

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5015955号  
(P5015955)

(45) 発行日 平成24年9月5日(2012.9.5)

(24) 登録日 平成24年6月15日(2012.6.15)

(51) Int.Cl.		F I	
<b>GO2B 7/28</b>	<b>(2006.01)</b>	GO2B 7/11	J
<b>GO2B 21/00</b>	<b>(2006.01)</b>	GO2B 21/00	
<b>GO2B 21/36</b>	<b>(2006.01)</b>	GO2B 21/36	

請求項の数 15 (全 11 頁)

(21) 出願番号	特願2008-548860 (P2008-548860)	(73) 特許権者	390041542
(86) (22) 出願日	平成18年12月28日 (2006.12.28)		ゼネラル・エレクトリック・カンパニイ
(65) 公表番号	特表2009-522604 (P2009-522604A)		アメリカ合衆国、ニューヨーク州、スケネクタデー、リバーロード、1番
(43) 公表日	平成21年6月11日 (2009.6.11)	(74) 代理人	100137545
(86) 国際出願番号	PCT/US2006/062691		弁理士 荒川 聡志
(87) 国際公開番号	W02007/079397	(74) 代理人	100105588
(87) 国際公開日	平成19年7月12日 (2007.7.12)		弁理士 小倉 博
審査請求日	平成21年12月21日 (2009.12.21)	(74) 代理人	100129779
(31) 優先権主張番号	11/320,676		弁理士 黒川 俊久
(32) 優先日	平成17年12月30日 (2005.12.30)	(72) 発明者	フォミトチョフ、パヴェル・エイ
(33) 優先権主張国	米国 (US)		アメリカ合衆国、ニューヨーク州・100 10、ニューヨーク、エイピーティー・7 シー、ファースト・アベニュー、350番

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 自動顕微鏡の自動焦点調節法及びシステム

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

センサ画素(502)の2次元配列を含んでいてそれらの検出データに選択的にアクセスできる光検出器(310, 414)を含む自動顕微鏡(400)における焦点調節方法であって、上記光検出器(310, 414)が像取得用の検出器及びオートフォーカス用検出器として機能し、当該方法が、

光源(302, 402)で生成した光ビーム(32, 42)をビーム整形素子(303, 404)によって所定の形状の光ビーム(33, 42)へと変換する段階と、

光ビーム(33, 42)を対象物(34, 410)上に集光して対象物(34, 410)に所定の照明パターン(44)を形成して、光検出器(310, 414)に照明パターンの像(46)を形成する段階と、

関心領域(48)内のセンサ画素(502)に選択的にアクセスすることによって、共焦点開口をエミュレートするため上記センサ画素(502)の配列内に関心領域(48)を指定する段階であって、上記照明パターンの像(46)が指定した関心領域(48)に実質的に重なる、段階と、

指定した関心領域(48)内に位置するセンサ画素(502)から光強度を検出する段階と、

検出された光強度に基づいて対象物(34, 410)に対する対象面(306)の位置(相対焦点位置)を調節する段階と  
を含んでなる方法。

10

20

## 【請求項 2】

像取得のため、検出された光強度のピークに対応する相対焦点位置を選択することをさらに含む、請求項 1 記載の方法。

## 【請求項 3】

関心領域 ( 4 8 ) を指定する段階が、前記照明パターンの像 ( 4 6 ) の最も鮮鋭な像が指定した関心領域 ( 4 8 ) よりも小さくならないように、指定した関心領域 ( 4 8 ) を校正することをさらに含む、請求項 1 記載の方法。

## 【請求項 4】

指定した関心領域 ( 4 8 ) の外側に位置するセンサ画素 ( 5 0 2 ) をリセット又は無視することをさらに含む、請求項 1 記載の方法。

10

## 【請求項 5】

前記自動顕微鏡 ( 4 0 0 ) が線共焦点モードで動作し、前記所定の照明パターン ( 4 4 ) が直線形であって、視野内に中心が位置する、請求項 1 記載の方法。

## 【請求項 6】

前記光検出器 ( 3 1 0 , 4 1 4 ) が CMOS 光検出器及び CCD カメラからなる群から選択される、請求項 1 記載の方法。

## 【請求項 7】

前記光ビーム ( 3 3 , 4 2 ) が自動焦点調節専用であって、自動顕微鏡 ( 4 0 0 ) で像取得に用いられる光源 ( 3 0 2 , 4 0 2 ) とは異なる波長を有する、請求項 1 記載の方法。

20

## 【請求項 8】

相対焦点位置を調節しながら光強度変化を検出することによって対象物 ( 3 4 , 4 1 0 ) 又はその近傍の 1 以上の境界面を同定することをさらに含む、請求項 1 記載の方法。

## 【請求項 9】

光ビーム ( 3 2 , 4 2 ) を生成する 1 以上の光源 ( 3 0 2 , 4 0 2 ) と、  
光源 ( 3 0 2 , 4 0 2 ) で生成した光ビーム ( 3 2 , 4 2 ) を所定の形状の光ビーム ( 3 3 , 4 2 ) へと変換するビーム整形素子 ( 3 0 3 , 4 0 4 ) と、  
センサ画素 ( 5 0 2 ) の 2 次元配列の形態の光検出器 ( 3 1 0 , 4 1 4 ) と、  
光ビーム ( 3 3 , 4 2 ) を対象物 ( 3 4 , 4 1 0 ) 上に集光して対象物 ( 3 4 , 4 1 0 ) に所定の照明パターン ( 4 4 ) を形成して、光検出器 ( 3 1 0 , 4 1 4 ) に照明パターンの像 ( 4 6 ) を形成するように構成された光学経路と、

30

対象物 ( 3 4 , 4 1 0 ) に対する対象面 ( 3 0 6 ) の位置 ( 相対焦点位置 ) を移動させることができる移動機構と、

光検出器 ( 3 1 0 , 4 1 4 ) 及び移動機構と結合したプロセッサモジュール ( 4 1 6 ) と

を備える自動顕微鏡 ( 4 0 0 ) であって、

上記センサ画素 ( 5 0 2 ) の各々の検出データに選択的にアクセスすることができ、  
上記光検出器 ( 3 1 0 , 4 1 4 ) が像取得用の検出器及びオートフォーカス用検出器として機能するように構成されており、

上記プロセッサモジュール ( 4 1 6 ) が、関心領域 ( 4 8 ) 内のセンサ画素 ( 5 0 2 ) に選択的にアクセスすることによって、共焦点開口をエミュレートするため上記センサ画素 ( 5 0 2 ) の配列内に関心領域 ( 4 8 ) を指定するように構成されていて、上記照明パターンの像 ( 4 6 ) が指定した関心領域 ( 4 8 ) に実質的に重なり、

40

上記プロセッサモジュール ( 4 1 6 ) が、指定した関心領域 ( 4 8 ) 内に位置するセンサ画素 ( 5 0 2 ) からの光強度の検出と上記相対焦点位置の調整とによって、対物レンズの望ましい相対焦点位置を決定するように構成されている、  
自動顕微鏡 ( 4 0 0 ) 。

## 【請求項 10】

前記プロセッサモジュール ( 4 1 6 ) が、像取得のため、検出された光強度のピークに対応する相対焦点位置を選択するように構成されている、請求項 9 記載の自動顕微鏡 ( 4

50

00)。

【請求項11】

前記プロセッサモジュール(416)が、前記照明パターンの像(46)の最も鮮鋭な像が指定した関心領域(48)よりも小さくならないように、指定した関心領域(48)を校正するように構成されている、請求項9記載の自動顕微鏡(400)。

【請求項12】

前記プロセッサモジュール(416)が、指定した関心領域(48)の外側に位置するセンサ画素(502)をリセット又は無視するように構成されている、請求項9記載の自動顕微鏡(400)。

【請求項13】

当該自動顕微鏡(400)が線共焦点モードで動作し、前記所定のパターンが直線形である、請求項9記載の自動顕微鏡(400)。

【請求項14】

前記光検出器(310, 414)がCMOS光検出器及びCCDカメラからなる群から選択される、請求項9記載の自動顕微鏡(400)。

【請求項15】

前記関心領域(48)が、前記照明パターンの像(46)と交差する直線形に指定される、請求項5記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、自動顕微鏡の自動焦点調節法及び自動焦点調節システムに関する。

【背景技術】

【0002】

共焦点レーザ走査顕微鏡及び広視野蛍光顕微鏡のような自動顕微鏡は、特に生体試料の検査に有用な高性能結像ツールである。典型的な自動顕微鏡における一つの重要な部品は自動焦点調節システムである。理想的には、自動焦点調節システムは、顕微鏡の光学システムで高コントラスト像が得られるように焦点を調節でき、これを迅速・正確かつ信頼性をもって達成すべきである。しかし、この要求を低コストで満足する既存の自動焦点調節システムはごく少数しかない。よく知られた自動焦点調節システムは、画像方式と共焦点方式の2つのカテゴリに分類されるが、そのいずれにも特筆すべき短所がある。

【0003】

画像方式の自動焦点調節システムには、顕微鏡の合焦点を見出すために、画像処理アルゴリズムに依拠するものがある。かかる画像方式の自動焦点調節システムは、対物レンズをその焦点範囲内で動かしながら、顕微鏡の主光検出器で多数の画像を取得して、異なる焦点位置に対応する各画像を得る。画像処理アルゴリズムを画像データに適用して、各画像のコントラストを分析、評価する。合焦点位置は、取得した画像のうちコントラストが最も強い焦点位置として同定される。かかる画像方式の自動焦点調節システムは、通常単純で信頼性があり、安価であるが、複数の像を取得して複雑なコントラスト評価アルゴリズムで処理しなければならないので、比較的時間がかかる。さらに、主光検出器は自動焦点調節動作には使用できないので、このタイプの画像方式の自動焦点調節は、像取得(「トラッキングモード」での動作)中に実施することができない。

【0004】

画像方式の自動焦点調節システムは、顕微鏡の主像取得システムとはある程度独立して動作する別個のハードウェアの組(例えば、別個の光検出器及び別個の光学要素)に依存することもできる。このタイプの自動焦点調節システムは、ハードウェア方式のシステムとも呼ばれる。

【0005】

図1に、ハードウェア方式の自動焦点調節システム120を備える従来技術の顕微鏡100を示す。顕微鏡100の主像取得システムは、主電荷結合素子(CCD)検出器10

10

20

30

40

50

2、対物レンズ110と他の光学素子とを含む主光学経路104、主照明光源106及び試料ステージ108を備える。主照明光源106は光ビーム10（一般には、レーザ）を生成し、主光学経路104を介して試料ステージ108上の試料を照明するために導かれる。次いで、試料の像を主CCD検出器102で検出する。

【0006】

主像取得システムとは独立に、ハードウェア方式の自動焦点調節システム120は、副CCD検出器122と副光学経路124と自動焦点用光源126とを含む副像取得システムを備える。自動焦点用光源126は、通例、主照明光源106で生成する光ビーム10とは異なる波長の自動焦点用光ビーム20を生成する。自動焦点用光ビーム20は主光学経路104と結合して、試料ステージ108を照明する。得られる像を副CCD検出器122で検出する。副CCD検出器122で取得されるオートフォーカス像の分析には、マイクロコントローラ（又はマイクロプロセッサ）128が利用できる。マイクロコントローラ128は、対物レンズ110に対する試料ステージ108の相対位置を調節する動作制御ユニット112とも結合している。マイクロコントローラ128は、試料ステージ108の移動とオートフォーカス像の取得及び分析の調整によって、オートフォーカス像に最も強いコントラストをもたらす最適焦点位置を迅速に同定することができる。なお、システム120のようなハードウェア方式の自動焦点調節システムは、共焦点方式の自動焦点調節にも適合でき、物理的共焦点開口（図示せず）を用いて、像全体を分析する代わりに、共焦点開口を通る光強度を焦点調節のため分析すればよい。

【0007】

自動焦点調節専用の副像取得システムによって、ハードウェア方式の自動焦点調節システムはかなり迅速に合焦点に調節することができ、顕微鏡の主像取得システムが試料像を取得しているときも焦点調節を実施できる。しかし、専用自動焦点調節ハードウェアは顕微鏡全体の複雑さとコストも増大させる。さらに、ハードウェア方式の自動焦点調節システムは、通例、顕微鏡の様々な結像モードに柔軟に適合させることができない。

【0008】

共焦点方式の自動焦点調節とは別に、位置検出自動焦点調節として知られるタイプの非画像方式の自動焦点調節手法も存在する。位置検出自動焦点調節は、トラッキングモード焦点調節に使用でき、コンパクトディスク（CD）ドライブ及びデジタルバーサタイルディスク（DVD）ドライブなどの光学ドライブに広く使用されている。しかし、複数の対物レンズを有する結像システムで位置検出自動焦点調節を実施するのは極めて難しい。

【特許文献1】米国特許第6792203号明細書

【特許文献2】米国特許第5774444号明細書

【特許文献3】米国特許第6819639号明細書

【特許文献4】米国特許第5561498号明細書

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本発明は、公知のシステム及び方法の上記その他の短所を克服する自動焦点調節システム及び方法に関する。

【課題を解決するための手段】

【0010】

一実施形態では、本発明は、自動顕微鏡における焦点調節法に関する。本方法は、像取得用の光検出器であってセンサ画素の配列を含む光検出器を用意し、共焦点開口（ピンホール；confocal aperture）をエミュレートするためにセンサ画素の配列内に関心領域を指定し、所定のパターンで対象物を照明するために光ビームを導いて指定した関心領域に実質的に重なる照明パターンの像を光検出器に形成し、指定した関心領域内に位置するセンサ画素から光強度を検出し、検出された光強度に基づいて対物レンズの相対焦点位置を調節する段階を含む。

【0011】

10

20

30

40

50

別の実施形態では、本発明は、自動顕微鏡に関する。本自動顕微鏡は、光ビームを生成する1以上の光源と、対物レンズを有する光学経路と、像取得用の光検出器であってセンサ画素の配列を含む光検出器と、焦点調節範囲内で対物レンズを移動させることができる移動機構と、光検出器及び移動機構と結合したプロセッサモジュールとを備える。プロセッサモジュールは、共焦点開口をエミュレートするためセンサ画素の配列内に関心領域を指定する。光学経路は、所定のパターンで対象物を照明するために光ビームを導いて、光検出器において、指定した関心領域に実質的に重なる照明パターンの像を形成する。プロセッサモジュールは、指定した関心領域内に位置するセンサ画素からの光強度の検出と対物レンズの移動とを調整することによって、対物レンズの望ましい相対焦点位置を決定する。

10

## 【0012】

さらに別の実施形態では、本発明は、自動顕微鏡における焦点調節法に関する。本方法は、像取得用の光検出器であってセンサ画素の配列を含む光検出器を用意し、線パターンで対象物を照明するために光ビームを導いて線形像を光検出器に形成し、センサ画素の配列内に、線形像と交差する関心領域を指定し、指定した関心領域内に位置するセンサ画素から収集した検出データに基づいて線形像の幅及び線形像に付随する光強度を決定し、幅及び光強度に基づいて対物レンズの相対焦点位置を調節する段階を含む。

## 【0013】

自動顕微鏡用の自動焦点調節法及びシステムについて開示することは、本発明の技術的利点である。共焦点開口のエミュレート及び/又は顕微鏡焦点調節の速度及び精度の向上に画素ベースの光検出器を使用することが本発明の別の技術的利点である。本自動焦点調節技術が共焦点又は広視野顕微鏡に有用であることも本発明の別の技術的利点である。

20

## 【発明を実施するための最良の形態】

## 【0014】

本発明についての十分な理解を図るべく、以下、添付の図面を参照して説明する。これらの図面は、本発明を限定するものではなく、例示にすぎない。

## 【0015】

本発明の各実施形態では、既存の画像方式の自動焦点調節手法よりも迅速で正確な焦点調節ができ、既存のハードウェア方式の自動焦点調節システムにみられるような別個の検出システムを必要としない新規な自動焦点調節技術について開示する。これらの利点は、顕微鏡の像取得用の主検出器としてだけでなく、オートフォーカス用検出器としても機能する画素ベースの光検出器を使用することによって達成される。画素ベースの光検出器はセンサ画素の2次元(2D)配列を含んでおり、それらの検出データは選択的にアクセスできる。すなわち、2D配列内の各センサ画素に関連する検出データは、独立に読出し及び/又はリセットすることができる。適当な光検出器の一例は、ランダムアクセス特性を有する相補型金属酸化膜半導体(CMOS)検出器である。適当な光検出器のもう一つの例は電荷結合素子(CCD)検出器である。画素ベースの光検出器は、物理的共焦点開口の代わりに配置でき、仮想共焦点開口をエミュレートするためにプログラミングできる。仮想共焦点開口内に位置するセンサ画素から検出した光強度は、焦点調節の基準として使用できる。

30

40

## 【0016】

図2は、従来技術の共焦点自動焦点調節法を示す概略図である。簡略化して図示した自動焦点調節システム200(顕微鏡の主像取得システムは図示していない)では、光源202で光ビーム22を生成する。光ビーム22は、対物レンズ204によって対象物24上に集光され、対象物24上の点26を照明する。点26の像は、共焦点開口208上に形成し得る。対物レンズ204の焦点面が対象面206と一致すると、点26からの光ビームは共焦点開口208上で合焦する。こうした光ビームは最高の光強度を生じ、共焦点開口208の後方に位置する光検出器210で検出できる。その他の焦点外れの光ビームは共焦点開口210でブロックされる。光学システム200での焦点調節は、共焦点開口208で光強度のピークの1つを生じる焦点位置を見出すため対物レンズ204の相対位

50

置を変えることを含む。

【0017】

図3は、本発明の一実施形態に係る例示的な自動焦点調節法を示す概略図である。この例示的な方法は、自動焦点調節システム300で実施できる。光源302で生成した光ビーム32は、光ビーム32を光ビーム33へと変換するビーム整形素子303を通過し、光ビーム33は対物レンズ304通過後に対象物34上で所定の照明パターン（点、線又は矩形）を形成する。自動焦点調節システム300において、従来技術の自動焦点調節システム200（図2に示す）との主な相違点は、センサ画素の2D配列を有する画素ベースの光検出器310によって共焦点開口208をエミュレートできることである。光検出器310は、物理的共焦点開口208のあった位置に配置すればよく、センサ画素に関連する検出データは選択的にアクセスできる。対象物34上の照明パターンは、センサ画素の2D配列上に直接結像できる。

10

【0018】

光検出器310のランダムアクセス性能によって、2D画素配列での入射光の選択的検出が可能となる。こうして、センサ画素の配列内に関心領域（ROI）を指定することによって「仮想共焦点開口」を柔軟にエミュレートすることができる。エミュレートされた共焦点開口によって、ROIの外側に位置するセンサ画素からの検出信号は、焦点外れの光を阻止するようにリセットできる。仮想共焦点開口（又はROI）の形状は、上記所定のパターンと同一又は類似であればよく、この例示的方法が実施される顕微鏡の動作モードに基づいて決定できる。例えば、顕微鏡を点共焦点モードで動作する場合、照明パターン及びROIは点状形に構成できる。顕微鏡を線共焦点モードで動作する場合、照明パターン及びROIは線に整形できる。照明パターン及びROIは共に、典型的には、顕微鏡の視野内に中心がある。ROIの大きさは、照明パターンの像と同一又はその像よりも小さくてよい。望ましい焦点の検出は、ROI内に位置するセンサ画素からの光強度の検出と併せて対物レンズ304の同期的移動を含む。対物レンズ304の最適焦点位置は、仮想共焦点開口内の光強度ピークの1つを生じる光学焦点位置として同定できる。

20

【0019】

図3に示す例示的な方法による焦点調節は、幾つかの理由によって、従来の画像方式の自動焦点調節システムよりも迅速である。例えば、センサ画素配列全体からデータを収集する代わりに、ROI内のセンサ画素からのデータだけを読出すので、検出データを極めて迅速に読出しできる。さらに、広範な画像処理を必要としない。ハードウェア方式の自動焦点調節システムと比べると、図3の例示的な方法は、自動焦点調節専用の別個の光検出器又は光学システムを必要としない。その代わりに、自動焦点調節機能は、顕微鏡の主像取得システムで実施できる。図3に示す自動焦点調節システム300は実際に顕微鏡の主像取得システムであってもよい。例えば、光検出器310は自動焦点調節の役割も果たす主光検出器であってもよい。

30

【0020】

図4は、本発明の一実施形態に係る自動焦点調節機能を有する例示的顕微鏡400を示すブロック図である。顕微鏡400は、像取得用（例えば蛍光励起用）又は自動焦点調節のために1以上の光ビームを生成することができる1以上の光源402を備える。光ビーム40は、光学スイッチ（図示せず）などで1以上の光源402から選択できる。光ビーム40をビーム整形モジュールに通してもよく、ビーム整形モジュールは、本例では、光ビーム40を水平方向にしか拡がらない光ビーム42へと変換する線形成モジュール404である。光ビーム42は、光学素子406（例えば2色性ミラー又はビームスプリッタ）で方向付ければよく、対象物410上に線パターン44を照明するため対物レンズ408で集光される。線パターン44は、顕微鏡400の視野内に中心が位置してもよい。対象物410で反射された光を、対物レンズ408、ビームスプリッタ406及び結像レンズ（tube lens）412を通してから、画素ベースの光検出器414上で線パターン44の像を結像させてもよい。

40

【0021】

50

図5は、本発明の一実施形態に係る画素ベースの光検出器414の拡大図である。光検出器414は、センサ画素502の2D配列を含む。各センサ画素は、そこへの光入射信号を検出でき、得られた検出データは他のセンサ画素から独立して読出し又はリセットできる。線形照明パターン44は、光検出器414の中心の矩形領域46を覆う像を結像し得る。矩形領域46の大きさは撮像システム全体の倍率によって決まり、像の合焦度に応じて変更し得る。像の合焦度が高いほど、矩形領域46は小さくなる。較正の際に、線パターン44の最も鮮鋭な像の大きさを推計して、光検出器414の中心に関心領域(ROI)を指定する際の上限值として用いればよい。例えば、図5に示す領域46が、線パターン44の像で観察されるほぼ最小の大きさであった場合、領域46と同一又はその領域よりも小さい大きさのセンサ画素の配列をROIとして指定できる。例えば、矩形領域46又は若干小さな矩形領域48を仮想共焦点スリットとして作用するように選択できる。仮想共焦点スリット内に位置する画素からの光強度を検出及び分析すればよく、仮想共焦点スリットの外側の画素からの検出器データは焦点外れの光を阻止するようにリセット又は無視できる。

10

**【0022】**

再び図4を参照すると、顕微鏡400はプロセッサユニット416をさらに備えていてもよく、プロセッサユニット416はマイクロプロセッサ、マイクロコントローラ、パーソナルコンピュータ(PC)その他の電子デバイスとし得る。プロセッサユニット416は光検出器414及び対物レンズ408と結合して、検出される最高光強度の1つに対応する合焦点位置を見出すためROIからの光強度の検出と対物レンズ408の移動を調整

20

**【0023】**

なお、図4及び図5には、顕微鏡400の主な要素しか示していない。実際には、像取得及び自動焦点調節を申し分なく動作させるため、さらに多くの要素が望まれることもある。顕微鏡400用の光学システムの好ましい実施形態は、2005年7月19日出願の関連米国特許出願第11/184444号に記載されており、その開示内容は援用によって本明細書の内容の一部をなす。

**【0024】**

図6は、本発明の一実施形態に係る例示的な自動焦点調節方法を示すフローチャートである。

30

**【0025】**

段階602において、自動焦点用光ビームを自動顕微鏡の主光学経路内に結合する。自動顕微鏡は、像取得用の1以上の主光源を有する。自動焦点用光ビームは、自動焦点調節専用の光源から生成してもよく、主光源とは実質的に異なる波長を有していてもよい。或いは、自動焦点用光ビームは主光源のいずれかから生成してもよい。主光学経路に結合させる前に、自動焦点用光ビームを所定のパターンに整形する。好ましい実施形態では、光ビームを拡大して水平な線パターンを形成する。

**【0026】**

段階604において、自動焦点用光ビームを対物レンズで集光して、所定のパターンで対象物を照明する。例えば、自動焦点用光ビームを、顕微鏡の視野の中心の水平線上に集光させてもよい。

40

**【0027】**

段階606において、対象物上の照明パターンを顕微鏡の主光検出器に結像させる。線形照明パターンの像も線形をしている。線形照明パターンが合焦点位置にあるか、焦点外れの位置にあるかによって、像は鮮鋭又は不鮮鋭となる。完全に合焦している場合、つまり対象面が対物レンズの焦点面と一致する場合、線は最も細く、最も明るくなる。ある程度焦点外れの場合、線は太くなり、明るさが落ちる。

**【0028】**

主光検出器は、選択的又はランダムなデータアクセスが可能なセンサ画素の配列を有す

50

る。段階608の較正時に、共焦点開口をエミュレートするためセンサ画素の配列内で関心領域(ROI)を指定する。ROIは、照明パターンのも最も鮮鋭な像と重なるが、該像よりも大きくならないように決めればよい。従って、視野内に中心のある線形照明パターンの場合、ROIは、センサ画素の配列の中心の細く、水平に延びる矩形領域として選択し得る。

#### 【0029】

段階610において、自動焦点調節の際に、ROI内に位置するセンサ画素から光強度を検出し、ROIの外側のセンサ画素をリセットする。段階610と同期して、段階612で、対象物に対する対物レンズの相対位置を変化させる。対象物に対する対物レンズの相対移動としては、対象物を静止状態に保ちながら対物レンズを移動させること、対物レンズを静止状態に保ちながら対象物を移動させること、又は対物レンズと対象物の双方を移動させることがある。段階610及び612は、焦点範囲内での各インクリメンタル位置について繰り返してもよく、ROIにおける対応光強度を検出すればよい。

10

#### 【0030】

段階614において、顕微鏡の像取得のための対物レンズの望ましい焦点位置を選択する。段階610及び612で収集したデータから、対物レンズの相対位置に対する光強度の変化の関係を、望ましい焦点位置を求めるための基準として使用できる。ROI内で検出される光強度には1以上の極大が存在することがある。極大の1つは、対物レンズの合焦点位置に対応する。その他の極大は、空気/ガラス又はガラス/流体境界面などでの強い反射によって生じることがある。従って、これらの極大は、対物レンズの焦点面が対象物における境界面と一致する焦点位置を同定するのに使用できる。境界面の1つは、対物レンズの焦点位置のための参照として使用できる。例えば、顕微鏡の像取得時に、試料を対物レンズの焦点面に合わせるため、対物レンズ又は試料ステージの移動に所定のオフセットを適用し得る。

20

#### 【0031】

本発明の実施形態では、顕微鏡の様々な動作モードで作用させるため或いは合焦点を見出す際の速度及び精度を向上させるため、様々なオートフォーカス用照明パターンを、光検出器のセンサ画素配列内の様々なタイプのROIのパターンと柔軟に組合せることができる。図7は、本発明の一実施形態に係る別の例示的自動焦点調節法を示す。図7には、図4に示した顕微鏡400で用いたものと同一の光検出器414を示す。水平に延びる線パターン44は、光検出器414上で線形像74を結像し得る。この場合のROIは、垂直に延びる矩形領域72として指定できる。対物レンズ408の焦点位置を調節する際に、線形像74の幅及び光強度は変化する。双方の変化を、矩形領域72内に位置するセンサ画素から収集した検出データによって捉えることができる。検出データは、ROIに沿った光強度分布を生じる。線形像74の合焦点が高まると、光強度は中心に集中するようになる。エミュレートされた共焦点開口内の光強度検出に基づく上述の自動焦点調節法に比べると、図7に示す例示的な方法では、対物レンズ408の焦点位置に関するより多くの情報を得ることができる。例えば、線形像74の幅及び/又は幅の変化速度に基づいて、対物レンズ408がその光学焦点位置からどのくらい離れているかを予測し得る。従って、対物レンズ408の移動を加速又は減速できる。その結果として、合焦点の検出が迅速かつ正確になる。

30

40

#### 【0032】

なお、以上の具体例の他に、本発明の一実施形態に係る自動焦点調節技術は広範な顕微鏡用に適合化させることができる。例えば、本明細書に開示した自動焦点調節技術は、広視野顕微鏡及び共焦点顕微鏡のいずれにも適用でき、顕微鏡を蛍光モード又は非蛍光モードで動作できることは当業者には自明である。

#### 【0033】

本明細書における以上の記載は数多くの詳細を含んでいるが、これらはもっぱら説明のためのものであり、本発明を限定するものではない。本発明の技術的思想及び技術的範囲から逸脱せずに上述の実施形態にその他の修正を加えることができることは当業者には明

50



らかであろう。従って、かかる修正も、特許請求の範囲に規定する本発明の技術的範囲及びその均等の範囲に属する。

【図面の簡単な説明】

【0034】

【図1】ハードウェア方式の自動焦点調節システムを備える従来技術の顕微鏡を示す図である。

【図2】従来技術の共焦点自動焦点調節法を示す概略図である。

【図3】本発明の一実施形態に係る例示的自動焦点調節法を示す概略図である。

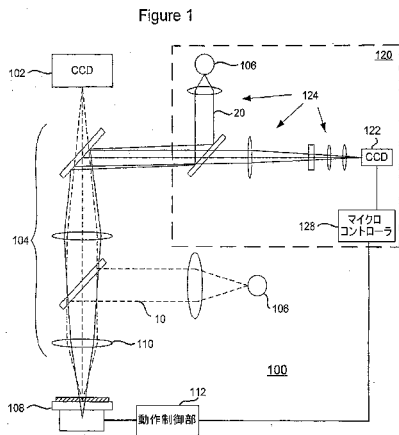
【図4】本発明の一実施形態に係る自動焦点調節機能を有する例示的顕微鏡を示すブロック図である。

【図5】本発明の一実施形態に係る画素ベースの光検出器の拡大図である。

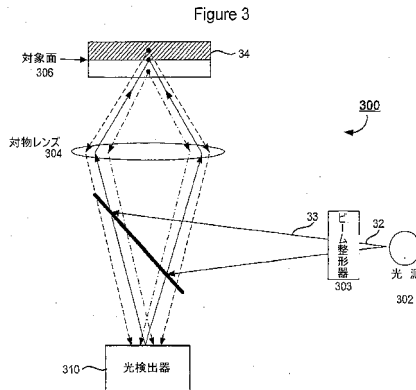
【図6】本発明の一実施形態に係る例示的自動焦点調節方法を示すフローチャートである。

【図7】本発明の一実施形態に係る別の例示的自動焦点調節法を示す図である。

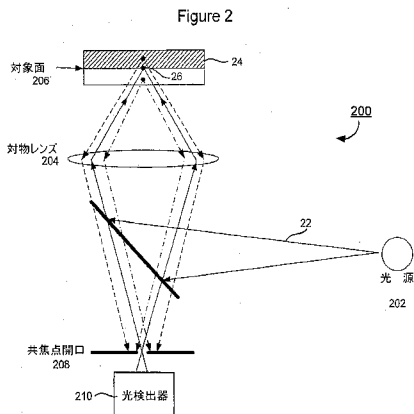
【図1】



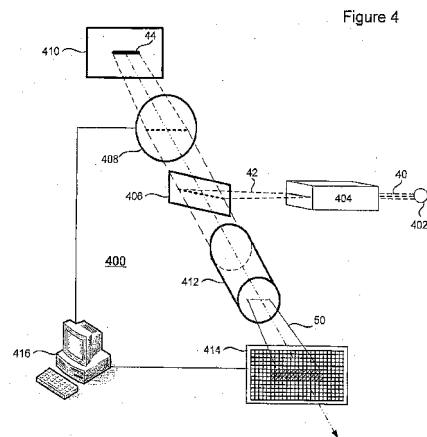
【図3】



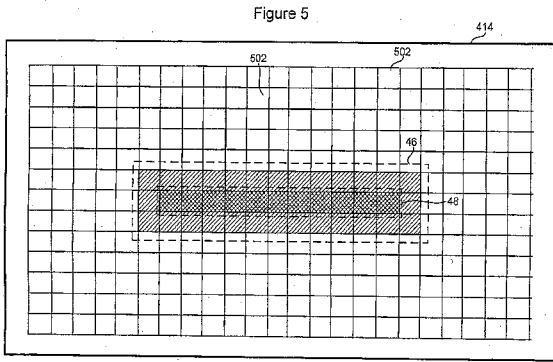
【図2】



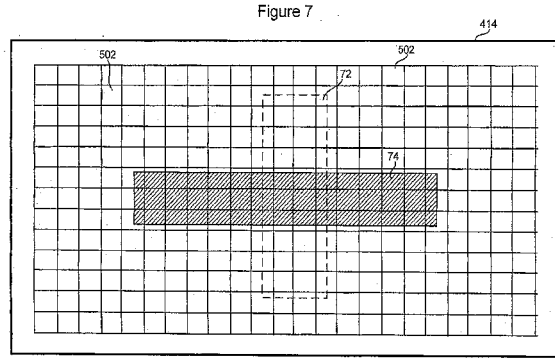
【図4】



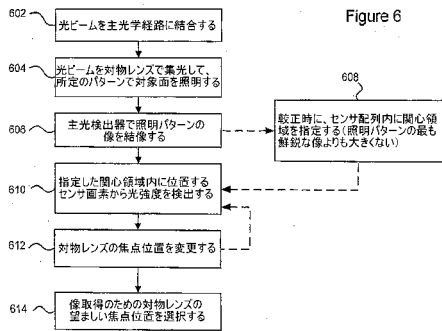
【図5】



【図7】



【図6】



---

フロントページの続き

審査官 荒井 良子

- (56)参考文献 特開2002-258160(JP,A)  
特開平11-142716(JP,A)  
特開平08-327891(JP,A)  
特開平09-218355(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G02B 7/28  
G02B 21/00  
G02B 21/36