

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6423527号
(P6423527)

(45) 発行日 平成30年11月14日(2018.11.14)

(24) 登録日 平成30年10月26日(2018.10.26)

(51) Int.Cl.		F I			
F 2 1 V	8/00	(2006.01)	F 2 1 V	8/00	3 1 0
G O 1 N	21/64	(2006.01)	F 2 1 V	8/00	3 3 0
			G O 1 N	21/64	Z

請求項の数 20 (全 28 頁)

(21) 出願番号	特願2017-520545 (P2017-520545)	(73) 特許権者	517128271
(86) (22) 出願日	平成27年12月8日 (2015.12.8)		セロミクス インコーポレイテッド
(65) 公表番号	特表2018-505510 (P2018-505510A)		アメリカ合衆国 1 5 2 1 9 ペンシルベ
(43) 公表日	平成30年2月22日 (2018.2.22)		ニア州 ピッツバーグ テクノロジー ド
(86) 国際出願番号	PCT/US2015/064487		ライブ 1 0 0
(87) 国際公開番号	W02016/100013	(74) 代理人	110001243
(87) 国際公開日	平成28年6月23日 (2016.6.23)		特許業務法人 谷・阿部特許事務所
審査請求日	平成29年6月28日 (2017.6.28)	(72) 発明者	ダーク ジョン バンデンバーグ
(31) 優先権主張番号	62/092, 405		アメリカ合衆国 1 5 2 1 7 ペンシルベ
(32) 優先日	平成26年12月16日 (2014.12.16)		ニア州 ピッツバーグ フィリップス ア
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(72) 発明者	モニカ ジョー トマシェフスキ
			アメリカ合衆国 1 5 2 1 0 ペンシルベ
			ニア州 ピッツバーグ ウェストモント
			アベニュー 1 9 4 4
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 光学ホモジナイザ

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

端部表面を有する光学ライトガイドからシグナルを受信し、それを均一化させるように構成される、光学ホモジナイザであって、

前記光学ライトガイドを受容するように構成される、アダプタと、
光学ウインドウと、

前記アダプタと前記光学ウインドウとの間に配置される均一化ロッドであって、前記均一化ロッドは、入力端部表面から出力端部表面へと長手方向に延在し、前記出力端部表面の面積が前記入力端部表面の面積よりも少なくとも3倍大きく、前記均一化ロッドは前記出力端部表面から前記入力端部表面にテーパ状になっている、均一化ロッドと、を備え、

前記光学ホモジナイザは、前記光学ライトガイドが前記アダプタによって受容されたときに、前記均一化ロッドの前記入力端部表面が前記光学ライトガイドの前記端部表面と当接し、前記均一化ロッドの前記出力端部表面が前記光学ウインドウと当接するように構成されている、光学ホモジナイザ。

【請求項 2】

前記アダプタ、前記光学ウインドウ、及び前記均一化ロッドが中に配置される、ハウジングを更に備える、請求項 1 に記載の光学ホモジナイザ。

【請求項 3】

前記均一化ロッドの前記入力端部表面が前記光学ライトガイドの前記端部表面をしっかりと押し付け、前記均一化ロッドの前記出力端部表面が前記光学ウインドウをしっかりと

押し付ける、請求項 1 に記載の光学ホモジナイザ。

【請求項 4】

前記均一化ロッドの前記出力端面表面の面積が、前記均一化ロッドの前記入力端面表面の面積よりも少なくとも 1.1 倍大きい、請求項 1 に記載の光学ホモジナイザ。

【請求項 5】

前記均一化ロッドの前記入力端面表面及び出力端面表面が、それぞれ、正方形または長方形の形態で成形されている、請求項 1 に記載の光学ホモジナイザ。

【請求項 6】

前記均一化ロッドの前記入力端面表面を前記光学ライトガイドの前記端面表面と揃え、前記均一化ロッドの前記出力端面表面を光学ミラーと揃えるように、前記均一化ロッドを配置するための手段を更に備える、請求項 1 に記載の光学ホモジナイザ。

10

【請求項 7】

前記配置手段が、近位スライダ及び遠位スライダを備え、両方のスライダが前記均一化ロッドと接触している、請求項 6 に記載の光学ホモジナイザ。

【請求項 8】

前記配置手段が、近位バネ、中央バネ、及び遠位バネを備え、
前記近位バネ、中央バネ、及び遠位バネが、前記近位スライダ及び遠位スライダと協働して、前記均一化ロッドの前記入力端面表面が前記光学ライトガイドの前記端面表面をしっかりと押し付け、前記均一化ロッドの前記出力端面表面が前記光学ウインドウをしっかりと押し付けることをもたらす、請求項 6 に記載の光学ホモジナイザ。

20

【請求項 9】

高コンテンツ撮像 (H C I) システムであって、
複数の生物細胞を受容するように構成される、ステージと、
励起光を生成する励起光源と、
請求項 1 に記載の光学ホモジナイザと、を備え、
前記光学ホモジナイザが、前記励起光源からの前記励起光を受信し、そこから均一化された励起光を生成し、それが、前記ステージでの前記生物細胞の撮像に用いられる、高コンテンツ撮像 (H C L) システム。

【請求項 10】

前記光学ホモジナイザによって受信された前記励起光は、円形のスポットを有し、前記均一化された励起光は、正方形または長方形のスポットを有する、請求項 9 に記載の H C I システム。

30

【請求項 11】

前記均一化された励起光の前記スポットのサイズは、前記撮像される細胞とほぼ同じサイズである、請求項 10 に記載の H C I システム。

【請求項 12】

前記光学ホモジナイザは、前記均一化された励起光を前記ステージに集束させるように、スリーブ内で摺動可能である、請求項 9 に記載の H C I システム。

【請求項 13】

中を通して延在する光路を有する光学励起アダプタであって、
クリティカル照明アセンブリと、
前記クリティカル照明アセンブリに光学的に連結された光学ホモジナイザと、を備え、
前記光学ホモジナイザが、入力端面表面から出力端面表面へと長手方向に延在する均一化ロッドを備え、前記均一化ロッドは前記端面表面間でテーパ状になっており、
前記光学励起アダプタは、(i) 前記光学ホモジナイザによって受信された励起シグナルが、前記均一化ロッドを通して均一化されたシグナルを生成し、(i i) 前記均一化されたシグナルが前記均一化ロッドの前記均一化された出力面の像としてサンプル面に送られるように前記クリティカル照明アセンブリを通るように、適合されている、光学励起アダプタ。

40

【請求項 14】

50

前記クリティカル照明アセンブリは、前記光学ホモジナイザが中に挿入されるスリーブを備える、請求項 13 に記載の光学励起アダプタ。

【請求項 15】

入力部及び出力部を有する光学励起アダプタであって、
1つ以上のコレクタレンズを有するコレクタアセンブリと、
1つ以上のコンデンサレンズを有するコンデンサアセンブリと、

入力端部表面から出力端部表面へと長手方向に延在する均一化ロッドであって、前記均一化ロッドは前記端部表面間でテーパ状であり、かつ複数の重なり合った光の内部全反射が前記ロッド内部で生じるように構成されている、均一化ロッドと、を備え、

前記光学励起アダプタが、前記光学励起アダプタの前記入力部で受信された光が、前記均一化ロッドの前記入力端部表面及び出力端部表面、前記1つ以上のコレクタレンズ、ならびに前記1つ以上のコンデンサレンズを通り、前記出力部で前記光学励起アダプタから出るように適合されている、光学励起アダプタ。

10

【請求項 16】

前記均一化ロッドはハウジングに収容され、前記光学励起アダプタは、前記ハウジングが中に受容され固定されるスリーブを更に備える、請求項 15 に記載の光学励起アダプタ。

【請求項 17】

前記ハウジングが、前記光学励起アダプタから出る前記光を集束させるように前記スリーブ内で摺動可能である、請求項 16 に記載の光学励起アダプタ。

20

【請求項 18】

光学ホモジナイザをアセンブルする方法であって、

遠位配置装置、中央バネ、近位配置装置、及び近位バネをこの順序でハウジングの近位端に挿入することと、

ライトガイドアダプタを前記ハウジングの前記近位端に固定することと、

均一化ロッド、光学ウインドウ、及び遠位バネをこの順序で前記ハウジングの遠位端に挿入することと、

保定キャップを前記ハウジングの前記遠位端に固定することと、を含む、方法。

【請求項 19】

ライトガイドを前記ライトガイドアダプタに挿入することを更に含む、請求項 18 に記載の方法。

30

【請求項 20】

前記ライトガイドは、前記ライトガイドアダプタを前記ハウジングの前記近位端に固定する前に前記ライトガイドアダプタに挿入される、請求項 19 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

背景

本出願は、光学システム内で光視野を伝播するためのシステム、デバイス、及び方法に関する。より具体的には、本出願は、出力光視野が均一な断面照射を有するように照射源から出力光視野を生成することに関する。

40

【背景技術】

【0002】

過去十年にわたり、顕微鏡法では生物サンプルの自動撮像の傾向が高まっている。サンプルを手作業で観察するのではなく、自動化顕微鏡法では、コンピュータ制御によるサンプル視野の自動選択及びデジタル撮像を伴い、エンドユーザが入力を行うことなしに多数のサンプルを高スループットで撮像することが可能である。

【0003】

蛍光標識した細胞に適用され、取得した画像の自動化定量分析を伴う場合には、自動化撮像は、HCI（高コンテンツ撮像）として知られることも多い。特に、HCIは、細胞

50

の構成要素及びプロセスの時間的 - 空間的動態に関する詳細な情報が得られる細胞に基づくスクリーニング法であり、薬物候補の特定及び検証のための細胞に基づくスクリーニングの使用において役割を果たしている。HCIにより得られる情報は、詳細な生物学上の情報を提供することにより創薬プロセスにおけるボトルネックを緩和する。この方法に関連するアッセイでは、所望される生物学上の情報に応じて、固定細胞または生細胞が使用される。

【0004】

HCIは、蛍光リガンドなどの蛍光プローブ、及び特定の細胞標的を対象とした免疫蛍光プローブ、蛍光環境もしくは細胞状態センサ、または細胞が内因的に発現する蛍光タンパク質キメラで標識された細胞と共に用いられることが一般的である。HCIの利点の1つは、その多重化複数スペクトルの能力であり、それぞれが異なる色の蛍光シグナルを放出する複数の蛍光プローブを検出することができる。

10

【0005】

蛍光分析の際、フルオロフォア励起光源からの光は、典型的に、細胞に向かって誘導される。励起光により細胞が照射され、それによって、細胞からのフルオロフォア発光の放出が誘起される。発光を撮像し、分析して、細胞に関する情報が判定される。複数の蛍光プローブの検出を可能にするために、フルオロフォア励起光源は複数帯域の光を提供してもよい。

【発明の概要】

【0006】

光学システム内で正確にサイズ決定された均一な視野の光を送達する装置及び方法。本装置は、紫外、可視、及び近赤外波長にわたり、不均一さに関係なく、広範な入力ビーム発散全体で等しく良好に動作する。特定のサイズの標的領域に均等に分布した照射を作り出す、テーパ状または縁取られた均一化ロッド。

20

【0007】

一態様において、光学ホモジナイザには、アダプタ、光学ウインドウ、及び均一化ロッドが含まれる。光学ホモジナイザは、端部表面を有する光学ライトガイドからのシグナルを受信し、均一化するように構成される。アダプタは、光学ライトガイドを受容するように構成される。均一化ロッドは、アダプタと光学ウインドウとの間に配置され、入力端部表面から出力端部表面へと長手方向に延在している。出力端部表面の面積は、入力端部表面の面積よりも少なくとも3倍大きい。均一化ロッドは、出力端部表面から入力端部表面へとテーパ状になっている。光学ホモジナイザは、光学ライトガイドがアダプタによって受容されたときに、均一化ロッドの入力端部表面が光学ライトガイドの端部表面と当接し、均一化ロッドの出力端部表面が光学ウインドウと当接するように、構成されている。

30

【0008】

光学ホモジナイザはまた、アダプタ、光学ウインドウ、及び均一化ロッドが中に配置されるハウジングを含んでもよい。

【0009】

均一化ロッドの入力端部表面は、光学ライトガイドの端部表面をしっかりと押し付け得る。均一化ロッドの出力端部表面は、光学ウインドウをしっかりと押し付け得る。

40

【0010】

均一化ロッドの出力端部表面は、均一化ロッドの入力端部表面の面積よりも少なくとも1.1倍大きくてもよい。

【0011】

均一化ロッドの入力端部表面及び出力端部表面は、それぞれ、正方形または長方形の形状であり得る。

【0012】

光学ホモジナイザにはまた、均一化ロッドを、入力端部表面が光学ライトガイドの端部表面と揃い、出力端部表面が光学ミラーと揃うように配置するための手段が含まれ得る。

【0013】

50

配置のための手段には、近位スライダ及び遠位スライダが含まれ得、これらはいずれも均一化ロッドと接触している。

【0014】

配置のための手段には、均一化ロッドの入力端部表面が光学ライトガイドの端部表面をしっかりと押し付け、均一化ロッドの出力端部表面が光学ウインドウをしっかりと押し付けるように、近位スライダ及び遠位スライダと協働する、近位バネ、中央バネ、及び遠位バネが含まれ得る。

【0015】

一態様において、高コンテンツ撮像(HCI)システムには、複数の生物細胞を受容するように構成されるステージと、励起光を生成する励起光源と、光学ホモジナイザとが含まれる。光学ホモジナイザは、励起光源からの励起光を受信し、そこから均一化された励起光を生成し、それがステージでの生物細胞の撮像に用いられる。

10

【0016】

光学ホモジナイザが受信した励起光は、円形のスポットを有し得る。均一化された励起光は、正方形または長方形のスポットを有し得る。

【0017】

均一化された励起光のスポットのサイズは、撮像される細胞とほぼ同じサイズであり得る。

【0018】

光学ホモジナイザは、均一化された励起光をステージに集束させるように、スリーブ内で摺動可能であってもよい。

20

【0019】

一態様において、光学励起アダプタには、クリティカル照明アセンブリ及び光学ホモジナイザが含まれる。光学励起アダプタは、そこを通過して延在する光路を有する。光学ホモジナイザは、クリティカル照明アセンブリに光学的に連結されている。光学ホモジナイザには、入力端部表面から出力端部表面へと長手方向に延在する均一化ロッドが含まれる。均一化ロッドは、端部表面間でテーパ状になっている。光学励起アダプタは、(i)光学ホモジナイザによって受信された励起シグナルが、均一化ロッドを通過して均一化されたシグナルを生成し、(ii)均一化されたシグナルが均一化ロッドの均一化された出力面の像としてサンプル面に送られるようにクリティカル照明アセンブリを通過するように、適合されている。

30

【0020】

クリティカル照明アセンブリには、光学ホモジナイザが中に挿入されるスリーブが含まれる。

【0021】

一態様において、光学励起アダプタには、コレクタアセンブリ、コンデンサアセンブリ、及び均一化ロッドが含まれる。光学励起アダプタは、入力部及び出力部を有する。コレクタアセンブリは、1つ以上のコレクタレンズを有する。コンデンサアセンブリは、1つ以上のコンデンサレンズを有する。均一化ロッドは、入力端部表面から出力端部表面へと長手方向に延在している。均一化ロッドは、入力端部表面と出力端部表面との間でテーパ状になっている。光学励起アダプタは、光学励起アダプタの入力部で受信された光が、均一化ロッドの入力端部表面及び出力端部表面、1つ以上のコレクタレンズ、ならびに1つ以上のコンデンサレンズを通り、出力部で光学励起アダプタから出るように適合されている。

40

【0022】

均一化ロッドは、ハウジングに収容されてもよい。光学励起アダプタには、ハウジングが中に受容され固定される、スリーブが含まれ得る。

【0023】

ハウジングは、光学励起アダプタから出る光を集束させるように、スリーブ内で摺動可能であり得る。

50

【0024】

一態様において、光学ホモジナイザをアセンブリする方法は、遠位配置装置、中央バネ、近位配置装置、及び近位バネをこの順序でハウジングの近位端に挿入することと、ライトガイドアダプタハウジングの近位端に固定することと、均一化ロッド、光学ウインドウ、及び遠位バネをこの順序でハウジングの遠位端に挿入することと、保定キャブをハウジングの遠位端に固定することと、を含む。

【0025】

本方法はまた、ライトガイドをライトガイドアダプタに挿入するステップも含み得る。

【0026】

ライトガイドは、ライトガイドアダプタをハウジングの近位端に固定する前に、ライトガイドアダプタに挿入してもよい。

【0027】

前述の概要は、例示に過ぎず、決して制限することを意図するものではなく、本概要は、発明を実施するための形態で以下に更に詳細に説明される概念を選択的に簡単な形態で紹介するために提供されている。本概要は、特許請求される主題の重要な特徴または本質的な特徴を特定することを意図することも、特許請求される主題の範囲を決定する補助として用いられることを意図するものでもない。

【0028】

追加の特徴及び利点は、以下の説明に記載され、また一部はその説明から明らかとなるか、または本明細書に記載もしくは想起される実施形態の実施により学ばれ得る。本明細書に記載または想起される実施形態の特徴及び利点は、添付の特許請求の範囲に具体的に指し示される機器及び組み合わせを用いて実現及び獲得することができる。これら及び他の特徴は、以下の説明及び添付の特許請求の範囲から更に詳細に明らかになるか、または以下に記載されるように本明細書に記載もしくは想起される実施形態の実施により学ばれ得る。

【図面の簡単な説明】

【0029】

これより、添付の図面を参照して様々な実施形態を考察する。これらの図面は、典型的な実施形態を示すに過ぎず、したがって本出願の範囲を限定するものと見なされるべきではないことを理解されたい。図面は、必ずしも縮尺通りではなく、一部の要素は明瞭さのためだけに描かれている場合があることも理解されたい。

【0030】

図面では、同様の数字は同様の要素を示す。更に、要素の複数の事例はそれぞれ、要素番号に付加された別々の文字を含み得る。例えば、特定の要素「20」の2つの事例は、「20a」及び「20b」とラベル付けされ得る。この場合、要素のラベルは、要素の全ての事例を全体として参照するために、付加された文字なしで（例えば、「20」）使用されてもよく、一方で要素のラベルは、要素の特定の事例を指す場合には付加された文字（例えば、「20a」）を含むことになる。

【0031】

【図1】円形ライトガイドからの出力の一般的な形状の強度グラフである。

【図2】ガウス分布を呈する光ビームの照射図を示す。

【図3A】様々な照射スポットのサイズ及び対応する画像サイズを示すブロック図である。

【図3B】様々な照射スポットのサイズ及び対応する画像サイズを示すブロック図である。

【図3C】様々な照射スポットのサイズ及び対応する画像サイズを示すブロック図である。

【図3D】様々な照射スポットのサイズ及び対応する画像サイズを示すブロック図である。

【図4】不均等な照射分布を示すサンプルの画像である。

10

20

30

40

50

【図 5 A】本明細書に開示または想起される特徴を組み込んだ均一化ロッドの例示的な実施形態を示す。

【図 5 B】本明細書に開示または想起される特徴を組み込んだ均一化ロッドの例示的な実施形態を示す。

【図 6 A】様々な面における光ビームの強度プロファイルを示す。

【図 6 B】様々な面における光ビームの強度プロファイルを示す。

【図 6 C】様々な面における光ビームの強度プロファイルを示す。

【図 7】本明細書に開示または想起される特徴を組み込んだ光学ホモジナイザの例示的な実施形態の斜視図である。

【図 8】図 7 の光学ホモジナイザの断面図である。

10

【図 9】図 7 の光学ホモジナイザをアSEMBLする方法の例示的な実施形態を示す。

【図 10】図 7 の光学ホモジナイザをアSEMBLする方法の例示的な実施形態を示す。

【図 11】本明細書に開示または想起される特徴を組み込んだシステムの例示的な実施形態を示す。

【図 12】細胞撮像デバイスの例示的な実施形態の断面図である。

【図 13】図 12 の細胞撮像デバイスの簡略化した上面断面図である。

【図 14】本明細書に開示または想起される特徴を組み込んだ励起アダプタの例示的な実施形態を示す。

【図 15】図 14 の励起アダプタの断面図である。

【図 16 A】サンプル画像である。

20

【図 16 B】サンプル画像である。

【図 17 A】更なるサンプル画像である。

【図 17 B】更なるサンプル画像である。

【発明を実施するための形態】

【0032】

本明細書で使用されるとき、別途暗示的または明示的に理解または記述されない限り、単数形で現れる用語はその複数形の対応物を包含し、複数形で現れる用語はその単数形の対応物を包含する。更に、本明細書に記載される任意の所与の構成要素または実施形態について、その構成要素に関して記載される可能な候補または代替物は、別途暗示的または明示的に理解または記述されない限り、個別または互いとの組み合わせで使用されることが理解される。更に、かかる候補または代替物の任意の一覧は、別途暗示的または明示的に理解または記述されない限り、例示に過ぎず、限定するものでないということが理解されるだろう。更に、別途示されない限り、本明細書及び請求項において使用される、成分、構成要素、反応条件等の量を表す数字は、「約 (a b o u t) 」という用語で修飾されるものとして理解されるべきである。

30

【0033】

したがって、そうでないことが示されない限り、本明細書及び添付の特許請求の範囲に記載されている数値的なパラメータは、本明細書で提示される主題によって得られることが求められる所望の特徴に応じて変化し得る近似値である。最後に、また請求項の範囲の等価物の教示の適用を制限しようとするものとしてではなく、それぞれの数値的なパラメータは、少なくとも、報告される有効桁数を考慮して、かつ通常四捨五入技法を適用して、解釈されるべきである。本明細書に提示される主題の幅広い範囲を示す数値的な範囲及びパラメータは近似値であるものの、特定の例において示される数値的な値は、可能な限り正確に報告される。しかしながら、任意の数値的な値は、それらそれぞれの試験測定値において見出される標準偏差から結果として必然的に生じるある特定の誤差を生得的に含む。

40

【0034】

更に、本明細書及び添付の特許請求の範囲において使用されるとき、「頂部 (t o p) 」、「底部 (b o t t o m) 」、「左 (l e f t) 」、「右 (r i g h t) 」、「上 (u p) 」、「下 (d o w n) 」、「上の (u p p e r) 」、「下の (l o w e r) 」、「入

50

力 (input)」、「出力 (output)」などの方向指示語は、専ら相対的方向を示すために本明細書において使用され、本明細書の範囲または特許請求の範囲を限定するよう別様に意図されるものではない。

【0035】

本明細書において開示または想起される実施形態は、以下により詳細に考察されるように、コンピュータハードウェア、例えば、1つ以上のプロセッサなどを含む、特定用途または汎用のコンピュータを含むかまたは用いる場合がある。これらの実施形態はまた、コンピュータ実行可能命令及び/またはデータ構造を運ぶかまたは記憶するために、物理的及びそれ以外のコンピュータ可読媒体を含み得る。そのようなコンピュータ可読媒体は、汎用または特定用途のコンピュータシステムによってアクセスすることができる任意の利用可能な媒体であり得る。コンピュータ実行可能命令を記憶するコンピュータ可読媒体は、物理的記憶媒体である。コンピュータ実行可能命令を運ぶコンピュータ可読媒体は、伝送媒体である。したがって、例としてであり、制限するものではなく、いくつかの実施形態は、コンピュータ記憶媒体及び伝送媒体という少なくとも2つの異なる種類のコンピュータ可読媒体を含み得る。

10

【0036】

コンピュータ記憶媒体としては、RAM、ROM、EEPROM、CD-ROM、もしくは他の光学ディスク記憶装置、磁気ディスク記憶装置、もしくは他の磁気記憶装置デバイス、または所望されるプログラムコード手段をコンピュータ実行可能命令もしくはデータ構造の形態で記憶するために使用することができ、汎用もしくは特定用途のコンピュータによってアクセスすることができる任意の他の媒体が挙げられる。

20

【0037】

「ネットワーク」は、コンピュータシステム及び/またはモジュール及び/または他の電子デバイス間での電子データの移送を可能にする、1つ以上のデータリンクとして定義される。情報が、コンピュータへのネットワークまたは別の通信接続（有線、無線、または有線と無線の組み合わせ）を介して移送または提供される場合、コンピュータは、適切に、この接続を伝送媒体と見なす。伝送媒体としては、データまたは所望されるプログラムコード手段をコンピュータ実行可能命令またはデータ構造の形態で運ぶために使用することができ、汎用または特定用途のコンピュータによってアクセスすることができる、ネットワーク及び/またはデータリンクが挙げられる。上述のものの組み合わせもまた、コンピュータ可読媒体の範囲内に含まれるべきである。

30

【0038】

更に、様々なコンピュータシステム構成要素に到達すると、コンピュータ実行可能命令またはデータ構造の形態のプログラムコード手段は、伝送媒体からコンピュータ記憶媒体に（または逆も同様）自動で移送され得る。例えば、ネットワークまたはデータリンクを介して受信されたコンピュータ実行可能命令またはデータ構造は、ネットワークインターフェースモジュール（例えば、「NIC」）内のRAMでバッファリングされた後、最終的にコンピュータシステムのRAM及び/またはコンピュータシステムのより揮発性の低いコンピュータストレージ媒体に移送される。したがって、コンピュータ記憶媒体は、伝送媒体を用いることもある（または主に用いることすらある）コンピュータシステム構成要素内に含まれてもよいことを理解されたい。

40

【0039】

コンピュータ実行可能命令は、例えば、汎用コンピュータ、特定用途コンピュータ、または特定用途プロセッシングデバイスにある特定の機能または機能群を実行させる、命令及びデータを含む。コンピュータ実行可能命令は、例えば、バイナリ、アセンブリ言語などの中間形式の命令、またはソースコードですらあり得る。本主題は、構造上の特徴及び/または方法論的な行為に対して特定の言語で記載されているが、添付の特許請求の範囲に定められる本主題は、必ずしも上述の特徴または行為に限定されるものではないことを理解されたい。むしろ、記載される特徴及び行為は、特許請求の範囲を実施する例示的な形態として開示されている。

50

【 0 0 4 0 】

当業者であれば、これらの実施形態が、パーソナルコンピュータ、デスクトップコンピュータ、ラップトップコンピュータ、メッセージプロセッサ、ハンドヘルドデバイス、複数プロセッサシステム、マイクロプロセッサベースもしくはプログラム可能な消費者用電子機器、ネットワークPC、ミニコンピュータ、メインフレームコンピュータ、タブレット、携帯電話、PDA、ポケットベル、ルータ、スイッチなどを含む、多種類のコンピュータシステム構成で、ネットワークコンピューティング環境において実施され得ることを理解するであろう。実施形態は、ネットワークを通じて（有線データリンク、無線データリンク、または有線と無線の組み合わせのデータリンクによって）連結されたローカル及びリモートコンピュータシステムの両方がタスクを実行する、分散型システム環境において実施されてもよい。分散型システム環境において、プログラムモジュールは、ローカル及びリモートの両方のメモリ記憶デバイスに位置し得る。1つのエンティティのプログラムモジュールが、別のエンティティのデータセンタまたは「クラウド」に位置付けられてもよく、及び/またはそこで実行されてもよい。本明細書及び添付の特許請求の範囲において、コンピュータシステムはまた、撮像システム（例えば、図11の撮像システム102）を含んで定義される。

10

【 0 0 4 1 】

光学系では、光ビームを伝達するためにライトガイド、例えば、液体及びファイバライトガイドなどが使用される。光源、例えば、レーザ、レーザダイオード、LED、またはフィラメントなどが、必要に応じてコリメートされ、各ライトガイドの入力端部に導入される。ライトガイドの伝達特性に起因して、各ライトガイドの出力端部における光の強度プロファイルは、典型的に、概ねガウス分布を有する。これは、図1の強度グラフ150に示されるように、照射が中心では最も明るく、そこから外側に向かって弱まることを意味する。すなわち、光の入射に直交するライトガイドの出力端部の面では、光の強度は中心にピークがあり、照射の中心から離れるにつれて減少する。図2は、そのようなプロファイルを有する光ビーム152の照射図の例を示す。光ビーム152は、このガウス分布に基づいた特定のスポットサイズ（破線154として示される）、すなわち、ビーム幅を有すると考えられる。

20

【 0 0 4 2 】

そのような光は、表示または記録する目的で標的またはサンプルを照射するのに用いられることが多い。例えば、標準的なクリティカル照明顕微鏡法または機器システムにおいて、光源からの光は、システムを通してライトガイドに誘導されたコリメートビームへと凝集され、対物レンズまたはコンデンサを通して標的に集束される。照射された標的は、次いで、CCDまたはCMOSベースのカメラによって、典型的には正方形または長方形のセンサを使用してサンプリングされるか、または記録される。

30

【 0 0 4 3 】

従来的な照射システム及び集光光学装置では、図3A～3Dに示されるように、サンプルには光の円形スポット156が提供される。センサが正方形または長方形であるため、光ビームの円形スポット156が記録に必要とされる量の標的158をちょうど含む照射を提供するのに最適であったとしても、利用可能な照射光の多くが無駄となり、CCDまたはCMOSベースのカメラによって撮像される領域の外側にある。例えば、図3A及び3Bにおいて灰色の領域として示されるように、正方形のセンサを用いた場合には利用可能な照射光のうち約35%が、使用されないか、無駄となり、長方形のセンサを用いた場合には更に多くが無駄となる。

40

【 0 0 4 4 】

多重波長の光学システムに関しては、レンズ装置（lensing）は、使用される全ての波長を含めなければならない。結果として、標的面に送達される照射光の最小スポットサイズは、ビームを組み合わせる前に複数の波長または複数の光学装置のそれぞれが作り出す最も小さなスポットのそれぞれと少なくとも同程度の大きさでなければならない。このため、図3C及び3Dに示されるように、標的ではより大きなスポットサイズが必要

50

となり、更に多くの照射光の損失が生じる。損失の重大度は、照射及び対物レンズの具体的なレンズ設計に依存する。

【 0 0 4 5 】

調節しなければ、クリティカル照明システムにおける照射光は、図 2 に示されるように、光源、例えば、ライトガイドの出力に固有な概ねガウス分布を保つ。この視野の中心から隅部へ向かった強度の変動性は、容易に明らかであり、画像の見た目、シグナル対ノイズ比、ならびにシステムまたは対物レンズの視野よりも大きな範囲に及び画像セットの空間的連続性に影響を及ぼす。図 4 は、これらの標準的なクリティカル照明顕微鏡システムのうちの 1 つによって記録された実際の画像サンプル 160 である。概ねガウス状の強度分布のため、画像の中心部分は明るい、画像の明るさは縁部に向かって弱まり、隅部ではほとんど存在せず、上述の問題を反映している。

10

【 0 0 4 6 】

照射光を均一化するかまたは均等に分布させるための 1 つの標準的なアプローチは、標的視野がビームの中心付近のより均等に分布した強度のみを受信するように、スポットサイズを増大させることである。強力なレーザを用いることで、ビームの中心 10% を拡大し、標的を覆うスポットとしてそれを使用することによりこれが達成できるが、利用可能な光のうちかなりの量を破棄することになる。ビームの小さな中心領域をサンプリング領域に適用するように照射スポットが拡大されているため、これにはかなりの量の電力が必要であり、印加される電力は拡大率が増加すると大幅に低下する。これはまた、標的領域外のフルオロフォアを励起するという望ましくない影響も有し得、このことが、結果として生じる染色されたサンプルにおいて観察される光毒性及び光退色に寄与している。非コヒーレント光源を用いると、全視野にわたって同様の許容可能な強度を達成することにより、ビームが標的の表面に到達する前に、全ビーム力の 70% 以上の損失が生じ得る。加えて、ビームの中心 10% では強度がより均等であるとは言え、強度は、依然として完全に均等ではない。

20

【 0 0 4 7 】

別の標準的なアプローチは、非球面集光レンズを使用することである。これらのレンズは、レンズ装置表面の非球面の曲線により不規則な強度分布への対抗が補助されるため、光の空間的不均一性に対抗するのに補助することができる。残念なことに、LED 及びフィラメント源などの多くの光源は、非常に広い角度で光を放出するため、最適な集光のためには大きな非球面レンズが必要である。これらの大きな非球面レンズは高価であり、最適に作用するには特別な波長が必要であり、容易に入手可能ではない。

30

【 0 0 4 8 】

多数の従来的なクリティカル照明システムで見られる別の欠点は、光源構造の保持である。すなわち、集光された光ビームは、光ビームを生成するために使用された光源由来の構造を保持し得る。これは、例えば、レーザ、LED、フィラメント、または任意の他の光源（コリメートされていてもいなくても）を含む、ほぼ全ての光源を用いる際に生じ得る。この構造は、サンプル面に光ビームを再集束させたときに見えるようになり得る。照射の焦点をわずかに外すことにより光源の構造を見えにくくすることができるが、これは、標的表示領域の隅部における照射強度を更に減少させ得る。

40

【 0 0 4 9 】

更に、複数の波長能を有する従来的な照射システムは、かさばるシステムである。ほとんどの光源、例えば、レーザ、レーザダイオード、及び LED では、各波長は、別個の素子によって生成される。これらの素子からの放出を捕捉し、次いで、組み合わせ、外部システムまたは光路に連結するための単一の出力にする必要がある。フィラメントベースの光源では、多くの熱が生じ得るため、フィラメント電球の周りの領域を冷却するための空気が流れる空間が必要となる。これらの照射源は、主光学コアに物理的に取り付けられているか、組み込まれているが、それらは、典型的に、可撓性の液体または光ファイバのライトガイドの使用により、分離している。照射光をライトガイドの端部に集束させるためにレンズが使用され、次に、ライトガイドから出るビームを主光学機器への進入点で調

50

節するために、カプラーが提供される。

【0050】

ライトガイドを通じて光を十分な距離、例えば、1～2メートル以上伝達することにより、理想的とは言えないが有意な均一化効果を得ることができ、その結果、ビームがライトガイドを出るときに、光を生成する素子の構造がビームからほとんど取り除かれた状態となる。しかしながら、上述のように、出てくるビームは、依然として、ライトガイドの入力部の光が有していたものと同じ円形形状及び概ねガウス状の強度プロファイルを有する。更に、広範な波長を生成する光源については、全波長範囲を収容しなければならず、これは、現在の現実的なレンズ設計の制限事項に基づくライトガイドが更により大きな直径を有することを要する。例えば、単一の波長が光ファイバのコアを通過して伝播する場合、最小コア直径は、現在の技術を用いれば約6～10ミクロンであればよいが、複数の波長の場合は、コア直径は、現実的な使用のためには約150～1,500ミクロンに著しく増大させる必要がある。そしてファイバのサイズが増大するにつれ、標的領域の中心から縁部に向かって見られる強度の差は、より顕著になる。

10

【0051】

HCIシステムのコーザは、典型的に、視野の隅部に向かった強度の低下が最小限（例えば、約15%未満）となることを求めている。一部の事例では、この要望は、更に高い場合もある。例えば、一部の事例では、観察される低下は、無視できる程度（例えば、約5%未満）でなければならない。これらの要件をHCIシステムが満たすのは困難である。各照射源は、光を生成する主構成要素ならびに意図される標的領域に光を送達するために用いられる導管またはレンズ装置に応じて、異なる分布パターンを呈する。構造、強度分布、及び波長（複数可）における変動性により、光学装置の設計者は均一な送達を目指しているが、照射源がどれほど不規則であるかを正確に把握していない場合に困難が生じる。これにより、標的領域での照射の均一性を最適化し、同時に送達効率を最大化することが困難となっている。

20

【0052】

この問題に対処するために、一部の高品質照射システムは、ケーラー照明を使用している。ケーラー照明は、完全に焦点を外した光のスポットを、確実に標的領域に送達する、レンズと絞りの特別な配置を要する。ケーラー照明は、サンプルの均等な照射をもたらす、照射源の像が結果として得られる像では見えないことを確実にするが、高価である。例えば、サンプル面に正方形または長方形のスポットでケーラー照明を生成するには、光路長を著しく増加させることができる追加の光学素子が必要であるが、この素子は非常に高価であり得る。加えて、ケーラー照明は、クリティカル照明よりも頑強性が低く、光源像が確実に標的に到達しないようにするには絞りの頻繁な較正が必要である。そしてここでも、均一性を重視すると効率性が低下する。更に、ケーラー照明は、前述のようにCCDによって、または照射光路内の絞りによってのいずれかで切り出された、円形の照射プロファイルをもたらす。いずれにせよ、依然として、円形・正方形/長方形の不一致により、強度の35%以上の損失が生じ得る。

30

【0053】

本明細書において「均一化ロッド」または単に「ロッド」と称される、特別な幾何形状の光透過性ロッドまたは光パイプにより、上述の問題のうちの1つ以上を解決することができる。このロッドは、比較的波長とは無関係に、入力端部に集束された光をより均一化された出力光へと変換するのに、内部全反射の物理的概念を適用する。複数の重なり合った内部全反射が、ロッドの内部で生じ、ライトガイドによって達成される均一化に匹敵する作用をもたらすが、中心の強度ピークは生じない。加えて、均一化ロッドは、可撓性ガイドよりも損失が少なく、かつ省スペースである。ロッドはまた、ライトガイドまたは大型非球面レンズよりも取り付け及び配置が容易である。光における空間構造が取り除かれ、均一化ロッドの出力は、液体または光ファイバのライトガイドの「ガウス様」出力と比べて、空間的に非常に均一性が高い。更に、ロッドの形状は、CCDまたはCMOS撮像装置の正方形または長方形の形状に合致し得る。

40

50

【0054】

図5は、一実施形態による均一化ロッド170を示す。均一化ロッドは、入力端部172と出力端部174との間で長手方向に延在している。入力端部表面176及び反対側の出力端部表面178が、それぞれ、入力端部172及び出力端部174に配置されている。入力端部表面176及び出力端部表面178は、互いに類似した形状を有し、この事例では正方形である。所望される視野の形状に基づいて、他の形状、例えば長方形もまた用いることができる。一実施形態において、この形状は、記録センサの形状と合致するように選択される。正方形を形成するために、入力端部表面は、同じ長さの4つの縁部180(180a~180d)が境を接しており、出力端部表面178は、同じ長さの4つの縁部182(182a~182d)が境を接している。出力端部表面178の縁部182の長さは、入力端部表面176の縁部180の長さよりも大きく、一部の事例では更により大きい。したがって、両方の端部表面は同じ形状を有するが、サイズは異なり、出力端部表面178の面積は、入力端部表面176の面積よりも大きく、一部の実施形態では更により大きい。このサイズの不一致により、上述のように多数の利点を得ることができる。しかしながら、所望される場合は両端部表面が同じサイズを有してもよいが、サイズ不一致による利点の多くは失われ得る。

10

【0055】

均一化ロッド170は、更に、それぞれが入力端部表面172及び出力端部表面174の間で長手方向に延在する、複数の側面184(184a~184d)を備える。各側面184は、入力端部表面176の異なる縁部180から、出力端部表面178の対応する縁部182へと長手方向に延在しており、隣接する側面の間で横方向に延在している。このように、均一化ロッド170は、出力端部174から入力端部172へテーパ状になった、正方形の断面を有する切り出されたピラミッドの形態をしている。

20

【0056】

均一化ロッド170の形状は、正方形の視野に均等に分布した強度を効率的に提供するように設計されている。ロッド170は、正方形の出力端部表面178を有するため、そこから出力される光は、下流の光学装置が更なる操作なしに正方形に集束された光を伝達することができるように、正方形のプロファイルを有する。これにより、図3A及び3Cに関連して上述の正方形の視野に対する円形の照射光に固有の無駄になっていた光が存在しなくなるため、それだけでシステムの効率が少なくとも35%向上する。長方形の視野が望ましい場合、対応する長方形の出力端部により、システムの効率が上述のように更に大きく向上する。

30

【0057】

ロッドは内部全反射(TIR)に依存するため、ロッドは、高度に多様な光ビームでは内部全反射の制限事項により、大幅な損失をもたらし得る。TIRによって制限される効率を補うために、入力端部172の断面サイズが入力光を捕捉することができる最も小さいサイズになるように作製することができる。一実施形態では、そのサイズは、入力ファイバのサイズに対応する。例えば、従来の単一モードのファイバを入力部として用いる場合、入力端部表面176の縁部180の長さは、約7ミクロン~約10ミクロンであってもよく、従来の多重モードのファイバを入力部として用いる場合、縁部180の長さは、約80ミクロン~約2,000ミクロンであってもよい。

40

【0058】

TIRの効率を更に向上させるために、ロッド170の出力端部174の断面サイズは、入力端部172のサイズよりも大きくてもよく、一部の事例では更により大きくてもよい。これにより、内部で反射され得る光の量が増加する。一実施形態では、出力端部表面のサイズは、所望される視野及び/または記録センサとほぼ同じサイズであってもよい。出力端部表面のサイズと標的において照射される視野のサイズとのバランスを取ることにより、ロッドの下流にあるレンズは、従来のシステムで行われるような標的領域を満たすのに必要とされる倍率量に基づいてではなく、最適なスループットを提供するように選択することができる。これにより、システムの効率が更に向上し、光の分布に固有の不規

50

則性が強調されることが回避される。テーパ状のロッド（すなわち、入力面よりも大きな出力面）を用いることでロッド 170 を出る光の絞り値（NA）は減少するが、低い NA 光は効率的なコリメート及び対物レンズへの送達がより容易であるため、これは有利であり得る。

【0059】

均一化ロッド 170 は、5 mm 程度に短くてもよく、所望に応じて長くてもよい。一部の実施形態では、均一化ロッド 170 は、30 mm ~ 200 mm の長さであり得、40 mm ~ 100 mm が好ましい。他の長さもまた可能である。一般には、長さが長ければ、より良好な均一化された光が得られるが、損失も多く、一方で長さが短ければ、全体的な強度はより良好に維持されるが、均一性はそれほどでもない。入力端部表面の各縁部の長さは、約 0.005 mm ~ 約 15 mm であり得、約 1 mm ~ 約 3 mm が好ましい。したがって、入力端部表面の面積は、約 0.000025 mm² ~ 約 225 mm² であり得、約 1 mm² ~ 約 9 mm² が好ましい。

10

【0060】

出力端部表面の各縁部の長さは、約 0.32 mm ~ 約 32 mm であり得、約 1 mm ~ 約 10 mm が好ましい。したがって、出力端部表面の面積は、約 0.1 mm² ~ 約 1,000 mm² であり得、約 1 mm² ~ 約 1000 mm² が好ましい。他の面積もまた可能である。加えて、出力端部表面の面積は、入力端部表面の面積の約 1 ~ 約 1,000 倍であり得、約 1 ~ 約 10 倍が好ましい。一実施形態において、出力端部表面の面積は、入力端部表面の面積の少なくとも 3 倍大きい。一実施形態において、出力端部表面の面積は、入力端部表面の面積の少なくとも 11 倍大きい。

20

【0061】

一部の均一化ロッドの幾何形状は、高い効率性の結果をもたらさない場合があるが、それぞれの固有なシステム設計は、高い効率性のための特別なテーパ、長さ、及び端部表面サイズを組み込むことができる。放物線形または球形の進入表面及び退出表面もまた使用され得、これらにより、均一化ロッドの下流のレンズ装置を減らすことが可能となり得る。

【0062】

均一化ロッド 170 は、光が通過でき、更に、高い内部反射を有する材料から構成されている。例として、ガラス、プラスチックなどを用いることができる。例えば、熔融石英及び N-BK7 は、均一化ロッド 170 に使用され得る 2 つの一般的なガラス材料である。他の材料もまた可能である。所望される場合、均一化ロッド 170 の側面 184 は、照射パターンに影響を及ぼす可能性のある迷光が光路に入らないようにするために、反射材料でコーティングされてもよいが、これは必須ではない。代替として、または併用して、以下に考察されるものといった、シュラウドを用いてもよい。しかし、これもまた必須ではない。

30

【0063】

円形の光ビームが入力端部表面 176 を通じて入力されると、光は、ロッド 170 を長手方向に通って出力端部 174 へと伝播し、側面 184 に接触すると内部反射する。内部反射の結果としてプリズム効果が生じ、結果として得られる（瞳面での）退出光ビームのプロファイルが、（サンプルまたは標的面で）焦点を外して分布した複数の入力光ビーム像のアレイからなることをもたらす。

40

【0064】

図 6A ~ 6C は、多重反射の例を示す。図 6A 及び 6B は、クリティカル照明スキームにおいて光ビームが均一化ロッド 170 を通って伝播する際とそこから出る際の光ビームの強度プロファイルを示す。図 6A に示されるように、光ビームは、入力端部表面 176 においてロッド 170 に入る際、概ねガウス状のプロファイル 190 を呈する。ロッド 170 を通って伝播した後、光は出力端部表面 178 から出て、図 6B に示されるプロファイル 192 を呈する。更に、ロッドの出力瞳面のプロファイルには、図 6B に示されるように、3 × 3 のアレイ（この特定のロッド幾何形状について）の入力光ビームの複数の像

50

が含まれる。注目すべきことに、このアレイ内の像のそれぞれが、アレイ内の他の像と同様の強度を呈している。このように、出力面プロファイル192は、入力端部表面プロファイル190より均等な強度分布を示し、同じ種類の中心強度ピークは呈さない。

【0065】

退出光は出力端部表面178から伝播し、標準的なクリティカル照明光学装置を通して、出力端部表面の向こう側に配置されたサンプル面へと移動し、サンプル面でアレイの像が互いに混ざり合う。サンプル面では、光ビームは、出力端部表面のサイズ及び形状に合致した、図6Cに示される強度プロファイル194を呈する。示されるように、サンプル面プロファイル194には、もはやアレイの像は含まれない。代わりに、サンプル面プロファイル194は、非常に高い均一性を有し、強度レベルがプロファイル全体に均等に分布している。加えて、ロッド170のサイズ及び形状により、サンプル面における出力光ビームが、出力端部表面のサイズ及び形状に合致した照射スポットサイズ及び形状を有することがもたらされた。したがって、ロッド170により、不均一性の高い強度プロファイルを有する小さな円形の入力光ビームが、均一性の高いプロファイルを有し、使用可能な像領域と合致した、より大きな正方形の出力ビームへと変換されている。

10

【0066】

結果として、出力光ビームは、標的を照射するために入力光ビームよりも均等な照射を提供することができ、記録カメラの正方形センサによって記録することが必要な量の標的のみ照射を提供するように最適化することができ、結果として効率が向上する。したがって、元々の光源によって提供される全体的なシグナル強度がより少なくてもよくなり、

20

【0067】

上述のように、均一化ロッド170は、照射光を均一化するのに従来的に用いられていた他のデバイスよりも損失が少なく、省スペースである。加えて、ロッド170は、数メートルではなく、数十ミリメートル以内でこの効果を達成することができる。クリティカル照明スキームにおいて均一化ロッド170の均一な出力を用いることにより、照射スポットのサイズ及び形状がロッドの出力端部表面178と合致し、非常に高い均一性がサンプル面にもたらされる。以下に反映されるように、出力が瞳面（角度空間）において図6Bに見られるような非常に低い均一性を有するとしても、サンプル面での均一性は、図6Cに見られるように非常に高い。

30

【0068】

ホモジナイザのロッドが適切に機能するためには、入力光源との位置合わせが必要である。一実施形態では、光源は、直接的に、またはレンズ、ミラー、及び他の光学デバイスを介してのいずれかで、光シグナルをロッドに提供する。例えば、光源として使用されるLEDは、光シグナルをロッドに直接提供することができるように、接着剤、留め具、または他の固定方法によってロッドの入力端部表面に固定され得る。別の例では、LEDからのシグナルは、集光レンズ及びミラーを用いて、LED光がロッドの入力端部表面に入射するようにしてもよい。これは、例えば、多重モードのライトガイドの端部にLED光を集束させるのに現在使用されているものと同様の方式で行われてもよい。

【0069】

別の実施形態では、ライトガイドを用いて光ビームをロッドに届ける。図7~10は、一実施形態による光学ホモジナイザ200を示し、これは、光ファイバケーブルなどのライトガイド202から入力光ビームを受信するように構成されている。光学ホモジナイザ200は、均一化ロッドを中に配置することができる、中空の概ね円筒形のハウジング204を備える。ハウジング204は、近位端206から遠位端208へと長手方向に延在している。ライトガイドアダプタ210、例えば光ファイバアダプタが、ハウジング204の近位端206に配置されている。アダプタ210は、ライトガイドを受容し、解放可能に固定するように形状及びサイズが決定されている。図8に示されるように、アダプタ210は、露出したファイバ202の端部表面214を有する光ファイバコネクタ212を受容するように構成されている。アダプタ210は、ネジ接続、バイオネット接続、圧

40

50

入接続、接着剤など、任意の所望される取り付け手段によって、ハウジング204に取り付けられ得る。示される実施形態では、アダプタ210及びハウジング204は、嵌合するネジ（示されない）を有し、その結果、アダプタがそれによってハウジングに固定され得る。

【0070】

光学ウインドウ216が、ハウジング204の遠位端に配置されている。光学ウインドウ216は、概ね円盤形状のガラス片またはプラスチック片であり、それを光ビームが通過し得る。最適な性能のためには、光学ウインドウは、均一化ロッド170と同じかまたは類似の屈折率を有し得る。

【0071】

上述の均一化ロッド170などの均一化ロッドは、アダプタ210と光学ウインドウ216との間でハウジング204内に配置され、その結果、ロッド170の入力端面表面176及び出力端面表面178は、それぞれ、ライトガイドコネクタ212がアダプタ210内に受容されたときに、ライトガイド端面表面214及び光学ウインドウ216と丁寧に当接するか、または直接接触するようになる。結果として、上述のものと類似の方式で、ライトガイド202からの様々な強度の円形の光ビームは、入力端面表面176を通じて均一化ロッド170に入り、より均等に分布したより大きな正方形または長方形の光ビームに変換され得、これが、出力端面表面178を通過して均一化ロッド170を出て、光学ウインドウ216を通過する。所望される場合、ロッド170の入力端面及び/または出力端面に、屈折率が一致するゲルを使用して、入力端面表面176とライトガイド端面表面214との間、ならびに出力端面表面178と光学ウインドウ216との間で効率を向上させてもよい。ハウジング204は、均一化ロッド170を包囲するシュラウドとして、照射パターンに影響を及ぼす可能性のある迷光が光路に入らないようにするよう機能し得る。上述のように、ロッド170の側面184は、代替として、またはシュラウドと併用して、コーティングを含んでもよい。

【0072】

光学ウインドウは、固有な利点をもたらす。これは、均一化ロッド170をハウジング204内に固定し、同時に均一化ロッドの出力面全体からの光がそこを通過することを可能にするために使用してもよい。以下に考察されるように、バネなどを用いて、光学ウインドウ216により均一化ロッド170を固定するのを補助してもよい。加えて、光学ウインドウは、ユーザが直接ロッドに触れることなくロッド170を操作するために用いることができる。ロッド170との直接的な接触により何らかの油分または他の材料がうっかりと移ってしまうことで、ロッドの性能が、その反射特性の変化によって悪影響を受けることがある。したがって、直接的に接触することなくロッドを操作できることは、非常に有益であり得る。光学ウインドウ216の代わりに非光学クリップを使用しても良いが、光学ウインドウを使用する利点の多くは失われ得る。

【0073】

様々な構成要素をハウジング内に保定するために、キャップ218がハウジング204の遠位端208に配置されている。キャップ218は、完全にその中を通過して延在する絞り220と境を接する。結果として、光学ウインドウ216を通過した後、退出光ビームは、絞り220を通過して光学ホモジナイザ200から出ることができる。キャップ218は、ネジ接続、バイオネット接続、圧入接続、接着剤など、任意の所望される取り付け手段によって、ハウジング204に取り付けられ得る。示される実施形態では、キャップ218は、ネジ222を用いてハウジング204に取り付けられる。

【0074】

光学ホモジナイザ200は、ライトガイド202に対して均一化ロッドを配置するための手段を更に備える。ロッドを配置するための手段により、ロッド170をライトガイドコネクタ212と軸方向に揃える、及び/または入力端面表面176がライトガイド端面表面214と当接しそれを押し付けるように、ロッド170を長手方向に配置することができる。本明細書における考察の目的で、ロッド170をライトガイドコネクタ212と

10

20

30

40

50

軸方向に揃えるとは、ロッド170及びライトガイドコネクタ212の軸が、互いに揃っていることを意味する。

【0075】

ロッド170を軸方向に揃えるために、一对の配置装置230、232が用いられる。配置装置230及び232は、それぞれ、図8に示されるように、均一化ロッド170の光学軸とライトガイドコネクタ212の光学軸が互いに揃うように、均一化ロッド170の入力端部172及び出力端部174を配置する。配置装置230、232は、それぞれを近位配置装置230及び遠位配置装置232と称することによって区別してもよい。

【0076】

各配置装置は、配置装置の長手方向の移動とは独立して、ハウジング204内で同じ軸方向位置に留まるようにサイズ決定されている。このように、各配置装置は、概ね円筒形の形状をしており、ハウジング204内の対応する円筒形ボア234内に配置される。各配置装置は、ロッド170がその中を通ることができるように、中空である。近位配置装置230及び遠位配置装置232は、ロッド170を軸方向に中心に置くように、ロッド170の入力端部172及び出力端部174と丁寧に接触し、それらを固定する。結果として、ロッド170は、軸方向でライトガイドコネクタ212と揃ったままとなり得る。

【0077】

これは、いくつかの手段により行うことができる。例えば、一実施形態では、1つ以上のアームが使用される。近位配置装置及び遠位配置装置の近位端及び遠位端では、それぞれ、1つ以上のアームが、ロッド170に向かって半径方向に内側に延在し得る。アームは、ロッド170に接触し、それを軸方向の中心に置くようにサイズ決定され、配置されている。アームの数は、各配置装置に対して様々であり得る。別の実施形態では、円形の端壁がアームの代わりに用いられてもよい。円形の端壁は、ロッド170に接触するように、一方または両方の配置装置上で半径方向に内側に延在している。一実施形態では、円筒壁そのものがロッド170に接触してもよい。示される実施形態では、近位配置装置230は複数のアームを利用し、遠位配置装置232は円筒壁そのものを利用する。

【0078】

ロッド170を長手方向に配置するために、複数のバネが使用される。示される実施形態では、近位バネ240、中央バネ242、及び遠位バネ244が使用されている。遠位バネ244は、光学ウインドウ216の遠位に配置され、光学ウインドウ216を均一化ロッド170の出力端部表面178に対して近位方向に押し付ける。この近位方向の力は、入力端部表面176がライトガイド端部表面214を押し付けるように均一化ロッド170全体に及ぶ。このように、所望される場合、バネ244のみが、他のバネを伴わずに使用されてもよい。

【0079】

しかしながら、ライトガイド端部表面との光学接続を向上させるために、そこでの接触力は最小となることが所望されることが多い。したがって、均一化ロッド170とライトガイド202との間の接触力を最小限に抑えながら、より大きな力で光学ウインドウ216をロッド170の出力端部表面178に対して押し付けるのを維持することが所望される場合がある。これを行う1つの手段は、近位バネ240及び中央バネ242を用いて、遠位バネ244によって生じる一部の入力力を吸収することである。示される実施形態では、近位バネ240及び中央バネ242は、それぞれが近位配置装置230及び遠位配置装置232に対して押し戻す遠位方向の力をもたらすような方式で、ハウジング204内に配置されている。一実施形態では、これらの押し戻す遠位方向の力は、合わせると、遠位バネ244が発揮する近位方向の力とほぼ等しく、その結果、ロッド170の入力端部表面176は、ライトガイド202の端部表面214と当接することになるが、それを押し付けることはない。一実施形態では、これらの押し戻す遠位方向の力は、合わせると、遠位バネ244が発揮する近位力よりも小さく、その結果、ロッド170の入力端部表面176は、ライトガイド202の端部表面214をわずかに押し付けることになる。

【0080】

10

20

30

40

50

均一化ロッド170を配置する他の手段もまた可能である。

【0081】

図9及び10は、一実施形態による光学ホモジナイザ200をアセンブリする方法を示す。図9に示されるように、遠位配置装置232、中央バネ242、近位配置装置230、及び近位バネ240は、この順序でハウジング204の近位端に挿入される。アダプタ210が、例えば、ネジ接続によって、ハウジング204の近位端に固定される。図10に示されるように、アダプタ210がハウジング204に固定されたら、均一化ロッド170、光学ウインドウ216、及び遠位バネ244が、この順序でハウジング204の遠位端に挿入される。次いで、保定キャップ218が、例えば、ネジ締結具を用いてハウジング204の遠位端に固定される。アセンブリされると、光学ホモジナイザ200は、アダプタ210を介してライトガイド202の端部を受容する準備が整う。一部の実施形態では、光学ホモジナイザ200は、ライトガイドがアダプタ210内に受容されるまでは、アセンブリされない。

10

【0082】

図11は、本明細書に開示または想起される均一化ロッド及び/または光学ホモジナイザが使用され得る例示的なシステム100を示す。システム100の中心には、生物細胞のスクリーニング及び分析が行われる、定量的高コンテンツ細胞撮像システム102がある。例示的な細胞撮像システム102には、限定されないが、撮像デバイス104及びコンピューティングデバイス106が含まれる。

20

【0083】

撮像デバイス104は、顕微鏡アセンブリ110に載置されたステージハウジング108を備える。ステージハウジング108は、当業者に既知のように、顕微鏡アセンブリ110が細胞を撮像して細胞の高コンテンツスクリーニングを実行できるように、細胞を含む標本プレート（例えば、96ウェルプレートなど）またはスライドを配置するために必要とされる、構成要素を収容するように構成される。撮像により得られたデータの分析及び分類は、コンピューティングデバイス106と共に撮像デバイス104によって行われ得る。

【0084】

コンピューティングデバイス106は、システムのコントローラとして、ならびに撮像デバイス104によって得られたデータの分析及び/または記憶をそれ自体で撮像デバイス104と共に行うためのコントローラとして、用いることができる。コンピューティングデバイス106は、上記に定義される汎用もしくは特定用途のコンピュータもしくはサーバ、または任意の他のコンピュータ化されたデバイスを含み得る。コンピューティングデバイス106は、当該技術分野で既知のように、直接的にかまたはネットワークを介して撮像デバイス104と通信し得る。一部の実施形態では、コンピューティングデバイス106は、撮像デバイス104に組み込まれている。

30

【0085】

システム100には、結果及び/またはシステム構成を表示するためのユーザディスプレイデバイス112も含まれる。撮像デバイス104及び/またはコンピューティングデバイス106は、直接的または間接的に、ユーザディスプレイデバイス112と通信し得る。

40

【0086】

撮像デバイス104に一般に配設される光学的構成が、細胞サンプルの高解像度画像を記録するために、細胞（複数可）の拡大画像をカメラに生成する。具体的には、本明細書に考察される構成により、当業者に既知の「広視野」顕微鏡法を可能にするだけでなく、光学的断面機能も可能にするシステムがもたらされる。これには、例えば、焦点または線焦点の照射がある範囲の細胞上をスキャンする、標準的な共焦点顕微鏡法が含まれ得る。これらの機能は、カメラによる記録が所望される画像を提供するのを補助する撮像アルゴリズムと連結させることができる。

【0087】

50

一実施形態では、本明細書に記載される方法ステップの1つ以上は、ソフトウェアアプリケーションとして実行される。しかしながら、実施形態はこれに限定されず、方法ステップは、ファームウェア、ハードウェア、またはファームウェア、ハードウェア、及び/もしくはソフトウェアの組み合わせで実行されてもよい。更に、方法ステップは、全てまたは一部が、撮像デバイス104、コンピューティングデバイス106、及び/または他のコンピューティングデバイスに存在してもよい。

【0088】

システムのデバイスの動作環境は、1つ以上のマイクロプロセッサ及びシステムメモリを有するプロセッシングシステムを含むか、または用い得る。コンピュータプログラミングの当業者の慣例に従って、実施形態は、別途示されない限り、プロセッシングシステムによって実行される操作または命令のアクト及び記号表示を参照して、以下に説明される。そのようなアクト及び操作または命令は、「コンピュータ実行型」、「CPU実行型」、または「プロセッサ実行型」と称される。

【0089】

図12及び13は、それぞれ、撮像デバイス104の例示的な実施形態の側面図及び上面図を示す。図12は、内部プラットフォーム設計の全体的な側面断面図を示す。一般に、撮像デバイス104は、顕微鏡アセンブリ110が生物細胞の高コンテンツスクリーニングを行うことができるように、生物細胞を含むHCSサンプルプレート116を配置するために必要な構成要素を組み込んでいる。

【0090】

ステージハウジング108は、顕微鏡アセンブリ110を構成する構成要素と光学的かつ機械的に協働するような方式で載置されたステージアセンブリ114を備える。ステージアセンブリ114は、当該技術分野で既知のように、一般に、HCSサンプルプレート116が上に配置され得るステージ、ならびに表示のためにステージを選択的に動かすためのステージ配置機構を含む。

【0091】

示される実施形態では、顕微鏡アセンブリ110は、標本サンプルプレート116に標本の下側から標本のスクリーニングを実行するために使用され得る倒立顕微鏡を収容する。顕微鏡には、当該技術分野で既知のように、標本の拡大表示を得るための複数の対物レンズを備える対物レンズアセンブリ118が含まれる。各対物レンズは、異なる倍率に対応し得る。一実施形態では、少なくとも3つの標準的な対物レンズが含まれている。所望される場合、追加の対物レンズもまた含まれ得る。標準的な対物レンズの例としては、10倍/0.4NA、20倍/0.45NA、及び40倍/0.6NAの光学的規格を挙げることができる。更なる対物レンズの例としては、2倍/0.08NA、4倍/0.16NA、及び20倍/0.7NAの光学的規格を挙げることができる。他の拡大レベル及び対物レンズの種類もまた使用可能である。

【0092】

顕微鏡には、顕微鏡対物レンズアセンブリ118に機械的に連結された焦点駆動機構120も含まれる。対物レンズアセンブリ118は、顕微鏡対物レンズアセンブリ118の対物レンズのいずれかの位置を揃え、標本サンプルプレート116内に配置された生物細胞に焦点を合わせることができるように、焦点駆動機構120を介してステージアセンブリ114に対して上下に(すなわち、z方向に)動かすことができる。焦点駆動機構120は、撮像デバイス104に構成される顕微鏡対物レンズを支持するために例えば、0.006- μm /マイクロステップのまでの解像度を提供する、ステッパモータ及びネジ/ナットの組み合わせを用いて構成されてもよい。

【0093】

本明細書における考察は、倒立顕微鏡構成の使用を対象としているが、細胞の上側からスクリーニングを実行するために倒立顕微鏡ではない構成が代替として用いられてもよいことを理解されたい。更に、本明細書に考察される顕微鏡アセンブリ110は特別に作られたものであるが、所望される場合、例えば、Carl Zeiss MicroIma

10

20

30

40

50

ging, Inc. (Goettingen, Germany) によって製造された Axiovert 200M などの他の従来的な顕微鏡構成が組み込まれてもよい。一部の実施形態では、顕微鏡は全く必要ではない。

【0094】

顕微鏡アセンブリ 104 はまた、対物レンズを通じて得られた標本の画像を生成し記録するために用いられる様々な既知の構成要素を含む。これらの構成要素としては、次のものが挙げられるがこれらに限定されない：

- ・画像記録装置 122、例えば、単色の CCD または CMOS カメラなど、
- ・フルオロフォア励起源 124、例えば、複数の発光ダイオード (LED) を含む光エンジンなど、
- ・励起光及び発光をフィルタリングする光学フィルタ、例えば、複数位置のダイクロイックフィルタホイール 128 及び複数位置の放出フィルタホイール 130、ならびに
- ・励起光及び発光を顕微鏡アセンブリを通して誘導する光誘導デバイス、例えば、テランレンズ (telan lens) 132、折り返しミラー 134 (例えば、90 度折り返しミラー)、及び 1 つ以上の光チューブ。

【0095】

上述の構成要素のうちの 1 つ以上は、典型的に、自動化撮像が可能となるようにコンピューティングデバイス 106 によって制御される。撮像デバイス 104 に一般に配置される光学構成は、細胞サンプルの高解像度画像を記録することができるように、細胞 (複数可) の拡大画像を画像記録装置 122 に生成することができる。具体的には、本明細書に考察される構成により、当業者に既知の「広視野」顕微鏡法を可能にするだけでなく、光学的断面機能も可能にするシステムがもたらされる。

【0096】

一実施形態では、テランレンズ 132 は、近赤外 (NIR) 強化レンズ (例えば、Olympus Triplet) であり、これは、所望される放出波長を有する構成される対物レンズのいずれかを用いる場合に、青色から近赤外の全可視スペクトル範囲にわたって、撮像デバイス 104 の性能を強化するように設計されている。

【0097】

顕微鏡アセンブリ 104 には、励起光を、より均等に分布した照射強度を有し、かつ記録される視野のものと合致する形状を有する励起光に変換するための、光学ホモジナイザ 200 などの光学ホモジナイザが含まれ得る。加えて、出力端部表面のサイズは、記録される視野のサイズと合致するように選択され得る。

【0098】

蛍光分析については、フルオロフォア励起源 124 が、細胞を照射し、フルオロフォア発光の誘起を細胞に行わせるために使用される、励起光を生成する。励起光がシステムを通るとき、励起光は、概ねガウス状の強度を呈する概ね円形の形状を有する。フルオロフォア励起源 124 は、ダイクロイックフィルタホイール 128 及び放出フィルタホイール 130 (いずれも、所望されるフィルタを選択するようにコンピュータ駆動され得る) によって提供される構成された励起フィルタと協働して機能する、複数 LED の光エンジンであり得る。フルオロフォア励起源 124 からの励起光は、例えば、上述の方式で、励起光をより効率的な光に変換するために光学ホモジナイザを通過する。

【0099】

操作の一般的な方法として、フルオロフォア励起源 124 は、紫色 (例えば、380 nm) から近赤外 (例えば、少なくとも 700 nm) の範囲に及ぶ複数の帯域の光を提供するように自動または手動で誘導することができ、また、フルオロフォア、例えば、シアン蛍光タンパク質 (CFP) 及び遠赤色 (すなわち、近赤外) のフルオロフォアなどを励起するように設計されている。

【0100】

システム 100 を使用して、細胞の蛍光分析を行うことができる。分析を行うために、ステージアセンブリ 114 が、まず、所望されるマイクロウェルの特定のセグメントまた

10

20

30

40

50

はスライドの特定のセグメントが所与の光路内に入る位置に、サンプルプレート 1 1 6 を動かす。

【 0 1 0 1 】

図 1 3 の上面図は、顕微鏡アセンブリ 1 1 0 内の例示的な構成要素の落射蛍光経路を更に示している。図 1 2 及び 1 3 に示されるように、フルオロフォア励起源 1 2 4 は、(図 1 3 の大きな方向矢印 1 3 6 によって示されるように)、サンプルプレート 1 1 6 の蛍光標識された細胞に対する適用に応じて、光ファイバ送達システムによって中継される、所望されるシステム波長帯域を有する光ビームを放出する。円形で概ねガウス形状をした励起光ビームは、例えば、上述の方式で、光学ホモジナイザ 2 0 0 によって受信され、均等に分布した強度を有するより大きな正方形の励起光ビームへと変換される。

10

【 0 1 0 2 】

均一化された励起光ビームは、複数位置のダイクロイックフィルタホイール 1 2 8 に配置された所望されるダイクロイック構成要素 1 4 2 (図 1 3 に示される) によって受信されるまで、励起光路 1 4 0 (図 1 2 及び 1 3 において斜線がついた矢印で示される) に沿って更に誘導されるように、様々な光学装置を用いて照射アダプタ 1 3 8 によって誘導される。ダイクロイック構成要素 1 4 2 は、フルオロフォア励起光源 1 2 4 によって提供される特定の波長帯域のために設計され、自動でソフトウェアにより選択される。ダイクロイック構成要素 1 4 2 は、均一化された励起光ビームを 9 0 度折り返しミラー 1 3 4 に誘導する。その後、図 1 2 に示されるように、均一化された励起光は、テランレンズ 1 3 2 及び対物レンズアセンブリ 1 1 8 を通り、サンプルプレートホルダ 1 1 6 に配置された細胞まで、励起光路 1 4 0 に沿って上向きに続いていく。

20

【 0 1 0 3 】

均一化された励起光が、サンプルプレートホルダ 1 1 6 に配置された細胞に蛍光を誘起する。誘起された蛍光は、9 0 度折り返しミラー 1 3 4 によって受信されるまで、経路 1 4 4 (図 1 2 及び 1 3 において濃い矢印で示されている) に沿って、対物レンズアセンブリ 1 1 8 及びテランレンズ 1 3 2 を通り、落射蛍光機構を介して戻ってくる。図 1 2 に具体的に示されるように、折り返しミラー 1 3 4 は、誘起された蛍光をダイクロイック構成要素 1 4 2 に戻すように誘導し、これによって、誘起された蛍光が、経路 1 4 4 に沿って、例えば、追加の光学構成要素を通じて戻り続けることが可能となる。誘起された蛍光は、次いで、放出フィルタホイールアセンブリ 1 3 0 に配置された構成されたフィルタによって光学的にフィルタリングされ、フィルタリングされた誘起蛍光は、カメラ 1 2 2 を介して画像として捕捉され、記録される。励起光強度の分布が均等であるため、誘起された蛍光は、画像全体にわたって本来の強度レベルを示す。

30

【 0 1 0 4 】

クリティカル照明の光学システムにおいて均一化ロッドを使用することにより、従来のクリティカル光学システムよりも優れた固有の利点を提供することができる。例えば、最大 1 0 0 % のスルーput を、ほぼ完璧な均一性で得ることができる。対照的に、従来のクリティカル照明設計は、視野の隅部では強度が全面的に低下し、最大 6 4 % の効率性を実現するに過ぎない場合がある。高スルーput であるため、LED システムを共焦点照射に用いることができ、これには著しい暴露時間も標的視野の照射における不規則性も伴わない。加えて、一部の「トップハット」光学装置を単一波長に現在利用することができるが、それらは、従来の広帯域ソリューションに所望される効率性を提供することができない。正方形の光ファイバもまた、現在利用可能であるが、直径が制限されている。このサイズ制限により、紫外光及び近赤外光の両方をファイバの端部に効率的に送達するには、非常に高価で正確な集束用光学装置が必要となる。本明細書において考察または想起される実施形態は、広帯域照射と関連するこれらの基本的な問題を克服するものであり、また、業界標準のライトガイドシステムとの適合性もあり得る。加えて、均一化ロッドを出る光は著しく発散されることがないため、利用可能な光を確実に捕捉しコリメートするために大型で高速の光学装置は必要ない。

40

【 0 1 0 5 】

50

本明細書において考察または想起される実施形態はまた、従来のケーラーベースのシステムに勝る固有の利点を提供し、同時に類似のレベルの均一化を提供することができる。上述のように、従来のシステムは、光ビームの均一化にケーラーアセンブリを使用し得る。クリティカル照明システムにおいて類似のレベルの均一化を提供すること（本明細書において考察または想起される均一化ロッドを用いて行うことができる）により、ケーラーベースのシステムに勝る多数の利点が得られる。最も顕著な利点としては、ケーラーアセンブリを省略することができ、特に、ケーラー照明を生成するために使用されるコレクタレンズ及びコンデンサレンズが高価であり、入手困難であることも多いため、それによってかなりの金額を節約することができることである。別の利点は、結果としてより簡素なシステムとなることである。ケーラーアセンブリを放出することにより簡素になること
10
の他に、従来のケーラーアセンブリでは使用中に頻繁な絞り較正が必要であるが、この較正がクリティカル照明システムでは必要ない。

【0106】

図14及び15は、均一化ロッドを組み込んだ一実施形態による励起アダプタ250を示す。励起アダプタ250には、光学ホモジナイザ200から出力ビームを受信するクリティカル照明アセンブリ252が含まれる。図15に示されるように、クリティカル照明アセンブリ252には、入力光ビームを集光し、小さな絞り256に集束させるコレクタアセンブリ254と、集束した光ビームを更に操作するコンデンサアセンブリ258とが含まれる。光がクリティカル照明アセンブリ252を通過して流れるときに、光軸の方向を変更するためのミラーアセンブリ260が、コレクタアセンブリ254とコンデンサアセンブリ258との間に配置されている。均一化されたクリティカル照明アセンブリからの出力は、非常に均等に分布した強度を有する。コレクタアセンブリ254には、コレクタレンズチューブ264内に配置された1つ以上のコレクタレンズ262が含まれ、コンデンサアセンブリ258には、コンデンサレンズチューブ268内に配置された1つ以上のコンデンサレンズ266が含まれる。
20

【0107】

効率を最大限に引き出すために、レンズは、励起アダプタ250から出力された光シグナルの断面サイズが対物レンズ/カメラの視野のサイズと実質的に等しくなるように選択または設計され得る。そのようなシステムは、いずれの光も視野の外に当たって無駄となることなく、視野を完全に埋める光ビームを提供することができる。しかしながら、製造の容易さのため、光シグナルの断面サイズは、代替として視野よりも大きくてもよい。例えば、一実施形態では、光シグナルの断面サイズは、最大で視野よりも10パーセント大きくてもよい。これにより、少量の光シグナルを視野の外に当てることになり得るとしても、製造上の許容範囲も緩和されるため、製造可能性が向上する。
30

【0108】

クリティカル照明アセンブリ252には、光学ホモジナイザ200を受容し、その位置を揃えるための入力ポート270がスリーブの形態で含まれている。スリーブ270内の光学ホモジナイザ200の配置に起因して、光学ホモジナイザ200からの出力光ビームは、クリティカル照明アセンブリ252の入力光ビームとなる。光学ホモジナイザ200は、入力ポート270内に長手方向に摺動し、これによって、中で生成される光スポットの焦点長さの調整が可能となる。結果として、照射は、入力ポート270内で光学ホモジナイザ200を長手方向に移動させることによってサンプル面に微細に集束され得、同時にサンプル面に画像を表示させることができる。光学ホモジナイザ200が所望の長手方向位置にくると、固定機構により光学ホモジナイザ200をスリーブ270に固定する。例えば、示される実施形態では、1対のネジ（示されない）が使用されている。このアセンブリされた形態では、クリティカル照明アセンブリ252は、光学ホモジナイザ200から出力された最初に均一化されたシグナルを、顕微鏡に、したがって、画像面に伝達する。
40

【0109】

上述のように、従来のケーラーアセンブリは、光ビームを均一化するために使用され
50

ている。しかしながら、そこで用いられるコレクタレンズ及びコンデンサレンズは、概ねガウス状の入力シグナルから均等な分布をもたらすためには大きくて分厚くなければならず、また厳密な許容範囲レベルを有する必要がある。このため、これらの光学素子は、高価であり、入手が困難な場合がある。更に、従来のケーラーアセンブリは、許容範囲が極めて狭いため、絞りの頻繁な較正を必要とし得る。

【0110】

対照的に、クリティカル照明アセンブリ252の構成要素は、従来のケーラーアセンブリよりも小さく、それほど厳密ではない許容範囲レベルが有し得る。更に、許容範囲が緩和されたことにより、絞りを較正する頻度が下がり得る。

【0111】

加えて、光学ホモジナイザ200を出る光は高度に発散されないため、光学ホモジナイザ200を出る光は、利用可能な光を全て確実に捕捉しコリメートするために大型で高速の光学装置を必要としない。

【0112】

HCIシステム100に類似のHCIシステムを用いて、上述のものと類似の方式で細胞によって誘起されたフルオロフォア発光を記録した。光学ホモジナイザ200に類似の光学ホモジナイザを用いて、均一化された照射光を生成した。光学ホモジナイザに使用した均一化ロッドは、N-BK7ガラス製であり、60mmの長さを有し、端部表面の面積がそれぞれ2.25mm²及び25.0mm²となるように縁部長さがそれぞれ1.5mm及び5.0mmである正方形の入力端部表面及び出力端部表面を有していた。比較の目的で、システムに光学ホモジナイザが導入されたものとされていないものの両方を用いて、細胞を撮像した。このようにして、細胞を励起し、均一化された励起源の光ビームと均一化されていない励起源の光ビームの両方を用いて、誘起された蛍光を撮像した。

【0113】

図16A及び16Bは、それぞれ、1回のHCIセッションにおいて均一化されていない励起源の光ビームと均一化された励起源の光ビームを用いて得られた、それぞれ16個の画像280(280a~280p)、282(282a~282p)のアレイを示す。それぞれの図は、撮像セッションにおいて撮像された16枚の染色された組織スライドを表す4x4のアレイである。図16Aに示される16枚のスライドは、図16Bに示されている16枚のスライドと同じである。示されるように、均一化された励起源の光を用いて生成した画像282は、均一化されていない励起源の光を用いて生成した画像280よりも均等な分布の光強度を呈する。分布が均等であるため、画像282の様々な特徴が、特に隅部において、画像280よりも目立っている。加えて、画像282の間で相違性と類似性とを相関付けることは、画像280の間で行うよりも達成が容易である。全体として、均一化された励起源の光を用いて生成された画像282は、より高品質であり、より均等な明るさを呈しており、したがって、分析の際により正確な結果を得ることができる。

【0114】

図17A及び17Bは、それぞれ、別のHCIセッションにおいて、均一化されていない励起源の光ビームと均一化された励起源の光ビームを用いて得られた画像290、292を示す。ここでも、均一化された励起源を用いて生成された画像292は、均一化されていない励起源の光を用いて生成された画像290よりも均等な分布の光強度を呈する。更にまた、分布が均等であるため、画像292の様々な特徴が、特に隅部において、画像290よりも目立っている。

【0115】

各画像に関連するヒストグラムもまた、図17A及び17Bに示されている。ヒストグラム294及び296は、画像290及び292からそれぞれ得られた情報を用いて生成された。図に示されるように、ヒストグラム296では突出部298が明らかであるが、ヒストグラム294ではそれが無い。この特定の試験に関して、突出部は、シグナルとバックグラウンドの分離を表している。このように、この特定の条件は、均一化された励起

10

20

30

40

50

源の光を用いた場合にのみ検出されており、重要なことに、均一化されていない励起源の光を用いた場合には検出されなかった。

【0116】

上述の考察は単一のライトガイドを有する均一化ロッドを用いることを対象としたものであったが、均一化ロッドはまた、複数の照射源から受信した光を均一化し、均等に分布した照射光を、最小限の修正で厳密に定められた領域に提供するために使用することもできる。複数の入力を受容するために、均一化ロッドの入力端部表面、出力端部表面、及び/または全体的なサイズは、増大させる、及び/または別様に修正する必要がある場合がある。複数の入力は、従来のシステムを用いる際に典型的に必要な損失または費用のいずれをも伴うことなく、1つの光ビームに統合することができる。これは、フィルタ

10

【0117】

一実施形態では、例えば、2つ以上の光ファイバ導管、LED、ライトガイド、レーザーダイオード、及び/または白色光入力は、合わさった光源のいずれかが、使用される所望の入力とは関係なく、同じ位置で使用され得るように、均一化ロッドによって均一に合わされてもよい。

【0118】

別の実施形態において、多重ノードファイバを模すために、それぞれが異なる波長に対応する複数のLEDを、ロッドに個々の周波数を提供するように、直接的または間接的のいずれかでロッドの入力端部表面に固定してもよい。

20

【0119】

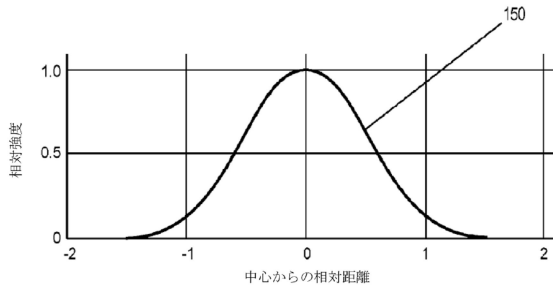
別の実施形態では、複数の光ファイバを、均一化ロッドに入力してもよい。所望される場合、従来の光ファイバコネクタを用いて、ロッドの入力端部で光ファイバを適切に離間させてもよい。

【0120】

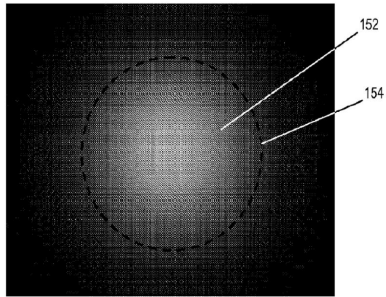
本明細書における様々な実施形態と関連して記載された特徴は、本発明の趣旨及び範囲から逸脱することなく、任意の組み合わせで様々な組み合わせることができることを理解されたい。本発明は、その趣旨または本質的な特徴から逸脱することなく、他の特定の形態で実施され得る。記載された実施形態は、全ての点において、限定ではなく例証としてのみ解釈されるものとする。したがって、本発明の範囲は、前述の説明によってではなく添付の特許請求の範囲によって示される。特許請求の範囲の等価の意味及び範囲内に入る全ての変更が、特許請求の範囲内に包含されるものとする。

30

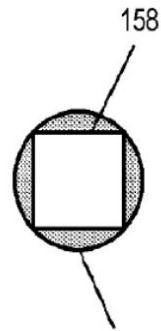
【図 1】



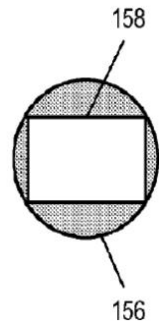
【図 2】



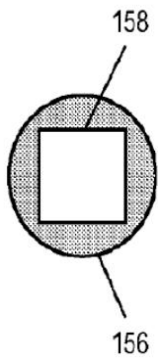
【図 3 A】



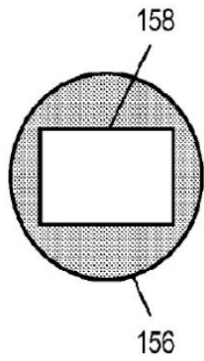
【図 3 B】



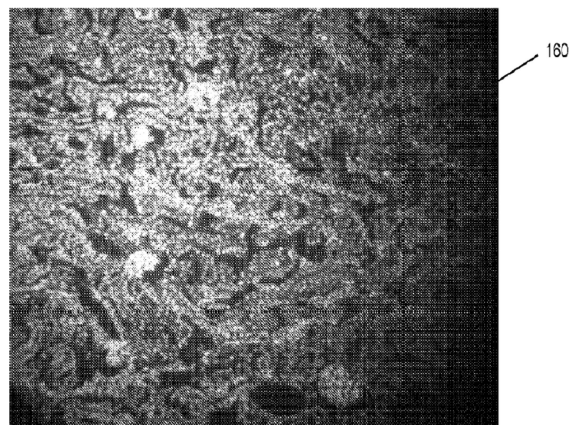
【図 3 C】



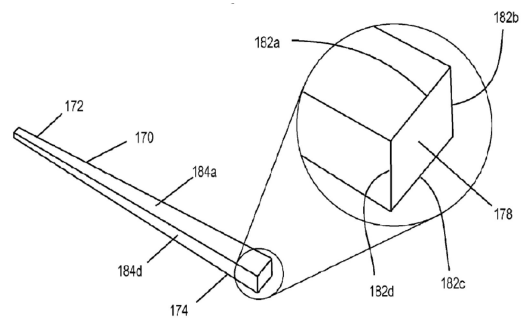
【図 3 D】



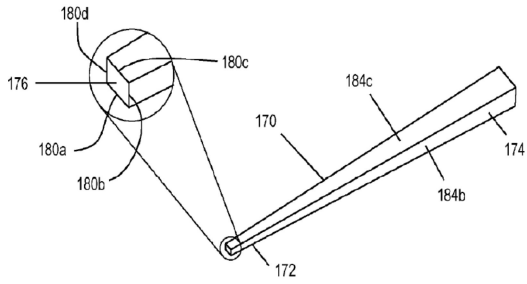
【図 4】



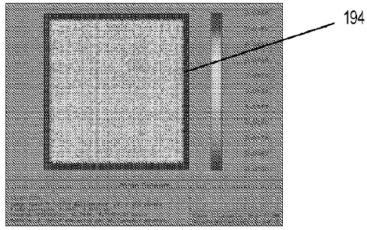
【図 5 A】



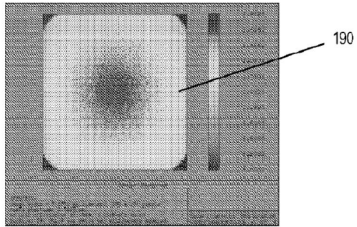
【図 5 B】



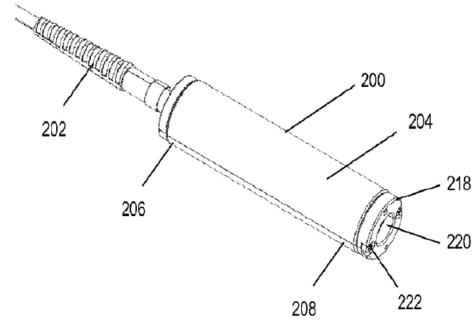
【図 6 C】



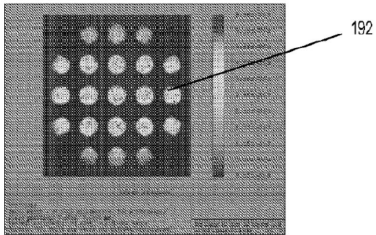
【図 6 A】



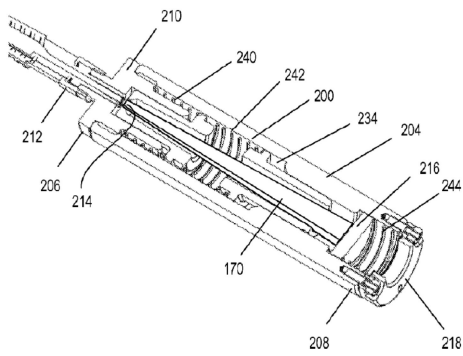
【図 7】



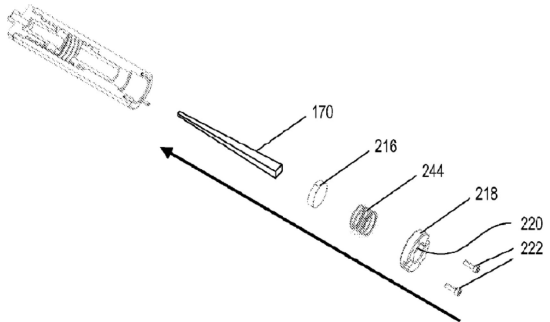
【図 6 B】



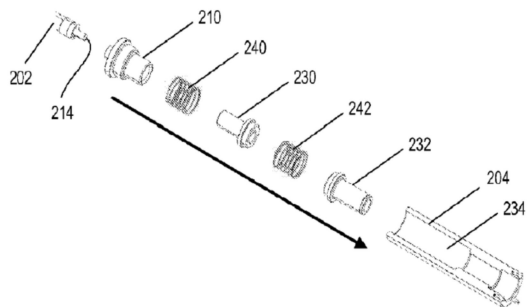
【図 8】



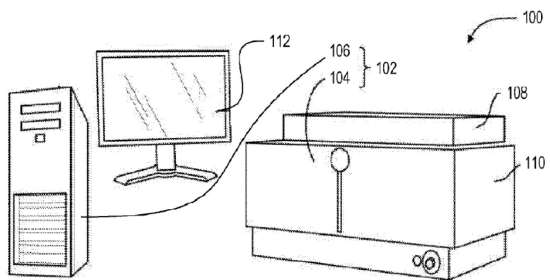
【図 10】



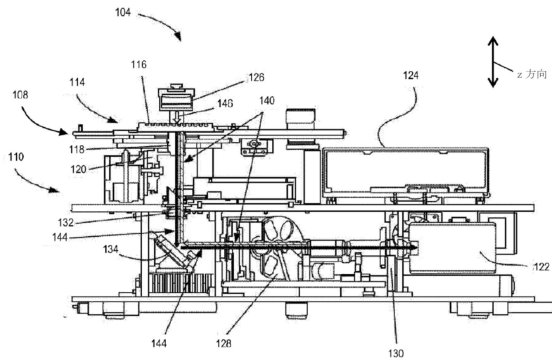
【図 9】



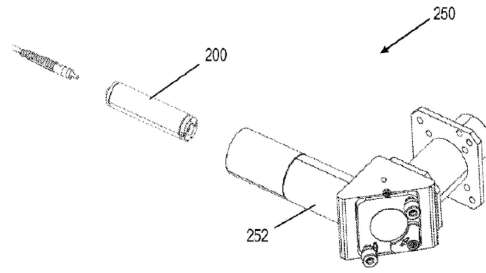
【図 11】



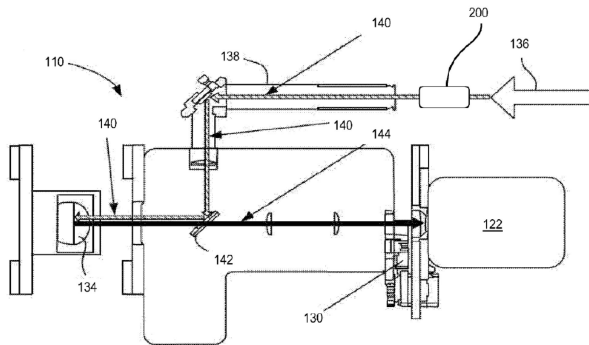
【図12】



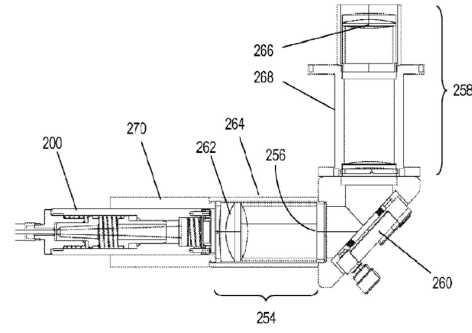
【図14】



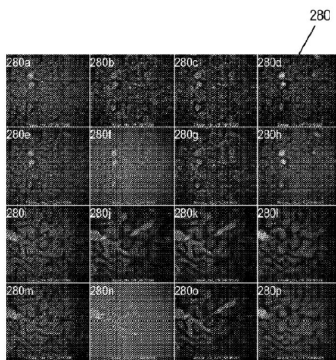
【図13】



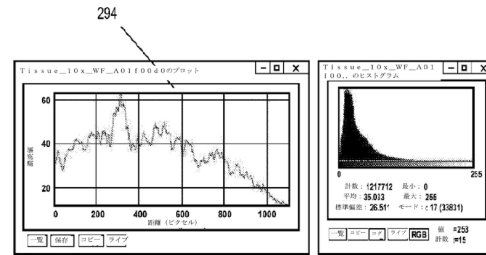
【図15】



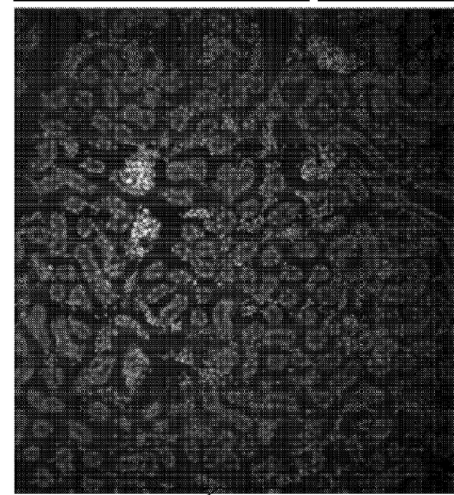
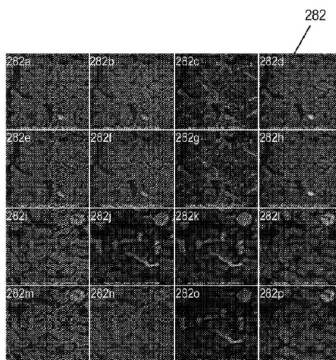
【図16A】



【図17A】

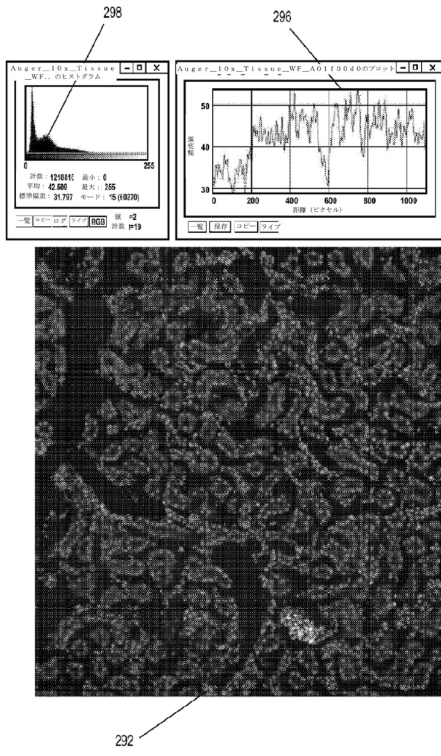


【図16B】



290

【 17 B】



フロントページの続き

- (72)発明者 キース ラオ ヘフレイ
アメリカ合衆国 02025 マサチューセッツ州 コハセット フィリップス アベニュー 6
435
- (72)発明者 スティーブン ローランド オージェ
アメリカ合衆国 15217 ペンシルベニア州 ピッツバーグ ランターン レーン 17

審査官 田中 友章

- (56)参考文献 特開2005-56608(JP,A)
特表2003-518272(JP,A)
特開2008-284030(JP,A)
特開2013-168366(JP,A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
- | | |
|------|-------|
| F21V | 8/00 |
| F21S | 2/00 |
| G01N | 21/64 |