(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2022年12月22日(22.12.2022)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2022/264481 A1

(51) 国際特許分類:
G01N 15/14 (2006.01)

(21) 国際出願番号： PCT/JP2022/003823

(22) 国際出願日： 2022年2月1日(01.02.2022)

(25) 国際出願の言語： 日本語

(26) 国際公開の言語： 日本語

(30) 優先権データ：
特願 2021-102067 2021年6月18日(18.06.2021) JP

(71) 出願人:ソニーグループ株式会社(**SONY GROUP CORPORATION**) [JP/JP]; 〒1080075 東京都港区港南１丁目７番１号 Tokyo (JP).

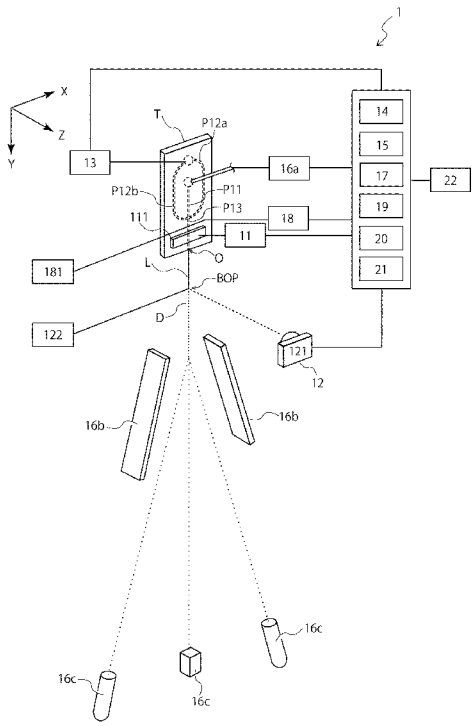
(72) 発明者:増原 慎(**MASUHARA Shin**); 〒1080075 東京都港区港南１丁目７番１号 ソニーグループ株式会社内 Tokyo (JP). 丸山 務(**MARUYAMA Tsutomu**); 〒1080075 東京都港区港南１丁目７番１号 ソニーグループ株式会社内 Tokyo (JP). 日高 伊佐夫(**HIDAKA Isao**); 〒1080075 東京都港区港南１丁目７番１号 ソニーグループ株式会社内 Tokyo (JP). 梅津 友行(**UMETSU Tomoyuki**); 〒1080075 東京都港区港南１丁目７番１号 ソニーグループ株式会社内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 渡邊 薫 (**WATANABE Kaoru**); 〒1080014 東京都港区芝四丁目１０番５号 ヒューリック田町ビル６階 薫風国際特許事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,

(54) **Title:** PARTICLE SORTING DEVICE, PARTICLE SORTING METHOD AND PROGRAM

(54) 発明の名称： 粒子分取装置、粒子分取方法及びプログラム



(57) **Abstract:** Provided is a technology which makes it possible to stabilize droplets. Provided is a particle sorting device that includes: a vibrating unit that applies vibrations to a fluid containing a sheath liquid by supplying a driving voltage that is based on a plurality of frequencies; an imaging unit that, at a position where the fluid is converted into droplets by the vibrations, acquires an image of the fluid and the droplets; a liquid temperature control unit that controls the liquid temperature of the sheath liquid; and a frequency control unit that acquires, from the image captured by the imaging unit, data relating to the break-off of the droplets at each frequency for each liquid temperature of the sheath liquid, and that controls the frequency of the driving voltage on the basis of variations in the data, such variations accompanying a change in the liquid temperature of the sheath liquid.

(57) 要約：液滴を安定化させることが可能な技術を提供すること。 シース液を含む流体に対し、複数の周波数に基づく駆動電圧の供給により振動を与える振動部と、前記流体が前記振動により液滴化される位置において、前記流体及び前記液滴の画像を取得する撮像部と、前記シース液の液温を制御する液温制御部と、前記撮像部で撮像された画像から、前記シース液の液温毎に各周波数における前記液滴のブレイクオフに関するデータを取得し、前記シース液の液温の変化に伴う前記データの変動に基づいて前記駆動電圧の周波数を制御する周波数制御部と、を有する、粒子分取装置などを提供する。

WO 2022/264481 A1

［続葉有］

CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

一　国際調査報告（条約第21条(3)）

明　細　書

発明の名称 ： 粒子分取装置、粒子分取方法及びプログラム

技術分野

[0001] 本技術は、粒子分取装置、粒子分取方法及びプログラムに関する。より詳しくは、液滴を安定化させることが可能な、粒子分取装置、粒子分取方法及びプログラムに関する。

背景技術

[0002] 現在、細胞や微生物等の生体関連粒子、マイクロビースなどの粒子の分析には、フローサイトメトリーという技術が利用されている。フローサイトメトリーとは、粒子を流体中に整列させた状態で流し込み、当該粒子に光を照射することにより、各粒子から発せられた光を検出することで、粒子の解析や分取を行う分析手法である。このフローサイトメトリーに用いられる装置は、フローサイトメータ（「セルソータ」とも称する。）と呼ばれている。

[0003] フローサイトメータでは、一般的に、シース液に包まれた粒子が通流する流路の一部に振動素子が設けられており、この振動素子により前記流路の一部に振動を与え、流路の吐出口から吐出される流体を連続的に液滴化する。そして、光の照射により得られた検出信号に基づいて粒子を内包した液滴に対し、プラス（＋）又はマイナス（－）の荷電を付与し、或いは非荷電とし、偏向板により荷電状態に応じて分裂し、それぞれの回収容器に目的とする粒子が回収される。プラス荷電又はマイナス荷電により左右に偏向された液滴群は、それぞれ一定の軌道を通過し、外観上は傾斜のついた直線状の液流となる。非荷電で垂直下方向に進行する液滴群を「センターストリーム」と呼ぶのに対し、これらの傾斜のついた直線状の液流を「サイドストリーム」と呼ぶ。

[0004] このサイドストリームが回収容器へ正しく導かれるよう、液滴を安定化することが、サイドストリーム軌道を一定に維持する上で重要である。これに対し、例えば、特許文献１には、液滴観察画像において、ブレイクオフ直前

の液滴の先端とその一つ手前のサテライト液滴の末端との距離が一定になるように振動素子の駆動電圧を制御し、液滴を安定化する技術が開示されている。また、特許文献２には、第１サテライトの長さに着目して振動素子の駆動電圧を制御し、液滴を安定化する技術が開示されている。更に、特許文献３には、測定時の流速を安定化させることが主目的ではあるものの、環境温度変化によりシース液の流速が変動することで起こる液滴の不安定化に対し、流路に対してシース液を導入するシース液導入部において、シース液の液温を制御する技術が開示されている。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：国際公開第２０１４／１１５４０９号パンフレット

特許文献2：特開２００６－２９２７６９号公報

特許文献3：特開２０１９－１９０９９１号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] しかしながら、サイドストリーム軌道を一定に維持し、液滴を安定化させるための技術は未だ不十分であり、更なる技術の開発が求められているという実情がある。

[0007] そこで、本技術では、液滴を安定化させることが可能な技術を提供することを主目的とする。

課題を解決するための手段

[0008] 本技術では、まず、シース液を含む流体に対し、複数の周波数に基づく駆動電圧の供給により振動を与える振動部と、前記流体が前記振動により液滴化される位置において、前記流体及び前記液滴の画像を取得する撮像部と、前記シース液の液温を制御する液温制御部と、前記撮像部で撮像された画像から、前記シース液の液温毎に各周波数における前記液滴の状態に関するデータを取得し、前記シース液の液温の変化に伴う前記データの変動に基づい

て前記駆動電圧の周波数を制御する周波数制御部と、を有する、粒子分取装置を提供する。

[0009] また、本技術では、シース液を含む流体に対し、複数の周波数に基づく駆動電圧の供給により振動を与える振動工程と、前記流体が前記振動により液滴化される位置において、前記流体及び前記液滴の画像を取得する撮像工程と、前記シース液の液温を制御する液温制御工程と、前記撮像部で撮像された画像から、前記シース液の液温毎に各周波数における前記液滴の状態に関するデータを取得し、前記液温の変化に伴う前記データの変動に基づいて前記駆動電圧の周波数を制御する制御工程と、を行う、粒子分取方法も提供する。

[0010] 更に、本技術では、シース液を含む流体に対し、複数の周波数に基づく駆動電圧の供給により振動を与え、前記流体が前記振動により液滴化される位置において、前記流体及び前記液滴の画像を取得し、前記シース液の液温を制御し、撮像された画像から、前記シース液の液温毎に各周波数における前記液滴の状態に関するデータを取得し、前記液温の変化に伴う前記データの変動に基づいて前記駆動電圧の周波数を制御する機能を、粒子分取装置に実行させるプログラムも提供する。

図面の簡単な説明

[0011] [図1]本技術に係る粒子分取装置の第１実施形態の構成例を示す模式図である。

[図2]本技術に係る粒子分取装置の第１実施形態の他の構成例を示す模式図である。

[図3]液滴一周期と荷電信号の正しいタイミングとの関係を示す図である。

[図4]ブレイクオフ位置付近で液滴が変化し、それに伴ってサイドストリーム軌道が開閉する様子を示す図である。

[図5]１時間で３．７℃室温が低下する環境下で、周波数を１００ｋＨｚとし、液滴を観察した例を示す図である。

[図6]１時間内の室温変動を２３．４±０．３℃に抑えた場合において、周波

数を１００ｋＨｚとし、液滴を観察した例を示す図である。

[図7]特定の周波数において液滴が不安定になる例を示す図である。

[図8]本技術に係る粒子分取装置による制御例を示すフローチャートである。

[図9]本技術に係る粒子分取装置による制御例の様子を示す図である。

[図10]シース液の液温に依存するＢＯＰ長の変動結果を示す図である。

発明を実施するための形態

[0012] 以下、本技術を実施するための好適な形態について図面を参照しながら説明する。

以下に説明する実施形態は、本技術の代表的な実施形態の一例を示したものであり、これにより本技術の範囲が狭く解釈されることはない。なお、説明は以下の順序で行う。

１．本技術の概要

２．第１実施形態（粒子分取装置１）

（１）流路Ｐ

（２）振動部１１

（３）撮像部１２

（４）液温制御部１３

（５）周波数制御部１４

（６）判定部１５

（７）荷電部１６ａ，偏向板１６ｂ，回収容器１６ｃ

（８）ブレイクオフ制御部１７

（９）検出部１８

（１０）解析部１９

（１１）記憶部２０

（１２）表示部２１

（１３）ユーザインターフェース２２

（１４）その他

３．制御フロー例

（１）測定パラメータ設定プロセス（ステップS101～S103）

（２）ＢＯＰ測定プロセス（ステップS104～S110）

（３）ＢＯＰデータ解析プロセス（ステップS111～S120）

（４）効果

４．第２実施形態（粒子分取方法）

[0013] １．本技術の概要

[0014] 本技術は、流路中に整列させた状態の粒子に光を照射し、各粒子から発せられた光を検出し、検出信号に基づいて前記粒子を内包した液滴に対して、プラス（＋）又はマイナス（－）の荷電を付与し、或いは非荷電とし、偏向板によりそれぞれの液滴軌道に分裂させ、目的とする粒子を回収する装置において、粒子を回収容器へ運ぶサイドストリーム軌道を一定に維持するためのものである。

[0015] サイドストリーム軌道を一定にするためには、時間的変動や揺らぎの少ない、精密な液滴の制御が要求される。ここで、上述した装置における液滴への荷電は、液滴が液柱から切断される瞬間に行われる。したがって、液滴切断（「ブレイクオフ」（Break Off）とも称する。）と荷電パルスとのタイミング調整が必須である。荷電信号のパルス幅内でブレイクオフがなされなければ、液滴に十分な電荷を与えられず、電荷量に比例して偏向角度は狭まり、サイドストリームは内側へ閉じてしまう。

[0016] 通常、荷電パルスは液滴一周期と同じ時間幅Ｔを持たせているので、まずは、目的とする粒子のブレイクオフ時刻が、荷電パルス幅Ｔの間に入るようにタイミング調整を行う。ただし、実際の荷電パルスには、荷電信号の立上り時間；Ｔｒ、立下り時間；Ｔｆが存在するため、最大電圧；Ｖｔｏｐが得られる実効的パルス幅：Ｔｅは、Ｔからそれらを引いて、Ｔｅ＝Ｔ－（Ｔｆ＋Ｔｒ）となる。例えば、駆動電圧の周波数が１００ｋＨｚであれば、液滴一周期Ｔ＝１０μｓｅｃ、そして、Ｔｒ，Ｔｆがともに３μｓｅｃであれば、Ｔｅ＝４μｓｅｃに半減する。単純化すれば、このＴｅ値が、ブレイクオフの時間変動として許されるマージンである。図３に、液滴一周期と荷電信

号の正しいタイミングとの関係を示す。

[0017] 液滴のブレイクオフ位置（「ブレイクオフポイント」、「ＢＯＰ」とも称する。）の変動は、振動素子の駆動信号と同期して点滅する光源で液滴を照明し、撮像素子により液滴観察画像を取得することで詳細に観察できる。例えば、図４に、周波数を１００ｋＨｚとし、液滴を２０００秒間放置した場合、ＢＯＰ付近で液滴が変化し、それに伴ってサイドストリーム軌道が開閉する様子を示す。図４では、観察開始時にサイドストリームが最大角に開くように、荷電パルスの位相を液滴に対して合わせ込んでいる。図４では、時間の経過とともにブレイクオフタイミングが早まり、特に、主液滴同士の間に位置するサテライト液滴の長さと位置が変化する様子が見て取れる。そして、２０００秒後には、ほぼ液滴一周期に相当する分、ブレイクオフタイミングが早まったために、再びサイドストリームが最大角に戻ってはいるが、本来荷電を行わなくてはいけない下側の液滴ではなく、一つずれて上側の液滴が偏向されてしまうことになる。

[0018] 目的とする粒子を含む液滴の分取（「ソーティング」とも称する。）動作時間を通じてサイドストリーム軌道を一定に維持するためには、上述した液滴観察画像について変化がほぼ検知できないレベルに保つ必要がある。その対策として、従来、液滴安定化の手法がいくつか提案されてきた。ここでは、代表的な手法として以下の２つを挙げる。

（ｉ）液滴観察画像を参照し、液滴に対して安定化制御を行う。

（ｉｉ）シース液の液温を一定に維持する。

以下、それぞれの手法について詳細に説明する。

[0019] 上記（ｉ）の手法では、ソーティング中には、装置構成上サイドストリーム用の照明が回収容器に遮られたり、或いはソーティング頻度が非常に少なかったりして、図４で示したようにサイドストリーム軌道が鮮明に観察できるとは限らない。したがって、液滴観察画像を利用して、液滴に対して安定化フィードバック制御をかける手法である。具体的には、測定開始時の液滴観察画像をリファレンスとして、それに対して変化が生じないように、振動

素子の駆動電圧に常時フィードバックをかけて液滴を調整する。液滴観察画像の着眼点には、これまでいくつかの提案があり、例えば、上記特許文献１では、液滴観察像において、ブレイクオフ直前の液滴の先端とその一つ手前のサテライト液滴の末端との距離が一定になるように振動素子の駆動電圧を制御している。また、上記特許文献２では、第１サテライトの長さに着目して振動素子の駆動電圧を制御している。

[0020] 上記（ｉｉ）の手法では、液滴変動要因として最も影響が大きいものは、異物や気泡混入といったイレギュラーな場合を除き、環境温度変化であり、特に、直接影響するのはシース液の液温であるという考えに基づく。環境温度変化や装置自体の発熱等により、シース液の液温が変動すると、液滴に対して２つの異なる影響を与える。ここで、１時間で３．７℃室温が低下する環境下で、周波数を１００ｋＨｚとし、液滴を観察した例を図５に示し、それぞれの影響について詳細に説明する。

[0021] １つ目は、流速の変化である。シース液の液温が変動することにより液粘度が変化するため、流路内での圧力損失の増減が生じた結果、オリフィスから吐出されるジェットの流速が変動する。例えば、本願発明者らが実験した結果、４℃のシース液の液温低下では液粘度が８％上昇し、３０ｍ／ｓのジェットの流速が約２％低下した。この際、ＢＯＰが２０～３０μｍ短くなる程度の微小な変動はしてはいるが、ブレイクオフ時刻は変わらないため、荷電信号とのタイミングのずれは発生せず、サイドストリーム軌道には影響を与えない。

[0022] ２つ目は、ブレイクオフタイミングの変化である。シース液の液温変動によってブレイクオフタイミングが急速に変動する場合がある。図５では、最初の３０分間で室温が約２℃下降した段階で、約２波長分（２０μｓｅｃ）ブレイクオフタイミングが早まっている。この変化は、サイドストリーム軌道に直接影響を与えるため、大きな問題となる。この現象は、上述した１つ目のように、シース液の物性に基づき再現性がある現象とは異なり、系全体としての振動特性に原因があるものと考えられるため、装置の状態や液滴形

成条件によってはランダムな挙動を示し、対応が非常に困難である。本技術において問題とするのは、２つ目の現象を要因とするＢＯＰ変動である。

[0023] ここで、１時間内の室温変動を２３．４±０．３℃に抑えた場合において、周波数を１００ｋＨｚとし、液滴を観察した例を図６に示す。図５と比較すると、流速の変化、及びブレイクオフタイミングの変化が大きく抑制されていることが分かる。ただし、サイドストリーム軌道を一定に維持するためには、更に高精度な液滴制御が必要である。

[0024] このようにシース液の液温変動が与える影響は大きいため、上記特許文献３では、測定時の流速を安定化させることが主目的ではあるものの、環境温度変化によりシース液の流速が変動することで起きる液滴の不安定化に対し、流路に対してシース液を導入するシース液導入部において、シース液の液温を制御する技術が提案されている。

[0025] 液滴安定化の手法として、上記（ｉ）及び（ｉｉ）の２つのアプローチはいずれも正しく、有効である。しかしながら、これらの対策を行っても制御不可能なほど、液滴が著しく不安定化する場合があり、予めそのような事態を避ける必要がある。本技術は、上記（ｉ）及び（ｉｉ）の２つのアプローチに先立ち、元々、環境温度変化に対して耐性が高い液滴安定条件の探索方法を提案するものである。

[0026] ここで、特定の周波数において液滴が不安定になる例を図７に示す。図７は、送液圧力が６００ｋＰａの条件下で、約２時間に渡って常時液滴を形成しつつ、液滴周波数を１００±２０ｋＨｚの範囲で変化させ、ＢＯＰの周波数特性を１ｋＨｚステップで３回測定したものである。なお、振動素子の駆動電圧は固定し、フィードバック制御はかけていない。１回目の測定では試験室温度は２５．６℃であり、２回目の測定では試験室温度は２６．５℃であり、３回目の測定では試験室温度は２６．８℃であった。つまり、図７は、約２時間に渡って環境温度が１．２℃変化する中で、液滴安定性の評価を行ったものである。また、図７に示すグラフのＸ軸は液滴周波数、Ｙ軸はＢＯＰ（位置座標であり、値が大きくなるほど実際のＢＯＰ長は短くなる。）

である。

[0027] 図７に示すように、１．２℃の温度変化に対して約２時間の間、ほとんどＢＯＰが変動しない周波数と、大きく変動する周波数とが存在する。前者としては、８５～９２ｋＨｚ、９５～１０１ｋＨｚなどが挙げられ、これらの周波数は、温度変化に対して安定する周波数と言える。一方で、後者としては、８０～８２ｋＨｚ、９３～９４ｋＨｚ、１０５～１０６ｋＨｚなどが挙げられ、特に、１０５～１０６ｋＨｚにおいてはＢＯＰ変動が大きく、５ｍｍ程度変動しており、これは振動素子の振幅の一桁変化に相当する異常な挙動であると言える。そのため、このレベルのＢＯＰ変動が発生した場合、従来の液滴安定化の手法では対応不可能となる場合も考えられる。具体的には、上記（ｉ）の手法では、ＢＯＰ変動が大き過ぎる場合に、駆動電圧の調整範囲を越えてしまい制御不可能となり得る。また、上記（ｉｉ）の手法では、シース液の液温変動を完全にゼロに抑え込むことは現実的に難しい。

[0028] 以上の理由から、より高精度にサイドストリーム軌道を制御し、液滴を安定化させるため、経時的な環境温度変化等に対して周波数を制御することが望ましいと言える。

[0029] ２．第１実施形態（粒子分取装置１）

[0030] 図１は、本技術に係る粒子分取装置１の第１実施形態の構成例を示す模式図である。また、図２は、本技術に係る粒子分取装置の第１実施形態の他の構成例を示す模式図である。

図１及び図２に示す粒子分取装置１は、振動部１１と、撮像部１２と、液温制御部１３と、周波数制御部１４と、を少なくとも有する。また、粒子分取装置１は、必要に応じて、流路Ｐ、判定部１５、荷電部１６ａ、偏向板１６ｂ、回収容器１６ｃ、ブレイクオフ制御部１７、検出部１８、解析部１９、記憶部２０、表示部２１、ユーザインターフェース２２等を含んでいてもよい。

[0031] （１）流路Ｐ

[0032] 流路Ｐは、少なくともシース液を含む流体が通流する。また、必要に応じ

て、粒子を含むサンプル液と当該サンプル液を内包するように流れるシース液とが通流してよく、この場合、流路Ｐは、粒子が略一列に並んだ流れが形成されるように構成され得る。流路Ｐは、粒子分取装置１に予め備えられていてもよいが、市販の流路や流路が設けられた使い捨てのチップなどを設置することも可能である。

[0033] 流路Ｐの形態も特に限定されず、適宜自由に設計できる。例えば、図１に示すような２次元又は３次元のプラスチックやガラス等の基板内に形成した流路に限らず、図２に示すような従来のフローサイトメータで用いられているような流路も用いることができる。

[0034] 流路Ｐの流路幅、流路深さ、流路断面形状等も特に限定されず、適宜自由に設計できる。例えば、流路幅１ｍｍ以下のマイクロ流路も、粒子分取装置１に用いることができる。

本技術においては、特に、流路幅１０μｍ以上１ｍｍ以下程度のマイクロ流路を好適に用いることができる。

[0035]（２）振動部１１

[0036] 振動部１１は、シース液を含む流体に対し、少なくとも２以上の複数の周波数に基づく駆動電圧の供給により振動を与える。これにより、前記流体を連続的に液滴化し、流体ストリーム（液滴の流れ）を発生させることができる。前記複数の周波数は、ユーザにより指定された周波数領域であってもよい。本実施形態は、図１に示すようなノズルを含む流路系全体が一体化され、交換可能となっているチップ方式や、図２に示すような流路系が固定されており、先端のノズルのみ交換可能なフローセル方式に適用可能である。

[0037] 前記振動は、例えば、振動素子１１１により付与される。振動素子１１１としては特に限定されず、従来公知のものを適宜自由に選択して用いることができるが、具体的には、ピエゾ素子などが挙げられる。振動素子１１１は、流路ＰとしてチップＴを用いた場合は、チップＴのオリフィスＯの付近に設けられていることが好ましい。

[0038] 振動部１１に対する駆動電圧の供給は、例えば、電圧供給部により行われ

る。駆動電圧は、安定した液滴Ｄを形成するために、例えば、正弦波に従って供給され、周波数（クロック値）と振幅（ドライブ値）の２つにより制御される。

[0039] 図１に示すようなチップ方式の場合、シース液インレットとシース液流路Ｐ１２ａ，Ｐ１２ｂ、サンプル液インレットとサンプル液流路Ｐ１１、それらの流路が合流し、光が照射される主流路Ｐ１３、及びオリフィスＯ（出口ノズル）等が一体化されており、交換式となっている。サンプル液流路Ｐ１１が中央に直線的に配置され、シース液流路Ｐ１２ａ，Ｐ１２ｂは当該サンプル液流路Ｐ１１を取り囲むように入口から左右に分岐し、やがて３本の流路が合流して主流路Ｐ１３となる。これにより、サンプル液をシース液で挟むように層流が形成され、光の照射による検出を行う直線流路部へと進行する。この場合、チップＴを形成する基板表面の一部に対して振動素子１１１により振動を与えると、オリフィスＯから射出された液柱Ｌから液滴Ｄが形成される。或いは、シース液をチップＴの入り口手前で直接振動させてもよい。

[0040] 図２に示すようなフローセル方式の場合、シース液、及びサンプル液は、円錐状容器内へ注入される。当該円錐状容器は、その頂点を垂直下向きにして設置されており、上部側面にシース液を導入するためのチューブ等が接続されている。円錐状容器の上面は開放されており、振動素子１１１がＯリングでシールされた状態で取り付けられている。サンプル液は容器上方から垂直に注入される。前記円錐状容器は最下部で狭まり、その先は主流路（直線流路）Ｐ１３が内部に形成されたキュベット部へ連結している。円錐状容器内でシース液がサンプル液を取り囲むようにして層流が形成され、そのまま層流としてキュベット部へ進行すると、主流路Ｐ１３において光の照射による検出が行われる。主流路Ｐ１３の終点では脱着可能な出口ノズルが設置されており、接続部はキュベット出口から出口ノズルへ連続的に狭まるようスロープ状となっている。シース液、及びサンプル液は円錐状容器の直上に取り付けられた振動素子１１１から、流れに対して前後方向へ、微小な加振を

与えられる。そして、出口ノズルから射出された液柱Ｌは、振動素子１１１による振動と同一の周波数で形成されたクビレを拡大させつつ垂直下方向へ進行し、ノズル出口からブレイクオフ位置で液滴化する。

[0041] （３）撮像部１２

[0042] 撮像部１２は、前記流体が前記振動により液滴化される位置において、前記流体及び前記液滴の画像を取得する。具体的には、オリフィスＯから排出されたシース液層流が液滴化される位置であるブレイクオフ位置において、液滴化する前の流体及び液滴を撮像する。

[0043] 撮像部１２としては、具体的には、ＣＣＤカメラ、ＣＭＯＳセンサ等のドロップレットカメラ１２１などが挙げられる。ドロップレットカメラ１２１は、オリフィスＯと後述する偏向板１６ｂとの間における、液滴Ｄを撮像可能な位置に配置し得る。また、ドロップレットカメラ１２１は、撮像した液滴Ｄの画像の焦点調節を行い得る。ドロップレットカメラ１２１において撮影領域を照明する光源としては、例えば、ストロボ１２２などが挙げられる。なお、撮像部１２では、ある時間における位相の写真を得ることもでき、一定周期内の当該写真を連続して取得することも可能である。ここでいう「一定周期」とは特に限定されず、一周期でもよく、複数周期であってもよい。複数周期の場合は、それぞれの周期が時間的に連続していてよく、不連続であってもよい。

[0044] ドロップレットカメラ１２１により撮像された画像は、後述する表示部２１に表示されて、ユーザが液滴Ｄの形成状況（例えば、液滴Ｄの大きさ、形状、間隔など）を確認するために利用され得る。

[0045] ストロボ１２２は、後述するブレイクオフ制御部１７によって制御されていてよい。ストロボ１２２は、例えば、液滴Ｄを撮像するためのＬＥＤ及び粒子を撮像するためのレーザ（例えば、赤色レーザ光源など）から構成され、ブレイクオフ制御部１７により、撮像する目的等に応じて、これらの切り替えが可能である。ストロボ１２２の具体的な構造は特に限定されず、従来公知の回路又は素子を１種又は２種以上適宜自由に選択して用いることがで

きる。

[0046] （４）液温制御部１３

[0047] 液温制御部１３は、前記シース液の液温を制御する。液温制御部１３は、例えば、シース液の液温を測定する温度センサ及び温調ユニットを備え得る。温度センサと温調ユニットとは、回路を通じて接続されている。温度センサの設置位置は特に限定されず、シース液に対して直接接触してもよいが、コンタミネーションを防ぐため、間接的にシース液の液温を測定可能な位置に設置されることが好ましい。具体的には、シース液が通流するチューブの終点で、フローセル又はチップＴのインレットの直前に熱伝導率が高い素材（例えば、金属パイプなど）を挿入し、その上に温度センサを設置する。この場合、温度センサが外気に触れないように、センサ表面を更に断熱素材で覆うことで、間接的にシース液の液温を精度高く測定することができる。また、前記温度センサによる検出温度と到達すべき目標温度との間に差がある場合は、液温制御部１３は、この差を考慮して後述する温度検査部の目標温度を修正してよい。

[0048] また、流路Ｐを、粒子を含むサンプル液と、シース液と、が通流する場合は、温度センサは、当該サンプル液と当該シース液とが合流する流路近傍に配置されていることが好ましい。これにより、ソーティング開始後においても、シース液の液温を保つことができ、シース液の液温変動による液滴不安定化を抑制できる。また、当該流路近傍から離れ過ぎると、その間に環境温度の影響を受ける可能性があるためである。なお、この場合、温度センサは、液温制御部１３に備えられた温度センサとは別のセンサであってもよい。

[0049] 前記温調ユニットは、例えば、温度制御素子、当該温度制御素子に接するように配置された金属部材、及び当該金属部材の温度を検査する温度検査部を備え得る。温度制御素子は、例えば、直流電流を流すことで温度差を生じる半導体冷熱素子等であり、具体的には、ペルチェ素子などが挙げられる。金属部材は特に限定されず、例えば、銅、真鍮などから構成され得る。当該金属部材は、例えば、シース液を供給する管状部材に接触するように配置さ

れ得る。温度検査部は、前記金属部材に取り付けられており、当該金属部材の温度が目標温度に到達するようにその温度を検査或いは制御する。また、前記温調ユニットには、ヒートシンクやファンが更に備えられていてよい。

[0050] （５）周波数制御部１４

[0051] 周波数制御部１４は、その詳細については後述するが、前記撮像部１２で撮像された画像から、前記シース液の液温毎に各周波数における前記液滴Ｄの状態に関するデータを取得し、前記シース液の液温の変化に伴う前記データの変動に基づいて前記駆動電圧の周波数を制御する。

[0052] 液滴Ｄの状態に関するデータとしては、例えば、液滴Ｄの大きさ、液滴Ｄのサテライトの種類、液柱Ｌやサテライト液滴や主液滴の状態、液滴Ｄと液柱Ｌとの結合状態、液滴Ｄと液柱Ｌとの距離、液滴Ｄのブレイクオフ位置（「ＢＯＰの長さ」の概念も含む。）などが挙げられるが、これらの中でも、液滴Ｄのブレイクオフ位置が好ましい。

[0053] (６)判定部１５

[0054] 判定部１５は、その詳細については後述するが、前記液滴のブレイクオフ位置の差が閾値以上である場合、該当する周波数を「不安定周波数」を判定する。また、判定部１５は、前記液滴のブレイクオフ位置の差が閾値未満である場合、該当する周波数を「安定周波数」と判定してよい。更に、前記液滴のブレイクオフ位置の差が最も小さい周波数を「最安定周波数」と判定してもよい。

[0055] （７）荷電部１６ａ，偏向板１６ｂ，回収容器１６ｃ

[0056] 荷電部１６ａは、オリフィスＯから吐出された、目的とする粒子を含む液滴Ｄに荷電する。本技術では、当該目的とする粒子を含む液滴Ｄは、上述した判定部１５において「不安定周波数」と判定した周波数以外の周波数に基づく駆動電圧の供給により液滴化されたものである。これにより、予め不安定周波数を排除できるため、液滴が安定化された状態でソーティングを行うことが可能となる。

[0057] 本技術において、「粒子」には、細胞や微生物、リボソーム等の生体関連

粒子、或いはラテックス粒子、ゲル粒子、工業用粒子等の合成粒子などが広く含まれ得る。また、本技術において、当該粒子は、液状試料等の流体に含まれ得る。

[0058] 生体関連粒子には、各種細胞を構成する染色体、リボソーム、ミトコンドリア、オルガネラ（細胞小器官）などが含まれ得る。細胞には、動物細胞（例えば、血球系細胞など）及び植物細胞が含まれ得る。微生物には、大腸菌等の細菌類、タバコモザイクウイルス等のウイルス類、イースト菌等の菌類などが含まれ得る。また、生体関連粒子には、核酸やタンパク質、これらの複合体等の生体関連高分子なども包含され得る。

工業用粒子は、例えば、有機又は無機高分子材料、金属等であってよい。有機高分子材料には、ポリスチレン、スチレン・ジビニルベンゼン、ポリメチルメタクリレート等が含まれ得る。無機高分子材料には、ガラス、シリカ、磁性体材料等が含まれ得る。金属には、金コロイド、アルミ等が含まれ得る。これらの粒子の形状は、一般的には球形であるのが普通であるが、本技術では、非球形であってよく、その大きさ、質量等も特に限定されない。

本技術においては、粒子として、これらの中でも、生体関連粒子が好ましい。

[0059] 本技術において、前記粒子は、１種又は２種以上の蛍光色素等の色素で標識されていてよい。この場合、使用可能な蛍光色素としては、例えば、Cascade Blue、Pacific Blue、Fluorescein isothiocyanate (FITC) 、Phycoerythrin (PE) 、Propidium iodide (PI) 、Texas red (TR) 、Peridinin chlorophyll protein (PerCP) 、Allophycocyanin (APC) 、4’,6-Diamidino-2-phenylindole (DAPI) 、Cy3、Cy5、Cy7、Brilliant Violet (BV421) などが挙げられる。

[0060] 目的とする粒子を含む液滴Ｄの分取方法としては、例えば、上述した振動部１１からの振動により生成された液滴Ｄに対し、後述する光源１８１による光の照射から得られた検出信号に基づいて、必要に応じて荷電部１６ａによりプラス又はマイナスの電荷を付与し、当該液滴Ｄ２の進行方向を偏向板

１６ｂとの間の電気的な力の有無やその大小により制御して、所定の回収容器１６ｃに誘導する。

[0061] 荷電部１６ａは、荷電用電極及び当該電極に所望の電圧を印加する電圧源などを備え得る。当該荷電用電極は、流路Ｐ中を通流するシース液に電気的に接触するように配置されていてよく、例えば、図１に示すようにチップＴの荷電電極インレットに挿入され得る。

[0062] 偏向板１６ｂは、液滴Ｄに付与された電荷との間に作用する電気的な力によって、流体ストリーム中の各液滴Ｄの進行方向を偏向し、所定の回収容器１６ｃ等に誘導するものであり、流体ストリームＳを挟んで対向配置されている。図１では、偏向板１６ｂの対向方向をＸ軸方向によって示している。偏向板１６ｂとしては特に限定されず、従来公知の電極などを用いることができる。偏向板１６ｂには、それぞれプラス又はマイナスの異なる電圧が印可され、これにより形成される電界内を荷電された液滴Ｄが通過すると、電気的な力（クーロン力）が発生し、各液滴Ｄはいずれかの偏向板１６ｂの方向に引き寄せられる。

[0063] 回収容器１６ｃは、偏向板１６ｂの対向方向（図１のＸ軸方向）に略一列に複数配設され得る。回収容器１６ｃとしては特に限定されず、例えば、プラスチック製チューブ、ガラス製チューブ等が挙げられる。回収容器１６ｃの個数も特に限定されないが、図１及び図２では、３つ設置する例を示している。なお、回収容器１６ｃは、回収容器用コンテナ（不図示）に交換可能に設置されていてよい。具体的には、例えば、オリフィスＯからの液滴Ｄの排出方向（図１のＹ軸方向）及び偏光板１６ｂの対向方向（図１のＸ軸方向）に直交する方向（図１のＺ軸方向）に移動可能に構成されたＺ軸ステージ（不図示）上に配設され得る。

[0064] （８）ブレイクオフ制御部１７

[0065] ブレイクオフ制御部１７は、撮像部１２で取得された目的とする粒子を含む液滴Ｄの状態の画像に基づいて、前記粒子を含む液滴Ｄのブレイクオフを制御する。具体的には、撮像部１２で撮像された複数の液滴観察画像によっ

て特定された、前記粒子を含む液滴Ｄのブレイクオフするタイミングに基づいて、振動素子１１１の駆動電圧を調整することで、液滴Ｄと液柱Ｌとの結合状態及び／又は液滴Ｄと液柱Ｌとの距離や、液滴Ｄのブレイクオフ位置を一定に維持するように制御する。これにより、駆動電圧に常時フィードバックをかけて液滴を調整することで、ソーティング開始後における液滴不安定化を抑制できる。

[0066] （９）検出部１８

[0067] 検出部１８は、光源１８１から発せられる光の照射によって、流路Ｐ内を通流する流体中の粒子から発生する測定対象光を検出する。具体的には、検出部１８は、主流路Ｐ１３中を三次元層流の中心に略一列に並んだ状態で送流される粒子に対する光の照射により、当該粒子から発生する測定対象光が検出部１８によって検出される。

[0068] 光源１８１は、複数の光源からなっていてもよく、この場合、流路Ｐ内を通流する流体中の粒子に前記複数の光源からの光を照射し得る。また、前記複数の光源は、互いに同一の波長の光を出射してよく、互いに異なる波長の光を出射してもよい。

[0069] 光源１８１から照射される光の種類は特に限定されないが、粒子から光を確実に発生させるためには、光方向、波長、及び光強度が一定の光が望ましい。具体的には、例えば、レーザ光、ＬＥＤなどを挙げることができる。

レーザ光としては、例えば、半導体レーザ、アルゴンイオン（Ar）レーザ、ヘリウム－ネオン（He-Ne）レーザ、ダイ（dye）レーザ、クリプトン（Cr）レーザ、半導体レーザと波長変換光学素子とを組み合わせた固体レーザなどが挙げられ、これらを２種以上組み合わせて用いることもできる。

[0070] 検出部１８は、前記測定対象光を検出する少なくとも一つの光検出器を備える。前記測定対象としては、例えば、蛍光、散乱光（例えば、前方散乱光、後方散乱光、側方散乱光、レイリー散乱、ミー散乱など）などが挙げられる。各光検出器は、１以上の受光素子を含み、例えば、受光素子アレイを有する。各光検出器は、受光素子として、１又は複数のＰＭＴ（光電子増倍管

）及び／又はＡＰＤ（Avalanche Photodiode）及びＭＰＰＣ（Multi-Pixel Photon Counter）などのフォトダイオードを含んでいてもよい。当該光検出器は、例えば、複数のＰＭＴを一次元方向に配列したＰＭＴアレイを含み得る。また、検出部１８は、ＣＣＤ（Charge Coupled Device）又はＣＭＯＳ（Complementary Metal-Oxide-Semiconductor）などの撮像素子を含んでいてもよい。前記測定対象光は、前記光検出器により電気信号に変換され、当該電気信号は上述した判定部１５やブレイクオフ制御部１７、後述する解析部１９等に出力され、各粒子の特性判定に供される。

[0071] 検出部１８は、光源１８１の他、複数の光を所定の位置に導くための導光光学系や、所定の検出波長の光を、対応する光検出器に到達させる検出光学系などを含み得る。前記導光光学系は、例えば、ビームスプリッター群、ミラー群、光ファイバなどの光学部品を含んでいてよい。また、前記導光光学系は、合波された励起光を集光するためのレンズ群を含んでいてよく、例えば、対物レンズを含み得る。前記検出光学系は、プリズムや回折格子等の分光部、又はダイクロイックミラーや光学フィルタ等の波長分離部を含み得る。

[0072] なお、検出部１８は、磁気的や電気的に粒子の特性を検出するものであってもよい。この場合、例えば、チップＴの主流路Ｐ１３に微小電極を対向させて配設し、抵抗値、容量値（キャパシタンス値）、インダクタンス値、インピーダンス、電極間の電界の変化値、或いは磁化、磁界変化、磁場変化等を検出することができる。

[0073] （１０）解析部１９

[0074] 解析部１９は、上述した撮像部１２や検出部１８等と接続され、撮像部１２で取得した画像や検出部１８で検出した電気信号等に基づいて解析を行う。

[0075] 具体的には、解析部１９は、撮像部１２により取得された画像により上述した液滴Ｄの状態に関するデータを解析或いは算出する。また、液滴Ｄの状態に関するデータから、ＢＯＰ変動量；ΔＢＯＰ（ブレイクオフ位置の差）

等を求めてもよい。

[0076] また、解析部１９は、検出部１８により検出された検出値を補正し、各粒子の特徴量を算出することができる。例えば、受光した蛍光や散乱光の検出値より粒子の大きさ、形態、内部構造等の特徴量を算出する。また、算出した特徴量及び後述するユーザインターフェース２２から受け取った分取条件等に基づき分取判断を行い、分取制御信号を生成することもできる。当該分取制御信号に基づき上述した荷電部１６ａを制御することで、特定の種別の粒子を分別して捕集し得る。

[0077] 解析部１９は、検出部１８等が備えられている筐体内に含まれていてよく、又は当該筐体の外にあってもよい。また、本実施形態に係る粒子分取装置１において必須ではなく、外部の解析装置等を用いることも可能である。また、解析部１９は、粒子分取装置１の各部とネットワークを介して接続されていてもよい。

[0078] （１１）記憶部２０

[0079] 記憶部２０は、検出部１８により検出された検出値、解析部１９により算出された特徴量や生成された分取制御信号、ユーザインターフェース２２で入力された分取条件等の分析や分取に関わるあらゆる事項を記憶する。

[0080] 記憶部２０は、検出部１８等が備えられている筐体内に含まれていてよく、又は当該筐体の外にあってもよい。また、本実施形態に係る粒子分取装置１において必須ではなく、外部の記憶装置（例えば、ハードディスクなど）等を用いることも可能である。また、記憶部２０は、粒子分取装置１の各部とネットワークを介して接続されていてもよい。

[0081] （１２）表示部２１

[0082] 表示部２１は、分析や分取に関わるあらゆる事項を表示でき、例えば、解析部１９により算出された各粒子の特徴量をヒストグラム等として表示し得る。また、撮像部１２により撮像された画像などを表示することも可能である。

[0083] 表示部２１は、本実施形態に係る粒子分取装置１において必須ではなく、

外部の表示装置（例えば、ディスプレイ、プリンタ、携帯情報端末など）等を用いることも可能である。また、表示部２１は、粒子分取装置１の各部とネットワークを介して接続されていてもよい。

[0084] （１３）ユーザインターフェース２２

[0085] ユーザインターフェース２２は、ユーザが操作するための部位である。ユーザは、ユーザインターフェース２２を介して、各種データを入力したり、粒子分取装置１の各部にアクセスして当該各部を制御したりすることができる。例えば、ユーザインターフェース２２を介して、表示部２１に表示されたヒストグラム等に対して注目領域を設定し、分取条件等を決定する。

[0086] ユーザインターフェース２２は、本実施形態に係る粒子分取装置１において必須ではなく、外部の操作装置（例えば、マウス、キーボード、携帯情報端末など）等を用いることも可能である。また、ユーザインターフェース２２は、粒子分取装置１の各部とネットワークを介して接続されていてもよい。

[0087] （１４）その他

[0088] なお、本技術に係る粒子分取装置１の各部で行われる機能を、汎用のコンピュータや、ＣＰＵ等を含む制御部及び記録媒体（例えば、不揮発性メモリ（例えば、ＵＳＢメモリなど）、ＨＤＤ、ＣＤなど）等を備えるハードウェア資源にプログラムとして格納し、機能させることも可能である。また、前記機能は、ネットワークを介して接続されたサーバコンピュータ又はクラウドにより実現されてもよい。

[0089] ３．制御フロー例

[0090] つづいて、図１及び図２で示した実施形態に係る粒子分取装置１が実行する制御例について説明する。図８は、当該制御例を示すフローチャートである。また、図９は、当該制御例の様子を示す図であり、下向きの矢印部分は全て不安定周波数を示している。なお、後述する動作の実行は、粒子分取装置１を制御する不図示の制御部等よって制御されていてもよい。

[0091] 以下に示す制御フロー例は、上述した従来の液滴安定化の手法と共存する

ものであり、例えば、従来の手法の前段に挿入して行ってよく、その場合は、従来の液滴安定化の手法における負担を軽減し、且つ、これらの手法による効果をより発揮させ得る。

[0092] （１）測定パラメータ設定プロセス（ステップS101～S103）

[0093] まず、周波数以外の液滴形成に関わるパラメータ（主に、シース送液圧力及び駆動電圧）を決定する（ステップS101）。この際に、シース送液圧力は、ソーティング時と同一にすることが好ましい。一方で、駆動電圧については、ソーティング開始前に選択した周波数に合わせて再度調整を行うため、この段階で必ずしも同一にする必要はない。

[0094] 次いで、シース液の液温を数段階に変化させてブレイクオフ位置の測定を行うため、液温設定値を[Ｔ１，Ｔ２，，，Ｔｘ]（ｘ≧２）と複数値入力する（ステップS102）。この際に、あまり液温設定値の点数を増やしてしまうと、液温設定値を変更した時に温度が安定するまでに時間を要するため、その分、所要時間が増してしまう。そのため、特にＢＯＰ変動を詳細に調査する必要がある場合を除き、例えば、測定開始時の室温、或いは所定の設定値に対して、想定する温度変動（例えば、±３℃）の範囲内で最大値、中心値、及び最小値の３点を入力してよい。図９に示す例では、シース液の液温を２４℃、２８℃、３２℃の３段階で設定している。

[0095] 次いで、測定開始周波数；ｆｂ，測定終了周波数；ｆｅ、及び測定周波数ステップ；Δｆを設定する（ステップS103）。一般的に、ノズル径とシース送液圧力が決まると、それに対応して物性（表面張力）に基づく最適周波数ｆｓが存在するので、このｆｓを中心に±１０～２０％の範囲を調査することが好ましい。ステップS103においても、ステップS102と同様に、周波数範囲を広げ過ぎたり、周波数ステップを細かくし過ぎたりすると、ＢＯＰ測定ポイントが増加するため、過剰な時間を要してしまう。そのため、ＢＯＰ測定の速度にもよるが、例えば、シース液温１点につきＢＯＰ測定ポイントを１０ポイント程度としてよい。

[0096] （２）ＢＯＰ測定プロセス（ステップS104～S110）

[0097] 上述した測定パラメータ設定プロセスで入力した各パラメータ（シース送液圧力、駆動電圧、及び測定開始周波数ｆｂ）にて、振動部１１によりシース液のみを含む流体に対して振動を与えて液滴Ｄを形成する（ステップS104）。なお、本ＢＯＰ測定プロセスでは、流路Ｐにシース液のみ通流させればよく、粒子を含むサンプル液を通流させる必要はない。

[0098] 次いで、液温制御部１３により、シース液の液温を温度Ｔ１に設定し、液温が安定するのを待つ（ステップS105）。液温が安定したら、指定周波数［ｆｂ，ｆｂ＋Δｆ，ｆｂ＋２Δｆ，，，ｆｅ］について、それぞれブレイクオフ位置のデータを取得する（ステップS106）。前記データは、撮像部１２で撮像された画像を、解析部１９で解析することにより取得できる。また、ドロップレットカメラ１２１の位置を移動させてＢＯＰを追跡できる場合は、当該カメラ１２１のＺ位置を付与してＢＯＰを計算し得る。

[0099] 次いで、液温制御部１３により、シース液の液温を温度Ｔ２に設定し、再び液温が安定するのを待つ（ステップS107）。液温が安定したら、再び指定周波数［ｆｂ，ｆｂ＋Δｆ，ｆｂ＋２Δｆ，，，ｆｅ］について、それぞれブレイクオフ位置のデータを取得する（ステップS108）。

[0100] その後、シース液の液温が温度Ｔｘになるまで、シース液の液温を温度Ｔｎ＋１に設定し（ステップS109～S110）、ステップS108を繰り返す。

[0101] （３）ＢＯＰデータ解析プロセス（ステップS111～S120）

[0102] 上述したＢＯＰ測定プロセスで得られたブレイクオフ位置のデータを用いて解析部１９で解析し、各周波数における、シース液の液温変化［Ｔ１，Ｔ２，，，Ｔｘ］によるＢＯＰ変動量；ΔＢＯＰ（ブレイクオフ位置の差）を求める（ステップS111）。次いで、ＢＯＰ変動許容量；Ｂｔｈを設定する（ステップS112）。Ｂｔｈは、例えば、駆動電圧へのフィードバックによって液滴安定化制御を行う場合は、駆動電圧の初期値に対して±５０％程度の大きな電圧変動範囲が必要になると出力電圧範囲を越えてしまう危険性があるため、当該フィードバック制御によりサイドストリーム軌道を容易に安定化できる範囲である、前後一液滴分程度のＢＯＰ変動を考慮して設定する。具

体的には、例えば、標準的な液滴間隔はノズル径×４．５程度となることが知られているため、測定に用いたノズル径との関係から、任意にＢｔｈを決定し得る。図９に示す例では、Ｂｔｈ＝０．６ｍｍに設定している。

[0103] 次いで、判定部１５は、各周波数において、ΔＢＯＰとＢｔｈとを比較する（ステップS113）。判定部１５は、ΔＢＯＰ≧Ｂｔｈの場合（ステップS114のYES）、該当する周波数を「不安定周波数」と判定し、当該判定結果に基づいて、周波数制御部１４は、当該不安定周波数を駆動電圧の周波数として採り得る周波数の選択肢から除外する（ステップS115）。一方で、判定部１５は、ΔＢＯＰ＜Ｂｔｈの場合（ステップS114のNO）、該当する周波数を「安定周波数」と判定し、該判定結果に基づいて、周波数制御部１４は、当該安定周波数を駆動電圧の周波数として採り得る周波数の選択肢に含め得る（ステップS118）。すなわち、周波数制御部１４は、ステップS115で除外した不安定周波数以外の周波数は、安定周波数として、どの周波数を用いてもよい。これにより、サイドストリーム軌道を安定させることができる。図９に示す例では、下矢印で示す周波数が、「不安定周波数」と判定された周波数である。

[0104] また、その他の周波数を選択する際の基準としては、ソーティング性能に関して、event rate、或いはダブレット（複数粒子が１液滴に包含される状態）の発生確率などが挙げられる。更に、液滴に関しても、適切な駆動電圧で適切なブレイクオフ位置が得られる、或いはサイドストリーム軌道の安定性がより高いFASTサテライトの状態が発生し易いなどの指標が存在する。したがって、ユーザは、これらを総合的に判断し、最終的な周波数を決定し得る。

[0105] 或いは、装置が既存の周波数選択アルゴリズムを有する場合には、ステップS115で不安定周波数を除外した上で、その処理を続けて行ってもよい。アルゴリズムの一例としては、特開２０２０－７６７８６号公報に記載された方法が挙げられる。この方法においては、ＢＯＰ長ができるだけ短くなること、サテライトが任意の指定距離範囲内で主液滴に回収されることを周波数

選択の指針としている。当該アルゴリズムを本技術と組み合わせて用いることで、経時的なサイドストリーム軌道の安定を保証できる。

[0106] 次いで、ユーザが液滴安定性を重視したい場合は、安定周波数の選択肢から最安定周波数を求め（ステップS119のYES）、周波数制御部１４は、最安定周波数としてΔＢＯＰが最も小さい周波数を採用することができる（ステップS120）。これは、例えば、シース液の液温制御の精度の信頼性が低い場合（例えば、環境温度変化が大きく、温度制御部１３の処理能力を超える可能性がある場合など）などに有用である。具体的には、実際の装置はセーフティキャビネットの密閉環境で使用される場合が多く、温度制御部１３からの放熱等によりキャビネット内の温度が経時的に上昇し続ける場合があるため、このような液温変動が懸念される環境下においては、特に、最安定周波数を採用することが効果的である。

なお、ΔＢＯＰが同程度に小さい場合、最安定周波数は、複数存在していてもよい。

[0107] 一方で、ユーザがソーティング性能を重視したい場合などは、ΔＢＯＰ＜Ｂｔｈに該当する各安定周波数の選択肢から、適切な周波数を採用することができる（ステップS116）。

[0108] （４）効果

[0109] 以上のプロセスにより、経時的な環境温度変化に対して不安定な周波数を事前に検出し、駆動電圧の周波数として採り得る周波数の選択肢から除外できる。したがって、長時間に渡って、サイドストリーム軌道を一定に維持することが可能となる。また、上記特許文献１に示すような駆動電圧へのフィードバック制御や、上記特許文献２に示すようなシース液の温度制御といった従来の液滴安定制御手段を組み合わせて用いる場合には、これらの負担を軽減し、且つ、より強固な液滴安定性をもたらし、サイドストリーム軌道が長時間に渡って一定に保たれ、ソーティングしたい粒子を安定に回収容器へと導くことができる。

[0110] また、必要に応じて、指定周波数範囲内で環境温度変化に対して最も安定

する周波数を、ソーティング前に事前調査することができる。例えば、環境温度変化が大きく、温度制御部１３の処理能力が対応できずに液温を一定に維持できない場合においても、前記周波数を選択することで、振動素子の駆動電圧へのフィードバック制御と組み合わせて液滴を安定化させることが可能となる。

[0111] 更に、装置が既存の周波数選択アルゴリズムを有する場合には、その処理を行う前に、不安定周波数を予め除外しておくことで、より最適化された周波数を自動で決定することができる。

[0112] 加えて、設定条件によっては、上述した一連の制御フローを、所要時間２０分程度で容易に実行できるため、ソーティングを行う前に毎回最適な周波数を選択して、装置が異なったり、環境温度が変化したり、装置の状態が変化したりした場合においても、確実に安定動作を実現できる。

[0113] ４．第２実施形態（粒子分取方法）

[0114] 本実施形態に係る粒子分取方法は、振動工程と、撮像工程と、液温制御工程と、周波数制御工程と、を少なくとも行う。また、必要に応じて、判定工程、荷電工程等を行ってもよい。なお、各工程で行う具体的な方法は、上述した第１実施形態に係る粒子分取装置１の各部で行う方法と同様であるため、ここでは説明を割愛する。

[0115] 本実施形態に係る粒子分取方法では、目的とする粒子を含む液滴に荷電する荷電工程を判定工程の後に行う。当該荷電工程において、前記目的とする粒子を含む液滴は、前記不安定周波数以外の周波数に基づく駆動電圧の供給による振動により液滴化されたものである。すなわち、ソーティング開始前に予め判定工程を行うことで、装置毎の誤差、環境温度変化、装置の状態変化等に対応でき、より精度高く粒子を分取することができる。

[0116] ただし、装置の状態等が変化していない場合は、周波数挙動の傾向は保たれるので、必ずしもソーティング開始前に毎回判定工程を実行しなくてもよい。一方で、例えば、チップＴのオリフィスＯを洗浄や交換で脱着した場合、或いはフローセルの部品を交換した場合には、可能な限り判定工程を行っ

た方がよい。特に、チップ方式を採用した場合は、チップＴの個体差やチャッキング再現性が要因となって周波数挙動の傾向が変化し得るため、新しいチップＴをローディングした後に行うことが推奨される。

実施例

[0117] 以下、実施例に基づいて本技術を更に詳細に説明する。なお、以下に説明する実施例は、本技術の代表的な実施例の一例を示したものであり、これにより本技術の範囲が狭く解釈されることはない。

[0118] ＜１＞試験方法

[0119] 図２に示すようなフローセル方式を用いて、不安定周波数、及び最安定周波数の探索を行った。

ノズル径を７０μｍとし、送液圧力を６００ｋＰａとして、ジェット流速＝３０．０ｍ／ｓを得た。ピエゾ駆動電圧を固定（振幅±８ｎｍ）し、１００±２０ｋＨｚ（Ｓｔｅｐ＿Δｆ＝１ｋＨｚ）の範囲でＢＯＰ長を測定した。

シース液温は、５段階（Ｔ１＝２３℃、Ｔ２＝２４℃、Ｔ３＝２５℃、Ｔ４＝２６℃、Ｔ５＝２７℃）で設定した。

[0120] ＜２＞試験結果

[0121] 各周波数における、シース液の液温に依存するＢＯＰ長の変動結果を図１０に示す。なお、このグラフの縦軸は「ＢＯＰ長（ＢＯＰの長さ）」であるため、図９とは反転してグラフ下側が短くなっている。

[0122] 図１０に示す結果から、ΔＢＯＰの大小が存在しており、ＢＯＰ変動が大きい周波数帯が９５～１００ｋＨｚ付近に見られ、一方で、ほとんどＢＯＰが変動しない周波数が８０ｋＨｚ、１１２ｋＨｚ周辺に存在していることが分かった。

[0123] ＜３＞不安定周波数の検出

[0124] 不安定周波数を判定するための閾値（Ｂｔｈ）を前後一液滴分程度に設定し、ここでは、Ｂｔｈ＝０．６５ｍｍとした。その結果、ΔＢＯＰ≧Ｂｔｈとなる以下の周波数が不安定周波数として検出された。

・９１、９２ｋＨｚ

・９６～１００ｋＨｚ

したがって、これらの不安定周波数以外を選択することで、サイドストリーム軌道を測定時間中、高精度に安定化させることが可能となる。

[0125] ＜４＞最安定周波数の決定

[0126] 調査した１００±２０ｋＨｚ内の全ての周波数において、最もΔＢＯＰが少ない周波数は１１１ｋＨｚであった。そのΔＢＯＰは２６μｍであり、液温上昇に伴って増加傾向にあることから、ほぼ流速変動分の変化と考えられる。したがって、ＢＯＰの測定誤差を考慮すると、ΔＢＯＰ＜１００μｍであった８０ｋＨｚ、１０７ｋＨｚ、１１２ｋＨｚも同程度の安定性を有するとみなすことができ、最安定周波数の選択肢として候補に入る。ソーティングの際に、液滴の対温度安定性を最重要視する場合は、これらの最安定周波数から測定時の周波数を決定する。

[0127] ＜５＞その他

[0128] なお、ＢＯＰ長の測定の所要時間については、本試験例において、温度パラメータ１段階あたり１２分であった。その内訳は、シース液の液温を１℃上昇する毎に、安定時間が４分、及び周波数４１ポイント測定につき自動測定時間が８分であった。

周波数の測定ポイントは削減可能であり、例えば、±１２ｋＨｚ（Δｆ＝２ｋＨｚ）に設定することも可能である。この場合、測定ポイントは１３ポイントと約１／３になるので、自動測定時間が２分半程度に減少する。また、例えば、温度設定を３段階で設定すれば、更に所要時間を短縮できる。

[0129] なお、本技術では、以下の構成を採用することもできる。

〔１〕

シース液を含む流体に対し、複数の周波数に基づく駆動電圧の供給により振動を与える振動部と、

前記流体が前記振動により液滴化される位置において、前記流体及び前記液滴の画像を取得する撮像部と、

前記シース液の液温を制御する液温制御部と、

前記撮像部で撮像された画像から、前記シース液の液温毎に各周波数における前記液滴の状態に関するデータを取得し、前記シース液の液温の変化に伴う前記データの変動に基づいて前記駆動電圧の周波数を制御する周波数制御部と、

を有する、粒子分取装置。

〔２〕

前記データは、各周波数における前記液滴のブレイクオフ位置のデータである、〔１〕に記載の粒子分取装置。

〔３〕

前記周波数制御部は、前記シース液の液温毎の前記液滴のブレイクオフ位置を比較する、〔２〕に記載の粒子分取装置。

〔４〕

前記周波数制御部は、前記シース液の液温間での前記液滴のブレイクオフ位置の差に基づいて前記駆動電圧の周波数を制御する、〔３〕に記載の粒子分取装置。

〔５〕

前記液滴のブレイクオフ位置の差が閾値以上である場合、該当する周波数を不安定周波数と判定する判定部を更に有する、〔４〕に記載の粒子分取装置。

〔６〕

前記周波数制御部は、前記不安定周波数を前記駆動電圧の周波数として採り得る周波数の選択肢から除外する、〔５〕に記載の粒子分取装置。

〔７〕

前記液滴のブレイクオフ位置の差が閾値未満である場合、該当する周波数を安定周波数と判定する判定部を更に有する、〔４〕から〔６〕のいずれかに記載の粒子分取装置。

〔８〕

前記周波数制御部は、前記駆動電圧の周波数として前記液滴のブレイクオフ位置の差が最も小さい周波数を採用する、〔７〕に記載の粒子分取装置。

〔９〕

目的とする粒子を含む液滴に荷電する荷電部を更に有し、

前記粒子を含む液滴は、前記不安定周波数以外の周波数に基づく駆動電圧の供給による振動により液滴化されたものである、〔６〕に記載の粒子分取装置。

〔１０〕

前記液温制御部は、前記粒子を含むサンプル液と、前記シース液と、が合流する流路近傍に配置された温度センサを含む、〔９〕に記載の粒子分取装置。

〔１１〕

前記撮像部は、前記粒子を含む液滴の状態の画像を取得し、

前記撮像部で撮像された前記状態の画像に基づいて、前記粒子を含む液滴のブレイクオフを制御するブレイクオフ制御部を更に有する、〔９〕又は〔１０〕に記載の粒子分取装置。

〔１２〕

前記粒子は、生体関連粒子である、〔９〕から〔１１〕のいずれかに記載の粒子分取装置。

〔１３〕

シース液を含む流体に対し、複数の周波数に基づく駆動電圧の供給により振動を与える振動工程と、

前記流体が前記振動により液滴化される位置において、前記流体及び前記液滴の画像を取得する撮像工程と、

前記シース液の液温を制御する液温制御工程と、

前記撮像部で撮像された画像から、前記シース液の液温毎に各周波数における前記液滴の状態に関するデータを取得し、前記液温の変化に伴う前記データの変動に基づいて前記駆動電圧の周波数を制御する周波数制御工程と、

を行う、粒子分取方法。

〔１４〕

前記液滴のブレイクオフ位置の差が閾値以上である場合、該当する周波数を不安定周波数と判定する判定工程を更に行う、〔１３〕に記載の粒子分取方法。

〔１５〕

前記判定工程の後に、対象となる粒子を含む液滴に荷電する荷電工程を更に行い、

前記液滴は、前記不安定周波数以外の周波数に基づく駆動電圧の供給による振動により液滴化されたものである、〔１４〕に記載の粒子分取方法。

〔１６〕

シース液を含む流体に対し、複数の周波数に基づく駆動電圧の供給により振動を与え、前記流体が前記振動により液滴化される位置において、前記流体及び前記液滴の画像を取得し、前記シース液の液温を制御し、撮像された画像から、前記シース液の液温毎に各周波数における前記液滴の状態に関するデータを取得し、前記液温の変化に伴う前記データの変動に基づいて前記駆動電圧の周波数を制御する機能を、粒子分取装置に実行させるプログラム。

符号の説明

[0130] １：粒子分取装置

１１：振動部

１１１：振動素子

１２：撮像部

１２１：ドロップレットカメラ

１２２：ストロボ

１３：液温制御部

１４：周波数制御部

１５：判定部

１６ａ：荷電部

１６ｂ：偏向板

１６ｃ：回収容器

１７：ブレイクオフ制御部

１８：検出部

１８１：光源

１９：解析部

２０：記憶部

２１：表示部

２２：ユーザインターフェース

Ｐ：流路

Ｔ：チップ

Ｐ１１：サンプル液流路

Ｐ１２ａ，Ｐ１２ｂ：シース液流路

Ｐ１３：主流路

Ｄ：液滴

ＢＯＰ：ブレイクオフ位置

Ｏ：オリフィス

Ｌ：液柱

請求の範囲

[請求項1] シース液を含む流体に対し、複数の周波数に基づく駆動電圧の供給により振動を与える振動部と、

前記流体が前記振動により液滴化される位置において、前記流体及び前記液滴の画像を取得する撮像部と、

前記シース液の液温を制御する液温制御部と、

前記撮像部で撮像された画像から、前記シース液の液温毎に各周波数における前記液滴の状態に関するデータを取得し、前記シース液の液温の変化に伴う前記データの変動に基づいて前記駆動電圧の周波数を制御する周波数制御部と、

を有する、粒子分取装置。

[請求項2] 前記データは、各周波数における前記液滴のブレイクオフ位置のデータである、請求項１に記載の粒子分取装置。

[請求項3] 前記周波数制御部は、前記シース液の液温毎の前記液滴のブレイクオフ位置を比較する、請求項２に記載の粒子分取装置。

[請求項4] 前記周波数制御部は、前記シース液の液温間での前記液滴のブレイクオフ位置の差に基づいて前記駆動電圧の周波数を制御する、請求項３に記載の粒子分取装置。

[請求項5] 前記液滴のブレイクオフ位置の差が閾値以上である場合、該当する周波数を不安定周波数と判定する判定部を更に有する、請求項４に記載の粒子分取装置。

[請求項6] 前記周波数制御部は、前記不安定周波数を前記駆動電圧の周波数として採り得る周波数の選択肢から除外する、請求項５に記載の粒子分取装置。

[請求項7] 前記液滴のブレイクオフ位置の差が閾値未満である場合、該当する周波数を安定周波数と判定する判定部を更に有する、請求項４に記載の粒子分取装置。

[請求項8] 前記周波数制御部は、前記駆動電圧の周波数として前記液滴のブレ

イクオフ位置の差が最も小さい周波数を採用する、請求項７に記載の粒子分取装置。

[請求項9] 目的とする粒子を含む液滴に荷電する荷電部を更に有し、

前記粒子を含む液滴は、前記不安定周波数以外の周波数に基づく駆動電圧の供給による振動により液滴化されたものである、請求項６に記載の粒子分取装置。

[請求項10] 前記液温制御部は、前記粒子を含むサンプル液と、前記シース液と、が合流する流路近傍に配置された温度センサを含む、請求項９に記載の粒子分取装置。

[請求項11] 前記撮像部は、前記粒子を含む液滴の状態の画像を取得し、

前記撮像部で撮像された前記状態の画像に基づいて、前記粒子を含む液滴のブレイクオフを制御するブレイクオフ制御部を更に有する、請求項９に記載の粒子分取装置。

[請求項12] 前記粒子は、生体関連粒子である、請求項９に記載の粒子分取装置。

[請求項13] シース液を含む流体に対し、複数の周波数に基づく駆動電圧の供給により振動を与える振動工程と、

前記流体が前記振動により液滴化される位置において、前記流体及び前記液滴の画像を取得する撮像工程と、

前記シース液の液温を制御する液温制御工程と、

前記撮像部で撮像された画像から、前記シース液の液温毎に各周波数における前記液滴の状態に関するデータを取得し、前記液温の変化に伴う前記データの変動に基づいて前記駆動電圧の周波数を制御する周波数制御工程と、

を行う、粒子分取方法。

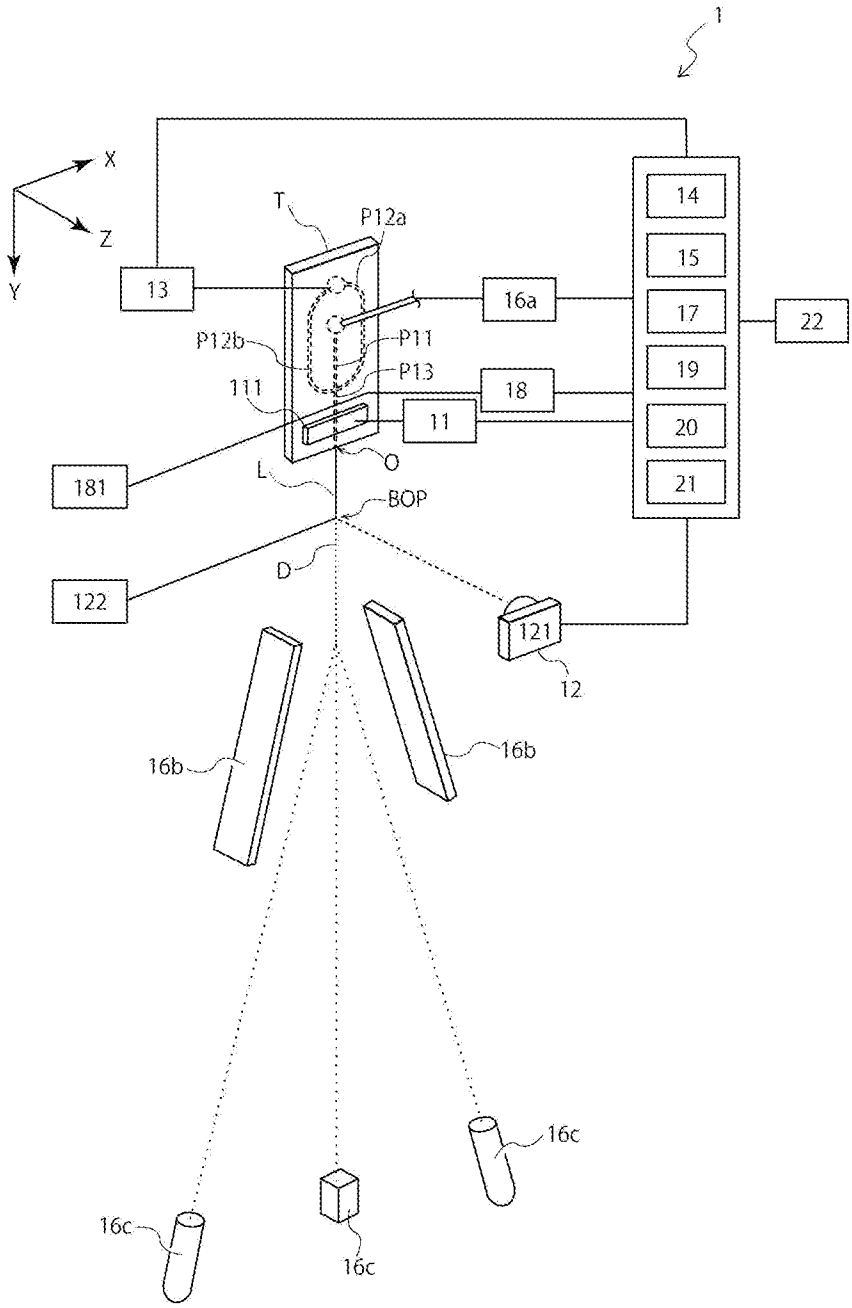
[請求項14] 前記液滴のブレイクオフ位置の差が閾値以上である場合、該当する周波数を不安定周波数と判定する判定工程を更に行う、請求項１３に記載の粒子分取方法。

[請求項15] 前記判定工程の後に、目的とする粒子を含む液滴に荷電する荷電工程を更に行い、

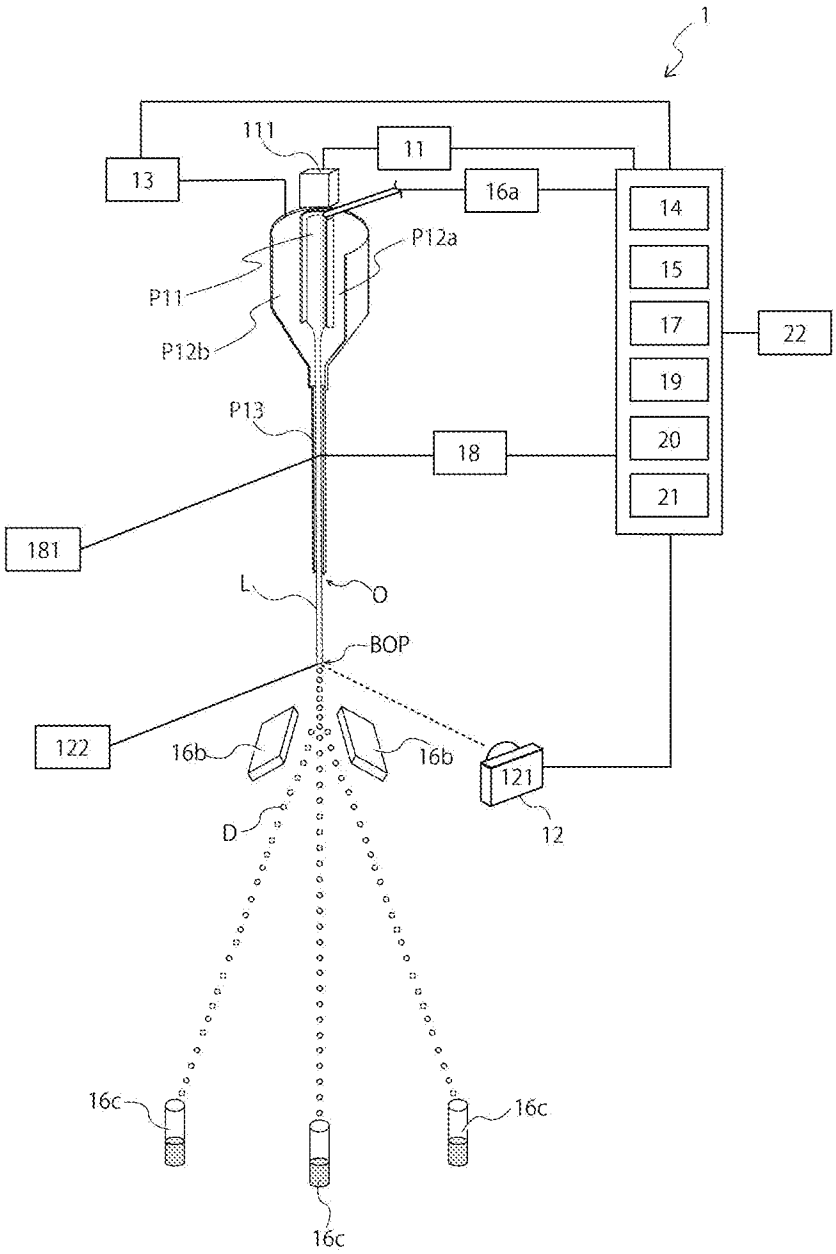
前記液滴は、前記不安定周波数以外の周波数に基づく駆動電圧の供給による振動により液滴化されたものである、請求項１４に記載の粒子分取方法。

[請求項16] シース液を含む流体に対し、複数の周波数に基づく駆動電圧の供給により振動を与え、前記流体が前記振動により液滴化される位置において、前記流体及び前記液滴の画像を取得し、前記シース液の液温を制御し、撮像された画像から、前記シース液の液温毎に各周波数における前記液滴の状態に関するデータを取得し、前記液温の変化に伴う前記データの変動に基づいて前記駆動電圧の周波数を制御する機能を、粒子分取装置に実行させるプログラム。

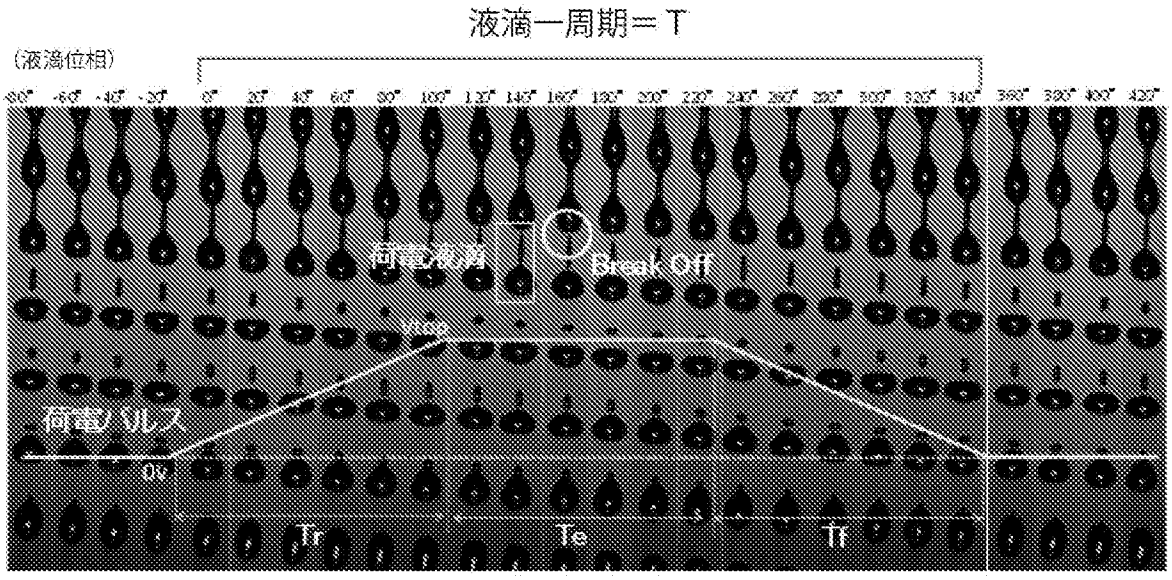
[図1]


1
X
Z
Y
T
P12a
13
16a
14
15
17
22
P12b
P11
P13
18
19
111
11
20
O
181
L
21
BOP
D
122
121
12
16b
16b
16c
16c
16c

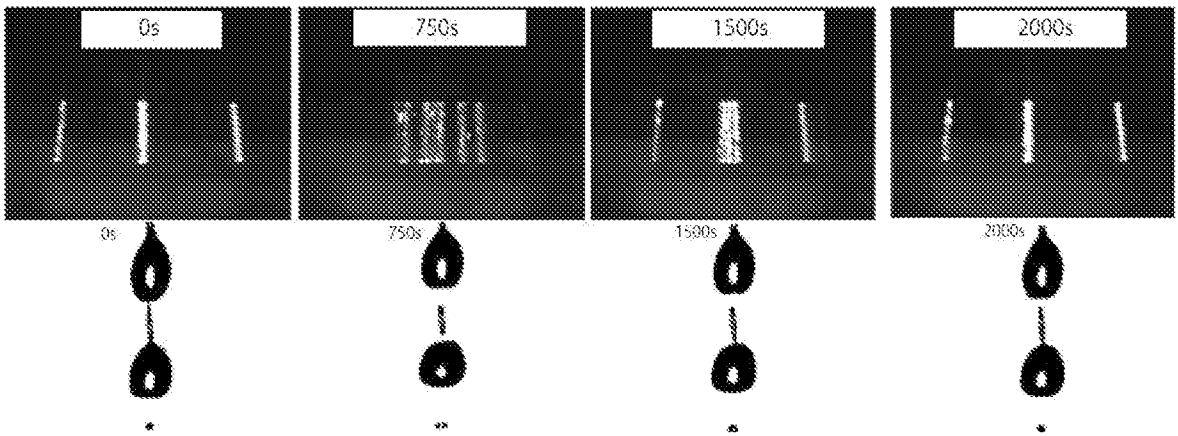
[図2]


1
111
11
13
16a
14
15
17
22
19
20
21
P12a
P11
P12b
P13
18
181
L
O
BOP
122
16b
16b
121
12
D
16c
16c
16c

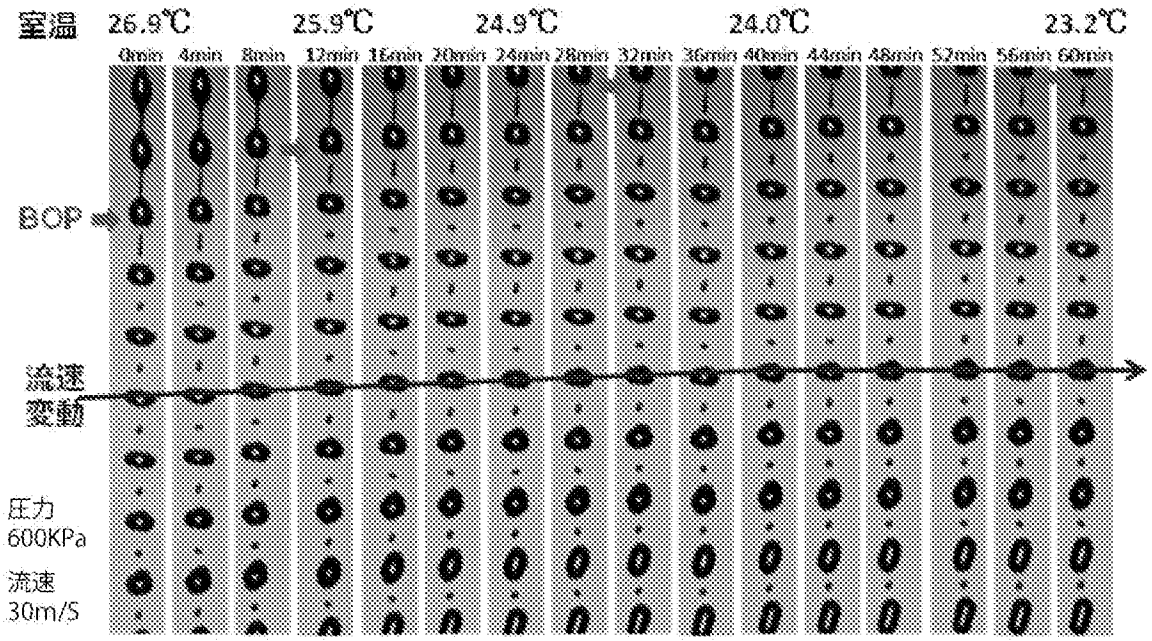
[図3]


液滴一周期＝T
(液滴位相)
荷電液滴
Break Off
荷電パルス
0V
Tr
Te
Tf

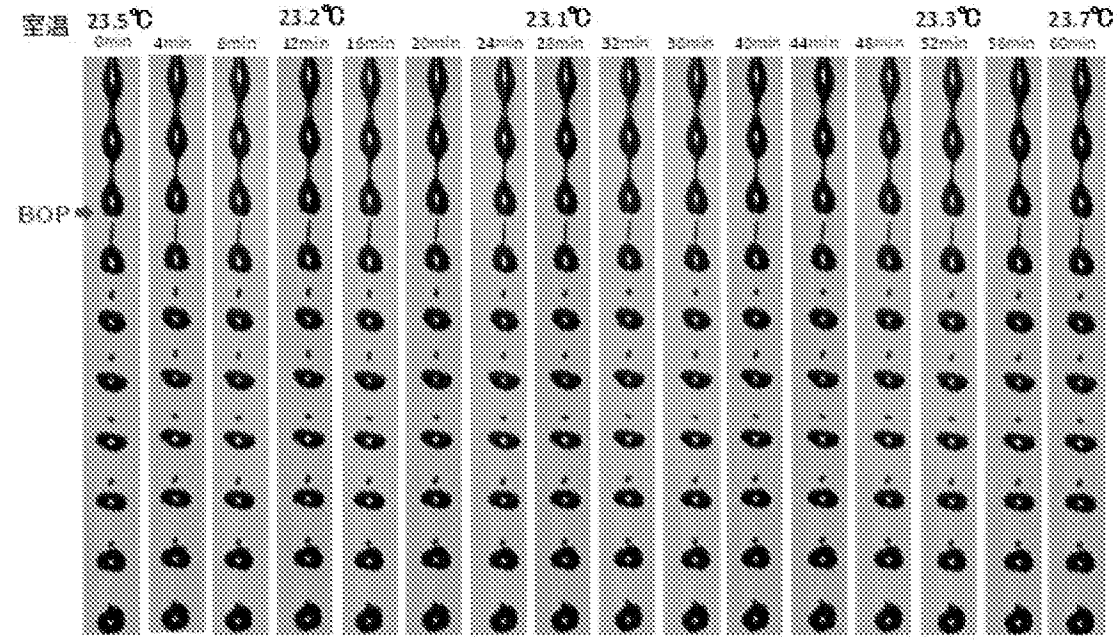
[図4]


0s
750s
1500s
2000s

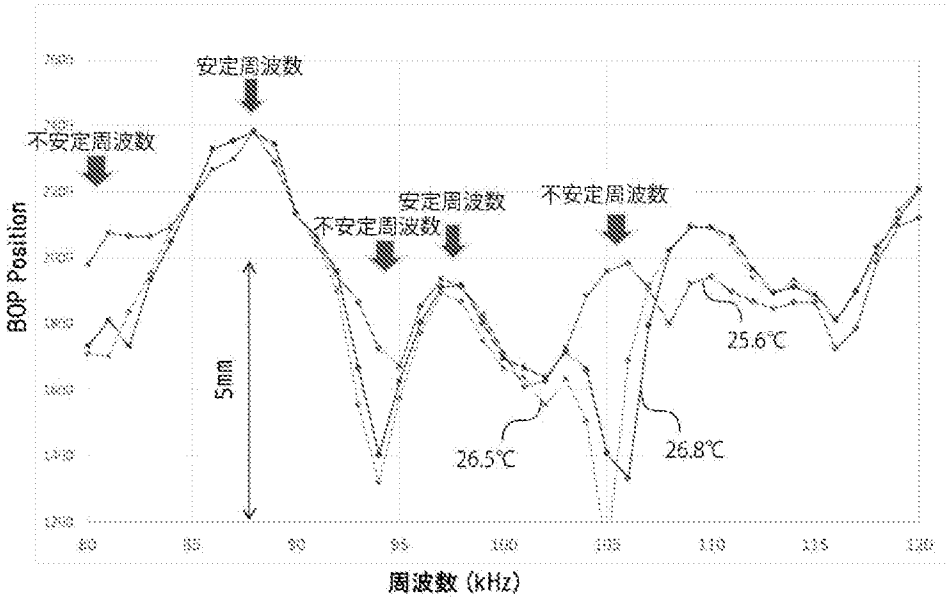
[図5]


室温
26.9℃
25.9℃
24.9℃
24.0℃
23.2℃
0min 4min 8min 12min 16min 20min 24min 28min 32min 36min 40min 44min 48min 52min 56min 60min
BOP
流速
変動
圧力
600KPa
流速
30m/S

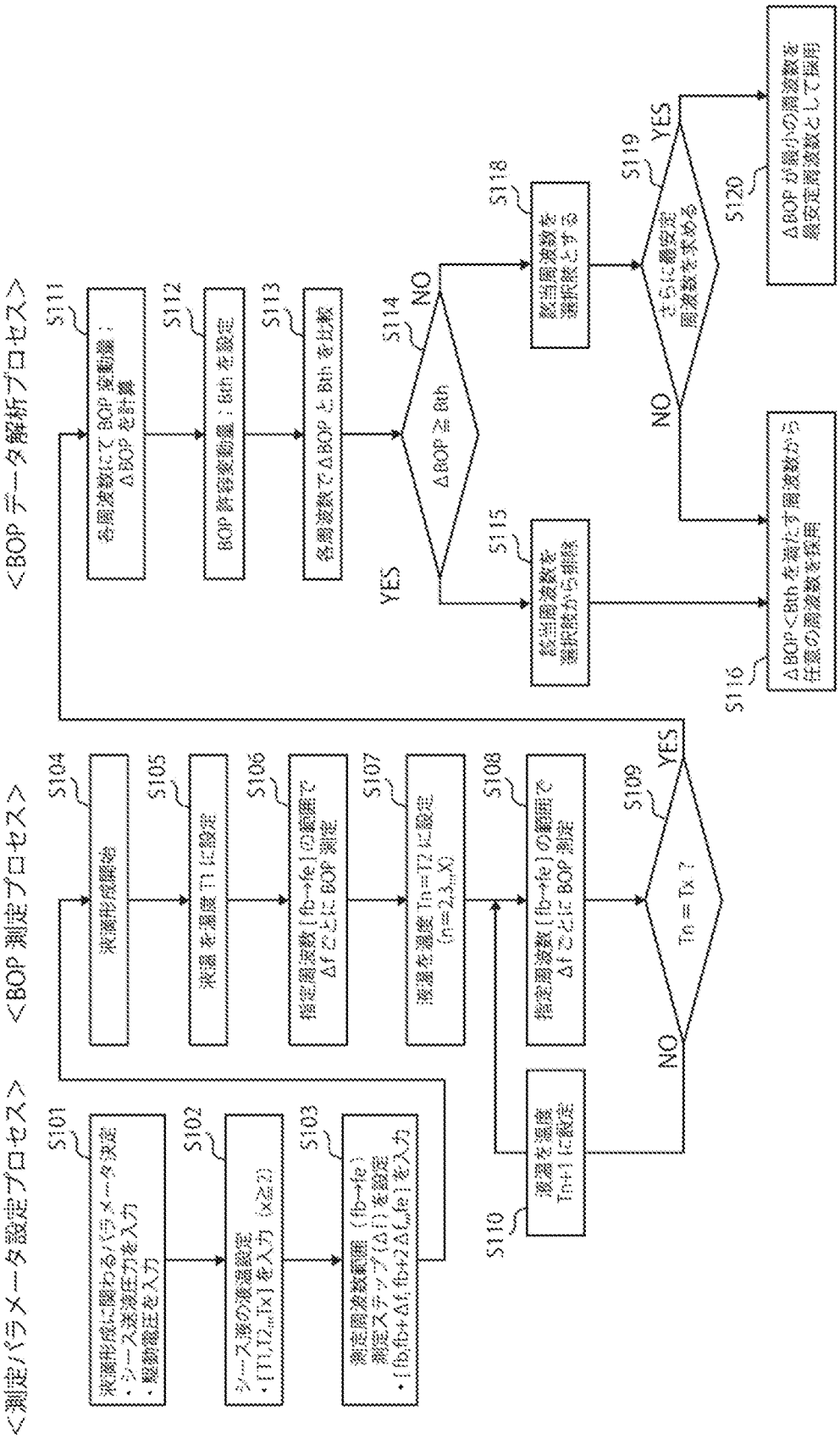
[図6]


室温
23.5℃
23.2℃
23.1℃
23.3℃
23.7℃
0min 4min 8min 12min 16min 20min 24min 28min 32min 36min 40min 44min 48min 52min 56min 60min
BOP

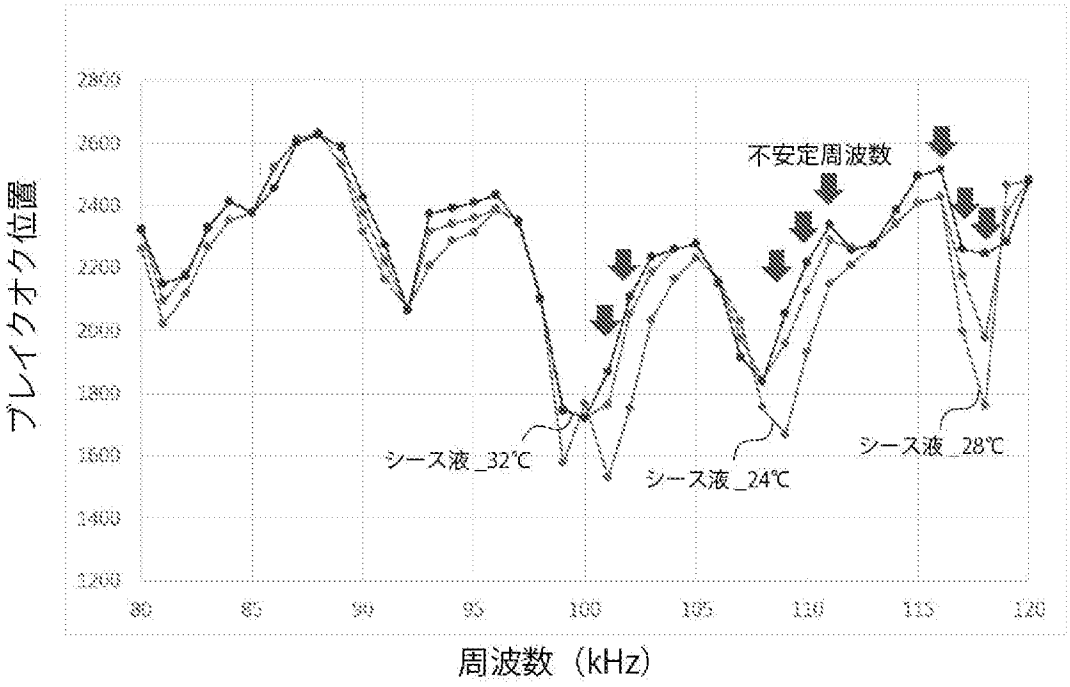
[図7]


安定周波数
不安定周波数
安定周波数
不安定周波数
不安定周波数
BOP Position
5mm
26.5℃
26.8℃
25.6℃
周波数 (kHz)

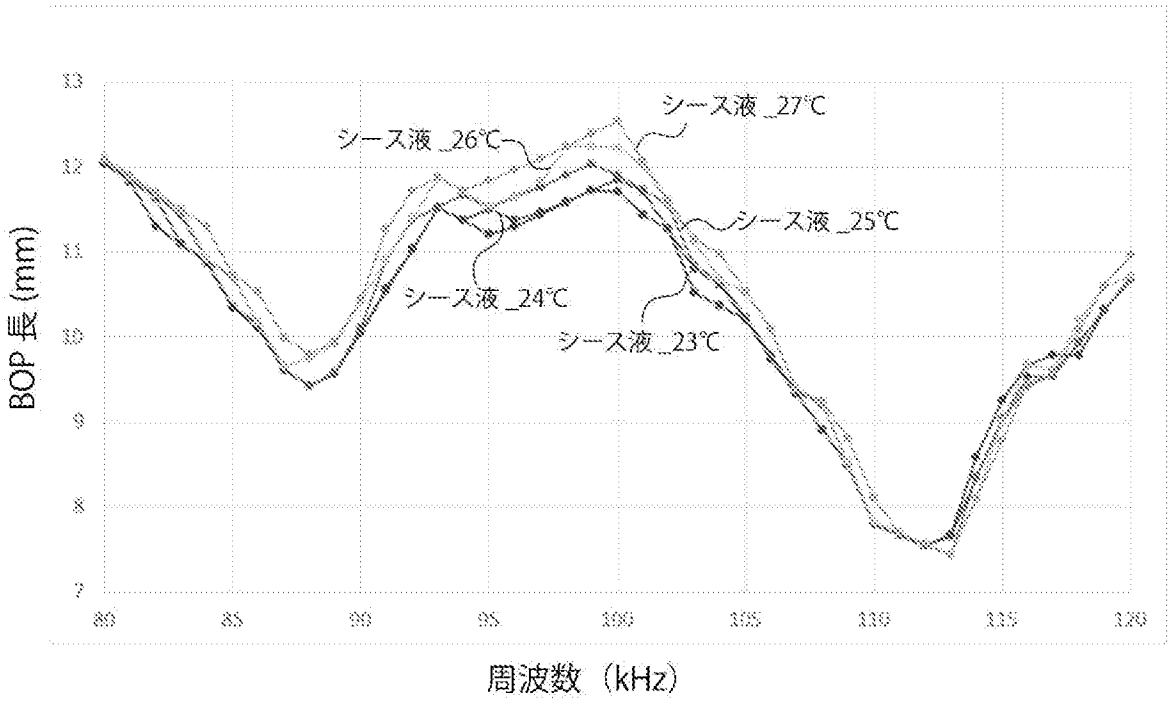
[図8]


<測定パラメータ設定プロセス>
S101
液滴形成に関わるパラメータ決定
・シース流流圧力を入力
・駆動電圧を入力
S102
シース液の液滴設定
・[T1,T2,...Tx] を入力 (x≧2)
S103
測定周波数範囲（fb→fe）
測定ステップ(Δf)を設定
・[fb,fb+Δf,fb+2Δf,...fe] を入力
<BOP 測定プロセス>
S104
液滴形成開始
S105
液温 を温度 T1 に設定
S106
指定周波数 [fb→fe] の範囲で
Δf ごとに BOP 測定
S107
液温を温度 Tn=T2 に設定
(n=2,3,...X)
S108
指定周波数 [fb→fe] の範囲で
Δf ごとに BOP 測定
S109
Tn = Tx ?
YES
NO
S110
液温を温度
Tn+1 に設定
<BOP データ解析プロセス>
S111
各周波数にて BOP 変動量：
ΔBOP を計算
S112
BOP 許容変動量：Bth を設定
S113
各周波数で ΔBOP と Bth を比較
S114
ΔBOP ≧ Bth
YES
NO
S115
該当周波数を
選択肢から削除
S116
ΔBOP<Bth を満たす周波数から
任意の周波数を採用
S118
該当周波数を
選択肢とする
S119
さらに最安定
周波数を求める
YES
NO
S120
ΔBOP が最小の周波数を
最安定周波数として採用

[図9]


ブレイクオウ位置
2800
2600
2400
2200
2000
1800
1600
1400
1200
80
85
90
95
100
105
110
115
120
不安定周波数
シース液_32℃
シース液_24℃
シース液_28℃
周波数（kHz）

[図10]


BOP 長 (mm)
13
12
11
10
9
8
7
80
85
90
95
100
105
110
115
120
シース液_27℃
シース液_26℃
シース液_25℃
シース液_24℃
シース液_23℃
周波数（kHz）

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2022/003823

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

G01N 15/14(2006.01)i
FI: G01N15/14 A; G01N15/14 C; G01N15/14 K

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)

G01N15/14

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan 1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2022
Registered utility model specifications of Japan 1996-2022
Published registered utility model applications of Japan 1994-2022

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2020/149042 A1 (SONY CORP) 23 July 2020 (2020-07-23) paragraphs [0007]-[0010], [0045]-[0051], [0074], [0076]	1-16
A	WO 2014/115409 A1 (SONY CORP) 31 July 2014 (2014-07-31) paragraphs [0015], [0041]-[0058], [0061]-[0065], fig. 1-11	1-16
A	JP 2006-292769 A (BAY BIOSCIENCE KK) 26 October 2006 (2006-10-26) paragraphs [0028]-[0041], [0048]-[0054], fig. 5-11	1-16
A	WO 2009/078307 A1 (BAY BIOSCIENCE KK) 25 June 2009 (2009-06-25) paragraphs [0019], [0027]-[0034], fig. 1, 3-4	1-16
A	WO 2019/207851 A1 (SONY CORP) 31 October 2019 (2019-10-31) paragraphs [0015]-[0025], fig. 4	1-16
A	US 2020/0173905 A1 (SONY CORP) 04 June 2020 (2020-06-04) entire text, all drawings	1-16

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ 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 application or patent 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
18 March 2022	**29 March 2022**
Name and mailing address of the ISA/JP **Japan Patent Office (ISA/JP)** **3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915** **Japan**	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/JP2022/003823

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO 2020/149042 A1	23 July 2020	(Family: none)	
WO 2014/115409 A1	31 July 2014	US 2015/0068957 A1 paragraphs [0042], [0068]-[0085], [0088]-[0092], fig. 1-11 US 2018/0058999 A1 US 2019/0219494 A1 EP 2950079 A1 CN 104169708 A	
JP 2006-292769 A	26 October 2006	(Family: none)	
WO 2009/078307 A1	25 June 2009	US 2010/0297759 A1 paragraphs [0019], [0037]-[0045], fig. 1, 3-4	
WO 2019/207851 A1	31 October 2019	(Family: none)	
US 2020/0173905 A1	04 June 2020	WO 2019/19566 A1	

国際調査報告

国際出願番号
PCT/JP2022/003823

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

G01N 15/14(2006.01)i
FI: G01N15/14 A; G01N15/14 C; G01N15/14 K

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

G01N15/14

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２０２２年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０２２年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０２２年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

C. 関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー*	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
A	WO 2020/149042 A1 (ソニー株式会社) 23.07.2020 (2020-07-23) [0007]-[0010][0045]-[0051][0074][0076]	1-16
A	WO 2014/115409 A1 (ソニー株式会社) 31.07.2014 (2014-07-31) [0015][0041]-[0058][0061]-[0065]及び図1-11	1-16
A	JP 2006-292769 A (ベイバイオサイエンス株式会社) 26.10.2006 (2006-10-26) [0028]-[0041][0048]-[0054]及び図5-11	1-16
A	WO 2009/078307 A1 (ベイバイオサイエンス株式会社) 25.06.2009 (2009-06-25) [0019][0027]-[0034]及び図1,3-4	1-16
A	WO 2019/207851 A1 (ソニー株式会社) 31.10.2019 (2019-10-31) [0015]-[0025]及び図4	1-16
A	US 2020/0173905 A1 (SONY CORPORATION) 04.06.2020 (2020-06-04) 全文,全図	1-16

☐ Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。

☑ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー
"A" 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
"E" 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
"L" 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
"O" 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
"P" 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
"T" 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
"X" 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
"Y" 特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
"&" 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
18.03.2022	29.03.2022

名称及びあて先
日本国特許庁(ISA/JP)
〒100-8915
日本国
東京都千代田区霞が関三丁目４番３号

権限のある職員（特許庁審査官）
北条　弥作子 2J 1168
電話番号 03-3581-1101 内線 3252

国際調査報告
パテントファミリーに関する情報

国際出願番号
PCT/JP2022/003823

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
WO 2020/149042 A1	23.07.2020	（ファミリーなし）	
WO 2014/115409 A1	31.07.2014	US 2015/0068957 A1 [0042][0068]-[0085] [0088]-[0092]及び図1-11 US 2018/0058999 A1 US 2019/0219494 A1 EP 2950079 A1 CN 104169708 A	
JP 2006-292769 A	26.10.2006	（ファミリーなし）	
WO 2009/078307 A1	25.06.2009	US 2010/0297759 A1 [0019][0037]-[0045]及び図1,3-4	
WO 2019/207851 A1	31.10.2019	（ファミリーなし）	
US 2020/0173905 A1	04.06.2020	WO 2019/19566 A1	