



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116568800 A

(43) 申请公布日 2023. 08. 08

(21) 申请号 202180078720.8

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所
11256

(22) 申请日 2021.09.24

专利代理师 陈伟 刘伟志

(30) 优先权数据

2020-160241 2020.09.24 JP

(51) Int.Cl.

G12M 1/04 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.05.23

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2021/035209 2021.09.24

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/065460 JA 2022.03.31

(71) 申请人 株式会社尼康

地址 日本东京都

(72) 发明人 森山真树 石泽直也 小林辽

中村太一 田中修平 林世莉

田洼牧子

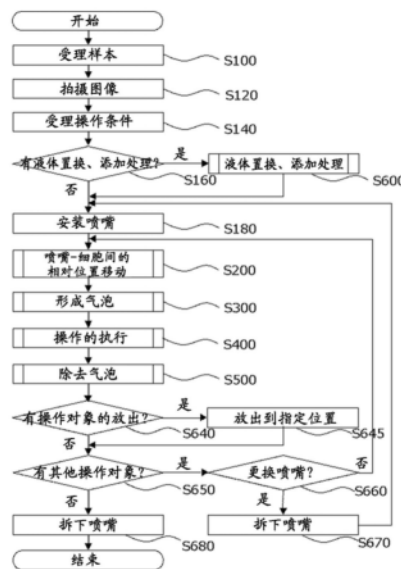
权利要求书2页 说明书47页 附图21页

(54) 发明名称

生物体的操作方法及操作装置

(57) 摘要

在本发明的第1方案中,提供一种生物体的操作方法,该方法具备:在浸有生物体的液体中浸入流路的端部并在流路内或端部形成相对于微小的界面移动而恢复力起到效用的气液界面的气液界面形成阶段;和使用气液界面对生物体进行操作的操作阶段。



1. 一种生物体的操作方法,具备:

在浸有生物体的液体中浸入流路的端部并在所述流路内或所述端部形成相对于微小的界面移动而恢复力起到效用的气液界面的气液界面形成阶段;和
使用所述气液界面对所述生物体进行的操作阶段。

2. 如权利要求1所述的操作方法,其中,

所述气液界面形成阶段包括从所述端部放出气体或吸引气体的阶段。

3. 如权利要求1所述的操作方法,其中,

所述气液界面形成阶段包括从所述端部放出气体并在所述端部维持相对于微小的体积变化而恢复力起到效用的所述气液界面。

4. 如权利要求2或3所述的操作方法,其中,

在所述气液界面形成阶段中,从所述气液界面连续至所述流路的内部的所述气体所占的气体体积 $V(m^3)$ 相对于所述流路的端部的半径 $r_h(m)$ 满足以下的式子,

$$V \cong a \times r_h^4 + b \times r_h^3$$

其中,满足 $a=2.65 \times 10^8$ 、以及 $b=2.59 \times 10^2$ 。

5. 如权利要求2至4中任一项所述的操作方法,其中,

在所述气液界面形成阶段之前,还包括使从所述流路的端部连续至内部的所述气体所占的气体体积减少的体积减少阶段。

6. 如权利要求5所述的操作方法,其中,

所述体积减少阶段包括向所述流路的内部取入所述液体并利用所取入的液体将所述流路的内部的所述气体分隔。

7. 如权利要求5所述的操作方法,其中,

所述体积减少阶段包括在所述流路中填充将所述流路的内部的一部分空间封堵的填充材料。

8. 如权利要求5所述的操作方法,其中,

所述流路包含形成在喷嘴以及与所述喷嘴连结的泵的内部的空间,
所述体积减少阶段包括使所述泵的容量降低到最大容量的10%以下。

9. 如权利要求5所述的操作方法,其中,

在所述流路中设有划分所述流路的内部的空间的划分部件。

10. 如权利要求1至9中任一项所述的操作方法,其中,

所述流路的端部的截面形状为朝向内侧具有突出部的形状。

11. 如权利要求1至10中任一项所述的操作方法,其中,

在所述流路的端部,通过所述流路的内侧面和形成所述流路的流路部件的端部侧的面而形成角,该角所呈的角度为 90 ± 5 度的范围。

12. 如权利要求1至11中任一项所述的操作方法,其中,

形成所述流路的流路部件与所述液体的基于液滴法的接触角为90度以下。

13. 如权利要求1至12中任一项所述的操作方法,其中,

所述流路具有:

设于端部侧的前端部分;和

与所述前端部分连接且具有与所述前端部分的流路内径不同的流路内径的内侧部分,

所述流路在所述前端部分与所述内侧部分的连接部分形成层差。

14. 如权利要求1至12中任一项所述的操作方法,其中,
所述流路具备流路内径大的部分及流路内径小的部分,
所述流路内径小的部分的流路内径为所述流路内径大的部分的流路内径的十分之一以下。

15. 如权利要求2至9以及间接从属于权利要求2或3的权利要求10至14中任一项所述的操作方法,其中,

在所述气液界面形成阶段之前,还包括使与所述气体之间的所述液体的表面张力减少的表面张力减少阶段。

16. 如权利要求1至15中任一项所述的操作方法,其中,
还具有检测施加于所述气液界面的第1压力的检测阶段,
所述检测阶段检测将气体持续放出到所述流路时的所述第1压力的变化,基于所述变化的所述第1压力的值来决定能够形成所述气液界面的第2压力。

17. 如权利要求1至16中任一项所述的操作方法,其中,
还具有检测施加于所述气液界面的第1压力的检测阶段,
基于所述第1压力的变化来检测所述流路的端部与所述液体接触这一情况或者形成于所述流路的端部的所述气液界面与培养所述生物体的容器的底部接触这一情况。

18. 如权利要求1至17中任一项所述的操作方法,其中,
在所述气液界面形成阶段之前,还包括使所述流路及所述生物体的相对位置以接近的方式移动的移动阶段。

19. 一种生物体操作装置,用于操作生物体,具备:
流路,其将端部浸于供所述生物体浸入的液体;和
气液界面操作部,其在所述流路的内部或端部形成相对于微小的界面移动而恢复力起到效用的气液界面,并利用所述气液界面对生物体进行操作。

20. 如权利要求19所述的生物体操作装置,其中,
所述气液界面操作部从所述端部向所述液体放出气体,并在所述端部维持相对于微小的体积变化而恢复力起到效用的所述气液界面。

21. 如权利要求20所述的生物体操作装置,其中,
从所述流路的所述气液界面连续至内部的所述气体所占的气体体积 $V(\text{m}^3)$ 相对于所述流路的端部的半径 $r_h(\text{m})$ 满足以下的式子,

$$V \leq a \times r_h^4 + b \times r_h^3,$$

其中,满足 $a = 2.65 \times 10^8$ 、以及 $b = 2.59 \times 10^2$ 。

22. 一种生物体操作装置,具备:
流路,其将端部配置在含有生物体的液体中;
泵,其向所述流路导入气体而在所述端部形成气液界面;
压力检测部,其检测施加于所述气液界面的第1压力;和
存储部,其存储有能够维持所述气液界面的第2压力,
所述泵基于所述第1压力的变化使所述气体的导入量变化,以维持所述第1压力为所述第2压力以下的状态的方式控制向所述流路导入的所述气体。

生物体的操作方法及操作装置

技术领域

[0001] 本发明涉及生物体的操作方法及生物体的操作装置。

背景技术

[0002] 在细胞生物学的研究等中,进行从培养容器内的多量细胞中吸引特定细胞的操作。在专利文献1中,公开了一种使用片材吸引设为目标的细胞的细胞吸引支援系统。

[0003] 专利文献1:日本特开2016-000007号公报

发明内容

[0004] 在本发明的第1方案中,提供一种生物体的操作方法。上述生物体的操作方法可以具备气液界面形成阶段,将流路的端部浸入浸有生物体的液体,在上述流路内或上述端部形成相对于微小的界面移动而恢复力起到效用的气液界面。另外,上述生物体的操作方法可以具备操作阶段,使用上述气液界面对上述生物体进行操作。

[0005] 在本发明的第2方案中,也可以是,上述生物体的操作方法的上述气液界面形成阶段包括从上述端部放出气体或吸引气体的阶段。

[0006] 在本发明的第3方案中,也可以是,上述生物体的操作方法的上述气液界面形成阶段包括从上述端部放出气体并在上述端部维持相对于微小的体积变化而恢复力起到效用的上述气液界面。

[0007] 在本发明的第4方案中,也可以是,在上述生物体的操作方法的上述气液界面形成阶段中,从上述气液界面连续至上述流路的内部的上述气体所占的气体体积 V (m^3) 相对于上述流路的端部的半径 r_h (m) 满足以下的式子。

[0008] $V \leq a \times r_h^4 + b \times r_h^3$,

[0009] 其中,满足 $a=2.65 \times 10^8$ 、以及 $b=2.59 \times 10^2$ 。

[0010] 在本发明的第5方案中,也可以是,上述生物体的操作方法在上述气液界面形成阶段之前,还包括使从上述流路的端部连续至内部的上述气体所占的气体体积减少的体积减少阶段。

[0011] 在本发明的第6方案中,也可以是,上述生物体的操作方法的上述体积减少阶段包括在上述流路的内部取入上述液体、并利用所取入的液体将上述流路的内部的上述气体分隔。

[0012] 在本发明的第7方案中,也可以是,上述生物体的操作方法的上述体积减少阶段包括在上述流路中填充将上述流路的内部的一部分空间封堵的填充材料。

[0013] 在本发明的第8方案中,上述生物体的操作方法的上述流路可以包含形成于喷嘴以及与上述喷嘴连结的泵的内部的内部的空间。上述体积减少阶段可以将上述泵的容量降低到最大容量的10%以下。

[0014] 在本发明的第9方案中,也可以是,在上述生物体的操作方法的上述流路中,设有划分上述流路的内部的内部的空间的划分部件。

[0015] 在本发明的第10方案中,也可以是,上述生物体的操作方法的上述流路的端部的截面形状为朝向内侧具有突出部的形状。

[0016] 在本发明的第11方案中,也可以是,在上述生物体的操作方法的上述流路的端部,通过上述流路的内侧面和形成上述流路的流路部件的端部侧的面而形成角,该角所呈的角度为 90 ± 5 度的范围。

[0017] 在本发明的第12方案中,也可以是,上述生物体的操作方法的形成上述流路的流路部件与上述液体的基于液滴法的接触角为90度以下。

[0018] 在本发明的第13方案中,上述生物体的操作方法的上述流路可以具有设于端部侧的前端部分。上述流路可以具有与上述前端部分连接且具有与上述前端部分的流路内径不同的流路内径的内侧部分。上述流路可以在上述前端部分与上述内侧部分的连接部分形成层差。

[0019] 在本发明的第14方案中,上述生物体的操作方法的上述流路可以具备流路内径大的部分以及流路内径小的部分。上述流路内径小的部分的流路内径可以为上述流路内径大的部分的流路内径的十分之一以下。

[0020] 在本发明的第15方案中,也可以是,在上述生物体的操作方法的上述气液界面形成阶段之前,还包括使与上述气体之间的上述液体的表面张力减少的表面张力减少阶段。

[0021] 在本发明的第16方案中,上述生物体的操作方法可以还具有检测施加于上述气液界面的第1压力的检测阶段。上述检测阶段可以检测将气体向上述流路持续放出时的上述第1压力的变化,基于上述变化的上述第1压力的值来决定能够形成上述气液界面的第2压力。

[0022] 在本发明的第17方案中,上述生物体的操作方法可以还具有检测施加于上述气液界面的第1压力的检测阶段。上述生物体的操作方法可以基于上述第1压力的变化来检测上述流路的端部与上述液体接触这一情况、或者形成于上述流路的端部的上述气液界面与培养上述生物体的容器的底部接触这一情况。

[0023] 另外,在本发明的第18方案中,也可以是,上述生物体的操作方法在上述气液界面形成阶段之前,还包括使上述流路及上述生物体的相对位置以接近的方式移动的移动阶段。

[0024] 在本发明的第19方案中,提供一种用于操作生物体的生物体操作装置。上述生物体操作装置可以具备将端部浸于供上述生物体浸入的液体的流路。上述生物体操作装置可以具备在上述流路的内部或端部形成相对于微小的界面移动而恢复力起到效用的气液界面、并利用上述气液界面对生物体进行操作的气液界面操作部。

[0025] 在本发明的第20方案中,上述生物体操作装置的上述气液界面操作部可以从上述端部向上述液体放出气体。可以在上述端部维持相对于微小的体积变化而恢复力起到效用的上述气液界面。

[0026] 在本发明的第21方案中,也可以是,上述生物体操作装置中,从上述流路的上述气液界面连续至内部的上述气体所占的气体体积 $V(\text{m}^3)$ 相对于上述流路的端部的半径 $r_h(\text{m})$ 满足以下的式子。

$$[0027] \quad V \leq a \times r_h^4 + b \times r_h^3,$$

[0028] 其中,满足 $a = 2.65 \times 10^8$ 、以及 $b = 2.59 \times 10^2$ 。

[0029] 另外,在本发明的第22方案中,提供一种用于操作生物体的生物体操作装置。上述生物体操作装置可以具备向上述流路导入气体而在上述端部形成气液界面的泵。上述生物体操作装置可以具备检测施加于上述气液界面的第1压力的压力检测部。上述生物体操作装置可以具备存储有能够维持上述气液界面的第2压力的存储部。上述泵可以基于上述第1压力的变化使上述气体的导入量变化,以维持上述第1压力为上述第2压力以下的状态的方式控制向上述流路导入的上述气体。

[0030] 需要说明的是,上述的发明概要并没有列举本发明所需的全部特征。另外,这些特征组的子组合也能够另外成为技术方案。

附图说明

[0031] 图1A示出了本实施方式中的生物体操作装置100的装置结构的一个例子。

[0032] 图1B示出了本实施方式中的生物体操作装置100的装置结构的一个例子。

[0033] 图2A示出了表示本实施方式中的喷嘴49的构造的示意图的一个例子。

[0034] 图2B示出了表示本实施方式中的喷嘴49的构造的示意图的一个例子。

[0035] 图3A示出了表示本实施方式中的喷嘴49的构造的示意图的一个例子。

[0036] 图3B示出了表示本实施方式中的喷嘴49的构造的示意图的一个例子。

[0037] 图4示出了表示本实施方式中的回收生物体的方法的一个例子的示意图的一个例子。

[0038] 图5示出了本实施方式中的信息处理装置170的具体结构的一个例子。

[0039] 图6示出了本实施方式中的操作生物体的方法的流程的一个例子。

[0040] 图7A示出了本实施方式中的显示于输出部160的GUI图像的一个例子。

[0041] 图7B示出了本实施方式中的显示于输出部160的GUI图像的一个例子。

[0042] 图7C示出了本实施方式中的显示于输出部160的GUI图像的一个例子。

[0043] 图7D示出了本实施方式中的显示于输出部160的GUI图像的一个例子。

[0044] 图7E示出了本实施方式中的显示于输出部160的GUI图像的一个例子。

[0045] 图8示出了本实施方式中的S600的对液体进行置换或添加处理的流程的一个例子。

[0046] 图9A示出了本实施方式中的S200的使喷嘴49与细胞之间的相对位置移动的流程的一个例子。

[0047] 图9B示出了本实施方式中的S200的使喷嘴49与细胞之间的相对位置移动的流程的一个例子。

[0048] 图9C示出了本实施方式中的S200的使喷嘴49与细胞之间的相对位置移动的流程的一个例子。

[0049] 图10A示出了本实施方式中的S300的形成气泡的流程的一个例子。

[0050] 图10B示出了本实施方式中的S300的形成气泡的流程的一个例子。

[0051] 图11A示出了本实施方式中的S400的执行操作的流程的一个例子。

[0052] 图11B示出了本实施方式中的从细胞回收细胞质及细胞膜的一个例子。

[0053] 图11C示出了本实施方式中的将细胞附着于气泡并剥离的一个例子。

[0054] 图11D示出了表示本实施方式中的回收细胞的方法的示意图的一个例子。

- [0055] 图11E示出了本实施方式中的继代的细胞的一个例子。
- [0056] 图11F示出了本实施方式中的继代的细胞的一个例子。
- [0057] 图11G示出了本实施方式中的对回收的细胞进行了解析的一个例子。
- [0058] 图11H示出了表示本实施方式中的所保持的细胞的示意图的一个例子。
- [0059] 图11I示出了本实施方式中的压迫后的细胞的一个例子。
- [0060] 图12A是本实施方式中的S500的除去气泡的流程的一个例子。
- [0061] 图12B是本实施方式中的S500的除去气泡的流程的一个例子。
- [0062] 图13A是说明气液界面的稳定化式子的图。
- [0063] 图13B是表示气液界面中的弯液面和喷嘴表面所呈的角 θ_m 、与稳定化式子的右边的关系的图。
- [0064] 图13C是说明使气泡稳定化的方法的图。
- [0065] 图13D示出了使喷嘴的流路内的体积减少的方法的一个例子。
- [0066] 图13E示出了使喷嘴的流路内的体积减少的方法的一个例子。
- [0067] 图13F是表示使喷嘴的端部的形状变化时的、无量纲体积及无量纲曲率的关系的图。
- [0068] 图13G示出了使喷嘴的端部的斜角角度变化时的、拉普拉斯压力变化率与气泡体积的关系。
- [0069] 图13H是表示使喷嘴表面的接触角变化时的、无量纲体积及无量纲曲率的关系的图。
- [0070] 图13I是说明在喷嘴设置层差的图。
- [0071] 图13J示出了设有层差的喷嘴的一个例子。
- [0072] 图13K是示出了基于微小体积的气体而气泡稳定形成的状况的图。
- [0073] 图13L是表示流路的端部的半径及气泡的最大稳定体积的关系的图。
- [0074] 图14示出了计算机的硬件结构的一个例子。

具体实施方式

[0075] 以下,通过发明的实施方式来说明本发明,但以下的实施方式并不限定权利要求书的技术方案。另外,在实施方式中说明的所有特征的组合并不一定是发明的解决方案所必须的。此外,在附图中,存在对相同或类似的部分标注相同的附图标记并省略重复的说明的情况。

[0076] 图1A示出了本实施方式中的生物体操作装置100的装置结构的一个例子。本申请发明的生物体操作装置100使用气体与液体的界面,对细胞等生物体进行操作。例如,生物体操作装置100能够对生物体进行各种各样的操作,如在使生物体附着于界面后将粘附于固相的生物体剥离等。生物体操作装置100具备显微镜部50、相机60、相机70、气液界面操作部101、输出部160、信息处理装置170和输入部180。

[0077] 显微镜部50是用于使用显微镜将操作对象35放大观察或显示的装置。操作对象35为生物体。生物体可以为有机生命体。例如,生物体可以为细胞。作为一个例子,细胞可以为动物细胞或植物细胞。作为一个例子,细胞可以为活细胞或死细胞。另外,例如生物体也可以为细胞以外的生物体。作为一个例子,生物体可以为微生物、菌类、藻类、生物体组织、细

胞球等。另外,生物体也可以包含细胞内的细胞器。

[0078] 显微镜部50具备:荧光像观察用光源1、二向色分光镜(dichroic mirror)2、光偏转器3、中继透镜4、二向色分光镜5、物镜6、聚光透镜7、会聚透镜8、带通滤光片9、透射像观察用光源10、抑止滤光片11、投影透镜12、抑止滤光片13、投影透镜14、针孔15、光源16和光源17。

[0079] 荧光像观察用光源1是在对操作对象35进行荧光像观察的情况下使用的光源。操作对象35可以被以一种或两种以上的荧光物质标识,也可以不被荧光标识。荧光像观察用光源1对操作对象35照射使其激发或反射的光。

[0080] 透射像观察用光源10是在对操作对象35进行透射像观察的情况下使用的光源。透射像观察用光源10照射从操作对象35透射的光。从操作对象35透射的光可以从喷嘴的外侧通过,也可以从喷嘴的内侧通过。

[0081] 关于上述记载以外的显微镜部50的结构将在后叙述。此外,并不限于上述说明的例子,显微镜部50也可以是具有已知结构的显微镜部。例如,显微镜部50的结构也可以具有日本特开平7-13083号公报或日本专利第3814869号公报所记载的结构。

[0082] 相机60拍摄操作对象35的荧光像,生成图像。相机60所生成的图像的数据可以被记录在信息处理装置170的内部(例如后述的记录部190)及/或输出到输出部160。例如,相机60可以为拍摄荧光像的相机,但并不限于此。在以下的说明中,将相机60设为拍摄荧光像的相机。

[0083] 相机70拍摄操作对象35的透射像,生成图像。相机70所生成的图像的数据可以被记录在信息处理装置170的内部(例如后述的记录部190)及/或输出到输出部160。例如,相机70可以为拍摄透射像的相机,但并不限于此。在以下的说明中,将相机70设为拍摄透射像的相机。

[0084] 相机60及相机70具有拍摄传感器(未图示)。相机60及相机70也可以为冷却相机。冷却相机是能够通过冷却拍摄传感器来抑制因热产生的噪声的相机。拍摄传感器可以为CMOS图像传感器(Complementary Metal Oxide Semiconductor,互补金属氧化物半导体)或CCD图像传感器(Charge Coupled Device,电荷耦合器件)。相机60及相机70也可以被收纳在与显微镜部50不同的壳体中。

[0085] 气液界面操作部101使用气体与液体的气液界面对操作对象35进行操作。例如,气液界面操作部101在液体中形成气泡,对液体中的生物体(例如细胞)进行操作。气液界面操作部101具有喷嘴用致动器40、样本用致动器41、流路拍摄用相机42、光源45、光源46、压力生成部47、传感器部48、喷嘴49、流路51、流路更换部53、液体保存部54、样本盖58和样本盖保管部59中的全部或至少一部分。在此,气液界面操作部101可以在流路51的内部或端部形成相对于微小的界面移动而恢复力起到效用的气液界面255。例如,气液界面操作部101可以从喷嘴49的端部254向液体放出气体,在端部254维持相对于微小的界面移动而恢复力起到效用的气液界面255。通过相对于微小的界面移动而恢复力起到效用,所形成的气泡稳定化,关于其机构将后述。

[0086] 喷嘴用致动器40经由压力生成部47搭载喷嘴49,使喷嘴49移动。如后述那样在喷嘴49的内部形成流路51,在流路51的前端部形成气泡等气液界面255。喷嘴用致动器40可以是也能够向纵向、横向及上下方向中的任一方向动作。喷嘴用致动器40也可以是仅能够向

上下方向动作。该情况下,关于喷嘴用致动器40的纵向及横向上的动作,可以利用显微镜部50的载物台来动作。喷嘴用致动器40也可以是仅能够向纵横方向动作。该情况下,关于喷嘴用致动器40的上下方向上的动作,可以利用显微镜部50的载物台来动作。喷嘴用致动器40也可以不动作而被固定。该情况下,关于喷嘴用致动器40的纵横方向及上下方向上的移动,可以利用显微镜部50的载物台来动作。喷嘴用致动器40的动作由信息处理装置170内的气泡形成部的喷嘴位置控制部(未图示)控制。

[0087] 样本用致动器41使搭载容器25的载物台(未图示)移动。样本用致动器41也可以是能够向纵向、横向及上下方向中的任一方向动作。载物台也可以搭载容纳操作对象35的透明的容器25。容器25可以为装满了液体的培养容器。样本用致动器41可以搭载一个或多个容器及/或管,但并不限于这些。样本用致动器41的动作由信息处理装置170内的气泡形成部的载物台位置控制部(未图示)控制。此外,载物台可以设于气液界面操作部101,也可以设于显微镜部50。

[0088] 流路拍摄用相机42拍摄喷嘴49的前端部。流路拍摄用相机42也可以拍摄形成在喷嘴49的前端部的气泡。拍摄到的图像可以被发送到信息处理装置170内的图像处理部。气泡形成部200可以基于拍摄到的图像指示喷嘴用致动器40及/或样本用致动器41使喷嘴49与操作对象35的相对位置移动。此外,也可以代替流路拍摄用相机42而由相机60或相机70等拍摄喷嘴49的前端部。并不限于此,在以后的说明中,流路拍摄用相机42也可以为显微镜部50所具备的显微镜附属相机。显微镜部50所具备的相机可以将荧光像观察用光源1、透射像观察用光源10、光源16、光源17、光源45及光源46用作照明。光源16及光源17可以为环形照明,但并不限于此。

[0089] 光源45及光源46对喷嘴49及/或操作对象35进行照明。光源45及光源46可以为环形照明,但并不限于此。

[0090] 压力生成部47生成对流路51施加荷载的压力。压力生成部47与流路51的不与液体接触的一端连接,向该一端供给预先设定的气体。例如,压力生成部47可以具有注射泵以及使注射泵的柱塞往复运动的致动器。也可以是通过致动器将注射泵的柱塞朝向流路51侧按压来向流路51供给气体,通过致动器从流路51侧拉回注射泵的柱塞来从流路51吸引气体。压力生成部47的控制通过信息处理装置170内的气泡形成部进行。

[0091] 供操作对象35浸入的液体可以为完全培养基、基本培养基或缓冲液,但并不限于这些。完全培养基是含有细胞的维持/增殖所需的维持/增殖因子的培养基。基本培养基是含有极少一部分的蛋白质、氨基酸或盐分的培养基。缓冲液是维持适于细胞生存的pH及渗透压的液体。液体、完全培养基、基本培养基及缓冲液能够使用公知的液体、培养基及缓冲液。

[0092] 气体可以为空气。气体也可以包含水分。

[0093] 传感器部48具有一个或多个传感器,检测喷嘴49及喷嘴49内的液体和气体的状态。例如,传感器部48可以检测喷嘴49的位置、速度及加速度。传感器部48可以检测喷嘴用致动器40的位置及压力生成部47中产生的压力以及压力生成部47中的注射泵的柱塞的位置等。传感器部48可以检测环境温度及容器25内的液体的温度。传感器部48可以检测环境的湿度。另外,传感器部48可以检测容器25内的液体的pH。传感器部48可以检测喷嘴49内的气体的温度及湿度。传感器部48将这些信息向信息处理装置170(例如后述的气泡形成部

200) 发送。传感器部48中使用的传感器能够使用公知的传感器。此外,传感器部48可以为与压力生成部47不同的壳体,也可以被保存在压力生成部47的内部。

[0094] 喷嘴49为具备后述的流路51的设备。喷嘴49可以为杆状或平板状。

[0095] 流路51供吸引(吸气)或排出(供给)的液体及气体通过。流路51以贯穿喷嘴49的长度方向的方式设在喷嘴49的内侧。流路51的端部254可以浸于浸有操作对象35的液体中。在流路51的另一端侧,连接有压力生成部47。

[0096] 流路更换部53为进行喷嘴49的保管及废弃的设备。在更换喷嘴49的情况下,流路更换部53可以拆下安装于喷嘴用致动器40的喷嘴49并将其废弃到流路更换部53的喷嘴废弃部(未图示),且将保管在流路更换部53的喷嘴保管部(未图示)中的喷嘴49作为替代安装于喷嘴用致动器40。流路更换部53可以省略,该情况下可以通过操作者的手更换喷嘴49。

[0097] 液体保存部54是进行向容器25供给的液体的保管以及从容器25回收液体并进行废弃的设备。在更换液体的情况下,也可以是液体保存部54从容器25回收在容器25中收纳的液体并将其废弃到液体保存部54的液体废弃部(未图示),且将保管在液体保存部54的液体保管部(未图示)中的液体补充到容器25。液体的更换可以是同种液体彼此的更换。液体的更换也可以是不同种类的液体彼此的更换。液体保存部54也可以省略,该情况下可以通过操作者的手更换液体。

[0098] 样本盖58是安装于容器25的盖。样本盖58可以安装于容器25,也可以保存在样本盖保管部59中。样本盖58可以根据需要通过样本盖用致动器(未图示)被从样本盖保管部59取出并向容器25安装,以及被从容器25拆下并向样本盖保管部59保存。该情况下,样本盖用致动器的动作可以由信息处理装置170内的气泡形成部200的样本盖控制部(未图示)控制。样本盖58及样本盖保管部59也可以省略,该情况下可以通过操作者的手将样本盖58安装于容器25、以及从容器25拆下。

[0099] 输出部160输出信息处理装置170的处理结果。例如,输出部160输出信息处理装置170的内部(例如后述的图像处理部300)进行了图像处理的图像。例如,输出部160为与信息处理装置170连接的监视器。

[0100] 信息处理装置170在显微镜部50、相机60、相机70、气液界面操作部101、输出部160及输入部180之间交换指令及数据。例如,信息处理装置170与显微镜部50及气液界面操作部101连接,控制显微镜部50及气液界面操作部101。

[0101] 具体而言,信息处理装置170切换配置在显微镜部50的光路上的物镜6的种类、及/或荧光滤光片的滤光块(filter cube)的种类的组合。例如,关于透射像观察和荧光像观察,配置在光路上的滤光块的种类和物镜6的种类双方不同。另外,关于两种荧光像观察,仅配置在光路上的滤光块的种类不同。另外,关于透射像观察和荧光像观察,所使用的光源(分别为透射像观察用光源10及荧光像观察用光源1)也不同。因此,信息处理装置170的内部(例如后述的拍摄控制部171)可以根据进行透射像观察及一种或两种以上的荧光像观察中的至少某一种或多种的观察,切换滤光模块(filter block)、物镜6及光源中的一个以上。

[0102] 在进行荧光像观察的情况下,信息处理装置170为了使荧光像观察用光源1的光路有效,而打开荧光像观察用光源1,关闭透射像观察用光源10。在进行荧光像观察的情况下,从荧光像观察用光源1射出的光经由二向色分光镜2、光偏转器3、中继透镜4、二向色分光镜

5、物镜6对操作对象35进行照明。

[0103] 在操作对象35被荧光标识的情况下，操作对象35的荧光物质被激发，发出荧光。从操作对象35发出的荧光经由物镜6、二向色分光镜5、中继透镜4、光偏转器3、二向色分光镜2、抑止滤光片13、投影透镜14及针孔15(显微镜部50为共焦显微镜的情况)，到达相机60的受光面。此时，操作对象35的荧光像形成于相机60。此外，即使在操作对象35没有被荧光标识的情况下，从荧光像观察用光源1射出的光也会照射到操作对象35，而能够使用从操作对象35反射的光观察操作对象35。

[0104] 在进行透射像观察的情况下，信息处理装置170为了使透射像观察用光源10的光路有效，而打开透射像观察用光源10，关闭荧光像观察用光源1。在进行透射像观察的情况下，从透射像观察用光源10射出的光经由带通滤光片9、会聚透镜8、聚光透镜7对操作对象35进行照明。从操作对象35透射的光经由物镜6、二向色分光镜5、抑止滤光片11及投影透镜12，到达相机70的受光面。此时，操作对象35的透射像形成于相机70。此外，在以荧光观察难以看到喷嘴49的端部的情况下，也可以同时进行透射像观察。

[0105] 另外，信息处理装置170对气液界面操作部101的喷嘴49及载物台的相对位置进行控制。另外，信息处理装置170也可以除了显微镜部50及气液界面操作部101的控制以外，还收取相机60及/或相机70拍摄到的操作对象35、及/或气液界面操作部101的流路拍摄用相机42拍摄到的图像，并进行从多个图像生成一个合成图像等的图像处理。信息处理装置170也可以根据需要进行生物体操作装置100的其他动作的控制及数据处理等。信息处理装置170的结构将在后叙述。

[0106] 输入部180将来自操作者的指示和数据等输入到信息处理装置170。例如，输入部180输入来自操作者的与针对操作对象35的操作应用程序的选择相关的指示。另外，输入部180将来自操作者的喷嘴用致动器40及/或样本用致动器41的动作量输入到信息处理装置170。例如，输入部180为与生物体操作装置100连接的键盘或鼠标。

[0107] 图1B示出了本实施方式中的生物体操作装置100的装置结构的其他一个例子。在图1B中，示出了显微镜部50为相位差显微镜或微分干涉显微镜的情况下的生物体操作装置100。在显微镜部50为相位差显微镜的情况下，显微镜部50可以具备物镜6(可以包含相位片)、聚光透镜7、会聚透镜8、带通滤光片9、透射像观察用光源10、抑止滤光片11、投影透镜12、光源16、光源17和环形光阑39。在显微镜部50为微分干涉显微镜的情况下，显微镜部50可以具备物镜6、聚光透镜7、会聚透镜8、带通滤光片9、透射像观察用光源10、抑止滤光片11、投影透镜12、光源16、光源17、诺马斯基棱镜31、检偏镜(偏振片)32、起偏镜(偏振片)37和诺马斯基棱镜38。另外，并不限于这些，显微镜部50也可以具备上述所列举以外的结构。例如，相位差显微镜可以具备诺马斯基棱镜31等，微分干涉显微镜可以具备环形光阑39等。关于生物体操作装置100的除了显微镜部50以外的结构，可以适用图1A的说明。

[0108] 图2A及图2B是表示本实施方式中的喷嘴49的构造的示意图的一个例子。在图2A中，喷嘴49具备具有流路51的筒状部253。筒状部253可以为中空的圆筒形。该情况下，筒状部253的、与轴向正交的截面的形状为圆。另外，流路51在一端侧与泵251(例如压力生成部47的注射泵)连接。泵251接收来自信息处理装置170(例如后述的气泡形成部200)的指示，向流路51供气或调节从流路51吸引的气体的量，由此调节气泡的压力及/或体积。

[0109] 在图2B中，在筒状部253的不与泵(未图示：例如压力生成部47的注射泵)连接的那

一侧的端部254配置在液体261中的情况下,泵向流路51供给气体,由此能够在端部254形成气泡。该情况下,在气泡的气体与液体261的边界形成气液界面255。此外,气泡的形状并不限于球状,也可以根据端部254的形状而变形。在此,在流路51的端部254保持气体的情况下,在流路51的端部254会形成气液界面255,但在流路51的内部存在气体及液体双方的情况下,在流路51的内部,在两者的界面能够形成气液界面255。

[0110] 在气液界面255与粘附在液体261中的容器25的内底面等固相上的生物体接触的情况下,通过使气液界面255移动,气液界面225对生物体施加力,而能够将生物体从固相剥离,并使其附着于气液界面255。气液界面255的移动可以通过喷嘴用致动器40使形成有气泡的喷嘴49移动来进行,可以通过使液体移动来进行,也可以通过改变气泡的体积来进行。在此,固相可以为能够使粘附细胞粘附来进行培养的表面。例如,固相可以为以从玻璃;聚苯乙烯等的树脂;金属;胶原蛋白、纤连蛋白、层粘连蛋白、多聚赖氨酸等中选择的一种以上的细胞外基质的成分涂敷的表面;以各种共聚物(作为一个例子为能够控制亲水性和对细胞的吸附性的共聚物)涂敷的表面等,但并不限于这些。此外,在本实施方式中,气液界面255通过气体与液体的界面形成,但并不限于此,也可以根据与界面接触的相或物质变更。将生物体从固相剥离的方法的详情将在后叙述。

[0111] 端部254处的流路51的开口面积只要为能够操作生物体的大小,就没有特别限定。例如,开口面积可以比每个生物体的粘附面积大。端部254的形状并没有特别限定。另外,流路51的内径也可以在筒状部253的全长范围内相同。

[0112] 另外,流路51也可以通过泵251吸引生物体所附着的气泡中的气体,将气液界面225取入到流路51内,并进一步回收生物体。或者,喷嘴49也可以还具备不同于流路51而回收生物体的其他的流路。

[0113] 在图2A及图2B的实施方式中,在喷嘴49内仅形成一个流路51,与流路51连接的泵251也仅一个,因此为非常简单的最低限度的结构,能够减少生物体操作装置100的维护和成本。

[0114] 图3A及图3B是表示其他实施方式中的喷嘴49的构造的示意图的一个例子。在图2A及图2B的例子中,示出了形成气泡的流路和回收生物体的流路相同的情况,但在图3A及图3B的例子中,示出了形成气泡的流路和回收生物体的流路不同的情况。

[0115] 在图3A中,喷嘴49的筒状部253为外筒253a及内筒253b的双重构造。外筒253a与内筒253b之间为气体流动的第1流路51a,内筒253b的内部为第2流路51b。例如,第1流路51a可以为气体供给流路,第2流路51b可以为气体回收流路。

[0116] 另外,喷嘴49的第1流路51a及第2流路51b可以在一端侧分别与第1泵251a及第2泵251b连接。例如,压力生成部47可以作为注射泵具有第1泵251a及第2泵251b,通过不同的致动器控制各个泵。第1泵251a及第2泵251b分别通过接收到来自气泡形成部200的指示的致动器向第1流路51a及第2流路51b供气或者调节吸引的气体的量来调节气泡的压力及/或体积。筒状部253的、与轴向正交的截面的形状在第1流路51a中为甜甜圈形状,在第2流路51b中为圆。

[0117] 在图3B中,在筒状部253的不与第1泵251a及第2泵251b连接的那一侧的端部254配置在液体261中的情况下,通过第1泵251a向第1流路51a供给气体,能够在端部254形成气泡。该情况下,在气泡的气体与液体261的边界形成气液界面255。

[0118] 在气液界面255与粘附在液体261中的固相上的生物体接触的情况下,通过使气液界面255移动,能够将生物体从固相剥离,将生物体附着于气液界面255。第2泵251b可以通过经由第2流路51b吸引生物体所附着的气泡,将气液界面225取入到流路51内,回收生物体。

[0119] 此外,在上述的实施方式中,通过第1泵251a向第1流路51a供给气体而形成气泡,通过第2泵251b在第2流路51b中吸引气体而回收生物体,但也可以是通过第2泵251b向第2流路51b供给气体而形成气泡,通过第1泵251a在第1流路51a中吸引气体而回收生物体。另外,第1泵251a及第2泵251b也可以为设于压力生成部47的相同的注射泵。也可以省略第1泵251a及第2泵251b中的某一方。

[0120] 在图3A及图3B的实施方式中,能够在一方的流路中形成气泡并使生物体附着于气液界面255、同时在另一方的流路中回收附着的生物体,因此具有缩短回收细胞的时间这一效果。此外,在图3A及图3B中,示出了筒状部253的与轴向正交的截面的形状在第1流路51a中为甜甜圈形状、在第2流路51b中为圆的实施方式,但截面的形状并不限于甜甜圈形状或圆,只要有两条流路,就能够同时进行生物体的附着及回收。

[0121] 图4是表示本实施方式中的回收操作对象35的方法的一个例子的示意图。在290a中,在处于容器25的内底面的固相中培养操作对象35。操作对象35也可以在液体261中培养。例如,操作对象35为粘附细胞。例如,液体也可以为完全培养基。

[0122] 在290a中,泵251向喷嘴49的流路51供给气体,在喷嘴49的端部254形成气泡256。通过使气泡256与操作对象35接触,气体与液体261的气液界面255与操作对象35接触。该情况下,泵251调整气体的供气及吸气,维持所形成的气泡256。由此,能够更容易进行基于气泡256对操作对象35的操作。

[0123] 接着,在290b中,喷嘴用致动器40保持使气泡256与操作对象35接触的状态地使喷嘴49沿着固相的表面移动。在图4中,记载了喷嘴用致动器40使喷嘴49从左向右方向移动的状况,但只要为与固相的表面平行的方向,则并不限定移动喷嘴49的方向。通过喷嘴用致动器40使喷嘴49移动,能够将操作对象35从固相剥离。此时,剥离了的操作对象35附着于气泡256的气液界面255。气泡形成部200控制泵251,调节供给或吸引的气体的压力及/或体积,改变气泡256的大小,由此能够剥离处在所期望的范围内的操作对象35。此外,也可以代替使喷嘴49沿着固相的表面移动,而使载物台移动。

[0124] 接着,在290c中,可以通过泵251吸引处在流路51中的气体来回收附着于气液界面255的操作对象35。像这样,能够使用形成于喷嘴49的气泡256,将操作对象35从固相选择性地剥离并回收。

[0125] 此外,在操作对象35为牢固地粘附于固相的粘附细胞的情况下,也可以在实施图4的方法之前预先松缓粘附细胞的粘附。粘附细胞的粘附松缓能够如后述那样使用公知的方法来进行。

[0126] 在图4中,记载了通过使喷嘴49移动来移动气液界面255而剥离并回收细胞的例子,但气液界面255的移动并不限于上述的例子。例如,也可以在使气泡256与操作对象35接触后,增加气泡256的体积。该情况下,气泡256与固相的接触面扩大,能够将操作对象从固相选择性地剥离并回收。例如,也可以是在使气泡256与操作对象35接触后,喷嘴用致动器40使喷嘴49以接近固相的方式移动。该情况下也是,通过气泡256被按压于固相,气泡256与

固相的接触面扩大,而能够将操作对象从固相选择性地剥离并回收。

[0127] 图5示出了本实施方式中的信息处理装置170的具体结构的一个例子。信息处理装置170具有拍摄控制部171、记录部190、气泡形成部200、流路控制部250、液体控制部260和图像处理部300。

[0128] 拍摄控制部171进行在图1A及图1B中说明的荧光像观察用光源1、物镜6、荧光滤光片、透射像观察用光源10、流路拍摄用相机42、光源45、光源46、相机60及相机70等的控制。例如,若操作对象35的拍摄条件被输入到输入部180,则拍摄控制部171遵照所输入的拍摄条件,进行相机的切换、处于显微镜部50的物镜6的种类的切换、光源的切换、荧光滤光片的种类的切换、载物台的位置及物镜6的高度中的每次拍摄所需的调整。在拍摄控制部171进行了所需的调整后,流路拍摄用相机42、相机60及相机70中的一个或多个相机进行操作对象35或喷嘴49的拍摄,生成操作对象35或喷嘴49的图像。一个或多个相机将所生成的图像的数据向图像处理部300发送。另外,所生成的图像的数据可以被记录于记录部190,以及/或者被输出到输出部160。

[0129] 记录部190可以为存储器、内置硬盘驱动器或外部的记录介质,但并不限于这些。信息处理装置170具有中央运算处理装置(CPU),通过该CPU执行记录部190中所记录的计算机程序来实现信息处理装置170等。

[0130] 气泡形成部200对在流路51中形成的气泡的压力及体积、气体的供给及吸引、喷嘴49的移动以及载物台的移动进行控制。气泡形成部200可以具备喷嘴位置控制部、载物台位置控制部、体积控制部、供气控制部及吸气控制部中的全部或一部分。

[0131] 喷嘴位置控制部控制喷嘴用致动器40,控制喷嘴49的动作、伴随着喷嘴49的动作产生的气泡中的气流以及伴随着喷嘴49的动作产生的气液界面255的移动。另外,喷嘴位置控制部从传感器部48或喷嘴用致动器40收取喷嘴49的位置信息。

[0132] 载物台位置控制部控制样本用致动器41,控制搭载着收纳操作对象35的容器25的载物台的动作、伴随着载物台的动作产生的气泡中的气流以及伴随着载物台的动作产生的气液界面255的移动。另外,载物台位置控制部从传感器部48或样本用致动器41收取载物台及操作对象35的位置信息。

[0133] 体积控制部控制压力生成部47的致动器,通过从注射泵供给气体、或者向注射泵吸气来控制流路51中形成的气泡的压力及/或体积。另外,体积控制部从喷嘴用致动器40、压力生成部47或传感器部48收取气泡的压力及/或体积的信息。

[0134] 另外,在喷嘴49包含供给气体(供气)的气体供给流路以及回收气体(吸气)的气体回收流路的情况下,体积控制部或供气控制部控制与气体供给流路连接的第1泵251a,由此控制向气体供给流路供给的气体的体积。体积控制部或供气控制部从喷嘴用致动器40、压力生成部47或传感器部48收取向气体供给流路供给的气体的量的信息。

[0135] 另外,在喷嘴49包含供给气体(供气)的气体供给流路以及回收气体(吸气)的气体回收流路的情况下,体积控制部或吸气控制部控制与气体回收流路连接的第2泵251b,由此控制从气体回收流路吸引的气体的量(体积)。体积控制部或吸气控制部从喷嘴用致动器40、压力生成部47或传感器部48收取从气体回收流路吸引的气体的量的信息。

[0136] 流路控制部250控制喷嘴49的保管、安装及废弃。流路控制部250从输入部180收取来自操作者的与喷嘴49的安装及废弃相关的操作指示。流路控制部250遵照所收取的指示,

向流路更换部53发送指示,使得从流路更换部53的流路保管部取出喷嘴49并使喷嘴49安装于喷嘴用致动器40,或者拆下安装于喷嘴用致动器40的喷嘴49并将其废弃到流路更换部53的流路废弃部中。

[0137] 液体控制部260控制液体的保管、补充以及废弃。液体控制部260从输入部180收取来自操作者的与液体的补充及废弃相关的操作指示。液体控制部260遵照所收取的指示,向液体保存部54发送指示,使得将液体保存部54的液体保管部中所保管的液体补充到容器25,或者从容器25回收在容器25中收纳的液体并将其废弃到液体保存部54的液体废弃部中。

[0138] 图像处理部300从流路拍摄用相机42、相机60及相机70收取这些相机拍摄到的图像。图像处理部300也可以使用所收取的图像中的多个图像,将它们合成为一张合成图像。例如,图像处理部300可以将相机60拍摄到的荧光像和相机70拍摄到的透射像合成而生成合成图像。图像处理部300将从这些相机收取的图像及/或合成图像记录于记录部190,以及/或者输出到输出部160。

[0139] 图6是本实施方式中的操作生物体的方法的流程的一个例子。成为本实施方式的操作对象35的生物体能够通过进行图6的S100~S680的处理来操作。此外,为便于说明,按顺序说明S100~S680的处理,但这些处理可以是至少一部分并行执行,也可以在不脱离本发明的主旨的范围内替换各步骤来执行。

[0140] 首先,在S100中,样本用致动器41受理成为操作对象35的生物体。例如,在S100中,样本用致动器41将与液体一起收纳了操作对象35的容器25搭载到载物台上。可以为了对操作对象35进行操作,而拆下容器25的盖子。盖子可以通过更换盖子的致动器更换,也可以通过操作者的手更换。在样本用致动器41受理了成为操作对象35的生物体后,信息处理装置170使处理进入S120。

[0141] 接着,在S120中,相机60或相机70对包含操作对象35在内的大范围的观察区域进行拍摄,生成图像。拍摄控制部171将观察方法设定成低倍率的透射像拍摄,向相机70发送指示以拍摄观察区域。拍摄控制部171也可以将观察方法设定成荧光像拍摄,向相机60发送指示以拍摄观察区域。拍摄控制部171也可以经由输入部180从操作者接收拍摄条件的输入。相机60或相机70拍摄观察区域。图像处理部300可以将拍摄到的图像记录于记录部190,以及/或者输出到输出部160。在相机60或相机70拍摄了观察区域后,拍摄控制部171使处理进入S140。

[0142] 接着,在S140中,信息处理装置170经由输入部180从操作者接收与操作对象35及操作种类相关的输入。操作对象35可以为单独的细胞,可以为细胞群落(colony),可以为细胞的细胞质及/或细胞膜,也可以为细胞球,但并不限于这些。操作的种类可以为操作对象35的回收,可以为操作对象35的除去,可以为操作对象35的保持,也可以为操作对象35的压迫,但并不限于这些。

[0143] 图7A是显示于输出部160的、相机60或相机70拍摄观察区域得到的GUI(Graphical User Interface)图像的一个例子。在图7A中,成为操作对象的细胞aaa、bbb及ccc经由输入部180被指定为操作对象35。如图7A所示,设为操作对象35的生物体经由输入部180被任意指定。如图7A所示,也可以对观察区域设置除去区域及/或保护区域,以便在GUI图像中可选择除去区域及/或保护区域。通过设置除去区域,能够降低要回收的细胞以外的细胞被回收

的风险。另外,通过设置保护区域,能够在将处于除去区域的细胞除去时,降低误除去回收细胞的风险。

[0144] 图7B是显示于输出部160的、成为操作对象35的细胞aaa、bbb及ccc的回收目的地以及移动目的地分别被指定为12孔板的A1、A2及A3的GUI图像的一个例子。如图7B所示,移动目的地经由输入部180被任意指定。例如,移动目的地可以为相同的板,可以为不同的板,可以为培养皿,或者可以为微量试管,可以为PCR管,也可以为离心管。

[0145] 图7C是显示于输出部160的、对将成为操作对象35的细胞的ID编号、操作对象35在样本用致动器41上的xy坐标、操作对象35的大小及操作对象35的移动目的地列成一览的表进行显示的GUI图像的一个例子。在图7C所示的表中,示出了将ID编号、xy坐标、大小及移动目的地设为项目的情况,但所显示的项目并不限于这些。像这样,也可以通过经由输入部180指定操作对象35和移动目的地等,图像处理部300将表输出到输出部160。

[0146] 图7D是显示于输出部160的、选择操作对象35的操作种类的GUI画面的一个例子。输入部180从操作者接收想要对操作对象35进行怎样的操作的指示,并将其输入到信息处理装置170。例如,如显示区域111所示那样,对细胞的操作可以为继代,也可以为细胞的保持或移动,但并不限于这些。例如,如显示区域112所示,对细胞的操作也可以为压迫细胞来观察细胞的深部的操作,但并不限于此。在图7D中,关于操作的种类,示出了利用单选按钮来选择的例子,但选择的方法并不限于单选按钮。

[0147] 图7E是显示于输出部160的、选择操作对象35的操作种类的GUI画面的其他一个例子。例如,如显示区域113所示,对细胞的操作的种类也可以利用下拉菜单来选择。例如,如显示区域113、显示区域114及显示区域115所示,操作种类的选择也可以一并使用下拉菜单及单选按钮。

[0148] 输入部180也可以基于图7A到图7E所示的画面,将从操作者输入的指示向信息处理装置170发送。在信息处理装置170接收到指示后,拍摄控制部171使处理进入S160。

[0149] 此外,在S160中,在操作对象35牢固地粘附于固相的粘附细胞的情况下,也可以追加进行预先将粘附细胞的粘附松缓的步骤。该情况下,在受理S140的操作条件的步骤中,信息处理装置170也可以接收关于是否进行松缓粘附的处理的输入。

[0150] 粘附细胞的粘附松缓能够使用公知的方法来进行。例如,粘附细胞的粘附松缓可以通过在除去液体(例如培养基)并利用缓冲液清洗后以粘附松缓溶液处理粘附细胞来进行。例如,粘附松缓溶液可以为蛋白质分解酶溶液,可以为不含金属离子的溶液,也可以为螯合剂溶液。作为一个例子,粘附松缓溶液为胰蛋白酶-EDTA溶液。粘附细胞的粘附松缓可以通过液体控制部260进行,也可以通过操作者的手进行。可以在利用粘附松缓溶液处理了粘附细胞而使粘附力减弱后,进入S160。此外,并不限于粘附细胞的粘附松缓,在通过操作者的手进行了步骤的情况下,可以再次从S100的样本受理的步骤开始。另外,也可以代替基于粘附松缓溶液进行的处理,而使用松缓粘附的基材来减弱粘附力。例如,松缓粘附的基材可以为对温度或光的照射发生反应来松缓粘附的材料。

[0151] 接着,在S160中,信息处理装置170经由输入部180从操作者接收与液体的置换或添加处理相关的输入。例如,在想要调整成为操作对象35的生物体与气泡的附着力的情况下,信息处理装置170可以接收输入以进行液体的置换或添加处理。可以是在信息处理装置170接收到进行液体的置换或添加处理的指示的情况下,信息处理装置170使处理进入

S600。可以是在信息处理装置170接收到不进行液体的置换或添加处理的情况下，信息处理装置170使处理进入S180。

[0152] 在S600中，液体控制部260对收纳有操作对象35的容器25的液体进行置换或者对容器25的液体添加其他液体。在S600中，如图8所示，进行液体的置换或添加处理的步骤包含S610到S630的步骤。

[0153] 首先，在S610中，信息处理装置170经由输入部180从操作者接收与是否除去液体相关的输入。在信息处理装置170接收到指示除去液体的情况下，使处理进入S615。在信息处理装置170接收到指示不除去液体的情况下，使处理进入S620。

[0154] 在S615中，液体控制部260控制液体保存部54，除去液体。例如，液体控制部260向液体保存部54发送指示，使得将在容器25中收纳的液体从容器25以预先设定的量回收并废弃到液体保存部54的液体废弃部中。此时，液体保存部54可以回收并废弃液体全部的量。也可以取而代之，液体保存部54回收并废弃液体的一部分（例如一半的量）。在液体保存部54回收了液体后，液体控制部260使处理进入S620。

[0155] 在S620中，液体控制部260向液体保存部54发送指示，使得向容器25添加附着力调整试剂。附着力调整试剂是调整生物体与气泡的附着力的试剂。例如，附着力调整试剂可以为使液体中的无机盐类的浓度及/或双亲性物质的浓度变化的试剂。作为一个例子，附着力调整试剂可以为含有钙离子或镁离子中的至少一方、或不合其两者的缓冲液，可以为基础培养基，可以为完全培养基，也可以为螯合剂。此时，液体保存部54将液体保存部54的液体保管部中所保管的附着力调整试剂补充到容器25中。

[0156] 此外，在上述的例子中，记载了将附着力调整试剂补充到容器25中的例子，但也可以代替将附着力调整试剂添加到容器25而通过使液体中所含的无机盐或双亲性物质等附着于过滤器等并除去来调整生物体与气泡的附着力。

[0157] 在S630中，信息处理装置170经由输入部180从操作者接收与是否重复进行上述一系列的操作相关的指示。在信息处理装置170接收到指示要重复进行一系列的操作的情况下，信息处理装置170使处理进入S610，液体控制部260向液体保存部54发送指示，使得除去容器25的液体。在信息处理装置170接收到指示不重复进行一系列的操作的情况下，信息处理装置170使处理进入S180。此外，S600的步骤及子步骤也可以通过操作者的手进行，该情况下，可以再次从S100的样本受理的步骤开始。

[0158] 在S180中，喷嘴用致动器40安装喷嘴49。例如，信息处理装置170经由输入部180从操作者接收指示使得喷嘴用致动器40安装喷嘴49。流路控制部250遵照指示，向流路更换部53发送指示，使得从流路更换部53的流路保管部取出喷嘴49，并使喷嘴用致动器40安装喷嘴49。此时，可以根据操作对象35的大小、操作的种类等选择适合的喷嘴49。喷嘴49的选择可以经由输入部180由操作者指定，也可以由流路控制部250自动指定。在喷嘴用致动器40安装了喷嘴49后，流路控制部250使处理进入S200。此外，在喷嘴用致动器40上预先安装有喷嘴49的状态、或者喷嘴用致动器40与喷嘴49一体形成的状态等喷嘴用致动器40无需安装喷嘴49的情况下，也可以省略S180的步骤。

[0159] 接着，在S200中，喷嘴用致动器40移动喷嘴49与操作对象35之间的相对位置。例如，气泡形成部200向喷嘴用致动器40发送使喷嘴49与操作对象35之间的相对位置移动的指示。在S200中，移动相对位置的步骤如图9A所示那样包含S210到S225的步骤，或如图9B所

示那样包含S230到S256的步骤,或如图9C所示那样包含S260到S282的步骤。

[0160] 图9A是基于拍摄喷嘴49的端部254的位置得到的图像使喷嘴49与操作对象35之间的相对位置移动的流程的一个例子。

[0161] 首先,在S210中,气泡形成部200向喷嘴用致动器40发送使喷嘴49向预先设定的位置动作的指示。喷嘴用致动器40可以为控制xyz位置的致动器。在此,z位置可以是铅垂方向(沿着重力的方向,也称为上下方向、z方向)上的位置,x位置可以是与z方向垂直的任意的x方向(也称为纵向)上的位置,y位置可以是与x方向及z方向垂直的y方向(也称为横向)上的位置。

[0162] 关于喷嘴49的位置,可以通过以下来设定z位置,首先将相机60及/或相机70的焦点对准到容器25的底面,然后将相机60及/或相机70的焦点向上方移动任意距离,接着喷嘴用致动器40使喷嘴49的前端对准到相机60及/或相机70的焦点。例如,任意距离可以为形成在喷嘴49的端部254的气泡的半径以下。在喷嘴49的前端与容器25的底面之间的距离为所形成的气泡的半径以下的情况下,由于气泡与底面接触,所以能够使用气泡的界面来操作位于底面的生物体。该情况下,喷嘴49的xy位置能够基于使用相机60及/或相机70拍摄操作对象35得到的图像使用喷嘴用致动器40或样本用致动器41来设定。

[0163] 另外,也可以代替相机60及/或相机70,或者与相机60及/或相机70一起使用流路拍摄用相机42来设定喷嘴49的位置。例如,对于喷嘴49的z位置的调整,可以使用流路拍摄用相机42从喷嘴49的横向拍摄喷嘴49的前端及容器25的底面来设定z位置。而且,也可以通过使用流路拍摄用相机42来从喷嘴49的横向拍摄,确认气泡的形状或流路51的液量等。在喷嘴用致动器40使喷嘴49移动到预先设定的位置后,气泡形成部200使处理进入S215。

[0164] 接着,在S215中,流路拍摄用相机42拍摄喷嘴49的端部254的图像。流路拍摄用相机42将拍摄到的图像向图像处理部300发送。图像处理部300可以将图像记录于记录部190,以及/或者输出到气泡形成部200。

[0165] 接着,在S220中,气泡形成部200基于拍摄到的喷嘴49的端部254的图像,判断喷嘴49的位置是否与预先设定的位置不同。例如,气泡形成部200根据拍摄到的喷嘴49的端部254的图像、和预先设定的设定xyz位置(即初始位置)处的喷嘴49的端部254的图像计算出位置的差异,若差异为阈值以上,则判断成喷嘴49的位置与初始位置不同。

[0166] 在判断成喷嘴49的位置与初始位置不同的情况下,气泡形成部200使处理进入S225,在不是这样的情况下使处理进入S300。

[0167] 在S225中,气泡形成部200决定喷嘴用致动器40的动作量。例如,气泡形成部200为了使喷嘴49向预先设定的xyz位置(即初始位置)动作而向喷嘴用致动器40发送指示,使得决定喷嘴用致动器40的动作量并以决定出的动作量动作。例如,气泡形成部200可以决定与在S220中计算出的差异的大小相应的量的动作量。喷嘴用致动器40收取指示,进入S210。在第二次及其以后的S210中,气泡形成部200向喷嘴用致动器40发送进行与动作量相应的量的动作的指示。例如,气泡形成部200可以向喷嘴用致动器40发送使喷嘴49与操作对象35之间的相对位置以接近的方式移动的指示。此时,喷嘴用致动器40能够使喷嘴49(流路51)与操作对象35之间的相对位置以接近的方式移动。

[0168] 图9B是基于喷嘴用致动器40感知的载荷使喷嘴49与操作对象35之间的相对位置移动的流程的一个例子。

[0169] 首先,在S230中,气泡形成部200向喷嘴用致动器40发送使喷嘴49向预先设定的位置动作的指示。喷嘴用致动器40可以为控制z位置的致动器。该情况下,基于喷嘴用致动器40感知的载荷值、接触或接近信息,控制z位置。喷嘴49可以位于容器25的底面中不存在生物体的区域的上方。在喷嘴用致动器40将喷嘴49移动到预先设定的位置后,气泡形成部200使处理进入S235。

[0170] 接着,在S235中,传感器部48测量喷嘴用致动器40施加的载荷、接触或接近信息,并将测量值向气泡形成部200发送。作为载荷检测的一个例子,若喷嘴49到达容器25的底部,则喷嘴用致动器40感知的载荷会急剧增加。因此,通过测量喷嘴用致动器40感知的载荷的值,气泡形成部200能够判断喷嘴49是否到达了容器25的底部。另外,作为载荷检测的其他一个例子,也可以是在喷嘴用致动器40使喷嘴49向下方向移动的同时,传感器部48感知载荷。此外,也可以代替传感器部48,而将喷嘴用致动器40感知的载荷值向气泡形成部200发送。

[0171] 接着,在S240中,气泡形成部200判断测量出的载荷值是否为设定载荷以下。在测量出的载荷值为设定载荷以下的情况下,气泡形成部200使处理进入S242,在不是这样的情况下使处理进入S245。如上述那样,气泡形成部200计算出所设定的载荷与测量出的载荷的差异,在差异的值为阈值以上的情况下,判断成喷嘴49没有到达容器25的底部。

[0172] 在S242中,气泡形成部200决定喷嘴用致动器40的动作量。例如,气泡形成部200为了使喷嘴49向预先设定的位置动作而向喷嘴用致动器40发送指示,使得决定喷嘴用致动器40的动作量并以决定出的动作量动作。例如,气泡形成部200可以决定与在S240中计算出的差异的大小相应的量的动作量。喷嘴用致动器40收取指示,进入S230。在第二次及其以后的S230中,气泡形成部200向喷嘴用致动器40发送进行与动作量相应的量的动作的指示。

[0173] 在S245中,气泡形成部200设定喷嘴49的初始z位置。例如,气泡形成部200可以在最后的S230之后不移动喷嘴49的z位置而是将其设为初始z位置。取而代之,气泡形成部200也可以使喷嘴49从容器25的底面向z方向移动预先设定的任意距离,并将该位置设为初始z位置。由此喷嘴49的初始z位置位于距底面任意距离的上方。例如,任意距离可以为形成在喷嘴49的端部254的气泡的半径以下。在气泡形成部200设定了喷嘴49的初始z位置后,气泡形成部200使处理进入S250。

[0174] 接着,在S250中,气泡形成部200向喷嘴用致动器40发送使喷嘴49向预先设定的设定xyz位置(即初始位置)动作的指示。喷嘴49的移动可以是在xy平面上移动。该情况下,z位置的控制是基于喷嘴用致动器40感知的载荷值来控制的。另外,喷嘴49的移动也可以除了xy平面上的移动以外,根据需要还包含向z方向移动。在喷嘴用致动器40使喷嘴49移动到设定xyz位置后,气泡形成部200使处理进入S252。

[0175] 接着,在S252中,流路拍摄用相机42拍摄喷嘴49的端部254的图像。流路拍摄用相机42将拍摄到的图像向图像处理部300发送。图像处理部300可以将图像记录于记录部190,以及/或者输出到气泡形成部200。

[0176] 接着,在S254中,气泡形成部200基于拍摄到的喷嘴49的端部254的图像,判断喷嘴49的位置是否与预先设定的位置不同。例如,气泡形成部200根据拍摄到的喷嘴49的端部254的图像、和预先设定的设定xyz位置(即初始位置)处的喷嘴49的端部254的图像计算出位置的差异,若差异为阈值以上,则气泡形成部200判断成喷嘴49的位置与初始位置不同。

[0177] 在判断成喷嘴49的位置与初始位置不同的情况下,气泡形成部200使处理进入S256,在不是这样的情况下使处理进入S300。

[0178] 在S256中,气泡形成部200决定喷嘴用致动器40的动作量。例如,气泡形成部200为了使喷嘴49向预先设定的设定xyz位置(即初始位置)动作而向喷嘴用致动器40发送指示,使得决定喷嘴用致动器40的动作量并以决定出的动作量动作。例如,气泡形成部200可以决定与在S254中计算出的差异的大小相应的量的动作量。喷嘴用致动器40收取指示,气泡形成部200使处理进入S250。在第二次及其以后的S250中,气泡形成部200向喷嘴用致动器40发送进行与动作量相应的量的动作的指示。例如,气泡形成部200可以向喷嘴用致动器40发送使喷嘴49与操作对象35之间的相对位置以接近的方式移动的指示。此时,喷嘴用致动器40能够使喷嘴49(流路51)与操作对象35之间的相对位置以接近的方式移动。

[0179] 图9C是基于形成在喷嘴49的端部254的气泡的内压使喷嘴49与操作对象35之间的相对位置移动的流程的一个例子。

[0180] 首先,在S260中,气泡形成部200以在喷嘴49的端部254形成气泡的方式控制压力生成部47。也可以是在形成气泡之前,气泡形成部200向喷嘴用致动器40发送使喷嘴49的端部254向液体中动作的指示。S260的形成气泡的步骤及子步骤也可以与后述的S300的步骤及子步骤相同。

[0181] 接着,在S262中,气泡形成部200向喷嘴用致动器40发送使喷嘴49向预先设定的位置动作的指示。喷嘴用致动器40可以为控制z位置的致动器。该情况下,基于传感器部48测量的内压的值来控制z位置。喷嘴49也可以位于容器25的底面中不存在生物体的区域的上方。在喷嘴用致动器40将喷嘴49移动到预先设定的位置后,气泡形成部200使处理进入S264。

[0182] 此外,在S262中,也可以基于传感器部48测量的内压的值而由喷嘴49的前端检测液面来控制z位置。体积控制部200以喷嘴的内压成为大气压以上或以下的方式进行维持,若喷嘴49的前端到达液面,则由于通过与液面接触而基于气液界面的变形产生的外力,传感器部48测量的内压的值会发生变化。因此,体积控制部200通过测量气泡的内压的值,能够判断喷嘴49的前端是否到达了液面。由此,即使在没有预先设定使喷嘴49移动的位置的情况下,体积控制部200也能够向喷嘴用致动器40发送将液面设为基准位置的z位置控制的指示,并使喷嘴49的位置移动。

[0183] 接着,在S264中,传感器部48测量所形成的气泡的内压,将测量出的气泡的内压值向气泡形成部200发送。若气泡到达容器25的底部,则气泡形状会由于与底部的相互作用而变形,气泡的内压会急剧变化。因此,气泡形成部200通过测量气泡的内压值,能够判断气泡是否到达了容器25的底部。另外,作为内压测量的其他一个例子,喷嘴用致动器40使喷嘴49向下方向移动,同时,可以是传感器部48测量内压,可以是体积控制部200控制压力,也可以是压力生成部47工作。通过像这样同时动作,能够将底部的检测等高速化,能够将气泡的形成过程中的压力的变化过程设为检测指标。此外,也可以代替传感器部48,由喷嘴用致动器40测量气泡的内压,并将测量出的内压值向气泡形成部200发送。

[0184] 接着,在S266中,气泡形成部200判断测量出的气泡的内压值是否在预先设定的内压范围内。在测量出的内压值在预先设定的内压范围外的情况下,气泡形成部200使处理进入S268,在不是这样的情况下使处理进入S270。如上述那样,气泡形成部200计算出所设定

的内压与测量出的气泡的内压的差值的绝对值,若差异为阈值以上,则气泡形成部200判断成喷嘴49到达容器25的底部。

[0185] 在S268中,气泡形成部200决定喷嘴用致动器40的动作量。例如,气泡形成部200为了使喷嘴49向预先设定的位置动作而向喷嘴用致动器40发送指示,使得决定喷嘴用致动器40的动作量并以决定出的动作量动作。例如,气泡形成部200可以决定与在S266中计算出的差异的大小相应的量的动作量。喷嘴用致动器40收取指示,进入S262。在第二次及其以后的S262中,气泡形成部200向喷嘴用致动器40发送进行与动作量相应的量的动作的指示。

[0186] 在S270中,气泡形成部200以从喷嘴49的端部254除去气泡的方式控制压力生成部47。S270的除去气泡的步骤及子步骤可以与后述的S500的步骤及子步骤相同。

[0187] 接着,在S272中,气泡形成部200设定喷嘴49的初始z位置。S272的步骤可以与S245的步骤相同。在气泡形成部200设定了喷嘴49的初始z位置后,气泡形成部200使处理进入S274。

[0188] 接着,在S274中,气泡形成部200向喷嘴用致动器40发送使喷嘴49向预先设定的设定xyz位置(即初始位置)动作的指示。喷嘴49的移动可以是在xy平面上移动。该情况下,关于z位置的控制,基于喷嘴用致动器40测量的内压的值而控制。另外,关于喷嘴49的移动,在xy平面上的移动以外,也可以根据需要包含向z方向移动。在喷嘴用致动器40将喷嘴49移动到预先设定的设定xyz位置后,气泡形成部200使处理进入S276。

[0189] 接着,在S276中,流路拍摄用相机42拍摄喷嘴49的端部254的图像。流路拍摄用相机42将拍摄到的图像向图像处理部300发送。图像处理部300可以将图像记录于记录部190,以及/或者输出到气泡形成部200。

[0190] 接着,在S280中,气泡形成部200基于拍摄到的喷嘴49的端部254的图像,判断喷嘴49的位置是否与预先设定的位置不同。例如,可以是气泡形成部200根据拍摄到的喷嘴49的端部254的图像、和预先设定的设定xyz位置(即初始位置)处的喷嘴端部254的图像计算出位置的差异,若差异为阈值以上,则气泡形成部200判断成喷嘴49的位置与初始位置不同。

[0191] 在判断成喷嘴49的位置与初始位置不同的情况下,气泡形成部200使处理进入S282,在不是这样的情况下使处理进入S300。

[0192] 在S282中,气泡形成部200决定喷嘴用致动器40的动作量。例如,气泡形成部200为了使喷嘴49向预先设定的设定xyz位置(即初始位置)动作而向喷嘴用致动器40发送指示,使得决定喷嘴用致动器40的动作量并以决定出的动作量动作。例如,气泡形成部200可以决定与在S280中计算出的差异的大小相应的量的动作量。喷嘴用致动器40收取指示,气泡形成部200使处理进入S274。在第二次及其以后的S274中,气泡形成部200向喷嘴用致动器40发送进行与动作量相应的量的动作的指示。例如,气泡形成部200可以向喷嘴用致动器40发送使喷嘴49与操作对象35之间的相对位置以接近的方式移动的指示。此时,喷嘴用致动器40能够使喷嘴49(流路51)与操作对象35之间的相对位置以接近的方式移动。

[0193] 在S300中,气泡形成部200以扩大气液界面255的方式控制压力生成部47。例如,扩大气液界面255可以包含形成气泡。也可以在形成气泡之前,气泡形成部200向喷嘴用致动器40发送使喷嘴49的端部254向液体中动作的指示。在S300中,扩大气液界面255的步骤如图10A所示那样包含S320到S342的步骤,或者如图10B所示那样包含S370到S392的步骤。

[0194] 图10A是基于拍摄喷嘴49的端部254的位置得到的图像将气液界面255扩大的流程

的一个例子。

[0195] 在S320中,气泡形成部200向与流路51连接的压力生成部47发送使流路51的前端的气液界面255扩大(形成气泡)的指示。例如,气泡形成部200向压力生成部47的致动器发送指示,使得压力生成部47以预先设定的距离按压注射泵的柱塞,或者按压注射泵的柱塞直至成为预先设定的压力。其结果为,从注射泵压出的气体被向流路51供给,气体被从端部254放出,由此流路51的前端的气液界面255被扩大(气泡形成)。在气液界面255扩大(气泡形成)后,气泡形成部200使处理进入S330。

[0196] 接着,在S330中,流路拍摄用相机42拍摄形成在喷嘴49的端部254的气泡的图像。流路拍摄用相机42将拍摄到的图像向图像处理部300发送。图像处理部300可以将图像记录于记录部190,以及/或者输出到气泡形成部200。

[0197] 接着,在S340中,气泡形成部200基于拍摄到的气泡的图像来判断所形成的气泡的形状是否与预先设定的气泡的形状不同。气泡形成部200根据所设定的喷嘴49内的内压、喷嘴49的端部254的内径、喷嘴49的润湿性(液体的接触角)、液体的种类以及气体的种类等信息,预测形成在喷嘴49的端部254的气泡的形状。例如,可以是气泡形成部200通过对拍摄到的气泡的图像和从上述信息预测出的气泡的形状进行比较,来判断所形成的气泡的形状与所设定的气泡的形状是否不同。

[0198] 在所形成的气泡的形状与所设定的气泡的形状不同的情况下,气泡形成部200使处理进入S342,在不是这样的情况下进入S400。

[0199] 在S342中,气泡形成部200决定压力生成部47的注射泵的柱塞的动作量。例如,气泡形成部200为了使形成在喷嘴49的前端的气泡以成为预先设定的形状的方式形成,而决定压力生成部47的注射泵的柱塞的动作量(例如将注射泵的柱塞按下的距离或拉起的距离)。气泡形成部200向压力生成部47发送指示,使得以决定出的动作量动作。例如,气泡形成部200可以决定与在S340中计算出的差异的大小相应的量的动作量。

[0200] 动作量可以为压力生成部47的致动器的动作量,或者也可以为施加荷载于注射泵的追加的压力。压力生成部47收取指示,气泡形成部200使处理进入S320。在第二次及其以后的S320中,压力生成部47进行与动作量相应的量的动作。

[0201] 图10B是基于喷嘴49内的内压将气液界面255扩大的流程的一个例子。

[0202] S370的步骤可以与S320的步骤相同。结束S370,气泡形成部200使处理进入S380。

[0203] 接着,在S380中,传感器部48测量喷嘴49内的内压,将测量出的喷嘴49内的内压的值向气泡形成部200发送。此外,也可以代替传感器部48,由喷嘴用致动器40测量喷嘴49内的内压,并将测量出的内压的值向气泡形成部200发送。

[0204] 接着,在S390中,气泡形成部200判断测量出的喷嘴49内的内压的值是否在预先设定的内压的范围内。在测量出的内压的值在所设定的内压的范围外的情况下,气泡形成部200使处理进入S392,在不是这样的情况下使处理进入S400。例如,可以是气泡形成部200计算出预先设定的内压与测量出的喷嘴49内的内压的差异,若差异为阈值以上,则判断成没有达到所设定的内压。

[0205] 在S392中,气泡形成部200为了实现所设定的喷嘴49内的内压,而决定压力生成部47的注射泵的柱塞的动作量(例如将注射泵的柱塞按下的距离或拉起的距离)。气泡形成部200向压力生成部47发送指示,使得以决定出的动作量动作。例如,气泡形成部200可以决定

与在S390中计算出的差异的大小相应的量的动作量。

[0206] 动作量可以为压力生成部47的致动器的动作量,或者也可以为施加荷载于注射泵的追加的压力。压力生成部47收取指示,气泡形成部200使处理进入S370。在第二次及其以后的S370中,压力生成部47进行与动作量相应的量的动作。

[0207] 在S400中,气液界面操作部101对操作对象35执行操作。例如,气泡形成部200基于经由输入部180收取到的指示,向气液界面操作部101发送指示,使得对操作对象35执行操作。在S400中,执行操作的步骤如图11A所示那样包含S410到S460的步骤。例如,操作可以为不需要的细胞的除去、细胞膜及/或细胞膜的回收或移动、细胞的回收、细胞的保持或细胞的压迫。

[0208] 图11A是对操作对象35执行操作的流程的一个例子。在图11A中说明操作对象35为细胞的情况下的例子。此外,操作对象35并不限于细胞,也可以为其他生物体。

[0209] 首先,在S410中,在S140中接收到指示除去不需要的细胞的情况下,信息处理装置170使处理进入S412。在S410中,在S140中接收到指示不除去不需要的细胞的情况下,信息处理装置170使处理进入S420。

[0210] 在S412中,气泡形成部200使细胞附着于所形成的气泡并除去。

[0211] 例如,气泡形成部200向喷嘴用致动器40发送指示,使得喷嘴49的位置向设为目标的细胞所存在的位置沿xyz方向移动。可以是在喷嘴用致动器40使喷嘴49向设为目标的位置移动后,气泡形成部200使喷嘴49及/或载物台移动,使气泡的气液界面255与细胞接触。

[0212] 作为一个例子,喷嘴用致动器40或样本用致动器41从相机60或相机70拍摄设为目标的细胞得到的图像确定设为目标的细胞所存在的位置,并以使喷嘴49的中心与设为目标的位置吻合的方式移动。可以是在使细胞与该气泡的气液界面255接触后,喷嘴用致动器40如图4的290a到290c所示那样将设为目标的细胞回收到流路51,液体保存部54将这些细胞废弃到液体保存部54的液体废弃部中。

[0213] 另外,作为其他一个例子,也可以是气泡形成部200通过以在S300的步骤及子步骤中形成预先确定的大小的气液界面255、并扩大气液界面255的方式进行控制来使细胞附着于气液界面255并剥离。在液体控制部260除去了不需要的细胞后,气泡形成部200使处理进入S500。

[0214] 在S420中,在S140中接收到指示回收细胞质及/或细胞膜的情况下,气泡形成部200使处理进入S422,在不是这样的情况下,使处理进入S430。

[0215] 在S422中,气泡形成部200使用所形成的气泡,将细胞质及/或细胞膜分离,并使它们附着于该气泡而回收。例如,气泡形成部200控制压力生成部47使气泡形成在流路51的前端,并使设为目标的细胞附着于该气泡。接着,气泡形成部200利用气泡压迫细胞而仅将细胞质及/或细胞膜部分分离,并使其附着于气泡。例如,气泡形成部200控制压力生成部47使气泡的内压上升,或使气泡扩大,或者控制喷嘴用致动器40使喷嘴49朝向细胞移动,将气泡按压于细胞,由此压迫细胞。然后,气泡形成部200将因压迫而向细胞的外侧鼓出的细胞的一部分以利用气液界面从细胞分离的方式移动,由此将细胞质及/或细胞膜部分从细胞分离。由此,气泡形成部200控制喷嘴用致动器40或压力生成部47,切下操作对象35中的所需的细胞质及/或细胞膜。

[0216] 例如,气泡形成部200可以向喷嘴用致动器40发送指示,使得喷嘴49从初始位置向

设为目标的细胞所存在的位置沿xyz方向移动。也可以是在喷嘴用致动器40使喷嘴49向设为目标的位置移动后,气泡形成部200利用喷嘴用致动器40或样本用致动器41使喷嘴49及/或载物台移动,使该气泡的气液界面255和细胞接触。作为一个例子,气泡形成部200从相机60或相机70拍摄设为目标的细胞得到的图像确定设为目标的细胞所存在的位置,并使喷嘴49的中心与设为目标的位置吻合的方式控制喷嘴用致动器40,移动喷嘴49。在此,对于确定设为目标的细胞所存在的位置,也可以由操作者进行。该情况下,气泡形成部200可以从输入部180收取基于操作者对设为目标的细胞所存在的位置的输入,从而确定位置。

[0217] 已知在细胞膜中,由于构成膜成分的脂质的组成不同,而存在示出相对柔软的物性的部分和示出相对坚硬的物性的部分。气泡形成部200控制喷嘴用致动器40或压力生成部47,利用气泡压迫细胞。在此,基于气泡对细胞的压迫可以通过气泡形成部200以在S300的步骤及子步骤中形成预先确定的大小的气液界面255并扩大气液界面255的方式进行控制来使细胞附着于气液界面255并压迫。接着,可以利用细胞膜的示出相对柔软的物性的部分向外侧鼓出来使用气液界面255使鼓出的部分附着,并向从细胞远离的方向移动,由此将细胞膜分离,且将细胞膜保持附着于气液界面255的状态而回收到流路51。另外,在像这样切下细胞膜时,由于细胞膜通过被从内侧向细胞质按压而鼓出,所以分离出的细胞膜在内侧含有细胞质成分,也能够将细胞质成分回收到流路51。在喷嘴用致动器40分离出所需的细胞质及/或细胞膜部分后,气泡形成部200使处理进入S434。

[0218] 图11B示出了通过本实施方式从细胞回收细胞质及细胞膜的状况。气泡形成部200控制压力生成部47及喷嘴用致动器40,由此,为了使被培养在容器25的固相上的HeLa细胞(人宫颈部癌细胞)与气泡的气液界面255接触,而使细胞与喷嘴49的相对位置接近(802a)。接着,通过气泡形成部200以将气液界面255按压于细胞的方式进行控制,从而压迫细胞(802b)。此时,观察到由于压迫而细胞膜的柔软的部分向外侧鼓出的状况(802b的箭头)。接着,对于该鼓出的部分,通过向从细胞远离的方向移动气液界面255,将处于鼓出的部分的细胞质及细胞膜分离(802c的箭头)。最后,使分离出的细胞质及细胞膜附着于气液界面255并回收(802d)。此外,在进行图11B的动作的情况下,可以通过扩大气液界面255来进行动作,可以通过移动喷嘴49来进行动作,也可以通过移动载物台来进行动作。

[0219] 接着,在S434中,气泡形成部200判断在S140中接收到的指示是否包含连续回收操作对象35的细胞质及/或细胞膜。气泡形成部200在判断为肯定的情况下,使处理进入S435,在判断为否定的情况下,进入S500。

[0220] 在S435中,气泡形成部200以除去形成在喷嘴49的端部254的气泡的方式控制压力生成部47。在此,在除去气泡时,也可以同时进行操作对象35的回收。例如,操作对象35可以被回收到存在于流路51内的液体中。S435的除去气泡的步骤及子步骤可以与S500的步骤及子步骤相同,其详情将在后叙述。

[0221] 接着,在S436中,气泡形成部200为了在喷嘴49的端部254形成新的气泡,而以进行气体的吸引的方式控制压力生成部47及喷嘴用致动器40。气泡形成部200向喷嘴用致动器40发送指示,使得从液体取出喷嘴49。也可以是在喷嘴用致动器40从液体取出喷嘴49后,压力生成部47拉起注射泵的柱塞,以吸引所需量的气体。

[0222] 接着,在S437中,气泡形成部200以在喷嘴49的端部254形成新的气泡的方式控制压力生成部47。对于S437的步骤及子步骤,可以适用既已说明的S300的内容。在压力生成部

47在喷嘴49的端部254形成了气泡后,气泡形成部200使处理进入S420的步骤。

[0223] 在S430中,气泡形成部200判断是否在S140中接收到指示回收细胞。气泡形成部200在判断为肯定的情况下,进入S432,在判断为否定的情况下,气泡形成部200使处理进入S440。

[0224] 在S432中,气泡形成部200控制压力生成部47形成气泡,使细胞附着于该气泡。气泡形成部200也可以根据需要将附着于气泡的细胞从固相剥离。

[0225] 例如,气泡形成部200向喷嘴用致动器40发送指示,使得喷嘴49从初始位置向设为目标的细胞所存在的位置沿xyz方向移动。在喷嘴用致动器40使喷嘴49向设为目标的位置移动后,气泡形成部200控制压力生成部47使气体向流路51供给,在流路51的前端形成气泡。接着,气泡形成部200可以控制喷嘴用致动器40或样本用致动器41,使喷嘴49或载物台移动,使气泡的气液界面255与细胞接触。

[0226] 作为一个例子,喷嘴用致动器40或样本用致动器41从相机60或相机70拍摄设为目标的细胞得到的图像确定设为目标的细胞所存在的位置,并以使喷嘴49的中心与设为目标的位置吻合的方式移动。在喷嘴用致动器40或样本用致动器41使喷嘴49向设为目标的位置移动后,气泡形成部200控制压力生成部47使气体向流路51供给,在流路51的前端形成气泡。接着,气泡形成部200可以利用喷嘴用致动器40或样本用致动器41使喷嘴49及/或载物台移动,使气泡的气液界面255与细胞接触。例如,可以是在使细胞与该气泡的气液界面255接触后,喷嘴用致动器40通过使气液界面255移动等而根据需要将细胞剥离。

[0227] 在气泡形成部200控制压力生成部47形成气泡、且使细胞附着于该气泡后,气泡形成部200使处理进入S434。对于S434及其以后的步骤,可以适用既已说明的内容。此外,该情况下,在S434的步骤中,连续回收的部分并不仅限于细胞质或细胞,也可以为细胞质及细胞双方。

[0228] 图11C示出了通过本实施方式将株化细胞附着于气泡并剥离的状况。气泡形成部200控制压力生成部47及喷嘴用致动器40(或代替喷嘴用致动器40而为样本用致动器41),由此,为了使培养在容器25的固相上的HeLa细胞与气泡的气液界面255接触而使细胞与喷嘴49的相对位置接近(804a)。接着,细胞与气泡的气液界面255接触(804b)。接着,喷嘴用致动器40使气液界面255移动(804c),使细胞附着于气液界面255并剥离(804d)。此外,在进行图11C的动作的情况下,可以通过扩大气液界面255来进行动作,可以通过移动喷嘴49来进行动作,也可以通过移动载物台来进行动作。

[0229] 图11D示出了重复执行S430→S432→S434→S435→S436→S437的情况下的示意图。在连续地回收细胞质及/或细胞膜的情况下,以及连续地回收细胞的情况下,可以如图11D的示意图所示那样进行。在810a中,在喷嘴用致动器40将喷嘴49放入到液体中之后,气泡形成部200通过控制压力生成部47向注射泵(未图示)供气而在喷嘴49的端部254形成气泡。接着,使粘附在容器25的底面的细胞附着于该气泡的气液界面255并剥离,且通过使注射泵吸引气体而回收到流路51。接着,在810b中,喷嘴用致动器40从液体拉起喷嘴49,注射泵向流路51吸引气体(例如空气)。接着,在810c中,在喷嘴用致动器40将喷嘴49放入到液体中之后,注射泵通过向喷嘴49的端部254供气而形成新的气泡,通过使粘附在容器25的底面的细胞附着于该气泡的气液界面255而进行回收。像这样,气泡形成部200能够通过控制压力生成部47及喷嘴用致动器40,经由气体将细胞以两个细胞(群落)不会混在一起的方式连

续地回收到流路51内。实际上也示出了利用该方法将两个细胞(群落)以中间隔着空气的方式回收的照片。此外,在图11D中,以移动喷嘴49的情况为例进行了说明,但也可以代替移动喷嘴49而移动载物台来进行图11D的动作。

[0230] 图11E示出了通过本实施方式回收株化细胞并对回收的株化细胞进行了培养的继代的状况。气泡形成部200控制压力生成部47及喷嘴用致动器40,由此使用气泡的气液界面255将作为株化细胞的HeLa细胞(人宫颈部癌细胞,820a)、HT29细胞(人大肠癌细胞,820b)及KatoIII细胞(人胃印戒细胞癌细胞,820c)从容器25的固相附着、剥离及回收,放出到其他的容器中的培养基中并培养1.5天(820a及820b)以及两天(820c)。确认到无论哪个细胞在继代后细胞均增殖。也就是说,根据本实施方式,即使使用气泡的气液界面255剥离株化细胞,也能够不给细胞的生存性造成损害而使细胞增殖。此外,在进行图11E的动作的情况下,可以通过移动喷嘴49来进行动作,也可以通过移动载物台来进行动作。

[0231] 图11F示出了通过本实施方式回收iPS细胞、并将回收的iPS细胞继代的状况。气泡形成部200控制压力生成部47及喷嘴用致动器40,由此使用气泡的气液界面255将培养出的iPS细胞的菌落从容器25的固相附着、剥离及回收,放出到其他的容器中的液体培养基中并在培养了四天后观察透射像。另外,作为比较例,使用了通过通常的细胞继代方法(mechanical passage)将iPS细胞继代的例子。其结果为,在本实施方式的iPS细胞(830a)及比较例的iPS细胞(830b)之间,未能看到形态学上的差异。另外,在培养了十天后,对本实施方式及比较例的iPS细胞进行了碱性磷酸酶染色。而且,在进行了三次本实施方式及比较例的iPS细胞的继代并培养三十天后,对本实施方式及比较例的iPS细胞进行碱性磷酸酶染色。其结果为,在本实施方式的iPS细胞(培养了十天的细胞为831a,培养了三十天的细胞为832a)与比较例的iPS细胞(培养了十天的细胞为831b,培养了三十天的细胞为832b)之间,未能看到染色性的差异。已知在未分化而维持着自我复制功能的iPS细胞中会大量发现碱性磷酸酶。也就是说,根据本实施方式,即使使用气液界面255剥离回收iPS细胞,也不会给未分化能力的维持性造成影响,能够使iPS细胞原样维持未分化的状态而增殖。此外,在进行图11F的动作的情况下,可以通过移动喷嘴49来进行动作,也可以通过移动载物台来进行动作。

[0232] 图11G示出了通过本实施方式回收株化细胞并对回收到的细胞进行了解析的状况。使用气泡的气液界面255将作为株化细胞的HeLa细胞从容器25的固相剥离回收。气泡形成部200控制压力生成部47及喷嘴用致动器40,由此针对HeLa细胞从固相选择一个细胞、四个细胞及八个细胞并使用气泡的气液界面255剥离,分别将这些细胞与7.5nL的液体培养基一起回收(835a)。接着,将回收到的HeLa细胞放出到12.5 μ L的细胞溶解试剂中,将细胞溶解(835b)。在溶解了HeLa细胞的细胞溶解液中,从 β -肌动蛋白的mRNA合成cDNA,并进行PCR反应(835c)。其结果为,能够检测出与回收到的细胞数大致成正比的cDNA的量。也就是说,根据本实施方式,能够使用气液界面255针对细胞回收一个细胞或任意的细胞数并进行分子生物学解析。此外,在进行图11G的动作的情况下,可以通过移动喷嘴49来进行动作,也可以通过移动载物台来进行动作。

[0233] 接着,在S440中,气泡形成部200判断在S140中是否接收到指示保持及拍摄细胞。气泡形成部200在判断为肯定的情况下,使处理进入S442,在判断为否定的情况下,使处理进入S450。

[0234] 在S442中,气泡形成部200以使细胞附着于所形成的气泡、并保持所附着的细胞的方式进行控制。例如,气泡形成部200向喷嘴用致动器40发送指示,使得喷嘴49从初始位置向设为目标的细胞所存在的位置沿xyz方向移动。在喷嘴用致动器40使喷嘴49向设为目标的位置移动后,气泡形成部200控制压力生成部47使气体向流路51供给,在流路51的前端形成气泡。气泡形成部200可以利用喷嘴用致动器40或样本用致动器41使喷嘴49及/或载物台移动,使该气泡的气液界面255与细胞接触。作为一个例子,喷嘴用致动器40或样本用致动器41从相机60或相机70拍摄设为目标的细胞得到的图像确定设为目标的细胞所存在的位置,并以使喷嘴49的中心与设为目标的位置吻合的方式移动。在使细胞与该气泡的气液界面255接触后,气泡形成部200使处理进入S444。

[0235] 在此,确定设为目标的细胞所存在的位置也可以由操作者进行。该情况下,气泡形成部200可以从输入部180收取基于操作者对设为目标的细胞所存在的位置的输入,从而确定位置。另外,在上述例子中,记载了使气泡的前端面与细胞接触的情况,但气泡与细胞的接触也可以通过使气泡的侧面与细胞接触来进行。该情况下,喷嘴用致动器40或样本用致动器41可以以使喷嘴49的中心与设为目标的细胞附近吻合的方式移动。另外,例如也可以是在使细胞与该气泡的气液界面255接触后,喷嘴用致动器40通过使气液界面255移动等,根据需要剥离细胞。

[0236] 接着,在S444中,拍摄控制部171向相机60或相机70发送指示,对保持于气泡的细胞进行拍摄。相机60或相机70对图像进行拍摄,并将图像向图像处理部300发送。图像处理部300可以将图像记录于记录部190,以及/或者输出到气泡形成部200。

[0237] 在相机60或相机70对所保持的细胞进行了拍摄后,气泡形成部200使处理进入S500。

[0238] 图11H是表示将株化细胞保持于气泡的气液界面255并进行观察的状况的示意图。浮游细胞或粘附得弱的细胞由于会因细微的振动等在培养溶液中自由地移动,所以难以直接使用显微镜等进行观察。在840a中,气泡形成部200通过控制喷嘴用致动器40,将喷嘴49的端部254放入到培养浮游细胞(操作对象35)的容器25中的液体培养基中。接着,通过压力生成部47向流路51供给气体而在喷嘴49的前端形成气泡,形成气液界面255。气泡形成部200通过控制喷嘴用致动器40或压力生成部47,使成为操作对象35的浮游细胞附着于所形成的气液界面255。接着,在840b中,压力生成部47控制气泡的内压,将细胞暂时保持于该气泡的气液界面255。接着,在840c中,通过压力生成部47从流路51吸引气体而使气泡缩小。在该状态下被保持的细胞能够使用显微镜等进行观察。或者,也可以是压力生成部47不使气泡缩小地保持细胞并使用显微镜等观察被保持的细胞。像这样,根据本实施方式,通过将细胞保持于气泡的气液界面255,能够不使细胞移动地进行观察。

[0239] 另外,在分散于容器25的固相的粘附细胞的情况下,为了利用显微镜等进行观察而需要移动载物台以更广的视野进行观察。在842a中,通过气泡形成部200控制喷嘴用致动器40,将喷嘴49的端部254放入到培养粘附细胞(操作对象35)的容器25的液体培养基中。接着,通过压力生成部47向流路51供给气体而在喷嘴49的前端形成气泡,形成气液界面255。接着,气泡形成部200控制喷嘴用致动器40或压力生成部47,由此控制气液界面255,使细胞附着于气液界面255并剥离。接着,在842b中,压力生成部47将细胞暂时保持于该气泡的气液界面255。接着,在842c中,通过压力生成部47从流路51吸引气体而使气泡缩小。关于在这

样的状态下被保持的细胞,由于细胞存在于相同的z位置的平面的狭窄范围内而能够使用显微镜等同时观察。像这样,根据本实施方式,通过将细胞保持于气泡的气液界面,能够减小应观察的视野。

[0240] 作为这样的观察手法的一个例子,使作为浮游细胞的KatoIII细胞分散于固相,且使一部分细胞附着于气液界面255(844a)。然后,气泡形成部200经由压力生成部47控制气泡的内压,由此一边缩小气泡一边将细胞保持于气液界面255,若将焦点对准所保持的细胞,则周围的细胞从焦点脱离(844b)。此时,若移动载物台,则虽然周围的细胞会移动,但保持于气液界面255的细胞不会移动,因此容易利用显微镜观察所保持的细胞(844c)。

[0241] 在S450中,气泡形成部200判断在S140中是否接收到指示压迫及拍摄细胞。气泡形成部200在判断为肯定的情况下,进入S452,在判断为否定的情况下,使处理进入S460。

[0242] 在S452中,气泡形成部200控制压力生成部47及喷嘴用致动器40,使用气泡压迫细胞。例如,气泡形成部200控制压力生成部47使气泡形成在流路51的前端,并使该气泡与成为操作对象35的细胞接触。此外,在进行图11H的动作的情况下,可以通过移动喷嘴49来进行动作,也可以通过移动载物台来进行动作。

[0243] 作为一个例子,气泡形成部200向喷嘴用致动器40发送指示,使得喷嘴49从初始位置向设为目标的细胞所存在的位置沿xyz方向移动。作为一个例子,气泡形成部200从相机60或相机70拍摄设为目标的细胞得到的图像确定设为目标的细胞所存在的位置,并使喷嘴49的中心与设为目标的位置吻合的方式控制喷嘴用致动器40,移动喷嘴49。

[0244] 在此,确定设为目标的细胞所存在的位置也可以由操作者进行。该情况下,气泡形成部200可以从输入部180收取基于操作者对设为目标的细胞所存在的位置的输入,从而确定位置。另外,气泡与细胞的接触可以通过使气泡的前端面与细胞接触来进行,也可以通过使气泡的侧面与细胞接触来进行。在使气泡的前端面与细胞接触的情况下,喷嘴用致动器40或样本用致动器41也可以使喷嘴49的中心与设为目标的细胞的正上方吻合的方式移动。在使气泡的侧面与细胞接触的情况下,喷嘴用致动器40或样本用致动器41可以使喷嘴49的中心与设为目标的细胞附近吻合的方式移动,该情况下,能够在细胞的横向形成气泡,并移动喷嘴49从横向逐渐压迫细胞。

[0245] 接着,在喷嘴用致动器40使喷嘴49向设为目标的位置移动后,气泡形成部200控制压力生成部47向流路51供给气体,在设为目标的位置处使气泡形成在流路51的前端。气泡形成部200也可以利用喷嘴用致动器40或样本用致动器41使喷嘴49及/或载物台移动,从而使该气泡的气液界面255和细胞接触。在将喷嘴49的位置固定的情况下,可以通过移动载物台来使气液界面255与细胞接触。也可以通过气泡形成部200经由压力生成部47以扩大气液界面255的方式进行控制,使细胞与气液界面255接触。

[0246] 作为一个例子,气泡形成部200以预先设定的动作量使压力生成部47的注射泵的柱塞动作,在形成预先设定的体积的气泡之后,利用喷嘴用致动器40或样本用致动器41使喷嘴49及/或载物台移动,以使得该喷嘴49位于气泡压迫细胞的位置。接着,气泡形成部200可以通过控制压力生成部47使形成在流路51的前端的气泡扩大,或者控制喷嘴用致动器40使喷嘴49朝向细胞移动将气泡按压于细胞,从而压迫细胞。

[0247] 另外,作为一个例子,也可以是气泡形成部200通过在使喷嘴49移动到细胞的极近处后,控制压力生成部47,使预先设定的体积的气泡形成在流路51的前端来压迫细胞。

[0248] 接着,在S454中,拍摄控制部171向相机60或相机70发送指示,以拍摄压迫的细胞。相机60或相机70拍摄图像,并将图像向图像处理部300发送。图像处理部300可以将图像记录于记录部190,以及/或者输出到输出部160。

[0249] 另外,也可以取而代之/在此基础上,传感器部48或喷嘴用致动器40测量气泡压迫细胞的压力,将测量出的压力的值向气泡形成部200发送。相机60或相机70也可以在气泡形成部200使压迫细胞的压力变化的同时,反复进行图像拍摄。压迫细胞的压力能够通过气泡形成部200控制压力生成部47使气泡的内压及/或体积变化而变化。

[0250] 作为一个例子,可以是气泡形成部200在使喷嘴49移动到细胞的极近处后,控制压力生成部47,在流路51的前端形成气泡,使气泡的内压及/或体积变化,保持压迫细胞的压力或使该压力变化,同时压迫细胞整体或细胞的各种各样的部位。预想到根据细胞膜或细胞内的细胞器的组成和分布,细胞的各种各样的部位的硬度不同。像这样,能够将基于气泡压迫时的压力及/或观察像设为指标来对细胞中的细胞膜或细胞内的细胞器的组成和分布进行分析。通过压迫细胞,细胞的厚度变薄,能够清晰地观察处在细胞的深部的构造物,通过横向扩大而接近的构造分开,能够各自分离观察。通过一边压迫细胞一边进行观察,能够得到与施加于细胞的力和细胞内外的形态变化量相关的信息,从而能够对与细胞的力学相关的信息进行解析。在相机60或相机70对压迫的细胞进行了拍摄后,气泡形成部200使处理进入S500。

[0251] 图11I示出了通过本实施方式使用气泡压迫株化细胞、并观察细胞的深部的状况。通过将从活着的状态的HT29细胞形成的细胞球(850a)的核和细胞质染色,并使用气泡进行压迫,能够观察核等处处在细胞的深部的构造(850b)。尤其是若以具有厚度的中心部分进行比较,则虽然在压迫前的850a中在中心部分处看不到核,但在压迫而观察的850b中在中心部分处能够确认到核。以往,为了观察处在细胞的深部的构造,而以福尔马林或甲醇等固定细胞,并将细胞薄薄地切片来进行观察,或者通过使用专门用于深部观察的特殊的显微镜来进行观察。根据本实施方式,能够在保持活着的状态下不使用特殊的显微镜地对处在细胞的深部的构造进行深部观察。而且,虽然在压迫前的细胞球(850a)中核彼此密接而难以识别每个核,但在压迫而进行了观察的细胞球(850b)中细胞球沿纵横方向扩大,从而核彼此产生了足够的间隔,能够独立地识别核。以往,为了独立地识别细胞内部的接近的两个以上的细胞器,研究开发出对光学系统和荧光标识方法下了工夫的显微系统,被称为超分辨显微镜。在这些显微镜技术下虽然分辨率上升,但观察视野变窄,拍摄时间延长。根据本实施方式,能够在保持活着的状态下不使用特殊的显微镜,保持维持着观察视野的状态下以短时间的拍摄时间独立地识别处在细胞内部的接近的两个以上的细胞器。另外,也能够根据压迫的细胞的观察像和力学信息再现原本的细胞的立体构造。

[0252] 在S460中,气泡形成部200以对操作对象35进行在S140中接收到的指示中的S410~S450以外的所需操作的方式控制气液界面操作部101。例如,操作可以为细胞的粘附性的评价和细胞的分化诱导等,但这些将在后叙述。结束S460,气泡形成部200使处理进入S500。

[0253] 在S500中,气泡形成部200以缩小气液界面255的方式控制压力生成部47。缩小气液界面255可以包含除去气泡。在此,在缩小或除去气泡时,也可以同时进行操作对象35的回收。在S500中,缩小气液界面255的步骤如图12A所示那样包含S510到S544的步骤,或者如图12B所示那样包含S560到S594的步骤。

[0254] 图12A是基于拍摄喷嘴49的端部254的位置得到的图像将气液界面255缩小的流程的一个例子。

[0255] 在S510中,气泡形成部200控制压力生成部47对流路51进行吸引动作,从流路51的前端取入气液界面255。此时液体也同时被取入。取入的液体也可以用于将操作对象35从气液界面255脱离。取入的液体可以为收纳在容器25中的液体等(例如培养基),也可以为保管在液体保存部54中的其他液体。

[0256] 例如,气泡形成部200向压力生成部47的致动器发送指示,使得压力生成部47以预先设定的距离拉起注射泵的柱塞,或者拉起注射泵的柱塞直至成为预先设定的压力。接收到来自气泡形成部200内的体积控制部或吸气控制部的指示之后,压力生成部47吸引气体。其结果为,气液界面255缩小(气泡被除去),气液界面255被取入到流路51中。在气液界面255缩小(气泡被除去)后,气泡形成部200使处理进入S520。

[0257] 接着,在S520中,流路拍摄用相机42拍摄喷嘴49的端部254的图像,并将图像向图像处理部300发送。图像处理部300可以将图像记录于记录部190,以及/或者输出到气泡形成部200。

[0258] 接着,在S530中,气泡形成部200基于拍摄到的喷嘴49的端部254的图像,判断流路51所取入的气液界面255的位置是否与对气泡形成部200预先设定的位置不同。气泡形成部200在位置不同的情况下,使处理进入S532,在不是这样的情况下使处理进入S540。例如,可以是气泡形成部200计算出基于拍摄到的喷嘴49的端部254的图像计算出的气液界面255的位置与预先设定的位置的差异,若差异为阈值以上,则气泡形成部200判断成流路51所取入的气液界面255的位置与所设定的位置不同。

[0259] 在S532中,气泡形成部200决定压力生成部47的注射泵的柱塞的动作量。例如,气泡形成部200为了将气液界面255取入至预先设定的气液界面255的位置,而决定压力生成部47的注射泵的柱塞的动作量(例如将注射泵的柱塞按下的距离或拉起的距离)。气泡形成部200向压力生成部47发送指示,使得以决定出的动作量动作。例如,气泡形成部200可以决定与在S530中计算出的差异的大小相应的量的动作量。

[0260] 动作量可以为压力生成部47的致动器的动作量,或者也可以为施加荷载于注射泵的追加的压力。压力生成部47接收指示,气泡形成部200使处理进入S510。在第二次及其以后的S510中,压力生成部47进行与动作量相应的量的动作。

[0261] 在S540中,在S140中接收到的指示包含将细胞从界面脱离的情况下(例如细胞回收),气泡形成部200使处理进入S542,在不是这样的情况下,气泡形成部200使处理进入S640。

[0262] 在S542中,气泡形成部200向喷嘴用致动器40发送指示,以从液体取出喷嘴49。通过喷嘴用致动器40以预先设定的距离使喷嘴49向上方移动,从液体取出喷嘴49,之后,气泡形成部200使处理进入S544。

[0263] 接着,在S544中,气泡形成部200以使流路51内的气体与液体的气液界面255高速移动的方式控制压力生成部47。由此,附着于气液界面255的细胞从气液界面255脱离,移动到液体中。例如,气泡形成部200通过利用压力生成部47使注射泵的柱塞的往复动作急速进行,在流路51内反复供气和吸气而使气液界面255高速移动。另外,也可以是在此基础上/取而代之,气泡形成部200利用喷嘴用致动器40使喷嘴49沿上下方向($\pm z$ 方向)及/或纵横方

向(±xy方向)高速往复运动,从而使流路51内的气液界面255高速移动。

[0264] 气泡形成部200可以在该场合下(进行了S542的场合)进行气液界面255的高速移动,也可以利用喷嘴用致动器40使喷嘴49放入到指定的移动目的地的液体中之后进行。气泡形成部200通过根据从传感器部48收取到的喷嘴49内的内压等的信息,控制液体的移动速度等,从而能够使附着于气液界面255的细胞从气液界面255恰当地脱离。另外,气泡形成部200也可以通过对喷嘴49内形成电磁场,使气液界面255振动。

[0265] 而且,气泡形成部200也可以以通过使气泡与过滤器接触而使细胞从气液界面255脱离的方式进行控制。气泡形成部200也可以通过控制液体保存部54,并添加使界面的自由能降低那样的液体,从而使细胞从气液界面255脱离。除此以外,气泡形成部200也可以控制喷嘴用致动器40及压力生成部47在指定的移动目的地使气泡形成在喷嘴49的前端,并通过将细胞擦到所指定的移动目的地的容器25的底面而使其脱离。另外,气泡形成部200也可以通过控制压力生成部47使气泡的内压上升来推出细胞而使其脱离。另外,也可以通过将移动目的地的液体设为界面自由能低那样的液体,使细胞从气液界面255脱离。在使细胞从界面脱离后,气泡形成部200使处理进入S640。

[0266] 图12B是基于喷嘴49内的内压缩小气液界面255的流程的一个例子。

[0267] 在S560中,气泡形成部200控制压力生成部47使流路51进行吸引动作,从流路51的前端取入气液界面255。S560的步骤也可以与S510的步骤相同。接着,气泡形成部200使处理进入S570。

[0268] 接着,在S570中,传感器部48测量喷嘴49内的内压,将测量出的喷嘴49内的内压的值向气泡形成部200发送。此外,也可以代替传感器部48,由喷嘴用致动器40测量喷嘴49内的内压,并将测量出的内压的值向气泡形成部200发送。

[0269] 接着,在S580中,气泡形成部200判断测量出的喷嘴49内的内压的值是否在预先设定的内压的范围内。气泡形成部200在测量出的内压的值为预先设定的内压的范围外的情况下使处理进入S582,在不是这样的情况下使处理进入S590。例如,气泡形成部200可以计算出预先设定的内压与测量出的喷嘴49内的内压的差异,若差异为阈值以上,则判断成没有达到所设定的内压。

[0270] 在S582中,气泡形成部200为了实现所设定的喷嘴49内的内压,而决定压力生成部47的注射泵的柱塞的动作量(例如将注射泵的柱塞按下的距离或拉起的距离)。气泡形成部200向压力生成部47发送指示,使得以决定出的动作量动作。例如,气泡形成部200可以决定与在S580中计算出的差异的大小相应的量的动作量。

[0271] 动作量可以为压力生成部47的致动器的动作量,或者也可以为施加荷载于注射泵的追加的压力。压力生成部47接收指示,气泡形成部200使处理进入S560。在第二次及其以后的S560中,压力生成部47进行与动作量相应的量的动作。

[0272] 在S590中,在S140中接收到的指示包含将细胞从气液界面255脱离的情况(例如细胞回收)下,气泡形成部200使处理进入S592。S590到S594的步骤可以与S540到S544的步骤相同。结束S594,气泡形成部200使处理进入S640。在S140中接收到的指示不包含将细胞从气液界面255脱离的情况下,气泡形成部200使处理进入S640。

[0273] 接着,在S640中,信息处理装置170经由输入部180,从操作者接收与操作对象35的放出相关的输入。在信息处理装置170接收到指示进行操作对象35的放出的情况下,信息处

理装置170使处理进入S645,在不是这样的情况下使处理进入S650。

[0274] 在S645中,气泡形成部200可以向喷嘴用致动器40发送与回收到的操作对象35的移动目的地相关的指示。例如,操作对象35的移动目的地可以如图7B所示那样由操作者利用GUI的显示区域指定。喷嘴用致动器40也可以将包含附着于气液界面255或从气液界面255脱离的操作对象35的喷嘴49浸到移动目的地的液体中而放出到移动目的地的液体中。在喷嘴用致动器40将回收到的细胞放出到移动目的地的液体中之后,气泡形成部200使处理进入S650。此外,可以使用显微镜部50观察放出到移动目的地的液体中的细胞。

[0275] 在S650中,在存在其他操作对象35的情况下,气泡形成部200使处理进入S660。在S650中,在不存在其他操作对象35的情况下,气泡形成部200使处理进入S680。

[0276] 在S660中,在操作其他操作对象35时需要更换喷嘴49的情况下,气泡形成部200使处理进入S670,在无需更换喷嘴49的情况下,使处理进入S200。

[0277] 在S670中,流路控制部250向流路更换部53发送指示,使得拆下安装于喷嘴用致动器40的喷嘴49并废弃到流路更换部53的喷嘴废弃部中。此外,也可以不放出细胞而保持取入在喷嘴49中的状态地保管喷嘴,然后进行所取入的细胞的解析。该情况下,可以不废弃喷嘴49而保管于流路更换部53的喷嘴保管部。在流路更换部53废弃了喷嘴49后,进入S180。

[0278] 在S680中,喷嘴49的废弃可以按照与S670相同的步骤进行。流路更换部53废弃喷嘴49,流程结束。

[0279] 在上述流程中,作为对操作对象35进行操作的例子,记载了不需要的细胞的除去、细胞质及/或细胞膜的回收、细胞的回收及继代、保持细胞以及压迫细胞的情况。作为操作的例子,除了上述列举的例子以外,还可列举几个。

[0280] 作为操作的一个例子,能够列举对处在容器25的底面的固相涂布培养基材或药剂,并评价这些培养基材或药剂对于细胞的粘附性。关于对于细胞的粘附性,能够将剥离细胞时的气泡的内压、喷嘴的移动速度和载荷作为指标进行评价,因此能够评价培养基材或药剂给细胞粘附赋予的有效性。

[0281] 作为操作的另一个例子,能够列举细胞的分选。遵照上述流程,对细胞利用气泡进行压迫。可想到根据细胞的种类,细胞膜、细胞内的结构要素或物性不同。因此,可想到在气泡形成部200控制喷嘴用致动器40及/或压力生成部47对细胞开始了基于气泡的压迫后、停止后、释放后,细胞的形状变化过程和细胞的形状不同。另外,也可以想到根据细胞的种类,会出现由于被压迫而破裂的细胞。能够将这些设为指标来分选细胞。

[0282] 作为操作的另一个例子,能够列举观察压迫细胞的过程中的形状变化。遵照上述的流程,对细胞利用气泡进行压迫。例如,可以在压迫细胞的过程中,一边使压迫细胞的压力变化,一边压迫细胞整体或细胞的各种各样的部位,并拍摄细胞的形状变化。

[0283] 作为操作的另一个例子,能够列举细胞的基于压迫的破裂或截断。通过对细胞施加大的压力,能够使细胞破裂或截断。通过使细胞破裂或截断,能够回收细胞膜、细胞质及/或细胞器等,且能够切断细胞彼此的连接(例如作为神经细胞彼此的连接的突触)。

[0284] 作为操作的另一个例子,能够列举细胞的分化诱导。已知骨芽细胞、肌细胞及血管内皮祖细胞等通过给与机械性刺激而被诱导分化。对于这些细胞,遵照上述流程,压力生成部47使用气泡进行压迫,由此能够诱导分化。

[0285] 作为操作的另一个例子,能够列举向细胞的基因导入。遵照上述流程,气泡形成部

200使用气泡,使细胞膜那样的囊泡状的物体附着于气液界面255,并使其与细胞膜接触,由此通过膜融合将囊泡的内部物体取入到细胞中。此时,通过事先使基因内包于囊泡,能够使基因取入到细胞内。另外,并不限于基因,也能够经由孔使其他高分子取入到细胞内。另外,遵照上述流程,若气泡形成部200使用气泡,在气液界面255压迫细胞,则在细胞变形的过程中膜的一部分容易产生微小的间隙。此时,通过将基因添加到细胞的培养基中,能够经由间隙使基因取入到细胞内。另外,并不限于基因,也能够经由间隙使其他高分子取入到细胞内。

[0286] 作为操作的另一个例子,能够列举与发酵器(fermenter)等细胞培养装置、细胞分选仪(cell sorter)等细胞分析装置那样的外部装置之间的协作。可以是遵照上述流程,气泡形成部200使用气泡,将细胞取入到流路51中,并放出到协作的外部装置的指定位置,由此使细胞移动。另外,也可以通过将流路51直接与外部装置连接,将取入到流路51中的细胞向外部装置输送,使细胞移动。

[0287] 作为操作的另一个例子,能够列举乳状液的操作。乳状液是油液中的液滴或水溶液中的油滴。为了使所形成的乳状液稳定化,有时会使乳状液含有作为双亲性物质的界面活性剂等。界面活性剂等以包围液滴或油滴的方式排列,在界面形成单分子膜。这样的单分子膜也被视为内体和脂滴那样的细胞内的细胞器的一部分。可以是遵照上述流程,气泡形成部200使用气泡,使乳状液附着于气液界面255,可以进一步进行操作。

[0288] 作为剥离及/或回收细胞的方法,具有使用与温度或光发生反应的特殊基材并使基材局部改性并剥离细胞的方法、利用超声波剥离细胞的方法,但这些方法需要回收细胞的手段。但是,在本发明的方法中无需特殊基材,且同时具备剥离细胞的手段及进行回收的手段。另外,作为剥离后的细胞的回收手段,具有抽吸器这样的利用吸引液体的液流回收细胞的方法,但有可能导致同时回收细胞和大量的液体、或将设为目标的细胞以外的细胞卷入进来。但是,在本发明的方法中,通过将气液界面取入到喷嘴内,能够回收附着于气液界面的细胞,能够以非常少的液量不将设为目标的细胞以外的细胞卷入进来地简便地回收设为目标的细胞。另外,虽然已知由于在吸引液体时给与强劲的液流会给细胞带来不良影响,但通过使用本发明的方法而能够避开这样的不良影响。

[0289] 如上所述,说明了使用气液界面255对操作对象35进行操作的方法。在此,通过稳定地控制所形成的气液界面255,能够容易且稳定地对操作对象35进行操作。以下,详细叙述稳定地控制气液界面255的方法。

[0290] 首先,说明用于稳定地控制气液界面255的理论。在稳定地维持着气泡的气液界面的状态下,气泡的内压 P_i 与弯液面(气液界面255)的拉普拉斯压力 P_m 平衡。拉普拉斯压力 P_m 为气泡内的气相与液体261的液相的压力差。也就是说,以下的算式1成立。

[0291] [算式1]

[0292] 【数1】

[0293] $P_i = P_m$

[0294] 另外,相对于微小的体积变化而恢复力起到效用的条件成立。若恢复力不起效用,则气泡持续膨胀,难以维持或控制。具体而言,若下述的算式2成立,则气泡是稳定的。在此,V表示气泡的体积。在以下的说明中,将该算式2称为稳定化式子。

[0295] [算式2]

[0296] 【数2】

$$[0297] \quad \frac{dP_i}{dV} \leq \frac{dP_m}{dV}$$

[0298] 说明上述的稳定化式子(算式2)的左边。在左边,若将相对于微小的体积变化的气泡内压变化假定是准静态的绝热过程,则以下的算式3成立。在此, κ 表示比热容比。

[0299] [算式3]

[0300] 【数3】

$$[0301] \quad \frac{dP_i}{dV} = -\kappa \frac{P_i}{V}$$

[0302] 在上述的算式3中,若使V接近0或者使V无限大发散,则下式成立。

[0303] [算式4]

[0304] 【数4】

$$[0305] \quad \lim_{V \rightarrow 0} \frac{dP_i}{dV} = -\infty$$

$$[0306] \quad \lim_{V \rightarrow \infty} \frac{dP_i}{dV} = -0$$

[0307] 因此,稳定化式子(算式2)的左边可取0至负的实数值。因此,在稳定化式子(算式2)中,越是尽可能使气泡的体积V减少,则稳定化式子(算式2)的左边越变小,因此稳定化式子(算式2)更容易成立,气泡稳定地被维持。由此,示出了为了稳定地维持气泡,可以使气泡的体积V减少。

[0308] 接下来,使用图13A说明稳定化式子(算式2)的右边。在图13A中,将气体与液体261的表面张力设为 γ ,将喷嘴49的流路51的半径设为 r_h ,将喷嘴49的端部254和弯液面(气液界面255)所呈的角设为 θ_m 。此时,稳定化式子(算式2)的右边的 P_m 及V(记载为 V_m)作为 θ_m 的函数,以以下的算式5表示。

[0309] [算式5]

[0310] 【数5】

$$[0311] \quad P_m(\theta_m) = \frac{2\gamma \sin \theta_m}{r_h}$$

$$[0312] \quad V_m(\theta_m) = \frac{\pi(\cos \theta_m - 1)^2(\cos \theta_m + 2)r_h^3}{3 \sin^3 \theta_m}$$

[0313] 因此,稳定化式子(算式2)的右边作为 θ_m 的函数,以以下的算式6表示。

[0314] [算式6]

[0315] 【数6】

$$[0316] \quad \frac{dP_m}{dV_m}(\theta_m) = \frac{2\gamma \cos \theta_m (\cos \theta_m + 1)^2}{\pi r_h^4}$$

[0317] 图13B是将上述的算式6以图表表示的图,横轴表示 θ_m ,纵轴表示稳定化式子(算式2)的右边,也就是说表示算式6。根据图13B,关于稳定化式子(算式2)的右边,若 θ_m 为90度以下则为0以上,若 θ_m 超过90度则小于0。因此,若 θ_m 为90度以下,则稳定化式子(算式2)的右边

为0以上,由于稳定化式子(算式2)的左边如算式4所示为0以下,所以稳定化式子(算式2)始终成立。

[0318] 如以上所述,若喷嘴49的端部254和弯液面(气液界面255)所呈的角 θ_m 为90度以下,则气泡被稳定地维持,控制变得容易。另外,越是尽可能使气泡的体积V减少,则气泡越被稳定地维持,控制变得容易。

[0319] 另外, θ_m 超过90度而稳定化式子(算式2)不再成立表示气泡的内压 P_i 大于弯液面(气液界面255)的拉普拉斯压力 P_m ,气泡因压力差而急剧扩大。此时,因气泡的体积V的扩大而气泡的内压 P_i 急剧降低。通过检测这样的气泡的内压 P_i 的变化,也能够实验上检测出气泡被稳定维持的压力。例如,可知若对气泡的体积V进行压缩而使气泡的内压 P_i 上升,则在气泡变得不稳定的瞬间,因气泡的体积V的扩大而气泡的内压 P_i 急剧降低,因此,在气泡的内压 P_i 将要降低之前的气泡的内压 P_i 为能够稳定维持气泡的压力。这样的能够稳定地维持气泡的压力的检测方法可以在形成气泡(使气液界面255扩大)的步骤之前、也就是说进行S300的步骤及子步骤之前进行,可以将能够稳定地维持气泡的压力用作设定内压。这样的基于气泡内压来检测能够稳定地维持气泡的压力的检测方法在气泡与底面接触这样的气泡形状不为半球状的情况下也成立。

[0320] 接下来,图13C是基于上述说明来说明使气液界面255稳定化的方法的图。以下说明的使气液界面255稳定化的方法可以在形成气泡(使气液界面255扩大)的步骤之前、也就是说进行S300的步骤及子步骤之前进行,但并不限于此。例如,使气液界面255稳定化的方法能够在形成气泡的步骤及子步骤(S300的子步骤)的中途进行。在后述的911等与流路构造相关联的方法中,也可以在S100之前预先执行。

[0321] 例如,说明在进行S300的步骤之前实施使气液界面255稳定化的方法的情况。使气液界面255稳定化的方法可以由生物体操作装置100自动进行,该情况下首先,信息处理装置170可以经由输入部180从操作者接收与是否使气液界面255稳定化相关的输入。在信息处理装置170收到指示使气液界面255稳定化的情况下,信息处理装置170进行图13C所记载的910~933所示方法中的某一个或多个,在不是这样的情况下,信息处理装置170使处理进入S300。此外,使气液界面255稳定化的方法也可以不是生物体操作装置100自动进行,而是通过操作者的手来进行。例如,在将要进行S300的步骤之前通过操作者的手进行使气液界面255稳定化的方法的情况下,可以从S300起再次开始处理。

[0322] 图13D及图13E是说明图13C的910、也就是说使从气泡256连续至流路51的内部的气体所占的气体体积减少的方法的图。如上述说明那样,通过使与气泡连续的气体的体积减少,气泡被稳定地维持。例如,在流路51包含形成在喷嘴49以及与喷嘴49连结的注射泵的内部的空间的情况下,可以利用注射泵将流路体积降低为最大容量的10%以下、8%以下、进一步为5%以下,但并不限于此。

[0323] 列举具体地进行910的例子。作为其一个例子,911在图13D的701中,通过将喷嘴49内的流路51设为极细而使流路体积减少,从而使与气泡连续的气体的体积减少,气泡被稳定地维持。例如,在流路51的流路长度为150mm的情况下,通过将流路内径设为100 μ m以下、75 μ m以下、进一步为50 μ m以下,能够稳定地维持气泡。该情况下,通过在喷嘴用致动器40上预先安装将流路51设为极细的喷嘴49,能够进行911的方法。在需要将喷嘴49安装到喷嘴用致动器40的情况下,可以再次从S180的安装喷嘴的步骤起开始。安装喷嘴49的步骤可以与

S180同样地进行。将流路51设为极细的喷嘴49可以预先保管于流路更换部53的喷嘴保管部。在气液界面操作部101不具备流路更换部53的情况下,可以通过操作者的手在喷嘴用致动器40上安装将流路51设为极细的喷嘴49。

[0324] 列举具体地进行910的其他例子。作为其一个例子,912在图13D的702中,通过将填充材料(例如微珠291)填充到喷嘴49内的流路51中,将流路51的内部的一部分空间封堵,由此使与气泡连续的气体的体积减少,从而稳定地控制气泡。微珠291可以为金属制、塑料制或橡胶制,但并不限于这些。微珠291的大小只要是收于流路51的大小即可,微珠291的形状可以是球状,但并不限于此,微珠291能够使用任意大小及形状。

[0325] 在流路51的总体积中所占的填充材料的总体积可以为95%以下。在流路51的总体积中所占的填充材料的总体积可以为30%以上,可以为60%以上,可以进一步为90%以上。在此,流路51的总体积可以是在喷嘴49的端部254与连结于喷嘴49的注射泵的柱塞之间密闭的空间的体积。

[0326] 通过将填充有微珠291的喷嘴49预先安装于喷嘴用致动器40,能够进行912的方法。在需要将喷嘴49安装到喷嘴用致动器40的情况下,可以再次从S180的安装喷嘴49的步骤起开始。安装喷嘴49的步骤可以与S180同样地进行。

[0327] 在此,填充有微珠291的喷嘴49可以在预先将微珠291填充到喷嘴49内的流路51之后保管于流路更换部53的喷嘴保管部。也可以取而代之,将未填充微珠291的喷嘴49保管于喷嘴保管部,在将要安装到喷嘴用致动器40之前,通过操作者的手将微珠291填充到喷嘴49内的流路51,之后通过操作者的手将喷嘴49安装到喷嘴用致动器40。

[0328] 列举具体地进行910的其他例子。作为其一个例子,913在图13D的703中,将液体261取入喷嘴49内的流路51,利用所取入的液体261将流路51的内部的气体分隔。由此,通过使与气泡形成相关的流路体积减少,使与气泡连续的气体的体积减少,气泡被稳定地维持,控制变得容易。取入于流路51的液体261可以是装满容器25的液体,也可以是保管于液体保管部54的液体保管部的液体,但并不限于这些,能够使用任意的液体。

[0329] 相对于流路51的总体积,取入的液体261的量(体积)可以为1%以上。相对于流路51的总体积,取入的液体261的量(体积)可以为90%以下,可以为50%以下,可以进一步为20%以下。在此,流路51的总体积可以是在喷嘴49的端部254与连结于喷嘴49的注射泵的柱塞之间密闭的空间的体积。

[0330] 通过将预先取入了液体261的喷嘴49预先安装到喷嘴用致动器40,能够进行913的方法。在需要将喷嘴49安装到喷嘴用致动器40的情况下,可以再次从S180的安装喷嘴的步骤起开始。也可以取而代之,在将喷嘴49安装于喷嘴用致动器40后,在喷嘴49内的流路51中取入液体261。

[0331] 此外,液体261向喷嘴49内的流路51的取入可以与S510的步骤同样地进行。例如,对于液体261的取入,可以通过由气泡形成部200控制压力生成部47而相对于流路51进行吸引动作、从而从流路51的前端取入液体261而进行。也可以在向喷嘴49内的流路51取入液体261后,进一步向喷嘴49内的流路51取入气体。气体的取入可以与S436的步骤同样地进行。例如,气泡形成部200可以为了在喷嘴49的端部254形成新的气泡,而以进行气体的吸引的方式控制压力生成部47及喷嘴用致动器40。气泡形成部200可以向喷嘴用致动器40发送指示以将喷嘴49从液体261取出。在喷嘴用致动器40将喷嘴49从液体261取出后,压力生成部

47可以以吸引所需量的气体的方式拉起注射泵的柱塞。根据所取入的air的量,能够调节流路51的内部的气体被分隔的量。

[0332] 列举具体地进行910的其他例子。作为其一个例子,914在图13E的704a、704b及704c中,在喷嘴49内的流路51中设置划分部件(例如隔膜292)来划分流路51的内部的空间,使与气泡连续的气体的体积减少,从而气泡被稳定地维持,控制变得容易。可以控制压力生成部47,相对于流路51进行吸气或吸引动作,由此能够使隔膜292在流路51内移动。隔膜292可以由压力器294按压或拉回任意距离,由此能够在流路51内移动。压力器20可以基于气泡形成部200的控制,通过喷嘴用致动器40或压力器用致动器(未图示),以预先设定的距离按压或拉回隔膜292而使隔膜292在流路51内移动。隔膜292可以是金属制、塑料制或橡胶制,但不限于这些。该情况下,通过将设有隔膜292的喷嘴49预先安装到喷嘴用致动器40,能够进行914的方法。在需要将喷嘴49安装到喷嘴用致动器40的情况下,可以再次从S180的安装喷嘴49的步骤起开始。安装喷嘴49的步骤可以与S180同样地进行。

[0333] 在此,在流路51的总体积中所占的由划分部件划分出的空间的体积(例如704a的情况下,比隔膜292靠下方的空间的体积)可以为1%以上。在流路51的总体积中所占的由划分部件划分出的空间的体积可以为50%以下,可以为25%以下,可以进一步为10%以下。在此,流路51的总体积可以是在喷嘴49的端部254与连结于喷嘴49的注射泵的柱塞之间密闭的空间的体积。

[0334] 设有隔膜292的喷嘴49可以在预先将隔膜292及压力器294设于喷嘴49内的流路51后保管于流路更换部53的喷嘴保管部。也可以取而代之,将未设有隔膜292及压力器294的喷嘴49保管于喷嘴保管部,通过操作者的手将隔膜292及压力器294设于喷嘴49内的流路51,之后通过操作者的手将喷嘴49安装到喷嘴用致动器40。

[0335] 列举具体地进行910的其他例子。作为其一个例子,915在图13E的705中,在喷嘴49内的流路51中,具备具有流路内径大的部分及流路内径小的部分的构造。例如,在流路51中具备流路内径大的部分及流路内径小的部分的构造可以是流路51的一部分变窄的锐孔构造。另外,在流路51中,流路内径大的部分及流路内径小的部分可以分别具备一个或多个。在图13E的705中,喷嘴49具备流路内径小的部分297、流路内径大的部分295及流路内径大的部分298,但喷嘴49所具备的流路内径小的部分及流路内径大的部分的数量并不限于此。

[0336] 像这样,通过设置流路内径小的部分297,得到在经由流路51对气泡256吸引气体时,与气泡的形成相关的流路51中存在的气体的体积随时间经过可视为仅为295的体积的效果,得到与气泡连续的气体的体积减少,将气泡稳定地维持、从而控制变得容易的效果。

[0337] 流路内径小的部分的流路内径可以为流路内径大的部分的流路内径的十分之一以下,可以为二十分之一以下,进一步可以为二十五分之一以下,但并不限于这些。通过使流路内径小的部分的流路内径为流路内径大的部分的流路内径的十分之一以下,能够对于气泡的稳定维持及控制带来充分的效果。

[0338] 该情况下,通过将具备流路内径大的部分及流路内径小的部分的喷嘴49预先安装到喷嘴用致动器40,能够进行915的方法。在需要将喷嘴49安装到喷嘴用致动器40的情况下,可以再次从S180的安装喷嘴的步骤起开始。安装喷嘴49的步骤可以与S180同样地进行。具备流路内径大的部分及流路内径小的部分的喷嘴49可以预先保管于流路更换部53的喷嘴保管部。在气液界面操作部101不具备流路更换部53的情况下,可以通过操作者的手将具

备流路内径大的部分及流路内径小的部分的喷嘴49安装到喷嘴用致动器40。

[0339] 接着,在920中,通过将上述的稳定化式子(算式2)的右边增大,也能够将气泡稳定化。也就是说,可以通过相对于微小的体积变化使气泡的拉普拉斯压力 P_m 的变化增加,从而将气泡稳定地维持。例如,通过改变喷嘴49的流路51中的截面的形状,也能够稳定地维持气泡。

[0340] 图13F是示出了将形成喷嘴49的端部254的流路部件与液体261的接触角设为90度的情况下的、无量纲体积及无量纲曲率的关系的曲线图,据此,作为具体地进行920的例子,说明921。横轴表示气泡的无量纲体积,纵轴表示气泡的无量纲曲率。曲线298a(点线)示出喷嘴49的流路51中的截面的形状为正方形的情况,曲线298b(实线)示出截面的形状为十字形的情况,曲线298c(虚线)示出截面的形状为圆形的情况。这些截面的截面面积均相等,仅截面的形状不同。

[0341] 在此,对于920的通过使相对于微小的体积变化的拉普拉斯压力的变化增加而将气泡稳定地维持,喷嘴49的流路51中的截面的形状对其带来影响。具体而言,示出了在截面为十字形的情况下,使拉普拉斯压力的变化增加的效果最大。

[0342] 在图13F的曲线图的曲线中,无量纲曲率示出了气泡的曲率,气泡的曲率越大则内压越高,曲率越小则内压越低。无量纲曲率相对于无量纲体积变化增加表示气泡内压相对于体积变化上升,表示与液体261的液相的压力差即拉普拉斯压力变大。也就是说,示出了拉普拉斯压力相对于微小的体积变化增加,上述的稳定化式子(算式2)的右边变大。另一方面,无量纲曲率相对于无量纲体积变化减少表示拉普拉斯压力相对于微小的体积变化减少,表示上述的稳定化式子(算式2)的右边变小。根据以上,若无量纲曲率从增加转变为减少,则稳定化式子(算式2)的右边从正变化为负,因此气泡变得不稳定。因此,带来曲线的极大值的无量纲体积的值越大,则气泡的稳定维持及可控制的体积的区域变大,能够更容易地稳定地维持及控制气泡。在图13F的曲线图中,截面为十字形的情况下的曲线298b与截面为正方形的情况下的曲线298a及截面为圆形的情况下的曲线298c相比,在更大的无量纲体积时带来无量纲曲率的极大值,因此认为截面为十字形更有助于气泡的稳定性。

[0343] 在图13F中,示出了截面为十字形的情况,但有助于稳定化的形状并不限于十字形。例如,若截面形状为朝向内侧具有突出部的形状,也就是说具有内角的形状,则能够得到与十字形相同的效果。例如,朝向内侧具有突出部的形状可以是星形的形状,但并不限于这些。

[0344] 另外,在921中,在喷嘴49的端部254,对于920的通过使相对于微小的体积变化的拉普拉斯压力的变化增加而稳定地维持气泡,通过流路51的内侧面和形成流路51的流路部件的端部侧的面而形成的角度对其带来影响。

[0345] 图13G是示出了使通过喷嘴49的流路51的内侧面和形成流路51的流路部件的端部侧的面而形成的角的斜角角度(298u的 θ_c)变化时的、拉普拉斯压力变化率与气泡体积的关系的曲线图。横轴表示气泡的体积,纵轴表示气泡的拉普拉斯压力变化。曲线298v(实线)示出斜角角度为15度的情况,曲线298w(点线)示出斜角角度为30度的情况,曲线298x(虚线)示出斜角角度为45度的情况,曲线298y(单点划线)示出斜角角度为60度的情况,曲线298z(双点划线)示出斜角角度为75度的情况。根据曲线图,认为斜角角度越大,则相对于伴随着气泡形成的体积增加,尤其是初期的体积增加阶段,拉普拉斯压力变化越减少,因此难以稳

定地维持及控制气泡。在没有斜角的情况下,通过流路51的内侧面和形成流路51的流路部件的端部侧的面而形成的角度为90度,如图13C那样随着气泡形成,存在拉普拉斯压力的变化增加的区域,存在能够稳定地维持及控制气泡的区域。也就是说,在喷嘴49的端部254,通过流路51的内侧面和形成流路51的流路部件的端部侧的面而形成的角度、也就是说喷嘴49的端部处的截面的角度处于 90 ± 5 度的范围,能够稳定地维持及控制气泡。

[0346] 上述所形成的角度可以处于 90 ± 5 度的范围,可以处于 90 ± 3 度的范围,进一步可以是大致90度。通过使所形成的角度处于直角附近,能够使稳定化式子(算式2)的右边增加,能够有助于气泡的稳定性。

[0347] 通过将具有上述那样的截面的形状及/或角度的喷嘴49预先安装到喷嘴用致动器40,能够进行921的方法。在需要将喷嘴49安装到喷嘴用致动器40的情况下,可以再次从S180的安装喷嘴的步骤起开始。安装喷嘴49的步骤可以与S180同样地进行。具有上述那样的截面的形状及/或角度的喷嘴49可以预先保管于流路更换部53的喷嘴保管部。在气液界面操作部101不具备流路更换部53的情况下,可以通过操作者的手将喷嘴49安装到喷嘴用致动器40。

[0348] 而且,对于920的通过使相对于微小的体积变化的拉普拉斯压力的变化增加而稳定地维持气泡,形成喷嘴49的流路51的流路部件与液体的接触角对其带来影响。具体而言,通过使流路部件与液体的接触角为90度以下,能够使气泡稳定化。

[0349] 图13H是示出了使形成喷嘴49的流路51的端部254的流路部件与液体261的接触角变化时的、无量纲体积及无量纲曲率的关系的曲线图,据此,作为具体地进行910的其他例子,说明922。横轴表示气泡的无量纲体积,纵轴表示气泡的无量纲曲率。曲线299a(实线)示出喷嘴49与液体的接触角为30度的情况,曲线299b(点线)示出接触角为60度的情况,曲线299c(虚线)示出接触角为90度的情况,曲线299d(单点划线)示出接触角为120度的情况,曲线299e(双点划线)示出接触角为150度的情况。

[0350] 根据图13F示出了在接触角为超过90度的120度及150度的情况下(分别为曲线299d及曲线299e),带来极大值的无量纲体积的值向左侧大幅位移。也就是说,认为若接触角超过90度,则气泡被稳定维持的区域变窄,因此难以稳定地维持及控制气泡。因此,为了有助于气泡的稳定维持及控制,形成喷嘴49的流路51的端部254的流路部件与液体261的接触角可以为90度以下。形成喷嘴49的流路51的端部254的流路部件与液体261的接触可以为60度以下。

[0351] 此外,流路部件与液体261的接触角能够通过公知的方法来测量。例如,接触角可以利用液滴法来测量。液滴法可以是,使液体的液滴与流路部件接触并附着于流路部件,使用接触角计测量此时的液体与流路部件的静态的接触角。接触角计能够使用市售的接触角计。

[0352] 该情况下,通过将具有上述接触角的喷嘴49预先安装到喷嘴用致动器40,能够进行922的方法。在需要将喷嘴49安装到喷嘴用致动器40的情况下,可以再次从S180的安装喷嘴的步骤起开始。安装喷嘴49的步骤可以与S180同样地进行。具有上述接触角的喷嘴49可以预先保管于流路更换部53的喷嘴保管部。在气液界面操作部101不具备流路更换部53的情况下,可以通过操作者的手将具有上述接触角的喷嘴49安装到喷嘴用致动器40。

[0353] 而且,列举具体地进行920的其他例子。作为其一个例子,在923中,通过在喷嘴49

内的流路51设置层差307,也能够有助于气泡的稳定化。

[0354] 图13I是在喷嘴49内的流路51中,在设于流路51的端部侧的前端部分305和与前端部分305连接的内侧部分306之间的连接部分设有层差307的图。在此,层差可以是流路51的内径在喷嘴49的筒状部253的轴向上变化的构造。另外,层差可以是在流路51的内部中,流路内径小的部分进入流路内径大的部分的构造。例如,前端部分305和内侧部分306可以具有不同的流路内径。例如,前端部分305的流路内径可以小于内侧部分306的流路内径。作为一个例子,前端部分305的流路内径可以为内侧部分306的流路内径的十分之一以下,可以为二十分之一以下,进一步可以为二十五分之一以下,但并不限于这些。

[0355] 作为层差的例子,如710a所示,列举了流路内径大的部分与流路内径小的部分连续地连接的情况,如710b所示,列举了流路内径小的部分进入流路内径大的部分而连接的情况。在710b的情况下,通过调节流路内径小的部分进入流路内径大的部分的长度,能够量取极微量的液量。

[0356] 此时,通过在流路51中取入液体261,在连接部分的层差307形成气液界面255。像这样,通过在流路51设置层差307,在所形成的气液界面255中,上述的稳定化式子(算式2)成立。也就是说,能够在层差307的位置容易地维持及控制气液界面255。能够利用该情况,在流路内径小的前端部分305,量取仅前端部分的极微量的液量。

[0357] 该情况下,通过将设有上述层差307的喷嘴49预先安装到喷嘴用致动器40,能够进行923的方法。在需要将喷嘴49安装到喷嘴用致动器40的情况下,可以再次从S180的安装喷嘴的步骤起开始。安装喷嘴49的步骤可以与S180同样地进行。设有上述层差307的喷嘴49可以预先保管于流路更换部53的喷嘴保管部。在气液界面操作部101不具备流路更换部53的情况下,可以通过操作者的手将设有层差307的喷嘴49安装到喷嘴用致动器40。

[0358] 图13J示出在流路51设有层差307的喷嘴49。图13H所示的喷嘴49中,前端部分305的流路内径(直径)为0.1mm,前端部分305的高度为1mm,内侧部分306的流路内径(半径)为1.0mm,喷嘴49的全长为20mm。该喷嘴49能够在层差307中维持稳定的气液界面255,能够量取仅前端部分的液量(大约7.5nL)。

[0359] 而且,在930中,通过使与气体之间的液体的表面张力(气液界面255的界面自由能)减少,也能够使气泡稳定化。若使表面张力减少,则气泡容易在小的内压变化下扩张,因此相对于微小的体积变化的气泡的内压变化变小。也就是说,稳定化式子(算式2)的左边减少,因此能够更稳定地维持及控制气泡。

[0360] 列举具体地进行930的例子。作为其一个例子,在931中,通过向液体追加使液体的表面张力减少的溶质,能够使与气体之间的液体的表面张力减少。例如,溶质可以是极性有机化合物或界面活性剂。极性有机化合物可以是具有氨基、羧基、羟基等极性高的官能基的有机化合物。例如,极性有机化合物可以是乙醇、脂肪酸、氨基酸、肽、蛋白质、糖类等。极性有机化合物由于具有疏水性的官能基及亲水性的官能基,所以与形成气液界面255的气体及液体261的分子相互作用,从而附着于气液界面255。也就是说,通过在溶液中添加极性有机化合物,气液界面255被极性有机化合物的分子覆盖,其结果为与气相接触的表面的水分子减少,表面张力减少。

[0361] 界面活性剂可以是在分子内同时具有疏水性部分和亲水性部分的双亲性的化合物。例如,界面活性剂可以是阳离子性界面活性剂(逆化皂等)、阴离子性界面活性剂(脂肪

酸钠等)、两性表面活性剂(甜菜碱系表面活性剂等)或非离子性表面活性剂(辛基葡糖苷等)。表面活性剂也与极性有机化合物同样地,与形成气液界面255的气体及液体261的分子相互作用,但与极性有机化合物的情况相比表面张力以极端更低的浓度减少。因此,通过向液体添加表面活性剂,表面张力显著减少。这样的追加溶质的步骤可以通过进行与S620的步骤相同的操作来追加例如包含溶质的溶液。

[0362] 列举具体地进行930的其他例子。作为其一个例子,在932中,通过从液体除去使液体的表面张力增加的溶质,能够使与气体之间的液体的表面张力减少。例如,溶质可以是无机盐。无机盐可以是在水溶液等液体中电离为阳离子和阴离子的化合物。例如,无机盐可以是氯化钠、氯化钾、磷酸盐、矾等金属盐。无机盐在溶液中电离而成为阳离子及阴离子,这些离子通过周围被水分子包围而产生水合作用,从而稳定化。相较于与其他水分子相互作用而形成氢键,水分子与具有库仑力的阳离子及阴离子相互作用的情况下更稳定化。因此,不可能产生源于无机盐的阳离子及阴离子附着于气液界面255。其结果为,气泡的内部,在源于无机盐的阳离子及阴离子与水分子之间稳定地产生以更强的库仑力实现的相互作用。另一方面,由于与气泡的气液界面255成为仅氢键的、更接近纯水的状态,所以产生液体的内部与气液界面255的表面的液体之间的能量差,其结果为,气液界面255的界面自由能变大。也就是说,通过向液体追加无机盐,表面张力增加。因此,通过从液体除去无机盐,能够使表面张力减少。无机盐的除去可以通过向液体追加EDTA等螯合剂、对液体进行离子交换树脂等孔柱(column)处理等而进行。

[0363] 列举具体地进行930的其他例子。作为其一个例子,在933中,可以通过向液体追加表面张力相对更小的液体,使与气体之间的液体的表面张力减少。或者,也可以通过将液体置换为表面张力相对更小的液体,使与气体之间的液体的表面张力减少。例如,可以在装满容器25的液体中追加液体中的极性有机化合物或表面活性剂等双亲性物质的浓度浓的液体,或者置换为双亲性物质的浓度浓的液体,由此使表面张力减少,从而能够稳定地维持及控制气泡。例如,可以在装满容器25的液体中追加液体中的无机盐的浓度淡的液体,或者置换为无机盐的浓度淡的液体,由此使表面张力减少,从而能够稳定地维持及控制气泡。

[0364] 这样的追加或置换液体的步骤能够与S600的步骤及子步骤同样地进行。例如,可以对于装满容器25的基本培养基或缓冲液,将液体的全部或至少一部分置换为完全培养基,或者在液体中适量追加完全培养基。通过像这样进行置换或追加,能够使表面张力减少,能够使气泡稳定化。基本培养基可以是含有极少一部分的蛋白质或氨基酸的培养基。作为一个例子,基本培养基是DMEM(杜尔贝科改良伊格尔培养基)或Ham's F-12(哈姆F-12培养基)。完全培养基可以在基本培养基中添加血清或细胞增殖因子等蛋白质、L-谷酸酰胺等氨基酸。缓冲液可以是调节为适于细胞的盐浓度、pH或浸透压的溶液。作为一个例子,缓冲液可以是PBS(磷酸缓冲生理盐水)、HANKS缓冲液或HEPES(4-羟乙基哌嗪乙磺酸)缓冲液。

[0365] 此外,如图13B中说明那样,原本,若 $\theta_{\text{壁}}$ 超过90度则气泡可能变得不稳定,但即使在 $\theta_{\text{壁}}$ 超过90度的情况下,在特定的条件下,气泡也能够稳定地维持。将此时的气泡被稳定维持的与气泡形成相关的气体(与气泡连续的气体)的最大的体积设为 V_0 。通过将气泡连续的气体的体积设为 V_0 以下,气泡能够稳定地维持。由于表示 V_0 的式子复杂,所以若基于实际的使用条件并设定参数的数值进行实验,则能够确认到以下内容。

[0366] 图13K示出进行了上述实验的状况。在720a中,在喷嘴49的流路51中,夹着液体而

形成了微小的气体的空间。此时,作为液体而使用水,喷嘴49与液体的接触角为90度,气体使用空气。喷嘴49的流路51的半径为50 μ m,若计算出气泡被稳定维持的与气泡连续的气体的最大体积 V_0 则为1.17 μ L。在720a中,形成于喷嘴49的流路51的微小的气体的空间的体积为大约0.9 μ L,即使在 θ_m 超过90度的情况下气泡也被稳定地维持。这样的微小的气体的空间如以下那样形成。首先,将喷嘴49的流路51的前端部放入水中,使注射泵进行吸引动作,将大约3.5 μ L的水取入到流路51。接着,将喷嘴49从水取出,使注射泵进行吸引动作,将大约0.9 μ L的空气取入到流路51。像这样,能够调节流路51的内部的气体被分隔的量。形成这样的微小的气体的空间,如以下那样确认了气泡形成的稳定性。将形成了微小的气体的空间的喷嘴49的流路51的前端部放入水中,从720b的状态起使用注射泵开始加压(720c)。此时, θ_m 既已超过90度,但气泡被稳定地维持,控制容易。继续加压(720d),即使进一步使气泡变大,气泡也被稳定地维持,控制容易。然后,停止加压,开始气体的吸引(720e)。继续气体的吸引(720f),在使气泡一点点变小的过程中气泡也被稳定地维持,控制容易。完成气体的吸引(720g),将气泡取入到喷嘴49的流路51。

[0367] 首先,在形成喷嘴49的流路51的端部254的流路部件与液体261的接触角为90度时, V_0 成为最大。另外,气体的比热容比 κ 越大,则 V_0 越变大。例如,比热容比 κ 的值在氦等单原子分子中为5/3,在氮等双原子分子中为7/5,在二氧化碳等多原子分子中为8/6。而且,表面张力 γ 越小,则 V_0 越变大。例如,气温20 $^{\circ}$ C下的表面张力 γ 的值在水中为72.8mN/m,在含有蛋白质的培养液中为大约50mN/m,在含有界面活性剂的水溶液中为大约5~15mN/m。

[0368] 于是,研究了在喷嘴49与液体的接触角为90度、气体为单原子分子(比热容比 κ 为5/3)或空气(作为主要成分构成空气的氮及氧为双原子分子,因此将空气设为双原子分子来考虑,比热容比 κ 为7/5)的情况。此时,关于 V_0 及流路51的端部254的半径 r_h 的关系,若将 V_0 及 r_h 绘制为双对数曲线图,则以直线示出。

[0369] 图13L示出对横轴取 r_h 、对纵轴取 V_0 时的双对数曲线图。能够通过 V_0 规定可用于稳定地维持及控制气泡的条件。如图13L所示, V_0 及 r_h 由于处于以直线示出的关系,所以能够计算出直线的斜率。通过计算出直线的斜率, V_0 及 r_h 能够利用以下的关系式近似。

[0370] [算式7]

$$[0371] \quad V_0 = a \times r_h^4 + b \times r_h^3$$

[0372] 在此,a及b是系数。并且,在图13L的曲线图中,只要是比该直线处于下侧的区域,则气泡的体积为 V_0 以下,因此能够稳定地维持及控制气泡。

[0373] 例如,在图13L中,在喷嘴49的端部254与液体261的接触角为90度、气体为空气(双原子分子,比热容比 κ 的值为7/5)、液体为水(此时,表面张力 γ 的值在气温20 $^{\circ}$ C下为72.8mN/m)的情况下, $a=1.82 \times 10^8$, $b=2.59 \times 10^2$ 。

[0374] 因此,从气液界面255连续至流路51的内部的气体所占的气体的体积 V (m^3)可以相对于流路51的端部254的半径 r_h (m)满足以下的式子。

[0375] [算式8]

$$[0376] \quad V \leq a \times r_h^4 + b \times r_h^3$$

[0377] 其中, $a=1.82 \times 10^8$, $b=2.59 \times 10^2$ 。在 V 相对于 r_h 满足上述的算式8的情况下,气泡被稳定地维持及控制。

[0378] 例如,在图13L中,在喷嘴49的端部254与液体261的接触角为90度、气体为单原子

分子、液体为包含界面活性剂的水溶液(此时,表面张力 γ 的值在气温 20°C 下为 5mN/m)的情况下,若计算出系数 a 及 b ,则 $a=3.21\times 10^9$, $b=3.15\times 10^2$ 。

[0379] 另外,在图13L中,在喷嘴49的端部254与液体261的接触角为 90° 、气体为空气、液体为包含蛋白质的培养溶液(此时,表面张力 γ 的值在气温 20°C 下为 50mN/m)的情况下, $a=2.65\times 10^8$, $b=2.59\times 10^2$ 。也就是说,在将这些值代入到系数 a 及 b 的情况下,在满足算式8的范围内气泡被稳定地维持及控制。此外,在图13K所示的例子(的情况下),由于喷嘴49的端部254与液体261的接触角为 90° 、气体为空气、液体为水, r_h 为 $50\mu\text{m}$,所以 V_0 被求为 $1.17\mu\text{L}$ 。在图13K中,能够在实验上确认了由于气体的体积为大约 $0.9\mu\text{L}$,所以气泡被稳定地维持及控制。此外,上述的关系式示出了接触角为 90° 的一个例子,但接触角并不限于 90° 。例如,通过设定规定的系数,即使接触角为 80° 或 120° 等,也满足上述的关系式。

[0380] 图14示出了作为信息处理装置170发挥功能的计算机1900的硬件结构的一个例子。本实施方式的计算机1900具备:CPU周边部,其具有通过主控制器2082相互连接的CPU2000、RAM2020、图形控制器2075及显示装置2080;输入输出部,其具有通过输入输出控制器2084与主控制器2082连接的通信接口2030、硬盘驱动器2040及CD-ROM驱动器2060;和传统输入输出部,其具有与输入输出控制器2084连接的ROM2010、软盘驱动器2050及输入输出芯片2070。

[0381] 主控制器2082将RAM2020和以高传送速度访问RAM2020的CPU2000及图形控制器2075连接。CPU2000基于保存于ROM2010及RAM2020的程序而动作,进行各部分的控制。图形控制器2075获取CPU2000等在设于RAM2020内的帧缓冲器上生成的图像数据,并使其显示在显示装置2080上。取而代之,图形控制器2075也可以在内部包含保存CPU2000等生成的图像数据的帧缓冲器。在显示装置2080上能够显示在信息处理装置170的内部生成的各种各样的信息(例如图像、操作对象35的位置信息等)。

[0382] 输入输出控制器2084将主控制器2082、作为比较高速的输入输出装置的通信接口2030、硬盘驱动器2040、CD-ROM驱动器2060连接。通信接口2030利用有线或无线的方式经由网络与其他装置通信。另外,通信接口作为进行通信的硬件发挥功能。硬盘驱动器2040保存计算机1900内的CPU2000所使用的程序及数据。CD-ROM驱动器2060从CD-ROM2095读取程序或数据,经由RAM2020提供给硬盘驱动器2040。

[0383] 另外,在输入输出控制器2084上连接有ROM2010、软盘驱动器2050以及输入输出芯片2070的比较低速的输入输出装置。ROM2010保存计算机1900起动时执行的引导启动程序、及/或依存于计算机1900的硬件的程序等。软盘驱动器2050从软盘2090读取程序或数据,经由RAM2020提供给硬盘驱动器2040。输入输出芯片2070将软盘驱动器2050与输入输出控制器2084连接,并且经由例如并行端口、串行端口、键盘端口、鼠标端口等将各种输入输出装置与输入输出控制器2084连接。

[0384] 经由RAM2020向硬盘驱动器2040提供的程序被保存于软盘2090、CD-ROM2095或IC卡等记录介质并由利用者提供。程序被从记录介质读出,并经由RAM2020安装于计算机1900内的硬盘驱动器2040,在CPU2000中被执行。

[0385] 被安装于计算机1900、且使计算机1900作为信息处理装置170发挥功能的程序具备气泡形成模块、能量控制模块和操作模块。这些程序或模块也可以发动CPU2000等,使计算机1900作为气泡形成部200和液体控制部260等发挥功能。

[0386] 这些程序所记述的信息处理通过被计算机1900读入而作为使软件和上述的各种硬件资源协作的具体单元即气泡形成部200或液体控制部260等发挥功能。并且,通过利用这些具体单元实现本实施方式中的与计算机1900的使用目的相应的信息的运算或加工,构建出与使用目的相应的特有的信息处理装置170。

[0387] 作为一个例子,在计算机1900与外部的装置等之间进行通信的情况下,CPU2000执行加载在RAM2020上的通信程序,并基于通信程序中所记述的处理内容,对通信接口2030指示通信处理。通信接口2030接收CPU2000的控制,读出设在RAM2020、硬盘驱动器2040、软盘2090或CD-ROM2095等存储装置上的发送缓冲区域等中所存储的发送数据并向网络发送,或者将从网络接收到的接收数据向设在存储装置上的接收缓冲区域等写入。像这样,通信接口2030可以通过DMA(直接内存访问)方式在与存储装置之间转运收发数据,也可以取而代之,CPU2000通过从转运源的存储装置或通信接口2030读出数据,并向转运目的地的通信接口2030或存储装置写入数据来转运收发数据。

[0388] 另外,CPU2000从硬盘驱动器2040、CD-ROM驱动器2060(CD-ROM2095)、软盘驱动器2050(软盘2090)等外部存储装置中所保存的文件或数据库等中通过DMA转运等向RAM2020读入全部或需要的部分,并对RAM2020上的数据进行各种处理。并且,CPU2000通过DMA转运等将结束处理的数据向外部存储装置写回。在这样的处理中,RAM2020被视为暂时保持外部存储装置的内容的装置,在本实施方式中将RAM2020及外部存储装置等总称为存储器、记录部或存储装置等。

[0389] 在此,存储装置等根据需要存储信息处理装置170的信息处理所需的信息、例如动态图像数据等,并根据需要供给到信息处理装置170的各组件。

[0390] 本实施方式中的各种程序、数据、表、数据库等的各种信息被保存在这样的存储装置上,成为信息处理的对象。此外,CPU2000也能够将RAM2020的一部分保持于高速缓存,并在高速缓存上进行读写。在这样的方式下也是,高速缓存承担RAM2020的功能的一部分,因此在本实施方式中,设为除了区别示出的情况以外,高速缓存也包含于RAM2020、存储器及/或存储装置。

[0391] 另外,CPU2000对从RAM2020读出的数据进行由程序的指令列指定的、包含本实施方式中记载的各种运算、信息的加工、条件判断、信息的检索、置换等在内的各种处理,并向RAM2020写回。例如,CPU2000在进行条件判断的情况下,将本实施方式中示出的各种变量与其他变量或常量进行比较,判断是否满足大、小、大于等于、小于等于、相等等条件,在条件成立的情况下(或不成立的情况下),向不同的指令列分支,或调出子程序。

[0392] 另外,CPU2000能够检索存储装置内的文件或数据库等中所保存的信息。例如,在相对于第1属性的属性值将第2属性的属性值分别建立了对应的多个条目被保存于存储装置的情况下,CPU2000通过从保存于存储装置的多个条目中检索与指定了第1属性的属性值的条件一致的条目,并读出该条目中所保存的第2属性的属性值,能够得到与满足规定条件的第1属性建立了对应的第2属性的属性值。

[0393] 以上所示的程序或模块也可以被保存于外部的记录介质。作为记录介质,除了软盘2090、CD-ROM2095以外,还能够使用DVD或CD等光学记录介质、MO等光磁记录介质、磁带介质、IC卡等半导体存储器等。另外,也可以将与专用通信网络或因特网连接的服务器系统中所设的硬盘或RAM等存储装置用作记录介质,并经由网络将程序提供给计算机1900。

[0394] 在本公开中,信息处理装置170作为处理器示出了具有CPU2000的结构,但处理器的种类并没有特别限定。例如,作为处理器,能够适当使用GPU、ASIA、FPGA等。另外,在本公开中,示出了信息处理装置170作为辅助存储装置具有硬盘驱动器2040的结构,但辅助存储装置的种类并没有特别限定。例如,也可以代替硬盘驱动器2040或与硬盘驱动器2040一起使用固态驱动器等其他存储装置。

[0395] 以上,使用实施方式说明了本发明,但本发明的技术范围并不限于上述实施方式所记载的范围。能够对上述实施方式施加多种变更或改进,这对于本领域技术人员来说是明确的。施加了这样的变更或改进的方式也能够包含于本发明的技术范围,这从权利要求书得以明确。

[0396] 应该留意到权利要求书、说明书及附图中示出的装置、系统、程序及方法中的动作、次序、步骤及阶段等各处理的执行顺序没有特别明示成“更靠前”、“之前”等,另外只要没有在后面的处理中使用前面的处理的输出,则能够以任意的顺序实现。关于权利要求书、说明书及附图中的动作流程,即使为方便起见使用“首先”、“接着”等进行了说明,也并不表示必须以该顺序实施。

[0397] (附记)

[0398] [项目1]

[0399] 一种生物体的操作方法,具备:

[0400] 在浸有生物体的液体中浸入流路的端部并在流路内或端部形成相对于微小的界面移动而恢复力起到效用的气液界面的气液界面形成阶段;和

[0401] 使用气液界面对生物体进行的操作阶段。

[0402] [项目2]

[0403] 在项目1所记载的操作方法中,气液界面形成阶段包括从端部放出或吸引气体的阶段。

[0404] [项目3]

[0405] 在项目1所记载的操作方法中,气液界面形成阶段包括从端部放出气体并在端部维持相对于微小的体积变化而恢复力起到效用的气液界面。

[0406] [项目4]

[0407] 在项目2或3所述的操作方法中,在气液界面形成阶段,从气液界面连续至流路的内部的气体所占的气体体积 $V(\text{m}^3)$ 相对于流路的端部的半径 $r_h(\text{m})$ 满足以下的式子,

$$[0408] \quad V \leq a \times r_h^4 + b \times r_h^3$$

[0409] (其中,满足 $a=2.65 \times 10^8$ 、以及 $b=2.59 \times 10^2$)。

[0410] [项目5]

[0411] 在项目2至4中任一项所记载的操作方法中,在气液界面形成阶段之前,还包括使从流路的端部连续至内部的气体所占的气体体积减少的体积减少阶段。

[0412] [项目6]

[0413] 在项目5所记载的操作方法中,体积减少阶段包括在流路的内部中取入液体并利用所取入的液体将流路的内部的气体分隔。

[0414] [项目7]

[0415] 在项目5所记载的操作方法中,体积减少阶段包括在流路中填充将流路的内部的

一部分空间封堵的填充材料。

[0416] [项目8]

[0417] 在项目5所记载的操作方法中,流路包含形成于喷嘴以及与喷嘴连结的泵的内部的内部空间,

[0418] 体积减少阶段包括将泵的容量降低到最大容量的10%以下。

[0419] [项目9]

[0420] 在项目5所记载的操作方法中,在流路中设有划分流路的内部的空间的划分部件。

[0421] [项目10]

[0422] 在项目1至9中任一项所记载的操作方法中,流路的端部的截面形状为朝向内侧具有突出部的形状。

[0423] [项目11]

[0424] 在项目1至10中任一项所记载的操作方法中,在流路的端部,通过流路的内侧面和形成流路的流路部件的端部侧的面而形成角,该角所呈的角度为 90 ± 5 度的范围。

[0425] [项目12]

[0426] 在项目1至11中任一项所记载的操作方法中,形成流路的流路部件与液体的基于液滴法的接触角为90度以下。

[0427] [项目13]

[0428] 在项目1至12中任一项所记载的操作方法中,

[0429] 流路具有:

[0430] 设于端部侧的前端部分;

[0431] 与前端部分连接且具有与前端部分的流路内径不同的流路内径的内侧部分,

[0432] 流路在前端部分与内侧部分的连接部分形成层差。

[0433] [项目14]

[0434] 在项目1至12中任一项所记载的操作方法中,

[0435] 流路具备:

[0436] 具备流路内径大的部分及流路内径小的部分,

[0437] 流路内径小的部分的流路内径为流路内径大的部分的流路内径的十分之一以下。

[0438] [项目15]

[0439] 在项目2至9以及间接从属于项目2或3的项目10至14中的某一项所记载的操作方法中,在气液界面形成阶段之前,还包括使与气体之间的液体的表面张力减少的表面张力减少阶段。

[0440] [项目16]

[0441] 在项目1至15中任一项所记载的操作方法中,在气液界面形成阶段之前,还包括使流路及生物体的相对位置以接近的方式移动的移动阶段。

[0442] [项目17]

[0443] 一种用于操作生物体的生物体操作装置,具备:

[0444] 流路,其端部浸于供生物体浸入的液体;和

[0445] 气液界面操作部,其在流路的内部或端部形成相对于微小的界面移动而恢复力起到效用的气液界面,并利用气液界面对生物体进行操作。

[0446] [项目18]

[0447] 在项目17所记载的生物体操作装置中,气液界面操作部从端部向液体放出气体,在端部维持相对于微小的体积变化而恢复力起到效用的气液界面。

[0448] [项目19]

[0449] 在项目18所记载的生物体操作装置中,从流路的气液界面连续至内部的气体所占的气体体积 $V(\text{m}^3)$ 相对于流路的端部的半径 $r_h(\text{m})$ 而满足以下的式子,

$$[0450] \quad V \leq a \times r_h^4 + b \times r_h^3,$$

[0451] (其中,满足 $a=2.65 \times 10^8$ 、以及 $b=2.59 \times 10^2$)。

[0452] [项目20]

[0453] 在项目17至19中任一项所记载的生物体操作装置中,在流路中填充有将流路的内部的一部分空间封堵的填充材料。

[0454] [项目21]

[0455] 在项目17至20中任一项所记载的生物体操作装置中,在流路中设有划分流路的内部的空间的划分部件。

[0456] [项目22]

[0457] 在项目17至21中任一项所记载的生物体操作装置中,流路的端部的截面形状是朝向内侧具有突出部的形状。

[0458] [项目23]

[0459] 在项目17至22中任一项所记载的生物体操作装置中,在流路的端部中,通过流路的内侧面和形成流路的流路部件的端部侧的面而形成角,该角所呈的角度为 90 ± 5 度的范围。

[0460] [项目24]

[0461] 在项目17至23中任一项所记载的生物体操作装置中,形成流路的流路部件与液体的基于液滴法的接触角为90度以下。

[0462] [项目25]

[0463] 在项目17至24中任一项所记载的生物体操作装置中,

[0464] 流路具有:

[0465] 设于端部侧的前端部分;和

[0466] 与前端部分连接且具有与前端部分的流路内径不同的流路内径的内侧部分,

[0467] 流路在前端部分与内侧部分的连接部分形成层差。

[0468] [项目26]

[0469] 在项目17至25中任一项所记载的生物体操作装置中,流路具备流路内径大的部分及流路内径小的部分,

[0470] 流路内径小的部分的流路内径为流路内径大的部分的流路内径的十分之一以下。

[0471] 附图标记说明

[0472] 1 荧光像观察用光源

[0473] 2 二向色分光镜

[0474] 3 光偏转器

[0475] 4 中继透镜

- [0476] 5 二向色分光镜
- [0477] 6 物镜
- [0478] 7 聚光透镜
- [0479] 8 会聚透镜
- [0480] 9 带通滤光片
- [0481] 10 透射像观察用光源
- [0482] 11 抑止滤光片
- [0483] 12 投影透镜
- [0484] 13 抑止滤光片
- [0485] 14 投影透镜
- [0486] 15 针孔
- [0487] 16 光源
- [0488] 17 光源
- [0489] 25 容器
- [0490] 31 诺马斯基棱镜
- [0491] 32 检偏镜(偏振片)
- [0492] 35 操作对象
- [0493] 37 起偏镜(偏振片)
- [0494] 38 诺马斯基棱镜
- [0495] 39 环形光阑
- [0496] 40 喷嘴用致动器
- [0497] 41 样本用致动器
- [0498] 42 流路拍摄用相机
- [0499] 45 光源
- [0500] 46 光源
- [0501] 47 压力生成部
- [0502] 48 传感器部
- [0503] 49 喷嘴
- [0504] 50 显微镜部
- [0505] 51 流路
- [0506] 51a 第1流路
- [0507] 51b 第2流路
- [0508] 53 流路更换部
- [0509] 54 液体保存部
- [0510] 58 样本盖
- [0511] 59 样本盖保管部
- [0512] 60 相机
- [0513] 70 相机
- [0514] 100 生物体操作装置

- [0515] 101 气液界面操作部
- [0516] 111 显示区域
- [0517] 112 显示区域
- [0518] 113 显示区域
- [0519] 114 显示区域
- [0520] 115 显示区域
- [0521] 160 输出部
- [0522] 170 信息处理装置
- [0523] 171 拍摄控制部
- [0524] 180 输入部
- [0525] 190 记录部
- [0526] 200 气泡形成部
- [0527] 250 流路控制部
- [0528] 251 泵
- [0529] 251a 第1泵
- [0530] 251b第2泵
- [0531] 253 筒状部
- [0532] 253a 外筒
- [0533] 253b 内筒
- [0534] 254 端部
- [0535] 255 气液界面
- [0536] 256 气泡
- [0537] 260 液体控制部
- [0538] 261 液体
- [0539] 291 微珠
- [0540] 292 隔膜
- [0541] 294 压力器
- [0542] 295 流路内径大的部分
- [0543] 297 流路内径小的部分
- [0544] 298 流路内径大的部分
- [0545] 300 图像处理部
- [0546] 305 前端部分
- [0547] 306 内侧部分
- [0548] 307 层差
- [0549] 1900 计算机
- [0550] 2000CPU
- [0551] 2010ROM
- [0552] 2020RAM
- [0553] 2030 通信接口

- [0554] 2040 硬盘驱动器
- [0555] 2050 软盘驱动器
- [0556] 2060CD-ROM驱动器
- [0557] 2070 输入输出芯片
- [0558] 2075 图形控制器
- [0559] 2080 显示装置
- [0560] 2082 主控制器
- [0561] 2084 输入输出控制器
- [0562] 2090 软盘
- [0563] 2095CD-ROM。

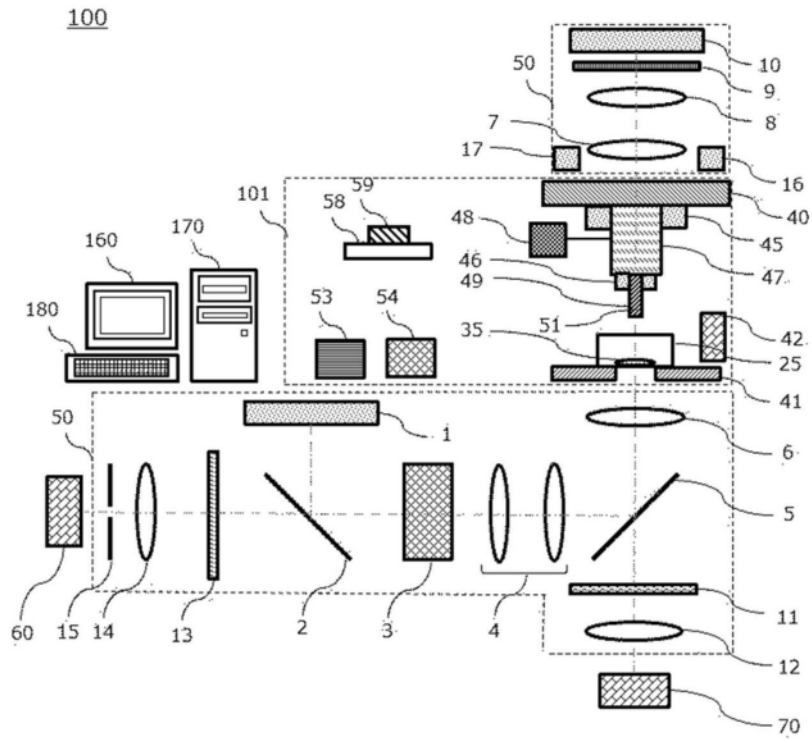


图1A

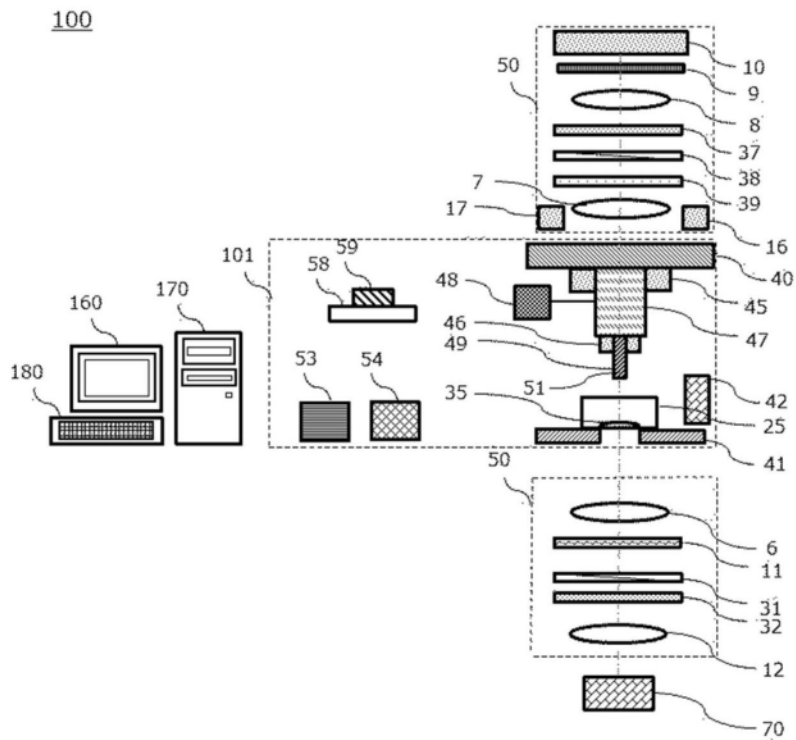


图1B

49

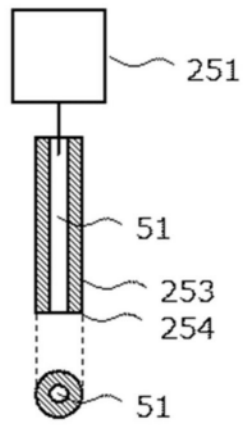


图2A

49

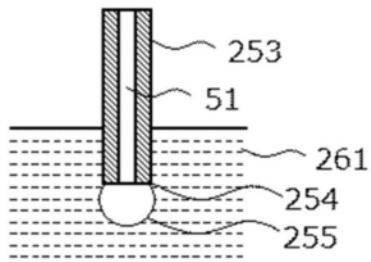


图2B

49

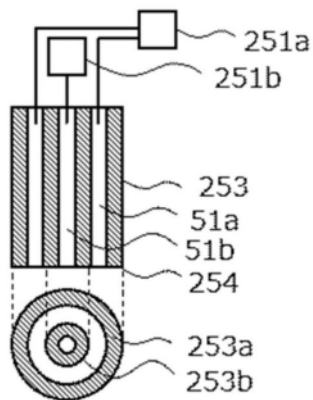


图3A

49

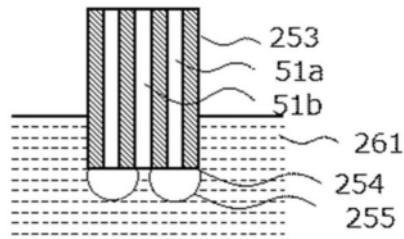


图3B

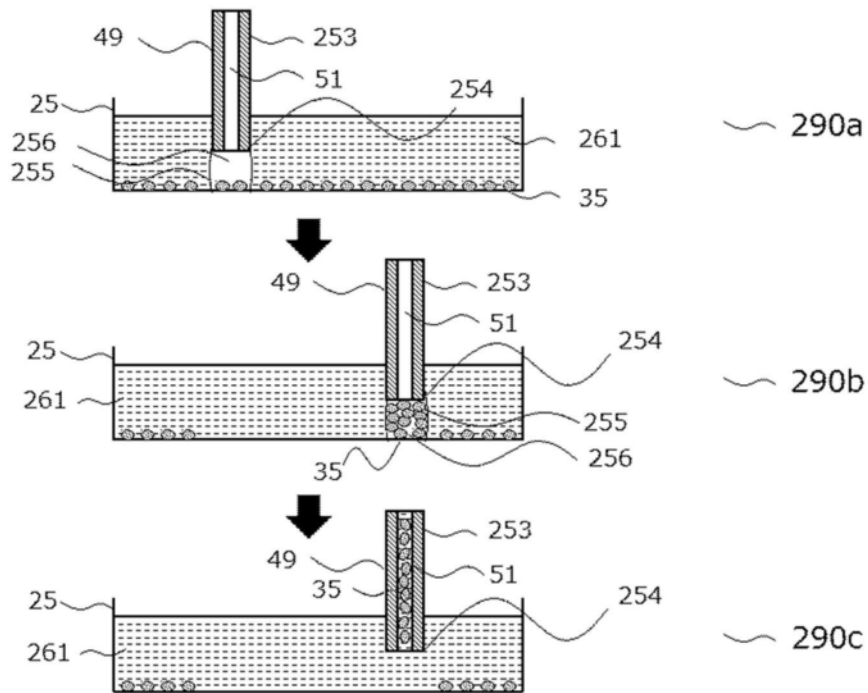


图4

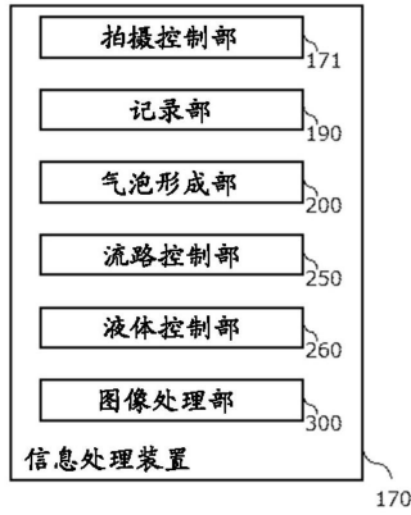


图5

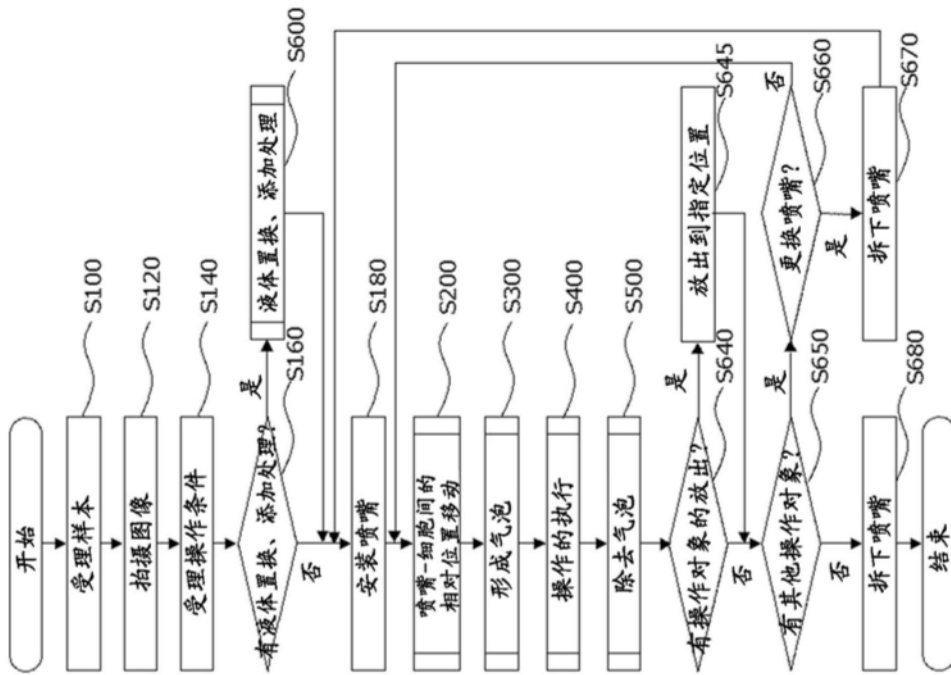


图6

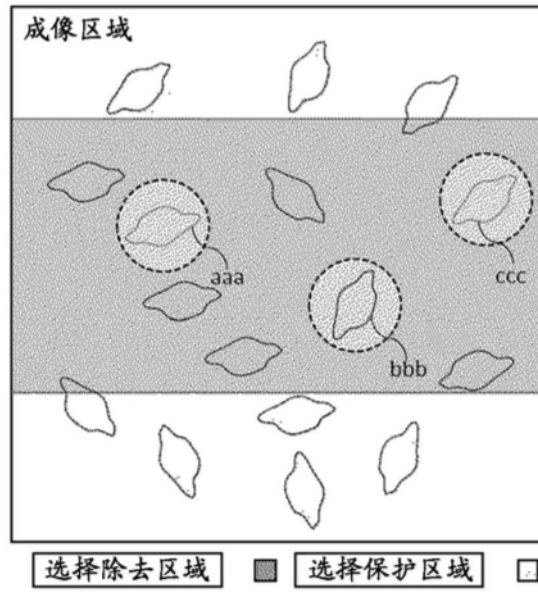


图7A

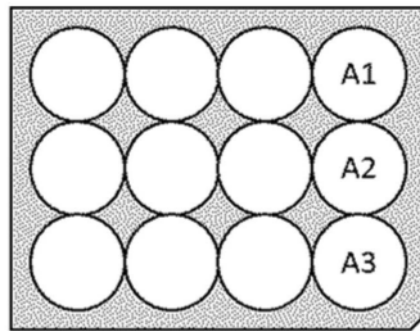


图7B

ID	坐标	大小	移动目的地
aaa	(Xaaa, Yaaa)	AAA	A1
bbb	(Xbbb, Ybbb)	BBB	A2
ccc	(Xccc, Yccc)	CCC	A3

图7C

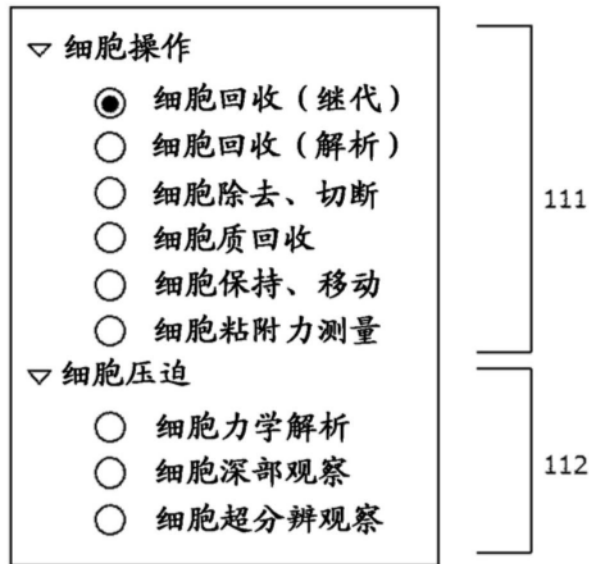


图7D

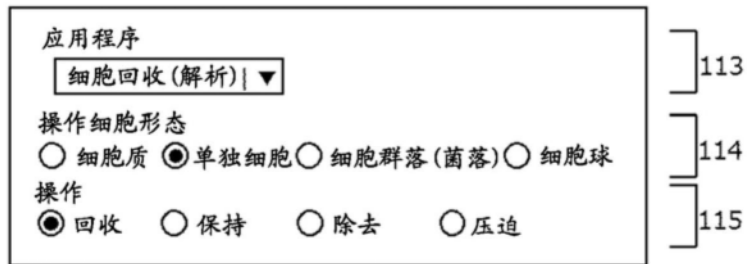


图7E

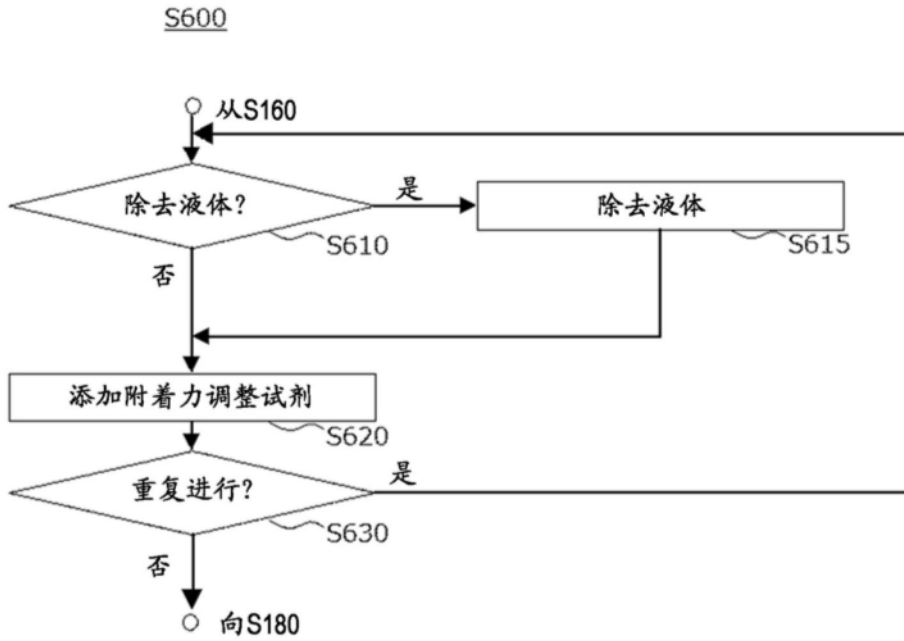


图8

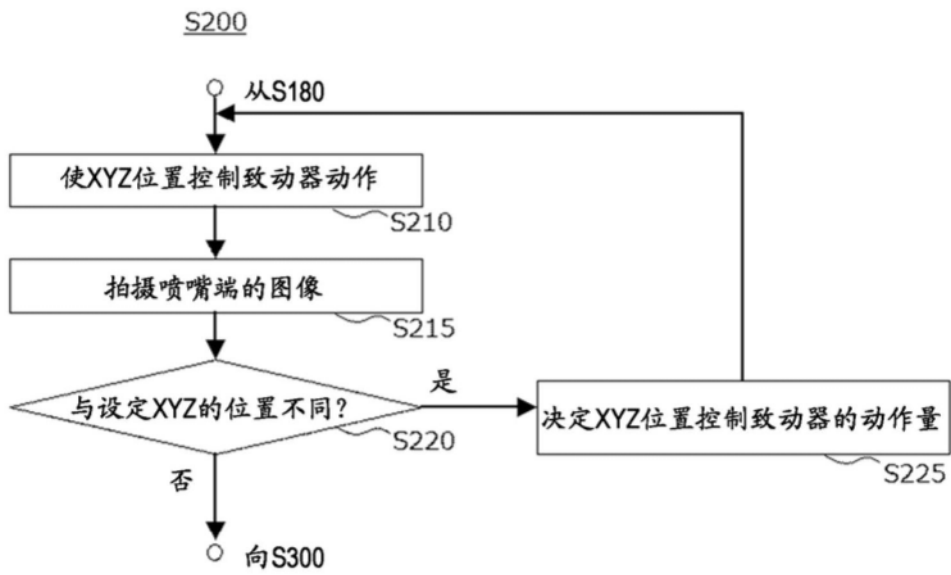


图9A

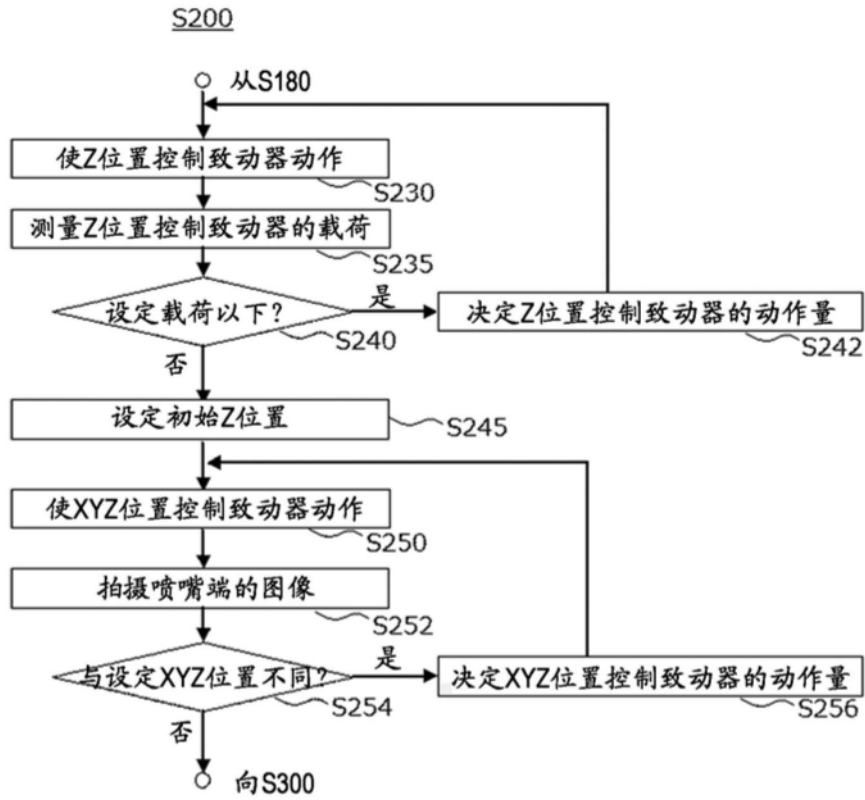


图9B

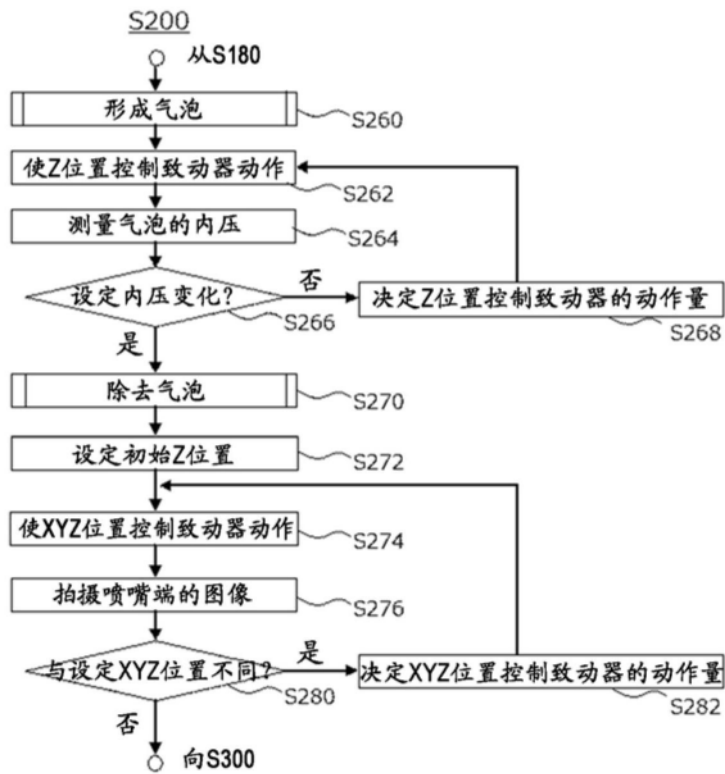


图9C

S300

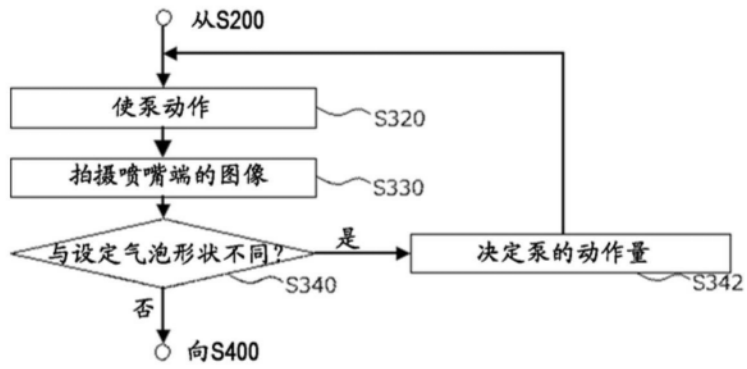


图10A

S300

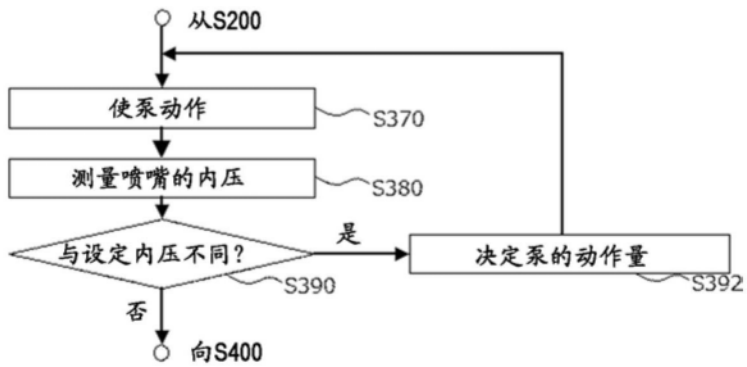


图10B

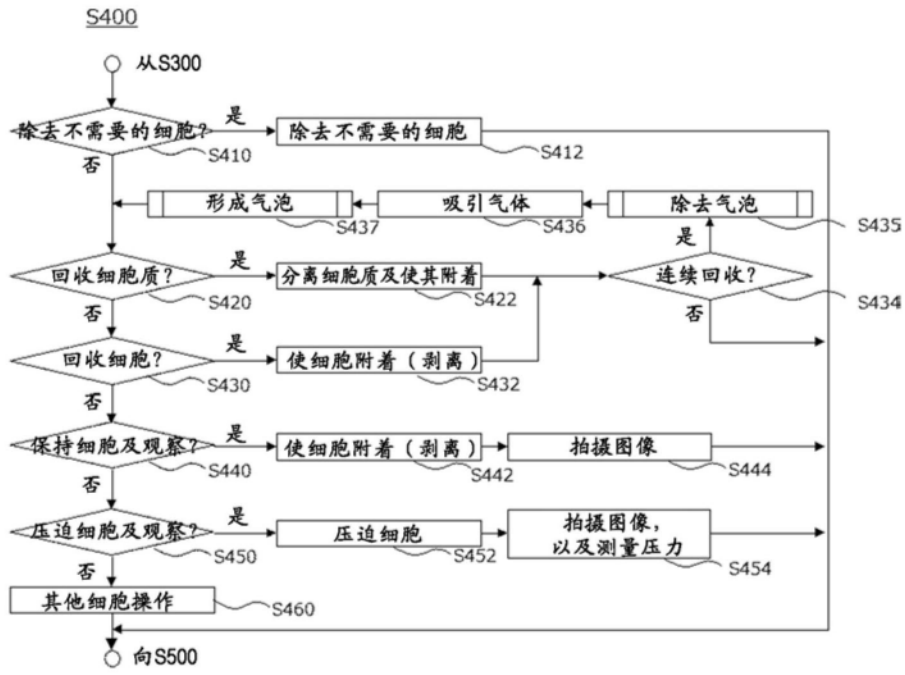


图11A

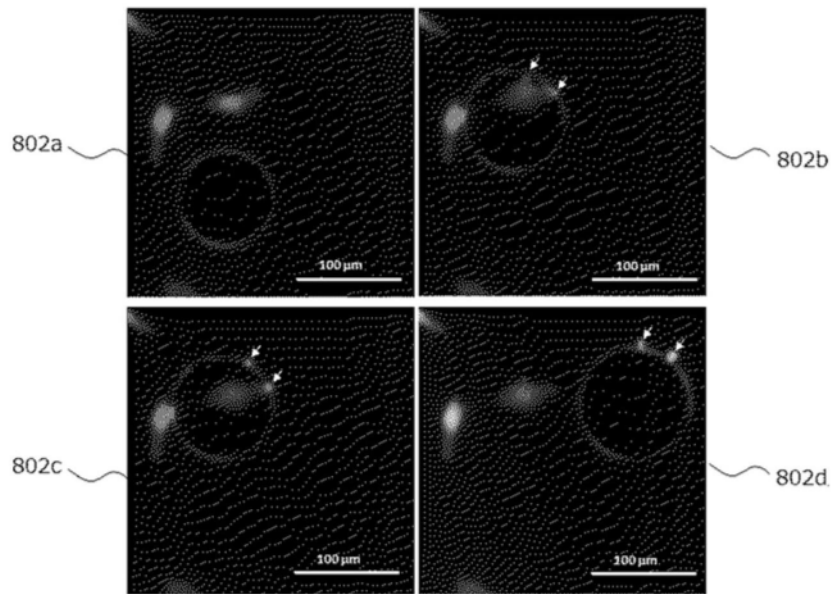


图11B

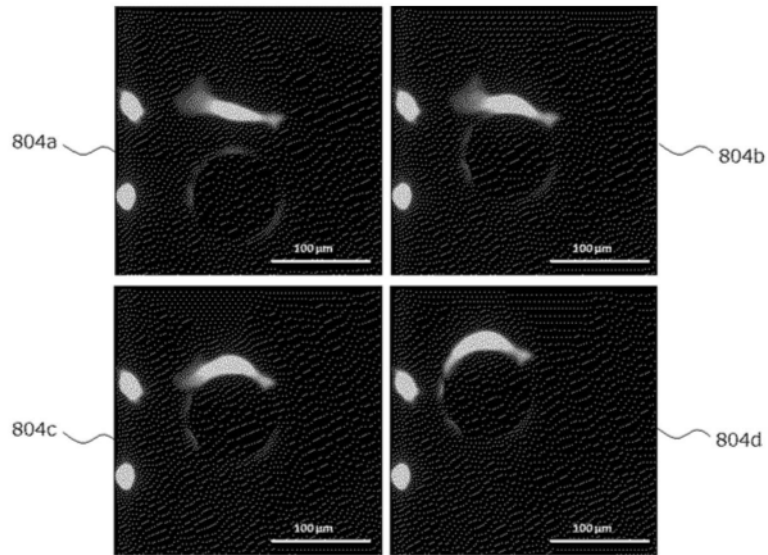


图11C

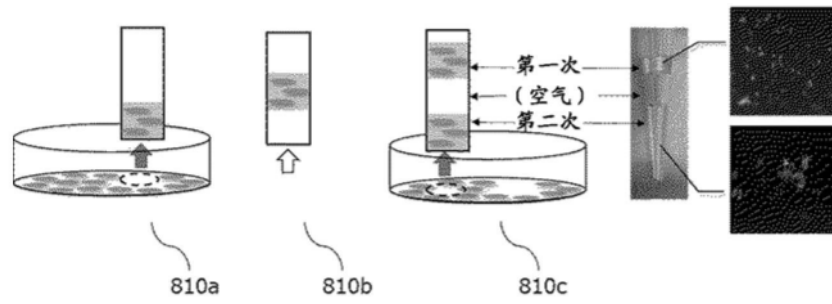


图11D

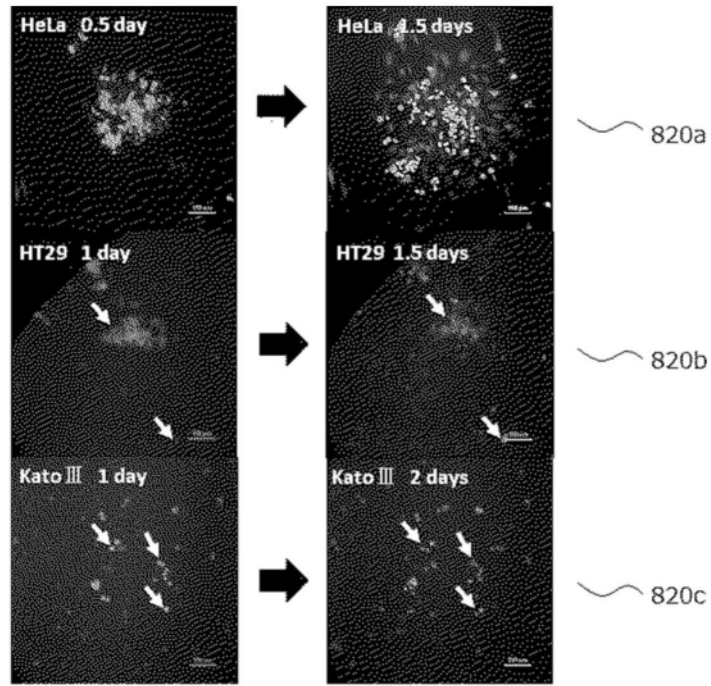


图11E

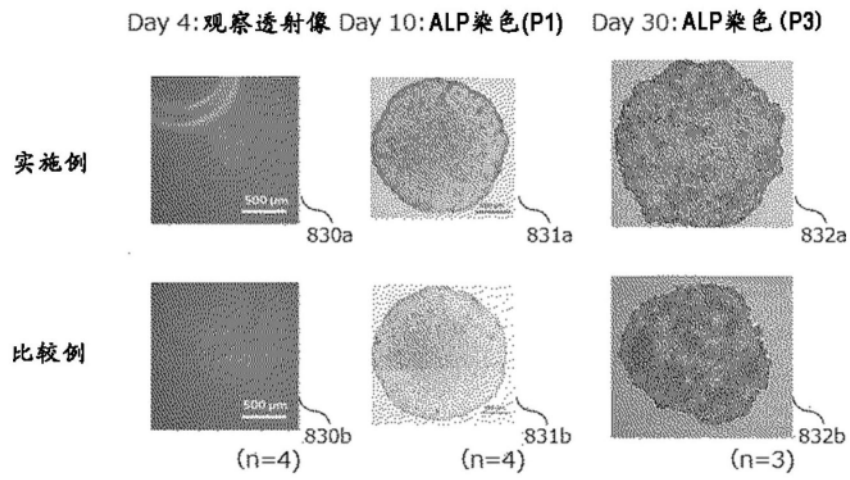


图11F

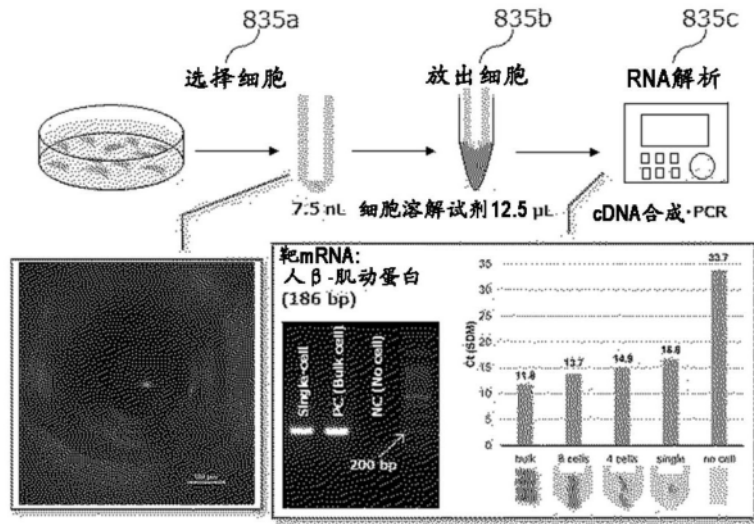


图11G

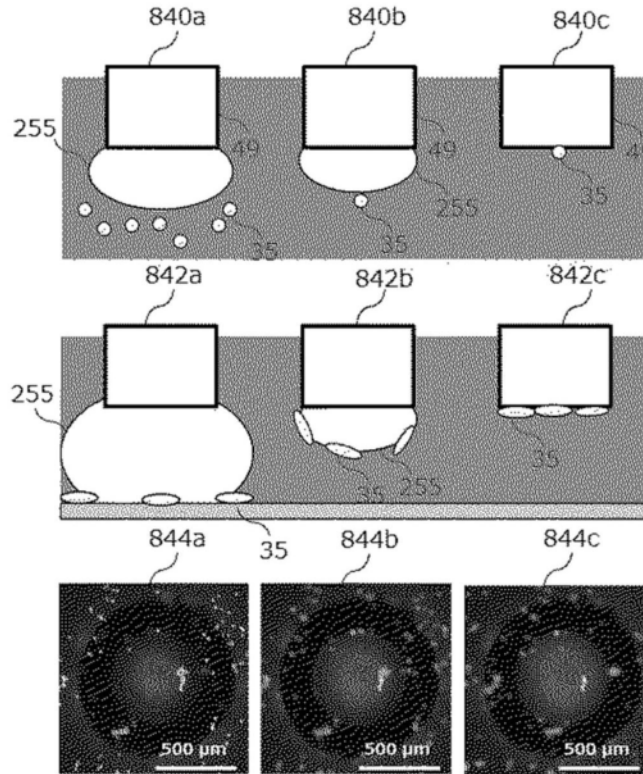


图11H

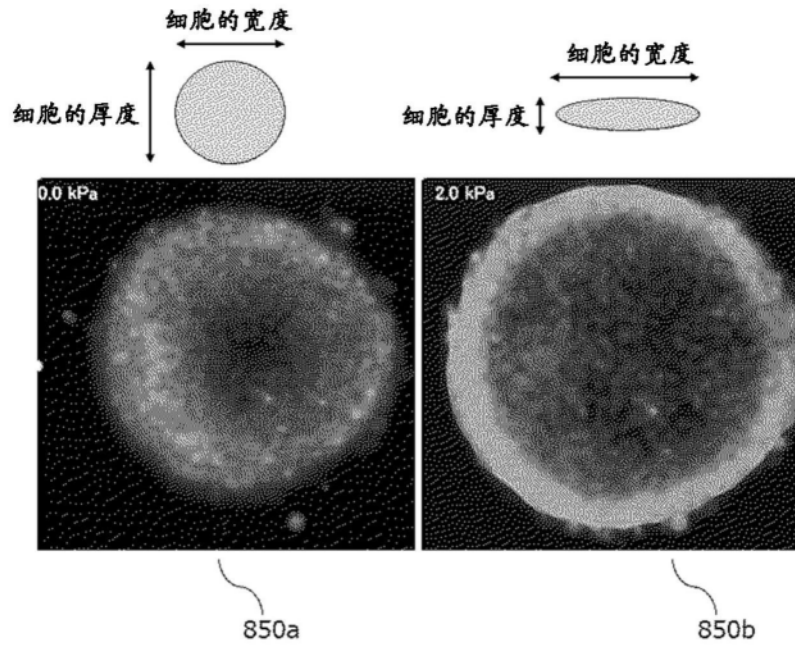


图11I

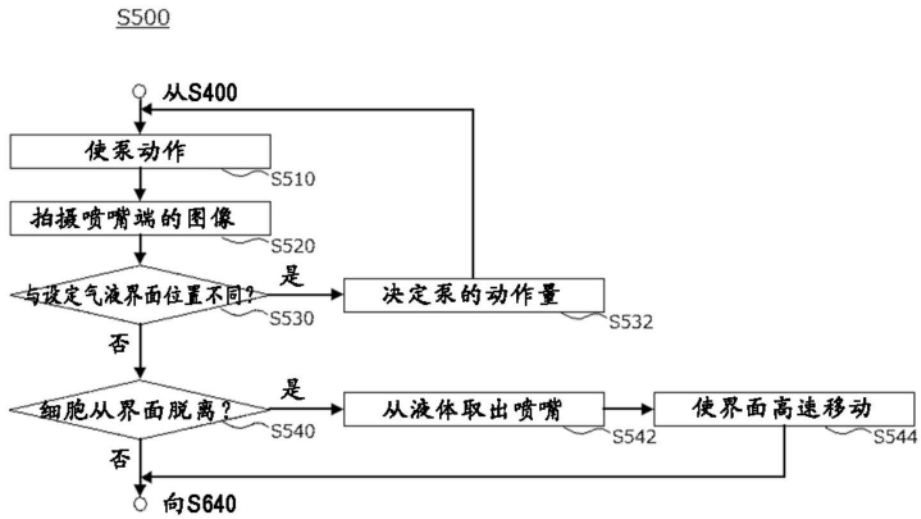


图12A

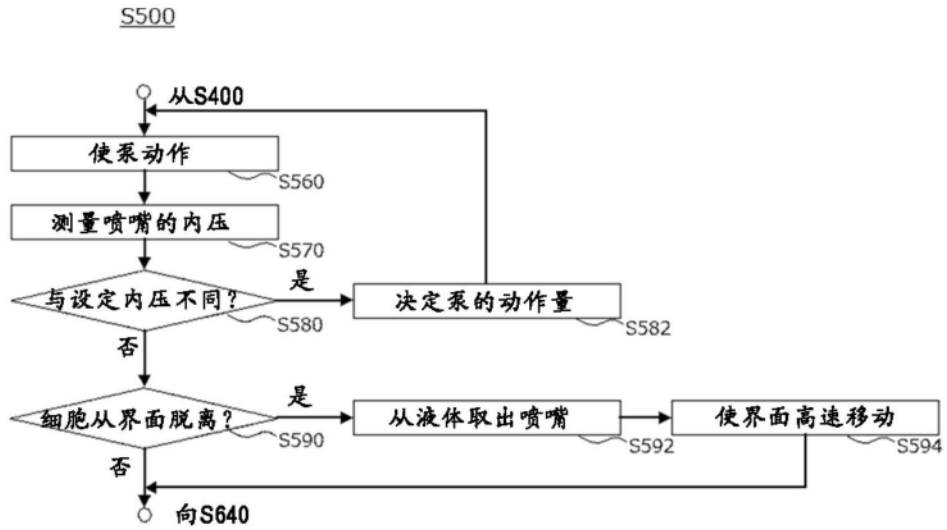


图12B

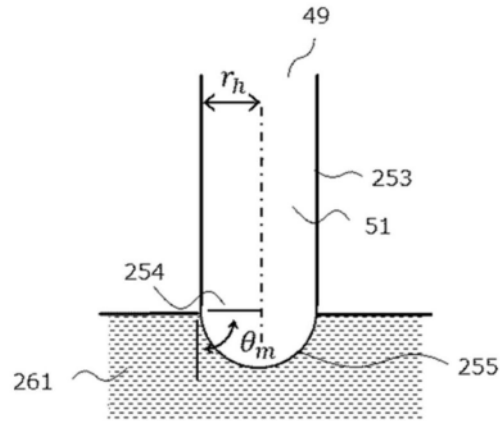


图13A

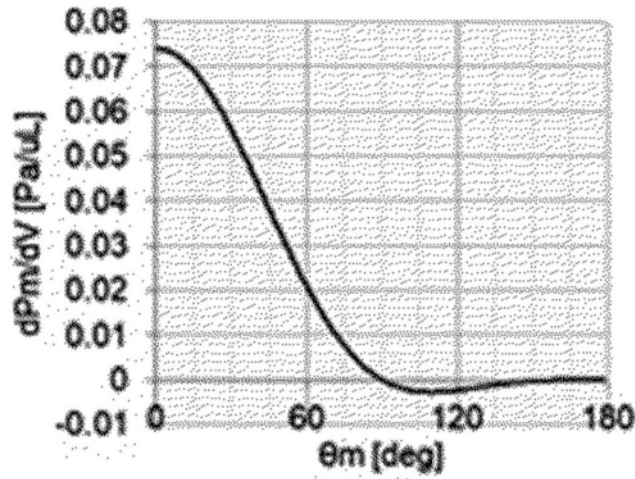


图13B

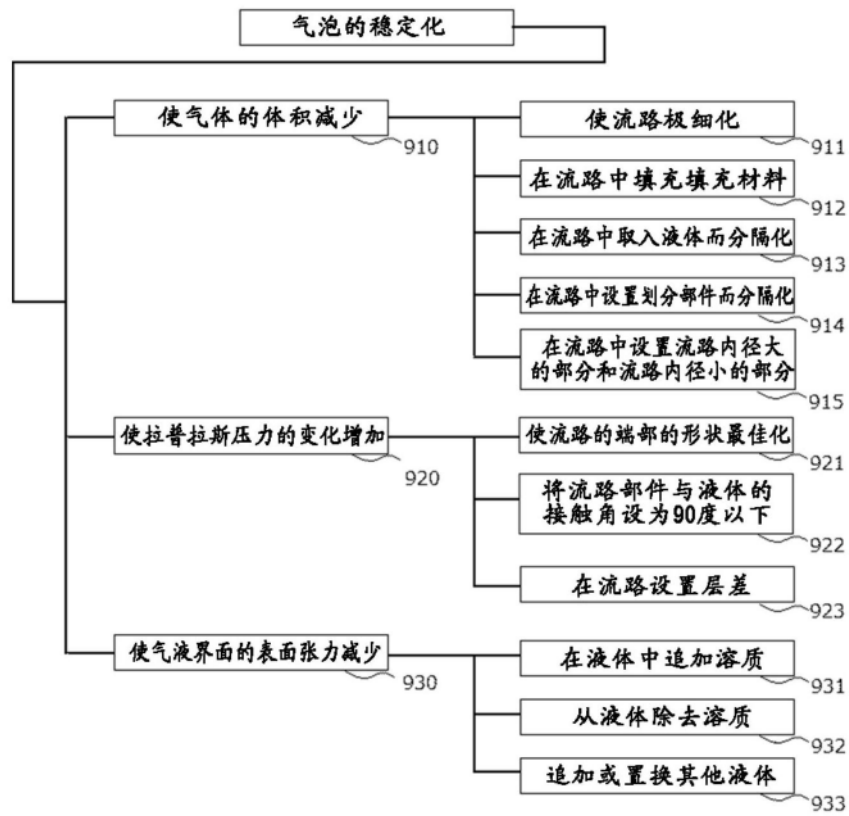


图13C

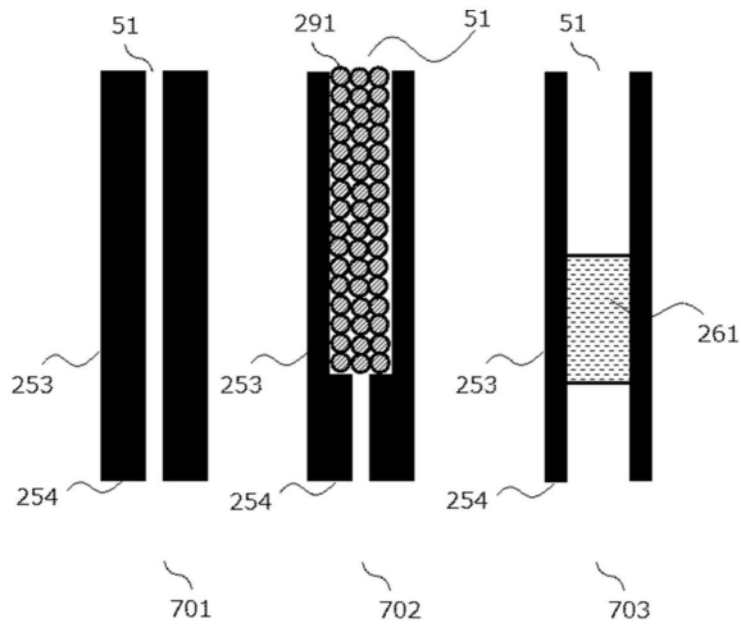


图13D

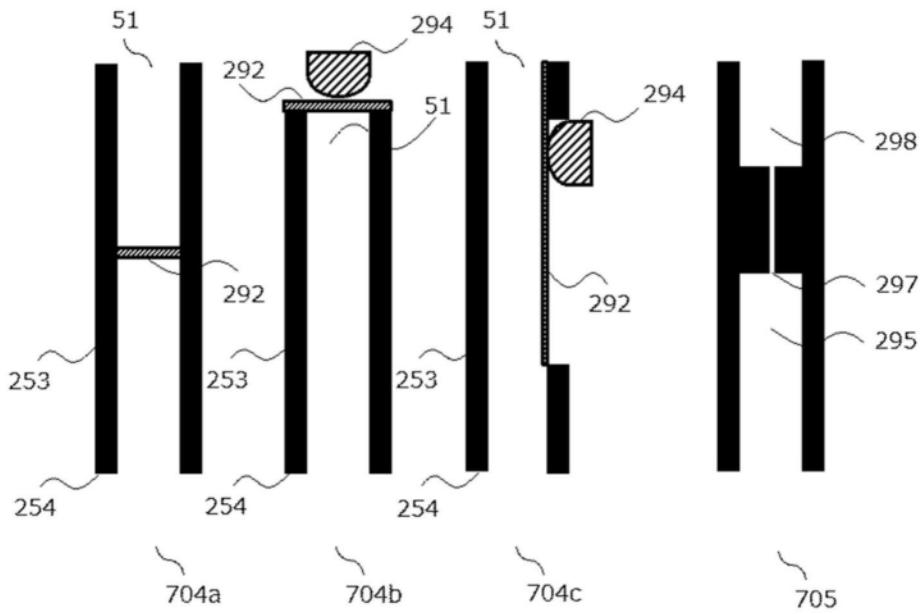


图13E

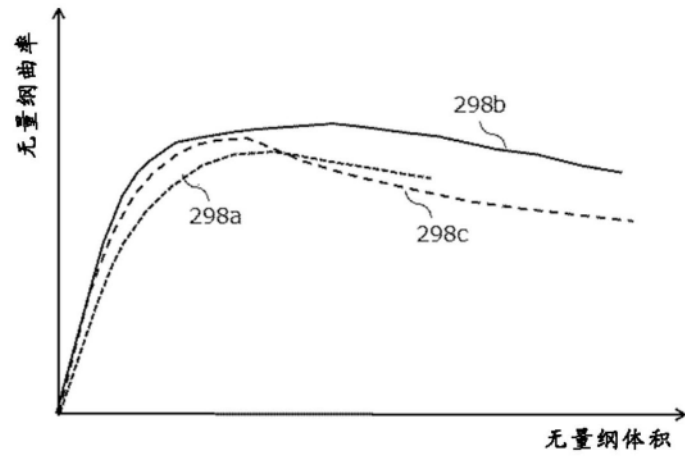


图13F

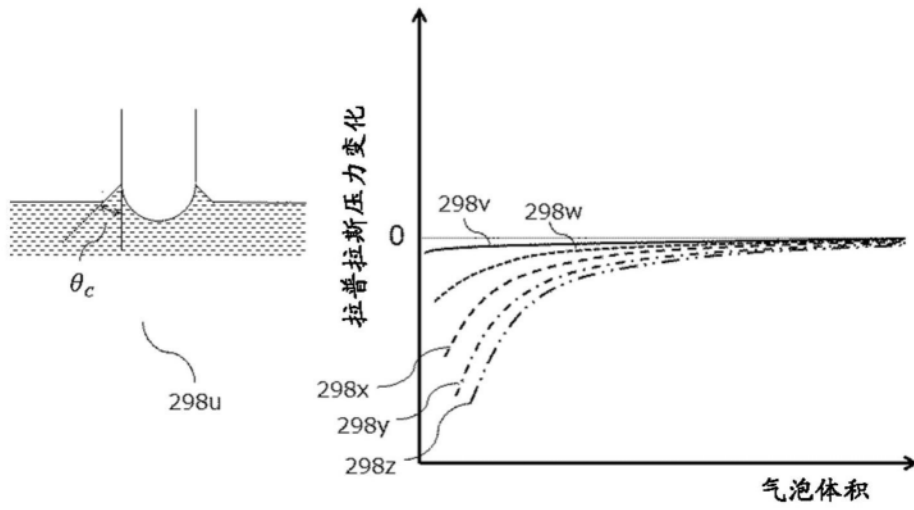


图13G

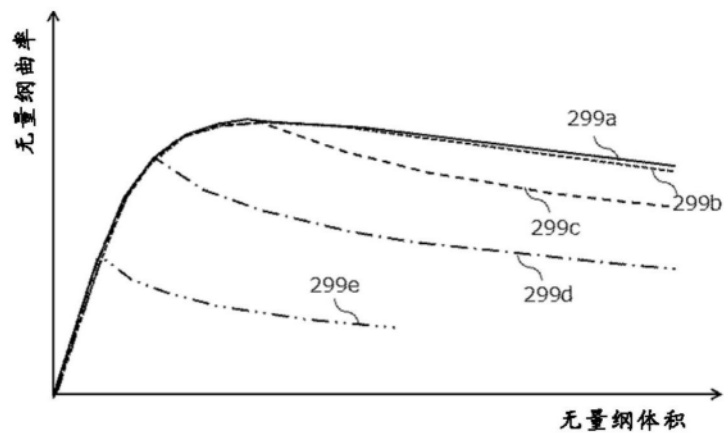


图13H

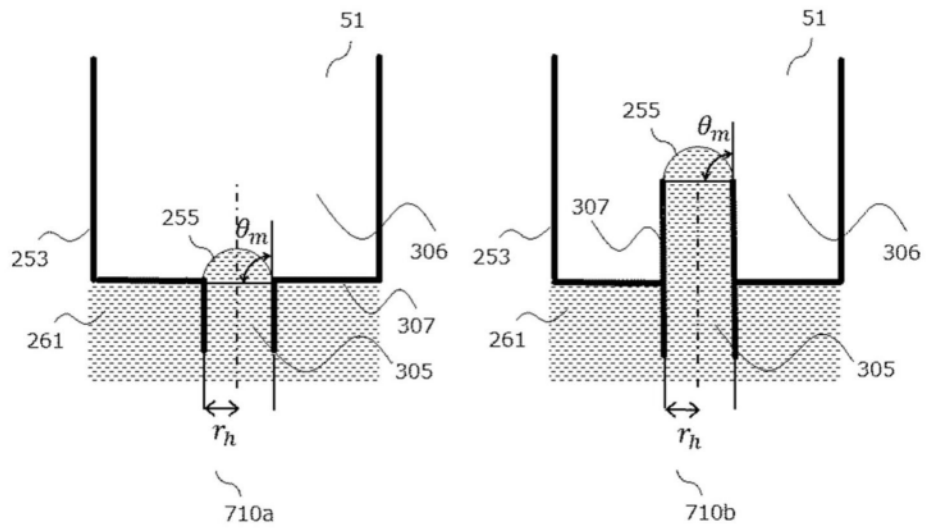


图13I

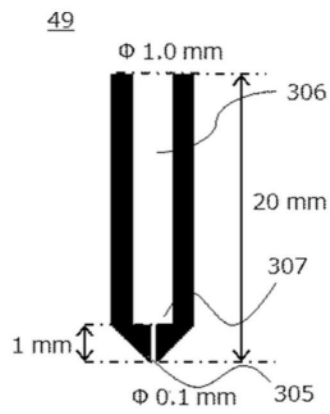


图13J

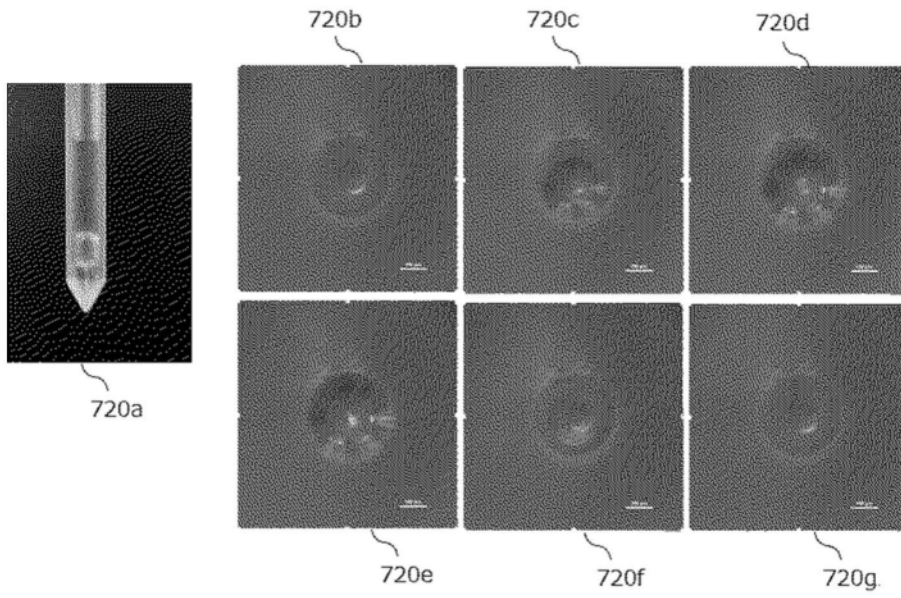


图13K

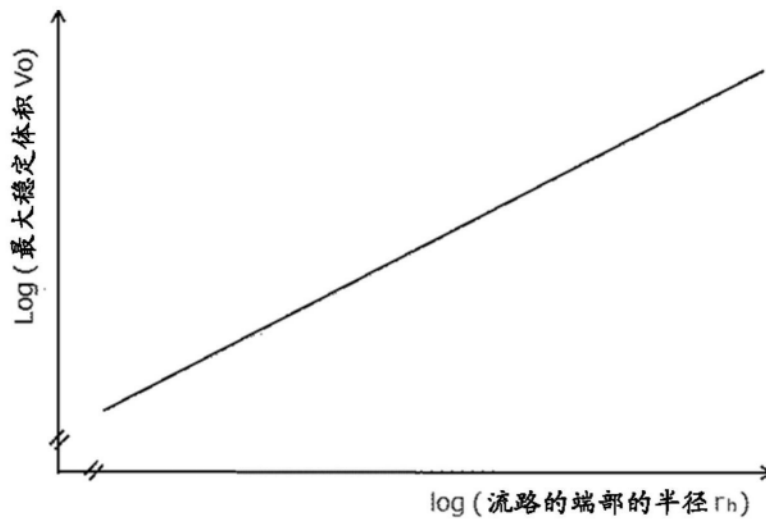


图13L

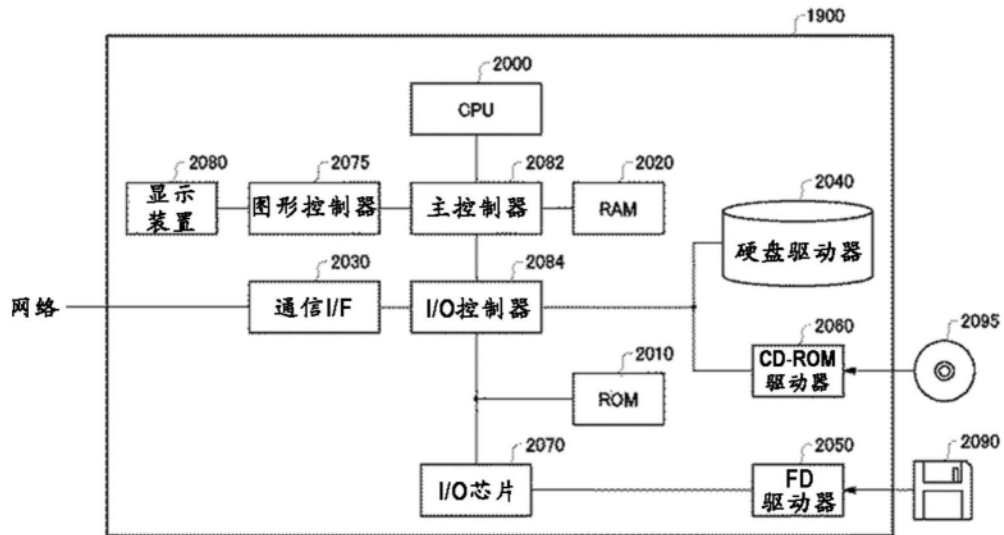


图14