

【公報種別】特許公報の訂正
 【部門区分】第6部門第2区分
 【発行日】令和4年6月2日(2022.6.2)

【特許番号】特許第7057279号(P7057279)
 【登録日】令和4年4月11日(2022.4.11)
 【特許公報発行日】令和4年4月19日(2022.4.19)
 【年通号数】登録公報(特許)2022-068
 【出願番号】特願2018-524332(P2018-524332)

【訂正要旨】特許権者の住所の誤載により、下記のとおり全文を訂正する。

10

【国際特許分類】

G 0 2 B 21/34(2006.01)
G 0 1 N 21/01(2006.01)
G 0 1 N 21/17(2006.01)
G 0 1 N 21/41(2006.01)
G 0 1 N 1/00(2006.01)
G 0 1 N 1/30(2006.01)

【F I】

G 0 2 B 21/34
 G 0 1 N 21/01 A
 G 0 1 N 21/17 A
 G 0 1 N 21/41 1 0 1
 G 0 1 N 1/00 C
 G 0 1 N 1/30

20

【記】別紙のとおり

30

40

50

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7057279号
(P7057279)

(45)発行日 令和4年4月19日(2022.4.19)

(24)登録日 令和4年4月11日(2022.4.11)

(51)国際特許分類	F I	
G 0 2 B 21/34 (2006.01)	G 0 2 B 21/34	
G 0 1 N 21/01 (2006.01)	G 0 1 N 21/01	A
G 0 1 N 21/17 (2006.01)	G 0 1 N 21/17	A
G 0 1 N 21/41 (2006.01)	G 0 1 N 21/41	1 0 1
G 0 1 N 1/00 (2006.01)	G 0 1 N 1/00	C
請求項の数 13 (全19頁) 最終頁に続く		

(21)出願番号	特願2018-524332(P2018-524332)	(73)特許権者	590000248 コーニンクレッカ フィリップス エヌ ヴェ Koninklijke Philips N.V. オランダ国 5 6 5 6 アーヘー アイン ドーフエン ハイテック キャンパス 5
(86)(22)出願日	平成28年12月23日(2016.12.23)	(74)代理人	100122769 弁理士 笛田 秀仙
(65)公表番号	特表2019-502942(P2019-502942 A)	(74)代理人	100163809 弁理士 五十嵐 貴裕
(43)公表日	平成31年1月31日(2019.1.31)	(72)発明者	ボアムファ マリウス ヨシフ オランダ国 5 6 5 6 アーエー アイン ドーフエン ハイ テック キャンパス 5
(86)国際出願番号	PCT/EP2016/082564	(72)発明者	ヴァルスター スザンヌ マーイケ 最終頁に続く
(87)国際公開番号	WO2017/109175		
(87)国際公開日	平成29年6月29日(2017.6.29)		
審査請求日	令和1年12月16日(2019.12.16)		
(31)優先権主張番号	15202506.0		
(32)優先日	平成27年12月23日(2015.12.23)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)		
前置審査			

(54)【発明の名称】 デジタル病理学に関する較正スライド

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

デジタル病理スキャン顕微鏡に関する較正スライドであって、
基板と、
前記基板の表面に配置される複数の離間された金属ナノ構造体を含む画素レイアウトとを
有し、
前記画素レイアウトに加えて、少なくとも1つのレイアウトが、前記較正スライドの前記表面に提供され、
前記レイアウトは、着色マイクロビーズの単層並びに解像度及び歪み試験ターゲットを含む群から選択され、
前記基板が光学的に透明であり、
前記金属ナノ構造体は、明視野照明の下でカラー画像を生成するため、プラズモン共鳴を生成し、
前記カラー画像が、デジタル病理スキャン顕微鏡を較正するために提供される複数の較正カラー値を含み、
前記較正スライドが、透過モードで動作するよう構成され、
前記着色マイクロビーズの単層は、顕微鏡スライドを形成する基板に堆積され、
前記画素レイアウト並びに解像度及び歪み試験ターゲットは、2つのカバースリップを形成する2つの異なる基板に堆積され、
前記較正スライドは、前記顕微鏡スライドに2つのカバースリップを組み立てることに

より形成される、

校正スライド。

【請求項 2】

前記金属ナノ構造体が、共鳴波長を調整するよう互いに結合され、前記生成されたカラー画像の複数の校正カラー値は、選択された色校正方法の目標色に適合される、請求項 1 に記載の校正スライド。

【請求項 3】

前記画素レイアウトが、少なくとも 2 つの画素サブレイアウトを有し、前記少なくとも 2 つの画素サブレイアウトは、異なる色を生成するよう構成される、請求項 1 又は 2 に記載の校正スライド。

【請求項 4】

前記金属ナノ構造体が、金、銀、銅、及びアルミニウムを含む群から選択される金属を有する、請求項 1 乃至 3 の一項に記載の校正スライド。

【請求項 5】

各金属ナノ構造体が、30 nm から 700 nm の範囲の断面寸法を持ち、各金属ナノ構造体は、10 nm から 1 μm の範囲の厚さを持ち、及び / 又は隣接する金属ナノ構造体間の距離が、可視光波長に匹敵し、100 nm から 1 μm の範囲にある、請求項 1 乃至 4 の一項に記載の校正スライド。

【請求項 6】

前記金属ナノ構造体が、蛍光画像を生成する光ルミネセンス及び / 又は蛍光を生成するため、励起波長の光を吸収することを可能にするプラズモン共鳴を生成し、前記蛍光画像が、蛍光顕微鏡の校正のために提供される複数の画素強度値を含む、請求項 1 乃至 5 の一項に記載の校正スライド。

【請求項 7】

校正システムであって、
スキャン顕微鏡と、
請求項 1 乃至 6 の一項に記載の校正スライドとを有し、
前記スキャン顕微鏡が、
光源と、光検出器とを含み、
前記光源と前記光検出器とが光路に配置され、
校正において、前記校正スライドは、前記光源と前記光検出器との間の前記光路に配置され、
前記光源が、カラー画像を生成するため、プラズモン共鳴を生成するべく、前記校正スライドを照らす光を提供し、
前記光検出器は、前記校正スライドを通過する光を検出し、校正のための校正試験データとして前記カラー画像の画像データを取得する、校正システム。

【請求項 8】

前記校正システムが、校正デバイスを更に有し、前記校正デバイスは、
記憶ユニットと、
処理ユニットとを含み、
前記記憶ユニットが、所定の標準校正データを記憶し、
前記処理ユニットは、前記取得された校正試験データと前記記憶された所定の標準校正データとを比較して、色補正プロファイルを生成し、及び
前記色補正プロファイルが、前記スキャン顕微鏡で得られた病理学的サンプルの病理学的画像データの色及び / 又は解像度を補正するために使用される、請求項 7 に記載のシステム。

【請求項 9】

前記画素レイアウトに加えて、着色マイクロビーズの単層並びに解像度及び歪み試験ターゲットを含む群から選択される少なくとも 1 つのレイアウトが、前記校正スライドの前記表面に提供され、

10

20

30

40

50

前記光検出器は、前記少なくとも1つのレイアウトの画像データを更なる校正試験データとして取得し、

前記記憶ユニットが、前記少なくとも1つのレイアウトの更なる所定の標準校正データを記憶し、

前記処理ユニットは、前記スキャン顕微鏡のパラメータを校正するため、前記取得された更なる校正試験データと前記記憶された更なる所定の標準校正データとを比較し、

前記パラメータは、

前記スキャン顕微鏡の焦点品質；並びに

解像度及びステッチングアーチファクトを含む群から選択される、請求項8に記載のシステム。

10

【請求項10】

前記校正スライドが、前記スキャン顕微鏡に永久的に取り付けられる、請求項7乃至9の何れか一項に記載のシステム。

【請求項11】

光路内に配置された光源と光検出器とを含むスキャン顕微鏡の校正方法において、

a) 前記光源から前記光検出器に向かう光で校正スライドを照射するステップであって、前記校正スライドが、透過モードで動作し、

前記校正スライドが、前記光路内に配置され、

前記校正スライドは、基板と、前記基板の表面に配置され、プラズモン共鳴を生成するよう構成される複数の離間した金属ナノ構造体を含む画素レイアウトとを備え、

20

前記画素レイアウトに加えて、少なくとも1つのレイアウトが、前記校正スライドの前記表面に提供され、

前記レイアウトは、着色マイクロビーズの単層並びに解像度及び歪み試験ターゲットを含む群から選択され、

前記着色マイクロビーズの単層は、顕微鏡スライドを形成する基板に堆積され、

前記画素レイアウト並びに解像度及び歪み試験ターゲットは、2つのカバースリップを形成する2つの異なる基板に堆積され、

前記校正スライドは、前記顕微鏡スライドに2つのカバースリップを組み立てることにより形成され、

前記校正スライドを照射する光が、スキャン顕微鏡を校正するため、複数の校正カラー値を含むカラー画像を生成するためのプラズモン共鳴を生成する、ステップと、

30

b) 前記校正スライドを通過する光を検出し、校正試験データとして前記カラー画像の画像データを取得するステップと、

c) 前記スキャン顕微鏡の校正のために前記校正試験データを使用するステップとを有する、方法。

【請求項12】

前記ステップc)が、

c1) 所定の標準校正データを提供するステップと、

c2) 前記得られた校正試験データと所定の標準校正データとを比較して、色補正プロファイルを生成するステップと、

40

c3) 前記色補正プロファイルを用いて、前記スキャン顕微鏡で得られた病理学的サンプルの病理画像データの色及び/又は解像度を補正するステップとを更に有する、請求項11に記載の方法。

【請求項13】

前記画素レイアウトに加えて、着色マイクロビーズの単層並びに解像度及び歪み試験ターゲットを含む群から選択される少なくとも1つのレイアウトが、前記校正スライドの表面に提供され、

d) 前記少なくとも1つのレイアウトの画像データを更なる校正試験データとして取得するステップと、

e) 前記少なくとも1つのレイアウトの更なる所定の標準校正データを提供するステッ

50

ブと、

f) 前記スキャン顕微鏡のパラメータを較正するため、前記取得された更なる較正試験データと前記記憶された更なる所定の標準較正データとを比較するステップとを更に有し、前記パラメータは、前記スキャン顕微鏡の焦点品質；解像度及びステッチングアーチファクトを含む群から選択される、請求項 1 1 又は 1 2 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、デジタル病理学におけるホールスライド撮像の分野に関し、特に、較正スライド、較正システム、及びデジタル病理スキャン顕微鏡の較正方法に関する。

10

【背景技術】

【0002】

デジタル病理学では、病理学的スライドの画像がキャプチャされ、デジタル形式で保存される。これは、コンピュータのモニタ上で閲覧、管理、及び分析されることができる。従って、病理スライドからの色が、一定かつ信頼できる態様で表示されることが重要である。しかしながら、異なるデジタル病理スキャナ間の色応答は異なる場合がある。同じデジタル病理スキャナであっても、色応答は時間と共に変化し得る。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

従って、標準色空間との既知の関係を確立するため、デジタル病理スキャナの色応答を較正するための較正スライドが開発されている。例えば、P. Shrestha 及び B. Hulsken による「Color accuracy and reproducibility in whole slide imaging scanners」、Medical Imaging 2014: Digital Pathology, vol. 9041, Proceedings of SPIE, 2014 では、色較正スライドが、マクベス色目標の写真透明度などの合成目標に基づき開発されている。斯かるフィルムベースの方法は、撮像デバイスでターゲットを画像化し、次いでその結果画像を使用して、そのデバイスに特有の色補正プロファイルを作成することを含む。しかしながら、病理組織学的染色のスペクトルとは実質的に異なるスペクトルを持つシアン、マゼンタ、及びイエローのフィルム染料の組み合わせにより色が生成されるという事実により、斯かる方法は制限される。

20

【0004】

これらの制限に対処するため、Y. Murakami、H. Gunji、F. Kimura、A. Saito、T. Abe、M. Sakamoto、P. Bautista、及び Y. Yagi による「Color correction in whole slide digital pathology」、Proc. 20th IS&T Color and Imaging conference, November, 2012 では、特にヘマトキシリン及びエオシン (H&E) 染色のために選択される 9 つの小型カラーフィルムを含む較正スライドが記載される。

30

40

【0005】

画像化されるターゲット物質を正確に表すため、P. Bautista、N. Hashimoto、及び Y. Yagi による「Color standardization in whole slide imaging using a color calibration slide」、Journal of Pathology Informatics, vol. 5, no. 1, article 4, 2014 では、標準的な態様で染色されたマウス胚の切片のような組織ベースの色目標が提案される。

【0006】

画像化されるターゲット物質に色を適合させることにより色較正の精度を向上させる努力がなされてきたが、これらの方法の多くに共通する問題は、顕微鏡レベルでは、較正スラ

50

イドが画像品質に影響を与え得る粒子構造を持つ場合があることである。同じ校正スライドであっても、染色されたポリマーフィルムにより生成された色のような色は、安定していない場合があり、経時的に退色する場合がある。

【0007】

顕微鏡レベルでの改善された均一性と経時的な安定性を向上させた校正スライドを提供する必要性が存在する。

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明の目的は、独立請求項の主題により解決される。更なる実施形態は、従属項に含まれる。本発明の以下に記載される態様は、校正スライド、校正システム、及びデジタル病理スキャン顕微鏡を校正する方法にも適用される点に留意されたい。

10

【0009】

本発明の第1の態様によれば、デジタル病理スキャン顕微鏡のための校正スライドが提供される。校正スライドは、基板と、上記基板の表面に配置される複数の離間された金属ナノ構造体を含む画素レイアウトとを有する。上記基板が光学的に透明である。上記金属ナノ構造体は、明視野照明の下でカラー画像を生成するため、プラズモン共鳴を生成する。上記カラー画像が、デジタル病理スキャン顕微鏡を校正するために提供される複数の校正カラー値を含む。

【0010】

こうして、個別の色をサポートするために画素が作成され、これはまた、小型化され、光学回折限界で並置されてもよい。更に、これは、高開口数(NA)における明視野光学顕微鏡で観察されるとき、鮮やかな色を生成することができる。プラズモン共鳴の特徴は、光学的解像度限界未満であるので、校正スライドは顕微鏡レベルで均一である。更に、生成された色は時間的に安定しているため、時間におけるデジタル病理スキャン顕微鏡の安定性が評価されることができる。

20

【0011】

本発明の意味におけるスキャン顕微鏡という用語は、デジタル病理学におけるいわゆるホールスライド撮像に適した任意のタイプの顕微鏡を指す点に留意されたい。例えば、本発明は、ラインベーススキャン及びタイルベーススキャン顕微鏡を包含する。

【0012】

一例によれば、上記金属ナノ構造体が、共鳴波長を調整するよう互いに結合され、上記生成されたカラー画像の複数の校正カラー値は、選択された色校正方法の目標色に適合される。

30

【0013】

局在及び結合共鳴を組み合わせることにより、UVから赤までの共鳴波長を備える校正スライドを設計することが可能である。

【0014】

一例によれば、校正スライドは、着色マイクロビーズの単層並びに解像度及び歪み試験ターゲットを含む群から選択される少なくとも1つのレイアウトを更に具備する。

【0015】

言い換えると、校正スライドは、2つ以上の異なるサンプル又はターゲットを含む。一例では、校正スライドは、プラズモン効果からの色を備える色目標と、着色マイクロビーズの単層とを有する。更なる例では、校正スライドは、プラズモン効果からの色を備える色目標、着色マイクロビーズの単層、並びに解像度及び歪み試験ターゲットを有する。

40

【0016】

こうして、色及びファントムの特徴がプラズモン共鳴で模倣されることができる。焦点と撮像は、マイクロビーズで評価されることができる。解像度及び歪みターゲットは、解像度及びステッチングアーチファクトを評価する。同じ校正スライドに複数の目標を組み合わせることにより、より効率的かつ正確な校正が実現されることができる。

【0017】

50

本発明の第2の態様によれば、スキャン顕微鏡と上述及び以下の実施例の1つによる較正スライドとを有する較正システムが提供される。スキャン顕微鏡は、光路内に配置される光源、光検出器を有する。較正では、較正スライドが光路内に配置される。光源は、カラー画像を生成するためのプラズモン共鳴を生成するよう、較正スライドを照射する光を提供する。光検出器は、較正スライドを通過する光を検出し、較正用の較正試験データとしてカラー画像の画像データを取得するよう構成される。

【0018】

スキャン顕微鏡は例えば、明視野デジタル病理スキャナ、明視野及び蛍光デジタル病理スキャナ、又は明視野、蛍光、及び蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション (FISH) デジタル病理スキャナとすることができる。

10

【0019】

一例によれば、較正システムは、記憶ユニットと処理ユニットとを備える較正デバイスを更に有する。記憶ユニットは、所定の標準較正データを記憶するよう構成される。処理ユニットは、取得された較正試験データと記憶された所定の標準較正データとを比較し、色補正プロファイルを生成するよう構成される。色補正プロファイルは、スキャン顕微鏡で得られた病理学的サンプルの病理学的画像データの色及び/又は解像度を補正するために使用される。

【0020】

一例によれば、画素レイアウトに加えて、少なくとも1つのレイアウトが、較正スライドの表面に設けられ、これは、着色されたマイクロビーズの単層並びに解像度及び歪み試験ターゲットを含む群から選択される。光検出器は、少なくとも1つのレイアウトの画像データを更なる較正試験データとして取得するよう構成される。記憶ユニットは、少なくとも1つのレイアウトの更なる所定の標準較正データを記憶するよう構成される。処理ユニットは、スキャン顕微鏡のパラメータを較正するため、取得された更なる較正試験データと記憶された更なる所定の標準較正データとを比較するよう構成される。このパラメータは、スキャン顕微鏡の焦点品質と、解像度及びステッチングアーチファクトとを含む群から選択される。

20

【0021】

一例によれば、上記金属ナノ構造体が、蛍光画像を生成する光ルミネセンス及び/又は蛍光を生成するため、励起波長の光を吸収することを可能にするプラズモン共鳴を生成する。蛍光画像は、蛍光顕微鏡の較正のために提供される複数の画素強度値を含む。

30

【0022】

言い換えると、較正スライドは、色を較正するためだけでなく、蛍光応答を較正するためにも使用されることができる。例えば明視野及び蛍光撮像システムのために使用される。色及び蛍光応答を較正するために較正スライドを変更する必要がないので、較正プロセスの効率が改善されることができる。

【0023】

本発明の第3の態様によれば、光路内に配置される光源と光検出器とを有するスキャン顕微鏡の較正方法が提供され、この方法は、

- a) 上記光源から上記光検出器に向かう光で較正スライドを照射するステップであって、上記較正スライドが、上記光路内に配置され、上記較正スライドは、基板と、上記基板の表面に配置され、プラズモン共鳴を生成するよう構成された複数の離間した金属ナノ構造体を含む画素レイアウトとを備え、上記較正スライドを照射する光が、スキャン顕微鏡を較正するため、複数の較正カラー値を含むカラー画像を生成するためプラズモン共鳴を生成する、ステップと、
- b) 上記較正スライドを通過する光を検出し、較正試験データとして上記カラー画像の画像データを取得するステップと、
- c) 上記スキャン顕微鏡の較正のために較正試験データを使用するステップとを有する。

40

【0024】

一例によれば、上記ステップ c) が、

50

- c 1) 所定の標準校正データを提供するステップと、
- c 2) 上記得られた校正試験データを所定の標準校正データと比較し、色補正プロファイルを生成するステップと、
- c 3) 上記色補正プロファイルを用いて、上記スキャン顕微鏡で得られた病理学的サンプルの病理画像データの色及び/又は解像度を補正するステップとを更に有する。

【0025】

一例によれば、上記画素レイアウトに加えて、着色マイクロビーズの単層並びに解像度及び歪み試験ターゲットを含む群から選択される少なくとも1つのレイアウトが、上記校正スライドの上記表面に提供され、

d) 上記少なくとも1つのレイアウトの画像データを更なる校正試験データとして取得するステップと、

e) 上記少なくとも1つのレイアウトの更なる所定の標準校正データを提供するステップと、

f) 上記スキャン顕微鏡のパラメータを校正するため、上記取得された更なる校正試験データと上記記憶された更なる所定の標準校正データとを比較するステップとを更に有し、上記パラメータは、

上記スキャン顕微鏡の焦点品質；

解像度及びステッチングアーチファクトを含む群から選択される。

【0026】

本発明の第4の態様によれば、複数のレイアウトを備える校正スライドを製造する方法が提供され、上記レイアウトが、基板の表面に配置された複数の離間された金属ナノ構造体を備える画素レイアウト、着色マイクロビーズの単層、並びに解像度及び歪み試験ターゲットを含み、

a a) 顕微鏡スライドを形成する基板に着色マイクロビーズの単層を堆積させるステップと、

b b) 2つのカバースリッパを形成する2つの異なる基板に画素レイアウト並びに解像度及び歪み試験ターゲットを堆積させるステップと、

c c) 上記顕微鏡スライドに2つのカバースリッパを組み立てて、校正スライドを形成するステップとを有する。

【0027】

言い換えると、3つのプロセスは、これらのプロセスを完了した後に一緒に組み立てられる別々の基板上で行われることができる。

【0028】

こうして、これら3つの技術(ナノインプリントリソグラフィ及びドライエッチング、化学結合、並びに光リソグラフィ)の製造方法は互いに互換性はないが、1つの校正スライド上で3つすべてを組み合わせることも可能である。

【0029】

本発明の一態様によれば、色を生成するためプラズモン共鳴効果を利用する校正スライドが提供される。色は、1 μm未満の金属ナノ構造体の薄い層で生成され、デジタル病理学の色校正に適している。なぜなら、校正スライドの厚さが病理学スライドと適合性があるからである。校正スライドは、透過モードで動作し、カラー情報は、金属ナノ構造体の寸法パラメータにおいて符号化される。言い換えると、寸法パラメータを調整することは、プラズモン共鳴を調整することができ、個々の画素の色を決定することができる。更に、校正スライドは顕微鏡レベルで均一であり、生成された色は時間的に安定している。更に、製造プロセス(例えば、ナノインプリントリソグラフィ及びドライエッチング)のため、大きなバッチにわたり、均一性が保証されることができる。これは、標準化の目的に、又はスキャナからスキャナへの変動性を評価するのに適している。

【0030】

本発明のこれら及び他の側面は、本書に記載される実施形態から明らかとなり、及び実施形態を参照して説明されることになる。

10

20

30

40

50

【図面の簡単な説明】

【0031】

【図1A】較正スライドの一例の概略表示を示す図である。

【図1B】較正スライドの一例の概略表示を示す図である。

【図2A】較正スライドの更なる例を示す図である。

【図2B】較正スライドの更なる例を示す図である。

【図2C】較正スライドの更なる例を示す図である。

【図2D】較正スライドの更なる例を示す図である。

【図3】較正スライドの更なる例を示す図である。

【図4】較正スライドの他の例を示す図である。

10

【図5】較正システムの一部を示す図である。

【図6】スキャン顕微鏡を較正する方法の一例の基本的なステップを示す図である。

【図7】スキャン顕微鏡を較正する方法の更なる例を示す図である。

【図8】複数のレイアウトを備える較正スライドを製造する方法の一例の基本ステップを示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0032】

本発明の例示的な実施形態が、以下の図面を参照して以下に説明される。

【0033】

これらの図は、概略的にのみ図示されており、正確な縮尺ではない。同じ参照符号は、図面全体にわたって同じ又は同様の特徴を指す。

20

【0034】

図1Bは、スキャン顕微鏡36用の較正スライド10の一例の平面図を示す(図5の例を参照)。図1Aは、図1Bに示される1A-1A線に沿った断面図である。

【0035】

較正スライド10は、基板12と画素レイアウト14とを有する。画素レイアウト14は、基板12の表面18に配置された複数の離間した金属ナノ構造体16を有する。基板12は光学的に透明である。金属ナノ構造体16は、カラー画像、例えば、明視野照明下で、青色又は黄色の色を持つ画像を生成するためプラズモン共鳴を生成するように構成される。カラー画像は、スキャン顕微鏡を較正するために提供される複数の較正カラー値を含む。

30

【0036】

オプションで、カバースリップ20が、画素レイアウト14を覆って保護するために設けられる。オプションのカバースリップ20を取り付けるため、接着剤、樹脂、又は金属ナノ構造体16の間に入る他の任意の適切な物質を使用することが可能である。

【0037】

更なるオプションは、金属ナノ構造体16を光学的に透明な酸化物層(図示省略)で覆うことである。酸化物層を用いて、金属ナノ構造体16がコンフォーマルに覆われることができる。酸化物層は例えば、二酸化ケイ素(SiO_2)、窒化ケイ素(Si_3N_4)、 SiO_2 及び Si_3N_4 の混合物(SiO_xN_y)又は他の任意の適切な酸化物若しくは物質で作られることができる。オプションの酸化物層は、より優れた保護及びカバースリップ取り付けの容易さを提供することができる。基板12は、誘電体基板とも呼ばれ、動作波長で透明な任意の適切な物質で作られることができる。これは、かなりの散乱又は吸収なしに光を透過させることを可能にする。例えば、基板は、二酸化ケイ素、二酸化チタン、窒化ケイ素、石英、熔融シリカ、プラスチック、サファイアなどから作られることができる。基板12は完全に透明であってもよい。例えば、基板12は90%以上の光を透過させることができる。基板12は、部分的に透明であってもよい。例えば、基板12は光の60%を透過させることができる。基板12の透明性は、較正スライド10が、例えば明るい照明下において透過モードで動作することを可能にする。

40

【0038】

金属ナノ構造体16は、金、銀、銅及びアルミニウムを含む群から選択される金属を有す

50

ることができる。プラズモン共鳴を生成するのに適した他の金属もまた考慮され得る。オプシオンで又は好ましくは、金属はアルミニウム又はアルミニウム合金である。アルミニウムは、プラズモン共鳴を紫外線(UV)に変換する(support)ことができ、これは銀と金には不可能である。更に、アルミニウムは、環境中で安定しており、銀及び金よりも安価である。

【0039】

用語「ナノ構造体」は、ナノスケールにおける少なくとも1つの寸法を備える構造に関する。

【0040】

一例では、各金属ナノ構造体は、30 nmから700 nm、好ましくは60 nmから450 nmの範囲の断面寸法22を持つ。断面寸法22は、金属ナノ構造体16が配置される基板12の表面18に沿った寸法に関する。図1Bにおいて、金属ナノ構造体16は、円形の形状の断面を持つものとして示される。この場合、断面寸法22は、円形形状の直径に関する。

10

【0041】

更なる例では、各金属ナノ構造体は、10 nmから1 μm、好ましくは25 nmから150 nmの範囲の厚さ24を持つ。用語「厚さ」は、基板12の表面18から延びる金属ナノ構造体16の高さに関する。

【0042】

図1Aに示されるように、金属ナノ構造体16は、基板12の表面18に突起を形成することができる。別の例(図示省略)では、金属ナノ構造体16は、基板12の表面18にリセスを形成することができる。

20

【0043】

金属ナノ構造体16は、基板12の表面18に沿って周期的に配置されることができる。例えば、図1Bにおいて、金属ナノ構造体16は、2次元正方格子状に配置される。金属ナノ構造体16はまた、例えば2次元六方格子といった異なる態様で配置されてもよい。

【0044】

別の例(図示省略)では、金属ナノ構造体16は、不規則な周期性を備える準周期的態様で配置される。

【0045】

一例では、隣接する金属ナノ構造体16の間の距離26は、100 nmから1 μm、好ましくは180 nmから650 nmの範囲にある可視光波長に匹敵する。距離26は、隣接する2つの金属ナノ構造体の中心間の距離であるピッチとも呼ばれる。オプシオンとして、金属ナノ構造体16は、共鳴波長を調整するように互いに結合するよう構成されることができる。その結果、生成カラー画像の複数の較正カラー値が、選択された色較正方法の目標色に適合可能である。

30

【0046】

「較正」という用語は、標準色空間との既知の関係を確立することに関する。

【0047】

「較正カラー値」という用語は、選択された色較正方法に関するカラー画像のカラー値に関する。従って、較正カラー値は、選択された色較正方法に基づき変化してもよい。一例では、マクベス色目標の場合、較正カラー値は、オレンジ、ライトスキン、シアン、マゼンタ、イエローなどの組み合わせにより生成されるカラーのカラー値に対応する。別の例では、組織ベースの色目標が使用され、較正カラー値は、標準的な態様で染色されたマウス胚の切片などの組織の色に関する。更なる例では、較正カラー値は、ヘモトキシリン、エオシン、アニリンブルーなどの病理学的染色で染色されたバイオポリマーの着色パッチの代表的なセットを含む。

40

【0048】

目標色は、選択された色較正方法で使用されるカラーに関連してもよい。例えば、色補正がマクベスカラーチャートに基づかれる場合、目標色は、オレンジ、ライトスキン、シア

50

ン、マゼンタ、イエローなどの組み合わせにより生成される色に関連する。別の例では、組織ベースの色補正方法が使用される場合、目標色は、撮像される目標物質を表し、染色組織に基づき色ファントムが生成される。更なる例では、色較正が、染色された組織サンプルで病理学スライドを観察するとき遭遇されるスペクトルと同様のスペクトルに基づかれる場合、目標色は、病理染色で染色されたバイオポリマーの着色パッチを表す。

【 0 0 4 9 】

用語「結合」は、隣接する金属ナノ構造体間のプラズモン共鳴の結合に関する。

【 0 0 5 0 】

金属ナノ構造体間の結合は、例えばUVから赤まで共振波長を調整することを可能にする。

【 0 0 5 1 】

基板 1 8 の表面 1 8 における金属ナノ構造体 1 6 の配置は、画素レイアウト 1 4 を規定する。

【 0 0 5 2 】

図 2 A から図 2 D は、較正スライド 1 0 の画素レイアウト 1 4 の更なる例の上面図を示す。

【 0 0 5 3 】

図 2 A において、画素レイアウト 1 4 は、単一サイズの金属ナノ構造体 1 6 の格子を有する。各金属ナノ構造体 1 6 は、画素を規定する。

【 0 0 5 4 】

図 2 B、図 2 C 及び図 2 D において、色は、複数の金属ナノ構造体ユニット 2 8 の周期性により設定されるので、各金属ナノ構造体ユニットは大きな画素を規定する。

【 0 0 5 5 】

図 2 B 及び図 2 C において、各金属ナノ構造体ユニット 2 8 は、異なる断面寸法を備える金属ナノ構造体 1 6 を有する。

【 0 0 5 6 】

図 2 D では、金属ナノ構造体ユニット 2 8 は、異なる色を生成するため画素レイアウト 1 4 の残りの部分とは異なる断面寸法を備える金属ナノ構造体 1 6 を有する。

【 0 0 5 7 】

金属ナノ構造体 1 6 の画素レイアウト 1 4 は、ナノインプリントリソグラフィ及びドライエッチングを有する群から選択される方法を使用することにより製造されることができる。

【 0 0 5 8 】

製造プロセスのため、大きなパッチにわたり、均一性が保証されることができる。これは、標準化の目的に適している。

【 0 0 5 9 】

図 3 は、画素レイアウト 1 4 の更なる例を示す。これは、少なくとも 2 つの画素サブレイアウト 3 0 を有する。少なくとも 2 つの画素サブレイアウト 3 0 は、異なる色を生成するよう構成される。例えば、金属ナノ構造体 1 6 は、異なるサイズ及び/又は異なる配置を備える。

【 0 0 6 0 】

これは、選択された色較正方法に関するカラーチャート（又は色目標）の柔軟な設計を提供することができる。例えば、画素レイアウト 1 4 は、2 4 のグレーフィールド及び 2 6 4 のカラーフィールドを備える IT 8 色目標を画素サブレイアウト 3 0 の形態で表すことができる。画素レイアウト 1 4 はまた、画素レイアウト 3 0 の形態の 8 つのカラーフィールドを備える MGH（マサチューセッツ総合病院）色目標を表すことができる。従って、画素サブレイアウトは、カラーサンプルとも呼ばれる。

【 0 0 6 1 】

プラズモン共鳴特徴は光学解像度限界を下回るなので、較正スライドは顕微鏡レベルで均一である。更に、較正スライドは病理スライドと完全に適合する。なぜなら、較正スライドの厚さは病理スライドと類似しているからである。更に、生成された色は時間的に安定している。これは、スキャン顕微鏡の安定性を時間的に評価することを可能にする。

【 0 0 6 2 】

10

20

30

40

50

図 4 は、画素レイアウト 1 4 に加えて、少なくとも 1 つのレイアウト 3 2、3 4 が校正スライド 1 0 の表面 1 8 に設けられる更なる例を示す。少なくとも 1 つのレイアウト 3 2、3 4 は、着色されたマイクロビーズの単層並びに解像度及び歪み試験ターゲットを含む群から選択される。オプションとして、両方のレイアウト 3 2、3 4 が表面 1 8 に設けられる。レイアウト 3 2 は、着色マイクロビーズの単層を有する。レイアウト 3 4 は、解像度及び歪み試験ターゲットを含む。

【 0 0 6 3 】

言い換えると、校正スライド 1 0 は、2 つ以上の異なるサンプル又はターゲットを有することができる。例えばプラズモン効果からの色を備える色目標、着色マイクロビーズの単層、並びに解像度及び歪み試験ターゲットを含む。

10

【 0 0 6 4 】

こうして、色及びファントムの特徴がプラズモン共鳴で模倣されることができる。焦点及び撮像は、マイクロビーズで評価されることができる。解像度及び歪みターゲットは、解像度及びステッチングアーチファクトを評価する。従って、校正プロセスの効率が改善されることができる。更に、これは、ユーザが、この複雑なサンプルをスキャナ又はスキャナステージに埋め込むことも可能にする。

【 0 0 6 5 】

複数のレイアウトが、任意の適切な方法で基板に堆積されることができる。図 6 におけるオプションとして示される例では、レイアウト 3 8 のマイクロビーズは、基板 1 2 に化学的に付着される。一方、画素レイアウト 1 4 の金属ナノ構造体、及びレイアウト 4 0 の解像度及び歪みターゲットは、例えば光リソグラフィプロセスによって 2 つのカバーリップ 2 6 に堆積される。

20

【 0 0 6 6 】

これは、異なる製造方法で複数のレイアウトを組み合わせることを可能にする。

【 0 0 6 7 】

図 5 は、校正システム 1 0 0 の一例を概略表示で示す。校正システム 1 0 0 は、上述した例によるスキャン顕微鏡 3 6 及び校正スライド 1 0 を有する。

【 0 0 6 8 】

スキャン顕微鏡 3 6 は、光路 4 4 内に配置された光源 3 8 と、オプションの光学要素 4 0 と、光検出器 4 2 とを有する。

30

【 0 0 6 9 】

光学要素 4 0 は、第 1 の光学サブ装置 3 9 及び第 2 の光学サブ装置 4 1 を有することができる。

【 0 0 7 0 】

第 1 の光学サブ装置 3 9 は、光源 3 8 から校正スライド 1 0 へと光 4 6 (2 つの実線の矢印で示される) を方向付けるため、光源 3 8 と校正スライド 1 0 との間の光路 4 4 に配置される。第 1 の光学サブ装置 3 9 は、例えば、集光レンズ、ミラーなど (図示省略) を有する。

【 0 0 7 1 】

顕微鏡対物レンズ及び他の撮像光学要素 (図示省略) を有する第 2 の光学サブ装置 4 1 は、校正スライド 1 0 を通過した光 4 6 を光検出器 4 2 へと方向付けるため、校正スライド 1 0 と光検出器 4 2 との間の光路 4 4 内に配置される。

40

【 0 0 7 2 】

校正では、校正スライド 1 0 は、光路 4 4 (点線で示される) に配置される。光源 3 8 は、光学要素 4 0 を通過する光 4 6 (2 つの実線の矢印で示される) を提供し、カラー画像を生成するためプラズモン共鳴を生成するべく、校正スライドを照射するよう構成される。光検出器 4 2 は、校正スライド 1 0 を通過する光を検出し、校正目的で校正試験データとしてカラー画像の画像データを取得するよう構成される。言い換えると、校正において、校正スライド 1 0 は、光検出器 4 2 により検出される光を透過させる透過モードで動作する。

50

【 0 0 7 3 】

スキャン顕微鏡 3 6 は例えば、明視野デジタル病理スキャナ、明視野及び蛍光デジタル病理スキャナ、又は明視野、蛍光、及び F I S H デジタル病理スキャナとすることができる。スキャン顕微鏡は、スライドガラスを例えば病理サンプルのホールスライド画像といったデジタルスライドに変換するために設けられる。これは、コンピュータモニタにおいて表示、管理、及び分析されることができる。

【 0 0 7 4 】

較正スライドの金属ナノ構造体はまた、蛍光画像を生成する光ルミネセンス及び/又は蛍光を生成するため、励起波長における光を吸収することを可能にする、プラズモン共鳴を生成するよう構成されることができる。蛍光画像は、蛍光顕微鏡の較正のために提供される複数の画素強度値を有する。

10

【 0 0 7 5 】

プラズモン共鳴ベースの較正スライドは、広い吸収及び放出スペクトルを示し、これは、対応する励起波長における光で励起されるとき、すべての典型的な蛍光チャンネルをカバーし得る。従って、較正スライドの同じ領域は、大きなスペクトル範囲にわたり光ルミネセンス及び/又は蛍光出力を提供することができる。言い換えると、すべての蛍光チャンネルを較正するのに、較正スライドにおける 1 つのタイプのプラズモン構造が使用されることができる。これは、複数の蛍光染料の必要性を置き換えることができる。更に、金属ナノ構造体における励起光の自然共鳴吸収と、異なる波長における励起光の一部の再放出とのため、斯かる較正スライドの光ルミネセンス及び/又は蛍光は、劣化しにくい。

20

【 0 0 7 6 】

較正スライドはまた、励起波長における光下で光ルミネセンス及び/又は蛍光を生成するので、同じ較正スライドが、蛍光較正のための手段も提供し得る。言い換えると、明視野及び蛍光デジタル病理スキャナでは、明視野撮像及び蛍光撮像のための較正スライドを変更する必要はない。従って、較正の効率が改善されることができる。

【 0 0 7 7 】

オプションで、図 4 に示されるように、較正システム 1 0 0 は、較正デバイス 4 8 を更に具備する。較正デバイス 4 8 は、記憶ユニット 5 0 と処理ユニット 5 2 とを有する。

【 0 0 7 8 】

処理ユニット 5 2 は、取得された較正試験データと記憶された所定の標準較正データとを比較し、色補正プロファイルを生成するよう構成される。色補正プロファイルは、スキャン顕微鏡で得られた病理学的サンプルの病理学的画像データの色及び/又は解像度を補正するために使用される。

30

【 0 0 7 9 】

色補正プロファイルは、例えば、色補正マトリクスとすることができる。色補正は、例えば、経験的モデルに基づかれることができる。

【 0 0 8 0 】

一例では、較正デバイスはスキャン顕微鏡と一体化される。別の例では、較正デバイスは、スキャン顕微鏡から較正試験データを受け取るコンピュータである。

【 0 0 8 1 】

更に別のオプションとして、画素レイアウト 1 4 に加えて、少なくとも 1 つのレイアウト 3 2、3 4 が、較正スライド 1 0 の表面 1 8 に設けられる。これは、着色マイクロビーズの単層並びに解像度及び歪み試験ターゲットを含む群から選択される(図 4 参照)。光検出器は、更なる較正試験データとして、少なくとも 1 つのレイアウト 3 2、3 4 の画像データを取得するよう構成される。記憶ユニット 5 0 は、少なくとも 1 つのレイアウト 3 2、3 4 の更なる所定の標準較正データを記憶するよう構成される。処理ユニット 5 2 は、スキャン顕微鏡 3 6 のパラメータを較正するため、取得された更なる較正試験データと記憶された更なる所定の標準較正データとを比較するよう構成される。このパラメータは、スキャン顕微鏡の焦点品質と、解像度及びステッチングアーチファクトとを含む群から選択される。

40

50

【 0 0 8 2 】

スキャン顕微鏡の焦点品質の較正は、強度、面積、密度及び分布を含む群から選択されたマイクロビーズ画像の特性の測定に基づかれることができる。次いで、測定された特性の値は、スキャン顕微鏡を較正するため、更なる所定の標準較正データ、即ち既知の値と比較される。

【 0 0 8 3 】

従って、色、焦点品質、解像度及びステッチングアーチファクトを較正するのに、同じ較正スライドが使用されることが出来る。従って、較正プロセスの効率が改善されることが出来る。

【 0 0 8 4 】

一例では、較正スライド 1 0 は、スキャン顕微鏡 3 6 に永久的に取り付けられる。

【 0 0 8 5 】

言い換えると、較正スライドは、スキャン顕微鏡 3 6 に一体化されることが出来る。これは、時間の非常に高い品質を保証することができる。

【 0 0 8 6 】

図 6 は、光路内に配置された光源及び光検出器を有するスキャン顕微鏡を較正する方法 2 0 0 を示す。この方法は、以下のステップを含む。

【 0 0 8 7 】

ステップ a) とも呼ばれる第 1 のステップ 2 1 0 では、較正スライドが光源から光検出器に向かう光で照射される。較正スライドが、光路内に配置される。較正スライドは、基板と、基板の表面に配置された複数の離間した金属ナノ構造体を含む画素レイアウトとを有し、金属ナノ構造体はプラズモン共鳴を生成するよう構成される。較正スライドを照らす光は、スキャン顕微鏡を較正するための複数の較正カラー値を含むカラー画像を生成するため、プラズモン共鳴を生成する。

【 0 0 8 8 】

ステップ b) とも呼ばれる第 2 のステップ 2 2 0 において、較正スライドを通過する光が検出され、カラー画像の画像データが較正試験データとして取得される。

【 0 0 8 9 】

ステップ c) とも呼ばれる第 3 のステップ 2 3 0 では、較正試験データが、スキャン顕微鏡の較正のために使用される。

【 0 0 9 0 】

図 5 においてオプションとして示される例では、方法ステップ c)、即ち方法ステップ 2 3 0 は、以下のサブステップを更に含む。

【 0 0 9 1 】

サブステップ c 1) とも呼ばれる第 1 のサブステップ 2 3 2 では、所定の標準較正データが提供される。

【 0 0 9 2 】

サブステップ c 2) とも呼ばれる第 2 のサブステップ 2 3 4 では、得られた較正試験データが、所定の標準較正データと比較され、色補正プロファイルが生成される。

【 0 0 9 3 】

サブステップ c 3) とも呼ばれる第 3 のサブステップ 2 3 6 では、スキャン顕微鏡で得られた病理学的サンプルの病理画像データの色及び / 又は解像度が、色補正プロファイルを用いて補正される。

【 0 0 9 4 】

例えば、第 1 のステップ 2 1 0、即ちステップ a) において、光源からの光を光検出器に向けるための光学要素が提供されることが出来る。光学要素は、第 1 の光学サブ装置と第 2 の光学サブ装置とを有することができる。第 1 の光学サブ配置は、集束レンズ、ミラーなどを含むことができる。これらは、光源と較正スライドとの間の光路内に配置され、光を較正スライドに導き、集束させる。第 2 の光学サブ装置は、顕微鏡対物レンズ及び他の撮像光学要素を含むことができる。これらは、較正スライドと光検出器との間の光路内に

10

20

30

40

50

配置され、光を光検出器に向ける。

【 0 0 9 5 】

図 7 は、画素レイアウトに加えて、較正スライドの表面に少なくとも 1 つのレイアウトが設けられる更なるオプション（破線の矢印で示される）を示す。これは、着色されたマイクロビーズの単層並びに解像度及び歪み試験ターゲットを含む群から選択される。この方法は更に、以下のステップを含むことができる。

【 0 0 9 6 】

ステップ d) と呼ばれる第 4 のステップ 2 4 0 では、少なくとも 1 つのレイアウトの画像データが、更なる較正試験データとして取得される。

【 0 0 9 7 】

ステップ e) と呼ばれる第 5 のステップ 2 5 0 では、少なくとも 1 つのレイアウトの更なる所定の標準較正データが提供される。

【 0 0 9 8 】

ステップ f) と呼ばれる第 6 のステップ 2 6 0 では、取得された更なる較正試験データ及び記憶された更なる所定の標準較正データが、スキャン顕微鏡のパラメータを較正するために比較される。上記パラメータは、上記スキャン顕微鏡の焦点品質、並びに解像度及びステッチングアーチファクトを含む群から選択される。

【 0 0 9 9 】

図 8 は、複数のレイアウトを備える較正スライドを製造する方法 3 0 0 を示し、上記レイアウトが、基板の表面に配置された複数の離間された金属ナノ構造体を備える画素レイアウト、着色マイクロビーズの単層、並びに解像度及び歪み試験ターゲットを含み、

a a) 顕微鏡スライドを形成する基板に着色マイクロビーズの単層を堆積させるステップ 3 0 2 と、

b b) 2 つのカバーリップを形成する 2 つの異なる基板に画素レイアウト並びに解像度及び歪み試験ターゲットを堆積させるステップ 3 0 4 と、

c c) 上記顕微鏡スライドに 2 つのカバーリップを組み立てて、較正スライドを形成するステップ 3 0 6 とを有する。

【 0 1 0 0 】

金属ナノ構造体は、ナノインプリントリソグラフィ及びドライエッチングを使用して調製されることができる。例えば、基板コンフォーマルインプリントリソグラフィ（S C I L）を使用して、連続的なアルミニウム層上にエッチングマスク（例えばシリカベースのゾルゲル）が規定され、その後、塩素化学に基づかれる異方性反応性イオンエッチングを用いて、このパターン（patter）がアルミニウムに転写される。

【 0 1 0 1 】

解像度及び歪みターゲットは、光学リソグラフィプロセスを介して製造されることができる。

【 0 1 0 2 】

着色マイクロビーズの単層を製造するため、表面にビーズを印刷/スポットニングするステップと、続いて過剰のビーズを洗い流すステップとを含む、特別な化学プロセスが通常必要とされる。

【 0 1 0 3 】

しかしながら、S C I L 又は光学リソグラフィの後に同じスライドにマイクロビーズ単層を作製することは、不可能である。なぜなら、S C I L が化学的表面改質を破壊するからである。マイクロビーズの後に S C I L を作製することも不可能である。なぜなら、UV ステップは、表面へのマイクロビーズの結合を破壊し、表面改質は、アルミニウムの堆積を不可能にするからである。S C I L 後の光学リソグラフィも不可能である。なぜなら、S C I L エッチングは、光学リソグラフィで作られた特徴を破壊するからである。

【 0 1 0 4 】

すべてのターゲット（画素レイアウト、着色マイクロビーズ、解像度及び歪み試験ターゲット）は非常に異なるプロセスを介して作成され、これらのプロセスは互いに互換性がな

10

20

30

40

50

いが、これらのターゲットは、それらを異なる基材に製造することにより、単一の較正スライドにおいて組み合わせられることができる。本発明の実施形態が異なる主題を参照して記載される点に留意されたい。特に、ある実施形態は、方法タイプの請求項を参照して説明されるが、他の実施形態は、デバイスタイプの請求項を参照して説明される。しかしながら、当業者であれば、他の記載がない限り、あるタイプの主題に属する特徴の任意の組合せに加えて、異なる主題に関する特徴の任意の組合せが、本願に開示されると考えられる点を上記又は下記の説明から推察するであろう。しかしながら、すべての特徴は、これらの特徴の単純な合計より多くの共同効果を提供する態様で、結合されることができる。

【0105】

本発明が図面及び前述の説明において詳細に図示され及び説明されたが、斯かる図示及び説明は、説明的又は例示的であると考えられ、本発明を限定するものではない。本発明は、開示された実施形態に限定されるものではない。図面、開示及び従属項の研究から、開示された実施形態に対する他の変形が、請求項に記載の本発明を実施する当業者により理解され、及び実行されることができる。

10

【0106】

請求項において、単語「有する」は他の要素又はステップを除外するものではなく、不定冠詞「a」又は「an」は複数性を除外するものではない。単一のプロセッサ又は他のユニットが、請求項に記載されるいくつかのアイテムの機能を果たすことができる。特定の手段が相互に異なる従属項に記載されるという単なる事実は、これらの手段の組み合わせが有利に使用されることができないことを意味するものではない。請求項における任意の参照符号は、発明の範囲を限定するものとして解釈されるべきではない。

20

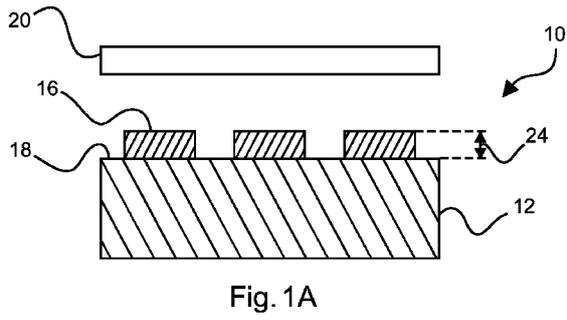
30

40

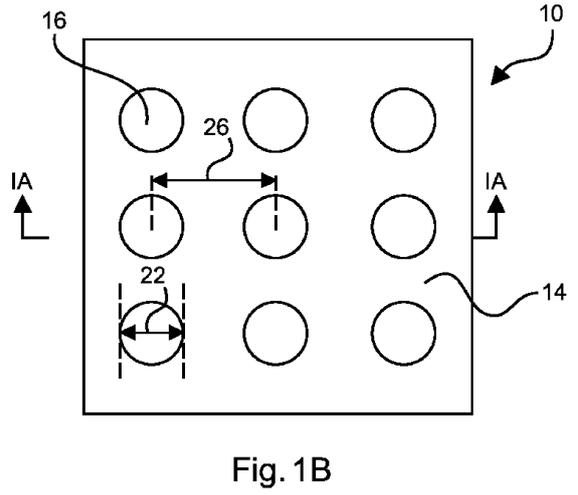
50

【図面】

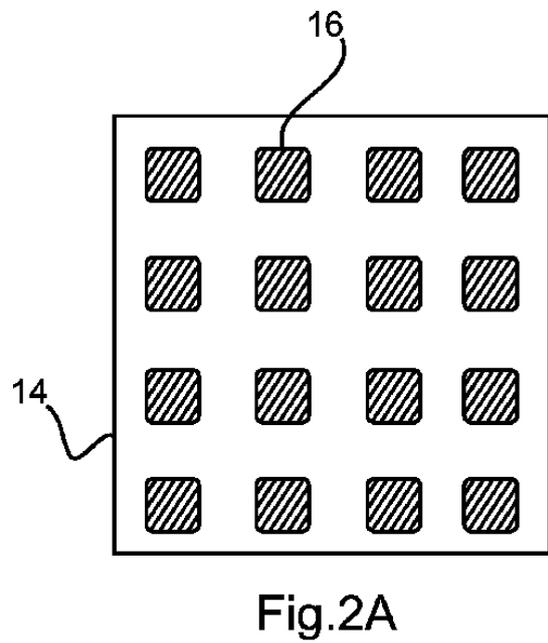
【図 1 A】



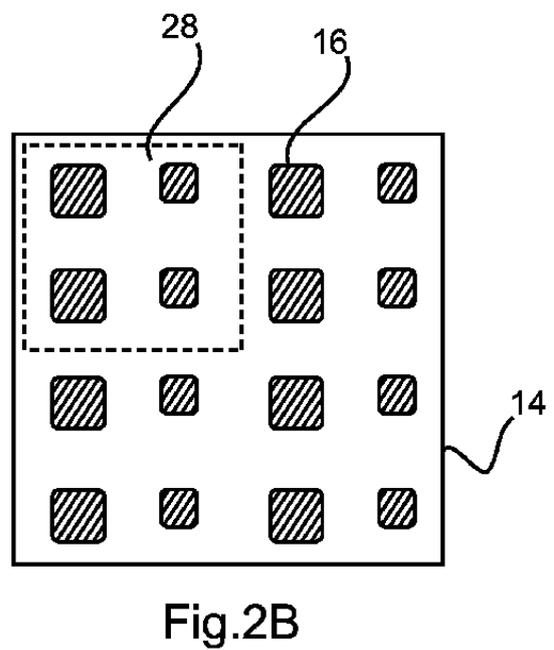
【図 1 B】



【図 2 A】



【図 2 B】



10

20

30

40

50

【 図 2 C 】

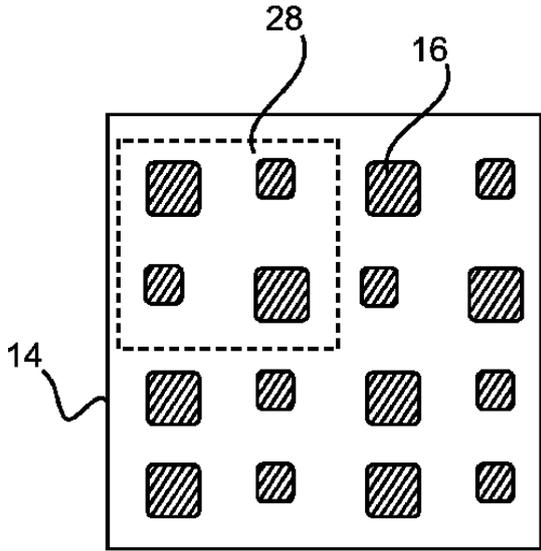


Fig.2C

【 図 2 D 】

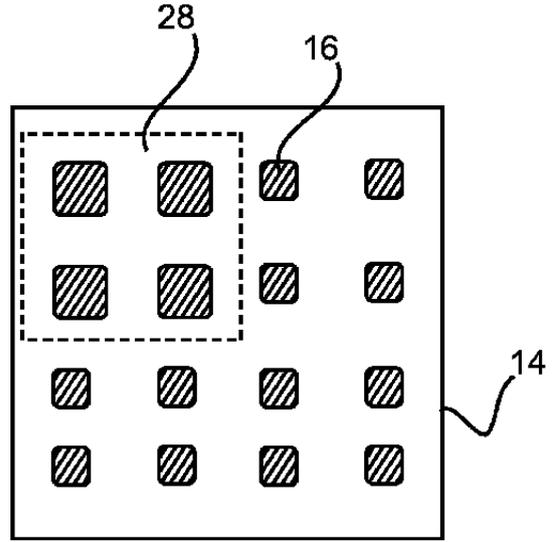


Fig.2D

【 図 3 】

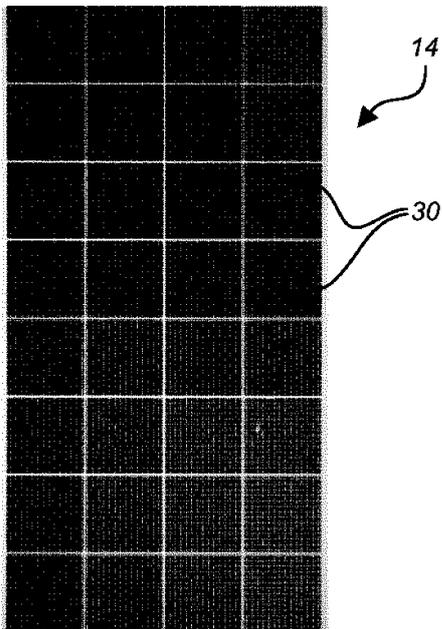


Fig.3

【 図 4 】

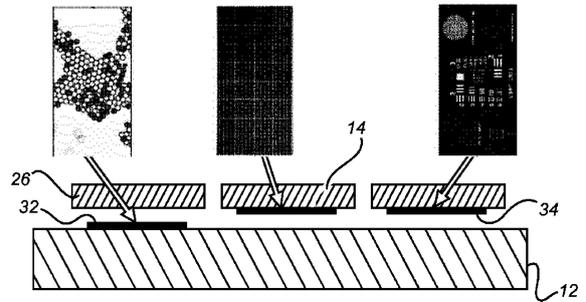


Fig.4

10

20

30

40

50

【 図 5 】

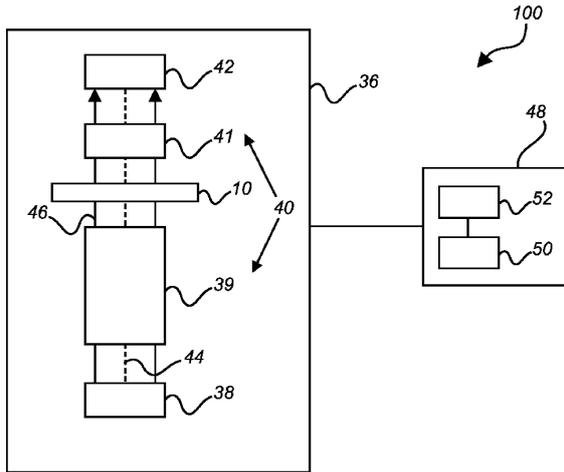


Fig.5

【 図 6 】

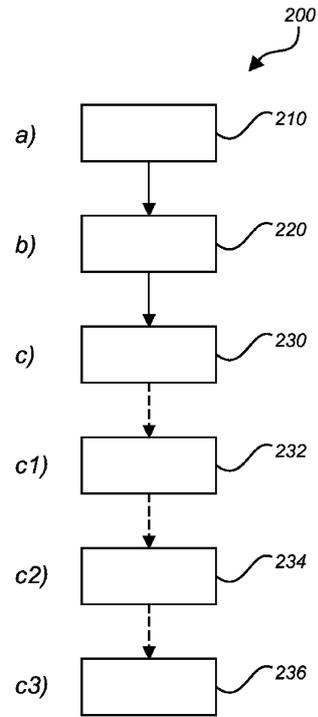


Fig.6

10

20

【 図 7 】

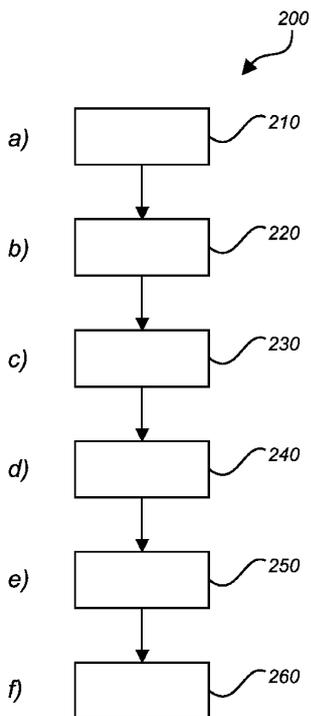


Fig.7

【 図 8 】

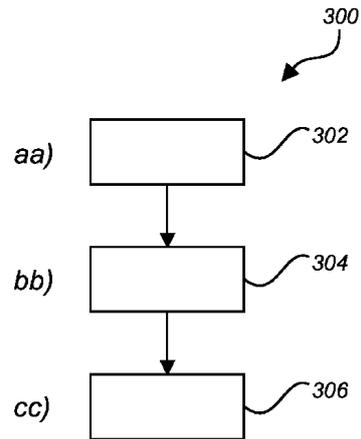


Fig.8

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

G 0 1 N 1/30 (2006.01)

F I

G 0 1 N 1/30

オランダ国 5 6 5 6 アーエー アインドーフエン ハイ テック キャンパス 5

(72)発明者 シュレスタ プラルターナ

オランダ国 5 6 5 6 アーエー アインドーフエン ハイ テック キャンパス 5

審査官 岡田 弘

(56)参考文献

国際公開第2004/044639(WO, A1)

特開2010-192829(JP, A)

特開2011-099720(JP, A)

特開2015-102708(JP, A)

中国特許出願公開第103353388(CN, A)

特表2019-505824(JP, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

G 0 2 B 1 9 / 0 0 - 2 1 / 0 0

G 0 2 B 2 1 / 0 6 - 2 1 / 3 6

G 0 1 N 1 / 0 0 - 1 / 4 4

G 0 1 N 2 1 / 0 0 - 2 1 / 0 1

G 0 1 N 2 1 / 1 7 - 2 1 / 6 1