(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2023-548817
(P2023-548817A)
(43)公表日　令和5年11月21日(2023.11.21)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
G01N 21/64 (2006.01)		G01N	21/64	F	2G043
G01N 33/68 (2006.01)		G01N	33/68		2G045
G01N 33/483 (2006.01)		G01N	33/483	C	4B063
G01N 33/50 (2006.01)		G01N	33/50	P	4M118
H01L 27/144 (2006.01)		H01L	27/144	K	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全36頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2023-525491(P2023-525491)
(86)(22)出願日　令和3年10月26日(2021.10.26)
(85)翻訳文提出日　令和5年5月29日(2023.5.29)
(86)国際出願番号　PCT/US2021/056705
(87)国際公開番号　WO2022/093859
(87)国際公開日　令和4年5月5日(2022.5.5)
(31)優先権主張番号　63/106,313
(32)優先日　令和2年10月27日(2020.10.27)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/152,005
(32)優先日　令和3年2月22日(2021.2.22)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA
最終頁に続く

(71)出願人　516144164
クアンタム－エスアイ インコーポレイテッド
ＱＵＡＮＴＵＭ－ＳＩ ＩＮＣＯＲＰＯＲＡＴＥＤ
アメリカ合衆国 ０６４３７ コネチカット州 ギルフォード オールド ウィット フィールド ストリート ５３０
(74)代理人　100105957
弁理士　恩田 誠
(74)代理人　100068755
弁理士　恩田 博宣
(74)代理人　100142907
弁理士　本田 淳
(72)発明者　クリスチャン、トーマス
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　単一分子検出システムの較正

(57)【要約】
本開示の態様は、集積デバイスを較正するための技法に関する。いくつかの実施形態によれば、集積デバイスを較正するための方法が提供され、この方法は、少なくとも１つの励起源からの光により参照色素分子を励起するステップと、参照色素分子によって放出された信号であって、参照色素分子の少なくとも１つの特性を表す情報を含む信号を取得するステップと、参照色素分子によって放出された信号から取得された情報に基づいて、サンプルから取得される１つまたは複数の後続の測定値を調整するステップとを含む。

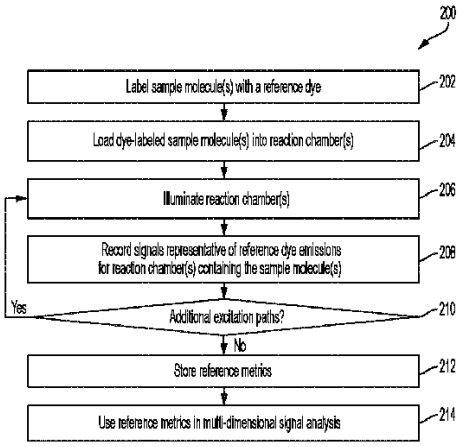


FIG. 2

【特許請求の範囲】
【請求項１】
集積デバイスを較正するための方法であって、
少なくとも１つの励起源からの光により参照色素分子を励起するステップと、
前記参照色素分子によって放出された信号であって、前記参照色素分子の少なくとも１つの特性を表す情報を含む前記信号を取得するステップと、
前記参照色素分子によって放出された前記信号から取得された前記情報に基づいて、サンプルから取得される１つまたは複数の後続の測定値を調整して、１つまたは複数の調整された測定値を取得するステップと、を含む方法。
【請求項２】
前記参照色素分子の前記少なくとも１つの特性が、前記参照色素分子の信号強度、蛍光波長、蛍光寿命、パルス持続時間、および／またはパルス間持続時間を含む、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
前記参照色素分子および前記サンプルが、前記集積デバイスのチャンバ内に配置される、請求項１または２に記載の方法。
【請求項４】
前記１つまたは複数の調整された測定値が、前記サンプルの信号強度、励起波長、蛍光寿命、パルス持続時間および／またはパルス間持続時間を表す、請求項１乃至３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５】
前記１つまたは複数の調整された測定値に少なくとも部分的に基づいて前記サンプルを同定するステップをさらに含む、請求項１乃至４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６】
前記サンプルがポリペプチドを含む、請求項５に記載の方法。
【請求項７】
前記サンプルを同定するステップが、前記１つまたは複数の調整された測定値に少なくとも部分的に基づいて前記サンプルの１つまたは複数のアミノ酸を同定すること、および１つまたは複数の同定されたアミノ酸に少なくとも部分的に基づいて前記ポリペプチドを同定することを含む、請求項６に記載の方法。
【請求項８】
前記１つまたは複数のアミノ酸が、少なくとも５個のアミノ酸を含む、請求項７に記載の方法。
【請求項９】
前記１つまたは複数のアミノ酸が、５０個以下のアミノ酸を含む、請求項７に記載の方法。
【請求項１０】
前記１つまたは複数のアミノ酸が、前記ポリペプチドの一部分以下からなる、請求項７に記載の方法。
【請求項１１】
前記ポリペプチドがタンパク質を含む、請求項７に記載の方法。
【請求項１２】
前記１つまたは複数のアミノ酸のうちの第１のアミノ酸を第１の蛍光ラベルによりラベル付けするステップと、
前記少なくとも１つの励起源からの光により前記第１の蛍光ラベルを励起するステップと、
前記第１の蛍光ラベルの少なくとも１つの特性の指標を表す情報を含む、前記第１の蛍光ラベルから放出された信号を取得するステップと、
前記参照色素分子によって放出された前記信号から取得される前記情報に基づいて、前記第１の蛍光ラベルの前記少なくとも１つの特性の前記指標を調整するステップと、

前記サンプルから前記１つまたは複数のアミノ酸のうちの前記第１のアミノ酸を切断するステップと、をさらに含む、請求項７に記載の方法。
【請求項１３】
前記サンプルから前記１つまたは複数のアミノ酸のうちの前記第１のアミノ酸を切断した後に、前記１つまたは複数のアミノ酸のうちの第２のアミノ酸をラベル付ける第２の蛍光ラベルから放出される信号であって、前記第２の蛍光ラベルの少なくとも１つの特性の指標を表す前記信号を取得するステップと、
前記参照色素分子によって放出された前記信号から取得された情報に基づいて、前記第２の蛍光ラベルの前記少なくとも１つの特性の前記指標を調整するステップと、をさらに含む、請求項１２に記載の方法。
【請求項１４】
前記サンプルの前記１つまたは複数のアミノ酸を同定することが、前記１つまたは複数のアミノ酸の種類を決定することを含む、請求項７に記載の方法。
【請求項１５】
前記サンプルの前記１つまたは複数のアミノ酸を同定することが、前記１つまたは複数のアミノ酸の同一性を判定することを含む、請求項７に記載の方法。
【請求項１６】
前記１つまたは複数のアミノ酸を同定することが、前記１つまたは複数のアミノ酸のそれぞれのものの前記１つまたは複数のアミノ酸の他のものに対する順序を決定することを含む、請求項７に記載の方法。
【請求項１７】
前記サンプルが、前記ポリペプチドの断片を含む、請求項６に記載の方法。
【請求項１８】
前記１つまたは複数のアミノ酸を同定することが、前記１つまたは複数の調整された測定値を既知の情報と比較することを含む、請求項７に記載の方法。
【請求項１９】
前記サンプルがデオキシリボ核酸（以下、ＤＮＡとする）鎖を含む、請求項５に記載の方法。
【請求項２０】
前記サンプルを同定するステップが、前記１つまたは複数の調整された測定値に少なくとも部分的に基づいて、前記ＤＮＡ鎖の１つまたは複数のヌクレオチドを同定することを含む、請求項１９に記載の方法。
【請求項２１】
前記サンプルがリボ核酸（以下、ＲＮＡとする）鎖を含む、請求項５に記載の方法。
【請求項２２】
前記サンプルを同定するステップが、前記１つまたは複数の調整された測定値に少なくとも部分的に基づいて、前記ＲＮＡ鎖の１つまたは複数のヌクレオチドを同定することを含む、請求項２１に記載の方法。
【請求項２３】
前記１つまたは複数の後続の測定値は、少なくとも２つの後続の測定値を含む、請求項１乃至２２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２４】
前記１つまたは複数の後続の測定値を調整することは、前記１つまたは複数の後続の測定値に追加されるべきオフセットを決定することを含む、請求項１乃至２３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２５】
前記参照色素分子が、前記集積デバイスの前記チャンバ内に固定化された蛍光分子を含む、請求項３に記載の方法。
【請求項２６】
前記集積デバイスは、複数のチャンバを備えており、

前記参照色素分子は、前記複数のチャンバのそれぞれに配置された複数の参照色素分子を含んでおり、
前記参照色素分子によって放出された信号を取得するステップは、前記複数の参照色素分子によって放出された複数の信号を取得することを含んでおり、
前記サンプルは複数のサンプルを含んでおり、
前記サンプルからの前記１つまたは複数の後続の測定値を調整することは、前記複数の参照色素分子によって放出された前記複数の信号から取得された情報に基づいて、前記複数のサンプルの各々からそれぞれ取得される１つまたは複数の後続の測定値を調整することを含む、請求項１乃至２５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２７】
前記１つまたは複数の後続の測定値を調整することが、前記複数の参照色素分子によって放出された前記複数の信号のそれぞれに基づいて、前記１つまたは複数の後続の測定値の各々に関するそれぞれのオフセットを決定することを含む、請求項２６に記載の方法。
【請求項２８】
前記複数の参照色素分子が同じ分子を含む、請求項２６に記載の方法。
【請求項２９】
前記サンプルから取得された１つまたは複数の後続の測定値を取得することが、
前記少なくとも１つの励起源からの光により、前記サンプルに付着された１つまたは複数の蛍光ラベルを励起すること、
前記サンプルに付着した前記１つまたは複数の蛍光ラベルから放出された１つまたは複数の信号を収集すること、を含み、前記１つまたは複数の信号は、前記１つまたは複数の後続の測定値を含む、請求項１乃至２８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３０】
前記参照色素分子を励起する前に、前記参照色素分子を前記集積デバイスのチャンバ内に装填するステップをさらに含む、請求項１乃至２９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３１】
前記参照色素分子を励起する前に、前記サンプルが前記参照色素分子によりラベル付けされる、請求項３０に記載の方法。
【請求項３２】
前記参照色素分子を前記チャンバ内に装填した後に、前記サンプルを前記集積デバイスの前記チャンバ内に装填するステップをさらに含む、請求項３０に記載の方法。
【請求項３３】
前記サンプルを前記集積デバイスの前記チャンバ内に装填するステップをさらに含み、前記参照色素分子の装填および前記サンプルの装填が並行して行われる、請求項３０に記載の方法。
【請求項３４】
前記参照色素分子を前記集積デバイスの前記チャンバ内に装填するステップが、前記参照色素分子を前記チャンバの表面に固定化することを含む、請求項３０に記載の方法。
【請求項３５】
前記参照色素分子は、自由拡散色素分子である、請求項３０に記載の方法。
【請求項３６】
集積デバイスであって、
参照色素分子を受容するための少なくとも１つのチャンバと、
少なくとも１つの励起源からの光によって励起されたときに前記参照色素分子によって放出された信号であって、前記参照色素分子の少なくとも１つの特性を表す情報を含む前記信号を受信するための少なくとも１つの光検出領域と、
前記参照色素分子によって放出された前記信号から取得された前記情報に基づいて、前記少なくとも１つのチャンバ内に配置されたサンプルから取得される１つまたは複数の後続の測定値の調整を制御することによって、１つまたは複数の調整された測定値を取得するように構成された少なくとも１つのコントローラと、を備える集積デバイス。

【請求項３７】
前記参照色素分子の前記少なくとも１つの特性が、前記参照色素分子の信号強度、蛍光波長、蛍光寿命、パルス持続時間、および／またはパルス間持続時間を含む、請求項３６に記載の集積デバイス。
【請求項３８】
前記１つまたは複数の調整された測定値が、前記サンプルの信号強度、励起波長、蛍光寿命、パルス持続時間、および／またはパルス間持続時間を表す、請求項３６乃至３７のいずれか１項に記載の集積デバイス。
【請求項３９】
前記少なくとも１つのコントローラは、前記１つまたは複数の調整された測定値に少なくとも部分的に基づいて前記サンプルを同定するようにさらに構成される、請求項３６乃至３８のいずれか１項に記載の集積デバイス。
【請求項４０】
前記サンプルがポリペプチドを含む、請求項３９に記載の集積デバイス。
【請求項４１】
前記少なくとも１つのコントローラが、少なくとも部分的に、前記１つまたは複数の調整された測定値に少なくとも部分的に基づいて前記サンプルの１つまたは複数のアミノ酸を同定することによって前記サンプルを同定し、１つまたは複数の同定されたアミノ酸に少なくとも部分的に基づいて前記ポリペプチドを同定するように構成されている、請求項４０に記載の集積デバイス。
【請求項４２】
前記１つまたは複数のアミノ酸が、少なくとも５個のアミノ酸を含む、請求項４１に記載の集積デバイス。
【請求項４３】
前記１つまたは複数のアミノ酸が、５０個以下のアミノ酸を含む、請求項４１に記載の集積デバイス。
【請求項４４】
前記１つまたは複数のアミノ酸が、前記ポリペプチドの一部分以下からなる、請求項４１に記載の集積デバイス。
【請求項４５】
前記ポリペプチドがタンパク質を含む、請求項４１に記載の集積デバイス。
【請求項４６】
前記１つまたは複数のアミノ酸のうちの第１のアミノ酸が第１の蛍光ラベルによりラベル付けされており、
前記コントローラは、前記参照色素分子によって放出された前記信号から取得される前記情報に基づいて、前記第１の蛍光ラベルが前記少なくとも１つの光源からの光により励起されたときに前記光検出領域によって取得される前記第１の蛍光ラベルの少なくとも１つの特性の測定値の調整を制御するように構成されている、請求項４１に記載の集積デバイス。
【請求項４７】
前記少なくとも１つのコントローラは、少なくとも部分的に、前記１つまたは複数のアミノ酸の種類を決定することによって、前記サンプルの前記１つまたは複数のアミノ酸を同定するように構成されている、請求項４１に記載の集積デバイス。
【請求項４８】
前記少なくとも１つのコントローラは、少なくとも部分的に、前記１つまたは複数のアミノ酸の同一性を決定することによって、前記サンプルの前記１つまたは複数のアミノ酸を同定するように構成されている、請求項４１に記載の集積デバイス。
【請求項４９】
前記少なくとも１つのコントローラは、少なくとも部分的に、前記１つまたは複数のアミノ酸のそれぞれのものの前記１つまたは複数のアミノ酸の他のものに対する順序を決定

することによって、前記１つまたは複数のアミノ酸を同定するように構成されている、請求項４１に記載の集積デバイス。
【請求項５０】
前記サンプルが、前記ポリペプチドの断片を含む、請求項４０に記載の集積デバイス。
【請求項５１】
前記少なくとも１つのコントローラは、少なくとも部分的に、前記１つまたは複数の調整された測定値を既知の情報と比較することによって、前記１つまたは複数のアミノ酸を同定するように構成されている、請求項４１に記載の集積デバイス。
【請求項５２】
前記サンプルがデオキシリボ核酸（以下、ＤＮＡとする）鎖を含む、請求項３９に記載の集積デバイス。
【請求項５３】
前記少なくとも１つのコントローラが、少なくとも部分的に、前記１つまたは複数の調整された測定値に少なくとも部分的に基づいて、前記ＤＮＡ鎖の１つまたは複数のヌクレオチドを同定することによって前記サンプルを同定するように構成されている、請求項５２に記載の集積デバイス。
【請求項５４】
前記サンプルがリボ核酸（以下、ＲＮＡとする）鎖を含む、請求項３９に記載の集積デバイス。
【請求項５５】
前記少なくとも１つのコントローラは、少なくとも部分的に、前記１つまたは複数の調整された測定値に少なくとも部分的に基づいて、前記ＲＮＡ鎖の１つまたは複数のヌクレオチドを同定することによって前記サンプルを同定するように構成されている、請求項５４に記載の集積デバイス。
【請求項５６】
前記１つまたは複数の後続の測定値は、少なくとも２つの後続の測定値を含む、請求項３６乃至５５のいずれか一項に記載の集積デバイス。
【請求項５７】
前記少なくとも１つのコントローラは、少なくとも部分的に、前記１つまたは複数の後続の測定値に追加されるべきオフセットを決定することによって、前記１つまたは複数の後続の測定値の調整を制御するように構成されている、請求項３６乃至５６のいずれか一項に記載の集積デバイス。
【請求項５８】
前記参照色素分子が、前記集積デバイスの前記チャンバ内に固定化された蛍光分子を含む、請求項３６乃至５７のいずれか一項に記載の集積デバイス。
【請求項５９】
前記少なくとも１つのチャンバは、複数のチャンバを含んでおり、
前記参照色素分子は、前記複数のチャンバのそれぞれに配置された複数の参照色素分子を含んでおり、
前記少なくとも１つの光検出領域は、前記複数の参照色素分子からの信号を受信するように構成された複数の光検出領域を含んでおり、
前記サンプルは複数のサンプルを含んでおり、前記少なくとも１つのコントローラは、前記複数の参照色素分子によって放出された前記複数の信号から取得された情報に基づいて、前記複数のサンプルの各々からそれぞれ取得される１つまたは複数の後続の測定値の調整を制御するように構成されている、請求項３６乃至５８のいずれか一項に記載の集積デバイス。
【請求項６０】
前記少なくとも１つのコントローラは、少なくとも部分的に、前記複数の参照色素分子によって放出された前記複数の信号のそれぞれに基づいて、前記１つまたは複数の後続の測定値の各々に関するオフセットを決定することによって、前記１つまたは複数の後続の

測定値の調整を制御するように構成されている、請求項５９に記載の集積デバイス。
【請求項６１】
前記複数の参照色素分子が同じ分子を含む、請求項５９に記載の集積デバイス。
【請求項６２】
前記１つまたは複数の後続の測定値は、前記少なくとも１つの光検出領域を用いて、前記サンプルが前記少なくとも１つの励起源からの光により励起されたときに前記サンプルに付着された１つまたは複数の蛍光ラベルから放出される信号を収集することによって取得される、請求項３６乃至６１のいずれか一項に記載の集積デバイス。
【請求項６３】
前記サンプルが、前記参照色素分子によりラベル付けされる、請求項３６乃至６２のいずれか１項に記載の集積デバイス。
【請求項６４】
前記参照色素分子は、自由拡散色素分子である、請求項３６乃至６３のいずれか一項に記載の集積デバイス。
【請求項６５】
集積デバイスを製造する方法であって、
前記集積デバイスの基板上にチャンバを準備するステップと、前記チャンバは、参照色素分子を受容するように構成され、かつ前記参照色素分子が少なくとも１つの光源からの光を受信するように前記基板上に配置されており、
前記チャンバに隣接して配置された光検出領域を準備して、前記少なくとも１つの光源からの光が前記参照色素分子に照射されたときに前記参照色素分子によって放出された信号を前記光検出領域が受信するようにするステップと、を含む方法。
【請求項６６】
少なくとも１つのコントローラを前記光検出領域に結合して、前記少なくとも１つのコントローラが前記参照色素分子によって放出された前記信号を受信するようにするステップをさらに含み、前記少なくとも１つのコントローラは、前記信号から前記参照色素分子の少なくとも１つの特性を表す情報を取得するように構成されている、請求項６５に記載の方法。
【請求項６７】
前記少なくとも１つのコントローラは、前記参照色素分子によって放出された前記信号から取得された前記情報に基づいて、サンプルから取得された１つまたは複数の後続の測定値の調整を制御して、１つまたは複数の調整された測定値を取得するようにさらに構成されている、請求項６６に記載の方法。
【請求項６８】
前記参照色素分子を前記チャンバ内に装填するステップをさらに含む、請求項６５乃至６７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６９】
サンプルを前記参照色素分子によりラベル付けするステップをさらに含む、請求項６８に記載の方法。
【請求項７０】
前記参照色素分子を前記チャンバに装填した後に、サンプルを前記チャンバに装填するステップをさらに含む、請求項６８に記載の方法。
【請求項７１】
サンプルを前記チャンバに装填するステップをさらに含み、前記参照色素分子の装填および前記サンプルの装填が並行して行われる、請求項６８に記載の方法。
【請求項７２】
前記参照色素分子を前記チャンバに装填するステップが、前記参照色素分子を前記チャンバの表面に固定化することを含む、請求項６８に記載の方法。
【請求項７３】
前記参照色素分子は、自由拡散色素分子である、請求項６８に記載の方法。

【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本開示は、何万もの反応チャンバに対して同時に短光パルスを提供し、反応チャンバからサンプル分析用の蛍光信号を受け取ることによって、サンプルの超並列分析を行うことのできる集積デバイスおよびそれに関連する機器に関する。当該機器はポイント・オブ・ケア遺伝学的シークエンシングや個人化医療に有用であり得る。
【背景技術】
【０００２】
様々な用途で光を検出するのに光検出器が使用される。入射光の強度を示す電気信号を生成する集積型光検出器が開発されている。撮像用途の集積型光検出器は、シーン全体から受光した光の強度を検出するピクセルアレイを含む。集積型光検出器の例には、電荷結合素子（ＣＣＤ）イメージセンサや相補型金属酸化膜半導体（ＣＭＯＳ）イメージセンサが含まれる。
【０００３】
生物学的サンプルや化学的サンプルを超並列分析できる機器は、大きなサイズ、可搬性の欠如、当該機器を操作する熟練技術者の要求、出力の必要性、制御された操作環境の必要性、コストといった理由から、一般に研究室での使用に限定されている。このような機器を使用してサンプルを分析する場合、臨床でまたは現場でサンプルを抽出し、そのサンプルを研究室に送り、分析結果を待つのが一般的なパラダイムである。結果を待つ時間は、数時間から数日の幅がある。
【発明の概要】
【０００４】
本開示のいくつかの態様は、集積デバイスを較正するための方法に関し、方法は、少なくとも１つの励起源からの光により参照色素を励起するステップと、参照色素によって放出された信号であって、参照色素の少なくとも１つの特性を表す情報を含む信号を取得するステップと、参照色素によって放出された信号から取得された情報に基づいて、サンプルから取得される１つまたは複数の後続の測定値（ｍｅａｓｕｒｅｍｅｎｔｓ）を調整して、１つまたは複数の調整された測定値を取得するステップとを含む。
【０００５】
いくつかの実施形態は、集積デバイスを提供し、集積デバイスは、参照色素を受容するための少なくとも１つのチャンバと、少なくとも１つの励起源からの光によって励起されたときに参照色素分子によって放出される信号であって、参照色素分子の少なくとも１つの特性を表す情報を含む信号を受容するための少なくとも１つの光検出領域と、参照色素分子によって放出された信号から取得された情報に基づいて、少なくとも１つのチャンバ内に配置されたサンプルから取得される１つまたは複数の後続の測定値の調整を制御することによって、１つまたは複数の調整された測定値を取得するように構成された少なくとも１つのコントローラと、を備える。
【０００６】
集積デバイスを製造する方法は、集積デバイスの基板上にチャンバを準備するステップと、チャンバは、参照色素分子を受容するように構成され、かつ参照色素分子が少なくとも１つの光源からの光を受信するように基板上に配置されており、チャンバに隣接して配置された光検出領域を準備して、少なくとも１つの光源からの光が参照色素分子に照射されたときに参照色素分子によって放出された信号を光検出領域が受信するようにするステップと、少なくとも１つのコントローラを光検出領域に結合して、少なくとも１つのコントローラが参照色素分子により放出された信号を受信するようにするステップと、を含み、少なくとも１つのコントローラは、信号から参照色素分子の少なくとも１つの特性を表す情報を取得するように構成されており、少なくとも１つのコントローラは、さらに、参照色素分子によって放出された信号から取得された情報に基づいて、サンプルから取得される１つまたは複数の後続の測定値の調整を制御して、１つまたは複数の調整された測定

値を取得するように構成されている。
【図面の簡単な説明】
【０００７】
【図１－１Ａ】いくつかの実施形態による、集積デバイスおよび機器のブロック図である。
【図１－１Ｂ】いくつかの実施形態による、集積デバイスの概略図である。
【図１－１Ｃ】いくつかの実施形態による、集積デバイスのピクセルの概略図である。
【図１－１Ｄ】いくつかの実施形態による、図１－１Ｃのピクセルの回路図である。
【図１－１Ｅ】いくつかの実施形態による、図１－１Ｃのピクセルの上面図である。
【図１－１Ｆ】いくつかの実施形態による、図１－１Ｃおよび図１－１Ｄのピクセルの平面図である。
【図１－１Ｇ】いくつかの実施形態による、集積デバイスの代替ピクセルの概略図である。
【図１－１Ｈ】いくつかの実施形態による、図１－１Ｇのピクセルの回路図である。
【図１－１Ｉ】いくつかの実施形態による、図１－１Ｃおよび図１－１Ｄのピクセルの平面図である。
【図２】いくつかの実施形態による、発光情報を使用して集積デバイスを較正するための例示的プロセスを示す図である。
【図３－１】いくつかの実施形態による、表面に付着された色素でラベル付けされたサンプルを示す図である。
【図３－２】いくつかの実施形態による、反応チャンバ内に付着された色素でラベル付けされたサンプルを示す図である。
【図４－１】いくつかの実施形態による、反応チャンバ内のシークエンシング反応を示す図である。
【図４－２】いくつかの実施形態による、サンプル分子からの発光の測定された強度および寿命を示す例示的なグラフを示す図である。
【図５】いくつかの実施形態による、異なる反応チャンバ内のサンプル分子からの発光の測定された強度および蛍光寿命を示す例示的なグラフを示す図である。
【発明を実施するための形態】
【０００８】
本開示の特徴および利点は、図面とともに、以下に記載される詳細な説明からより明かになり得る。図面を参照して実施形態を説明するとき、方向の言及（「上」、「下」、「頂部」、「底部」、「左」、「右」、「水平」、「垂直」等）を使用することがある。このような参照は、通常の向きで図面を見る読者の助けとなることのみが意図される。これらの方向の言及は具現化されるデバイスの特徴部の好適な向きまたは唯一の向きを記述することを意図するわけではない。デバイスは他の向きを使用しても具現化することができる。
【０００９】
Ｉ．　序論
本開示の態様は、集積デバイスを較正するための技法に関する。いくつかの実施形態によれば、較正技術は、参照色素分子から集積デバイスによって取得された発光情報（例えば、信号強度、蛍光寿命、蛍光波長、パルス持続時間、パルス間持続時間（ｉｎｔｅｒｐｕｌｓｅ　ｄｕｒａｔｉｏｎ）など）を使用して、サンプル同定に（例えば、シークエンシング用途において）使用されるデータを調整する。
【００１０】
本発明者らは、蛍光発光による生物学的サンプルまたは化学的サンプルの超並列分析が可能な機器において、互いに区別され得る異なる色素でラベル付けされた親和性試薬の数を増加させることが望ましいことを理解した。例えば、タンパク質シークエンシング用途では、信号強度、波長、および／または蛍光寿命などの発光特性、ならびにパルス持続時間および／またはパルス間持続時間などの検出されたパルスの運動学的特性を使用するこ

とによって、多次元信号分析（ｍｕｌｔｉ－ｄｉｍｅｎｓｉｏｎａｌ　ｓｉｇｎａｌ　ａｎａｌｙｓｉｓ）において２０個のアミノ酸残基を区別することが望ましい。区別される親和性試薬の数が増加するにつれて、それらを区別する精度が低下する可能性がある。これは、超並列アレイにおいて、励起強度、収集効率、および光検出器の特性等の要因が、集積デバイスの異なる反応チャンバ間で変動し得る場合に、特に当てはまり得る。

【００１１】

加えて、いくつかの実施形態において、集積デバイスの各光検出器を用いて２つ以上のサンプルを多重化することによって、並行して分析され得るサンプルの数を増加させることが望ましい場合がある。多重化されたサンプルの数が増加するにつれて、それらを区別する精度が低下する可能性がある。

【００１２】

従って、本発明者らは、異なる色素でラベル付けされた親和性試薬および／または同じ光検出器上で多重化された異なるサンプルを含む、異なるサンプル間の区別の精度を向上させるための技法を開発した。いくつかの態様によると、本明細書に説明される技法は、シークエンシングプロセス中にサンプリングを行う前に、反応チャンバ内に装填された参照色素から発光情報を抽出する較正プロセスを行う。参照色素から取得された発光情報を使用して、シークエンシング中に目的の分子から取得された発光情報のクラスタを局在化して、ピクセル内に位置するサンプルによって放出される信号間の変動を引き起こす集積デバイスのピクセル間の差異を考慮することができる。

【００１３】

いくつかの実施形態によれば、集積デバイスを較正するための方法が提供され、この方法は、少なくとも１つの励起源からの光により参照色素を励起するステップと、参照色素によって放出された信号であって、参照色素の少なくとも１つの特性を表す情報を含む信号を取得するステップと、参照色素分子によって放出された信号から取得された情報に基づいて、サンプルから取得される１つまたは複数の後続の測定値を調整して、１つまたは複数の調整された測定値を取得するステップとを含む。方法はさらに、１つまたは複数の調整された測定値に少なくとも部分的に基づいて、サンプルを同定するステップを含み得る。

【００１４】

いくつかの実施形態において、参照色素分子の少なくとも１つの特性は、参照色素分子の信号強度、蛍光波長、蛍光寿命、パルス持続時間、および／またはパルス間持続時間を含む。

【００１５】

いくつかの実施形態において、参照色素分子およびサンプルは、集積デバイスのチャンバ内に配置される。

いくつかの実施形態において、１つまたは複数の調整された測定値は、サンプルの信号強度、励起波長、蛍光寿命、パルス持続時間、および／またはパルス間持続時間を表す。

【００１６】

いくつかの実施形態において、サンプルはポリペプチドを含む。いくつかの実施形態において、サンプルを同定するステップは、１つまたは複数の調整された測定値に少なくとも部分的に基づいてサンプルの１つまたは複数のアミノ酸を同定すること、１つまたは複数の同定されたアミノ酸に少なくとも部分的に基づいてポリペプチドを同定することを含む。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のアミノ酸は、少なくとも５個のアミノ酸を含む。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のアミノ酸は、５０個以下のアミノ酸を含む。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のアミノ酸は、ポリペプチドの一部分以下からなる。いくつかの実施形態において、ポリペプチドはタンパク質を含む。

【００１７】

いくつかの態様において、方法は、１つまたは複数のアミノ酸のうちの第１のアミノ酸を第１の蛍光ラベルによりラベル付けするステップと、少なくとも１つの励起源からの光に

より第１の蛍光ラベルを励起するステップと、第１の蛍光ラベルから放出される信号であって、第１の蛍光ラベルの少なくとも１つの特性の指標（ｍｅａｓｕｒｅ）を表す情報を含む信号を取得するステップと、参照色素分子によって放出された信号から取得された情報に基づいて第１の蛍光ラベルの少なくとも１つの特性の指標を調整するステップと、サンプルから１つまたは複数のアミノ酸のうちの第１のアミノ酸を切断するステップと、をさらに含む。いくつかの態様において、方法は、サンプルから１つまたは複数のアミノ酸のうちの第１のアミノ酸を切断した後に、１つまたは複数のアミノ酸のうちの第２のアミノ酸をラベル付ける第２の蛍光ラベルから放出される信号であって、第２の蛍光ラベルの少なくとも１つの特性の指標を表す信号を取得するステップと、参照色素分子によって放出された信号から取得された情報に基づいて、第２の蛍光ラベルの少なくとも１つの特性の指標を調整するステップとをさらに含む。

【００１８】

いくつかの実施形態において、サンプルの１つまたは複数のアミノ酸を同定することが、１つまたは複数のアミノ酸の種類を決定することを含む。いくつかの実施形態において、サンプルの１つまたは複数のアミノ酸を同定することが、１つまたは複数のアミノ酸の同一性（ｉｄｅｎｔｉｔｙ）を判定することを含む。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のアミノ酸を同定することが、１つまたは複数のアミノ酸のそれぞれのものの１つまたは複数のアミノ酸の他のものに対する順序を決定することを含む。いくつかの態様において、サンプルは、ポリペプチドの断片を含む。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のアミノ酸を同定することが、１つまたは複数の調整された測定値を既知の情報と比較することを含む。

【００１９】

いくつかの実施形態において、サンプルはデオキシリボ核酸（ＤＮＡ）鎖を含む。いくつかの実施形態において、サンプルを同定するステップが、１つまたは複数の調整された測定値に少なくとも部分的に基づいて、ＤＮＡ鎖の１つまたは複数のヌクレオチドを同定することを含む。

【００２０】

いくつかの実施形態において、サンプルはリボ核酸（ＲＮＡ）鎖を含む。いくつかの実施形態において、サンプルを同定することが、１つまたは複数の調整された測定値に少なくとも部分的に基づいて、ＲＮＡ鎖の１つまたは複数のヌクレオチドを同定することを含む。

【００２１】

いくつかの実施形態において、１つまたは複数の後続の測定値は、少なくとも２つの後続の測定値を含む。

いくつかの実施形態において、１つまたは複数の後続の測定値を調整することは、１つまたは複数の後続の測定値に追加されるべきオフセットを決定することを含む。

【００２２】

いくつかの実施形態において、参照色素分子が、集積デバイスのチャンバ内に固定化された蛍光分子を含む。

いくつかの実施形態において、集積デバイスは複数のチャンバを含み、参照色素分子は、複数のチャンバのそれぞれに配置された複数の参照色素分子を含み、参照色素分子によって放出される信号を取得することは、複数の参照色素分子によって放出された複数の信号を取得することを含んでおり、サンプルは複数のサンプルを含んでおり、サンプルからの１つまたは複数の後続の測定値を調整することは、複数の参照色素分子によって放出される複数の信号から取得される情報に基づいて、複数のサンプルの各々からそれぞれ取得される１つまたは複数の後続の測定値を調整することを含む。いくつかの実施形態において、１つまたは複数の後続の測定値を調整することが、複数の参照色素分子によって放出される複数の信号のそれぞれに基づいて、１つまたは複数の後続の測定値の各々に関するそれぞれのオフセットを決定することを含む。いくつかの態様において、複数の参照色素分子が同じ分子を含む。

【００２３】
いくつかの実施形態において、サンプルから取得された１つまたは複数の後続の測定値を取得することは、少なくとも１つの励起源からの光によりサンプルに付着された１つまたは複数の蛍光ラベルを励起すること、サンプルに付着した１つまたは複数の蛍光ラベルから放出された１つまたは複数の信号を収集することを含み、１つまたは複数の信号は、１つまたは複数の後続の測定値を含む。
【００２４】
いくつかの実施形態において、方法は、参照色素分子を励起する前に、参照色素分子を集積デバイスのチャンバ内に装填するステップをさらに含む。いくつかの実施形態において、サンプルは、参照色素分子を励起する前に、参照色素分子によりラベル付けされる。いくつかの実施形態において、方法は、参照色素分子をチャンバに装填した後に、サンプルを集積デバイスのチャンバ内に装填するステップをさらに含む。いくつかの実施形態において、方法は、サンプルを集積デバイスのチャンバ内に装填するステップをさらに含み、参照色素分子の装填およびサンプルの装填は、並行して行われる。いくつかの実施形態において、参照色素分子を集積デバイスのチャンバ内に装填することが、参照色素分子をチャンバの表面に固定化することを含む。いくつかの実施形態において、参照色素分子は、自由拡散（ｆｒｅｅｌｙ　ｄｉｆｆｕｓｉｎｇ）色素分子である。
【００２５】
いくつかの実施形態は、集積デバイスを提供し、集積デバイスは、参照色素を受容するための少なくとも１つのチャンバと、少なくとも１つの励起源からの光によって励起されたときに参照色素によって放出される信号であって、参照色素分子の少なくとも１つの特性を表す情報を含む信号を受信するための少なくとも１つの光検出領域と、参照色素によって放出された信号から取得された情報に基づいて、少なくとも１つのチャンバ内に配置されたサンプルから取得される１つまたは複数の後続の測定値の調整を制御することによって、１つまたは複数の調整された測定値を取得するように構成された少なくとも１つのコントローラと、を備える。いくつかの実施形態において、少なくとも１つのコントローラは、１つまたは複数の調整された測定値に少なくとも部分的に基づいてサンプルを同定するようにさらに構成されている。
【００２６】
いくつかの実施形態において、参照色素分子の少なくとも１つの特性は、参照色素分子の信号強度、蛍光波長、蛍光寿命、パルス持続時間、および／またはパルス間持続時間を含む。
【００２７】
いくつかの実施形態において、１つまたは複数の調整された測定値は、サンプルの信号強度、励起波長、蛍光寿命、パルス持続時間、および／またはパルス間持続時間を表す。
いくつかの実施形態において、サンプルはポリペプチドを含む。いくつかの実施形態において、少なくとも１つのコントローラは、少なくとも部分的に、１つまたは複数の調整された測定値に少なくとも部分的に基づいてサンプルの１つまたは複数のアミノ酸を同定することによってサンプルを同定し、１つまたは複数の同定されたアミノ酸に少なくとも部分的に基づいてポリペプチドを同定するように構成されている。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のアミノ酸は、少なくとも５個のアミノ酸を含む。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のアミノ酸は、５０個以下のアミノ酸を含む。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のアミノ酸は、ポリペプチドの一部分以下からなる。いくつかの実施形態において、ポリペプチドはタンパク質を含む。
【００２８】
いくつかの実施形態において、１つまたは複数のアミノ酸のうちの第１のアミノ酸は、第１の蛍光ラベルによりラベル付けされており、コントローラは、参照色素分子によって放出される信号から取得された情報に基づいて、第１の蛍光ラベルが少なくとも１つの光源からの光により励起されたときに光検出領域によって取得される第１の蛍光ラベルの少なくとも１つの特性の指標の調整を制御するように構成されている。

【００２９】
いくつかの実施形態において、少なくとも１つのコントローラは、少なくとも部分的に、１つまたは複数のアミノ酸の種類を決定することによって、サンプルの１つまたは複数のアミノ酸を同定するように構成されている。いくつかの実施形態において、少なくとも１つのコントローラは、少なくとも部分的に、１つまたは複数のアミノ酸の同一性を決定することによって、サンプルの１つまたは複数のアミノ酸を同定するように構成されている。いくつかの実施形態において、少なくとも１つのコントローラは、少なくとも部分的に、１つまたは複数のアミノ酸のそれぞれのものの１つまたは複数のアミノ酸の他のものに対する順序を決定することによって、１つまたは複数のアミノ酸を同定するように構成されている。いくつかの態様において、サンプルは、ポリペプチドの断片を含む。いくつかの実施形態において、少なくとも１つのコントローラは、少なくとも部分的に、１つまたは複数の調整された測定値を既知の情報と比較することによって、１つまたは複数のアミノ酸を同定するように構成されている。

【００３０】
いくつかの実施形態において、サンプルはデオキシリボ核酸（ＤＮＡ）鎖を含む。いくつかの実施形態において、少なくとも１つのコントローラは、少なくとも部分的に、１つまたは複数の調整された測定値に少なくとも部分的に基づいて、ＤＮＡ鎖の１つまたは複数のヌクレオチドを同定することによってサンプルを同定するように構成されている。

【００３１】
いくつかの実施形態において、サンプルはリボ核酸（ＲＮＡ）鎖を含む。いくつかの実施形態において、少なくとも１つのコントローラは、少なくとも部分的に、１つまたは複数の調整された測定値に少なくとも部分的に基づいてＲＮＡ鎖の１つまたは複数のヌクレオチドを同定することによってサンプルを同定するように構成されている。

【００３２】
いくつかの実施形態において、１つまたは複数の後続の測定値は、少なくとも２つの後続の測定値を含む。いくつかの実施形態において、少なくとも１つのコントローラは、少なくとも部分的に、１つまたは複数の後続の測定値に追加されるべきオフセットを決定することによって、１つまたは複数の後続の測定値の調整を制御するように構成されている。

【００３３】
いくつかの実施形態において、参照色素分子は、集積デバイスのチャンバ内に固定化された蛍光分子を含む。
いくつかの実施形態において、少なくとも１つのチャンバは複数のチャンバを含んでおり、参照色素分子は、複数のチャンバのそれぞれに配置された複数の参照色素分子を含んでおり、少なくとも１つの光検出領域は、複数の参照色素分子からの信号を受信するように構成された複数の光検出領域を含んでおり、サンプルは複数のサンプルを含んでおり、少なくとも１つのコントローラは、複数の参照色素分子によって放出された複数の信号から取得された情報に基づいて、複数のサンプルの各々からそれぞれ取得される１つまたは複数の後続の測定値の調整を制御するように構成されている。

【００３４】
いくつかの実施形態において、少なくとも１つのコントローラは、少なくとも部分的に、複数の参照色素分子によって放出された複数の信号のそれぞれに基づいて、１つまたは複数の後続の測定値の各々に関するオフセットを決定することによって、１つまたは複数の後続の測定値の調整を制御するように構成されている。いくつかの態様において、複数の参照色素分子が同じ分子を含む。

【００３５】
いくつかの実施形態において、１つまたは複数の後続の測定値は、少なくとも１つの光検出領域を用いて、サンプルが少なくとも１つの励起源からの光により励起されたときにサンプルに付着された１つまたは複数の蛍光ラベルから放出される信号を収集することによって取得される。

【００３６】
いくつかの実施形態において、サンプルは、参照色素分子によりラベル付けされる。
いくつかの実施形態において、参照色素分子は、自由拡散色素分子である。
集積デバイスを製造する方法は、集積デバイスの基板上にチャンバを準備するステップと、チャンバは、参照色素分子を受容するように構成されるとともに、参照色素分子が少なくとも１つの光源からの光を受信するように基板上に配置されており、チャンバに隣接して配置された光検出領域を準備して、少なくとも１つの光源からの光が参照色素分子に照射されたときに参照色素分子によって放出された信号を光検出領域が受信するようにするステップとを含む。
【００３７】
いくつかの実施形態において、方法は、少なくとも１つのコントローラを光検出領域に結合して、少なくとも１つのコントローラが参照色素分子によって放出された信号を受信するようにするステップをさらに含み、少なくとも１つのコントローラは、信号から参照色素分子の少なくとも１つの特性を表す情報を取得するように構成されている。いくつかの実施形態において、少なくとも１つのコントローラは、参照色素分子によって放出された信号から取得された情報に基づいて、サンプルから取得された１つまたは複数の後続の測定値の調整を制御して、１つまたは複数の調整された測定値を取得するようにさらに構成されている。
【００３８】
いくつかの実施形態において、方法は、参照色素分子をチャンバ内に装填するステップをさらに含む。いくつかの態様において、方法は、サンプルを参照色素分子によりラベル付けるステップをさらに含む。いくつかの実施形態において、方法は、参照色素分子をチャンバ内に装填した後に、サンプルをチャンバ内に装填するステップをさらに含む。いくつかの実施形態において、方法は、サンプルをチャンバ内に装填するステップをさらに含み、参照色素分子の装填およびサンプルの装填は、並行して行われる。いくつかの実施形態において、参照色素分子をチャンバに装填することが、参照色素分子をチャンバの表面に固定化することを含む。いくつかの実施形態において、参照色素分子は、自由拡散色素分子である。
【００３９】
ＩＩ．　集積デバイスの概要
本明細書に記載される技法は、集積デバイスを較正するために使用され得る。集積デバイスは、集積デバイスのピクセルアレイとは別に配置された１つまたは複数の励起源から、サンプルを含む反応チャンバへの励起光の提供を可能にし得る。励起光は、反応チャンバ内の照射領域を照射するために、集積デバイスの要素によって少なくとも部分的に１つまたは複数のピクセルに向けられ得る。反応チャンバ内に配置されたサンプル、またはサンプルに付着した反応成分（例えば、蛍光ラベルなど）は、反応チャンバの照射領域内に位置するときに、励起光によって照射されることに反応して、放出光を放出し得る。いくつかの実施形態において、１つまたは複数の励起源は、集積デバイスを備えるシステムの一部である。
【００４０】
１つまたは複数の反応チャンバ（例えば、いくつかの実施形態において、少なくとも２つの反応チャンバ）から放出される放出光は、集積デバイスのピクセル内の１つまたは複数の光検出器によって検出され得る。本明細書で説明されるように、集積デバイスは、複数のピクセル（例えば、ピクセルのアレイ）を有するように構成されてもよく、従って、複数の反応チャンバおよび対応する複数の光検出器を有し得る。検出された放出光の特徴は、放出光に関連付けられるラベルを同定するための指示を提供することができる。そのような特徴は、光検出器によって検出される光子の到着時間、光検出器によって経時にわたって蓄積される光子の量、および／または２つ以上の光検出器にまたがる光子の分布を含む、任意の好適なタイプの特徴を含むことができる。いくつかの実施形態において、光検出器は、放出光に関連付けられる１つ以上の特徴、例えばタイミング特徴（例えば、蛍

光寿命、パルス持続時間、パルス間持続時間）、波長、および／または、強度を検出可能にする構造を有することができる。一例では、１つまたは複数の光検出器は、励起光のパルスが集積デバイスを通じて伝搬した後の光子到着時間の分布を検出することができ、到着時間の分布は、放出光のタイミング特徴（例えば、蛍光寿命、パルス持続時間、および／またはパルス間持続時間のプロキシ）の指示を提供することができる。そのような情報は、例えば、「ＭＥＴＨＯＤＳ　ＡＮＤ　ＣＯＭＰＯＳＩＴＩＯＮＳ　ＦＯＲ　ＰＲＯＴＥＩＮ　ＳＥＱＵＥＮＣＩＮＧ」と題する米国特許出願第１６／６８６，０２８号（２０１９年１１月１５日出願、代理人整理番号Ｒ０７０８．７００４２ＵＳ０２）、「ＭＥＴＨＯＤＳ　ＡＮＤ　ＣＯＭＰＯＳＩＴＩＯＮＳ　ＦＯＲ　ＰＲＯＴＥＩＮ　ＳＥＱＵＥＮＣＩＮＧ」と題するＰＣＴ出願第ＰＣＴ／ＵＳ１９／６１８３１号（２０１９年１１月１５日出願、代理人整理番号Ｒ０７０８．７００４２ＷＯ００）、「ＩＮＴＥＧＲＡＴＥＤ　ＳＥＮＳＯＲ　ＦＯＲ　ＭＵＬＴＩ－ＤＩＭＥＮＳＩＯＮＡＬ　ＳＩＧＮＡＬ　ＡＮＡＬＹＳＩＳ」と題する米国特許仮出願第６２／９８４，２２９号（２０２０年３月２日出願、代理人整理番号Ｒ０７０８．７００９０ＵＳ００）、「ＬＡＢＥＬＥＤ　ＮＵＣＬＥＯＴＩＤＥ　ＣＯＭＢＩＮＡＴＩＯＮＳ　ＡＮＤ　ＭＥＴＨＯＤＳ　ＦＯＲ　ＮＵＣＬＥＩＣ　ＡＣＩＤ　ＳＥＱＵＥＮＣＩＮＧ」と題する米国特許出願第１５／６００，９７９号（２０１７年５月２２日出願、代理人整理番号Ｒ０７０８．７００１８ＵＳ０２）、および「ＭＥＴＨＯＤＳ　ＦＯＲ　ＮＵＣＬＥＩＣ　ＡＣＩＤ　ＳＥＱＵＥＮＣＩＮＧ」と題する米国特許出願第１５／１６１，１２５号（２０１６年５月２０日出願、代理人整理番号Ｒ０７０８．７００２０ＵＳ００）に記載の技術を含む、サンプル中の分子の検出および／または同定のための技術において使用されてもよく、これらの出願の各々は、参照によりそれらの全体が本明細書に援用される。いくつかの実施形態において、１つまたは複数の光検出器は、蛍光ラベルによって放出される放出光の確率（例えば、蛍光強度）の指示を提供する。いくつかの実施形態において、１つまたは複数の光検出器は、放出光の空間的な分布（例えば、波長）を捕捉するようにサイズ決めおよび配置され得る。１つまたは複数の光検出器からの出力信号を使用して複数のラベルの中からある蛍光ラベルを区別することができ、この場合、複数のラベルを使用して、本明細書に記載されているように、サンプルまたはその構造を同定することができる。

【００４１】

例えば、例示的なシステム１－１００の概略的な概説が図１－１Ａにおいて示されている。システムは、機器１－１０４とインタフェースする集積デバイス１－１０２の双方を備える。いくつかの実施形態において、機器１－１０４は、機器１－１０４の一部として集積される１つ以上の励起源１－１０６を含むことができる。いくつかの実施形態において、励起源は、機器１－１０４および集積デバイス１－１０２の双方の外部にあるものとすることができ、機器１－１０４は、励起光を励起源から受け取るとともに、励起光を集積デバイスに方向付けるように構成することができる。集積デバイスは、集積デバイスを受けるとともに集積デバイスを励起源と光学的に正確に位置合わせして保持するため、任意の好適なソケットを使用して機器とインタフェースすることができる。励起源１－１０６は、集積デバイス１－１０２に励起光を提供するように構成することができる。図１－１Ａにおいて概略的に示されているように、集積デバイス１－１０２は、複数のピクセル１－１１２を有し、この場合、ピクセルの少なくとも一部分は、対象のサンプルの独立した分析を行うことができる。ピクセルがそのピクセルとは別々の励起源１－１０６から励起光を受け取るため、そのようなピクセル１－１１２は「受動源ピクセル」と称することができる。この場合、この源からの励起光が、ピクセル１－１１２のうちのいくつかまたはすべてを励起する。励起源１－１０６は、任意の好適な光源とすることができる。好適な励起源の例は、２０１５年８月７日に出願され、「ＩＮＴＥＧＲＡＴＥＤ　ＤＥＶＩＣＥ　ＦＯＲ　ＰＲＯＢＩＮＧ，　ＤＥＴＥＣＴＩＮＧ　ＡＮＤ　ＡＮＡＬＹＺＩＮＧ　ＭＯＬＥＣＵＬＥＳ」と題する米国特許出願第１４／８２１，６８８号（代理人管理番号Ｒ０７０８．７０００２ＵＳ０２）に記載されており、この出願は参照によりその全体が援用される。いくつかの実施形態において、励起源１－１０６は、励起光を集積デバイス１

－１０２に照射するように組み合わせられる複数の励起源を含む。複数の励起源は、複数の励起エネルギーまたは波長を生成するように構成することができる。

【００４２】

図１－１Ｂを参照すると、ピクセル１－１１２は、関心対象の少なくとも１つのサンプルを受け取るように構成された反応チャンバ１－１０８、および、励起源１－１０６によって提供される励起光によってサンプルおよび反応チャンバ１－１０８の少なくとも一部分を照らすことに反応して、反応チャンバから放出される放出光を検出する光検出器１－１１０を有する。いくつかの実施形態において、反応チャンバ１－１０８は、集積デバイス１－１０２の表面に近接してサンプルを保持し得、これは、サンプルへの励起光の照射およびサンプルまたは反応成分（例えば、蛍光ラベル）からの放出光の検出を容易にし得る。図１－１Ｂの図示された実施形態に示されるように、反応チャンバ１－１０８および光検出器１－１１０は、１対１の対応を有する。いくつかの実施形態において、本明細書に説明されるように、各ピクセルは、光検出器毎に複数の反応チャンバを備え得る。

【００４３】

励起光源１－１０６からの励起光を集積デバイス１－１０２に結合するとともに、励起光を反応チャンバ１－１０８にガイドする光学素子が、集積デバイス１－１０２および機器１－１０４のうちの一方または双方に位置付けられ得る。源からチャンバへの光学素子は、集積デバイス１－１０２に位置付けられる１つ以上の格子カプラを備えることができ、励起光を集積デバイスおよび導波路に結合して、励起光を機器１－１０４からピクセル１－１１２内の反応チャンバに照射する。１つ以上の光学スプリッタ素子は、格子カプラと導波路との間に位置することができる。光学スプリッタは、格子カプラからの励起光を結合するとともに、励起光を導波路のうちの少なくとも１つに送達することができる。いくつかの実施形態において、光学スプリッタは、励起光を、すべての導波路にわたって実質的に均一に送達することを可能にする構造を有することができ、それによって、導波路のそれぞれは、実質的に同様の量の励起光を受け取る。そのような実施形態は、集積デバイスの反応チャンバによって受け取られる励起光の均一性を改善することによって、集積デバイスの性能を改善することができる。

【００４４】

反応チャンバ１－１０８、励起源からチャンバへの光学系の一部分、および、反応チャンバから光検出器への光学系は、集積デバイス１－１０２に位置付けられる。励起源１－１０６および源からチャンバへのコンポーネントの一部分は、機器１－１０４内に位置付けられる。いくつかの実施形態において、単一のコンポーネントが、励起光を反応チャンバ１－１０８に結合すること、および、反応チャンバ１－１０８からの放出光を光検出器１－１１０に送達することの双方においての役割を果たし得る。励起光を反応チャンバに結合するおよび／または放出光を光検出器に方向付けるための、集積デバイスに含まれる好適なコンポーネントの例は、２０１５年８月７日に出願された「ＩＮＴＥＧＲＡＴＥＤ ＤＥＶＩＣＥ ＦＯＲ ＰＲＯＢＩＮＧ， ＤＥＴＥＣＴＩＮＧ ＡＮＤ ＡＮＡＬＹＺＩＮＧ ＭＯＬＥＣＵＬＥＳ」と題する米国特許出願第１４／８２１，６８８号（代理人管理番号Ｒ０７０８．７０００４ＵＳ０２）、および、２０１４年１１月１７日に出願された「ＩＮＴＥＧＲＡＴＥＤ ＤＥＶＩＣＥ ＷＩＴＨ ＥＸＴＥＲＮＡＬ ＬＩＧＨＴ ＳＯＵＲＣＥ ＦＯＲ ＰＲＯＢＩＮＧ， ＤＥＴＥＣＴＩＮＧ， ＡＮＤ ＡＮＡＬＺＩＮＧ ＭＯＬＥＣＵＬＥＳ」と題する米国特許出願第１４／５４３，８６５号（代理人管理番号Ｒ０７０８．７０００５ＵＳ００）に記載されており、これらの双方は参照によりその全体が援用される。

【００４５】

ピクセル１－１１２は、それ自体の個々の反応チャンバ１－１０８および少なくとも１つの光検出器１－１１０に関連付けられる。集積デバイス１－１０２の複数のピクセルは、任意の好適な形状、サイズ、および／または寸法を有するように構成することができる。集積デバイス１－１０２は、任意の好適な数のピクセルを有することができる。集積デバイス１－１０２内のピクセルの数は、およそ１００，０００ピクセル～６４，０００，

０００ピクセルの範囲内、またはその範囲内における任意の範囲内の値とすることができる。いくつかの実施形態において、ピクセルは、１０２４個のピクセル×２０４８個のピクセルのアレイに配置することができる。集積デバイス１－１０２は、任意の好適な方法で機器１－１０４とインタフェースすることができる。いくつかの実施形態において、機器１－１０４は、集積デバイス１－１０２に着脱可能に結合するインタフェースを有することができ、それによってユーザは、集積デバイス１－１０２の使用のために集積デバイス１－１０２を機器１－１０４に取り付けて懸濁液中の少なくとも１つの関心対象のサンプルを分析するとともに、別の集積デバイスを取り付け可能にするために集積デバイス１－１０２を機器１－１０４から取り外し得る。機器１－１０４のインタフェースは、機器１－１０４の回路部と結合するように集積デバイス１－１０２を位置決めし、１つ以上の光検出器からの読み出し信号を機器１－１０４に送信することを可能にすることができる。集積デバイス１－１０２および機器１－１０４は、大きなピクセルアレイ（例えば、１０，０００超のピクセル）に関連付けられるデータを取り扱うためにマルチチャネル高速通信リンクを含むことができる。

【００４６】

機器１－１０４は、機器１－１０４および集積デバイス１－１０２のうちの少なくとも一方の動作を制御するためにユーザインタフェースを含むことができる。ユーザインタフェースは、機器の機能を制御するために使用されるコマンドおよび／または設定などの情報をユーザが機器に入力可能とするように構成することができる。いくつかの実施形態において、ユーザインタフェースは、ボタン、スイッチ、ダイヤル、および、音声命令のためのマイクを含むことができる。ユーザインタフェースは、ユーザが、適切な位置合わせおよび／または集積デバイス上の光検出器からの読み出し信号によって取得される情報などの、機器および／または集積デバイスの性能に関するフィードバックを受け取ることを可能にすることができる。いくつかの実施形態において、ユーザインタフェースは、スピーカを使用してフィードバックを提供し、可聴フィードバックを提供することができる。いくつかの実施形態において、ユーザインタフェースは、ユーザに視覚的なフィードバックを提供するための、インジケータライトおよび／またはディスプレイスクリーンを含むことができる。

【００４７】

いくつかの実施形態において、機器１－１０４は、コンピューティングデバイスと接続するように構成されたコンピュータインタフェースを含むことができる。コンピュータインタフェースは、ＵＳＢインタフェース、ファイヤーワイヤーインタフェース、または任意の他の好適なコンピュータインタフェースとすることができる。コンピューティングデバイスは、ラップトップまたはデスクトップコンピュータなどの任意の汎用コンピュータとすることができる。いくつかの実施形態において、コンピューティングデバイスは、好適なコンピュータインタフェースを介して無線ネットワークを通じてアクセス可能なサーバ（例えば、クラウドベースのサーバ）とすることができる。コンピュータインタフェースは、機器１－１０４とコンピューティングデバイスとの間の情報の通信を容易にすることができる。機器１－１０４を制御および／または構成するための入力情報を、コンピュータインタフェースを介して、コンピューティングデバイスに提供するとともに、機器１－１０４に送信することができる。機器１－１０４によって生成される出力情報は、コンピュータインタフェースを介してコンピューティングデバイスによって受け取られることができる。出力情報は、機器１－１０４の性能、集積デバイス１－１０２の性能、および／または光検出器１－１１０の読み出し信号から生成されるデータについてのフィードバックを含むことができる。

【００４８】

いくつかの実施形態において、機器１－１０４は、集積デバイス１－１０２の１つ以上の光検出器から受け取られるデータを分析するとともに制御信号を励起源１－１０６に送信する、または集積デバイス１－１０２の１つ以上の光検出器から受け取られるデータを分析するか、もしくは制御信号を励起源１－１０６に送信するように構成された処理デバ

イスを含むことができる。いくつかの実施形態において、処理デバイスは、汎用プロセッサ、特別に適応されたプロセッサ（例えば、１つ以上のマイクロプロセッサもしくはマイクロコントローラコアなどの中央処理ユニット（ＣＰＵ）、フィールドプログラマブルゲートアレイ（ＦＰＧＡ）、特定用途向け集積回路（ＡＳＩＣ）、カスタム集積回路、デジタル信号プロセッサ（ＤＳＰ）、またはそれらの組合せ）を含むことができる。いくつかの実施形態において、１つ以上の光検出器からのデータの処理は、機器１－１０４の処理デバイスおよび外部のコンピューティングデバイスの双方によって行うことができる。他の実施形態においては、外部のコンピューティングデバイスを省いてよく、１つ以上の光検出器からのデータの処理は、集積デバイス１－１０２の処理デバイスのみによって行ってよい。

【００４９】

図１－１Ｂには、ピクセル１－１１２の行を示す集積デバイス１－１０２の断面概略図が示されている。集積デバイス１－１０２は、結合領域１－２０１、ルーティング領域１－２０２、およびピクセル領域１－２０３を含み得る。ピクセル領域１－２０３は、励起光（破線の矢印として示される）が集積デバイス１－１０２に結合する結合領域１－２０１から離れた位置の表面上に配置された複数の反応チャンバ１－１０８を有する複数のピクセル１－１１２を含み得る。複数の反応チャンバ１－１０８は、１つまたは複数の金属層１－１０６を貫通して形成され得る。点線の矩形によって示される１つのピクセル１－１１２は、反応チャンバ１－１０８と、１つまたは複数の光検出器１－１１０を有する光検出領域とを含む集積デバイス１－１０２の領域である。図示された実施形態において、ピクセルは単一の反応チャンバ１－１０８を含む。いくつかの実施形態において、各ピクセルは、２つ以上の反応チャンバを備え得る。

【００５０】

図１－１Ｂは、励起光のビームを結合領域１－２０１および反応チャンバ１－１０８に結合することによる励起経路（破線で示される）を示す。図１－１Ｂに示される反応チャンバ１－１０８の行は、導波路１－２２０と光学的に結合するように位置付けられ得る。励起光は、反応チャンバ内に位置付けられるサンプルを照射し得る。サンプルまたは反応成分（例えば、蛍光ラベル）は、励起光によって照射されることに反応して、励起状態に達し得る。サンプルまたは反応成分が励起状態にあるとき、サンプルまたは反応成分は、反応チャンバに関連付けられた１つまたは複数の光検出器によって検出され得る放出光を放出し得る。図１－１Ｂは、反応チャンバ１－１０８からピクセル１－１１２の１つまたは複数の光検出器１－１１０への放出光（実線として示される）の光軸を概略的に示す。ピクセル１－１１２の１つまたは複数の光検出器１－１１０は、反応チャンバ１－１０８からの放出光を検出するように構成および配置され得る。好適な光検出器の例は、２０１５年８月７日に出願された「ＩＮＴＥＧＲＡＴＥＤ　ＤＥＶＩＣＥ　ＦＯＲ　ＴＥＭＰＯＲＡＬ　ＢＩＮＮＩＮＧ　ＯＦ　ＲＥＣＥＩＶＥＤ　ＰＨＯＴＯＮＳ」と題する米国特許出願第１４／８２１，６５６号（代理人整理番号Ｒ０７０８．７０００２ＵＳ０２）に記載されており、この出願は参照によりその全体が援用される。個々のピクセル１－１１２に関して、反応チャンバ１－１０８および個々の光検出器１－１１０は、共通の軸に沿って（図１－１Ａに示されるｙ方向に沿って）整列され得る。このように、光検出器（複数可）は、ピクセル１－１１２内で反応チャンバと重なり得る。

【００５１】

反応チャンバ１－１０８からの放出光の方向性は、１つまたは複数の金属層１－１０６が放出光を反射するように作用し得るため、１つまたは複数の金属層１－１０６に対する反応チャンバ１－１０８内のサンプルの位置に応じて変わり得る。このように、１つまたは複数の金属層１－１０６と反応チャンバ１－１０８内に位置する蛍光マーカとの間の距離は、蛍光マーカによって放出される光を検出するための、反応チャンバと同じピクセル内にある、１つまたは複数の光検出器１－１１０の効率に影響を及ぼし得る。１つまたは複数の金属層１－１０６と、動作中にサンプルが位置可能な場所に近接する反応チャンバ１－１０８の底面との間の距離は、１００ｎｍ～５００ｎｍの範囲内、またはその範囲内

の任意の値もしくは値の範囲内であり得る。いくつかの実施形態において、金属層１－１０６と反応チャンバ１－１０８の底面との間の距離は、約３００ｎｍである。

【００５２】

サンプルと１つまたは複数の光検出器との間の距離もまた、放出光を検出する際の効率に影響を及ぼし得る。光がサンプルと光検出器との間を移動しなければならない距離を減少させることによって、放出光の検出効率が改善され得る。加えて、サンプルと光検出器との間の距離を小さくすると、集積デバイスに占めるピクセルの設置面積を小さくすることを可能にし得、これにより、より多くの数のピクセルが集積デバイスに含まれることを可能にし得る。反応チャンバ１－１０８の底面と１つまたは複数の光検出器との間の距離は、１マイクロメートル～１５マイクロメートルの範囲、またはその範囲内の任意の値もしくは値の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、放出光は、励起光源および反応チャンバ以外の手段を通して提供され得ることを理解されたい。従って、いくつかの実施形態は、反応チャンバ１－１０８を含まなくてもよい。

【００５３】

１つまたは複数のフォトニック構造１－２３０は、反応チャンバ１－１０８と光検出器１－１１０との間に配置され得るとともに、励起光が光検出器１－１１０に到達することを低減または防止するように構成され得、そうでなければ、励起光は放出光を検出する際の信号ノイズの一因となり得る。図１－１Ｂに示すように、１つまたは複数のフォトニック構造１－２３０は、導波路１－２２０と光検出器１－１１０との間に配置され得る。１つまたは複数のフォトニック構造１－２３０は、スペクトルフィルタ、偏光フィルタ、および空間フィルタを含む１つまたは複数の光除去フォトニック構造を含み得る。１つまたは複数のフォトニック構造１－２３０は、共通の軸に沿って個々の反応チャンバ１－１０８及びそれらの個々の１つまたは複数の光検出器１－１１０と整列するように配置され得る。集積デバイス１－１０２の回路として機能し得る金属層１－２４０は、いくつかの実施形態によれば、空間フィルタまたは偏光フィルタとしても機能し得る。そのような実施形態において、１つまたは複数の金属層１－２４０は、励起光の一部または全部が光検出器１－１１０に到達することを阻止するように配置され得る。

【００５４】

結合領域１－２０１は、外部の励起源、例えば、図１－１Ａに示される１つまたは複数の励起源１－１１６からの励起光を結合するように構成された１つまたは複数の光学コンポーネントを含み得る。結合領域１－２０１は、励起光のビームの一部又は全部を受光するように配置された格子カプラ１－２１６を含み得る。好適な格子カプラの例は、２０１７年１２月１５日に出願された「ＯＰＴＩＣＡＬ　ＣＯＵＰＬＥＲ　ＡＮＤ　ＷＡＶＥＧＵＩＤＥ　ＳＹＳＴＥＭ」と題する米国特許出願第６２／４３５，６９３号（代理人整理番号Ｒ０７０８．７００２１ＵＳ００）、および２０２０年４月２９日に出願された「ＳＬＩＣＥＤ　ＧＲＡＴＩＮＧ　ＣＯＵＰＬＥＲ　ＷＩＴＨ　ＩＮＣＲＥＡＳＥＤ　ＢＥＡＭ　ＡＬＩＧＮＭＥＮＴ　ＳＥＮＳＩＴＩＶＩＴＹ」と題された米国特許出願第１６／８６１，３９９号（代理人整理番号Ｒ０７０８．７００７１ＵＳ０１）に記載されており、これらの出願の各々は、参照によりその全体が本明細書に援用される。格子カプラ１－２１６は、励起光を、１つまたは複数の反応チャンバ１－１０８の近傍に伝搬するように構成され得る導波路１－２２０に結合し得る。代替的に、結合領域１－２０１は、光を導波路に結合するための他の周知の構造を備え得る。

【００５５】

集積デバイスから離れて配置されたコンポーネントを使用して、励起源１－１１６を集積デバイスに対して位置決めおよび位置合わせし得る。このようなコンポーネントは、レンズ、鏡、プリズム、ウィンドウ、アパーチャ、減衰器、および／または光ファイバを含む光学コンポーネントを含み得る。１つまたは複数の位置合わせコンポーネントの制御を可能にするために、付加的な機械的なコンポーネントが器具に含まれ得る。そのような機械的なコンポーネントは、アクチュエータ、ステッパモータ、および／またはノブを含み得る。好適な励起源及び位置合わせ機構の例は、２０１６年５月２０日に出願された「Ｐ

ＵＬＳＥＤ　ＬＡＳＥＲ　ＡＮＤ　ＳＹＳＴＥＭ」と題する米国特許出願第１５／１６１，０８８号（代理人整理番号Ｒ０７０８．７００１０ＵＳ０２）に記載されており、この出願は参照によりその全体が援用される。ビームステアリングモジュールの別の例は、２０１７年１２月１４日に出願された「Ｃｏｍｐａｃｔ　Ｂｅａｍ　Ｓｈａｐｉｎｇ　ａｎｄ　Ｓｔｅｅｒｉｎｇ　Ａｓｓｅｍｂｌｙ」と題する米国特許出願第６２／４３５，６７９号（代理人整理番号Ｒ０７０８．７００２４ＵＳ００）に記載されており、この出願は参照により本明細書に援用される。

【００５６】

分析されるサンプルは、ピクセル１－１１２の反応チャンバ１－１０８に導入され得る。サンプルは、生物サンプル又は化学的サンプルなどの任意の他の適切なサンプルであり得る。サンプルは、複数の分子を含み得、反応チャンバは、単一分子を分離するように構成され得る。いくつかの例においては、反応チャンバの寸法は、単一分子を反応チャンバ内に閉じ込めるように作用し得、測定が単一分子に対して実行されることを可能にする。励起光は、反応チャンバ１－１０８内の照射領域内にある間に、サンプル、またはサンプルに付着されるか、またはサンプルに別様に関連付けられた少なくとも１つの蛍光マーカを励起するように、反応チャンバ１－１０８内に照射され得る。

【００５７】

動作時、反応チャンバ内のサンプルの並列な分析は、励起光を使用してウェル内のサンプルの一部または全部を励起し、サンプル放出からの信号を光検出器で検出することによって実行される。サンプルからの放出光は、対応する光検出器によって検出され、少なくとも１つの電気信号に変換され得る。放出光の様々な特性（例えば、波長、蛍光寿命、強度、パルス持続時間、および／または任意の他の適切な特性）に関する情報は、本明細書で説明されるように、収集され、後続の分析のために使用され得る。電気信号は、集積デバイスの回路内の導電線（例えば、金属層１－２４０）に沿って送信され得、導電線は、集積デバイスとインタフェースする機器に接続され得る。電気信号は、続いて処理および／または分析され得る。電気信号の処理または分析は、機器上または機器から離れて配置された好適なコンピューティングデバイス上で行われ得る。

【００５８】

図１－１Ｃは、いくつかの実施形態による、集積デバイス１－１０２のピクセル１－１１２の断面図を示す。図１－１Ｄは、ピクセル１－１１２の回路図を示す。図１－１Ｅは、いくつかの実施形態による、集積デバイス１－１０２に含まれ得るピクセル１－１１２の例示的なアレイおよび処理回路１－１１４を示す。

【００５９】

図１－１Ｃ及び図１－１Ｄにおいて、ピクセル１－１１２は、ピン止めフォトダイオード（ＰＰＤ：ｐｉｎｎｅｄ　ｐｈｏｔｏｄｉｏｄｅ）であり得る光検出領域と、蓄積ダイオード（ＳＤ（ｓｔｏｒａｇｅ　ｄｉｏｄｅ）０及びＳＤ１）であり得る２つの電荷蓄積領域と、浮遊拡散（ＦＤ：ｆｌｏａｔｉｎｇ　ｄｉｆｆｕｓｉｏｎ）領域であり得る読み出し領域とを含む。また図示のように、ピクセル１－１１２は、ドレイン領域Ｄと、転送ゲートＳＴ０、ＴＸ０、ＴＸ１、およびＲＥＪとを含む。

【００６０】

いくつかの実施形態において、光検出領域ＰＰＤ、電荷蓄積領域ＳＤ０、ＳＤ１、及び読み出し領域ＦＤは、基板の一部をドーピングすることによって集積回路基板上に形成される。例えば、基板は低濃度にドープされ得、光検出領域ＰＰＤ、電荷蓄積領域ＳＤ０、ＳＤ１、および読み出し領域ＦＤはより高濃度にドープされ得る。この例では、基板は低濃度にｐ型ドープされ得、光検出領域ＰＰＤ、電荷蓄積領域ＳＤ０、ＳＤ１、ならびに読み出し領域ＦＤはｎ型ドープされ得る。代替的に、本明細書で説明される実施形態はそのように限定されないため、基板が低濃度にｎ型ドープされ得、光検出領域ＰＰＤ、電荷蓄積領域ＳＤ０、ＳＤ１、および読み出し領域ＦＤがｐ型ドープされ得る。

【００６１】

いくつかの実施形態において、光検出領域ＰＰＤは、入射光子が光検出領域ＰＰＤ内で

受け入れられると、電荷キャリア（例えば、光電子）を生成するように構成され得る。いくつかの実施形態において、電荷蓄積領域ＳＤ０及びＳＤ１は、光検出領域ＰＰＤにかつ／又は互いに電気的に結合され得る。例えば、ピクセル１－１１２は、電荷蓄積領域ＳＤ０及びＳＤ１を光検出領域ＰＰＤに及び／又は互いに電気的に結合する１つまたは複数の転送チャネルを含み得る。いくつかの実施形態において、転送チャネルは、領域間に配置された集積回路基板の部分をドープすることによって形成され得る。例えば、これらの部分は、領域（例えば、ｎ型ドープＰＰＤおよびＳＤ０との間に配置されたｎ型ドープチャネル）と同じ導電型でドープされ得る。図１－１Ｄを参照すると、例えば、光検出領域ＰＰＤと電荷蓄積領域ＳＤ０との間に結合されたトランジスタのチャネルは、光検出領域ＰＰＤを電荷蓄積領域ＳＤ０に電気的に結合する転送チャネルである。同様に、電荷蓄積領域ＳＤ０とＳＤ１との間に結合されたトランジスタのチャネルは、電荷蓄積領域ＳＤ０とＳＤ１とを電気的に結合する転送チャネルであり、電荷蓄積領域ＳＤ１と読み出し領域ＦＤとの間に結合されたトランジスタのチャネルは、電荷蓄積領域ＳＤ１と読み出し領域ＦＤとを電気的に結合する転送チャネルである。光検出領域ＰＰＤとドレイン領域Ｄとの間に結合されたトランジスタのチャネルは、光検出領域ＰＰＤとドレイン領域Ｄとの間の転送チャネルである。

【００６２】

いくつかの実施形態において、転送ゲートＳＴ０、ＴＸ０、ＴＸ１、およびＲＥＪは、光検出領域ＰＰＤから蓄積領域ＳＤ０、ＳＤ１への、電荷蓄積領域ＳＤ０、ＳＤ１との間の、および／または電荷蓄積領域ＳＤ０、ＳＤ１と読み出し領域ＦＤとの間の電荷キャリアの転送を制御するように構成され得る。例えば、転送ゲートＳＴ０、ＴＸ０、ＴＸ１、およびＲＥＪは、適切な制御信号が転送ゲートに印加されたときに領域間で電荷キャリアを転送するために、ピクセル１－１１２の領域を電気的に結合するように転送チャネルに電気的に結合され、かつ転送チャネルをバイアスするように構成され得る。様々な実施形態によれば、転送ゲートは、転送チャネルに導電的に（例えば、物理的に）結合され得、かつ／または転送チャネルに十分に近接して配置され得、かつ／または転送チャネルに容量的に結合するために十分に薄い絶縁体によって分離され得る。いくつかの実施形態において、本明細書で説明する転送ゲートは、金属などの導電性材料を使用して形成され得る。代替的または追加的に、いくつかの実施形態において、本明細書で説明される転送ゲートは、ポリシリコンなどの半導体材料を使用して形成され得る。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の転送ゲートを形成するために使用される材料は、少なくとも部分的に不透明であり得る。

【００６３】

いくつかの実施形態において、制御信号が転送ゲートで受信されると、転送ゲートは、制御信号を転送チャネルに電気的に結合し、転送チャネルにバイアスをかけ、それによって転送チャネルの導電率を増加させ得る。いくつかの実施形態において、転送チャネルは、同じ導電型であるが、転送チャネルによって電気的に結合されたピクセル１－１１２の領域よりも低いドーパント濃度でドープされてもよく、それによって、領域間に固有電位障壁（ｉｎｔｒｉｎｓｉｃ　ｅｌｅｃｔｒｉｃ　ｐｏｔｅｎｔｉａｌ　ｂａｒｒｉｅｒ）を生成する。固有電位障壁は、転送ゲートまたは転送チャネルに外部電界が印加されない場合であっても、領域間に存在し得る。例えば、光検出領域ＰＰＤと電荷蓄積領域ＳＤ０との間の転送チャネルのドーパント濃度によって、光検出領域ＰＰＤと電荷蓄積領域ＳＤ０との間に固有電位障壁が生成され得る。いくつかの実施形態において、転送チャネルによって電気的に結合された領域間の固有電位障壁を低下させて、転送チャネルの導電率を増加させ、領域間の電荷キャリアの転送を引き起こすように構成される制御信号が転送ゲートに印加され得る。例えば、ｎ型ドープされた転送チャネルの場合、制御信号は、領域のうちの１つ（例えば、転送チャネルのソース端子）における電圧よりも少なくとも転送チャネルの閾値電圧だけ大きい電圧を有し得、閾値電圧は、転送チャネルのサイズ、転送チャネルに近接する集積デバイス１－１０２の基板電圧、および他のそのようなパラメータに依存する。同様に、ｐ型ドープされた転送チャネルの場合、制御信号は、領域のうち

の１つにおける電圧よりも少なくとも閾値電圧だけ低い電圧を有し得る。いくつかの実施形態において、集積デバイス１－１０２の制御回路は、本明細書でさらに説明されるように、そのような制御信号を生成して転送ゲートに提供するように構成され得る。

【００６４】

図１－１Ｃにおいて、ピクセル１－１１２は、光検出領域ＰＰＤ、電荷蓄積領域ＳＤ０、ＳＤ１、および読み出し領域ＦＤが転送ゲートＲＥＪ、ＳＴ０、ＴＸ０、及びＴＸ１から間隔を空けている方向（例えば、前面照射）において入射光子を受光するように構成された構成で示されている。しかしながら、いくつかの実施形態において、光検出領域ＰＰＤは、転送ゲートＲＥＪ、ＳＴ０、ＴＸ０、およびＴＸ１が光検出領域ＰＰＤ、電荷蓄積領域ＳＤ０、ＳＤ１、および読み出し領域ＦＤから間隔を空けている方向（例えば、裏面照射）において入射光子を受光するように構成され得ることを理解されたい。いくつかの実施形態において、そのような構成は、転送ゲートの光学特性が入射光子に及ぼす影響が低減されるため、転送ゲートの電気特性を改善することができる。

【００６５】

図１－１Ｄにおいて、ピクセル１－１１２は、読み出し領域ＦＤに結合されるとともに、高電圧ＶＤＤＰに結合するように構成されたリセット（ＲＳＴ）転送ゲートと、読み出し領域ＦＤとビット線との間に結合された行選択（ＲＳ）転送ゲートとをさらに含む。集積デバイス１－１０２が電源（例えば、少なくともＤＣ電源）に結合されると、転送ゲートＲＳＴは高電圧ＶＤＤＰに結合され得、高電圧ＶＤＤＰは、電源によって供給され、および／または集積デバイス１－１０２の電圧レギュレータによって調整される。

【００６６】

いくつかの実施形態において、転送ゲートＲＳＴは、読み出し領域ＦＤの電圧をリセットするように構成され得る。例えば、リセット信号が転送ゲートＲＳＴに印加されると、転送ゲートＲＳＴは、読み出し領域ＦＤを高電圧ＶＤＤＰに電気的に結合するように転送チャネルをバイアスして、転送チャネルの導電率を増加させて、電荷キャリアを読み出し領域ＦＤから高電圧ＶＤＤＰに転送し得る。いくつかの実施形態において、リセット転送ゲートＲＳＴは、電荷蓄積領域ＳＤ０および／またはＳＤ１の電圧をリセットするようにさらに構成され得る。例えば、リセット信号がリセット転送ゲートＲＳＴに印加され、制御信号が転送ゲートＴＸ１に印加されると、転送ゲートＴＸ１は、電荷蓄積領域ＳＤ１内の電荷キャリアを読み出し領域ＦＤに転送し、転送ゲートＲＳＴは、電荷キャリアを高電圧ＶＤＤＰに転送し得る。同様に、リセット信号がリセット転送ゲートＲＳＴに印加され、制御信号が転送ゲートＴＸ１およびＴＸ０に印加されると、転送ゲートＴＸ０は電荷蓄積領域ＳＤ０内の電荷キャリアをＳＤ１に転送し、転送ゲートＴＸ１は電荷蓄積領域ＳＤ１内の電荷キャリアを読み出し領域ＦＤに転送し、転送ゲートＲＳＴは電荷キャリアを高電圧ＶＤＤＰに転送し得る。いくつかの実施形態において、集積デバイス１－１０２は、電荷キャリアを収集および読み出す前に、読み出し領域ＦＤおよび電荷蓄積領域ＳＤ０、ＳＤ１をリセットするように構成され得る。例えば、集積デバイス１－１０２は、電荷キャリアを収集して読み出す前に、読み出し領域ＦＤをリセットし、次いで電荷蓄積領域ＳＤ１をリセットし、次いで電荷蓄積領域ＳＤ０をリセットするように構成され得る。

【００６７】

いくつかの実施形態において、ビット線は、読み出し領域ＦＤに読み出された電荷キャリアを示す電圧レベルを受け取るように構成された集積デバイス１－１０２上の処理回路および／または外部回路に結合され得る。いくつかの実施形態において、処理回路１－１１４は、アナログデジタル変換器（ＡＤＣ）を含み得る。いくつかの実施形態において、集積デバイス１－１０２は、電荷キャリアを読み出す前に、各ピクセルの読み出し領域ＦＤの電圧をリセットするように構成され得る。例えば、集積デバイス１－１０２は、読み出し領域ＦＤの電圧をリセットし、電圧をサンプリングし、電荷キャリアを読み出し領域ＦＤに転送し、再び電圧をサンプリングするように構成され得る。この例では、第２のサンプリングされた電圧は、第１のサンプリングされた電圧と比較したときに読み出し領域ＦＤに転送された電荷キャリアの数を示し得る。いくつかの実施形態において、集積デバ

イス１－１０２は、行ごとおよび／または列ごとなど、各ピクセル１－１１２からビット線に順次電荷キャリアを読み出すように構成され得る。ピクセル１－１１２のいくつかのアレイは、ピクセル１－１１２の異なるピクセルおよび／またはグループに電気的に結合された複数のビット線を有し得ることを理解されたい。いくつかの実施形態において、複数の列のピクセルは、同時に個々の処理回路に読み出され得る。例えば、各列の第１のピクセル（例えば、ピクセル（１，１）および（１，２）等）は、同時に個々の処理回路に読み出され、次いで、各列の第２のピクセル（例えば、ピクセル（２，１）および（２，２）等）は、同時に個々の処理回路に読み出され得る。いくつかの実施形態において、処理回路が、各列の代替として、または各列に加えて、アレイの各行に対して設けられてもよいことを理解されたい。いくつかの実施形態において、集積デバイス１－１０２は、処理回路の複数のユニット（各々がビット線に電気的に結合されるもの等）を含み得る。

【００６８】

様々な実施形態によれば、本明細書で説明する転送ゲートは、１つまたは複数の半導体材料および／または金属を含み得るとともに、電界効果トランジスタ（ＦＥＴ）のゲート、バイポーラ接合トランジスタ（ＢＪＴ）のベースなどを含み得ることを理解されたい。様々な転送ゲートに印加される、本明細書で説明される制御信号は、半導体領域および半導体領域に電気的に結合された領域（例えば、隣接する領域）の電位などに応じて、形状および／または電圧が変化し得ることも理解されたい。

【００６９】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載されるピクセルは、２つより多い電荷蓄積領域を含み得る。例えば、図１－１Ｇ～図１－１Ｉに関連して本明細書で説明されるピクセル２－１１２は、３つの電荷蓄積領域を含む。

【００７０】

図１－１Ｅは、いくつかの実施形態による、代替ピクセル１－１１２’の平面図である。いくつかの実施形態において、ピクセル１－１１２’は、ピクセル１－１１２について説明した態様で構成され得る。図１－１Ｅにおいて、ピクセル１－１１２’のドレイン領域Ｄは、光検出領域ＰＰＤの電荷蓄積領域ＳＤ０、ＳＤ１および読み出し領域ＦＤと同じ側に配置されている。また、図１－１Ｅに示されるように、光検出領域ＰＰＤは、三角形の開口部を有するマスクを含み得、三角形の開口部は、電荷蓄積領域ＳＤ０、ＳＤ１およびドレイン領域Ｄに近接する光検出領域の側にある三角形の開口部の底辺部と、ドレイン領域Ｄおよび電荷蓄積領域ＳＤ０、ＳＤ１とは反対側の光検出領域ＰＰＤの側にある三角形の開口部の対応する頂部とを有する。

【００７１】

いくつかの実施形態において、光検出領域ＰＰＤは、光検出領域ＰＰＤから電荷蓄積領域ＳＤ０、ＳＤ１およびドレイン領域Ｄに向かう方向に固有電界（ｉｎｔｒｉｎｓｉｃ ｅｌｅｃｔｒｉｃ ｆｉｅｌｄ）を誘起するように構成され得る。例えば、光検出領域ＰＰＤは、開口部を通して集積デバイス１－１０２の基板をドーピングすることによって形成され得、ドーピング中にマスクによって覆われた領域よりも、開口部を通して露出された基板の領域においてより高いドーパント濃度がもたらされる。この例では、三角形の開口部の底辺部におけるドーパント（例えば、ｎ型ドーパント）の量が多いほど、ドレイン領域Ｄおよび電荷蓄積領域ＳＤ０に近接する光検出領域ＰＰＤの底辺部の電位が、光検出領域ＰＰＤの反対側の光検出領域ＰＰＤの頂部の電位よりも低くなり得る。光検出領域ＰＰＤにおける固有電界は、ピクセル１－１１２に印加される外部電界が存在しない場合であっても存在し得る。本発明者らは、光検出領域ＰＰＤの固有電界が、光検出領域ＰＰＤからドレイン領域Ｄおよび／または蓄積領域ＳＤ０、ＳＤ１への電荷転送の速度を増加させ、ピクセル１－１１２の動作中に電荷キャリアが排出および／または収集される効率を増加させることを認識した。図１－１Ｅの例では、固有電界は、ドレイン領域と電荷蓄積領域ＳＤ０との間の点線の矢印に沿って方向付けられ得る。例えば、固有電界は、電荷キャリアを点線の矢印に沿って流れることができ、転送ゲートＲＥＪまたはＳＴ０に印加される制御信号によって誘導される外部電界は、電荷キャリアをそれぞれドレイン領域Ｄま

たは電荷蓄積領域ＳＤ０に流れさせることができる。

【００７２】

図１－１Ｆは、いくつかの実施形態による、ピクセル１－１１２’の上面概略図である。図１－１Ｆに示すように、コンタクトは、ピクセル１－１１２’の部分の上方に配置され得る。いくつかの実施形態において、コンタクトは、入射光子が光検出領域ＰＰＤ以外のピクセル１－１１２’の部分に到達すること、及び／又は斜めの入射角で隣接するピクセルの光検出領域に到達することを阻止するように構成され得る。例えば、コンタクトは、光検出ＰＰＤが入射光子を受光するように構成されている光軸に平行な方向に細長くなっていてもよい。いくつかの実施形態において、コンタクトは、タングステンなどの不透明材料を使用して形成され得る。本発明者らは、本明細書で説明されるコンタクトが、多くのまたは全ての入射光子が光軸以外の光路に沿って電荷蓄積領域ＳＤ０、ＳＤ１に到達することを防止して、入射光子が電荷蓄積領域ＳＤ０、ＳＤ１においてノイズ電荷キャリアを生成することを防止することを認識した。

【００７３】

図１－１Ｆにおいて、一対のコンタクトが光検出領域ＰＰＤの両側に配置され、一対のコンタクトの第１のコンタクトはマスクの三角形の開口部の頂部のより近くに配置され、一対のコンタクトの第２のコンタクトはマスクの三角形の開口部の底辺部のより近くに配置される。第２のコンタクトは、入射光子が電荷蓄積領域ＳＤ０、ＳＤ１に到達するのを阻止するように構成され得る。第３のコンタクトが、光検出領域ＰＰＤが配置される端部とは反対側のピクセル１－１１２の端部に配置される。第１および第３のコンタクトはピクセル１－１１２と個々の隣接するピクセルとの間に配置され、第２のコンタクトは光検出領域ＰＰＤと転送ゲートＳＴ０，ＲＥＪとの間に配置される。いくつかの実施形態において、光検出領域ＰＰＤの両側のコンタクトの対は、単一の円筒形コンタクト壁など、光検出領域ＰＰＤを少なくとも部分的に取り囲む少なくとも１つのコンタクト壁で置き換えられ得ることを理解されたい。

【００７４】

図１－１Ｇは、いくつかの実施形態による、集積デバイス１－１０２に含まれ得る代替の例示的なピクセル２－１１２の断面図である。いくつかの実施形態において、ピクセル２－１１２は、図１－１Ａ～図１－１Ｆに関連してピクセル１－１１２について説明した態様で構成され得る。例えば、図１－１Ｇに示されるように、領域ＦＤ、およびドレイン領域Ｄ、ならびに転送ゲートは、それぞれ、ピクセル１－１１２に関して説明した態様で構成され得る。ピクセル２－１１２は、電荷蓄積領域ＳＤ１と読み出し領域ＦＤとの間に電気的に結合された電荷蓄積領域ＳＤ２をさらに含む。例えば、複数の転送チャネルは、電荷蓄積領域ＳＤ１を電荷蓄積領域ＳＤ２に電気的に結合し、電荷蓄積領域ＳＤ２を読み出し領域ＦＤに電気的に結合し得る。転送ゲートＳＴ１は、電荷蓄積領域ＳＤ０を電荷蓄積領域ＳＤ１に電気的に結合し得る。図１－１Ｇにおいて、転送ゲートＴＸ０は、電荷蓄積領域ＳＤ１から電荷蓄積領域ＳＤ２への電荷キャリアの転送を制御するように構成され、転送ゲートＴＸ１は、電荷蓄積領域ＳＤ２から読み出し領域ＦＤへの電荷キャリアの転送を制御するように構成される。

【００７５】

図１－１Ｈは、いくつかの実施形態による、ピクセル２－１１２の回路図である。図１－１Ｈに示すように、電荷蓄積領域ＳＤ１を電荷蓄積領域ＳＤ２に電気的に結合する転送チャネルは、転送ゲートＴＸ０を有するトランジスタのチャネルであり、電荷蓄積領域ＳＤ２を読み出し領域ＦＤに電気的に結合する転送チャネルは、転送ゲートＴＸ１を有するトランジスタのチャネルである。リセットゲートＲＳＴを有するトランジスタおよび行選択転送ゲートＲＳを有するトランジスタなど、図１－１Ｈに示すピクセル２－１１２の他のトランジスタは、図１－３Ａおよび図１－３Ｂに関連してピクセル１－１１２に関して説明した態様で構成され得る。例えば、ピクセル２－１１２のアレイは、図１－３Ｂおよび１－３Ｃに関連してピクセル１－１１２に関して本明細書で説明したような処理回路を備える構成で配置され得る。

【００７６】
図１－１Ｉは、いくつかの実施形態による、集積デバイス１－１０２に含まれ得るピクセル２－１１２’の上面図である。いくつかの実施形態において、ピクセル２－１１２’は、ピクセル１－１１２’に関して本明細書で説明した態様で構成され得る。例えば、ピクセル２－１１２’の光検出領域ＰＰＤは、光検出領域ＰＰＤから電荷蓄積領域ＳＤ０及びドレイン領域Ｄに向かう方向に固有電界を誘起するように構成され得る。
【００７７】
ＩＩＩ．　集積デバイス較正技術
本明細書に記載される技術の態様は、参照色素から取得される発光情報を使用して集積デバイスを較正するための技法に関する。図２は、いくつかの実施形態による、発光情報を使用して集積デバイスを較正するための例示的なプロセス２００を示す。
【００７８】
動作２０２において、サンプル分子は、参照色素によりラベル付けされ得る。例えば、参照色素は、少なくとも１つの光源からの光による励起に反応して放出光を放出する蛍光分子を含み得る。参照色素分子は、参照色素分子によって放出される放出光の特性が、参照色素分子が結合されるサンプル分子を同定するために使用され得るように、特定のサンプル分子に結合する種類のものであり得る。
【００７９】
動作２０４において、色素ラベル付けされたサンプル分子が反応チャンバ内に装填される。例えば、いくつかの実施形態において、複数の反応チャンバから受信した信号の差を評価するために、同じ種類の複数の参照色素が複数の反応チャンバに装填される。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される技術の態様はこの点で限定されず、サンプル分子は、サンプル分子が反応チャンバに装填された後に参照色素によりラベル付けされ得る。
【００８０】
図３－１は、いくつかの実施形態による、表面３０６に付着した参照色素分子３１０によりラベル付けされたサンプル分子３０９を示す。図３－２は、いくつかの実施形態による、反応チャンバの表面に付着された色素ラベルサンプルを図示する。特に、図３－２では、アミノ酸鎖（フェニルアラニン（Ｆ）、トリプトファン（Ｗ）、チロシン（Ｙ）、ロイシン（Ｌ）、およびセリン（Ｓ））からなるサンプル３０９が、反応チャンバ３０８内に装填される。サンプル３０９は、参照色素分子３１０によりラベル付けされる。集積デバイスの概要を参照して本明細書で説明したように、参照色素分子３１０によって放出された信号を収集するためのフォトニックコンポーネント３１２を含むＣＭＯＳチップ３１４が設けられ得る。
【００８１】
動作２０４は、１つまたは複数の反応チャンバが励起光により照射されていない間に実行され得る。いくつかの実施形態において、複数の色素でラベル付けされたサンプル分子が、動作２０４において複数の反応チャンバ内に装填され得ることを理解されたい。
【００８２】
いくつかの実施形態において、参照色素を有するサンプル分子は、反応チャンバ内に単独で装填されてもよく、シークエンシングされる分子は、その後、反応チャンバ内に装填されてもよい。いくつかの実施形態において、参照色素を有する分子は、較正プロセスを実行した後にシークエンシングされる分子と共に反応チャンバ内に装填され得る。いくつかの実施形態において、参照色素は、シークエンシングされるべき分子自体に結合され得、参照色素は、シークエンシングを行う前に切断され得る。いくつかの実施形態において、参照色素は、反応チャンバ内に付着または他の方法で固定化される必要がない自由拡散色素分子であり得る。いくつかの実施形態において、参照色素は、チップの界面化学調製（ｓｕｒｆａｃｅ　ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ　ｐｒｅｐａｒａｔｉｏｎ）の一部として反応チャンバ内に装填され得る。従って、本技術の態様は、反応チャンバ内の参照色素の特定の構成に限定されない。いくつかの実施形態によれば、動作２０２は、２０１９年１０月２

８日に出願された「ＭＥＴＨＯＤＳ　ＯＦ　ＰＲＥＰＡＲＩＮＧ　ＳＡＭＰＬＥＳ　ＦＯＲ　ＭＵＬＴＩＰＬＥＸ　ＰＯＬＹＰＥＰＴＩＤＥ　ＳＥＱＵＥＮＣＩＮＧ」と題する米国特許仮出願第６２／９２６９７５号（代理人整理番号Ｒ０７０８．７００７７ＵＳ００）に記載されている技法を含み得、この出願は参照によりその全体が援用される。

【００８３】

動作２０６において、１つまたは複数の反応チャンバは、光源（例えば、レーザ）からの励起光により照射される。特に、動作２０６において、参照色素分子３１０が光子を含む信号を放出するように、１つまたは複数の反応チャンバが、（例えば、光源をブロック解除すること、光源をチップに再結合すること、および／またはシステムの特性退色時間に対して速い時間内に光源によって供給される出力を増加することによって）励起光により照射され得る。反応チャンバは、任意の好適な持続時間にわたって照射され得る。いくつかの実施形態において、励起光は、参照色素が退色するまで、反応チャンバに照射され得る。

【００８４】

動作２０８において、参照色素によって放出される信号は、動作２０６において照射された１つまたは複数のサンプル分子を含む反応チャンバに関して集積デバイスの光検出器によって取得される。例えば、いくつかの実施形態において、参照信号強度は、動作２０６において照射された各反応チャンバに対して取得される。参照信号強度は、参照色素発光信号の振幅として抽出され得る。参照信号強度は、反応チャンバにおける励起強度、および反応チャンバと光検出器との間の収集効率の要因となり得る。いくつかの実施形態において、参照色素発光の参照蛍光寿命は、集積デバイスの光検出器によって測定される。いくつかの実施形態において、参照色素発光の参照蛍光波長は、集積デバイスの光検出器によって測定される。他の実施形態において、パルス持続時間および／またはパルス間持続時間等の１つまたは複数の他の特性が、付加的または代替的に、参照色素発光信号から抽出され得る。

【００８５】

動作２１０において、照射すべき１つまたは複数の追加の反応チャンバを含む、励起すべき追加の励起経路があるかどうかが判定される。動作２１０において、励起すべき追加の励起経路があると判定された場合、プロセス２００は、「是」の分岐を通って動作２０６に戻り、追加の励起経路により追加の反応チャンバを照射する。動作２１０において、追加の励起経路が存在しないと判定された場合、プロセス２００は、「否」の分岐を通って動作２１２に進行し得る。

【００８６】

動作２１２において、参照メトリック（ｒｅｆｅｒｅｎｃｅ　ｍｅｔｒｉｃｓ）が保存され得る。例えば、参照メトリックは、動作２０８において取得された情報を含み得る。いくつかの実施形態において、参照メトリックは、集積デバイス内に局所的に保存され得る。いくつかの実施形態において、参照メトリックは、集積デバイスから遠隔のメモリに保存され得る。

【００８７】

動作２１４において、参照メトリックは、シークエンシング中にサンプルから取得された発光情報の分析を支援するために使用され得る。例えば、較正プロセス２００の実行に続いて、集積デバイスは、１つまたは複数の反応チャンバ内に配置された分子からの信号を収集および分析するために使用され得る。図４－１は、いくつかの実施形態による、較正プロセス２００に続いて実行され得る反応チャンバ内のシークエンシング反応を示す。図４－１に示されるシークエンシング反応は、反応チャンバ３０８内のサンプル３０９への参照色素分子３１０Ａ、３１０Ｂの付着を含み得る。本明細書に記載されるように、参照色素分子は、特定の種類のものであり得、例えば、特定の種類のサンプル分子に結合し得る。例えば、参照色素分子３１０Ａは、第１の種類のアミノ酸（例えば、図４－１においてＬで示されるロイシン）のみに選択的に結合し、参照色素分子３１０Ｂは、第２の種類のアミノ酸（例えば、図４－１においてそれぞれＦ、Ｙ、およびＷで示されるフェニル

アラニン、チロシン、およびトリプトファン）に選択的に結合する。サンプル分子３０９のサンプリング（例えば、励起光を反応チャンバ３０８に照射し、結合した参照色素分子３１０Ａ、３１０Ｂから放出される信号を収集することによる）に続いて、サンプル分子および／またはそれに結合した参照色素分子３１０Ａ、３１０Ｂの切断が、切断分子３１６を用いて行われ得る。サンプル分子は、参照分子によって放出される信号に基づいて同定され得る。結合、放出信号の受信、および切断のプロセスは、単一のサンプル分子および／または反応チャンバに対して複数回繰り返され得る。いくつかの実施形態において、本明細書に説明される較正技法は、タンパク質および／またはＤＮＡ／ＲＮＡシークエンシング用途における使用のために構成されるデバイスを較正するために使用され得る。

【００８８】

目的の分子からの発光が、シークエンシング中に取得され得る。発光信号から導出される情報（例えば、信号強度、蛍光波長、蛍光寿命等）は、サンプル分子を同定するために使用され得る。例えば、図４－２は、いくつかの実施形態による、サンプル分子からの発光の測定された強度および寿命を示す例示的なグラフを示す。図４－２は、発光の２つのクラスタ４００Ａ、４００Ｂを示す。個々の発光クラスタは、発光の相対強度および寿命に基づいて、特定の分子または分子群に属するものとして識別され得る。例えば、第１のクラスタ４００Ａは、ロイシン（Ｌ）またはそれに付着された参照色素から放出された信号として強度および寿命情報を使用して識別され得る。第２のクラスタ４００Ｂは、フェニルアラニン（Ｆ）、チロシン（Ｙ）、またはトリプトファン（Ｗ）のうちの１つ、もしくはそれに付着された参照色素から放出された信号として強度および寿命情報に基づいて識別され得る。

【００８９】

本明細書に記載されるように、本発明者らは、参照色素の発光情報が、さもなければシークエンシング中にサンプル分子を同定する際の不正確さにつながり得る反応チャンバ間の差異を説明するために使用され得ることを認識した。例えば、図５は、いくつかの実施形態による、異なる反応チャンバ内のサンプル分子からの発光の測定された強度および蛍光寿命を示す例示的なグラフ５０１～５０４を示す。特に、図５に示される例示的なグラフの各々は、参照チャンバから取得された信号のクラスタならびに参照色素からの信号を示す。本明細書に記載されるように、同じ種類の参照色素分子が、プロセス２００における各参照チャンバ内で使用され得る。従って、グラフ５０１～５０３の間に示される発光特性（例えば、信号強度、蛍光波長、蛍光寿命、パルス持続時間、パルス間持続時間、および／またはそれらの組み合わせ）における任意の差異は、集積デバイスのピクセル間の差異（例えば、収集効率、励起強度、光検出器特性）の結果であると予想される。シークエンシングが実行される場合、参照色素発光間の同じ変動が予想され得る。従って、各反応チャンバの各発光特性に関するオフセットは、参照色素分子から取得された発光情報を使用して決定され得るとともに、複数のサンプル間をより良好に区別するために、シークエンシング中の後続の信号分析に適用され得る。従って、参照色素情報は、シークエンシング中に取得される信号のクラスタを局在化するために使用され得る。

【００９０】

図５は、参照色素の発光情報が取得される場合に実現され得る異なるオフセットを示す。例えば、グラフ５０４の参照信号は、グラフ５０１の参照信号に対して（相対的に長い寿命を有する）右方および（相対的により強い）上方にシフトされる。従って、グラフ５０４に対応する反応チャンバまたは一組の反応チャンバ内のクラスタ４００Ａ、４００Ｂは、グラフ５０１に対応する反応チャンバまたは一組の反応チャンバ内のクラスタ４００Ａ、４００Ｂからの信号に対して右方および上方への信号のシフトを有すると予想することができる。従って、グラフ５０４に対応する反応チャンバからの信号の強度の増加は、いくつかの事例では、信号を放出する蛍光分子間の差異とは対照的に、反応チャンバ間の差異（例えば、製造誤差またはアライメント誤差）に起因し得る。従って、本明細書で説明される較正プロセスにより、反応チャンバ間の差異があっても、サンプルを正確に同定すること、および反応チャンバ間の差異に起因する、サンプルを同定する際の不正確さを

最小限にすることが可能となる。

【００９１】

本明細書に説明される較正技法は、較正に続いて行われる任意の好適なサンプリング技法と組み合わせて使用され得る。例えば、いくつかの実施形態において、本明細書に説明される較正技法は、２０２０年１０月２３日に出願された「ＳＹＳＴＥＭＳ　ＡＮＤ　ＭＥＴＨＯＤＳ　ＦＯＲ　ＳＡＭＰＬＥ　ＰＲＯＣＥＳＳ　ＳＣＡＬＩＮＧ」と題する米国特許仮出願第６３／１０５，１８５号（代理人整理番号Ｒ０７０８．７０１１２ＵＳ００）に説明されるようなサンプル多重化のための技法と組み合わせて使用されてもよく、この出願は参照によりその全体が援用される。

【００９２】

いくつかの実施形態において、発光情報は、反応チャンバ内の参照色素分子の数を特定するために使用され得る。例えば、２つ以上の発光信号が観察される場合、複数の参照色素分子が反応チャンバに装填されたと判定され得る。いくつかの実施形態において、反応チャンバ内のサンプル分子の数の測定は、特定の反応チャンバをその後の分析に含めるかまたは除外するために使用され得る。いくつかの実施形態において、退色情報は、参照色素分子に関して収集され得る（例えば、参照色素が退色するのに要する時間を記録することによって）。いくつかの実施形態において、退色情報は、反応チャンバ内の参照色素分子の数を特定するために使用され得る。

【００９３】

いくつかの実施形態において、較正技法は、例えば、２０２０年６月１２日に出願された「ＴＥＣＨＮＩＱＵＥＳ　ＦＯＲ　ＰＲＯＴＥＩＮ　ＩＤＥＮＴＩＦＩＣＡＴＩＯＮ　ＵＳＩＮＧ　ＭＡＣＨＩＮＥ　ＬＥＡＲＮＩＮＧ　ＡＮＤ　ＲＥＬＡＴＥＤ　ＳＹＳＴＥＭＳ　ＡＮＤ　ＭＥＴＨＯＤＳ」と題する米国特許出願第１６／９００，５８２号（代理人整理番号Ｒ０７０８．７００６３ＵＳ０１）に説明されるような機械学習を使用するサンプル識別のための技法と組み合わせて使用されてもよく、この出願は参照によりその全体が援用される。

【００９４】

ＩＶ．　別例および範囲

本開示の技術のいくつかの態様および実施形態をこのように記載したが、様々な改変、変更および改良が当業者に容易に想起されることを理解されたい。そのような改変、変更および改良は、本明細書に記載される技術の精神および範囲内にあることが意図される。したがって、上記の実施形態は例として提示されているものにすぎないこと、ならびに、添付の特許請求の範囲およびその均等物の範囲内で、本発明の実施形態は詳細に記載されているものとは別様に実践され得ることを理解されたい。加えて、本明細書に記載される２つ以上の特徴部、システム、物品、材料、キットおよび／または方法の任意の組み合わせは、そのような特徴部、システム、物品、材料、キットおよび／または方法が相互に矛盾するものでなければ、本開示の範囲内に含まれる。

【００９５】

また、記載したように、いくつかの態様は、１つ以上の方法として具現化してよい。方法の一部として実施される動作は、任意の好適な形で順序付けることができる。それに応じて、例示的な実施形態では連続的な動作として示されている場合であっても、いくつかの動作を同時に実施することを含み得る、示されているものとは異なる順序で動作が実施される実施形態を構築することができる。

【００９６】

本明細書において定義および使用されるすべての定義は、辞書の定義、参照により援用される文献中の定義および定義される用語の通常の意味の両方、またはそのいずれかを超えて統括するものと理解されたい。

【００９７】

本明細書および特許請求の範囲において使用される不定冠詞「ａ」および「ａｎ」は、明らかにそれとは反対のことが示されない限り、「少なくとも１つ」を意味するものと理

解されたい。

【００９８】

「および／または」などの句は、本明細書および特許請求の範囲において本願明細書で使用されるとき、そのように連結された要素の「一方または両方」を、すなわち、ある場合には連言的に存在し、他の場合には選言的に存在する要素を意味するものと理解されたい。

【００９９】

本明細書および特許請求の範囲において本願明細書で使用されるとき、１つ以上の要素の列挙に関して、「少なくとも１つ」という句は、要素の列挙中の要素のうちのいずれか１つ以上から選択される少なくとも１つの要素を意味するものと理解されたいが、必ずしも、要素の列挙内に具体的に列挙されるあらゆる要素のうちの少なくとも１つを含むとは限らず、また要素の列挙中の要素の任意の組み合わせを排除するわけではない。この定義はまた、「少なくとも１つ」という句が言及する要素の列挙内で具体的に特定される要素以外の要素が、具体的に特定されるそれらの要素に関するか関しないかにかかわらず、任意選択的に存在し得ることを可能にする。

【０１００】

特許請求の範囲および上記の明細書において、「備える」、「含む」、「担持する」、「有する」、「含有する」、「伴う」、「保持する」、「から構成される」などのようなすべての移行句はオープンエンド、すなわち限定はされないが含むことを意味するものであると理解されたい。「からなる」および「本質的に～からなる」という移行句はそれぞれクローズドまたはセミクローズドの移行句とする。

【図面】

【図１－１Ａ】

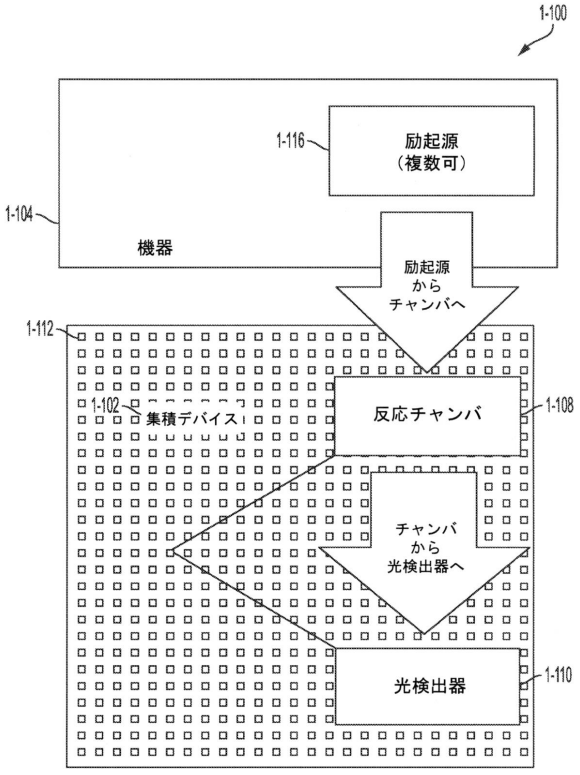


FIG. 1-1A

【図１－１Ｂ】

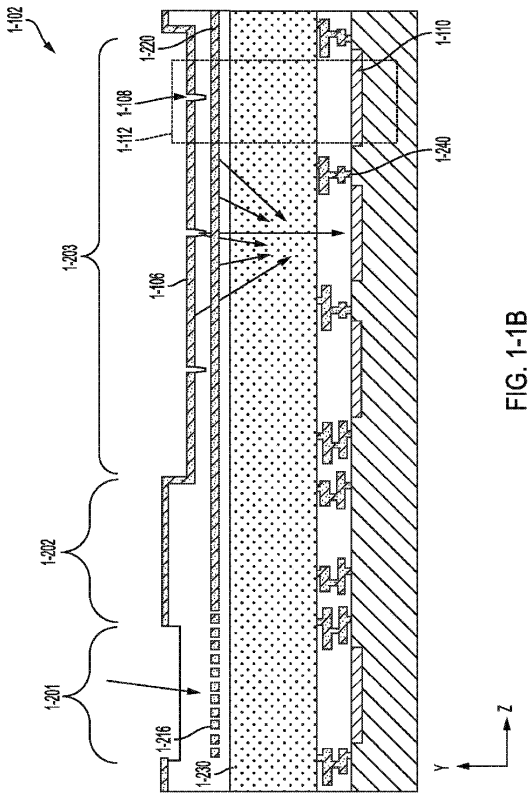


FIG. 1-1B

【図１－１Ｃ】

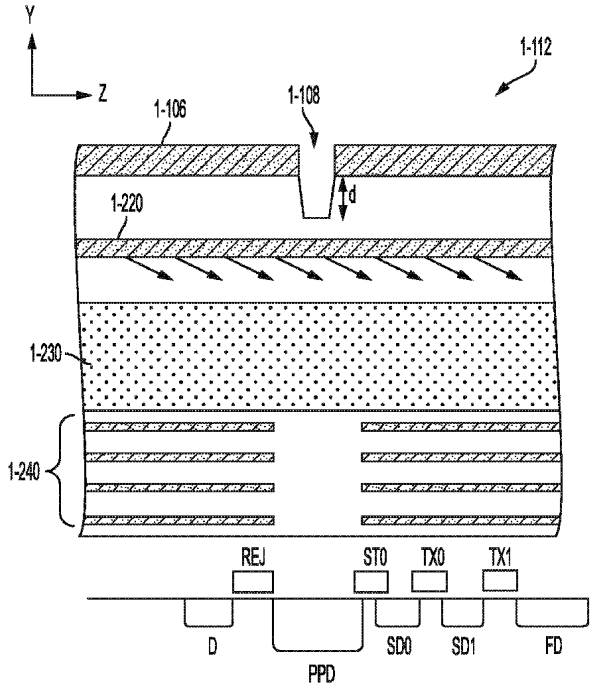


FIG. 1-1C

【図１－１Ｄ】

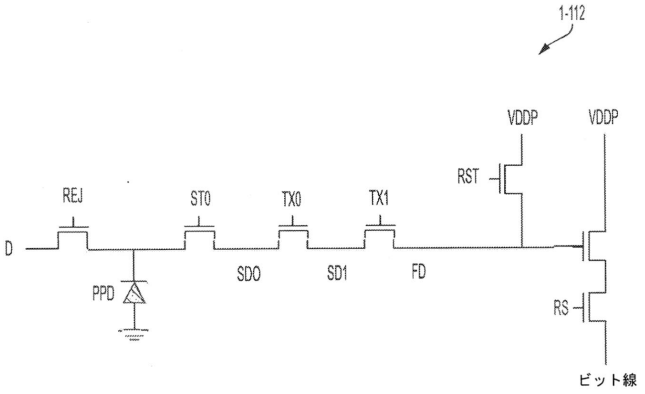


FIG. 1-1D

【図１－１Ｅ】

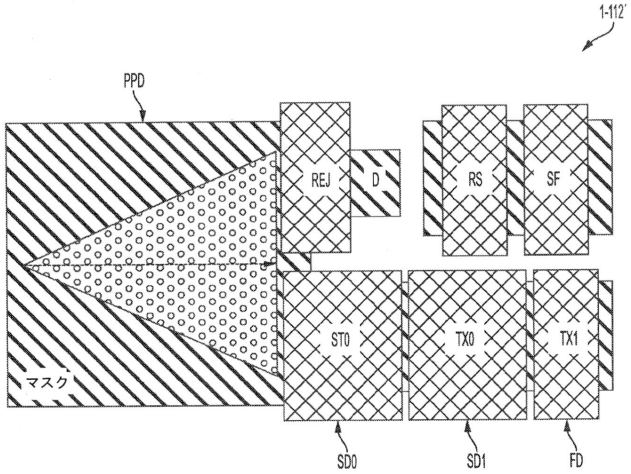


FIG. 1-1E

【図１－１Ｆ】

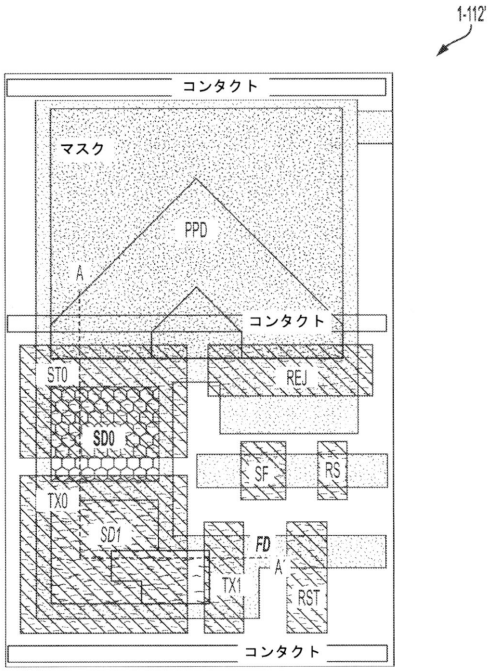


FIG. 1-1F

【図１－１Ｇ】

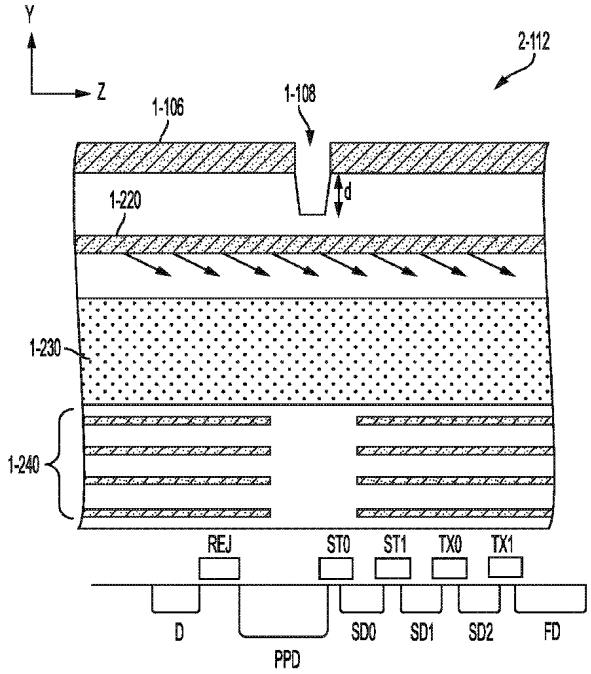


FIG. 1-1G

【図１－１Ｈ】

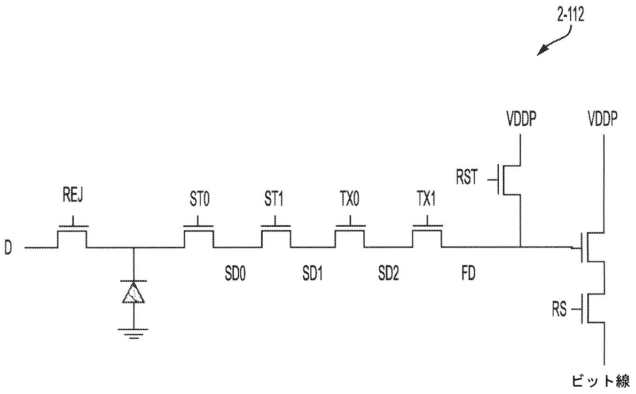


FIG. 1-1H

【図１－１Ｉ】

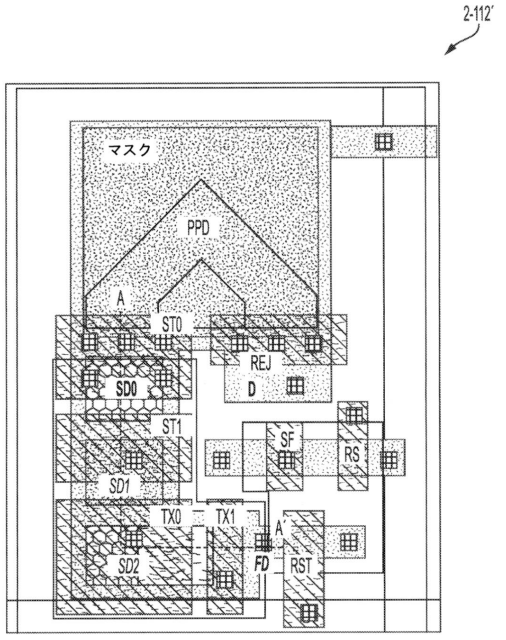


FIG. 1-1I

【図２】

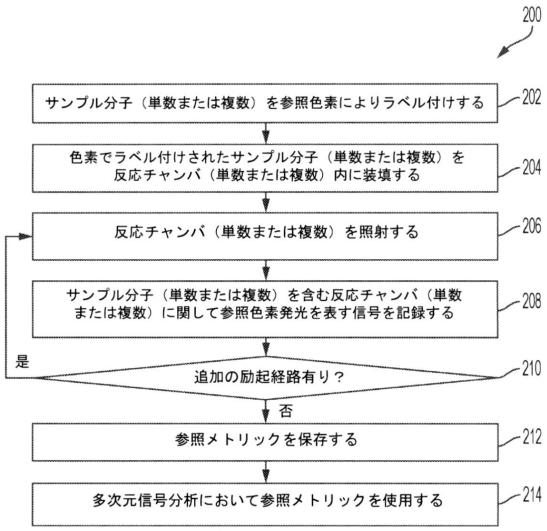


FIG. 2

【図３－１】

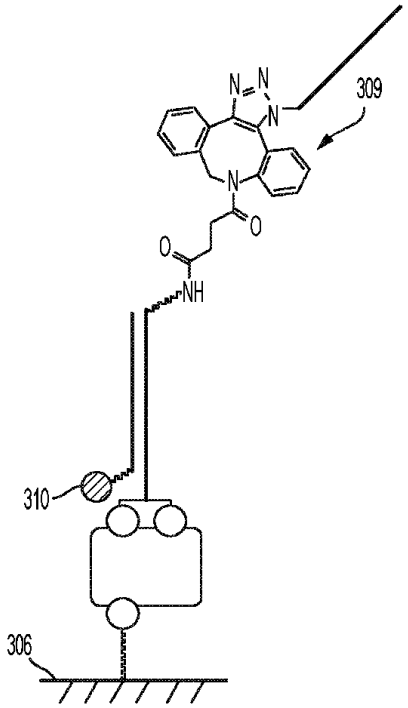


FIG. 3-1

【図３－２】

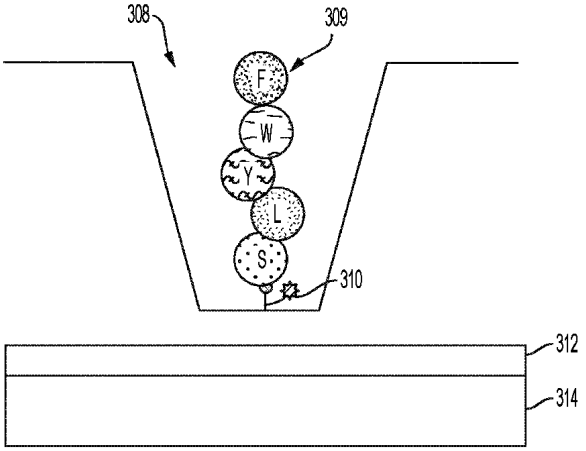


FIG. 3-2

【図４－１】

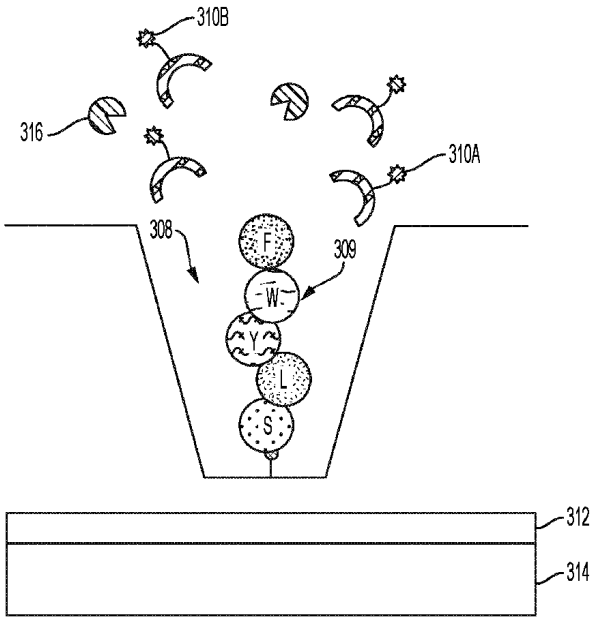


FIG. 4-1

【図４－２】

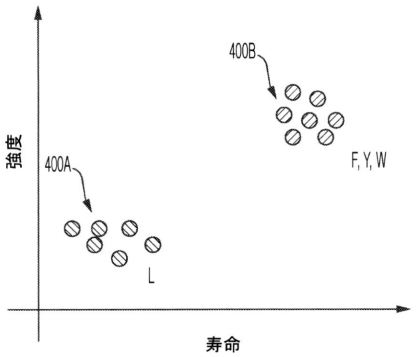


FIG. 4-2

【図５】

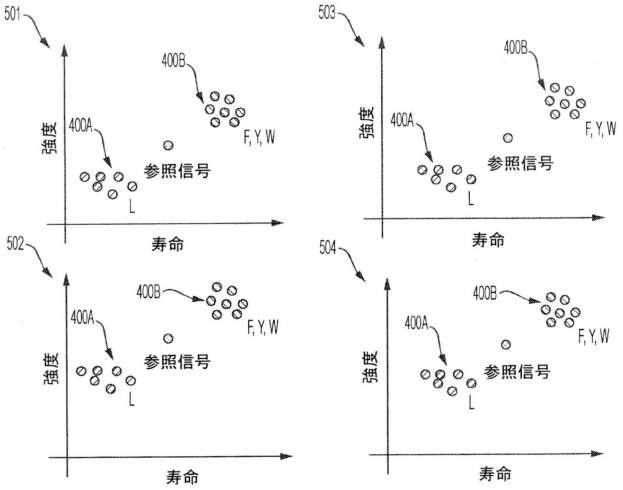

501
400B
400A
F, Y, W
参照信号
L
強度
寿命
503
400B
400A
F, Y, W
参照信号
L
強度
寿命
502
400B
400A
F, Y, W
参照信号
L
強度
寿命
504
400B
400A
F, Y, W
参照信号
L
強度
寿命

FIG. 5

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2021/056705

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(8) - G01N 21/63; G01N 21/64 (2021.01)
CPC - G01N 21/63; G01N 21/64 (2021.08)

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)
see Search History document

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 10,711,299 B2 (QUANTUM-SI INCORPORATED) 14 July 2020 (14.07.2020) entire document	1-3, 25, 36-38, 65-73
Y	US 2016/0305881 A1 (LIFE TECHNOLOGIES CORPORATION) 20 October 2016 (20.10.2016) entire document	1-3, 25, 36-38, 65-73
A	WO 2019/178302 A1 (INNOVASION LABS INC) 19 September 2019 (19.09.2019) entire document	1-3, 25, 36-38, 65-73
A	US 9,759,658 B2 (QUANTUM-SI INCORPORATED) 12 September 2017 (12.09.2017) entire document	1-3, 25, 36-38, 65-73
A	US 2019/0330688 A1 (QUANTUM-SI INCORPORATED) 31 October 2019 (31.10.2019) entire document	1-3, 25, 36-38, 65-73

☐ 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
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
23 December 2021	JAN 27 2022
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Harry Kim Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2021/056705

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 4-24, 26-35, 39-64
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (July 2019)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ｈ０１Ｌ	*27/146(2006.01)*	Ｈ０１Ｌ	27/146	A	
Ｃ１２Ｎ	*15/09 (2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/09	Z	
Ｃ１２Ｑ	*1/6869(2018.01)*	Ｃ１２Ｑ	1/6869	Z	

,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(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),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),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

アメリカ合衆国 ０６４１９ コネチカット州 キリングワース ルート １４８ ６２０

(72)発明者 プレストン、カイル

アメリカ合衆国 ０６４３７ コネチカット州 ギルフォード マウパス ロード ４６１

(72)発明者 リード、ブライアン

アメリカ合衆国 ０６４４３ コネチカット州 マディソン ハル ロード ９４

(72)発明者 スチューマン、シャノン

アメリカ合衆国 ０６４３７ コネチカット州 ギルフォード ロング ヒル ロード １６３

Ｆターム（参考） 2G043 BA16 CA04 DA02 DA06 EA01 FA02 FA03 FA07 HA05 KA09
2G045 DA13 DA14 DA36 FA11 FB12
4B063 QA01 QA13 QA18 QQ42 QQ52 QS36 QS39 QX01
4M118 AA10 AB04 BA10 BA14 CA02 DD04