



# (12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104603597 B

(45)授权公告日 2017.08.01

(21)申请号 201380045162.0

(72)发明人 木村健一 月井健 徐杰

(22)申请日 2013.06.14

(74)专利代理机构 北京思益华伦专利代理事务所(普通合伙) 11418

(65)同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 104603597 A

代理人 郭红丽 赵飞

(43)申请公布日 2015.05.06

(51)Int.Cl.

(30)优先权数据

G01N 15/14(2006.01)

2012-224512 2012.10.09 JP

G01N 35/10(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日  
2015.02.27

(56)对比文件

(86)PCT国际申请的申请数据  
PCT/JP2013/066442 2013.06.14

JP 特开2009-270875 A, 2009.11.19,

JP 特表2003-517581 A, 2003.05.27,

JP 特开2007-326072 A, 2007.12.20,

JP 特开2008-249679 A, 2008.10.16,

(87)PCT国际申请的公布数据  
W02014/057713 JA 2014.04.17

审查员 葛佳佳

(73)专利权人 古河电气工业株式会社  
地址 日本东京都

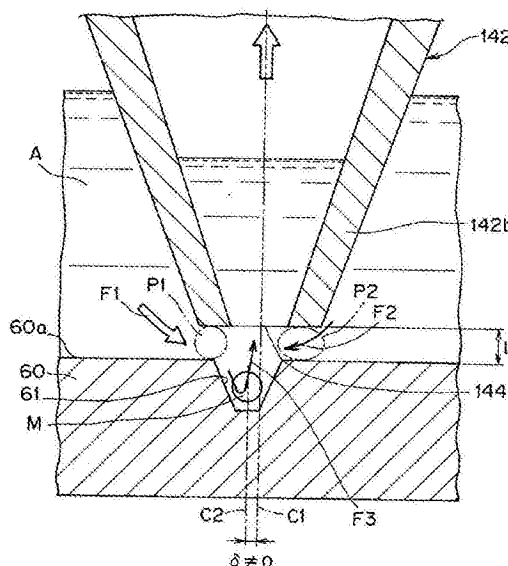
权利要求书3页 说明书17页 附图26页

## (54)发明名称

筛选装置以及筛选方法

## (57)摘要

本发明提供能够将作为目标检体的细胞等微粒准确地吸引并回收的筛选装置。毛细管(142)的前端外径尺寸比计测片(60)上形成的孔(60)的宽度大,另外,毛细管(142)在如下位置吸引微粒M,即,在前端部(142b)和计测片(60)的间隔为距离L,并且前端部(142)的中心轴(C1)和孔(61)的中心轴(C2)错开的位置。



1. 一种筛选装置,是基于微粒发出的光信息对规定的微粒进行搜寻,选择性地获取搜寻到的微粒的筛选装置,其特征在于,

具有:

计测片,由透光性材料形成,并且形成有容纳包含至少1个微粒的液体的孔,

计测部,用于获取对容纳在所述计测片中的所述微粒照射光而得到的、与所述微粒有关的光信息,

解析部,用于对所述光信息进行解析,提取容纳在所述孔内的微粒的光信息,

容纳板,用于容纳基于所述解析结果从所述计测片选择性获得的微粒,

移动部,能够使所述计测片和所述容纳板相对于所述计测部移动,

回收部,具有泵以及吸引喷出毛细管,通过所述吸引喷出毛细管吸引设置于所述计测片的所述孔内的微粒,并喷出到所述容纳板的规定位置并进行回收,

所述吸引喷出毛细管的前端外径尺寸比所述计测片上形成的所述孔的宽度大,

所述吸引喷出毛细管在如下位置对作为目标检体的微粒进行吸引,即、所述吸引喷出毛细管前端和所述计测片的间隔为规定距离、并且所述吸引喷出毛细管前端的中心轴和所述孔的中心轴错开。

2. 根据权利要求1所述的筛选装置,其特征在于,还具备将所述计测片上的液体排出的排出部和将规定的液体导入到所述计测片上的导入部,

通过所述排出部将所述计测片上的液体排出,通过所述导入部将规定的液体导入,由此对所述计测片上的液体进行更换。

3. 根据权利要求1所述的筛选装置,其特征在于,在将规定量的液体排出到所述计测片的上表面或其附近的状态下,在每个所述孔中滴加任意的试剂。

4. 根据权利要求1所述的筛选装置,其特征在于,在将规定量的液体排出到所述计测片的上表面或其附近的状态下,对所述计测片的规定区域喷雾任意的试剂。

5. 根据权利要求2所述的筛选装置,其特征在于,在所述计测片的上表面设置至少1个分隔部,

在被所述分隔部分开的2个以上区域中的每个区域内,设置有多个所述排出部以及所述导入部的组合。

6. 根据权利要求1所述的筛选装置,其特征在于,所述微粒在被保持在所述计测片上前被容纳在一个容器内,

将与所述微粒反应的反应物分多次投入所述容器内,使该反应物的浓度缓慢变化,

将包含与所述反应物反应后的微粒的所述容器内的液体导入到所述计测片上。

7. 根据权利要求1所述的筛选装置,其特征在于,所述计测部基于对所述计测片照射光而得到的与所述计测片有关的光信息,检测所述计测片的表面位置,

所述解析部由所述表面位置和所述微粒的大小算出所述微粒的中心位置,

所述计测部基于所述中心位置,对容纳在所述孔中的所述微粒的大致中心位置照射光。

8. 根据权利要求1~7中的任一项所述的筛选装置,其特征在于,在所述各孔中逐个地容纳所述微粒,

所述解析部对来自容纳在各孔中的一个微粒的光信息进行解析。

9. 根据权利要求1~7中的任一项所述的筛选装置,其特征在于,所述解析部对来自收纳在各孔中的至少1个微粒的光信息进行解析,对收纳在各孔内的微粒的数目进行确定。

10. 根据权利要求1所述的筛选装置,其特征在于,所述回收部在吸引所述微粒前,对所述吸引喷出毛细管的前端进行清洗。

11. 根据权利要求1所述的筛选装置,其特征在于,在所述吸引喷出毛细管的端部的至少内表面形成疏水化处理面。

12. 根据权利要求1所述的筛选装置,其特征在于,所述泵具有筒型的泵主体和在泵主体内以可上下方向移动的方式设置的柱塞,

在所述泵主体内具有与所述吸引喷出毛细管的管路连通地设置的、可供所述柱塞移动的圆筒和设置在所述圆筒上的支路。

13. 根据权利要求12所述的筛选装置,其特征在于,阀部通过管路连接于所述支路,所述阀部以及管路的内径比所述吸引喷出毛细管的内径大。

14. 根据权利要求13所述的筛选装置,其特征在于,在所述泵的吸引动作后,打开所述阀部,释放所述吸引喷出毛细管内的残余压力。

15. 根据权利要求14所述的筛选装置,其特征在于,喷出所述微粒时的所述柱塞的移动量比吸引所述微粒时的所述柱塞的移动量多。

16. 根据权利要求1所述的筛选装置,其特征在于,所述吸引喷出毛细管在吸引所述微粒前吸引一定量的液体,之后吸引所述微粒。

17. 根据权利要求1所述的筛选装置,其特征在于,所述回收部还具有检测所述吸引喷出毛细管的前端和所述计测片的上表面的接触的检测机构,和对所述吸引喷出毛细管的前端和所述计测片的上表面的距离进行调整的移动机构,

在所述吸引喷出毛细管与所述计测片接触的情况下,使所述吸引喷出毛细管移动到所述吸引喷出毛细管的端面与所述计测片的上表面为规定距离的位置。

18. 根据权利要求1所述的筛选装置,其特征在于,所述计测部获取所述微粒的荧光强度的时间波动作为所述光信息,所述解析部基于所述光信息对回收的微粒进行判定。

19. 一种筛选方法,是基于微粒发出的光信息对规定的微粒进行搜寻,并选择性地获取搜寻到的微粒的筛选方法,其特征在于,

获取计测片上的孔的位置坐标信息,

对所述孔内的微粒照射光,获取关于该微粒的光信息,

基于获取的所述位置坐标信息以及所述光信息,将满足规定的回收条件的微粒确定为目标检体,

获取用于吸引喷出所述目标检体的吸引喷出毛细管的中心位置信息,

将相对于所获取的所述吸引喷出毛细管的中心位置错开规定距离的位置设定为所述孔的中心位置,

根据所设定的所述中心位置移动所述孔,在所述吸引喷出毛细管的前端和所述计测片的间隔为规定距离的位置,对作为所述目标检体的微粒进行吸引,

如下进行配置,即、沿垂直于所述计测片的方向移动垂直于所述计测片而延伸出来的所述吸引喷出毛细管,使所述吸引喷出毛细管的前端接近形成于所述计测片的上表面的孔,

通过上述配置,在所述吸引喷出毛细管的前端面 and 所述计测片的上表面之间形成流量不同的多个流体,通过所述多个流体在所述孔内产生朝向上方的流体,利用该朝向上方的流体将所述孔内的微粒卷向上方,并进行吸引。

## 筛选装置以及筛选方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及一种筛选装置以及筛选方法,是用于对细胞等微粒照射光、基于微粒发出的荧光对作为目标检体的微粒进行检测,选择性地吸引并回收该微粒的筛选装置以及筛选方法。

### 背景技术

[0002] 目前,微粒的筛选装置作为用于对细胞等微小物检体进行识别、分离的装置,广泛用于医疗领域的研究、检验等。近些年,在研究、检验机构中,迫切希望能够在不破坏检体的情况下实现识别、分离提取,并且更准确地进行这些处理,从而提高研究、检验的效率。特别是在规定领域,以一个细胞单位进行识别并分离提取的需求提高,所以要求在这样的以一个细胞单位进行的识别并分离提取处理中也实现准确性的提高、高效率化。

[0003] 图26(a)以及(b)是现有筛选装置的动作的说明图。该图中,给出由计测用板500的孔501吸引包含发出最大亮度的荧光的微粒M1(目标检体)的全部微粒,并回收到收纳板507的孔508内的例子。

[0004] 图26(a)的筛选装置中,如果吸引泵504基于来自控制部503的指令开始工作,则吸引喷出毛细管505以与孔501的其他微粒相区分的方式从孔501中选择性吸引包含发出最大亮度的荧光的微粒M的全部微粒MS。之后,吸引喷出毛细管505向Z1方向上升,并向Z2方向下降,使吸引喷出毛细管505的前端部506进入收纳板507的孔508的液体A'中,将全部微粒Ms排出到孔508内(图24(b))。即,通过计测用板500向X、Y方向的移动操作和由回收部使吸引喷出毛细管505在Z方向上下移动操作,能够从计测用板500的孔501中将全部微粒MS回收。结果,能够从多个微粒中将作为目标检体的微粒M检出并选择性地回收。

[0005] 现有技术文献

[0006] 专利文献

[0007] 专利文献1:日本特开2008-249679号公报

### 发明内容

[0008] 发明所要解决的课题

[0009] 但是,上述现有构成存在以下问题。即,在计测用板上配置有许多孔的情况下,虽然能够防止从与收纳有目标检体的孔不同的孔中吸引检体的误操作,但是也仅限于以放有满足回收条件的微粒的孔中的全部微粒为吸引对象物进行选择性地吸引,极难准确地以一个细胞单位对目标检体进行吸引并回收。

[0010] 另外,以图24所示的吸引喷出毛细管的前端形状、孔的形状、或者它们的位置关系,进行吸引动作时,在孔内的液体所产生的流体阻力的影响下,可能无法准确地吸引作为目标检体的一个细胞。

[0011] 本发明的目的在于提供能够将作为目标检体的细胞等微粒准确地吸引并回收的筛选装置以及筛选方法。

[0012] 用于解决课题的手段

[0013] 为了实现上述目的,本发明所涉及的筛选装置是基于微粒发出的光信息对规定的微粒进行搜寻,选择性地获取搜寻到的微粒的筛选装置,其特征在于,具有:由透光性材料形成、并且形成有收纳包含至少1个微粒的液体的孔的计测片,取得通过对收纳在上述计测片中的上述微粒照射光而得到的、与上述微粒有关的光信息的计测部,对上述光信息进行解析、提取收纳在上述孔内的微粒的光信息的解析部,收纳基于上述解析结果从上述计测片选择性获得的微粒的收纳板,能够使上述计测片和上述收纳板相对于上述计测部移动的移动部,具有泵以及吸引喷出毛细管、通过上述吸引喷出毛细管将设置于上述计测片的上述孔内的微粒吸引并喷出到上述收纳板的规定位置并进行回收的回收部;上述吸引喷出毛细管的前端外径尺寸比上述计测片上形成的上述孔的宽度大,上述吸引喷出毛细管在上述吸引喷出毛细管前端和上述计测片的间隔为规定距离、并且在上述吸引喷出毛细管前端的中心轴和上述孔的中心轴错开的位置,对作为上述目标检体的微粒进行吸引。

[0014] 另外,筛选装置还具备将上述计测片上的液体排出的排出部和将规定的液体导入到上述计测片上的导入部,通过上述排出部将上述计测片上的液体排出,通过上述导入部将规定的液体导入,由此对上述计测片上的液体进行更换。

[0015] 另外,可以在将规定量的液体排出到上述计测片的上表面或其附近的状态下,在上述的每个孔中滴加任意的试剂。

[0016] 另外,也可以在将规定量的液体排出到上述计测片的上表面或其附近的状态下,对上述计测片的规定区域喷雾任意的试剂。

[0017] 另外,可以在上述计测片的上表面设置至少1个分隔部,在被上述分隔部分开的2个以上区域中的每个区域内设置有多个上述排出部以及上述注入部的组合。

[0018] 另外,上述微粒在被保持在上述计测片上前可以被收纳在一个容器内,将与上述微粒反应的反应物分多次投入上述容器内,使该反应物的浓度缓慢地变化,将包含与上述反应物反应后的微粒的上述容器内的液体导入到上述计测片上。

[0019] 上述计测部基于对上述计测片照射光而得到的、与上述计测片有关的光信息,检测上述计测片的表面位置,上述解析部由上述表面位置和上述微粒的大小算出上述微粒的中心位置,上述计测部基于上述中心位置,对收纳在上述孔中的上述微粒的大致中心位置照射光。

[0020] 另外,优选在上述各孔中逐个地收纳上述微粒,上述解析部对来自收纳在各孔中的一个微粒的光信息进行解析。

[0021] 上述解析部可以对来自收纳在各孔中的至少1个微粒的光信息进行解析,对收纳在各孔内的微粒的数目进行确定。

[0022] 上述回收部优选在吸引上述微粒前,对上述吸引喷出毛细管的前端进行清洗。

[0023] 优选在上述吸引喷出毛细管的端部的至少内表面形成疏水化处理面。

[0024] 另外,上述泵可以具有筒型的泵主体和在泵主体内以可上下方向移动的方式设置的柱塞,在上述泵主体内,具有与上述吸引喷出毛细管的管路连通而设置的、可供上述柱塞移动的圆筒(cylinder)和设置在上述圆筒上的支路。

[0025] 进而,优选在上述支路通过管路连接有阀部,上述阀部以及管路的内径比上述吸引喷出毛细管的内径大。

[0026] 进而,优选在上述泵的吸引动作后,打开上述阀部,释放上述吸引喷出毛细管内的残余压力。

[0027] 另外,喷出上述微粒时的上述柱塞的移动量优选比吸引上述微粒时的上述柱塞的移动量多。

[0028] 另外,上述吸引喷出毛细管优选在吸引上述微粒前吸引一定量的液体,之后吸引上述微粒。

[0029] 另外,特征在于,上述回收部还具有检测上述吸引喷出毛细管的前端部和上述计测片的上表面的接触的检测机构,和对上述吸引喷出毛细管的前端和上述计测片的上表面的距离进行调整的移动机构,在上述吸引喷出毛细管与上述计测片接触的情况下,使上述吸引喷出毛细管移动到上述吸引喷出毛细管的端面 and 上述计测片的上表面为规定距离的位置。

[0030] 另外,为了实现上述目的,本发明所涉及的筛选装置是用于基于微粒发出的光信息对规定的微粒进行搜寻,并选择性地获取搜寻到的微粒的筛选装置,其特征在於,具有:由透光性材料形成、并且形成有收纳包含至少1个微粒的液体的孔的计测片,取得对收纳在上述计测片中的上述微粒照射光而得到的、与上述微粒有关的光信息的计测部,对上述光信息进行解析、提取收纳在上述孔内的微粒的光信息的解析部,收纳基于上述解析结果从上述计测片选择性获得的微粒的收纳板,能够使上述计测片和上述收纳板相对于上述计测部移动的移动部,具有泵以及吸引喷出毛细管、通过上述吸引喷出毛细管将设置于上述计测片的上述孔内的微粒吸引、喷出到上述收纳板的规定位置并进行回收的回收部,上述吸引喷出毛细管的前端外径尺寸比上述计测片上形成的上述孔的宽度大,上述吸引喷出毛细管的前端面为相对于上述计测片的上表面倾斜的倾斜面,上述吸引喷出毛细管在上述吸引喷出毛细管前端和上述计测片的间隔为规定距离的位置,对作为目标检体的微粒进行吸引。

[0031] 另外,为了实现上述目的,本发明所涉及的筛选装置是基于微粒发出的光信息对规定微粒进行搜寻,并选择性地获取搜寻到的微粒的筛选装置,其特征在於,具有:由透光性材料形成、并且形成有收纳包含至少1个微粒的液体的孔的计测片,取得对收纳在上述计测片中的上述微粒照射光而得到的、与上述微粒有关的光信息的计测部,对上述光信息进行解析、提取收纳在上述孔内的微粒的光信息的解析部,收纳基于上述解析结果从上述计测片选择性获得的微粒的收纳板,能够使上述计测片和上述收纳板相对于上述计测部移动的移动部,具有泵以及吸引喷出毛细管、通过上述吸引喷出毛细管将设置于上述计测片的上述孔内的微粒吸引、喷出到上述收纳板的规定位置并进行回收的回收部,上述吸引喷出毛细管的前端外径尺寸比上述计测片上形成的上述孔的宽度大,上述吸引喷出毛细管前端的水平方向截面形状与上述计测片的上述孔的水平方向截面形状不相似,上述吸引喷出毛细管在上述吸引喷出毛细管前端和上述计测片的间隔为规定距离的位置,对作为目标检体的微粒进行吸引。

[0032] 本发明所涉及的筛选方法是基于微粒发出的光信息对规定的微粒进行搜寻,并选择性地获取搜寻到的微粒的筛选方法,其特征在於,取得计测片上的孔的位置坐标信息,对上述孔内的微粒照射光,取得关于该微粒的光信息,基于取得的上述位置坐标信息以及上述光信息,将满足规定的回收条件的微粒确定为目标检体,取得用于吸引喷出所述目标检

体的吸引喷出毛细管的中心位置信息,将相对于所取得的上述吸引喷出毛细管的中心位置错开规定距离的位置设定为所述孔的中心位置,根据所设定的上述中心位置使上述孔移动,在上述吸引喷出毛细管的前端和上述计测片的间隔为规定距离的位置对作为上述目标检体的微粒进行吸引。

[0033] 另外,为了实现上述目的,本发明所涉及的筛选装置是基于微粒发出的光信息对规定的微粒进行搜寻,并选择性地获取搜寻到的微粒的筛选装置,其特征在于,具有:由透光性材料形成、并且形成有收纳包含至少1个微粒的液体的孔的计测片,取得对收纳在上述计测片中的上述微粒照射光而得到的、与上述微粒有关的光信息的计测部,对上述光信息进行解析、提取收纳在上述孔内的微粒的光信息的解析部,收纳基于上述解析结果从上述计测片选择性获得的微粒的收纳板,能够使上述计测片和上述收纳板相对于上述计测部移动的移动部,具有泵以及吸引喷出毛细管、通过上述吸引喷出毛细管将设置于上述计测片的上述孔内的微粒吸引、喷出到上述收纳板的规定位置并进行回收的回收部,还具备将上述计测片上的液体排出的排出部和将规定的液体导入到上述计测片上的导入部,通过上述排出部将上述计测片上的液体排出,通过上述导入部将规定的液体导入,由此对上述计测片上的液体进行更换。

[0034] 另外,特征在于,上述计测部获取上述微粒的荧光强度的时间波动作为上述光信息,上述解析部基于上述光信息对回收的微粒进行判定。

[0035] 发明效果

[0036] 根据本发明,毛细管的前端外径尺寸比计测片上形成的孔的宽度大,另外,毛细管在其前端和计测片的间隔为规定距离并且前端部的中心轴和孔的中心轴错开的位置对微粒进行吸引。由此,能够以一个粒子单位对微粒进行准确地吸引并回收。另外,吸引动作时,能够在孔内产生朝向上方的单向流,所以能够不受孔内的液体产生的流体阻力的影响,准确地吸引作为目标检体的微粒。

## 附图说明

[0037] 图1是示意性地表示本发明的第一实施方式所涉及的筛分装置的构成的侧面图。

[0038] 图2是图1的筛分装置的立体图。

[0039] 图3是表示图2中的移动部和搭载用桌的详细情况的立体图。

[0040] 图4是表示图3的搭载用桌上的收纳板和计测片的构成的立体图。

[0041] 图5是表示计测片和该计测片的固定部件的构成的放大截面图。

[0042] 图6是表示图1中的回收部的构成的立体图。

[0043] 图7是表示图6中的操作部的构成的截面图。

[0044] 图8是表示吸引微粒时的毛细管和孔的位置关系的截面图。

[0045] 图9是使用毛细管、孔以及微粒的尺寸和毛细管与计测片的距离而规定的条件式的说明图。

[0046] 图10(a)~(d)是在回收部执行的吸引控制的说明图。

[0047] 图11是说明本发明中的目标检体的筛选方法的流程图。

[0048] 图12(a)~(c)是表示在第2实施方式所涉及的筛选装置中设置在计测片附近的液体排出部和液体注入部的简要构成的图,(d)是表示检测到的亮度的时间变化的图表。



- [0049] 图13(a)以及(b)是在计测片的孔内使微粒反应的方法的变形例的说明图。
- [0050] 图14是表示计测片的变形例的俯视图。
- [0051] 图15(a)以及(b)是保持在上述计测片上前使微粒在一个容器中反应的方法的说明图。
- [0052] 图16(a)~(d)是图1的计测部所执行的变焦控制的说明图。
- [0053] 图17(a)~(c)是毛细管的前端的清洗方法的说明图。
- [0054] 图18(a)是表示吸引动作时的毛细管内的液体深度的图,(b)是喷出动作时的毛细管的插入深度的说明图。
- [0055] 图19(a)~(c)是表示毛细管的前端的变形例的图。
- [0056] 图20是表示图6的操作部的变形例的图。
- [0057] 图21(a)~(c)是说明图19的操作部的动作的图。
- [0058] 图22是表示毛细管的前端部的变形例的图。
- [0059] 图23是表示毛细管的前端部的其他变形例的图,(a)是侧面图,(b)是从下方观察的图,(c)是吸引动作时的图。
- [0060] 图24是表示图1中的回收部的变形例的立体图。
- [0061] 图25(a)~(d)是图24的回收部的动作的说明图。
- [0062] 图26(a)以及(b)是现有筛选装置的动作的说明图。

### 具体实施方式

- [0063] 以下,边参照附图,边详细说明本发明的实施方案。
- [0064] 图1是示意性地表示第一实施方式所涉及的筛分装置的构成的侧面图,图2是图1的筛分装置的立体图。
- [0065] 图1以及图2中,筛选装置1是如下装置:对计测片60内的多个微粒(例如生物体的细胞等)照射光,基于微粒发出的荧光,对作为目标检体的规定的微粒进行搜寻,选择性吸引收纳有满足回收条件的微粒的孔内的微粒,并回收到收纳板50中。
- [0066] 具体而言,筛选装置1具备基底11、支撑部12(图2)、回收部13、计测部14、图像解析部15(解析部)和移动部16,如图2所示,各部被罩壳19覆盖。罩壳19防止来自外部的光、异物的进入。应予说明,基底11是用于保持筛选装置1的各要素的主体框。
- [0067] 如图1所示,垂直于图1的纸面的方向为X方向(第一方向),左右方向为Y方向(第二方向)。Z方向为与X方向和Y方向垂直的方向。
- [0068] 基底11具有大致水平地配置的板部件111、112、113,通过这些板材保持回收部13、计测部14和移动部16。板部件111、112被多个垂直部件114平行地固定,板部件112、113被多个部件115平行地固定。该部件114由阻断振动的材质形成,以可调整高度的方式构成。
- [0069] 在上述多个板材中位于最上方的板部件113上固定支撑部12和支撑台30。支撑部12在板部件113上沿着Z方向垂直地竖立配置。支撑台30具有支脚部30a和支撑板30b。板部件111、112、113和支撑板30b在Z方向彼此隔着规定间隔而配置。
- [0070] 在支撑板30的支撑板30b上载置并固定有移动部16。在移动部16上搭载有搭载用桌40、收纳板50以及计测片60。移动部16能够使搭载用桌40、即收纳板50和计测片60沿着X方向及/或Y方向移动并定位。

[0071] 图3是表示图2中的移动部16和搭载用桌40的详细情况的立体图。

[0072] 如图3所示,移动部16具有桌161和配置在该桌上的桌162。桌161被固定于支撑台30,以能够沿着X方向移动并定位的方式搭载有桌162。桌162以能够沿着Y方向移动并定位的方式搭载有搭载用桌40。

[0073] 在桌161的上表面设置有导轨163、163和马达164。在桌162的下面,设置有截面为U字型的卡合部件165、165和螺母166。卡合部件165、165分别与导轨163、163可移动地卡合。马达164的进给螺丝167与螺母166螺合。

[0074] 另外,马达164与控制部100电连接,根据来自控制部100的指令使马达164工作,将进给螺丝167旋转时,桌162沿着X方向移动并定位。

[0075] 在桌162的上表面设置有导轨168、168和马达169。在搭载用桌40的下面,设置有截面U字型的卡合部件170、170和螺母171。卡合部件170、170分别与导轨168、168可移动地卡合。马达169的进给螺丝172与螺母171螺合。

[0076] 马达169与控制部100电连接,根据来自控制部100的指令使马达169工作,将进给螺丝172旋转,由此使搭载用桌40沿着Y方向移动并定位。

[0077] 另外,桌161具有开口部173,桌162具有开口部174,进而搭载用桌40具有开口部175。这些开口部173、174、175具有即使桌162在X方向移动、搭载用桌40在Y方向移动也始终重合的大小。通过这些开口部173、174、175,来自计测部14的物镜110侧的光L被照射到搭载用桌40上的计测片60的微粒。

[0078] 另外,桌162向X方向移动并且搭载用桌40向Y方向移动的情况下,来自物镜110侧的光L也会通过开口部173、174、175并照射到搭载用桌40上的计测片60的微粒。即,桌161、162以及搭载用桌40处于任一相对位置的情况下,都能使微粒产生荧光。

[0079] 图4是表示图3的搭载用桌40上的收纳板50和计测片60的构成的立体图。

[0080] 搭载用桌40例如是长方形板状部件,在该搭载用桌40的搭载面41上,收纳板50和计测片60以可拆卸的方式沿着Y方向排列并搭载。

[0081] 收纳板50是板状的部件,在收纳板50上,多个孔51沿着X方向和Y方向等间隔地成矩阵状排列。这些孔51是能够在生物细胞等微粒被从吸引喷出毛细管140顺次排出来时将顺次排出来的微粒分别回收并收纳的回收收纳部。收纳板50的孔51是例如垂直方向截面大致为U字型的凹部、或者杯型的凹部。

[0082] 计测片60被固定部件120固定在搭载用桌40的搭载面40a上,该固定部件120被定位并固定于搭载用桌40的规定位置。

[0083] 图5是表示计测片60和该计测片的固定部件120的构成的放大截面图。固定部件120将计测片60固定并保持在与搭载用桌40的搭载面41相距一定高度的基准面CL的位置。具体而言,固定部件120具有外壳部121、122以及弹性部件123。弹性部件123是例如大致矩形的环部件,弹性部件123被固定在外壳部122的内侧的平坦面126。

[0084] 计测片60被配置在外壳部121、122之间,计测片60被弹性部件123向Z1方向上推,由此计测片60的上表面60a被压接于外壳部121的平坦的内侧下表面121a。另外,在外壳部121的内侧下表面121a设置有密封部件128,密封部件128将固定部件120的基准面CL和计测片60的上表面60a之间密封。

[0085] 计测片60的上表面60a被上推到外壳部121内侧下表面121a,由此将计测片60的上

表面60a定位于基准面CL。由此,即使存在例如计测片60的厚度不均、翘曲,也能够降低厚度不均的影响、翘曲的影响导致的定位精度下降。因此,能够准确地管理计测片60的上表面60a与计测部14的物镜110以及收纳板50在Z方向的距离。换言之,能够准确地管理计测片60的孔61内的微粒M的位置与计测部14的物镜110和收纳板50的距离。

[0086] 另外,外壳部121具有设置在其平面方向中央部并且计测片60的上方、用于保持液体A的液体保持部129,以能够保持培养基、试剂、反应液等各种液体的方式构成。应予说明,外壳部121能够使用例如未图示的铰链机构部相对于外壳部122进行开关,由此能够将固定部件120内的计测片60取出,与新的计测片60进行交换。

[0087] 计测片60由具有透光性的材料、例如玻璃、塑料成型,在其上表面60a成矩阵状地排列有多个孔61。各孔61是例如垂直方向截面大致为梯形、或者大致为杯型的凹部,孔61的水平方向截面形状优选大致为圆形。具有通过将微粒M分次注入或者一次性注入而能够容纳1个微粒M的大小。

[0088] 图6是表示图1中的回收部13的构成的立体图,图7是表示图6中的操作部的构成的截面图。回收部13具有操作部130和基部131,基部131被固定在支撑部12。操作部130具备驱动器(actuator)132(泵)和吸引喷出毛细管140。

[0089] 驱动器132具有驱动器主体133和收纳在驱动器主体133的圆筒(cylinder)134中的大致圆筒状的柱塞136,柱塞136在圆筒134内往返运动而加压输送规定流体。在驱动器132的下方具有将驱动器主体133的圆筒134和吸引喷出毛细管140连通的管路135。

[0090] 吸引喷出毛细管140具有可拆卸地安装在管路135上的凸缘部141和贯通凸缘部141向下方延伸出来的毛细管主体142(以下简称为“毛细管”)。在凸缘部141和管路135的连接面安装有环状的弹性部件143,在安装凸缘部141时弹性部件143被推压固定,由此后述的毛细管142的后端部与管路135密闭连接。

[0091] 毛细管142是沿着Z2方向(下方向)缩径的尖嘴状中空部件,在其内部形成有管路。毛细管142的后端部142a被连接于管路135。毛细管142的前端部142b在吸引微粒时接近计测片60的孔61。

[0092] 基部131具有配置在该基部的上端的马达151和安装于该马达的进给螺丝152,进给螺丝152与操作部130的螺母137螺合。马达151与控制部100电连接,控制部100使马达151工作,将进给螺丝152旋转,由此操作部130与螺母137一起沿着Z方向(Z1方向和Z2方向)上下移动并定位。

[0093] 计测部14通过对计测片60的包含多个孔61的区域照射光L,使该区域内的微粒M产生荧光,并接收该荧光(图1)。从接收的来自微粒M的荧光由图像解析部15进行图像解析。图像解析部15算出各孔61内的多个微粒M内的、至少发出最大亮度的荧光的微粒M1的荧光强度。

[0094] 在由X方向和Y方向构成的平面内,控制部100检测收纳有满足回收条件的发出最大亮度的荧光的微粒M1的孔61的位置。并且,控制部100将控制驱动信号发给图3的马达164、169,由此能够使移动部16上的计测片60的孔61位于吸引喷出毛细管140的正下方。即,吸引喷出毛细管140构成为能以特定的孔为目标,对该孔内的微粒进行吸引。另外,吸引喷出毛细管140能够从多个孔中所选择的孔、即放有满足规定的回收条件的微粒的孔内吸引一个或多个微粒。进而,吸引喷出毛细管140能够将上述选择的一个或多个微粒喷出到收纳

板50的规定的孔51中。

[0095] 计测部14通过对计测片60以及收纳在计测片60中的微粒M照射由至少1个以上的光源所导出的光,以比每个微粒的平均尺寸微细的分辨率获取由透射光、反射光或者荧光所获得的形状以及位置信息、以及荧光·化学发光等亮度信息,并且取得计测片本身的形状、计测片60上配置的孔61的位置坐标、大小等信息。

[0096] 图像解析部15通过对计测到的形状信息以及光信息进行解析,取得至少用于确认在各孔61内存在满足测定人所设定的亮度条件的微粒M1的数据。图像解析部15通过比对由透射光或者反射光得到的孔61的位置坐标信息和荧光、化学发光的光信息,提取来自微粒的光信息。另外,计测部14具有自动聚焦功能,能够在对焦于规定位置的状态下进行计测,并且通过对吸引喷出毛细管140的前端部142b和计测片60上表面实施自动聚焦,可判断二者的位置关系。

[0097] 另外,计测部14具有物镜110,物镜110将光导向计测片60。物镜110被配置在计测片60和移动部16的下方,吸引喷出毛细管140被配置在计测片60和移动部16的上方。由此,能够将计测片60和其移动部16配置在物镜110和吸引喷出毛细管140之间。

[0098] 在计测部14,激发光源181由例如激光光源、汞灯构成。快门单元(shutter unit)182被配置在激发光源181和荧光过滤器单元183之间,快门单元182在没有对计测片60的微粒M照射光L的情况下,可以在荧光过滤器单元183的纸面侧截断激发光源181发出的光L。

[0099] 具体而言,计测部14具有作为光源的激发光源181、荧光过滤器单元183、物镜110、聚焦单元187和受光部188,所述荧光过滤器单元183由用于在从激发光源181照射的光中仅选择所希望的激发波段的光学过滤器(激发过滤器)184、用于仅选择来自计测片60的光信息的所希望的波段的光学过滤器(荧光过滤器)185以及用于根据激发光和光信息的波段之差切换光路的分色镜186所构成,所述物镜110用于将从激发光源181出射的光导向计测片60、并且收集由计测片60得到的光信息,所述聚焦单元187具有使物镜110在光轴方向可调的自动聚焦功能,所述受光部188作为用于检测来自计测对象的光信息的光检测部。荧光过滤器单元183和受光部188被固定在荧光落射单元190。

[0100] 进而,计测部14具有未图示的半透半反镜,通过切换半透半反镜和荧光过滤器单元183,能够将来自激发光源181的光的一部分照射到观察对象,同时将来自观察对象的反射光的一部分导向受光部188,由此能够测定计测片60的上表面60a以及形成在该上表面的孔61的形状以及位置信息。

[0101] 该计测部14中,多个物镜110a,110b···能够通过例如转换器(revolver)式旋转而将所需倍率的物镜定位在计测片60的下方位置。聚焦单元187根据例如来自控制部100的指令使马达189工作,由此能够使配置在计测片60的下方位置的例如物镜110沿着Z方向移动并定位,由此相对于计测片60的微粒M进行物镜110的调焦。

[0102] 在如上所述地构成的筛选装置1中,本发明人等着眼于毛细管142和计测片60、特别是吸引时它们的位置关系、尺寸,发现回收部13能够准确地吸引计测片60上的微粒M。以下使用图8以及图9详细说明。

[0103] 图8是表示吸引微粒动作时的毛细管142和孔61的位置关系的截面图。

[0104] 首先,如图8所示,毛细管142的前端部142b截面大致为环形状,具有端面144。该毛细管142的前端外径尺寸被设计为比计测片60上形成的孔61的宽度大。该端面144和计测片

60的上表面60a以距离L ( $L > 0$ ) 进行配置,由此在吸引动作时,端面144和上表面60a之间形成有朝向毛细管142内的流路。另外,在本实施方式中,以毛细管142的中心轴C1相对于孔61的中心轴C2错开的方式配置毛细管142。换言之,毛细管142的中心轴C1和孔61的中心轴C2的距离为 $\delta$  ( $\delta \neq 0$ )。此时,在端面144和上表面60a之间形成流路P1和比流路P1长的流路P2。如果毛细管142以该位置关系对液体A进行吸引,则在流路P1中产生液流F1,在流路P2中产生流量比液流F1少的液流F2。通过产生彼此不同的液流F1、F2,在孔61内产生朝向上方的单向流F3,通过该单向流F3将微粒M从孔61内卷到上方。通过该作用,能够实现使用毛细管142准确地吸引微粒M。

[0105] 另外,在上述位置关系中,通过使毛细管和计测片的距离L、毛细管142、孔61以及微粒M的尺寸满足规定条件,能够实现更准确的吸引动作。例如在本实施方式中,设计成在使毛细管142的前端部142b为大致圆筒形状,将前端部142b的外周半径设定为 $R_o$ 、内周半径设定为 $R_i$ 、孔61的开口半径设定为 $R_w$ 、微粒M的半径设定为 $R_c$ 时,满足以下所示的(1)~(3)的3个条件式。

[0106]  $2R_c \geq L \quad \dots (1)$

[0107]  $R_o - R_i \geq 0.5L \quad \dots (2)$

[0108]  $R_o - R_w \geq 0.5L \quad \dots (3)$

[0109] 另外,将满足上述(1)~(3)的条件式的具体尺寸示于表1。

[0110] 表1

[0111]

	Rc	Rw	Ri	Ro	式(1)	式(2)	式(3)	满足式(1)、(2)、(3)的条件
实施例1	2.5	5	8	15	$5 \geq L$	$14 \geq L$	$20 \geq L$	$5 \geq L$
实施例2	5	10	10	17.5	$10 \geq L$	$15 \geq L$	$15 \geq L$	$10 \geq L$
实施例3	7	10	12.5	22.5	$14 \geq L$	$20 \geq L$	$25 \geq L$	$14 \geq L$
实施例4	8	15	15	22.5	$16 \geq L$	$15 \geq L$	$15 \geq L$	$15 \geq L$
实施例5	10	15	16.5	22.5	$20 \geq L$	$12 \geq L$	$15 \geq L$	$12 \geq L$

[0112] 如上所述,在本实施方式中,毛细管142和孔61的距离L比微粒M的直径(2Rc)小(条件式(1))。通过满足该条件,不会吸引邻接的其他孔61中收纳的微粒M。另外,毛细管142的外周半径Ro减去内周半径Ri而得的值比距离L的一半的值大(条件式(2)),并且,毛细管142的外周半径Ro减去孔61的开口半径Rw而得的值比距离L的一半的值大(条件式(3))。通过满足这2个条件,能够确实地产生用于吸引微粒M的单向流F3。因此,通过满足上述3个条件式,实现微粒M的更准确的吸引动作。

[0113] 中心轴C1和中心轴C2的距离δ优选为例如孔61的开口半径Rw的0.1倍~1倍左右。如果像这样地构成,则容易产生朝向上方的单向流F3。另外,距离δ更优选为孔61的开口半径Rw的0.2倍~0.4倍左右。由此,能够通过毛细管142将微粒M顺利地回收。

[0114] 应予说明,作为毛细管142的内径和计测片的孔61的外径的关系,优选毛细管的内

周半径 $R_i$ 为孔61的开口半径 $R_w$ 的0.8倍~2倍左右。

[0115] 另外,在通过毛细管142进行吸引动作时,除了规定吸引时的上述位置关系、尺寸,在吸引微粒M前执行吸引一定量的液体A的预吸引动作更为有效。这种包含预吸引动作的吸引控制通过回收部13以及控制部100执行。

[0116] 首先,将毛细管142的前端部142b插入到被保持在计测片60上的液体A中(图10(a))。前端部142b在液体A中插入至不影响孔61内的液体的程度的规定深度时,执行规定时间的预吸引动作。此时,一定量的液体A进入毛细管142的内部空间E,在毛细管142的前端部142b内形成液层A1(图10(b))。然后,使毛细管142接近计测片60直至成为上述距离L的位置(图10(c)),执行规定时间的吸引动作时,一定量的液体A进入毛细管142的前端部142b内,孔61内的微粒M与该一定量的液体A一起进入前端部142b内(图10(d))。由此,在毛细管142的前端部142b形成液层A2,并且作为目标检体的微粒M被吸引到毛细管142内。

[0117] 另外,在该吸引控制中,如图10(d)所示,设液层A1的深度为 $d_1$ 、液层A1+A2的深度为 $d_2$ 时,优选满足以下的条件式。

$$[0118] \quad d_1/d_2 \geq 0.1 \dots (4)$$

[0119] 例如,使用前端部142b的端面144的内径为 $30\mu\text{m}$ 、锥形角度为 $10^\circ$ 的毛细管的情况下,将吸引微粒M为止的吸引总液量设定为 $1\mu\text{l}$ 时,上述 $d_1$ 为 $0.3\text{mm}$ , $d_2$ 为 $2.7\text{mm}$ 。因此,通过预吸引动作而形成的液层A1的液量为 $0.3\mu\text{l}$ ,通过之后的吸引动作(微粒吸引动作)而形成的液层A2的液量为 $0.7\mu\text{l}$ 。

[0120] 执行这样的吸引控制时,在毛细管142到达开始吸引微粒M的位置前,在毛细管142内形成液层A1。因此,即使微粒M在刚开始吸引之后就被吸引,微粒M在毛细管142内也不会位于液面,而是液层A1位于微粒M的上方。毛细管142进行喷出动作时,液层A1发挥将微粒M从上方向下方推压的作用,由此使得微粒M不会残留在毛细管142内,特别是防止微粒M粘附并残留在毛细管142的内壁的现象,提高了微粒M的喷出精度。

[0121] 应予说明,在上述预吸引动作中,毛细管142可以从放有任意液体的其他容器中吸引,该液体可以与液体A不同。为了提高测定、解析时的精度,液体A优选使用本身荧光弱的物质,并非必须限定于对微粒有利的物质。例如,通过预吸引与预先收纳在收纳板50中的液体相同的液体,能够尽可能地不将液体A带入收纳板50。

[0122] 接下来说明本发明中的目标检体的筛选方法。

[0123] 如图11所示,首先,获取作为计测片60的配置信息的该计测片的基准位置的信息、修正参数等(步骤S1),然后,进行图像解析,取得各孔的中心位置坐标信息(步骤S2)。接下来,照射光,取得微粒(样品)的光信息,进行亮度解析(步骤S3)。作为亮度解析,可以例如后述的图12(d)所示,在各孔内导入反应液,使该孔内的微粒发出荧光,测定该荧光信息的时间波动。另外,也可以如后述的图15所示,对计测片60上的各孔中收纳的微粒的数目进行计测。

[0124] 接下来,基于取得的荧光信息,以用户所希望的微粒的回收条件、例如某个荧光的亮度超过规定阈值,或者在使用了多个荧光(例如荧光的颜色不同)的情况下,至少一个荧光的亮度超过规定阈值,这些条件的任意组合作为回收条件。另外,对于任意的荧光亮度,可以组合从回收中排除的荧光亮度(低于阈值的荧光亮度),输入由此确定的几个条件(步骤S4),将满足上述回收条件的微粒确定为目标检体(步骤S5)。通过图像解析等取得毛细管

的中心位置,将相对于该中心位置错开距离 $\delta$ 的位置设定为微粒回收时的孔的中心位置(位置信息)(步骤S6)。移动收纳有目标检体的各孔的中心位置,使其对准步骤S6中设定的微粒回收时的孔的中心位置,顺次回收步骤S5中确定的目标检体(步骤S7)。所回收的样品被收纳在用户预先设定的收纳板50上的规定的孔中。

[0125] 如上所述,根据本实施方式,毛细管142的前端外径尺寸比计测片60上形成的孔60的宽度大,另外,毛细管142的前端部142b和计测片60的间隔为距离L,并且在前端部142的中心轴C1和孔61的中心轴C2错开的位置吸引微粒M。由此,能够以细胞单位准确地吸引并回收微粒M。另外,吸引动作时,能够在孔61内产生朝向上方的单向流F3,所以能够不受孔61内的液体A产生的流体阻力的影响,准确地吸引作为目标检体的微粒M。另外,根据上述构成,能够准确地吸引并回收作为目标检体的一个微粒M,能够以一个细胞单位执行处理。

[0126] 接下来,说明第二实施方式所涉及的筛选装置。本实施方式的筛选装置在第一实施方式的筛选装置中增加向液体保持部注入液体、或者从液体保持部排出液体的机构。应予说明,本第2实施方式并非必须具备第一实施方式所涉及的筛选装置的构成,可以不依赖于第一实施方式的构成,单独地实施。

[0127] 在该筛选装置中,如图12(a)所示,外壳部221结构如下:具有设置在其平面方向中央部并且计测片60的上方、用于保持液体A的液体保持部229,能够保持培养基、试剂、反应液等各种液体。该液体保持部229是由外壳部221的内侧侧面221a和计测片60的上表面60a所确定的空间。

[0128] 本实施方式中,在液体保持部229的一端侧上方附近设置液体导入部230,在另一端侧上方附近设置有液体排出部231。液体导入部230将规定液体导入液体保持部229,液体排出部231将保持在液体保持部229的规定液体排出。另外,该液体导入部230和液体排出部231构成为能够同时执行排出、导入动作。例如,在液体保持部229保持有培养基G的情况下,一边通过液体排出部231将培养基G排出到外侧,一边通过液体导入部230将反应液H导入液体保持部229。由此,将保持在液体保持部229的培养基G更换为反应液H。另外,在本方法中使微粒M反应,测定微粒M发出的荧光时,可知能够得到比没有反应的微粒强的亮度(图12(d))。

[0129] 应予说明,可以代替液体导入部230,设置在将培养基G向外部排出规定量直至培养基G的液面位置到达计测片上表面或其附近的状态下,在每孔中将试剂等液体作为液滴I1滴加的滴加部232(图12(b)),或者设置在将培养基G向外部排出规定量直至计测片上表面的状态下,将试剂等液体作为雾I2对包含多个孔的规定区域进行喷雾的喷雾部233(图12(c))。另外,将喷雾部233如图12所示进行配置的情况下,在接近外壳部221的孔中喷雾I2的喷雾量多,随着远离外壳部221,喷雾I2的喷雾量变少。由此,通过改变喷雾部233相对于计测片60的安装位置,能够使导入各孔的喷雾I2的浓度不同。

[0130] 另外,在图12(a)所示的实施方式中,可以采用如下方法:在反应液导入后如图12(d)所示地测定计测片的各孔内的微粒的荧光强度的时间波动,图像解析部15连续地测定该时间波动,基于其测定结果,确定进行样品回收的孔。例如,在荧光强度的时间波动数据中,将其峰值和后述基础值的差值与任意阈值进行比较,将峰值超过阈值的样品判断为回收对象,或者,相反将峰值超过阈值的样品排除在回收对象外,由此能够选择微粒是否反应进行回收。



[0131] 此处,基础值取决于例如(i)测定中的最小值,(ii)到指定的测定时间为止的平均(即、液体导入前的值的平均值)、(iii)导入了某种反应液时的值的平均(例如流过不应反应的液体时的值的平均值)、(iv)零(该情况下仅处理峰)。另外,对于峰,为了与噪声进行区别,可以取移动平均,为了判断有意差,可以基于标准偏差 $\sigma$ 将指定的基准以下的差量排除。

[0132] 此处,能够通过液体排出部231将培养基G排出的极限位置为计测片60的上表面60a,实际上仅残留极其微少的培养基G。在该状态下,也可以如图13(a)所示,朝向微粒M(细胞)存在的孔61的中心,滴加试剂等液体作为液滴I1,由此微粒M附近基本上充满目标试剂,所以能够使该微粒反应。

[0133] 另外,想要避免与邻接孔的混合的情况下,也可以如图13(b)所示,在液体排出后使计测片60干燥,使放入孔61内的液体的水面处于低于计测片60的上表面60a的状态,由此将各孔完全分离并进行反应。

[0134] 应予说明,在图12(b)以及图12(c)中,筛选装置1上设置滴加部232、喷雾部233,但并不限于此,也可以不在筛选装置1设置滴加部、喷雾部,而是在装置外部实施滴加处理、喷雾处理。

[0135] 作为上述液体保持部229的变形例,可以如图14所示,设置将液体保持部229的平面区域分割为5个区域234a~234e的分隔部235。像这样地区分成多个区域时,可以在每个区域内导入任意种类的液体,使微粒反应。应予说明,使用分隔部235的情况下,液体导入部/液体排出部可以设置在每个区域,也可以设置在多个区域中的一部分。

[0136] 另外,在本实施方式中,可以采用首先在孔61内收纳1个微粒M,之后在孔内导入液体,使微粒M反应的方法。也可以与该方法相反,先使微粒M反应,然后在孔61内收纳1个微粒M。

[0137] 具体而言,如图15(a)所示,首先,将大量含有作为微粒M的细胞m的液体放入容器240,然后,将含有抗体、化合物等被反应物k的高浓度的液体K1投入容器240,等待反应一定时间。此时,几个细胞m与被反应物k反应而成为反应细胞m1(图15(a)中2个细胞反应)。接下来,为了稀释容器240内的被反应物k的浓度,将一定量的培养基等液体K2投入容器240内,再等待反应一定时间。于是,在最初的高浓度下没有反应的规定细胞m发生反应,成为反应细胞m1(图15(a)中,新有1个细胞反应)。之后,重复投入液体K2的作业,慢慢稀释被反应物k的浓度,以各浓度使规定细胞m反应(图15(a)中,最终6个细胞m反应)。

[0138] 之后,将容器240内的液体导入液体保持部229,将各细胞收纳在孔61内。通过吸引喷出毛细管140的毛细管142将反应细胞m1以一个细胞单位进行吸引、回收,对回收的反应细胞m1进行培养、分析。根据本方法,能够实现以一个细胞单位进行吸引、回收,并且不依赖于细胞的反应特性将检测精度提高。

[0139] 另外,也可以与上述方法相反地将容器240内的被反应物k的浓度一点点地提高。并且,反应中使用的试剂不限于1种,也可以为多种试剂。反应的细胞不限于1种,也可以为多种。

[0140] 接下来,对计测部14的变形例进行说明。

[0141] 如上所述,计测部14以一个细胞单位取得由透射光、反射光或者荧光得到的微粒的位置信息,但偶尔有在1个孔内收纳多个微粒的情况。另外,即使在1个孔内收纳有1个微粒,也因为微粒的大小存在不均,所以在目标检体是比孔的尺寸小的微粒的情况下,不确定

微粒在孔的深度方向的何处位置,有时无法准确地测定。

[0142] 因此,如图16所示,计测部14基于通过对计测片60照射光而得到的涉及该计测片的光信息,对计测片60的表面位置进行检测。并且,计测部14基于作为目标检体的微粒M的粒径以及孔的尺寸,将对微粒M照射的光的焦点位置在深度方向(计测片60的厚度方向)修正规定量(3D计测)。具体而言,图像解析部15由计测片60的表面位置和微粒M的大小算出该微粒的中心位置。计测部14基于上述中心位置对收纳在孔61中的微粒M的大致中心位置照射光。例如,微粒M的外径约为 $20\mu\text{m}$ 、孔外径为 $30\mu\text{m}$ 、孔的深度约为 $25\mu\text{m}$ 的情况下,以计测片60的上表面60a为基准表面位置( $\pm 0$ ),并以微粒的半径程度为标准,将照射光的焦点变更到距离基准表面位置 $-10\mu\text{m}$ 的位置。

[0143] 由此,通过使孔的深度为孔外径的 $50\% \sim 100\%$ 左右、更优选为 $70\% \sim 80\%$ 左右,能够在1个孔中适当地收纳、回收1个微粒。另外,微粒的外径优选相对于孔外径为 $50\% \sim 80\%$ 左右。

[0144] 通过上述变焦控制,能够根据透射光对孔61内的微粒M的数目进行解析·确定,另外,还能够提高以一个粒子单位回收的精度。另外,因为可以根据荧光计测微粒M中最高的荧光亮度,所以能够提高解析结果。

[0145] 特别是微粒M大多配置在孔61内的底部,在聚焦于计测片表面的状态( $0\mu\text{m}$ )下,有时无法得到充分的荧光亮度,没有进行准确的测定。因此,在本发明中,能够由孔61的形状和微粒M的大小算出微粒的中心位置,通过聚焦于算出的位置能够得到精度高的测定结果。例如,在孔61和微粒M的大小关系如图16所示的情况下,通过聚焦于(b)所示的 $-10\mu\text{m}$ 的位置,能够得到精度最高的测定结果。

[0146] 进而,优选以与微粒的半径相同的程度、例如在图16的情况下,以 $10\mu\text{m}$ 间隔从孔的底部覆盖计测片表面部的方式,在 $+10\mu\text{m} \sim -20\mu\text{m}$ 之间改变聚焦位置并得到信息。例如,在图16的最右侧孔中,(b)所示的 $-10\mu\text{m}$ 的位置和(d)所示的 $+10\mu\text{m}$ 的位置都得到强荧光信息的情况下,判断存在2个微粒。根据本方法,能够计测1个孔内存在的微粒的数目。

[0147] 另外,在本实施方式中,因为如上所述,在吸引、喷出微粒M时各种液体、微粒M有可能粘附在毛细管142的前端部142b,所以优选在吸引微粒M前,对毛细管142的前端部142b进行清洗。应予说明,本清洗可以将收纳板50内的孔51用作清洗槽,也可以使用与孔分开设置的清洗槽。

[0148] 例如图17(a)所示进行吸引、喷出动作时,有时在前端部142b的内壁251、外壁253粘附有微粒M。因此,通过将毛细管142的前端部142b插入到放置在清洗槽X内的清洗液Y中(图17(b)),能够除去附着于毛细管142的外壁253的微粒。另外,通过吸引、喷出清洗液(图17(c)),能够除去附着于毛细管142的内壁251的微粒。

[0149] 另外,如图18(a)以及(b)所示,将吸引动作时的液体的深度设定为 $\delta_1$ (对应于图10(d)的深度 $d_2$ ),将喷出动作时插入收纳板50的液面中的毛细管142的深度设定为 $\delta_2$ 。此时,优选设定为插入清洗槽内的液面的毛细管142的深度 $\delta_w$ 比喷出动作时的深度 $\delta_2$ 大( $\delta_w > \delta_2$ )。通过这样地设定,毛细管142的外壁253被充分清洗。另外,在即使清洗,外壁253上仍然残留有微粒M的情况下,也因为该微粒残留在毛细管142的外壁253的上方,所以能够防止在对收纳板50进行喷出动作时目标以外的微粒落到收纳板50上。

[0150] 另外,优选设定为清洗液的吸引量 $\delta_w$ 比吸引动作时液体的深度 $\delta_1$ 大( $\delta_w > \delta_1$ )。

通过像这样地设定,在微粒M没有被喷出而是残留于毛细管142的内壁251的情况下,通过吸引足够的清洗液而被喷出的可能性提高。另外,在即使进行本清洗,仍然在内壁251上残留有微粒M的情况下,也因为该微粒残留在毛细管142的内壁251的上方,所以在下一个吸引动作时残留微粒不会造成不良影响。

[0151] 图19(a)~(c)是表示毛细管142的前端部142b的变形例的图。

[0152] 如图19(a)所示,优选在前端部142的内壁251设置疏水化处理层252(疏水化处理面),在外壁253设置疏水化处理层254。该疏水化处理层252、254通过涂覆例如以有机硅为主成分的材料而形成。通过形成本疏水化处理层,在微粒M回收时,各种液体难以残留在前端部142b,能够防止将各种液体带入收纳板50。

[0153] 另一方面,也可以在前端部142b的内壁251、外壁253上分别设置亲水化处理膜255、256(图19(b))。亲水化处理膜255、256通过例如利用等离子体处理的亲水涂布而形成。通过本亲水化处理膜,使得细胞等微粒M难以粘附于内壁251、外壁253,能够提高微粒M的喷出精度。

[0154] 另外,也可以在前端部142b的内壁251的前端侧设置亲水处理膜257,在亲水处理膜257的上方设置疏水处理层258。根据本构成,因为毛细管142内部的前端侧被实施亲水处理、深处侧被实施疏水处理,所以在吸引时微粒M难以进入到毛细管142的深处侧,在喷出时微粒M难以残留在毛细管142上。因此,能够提高吸引、喷出精度。

[0155] 接下来,使用图20以及图21对回收部13的变形例进行说明。本变形例的回收部是用于释放本次吸引动作时的毛细管142内的残余压力,使下次吸引动作时的回收精度提高的机构。应予说明,因为本变形例的构成与回收部13基本相同,所以以下说明不同的部分。

[0156] 如图20所示,回收部330具有:设置在驱动器主体133的圆筒331上的支路332,连接于支路332、由橡胶管等弹性材料构成的管路333,连接于该管路的电磁阀334(阀部),设置在电磁阀334的开口侧的防尘过滤器335。另外,管路331的内径比毛细管142的端面144的内径大,电磁阀334内的流路内径也比毛细管142的端面144的内径大。

[0157] 该回收部330的动作如图21(a)所示,首先柱塞136向上方移动,由此通过毛细管142吸引包含作为目标检体的微粒M的液体。此时,因为电磁阀334关闭,所以在支路332内不产生空气流。

[0158] 接下来,柱塞136向上方移动,从毛细管142喷出包含目标检体M的液体(图21(b))。此时,柱塞136以比在上述吸引动作时移动的移动量大的移动量动作。通过本动作,毛细管142内的微粒M或者全部液体被挤出。在该喷出动作时,电磁阀334也是关闭的,所以在支路332中没有产生空气流。

[0159] 之后,在将柱塞136返回吸引动作前的位置时,先将电磁阀334开启,在电磁阀334开启的状态下柱塞136向上方移动(图21(c))。此时,因为防尘过滤器335为开放端,另外,管路331的内径以及电磁阀334内的流路内径比毛细管142的端面144的内径大,所以在支路332中产生向内侧方向的空气流,由此释放毛细管142内的残余压力。

[0160] 因此,根据本变形例,能够在喷出动作时将毛细管142内的微粒M或者全部液体挤出,另外,在再次进行吸引动作前,因为毛细管142内的残余压力被释放,所以能够进一步提高回收精度。

[0161] 应予说明,在本变形例中,残余压力释放通过自然吸气进行,但也可以在电磁阀

334上配置泵336,在将柱塞136返回吸引动作前的位置时,将空气强制送入支路332内(图20)。由此,能够进一步提高回收精度。

[0162] 图22以及图23是表示毛细管142的前端形状的变形例的图。

[0163] 如图8所示,只要在毛细管142的一侧和另一侧产生流量不同的液流F1、F2即可,所以可以如下所述地设置毛细管142的前端部142b的形状。例如图22的变形例中,毛细管342的前端部342b具有相对于水平方向成规定角度 $\alpha$  ( $0^\circ < \alpha < 90^\circ$ )的端面344。即,端面344不与计测片60的上表面60a平行,而是成为相对于上表面60a倾斜的倾斜面,所以能够产生流量互不相同的液流F1、F2,可以在孔61内产生朝向上方的单向流F3。

[0164] 另外,在图23(a)~(c)的变形例中,毛细管442的前端部442b具有螺旋形状的端面444和阶梯部445。端面444是相对于计测片60的上表面60a倾斜的倾斜面,在该倾斜面形成有阶梯部445。通过该阶梯部445,能够在端面444的附近产生螺旋状的漩涡,产生流量显著的液流F1、F2。因此,在孔61内可以确实地产生朝向上方的单向流F3,能够实现对微粒M的准确吸引。

[0165] 图24是表示图7中的回收部13的变形例的立体图,图25(a)~(d)是说明图24的回收部的动作的图。本变形例中的回收部除了图7的回收部130的构成,还具有后述的检测部以及上下移动台。应予说明,对于与回收部130相同的构成带有相同的编号,省略其说明。

[0166] 如图24所示,回收部450具备:配置在驱动器132的上部,对施加给吸引喷出毛细管140的负荷进行检测的检测部451(检测机构),和将吸引喷出毛细管140在上下方向移动的上下移动台452(移动机构)。检测部451例如为压力传感器,检测吸引喷出毛细管140对计测片60施加的压力。控制部100基于来自上述压力传感器的信号,对毛细管142的前端部142b和计测片60的上表面60a是否接触进行判定,将对应于该判定结果的信号传递给上下移动台452。上下移动台452对应于来自控制部100的信号,在未图示的马达的驱动下,将吸引喷出毛细管140在上下方向移动。

[0167] 本变形例的回收部450如下所述地动作。即,如图25(a)~(d)所示,控制部100接收来自检测部451的信号,判断吸引喷出毛细管142的端面144是否接触计测片60的上表面60a。如果检测部451检测的压力为0,则控制部100判断端面144没有接触上表面60a,进行微粒M的吸引动作(图25(b))。另一方面,在检测部451检测的压力大于0的情况下,控制部100判断吸引喷出毛细管142的端面144和计测片60的上表面60a接触(图25(c)),使上下移动台452向上方移动,使吸引喷出毛细管140仅上升规定距离(图25(d))。然后,在调整后的位置进行微粒M的吸引动作。

[0168] 此处,为了仅吸引作为目标检体的微粒,必须可靠地吸引吸引喷出毛细管正下方的微粒M,并且不吸引周围的微粒。如上所述,理想情况是吸引喷出毛细管140的端面144和计测片60的上表面60a的距离L越小,越能够准确地吸引目标微粒M。另一方面,有时因相对移动误差、计测片60的起伏、或者解析误差导致吸引喷出毛细管142的端面144和计测片60的上表面60a的距离L偏离目标。此时,如果距离L为0,则吸引喷出毛细管142与计测片60接触,成为真空状态,所以有时无法进行吸引。

[0169] 根据本变形例,在吸引喷出毛细管142和计测片60接触的情况下,使它们分开,所以能够确实地防止无法利用吸引喷出毛细管142吸引微粒M的情况。另外,因为能够确实地回避无法吸引的状态,所以能够尽可能小地设定吸引喷出毛细管142的端面144和计测片60

的上表面60a的距离L,能够确实地仅吸引作为目标检体的微粒M。

[0170] 应予说明,在本实施方式中,毛细管142的前端部142b为大致圆筒形状,但是也可以为大致方筒形状。另外,孔61的水平方向截面形状大致为圆形,也可以大致为矩形。另外,毛细管前端部的水平方向截面形状可以与孔的水平方向截面形状不近似,另外,也可以为奇异的形状。例如,可以是毛细管前端部的水平方向截面形状大致为圆形,孔的水平方向截面形状大致为矩形。通过本构成,也可以发挥与上述一样的效果。

[0171] 以上,基于实施方式具体说明本发明人所完成的发明,但本发明并不限定于上述实施方式,也可以在不脱离其主旨的范围内进行变更。

[0172] 符号说明

[0173] 1 筛选装置

[0174] 11 基底

[0175] 12 支撑部

[0176] 13 回收部

[0177] 14 计测部

[0178] 15 图像解析部

[0179] 16 移动部

[0180] 19 罩壳

[0181] 40 搭载用桌

[0182] 50 收纳板

[0183] 51 孔

[0184] 60 计测片

[0185] 60a 上表面

[0186] 61 孔

[0187] 140 吸引喷出毛细管

[0188] 141 凸缘部

[0189] 142 毛细管

[0190] 142b 前端部

[0191] 144 端面

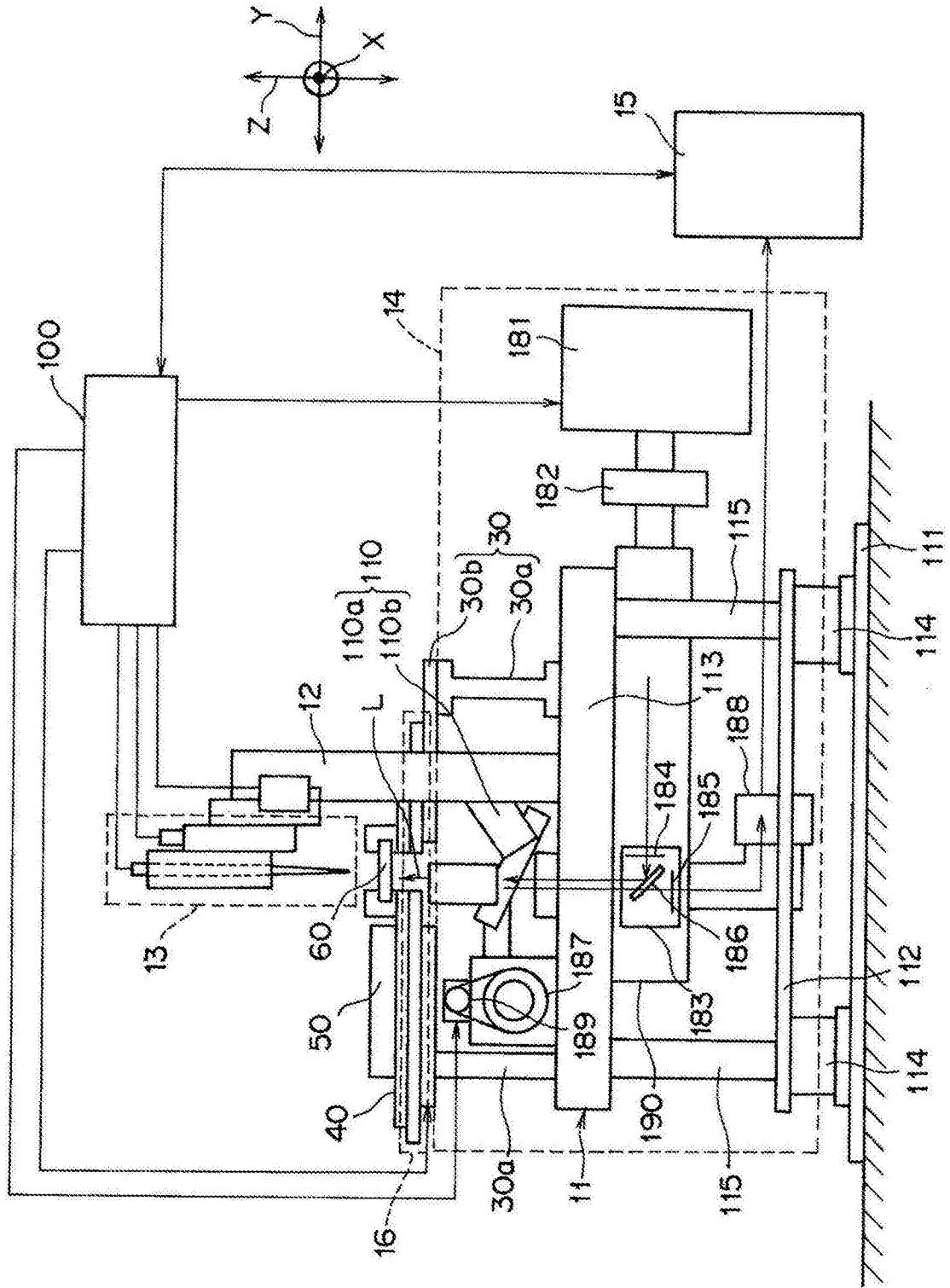


图1

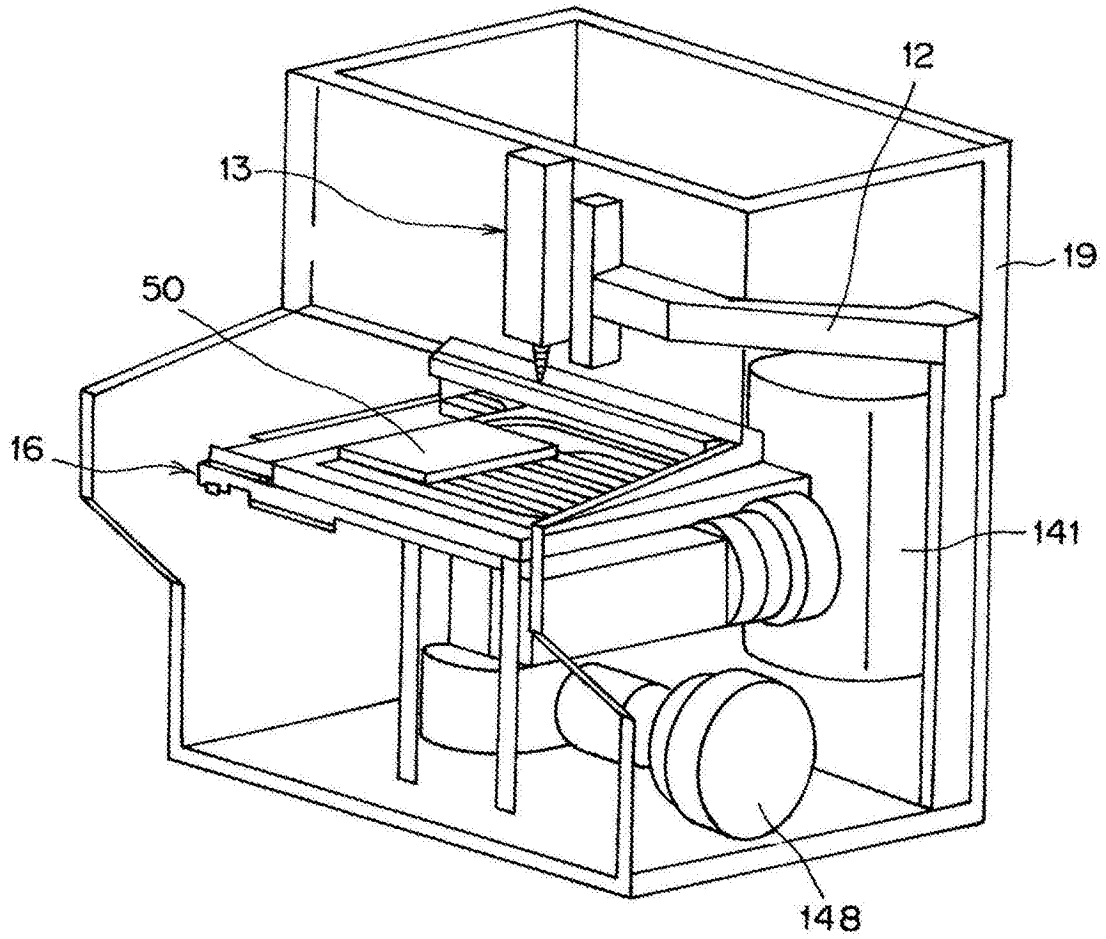


图2

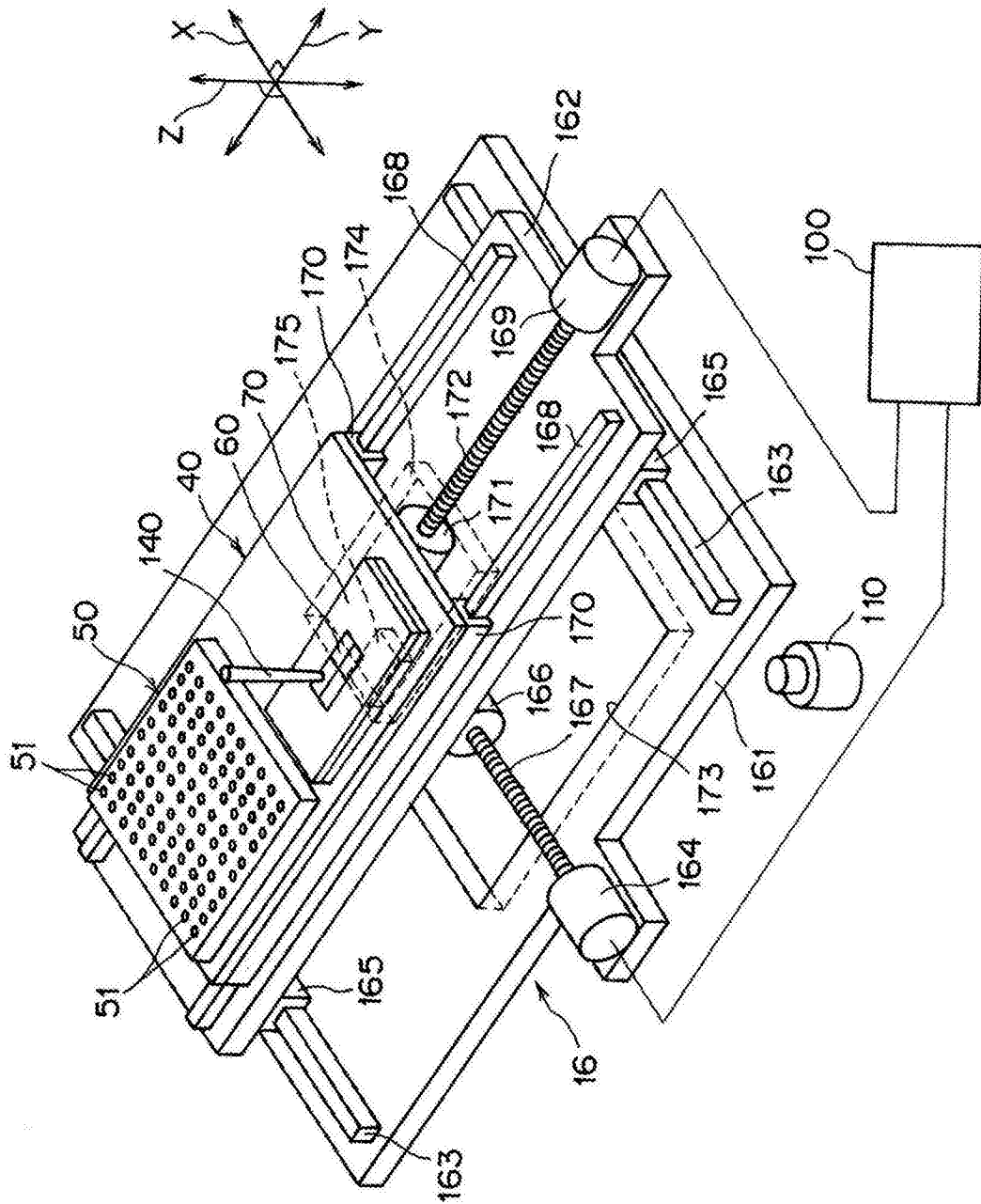


图3



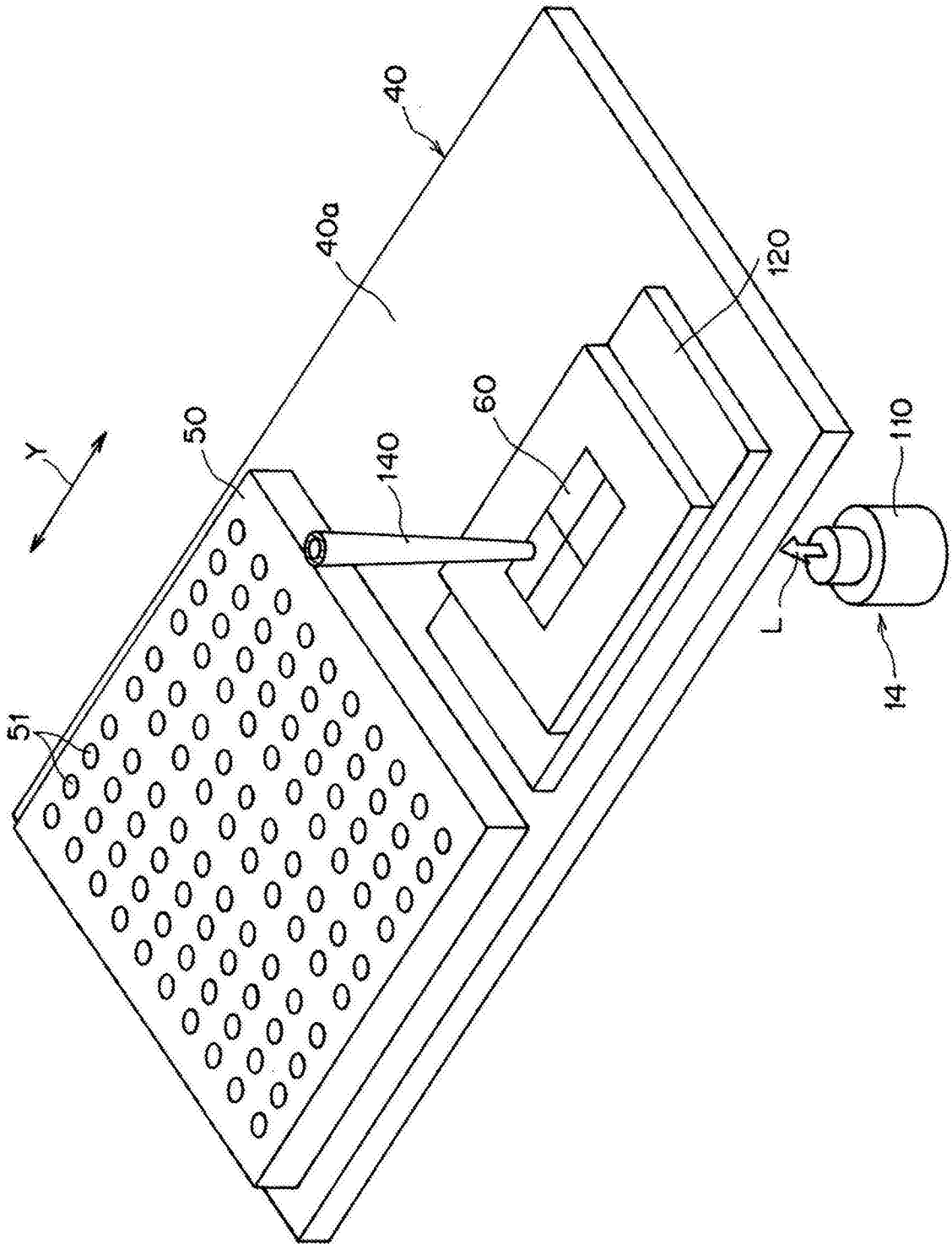


图4

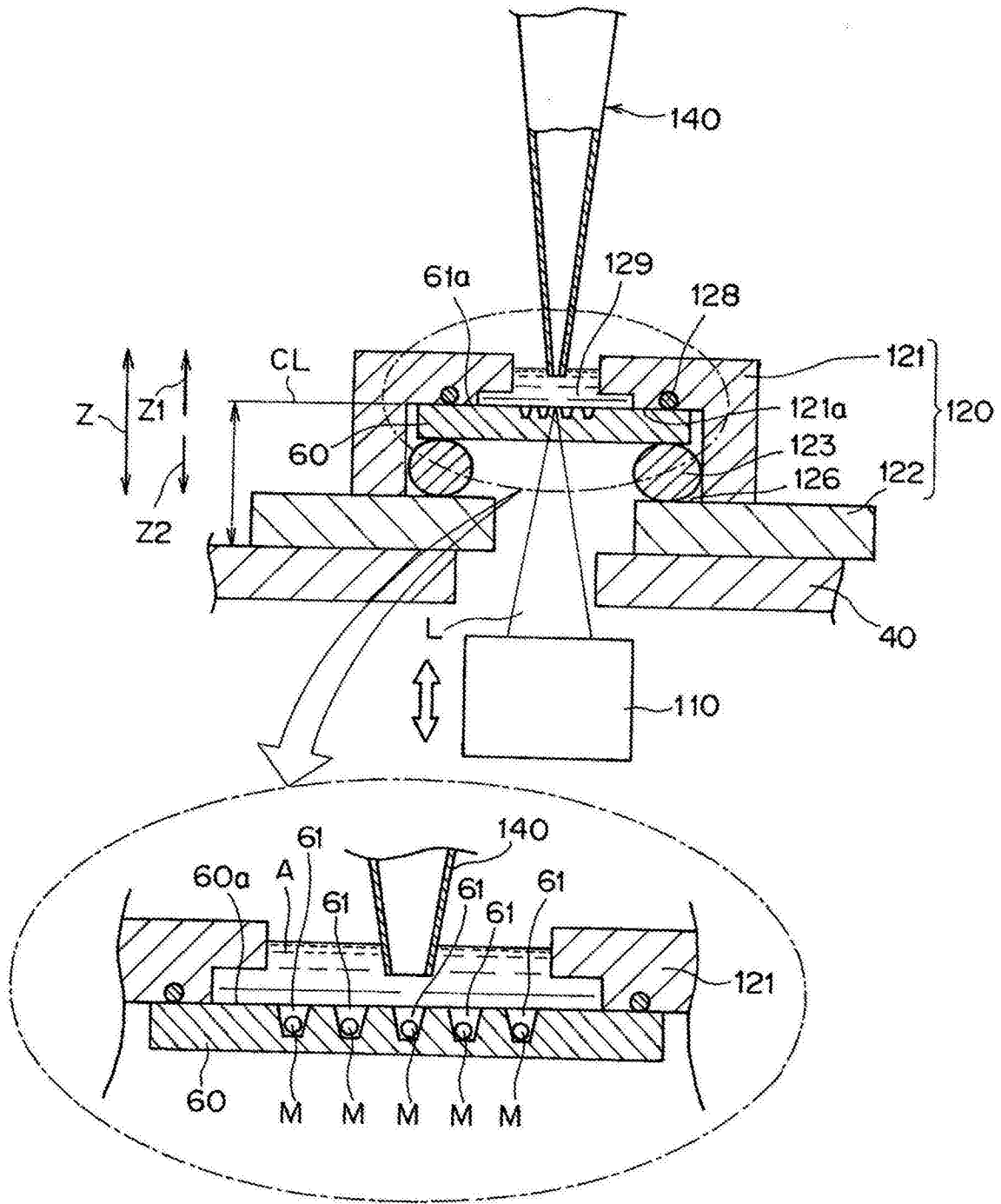


图5

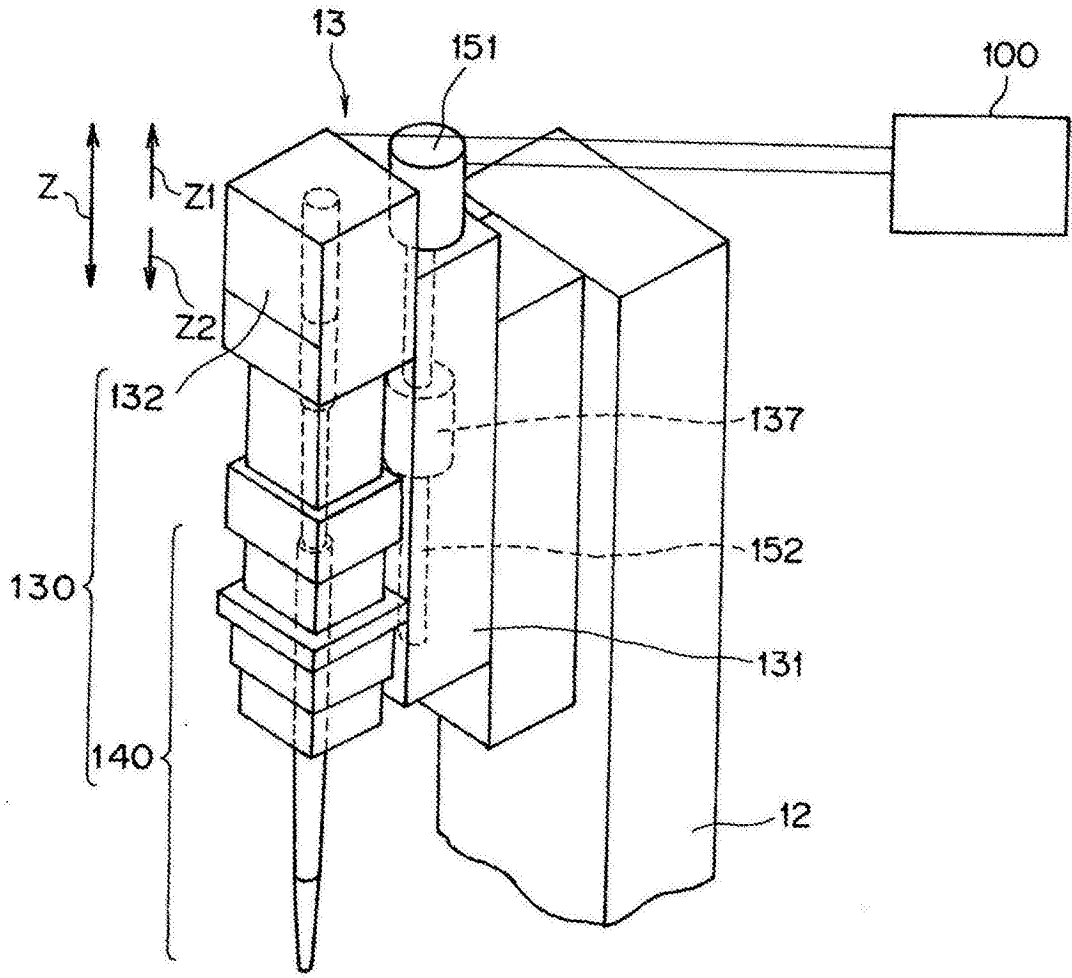


图6

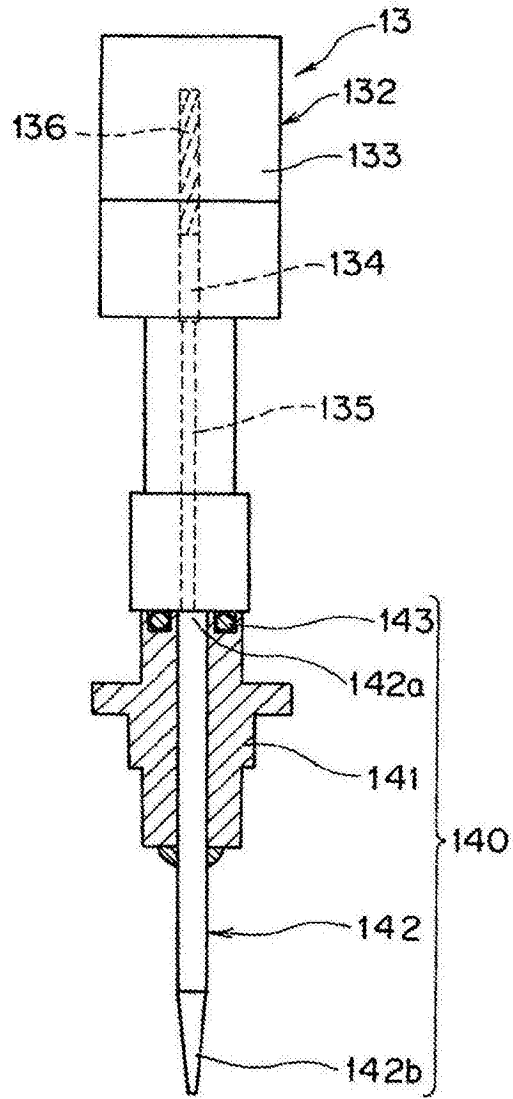


图7

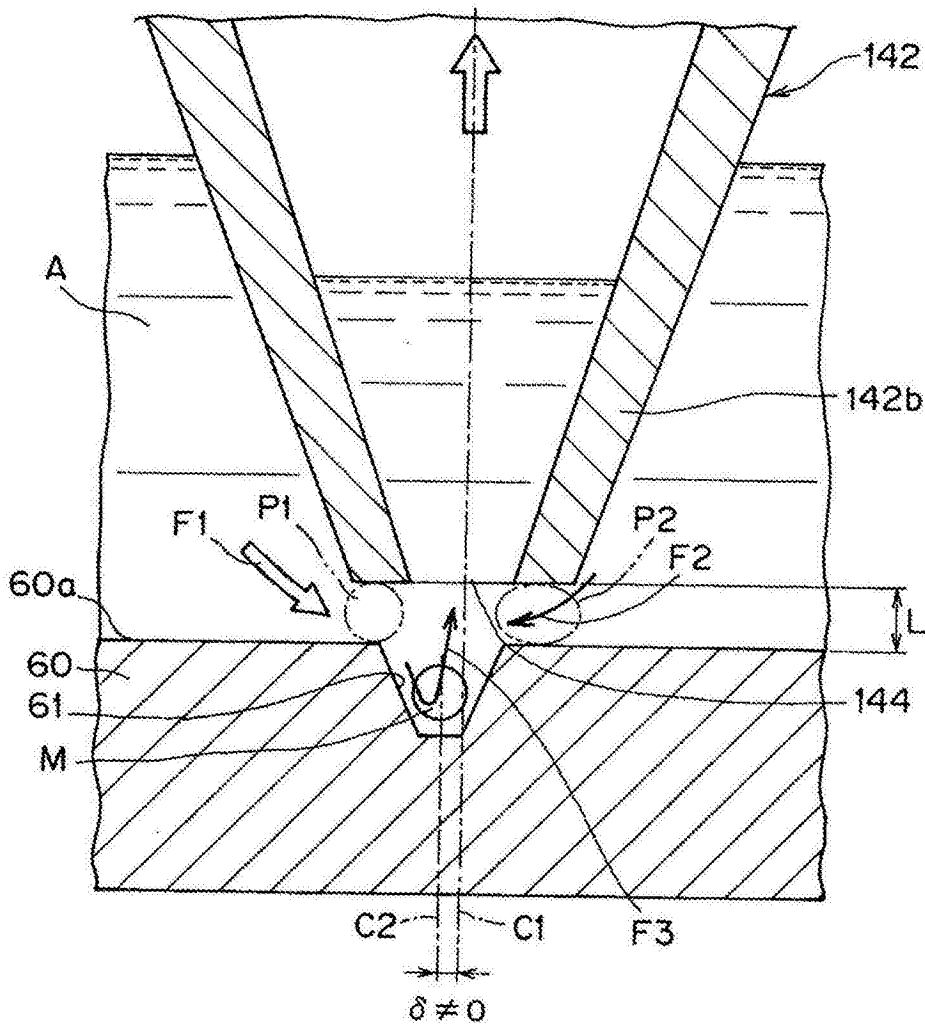


图8

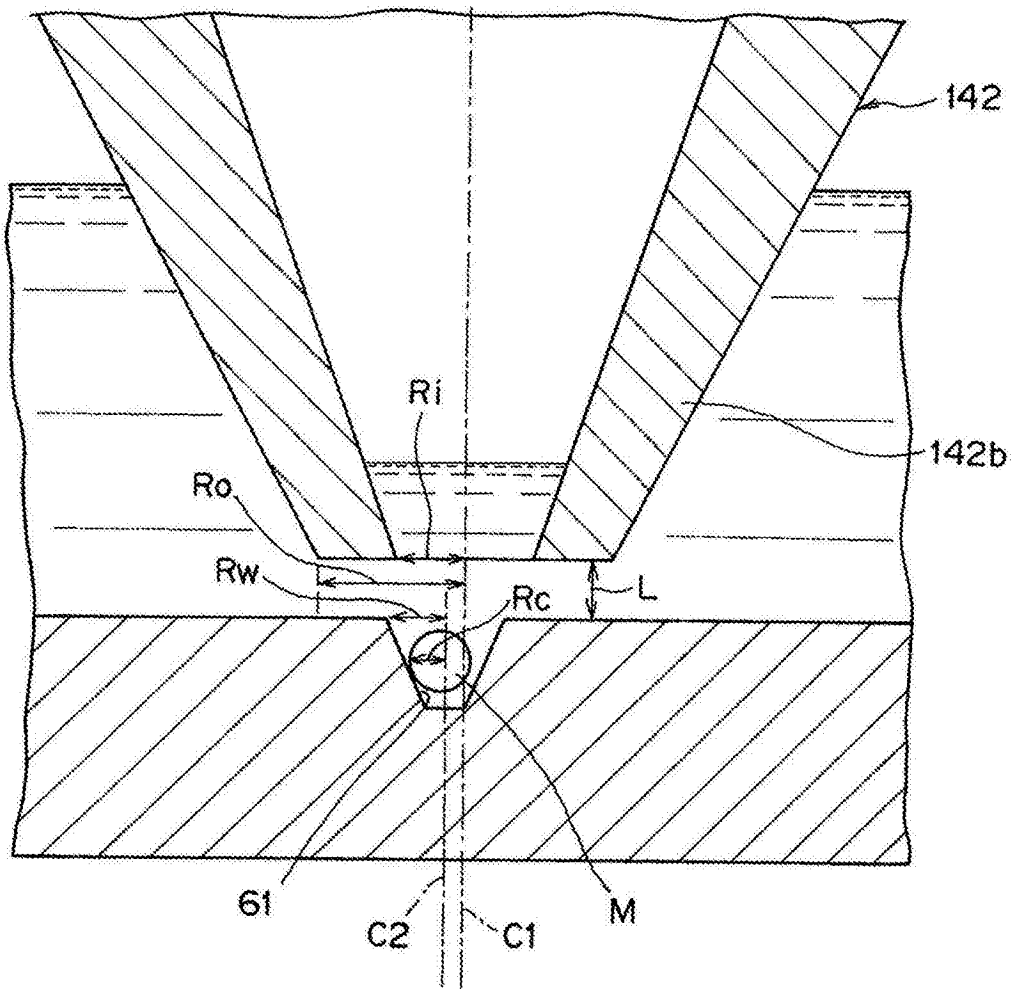


图9

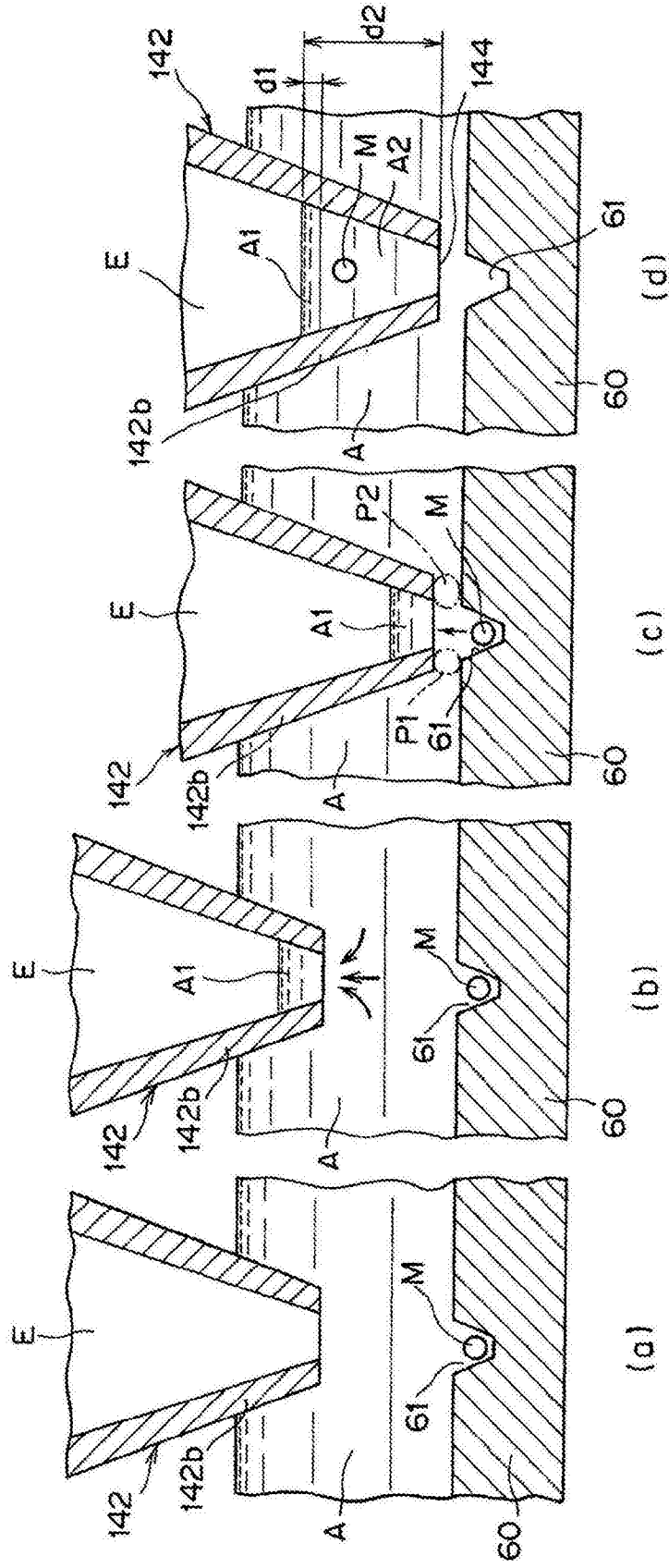


图10

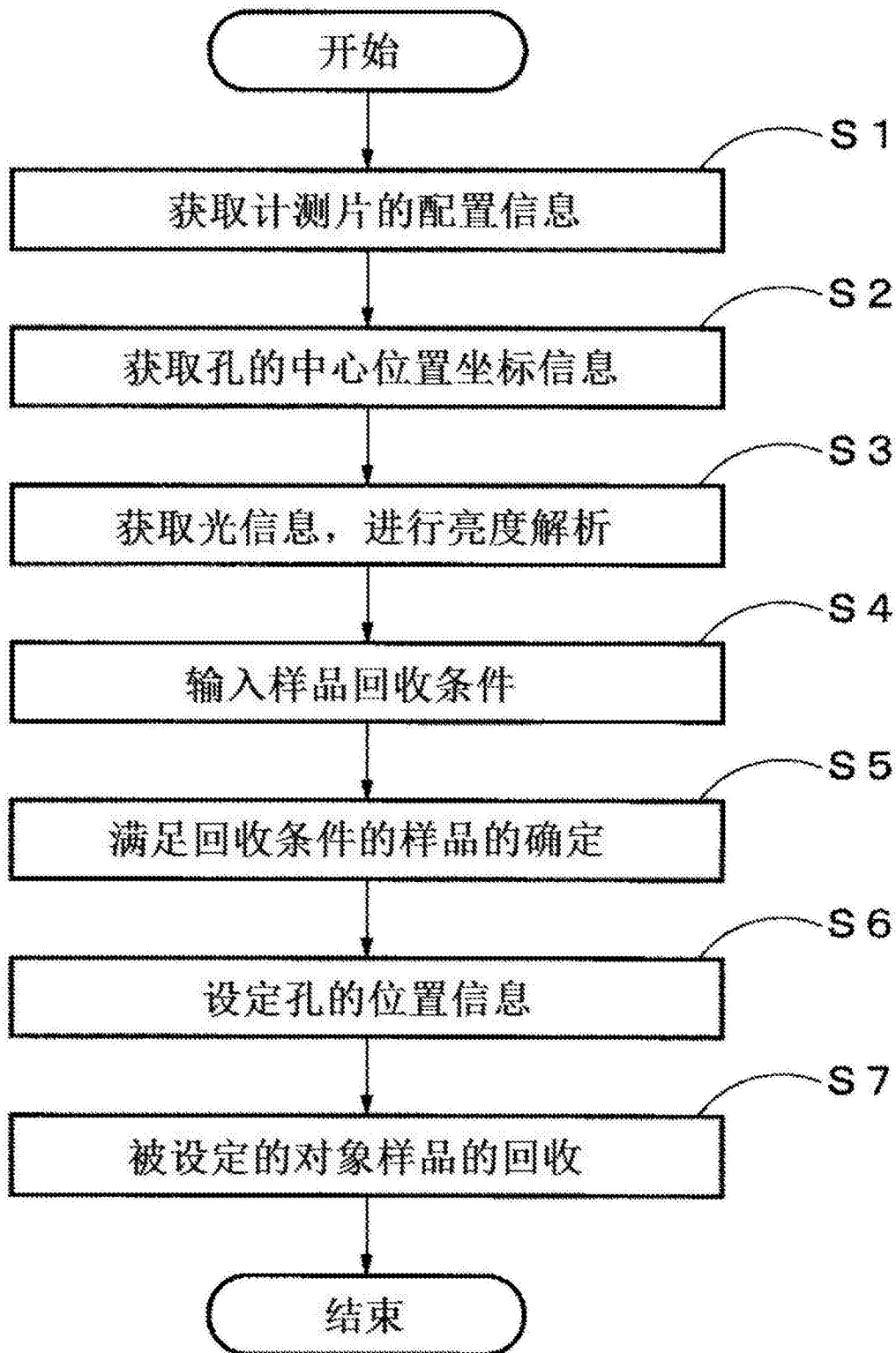


图11



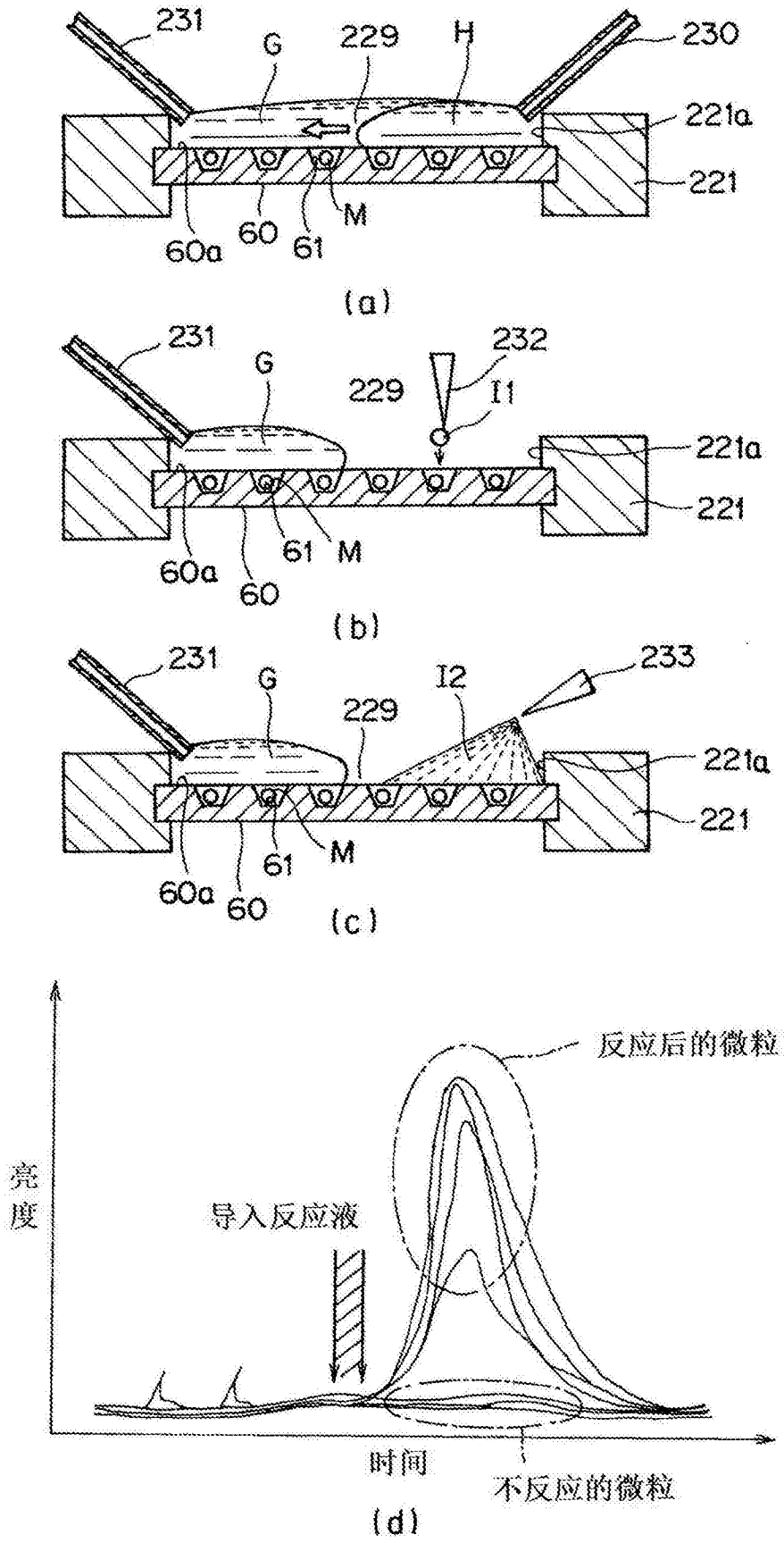


图12

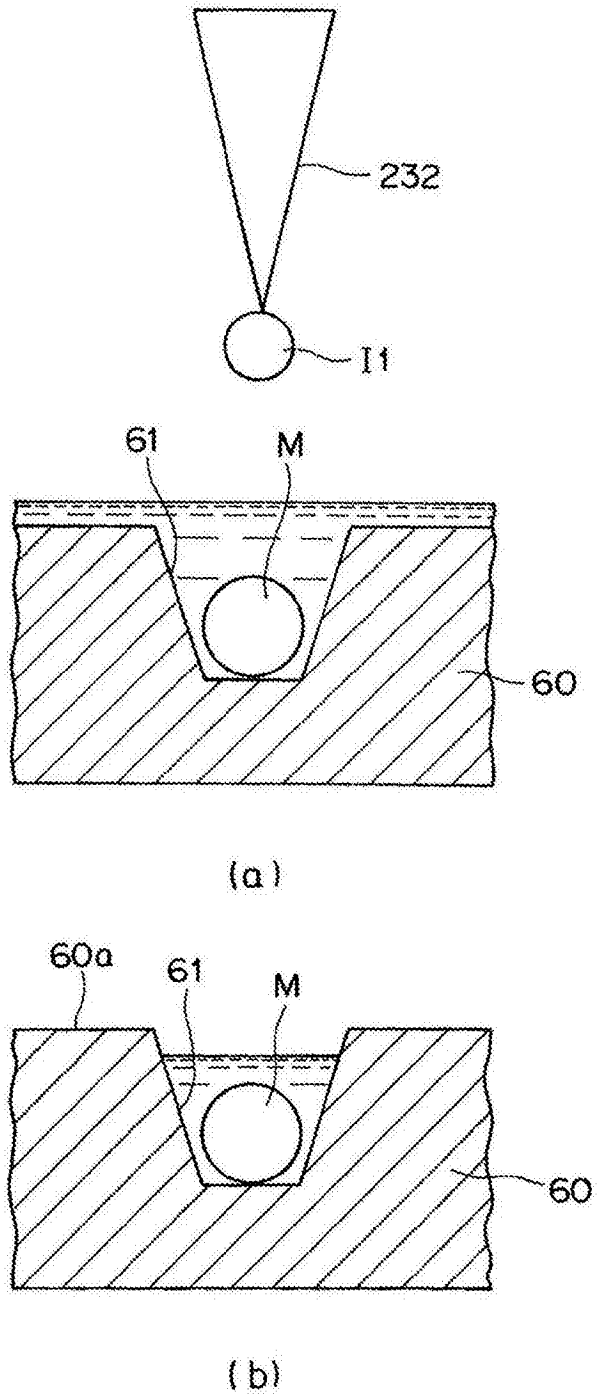


图13

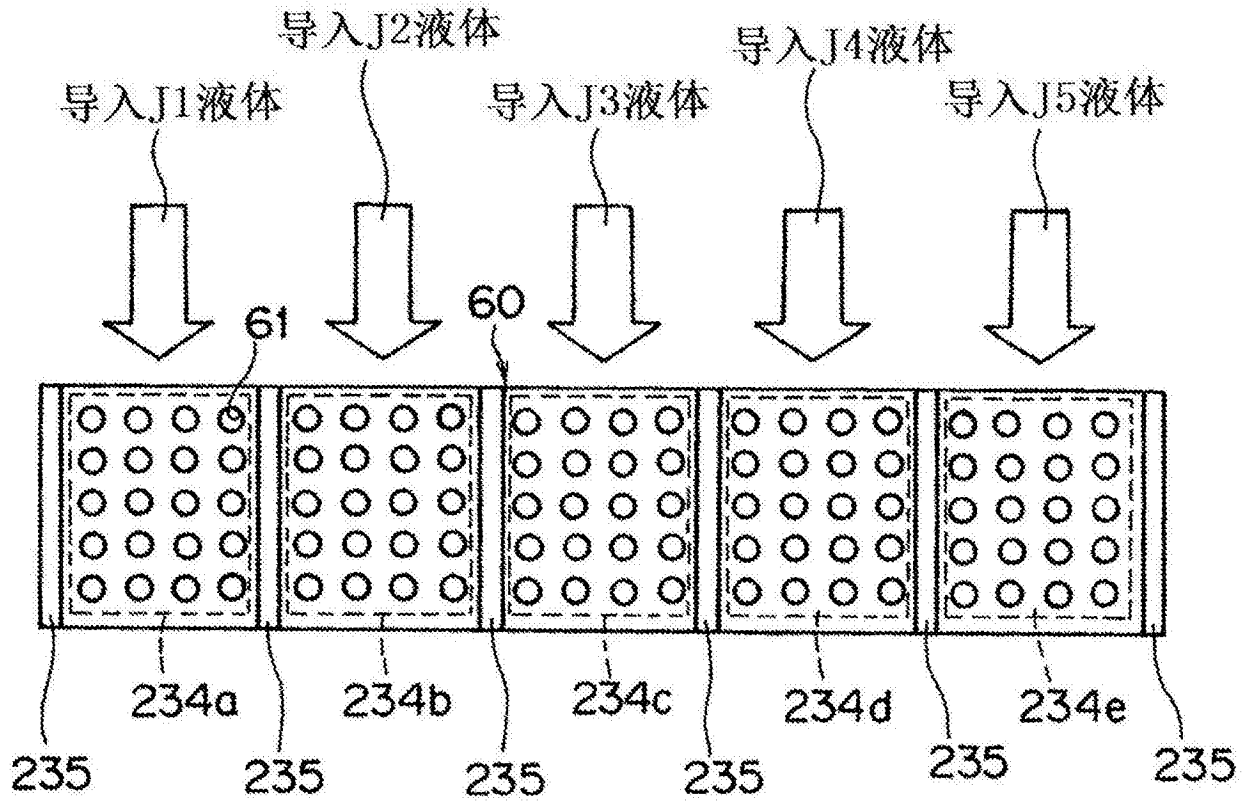


图14

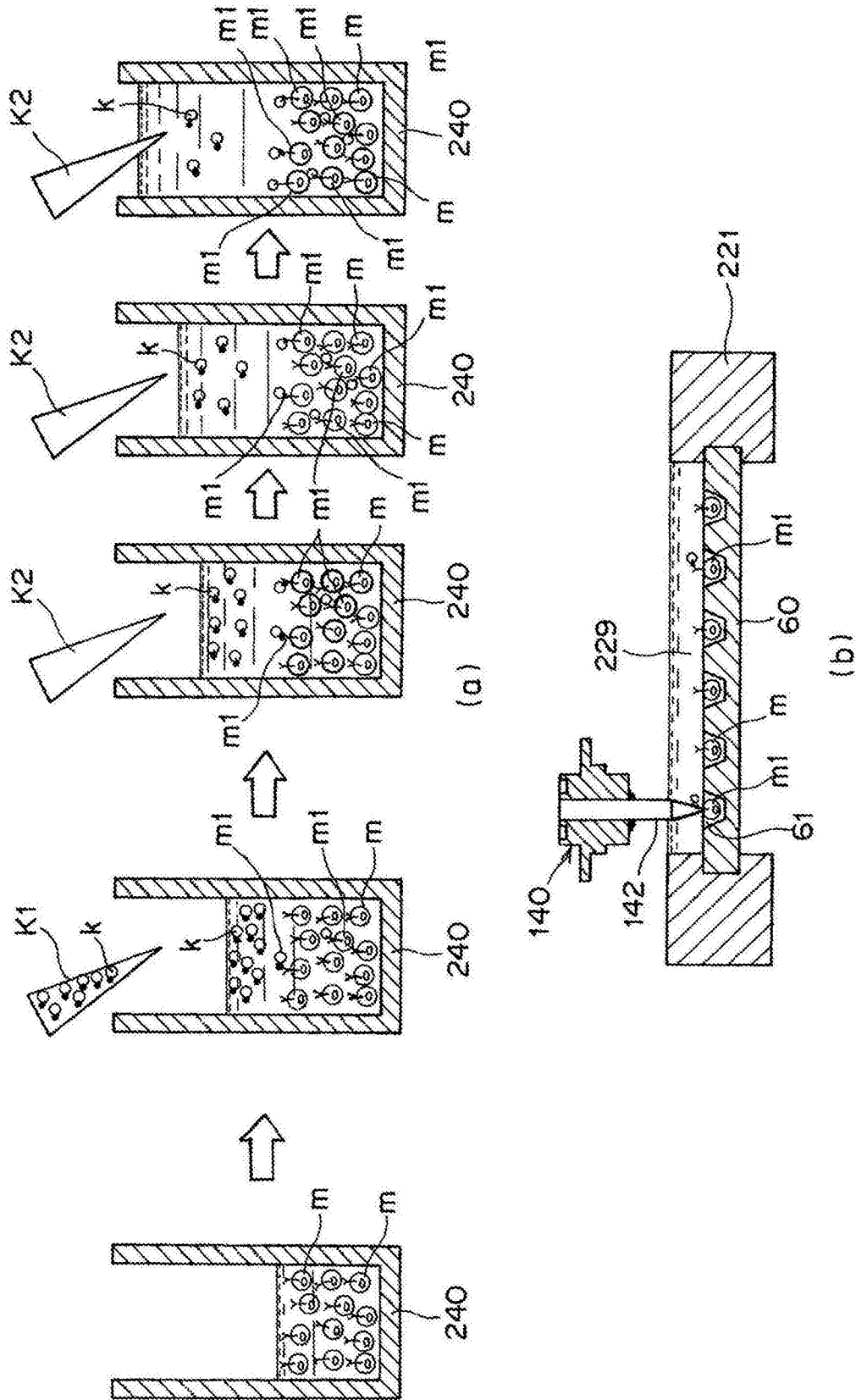


图15

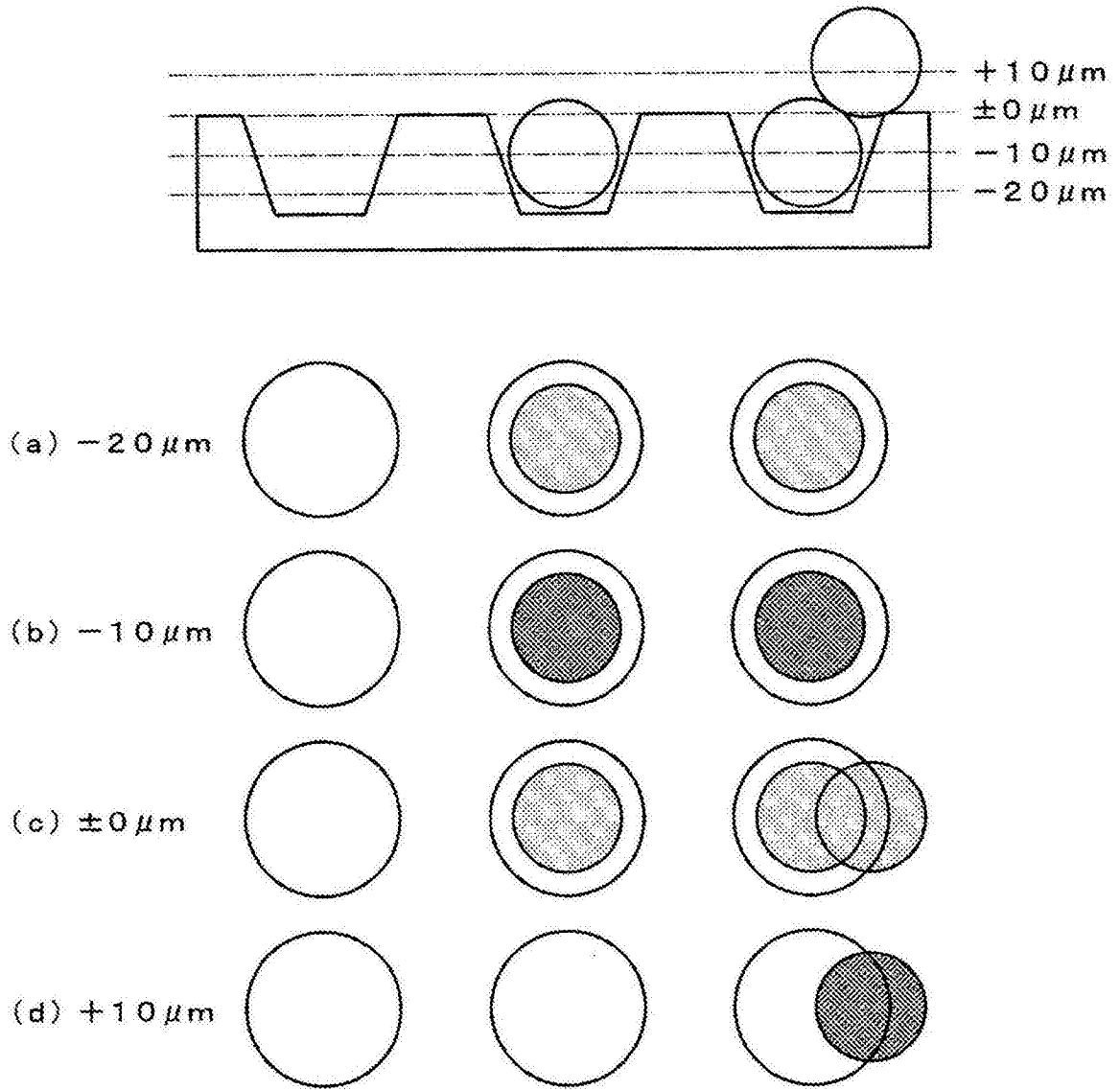


图16

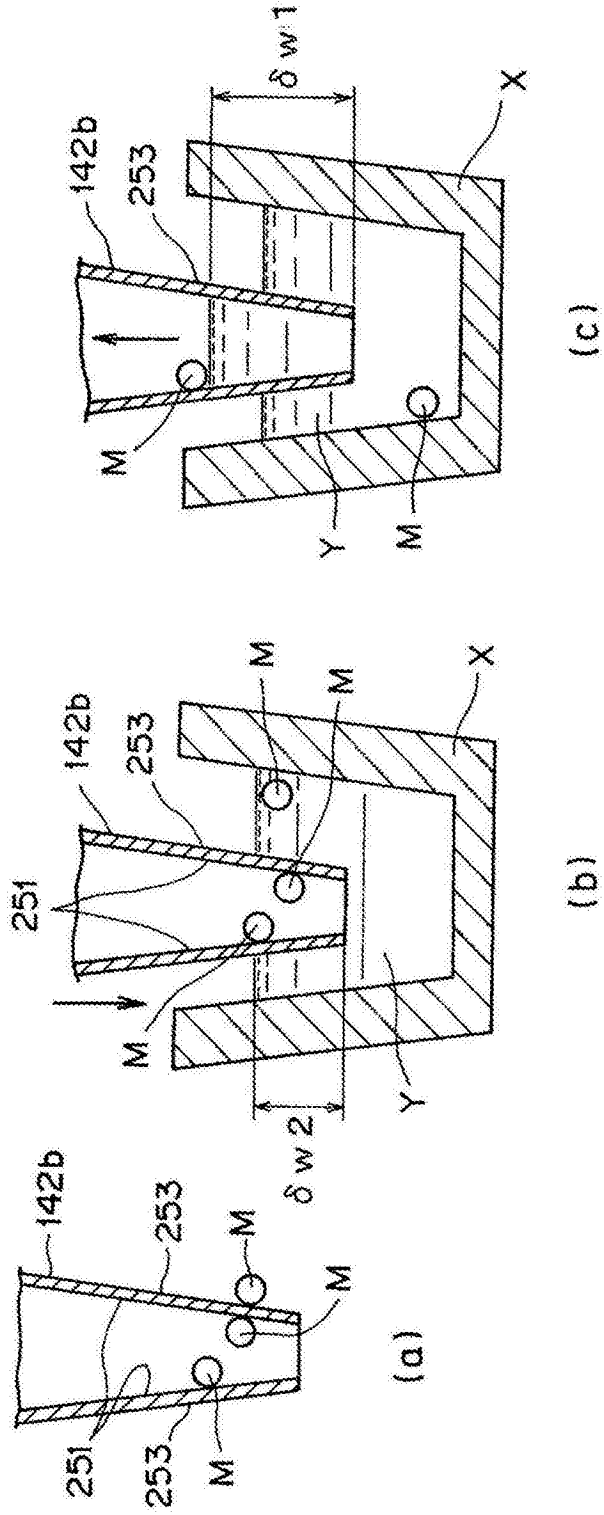


图17

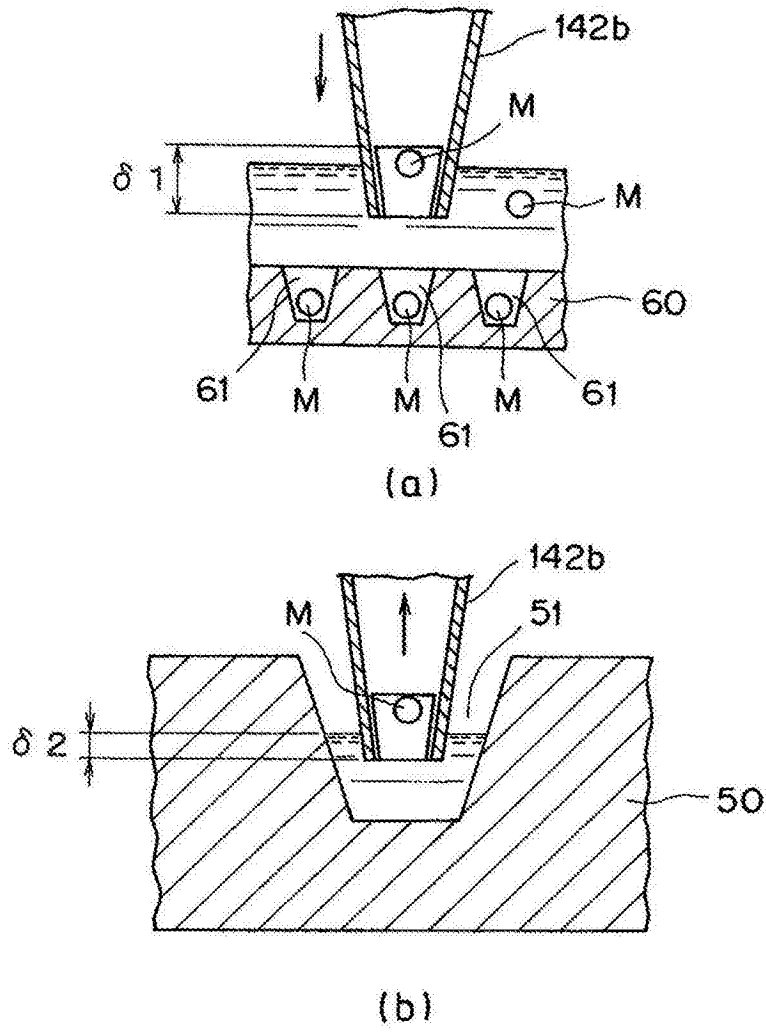


图18

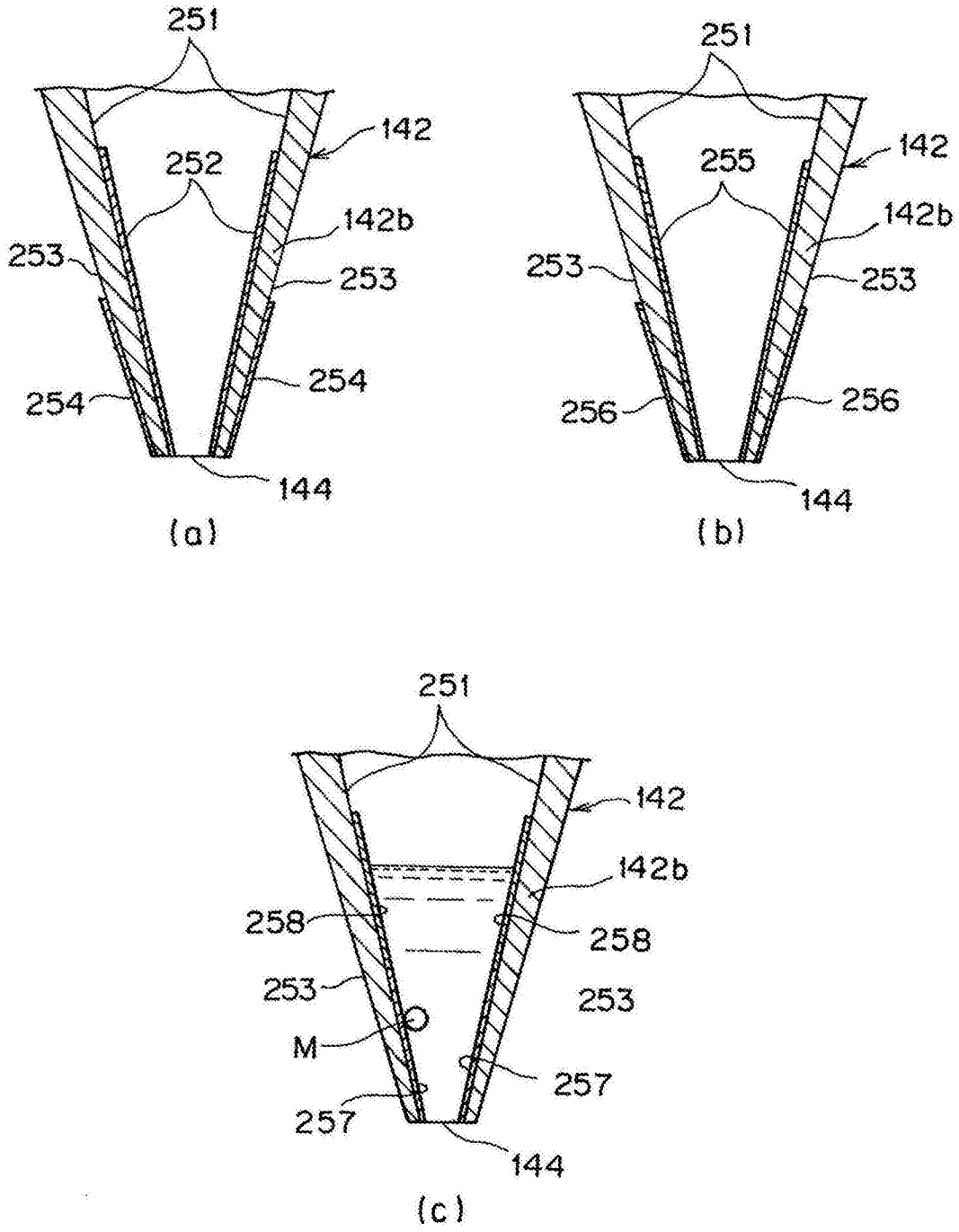


图19



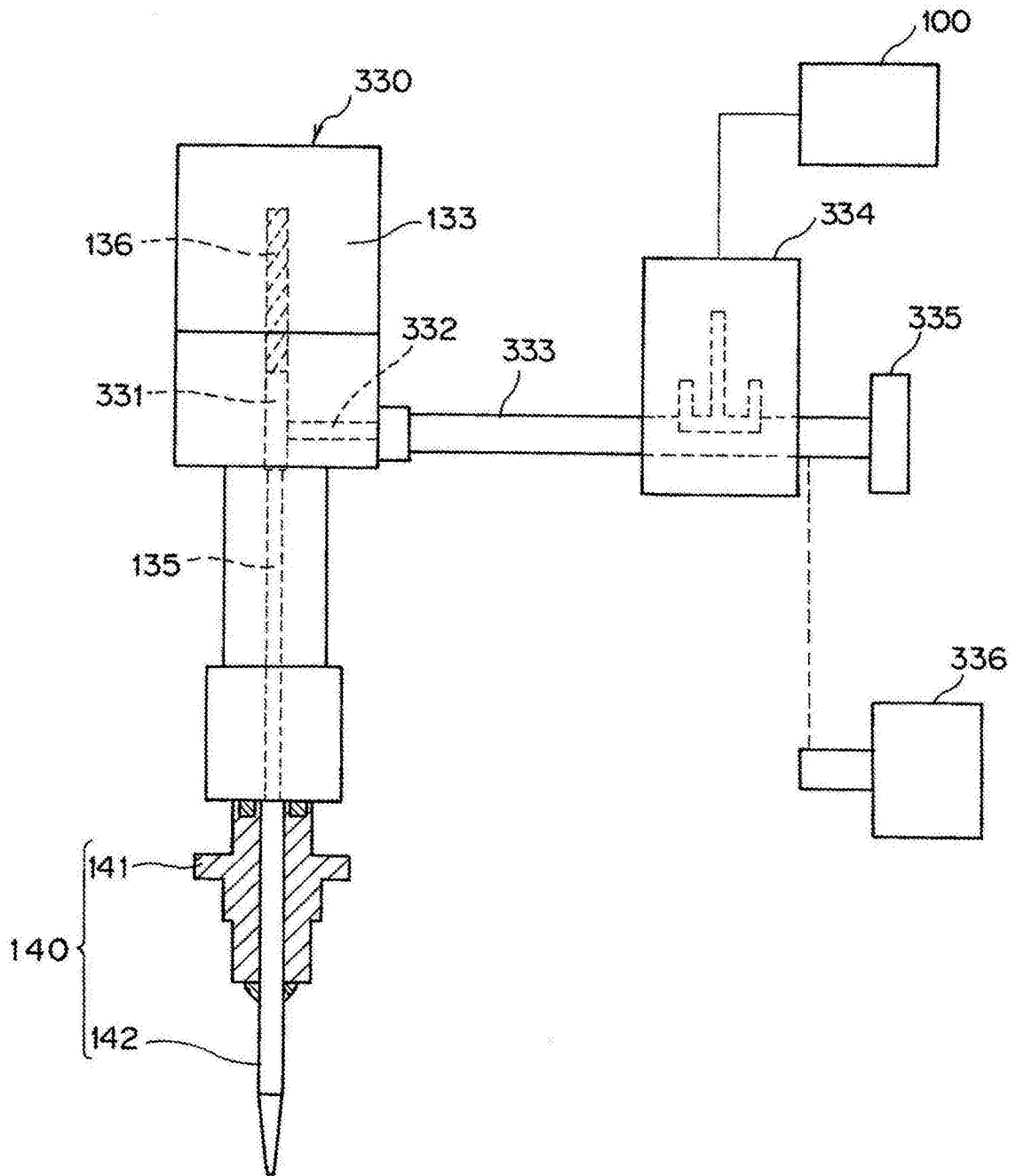


图20

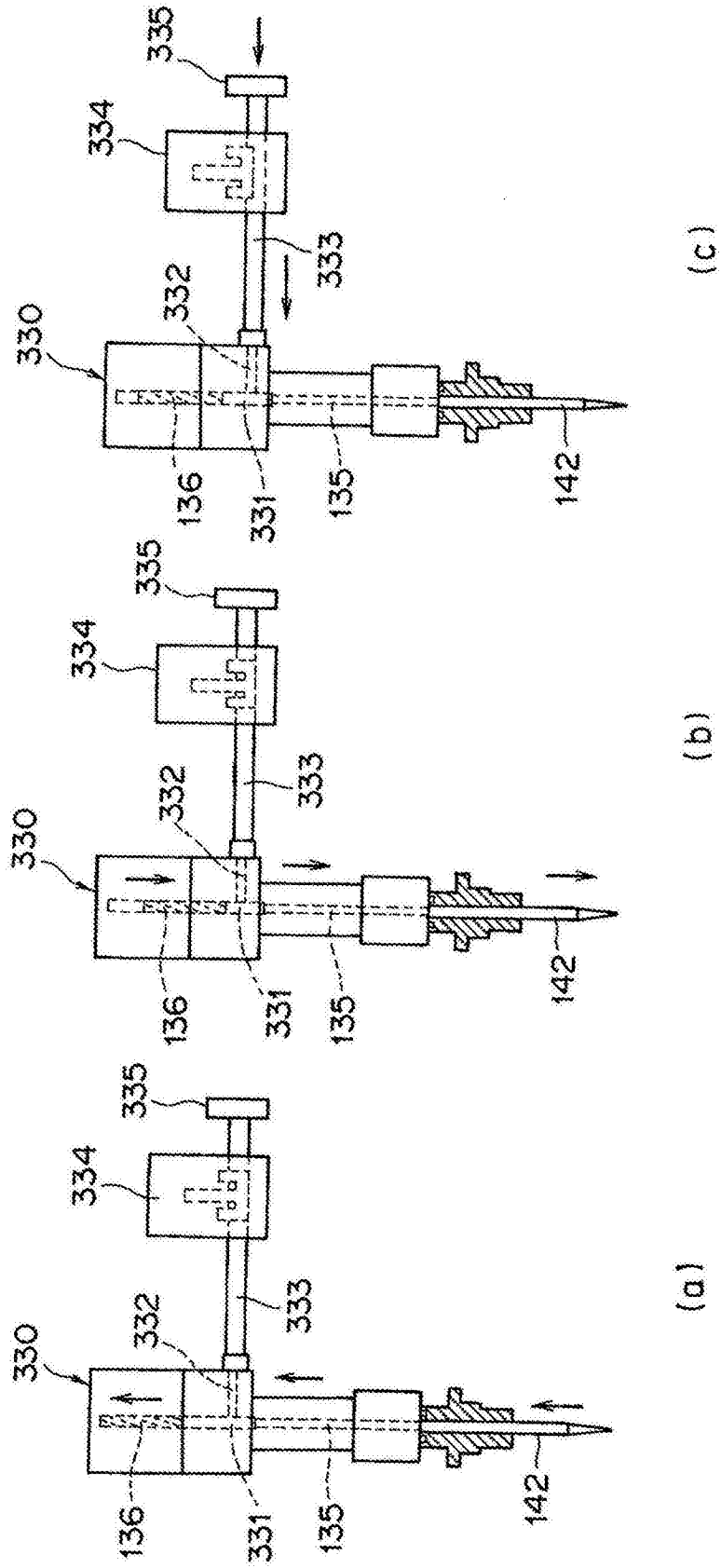


图21

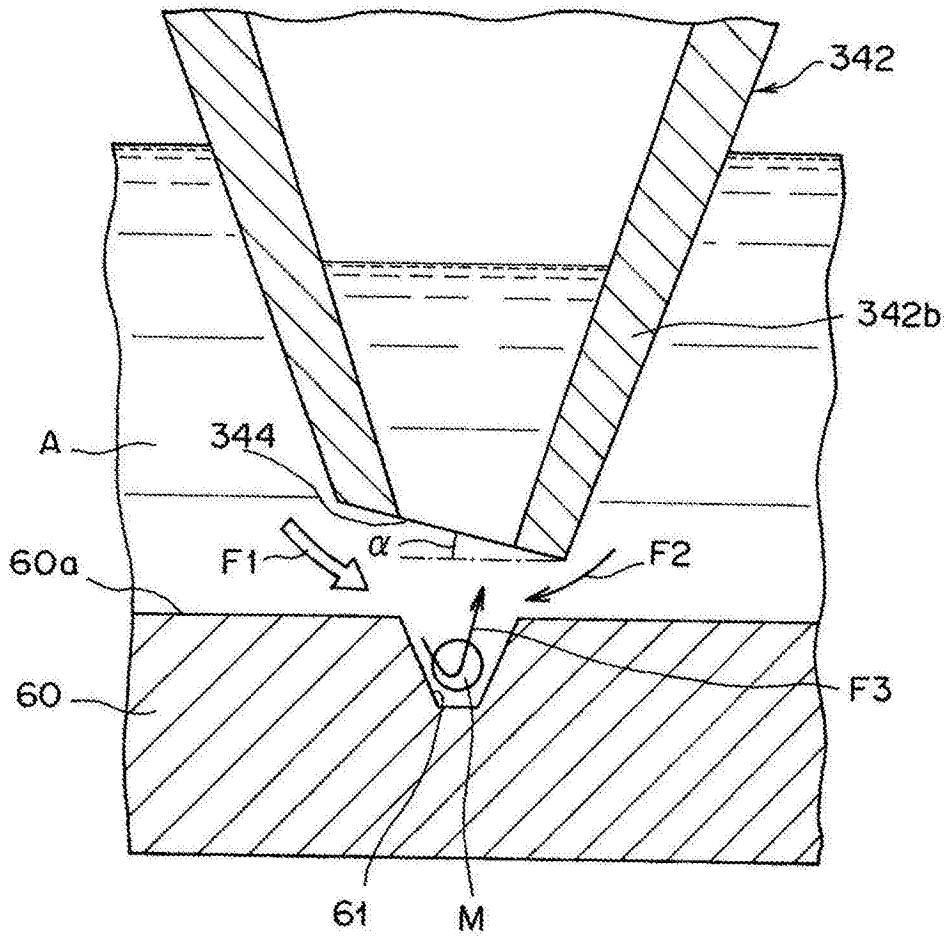


图22

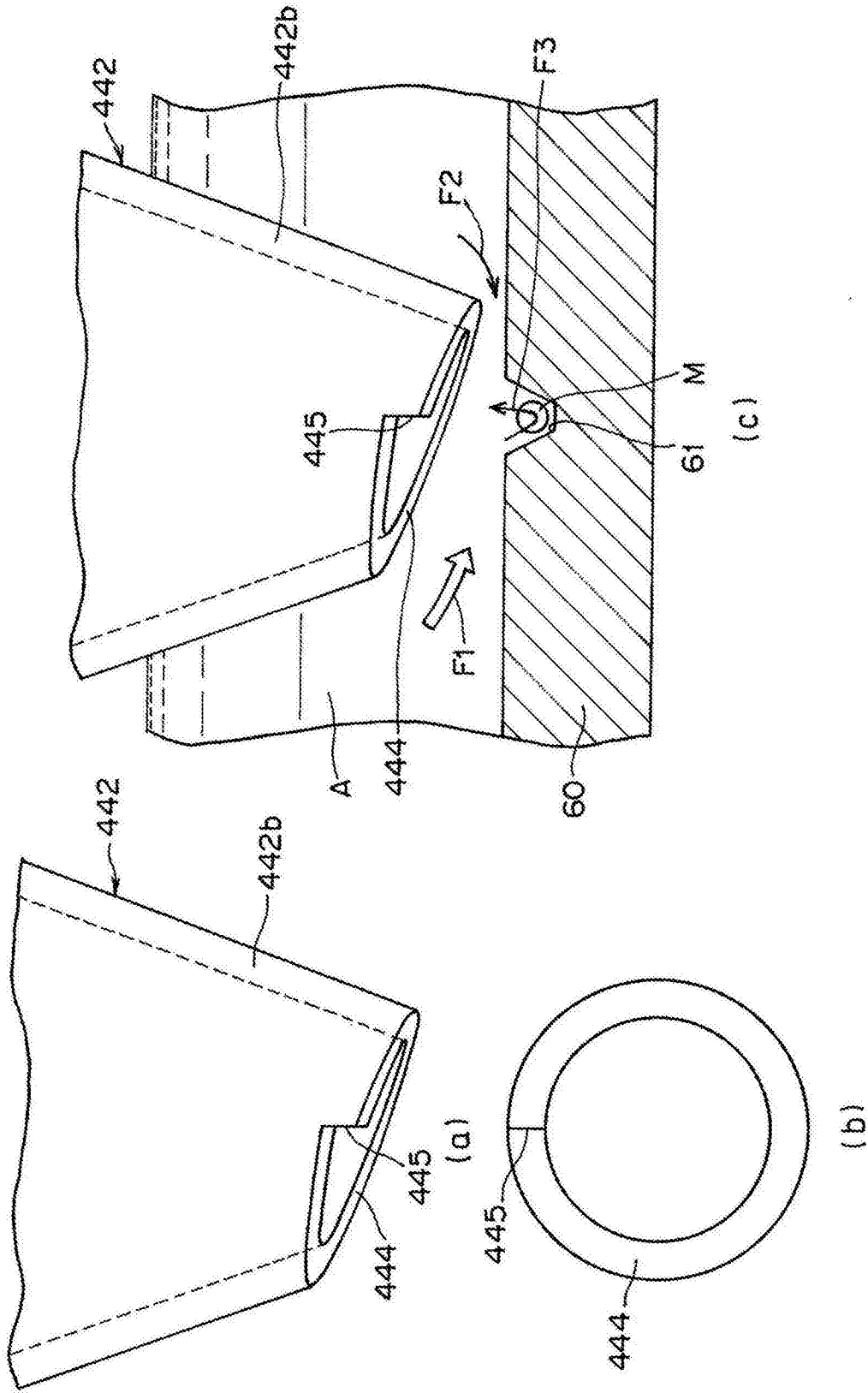


图23

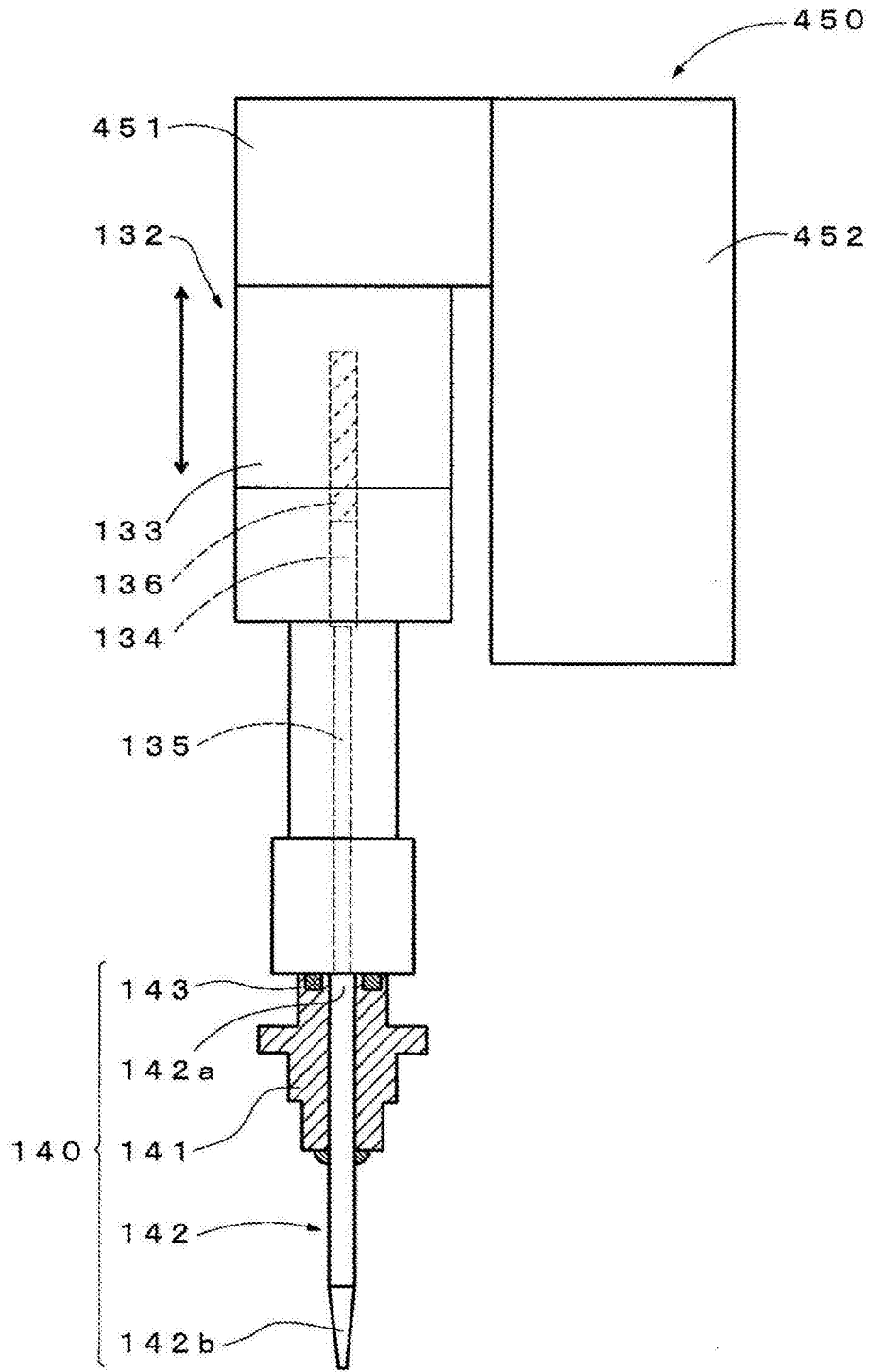


图24

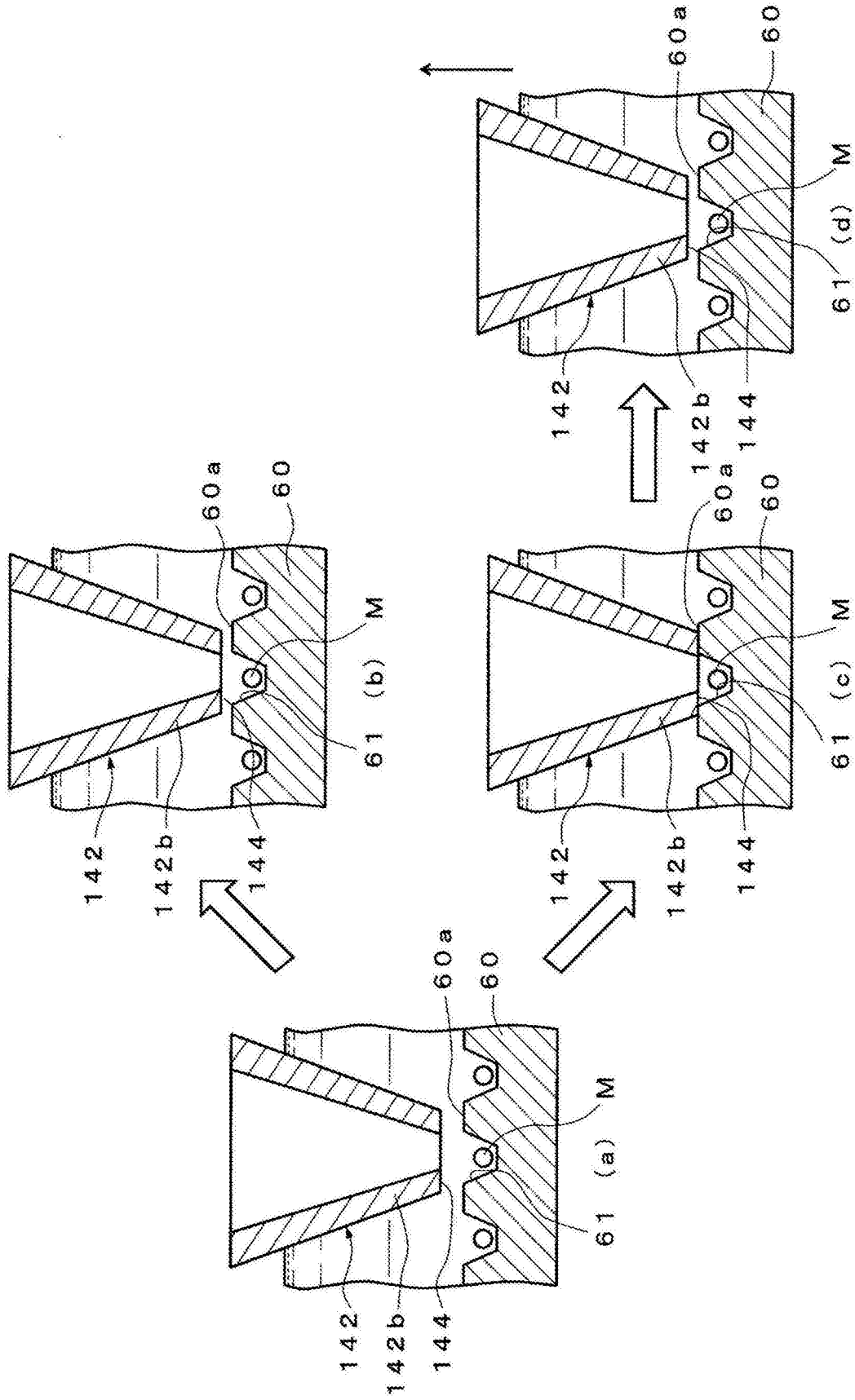


图25

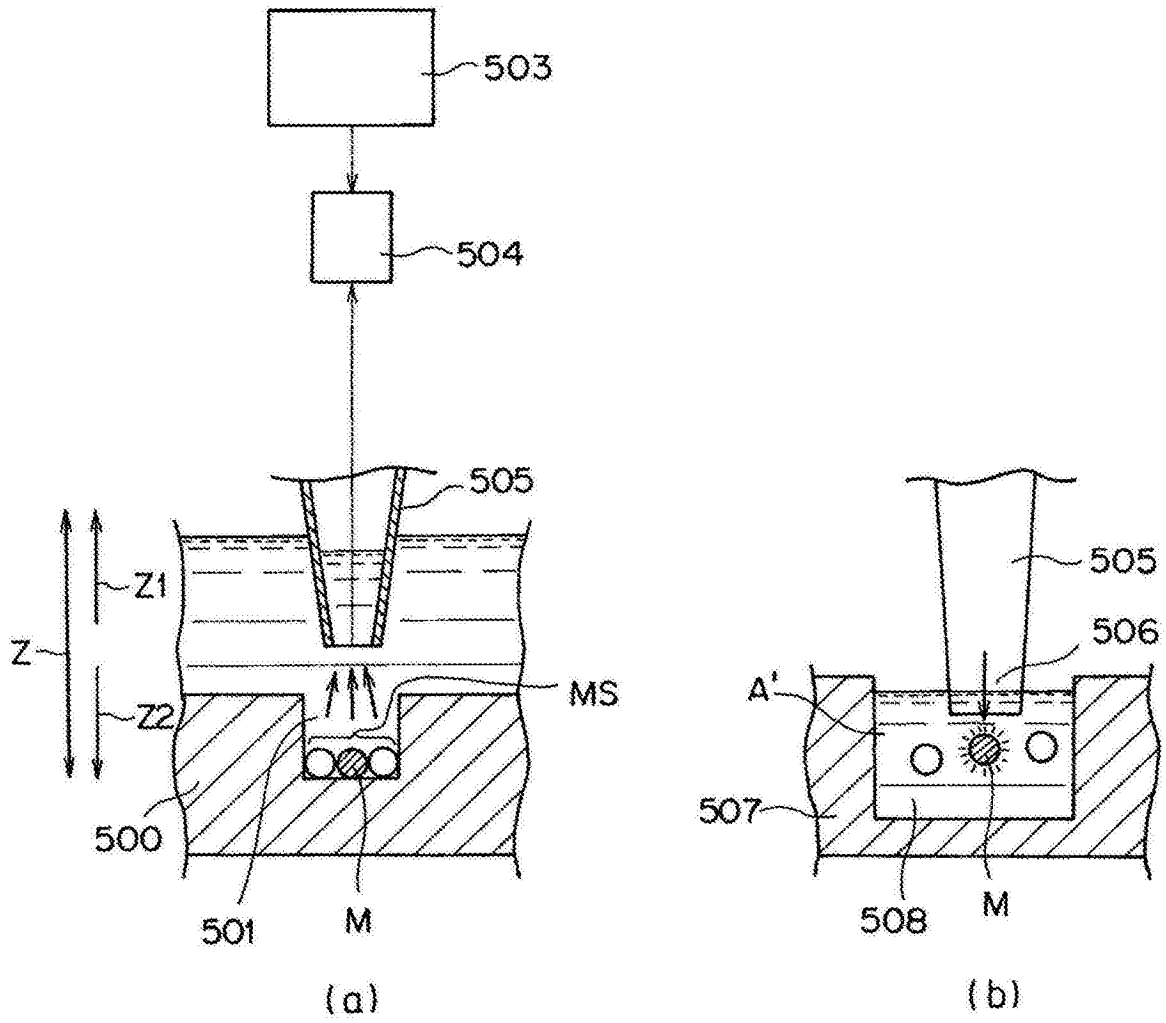


图26