

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6750033号
(P6750033)

(45) 発行日 令和2年9月2日(2020.9.2)

(24) 登録日 令和2年8月14日(2020.8.14)

(51) Int.Cl.		F I	
GO 2 B 21/36	(2006.01)	GO 2 B 21/36	
GO 1 N 1/00	(2006.01)	GO 1 N 1/00	I O I K
GO 1 N 35/08	(2006.01)	GO 1 N 35/08	D
GO 2 B 21/34	(2006.01)	GO 2 B 21/34	

請求項の数 45 (全 30 頁)

(21) 出願番号	特願2018-552780 (P2018-552780)	(73) 特許権者	512112024
(86) (22) 出願日	平成29年4月7日(2017.4.7)		アレンティック マイクロサイエンス インコーポレイテッド
(65) 公表番号	特表2019-514061 (P2019-514061A)		カナダ国 ノバスコシア州 ハリファックス サマー ストリート 1344
(43) 公表日	令和1年5月30日(2019.5.30)	(74) 代理人	100108453
(86) 国際出願番号	PCT/CA2017/050426		弁理士 村山 靖彦
(87) 国際公開番号	W02017/173549	(74) 代理人	100110364
(87) 国際公開日	平成29年10月12日(2017.10.12)		弁理士 実広 信哉
審査請求日	平成30年11月9日(2018.11.9)	(74) 代理人	100133400
(31) 優先権主張番号	62/320,120		弁理士 阿部 達彦
(32) 優先日	平成28年4月8日(2016.4.8)	(72) 発明者	アラン・マーク・ファイン
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		カナダ・ノバスコシア・B3T・2C9・プロスペクト・ベイビュー・クレセント・57

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 顕微鏡検査のための試料処理

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

中実部材、

感光性撮像センサ、

前記感光性撮像センサを有する表面に前記中実部材を結合する変形可能な部材であって、ある量の流体を受け取るように構成された流体チャンバを囲む側壁を備える、変形可能な部材、及び、

前記流体チャンバの外側に作用する液体又は気体を囲む加圧可能なチャンバであって、前記変形可能な部材を変形させて前記流体チャンバの高さを調整するように構成された加圧可能なチャンバ

を備える装置。

【請求項2】

前記中実部材が、前記流体チャンバ内に光を通過させる、請求項1に記載の装置。

【請求項3】

前記加圧可能なチャンバが、前記流体チャンバを囲み、透明屋根を備える、請求項1に記載の装置。

【請求項4】

前記流体チャンバのベースが集積回路基板を備える、請求項1に記載の装置。

【請求項5】

流体試料を流体チャンバに注入する段階と、

変形可能な部材を変形させて前記流体チャンバの容積を減少させて前記流体試料の容積を減少させるために、前記流体チャンバの外側に対して作用する液体又は気体の容積を調整する段階であって、前記変形が、前記流体チャンバに対して加えられる力を変えるために前記流体チャンバに作用する液体又は気体の容積を調整することを含む、段階と、

前記流体試料の容積を減少させた後、前記流体チャンバ内の感光性センサ表面で前記試料の一部の画像を捕捉する段階と、

を含む方法。

【請求項 6】

前記変形可能な部材を変形させて、前記流体チャンバの容積を増加させるために、前記流体チャンバの外側に対して作用する液体又は気体の容積を調整する段階を含む、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

前記液体又は気体の容積を調整する段階が、前記流体チャンバを囲う加圧可能なチャンバに、ある容積の液体又は気体を適用する、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 8】

流体試料を受け取るための表面を有する感光性撮像センサ、

前記感光性撮像センサに対して移動されるように構成された支持体であって、延長先端部を有する支持体、

前記支持体によって支持されるように構成され、前記支持体の延長先端部に置かれた本体であって、前記流体試料が、前記感光性撮像センサの表面に接触し、前記感光性撮像センサの表面と本体表面との間にあるとき、前記本体が、前記流体試料の一部に接触するように構成された前記本体表面を有し、前記本体表面が前記流体試料に接触すると、前記本体表面が前記流体試料に接触するので、前記本体が、前記支持体の延長先端部に置かれたままではなく、前記センサの表面の流体試料の一部で前記支持体の動きとは無関係に沈降するように前記本体及び前記支持体が構成される、本体、及び、

前記感光性撮像センサ、前記本体及び前記支持体を保持するハウジングを備える、ポイント・オブ・ケア装置。

【請求項 9】

前記流体試料を受け取る前記感光性撮像センサの表面が、親水性コーティングを含む、請求項 8 に記載の装置。

【請求項 10】

前記流体試料の一部に接触する前記本体の前記表面が、親水性コーティングを含む、請求項 8 に記載の装置。

【請求項 11】

前記流体試料を前記感光性撮像センサの表面に送るように構成された試料送達部品をさらに備える、請求項 8 に記載の装置。

【請求項 12】

前記試料送達部品が、少なくとも 2 つの容積毛細管と、前記少なくとも 2 つの容積毛細管内の流体を混合するためのノズルと、出力チップであって、それを介して前記流体試料が前記感光性撮像センサの表面に送られる出力チップとを備える、請求項 11 に記載の装置。

【請求項 13】

前記本体が、前記本体表面を支持する延長部を備える、請求項 8 に記載の装置。

【請求項 14】

前記流体試料の一部に接触する前記延長部の表面の面積寸法が、前記撮像センサの表面の面積寸法と同一である、請求項 13 に記載の装置。

【請求項 15】

前記延長部が、切頭ピラミッドを含む、請求項 13 に記載の装置。

【請求項 16】

前記感光性撮像センサからモバイル装置にデータが電子的に通ることを可能にする通信

10

20

30

40

50

要素をさらに備える、請求項 8 に記載の装置。

【請求項 17】

前記感光性撮像センサに対して前記支持体を動かす機構を備える、請求項 8 に記載の装置。

【請求項 18】

前記機構が、1つ又は複数のばねによって駆動される、請求項 17 に記載の装置。

【請求項 19】

前記機構が、磁気によって駆動される、請求項 17 に記載の装置。

【請求項 20】

前記機構が、前記支持体を動かすように構成され、前記本体が、流体試料の容積を調整するために、前記支持体によって少なくとも部分的に支持される、請求項 17 に記載の装置。

10

【請求項 21】

前記機構が、前記感光性撮像センサの表面から前記流体試料の一部が流出することを可能にする、請求項 20 に記載の装置。

【請求項 22】

前記本体が、前記本体表面と前記感光性撮像センサの表面との間に試料空間を形成するように構成される、請求項 8 に記載の装置。

【請求項 23】

前記装置が、人から得られた流体試料を受けよう構成される、請求項 8 に記載の装置。

20

【請求項 24】

前記装置が、前記人の全血を受けよう構成される、請求項 23 に記載の装置。

【請求項 25】

前記本体が、透明材料を含む、請求項 8 に記載の装置。

【請求項 26】

前記本体が前記感光性撮像センサの表面に対して動くとき、前記本体が、前記感光性撮像センサの表面に対して実質的に平行に前記本体を維持するように構成される少なくとも 1 つの重み付け要素を含む、請求項 8 に記載の装置。

【請求項 27】

30

前記流体チャンバが、入口ポート及び出口ポートを備える、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 28】

前記流体チャンバの高さの増加が前記流体チャンバに流体が流れることを可能にするように、前記流体チャンバ及び前記入口ポートが構成される、請求項 27 に記載の装置。

【請求項 29】

前記流体チャンバの高さの減少が前記流体チャンバから流体が流れることを引き起こすように、前記流体チャンバ及び前記出口ポートが構成される、請求項 27 に記載の装置。

【請求項 30】

前記加圧可能なチャンバが、加圧下における流体が適用され得る開口部を備える、請求項 1 に記載の装置。

40

【請求項 31】

前記開口部を介して加えられる圧力が、前記加圧可能なチャンバの全容積にわたって均一に分布されるように、前記開口部、前記加圧可能なチャンバ、及び前記流体チャンバが構成される、請求項 30 に記載の装置。

【請求項 32】

前記中実部材が、前記感光性撮像センサの表面に面する平らな表面を備える、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 33】

前記感光性撮像センサが固定され、前記変形可能な部材が、前記感光性撮像センサに対して前記中実部材が動かされることを可能にする、請求項 1 に記載の装置。

50

【請求項 3 4】

前記変形可能な部材及び前記中実部材が、前記感光性撮像センサの表面に平行に前記中実部材の表面を維持するように構成される、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 3 5】

前記流体チャンバの最小高さを規定するスペーシングフィーチャを備える、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 3 6】

前記スペーシングフィーチャが微小球を含む、請求項 3 5 に記載の装置。

【請求項 3 7】

前記スペーシングフィーチャが、前記流体の容積内に分散する、請求項 3 5 に記載の装置。 10

【請求項 3 8】

前記試料の単層のみが前記流体チャンバ内に残ることを可能にするために、前記流体チャンバの容積を減少させる段階が、前記流体チャンバの高さを減少させる段階を含む、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 3 9】

前記流体チャンバに洗浄流体を注入することによって前記流体チャンバを洗浄する段階をさらに含む、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 4 0】

前記試料が血液を含む、請求項 5 に記載の方法。 20

【請求項 4 1】

前記試料の血球計数を行う段階をさらに含む、請求項 4 0 に記載の方法。

【請求項 4 2】

前記本体表面が前記流体の一部に接触すると、前記本体表面が、前記感光性撮像センサの表面に平行である、請求項 8 に記載の装置。

【請求項 4 3】

前記本体が、前記感光性撮像センサへの光の通過を可能にする、請求項 8 に記載の装置。

【請求項 4 4】

前記本体の延長部が、前記支持体上の対応する表面形状と一致する表面形状を有する、請求項 1 3 に記載の装置。 30

【請求項 4 5】

前記本体表面と前記感光性撮像センサの表面との間の垂直距離を調整する装置をさらに備える、請求項 8 に記載の装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

[関連出願]

本願は、2016年4月8日付けで出願された米国仮特許出願62/320,120号に対して35U.S.C. § 120に基づく優先権を主張する。本願は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。 40

【0002】

本願は、2016年3月10日付けで出願された米国特許出願第15/066,065号、2015年3月10日付けで出願された米国特許出願第62/131,164号、2015年6月24日付けで出願された米国特許出願第14/314,743号、2013年6月26日付けで出願された米国特許出願第61/839,735号、2014年2月5日付けで出願された米国特許出願第14/173,500号、2009年10月28日付けで出願された米国特許出願第61/255,164号、2010年10月27日付けで出願された米国特許出願第12/913,639号、2011年4月27日付けで出願された米国特許出願第13/095,175号、2013年2月6日付けで出願された米 50

国特許出願第61/761,467号、及び、2013年3月14日付けで出願された米国特許出願第61/785,762号に関する。これらの出願は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0003】

本開示は、顕微鏡検査のための試料処理に関する。

【背景技術】

【0004】

典型的な光学顕微鏡では、試料を通過する光は、レンズを介してユーザ、フィルム、又はセンサの眼に送られ、次いで、試料を表す画像を形成する。

【0005】

他の手法では、試料を表す光を検出し、試料を、感光性素子の配列を含む集積回路のような検出器の上またはその近くに置くことによって、レンズなしで試料の画像を形成することができる。検出器によって生成された信号は、画像を得るために処理することができる。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0006】

一態様では、装置は、感光性撮像センサの表面の上部に流体試料を受け取る表面を有する感光性撮像センサ、前記感光性撮像センサに対して移動されるように構成された本体、及び、前記本体の表面を前記感光性撮像センサに向かって移動させるように構成される支持体を含むことができ、前記本体の表面が前記流体試料の一部に接触すると、前記本体の表面が、(i)前記感光性撮像センサの表面に平行であり、(ii)前記支持体の動きとは無関係に前記流体試料上で沈降するようになる。

【0007】

いくつかの実施形態では、前記本体は、前記感光性撮像センサへの光の通過を可能にする。

【0008】

いくつかの実施例では、前記流体試料を受け取る前記感光性撮像センサの表面は、親水性コーティングを含む。

【0009】

いくつかの実施形態では、前記流体試料の一部に接触する前記本体の表面は、親水性コーティングを含む。

【0010】

いくつかの実施例では、前記装置は、前記流体試料を調製して前記感光性撮像センサの表面に送るための試料送達部品をさらに備える。いくつかの例では、前記試料送達部品は、少なくとも2つの容積毛细管と、前記少なくとも2つの容積毛细管内の流体を混合するためのノズルと、出力チップであって、それを介して前記流体試料が前記感光性撮像センサの表面に送られる出力チップとを備える。

【0011】

いくつかの実施形態では、前記本体は、前記支持体上に位置する延長部を含む。場合によっては、前記本体の延長部は、前記支持体上の対応する表面形状と一致する表面形状を有する。

【0012】

いくつかの実施形態では、前記装置は、前記支持体の底面と、前記試料流体を受け取る前記感光性撮像センサの表面との間の垂直距離を調整する装置をさらに備える。

【0013】

別の態様では、方法は、感光性撮像センサの表面上にある流体試料に向かって本体を移動させる段階を含み、前記本体の表面が流体試料に接触すると、前記本体の表面が、前記感光性撮像センサの表面に平行であり、前記本体が流体試料上で沈降するようになる。

【0014】

10

20

30

40

50

いくつかの実施例では、前記本体を前記流体試料に向かって移動させる段階は、前記本体の中心が前記感光性撮像センサの中心と垂直に位置合わせされるように、前記本体を支持体上に配置する段階を含む。

【0015】

いくつかの実施態様では、前記本体を前記流体試料に向かって移動させる段階は、前記支持体を前記流体試料に向かって移動させる段階を含む。

【0016】

別の態様において、装置は、中実部材、感光性撮像センサ、前記中実部材及び前記感光性撮像センサを含む表面と結合する変形可能な部材であって、前記変形可能な部材が、ある量の流体を受け取るように構成された流体チャンバを囲む側壁を備え、前記流体チャンバの表面が、前記感光性チャンバを含む、変形可能な部材、及び、前記変形可能な部材を変形させて前記流体チャンバの高さを調整するための構成要素、を備える。

10

【0017】

いくつかの実施形態では、前記中実部材は、前記流体チャンバ内に光を通過させる。

【0018】

いくつかの実施形態では、前記変形可能な部材を変形させる前記構成要素は、前記流体チャンバを囲む透明屋根付きの加圧可能なチャンバを含む。

【0019】

いくつかの実装形態では、前記ベースは集積回路基板を含む。

【0020】

20

別の態様では、方法は、流体試料をチャンバに注入する段階と、変形可能な部材を変形させて前記チャンバの容積を減少させて前記試料の容積を減少させる段階と、前記試料の容積を減少させた後、前記チャンバ内の感光性センサ表面で前記試料の一部の画像を捕捉する段階と、を含む。

【0021】

いくつかの実施例では、前記方法は、前記変形可能な部材を変形させて、前記チャンバの容積を増加させる段階をさらに含む。

【0022】

いくつかの実施態様では、前記変形可能な部材を変形させて前記チャンバの容積を減少させる段階は、前記チャンバ内の膨張可能なチャンバ内にある量の気体を引き出す段階を含む。

30

【0023】

別の態様では、ポイント・オブ・ケア装置は、試料処理チャンバであって、チャンバと、流体試料を受け取るために前記チャンバ内に表面を有する感光性センサと、を有するベース、及び、前記感光性撮像センサに対して移動され、前記流体試料の一部に接触する表面を有する本体であって、前記本体の表面が前記流体の一部に接触すると、前記本体の表面が、(i)前記感光性撮像センサの表面に平行であり、(ii)前記流体試料上で沈降するようになる、本体を含む試料処理チャンバ、前記感光性撮像センサから得られる信号に対応する電子通信を受け入れることができるモバイル装置に電子的に結合するための装置結合器、並びに、前記試料処理チャンバ及び前記装置結合器を保持するハウジング、を備える。

40

【0024】

いくつかの実施形態では、前記流体試料を受け取る前記感光性撮像センサの表面は、親水性コーティングを含む。

【0025】

いくつかの実施態様では、ポイント・オブ・ケア装置は、前記流体試料を調製して前記感光性撮像センサの表面に送るための試料送達部品をさらに含む。

【0026】

いくつかの実施形態では、前記試料送達部品は、少なくとも2つの容積毛細管と、前記少なくとも2つの容積毛細管内の流体を混合するためのノズルと、出力チップであって、

50

それを介して前記流体試料が前記感光性撮像センサの表面に送られる出力チップとを含む。

【0027】

いくつかの実施形態では、前記流体試料の一部に接触する前記本体の前記表面は、前記本体から分離可能な構成要素上にある。

【0028】

いくつかの実施形態では、前記本体から分離可能な構成要素は、プレートと、前記ベースの前記チャンバ内に下げられる突出要素とを含む。

【0029】

いくつかの実施形態では、前記突出要素の上面の寸法は、前記流体試料の一部に接触する表面の寸法と同一であり、前記突出要素の上面は、前記流体試料の一部に接触する前記本体の表面である。

【0030】

いくつかの実施形態では、前記突出要素の形状は、切頭ピラミッドを含む。

【0031】

いくつかの実施形態では、前記モバイル装置と前記感光性撮像センサとの間で交換される前記電子通信は、前記流体試料を受け取るために前記表面上に置かれた前記流体試料の一部の画像を取り込む命令を含む。

【0032】

他に定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。本明細書に記載された方法及び材料と類似又は等価な方法及び材料を本発明の実施又は試験に使用することができるが、適切な方法及び材料を以下に記載する。ここに記載されているすべての刊行物、特許出願、特許及び他の参考文献は、その全体が参照により援用される。矛盾する場合、定義を含む本明細書が優先する。さらに、材料、方法及び実施例は、例示的なものに過ぎず、限定を意図するものではない。

【0033】

1つ又は複数の実施形態の詳細は、添付の図面及び以下の詳細な説明に記載されている。他の潜在的な特徴及び利点は、詳細な説明、図面及び特許請求の範囲から明らかになるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0034】

【図1】接触顕微鏡システムの一例を示す概略図である。

【図2】接触顕微鏡システムのセンサ表面上にチャンバ上部を下げる例を示す断面図である。

【図3A】チャンバ上部が一方の側に沿って下げられる接触顕微鏡システムの例を示す概略図である。

【図3B】チャンバ上部が一方の側に沿って下げられる接触顕微鏡システムの例を示す概略図である。

【図4A】センサ表面上に試料を分注するために使用される技術及び構成要素を示す概略図である。

【図4B】センサ表面上に試料を分注するために使用される技術及び構成要素を示す概略図である。

【図4C】センサ表面上に試料を分注するために使用される技術及び構成要素を示す概略図である。

【図5A】オープンチャンバ接触顕微鏡システムの一例を示す概略図である。

【図5B】オープンチャンバ接触顕微鏡システムの一例を示す概略図である。

【図6A】オープンチャンバ接触顕微鏡システムの構成要素を示す概略図である。

【図6B】オープンチャンバ接触顕微鏡システムの構成要素を示す概略図である。

【図6C】オープンチャンバ接触顕微鏡システムの構成要素を示す概略図である。

10

20

30

40

50

【図 6 D】オープンチャンバ接触顕微鏡システムの構成要素を示す概略図である。
 【図 6 E】オープンチャンバ接触顕微鏡システムの構成要素を示す概略図である。
 【図 7 A】ポイント・オブ・ケア接触顕微鏡システムの一例を示す概略斜視図である。
 【図 7 B】ポイント・オブ・ケア接触顕微鏡システムの一例を示す概略斜視図である。
 【図 7 C】ポイント・オブ・ケア接触顕微鏡システムの一例を示す概略斜視図である。
 【図 8】接触顕微鏡システムのための改善された閉鎖機構の一例を示す概略斜視図である。

【図 9 A】密閉チャンバ接触顕微鏡システムの一例を示す概略図を示す。
 【図 9 B】密閉チャンバ接触顕微鏡システムの一例を示す概略図を示す。
 【図 9 C】密閉チャンバ接触顕微鏡システムの一例を示す概略図を示す。
 【図 9 D】密閉チャンバ接触顕微鏡システムの一例を示す概略図を示す。
 【発明を実施するための形態】

10

【 0 0 3 5 】

接触顕微鏡法を用いて捕捉された画像は、しばしば、感光性センサ表面と分析されるべき粒子との間の接触の明確な表面を必要とする。定量的な技術のために、流体試料内の正確な粒子数を計算する能力は、薄い層の高さがおよそ粒子（例えば単層）の直径であるセンサ表面上に均一に分布した試料の薄層を形成することに基づく。しかしながら、微小環境内の様々な複雑さ（例えば、流体 - 表面相互作用、物理的構成要素の配置の調整における十分な精度の欠如）のために、撮像手順を行う前に均一に分布した試料の層を確立して維持することは、しばしば困難であり、後続の撮像手順において同様の技術の使用を正確に繰り返す努力を複雑にする。

20

【 0 0 3 6 】

接触顕微鏡法が適用できる 1 つの分野は、注意深く制御された血液量で赤血球及び血小板などの細胞又は細胞成分が計数される血球計数を行うためのものである。血球数は、病状や健康状態を診断し、その診断に関連する重篤度を判定し、患者の病状の変化を監視するのに役立つ。

【 0 0 3 7 】

しかし、このような技術は先進国の医療制度には普及しているものの、途上国での適用は限られている。例えば、血球数は管理するのに費用がかかり、病院や診療所などの専用ラボで運営されている専用マシンで行われる傾向があり、熟練したオペレータの不足によって比較的複雑な大規模な技術の使用が排除される、資源の限られた場所や離れた場所での使用が妨げられる。

30

【 0 0 3 8 】

したがって、本明細書全体にわたって記載された革新的な態様は、他の用途の中でも、血液数を計算するために用いられる接触顕微鏡法のための試料処理の改善に関する。本明細書に記載されているシステム及び技術は、血球数の再現性及び正確性を改善する費用対効果の高い手段を提供する。例えば、このシステムの構造は、均一に分布した薄い試料層をセンサ表面上に確立して維持し、一貫して細胞数を計算する技術を強化するように設計することができる。それらに示される図及び要素は、必ずしも一定の縮尺ではなく、それらの多くは、概略的に図示されている。図中の要素の空間的關係は、例えば上下のような、文脈の記述とは異なって現われることがあり、上と下は、文脈に記載されている方法とは反対に図面に示されることがある。

40

【 0 0 3 9 】

ここで説明するように、「感光性位置」には、例えば、光に別個に感受性であるか、別個に光を放出することができるか、感光性要素又は画素及び光源位置を含む、装置の任意の特徴が含まれる。光源位置という記載は、発光可能な要素を指し得る。場合によっては、感光性位置という記載は、カバー、保護層、シールド、又は周囲から若しくは試料から敏感な光を分離する可能性のあるその他の特徴なしに、装置の表面形状の露光された感光性部分を指すことができる。

【 0 0 4 0 】

50

本明細書で説明するように、「接触顕微鏡」または「接触顕微鏡法」は、画像となる試料と接触する感光性センサを含む任意の撮像装置又は技術を指す。例えば、接触顕微鏡は、(a)近接して配置された感光性の高い解像度のセンサ、または装置の表面で周囲に露出された発光位置の高解像度セットを、(b)その表面に撮像されるべき試料の一部を関連づける装置を共に含むことができ、発光位置の場合には、発光位置及び試料から比較的離れた光検出器を使用して、試料の一部が表面と接触し(又はほぼ接触し)、試料の一部が適所にあるときにセンサによって使用可能な高解像度画像を得ることができるようになる。

【0041】

本明細書で説明するように、「センサ」は、集積回路、又は感光性素子を含む集積回路の構成要素を指す。例えば、センサは、感光性要素で光を受け取り、感光性要素によって検出された光の強度を表す信号又はデータを生成し、感光性要素を直接駆動するか、又は光生成信号又はデータが感光性要素によって送られることを引き起こすあらゆる電子要素を処理することができる。

10

【0042】

本明細書で説明するように、表面の「平行な」配置は、チャンバ上部と感光性センサの表面との間に実質的に平行な配置を含むことができ、感光性センサの表面上に均一な分布の粒子を提供するようになる。

【0043】

本明細書で説明するように、「沈降」とは、本体が試料の上に安定して沈むように、本体の表面を試料上に配置することを指す。例えば、本体が別個の構成要素に取り付けられていない、又はその場所に保持されていない場合、本体は、試料の上に置かれることができる。他の例では、本体の表面は、試料に押し付けられている本体に基づいて試料の上に沈むことがある。

20

【0044】

(システムの概要)

接触顕微鏡法では、分析される試料は、例えばセンサの感光性の表面形状若しくは光源の光画像と直接接触する(例えば、物質を介在させることなく)、又は、感光性又は発光性の表面形状とほぼ接触する、センサの感光性の表面形状に関連する。例えば、「ほぼ接触している」とは、例えば、感光性又は発光性の表面形状の近接場内であることを意味し、いくつかの例では、関与する光の波長の2分の1以内の距離にあることを指し、又は、関与する光の波長の範囲内にある距離にあることを指す。

30

【0045】

本明細書で説明するシステム及び技術の実施形態では、1つ又は複数のデバイスを使用して、試料をセンサ表面に関連付けることができる。このような関連付けは、特に機械力、電気力、電気機械力、空気力、動水力、毛細管力、表面湿潤力及び重力を含む、例えば、感光性位置に接触する又はほぼ接触している試料の一部の移動、流れ、送達、配置又は提示を容易にする任意のメカニズムを含むことができる。

【0046】

(A. システム構成要素)

図1は、光センサ102の表面103に接触しているか又は近接している試料101の高分解能画像を捕捉するために使用される様々な構成要素を一般に含むシステム100の例を示す。システム100はまた、光源119、試料管理装置131及び133、集積チップ104、ヘッドボード106、制御ユニット108、ユーザ装置110、及びユーザーインターフェース109を含む。

40

【0047】

光センサ102は、撮像画像内の画素のアレイに対応することができる感光性要素105の二次元配列を含む。簡略化のために、光センサ102の要素は、ここでは“画素”と記載する。高解像度画像は、様々なカラースキーム(例えば、フルカラー、グレースケール、白黒)又はカラースキームの組合せを使用して捕捉することができる。さらに、試料

50

101は、様々な相（例えば、気相、液相、固相）、又はその相若しくは他の相の組合せであり得る。

【0048】

光センサ102はまた、様々な機能を実行する感光性要素105の一部として、又はそれに加えて、他の構成要素を含むことができる。例えば、構成要素は、検出要素を駆動又は読み取って電子信号を生成し、処理し、システム100の他の構成要素（例えば、ヘッドボード106、制御ユニット108、ユーザ装置110）に送ることができる。光センサ102の構成要素は、システム100の構成要素からのデータ送信を受信する等の他の機能も実行することができる。

【0049】

センサ102は、均一な製造モード、ハイブリッド製造モード、又は他の従来の製造技術で製造することができる集積回路チップ104の構成要素又は集積回路チップ104上に形成することができる。チップ104は、制御ユニット108の一部であるか、制御ユニット108に接続可能なヘッドボード106上に搭載することができる。

【0050】

制御ユニット108は、ユーザ装置110の一部であってもよいし、ユーザ装置110に接続されていてもよい。ユーザ装置110は、システム100の動作を調整及び制御するために、ユーザ115によるアクセスのためのユーザーインターフェース109を提供することができる。例えば、ユーザ装置110は、ユーザーインターフェース109を介してユーザ115から情報111（例えば、命令）を受信し、受信した情報111を処理し、受信した情報111を制御ユニット108に送信することができる。さらに、制御ユニット108は、ユーザーインターフェース109での表示のために、ヘッドボード106からデータ117（例えば、光センサ102からのセンサデータ）を受信し、受信データ117を処理し、受信データ117をユーザ装置110に送信する。いくつかの例では、ユーザーインターフェース109は、制御ユニット108又はヘッドボード106、又はシステム100の様々な構成要素の組合せを介して動作することができる。

【0051】

光源119は、撮像のための周囲光を提供するシステム100の外部の外部光源（例えば、室内光）であってもよいし、または、試料101に提供される光の特定の照明及び強度制御を提供する専用光源であってもよい。例えば、光源119は、試料101に提供される光の強度、焦点、位置、向き、照明の均一性及び/又は他の光学特性を調整するために、ユーザ装置110又は制御ユニット110のいずれかによって制御することができる。

【0052】

試料101が光センサ102の表面103に接触するか又は近接しているため、撮像のために光センサ102に向かって光を屈折し、光の視準を合わせ、又は光を方向変更するために追加の光学素子は必要ない。例えば、画素に隣接する（または入射光99と画素との間の経路にある）試料の部分107からの光99は、その画素105によって大きく（場合によっては、必然的に全体的に）受け取られる。この構成では、光センサ102の画素のアレイによって検出された光99は、試料101の一部の対応するアレイを直接的に表し、従って、実質的に試料101の高解像度画像を表す。

【0053】

試料移送管理装置131、133は、画像捕捉のために、単層、表面上の試料等のような薄い均一な層の形成に対して、センサ102の表面103上の位置への試料101の装填及び送達を補助する機械的又は電気的構成要素、又はそれらの組合せを含むことができる。例えば、装置131、133を使用して試料101を含む容器を表面103に沿って水平又は垂直に移動させて、試料101をセンサ102上の光学的位置に配置し、撮像手順中に光学的位置に容器を保持することができる。装置131、133は、撮像手順の前後で試料を処理することもできる。例えば、装置131、133を使用して、試料調製中に化学試薬を試料101と混合し、精製のために試料101から化学試薬を除去し、外部

10

20

30

40

50

源から試料101を取り出し、画像化手順又は撮像手順のために試料101に関して使用され得る他の任意の機能の後に画像試料を廃棄することができる。

【0054】

ユーザ装置110は、データ通信を送受信するためのユーザインターフェースを生成することができる任意のタイプの電子装置とすることができる。例えば、ユーザ装置110は、携帯電話、タブレットコンピューティングデバイス、若しくはラップトップコンピューティングデバイス等の携帯端末、又は、デスクトップコンピュータ若しくはワークステーション等の固定デバイスとすることができる。いくつかの例では、ユーザ装置110は、制御ユニット108の機能を調整するためにユーザ115によって使用される任意のタイプの機器であってもよい。

10

【0055】

以下にさらに詳細に説明するように、システム100は、試料101の一部を保持する光センサ102の露出表面103に隣接するチャンバに当接、接触、囲い又は包囲することができるチャンバの頂部95（または、ここで説明する「蓋」、「カバー」又は「チャンバ壁」）を含む。システム100の動作に関連したチャンバ頂部95の使用に関連する具体的な説明を以下に示す。いくつかの実施形態では、チャンバ頂部95は、試料101と接触するように下降され、試料101の容積（例えば、センサの面積及び光センサ102の表面103の上の試料層の厚さによって決定される容積）を調整する。一例として、調整は、過剰量の試料101が光センサ102の表面103に沿って水平に流出するように、チャンバ頂部95の底面を試料101に対して下げることによって行うことができる。チャンバ頂部95は、以下でより詳細に説明するように、他の方法で下降することもできる。ここで説明するように、チャンバ頂部95の下降が完了すると、チャンバ頂部95の底面と光センサ102の表面103との間に形成される空間は、試料101のための「チャンバ」を形成する。そのため、チャンバ頂部95が最初に試料101と接触した後、チャンバ頂部95がその最終位置に到達する前に、試料101の一部がチャンバから流出すると、過剰量の試料101（例えば、導入された試料101の容積とチャンバの容積との間の差）がチャンバから除去されるので、最初に表面103の頂部に置かれた試料101の容積は、チャンバ内の試料101の容積より大きい。いくつかの例では、過剰量の試料101が表面103に横方向に流出する。他の例では、チャンバ頂部95の底面は、多孔質面であってもよく、これにより過剰量の試料101がチャンバ頂部95の細孔を通過してチャンバから流出することが可能になる。これらの場合、流体のみが細孔を通過するが、試料101の粒状物質が細孔を通過するには大き過ぎるように、細孔は、採寸することができる。

20

30

【0056】

図1は、システム100の様々な構成要素を示しているが、システム100に関連する市販製品は、図1に示され、本明細書で説明される構成要素の各々を含む必要はない（図に示された構成要素以外の構成要素を含むことができる）。様々な実施形態において、光センサ102、チップ104、ヘッドボード106、制御ユニット108、及びユーザ装置110のうちの2つ以上の任意の組み合わせは、それらの間の様々な機械的及び電気的接続を有することができる。さらに、様々な操作に必要な機械的、流体の流れ、電子的、ソフトウェア的、データ処理、通信、ストレージ、及び電気的機能は、システムのそれらの部品の対又はそれらの3つ以上の部品間で様々な方法で分散させることができる。機能の分散は、任意のものであってもよく、様々な方法で商業的及び技術的な考察に基づくものであってもよい。

40

【0057】

（B．システム動作）

システム動作中、光センサ102は、光源119から発生し、試料101から散乱されるか、又は試料101から放射される入射電磁放射線99（又は「光」）を検出する。試料101を通過するか、試料101から散乱されるか、又は試料101から発せられる光は、例えば通過するか、又は散乱若しくは発せられるときに、波長が変化し得る。入射光

50

99及び透過、散乱、又は発せられた放射は、典型的には、可視光、近紫外又は近赤外の波長範囲にある。しかしながら、本明細書で説明するように、光99は、このような範囲からの光を含むことができる。

【0058】

試料の画像を捕捉するために、光センサ102は、画像捕捉サイクル中に駆動され、読み取られる。画像捕捉サイクルの間、光センサ102によってその画素の各々で受け取られた光99は、チップ104の電子構成要素に送られる電気信号（例えば、アナログ信号又はデジタル値）に変換される。信号は、チップ104の構成要素に応じて、並列又は直列に読み出すことができる。各画素からの電気信号は、典型的には、例えば16ビットデジタル値によって表される範囲のようなある範囲内で、画素によって検出された光の強度

10

【0059】

色情報は、例えば、複数の隣接する画素にわたるバンドパス光学フィルタ、又は特に異なる色の照明を用いた連続撮像を使用するなど、様々な方法で得ることができる。様々な空間画素から受信される電気信号は、試料101のフルカラーの高解像度高ダイナミックレンジ画像を表すことができる。システム100の電子的特徴に加えて、特に、試料101を取り扱い、収容し、照明する、以下に説明する機械的要素がある。

【0060】

(試料調製)

(A. 試料特性)

20

試料101（交換可能に「見本」とも呼ばれる）は、光センサ102の表面103に直接接触するような任意のタイプの相（例えば、液体、固体、気体）又はそれらの組合せであり得る。いくつかの例では、試料101は、細胞（例えば、ヒトまたは動物の血液細胞、哺乳動物細胞、細菌細胞及び/又は植物細胞）、分子（例えば、DNA、RNA、ペプチド）、タンパク質（例えば、抗原及び抗体）、又は環境若しくは産業試料中の汚染物質等の種々の特定のタイプの物質を含む流体である。そのような場合、試料101は、表面103の上のチャンバに分注され、試料101を光センサ102の上に配置するために、装置131、133を用いて操作され得る。

【0061】

図2を参照すると、画像化されている試料101は、粒子、ビット、スペック、細胞若しくは分子、又はそれらの組合せ、又はそれらの任意の2つ以上の組合せ等の小さい類似のタイプのユニット97で構成され、又は小さい類似のタイプのユニット97を含むことができる。ユニット97は、液体懸濁粒子97を形成するために液体101に懸濁され又は支持され、気体懸濁粒子97（図示されない）を形成するために気体中に同伴され、光センサ102（図示されない）の表面103に懸濁されず、同伴されない形態で静止し、又は、特に、固体の、ゲル化した、又は組織の切片化された層のような他の一体型の自己支持性材料の一体化したマトリックス中に保持される。本明細書で説明するように、「マトリックス」は、例えば、液体、気体、固体、ゲル又は他の材料を含む粒子97が保持される任意の材料を含むことができる。

30

【0062】

(試料送達)

(A. 分注技術)

40

図4Aは、本明細書に記載されるシステム及び技術のいくつかの実施形態について、試料分注手順中のシステム100の上面図を示す。図示されているように、所定の容積の試料101が、撮像手順を実行する前に、光センサ102の表面103上に分注される。ガイド1050を使用して流体充填ピペット1040を使用してその容積の試料101を分注し、ピペットチップ1052を所定の位置に近づけ、試料101が表面103の上に置かれるようにする。

【0063】

以下でより詳細に説明するように、様々なタイプの分注技術を使用して、その容積の試

50

料 1 0 1 を表面 1 0 3 上に送ることができる。いくつかの例では、流体充填ピペット 1 0 4 0 は、ここでは「二重ピペット」と呼ばれる特定のタイプのピペットである。場合によっては、流体充填ピペット 1 4 0 は従来のマイクロピペットである。

【 0 0 6 4 】

いくつかの実施形態では、チャンバ頂部 9 5 及び / 又はセンサ 1 0 2 の表面 1 0 3 は、親水性コーティングで被覆され、毛管力を強化し、試料送達プロセスの速度を高める。いくつかの実施形態では、液体見本を収容するためにセンサ活性領域を囲む疎水性コーティングを使用することができる。粒子 9 7 の沈降が重要な関心事である状況では、試料 1 0 1 は、例えば流体放出中及び / 又はチャンバ頂部 9 5 の降下中に混合され得、そのいずれか又は両方が、幾つかある技術の中で特にポンプ、アクチュエータを用いて自動的に制御され得る。

10

【 0 0 6 5 】

(B . 二重ピペット)

図 4 B 及び 4 C は、ここでは二重ピペット 1 0 4 0 a と呼ばれる流体充填ピペット 1 0 4 0 a の例の概略図を示す。図 4 B を参照すると、二重ピペット 1 0 4 0 a は、別個の入力流体流 (例えば、血液サンプル及び希釈剤 / 化学染色) を混合ウェルチャンバ 1 0 4 4 に送る 2 つの容積測定毛細管 1 0 4 2 a 及び 1 0 4 2 b を含み、それは、2 つの入力流体流の混合流体を分注するために、2 つの入力流体蒸気に合わせて他方の端部に開口部を有する混合ウェルチャンバ 1 0 4 4 に流す。

【 0 0 6 6 】

20

図 4 C は、混合ウェルチャンバ 1 0 4 4 の内部構造を示す。図示されているように、混合ウェルチャンバ 1 0 4 4 の左側部分は、容積測定毛細管 1 0 4 2 a - b の端部が混合ウェルチャンバ 1 0 4 4 に取り付けられた 2 つの受容ポートを含む。いくつかの実施形態では、単一の試料 1 0 1 の複数回の送達のために単一の混合ウェルチャンバ 1 0 4 4 が再利用できるように、混合ウェルチャンバは、流体容器 1 0 4 2 a - b から取り外し可能である。2 つの受容ポートは、2 つの入力流体流を単一の出力に結合するのを助ける溝 1 0 4 6 を含む単一の流路に収束する。例えば、溝 1 0 4 6 は、溝 1 0 4 6 が流体の流れを妨げ、科学文献 1 (Sabotin, I., Tristo, G., Bissacco, G., Junkar, M., & Valentincic, J. (n.d.). Staggered Herringbone Mixer designed for micro EDM milling. Retrieved July 7, 2015, from <http://lab.fs.uni-lj.si/lat/uploads/edm/bibJoze/10-imbt.pdf>) に以前に記載されているように 2 つの入力流体流の組み合わせを強化するように、流体流路を通る流体流に対して横方向に配置することができる。

30

【 0 0 6 7 】

(C . スペーシングフィーチャ)

隙間 2 2 0 の高さ (例えば、正確な高さ) を形成し維持するために、様々な技術及び装置を使用することができる。ここで説明するように、このような技術は一般に「スペーシングフィーチャ」と呼ばれる。図 2 に示す例では、スペーシングフィーチャには、微小球又は均一なサイズの他の種類のビーズが含まれる。一例として、いくつかの実施形態では、スペーシングフィーチャ 2 3 0 は、正確に規定された直径 (例えば、3 . 0 0 μ m、変動係数が 5 % 未満) を有する単分散硬質ポリマー微小球である。この例では、チャンバ頂部 9 5 と表面 1 0 3 との間の試料 1 0 1 の容積に係する隙間 2 2 0 の正確で均一な間隔を確立するために、ビーズサイズの精度を使用して、隙間 2 2 0 が複数のイメージング手順で繰り返し使用できる。

40

【 0 0 6 8 】

いくつかの例では、所与の種類 of 試料単位又は正確に特定された量の試料 (例えば、血液計数、又は粒子 9 7 の数が正確な量の試料について計数される他の分析において) において、撮像される試料 1 0 1 の容積は、光センサ 1 0 2 の上面の幅及び長さ、並びに表面 1 0 2 とチャンバ頂部 9 5 の平坦な底面との間の隙間 2 2 0 (又はチャンバ) の高さによって正確に制御される。いくつかの例では、容積は正確である必要はないかもしれないが、隙間の高さは正確な量である必要があり、ある量より大きくない、又はある量より小さ

50

くない、又はそれらの条件の組み合わせである必要がある。

【0069】

図2に示されるように、いくつかの実施形態では、スペーシングフィーチャ230は、試料内に含まれており、例えば、試料がセンサ表面103に送られるときに粒子97（ビーズよりも小さくてもよい）が懸濁される液体マトリックスを有する試料内に含まれる。次に、チャンバ頂部が試料上に沈降するか、又は試料上に押し下げられると、試料内に十分なビーズがあり、液体内に合理的にうまく分布していると仮定すると、均一な正確な隙間の高さを実現することができる。この目的のために、ビーズは、例えば、試料1マイクロリットルあたり10,000~500,000個のビーズの割合で試料中に存在し得る。試料中のビーズの均一な分布を維持するには、ビーズを試料中でほぼ中立浮力を有するよう

10

【0070】

いくつかの場合において、ビーズは、粒子97とおおよそ同じサイズにすることができる。いくつかの実施形態では、2つの異なるサイズのビーズを含めることができる。サイズを大きくすると、目的の間隔が決まる。小さなビーズが試料を合理的に均一に分布し、試料の単位体積あたりの小さなビーズの数が分かっていると仮定すると、試料空間の体積が意図した通りであることを検証するために、より小さなサイズを数えることができる。ビーズは、光をセンサに通過させるために透明であってもよく、着色されていても蛍光性であっても不透明であってもよく、または、これらの特性の2つ以上の組み合わせであってもよい。

20

【0071】

いくつかの実施形態では、試料101内に含まれるスペーシングフィーチャ230を使用する代わりに、チャンバ頂部95の底面と表面103との間に形成されるチャンバの高さ（例えば、間隙220）を、代わりに、表面103の周りの周囲表面から（例えば、ヘッドボード106の表面上に）突出している一組のピラーの集合によって維持することができる。そのような実施形態では、表面103を収容するヘッドボード106は、ピラーが、特定の撮像手順に必要な光学的間隙220に対応する所定の高さを有するように、具体的に製造することができる。動作中、試料101の導入後、チャンバ頂部95の底面がピラーの上面と接触するまでチャンバ頂部95を表面103上に下げることができる。ピラー集合の様々な態様（例えば、集合パターン、ピラー密度）は、表面103に沿った粒子97の分布に影響を及ぼすように調整することもできる。

30

【0072】

場合によっては、光センサ102に充填された試料101の量は、撮像に必要な量よりも多い。いくつかの実施形態では、試料101は、比較的薄い層（例えば、1 μ mから100 μ m）の形態であるか、又は、試料の細胞の単一層が撮像用センサに配置されるような厚さを有する必要がある。このような場合、チャンバ頂部95を下降させて試料101と接触させ、試料101の容積（例えば、光センサ102の表面103の上の試料層の厚さ）を調整することができる。

【0073】

（D. 分注後の沈降）

40

本明細書で説明するように、撮像される試料101の濃度は、最初に表面103上に分注される試料のバルク濃度と同じか、又は所定の関係を有することが望ましい場合がある。いくつかの例では、試料101内の粒子状物質（例えば、粒子97及びスペーシングフィーチャ230）の重量は、試料の他の流体成分（例えば、希釈剤）よりも重く、それは、試料101の容積に力が加えられたときに、流動又は移動とは対照的に、蓄積しやすい粒子状物質を作る。

【0074】

外力の一例は、重力であり、これは、重力のために粒子97が試料101の底に向かって下降するとき、試料101の沈降濃度勾配を引き起こすことができる。力の別の例は、本明細書で説明するようにチャンバ頂部95の下降中にチャンバ頂部95の底面によって

50

加えられる力とすることができる。この例では、チャンバ頂部95が下方に加速し、センサ102の外周の外側の試料101及びより重い浮遊粒子97は、流体成分よりも多くの運動量を有し、試料101の他の部分ほど速く移動又は加速することができない。そのような場合、粒子97は、光センサ102の表面103に残され、過剰量の試料101が除去される前に表面103上に分注された試料101中のバルク濃度よりも高い濃度に達する。さらに別の例では、この力はまた、試料101とシステムの様々な表面（例えば、表面103、表面1006等）との間の摩擦力、又はそのような表面との相互作用の結果として試料内に発生した剪断力を含み得る。摩擦力及び剪断力は、試料流に対する粒子97の速度を低下させる可能性がある。

【0075】

さらに、チャンバ頂部がその降下を完了した後、試料は流れ続けることができ、粒子97が移動し、それらの撮像を乱す。いくつかの実施態様では、試料97の濃度を制御し、撮像中の試料の流れを減少させるために、試料の粘度を調整することができる。いくつかの例では、調整は、1つ以上の粘度制御剤を試料に添加することによって行うことができる。粒子97の沈降速度を減少させることができ、流体は、それらの運動量及び摩擦に対抗するために、スペーサピース及び粒子97に強い力を加えることができる。粘度の増加はまた、チャンバ頂部がその降下を完了した後の流れの可能性を低減することができる。適切な薬剤は、デキストラン、グリセロール、デンプン、メチルセルロースのようなセルロース誘導体、これらの物質の任意の組み合わせ、および他の物質を含むことができる。

【0076】

代替的に又は追加的に、希釈剤とスペーサピース及び/又は粒子97の間の密度の差が低減又は排除されるように、希釈剤の密度を高めるために、1つ又は複数の薬剤を試料に添加することができる。低減され又は除去された濃度差はまた、粒子97の濃度を制御し、撮像中の試料の流れを減少させることができる。

【0077】

希釈剤濃度を増加させる薬剤は、粘度調整剤と同じ薬剤であってもよい。いくつかの実施形態では、チキソトロピー剤を使用して同じ効果を達成することができ、また、粒子97を希釈剤と容易に混合させることができる。ある状況では、粒子97及び希釈剤を容易に混合することを可能にしながら、試料の粘度を増加させるために、光架橋試薬又はゲル化剤（例えば、低融点アガロースなどの温度依存性）を使用することができる。例えば、懸濁した粒子97及び液体アガロースのようなゲル化剤を含む試料は、最初に、チャンバ頂部95によって圧搾され、表面103上に粒子97の単層を形成することができる。試料の温度を冷却して、粒子97を単層内のそれらの位置に「捕捉する」アガロースゲル構造を形成することができ、例えばDNA損傷のコメット解析を行うために使用することができる。例えば、コメット解析を実施するために、試料は、癌性細胞であり得る粒子97を検出するためのDNA挿入染色剤を含み得る。そのような場合、ゲル化後、チャンバ頂部を短時間上昇させて、細胞溶解培地をゲルに浸透させることができる。続いて、チャンバの対向端部に（例えば、チャンバ頂部の切頭頂面1102の対向端部に向かって走るチャンバ頂部95の2つの対向側部に）配置され得る電極によってチャンバの長さ又は幅に沿って電圧勾配が生成されてもよい。他の例では、ポリアクリルアミド、デンプン、又は他のゲルを使用して、タンパク質、核酸アサイド及び他の高分子の迅速で安価な電気泳動分析を可能にすることができる。電極によって生成された電場は、懸濁液中の小さな粒子の動き（例えば、ゲル内に閉じ込められていない）を誘導するために使用することができ、このような動きは、粒子97の表面電荷又はゼータ電位の何れかを測定するために画像センサ102を用いて監視し得る。

【0078】

（チャンバ頂部下降）

（E. 降下技術）

試料101が光センサ102の表面103上に分注されると、チャンバ頂部95を表面103に向けて下げて、表面103上の過剰量の試料101を除去して、表面103上に

10

20

30

40

50

均一に分布される粒子97（例えば、流体試料中に分配されている細胞）の薄い層を生成することができる。いくつかの実施形態では、余分な容積の除去は、余分な容積の変位が光センサ102の表面103上の粒子97のバルク濃度を変化させないように行われ、画像化される小容積の試料101（例えば、約40nL）は、光センサ102の表面103上に分注されるバルク試料（例えば、約50μL以上）を表すようになる。他の実施形態では、除去プロセスは、粒子97のバルク濃度に一貫して比例する試料101の比較的少量の試料内に、粒子97の新しい濃度を生成する。このような実施形態では、補正因子を決定し、捕捉されたデータに適用して、撮像のための所望の試料濃度を導出することができる。例えば、撮像のための所望の試料濃度を達成するために、試料101は、以下にさらに記載される技術を用いてさらに処理され得る。

10

【0079】

チャンバ頂部95は、以下の様々な実施形態に関して特に説明したように、様々な方法で下げることができる。図2に示す例では、チャンバ頂部95は、表面200がセンサ102の上面103と実質的に平行に保たれるように、表面103に向かって下降する平らな底面200を有する。ここで説明するように、このタイプの降下は「線形降下」と呼ばれる。図3Aは、チャンバ頂部95の第1の縁部が、接触線に沿って表面103と接触し、チャンバ頂部95の対向端部が表面10から離れるように、にチャンバ頂部95が最初に傾けられた位置に配置される。この構成では、チャンバ頂部95の対向端部は、チャンバ頂部95の第1の縁部と表面103との間の接触線によって規定される回転軸に沿って下降する。チャンバ頂部95は、チャンバ95の底面上の点1006が表面103と面一

20

【0080】

いくつかの例では、チャンバ頂部95の降下を制御する位置変数又はパラメータ等のデータは、使用される試料101のタイプに基づいて選択的に選択され、その後の使用のために格納される。次に、格納されたデータにアクセスし、例えばコントローラを使用してシステム100の構成に自動的に適用することができる。次に、格納されたデータに基づいて異なる撮像手順に十分な再現性をもって降下を行うことができる。

【0081】

さらに、種々の機構を用いてチャンバ頂部95の降下を制御することができる。例えば、チャンバ頂部95は、物理的手段（例えば、円形つまみ）を使用して人間によって手動で降下させることができ、又は、アクチュエータ1010のような機械を使用して自動的に降下させることができる。

30

【0082】

いくつかの実施形態では、表面103から離れて向いているチャンバ頂部95の第1の縁部が最初に下降した後、チャンバ頂部95の底面の対応する点が降下中に試料101と接触し、チャンバ頂部95の反対側の端部を繰り返し上下させることができる（例えば、最終位置まで下がることなく）。チャンバ頂部95のこの繰り返し運動は、試料101を表面103とチャンバ頂部95との間に形成された空間に出入りさせることができ、それは、撮像手順前の表面103に沿って粒子97を均一に分布させるために、試料101に

40

【0083】

いくつかの実施形態では、チャンバ頂部95は、チャンバ頂部95の降下を支援するホルダー1012の表面1005を押す表面1004を有する。表面1005は、ホルダー1012を形成するために表面103上に堆積された封入エポキシから形成することができる。表面1004と表面1005との間の直線的な接触点は、次に、チャンバ頂部95を下げる又は上げるためのヒンジとして動作することができる。

【0084】

使用の一例として、試料が光センサ102の表面103上に堆積された後、チャンバ頂部95は、他の場所で別の接触点1006によってある角度で保持され、表面1004が

50

表面1005に対して押し付けられるまで前方にスライドし、それ以上滑り落ちないよになる。次に、ヒンジは、表面1004とは反対のチャンバ頂部95の縁部が表面103に向かって下降するように、その回転軸に沿ったチャンバ頂部95の回転ねじれを可能にする。次いで、チャンバ頂部95の隣接する縁部が別の障壁1007に当たるまで、チャンバ頂部95を表面1005に沿って摺動させる（例えば、カプセル封入の一部又は側面から分離した構成）。これにより、試験から試験（又は試料から試料）まで繰り返すことができるy方向のチャンバ頂部の位置決めが可能になる。次に、チャンバ頂部を保持している接点1006を下げ、チャンバ頂部をセンサと面一になるまでヒンジダウンさせる。いくつかの実施形態では、壁1005のチャンバ頂部の位置への妨害を低減又は回避するために、チャンバ頂部との摩擦がチャンバ頂部を隆起部から引くのではなく隆起部に押し付けられる力を提供するように、接触点は低下される。センサ上に置かれた（又はセンサの下に下降された）後で、チャンバから試料が排出されたときに、チャンバの頂部が摺動する可能性がある。場合によっては、センサの側面への案内ポスト1008及び/又は壁を使用して、チャンバ頂部の移動距離を最小にすることができる。

10

【0085】

いくつかの実施形態では、チャンバ頂部の接触縁部1004は、両端部1009に2つの伸長点を有し、試料がヒンジ方向の点の間を流れることを可能にする。これは、下降するチャンバ頂部の下から全方向の試料流の均一性を高め、粒子97（細胞等）の人工的な不均一な分布を低減することができる。

【0086】

20

場合によっては、アクチュエータ1010は、チャンバ頂部95に固定されておらず、チャンバ頂部95を下げるために使用される受動デバイスであってもよい。チャンバ頂部95は、アクチュエータ1010上に載り、重力又は他の力（例えば、磁気、電磁気、ばね）を介して下降することができる。降下の速度プロファイルは、回転釣り合いおもり、ダッシュポット1011、磁石、電磁石等を含む様々な手段によって制御することができる。

【0087】

チャンバ頂部95は、センサ表面に向かって下降すると説明されているが、記載された機構は、標準的な顕微鏡法を用いた細胞又は他の粒子の計数等の実施において、ガラススライド等の任意の表面と共に使用することができる。

30

【0088】

（血液分析）

システム100の特定の用途群には、血液試料の分析が含まれる。このような用途において、システム100は、血液中の細胞のタイプ（例えば、白血球、赤血球）の検出及び分析に使用することができる。システム100は、様々なタイプの細胞の計数、血球の正常性の判定、血球機能の監視、血液化学の分析に使用することができる。

【0089】

（A．白血球の濃度とカウントの計算）

白血球（WBC）は血液中の濃度が比較的 low、試料を調製する際に血液に添加する希釈剤によって濃度をさらに低下させることができる。結果として、撮像又はカウントされるセンサ表面上の白血球の総数が少なくなる可能性がある。一般に、粒子の計数誤差は、計数の平方根であり、計数される粒子の数が少ないとエラー率が高くなる可能性がある。

40

【0090】

いくつかの実施形態では、予測可能な方法で白血球濃度を増加させることができる。いくつかの実施形態では、赤血球（RBC）の平均濃度がセンサ表面上の所望のレベルに維持され、一方で白血球数が増加するように、適切なスパーサピーズを使用することができる。一般に、チャンバ頂部95が試料に向かって下降するにつれて、反対方向にあるチャンバ頂部95の表面及びセンサ102の表面103と接触している細胞を捕捉することができる。例えば、対向する表面の間で細胞が圧縮されている場合、細胞は一般に移動しない。したがって、チャンバ頂部の表面とセンサとの間の距離が白血球の平均直径より小さ

50

くなるように、スパーサビーズのサイズを選択することができる。場合によっては、赤血球の濃度を維持するために、ビーズの直径を赤血球の平均直径よりも大きくすることができる。下降するチャンバ頂部は、ビーズの直径よりも小さい平均厚さを有する赤血球を圧縮することなく、ビーズの直径よりも大きい直径を有する白血球を圧縮する。チャンバ頂部が下降してビーズの直径に達すると、試料の総体積が減少するので、センサ表面上の白血球の濃度が増加する。ビーズの直径の例は、5ミクロンであり得る。他の適切な直径を選択して、試料中の異なる細胞型の濃度を制御することができる。

【0091】

チャンバ頂部95がその最終高さまで下げられると、チャンバの高さ(例えば、図2に示す高さ220)及びセンサ102の表面103の表面積を使用して、表面103上で撮像された血液の量を計算する。赤血球等のより小さい非捕捉細胞の濃度と比較して、白血球濃度を細胞サイズに比例して増加させることができる。白血球のサイズと濃度との間の関係は、平均濃度(例えば、細胞が濃縮される前の試料中のバルク濃度)を得るために、全ての白血球サイズにわたって積分される。この濃縮効果は、統計計数の有用な改善につながる。

【0092】

我々が議論したアーキテクチャと原則に基づいて、幅広い製品を製造し、提供することができる。製品には、センサユニット、センサユニット+読み取りユニット、センサユニット+ヘッドボード、試料チャンバ、チャンバ頂部(又は蓋部)、センサユニット+ピペット、センサユニット+ポンプ、システムデバイス、携帯端末、他の機器へのプラグイン及び付属品、ピペット、予め搭載されているピペット、イメージプロセッサ、ソフトウェア、光源、試料チャンバ+光源+センサ+ヘッドボード+完全なデバイスのエレクトロニクス、これらの2つ以上の組合せ、及びその他の構成要素が含まれる。

【0093】

センサ及びシステムで実行される広範囲の操作と広範なアプリケーションを考慮すると、撮像、解析、及び解析と撮像との組合せがあることを認識することは有益である。

【0094】

(実施例)

システム100の実施形態の以下の実施例は、撮像手順を実行する前に、試料の装填及び処理、及び/又はチャンバ表面をセンサ表面に下げるための様々な技術を使用する。以下でより詳細に説明するように、各実装形態は、撮像手順の態様を改善することができる利点を提供する。

【0095】

(実施例1 - 開放チャンバ装置)

図5A~5Bは、他のタイプの試験(例えば、生体力測定)の中でも、本明細書の全体にわたって記載されているように、完全な血液計数を実施するために使用できる開放チャンバ装置1100の斜視図を示す。この実施形態では、チャンバ頂部95は、作動要素の使用によって下降される支持アームの使用によって光センサ102の表面103上に下げられる。チャンバ頂部95は最初に、チャンバ頂部95が支持アームにしっかりと取り付けられておらず、緩く取り付けられ、チャンバ頂部95が支持アームの延長先端部の頂部に落ち着くことができるように、支持アームの延長先端部に配置される。さらに、チャンバ頂部95は、その降下が光センサ102の表面103に実質的に平行な方向になるように配置される。

【0096】

ここで図5A及び図5Bを参照すると、システム1100は、開放された試料チャンバ1160を有するプレート1110を含む。プレート1110の表面は、光センサ102の表面103及びヘッドボード104を含む。開放された試料チャンバ1160のより詳細な図が図6Cに示されている。システム1100はまた、操作装置1130に取り付けられた支持アーム1120と、操作の前に表面103の上に実質的に平行にチャンバ頂部95を位置決めするための支持構造1140とを含む。

【0097】

動作中、チャンバ頂部95は初めに、表面103の上で、支持アーム120の延長部上に配置される(図6Eの延長先端部1124として示される)。チャンバ頂部95は、支持アーム1120の延長先端部1124上に配置された後、チャンバ頂部95はまた、支持構造体1140に開口部にチャンバ頂部95(図6Bの案内ロッド1104a及び1104bとして示される)に取り付けられた案内ロッドを挿入することによって表面103に平行に位置する。支持構造体1140の開口部への案内ロッド1104a、1104bの挿入は、支持アーム1020が下降するにつれて、チャンバ頂部95の対応する降下が上述のように「線形降下」を生じることを実証する。システム1100の個々の構成要素のそれぞれについてのより詳細な説明を以下に提供する。

10

【0098】

(B.チャンバ頂部)

図6A及び図6Bは、それぞれ、開放チャンバ装置1100と共に使用されるチャンバ頂部95の斜視図及び上面図を示す。図示されているように、チャンバ頂部95は、最初にチャンバ頂部95を支持アーム1120の延長先端部1124上に配置し、チャンバ頂部95の初期位置が、表面103に実質的に平行であることを保証するために使用される一組の案内ロッド1104a及び1104bを含む。

【0099】

チャンバ頂部95はさらに、チャンバ頂部95の底面1106(図6Aに示される)から伸びる切頭ピラミッド部材1102を含む膜1104(図6Dに示される)を含む。動作時には、チャンバ頂部95が支持アーム1230を用いて下降すると、切頭ピラミッド1102の上面がチャンバ頂部95としての面103の方に面する。

20

【0100】

いくつかの例では、膜1104は、硬質なフレームに広がる柔軟な膜である。膜は、その表面に向かって力が加えられると変形することができるという意味で「弾性」であり、加えられた力が除去された後に平らな表面に順応する能力を有する。例えば、可撓膜は、チャンバ頂部95が下降するときに、表面103の上の試料の上に固い力を加えることを防止するために使用することができる。これにより、切頭ピラミッド1102の頂部が、穏やかな所定の力のみによって試料を押し下げて、ピラミッド1102の切頭頂部(すなわち、光センサ102の表面103)と光センサ102の表面103との間に形成されるチャンバからの余剰な容積を移すことを保証する。

30

【0101】

切頭ピラミッド部材1102の上面は、その表面積が表面領域103に対応するように設計することができる。さらに、切頭ピラミッド部材1102の上面と光センサ102の表面103との間に配置された試料101の容積の画像を収集するために、光源119によって生成された光99が切頭ピラミッド部材1102を通過して、光センサ102に達することができるように、切頭ピラミッド部材1102は、透明材料(例えば、ガラス、プラスチック、アクリル等)から構成される。

【0102】

切頭ピラミッド部材1102は、光を試料に、次に光センサ102に透過させるために透明材料(例えば、ガラス又はプラスチック)から構成されるようにここでは説明されているが、一部の実施形態では、切頭ピラミッド部材1102は、試料によって散乱された光のみが光センサ102上で検出される暗視野照明顕微鏡法における使用のための不透明な材料で構成することができる。他の実施形態では、切頭ピラミッド部材1102の上面は、部材の透明材料内又はその上面または底面上に特定の色の顔料を使用し、又は、上面若しくは底面に薄膜スペクトルフィルタを堆積させて、限定された波長の光に対してのみ透明になるように改変することもできる。

40

【0103】

チャンバ頂部95は、チャンバ頂部95の底面に沿って重量を均等に分配する一組の重み付け要素1108をさらに含むことができ、支持アーム1120が下降するにつれてチ

50

チャンバ頂部 95 が表面 103 にほぼ平行に降下する。図 8 B は、重み付け要素 1108 の配置の一例を示しているが、他の実施形態では、配置が表面 103 に実質的に平行にチャンバ頂部 95 を下げる手段を提供する限り、重み付け要素 1108 を他の配置に位置させることができる。

【0104】

(C. 開放試料チャンバ)

図 6 C は、開放された試料チャンバ 1160 の平面図の一例を示す。開放された試料チャンバ 1160 は、図 1 に関して先に説明したような表面及びチップ 104 を含む。

【0105】

(D. 支持アーム)

図 6 E は、支持アーム 1120 の上面図の一例を示す。ここで説明するように、支持アーム 1120 は、初期位置にチャンバ頂部 95 を自由に支持する延長先端部 1124 を含む。動作中、システム 1100 の作動装置 1130 は、(図 8 B に示されるように) システム 1100 のベースの表面 1132 に対して支持アーム 1020 の高さを手動又は自動で下げるために使用され、高さが減少すると、チャンバ頂部 95 は光センサ 102 の表面 103 に向かって下降するようになる。

【0106】

支持アーム 1120 は、開放された試料チャンバ 1160 に対してある高さまで降下することができる。ある高さの後、例えば、システム 1100 のベースから開放された試料チャンバ 1160 の高さにおいて、切頭ピラミッド部材 1102 の上面が表面 103 の上に置かれた試料 101 と接触しているので、チャンバ頂部 95 はもはや支持アーム 1120 の延長先端部 1124 によって支持されない。

【0107】

ベースの表面 1132 からの支持アーム 1120 の高さが試料チャンバ 1160 の高さより低くなると、チャンバ頂部 95 は、支持アーム 1120 上ではなく表面 103 の上に自由に沈降し、それは、図 2 に関して先に説明したように、切頭ピラミッド部材 1102 の上面及び表面 103 によって形成されたチャンバから流出するように、表面 103 の上に置かれた試料 101 の過剰容積をもたらす。この点に関して、チャンバ 105 に作用する重力を使用して、他の実施形態に関してここで説明するように、外力を使用せずに、表面 103 上に実質的に均一に分布した容積の試料 101 を形成することができる。

【0108】

(実施例 2 - ポイント・オブ・ケア装置)

図 7 A ~ 図 7 C は、従来の実験室用ベンチトップ試薬及び装置にアクセスすることなく、資源限定領域及び/又は他の領域で使用できるポイント・オブ・ケア血球計数装置 1200 の斜視図を示す。この実施形態では、接触顕微鏡システムは、以下でより具体的に説明するように、モバイルデバイス 1220 用の区画とポータブル顕微鏡装置用の区画とを含むポータブルハウジング 1210 内に収容される。いくつかの例では、携帯型顕微鏡検査装置は、図 8 に示すように、チャンバ頂部 103 を下降させるためのラッチ機構及び回転ダンパーを含む、より洗練された構成を含むことができる。

【0109】

一般に、装置 1200 は、図 4 B ~ 図 4 C に示すように、試料分注装置を超えた外部装置を必要とせずに血液試料の画像を捕捉することができる。ユーザ装置 1220 は、コンピューティング動作を実行し、画像を取り込むことができる任意のタイプのモバイルコンピューティング装置とすることができる。いくつかの実施態様では、ユーザ装置 1220 は、重要な訓練又は試料準備なしに、ユーザが血液試料の画像を捕捉することを可能にするソフトウェア(例えば、モバイルアプリケーション)を含む。

【0110】

いくつかの例では、装置 1200 は、血液計数試験を行うオペレータが伝統的な顕微鏡技術を使用して血液計数を行うために必要なトレーニングを欠いている、開発途上国の資源が限られた地域で使用することができる。そのような場合、装置 1200 を使用して、

10

20

30

40

50

使用が容易でなく、限られた試料調製及び処理で血球数を正確に提供するための携帯手段を提供することができる。例えば、ユーザデバイス 1 2 2 0 は、操作者が試料 1 1 0 の容積をポータブル顕微鏡検査装置に分注し、次にユーザデバイス 1 2 2 0 上に単純なユーザ入力を提供することによって分注された血液の画像を捕捉することを可能にするインターフェースを提供することができる。ポータブル顕微鏡検査装置の構成要素に関する特定の説明は、以下でより詳細に説明する。

【 0 1 1 1 】

(A . ポータブル顕微鏡検査装置)

図 7 A ~ 図 7 C は、ポータブル顕微鏡装置を収容するための区画を含む装置 1 2 0 0 の様々な図を示す。この装置は、支持アーム 1 2 3 0 と、チャンバ頂部を保持するためのスロット 1 2 3 2 と、試料凹部 1 2 6 0 を備えたヘッドボード 1 2 5 0 と、ピペット開口 1 2 4 2 を備えた試料送達モジュール 1 2 4 0 とを含む。チャンバ頂部 9 5 は、様々な構成で支持アーム 1 2 3 0 に取り付け及び / 又は構成されることができる。場合によっては、チャンバ頂部 9 5 は、図 6 D に示されている切頭ピラミッド 1 1 0 2 を含む分離可能な構成要素である。さらに、装置 1 2 0 0 はさらに、ハウジング 1 2 1 0 の蓋が閉位置であるときに支持アーム 1 2 3 0 (及びチャンバ頂部 9 5) の真上に配置された光源と、試料凹部 1 2 6 0 の底部の光センサ 1 0 2 のようなセンサ (図示せず) とを含む。

10

【 0 1 1 2 】

動作中、支持アーム 1 2 3 0 の初期構成は、図 7 B に示すように、操作者が撮像動作のために装置 1 2 0 0 を準備することを可能にするために上方を向いている。チャンバ頂部 9 5 は、支持アーム 1 2 3 0 のスロット 1 2 3 2 に挿入され、切頭ピラミッドの上面 1 1 0 2 は、支持アームが完全に下降したときに試料凹部 1 2 4 0 内の表面 1 0 3 に面するようになる。次いで、図 7 C に示すように、ピペットを使用し、試料送達モジュール 1 2 4 0 の開口部 1 2 4 2 にピペットの先端を挿入することによって、ある容積の試料を試料凹部 1 2 6 0 に導入することができる。開口部 1 2 4 2 の寸法は、使用される特定のタイプのピペットと共に使用され、ある量の試料が試料凹部 1 2 6 0 内に分注されるように構成され得る。例えば、開口部 1 2 4 2 は、対応するピペットが試料開口部 1 2 4 2 に挿入されたときに、ある容積の試料を分注するピペットの先端が試料凹部 1 2 6 0 の中心点よりも上になるように、より大きなサイズのピペットに対して、より大きくてもよい。いくつかの例では、単一の装置 1 2 0 0 が異なるタイプのピペットで使用できるように、試料送達モジュール 1 2 4 0 は交換可能であってもよい。

20

30

【 0 1 1 3 】

ある容積の試料が試料凹部 1 2 6 0 に分注されると、支持アーム 1 2 3 0 はヘッドボード 1 2 5 0 に向かって下降する。例えば、チャンバ頂部 9 5 がヘッドボード 1 2 5 0 に向かって下降し、チャンバ頂部 9 5 がスペーシングフィーチャ 2 3 0 上に載っているスロットフィーチャ 1 2 3 2 の厚さによって設定された位置で停止すると、支持アーム 1 2 3 0 は、もはやスロット 1 2 3 2 の下側のフランジによって支持されない。この構成では、支持アーム 1 2 3 0 が上述したように最終位置まで下降した後、切頭ピラミッドの上面は、試料凹部 1 2 6 0 に分注された試料の容積を押して、余分な試料容積が、開放チャンバ装置に対して、上述したように、切頭ピラミッド 1 1 0 2 の上面及び表面 1 0 3 によって画

40

【 0 1 1 4 】

(B . 改善された閉鎖機構装置)

いくつかの実施形態では、装置 1 2 0 0 の携帯型顕微鏡装置は、図 8 に示す改善された閉鎖機構装置 1 3 0 0 を含む。装置 1 3 0 0 は、図 7 A ~ 図 7 C に示される装置 1 2 0 0 のものと同様であるが、支持アーム 1 3 3 0 を表面 1 0 3 上により効果的に下げて、試料開口部 1 2 4 0 内にある光センサ 1 0 2 の表面 1 0 3 上にチャンバ頂部 9 5 の切頭ピラミ

50

ッドを正確に配置するために、追加の機械的構成要素（例えば、ラッチ機構 1 3 2 0、ラッチが外されると支持アームの下降を行うためのばね（図示せず）、支持アーム降下の速度を調整するための回転ダンパー 1 3 4 0）を含む。これに関して、装置 1 3 0 0 は、使い易さを向上させる（例えば、支持アーム 1 2 3 0 を特定の方法で手動で下げる必要性を低減する）ためにデバイス 1 2 0 0 に実装され、後続の撮像手順間の結果変動を低減することができる。

【 0 1 1 5 】

（実施例 3 - 密閉チャンバ装置）

図 9 A ~ 図 9 D は、他のタイプの試験の中でも、本明細書の全体にわたって記載されているように、完全な血液計数を実施するための密閉チャンバ装置 1 4 0 0 の異なる図を示す。前に説明した開放チャンバ装置 1 1 0 0 と比較して、閉鎖チャンバ装置 1 4 0 0 は、試料を表面 1 0 3 上に手動で装填する又は試料を表面 1 0 3 から除去し、試料を取り囲む必要がなくなるので、使用者は、試料の潜在的に有害な成分に曝されない。加えて、装置 1 4 0 0 は、密閉チャンバ内に多量の洗浄試薬を注入することによって表面 1 0 3 の自動洗浄を可能にする。

【 0 1 1 6 】

（ C . システム構成要素 ）

閉鎖チャンバ装置 1 4 4 0 は、ヘッドボード 4 1 0 及び封入体 1 4 2 0 に永久的に結合された一組の剛性壁 1 4 3 0 を有する閉鎖体 1 4 2 0 に取り付けられたヘッドボード 1 4 1 0 を含む。封入体 1 4 2 0 は、剛性側壁 1 4 3 0 内の密閉空間内の封入体 1 4 2 0 の上の光源からの光の透過を可能にする、ガラス、アクリル、プラスチック等の任意のタイプの適切に透明な剛性材料であってよく、以下でより詳細に説明する。ヘッドボード 1 4 1 0 は、撮像動作中に試料流体にさらされる表面 1 0 3 を有する光センサ 1 0 2 のような感光性センサを含む集積回路基板であってもよい。

【 0 1 1 7 】

図 9 B 及び図 9 C は、それぞれ上面図および断面図を示す。封入体ヘッドボード 1 4 1 0、剛性側壁 1 4 3 0 及び封入体 1 4 2 0 が永久的に互いに結合されると、密閉空間が剛性側壁 1 4 3 0 内に形成される。剛性側壁 1 4 3 0 内の密閉空間の外側部分は、正又は負の圧力が剛性側壁 1 4 3 0 上の開口部 1 4 4 2 を介して印加される圧力チャンバ 1 4 3 2 を含む。開口部 1 4 4 2 は、負圧及び正圧の印加が圧力チャンバ 1 4 3 2 の全容積にわたって均一に分布され得る限り、いずれかの剛性壁上に配置することができる。

【 0 1 1 8 】

圧力チャンバ 1 4 3 2 は、流体チャンバ 1 4 5 0 を囲む一組の変形可能な側壁 1 4 4 0 を取り囲む。変形可能な側壁 1 4 4 0 は、圧力チャンバ 1 4 3 2 内の加えられた圧力に耐える任意の適切な固体材料で作ることができる。いくつかの例では、変形可能な側壁 1 4 4 0 は、圧力チャンバ 1 4 3 2 に加えられた圧力の結果として変形することができる固体エラストマーで作られてもよい。流体チャンバ 1 4 5 0 のチャンバ頂部 9 5 は、光源から流体チャンバ 1 4 5 0 への光の通過を可能にする透明な固体又は剛性材料である。チャンバ頂部 9 5 は、圧力チャンバ 1 4 3 2 に加えられる圧力が光センサ 1 0 2 の表面 1 0 3 に面する平滑な平坦面を維持しながら、変形を起こさないように剛性である。より詳細に以下に記載されるように、チャンバ頂部 9 5 は、変形可能な側壁 1 4 4 0 に固定されており、圧力チャンバ 1 4 3 2 に加えられる負又は正の圧力の結果として流体チャンバ 1 4 5 0 の高さを変化させることができる。

【 0 1 1 9 】

（ D . 操作 ）

図 9 D は、撮像手順を実行する前に閉鎖チャンバ装置 1 4 4 0 を操作する例を示す。先に説明したように、分析される試料流体は、入口ポート 1 4 0 4 を通って流体チャンバ 1 4 5 0 に入り、出口ポート 1 4 0 6 を通って流体チャンバ 1 4 5 0 を出る。初期状態では、流体チャンバ 1 4 5 0 の高さは、（例えば、図 9 D の左側に示されている）流体チャンバ 1 4 5 0 への試料流体の注入を可能にするように増加される。これは、圧力チャンバ 1

10

20

30

40

50

4 3 2 に負圧を加えることによって、圧力チャンバ 1 4 3 2 と流体チャンバ 1 4 5 0 との間に圧力差を生成することによって達成される。いくつかの例では、負圧は、圧力チャンバ 1 4 3 2 内に收容されたある容積の液体又は気体を引き出すために、開口部 1 4 4 2 を通して吸引力を加えることによって提供され得る。圧力チャンバ 1 4 3 2 と流体チャンバ 1 4 5 0 との間の圧力の差は、変形可能な側壁 1 4 4 0 を変形させて流体チャンバ 1 4 5 0 に入る試料流体の容積を收容する状態 1 4 4 0 a にして流体チャンバ 1 4 5 0 の高さに対する増加をもたらす。

【 0 1 2 0 】

適切な試料容積が流体チャンバ 1 4 5 0 内に送達されると、チャンバ頂部 9 5 は、本明細書の全体にわたって記載されているように、粒子の細胞単層を生成するために表面 1 0 3 に向かって下げることができる。これは、正圧が変形可能な側壁 1 4 4 0 を状態 1 4 4 0 b に変形させて、圧力チャンバ内の増加した圧力に対応するように正圧を圧力チャンバ 1 4 3 2 に正圧を加えることによって達成することができる。いくつかの例では、正圧は、変形可能な側壁 1 4 4 0 を変位させ、結果としてチャンバ頂部 9 5 を表面 1 0 3 に向かって下げるために、ある容積の気体又は透明液体を圧力チャンバに適用することによって提供され得る。流体チャンバ 1 4 5 0 の高さが減少するにつれて、流体チャンバ内の過剰量の試料流体が、出口ポート 1 4 0 6 を通って流体チャンバ 1 4 5 0 を出る。チャンバ頂部 9 5 が最終的な高さ（例えば、図 2 に関して前述したスペーシングフィーチャ 2 3 0 によって設定される）に達すると、流体チャンバ 1 4 5 0 内の残りの流体試料の画像を捕捉することができる。

【 0 1 2 1 】

（他の実施形態）

多数の実施形態が記載されている。それにもかかわらず、本発明の精神及び範囲から逸脱することなく、様々な変更が可能であることが理解されるであろう。さらに、図に描かれている論理フローは、望ましい結果を達成するために、示された特定の順序又は連続的な順序を必要としない。さらに、記述されたフローから他のステップを提供したり、ステップを排除したり、記載されたシステムに他の構成要素を追加したり、記載されたシステムから他の構成要素を削除したりすることができる。従って、他の実施形態は、添付の特許請求の範囲内にある。

【 0 1 2 2 】

我々が議論したアーキテクチャと原則に基づいて、幅広い製品を製造し、提供することができる。製品には、センサユニット、センサユニット + 読み取りユニット、センサユニット + ヘッドボード、試料チャンバ、チャンバ頂部（又は蓋部）、センサユニット + ピペット、センサユニット + ポンプ、システムデバイス、携帯端末、他の機器へのプラグイン及び付属品、ピペット、予め搭載されているピペット、イメージプロセッサ、ソフトウェア、光源、試料チャンバ + 光源 + センサ + ヘッドボード + 完全なデバイスのエレクトロニクス、これらの 2 つ以上の組合せ、及びその他の構成要素が含まれる。

【 0 1 2 3 】

センサ及びシステムで実行される広範囲の操作と広範なアプリケーションを考慮すると、撮像、解析、解析と撮像との組合せがあることを認識することは有益である。

【 0 1 2 4 】

他の実施形態は、添付の特許請求の範囲および他の請求項の範囲内にある。

【 符号の説明 】

【 0 1 2 5 】

- 9 5 チャンバ頂部
- 9 7 粒子
- 9 9 光
- 1 0 0 システム
- 1 0 1 試料
- 1 0 2 光センサ

10

20

30

40

50

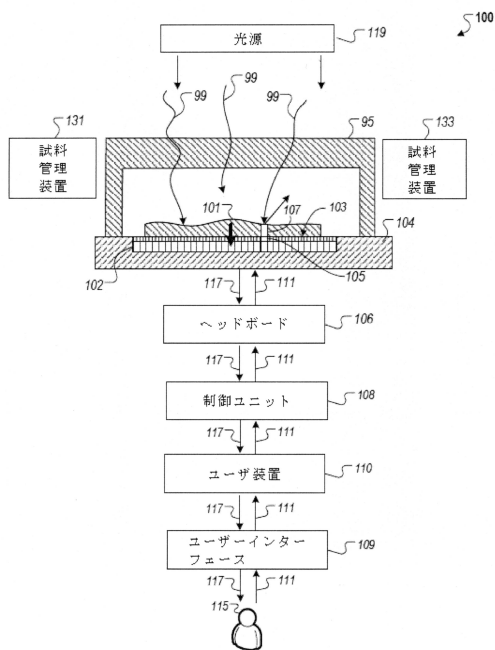
1 0 3	表面	
1 0 4	集積チップ	
1 0 5	画素	
1 0 6	ヘッドボード	
1 0 7	試料の部分	
1 0 8	制御ユニット	
1 0 9	ユーザーインターフェース	
1 1 0	ユーザ装置	
1 1 1	プレート	
1 1 5	ユーザ	10
1 1 7	受信データ	
1 1 9	光源	
1 3 1	試料管理装置	
1 3 3	試料管理装置	
2 0 0	底面	
2 2 0	隙間	
2 3 0	スペーシングフィーチャ	
1 0 0 4	表面	
1 0 0 5	表面	
1 0 0 6	接触点	20
1 0 0 7	障壁	
1 0 0 8	案内ポスト	
1 0 0 9	両端部	
1 0 1 0	アクチュエータ	
1 0 1 1	ダッシュポット	
1 0 1 2	ホルダー	
1 0 4 0	流体充填ピペット	
1 0 4 0 a	二重ピペット	
1 0 4 2 a	容積測定毛細管	
1 0 4 2 b	容積測定毛細管	30
1 0 4 4	混合ウェルチャンバ	
1 0 4 6	溝	
1 0 5 0	ガイド	
1 0 5 2	ピペットチップ	
1 1 0 0	開放チャンバ装置	
1 1 0 2	切頂ピラミッド	
1 1 0 4	膜	
1 1 0 4 a	案内ロッド	
1 1 0 4 b	案内ロッド	
1 1 0 6	底面	40
1 1 0 8	重み付け要素	
1 1 1 0	プレート	
1 1 2 0	支持アーム	
1 1 2 4	延長先端部	
1 1 3 0	操作装置	
1 1 3 2	表面	
1 1 4 0	支持構造体	
1 1 6 0	試料チャンバ	
1 2 0 0	ポイント・オブ・ケア血球計数装置	
1 2 1 0	ポータブルハウジング	50

- 1 2 2 0 ユーザ装置
- 1 2 3 0 支持アーム
- 1 2 3 2 スロット
- 1 2 4 0 試料送達モジュール
- 1 2 4 2 ピペット開口
- 1 2 5 0 ヘッドボード
- 1 2 6 0 試料凹部
- 1 3 0 0 閉鎖機構装置
- 1 3 2 0 ラッチ機構
- 1 3 3 0 支持アーム
- 1 3 4 0 回転ダンパー
- 1 4 0 0 密閉チャンバ装置
- 1 4 0 4 入口ポート
- 1 4 0 6 出口ポート
- 1 4 1 0 ヘッドボード
- 1 4 2 0 封入体
- 1 4 3 0 剛性側壁
- 1 4 3 2 圧力チャンバ
- 1 4 4 0 側壁
- 1 4 4 2 開口部
- 1 4 5 0 流体チャンバ

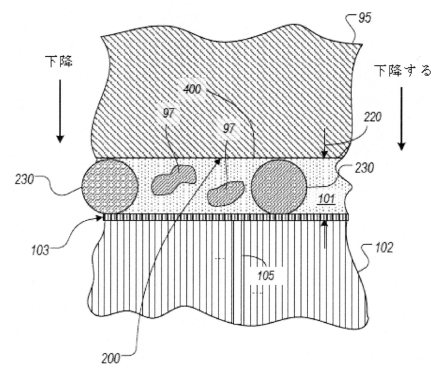
10

20

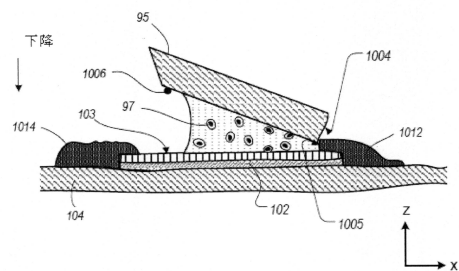
【図 1】



【図 2】



【図 3 A】



【 図 3 B 】

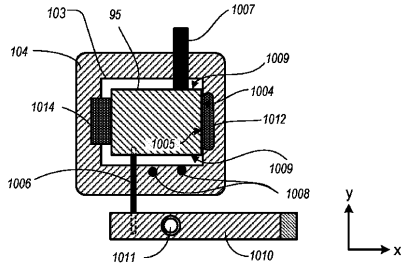


FIG. 3B

【 図 4 A 】

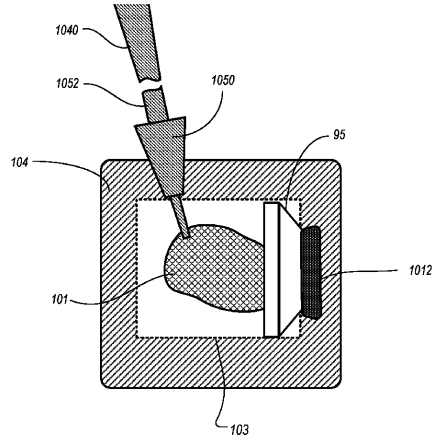


FIG. 4A

【 図 4 B 】

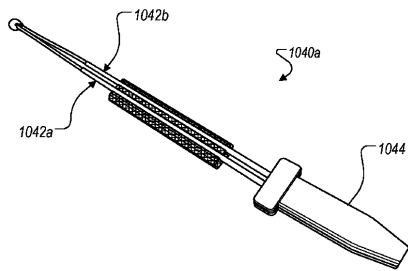


FIG. 4B

【 図 4 C 】

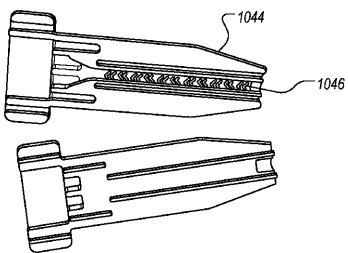


FIG. 4C

【 図 5 A 】

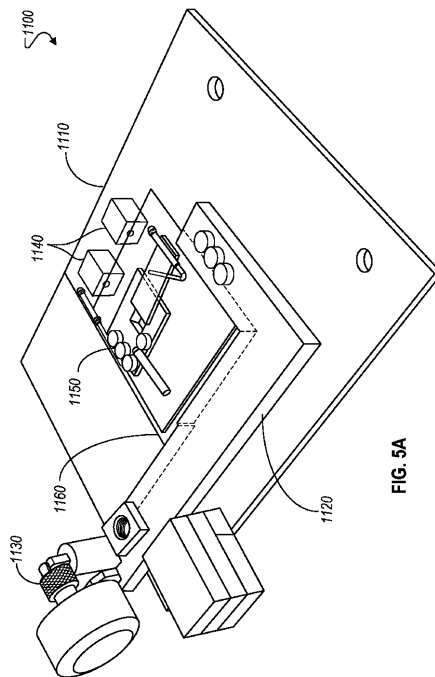


FIG. 5A

【 5 B 】

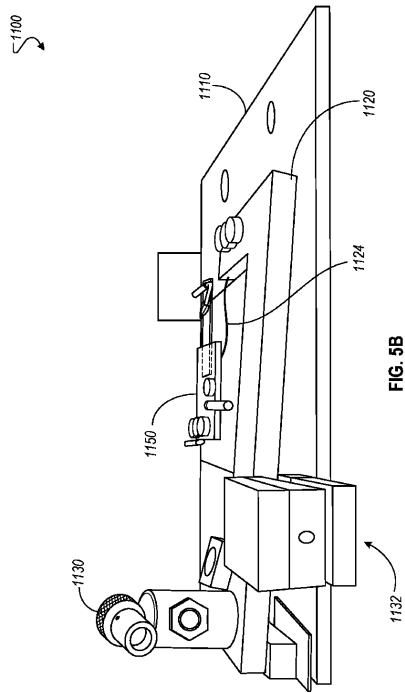


FIG. 5B

【 6 A 】

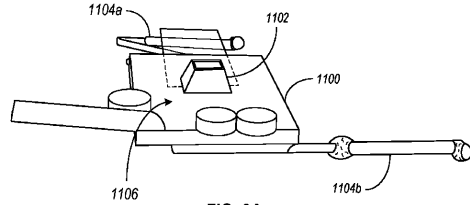


FIG. 6A

【 6 B 】

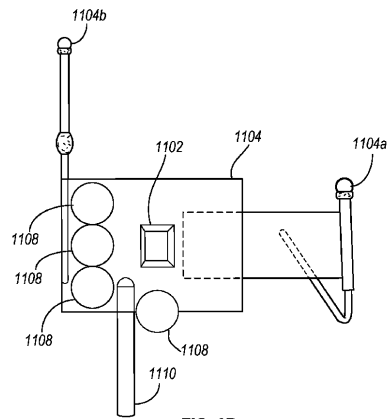


FIG. 6B

【 6 C 】

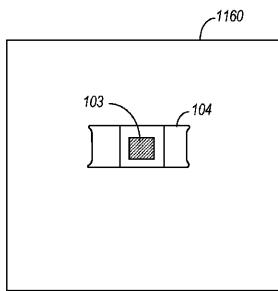


FIG. 6C

【 6 D 】

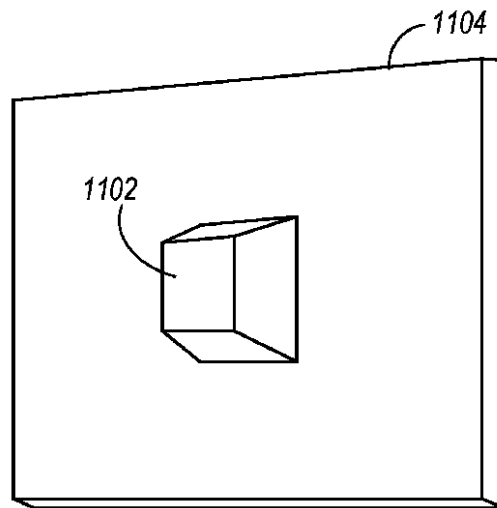


FIG. 6D

【 6 E 】

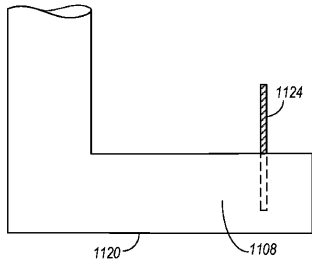


FIG. 6E

【 7 A 】

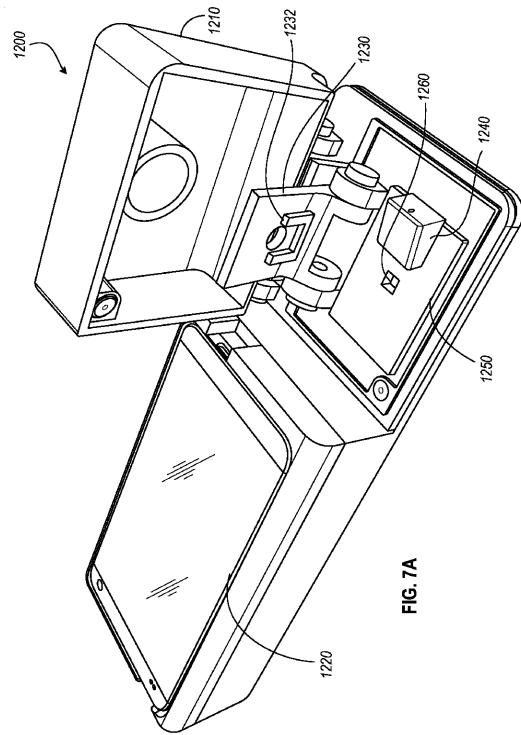


FIG. 7A

【 7 B 】

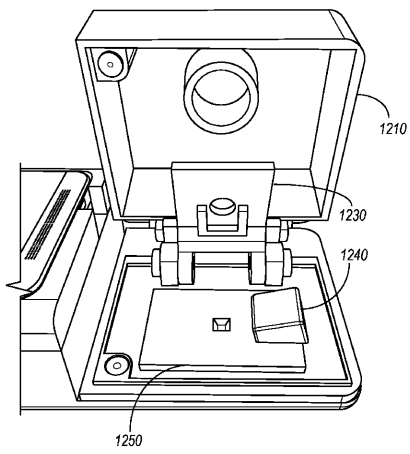


FIG. 7B

【 7 C 】

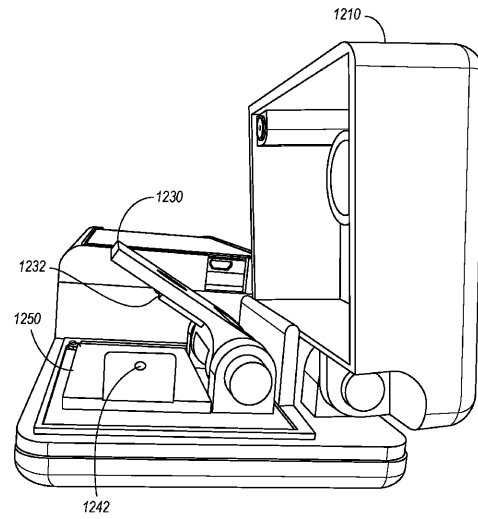


FIG. 7C

【 図 8 】

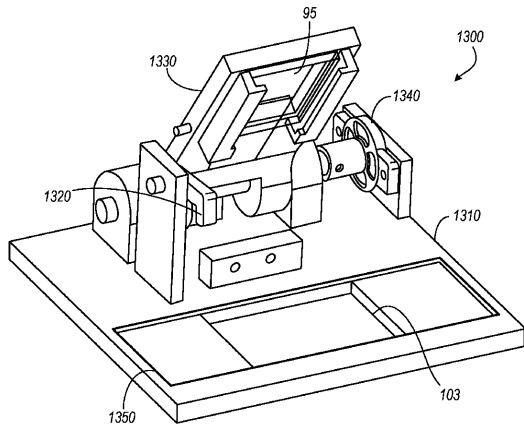


FIG. 8

【 図 9 A 】

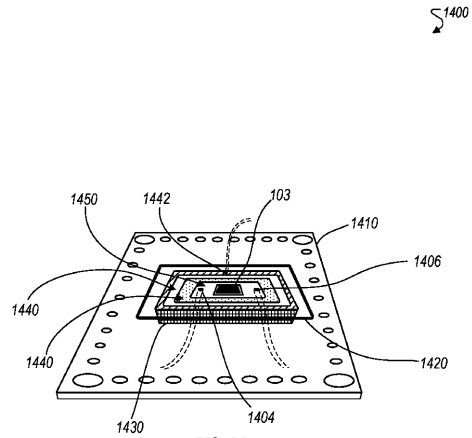


FIG. 9A

【 図 9 B 】

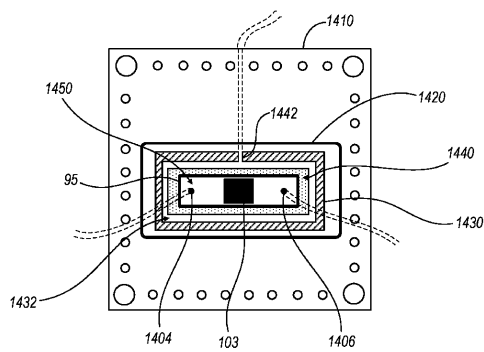


FIG. 9B

【 図 9 D 】

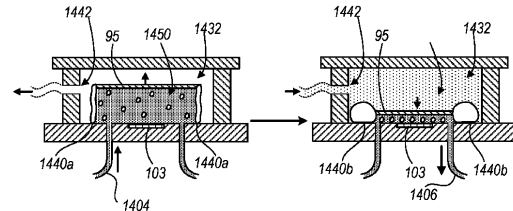


FIG. 9D

【 図 9 C 】

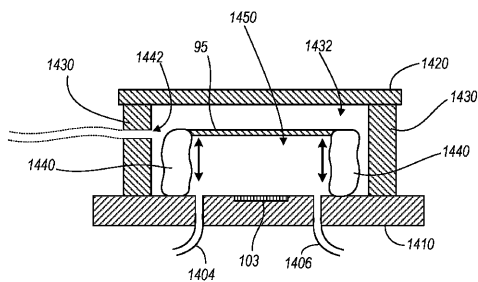


FIG. 9C

フロントページの続き

審査官 下村 一石

- (56)参考文献 特表2016-507059(JP,A)
国際公開第2014/205576(WO,A1)
米国特許出願公開第2011/0305842(US,A1)
特開2000-002839(JP,A)
特表2007-532881(JP,A)
国際公開第2015/089632(WO,A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl.,DB名)
G02B21/00
G02B21/06-21/36