

(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2005-333889

(P2005-333889A)

(43) 公開日 平成17年12月8日(2005.12.8)

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード (参考)
C 1 2 N 13/00	C 1 2 N 13/00	4 B 0 2 9
C 1 2 M 1/00	C 1 2 M 1/00	A 4 B 0 3 3
C 1 2 M 1/42	C 1 2 M 1/42	

審査請求 未請求 請求項の数 6 O L (全 9 頁)

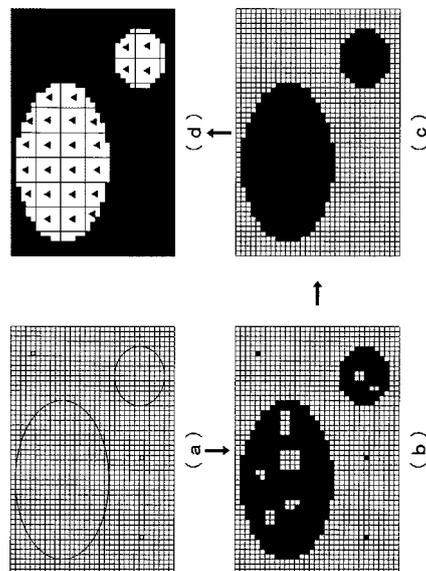
(21) 出願番号	特願2004-157874 (P2004-157874)	(71) 出願人	504037151 サイボックス株式会社 大阪府茨木市彩都あさぎ7丁目7番15号
(22) 出願日	平成16年5月27日(2004.5.27)	(74) 代理人	100082072 弁理士 清原 義博
		(72) 発明者	佐藤 節哉 京都府乙訓郡大山崎町鏡田15 サイボックス株式会社内
		(72) 発明者	松本 由多加 京都府乙訓郡大山崎町鏡田15 サイボックス株式会社内
		Fターム(参考)	4B029 AA15 BB11 CC08 DG10 FA02 GA08 GB06 HA09 4B033 NA16 ND12 NE10 NF03 NG05 NH05 NJ04 NK10

(54) 【発明の名称】 細胞壊死方法及び細胞壊死装置

(57) 【要約】

【課題】 対象とする細胞を効率よく確実に壊死させることが可能な細胞壊死方法及び細胞壊死装置の提供。

【解決手段】 試料セルを顕微鏡に載置する試料載置工程と、試料のデジタル画像を取得する細胞画像取得工程と、レーザ照射位置を定める細胞画像処理工程と、レーザ光を照射するレーザ照射工程からなり、細胞画像処理工程が、画像の画素ごとに画素の細胞の有無を識別し、画像データを2値化する段階と、2値化された画像データにおいて、異なる値が隣接する境界を見極め、孤立閉曲線を見出す段階と、孤立閉曲線内部を全て細胞があるものとして、2値化された画像データを加工する段階と、加工された2値化された画像データを所定の大きさの領域に区分し、区分領域において細胞が存するものと認識されている領域の重心座標を算出し、重心位置をレーザ照射位置とすることを特徴とする細胞壊死方法である。



【選択図】 図2

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

対象細胞が蛍光発色するように標識化処理をされた試料を収容する試料セルを顕微鏡に載置する試料載置工程と、

前記試料セルに収容された試料のデジタル画像を取得する細胞画像取得工程と、

前記デジタル画像からレーザー照射位置を定める細胞画像処理工程と、

前記細胞画像処理工程にて定められたレーザー照射位置にレーザー光を照射するレーザー照射工程からなり、

前記細胞画像処理工程が、前記デジタル画像の画素ごとに画素の蛍光輝度に応じて細胞の有無を識別し、該デジタル画像データを2値化する段階と、

前記2値化されたデジタル画像データにおいて、異なる値が隣接する境界を見極め、孤立閉曲線を見出す段階と、

前記孤立閉曲線内部を全て細胞があるものとして、前記2値化された画像データを加工する段階と、

前記加工された2値化された画像データを所定の大きさの領域に区分し、該区分領域において細胞が存するものと認識されている領域の重心座標を算出し、該重心位置を前記レーザー照射位置とすることを特徴とする細胞壊死方法。

10

## 【請求項 2】

前記2値化された画像データを加工する段階の後、該加工された画像データの孤立閉曲線内部の画素数をカウントし、該孤立閉曲線内部面積を算出する段階と、

所定値以下の孤立閉曲線内部面積を有する孤立閉曲線を除去する段階とを更に備えることを特徴とする請求項1記載の細胞壊死方法。

20

## 【請求項 3】

前記区分領域が、前記レーザー光のスポットを外接円とする矩形領域以上且つ前記レーザー光のスポットを内接円とする矩形領域以下の大きさに定められることを特徴とする請求項1又は2記載の細胞壊死方法。

## 【請求項 4】

レーザー光源と、

対象細胞が蛍光発色するように標識化された細胞試料を観察可能な顕微鏡と、

前記顕微鏡で観察される細胞試料の像を撮像する撮像装置と、

前記撮像装置により得られたデジタル画像データを取り込むコンピュータと、

前記レーザー光源から照射されるレーザー光を前記顕微鏡内に案内するとともに、光軸調整可能とされる電子制御ミラーを備えるミラー群からなり、

前記コンピュータが、前記デジタル画像データの各画素の蛍光輝度に応じて、各画素における細胞の有無を識別し、該デジタル画像データを2値化し、

該2値化されたデジタル画像データにおいて、異なる値が隣接する境界を見極め、孤立閉曲線を見出し、

該見出された孤立閉曲線内部を全て細胞が存在するものとして、前記2値化されたデジタル画像データを加工し、

該加工されたデジタル画像データを所定の大きさの領域に区分し、該区分領域において細胞が存するものと認識されている領域の重心座標を算出する手段と、

前記電子制御ミラーの光軸を前記重心座標に前記レーザーが照射されるように調整する手段を備え、

前記レーザー光源からのレーザー光が前記重心座標に照射されることを特徴とする細胞壊死装置。

30

40

## 【請求項 5】

前記コンピュータが前記2値化された画像データを加工の後であって該加工されたデジタル画像データを区分する前に、該加工された画像データの孤立閉曲線内部の画素数をカウントし、該孤立閉曲線内部面積を算出し、

所定値以下の孤立閉曲線内部面積を有する孤立閉曲線を除去することを特徴とする請求

50

項 4 記載の細胞壊死装置。

【請求項 6】

前記区分領域が、前記レーザー光のスポットを外接円とする矩形領域以上且つ前記レーザー光のスポットを内接円とする矩形領域以下の大きさに定められることを特徴とする請求項 4 又は 5 記載の細胞壊死装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、培養される細胞のうち不必要な特定細胞をレーザーによって壊死させる方法及び装置に関し、より詳しくは細胞画像データを用いてより効率的に特定細胞を壊死させる方法及び装置に関する。

10

【背景技術】

【0002】

近年の医学の発展により、様々な場面で細胞治療が施されるようになってきた。例えば、悪性リンパ腫や白血病などの造血器腫瘍に対して大量化学療法や放射線照射を行い、造血器腫瘍に対する治療を行う一方で、その副作用として生ずる骨髄障害を治療するために造血幹細胞を移植するといった手段が用いられる。このほかにも、軟骨欠損に対して軟骨細胞を移植する軟骨細胞治療や、神経変性疾患に対して神経細胞を移植する神経細胞治療などの幹細胞治療が行われている。このような幹細胞治療においては、移植される細胞から好ましくない細胞が移植前に除去される必要がある。

20

【0003】

例えば、上述の造血器腫瘍における造血幹細胞治療においては、移植片対宿主病を防止する観点から、患者自身の幹細胞を採取培養し、その培養された幹細胞を移植することが好ましい。このような場合採取された幹細胞の中には癌細胞を含有した細胞も含まれている可能性があり、癌細胞を除去せず移植すれば造血器腫瘍を再発させることになる。

【0004】

特許文献 1 には、このような不要な細胞にラベル付けし、ラベル付けされた細胞にレーザー光を照射することによって細胞を壊死させる方法が開示されている。

【0005】

【特許文献 1】特表 2003 - 529340 号公報

30

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

レーザー照射によって細胞を壊死させるには、確実にレーザー光を細胞の細胞核に照射させ細胞核を破壊させなければならない。しかしながらレーザー光が細胞に照射される領域（以下、スポットと呼ぶ）は一定であるが、細胞はその大きさにばらつきがある。したがって、細胞の大きさが大きくなればレーザー光がその細胞核に当る確率が低減し、細胞の壊死率が低くなるという問題があった。また、人間の細胞は植物細胞と異なり、細胞壁を有さず柔らかな細胞膜で覆われるものであるため、その形状は多様であり、例えば細胞の中心部分にレーザー光を照射したとしても、レーザー光が細胞核に当るとは限らなかった。

40

よって、従来において細胞を確実に壊死させる方法は皆無であった。

本発明は上記実情を鑑みてなされたものであって、対象とする細胞を効率よく確実に壊死させることが可能な細胞壊死方法及び細胞壊死装置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】

請求項 1 記載の発明は、対象細胞が蛍光発色するように標識化処理をされた試料を収容する試料セルを顕微鏡に載置する試料載置工程と、前記試料セルに収容された試料のデジタル画像を取得する細胞画像取得工程と、前記デジタル画像からレーザー照射位置を定める細胞画像処理工程と、前記細胞画像処理工程にて定められたレーザー照射位置にレーザー光を照射するレーザー照射工程からなり、前記細胞画像処理工程が、前記デジタル画像の画素ご

50

とに画素の蛍光輝度に応じて細胞の有無を識別し、該デジタル画像データを2値化する段階と、前記2値化されたデジタル画像データにおいて、異なる値が隣接する境界を見極め、孤立閉曲線を見出す段階と、前記孤立閉曲線内部を全て細胞があるものとして、前記2値化された画像データを加工する段階と、前記加工された2値化された画像データを所定の大きさの領域に区分し、該区分領域において細胞が存するものと認識されている領域の重心座標を算出し、該重心位置を前記レーザ照射位置とすることを特徴とする細胞壊死方法である。

請求項2記載の発明は、前記2値化された画像データを加工する段階の後、該加工された画像データの孤立閉曲線内部の画素数をカウントし、該孤立閉曲線内部面積を算出する段階と、所定値以下の孤立閉曲線内部面積を有する孤立閉曲線を除去する段階とを更に備えることを特徴とする請求項1記載の細胞壊死方法である。

請求項3記載の発明は、前記区分領域が、前記レーザ光のスポットを外接円とする矩形領域以上且つ前記レーザ光のスポットを内接円とする矩形領域以下の大きさに定められることを特徴とする請求項1又は2記載の細胞壊死方法である。

#### 【0008】

請求項4記載の発明は、レーザ光源と、対象細胞が蛍光発色するように標識化された細胞試料を観察可能な顕微鏡と、前記顕微鏡で観察される細胞試料の像を撮像する撮像装置と、前記撮像装置により得られたデジタル画像データを取り込むコンピュータと、前記レーザ光源から照射されるレーザ光を前記顕微鏡内に案内するとともに、光軸調整可能とされる電子制御ミラーを備えるミラー群からなり、前記コンピュータが、前記デジタル画像データの各画素の蛍光輝度に応じて、各画素における細胞の有無を識別し、該デジタル画像データを2値化し、該2値化されたデジタル画像データにおいて、異なる値が隣接する境界を見極め、孤立閉曲線を見出し、該見出された孤立閉曲線内部を全て細胞が存在するものとして、前記2値化されたデジタル画像データを加工し、該加工されたデジタル画像データを所定の大きさの領域に区分し、該区分領域において細胞が存するものと認識されている領域の重心座標を算出する手段と、前記電子制御ミラーの光軸を前記重心座標に前記レーザが照射されるように調整する手段を備え、前記レーザ光源からのレーザ光が前記重心座標に照射されることを特徴とする細胞壊死装置である。

請求項5記載の発明は、前記コンピュータが前記2値化された画像データを加工の後であって該加工されたデジタル画像データを区分する前に、該加工された画像データの孤立閉曲線内部の画素数をカウントし、該孤立閉曲線内部面積を算出し、所定値以下の孤立閉曲線内部面積を有する孤立閉曲線を除去することを特徴とする請求項4記載の細胞壊死装置である。

請求項6記載の発明は、前記区分領域が、前記レーザ光のスポットを外接円とする矩形領域以上且つ前記レーザ光のスポットを内接円とする矩形領域以下の大きさに定められることを特徴とする請求項4又は5記載の細胞壊死装置である。

#### 【発明の効果】

#### 【0009】

請求項1及び4記載の発明によれば、細胞の大きさや形状によらず、細胞の略全域にレーザ光を照射できるので、細胞を確実に壊死させることが可能となる。

請求項2及び5記載の発明によれば、レーザ光を不必要な部分に照射することが防止され、壊死させる必要のない細胞を損傷させることが防止される。

請求項3及び6記載の発明によれば、区分領域がレーザ光のスポットの大きさと略等しいため、細胞輪郭をはみ出して照射されるレーザ光を最小限にでき、壊死させる必要のない細胞を損傷させる危険性を更に低減可能となる。また、レーザ光が細胞全域に確実に照射されるとともに、細胞全域にレーザ光を照射するための区分割り数が最小となるので効率的に且つ確実に細胞を壊死させることが可能となる。

#### 【発明を実施するための最良の形態】

#### 【0010】

以下、本発明に係る細胞壊死方法の実施形態について、図を参照しつつ説明する。図1

10

20

30

40

50

は本発明に係る細胞壊死装置の概略図である。

細胞壊死装置(1)は、レーザ光源(2)、顕微鏡(3)、レーザ光源(2)から照射されたレーザ光を複数のミラーで反射させ、顕微鏡(3)内まで導入するミラー群(4)、顕微鏡(2)により拡大された細胞画像を撮像する撮像装置(5)及び撮像装置(5)により得られた画像データを処理するコンピュータ(6)からなる。

#### 【0011】

レーザ光源(2)は細胞を壊死させることが可能なものならば特に限定されず、Nd:YAGレーザやフェムト秒チタンサファイアレーザ、フェムト秒ファイバレーザ、ナノ秒YAGレーザ、ナノ秒・ピコ秒VVO<sub>4</sub>レーザ、エキシマレーザなどのパルスレーザが例示できる。

10

#### 【0012】

レーザ光源(2)から照射された光は、まずミラー群(4)を構成するハーフミラー(42)により、2つの光路に分光される。ここで、図1中実線で示す光路を第1光路(43)とし、点線で示す光路を第2光路(44)とする。第1光路(43)及び第2光路(44)を通るレーザ光はともに電子制御ミラー(41)を通過する。電子制御ミラー(41)はコンピュータ(6)と接続され、各電子制御ミラー(41)は独立して光軸を制御される。

電子制御ミラー(41)としては、ミラーに備えられた軸を中心に回転可能とされるガルバノミラーや、電圧に応じて比例的変位する piezo素子を用いた piezoアクチュエータに取り付けられた反射鏡などが適宜使用可能である。

20

このようにして、レーザ光源(2)からのレーザ光は分光され、分光された両レーザ光ともに顕微鏡(3)内部へ案内される。

#### 【0013】

顕微鏡(3)は顕微鏡光源(31)、試料ステージ(32)、対物レンズ(33)及び特定波長の光を反射させるダイクロイックミラー(34)を備える。また対物レンズ(33)の直上に撮像装置(5)が備えられている。試料ステージ(32)上には試料セル(7)が載置され、試料セル(7)内には細胞試料が収容されている。試料ステージ(32)は水平方向に移動可能とされ、試料ステージ(32)を移動させることによって所望の試料セル(7)の領域を観察可能とされる。

上述の如く顕微鏡(3)内部へ案内されたレーザ光はダイクロイックミラー(34)によって下方に反射され、対物レンズ(33)を介して試料ステージ(32)上の試料セル(7)に集光される。

30

#### 【0014】

顕微鏡光源(31)から照射された白色光は、試料セル(7)に入射され、その透過像は対物レンズ(33)及びダイクロイックミラー(34)を介して撮像装置(5)に至る。透過像がダイクロイックミラー(34)を通過した直後にはフィルタ(51)が配設され顕微鏡(3)内部のレーザ光や顕微鏡(3)外部の外乱光の除去がなされる。

撮像装置(5)としては、CCDカメラやCMOSカメラを用いることができ、これにより透過像はデジタル処理可能となる。

撮像装置(5)によりデジタル化された画像はコンピュータ(6)に送られ、後述のように画像処理が施される。

40

#### 【0015】

試料セル(7)内部には、壊死させようとする細胞を識別可能とするために標識化された細胞試料が収納されている。本実施例においては、癌細胞を対象細胞とする。

まず標識化するために、細胞試料に癌細胞表層に発現している物質と親和性を有する標識抗体を導入する。標識抗体としては、抗インテグリン抗体、抗CD44抗体、抗MUC-1抗体、抗サイトケラチン抗体、抗上皮細胞増殖因子抗体、抗インシュリン様増殖因子抗体、抗インシュリン様増殖因子レセプタ抗体などの抗体或いは抗原認識部位を含む抗体の一部、コラーゲンなどのポリペプチド或いはオリゴペプチド、RGD配列を含むオリゴペプチド、フィブロネクチンなどの糖たんぱく質、ヒアルロン酸、ホスホマンナンなどの

50

多糖、マンノース - 6 - リン酸五量体などのオリゴ糖、マンノース - 6 - リン酸などの単糖、レチノイン酸などのビタミン酸などが挙げられる。白血球や赤血球などの正常細胞と相互作用しないという観点において、抗インシュリン様増殖因子レセプタ抗体、マンノース - 6 - リン酸五量体が好適である。

標識抗体は癌細胞にのみ付着し、癌細胞周囲を覆うこととなる。

標識抗体が癌細胞に付着した状態で、更に試料にペルオキシダーゼ、アリフォスファターゼ等の酵素、フルオレセインイソチオシアネート、テトラメチルローダミンイソチオシアネート等の蛍光試薬を加える。蛍光試薬は標識抗体に付着し、結果として癌細胞を蛍光発色させ、癌細胞は標識化される。

#### 【0016】

図2は本発明に係る細胞壊死方法の2値化工程を示す図である。図2(a)は撮像装置(5)を介してコンピュータ(6)に取り込まれた細胞の画像を示し、図2(b)は2値化工程の第1段階を示し、図2(c)は2値化工程の第2段階を示し、図2(d)は2値化工程の第3段階を示す。

上述の如く細胞試料には標識化処理が施され、対象細胞(本実施例においては癌細胞)が蛍光発色する。したがって、コンピュータ(6)内には蛍光発色した癌細胞のみが画像データとして取り込まれる(図2(a)参照)。

コンピュータ(6)内では、画像は画素ごとにメッシュ化されている。そして、予め定められた蛍光輝度を閾値として、その蛍光輝度より低い輝度を有する画素に相当するメッシュには「0」が、高い輝度を有する画素に相当するメッシュには「1」が割り当てられる(図2(b)参照)。尚、図2(b)において、「1」が割り当てられたメッシュは黒で塗りつぶされ、「0」が割り当てられたメッシュは白で塗りつぶされている。

図2(b)に示された状態において、「0」が割り当てられたメッシュと「1」が割り当てられたメッシュとの境界が認識される。この境界を結んで孤立閉曲線が認識される。尚、標識化工程において標識抗体或いは標識抗体に付着する蛍光試薬の付着が十分でなかったとき、一の閉曲線の内部に他の閉曲線が形成される場合があるが、この場合には最外輪郭を形成する閉曲線が孤立閉曲線として認識される。

孤立閉曲線認識後、孤立閉曲線内部のメッシュには「1」が割り当てられる(図2(c)参照)。この後、孤立閉曲線内部の「1」が割り当てられたメッシュ数がカウントされ、孤立閉曲線内部面積が算出される。尚、この孤立閉曲線内部面積が所定の設定値以下である場合には、レーザー照射対象から除外される。このようにして、対象細胞以外の部分にレーザーが照射されることを防止する。

#### 【0017】

次に、図2(c)で示す画像データの「0」と「1」を反転させる(図2(d)に示す例では白黒反転させている)。そしてこの画像データを所定の大きさで区分する。

図3に区分領域の大きさの設定の一例を示す。

図3に示すように、細胞上のレーザー光円(即ち、スポット)を外接円とする矩形領域を最小区分領域とし、スポットを内接円とする矩形領域を最大区分領域とし、この領域範囲内で区分領域の大きさを定めることが好ましい。この大きさ以下であるとレーザー照射領域が小さくなり、細胞の壊死率が低減する可能性が増大し、この大きさ以上であると細胞輪郭からはみ出して照射されるレーザー光が多くなり、壊死させる必要のない細胞をも損傷させる可能性が増大するからである。

区分された領域内の「0」が割り当てられた画素数がカウントされ、各区分領域における細胞が存する部分の面積及び重心座標が算出される(図2(c)中、重心位置は三角の記号で示されている)。尚、このとき所定の面積以下の区分領域がレーザー照射対象から除外されてもよい。

#### 【0018】

このように重心座標が求められた後、レーザー光源(2)からレーザー光が照射される。コンピュータ(6)は算出された重心座標に応じて電子制御ミラー(41)の光軸調整を行い、レーザー光は電子制御ミラー(41)によって、照射位置を制御され、上述の重心座標

10

20

30

40

50

位置に向かって照射される。

上記のようにレーザー光の照射位置が定められるので、レーザー光は細胞の形状や大きさに関わらず細胞全体に光エネルギーをもたらし、確実に細胞を壊死させる。また、各区分領域の重心にレーザー光が照射されるので、対象細胞をはみ出るレーザー光は僅かであり、対象細胞に近接する対象細胞外の細胞への損傷を抑制できる。

#### 【0019】

図4は本発明に係る細胞壊死方法の一連の工程を示すフローチャートである。

細胞壊死方法は、試料載置工程、試料ステージ動作設定工程、細胞画像取得工程、細胞画像処理工程及びレーザー照射工程からなる。

まず、試料載置工程において、レーザー照射位置と画像データの座標を一致させるため、試料ステージ(32)上に乳白色板を座標校正用被検体として載置する。レーザー光が撮像装置(5)によって得られる画像の中心に照射されるように、コンピュータ(6)の電子ミラー(41)の光軸制御パラメータに数値入力を行う。そして、被検体上にレーザー光を照射し、その状態を撮像装置(5)で撮像する。撮像装置(5)により得られる画像にはレーザー光のスポットが写り、コンピュータ(6)により該スポットの中心座標が求められ、画像の中心座標とスポットの中心座標とが比較され、座標校正のための補正値が算出される。このようにして、レーザー光の照射座標と画像処理上の座標とが一致する。

そして、上述の如く標識化処理された細胞試料を収納する試料セル(7)を試料ステージ(32)上に載置する。

次に、試料ステージ動作設定工程にて試料ステージの動作を定める。

図5は試料セル(7)を上方から見た図である。尚、図5中对物レンズ(33)で観察可能な領域(72)を点線で示している。

まず、試料セルの試料が収容された試料収容部(71)の一端を始点領域(S)として設定する。そして他端を終点領域(E)として設定する。始点領域(S)と終点領域(E)との間で試料ステージ(32)の送りピッチを設定する。この送りピッチの設定において各対物レンズ観察可能領域(72)が重なるように定める方が好ましい。このように設定すると、試料セル(7)に収容された試料が全て観察可能となるからである。

この後、細胞画像取得工程において、対物レンズ観察可能領域(72)の像が撮像装置(5)によりデジタル化して撮られ、その画像データがコンピュータ(6)へと送られる。

そして細胞画像処理工程において、上述の如く、画像データは2値化処理を施され、細胞の画像は区分され、該区分領域の重心座標が算出される。

次にレーザー照射工程において、レーザー光が算出された重心座標に照射されるように電子制御ミラー(41)の光軸設定が適宜調整されレーザーが照射される。対物レンズ観察可能領域(72)内の全ての算出された重心座標にレーザー光が照射された後、試料ステージ(32)は移動し、隣接する対物レンズ観察可能領域(72)に対して細胞画像取得工程からレーザー照射工程までの一連の工程を繰り返す。そして試料セル内の壊死させるべき細胞は全てレーザー光によって確実に壊死されるものとなる。

尚、レーザー光の照射時間、出力或いはパルス数などの設定は対象細胞の種類に応じて適宜定めればよい。

#### 【産業上の利用可能性】

#### 【0020】

本発明は、対象とする細胞を効率よく確実に壊死させることが可能な細胞壊死方法及び細胞壊死装置に好適に適用される。

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0021】

【図1】本発明に係る細胞壊死装置を示す図である。

【図2】本発明に係る細胞壊死方法の2値化工程を示す図である。(a)は撮像装置を介してコンピュータに取り込まれた細胞の画像を示し、(b)は2値化工程の第1段階を示し、(c)は2値化工程の第2段階を示し、(d)は2値化工程の第3段階を示す。

10

20

30

40

50

【図3】本発明に係る区分領域の大きさの設定の一例を示す図である。

【図4】本発明に係る細胞壊死方法の一連の工程を示すフローチャートである。

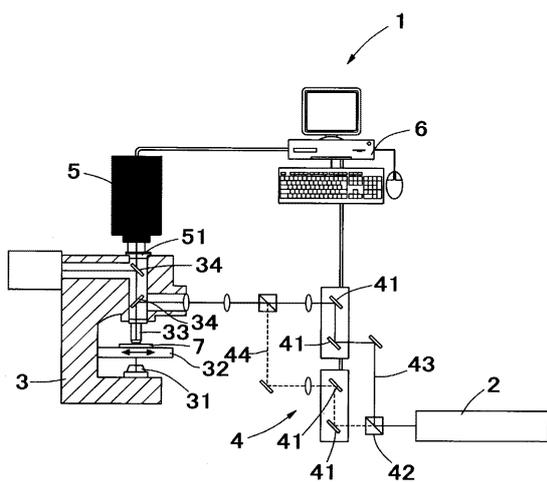
【図5】本発明に係る試料セルを上方から見た図である。

【符号の説明】

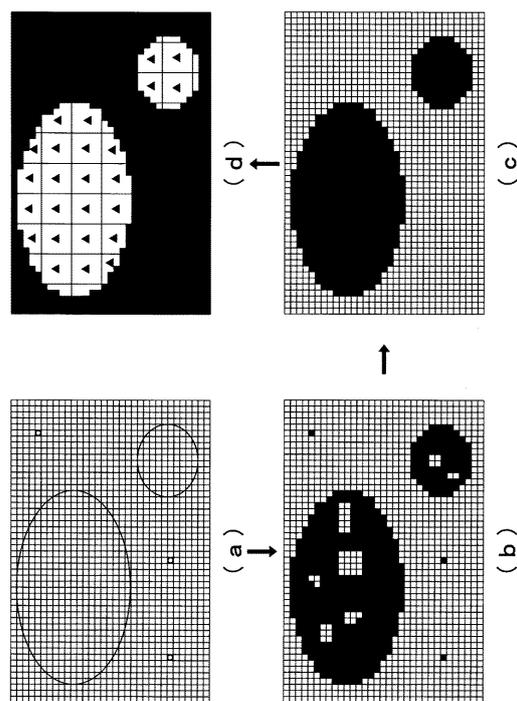
【0022】

- 1 . . . . . 細胞壊死装置
- 2 . . . . . レーザ光源
- 3 . . . . . 顕微鏡
- 4 . . . . . ミラー群
- 41 . . . . . 電子制御ミラー
- 5 . . . . . 撮像装置
- 6 . . . . . コンピュータ

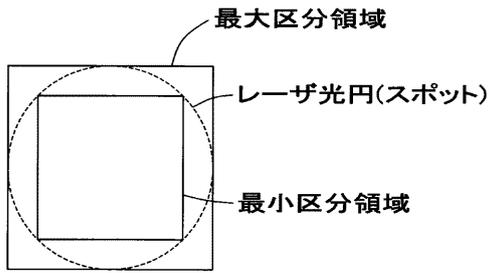
【図1】



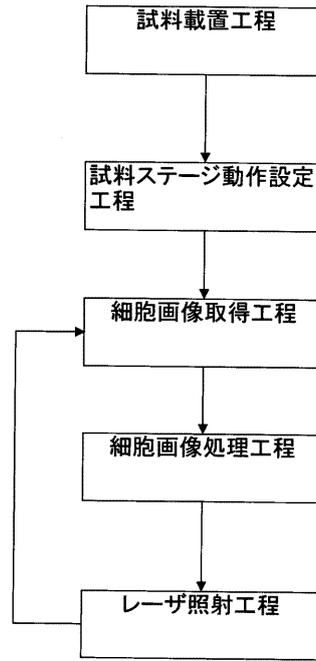
【図2】



【 図 3 】



【 図 4 】



【 図 5 】

