

(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3月31日(31.03.2022)



(10) 国際公開番号

WO 2022/065459 A1

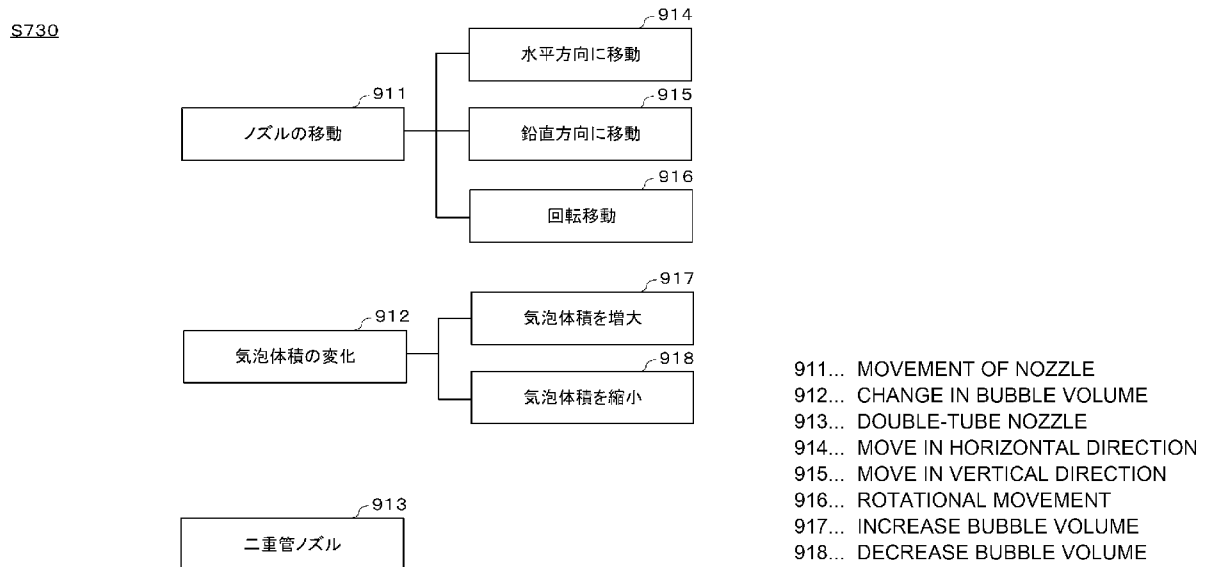
- (51) 国際特許分類:
C12M 1/26 (2006.01) C12N 1/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2021/035201
- (22) 国際出願日: 2021年9月24日(24.09.2021)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2020-160261 2020年9月24日(24.09.2020) JP
- (71) 出願人: 株式会社ニコン (NIKON CORPORATION) [JP/JP]; 〒1086290 東京都港区港南二丁目15番3号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 森山 真樹 (MORIYAMA Masaki); 〒1086290 東京都港区港南二丁目15番3

号 株式会社ニコン内 Tokyo (JP). 石澤 直也 (ISHIZAWA Naoya); 〒1086290 東京都港区港南二丁目15番3号 株式会社ニコン内 Tokyo (JP). 小林 遼(KOBAYASHI Ryo); 〒1086290 東京都港区港南二丁目15番3号 株式会社ニコン内 Tokyo (JP). 中村 太一(NAKAMURA Taichi); 〒1086290 東京都港区港南二丁目15番3号 株式会社ニコン内 Tokyo (JP). 田中 修平(TANAKA Shuhei); 〒1086290 東京都港区港南二丁目15番3号 株式会社ニコン内 Tokyo (JP). 林 世莉(HAYASHI Seri); 〒1086290 東京都港区港南二丁目15番3号 株式会社ニコン内 Tokyo (JP). 田窪 牧子(TAKUBO Makiko); 〒1086290 東京都港区港南二丁目15番3号 株式会社ニコン内 Tokyo (JP).

(54) Title: METHOD FOR CONTROLLING LIVING BODY AND DEVICE FOR CONTROLLING LIVING BODY

(54) 発明の名称: 生物体操作方法および生物体操作装置

[図14]



(57) Abstract: A first aspect of the present invention provides a method for controlling a living body, the method comprising: a bubble forming step for forming bubbles in a liquid in which a living body is immersed; a living body attaching step for attaching the living body to the bubbles; and an air flow controlling step for generating an air flow in the bubbles and controlling the position of the living body with the air flow.

(57) 要約: 本発明の第1の様態においては、生物体が浸された液体の中で気泡を形成する気泡形成段階と、前記気泡に前記生物体を付着させる生物体付着段階と、前記気泡中に気流を発生させ、前記気流により前記生物体の位置を操作する気流制御段階と、を備える生物体の操作方法を提供する。



(74) 代理人: 龍華国際特許業務法人(RYUKA IP LAW FIRM); 〒1631522 東京都新宿区西新宿 1 - 6 - 1 新宿エルタワー 2 2階 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, 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:

— 国際調査報告 (条約第21条(3))

明 細 書

発明の名称：生物体操作方法および生物体操作装置

技術分野

[0001] 本発明は、生物体操作方法および生物体操作装置に関する。

背景技術

[0002] 細胞生物学の研究などにおいて、培養容器内の多くの細胞の中から、特定の細胞を吸引することが行われている。特許文献1には、大量の細胞中の特徴的な細胞を対象とした吸引作業の支援を行なうシステムが開示されている。

[特許文献1] 特開2019-030263号公報

[0003] [一般的開示]

本発明の第1の態様においては、生物体の操作方法を提供する。生物体の操作方は、生物体が浸された液体の中で気泡を形成する気泡形成段階を備えてよい。生物体の操作方は、前記気泡に前記生物体を付着させる生物体付着段階を備えてよい。生物体の操作方は、前記気泡中に気流を発生させ、前記気流により前記生物体の位置を操作する気流制御段階を備えてよい。

[0004] 本発明の第2の態様においては、前記気泡形成段階は、流路の端部を液体中に浸して、前記端部から気体を前記液体に導入することにより行つてよく、前記気流制御段階は、前記流路と前記液体の相対位置を動かすことにより、前記気泡中に気流を発生させることを含んでよい。

[0005] 本発明の第3の態様においては、前記気泡形成段階は、前記流路の端部に気泡を形成して維持することを含んでよい。

[0006] 本発明の第4の態様においては、前記気流制御段階は、前記流路と前記液体を格納する容器のうち前記生物体が接触している面との相対位置を水平方向から $\pm 20^\circ$ の範囲の方向に動かすことにより、前記気泡中に気流を発生させることを含んでよい。

[0007] 本発明の第5の態様においては、前記気流制御段階は、前記流路と前記液

体を格納する容器のうち前記生物体が接触している面との相対位置を鉛直方向から $\pm 20^\circ$ の範囲の方向に動かすことにより、前記気泡中に気流を発生させることを含んでよい。

[0008] 本発明の第6の態様においては、前記液体及び前記生物体は、容器に収容されてよく、前記気流制御段階は、前記気泡が前記容器のうち前記生物体が接触している面に接触した状態で、前記流路と前記液体の相対位置を動かすことを含んでよい。

[0009] 本発明の第7の態様においては、前記気流制御段階は、前記気泡の体積を変更することにより、前記気泡中に気流を発生させることを含んでよい。

[0010] 本発明の第8の態様においては、前記気流制御段階は、前記気泡の体積を増大することにより、前記気泡中に気流を発生させることを含んでよい。

[0011] 本発明の第9の態様においては、前記気流制御段階は、前記気泡の体積を縮小することにより、前記気泡中に気流を発生させることを含んでよい。

[0012] 本発明の第10の態様においては、前記気泡形成段階は、流路の端部を液体中に浸して、前記端部から気体を前記液体に導入することにより行つてよく、前記流路は、前記気体を供給する気体供給流路と前記気体を回収する気体回収流路とを含んでよい。前記気流制御段階は、前記気体供給流路の端部から供給された前記気体が、前記気泡を通り、前記気体回収流路の端部に向けて流れる気流を発生させることを含んでよい。

[0013] 本発明の第11の態様においては、前記流路は、二重管構造を有してよく、前記気体供給流路は、前記二重管構造における内側又は外側の一方の流路であつてよく、前記気体回収流路は、前記二重管構造における内側又は外側の他方の流路であつてよい。

[0014] 本発明の第12の態様においては、前記気流制御段階の後に、前記生物体を前記液体から回収する回収段階を更に備えてよい。

[0015] 本発明の第13の態様においては、生物体を操作するための生物体操作装置を提供する。生物体操作装置は、前記生物体が浸される液体に端部が浸され、前記液体に気体を導入可能な流路を備えてよい。生物体操作装置は、前

記端部から前記気体を前記液体に導入して形成した気泡中に気流を発生させ、前記気流により前記生物体の位置を操作する気泡制御部を備えてよい。

[0016] 本発明の第14の態様においては、前記気泡制御部は、前記端部に形成した気泡を維持するように制御してよい。

[0017] 本発明の第15の態様においては、前記気泡制御部は、前記流路を移動するアクチュエータを制御し、これにより前記気泡中での気流を制御する流路位置制御部を有してよい。

[0018] 本発明の第16の態様においては、前記気泡制御部は、前記生物体を収容する容器を搭載するステージを移動するアクチュエータを制御し、これにより前記気泡中での気流を制御するステージ位置制御部を有してよい。

[0019] 本発明の第17の態様においては、前記気泡制御部は、前記流路に接続されたポンプを制御し、これにより前記液体中での前記気泡の体積を制御する体積制御部を有してよい。

[0020] 本発明の第18の態様においては、生物体操作装置を提供する。生物体操作装置は、容器に格納された、生物体を含む液体中に端部を配置する流路を備えてよい。生物体操作装置は、前記流路に気体を導入して気泡を形成するポンプを備えてよい。生物体操作装置は、前記容器または前記流路の位置を変更可能な位置制御部を備えてよい。前記ポンプまたは位置制御部は、前記気泡の気液界面に前記生物体を付着させてよい。前記位置制御部は、鉛直方向視において、前記流路の中心軸を基準として前記生物体と反対方向に前記流路を移動させてよい。

[0021] なお、上記の発明の概要は、本発明の必要な特徴のすべてを列挙したものではない。また、これらの特徴群のサブコンビネーションもまた、発明となりうる。

図面の簡単な説明

[0022] [図1A]本実施形態における、生物体操作装置100の装置構成の一例を示す。

[図1B]本実施形態における、生物体操作装置100の装置構成の一例を示す

。

[図2A]本実施形態における、ノズル49の構造を示す模式図の一例を示す。

[図2B]本実施形態における、ノズル49の構造を示す模式図の一例を示す。

[図3A]本実施形態における、ノズル49の構造を示す模式図の一例を示す。

[図3B]本実施形態における、ノズル49の構造を示す模式図の一例を示す。

[図4]本実施形態における、生物体を回収する方法の一例を示す模式図の一例を示す。

[図5]本実施形態における、情報処理装置170の具体的な構成の一例を示す

。

[図6]本実施形態における、生物体を操作する方法のフローの一例を示す。

[図7A]本実施形態における、出力部160に表示されたGUI画像の一例を示す。

[図7B]本実施形態における、出力部160に表示されたGUI画像の一例を示す。

[図7C]本実施形態における、出力部160に表示されたGUI画像の一例を示す。

[図7D]本実施形態における、出力部160に表示されたGUI画像の一例を示す。

[図7E]本実施形態における、出力部160に表示されたGUI画像の一例を示す。

[図8]本実施形態における、S600の液体を置換または添加処理するフローの一例を示す。

[図9A]本実施形態における、S200のノズル49と細胞との間の相対位置を移動させるフローの一例を示す。

[図9B]本実施形態における、S200のノズル49と細胞との間の相対位置を移動させるフローの一例を示す。

[図9C]本実施形態における、S200のノズル49と細胞との間の相対位置を移動させるフローの一例を示す。

[図10A]本実施形態における、S300の気泡を形成するフローの一例を示す。

[図10B]本実施形態における、S300の気泡を形成するフローの一例を示す。

[図11A]本実施形態における、S400の操作を実行するフローの一例を示す。

[図11B]本実施形態における、細胞から細胞質および細胞膜を回収する一例を示す。

[図11C]本実施形態における、細胞を気泡に付着して剥離する一例を示す。

[図11D]本実施形態における、細胞を回収する方法を示す模式図の一例を示す。

[図11E]本実施形態における、継代した細胞の一例を示す。

[図11F]本実施形態における、継代した細胞の一例を示す。

[図11G]本実施形態における、回収した細胞を解析した一例を示す。

[図11H]本実施形態における、保持した細胞を示す模式図の一例を示す。

[図11I]本実施形態における、圧迫した細胞の一例を示す。

[図12A]本実施形態における、S500の気泡を除去するフローの一例である。

[図12B]本実施形態における、S500の気泡を除去するフローの一例である。

[図13]本実施形態における、操作対象35が付着した気泡256中の気流を制御するフローの一例を示す。

[図14]本実施形態における、気泡256中に気流を発生させ気流により操作対象35の位置を操作する方法の一例を示す。

[図15]本実施形態における、ノズル49を水平方向に移動させる方法914について説明する模式図の一例を示す。

[図16]本実施形態における、ノズル49を水平方向に移動させた場合の操作対象35の移動方向について説明する模式図の一例を示す。

[図17]本実施形態における、ノズル49を鉛直方向に移動させる方法915について説明する模式図の一例を示す。

[図18]本実施形態における、ノズル49を鉛直方向に移動させた場合の操作対象35の移動方向について説明する模式図の一例を示す。

[図19]本実施形態における、気泡256の体積を増大する方法917および気泡256を減圧する方法918について説明する模式図の一例を示す。

[図20]本実施形態における、気泡256の体積を変更した場合の操作対象35の移動方向について説明する模式図の一例を示す。

[図21]本実施形態における、二重管ノズル49aを使用して気流を発生させる方法913について説明する模式図の一例を示す。

[図22]本実施形態における、二重管ノズル49aを使用した場合の操作対象35の移動方向について説明する模式図の一例を示す。

[図23]本実施形態における、気泡256の移動による操作対象35の移動について示す実験画像である。

[図24]本実施形態における、気泡256の拡大による操作対象35の位置制御について示す実験画像である。

[図25]コンピュータのハードウェア構成の一例を示す。

発明を実施するための形態

[0023] 以下、発明の実施の形態を通じて本発明を説明するが、以下の実施形態は請求の範囲に係る発明を限定するものではない。また、実施形態の中で説明されている特徴の組み合わせのすべてが発明の解決手段に必須であるとは限らない。なお、図面において、同一または類似の部分には同一の参照番号を付して、重複する説明を省く場合がある。

[0024] 図1Aは、本実施形態における、生物体操作装置100の装置構成の一例を示す。本願発明に係る生物体操作装置100は、気体と液体との界面を用いて、細胞などの微小な生物体を操作する。例えば、生物体操作装置100は、界面に生物体を付着させた後、固相に接着した生物体を剥離するなど、生物体にさまざまな操作をすることができる。生物体操作装置100は、顕

微鏡部５０と、カメラ６０と、カメラ７０と、気液界面操作部１０１と、出力部１６０と、情報処理装置１７０と、入力部１８０とを備える。

[0025] 顕微鏡部５０は、操作対象３５を、顕微鏡を用いて拡大して観察または表示するための装置である。操作対象３５は生物体である。生物体は、有機生命体であってよい。例えば、生物体は、細胞であってよい。一例として、細胞は、動物細胞、または植物細胞であってよい。一例として、細胞は、生細胞、または死細胞であってよい。また、例えば、生物体は、細胞以外の微小な生物体であってもよい。一例として、微小な生物体は、微生物、菌類、藻類、生体組織、スフェロイドなどであってよい。また、生物体は、細胞内のオルガネラを含んでいてもよい。

[0026] 顕微鏡部５０は、蛍光像観察用光源１と、ダイクロイックミラー２と、光偏向器３と、リレーレンズ４と、ダイクロイックミラー５と、対物レンズ６と、コンデンサレンズ７と、集光レンズ８と、バンドパスフィルタ９と、透過像観察用光源１０と、バリアフィルタ１１と、投影レンズ１２と、バリアフィルタ１３と、投影レンズ１４と、ピンホール１５と、光源１６と、光源１７とを備える。

[0027] 蛍光像観察用光源１は、操作対象３５を蛍光像観察する場合に用いる光源である。操作対象３５は、１種類または２種類以上の蛍光物質で標識されていてもよく、蛍光標識されていなくてもよい。蛍光像観察用光源１は、操作対象３５に励起または反射させる光を当てる。

[0028] 透過像観察用光源１０は、操作対象３５を透過像観察する場合に用いる光源である。透過像観察用光源１０は、操作対象３５を透過させる光を当てる。操作対象３５を透過させる光は、ノズルの外側を通ってもよいし、ノズルの内側を通ってもよい。

[0029] 上記に記載した以外の顕微鏡部５０の構成については後述する。なお、上記の説明の例に限らず、顕微鏡部５０は、既知の構成を有するものであってよい。例えば、顕微鏡部５０の構成は、特開平７－１３０８３号公報、または、特許第３８１４８６９号公報に記載の構成を有するものであってよい。

[0030] カメラ60は操作対象35の蛍光像を撮像し、画像を生成する。カメラ60が生成した画像のデータは、情報処理装置170の内部（例えば、後述する記録部190）に記録され、および／または、出力部160に出力されてよい。例えば、カメラ60は、蛍光像を撮像するカメラであってよいが、これに限らない。以下の説明では、カメラ60は、蛍光像を撮像するカメラとする。

[0031] カメラ70は操作対象35の透過像を撮像し、画像を生成する。カメラ70が生成した画像のデータは、情報処理装置170の内部（例えば、後述する記録部190）に記録され、および／または、出力部160に出力されてよい。例えば、カメラ70は、透過像を撮像するカメラであってよいが、これに限らない。以下の説明では、カメラ70は、透過像を撮像するカメラとする。

[0032] カメラ60、およびカメラ70は、撮像センサー（図示せず）を有する。カメラ60、およびカメラ70は、冷却カメラであってよい。冷却カメラは、撮像センサーを冷却することによって、熱によって発生するノイズを抑えることができるカメラである。撮像センサーは、CMOSイメージセンサー（Complementary Metal Oxide Semiconductor）またはCCDイメージセンサー（Charge Coupled Device）であってよい。カメラ60、およびカメラ70は、顕微鏡部50とは異なる筐体に収められてもよい。

[0033] 気液界面操作部101は、操作対象35を、気体と液体との気液界面を用いて操作する。例えば、気液界面操作部101は、液体中に気泡を形成して、液体中の生物体（例えば、細胞）を操作する。気液界面操作部101は、ノズル用アクチュエータ40と、サンプル用アクチュエータ41と、流路撮像用カメラ42と、光源45と、光源46と、圧力生成部47と、センサー部48と、ノズル49と、流路51と、流路交換部53と、液体格納部54と、サンプル蓋58と、サンプル蓋保管部59と、の全部または少なくとも一部を有する。

- [0034] ノズル用アクチュエータ４０は、圧力生成部４７を介してノズル４９を搭載し、ノズル４９を動かす。後述するようにノズル４９の内部には流路５１が形成され、流路５１の先端部に気泡などの気液界面２５５が形成される。ノズル用アクチュエータ４０は、縦方向、横方向、および上下方向のいずれの方向にも動作可能であってよい。ノズル用アクチュエータ４０は、上下方向のみに動作可能であってよい。この場合、ノズル用アクチュエータ４０の縦方向、および横方向の動きは、顕微鏡部５０のステージにより動作してよい。ノズル用アクチュエータ４０は、縦横方向のみに動作可能であってもよい。この場合、ノズル用アクチュエータ４０の上下方向の動きは、顕微鏡部５０のステージにより動作してよい。ノズル用アクチュエータ４０は、動作せずに固定されていてもよい。この場合、ノズル用アクチュエータ４０の縦横方向および上下方向の動きは、顕微鏡部５０のステージにより動作してよい。ノズル用アクチュエータ４０の動作は、情報処理装置１７０内の気泡形成部のノズル位置制御部（図示せず）により制御される。
- [0035] サンプル用アクチュエータ４１は、容器２５を搭載するステージ（図示せず）を動かす。サンプル用アクチュエータ４１は、縦方向、横方向、および上下方向のいずれの方向にも動作可能であってよい。ステージは、操作対象３５を収納する透明な容器２５を搭載してよい。容器２５は、液体が満たされた培養容器であってよい。サンプル用アクチュエータ４１は、１つまたは複数の容器、および／またはチューブを搭載してよいが、これらに限らない。サンプル用アクチュエータ４１の動作は、情報処理装置１７０内の気泡形成部のステージ位置制御部（図示せず）により制御される。なお、ステージは、気液界面操作部１０１に設けられてよいし、顕微鏡部５０に設けられてもよい。
- [0036] 流路撮像用カメラ４２は、ノズル４９の先端部を撮像する。流路撮像用カメラ４２は、ノズル４９の先端部に形成された気泡を撮像してよい。撮像された画像は、情報処理装置１７０内の画像処理部に送られてよい。撮像された画像に基づいて、気泡形成部２００は、ノズル用アクチュエータ４０、お

よび／またはサンプル用アクチュエータ４１に、ノズル４９と操作対象３５との相対位置を移動するよう指示してよい。なお、流路撮像用カメラ４２に代えて、カメラ６０またはカメラ７０などが、ノズル４９の先端部を撮像してよい。これに限らず、以降の説明で、流路撮像用カメラ４２は、顕微鏡部５０に備えられた顕微鏡付属カメラであってよい。顕微鏡部５０が備えるカメラは、蛍光像観察用光源１、透過像観察用光源１０、光源１６、光源１７、光源４５および光源４６を照明として用いてよい。光源１６、および光源１７は、リング照明であってよいが、これに限らない。

[0037] 光源４５、および光源４６は、ノズル４９および／または操作対象３５を照明する。光源４５、および光源４６は、リング照明であってよいが、これに限らない。

[0038] 圧力生成部４７は、流路５１に負荷する圧力を生成する。圧力生成部４７は、流路５１の液体と接触しない方の一端と接続され、当該一端に予め設定した気体を供給する。例えば、圧力生成部４７は、シリンジポンプおよびシリンジポンプのプランジャーを往復運動させるアクチュエータを有してよい。アクチュエータがシリンジポンプのプランジャーを流路５１側に向けて押すことで流路５１に気体を給気し、アクチュエータがシリンジポンプのプランジャーを流路５１側から引くことで流路５１から気体を吸気してよい。圧力生成部４７の制御は、情報処理装置１７０内の気泡形成部により行われる。

[0039] 操作対象３５が浸される液体は、完全培地、基本培地、または緩衝液であってよいが、これらに限らない。完全培地は、細胞の維持・増殖に必要な維持・増殖因子を含んだ培地である。基本培地は、ごく一部のタンパク質、アミノ酸または塩分が含まれた培地である。緩衝液は、細胞の生存に適したｐＨおよび浸透圧を維持した液体である。液体、完全培地、基本培地、および緩衝液は、公知のものを使用することができる。

[0040] 気体は、空気であってよい。気体は、水分を含んでいてもよい。

[0041] センサー部４８は、一または複数のセンサーを有し、ノズル４９およびノ

ノズル 49 内の液体と気体の状態を検知する。例えば、センサー部 48 は、ノズル 49 の位置、速度および加速度を検出してよい。センサー部 48 は、ノズル用アクチュエータ 40 の位置および圧力生成部 47 に生じている圧力、ならびに、圧力生成部 47 におけるシリンジポンプのプランジャーの位置などを検出してよい。センサー部 48 は、環境温度および容器 25 内の液体の温度を検出してよい。センサー部 48 は、環境の湿度を検出してよい。また、センサー部 48 は、容器 25 内の液体の pH を検出してよい。センサー部 48 は、ノズル 49 内の気体の温度および湿度を検出してよい。センサー部 48 は、これらの情報を情報処理装置 170（例えば、後述する気泡形成部 200）に送る。センサー部 48 に用いられるセンサーは、公知のものをを用いることができる。なお、センサー部 48 は、圧力生成部 47 とは異なる筐体であってもよいし、圧力生成部 47 の内部に格納されていてもよい。

[0042] ノズル 49 は、後述する流路 51 を備える機器である。ノズル 49 は、棒状または平板状であってよい。

[0043] 流路 51 は、吸引（吸気）または吐出（給気）される液体および気体が通過する。流路 51 は、ノズル 49 の内側に、ノズル 49 の長手方向を貫通するように設けられる。流路 51 の他端側には、圧力生成部 47 が接続される。

[0044] 流路交換部 53 は、ノズル 49 の保管および廃棄を行う機器である。ノズル 49 を交換する場合、流路交換部 53 は、ノズル用アクチュエータ 40 に装着されているノズル 49 を取り外して流路交換部 53 のノズル廃棄部（図示せず）に廃棄し、流路交換部 53 のノズル保管部（図示せず）に保管されているノズル 49 を代わりにノズル用アクチュエータ 40 に装着してよい。流路交換部 53 は省略されてよく、その場合は操作者の手によりノズル 49 が交換されてよい。

[0045] 液体格納部 54 は、容器 25 に供給する液体の保管および容器 25 から液体を回収して廃棄を行う機器である。液体を交換する場合、液体格納部 54 は、容器 25 に収容されている液体を容器 25 から回収して液体格納部 54

の液体廃棄部（図示せず）に廃棄し、液体格納部５４の液体保管部（図示せず）に保管されている液体を容器２５に補充してよい。液体の交換は、同種の液体同士を交換してよい。液体の交換は、異なる種類の液体同士を交換してよい。液体格納部５４は、省略されてよく、その場合は操作者の手により液体が交換されてよい。

[0046] サンプル蓋５８は、容器２５に取り付ける蓋である。サンプル蓋５８は、容器２５に取り付けられていてよいし、サンプル蓋保管部５９に格納されていてもよい。サンプル蓋５８は、必要に応じて、サンプル蓋用アクチュエータ（図示せず）により、サンプル蓋保管部５９から取り出されて容器２５への取り付け、および容器２５から取り外されてサンプル蓋保管部５９への格納が行われてよい。この場合、サンプル蓋用アクチュエータの動作は、情報処理装置１７０内の気泡形成部２００のサンプル蓋制御部（図示せず）により制御されてよい。サンプル蓋５８、およびサンプル蓋保管部５９は、省略されてよく、その場合は操作者の手によりサンプル蓋５８が容器２５に取り付け、および容器２５からの取り外しがされてよい。

[0047] 出力部１６０は、情報処理装置１７０の処理結果を出力する。例えば、出力部１６０は、情報処理装置１７０の内部（例えば、後述する画像処理部３００）が画像処理を行った画像を出力する。例えば、出力部１６０は、情報処理装置１７０に接続されたモニターである。

[0048] 情報処理装置１７０は、顕微鏡部５０、カメラ６０、カメラ７０、気液界面操作部１０１、出力部１６０、および、入力部１８０との間で命令およびデータをやり取りする。例えば、情報処理装置１７０は、顕微鏡部５０、および気液界面操作部１０１と接続され、顕微鏡部５０、および気液界面操作部１０１を制御する。

[0049] 具体的には、情報処理装置１７０は、顕微鏡部５０の光路に配置される対物レンズ６の種類、および／または蛍光フィルタのフィルタキューブの種類との組み合わせを切り替える。例えば、透過像観察と蛍光像観察は、光路に配置されるフィルタキューブの種類と対物レンズ６の種類の双方が異なる。

また、２種類の蛍光像観察は、光路に配置されるフィルタキューブの種類のみが異なる。また、透過像観察と蛍光像観察は、使用する光源（それぞれ透過像観察用光源１０および蛍光像観察用光源１）も異なる。このため、情報処理装置１７０の内部（例えば、後述する撮像制御部１７１）は、透過像観察および１種類または２種類以上の蛍光像観察の少なくともいずれか１つまたは複数の観察を行うかに応じて、フィルタブロック、対物レンズ６、および光源の１つ以上を切り替えてよい。

[0050] 蛍光像観察を行う場合、情報処理装置１７０は、蛍光像観察用光源１の光路を有効にするために、蛍光像観察用光源１をオンにし、透過像観察用光源１０をオフにする。蛍光像観察を行う場合、蛍光像観察用光源１から射出した光は、ダイクロイックミラー２、光偏向器３、リレーレンズ４、ダイクロイックミラー５、対物レンズ６を介して、操作対象３５を照明する。

[0051] 操作対象３５が蛍光標識されている場合、操作対象３５の蛍光物質は励起され、蛍光を発する。操作対象３５から発せられた蛍光は、対物レンズ６、ダイクロイックミラー５、リレーレンズ４、光偏向器３、ダイクロイックミラー２、バリアフィルタ１３、投影レンズ１４、およびピンホール１５（顕微鏡部５０が共焦点顕微鏡の場合）を介して、カメラ６０の受光面に達する。このとき、操作対象３５の蛍光像がカメラ６０に形成される。なお、操作対象３５が蛍光標識されていない場合でも、蛍光像観察用光源１から射出した光が操作対象３５に当たり、操作対象３５から反射した光を用いて、操作対象３５を観察することができる。

[0052] 情報処理装置１７０は、透過像観察用光源１０の光路を有効にするために、透過像観察用光源１０をオンにし、蛍光像観察用光源１をオフにする。透過像観察を行う場合、透過像観察用光源１０から射出した光は、バンドパスフィルタ９、集光レンズ８、コンデンサレンズ７を介して、操作対象３５を照明する。操作対象３５を透過した光は、対物レンズ６、ダイクロイックミラー５、バリアフィルタ１１、および投影レンズ１２を介して、カメラ７０の受光面に達する。このとき、操作対象３５の透過像がカメラ７０に形成さ

れる。なお、蛍光観察でノズル４９の端部が見えにくい場合には、透過像観察をあわせて行ってよい。

[0053] また、情報処理装置１７０は、気液界面操作部１０１のノズル４９およびステージの相対位置を制御する。また、情報処理装置１７０は、顕微鏡部５０および気液界面操作部１０１の制御に加えて、カメラ６０、および／またはカメラ７０が撮像した操作対象３５、および／または、気液界面操作部１０１の流路撮像用カメラ４２が撮像した画像を受け取り、複数の画像から１つの合成画像を生成するなどの画像処理を行ってよい。情報処理装置１７０は、生物体操作装置１００のその他の動作の制御およびデータ処理などを必要に応じて行ってよい。情報処理装置１７０の構成については後述する。

[0054] 入力部１８０は、操作者からの指示やデータなどを情報処理装置１７０に入力する。例えば、入力部１８０は、操作者からの操作対象３５に対する操作アプリケーションの選択に関する指示を入力する。また、入力部１８０は、操作者からのノズル用アクチュエータ４０、および／またはサンプル用アクチュエータ４１の動作量を情報処理装置１７０に入力する。例えば、入力部１８０は、生物体操作装置１００に接続されたキーボードまたはマウスである。

[0055] 図１Ｂは、本実施形態における、生物体操作装置１００の装置構成の他の一例を示す。図１Ｂでは、顕微鏡部５０が位相差顕微鏡、または微分干渉顕微鏡の場合の生物体操作装置１００を示す。顕微鏡部５０が位相差顕微鏡の場合、顕微鏡部５０は、対物レンズ６と、コンデンサレンズ７と、集光レンズ８と、バンドパスフィルタ９と、透過像観察用光源１０と、バリアフィルタ１１と、投影レンズ１２と、光源１６と、光源１７と、リング絞り３９とを備えてよい。顕微鏡部５０が微分干渉顕微鏡の場合、顕微鏡部５０は、対物レンズ６と、コンデンサレンズ７と、集光レンズ８と、バンドパスフィルタ９と、透過像観察用光源１０と、バリアフィルタ１１と、投影レンズ１２と、光源１６と、光源１７と、ノルマルスキープリズム３１と、アナライザ（偏光板）３２と、ポラライザ（偏光板）３７と、ノルマルスキープリズム

38とを備えてよい。また、これらに限らず、顕微鏡部50は、上記に挙げた以外の構成を備えてもよい。顕微鏡部50以外の生物体操作装置100の構成については、図1Aの説明が適用されてよい。

[0056] 図2Aおよび図2Bは、本実施形態における、ノズル49の構造を示す模式図の一例である。図2Aにおいて、ノズル49は、流路51を有する筒状部253を備える。筒状部253は、中空の円筒形であってよい。この場合、筒状部253の、軸方向と直交する断面の形状は、円になる。また、流路51は、一端側でポンプ251（例えば、圧力生成部47のシリンジポンプ）に接続されてよい。ポンプ251は、情報処理装置170（例えば、後述する気泡形成部200）からの指示を受けて、流路51に給気、または流路51から吸気する気体の量を調節することにより、気泡の圧力、および／または体積を調節する。

[0057] 図2Bにおいて、筒状部253のポンプ（図示せず：例えば、圧力生成部47のシリンジポンプ）と接続されていない側の端部254が液体261中に配置された場合、ポンプは流路51に気体を給気することにより、端部254に気泡を形成することができる。この場合、気泡の気体と液体261との境界には、気液界面255が形成される。なお、気泡の形状は球状に限られず、端部254の形状に応じて変形していても良い。ここで、流路51の端部254で気体が保持される場合は、流路51の端部254で気液界面255が形成されるが、流路51の内部に気体および液体の両方が存在する場合は、流路51の内部で、両者の界面で気液界面255が形成され得る。

[0058] 気液界面255が液体261中の容器25の内底面などの固相に接着した生物体と接触した場合、気液界面255を移動させることで、気液界面255が生物体に力を加え、生物体を固相から剥離し、気液界面255に付着させることができる。気液界面255の移動は、気泡が形成されたノズル49をノズル用アクチュエータ40が移動させることによって行ってもよいし、液体を移動させることによって行ってもよいし、気泡の体積を変化することによって行ってもよい。ここで、固相は、接着細胞を接着させて培養できる表

面であってよい。例えば、固相は、ガラス；ポリスチレン等の樹脂；金属；コラーゲン、フィブロネクチン、ラミニン、ポリリシンなどから選択される1種以上の細胞外マトリックスの成分でコーティングされた表面；各種ポリマー（一例として、親水性や細胞への吸着性を制御可能なポリマー）でコーティングした表面などであってよいが、これらに限定されない。なお、本実施形態において、気液界面255は気体と液体との界面によって形成されるが、これに限られず、界面と接している相や物質に応じて変更されてよい。生物体を固相から剥離する方法の詳細は後述する。

[0059] 端部254における流路51の開口面積は、生物体を操作できる大きさである限り、特に限定されない。例えば、開口面積は、生物体1個あたりの接着面積よりも大きくてよい。端部254の形状は、特に限定されない。また、流路51の内径は筒状部253の全長にわたって同じであってよい。

[0060] また、流路51は、生物体が付着した気泡中の気体をポンプ251が吸気することで、気液界面225を流路51内に取り込み、さらに生物体を回収するものであってよい。または、ノズル49は、流路51とは別に、生物体を回収する別の流路をさらに備えるものであってもよい。

[0061] 図2Aおよび図2Bの実施形態では、ノズル49内に流路51が1つだけ形成され、流路51に接続されるポンプ251も1つだけのため、非常に単純な最低限の構成であり、生物体操作装置100のメンテナンスやコストを削減することができる。

[0062] 図3Aおよび図3Bは、他の実施形態における、ノズル49の構造を示す模式図の一例である。図2Aおよび図2Bの例では、気泡を形成する流路と生物体を回収する流路が同一の場合を示したが、図3Aおよび図3Bの例では、気泡を形成する流路と生物体を回収する流路が異なる場合を示す。

[0063] 図3Aにおいて、ノズル49の筒状部253は、外筒253aおよび内筒253bの二重構造となっている。外筒253aと内筒253bとの間は、気体が行く第1流路51aであり、内筒253bの内部は第2流路51bである。例えば、第1流路51aは、気体供給流路であってよく、第2流路

５１ｂは、気体回収流路であってよい。

[0064] また、ノズル４９の第１流路５１ａ、および第２流路５１ｂは、一端側でそれぞれ第１ポンプ２５１ａ、および第２ポンプ２５１ｂに接続されてよい。例えば、圧力生成部４７は、シリンジポンプとして、第１ポンプ２５１ａおよび第２ポンプ２５１ｂを有し、それぞれを別個のアクチュエータで制御してよい。第１ポンプ２５１ａ、および第２ポンプ２５１ｂはそれぞれ、気泡形成部２００からの指示を受けたアクチュエータが、第１流路５１ａおよび第２流路５１ｂに給気、または吸気する気体の量を調節することにより、気泡の圧力、および／または体積を調節する。筒状部２５３の、軸方向と直交する断面の形状は、第１流路５１ａではドーナツ形状であり、第２流路５１ｂでは円になる。

[0065] 図３Ｂにおいて、筒状部２５３の第１ポンプ２５１ａおよび第２ポンプ２５１ｂと接続されていない側の端部２５４が液体２６１中に配置された場合、第１ポンプ２５１ａが第１流路５１ａに気体を給気することにより、端部２５４に気泡を形成することができる。この場合、気泡の気体と液体２６１との境界には、気液界面２５５が形成される。

[0066] 気液界面２５５が液体２６１中の固相に接着した生物体と接触した場合、気液界面２５５を移動させることで、生物体を固相から剥離し、生物体を気液界面２５５に付着することができる。第２ポンプ２５１ｂは、生物体が付着した気泡を、第２流路５１ｂを介して吸気することで、気液界面２２５を流路５１内に取り込み、生物体を回収してよい。

[0067] なお、上記の実施形態では、第１ポンプ２５１ａが第１流路５１ａに気体を給気することで気泡を形成し、第２ポンプ２５１ｂが第２流路５１ｂで気体を吸気することで生物体を回収するものであるが、第２ポンプ２５１ｂが第２流路５１ｂに気体を給気することで気泡を形成し、第１ポンプ２５１ａが第１流路５１ａで気体を吸気することで生物体を回収してもよい。また、第１ポンプ２５１ａおよび第２ポンプ２５１ｂは、圧力生成部４７に設けられた同一のシリンジポンプであってよい。第１ポンプ２５１ａおよび第２ポ

ンプ 251b は、どちらか一方が省略されてもよい。

[0068] 図 3A および図 3B の実施形態では、一方の流路で気泡を形成して生物体を気液界面 255 に付着させ、他方の流路で付着した生物体を回収することを同時に行うことができるため、細胞を回収する時間が短縮されるという効果を有する。なお、図 3A および図 3B では、筒状部 253 の、軸方向と直交する断面の形状は、第 1 流路 51a ではドーナツ形状であり、第 2 流路 51b では円になる実施形態を示したが、断面の形状はドーナツ形状または円に限られず、2 つの流路があれば、生物体の付着および回収を同時に行うことができる。

[0069] 図 4 は、本実施形態における、操作対象 35 を回収する方法の一例を示す模式図である。290a において、容器 25 の内底面にある固相で操作対象 35 が培養されている。操作対象 35 は、液体 261 中で培養されてよい。例えば、操作対象 35 は、接着細胞である。例えば、液体は、完全培地であってよい。

[0070] 290a において、ポンプ 251 がノズル 49 の流路 51 に気体を給気し、ノズル 49 の端部 254 に気泡 256 を形成する。気泡 256 を操作対象 35 に接触させることにより、気体と液体 261 との気液界面 255 が操作対象 35 に接触する。この場合、ポンプ 251 は気体の給気および吸気を調整して、形成された気泡 256 を維持する。これにより、気泡 256 による操作対象 35 の操作をより容易に行うことが可能となる。

[0071] 次に、290b において、ノズル用アクチュエータ 40 が操作対象 35 に気泡 256 を接触させたまま、ノズル 49 を固相の表面に沿って移動させる。図 4 では、ノズル用アクチュエータ 40 が左から右方向にノズル 49 を移動させた様子を記載しているが、固相の表面に平行な方向であれば、ノズル 49 を移動する方向は限定されない。ノズル用アクチュエータ 40 がノズル 49 を移動させることで、操作対象 35 を固相から剥離することができる。このとき、剥離した操作対象 35 は、気泡 256 の気液界面 255 に付着する。気泡形成部 200 がポンプ 251 を制御して、給気または吸気する気体

の圧力および／または体積を調節して、気泡２５６の大きさを変えることで、所望の範囲内にある操作対象３５を剥離することができる。なお、ノズル４９を固相の表面に沿って移動させる代わりに、ステージを移動させてもよい。

[0072] 次に、２９０ｃにおいて、ポンプ２５１が流路５１にある気体を吸気することにより、気液界面２５５に付着している操作対象３５を回収してよい。このように、ノズル４９に形成する気泡２５６を用いて、操作対象３５を固相から選択的に剥離し、回収することができる。

[0073] なお、操作対象３５が固相に強く接着している接着細胞の場合、図４の方法を実施する前に、予め接着細胞の接着を緩和してもよい。接着細胞の接着の緩和は、後述するように、公知の方法を用いて行うことができる。

[0074] 図４では、ノズル４９を移動させることで気液界面２５５を移動し、細胞を剥離し回収する例を記載したが、気液界面２５５の移動は上記の例に限られない。例えば、気泡２５６を操作対象３５に接触させた後、気泡２５６の体積を増加させてよい。この場合、気泡２５６と固相との接触面が広がることになり、操作対象を固相から選択的に剥離し、回収することができる。例えば、気泡２５６を操作対象３５に接触させた後、ノズル用アクチュエータ４０がノズル４９を固相に近づけるように移動させてよい。この場合も、気泡２５６が固相に押し付けられることにより、気泡２５６と固相との接触面が広がり、操作対象を固相から選択的に剥離し、回収することができる。

[0075] 図５は、本実施形態における、情報処理装置１７０の具体的な構成の一例を示す。情報処理装置１７０は、撮像制御部１７１と、記録部１９０と、気泡形成部２００と、流路制御部２５０と、液体制御部２６０と、画像処理部３００とを有する。

[0076] 撮像制御部１７１は、図１Ａおよび図１Ｂにおいて説明した蛍光像観察用光源１、対物レンズ６、蛍光フィルタ、透過像観察用光源１０、流路撮像用カメラ４２、光源４５、光源４６、カメラ６０、およびカメラ７０、などの制御を行う。例えば、操作対象３５の撮像条件が入力部１８０に入力される

と、撮像制御部 171 は、入力された撮像条件にしたがって、カメラの切り替え、顕微鏡部 50 にある対物レンズ 6 の種類の切り替え、光源の切り替え、蛍光フィルタの種類の切り替え、ステージの位置および対物レンズ 6 の高さのうち、撮像ごとに必要な調整を行う。撮像制御部 171 が必要な調整を行った後で、流路撮像用カメラ 42、カメラ 60、およびカメラ 70 のうちの 1 つまたは複数のカメラは、操作対象 35 またはノズル 49 の撮像を行い、操作対象 35 またはノズル 49 の画像を生成する。1 つまたは複数のカメラは、生成した画像のデータを、画像処理部 300 に送る。また、生成された画像のデータは、記録部 190 に記録され、および／または、出力部 160 に出力されてよい。

[0077] 記録部 190 は、メモリ、内蔵ハードディスクドライブ、または外部の記録媒体であってよいが、これらに限らない。情報処理装置 170 は、中央演算処理装置（CPU）を有し、当該 CPU が記録部 190 に記録されたコンピュータプログラムを実行することにより情報処理装置 170 などを実現する。

[0078] 気泡形成部 200 は、流路 51 で形成される気泡の圧力、および体積、気体の給気、および吸気、ノズル 49 の移動、ならびにステージの移動を制御する。気泡形成部 200 は、ノズル位置制御部、ステージ位置制御部、体積制御部、給気制御部、および吸気制御部の全部または一部を備えてよい。

[0079] ノズル位置制御部は、ノズル用アクチュエータ 40 を制御し、ノズル 49 の動作、ノズル 49 の動作に伴う気泡中の気流、およびノズル 49 の動作に伴う気液界面 255 の移動を制御する。また、ノズル位置制御部は、ノズル 49 の位置情報を、センサー部 48、またはノズル用アクチュエータ 40 から受け取る。なお、気流とは気泡における流体の流れや動態であってよい。

[0080] ステージ位置制御部は、サンプル用アクチュエータ 41 を制御し、操作対象 35 を収容する容器 25 を搭載したステージの動作、ステージの動作に伴う気泡中での気流、およびステージの動作に伴う気液界面 255 の移動を制御する。また、ステージ位置制御部は、ステージ、および操作対象 35 の位

置情報を、センサー部４８、またはサンプル用アクチュエータ４１から受け取る。

[0081] 体積制御部は、圧力生成部４７のアクチュエータを制御し、シリンジポンプから気体を給気、またはシリンジポンプに吸気することで、流路５１で形成される気泡の圧力および／または体積を制御する。また、体積制御部は、気泡の圧力および／または体積の情報を、ノズル用アクチュエータ４０、圧力生成部４７、またはセンサー部４８から受け取る。

[0082] また、ノズル４９が、気体を供給（給気）する気体供給流路、および気体を回収（吸気）する気体回収流路を含む場合、体積制御部、または給気制御部は、気体供給流路に接続された第１ポンプ２５１ａを制御し、これにより気体供給流路に給気する気体の体積を制御する。体積制御部、または給気制御部は、気体供給流路に給気する気体の量の情報を、ノズル用アクチュエータ４０、圧力生成部４７、またはセンサー部４８から受け取る。

[0083] また、ノズル４９が、気体を供給（給気）する気体供給流路、および気体を回収（吸気）する気体回収流路を含む場合、体積制御部、または吸気制御部は、気体回収流路に接続された第２ポンプ２５１ｂを制御し、これにより気体回収流路から吸気する気体の量（体積）を制御する。体積制御部、または吸気制御部は、気体回収流路から吸気する気体の量の情報を、ノズル用アクチュエータ４０、圧力生成部４７、またはセンサー部４８から受け取る。

[0084] 流路制御部２５０は、ノズル４９の保管、装着および廃棄を制御する。流路制御部２５０は、操作者からのノズル４９の装着および廃棄に関する操作の指示を入力部１８０から受け取る。流路制御部２５０は、受け取った指示にしたがって、流路交換部５３の流路保管部からノズル４９を取り出し、ノズル用アクチュエータ４０にノズル４９を装着させ、またはノズル用アクチュエータ４０に装着されているノズル４９を取り外し、流路交換部５３の流路廃棄部に廃棄するよう、流路交換部５３に指示を送る。

[0085] 液体制御部２６０は、液体の保管、補充および廃棄を制御する。液体制御部２６０は、操作者からの液体の補充および廃棄に関する操作の指示を入力

部 180 から受け取る。液体制御部 260 は、受け取った指示にしたがって、液体格納部 54 の液体保管部に保管されている液体を容器 25 に補充し、または容器 25 に収容されている液体を容器 25 から回収して液体格納部 54 の液体廃棄部に廃棄するよう、液体格納部 54 に指示を送る。

[0086] 画像処理部 300 は、流路撮像用カメラ 42、カメラ 60、およびカメラ 70 が撮像した画像を、これらのカメラから受け取る。画像処理部 300 は、受け取った画像のうちの複数を用いて、これらを 1 枚の合成画像に合成してよい。例えば、画像処理部 300 は、カメラ 60 が撮像した蛍光像と、カメラ 70 が撮像した透過像とを合成して合成画像を生成してよい。画像処理部 300 は、これらのカメラから受け取った画像、および／または合成画像を、記録部 190 に記録し、および／または、出力部 160 に出力してよい。

[0087] エネルギー制御部は、気体と生物体との界面における界面自由エネルギー E_1 と、気体と液体との界面における界面自由エネルギー E_2 との差 ($E_1 - E_2$) を制御する。差 ($E_1 - E_2$) の値は、正の値であっても、0 であっても、負の値であってもよい。差 ($E_1 - E_2$) の値が小さければ小さいほど、気泡に生物体がより付着する。ここで、界面自由エネルギー E_1 の値は一定であるため、エネルギー制御部が制御できる余地が少ない。そのため、気体と液体との界面における界面自由エネルギー E_2 をエネルギー制御部が制御することで、この差 ($E_1 - E_2$) の値を予め設定した値に制御することができる。詳細は後述する。

[0088] 図 6 は、本実施形態における、生物体を操作する方法のフローの一例である。本実施形態の操作対象 35 となる生物体は、図 6 の S100～S680 の処理を行うことによって操作することができる。なお、説明の便宜上、S100～S680 の処理を順番に説明するが、これらの処理は少なくとも一部が並列に実行されるものであってもよいし、本発明の趣旨を逸脱しない範囲で各ステップを入れ替えて実行されるものであってもよい。

[0089] まず、S100において、サンプル用アクチュエータ 41 は、操作対象 3

5となる生物体を受け付ける。例えば、S100において、サンプル用アクチュエータ41は、ステージ上に液体とともに操作対象35を収容した容器25を搭載する。操作対象35に操作を行うために、容器25のふたが取り外されてよい。蓋は、蓋を交換するアクチュエータにより交換されてよいし、操作者の手により交換されてもよい。サンプル用アクチュエータ41が操作対象35となる生物体を受け付けた後で、情報処理装置170は処理をS120に進める。

[0090] 次に、S120において、カメラ60、またはカメラ70は、操作対象35を含む広い範囲の観察野を撮像して、画像を生成する。撮像制御部171は、観察方法を低倍率の透過像撮像に設定して、カメラ70に、観察野を撮像するよう指示を送る。撮像制御部171は、観察方法を蛍光像撮像に設定して、カメラ60に、観察野を撮像するよう指示を送ってもよい。撮像制御部171は、入力部180を介して、操作者から撮像条件の入力を受けてもよい。カメラ60、またはカメラ70は観察野を撮像する。画像処理部300は、撮像した画像を、記録部190に記録し、および／または、出力部160に出力してよい。カメラ60、またはカメラ70が観察野を撮像した後で、撮像制御部171は処理をS140に進める。

[0091] 次に、S140において、情報処理装置170は、入力部180を介して、操作者から操作対象35および操作の種類に関する入力を受ける。操作対象35は、単独の細胞であってよいし、細胞の集団（コロニー）であってよいし、細胞の細胞質および／または細胞膜であってよいし、スフェロイドであってよいが、これらに限らない。操作の種類は、操作対象35の回収であってよいし、操作対象35の除去であってよいし、操作対象35の保持であってよいし、操作対象35の圧迫であってよいが、これらに限らない。

[0092] 図7Aは、出力部160に表示された、カメラ60、またはカメラ70が観察野を撮像したGUI（Graphical User Interface）画像の一例である。図7Aにおいて、操作対象となる細胞aaa、bbb、およびcccが、入力部180を介して、操作対象35として指定さ

れている。図 7 A に示すように、操作対象 35 とする生物体は、入力部 180 を介して任意に指定される。図 7 A に示すように、G U I 画像において除去領域、および／または保護領域が選択されるように、観察野に除去領域、および／または保護領域が設けられてよい。除去領域を設けることによって、回収する細胞以外の細胞が回収されるリスクを低減することができる。また、保護領域を設けることによって、除去領域にある細胞を除去する際に、誤って回収細胞が除去されるリスクを低減することができる。

[0093] 図 7 B は、出力部 160 に表示された、操作対象 35 となる細胞 a a a、b b b、および c c c の回収先および移動先が、それぞれ 12 穴プレートの A 1、A 2、および A 3 として指定されている G U I 画像の一例である。図 7 B に示すように、移動先は、入力部 180 を介して任意に指定される。例えば、移動先は同一のプレートであってよいし、異なるプレートであってよいし、シャーレであってよいし、またはマイクロテストチューブであってよいし、P C R チューブであってよいし、コニカルチューブであってよい。

[0094] 図 7 C は、出力部 160 に表示された、操作対象 35 となる細胞の I D 番号、操作対象 35 のサンプル用アクチュエータ 41 上での x y 座標、操作対象 35 の大きさ、および操作対象 35 の移動先を一覧にした表を表示する G U I 画像の一例である。図 7 C に示す表では、I D 番号、x y 座標、大きさ、および移動先を項目とする場合が示されているが、表示する項目はこれらに限られない。このように、入力部 180 を介して、操作対象 35 や移動先などを指定されることで、画像処理部 300 は表を出力部 160 に出力してよい。

[0095] 図 7 D は、出力部 160 に表示された、操作対象 35 の操作の種類を選択する G U I 画面の一例である。入力部 180 は、操作対象 35 に対して、どのような操作を行いたいかの指示を操作者より受けて、情報処理装置 170 に入力する。例えば、表示領域 111 に示すように、細胞への操作は、継代であってよいし、細胞の保持または移動であってよいが、これらに限らない。例えば、表示領域 112 に示すように、細胞への操作は、細胞を圧迫して

、細胞の深部を観察するものであってよいが、これに限らない。図 7 D では、操作の種類は、ラジオボタンにより選択される例を示しているが、選択の方法はラジオボタンに限られない。

[0096] 図 7 E は、出力部 1 6 0 に表示された、操作対象 3 5 の操作の種類を選択する G U I 画面の他の一例である。例えば、表示領域 1 1 3 に示すように、細胞への操作の種類は、プルダウンメニューにより選択されてよい。例えば、表示領域 1 1 3、表示領域 1 1 4、および表示領域 1 1 5 に示すように、操作の種類の選択は、プルダウンメニューおよびラジオボタンを併用してよい。

[0097] 入力部 1 8 0 は、図 7 A から図 7 E に示した画面に基づいて、操作者から入力された指示を情報処理装置 1 7 0 に送ってよい。情報処理装置 1 7 0 が指示を受けた後で、撮像制御部 1 7 1 は処理を S 1 6 0 に進める。

[0098] なお、S 1 6 0 では、操作対象 3 5 が固相に強く接着している接着細胞の場合、予め接着細胞の接着を緩和するステップを追加で行ってもよい。この場合、S 1 4 0 の操作条件を受け付けるステップにおいて、情報処理装置 1 7 0 は、接着を緩和する処理を行うかどうかについての入力を受けてよい。

[0099] 接着細胞の接着の緩和は、公知の方法を用いて行うことができる。例えば、接着細胞の接着の緩和は、液体（例えば、培地）を除去し、緩衝液で洗浄した後に、接着緩和溶液で接着細胞を処理することで行ってよい。例えば、接着緩和溶液は、タンパク質分解酵素溶液であってよいし、金属イオンを含まない溶液であってよいし、キレート剤溶液であってよい。一例として、接着緩和溶液は、トリプシン－E D T A 溶液である。接着細胞の接着の緩和は、液体制御部 2 6 0 によって行われてよいし、操作者の手により行われてもよい。接着緩和溶液で接着細胞を処理し、接着力を弱めた後で、S 1 6 0 に進んでよい。なお、接着細胞の接着の緩和に限らず、操作者の手によりステップが行われた場合は、再度 S 1 0 0 のサンプル受付のステップから始めてよい。また、接着緩和溶液による処理に代えて、接着を緩和する基材を用いて接着力を弱めてよい。例えば、接着を緩和する基材は、温度または光の照

射に反応にして接着が緩和されるものであってよい。

[0100] 次に、S 1 6 0において、情報処理装置 1 7 0は、入力部 1 8 0を介して、操作者から液体の置換または添加処理に関する入力を受ける。例えば、操作対象 3 5となる生物体と気泡との付着力を調整したい場合、情報処理装置 1 7 0は、液体の置換または添加処理を行うように入力を受けてよい。情報処理装置 1 7 0が液体の置換または添加処理を行う指示を受けた場合、情報処理装置 1 7 0は処理をS 6 0 0に進めてよい。情報処理装置 1 7 0が液体の置換または添加処理を行わない指示を受けた場合、情報処理装置 1 7 0は処理をS 1 8 0に進めてよい。

[0101] S 6 0 0において、液体制御部 2 6 0は、操作対象 3 5が収容されている容器 2 5の液体を置換または容器 2 5の液体に他の液体を添加する。S 6 0 0において、液体の置換または添加処理を行うステップは、図 8に示すように、S 6 1 0からS 6 3 0のステップを含む。

[0102] まず、S 6 1 0において、情報処理装置 1 7 0は、入力部 1 8 0を介して、操作者から、液体を除去するかどうかに関する入力を受ける。情報処理装置 1 7 0が液体を除去するよう指示を受けた場合、処理をS 6 1 5に進める。情報処理装置 1 7 0が液体を除去しないよう指示を受けた場合は、処理をS 6 2 0に進める。

[0103] S 6 1 5において、液体制御部 2 6 0は、液体格納部 5 4を制御して、液体を除去する。例えば、液体制御部 2 6 0は、容器 2 5に収容されている液体を容器 2 5から予め設定した量だけ回収して液体格納部 5 4の液体廃棄部に廃棄するよう、液体格納部 5 4に指示を送る。このとき、液体格納部 5 4は、液体の全量を回収して廃棄してよい。これに代えて、液体格納部 5 4は、液体の一部（例えば半量）を回収して廃棄してよい。液体格納部 5 4が液体を回収した後で、液体制御部 2 6 0は処理をS 6 2 0に進める。

[0104] S 6 2 0において、液体制御部 2 6 0は、付着力調整試薬を容器 2 5に添加するよう液体格納部 5 4に指示を送る。付着力調整試薬は、生物体と気泡との付着力を調整する試薬である。例えば、付着力調整試薬は、液体中の無

機塩類の濃度、および／または、両親媒性物質の濃度を変化させるものであってよい。一例として、付着力調整試薬は、カルシウムイオンもしくはマグネシウムイオンの少なくとも一方を含むか、または含まない緩衝液であってよいし、基礎培地であってよいし、完全培地であってよいし、キレート剤であってよい。このとき、液体格納部 54 は、液体格納部 54 の液体保管部に保管されている付着力調整試薬を容器 25 に補充する。

[0105] なお、上記の例では、付着力調整試薬を容器 25 に補充する例について記載したが、付着力調整試薬を容器 25 に加える代わりに、液体中に含まれる無機塩や両親媒性物質などをフィルタなどに付着させて除去することで、生物体と気泡との付着力を調整してもよい。

[0106] S630において、情報処理装置 170 は、入力部 180 を介して、操作者から、上記の一連の操作を繰り返すかどうかに関する指示を受ける。情報処理装置 170 が一連の操作を繰り返すよう指示を受けた場合、情報処理装置 170 は処理を S610 に進め、液体制御部 260 は、容器 25 の液体を除去するよう液体格納部 54 に指示を送る。情報処理装置 170 が一連の操作を繰り返さないよう指示を受けた場合、情報処理装置 170 は処理を S180 に進める。なお、S600 のステップおよびサブステップは、操作者の手により行われてもよいし、この場合は、再度 S100 のサンプル受付のステップから始めてよい。

[0107] S180において、ノズル用アクチュエータ 40 はノズル 49 を装着する。例えば、情報処理装置 170 は、入力部 180 を介して、操作者から、ノズル用アクチュエータ 40 にノズル 49 を装着させるよう指示を受ける。流路制御部 250 は、指示にしたがって、流路交換部 53 の流路保管部からノズル 49 を取り出し、ノズル用アクチュエータ 40 にノズル 49 を装着させるよう、流路交換部 53 に指示を送る。このとき、操作対象 35 の大きさ、操作の種類などに応じて、適したノズル 49 が選択されてよい。ノズル 49 の選択は、入力部 180 を介して操作者から指定されてよいし、流路制御部 250 が自動的に指定してもよい。ノズル用アクチュエータ 40 がノズル 4

9を装着した後で、流路制御部250は処理をS200に進める。なお、ノズル用アクチュエータ40にノズル49が予め装着されている状態、またはノズル用アクチュエータ40とノズル49とが一体形成されている状態など、ノズル用アクチュエータ40にノズル49の装着が必要ない場合は、S180のステップを省略してよい。

[0108] 次に、S200において、ノズル用アクチュエータ40は、ノズル49と操作対象35との間の相対位置を移動する。例えば、気泡形成部200は、ノズル用アクチュエータ40に、ノズル49と操作対象35との間の相対位置を移動させる指示を送る。S200において、相対位置を移動するステップは、図9Aに示すように、S210からS225のステップを含むか、図9Bに示すように、S230からS256のステップを含むか、または、図9Cに示すように、S260からS282のステップを含む。

[0109] 図9Aは、ノズル49の端部254の位置を撮像した画像に基づいて、ノズル49と操作対象35との間の相対位置を移動させるフローの一例である。

[0110] まず、S210において、気泡形成部200は、ノズル用アクチュエータ40に、ノズル49を予め設定した位置へ動作させる指示を送る。ノズル用アクチュエータ40は、 x y z 位置を制御するアクチュエータであってよい。ここで、 z 位置とは鉛直方向（重力に沿った方向、上下方向、 z 方向とも言う）における位置であってよく、 x 位置とは z 方向と垂直な任意の x 方向（縦方向とも言う）における位置であってよく、 y 位置とは x 方向および z 方向と垂直な y 方向（横方向とも言う）における位置であってよい。

[0111] ノズル49の位置は、まず容器25の底面にカメラ60および／またはカメラ70の焦点をあわせ、その後カメラ60および／またはカメラ70の焦点を任意の距離だけ上方に移動し、次いでノズル用アクチュエータ40がノズル49の先端をカメラ60および／またはカメラ70の焦点にあわせることで z 位置を設定してよい。例えば、任意の距離は、ノズル49の端部254に形成される気泡の半径以下であってよい。ノズル49の先端と容器25

の底面との距離が、形成される気泡の半径以下である場合、気泡は底面に接触するため、底面に位置する生物体を気泡の界面を用いて操作することができる。この場合、ノズル４９の x y 位置は、カメラ６０および／またはカメラ７０を用いて操作対象３５を撮像した画像に基づいて、ノズル用アクチュエータ４０またはサンプル用アクチュエータ４１を用いて設定することができる。なお、カメラ６０および／またはカメラ７０に代えて、または、カメラ６０および／またはカメラ７０とあわせて、流路撮像用カメラ４２を用いてノズル４９の位置を設定してもよい。

[0112] また、ノズル４９の z 位置の調整は、流路撮像用カメラ４２を用いて、ノズル４９の先端および容器２５の底面をノズル４９の横方向から撮像して、 z 位置を設定してもよい。さらに、流路撮像用カメラ４２を用いて、ノズル４９の横方向から撮像することによって、気泡の形状または流路５１の液量などを確認してもよい。ノズル用アクチュエータ４０がノズル４９を予め設定した位置に移動した後で、気泡形成部２００は処理をＳ２１５に進める。

[0113] 次に、Ｓ２１５において、流路撮像用カメラ４２は、ノズル４９の端部２５４の画像を撮像する。流路撮像用カメラ４２は、撮像した画像を画像処理部３００に送る。画像処理部３００は画像を、記録部１９０に記録し、および／または、気泡形成部２００に出力してよい。

[0114] 次に、Ｓ２２０において、気泡形成部２００は、撮像されたノズル４９の端部２５４の画像に基づいて、ノズル４９の位置が、予め設定した位置と異なるか否かを判断する。例えば、気泡形成部２００が、撮像されたノズル４９の端部２５４の画像と、予め設定した設定 x y z 位置（すなわち初期位置）におけるノズル４９の端部２５４の画像とから位置の差分を算出し、差分が閾値以上であれば、ノズル４９の位置が初期位置と異なると判断する。

[0115] ノズル４９の位置が初期位置と異なると判断する場合は、気泡形成部２００は処理をＳ２２５に進め、そうでない場合は処理をＳ３００に進める。

[0116] Ｓ２２５において、気泡形成部２００は、ノズル用アクチュエータ４０の動作量を決定する。例えば、気泡形成部２００は、ノズル用アクチュエータ

40に、ノズル49を予め設定したx y z位置（すなわち初期位置）へ動作させるため、ノズル用アクチュエータ40の動作量を決定し、決定した動作量だけ動作するよう指示を送る。例えば、気泡形成部200は、S220で算出した差分の大きさに応じた量の動作量を決定してよい。ノズル用アクチュエータ40は、指示を受け取り、S210に進む。2回目以降のS210では、気泡形成部200は、ノズル用アクチュエータ40に、動作量に応じた量の動作をさせる指示を送る。

[0117] 図9Bは、ノズル用アクチュエータ40が感知する負荷に基づいて、ノズル49と操作対象35との間の相対位置を移動させるフローの一例である。

[0118] まず、S230において、気泡形成部200は、ノズル用アクチュエータ40に、ノズル49を予め設定した位置へ動作させる指示を送る。ノズル用アクチュエータ40は、z位置を制御するアクチュエータであってよい。この場合、ノズル用アクチュエータ40が感知する負荷の値、接触または近接情報に基づいて、z位置が制御される。ノズル49は、容器25の底面に生物体が存在しない領域の上方に位置してよい。ノズル用アクチュエータ40がノズル49を予め設定した位置に移動した後で、気泡形成部200は処理をS235に進める。

[0119] 次に、S235において、センサー部48は、ノズル用アクチュエータ40の与える負荷、接触または近接情報を測定し、測定値を気泡形成部200に送る。負荷検出の一例としては、ノズル49が容器25の底部に到達すると、ノズル用アクチュエータ40が感知する負荷が急激に増加する。そのため、ノズル用アクチュエータ40が感知する負荷の値を測定することで、気泡形成部200はノズル49が容器25の底部に到達したかどうかを判断することができる。また、負荷検出の他の一例として、ノズル用アクチュエータ40がノズル49を下方方向に動かしながら、センサー部48が負荷を感知してもよい。なお、センサー部48に代えて、ノズル用アクチュエータ40が、感知する負荷の値を気泡形成部200に送ってもよい。

[0120] 次に、S240において、気泡形成部200は測定した負荷の値が設定負

荷以下か否かを判断する。測定した負荷の値が設定負荷以下の場合、気泡形成部200は処理をS242に進め、そうでない場合は処理をS245に進める。上述したように、気泡形成部200が設定した負荷と測定した負荷との差分を算出し、差分の値が閾値以上の場合は、ノズル49が容器25の底部に到達していないと判断する。

[0121] S242において、気泡形成部200は、ノズル用アクチュエータ40の動作量を決定する。例えば、気泡形成部200は、ノズル用アクチュエータ40に、ノズル49を予め設定した位置へ動作させるため、ノズル用アクチュエータ40の動作量を決定し、決定した動作量だけ動作するよう指示を送る。例えば、気泡形成部200は、S240で算出した差分の大きさに応じた量の動作量を決定してよい。ノズル用アクチュエータ40は、指示を受け取り、S230に進む。2回目以降のS230では、気泡形成部200は、ノズル用アクチュエータ40に、動作量に応じた量の動作をさせる指示を送る。

[0122] S245において、気泡形成部200は、ノズル49の初期z位置を設定する。例えば、気泡形成部200は、最後のS230の後からノズル49のz位置を動かさずに、これを初期z位置としてよい。これに代えて、気泡形成部200は、ノズル49を容器25の底面から予め設定した任意の距離だけ、z方向に動かし、その位置を初期z位置としてよい。これによりノズル49の初期z位置は、底面から任意の距離だけ上方に位置するものとなる。例えば、任意の距離は、ノズル49の端部254に形成される気泡の半径以下であってよい。気泡形成部200がノズル49の初期z位置を設定した後で、気泡形成部200は処理をS250に進める。

[0123] 次に、S250において、気泡形成部200は、ノズル用アクチュエータ40に、ノズル49を予め設定した設定x y z位置（すなわち初期位置）へ動作させる指示を送る。ノズル49の移動は、x y平面上で移動するものであってよい。この場合、z位置の制御は、ノズル用アクチュエータ40が感知する負荷の値に基づいて制御される。また、ノズル49の移動は、x y平

面上の移動に加え、必要に応じて z 方向に移動することを含んでもよい。ノズル用アクチュエータ40がノズル49を設定 $x y z$ 位置に移動した後で、気泡形成部200は処理をS252に進める。

[0124] 次に、S252において、流路撮像用カメラ42は、ノズル49の端部254の画像を撮像する。流路撮像用カメラ42は、撮像した画像を画像処理部300に送る。画像処理部300は画像を、記録部190に記録し、および／または、気泡形成部200に出力してよい。

[0125] 次に、S254において、気泡形成部200は、撮像されたノズル49の端部254の画像に基づいて、ノズル49の位置が、予め設定した位置と異なるか否かを判断する。例えば、気泡形成部200が、撮像されたノズル49の端部254の画像と、予め設定した設定 $x y z$ 位置（すなわち初期位置）におけるノズル49の端部254の画像とから位置の差分を算出し、差分が閾値以上であれば、気泡形成部200はノズル49の位置が初期位置と異なると判断する。

[0126] ノズル49の位置が初期位置と異なると判断する場合は、気泡形成部200は処理をS256に進め、そうでない場合は処理をS300に進める。

[0127] S256において、気泡形成部200は、ノズル用アクチュエータ40の動作量を決定する。例えば、気泡形成部200は、ノズル用アクチュエータ40に、ノズル49を予め設定した設定 $x y z$ 位置（すなわち初期位置）へ動作させるため、ノズル用アクチュエータ40の動作量を決定し、決定した動作量だけ動作するよう指示を送る。例えば、気泡形成部200は、S254で算出した差分の大きさに応じた量の動作量を決定してよい。ノズル用アクチュエータ40は、指示を受け取り、気泡形成部200は処理をS250に進める。2回目以降のS250では、気泡形成部200は、ノズル用アクチュエータ40に、動作量に応じた量の動作をさせる指示を送る。

[0128] 図9Cは、ノズル49の端部254に形成された気泡の内圧に基づいて、ノズル49と操作対象35との間の相対位置を移動させるフローの一例である。

[0129] まず、S 2 6 0において、気泡形成部 2 0 0は、ノズル 4 9の端部 2 5 4に気泡を形成するように圧力生成部 4 7を制御する。気泡を形成するに先立って、気泡形成部 2 0 0は、ノズル用アクチュエータ 4 0に、ノズル 4 9の端部 2 5 4を液体中へ動作させる指示を送ってよい。S 2 6 0の気泡を形成するステップおよびサブステップは、後述するS 3 0 0のステップおよびサブステップと同一であってよい。

[0130] 次に、S 2 6 2において、気泡形成部 2 0 0は、ノズル用アクチュエータ 4 0に、ノズル 4 9を予め設定した位置へ動作させる指示を送る。ノズル用アクチュエータ 4 0は、z位置を制御するアクチュエータであってよい。この場合、センサー部 4 8が測定する内圧の値に基づいて、z位置が制御される。ノズル 4 9は、容器 2 5の底面に生物体が存在しない領域の上方に位置してよい。ノズル用アクチュエータ 4 0がノズル 4 9を予め設定した位置に移動した後で、気泡形成部 2 0 0は処理をS 2 6 4に進める。

[0131] なお、S 2 6 2において、センサー部 4 8が測定する内圧の値に基づいて、ノズル 4 9の先端が液面を検知してz位置を制御してもよい。気泡形成部 2 0 0がノズルの内圧が大気圧以上または以下になるように維持し、ノズル 4 9の先端が液面に到達すると、液面に触れたことで気液界面の変形による外力により、センサー部 4 8が測定する内圧の値が変化する。そのため、気泡形成部 2 0 0は、気泡の内圧の値を測定することで、ノズル 4 9の先端が液面に到達したかどうかを判断することができる。これにより、ノズル 4 9を移動させる位置を予め設定していない場合であっても気泡形成部 2 0 0はノズル用アクチュエータ 4 0に、液面を基準位置としたz位置制御の指示を送り、ノズル 4 9の位置を移動させることができる。

[0132] 次に、S 2 6 4において、センサー部 4 8は、形成した気泡の内圧を測定し、測定した気泡の内圧の値を気泡形成部 2 0 0に送る。気泡が容器 2 5の底部に到達すると、底部との相互作用により気泡形状が変形し、気泡の内圧は急激に変化する。そのため、気泡形成部 2 0 0は、気泡の内圧の値を測定することで、気泡が容器 2 5の底部に到達したかどうかを判断することがで

きる。また、内圧測定の他の一例として、ノズル用アクチュエータ４０がノズル４９を下方方向に動かしながら、センサー部４８が内圧を測定してもよいし、気泡形成部２００が圧力を制御してもよいし、圧力生成部４７が作動してもよい。このように同時に動作することにより、底部の検出などを高速化できることや、気泡の形成過程における圧力の変化過程を検出指標とすることが可能になる。なお、センサー部４８に代えて、ノズル用アクチュエータ４０が、気泡の内圧を測定し、測定した内圧の値を気泡形成部２００に送ってもよい。

[0133] 次に、Ｓ２６６において、気泡形成部２００は、測定した気泡の内圧の値が予め設定した内圧の範囲か否かを判断する。測定した内圧の値が予め設定した内圧の範囲外の場合、気泡形成部２００は処理をＳ２６８に進め、そうでない場合は処理をＳ２７０に進める。上述したように、気泡形成部２００が設定した内圧と、測定した気泡の内圧との差分の絶対値を算出し、差分が閾値以上であれば、気泡形成部２００はノズル４９が容器２５の底部に到達していると判断する。

[0134] Ｓ２６８において、気泡形成部２００は、ノズル用アクチュエータ４０の動作量を決定する。例えば、気泡形成部２００は、ノズル用アクチュエータ４０に、ノズル４９を予め設定した位置へ動作させるため、ノズル用アクチュエータ４０の動作量を決定し、決定した動作量だけ動作するよう指示を送る。例えば、気泡形成部２００は、Ｓ２６６で算出した差分の大きさに応じた量の動作量を決定してよい。ノズル用アクチュエータ４０は、指示を受け取り、Ｓ２６２に進む。２回目以降のＳ２６２では、気泡形成部２００は、ノズル用アクチュエータ４０に、動作量に応じた量の動作をさせる指示を送る。

[0135] Ｓ２７０において、気泡形成部２００は、ノズル４９の端部２５４から気泡を除去するように圧力生成部４７を制御する。Ｓ２７０の気泡を除去するステップおよびサブステップは、後述するＳ５００のステップおよびサブステップと同一であってよい。

- [0136] 次に、S 2 7 2において、気泡形成部 2 0 0は、ノズル 4 9の初期 z 位置を設定する。S 2 7 2のステップは、S 2 4 5のステップと同一であってよい。気泡形成部 2 0 0がノズル 4 9の初期 z 位置を設定した後で、気泡形成部 2 0 0は処理をS 2 7 4に進める。
- [0137] 次に、S 2 7 4において、気泡形成部 2 0 0は、ノズル用アクチュエータ 4 0に、ノズル 4 9を予め設定した設定 x y z 位置（すなわち初期位置）へ動作させる指示を送る。ノズル 4 9の移動は、x y 平面上で移動するものであってよく、必要に応じて z 方向に移動することを含んでもよい。ノズル用アクチュエータ 4 0がノズル 4 9を予め設定した設定 x y z 位置に移動した後で、気泡形成部 2 0 0は処理をS 2 7 6に進める。
- [0138] 次に、S 2 7 6において、流路撮像用カメラ 4 2は、ノズル 4 9の端部 2 5 4の画像を撮像する。流路撮像用カメラ 4 2は、撮像した画像を画像処理部 3 0 0に送る。画像処理部 3 0 0は画像を、記録部 1 9 0に記録し、および／または、気泡形成部 2 0 0に出力してよい。
- [0139] 次に、S 2 8 0において、気泡形成部 2 0 0は、撮像されたノズル 4 9の端部 2 5 4の画像に基づいて、ノズル 4 9の位置が、予め設定した位置と異なるか否かを判断する。例えば、気泡形成部 2 0 0が、撮像されたノズル 4 9の端部 2 5 4の画像と、予め設定した設定 x y z 位置（すなわち初期位置）におけるノズル端部 2 5 4の画像とから位置の差分を算出し、差分が閾値以上であれば、気泡形成部 2 0 0はノズル 4 9の位置が初期位置と異なると判断してよい。
- [0140] ノズル 4 9の位置が初期位置と異なると判断する場合は、気泡形成部 2 0 0は処理をS 2 8 2に進め、そうでない場合は処理をS 3 0 0に進める。
- [0141] S 2 8 2において、気泡形成部 2 0 0は、ノズル用アクチュエータ 4 0の動作量を決定する。例えば、気泡形成部 2 0 0は、ノズル用アクチュエータ 4 0に、ノズル 4 9を予め設定した設定 x y z 位置（すなわち初期位置）へ動作させるため、ノズル用アクチュエータ 4 0の動作量を決定し、決定した動作量だけ動作するよう指示を送る。例えば、気泡形成部 2 0 0は、S 2 8

0で算出した差分の大きさに応じた量の動作量を決定してよい。ノズル用アクチュエータ40は、指示を受け取り、気泡形成部200は処理をS274に進める。2回目以降のS274では、気泡形成部200は、ノズル用アクチュエータ40に、動作量に応じた量の動作をさせる指示を送る。

[0142] S300において、気泡形成部200は、気液界面255を拡大するよう圧力生成部47を制御する。例えば、気液界面255を拡大することは、気泡を形成することを含んでよい。気泡を形成するに先立って、気泡形成部200は、ノズル用アクチュエータ40に、ノズル49の端部254を液体中へ動作させる指示を送ってよい。S300において、気液界面255を拡大するステップは、図10Aに示すように、S320からS342のステップを含むか、または、図10Bに示すように、S370からS392のステップを含む。

[0143] 図10Aは、ノズル49の端部254の位置を撮像した画像に基づいて、気液界面255を拡大するフローの一例である。

[0144] S320において、気泡形成部200は、流路51に接続された圧力生成部47に、流路51の先端の気液界面255を拡大（気泡を形成）させる指示を送る。例えば、気泡形成部200は、圧力生成部47に、予め設定した距離だけシリンジポンプのプランジャーを押すか、または、予め設定した圧力になるまでシリンジポンプのプランジャーを押すように、圧力生成部47のアクチュエータに指示を送る。その結果、シリンジポンプから押し出された気体が流路51に給気され、流路51の先端の気液界面255が拡大（気泡が形成）される。気液界面255が拡大（気泡が形成）された後で、気泡形成部200は処理をS330に進める。

[0145] 次に、S330において、流路撮像用カメラ42は、ノズル49の端部254に形成された気泡の画像を撮像する。流路撮像用カメラ42は、撮像した画像を画像処理部300に送る。画像処理部300は画像を、記録部190に記録し、および／または、気泡形成部200に出力してよい。

[0146] 次に、S340において、気泡形成部200は、撮像した気泡の画像に基

づいて、形成された気泡の形状が、予め設定した気泡の形状と異なるか否かを判断する。気泡形成部200は、設定したノズル49内の内圧、ノズル49の端部254の内径、ノズル49の濡れ性（液体の接触角）、液体の種類、および気体の種類などの情報から、ノズル49の端部254に形成される気泡の形状を予測する。例えば、気泡形成部200は、撮像した気泡の画像と、上記の情報から予測した気泡の形状とを比較することで、形成された気泡の形状が設定された気泡の形状と異なるかどうかを判断してよい。

[0147] 形成された気泡の形状が、設定された気泡の形状と異なる場合は、気泡形成部200は処理をS342に進め、そうでない場合はS400に進める。

[0148] S342において、気泡形成部200は、圧力生成部47のシリンジポンプのプランジャーの動作量を決定する。例えば、気泡形成部200は、ノズル49の先端に形成される気泡を、予め設定した形状となるように形成させるため、圧力生成部47のシリンジポンプのプランジャーの動作量（例えば、シリンジポンプのプランジャーを押す距離または引く距離）を決定する。気泡形成部200は、決定した動作量だけ動作するように、圧力生成部47に指示を送る。例えば、気泡形成部200は、S340で算出した差分の大きさに応じた量の動作量を決定してよい。

[0149] 動作量は、圧力生成部47のアクチュエータの動作量であってよく、または、シリンジポンプに負荷される追加の圧力であってもよい。圧力生成部47は、指示を受け取り、気泡形成部200は処理をS320に進める。2回目以降のS320では、圧力生成部47は、動作量に応じた量の動作を行う。

[0150] 図10Bは、ノズル49内の内圧に基づいて、気液界面255を拡大するフローの一例である。

[0151] S370のステップは、S320のステップと同一であってよい。S370を終えて、気泡形成部200は処理をS380に進める。

[0152] 次に、S380において、センサー部48は、ノズル49内の内圧を測定し、測定したノズル49内の内圧の値を気泡形成部200に送る。なお、セ

ンサー部４８に代えて、ノズル用アクチュエータ４０が、ノズル４９内の内圧を測定し、測定した内圧の値を気泡形成部２００に送ってもよい。

[0153] 次に、Ｓ３９０において、気泡形成部２００は、測定したノズル４９内の内圧の値が予め設定した内圧の範囲か否かを判断する。測定した内圧の値が設定した内圧の範囲外の場合、気泡形成部２００は処理をＳ３９２に進め、そうでない場合は処理をＳ４００に進める。例えば、気泡形成部２００は、予め設定した内圧と、測定したノズル４９内の内圧との差分を算出し、差分が閾値以上であれば、設定された内圧に達していないと判断してよい。

[0154] Ｓ３９２において、気泡形成部２００は、設定したノズル４９内の内圧を実現させるため、圧力生成部４７のシリンジポンプのプランジャーの動作量（例えば、シリンジポンプのプランジャーを押す距離または引く距離）を決定する。気泡形成部２００は、決定した動作量だけ動作するように、圧力生成部４７に指示を送る。例えば、気泡形成部２００は、Ｓ３９０で算出した差分の大きさに応じた量の動作量を決定してよい。

[0155] 動作量は、圧力生成部４７のアクチュエータの動作量であってよく、または、シリンジポンプに負荷される追加の圧力であってもよい。圧力生成部４７は、指示を受け取り、気泡形成部２００は処理をＳ３７０に進める。２回目以降のＳ３７０では、圧力生成部４７は、動作量に応じた量の動作を行う。

[0156] Ｓ４００において、気液界面操作部１０１は、操作対象３５に対して操作を実行する。例えば、気泡形成部２００は、入力部１８０を介して受け取った指示に基づいて、気液界面操作部１０１に、操作対象３５に対して操作を実行するよう指示を送る。Ｓ４００において、操作を実行するステップは、図１１Ａに示すように、Ｓ４１０からＳ４６０のステップを含む。例えば、操作は、不要な細胞の除去、細胞膜および／または細胞膜の回収または移動、細胞の回収、細胞の保持、または細胞の圧迫であってよい。

[0157] 図１１Ａは、操作対象３５に対して操作を実行するフローの一例である。図１１Ａでは操作対象３５が細胞である場合の例を説明する。なお、操作対

象 3 5 は細胞に限らず、他の生物体であってもよい。

[0158] まず、S 4 1 0 において、S 1 4 0 で不要な細胞を除去するよう指示を受けていた場合は、情報処理装置 1 7 0 は処理を S 4 1 2 に進める。S 4 1 0 において、S 1 4 0 で不要な細胞を除去しないよう指示を受けていた場合は、情報処理装置 1 7 0 は処理を S 4 2 0 に進める。

[0159] S 4 1 2 において、気泡形成部 2 0 0 は形成した気泡に細胞を付着させて除去する。

[0160] 例えば、気泡形成部 2 0 0 は、ノズル用アクチュエータ 4 0 に、ノズル 4 9 の位置を目的とする細胞の存在する位置へ x y z 方向に移動させるよう指示を送る。ノズル用アクチュエータ 4 0 がノズル 4 9 を目的とする位置へ移動した後で、気泡形成部 2 0 0 は、ノズル 4 9 および／またはステージを移動させて、気泡の気液界面 2 5 5 と細胞とを接触させてよい。

[0161] 一例として、ノズル用アクチュエータ 4 0、またはサンプル用アクチュエータ 4 1 は、カメラ 6 0、またはカメラ 7 0 が目的とする細胞を撮像した画像から、目的とする細胞の存在する位置を特定して、ノズル 4 9 の中心を目的とする位置に合わせるように移動する。細胞を当該気泡の気液界面 2 5 5 に接触した後は、ノズル用アクチュエータ 4 0 は図 4 の 2 9 0 a から 2 9 0 c に示すように、目的とする細胞を流路 5 1 に回収し、液体格納部 5 4 は、これらの細胞を液体格納部 5 4 の液体廃棄部に廃棄してよい。

[0162] また、他の一例として、気泡形成部 2 0 0 は、S 3 0 0 のステップおよびサブステップで予め定められた大きさの気液界面 2 5 5 を形成し、気液界面 2 5 5 を拡大するよう制御することで細胞を気液界面 2 5 5 に付着させ、剥離してもよい。液体制御部 2 6 0 が不要な細胞を除去した後で、気泡形成部 2 0 0 は処理を S 5 0 0 に進める。

[0163] S 4 2 0 において、S 1 4 0 で細胞質および／または細胞膜を回収するよう指示を受けていた場合は、気泡形成部 2 0 0 は処理を S 4 2 2 に進め、そうでない場合は、処理を S 4 3 0 に進める。

[0164] S 4 2 2 において、気泡形成部 2 0 0 は、形成した気泡を用いて、細胞質

および／または細胞膜を分離し、これらを当該気泡に付着させて回収する。

例えば、気泡形成部 200 は、圧力生成部 47 を制御して流路 51 の先端に気泡を形成させ、当該気泡に目的とする細胞を付着させる。次に、気泡形成部 200 は、気泡により細胞を圧迫して細胞質および／または細胞膜部分だけを切り離し、気泡に付着させる。例えば、気泡形成部 200 は、圧力生成部 47 を制御して気泡の内圧を上昇させるか、気泡を拡大させるか、または、ノズル用アクチュエータ 40 を制御してノズル 49 を細胞に向けて動かし、気泡を細胞に押し付けることにより、細胞を圧迫させる。その後、気泡形成部 200 が、圧迫により細胞の外側に膨れ出た細胞の一部を、気液界面で細胞から切り離すように動かすことで、細胞質および／または細胞膜部分を細胞から切り離す。これにより、気泡形成部 200 は、ノズル用アクチュエータ 40、または圧力生成部 47 を制御して、操作対象 35 のうちの必要な細胞質および／または細胞膜を切り取らせる。

[0165] 例えば、気泡形成部 200 は、ノズル用アクチュエータ 40 に、ノズル 49 を初期位置から目的とする細胞の存在する位置へ $x y z$ 方向に移動させるよう指示を送ってよい。ノズル用アクチュエータ 40 がノズル 49 を目的とする位置へ移動した後、気泡形成部 200 は、ノズル用アクチュエータ 40、またはサンプル用アクチュエータ 41 により、ノズル 49 および／またはステージを移動させて、当該気泡の気液界面 255 と細胞とを接触させてよい。一例として、気泡形成部 200 は、カメラ 60 またはカメラ 70 が目的とする細胞を撮像した画像から、目的とする細胞の存在する位置を特定して、ノズル 49 の中心を目的とする位置に合わせるようにノズル用アクチュエータ 40 を制御して、ノズル 49 を移動する。ここで、目的とする細胞の存在する位置を特定することは、操作者により行われてよい。この場合、気泡形成部 200 は、入力部 180 から、目的とする細胞が存在する位置についての操作者による入力を受け取り、位置を特定してよい。

[0166] 細胞膜には、膜成分を構成する脂質の組成の違いにより、相対的に柔らかい物性を示す部分と、相対的に硬い物性を示す部分が存在することが知られ

ている。気泡形成部 200 がノズル用アクチュエータ 40、または圧力生成部 47 を制御して、気泡により細胞を圧迫させる。ここで、気泡による細胞の圧迫は、気泡形成部 200 が、S300 のステップおよびサブステップで予め定められた大きさの気液界面 255 を形成し、気液界面 255 を拡大するように制御することで細胞を気液界面 255 に付着させ、圧迫してもよい。次に、細胞膜の相対的に柔らかい物性を示す部分が外側に膨らむことを利用して、気液界面 255 を用いて膨らんだ部分を付着させ、細胞から離れる方向に動かすことで細胞膜を切り離し、細胞膜を気液界面 255 に付着させたまま、流路 51 に回収してよい。また、このようにして細胞膜を切り取る際は、細胞膜は内側から細胞質に押されることにより膨らむため、切り離した細胞膜は細胞質成分を内側に含んでおり、細胞質成分を流路 51 に回収することもできる。ノズル用アクチュエータ 40 が必要な細胞質および／または細胞膜部分を切り離した後で、気泡形成部 200 は処理を S434 に進める。

[0167] 図 11B は、本実施形態により、細胞から細胞質および細胞膜を回収する様子を示す。気泡形成部 200 が圧力生成部 47 およびノズル用アクチュエータ 40 を制御することで、容器 25 の固相に培養されている、HeLa 細胞（ヒト子宮頸部がん細胞）を、気泡の気液界面 255 に接触させるべく、細胞とノズル 49 との相対位置を近づけた（802a）。次に、気泡形成部 200 が、気液界面 255 を細胞に押し付けるように制御することで、細胞を圧迫した（802b）。このとき、圧迫により、細胞膜の柔らかい部分が外側に膨らむ様子が観察された（802b の矢印）。次に、この膨らんだ部分を、細胞から離れる方向に気液界面 255 を動かすことで、膨らんだ部分にある細胞質および細胞膜を切り離す（802c の矢印）。最後に、切り離した細胞質および細胞膜を気液界面 255 に付着させて回収した（802d）。なお、図 11B の動作を行う場合、気液界面 255 を拡大することにより動作を行ってもよいし、ノズル 49 を移動することにより動作を行ってもよいし、ステージを移動することにより動作を行ってもよい。

- [0168] 次に、S 4 3 4 において、気泡形成部 2 0 0 は、S 1 4 0 で受けた指示が連続して操作対象 3 5 の細胞質および／または細胞膜を回収することを含むか否か判断する。気泡形成部 2 0 0 は、判断が肯定的な場合は、処理を S 4 3 5 に進め、判断が否定的な場合は、S 5 0 0 に進める。
- [0169] S 4 3 5 において、気泡形成部 2 0 0 は、ノズル 4 9 の端部 2 5 4 に形成した気泡を除去するよう圧力生成部 4 7 を制御する。ここで、気泡を除去する際に、操作対象 3 5 の回収が同時に行われてよい。例えば、操作対象 3 5 は、流路 5 1 内に存在する液体中に回収されてよい。S 4 3 5 の気泡を除去するステップおよびサブステップは、S 5 0 0 のステップおよびサブステップと同一であってよく、その詳細については、後述する。
- [0170] 次に、S 4 3 6 において、気泡形成部 2 0 0 は、ノズル 4 9 の端部 2 5 4 に新たな気泡を形成するため気体の吸気を行うよう圧力生成部 4 7 およびノズル用アクチュエータ 4 0 を制御する。気泡形成部 2 0 0 はノズル用アクチュエータ 4 0 に、ノズル 4 9 を液体から取り出すよう指示を送る。ノズル用アクチュエータ 4 0 が、ノズル 4 9 を液体から取り出した後で、圧力生成部 4 7 は、必要な量の気体を吸気するようにシリンジポンプのプランジャーを引いてよい。
- [0171] 次に、S 4 3 7 において、気泡形成部 2 0 0 は、ノズル 4 9 の端部 2 5 4 に新たな気泡を形成するよう圧力生成部 4 7 を制御する。S 4 3 7 のステップおよびサブステップについては、既に説明した S 3 0 0 の内容が適用されてよい。圧力生成部 4 7 がノズル 4 9 の端部 2 5 4 に気泡を形成した後で、気泡形成部 2 0 0 は処理を S 4 2 0 のステップに進める。
- [0172] S 4 3 0 において、気泡形成部 2 0 0 は、S 1 4 0 で細胞を回収するよう指示を受けているか否か判断する。気泡形成部 2 0 0 は、判断が肯定的な場合は、S 4 3 2 に進め、判断が否定的な場合は、気泡形成部 2 0 0 は処理を S 4 4 0 に進める。
- [0173] S 4 3 2 において、気泡形成部 2 0 0 は、圧力生成部 4 7 を制御して気泡を形成し、当該気泡に細胞を付着させる。気泡形成部 2 0 0 は必要に応じて

、気泡に付着した細胞を固相から剥離してよい。

[0174] 例えば、気泡形成部200は、ノズル用アクチュエータ40に、ノズル49を初期位置から目的とする細胞の存在する位置へx y z方向に移動させるよう指示を送る。ノズル用アクチュエータ40がノズル49を目的とする位置へ移動した後、気泡形成部200は、圧力生成部47を制御して流路51に気体を給気させ、流路51の先端に気泡を形成させる。次に、気泡形成部200は、ノズル用アクチュエータ40、またはサンプル用アクチュエータ41を制御して、ノズル49またはステージを移動させて、気泡の気液界面255と細胞とを接触させてよい。

[0175] 一例として、ノズル用アクチュエータ40、またはサンプル用アクチュエータ41は、カメラ60、またはカメラ70が目的とする細胞を撮像した画像から、目的とする細胞の存在する位置を特定して、ノズル49の中心を目的とする位置に合わせるように移動する。ノズル用アクチュエータ40、またはサンプル用アクチュエータ41がノズル49を目的とする位置へ移動した後、気泡形成部200は、圧力生成部47を制御して流路51に気体を給気させて、流路51の先端に気泡を形成させる。次に、気泡形成部200は、ノズル用アクチュエータ40、またはサンプル用アクチュエータ41により、ノズル49および／またはステージを移動させて、気泡の気液界面255と細胞とを接触させてよい。例えば、細胞を当該気泡の気液界面255に接触させた後は、ノズル用アクチュエータ40は気液界面255を移動させることなどにより、必要に応じて細胞を剥離してよい。

[0176] 気泡形成部200が、圧力生成部47を制御して気泡を形成し、当該気泡に細胞を付着させた後で、気泡形成部200は処理をS434に進める。S434以降のステップについては、既に説明した内容が適用されてよい。なお、この場合、S434のステップでは、連続回収するものが細胞質のみ、または細胞のみに限らず、細胞質および細胞の両方であってもよい。

[0177] 図11Cは、本実施形態により、株化細胞を気泡に付着して剥離する様子を示す。気泡形成部200が圧力生成部47およびノズル用アクチュエータ

40（または、ノズル用アクチュエータ40に代えてサンプル用アクチュエータ41）を制御することで、容器25の固相に培養されているHeLa細胞を、気泡の気液界面255に接触させるべく、細胞とノズル49との相対位置を近づけた（804a）。次に、細胞が気泡の気液界面255に接触した（804b）。次に、ノズル用アクチュエータ40は気液界面255を移動させ（804c）、細胞を気液界面255に付着させて剥離した（804d）。なお、図11Cの動作を行う場合、気液界面255を拡大することにより動作を行ってもよいし、ノズル49を移動することにより動作を行ってもよいし、ステージを移動することにより動作を行ってもよい。

[0178] 図11Dは、S430→S432→S434→S435→S436→S437を繰り返す場合の模式図を示す。連続して細胞質および／または細胞膜を回収する場合、および、連続して細胞を回収する場合、図11Dの模式図に示されるように行われてよい。810aにおいて、ノズル用アクチュエータ40がノズル49を液体中に入れた後で、気泡形成部200は圧力生成部47を制御し、シリンジポンプ（図示せず）に給気させることでノズル49の端部254に気泡を形成する。次に、容器25の底面に接着している細胞を、当該気泡の気液界面255に付着させて剥離し、シリンジポンプに気体を吸気させることにより流路51に回収する。次に、810bにおいて、ノズル用アクチュエータ40はノズル49を液体から引き上げ、シリンジポンプは流路51に気体（例えば、空気）を吸引する。次に、810cにおいて、ノズル用アクチュエータ40がノズル49を液体中に入れた後で、シリンジポンプはノズル49の端部254に給気することで新たな気泡を形成し、容器25の底面に接着している細胞を、当該気泡の気液界面255に付着させることにより回収する。このようにして、気泡形成部200は圧力生成部47およびノズル用アクチュエータ40を制御することで、気体を介して、2つの細胞（集団）が混ざることなく、連続的に流路51内に回収することができる。実際に、この方法により、2つの細胞（集団）を、間に空気をはさんで回収した写真も示す。なお、図11Dでは、ノズル49を移動する場

合を例にして説明したが、ノズル49を移動する代わりに、ステージを移動して図11Dの動作を行ってもよい。

[0179] 図11Eは、本実施形態により、株化細胞を回収し、回収した株化細胞を培養した継代の様子を示す。気泡形成部200が圧力生成部47およびノズル用アクチュエータ40を制御することで、株化細胞であるH e L a細胞（ヒト子宮頸部がん細胞、820a）、HT29細胞（ヒト大腸がん細胞、820b）、およびK a t o I I I細胞（ヒト胃印環細胞がん細胞、820c）を、容器25の固相から気泡の気液界面255を用いて付着、剥離および回収し、他の容器中の培地に放出して1.5日（820a、および820b）、および2日（820c）培養した。いずれの細胞も、継代後、細胞が増殖していることを確認した。つまり、本実施形態により、気泡の気液界面255を用いて株化細胞を剥離しても、細胞の生存性にダメージを与えることなく、細胞を増殖させることができた。なお、図11Eの動作を行う場合、ノズル49を移動することにより動作を行ってもよいし、ステージを移動することにより動作を行ってもよい。

[0180] 図11Fは、本実施形態により、i P S細胞を回収し、回収したi P S細胞を継代した様子を示す。気泡形成部200が圧力生成部47およびノズル用アクチュエータ40を制御することで、培養したi P S細胞のコロニーを、容器25の固相から気泡の気液界面255を用いて付着、剥離および回収し、他の容器中の液体培地中に放出して4日間培養した後に透過像を観察した。また、比較例として、i P S細胞を通常の細胞継代方法（メカニカルパッセージ）により継代したものをを用いた。その結果、本実施形態のi P S細胞（830a）および比較例のi P S細胞（830b）との間に、形態学的な違いは認められなかった。また、10日間培養した後に、本実施形態および比較例のi P S細胞をアルカリホスファターゼ染色した。さらに、本実施形態および比較例のi P S細胞の継代を3回行って、30日間培養した後に、本実施形態および比較例のi P S細胞をアルカリホスファターゼ染色した。その結果、本実施形態のi P S細胞（10日間培養したものが831a、

30日間培養したものが832a)と比較例のiPS細胞(10日間培養したものが831b、30日間培養したものが832b)との間に、染色性の違いは認められなかった。未分化で自己複製能を維持したiPS細胞では、アルカリホスファターゼが高発現していることが知られている。つまり、本実施形態により、気液界面255を用いてiPS細胞を剥離回収しても、未分化能の維持性に影響を与えることなく、iPS細胞が未分化な状態を維持したまま増殖させることができた。なお、図11Fの動作を行う場合、ノズル49を移動することにより動作を行ってもよいし、ステージを移動することにより動作を行ってもよい。

[0181] 図11Gは、本実施形態により、株化細胞を回収し、回収した細胞を解析した様子を示す。株化細胞であるHeLa細胞を容器25の固相から気泡の気液界面255を用いて剥離回収した。気泡形成部200が圧力生成部47およびノズル用アクチュエータ40を制御することで、HeLa細胞を固相から1細胞、4細胞、および8細胞選択して気泡の気液界面255を用いて剥離し、これらの細胞をそれぞれ7.5nLの液体培地とともに回収した(835a)。次に、回収したHeLa細胞を12.5μLの細胞溶解試薬に放出し、細胞を溶解した(835b)。HeLa細胞を溶解した細胞溶解液中で、β-アクチンのmRNAから、cDNAを合成し、PCR反応を行った(835c)。その結果、回収した細胞数に概ね比例したcDNAの量を検出することができた。つまり、本実施形態により、気液界面255を用いて細胞を1細胞または任意の細胞数を回収して、分子生物学的解析を行うことができた。なお、図11Gの動作を行う場合、ノズル49を移動することにより動作を行ってもよいし、ステージを移動することにより動作を行ってもよい。

[0182] 次に、S440において、気泡形成部200は、S140で細胞を保持および撮像するよう指示を受けているか否か判断する。気泡形成部200は、判断が肯定的な場合は、処理をS442に進め、判断が否定的な場合は、処理をS450に進める。

[0183] S 4 4 2において、気泡形成部 2 0 0 は、形成した気泡に細胞を付着させ、付着した細胞を保持するよう制御する。例えば、気泡形成部 2 0 0 は、ノズル用アクチュエータ 4 0 に、ノズル 4 9 を初期位置から目的とする細胞の存在する位置へ $x y z$ 方向に移動させるよう指示を送る。ノズル用アクチュエータ 4 0 がノズル 4 9 を目的とする位置へ移動した後、気泡形成部 2 0 0 は、圧力生成部 4 7 を制御して流路 5 1 に気体を給気させて、流路 5 1 の先端に気泡を形成させる。気泡形成部 2 0 0 は、ノズル用アクチュエータ 4 0 、またはサンプル用アクチュエータ 4 1 により、ノズル 4 9 および／またはステージを移動させて、当該気泡の気液界面 2 5 5 と細胞とを接触させてよい。一例として、ノズル用アクチュエータ 4 0 、またはサンプル用アクチュエータ 4 1 は、カメラ 6 0 、またはカメラ 7 0 が目的とする細胞を撮像した画像から、目的とする細胞の存在する位置を特定して、ノズル 4 9 の中心を目的とする位置に合わせるように移動する。細胞を当該気泡の気液界面 2 5 5 に接触した後は、気泡形成部 2 0 0 は処理を S 4 4 4 に進める。

[0184] ここで、目的とする細胞の存在する位置を特定することは、操作者により行われてよい。この場合、気泡形成部 2 0 0 は、入力部 1 8 0 から、目的とする細胞が存在する位置についての操作者による入力を受け取り、位置を特定してよい。また、上記の例では、気泡の先端面を細胞に接触させる場合を記載したが、気泡と細胞との接触は、気泡の側面を細胞に接触させることにより行ってもよい。この場合は、ノズル用アクチュエータ 4 0 、またはサンプル用アクチュエータ 4 1 は、ノズル 4 9 の中心を、目的とする細胞の近傍に合わせるように移動してよい。また、例えば、細胞を当該気泡の気液界面 2 5 5 に接触させた後は、ノズル用アクチュエータ 4 0 は気液界面 2 5 5 を移動させることなどにより、必要に応じて細胞を剥離してもよい。

[0185] 次に、S 4 4 4 において、撮像制御部 1 7 1 はカメラ 6 0 、またはカメラ 7 0 に、気泡に保持された細胞を撮像するよう指示を送る。カメラ 6 0 、またはカメラ 7 0 は画像を撮像し、画像を画像処理部 3 0 0 に送る。画像処理部 3 0 0 は画像を、記録部 1 9 0 に記録し、および／または、気泡形成部 2

00に出力してよい。

[0186] カメラ60、またはカメラ70が保持した細胞を撮像した後で、気泡形成部200は処理をS500に進める。

[0187] 図11Hは、株化細胞を気泡の気液界面255に保持し、観察する様子を示した模式図である。浮遊細胞または弱く接着した細胞は僅かな振動などで培溶液中を自由に動くため、そのままでは顕微鏡などを用いて観察することが難しい。840aにおいて、気泡形成部200はノズル用アクチュエータ40を制御することで、浮遊細胞（操作対象35）を培養する容器25中の液体培地中にノズル49の端部254を入れる。次に、圧力生成部47が流路51に気体を給気することでノズル49の先端に気泡を形成し、気液界面255を形成する。気泡形成部200はノズル用アクチュエータ40または圧力生成部47を制御することで形成した気液界面255に操作対象35となる浮遊細胞を付着させる。次に、840bにおいて、圧力生成部47は、気泡の内圧を制御して、当該気泡の気液界面255に細胞を一時的に保持する。次に、840cにおいて、圧力生成部47が流路51から気体を吸気することで気泡を縮小させる。その状態で保持された細胞は、顕微鏡などを用いて観察することができる。あるいは、圧力生成部47が気泡を縮小させずに、細胞を保持し、顕微鏡などを用いて保持された細胞を観察してもよい。このように、本実施形態により、細胞を気泡の気液界面255に保持することで、細胞を動かさずに観察することができる。

[0188] また、容器25の固相に散らばった接着細胞の場合、顕微鏡などで観察するには、ステージを動かして広い視野で観察する必要がある。842aにおいて、気泡形成部200はノズル用アクチュエータ40を制御することで、接着細胞（操作対象35）を培養する容器25の液体培地中にノズル49の端部254を入れる。次に、圧力生成部47が流路51に気体を給気することでノズル49の先端に気泡を形成し、気液界面255を形成する。次に、気泡形成部200はノズル用アクチュエータ40または圧力生成部47を制御することで、気液界面255を制御して、細胞を気液界面255に付着さ

せて剥離する。次に、842bにおいて、圧力生成部47は、当該気泡の気液界面255に細胞を一時的に保持する。次に、842cにおいて、圧力生成部47が流路51から気体を吸気することで気泡を縮小させる。このような状態で保持された細胞は、同じz位置の平面の狭い範囲に細胞が存在することで顕微鏡などを用いて一斉に観察することができる。このように、本実施形態により、細胞を気泡の気液界面に保持することで、観察すべき視野を小さくすることができる。

[0189] このような観察手法の一例として、浮遊細胞であるK a t o l l l細胞を固相に散らばらせ、一部の細胞を気液界面255に付着させた(844a)。その後、気泡形成部200が圧力生成部47を介して気泡の内圧を制御することで、気泡を縮小しながら気液界面255に細胞を保持し、保持した細胞に焦点を合わせると、周りの細胞は焦点から外れた(844b)。このとき、ステージを動かすと、周りの細胞は動くが、気液界面255に保持した細胞は動かないため、保持した細胞を顕微鏡で観察することが容易になる(844c)。

[0190] S450において、気泡形成部200は、S140で細胞を圧迫および撮像するよう指示を受けているか否か判断する。気泡形成部200は、判断が肯定的な場合は、S452に進め、判断が否定的な場合は、処理をS460に進める。

[0191] S452において、気泡形成部200は、圧力生成部47およびノズル用アクチュエータ40を制御して、気泡を用いて細胞を圧迫する。例えば、気泡形成部200は、圧力生成部47を制御して流路51の先端に気泡を形成させ、当該気泡を操作対象35となる細胞に接触させる。なお、図11Hの動作を行う場合、ノズル49を移動することにより動作を行ってもよいし、ステージを移動することにより動作を行ってもよい。

[0192] 一例として、気泡形成部200は、ノズル用アクチュエータ40に、ノズル49を初期位置から目的とする細胞の存在する位置へx y z方向に移動させるよう指示を送る。一例として、気泡形成部200は、カメラ60または

カメラ 70 が目的とする細胞を撮像した画像から、目的とする細胞の存在する位置を特定して、ノズル 49 の中心を目的とする位置に合わせるようにノズル用アクチュエータ 40 を制御して、ノズル 49 を移動する。

[0193] ここで、目的とする細胞の存在する位置を特定することは、操作者により行われてよい。この場合、気泡形成部 200 は、入力部 180 から、目的とする細胞が存在する位置についての操作者による入力を受け取り、位置を特定してよい。また、気泡と細胞との接触は、気泡の先端面を細胞に接触させることにより行ってもよいし、気泡の側面を細胞に接触させることにより行ってもよい。気泡の先端面を細胞に接触させる場合は、ノズル用アクチュエータ 40、またはサンプル用アクチュエータ 41 は、ノズル 49 の中心を、目的とする細胞の真上に合わせるように移動してよい。気泡の側面を細胞に接触させる場合は、ノズル用アクチュエータ 40、またはサンプル用アクチュエータ 41 は、ノズル 49 の中心を、目的とする細胞の近傍に合わせるように移動してよく、この場合は、細胞の横で気泡を形成し、ノズル 49 を移動して横から徐々に細胞を圧迫することができる。

[0194] 次に、ノズル用アクチュエータ 40 がノズル 49 を目的とする位置へ移動した後、気泡形成部 200 は、圧力生成部 47 を制御して流路 51 に気体を給気させて、目的とする位置において流路 51 の先端に気泡を形成させる。気泡形成部 200 は、ノズル用アクチュエータ 40、またはサンプル用アクチュエータ 41 により、ノズル 49 および／またはステージを移動させて、当該気泡の気液界面 255 と細胞とを接触させてよい。ノズル 49 の位置を固定する場合は、ステージを移動することにより、気液界面 255 と細胞とを接触させてよい。気泡形成部 200 が圧力生成部 47 を介して気液界面 255 を拡大するよう制御することで、細胞を気液界面 255 に接触させてもよい。

[0195] 一例として、気泡形成部 200 は、予め設定した動作量で圧力生成部 47 のシリンジポンプのプランジャーを動作させて、予め設定した体積の気泡を形成してから、当該ノズル 49 を気泡が細胞を圧迫する位置に位置するよう

に、ノズル用アクチュエータ４０、またはサンプル用アクチュエータ４１により、ノズル４９および／またはステージを移動させる。次に、気泡形成部２００は、圧力生成部４７を制御して、流路５１の先端に形成した気泡を拡大させるか、または、ノズル用アクチュエータ４０を制御してノズル４９を細胞に向けて動かし、気泡を細胞に押し付けることにより、細胞を圧迫させてよい。

[0196] また、一例として、気泡形成部２００は、細胞のごく近くにノズル４９を移動させた後に、圧力生成部４７を制御して、流路５１の先端に予め設定した体積の気泡を形成させることで細胞を圧迫させてもよい。

[0197] 次に、Ｓ４５４において、撮像制御部１７１はカメラ６０、またはカメラ７０に、圧迫した細胞を撮像するよう指示を送る。カメラ６０、またはカメラ７０は、画像を撮像し、画像を画像処理部３００に送る。画像処理部３００は画像を、記録部１９０に記録し、および／または、出力部１６０に出力してよい。

[0198] また、これに代えて／これに加えて、センサー部４８または、ノズル用アクチュエータ４０が、気泡が細胞を圧迫する圧力を測定して、測定した圧力の値を気泡形成部２００に送ってよい。カメラ６０、またはカメラ７０は、気泡形成部２００が細胞を圧迫する圧力を変化させながら、画像撮像を繰り返し行ってもよい。細胞を圧迫する圧力は、気泡形成部２００が圧力生成部４７を制御して、気泡の内圧および／または体積を変化させることにより、変化させることができる。

[0199] 気泡形成部２００は、細胞のごく近くにノズル４９を移動させた後に、圧力生成部４７を制御して、流路５１の先端に気泡を形成し、気泡の内圧および／または体積を変化させて、細胞を圧迫する圧力を保ち、または変化させながら、細胞の全体または細胞のさまざまな部位を圧迫してよい。細胞膜または細胞内のオルガネラの組成や分布によって、細胞のさまざまな部位は硬さが異なることが予想される。このようにして、気泡による圧迫の際の圧力および／または観察像を指標にして、細胞における細胞膜または細胞内のオ

ルガネラの組成や分布を分析することができる。細胞を圧迫することで、細胞の厚みが薄くなり、細胞の深部にある構造物を明瞭に観察することができる、横方向に広がることで近接していた構造が離れて個々に分離観察可能となる。細胞を圧迫しながら観察することで、細胞に加えた力と細胞内外の形態変化量に関する情報を得ることができ、細胞のメカニクスに関する情報を解析することが可能となる。カメラ60、またはカメラ70が圧迫した細胞を撮像した後で、気泡形成部200は処理をS500へ進める。

[0200] 図111は、本実施形態により、気泡を用いて株化細胞を圧迫し、細胞の深部を観察した様子を示す。生きた状態のHT29細胞から形成したスフェロイド(850a)の核と細胞質を染色し、気泡を用いて圧迫することで、核などの細胞の深部にある構造を観察することができた(850b)。特に厚みのある中心部分で比較すると、圧迫前の850aでは中心部分で核が見えないが、圧迫して観察した850bでは中心部分で核が確認できる。従来、細胞の深部にある構造を観察するためには、細胞をホルマリンまたはメタノールなどで固定し、細胞を薄くスライスして観察することや、深部観察に特化した特殊な顕微鏡を用いることで観察することが行われてきた。本実施形態によれば、細胞の深部にある構造を、生きたままの状態、特殊な顕微鏡を用いることなく、深部観察することができる。さらに、圧迫前のスフェロイド(850a)では核同士が密接して個々の核を認識することが難しいが、圧迫して観察したスフェロイド(850b)ではスフェロイドが縦横方向に広がることで、核同士に十分な間隔が生じ、核を独立して認識できた。従来、細胞の内部の近接した2つ以上のオルガネラを独立して認識するために、光学系や蛍光標識方法が工夫された顕微システムが研究開発され、超解像顕微鏡と呼ばれている。これらの顕微鏡技術では解像度は上昇するが、観察視野は狭くなり、撮像時間は長くなる。本実施形態によれば、細胞の内部にある近接した2つ以上のオルガネラを、生きたままの状態、特殊な顕微鏡を用いることなく、観察視野を維持したまま短時間の撮像時間で、独立して認識することができる。また、圧迫した細胞の観察像とメカニクス情報か

ら、もとの細胞の立体的構造を再現することも可能である。

[0201] S 4 6 0において、気泡形成部 2 0 0は、S 1 4 0で受けていた指示のうち、S 4 1 0～S 4 5 0以外の必要な操作が操作対象 3 5に対して行われるよう気液界面操作部 1 0 1を制御する。例えば、操作は、細胞の接着性の評価や、細胞の分化の誘導などであってよいが、これらについては後述する。S 4 6 0を終えて、気泡形成部 2 0 0は処理をS 5 0 0に進める。

[0202] S 5 0 0において、気泡形成部 2 0 0は、気液界面 2 5 5を縮小するよう圧力生成部 4 7を制御する。気液界面 2 5 5を縮小することは、気泡を除去することを含んでよい。ここで、気泡を縮小または除去する際に、操作対象 3 5の回収が同時に行われてよい。S 5 0 0において、気液界面 2 5 5を縮小するステップは、図 1 2 Aに示すように、S 5 1 0からS 5 4 4のステップを含むか、または、図 1 2 Bに示すように、S 5 6 0からS 5 9 4のステップを含む。

[0203] 図 1 2 Aは、ノズル 4 9の端部 2 5 4の位置を撮像した画像に基づいて、気液界面 2 5 5を縮小するフローの一例である。

[0204] S 5 1 0において、気泡形成部 2 0 0は、圧力生成部 4 7を制御して流路 5 1に対して吸引動作を行わせ、流路 5 1の先端から気液界面 2 5 5を取り込ませる。このとき液体も同時に取り込まれる。取り込む液体は、操作対象 3 5を気液界面 2 5 5から離脱するために用いても良い。取り込む液体は、容器 2 5に収容されている液体など（例えば、培地）であってよいし、液体格納部 5 4に保管されている別の液体であってよい。

[0205] 例えば、気泡形成部 2 0 0は、圧力生成部 4 7に、予め設定した距離だけシリンジポンプのプランジャーを引くか、または、予め設定した圧力になるまでシリンジポンプのプランジャーを引くように、圧力生成部 4 7のアクチュエータに指示を送る。気泡形成部 2 0 0内の体積制御部、または吸気制御部からの指示を受けて、圧力生成部 4 7は、気体を吸気する。その結果、気液界面 2 5 5が縮小（気泡が除去）され、流路 5 1に気液界面 2 5 5が取り込まれる。気液界面 2 5 5が縮小（気泡が除去）された後で、気泡形成部 2

00は処理をS520に進める。

[0206] 次に、S520において、流路撮像用カメラ42は、ノズル49の端部254の画像を撮像し、画像を画像処理部300に送る。画像処理部300は画像を、記録部190に記録し、および／または、気泡形成部200に出力してよい。

[0207] 次に、S530において、気泡形成部200は、撮像されたノズル49の端部254の画像に基づいて、流路51が取り込んだ気液界面255の位置が、気泡形成部200に予め設定した位置と異なるか否かを判断する。気泡形成部200は、位置が異なる場合は、処理をS532に進め、そうでない場合は処理をS540に進める。例えば、気泡形成部200が、撮像されたノズル49の端部254の画像に基づいて算出した気液界面255の位置と、予め設定した位置との差分を算出し、差分が閾値以上であれば、気泡形成部200は流路51が取り込んだ気液界面255の位置が設定された位置と異なると判断してよい。

[0208] S532において、気泡形成部200は、圧力生成部47のシリンジポンプのプランジャーの動作量を決定する。例えば、気泡形成部200は、予め設定した気液界面255の位置まで気液界面255を取り込むため、圧力生成部47のシリンジポンプのプランジャーの動作量（例えば、シリンジポンプのプランジャーを押す距離または引く距離）を決定する。気泡形成部200は、決定した動作量だけ動作するように、圧力生成部47に指示を送る。例えば、気泡形成部200は、S530で算出した差分の大きさに応じた量の動作量を決定してよい。

[0209] 動作量は、圧力生成部47のアクチュエータの動作量であってよく、または、シリンジポンプに負荷される追加の圧力であってもよい。圧力生成部47は、指示を受け取り、気泡形成部200は処理をS510に進める。2回目以降のS510では、圧力生成部47は、動作量に応じた量の動作を行う。

[0210] S540において、S140で受けていた指示が細胞を界面から離脱する

ことを含む場合（例えば、細胞回収）は、気泡形成部 200 は処理を S 5 4 2 に進め、そうでない場合は、気泡形成部 200 は処理を S 6 4 0 に進める。

[0211] S 5 4 2 において、気泡形成部 200 はノズル用アクチュエータ 40 に、ノズル 49 を液体から取り出すよう指示を送る。ノズル用アクチュエータ 40 が、予め設定した距離だけノズル 49 を上方に動かすことにより、ノズル 49 を液体から取り出した後で、気泡形成部 200 は処理を S 5 4 4 に進める。

[0212] 次に、S 5 4 4 において、気泡形成部 200 は、流路 51 内の気体と液体の気液界面 255 を高速で動かすように圧力生成部 47 を制御する。これにより、気液界面 255 に付着している細胞は気液界面 255 から離脱し、液体に移動する。例えば、気泡形成部 200 は、圧力生成部 47 にシリンジポンプのプランジャーの往復動作を急速にさせることにより、流路 51 内で給気と吸気とを繰り返させて気液界面 255 を高速に動かす。また、これに加えて／代えて、気泡形成部 200 は、ノズル用アクチュエータ 40 にノズル 49 を上下方向（± z 方向）および／または縦横方向（± x y 方向）に高速で往復運動させて、流路 51 内の気液界面 255 を高速で動かしてもよい。

[0213] 気泡形成部 200 は気液界面 255 の高速移動をその場（S 5 4 2 を行なった場所）で行わせてもよいし、ノズル用アクチュエータ 40 にノズル 49 を指定された移動先の液体に入れさせてから行わせてもよい。気泡形成部 200 は、センサー部 48 から受け取ったノズル 49 内の内圧などの情報から、液体の移動速度などを制御することで、気液界面 255 に付着している細胞を気液界面 255 から適切に離脱させることができる。また、気泡形成部 200 は、ノズル 49 内に対して電磁場を形成することで、気液界面 255 を振動させてもよい。

[0214] さらに、気泡形成部 200 は、気泡をフィルタに接触させることで細胞を気液界面 255 から離脱させるよう制御してもよい。気泡形成部 200 は、液体格納部 54 を制御して、界面の自由エネルギーが低下するような液体を

添加することで、細胞を気液界面 255 から離脱させてもよい。このほか、気泡形成部 200 は、ノズル用アクチュエータ 40 および圧力生成部 47 を制御して指定された移動先でノズル 49 の先端に気泡を形成させ、細胞を指定された移動先の容器 25 の底面にこすりつけることで離脱させてもよい。また、気泡形成部 200 は、圧力生成部 47 を制御して、気泡の内圧を上昇させることで細胞を押し出して離脱させてもよい。また、移動先の液体を、界面自由エネルギーが低下するような液体にすることで、細胞を気液界面 255 から離脱させてもよい。界面から細胞を離脱させた後で、気泡形成部 200 は処理を S640 に進める。

[0215] また気体の種類および／または組成を変えることで、気流への影響を制御できる。例えば重たい気体や粘性の高い気体を用いると気流が動きにくくなるが、操作対象 35 に加える影響は大きくなる。一方、軽い気体や粘性の低い気体を用いると気流が動きやすくなるが、操作対象 35 に加える影響は小さくなる。これらの気体の種類および／または組成の影響を考慮して、気体を選択してよい。

[0216] 図 12B は、ノズル 49 内の内圧に基づいて、気液界面 255 を縮小するフローの一例である。

[0217] S560 において、気泡形成部 200 は、圧力生成部 47 を制御して流路 51 に吸引動作を行わせ、流路 51 の先端から気液界面 255 を取り込ませる。S560 のステップは、S510 のステップと同一であってよい。次に、気泡形成部 200 は処理を S570 に進める。

[0218] 次に、S570 において、センサー部 48 は、ノズル 49 内の内圧を測定し、測定したノズル 49 内の内圧の値を気泡形成部 200 に送る。なお、センサー部 48 に代えて、ノズル用アクチュエータ 40 が、ノズル 49 内の内圧を測定し、測定した内圧の値を気泡形成部 200 に送ってもよい。

[0219] 次に、S580 において、気泡形成部 200 は、測定したノズル 49 内の内圧の値が予め設定した内圧の範囲か否かを判断する。気泡形成部 200 は、測定した内圧の値が予め設定した内圧の範囲外の場合は処理を S582 に

進め、そうでない場合は処理をS590に進める。例えば、気泡形成部200は、予め設定した内圧と、測定したノズル49内の内圧との差分を算出し、差分が閾値以上であれば、設定された内圧に達していないと判断してよい。

[0220] S582において、気泡形成部200は、設定したノズル49内の内圧を実現させるため、圧力生成部47のシリンジポンプのプランジャーの動作量（例えば、シリンジポンプのプランジャーを押す距離または引く距離）を決定する。気泡形成部200は、決定した動作量だけ動作するように、圧力生成部47に指示を送る。例えば、気泡形成部200は、S580で算出した差分の大きさに応じた量の動作量を決定してよい。

[0221] 動作量は、圧力生成部47のアクチュエータの動作量であってよく、または、シリンジポンプに負荷される追加の圧力であってもよい。圧力生成部47は、指示を受け取り、気泡形成部200は処理をS560に進める。2回目以降のS560では、圧力生成部47は、動作量に応じた量の動作を行う。

[0222] S590において、S140で受けていた指示が、細胞を気液界面255から離脱することを含む場合（例えば、細胞回収）は、気泡形成部200は処理をS592に進める。S590からS594までのステップは、S540からS544までのステップと同一であってよい。S594を終えて、気泡形成部200は処理をS640に進める。S140で受けていた指示が、気液界面255から細胞を気液界面255から離脱することを含まない場合は、気泡形成部200は処理をS640に進める。

[0223] 次に、S640において、情報処理装置170は、入力部180を介して、操作者から操作対象35の放出に関する入力を受ける。情報処理装置170が操作対象35の放出をするよう指示を受けた場合、情報処理装置170は処理をS645に進め、そうでない場合は処理をS650に進める。

[0224] S645において、気泡形成部200はノズル用アクチュエータ40に、回収した操作対象35の移動先に関する指示を送ってよい。例えば、操作対

象 3 5 の移動先は、図 7 B に示したように、操作者により G U I の表示領域により指定されたものであってよい。ノズル用アクチュエータ 4 0 は、気液界面 2 5 5 から付着、または離脱した操作対象 3 5 を含むノズル 4 9 を、移動先の液体中に浸し、移動先の液体に放出してよい。ノズル用アクチュエータ 4 0 が、回収した細胞を移動先の液体に放出した後で、気泡形成部 2 0 0 は処理を S 6 5 0 に進める。なお、移動先の液体に放出した細胞を、顕微鏡部 5 0 を用いて観察してもよい。

[0225] S 6 5 0 において、他に操作対象 3 5 がある場合は、気泡形成部 2 0 0 は処理を S 6 6 0 に進める。S 6 5 0 において、他に操作対象 3 5 がない場合は、気泡形成部 2 0 0 は処理を S 6 8 0 に進める。

[0226] S 6 6 0 において、他の操作対象 3 5 を操作するにあたって、ノズル 4 9 を交換する必要がある場合は、気泡形成部 2 0 0 は処理を S 6 7 0 に進め、ノズル 4 9 を交換する必要がない場合は、処理を S 2 0 0 に進める。

[0227] S 6 7 0 において、流路制御部 2 5 0 は、流路交換部 5 3 に、ノズル用アクチュエータ 4 0 に装着されているノズル 4 9 を取り外して流路交換部 5 3 のノズル廃棄部に廃棄するよう指示を送る。なお、細胞を放出せずに、ノズル 4 9 に取り込んだまま、ノズルを保管して、その後に取り込んだ細胞の解析を行ってもよい。この場合は、ノズル 4 9 を廃棄せずに、流路交換部 5 3 のノズル保管部に保管してよい。流路交換部 5 3 がノズル 4 9 を廃棄した後で、S 1 8 0 に進む。

[0228] S 6 8 0 において、ノズル 4 9 の廃棄は、S 6 7 0 と同様の手順で行ってよい。流路交換部 5 3 がノズル 4 9 を廃棄して、フローが終了する。

[0229] 上記のフローでは、操作対象 3 5 を操作する例として、不要な細胞の除去、細胞質および／または細胞膜の回収、細胞の回収および継代、細胞を保持、および細胞を圧迫する場合について記載した。操作の例としては、上記に挙げた以外にも、いくつか挙げられる。

[0230] 操作の一例として、容器 2 5 の底面にある固相に培養基材、または薬剤を塗布し、これらの培養基材や薬剤の細胞に対する接着性を評価することが挙

げられる。細胞に対する接着性は、細胞を剥離するときの気泡の内圧やノズルの移動速度や負荷を指標として評価することができるため、培養基材や薬剤の細胞接着に与える有効性を評価することができる。

[0231] 操作の別の一例として、細胞の選別が挙げられる。上述のフローにしたがい、細胞に対して気泡により圧迫を行う。細胞の種類により、細胞膜や細胞内の構成要素、または物性が異なることが考えられる。そのため、気泡形成部200がノズル用アクチュエータ40および／または圧力生成部47を制御し、細胞に対して気泡による圧迫を開始した後、停止した後、解放した後で、細胞の形状変化過程や、細胞の形状が異なることが考えられる。また、細胞の種類により、圧迫されることで破裂する細胞が現れることも考えられる。これらを指標にして、細胞を選別することができる。

[0232] 操作の別の一例として、細胞を圧迫する過程での形状の変化を観察することが挙げられる。上述のフローにしたがい、細胞に対して気泡により圧迫を行う。例えば、細胞を圧迫する過程で、細胞を圧迫する圧力を変化させながら、細胞全体または細胞のさまざまな部位を圧迫して、細胞の形状の変化を撮像してよい。

[0233] 操作の別の一例として、細胞の圧迫による破裂または切断が挙げられる。細胞に大きな圧力を加えることで、細胞を破裂または切断させることができる。細胞を破裂または切断させることで、細胞膜、細胞質、および／またはオルガネラなどを回収することができるし、細胞同士の接続（例えば、神経細胞同士の接続であるシナプス）をカットすることができる。

[0234] 操作の別の一例として、細胞の分化の誘導が挙げられる。骨芽細胞、筋細胞、および血管内皮前駆細胞などは、機械的刺激を与えることにより、分化が誘導されることが知られている。これらの細胞に対して、上述のフローにしたがい、圧力生成部47が気泡を用いて圧迫を行うことで、分化を誘導することができる。

[0235] 操作の別の一例として、細胞への遺伝子導入が挙げられる。上述のフローにしたがい、気泡形成部200が気泡を用いて、細胞膜のようなベシクル状

の物体を気液界面 255 に付着させ、細胞膜に触れさせることで、膜融合により細胞にベシクルの中身が取り込まれる。このとき、ベシクルに遺伝子を内包させておくことで、細胞内に遺伝子を取り込ませることができる。また、遺伝子に限らず、孔を介して他の高分子を細胞内に取り込ませることもできる。また、上述のフローに従い、気泡形成部 200 が気泡を用いて、気液界面 255 で細胞を圧迫すると細胞が変形する過程で膜の一部に微小な隙間が生じやすくなる。このとき、細胞の培地中に遺伝子を加えることで、隙間を介して細胞内に遺伝子を取り込ませることができる。また、遺伝子に限らず、隙間を介して他の高分子を細胞内に取り込ませることもできる。

[0236] 操作の別の一例として、ファーマンターなどの細胞培養装置や、セルソーターなどの細胞分析装置のような外部装置との連携が挙げられる。上述のフローにしたがい、気泡形成部 200 が気泡を用いて、流路 51 に細胞を取り込み、連携する外部装置の指定の位置に放出することで、細胞を移動させてもよい。また、流路 51 が直接外部装置に接続されていることで、流路 51 に取り込んだ細胞を外部装置へ送り、細胞を移動させてもよい。

[0237] 操作の別の一例として、エマルションの操作が挙げられる。エマルションとは、油液中の液滴や水溶液中の油滴である。形成されたエマルションを安定化させるために、エマルションに両親媒性の物質である界面活性剤などを含ませることがある。界面活性剤などは液滴または油滴を取り巻くように並んでおり、界面に単分子膜を形成する。このような単分子膜は、エンドソームや脂肪滴のような、細胞内のオルガネラの一部にもみられる。上述のフローにしたがい、気泡形成部 200 が気泡を用いて、エマルションを気液界面 255 に付着させてもよいし、さらに操作してもよい。

[0238] 細胞を剥離および／または回収する方法としては、温度や光に反応する特殊基材を用いて基材を局所的に変性させて細胞を剥離する方法や、超音波により細胞を剥離する方法があるが、これらの方法は細胞を回収する手段を必要とする。しかし、本発明の方法では特殊基材が不要であり、細胞を剥離する手段および回収する手段をともに備えている。また、剥離した細胞の回収

手段としては、アスピレーターのような液体を吸引する液流により細胞を回収する方法があるが、細胞と大量の液体を同時に回収してしまうことや、目的とする細胞以外の細胞を巻き込んでしまう可能性がある。しかし、本発明の方法では、気液界面をノズル内に取り込むことで、気液界面に付着した細胞が回収可能であり、非常に少ない液量で、目的とする細胞以外の細胞を巻き込むことなく、目的とする細胞を簡便に回収可能である。また、液体を吸引する際に強い液流を与えることにより、細胞に悪影響を及ぼすことが知られているが、本発明の方法を用いることでそのような悪影響を避けることが可能である。

[0239] 図4に示した操作対象35を回収する方法において、操作対象35を容器25の内底面から剥離するための方法の詳細について以下で説明する。本実施形態では、操作対象35が付着した気泡256中の気流を制御することで操作対象35を気泡256中の気流に沿って移動させ、操作対象35を操作する。これにより、例えば、操作対象35を容器25の内底面から剥離または剥離された状態の操作対象35を底面から離すことにより、操作対象35の回収を容易とすることができる。

[0240] なお、本実施形態における方法を実施することにより、操作対象35を容器25の内底面から剥離して回収するだけでなく、例えば、操作対象35を上部から圧迫して観察する前に気泡の予め定められた場所（例えば中心部分）に操作対象35を予め移動しておいたり、操作対象35を気泡の横方向に移動させることで操作対象35が付着していた気液界面部分を他の操作対象の操作に使えるなど、他の操作も可能となる。

[0241] 図13は、本実施形態における、操作対象35が付着した気泡256中の気流を制御するフローの一例である。本実施形態では、S710からS730の処理をこの順序で行うことにより、操作対象35を気流に沿って移動させ、操作対象35を操作性する。しかしながら、S710からS730の処理はこの順序で行われなくてもよい。例えば、S710の処理とS720の処理を同時に行ってもよく、S720とS730の処理を同時に行ってもよ

く、S 7 1 0 の処理と S 7 3 0 の処理を同時に行ってもよく、S 7 1 0 から S 7 3 0 の処理を同時に行ってもよい。なお、図 1 3 に示す気流の制御は、図 1 1 A の S 4 2 2、S 4 3 2、S 4 4 2 に示す、細胞、細胞質、または細胞膜を気泡 2 5 6 に付着および／または剥離の段階において行われてもよく、図 1 1 A の S 4 3 5、図 6 の S 5 0 0 に示す、ノズル 4 9 への取り込みの段階において行われてもよく、図 1 1 A の S 4 5 2 の細胞圧迫の段階において行われもよく、S 4 4 4、S 4 5 4 に示す、細胞観察の段階において行われてもよく、図 1 1 A の S 4 6 0 に示す、その他の細胞操作の段階において行われてもよい。

[0242] まず、S 7 1 0 において、容器 2 5 中に液体 2 6 1 および操作対象 3 5 を収容し、液体 2 6 1 中にノズル 4 9 の端部 2 5 4 を配置して、ポンプによってノズル 4 9 の流路 5 1 に気体を導入することにより、ノズル 4 9 の流路 5 1 内またはノズル 4 9 の端部 2 5 4 に気泡 2 5 6 を形成する。気泡 2 5 6 を形成することにより、液体 2 6 1 と気体との気液界面 2 5 5 が形成される。S 7 1 0 の気泡 2 5 6 を形成する段階は、ノズル 4 9 の流路 5 1 の端部 2 5 4 に形成された気泡 2 5 6 を維持することを含む。S 7 1 0 の気泡 2 5 6 を形成する段階は、上記図 2 B または図 4 の説明の箇所を示した方法で行うことができる。

[0243] 次に、S 7 2 0 において、操作対象 3 5 を気泡 2 5 6 の気液界面 2 5 5 に付着させる。本実施形態において、気泡形成部 2 0 0 がノズル用アクチュエータ 4 0 を制御してノズル 4 9 の流路 5 1 を移動させること、または圧力生成部 4 7 を制御して、気泡の内圧および／または体積を変化させることにより、ノズル 4 9 の端部 2 5 4 に形成された気液界面 2 5 5 を移動させ、容器 2 5 の底部に接着した操作対象 3 5 に気液界面 2 5 5 を接触させる。これにより、固相に接着した操作対象 3 5 は、気泡 2 5 6 の気液界面 2 5 5 に付着または／および剥離する。なお、操作対象 3 5 が付着する気泡 2 5 6 の気液界面 2 5 5 は、完全な球面でなくてもよい。

[0244] 次に、S 7 3 0 において、気泡 2 5 6 中に気流を発生させ、気流を制御す

ることにより操作対象３５の位置を操作する。本実施形態において、気泡形成部２００は、ノズル４９の端部２５４から気体を液体２６１に導入して形成した気泡中に気流を発生させ、気流により操作対象３５の位置を操作する気泡制御部として機能する。なお、Ｓ７３０の気流を制御する段階は、ノズル４９の流路５１の端部２５４に形成された気泡２５６を維持することを含んでもよい。これにより、気泡２５６内の気流の制御が容易となり、付着した操作対象３５の位置制御がより確実となる。

[0245] 図１４は、本実施形態における、気泡２５６中に気流を発生させ気流により操作対象３５の位置を操作する方法の一例を示す。図１４に示すように、気泡２５６中に気流を発生させ気流により操作対象３５の位置を操作する方法には、ノズル４９の移動により気流を発生させる方法９１１と、気泡２５６の体積を変化させることにより気流を発生させる方法９１２と、二重管ノズルを使用して気流を発生させる方法９１３とが含まれる。ここで、これらの方法９１１から９１３は組み合わせて使用することができる。

[0246] ノズル４９の移動により気流を発生させる方法９１１は、ノズル４９の流路５１と液体２６１との相対位置を動かすことにより、気泡２５６中に気流を発生させる方法である。ノズル４９の移動により気流を発生させる方法９１１には、ノズル４９を容器２５の底部２５ａと平行な方向（水平方向）に平行移動させる方法９１４と、ノズル４９を容器２５の底部２５ａと垂直な方向（鉛直方向）に平行移動させる方法９１５と、ノズル４９を回転移動させる方法９１６が含まれる。ここで、これらの方法９１４から９１６とは組み合わせて使用することができる。なお流路５１と液体２６１と相対位置を動かすことが、流路５１と操作対象３５との相対位置を動かすことを含んでもよい。

[0247] 本実施形態において、気泡形成部２００は、ノズル用アクチュエータ４０を制御してノズル４９の流路５１を移動させ、これにより気泡２５６中での気流を制御する流路位置制御部として機能する。なお、気泡形成部２００は、操作対象３５を収容する容器２５を搭載するステージを移動するアクチュ

エータを制御し、これにより気泡 256 中での気流を制御するステージ位置制御部として機能してもよい。

[0248] 図 15 は、本実施形態における、ノズル 49 を水平方向に移動させる方法 914 について説明する模式図の一例を示す。図 15 には、ノズル 49 を左方向（ $-Y$ 方向）に向けて移動させる例が示される。なお、完全な水平方向（重力方向と垂直方向）に限らず、ノズル 49 の流路 51 と容器 25 の底部 25a との相対位置を水平方向（ $\pm Y$ 方向）から $\pm 20^\circ$ の範囲の方向に動かしてもよい。なお、ノズル 49 が斜めに設置されている場合であっても、水平方向を基準として相対位置を移動させてもよい。また、ノズル 49 の水平方向への移動速度は、 $50 \sim 500 \mu\text{m}/\text{秒}$ の速度であることが望ましい。

[0249] 図 15 (a) は、ノズル 49 および気泡 256 の、ノズル 49 の長さ方向（ Z 方向）の断面図を示しており、図 15 (b) は、気泡 256 の先端部分（底部 25a 付近部分）の、容器 25 の底部 25a と平行な方向（ XY 方向）の断面図を示しており、図 15 (c) は、気泡 256 の中腹部分の、容器 25 の底部 25a と平行な方向（ XY 方向）の断面図を示している。また、図 15 (a) から (c) において、気泡 256 の内部に示される矢印 F1 は、気泡 256 の内部に生じる気流の流れを示している。

[0250] 図 15 (a) に示すように、ノズル 49 を左方向に向けて移動させた場合には、ノズル 49 の端部 254 に形成される気泡 256 の内部で、反時計回りの気流 F1 が生じている。この気流 F1 は、気泡 256 の内部の気体が、容器 25 の底部 25a と接触しながら動くことによる摩擦力によって引き起こされる対流により生じている。

[0251] 図 15 (b) に示すように、 $+Z$ 方向から見た場合には、この気流 F1 は、気泡 256 の先端部分（底部 25a 付近部分）において、ノズル 49 の移動方向（ $-Y$ 方向）とは反対の方向である $+Y$ 方向に生じている。気泡は閉鎖系であるため、図 15 (a) に示すように、この気流 F1 は、気泡 256 の移動方向（ $-Y$ 方向）の後ろ側では上方向である $+Z$ 方向に生じ、気泡 2

56の移動方向（－Y方向）の前側では下方向である－Z方向に生じ、回転している。同様に、図15（c）に示すように、底面から離れた位置では底面の摩擦力の影響が小さくなるため、この気流F1は、気泡256の中腹部分において、時計回りおよび反時計回りの対称的な円を描いている。

[0252] なお、図15（a）および（b）では、気泡256の先端部分と容器25の底部25aとが接触している状態でノズル49を水平方向に移動させる例が示されているが、気泡256の先端部分と容器25の底部25aとが接触していない状態でノズル49を水平方向に移動させてもよい。

[0253] 図16は、本実施形態における、ノズル49を水平方向に移動させた場合の操作対象35の移動方向について説明する模式図の一例を示す。図16（a）は、図15（a）の気泡256付近の部分拡大図を示しており、図16（b）は、図15（b）と同様の図面である。図16（a）および（b）には、気液界面255に付着した操作対象35が示されている。図16（a）および（b）では、移動前の操作対象35が破線の円35aで示されており、移動後の操作対象35が実線の円35bで示されている。

[0254] 図16（a）および（b）に示すように、ノズル49を左方向に向けて移動させた場合には、気泡256の先端部分（底部25a付近部分）において、ノズル49の移動方向とは反対の＋Y方向に気流F1が生じているため、操作対象35は当該気流F1の影響により＋Y方向の位置35bに移動する。

[0255] 以上のように、ノズル49を図15および図16における左方向に向けて移動させることにより、気泡256の先端部分において、ノズル49の移動方向とは反対の方向の気流F1を生じさせ、気泡256の先端部分に付着した操作対象35を気流F1の方向に移動させることができる。なお、ノズル49を図15および図16における右方向に移動させた場合には、気泡256の内部に生じる気流F1の方向および気泡256の先端部分に付着した操作対象35の移動方向は、図15および図16に示される方向とは反対の方向となる。

[0256] 図17は、本実施形態における、ノズル49を鉛直方向に移動させる方法915について説明する模式図の一例を示す。図17(a)および(b)は、ノズル49を下方方向(−Z方向)に向けて移動させる例を示しており、図17(c)および(d)は、ノズル49を上方方向(+Z方向)に向けて移動させる例を示している。なお、鉛直方向(重力方向に沿った方向)に限らず、ノズル49の流路51と容器25の底部25aとの相対位置を鉛直方向(±Z方向)から±20°の範囲の方向に動かしてもよい。なお、ノズル49が斜めに設置されている場合であっても、鉛直方向を基準として相対位置を移動させてもよい。また、ノズル49の鉛直方向への移動速度は、10～100μm/秒の速度であることが望ましい。

[0257] 図17(a)および(c)は、ノズル49および気泡256の、ノズル49の長さ方向(Z方向)の断面図を示しており、図17(b)および(d)は、気泡256の先端部分(底部25a付近部分)の、容器25の底部25aと平行な方向(XY方向)の断面図を示している。また、図17(a)から(d)において、気泡256の内部に示される矢印F2およびF3は、気泡256の内部に生じる気流の流れを示している。

[0258] なお、図17(a)から(d)では、気泡256の先端部分と容器25の底部25aとが接触している状態でノズル49を鉛直方向に移動させる例が示されているが、気泡256の先端部分と容器25の底部25aとが接触していない状態でノズル49を鉛直方向に移動させてもよい。なお、容器25の底部25aは、培養基材の面であってもよい。

[0259] 図17(a)に示すように、ノズル49を下方方向に向けて移動させた場合には、ノズル49の端部254に形成される気泡256の内部で、気液界面255に沿って上昇する気流F2が生じている。図17(b)に示すように、+Z方向から見た場合には、気流F2は気泡256の径方向外側に向かう方向となる。この気流F2は、主に、気泡256が外側に押しつぶされることによって生じている。なお、気泡256の先端部分と容器25の底部25aとが接触していない状態でノズル49を移動させた場合であっても、液体

の抵抗による気泡形状の変形や、液体との摩擦力によって引き起こされる対流が生じることにより、気流F2と同じ向きの気流が生じる。

[0260] 図17(c)に示すように、ノズル49を上方向に向けて移動させた場合には、ノズル49の端部254に形成される気泡256の内部で、気液界面255に沿って下降する気流F3が生じている。図17(d)に示すように、+Z方向から見た場合には、気流F3は気泡256の径方向内側に向かう方向となる。この気流F3は、主に、気泡256の押しつぶされていた部分が元の形状に戻ろうとすることによって生じている。なお、気泡256の先端部分と容器25の底部25aとが接触していない状態でノズル49を移動させた場合であっても、液体の抵抗による気泡形状の変形や、液体との摩擦力によって引き起こされる対流が生じることにより、気流F3と同じ向きの気流が生じる。

[0261] 図18は、本実施形態における、ノズル49を鉛直方向に移動させた場合の操作対象35の移動方向について説明する模式図の一例を示す。図18(a)および(c)は、図17(a)および(c)の気泡256付近の部分拡大図を示しており、図18(b)および(d)は、図17(b)および(d)と同様の図面である。図18(a)および(b)には、気液界面255に付着した操作対象35が示されている。図18(a)および(b)では、移動前の操作対象35が破線の円35aで示されており、移動後の操作対象35が実線の円35bで示されている。

[0262] 図18(a)および(b)に示すように、ノズル49を下方向に向けて移動させた場合には、気泡256の内部において気液界面255に沿って上昇する気流F2が生じているため、操作対象35は当該気流F2の影響により気泡256の径方向外向きであって、+Z方向の位置35bに移動する。図18(c)および(d)に示すように、ノズル49を上方向に向けて移動させた場合には、気泡256の内部において気液界面255に沿って下降する気流F3が生じているため、操作対象35は当該気流F2の影響により気泡256の径方向内向きであって、-Z方向の位置35bに移動する。

- [0263] 以上のように、ノズル49を鉛直方向に向けて移動させることにより、気泡256の内部において径方向外向きの気流F2または径方向内向きの気流F3を生じさせ、気液界面255に付着した操作対象35を径方向外向きまたは径方向内向きに移動させることができる。
- [0264] また、ノズル49を回転移動させる方法916によっても、気泡256の内部に気流を生じさせることができる。例えば、+Z方向から見てノズル49を時計回りに回転移動させた場合、ノズル49の流路51には+Z方向から見て反時計回りの気流が生じ、気泡256の内部も同様に反時計回りの気流が生じる。この気流により、気泡256の気液界面255に付着した操作対象35を気流の方向に移動させることができる。
- [0265] 上記ノズル49の移動により気流を発生させる方法911には、他の移動形態が含まれてもよい。例えば、ノズル49を水平方向または鉛直方向に特定の振動数で振動させることによって気流を生じさせてもよく、ノズル49を特定の回転中心を中心として円運動させてもよく、ノズル49を容器25の底部25aに対して斜め方向に移動させてもよく、ノズル49を特定の角度で傾斜させてもよく、ノズル49を振り子運動させてもよい。さらに、これらの複数の移動形態を組み合わせ使用してもよい。
- [0266] 図14に戻り、気泡256の体積を変化させることにより気流を発生させる方法912には、気泡256の体積を増大する方法917と、気泡256の体積を縮小する方法918とが含まれる。
- [0267] 気泡256の体積の変化は、体積制御部、給気制御部、および吸気制御部によって行う。気泡256の体積を増大する場合、体積制御部、または給気制御部は、気体供給流路に接続された圧力生成部47のポンプを制御し、これにより気体供給流路に給気する気体の体積を制御する。体積制御部、または給気制御部は、気体供給流路に給気する気体の量の情報を、ノズル用アクチュエータ40、圧力生成部47、またはセンサー部48から受け取る。また、気泡256の加圧加速度は、0.01~10kPa/秒であることが望ましい。

[0268] 気泡 2 5 6 の体積を縮小する場合、体積制御部、または吸気制御部は、気体回収流路に接続された圧力生成部 4 7 のポンプを制御し、これにより気体回収流路から吸気する気体の体積を制御する。体積制御部、または吸気制御部は、気体回収流路から吸気する気体の量の情報を、ノズル用アクチュエータ 4 0、圧力生成部 4 7、またはセンサー部 4 8 から受け取る。また、気泡 2 5 6 の減圧加速度は、0.005～5 kPa/秒であることが望ましい。なお、気体供給流路および気体回収流路には同一のポンプが接続されていてもよく、異なるポンプが接続されていてもよい。

[0269] 図 1 9 は、本実施形態における、気泡 2 5 6 の体積を増大する方法 9 1 7 および気泡 2 5 6 の体積を縮小する方法 9 1 8 について説明する模式図の一例を示す。図 1 9 (a) および (b) は、気泡 2 5 6 の体積を増大する例を示しており、図 1 9 (c) および (d) は、気泡 2 5 6 の体積を縮小する例を示している。

[0270] 図 1 9 (a) および (c) は、ノズル 4 9 および気泡 2 5 6 の、ノズル 4 9 の長さ方向 (Z 方向) の断面図を示しており、図 1 9 (b) および (d) は、気泡 2 5 6 の先端部分 (底部 2 5 a 付近部分) の、容器 2 5 の底部 2 5 a と平行な方向 (XY 方向) の断面図を示している。また、図 1 9 (a) から (d) において、気泡 2 5 6 の内部に示される矢印 F 4 および F 5 は、気泡 2 5 6 の内部に生じる気流の流れを示している。

[0271] なお、図 1 9 (a) から (d) では、気泡 2 5 6 の先端部分と容器 2 5 の底部 2 5 a とが接触している状態で気泡 2 5 6 の体積を変化させる例が示されているが、気泡 2 5 6 の先端部分と容器 2 5 の底部 2 5 a とが接触していない状態で気泡 2 5 6 の体積を変化させてもよい。

[0272] 図 1 9 (a) に示すように、気泡 2 5 6 の体積を増大する場合には、ノズル 4 9 の端部 2 5 4 に形成される気泡 2 5 6 の内部で、気液界面 2 5 5 に沿って上昇する気流 F 4 が生じている。図 1 9 (b) に示すように、+Z 方向から見た場合には、気流 F 4 は気泡 2 5 6 の径方向外側に向かう方向となる。この気流 F 4 は、ポンプから給気される気体が流路 5 1 の中心部分を通っ

て下降することから、気液界面255周辺の気体が気液界面255に沿って上方向に押し戻されることによって生じている。

[0273] 図19(c)に示すように、気泡256の体積を縮小する場合には、ノズル49の端部254に形成される気泡256の内部で、気液界面255に沿って下降する気流F5が生じている。図19(d)に示すように、+Z方向から見た場合には、気流F5は気泡256の径方向内側に向かう方向となる。この気流F5は、ポンプに吸気される気体が流路51の中心部分を通して上昇することから、気液界面255周辺の気体が気液界面255に沿って下方向に戻されることによって生じている。

[0274] 図20は、本実施形態における、気泡256の体積を変更した場合の操作対象35の移動方向について説明する模式図の一例を示す。図20(a)および(c)は、図19(a)および(c)の気泡256付近の部分拡大図を示しており、図20(b)および(d)は、図19(b)および(d)と同様の図面である。図20(a)および(b)には、気液界面255に付着した操作対象35が示されている。図20(a)および(b)では、移動前の操作対象35が破線の円35aで示されており、移動後の操作対象35が実線の円35bで示されている。

[0275] 図20(a)および(b)に示すように、気泡256の体積を増大する場合には、気泡256の内部において気液界面255に沿って上昇する気流F4が生じているため、操作対象35は当該気流F4の影響により気泡256の径方向外向きであって、+Z方向の位置35bに移動する。図20(c)および(d)に示すように、気泡256の体積を縮小する場合には、気泡256の内部において気液界面255に沿って下降する気流F5が生じているため、操作対象35は当該気流F5の影響により気泡256の径方向内向きであって、-Z方向の位置35bに移動する。

[0276] 以上のように、気泡256の体積を変更することにより、気泡256の内部において径方向外向きの気流F4または径方向内向きの気流F5を生じさせ、気液界面255に付着した操作対象35を径方向外向きまたは径方向内

向きに移動させることができる。

[0277] 図21は、本実施形態における、二重管ノズル49aを使用して気流を発生させる方法913について説明する模式図の一例を示す。本実施形態における、二重管ノズル49aは、内側の管49bと外側の管49cとを有する二重管構造を有する。二重管ノズル49aは、内側の管49bの内側に形成された流路51aと、内側の管49bと外側の管49cの間に形成された流路51bとを有する。

[0278] 本実施形態では、流路51aおよび流路51bを用いて二重管ノズル49a内の気体を循環させる制御を行う。流路51aおよび流路51bは、気体を供給する気体供給流路または気体を回収する気体回収流路として機能する。図21(a)および(b)は、流路51aから気体を供給し、流路51bで気体を回収する制御例を示しており、図21(c)および(d)は、流路51bから気体を供給し、流路51aで気体を回収する制御例を示している。

[0279] 流路51aまたは流路51bに気体を供給する制御は、体積制御部または給気制御部によって行う。体積制御部または給気制御部は、気体供給流路である流路51aまたは流路51bに接続された圧力生成部47のポンプを制御し、これにより流路51aまたは流路51bに給気する気体の体積を制御する。流路51aまたは流路51bから気体を回収する制御は、体積制御部または吸気制御部によって行う。体積制御部または吸気制御部は、気体回収流路である流路51aまたは流路51bに接続された圧力生成部47のポンプを制御し、これにより流路51aまたは流路51bから吸気する気体の体積を制御する。

[0280] 図21(a)および(c)は、ノズル49および気泡256の、ノズル49の長さ方向(Z方向)の断面図を示しており、図21(b)および(d)は、気泡256の先端部分(底部25a付近部分)の、容器25の底部25aと平行な方向(XY方向)の断面図を示している。また、図21(a)から(d)において、気泡256の内部に示される矢印F6およびF7は、気

泡 2 5 6 の内部に生じる気流の流れを示している。

[0281] なお、図 2 1 (a) から (d) では、気泡 2 5 6 の先端部分と容器 2 5 の底部 2 5 a とが接触している状態で流路 5 1 a および流路 5 1 b を用いて気体を供給および回収する例が示されているが、気泡 2 5 6 の先端部分と容器 2 5 の底部 2 5 a とが接触していない状態で流路 5 1 a および流路 5 1 b を用いて気体を供給および回収してもよい。

[0282] 図 2 1 (a) に示すように、流路 5 1 a から気体を供給する制御を行う場合には、流路 5 1 a の上端部から供給された気体が、気泡 2 5 6 を通り、流路 5 1 b の上端部に向けて流れる気流が発生する。この場合、ノズル 4 9 の端部 2 5 4 に形成される気泡 2 5 6 の内部で、気液界面 2 5 5 に沿って上昇する気流 F 6 が生じている。図 2 1 (b) に示すように、+ Z 方向から見た場合には、気流 F 6 は気泡 2 5 6 の径方向外側に向かう方向となる。

[0283] 図 2 1 (c) に示すように、流路 5 1 b から気体を供給する制御を行う場合には、流路 5 1 b の上端部から供給された気体が、気泡 2 5 6 を通り、流路 5 1 a の上端部に向けて流れる気流が発生する。この場合、ノズル 4 9 の端部 2 5 4 に形成される気泡 2 5 6 の内部で、気液界面 2 5 5 に沿って下降する気流 F 7 が生じている。図 2 1 (d) に示すように、+ Z 方向から見た場合には、気流 F 7 は気泡 2 5 6 の径方向内側に向かう方向となる。

[0284] 図 2 2 は、本実施形態における、二重管ノズル 4 9 a を使用した場合の操作対象 3 5 の移動方向について説明する模式図の一例を示す。図 2 2 (a) および (c) は、図 2 1 (a) および (c) の気泡 2 5 6 付近の部分拡大図を示しており、図 2 2 (b) および (d) は、図 2 1 (b) および (d) と同様の図面である。図 2 2 (a) および (b) には、気液界面 2 5 5 に付着した操作対象 3 5 が示されている。図 2 2 (a) および (b) では、移動前の操作対象 3 5 が破線の円 3 5 a で示されており、移動後の操作対象 3 5 が実線の円 3 5 b で示されている。

[0285] 図 2 2 (a) および (b) に示すように、流路 5 1 a から気体を供給する制御を行う場合には、気泡 2 5 6 の内部において気液界面 2 5 5 に沿って上

昇する気流 F 6 が生じているため、操作対象 3 5 は当該気流 F 6 の影響により気泡 2 5 6 の径方向外向きであって、+ Z 方向の位置 3 5 b に移動する。図 2 2 (c) および (d) に示すように、流路 5 1 b から気体を供給する制御を行う場合には、気泡 2 5 6 の内部において気液界面 2 5 5 に沿って下降する気流 F 7 が生じているため、操作対象 3 5 は当該気流 F 7 の影響により気泡 2 5 6 の径方向内向きであって、- Z 方向の位置 3 5 b に移動する。

[0286] 以上のように、二重管ノズル 4 9 a 内の気体を循環させる制御を行うことにより、気泡 2 5 6 の内部において径方向外向きの気流 F 6 または径方向内向きの気流 F 7 を生じさせ、気液界面 2 5 5 に付着した操作対象 3 5 を径方向外向きまたは径方向内向きに移動させることができる。

[0287] 以上のように、気泡 2 5 6 中に気流 F 1 から F 7 を発生させることにより、操作対象 3 5 の位置を水平方向および／または鉛直方向に自在に移動させることができる。操作対象 3 5 の位置を水平方向および／または鉛直方向に移動させることにより、以下の効果を奏する。例えば、操作対象 3 5 の位置を上方向に移動させることにより、操作対象 3 5 が容器 2 5 の底部 2 5 a に触れなくなることで、操作対象 3 5 を移動させた際に摩擦を受けなくなり、例えば、図 1 1 A の S 4 2 2、S 4 3 2、S 4 4 2 における、操作対象 3 5 の付着および／または剥離、図 1 1 A の S 4 3 5、図 6 の S 5 0 0 における、操作対象 3 5 のノズル 4 9 への取り込みの際の操作性を向上させることができる。また、操作対象 3 5 の位置を上方向に移動させることにより、ノズル 4 9 の端部 2 5 4 に操作対象 3 5 を集めることで気泡 2 5 6 の先端部の気液界面 2 5 5 を操作対象 3 5 の付着面として利用することができる。操作対象 3 5 の位置を上方向に移動させることにより、気泡 2 5 6 のノズル 4 9 端に操作対象 3 5 を移動させることで操作対象 3 5 同士がぶつかり合い、気液界面 2 5 5 から取り外すことができる。したがって、図 6 の S 6 4 5 における、操作対象 3 5 の放出の際に、操作対象 3 5 の放出成功率が向上する。

[0288] 操作対象 3 5 の位置を下方向に移動させることにより、気泡 2 5 6 の先端に操作対象 3 5 を移動させて操作対象 3 5 の圧迫を行い易くすることができる。

、例えば、図11AのS452、S454における、細胞圧迫および／または観察が行い易くなる。操作対象35の位置を下方方向に移動させることにより、気泡256の先端に操作対象35を移動させることで、S444における、操作対象35を観察する際に、操作対象35の観察が行い易くなる。操作対象35の位置を下方方向に移動させることにより、気泡256の先端に操作対象35を移動させることで、容器25の底部25aに操作対象35を接触させることができる。操作対象35の位置を下方方向に移動させることにより、気泡256の先端に操作対象35を移動させることで回収時に容器25の壁面または流路51の内壁に操作対象35が触れにくくなる。したがって、図11AのS435、図6のS500における操作対象35のノズル49への取り込みの際に、操作対象35の取り込み成功率が向上する。操作対象35の位置を下方方向に移動させることにより、気泡256の先端に操作対象35を移動させることで操作対象35同士がぶつかり合い、気液界面255から取り外すことができる。したがって、図6のS645における、操作対象35の放出の際に、操作対象35の放出成功率が向上する。操作対象35の位置を下方方向に移動させることにより、操作対象35を、液体261中に存在する気泡に付着していない他の操作対象に接触および／または押しつけることができる。

[0289] 操作対象35の位置を水平方向に移動させることにより、操作対象35を一部の領域に寄せて、操作対象35が存在しない気液界面255を操作対象35の付着に利用できる。したがって、図11AのS422、S432、S442における操作対象35を気泡256に付着させる際に、効率的に付着を行うことで操作時間を短縮することができる。操作対象35の位置を水平方向に移動させることにより、操作対象35を一部の領域に寄せることで操作対象35同士がぶつかり合い、気液界面255から取り外すことができる。したがって、図6のS645における、操作対象35の放出の際に、操作対象35の放出成功率が向上する。操作対象35の位置を水平方向に移動させることにより、操作対象35を、液体261中に存在する気泡に付着して

いない他の操作対象に接触させることができる。

[0290] なお、S 7 2 0における、操作対象3 5を気泡2 5 6の気液界面2 5 5に付着させる段階は、気液界面2 5 5を特定の操作対象3 5に接するように移動する制御を含んでもよい。この場合、気泡形成部2 0 0は、カメラ6 0またはカメラ7 0によって撮像された画像から気液界面2 5 5および目標となる操作対象3 5の水平位置（X Y位置）を取得し、流路撮像用カメラ4 2によって撮像された画像から気液界面2 5 5および目標となる特定の操作対象3 5の垂直位置（Z位置）を取得して、気液界面2 5 5と特定の操作対象3 5との相対的な位置関係を特定する。また、センサー部4 8により、アクチュエータの負荷、接触または近接情報、気泡内圧の情報から、垂直位置（Z位置）を取得しても良い。

[0291] 続いて、気泡形成部2 0 0は、特定された相対的な位置関係に基づいて、ノズル用アクチュエータ4 0に、ノズル4 9および／またはステージを移動させて、気液界面2 5 5と目標となる操作対象3 5とを接触させる。また、操作者が、特定された相対的な位置関係に基づいて、ノズル4 9および／またはステージの動作量を入力することにより、ノズル4 9および／またはステージを移動させて、気液界面2 5 5と特定の操作対象3 5とを接触させてよい。

[0292] また、S 7 2 0における、操作対象3 5を気泡2 5 6の気液界面2 5 5に付着させる段階は、気泡3 5 6の圧力を検出しながら行ってもよい。この場合、センサー部4 8によって、気泡2 5 6に生じている圧力を検出し、センサー部4 8は、この情報を気泡形成部2 0 0に送る。気泡形成部2 0 0は、検出された圧力に基づいて圧力生成部4 7のフィードバック制御を行ってよい。

[0293] また、S 7 2 0における、操作対象3 5を気泡2 5 6の気液界面2 5 5に付着させる段階において、気泡形成部2 0 0は、カメラ6 0、7 0および流路撮像用カメラ4 2によって、気液界面2 5 5と操作対象3 5との接触画像を取得し、気液界面2 5 5と操作対象3 5の接触状況を把握してもよい。

[0294] また、S 7 3 0における、気流を制御する段階の後に、操作対象 3 5 を液体 2 6 1 中からノズル 4 9 に取り込む段階を更に備えてもよい。この場合、操作対象 3 5 が付着した気泡 2 5 6 中の気体をポンプが吸気することで、気液界面 2 2 5 を流路 5 1 内に取り込み、操作対象 3 5 を流路 5 1 内に取り込むことにより、操作対象 3 5 を液体 2 6 1 中からノズル 4 9 に取り込む。この回収段階は、図 1 1 A の S 4 3 5、図 6 の S 5 0 0 に示す、細胞、細胞質、または細胞膜を気泡 2 5 6 に付着してノズル 4 9 に取り込む段階において行われる処理と同様の処理である。

[0295] 図 2 3 は、本実施形態における、気泡 2 5 6 の移動による操作対象 3 5 の移動について示す実験画像である。上記図 1 5 から図 2 2 では、気泡 2 5 6 中の気流によって操作対象 3 5 が移動する実施形態について説明したが、操作対象 3 5 は、気泡 2 5 6 自体の移動にも伴って液体中を移動する。図 2 3 における操作対象 3 5 は、H T 2 9 細胞で作成したスフェロイドを示しており、白い実線および白い実線の矢印が気泡の元の位置からの移動方向および距離、白い破線および白い破線の矢印がスフェロイドの気泡 2 5 6 の気液界面 2 5 5 上の元の位置からの移動方向および距離を示している。例えば、図 2 3 (a) に示すように、気泡 2 5 6 の気液界面 2 5 5 に操作対象 3 5 を付着させた状態から、図 2 3 (b) に示すように、気泡 2 5 6 を左下方向に移動させた場合には、気泡 2 5 6 の左下部分に付着した操作対象 3 5 は、図示のように気泡 2 5 6 の移動方向と反対の方向に気泡 2 5 6 の気液界面 2 5 5 に沿って移動する。このとき、操作対象 3 5 は図 1 5 (a) に図示したように気泡 2 5 6 の移動方向の前側に生じる - Z 方向の気流の影響を受けて、底部 2 5 a に付近に留まり、図 1 5 (b) に図示したように気泡 2 5 6 の移動方向と反対方向 (+ Y 方向) の気流の影響を受けて移動している。図 2 3 (c) に示すように、気泡 2 5 6 を上方向に移動させた場合には、気泡 2 5 6 の左下部分に付着した操作対象 3 5 は、図示のように気泡 2 5 6 の移動方向と同じ方向に、底部 2 5 a から離れるように上昇しながら、気泡 2 5 6 の気液界面 2 5 5 に沿って移動する。このとき、操作対象 3 5 は図 1 5 (a) に

図示したように気泡 2 5 6 の移動方向の後ろ側に生じる + Z 方向の気流の影響を受けて、底部 2 5 a から離れるように上昇し、図 1 5 (c) に図示したように気泡 2 5 6 の中腹部分に生じている気泡 2 5 6 の移動方向と同じ方向 (− Y 方向) の気流の影響を受けて移動している。操作対象 3 5 が底部 2 5 a から離れることは、操作対象 3 5 が焦点から外れることから確認できる。したがって、ノズル位置制御部は、鉛直方向視において、流路 5 1 の中心軸を基準として操作対象 3 5 である生物体と反対方向に流路 5 1 を移動させるよう制御してもよい。

[0296] 図 2 3 (d) および (e) に示すように、気泡 2 5 6 を右方向に移動させた場合には、気泡 2 5 6 の左下部分に付着した操作対象 3 5 は、図示のように気泡 2 5 6 の気液界面 2 5 5 に沿って右方向に移動し、気泡 2 5 6 の移動方向と同じ方向に移動する。このとき、操作対象 3 5 は前の段階で底部 2 5 a から離れるように上昇しているため、図 1 5 (c) に図示したように気泡 2 5 6 の中腹部分に生じている気泡 2 5 6 の移動方向と同じ方向 (− Y 方向) の気流の影響を受けて移動している。このような、気泡 2 5 6 の移動による操作対象 3 5 の移動は、気泡 2 5 6 中の気流による操作対象 3 5 の移動と組み合わせることができる。

[0297] 図 2 4 は、本実施形態における、気泡 2 5 6 の拡大による操作対象 3 5 の位置制御について示す実験画像である。図 2 4 における操作対象 3 5 は、i P S 細胞由来の神経細胞を示している。図 2 4 (a) に示すように、操作対象 3 5 の上部にノズル 4 9 の流路 5 1 の内側の外側付近が位置するようにノズル 4 9 を調整した。このとき、気泡 2 5 6 は形成しておらず、気泡 2 5 6 の気液界面 2 5 5 と操作対象 3 5 とは接触していない。図 2 4 (b) に示すように、気泡 2 5 6 を拡大させ、操作対象 3 5 を気泡 2 5 6 の気液界面 2 5 5 に付着させる。このとき、操作対象 3 5 は図 2 0 (a) および (b) に図示したように気泡 2 5 6 に生じる + Z 方向の気流の影響を受けて、底部 2 5 a から離れるように上昇し、上部へ微小に移動している (焦点から外れる)。図 2 4 (c) に示すように、さらに気泡 2 5 6 を拡大させると、操作対象

35はさらに上部に移動し（焦点から外れる）、操作対象35である神経細胞同士が繋がるネットワークが切断されることで、図24（d）に示すように、気泡256を流路51に取り込むことで、操作対象35をノズル49の内部に取り込むことができる。

[0298] 図25は、情報処理装置170として機能するコンピュータ1900のハードウェア構成の一例を示す。本実施形態に係るコンピュータ1900は、ホスト・コントローラ2082により相互に接続されるCPU2000、RAM2020、グラフィック・コントローラ2075、および表示装置2080を有するCPU周辺部と、入出力コントローラ2084によりホスト・コントローラ2082に接続される通信インターフェイス2030、ハードディスクドライブ2040、およびCD-ROMドライブ2060を有する入出力部と、入出力コントローラ2084に接続されるROM2010、フレキシブルディスク・ドライブ2050、および入出力チップ2070を有するレガシー入出力部を備える。

[0299] ホスト・コントローラ2082は、RAM2020と、高い転送レートでRAM2020をアクセスするCPU2000およびグラフィック・コントローラ2075とを接続する。CPU2000は、ROM2010およびRAM2020に格納されたプログラムに基づいて動作し、各部の制御を行う。グラフィック・コントローラ2075は、CPU2000等がRAM2020内に設けたフレーム・バッファ上に生成する画像データを取得し、表示装置2080上に表示させる。これに代えて、グラフィック・コントローラ2075は、CPU2000等が生成する画像データを格納するフレーム・バッファを、内部に含んでもよい。表示装置2080には、情報処理装置170の内部で生成される様々な情報（例えば、画像、操作対象35の位置情報など）を、表示することができる。

[0300] 入出力コントローラ2084は、ホスト・コントローラ2082と、比較的高速な入出力装置である通信インターフェイス2030、ハードディスクドライブ2040、CD-ROMドライブ2060を接続する。通信インタ

ーフェイス2030は、有線または無線によりネットワークを介して他の装置と通信する。また、通信インターフェイスは、通信を行うハードウェアとして機能する。ハードディスクドライブ2040は、コンピュータ1900内のCPU2000が使用するプログラムおよびデータを格納する。CD-ROMドライブ2060は、CD-ROM2095からプログラムまたはデータを読み取り、RAM2020を介してハードディスクドライブ2040に提供する。

[0301] また、入出力コントローラ2084には、ROM2010と、フレキシブルディスク・ドライブ2050、および入出力チップ2070の比較的低速な入出力装置とが接続される。ROM2010は、コンピュータ1900が起動時に実行するブート・プログラム、および／または、コンピュータ1900のハードウェアに依存するプログラム等を格納する。フレキシブルディスク・ドライブ2050は、フレキシブルディスク2090からプログラムまたはデータを読み取り、RAM2020を介してハードディスクドライブ2040に提供する。入出力チップ2070は、フレキシブルディスク・ドライブ2050を入出力コントローラ2084へと接続するとともに、例えばパラレル・ポート、シリアル・ポート、キーボード・ポート、マウス・ポート等を介して各種の入出力装置を入出力コントローラ2084へと接続する。

[0302] RAM2020を介してハードディスクドライブ2040に提供されるプログラムは、フレキシブルディスク2090、CD-ROM2095、またはICカード等の記録媒体に格納されて利用者によって提供される。プログラムは、記録媒体から読み出され、RAM2020を介してコンピュータ1900内のハードディスクドライブ2040にインストールされ、CPU2000において実行される。

[0303] コンピュータ1900にインストールされ、コンピュータ1900を情報処理装置170として機能させるプログラムは、気泡形成モジュールと、エネルギー制御モジュールと、操作モジュールとを備える。これらのプログラ

ムまたはモジュールは、CPU 2000等に働きかけて、コンピュータ1900を、気泡形成部200や液体制御部260などとして機能させてよい。

[0304] これらのプログラムに記述された情報処理は、コンピュータ1900に読み込まれることにより、ソフトウェアと上述した各種のハードウェア資源とが協働した具体的手段である気泡形成部200や液体制御部260などとして機能する。そして、これらの具体的手段によって、本実施形態におけるコンピュータ1900の使用目的に応じた情報の演算または加工を実現することにより、使用目的に応じた特有の情報処理装置170が構築される。

[0305] 一例として、コンピュータ1900と外部の装置等との間で通信を行う場合には、CPU 2000は、RAM 2020上にロードされた通信プログラムを実行し、通信プログラムに記述された処理内容に基づいて、通信インターフェイス2030に対して通信処理を指示する。通信インターフェイス2030は、CPU 2000の制御を受けて、RAM 2020、ハードディスクドライブ2040、フレキシブルディスク2090、またはCD-ROM 2095等の記憶装置上に設けた送信バッファ領域等に記憶された送信データを読み出してネットワークへと送信し、もしくは、ネットワークから受信した受信データを記憶装置上に設けた受信バッファ領域等へと書き込む。このように、通信インターフェイス2030は、DMA（ダイレクト・メモリ・アクセス）方式により記憶装置との間で送受信データを転送してもよく、これに代えて、CPU 2000が転送元の記憶装置または通信インターフェイス2030からデータを読み出し、転送先の通信インターフェイス2030または記憶装置へとデータを書き込むことにより送受信データを転送してもよい。

[0306] また、CPU 2000は、ハードディスクドライブ2040、CD-ROMドライブ2060（CD-ROM 2095）、フレキシブルディスク・ドライブ2050（フレキシブルディスク2090）等の外部記憶装置に格納されたファイルまたはデータベース等の中から、全部または必要な部分をDMA転送等によりRAM 2020へと読み込ませ、RAM 2020上のデー

タに対して各種の処理を行う。そして、CPU 2000は、処理を終えたデータを、DMA転送等により外部記憶装置へと書き戻す。このような処理において、RAM 2020は、外部記憶装置の内容を一時的に保持するものとみなせるから、本実施形態においてはRAM 2020および外部記憶装置等をメモリ、記録部、または記憶装置等と総称する。

[0307] ここで、記憶装置等は、情報処理装置170の情報処理に必要な情報、例えば、動画像データなどを必要に応じて記憶し、情報処理装置170の各コンポーネントに必要なに応じて供給する。

[0308] 本実施形態における各種のプログラム、データ、テーブル、データベース等の各種の情報は、このような記憶装置上に格納されて、情報処理の対象となる。なお、CPU 2000は、RAM 2020の一部をキャッシュメモリに保持し、キャッシュメモリ上で読み書きを行うこともできる。このような形態においても、キャッシュメモリはRAM 2020の機能の一部を担うから、本実施形態においては、区別して示す場合を除き、キャッシュメモリもRAM 2020、メモリ、および／または記憶装置に含まれるものとする。

[0309] また、CPU 2000は、RAM 2020から読み出したデータに対して、プログラムの命令列により指定された、本実施形態中に記載した各種の演算、情報の加工、条件判断、情報の検索・置換等を含む各種の処理を行い、RAM 2020へと書き戻す。例えば、CPU 2000は、条件判断を行う場合においては、本実施形態において示した各種の変数が、他の変数または定数と比較して、大きい、小さい、以上、以下、等しい等の条件を満たすかを判断し、条件が成立した場合（または不成立であった場合）に、異なる命令列へと分岐し、またはサブルーチンを呼び出す。

[0310] また、CPU 2000は、記憶装置内のファイルまたはデータベース等に格納された情報を検索することができる。例えば、第1属性の属性値に対し第2属性の属性値がそれぞれ対応付けられた複数のエントリが記憶装置に格納されている場合において、CPU 2000は、記憶装置に格納されている複数のエントリの中から第1属性の属性値が指定された条件と一致するエン

トリを検索し、そのエントリに格納されている第2属性の属性値を読み出すことにより、所定の条件を満たす第1属性に対応付けられた第2属性の属性値を得ることができる。

[0311] 以上に示したプログラムまたはモジュールは、外部の記録媒体に格納されてもよい。記録媒体としては、フレキシブルディスク2090、CD-ROM2095の他に、DVDまたはCD等の光学記録媒体、MO等の光磁気記録媒体、テープ媒体、ICカード等の半導体メモリ等を用いることができる。また、専用通信ネットワークまたはインターネットに接続されたサーバシステムに設けたハードディスクまたはRAM等の記憶装置を記録媒体として使用し、ネットワークを介してプログラムをコンピュータ1900に提供してもよい。

[0312] 本開示において、情報処理装置170が、プロセッサとしてCPU2000を有する構成を示したがプロセッサの種類は特に限定されない。例えば、プロセッサとして、GPU、ASIC、FPGA等を適宜使用することができる。また、本開示において、情報処理装置170が、補助記憶装置としてハードディスクドライブ2040を有する構成を示したが、補助記憶装置の種類は特に限定されない。例えば、ハードディスクドライブ2040に代えて、または、ハードディスクドライブ2040とともに、ソリッドステートドライブ等の他の記憶装置を用いてもよい。

[0313] 以上、本発明を実施の形態を用いて説明したが、本発明の技術的範囲は上記実施の形態に記載の範囲には限定されない。上記実施の形態に、多様な変更または改良を加えることが可能であることが当業者に明らかである。そのような変更または改良を加えた形態も本発明の技術的範囲に含まれ得ることが、請求の範囲の記載から明らかである。

[0314] 請求の範囲、明細書、および図面中において示した装置、システム、プログラム、および方法における動作、手順、ステップ、および段階等の各処理の実行順序は、特段「より前に」、「先だって」等と明示しておらず、また、前の処理の出力を後の処理で用いるのでない限り、任意の順序で実現しう

ることに留意すべきである。請求の範囲、明細書、および図面中の動作フローに関して、便宜上「まず、」、「次に、」等を用いて説明したとしても、この順で実施することが必須であることを意味するものではない。

[0315] (付記)

[項目 1]

生物体が浸された液体の中で気泡を形成する気泡形成段階と、
気泡に生物体を付着させる生物体付着段階と、
気泡中に気流を発生させ、気流により生物体の位置を操作する気流制御段階と、
を備える生物体の操作方法。

[項目 2]

気泡形成段階は、流路の端部を液体中に浸して、端部から気体を液体に導入することにより行い、

気流制御段階は、流路と液体の相対位置を動かすことにより、気泡中に気流を発生させることを含む、

項目 1 に記載の操作方法。

[項目 3]

気泡形成段階は、流路の端部に気泡を形成して維持することを含む、

項目 2 に記載の操作方法。

[項目 4]

気流制御段階は、流路と液体の相対位置を水平方向から $\pm 20^\circ$ の範囲の方向に動かすことにより、気泡中に気流を発生させることを含む、

項目 2 または 3 に記載の操作方法。

[項目 5]

気流制御段階は、流路と液体の相対位置を鉛直方向から $\pm 20^\circ$ の範囲の方向に動かすことにより、気泡中に気流を発生させることを含む、

項目 2 から 4 のいずれかに記載の操作方法。

[項目 6]

液体及び生物体は、容器に收容され、
気流制御段階は、気泡が容器の底に接触した状態で、流路と液体の相対位置を動かすことを含む、
項目 2 から 5 のいずれかに記載の操作方法。

[項目 7]

気流制御段階は、気泡の体積を変更することより、気泡中に気流を発生させることを含む、
項目 1 から 6 のいずれかに記載の操作方法。

[項目 8]

気流制御段階は、気泡の体積を増大することより、気泡中に気流を発生させることを含む、
項目 7 に記載の操作方法。

[項目 9]

気流制御段階は、気泡の体積を縮小することより、気泡中に気流を発生させることを含む、
項目 7 に記載の操作方法。

[項目 10]

気泡形成段階は、流路の端部を液体中に浸して、端部から気体を液体に導入することにより行い、

流路は、気体を供給する気体供給流路と気体を回収する気体回収流路とを含み、

気流制御段階は、気体供給流路の端部から供給された気体が、気泡を通り、気体回収流路の端部に向けて流れる気流を発生させることを含む、
項目 1 から 9 のいずれかに記載の操作方法。

[項目 11]

流路は、二重管構造を有し、

気体供給流路は、二重管構造における内側又は外側の一方の流路であり、
気体回収流路は、二重管構造における内側又は外側の他方の流路である、

項目 1 0 に記載の操作方法。

[項目 1 2]

前記気流制御段階の後に、前記生物体を前記液体から回収する回収段階を更に備える、

項目 1 から 1 1 のいずれかに記載の操作方法。

[項目 1 3]

生物体を操作するための生物体操作装置であって、

生物体が浸される液体に端部が浸され、液体に気体を導入可能な流路と、端部から気体を液体に導入して形成した気泡中に気流を発生させ、気流により生物体の位置を操作する気泡制御部と、

を備える生物体操作装置。

[項目 1 4]

気泡制御部は、端部に形成した気泡を維持するように制御する、

項目 1 3 に記載の生物体操作装置。

[項目 1 5]

気泡制御部は、流路を移動するアクチュエータを制御し、これにより気泡中での気流を制御する流路位置制御部を有する、

項目 1 3 または 1 4 に記載の生物体操作装置。

[項目 1 6]

気泡制御部は、生物体を収容する容器を搭載するステージを移動するアクチュエータを制御し、これにより気泡中での気流を制御するステージ位置制御部を有する、

項目 1 3 から 1 5 のいずれかに記載の生物体操作装置。

[項目 1 7]

気泡制御部は流路に接続されたポンプを制御し、これにより液体中での気泡の体積を制御する体積制御部を有する、

項目 1 3 から 1 6 のいずれかに記載の生物体操作装置。

[項目 1 8]

流路は、気体を供給する気体供給流路と気体を回収する気体回収流路とを含み、

気泡制御部は、

気体供給流路に接続されたポンプを制御し、これにより気体供給流路に供給する気体の量を制御する給気制御部と、

気体回収流路に接続されたポンプを制御し、これにより気体回収流路から回収する気体の量を制御する吸気制御部と、

を有する、

項目 13 から 17 のいずれかに記載の生物体操作装置。

[項目 19]

命令を内部に有するコンピュータプログラムであって、

命令は、プロセッサまたはプログラム可能回路に実行されると、

プロセッサまたはプログラム可能回路が、

生物体が浸された液体の中で気泡を形成する気泡形成段階と、

気泡に生物体を付着させる生物体付着段階と、

気泡中に気流を発生させ、気流により生物体の位置を操作する気流制御段階と、

を含む動作を制御する、

コンピュータプログラム。

[項目 20]

容器に格納された、生物体を含む液体中に端部を配置する流路と、

流路に気体を導入して気泡を形成するポンプと、

容器または流路の位置を変更可能な位置制御部と、を備え、

ポンプまたは位置制御部は、気泡の気液界面に生物体を付着させ、

位置制御部は、鉛直方向視において、流路の中心軸を基準として生物体と反対方向に流路を移動させる、

生物体操作装置。

符号の説明

- [0316] 1 蛍光像観察用光源
 2 ダイクロイックミラー
 3 光偏向器
 4 リレーレンズ
 5 ダイクロイックミラー
 6 対物レンズ
 7 コンデンサレンズ
 8 集光レンズ
 9 バンドパスフィルタ
 10 透過像観察用光源
 11 バリアフィルタ
 12 投影レンズ
 13 バリアフィルタ
 14 投影レンズ
 15 ピンホール
 16 光源
 17 光源
 25 容器
 25 a 底部
 35 操作対象
 40 ノズル用アクチュエータ
 41 サンプル用アクチュエータ
 42 流路撮像用カメラ
 45 光源
 46 光源
 47 圧力生成部
 48 センサー部
 49 ノズル

- 4 9 a 二重管ノズル
- 4 9 b 内側の管
- 4 9 c 外側の管
- 5 0 顕微鏡部
- 5 1 流路
- 5 1 a 第1流路
- 5 1 b 第2流路
- 5 3 流路交換部
- 5 4 液体格納部
- 6 0 カメラ
- 7 0 カメラ
- 1 0 0 生物体操作装置
- 1 0 1 操作部
- 1 1 1 表示領域
- 1 1 2 表示領域
- 1 1 3 表示領域
- 1 1 4 表示領域
- 1 1 5 表示領域
- 1 6 0 出力部
- 1 7 0 情報処理装置
- 1 7 1 撮像制御部
- 1 8 0 入力部
- 1 9 0 記録部
- 2 0 0 気泡形成部
- 2 5 0 流路制御部
- 2 5 1 ポンプ
- 2 5 1 a 第1ポンプ
- 2 5 1 b 第2ポンプ

2 5 3 筒状部
2 5 3 a 外筒
2 5 3 b 内筒
2 5 4 端部
2 5 5 気液界面
2 5 6 気泡
2 6 0 液体制御部
2 6 1 液体
3 0 0 画像処理部
1 9 0 0 コンピュータ
2 0 0 0 C P U
2 0 1 0 R O M
2 0 2 0 R A M
2 0 3 0 通信インターフェイス
2 0 4 0 ハードディスクドライブ
2 0 5 0 フレキシブルディスク・ドライブ
2 0 6 0 C D - R O Mドライブ
2 0 7 0 入出力チップ
2 0 7 5 グラフィック・コントローラ
2 0 8 0 表示装置
2 0 8 2 ホスト・コントローラ
2 0 8 4 入出力コントローラ
2 0 9 0 フレキシブルディスク
2 0 9 5 C D - R O M

請求の範囲

- [請求項1] 生物体が浸された液体の中で気泡を形成する気泡形成段階と、
前記気泡に前記生物体を付着させる生物体付着段階と、
前記気泡中に気流を発生させ、前記気流により前記生物体の位置を操作する気流制御段階と、
を備える生物体の操作方法。
- [請求項2] 前記気泡形成段階は、流路の端部を液体中に浸して、前記端部から気体を前記液体に導入することにより行い、
前記気流制御段階は、前記流路と前記液体の相対位置を動かすことにより、前記気泡中に気流を発生させることを含む、
請求項1に記載の操作方法。
- [請求項3] 前記気泡形成段階は、前記流路の端部に気泡を形成して維持することを含む、
請求項2に記載の操作方法。
- [請求項4] 前記気流制御段階は、前記流路と前記液体を格納する容器のうち前記生物体が接触している面との相対位置を水平方向から $\pm 20^\circ$ の範囲の方向に動かすことにより、前記気泡中に気流を発生させることを含む、
請求項2または3に記載の操作方法。
- [請求項5] 前記気流制御段階は、前記流路と前記液体を格納する容器のうち前記生物体が接触している面との相対位置を鉛直方向から $\pm 20^\circ$ の範囲の方向に動かすことにより、前記気泡中に気流を発生させることを含む、
請求項2から4のいずれか1項に記載の操作方法。
- [請求項6] 前記液体及び前記生物体は、容器に収容され、
前記気流制御段階は、前記気泡が前記容器のうち前記生物体が接触している面に接触した状態で、前記流路と前記液体の相対位置を動かすことを含む、

請求項 2 から 5 のいずれか 1 項に記載の操作方法。

[請求項7] 前記気流制御段階は、前記気泡の体積を変更することより、前記気泡中に気流を発生させることを含む、

請求項 1 から 6 のいずれか 1 項に記載の操作方法。

[請求項8] 前記気流制御段階は、前記気泡の体積を増大することより、前記気泡中に気流を発生させることを含む、

請求項 7 に記載の操作方法。

[請求項9] 前記気流制御段階は、前記気泡の体積を縮小することより、前記気泡中に気流を発生させることを含む、

請求項 7 に記載の操作方法。

[請求項10] 前記気泡形成段階は、流路の端部を液体中に浸して、前記端部から気体を前記液体に導入することにより行い、

前記流路は、前記気体を供給する気体供給流路と前記気体を回収する気体回収流路とを含み、

前記気流制御段階は、前記気体供給流路の端部から供給された前記気体が、前記気泡を通り、前記気体回収流路の端部に向けて流れる気流を発生させることを含む、

請求項 1 から 9 のいずれか 1 項に記載の操作方法。

[請求項11] 前記流路は、二重管構造を有し、

前記気体供給流路は、前記二重管構造における内側又は外側の一方の流路であり、

前記気体回収流路は、前記二重管構造における内側又は外側の他方の流路である、

請求項 10 に記載の操作方法。

[請求項12] 前記気流制御段階の後に、前記生物体を前記液体から回収する回収段階を更に備える、

請求項 1 から 11 のいずれか 1 項に記載の操作方法。

[請求項13] 生物体を操作するための生物体操作装置であって、

前記生物体が浸される液体に端部が浸され、前記液体に気体を導入可能な流路と、

前記端部から前記気体を前記液体に導入して形成した気泡中に気流を発生させ、前記気流により前記生物体の位置を操作する気泡制御部と、

を備える生物体操作装置。

[請求項14] 前記気泡制御部は、前記端部に形成した気泡を維持するように制御する、

請求項13に記載の生物体操作装置。

[請求項15] 前記気泡制御部は、前記流路を移動するアクチュエータを制御し、これにより前記気泡中での気流を制御する流路位置制御部を有する、請求項13または14に記載の生物体操作装置。

[請求項16] 前記気泡制御部は、前記生物体を収容する容器を搭載するステージを移動するアクチュエータを制御し、これにより前記気泡中での気流を制御するステージ位置制御部を有する、

請求項13から15のいずれか1項に記載の生物体操作装置。

[請求項17] 前記気泡制御部は、前記流路に接続されたポンプを制御し、これにより前記液体中での前記気泡の体積を制御する体積制御部を有する、請求項13から16のいずれか1項に記載の生物体操作装置。

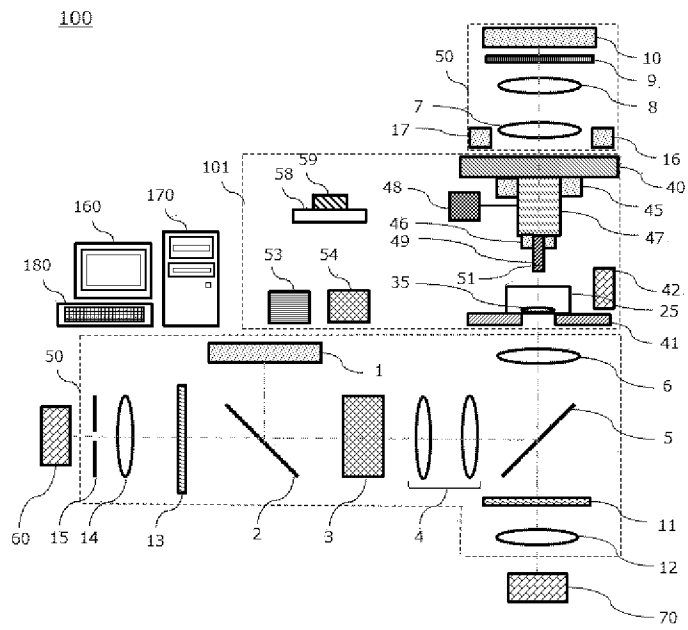
[請求項18] 容器に格納された、生物体を含む液体中に端部を配置する流路と、前記流路に気体を導入して気泡を形成するポンプと、前記容器または前記流路の位置を変更可能な位置制御部と、を備え、

前記ポンプまたは位置制御部は、前記気泡の気液界面に前記生物体を付着させ、

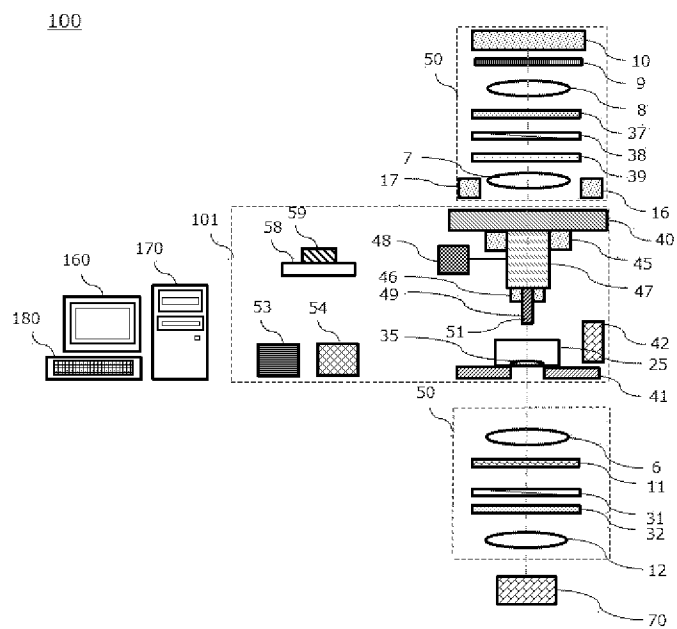
前記位置制御部は、鉛直方向視において、前記流路の中心軸を基準として前記生物体と反対方向に前記流路を移動させる、

生物体操作装置。

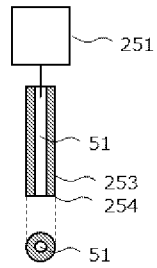
[図1A]



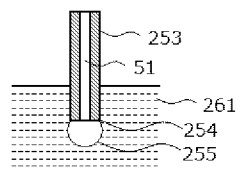
[図1B]



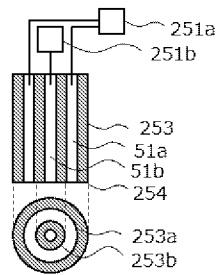
[図2A]

49

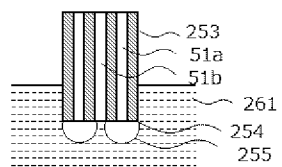
[図2B]

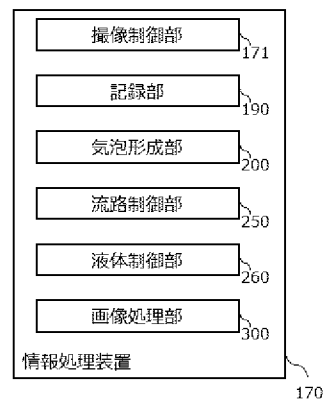
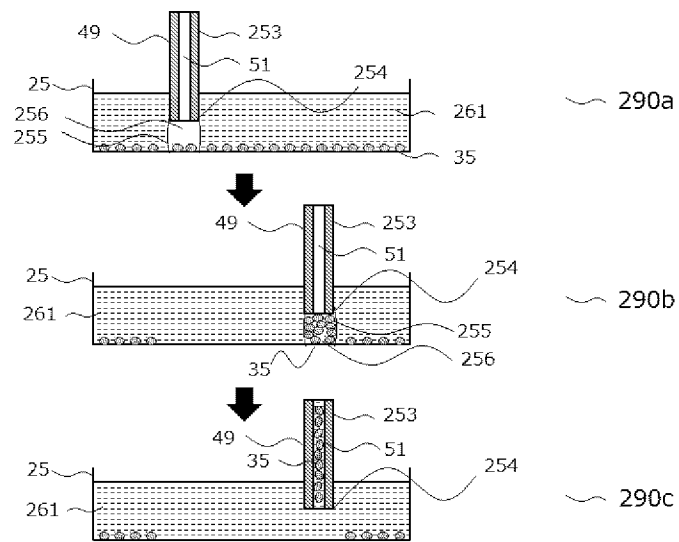
49

[図3A]

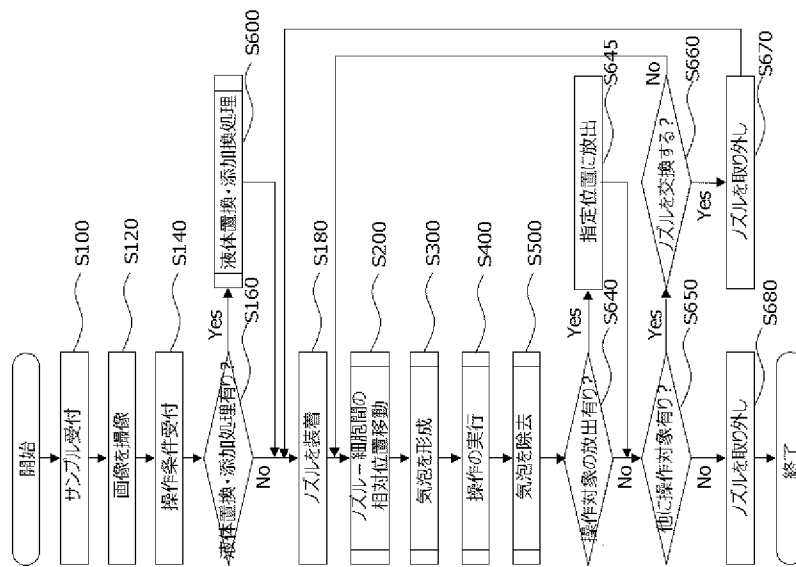
49

[図3B]

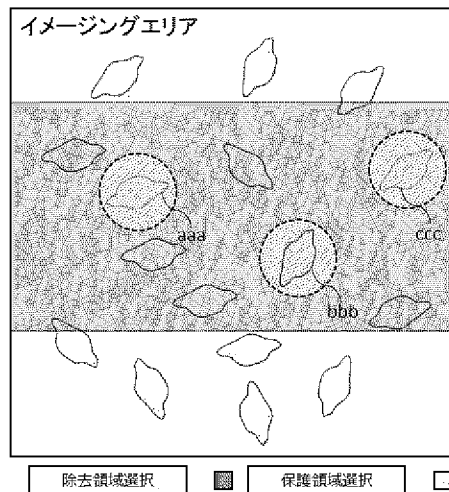
49



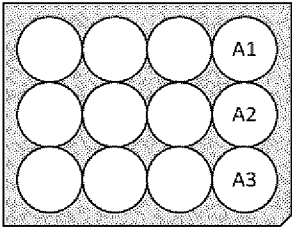
[図6]



[図7A]



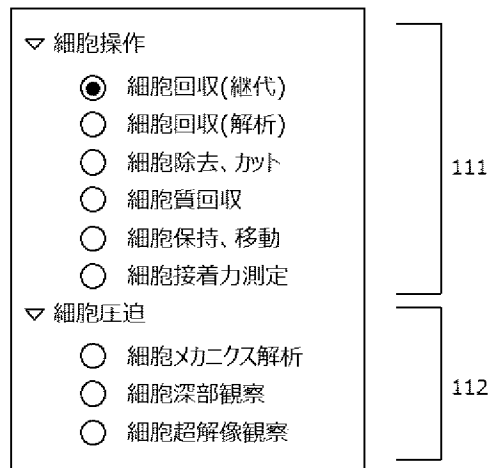
[図7B]



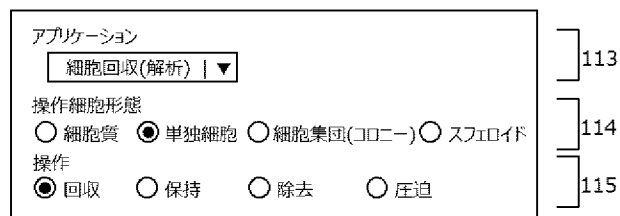
[図7C]

I D	座標	大きさ	移動先
aaa	(Xaaa, Yaaa)	AAA	A1
bbb	(Xbbb, Ybbb)	BBB	A2
ccc	(Xccc, Yccc)	CCC	A3

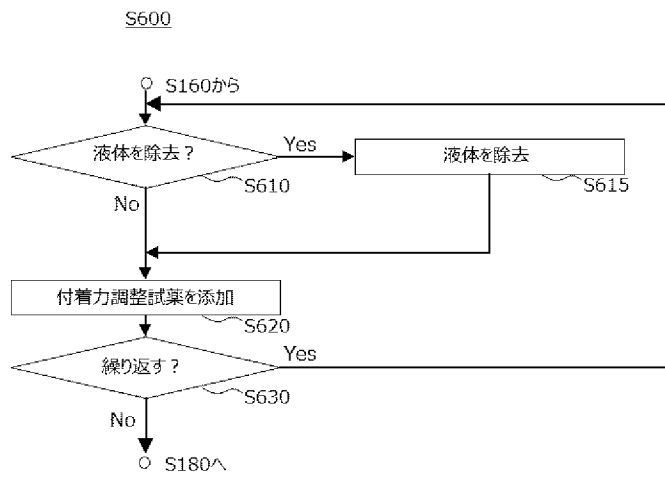
[図7D]



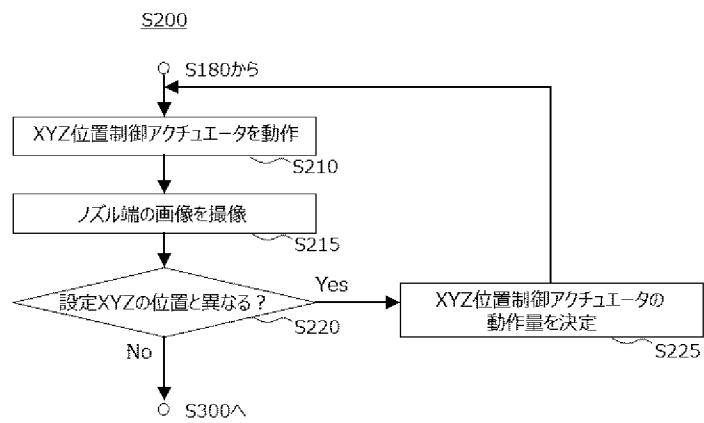
[図7E]



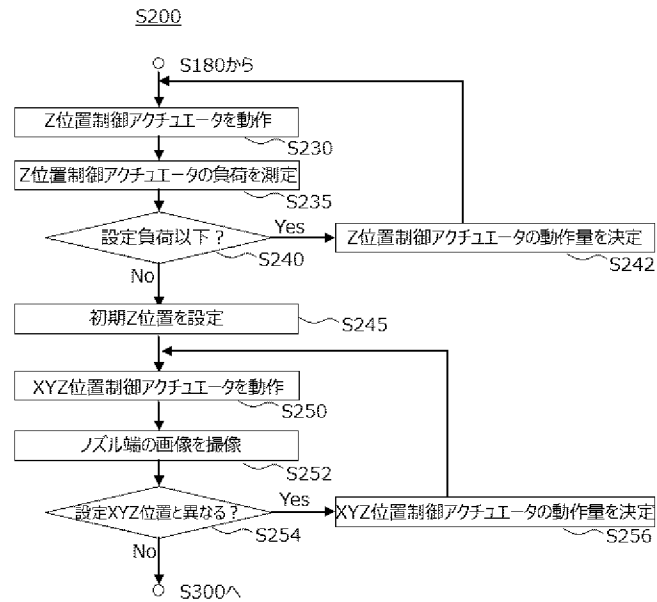
[図8]



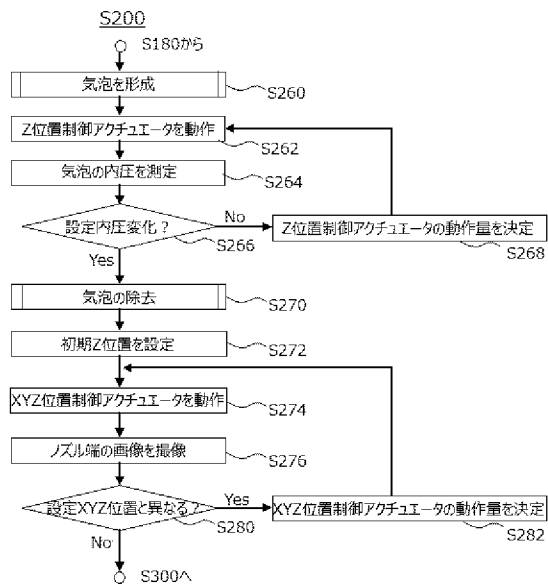
[図9A]



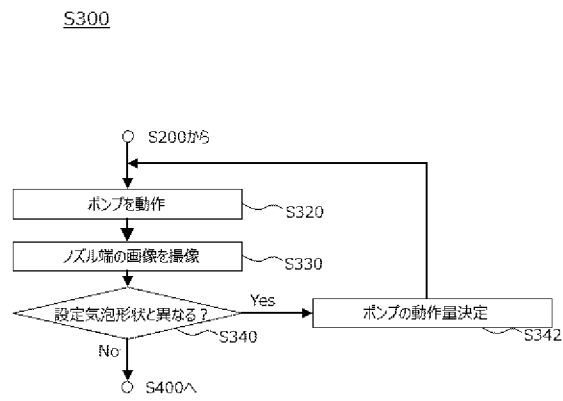
[図9B]



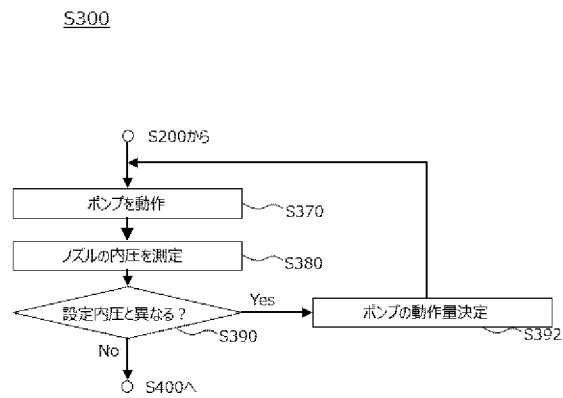
[図9C]



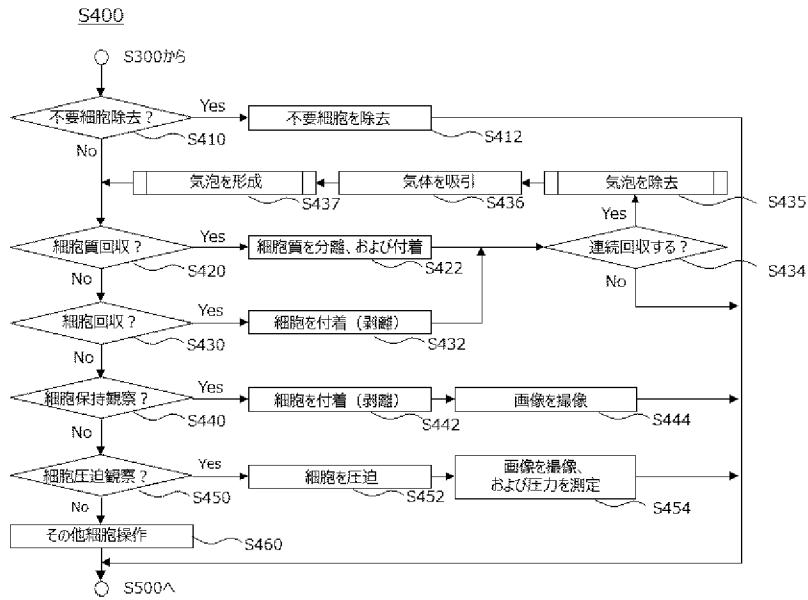
[図10A]



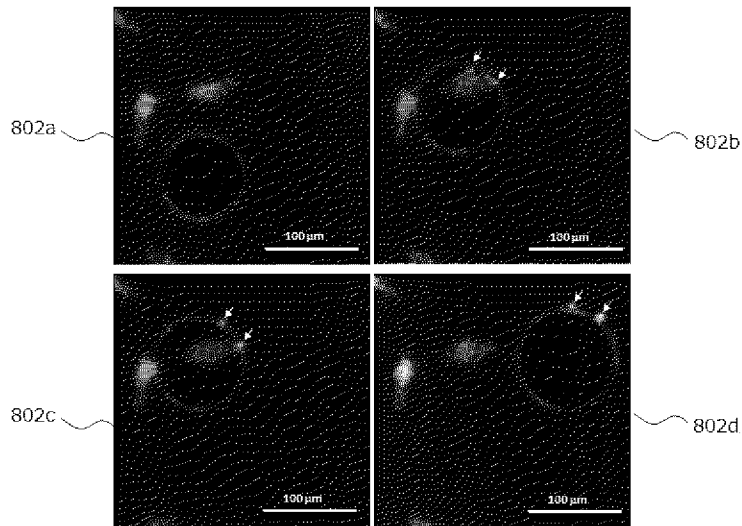
[図10B]



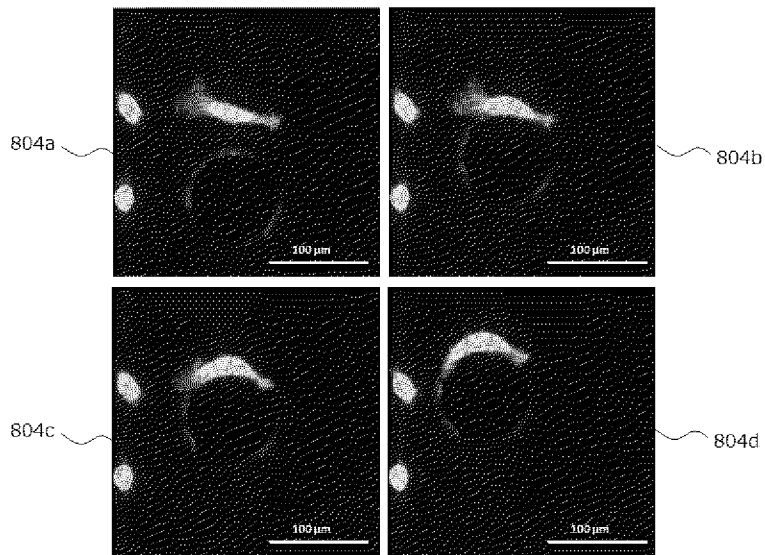
[図11A]



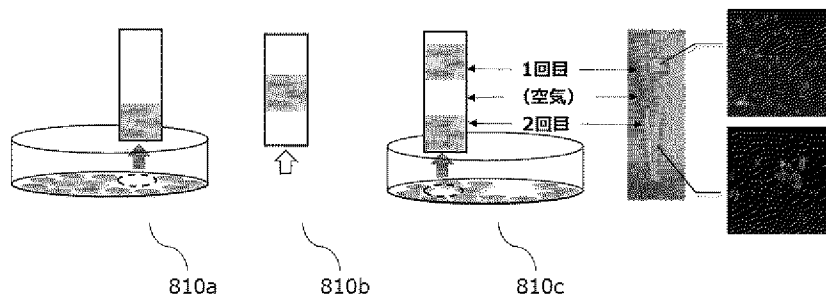
[図11B]



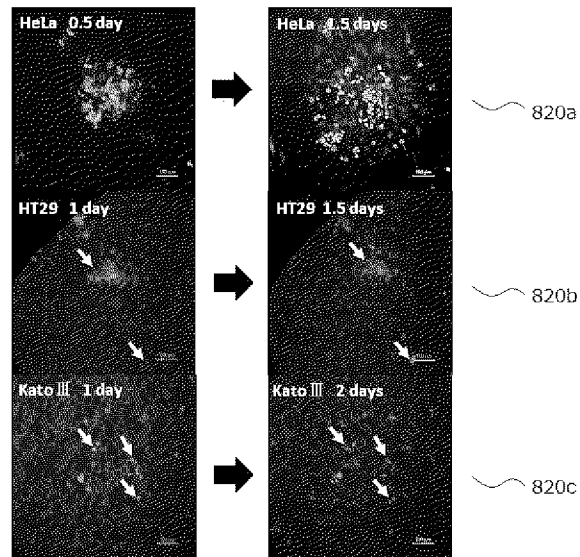
[図11C]



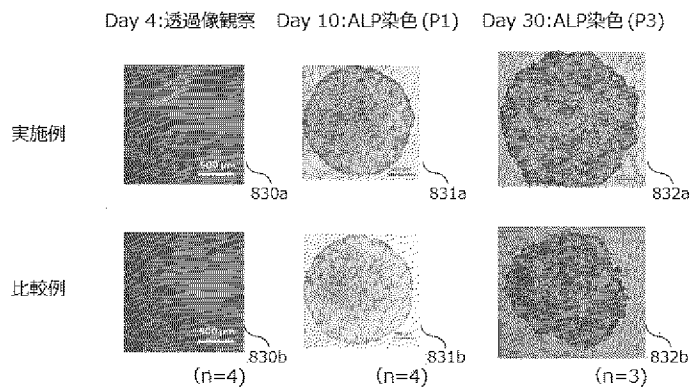
[図11D]



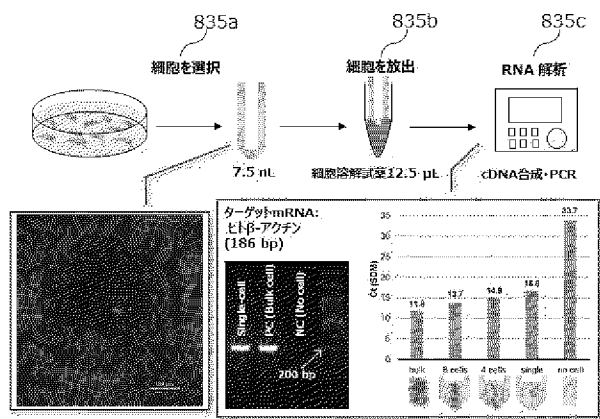
[図11E]



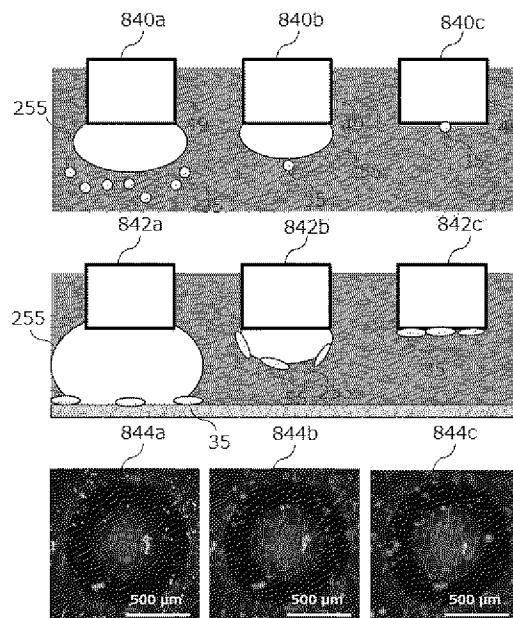
[図11F]



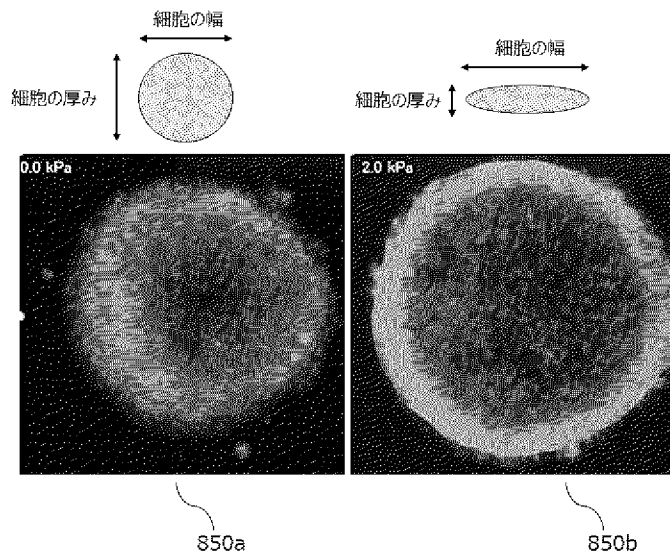
[図11G]



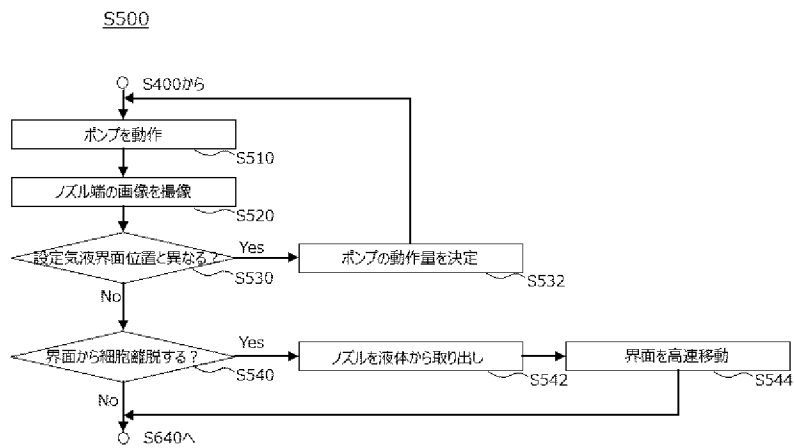
[図11H]

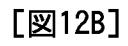


[図11I]

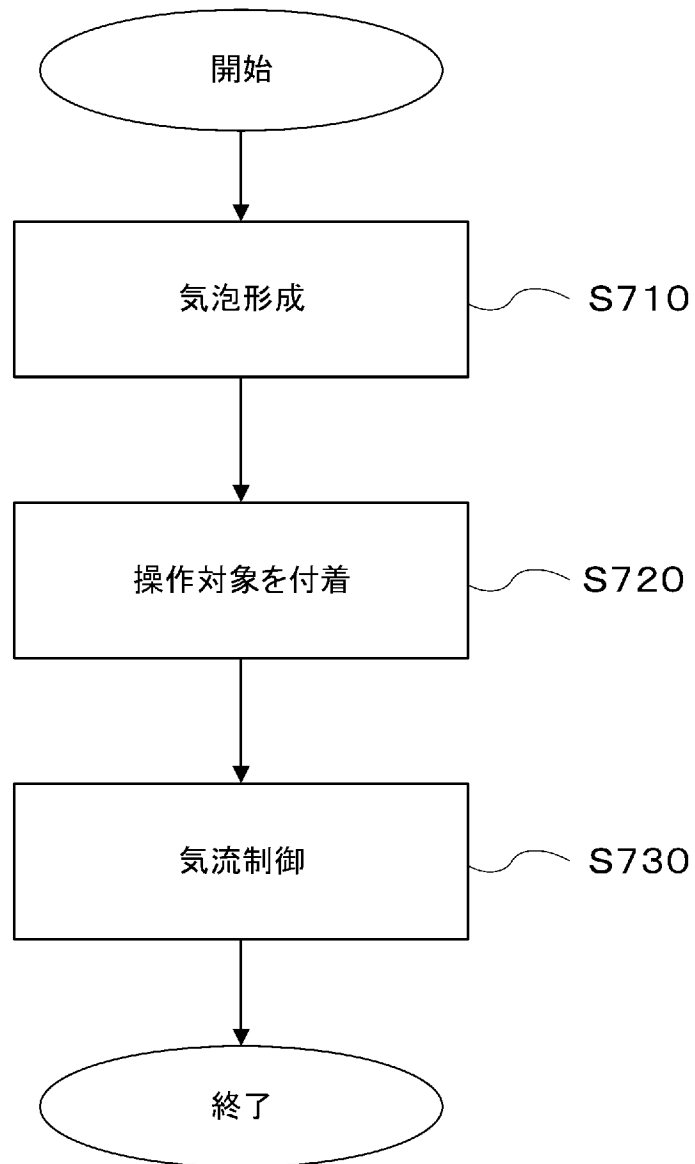


[図12A]

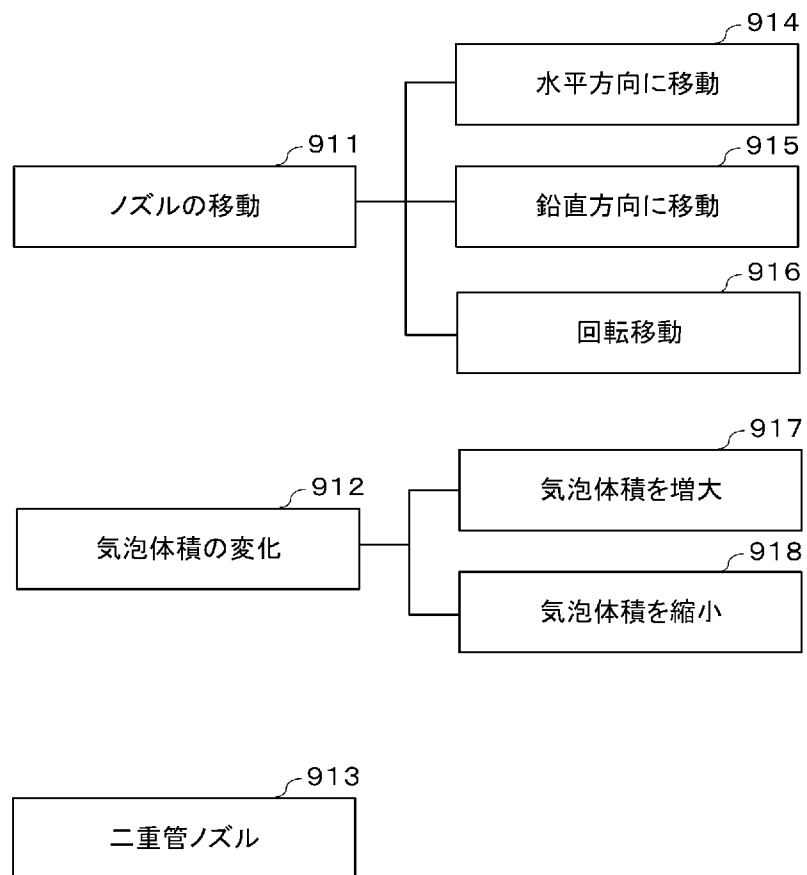




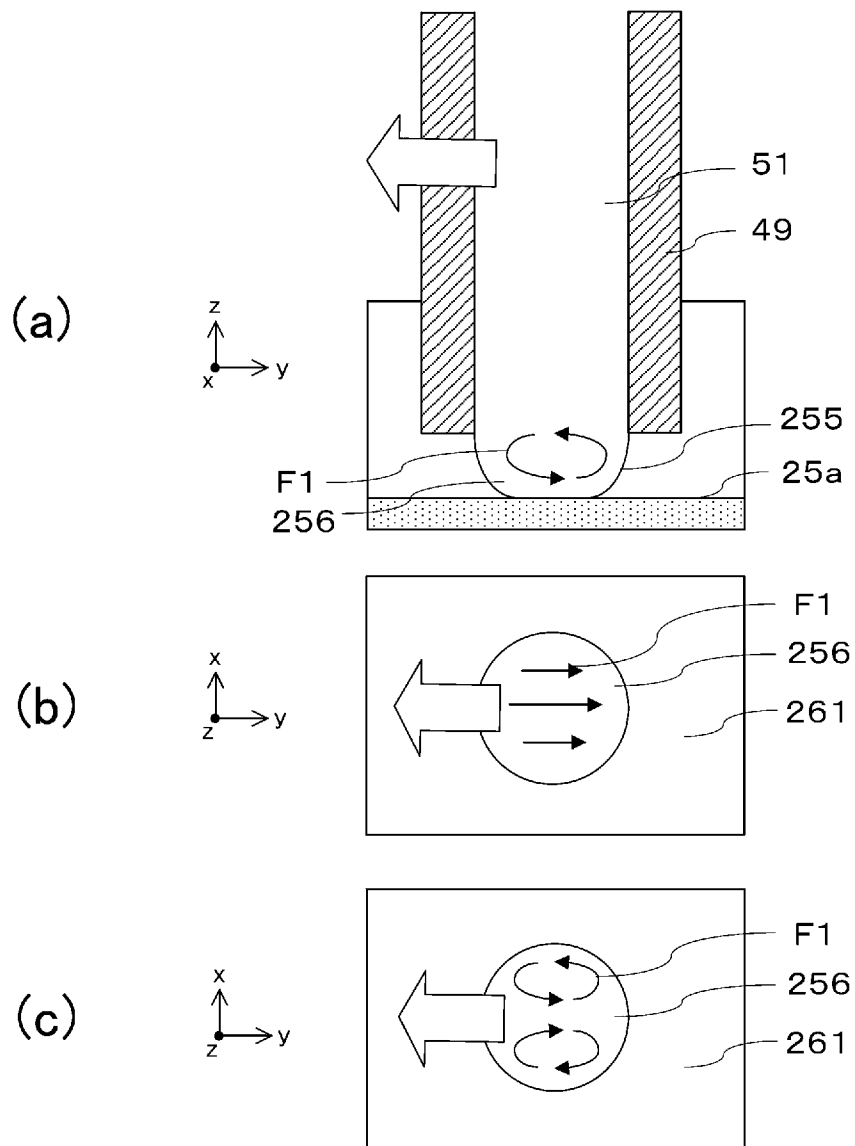
[図13]



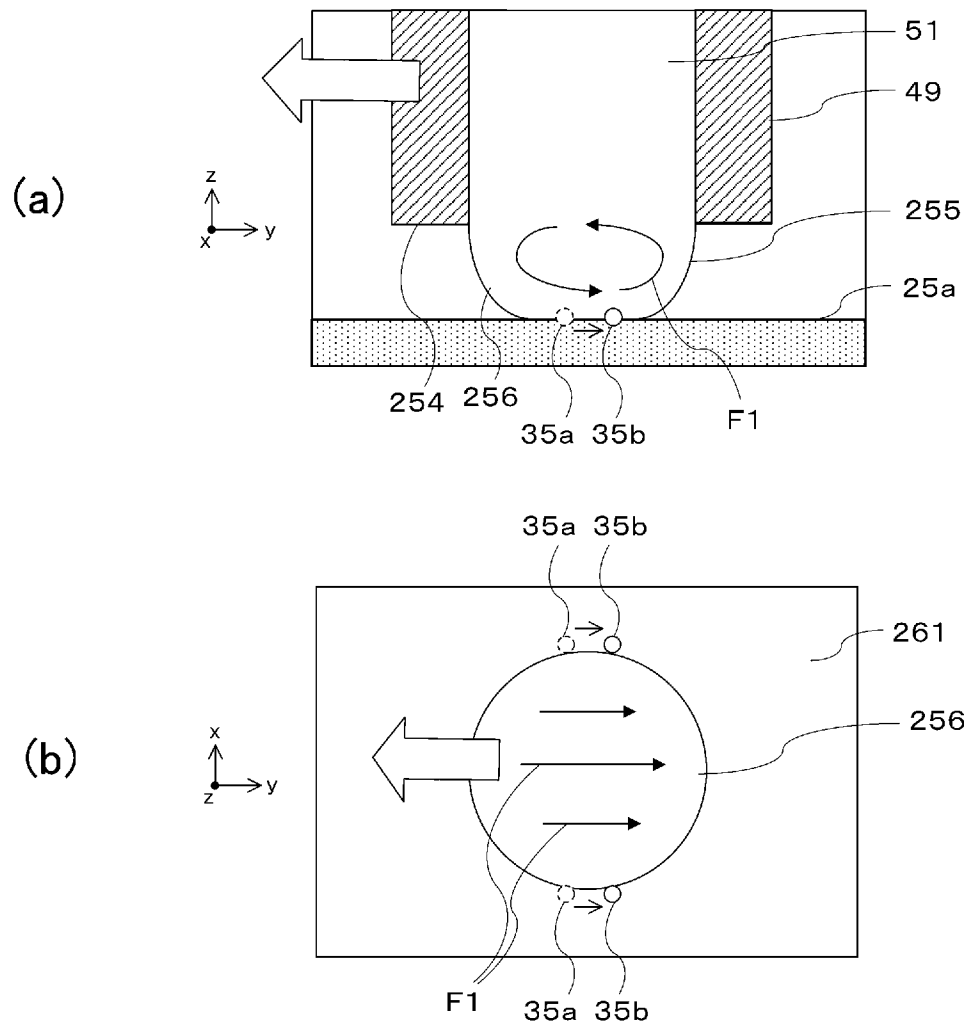
[図14]

S730

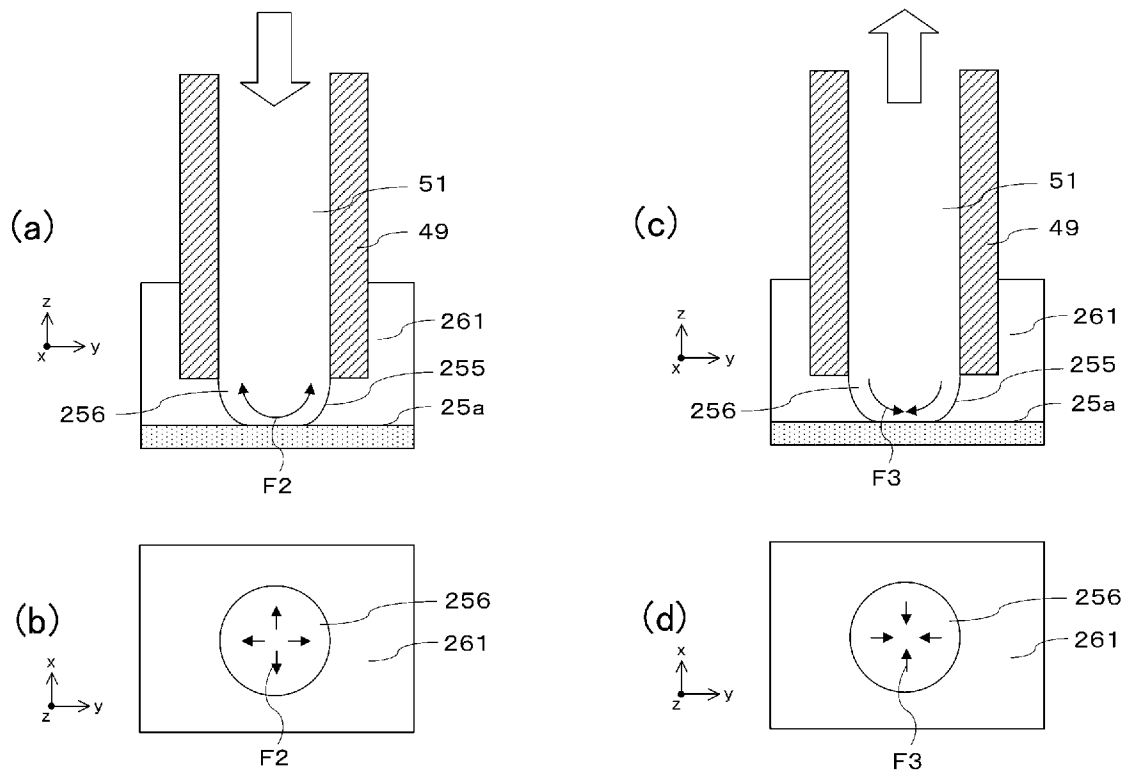
[図15]



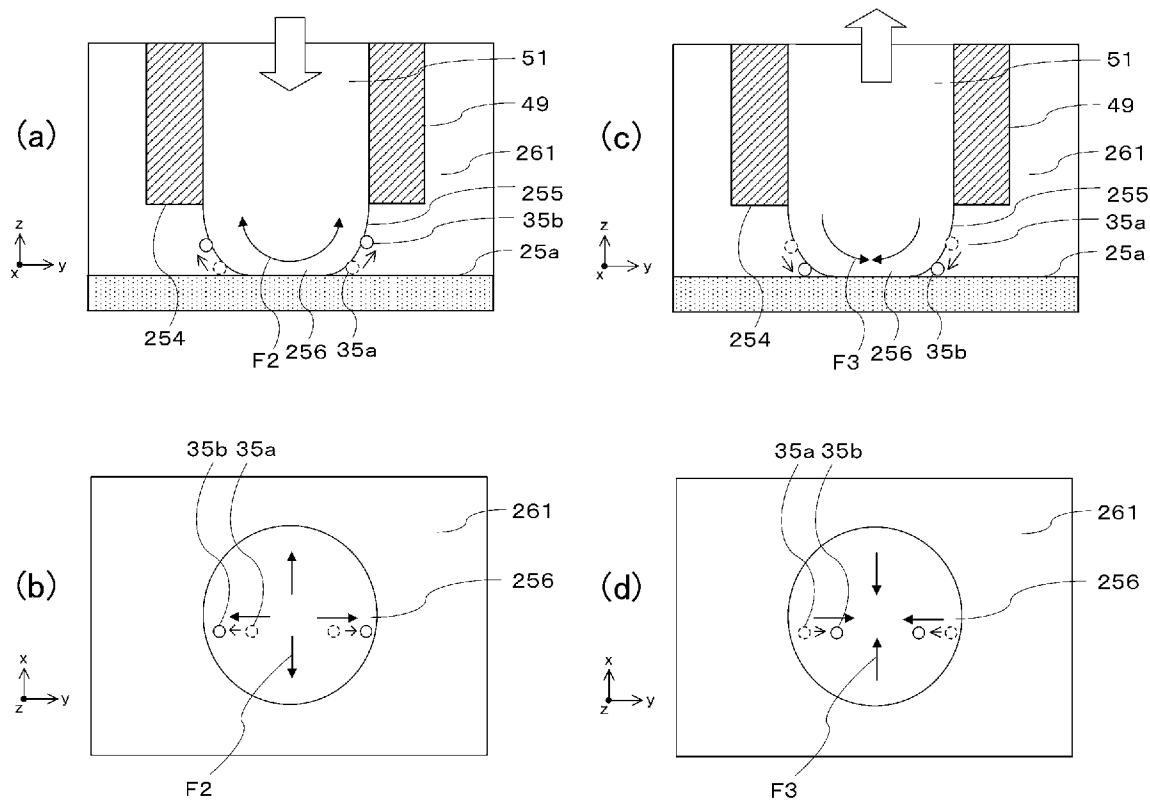
[図16]



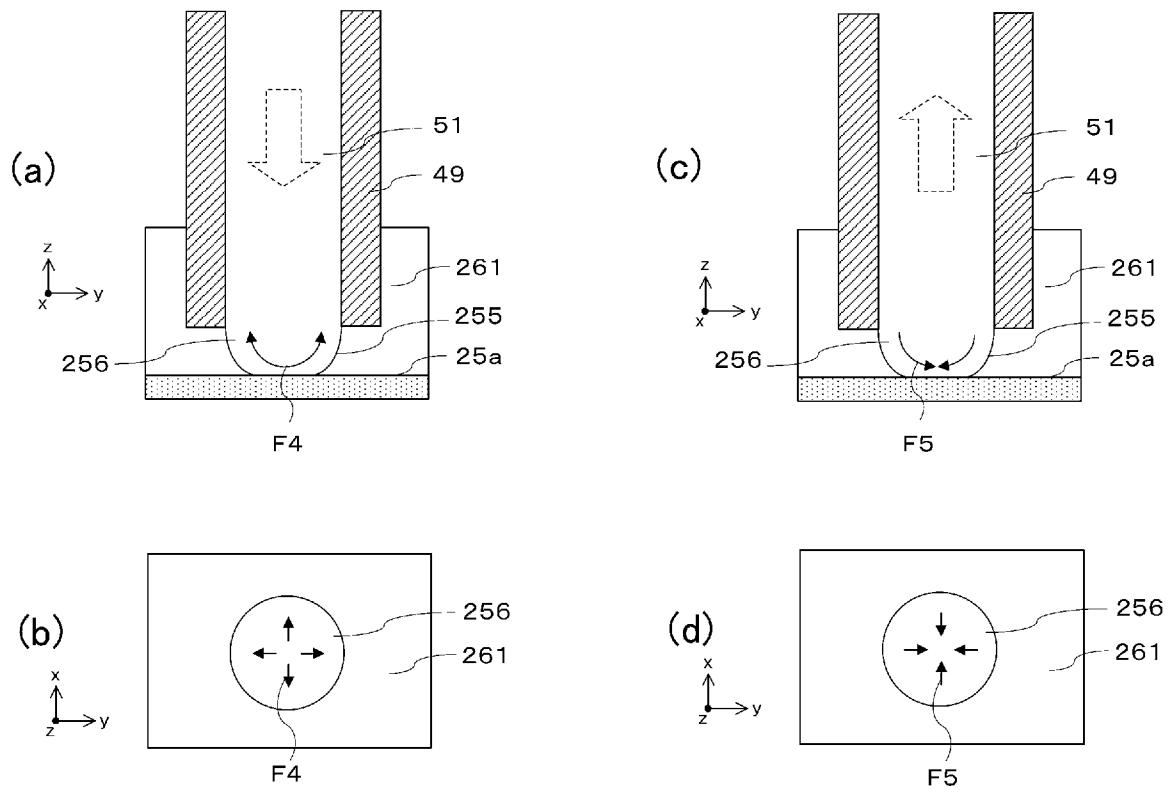
[図17]



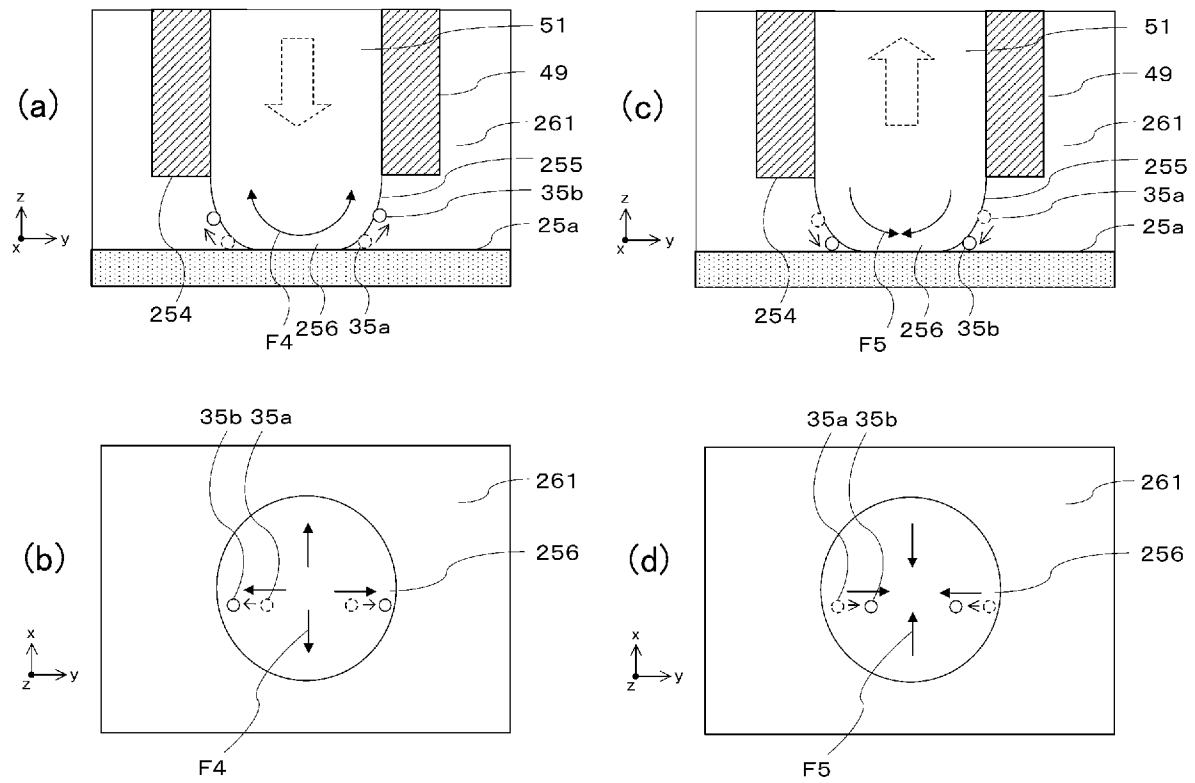
[図18]



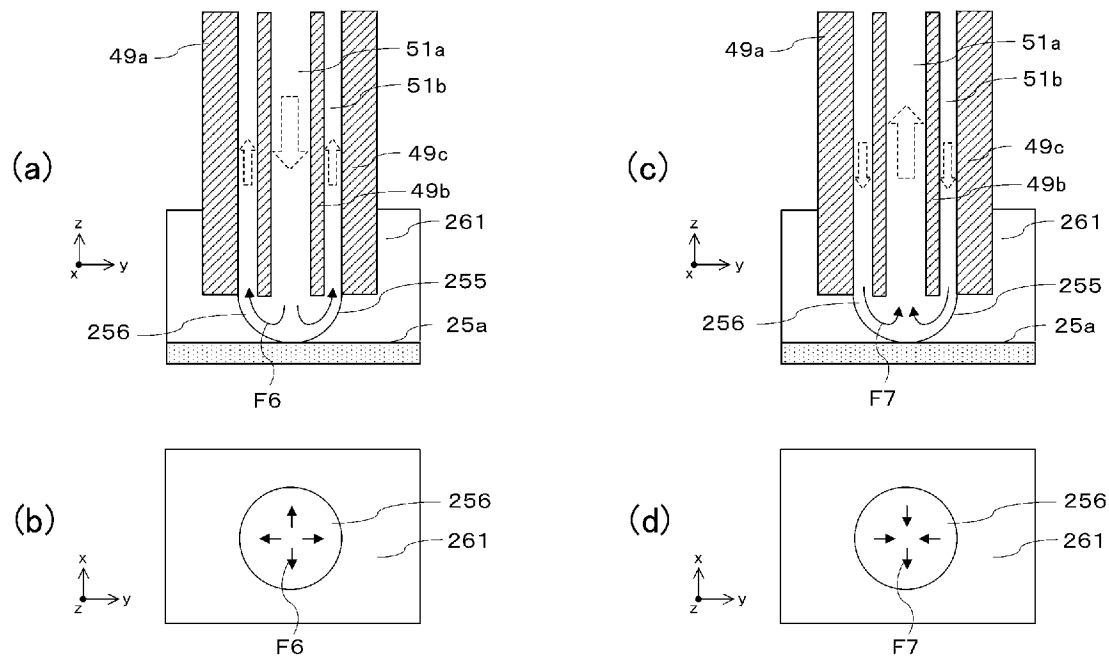
[図19]



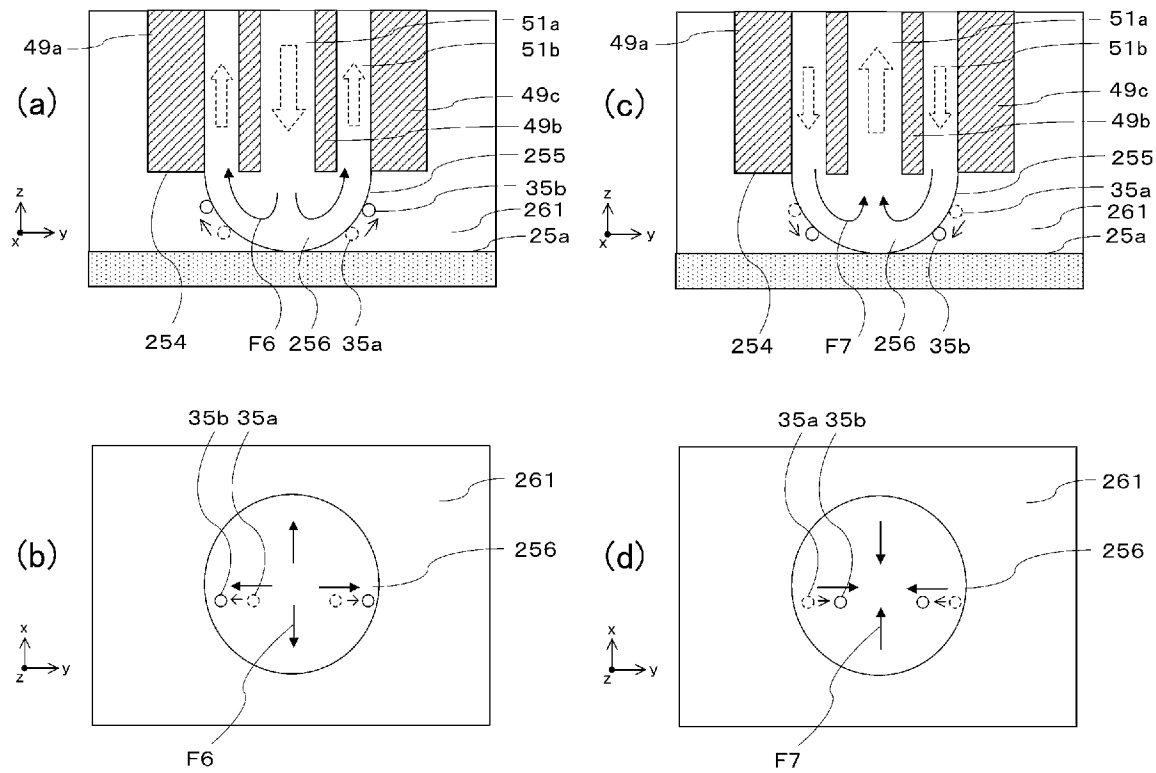
[図20]



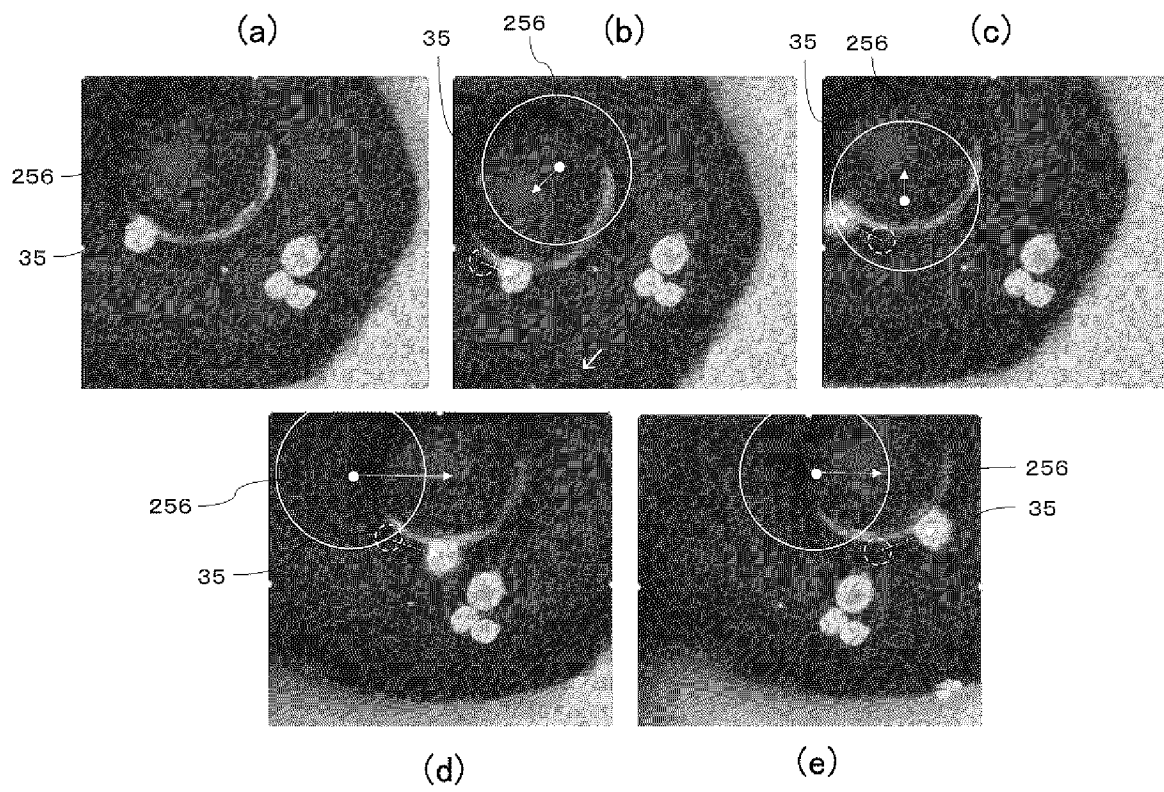
[図21]



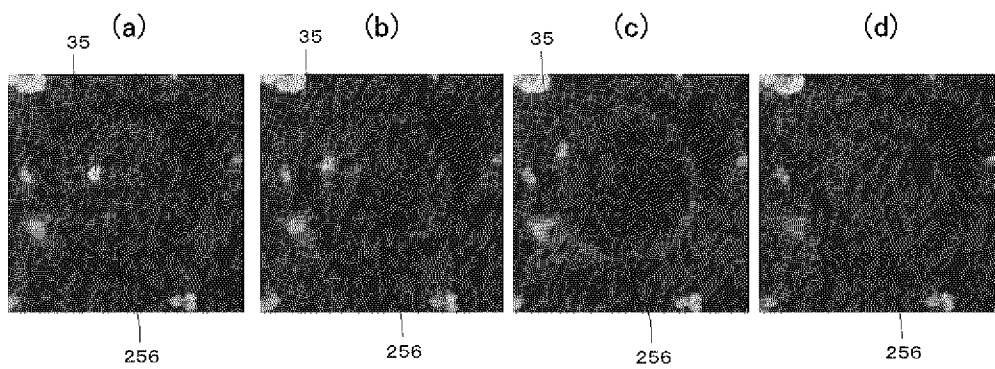
[図22]



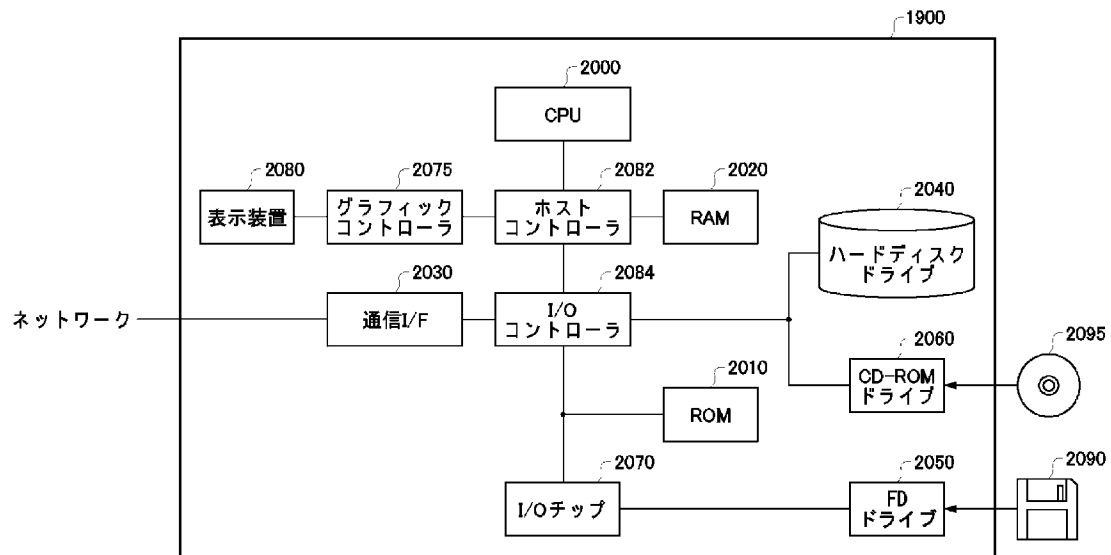
[図23]



[図24]



[図25]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2021/035201

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER*C12M 1/26*(2006.01)i; *C12N 1/00*(2006.01)i

FI: C12N1/00 Z; C12M1/26

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)

C12M1/26; C12N1/00

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 1971-2021
 Registered utility model specifications of Japan 1996-2021
 Published registered utility model applications of Japan 1994-2021

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

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); Cplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Microfilm of the specification and drawings annexed to the request of Japanese Utility Model Application No. 110417/1989 (Laid-open No. 50900/1991) (TSUMURA AND CO.) 17 May 1991 (1991-05-17), claims, page 1, line 4 from the bottom to page 2, line 3, page 4, action, page 6, 2nd paragraph, fig. 1-3	1, 2, 4-9, 12, 13, 15-18
A	claims, page 1, line 4 from the bottom to page 2, line 3, page 4, action, page 6, 2nd paragraph, fig. 1-3	3, 10, 11, 14
A	WO 2015/098919 A1 (SEKISUI CHEMICAL CO., LTD.) 02 July 2015 (2015-07-02) claims	1-18
A	JP 2005-538287 A (MEMSFLOW APS) 15 December 2005 (2005-12-15) claims	1-18
P, X	WO 2020/196635 A1 (NIKON CORP.) 01 October 2020 (2020-10-01) claims, all drawings, examples	1-18

☐ 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

26 November 2021

Date of mailing of the international search report

07 December 2021

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/JP2021/035201

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
JP	3-50900	U1	17 May 1991	(Family: none)	
WO	2015/098919	A1	02 July 2015	TW 201529854 claims	A
JP	2005-538287	A	15 December 2005	US 2006/0051214 claims	A1
				WO 2004/016948	A1
				EP 1534954	A1
WO	2020/196635	A1	01 October 2020	(Family: none)	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） C12M 1/26(2006.01)i; C12N 1/00(2006.01)i FI: C12N1/00 Z; C12M1/26		
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）） C12M1/26; C12N1/00		
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 1971-2021年 日本国実用新案登録公報 1996-2021年 日本国登録実用新案公報 1994-2021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） JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamII); Cplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)		
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
X	日本国実用新案登録出願1-110417号(日本国実用新案登録出願公開3-50900号)の願書に添付した明細書及び図面の内容を撮影したマイクロフィルム (株式会社ツムラ) 17.05.1991 (1991-05-17) 実用新案登録請求の範囲、第1頁下から第4行-第2頁第3行、第4頁『作用』項、第6頁第2段落、第1図-第3図	1, 2, 4-9, 12, 13, 15-18
A	実用新案登録請求の範囲、第1頁下から第4行-第2頁第3行、第4頁『作用』項、第6頁第2段落、第1図-第3図	3, 10, 11, 14
A	WO 2015/098919 A1 (積水化学工業株式会社) 02.07.2015 (2015-07-02) [特許請求の範囲]	1-18
A	JP 2005-538287 A (エムイーエムエスフロー・アンパルトセルスカブ) 15.12.2005 (2005-12-15) [特許請求の範囲]	1-18
P, X	WO 2020/196635 A1 (株式会社ニコン) 01.10.2020 (2020-10-01) [特許請求の範囲][図面][実施例]	1-18
☐ 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、一般的な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 26. 11. 2021		国際調査報告の発送日 07. 12. 2021
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） 原 大樹 4N 5278 電話番号 03-3581-1101 内線 3488

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/JP2021/035201

引用文献			公表日	パテントファミリー文献	公表日
JP	3-50900	U1	17.05.1991	(ファミリーなし)	
WO	2015/098919	A1	02.07.2015	TW 201529854	A
[特許請求の範囲]					
JP	2005-538287	A	15.12.2005	US 2006/0051214	A1
[特許請求の範囲]					
				WO 2004/016948	A1
				EP 1534954	A1
WO	2020/196635	A1	01.10.2020	(ファミリーなし)	