

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2009-145355
(P2009-145355A)

(43) 公開日 平成21年7月2日(2009.7.2)

(51) Int. Cl.	F I			テーマコード (参考)
GO 1 N 1/04 (2006.01)	GO 1 N 1/04	M	2 G O 5 2	
B 8 2 B 1/00 (2006.01)	B 8 2 B 1/00		2 H O 5 2	
B 8 2 B 3/00 (2006.01)	B 8 2 B 3/00			
GO 1 N 15/02 (2006.01)	GO 1 N 15/02	A		
GO 2 B 21/32 (2006.01)	GO 2 B 21/32			
審査請求 有 請求項の数 18 O L (全 14 頁) 最終頁に続く				

(21) 出願番号 特願2008-334457 (P2008-334457)
 (22) 出願日 平成20年12月26日 (2008.12.26)
 (62) 分割の表示 特願2003-528072 (P2003-528072) の分割
 原出願日 平成14年9月11日 (2002.9.11)
 (31) 優先権主張番号 09/951, 117
 (32) 優先日 平成13年9月13日 (2001.9.13)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 503449775
 ユニヴァーシティ・オヴ・シカゴ
 アメリカ合衆国イリノイ州60637, シカゴ, サウス・エリス・アヴェニュー 5640, スウィート 405
 (74) 代理人 100099623
 弁理士 奥山 尚一
 (74) 代理人 100096769
 弁理士 有原 幸一
 (74) 代理人 100107319
 弁理士 松島 鉄男
 (72) 発明者 グライア, デイヴィッド・ジー
 アメリカ合衆国イリノイ州60614, シカゴ, ノース・リンカーン・パーク・ウェスト 1960

最終頁に続く

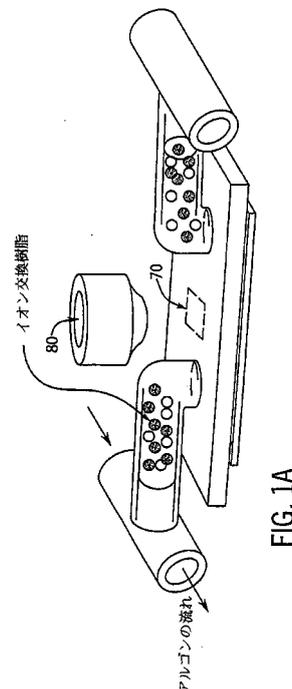
(54) 【発明の名称】 光ピンセットの静止したアレイにより粒子を横方向に偏向及び分離するための装置及び方法

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 光ピンセットの静止したアレイを用いて、粒子の流れを横方向に偏向及び/又は分離する方法及び装置を提供する。

【解決手段】 格子定数が対象とする粒子の寸法よりも大きい光ピンセットのアレイでは、外力によりアレイを通過して駆動される粒子はアレイのトラップと別の相互作用を受ける。外力に対してトラップのアレイの角度を変更することによって、粒子のアレイ内でのトラップからトラップへ移動は外力の方向から離れるようにバイアスを加えることができ、これにより、粒子の選択的な偏向及び/又は分離を行うことができる。

【選択図】 図 1 A



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

バイアス源（117）からの外力によって粒子（113）をアレイ（110）を通過するように駆動し、トラッピング力が外部の駆動力よりも大きい場合は、粒子は拘束され、外力が大きい場合は粒子の軌跡に沿ってアレイを流れて、トラップの軸を外力の方向に回転させる場合は、粒子の移動を外力の方向から離れるように制御して粒子を変更させる装置であって、

複数の粒子のソースと、

前記複数の粒子に加えらる、外部のバイアス力のソースからの外部のバイアス力と、光ピンセットの各々に対応付けられたトラッピング力であって、所望の粒子の偏向が実現されるように前記バイアス力に対して選択されるトラッピング力を有する複数の光ピンセットを含む光ピンセットのアレイにおいて、前記光ピンセットのアレイは、前記外部のバイアス力のソースにより発生した前記バイアス力の方向に対する傾斜角に向けられ、前記傾斜角は前記粒子の適切な横の偏向角度および速度を選択することが可能となるように前記バイアス力および前記トラッピング力を受けて調整され、前記偏向角度は粒子が処理された媒体の屈折率に対する粒子の屈折率、粒子の形状、粒子の面電荷密度、誘電率、磁化率及び粒子の界面化学の少なくとも1つにより変化するように光ピンセットのアレイと、
を備えることを特徴とする装置。

10

【請求項 2】

20

請求項 1 に記載の装置であって、前記傾斜角が粒子の流速を最適にするように選択されることを特徴とする装置。

【請求項 3】

請求項 1 に記載の装置であって、前記光ピンセットのアレイが、回折光学素子によって形成される複数の光学的ポテンシャルエネルギー井戸を含み、前記光学的井戸のそれぞれが、所望のポテンシャルエネルギー井戸の深さを確立するための指定された光の輝度を有し、前記外部のバイアス力に対して選択された傾斜角を確立するためのパターンで配列されることを特徴とする装置。

【請求項 4】

30

請求項 3 に記載の装置であって、前記光ピンセットのアレイが、前記複数の光ピンセットを用いて異なる寸法の粒子を処理するために、異なる強度を含むことを特徴とする装置。

【請求項 5】

請求項 1 に記載の装置であって、前記外部のバイアス力が、前記外部のバイアス力の方向から粒子の偏向角度を修正するように調整されることを特徴とする装置。

【請求項 6】

請求項 1 に記載の装置であって、粒子の運動の制御が前記光ピンセットを形成するためにレーザ光の輝度を変化させるレーザビームの光源によって得られることを特徴とする装置。

【請求項 7】

40

請求項 6 に記載の装置であって、適当なレーザ光の輝度を選択することによって、大きな粒子を小さい粒子から選択的に分離することができることを特徴とする装置。

【請求項 8】

請求項 1 に記載の装置が、前記粒子をさらに偏向するために前記光ピンセットアレイの別の段階をさらに含むことを特徴とする装置。

【請求項 9】

請求項 1 に記載の装置であって、前記粒子がコロイド粒子、高分子、生物学的細胞、生物学的小器官、染色体、及びその混合体から成るグループから選択されることを特徴とする装置。

【請求項 10】

50

粒子の動きを制御する方法であって、
 粒子に流れを与えるステップと、
 前記粒子に外部のバイアス力を加えるステップと、
 光の勾配のアレイを形成することによって、前記外部のバイアス力の方向に対して傾斜した角度を有する回折光学素子を適用することによって形成される光ピンセットのアレイを作るステップと、
 を含むことを特徴とする方法。

【請求項 11】

請求項 10 に記載の方法が、前記光ピンセットのアレイを作るために使用されるレーザービームの輝度を変化させるステップをさらに含み、これにより、前記粒子の流れを制御することを特徴とする方法。

10

【請求項 12】

請求項 10 に記載の方法が、前記外部のバイアス力の強度および光ピンセットのアレイ強度の少なくとも 1 つを変更するステップをさらに含み、これにより、前記粒子の流れを制御することを特徴とする方法。

【請求項 13】

請求項 10 に記載の方法であって、前記粒子が寸法、形状、面電荷密度、電荷、磁化率、磁化能率、誘電率、及び前記外部のバイアス力、レーザービームの輝度及び前記光ピンセットのアレイの強度の少なくとも 1 つに対応して変化できる線形及び非線形の光学特性の少なくとも 1 つに対して範囲を有し、これにより、前記粒子に対する偏向角度の範囲を作

20

【請求項 14】

請求項 10 に記載の方法であって、前記傾斜角が前記粒子の流速および横方向の偏向を変化するように調整されることを特徴とする方法。

【請求項 15】

請求項 10 に記載の方法であって、偏向が連続的に発生することを特徴とする方法。

【請求項 16】

請求項 10 に記載の方法であって、レーザー光が前記光ピンセットのアレイを形成するために回折光学素子に提供され、前記レーザー光の波長が粒子の動きを制御するように調整されることを特徴とする方法。

30

【請求項 17】

請求項 10 に記載の方法であって、前記光ピンセットのアレイ、前記外部のバイアス力及び傾斜角の少なくとも 1 つが、粒子が流れるときに動的に変更されることを特徴とする方法。

【請求項 18】

請求項 10 に記載の方法であって、前記粒子がコロイド粒子、高分子、生物学的細胞、生物学的小器官、染色体、及びその混合体から成るグループから選択されることを特徴とする方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

40

【0001】

本発明は、国立科学財団によって与えられた交付番号 DMR - 9730189 のもとで、また交付番号 DMR - 9880595 のもとで国立科学財団の MRSEC プログラムを通して、米国政府の支援によりなされたものである。米国政府も本発明に対して一定の権利を有している。

【0002】

【発明の分野】

本発明は、全体的に、粒子の分別を実現するシステム及び方法に関する。より詳細には、本発明は光トラップの静止したアレイを使用して粒子の横方向の分別及び / 又は分離を実現するシステム及び方法に関する。

50

【背景技術】

【0003】

限定された環境の中で粒子を分別することができる多数の技術が、従来から知られている。例えば、そのような技術の1つには、DNAを分離するための二次元格子の障害物又は障壁から成る微細加工されたふるいを使用することが含まれる。障害物又は障壁を非対称的に配置することにより、ふるいを通過するDNA分子のブラウン運動が修正され、その結果として粒子は存在するDNAのそれぞれの拡散係数に依存する経路を流れるようにされる。この技術は適度に効率的ではあるが、多数の制約がある。例えば、格子が微細加工されているため、全体的な構造は分別される粒子の種類及び寸法を調整することができない。さらに、そのような格子は詰まる傾向があるため、システムを水で洗い流して再始

10

【0004】

さらに、粒子を分別するための多くの従来技術は、印加された力の方向に沿って様々な断片を物理的に分離してしまう。このため、それらの技術はサンプルを不連続に一括処理することになり、連続的に動作しない。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

従って、本発明の目的は、調整可能で連続的な流れている粒子を横方向に偏向するための改良されたシステム及び方法を提供することである。

20

【0006】

本発明の別の目的は、粒子が容易に詰まることがない、横方向に偏向する粒子に対する改良されたシステム及び方法を提供することである。

【0007】

本発明のさらに別の目的は、粒子を精製及び分離するために使用できる改良されたシステム及び方法を提供することである。

【0008】

本発明のさらに別の目的は、蛋白質を精製及び分離するために使用できる、粒子を横方向に偏向するための改良されたシステムを提供することである。

【0009】

本発明の別の目的は、寸法、形状、誘電率、面電荷密度、磁化率、非線形の光学的特性、及び屈折率によって、小さい粒子を物理的に分離できる改良されたシステムを提供することである。

30

【0010】

本発明のさらに別の目的は、流れている粒子を横方向に偏向するための、可動部品の数を最小にした改良されたシステム及び方法を提供することである。

【0011】

本発明のさらに別の目的は、染色体を分離するために使用できる、粒子を横方向に偏向するための改良されたシステム及び方法を提供することである。

【0012】

本発明のさらに別の目的は、DNAを大きさで分類するために使用できる、粒子を横方向に偏向するための改良されたシステム及び方法を提供することである。

40

【0013】

本発明の別の目的は、高分子及び/又はナノクラスター(nanocluster)又は多のナノサイズの材料を精製及び/又は分離するために使用することもできる、粒子を横方向に偏向するための改良されたシステム及び方法を提供することである。

【0014】

本発明のさらなる利点及び特徴は、下記の明細書、特許請求の範囲及び本発明の好ましい実施形態を示している図面から明らかになるであろう。

【課題を解決するための手段】

50

【 0 0 1 5 】

本発明の実施形態を明らかにするために、本発明の1つの実施形態の方法論及び機能が説明される。この実施形態を説明する方法は、当業者に本発明の動作を説明する1つの厳密な方法であるが、別の説明を使用して本発明の実施形態を特徴付ける同じ結果を説明することもできる。従って、本発明は下記の明細書及び図面によるその動作の説明に限定されるものではない。

【 0 0 1 6 】

本発明を包括的に理解するために、図1Aに示すようなホログラフィック光ピンセットシステム10及び結果として生ずる個々の光ピンセット112の正方形のアレイ110を考えることが役に立つ。システム10はレーザビーム20を含む。このレーザビーム20は、回折光学素子30を通過し、次にリレーレンズ40により処理され、ダイクロイックミラー50で反射される。次にレーザビーム20は対物レンズ60によって光トラップの中に集束される。この光トラップ(図示せず)はサンプルチャンバ70の中に形成され、トラップされた粒子のアレイ(図示せず)は、コンデンサレンズ80、対物レンズ60、ビデオアイピース(video eyepiece)85及び電荷結合素子のカメラ90を含む従来の光顕微鏡システムによって観察される。

10

【 0 0 1 7 】

このようにして光ピンセットシステム10は、図1Bに示すように、個別の光ピンセット112の正方形のアレイ110を生成する。これらの光ピンセット112は、これに限定されるわけではないが、光ピンセット112間の距離が対象とする粒子113の大きさよりも一般にいくらか大きな格子定数を示す。バイアス源117からの外力によってアレイ110を通過するように駆動された粒子113は、アレイ110の個々のトラップ112との別の相互作用を受ける。トラッピング力が外部の駆動力よりもかなり大きい場合は、粒子113は拘束されることになる。他方、外力の方が大きい場合は、粒子113はほとんど攪乱されることなく粒子の軌跡に沿ってアレイ110を流れて流れる。好ましい実施形態は、外力がサンプル内の全ての粒子113に対してトラッピング力を超えるが、サンプルの異なる断片に対しては程度が異なるような、中間の方式で動作する。

20

【 0 0 1 8 】

これらの条件のもとで、外力により粒子113はトラップ112の1つから別のトラップに移動され、特定の粒子113の特性の場合には、光トラップ112と外力との相対的な強弱度によって、時折ある期間停止する。外力がトラッピングアレイ110の主軸と整列する場合、結果として生ずる移動の軌跡はこの外力と整列される。他方、トラップの軸が外力の方向に対して回転される場合は、粒子の移動を外力の方向から離れるようにバイアスすることができる。そのような偏向は、タイプII形の超伝導体を通して流れる磁束量子についてのコンピュータシミュレーションの中で示されており、周期的なジョセフソン接合のアレイにおいて横方向の電圧の勾配が現れることから間接的に推論されてきた。2つの理由、すなわち、(1)正及び負の変位は等しい確率で起こり得ること又は(2)粒子はアレイを流れて斜めにジャンプし、[11]方向に固定されること、の1つのために、アレイが45°まで回転すると、正味の偏向はゼロに戻る。

30

【 0 0 1 9 】

図3及び図4は、外部のバイアス力の方向116に対して傾斜角 θ を有する(図1Cも参照のこと)トラップ112のアレイ110を流れて移動する個々の粒子を図示又は説明する全般的な図面である。図3及び図4から分かるように、アレイ110の相対的な傾斜角 θ に基づいて、個々の粒子113を正及び負の両方の横方向に偏向することができる。

40

【 0 0 2 0 】

図2Aは、光トラップすなわち光ピンセット112の各々の間隔が約2.4 μm の、光ピンセット112の10 \times 10のアレイ110を通過する、直径が1.5 μm の球形のシリカ粒子113の軌跡115を有するシステム10を使用する場合の実施例を示す。「y」軸は約53 μm 、「x」軸は約78 μm を表示する。この図面では、圧力勾配により、粒子113が左から右に約30 μm /秒の速度で駆動されている。アレイ110の傾斜角

50

がほぼゼロ度の場合は、粒子 1 1 3 はほとんど横方向に移動せずに軌跡（左から右）の中に固定される。図 2 A ~ 図 2 D に示す測定された粒子の軌跡も、左から右に方向付けられた印加された流れの方向に向けられている。

【 0 0 2 1 】

このため、図 2 A は、流れが [1 0] の格子方向に沿って整列した約 1 0 0 0 個の球体（粒子 1 1 3）の軌跡を示す。粒子 1 1 3 はアレイの境界を約 3 μm 超えて伸びる領域からピンセット 1 1 2 の行の中に引かれて、その後 [1 0] の行に最後まで従う。横方向の変動はトラッピング電位によって大いに抑制され、一方粒子の長手方向の動きは、個々の光電位井戸の中での短い不規則な休止によってのみ中断される。粒子 1 1 3 が横方向のジャンプを行うために必要な時間は、粒子 1 1 3 が [1 0] の行をほとんど離れない縦方向のジャンプの間隔よりもはるかに大きい。この粒子の軌跡に対する個別のトラッピング電位の影響により、運動的に固定された状態が構成される。粒子 1 1 3 がピンセット 1 1 2 の配列を通して移動すると、それらは大きな流れに戻り、それらの軌跡は最終的には拡散を通して互いの中に不明確になってしまう。

10

【 0 0 2 2 】

回折光学素子 3 0 を角度 回転させると、トラップの特性を変えることなく、流れの方向に対してピンセット 1 1 2 のパターンも回転する。図 2 B は、流れに対して $\theta = 5^\circ$ に向けられた光ピンセット 1 1 2 を使用した同じサンプルを示す。図 2 A と同様に、粒子の軌跡は、アレイの [1 0] の行に接近して固定されたままである。しかしながら、図 2 A の実施例とは異なり、この場合、軌跡は流れの方向から離れるように整然と偏向される。この偏向はアレイの下流側にはっきりした影を残す。このアレイでは、横にそれる粒子 1 1 3 はわずかである。

20

【 0 0 2 3 】

さらに回転すると、アレイの影響が著しく変化する。図 2 C は、他の条件は変えずに、 $\theta = 37^\circ$ まで回転させたアレイを示す。正の偏向に対する下記の [1 0] 格子の行ではなく、粒子 1 1 3 はここでは [1 1] 格子の方向に固定されて、後退する偏向を受ける。この [1 0] から [1 1] への固定された状態の交差は、異なる局所的な電位エネルギーのランドスケープ (potential energy landscape) を反映し、粒子 1 1 3 は異なる方向に沿うような強制を受ける。22.5° の幾何学的に決定された交差点を超える或るしきい値の角度では、[1 1] 移動に対するジャンプ比率は、粒子 1 1 3 が斜めの軌跡に固定されるような十分大きなマージンによって [1 0] 移動の比率を超える。図 2 D に示すように、なおさらに $\theta = 45^\circ$ まで回転させると偏向の程度が減少し、一方 [1 1] 格子方向に対する軌跡の整列が向上される。

30

【 0 0 2 4 】

運動学的に固定された状態は、回転が大きくなると移動特性に対する影響が長手方向の移動におけるプラトーのデビル階段 (Devil's staircase) を形成すると予想されるような階層を形成すると信じられている。[1 0] 及び [1 1] 方向に固定された状態に対する発明者らの観察は、これらの階層の主要なプラトーに対応する。

【 0 0 2 5 】

発明者らは、回転角度 θ を単調に増加することにより変化する横方向の偏向のサインも観察する。このことは、磁界が増加すると周期的に変調される二次元の電子ガスのホール係数 (Hall coefficient) に対するサインの変化が予測されないような他のシステムとは異なっている。実際にそのようなサインの逆転が電子システムの簡単なパターンニングによって得られるならば、その効果は有利なものであり、磁気データの検索の中で広範にわたるアプリケーションを持つことができるであろう。

40

【 0 0 2 6 】

図 5 のデータ点及び接続する実線は、システム 1 0 の中で粒子 1 1 3 が受ける加えられたトラッピング力が比較的強い場合に粒子 1 1 3 が得た相対的な横方向の速度を示している。他方、点線は、加えられた力 1 1 6 がトラッピング力よりも強い場合に、同じ粒子 1 1 3 に対して期待される横方向の偏向がない場合を示す。図 5 は、所定のレーザーパワー及

50

び外部の駆動力 116 に対して回転角度 を変えることによって、横方向の偏向の量及び方向を最適化することができることも示している。レーザパワーを減少させると、得ることができる最大の偏向を減らすことになり、レーザ 20 をオフにすると（図 1 A を参照のこと）偏向は起きなくなる。図 5 から分かるように、傾斜角 が約 0° 又は約 22.5° の場合は横方向の偏向は事実上ほとんどなく、また が約 45° の場合も偏向はない。しかしながら、傾斜角が約 22.5° の場合には横方向の偏向がないことにも注意されたい。実験に基づいたデータは、所定の粒子の寸法及びパワーの大きさに対して、最大量の横方向の偏向は傾斜角が約 17° に近付いたときに発生することを示している。傾斜角が約 22.5° を通過すると、粒子 113 の横方向の偏向方向は完全に変えられる。実験に基づいたデータは、この反対方向の最大の偏向は傾斜角が 30° に近付くときに発生することを示しているが、この最大の偏向は 17° で発生する最大の偏向よりもかなり小さい。向きに対して横方向の偏向が非単調的に依存することは明らかに消されている。中間及びより小さな角度における他の可能な固定の向きは、現在の寸法のシステムでは消散させることは難しい。基本的には、光ピンセット 112 のより大きなアレイを通して移動することは、他のシステムに対して予想されたデピルの階段に恐らく似通った、より広い範囲の固定された状態の階層を示すであろう。

10

20

30

40

50

【0027】

後で提供される実施例の中でより詳細に説明するが、本発明による受動的で光学的に誘導された横方向の偏向が、デモナイズドウォーター (demonized water) の中に分散された直径が $1.5 \mu\text{m}$ のコロイド状のシリカの球体の懸濁液の中で観察された。光ピンセット 112 の 10×10 のアレイが、標準的なホログラフィック光ピンセット (HOT) の光学縦列 (optical train) の中で、波長が 532 nm で 73 mW のレーザ光によって照射された固定したコンピュータで作った回折グレーティングを用いて作成された。粒子 113 は、密閉されたサンプルチャンバ 70 の中の平行なガラスの壁の間に収容された。流れは、サンプルチャンバ 70 を横切る圧力差を用いて作られた。 $78 \times 53 \mu\text{m}^2$ の視野全体の粒子の軌跡はデジタル化される前にビデオテープに記録され、従来から知られている画像分析技術を用いて分析された。

【0028】

横方向に偏向された粒子 113 は、本発明に基づいて様々な方法で収集することができる。これらの方法には、マイクロ流体チャネル (microfluidics channel) を使用する方法が含まれる。アレイによって偏向されない粒子 113 は、恐らく光トラップと強く相互に作用しないため又は外力とより強く相互作用し合うために偏向されず、このため収集されない。この区別する動作により、大きさ、対称性、長さ、及び光トラップのアレイの強度を含む制御パラメータを用いる、粒子の物理的な特性の非常に一般的な考えに基づいて、粒子 113 を分別することができる。図 2 A ~ 図 2 D に示した実施例では、外力が流体力学の抵抗によって与えられた。さらに、粒子の分離は、駆動力、レーザビームの強度、及び光の傾斜状態に対する感度に基づいて達成することができる。この場合、粒子の感度変数 (particle sensitive variable) は粒子の寸法、粒子の形状、誘電率、表面上の変化密度、磁化率、非線形光学特性、及び屈折率である。

【0029】

レーザの輝度を減らすこと又は外部の駆動力を増加することのいずれかによってトラップの抗力を低下することにより、何らかの方法で固定された粒子 113 は、ある行のピンセット 112 から次の行のピンセットへ一層容易に渡ることができる。これにより、所定の角度、従って、最大偏向の角度及び最大偏向それ自体に対して固定するモードの程度が、最後に何も残らなくなるまで減少される。このしきい値は、アレイの範囲とは無関係でなければならない。

【0030】

デピニング (depinning) 時の偏向の損失は、極めて一般的で連続的な分別技術に対する基礎を提供する。ピンセット 112 のアレイによってより強く影響された粒子 113 は、外力によってより強く駆動された粒子 113 よりも大きな角度で偏向することができ

た。例えば、半径 a だけが異なるコロイド状の球体の粒子 113 を検討する。波長以下の寸法の球体に加えられる光の傾斜力 (optical gradient force) は、約 a^3 として変化する。他方、周知のストークスの抗力 (Stokes drag) は、「 a 」として変化する。このため、粒子 113 を具体化するより大きな球体は、光ピンセット 112 によって不相応に影響されるが、より小さい粒子 113 は小さい偏向で通過することができる。従って、光ピンセット 112 のアレイ 112 をほぼ最適な偏向角度に向けて、移動状態の中に最大の粒子 113 を配置するように輝度を調整することにより、その最大の断片は何らかの方法で混合された流れから外れた横方向に偏向される。偏向された断片は、例えば、分離された断片を別個のマイクロ流体チャンネルに流し込むことによって連続的に収集することができる。偏向されない断片は、第 1 の段階の後に設けた別の光ピンセット 112 の段階によつて、さらに分別することができる。これらの別の段階は、段階的に変化する特性を有する 1 つのホログラフィック光ピンセットのアレイの中に一体化することさえもできる。

10

【0031】

印加した力の線に沿ってサンプルの断片を分離し、これにより、一度に別個の量の材料にのみ動作することができる連続的な分別により、ゲルの電気泳動法などの従来の方法に対して明白な利点が得られる。

【0032】

背景の中で説明したように、心合わせがずれた力の間の競合は、微細加工されたポストのアレイを通る電気泳動及び非対称の絡み合った電極から作られた二重電気泳動式ブラウンラチェット (dielectrophoretic Brownian ratchet) を通過する流れを含む、他の連続的な分別方式に適用されている。光学的な分別には、幾つかの利点がある。光ピンセット 112 のアレイは、レーザの輝度及びアレイの向きを変えることによって動的に再構成することができる。格子の定数及び対称性を調整して、当面の分離の問題に適合させることもできる。全ての粒子 113 に対して一定の障壁を示すポストとは異なり、光ピンセット 112 は様々な材料に対して著しく異なった影響を与えることができる。このため、波長を選択することにより、連続的な光学的分別に対する別の可能性が開かれる。さらに、これらの性能を決定する特性の全ては、動作中に連続的に変更することができる。目詰まりのような共通の故障モードは、同様に、トラップのアレイを機能停止することによって修復することができる。また、微細加工されたサンプルのチャンバによるシステムとは異なり、光学的分別はサンプルの取扱いが極めて簡単である、すなわち全ての分類は物質を分配するのではなく、光のパターンによって行われる。光の勾配によって媒介された分子の移動に対する最近の観察により、光ピンセット 112 のアレイ 110 を通る移動に基づいた分別は高分子の大きさに至るまで適用できると結論付けることができる。本願で説明された受動的で光学的にもたらされた横方向の偏向を実現する場合の力を率直に検討すると、その力は高い選択的な分別の能力を示している。

20

30

【0033】

前述した原理は、粒子 113 を 2 つの異なる流れのストリームの中に分離する方法として使用することができる。図 6 は、第 1 のサブチャンネル 122 及び第 2 のサブチャンネル 124 に分岐するマイクロ流体チャンネル 120 の実施例を示す。このマイクロ流体チャンネル 120 が第 1 及び第 2 のサブチャンネル 122 及び 124 に分かれる前に、光ピンセット 128 のアレイ 126 が外力からの流れ u に対して角度をずらして配置される。大きな粒子 130 及び小さい粒子 132 の両方がアレイ 126 を通過する場合、大きい粒子 130 は粒子の半径が大きいため、小さい粒子 132 よりも大きな横方向の偏向を受ける。この作用の結果、小さい粒子 132 は第 2 のサブチャンネル 124 の中にほぼ直線的に移動し、一方大きな粒子 130 は部分的にずれた第 1 のサブチャンネル 122 の中に移動する。

40

【0034】

このように、本発明の方法は各種の用途に使用することができる。これらの用途には、染色体の分離、粒子の種類や蛋白質の精製、及び DNA のサイジング処理が含まれるが、これらに限定されることはない。さらに、高分子及びナノクラスタを同様の方法で扱うことができる。その上、多数の角度をずらしたピンセット 112 のアレイを互いに直列に組

50

み込むこともできる。そのような配列では、粒子 1 1 3 をさらに分離することができる。

【 0 0 3 5 】

以下の実施例は全体的に本発明の幾つかの主要な内容を示すが、本発明はこれに限定されるものではない。

【 発明を実施するための最良の形態 】

【 0 0 3 6 】

[実施例]

図 1 に概略的に示された 1 つの好ましいシステムには、脱イオン化した水中に分散され、平行なガラス面の間の厚さ $15 \mu\text{m}$ の水平な層に閉じ込められた直径が $1.5 \mu\text{m}$ のシリカの球体 (Bangs Labs) が含まれる。これらの球体の濃度は水よりもかなり高く、サンプル用コンテナの下側の壁の上の約 $2 \mu\text{m}$ の単一層内に容易に沈殿する。サンプルの容器の端部は密閉されて、流路を形成する。上側のガラスの壁を通る穴に接続された 2 つのガラスのチューブは、サンプルの体積へのアクセスを行うと共に、コロイド、水及び清浄な混合ベッド (clean mixed-bed) のイオン交換樹脂に対するリザーバとしての働きをする。チューブの端部は、加湿されたアルゴンガスの連続した流れに接続される。流れの一方を閉鎖することにより圧力の不均衡が発生し、これによりコロイドはサンプルチャンバを通過し、Olympus社のIMT-2形の顕微鏡のベース上に設置された $100 \times \text{NA} 1.4$ のオイルに浸漬された対物レンズの $75 \times 58 \mu\text{m}^2$ の視野を通過するように駆動される。アルゴンの流れを制御することにより、1 時間以上にわたって最大 $100 \mu\text{m}/\text{秒}$ の速度でコロイドを移動させることができる。

10

20

【 0 0 3 7 】

個々の球体の面内の動きは、精密なデジタルビデオ顕微鏡技術を用いて、間隔が $1/60$ 秒で 10nm の分解能で追跡される。その結果として生じる軌跡データにより、光を用いて作られた電位エネルギーのランドスケープを通して球体の進行をモニタすることができる。

【 0 0 3 8 】

光学的な位置ランドスケープは、ホログラフィック光ピンセット技術に基づいている。この技術では、1 つの光ビームがコンピュータで作成した回折ビームスプリッタを用いて、光トラップの任意の構成の中に形成される。この回折光学素子 (DOE) によって作られた各ビームは、対物レンズによってシリカの球体の 1 つを安定してトラップすることができる回折限界のスポットの中に集束される。ホログラフィック光ピンセットは三次元の中に任意に配置することができるが、発明者らは格子定数が $2.4 \mu\text{m}$ の平面の 10×10 の正方形のアレイを選択して、類似の物理的なシステムの理論的及び数値の処理の中で概ね説明された自由エネルギーの変調を作る。トラップは単一層の面の中に集束されて、球体がそばを流れるときに縦方向に移動することを避けるようにする。

30

【 0 0 3 9 】

流れる流体によるストークスの効力が光ピンセットの最大トラッピング力を大きく超える場合、コロイド粒子は軌跡が乱されずにアレイのそばを流れる。逆に、トラッピング力の方が大きい場合は、粒子は遭遇する第 1 のトラップに逆らえずに落ちる。発明者らの観察は、トラッピング力及び粘性力がほぼ一致する中間の条件のもとで行われた。これらの条件のもとでは、粒子の軌跡に対するトラッピングアレイの影響は、流れに対するその向きに依存する。トラッピング力が粘性の抗力よりも大きい対称性が制約された方向 (symmetry-hindered direction) では、流れは粒子を個々のトラップの端部に向かって十分遠くに、次の井戸に向かって熱的に支援された移動を行うことができるように押すことができる。対称性が有利に働く方向 (symmetry-favored direction) の低い電位の障壁は、通過する粒子の速度を変調するだけである。これらの環境のもとで井戸から井戸へ移動する粒子は、幾何学的に近いこととエネルギー的に都合が良いこととの間のトレードオフに基づいて、電位エネルギーのランドスケープを通る経路を選択する。これらのトレードオフにより、トラッピング電位に対する駆動力の関係が変化するとき、関心のある動的な変化が発生する。

40

50

【0040】

シリカの球体は、流速が $30 \pm 3 \mu\text{m}/\text{秒}$ 及びレーザーの輝度が $100 \pm 10 \mu\text{W}$ / トラップの場合に移動状態になる。マインレイヤー (minelayer) における球体の真の濃度は、たかだか5%のトラップしか同時に占有されないぐらい十分に低い。移動する粒子の間で衝突が起こるときもあるが、そのようなことは比較的まれである。図2A~図2Dに示したデータは、この方法で得られた。

【0041】

本発明の好ましい実施形態を図示し説明してきたが、様々な変更及び修正を、その広い態様の中で本発明から逸脱せずに行うことができることは当業者には明白であろう。

【図面の簡単な説明】

【0042】

【図1A】光ピンセットのアレイを流れているコロイド状粒子の懸濁液上に投影するホログラフィック光ピンセットシステムの概略図である。

【図1B】図1AのCCDカメラの概略図である。

【図1C】本発明に基づいて流れている粒を横方向に偏向するための、 10×10 の光ピンセットのアレイの斜視図である。

【図2A】整列した 10×10 の光ピンセットのアレイによる粒子のチャネリングを示すプロットである。

【図2B】流れの方向に対して 5° の傾斜角に向けられた 10×10 の光ピンセットのアレイの軸に沿って流れる粒子の軌跡を示すプロットである。

【図2C】流れの方向に対して 37° の傾斜角に向けられたトラップのアレイによって横方向に偏向された粒子の軌跡を示すプロットである。

【図2D】流れの方向に対して 45° の傾斜角に向けられたトラップのアレイを通して流れる粒子のほとんど偏向されない軌跡を示すプロットである。

【図3】傾斜角で外力の方向からオフセットされた光トラップのアレイを通る個々の粒子の動きの第1の表示である。

【図4】外力の方向からオフセットされた光トラップのアレイを通る個々の粒子の動きの第2の表示である。

【図5】比較可能な条件のもとで、2つの異なる実験的な走行に対するトラップアレイの角度方向に関連する前方向の速度に対する横方向の速度の比率を示すプロットである。

【図6】粒子を分離するためにマイクロフルーイディクスチャネル (microfluidics channel) と共に使用される光ピンセットの静止したアレイを示す図である。

10

20

30

【 図 1 A 】

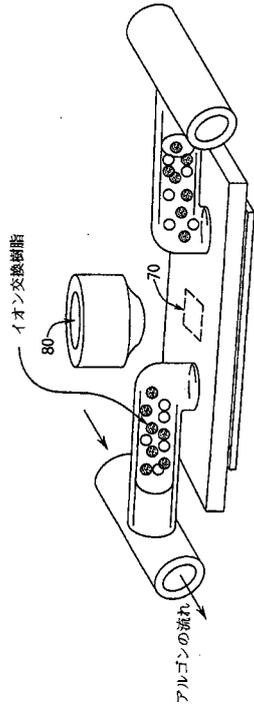


FIG. 1A

【 図 1 B 】

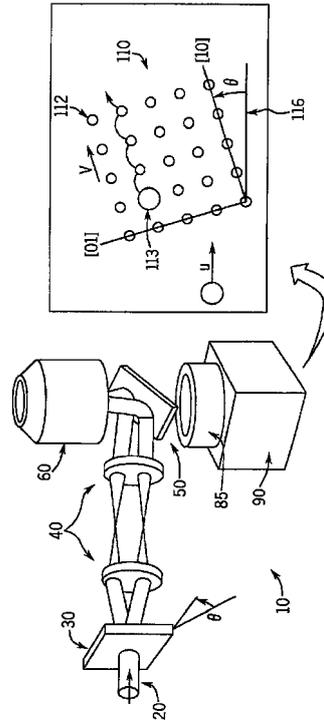


FIG. 1B

【 図 1 C 】

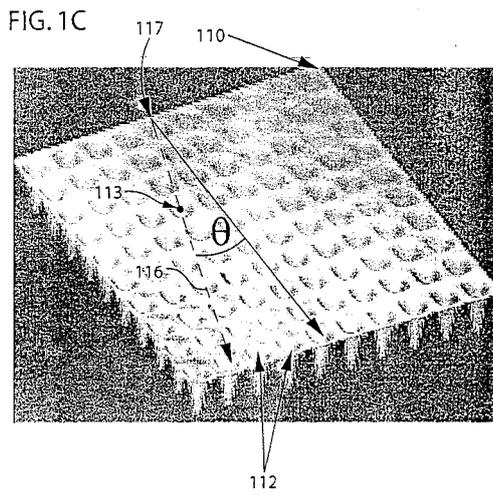


FIG. 1C

【 図 2 A 】

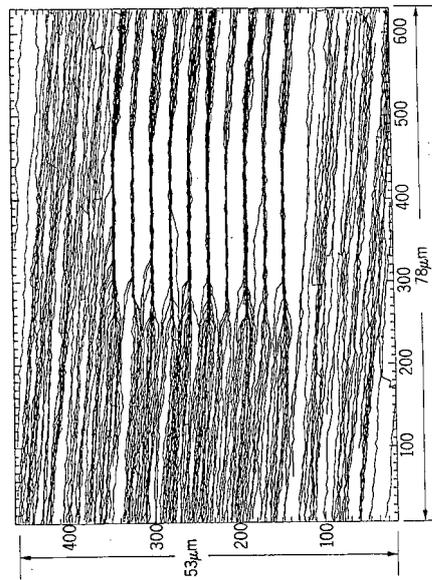


FIG. 2A

【 図 2 B 】

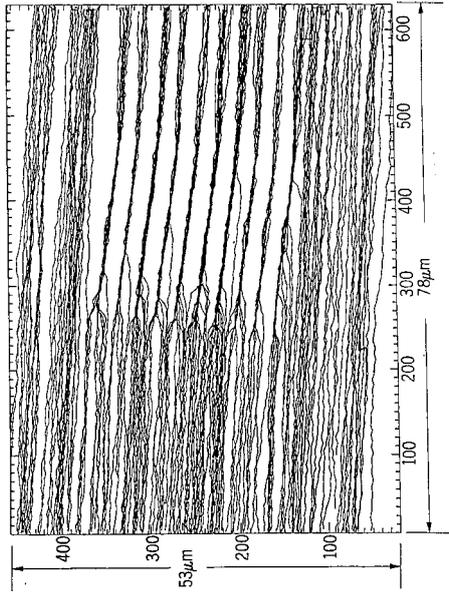


FIG. 2B

【 図 2 C 】

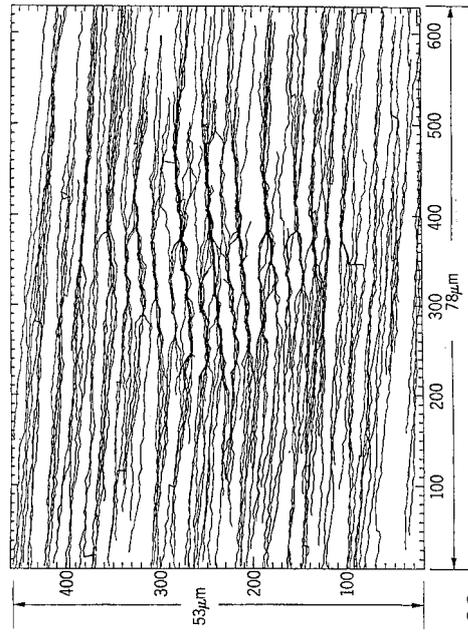


FIG. 2C

【 図 2 D 】

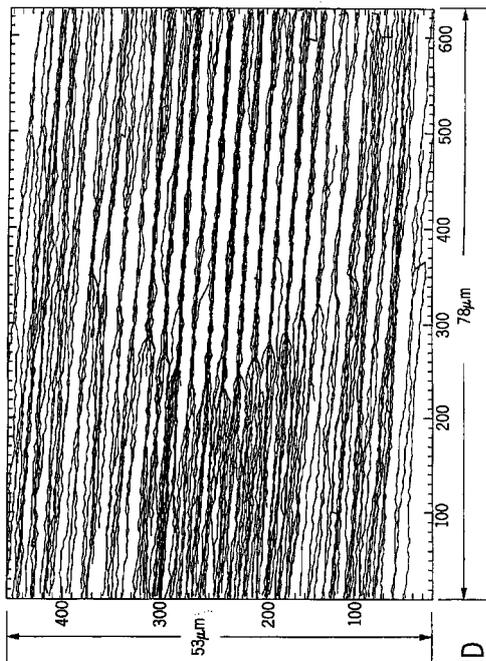


FIG. 2D

【 図 3 】

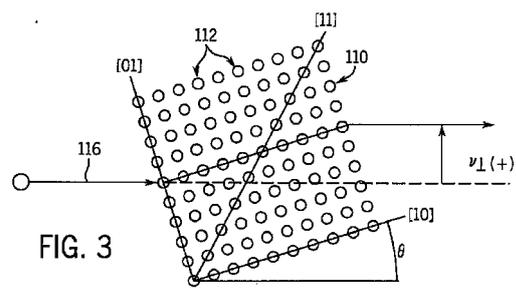


FIG. 3

【 図 4 】

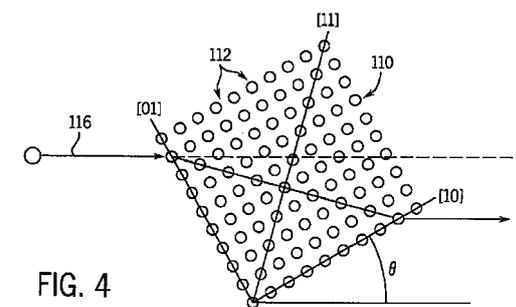


FIG. 4

【 図 5 】

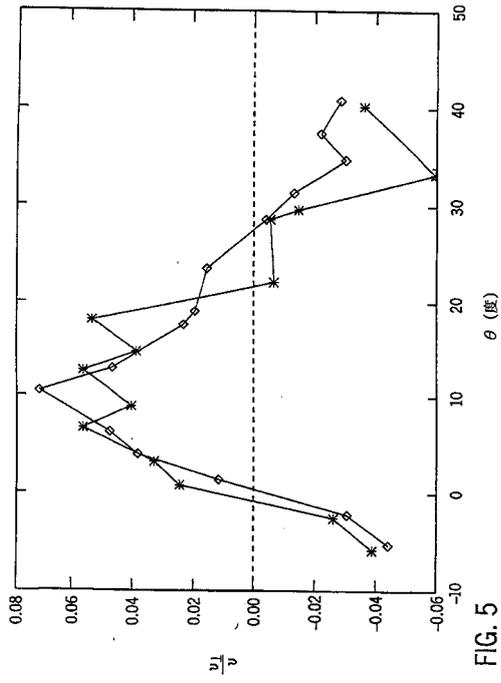


FIG. 5

【 図 6 】

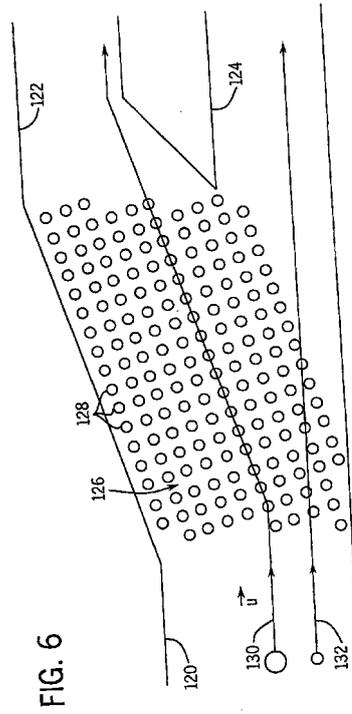


FIG. 6

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I テーマコード(参考)
G 0 1 N 37/00 (2006.01) G 0 1 N 37/00 1 0 1

(72)発明者 コーダ, パメラ・ティー
アメリカ合衆国イリノイ州6 0 6 1 5, シカゴ, イースト・フィフティース・ストリート 1 6 4
9

Fターム(参考) 2G052 AA33 AD29 CA03 ED00
2H052 AF19