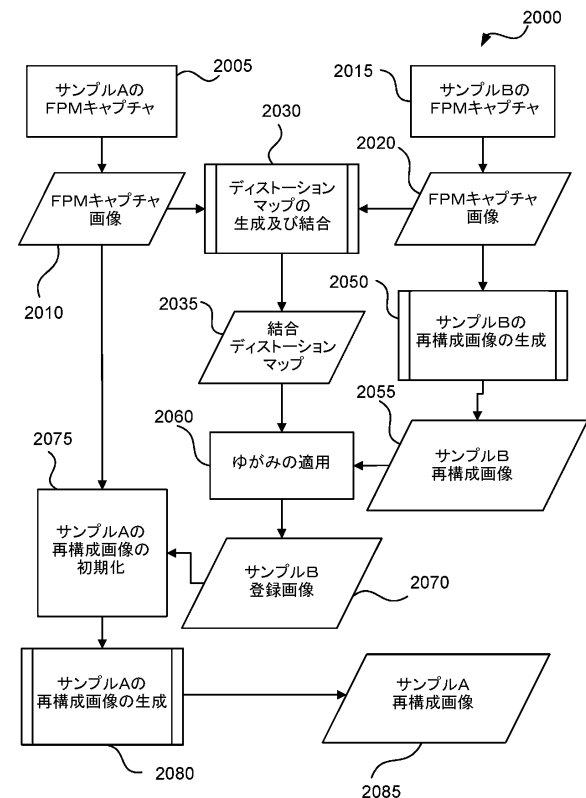


Fig. 20

【図 2 1】

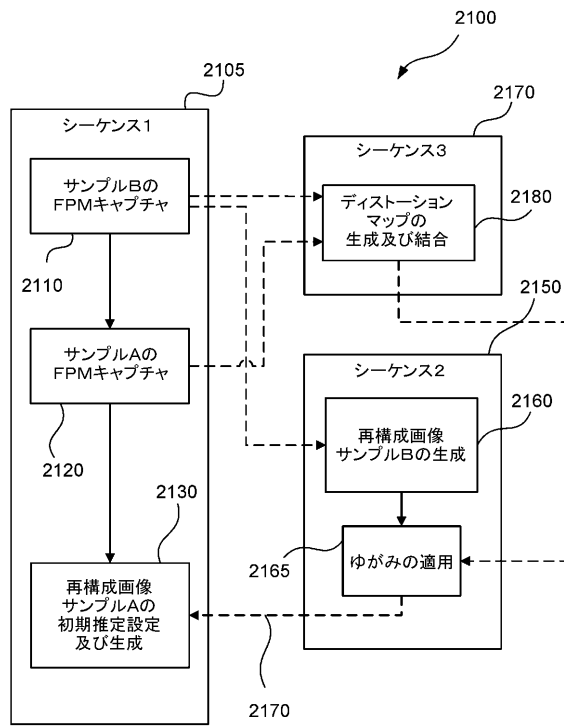


Fig. 21

【図 2 2】

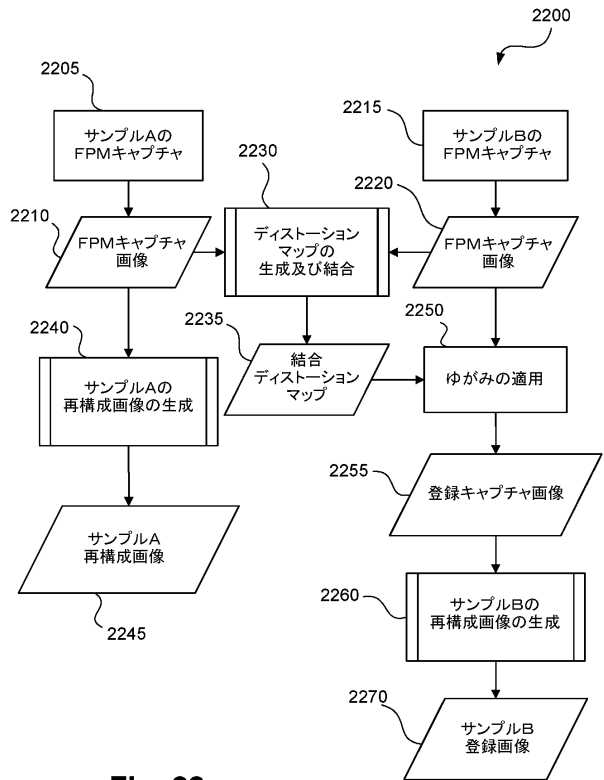


Fig. 22

【図 2 3】

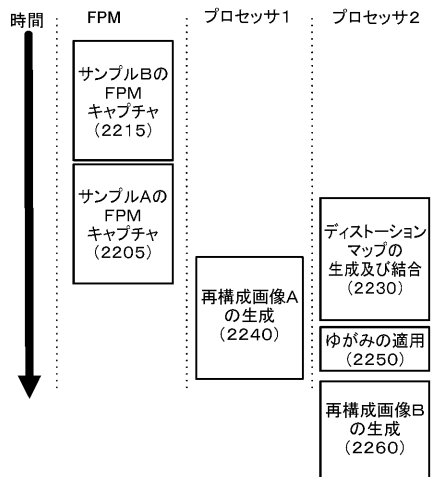


Fig. 23

【図 2 4】

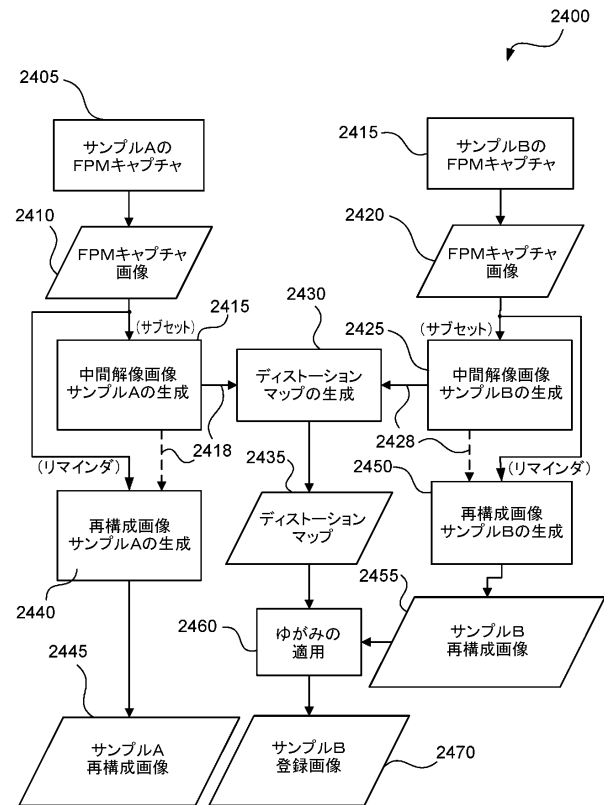


Fig. 24

【図 25】

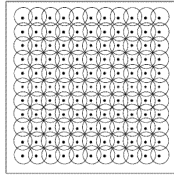


Fig. 25(1)

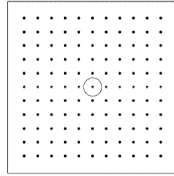


Fig. 25(2)

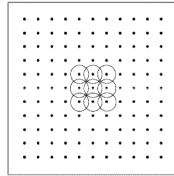


Fig. 25(3)

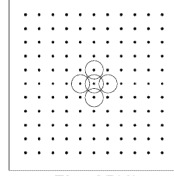


Fig. 25(4)

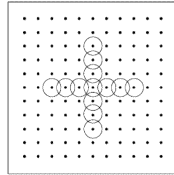


Fig. 25(5)

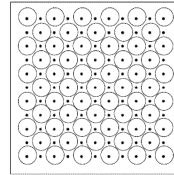


Fig. 25(6)

---

フロントページの続き

- (72)発明者 ピーター アレイン フレッチャー  
オーストラリア国 2113 ニュー サウス ウェールズ州 ノース ライド, トーマス ホ  
ルト ドライブ 1, キヤノン インフォメーション システムズ リサーチ オーストラリア  
プロプライエタリー リミテッド内
- (72)発明者 スティーブン デイビッド ウェブスター  
オーストラリア国 2113 ニュー サウス ウェールズ州 ノース ライド, トーマス ホ  
ルト ドライブ 1, キヤノン インフォメーション システムズ リサーチ オーストラリア  
プロプライエタリー リミテッド内

審査官 佐田 宏史

- (56)参考文献 特表2015-535348 (JP, A)  
特開2013-113818 (JP, A)  
特開2013-117960 (JP, A)  
特開2015-141899 (JP, A)  
特開2011-188083 (JP, A)  
特開2014-011157 (JP, A)  
河村 直輝、外4名, “ 膵臓病理画像の位置合わせを想定した輪郭構造の記述の試み ” , 電子情  
報通信学会技術研究報告, 日本, 一般社団法人電子情報通信学会, 2015年 7月 7日, Vo  
l.115, No.139, pp.19-22  
中島 伸治, “ 光 一回折強度からのレンズレスイメージング ” , 計測と制御, 日本, 公益社  
団法人計測自動制御学会, 2011年 5月10日, Vol.50, No.5, pp.320-325
- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
G02B 21/36  
G06T 1/00, 7/00-7/90