

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-503547
(P2009-503547A)

(43) 公表日 平成21年1月29日(2009.1.29)

(51) Int.Cl. F I テーマコード(参考)
GO 1 N 15/14 (2006.01) GO 1 N 15/14 K
 GO 1 N 15/14 B

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 24 頁)

(21) 出願番号 特願2008-525093 (P2008-525093)
 (86) (22) 出願日 平成18年8月1日(2006.8.1)
 (85) 翻訳文提出日 平成20年1月28日(2008.1.28)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2006/029806
 (87) 国際公開番号 W02007/016517
 (87) 国際公開日 平成19年2月8日(2007.2.8)
 (31) 優先権主張番号 60/704,699
 (32) 優先日 平成17年8月2日(2005.8.2)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

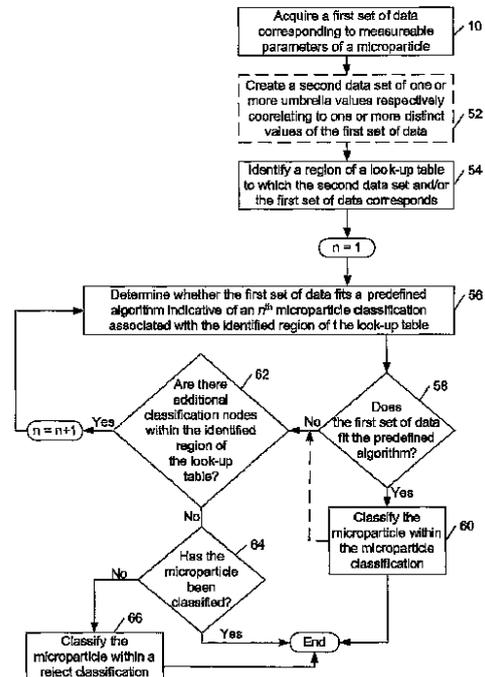
(71) 出願人 504187249
 ルミネックス・コーポレーション
 アメリカ合衆国・78727・テキサス州
 ・オースティン・テクノロジー プレーバ
 ード・12212
 (74) 代理人 100064621
 弁理士 山川 政樹
 (74) 代理人 100098394
 弁理士 山川 茂樹
 (72) 発明者 カルバン, エドワード・エイ
 アメリカ合衆国・78757・テキサス州
 ・オースティン・ラード ディーアール・
 6602

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 微粒子を分類するための方法、データ構造、システム

(57) 【要約】

粒子を分類するための方法、データ構造、及びシステムが、提供される。特に、方法及びシステムは、微粒子の測定可能なパラメータに対応する第1のデータ・セットを獲得し、第1のデータ・セットが対応するルックアップ・テーブルのロケーションを識別するように構成され、ルックアップ・テーブルは、測定可能なパラメータの少なくとも1つに関連する値によって組み立てられる。さらに、方法及びシステムは、第1のデータ・セットが、ルックアップ・テーブルの識別されたロケーションに関連する異なる微粒子分類をそれぞれ示す、1つ又は複数の事前に決めたアルゴリズムに合うかどうかを判定するように構成される。方法及びシステムは、第1のデータ・セットが、1つ又は複数の事前に決めたアルゴリズムに合うかどうかの判定に基づき、少なくとも1つの事前に決めたカテゴリ分類内に微粒子を分類するようにさらに構成される。



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

微粒子の測定可能なパラメータに対応する第 1 のデータ・セットを獲得するステップと、

前記測定可能なパラメータの少なくとも 1 つに関連する値によって組み立てられたルックアップ・テーブルの、前記第 1 のデータ・セットが対応するロケーションを識別するステップと、

前記ルックアップ・テーブルの前記識別されたロケーションに関連する複数の微粒子分類の異なる微粒子分類をそれぞれが示す、1 つ又は複数の事前に決めたアルゴリズムに、前記第 1 のデータ・セットが合うかどうかを判定するステップと、

前記識別するステップ及び前記判定するステップの後、前記第 1 のデータ・セットが、前記 1 つ又は複数の事前に決めたアルゴリズムに合うかどうかを前記判定するステップに基づき、少なくとも 1 つの事前に決めたカテゴリ分類内に前記微粒子を分類するステップと

を含むコンピュータによって実施される方法。

【請求項 2】

前記微粒子を前記分類するステップは、

前記第 1 のデータ・セットが、前記少なくとも 1 つの微粒子分類に関連する事前に決めたアルゴリズムに合うと判定すると、前記微粒子分類の少なくとも 1 つの分類内に前記微粒子を分類するステップと、

前記第 1 のデータ・セットが、前記 1 つ又は複数の事前に決めたアルゴリズムに合わない判定すると、棄却分類内に前記微粒子を分類するステップの 1 つを含む請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記第 1 のデータ・セットが、前記 1 つ又は複数の事前に決めたアルゴリズムに合うかどうかを前記判定するステップは、前記第 1 のデータ・セットが、事前に決めたカテゴリ分類に分類されるまで、前記 1 つ又は複数の事前に決めたアルゴリズム内で前記データ・セットを繰り返し処理するステップを含む請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記微粒子を前記分類するステップは、前記第 1 のデータ・セットが、複数の前記事前に決めたアルゴリズムに合うと判定すると、複数の微粒子分類内に前記微粒子を分類するステップを含む請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記第 1 のデータ・セットに最もよく合う前記複数の事前に決めたアルゴリズムの単一の事前に決めたアルゴリズムを特定するステップと、

前記単一の事前に決めたアルゴリズムに関連する微粒子分類内に前記粒子を分類整理するステップとをさらに含む請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

前記ルックアップ・テーブルの前記ロケーションを識別するステップは、前記ルックアップ・テーブルの粗いロケーションを識別するステップを含む請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

前記ルックアップ・テーブルの前記ロケーションを識別するステップに先立ち、前記第 1 のデータ・セットの 1 つ又は複数の個別の値とそれぞれ互いに関係する 1 つ又は複数の包括値を含む第 2 のデータ・セットを作成するステップをさらに含み、前記包括値のそれぞれは、対応する測定可能なパラメータに関する或る範囲の可能な値を表し、前記ルックアップ・テーブルは、前記測定可能なパラメータの少なくとも 1 つのパラメータの包括値によって組み立てられ、前記ルックアップ・テーブルの前記ロケーションを識別する後続のステップは、前記第 2 のデータ・セットが対応する前記ルックアップ・テーブルのロケーションを識別するステップを含む請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

10

20

30

40

50

プロセッサと、
微粒子の1つ又は複数の測定可能なパラメータによって組み立てられたルックアップ・
テーブルと、
前記プロセッサによって実行可能なプログラム命令を含む記憶媒体と
を含み、前記プログラム命令が、
微粒子の測定可能なパラメータに対応するデータ・セットを獲得するステップと、
前記データ・セットが対応する前記ルックアップ・テーブルのロケーションを識別する
ステップと、
前記ルックアップ・テーブルの前記識別されたロケーションに関連する複数の微粒子分
類の異なる微粒子分類をそれぞれが示す、1つ又は複数の事前に決めたアルゴリズムに、
前記第1のデータ・セットが合うかどうかを判定するステップと、
前記獲得するステップ、前記識別するステップ、前記判定するステップの後、前記デー
タ・セットが、前記1つ又は複数の事前に決めたアルゴリズムに合うかどうかを前記判定
することに基づき、少なくとも1つの事前に決めたカテゴリ分類内に前記微粒子を分類す
るステップとを実行可能である、システム。

10

20

30

40

50

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、一般に、微粒子を分類するための方法、データ構造、システムに関する。い
くつかの実施態様は、或る微粒子に関して獲得されたデータを、様々な微粒子分類に関連
するルックアップ・テーブルや、1つ又は複数のアルゴリズムと組み合わせて使用して、
その微粒子を分類するための方法に関する。

【背景技術】

【0002】

以下の説明及び例は、このセクションに含まれることにより、先行技術であるとは認め
られない。

【0003】

一般に、フロー・サイトメータは、フローチャンバの中を微粒子が直線的に通るにつれ
、微粒子（例えば、レーザによって励起されたポリスチレン・ビーズ）の蛍光強度や、そ
の他の光学特性の測定値を提供する。微粒子によって散乱させられる光のレベル、微粒子
の電気インピーダンスの測定、微粒子の蛍光の1つ又は複数の測定を含むが、以上には限
定されない様々な測定を、実行することができる。これら、及びその他のあらゆる測定は
、検出器と、場合により、その検出器に結合された他の構成要素（例えば、光学構成要素
、電子構成要素など）とを含むシステムの様々な「チャンネル」（例えば、レポータ・チャ
ネル及び分類チャンネル）によって実行される。

【0004】

微粒子は、微粒子の測定値の1つ又は複数によって分類されることがある。各値は、微
粒子の様々な「パラメータ」（前段に例を記した）に対応する。例えば、微粒子を分類す
る1つの一般的な方法は、測定値を分類空間（例えば、ビットマップ）においてグラフ化
し、そのグラフ化されたロケーションが、微粒子の或る特定の分類に対応する分類空間の
所定の領域内に位置しているかどうかを判定することである。そのようなプロセスを本明
細書では、ビットマップ・ベースの従来分類方法と呼ぶ。残念ながら、このプロセスは
、欠点を有する。特に、この方法を使用する分類スキームのグラフ表現は、2つより多く
のパラメータに容易に拡張されない。

【0005】

前述した分類方法を2つより多くのパラメータに拡張する際に直面する1つの具体的な
問題は、グラフのサイズが、微粒子を分類するのに使用される各パラメータの分解能に対
して直線的に、さらに、パラメータの数に応じて指数的に拡大することである。例えば、
2次元ビットマップが、100ユニットの総合サイズ（すなわち、10ユニット×10ユ
ニット）を有する場合、3次元ビットマップは、1000ユニットの総合サイズを有し、

4次元のビットマップは、10000ユニットの総合サイズを有する。そのような指数的增长は、一部のケースにおいて、いくらかのシステム・メモリ容量に関して完全に法外である。また、フロー・サイトメトリによって微粒子に関して獲得されるデータのパラメータは、しばしば、可能な100ユニットよりはるかに大きい総合サイズを有し、通常、3つ以上のパラメータを含むことにも留意されたい。さらに、2次元を超えてビットマップを作成することは、2次元においてよりもはるかに困難である。というのは、「2より多くの」次元のビットマップを、紙又はコンピュータ・ディスプレイなどの2次元構造において表現することは、実際のデータに対する忠実度をいくらか犠牲にすることを要求するからである。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

したがって、2つより多くのパラメータを超えて容易に拡張されることが可能であり、追加の各パラメータとともに指数的にメモリ使用量を拡大することなく、粒子分類が実行される処理時間を最小限に抑えるように構造化された、粒子を分類するための方法、データ構造、システムを開発することが望ましい。

【課題を解決するための手段】

【0007】

方法、データ構造、システムの様々な実施態様の以下の説明は、全く、添付の特許請求の範囲の主題を限定するものと解釈されるべきではない。

【0008】

コンピュータによって実施される方法の実施態様は、微粒子の測定可能なパラメータに対応する第1のデータ・セットを獲得するステップと、第1のデータ・セットに対応するルックアップ・テーブルのロケーションを識別するステップとを含み、ルックアップ・テーブルが、測定可能なパラメータの少なくとも1つに関連する値によって組み立てられる。さらに、方法は、第1のデータ・セットが、1つ又は複数の事前に決めたアルゴリズムに合うかどうかを判定するステップを含み、1つ又は複数の事前に決めたアルゴリズムのそれぞれは、ルックアップ・テーブルの識別されたロケーションに関連する複数の微粒子分類の異なる微粒子分類をそれぞれ示す。方法は、第1のデータ・セットが、1つ又は複数の事前に決めたアルゴリズムに合うかどうかの判定に基づき、少なくとも1つの事前に決めたカテゴリ分類内に微粒子を分類するステップをさらに含む。方法の、この実施態様は、本明細書で説明される他のあらゆるステップを含むことが可能である。

【0009】

システムの或る実施態様は、プロセッサと、微粒子の1つ又は複数の測定可能なパラメータによって組み立てられたルックアップ・テーブルと、前述したコンピュータによって実施される方法のステップを実行するためにプロセッサによって実行可能であるプログラム命令とを含む。システムの、この実施態様は、本明細書で説明されるとおり、さらに構成される。さらに、ルックアップ・テーブルのデータ構造は、本明細書で説明されるとおり、さらに構成される。

【0010】

コンピュータによって実施される方法の別の実施態様は、微粒子の測定可能なパラメータに対応する第1のデータ・セットを獲得するステップと、第1のデータ・セットの1つ又は複数の異なる値にそれぞれが対応する1つ又は複数の包括値を含む第2のデータ・セットを作成するステップとを含む。包括値のそれぞれは、対応する測定可能なパラメータに関する或る範囲の可能な値を表す。方法は、第2のデータ・セットが対応するルックアップ・テーブルのロケーションを識別するステップをさらに含み、ルックアップ・テーブルは、測定可能なパラメータの少なくとも1つのパラメータの包括値によって組み立てられる。さらに、方法は、第1のデータ・セットが、ルックアップ・テーブルの識別されたロケーションに関連する微粒子分類を示す事前に決めたアルゴリズムに合うかどうかを判定するステップと、そのような判定に基づいて、少なくとも1つの事前に決めたカテゴリ

10

20

30

40

50

分類内に微粒子を分類するステップとを含む。方法の、この実施態様は、本明細書で説明される他のあらゆるステップを含むことが可能である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0011】

本発明の他の目的及び利点は、以下の詳細な説明を読み、添付の図面を参照することで、明白となろう。

【0012】

本発明は、様々な変形形態と代替の形態が可能であるが、本発明の特定の実施形態が、例として、図面に示され、本明細書で詳細に説明される。しかし、本発明の図面及び詳細な説明は、本発明を、開示される特定の形態に限定することは意図しておらず、それどころか、本発明は、添付の特許請求の範囲によって決められる本発明の精神と範囲に含まれる全ての変形形態、均等形態、代替形態を範囲に含むものとされることを理解されたい。

10

【0013】

「微粒子」という用語は、本明細書では、粒子、マイクロスフィア、ポリスチレン・ビーズ、量子ドット、ナノドット、ナノ粒子、ナノシェル、ビーズ、マイクロビーズ、ラテックス粒子、ラテックス・ビーズ、蛍光ビーズ、蛍光粒子、カラー粒子、カラー・ビーズ、組織、細胞、微生物、有機物、非有機的な物質、又は当技術分野で知られている他のあらゆる離散的な基材もしくは物質を全体的に指すのに使用される。そのような用語のいずれも、本明細書で互いに区別なく使用されることが可能である。本明細書で説明される方法、データ構造、システムは、任意のタイプの微粒子の分類のために使用されることが可能である。一部のケースにおいて、本明細書で説明される方法、データ構造、システムは、分子反応のためのビヒクルの役割をする微粒子に関して、特に使用されることが可能である。フロー・サイトメトリにおいて使用される例示的な分子反応微粒子には、テキサス州オースティン所在のLuminesx社から市販で入手することができる、xMAP（登録商標）マイクロスフィアが含まれる。

20

【0014】

本明細書で使用される、「分類」という用語は、サンプルにおける個々の微粒子の識別を特定することとして一般に決められる。識別は、個々の微粒子が属する母集団と関係する。そのような分類は、しばしば、サンプルが、サンプルの単一回の試験において複数の異なる母集団の微粒子を使用して分析されるため、特に重要である。特に、異なる母集団の微粒子は、通常、サンプル内の様々なタイプ及び/又は量の検体の存在が、単一回の試験において検出され、及び/又は定量化されることが可能であるように、微粒子に結合した物質のタイプ、及び/又は微粒子に結合した物質の量などの、少なくとも1つの様々な特性を有する。測定結果を解釈するのに、サンプルにおける個々の微粒子の識別又は分類は、測定値が、個々の微粒子の特性と互に関係付けられることが可能であるように、特定される。このようにして、異なる母集団の微粒子に関連する測定値が、区別されて、関心対象の検体にそれぞれ帰せられる。

30

【0015】

本明細書で説明されるプロセスの1つ又は複数を実行するように構成されるシステムには、Luminesx（登録商標）100（商標）、Luminesx（登録商標）HTS、Luminesx（登録商標）100E、Luminesx（登録商標）200（商標）、テキサス州オースティン所在のLuminesx社から入手可能な、このファミリーの製品へのあらゆるさらなるアドオンが含まれるが、以上には限定されない。そのようなシステムの1つの一般的な例を、図5を参照して本明細書でさらに説明する。しかし、本明細書で説明される方法、データ構造、システムは、任意の測定システムによって獲得される微粒子のデータを使用することができ、あるいは使用するよう構成できることを理解されたい。測定システムの例には、フロー・サイトメータや蛍光イメージング・システムが含まれる。加えて、微粒子分類のために使用することができる様々なパラメータが、本明細書で説明されるが、本明細書で説明される実施形態は、異なる母集団の微粒子を区別するのに使用されることが可能な微粒子の任意の測定可能なパラメータを使用することができ

40

50

とを理解されたい。さらに、本明細書で説明される方法、データ構造、システムは、微粒子分類に限定されない。特に、本明細書で説明される実施形態は、微粒子上に、又はサンプルに存在する反応生成物の識別又は量などの、ただし、これらには限定されない、微粒子の他のパラメータを特定することにも同様に適用されることが可能である。

【0016】

図面を参照すると、図1は、従来の仕方では微粒子を分類するのに使用されることが可能な例示的な分類空間を示す。プロセスは、フロー・サイトメータ又は他の適切なデバイスを使用し、分類のためのデータを使用して、微粒子に関するデータを獲得することを含む。特に、方法は、通常、(図1の軸タイトル、パラメータ1とパラメータ2によって示されるような)異なるパラメータにそれぞれが対応する2つの軸を有するグラフ上に、2つのパラメータに関する測定データをプロットすることを含む。また、グラフは、異なる母集団の微粒子にそれぞれが対応する、異なる分類領域(例えば、図1に示される領域1~12)も含む。微粒子の測定されたパラメータに対応するグラフにおけるデータ・ポイントのロケーションにより、それらの母集団の1つへの、微粒子の帰属が決まる。例えば、図1に示されるとおり、単一の微粒子に関して獲得された2つのパラメータの値に対応する単一のデータ・ポイントが、アスタリスク(*)によって示される。データ・ポイントは、領域9(番号9というラベルが付けられた網掛けされた空間としてグラフで表される)の境界内にあるため、微粒子は、領域9に対応する母集団のメンバとして分類される。データ・ポイントが、そうではなく、領域1~12の外でグラフの白い空間内に位置している場合、微粒子は、いずれの領域のメンバでもないものとして分類され、その結果、い

10

20

【0017】

本明細書で説明される方法とシステムは、以上に説明したのとは異なる仕方では微粒子分類を実行する。特に、本明細書で説明される実施形態は、LUT(ルックアップ・テーブル)を利用して、微粒子が属する可能性がある分類母集団のサーチを絞り、その後、ルックアップ・テーブルの識別されたロケーションに関連する1つ又は複数の事前に決めたアルゴリズムにおいて、微粒子に関して獲得されたデータを処理する。

【0018】

そのような方法の例示的なステップの概要を示す流れ図を、図2に示す。後段でより詳細に説明するとおり、微粒子分類を決めるのに使用されるアルゴリズムは、一部の実施形態では、複雑であり(例えば、アルゴリズムは、微粒子の2つより多くの測定パラメータを関係付けることが可能である)、したがって、コンピュータを介して実施されるのが最善であろう。このため、図5に関連して説明されるような、本明細書で説明されるシステムと記憶媒体は、プロセッサによって実行可能であり、図2に示されるプロセスを実行するように構成されたプログラム命令を含むことが可能である。したがって、図2に関連して説明される方法は、「コンピュータによって実施される方法」と呼ばれ、「方法」と「コンピュータ実施方法」は、本明細書で互いに区別なく使用されることが可能である。本明細書で説明されるシステムのコンピュータによって実施される方法とプログラム命令は、一部のケースでは、微粒子分類に関連するプロセス以外のプロセスを実行するように構成されることが可能であり、したがって、本明細書で説明されるシステムのコンピュータによって実施される方法とプログラム命令は、図2の図示に必ずしも限定されないことに留意されたい。さらに、本明細書で説明されるステップは、「微粒子」の分類に関して説明されるものの、本明細書で説明される方法実施形態の任意の又は全てのステップは、セットの中の1つ又は複数の微粒子(例えば、セットの中の微粒子のいくつか、又は全て)に関して実行されることが可能であることを理解されたい。

30

40

【0019】

図2に示されるとおり、本明細書で説明されるシステムの方法とプログラム命令は、第1のデータ・セットが、微粒子の測定可能なパラメータに対応する、ブロック10を含むことが可能である。そのようなデータ・セットは、フロー・サイトメータ又は他の適切なデバイスによって獲得されたデータ・セットである。データは、フロー・サイトメータを

50

使用して個々の微粒子に関するデータを測定することにより、又はフロー・サイトメータからデータを要求して、受け取ることにより、獲得される。このようにして、方法は、測定システム自体によって（例えば、測定システムのプロセッサによって）、又は測定システムに結合されたシステム（例えば、スタンドアロンのコンピュータ・システムのプロセッサ）によって実行されることが可能である。いずれにしても、データ・セットは、一部の実施形態では、微粒子を分類するのに使用されるパラメータを含むが、それらには限定されない、いくつかの異なるパラメータの測定値を含むことが可能である。例えば、第1のデータ・セットは、微粒子の蛍光、光散乱、電気インピーダンス、又は他の任意の測定可能な特性を含むことが可能である。

【0020】

一部の実施形態では、本明細書で説明されるシステムの方法とプログラム命令は、図2に示されるブロック52に進み、第1のデータ・セットの1つ又は複数の個別の値とそれぞれ互いに関係する1つ又は複数の包括値を有する第2のデータ・セットを作成することが可能である。そのようなステップにより、第1のデータ・セット内の測定値の分解能が、ルックアップ・テーブルを組み立てるのに使用される測定パラメータ値のスケールと一致するように、有利に低くなることが可能である。後段でより詳細に説明するとおり、ルックアップ・テーブルは、微粒子がカテゴリ分類される先の微粒子分類のサーチを絞るのに使用されるデータ構造である。比較的低い分解能の値によって組み立てられたルックアップ・テーブルは、テーブルが、より少ないユニット数でサイズ設定されることが可能となり、これにより、テーブルを特徴付けるのに必要とされるメモリのサイズが制限される。ルックアップ・テーブルのためのメモリのサイズを制限することは、一部のケースにおいて、特に、システムの費用を抑えるために、有利である。第1のデータ・セットの対応する値に比べて、より低い分解能の値を有する第2のデータ・セットを作成することは、一部のケースにおいて有利である可能性があるものの、本明細書で説明される方法における第2のデータ・セットの作成は、オプションであり、その結果、ブロック52は、点線で輪郭が描かれていることに留意されたい。特に、本明細書で説明される方法は、より低い分解能値を有するデータ・セットの作成を含むことを必ずしも必要としない。むしろ、方法は、後段でより詳細に説明するとおり、ブロック52を省略して、ブロック54に進み、第1のデータ・セットが対応するルックアップ・テーブルのロケーションを特定してもよい。

【0021】

一部の実施形態では、第2のデータ・セットの作成は、第1のデータ・セットの1つ又は複数の値を置き換えること、及びレプリケートされる値の1つ又は複数の値の分解能を低減させることを含むことが可能である。一部のケースでは、レプリケートされた値の全ての値の分解能が、低くなることが可能である。一方、他のケースでは、レプリケートされた値の全てに満たない値が、低くなることが可能である。このため、第2のデータ・セットは、低減された分解能の値を含むように作成されるものの、第2のデータ・セットは、分解能が低減されていない（すなわち、第1のデータ・セットの中の対応する値に比べて）値も含むことを、必ずしも制限されない。例えば、一部の実施形態では、ルックアップ・テーブルを組み立てる測定パラメータの1つだけしか、低い分解能のスケールを含まないことが可能であり、したがって、その測定パラメータに関連する、レプリケートされた値の分解能を低減することだけが、妥当である可能性がある。他のシナリオも、レプリケートされた値の一部の値の分解能を低減する正当な理由になる可能性があり、したがって、本明細書で説明される方法は、そのような例に必ずしも限定されない。

【0022】

一部の実施形態では、第2のデータ・セットは、第1のデータ・セットに関して獲得された値の全てに関連する値を含むことが可能である。他の実施形態では、第2のデータ・セットは、第1のデータ・セットに関して獲得された値より少ない値を含むことが可能である。例えば、本明細書で説明される方法とプログラム命令は、一部の実施形態では、ルックアップ・テーブルを組み立てる測定パラメータに関連する値だけを有する第2のデー

10

20

30

40

50

タ・セットを作成するように構成される。他のシナリオも、第2のデータ・セットが、第1のデータ・セットに関して獲得された値の一部を含む、正当な理由となる可能性があり、したがって、本明細書で説明される方法は、前述した例に必ずしも限定されない。

【0023】

いずれにしても、第2のデータ・セット内のより低い分解能（すなわち、第1のデータ・セットの中の対応する値に比べて）の値を、本明細書では、「包括値」と呼ぶことができる。換言すると、「包括値」という用語は、対応する測定パラメータに関する可能な値の範囲又はスパンを表す値を一般的に指すことが可能である。これに対して、第1のデータ・セットの中の値などの、分解能が低減されていない値を、本明細書では、「個別の値」及び/又は「測定値」と呼ぶことができる。一部のケースでは、第2のデータ・セットを作成することは、第1のデータ・セットの1つ又は複数のレプリケートされた値を、最も近い整数値に丸めることを含むことが可能である。例えば、1.07及び1.09という測定値がともに、1.1という包括値によって表されることが可能である。このようにして、丸められた値のそれぞれが、丸められた整数未満、丸められた整数より大きい、又は丸められた整数から次の整数までの中途にある、或る範囲の可能な測定値を全体的に表すことが可能である。例えば、前述した実施形態では、1.1という包括値が、1.01から1.10までの測定値を表すことが可能である。他の実施形態では、1.1という包括値が、1.10から1.19までの測定値、又は1.05から1.14までの測定値を表すことが可能である。一般に、包括値が表すことが可能な測定値の範囲は、その方法に関してセットアップされた設計仕様に依存することが可能であり、一部の実施形態では、そのようなプロセス・ステップを実行するように構成されたプログラム命令の設計仕様に依存する。

10

20

【0024】

他のケースでは、第2のデータ・セットは、或る測定パラメータに関する整数の範囲を表す包括値を含むことが可能である。例えば、表1に示されるとおり、第1のデータ・セットの中のパラメータ1に関連する離散値が、第2のデータ・セットの中の4つの包括値のいずれの値によって参照されてもよい。表1は、単に、個別の値と包括値の例示的な相互関係に過ぎないことに留意されたい。個別の値の範囲と、測定値に関する選択された包括値の数とは、方法とプログラム命令の様々なセットアップの間で異なる可能性がある。

30

【0025】

【表1】

表1

パラメータ1 の個別の測定 された値	パラメータ1 の包括値
1.00-25.99	1
26.00-50.99	2
51.00-75.99	3
76.00-100.00	4

40

【0026】

さらに、表1に示される離散値の範囲は、包括値の間で等しく分離されているが（すなわち、各包括値に関して25の離散値）、各包括値は、任意の数の離散値に対応することが可能であることを理解されたい。つまり、或る測定パラメータに関する包括値にそれぞれ関連する個別の値の範囲は、必ずしも一様でなくてもよい。一部のケースでは、各離散

50

値の分解能が低くなる度合いは、例えば、微粒子分類の特性、微粒子母集団の特性、及び / 又は母集団の中の個々の微粒子の特性に応じて異なる。

【 0 0 2 7 】

いずれにしても、様々な測定パラメータに対応する値の分解能は、一部の実施形態では、第2のデータ・セットに関して同様の仕方では低くなる。特に、様々な測定パラメータに対応する個別の値は、最も近い整数に丸められて、又は整数範囲に関する値を割り当てられて、第2のデータ・セットが作成される。他の実施形態では、様々な測定パラメータに対応する個別の値は、第2のデータ・セットに関して様々な仕方では低くなるのが可能である。いずれにしても、様々な測定パラメータに関する包括値の数は、同一であっても、異なってもよい。

10

【 0 0 2 8 】

図2に戻ると、本明細書で説明される方法とプログラム命令は、ブロック54に進み、第2のデータ・セット及び / 又は第1のデータ・セットが対応するルックアップ・テーブルのロケーションを識別するように構成される。より具体的には、ブロック52が、プロセスに含められる場合、第2のデータ・セットが対応するルックアップ・テーブルのロケーションが、ブロック54に関連して識別される。第2のデータ・セットは、第1のデータ・セットの中の測定された値に対応する値を含むので、そのような実施形態においてブロック54に関して識別されるルックアップ・テーブルのロケーションは、第1のデータ・セットに対応するとともに、第2のデータ・セットにも対応することに留意されたい。しかし、ブロック52が、プロセスから省略された実施形態では、ブロック54に関して識別されるルックアップ・テーブルのロケーションは、第2のデータ・セットが作成されていないので、第1のデータ・セットだけに対応する。

20

【 0 0 2 9 】

ブロック52が、プロセスから省略された実施形態では、ブロック54は、一般に、或るポイントを、第1のデータ・セットが対応するルックアップ・テーブル内の「識別されたロケーション」として、事実上、ロケーションを特定して、ルックアップ・テーブルを組み立てるパラメータに関連する第1のデータ・セットからの測定された値を指し示すことを含む。一部のケースでは、ブロック52を含む方法が、或るポイントを、ルックアップ・テーブル内の「識別されたロケーション」としてロケーションを特定するように構成されてもよい。特に、ルックアップ・テーブルを組み立てる測定パラメータのそれぞれに関するスケール分解能が、第2のデータ・セットの中の対応する値の分解能と同一である場合、ブロック54は、第2のデータ・セットからのそのような値を指し示して、或るロケーションを識別する、又は、より具体的には、第2のデータ・セットが対応するルックアップ・テーブル内の或るポイントを識別することを含む。例えば、第2のデータ・セット内の包括値が、第1のデータ・セットの個別の値から丸められた整数を表し、ルックアップ・テーブルを組み立てる、対応する測定パラメータのスケール分解能が、少なくとも、個々の整数を区別するのに十分なだけ高い場合、そのような値を指し示すことは、ルックアップ・テーブルの中の或るポイントに至ることになる。ルックアップ・テーブル内で、そのようにロケーションを正確に特定することは、対応する測定パラメータのスケール分解能が、第2のデータ・セットからの個別の値と同一である限り、それらの個別の値を指し示すことも含むことが可能であることに留意されたい。

30

40

【 0 0 3 0 】

第2のデータ・セットの値に対応するロケーションとしてポイントが識別されることが可能なルックアップ・テーブルの例示的な実施形態を、図3に示す。特に、図3は、スケールが、0から100までにおよび、整数値に限定された、2つの測定パラメータによって組み立てられた例示的なルックアップ・テーブルを示す。ルックアップ・テーブルに関する様々な構成が、本明細書で説明される方法のために使用されることが可能であることに留意されたい。特に、前述したとおり、ルックアップ・テーブルを組み立てる測定パラメータのスケールは、所望される分解能に応じて、離散値、整数、又は整数の範囲を表す値である。さらに、ルックアップ・テーブルを組み立てる様々な測定パラメータに関する

50

スケールは、同一であっても、異なってもよい。さらに、本明細書で説明されるルックアップ・テーブルは、任意の数の測定パラメータによって組み立てられてもよい。後段でより詳細に説明するとおり、本明細書で説明される方法は、2つより多くの測定パラメータによって組み立てられるルックアップ・テーブルに特に適用可能である。このため、本明細書で説明される方法に関するルックアップ・テーブルは、図3における例の図示に必ずしも限定されない。

【0031】

一般に、図3に示されるルックアップ・テーブルの或るロケーションを識別することは、パラメータ1及び2に関連する整数包括値を指し示すことを含む。ブロック56に関連して後段でより詳細に説明するとおり、識別されたロケーションが、ノード1～5のいずれかと一致する場合、そのノードに関連するアルゴリズムが、第1のデータ・セットの測定された値を使用して処理されて、その粒子を、そのノードに対応する微粒子分類内に分類できるかどうか判定される。これに対して、識別されたロケーションが、ノード1～5のいずれとも一致しない場合、その粒子は、棄却分類内にカテゴリ分類される。本明細書で説明される方法に関する分類のそのような判定は、後段でより詳細に説明するとおり、複数のノードを含むルックアップ・テーブルの粗いロケーションが、或るデータ・セットと合致するものと識別される場合、変化する。

10

【0032】

いずれにしても、本明細書で説明される、ルックアップ・テーブルを使用して、試験されるべき微粒子分類のサーチを絞ることにより、サンプルの各微粒子分類を繰り返し処理して、或る粒子の分類を特定すること（これについても、後段でより詳細に説明する）に比べて、時間が節約される。分類目的で、図3のノード1～5は、ルックアップ・テーブルを組み立てるパラメータに関する様々な微粒子分類を表し、このため、第1のデータ・セット及び/又は第2のデータ・セットに対応するルックアップ・テーブルの識別されたロケーションでは、必ずしもないことに留意されたい。さらに、後段でより詳細に説明するとおり、ノード1～5は、図3に示されるノードより大きくても、小さくてもよい。

20

【0033】

前述したとおり、ルックアップ・テーブルの粗いロケーションが、ブロック54に関するデータ・セットに対応するものとして識別される。特に、ブロック54は、ルックアップ・テーブルを組み立てる測定パラメータの比較的低い分解能スケールと関係して、整数の範囲を表す包括値を指し示して、ルックアップ・テーブルのブロック・ロケーションを識別することを含む。より具体的には、ルックアップ・テーブルのスケールは、スケール上の値が、ルックアップ・テーブルの行及び列と互いに関係付けられるように、比較的低い分解能を含む。そのようなケースでは、測定パラメータの所与の幅に対するルックアップ・テーブルのサイズは、整数値スケールを有するルックアップ・テーブル（図3に示されるような）より小さい、特に、分解能が低下していないスケールを有するルックアップ・テーブルに比べて小さいことが可能である。その結果、ルックアップ・テーブルのメモリ・サイズが、低くなることが可能である。

30

【0034】

第2のデータ・セットの値に対応するロケーションとして粗いロケーションが識別される例示的なルックアップ・テーブルを、表2に示す。特に、表2は、2つの測定パラメータによって組み立てられた例示的なルックアップ・テーブルを示し、ルックアップ・テーブルのスケールは、それぞれが、それぞれの測定パラメータに関する異なる範囲の整数とそれぞれが互いに関係して、1から4までである。表2のルックアップ・テーブルは、例えば、一部の実施形態における2つのパラメータの元の値の最大分解能のルックアップ・テーブルに含まれることが可能な10000の要素（測定パラメータのそれぞれに関して100×100のユニット）と比較して、16のロケーションだけしか有さない。

40

【0035】

【表 2】

表 2

パラメータ 2	4	ノードなし	ノードなし	ノードなし	ノード5
	3	ノードなし	ノード3	ノード4	ノードなし
	2	ノードなし	ノード1	ノードなし	ノード2
	1	ノードなし	ノードなし	ノードなし	ノードなし
		1	2	3	4
	パラメータ 1				

10

【 0 0 3 6 】

図 3 に示されるルックアップ・テーブルの場合と同様に、表 2 のルックアップ・テーブルは、粒子が分類されることが可能な微粒子分類のサーチを絞るのに使用される。特に、一部の実施形態において、粗いロケーションのいくつかは、微粒子分類に関連するノードを含み、したがって、ノードを有するロケーションの識別により、その粒子が、その微粒子分類に分類されることが可能であるかどうかについての調査が、さらに円滑になる。特に、識別されたロケーションが、ノードを含む場合、そのノードに関連するアルゴリズムが、第 1 のデータ・セットの測定された値を使用して処理されて、その粒子を、そのノードに対応する微粒子分類内に分類できるかどうか判定される。これに対して、識別された粗いロケーションが、ノードを含まない場合、その粒子は、棄却分類内に分類される。例えば、表 2 のルックアップ・テーブルを使用して、或る特定のデータ・ポイントが、パラメータ 1 = 2、及びパラメータ 2 = 1 (すなわち、2, 1) に関する包括値を有する場合、方法は、そのデータ・ポイントが、いずれのノードのメンバでもないと判定する。というのは、これらのパラメータのこれらの包括値に対応するルックアップ・テーブルの粗いロケーションは、いずれのノードにも関連していないからである。代わりに、データ・ポイントが、(2, 2) という包括値を有する場合、方法は、そのデータ・ポイントを処理して、そのデータ・ポイントが、ノード 1 のメンバである可能性があるが、ノード 2 ~ 5 のメンバではないと判定することができる。したがって、表 2 のルックアップ・テーブルを使用して、試験されるべき微粒子分類のサーチを絞ることで、ノード 1 ~ 5 のそれぞれを繰り返し処理して、或る粒子の分類を特定することに比べて、時間が節約される。

20

30

【 0 0 3 7 】

表 2 におけるノード 1 ~ 5 を含む粗いロケーションは、ノードを含まない粗いロケーションに対して、それらのロケーションの存在を区別するように太線で輪郭が描かれている。前述したとおり、ルックアップ・テーブルに関する様々な構成が、本明細書で説明される方法のために使用されることが可能であり、このため、粗いロケーションの識別のために構成されるルックアップ・テーブルは、表 2 に限定されない。特に、ルックアップ・テーブルを組み立てる様々な測定パラメータに関するスケールは、同一であっても、異なってもよい。さらに、本明細書で説明されるルックアップ・テーブルは、測定パラメータのそれぞれに関して、任意の数のスケール値を含むことが可能であり(すなわち、スケール値の数は、表 2 に示される 4 つの値に限定されない)、任意の数の測定パラメータによって組み立てられることが可能である。さらに、ノードの数及び分布は、本明細書で説明されるルックアップ・テーブル内で変わることも可能である。例えば、一部の実施形態では、ルックアップ・テーブルの全ての粗いロケーションが、ノードを含んでもよい。

40

【 0 0 3 8 】

一般に、粗いロケーション当たりのノードの数を使用して、ルックアップ・テーブルの

50

「分解能」が決定されることが可能である。例えば、表2に関連して説明されるような、せいぜい1つのノードが、それぞれの粗いロケーションに含まれているルックアップ・テーブルが、最高の役立つ分解能を有する。しかし、そのような分解能を有するルックアップ・テーブルは、一部の実施形態では、比較的大きい可能性がある。例えば、異なる1000の母集団を含む微粒子セットの場合、粗いロケーション当たりせいぜい1つのノードを有するルックアップ・テーブルは、最小で1000の粗いロケーションを必要とする。それほど多くのノードを表すのに必要とされるメモリ要領を最小に抑えるため、ルックアップ・テーブルの分解能を低くして、複数のノードが、1つ又は複数の粗いロケーション内に配置されるようにすることが、有利である。

【0039】

このため、第2のデータ・セットの値に対応するロケーションとして粗いロケーションが識別されることが可能な別の例示的なルックアップ・テーブルを、表3に示す。特に、表3は、2つの測定パラメータによって組み立てられた例示的なルックアップ・テーブルを示し、ルックアップ・テーブルのスケールは、それぞれが、表2におけるとおり、それぞれの測定パラメータに関する異なる範囲の整数とそれぞれが互いに関係して、1から4までである。しかし、表3は、複数のノード（すなわち、ノード・セット）を有する、いくつかの粗いロケーションを有することにより、表2とは異なる。特に、表3は、複数のノードをそれぞれが有する4つの粗いロケーションを示す。単一の粗いロケーション内の複数のノードを、本明細書では、「ノード・セット」と呼ぶ。より具体的には、表3は、ノード・セット1~4を有する4つの粗いロケーションを含む。また、表3は、ノード5と呼ばれる単一のノードを有する1つの粗いロケーション、及び全くノードを有さない11の粗いロケーションも含む。そのような構成は、所与のサイズのルックアップ・テーブルが、より多くのノードを含むことを可能にし、より多くの微粒子分類が、サンプル内の粒子を分類することを可能にする。加えて、又は代替として、前述したとおり、粗いロケーション内に複数のノードを有するルックアップ・テーブルが、粗いロケーション当たり1つのノードだけしか含まないルックアップ・テーブルに比べて、より低い分解能のスケールを有するように構成されてもよい。その結果、そのようなルックアップ・テーブルのメモリ・サイズが、低くなることが可能である。

【0040】

【表3】

表3

パラメータ2	4	ノードなし	ノードなし	ノードなし	ノード5
	3	ノードなし	ノード・セット3	ノード・セット4	ノードなし
	2	ノードなし	ノード・セット1	ノードなし	ノード・セット2
	1	ノードなし	ノードなし	ノードなし	ノードなし
		1	2	3	4
	パラメータ1				

【0041】

表3に示されるとおり、ルックアップ・テーブルの粗いロケーションのいくつかは、全くノードを含まない、又は単一のノードを含むことが可能である。表3におけるノード1~5を含む粗いロケーションは、ノードを含まない粗いロケーションに対して、それらのロケーションの存在を区別するように太線で輪郭が描かれている。前述したとおり、ルックアップ・テーブルに関する様々な構成を、本明細書で説明される方法に対して使用する

ことが可能であり、このため、粗いロケーション内に複数のノードを有するルックアップ・テーブルは、表3に限定されない。特に、ルックアップ・テーブルを組み立てる様々な測定パラメータに関するスケールは、同一であっても、異なってもよい。さらに、本明細書で説明されるルックアップ・テーブルは、測定パラメータのそれぞれに関して、任意の数のスケール値を含むことが可能であり（すなわち、スケール値の数は、表3に示される4つの値に限定されない）、任意の数の測定パラメータによって組み立てられることが可能である。さらに、ノードの数、サイズ、形状、分布は、本明細書で説明されるルックアップ・テーブル内で変わることも可能である。例えば、一部の実施形態では、ルックアップ・テーブルの全ての粗いロケーションが、少なくとも1つのノードを含んでもよい。加えて、又は代替として、ノードは、ルックアップ・テーブルの単一の粗いロケーション内のノード、及び異なる粗いロケーションのノードを含め、重なり合ってもよい。1つのノードへの、或るデータ・ポイントの帰属が、別のノードへの帰属と相容れない場合、各ノードの規則を、重なり合わないように決めることが可能であることに留意されたい。

10

20

30

40

50

【0042】

図4は、テーブルの粗いロケーション内に配置された複数のノードを含むルックアップ・テーブルのさらに別の実施形態を示す。表3の場合と同様に、図4は、全くノードを有さないいくつかのロケーション、1つのノードを有するいくつかのロケーション、複数のノードを有するその他のロケーションを有するルックアップ・テーブルを示す。図4は、ノードの数、サイズ、形状、分布が、ルックアップ・テーブル間で異なる可能性があるとともに、単一のルックアップ・テーブル内でも異なる可能性があることを示すことにより、表3とは異なる。さらに、図4は、ノード6と10に関して示されるとおり、ノードが、粗いロケーションの境界に重なり合う可能性があり、したがって、複数のロケーションに関連する可能性があることを示す。さらに、図4は、ノードが、一部の実施形態では、ノード3と7によって示されるとおり、重なり合う可能性があることを示す。

【0043】

図2に戻ると、ルックアップ・テーブル内のロケーションの識別の後、方法は、ブロック56に進み、ブロック10で獲得された第1のデータ・セットが、識別されたロケーションに関連する第n番の分類を示す事前に決めたアルゴリズムに合うかどうかを判定することが可能であり、nは、このステップの最初の処理を表す1と等しくなるように設定される。前述したとおり、ルックアップ・テーブルの識別されたロケーションが、或る粒子を分類する微粒子分類を含むかどうかについての判定は、或るノードの存在によって表されることが可能である。特に、ノードは、一般に、ルックアップ・テーブルを組み立てる測定パラメータの値が合う微粒子分類を表す。しかし、ルックアップ・テーブルの識別されたロケーション内のノードの存在は、その粒子が、関連する微粒子分類に属することを必ずしも示すわけではないことに留意されたい。特に、微粒子分類が、ルックアップ・テーブルを組み立てる、又は、より具体的には、検出されたノードを決める測定パラメータ以外の測定パラメータによって特徴付けられる場合、粒子は、微粒子分類を決めるアルゴリズムに合う可能性も、合わない可能性もあり、したがって、そのような分類に適合する可能性も、適合しない可能性もある。換言すると、微粒子分類は、依存関係が、ルックアップ・テーブルの粗いパラメータによって全て表されるわけではない可能性がある、複数の測定パラメータによって決められることがある。例えば、微粒子分類は、異なる5つのパラメータによって決められることがあるが、ルックアップ・テーブルは、4つの（又はそれより少ない）パラメータを有して構成される。このため、ルックアップ・テーブルの中で表されていない測定パラメータの値が、その粒子が、或る分類内に分類されることが可能であるかどうかに影響を及ぼす可能性がある。

【0044】

データ・セットの任意の数のパラメータ、及び事実上、いずれの数学関数又は論理関数も、本明細書で説明されるルックアップ・テーブルに記載されるノードを特徴付けるのに使用されることが可能であるが、ルックアップ・テーブルは、一部の実施形態では、微粒子分類を決めるのに使用されるパラメータより少ない数のパラメータでノードを特徴付け

るように構成される。そのような構成は、ルックアップ・テーブルが、データ・セットが、或る特定の分類に属することが可能であるかどうかについての、比較的良好的な近似を提供することを可能にし、したがって、微粒子分類のサーチを絞る迅速な仕方を提供する一方、ノードを決める多くのパラメータを有することの複雑さを回避することができる。ブロック56に関して説明したとおり、本明細書で説明される方法とプログラム命令は、ノードの検出の後、微粒子分類に固有のアルゴリズムの使用を介して、或る粒子の実際のカテゴリ分類を特定する最終的な評価を提供するように構成されてもよい。

【0045】

一部のケースでは、ノードは、それらのノードが表すように特徴付けられている微粒子分類の測定パラメータ以外の属性によって特徴付けられる。ノードが、それらのノードが表すように特徴付けられている微粒子分類の測定パラメータだけによって決められる実施形態は、本明細書では、全く属性を有さないものとして参照されることが可能である。しかし、一部のケースでは、ノードは、それらのノードが表すように特徴付けられている微粒子分類の測定パラメータ、及びさらなる属性によって決められることがある。一部のケースでは、或るノードを決めるのに使用される属性には、広い範囲が含まれることが可能であり、したがって、或るノードが、ルックアップ・テーブル内で範囲に含むデータ・ポイントは、対応する微粒子分類の特徴付けよりも広い。属性の例には、他のノードと比べた、大きさ、向きパラメータ、又はロケーションが含まれることが可能である。

10

【0046】

一部の実施形態では、ノードは、単一の属性によって特徴付けられることが可能である。例えば、円の中心が、コース・ロケーションの中心であるものと想定される場合、半径を、ノードを決めるのに使用することができる。そのようなケースでは、ノードの半径内にあるデータ・ポイントを有する、全ての微粒子が、そのノードによって特徴付けられる。全てのノードの半径は、実質的に同一であることが可能であり、あるいは、代替として、ノードの少なくともいくつかは、異なる半径を有してもよい。他の実施形態では、2つ以上の属性が、各ノードに関連してもよい。例えば、2つ以上の大きさをノードを特徴付けるのに使用して、ノードの形状を決めることが可能である。例えば、属性は、例えば、円、楕円、正方形、又は長方形などの2次元の形状を決めることが可能である（楕円は、長軸及び短軸の大きさ、ならびに焦点ロケーションによって決められる）。加えて、属性は、例えば、球、直角プリズム、又は立方体などの、3次元の形状を決めることができる。他の複雑な形状は、2つ以上の属性も使用して決められて、ノードのデータ・ポイントの境界が決められることがある。また、他の属性は、（例えば、楕円の軸を、ルックアップ・テーブルの測定パラメータの軸と揃えさせるのではなく）ルックアップ・テーブル内のノードの向きを決めるのに使用されてもよい。別の例では、データ・セットの各パラメータに関して1つずつの、ノード当たり2つの属性を使用して、ノードの最小限度と最大限度が設定されてもよい。

20

30

【0047】

2次元のノード、及び3次元のノードについて以上に説明したが、本明細書で説明されるノードの特徴付けの長所の1つは、3次元以上のデータのグラフィック表現が、不可能である、又は現実的でない場合でさえ、特徴付けを、3次元を超えて、任意の次元数に容易に拡張することができることである。加えて、本明細書で説明されるノード/属性ベースの微粒子分類の利点は、データがグラフィックスで視覚化されなくてもよいことである。ビットマップ・ベースの従来分類方法では、データは、微粒子の母集団に対応する各領域に関する境界を生成するため、作成中にビットマップにおいてグラフィックスで表現されることが可能である。しかし、本明細書で説明されるノードの境界は、微粒子分類の測定値、及び/又はルックアップ・テーブル内で或る形状を形成する属性によって決められる。そのような境界の視覚化は、領域を作成するのに必要とされず、したがって、ノードのグラフィック表現は、必要とされない。

40

【0048】

図2のブロック56に戻ると、微粒子分類を示すアルゴリズムが、微粒子の母集団の特

50

性分布に基づいて決められる。前述したとおり、微粒子は、その微粒子が、ルックアップ・テーブルの識別されたロケーション内のノードに対応する微粒子母集団のメンバであるかどうかを判定することにより、或る事前に決めた分類内に分類される。より具体的には、方法は、図2のブロック58に進み、第1のデータ・セットが、ブロック54において識別されたルックアップ・テーブルのロケーションに関連する事前に決めたアルゴリズムに入るかどうかを判定することができる。図2に示されるとおり、第1のデータ・セットが、事前に決めたアルゴリズムに合うことを検出すると、方法は、ブロック60に進むことが可能であり、微粒子は、その微粒子分類内に分類される。そこから、粒子の分類の評価は、一部の実施形態では、ルックアップ・テーブルの識別されたロケーション内に配置されたノードの数にかかわらず、終了することが可能である。しかし、一部の実施形態では、プロセスは、ブロック62に進み、ルックアップ・テーブルの識別されたロケーション内に他の分類ノードが存在するかどうかを判定することが可能である。そのようなオプションが、ブロック60の後に分類プロセスを終了させるステップの代替として、そのようなオプションを区別するように、図2に破線によって表される。

10

20

30

40

50

【0049】

図2に示されるとおり、方法が、ブロック60から代替のパスに沿って進む場合、又は第1のデータ・セットが、事前に決めたアルゴリズムに合わない場合、方法は、ブロック62に進み、ルックアップ・テーブルの識別されたロケーション内に配置されたさらなるノードが存在するかどうかを判定する。他のノードを全く検出しなかった場合、プロセスは、ブロック64に進み、(ブロック60などにおいて)微粒子が分類されているかどうかを判定する。微粒子が分類されている場合、プロセスは、終了する。しかし、微粒子が、まだ分類されていない場合、微粒子は、ブロック66で棄却分類に分類され、プロセスは、その後、終了する。ブロック66で参照される棄却分類とは、一般に、知られている分類に容易に割り当てられることが可能でない粒子のカテゴリを指す。

【0050】

前述したとおり、本明細書で説明される方法とプログラム命令は、ルックアップ・テーブルの粗いロケーション内の複数のノードを有するテーブルを使用することに特に適用可能である。一部の実施形態では、ブロック10で獲得された第1のデータ・セットが、複数のノードのアルゴリズムを介して処理されて、微粒子に関する分類が特定される。特に、複数のノードに関連するアルゴリズムは、一部の実施形態では、その粒子に関する分類が特定されるまで、順次に処理される。そのような実施形態は、微粒子分類が相容れないケースに関して有利である可能性がある。他の実施形態では、複数のノードに関連する複数のアルゴリズムが、処理されて、データ・セットが、それらのノードに関連する分類の複数に合うかが判定される。そのようなケースでは、分類は、重なり合う特徴付けを有する。或る粒子が、複数のカテゴリ分類に分類される実施形態において、方法は、複数の事前に決めたアルゴリズムのいずれのアルゴリズムが、第1のデータ・セットに最もよく合うかどうかを判定し、その後、その粒子を、その単一の事前に決めたアルゴリズムに関連する微粒子分類内に分類整理することをさらに含む。代替として、方法は、その粒子を、複数の母集団のメンバとして分類整理することを、それらの母集団が相反しない場合に、行うことを含んでもよい。

【0051】

いずれにしても、ルックアップ・テーブルの識別されたロケーション内にさらなる分類ノードが存在すると判定すると、方法は、 n ファクタを1だけ増やして、ブロック56に戻り、第1のデータ・セットが、識別されたロケーション内の別のノードに関連する事前に決めたアルゴリズムに合うかどうかを判定する。その後、方法は、前述したとおり、ブロック58、60、62、64、66を経るよう進む。一般に、そのようなステップの構成は、1つ又は複数のノードを含む、又は全くノードを含まないルックアップ・テーブルのロケーションが微粒子を分類するために評価される。前述したとおり、方法は、微粒子を分類する時間が、サンプルに関する可能な全ての分類を評価する方法に比べて、短縮されるように、分類のサーチをいくつかの選定されたノードに有利に絞ることができる。

【 0 0 5 2 】

図 5 は、微粒子を分類するように構成されたシステムの例示的な実施形態を示す。図 5 は、一律の縮尺に従わずに描かれていることに留意されたい。特に、この図の諸要素のいくつかの要素のスケールは、それらの要素の特性を強調するように大きく誇張されている。システムのいくつかの要素は、簡明のために、この図に含められていない。図 5 で、システムは、微粒子 1 2 が流れるキュベット 1 0 の断面を通る面に沿って示される。一部の実施形態では、キュベットは、標準のフロー・サイトメータにおいて使用されるような、標準の石英キュベットである。しかし、他の任意の適切なタイプの目視チャンバ又は送出チャンバを、分析のためにサンプルを送出するのに使用することができる。

【 0 0 5 3 】

システムは、光源 1 4 を含む。光源 1 4 は、レーザなどの、当技術分野で知られている任意の適切な光源を含む。光源は、青の光、又は緑の光などの 1 つ又は複数の波長を有する光を放出するように構成される。光源 1 4 は、微粒子がキュベットを流れるにつれ、微粒子に光を当てるように構成される。このように光を当てることにより、微粒子が、1 つ又は複数の波長又は波長域を有する蛍光を放出させられる。一部の実施形態では、システムは、光源からの光を微粒子上、又は流路上に集束させるように構成された 1 つ又は複数のレンズ（図示せず）を含む。また、システムは、複数の光源を含んでもよい。一部のケースでは、光源は、異なる波長又は波長域を有する光（例えば、青の光及び緑の光）を微粒子に当てるように構成される。一部の実施形態では、光源は、異なる方向で微粒子に光を当てるように構成される。

【 0 0 5 4 】

微粒子から前方に散乱された光を、折り畳みミラー 1 8、又は別のそのような光方向付け構成要素によって検出システム 1 6 に向ける。代替として、検出システム 1 6 が、前方に散乱された光の経路に直接に置かれてもよい。このようにして、折り畳みミラー、又は他の光方向付け構成要素は、システムに含められないことも可能である。一部の実施形態では、前方に散乱された光は、図 5 に示されるとおり、光源 1 4 による照明の方向から約 1 8 0 ° の角度で微粒子によって散乱された光である。前方に散乱された光の角度は、照明の方向から正確に 1 8 0 ° でなく、したがって、光源からの入射光は、検出システムの感光面に当たらない。例えば、前方に散乱された光は、照明の方向から 1 8 0 ° より小さい、又は 1 8 0 ° より大きい角度で微粒子によって散乱された光（例えば、約 1 7 0 °、約 1 7 5 °、約 1 8 5 °、又は約 1 9 0 ° の角度で散乱された光）である。

【 0 0 5 5 】

また、照明の方向から約 9 0 ° の角度で微粒子によって散乱された光も、収集される。一実施形態では、この散乱された光は、1 つ又は複数のビーム・スプリッタ又はダイクロイック・ミラーによって複数の光線に分離される。例えば、照明の方向に約 9 0 ° の角度で散乱された光が、ビーム・スプリッタ 2 0 によって異なる 2 つの光線に分離される。この 2 つの異なる光線が、ビーム・スプリッタ 2 2、2 4 によって再び分離されて、異なる 4 つの光線とされる。これらの光線のそれぞれは、1 つ又は複数の検出器を含む異なる検出システムに向けられる。例えば、その 4 つの光線の 1 つが、検出システム 2 6 に向けられる。検出システム 2 6 は、微粒子によって散乱された光を検出するように構成される。

【 0 0 5 6 】

検出システム 1 6 及び / 又は検出システム 2 6 によって検出された散乱光は、概ね、光源によって光が当てられる微粒子の体積に比例する。したがって、検出システム 1 6 の出力信号、及び / 又は検出システム 2 6 の出力信号を使用して、照明ゾーン又は検出ウインドウの中にある微粒子の直径及び / 又は体積が算出される。さらに、検出システム 1 6 及び / 又は検出システム 2 6 の出力信号を使用して、一緒にくっついた、又はほぼ同時に照明ゾーンを通過する複数の微粒子が識別される。したがって、そのような微粒子が、他のサンプル微粒子や検定微粒子から区別される。さらに、検出システム 1 6 及び / 又は検出システム 2 6 の出力信号を使用して、サンプル微粒子と検定微粒子が区別されることも可能である。

10

20

30

40

50

【0057】

その他の3つの光線は、検出システム28、30、32に向けられる。検出システム28、30、32は、微粒子によって放出された蛍光を検出するように構成される。検出システムのそれぞれは、異なる波長、又は異なる範囲の波長の蛍光を検出するように構成される。例えば、それらの検出システムの1つは、緑の蛍光を検出するように構成される。検出システムの別の1つは、黄-橙色の蛍光を検出するように構成され、残りの検出システムは、赤の蛍光を検出するように構成される。一部の実施形態では、スペクトル・フィルタ34、36、38がそれぞれ、検出システム28、30、32に結合される。スペクトル・フィルタは、検出システムが検出するように構成された波長以外の波長の蛍光を阻止するように構成される。さらに、1つ又は複数のレンズ(図示せず)が、検出システムのそれぞれに光学的に結合される。それらのレンズは、散乱された光、又は放出された蛍光を、検出器の感光面上に集束させるように構成される。

10

【0058】

検出器の出力電流のそれぞれは、その検出器に当たる蛍光に比例し、電流パルスを提供する。この電流パルスが、電圧パルスに変換され、ローパス・フィルタリングされ、次いで、A/D変換器によってデジタル化される。この変換、フィルタリング、デジタル化は、当技術分野で知られている任意の適切な構成要素を使用して実行される。後段で説明するとおり、サンプル微粒子の識別を特定するのに使用される検出システム(例えば、検出システム28及び30)は、APD(アバランシェ・フォトダイオード)、PMT(光電子増倍管)、又は別の光検出器である。微粒子の表面で生じる反応を識別するのに使用される検出システム(例えば、検出システム32)は、PMT、APD、又は別の形態の光検出器であることが可能である。

20

【0059】

図5のシステムは、異なる染色特性を有する微粒子を区別するために2つの検出ウィンドウを有する2つの検出システムを含むものとして示され、以下に説明されるが、システムは、2つより多くのそのような検出ウィンドウ(すなわち、3つの検出ウィンドウ、4つの検出ウィンドウなど)を含んでもよいことを理解されたい。そのような実施形態では、システムは、さらなるビーム・スプリッタや、他の検出ウィンドウを有するさらなる検出システムを含むことが可能である。加えて、スペクトル・フィルタ及び/又はレンズが、さらなる検出システムのそれぞれに結合されてもよい。別の実施形態では、システムは、微粒子の表面で反応させられる異なる物質を区別するように構成された2つ以上の検出システムを含む。異なる反応物質は、微粒子の染色特性とは異なる染色特性を有する。

30

【0060】

また、システムは、プロセッサ40も含む。プロセッサ40は、1つ又は複数の伝送媒体、及び、オプションとして、プロセッサと検出器の間に置かれた1つ又は複数の構成要素によって検出器に結合される。例えば、プロセッサ40は、伝送媒体42によって検出システム26に結合される。伝送媒体には、当技術分野で知られている任意の適切な伝送媒体が含まれ、「有線」部分と「無線」部分が含まれる。プロセッサは、一例では、蛍光の明るさを表す数値を提供するパルス下の領域を組み込むように構成されたDSPを含む。また、プロセッサは、本明細書で説明される実施形態のステップの1つ又は複数を実行するように構成される。

40

【0061】

一部の実施形態では、微粒子によって放出される蛍光から生成された出力信号を使用して、微粒子の識別、及び微粒子の表面で生じる反応についての情報が特定される。例えば、検出システムのうち2つのシステムの出力信号を使用して、本明細書で説明されるとおり、微粒子の識別が特定され、残りの検出システムの出力信号を使用して、微粒子の表面で生じている、又は生じた反応が特定される。したがって、検出器とスペクトル・フィルタの選択は、微粒子に組み込まれる、又は結合される色素のタイプ、及び/又は測定されている反応(すなわち、反応に関与する反応物質に組み込まれた、又は結合された色素)に応じて、異なる。検出システム16、26、28、30、32によって生成された値が

50

、本明細書で説明される方法において使用されてもよい。

【0062】

図5に示されるシステムは、本明細書で説明される実施形態に従って微粒子を分類するように構成される。一部の実施形態では、システムは、記憶媒体44を含む。記憶媒体44は、ルックアップ・テーブル46とともに、プログラム命令45も含む。記憶媒体及びルックアップ・テーブルは、本明細書で説明されるとおり構成される。一部の実施形態では、プロセッサ40は、ルックアップ・テーブル46を、微粒子に関して獲得されたデータと組み合わせて使用して、微粒子を分類するように構成される。データが、本明細書で説明されるとおり獲得される。このようにして、測定システムのプロセッサは、本明細書で説明されるとおり、微粒子を分類するように構成される。代替として、スタンドアロンのコンピュータ・システムのプロセッサなどの、実際には、測定システムの一部ではないが、測定システムに結合された（例えば、伝送媒体によって）プロセッサが、本明細書で説明されるとおり、微粒子を分類するように構成される。

10

【0063】

本明細書で説明される方法のような方法を実施するプログラム命令は、伝送される、又は記憶媒体（例えば、記憶媒体44）上に格納される。記憶媒体には、読み取り専用メモリ、ランダム・アクセス・メモリ、磁気ディスク又は光ディスク、あるいは磁気テープが含まれるが、以上には限定されない。或る実施形態では、プロセッサ40のようなプロセッサが、前述した実施形態によるコンピュータによって実施される方法を実行するプログラム命令を実行するように構成される。プロセッサは、パーソナル・コンピュータ・システム、メインフレーム・コンピュータ・システム、ワークステーション、ネットワーク・アプリケーション、インターネット機器、PDA（パーソナル・デジタル・アシスタント）、DSP（デジタル・シグナル・プロセッサ）、FPGA（フィールド・プログラマブル・ゲート・アレイ）、又はその他を含め、様々な形態をとることが可能である。一般に、「コンピュータ・システム」という用語は、メモリ媒体から命令を実行する、1つ又は複数のプロセッサを有する任意のデバイスを包含するように広く定義される。プログラム命令は、とりわけ、プロシージャ・ベースの技術、コンポーネント・ベースの技術、及び/又はオブジェクト指向技術を含め、様々な仕方のいずれで実施されてもよい。例えば、プログラム命令は、所望に応じて、ActiveXコントロール、C++オブジェクト、Java（登録商標）Beans、Microsoft Foundation Class（「MFC」）、又は他の技術もしくは方法を使用して実施されることが可能である。

20

30

【0064】

本発明は、微粒子を分類するための方法、データ構造、システムを提供すると考えられていることは、本開示を利用する当業者には理解されよう。本発明の様々な態様のさらなる変形形態、代替の実施形態が、以上の説明に鑑みて当業者には明白となる。したがって、以上の説明は、単に例示的であるものと解釈されるべきであり、本発明を実施する一般的な仕方を当業者に教示することを目的としている。本明細書で図示され、説明される本発明の形態は、現在、好ましいとされる実施形態であるものと解釈されるべきであることを理解されたい。本発明の説明を利用した後、当業者には全て明白となるとおり、要素及び材料が、本明細書で図示され、説明されるものに代用されることが可能であり、部分及びプロセスが、逆転されることが可能であり、本発明のいくつかの特徴が、独立に利用されることが可能である。添付の特許請求の範囲に記載されるとおり、本発明の趣旨及び範囲を逸脱することなく、本明細書で説明される要素に変更が加えられることが可能である。

40

【図面の簡単な説明】

【0065】

【図1】微粒子がメンバであることが可能な母集団に対応する分類空間を含む2次元グラフである。

【図2】微粒子を分類するための方法を示す流れ図である。

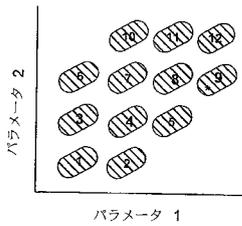
50

【図3】ルックアップ・テーブルの様々な実施形態を示す概略図である。

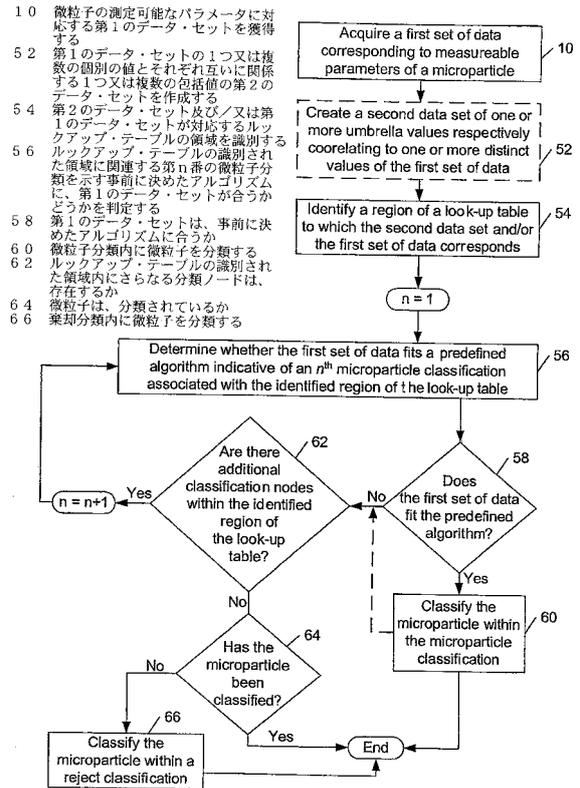
【図4】ルックアップ・テーブルの様々な実施形態を示す概略図である。

【図5】微粒子を分類するように構成されたシステムの一実施形態を示す概略図である。

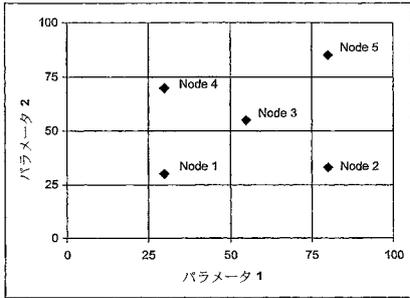
【図1】



【図2】

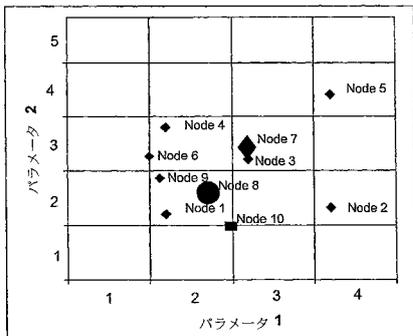


【 図 3 】



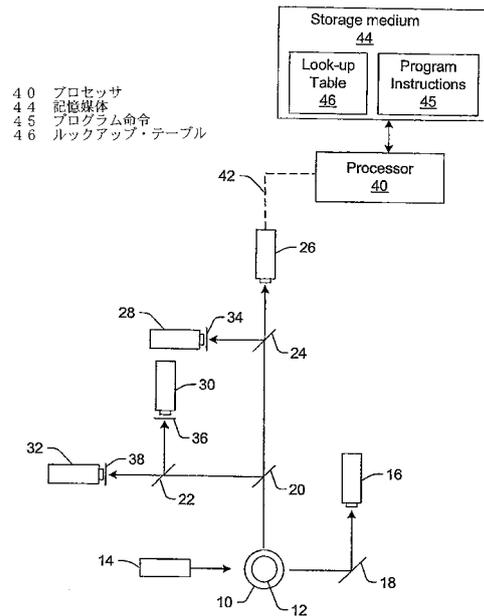
node: ノード

【 図 4 】



node: ノード

【 図 5 】



- 4 0 プロセッサ
- 4 4 記憶媒体
- 4 5 プログラム命令
- 4 6 ルックアップ・テーブル

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/US2006/029806
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. G06F19/00 ADD. G01N15/14		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) G01N G06F		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data, INSPEC		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2003/182068 A1 (BATTERSBY BRONWYN J [AU] ET AL) 25 September 2003 (2003-09-25) figures 2-4, 43, 44, 48 paragraphs [0002], [0015], [0017], [0022], [0025], [0031], [0040], [0048] - [0067]	1-20
X	WO 00/67894 A2 (AXYS PHARM INC [US]; STEWART MICHAEL [US]; NANTHAKUMAR ALAGANADAN [US]) 16 November 2000 (2000-11-16) page 2, line 10 - page 3, line 23 page 7, lines 23-34 page 12, line 20 - page 21, line 7 page 24, line 5 - page 26, line 20 figures 2,3	1-20
----- /-----		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		
<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the International search		Date of mailing of the international search report
28 November 2006		06/12/2006
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-8016		Authorized officer Godzina, Przemyslaw

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2006/029806

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2003/009470 A1 (LEARY JAMES F [US]) 9 January 2003 (2003-01-09) figures 1-4,8 paragraphs [0003], [0004], [0008] - [0016], [0047], [0063], [0088] - [0092], [0101], [0125] - [0132] claims 1,28,46	1-20
X	US 5 627 040 A (BIERRE PIERRE [US] ET AL) 6 May 1997 (1997-05-06) abstract column 3, line 13 - column 4, line 36	1-20
X	US 2004/059519 A1 (CHANDLER VAN S [US] ET AL) 25 March 2004 (2004-03-25) abstract figures 1-5,7-9,14,45 paragraph [0139]	1-20
X	US 2005/123445 A1 (BLECKA LAWRENCE [US] ET AL) 9 June 2005 (2005-06-09) figures 1,7 paragraph [0106]	1-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/029806

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2003182068	A1	25-09-2003	NONE
WO 0067894	A2	16-11-2000	AU 4710800 A 21-11-2000
US 2003009470	A1	09-01-2003	NONE
US 5627040	A	06-05-1997	AT 151546 T 15-04-1997 DE 69218912 D1 15-05-1997 DE 69218912 T2 09-10-1997 EP 0554447 A1 11-08-1993 ES 2102518 T3 01-08-1997 JP 2581514 B2 12-02-1997 JP 6501106 T 27-01-1994 WO 9305478 A1 18-03-1993
US 2004059519	A1	25-03-2004	US 6449562 B1 10-09-2002
US 2005123445	A1	09-06-2005	NONE

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 ロス, ウェイン・ディ

アメリカ合衆国・78641・テキサス州・リンドラー・ハニカム シイティ・15005