(19)日本国特許庁(JP)　(12)公開特許公報(A)　(11)公開番号
特開2023-144136
(P2023-144136A)
(43)公開日　令和5年10月6日(2023.10.6)

(51)国際特許分類　F I
G01N 15/14 (2006.01)　G01N 15/14 K
G01N 15/14 C

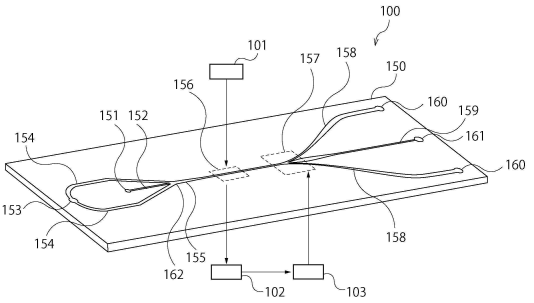
審査請求　有　請求項の数　17　OL　（全40頁）

(21)出願番号　特願2023-134058(P2023-134058)
(22)出願日　令和5年8月21日(2023.8.21)
(62)分割の表示　特願2019-161868(P2019-161868)の分割
原出願日　令和1年9月5日(2019.9.5)
(31)優先権主張番号　特願2018-168711(P2018-168711)
(32)優先日　平成30年9月10日(2018.9.10)
(33)優先権主張国・地域又は機関
日本国(JP)

(71)出願人　000002185
ソニーグループ株式会社
東京都港区港南１丁目７番１号
(74)代理人　100112874
弁理士　渡邊 薫
(72)発明者　加藤 泰信
東京都港区港南１丁目７番１号 ソニー株式会社内
(72)発明者　吉田 大峰
東京都港区港南１丁目７番１号 ソニー株式会社内
(72)発明者　伊藤 達巳
東京都港区港南１丁目７番１号 ソニーグループ株式会社内
(72)発明者　橋本 学治
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　微小粒子分取装置、細胞治療薬製造装置、微小粒子分取方法、及びプログラム

(57)【要約】
【課題】
複数種の微小粒子を所定の比率で含む混合物を用意するための技術を提供すること。
【解決手段】
本技術は、流路中を流れる微小粒子への光照射により生じた光に基づき、当該微小粒子を分取するかを判定する判定部を備えており、前記判定部が、前記微小粒子が、２以上の異なる微小粒子集団のいずれかに属するかを、前記光の特徴に基づき判定する一次分取判定を行い、そして、前記一次分取判定において前記微小粒子集団のいずれかに属すると判定された微小粒子を分取するかを、前記２以上の異なる微小粒子集団について指定された粒子構成比率に基づき判定する二次分取判定を行う微小粒子分取装置を提供する。
【選択図】図１



【特許請求の範囲】
【請求項１】
流路中を流れる微小粒子への光照射により生じた光に基づき、当該微小粒子を分取するかを判定する分取判定工程を含み、
前記分取判定工程において、２以上の異なる微小粒子集団について指定された粒子構成比率に基づき、前記２以上の異なる微小粒子集団に属する微小粒子の分取を制御して、
前記２以上の異なる微小粒子集団に属する微小粒子を所定の構成比率で含む混合物を得る、
微小粒子分取方法。
【請求項２】
前記混合物が１つの容器に回収される、請求項１に記載の微小粒子分取方法。
【請求項３】
前記混合物が１つの容器に回収されて、当該容器中の微小粒子の構成比率が、前記指定された粒子構成比率になるか又は前記指定された粒子構成比率を含む指定された数値範囲内になる、請求項２に記載の微小粒子分取方法。
【請求項４】
前記指定された粒子構成比率に基づき取得粒子数を設定することを含む、請求項１～３のいずれか一項に記載の微小粒子分取方法。
【請求項５】
前記分取判定工程において、
前記２以上の異なる微小粒子集団のいずれかに属する微小粒子の分取数が、前記指定された粒子構成比率に基づき設定された取得粒子数に達していない場合に、当該微小粒子を分取すると判定する、
請求項１～４のいずれか一項に記載の微小粒子分取方法。
【請求項６】
前記分取判定工程において、
前記２以上の異なる微小粒子集団のいずれかに属する微小粒子の分取数が、前記指定された粒子構成比率に基づき設定された取得粒子数に達している場合には、当該微小粒子を分取しないと判定する、
請求項１～４のいずれか一項に記載の微小粒子分取方法。
【請求項７】
前記分取判定工程において、
前記２以上の異なる微小粒子集団のいずれかに属する微小粒子を分取した場合の粒子構成比率が、前記指定された粒子構成比率を含む指定された数値範囲内である場合には、当該微小粒子を分取すると判定する、
請求項１～４のいずれか一項に記載の微小粒子分取方法。
【請求項８】
前記分取判定工程において、
前記２以上の異なる微小粒子集団のいずれかに属する微小粒子を分取した場合の粒子構成比率が、前記指定された粒子構成比率を含む指定された数値範囲内にない場合には、当該微小粒子を分取しないと判定する、
請求項１～４のいずれか一項に記載の微小粒子分取方法。
【請求項９】
前記微小粒子の分取が、微小粒子分取用マイクロチップを用いて行われる、請求項１～８のいずれか一項に記載の微小粒子分取方法。
【請求項１０】
前記微小粒子の分取が、微小粒子を含む流体が通流される主流路と、前記主流路から分岐する分岐流路と、前記主流路と同軸上の粒子分取流路とを含む微小粒子分取用マイクロチップを用いて行われる、請求項１～８のいずれか一項に記載の微小粒子分取方法。
【請求項１１】

前記微小粒子が細胞である、請求項１～１０のいずれか一項に記載の微小粒子分取方法。
【請求項１２】
前記微小粒子が細胞であり、
前記混合物が１つの容器に回収され、
当該容器に回収された混合物が薬剤として使用される、
請求項１～１１のいずれか一項に記載の微小粒子分取方法。
【請求項１３】
前記分取判定工程において、
前記光照射により生じた光の特徴及び前記２以上の異なる微小粒子集団について指定された粒子構成比率に基づき、前記２以上の異なる微小粒子集団に属する微小粒子の分取が制御される、
請求項１～１２のいずれか一項に記載の微小粒子分取方法。
【請求項１４】
前記分取判定工程において、前記光照射により生じた光が、蛍光及び／又は散乱光に関する指定された特徴を有するかによって、前記２以上の異なる微小粒子集団のいずれかに属するかが判定される、請求項１～１３のいずれか一項に記載の微小粒子分取方法。
【請求項１５】
流路中を流れる細胞への光照射により生じた光に基づき、当該細胞を分取するかを判定する判定部と、
前記判定部により分取すると判定された細胞を分取する細胞分取部と
を備えており、
２以上の異なる微小粒子集団について指定された粒子構成比率に基づき、前記２以上の異なる微小粒子集団に属する微小粒子の分取を制御して、
前記２以上の異なる微小粒子集団に属する微小粒子を所定の構成比率で含む混合物を得るように構成されている、
細胞治療薬剤製造装置。
【請求項１６】
流路中を流れる細胞への光照射により生じた光に基づき、当該細胞を分取するかを判定する判定部と、
前記判定部により分取すると判定された細胞を分取する細胞分取部と
を備えており、
２以上の異なる微小粒子集団について指定された粒子構成比率に基づき、前記２以上の異なる微小粒子集団に属する微小粒子の分取を制御して、
前記２以上の異なる微小粒子集団に属する微小粒子を所定の構成比率で含む混合物を得るように構成されている、
微小粒子分取装置。
【請求項１７】
流路中を流れる微小粒子への光照射により生じた光に基づき、当該微小粒子を分取するかを判定する分取判定工程を含み、
前記分取判定工程において、２以上の異なる微小粒子集団について指定された粒子構成比率に基づき、前記２以上の異なる微小粒子集団に属する微小粒子の分取を制御して、
前記２以上の異なる微小粒子集団に属する微小粒子を所定の構成比率で含む混合物を得る
微小粒子分取方法を細胞治療薬剤製造装置又は微小粒子分取装置に実行させるためのプログラム。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本技術は、微小粒子分取装置、細胞治療薬製造装置、微小粒子分取方法、及びプログラ

ムに関する。より詳細には、本技術は、２種以上の微小粒子を特定の構成比率で回収するための微小粒子分取装置、細胞治療薬製造装置、微小粒子分取方法、及びプログラムに関する。

【背景技術】

【０００２】

微小粒子を分取するために、これまでに種々の微小粒子分取装置が開発されてきている。例えばフローサイトメータにおいて用いられる粒子分取系において、フローセル又はマイクロチップに形成されたオリフィスから、細胞を含むサンプル液とシース液とから構成される層流が吐出される。吐出される際に所定の振動が当該層流に与えられて、液滴が形成される。当該形成された液滴の移動方向が、目的の粒子を含むか含まないかによって電気的に制御されて、目的の粒子が分取される。

【０００３】

上記のように液滴を形成せずに、マイクロチップ内で目的の粒子を分取する技術も開発されている。例えば、下記特許文献１には、「微小粒子を含むサンプル液が通流するサンプル液導入流路と、該サンプル液導入流路にその両側から合流し、前記サンプル液の周囲にシース液を導入する少なくとも１対のシース液導入流路と、前記サンプル液導入流路及びシース液導入流路に連通し、これらの流路を通流する液体が合流して通流する合流流路と、該合流流路に連通し、回収対象の微小粒子を吸引して引き込む負圧吸引部と、 該負圧吸引部の両側に設けられ、前記合流流路に連通する少なくとも１対の廃棄用流路と、を有するマイクロチップ。」（請求項１）が記載されている。当該マイクロチップにおいて、目的の粒子は吸引によって負圧吸引部へと回収される。

【先行技術文献】

【特許文献】

【０００４】

【特許文献１】特開２０１２－１２７９２２号公報

【非特許文献】

【０００５】

【非特許文献１】D Sommermeyer et al., Chimeric antigen receptor-modified T cells derived from defined CD8+ and CD4+ subsets confer superior antitumor reactivity in vivo, Leukemia, 2016 February; 30(2): 492-500

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００６】

微小粒子分取装置によって特性の異なる複数の細胞分画を得、そして、当該複数の細胞分画を混合して、複数種の細胞を所定の比率で含む細胞混合物を得ることが行われている。当該細胞混合物は、例えば免疫細胞治療などの治療のために利用されうる。例えば上記非特許文献１は、キメラ抗原受容体Ｔ（ＣＡＲ－Ｔ）細胞に関するものであり、ＣＤ４$^{+}$ＣＡＲ－Ｔ細胞とＣＤ８$^{+}$ＣＡＲ－Ｔ細胞との組み合わせが、相乗的な抗腫瘍活性を示した旨が記載されている（結果欄）。

【０００７】

複数種の細胞を所定の比率で含む細胞混合物を用意するためには、例えばフローサイトメータによって異なる特性を有する複数の細胞サブセット分画を入手し、各細胞サブセット分画の細胞濃度の測定及び／又は調整を行い、そして、細胞の含有比率が前記所定の比率となるように複数の細胞サブセット分画を混合することが考えられる。しかしながら、この場合には、フローサイトメータによる分取手順に加え、各細胞サブセット分画の細胞濃度を測定又は調整する手順と複数の細胞サブセット分画を混合する手順とを行う必要があり、多くの時間及び労力を要する。

フローサイトメータにはｏｒ論理により細胞分取を行う機能が搭載されていることが一般的であり、当該機能を使用して分取を行うことによって複数種類の細胞の混合物を得ることができる。しかしながら、当該機能を利用して取得された細胞混合物中の細胞構成比

率は、細胞分取に付される試料中の細胞構成比率と同じである。そのため、当該機能は、所望の細胞構成比率を有する細胞混合物を得るためには適さない。

【０００８】

上記特許文献１に記載のマイクロチップを利用して細胞分取操作を行う場合、通常は、或る特性を有する１種類の細胞のみが負圧吸引部内に回収される。そのため、当該マイクロチップを利用して複数種類の細胞を含む細胞混合物を用意するためには、複数回の細胞分取操作を行う必要があり、多くの時間及び労力が必要となる。また、１種類の細胞のみが回収される場合、他の細胞は廃棄用流路に流れるため、無駄が生じる。

上記特許文献１に記載のマイクロチップにおけるｏｒ論理により細胞分取は、フローサイトメータと同様に、所望の細胞構成比率を有する細胞混合物を得るためには適さない。

【０００９】

本技術は、複数種の微小粒子を所定の比率で含む混合物を用意するための技術を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【００１０】

本発明者らは、特定の構成を有する微小粒子分取装置によって上記課題を解決できることを見出した。

【００１１】

すなわち、本技術は、流路中を流れる微小粒子への光照射により生じた光に基づき、当該微小粒子を分取するかを判定する判定部を備えており、前記判定部が、前記微小粒子が、２以上の異なる微小粒子集団のいずれかに属するかを、前記光の特徴に基づき判定する一次分取判定を行い、そして、前記一次分取判定において前記微小粒子集団のいずれかに属すると判定された微小粒子を分取するかを、前記２以上の異なる微小粒子集団について指定された粒子構成比率に基づき判定する二次分取判定を行う微小粒子分取装置を提供する。

本技術の一つの実施態様に従い、前記微小粒子分取装置が、前記二次分取判定において分取すると判定された微小粒子を分取する分取部を備えており、前記分取部により分取された微小粒子が１つの容器に回収されうる。

本技術の一つの実施態様に従い、前記分取部により分取された微小粒子が１つの容器に回収されてよく、当該容器中の微小粒子の構成比率が、前記指定された粒子構成比率になるか又は前記指定された粒子構成比率を含む指定された数値範囲内になりうる。

本技術の一つの実施態様に従い、前記微小粒子分取装置が、前記分取部により分取された微小粒子を１つの容器に回収するための１つの粒子回収流路を備えていてよい。

本技術の一つの実施態様に従い、前記一次分取判定において、前記判定部が、前記光照射により生じた光が、蛍光及び／又は散乱光に関する指定された特徴を有するかによって、前記２以上の異なる微小粒子集団のいずれかに属するかを判定しうる。

本技術の一つの実施態様に従い、前記判定部が、前記指定された粒子構成比率に基づき取得粒子数を設定しうる。

本技術の一つの実施態様に従い、前記二次分取判定において、前記判定部が、前記一次分取判定において前記２以上の異なる微小粒子集団のいずれかに属すると判定された微小粒子の分取数が、前記指定された粒子構成比率に基づき設定された取得粒子数に達していない場合には、当該微小粒子を分取すると判定しうる。

本技術の一つの実施態様に従い、前記二次分取判定において、前記判定部が、前記一次分取判定において前記２以上の異なる微小粒子集団のいずれかに属すると判定された微小粒子の分取数が、前記指定された粒子構成比率に基づき設定された取得粒子数に達している場合には、当該微小粒子を分取しないと判定しうる。

本技術の他の実施態様に従い、前記二次分取判定において、前記判定部が、前記一次分取判定において前記２以上の異なる微小粒子集団のいずれかに属すると判定された微小粒子を分取した場合の粒子構成比率が、前記指定された粒子構成比率を含む指定された数値範囲内である場合には、当該微小粒子を分取すると判定しうる。

本技術の他の実施態様に従い、前記二次分取判定において、前記判定部が、前記一次分取判定において前記２以上の異なる微小粒子集団のいずれかに属すると判定された微小粒子を分取した場合の粒子構成比率が、前記指定された粒子構成比率を含む指定された数値範囲内にない場合には、当該微小粒子を分取しないと判定しうる。

本技術の一つの実施態様に従い、前記微小粒子分取装置が、微小粒子を含む流体が通流される主流路と、前記主流路から分岐する分岐流路と、前記主流路と同軸上の粒子分取流路とを含む微小粒子分取用マイクロチップを含んでよく、

前記判定部が、前記微小粒子分取用マイクロチップ中を流れる前記流体中の微小粒子への光照射により生じた光に基づき、当該微小粒子を分取するかを判定しうる。

前記微小粒子は細胞でありうる。

前記微小粒子は細胞であり、前記二次分取判定において分取すると判定された細胞が１つの容器に回収され、当該容器に回収された細胞が薬剤として使用されうる。

【００１２】

また、本技術は、流路中を流れる細胞への光照射により生じた光に基づき、当該細胞を分取するかを判定する判定部と、前記判定部により分取すると判定された細胞を分取する細胞分取部とを備えており、前記判定部が、前記細胞が、２以上の異なる細胞集団のいずれかに属するかを、前記光の特徴に基づき判定する一次分取判定を行い、そして、前記一次分取判定において前記細胞集団のいずれかに属すると判定された細胞を分取するかを、前記２以上の異なる細胞集団について指定された細胞構成比率に基づき判定する二次分取判定を行い、前記細胞分取部により分取された細胞が１つの容器に回収される、細胞治療薬製造装置も提供する。

【００１３】

また、本技術は、流路中を流れる微小粒子への光照射により生じた光に基づき、当該微小粒子を分取するかを判定する分取判定工程を含み、当該分取判定工程が、前記微小粒子が、２以上の異なる微小粒子集団のいずれかに属するかを、前記光の特徴に基づき判定する一次分取判定工程と、前記一次分取判定工程において前記微小粒子集団のいずれかに属すると判定された微小粒子を分取するかを、前記２以上の異なる微小粒子集団について指定された粒子構成比率に基づき判定する二次分取判定工程とを含む、微小粒子分取方法も提供する。

【００１４】

また、本技術は、微小粒子分取装置又は細胞治療薬製造装置に、

流路中を流れる微小粒子への光照射により生じた光に基づき、

前記微小粒子が、２以上の異なる微小粒子集団のいずれかに属するかを、前記光の特徴に基づき判定する一次分取判定工程、及び

前記一次分取判定工程において前記微小粒子集団のいずれかに属すると判定された微小粒子を分取するかを、前記２以上の異なる微小粒子集団について指定された粒子構成比率に基づき判定する二次分取判定工程

を含む、当該微小粒子を分取するかを判定する分取判定工程を実行させるためプログラムも提供する。

また、本技術は、

流路中を流れる微小粒子への光照射により生じた光に基づき、当該微小粒子を分取するかを判定する分取判定工程を含み、

前記分取判定工程において、２以上の異なる微小粒子集団について指定された粒子構成比率に基づき、前記２以上の異なる微小粒子集団に属する微小粒子の分取を制御して、

前記２以上の異なる微小粒子集団に属する微小粒子を所定の構成比率で含む混合物を得る、

微小粒子分取方法も提供する。

前記方法において、前記混合物が１つの容器に回収されてよい。

前記方法において、前記混合物が１つの容器に回収されて、当該容器中の微小粒子の構成比率が、前記指定された粒子構成比率になるか又は前記指定された粒子構成比率を含む

指定された数値範囲内になりうる。
前記方法は、前記指定された粒子構成比率に基づき取得粒子数を設定することを含んでよい。
前記分取判定工程において、
前記２以上の異なる微小粒子集団のいずれかに属する微小粒子の分取数が、前記指定された粒子構成比率に基づき設定された取得粒子数に達していない場合に、当該微小粒子を分取すると判定してよい。
前記分取判定工程において、
前記２以上の異なる微小粒子集団のいずれかに属する微小粒子の分取数が、前記指定された粒子構成比率に基づき設定された取得粒子数に達している場合には、当該微小粒子を分取しないと判定してよい。
前記分取判定工程において、
前記２以上の異なる微小粒子集団のいずれかに属する微小粒子を分取した場合の粒子構成比率が、前記指定された粒子構成比率を含む指定された数値範囲内である場合には、当該微小粒子を分取すると判定してよい。
前記分取判定工程において、
前記２以上の異なる微小粒子集団のいずれかに属する微小粒子を分取した場合の粒子構成比率が、前記指定された粒子構成比率を含む指定された数値範囲内にない場合には、当該微小粒子を分取しないと判定してよい。
前記微小粒子の分取が、微小粒子分取用マイクロチップを用いて行われてよい。
前記微小粒子の分取が、微小粒子を含む流体が通流される主流路と、前記主流路から分岐する分岐流路と、前記主流路と同軸上の粒子分取流路とを含む微小粒子分取用マイクロチップを用いて行われてよい。
前記微小粒子が細胞であってよく、
前記微小粒子が細胞であってよい。
前記混合物が１つの容器に回収され、
当該容器に回収された混合物が薬剤として使用されてよい。
前記分取判定工程において、
前記光照射により生じた光の特徴及び前記２以上の異なる微小粒子集団について指定された粒子構成比率に基づき、前記２以上の異なる微小粒子集団に属する微小粒子の分取が制御されてよい。
前記分取判定工程において、前記光照射により生じた光が、蛍光及び／又は散乱光に関する指定された特徴を有するかによって、前記２以上の異なる微小粒子集団のいずれかに属するかが判定されてよい。
また、本技術は、
流路中を流れる細胞への光照射により生じた光に基づき、当該細胞を分取するかを判定する判定部と、
前記判定部により分取すると判定された細胞を分取する細胞分取部と
を備えており、
２以上の異なる微小粒子集団について指定された粒子構成比率に基づき、前記２以上の異なる微小粒子集団に属する微小粒子の分取を制御して、
前記２以上の異なる微小粒子集団に属する微小粒子を所定の構成比率で含む混合物を得るように構成されている、
細胞治療薬剤製造装置も提供する。
また、本技術は、
流路中を流れる細胞への光照射により生じた光に基づき、当該細胞を分取するかを判定する判定部と、
前記判定部により分取すると判定された細胞を分取する細胞分取部と
を備えており、
２以上の異なる微小粒子集団について指定された粒子構成比率に基づき、前記２以上の

異なる微小粒子集団に属する微小粒子の分取を制御して、
前記２以上の異なる微小粒子集団に属する微小粒子を所定の構成比率で含む混合物を得るように構成されている、
微小粒子分取装置も提供する。
また、本技術は、
流路中を流れる微小粒子への光照射により生じた光に基づき、当該微小粒子を分取するかを判定する分取判定工程を含み、
前記分取判定工程において、２以上の異なる微小粒子集団について指定された粒子構成比率に基づき、前記２以上の異なる微小粒子集団に属する微小粒子の分取を制御して、
前記２以上の異なる微小粒子集団に属する微小粒子を所定の構成比率で含む混合物を得る
微小粒子分取方法を細胞治療薬剤製造装置又は微小粒子分取装置に実行させるためのプログラムも提供する。
【図面の簡単な説明】
【００１５】
【図１】本技術の微小粒子分取装置の構成例を示す図である。
【図２】制御部のブロック図の一例である。
【図３】微小粒子分取用マイクロチップの分取部の構造の例を示す図である。
【図４】全血溶血サンプルに対して微小粒子分取装置によりテスト測定を行って得られるヒストグラムの一例を示す図である。
【図５】ユーザにより指定されるゲート論理及び粒子構成比率の例を示す図である。
【図６】本技術に従う微小粒子分取処理のフロー図の一例である。
【図７】本技術に従う微小粒子分取処理のフロー図の一例である。
【図８】本技術に従う微小粒子分取処理のフロー図の一例である。
【図９】本技術の微小粒子分取装置の構成例を示す図である。
【図１０】本技術の細胞治療薬製造装置の構成例を示す図である。
【発明を実施するための形態】
【００１６】
以下、本技術を実施するための好適な形態について説明する。なお、以下に説明する実施形態は、本技術の代表的な実施形態を示したものであり、本技術の範囲がこれらの実施形態のみに限定されることはない。なお、本技術の説明は以下の順序で行う。
１．第１の実施形態（微小粒子分取装置）
（１）第１の実施形態の説明
（１－１）一次分取判定
（１－２）二次分取判定
（２）第１の実施形態の第１の例（微小粒子の分取動作の例）
（３）第１の実施形態の第２の例（微小粒子の分取動作の例）
（４）第１の実施形態の第３の例（微小粒子の分取動作の例）
（５）第１の実施形態の第４の例（連結された微小粒子分取用マイクロチップを用いた粒子分取処理の例）
２．第２の実施形態（細胞治療薬製造装置）
３．第３の実施形態（微小粒子分取方法）
【００１７】
１．第１の実施形態（微小粒子分取装置）
【００１８】
（１）第１の実施形態の説明
【００１９】
本技術の微小粒子分取装置は、流路中を流れる微小粒子への光照射により生じた光に基づき、当該微小粒子を分取するかを判定する判定部を備えている。当該判定部が、前記微小粒子が、２以上の異なる微小粒子集団のいずれかに属するかを、前記光の特徴に基づき

判定する一次分取判定を行い、そして、前記一次分取判定において前記微小粒子集団のいずれかに属すると判定された微小粒子を分取するかを、前記２以上の異なる微小粒子集団について指定された粒子構成比率に基づき判定する二次分取判定を行う。

前記一次分取判定及び二次分取判定における判定結果に従い微小粒子を分取することによって、複数種の微小粒子を所定の比率で含む混合物を容易に得ることができる。特には、前記二次分取判定を行うことによって、分取操作により得られる混合物中の複数種の微小粒子の構成比率を、指定されたとおりの比率とすることができる。

【００２０】

本技術の微小粒子分取装置を図１～４を参照しながら以下で説明する。

【００２１】

図１は、本技術の微小粒子分取装置の構成例を示す。図１に示されるとおり、本技術の微小粒子分取装置１００は、光照射部１０１、検出部１０２、制御部１０３、及び微小粒子分取用マイクロチップ１５０を含む。図２に示されるとおり、制御部１０３は、信号処理部１０４、判定部１０５、及び分取制御部１０７を含む。

【００２２】

光照射部１０１が、微小粒子分取用マイクロチップ１５０中の流路を流れる微小粒子に光を照射する。当該光照射により生じた光を、検出部１０２が検出する。検出部１０２により検出された光の特徴に応じて、制御部１０３が、微小粒子分取用マイクロチップ１５０中の流れを制御することによって、回収されるべき微小粒子のみが分取される。

【００２３】

光照射部１０１は、微小粒子分取用マイクロチップ１５０中の流路内を流れる微小粒子に光（例えば励起光など）を照射する。光照射部１０１は、光を出射する光源と、検出領域を流れる微小粒子に対して励起光を集光する対物レンズとを含みうる。光源は、分析の目的に応じて当業者により適宜選択されてよく、例えばレーザダイオード、ＳＨＧレーザ、固体レーザ、ガスレーザ、若しくは高輝度ＬＥＤであってよく、又は、これらのうちの２つ以上の組み合わせであってもよい。光照射部は、光源及び対物レンズに加えて、必要に応じて他の光学素子を含んでいてもよい。

【００２４】

検出部１０２は、光照射部１０１による光照射によって前記微小粒子から生じた散乱光及び／又は蛍光を検出する。検出部１０２は、微小粒子から生じた蛍光及び／又は散乱光を集光する集光レンズと検出器とを含みうる。当該検出器として、ＰＭＴ、フォトダイオード、ＣＣＤ、及びＣＭＯＳなどが用いられうるがこれらに限定されない。検出部１０２は、集光レンズ及び検出器に加えて、必要に応じて他の光学素子を含んでいてもよい。検出部１０２は、例えば分光部をさらに含みうる。分光部を構成する光学部品として、例えばグレーティング、プリズム、及び光フィルターを挙げることができる。分光部によって、例えば検出されるべき波長の光を、他の波長の光から分けて検出することができる。検出部１０２は、検出された光を光電変換によって、アナログ電気信号に変換しうる。検出部１０２は、さらに当該アナログ電気信号をＡＤ変換によってデジタル電気信号に変換しうる。

【００２５】

制御部１０３に含まれる信号処理部１０４は、検出部１０２により得られたデジタル電気信号の波形を処理して、判定部１０５による判定（特には一次分取判定）のために用いられる光の特徴に関する情報を生成しうる。当該光の特徴に関する情報として、信号処理部１０４は、デジタル電気信号の波形から、例えば当該波形の幅、当該波形の高さ、及び当該波形の面積のうちの１つ、２つ、又は３つを取得しうる。また、当該光の特徴に関する情報には、例えば、当該光が検出された時刻が含まれていてよい。

【００２６】

制御部１０３に含まれる判定部１０５は、流路中を流れる微小粒子への光照射により生じた光に基づき、当該微小粒子を分取するかを判定する。より具体的には、光照射部１０１による微小粒子への光照射によって生じた光が検出部１０２によって検出され、検出部

１０２により得られたデジタル電気信号の波形が制御部１０３によって処理され、そして、当該処理によって生成された光の特徴に基づき、判定部１０５が、当該微小粒子を分取するかを判定する。

判定部１０５による判定の詳細については、以下「（１－１）一次分取判定」及び「（１－２）二次分取判定」において、より詳細に説明する。

【００２７】

制御部１０３に含まれる分取制御部１０７は、微小粒子分取用マイクロチップ１５０による微小粒子分取を制御する。より特には、分取制御部１０７は、判定部１０５が行う二次分取判定によって分取すると判定された微小粒子を分取するように、微小粒子分取用マイクロチップ１５０内の分取部１５７における流体の流れを制御しうる。当該流れの制御のために、分取制御部１０７は、例えば分取部付近に設けられたアクチュエータ１０８の駆動を制御しうる。当該アクチュエータ１０８の駆動のタイミングは、例えば、前記光が検出された時刻に基づき設定されうる。

【００２８】

制御部１０３は、光照射部１０１による光照射及び／又は検出部１０２による光の検出を制御してもよい。また、制御部１０３は、微小粒子分取用マイクロチップ１５０内に流体を供給するためのポンプの駆動を制御しうる。制御部１０３は、例えば、本技術に従う微小粒子分取方法を微小粒子分取装置に実行させるためのプログラムとＯＳとが格納されたハードディスク、ＣＰＵ、及びメモリにより構成されてよい。例えば汎用のコンピュータにおいて制御部１０３の機能が実現されうる。前記プログラムは、例えばｍｉｃｒｏＳＤメモリカード、ＳＤメモリカード、又はフラッシュメモリなどの記録媒体に記録されていてもよい。当該記録媒体に記録された前記プログラムを、微小粒子分取装置１００に備えられているドライブが読み出し、そして、制御部１０３が、当該読み出されたプログラムに従い、微小粒子分取装置１００に本技術に従う微小粒子分取方法を実行させてもよい。

【００２９】

微小粒子分取用マイクロチップ１５０には、サンプル液インレット１５１及びシース液インレット１５３が設けられている。これらインレットからサンプル液及びシース液が、それぞれサンプル液流路１５２及びシース液流路１５４に導入される。当該サンプル液に粒子が含まれている。

【００３０】

当該サンプル液及び当該シース液は、合流部１６２で合流して、サンプル液の周囲がシース液で囲まれた層流を形成する。当該層流は、主流路１５５を、分取部１５７に向かって流れる。

【００３１】

本技術の微小粒子分取装置１００において、例えば以下のとおりに、微小粒子の分取判定が行われうる。

主流路１５５には、検出領域１５６が備えられている。検出領域１５６において、主流路１５５中を流れるサンプル液中の微小粒子に対して光が照射される。当該光照射は、光照射部１０１により行われる。当該光照射により生じた光が、検出部１０２により検出される。検出された光は、例えば検出部１０２によって光電変換されて、アナログ電気信号が生成されうる。当該アナログ電気信号は、信号処理部１０４によってデジタル電気信号に変換される。当該デジタル電気信号に基づき、判定部１０５が、前記微小粒子が、２以上の異なる微小粒子集団のいずれかに属するかを、前記光の特徴に基づき判定する一次分取判定を行う。次に、判定部１０５が、前記一次分取判定において前記微小粒子集団のいずれかに属すると判定された微小粒子を分取するかを、前記２以上の異なる微小粒子集団について指定された粒子構成比率に基づき判定する二次分取判定を行う。二次分取判定は、前記一次分取判定において、前記微小粒子が前記２以上の異なる微小粒子集団のいずれかに属すると判定された場合に行われうる。

【００３２】

検出領域１５６中の１つの位置に１つの光が照射されてよく、又は、検出領域１５６中の複数の位置のそれぞれに光が照射されてもよい。例えば、検出領域１５６中の２つの異なる位置のそれぞれに光が照射されるように微小粒子分取用マイクロチップ１５０は構成されうる（すなわち、検出領域１５６中に、光が照射される位置が２つある。）。この場合において、例えば、１つの位置での微小粒子への光照射によって生じた光（例えば蛍光及び／又は散乱光など）に基づき当該微小粒子が回収されるべきものであるかどうかが判定されうる。さらに、当該１つの位置での前記光照射によって生じた光の検出時刻ともう一つの位置での光照射によって生じた光の検出時刻との差に基づき、流路内における微小粒子の速度を算出することもできる。当該算出のために、予め、２つの照射位置の間の距離が決定されていてよく、前記２つの検出時刻の差と前記距離に基づき微小粒子の速度が決定されうる。さらに、当該速度に基づき、以下で述べる分取部１５７への到達時刻を正確に予測することができる。当該到達時刻が正確に予測されることで、粒子分取流路１５９へ入る流れの形成のタイミングを最適化することができる。また、或る微小粒子の分取部１５７への到達時刻と当該或る微小粒子の前又は後の微小粒子の分取部１５７への到達時刻との差が所定の閾値以下である場合は、当該或る微小粒子を分取しないと判定することもできる。当該或る微小粒子とその前又は後の微小粒子との間の距離が狭い場合に、当該或る微小粒子の吸引の際に当該前又は後の微小粒子が一緒に回収される可能性が高まる。当該一緒に回収される可能性が高い場合には当該或る微小粒子を分取しないと判定することによって、当該前又は後の微小粒子が回収されることを防ぐことができる。これにより、回収された微小粒子のうちの目的とする微小粒子の純度を高めることができる。検出領域１５６中の２つの異なる位置のそれぞれに光が照射されるマイクロチップ及び当該マイクロチップを含む装置の具体例は、例えば特開２０１４－２０２５７３号公報に記載されている。

【００３３】

本技術の微小粒子分取装置１００において、分取されるべきと判定された微小粒子は、例えば以下のとおりにして回収されうる。

微小粒子分取用マイクロチップ１５０は、微小粒子を含む流体が通流される主流路１５５と、主流路１５５から分岐する分岐流路と、主流路１５５と同軸上の粒子分取流路１５９とを含む。

微小粒子分取用マイクロチップ１５０中の分取部１５７において、主流路１５５を流れてきた前記層流は、２つの分岐流路１５８へと別れて流れる。図１に記載の分取部１５７は２つの分岐流路を有するが、分岐流路の数は２つに限られない。分取部１５７には、例えば１つ又は複数（例えば２つ、３つ、又は４つなど）の分岐流路が設けられうる。分岐流路は、図１におけるように１平面上でＹ字状に分岐するように構成されていてよく、又は、三次元的に分岐するように構成されていてもよい。

また、分取部１５７において、判定部１０５により分取すると判定された微小粒子が流れてきた場合にのみ、粒子分取流路１５９へ入る流れが形成されて、当該粒子が回収される。このようにして、分取部１５７において、判定部１０５により分取すると判定された微小粒子が分取される。すなわち、本技術の微小粒子分取装置１００は、判定部１０５により分取すると判定された微小粒子を分取する分取部１５７を備えていてよい。

粒子分取流路１５９へ入る流れの形成は、例えば粒子分取流路１５９内に負圧を発生させることにより行われうる。当該負圧を発生させるために、例えば、粒子分取流路１５９の壁を変形させることができるように、アクチュエータがマイクロチップ１５０外部に取り付けられうる。当該壁の変形によって、粒子分取流路１５９の内空が変化されて、負圧が発生されうる。アクチュエータは例えば、ピエゾアクチュエータでありうる。判定部１０５により微小粒子が回収されるべきであると判定された場合において、分取制御部１０７が、当該アクチュエータを駆動して粒子分取流路１５９内に負圧を発生させうる。

【００３４】

以上で述べたとおり、判定部１０５は、或る微小粒子の分取部１５７への到達時刻と当該或る微小粒子の前又は後の微小粒子の分取部１５７への到達時刻との差が所定の閾値以

下である場合は、当該或る微小粒子を分取しないと判定しうる。
　また、以上で述べたとおり、粒子分取流路１５９内に負圧を発生させることによって微小粒子を粒子分取流路１５９内へ導く場合において、例えば粒子分取流路１５９にとって許容可能な変形の限度によって、連続して負圧を発生できる回数は制限されうる。そのため、例えば、判定部１０５は、所定の回数連続してアクチュエータが駆動された場合には、その次に流れてきた微小粒子を分取しないと判定しうる。
　このように分取しないと判定された粒子は、２つの分岐流路１５８のいずれかへ流れる。
【００３５】
　分取部１５７の拡大図を図３に示す。図３Ａに示されるとおり、主流路１５５と粒子分取流路１５９とは、主流路１５５と同軸上にあるオリフィス部１７０を介して連通されている。回収されるべき粒子は、図３Ｂに示されるとおり、オリフィス部１７０を通って、粒子分取流路１５９へと流れる。回収されるべきでない粒子は、図３Ｃに示されるとおり、分岐流路１５８へと流れる。
　回収されるべきでない粒子がオリフィス部１７０を通って粒子分取流路１５９へと入ることを防ぐために、オリフィス部１７０にはゲート流インレット１７１が備えられうる。当該ゲート流インレット１７１からシース液が導入され、当該導入されたシース液の一部によってオリフィス部１７０から主流路１５５に向かう流れが形成されることで、回収されるべきでない粒子が粒子分取流路１５９へ入ることが防がれる。なお、当該導入されたシース液の残りは、粒子分取流路１５９へと流れる。
　分岐流路１５８へと流れた層流は、分岐流路末端１６０にて、マイクロチップの外部へと吐出されうる。また、粒子分取流路１５９へと回収された粒子は、粒子分取流路末端１６１にて、マイクロチップの外部へと吐出されうる。
　このようにして、マイクロチップ１５０内で、微小粒子が粒子分取流路１５９内に分取される。
　なお、本技術において、「マイクロ」とは、マイクロチップに含まれる流路の少なくとも一部が、μｍオーダの寸法を有すること、特にはμｍオーダの横断面寸法を有することを意味する。すなわち、本技術において、「マイクロチップ」とは、μｍオーダの流路を含むチップ、特にはμｍオーダの横断面寸法を有する流路を含むチップをいう。例えば、μｍオーダの横断面寸法を有する流路から構成されている粒子分取部を含むチップが、本技術に従うマイクロチップと呼ばれうる。本技術において、主流路１５５の横断面は例えば矩形であり、主流路１５５の幅は、分取部１５７内において例えば１００μｍ～５００μｍであり、特には１００μｍ～３００μｍでありうる。分岐流路１５８の幅は、主流路１５５の幅よりも小さくてよい。オリフィス部１７０の横断面は例えば円形であり、オリフィス部１７０と主流路１５５との接続部におけるオリフィス部１７０の直径は例えば１０μｍ～６０μｍ、特には２０μｍ～５０μｍでありうる。流路に関するこれらの寸法は、微小粒子のサイズに応じて適宜変更されてよい。
【００３６】
　粒子分取流路末端１６１には、１つの容器が接続されうる。分取部１５７で分取された微小粒子が、当該容器内に回収される。すなわち、本技術の微小粒子分取装置１００は、判定部１０５により分取すると判定された微小粒子を分取する分取部１５７を備えており、分取部１５７による分取された微小粒子が１つの容器に回収されうる。そして、当該容器中の微小粒子の構成比率が、前記指定された粒子構成比率になるか又は前記指定された粒子構成比率を含む指定された数値範囲内になりうる。
　粒子分取流路末端１６１には、１つの粒子回収流路が接続されていてよい。当該粒子回収流路の一方の端は、粒子分取流路末端１６１に接続されていてよく、且つ、他方の端が、粒子分取流路１５９内に分取された微小粒子を回収するための１つの容器（図示せず）に接続されうる。このように、本技術の一つの実施態様に従い、微小粒子分取装置１００は、分取部１５７により分取された微小粒子を１つの容器に回収するための１つの粒子回収流路を備えていてよい。分取された微小粒子は、当該粒子回収流路を通って当該容器内

に回収される。

【００３７】

本技術において、微小粒子は当業者により適宜選択されてよい。本技術において、微小粒子には、細胞、微生物、及びリポソームなどの生物学的微小粒子、並びに、ラテックス粒子、ゲル粒子、及び工業用粒子などの合成微小粒子などが包含されうる。生物学的微小粒子には、各種細胞を構成する染色体、リポソーム、ミトコンドリア、オルガネラ(細胞小器官)などが含まれうる。細胞には、動物細胞(血球系細胞など)および植物細胞が含まれうる。微生物には、大腸菌などの細菌類、タバコモザイクウイルスなどのウイルス類、イースト菌などの菌類などが含まれうる。さらに、生物学的微小粒子には、核酸、タンパク質、これらの複合体などの生物学的高分子高分子も包含されうる。また、合成微小粒子は、例えば有機若しくは無機高分子材料又は金属などからなる微小粒子でありうる。有機高分子材料には、ポリスチレン、スチレン・ジビニルベンゼン、及びポリメチルメタクリレートなどが含まれうる。無機高分子材料には、ガラス、シリカ、及び磁性体材料などが含まれうる。金属には、金コロイド及びアルミなどが含まれうる。微小粒子の形状は、球形若しくは略球形であってよく、又は非球形であってもよい。微小粒子の大きさ及び質量は、マイクロチップの流路のサイズによって当業者により適宜選択されうる。他方で、マイクロチップの流路のサイズも、微小粒子の大きさ及び質量によって適宜選択されうる。本技術において、微小粒子には、必要に応じて化学的又は生物学的な標識、例えば蛍光色素など、が取り付けられうる。当該標識によって、当該微小粒子の検出がより容易になりうる。取り付けられるべき標識は、当業者により適宜選択されうる。

本技術の一つの実施態様に従い、前記微小粒子は細胞であり、且つ、前記容器に回収された細胞が薬剤として使用されうる。当該容器には、複数種類の細胞が指定された細胞構成比率で回収される。例えば細胞治療薬を製造するためには、複数種類の細胞が指定された構成比率で１つの容器に含まれていることが求められることがある。そのため、この実施態様は、例えば細胞治療薬を製造するために適している。

【００３８】

微小粒子分取用マイクロチップ１５０中を流れる流体は、例えば液体、液状物、又は気体であり、好ましくは液体である。前記流体の種類は、例えば分取される微小粒子の種類などに応じて、当業者により適宜選択されてよい。例えば、前記流体として、市販入手可能なシース液及びサンプル液又は本技術分野で公知のシース液及びサンプル液が用いられてよい。

【００３９】

微小粒子分取用マイクロチップ１５０は、当技術分野で既知の方法により製造されうる。例えば、微小粒子分取用マイクロチップ１５０は、例えば、所定の流路が形成された２枚の基板を貼り合わせることにより製造することができる。流路は、２枚の基板の両方に形成されていてもよく、又は、一方の基板にのみ形成されていてもよい。基板を貼り合わせる時の位置の調整をより容易にするために、流路は、一方の基板にのみ形成されていることが好ましい。

【００４０】

微小粒子分取用マイクロチップ１５０を形成する材料として、当技術分野で既知の材料が用いられうる。例えば、ポリカーボネート、シクロオレフィンポリマー、ポリプロピレン、ＰＤＭＳ（polydimethylsiloxane）、ポリメタクリル酸メチル（ＰＭＭＡ）、ポリエチレン、ポリスチレン、ガラス、及びシリコンが挙げられるがこれらに限定されない。特に、加工性に優れており且つ成形装置を使用して安価にマイクロチップを製造することができることから、例えばポリカーボネート、シクロオレフィンポリマー、及びポリプロピレンなどの高分子材料が特に好ましい。

【００４１】

以下で、本技術の微小粒子分取装置を構成する判定部により行われる一次分取判定及び二次分取判定についてより詳細に説明する。

【００４２】

（１－１）一次分取判定

【００４３】

判定部１０５は、微小粒子が２以上の異なる微小粒子集団のいずれかに属するかを、光照射部１０１による光照射により生じた光の特徴に基づき判定する。当該判定が、本技術における一次分取判定である。微小粒子が、例えば２～２０、特には２～１０、より特には２～５の異なる微小粒子集団のいずれかに属するかが、一次分取判定において判定されうる。

【００４４】

前記２以上の異なる微小粒子集団のそれぞれは、特徴を共有する１以上の微小粒子（特には複数の微小粒子）から構成されうる。すなわち、各微小粒子集団を構成する１以上の微小粒子のそれぞれが、当該特徴（以下、「微小粒子の特徴」ともいう）を有する。

本技術における「異なる」は、微小粒子の特徴が前記２以上の微小粒子集団の間で異なることを意味しうる。すなわち、各微小粒子集団を構成する複数の微小粒子によって共有される特徴が２以上の微小粒子集団の間で異なることが、本技術における「異なる」の意味であってよい。

【００４５】

例えば微小粒子が細胞である場合、前記２以上の異なる微小粒子集団（細胞集団）のそれぞれを構成する複数の細胞が、特徴を共有しうる。当該特徴は、例えば細胞の表面に関する特徴、細胞の内部に関する特徴、細胞の形状に関する特徴、若しくは細胞の大きさに関する特徴、又はこれら特徴の組み合わせであってよい。前記細胞の表面に関する特徴として、例えば細胞表面に存在する化合物（特には表面抗原）を挙げることができる。前記細胞の内部に関する特徴として、内部構造の複雑さ及び／又は細胞内部に存在する化合物を挙げることができる。

本技術の一つの実施態様に従い、微小粒子が細胞である場合、前記特徴は、細胞の大きさ、内部構造の複雑さ、細胞内部に存在する化合物、若しくは細胞表面に存在する化合物、又はこれらの組み合わせでありうる。細胞の大きさ、内部構造の複雑さ、細胞内部に存在する化合物、若しくは細胞表面に存在する化合物、又はこれらの組み合わせによって、例えば細胞、特には血液細胞、の種類が特定されうる。当業者は、細胞の種類を特定するために必要な細胞の特徴を適宜選択することができる。

【００４６】

血液細胞の分類の一例を以下に説明する。血液細胞はＣＤ分類によって分類される。例えばＣＤ４５は白血球に共通する抗原であり、例えばＣＤ４５及び側方散乱光（ＳＳＣ）によって、血液細胞のうちから白血球が選択することができ、さらには白血球のうちのリンパ球だけを選択することもできる。また、ＣＤ３は汎Ｔ細胞抗原の一つであり、すなわちリンパ球がＣＤ３＋（陽性）であることは、当該リンパ球がＴ細胞であることを意味する。また、Ｔ細胞がＣＤ４＋であることは当該Ｔ細胞がヘルパーＴ細胞であることを意味し、Ｔ細胞がＣＤ８＋であることは当該Ｔ細胞が細胞傷害性Ｔ細胞であることを意味する。Ｔ細胞は、通常はＣＤ４及びＣＤ８のいずれかが陽性である。

以上のとおりであるので、ＣＤ４５及びＳＳＣによるゲーティング、ＣＤ３によるゲーティング、及びＣＤ４又はＣＤ８によるゲーティングによって、血液細胞のうちからヘルパーＴ細胞及び細胞傷害性Ｔ細胞を選択することができる。

【００４７】

以上で述べたとおり、微小粒子が細胞である場合、前記２以上の異なる微小粒子集団（この場合、当該微小粒子集団は、細胞集団ともいう）は、細胞表面に存在する分子（例えば抗原）によって分類されうる。

また、前記２以上の細胞集団は、分化段階によって分類されてもよく、すなわち、異なる分化段階にある２以上の細胞集団であってよい。例えばＴ細胞に関して、ナイーブＴ細胞、ステムセル様メモリーＴ細胞（T_{SCM}）、セントラルメモリーＴ細胞（T_{CM}）、エフェクターメモリーＴ細胞（T_{EM}）、レジデントメモリーＴ細胞（T_{RM}）、及びエフェクターＴ細胞（T_{EFF}）という分化段階があることが知られている。前記２以上の

細胞集団は、例えば、このような複数の分化段階のうちの１つの分化段階にある細胞の集団と他の分化段階にある細胞の集団との組合せからなる２つの細胞集団であってよく、又は、これら２つの細胞集団とさらに他の分化段階にある細胞の１以上の集団との組合せからなる３以上の細胞集団であってもよい。

【００４８】

さらには、前記２以上の細胞集団は、表面抗原と分化段階との組合せによって分類されてもよく、すなわち、異なる表面抗原を有し且つ／又は異なる分化段階にある２以上の細胞集団であってもよい。例えば、Ｔ細胞は、上記のとおり、ＣＤ４＋又はＣＤ８＋という表面抗原によって分類される。さらに、Ｔ細胞は、上記のとおり、分化段階によって分類される。そこで、表面抗原と分化段階との組合せによって、Ｔ細胞が、前記２以上の細胞集団へ分類されうる。　例えば、Ｔ細胞は、以下の２つの細胞集団へ分類されうる：

ＣＤ８＋であり且つセントラルメモリーＴ細胞の分化段階にある細胞、及び、

ＣＤ４＋であり且つナイーブＴ細胞の分化段階にある細胞、

例えば、Ｔ細胞は、以下の４つの細胞集団へ分類されてもよい：

ＣＤ８＋であり且つナイーブＴ細胞の分化段階にある細胞、

ＣＤ８＋であり且つセントラルメモリーＴ細胞の分化段階にある細胞、

ＣＤ４＋であり且つナイーブＴ細胞の分化段階にある細胞、及び

ＣＤ４＋であり且つセントラルメモリーＴ細胞の分化段階にある細胞。

なお、指定される表面抗原及び分化段階は、これらに限られず、他の抗原及び他の分化段階であってもよい。

【００４９】

微小粒子の特徴は、当該微小粒子に対する光照射により生じた光の特徴に反映されうる。そのため、本技術において、前記一次分取判定は前記光照射により生じた光の特徴に基づき行われる。すなわち、当該光の特徴によって、或る微小粒子が、前記２以上の異なる微小粒子集団のいずれかに属することを示す特徴（微小粒子の特徴）を有するかが判定される。前記光は、例えば散乱光及び／又は蛍光でありうる。当該散乱光は、例えば前方散乱光及び／または側方散乱光及び／または後方散乱光でありうる。前記光の特徴は、例えば光の波長及び／又は強度であってよく、特には散乱光又は蛍光の波長及び／又は強度でありうる。

【００５０】

本技術において、微小粒子が２以上の異なる微小粒子集団のいずれかに属するかを判定するために、前記光照射により生じた光の特徴が、光に関して指定された基準（以下、「一次分取基準」ともいう）を満たすかが判定されうる。一次分取基準は、前記２以上の異なる微小粒子集団のそれぞれについて設定されるため、一次分取判定において、２つ以上の一次分取基準が用いられてよい。一次分取基準の数は、一次分取判定において属否が判定される微小粒子集団の数に応じて選択されてよく、特には当該数と同じでありうる。すなわち、一次分取基準の数は、分取されるべき微小粒子（特には細胞）の種類の数に応じて選択されてよく、例えば分取されるべき微小粒子（特には細胞）の種類の数と同じ数でありうる。例えば、一次分取判定において、２～２０の一次分取基準が用いられてよく、特には２～１０の一次分取基準が用いられてよく、より特には２～５の一次分取基準が用いられてよい。例えば、本技術の微小粒子分取装置によって多種類の細胞を含む液体から２種類の細胞集団を分取する場合、当該２種類の細胞集団のそれぞれに対応する２つの一次分取基準が用いられる。

【００５１】

前記一次分取基準は、本技術に従い微小粒子分取処理を行う前に、予め指定されうる。例えば、本技術の微小粒子分取装置を使用するユーザが、前記一次分取基準を予め指定しうる。前記一次分取基準は、例えば、本技術の微小粒子分取装置により微小粒子含有サンプルに対してテスト測定を行って得られるヒストグラム、密度プロット、又はスペクトルに対してユーザがゲート設定することによって、指定されうる。

当該テスト測定は、例えば、判定部１０５及び分取制御部１０７による分取判定を行わ

ずに、微小粒子分取装置１００（特には光照射部１０１、検出部１０２、並びに信号処理部１０４）によって当該サンプル中の各微小粒子の光に関する特徴を取得することを含みうる。取得された各微小粒子の光に関する特徴に基づき、微小粒子分取装置１００はヒストグラム、密度プロット、又はスペクトルを生成しうる。

【００５２】

本技術の一つの実施態様に従い、前記一次分取判定において、判定部１０５が、前記光照射により生じた光が、蛍光及び／又は散乱光に関して指定された特徴を有するかによって、前記２以上の異なる微小粒子集団のいずれかに属するかを判定しうる。この実施態様において、前記２以上の異なる微小粒子集団のそれぞれに対応する一次分取基準が、一次分取判定に先立ち、例えばユーザにより指定されうる。前記光照射により生じた蛍光及び／又は散乱光の特徴が、指定された２以上の一次分取基準のいずれかを満たす場合に、前記２以上の異なる微小粒子集団のいずれかに属すると判定され、指定された２以上の一次分取基準のいずれも満たさない場合に、前記２以上の異なる微小粒子集団のいずれにも属さないと判定されうる。

【００５３】

前記一次分取基準は、光の波長及び／又は強度に関する基準であってよく、例えば、前記一次分取基準として、例えば以下を挙げることができる：

前記光が指定された波長範囲内の波長を有するか、

前記光が指定された強度範囲内の強度を有するか、又は

或る波長の光の強度と他の波長の光の強度との比が指定された範囲内にあるか。

前記一次分取基準は、これらの基準のうちの１つであってよく又は２つ以上であってもよい。

また前記一次分取基準は、前記光が検出された時刻に基づく微小粒子の判定基準を含んでも良い。例えば近接して検出される微小粒子の時刻間隔に閾値を設定する。より具体的には、前記判定基準は、或る微小粒子が検出された時刻前後の所定の時間内に、他の微小粒子が検出されたかどうかでありうる。前記設定された閾値が、前記所定の時間に対応する。当該判定基準を採用することで、例えば２つの近接する微小粒子が検出され且つ当該２つの微小粒子のうちの一方が分取されるべきでない場合において、分取されるべきでない微小粒子が回収されることを防ぐことができる。これにより、分取されるべき微小粒子の純度を高めることができる。

当該時刻に基づく微小粒子の判定基準は、例えば使用者が純度優先で分取を行うか又は収率優先で分取を行うかをあらかじめ設定することによって、前記一次分取基準として採用され又は採用されなくてよい。

純度優先で分取を行うと設定された場合、当該時刻に基づく微小粒子の判定基準が前記一次分取基準として採用されてよい。この場合において、波長範囲及び／または光強度の判定基準を満たす或る微小粒子が検出された時、さらに当該或る微小粒子が検出された時刻前後の時刻間隔の閾値内に他の微小粒子（例えば分取されるべきでないと判定された微小粒子など）が有るかどうかが判定される。他の微小粒子が有る場合には、当該或る微小粒子は分取を行わないと判定される。他の微小粒子が無い場合には、当該或る微小粒子は分取を行うと判定される。

収率優先で分取と行うと設定された場合、当該時刻に基づく微小粒子の判定基準が前記一次分取基準として採用されなくてよい。すなわち、波長範囲及び／または光強度の判定基準を満たす微小粒子が検出された時刻前後の微小粒子の判定に関わらず分取を行うと判定する。

時刻間隔の閾値は、前記微小粒子が検出された時刻の前と後で各々別の閾値を設定しても良い。

【００５４】

以上で述べたとおり、判定部１０５は、或る微小粒子が検出された時刻前後の時刻間隔の閾値内に他の微小粒子が有るかどうかを判定し、他の微小粒子が有る場合には、当該或る微小粒子は分取を行わないと判定しうる。すなわち、判定部１０５は、或る微小粒子の

近傍に他の微小粒子が有ることに応じて、当該或る微小粒子を分取しないと判定しうる。
また、上記で説明したとおり、判定部１０５は、所定の回数連続してアクチュエータが駆動されたことに応じて、その次に流れてきた微小粒子を分取しないと判定しうる。
判定部１０５は、或る微小粒子の近傍に他の微小粒子が有ることに応じて、当該或る微小粒子を分取しないと判定した回数、及び／又は、所定の回数連続してアクチュエータが駆動されたことに応じて、その次に流れてきた微小粒子を分取しないと判定した回数をカウントしうる。このようにしてカウントされた、分取しないと判定した回数は、例えば以下「（１－２）二次分取判定」において説明する微小粒子の分取数の取得のために用いられうる。

【００５５】

前記一次分取判定は、例えば、上記特許文献１に記載のマイクロチップなどを用いたオンチップソーティングにおいて行われる光照射及び光検出による細胞分取判定であってよい。例えば上記特許文献１に記載のマイクロチップにおいて、流路を流れる細胞に対する光照射により生じた光が検出され、そして、当該検出された光の特徴に基づき、当該細胞を分取するかが判定される。このような分取判定が、前記一次分取判定として行われてよい。

【００５６】

（１－２）二次分取判定

【００５７】

判定部１０５は、前記一次分取判定において前記２以上の異なる微小粒子集団のいずれかに属すると判定された微小粒子を分取するかを、前記２以上の異なる微小粒子集団について指定された粒子構成比率に基づき判定する。当該判定が、本技術における二次分取判定である。
二次分取判定は、例えば、上記特許文献１に記載のマイクロチップなどを用いたオンチップソーティングにおける光の特徴に基づく分取判定の後に行われてよい。本技術がオンチップソーティングに適用される場合、光の特徴に基づく分取判定の後に、前記二次分取判定が行われ、その後、微小粒子の分取操作が行われる。
このように、本技術において、一次分取判定と微小粒子分取操作との間に、さらに前記二次分取判定を行うことで、複数種類の微小粒子を所定の構成比率で含む混合物を簡便に得ることができる。
二次分取判定処理は、種々の微小粒子分取装置において実装することができ、特には微小粒子への光照射により生じる分取判定及び当該判定結果に基づく微小粒子分取操作を行う微小粒子分取装置に組み込むことができる。例えば、上記特許文献１に記載のマイクロチップなどを用いたオンチップソーティングを行う微小粒子分取装置において、二次分取判定を行うことができる。

【００５８】

前記粒子構成比率は、本技術に従い微小粒子分取処理を行う前に、予め指定される。例えば、本技術の微小粒子分取装置を使用するユーザが、当該粒子構成比率を予め指定しうる。例えば、当該粒子構成比率は、２以上の異なる微小粒子集団の構成比率であってよく、例えば２～２０の異なる微小粒子集団の構成比率であってよく、特には２～１０の異なる微小粒子集団の構成比率であってよく、より特には２～５の異なる微小粒子の構成比率であってよい。前記粒子構成比率が指定される微小粒子集団の数は、前記一次分取判定における微小粒子集団の数に対応しうる。
例えば、本技術に従い異なる２つの微小粒子集団Ａ及びＢを分取する場合において、例えばユーザが粒子構成比率（微小粒子集団Ａに属する微小粒子の数：微小粒子集団Ｂに属する微小粒子の数）を例えば０超：１００未満～１００未満：０超、特には０．１：９９．９～９９．９：０．１、より特には１：９９～９９：１の数値範囲内で指定しうる。本技術に従う３つ以上の微小粒子集団を分取する場合においても、同様にユーザが粒子構成比率を指定しうる。

【００５９】

例えば、２以上の微小粒子集団が、上記「（１－１）一次分取判定」において述べたように、細胞表面に存在する分子及び／又は分化段階によって分類される場合、それぞれの微小粒子集団について、ユーザによって粒子構成比率が指定されうる。例えば、ＣＤ８＋であり且つナイーブＴ細胞の分化段階にある細胞、ＣＤ８＋であり且つセントラルメモリーＴ細胞の分化段階にある細胞、ＣＤ４＋であり且つナイーブＴ細胞の分化段階にある細胞、及び、ＣＤ４＋であり且つセントラルメモリーＴ細胞の分化段階にある細胞の４つの細胞集団のそれぞれについて、同じ粒子構成比率（２５：２５：２５：２５）が指定されてよく、又は、異なる粒子構成比率（例えば２０：４０：３０：１０など）が指定されてもよい。

【００６０】

判定部１０５は、二次分取判定を行う前に、当該指定された粒子構成比率に基づき、一次分取判定において前記２以上の異なる微小粒子集団のいずれかに属すると判定された微小粒子を分取するかを判定するための基準（以下、「二次分取基準」ともいう）を設定しうる。二次分取基準は、一次分取判定において前記２以上の異なる微小粒子集団のいずれかに属すると判定された微小粒子の分取によって当該粒子構成比率が達成されるように、設定されうる。前記二次分取基準は、例えば判定部１０５によって設定されてよく、又は、他の構成要素により設定されてもよい。

【００６１】

本技術の一つの実施態様に従い、判定部１０５が、前記指定された粒子構成比率に基づき取得粒子数を設定してよい。本技術において、「取得粒子数」は、分取されるべき微小粒子数を意味する。この実施態様において、例えば、当該取得粒子数だけ分取されるべき微小粒子をすでに取得していないかが、二次分取基準として用いられうる。取得粒子数は、前記２以上の異なる微小粒子集団のそれぞれについて設定されうる。取得粒子数は、前記テスト測定の結果に基づき、判定部１０５によって指定されてよい。

例えばユーザが異なる２つの微小粒子集団Ａ及びＢの粒子構成比率を５０：５０（すなわち微小粒子集団Ａに属する微小粒子の数：微小粒子集団Ｂに属する微小粒子の数＝５０：５０）と指定したことに応じて、判定部１０５は、微小粒子集団Ａ及びＢに属する微小粒子の取得粒子数を、例えばそれぞれ１００個及び１００個又は２００個及び２００個などと設定しうる。

【００６２】

判定部１０５は、当該設定された取得粒子数を超えない限りにおいて微小粒子を分取すると判定しうる。より具体的には、判定部１０５は、前記一次分取判定において前記２以上の異なる微小粒子集団のいずれかに属すると判定された微小粒子の分取数が、前記指定された粒子構成比率に基づき設定された取得粒子数に達していない場合には、当該微小粒子を分取すると判定しうる。判定部１０５は、前記一次分取判定において前記２以上の異なる微小粒子集団のいずれかに属すると判定された微小粒子の分取数が、前記指定された粒子構成比率に基づき設定された取得粒子数に達している場合には、当該微小粒子を分取しないと判定しうる。本技術において、「分取数」とは、既に分取された微小粒子の数を意味する。

例えば異なる２つの微小粒子集団Ａ及びＢの取得粒子数がそれぞれ１００個及び１００個と設定されており且つ微小粒子集団Ａの分取数が１００個であり且つ微小粒子集団Ｂの分取数が９９個である場合を想定する。この場合において、前記一次分取判定において微小粒子が微小粒子集団Ａに属すると判定された場合に、判定部１０５は、当該微小粒子が属する微小粒子集団Ａの分取数は１００個であり、すなわち取得粒子数に達しているので、当該微小粒子を分取しないと判定する。一方で、前記一次分取判定において微小粒子が微小粒子集団Ｂに属すると判定された場合に、判定部１０５は、当該微小粒子が属する微小粒子集団Ｂの分取数は９９個であり、すなわち取得粒子数に達していないので、当該微小粒子を分取すると判定する。

判定部１０５がこのように二次分取判定を行うことによって、回収された微小粒子が前記粒子構成比率を有するものとなる。

【００６３】
前記微小粒子の分取数は、粒子分取流路１５９内の所定の位置を通過した微小粒子の数をカウントすることにより取得されうる。すなわち、粒子分取流路１５９内の所定の位置を微小粒子が通過した回数が、前記微小粒子の分取数として用いられてよい。当該カウントのため、例えば粒子分取流路１５９内の当該所定の位置に向けて光照射が行われうる。微小粒子が当該所定の位置を通過したときに、当該光照射によって当該微小粒子から光が生じる。当該光を検出することで、微小粒子の通過を検知することができる。当該光が検出された回数が、前記通過した回数として用いられてよい。このように微小粒子の通過を検出するために例えば、当該所定の位置に向けて光を照射する光照射部と、当該光照射により生じた光を検出する検出部が、微小粒子分取装置１００に備えられうる。当該光照射部及び当該検出部に、上記で光照射部１０１及び検出部１０２に関して説明した内容が当てはまる。前記カウントは、例えば制御部１０３により行われうる。
代替的には、前記微小粒子の分取数は、例えば、分取制御部１０７が分取動作を行った回数をカウントすることにより取得されうる。すなわち、分取制御部１０７が分取動作を行った回数が、前記微小粒子の分取数として用いられてよい。当該カウントは、制御部１０３により行われてよく、特には分取制御部１０７により行われうる。
代替的には、前記微小粒子の分取数は、例えば、判定部１０５が分取すると判定した回数をカウントすることによって取得されうる。すなわち、判定部１０５が分取すると判定した回数が、前記微小粒子の分取数として用いられてよい。当該カウントは、制御部１０３により行われてよく、特には判定部１０５により行われうる。
【００６４】
代替的には、前記微小粒子の分取数は、或る微小粒子集団に属すると判定された回数から、当該或る微小粒子集団に属すると判定されたが分取しないと判定された回数を差し引くことによって取得されてもよい。このように分取数を取得することによって、分取数を正確にカウントすることができる。
或る微小粒子集団に属すると判定された回数は、上記「（１－１）一次分取判定」において述べたとおり、判定部１０５が、当該或る微小粒子集団に属すると判定した回数であってよい。
また、当該或る微小粒子集団に属すると判定されたが分取しないと判定された回数は、例えば、上記「（１－１）一次分取判定」で述べたとおり、判定部１０５が分取しないと判定した回数であってよい。すなわち、判定部１０５が、（或る微小粒子の近傍に他の微小粒子が有ることに応じて、当該或る微小粒子を分取しないと判定した回数）と（所定の回数連続してアクチュエータが駆動されたことに応じて、その次に流れてきた微小粒子を分取しないと判定した回数）との合計であってよく、又は、これら２つの回数のいずれかであってもよい。
【００６５】
本技術の他の実施態様に従い、回収された微小粒子の構成比率が、前記指定された粒子構成比率を含む所定の数値範囲内にある限りにおいて、判定部１０５は、微小粒子を分取すると判定しうる。すなわち、回収された微小粒子の構成比率が前記指定された粒子構成比率を含む所定の数値範囲内にあるかが、二次分取基準として用いられうる。
より具体的には、判定部１０５は、前記一次分取判定において前記２以上の異なる微小粒子集団のいずれかに属すると判定された微小粒子を分取した場合の粒子構成比率が、前記指定された粒子構成比率を含む指定された数値範囲内である場合には、当該微小粒子を分取すると判定しうる。判定部１０５は、前記一次分取判定において前記２以上の異なる微小粒子集団のいずれかに属すると判定された微小粒子を分取した場合の粒子構成比率が、前記指定された粒子構成比率を含む指定された数値範囲内にない場合には、当該微小粒子を分取しないと判定しうる。
判定部１０５は、例えば指定された粒子構成比率±所定の閾値を、前記指定された数値範囲として採用しうる。より具体的には、例えばユーザが異なる２つの微小粒子集団Ａ及びＢの粒子構成比率を５０：５０と指定した場合において、各集団について指定された粒

子構成比率（５０）±所定の閾値（例えば０．０５）、すなわち４９．５～５０．５を前記指定された数値範囲として採用しうる。当該閾値は、本技術に従う微小粒子分取装置のユーザにより設定されてよい。

判定部１０５がこのように二次分取判定を行うことによって、より多くの微小粒子を前記指定された数値範囲内の構成比率で回収することができる。

【００６６】

本技術に従う微小粒子分取装置は、以上（１－１）及び（１－２）において説明したとおり、２以上の異なる微小粒子集団のいずれかに属するかを判定し、そして、前記２以上の異なる微小粒子集団のいずれかに属すると判定された微小粒子を分取するかを、指定された粒子構成比率に基づき判定する。分取すると判定された微小粒子は、オリフィス部１７０を通って、粒子分取流路１５９へと流れる。粒子分取流路末端１６１には、例えば粒子回収流路を介して、１つの容器が接続されうる。すなわち、分取すると判定された微小粒子は、粒子分取流路末端１６１を出て、当該粒子回収流路を通って、当該１つの容器へと流れる。以上のとおり、本技術に従う微小粒子分取装置において、２以上の異なる微小粒子集団が、１つの粒子分取流路１５９を通って当該１つの容器へと流れる。

ここで、微小粒子集団を「クラス」と言い、オリフィス部１７０から当該容器へと流れる流れを「ストリーム」と言うと、本技術の微小粒子分取装置によって、異なる２以上のクラスが同じストリームにアサインされるとも捉えることができる。そして、クラス数がストリーム数よりも多いという関係が成立することによって、２以上のクラスを所定の比率で含む混合物が得られる。

例えば４種類のクラスが指定される場合を想定する。この場合、本技術の微小粒子分取装置によって、４種類のクラスが１つのストリームへアサインされ、これにより４種類のクラスを同時に分取することができる。また、本技術の微小粒子分取装置によって、４種類のクラスが２つに分けられ（例えばクラスＡ～Ｄが、クラスＡ及びＢ並びにクラスＣ及びＤに分けられ）、２つに分けられたクラスが２つのストリームへそれぞれアサインされてもよい（例えばクラスＡ及びＢが、ストリーム１へアサインされ、クラスＣ及びＤがストリーム２へアサインされうる）。２つ以上のストリームへアサインする実施態様は、例えば、以下で述べるフローサイトメータにおいて採用されてよい。この場合、１つのストリームは、電荷が付与された液滴の進行方向を変更する部分から液滴が回収される容器までを含みうる。２つ以上のストリームへアサインする実施態様は、微小粒子分取用マイクロチップ１５０において採用されてもよく、この場合、例えば当該チップ内に２つ以上の粒子回収流路が設けられてよく、又は、分岐流路が粒子回収流路として用いられてもよい。

【００６７】

本技術に従う微小粒子分取装置は、微小粒子を含む液滴を生成し、そして当該液滴の移動方向を制御することによって微小粒子を分取する微小粒子分取装置であってもよい。このような微小粒子分取装置の例として、フローサイトメータを挙げることができる。フローサイトメータは、フローセル方式又はジェットインエアー方式のいずれのものであってもよい。例えば、通常のフローサイトメータに本技術に従う判定部を導入することによって、当該フローサイトメータを本技術に従う微小粒子分取装置として使用することができる。一般的なフローサイトメータには、流路を流れる微小粒子に対して光照射を行う光照射部、当該光照射により生じた光を検出する検出部、及び当該光の特徴に関する情報を生成する信号処理部が備えられている。そのため、例えば、当該光の特徴に関する情報を利用して、本技術に従う判定部による微小粒子の分取判定処理が行われうる。当該判定部による判定結果に基づき微小粒子を含む液滴の移動方向を制御することによって、複数種類の微小粒子を特定の粒子構成比率で含む微小粒子混合物（例えば細胞混合物）が得られる。

【００６８】

以下で、本技術に従う微小粒子分取装置による分取処理のより具体的な例を説明する。

【００６９】

（２）第１の実施形態の第１の例（微小粒子の分取動作の例）

【００７０】

本例では、本技術の微小粒子分取装置１００によって全血溶血サンプルからＴ細胞のサブセットである$CD4^+$Ｔ細胞及び$CD8^+$Ｔ細胞を１：１の細胞構成比率で分取するための分取処理を説明する。

なお、本例並びに以下の「（３）第１の実施形態の第２の例（微小粒子の分取動作の例）」及び「（４）第１の実施形態の第３の例（微小粒子の分取動作の例）」において、本技術のより良い理解のために、特定の２種類のＴ細胞を分取するという事例を採用しているが、これらの例における微小粒子分取装置１００の動作によって、当該Ｔ細胞以外の細胞、及び、細胞以外の微小粒子が分取されてもよい。また、本例における微小粒子分取装置１００の動作と同様の動作によって、３種類以上の微小粒子を所定の粒子構成比率で分取することも可能である。また、これらの例では１：１の粒子構成比率で分取するという事例を取り上げているが、本例における微小粒子分取装置１００の動作によって、他の粒子構成比率で微小粒子を分取することも可能である。

【００７１】

まず、ユーザが、全血を溶血したサンプルに対して微小粒子分取装置１００によるテスト測定を行い、ヒストグラムを得る。当該テスト測定の結果、図４に示されるとおりのヒストグラムが得られた場合を想定する。この場合において、ユーザは、図４（ａ）のヒストグラムのうち、リンパ球に対応する領域を含むようにゲートＡを設定する。次に、ユーザはゲートＡを展開し、これにより図４（ｂ）のヒストグラムが得られる。ユーザは、図４（ｂ）のヒストグラムのうち、$CD3^+$（Ｔ細胞であることを示す）であるリンパ球に対応する領域を含むようにゲートＢを設定する。次に、ユーザはゲートＢを展開し、これにより図４（ｃ）のヒストグラムが得られる。ユーザは、図４（ｃ）のヒストグラムのうち、$CD4^+$のＴ細胞及び$CD8^+$のＴ細胞のそれぞれに対応する領域を含むようにゲートＣ及びゲートＤをそれぞれ設定する。すなわち、ゲートＡ内にあり且つゲートＢ内にあり且つゲートＣ内にある細胞が、$CD4^+$のＴ細胞である。また、ゲートＡ内にあり且つゲートＢ内にあり且つゲートＤ内にある細胞が、$CD8^+$のＴ細胞である。

以上のとおり、テスト測定を行うことによって、目的の細胞（$CD4^+$Ｔ細胞及び$CD8^+$Ｔ細胞）を分取するために設定されるべきゲートが判明する。

【００７２】

なお、ゲートＢ内にある細胞のうち、$CD4^+$のＴ細胞（ゲートＣ内の細胞）の割合及び$CD8^+$のＴ細胞（ゲートＤ内の細胞）の割合は、それぞれ４６．６６％及び２０．３％である。そのため、「ゲートＡ且つゲートＢ且つゲートＣ」ｏｒ「ゲートＡ且つゲートＢ且つゲートＤ」というｏｒ論理によって細胞を分取しても、分取された細胞混合物中の$CD4^+$のＴ細胞及び$CD8^+$のＴ細胞の細胞構成比率は１：１にならない。

【００７３】

以上のテスト測定によって目的細胞を分取するために設定されるべきゲートが判明した後に、ユーザは、例えば図５に示されるとおり、一次分取基準としてのゲート論理及び二次分取基準を設定するための粒子構成比率を指定する。図５において、一次分取基準として、ゲートＮｏ．１について「ゲートＡ且つゲートＢ且つゲートＣ」というゲート論理が設定され、且つ、ゲートＮｏ．２について「ゲートＡ且つゲートＢ且つゲートＤ」というゲート論理が指定されている。さらに、図５において、ゲートＮｏ．１について５０％という粒子構成比率が指定されており、且つ、ゲートＮｏ．２について５０％という粒子構成比率が指定されている。すなわち、これら２種の細胞の粒子構成比率が１：１であると指定されている。

【００７４】

以上のとおりに一次分取基準としてのゲート論理が指定され且つ二次分取基準を設定するための粒子構成比率が指定された後に、本技術の微小粒子分取装置は、微小粒子分取処理を開始する。以下、本技術の微小粒子分取装置による微小粒子分取処理を、図１及び図６を参照して説明する。図１は、微小粒子分取装置１００の構成を示す図であり、上記で

説明したとおりである。図６は、本技術に従う微小粒子分取処理のフロー図である。図６のフロー図により示される微小粒子分取処理は、ゲートＮｏ．１のゲート論理を満たす細胞が所定の数だけ分取された後に、ゲートＮｏ．２のゲート論理を満たす細胞が所定の数だけ分取されるという処理である。以下で、当該微小粒子分取処理の詳細を説明する。

【００７５】

図６のステップＳ１０１において、ユーザが上記のゲート論理及び粒子構成比率を例えばインタフェースを介して微小粒子分取装置１００に入力する。

【００７６】

ステップＳ１０１において前記入力を行うユーザは、上記で述べた一次分取基準としてのゲート論理を指定し且つ二次分取基準を設定するための粒子構成比率を指定したユーザと同じであってよく又は異なっていてもよい。これらユーザが異なる場合の例として、細胞治療薬の開発及び開発された細胞治療薬の生産を行う場合が挙げられる。細胞治療薬の開発は、例えば研究室において行われ、ゲート論理及び粒子構成比率の設定が例えば専門家又はエンジニアにより行われうる。そして、開発された細胞治療薬は、例えば工場において行われ、微小粒子分取装置の操作者（前記設定を行った者以外の者）によって製造されうる。

【００７７】

前記ゲート論理及び粒子構成比率の設定に伴い、本技術に従う微小粒子分取方法を微小粒子分取装置に実行させるためのプログラムが用意されてもよい。当該プログラムが、例えば情報記憶媒体によって又は有線若しくは無線で、前記専門家又はエンジニアから前記操作者へと送信されうる。

【００７８】

ステップＳ１０２において、判定部１０５は、分取の単位個数を設定する。分取の単位個数は、例えば、前記テスト測定においてカウントされた各ゲート論理を満たす細胞の数に基づき、判定部１０５により設定されうる。又は、前記テスト測定においてカウントされた各ゲート論理を満たす細胞の数に基づき、ユーザが分取の単位個数を設定してもよい。

例えば、図６に示されるとおり、分取の単位個数は１００個と設定されうる。

【００７９】

ステップＳ１０３において、判定部１０５は、ユーザにより指定された前記粒子構成比率に基づき、ゲートＮｏ．１のゲート論理を満たす細胞の取得数及びゲートＮｏ．２のゲート論理を満たす細胞の取得数を設定する。これらの細胞の取得数は、例えば、ステップＳ１０２において設定された分取の単位個数と前記粒子構成比率とに基づき設定されうる。例えば、分取の単位個数を、前記粒子構成比率に応じて、各ゲートに割り振る。

例えば、ステップＳ１０２において分取の単位個数が１００個と設定された場合、当該単位個数（１００個）と前記粒子構成比率（１：１）とに基づき、ゲートＮｏ．１のゲート論理を満たす細胞の取得数として５０個が設定され、且つ、ゲートＮｏ．２のゲート論理を満たす細胞の取得数として５０個が設定される。

【００８０】

ステップＳ１０４において、微小粒子分取装置１００は、分取処理を開始する。

【００８１】

ステップＳ１０５において、微小粒子分取装置１００は、ゲートＮｏ．１のゲート論理を満たす細胞の分取を開始する。例えば、制御部１０３が、サンプル液及びシース液をそれぞれサンプル液流路１５２及びシース液流路１５４に導入するためのポンプ（図示せず）を駆動することによって、当該分取が開始される。当該駆動によって、サンプル液及びシース液がサンプル液流路１５２及びシース液流路１５４に導入され、そして、合流部１６２でこれらの液が合流して層流が形成される。当該層流は、主流路１５５を分取部１５７に向かって流れる。

【００８２】

ステップＳ１０６において、主流路１５５中を流れる細胞への光照射により生じた光の

検出が行われる。当該検出は検出領域１５６において行われる。光照射部１０１が当該光照射を行い、検出部１０２が、当該光照射により生じた光の検出を行う。

【００８３】

ステップＳ１０７において、判定部１０５が、ステップＳ１０６において検出された光が、ゲートＮｏ．１のゲート論理を満たすかを判定する。当該検出された光がゲートＮｏ．１のゲート論理を満たす場合、制御部１０３が、処理をステップＳ１０８に進める。当該検出された光がゲートＮｏ．１のゲート論理を満たさない場合、制御部１０３が、処理をステップＳ１０６に戻し、次に流れてきた細胞への光照射及び当該光照射により生じた光の検出を行う。ゲートＮｏ．１のゲート論理を満たさない光を生じさせた細胞は、分岐流路１５８へ流れる。

【００８４】

ステップＳ１０８において、判定部１０５が、ゲートＮｏ．１のゲート論理を満たすとしてすでに粒子分取流路１５９内に分取された細胞の数を、ステップＳ１０３において設定された細胞取得数と比較する。

判定部１０５は、当該比較の結果、前記分取された細胞の数が前記細胞取得数に達していない場合は、ステップＳ１０７においてゲートＮｏ．１のゲート論理を満たすと判定された細胞を分取すると判定する。当該細胞を分取すると判定されたことに応じて、制御部１０３は、処理をステップＳ１０９に進める。

判定部１０５は、当該比較の結果、前記分取された細胞の数が前記細胞取得数に達している場合には、ステップＳ１０７においてゲートＮｏ．１のゲート論理を満たすと判定された細胞を分取しないと判定する。当該細胞を分取しないと判定されたことに応じて、制御部１０３は、処理をステップＳ１１０に進める。

【００８５】

ステップＳ１０９において、制御部１０３は、ステップＳ１０７においてゲートＮｏ．１のゲート論理を満たすと判定された細胞を分取するための処理を行う。例えば、制御部１０３のうちの分取制御部１０７が、当該細胞が検出領域１５６を通過して所定の時間が経過した後に、粒子分取流路１５９上に設けられたピエゾアクチュエータ（図示せず）を駆動して、粒子分取流路１５９の内空を変形させて粒子分取流路１５９内に負圧を発生させる。これにより、当該細胞が粒子分取流路１５９内に回収される。

【００８６】

ステップＳ１１０において、制御部１０３は、現在のゲート番号に１を足した値を、最大ゲート番号と比較する。

前記値が、最大ゲート番号と同じ又は最大ゲート番号より小さい場合、制御部１０３は、処理をステップＳ１０５に戻し、微小粒子分取装置１００は、現在のゲート番号に１を足したゲート番号のゲート論理を満たす細胞の分取を開始する。

前記値が、最大ゲート番号よりも大きい場合、制御部１０３は、処理をステップＳ１１１に進める。

【００８７】

ステップＳ１１１において、制御部１０３は、分取処理終了条件が満たされているかを判定する。分取処理終了条件は、例えば、細胞取得数の合計が所定の数に達しているか、分取処理を行った時間が所定の値に達しているか、又はユーザから分取処理終了の指示が入力されたか（例えば分取処理終了ボタンがクリックされたか）などでありうる。

分取処理終了条件が、細胞取得数の合計が所定の数に達しているかである場合、予め当該所定の数が指定されていてよい。例えば、当該所定の数が５００である場合、ステップＳ１０２において指定された分取の単位個数は１００であるので、５回目のステップＳ１１１の処理において（ステップＳ１０５～ステップＳ１１０が５回繰り返された場合に）、制御部１０３は、細胞取得数の合計が所定の数に達していると判定する。

制御部１０３は、分取処理終了条件が満たされていると判定した場合に、処理をステップＳ１１２に進める。

制御部１０３は、分取処理終了条件が満たされていないと判定した場合は、処理をステ

ップＳ１０５に戻し、細胞の分取を開始する。例えば、最小のゲート番号のゲート論理を満たす細胞の分取を開始する。

【００８８】

分取処理終了条件は、上記で説明した条件以外であってもよい。分取処理終了条件は、例えば、検出領域１５６を泡が流れたことが検出されたかであってよい。例えば、サンプル液流路１５２又はシース液流路１５４には、サンプル液又はシース液を供給するための液体含有容器が、例えば流路（チューブなど）を介して、接続されている。当該液体含有容器には、サンプル液又はシース液に加えて、気体が含まれうる。当該液体含有容器が空に近づくと、当該気体が、泡として、サンプル液流路１５２又はシース液流路１５４を流れ、そして、主流路１５５へと流れうる。泡に対する光照射によって生じる光の検出時間の長さは、微小粒子に対する光照射によって生じる光の検出時間の長さと異なりうる（特にはより長い）。泡に対する光照射によって生じる光の特徴も、微小粒子に対する光照射によって生じる光の特徴と異なりうる。そのため、当該相違に基づき泡が流れたことを検出することができる。そこで、主流路１５５の検出領域１５６を当該泡が通過したことに応じて、分取処理が終了されうる。

具体的には、泡に対する光照射によって生じる光が、検出部１０２により検出され（アナログ電気信号へ光電変換され）、当該アナログ電気信号が信号処理部１０４によりデジタル電気信号へ変換されうる。そして、判定部１０５が、当該デジタル電気信号に基づき泡が流れたかを判定しうる。泡が検出領域１５６を流れたと判定されることに応じて、制御部１０３は、分取処理を終了しうる。

代替的には、分取処理終了条件は、上記で述べた粒子分取流路１５９内への前記所定の位置への光照射によって当該所定の位置を泡が通過したことが検出されたかであってもよい。この場合も、上記と同様に、当該光照射によって生じた光が、検出部及び信号処理部によってデジタル電気信号へと変換され、当該デジタル電気信号に基づき、判定部１０５が、泡が当該所定の位置を通過したかを判定しうる。泡が当該所定の位置を通過したと判定されることに応じて、制御部１０３は、分取処理を終了しうる。

【００８９】

分取処理終了条件のさらに他の例は、サンプル液又はシース液をサンプル液流路１５２又はシース液流路１５４に供給するための前記液体含有容器の重量が所定の値以下になったか又は当該重量の減少量が所定の値以上となったかであってもよい。当該液体含有容器の重量の計測のために、重量センサが微小粒子分取装置１００に接続されていてよい。当該重量センサにより計測される量の量データが、制御部１０３に逐次的に又は連続的に送信され、当該量データに応じて、制御部１０３が、分取処理を終了しうる。

代替的には、分取処理重量条件は、上記で述べた粒子分取流路末端１６１に接続された前記容器の重量が所定の値以上になったか又は当該重量の増加量が所定の値以上となったかであってもよい。当該容器の重量の計測のために、重量センサが微小粒子分取装置１００に接続されていてよい。当該重量センサにより計測される量の量データが、制御部１０３に逐次的に又は連続的に送信され、当該量データに応じて、制御部１０３が、分取処理を終了しうる。

【００９０】

ステップＳ１１２において、微小粒子分取装置１００は、分取処理を終了する。

【００９１】

以上のとおりの分取処理によって、ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞及びＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞が１：１の細胞構成比率で回収される。

【００９２】

（３）第１の実施形態の第２の例（微小粒子の分取動作の例）

【００９３】

本例は、本技術の微小粒子分取装置１００によって全血溶血サンプルからＴ細胞のサブセットであるＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞及びＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞を１：１の細胞構成比率で分取するための分取処理の他の例である。

【００９４】
まず、ユーザが、全血を溶血したサンプルに対して微小粒子分取装置１００によるテスト測定を行い、これにより、上記「（２）第１の実施形態の第１の例（微小粒子の分取動作の例）」で述べたとおり、目的の細胞（ＣＤ４＋Ｔ細胞及びＣＤ８＋Ｔ細胞）を分取するために設定されるべきゲートが判明する。すなわち、ゲートＡ内にあり且つゲートＢ内にあり且つゲートＣ内にある細胞が、ＣＤ４＋のＴ細胞である。また、ゲートＡ内にあり且つゲートＢ内にあり且つゲートＤ内にある細胞が、ＣＤ８＋のＴ細胞である。
【００９５】
以上のテスト測定によって目的細胞を分取するために設定されるべきゲートが判明した後に、ユーザは、例えば図５に示されるとおり、一次分取基準としてのゲート論理及び二次分取基準を設定するための粒子構成比率を指定する。当該ゲート論理及び粒子構成比率は、上記「（２）第１の実施形態の第１の例（微小粒子の分取動作の例）」において述べたとおりである。
【００９６】
以上のとおりに一次分取基準としてのゲート論理が指定され且つ二次分取基準を設定するための粒子構成比率が指定された後に、本技術の微小粒子分取装置は、微小粒子分取処理を開始する。以下、本技術の微小粒子分取装置による微小粒子分取処理を、図１及び図７を参照して説明する。図１は、微小粒子分取装置１００の構成を示す図であり、上記で説明したとおりである。図７は、本技術に従う微小粒子分取処理のフロー図である。図７のフロー図により示される微小粒子分取処理は、ゲートＮｏ．１のゲート論理を満たす細胞及びゲートＮｏ．２のゲート論理を満たす細胞を、回収されたこれらの細胞の数が各細胞に対してあらかじめ設定された取得数に達するまで分取処理を継続するという処理である。以下で、当該微小粒子分取処理の詳細を説明する。
【００９７】
図７のステップＳ２０１～Ｓ２０４は、図７のステップＳ１０１～１０４と同じである。そのため、図７のステップＳ２０１～Ｓ２０４についての説明は省略する。
【００９８】
ステップＳ２０５において、微小粒子分取装置１００は、ゲートＮｏ．１のゲート論理又はゲートＮｏ．２のゲート論理のいずれかを満たす細胞の分取を開始する。例えば、制御部１０３が、サンプル液及びシース液をそれぞれサンプル液流路１５２及びシース液流路１５４に導入するためのポンプ（図示せず）を駆動することによって、当該分取が開始される。当該駆動によって、サンプル液及びシース液がサンプル液流路１５２及びシース液流路１５４に導入され、そして、合流部１６２でこれらの液が合流して層流が形成される。当該層流は、主流路１５５を分取部１５７に向かって流れる。
【００９９】
ステップＳ２０６において、主流路１５５中を流れる細胞への光照射により生じた光の検出が行われる。当該検出は検出領域１５６において行われる。光照射部１０１が当該光照射を行い、検出部１０２が、当該光照射により生じた光の検出を行う。
【０１００】
ステップＳ２０７において、判定部１０５が、ステップＳ２０６において検出された光が、ゲートＮｏ．１のゲート論理又はゲートＮｏ．２のゲート論理のいずれかを満たすかを判定する。当該検出された光がこれらのゲート論理のいずれかを満たす場合、制御部１０３が、処理をステップＳ２０８に進める。当該検出された光がこれらのゲート論理のいずれも満たさない場合、制御部１０３が、処理をステップＳ２０６に戻し、次に流れてきた細胞への光照射及び当該光照射により生じた光の検出を行う。これらのゲート論理のいずれも満たさない光を生じさせた細胞は、分岐流路１５８へ流れる。
【０１０１】
ステップＳ２０８において、判定部１０５が、ゲートＮｏ．１のゲート論理又はゲートＮｏ．２のゲート論理のいずれかを満たす光を生じさせた細胞を分取すべきかを判定する。当該判定は、以下のとおりに行われる。

前記検出された光がゲートＮｏ．１のゲート論理を満たす場合、ゲートＮｏ．１のゲート論理を満たすとしてすでに粒子分取流路１５９内に分取された細胞の数を、ステップＳ２０３において設定された細胞取得数と比較する。判定部１０５は、当該比較の結果、前記分取された細胞の数が前記細胞取得数に達していない場合は、ステップＳ２０７においてゲートＮｏ．１を満たすと判定された細胞を分取すると判定する。当該細胞を分取すると判定されたことに応じて、制御部１０３は、処理をステップＳ２０９に進める。判定部１０５は、当該比較の結果、前記分取された細胞の数が前記細胞取得数に達している場合には、ステップＳ２０７においてゲートＮｏ．１を満たすと判定された細胞を分取しないと判定する。当該細胞を分取しないと判定されたことに応じて、制御部１０３は、処理をステップＳ２１０に進める。

前記検出された光がゲートＮｏ．２のゲート論理を満たす場合、ゲートＮｏ．２のゲート論理を満たすとしてすでに粒子分取流路１５９内に分取された細胞の数を、ステップＳ２０３において設定された細胞取得数と比較する。判定部１０５は、当該比較の結果、前記分取された細胞の数が前記細胞取得数に達していない場合は、ステップＳ２０７においてゲートＮｏ．２を満たすと判定された細胞を分取すると判定する。当該細胞を分取すると判定されたことに応じて、制御部１０３は、処理をステップＳ２０９に進める。判定部１０５は、当該比較の結果、前記分取された細胞の数が前記細胞取得数に達している場合には、ステップＳ２０７においてゲートＮｏ．２を満たすと判定された細胞を分取しないと判定する。当該細胞を分取しないと判定されたことに応じて、制御部１０３は、処理をステップＳ２１０に進める。

【０１０２】

ステップＳ２０９において、制御部１０３は、ステップＳ２０７においてゲートＮｏ．１のゲート論理又はゲートＮｏ．１のゲート論理のいずれかを満たすと判定された細胞を分取するための処理を行う。例えば、制御部１０３のうちの分取制御部１０７が、当該細胞が検出領域１５６を通過して所定の時間が経過した後に、粒子分取流路１５９上に設けられたピエゾアクチュエータ（図示せず）を駆動して、粒子分取流路１５９の内空を変形させて粒子分取流路１５９内に負圧を発生させる。これにより、当該細胞が粒子分取流路１５９内に回収される。

制御部１０３は、ステップＳ２０９の処理の後に、処理をステップＳ２０６に戻してよい。代替的には、制御部１０３は、ステップＳ２０９の処理が完了する前に、ステップＳ２０６の処理を行ってもよい。これにより、層流中に並ぶ細胞の間隔が狭い場合であっても、連続する細胞に対して分取処理を行うことができる。

【０１０３】

ステップＳ２１０において、制御部１０３は、全てのゲート番号について、すでに粒子分取流路１５９内に分取された細胞の数がステップＳ２０３において設定された細胞取得数に達しているかを判定する。全てのゲート番号について、すでに粒子分取流路１５９内に分取された細胞の数がステップＳ２０３において設定された細胞取得数に達している場合は、制御部１０３は、処理をステップＳ２１１に進める。ゲート番号の少なくとも一つについて、すでに粒子分取流路１５９内に分取された細胞の数がステップＳ２０３において設定された細胞取得数に達していない場合は、制御部は処理をステップＳ２０６に戻し、細胞の分取処理を継続する。

【０１０４】

ステップＳ２１１において、制御部１０３は、分取処理終了条件が満たされているかを判定する。分取処理終了条件は、例えば、細胞取得数の合計が所定の数に達しているか、分取処理を行った時間が所定の値に達しているか、又はユーザから分取処理終了の指示が入力されたか（例えば分取処理終了ボタンがクリックされたか）などでありうる。

制御部１０３は、分取処理終了条件が満たされていると判定した場合に、処理をステップＳ２１２に進める。

制御部１０３は、分取処理終了条件が満たされていないと判定した場合は、処理をステップＳ２０５に戻し、細胞の分取を開始する。

【０１０５】
ステップＳ２１２において、微小粒子分取装置１００は、分取処理を終了する。
【０１０６】
以上のとおりの分取処理によって、ＣＤ４＋Ｔ細胞及びＣＤ８＋Ｔ細胞が１：１の細胞構成比率で回収される。
【０１０７】
また、以上の分取処理を行うことによって、単位個数の分取が可能となる。以上の説明では、単位個数は１００個と設定されているが、単位個数はこれに限られず、分取されるべき細胞の数に応じて設定されてよい。単位個数は、例えば１０個～１０００００００個、特には５０個～１０００００個、より特には１００個～１００００個でありうる。そして、単位個数の分取を繰り返すことによって、効率的に所定の粒子構成比率で異なる２以上の微小粒子集団を含む微小粒子混合物を用意することができる。
【０１０８】
本技術の一つの好ましい実施態様において、上記ステップＳ２０５～Ｓ２１２が繰り返される。すなわち、単位個数の分取が繰り返される。例えば、単位個数が１００００個であり、４つのゲート論理（ゲートＡ、Ｂ、Ｃ、及びＤ）が設定され、且つ、粒子構成比率が、Ａ：Ｂ：Ｃ：Ｄ＝１：２：３：４である場合を想定する。この場合に、単位個数の分取処理を行うことによって、ゲート論理Ａ、Ｂ、Ｃ、及びＤを満たす細胞をそれぞれ１０００個、２０００個、３０００個、及び４０００個含む細胞混合物が得られる。そして、単位個数の分取処理を１０回繰り返すことによって得られる細胞混合物は、細胞を１０００００個含み、且つ、当該１０００００個の細胞の粒子構成比率は、Ａ：Ｂ：Ｃ：Ｄ＝１：２：３：４となる。このようにして分取処理を行うことによって、所定の粒子構成比率の微小粒子混合物を効率的に取得することができる。
【０１０９】
なお、単位個数の分取処理を繰り返すことは、本例に限らず、上記「（２）第１の実施形態の第１の例（微小粒子の分取動作の例）」において、又は、下記「（４）第１の実施形態の第３の例（微小粒子の分取動作の例）」において行われてもよい。
【０１１０】
（４）第１の実施形態の第３の例（微小粒子の分取動作の例）
【０１１１】
本例は、本技術の微小粒子分取装置１００によって、全血溶血サンプルからＴ細胞のサブセットであるＣＤ４＋Ｔ細胞及びＣＤ８＋Ｔ細胞を、これらの細胞の構成比率が、ユーザにより指定された１：１という比率を含む所定の数値範囲内となるように分取する例である。
【０１１２】
まず、ユーザが、全血を溶結したサンプルに対して微小粒子分取装置１００によるテスト測定を行い、これにより、上記「（２）第１の実施形態の第１の例（微小粒子の分取動作の例）」で述べたとおり、目的の細胞（ＣＤ４＋Ｔ細胞及びＣＤ８＋Ｔ細胞）を分取するために設定されるべきゲートが判明する。すなわち、ゲートＡ内にあり且つゲートＢ内にあり且つゲートＣ内にある細胞が、ＣＤ４＋のＴ細胞である。また、ゲートＡ内にあり且つゲートＢ内にあり且つゲートＤ内にある細胞が、ＣＤ８＋のＴ細胞である。
【０１１３】
以上のテスト測定によって目的細胞を分取するために設定されるべきゲートが判明した後に、ユーザは、例えば図５に示されるとおり、一次分取基準としてのゲート論理及び二次分取基準を設定するための粒子構成比率を指定する。当該ゲート論理及び粒子構成比率は、上記「（２）第１の実施形態の第１の例（微小粒子の分取動作の例）」において述べたとおりである。
【０１１４】
以上のとおりに一次分取基準としてのゲート論理が指定され且つ二次分取基準を設定するための粒子構成比率が指定された後に、本技術の微小粒子分取装置は、微小粒子分取処

理を開始する。以下、本技術の微小粒子分取装置による微小粒子分取処理を、図１及び図８を参照して説明する。図１は、微小粒子分取装置１００の構成を示す図であり、上記で説明したとおりである。図８は、本技術に従う微小粒子分取処理のフロー図である。図８のフロー図により示される微小粒子分取処理は、最初に例えば上記「（２）第１の実施形態の第１の例（微小粒子の分取動作の例）」又は「（３）第１の実施形態の第２の例（微小粒子の分取動作の例）」において述べた処理などの分取処理を行って所定の数の細胞を取得し、そして次に、各細胞の構成比率がユーザにより指定された比率を含む所定の数値範囲内となる限りにおいて、粒子を分取するという処理である。以下で、当該微小粒子分取処理の詳細を説明する。

【０１１５】

図８のステップＳ３０１において、ユーザが上記のゲート論理及び粒子構成比率を例えばインタフェースを介して微小粒子分取装置１００に入力する。

【０１１６】

ステップＳ３０２において、微小粒子分取装置１００は、分取処理を開始する。

【０１１７】

ステップＳ３０３において、微小粒子分取装置１００は、ゲートＮｏ．１のゲート論理を満たす細胞とゲートＮｏ．２のゲート論理を満たす細胞とを、これらの細胞の構成比率がユーザにより指定された粒子構成比率となるように取得する。当該取得のために、例えば、上記「（２）第１の実施形態の第１の例（微小粒子の分取動作の例）」又は「（３）第１の実施形態の第２の例（微小粒子の分取動作の例）」において述べた分取処理が行われる。

例えば、図８に示されるとおり、分取の単位個数が１００個と設定される。そして、当該１００個のうち、ゲートＮｏ．１のゲート論理を満たす細胞の取得数として５０個が設定され、且つ、ゲートＮｏ．２のゲート論理を満たす細胞の取得数として５０個が設定される。これらの取得数を達成するために、例えばステップＳ１０４～Ｓ１１０の処理又はステップＳ２０４～Ｓ２１０の処理が行われうる。

上記分取処理によって、ゲートＮｏ．１のゲート論理を満たす細胞とゲートＮｏ．２のゲート論理を満たす細胞がそれぞれ５０個ずつ回収される。

【０１１８】

ステップＳ３０４以降において、微小粒子分取装置１００は、微小粒子分取処理を継続する。ステップＳ３０４以降において、各細胞の構成比率がユーザにより指定された比率を含む所定の数値範囲内となる限りにおいて粒子を分取するという処理が行われる。

【０１１９】

ステップＳ３０４において、主流路１５５中を流れる細胞への光照射により生じた光の検出が行われる。当該検出は検出領域１５６において行われる。光照射部１０１が当該光照射を行い、検出部１０２が、当該光照射により生じた光の検出を行う。

【０１２０】

ステップＳ３０５において、判定部１０５が、ステップＳ３０４において検出された光が、ゲートＮｏ．１のゲート論理又はゲートＮｏ．２のゲート論理のいずれかを満たすかを判定する。当該検出された光がこれらのゲート論理のいずれかを満たす場合、制御部１０３が、処理をステップＳ３０６に進める。当該検出された光がこれらのゲート論理のいずれも満たさない場合、制御部１０３が、処理をステップＳ３０４に戻し、次に流れてきた細胞への光照射及び当該光照射により生じた光の検出を行う。これらのゲート論理のいずれも満たさない光を生じさせた細胞は、分岐流路１５８へ流れる。

【０１２１】

ステップＳ３０６において、判定部１０５が、ステップＳ３０５においてゲートＮｏ．１のゲート論理又はゲートＮｏ．２のゲート論理のいずれか（すなわち一次分取基準のいずれか）を満たすと判定された光を生じさせる細胞を分取した場合の粒子構成比率が、ユーザにより指定された比率を含む所定の数値範囲内にあるかを判定する。

例えば、当該所定の数値範囲として、（ユーザにより指定された比率閾値）±（閾値）

が採用されうる。本例において、各細胞の粒子構成比率はそれぞれ５０％である。そのため、本例において、閾値として１％された場合、５０±０．０５％（すなわち４９．５％～５０．５％）が、当該所定の数値範囲である。

前記判定の結果、一次分取基準のいずれかを満たすと判定された光を生じさせる細胞を分取した場合の粒子構成比率が、上記所定の数値範囲内にある場合、制御部１０３は、処理をステップＳ３０７に進める。

前記判定の結果、一次分取基準のいずれかを満たすと判定された光を生じさせる細胞を分取した場合の粒子構成比率が、上記所定の数値範囲内にない場合、制御部１０３は、処理をステップＳ３０８に進める。

【０１２２】

ステップＳ３０７において、制御部１０３は、ステップＳ３０５においてゲートＮｏ．１のゲート論理又はゲートＮｏ．１のゲート論理のいずれかを満たす光を生じさせた細胞を分取するための処理を行う。例えば、制御部１０３のうちの分取制御部１０７が、当該細胞が検出領域１５６を通過して所定の時間が経過した後に、粒子分取流路１５９上に設けられたピエゾアクチュエータ（図示せず）を駆動して、粒子分取流路１５９の内空を変形させて粒子分取流路１５９内に負圧を発生させる。これにより、当該細胞が粒子分取流路１５９内に回収される。

制御部１０３は、ステップＳ３０７の処理の後に、処理をステップＳ３０４に戻してよい。又は、制御部１０３は、ステップＳ３０７の処理が完了する前に、ステップＳ３０４の処理を行ってもよい。これにより、層流中に並ぶ細胞の間隔が狭い場合であっても、連続する細胞に対して分取処理を行うことができる。

【０１２３】

ステップＳ３０８において、制御部１０３は、分取処理終了条件が満たされているかを判定する。分取処理終了条件は、例えば、細胞取得数の合計が所定の数に達しているか、分取処理を行った時間が所定の値に達しているか、又はユーザから分取処理終了の指示が入力されたか（例えば分取処理終了ボタンがクリックされたか）などでありうる。

制御部１０３は、分取処理終了条件が満たされていると判定した場合に、処理をステップＳ３０９に進める。

制御部１０３は、分取処理終了条件が満たされていないと判定した場合は、処理をステップＳ３０４に戻し、細胞の分取を継続する。

【０１２４】

ステップＳ３０９において、微小粒子分取装置１００は、分取処理を終了する。

【０１２５】

以上のとおりの分取処理において、ＣＤ４$^{+}$Ｔ細胞及びＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞がそれぞれ５０個ずつ回収された後に、さらに、細胞構成比率が前記所定の数値範囲内にある限りにおいて細胞分取処理が継続される。そのため、より多くの細胞を前記所定の数値範囲内の構成比率で分取することができる。

【０１２６】

（５）第１の実施形態の第４の例（連結された微小粒子分取用マイクロチップを用いた粒子分取処理の例）

【０１２７】

本技術を、微小粒子分取用マイクロチップが連結された微小粒子分取用流路ユニットによる微小粒子分取処理に適用することで、種々の目的を達成することができる。以下では、当該微小粒子分取用流路ユニットを含む微小粒子分取装置による分取処理を説明する。

【０１２８】

（５－１）微小粒子分取装置の構成例

【０１２９】

当該微小粒子分取用流路ユニットを含む本技術の微小粒子分取装置を、図９を参照しながら以下で説明する。

【０１３０】

図９は、本技術の微小粒子分取装置９００の構成例を示す。図９に示されるとおり、本技術の微小粒子分取装置９００は、光照射部１０１ａ、検出部１０２ａ、及び微小粒子分取用マイクロチップ１５０ａ、並びに、光照射部１０１ｂ、検出部１０２ｂ、及び微小粒子分取用マイクロチップ１５０ｂを含む。微小粒子分取装置９００はさらに、制御部１０３を含む。制御部１０３は、図１に示されたものと同じであってよく、信号処理部１０４、判定部１０５、及び分取制御部１０７を含む。

【０１３１】

光照射部１０１ａが、微小粒子分取用マイクロチップ１５０ａ中の流路を流れる微小粒子に光を照射する。当該光照射により生じた光を、検出部１０２ａが検出する。検出部１０２ａにより検出された光の特徴に応じて、制御部１０３が、微小粒子分取用マイクロチップ１５０ａ中の流れを制御することによって、回収されるべき微小粒子のみが分取される。

光照射部１０１ｂ、検出部１０２ｂ、及び微小粒子分取用マイクロチップ１５０ｂについても、光照射部１０１ａ、検出部１０２ａ、及び微小粒子分取用マイクロチップ１５０ａと同様に、微小粒子分取処理を行う。

【０１３２】

光照射部１０１ａ及び１０１ｂは、上記「（１）第１の実施形態の説明」において述べた光照射部１０１と同じである。検出部１０２ａ及び１０２ｂは、上記「（１）第１の実施形態の説明」において述べた検出部１０２と同じである。微小粒子分取用マイクロチップ１５０ａ及び１５０ｂは、上記「（１）第１の実施形態の説明」において述べた微小粒子分取用マイクロチップ１５０と同じである。制御部１０３及びそれに含まれる構成要素も、上記「（１）第１の実施形態の説明」において述べたものと同じである。そのため、これらの構成要素については、上記「（１）第１の実施形態の説明」において述べた内容が当てはまるので、これらの構成要素についての説明は省略する。

なお、本例では光照射部１０１ａ及び１０１ｂは同じであるが、異なるものであってもよい。同様に、検出部１０２ａ及び１０２ｂは、同じものであってよく、又は、異なるものであってもよい。微小粒子分取用マイクロチップ１５０ａ及び１５０ｂも、同じものであってよく、又は、異なるものであってもよい。

【０１３３】

微小粒子分取用マイクロチップ１５０ａの粒子分取流路末端１６１ａと、微小粒子分取用マイクロチップ１５０ｂのサンプル液インレット１５１ｂとが、流路接続用部材１００１により接続されている。そして、微小粒子分取用マイクロチップ１５０ａの分取部１５７ａと微小粒子分取用マイクロチップ１５０ｂの分取部１５７ｂとの間に、流体収容容器９０２が設けられている。流体収容容器９０２は、当該容器の前後の流量の違いに応じて当該容器内の流体収容量が変化するように構成されている。流体収容容器９０２の下流且つ微小粒子分取用マイクロチップ１５０ｂの分取部１５７ｂの上流に、ポンプ９０３が設けられている。

【０１３４】

流路接続用部材９０１は、例えばチューブなどであってよい。流路接続用部材９０１の材料は、本技術の属する技術分野において用いられるものから当業者により適宜選択されてよい。流路接続用部材９０１は、例えばポリ塩化ビニル（ＰＶＣ）チューブ、シリコーンチューブ、ポリエーテルエーテルケトン（ＰＥＥＫ）チューブ、ポリテトラフルオロエチレン（ＰＴＦＥ）チューブ、若しくは熱可塑性エラストマーチューブであってよく、又は、複数種のチューブが連結されていてもよい。

【０１３５】

流体収容容器９０２は、前記二つの分取部１５７ａ及び１５７ｂを接続する流路上に設けられている。より具体的には、当該容器９０２は、前記二つの分取部１５７ａ及び１５７ｂを接続する流路から流体が流入可能なように、前記二つの分取部１５７ａ及び１５７ｂを接続する流路上に設けられている。当該容器が設けられていることによって、上流の微小粒子分取用マイクロチップ１５０ａの分取部１５７ａから当該容器９０２へと流れる

流体の流量と当該容器９０２から下流の微小粒子分取用マイクロチップ１５０ｂの分取部１５７ａへと流れる流体の流量とを互いに独立に制御することができる。すなわち、当該容器９０２の上流にあり且つ微小粒子分取用マイクロチップ１５０ａの分取部１５７ａの下流にある流路内の流量と、当該容器９０２の下流にあり且つ微小粒子分取用マイクロチップ１５０ｂの分取部１５７ｂの上流にある流路内の流量とを、互いに独立に制御することができる。

例えば、流体収容容器９０２は、流体収容容器９０２の上流の流路内の流量変動による、流体収容容器９０２の下流の流路内の流量への影響を抑制し、又は、流体収容容器９０２の下流の流路内の流量変動による、流体収容容器９０２の上流の流路内の流量への影響を抑制しうる。当該流量変動は、例えばポンプの駆動に起因する脈流又は微小粒子分取処理に起因する脈流でありうる。

【０１３６】

流体収容容器９０２は、流体収容容器９０２の上流の流量及び下流の流量が一致しない場合において、これら二つの流量の違いに応じてその流体収容量を変化させる。当該流体収容量の変化によって、これらの二つの流量が一致しない条件下においても、２つの微小粒子分取用マイクロチップ１５０ａ及び１５０ｂのそれぞれにおける微小粒子分取を、互いに独立した流量条件下で行うことができる。

【０１３７】

流体収容容器９０２は、当該容器内に液体空気界面が形成されるように構成されていてよい。当該液体空気界面が形成されている流体収容容器は、上流の分取部１５７ａ及び下流の分取部１５７ｂのそれぞれにおける微小粒子分取動作に起因する流量変動が与える影響を抑制するために適している。例えば、前記液体空気界面が形成されている流体収容容器によって、脈流を分散し又は吸収することができる。流体収容容器９０２は、脈流を分散又は吸収するための構成要素として機能しうる。

流体収容容器９０２は、例えば流体収容量の変化（増加）に伴い膨らむように構成されていてよい。流体収容容器９０２は、流体収容容器９０２の構造によって膨らむように構成されていてよく、又は、流体収容容器９０２の材料の特性（特には弾性特性）によって膨らむように構成されていてもよい。

本技術の一つの実施態様に従い、流体収容容器９０２自体は、弾性特性を有さない材料から形成されていてよい。この実施態様において、流体収容容器９０２は、当該容器の構造によって膨らむことができるように構成されていてよい。この実施態様において、流体収容容器９０２は、例えば、流体を収容していない場合はシート状であり、流体を収容するにつれて（例えばビニール袋や輸液バッグなどのように）流体収容容器９０２の内部体積が増加するように構成されていてよい。

本技術の他の実施態様に従い、流体収容容器９０２は、弾性特性を有する材料（例えばゴム材料など）から形成されていてもよい。この実施態様において、前記流体収容容器自体が伸びることによって（例えば風船などのように膨らむことによって）、その内部により多くの流体が収容されうる。

流体収容容器９０２は、その内部に予め気体（例えば空気又は、窒素ガス及びアルゴンガスなどの不活性ガス）が封入されていてもよい。流体が前記流体収容容器内に収容されるにつれて、当該気体が圧縮されうる。

流体収容容器９０２は、その内部にフィルターが設けられていてもよい。当該フィルターは、例えば外気に由来するコンタミネーションを防ぐためのものでありうる。当該フィルターは、例えば前記流体収容容器内部の気体の圧力（例えば空気圧など）を外気と連通可能なものであってよい。当該フィルターは、液体を透過させない材料から形成されていてよい。

例えば、流体収容容器９０２の上流の流量が流体収容容器９０２の下流の流量よりも多い場合、これら二つの流量の差に対応する量の液体が、流体収容容器９０２内に流入し、当該流入に伴い流体収容容器９０２は膨らむ。これにより、微小粒子分取用マイクロチップ１５０ｂのサンプル液インレット１５１ｂへ導入されるサンプル液の流量は、流体収容

容器９０２の上流の流量による影響を受けず、ポンプ９０３によって制御されたとおりの流量となる。

また、例えば、流体収容容器９０２の上流の流量が流体収容容器９０２の下流の流量よりも少ない場合、これら二つの流量の差に対応する量の液体が、流体収容容器９０２内から流出する。この場合、例えば予め流体収容容器９０２内に所定量の液体が含まれていてよい。当該液体が、上記二つの流量の差に応じて、流体収容容器９０２から下流へと流出する。これにより、流体収容容器９０２の上流の流量は、流体収容容器９０２の下流の流量による影響を受けない。

また、流体収容容器９０２は、その内部に流入した流体、特には液体が当該容器から漏洩しないように構成されていてよい。

流体収容容器９０２の材料は、このような流体収容量の変化及び流体の保持を可能とするものでありうる。当該材料は、当業者により適宜選択されてよい。前記容器９０２は、例えばプラスチックバッグでありうる。当該プラスチックバッグは、例えばポリエチレン製、ポリプロピレン製、ポリ塩化ビニル製、又はエチレン酢酸ビニル共重合体製のバッグでありうる。

【０１３８】

ポンプ９０３は、例えばペリスタルティックポンプ（チューブポンプ）、ローラーポンプ、シリンジポンプ、又は遠心ポンプでありうるが、これらに限定されない。前記ポンプは、流量のより精密な制御のために、好ましくはペリスタルティックポンプ又はローラーポンプでありうる。

流体収容容器９０２によって、ポンプ９０３の駆動に伴い生じる脈流を、吸収することができる。そのため、流体収容容器９０２の上流の微小粒子分取用マイクロチップ１５０ａ内の流量に対する当該脈流の影響を解消又は低減することができる。

【０１３９】

（５－２）分取処理の例

【０１４０】

本技術の一つの実施態様に従い、上流の微小粒子分取用マイクロチップ１５０ａにおいて、一般的なフローサイトメータに搭載されているｏｒ論理によって微小粒子の分取を行い、次に、下流の微小粒子分取用マイクロチップ１５０ｂにおいて、本技術に従う微小粒子分取処理が行われる。

当該実施態様において、上流の微小粒子分取用マイクロチップ１５０ａによる微小粒子分取によって、複数種類の目的微小粒子の純度を高める。ただし、ｏｒ論理による分取であるので、複数の目的微小粒子の構成比率は、微小粒子分取前後で変更されない。

下流の微小粒子分取用マイクロチップ１５０ｂによる微小粒子分取では、本技術に従う微小粒子分取処理が行われるので、複数の目的微小粒子を、ユーザが指定した粒子構成比率で回収することができる。

【０１４１】

（５－３）分取処理の他の例

【０１４２】

本技術の他の実施態様に従い、上流の微小粒子分取用マイクロチップ１５０ａ及び下流の微小粒子分取用マイクロチップ１５０ｂの両方において、本技術に従う微小粒子分取処理が行われる。

当該実施態様において、上流の微小粒子分取用マイクロチップ１５０ａ及び下流の微小粒子分取用マイクロチップ１５０ｂの両方において本技術に従う微小粒子分取処理が行われるので、複数の目的微小粒子を、ユーザが指定した粒子構成比率で回収することができる。さらには、下流の微小粒子分取用マイクロチップ１５０ｂに供給される微小粒子の数が、上記「（５－２）分取処理の例」における場合よりも少なくなるので、目的微小粒子の純度がより高まる。

【０１４３】

２．第２の実施形態（細胞治療薬製造装置）

【０１４４】
本技術に従う細胞治療薬製造装置は、流路中を流れる細胞への光照射により生じた光に基づき、当該細胞を分取するかを判定する判定部と、前記判定部により分取すると判定された細胞を分取する細胞分取部とを備えている。
前記判定部が、前記細胞が、２以上の異なる細胞集団のいずれかに属するかを、前記光の特徴に基づき判定する一次分取判定を行い、そして、前記一次分取判定において前記細胞集団のいずれかに属すると判定された細胞を分取するかを、前記２以上の異なる細胞集団について指定された細胞構成比率に基づき判定する二次分取判定を行い、前記細胞分取部により分取された細胞が１つの容器に回収される。
前記判定部は、上記「１．第１の実施形態（微小粒子分取装置）」において説明されたとおりのものであり、その説明が本実施形態においてもあてはまる。本技術に従う細胞治療薬製造装置は、前記判定部を備えているので、複数種類の細胞集団を指定された構成比率で分取することができる。
【０１４５】
本技術に従う細胞治療薬製造装置はさらに、前記判定部により分取すると判定された細胞を分取する細胞分取部を備えており、前記細胞分取部により分取された細胞が１つの容器に回収される。
前記細胞分取部は、上記「１．第１の実施形態（微小粒子分取装置）」において説明された分取部と同じでありうる。例えば、前記細胞分取部は、前記判定部により分取されるべきと判定された細胞を分取する細胞分取流路と、分取されるべきと判定されなかった細胞を流す分岐流路とを含みうる。
前記細胞分取部により分取された細胞は１つの容器に回収される。そのため、回収された複数種類の細胞は、指定された構成比率で当該容器中に存在する。
【０１４６】
以上のとおり、当該容器には、複数種類の細胞集団が、指定された構成比率で回収される。そのため、本技術に従う細胞治療薬製造装置によって、或る疾病を処置するために適した構成比率で複数種類の細胞集団を含む細胞治療薬を簡便に製造することができる。本技術に従う細胞治療薬製造装置によって分取される細胞の種類及びその構成比率は、対象疾病に応じて当業者により適宜選択されてよい。
【０１４７】
本技術において、細胞治療とは、体外で加工又は改変された自己由来、同種由来、又は異種由来の細胞を対象（例えば哺乳類、特には霊長類、より特にはヒト）に投与することによって対象の疾病又は損傷を予防又は処置（治療及び緩和を包含する）することを意味する。本技術において細胞治療薬とは、細胞治療において用いられる医薬でありうる。細胞治療薬は、上記のとおり体外で加工又は改変された自己由来、同種由来、又は異種由来の細胞を含みうる。例えば、細胞治療薬に含まれる細胞として、例えば幹細胞（例えば間葉系幹細胞、脂肪幹細胞、ＥＳ細胞、及びｉＰＳ細胞など）、免疫系細胞（例えばリンパ球など）、及び軟骨細胞、並びに、これらの細胞のいずれかに由来する細胞を挙げることができる。
【０１４８】
本技術の細胞治療薬製造装置の構成例を図１０に示す。図１０に示されるとおり、本技術の細胞治療薬製造装置１０００は、光照射部１０１、検出部１０２、制御部１０３、及び微小粒子分取用マイクロチップ１５０を含む。光照射部１０１、検出部１０２、制御部１０３、及び微小粒子分取用マイクロチップ１５０はいずれも、上記「１．第１の実施形態（微小粒子分取装置）」において説明したとおりであり、当該説明が、本構成例においてもあてはまる。制御部１０３に含まれる判定部によって、本技術に従う微小粒子分取処理を行うことができる。これにより、複数種類の細胞を指定された構成比率で分取することができる。
【０１４９】
微小粒子分取用マイクロチップ１５０内の粒子分取流路末端１６１がチューブ１８０の

一方の端と接続されており、チューブ１８０の多端が容器１８１に接続されている。これにより、粒子分取流路１５９に分取された複数種類の細胞は、チューブ１８０を通って容器１８１内に回収される。当該複数種類の細胞は、上記のとおり指摘された構成比率で分取される。そのため、容器１８１内に回収される複数種類の細胞は、指定された構成比率で存在する。当該指定された構成比率を、或る疾病の処置に適したものとすることで、複数種類の細胞を当該指定された構成比率で含む容器１８１を、細胞治療薬製品としてそのまま患者に提供することができる。

【０１５０】

３．第３の実施形態（微小粒子分取方法）

【０１５１】

本技術に従う微小粒子分取方法は、流路中を流れる微小粒子への光照射により生じた光に基づき、当該微小粒子を分取するかを判定する分取判定工程を含む。当該分取判定工程は、前記微小粒子が、２以上の異なる微小粒子集団のいずれかに属するかを、前記光の特徴に基づき判定する一次分取判定工程と、前記一次分取判定工程において前記微小粒子集団のいずれかに属すると判定された微小粒子を分取するかを、前記２以上の異なる微小粒子集団について指定された粒子構成比率に基づき判定する二次分取判定工程とを含む。

前記一次分取判定工程及び前記二次分取判定工程の詳細は、上記１．の「（１－１）一次分取判定」及び「（１－２）二次分取判定」において説明したとおりであるので、これらの説明は省略する。

本技術に従う微小粒子分取方法は、前記分取判定工程を含むことによって、複数種類の微小粒子を指定された構成比率で分取することができる。

【０１５２】

本技術に従う微小粒子分取方法のフロー図の一例は、上記１．の「（２）第１の実施形態の第１の例（微小粒子の分取動作の例）」において説明した図６に示されるとおりである。図６のうちステップＳ１０７が、前記一次分取判定工程に対応する。図６のうちのステップＳ１０８が、前記二次分取判定工程に対応する。ステップＳ１０７及びステップＳ１０８は、上記１．の「（２）第１の実施形態の第１の例（微小粒子の分取動作の例）」において説明したとおりであるので、これらの説明は省略する。

本技術に従う微小粒子分取方法は、ステップＳ１０７及びステップＳ１０８以外の図６に示されるステップを含みうる。これらのステップについても、上記１．の「（２）第１の実施形態の第１の例（微小粒子の分取動作の例）」において説明したとおりであるので、それらの説明は省略する。

【０１５３】

本技術に従う微小粒子分取方法のフロー図の他の例は、上記１．の「（３）第１の実施形態の第２の例（微小粒子の分取動作の例）」において説明した図７に示されるとおりである。図７のうちステップＳ２０７が、前記一次分取判定工程に対応する。図７のうちのステップＳ２０８が、前記二次分取判定工程に対応する。ステップＳ２０７及びステップＳ２０８は、上記１．の「（３）第１の実施形態の第２の例（微小粒子の分取動作の例）」において説明したとおりであるので、これらの説明は省略する。

本技術に従う微小粒子分取方法は、ステップＳ２０７及びステップＳ２０８以外の図７に示されるステップを含みうる。これらのステップについても、上記１．の「（３）第１の実施形態の第２の例（微小粒子の分取動作の例）」において説明したとおりであるので、それらの説明は省略する。

【０１５４】

本技術に従う微小粒子分取方法のフロー図のさらに他の例は、上記１．の「（４）第１の実施形態の第３の例（微小粒子の分取動作の例）」において説明した図８に示されるとおりである。図８のうちステップＳ３０５が、前記一次分取判定工程に対応する。図８のうちのステップＳ３０６が、前記二次分取判定工程に対応する。ステップＳ３０５及びステップＳ３０６は、上記１．の「（４）第１の実施形態の第３の例（微小粒子の分取動作の例）」において説明したとおりであるので、これらの説明は省略する。

また、図８のうちステップＳ３０３において、「（２）第１の実施形態の第１の例（微小粒子の分取動作の例）」又は「（３）第１の実施形態の第２の例（微小粒子の分取動作の例）」において述べた分取処理が行われる。これらの分取処理において行われるステップのうち、ステップＳ１０７及びステップＳ１０８並びにステップＳ２０７及びステップＳ２０８は、上記で述べたとおり、前記一次分取判定工程及び前記二次分取判定工程に対応する。

本技術に従う微小粒子分取方法は、ステップＳ３０５及びステップＳ３０６以外の図９に示されるステップを含みうる。これらのステップについても、上記１．の「（４）第１の実施形態の第３の例（微小粒子の分取動作の例）」において説明したとおりであるので、それらの説明は省略する。

【０１５５】

また、本技術は、本技術に従う微小粒子分取方法を微小粒子分取装置（特には本技術に従う微小粒子分取装置）若しくはその制御部又は細胞治療薬製造装置（特には本技術に従う細胞治療薬製造装置）若しくはその制御部に実行させるためのプログラムも提供する。

具体的には、当該プログラムは、流路中を流れる微小粒子への光照射により生じた光に基づき、当該微小粒子を分取するかを判定する分取判定工程を、微小粒子分取装置（特には本技術に従う微小粒子分取装置）若しくはその制御部又は細胞治療薬製造装置（特には本技術に従う細胞治療薬製造装置）若しくはその制御部に実行させるものである。当該分取判定工程は、前記微小粒子が、２以上の異なる微小粒子集団のいずれかに属するかを、前記光の特徴に基づき判定する一次分取判定工程と、前記一次分取判定工程において前記微小粒子集団のいずれかに属すると判定された微小粒子を分取するかを、前記２以上の異なる微小粒子集団について指定された粒子構成比率に基づき判定する二次分取判定工程とを含む。これらの工程は、上記で説明したとおりであるので、それらの説明は省略する。

当該プログラムは、例えばＳＤカード、マイクロＳＤカード、ＵＳＢメモリ、ＣＤ、又はＤＶＤなどの情報記憶媒体に記憶されていてよい。又は、当該プログラムは、微小粒子分取装置（特には本技術に従う微小粒子分取装置）又は細胞治療薬製造装置（特には本技術に従う細胞治療薬製造装置）に備えられている記憶部に記憶されていてもよい。

【０１５６】

なお、本技術は、以下のような構成をとることもできる。

〔１〕流路中を流れる微小粒子への光照射により生じた光に基づき、当該微小粒子を分取するかを判定する判定部を備えており、

前記判定部が、

前記微小粒子が、２以上の異なる微小粒子集団のいずれかに属するかを、前記光の特徴に基づき判定する一次分取判定を行い、そして、

前記一次分取判定において前記微小粒子集団のいずれかに属すると判定された微小粒子を分取するかを、前記２以上の異なる微小粒子集団について指定された粒子構成比率に基づき判定する二次分取判定を行う、

微小粒子分取装置。

〔２〕前記微小粒子分取装置が、前記二次分取判定において分取すると判定された微小粒子を分取する分取部を備えており、

前記分取部により分取された微小粒子が１つの容器に回収される、

〔１〕に記載の微小粒子分取装置。

〔３〕前記分取部により分取された微小粒子が１つの容器に回収されて、当該容器中の微小粒子の構成比率が、前記指定された粒子構成比率になるか又は前記指定された粒子構成比率を含む指定された数値範囲内になる、〔２〕に記載の微小粒子分取装置。

〔４〕前記微小粒子分取装置が、前記分取部により分取された微小粒子を１つの容器に回収するための１つの粒子回収流路を備えている、〔２〕に記載の微小粒子分取装置。

〔５〕前記一次分取判定において、前記判定部が、前記光照射により生じた光が、蛍光及び／又は散乱光に関して指定された特徴を有するかによって、前記２以上の異なる微小粒子集団のいずれかに属するかを判定する、〔１〕～〔４〕のいずれか一つに記載の微小粒

子分取装置。
〔６〕前記判定部が、前記指定された粒子構成比率に基づき取得粒子数を設定する、〔１〕～〔５〕のいずれか一つに記載の微小粒子分取装置。
〔７〕前記二次分取判定において、前記判定部が、
前記一次分取判定において前記２以上の異なる微小粒子集団のいずれかに属すると判定された微小粒子の分取数が、前記指定された粒子構成比率に基づき設定された取得粒子数に達していない場合には、当該微小粒子を分取すると判定する、
〔１〕～〔６〕のいずれか一つに記載の微小粒子分取装置。
〔８〕前記二次分取判定において、前記判定部が、
前記一次分取判定において前記２以上の異なる微小粒子集団のいずれかに属すると判定された微小粒子の分取数が、前記指定された粒子構成比率に基づき設定された取得粒子数に達している場合には、当該微小粒子を分取しないと判定する、
〔１〕～〔７〕のいずれか一つに記載の微小粒子分取装置。
〔９〕前記二次分取判定において、前記判定部が、
前記一次分取判定において前記２以上の異なる微小粒子集団のいずれかに属すると判定された微小粒子を分取した場合の粒子構成比率が、前記指定された粒子構成比率を含む指定された数値範囲内である場合には、当該微小粒子を分取すると判定する、
〔１〕～〔８〕のいずれか一つに記載の微小粒子分取装置。
〔１０〕前記二次分取判定において、前記判定部が、
前記一次分取判定において前記２以上の異なる微小粒子集団のいずれかに属すると判定された微小粒子を分取した場合の粒子構成比率が、前記指定された粒子構成比率を含む指定された数値範囲内にない場合には、当該微小粒子を分取しないと判定する、
〔１〕～〔９〕のいずれか一つに記載の微小粒子分取装置。
〔１１〕前記微小粒子分取装置が、微小粒子を含む流体が通流される主流路と、前記主流路から分岐する分岐流路と、前記主流路と同軸上の粒子分取流路とを含む微小粒子分取用マイクロチップを含み、
前記判定部が、前記微小粒子分取用マイクロチップ中を流れる前記流体中の微小粒子への光照射により生じた光に基づき、当該微小粒子を分取するかを判定する、
〔１〕～〔１０〕のいずれか一つに記載の微小粒子分取装置。
〔１２〕前記微小粒子が細胞である、〔１〕～〔１１〕のいずれか一つに記載の微小粒子分取装置。
〔１３〕前記微小粒子が細胞であり、
前記二次分取判定において分取すると判定された細胞が１つの容器に回収され、
当該容器に回収された細胞が薬剤として使用される、〔２〕～〔４〕のいずれか一つに記載の微小粒子分取装置。
〔１４〕流路中を流れる細胞への光照射により生じた光に基づき、当該細胞を分取するかを判定する判定部と、
前記判定部により分取すると判定された細胞を分取する細胞分取部と
を備えており、
前記判定部が、
前記細胞が、２以上の異なる細胞集団のいずれかに属するかを、前記光の特徴に基づき判定する一次分取判定を行い、そして、
前記一次分取判定において前記細胞集団のいずれかに属すると判定された細胞を分取するかを、前記２以上の異なる細胞集団について指定された細胞構成比率に基づき判定する二次分取判定を行い、
前記細胞分取部により分取された細胞が１つの容器に回収される、
細胞治療薬製造装置。
〔１５〕流路中を流れる微小粒子への光照射により生じた光に基づき、当該微小粒子を分取するかを判定する分取判定工程を含み、
当該分取判定工程が、

前記微小粒子が、２以上の異なる微小粒子集団のいずれかに属するかを、前記光の特徴に基づき判定する一次分取判定工程と、

前記一次分取判定工程において前記微小粒子集団のいずれかに属すると判定された微小粒子を分取するかを、前記２以上の異なる微小粒子集団について指定された粒子構成比率に基づき判定する二次分取判定工程とを含む、微小粒子分取方法。

〔１６〕微小粒子分取装置又は細胞治療薬製造装置に、

流路中を流れる微小粒子への光照射により生じた光に基づき、

前記微小粒子が、２以上の異なる微小粒子集団のいずれかに属するかを、前記光の特徴に基づき判定する一次分取判定工程、及び

前記一次分取判定工程において前記微小粒子集団のいずれかに属すると判定された微小粒子を分取するかを、前記２以上の異なる微小粒子集団について指定された粒子構成比率に基づき判定する二次分取判定工程

を含む、当該微小粒子を分取するかを判定する分取判定工程を実行させるためプログラム。

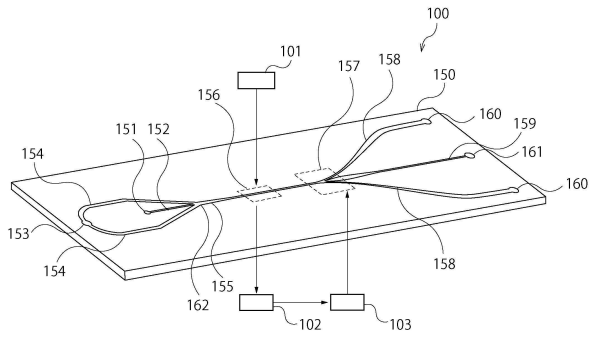
【符号の説明】

【０１５７】

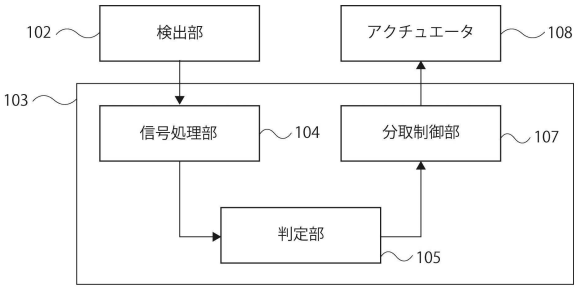
１００　微小粒子分取装置
１０１　光照射部
１０２　検出部
１０３　制御部
１０４　信号処理部
１０５　判定部
１０７　分取制御部
１５０　微小粒子分取用マイクロチップ

【図面】

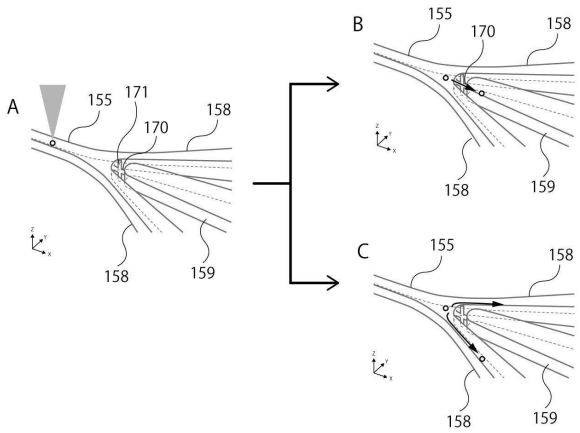
【図１】



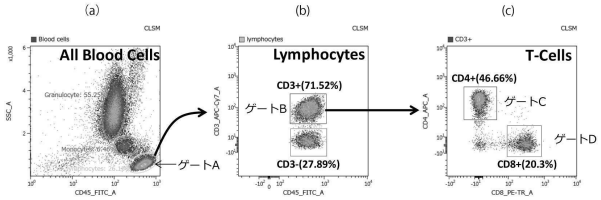
【図２】



【図３】



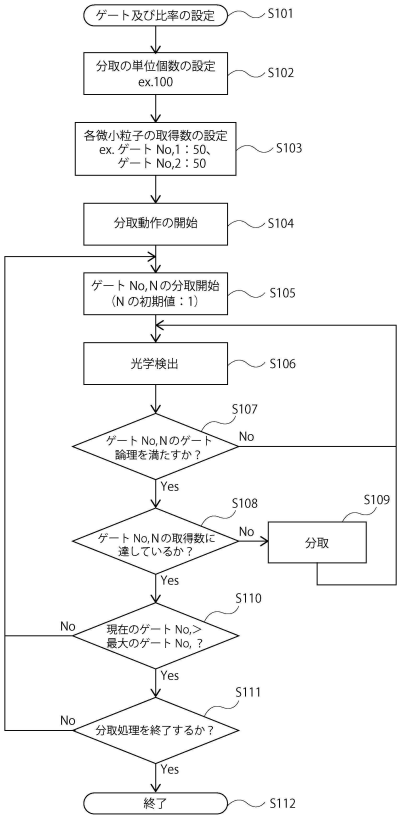
【図４】



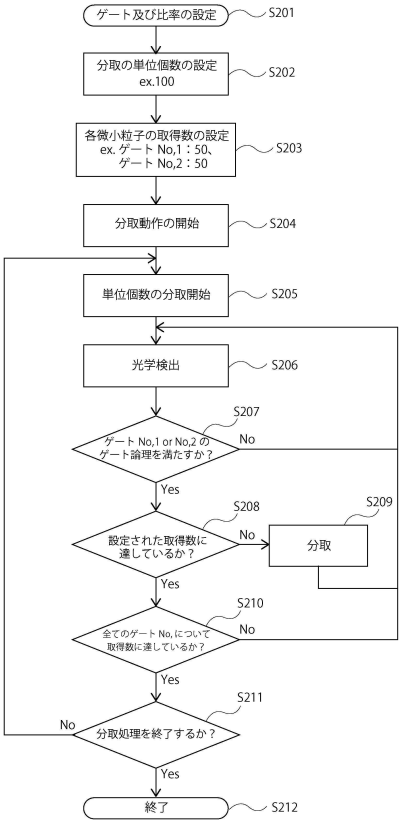
【図５】

ゲート No.	ゲート論理	比率 [%]	コメント
1	A＆B＆C	50	CD4+
2	A＆B＆D	50	CD8+

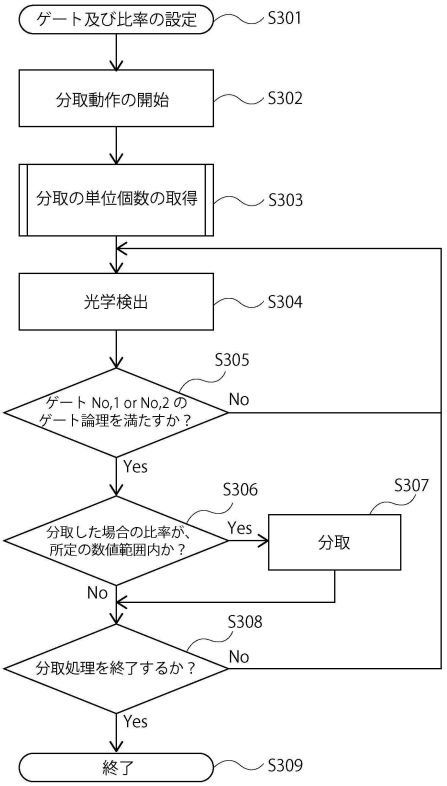
【図６】



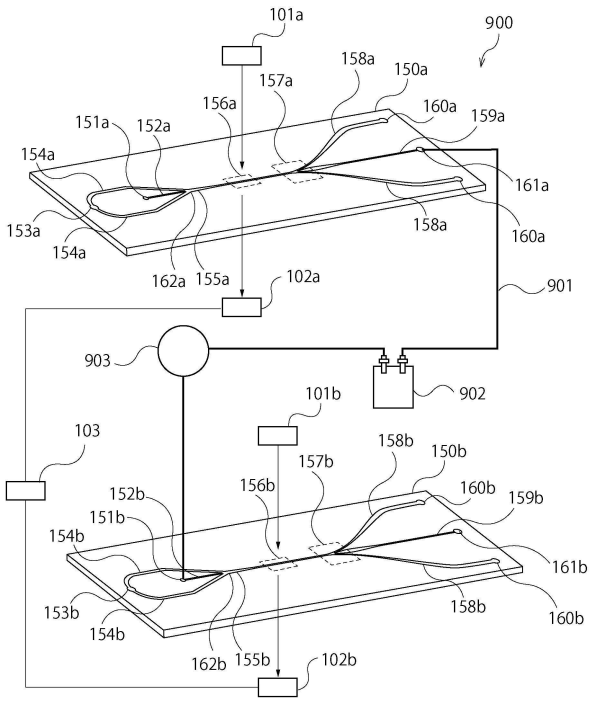
【図７】


ゲート及び比率の設定
S201
分取の単位個数の設定
ex.100
S202
各微小粒子の取得数の設定
ex. ゲート No,1：50、
ゲート No,2：50
S203
分取動作の開始
S204
単位個数の分取開始
S205
光学検出
S206
S207
ゲート No,1 or No,2 の
ゲート論理を満たすか？
No
Yes
S208
設定された取得数に
達しているか？
No
S209
分取
Yes
S210
全てのゲート No, について
取得数に達しているか？
No
Yes
S211
No
分取処理を終了するか？
Yes
終了
S212

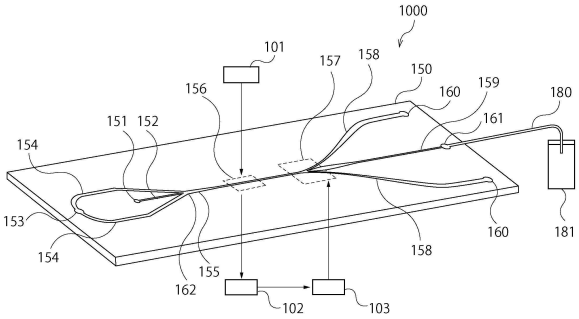
【図８】


ゲート及び比率の設定
S301
分取動作の開始
S302
分取の単位個数の取得
S303
光学検出
S304
S305
ゲート No,1 or No,2 の
ゲート論理を満たすか？
No
Yes
S306
分取した場合の比率が、
所定の数値範囲内か？
Yes
S307
分取
No
S308
分取処理を終了するか？
No
Yes
終了
S309

【図９】


101a
900
158a
150a
157a
156a
160a
159a
151a
152a
154a
161a
153a
158a
160a
154a
162a
155a
102a
901
903
902
101b
103
158b
150b
157b
156b
160b
159b
152b
151b
154b
161b
153b
158b
160b
154b
162b
155b
102b

【図１０】


1000
101
157
158
150
156
160
159
180
151
152
161
154
153
160
181
154
158
155
162
102
103

フロントページの続き

東京都港区港南１丁目７番１号 ソニーグループ株式会社内
(72)発明者 高橋 和也
東京都港区港南１丁目７番１号 ソニーグループ株式会社内