

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2007-205973  
(P2007-205973A)

(43) 公開日 平成19年8月16日(2007.8.16)

(51) Int. Cl. F I テーマコード (参考)  
GO 1 N 21/27 (2006.01) GO 1 N 21/27 A 2 G O 5 9

審査請求 未請求 請求項の数 16 O L (全 21 頁)

<p>(21) 出願番号 特願2006-26830 (P2006-26830) (22) 出願日 平成18年2月3日(2006.2.3)</p>	<p>(71) 出願人 000005821 松下電器産業株式会社 大阪府門真市大字門真1006番地 (74) 代理人 100097445 弁理士 岩橋 文雄 (74) 代理人 100109667 弁理士 内藤 浩樹 (74) 代理人 100109151 弁理士 永野 大介 (72) 発明者 石津 優司 大阪府門真市松葉町2番7号 パナソニック クファクトリーソリューションズ株式会社 内 Fターム(参考) 2G059 AA05 BB04 BB08 CC16 DD13 EE02 FF01 HH02 KK04 MM10 PP01 PP04</p>
--	---

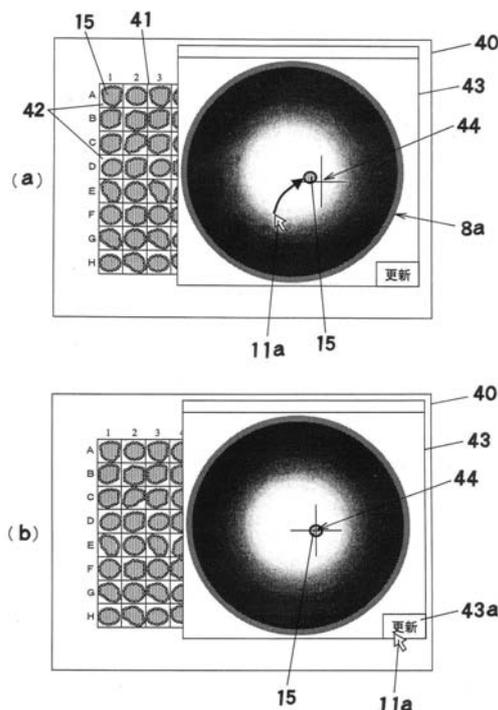
(54) 【発明の名称】 液滴観察装置および液滴観察方法

(57) 【要約】

【課題】操作性に優れ良好な画像を取得することができる液滴観察装置および液滴観察方法を提供することを目的とする。

【解決手段】蛋白質結晶検出を目的としてプレートに格子配列で設けられたウェル8 aに存在する蛋白質溶液を含むドロップ15の観察において、高撮像倍率でドロップ15を撮像したドロップ画像の縮小画像をプレートにおけるウェル配列に対応させて表示した一覧表示レイアウト41の単位セル42のうち、ドロップ15の画像が位置ずれによって正しく取得されていない単位セルをカーソル11 aによって選択することによりウェル画像43を画面に重ねて表示させ、十字カーソル44をドロップ15の中心に一致させて正しい位置を指示入力することによりこのウェル画像に対応する液滴位置情報を修正する。これにより、ドロップ15の良好な画像を取得することができ、操作性に優れた液滴観察が実現される。

【選択図】 図8



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

蛋白質結晶を生成するための結晶生成空間を格子配列で複数備えたプレートにおいて前記結晶生成空間に存在する蛋白質溶液を含んだ液滴を観察する液滴観察装置であって、

前記プレートを載置する載置部と、前記結晶生成空間を所望の撮像倍率で撮像する撮像部と、前記撮像部に対して前記載置部上のプレートを相対的に位置決めする位置決め機構と、作業者が当該液滴観察装置の操作を行うための入力装置および所定の表示内容を表示する表示部が接続され、前記撮像部によって取得された画像を記憶する画像記憶部および前記液滴の位置を前記結晶空間毎に記憶する液滴位置記憶部とを有する制御ユニットとを備え、

10

前記制御ユニットは、

前記撮像部の撮像倍率を低倍率に設定し、前記プレートにおける結晶生成空間の配列情報に基づいて前記位置決め機構を制御することにより前記撮像部とプレートとの位置合わせを行い、前記撮像部によって前記結晶生成空間を撮像して結晶生成空間毎の低倍率画像を第 1 画像として取得し、前記第 1 画像を前記画像記憶部の第 1 画像記憶領域に格納する第 1 の撮像処理部と、

前記第 1 画像より前記液滴の位置を検出し、その情報を液滴位置情報として前記液滴位置記憶部に結晶生成空間毎に記憶する液滴検出処理部と、

前記撮像部の撮像倍率を高倍率に設定し、前記液滴位置情報に基づいて前記位置決め機構を制御することにより前記撮像部とプレートとの位置合わせを行い、前記撮像部によって液滴を撮像してこの液滴の拡大画像を第 2 画像として取得し、前記第 2 画像を前記画像記憶部の第 2 画像記憶領域に格納する第 2 の撮像処理部と、

20

前記第 2 画像を縮小した縮小画像を作成し前記画像記憶部の縮小画像記憶領域に格納する縮小画像作成処理部と、前記縮小画像記憶部から複数の縮小画像を読み出して前記表示部に一覧表示する一覧表示部と、

前記入力装置によって前記表示部に表示された複数の縮小画像の一つを選択する操作が行われたことに応答して、この選択された縮小画像に対応する結晶生成空間の第 1 画像を前記第 1 画像記憶領域から読み取って前記表示部に表示する第 1 画像選択表示部と、

前記表示部に表示された第 1 画像における液滴の正しい位置を指示する操作が前記入力装置によって行われたことに応答して、当該第 1 画像に対応する液滴位置情報を修正する液滴位置情報修正部と、

30

を備えたことを特徴とする液滴観察装置。

## 【請求項 2】

前記一覧表示部は、複数の縮小画像を前記プレートにおける結晶生成空間の格子配列に対応した配列で前記表示部に一覧表示することを特徴とする請求項 1 記載の液滴観察装置。

## 【請求項 3】

前記第 1 画像選択表示部は、表示されている第 1 画像上に前記液滴位置記憶部に記憶されている液滴位置情報に基づく位置を示す図形を表示することを特徴とする請求項 1 もしくは 2 記載の液滴観察装置。

40

## 【請求項 4】

前記制御ユニットは、前記第 2 画像を利用して前記液滴中に蛋白質結晶が生成されたか否かを判定する結晶判定部を備えたことを特徴とする請求項 1 から 3 のいずれかに記載の液滴観察装置。

## 【請求項 5】

蛋白質結晶を生成するための結晶生成空間を格子配列で複数備えたプレートを載置する載置部と、前記結晶生成空間を所望の撮像倍率で撮像する撮像部と、前記撮像部に対して前記載置部上のプレートを相対的に位置決めする位置決め機構と、作業者が当該液滴観察装置の操作を行うための入力装置および所定の表示内容を表示する表示部が接続され、前記撮像部によって取得された画像を記憶する画像記憶部および前記結晶生成空間に存在す

50

る蛋白質溶液を含んだ液滴の位置を前記結晶空間毎に記憶する液滴位置記憶部とを有する制御ユニットとを備えた液滴観察装置によって、前記プレートにおいて前記液滴を観察する液滴観察方法であって、

前記撮像部の撮像倍率を低倍率に設定し、前記プレートにおける結晶生成空間の配列情報に基づいて前記位置決め機構を制御することにより前記撮像部とプレートとの位置合わせを行い、前記撮像部によって前記結晶生成空間を撮像して結晶空間毎の低倍率画像を第1画像として取得し、前記第1画像を前記画像記憶部の第1画像記憶領域に格納する第1の撮像処理と、

前記第1画像より前記液滴の位置を検出しその情報を液滴位置情報として前記液滴位置記憶部に記憶する液滴検出処理と、

10

前記撮像部の撮像倍率を高倍率に設定し、前記液滴位置情報に基づいて前記位置決め機構を制御することにより前記撮像部とプレートとの位置合わせを行い、前記撮像部によって液滴を撮像してこの液滴の拡大画像を第2画像として取得し、前記第2画像を前記画像記憶部の第2画像記憶領域に格納する第2の撮像処理と、

前記第2画像を縮小した縮小画像を作成し前記画像記憶部の縮小画像記憶領域に格納する縮小画像作成処理と、

前記縮小画像記憶領域から複数の縮小画像を読み出して前記表示部に一覧表示する縮小画像一覧表示処理と、

前記表示部に表示された複数の縮小画像の一つを選択する操作が前記入力装置によって行われたことに応答して、この選択された縮小画像に対応する結晶生成空間の第1画像を前記第1画像記憶領域から読み取って前記表示部に表示する第1画像選択表示処理と、

20

前記表示部に表示された第1画像における前記液滴の正しい位置を指示する操作が前記入力装置によって行われたことに応答して、当該第1画像に対応する液滴位置情報を修正する液滴位置情報修正処理と、

を含むことを特徴とする液滴観察方法。

#### 【請求項6】

前記縮小画像一覧表示処理において、複数の縮小画像をプレートにおける結晶生成空間の格子配列に対応した配列で、前記表示部に表示することを特徴とする請求項5記載の液滴観察方法。

#### 【請求項7】

30

前記第1画像選択表示処理において、表示されている第1画像上に前記液滴位置記憶部に記憶されている液滴位置情報に基づく位置を示す図形を表示することを特徴とする請求項5もしくは6記載の液滴観察方法。

#### 【請求項8】

さらに、前記第2画像を利用して前記液滴中に蛋白質結晶が生成されたか否かを判定する結晶判定処理を含むことを特徴とする請求項5から7のいずれかに記載の液滴観察方法。

#### 【請求項9】

蛋白質結晶を生成するための結晶生成空間を格子配列で複数備えたプレートにおいて前記結晶生成空間に存在する蛋白質溶液を含んだ液滴を観察する液滴観察装置であって、

40

前記プレートを載置する載置部と、前記結晶生成空間を所望の撮像倍率で撮像する撮像部と、前記撮像部に対して前記載置部上のプレートを相対的に位置決めする位置決め機構と、作業者が当該液滴観察装置の操作を行うための入力装置および所定の表示内容を表示する表示部が接続され、前記撮像部によって取得された画像を記憶する画像記憶部および前記液滴の位置を前記結晶空間毎に記憶する液滴位置記憶部とを有する制御ユニットとを備え、

前記制御ユニットは、

前記撮像部の撮像倍率を低倍率に設定し、前記プレートにおける結晶生成空間の配列情報に基づいて前記位置決め機構を制御することにより前記撮像部とプレートとの位置合わせを行い、前記撮像部によって前記結晶生成空間を撮像して結晶生成空間毎の低倍率画像

50

を第 1 画像として取得し、前記第 1 画像を前記画像記憶部の第 1 画像記憶領域に格納する第 1 の撮像処理部と、

前記第 1 画像より前記液滴の位置を検出してその情報を液滴位置情報として前記液滴位置記憶部に結晶生成空間毎に記憶する液滴検出処理部と、

前記第 1 画像からこの第 1 画像の前記液滴位置情報に基づく所定の範囲を切り取った切取画像を作成し、前記切取画像を前記画像記憶部の切取画像記憶領域に格納する画像切取処理部と、

前記切取画像記憶領域から複数の切取画像を読み出して前記表示部に一覧表示する一覧表示部と、

前記表示部に表示された複数の切取画像の一つを選択する操作が前記入力装置によって行われたことに応答して、この選択された切取画像に対応する結晶生成空間の第 1 画像を前記第 1 の画像記憶部から読み取って前記表示部に表示する第 1 画像選択表示部と、

前記表示部に表示された第 1 画像における前記液滴の正しい位置を指示する操作が前記入力装置によって行われたことに応答して、当該第 1 画像に対応する液滴位置情報を修正する液滴位置情報修正部と、

前記撮像部の撮像倍率を高倍率に設定し、前記液滴位置情報に基づいて前記位置決め機構を制御することにより前記撮像部とプレートとの位置合わせを行い、前記撮像部によって液滴を撮像してこの液滴の拡大画像を第 2 画像として取得し、前記第 2 画像を前記画像記憶部の第 2 画像記憶領域に格納する第 2 の撮像処理部と、

を備えたことを特徴とする液滴観察装置。

#### 【請求項 10】

前記一覧表示部は、複数の前記切取画像をプレートにおける結晶生成空間の格子配列に対応した配列で前記表示部に一覧表示することを特徴とする請求項 9 記載の液滴観察装置。

#### 【請求項 11】

前記第 1 画像選択表示部は、表示されている第 1 画像上に前記液滴位置記憶部に記憶されている液滴位置情報に基づく位置を示す図形を表示することを特徴とする請求項 10 もしくは 11 記載の液滴観察装置。

#### 【請求項 12】

前記制御ユニットは、前記第 2 画像を利用して前記液滴中に蛋白質結晶が生成されたか否かを判定する結晶判定部を備えたことを特徴とする請求項 9 から 11 のいずれかに記載の液滴観察装置。

#### 【請求項 13】

蛋白質結晶を生成するための結晶生成空間を格子配列で複数備えたプレートを載置する載置部と、前記結晶生成空間を所望の撮像倍率で撮像する撮像部と、前記撮像部に対して前記載置部上のプレートを相対的に位置決めする位置決め機構と、作業者が当該液滴観察装置の操作を行うための入力装置および所定の表示内容を表示する表示部が接続され、前記撮像部によって取得された画像を記憶する画像記憶部および前記結晶生成空間に存在する蛋白質溶液を含んだ液滴の位置を前記結晶空間毎に記憶する液滴位置記憶部とを有する制御ユニットとを備えた液滴観察装置によって、前記プレートにおいて前記液滴を観察する液滴観察方法であって、

前記撮像部の撮像倍率を低倍率に設定し、前記プレートにおける結晶生成空間の配列情報に基づいて前記位置決め機構を制御することにより前記撮像部とプレートとの位置合わせを行い、前記撮像部によって前記結晶生成空間を撮像して結晶空間毎の低倍率画像を第 1 画像として取得し、前記第 1 画像を前記画像記憶部の第 1 画像記憶領域に格納する第 1 の撮像処理と、

前記第 1 画像より前記液滴の位置を検出しその情報を液滴位置情報として液滴位置記憶部に記憶する液滴検出処理と、

前記第 1 画像からこの第 1 画像の前記液滴位置情報に基づく所定の範囲を切り取った切取画像を作成し、この切取画像を前記画像記憶部の切取画像記憶領域に格納する画像切取

10

20

30

40

50

処理と、

前記切取画像記憶領域から複数の切取画像を読み出して前記表示部に一覧表示する切取画像一覧表示処理と、

前記表示部に表示された複数の切取画像の一つを選択する操作が前記入力装置によって行われたことに応答して、この選択された切取画像に対応する結晶生成空間の第1画像を前記第1画像記憶部から読み取って前記表示部に表示する第1画像選択表示処理と、

前記表示部に表示された第1画像における前記液滴の正しい位置を指示する操作が前記入力装置によって行われたことに応答して、当該第1画像に対応する液滴位置情報を修正する液滴位置情報修正処理と、

前記撮像部の撮像倍率を高倍率に設定し、前記液滴位置情報に基づいて前記位置決め機構を制御することにより前記撮像部とプレートとの位置合わせを行い、前記撮像部によって液滴を撮像してこの液滴の拡大画像を第2画像として取得し、前記第2画像を前記画像記憶部の第2画像記憶領域に格納する第2の撮像処理と、  
を含むことを特徴とする液滴観察方法。

10

【請求項14】

前記切取画像一覧表示処理において、複数の切取画像をプレートにおける結晶生成空間の格子配列に対応した配列で前記表示部に一覧表示することを特徴とする請求項13記載の液滴観察方法。

【請求項15】

前記第1画像選択表示処理において、表示されている第1画像上に前記液滴位置記憶部に記憶されている液滴位置情報に基づく位置を示す図形を表示することを特徴とする請求項13もしくは14記載の液滴観察方法。

20

【請求項16】

さらに、前記第2画像を利用して前記液滴中に蛋白質結晶が生成されたか否かを判定する結晶判定処理を含むことを特徴とする請求項13から15のいずれかに記載の液滴観察方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、蛋白質溶液を含んだ液滴を観察する液滴観察装置および液滴観察方法に関するものである。

30

【背景技術】

【0002】

近年遺伝子情報を医療などの分野に有効に利用するための取り組みが活発化しており、その基礎技術として遺伝子の産物である蛋白質の構造を解析する努力が行われている。この蛋白質の構造解析は、蛋白質の3次元立体構造を特定するものであり、X線結晶構造解析などの方法によって行われる。このような蛋白質の構造解析を行うためには、まず解析対象の蛋白質を結晶化することが求められ、結晶化のための各種の装置が提案されている（例えば特許文献1参照）。

【0003】

この特許文献例では、結晶生成のための蛋白質溶液を収納するウェルが複数設けられた多数のマイクロプレートを用いてハンドリングすることにより、ウェル内をカメラによって撮像して結晶化状態を観察する処理を自動的に行えるようにしている。これにより、膨大な数量の試料を対象とした蛋白質結晶観察作業を、観察作業担当者の手作業や目視観察を必要とすることなく効率よく行うことができる。

40

【特許文献1】特表2005-516201号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

ところで、蛋白質結晶化には蒸気拡散法やマイクロバッチ法など各種の手法が用いられ

50

るが、いずれもの方法においても、結晶化過程において蛋白質溶液を含む液滴の状態をカメラで顕微撮像して観察することにより結晶化の有無を判定する。この結晶化有無判定を正しく行うためには、観察対象となる液滴の良好な画像を取得する必要がある。しかしながら液滴はウェル内でランダムな状態で存在している場合が多く、顕微撮像において液滴が撮像視野から外れた不正常な状態で撮像が行われ、正しい画像が得られないような場合がある。

【0005】

このような場合、上述の特許文献例を含め従来技術においては明確な対処方法がなく、観察担当者が画像を個別に確認して、不正常画像については手動操作による撮像を反復して実行するなどの処置を余儀なくされていた。このため多数のサンプルを対象とする場合には観察作業の作業効率の向上が困難であり、目的とする画像精度要件を満たした良好な画像を取得することができ、操作性に優れた液滴観察装置が求められていた。

10

【0006】

そこで本発明は、操作性に優れ良好な画像を取得することができる液滴観察装置および液滴観察方法を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明の液滴観察装置は、蛋白質結晶を生成するための結晶生成空間を格子配列で複数備えたプレートにおいて前記結晶生成空間に存在する蛋白質溶液を含んだ液滴を観察する液滴観察装置であって、前記プレートを載置する載置部と、前記結晶生成空間を所望の撮像倍率で撮像する撮像部と、前記撮像部に対して前記載置部上のプレートを相対的に位置決めする位置決め機構と、作業者が当該液滴観察装置の操作を行うための入力装置および所定の表示内容を表示する表示部が接続され、前記撮像部によって取得された画像を記憶する画像記憶部および前記液滴の位置を前記結晶空間毎に記憶する液滴位置記憶部とを有する制御ユニットとを備え、前記制御ユニットは、前記撮像部の撮像倍率を低倍率に設定し、前記プレートにおける結晶生成空間の配列情報に基づいて前記位置決め機構を制御することにより前記撮像部とプレートとの位置合わせを行い、前記撮像部によって前記結晶生成空間を撮像して結晶生成空間毎の低倍率画像を第1画像として取得し、前記第1画像を前記画像記憶部の第1画像記憶領域に格納する第1の撮像処理部と、前記第1画像より前記液滴の位置を検出し、その情報を液滴位置情報として前記液滴位置記憶部に結晶生成空間毎に記憶する液滴検出処理部と、前記撮像部の撮像倍率を高倍率に設定し、前記液滴位置情報に基づいて前記位置決め機構を制御することにより前記撮像部とプレートとの位置合わせを行い、前記撮像部によって液滴を撮像してこの液滴の拡大画像を第2画像として取得し、前記第2画像を前記画像記憶部の第2画像記憶領域に格納する第2の撮像処理部と、前記第2画像を縮小した縮小画像を作成し前記画像記憶部の縮小画像記憶領域に格納する縮小画像作成処理部と、前記縮小画像記憶部から複数の縮小画像を読み出して前記表示部に一覧表示する一覧表示部と、前記入力装置によって前記表示部に表示された複数の縮小画像の一つを選択する操作が行われたことに応答して、この選択された縮小画像に対応する結晶生成空間の第1画像を前記第1画像記憶領域から読み取って前記表示部に表示する第1画像選択表示部と、前記表示部に表示された第1画像における液滴の正しい位置を指示する操作が前記入力装置によって行われたことに応答して、当該第1画像に対応する液滴位置情報を修正する液滴位置情報修正部とを備えた。

20

30

40

【0008】

また本発明の液滴観察装置は、蛋白質結晶を生成するための結晶生成空間を格子配列で複数備えたプレートにおいて前記結晶生成空間に存在する蛋白質溶液を含んだ液滴を観察する液滴観察装置であって、前記プレートを載置する載置部と、前記結晶生成空間を所望の撮像倍率で撮像する撮像部と、前記撮像部に対して前記載置部上のプレートを相対的に位置決めする位置決め機構と、作業者が当該液滴観察装置の操作を行うための入力装置および所定の表示内容を表示する表示部が接続され、前記撮像部によって取得された画像を記憶する画像記憶部および前記液滴の位置を前記結晶空間毎に記憶する液滴位置記憶部と

50

を有する制御ユニットとを備え、前記制御ユニットは、前記撮像部の撮像倍率を低倍率に設定し、前記プレートにおける結晶生成空間の配列情報に基づいて前記位置決め機構を制御することにより前記撮像部とプレートとの位置合わせを行い、前記撮像部によって前記結晶生成空間を撮像して結晶生成空間毎の低倍率画像を第1画像として取得し、前記第1画像を前記画像記憶部の第1画像記憶領域に格納する第1の撮像処理部と、前記第1画像より前記液滴の位置を検出してその情報を液滴位置情報として前記液滴位置記憶部に結晶生成空間毎に記憶する液滴検出処理部と、前記第1画像からこの第1画像の前記液滴位置情報に基づく所定の範囲を切り取った切取画像を作成し、前記切取画像を前記画像記憶部の切取画像記憶領域に格納する画像切取処理部と、前記切取画像記憶領域から複数の切取画像を読み出して前記表示部に一覧表示する一覧表示部と、前記表示部に表示された複数の切取画像の一つを選択する操作が前記入力装置によって行われたことに応答して、この選択された切取画像に対応する結晶生成空間の第1画像を前記第1の画像記憶部から読み取って前記表示部に表示する第1画像選択表示部と、前記表示部に表示された第1画像における前記液滴の正しい位置を指示する操作が前記入力装置によって行われたことに応答して、当該第1画像に対応する液滴位置情報を修正する液滴位置情報修正部と、前記撮像部の撮像倍率を高倍率に設定し、前記液滴位置情報に基づいて前記位置決め機構を制御することにより前記撮像部とプレートとの位置合わせを行い、前記撮像部によって液滴を撮像してこの液滴の拡大画像を第2画像として取得し、前記第2画像を前記画像記憶部の第2画像記憶領域に格納する第2の撮像処理部とを備えた。

10

20

30

40

50

**【0009】**

本発明の液滴観察方法は、蛋白質結晶を生成するための結晶生成空間を格子配列で複数備えたプレートを搭載する載置部と、前記結晶生成空間を所望の撮像倍率で撮像する撮像部と、前記撮像部に対して前記載置部上のプレートを相対的に位置決めする位置決め機構と、作業者が当該液滴観察装置の操作を行うための入力装置および所定の表示内容を表示する表示部が接続され、前記撮像部によって取得された画像を記憶する画像記憶部および前記結晶生成空間に存在する蛋白質溶液を含んだ液滴の位置を前記結晶空間毎に記憶する液滴位置記憶部とを有する制御ユニットとを備えた液滴観察装置によって、前記プレートにおいて前記液滴を観察する液滴観察方法であって、前記撮像部の撮像倍率を低倍率に設定し、前記プレートにおける結晶生成空間の配列情報に基づいて前記位置決め機構を制御することにより前記撮像部とプレートとの位置合わせを行い、前記撮像部によって前記結晶生成空間を撮像して結晶空間毎の低倍率画像を第1画像として取得し、前記第1画像を前記画像記憶部の第1画像記憶領域に格納する第1の撮像処理部と、前記第1画像より前記液滴の位置を検出しその情報を液滴位置情報として前記液滴位置記憶部に記憶する液滴検出処理部と、前記撮像部の撮像倍率を高倍率に設定し、前記液滴位置情報に基づいて前記位置決め機構を制御することにより前記撮像部とプレートとの位置合わせを行い、前記撮像部によって液滴を撮像してこの液滴の拡大画像を第2画像として取得し、前記第2画像を前記画像記憶部の第2画像記憶領域に格納する第2の撮像処理部と、前記第2画像を縮小した縮小画像を作成し前記画像記憶部の縮小画像記憶領域に格納する縮小画像作成処理部と、前記縮小画像記憶領域から複数の縮小画像を読み出して前記表示部に一覧表示する縮小画像一覧表示処理部と、前記表示部に表示された複数の縮小画像の一つを選択する操作が前記入力装置によって行われたことに応答して、この選択された縮小画像に対応する結晶生成空間の第1画像を前記第1画像記憶領域から読み取って前記表示部に表示する第1画像選択表示処理部と、前記表示部に表示された第1画像における前記液滴の正しい位置を指示する操作が前記入力装置によって行われたことに応答して、当該第1画像に対応する液滴位置情報を修正する液滴位置情報修正処理部を含む。

**【0010】**

また本発明の液滴観察方法は、蛋白質結晶を生成するための結晶生成空間を格子配列で複数備えたプレートを搭載する載置部と、前記結晶生成空間を所望の撮像倍率で撮像する撮像部と、前記撮像部に対して前記載置部上のプレートを相対的に位置決めする位置決め機構と、作業者が当該液滴観察装置の操作を行うための入力装置および所定の表示内容を

表示する表示部が接続され、前記撮像部によって取得された画像を記憶する画像記憶部および前記結晶生成空間に存在する蛋白質溶液を含んだ液滴の位置を前記結晶空間毎に記憶する液滴位置記憶部とを有する制御ユニットとを備えた液滴観察装置によって、前記プレートにおいて前記液滴を観察する液滴観察方法であって、前記撮像部の撮像倍率を低倍率に設定し、前記プレートにおける結晶生成空間の配列情報に基づいて前記位置決め機構を制御することにより前記撮像部とプレートとの位置合わせを行い、前記撮像部によって前記結晶生成空間を撮像して結晶空間毎の低倍率画像を第1画像として取得し、前記第1画像を前記画像記憶部の第1画像記憶領域に格納する第1の撮像処理と、前記第1画像より前記液滴の位置を検出しその情報を液滴位置情報として液滴位置記憶部に記憶する液滴検出処理と、前記第1画像からこの第1画像の前記液滴位置情報に基づく所定の範囲を切り取った切取画像を作成し、この切取画像を前記画像記憶部の切取画像記憶領域に格納する画像切取処理と、前記切取画像記憶領域から複数の切取画像を読み出して前記表示部に一覧表示する切取画像一覧表示処理と、前記表示部に表示された複数の切取画像の一つを選択する操作が前記入力装置によって行われたことに応答して、この選択された切取画像に対応する結晶生成空間の第1画像を前記第1画像記憶部から読み取って前記表示部に表示する第1画像選択表示処理と、前記表示部に表示された第1画像における前記液滴の正しい位置を指示する操作が前記入力装置によって行われたことに応答して、当該第1画像に対応する液滴位置情報を修正する液滴位置情報修正処理と、前記撮像部の撮像倍率を高倍率に設定し、前記液滴位置情報に基づいて前記位置決め機構を制御することにより前記撮像部とプレートとの位置合わせを行い、前記撮像部によって液滴を撮像してこの液滴の拡大画像を第2画像として取得し、前記第2画像を前記画像記憶部の第2画像記憶領域に格納する第2の撮像処理とを含む。

10

20

30

40

50

#### 【発明の効果】

##### 【0011】

本発明によれば、結晶生成空間に存在する液滴の観察において、結晶生成空間を低撮像倍率で撮像した第1画像の縮小画像もしくは結晶生成空間を高撮像倍率で撮像した第2画像から液滴該当部分を切り取った切取画像を一覧表示させ、表示されたこれらの画像の一つを選択する操作によってこの選択された画像に対応する結晶生成空間の第1画像を表示させ、この第1画像において液滴の正しい位置を指示入力する操作によって当該第1画像に対応する液滴位置情報を修正することにより、液滴の位置ずれのない良好な画像を取得することができ、操作性に優れた液滴観察が実現される。

#### 【発明を実施するための最良の形態】

##### 【0012】

###### (実施の形態1)

図1は本発明の実施の形態1の液滴観察装置の斜視図、図2は本発明の一実施の形態の液滴観察装置の対象となるプレートの断面図、図3は本発明の実施の形態1の液滴観察装置の部分断面図、図4は本発明の実施の形態1の液滴観察装置の制御系の構成を示すブロック図、図5、図6は本発明の実施の形態1の液滴観察方法における蛋白質結晶検出処理のフロー図、図7、図8、図9は本発明の実施の形態1の液滴観察装置における表示画面を示す図である。

##### 【0013】

まず図1を参照して液滴観察装置1の全体構成を説明する。液滴観察装置1は、オイルバッチ法やハンギングドロップ法などの方法によって蛋白質結晶を生成する際に用いられる結晶化プレート、すなわち蛋白質結晶を生成するための結晶生成空間であるウェルを格子配列で複数備えたプレートにおいて、ウェル内に存在する蛋白質溶液を含んだ液滴を観察する機能を有するものである。

##### 【0014】

図1において、液滴観察装置1は基台2の上面に観察部3、操作部4を配置し、基台2に内蔵された制御ユニット13によって以下に説明する各部を制御する構成となっている。観察部3はフレーム3aによって支持された撮像部5を備えており、撮像部5の下方に

は観察ステージ 6 が配設されている。観察ステージ 6 は矩形状のテーブルフレーム 6 a に組み込まれた X Y Z テーブル機構 6 b によって X 方向、Y 方向、Z 方向に移動可能な載置部 7 を備えている。

【0015】

載置部 7 は、蛋白質結晶を生成するための結晶生成空間であるウェル 8 a を格子配列で複数備えたプレート 8 を載置する。X Y Z テーブル機構 6 b を駆動して載置部 7 を移動させることにより、載置部 7 上に載置されたプレート 8 は撮像部 5 に対して相対的に位置決めされる。すなわち観察ステージ 6 は、載置部 7 上のプレート 8 を撮像部 5 に対して相対的に位置決めする位置決め機構となっている。

【0016】

操作部 4 は、キーボード 10、マウス 11 より成る入力装置、識別コード読取部 12 および表示部 9 を備えており、これらは制御ユニット 13 に接続されている。(図 4 参照)。入力装置は作業者が当該液滴観察装置の操作を行うために用いられ、識別コード読取部 12 はプレート 8 を載置部 7 にセットする際に、プレート 8 に付されたバーコードなどの識別コードを読み取って識別するために用いられる。表示部 9 には、キーボード 10 やマウス 11 によって操作入力やデータ入力を行う際の操作画面のほか、撮像部 5 によってプレート 8 のそれぞれのウェル 8 a を撮像した画面などの所定の画面が表示される。

【0017】

本実施の形態においては、前述のように異なる 2 つの方法(オイルバッチ法およびハンギングドロップ法)によって蛋白質結晶化を行う場合に作製される結晶化プレートを観察対象とすることができるようになっている。オイルバッチ法を用いる場合には、図 2 (a) に示すように、プレート 8 のウェル 8 a に所定量だけ分注されたオイル 14 中に、観察対象の蛋白質溶液を含んだドロップ 15 を保持させる。この場合には、ウェル 8 a 自体が結晶生成空間となる。

【0018】

またハンギングドロップ法を用いる場合には、図 2 (b) に示すように、ウェル 8 a 内に結晶化溶液 17 を所定量だけ分注した後に、下面側にドロップ 15 を付着させたカバープレート 16 によってウェル 8 a を覆い、結晶化溶液 17 の液面とカバープレート 16 によって閉囲された隙間空間 18 内でドロップ 15 を保持する。すなわちこの場合には、隙間空間 18 が結晶生成空間となる。

【0019】

図 3 は、このようにして観察対象のドロップ 15 をウェル 8 a 内に保持したプレート 8 を載置部 7 上に載置し、撮像部 5 によって撮像する状態を示している。撮像部 5 はズーム光学系 5 a および受光素子 5 b を備えた構成となっており、ズーム光学系 5 a のズーム倍率を変更することにより、ウェル 8 a を所望の撮像倍率(観察倍率)で撮像することができる。撮像に際しては、光軸 5 c を観察対象のウェル 8 a に位置合わせし、載置部 7 の下方に配置された照明装置 19 を点灯させた状態で、ウェル 8 a を下方から透過した光を受光素子 5 b によって受光する。

【0020】

次に図 4 を参照して制御系の構成を説明する。図 4 において、矩形枠 13 は、制御ユニット 13 の制御処置機能を示しており、制御ユニット 13 は、処理・演算部 20、観察ステージ制御部 21、撮像制御部 22、画像記憶部 23、ウェル情報記憶部 24、プレート情報記憶部 34 を備えている。処理・演算部 20 は、制御ユニット 13 の CPU が、制御ユニット 13 に付設されたプログラム記憶装置に記憶された処理プログラムを実行することにより実現される各種の処理機能を示している。そしてこれらの処理実行に際しては、処理・演算部 20 は、制御ユニット 13 に接続されたキーボード 10、マウス 11、識別コード読取部 12 からの入力信号を取り込むとともに、画面表示の信号を表示部 9 に対して出力する。

【0021】

制御ユニット 13 の各部の機能を説明する。観察ステージ制御部 21 は、処理・演算部

10

20

30

40

50

20からの制御指令に従って、観察ステージ6の動作を制御する。これにより、プレート8の複数のウェル8aうち、観察対象となる任意のウェル8aを撮像部5に対して位置合わせすることができる。撮像制御部22は、処理・演算部20からの制御指令に従って照明装置19、撮像部5を制御して、受光素子5bによるウェル8aの撮像を行わせる。撮像部5によって取得された画像は画像記憶部23に記憶される。

#### 【0022】

ここで、蛋白質結晶検出のための観察を目的として取得されて記憶される画像の種類について説明する。撮像部5による撮像に際し、ズーム光学系5aを低倍率に設定することにより、対象となるウェル8aの全体を撮像視野内に収めた第1画像(以下、「ウェル画像」と略称する)が取得される。この撮像処理は、処理・演算部20のウェル画像撮像処理部25がウェル配列情報に基づいて観察ステージ制御部21、撮像制御部22を制御することにより行われる。そして取得されたウェル画像は、画像記憶部23のウェル画像記憶部23aにウェル画像撮像処理部25から指示されるアドレスにしたがってウェル単位で格納される。ウェル画像記憶部23aは、第1画像であるウェル画像を格納する第1画像記憶領域となっている。

10

#### 【0023】

したがって、ウェル画像撮像処理部25は、撮像部5の撮像倍率を低倍率に設定し、プレート8におけるウェル8aの配列情報に基づいて位置決め機構である観察ステージ6を制御することにより、撮像部5とプレート8との位置合わせを行い、撮像部5によってウェル8aを撮像してウェル8a毎の低倍率画像をウェル画像として取得し、このウェル画像を画像記憶部23の第1画像記憶領域に格納する処理(第1の撮像処理)を実行する第1の撮像処理部となっている。

20

#### 【0024】

そしてウェル画像記憶部23aに格納されたウェル画像をドロップ認識処理部27が認識処理することにより、ウェル画像内におけるドロップ15の位置が検出され、検出結果はウェル情報記憶部24のドロップ位置記憶部24aに記憶される。ドロップ認識処理部27は、ウェル画像よりドロップ15の位置を検出し、その情報を液滴位置情報として液滴位置記憶部であるドロップ位置記憶部24aウェル8a毎に記憶する処理(液滴検出処理)を実行する液滴検出処理部となっている。

30

#### 【0025】

すなわち本実施の形態においては、制御ユニット13は、作業者が液滴観察装置1の操作を行うための入力装置および所定の表示内容を表示する表示部9が接続され、撮像部5によって取得された画像を記憶する画像記憶部23およびドロップ15の位置をウェル8a毎に記憶するドロップ位置記憶部24aとを有する構成となっている。

#### 【0026】

またズーム光学系5aを高倍率に設定することにより、ウェル8a内の撮像対象部位のうちドロップ15が撮像視野内で拡大された第2画像(以下「ドロップ画像」と略称する)が取得される。この撮像処理は、処理・演算部20のドロップ画像撮像処理部26が、ドロップ位置記憶部24aに記憶された液滴位置情報に基づいて観察ステージ制御部21、撮像制御部22を制御することにより行われる。取得されたドロップ画像は、画像記憶部23のドロップ画像記憶部23bにドロップ画像撮像処理部25から指示されるアドレスにしたがってウェル単位で格納される。ドロップ画像記憶部23bは、第2画像であるドロップ画像を格納する第2画像記憶領域となっている。

40

#### 【0027】

したがってドロップ画像撮像処理部26は、撮像部5の撮像倍率を高倍率に設定し、液滴位置情報に基づいて観察ステージ6を制御することにより、撮像部5とプレート8との位置合わせを行い、撮像部5によってドロップ15を撮像してこのドロップ15の拡大画像をドロップ画像として取得し、このドロップ画像を制御ユニット13のドロップ画像記憶部23bに格納する処理(第2の撮像処理)を実行する第2の撮像処理部となっている。

50

## 【0028】

縮小画像作成処理部28は、デジタル画像処理によって画像を縮小する機能を有しており、これによりドロップ画像を縮小した縮小画像が作成され(図7に示す単位セル42参照)、さらに作成された縮小画像は画像記憶部23の縮小画像記憶部23cに格納される。すなわち縮小画像作成処理部28は、ドロップ画像を縮小した縮小画像を作成し、画像記憶部23の縮小画像記憶領域に格納する処理(縮小画像作成処理)を行う。

## 【0029】

結晶判定処理部29は、ドロップ画像を認識処理することにより、ウェル8a内における蛋白質結晶化の状態、すなわちドロップ15内に蛋白質結晶が生成されたか否かを判定する。この判定は、公知の蛋白質結晶検出方法(例えば、ドロップ画像を対象として微分処理や二値化処理を行って得られた結晶特徴画像から蛋白質結晶の有無を判定する方法など(特開2004-345867号公報参照))によって行われる。この判定結果は、当該ウェルにおける結晶化情報として、ウェル単位でウェル情報記憶部24の結晶化情報記憶部24bに記憶される。すなわち制御ユニット13は、第2画像であるドロップ画像を利用してドロップ15中に蛋白質結晶が生成されたか否かを判定する結晶判定部を備えた構成となっている。

## 【0030】

ドロップ位置修正処理部30は、表示部9に表示された第1画像におけるドロップ15の正しい位置を指示する操作が入力装置によって行われたことに応答して、当該第1画像に対応する液滴位置情報を修正する処理を行う。この処理は、以下に説明する表示処理部31によって表示部9に表示された画面上での指示入力操作に基づいて実行される。

## 【0031】

表示処理部31は、画像記憶部23に記憶された画像データおよびウェル情報記憶部24に記憶されたウェル情報に基づいて、以下に説明する画像を表示部9に表示させるための処理を行う。一覧表示部31aは、縮小画像記憶部23cから複数の縮小画像を読み出して、これらの複数の縮小画像をプレート8におけるウェル8aの格子配列に対応した配列で、表示部9に所定の表示フォーマットで一覧表示する処理(縮小画像一覧表示処理)を行う(図7において一覧表示レイアウト41内に格子配列で表示された単位セル42参照)。

## 【0032】

第1画像選択表示部31bは、表示部9に表示された複数の縮小画像の一つを選択する操作が、入力装置のマウス11によって行われたことに応答して、この選択された縮小画像に対応するウェル8aのウェル画像(図8に示すウェル画像43参照)を、第1画像記憶部23aから読み取って表示部9に表示する処理(第1画像選択表示処理)を行う。すなわち、図7において単位セル42のいずれかをカーソル11aによって指定する操作が行われたことに応答して、図8に示すウェル画像43が一覧表示レイアウト41に重ねて表示される。

## 【0033】

このとき、第1画像選択表示部31bは、表示されているウェル画像上にドロップ位置記憶部24aに記憶されている液滴位置情報に基づく位置を示す図形を表示する。すなわち、図8に示すように、ウェル画像43においては記憶された液滴位置情報に基づいて十字カーソル44が表示される。このとき、ドロップ認識処理部27によるドロップ15の認識誤差がある場合には、図8(a)に示すように十字カーソル44はドロップ15とは必ずしも一致せず、実際のドロップ15からずれた位置に十字カーソル44が表示される場合がある。

## 【0034】

コマンド発生部32は、上述の各処理機能部に処理動作を実行させるためのコマンドを発生する。これらのコマンドには、処理・演算部20によって実行される処理プログラムに従って発生されるコマンドと、キーボード10やマウス11を介した人手による入力操作によって発生されるコマンドとの2種類が存在する。すなわち撮像部5によって画像を

10

20

30

40

50

取得する撮像処理や認識処理、さらに認識結果に基づいて行われる結晶判定などは、処理プログラムに従って自動的に発生されるコマンドによって実行され、ドロップ15の位置を示す表示位置を画面上で修正するドロップ位置修正処理は、作業者が表示部9に表示されたウェル8aの画像を目視観察しながら入力することによって発生するコマンドにより実行される。

**【0035】**

プレート情報登録部33は、画像記憶部23、ウェル情報記憶部24にウェル単位で記憶された情報を1つのプレート単位に集約して、プレート情報記憶部34に登録するためのデータ処理を行う。これにより、1つのプレート8について、このプレート8に属するすべてのウェル8aのウェル画像、ドロップ画像、ドロップ位置および結晶化情報を集約した結晶化プレート情報が編集される。

10

**【0036】**

この液滴観察装置1は上述のように構成されており、以下液滴観察装置1による蛋白質結晶検出処理について、図7～図9の各図を参照しながら、図5、図6のフローに沿って説明する。図5において、まず撮像部5による撮像のための観察倍率設定が行われる(ST1)。ここでは撮像部5のズーム光学系5aを低倍率、すなわちウェル8aの全体を明瞭に示す画像が撮像視野の大半を占める程度の倍率に設定する。次いでプレート8を撮像部5に対して位置決めして、先頭のウェル8aを撮像部5による観察位置に位置決めし(ST2)、このウェル8aの画像を撮像部5によって撮像してウェル画像記憶部23aに記憶する(ST3)。そしてこのウェル画像をドロップ認識処理部27によって認識処理することによりドロップ15の位置を検出するドロップ認識を実行し(ST4)、検出されたドロップの位置をドロップ位置記憶部24aに記憶する。

20

**【0037】**

この後ドロップ認識未実行のウェルの有無を判断し、未実行のウェル有りの場合には、観察ステージ6を移動させてプレート8を撮像部5に対して位置決めすることにより、次のウェル8aを観察位置に位置決めし(ST7)、(ST3)に戻ってこれ以降の処理を反復実行する。そして(ST6)にて未実行のウェル無しと判断されると、図6に示すステップに移行する。

**【0038】**

ここではまず撮像部5による撮像のための観察倍率を高倍率、すなわちドロップ15の全体を明瞭に示す画像が撮像視野の大半を占める程度の倍率に設定する(ST8)。次いでドロップ位置記憶部24aから読み出された先頭のウェル8aのドロップ位置に基づいてプレート8を位置決めし(ST9)、ウェル8a内のドロップ15の画像を撮像部5によって撮像して、ドロップ画像記憶部23bに記憶する(ST10)。次いで記憶された画像を縮小画像作成処理部28によって縮小する処理を実行することにより、ドロップ画像の縮小画像を作成する(ST11)。作成された縮小画像は、縮小画像記憶部23cに記憶される。

30

**【0039】**

そして記憶された縮小画像を一覧表示部31aが読み出して、ウェル一覧表示レイアウト上に表示する(ST12)。これにより、図7(a)に示すように、表示画面40に設定されたウェル一覧表示レイアウト41の各単位セル42には、ドロップ15の縮小画像が当該ドロップが存在するウェル8aに対応した位置に表示される。次いで(ST10)にて取得されたドロップ画像を対象として、結晶検出処理が結晶判定処理部29によって実行される(ST13)。これにより、対象となるウェル8aの中のドロップ15における蛋白質結晶の有無が判定され、判定結果はウェル8aごとの結晶化情報として、結晶化情報記憶部24bに記憶される。

40

**【0040】**

この後、未処理のウェル8aの有無を判断し、未処理のウェル有りの場合には、観察対象となる次のウェル8aのドロップ位置に基づいてプレート8を位置決めし(ST15)、(ST10)に戻ってこれ以降の処理を同様に反復実行する。そして(ST14)にて

50

未処理のウェル無しと判断されることにより、当該プレート 8 を対象とした蛋白質結晶検出処理を終了する。

【0041】

上述処理において、(ST4)にて実行されるドロップ認識では、種々の要因によりドロップ15の位置が正しく検出されない事態が生じる。例えばドロップ15の画像が薄く取得された場合や、ウェル8a中にドロップ15の輪郭と紛らわしい画像要素が存在するような場合には、真のドロップ15の中心位置からずれた位置がドロップ認識処理部27によってドロップ位置として誤検出される。

【0042】

そしてこのような正しくないドロップ位置に基づいて(ST10)の撮像が行われると、図7(a)において(E6)の位置に現れているドロップ位置不良セル42\*のように、観察対象となるべきドロップ15の大部分が撮像視野から外れた不正常なドロップ画像が取得されてしまう。この結果、ドロップ位置不良セル42\*に対応したウェル8aについての蛋白質結晶化情報を正しく得ることができない。本発明においては、以下に説明するように、複数の縮小画像を表示部9上に一覧表示するようにしているので、作業者はドロップ位置の誤検出の有無を視覚的に短時間で知ることができる。

10

【0043】

そして前述の不正常なドロップ画像が取得されることによる不具合を排除するため、本実施の形態に示す結晶化観察方法においては、以下に説明するように手動操作を交えた液滴位置情報修正処理によって、正しいドロップ画像を取得するようにしている。すなわち、図7(a)に示すように、ドロップ15が正しく撮像されていないドロップ位置不良セル42\*が目視観察によって認められた場合には、表示画面40上に表示されているカーソル11aをマウス11によって操作して以下の処理を実行させる。

20

【0044】

まず図7(b)に示すように、ドロップ位置不良セル42\*の位置まで移動させてクリック操作することにより、(E6)に位置する単位セル42がドロップ位置不良セル42\*であることを手動指示により入力する。そしてマウス11によって単位セル42を選択する操作入力が行われることに対応して、図8(a)に示すように、表示画面40には当該ドロップ位置不良セル42\*に対応するウェル画像43が、ウェル一覧表示レイアウト41に重ねて表示される。ここでウェル画像43においては、ウェル8a中に存在するドロップ15の位置からずれた位置に、ドロップ認識処理部27によって検出されたドロップ位置を示す十字カーソル44が表われている。

30

【0045】

作業者は、ドロップ15と十字カーソル44のずれを目視確認すると、カーソル11aをドロップ15の中心へ移動させた状態で、マウス11によりドロップ位置教示のためのクリック操作を行う。これにより図8(b)に示すように、十字カーソル44はドロップ15上に移動する。そしてこの状態でカーソル11aを更新ボタン43aに移動させてクリック操作することにより、ドロップ位置記憶部24aに記憶されていた当該ウェル8aの誤ったドロップ位置が正しい位置に修正される。

【0046】

次いで手動操作または自動により、このウェル8aを対象として(ST9)から(ST12)までの処理が実行される。これにより、図9(a)に示すドロップ位置不良セル42\*は、図9(b)に示すように(E6)の単位セル42中にドロップ15の画像が正しく表示された状態となる。そしてこのようにして取得された正常なドロップ画像を対象として、(ST13)において正常な結晶検出処理が実行される。

40

【0047】

すなわち、上述の液滴観察方法は、ウェル画像撮像処理部25による第1の撮像処理(ST1, ST2, ST3)と、ドロップ認識処理部27による液滴検出処理(ST4, ST5)と、ドロップ画像撮像処理部26による第2の撮像処理(ST8, ST9, ST10)と、縮小画像作成処理部28による縮小画像作成処理(ST11)と、一覧表示部3

50

1 a による縮小画像一覧表示処理 ( S T 1 2 ) と、第 1 画像選択表示部 3 1 b による第 1 画像選択表示処理と、ドロップ位置修正処理部 3 0 による液滴位置情報修正処理とを含む形態となっている。

【 0 0 4 8 】

そして縮小画像一覧表示処理において、複数の縮小画像をプレート 8 におけるウェル 8 a の格子配列に対応した配列で、表示部 8 に表示するようにしており、また第 1 画像選択表示処理において、表示されているウェル画像上にドロップ位置記憶部 2 4 a に記憶されている液滴位置情報に基づく位置を示す図形 (ここでは十字カーソル 4 4 ) を表示する形態を採用している。さらに蛋白質溶液を対象として、ドロップ画像 1 5 を利用してドロップ 1 5 中に蛋白質結晶が生成されたか否かを判定する結晶判定処理を含む形態となっている。

10

【 0 0 4 9 】

蛋白質結晶検出のための液滴観察に上述のような方法を採用することにより、ウェル 8 a 内でランダムな状態で存在するドロップ 1 5 を高撮像倍率で撮像する場合において、ドロップ 1 5 が撮像視野から外れた不正常な状態で撮像が行われ、正しい画像が得られないような場合が発生しても、前述の液滴観察装置の機能を用いて所定の手動操作を行うことにより、不正常な画像について容易に正しい画像を再取得することができる。したがって、膨大な数量の試料を対象とした蛋白質結晶観察作業において不可避免的に発生する不正常な画像を良好な正しい画像に置き換える画像再取得作業を、操作性よく効率的に実行することが可能となっている。

20

【 0 0 5 0 】

(実施の形態 2)

図 1 0 は本発明の実施の形態 2 の液滴観察装置の制御系の構成を示すブロック図、図 1 1、図 1 2 は本発明の実施の形態 2 の液滴観察方法における蛋白質結晶検出処理のフロー図である。

【 0 0 5 1 】

本実施の形態 2 は、実施の形態 1 の図 4 に示す制御系の構成において、一覧表示部 3 1 a によって一覧表示する対象となる画像の作成方法を、ドロップ画像を縮小して縮小画像を作成する方法に替えて、ウェル画像からドロップに該当する範囲を切り取ることによりほぼ同様の画像を得る方法としたものである。

30

【 0 0 5 2 】

図 1 0 において、ドロップ画像切取処理部 2 8 A はウェル画像記憶部 2 3 a に記憶されたウェル画像を読み出し、ドロップ位置記憶部 2 4 a に記憶されたドロップ位置に基づき、ウェル画像中においてドロップ 1 5 に相当する範囲を切り取る処理を行う。切り取られた切取画像は、画像記憶部 2 3 のドロップ切取画像記憶部 2 3 d に記憶される。すなわちドロップ画像切取処理部 2 8 A は、ウェル画像からこのウェル画像の液滴位置情報に基づく所定の範囲を切り取った切取画像を作成する切取り画像作成処理部となっており、またドロップ切取画像記憶部 2 3 d は、複数の切取画像を記憶する切取画像記憶部となっている。

【 0 0 5 3 】

そして一覧表示部 3 1 a は、ドロップ切取画像記憶部 2 3 d から複数の切取画像を読み出して表示部 9 に表示する処理を行う。また第 1 画像選択表示部 3 1 b は、表示部 9 に表示された複数の切取画像の一つを選択する操作が入力装置によって行われたことに応答して、この選択された切取画像に対応するウェル 8 a のウェル画像 8 a をウェル画像記憶部 2 3 a から読み取って表示部 9 に表示するようにしている。上述以外については、図 4 に示す構成と同様である。

40

【 0 0 5 4 】

次に図 1 1、図 1 2 を参照して液滴観察方法について説明する。図 1 1 は、蛋白質結晶化検出におけるドロップ位置検出処理を示している。図 1 1 に示す ( S T 2 1 ) ~ ( S T 2 5 ) は、図 5 に示す ( S T 1 ) ~ ( S T 5 ) と同様である。本実施の形態 2 においては

50

、ウェル画像記憶部 23 a に記憶されたウェル画像から、このドロップ 15 の位置に該当する部分をドロップ画像切取処理部 28 A によって所定範囲だけ切り取ったドロップ切取画像を作成し、ドロップ切取画像記憶部 23 d に記憶する (ST 26) (画像切取処理)。次いでドロップ切取画像を実施の形態 1 と同様にウェル一覧表示レイアウト上に表示する (ST 27) (切取画像一覧表示処理)。

【0055】

この後、ドロップ認識未実行のウェルの有無を判断し、未実行のウェル有りの場合には次のウェル 8 a を観察位置に位置決めし (ST 29)、(ST 23) に戻ってこれ以降の処理を反復実行する。(ST 28) にて未実行のウェル無しと判断されることにより、ドロップ位置検出処理を終了する。このドロップ位置検出処理において、(ST 27) にてウェル一覧表示レイアウトが表示部 9 に表示されたならば、実施の形態 1 と同様に作業者が目視観察によってドロップ位置が正しく検出されているか否かを判定し、ドロップ位置の検出不良が認められた場合には、手動操作によりドロップ位置修正処理を実行する。

10

【0056】

この後、図 12 に示す蛋白質検出処理に移行し、処理ステップ (ST 30) ~ (ST 35) が実行される。ここで示す (ST 30)、(ST 31)、(ST 32)、(ST 33)、(ST 34)、(ST 35) は、それぞれ図 6 に示す (ST 8)、(ST 9)、(ST 10)、(ST 13)、(ST 14)、(ST 15) と同様内容である。

【0057】

すなわち、上述の液滴観察方法は、ウェル画像撮像処理部 25 による第 1 の撮像処理 (ST 21, ST 22, ST 23) と、ドロップ認識処理部 27 による液滴検出処理 (ST 24, ST 25) と、ドロップ画像切取処理部 28 A による画像切取処理 (ST 26) と、一覧表示部 31 a による切取画像一覧表示処理 (ST 27) と、第 1 画像選択表示部 31 b による第 1 画像選択表示処理と、ドロップ位置修正処理部 30 による液滴位置情報修正処理と、ドロップ画像撮像処理部 26 による第 2 の撮像処理 (ST 28, ST 29, ST 30) とを含む形態となっている。

20

【0058】

そして本実施の形態 2 においても、実施の形態 1 と同様の効果を得る。さらに、本実施の形態 2 においては、各ウェル 8 a の低倍率画像を取得することのみにより、ウェル一覧表示を行うことができ、したがって高倍率のドロップ画像を取得する前に、ドロップ位置修正処理を行うことができるという利点がある。

30

【産業上の利用可能性】

【0059】

本発明の液滴観察装置および液滴観察方法は、操作性に優れ良好な画像を取得することができるという効果を有し、蛋白質溶液内に生成する蛋白質結晶の検出において有用である。

【図面の簡単な説明】

【0060】

【図 1】本発明の実施の形態 1 の液滴観察装置の斜視図

【図 2】本発明の一実施の形態の液滴観察装置の対象となるプレートの断面図

40

【図 3】本発明の実施の形態 1 の液滴観察装置の部分断面図

【図 4】本発明の実施の形態 1 の液滴観察装置の制御系の構成を示すブロック図

【図 5】本発明の実施の形態 1 の液滴観察方法における蛋白質結晶検出処理のフロー図

【図 6】本発明の実施の形態 1 の液滴観察方法における蛋白質結晶検出処理のフロー図

【図 7】本発明の実施の形態 1 の液滴観察装置における表示画面を示す図

【図 8】本発明の実施の形態 1 の液滴観察装置における表示画面を示す図

【図 9】本発明の実施の形態 1 の液滴観察装置における表示画面を示す図

【図 10】本発明の実施の形態 2 の液滴観察装置の制御系の構成を示すブロック図

【図 11】本発明の実施の形態 2 の液滴観察方法における蛋白質結晶検出処理のフロー図

【図 12】本発明の実施の形態 2 の液滴観察方法における蛋白質結晶検出処理のフロー図

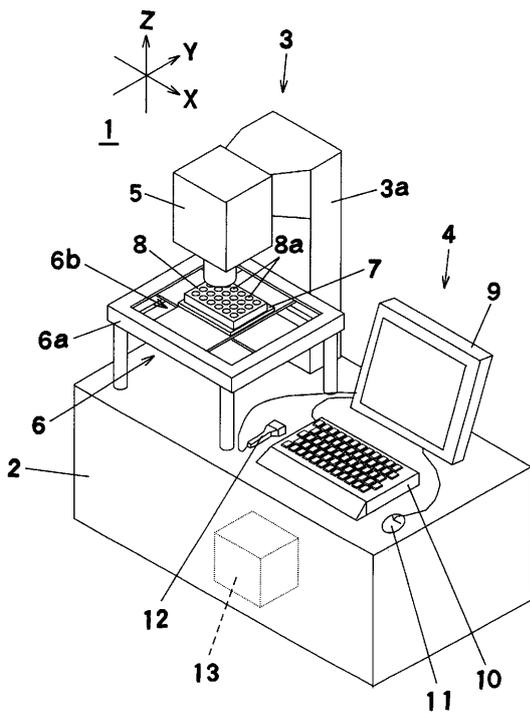
50

【符号の説明】

【0061】

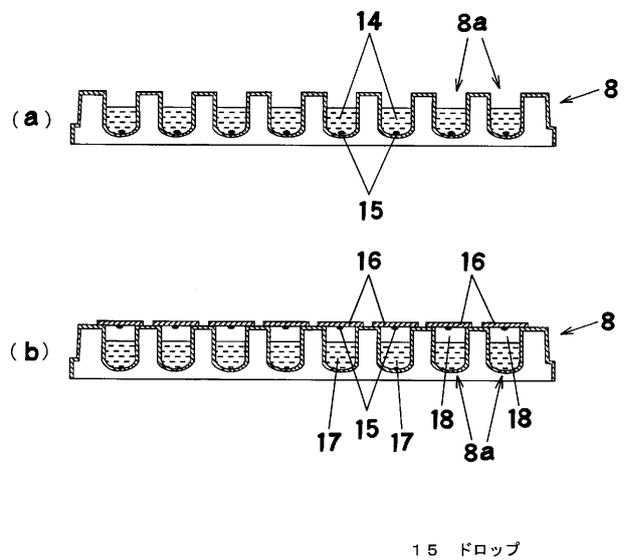
- 1 液滴観察装置
- 3 観察部
- 4 操作部
- 5 撮像部
- 6 観察ステージ（位置決め機構）
- 7 載置部
- 8 プレート
- 8 a ウェル
- 9 表示部
- 13 制御ユニット
- 15 ドロップ（液滴）
- 23 a ウェル画像記憶部（第1画像記憶領域）
- 23 b ドロップ画像記憶部（第2画像記憶領域）
- 24 a ドロップ位置記憶部（液滴位置記憶部）
- 25 ウェル画像撮像処理部（第1の撮像処理部）
- 26 ドロップ画像撮像処理部（第2の撮像処理部）

【図1】



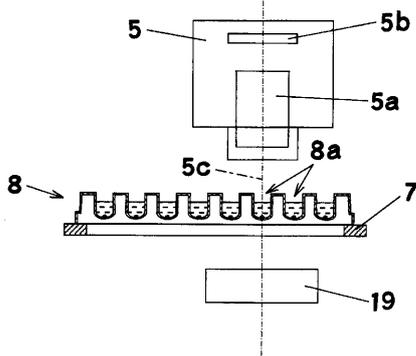
- |          |           |
|----------|-----------|
| 1 液滴観察装置 | 7 載置部     |
| 3 観察部    | 8 プレート    |
| 4 操作部    | 8 a ウェル   |
| 5 撮像部    | 9 表示部     |
| 6 観察ステージ | 13 制御ユニット |

【図2】

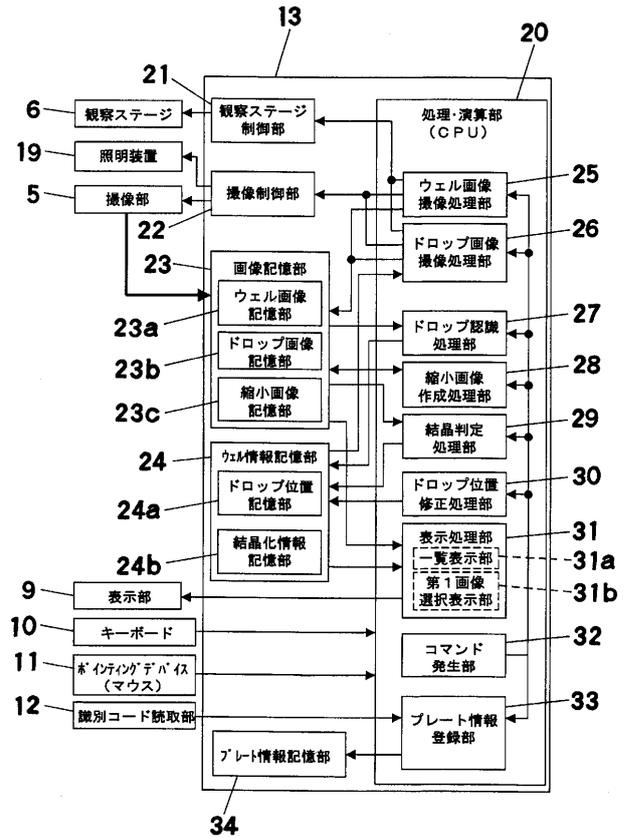


15 ドロップ

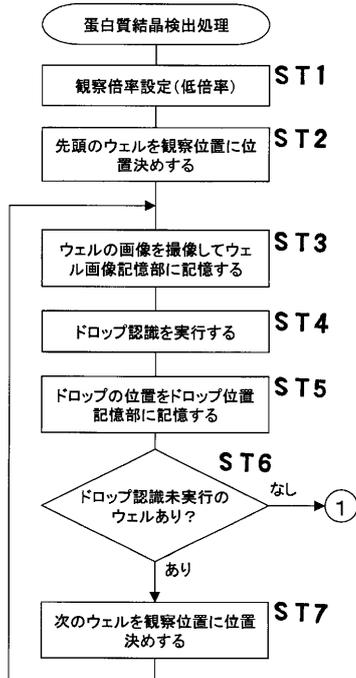
【 図 3 】



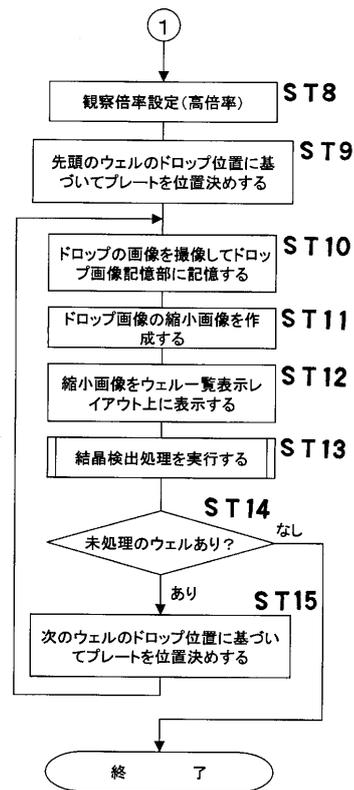
【 図 4 】



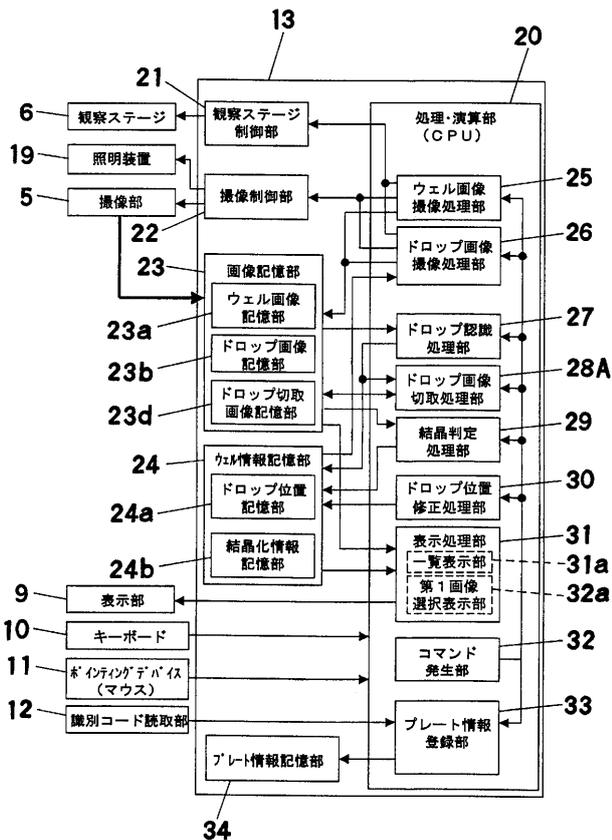
【 図 5 】



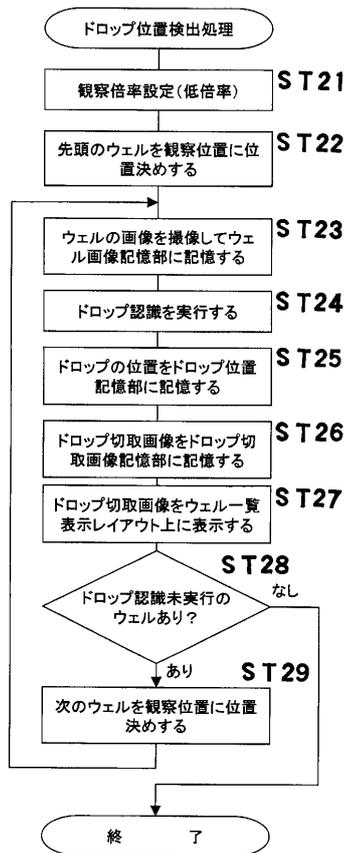
【 図 6 】



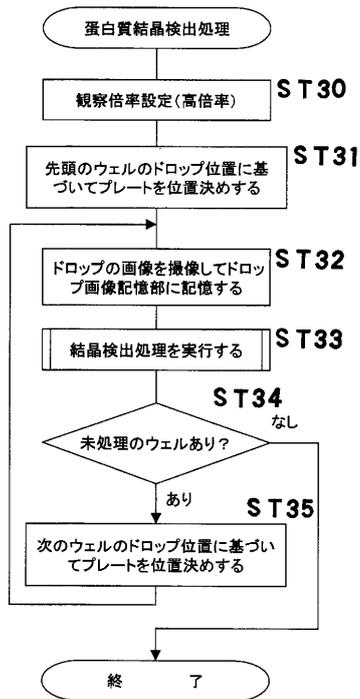
【図10】



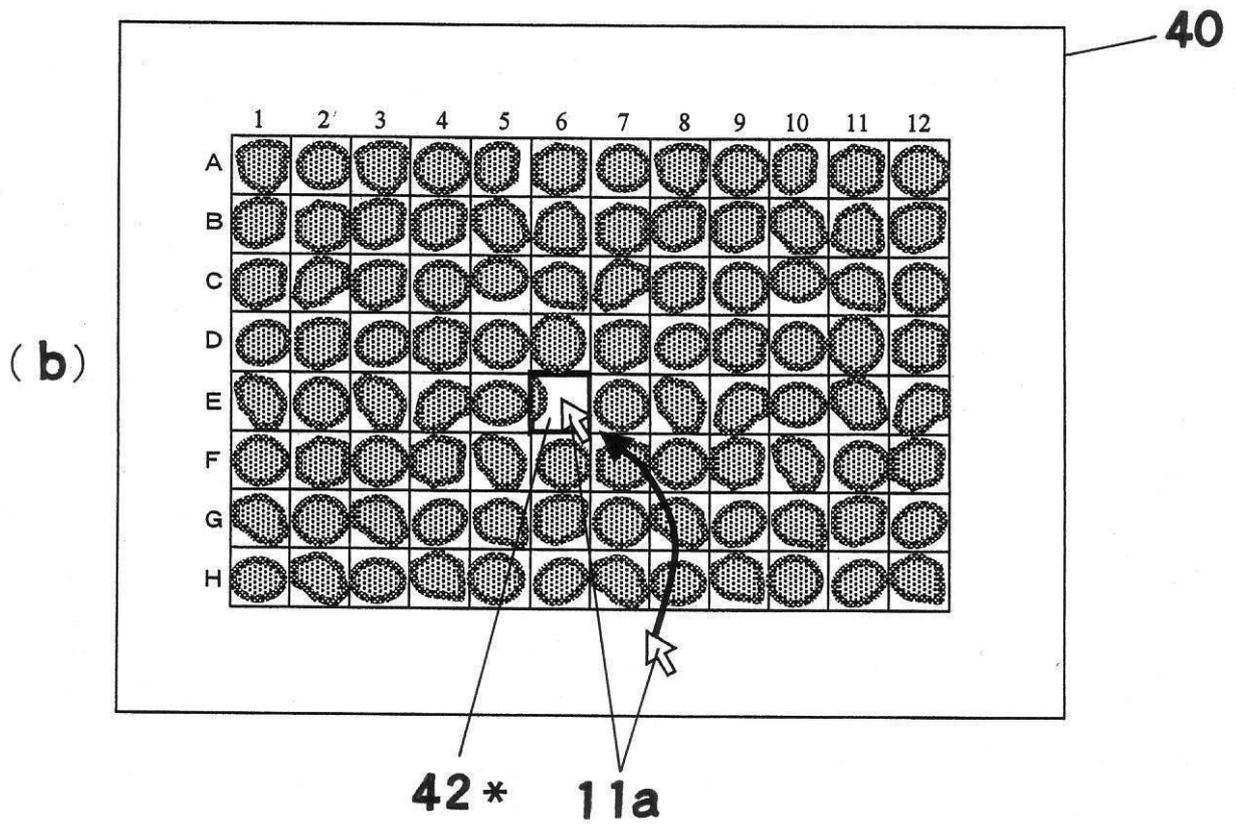
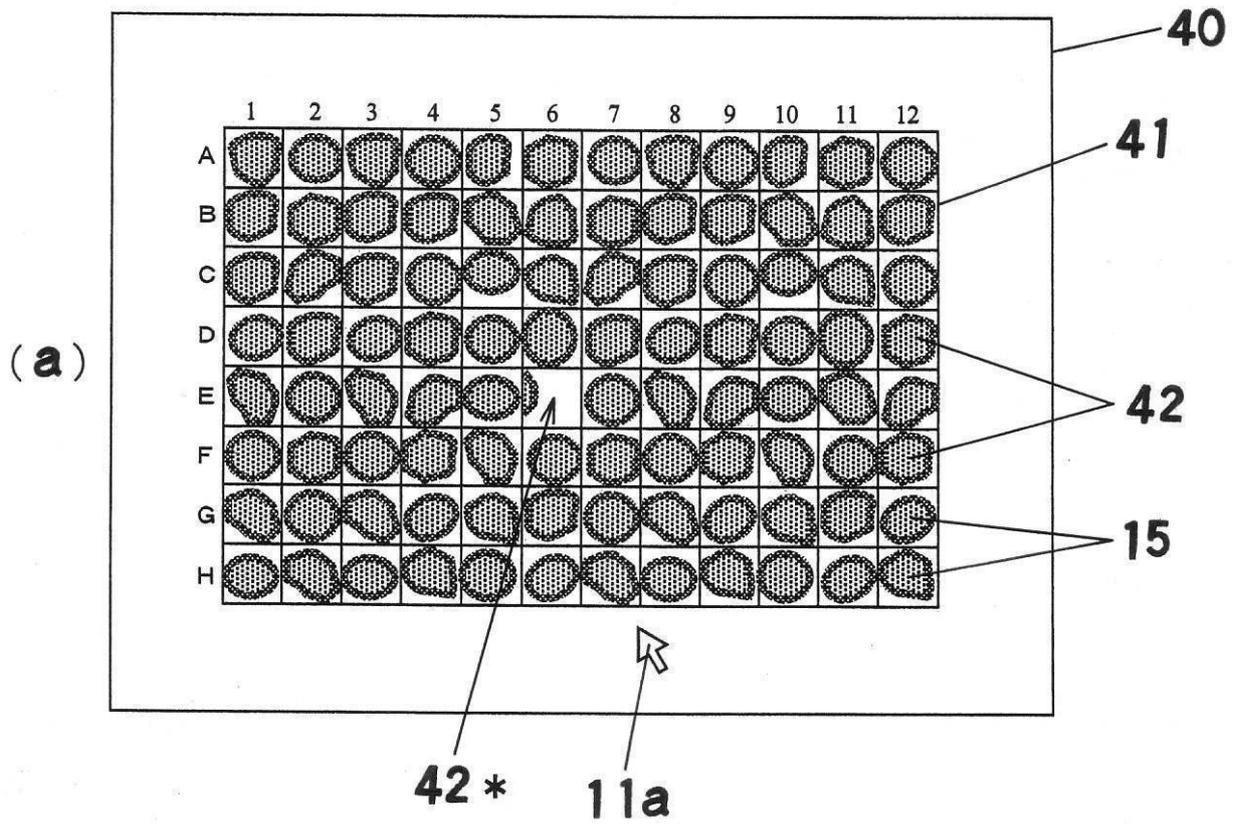
【図11】



【図12】



【 図 7 】



【 図 8 】

