

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2018年9月27日(27.09.2018)



(10) 国際公開番号

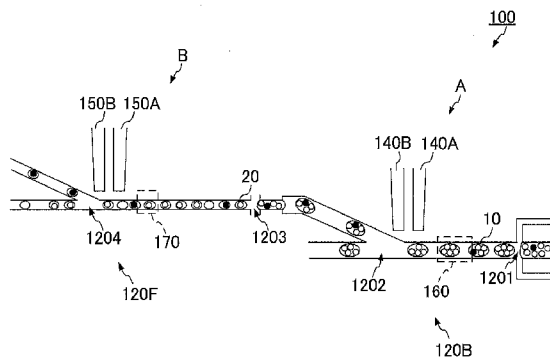
WO 2018/173611 A1

- (51) 国際特許分類:
G01N 35/08 (2006.01) C12Q 1/02 (2006.01)
C12M 1/34 (2006.01) G01N 37/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2018/006380
- (22) 国際出願日: 2018年2月22日(22.02.2018)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2017-059196 2017年3月24日(24.03.2017) JP
- (71) 出願人: 株式会社エンプラス (ENPLAS CORPORATION) [JP/JP]; 〒3320034 埼玉県川口市並木2丁目30番1号 Saitama (JP).
- (72) 発明者: 砂永 伸也(SUNAGA, Nobuya).
- (74) 代理人: 鷲田 公一 (WASHIDA, Kimihito); 〒1600023 東京都新宿区西新宿1-23-7 新宿ファーストウェスト8階 Tokyo (JP).

- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, 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, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS,

(54) Title: LIQUID HANDLING DEVICE, LIQUID HANDLING METHOD, AND LIQUID HANDLING SYSTEM

(54) 発明の名称: 液体取扱装置、液体取扱方法および液体取扱システム



(57) Abstract: This liquid handling device has a first flow passage and a second flow passage. The first flow passage is a flow passage through which first droplets containing a plurality of objects to be sorted can move, and includes a first branching portion. The second flow passage has a droplet dividing portion and a second branching portion. The droplet dividing portion is disposed on the downstream side of the first branching portion, and divides the first droplets containing a prescribed object to be sorted, to generate second droplets containing at most one object to be sorted. The second flow passage is a flow passage through which the second droplets can move. The second droplets can be sorted in the second branching portion. The cross-sectional area of the first flow passage is greater than the cross-sectional area of the second flow passage at an exit of the droplet dividing portion.



WO 2018/173611 A1

SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類：

- 一 国際調査報告（条約第21条(3)）

(57) 要約：液体取扱装置は、第1流路および第2流路を有する。第1流路は、複数の被選別物を含む第1ドロップレットが内部を移動可能な流路であり、かつ第1分岐部を有する。第2流路は、ドロップレット分断部および第2分岐部を有する。ドロップレット分断部は、第1分岐部の下流側に配置されており、所定の被選別物を含む第1ドロップレットを分断して、最大1つの被選別物を含む第2ドロップレットを生成する。第2流路は、第2ドロップレットが内部を移動可能な流路である。第2分岐部において、第2ドロップレットは、選別されうる。第1流路の断面積は、ドロップレット分断部の出口における第2流路の断面積より大きい。

明 細 書

発明の名称：

液体取扱装置、液体取扱方法および液体取扱システム

技術分野

[0001] 本発明は、液体取扱装置、液体取扱方法および液体取扱システムに関する。

背景技術

[0002] 臨床検査や食物検査、環境検査などの検査において、細胞や、タンパク質、核酸などの微量な被分析物を高精度に分析するための液体取扱装置が知られている。たとえば、上記被分析物を含む液体から生成された、直径が0.1～1000 μ mの微小な液滴（以下、「ドロップレット」ともいう）を取り扱う液体取扱装置が知られている（例えば、非特許文献1参照）。当該液体取扱装置では、生成された全部のドロップレットから、所定の被分析物（以下、「被選別物」ともいう）を含むドロップレットが選別される。

先行技術文献

非特許文献

[0003] 非特許文献1：C. Wyatt Shields IV, et al., Microfluidic cell sorting: a review of the advances in the separation of cells from debulking to rare cell isolation, Lab on a Chip, Vol. 15, pp.1230-1249

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0004] 通常、ドロップレットは、ドロップレット1個あたりに含まれる被選別物の数が最大1つとなるように希釈された液体から生成される。このとき、ドロップレット内に含まれる被選別物の数は、ポアソン分布という確率分布に従う。上記のように、ドロップレット1個あたりに含まれる被選別物の数が最大1つとなるように希釈された液体からドロップレットを生成した場合、約90%のドロップレットは、被選別物を含まない空のドロップレットとな

りうる。すなわち、空のドロップレットも相当な数生成されてしまうため、全部のドロップレットを選別しようとする、選別時間が長くなってしまいう。

[0005] 本発明の目的は、所定の被選別物を含むドロップレットを短時間で選別するための液体取扱装置、液体取扱方法および液体取扱システムを提供することである。

課題を解決するための手段

[0006] 本発明の液体取扱装置は、複数の被選別物を含む第1ドロップレットが内部を移動でき、かつ第1分岐部を有する第1流路と、前記第1分岐部の下流側に配置されており、所定の前記被選別物を含む前記第1ドロップレットを分断して、最大1つの前記被選別物を含む第2ドロップレットを生成するためのドロップレット分断部、および前記ドロップレット分断部により生成された前記第2ドロップレットを選別するための第2分岐部を有し、前記第2ドロップレットが内部を移動できる第2流路と、を有し、前記第1流路の断面積は、前記ドロップレット分断部の出口における前記第2流路の断面積より大きい。

[0007] 本発明の液体取扱方法は、それぞれ複数の被選別物を含む複数の第1ドロップレットから、所定の前記被選別物を含む前記第1ドロップレットを選別する工程と、選別された前記第1ドロップレットを分断して、最大1つの前記被選別物を含む複数の第2ドロップレットを生成する工程と、前記複数の第2ドロップレットから、前記所定の被選別物を含む前記第2ドロップレットを選別する工程と、を含む。

[0008] 本発明の液体取扱システムは、複数の被選別物を含む第1ドロップレットが内部を移動でき、かつ第1分岐部を有する第1流路、前記第1ドロップレットに含まれている、所定の前記被選別物を検出するための第1検出部、および、前記第1検出部の検出結果に基づいて、前記第1分岐部において前記所定の被選別物を含む前記第1ドロップレットを選別するための第1選別部、を有する第1流路部と、前記第1流路部の下流側に配置されており、前記

第1選別部により選別された前記第1ドロップレットを分断して、最大1つの前記被選別物を含む第2ドロップレットを生成するためのドロップレット分断部、および前記ドロップレット分断部により生成された前記第2ドロップレットを選別するための第2分岐部を有する第2流路、前記第2ドロップレットに含まれている、前記所定の被選別物を検出するための第2検出部、および、前記第2検出部の検出結果に基づいて、前記第2分岐部において前記所定の被選別物を含む前記第2ドロップレットを選別するための第2選別部、を有する第2流路部と、を有し、前記第1流路の断面積は、前記ドロップレット分断部の出口における前記第2流路の断面積より大きい。

発明の効果

[0009] 本発明によれば、所定の被選別物を含むドロップレットを短時間で選別することができる。

図面の簡単な説明

[0010] [図1]図1A、Bは、実施の形態に係る液体取扱システムの構成の一例を示す図である。

[図2]図2は、実施の形態に係る液体取扱システムの使用状態を示す部分拡大模式図である。

[図3]図3A、Bは、シミュレーションにおいて、ドロップレットに含まれる被選別物の数の分布を示すグラフである。

発明を実施するための形態

[0011] 以下、本発明の一実施の形態について、図面を参照して詳細に説明する。

[0012] [液体取扱システムの構成]

図1A、Bは、本実施の形態に係る液体取扱システム100の構成の一例を示す図である。図1Aは、液体取扱システム100の平面図であり、図1Bは、図1AのB-B線における断面図である。

[0013] 液体取扱システム100は、液体取扱装置110、第1検出部160、第2検出部170および制御部180を有する。

[0014] (液体取扱装置の構成)

液体取扱装置110は、基板120、フィルム130、一对の第1電極140A、140B、および一对の第2電極150A、150Bを有する。一对の第1電極140A、140B、および一对の第2電極150A、150Bは、フィルム130の、基板120に接合される面に配置されている。

[0015] 基板120には、貫通孔および溝（凹部）が形成されている。本実施の形態では、基板120には、第1貫通孔120a、第1溝120b、第2貫通孔120c、一对の第2溝120d₁、120d₂、第3貫通孔120e、第3溝120f、一对の第4貫通孔120g₁、120g₂、一对の第4溝120h₁、120h₂、第5貫通孔120i、第6貫通孔120j、一对の第7貫通孔120k₁、120k₂、および一对の第8貫通孔120l₁、120l₂が形成されている。なお、第1溝120b、一对の第2溝120d₁、120d₂、第3溝120f、および一对の第4溝120h₁、120h₂は、基板120の裏面に形成されている。

[0016] 基板120の裏面には、フィルム130が接合されている。第1貫通孔120aは、その一方の開口部をフィルム130で閉塞されることで、液体導入部120Aとなる。第1溝120bは、その開口部をフィルム130で閉塞されることで、第1流路120Bとなる。第2貫通孔120cは、その一方の開口部をフィルム130で閉塞されることで、第1分散媒導入部120Cとなる。一对の第2溝120d₁、120d₂は、その開口部をフィルム130で閉塞されることで、一对の第1分散媒用流路120D₁、120D₂となる。第3貫通孔120eは、その一方の開口部をフィルム130で閉塞されることで、第1収容部120Eとなる。

[0017] 第3溝120fは、その開口部をフィルム130で閉塞されることで、第2流路120Fとなる。一对の第4貫通孔120g₁、120g₂は、その一方の開口部をフィルム130で閉塞されることで、一对の第2分散媒導入部120G₁、120G₂となる。一对の第4溝120h₁、120h₂は、その開口部をフィルム130で閉塞されることで、一对の第2分散媒用流路120H₁、120H₂（特許請求の範囲では、「第3流路」と称している）とな

る。第5貫通孔120iは、その一方の開口部をフィルム130で閉塞されることで、第2収容部120Iとなる。第6貫通孔120jは、その一方の開口部をフィルム130で閉塞されることで、第3収容部120Jとなる。

[0018] なお、本実施の形態では、第1流路120B、一对の第1電極140A、140Bおよび第1検出部160は、複数の被選別物を含む第1ドロップレットを取り扱うための第1流路部Aを構成している。また、第2流路120F、一对の第2電極150A、150Bおよび第2検出部170は、最大1つの被選別物を含む第2ドロップレットを取り扱うための第2流路部Bを構成している。第2流路部Bは、第1流路部Aの下流側に配置されている。

[0019] 一对の第7貫通孔120k₁、120k₂は、その一方の開口部をフィルム130で閉塞されることで、一对の第1電極用凹部120K₁、120K₂となる。一对の第8貫通孔120l₁、120l₂は、その一方の開口部をフィルム130で閉塞されることで、一对の第2電極用凹部120L₁、120L₂となる。

[0020] 液体導入部120Aは、第1流路120Bに導入される液体を収容するための凹部である。液体導入部120A（第1貫通孔120a）の形状および大きさは、外部から液体導入部120A内に液体を導入することができれば、特に限定されない。液体導入部120Aの形状の例には、円柱形状、円錐台形状が含まれる。本実施の形態では、液体導入部120Aの形状は、円柱形状である。

[0021] 液体導入部120Aから導入される液体は、細胞やDNA、酵素などの被選別物を含む液体である。当該液体における被選別物の分散媒は、被選別物を分散させることができれば特に限定されず、例えば、水や緩衝液、生理食塩水などである。

[0022] 第1流路120Bは、複数の被選別物を含む第1ドロップレットが内部を移動可能な流路である。より具体的には、第1流路120Bは、第1ドロップレットが分散媒に分散した分散液が移動可能な流路である。たとえば、当該分散液は、ポンプなどの外力によって、第1流路120B内を移動しうる

- 。
- [0023] 1個当りの第1ドロップレットに含まれる被選別物の数は、被選別物の総数や、所定の被選別物の数などの条件、および所期の選別精度に応じて適宜調整されうる。たとえば、被選別物が細胞であり、かつ当該被選別物の総数が 7×10^6 個の場合、細胞の凝集および自家蛍光による影響を低減させる観点からは、1個当りの第1ドロップレットに含まれる被選別物の数は、10～140個であることが好ましい。
- [0024] なお、本明細書中、「所定の被選別物」とは、全部の被選別物から、分離されるべき被選別物を意味する。被選別物が細胞の場合、所定の被選別物は、例えば癌細胞などの特定の細胞である。
- [0025] 第1流路120B（第1溝120b）の断面積および断面形状は、第1ドロップレットが第1流路120B内を適切に移動することができれば、特に限定されない。たとえば、第1流路120Bの断面積および断面形状は、被選別物を含む液体における被選別物（細胞など）の濃度に応じて、適宜設計されうる。たとえば、被選別物が細胞であり、かつ当該濃度が $1 \times 10^6 \sim 1 \times 10^7$ cells/mLの場合、第1流路120Bの断面積は、10000～250000 μm^2 である（第1流路120Bの幅は、例えば、100～1000 μm ）。また、第1流路120Bの断面形状は、例えば、略矩形状である。
- [0026] また、第1流路120Bの断面積（幅）は、所期の分析時間（ドロップレットの選別時間）に応じて適宜調整されてもよい。当該分析時間を短くする観点からは、第1流路120Bの幅は、大きいことが好ましい。たとえば、第1流路120Bの幅が650 μm の場合と比較して、第1流路120Bの幅が750 μm である場合には、上記分析時間は、約0.65倍となる。
- [0027] 第1流路120Bの断面積は、第1ドロップレットの大きさ（1個当りの第1ドロップレットに含まれる被選別物の数）に応じて適宜調整されてもよい。また、第1流路120Bの断面積は、後述のドロップレット分断部（本実施の形態では、第2合流部1203）の出口における第2流路120Fの

断面積より大きい。たとえば、上記ドロップレット分断部の出口における第2流路120Fの断面積に対する、第1流路120Bの断面積の比は、16～34である。本実施の形態では、第1ドロップレットを生成するためのドロップレット生成部（本実施の形態では、第1合流部1201）の出口における第1流路120Bの断面積は、上記ドロップレット分断部（本実施の形態では、第2合流部1203）の出口における第2流路120Fの断面積より大きい。

[0028] なお、本明細書において、「流路の断面」とは、ドロップレットの移動方向に直交する平面における流路の断面を意味する。「ドロップレット生成部の出口」とは、第1合流部1201（後述）より下流側に位置している第1流路120Bの上流端（ドロップレット生成部への開口）を意味する。「ドロップレット分断部の出口」とは、第2合流部1203（後述）より下流側に位置している第2流路120Fの上流端（ドロップレット分断部への開口）を意味する。

[0029] 第1流路120Bは、第1本流路121Bおよび第1分岐流路122Bを有する。

[0030] 第1本流路121Bの一端（上流端）は、液体導入部120Aに接続されている。第1本流路121Bの他端（下流端）は、第1収容部120Eに接続されている。第1本流路121Bは、第1合流部1201と、第1合流部1201の下流側に配置されている第1分岐部1202とを有する。第1本流路121Bは、第1合流部1201において一对の第1分散媒用流路120D₁、120D₂に連通している。また、第1本流路121Bは、第1分岐部1202において第1分岐流路122Bに連通している。

[0031] 第1分岐流路122Bは、第1分岐部1202を起点として、第1本流路121Bから分岐している流路である。このように、第1分岐流路122Bの一端（上流端）は、第1分岐部1202において第1本流路121Bに接続されている。第1分岐流路122Bの他端（下流端）は、第2流路120Fの一端（上流端）に接続されている。

- [0032] 第1分散媒導入部120Cは、一对の第1分散媒用流路120D₁、120D₂内に導入される、第1ドロップレットの分散媒を収容するための凹部である。第1分散媒導入部120C（第2貫通孔120c）の形状および大きさは、外部から第1分散媒導入部120C内に分散媒を導入することができれば、特に限定されない。第1分散媒導入部120Cの形状の例には、円柱形状、円錐台形状が含まれる。本実施の形態では、第1分散媒導入部120Cの形状は、円柱形状である。
- [0033] 上記分散媒は、第1ドロップレットを保持し、適切に分散させることができれば特に限定されない。上記分散媒は、第1ドロップレットに対して溶解性が低い液体であり、例えば、油である。
- [0034] 一对の第1分散媒用流路120D₁、120D₂は、第1ドロップレットの分散媒が内部を移動可能な流路である。たとえば、分散媒は、ポンプなどの外力によって、第1分散媒用流路120D₁、120D₂内を移動しうる。第1分散媒用流路120D₁、120D₂の一端（上流端）は、第1分散媒導入部120Cに接続されている。第1分散媒用流路120D₁、120D₂の他端（下流端）は、第1合流部1201において第1本流路121Bに接続されている。すなわち、第1分散媒用流路120D₁、120D₂の他端（下流端）は、第1流路120B（第1本流路121B）の側面に開口している。このとき、一对の第1分散媒用流路120D₁、120D₂の他端は、第1合流部1201において、第1本流路121Bを挟んで互いに対向する位置に配置されている。詳細については後述するが、第1本流路121Bおよび一对の第1分散媒用流路120D₁、120D₂は、第1合流部1201において、第1ドロップレット生成部として機能する。
- [0035] 第1収容部120Eは、所定の被選別物を含まない第1ドロップレットを収容するための凹部である。第1収容部120E（第3貫通孔120e）の形状および大きさは、第1ドロップレットを収容することができれば特に限定されず、必要に応じて適宜設計されうる。本実施の形態では、第1収容部120Eの形状は、円柱形状である。

- [0036] 第2流路120Fは、第1流路120Bの下流側に配置されており、最大1つの被選別物を含む第2ドロップレットが内部を移動可能な流路である。より具体的には、第2流路120Fは、第2ドロップレットが分散媒に分散した分散液が移動可能な流路である。たとえば、当該分散液は、ポンプなどの外力によって、第2流路120F内を移動しうる。
- [0037] 第2流路120F（第3溝120f）の断面積および断面形状は、第2ドロップレットが第2流路120F内を適切に移動することができれば、特に限定されない。たとえば、第2流路120Fの断面積は、100～1200 μm^2 であり（第2流路120Fの幅は、例えば、10～60 μm ）、第2流路120Fの断面形状は、略矩形状である。前述のとおり、第1流路120Bの断面積は、ドロップレット分断部（本実施の形態では、第2合流部1203）の出口における第2流路120Fの断面積より大きい。本実施の形態では、上記ドロップレット生成部（本実施の形態では、第1合流部1201）の出口における第1流路120Bの断面積は、上記ドロップレット分断部（本実施の形態では、第2合流部1203）の出口における第2流路120Fの断面積より大きい。
- [0038] 第2流路120Fは、第2本流路121Fおよび第2分岐流路122Fを有する。
- [0039] 第2本流路121Fの一端（上流端）は、第1分岐流路122Bの下流端に接続されている。第2本流路121Fの他端（下流端）は、第3収容部120Jに接続されている。第2本流路121Fは、第2合流部1203と、第2合流部1203の下流側に配置されている第2分岐部1204とを有する。第2本流路121Fは、第2合流部1203において一对の第2分散媒用流路120H₁、120H₂に連通している。また、第2本流路121Fは、第2分岐部1204において第2分岐流路122Fに連通している。
- [0040] 第2分岐流路122Fは、第2分岐部1204を起点として、第2本流路121Fから分岐している流路である。このように、第2分岐流路122Fの一端（上流端）は、第2分岐部1204において第2本流路121Fに接

続されている。第2分岐流路122Fの他端（下流端）は、第2収容部120Iに連通している。

[0041] 一对の第2分散媒導入部120G₁, 120G₂は、一对の第2分散媒用流路120H₁, 120H₂内にそれぞれ導入される、第2ドロップレットの分散媒を収容するための凹部である。第2分散媒導入部120G₁, 120G₂（第4貫通孔120g₁, 120g₂）の形状および大きさは、外部から第2分散媒導入部120G₁, 120G₂内に分散媒を導入することができれば、特に限定されない。第2分散媒導入部120G₁, 120G₂の形状の例には、円柱形状、円錐台形状が含まれる。本実施の形態では、第2分散媒導入部120G₁, 120G₂の形状は、円柱形状である。

[0042] 上記分散媒は、第2ドロップレットを保持し、適切に分散させることができれば特に限定されない。分散媒は、第2ドロップレットに対して溶解性が低い液体であり、例えば、油である。第1分散媒導入部120Cから導入される分散媒と、第2分散媒導入部120G₁, 120G₂から導入される分散媒とは、互いに同じであってもよいし、互いに異なってもよい。本実施の形態では、これらの分散媒は、互いに同じである。

[0043] 第2分散媒用流路120H₁, 120H₂は、第2ドロップレットの分散媒が内部を移動可能な流路である。たとえば、当該分散媒は、ポンプなどの外力によって、第2分散媒用流路120H₁, 120H₂内を移動しうる。第2分散媒用流路120H₁の一端（上流端）は、第2分散媒導入部120G₁に接続され、第2分散媒用流路120H₂の一端（上流端）は、第2分散媒導入部120G₂に接続されている。第2分散媒用流路120H₁, 120H₂の他端（下流端）は、第1分岐部1202の下流側に配置されている第2合流部1203において第2本流路121Fに接続されている。すなわち、第2分散媒用流路120H₁, 120H₂の他端（下流端）は、第2流路120F（第1本流路121F）の側面に開口している。このとき、一对の第2分散媒用流路120H₁, 120H₂の他端は、第2合流部1203において、第2本流路121Fを挟んで互いに対向する位置に配置されている。詳細につい

ては後述するが、第2本流路121Fの一部と、一对の第2分散媒用流路120G₁、120G₂とは、ドロップレット分断部（第2ドロップレット生成部）として機能する。

[0044] 少なくとも、第2本流路121F（第2流路120F）の、当該ドロップレット分断部に相当する部分の断面積は、被選別物が、被選別物の移動方向に沿って一列に配列するように、調整されうる。特に、上記ドロップレット分断部（第2合流部1203）における第2流路120Fの断面積を、第1流路120Bの断面積より適度に小さくすることによって、一列に配列された被選別物を1つずつドロップレットに含ませることができる。これにより、生成される第2ドロップレットに含まれる被選別物の数を、最大1つとすることができる。

[0045] 当該ドロップレット分断部は、第1分岐部1202の下流側に配置されていけばよい。本実施の形態では、上記ドロップレット分断部は、第2流路120Fの第2合流部1203に相当する位置に配置されている。

[0046] 第2収容部120Iは、所定の被選別物を含む第2ドロップレットを収容するための凹部である。第2収容部120I（第5貫通孔120i）の形状および大きさは、第2ドロップレットを収容することができれば特に限定されず、必要に応じて適宜設計されうる。本実施の形態では、第2収容部120Iの形状は、円柱形状である。

[0047] 第3収容部120Jは、所定の被選別物を含まない第2ドロップレットを収容するための凹部である。第3収容部120J（第6貫通孔120j）の形状および大きさは、第2ドロップレットを収容することができれば特に限定されず、必要に応じて適宜設計されうる。本実施の形態では、第3収容部120Jの形状は、円柱形状である。

[0048] 第1電極用凹部120K₁、120K₂は、その内部に露出した一对の第1電極140A、140Bに、外部から外部回路を接続できるように形成されている。第1電極用凹部120K₁、120K₂（第7貫通孔120k₁、120k₂）の形状および大きさは、外部から第1電極140A、140Bに外部

回路を接続することができれば、特に限定されず、必要に応じて適宜設計されうる。本実施の形態では、第1電極用凹部120K₁、120K₂の形状は、円柱形状である。

[0049] 第2電極用凹部120L₁、120L₂は、その内部に露出した一对の第2電極150A、150Bに、外部から外部回路を接続できるように形成されている。第2電極用凹部120L₁、120L₂（第8貫通孔120I₁、120I₂）の形状および大きさは、外部から第2電極150A、150Bに外部回路を接続することができれば、特に限定されず、必要に応じて適宜設計されうる。本実施の形態では、第2電極用凹部120L₁、120L₂の形状は、円柱形状である。

[0050] 基板120の厚みは、特に限定されない。たとえば、基板120の厚さは、1～10mmである。基板120の材料は、絶縁性を有していれば特に限定されず、公知の樹脂およびガラスから適宜選択されうる。第1検出部160および第2検出部170が、蛍光検出を行う場合には、基板120の材料は、自家蛍光が少ない材料であることが好ましい。基板120を構成する樹脂の例には、ポリエチレンテレフタレート、ポリカーボネート、ポリメタクリル酸メチル、ポリ塩化ビニル、ポリプロピレン、ポリエーテル、ポリエチレン、ポリスチレン、シリコーン樹脂、およびエラストマーが含まれる。

[0051] フィルム130は、樹脂からなるフィルムである。フィルム130の厚みは、特に限定されず、樹脂の種類（剛性）に応じて適宜設定されうる。たとえば、フィルム130の厚みは、30～200μmである。

[0052] フィルム130を構成する樹脂の種類は、絶縁性を有していればよく、基板120への十分な密着性を有し、かつ分析時に求められる耐熱性や耐試薬性などの特性を確保することができれば特に限定されない。第1検出部160および第2検出部170が、蛍光検出を行う場合には、フィルム130の材料は、自家蛍光が少ない材料であることが好ましい。フィルム130を構成する樹脂の種類には、ポリエチレンテレフタレート、ポリカーボネート、ポリメタクリル酸メチル、ポリ塩化ビニル、ポリプロピレン、ポリエー

テル、ポリエチレン、ポリスチレン、およびシリコーン樹脂が含まれる。

[0053] 一对の第1電極140A、140Bは、第1分岐部1202に電圧を印加するための正極および負極で構成されている。これにより、一对の第1電極140A、140Bは、第1分岐部1202を通る第1ドロップレットに電圧を印加できる。一对の第1電極140A、140Bは、互いに離間して配置されている。詳細については後述するが、本実施の形態では、一对の第1電極140A、140Bは、所定の被選別物を含む第1ドロップレットを選別するための第1選別部として機能する。

[0054] 第1電極140A、140Bの形状および位置は、上記機能を発揮することができれば特に限定されない。本実施の形態では、液体取扱システム100を平面視したときに、第1電極140Aの第1流路120B側の端部と、第1電極140Bの第1流路120B側の端部とは、第1流路120Bの延在方向（第1流路120B内の第1ドロップレットの移動方向）に沿うように配置されている。このとき、液体取扱システム100を平面視したときに、一对の第1電極140A、140Bは、第1流路120Bを挟む2つの領域のうち一方の領域に配置されている。一对の第1電極140A、140Bの先端部間の距離は、第1分岐部1202に電圧を印加することができれば特に限定されない。また、第1電極140A、140Bの先端部と、第1分岐部1202との距離も、第1分岐部1202に電圧を印加することができれば特に限定されない。また、第1電極140Aの一部は、第1電極用凹部120K₁内に露出し、かつ第1電極140Bの一部は、第1電極用凹部120K₂内に露出している。

[0055] 一对の第2電極150A、150Bは、第2分岐部1204に電圧を印加するための正極および負極で構成されている。これにより、一对の第2電極150A、150Bは、第2分岐部1204を通る第2ドロップレットに電圧を印加できる。一对の第2電極150A、150Bは、互いに離間して配置されている。詳細については後述するが、本実施の形態では、一对の第2電極150A、150Bは、所定の被選別物を含む第2ドロップレットを選

別するための第2選別部として機能する。

[0056] 第2電極150A、150Bの形状および位置は、上記機能を発揮することができれば特に限定されない。本実施の形態では、液体取扱システム100を平面視したときに、第2電極150Aの第2流路120F側の端部と、第2電極150Bの第2流路120F側の端部とは、第2流路120Fの延在方向（第2流路120F内の第2ドロップレットの移動方向）に沿うように配置されている。このとき、液体取扱システム100を平面視したときに、一对の第2電極150A、150Bは、第2流路120Fを挟む2つの領域のうち一方の領域に配置されている。一对の第2電極150A、150Bの先端部間の距離は、第2分岐部1204に電圧を印加することができれば特に限定されない。また、第2電極150A、150Bの先端部と、第2分岐部1204との距離も、第2分岐部1204に電圧を印加することができれば特に限定されない。

[0057] 第1検出部160は、第1ドロップレットに含まれている、所定の被選別物を検出する。所定の被選別物の検出方法は、特に限定されず、所定の被選別物の種類に応じて公知の方法から適宜選択されうる。たとえば、所定の被選別物は、蛍光検出や紫外分光、赤外分光などの光学的手段により検出されてもよいし、電気抵抗測定などの電気的手段により検出されてもよい。所定の被選別物を蛍光検出により検出する場合、第1検出部160は、所定の被選別物の自家蛍光を検出してもよいし、所定の被選別物を標識する蛍光物質からの蛍光を検出してもよい。

[0058] 第1検出部160の構成は、所定の被選別物の検出方法に応じて適宜変更されうる。所定の被選別物を上記光学的手段により検出する場合、第1検出部160は、例えば、第1ドロップレットに所期の光を照射するための光源と、第1ドロップレットからの応答光を検出するための受光センサーとを有する。所定の被選別物を上記電気的手段により検出する場合、第1検出部160は、例えば、電源および電流計を有する。

[0059] 第2検出部170は、第2ドロップレットに含まれている、所定の被選別

物を検出する。第2検出部170による所定の被選別物の検出方法の例は、第1検出部160による所定の被選別物の検出方法の例と同じである。また、第2検出部170の構成の例は、第1検出部160の構成の例と同じである。

[0060] 制御部180は、第1検出部160の検出結果に基づいて、第1選別部の動作を制御するとともに、第2検出部170の検出結果に基づいて、第2選別部の動作を制御する。本実施の形態では、制御部180は、一对の第1電極140A、140B間に印加される電圧の大きさと、一对の第2電極150A、150B間に印加される電圧の大きさを制御する。制御部180は、例えば、制御装置、入力装置および出力装置を含む公知のコンピュータやマイコンなどによって構成されている。

[0061] 次いで、本実施の形態に係る液体取扱装置110の製造方法について説明する。まず、基板120およびフィルム130を準備する。基板120に貫通孔および溝を形成する方法は、特に限定されない。基板120に貫通孔および溝を形成する方法の例には、金型成形法およびリソグラフィ法が含まれる。次いで、フィルム130上に一对の第1電極140A、140B、および一对の第2電極150A、150Bを形成する。フィルム130上にこれらの電極を形成する方法は、特に限定されない。フィルム130上に上記電極を形成する方法の例には、真空蒸着法およびスパッタリングが含まれる。また、上記電極は、フィルム130に形成された凹部内に導電性インクを注入し、固化させることによって形成されてもよい。最後に、基板120およびフィルム130を互いに接合する。フィルム130と基板120とを接合する方法は、特に限定されない。たとえば、フィルム130は、熱溶着やレーザー溶着、接着剤などにより基板120に接合されうる。以上の手順により、本実施の形態に係る液体取扱装置110は製造されうる。

[0062] [液体取扱方法]

次に、本実施の形態に係る液体取扱システム100の使用法（本実施の形態に係る液体取扱方法）について説明する。図2は、本実施の形態に係る

液体取扱システム100の使用状態を示す部分拡大模式図である。図2において、黒丸は、所定の被選別物を示し、白丸は、当該所定の被選別物以外の被選別物を示す。

[0063] 本実施の形態に係る液体取扱方法は、第1ドロップレット10を選別する工程と、第2ドロップレット20を生成する工程と、第2ドロップレット20を選別する工程とを含む。

[0064] 1) 第1ドロップレットの選別

まず、それぞれ複数の被選別物を含む複数の第1ドロップレット10を準備する。第1ドロップレット10は、あらかじめ生成されていてもよいし、液体取扱装置110内で生成されてもよい。被選別物へのダメージを抑制する観点からは、第1ドロップレット10は、本実施の形態のように液体取扱装置110内で生成されることが好ましい。具体的には、被選別物を含む液体を液体導入部120A内に注入するとともに、第1ドロップレット10用の分散媒を第1分散媒導入部120Cに注入する。これにより、液体導入部120Aから上記液体は、第1流路120B（第1本流路121B）内を移動するとともに、上記分散媒は、第1分散媒用流路120D₁、120D₂内を移動する。次いで、上記液体および上記分散媒は、第1合流部1201において合流する。これにより、上記液体は、第1本流路121Bの両サイドから第1本流路121Bに流入する分散媒により分断される。この結果として、第1ドロップレット10が生成される。このとき、第1ドロップレット10に含まれる被選別物の数は、上記液体の濃度と、上記液体の流量と、上記分散媒の流量とにより調整されうる。

[0065] 生成された第1ドロップレット10は、第1本流路121B内を移動して、第1分岐部1202に到達する。このとき、第1合流部1201および第1分岐部1202の間に配置されている第1検出部160によって、各第1ドロップレット10について、所定の被選別物が含まれているか否かが検出される。第1検出部160の検出結果は、制御部180に送信される。

[0066] 次いで、第1検出部160の検出結果に基づいて、複数の第1ドロップレ

ット10から、所定の被選別物を含む第1ドロップレット10を選別する。具体的には、第1流路120bの内部を移動する第1ドロップレット10の移動先を第1分岐部1202において変化させることによって、第1ドロップレット10を選別する。本実施の形態では、制御部180は、選別されるべき、所定の被選別物を含む第1ドロップレット10が第1分岐部1202に到達するタイミングで、一对の第1電極140A、140Bにより第1分岐部1202に電圧を印加する。これにより、第1分岐部1202には、電場が形成され、第1ドロップレット10に電圧が印加されうる。第1分岐部1202に形成される電場は、一对の第1電極140A、140Bに近いほど強く、一对の第1電極140A、140Bから遠いほど弱い。本実施の形態では、第1分岐部1202内を移動する第1ドロップレット10のうち、所定の被選別物を含む第1ドロップレット10の移動方向を、弱電場側から強電場側に変化させる。結果として、所定の被選別物を含む第1ドロップレット10の移動先は、第1分岐流路122Bとなり、所定の被選別物を含まない第1ドロップレット10の移動先は、変化しない。所定の被選別物を含まない第1ドロップレット10は、第1収容部120Eに到達し、収容される。こうして、所定の被選別物を含む第1ドロップレット10は、所定の被選別物を含まない第1ドロップレット10から分離される。

[0067] 2) 第2ドロップレットの生成

次いで、選別された第1ドロップレット10を分断して、最大1つの被選別物を含む第2ドロップレット20を生成する。具体的には、第2分散媒導入部120G₁、120G₂から分散媒を注入する。第1ドロップレット10の選別工程において選別された第1ドロップレット10は、第1流路120Bから、第1流路120Bの断面積より小さい断面積を有する第2流路120Fに移動する。このとき、第2流路120Fの断面積に応じて、第1ドロップレット10の形状は、細長く変形する。これにより、第1ドロップレット10に含まれる被選別物は、第1ドロップレット10の移動方向に沿って一列に並ぶ。変形した第1ドロップレットは、第2合流部1203において

第2本流路121Fの両サイドから第2本流路121Fに流入する分散媒により分断される。この結果として、第2ドロップレット20が生成される。このとき、上記ドロップレット分断部（第2合流部1203）の出口における第2流路120Fの断面積が、第1流路120Bの断面積より適度に小さいため、第2ドロップレット20に含まれる被選別物の数が最大1つとなる。上記分散媒の流量は、第2ドロップレット20に含まれる被選別物の数が最大1つとなるように適宜調整されうる。すなわち、第2ドロップレット20に含まれる被選別物の数は、0または1である。

[0068] 生成された第2ドロップレット20は、第2本流路121F内を移動して、第2分岐部1204に到達する。このとき、第2合流部1203および第2分岐部1204の間に配置されている第2検出部170によって、各第2ドロップレット20について、所定の被選別物が含まれているか否かが検出される。第2検出部170の検出結果は、制御部180に送信される。

[0069] 3) 第2ドロップレットの選別

次いで、第2検出部の検出結果に基づいて、複数の第2ドロップレット20から、上記所定の被選別物を含む第2ドロップレット20を選別する。具体的には、第2流路120Fの内部を移動する第2ドロップレット20の移動先を第2分岐部1204において変化させることによって、第2ドロップレット20を選別する。本実施の形態では、制御部180は、選別されるべき、所定の被選別物を含む第2ドロップレット20が第2分岐部1204に到達するタイミングで、一对の第2電極150A、150Bにより第2分岐部1204に電圧を印加する。これにより、第1ドロップレット10の選別と同様に、第2ドロップレット20を選別することができる。なお、第2ドロップレット20の大きさは、第1ドロップレット10の大きさと比較してより小さいため、第2分岐部1204への印加電圧は、第1分岐部1202への印加電圧より小さくてもよい。

[0070] 第2分岐部1204への電圧の印加によって、所定の被選別物を含む第2ドロップレット20の移動先は、第2分岐流路122Fとなり、所定の被選

別物を含まない第2ドロップレット20の移動先は、変化しない。所定の被選別成分を含む第2ドロップレット20は、第2収容部120Iに到達し、回収される。所定の被選別物を含まない第2ドロップレット20は、第3収容部120Jに到達し、回収される。このようにして、所定の被選別物を含む第2ドロップレット20は、所定の被選別物を含まない第2ドロップレット20から分離される。

[0071] 以上のように、本実施の形態に係る液体取扱システム100は、複数の被選別物を含む第1ドロップレット10から、所定の被選別物を含む第1ドロップレット10を選別し、選別された当該第1ドロップレット10を、最大1つの被選別物を含む複数の第2ドロップレット20を生成した後に、当該複数の第2ドロップレット20から、所定の被選別物を含む第2ドロップレット20を選別する。このように、本実施の形態に係る液体取扱システム100は、段階的にドロップレットの選別を行うことによって、所定の被選別物を含む第2ドロップレットを短時間で分離することができる。

[0072] [シミュレーション]

ここで、1段階でドロップレットを選別する場合の選別時間と、2段階でドロップレットを選別する場合の選別時間とを比較する観点から、シミュレーションを行った。本シミュレーションでは、被選別物を 7×10^6 個の細胞とし、選別頻度を200Hzとし、第1流路120Bの幅を650 μm 、第1流路120Bの深さを30 μm とし、第2流路120Fの幅を30 μm 、第2流路120Fの深さを30 μm とした。

[0073] まず、1段階でドロップレットを選別する場合のシミュレーション結果について説明する。本シミュレーションにおいて、各ドロップレットは、最大1つの細胞を含み、液体取扱装置は、第1流路120Bを有さず、第2流路120Fのみを有する。生成されるドロップレットの数は、 7.79×10^7 個であり、ドロップレットの選別時間は、約120時間であった。

[0074] 次いで、2段階でドロップレットを選別する場合のシミュレーション結果について説明する。図3A、Bは、本シミュレーションにおいて、ドロップ

レットに含まれる被選別物の数の分布を示すグラフである。図3Aは、第1ドロップレットに含まれる被選別物の数の分布を示すグラフであり、図3Bは、第2ドロップレットに含まれる被選別物の数の分布を示すグラフである。図3A、Bに示されるように、第1ドロップレットおよび第2ドロップレットに含まれる細胞の数は、ポアソン分布に従う。

[0075] 本シミュレーションでは、図3Aに示されるように、第1ドロップレットに含まれる被選別物の数は、約100個である。そして、生成される第1ドロップレットの数は、 6.95×10^5 個であり、第1ドロップレットの選別時間は、58分であった。また、図3Bに示されるように、第2ドロップレットに含まれる被選別物の数は、最大1つである。そして、生成される第2ドロップレットの数は、 1.56×10^5 個であり、第2ドロップレットの選別時間は、13分であった。したがって、2段階でドロップレットを選別する場合、第1ドロップレットの選別時間と、第2ドロップレットの選別時間との合計時間は、約1時間となった。

[0076] 本シミュレーションの結果から、段階的にドロップレットを選別することによって、1段階でドロップレットを選別する場合と比較して、ドロップレットの選別時間を短くできることがわかる。本シミュレーションでは、選別時間を約120時間から約1時間に短くできることが示された。

[0077] (効果)

本実施の形態に係る液体取扱システム100は、複数の被選別物を含む第1ドロップレットから、所定の被選別物を含む第1ドロップレットを選別し、選別された複数の第1ドロップレットから、最大1つの被選別物を含む第2ドロップレットを生成した後に、複数の第2ドロップレットから、所定の被選別物を含む第2ドロップレットを選別する。このように段階的にドロップレットの選別を行うことによって、最大1つの被選別物を含むドロップレットを1段階で選別する場合と比較して、所定の被選別物を含むドロップレットを短時間で選別（分離）することができる。

[0078] また、本実施の形態に係る液体取扱システム100では、第1ドロップレ

ットの選別と、第2ドロップレットの生成と、第2ドロップレットの選別とをすべて1つの液体取扱装置110内で行えるため、被選別物を搬送する必要がない。結果として、被選別物の搬送による被選別物へのダメージが、抑制されうる。

[0079] なお、上記実施の形態では、2段階でドロップレットを選別する態様について説明したが、本発明に係る液体取扱方法は、3段階以上でドロップレットを選別してもよい。

[0080] また、上記実施の形態では、一对の電極によって分岐部に電圧を印加して、ドロップレットを選別する態様について説明したが、本発明はこの態様に限定されない。たとえば、ドロップレットは、分岐部に配置されたカンチレバーにより物理的に選別されてもよいし、直流電流による電気浸透により選別されてもよいし、光ピンセットにより選別されてもよい。

[0081] また、上記実施の形態では、ドロップレットを選別するための選別部として、第1電極140A、140Bおよび第2電極150A、150Bを有する液体取扱装置110について説明したが、本発明に係る液体取扱装置は、選別部を有していなくてもよいこの場合、ドロップレットは、液体取扱装置外に配置された選別部によって選別されうる。

[0082] また、上記実施の形態では、流路を有する液体取扱装置110を使用する液体取扱方法について説明したが、本発明に係る液体取扱方法は、この態様に限定されず、例えば、流路を有しないフローサイトメトリーにも適用されうる。

[0083] さらに、上記実施の形態では、上記ドロップレット分断部が、第2流路120Fに配置されている態様について説明したが、上記ドロップレット分断部は、例えば、第1流路120Bおよび第2流路120Fの間に別途設けられた流路に配置されてもよい。

[0084] 本出願は、2017年3月24日出願の特願2017-059196に基づく優先権を主張する。当該出願明細書および図面に記載された内容は、すべて本願明細書に援用される。

産業上の利用可能性

[0085] 本発明の液体取扱装置は、例えば、特定の細胞の分離のために使用されるマイクロ流路チップとして有用である。

符号の説明

- [0086] A 第1流路部
B 第2流路部
10 第1ドロップレット
20 第2ドロップレット
100 液体取扱システム
110 液体取扱装置
120 基板
120a 第1貫通孔
120A 液体導入部
120b 第1溝
120B 第1流路
121B 第1本流路
122B 第1分岐流路
120c 第2貫通孔
120C 第1分散媒導入部
120d₁, 120d₂ 第2溝
120D₁, 120D₂ 第1分散媒用流路
120e 第3貫通孔
120E 第1収容部
120f 第3溝
120F 第2流路
121F 第2本流路
122F 第2分岐流路
120g₁, 120g₂ 第4貫通孔

- 120G₁, 120G₂ 第2分散媒導入部
- 120h₁, 120h₂ 第4溝
- 120H₁, 120H₂ 第2分散媒用流路
- 120i 第5貫通孔
- 120I 第2收容部
- 120j 第6貫通孔
- 120J 第3收容部
- 120k₁, 120k₂ 第7貫通孔
- 120K₁, 120K₂ 第1電極用凹部
- 120l₁, 120l₂ 第8貫通孔
- 120L₁, 120L₂ 第2電極用凹部
- 1201 第1合流部
- 1202 第1分岐部
- 1203 第2合流部
- 1204 第2分岐部
- 130 フィルム
- 140A、140B 第1電極
- 150A、150B 第2電極
- 160 第1検出部
- 170 第2検出部
- 180 制御部

請求の範囲

- [請求項1] 複数の被選別物を含む第1ドロップレットが内部を移動でき、かつ第1分岐部を有する第1流路と、
- 前記第1分岐部の下流側に配置されており、所定の前記被選別物を含む前記第1ドロップレットを分断して、最大1つの前記被選別物を含む第2ドロップレットを生成するためのドロップレット分断部、および前記ドロップレット分断部により生成された前記第2ドロップレットを選別するための第2分岐部を有し、前記第2ドロップレットが内部を移動できる第2流路と、
- を有し、
- 前記第1流路の断面積は、前記ドロップレット分断部の出口における前記第2流路の断面積より大きい、
- 液体取扱装置。
- [請求項2] 前記ドロップレット分断部の出口における前記第2流路の断面積に対する、前記第1流路の断面積の比は、 $1/6 \sim 3/4$ である、請求項1に記載の液体取扱装置。
- [請求項3] 前記第1分岐部に電圧を印加するための一対の第1電極と、
- 前記第2分岐部に電圧を印加するための一対の第2電極と、
- をさらに有する、請求項1または請求項2に記載の液体取扱装置。
- [請求項4] 前記ドロップレット分断部は、前記第2流路の側面に開口している第3流路と、前記第2流路との合流部である、請求項1～3のいずれか一項に記載の液体取扱装置。
- [請求項5] 前記第1流路は、前記第1ドロップレットを生成するためのドロップレット生成部をさらに有し、
- 前記ドロップレット生成部の出口における前記第1流路の断面積は、前記ドロップレット分断部の出口における前記第2流路の断面積より大きい、
- 請求項1～4のいずれか一項に記載の液体取扱装置。

- [請求項6] それぞれ複数の被選別物を含む複数の第1ドロップレットから、所定の前記被選別物を含む前記第1ドロップレットを選別する工程と、
 選別された前記第1ドロップレットを分断して、最大1つの前記被選別物を含む複数の第2ドロップレットを生成する工程と、
 前記複数の第2ドロップレットから、前記所定の被選別物を含む前記第2ドロップレットを選別する工程と、
 を含む、液体取扱方法。
- [請求項7] 前記第1ドロップレットは、10～140個の前記被選別物を含む、請求項6に記載の液体取扱方法。
- [請求項8] 前記第1ドロップレットを選別する工程では、第1分岐部を有する第1流路の内部を移動する前記第1ドロップレットの移動先を前記第1分岐部において変化させることによって、前記第1ドロップレットを選別し、
 前記第2ドロップレットを選別する工程では、前記第1流路の下流側に配置されており、第2分岐部を有する第2流路の内部を移動する前記第2ドロップレットの移動先を前記第2分岐部において変化させることによって、前記第2ドロップレットを選別し、
 前記第1流路の断面積は、前記第1ドロップレットを分断するためのドロップレット分断部の出口における前記第2流路の断面積より大きい、
 請求項6または請求項7に記載の液体取扱方法。
- [請求項9] 前記ドロップレット分断部の出口における前記第2流路の断面積に対する、前記第1流路の断面積の比は、16～34である、請求項8に記載の液体取扱方法。
- [請求項10] 前記第1ドロップレットを選別する工程では、前記第1ドロップレットに電圧を印加して、前記第1ドロップレットを選別し、
 前記第2ドロップレットを選別する工程では、前記第2ドロップレットに電圧を印加して、前記第2ドロップレットを選別する、

請求項6～9のいずれか一項に記載の液体取扱方法。

[請求項11] 前記被選別物は、細胞である、請求項6～10のいずれか一項に記載の液体取扱方法。

[請求項12] 複数の被選別物を含む第1ドロップレットが内部を移動でき、かつ第1分岐部を有する第1流路、

前記第1ドロップレットに含まれている、所定の前記被選別物を検出するための第1検出部、

および、前記第1検出部の検出結果に基づいて、前記第1分岐部において前記所定の被選別物を含む前記第1ドロップレットを選別するための第1選別部、

を有する第1流路部と、

前記第1流路部の下流側に配置されており、

前記第1選別部により選別された前記第1ドロップレットを分断して、最大1つの前記被選別物を含む第2ドロップレットを生成するためのドロップレット分断部、および前記ドロップレット分断部により生成された前記第2ドロップレットを選別するための第2分岐部を有する第2流路、

前記第2ドロップレットに含まれている、前記所定の被選別物を検出するための第2検出部、

および、前記第2検出部の検出結果に基づいて、前記第2分岐部において前記所定の被選別物を含む前記第2ドロップレットを選別するための第2選別部、

を有する第2流路部と、

を有し、

前記第1流路の断面積は、前記ドロップレット分断部の出口における前記第2流路の断面積より大きい、

液体取扱システム。

[請求項13] 前記第1選別部は、前記第1分岐部に電圧を印加するための一对の

第1電極を有し、

前記第2選別部は、前記第2分岐部に電圧を印加するための一対の第2電極を有する、

請求項12に記載の液体取扱システム。

[請求項14]

前記ドロップレット分断部の出口における前記第2流路の断面積に対する、前記第1流路の断面積の比は、1/6～3/4である、請求項12または請求項13に記載の液体取扱システム。

[請求項15]

前記ドロップレット分断部は、前記第2流路の側面に開口している第3流路と、前記第2流路との合流部である、請求項12～14のいずれか一項に記載の液体取扱システム。

[請求項16]

前記第1流路は、前記第1ドロップレットを生成するためのドロップレット生成部を有し、

前記ドロップレット生成部の出口における前記第1流路の断面積は、前記ドロップレット分断部の出口における前記第2流路の断面積より大きい、

請求項12～15のいずれか一項に記載の液体取扱システム。

[図1]

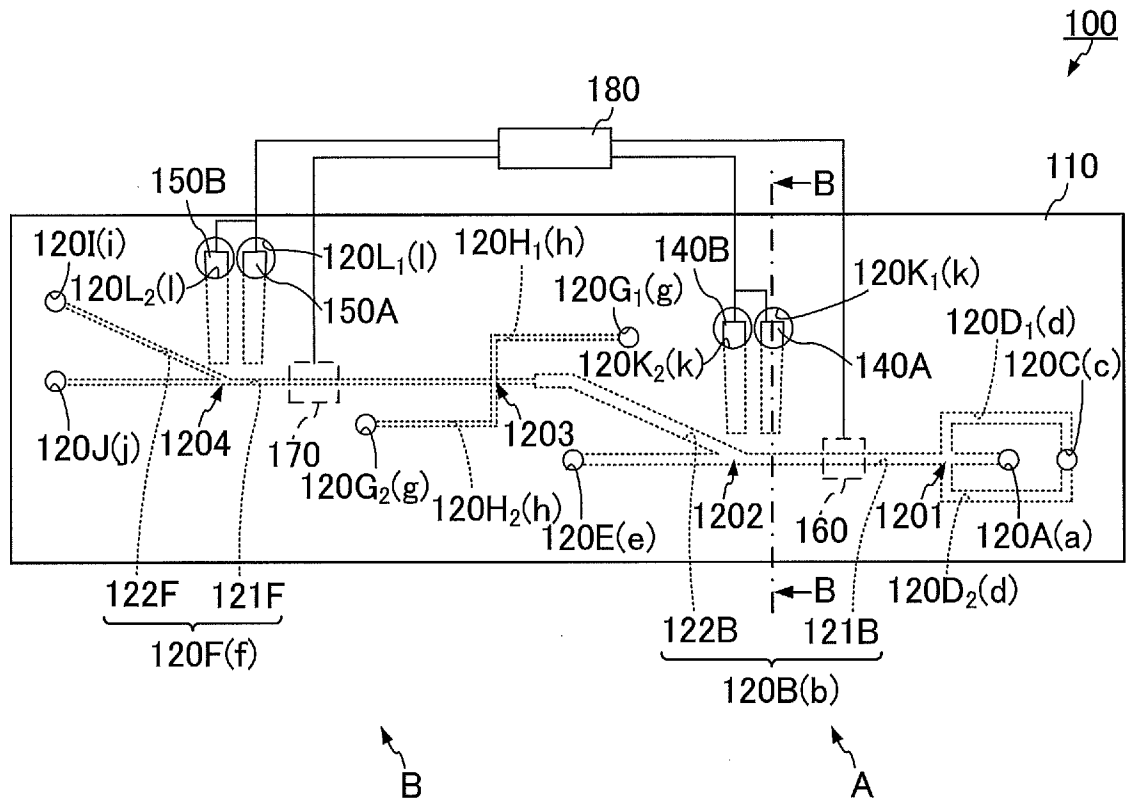


図1A

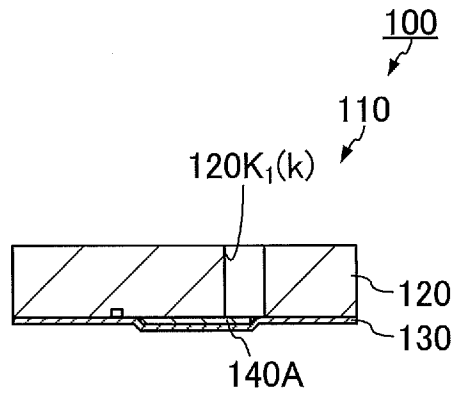
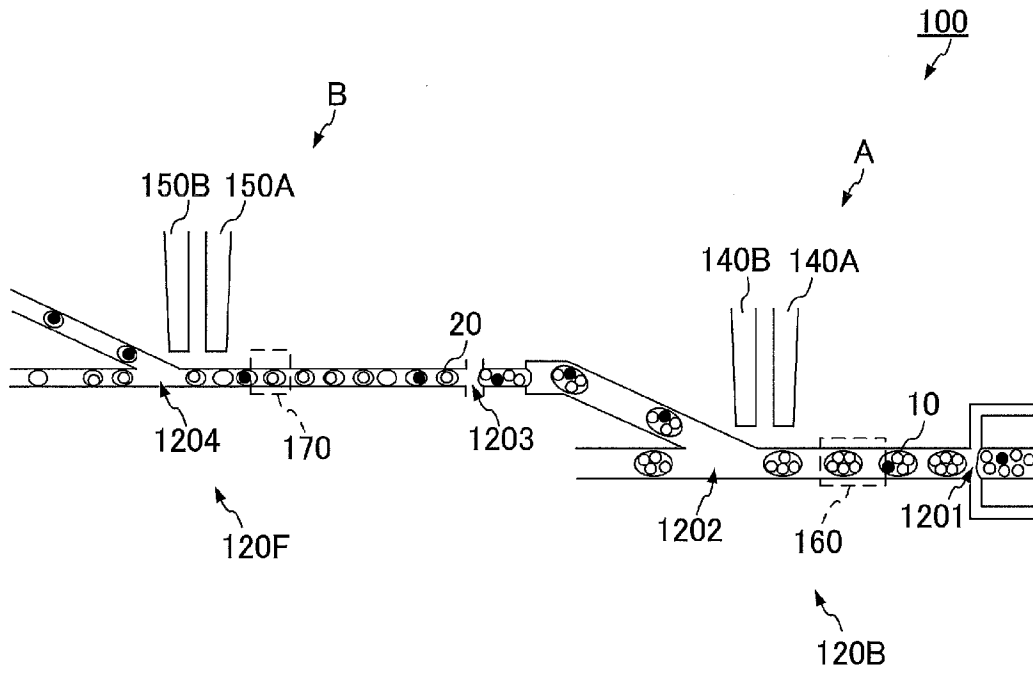


図1B

[図2]



[図3]

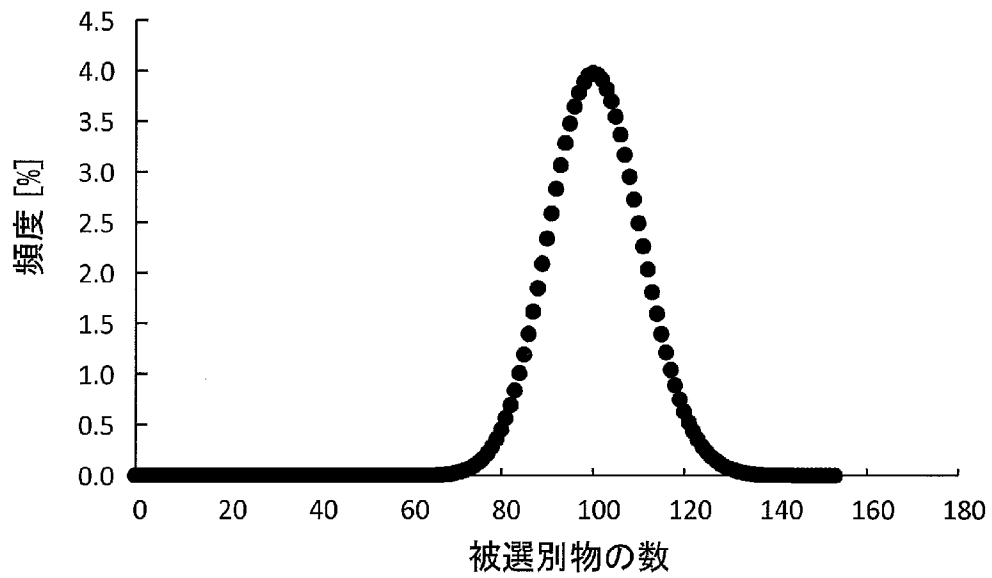


図3A

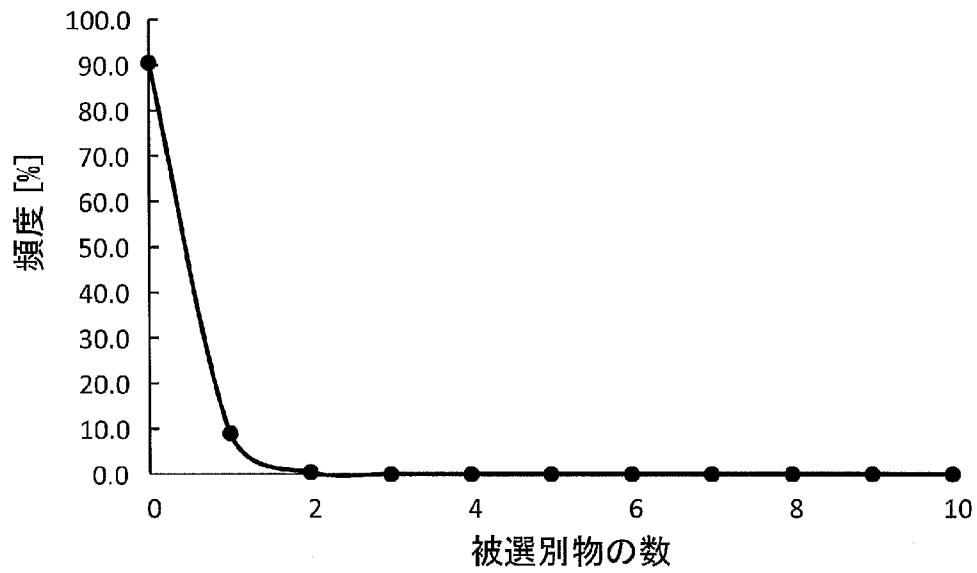


図3B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2018/006380

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl. G01N35/08 (2006.01) i, C12M1/34 (2006.01) i, C12Q1/02 (2006.01) i, G01N37/00 (2006.01) i

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)

Int.Cl. G01N15/14; 35/08; 37/00, C12M1/34, C12Q1/02, B01J19/00, B01L1/00-99/00

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

Published examined utility model applications of Japan	1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan	1971-2018
Registered utility model specifications of Japan	1996-2018
Published registered utility model applications of Japan	1994-2018

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2015-533079 A (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA) 19 November 2015, paragraphs [0035], [0036], [0079]-[0085], fig. 2, 21 & US 2015/0232942 A1, paragraphs [0089], [0090], [0133]-[0139], fig. 2, 21 & GB 2519906 A & WO 2014/028378 A2 & EP 2882872 A2 & CA 2881783 A1 & AU 2013302867 A1 & CN 104736725 A	1-16
Y	JP 2010-058119 A (TOSOH CORPORATION) 18 March 2010, paragraphs [0028]-[0038], fig. 4 (Family: none)	1-16

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	“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
“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	“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
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date	“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
“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)	“&” document member of the same patent family
“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	

Date of the actual completion of the international search 26.03.2018	Date of mailing of the international search report 10.04.2018
---	--

Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan	Authorized officer Telephone No.
--	---

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2018/006380

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	JP 2011-064706 A (SONY CORPORATION) 31 March 2011, paragraphs [0066], [0077]-[0087], fig. 7, 11 & US 2009/0283148 A1, paragraphs [0097], [0108]-[0119], fig. 7, 11 & EP 2123358 A1 & CN 101581728 A & KR 10-2009-0118835 A	3-5, 8-16 1, 2, 6, 7
A	JP 2004-000144 A (AISIN SEIKI) 08 January 2004, paragraphs [0065]-[0091], fig. 5 & US 2003/0209059 A1, paragraphs [0054]-[0074], fig. 5	1-16
A	WO 2016/193758 A1 (SPHERE FLUIDICS LIMITED) 08 December 2016, page 37, line 29 to page 38, line 19, fig. 1 & JP 2010-506136 A & US 2008/0003142 A1 & EP 2481815 A1	1-16

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. G01N35/08(2006.01)i, C12M1/34(2006.01)i, C12Q1/02(2006.01)i, G01N37/00(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. G01N15/14; 35/08; 37/00, C12M1/34, C12Q1/02, B01J19/00, B01L1/00-99/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2018年
日本国実用新案登録公報	1996-2018年
日本国登録実用新案公報	1994-2018年

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

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	JP 2015-533079 A (ザ リージェンツ オブ ザ ユニバーシティ オブ カリフォルニア) 2015.11.19, [0035], [0036], [0079]-[0085], 図 2, 21 & US 2015/0232942 A1, [0089], [0090], [0133]-[0139], Fig. 2, 21 & GB 2519906 A & WO 2014/028378 A2 & EP 2882872 A2 & CA 2881783 A1 & AU 2013302867 A1 & CN 104736725 A	1-16
Y	JP 2010-058119 A (東ソー株式会社) 2010.03.18, [0028]-[0038], 図 4 (ファミリーなし)	1-16

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

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

国際調査を完了した日

26.03.2018

国際調査報告の発送日

10.04.2018

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁 (ISA/J P)
郵便番号 100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

本村 真也

2 J

5 2 6 5

電話番号 03-3581-1101 内線 3252

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y A	JP 2011-064706 A (ソニー株式会社) 2011. 03. 31, [0066]、 [0077]-[0087], 図 7, 11 & US 2009/0283148 A1, [0097], [0108]-[0119], Fig. 7, 11 & EP 2123358 A1 & CN 101581728 A & KR 10-2009-0118835 A	3-5, 8-16 1, 2, 6, 7
A	JP 2004-000144 A (アイシン精機株式会社) 2004. 01. 08, [0065]-[0091], 図 5 & US 2003/0209059 A1, [0054]-[0074], Fig. 5	1-16
A	WO 2016/193758 A1 (SPHERE FLUIDICS LIMITED) 2016. 12. 08, Page 37 line29 - Page38 line 19, Figure. 1 & JP 2010-506136 A & US 2008/0003142 A1 & EP 2481815 A1	1-16