(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2019-537067
(P2019-537067A)
(43)公表日　令和1年12月19日(2019.12.19)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
G02B 21/00	(2006.01)	G02B	21/00		2G059
G02B 21/12	(2006.01)	G02B	21/12		2H052
G02B 21/28	(2006.01)	G02B	21/28		
G02B 21/30	(2006.01)	G02B	21/30		
G01N 21/17	(2006.01)	G01N	21/17	A	

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 80 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2019-528821 (P2019-528821)
(86)(22)出願日　平成29年12月1日 (2017.12.1)
(85)翻訳文提出日　令和1年7月24日 (2019.7.24)
(86)国際出願番号　PCT/US2017/064308
(87)国際公開番号　WO2018/102747
(87)国際公開日　平成30年6月7日 (2018.6.7)
(31)優先権主張番号　62/429,066
(32)優先日　平成28年12月1日 (2016.12.1)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国 (US)

(71)出願人　514304762
バークレー　ライツ，インコーポレイテッド
アメリカ合衆国，カリフォルニア州　９４６０８，エメリービル，ホールトン　ストリート　５８５８，スイート　３２０
(74)代理人　100079108
弁理士　稲葉　良幸
(74)代理人　100109346
弁理士　大貫　敏史
(74)代理人　100117189
弁理士　江口　昭彦
(74)代理人　100134120
弁理士　内藤　和彦

最終頁に続く

(54)【発明の名称】微小物体を撮像する装置、システム、及び方法

(57)【要約】
【課題】従来の顕微鏡は、マイクロ流体デバイス、特に光作動式マイクロ流体デバイスにおける微小物体を見るように設計されていない。
【解決手段】
光学装置は、構造化光変調器、第１及び第２のチューブレンズ、対物レンズ、ダイクロイックビームスプリッタ、及び画像センサを含むことができる。構造化光変調器は、非構造化光線を受け取り、マイクロ流体デバイスの囲い内に配置された微小物体の照明及び／又はマイクロ流体デバイスの複数のＤＥＰ電極の１つ又は複数の選択的活性化を行う構造化光線を透過するように構成することができる。第１のチューブレンズは、構造化光変調器により透過された構造化光線を捕捉するように構成することができる。第２のチューブレンズは、ダイクロイックビームスプリッタからの画像光線を画像センサに透過するように構成することができる。
【選択図】図１

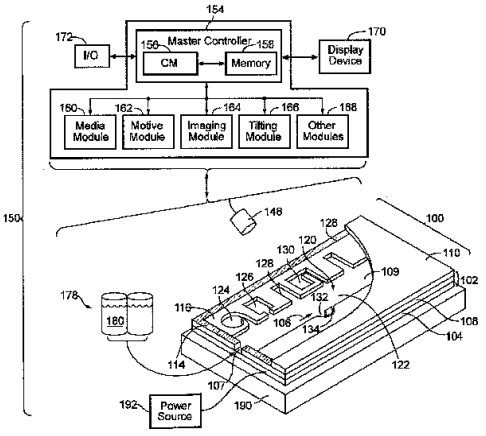


FIG. 1A

【特許請求の範囲】
【請求項１】
マイクロ流体デバイスの囲い内の微小物体を撮像する光学装置であって、
非構造化光線を第１の光源から受け取り、前記マイクロ流体デバイスの囲いに配置された微小物体の照明に適した構造化光線を反射又は透過するように構成された構造化光変調器と、
前記構造化光変調器からの前記構造化光線を捕捉し透過するように構成された第１のチューブレンズと、
前記マイクロ流体デバイスの前記囲いの少なくとも一部を含む視野からの画像光線を捕捉し透過するように構成された対物レンズと、
前記第１のチューブレンズから前記構造化光線を受け取り、反射又は透過するように構成され、前記対物レンズからの前記画像光線を受け取り、透過又は反射するように更に構成された第１のダイクロイックビームスプリッタと、
前記第１のダイクロイックビームスプリッタからの前記画像光線を受け取り透過するように構成された第２のチューブレンズと、
前記第２のチューブレンズから前記画像光線を受け取るように構成された画像センサであって、前記第２のチューブレンズから受け取った前記画像光線に基づいて前記視野の画像を形成する画像センサと、
を備える、光学装置。
【請求項２】
前記構造化光変調器が、少なくとも１５ｍｍの活性エリアを含む、請求項１に記載の光学装置。
【請求項３】
前記第１のチューブレンズが、少なくとも４５ｍｍのクリアアパーチャを有する、請求項１に記載の光学装置。
【請求項４】
前記第１のチューブレンズが、前記構造化光変調器からの略全ての光線を捕捉するように構成されたクリアアパーチャを有する、請求項３に記載の光学装置。
【請求項５】
前記第１のチューブレンズが、約１６２ｍｍ以下の有効焦点距離を有する、請求項１に記載の光学装置。
【請求項６】
前記第１のチューブレンズが、約１５５ｍｍの有効焦点距離を有する、請求項１に記載の光学装置。
【請求項７】
前記第１のチューブレンズが、約０．０７１から約０．０８５の開口数を有する、請求項６に記載の光学装置。
【請求項８】
前記第２のチューブレンズが、約１８０ｍｍ以上の有効焦点距離を有する、請求項１に記載の光学装置。
【請求項９】
前記第２のチューブレンズが、約２００ｍｍの有効焦点距離を有する、請求項８に記載の光学装置。
【請求項１０】
前記第２のチューブレンズが、約０．０６３から約０．０７７の開口数を有する、請求項１に記載の光学装置。
【請求項１１】
前記画像センサが、少なくとも１８．０ｍｍの活性エリアを含む、請求項１に記載の光学装置。
【請求項１２】

前記装置が、前記対物レンズの背後におけるアパーチャストップを特徴とし、前記アパーチャストップが少なくとも２５ｍｍである、請求項１に記載の光学装置。
【請求項１３】
前記第１のダイクロイックビームスプリッタが、（ｉ）前記第１のチューブレンズからの光線を前記対物レンズに反射し、（ｉｉ）前記対物レンズからの光線を前記第２のチューブレンズに透過するように構成される、請求項１に記載の光学装置。
【請求項１４】
前記第１のダイクロイックビームスプリッタが、（ｉ）前記第１のチューブレンズからの光線を前記対物レンズに透過し、（ｉｉ）前記対物レンズからの光線を前記第２のチューブレンズに反射するように構成される、請求項１に記載の光学装置。
【請求項１５】
前記対物レンズが、前記画像センサによって形成される前記視野の前記画像の収差を最小に抑えるように構成される、請求項１に記載の光学装置。
【請求項１６】
前記第２のチューブレンズが、前記対物レンズの残存収差を補正するように構成される、請求項１５に記載の光学装置。
【請求項１７】
前記対物レンズの残存収差を補正するように構成された補正レンズを更に備える、請求項１５に記載の光学装置。
【請求項１８】
前記構造化光変調器が、前記画像センサの共役面に配置される、請求項１に記載の光学装置。
【請求項１９】
前記装置が、共焦点撮像を実行するように構成される、請求項１に記載の光学装置。
【請求項２０】
前記構造化光変調器と前記第１のチューブレンズとの間に摺動可能に位置決めされるスライドレンズを更に備え、前記スライドレンズが、タイコグラフィ顕微鏡法をサポートするように構成される、請求項１に記載の光学装置。
【請求項２１】
第１の光源を更に備える、請求項１に記載の光学装置。
【請求項２２】
前記第１の光源が、少なくとも１０ワットの電力を有する、請求項２１に記載の光学装置。
【請求項２３】
前記構造化光変調により反射又は透過された前記構造化光線が、前記マイクロ流体デバイスの基板の表面上にあるか、又は前記表面により構成される複数の誘電泳動（ＤＥＰ）電極の１つ又は複数を選択的に活性化するのに適する、請求項２１に記載の光学装置。
【請求項２４】
第２の光源を更に備える、請求項２１に記載の光学装置。
【請求項２５】
前記第２の光源が、非構造化明視野照明を提供するように構成される、請求項２４に記載の光学装置。
【請求項２６】
前記第２の光源がレーザを備える、請求項２４に記載の光学装置。
【請求項２７】
第２のダイクロイックビームスプリッタを更に備える、請求項１に記載の光学装置。
【請求項２８】
第３の光源を更に備える、請求項２４に記載の光学装置。
【請求項２９】
前記第３の光源がレーザを備え、前記第３の光源の前記レーザが、前記マイクロ流体デ

バイスの内面及び／又は前記マイクロ流体デバイスの前記囲い内に配置される液体媒体を加熱するように構成される、請求項２８に記載の光学装置。
【請求項３０】
ネストを更に備え、前記ネストが前記マイクロ流体デバイスを保持するように構成される、請求項１に記載の光学装置。
【請求項３１】
前記ネストが、前記マイクロ流体デバイスへの少なくとも１つの電気接続を提供するように更に構成される、請求項３０に記載の光学装置。
【請求項３２】
前記ネストが、前記マイクロ流体デバイスへの流体接続を提供するように更に構成される、請求項３０に記載の光学装置。
【請求項３３】
前記マイクロ流体デバイスが、ガラスを含むカバーを含み、前記カバーが約６００μｍ以上の厚さを有する、請求項１に記載の光学装置。
【請求項３４】
命令を前記構造化光変調器に提供する制御ユニットを更に備え、前記命令が、前記構造化光変調器に１つ又は複数の照明パターンを生成させる、請求項１に記載の光学装置。
【請求項３５】
前記照明パターンが経時変化する、請求項３４に記載の光学装置。
【請求項３６】
微小物体を撮像するシステムであって、
囲いを含むマイクロ流体デバイスであって、前記囲いが、基板の表面上に配置されるか、又は前記基板の表面により構成される複数の誘電泳動（ＤＥＰ）電極を有する基板を含む、マイクロ流体デバイスと、
前記マイクロ流体デバイスの前記囲い内の微小物体を撮像するように構成された光学装置であって、
非構造化光線を第１の光源から受け取り、前記マイクロ流体デバイスの前記囲いに配置された微小物体の照明に適した構造化光線を反射又は透過するように構成された構造化光変調器と、
前記構造化光変調器からの前記構造化光線を捕捉し透過するように構成された第１のチューブレンズと、
前記マイクロ流体デバイスの前記囲いの少なくとも一部を含む視野からの画像光線を捕捉し透過するように構成された対物レンズと、
前記第１のチューブレンズから前記構造化光線を受け取り、反射又は透過するように構成され、前記対物レンズからの前記画像光線を受け取り、透過又は反射するように更に構成された第１のダイクロイックビームスプリッタと、
前記第１のダイクロイックビームスプリッタからの前記画像光線を受け取り透過するように構成された第２のチューブレンズと、
前記第２のチューブレンズから前記画像光線を受け取るように構成された画像センサであって、前記画像センサは、前記第２のチューブレンズから受け取った前記画像光線に基づいて前記視野の画像を形成する、画像センサと、
を備える光学装置と、
前記マイクロ流体デバイスが前記光学装置により撮像することができる位置に前記マイクロ流体デバイスを保持するネストと、
を備える、システム。
【請求項３７】
前記光学装置が請求項２～２９のいずれか一項に従って構成される、請求項３６に記載のシステム。
【請求項３８】
前記ネストが、前記マイクロ流体デバイスへの少なくとも１つの電気接続を提供する、

請求項３７に記載のシステム。
【請求項３９】
前記ネクストが、前記マイクロ流体デバイスへの流体接続を提供する、請求項３７に記載のシステム。
【請求項４０】
命令を前記構造化光変調器に提供する制御ユニットを更に備え、前記命令が、前記構造化変調器に１つ又は複数の照明パターンを生成させる、請求項３７に記載のシステム。
【請求項４１】
前記照明パターンが経時変化する、請求項４０に記載のシステム。
【請求項４２】
試料の１つ又は複数の微小物体を操作する方法であって、
基板を含む囲いを有するマイクロ流体デバイスに、前記１つ又は複数の微小物体を含む前記試料を装填することであって、前記基板が、前記基板の表面上に配置されるか、又は前記表面により構成される複数の光作動式誘電泳動（ＤＥＰ）電極を備える、装填することと、
電圧電位を前記マイクロ流体デバイスにわたり印加することと、
光学装置を使用して、構造化光を前記マイクロ流体デバイスの前記基板の前記表面の前記第１の位置に投影することにより、前記マイクロ流体デバイス内に配置された少なくとも１つの微小物体に隣接してＤＥＰ力を選択的に活性化することであって、前記第１の位置が、複数の光作動式ＤＥＰ電極の１つ又は複数を含み、前記基板の前記表面の第２の位置に隣接して配置され、前記第２の位置が前記少なくとも１つの微小物体の下に配置され、前記光学装置が、
第１の光源、
非構造化光線を前記第１の光源から受け取り、前記マイクロ流体デバイスの前記基板の前記表面の前記第１の位置における前記１つ又は複数のＤＥＰ電極を選択的に活性化するのに適した構造化光線を透過するように構成された構造化光変調器、
前記構造化光変調器からの前記構造化光線を捕捉し透過するように構成された第１のチューブレンズ、
前記第１のチューブレンズから透過された前記構造化光線を捕捉し、前記構造化光線を前記マイクロ流体デバイスの前記基板の前記表面の前記第１の位置に投影するように構成された対物レンズであって、前記対物レンズは、前記マイクロ流体デバイスの前記囲いの少なくとも一部を含む視野から反射又は発せられた画像光線を捕捉し透過するように更に構成され、前記視野は、前記基板の前記表面の前記第１の位置及び前記第２の位置を包含する、対物レンズ、
前記第１のチューブレンズから受け取った前記構造化光線を前記対物レンズに向けて反射又は透過するように構成され、前記対物レンズから受け取った画像光線を透過又は反射するように更に構成される第１のダイクロイックビームスプリッタ、
前記第１のダイクロイックビームスプリッタから前記画像光線を受け取り透過するように構成された第２のチューブレンズ、及び
前記第２のチューブレンズから前記画像光線を受け取るように構成された画像センサであって、前記第２のチューブレンズから受け取った前記画像光線に基づいて前記視野の画像を記録する画像センサ
を備える、ＤＥＰ力を選択的に活性化することと、
前記光学装置を使用して、前記投影された構造化光を前記マイクロ流体デバイスの前記基板の前記表面の前記第１の位置から前記基板の前記表面の第３の位置に移すことにより、前記生成されるＤＥＰ力の前記位置を少なくとも１つの微小物体に隣接するようにシフトさせることであり、前記第３の位置も、複数の光作動式ＤＥＰ電極の１つ又は複数を含む、シフトさせることと、
を含む、方法。
【請求項４３】

前記第３の位置が前記視野に包含される、請求項４２に記載の方法。
【請求項４４】
前記第３の位置が、前記第２の位置に重複し、又は前記第２の位置を包含する、請求項４２に記載の方法。
【請求項４５】
前記画像センサを用いて前記視野の画像を記録することを更に含む、請求項４２に記載の方法。
【請求項４６】
前記マイクロ流体デバイスの前記囲いが、少なくとも１つの隔離ペンが流体的に接続されるフロー領域を含む、請求項４２に記載の方法。
【請求項４７】
前記視野が、前記少なくとも１つの隔離ペンの隔離ペン及び前記フロー領域の少なくとも一部を包含する、請求項４６に記載の方法。
【請求項４８】
前記光学装置が、非構造化光を生成する第２の光源を含み、前記方法が、
前記光学装置を使用して、前記第２の光源からの前記非構造化光を前記マイクロ流体デバイスの前記囲いに投影し、それにより、前記囲い内に明視野照明を提供すること
を更に含む、請求項４２に記載の方法。
【請求項４９】
前記光学装置がレーザ光源を含み、前記方法が、
前記光学装置を使用して、前記レーザ光源からのレーザ光を前記マイクロ流体デバイスの前記囲い内の表面に投影すること
を更に含む、請求項４２に記載の方法。
【請求項５０】
前記光学装置が、前記構造化光変調器と前記第１のチューブレンズとの間に位置決めされた第２のダイクロイックビームスプリッタを更に備え、前記構造化光変調器により透過された前記構造化光線が、前記第２のダイクロイックビームスプリッタにより前記第１のチューブレンズ内に反射される、請求項４２に記載の方法。
【請求項５１】
前記第２の光源により生成された前記非構造化光が、前記第２のダイクロイックビームスプリッタを透過して前記第１のチューブレンズに達する、請求項５０に記載の方法。
【請求項５２】
前記レーザ光源により生成された前記レーザ光が、前記第２のダイクロイックビームスプリッタを透過して前記第１のチューブレンズに達する、請求項５０に記載の方法。
【請求項５３】
前記基板面の前記第１の位置に投影された前記構造化光が、複数の照明スポットを含む、請求項４２に記載の方法。
【請求項５４】
前記基板面の前記第１の位置が、前記マイクロ流体デバイスの前記フロー領域に配置され、前記基板面の前記第３の位置が、前記複数の隔離ペンの隔離ペンの１つ内に配置される、請求項４６に記載の方法。
【請求項５５】
前記基板面の前記第１の位置に投影された前記構造化光が、線分又は脱字符号のような形状を含む、請求項４２に記載の方法。
【請求項５６】
前記基板面の前記第１の位置に投影された前記構造化光が、多角形の輪郭のような形状を有する、請求項５５に記載の方法。
【請求項５７】
前記光学装置を使用して、構造化光を前記マイクロ流体デバイスの前記基板の前記表面の複数の第１の位置に投影することにより、前記マイクロ流体デバイス内に配置された複

数の微小物体に隣接してＤＥＰ力を選択的に活性化することであって、前記複数の第１の位置のそれぞれが、前記複数の光作動式ＤＥＰ電極の１つ又は複数を含み、前記基板の前記表面の対応する第２の位置に隣接して配置され、前記対応する第２の位置が、前記複数の対応する微小物体の下に配置される、ＤＥＰ力を選択的に活性化することと、
前記光学装置を使用して、前記投影された構造化光を前記マイクロ流体デバイスの前記基板面の前記複数の第１の位置から前記基板面の複数の対応する第３の位置に移すことにより、前記生成されるＤＥＰ力の前記位置を前記複数の微小物体に隣接するようにシフトさせることと、
を更に含む、請求項４２に記載の方法。
【請求項５８】
前記視野の画像を記録することが、前記フロー領域の内部エリア及び前記視野内に配置された各隔離ペンのみを撮像することを含む、請求項４７に記載の方法。
【請求項５９】
前記記録された画像を分析して、フィードバック及び前記第１の位置の調整を提供することを更に含む、請求項４５に記載の方法。
【請求項６０】
試料の１つ又は複数の微小物体を撮像する方法であって、
前記１つ又は複数の微小物体を含む前記試料をマイクロ流体デバイスの囲いに装填することと、
視野に投影される複数の対応する照明パターンを使用して、前記１つ又は複数の微小物体を含む前記囲いの少なくとも一部を包含する前記視野の複数の画像を捕捉することであって、前記複数の各照明パターンは、構造化光を使用して生成され、前記複数の他の照明パターンと異なり、前記複数の画像は、光学装置を使用して捕捉され、前記光学装置が、
第１の光源、
非構造化光線を前記第１の光源から受け取り、前記複数の照明パターンのいずれかに対応する構造化光線を透過するように構成された構造化光変調器、
前記構造化光変調器からの前記構造化光線を捕捉し透過するように構成された第１のチューブレンズ、
前記第１のチューブレンズから透過された前記構造化光線を捕捉し、前記構造化光線を前記視野により包含される前記マイクロ流体デバイスの前記囲いの前記少なくとも一部に投影するように構成された対物レンズであって、前記視野内から反射又は放射された画像光線を受け取るように更に構成される対物レンズ、
前記第１のチューブレンズから受け取った前記構造化光線を前記対物レンズに向けて反射又は透過するように構成され、前記対物レンズから受け取った画像光線を透過又は反射するように更に構成される第１のダイクロイックビームスプリッタ、
前記第１のダイクロイックビームスプリッタから前記画像光線を受け取り透過するように構成された第２のチューブレンズ、及び
前記第２のチューブレンズから前記画像光線を受け取るように構成された画像センサであって、前記画像センサは、前記第２のチューブレンズから受け取った前記画像光線に基づいて前記視野の画像を記録する、画像センサ
を備える、捕捉することと、
前記複数のデジタル画像を結合することであって、それにより、前記視野に配置された前記１つ又は複数の微小物体の共焦点画像を生成し、前記結合するステップが、前記複数の画像のそれぞれを処理して、焦点ボケ背景光を除去することを含む、結合することと、
を含む、方法。
【請求項６１】
前記マイクロ流体装置がフロー領域を含み、前記１つ又は複数の微小物体は前記フロー領域に配置される、請求項６０に記載の方法。
【請求項６２】
前記マイクロ流体装置が、フロー領域及び複数の隔離ペンを含み、前記複数の各隔離ペ

ンが前記フロー領域に流体的に接続され、前記１つ又は複数の微小物体が、前記複数の隔離ペンの１つ又は複数及び／又は前記フロー領域に配置される、請求項６０に記載の方法。

【請求項６３】

前記視野に投影される複数の対応する照明パターン及び前記画像センサにおいて捕捉される対応する画像が、同時にピントが合う、請求項６０に記載の方法。

【請求項６４】

前記複数の対応する照明パターンが、前記視野を通してスキャンするように構成される、請求項６０に記載の方法。

【請求項６５】

マイクロ流体デバイスにおいて微小物体を撮像する光学装置のチューブレンズであって、

凸形及び第１の曲率半径を有する第１の表面と、

第２の曲率半径を有する第２の表面と、

凹形及び第３の曲率半径を有する第３の表面と、

凹形及び第４の曲率半径を有する第４の表面と、

少なくとも４５ｍｍの直径を有するクリアアパーチャと、

を含み、

前記第１の曲率半径は正であり、前記第３の曲率半径は負であり、前記第４の曲率半径は負であり、

前記チューブレンズの前焦点及び後焦点は、前記チューブレンズの中間点から等しく離間されず、及び／又は対称に配置されない、チューブレンズ。

【請求項６６】

前記チューブレンズの後方焦点距離（ＢＦＬ）が最小化される、請求項６５に記載のチューブレンズ。

【請求項６７】

前記チューブレンズが、有効焦点距離（ＥＦＬ）約１５５ｍｍ（例えば、１５５ｍｍ＋／－１ｍｍ）及び後方焦点距離（ＢＦＬ）約１３５ｍｍ（例えば、１３５ｍｍ＋／－１ｍｍ）を有する、請求項６５に記載のチューブレンズ。

【請求項６８】

前記チューブレンズが、有効焦点距離（ＥＦＬ）約１６２ｍｍ（例えば、１６２ｍｍ＋／－１ｍｍ）及び後方焦点距離（ＢＦＬ）約１４６ｍｍ（例えば、１４６ｍｍ＋／－１ｍｍ）を有する、請求項６５に記載のチューブレンズ。

【請求項６９】

前記チューブレンズが、有効焦点距離（ＥＦＬ）約１８０ｍｍ（例えば、１８０ｍｍ＋／－１ｍｍ）及び後方焦点距離（ＢＦＬ）約１６４ｍｍ（例えば、１６４ｍｍ＋／－１ｍｍ）を有する、請求項６５に記載のチューブレンズ。

【請求項７０】

前記チューブレンズが、有効焦点距離（ＥＦＬ）約２００ｍｍ（例えば、２００ｍｍ＋／－１ｍｍ）及び後方焦点距離（ＢＦＬ）約１９１ｍｍ（例えば、１９１ｍｍ＋／－１ｍｍ）を有する、請求項６５に記載のチューブレンズ。

【請求項７１】

前記チューブレンズが、有効焦点距離（ＥＦＬ）約１５５ｍｍ（例えば、１５５ｍｍ＋／－０．７８ｍｍ）を有し、前記第１の曲率半径が約９１ｍｍ（例えば、９１ｍｍ＋／－０．４５ｍｍ）であり、前記第２の曲率半径が約４２ｍｍ（例えば、４２ｍｍ＋／－０．２１ｍｍ）であり、前記第３の曲率半径が約－６２ｍｍ（例えば、－６２ｍｍ＋／－０．３１ｍｍ）であり、前記第４の曲率半径が約－１１６ｍｍ（例えば、－１１６ｍｍ＋／－０．５８ｍｍ）である、請求項６５に記載のチューブレンズ。

【請求項７２】

前記チューブレンズが、有効焦点距離（ＥＦＬ）約１６２ｍｍ（例えば、１６２ｍｍ＋

／－０．８１ｍｍ）を有し、前記第１の曲率半径が約９５ｍｍ（例えば、９５ｍｍ＋／－０．４８ｍｍ）であり、前記第２の曲率半径が約５４ｍｍ（例えば、５４ｍｍ＋／－０．２７ｍｍ）であり、前記第３の曲率半径が約－５６ｍｍ（例えば、－５６ｍｍ＋／－０．２８ｍｍ）であり、前記第４の曲率半径が約－１０５ｍｍ（例えば、－１０５ｍｍ＋／－０．５３ｍｍ）である、請求項６５に記載のチューブレンズ。

【請求項７３】

前記チューブレンズが、有効焦点距離（ＥＦＬ）約１８０ｍｍ（例えば、１８０ｍｍ＋／－０．９ｍｍ）を有し、前記第１の曲率半径が約９５ｍｍ（例えば、９５ｍｍ＋／－０．４８ｍｍ）であり、前記第２の曲率半径が約６４ｍｍ（例えば、６４ｍｍ＋／－３２ｍｍ）であり、前記第３の曲率半径が約－６０ｍｍ（例えば、－６０ｍｍ＋／－０．３０ｍｍ）であり、前記第４の曲率半径が約－１２６ｍｍ（例えば、－１２６ｍｍ＋／－０．６３ｍｍ）である、請求項６５に記載のチューブレンズ。

【請求項７４】

前記チューブレンズが、有効焦点距離（ＥＦＬ）約２００ｍｍ（例えば、２００ｍｍ＋／－１．０ｍｍ）を有し、前記第１の曲率半径が約１６０ｍｍ（例えば、１６０ｍｍ＋／－０．８０ｍｍ）であり、前記第２の曲率半径が約－６２ｍｍ（例えば、－６２ｍｍ＋／－０．３１ｍｍ）であり、前記第３の曲率半径が約－８０ｍｍ（例えば、－８０ｍｍ＋／－０．４０ｍｍ）であり、前記第４の曲率半径が約－１０９ｍｍ（例えば、－１０９ｍｍ＋／－０．５５ｍｍ）である、請求項６５に記載のチューブレンズ。

【請求項７５】

試料の１つ又は複数の微小物体を撮像する方法であって、

前記１つ又は複数の微小物体を含む前記試料をマイクロ流体デバイスの囲いに装填することと、

視野に投影される対応する複数の光照明角度を使用して、前記１つ又は複数の微小物体を含む前記囲いの少なくとも一部を包含する前記視野の複数の画像を捕捉することであって、前記複数の画像は、光学装置を使用して捕捉され、前記光学装置が、

第１の光源、

非構造化光線を前記第１の光源から受け取り、複数の照明パターンのいずれかに対応する構造化光線を透過するように構成された構造化光変調器、

前記構造化光変調器からの前記構造化光線を捕捉し透過するように構成された第１のチューブレンズ、

前記第１のチューブレンズから透過された前記構造化光線を捕捉し、前記構造化光線を前記視野により包含される前記マイクロ流体デバイスの前記囲いの前記少なくとも一部に投影するように構成された対物レンズであって、前記視野内から反射又は放射された画像光線を受け取るように更に構成される対物レンズ、

前記第１のチューブレンズから受け取った前記構造化光線を前記対物レンズに向けて反射又は透過するように構成され、前記対物レンズから受け取った画像光線を透過又は反射するように更に構成される第１のダイクロイックビームスプリッタ、

前記第１のダイクロイックビームスプリッタから前記画像光線を受け取り透過するように構成された第２のチューブレンズ、

前記第２のチューブレンズから前記画像光線を受け取るように構成された画像センサ、及び

前記構造化光変調器と前記第１のチューブレンズとの間に位置決めされるスライドレンズであって、前記スライドレンズはタイコグラフィ顕微鏡法をサポートするように構成される、スライドレンズ

を備える、捕捉することと、

前記複数の捕捉された画像を繰り返し結合して、前記捕捉された画像のいずれかよりも高い分解能を有する合成画像を生成することと、

を含む、方法。

【請求項７６】

前記マイクロ流体装置がフロー領域を含み、前記１つ又は複数の微小物体は前記フロー領域に配置される、請求項７５に記載の方法。
【請求項７７】
前記マイクロ流体装置が、フロー領域及び複数の隔離ペンを含み、前記複数の各隔離ペンが前記フロー領域に流体的に接続され、前記１つ又は複数の微小物体が、前記複数の隔離ペンの１つ又は複数及び／又は前記フロー領域に配置される、請求項７５に記載の方法。
【請求項７８】
前記複数の捕捉された画像が、少なくとも８つの画像を含む、請求項７５に記載の方法。
【請求項７９】
前記複数の光照明角度が、前記構造化光変調器の対応する複数の異なる部分からの構造化光により生成される、請求項７５に記載の方法。
【請求項８０】
前記構造化光変調器の前記異なる部分が、重複しない、請求項７９に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
優先権の主張及び参照による援用
[0001] 本願は、米国特許法第１１９条（ｅ）の下、２０１６年１２月１日に出願された米国仮特許出願第６２／４２９，０６６号の利益を主張する非仮出願であり、米国仮特許出願第６２／４２９，０６６号の開示は全体的に、参照により本明細書に援用される。
【０００２】
[0002] 本明細書において言及される全ての公開物及び特許出願は全体的に、個々の公開物又は特許出願のそれぞれが特に且つ個々に参照により援用されると示されているかのような程度と同程度、参照により本明細書に援用される。
【背景技術】
【０００３】
背景
[0003] マイクロ流体の分野が発達し続けるにつれ、マイクロ流体デバイスは、生体細胞等の微小物体を処理し操作する好都合なプラットフォームになった。例えば、光作動式マイクロ流体デバイスは、個々の微小物体を選択し操作することが可能なことを含め、幾つかの望ましい機能を提供する。一般に、光作動式マイクロ流体デバイス（例えば、光電子ツイーザ（ＯＥＴ）デバイス）は、光学的に誘導される誘電泳動（ＤＥＰ）を利用して、微小物体を操作する。例えば、微小物体は、マイクロ流体デバイス内を動き回り、統合することができる。単細胞等の微小物体の同時操作、分析、及び選択は、生物学の発見及び発展並びに単細胞アノテーション及びゲノミクスにおいて有価値であることができる。
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【０００４】
[0004] しかしながら、従来の顕微鏡は、マイクロ流体デバイス、特に光作動式マイクロ流体デバイスにおける微小物体を見るように設計されていない。したがって、従来の顕微鏡を使用することによって得られた微小物体の画像は、大きな収差を有し得、これは、画質を低下させる。加えて、従来の顕微鏡での光学装置設計は、画像に幾らかの量の焦点ボケ光を有し得、これは、画像において高レベルのノイズになる恐れがあり、画像のコントラスト及び分解能を低下させる恐れがある。さらに、多くの場合、マイクロ流体デバイス用の光学装置に利用可能なスペースが制限され狭いことにより、光学装置には機械的な制約がある。したがって、微小物体を撮像し操作して、上述した問題及び難問を解消する装置、システム、及び関連する方法を開発する必要がある。
【課題を解決するための手段】

【０００５】
開示の概要
[0005] 本開示は、微小物体を撮像し操作する光学装置、システム、及び方法に関する。特に、本開示は、光作動式マイクロ流体デバイスにおいて微小物体を撮像し操作する光学装置、関連するシステム、及び関連する方法に関する。
【０００６】
[0006] 本明細書に開示されるのは、光作動式マイクロ流体（ＬＡＭＦ）デバイス等のマイクロ流体デバイスにおいて微小物体を撮像し、及び／又は操作する光学装置である。本光学装置は、第１の光源、構造化光変調器、第１のチューブレンズ、対物レンズ、ダイクロイックビームスプリッタ、第２のチューブレンズ、及び画像センサを含むことができる。構造化光変調器は、第１の光源から非構造化光線を受け取り、構造化光線を第１のチューブレンズに透過するように構成することができる。構造化光線は、ＬＡＭＦデバイスの基板の表面上の複数の誘電泳動（ＤＥＰ）電極の１つ又は複数を選択的に活性化するのに適することができる。第１のチューブレンズは、構造化光変調器から構造化光線を捕捉するように構成することができる。対物レンズは、視野内のマイクロ流体デバイスの囲いの少なくとも一部を撮像するように構成することができる。囲いは、フロー領域及び／又は複数の隔離ペンを含むことができ、複数の各隔離ペンはフロー領域に流体的に接続される。ダイクロイックビームスプリッタは、第１のチューブレンズからの構造化光線を対物レンズに反射（又は透過）し、対物レンズから受け取った画像光線を第２のチューブレンズに透過（又は反射）するように構成することができる。第２のチューブレンズは、ダイクロイックビームスプリッタから画像光線を受け取り、光線を画像センサに透過するように構成することができる。画像センサは、第２のチューブレンズから画像光線を受け取り、画像光線からマイクロ流体デバイスの囲いの少なくとも一部の画像を生成するように構成することができる。光学装置は、マイクロ流体デバイスの囲い内の１つ又は複数の微小物体の撮像、分析、及び操作を実行するように構成することができる。
【０００７】
[0007] 幾つかの実施形態では、第１のチューブレンズは、４５ｍｍよりも大きいクリアアパーチャを有し、構造化光変調器からの全ての光線を捕捉するように構成される。幾つかの実施形態では、構造化光変調器は、少なくとも１５ｍｍ（例えば、少なくとも１５．５ｍｍ、１６．０ｍｍ、１６．５ｍｍ、１７．０ｍｍ、又は１７．０ｍｍ超）の活性エリアを含む。幾つかの実施形態では、第１のチューブレンズは、有効焦点距離約１６２ｍｍ以下（例えば、約１６１ｍｍ、約１６０ｍｍ、約１５９ｍｍ、約１５８ｍｍ、約１５７ｍｍ、約１５６ｍｍ、約１５５ｍｍ、又は約１５５ｍｍ未満）を有する。幾つかの実施形態では、第１のチューブレンズは、有効焦点距離約１５５ｍｍを有する。
【０００８】
[0008] 幾つかの実施形態では、光学装置は、非構造化明視野照明を提供するように構成された第２の光源を更に含むことができる。幾つかの実施形態では、光学装置は第３の光源を更に含むことができる。第２（又は第３）の光源は、例えば、ＬＥＤ又はレーザ光源であることができる。レーザ光源は、マイクロ流体デバイスの囲い内の表面及び／又は囲い内に配置された流体媒体を加熱するように構成することができる。表面又は媒体の加熱は、ガス（例えば、気泡）を生成させることができる。
【０００９】
[0009] 幾つかの実施形態では、光学装置は、撮像中、マイクロ流体デバイスを固定するように構成されたネストを更に含むことができる。ネストは、マイクロ流体デバイス及び／又は流体接続への少なくとも１つの電気接続を提供するように更に構成することができる。
【００１０】
[0010] 幾つかの実施形態では、構造化光変調器は、複数の照明光線を透過する。幾つかの実施形態では、光学装置は、複数の照明スポットで複数の隔離ペンを照明するように構成される。例えば、複数の各隔離ペンは、１つの照明スポットで照明することができ、

各照明スポットは、照明している隔離ペンの全て又は一部を照明するようなサイズであることができる。幾つかの実施形態では、複数の照明スポットのそれぞれは、約６０μｍ×約１２０μｍのサイズを有する。幾つかの実施形態では、複数の照明スポットのそれぞれは、約７０００平方μｍから約２００００平方μｍ（例えば、約７０００平方μｍから約１０，０００平方μｍ、約１０，０００平方μｍから約１５，０００平方μｍ、約１５，０００平方μｍから約２０，０００平方μｍ、上記端点の２つにより定義される任意の範囲の）の面積を有する。

【００１１】

[0011] 幾つかの実施形態では、光学装置は、視野内の囲いの部分が、画像センサ及び構造化光変調器で同時にピントが合うように更に構成される。幾つかの実施形態では、光学装置は、全体ノイズを低減して、高画質を達成するために、囲いの一部のみ（例えば、フロー領域の内部エリア及び／又は複数の隔離ペンのそれぞれ）が画像センサに撮像されるように更に構成される。幾つかの実施形態では、構造化光変調器は、画像センサの共役面に配置される。幾つかの実施形態では、光学装置は、共焦点撮像を実行するように更に構成される。他の実施形態では、光学装置は、構造化光変調器と第１のチューブレンズとの間に摺動可能に位置決めされるスライドレンズを含み、スライドレンズは、タイコグラフィ顕微鏡法をサポートするように構成される。

【００１２】

[0012] 幾つかの実施形態では、対物レンズは、複数の隔離ペンの少なくとも部分の画像における収差を最小に抑えるように構成される。幾つかの実施形態では、第２のチューブレンズは、対物レンズの残存収差を補正するように構成される。幾つかの実施形態では、光学装置は、対物レンズの残存収差を補正するように構成された補正レンズを更に含むことができる。補正レンズは、対物レンズの前（すなわち、対物レンズとマイクロ流体デバイスとの間）に配置してもよく、又は対物レンズの背後（すなわち、対物レンズとダイクロイックビームスプリッタとの間）に配置してもよい。

【００１３】

[0013] 幾つかの実施形態では、光学装置は、複数のＤＥＰ電極の１つ又は複数を選択的に活性化するように構造化光変調器の照明パターンを調整し、複数の隔離ペン内部の１つ又は複数の微小物体を移動させるＤＥＰ力を生成するように構成された制御ユニットを更に含むことができる。幾つかの実施形態では、光学装置は、マイクロ流体装置内の選択された領域（例えば、フロー領域の一部及び／又は１つ又は複数の隔離ペンの一部）及び任意選択的に、選択された領域内に配置された１つ又は複数の微小物体を照明するように構造化光変調器の照明パターンを調整するように構成された制御ユニットを更に含むことができる。

【００１４】

[0014] 本明細書に開示されるのは、微小物体を撮像し操作するシステムである。本システムは、光作動式マイクロ流体（ＬＡＭＦ）デバイス等のマイクロ流体デバイス、光学装置、及びネストを含むことができる。マイクロ流体デバイスは、囲いと、表面及び表面上の複数の誘電泳動（ＤＥＰ）電極を含む基板とを含むことができる。幾つかの実施形態では、マイクロ流体デバイスの囲いは、フロー領域及び任意選択的に複数の隔離ペンを含み、複数の各隔離ペンは、フロー領域に流体的に接続される。フロー領域及び複数の隔離ペンは、基板表面に配置し得る。光学装置は、本明細書に記載される任意の光学装置であり得、囲い内の１つ又は複数の微小物体の撮像、分析、及び／又は操作を実行するように構成することができる。

【００１５】

[0015] 幾つかの実施形態では、本システムは、マイクロ流体デバイスの基板の複数のＤＥＰ電極の１つ又は複数を選択的に活性化させ、それにより、囲い内部で１つ又は複数の細胞を移動させるのに十分なＤＥＰ力を生成するように、構造化光変調器の照明パターンを調整するように構成された制御ユニットを更に含む。幾つかの実施形態では、本システムは、マイクロ流体装置内の選択された領域（例えば、フロー領域の一部及び／又は１

つ又は複数の隔離ペンの一部）及び任意選択的に、選択された領域内に配置された１つ又は複数の微小物体を照明するように構造化光変調器の照明パターンを調整するように構成された制御ユニットを更に含むことができる。

【００１６】

[0016] 幾つかの実施形態では、本システムは、複数の照明スポットを用いて、視野内に配置されたフロー領域の任意の部分及び／又は複数の隔離ペンを含む囲いの少なくとも一部を照明するように構成される。例えば、視野内の各隔離ペンは、１つ又は複数の照明スポットを用いて照明することができ、各照明スポットは、照明している隔離ペンの全て又は一部を照明するようなサイズであることができる。幾つかの実施形態では、複数の照明スポットのそれぞれは、約６０μｍ×約１２０μｍのサイズを有する。幾つかの実施形態では、複数の照明スポットのそれぞれは、約７０００平方μｍから約２００００平方μｍ（例えば、約７０００平方μｍから約１０，０００平方μｍ、約１０，０００平方μｍから約１５，０００平方μｍ、約１５，０００平方μｍから約２０，０００平方μｍ、上記端点の２つにより定義される任意の範囲の）の面積を有する。

【００１７】

[0017] 本明細書に開示されるのは、試料の１つ又は複数の微小物体を操作する方法である。本方法は、光作動式マイクロ流体（ＬＡＭＦ）デバイス等のマイクロ流体デバイスに１つ又は複数の微小物体を含む試料を装填するステップを含むことができる。マイクロ流体デバイスは、表面と、表面上の複数の誘電泳動（ＤＥＰ）電極とを有する基板を含む囲いを有することができる。マイクロ流体デバイスは、フロー領域及び任意選択的に、複数の隔離ペンを更に含むことができ、複数の各隔離ペンはフロー領域に流体的に接続される。本方法は、電圧電位をマイクロ流体デバイスにわたり印加するステップを含むことができる。

【００１８】

[0018] 本方法は、光学装置を使用して、構造化光をマイクロ流体デバイスの基板の表面の第１の位置に投影することにより、マイクロ流体デバイス内に配置された少なくとも１つの微小物体に隣接してＤＥＰ力を選択的に活性化するステップであって、第１の位置は、基板の表面の第２の位置に隣接して配置され、第２の位置は少なくとも１つの微小物体の下に配置される、選択的に活性化するステップを更に含むことができる。光学装置は、本明細書に記載される任意の光学装置であることができる。

【００１９】

[0019] 本方法は、光学装置を使用して、構造化光をマイクロ流体デバイスの基板の表面の第１の位置から基板の表面の第３の位置に移すことにより、生成されるＤＥＰ力の位置を少なくとも１つの微小物体に隣接するようにシフトさせるステップを更に含むことができる。

【００２０】

[0020] 幾つかの実施形態では、本方法は、画像センサを用いて、マイクロ流体デバイスの囲いの少なくとも一部の画像を捕捉するステップを更に含むことができる。幾つかの実施形態では、マイクロ流体デバイスの囲いの撮像される部分は、フロー領域及び／又は少なくとも１つの隔離ペン及び少なくとも１つの微小物体を含む。

【００２１】

[0021] 幾つかの実施形態では、基板面の第１の位置に投影される構造化光は、複数の照明スポットを含む。幾つかの実施形態では、基板面の第１の位置は、マイクロ流体デバイスのフロー領域に配置され、基板面の第３の位置は、複数の隔離ペンの隔離ペンの１つ内に配置される。幾つかの実施形態では、基板面の第１の位置に投影される構造化光は、線分又は脱字符号のような形状を含む。幾つかの実施形態では、基板面の第１の位置に投影される構造化光は、多角形（例えば、正方形、矩形、菱形、五角形等）、円等の輪郭のような形状を有する。

【００２２】

[0022] 幾つかの実施形態では、本方法は、光学装置を使用して、構造化光をマイクロ

流体デバイスの基板の表面の複数の第１の位置に投影することにより、マイクロ流体デバイス内に配置された複数の微小物体に隣接してＤＥＰ力を選択的に活性化するステップであって、複数の第１の位置のそれぞれは、基板の表面の対応する第２の位置に隣接して配置され、対応する第２の位置は、複数の対応する微小物体の下に配置される、ＤＥＰ力を選択的に活性化するステップを更に含むことができる。

【００２３】

[0023] 幾つかの実施形態では、本方法は、光学装置を使用して、撮像される構造化光を基板面の複数の第１の位置から基板面の複数の対応する第３の位置に移すことにより、生成されるＤＥＰ力の位置を複数の微小物体に隣接するようにシフトさせるステップを更に含むことができる。

【００２４】

[0024] 幾つかの実施形態では、本方法は、囲いの少なくとも一部の画像を捕捉するステップを更に含むことができ、フロー領域の内部エリア及び／又は撮像中の囲いの部分に配置された各隔離ペンのみを撮像することを含み、それにより、全体ノイズを低減し、高画質を達成する。幾つかの実施形態では、本方法は、画像を分析して、フィードバック及び第１の位置の調整を提供するステップを更に含むことができる。

【００２５】

[0025] 本明細書に開示されるのは、試料の１つ又は複数の微小物体を撮像する方法である。本方法は、フロー領域を含む囲いを有するマイクロ流体装置に、１つ又は複数の微小物体を含む試料を装填することと、囲いの少なくとも一部に投影された複数の対応する照明パターンを使用して、１つ又は複数の微小物体を含む囲いの少なくとも一部の複数の画像を捕捉することと、複数の画像を結合して、囲いの一部に配置された１つ又は複数の微小物体の１つの画像を生成することとを含むことができる。特定の実施形態では、複数の各照明パターンは、構造化光を使用して生成され、複数の他の照明パターンと異なる。特定の実施形態では、複数の画像は、本明細書に開示される任意の光学システムであることができる光学システムを使用して捕捉される。特定の実施形態では、複数の画像を結合することは、複数の画像のそれぞれを処理して、焦点ボケ背景光を除去することを含む。

【００２６】

[0026] 幾つかの実施形態では、囲いの少なくとも一部に投影される照明パターン及び画像センサにおいて捕捉される対応する画像は、同時にピントが合う。幾つかの実施形態では、複数の対応する照明パターンは、囲い内の視野（例えば、視野全体）をスキャンするように構成される。

【００２７】

[0027] 本明細書に開示されるのは、光作動式マイクロ流体（ＬＡＭＦ）デバイス等のマイクロ流体デバイスの光学装置のチューブレンズである。本チューブレンズは、凸形及び第１の正の曲率半径を有する第１の表面と、第２の曲率半径を有する第２の表面と、凹形及び第３の負の曲率半径を有する第３の表面と、凹形及び第４の負の曲率半径を有する第４の表面と、少なくとも４５ｍｍ超の直径を有するクリアアパーチャとを含み、本チューブレンズの前焦点及び後焦点は、中間点から等しく離間されず、対称に配置されない。

【００２８】

[0028] 幾つかの実施形態では、後方焦点距離（ＢＦＬ）は最小化される。幾つかの実施形態では、本チューブレンズは、有効焦点距離（ＥＦＬ）約１５５ｍｍ及び後方焦点距離（ＢＦＬ）約１３５ｍｍを有する。幾つかの実施形態では、本チューブレンズは、有効焦点距離（ＥＦＬ）約１６２ｍｍ及び後方焦点距離（ＢＦＬ）約１４６ｍｍを有する。幾つかの実施形態では、本チューブレンズは、有効焦点距離（ＥＦＬ）約１８０ｍｍ及び後方焦点距離（ＢＦＬ）約１６４ｍｍを有する。

【００２９】

[0029] 幾つかの実施形態では、本チューブレンズは有効焦点距離（ＥＦＬ）約１５５ｍｍを有し、第１の正の曲率半径は約９１ｍｍであり、第２の曲率半径は約４２ｍｍであり、第３の負の曲率半径は約－６２ｍｍであり、第４の負の曲率半径は約－１１６ｍｍで

ある。
【００３０】
[0030] 幾つかの実施形態では、本チューブレンズは有効焦点距離（ＥＦＬ）約１６２ｍｍを有し、第１の正の曲率半径は約９５ｍｍであり、第２の曲率半径は約５４ｍｍであり、第３の負の曲率半径は約－５６ｍｍであり、第４の負の曲率半径は約－１０５ｍｍである。
【００３１】
[0031] 幾つかの実施形態では、本チューブレンズは有効焦点距離（ＥＦＬ）約１８０ｍｍを有し、第１の正の曲率半径は約９５ｍｍであり、第２の曲率半径は約６４ｍｍであり、第３の負の曲率半径は約－６０ｍｍであり、第４の負の曲率半径は約－１２６ｍｍである。
【００３２】
[0032] 幾つかの実施形態では、本チューブレンズは有効焦点距離（ＥＦＬ）約２００ｍｍを有し、第１の正の曲率半径は約１６０ｍｍであり、第２の曲率半径は約－６２ｍｍであり、第３の負の曲率半径は約－８０ｍｍであり、第４の負の曲率半径は約－１０９ｍｍである。
【００３３】
図面の簡単な説明
[0033] 本発明の新規の特徴は、特に以下の特許請求の範囲に記載される。本開示の原理が利用される例示的な実施形態を記載する以下の詳細な説明及び添付図面を参照することにより、本開示の特徴及び利点のよりよい理解が得られる。
【図面の簡単な説明】
【００３４】
【図１Ａ】[0034]本開示の幾つかの実施形態による、関連付けられた制御機器を含む、マイクロ流体デバイス及びマイクロ流体デバイスと併用されるシステムの一例を示す。
【図１Ｂ】[0035]本開示の幾つかの実施形態によるマイクロ流体デバイスの垂直断面図を示す。
【図１Ｃ】[0035]本開示の幾つかの実施形態によるマイクロ流体デバイスの水平断面図を示す。
【図２Ａ】[0036]本開示の幾つかの実施形態による分離ペンを有するマイクロ流体デバイスの垂直断面図を示す。
【図２Ｂ】[0036]本開示の幾つかの実施形態による分離ペンを有するマイクロ流体デバイスの水平断面図を示す。
【図２Ｃ】[0037]本開示の幾つかの実施形態による隔離ペンの詳細な水平断面図を示す。
【図２Ｄ】[0038]本開示の幾つかの実施形態による分離ペンを有するマイクロ流体デバイスの部分水平断面図を示す。
【図２Ｅ】[0039]本開示の幾つかの実施形態による隔離ペンの詳細な水平断面図を示す。
【図２Ｆ】[0039]本開示の幾つかの実施形態による隔離ペンの詳細な水平断面図を示す。
【図２Ｇ】[0040]本開示の幾つかの実施形態による分離ペンを有するマイクロ流体デバイスを示す。
【図２Ｈ】[0041]本開示の幾つかの実施形態によるマイクロ流体デバイスを示す。
【図３Ａ】[0042]本開示の幾つかの実施形態によるマイクロ流体デバイスの操作及び観測に使用することができるシステムを示す。
【図３Ｂ】[0043]本開示の幾つかの実施形態によるマイクロ流体デバイスの光学装置を示す。
【図４Ａ】[0044]本開示の幾つかの実施形態による光学装置及びマイクロ流体デバイスを含むシステムの概略図である。
【図４Ｂ】[0045]図４Ａのマイクロ流体デバイス内の複数の隔離ペンの一例を示す。
【図４Ｃ】[0046]光学装置の第１のチューブレンズを示し、図４Ａの構造化光変調器からの全ての光線を捕捉するように構成される。

【図５Ａ】[0047]本開示の幾つかの他の実施形態による光学装置の複数の光源及びマイクロ流体デバイスの概略図である。
【図５Ｂ】[0048]図５Ａの光学装置の複数の光源の一例のダイクロイックビームスプリッタを示す。
【図５Ｃ】[0049]光学装置及びマイクロ流体デバイスを含むシステムの別の実施形態の概略図である。
【図６Ａ】[0050]本開示の幾つかの他の実施形態による励起フィルタ及び放射フィルタを有する光学装置を含むシステムの概略図である。
【図６Ｂ】[0051]本開示の幾つかの他の実施形態による、ビームスプリッタが第１の光源からの光線を反射するように構成された光学装置を含むシステムの概略図である。
【図６Ｃ】[0052]本開示の更に幾つかの他の実施形態による、収差を補正する補正レンズを有する光学装置を含むシステムの概略図である。
【図７Ａ】[0053]マイクロ流体デバイスの光学装置の一例のチューブレンズの光学概略図である。
【図７Ｂ】[0054]マイクロ流体デバイスの光学装置の別の例のチューブレンズの光学概略図である。
【図７Ｃ】[0055]マイクロ流体デバイスの光学装置の更に別の例のチューブレンズの光学概略図である。
【図７Ｄ】[0056]マイクロ流体デバイスの光学装置の別の例のチューブレンズの光学概略図である。
【図８Ａ】[0057]光学システムにより使用することができる光学構成の実施形態を示す。
【図８Ｂ】[0057]光学システムにより使用することができる光学構成の実施形態を示す。
【図８Ｃ】[0057]光学システムにより使用することができる光学構成の実施形態を示す。
【図８Ｄ】[0057]光学システムにより使用することができる光学構成の実施形態を示す。
【図９Ａ】[0058]幾つかの実施形態による光学縦列の簡易化部分の概略図を示す。
【図９Ｂ】[0059]幾つかの実施形態によるタイコグラフィ顕微鏡法用のスライドレンズを含むように変更された光学縦列の簡易化部分の概略図を示す。
【発明を実施するための形態】
【００３５】
詳細な説明
[0060] 本明細書は、本発明の例示的な実施形態及び用途を記載する。しかし、本発明は、これらの例示的な実施形態及び用途又は例示的な実施形態及び用途が動作する様式若しくは本明細書に記載される様式に限定されない。さらに、図は簡易化された図又は部分図を示し得、図中の要素の寸法は、強調されることもあれば、又は他の方法で一定の比率ではないことがある。加えて、「上」、「に付着」、「に接続」、「に結合」、又は同様の言葉が本明細書において使用される場合、ある要素（例えば、材料、層、基板等）は、ある要素が他の要素の直接上にある、直接付着する、直接接続される、又は直接結合されるか否かに関係なく、又はある要素と他の要素との間に１つ若しくは複数の介在要素があるか否かに関係なく、別の要素の「上」にあり、別の要素「に付着」し、「に接続」され、又は「に結合」することができる。また、文脈により別のことが示される場合を除き、方向（例えば、上方、下方、上部、下部、横、上、下、の下、の上、上部の、下部の、横、縦、「ｘ」、「ｙ」、「ｚ」等）は、提供される場合、相対的なものであり、単に例として、例示及び考察を容易にするために提供され、限定として提供されるものではない。加えて、要素のリスト（例えば、要素ａ、ｂ、ｃ）が言及される場合、そのような言及は、リスト自体に列挙された要素のいずれか１つ、列挙された要素の全て未満の任意の組合せ、及び／又は列挙された全ての要素の組合せを包含することが意図される。本明細書でのセクション分割は、検討を容易にすることのみを目的とし、考察されるいかなる要素の組合せも限定しない。
【００３６】
[0061] 本明細書で使用される場合、「実質的に」は、意図された目的で機能するのに

十分であることを意味する。そのため、「実質的に」という用語は、当業者によって予想されるような、ただし全体性能にそれほど影響を及ぼさない、絶対的又は完全な状態、寸法、測定、結果等からのわずかな有意でない変動を許容する。数値又は数値として表現され得るパラメータ若しくは特性に対して用いられる場合、「実質的に」は、１０パーセント以内を意味する。

【００３７】

[0062] 本明細書で使用される場合、「ones」という用語は、２つ以上を意味する。

【００３８】

[0063] 本明細書で使用される場合、「複数」という用語は、２、３、４、５、６、７、８、９、１０又はそれを超え得る。

【００３９】

[0064] 本明細書で使用される場合、「配置される」という用語は、その意味内において「位置する」を包含する。

【００４０】

[0065] 本明細書で使用される場合、「マイクロ流体デバイス」又は「マイクロ流体装置」とは、流体を保持するように構成された１つ又は複数の別個のマイクロ流体回路であって、各マイクロ流体回路は、領域、流路、チャネル、チャンバ、及び／又はペンを含むがこれに限定されない流体的に相互接続された回路要素で構成される、１つ又は複数の別個のマイクロ流体回路と、流体（及び任意選択的に流体中に懸濁した微小物体）をマイクロ流体デバイス内及び／又は外に流すように構成される少なくとも１つのポートとを含むデバイスである。通常、マイクロ流体デバイスのマイクロ流体回路は、マイクロ流体チャネルを含み得るフロー領域及び少なくとも１つのチャンバを含み、約１ｍＬ未満、例えば、約７５０μＬ未満、約５００μＬ未満、約２５０μＬ未満、約２００μＬ未満、約１５０μＬ未満、約１００μＬ未満、約７５μＬ未満、約５０μＬ未満、約２５μＬ未満、約２０μＬ未満、約１５μＬ未満、約１０μＬ未満、約９μＬ未満、約８μＬ未満、約７μＬ未満、約６μＬ未満、約５μＬ未満、約４μＬ未満、約３μＬ未満、又は約２μＬ未満の容量の流体を保持する。特定の実施形態では、マイクロ流体回路は、約１μＬ～約２μＬ、約１μＬ～約３μＬ、約１μＬ～約４μＬ、約１μＬ～約５μＬ、約２μＬ～約５μＬ、約２μＬ～約８μＬ、約２μＬ～約１０μＬ、約２μＬ～約１２μＬ、約２μＬ～約１５μＬ、約２μＬ～約２０μＬ、約５μＬ～約２０μＬ、約５μＬ～約３０μＬ、約５μＬ～約４０μＬ、約５μＬ～約５０μＬ、約１０μＬ～約５０μＬ、約１０μＬ～約７５μＬ、約１０μＬ～約１００μＬ、約２０μＬ～約１００μＬ、約２０μＬ～約１５０μＬ、約２０μＬ～約２００μＬ、約５０μＬ～約２００μＬ、約５０μＬ～約２５０μＬ、又は約５０μＬ～約３００μＬを保持する。マイクロ流体回路は、マイクロ流体デバイスの第１のポート（例えば、流入口）と流体的に接続される第１の端部と、マイクロ流体デバイスの第２のポート（例えば、流出口）と流体的に接続される第２の端部とを有するように構成し得る。

【００４１】

[0066] 本明細書で使用される場合、「ナノ流体デバイス」又は「ナノ流体装置」は、約１μＬ未満、例えば約７５０ｎＬ未満、約５００ｎＬ未満、約２５０ｎＬ未満、約２００ｎＬ未満、約１５０ｎＬ未満、約１００ｎＬ未満、約７５ｎＬ未満、約５０ｎＬ未満、約２５ｎＬ未満、約２０ｎＬ未満、約１５ｎＬ未満、約１０ｎＬ未満、約９ｎＬ未満、約８ｎＬ未満、約７ｎＬ未満、約６ｎＬ未満、約５ｎＬ未満、約４ｎＬ未満、約３ｎＬ未満、約２ｎＬ未満、約１ｎＬ以下の体積の流体を保持するように構成された少なくとも１つの回路要素を含有するマイクロ流体回路を有するタイプのマイクロ流体デバイスである。ナノ流体デバイスは、複数の回路要素（例えば、少なくとも２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、２５、５０、７５、１００、１５０、２００、２５０、３００、４００、５００、６００、７００、８００、９００、１０００、１５００、２０００、２５００、３０００、３５００、４０００、４５００、５０００、６０００、７０００、８０００、９０００、１０，０００個又はそれを超える）を含み得る。特定の実施形態で

は、少なくとも１つの回路要素の１つ以上（例えば、全て）は、約１００ｐＬから１ｎＬ、約１００ｐＬから２ｎＬ、約１００ｐＬから５ｎＬ、約２５０ｐＬから２ｎＬ、約２５０ｐＬから５ｎＬ、約２５０ｐＬから１０ｎＬ、約５００ｐＬから５ｎＬ、約５００ｐＬから１０ｎＬ、約５００ｐＬから１５ｎＬ、約７５０ｐＬから１０ｎＬ、約７５０ｐＬから１５ｎＬ、約７５０ｐＬから２０ｎＬ、約１から１０ｎＬ、約１から１５ｎＬ、約１から２０ｎＬ、約１から２５ｎＬ又は約１から５０ｎＬの体積の流体を保持するように構成される。他の実施形態では、少なくとも１つの回路要素の１つ以上（例えば、全て）は、約２０から２００ｎＬ、約１００から２００ｎＬ、約１００から３００ｎＬ、約１００から４００ｎＬ、約１００から５００ｎＬ、約２００から３００ｎＬ、約２００から４００ｎＬ、約２００から５００ｎＬ、約２００から６００ｎＬ、約２００から７００ｎＬ、約２５０から４００ｎＬ、約２５０から５００ｎＬ、約２５０から６００ｎＬ又は約２５０から７５０ｎＬの体積の流体を保持するように構成される。

【００４２】

[0067] 本明細書で使用される「マイクロ流体チャネル」又は「フローチャネル」とは、水平寸法及び垂直寸法の両寸法よりも有意に長い長さを有するマイクロ流体デバイスのフロー領域を意味する。例えば、フローチャネルは、水平寸法又は垂直寸法のいずれかの長さの少なくとも５倍、例えばその長さの少なくとも１０倍、その長さの少なくとも２５倍、その長さの少なくとも１００倍、その長さの少なくとも２００倍、その長さの少なくとも５００倍、その長さの少なくとも１，０００倍、その長さの少なくとも５，０００倍又はそれを超え得る。幾つかの実施形態では、フローチャネルの長さは、介在する任意の範囲を含めて約５０，０００ミクロンから約５００，０００ミクロンの範囲内である。幾つかの実施形態では、水平寸法は、約１００ミクロンから約１０００ミクロン（例えば、約１５０から約５００ミクロン）の範囲内であり、且つ垂直寸法は、約２５ミクロンから約２００ミクロン、例えば約４０から約１５０ミクロンの範囲内である。フローチャネルは、マイクロ流体デバイス内で多様な空間構成を有し得るため、完全に線状の要素に限定されないことに留意されたい。例えば、フローチャネルは、次の任意の構成、即ちカーブ、ベンド、スパイラル、傾斜、下降、フォーク（例えば、複数の異なる流路）及びそれらの任意の組合せを有する１つ以上のセクションを含み得る。加えて、フローチャネルは、その中に所望の流体フローを提供するように、その通路に沿って異なる断面積、拡幅及び狭窄を有し得る。

【００４３】

[0068] 本明細書で使用される場合、「障害物」という用語は、一般に、マイクロ流体デバイスの２つの異なる領域間又は回路要素間の標的微小物体の移動を部分的に（完全にではなく）妨げるのに十分な大きさのバンプ又は類似のタイプの構造物を意味する。２つの異なる領域／回路要素は、例えば、マイクロ流体隔離ペン及びマイクロ流体チャネル又はマイクロ流体隔離ペンの接続領域及び分離領域であり得る。

【００４４】

[0069] 本明細書で使用される場合、「狭窄」という用語は、一般に、マイクロ流体デバイスの回路要素（又は２つの回路要素間のインターフェース）の幅の狭小化を意味する。狭窄は、例えば、マイクロ流体隔離ペンとマイクロ流体チャネルとの間のインターフェース又はマイクロ流体隔離ペンの分離領域と接続領域との間のインターフェースに位置決めし得る。

【００４５】

[0070] 本明細書で使用される場合、「透明」という用語は、透過時に光を実質的に変化させることなく可視光を透過させる材料を意味する。

【００４６】

[0071] 本明細書で使用される場合、「微小物体」という用語は一般に、本発明により分離及び／又は操作し得る任意の顕微鏡的物体を指す。微小物体の非限定的な例としては、微粒子；微小ビーズ（例えば、ポリスチレンビーズ、Luminex（商標）ビーズ等）；磁性ビーズ；微小ロッド；微小ワイヤ；量子ドット等の無生物微小物体、細胞；生物学的細

胞小器官；ベシクル若しくは複合体；合成ベシクル；リポソーム（例えば、合成又は膜標本由来）；脂質ナノラフト等の生物学的微小物体、又は無生物微小物体と生物学的微小物体との組合せ（例えば、細胞に付着した微小ビーズ、リポソームコーティング微小ビーズ、リポソームコーティング磁性ビーズ等）が挙げられる。ビーズは、蛍光標識、タンパク質、炭水化物、抗原、小分子シグナリング部分、又はアッセイで使用可能な他の化学／生物種等の共有結合又は非共有結合した部分／分子を含み得る。脂質ナノラフトは、例えば、Ritchie et al.(2009)“Reconstitution of Membrane Proteins in Phospholipid Bilayer Nanodiscs,”Methods Enzymol.,464:211-231において説明されている。

【００４７】

[0072] 本明細書で使用される場合、「細胞」という用語は、用語「生体細胞」と同義で使用される。生体細胞の非限定的な例としては、真核細胞、植物細胞、哺乳類細胞、爬虫類細胞、鳥類細胞、魚類細胞等の動物細胞、原核細胞、細菌細胞、真菌細胞、原生細胞等、筋肉、軟骨組織、脂肪、皮膚、肝臓、肺、神経組織等の組織から解離された細胞、Ｔ細胞、Ｂ細胞、ナチュラルキラー細胞、マクロファージ等の免疫細胞、胚（例えば、接合子）、卵母細胞、卵子、精子細胞、ハイブリドーマ、培養細胞、細胞株からの細胞、がん細胞、感染細胞、トランスフェクト細胞及び／又は形質転換細胞、レポーター細胞等が挙げられる。哺乳類細胞は、例えば、ヒト、マウス、ラット、ウマ、ヤギ、ヒツジ、ウシ、霊長類等からの細胞であることができる。

【００４８】

[0073] 生体細胞のコロニーは、生殖可能なコロニー内の生細胞の全てが、単一の親細胞由来の娘細胞である場合、「クローン」である。特定の実施形態では、クローンコロニー内の全ての娘細胞は、１０以下の細胞分裂での単一の親細胞からのものである。他の実施形態では、クローンコロニー内の全ての娘細胞は、１４以下の細胞分裂での単一の親細胞からのものである。他の実施形態では、クローンコロニー内の全ての娘細胞は、１７以下の細胞分裂での単一の親細胞からのものである。他の実施形態では、クローンコロニー内の全ての娘細胞は、２０以下の細胞分裂での単一の親細胞からのものである。「クローン細胞」という用語は、同じクローンコロニーの細胞を指す。

【００４９】

[0074] 本明細書で使用される場合、生体細胞の「コロニー」は、２つ以上の細胞（例えば、約２個から約２０個、約４個から約４０個、約６個から約６０個、約８個から約８０個、約１０個から約１００個、約２０個から約２００個、約４０個から約４００個、約６０個から約６００個、約８０個から約８００個、約１００個から約１０００個、又は約１０００個を超える細胞）を指す。

【００５０】

[0075] 本明細書で使用される場合、「細胞を維持する」という用語は、細胞の生存及び／又は増殖を続けるのに必要な条件を提供する、流体及び気体の両方の成分と任意選択的に表面とを含む環境を提供することを意味する。

【００５１】

[0076] 流体培地の「成分」は、溶媒分子、イオン、低分子、抗生物質、ヌクレオチド及びヌクレオシド、核酸、アミノ酸、ペプチド、タンパク質、糖、炭水化物、脂質、脂肪酸、コレステロール、代謝物等をはじめとする培地中に存在する任意の化学分子又は生化学分子である。

【００５２】

[0077] 流体培地を参照して本明細書で使用される場合、「拡散する」又は「拡散」は、流体培地の成分が濃度勾配の下方に熱力学的に移動することを意味する。

【００５３】

[0078] 「培地のフロー」という語句は、拡散以外の任意の機構に主に起因する流体培地のバルク移動を意味する。例えば、培地のフローは、点間の圧力差に起因する一方の点から他方の点への流体培地の移動を含み得る。かかるフローは、液体の連続フロー、パルスフロー、周期フロー、ランダムフロー、間欠フロー若しくは往復フロー又はそれらの任

意の組合せを含み得る。一方の流体培地が他方の流体培地に流入する場合、培地の乱流及び混合を生じ得る。

【００５４】

[0079] 「実質的にフローなし」という語句は、時間平均で流体培地中への又は流体培地中での材料の成分（例えば、対象のアナライト）の拡散速度未満の流体培地の流速を意味する。かかる材料の成分の拡散速度は、例えば、温度、成分のサイズ及び成分と流体培地との間の相互作用の強度に依存し得る。

【００５５】

[0080] マイクロ流体デバイス内の異なる領域を参照して本明細書で使用される場合、「流体接続される」という語句は、異なる領域が流体培地等の流体で実質的に充填されたときに各領域内の流体が単一体の流体を形成するように接続されることを意味する。これは、異なる領域内の流体（又は流体培地）が必ずしも同一の組成であることを意味するものではない。より正確には、マイクロ流体デバイスの異なる流体接続領域内の流体は、溶質がそのそれぞれの濃度勾配の下方に移動するとき及び／又はマイクロ流体デバイスを貫流するときに流束内で異なる組成（例えば、タンパク質、炭水化物、イオン、他の分子等の溶質の濃度が異なる）を有し得る。

【００５６】

[0081] マイクロ流体（又はナノ流体）デバイスは、「掃引」領域と「非掃引」領域とを含み得る。本明細書で使用される場合、「掃引」領域は、流体がマイクロ流体回路を貫流するときに培地のフローにそれぞれ遭遇するマイクロ流体回路の１つ以上の流体相互接続回路要素を含む。掃引領域の回路要素は、例えば、領域、チャネル及びチャンバの全部又は一部を含み得る。本明細書で使用される場合、「非掃引」領域は、流体がマイクロ流体回路を貫流するときに実質的に流体のフラックスなしにそれぞれ遭遇するマイクロ流体回路の１つ以上の流体相互接続回路要素を含む。拡散を可能とするが、掃引領域と非掃引領域との間で培地が実質的にフローなしとなるように流体接続が構造化される限り、非掃引領域は、掃引領域に流体接続され得る。そのため、マイクロ流体デバイスは、掃引領域と非掃引領域との間で実質的に拡散流体連通のみを可能にしつつ、掃引領域内の培地のフローから非掃引領域を実質的に分離するように構造化され得る。例えば、マイクロ流体デバイスのフローチャネルは、掃引領域の例であり、一方、マイクロ流体デバイスの分離領域（以下にさらに詳細に記載される）は、非掃引領域の例である。

【００５７】

[0082] 本明細書で使用される場合、「流路」とは、培地のフローのトラジェクトリーを画定し、且つその対象となる１つ以上の流体接続回路要素（例えば、チャネル、領域、チャンバ等）を意味する。そのため、流路は、マイクロ流体デバイスの掃引領域の例である。他の回路要素（例えば、非掃引領域）は、流路の培地のフローの対象とならない流路を含む回路要素に流体接続し得る。

【００５８】

[0083] 本明細書で使用される場合、レンズ（又はレンズ組立体）の「クリアアパーチャ」とは、意図される目的で使用することができるレンズ（又はレンズ組立体）の部分の直径又はサイズである。製造制約に起因して、レンズ（又はレンズ組立体）の実際の物理的直径に等しいクリアアパーチャを製造することは略不可能である。

【００５９】

[0084] 本明細書で使用される場合、「活性エリア」という用語は、撮像又は特定の光学装置における視野への構造化光の提供にそれぞれ使用することができる画像センサ又は構造化光変調器の部分を指す。活性エリアは、光学装置内の光路のアパーチャストップ等の光学装置の制約を受ける。活性エリアは二次元表面に対応するが、活性エリアの測定は通常、同じ面積を有する正方形の対抗する隅を通る対角線の長さに対応する。

【００６０】

[0085] 本明細書で使用される場合、「画像光線」とは、光学装置により見られているデバイス表面、微小物体、又は流体媒体から反射又は放射される電磁波である。デバイス

は、光作動式マイクロ流体（ＬＡＭＦ）デバイス等のマイクロ流体デバイスであることができる。微小物体及び流体媒体は、そのようなマイクロ流体デバイス内に配置することができる。

【００６１】

[0086] 本明細書で使用される場合、μｍはマイクロメートルを意味し、μｍ^{3}は立方マイクロメートルを意味し、ｐＬはピコリットルを意味し、ｎＬはナノリットルを意味し、μＬ（又はｕＬ）はマイクロリットルを意味する。

【００６２】

装填方法

[0087] 生物学的微小物体又は限定ではなくビーズ等の微小物体の装填は、本明細書に記載される流体フロー、重力、抗体生成細胞（ＤＥＰ）力、エレクトロウェッティング、磁力、又はそれらの任意の組合せの使用を含むことができる。ＤＥＰ力は、光電子ツイーザ（ＯＥＴ）構成による等、光学的に及び／又は時間／空間パターンでの複数の電極／１つの電極の領域の活性化による等、電気的に作動させることができる。同様に、エレクトロウェッティング力も、オプトエレクトロウェッティング（ＯＥＷ）構成による等、光学的に及び／又は時空間パターンでの複数の電極／１つの電極の領域の活性化による等、電気的に作動させ得る。

【００６３】

[0088] 本開示は、微小物体を閲覧し操作する光学装置、システム、及び方法に関する。特に、本開示は、光作動式マイクロ流体デバイス等のマイクロ流体デバイスにおいて微小物体を閲覧し操作する光学装置、関連するシステム、及び関連する情報に関する。

【００６４】

[0089] 本明細書に開示されるのは、マイクロ流体デバイスにおいて微小物体を閲覧及び／又は操作する光学装置である。光学装置は、マイクロ流体デバイスの囲い内の１つ又は複数の微小物体の撮像、分析、及び操作を実行するように構成される。光学装置は、第１の光源、構造化光変調器、第１のチューブレンズ、対物レンズ、ダイクロイックビームスプリッタ、第２のチューブレンズ、及び画像センサを含むことができる。構造化光変調器は、第１の光源から非構造化光線を受け取り、撮像し、及び／又は本明細書において考察される任意の光作動式マイクロ流体デバイスを含め、マイクロ流体デバイスの基板の表面の複数の誘電泳動（ＤＥＰ）電極の１つ又は複数を選択的に活性化する構造化光線を透過するように構成される。第１のチューブレンズは、構造化光変調器から構造化光線を捕捉するように構成される。対物レンズは、マイクロ流体デバイスの囲いの少なくとも一部を含む視野を撮像するように構成される。ダイクロイックビームスプリッタは、第１のチューブレンズからの光線を対物レンズに反射（又は透過）し、対物レンズから受け取った画像光線を第２のチューブレンズに透過（又は反射）するように構成される。第２のチューブレンズは、ダイクロイックビームスプリッタから画像光線を受け取り、画像光線を画像センサに透過するように構成される。画像センサは、第２のチューブレンズから画像光線を受け取り、画像光線から視野の画像を生成するように構成される。

【００６５】

[0090] 本明細書に開示されるのは、微小物体を観測し操作するシステムである。システムは、マイクロ流体デバイスと、マイクロ流体デバイスにおける微小物体を撮像及び／又は操作する光学装置とを含むことができる。マイクロ流体デバイスは、基板を有する囲いを含むことができる。マイクロ流体デバイスは、フロー領域及び複数の隔離ペンを更に含むことができ、各隔離ペンはフロー領域に流体的に接続される。基板は、表面と、表面上にあるか、又は表面により構成される複数の誘電泳動（ＤＥＰ）電極とを含むことができる。マイクロ流体デバイスはカバーを更に含むことができ、カバーは、可視光を透過する接地電極を含み得る。そのようなマイクロ流体装置の詳細は、本明細書及び当技術分野において他の箇所に説明されている。例えば、２０１５年１２月９日に出願された国際特許出願公開第２０１６／０９４５０７号、２０１３年１０月１０日に出願された米国特許第９，４０３，１７２号、及び２０１３年１０月３０日に出願された国際特許出願公開第

２０１４／０７４３６７号を参照のこと。光学装置は、囲い内の１つ又は複数の微小物体の撮像、分析、及び操作を実行するように構成することができる。光学装置は、第１の光源、構造化光変調器、第１のチューブレンズ及び第２のチューブレンズ、対物レンズ、ダイクロイックビームスプリッタ、並びに画像センサを含むことができる。構造化光変調器は、第１の光源から光を受け取り、選択的に撮像及び／又はマイクロ流体デバイスの基板の表面の複数のＤＥＰ電極の１つ又は複数を選択的に活性化する構造化光線を透過するように構成することができる。第１のチューブレンズは、構造化光変調器からの光を捕捉するように構成することができる。対物レンズは、フロー領域の少なくとも一部及び／又はマイクロ流体デバイス内の複数の隔離ペンの一部を含む視野を撮像するように構成することができる。ダイクロイックビームスプリッタは、第１のチューブレンズからの構造化光線を対物レンズに反射又は透過し、対物レンズから受け取った画像光線を第２のチューブレンズに透過又は反射するように構成することができる。第２のチューブレンズは、ダイクロイックビームスプリッタから画像光線を受け取り、画像光線を画像センサに透過するように構成される。画像センサは、画像光線を受け取り、画像光線から視野の画像を生成するように構成される。

【００６６】

[0091] 本明細書に開示されるのは、マイクロ流体デバイス及びそのようなデバイスを操作し観測するシステムである。図１Ａは、対象となる抗原に結合（例えば、特異的に結合）する抗体を分泌する抗体生成細胞のスクリーニング及び検出に使用することができるマイクロ流体デバイス１００及びシステム１５０の一例を示す。マイクロ流体デバイス１００への部分図を提供するために、カバー１１０が部分的に切り欠かれたマイクロ流体デバイス１００の斜視図を示す。マイクロ流体デバイス１００は一般に、流路１０６を含むマイクロ流体回路１２０を含み、流体媒体１８０は流路を通って流れることができ、流体媒体１８０は、任意選択的に１つ又は複数の微小物体（図示せず）をマイクロ流体回路１２０内に及び／又はマイクロ流体回路１２０を通して運ぶ。１つのマイクロ流体回路１２０が図１Ａに示されているが、適するマイクロ流体デバイスは、複数（例えば、２つ又は３つ）のそのようなマイクロ流体回路を含むことができる。それにかかわらず、マイクロ流体デバイス１００は、ナノ流体デバイスであるように構成することができる。図１Ａに示される実施形態では、マイクロ流体回路１２０は、複数のマイクロ流体隔離ペン１２４、１２６、１２８、及び１３０を含み、各隔離ペンは、流路１０６と流通する開口部（例えば、１つの開口部）を有する。更に後述するように、マイクロ流体隔離ペンは、媒体１８０が流路１０６を通って流れているときであっても、マイクロ流体デバイス１００等のマイクロ流体デバイスに微小物体を保持するのに最適化された様々な特徴及び構造物を含む。しかしながら、上記を参照する前に、マイクロ流体デバイス１００及びシステム１５０の概説を提供する。

【００６７】

[0092] 図１Ａに概して示されるように、マイクロ流体回路１２０は囲い１０２により画定される。囲い１０２は異なる構成で物理的に構造化することができるが、図１Ａに示される例では、囲い１０２は、支持構造体１０４（例えば、基部）、マイクロ流体回路構造１０８、及びカバー１１０を含むものとして示されている。支持構造体１０４、マイクロ流体回路構造１０８、及びカバー１１０は、互いに取り付けることができる。例えば、マイクロ流体回路構造１０８は、支持構造体１０４の内面１０９に配置することができ、カバー１１０は、マイクロ流体回路構造１０８を覆って配置することができる。支持構造体１０４及びカバー１１０と一緒に、マイクロ流体回路構造１０８は、マイクロ流体回路１２０の要素を画定することができる。

【００６８】

[0093] 図１Ａに示されるように、支持構造体１０４は、マイクロ流体回路１２０の下部にあり得、カバー１１０はマイクロ流体回路１２０の上部にあり得る。代替的に、支持構造体１０４及びカバー１１０は、他の向きで構成され得る。例えば、支持構造体１０４は、マイクロ流体回路１２０の上部にあり得、カバー１１０はマイクロ流体回路１２０の

下部にあり得る。それに関係なく、それぞれが囲い１０２内又は外への通路を含む１つ又は複数のポート１０７があり得る。通路の例としては、弁、ゲート、貫通孔等が挙げられる。示されるように、ポート１０７は、マイクロ流体回路構造１０８のギャップにより作られる貫通孔である。しかし、ポート１０７は、カバー１１０等の囲い１０２の他の構成要素に配置することができる。１つのみのポート１０７が図１Ａに示されているが、マイクロ流体回路１２０は２つ以上のポート１０７を有することができる。例えば、流体がマイクロ流体回路１２０に入るための流入口として機能する第１のポート１０７があり得、流体がマイクロ流体回路１２０を出るための流出口として機能する第２のポート１０７があり得る。ポート１０７が流入口として機能するか、それとも流出口として機能するかは、流体が流路１０６を通って流れる方向に依存し得る。

【００６９】

[0094] 支持構造体１０４は、１つ以上の電極（図示せず）と基板又は複数の相互接続基板とを含み得る。例えば、支持構造体１０４は、電極にそれぞれ電気接続された１つ以上の半導体基板を含み得る（例えば、半導体基板の全部又は一部は、単一電極に電気接続され得る）。支持構造体１０４は、プリント回路基板アセンブリ（「ＰＣＢＡ」）を更に含み得る。例えば、半導体基板は、ＰＣＢＡ上に実装され得る。

【００７０】

[0095] マイクロ流体回路構造体１０８は、マイクロ流体回路１２０の回路要素を画定することができる。かかる回路要素は、マイクロ流体回路１２０に流体が充填されたときに流体相互接続が可能な空間又は領域、例えば（フローチャネルを含み得るか、１又は複数のフローチャネルであり得る）フロー領域、チャンバ、ペン、トラップ等を含み得る。図１Ａに例示されるマイクロ流体回路１２０では、マイクロ流体回路構造体１０８は、フレーム１１４及びマイクロ流体回路材料１１６を含む。フレーム１１４は、マイクロ流体回路材料１１６を部分的に又は完全に包囲することができる。フレーム１１４は、例えば、マイクロ流体回路材料１１６を実質的に取り囲む比較的剛性の構造体であり得る。例えば、フレーム１１４は、金属材料を含み得る。

【００７１】

[0096] マイクロ流体回路材料１１６は、マイクロ流体回路１２０の回路要素及び相互接続部を画定するようにキャビティ等によってパターニングされ得る。マイクロ流体回路材料１１６は、ガス透過性であり得る可撓性ポリマー（例えば、ゴム、プラスチック、エラストマー、シリコーン、ポリジメチルシロキサン（「ＰＤＭＳ」）等）等の可撓性材料を含み得る。マイクロ流体回路材料１１６を構成することができる材料の他の例としては、成形ガラス、エッチング可能な材料、例えばシリコーン（例えば、光パターニング可能なシリコーン又は「ＰＰＳ」）、フォトレジスト（例えば、ＳＵ８）等が挙げられる。幾つかの実施形態では、かかる材料、即ちマイクロ流体回路材料１１６は、剛性及び／又はガスに対して実質的に不透過性であり得る。それとは関係なく、マイクロ流体回路材料１１６は、支持構造体１０４上及びフレーム１１４内に配置され得る。

【００７２】

[0097] カバー１１０は、枠１１４及び／又はマイクロ流体回路材料１１６の一体部分であり得る。代替的に、カバー１１０は、図１Ａに示されるように、構造的に別個の要素であり得る。カバー１１０は、枠１１４及び／又はマイクロ流体回路材料１１６と同じ又は異なる材料を含むことができる。同様に、支持構造体１０４は、示されるように枠１１４若しくはマイクロ流体回路材料１１６とは別個の構造であってもよく、又は枠１１４若しくはマイクロ流体回路材料１１６の一体部分であってもよい。同様に、枠１１４及びマイクロ流体回路材料１１６は、図１Ａに示されるように別個の構造であってもよく、又は同じ構造の一体部分であってもよい。

【００７３】

[0098] 幾つかの実施形態では、カバー１１０は剛性材料を含むことができる。剛性材料は、ガラス又は同様との特性を有する材料であり得る。幾つかの実施形態では、カバー１１０は変形可能材料を含むことができる。変形可能材料は、ＰＤＭＳ等のポリマーであ

り得る。幾つかの実施形態では、カバー１１０は、剛性材料及び変形可能材料の両方を含むことができる。例えば、カバー１１０の１つ又は複数の部分（例えば、隔離ペン１２４、１２６、１２８、１３０上に位置する１つ又は複数の部分）は、カバー１１０の剛性材料と界面を接する変形可能材料を含むことができる。幾つかの実施形態では、カバー１１０は１つ又は複数の電極をさらに含むことができる。１つ又は複数の電極は、ガラス又は同様の絶縁材料でコーティングし得る、インジウム－錫－酸化物（ＩＴＯ）等の導電性酸化物を含むことができる。代替的に、１つ又は複数の電極は、ポリマー（例えば、ＰＤＭＳ）等の変形可能ポリマーに埋め込まれた単層ナノチューブ、多層ナノチューブ、ナノワイヤ、導電性ナノ粒子のクラスタ、又はそれらの組合せ等の可撓性電極であり得る。マイクロ流体デバイスで使用することができる可撓性電極は、例えば、米国特許出願公開第２０１２／０３２５６６５号（Chiouら）に記載されており、この内容は参照により本明細書に援用される。幾つかの実施形態では、カバー１１０は、細胞の接着、生存、及び／又は成長を支持するように変更することができる（例えば、マイクロ流体回路１２０に向かって内側に面する表面の全て又は部分を調整することにより）。変更は、合成ポリマー又は天然ポリマーのコーティングを含み得る。幾つかの実施形態では、カバー１１０及び／又は支持構造体１０４は、光を透過することができる。カバー１１０は、ガス透過可能な少なくとも１つの材料（例えば、ＰＤＭＳ又はＰＰＳ）を含むこともできる。

【００７４】

[0099] 図１Ａは、マイクロ流体デバイス１００等のマイクロ流体デバイスを操作し制御するシステム１５０も示す。システム１５０は、電源１９２、撮像デバイス１９４（撮像モジュール１６４内に組み込まれ、ここで、デバイス１９４はそれ自体、図１Ａに示されていない）、及び傾斜デバイス１９０（傾斜モジュール１６６内に組み込まれ、ここで、デバイス１９０はそれ自体、図１に示されていない）を含む。

【００７５】

[0100] 電源１９２は、電力をマイクロ流体デバイス１００及び／又は傾斜デバイス１９０に提供し、バイアス電圧又は電流を必要に応じて提供することができる。電源１９２は、例えば、１つ又は複数の交流（ＡＣ）及び／又は直流（ＤＣ）電圧源又は電流源を含むことができる。撮像デバイス１９４は、マイクロ流体回路１２０内部の画像を捕捉する、デジタルカメラ等のデバイスを含むことができる。幾つかの場合、（後述するように、撮像モジュール１６４の一部である）撮像デバイス１９４は、高速フレームレート及び／又は高感度（例えば、低光用途用）を有する検出器をさらに含む。撮像デバイス１９４は、刺激放射線及び／又は光線をマイクロ流体回路１２０内に向け、マイクロ流体回路１２０（又はマイクロ流体回路１２０内に含まれる微小物体）から反射されるか、又は発せられる放射線及び／又は光線を収集する機構を含むこともできる。発せられる光線は可視スペクトル内であり得、例えば、蛍光放射を含み得る。反射光線は、ＬＥＤ又は水銀灯（例えば、高圧水銀灯）若しくはキセノンアーク灯等の広域スペクトル灯から発せられた反射放射を含み得る。図３Ｂに関して考察するように、撮像デバイス１９４は顕微鏡（又は光学機器）をさらに含み得、これは接眼レンズを含んでもよく、又は含まなくてもよい。

【００７６】

[0101] システム１５０は、１つ又は複数の回転軸の周りでマイクロ流体デバイス１００を回転させるように構成される（後述するように、傾斜モジュール１６６の一部である）傾斜デバイス１９０をさらに含む。幾つかの実施形態では、傾斜デバイス１９０は、マイクロ流体デバイス１００（したがって、マイクロ流体回路１２０）を水平向き（すなわち、ｘ軸及びｙ軸に相対して０°）、垂直向き（すなわち、ｘ軸及び／又はｙ軸に相対して９０°）、又はそれらの間の任意の向きで保持することができるように、少なくとも１つの軸の周りでマイクロ流体回路１２０を含む囲い１０２を支持及び／又は保持するように構成される。軸に相対するマイクロ流体デバイス１００（及びマイクロ流体回路１２０）の向きは、本明細書では、マイクロ流体デバイス１００（及びマイクロ流体回路１２０）の「傾斜」と呼ばれる。例えば、傾斜デバイス１９０は、ｘ軸に相対して０．１°、０．２°、０．３°、０．４°、０．５°、０．６°、０．７°、０．８°、０．９°、１

°、２°、３°、４°、５°、１０°、１５°、２０°、２５°、３０°、３５°、４０°、４５°、５０°、５５°、６０°、６５°、７０°、７５°、８０°、９０°、又はそれらの間の任意の度数でマイクロ流体デバイス１００を傾斜させることができる。水平向き（したがって、ｘ軸及びｙ軸）は、重力により定義される垂直軸に垂直なものとして定義される。傾斜デバイスは、マイクロ流体デバイス１００（及びマイクロ流体回路１２０）をｘ軸及び／又はｙ軸に相対して９０°よりも大きい任意の角度に傾斜させるか、又はマイクロ流体デバイス１００（及びマイクロ流体回路１２０）をｘ軸若しくはｙ軸に相対して１８０°に傾斜させて、マイクロ流体デバイス１００（及びマイクロ流体回路１２０）を真逆にすることもできる。同様に、幾つかの実施形態では、傾斜デバイス１９０は、流路１０６又はマイクロ流体回路１２０の何らかの他の部分により定義される回転軸の周りでマイクロ流体デバイス１００（及びマイクロ流体回路１２０）を傾斜させる。

【００７７】

[0102] 幾つかの場合、マイクロ流体デバイス１００は、流路１０６が１つ又は複数の隔離ペンの上方又は下方に位置するように、垂直向きに傾斜する。「上方」という用語は、本明細書で使用される場合、流路１０６が、重力により定義される垂直軸上で１つ又は複数の隔離ペンよりも高く位置する（すなわち、流路１０６の上方の隔離ペン内の物体が流路内の物体よりも高い重力位置エネルギーを有する）ことを示す。「下方」という用語は、本明細書で使用される場合、流路１０６が、重力により定義される垂直軸上で１つ又は複数の隔離ペンよりも下に位置する（すなわち、流路１０６の下方の隔離ペン内の物体が流路内の物体よりも低い重力位置エネルギーを有する）ことを示す。

【００７８】

[0103] 幾つかの場合、傾斜デバイス１９０は、流路１０６と平行な軸の周りでマイクロ流体デバイス１００を傾斜させる。さらに、マイクロ流体デバイス１００は、流路１０６が、隔離ペンの真上又は真下に配置されずに、１つ又は複数の隔離ペンの上方又は下方に配置されるように、９０°未満の角度に傾斜することができる。他の場合、傾斜デバイス１９０は、流路１０６に直交する軸の周りでマイクロ流体デバイス１００を傾斜させる。さらに他の場合、傾斜デバイス１９０は、流路１０６に平行でもなく直交もしない軸の周りでマイクロ流体デバイス１００を傾斜させる。

【００７９】

[0104] システム１５０は培地源１７８をさらに含むことができる。培地源１７８（例えば、容器、リザーバ等）は、それぞれが異なる流体培地１８０を保持する複数のセクション又は容器を含むことができる。したがって、培地源１７８は、図１Ａに示されるように、マイクロ流体デバイス１００の外部にある、マイクロ流体デバイス１００とは別個のデバイスであり得る。代替的に、培地源１７８は、全体的又は部分的に、マイクロ流体デバイス１００の囲い１０２内部に配置することができる。例えば、培地源１７８は、マイクロ流体デバイス１００の部分であるリザーバを含むことができる。

【００８０】

[0105] 図１Ａは、システム１５０の一部を構成し、マイクロ流体デバイス１００と併せて利用することができる制御及び監視機器１５２の例の簡易ブロック図表現も示す。示されるように、そのような制御及び監視機器１５２の例は、培地源１７８を制御する培地モジュール１６０と、マイクロ流体回路１２０での微小物体（図示せず）及び／又は培地（例えば、培地の液滴）の移動及び／又は選択を制御する原動モジュール１６２と、画像（例えば、デジタル画像）を捕捉する撮像デバイス１９４（例えば、カメラ、顕微鏡、光源、又はそれらの任意の組合せ）を制御する撮像モジュール１６４と、傾斜デバイス１９０を制御する傾斜モジュール１６６のような、他の制御又は監視装置を制御できる、マスタコントローラ１５４を含む。制御機器１５２は、マイクロ流体デバイス１００に関する他の機能を制御、監視、又は実行する他のモジュール１６８を含むこともできる。示されるように、機器１５２は、表示デバイス１７０及び入／出力デバイス１７２をさらに含むことができる。

【００８１】

[0106] マスタコントローラ１５４は、制御モジュール１５６及びデジタルメモリ１５８を含むことができる。制御モジュール１５６は、例えば、メモリ１５８内に非一時的データ又は信号として記憶される機械実行可能命令（例えば、ソフトウェア、ファームウェア、ソースコード等）に従って動作するように構成されるデジタルプロセッサを含むことができる。代替的に又は追加として、制御モジュール１５６は、ハードワイヤードデジタル回路及び／又はアナログ回路を含むことができる。培地モジュール１６０、原動モジュール１６２、撮像モジュール１６４、傾斜モジュール１６６、及び／又は他のモジュール１６８は、同様に構成され得る。したがって、マイクロ流体デバイス１００又は任意の他のマイクロ流体装置に関して実行されるものとして本明細書で考察される機能、プロセス、行動、動作、又はプロセスのステップは、上述したように構成されるマスタコントローラ１５４、培地モジュール１６０、原動モジュール１６２、撮像モジュール１６４、傾斜モジュール１６６、及び／又は他のモジュール１６８の任意の１つ又は複数により実行され得る。同様に、マスタコントローラ１５４、培地モジュール１６０、原動モジュール１６２、撮像モジュール１６４、傾斜モジュール１６６、及び／又は他のモジュール１６８は、通信可能に結合されて、本明細書において考察される任意の機能、プロセス、行動、動作、又はステップで使用されるデータを送受信し得る。

【００８２】

[0107] 培地モジュール１６０は培地源１７８を制御する。例えば、培地モジュール１６０は、培地源１７８を制御して、選択された流体培地１８０を囲い１０２に入れる（例えば、流入口１０７を介して）ことができる。培地モジュール１６０は、囲い１０２からの培地の取り出し（例えば、流出口（図示せず）を通して）を制御することもできる。したがって、１つ又は複数の培地を選択的にマイクロ流体回路１２０に入れ、マイクロ流体回路１２０から搬出することができる。培地モジュール１６０は、マイクロ流体回路１２０内部の流路１０６での流体培地１８０のフローを制御することもできる。例えば、幾つかの実施形態では、培地モジュール１６０は、傾斜モジュール１６６が傾斜デバイス１９０に所望の傾斜角までマイクロ流体デバイス１００を傾斜させる前に、流路１０６内及び囲い１０２を通る培地１８０のフローを停止させる。

【００８３】

[0108] 原動モジュール１６２は、マイクロ流体回路１２０での微小物体（図示せず）の選択、捕捉、及び移動を制御するように構成され得る。図１Ｂ及び図１Ｃに関して後述するように、囲い１０２は、誘電泳動（ＤＥＰ）構成、光電子ピンセット（ＯＥＴ）構成、及び／又は光電子ウェッティング（ＯＥＷ）構成（図１Ａに示されず）を含むことができ、原動モジュール１６２は、電極及び／又はトランジスタ（例えば、フォトトランジスタ）のアクティブ化を制御して、流路１０６及び／又は隔離ペン１２４、１２６、１２８、１３０で微小物体（図示せず）及び／又は培地の液滴（図示せず）を選択し移動させることができる。

【００８４】

[0109] 撮像モジュール１６４は撮像デバイス１９４を制御することができる。例えば、撮像モジュール１６４は、撮像デバイス１９４から画像データを受信し、処理することができる。撮像デバイス１９４からの画像データは、撮像デバイス１９４により捕捉された任意のタイプの情報を含むことができる（例えば、微小物体、培地の液滴、蛍光標識等の標識の蓄積の有無等）。撮像デバイス１９４により捕捉された情報を使用して、撮像モジュール１６４は、物体（例えば、微小物体、培地の液滴）の位置及び／又はマイクロ流体デバイス１００内のそのような物体の移動速度をさらに計算することができる。

【００８５】

[0110] 傾斜モジュール１６６は、傾斜デバイス１９０の傾斜移動を制御することができる。代替的に又は追加として、傾斜モジュール１６６は、重力を介して１つ又は複数の隔離ペンへの微小物体の移送を最適化するように、傾斜率及びタイミングを制御することができる。傾斜モジュール１６６は、撮像モジュール１６４と通信可能に結合されて、マイクロ流体回路１２０での微小物体及び／又は培地の液滴の移動を記述するデータを受信

する。このデータを使用して、傾斜モジュール１６６は、マイクロ流体回路１２０の傾斜を調整して、マイクロ流体回路１２０内で微小物体及び／又は培地の液滴が移動する率を調整し得る。傾斜モジュール１６６は、このデータを使用して、マイクロ流体回路１２０内での微小物体及び／又は培地の液滴の位置を繰り返し調整することもできる。

【００８６】

[0111] 図１Ａに示される例では、マイクロ流体回路１２０は、マイクロ流体チャネル１２２及び隔離ペン１２４、１２６、１２８、１３０を含むものとして示されている。各ペンは、チャネル１２２への１つの開口部を含むが、他の箇所では、ペンが微小物体を流体媒体１８０及び／又はチャネル１２２の流路１０６若しくは他のペン内の微小物体からペン内部に実質的に分離することができるように囲まれる。隔離ペンの壁は、ベースの内面１０９からカバー１１０の内面まで延び、囲いを提供する。チャネル１２２へのペンの開口部は、フロー１０６がペン内に向けられないように、流体媒体１８０のフロー１０６に対して傾斜して向けられる。フローは、ペンの開口部の平面の接線方向にあり得、又はペンの開口部の平面に直交し得る。幾つかの場合、ペン１２４、１２６、１２８、１３０は、マイクロ流体回路１２０内に１つ又は複数の微小物体を物理的に捕らえるように構成される。本発明による隔離ペンは、以下に詳細に考察し示すように、ＤＥＰ、ＯＥＴ、流体フロー、及び／又は重力との併用に最適化された様々な形状、表面、及び特徴を含むことができる。

【００８７】

[0112] マイクロ流体回路１２０は、任意の数のマイクロ流体隔離ペンを含み得る。５つの隔離ペンが示されているが、マイクロ流体回路１２０は、より少数又はより多数の隔離ペンを有してもよい。示されるように、マイクロ流体回路１２０のマイクロ流体隔離ペン１２４、１２６、１２８、及び１３０はそれぞれ、ある抗体生成細胞を別の抗体生成細胞から分離する等、抗体生成細胞のスクリーニングで有用な１つ又は複数の利点を提供し得る異なる特徴及び形状を含む。マイクロ流体隔離ペン１２４、１２６、１２８、及び１３０は、単一細胞の装填及び／又は抗体生成細胞のコロニー（例えば、クローンコロニー）の成長の促進等の他の利点を提供することもできる。幾つかの実施形態では、マイクロ流体回路１２０は、複数の同一のマイクロ流体隔離ペンを含む。

【００８８】

[0113] 幾つかの実施形態では、マイクロ流体回路１２０は、複数のマイクロ流体隔離ペンを含み、隔離ペンの２つ以上は、抗体生成細胞のスクリーニングに異なる利点を提供する異なる構造及び／又は特徴を含む。抗体生成細胞のスクリーニングに有用なマイクロ流体デバイスは、任意の隔離ペン１２４、１２６、１２８、及び１３０又はその変形を含み得、及び／又は後述するように、図２Ｂ、図２Ｃ、図２Ｄ、図２Ｅ、及び図２Ｆに示されるように構成されるペンを含み得る。

【００８９】

[0114] 図１Ａに示される実施形態では、１つのチャネル１２２及び流路１０６が示される。しかし、他の実施形態は、それぞれが流路１０６を含むように構成される複数のチャネル１２２を含み得る。マイクロ流体回路１２０は、流路１０６及び流体培地１８０と流体連通する流入弁又はポート１０７をさらに含み、それにより、流体培地１８０は、流入口１０７を介してチャネル１２２にアクセスすることができる。幾つかの場合、流路１０６は１つの経路を含む。幾つかの場合、１つの経路はジグザグパターンで配置され、それにより、流路１０６は、交互になった方向で２回以上にわたってマイクロ流体デバイス１００にわたり移動する。

【００９０】

[0115] 幾つかの場合、マイクロ流体回路１２０は、複数の平行チャネル１２２及び流路１０６を含み、各流路１０６内の流体培地１８０は同じ方向に流れる。幾つかの場合、各流路１０６内の流体培地は、順方向又は逆方向の少なくとも一方で流れる。幾つかの場合、複数の隔離ペンは、隔離ペンが標的微小物体と並列に配置されることができるように構成される（例えば、チャネル１２２に相対して）。

【００９１】
[0116] 幾つかの実施形態では、マイクロ流体回路１２０は、１つ又は複数の微小物体トラップ１３２をさらに含む。トラップ１３２は、一般に、チャネル１２２の境界を形成する壁に形成され、マイクロ流体隔離ペン１２４、１２６、１２８、１３０の１つ又は複数の開口部の逆に位置し得る。幾つかの実施形態では、トラップ１３２は、流路１０６から１つの微小物体を受け取り、又は捕捉するように構成される。幾つかの実施形態では、トラップ１３２は、流路１０６から複数の微小物体を受け取り、又は捕捉するように構成される。幾つかの場合、トラップ１３２は、１つの標的微小物体の容積に概ね等しい容積を含む。

【００９２】
[0117] トラップ１３２は、標的微小物体のトラップ１３２へのフローを支援するように構成される開口部をさらに含み得る。幾つかの場合、トラップ１３２は、１つの標的微小物体の寸法に概ね等しい高さ及び幅を有する開口部を含み、それにより、より大きい微小物体が微小物体トラップに入らないようにされる。トラップ１３２は、トラップ１３２内への標的微小物体の保持を支援するように構成される他の特徴をさらに含み得る。幾つかの場合、トラップ１３２は、微小流体隔離ペンの開口部と位置合わせされ、微小流体隔離ペンの開口部に関してチャネル１２２の逆側に配置され、それにより、チャネル１２２に平行な軸の周りでマイクロ流体デバイス１００を傾斜されると、捕捉された微小物体は、微小物体を隔離ペンの開口部に落とす軌道でトラップ１３２を出る。幾つかの場合、トラップ１３２は、標的微小物体よりも小さく、トラップ１３２を通るフローを促進し、それによりトラップ１３２内への微小物体の捕捉確率を増大させるサイド通路１３４を含む。

【００９３】
[0118] 幾つかの実施形態では、誘電泳動（ＤＥＰ）力は、１つ又は複数の電極（図示せず）を介して流体培地１８０にわたり適用されて（例えば、流路及び／又は隔離ペンにおいて）、内部に配置された微小物体の操作、輸送、分離、及びソートを行う。例えば、幾つかの実施形態では、ＤＥＰ力は、マイクロ流体回路１２０の１つ又は複数の部分に適用されて、１つの微小物体を流路１０６から所望のマイクロ流体隔離ペンに輸送する。幾つかの実施形態では、ＤＥＰ力を使用して、隔離ペン（例えば、隔離ペン１２４、１２６、１２８、又は１３０）内の微小物体が隔離ペンから変位しないようにする。さらに、幾つかの実施形態では、ＤＥＰ力を使用して、本発明の教示により、前に収集された微小物体を隔離ペンから選択的に取り出す。幾つかの実施形態では、ＤＥＰ力は、光電子ピンセット（ＯＥＴ）力を含む。

【００９４】
[0119] 他の実施形態では、光電子ウェッティング（ＯＥＷ）力が、１つ又は複数の電極（図示せず）を介してマイクロ流体デバイス１００の支持構造体１０４（及び／又はカバー１１０）での１つ又は複数の位置（例えば、流路及び／又は隔離ペンの画定に役立つ位置）に適用されて、マイクロ流体回路１２０に配置された液滴の操作、輸送、分離、及びソートを行う。例えば、幾つかの実施形態では、ＯＥＷ力は支持構造体１０４（及び／又はカバー１１０）の１つ又は複数の位置に適用されて、１つの液滴を流路１０６から所望のマイクロ流体隔離ペンに輸送する。幾つかの実施形態では、ＯＥＷ力を使用して、隔離ペン（例えば、隔離ペン１２４、１２６、１２８、又は１３０）内の液滴が隔離ペンから変位しないようにする。さらに、幾つかの実施形態では、ＯＥＷ力を使用して、本発明の教示により、前に収集された液滴を隔離ペンから選択的に取り出す。

【００９５】
[0120] 幾つかの実施形態では、ＤＥＰ力及び／又はＯＥＷ力は、フロー及び／又は重力等の他の力と組み合わせられて、マイクロ流体回路１２０内の微小物体及び／又は液滴の操作、輸送、分離、及びソートを行う。例えば、囲い１０２は傾斜して（例えば、傾斜デバイス１９０により）、流路１０６及び流路１０６内に配置された微小物体をマイクロ流体隔離ペンの上に位置決めすることができ、重力は、微小物体及び／又は液滴をペン内

に輸送することができる。幾つかの実施形態では、ＤＥＰ力及び／又はＯＥＷ力は、他の力の前に適用することができる。他の実施形態では、ＤＥＰ力及び／又はＯＥＷ力は、他の力の後に適用することができる。さらに他の場合、ＤＥＰ力及び／又はＯＥＷ力は、他の力と同時に又は他の力と交互に適用することができる。

【００９６】

[0121] 図１Ｂ、図１Ｃ、及び図２Ａ～図２Ｈは、本発明の実施に使用することができるマイクロ流体デバイスの様々な実施形態を示す。図１Ｂは、マイクロ流体デバイス２００が光学作動動電デバイスとして構成される一実施形態を示す。光電子ツイーザ（ＯＥＴ）構成を有するデバイス及び光電子ウェッティング（ＯＥＷ）構成を有するデバイスを含め、様々な光学作動動電デバイスが当技術分野で既知である。適したＯＥＴ構成の例は、以下の米国特許文献に示されており、各文献は全体的に、参照により本明細書に援用される：米国特許第ＲＥ４４，７１１号（Wu et al.）（元々米国特許第７，６１２，３５５号として発行された）、米国特許第７，９５６，３３９号（Ohta et al.）、米国特許第９，４０３，１７２号（Wu et al.）、及び米国特許出願公開第２０１６０１８４８２１号（Hobbs et al.）。ＯＥＷ構成の例は、米国特許第６，９５８，１３２号（Chiou et al.）、米国特許出願公開第２０１２／００２４７０８号（Chiou et al.）、及び米国特許第９，８１５，０５６号（Wu et al.）に示されており、これらはそれぞれ全体的に、参照により本明細書に援用される。光学作動動電デバイスの更に別の例は、ＯＥＴ／ＯＥＷ結合構成を含み、その例は米国特許公開第２０１５０３０６５９８号（Khandros et al.）及び同第２０１５０３０６５９９号（Khandros et al.）並びにそれらに対応するＰＣＴ国際公開第２０１５／１６４８４６号及び国際公開第２０１５／１６４８４７号に示されており、これらは全て全体的に、参照により本明細書に援用される。

【００９７】

[0122] 抗体生成細胞を配置し、培養し、監視し、及び／又はスクリーニングすることができるペンを有するマイクロ流体デバイスの例は、例えば、米国特許出願公開第２０１４０１１６８８１号（Chapman et al.）、同第２０１５０１５１２９８号（Hobbs et al.）、及び同第２０１５０１６５４３６号（Chapman et al.）に記載されており、これらはそれぞれ全体的に、参照により本明細書に援用される。上記の各出願には、光電子ツイーザ（ＯＥＴ）等の誘電泳動（ＤＥＰ）力を生成するように構成されたマイクロ流体デバイス又は光電子ウェッティング（ＯＥＷ）を提供するように構成されたマイクロ流体デバイスが更に記載されている。例えば、米国特許出願公開第２０１４０１１６８８１号（Chapman et al.）の図２に示されている光電子ツイーザデバイスは、個々の生物学的微小物体又は生物学的微小物体の群を選択し移動させるために本発明の実施形態において利用することができるデバイスの一例である。

【００９８】

[00123] マイクロ流体デバイス構成。

上述したように、システムの制御及び監視機器は、マイクロ流体デバイスのマイクロ流体回路において微小物体又は液滴等の物体を選択し移動させる原動モジュールを含むことができる。マイクロ流体デバイスは、移動される物体のタイプ及び他の考慮事項に応じて様々な原動構成を有することができる。例えば、誘電泳動（ＤＥＰ）構成を利用して、マイクロ流体回路において微小物体を選択し移動させることができる。したがって、マイクロ流体デバイス１００の支持構造体１０４及び／又はカバー１１０は、マイクロ流体回路１２０内の流体培地１８０内の微小物体に対してＤＥＰ力を選択的に誘導し、それにより個々の微小物体又は微小物体群の選択、捕捉、及び／又は移動を行うＤＥＰ構成を含むことができる。代替的に、マイクロ流体デバイス１００の支持構造体１０４及び／又はカバー１１０は、マイクロ流体回路１２０内の流体培地１８０内の液滴に対して電子ウェッティング（ＥＷ）力を選択的に誘導し、それにより個々の液滴又は液滴群の選択、捕捉、及び／又は移動を行う電子ウェッティング（ＥＷ）構成を含むことができる。

【００９９】

[00124] ＤＥＰ構成を含むマイクロ流体デバイス２００の一例を図１Ｂ及び図１Ｃに

示す。簡潔にするために、図１Ｂ及び図１Ｃは、開放領域／チャンバ２０２を有するマイクロ流体デバイス２００の囲い１０２の部分の側面断面図及び上面断面図をそれぞれ示すが、領域／チャンバ２０２が、成長チャンバ、隔離ペン、流域、又はフローチャネル等のより詳細な構造を有する流体回路要素の部分であり得ることを理解されたい。さらに、マイクロ流体デバイス２００は他の流体回路要素を含み得る。例えば、マイクロ流体デバイス２００は、マイクロ流体デバイス１００に関して本明細書に記載される等の複数の成長チャンバ、或いは隔離ペン及び／又は１つ若しくは複数のフロー領域又はフローチャネルを含むことができる。ＤＥＰ構成は、マイクロ流体デバイス２００の任意のそのような流体回路要素に組み込み得るか、又はその部分を選択し得る。上記又は下記の任意のマイクロ流体デバイス構成要素及びシステム構成要素がマイクロ流体デバイス２００内に組みこまれ得、及び／又はマイクロ流体デバイス２００と組み合わせて使用し得ることをさらに理解されたい。例えば、培地モジュール１６０、原動モジュール１６２、撮像モジュール１６４、傾斜モジュール１６６、及び他のモジュール１６８の１つ又は複数を含む上述した制御及び監視機器１５２を含むシステム１５０は、マイクロ流体デバイス２００と併用し得る。

【０１００】

[00125] 図１Ｂにおいて見られるように、マイクロ流体デバイス２００は、下部電極２０４及び下部電極２０４に重なる電極活性化基板２０６を有する支持構造体１０４と、上部電極２１０を有するカバー１１０とを含み、上部電極２１０は下部電極２０４から離間される。上部電極２１０及び電極活性化基板２０６は、領域／チャンバ２０２の両面を画定する。したがって、領域／チャンバ２０２に含まれる培地１８０は、上部電極２１０と電極活性化基板２０６との間に抵抗接続を提供する。下部電極２０４と上部電極２１０との間に接続され、領域／チャンバ２０２でのＤＥＰ力の生成のために必要に応じて電極間にバイアス電圧を生成するように構成される電源２１２も示されている。電源２１２は、例えば、交流（ＡＣ）電源であり得る。

【０１０１】

[00126] 特定の実施形態では、図１Ｂ及び図１Ｃに示されるマイクロ流体デバイス２００は、光学作動ＤＥＰ構成を有することができる。したがって、原動モジュール１６２により制御し得る光源２１６からの光２１８の変更パターンは、電極活性化基板２０６の内面２０８の領域２１４においてＤＥＰ電極の変更パターンを選択的に活性化又は非活性化することができる。（以下ではＤＥＰ構成を有するマイクロ流体デバイスの領域２１４を「ＤＥＰ電極領域」と呼ぶ）。図１Ｃに示されるように、電極活性化基板２０６の内面２０８に向けられる光パターン２１８は、正方形等のパターンで、選択されたＤＥＰ電極領域２１４ａ（白色で示される）を照明することができる。照明されないＤＥＰ電極領域２１４（斜線が付される）を以下では「暗」ＤＥＰ電極領域２１４と呼ぶ。ＤＥＰ電極活性化基板２０６を通る相対電気インピーダンス（すなわち、下部電極２０４から、流域１０６において培地１８０と界面を接する電極活性化基板２０６の内面２０８まで）は、各暗ＤＥＰ電極領域２１４での領域／チャンバ２０２において培地１８０を通る（すなわち、電極活性化基板２０６の内面２０８からカバー１１０の上部電極２１０まで）相対電気インピーダンスよりも大きい。しかし、照明ＤＥＰ電極領域２１４ａは、各照明ＤＥＰ電極領域２１４ａでの領域／チャンバ２０２での培地１８０を通る相対インピーダンス未満である電極活性化基板２０６を通る相対インピーダンスの低減を示す。

【０１０２】

[00127] 電源２１２が活性化されている場合、上記のＤＥＰ構成は、照明ＤＥＰ電極領域２１４ａと隣接する暗ＤＥＰ電極領域２１４との間に流体培地１８０内で電場勾配を生じさせ、次に、電場勾配は、流体培地１８０内の付近の微小物体（図示せず）を引き寄せるか、又は排斥する局所ＤＥＰ力を生成する。したがって、流体培地１８０内の微小物体を引き寄せるか、又は排斥するＤＥＰ電極は、光源２１６からマイクロ流体デバイス２００に投射される光パターン２１８を変更することにより、領域／チャンバ２０２の内面２０８での多くの異なるそのようなＤＥＰ電極領域２１４において選択的に活性化及び非

活性化することができる。ＤＥＰ力が付近の微小物体を引き寄せるか、それとも排斥するかは、電源２１２の周波数並びに培地１８０及び／又は微小物体（図示せず）の誘電特性等のパラメータに依存し得る。

【０１０３】

[00128] 図１Ｃに示される照明ＤＥＰ電極領域２１４ａの正方形パターン２２０は単なる例である。マイクロ流体デバイス２００に投射される光パターン２１８により、任意のパターンのＤＥＰ電極領域２１４を照明する（それにより活性化する）ことができ、照明／活性化されるＤＥＰ電極領域２１４のパターンは、光パターン２１８を変更又は移動させることにより繰り返し変更することができる。

【０１０４】

[00129] 幾つかの実施形態では、電極活性化基板２０６は、光伝導性材料を含むか、又は光導電性材料からなることができる。そのような実施形態では、電極活性化基板２０６の内面２０８は、特徴を有さないことができる。例えば、電極活性化基板２０６は、水素化非晶質シリコン（ａ－Ｓｉ：Ｈ）の層を含むか、又はａ－Ｓｉ：Ｈの層からなることができる。ａ－Ｓｉ：Ｈは、例えば、約８％～４０％の水素を含むことができる（水素原子の数／水素及びケイ素原子の総数に１００を掛けたものとして計算）。ａ－Ｓｉ：Ｈの層は厚さ約５００ｎｍ～約２．０ミクロンを有することができる。そのような実施形態では、ＤＥＰ電極領域２１４は、光パターン２１８により、電極活性化基板２０６の内面２０８上の任意の場所に任意のパターンで作成することができる。したがって、ＤＥＰ電極領域２１４の数及びパターンは、固定される必要がなく、光パターン２１８に対応することができる。上述したような光伝導層を含むＤＥＰ構成を有するマイクロ流体デバイスの例は、例えば、米国特許第ＲＥ４４，７１１号（Wuら）（元々は米国特許第７，６１２，３５５号として発行された）に記載されている。

【０１０５】

[00130] 他の実施形態では、電極活性化基板２０６は、半導体分野で既知等の半導体集積回路を形成する複数のドープ層、絶縁層（又は領域）、及び導電層を含む基板を含むことができる。例えば、電極活性化基板２０６は、例えば、横型バイポーラフォトトランジスタを含む複数のフォトトランジスタを含むことができ、各フォトトランジスタはＤＥＰ電極領域２１４に対応する。代替的に、電極活性化基板２０６は、フォトトランジスタスイッチにより制御される電極（例えば、導電性金属電極）を含むことができ、そのような各電極はＤＥＰ電極領域２１４に対応する。電極活性化基板２０６は、パターンになったそのようなフォトトランジスタ又はフォトトランジスタ制御される電極を含むことができる。パターンは、例えば、図２Ｂに示される等、行列に配置された実質的に正方形のフォトトランジスタ又はフォトトランジスタ制御される電極のアレイであり得る。代替的に、パターンは、六角形格子を形成する実質的に六角形のフォトトランジスタ又はフォトトランジスタ制御される電極のアレイであり得る。パターンに関係なく、電気回路素子は、電極活性化基板２０６の内面２０８におけるＤＥＰ電極領域２１４と下部電極２１０との間に電気接続を形成することができ、それらの電気接続（すなわち、フォトトランジスタ又は電極）は、光パターン２１８により選択的に活性化又は非活性化することができる。活性化されない場合、各電気接続は、電極活性化基板２０６を通る（すなわち、下部電極２０４から、領域／チャンバ２０２内の培地１８０と界面を接する電極活性化電極２０６の内面２０８まで）相対インピーダンスが、対応するＤＥＰ電極領域２１４における培地１８０を通る（すなわち、電極活性化基板２０６の内面２０８からカバー１１０の上部電極２１０まで）相対インピーダンスよりも大きいような高いインピーダンスを有することができる。しかし、光パターン２１８内の光により活性化される場合、電極活性化基板２０６を通る相対インピーダンスは、各照明ＤＥＰ電極領域２１４での培地１８０を通る相対インピーダンス未満であり、それにより、上述したように、対応するＤＥＰ電極領域２１４でのＤＥＰ電極を活性化する。したがって、培地１８０内の微小物体（図示せず）を引き寄せるか、又は排斥するＤＥＰ電極は、光パターン２１８により決まるように、領域／チャンバ２０２での電極活性化基板２０６の内面２０８での多くの異なるＤＥＰ電極領

域２１４において選択的に活性化及び非活性化することができる。
【０１０６】
[00131] フォトトランジスタを含む電極活性化基板を有するマイクロ流体デバイスの例は、例えば、米国特許第７，９５６，３３９号（Ｏｈｔａら）（例えば、図２１及び図２２に示されるデバイス３００並びにその説明を参照されたい）に記載されており、それぞれの内容全体は参照により本明細書に援用される。フォトトランジスタスイッチにより制御される電極を含む電極活性化基板を有するマイクロ流体デバイスの例は、例えば、米国特許９，４０３，１７２号（Shortら）に記載されている（例えば、図面全体を通して示されるデバイス２００、４００、５００、６００、及び９００並びにその説明を参照されたい）。
【０１０７】
[00132] ＤＥＰ構成のマイクロ流体デバイスの幾つかの実施形態では、上部電極２１０は囲い１０２の第１の壁（又はカバー１１０）の一部であり、電極活性化基板２０６及び下部電極２０４は、囲い１０２の第２の壁（又は支持構造体１０４）の一部である。領域／チャンバ２０２は、第１の壁と第２の壁との間にあり得る。他の実施形態では、電極２１０は第２の壁（又は支持構造体１０４）の一部であり、電極活性化基板２０６及び／又は電極２１０の一方又は両方は、第１の壁（又はカバー１１０）の一部である。さらに、光源２１６は代替的に、下から囲い１０２を照明するのに使用することができる。
【０１０８】
[00133] ＤＥＰ構成を有する図１Ｂ及び図１Ｃのマイクロ流体デバイス２００を用いて、原動モジュール１６２は、光パターン２１８をデバイス２００に投射して、微小物体を囲み捕捉するパターン（例えば、正方形パターン２２０）で電極活性化基板２０６の内面２０８のＤＥＰ電極領域２１４ａでの第１の組の１つ又は複数のＤＥＰ電極を活性化することにより、領域／チャンバ２０２での培地１８０内の微小物体（図示せず）を選択することができる。次に、原動モジュール１６２は、光パターン２１８をデバイス２００に相対して移動させて、ＤＥＰ電極領域２１４での第２の組の１つ又は複数のＤＥＰ電極を活性化することにより、捕捉された微小物体を移動させることができる。代替的に、デバイス２００を光パターンに相対して移動させることができる。
【０１０９】
[00134] マイクロ流体デバイス２００の構成に関係なく、電源２１２を使用して、マイクロ流体デバイス２００の電気回路に給電する電位（例えば、ＡＣ電源電位）を提供することができる。電源２１２は、図１で参照される電源１９２と同じ又は電源１９２の構成要素であり得る。電源２１２は、上部電極２１０及び下部電極２０４にＡＣ電圧及び／又は電流を提供するように構成され得る。ＡＣ電圧の場合、電源２１２は、上述したように、領域／チャンバ２０２内の個々の微小物体（図示せず）を捕捉して移動させ、及び／又はこれらも上述したように、領域／チャンバ２０２内の支持構造体１０４の内面２０８（すなわち、誘電層及び／又は誘電層上の疎水性コーティング）のウェッティング特性を変更するのに十分に強い正味ＤＥＰ力（又は電子ウェッティング力）を生成するのに十分な周波数範囲及び平均又はピーク電力（例えば、電圧又は電流）を提供することができる。そのような周波数範囲及び平均又はピーク電力範囲は、当技術分野で既知である。例えば、米国特許第６，９５８，１３２号（Chiouら）、米国特許第ＲＥ４４，７１１号（Wuら）（元々は米国特許第７，６１２，３５５号として発行された）、並びに米国特許出願公開第２０１４／０１２４３７０号（Shortら）、米国特許出願公開第２０１６／０１８４８２１（Ｈｏｂｂｓら）、米国特許出願公開第２０１５／０３０６５９８号（Khandrosら）、及び米国特許出願公開第２０１５／０３０６５９９号（Khandrosら）を参照されたい。
【０１１０】
[0135] 隔離ペン。一般的な隔離ペン２２４、２２６、及び２２８の非限定的な例を図２Ａ～図２Ｃに示されるマイクロ流体デバイス２３０内に示す。各隔離ペン２２４、２２６、及び２２８は、分離領域２４０を画定する分離構造２３２と、分離領域２４０をチャ

ネル１２２に流体的に接続する接続領域２３６とを含むことができる。接続領域２３６は、チャネル１２２への基端開口部２３４と、分離領域２４０への先端開口部２３８とを含むことができる。接続領域２３６は、チャネル１２２から隔離ペン２２４、２２６、２２８に流れている流体媒体（図示せず）のフローの最大貫入深さが分離領域２４０内に延びないように構成することができる。したがって、接続領域２３６に起因して、隔離ペン２２４、２２６、２２８の分離領域２４０内に配置された微小物体（図示せず）又は他の材料（図示せず）はしたがって、チャネル１２２内の媒体１８０のフローから分離され、フローから実質的に影響を受けないことができる。

【０１１１】

[0136] 図２Ａ～図２Ｃの隔離ペン２２４、２２６、及び２２８はそれぞれ、チャネル１２２に直接開く１つの開口部を有する。隔離ペンの開口部は、チャネル１２２から側方に開く。電極活性化基板２０６が、チャネル１２２並びに隔離ペン２２４、２２６、及び２２８の両方の下にある。隔離ペンのフロアを形成する隔離ペンの囲い内の電極活性化基板２０６の上面は、マイクロ流体デバイスのフローチャネル（又はフロー領域それぞれ）のフロアを形成するチャネル１２２（又はチャネルが存在しない場合、フロー領域）内の電極活性化基板２０６の上面と同じ又は略同じ高さに配置される。電極活性化基板２０６は、特徴を有さなくてもよく、又は最も高い隆起部から最も低い窪みまで、約３μｍ未満、約２．５μｍ未満、約２μｍ未満、約１．５μｍ未満、約１μｍ未満、約０．９μｍ未満、約０．８μｍ未満、約０．７μｍ未満、約０．６μｍ未満、約０．５μｍ未満、約０．４μｍ未満、約０．３μｍ未満、約０．２μｍ未満、約０．１μｍ未満変化する不規則若しくはパターン化された表面を有してもよい。チャネル１２２（又はフロー領域）及び隔離ペンの両方にわたる基板の上面の高さ変動は、隔離ペンの壁又はマイクロ流体デバイスの壁の高さの約３％未満、約２％未満、約１％未満、約０．９％未満、約０．８％未満、約０．５％未満、約０．３％未満、又は約０．１％未満であり得る。マイクロ流体デバイス２００について詳細に説明するが、これは、本明細書に記載される任意のマイクロ流体デバイス１００、２３０、２５０、２８０、２９０にも当てはまる。

【０１１２】

[0137] したがって、チャネル１２２は掃引領域の一例であることができ、隔離ペン２２４、２２６、２２８の分離領域２４０は、非掃引領域の例であることができる。上述したように、チャネル１２２及び隔離ペン２２４、２２６、２２８は、１つ又は複数の流体媒体１８０を含むように構成することができる。図２Ａ及び図２Ｂに示される例では、ポート２２２は、チャネル１２２に接続され、流体媒体１８０をマイクロ流体デバイス２３０に導入又はマイクロ流体デバイス２３０から除去することができる。流体媒体１８０の導入前、マイクロ流体デバイスは、二酸化炭素ガス等のガスでプライミングし得る。マイクロ流体デバイス２３０が流体媒体１８０を含むと、チャネル１２２内の流体媒体１８０のフロー２４２は、選択的に生成及び停止することができる。例えば、示されているように、ポート２２２は、チャネル１２２の異なる位置（例えば、両端部）に配置することができ、媒体のフロー２４２は、流入口として機能する１つのポート２２２から流出口として機能する別のポート２２２に生み出すことができる。

【０１１３】

[0138] 図２Ｃは、本発明による隔離ペン２２４の一例の詳細図を示す。微小物体２４６の例も示されている。

【０１１４】

[0139] 既知のように、隔離ペン２２４の基端開口部２３４を超えたマイクロ流体チャネル１２２における流体媒体１８０のフロー２４２は、隔離ペン２２４内及び／又は外への媒体１８０の二次フロー２４４を生じさせることができる。隔離ペン２２４の分離領域２４０内の微小物体２４６を二次フロー２４４から分離するために、隔離ペン２２４の接続領域２３６の長さＬｃｏｎ（すなわち、基端開口部２３４から先端開口部２３８への）は、接続領域２３６内への二次フロー２４４の貫入深さＤｐよりも大きい値であるべきである。二次フロー２４４の貫入深さＤｐは、チャネル１２２内を流れる流体媒体１８０の

速度並びにチャネル１２２及びチャネル１２２への接続領域２３６の基端開口部２３４の構成に関連する様々なパラメータに依存する。所与のマイクロ流体デバイスでは、チャネル１２２及び開口部２３４の構成は一定であるが、チャネル１２２内の流体媒体１８０のフロー２４２の流速は可変である。したがって、隔離ペン２２４毎に、二次フロー２４４の貫入深さＤｐが接続領域２３６の長さＬｃｏｎを超えないことを保証する、チャネル１２２内の流体媒体１８０のフロー２４２の最大速度Ｖｍａｘを識別することができる。チャネル１２２内の流体媒体１８０のフロー２４２の流速が最大速度Ｖｍａｘを超えない限り、その結果生成される二次フロー２４４は、チャネル１２２及び接続領域２３６に制限することができ、分離領域２４０外に維持することができる。したがって、チャネル１２２内の媒体１８０のフロー２４２は、微小物体２４６を分離領域２４０外に引き出さない。むしろ、分離領域２４０内に配置された微小物体２４６は、チャネル１２２内の流体媒体１８０のフロー２４２に関係なく、分離領域２４０内に留まる。

【０１１５】

[0140] さらに、チャネル１２２内の媒体１８０のフロー２４２の流速がＶｍａｘを超えない限り、チャネル１２２内の流体媒体１８０のフロー２４２は、種々の粒子（例えば、マイクロ粒子及び／又はナノ粒子）をチャネル１２２から隔離ペン２２４の分離領域２４０内に移動させない。したがって、接続領域２３６の長さＬｃｏｎを二次フロー２４４の最大貫入深さＤｐよりも大きくすることにより、チャネル１２２又は別の隔離ペン（例えば、図２Ｄにおける隔離ペン２２６、２２８）からの種々の粒子で１つの隔離ペン２２４が汚染されることを阻止することができる。

【０１１６】

[0141] チャネル１２２及び隔離ペン２２４、２２６、２２８の接続領域２３６は、チャネル１２２内の媒体１８０のフロー２４２による影響を受けることができるため、チャネル１２２及び接続領域２３６は、マイクロ流体デバイス２３０の掃引（又はフロー）領域と見なすことができる。他方、隔離ペン２２４、２２６、２２８の分離領域２４０は、非掃引（又は非フロー）領域と見なすことができる。例えば、チャネル１２２内の第１の流体媒体１８０の成分（図示せず）は、実質的に、チャネル１２２から接続領域２３６を通した分離領域２４０内の第２の流体媒体２４８内への第１の媒体１８０の成分の拡散によってのみ、分離領域２４０内の第２の流体媒体２４８と混合することができる。同様に、分離領域２４０内の第２の媒体２４８の成分（図示せず）は、実質的に、分離領域２４０から接続領域２３６を通したチャネル１２２内の第１の媒体１８０への第２の媒体２４８の成分の拡散によってのみ、チャネル１２２内の第１の媒体１８０と混合することができる。幾つかの実施形態では、拡散による隔離ペンの分離領域とフロー領域との間の流体媒体交換の程度は、全体流体交換量の約９０％、約９１％、約９２％、約９３％、約９４％、約９５％、約９６％、約９７％、約９８％、約９９％、又はそれを超える割合である。第１の媒体１８０は、第２の媒体２４８と同じ媒体又は異なる媒体であることができる。さらに、第１の媒体１８０及び第２の媒体２４８は、同じものから始まり、次に、異なることができる（例えば、分離領域２４０内の１つ又は複数の細胞による第２の媒体２４８の調整を通して、又はチャネル１２２を通って流れる媒体１８０を変更することにより）。

【０１１７】

[0142] チャネル１２２内の流体媒体１８０のフロー２４２によって生じる二次フロー２４４の最大貫入深さＤｐは、上述したように、幾つかのパラメータに依存することができる。そのようなパラメータの例には、チャネル１２２の形状（例えば、チャネルは、媒体を接続領域２３６に向け、媒体を接続領域２３６から逸らし、又はチャネル１２２への接続領域２３６の基端開口部２３４に略直交する方向に媒体を向けることができる）、基端開口部２３４におけるチャネル１２２の幅Ｗｃｈ（又は断面積）、及び基端開口部２３４における接続領域２３６の幅Ｗｃｏｎ（又は断面積）、チャネル１２２内の流体媒体１８０のフロー２４２の速度Ｖ、第１の媒体１８０及び／又は第２の媒体２４８の粘度等がある。

【０１１８】
[0143] 幾つかの実施形態では、チャネル１２２及び隔離ペン２２４、２２６、２２８の寸法は、チャネル１２２内の流体媒体１８０のフロー２４２のベクトルに関して以下のように向けることができる：チャネル幅Ｗｃｈ（又はチャネル１２２の断面積）は、媒体１８０のフロー２４２に略直交することができ、開口部２３４における接続領域２３６の幅Ｗｃｏｎ（又は断面積）は、チャネル１２２内の媒体１８０のフロー２４２に略平行することができ、及び／又は接続領域の長さＬｃｏｎは、チャネル１２２内の媒体１８０のフロー２４２に略直交することができる。上記は単なる例であり、チャネル１２２及び隔離ペン２２４、２２６、２２８の相対位置は、互いに対して他の向きであることもできる。

【０１１９】
[0144] 図２Ｃに示されるように、接続領域２３６の幅Ｗｃｏｎは、基端開口部２３４から先端開口部２３８まで均一であることができる。したがって、先端開口部２３８における接続領域２３６の幅Ｗｃｏｎは、基端開口部２３４における接続領域２３６の幅Ｗｃｏｎに関して本明細書で識別された任意の範囲内であることができる。代替的には、先端開口部２３８における接続領域２３６の幅Ｗｃｏｎは、基端開口部２３４における接続領域２３６の幅Ｗｃｏｎよりも大きい値であることができる。

【０１２０】
[0145] 図２Ｃに示されるように、先端開口部２３８における分離領域２４０の幅Ｗｉｓｏは、基端開口部２３４における接続領域２３６の幅Ｗｃｏｎと略同じであることができる。したがって、先端開口部２３８における分離領域２４０の幅Ｗｉｓｏは、基端開口部２３４における接続領域２３６の幅Ｗｃｏｎに関して本明細書で識別された任意の範囲内であることができる。代替的には、先端開口部２３８における分離領域２４０の幅Ｗｉｓｏは、基端開口部２３４における接続領域２３６の幅Ｗｃｏｎよりも大きい又は小さい値であることができる。さらに、先端開口部２３８は基端開口部２３４よりも小さい開口部であり得、接続領域２３６の幅Ｗｃｏｎは、基端開口部２３４と先端開口部２３８との間よりも狭い開口部であり得る。例えば、接続領域２３６は、多種多様な異なるジオメトリ（例えば接続領域の面取り、接続領域の斜角付け）を使用して、基端開口部と先端開口部との間よりも狭い領域であり得る。さらに、接続領域２３６の任意の部分又は部分の一部は狭め得る（例えば、基端開口部２３４に隣接する接続領域の一部）。

【０１２１】
[0146] 図２Ｄ～図２Ｆは、マイクロ流体回路２６２及びフローチャネル２６４を含むマイクロ流体デバイス２５０の別の例示的な実施形態を示し、マイクロ流体デバイス２５０、マイクロ流体回路２６２、及びフローチャネル２６４は、図１のマイクロ流体デバイス１００、回路１３２、及びチャネル１３４のそれぞれの変形である。マイクロ流体デバイス２５０は、上述した隔離ペン１２４、１２６、１２８、１３０、２２４、２２６、又は２２８の追加の変形である複数の隔離ペン２６６も有する。特に、図２Ｄ～図２Ｆに示されているデバイス２５０の隔離ペン２６６が、デバイス１００、２００、２３０、２８０、２９０、又は３２０における任意の上述した隔離ペン１２４、１２６、１２８、１３０、２２４、２２６、又は２２８で置換可能なことを理解されたい。同様に、マイクロ流体デバイス２５０は、マイクロ流体デバイス１００の別の変形であり、上述したマイクロ流体デバイス１００、２００、２３０、２８０、２９０、３２０及び本明細書に記載される任意の他のマイクロ流体システム構成要素と同じ又は異なるＤＥＰ構成を有することもできる。

【０１２２】
[0147] 図２Ｄ～図２Ｆのマイクロ流体デバイス２５０は、支持構造（図２Ｄ～図２Ｆでは見えないが、図１Ａに示されるデバイス１００の支持構造１０４と同じであるか、又は略同様であることができる）、マイクロ流体回路構造２５６、及びカバー（図２Ｄ～図２Ｆでは見えないが、図１Ａに示されるデバイス１００のカバー１２２と同じであるか、又は略同様であることができる）を含む。マイクロ流体回路構造２５６は、フレーム２５

２及びマイクロ流体回路材料２６０を含み、これらは、図１Ａに示されるデバイス１００のフレーム１１４及びマイクロ流体回路材料１１６と同じであるか、又は略同様であることができる。図２Ｄに示されるように、マイクロ流体回路材料２６０により画定されるマイクロ流体回路２６２は、複数の隔離ペン２６６を流体的に接続することができる複数のチャネル２６４（２つが示されているが、より多数存在することができる）を含むことができる。

【０１２３】

[0148] 各隔離ペン２６６は、分離構造２７２、分離構造２７２内の分離領域２７０、及び接続領域２６８を含むことができる。チャネル２６４の基端開口部２７４から分離構造２７２における先端開口部２７６まで、接続領域２６８はチャネル２６４を分離領域２７０に流体的に接続する。一般に、図２Ｂ及び図２Ｃの上記考察によれば、チャネル２６４内の第１の流体媒体２５４のフロー２７８は、チャネル２６４から隔離ペン２６６の各接続領域２６８内及び／又は外への第１の媒体２５４の二次フロー２８２を生み出すことができる。

【０１２４】

[0149] 図２Ｅに示されるように、各隔離ペン２６６の接続領域２６８は一般に、チャネル２６４への基端開口部２７４と、分離構造２７２への先端開口部２７６との間に延びるエリアを含む。接続領域２６８の長さＬｃｏｎは、二次フロー２８２の最大貫入深さＤｐよりも大きい値であることができ、その場合、二次フロー２８２は、分離領域２７０に向けてリダイレクトされずに接続領域２６８内の延びることになる（図２Ｄに示されるように）。代替的には、図２Ｆに示されるように、接続領域２６８は、最大貫入深さＤｐ未満の長さＬｃｏｎを有することができ、その場合、二次フロー２８２は、接続領域２６８を通って延び、分離領域２７０に向かってリダイレクトされることになる。この後者の状況では、接続領域２６８の長さＬｃ１とＬｃ２との和は、最大貫入深さＤｐよりも大きく、したがって、二次フロー２８２は分離領域２７０内に延びない。接続領域２６８の長さＬｃｏｎが貫入深さＤｐよりも大きいか否か又は接続領域２６８の長さＬｃ１とＬｃ２との和が貫入深さＤｐよりも大きいか否かに関係なく、最大速度Ｖｍａｘを超えないチャネル２６４内の第１の媒体２５４のフロー２７８は、貫入深さＤｐを有する二次フローを生成することになり、隔離ペン２６６の分離領域２７０内の微小物体（図示されていないが、図２Ｃに示されている微小物体２４６と同じ又は略同様であることができる）は、チャネル２６４内の第１の媒体２５４のフロー２７８により分離領域２７０から引き出されない。チャネル２６４内のフロー２７８も、種々の材料（図示せず）をチャネル２６４から隔離ペン２６６の分離領域２７０中に引き込まない。したがって、拡散は、チャネル２６４内の第１の媒体２５４内の成分をチャネル２６４から隔離ペン２６６の分離領域２７０内の第２の媒体２５８中に移すことができる唯一のメカニズムである。同様に、拡散は、隔離ペン２６６の分離領域２７０内の第２の媒体２５８中の成分を分離領域２７０からチャネル２６４内の第１の媒体２５４に移すことができる唯一のメカニズムである。第１の媒体２５４は、第２の媒体２５８と同じ媒体であることができ、又は第１の媒体２５４は第２の媒体２５８と異なる媒体であることができる。代替的には、第１の媒体２５４及び第２の媒体２５８は、同じものから始まり、次に、例えば、分離領域２７０内の１つ又は複数の細胞による第２の媒体の調整を通して又はチャネル２６４を通って流れる媒体を変更することにより、異なることができる。

【０１２５】

[0150] 図２Ｅに示されるように、チャネル２６４内のチャネル２６４の幅Ｗｃｈ（すなわち、図２Ｄにおける矢印２７８で示されるチャネルを通る流体媒体フローの方向を横断して測定される）は、基端開口部２７４の幅W_{con1}と略直交することができ、したがって、先端開口部２７６の幅W_{con2}と略平行することができる。しかし、基端開口部２７４の幅W_{con1}及び先端開口部２７６の幅W_{con2}は、互いに略直交する必要はない。例えば、基端開口部２７４の幅W_{con1}が向けられる軸（図示せず）及び先端開口部２７６の幅W_{con2}が向けられる別の軸は、直交以外であることができ、したが

って、９０°以外であることができる。代替の向きの角度の例には、任意の以下の範囲内の角度がある：約３０°から約９０°、約４５°から約９０°、約６０°から約９０°等。

【０１２６】

[0151] 隔離ペンの様々な実施形態（例えば、１２４、１２６、１２８、１３０、２２４、２２６、２２８、又は２６６）では、分離領域（例えば、２４０又は２７０）は、複数の微小物体を含むように構成される。他の実施形態では、分離領域は、１つのみ、２つのみ、３つのみ、４つのみ、５つのみ、又は同様の比較的少数の微小物体を含むように構成することができる。したがって、分離領域の容積は、例えば、少なくとも５×１０５立方μｍ、少なくとも８×１０５立方μｍ、少なくとも１×１０６立方μｍ、少なくとも２×１０６立方μｍ、少なくとも４×１０６立方μｍ、少なくとも６ｘ１０６、又は６×１０６超であることができる。

【０１２７】

[0152] 隔離ペンの様々な実施形態では、基端開口部（例えば、２３４）におけるチャネル（例えば、１２２）の幅W_{ch}は、以下の任意の範囲内であることができる：約５０μｍ～約１０００μｍ、約５０μｍ～約５００μｍ、約５０μｍ～約４００μｍ、約５０μｍ～約３００μｍ、約５０μｍ～約２５０μｍ、約５０μｍ～約２００μｍ、約５０μｍ～約１５０μｍ、約５０μｍ～約１００μｍ、約７０μｍ～約５００μｍ、約７０μｍ～約４００μｍ、約７０μｍ～約３００μｍ、約７０μｍ～約２５０μｍ、約７０μｍ～約２００μｍ、約７０μｍ～約１５０μｍ、約９０μｍ～約４００μｍ、約９０μｍ～約３００μｍ、約９０μｍ～約２５０μｍ、約９０μｍ～約２００μｍ、約９０μｍ～約１５０μｍ、約１００μｍ～約３００μｍ、約１００μｍ～約２５０μｍ、約１００μｍ～約２００μｍ、約１００μｍ～約１５０μｍ、及び約１００μｍ～約１２０μｍ。幾つかの他の実施形態では、基端開口部（例えば、２３４）におけるチャネル（例えば、１２２）の幅W_{ch}は、約２００μｍ～約８００μｍ、約２００μｍ～約７００μｍ、又は約２００μｍ～約６００μｍの範囲内であることができる。上記は単なる例であり、チャネル１２２の幅W_{ch}は、他の範囲（例えば、任意の上記列挙した端点により定義される範囲）内であることもできる。さらに、チャネル１２２のW_{ch}は、隔離ペンの基端開口部以外のチャネルの領域において任意のこれらの範囲内であるように選択することができる。

【０１２８】

[0153] 幾つかの実施形態では、隔離ペンは、約３０μｍから約２００μｍ又は約５０μｍから約１５０μｍの高さを有する。幾つかの実施形態では、隔離ペンは、約１平方μｍ×10^4から約３平方μｍ×10^6平方μｍ、約２平方μｍ×10^4から約２平方μｍ×10^6平方μｍ、約４平方μｍ×10^4から約１平方μｍ×10^6平方μｍ、約２平方μｍ×10^4から約５平方μｍ×10^5平方μｍ、約２平方μｍ×10^4から約１平方μｍ×10^5平方μｍ、又は約２平方μｍ×10^5から約２平方μｍ×10^6平方μｍの断面積を有する。幾つかの実施形態では、接続領域は、約２０μｍから約１００μｍ、約３０μｍから約８０μｍ、又は約４０μｍから約６０μｍの断面幅を有する。

【０１２９】

[0154] 隔離ペンの様々な実施形態では、基端開口部（例えば、２３４）におけるチャネル（例えば、１２２）の高さH_{ch}は、以下の任意の範囲内であることができる：２０μｍ～１００μｍ、２０μｍ～９０μｍ、２０μｍ～８０μｍ、２０μｍ～７０μｍ、２０μｍ～６０μｍ、２０μｍ～５０μｍ、３０μｍ～１００μｍ、３０μｍ～９０μｍ、３０μｍ～８０μｍ、３０μｍ～７０μｍ、３０μｍ～６０μｍ、３０μｍ～５０μｍ、４０μｍ～１００μｍ、４０μｍ～９０μｍ、４０μｍ～８０μｍ、４０μｍ～７０μｍ、４０μｍ～６０μｍ、又は４０μｍ～５０μｍ。上記は単なる例であり、チャネル（例えば、１２２）の高さH_{ch}は、他の範囲（例えば、任意の上記列挙した端点により定義される範囲）内であることもできる。チャネル１２２の高さH_{ch}は、隔離ペンの基端開口部以外のチャネルの領域において任意のこれらの範囲内であるように選択することができる。

【０１３０】
[0155] 隔離ペンの様々な実施形態では、基端開口部（例えば、２３４）におけるチャネル（例えば、１２２）の断面積は、以下の任意の範囲内であることができる：５００平方μｍ～５０，０００平方μｍ、５００平方μｍ～４０，０００平方μｍ、５００平方μｍ～３０，０００平方μｍ、５００平方μｍ～２５，０００平方μｍ、５００平方μｍ～２０，０００平方μｍ、５００平方μｍ～１５，０００平方μｍ、５００平方μｍ～１０，０００平方μｍ、５００平方μｍ～７，５００平方μｍ、５００平方μｍ～５，０００平方μｍ、１，０００平方μｍ～２５，０００平方μｍ、１，０００平方μｍ～２０，０００平方μｍ、１，０００平方μｍ～１５，０００平方μｍ、１，０００平方μｍ～１０，０００平方μｍ、１，０００平方μｍ～７，５００平方μｍ、１，０００平方μｍ～５，０００平方μｍ、２，０００平方μｍ～２０，０００平方μｍ、２，０００平方μｍ～１５，０００平方μｍ、２，０００平方μｍ～１０，０００平方μｍ、２，０００平方μｍ～７，５００平方μｍ、２，０００平方μｍ～６，０００平方μｍ、３，０００平方μｍ～２０，０００平方μｍ、３，０００平方μｍ～１５，０００平方μｍ、３，０００平方μｍ～１０，０００平方μｍ、３，０００平方μｍ～７，５００平方μｍ、又は３，０００平方μｍから６，０００平方μｍ。上記は単なる例であり、基端開口部（例えば、２３４）におけるチャネル（例えば、１２２）の断面積は、他の範囲（例えば、任意の上記列挙した端点により定義される範囲）内であることもできる。

【０１３１】
[0156] 隔離ペンの様々な実施形態では、接続領域（例えば、２３６）の長さL_{con}は、以下の任意の範囲内であることができる：約２０μｍから約３００μｍ、約４０μｍから約２５０μｍ、約６０μｍから約２００μｍ、約８０μｍから約１５０μｍ、約２０μｍから約５００μｍ、約４０μｍから約４００μｍ、約６０μｍから約３００μｍ、約８０μｍから約２００μｍ、又は約１００μｍから約１５０μｍ。上記は単なる例であり、接続領域（例えば、２３６）の長さＬｃｏｎは、上記例と異なる範囲（例えば、任意の上記列挙した端点により定義される範囲）内であることもできる。

【０１３２】
[0157] 隔離ペンの様々な実施形態では、基端開口部（例えば、２３４）における接続領域（例えば、２３６）の幅W_{con}は、以下の任意の範囲内であることができる：約２０μｍから約１５０μｍ、約２０μｍから約１００μｍ、約２０μｍから約８０μｍ、約２０μｍから約６０μｍ、約３０μｍから約１５０μｍ、約３０μｍから約１００μｍ、約３０μｍから約８０μｍ、約３０μｍから約６０μｍ、約４０μｍから約１５０μｍ、約４０μｍから約１００μｍ、約４０μｍから約８０μｍ、約４０μｍから約６０μｍ、約５０μｍから約１５０μｍ、約５０μｍから約１００μｍ、約５０μｍから約８０μｍ、約６０μｍから約１５０μｍ、約６０μｍから約１００μｍ、約６０μｍから約８０μｍ、約７０μｍから約１５０μｍ、約７０μｍから約１００μｍ、約８０μｍから約１５０μｍ、及び約８０μｍから約１００μｍ。上記は単なる例であり、基端開口部（例えば、２３４）における接続領域（例えば、２３６）の幅W_{con}は、上記例と異なる（例えば、任意の上記列挙した端点により定義される範囲）こともできる。

【０１３３】
[0158] 隔離ペンの様々な実施形態では、基端開口部（例えば、２３４）における接続領域（例えば、２３６）の幅W_{con}は、隔離ペンが意図される微小物体（例えば、Ｂ細胞若しくはＴ細胞等の免疫細胞又はハイブリドーマ細胞であり得る生体細胞）の最大寸法と少なくとも同じ大きさであることができる。例えば、免疫細胞（例えば、Ｂ細胞）が配置されることになる隔離ペンの基端開口部２３４における接続領域２３６の幅W_{con}は、任意の以下であることができる：約２０μｍ、約２５μｍ、約３０μｍ、約３５μｍ、約４０μｍ、約４５μｍ、約５０μｍ、約５５μｍ、約６０μｍ、約６５μｍ、約７０μｍ、約７５μｍ、又は約８０μｍ。上記は単なる例であり、基端開口部（例えば、２３４）における接続領域（例えば、２３６）の幅W_{con}は、上記例と異なる（例えば、任意の上記列挙した端点により定義される範囲）こともできる。

【０１３４】

[0159] 隔離ペンの様々な実施形態では、接続領域（例えば、２３６）の長さL_{con}と基端開口部２３４における接続領域（例えば、２３６）の幅W_{con}との比率は、以下の任意の比率以上であることができる：０．５、１．０、１．５、２．０、２．５、３．０、３．５、４．０、４．５、５．０、６．０、７．０、８．０、９．０、１０．０、又は１０．０超。上記は単なる例であり、接続領域２３６の長さL_{con}と基端開口部２３４における接続領域２３６の幅W_{con}との比率は、上記例と異なることができる。

【０１３５】

[0160] マイクロ流体デバイス１００、２００、２３０、２５０、２８０、２９０、３２０の様々な実施形態では、V_{max}は、約０．２μＬ／秒、約０．３μＬ／秒、約０．４μＬ／秒、約０．５μＬ／秒、約０．６μＬ／秒、約０．７μＬ／秒、約０．８μＬ／秒、約０．９μＬ／秒、約１．０μＬ／秒、約１．１μＬ／秒、約１．２μＬ／秒、約１．３μＬ／秒、約１．４μＬ／秒、約１．５μＬ／秒、約２．０μＬ／秒、約２．５μＬ／秒、約３．０μＬ／秒、約３．５μＬ／秒、約４．０μＬ／秒、約４．５μＬ／秒、又は約５．０μＬ／秒に設定することができる。

【０１３６】

[0161] 隔離ペンを有するマイクロ流体デバイスの様々な実施形態では、隔離ペンの分離領域（例えば、２４０）の容積は、例えば、少なくとも5×10^{5}立方μｍ、少なくとも8×10^{5}立方μｍ、少なくとも1×10^{6}立方μｍ、少なくとも2×10^{6}立方μｍ、少なくとも4×10^{6}立方μｍ、少なくとも6×10^{6}立方μｍ、少なくとも8×10^{6}立方μｍ、少なくとも1×10^{7}立方μｍ、又は少なくとも1×10^{7}立方μｍ超であることができる。隔離ペンを有するマイクロ流体デバイスの様々な実施形態では、隔離ペンの容積は、約5×10^{5}立方μｍ、約6×10^{5}立方μｍ、約8×10^{5}立方μｍ、約1×10^{6}立方μｍ、約2×10^{6}立方μｍ、約4×10^{6}立方μｍ、約8×10^{6}立方μｍ、約1×10^{7}立方μｍ、又は約1×10^{7}立方μｍ超であり得る。幾つかの他の実施形態では、隔離ペンの容積は、約０．５ｎＬから約１０ｎＬ、約１．０ｎＬから約５．０ｎＬ、約１．５ｎＬから約４．０ｎＬ、約２．０ｎＬから約３．０ｎＬ、約２．５ｎＬ、又は上記端点の２つにより定義される任意の範囲であり得る。

【０１３７】

[0162] 様々な実施形態では、マイクロ流体デバイスは、マイクロ流体デバイスが約５個から約１０個の隔離ペン、約１０個から約５０個の隔離ペン、約１００個から約５００個の隔離ペン、約２００個から約１０００個の隔離ペン、約５００個から約１５００個の隔離ペン、約１０００個から約２０００個の隔離ペン、又は約１０００個から約３５００個の隔離ペンを有する本明細書で考察された任意の実施形態におけるように構成された隔離ペンを有する。隔離ペンは全て同じサイズである必要はなく、多種多様な構成、例えば、異なる幅、隔離ペン内の異なる特徴を含み得る。

【０１３８】

[0163] 幾つかの他の実施形態では、マイクロ流体デバイスは、マイクロ流体デバイスが約１５００個から約３０００個の隔離ペン、約２０００個から約３５００個の隔離ペン、約２５００個から約４０００個の隔離ペン、約３０００個から約４５００個の隔離ペン、約３５００個から約５０００個の隔離ペン、約４０００個から約５５００個の隔離ペン、約４５００個から約６０００個の隔離ペン、約５０００個から約６５００個の隔離ペン、約５５００個から約７０００個の隔離ペン、約６０００個から約７５００個の隔離ペン、約６５００個から約８０００個の隔離ペン、約７０００個から約８５００個の隔離ペン、約７５００個から約９０００個の隔離ペン、約８０００個から約９５００個の隔離ペン、約８５００個から約１０，０００個の隔離ペン、約９０００個から約１０，５００個の隔離ペン、約９５００個から約１１，０００個の隔離ペン、約１０，０００個から約１１，５００個の隔離ペン、約１０，５００個から約１２，０００個の隔離ペン、約１１，０００個から約１２，５００個の隔離ペン、約１１，５００個から約１３，０００個の隔離ペン、約１２，０００個から約１３，５００個の隔離ペン、約１２，５００個から約１４

，０００個の隔離ペン、約１３，０００個から約１４，５００個の隔離ペン、約１３，５００個から約１５，０００個の隔離ペン、約１４，０００個から約１５，５００個の隔離ペン、約１４，５００個から約１６，０００個の隔離ペン、約１５，０００個から約１６，５００個の隔離ペン、約１５，５００個から約１７，０００個の隔離ペン、約１６，０００個から約１７，５００個の隔離ペン、約１６，５００個から約１８，０００個の隔離ペン、約１７，０００個から約１８，５００個の隔離ペン、約１７，５００個から約１９，０００個の隔離ペン、約１８，０００個から約１９，５００個の隔離ペン、約１８，５００個から約２０，０００個の隔離ペン、約１９，０００個から約２０，５００個の隔離ペン、約１９，５００個から約２１，０００個の隔離ペン、又は約２０，０００個から約２１，５００個の隔離ペンを有する本明細書で考察された任意の実施形態におけるように構成された隔離ペンを有する。

【０１３９】

[00164] 図３Ａから図３Ｂは、本発明によるマイクロ流体デバイス（例えば、１００、２００、２３０、２８０、２５０、２９０、３２０）の操作及び観測に使用することができるシステム１５０の各種実施形態を示す。図３Ａに示されるように、システム１５０は、マイクロ流体デバイス３２０又は本明細書に記載の任意の他のマイクロ流体デバイスを保持するように構成される構造体（「ネスト」）３００を含み得る。ネスト３００は、マイクロ流体デバイス３２０（例えば、光学作動動電デバイス１００）とのインターフェースと、電源１９２からマイクロ流体デバイス３２０への電気接続の提供とが可能なソケット３０２を含み得る。ネスト３００は、組み込まれた電気シグナル発生サブシステム３０４を更に含み得る。電気シグナル発生サブシステム３０４は、ソケット３０２にバイアス電圧を供給して、ソケット３０２によって保持されているときにマイクロ流体デバイス３２０の電極対の両端にバイアス電圧を印加するように構成され得る。そのため、電気シグナル発生サブシステム３０４は、電源１９２の一部であり得る。マイクロ流体デバイス３２０にバイアス電圧を印加する能力は、マイクロ流体デバイス３２０がソケット３０２によって保持されている全ての時間にバイアス電圧が印加されることを意味するものではない。より正確には、ほとんどの場合、バイアス電圧は、間欠的に、例えばマイクロ流体デバイス３２０で誘電泳動又はエレクトロウェッティング等の動電力の発生を促進する必要があるときのみ、印加されるであろう。

【０１４０】

[00165] 図３Ａに示されるように、ネスト３００は、プリント回路基板アセンブリ（ＰＣＢＡ）３２２を含み得る。電気シグナル発生サブシステム３０４は、ＰＣＢＡ３２２への実装及び電気的組込みが可能である。例示的な支持体は、同様にＰＣＢＡ３２２に実装されたソケット３０２を含む。

【０１４１】

[00166] 典型的には、電気シグナル発生サブシステム３０４は、波形発生器（図示せず）を含むであろう。電気シグナル発生サブシステム３０４は、オシロスコープ（図示せず）及び／又は波形発生器から受け取った波形を増幅するように構成された波形増幅回路（図示せず）を更に含み得る。オシロスコープは、存在する場合、ソケット３０２によって保持されるマイクロ流体デバイス３２０に供給された波形を測定するように構成され得る。特定の実施形態では、オシロスコープは、マイクロ流体デバイス３２０に近接する位置（及び波形発生器の先端）で波形を測定することにより、デバイスに印加される波形の実際の測定でより高い確度を保証する。オシロスコープ測定から得られるデータは、例えば、波形発生器へのフィードバックとして提供され得、且つ波形発生器は、かかるフィードバックに基づいてその出力を調整するように構成され得る。波形発生器とオシロスコープとの好適な組合せの例は、Red Pitaya（商標）である。

【０１４２】

[00167] 特定の実施形態では、ネスト３００は、電気シグナル発生サブシステム３０４の感知及び／又は制御に使用されるマイクロプロセッサ等のコントローラ３０８を更に含む。好適なマイクロプロセッサの例としては、Arduino Nano（商標）等のArduino（商

標）マイクロプロセッサが挙げられる。コントローラ３０８は、機能を発揮したり分析を実施したりするために使用され得るか、又は機能を発揮したり分析を実施したりするために外部マスターコントローラ１５４（図１Ａに示される）と通信し得る。図３Ａに例示される実施形態では、コントローラ３０８は、インターフェース３１０（例えば、プラグ又はコネクター）を介してマスターコントローラ１５４と通信する。

【０１４３】

[00168] 幾つかの実施形態では、ネスト３００は、Red Pitaya（商標）波形発生器／オシロスコープユニット（「Red Pitayaユニット」）を含む電気シグナル発生サブシステム３０４と、Red Pitayaユニットによって発生された波形を増幅して増幅電圧をマイクロ流体デバイス１００に送る波形増幅回路とを含み得る。幾つかの実施形態では、Red Pitayaユニットは、マイクロ流体デバイス３２０における測定電圧が所望の値になるように、マイクロ流体デバイス３２０で増幅電圧を測定してから必要に応じてそれ自体の出力電圧を調整するように構成される。幾つかの実施形態では、波形増幅回路は、ＰＣＢＡ３２２に実装されたＤＣ－ＤＣコンバーターの対によって発生された＋６．５Ｖから－６．５Ｖの電源を有することにより、マイクロ流体デバイス１００において１３Ｖｐｐまでのシグナルをもたらし得る。

【０１４４】

[00169] 図３Ａに示されるように、支持構造体３００は、熱制御サブシステム３０６を更に含み得る。熱制御サブシステム３０６は、支持構造体３００によって保持されるマイクロ流体デバイス３２０の温度を調整するように構成され得る。例えば、熱制御サブシステム３０６は、ペルティエ熱電デバイス（図示せず）と冷却ユニット（図示せず）とを含み得る。ペルティエ熱電デバイスは、マイクロ流体デバイス３２０の少なくとも１つの表面とインターフェースするように構成された第１の表面を有し得る。冷却ユニットは、例えば、液冷アルミニウムブロック等の冷却ブロック（図示せず）であり得る。ペルティエ熱電デバイスの第２表面（例えば、第１の表面に対向する表面）は、かかる冷却ブロックの表面とインターフェースするように構成され得る。冷却ブロックは、冷却ブロックを介して冷却流体を循環させるように構成された流体路３１４に接続され得る。図３Ａに例示される実施形態では、支持構造体３００は、外部リザーバー（図示せず）からの冷却流体の受容、冷却ブロックへの冷却流体の導入及び流体路３１４への貫流、次いで外部リザーバーへの冷却流体の帰還を行うように、流入口３１６と流出口３１８とを含む。幾つかの実施形態では、ペルティエ熱電デバイス、冷却ユニット及び／又は流体路３１４は、支持構造体３００のケーシング３１２に実装され得る。幾つかの実施形態では、熱制御サブシステム３０６は、マイクロ流体デバイス３２０の目標温度を達成するようにペルティエ熱電デバイスの温度を調整するように構成される。ペルティエ熱電デバイスの温度調整は、例えば、Pololu（商標）熱電源（Pololu Robotics and Electronics Corp.）等の熱電源によって達成され得る。熱制御サブシステム３０６は、アナログ回路によって提供される温度値等のフィードバック回路を含み得る。代替的に、フィードバック回路は、ディジタル回路によって提供され得る。

【０１４５】

[00170] 幾つかの実施形態では、ネスト３００は、レジスタ（例えば、抵抗１ｋΩ±０．１％、温度係数±０．０２ｐｐｍ／Ｃ０を有する）とＮＴＣサーミスタ（例えば、公称抵抗値１ｋΩ±０．０１％を有する）とを含むアナログ分圧回路（図示せず）であるフィードバック回路を備えた熱制御サブシステム３０６を含み得る。幾つかの場合、熱制御サブシステム３０６は、フィードバック回路から電圧を測定し、次いで、計算された温度値をオンボードＰＩＤ制御ループアルゴリズムへの入力として使用する。ＰＩＤ制御ループアルゴリズムからの出力は、例えば、Pololu（商標）モータドライブ（図示せず）の方向シグナルピン及びパルス幅変調シグナルピンの両方を駆動して熱電源を作動させることにより、ペルティエ熱電デバイスを制御することができる。

【０１４６】

[00171] ネスト３００は、インターフェース３１０（図示せず）を介してコントロー

ラ３０８のマイクロプロセッサと外部マスターコントローラ１５４との通信を可能にするシリアルポート３２４を含み得る。加えて、コントローラ３０８のマイクロプロセッサは、電気シグナル発生サブシステム３０４及び熱制御サブシステム３０６との通信が可能である（例えば、Plinkツール（図示せず）を介して）。そのため、コントローラ３０８と、インターフェース３１０と、シリアルポート３２４とを組み合わせることにより、電気シグナル発生サブシステム３０４及び熱制御サブシステム３０６は、外部マスターコントローラ１５４との通信が可能である。このようにして、マスターコントローラ１５４は、特に、出力電圧調整のためにスケーリング計算を実施することにより、電気シグナル発生サブシステム３０４を支援し得る。外部マスターコントローラ１５４に結合された表示デバイス１７０を介して提供されるグラフィカルユーザーインターフェース（ＧＵＩ）（図示せず）は、熱制御サブシステム３０６及び電気シグナル発生サブシステム３０４からそれぞれ得られる温度及び波形のデータをプロットするように構成され得る。代替的又は追加的に、ＧＵＩは、コントローラ３０８、熱制御サブシステム３０６及び電気シグナル発生サブシステム３０４へのアップデートを可能にし得る。

【０１４７】

[0172] 図３Ｂは、マイクロ流体デバイスのシステム１５０の光学装置３５０の光学概略図である。幾つかの実施形態では、光学装置３５０は構造化光変調器３３０を含むことができる。構造化光変調器３３０は、デジタルミラーデバイス（ＤＭＤ）又はマイクロシャッタアレイシステム（ＭＳＡ）を含むことができ、これらのいずれも、光源３３２から光を受け取り、受け取った光のサブセットを光学装置３５０に透過するように構成することができる。代替的には、構造化光変調器３３０は、有機発光ダイオードディスプレイ（ＯＬＥＤ）、液晶オンシリコン（ＬＣＯＳ）デバイス、強誘電性液晶オンシリコンデバイス（ＦＬＣＯＳ）、又は透過型液晶ディスプレイ（ＬＣＤ）等のそれ自体の光を生成する（ひいては、光源３３２の必要性をなくす）デバイスを含むことができる。構造化光変調器３３０は、例えば、プロジェクタであることができる。したがって、構造化光変調器３３０は、構造化光及び非構造化光の両方を放射することが可能であることができる。特定の実施形態では、システムの撮像モジュール及び／又は原動モジュールは、構造化光変調器３３０を制御することができる。

【０１４８】

[0173] 幾つかの実施形態では、光学装置３５０は顕微鏡構成を有することができる。そのような実施形態では、ネスト３００及び構造化光変調器３３０は、光学装置３５０の顕微鏡構成内に統合されるように個々に構成することができる。幾つかの実施形態では、光学装置３５０は、１つ又は複数の画像センサ又は検出器３４８を更に含むことができる。幾つかの実施形態では、画像センサ３４８は撮像モジュールにより制御される。画像センサ３４８は、接眼レンズ、電荷結合素子（ＣＣＤ）、カメラ（例えば、デジタルカメラ）、又はそれらの任意の組合せを含むことができる。少なくとも２つの画像センサ３４８が存在する場合、一方の画像センサは、例えば、高速フレームレートカメラであることができ、一方、他方の検出器は高感度カメラであることができる。さらに、光学装置３５０は、マイクロ流体デバイス３２０から反射された光及び／又は放射された光を受け取り、反射光及び／又は放射光の少なくとも一部を１つ又は複数の画像センサ３４８上に結像するように構成することができる。

【０１４９】

[0174] 幾つかの実施形態では、光学装置３５０は、少なくとも２つの光源を使用するように構成される。例えば、第１の光源３３２は、構造化光の生成（例えば、光変調サブシステム３３０を介して）に使用することができ、第２の光源３３４は、非構造化光の提供に使用することができる。第１の光源３３２は、光学作動式動電及び／又は蛍光励起のための構造化光を生成することができ、第２の光源３３４は、明視野照明の提供に使用することができる。これらの実施形態では、原動モジュール１６４を使用して第１の光源３３２を制御することができ、撮像モジュール１６４を使用して、第２の光源３３４を制御することができる。光学装置３５０は、デバイスがネスト３００によって保持されている

とき、構造化光を構造化光変調器３３０から受け取り、光学作動式動電デバイス等のマイクロ流体デバイス内の少なくとも第１の領域に構造化光を投影し、マイクロ流体デバイスからの反射光及び／又は放射光を受け取り、そのような反射光及び／又は放射光の少なくとも一部を画像センサ３４８で撮像するように構成することができる。光学装置３５０は、デバイスがネスト３００によって保持されているとき、第２の光源から非構造化光を受け取り、非構造化光をマイクロ流体デバイスの少なくとも第２の領域に投影するように更に構成することができる。特定の実施形態では、マイクロ流体デバイス３２０の第１及び第２の領域は、重複する領域であることができる。例えば、第１の領域は第２の領域のサブセットであることができる。

【０１５０】

[0175] 図３Ｂでは、第１の光源３３２は、光を構造化光変調器３３０に供給して示されており、構造化光変調器３３０は、構造化光をマイクロ流体デバイス３２０に提供する。第２の光源３３４は、ビームスプリッタ３３６を介して非構造化光を光学縦列に提供して示されている。光変調器３３０からの構造化光及び第２の光源３３４からの非構造化光は、ビームスプリッタ３３６から一緒に第２のビームスプリッタ（又は光変調器３３０によって提供される光に応じてダイクロイックフィルタ３３８）に達し、そこで、光は対物レンズ３４０を通して下方のマイクロ流体デバイス３２０に反射される。次に、マイクロ流体デバイス３２０からの反射光及び／又は放射光は、対物レンズ３４０を通り、ビームスプリッタ及び／又はダイクロイックフィルタ３３８を通り、ダイクロイックフィルタ３４６に戻る。ダイクロイックフィルタ３４６に達した光の一部のみがダイクロイックフィルタ３４６を透過し、検出器３４８に達する。

【０１５１】

[0176] 幾つかの実施形態では、第２の光源３３４は青色光を発する。適切なダイクロイックフィルタ３４６を用いて、マイクロ流体デバイス３２０から反射された青色光は、ダイクロイックフィルタ３４６を透過し、検出器３４８に達することが可能である。逆に、光変調器３３０から来る構造化光は、マイクロ流体デバイス３２０から反射されるが、ダイクロイックフィルタ３４６を透過しない。この例では、ダイクロイックフィルタ３４６は、４９５ｎｍよりも長い波長を有する可視光を濾波して除外する。光変調器３３０からの光のそのような濾波による除外は、仮に光変調器から放射された光が４９５ｎｍよりも短いあらゆる波長を含まない場合のみ、完全である（示されるように）。実際には、光変調器３３０から来た光が、４９５ｎｍよりも短い波長（例えば、青色波長）を含む場合、光変調器からの光の幾らかは、フィルタ３４６を透過して画像センサ３４８に達する。そのような実施形態では、フィルタ３４６は、第１の光源３３２から画像センサ３４８に達する光の量と、第２の光源３３４から画像センサ３４８に達する光の量とのバランスを変更するように機能する。これは、第１の光源３３２が第２の光源３３４よりもはるかに強い場合、有益であることができる。他の実施形態では、第２の光源３３４は赤色光を発することができ、ダイクロイックフィルタ３４６は、赤色光以外の可視光（例えば、６５０ｎｍよりも短い波長を有する可視光）を濾波して除外することができる。

【０１５２】

[0177] 特定の実施形態では、第１の光源３３２は、広帯域スペクトルの波長（例えば、「白色」光）を発することができる。第１の光源３３２は、例えば、フルオロフォアの励起に適した少なくとも１つの波長を発することができる。第１の光源３３２は、光変調器３３０により発せられた構造化光が、光作動式作動式マイクロ流体デバイス３２０内の光作動式電極を活性化可能なように十分に強力であることができる。特定の実施形態では、第１の光源３３２は、金属ハロゲン化物、セラミック放電、ナトリウム、水銀、及び／又はキセノンを含むもの等の高強度放電アーク灯を含むことができる。他の実施形態では、第１の光源３３２は、１つ又は複数のＬＥＤ（例えば、４個のＬＥＤの２×２アレイ又は９個のＬＥＤの３×３アレイ等のＬＥＤの軍）を含むことができる。ＬＥＤは、広帯域スペクトル「白色」光ＬＥＤ（例えば、PRIZMATIXによるUHP-T-LED-White）又は様々な狭帯域波長ＬＥＤ（例えば、約３８０ｎｍ、約４８０ｎｍ、又は約５６０ｎｍの波長を発す

る）を含むことができる。更に他の実施形態では、第１の光源３３２は、選択可能な波長（例えば、ＯＥＴ及び／又は蛍光に向けて）の光を発するように構成されたレーザを組み込むことができる。

【０１５３】

[0178] 特定の実施形態では、第２の光源３３４は明視野照明に適する。したがって、第２の光源３３４は、１つ又は複数のＬＥＤ（例えば、４個のＬＥＤの２×２アレイ又は９個のＬＥＤの３×３アレイ等のＬＥＤのアレイ）を含むことができる。ＬＥＤは、白色（すなわち、広帯域スペクトル）光、青色光、赤色光等を発するように構成することができる。幾つかの実施形態では、第２の光源３３４は、波長４９５ｎｍ以下を有する光を発することができる。例えば、第２の光源６２２は、実質的に４８０ｎｍ、実質的に４５０ｎｍ、又は実質的に３８０ｎｍの波長を有する光を発することができる。他の実施形態では、第２の光源３３４は、６５０ｎｍ以上の波長を有する光を発することができる。例えば、第２の光源３３４は、実質的に７５０ｎｍの波長を有する光を発することができる。更に他の実施形態では、第２の光源３３４は、実質的に５６０ｎｍの波長を有する光を発することができる。

【０１５４】

[0179] 特定の実施形態では、光学装置３５０は、４９５ｎｍよりも長い波長を有する可視光を少なくとも部分的に濾波して除外するダイクロイックフィルタ３４６を含む。他の実施形態では、光学装置３５０は、６５０ｎｍよりも短い（又は６２０ｎｍよりも短い）波長を有する可視光を少なくとも部分的に濾波して除外するダイクロイックフィルタ３４６を含む。より一般的には、光学装置３５０は、第１の光源３３２からの構造化光が検出器３４８に達する量を低減するか、又は実質的になくすように構成されたダイクロイックフィルタ３４６を含むこともできる。そのようなフィルタ３４６は、検出器３４６の近傍に（光学装置に沿って）配置することができる。代替的には、光学装置３５０は、光変調器３３０からの構造化光（例えば、可視構造化光）の量と、上記検出器３４８に達する第２の光源３３４からの非構造化光（例えば、可視非構造化光）の量とのバランスをとるように構成された１つ又は複数のダイクロイックフィルタ３４６を含むことができる。そのようなバランスを使用して、構造化光が検出器３４８（又は検出器３４８により得られる画像）において非構造化光を圧倒しないことを保証することができる。

【０１５５】

[0180] 幾つかの実施形態では、光学装置３５０は、装置３５０の撮像路において対物レンズ３４０と画像センサ３４８との間に配置される少なくとも１つのチューブレンズ３８１を更に含むことができる。対物レンズ３４０はもはや、中間画像面に中間画像を直接投影しない。その代わり、対物レンズ３４０は、対物レンズ３４０の後部アパーチャからの光が無限遠に合焦するように構成され、チューブレンズ３８１は、チューブレンズ３８１の焦点面に画像を形成するように構成される。無限遠合焦対物レンズ３４０を出た光線は、ビームスプリッタ３３８、フィルタ３４６の偏光子、及び平行ビームを必要とする他の構成要素を撮像路に容易に導入することができるように、コリメートされる。これらの補助光学デバイスを透過した後、平行光線は、チューブレンズ３８１により集束し、マイクロ流体デバイス３２０の画像を形成するように構成することができる。チューブレンズ３８１なしでは、撮像路へのビームスプリッタ及び他の構成要素の挿入は、球面収差を導入し、ビームスプリッタを透過する、集束する光線の結果、恐らくは「ゴースト画像」効果を導入する恐れがある。対物レンズ３４０及びチューブレンズ３８１は一緒に、画像センサ３４８において画像を生成することができる。対物レンズ３４０とチューブレンズ３８１との間の領域（無限空間）は、球面収差を導入せずに、又は対物レンズ３４０の作動距離を変更せずに複雑な光学構成要素を配置することができる平行光線経路を提供する。

【０１５６】

[0181] 図４Ａは、微小物体を撮像し操作するシステム１０００の光学概略図である。システム１０００は、光作動式マイクロ流体（又は「ＬＡＭＦ」）デバイス等のマイクロ流体デバイス１３２０及び光学装置１３５０を含むことができる。マイクロ流体デバイス

１３２０は、本明細書に記載されるか、又は当技術分野で既知の任意のマイクロ流体デバイスであることができる。例えば、マイクロ流体デバイスは、流体媒体中に１つ又は複数の微小物体を保持するように構成された囲いと、基板１３２０ｃとを含むことができる。図４Ｂは、部分の画像（若しくは視野）又は例示的なマイクロ流体デバイス１３２０を提供する。ＬＡＭＦデバイスの基板１３２０ｃは、表面１１２０と、表面上の（又は表面により構成されるか、若しくは表面と一体化される）複数の誘電泳動（ＤＥＰ）電極とを含むことができる。マイクロ流体デバイス１３２０は、フロー領域１１２２と、１つ以上（例えば、複数）の隔離ペン１２２６とを更に含むことができる。図４Ｂに示されるように、各隔離ペン１２２６は、フロー領域１１２２に流体的に接続することができる。フロー領域１１２２及び複数の隔離ペン１２２６は、マイクロ流体デバイス１３２０の基板の表面１１２０に配置することができる。マイクロ流体デバイス１３２０はカバー１３２０ａを更に含むことができる。カバー１３２０ａは接地電極を含むことができる。図４Ｂに示されるように、カバー１３２０ａは可視光を透過することができる。

【０１５７】

[0182] 光学装置１３５０は、マイクロ流体デバイス１３２０の囲い内の１つ又は複数の微小物体の撮像、分析、及び操作を実行するように構成することができる。図４Ａに示されるように、光学装置１３５０は、構造化光変調器１３３０、第１のチューブレンズ１３８１、対物レンズ１３４０、ダイクロイックビームスプリッタ１３３８、第２のチューブレンズ１３８２、及び画像センサ１３４８を含むことができる。光学装置１３５０は、第１の光源１３３２を更に含むことができる。

【０１５８】

[0183] 一般に、構造化光変調器１３３０は、第１の光源１３３２から非構造化光線を受け取り、構造化光線を第１のチューブレンズ１３８１に透過するように構成することができる。更に詳細に上述したように、構造化光線を使用して、表面１１２０の複数の誘電泳動（ＤＥＰ）電極の１つ又は複数を選択的に活性化することができる。第１のチューブレンズ１３８１は、構造化光変調器１３３０からの構造化光線を捕捉するように構成される。対物レンズ１３４０は、視野内のマイクロ流体デバイス１３２０の複数の隔離ペン１２２６の少なくとも一部を撮像するように構成される。視野は、例えば、１０ｍｍ×１０ｍｍ、１１ｍｍ×１１ｍｍ、１２ｍｍ×１２ｍｍ、１３ｍｍ×１３ｍｍ、１４ｍｍ×１４ｍｍ、１５ｍｍ×１５ｍｍ等よりも大きい面積であることができる。

【０１５９】

[0184] ダイクロイックビームスプリッタ１３３８は、第１のチューブレンズ１３８１からの光線を対物レンズ１３４０に反射又は透過し、対物レンズ１３４０から受け取った光線を第２のチューブレンズ１３８２に透過又は反射するように構成される。第２のチューブレンズ１３８２は、ダイクロイックビームスプリッタ１３３８から光線を受け取り、光線を画像センサ１３４８に透過するように構成される。画像センサ１３４８は、第２のチューブレンズから光線を受け取り、光線から視野内の複数の隔離ペン１２２６の少なくとも一部の画像を生成するように構成される。

【０１６０】

[0185] 幾つかの実施形態では、構造化光変調器１３３０は、デジタルミラーデバイス（ＤＭＤ）又はマイクロシャッタアレイシステム（ＭＳＡ）を含むことができ、これらのいずれも、光源３３２から光を受け取り、受け取った光のサブセットを透過するように構成することができる。光学装置１３５０を含め、本明細書に開示される任意の光学装置に適した１つの例示的なＤＭＤは、ＤＬＰ－９０００（Texas Instruments）である。代替的には、構造化光変調器１３３０は、有機発光ダイオードディスプレイ（ＯＬＥＤ）、液晶オンシリコン（ＬＣＯＳ）デバイス、強誘電性液晶オンシリコンデバイス（ＦＬＣＯＳ）、又は透過型液晶ディスプレイ（ＬＣＤ）等のそれ自体の光を生成する（ひいては、光源１３３２の必要性をなくす）デバイスを含むことができる。構造化光変調器１３３０は、例えば、プロジェクタであることができる。したがって、構造化光変調器１３３０は、構造化光及び非構造化光の両方を放射することが可能であることができる。

【０１６１】
[0186] 幾つかの実施形態では、構造化光変調器１３３０は、第１の光源１３３２から受け取った光線を変調するように構成することができ、構造化光線である複数の照明光線を透過する。構造化光線は複数の照明光線を含むことができる。複数の照明光線は、選択的に活性化されて、複数の照明パターンを生成することができる。幾つかの実施形態では、構造化光変調器１３３０は、移動及び調整が可能な照明パターンを生成するように構成することができる。光学装置１３５０は、複数のＤＥＰ電極の１つ又は複数を選択的に活性化し、複数の隔離ペン１２２６内部の１つ又は複数の微小物体を移動させるＤＥＰ力を生成するように照明パターンを調整するように構成された制御ユニット（図示せず）を更に含むことができる。

【０１６２】
[0187] 例えば、複数の照明パターンは、時間の経過に伴い、制御されて調整され、マイクロ流体デバイス１３２０内の微小物体を操作することができる。例えば、複数の照明パターンのそれぞれをシフトさせて、生成されるＤＥＰ力の位置をシフトさせ、ある位置の構造化光を別の位置に移動させて、マイクロ流体装置１３２０の囲い内で微小物体を移動させることができる。

【０１６３】
[0188] 図４Ａを参照すると、幾つかの実施形態では、光学装置１３５０は、視野内の複数の隔離ペン１２２６のそれぞれが、画像センサ１３４８及び構造化光変調器１３３０で同時にピントが合うように構成される。例えば、光学装置１３５０は、共焦点構成又は共焦点特性を有することができる。光学装置１３５０は、全体ノイズを低減して、画像のコントラスト及び分解能を上げるために、フロー領域の各内部エリア及び／又は視野内の複数の隔離ペン１２２６のそれぞれのみが画像センサ１３４８で撮像されるように更に構成することができる。

【０１６４】
[0189] 例えば、構造化光変調器１３３０は、画像センサ１３４８の共役面に配置することができる。構造化光変調器１３３０は、第１の光源１３３２から非構造化光線を受け取り、光線を変調して、構造化光線である複数の照明ビームを生成することができる。構造化光変調器の活性面積は、少なくとも１０ｍｍ×１０ｍｍ（例えば、少なくとも１０．５ｍｍ×１０．５ｍｍ、少なくとも１１ｍｍ×１１ｍｍ、少なくとも１１．５ｍｍ×１１．５ｍｍ、少なくとも１２ｍｍ×１２ｍｍ、少なくとも１２．５ｍｍ×１２．５ｍｍ、少なくとも１３ｍｍ×１３ｍｍ、少なくとも１３．５ｍｍ×１３．５ｍｍ、少なくとも１４ｍｍ×１４ｍｍ、少なくとも１４．５ｍｍ×１４．５ｍｍ、少なくとも１５ｍｍ×１５ｍｍ、又は少なくとも１５ｍｍ×１５ｍｍ超）であることができる。第１のチューブレンズ１３８１は大きなクリアアパーチャ、例えば、４０ｍｍ、４１ｍｍ、４２ｍｍ、４３ｍｍ、４４ｍｍ、４５ｍｍ、４６ｍｍ、４７ｍｍ、４８ｍｍ、４９ｍｍ、５０ｍｍ等よりも大きな直径を有することができる。したがって、第１のチューブレンズ１３８１は、構造化光変調器からの全て（又は略全て）の光線を捕捉するのに十分に大きいアパーチャを有することができる。

【０１６５】
[0190] 図４Ｃは、図４Ａにおける光学装置１３５０の第１のチューブレンズ１３８１を示し、構造化光変調器１３３０からの全ての光線を捕捉するように構成される。構造化光変調器１３３０は複数のミラーを有することができる。複数のミラーの各ミラーは、５μｍ×５μｍ、６μｍ×６μｍ、７μｍ×７μｍ、８μｍ×８μｍ、９μｍ×９μｍ、１０μｍ×１０μｍ、又はそれらの間の任意の値のサイズを有することができる。構造化光変調器１３３０は、２０００×１０００、２５８０×１６００、３０００×２０００、又はそれらの間の任意の値であるミラー（又はピクセル）のアレイを含むことができる。ミラーサイズ７．６μｍ×７．６μｍの場合、構造化光変調器１３３０は、１５．２ｍｍ×７．６ｍｍ、１９．６ｍｍ×１２．２ｍｍ、２２．８ｍｍ×１５．２ｍｍ、又はそれらの間の任意の値の寸法を有することができる。図４Ｃに示されるように、幾つかの実施形態

では、構造化光変調器１３３０の照明エリア１３３０ａの一部のみが使用される。例えば、構造化光変調器１３３０の照明エリア１３３０ａの５０％、６０％、８０％、又はそれらの間の任意の値が使用される。第１のチューブレンズ１３８１は、構造化光変調器１３３０の照明エリア１３３０ａよりも大きい、大きな視野１３８１ａを有するように構成することができる。第１のチューブレンズ１３８１は、構造化光変調器１３３０からの全ての光線を捕捉するように構成することができる。

【０１６６】

[0191] 図４Ａを参照すると、幾つかの実施形態では、第１のチューブレンズ１３８１は、コリメート光線を生成し、コリメート光線を対物レンズ１３４０に透過するように構成することができる。対物レンズ１３４０は、第１のチューブレンズ１３８１からコリメート光線を受け取り、コリメート光線をフロー領域の各内部エリア及び画像センサ１３４８又は光学装置１３５０の視野内の複数の隔離ペン１２２６のそれぞれに合焦させることができる。幾つかの実施形態では、第１のチューブレンズ１３８１は、複数のコリメート光線を生成し、複数のコリメート光線を対物レンズ１３４０に透過するように構成することができる。対物レンズ１３４０は、第１のチューブレンズ１３８１から複数のコリメート光線を受け取り、複数のコリメート光線を画像センサ１３４８又は光学装置１３５０の視野内の複数の隔離ペン１２２６のそれぞれに集束させることができる。

【０１６７】

[0192] 幾つかの実施形態では、光学装置１３５０は、複数の照明スポットで隔離ペンの少なくとも一部を照明するように構成することができる。対物レンズ１３４０は、第１のチューブレンズ１３８１から複数のコリメート光線を受け取り、複数の照明スポットを視野内の複数の隔離ペン１２２６のそれぞれに投影することができる。例えば、複数の照明スポットのそれぞれは、約１０μｍ×約３０μｍ、約３０μｍ×約６０μｍ、約６０μｍ×約１２０μｍ、約８０μｍ×約１００μｍ、約１００μｍ×約１４０μｍ、及びそれらの間の任意の値のサイズを有することができる。例えば、複数の照明スポットのそれぞれは、約４０００平方μｍから約１００００平方μｍ、約５０００平方μｍから約１５０００平方μｍ、約７０００平方μｍから約２００００平方μｍ、約８０００平方μｍから約２２０００平方μｍ、約１００００平方μｍから約２５０００平方μｍ、及びそれらの間の任意の値の面積をことができる。

【０１６８】

[0193] 幾つかの実施形態では、光学装置１３５０は共焦点撮像を実行するように構成することができる。例えば、構造化光変調器１３３０は、焦点ボケ光を低減して、全体ノイズを低減するために、視野内の複数の隔離ペン１２２６をスキャンすることができる薄いストリップを生成するように構成することができる。別の例では、構造化光変調器１３３０は、回折限界内で複数の照明スポットを生成するように構成することができる。例えば、構造化光変調器１３３０は、光学装置１３５０の光軸に沿って移動して、光軸に沿って複数の画像を取得するように構成することができ、光軸に沿った複数の画像を結合して、マイクロ流体装置１３２０内の複数の隔離ペン１２２６内の微小物体の三次元画像を再構築することができる。

【０１６９】

[0194] 第２のチューブレンズ１３８２は、装置１３５０の撮像路において対物レンズ１３４０と画像センサ１３４８との間に配置される。対物レンズ１３４０は、対物レンズ１３４０の後部アパーチャからの光が無限遠に合焦するように構成され、第２のチューブレンズ１３８２は、チューブレンズ１３８２の焦点面に、複数の隔離ペン１２２６内の微小物体の画像を形成するように構成される。無限遠合焦対物レンズ１３４０から出た光線は、球面収差を導入せずに、又は対物レンズ１３４０の作動距離を変更せずに、ビームスプリッタ１３３８及び他の構成要素を光学装置１３５０の撮像路に容易に導入することができるようコリメートするように構成することができる。

【０１７０】

[0195] 幾つかの実施形態では、光学装置１３５０はネスト１３００を更に含むことが

できる。ネスト１３００は、マイクロ流体デバイス１３２０を保持し、囲いへの電気接続を提供するように構成することができる。ネスト１３００は、光学装置１３５０と一体化することができ、装置１３５０の一部であることができる。ネスト１３００は、囲いへの流体接続を提供するように更に構成することができる。ユーザは、マイクロ流体装置１３２０をネスト１３００に装填するだけでよい。幾つかの他の実施形態では、ネスト１３００は、光学装置１３５０から独立した別個の構成要素であることができる。

【０１７１】

[0196] 図５Ａは、複数の光源を示し、幾つかの補顔実施形態では、光学装置５３５０及び光作動式マイクロ流体装置で使用することができる。上述したように、構造化光をＤＭＤチューブレンズ５４６０に提供する第１の光源５３３２として、様々な光源を使用し得る。幾つかの実施形態では、第１の光源５３３２は発光ダイオード（ＬＥＤ）であり得る。光源５３３２は、広帯域スペクトルの光波長を有する光５０５を発し得、光５０５は、ＤＭＤ５４４０に衝突すると、構造化光５１５をＤＭＤ折り返しミラー５３３６に提供し、ＤＭＤ折り返しミラー５３３６はダイクロイック折り返しミラーであり得る。ＤＭＤ折り返しミラー５３３６は、構造化光５１５をＤＭＤチューブレンズ５４６０にリダイレクトする。幾つかの実施形態では、光学装置は、ＤＭＤ折り返しミラー５３３６を通ってＤＭＤチューブレンズ５４６０に到達する非構造化明視野照明５２５を提供するように構成された第２の光源５３３４を更に含むことができる。幾つかの他の実施形態では、光学装置は、光照明５３５を提供する第３の光源５３３５、例えば、レーザ光源を更に含むことができ、光照明５３５は、マイクロ流体装置内の複数の隔離ペンを加熱するように構成し得る。図５Ｂは、図５Ａにおける複数の光源用に構成された、ダイクロイック折り返しミラー５３３６を透過する光の一例を示す。

【０１７２】

[0197] ＤＭＤ５４４０から来た構造化光５１５は、約４００ｎｍから約７１０ｎｍの波長を有し得、ＤＭＤチューブレンズ５４６０を透過して本明細書に記載される任意のマイクロ流体デバイスに到達した後、マイクロ流体デバイス内のＤＥＰ構成又はＯＥＷ構成の光活性化に使用し得る。構造化光５１５は、約４００ｎｍから約７１０ｎｍの波長を有し、代替又は追加として、蛍光励起照明をマイクロ流体デバイスに提供し得る。幾つかの実施形態では、構造化光５１５は、約４００ｎｍから約６５０ｎｍ、約４００ｎｍから約６００ｎｍ、約４００ｎｍから約５５０ｎｍ、約４００ｎｍから約５００ｎｍ、約４５０ｎｍから約７１０ｎｍ、約４５０から約６００ｎｍ、又は約４５０ｎｍから約５５０ｎｍの波長を有し得る。

【０１７３】

[0198] 非構造化明視野照明５２５は、第２の光源５３３４からＤＭＤ折り返しミラー５３３６に到来し、ミラー衝突前と略（例えば、約１０％以内）同じ波長及び／又は略（例えば、約１０％以内）同じ強度でミラー５３３６を透過し得る。代替的には、ミラー５３３６は、明視野照明５２５を透過させ、チューブレンズ５４６０に入れ、更に移動して、本明細書に記載される任意のマイクロ流体デバイスであり得るマイクロ流体デバイスに入れるように折り得る。明視野照明光５２５は、任意の適する波長を有し得、幾つかの実施形態では、約４００ｎｍから約７６０ｎｍの波長を有し得る。幾つかの実施形態では、明視野照明光５２５は、約５３３６ｎｍ超且つ約７６０ｎｍ未満、約６００ｎｍ超且つ約７５０ｎｍ未満、又は約６５０ｎｍ超且つ約７５０ｎｍ未満の波長を有し得る。幾つかの実施形態では、明視野照明光は、約７００ｎｍ、約７１０ｎｍ、約７２０ｎｍ、約７３０ｎｍ、約７４０ｎｍ、又は約７５０ｎｍの波長を有し得る。

【０１７４】

[0199] 第３の照明光５３５はＤＭＤミラー５３３６を透過し得、又はＤＭＤミラー５３３６は、照明光５３５を透過させ、チューブレンズ５４６０に入れ、本明細書に記載される任意のマイクロ流体デバイスであり得るマイクロ流体デバイスに更に移動させるように折り得る。第３の照明光５３５は、レーザであり得、マイクロ流体デバイス内の１つ又は複数の隔離ペンの部分を加熱するように構成し得る。レーザ照明５３５は、流体媒体、

微小物体、隔離ペンの壁若しくは壁の一部、マイクロ流体チャネル若しくはマイクロ流体チャネルの隔離ペン内に配置される金属標的、又はマイクロ流体デバイス内の光可逆性物理的バリアを加熱するように構成し得る。他の実施形態では、レーザ照明５３５は、マイクロ流体デバイスの修飾された正面の表面修飾部分の光切断又はマイクロ流体デバイス内の隔離ペン内の微小物体の付着機を提供する部分の光切断を開始するように構成し得る。レーザ照明５３５は任意の適する波長を有し得る。幾つかの実施形態では、レーザ照明５３５は、約３５０ｎｍから約９００ｎｍ、約３７０ｎｍから約８５０ｎｍ、約３９０ｎｍから約８２５ｎｍ、約４００ｎｍから約８００ｎｍ、約４５０ｎｍから約７５０ｎｍ、又はそれらの間の任意の値の波長を有し得る。幾つかの実施形態では、レーザ照明５３５は、約７００ｎｍ、約７１０ｎｍ、約７２０ｎｍ、約７３０ｎｍ、約７４０ｎｍ、約７５０ｎｍ、約７６０ｎｍ、約７７０ｎｍ、約７８０ｎｍ、約７９０ｎｍ、約８００ｎｍ、約８１０ｎｍ、又は約８１０ｎｍ超の波長を有し得る。

【０１７５】

[0200] 図５Ｃは、第１の光源５３３５、第２の光源５３３４、及び第３の光源５３３２を含む光学装置５３５０を含むシステム５０００の概略図である。第１の光源５３３５は、光を構造化光変調器５３３０に透過することができ、構造化光変調器５３３０は、デジタルミラーデバイス（ＤＭＤ）又はマイクロシャッタアレイシステム（ＭＳＡ）を含むことができ、これらのいずれも、第１の光源５３３５から光を受け取り、受け取った光のサブセットを光学装置５３５０に選択的に透過するように構成することができる。代替的には、構造化光変調器５３３０は、有機発光ダイオードディスプレイ（ＯＬＥＤ）、液晶オンシリコン（ＬＣＯＳ）デバイス、強誘電性液晶オンシリコンデバイス（ＦＬＣＯＳ）、又は透過型液晶ディスプレイ（ＬＣＤ）等のそれ自体の光を生成する（ひいては、光源５３３５の必要性をなくす）デバイスを含むことができる。構造化光変調器５３３０は、例えば、プロジェクタであることができる。したがって、構造化光変調器５３３０は、構造化光及び非構造化光の両方を放射することが可能であることができる。特定の実施形態では、システムの撮像モジュール及び／又は原動モジュールは、構造化光変調器５３３０を制御することができる。構造化光変調器５３３０は、光のサブセットを第１のダイクロイックビームスプリッタ５３３８に透過することができ、第１のダイクロイックビームスプリッタ５３３８はこの光を第１のチューブレンズ５３８１に反射することができる。

【０１７６】

[0201] 第２の光源５３３４は、光を第２のダイクロイックビームスプリッタ５３３６に透過することができ、第２のダイクロイックビームスプリッタ５３３６は第３の光源５３３２からも光を受け取る。第３の光源５３３２は、対応する一対のリレーレンズ５００１を通してミラー５００３に光を透過することができる。加えて、ビームスプリッタ５３３８は、第３の光源５３３２及び第２の光源５３３４から光を受け取り、第１のチューブレンズ５３８１に透過することができる。第１、第２、及び第３の光源からの光は第１のチューブレンズ５３８１を透過し、第３のダイクロイックビームスプリッタ５３３９及びフィルタ変更器５００５に送られる。第３のダイクロイックビームスプリッタは、光の一部を反射し、フィルタ変更器５００５内の１つ又は複数のフィルタを通して光を対物レンズ５３４０に透過することができ、対物レンズ５３４０は、需要に応じて切り替えることができる複数の異なる対物レンズを有する対物レンズ変更器であり得る。光の幾らかは、第３のダイクロイックビームスプリッタ５３３９を透過し、ビームブロック５００７により終了又は吸収され得る。第３のダイクロイックビームスプリッタ５３３９から反射された光は、対物レンズ５３４０を透過して試料面５３２０を照明し、試料面５３２０は、本明細書に記載される隔離ペン等のマイクロ流体デバイスの一部であることができる。結合光は、試料面５３２０における試料を照明、加熱、及び／又は励起させるように機能することができる。光は、試料面５３２０から反射及び／又は放射されて、対物レンズ変更器５３４０、フィルタ変更器５００５、及び第３のダイクロイックビームスプリッタ５３３９を透過し、第２のチューブレンズ５３８２に達することができる。光は、第２のチューブレンズ５３８２（又は撮像チューブレンズ５３８２）を透過し、ミラー５０１５から反

射して撮像センサ５３４８に達することができる。迷光バッフル５００９、５０１１、及び５０１３を第１のチューブレンズ５３８１と第３のダイクロイックビームスプリッタ５３３９との間、第３のダイクロイックビームスプリッタ５３３９と第２のチューブレンズ５３８２、及び第２のチューブレンズ５３８２と撮像センサ５３４８との間に配置することができる。

【０１７７】

[0202] 図６Ａは、本開示の幾つかの他の実施形態による、励起フィルタ２３４６ａ及び放射フィルタ２３４６ｂを有する光学装置２３５０を含むシステム２０００の概略図である。励起フィルタ及び放射フィルタは、光学装置２３５０の光路に挿入することができる。第１のチューブレンズ２３８１、第２のチューブレンズ２３８２、及び対物レンズ２３４０は、球面収差を導入せずにビームスプリッタ２３３８、励起フィルタ２３４６ａ、及び放射フィルタ２３４６ｂを光学装置２３５０の光路に容易に導入することができるような無限遠補正光学構成を形成する。

【０１７８】

[0203] 図６Ｂは、本開示の幾つかの他の実施形態により、ビームスプリッタ３３３８が第１の光源３３３２からの光線を反射するように構成される光学装置３３５０を含むシステム３０００の概略図である。ビームスプリッタは、図４Ａ及び図６Ｂにそれぞれ示されるように、第１の光源からの光線を透過又は反射し、対物レンズからの光線を反射又は透過するように構成することができる。

【０１７９】

[0204] 再び図４Ａを参照すると、光学装置は、マイクロ流体デバイス１３２０における微小物体を見て操作するように特に設計され構成された対物レンズ１３４０を含むことができる。例えば、従来の顕微鏡対物レンズは、マイクロ流体デバイス１３２０における微小物体が２０μｍ、３０μｍ、４０μｍ、５０μｍ、６０μｍ、７０μｍ、８０μｍ、又はそれらの間の任意の値の深度を有する複数の隔離ペン１２２６内部にある間、スライド上の又は５ｍｍの水性流体を通して微小物体を見るように設計される。幾つかの実施形態では、透明カバー１３２０ａ、例えば、厚さ約７５０μｍを有するガラス又はＩＴＯカバーを複数の隔離ペン１２２６の上部に配置することができる。したがって、従来の顕微鏡対物レンズを使用することにより得られる微小物体の画像は、球面収差及び色収差等の大きな収差を有し得、画質を低下させる恐れがある。光学装置１３５０の対物レンズ１３４０は、光学装置１３５０における球面収差及び色収差を補正するように構成することができる。

【０１８０】

[0205] 図６Ｃは、本開示の幾つかの更に他の実施形態による、対物レンズ４３４０からの収差を補正する補正レンズ４３４０ｂを有する光学装置４３５０を含むシステム４０００の概略図である。対物レンズ４３４０は、従来の顕微鏡対物レンズ、例えば、Olympus又はNikonからの倍率４Ｘ、１０Ｘ、２０Ｘ等を有する対物レンズであることができる。対物レンズ４３４０は、光学設計の複雑さにより、顕微鏡対物レンズを再設計することは非常に困難でありコストがかかり得る。幾つかの実施形態では、補正レンズ４３４０ｂを使用して、従来の顕微鏡対物レンズ４３４０を使用することから生じる残存収差を補償、補正し、最小に抑えることができる。例えば、補正レンズ４３４０ｂは、対物レンズ４３４０とビームスプリッタ１３３８との間に挿入することができる。別の例では、補正レンズは、対物レンズとマイクロ流体デバイスとの間に挿入することができる。幾つかの他の実施形態では、第１のチューブレンズ及び第２のチューブレンズは、従来の顕微鏡対物レンズの残存収差を最小に抑えるように構成することができる。

【０１８１】

[0206] ここでも、再び図４Ａを参照すると、微小物体を撮像し操作するシステム１０００の光学装置１３５０は多くの場合、利用可能な空間が限られていることにより、機械的な制約を有する。光学装置１３５０のチューブレンズ１３８１、１３８２は、機械的瀬要件及び光学要件を満たすように特に設計され構成する必要がある。幾つかの実施形態で

は、第１のチューブレンズは、焦点距離約１５５ｍｍ又は約１６２ｍｍを有することができ、第２のチューブレンズは焦点距離約１８０ｍｍを有することができる。幾つかの他の実施形態では、第１のチューブレンズは焦点距離約１８０ｍｍを有することができ、第２のチューブレンズは焦点距離約２００ｍｍを有することができる。

【０１８２】

[0207] 光学装置１３５０のチューブレンズ１３８１、１３８２の前焦点及び後焦点の共役は、従来のチューブレンズと異なるように配置される。一般に、従来のチューブレンズの場合、「後方焦点距離（ＢＦＬ）」及び「前方焦点距離（ＦＦＬ）」は概ね等しい。従来のチューブレンズの前焦点及び後焦点の共役は通常、チューブレンズの中間点から等しく離間され、対称である。しかしながら、光学装置１３５０の場合、対物レンズ１３４０と第１のチューブレンズ１３８１との間の「無限空間」は、機械的制約を満たすように構成する必要がある。幾つかの実施形態では、「無限空間」を最大化する必要がある。幾つかの実施形態では、「無限空間」を最小化する必要がある。幾つかの実施形態では、第１のチューブレンズ１３８１の前焦点に対応する共役点は、利用可能な機械的空間を有するために、チューブレンズ１３８１の縁部から可能な限り離れて配置する必要がある。幾つかの実施形態では、第１のチューブレンズ１３８１の後焦点に対応する別の共役点は、チューブレンズから構造化光変調器との間の距離を最小にするために、チューブレンズ１３８１の縁部の可能な限り近傍に配置する必要がある。したがって、チューブレンズ１３８１のＢＦＬは最小化されるように設計又は構成する必要がある。幾つかの他の実施形態では、チューブレンズ１３８１のＢＦＬは最大化されるように設計又は構成する必要がある。

【０１８３】

[0208] 同様に、幾つかの実施形態では、対物レンズ１３４０と第２のチューブレンズ１３８２との間の「無限空間」を最大化する必要がある。幾つかの他の実施形態では、対物レンズ１３４０と第２のチューブレンズ１３８２との間の「無限空間」を最小化する必要がある。例えば、第２のチューブレンズ１３８２が有効焦点距離（ＥＦＬ）１８０ｍｍを有する場合、従来のチューブレンズ設計では、前焦点及び後焦点である共役は、チューブレンズ１３８２の中間点から両側で１８０ｍｍである。光学装置１３５０では、対物レンズ１３４０と第２のチューブレンズ１３８２との間の「無限空間」を最大にするために、チューブレンズ１３８２のＢＦＬは、可能な限り短く最小化されるように構成又は設計することができる。幾つかの他の実施形態では、チューブレンズ１３８２のＢＦＬは、可能な限り長く最大化されるように構成又は設計することができる。したがって、光学装置１３５０のチューブレンズ３８１、１３８２の前焦点及び後焦点の共役は、中間点から等しく離間されず、対称ではない。

【０１８４】

[0209] 図７Ａは、ＥＦＬ１５５ｍｍを有する光学装置のチューブレンズ７３８１の光学概略図である。現在、１６２ｍｍよりも短いＥＦＬを有するチューブレンズは市販されていない。チューブレンズを透過する光線が大きな角度で湾曲し、したがって、大きな収差が生じるため、１５５ｍｍという短いＥＦＬを有するチューブレンズを設計することは困難である。チューブレンズと対物レンズとの間の「無限」空間を最小化するためには、特別な考慮が必要である。チューブレンズの前焦点及び後焦点は、チューブレンズの中間点から等しく離間されず、対称に配置されない。チューブ長のＢＦＬは最小化される。例えば、チューブ長のＢＦＬは、幾つかの実施形態では、約１３３ｍｍ、約１３４ｍｍ、約１３５ｍｍ、又は約１３６ｍｍである。

【０１８５】

[0210] 例えば、ＥＦＬ１５５ｍｍを有するチューブレンズは、凸形及び正の曲率半径約９１ｍｍを有する第１の表面、凹形及び正の曲率半径約４２ｍｍを有する第２の表面、凹形及び負の曲率半径約－６２ｍｍを有する第３の表面、並びに凹形及び負の曲率半径約－１１６ｍｍを有する第４の表面を含むことができる。チューブレンズは、４４ｍｍ、４５ｍｍ、４６ｍｍ、４７ｍｍ、４８ｍｍ、４９ｍｍ、５０ｍｍよりも大きな直径を有する

クリアアパーチャを有することができる。例えば、チューブレンズは、約４８ｍｍの直径を有するクリアアパーチャを有することができる。

【０１８６】

[0211] 図７Ｂは、ＥＦＬ１６２ｍｍを有する光学装置のチューブレンズ７８３１’の光学概略図である。チューブレンズは、凸形及び正の曲率半径約９５ｍｍを有する第１の表面、凹形及び正の曲率半径約５４ｍｍを有する第２の表面、凹形及び負の曲率半径約－５６ｍｍを有する第３の表面、並びに凹形及び負の曲率半径約－１０５ｍｍを有する第４の表面を含むことができる。チューブレンズは、４４ｍｍ、４５ｍｍ、４６ｍｍ、４７ｍｍ、４８ｍｍ、４９ｍｍ、５０ｍｍよりも大きな直径を有するクリアアパーチャを有する。例えば、チューブレンズは、約４８ｍｍの直径を有するクリアアパーチャを有することができる。チューブレンズの前焦点及び後焦点は、中間点から等しく離間されず、対称に配置されない。チューブ長のＢＦＬは最小化される。例えば、チューブ長のＢＦＬは、幾つかの実施形態では、約１４４ｍｍ、約１４５ｍｍ、約１４６ｍｍ、又は約１４７ｍｍである。

【０１８７】

[0212] 図７Ｃは、ＥＦＬ１８０ｍｍを有する光学装置のチューブレンズ７８３１’’の光学概略図である。チューブレンズは、凸形及び正の曲率半径約９５ｍｍを有する第１の表面、凹形及び正の曲率半径約６４ｍｍを有する第２の表面、凹形及び負の曲率半径約－６０ｍｍを有する第３の表面、並びに凹形及び負の曲率半径約－１２６ｍｍを有する第４の表面を含むことができる。チューブレンズは、４４ｍｍ、４５ｍｍ、４６ｍｍ、４７ｍｍ、４８ｍｍ、４９ｍｍ、５０ｍｍよりも大きな直径を有するクリアアパーチャを有する。例えば、チューブレンズは、約４８ｍｍの直径を有するクリアアパーチャを有することができる。チューブレンズの前焦点及び後焦点は、中間点から等しく離間されず、対称に配置されない。チューブ長のＢＦＬは最小化される。例えば、チューブ長のＢＦＬは、幾つかの実施形態では、約１６１ｍｍ、約１６２ｍｍ、約１６３ｍｍ、約１６４ｍｍ、又は約１６５ｍｍである。

【０１８８】

[0213] 図７Ｄは、ＥＦＬ２００ｍｍを有する光学装置のチューブレンズ７３８１’’’の光学概略図である。チューブレンズは、凸形及び正の曲率半径約１６０ｍｍを有する第１の表面、凹形及び負の曲率半径約－６２ｍｍを有する第２の表面、凹形及び負の曲率半径約－８０ｍｍを有する第３の表面、並びに凹形及び負の曲率半径約－１０９ｍｍを有する第４の表面を含むことができる。チューブレンズは、４４ｍｍ、４５ｍｍ、４６ｍｍ、４７ｍｍ、４８ｍｍ、４９ｍｍ、５０ｍｍよりも大きな直径を有するクリアアパーチャを有する。例えば、チューブレンズは、約４８ｍｍの直径を有するクリアアパーチャを有することができる。チューブレンズの前焦点及び後焦点は、中間点から等しく離間されず、対称に配置されない。チューブ長のＢＦＬは最小化される。例えば、チューブ長のＢＦＬは、幾つかの実施形態では、約１８９ｍｍ、約１９０ｍｍ、約１９１ｍｍ、又は１９２ｍｍである。例えば、チューブ長のＢＦＬは１９１．０８ｍｍであることができる。

【０１８９】

[0214] 表１は、光学装置のチューブレンズのＢＦＬの例をまとめている。表２は、光学装置のＥＦＬ１５５ｍｍを有するレンズチューブのレンズデータの一例を示す。表３は、光学装置のＥＦＬ１６２ｍｍを有するレンズチューブのレンズデータの一例を示す。表４は、光学装置のＥＦＬ１８０ｍｍを有するレンズチューブのレンズデータの一例を示す。表５は、光学装置のＥＦＬ２００ｍｍを有するレンズチューブのレンズデータの一例を示す。

【０１９０】

【表１】

EFL (mm)	撮像波長範囲	レンズ直径 (mm)	材料	BFL (mm)
180.0	420-740 nm	47.7	S-LAL59, CaF2, S-NSL5	163.50
162.0	400-650nm	47.7	S-BAL35, CaF2, S-BAL2	145.49
155.0	360-650 nm	47.7	S-BSL7, CaF2, PBL6Y	134.51

表 1. 光学装置のチューブレンズの BFLの例

【０１９１】
【表２】

表面		半径 (mm)	厚さ(mm)	ガラス	クリアな直径 (mm)
OBJ	標準	無限	無限		0
STO	標準	無限	115.1011		26
2	標準	90.76744	20.0761	SBSL7	47.7
3	標準	41.86237	14.85168	CAF2	47.7
4	標準	-61.45853	11.84032	PBL6Y	47.7
5	標準	-116.2671	134.4121		38.68294
IMA	標準	無限			18.89307

表 2. EFL 155mm の光学装置を有するチューブレンズの一例

【０１９２】
【表３】

表面	半径(mm)	厚さ(mm)	ガラス	クリアな直径 (mm)
OBJ	無限	無限		0
STO	無限	115.1011		26
2	95.34819	15.08445	S-BAL35	47.7
3	53.71813	15.01997	CAF2	47.7
4	-56.38092	9.528684	S-BAL2	47.7
5	-104.6289	145.3663		38.663
IMA	無限			18.84638

表 3. EFL 162mm の光学装置を有するチューブレンズの一例

【０１９３】
【表４】

表面	半径(mm)	厚さ(mm)	ガラス	クリアな直径(mm)
OBJ	無限	無限		0
STO	無限	141.0062		26
2	95.28401	6.844706	S-LAL59	47.7
3	63.96965	25.00471	CAF2	47.7
4	-59.26094	4.952314	S-NSL5	47.7
5	-126.1989	163.4191		37.46184
IMA	無限			16.04591

表 4. EFL 180mm の光学装置を有するチューブレンズの一例

【０１９４】
【表５】

表面	半径(mm)	厚さ(mm)	ガラス	クリアな直径(mm)
OBJ	無限	無限		0
STO	無限	159.9649		21
2	159.7133	25.02974	S-FPL53	47.7
3	-62.2007	3.80616	S-TIM8	47.7
4	-78.99881	3.793759	S-LAH66	47.7
5	-108.8432	191.0868		47.8
IMA	無限			24.38727

表 5. EFL 200mm の光学装置を有するチューブレンズの一例

【０１９５】
[0215] 図８Ａは、光学システム８０００により使用することができる光学構成の別の実施形態を示す。第１の光源８３３２（すなわち、レーザ）は、光をレンズリレー８００１に発することができる。光はレンズリレーを透過して第１のミラー８００３に達し、第１のミラー８００３は光を反射し、第１のダイクロイックビームスプリッタ８３３６を透過させることができる。第１のダイクロイックビームスプリッタ８３３６は、第２の光源８３３４（すなわち、明視野ＬＥＤ）からも光を受け取り、その光を第１の光源からの光と共に反射し、第２のダイクロイックビームスプリッタ８３３８を透過させる。第２のダイクロイックビームスプリッタ８３３８は第３の光源８３３５から光を受け取ることもでき、第３の光源８３３５はまず、光を構造化光変調器８３３０に発することができ、構造化光変調器８３３０は、光の全て又は一部を第２のダイクロイックビームスプリッタ８３３８に反射することができる。レンズリレー８００１の中間レーザ焦点面８０１７は、第１のダイクロイックビームスプリッタ８３３６と第２のダイクロイックビームスプリッタ８３３８との間に配置することができる。第２のダイクロイックビームスプリッタは、第

３の光源８３３５からの光を反射し、第１の光源８３３２及び第２の光源８３３４からの光を透過して第１のチューブレンズ８３８１に到達させる。結合光は第１のチューブレンズ８３８１を透過して第１のフィルタ８３４６を到達し、次に第３のダイクロイックビームスプリッタ８３３９に到達し、第３のダイクロイックビームスプリッタ８３３９は光を対物レンズ８３４０に反射することができ、対物レンズ８３４０は光を試料面８３２０に結像する。試料面８３２０は、結合光により照明され、加熱され、及び／又は励起し、励起に応答して、対物レンズ８３４０を透過し、次に第３のダイクロイックビームスプリッタ８３３９、第２のフィルタ８３４７、第２のチューブレンズ８３８２を透過し、そして撮像センサ（すなわち、カメラ）に到達する。

【０１９６】

[0216] 図８Ｂは、第１の光源８３３２（すなわち、レーザ）、第２の光源８３３４（すなわち、明視野ＬＥＤ）、及び第３の光源８３３５を有する光学システム８０００’により使用することができる光学構成の別の実施形態を示す。第２の光源８３３４は、光を第１のミラー８００３に発することができ、第１のミラー８００３は光を第１のダイクロイックビームスプリッタ８３３６に向けて反射することができ、第１のダイクロイックビームスプリッタ８３３６は光を透過する。第１のダイクロイックビームスプリッタ８３３６は、第３の光源８３３５から光を受け取ることもでき、第３の光源８３３５はまず、光を構造化光変調器８３３０に発することができ、構造化光変調器８３３０は、光の全て又は一部を第１のダイクロイックビームスプリッタ８３３６に反射することができる。光は、第１のダイクロイックビームスプリッタ８３３６を通して反射又は透過して第１のフィルタ８３４６に到達し、そして第２のダイクロイックビームスプリッタ８３３８に到達し、第２のダイクロイックビームスプリッタ８３３８は光を対物レンズ８３４０に反射する。第１の光源８３３２は、光をコリメートレンズ８０１９に発することができ、コリメートレンズ８０１９は光を透過し、光は第３のダイクロイックビームスプリッタに到達し、第３のダイクロイックビームスプリッタは、光を反射し、光は第２のフィルタ、第２のダイクロイックビームスプリッタ８３３８を透過し、対物レンズ８３４０に到達する。全ての光源からの結合光は、対物レンズ８３４０により試料面に結像し、試料面は、励起後、光を発することができ、光は対物レンズ８３４０、第２のダイクロイックビームスプリッタ８３３８、第２のフィルタ８３４７、第３のダイクロイックビームスプリッタ８３３９、第２のチューブレンズ８３８２を透過し、撮像センサ８３４７（すなわち、カメラ）に到達する。

【０１９７】

[0217] 図８Ｃは、第１の光源８３３２（すなわち、レーザ）、第２の光源８３３４（すなわち、明視野ＬＥＤ）、及び第３の光源８３３５を有する光学システム８０００’’により使用することができる光学構成の別の実施形態を示す。第２の光源８３３４は、光を第１のミラー８００３に発することができ、第１のミラー８００３は光を第１のダイクロイックビームスプリッタ８３３６に向けて反射することができ、第１のダイクロイックビームスプリッタ８３３６は光を透過する。第１のダイクロイックビームスプリッタ８３３６は、第３の光源８３３５から光を受け取ることもでき、第３の光源８３３５はまず、光を構造化光変調器８３３０に発することができ、構造化光変調器８３３０は、光の全て又は一部を第１のダイクロイックビームスプリッタ８３３６に反射することができる。光は、第１のダイクロイックビームスプリッタ８３３６、第１のチューブライン８３８１、及び第２のダイクロイックビームスプリッタ８３３８を通して反射又は透過する。第２のダイクロイックビームスプリッタ８３３８は、第１の光源８３３２から光を受け取ることもでき、第１の光源８３３２はまず、光をコリメートレンズ８０１９に発することができ、光はコリメートレンズ８０１９により透過されてから、第２のダイクロイックビームスプリッタ８３３８から反射される。第２のダイクロイックビームスプリッタ８３３８を通して反射され送られた光は、第１のフィルタ８３４６を透過して、第３のダイクロイックビームスプリッタ８３３９に到達し、第３のダイクロイックビームスプリッタ８３３９は光を対物レンズ８３４０に反射し、対物レンズ８３４０は光を試料面８３２０に結像する

。試料は、励起からの光を発することができ、また、光を反射することもでき、光は対物レンズ８３４０、第３のダイクロイックビームスプリッタ８３３９、第２のフィルタ８３４７、第２のチューブレンズ８３８２を透過し、撮像センサ８３４８（すなわち、カメラ）に到達する。

【０１９８】

[0218] 図８Ｄは、第１の光源８３３２（すなわち、レーザ）、第２の光源８３３４（すなわち、明視野ＬＥＤ）、及び第３の光源８３３５を有する光学システム８０００’’’により使用することができる光学構成の更に別の実施形態を示す。第２の光源８３３４は、光を第１のミラー８００３に発することができ、第１のミラー８００３は光を第１のダイクロイックビームスプリッタ８３３６に向けて反射することができ、第１のダイクロイックビームスプリッタ８３３６は光を透過する。第１のダイクロイックビームスプリッタ８３３６は、第３の光源８３３５から光を受け取ることもでき、第３の光源８３３５はまず、光を構造化光変調器８３３０に発することができ、構造化光変調器８３３０は、光の全て又は一部を第１のダイクロイックビームスプリッタ８３３６に反射することができる。光は、第１のダイクロイックビームスプリッタ８３３６、第１のチューブライン８３８１、第１のフィルタ８３４６を通して反射又は透過し、第２のダイクロイックビームスプリッタ８３３８に到達し、第２のダイクロイックビームスプリッタ８３３８は、光を第３のダイクロイックビームスプリッタ８３３９を通して対物レンズ８３４０に反射する。第１の光源８３３２は、コリメートレンズ８０１９を通して第３のダイクロイックビームスプリッタ８３３９に光を発することができ、第３のダイクロイックビームスプリッタ８３３９は光を対物レンズ８２４０に反射することができる。結合光は、対物レンズにより試料面８３２０で結像されて、試料を照明、加熱、及び／又は励起させることができる。光は、試料から反射及び放射されて、対物レンズ８３４０、第３のダイクロイックビームスプリッタ８３３９、第２のダイクロイックビームスプリッタ８３３８、第２のチューブレンズ８３８２を通り、撮像センサ８３４８（すなわち、カメラ）に到達することができる。

【０１９９】

[0219] 図９Ａ及び図９Ｂは、本明細書に記載される任意の実施形態に組み込むことができる、フーリエタイコグラフィ顕微鏡法（ＦＰＭ）とも呼ばれる角撮像技法の使用を示す。角撮像技法は、対物レンズの倍率を上げずに画像分解能を上げるのに使用することができる。例えば、これにより、１０Ｘ対物レンズで２０Ｘ分解能を達成することができる。ＦＰＭは、複数の比較的低分解能の画像を複数の異なる角度から撮影することにより機能する。空間領域とフーリエ領域とを切り替える反復プロセスを使用して、複数の画像からより高分解能の画像が計算的に生成される。

【０２００】

[0220] ステップ１において、ＦＰＭ法は、初期低分解能画像を撮影し、それを初期高分解能画像として割り当て、フーリエ変換を画像に適用して、フーリエ領域において広帯域スペクトルを生成することにより開始される。

【０２０１】

[0221] ステップ２において、ローパスフィルタを適用することにより、スペクトルの小さなサブ領域が選択され、次に、フーリエ変換が適用されて、空間領域における新しい低分解能標的画像を生成する。ローパスフィルタの形状は、対物レンズのコヒーレント伝達関数に対応する円形瞳である。ローパスフィルタの位置は、処理中の画像の照明の角度に対応して選択される。

【０２０２】

[0222] ステップ３において、標的画像の振幅成分が、現在の照明角度で得られた低分解能測定値の平方根で置換されて、更新された低分解能標的画像を形成する。フーリエ変換を更新された低分解能標的画像に適用し、これは、初期高分解能フーリエ空間の対応するサブ領域の置換に使用される。

【０２０３】

[0223] ステップ４において、ステップ２及びステップ３を他のサブ領域に対して繰り返し、サブ領域が近傍サブ領域と重複することを確認して、収束を保証し、プロセスは全ての画像に対して繰り返される。

【０２０４】

[0224] ステップ５において、フーリエ空間において自己無撞着解が達成されるまで、ステップ２～４を繰り返す。次に、収束した解にフーリエ変換を適用して、空間領域に戻し、これが最終的な高分解能画像である。

【０２０５】

[0225] 図９Ａは、構造化光変調器９３３０、チューブレンズ９３８１、対物レンズ９３４０、及び試料面９３２０を含む光学縦列の簡易化部分を示す。図９Ａでは、チューブレンズ９３８１と対物レンズ９３４０との間の光はコリメートされ、次に、対物レンズ９３４０はコリメート光を試料面９３２０に結像する。図９Ｂは、ＦＰＭに使用することができる、構造化光変調器９３３０とチューブレンズ９３８１との間でのスライドレンズ９００１の追加を示す。スライドレンズ９００１は摺動可能に挿入することができ、光学縦列から取り外すことができる。幾つかの実施形態では、システムは、摺動可能に挿入及び取り外しのそれぞれを容易に行うことができる１つ又は複数の異なるスライドレンズ９００１を有することができる。幾つかの実施形態では、スライドレンズの位置は、異なる角度から異なる画像を生成するように調整することができる。スライドレンズの挿入により、（ｉ）チューブレンズ９３８１から対物レンズ９３４０に移動する光は、チューブレンズ９３８１と対物レンズ９３４０との間で結像され（コリメートされる代わりに）、（ｉｉ）対物レンズ９３４０から試料面９３２０に移動する光は、結像するのではなくコリメートされる。構造化光変調器９３３０の異なるセクションを選択的に照明することにより、試料面９３２０に衝突した光は異なる角度で到来する。次に、幾つかの角度から来た光で照明された試料面９３２０の画像を上述したように結合して、より高分解能の画像を生成する。構造化光変調器は、より高い分解能を達成するために、少なくとも８つの異なるセクションに分割することができる（異なる角度で試料面に到来する光を用いた少なくとも８つの画像が生成されるように）。構造化光変調器を１２、１６、２０、２４等の異なるセクション等の更に多くのセクションに分割して、異なる角度／画像を生成することで、更に良好な分解能が生成される。

【０２０６】

[0226] システムは、上述したＦＰＭ計算を実行するようにプログラムされたプロセッサ及びメモリを有する計算デバイスを含むことができる。

【０２０７】

[0227] 試料の１つ又は複数の微小物体を操作する方法の様々な実施形態が本明細書に開示される。方法は、囲いを有するマイクロ流体デバイスに１つ又は複数の微小物体を含む試料を装填するステップを含むことができる。例えば、マイクロ流体デバイスは、表面及び表面上の複数の誘電泳動（ＤＥＰ）電極を有する基板と、フロー領域と、複数の隔離ペンとを含むことができ、複数の各隔離ペンはフロー領域に流体的に接続される。

【０２０８】

[0228] 方法は、電圧電位をマイクロ流体デバイスにわたり印加するステップを含むことができる。方法は、光学装置を使用することにより、マイクロ流体デバイス内に配置された少なくとも１つの微小物体に隣接してＤＥＰ力を選択的に活性化するステップを含むことができる。

【０２０９】

[0229] 光学装置を使用して、構造化光をマイクロ流体デバイスの基板の表面の第１の位置に投影することができ、第１の位置は、基板の表面の第２の位置に隣接して配置され、第２の位置は、少なくとも１つの微小物体の下に配置される。

【０２１０】

[0230] 光学装置は、第１の光源、構造化光変調器、第１及び第２のチューブレンズ、対物レンズ、ダイクロイックビームスプリッタ、並びに画像センサを含むことができる。

構造化光変調器は、第１の光源から非構造化光を受け取り、マイクロ流体デバイスの基板の表面の複数のＤＥＰ電極の１つ又は複数の選択的活性化に適した構造化光を透過するように構成される。第１のチューブレンズは、構造化光変調器からの構造化光を捕捉し、構造化光を対物レンズに透過するように構成される。対物レンズは、第１のチューブレンズから送られた構造化光を受け取り、構造化光をマイクロ流体デバイスの囲い内に投影するように構成され、対物レンズは、対物レンズの視野内の囲いの少なくとも一部内から反射又は放射された光を受け取るように更に構成される。ダイクロイックビームスプリッタは、第１のチューブレンズと対物レンズとの間に配置することができ、ダイクロイックビームスプリッタは、第１のチューブレンズから受け取られた構造化項を対物レンズに透過し、対物レンズから受け取った光を第２のチューブレンズに反射するように構成される。第２のチューブレンズは、ダイクロイックビームスプリッタから反射光を受け取り、ハンスンは光を画像センサに透過するように構成される。画像センサは、第２のチューブレンズから反射光を受け取り、対物レンズの視野内の囲いの少なくとも一部の画像を記録するように構成される。

【０２１１】

[0231] 方法は、光学装置を使用して、構造化光を光作動式マイクロ流体デバイスの基板の表面の第１の位置から基板の表面の第３の位置に移動させることにより、生成されるＤＥＰ力の位置を少なくとも１つの微小物体に隣接するようにシフトするステップを含むことができる。

【０２１２】

[0232] 幾つかの実施形態では、方法は、画像センサを用いて、マイクロ流体デバイスの囲いの少なくとも一部の画像を捕捉するステップを更に含むことができる。幾つかの実施形態では、マイクロ流体デバイスの囲いの撮像される部分は、少なくとも１つの隔離ペン及び少なくとも１つの微小物体を含む。

【０２１３】

[0233] 幾つかの実施形態では、光学装置は、非構造化光を生成する第２の光源を含み、方法は、光学装置を使用して、第２の光源からの非構造化光をマイクロ流体デバイスの囲い内に投影し、それにより、囲い内に明視野照明を提供することを更に含む。

【０２１４】

[0234] 幾つかの実施形態では、光学装置は、レーザ光源を含み、方法は、光学装置を使用して、レーザ光源からのレーザ光をマイクロ流体デバイスの囲いの基板の表面に投影することを更に含む。

【０２１５】

[0235] 幾つかの実施形態では、光学装置は、構造化光変調器と第１のチューブレンズとの間に位置決めされた第２のダイクロイックビームスプリッタを更に含み、構造化光変調器により送られた構造化光は、第２のダイクロイックビームスプリッタにより第１のチューブレンズに反射される。

【０２１６】

[0236] 幾つかの実施形態では、第２の光源により生成された非構造化光は、第２のダイクロイックビームスプリッタを通して第１のチューブレンズに送られる。幾つかの実施形態では、レーザ光源により生成されたレーザ光は、第２のダイクロイックビームスプリッタを通して第１のチューブレンズへの送信機である。

【０２１７】

[0237] 幾つかの実施形態では、基板面の第１の位置に投影される構造化光は複数の照明スポットを含む。幾つかの実施形態では、基板面の第１の位置は、マイクロ流体デバイスのフロー領域に配置され、基板面の第３の位置は、複数の隔離ペンの隔離ペンの１つ内に配置される。

【０２１８】

[0238] 幾つかの実施形態では、基板面の第１の位置に投影される構造化光は、線分又は脱字符号のような形状を含む。幾つかの実施形態では、基板面の第１の位置に投影され

る構造化光は、多角形の輪郭のような形状を有する。

【０２１９】

[0239] 幾つかの実施形態では、方法は、光学装置を使用して、構造化光をマイクロ流体デバイスの基板の表面の複数の第１の位置に投影することにより、マイクロ流体デバイス内に配置された複数の微小物体に隣接してＤＥＰ力を選択的に活性化するステップであって、複数の第１の位置のそれぞれは、基板の表面の対応する第２の位置に隣接して配置され、対応する第２の位置は、複数の対応する微小物体の下に配置される、ＤＥＰ力を選択的に活性化するステップを更に含むことができる。

【０２２０】

[0240] 幾つかの実施形態では、方法は、光学装置を使用して、撮像される構造化光を基板面の複数の第１の位置から基板面の複数の対応する第３の位置に移すことにより、生成されるＤＥＰ力の位置を複数の微小物体に隣接するようにシフトさせるステップを更に含むことができる。

【０２２１】

[0241] 幾つかの実施形態では、方法は、囲いの少なくとも一部の画像を捕捉するステップを更に含むことができ、フロー領域の内部エリア及び撮像中の囲いの部分に配置された各隔離ペンのみを撮像することを含み、それにより、全体ノイズを低減し、高画質を達成する。幾つかの実施形態では、方法は、画像を分析して、フィードバック及び第１の位置の調整を提供するステップを更に含むことができる。

【０２２２】

[0242] 本明細書に開示されるのは、試料の１つ又は複数の微小物体を撮像する方法である。方法は、フロー領域を含む囲いを有するマイクロ流体装置に１つ又は複数の微小物体を含む試料を装填することを含むことができる。

【０２２３】

[0243] 方法は、囲いの少なくとも一部に投影される複数の対応する照明パターンを使用して、１つ又は複数の微小物体を含む囲いの少なくとも一部の複数の画像を捕捉することを含むことができ、複数の各照明パターンは、構造化光を使用して生成され、複数の他の照明パターンと異なり、複数の画像は光学装置を使用して捕捉される。

【０２２４】

[0244] 光学装置は、第１の光源、構造化光変調器、第１及び第２のチューブレンズ、対物レンズ、ダイクロイックビームスプリッタ、並びに画像センサを含むことができる。構造化光変調器は、第１の光源から非構造化光を受け取り、複数の照明パターンのいずれかに対応する構造化光を透過するように構成される。第１のチューブレンズは、構造化光変調器からの構造化光を捕捉し、構造化光を対物レンズに透過するように構成される。対物レンズは、第１のチューブレンズから送られた構造化光を受け取り、投影するように構成され、対物レンズは、囲いの少なくとも一部内から反射又は放射された光を受け取るように更に構成される。ダイクロイックビームスプリッタは、第１のチューブレンズと対物レンズとの間に配置され、ダイクロイックビームスプリッタは、第１のチューブレンズから受け取った構造化光を対物レンズに透過し、対物レンズから受け取った光を第２のチューブレンズに反射するように構成される。第２のチューブレンズは、ダイクロイックビームスプリッタからの反射光を受け取り、反射光を画像センサに透過するように構成される。画像センサは、第２のチューブレンズから反射光を受け取り、反射光から画像を記録するように構成される。方法は、複数の画像を結合して、囲いの一部に配置された１つ又は複数の微小物体の１つの画像を生成することを更に含むことができ、結合するステップは、複数の画像のそれぞれを処理して、焦点ボケ背景光を除去することを含む。

【０２２５】

[0245] 幾つかの実施形態では、マイクロ流体装置はフロー領域を含み、１つ又は複数の微小物体はフロー領域に配置される。幾つかの実施形態では、マイクロ流体装置は、フロー領域及び複数の隔離ペンを含み、複数の各隔離ペンはフロー領域に流体的に接続され、１つ又は複数の微小物体は、複数の隔離ペンの１つ又は複数及び／又はフロー領域に配

置される。
【０２２６】
[0246] 幾つかの実施形態では、囲いの少なくとも一部に投影される複数の対応する照明パターン及び画像センサにおいて捕捉される、対応する画像は、同時にピントが合う。幾つかの実施形態では、複数の対応する照明パターンは、囲い内の視野を通してスキャンするように構成される。
【０２２７】
[0247] 開示される本発明の特定の実施形態を本明細書に示し説明したが、本発明を限定する意図がないことが当業者には理解され、開示される本発明の範囲から逸脱せずに様々な変更及び変形（例えば、様々な部品の寸法）を行い得、開示される本発明の範囲が以下の特許請求の範囲及びそれらの均等物によってのみ規定されるべきであることが当業者には明らかである。したがって、明細書及び図面は限定ではなく例示の意味で見なされるべきである。
【０２２８】
[0248] 開示の実施形態の記載
[0249] １．マイクロ流体デバイスの囲い内の微小物体を撮像する光学装置であって、
非構造化光線を第１の光源から受け取り、マイクロ流体デバイスの囲いに配置された微小物体の照明に適した構造化光線を反射又は透過するように構成された構造化光変調器と、
構造化光変調器からの構造化光線を捕捉し透過するように構成された第１のチューブレンズと、
マイクロ流体デバイスの囲いの少なくとも一部を含む視野からの画像光線を捕捉し透過するように構成された対物レンズと、
第１のチューブレンズから構造化光線を受け取り、反射又は透過するように構成され、対物レンズからの画像光線を受け取り、透過又は反射するように更に構成された第１のダイクロイックビームスプリッタと、
第１のダイクロイックビームスプリッタからの画像光線を受け取り透過するように構成された第２のチューブレンズと、
第２のチューブレンズから画像光線を受け取るように構成された画像センサであって、画像センサは、第２のチューブレンズから受け取った画像光線に基づいて視野の画像を形成する、画像センサと、
を含む、光学装置。
【０２２９】
[0250] ２．構造化光変調器は、少なくとも１５ｍｍの活性エリアを含む、実施形態１の光学装置。幾つかの実施形態では、構造化光変調器は、少なくとも１５．５ｍｍ、少なくとも１６．０ｍｍ、少なくとも１６．５ｍｍ、少なくとも１７．０ｍｍ、又は少なくとも１７．０ｍｍ超の活性エリアを含み得る。
【０２３０】
[0251] ３．第１のチューブレンズは、少なくとも４５ｍｍのクリアアパーチャを有する、実施形態１又は２の光学装置。
【０２３１】
[0252] ４．第１のチューブレンズは、構造化光変調器からの略全ての光線（例えば、構造化光変調器からの全ての又は略全ての構造化光線）を捕捉するように構成されたクリアアパーチャを有する、実施形態３の光学装置。
【０２３２】
[0253] ５．第１のチューブレンズは、約１６２ｍｍ（例えば、１６２ｍｍ＋／－０．８ｍｍ）以下の有効焦点距離を有する、実施形態１～４のいずれか１つの光学装置。
【０２３３】
[0254] ６．第１のチューブレンズは、約１５５ｍｍ（例えば、１５５ｍｍ＋／－０．８ｍｍ）の有効焦点距離を有する、実施形態１～４のいずれか１つの光学装置。
【０２３４】

[0255] ７．第１のチューブレンズは、約０．０７１から約０．０８５の開口数を有する、実施形態１～５のいずれか１つの光学装置。幾つかの実施形態では、第１のチューブレンズは、約０．０７４から約０．０８２、又は約０．０７６から約０．０８０の開口数を有し得る。

【０２３５】

[0256] ８．第２のチューブレンズは、約１８０ｍｍ＋／－０．９ｍｍ（又はこれを超える）の有効焦点距離を有する、実施形態１～７のいずれか１つの光学装置。

【０２３６】

[0257] ９．第２のチューブレンズは、約２００ｍｍ＋／－１ｍｍの有効焦点距離を有する、実施形態１～７のいずれか１つの光学装置。

【０２３７】

[0258] １０．第２のチューブレンズは、約０．０６３から約０．０７７の開口数を有する、実施形態１～９のいずれか１つの光学装置。幾つかの実施形態では、第２のチューブレンズは、約０．０６６から約０．０７４、又は約０．０６８から約０．０７２の開口数を有し得る。

【０２３８】

[0259] １１．画像センサは、少なくとも１６．５ｍｍの活性エリアを含む、実施形態１～１０のいずれか１つの光学装置。幾つかの実施形態では、画像センサは、少なくとも１７．０ｍｍ、少なくとも１７．５ｍｍ、少なくとも１８．０ｍｍ、少なくとも１８．５ｍｍ、少なくとも１９．０ｍｍ、又は少なくとも１９．０ｍｍの活性エリアを含み得る。

【０２３９】

[0260] １２．装置は、対物レンズの背後におけるアパーチャストップを特徴とし、アパーチャストップは少なくとも２５ｍｍである、実施形態１～１１のいずれか１つの光学装置。幾つかの実施形態では、アパーチャストップは、少なくとも２６ｍｍ、少なくとも２７ｍｍ、少なくとも２８ｍｍ、少なくとも２９ｍｍ、少なくとも２９ｍｍ超、又は２４ｍｍから２６ｍｍである。

【０２４０】

[0261] １３．第１のダイクロイックビームスプリッタは、（ｉ）第１のチューブレンズからの光線を対物レンズに反射し、（ｉｉ）対物レンズからの光線を第２のチューブレンズに透過するように構成される、実施形態１～１２のいずれか１つの光学装置。

【０２４１】

[0262] １４．第１のダイクロイックビームスプリッタは、（ｉ）第１のチューブレンズからの光線を対物レンズに透過し、（ｉｉ）対物レンズからの光線を第２のチューブレンズに反射するように構成される、実施形態１～１２のいずれか１つの光学装置。

【０２４２】

[0263] １５．対物レンズは、画像センサによって形成される視野の画像の収差を最小に抑えるように構成される、実施形態１～１４のいずれか１つの光学装置。

【０２４３】

[0264] １６．第２のチューブレンズは、対物レンズの残存収差を補正するように構成される、実施形態１６の光学装置。

【０２４４】

[0265] １７．対物レンズの残存収差を補正するように構成された補正レンズを更に含む、実施形態１５又は１６の光学装置。

【０２４５】

[0266] １８．構造化光変調器は、画像センサの共役面に配置される、実施形態１～１７のいずれか１つの光学装置。

【０２４６】

[0267] １９．装置は、共焦点撮像を実行するように構成される、実施形態１～１８のいずれか１つの光学装置。

【０２４７】

[0268] ２０．構造化光変調器と第１のチューブレンズとの間に摺動可能に位置決めされるスライドレンズを更に含み、スライドレンズは、タイコグラフィ顕微鏡法をサポートするように構成される、実施形態１～１７のいずれか１つの光学装置。

【０２４８】

[0269] ２１．第１の光源を更に含む、実施形態１～２０のいずれか１つの光学装置。

【０２４９】

[0270] ２２．第１の光源は、少なくとも１０ワットの電力を有する、実施形態２１の光学装置。

【０２５０】

[0271] ２３．構造化光変調により反射又は透過された構造化光線は、マイクロ流体デバイスの基板の表面上にあるか、又は表面により構成される複数の誘電泳動（ＤＥＰ）電極の１つ又は複数を選択的に活性化するのに適する、実施形態２１又は２２に記載の光学装置。

【０２５１】

[0272] ２４．第２の光源（例えば、ＬＥＤ又はレーザ）を更に含む、実施形態２１又は２２の光学装置。

【０２５２】

[0273] ２５．第２の光源は、非構造化明視野照明を提供するように構成される、実施形態２４の光学装置。

【０２５３】

[0274] ２６．第２の光源はレーザを含む、実施形態２４又は２５の光学装置。

【０２５４】

[0275] ２７．第２のダイクロイックビームスプリッタを更に含む（例えば、第２のダイクロイックビームスプリッタは、構造化光変調器からの構造化光線を第１のチューブレンズに反射するように構成し得、任意選択的に、第２のダイクロイックビームスプリッタは、第２の光源からの非構造化光線も第１のチューブレンズに透過することができる）、実施形態１～２６のいずれか１つの光学装置。

【０２５５】

[0276] ２８．第３の光源を更に含む、実施形態２４～２７のいずれか１つの光学装置。

【０２５６】

[0277] ２９．第３の光源はレーザを含み、任意選択的に、第３の光源のレーザは、マイクロ流体デバイスの内面及び／又はマイクロ流体デバイスの囲い内に配置される液体媒体を加熱するように構成される（例えば、レーザは、マイクロ流体デバイスの囲い内に気泡を生成するのに十分な量で加熱するように構成し得る）、実施形態２８の光学装置。

【０２５７】

[0278] ３０．ネストを更に含み、ネストはマイクロ流体デバイスを保持するように構成される、実施形態１～２９のいずれか１つの光学装置。

【０２５８】

[0279] ３１．ネストは、マイクロ流体デバイスへの少なくとも１つの電気接続を提供するように更に構成される、実施形態３０の光学装置。

【０２５９】

[0280] ３２．ネストは、マイクロ流体デバイスへの流体接続を提供するように更に構成される、実施形態３０又は３１の光学装置。

【０２６０】

[0281] ３３．マイクロ流体デバイスは、ガラスを含むカバーを含み、カバーは約６００μｍ以上の厚さを有する（例えば、カバーは約６００μｍから約１０００μｍ、約６２５μｍから約８５０μｍ、又は約６４０μｍから約７００μｍの厚さを有し得る）、実施形態１～３２のいずれか１つの光学装置。

【０２６１】

[0282] ３４．命令を構造化光変調器に提供する制御ユニットを更に含み、命令は、構造化光変調器に１つ又は複数の照明パターンを生成させる、実施形態１～３３のいずれか１つの光学装置。

【０２６２】

[0283] ３５．照明パターンは経時変化する（例えば、パターンが時間に応じて移動して見えるように、第１のパターンは第２のパターンで置換され、第２のパターンは第３のパターンで置換され、以下同様である）、実施形態３４の光学装置。

【０２６３】

[0284] ３６．微小物体を撮像するシステムであって、

囲いを含むマイクロ流体デバイスであって、囲いは、基板の表面上に配置されるか、又は基板の表面により構成される複数の誘電泳動（ＤＥＰ）電極を有する基板を含む、マイクロ流体デバイスと、

マイクロ流体デバイスの囲い内の微小物体を撮像するように構成された光学装置であって、

非構造化光線を第１の光源から受け取り、マイクロ流体デバイスの囲いに配置された微小物体の照明に適した構造化光線を反射又は透過するように構成された構造化光変調器と、

構造化光変調器からの構造化光線を捕捉し透過するように構成された第１のチューブレンズと、

マイクロ流体デバイスの囲いの少なくとも一部を含む視野からの画像光線を捕捉し透過するように構成された対物レンズと、

第１のチューブレンズから構造化光線を受け取り、反射又は透過するように構成され、対物レンズからの画像光線を受け取り、透過又は反射するように更に構成された第１のダイクロイックビームスプリッタと、

第１のダイクロイックビームスプリッタからの画像光線を受け取り透過するように構成された第２のチューブレンズと、

第２のチューブレンズから画像光線を受け取るように構成された画像センサであって、画像センサは、第２のチューブレンズから受け取った画像光線に基づいて視野の画像を形成する、画像センサと、

を含む、光学装置と、

マイクロ流体デバイスが光学装置により撮像することができる位置にマイクロ流体デバイスを保持するネストと、

を含む、システム。

【０２６４】

[0285] ３７．光学装置は実施形態２～２９のいずれか１つに従って構成される、実施形態３６のシステム。

【０２６５】

[0286] ３８．ネストは、マイクロ流体デバイスへの少なくとも１つの電気接続を提供する、実施形態３６又は３７のシステム。

【０２６６】

[0287] ３９．ネクストは、マイクロ流体デバイスへの流体接続を提供する、実施形態３６～３８のいずれか１つのシステム。

【０２６７】

[0288] ４０．命令を構造化光変調器に提供する制御ユニットを更に含み、命令は、構造化変調器に１つ又は複数の照明パターンを生成させる、実施形態３６～３９のいずれか１つのシステム。

【０２６８】

[0289] ４１．照明パターンは経時変化する、（例えば、パターンが時間に応じて移動して見えるように、第１のパターンは第２のパターンで置換され、第２のパターンは第３のパターンで置換され、以下同様である）、実施形態４０のシステム。

【０２６９】
[0290] ４２．試料の１つ又は複数野微小物体を操作する方法であって、
基板を含む囲いを有するマイクロ流体デバイスに、１つ又は複数の微小物体を含む試料を装填することであって、基板は、基板の表面上に配置されるか、又は表面により構成される複数の光作動式誘電泳動（ＤＥＰ）電極を含む、装填することと、
電圧電位をマイクロ流体デバイスにわたり印加することと、
光学装置を使用して、構造化光をマイクロ流体デバイスの基板の表面の第１の位置に投影することにより、マイクロ流体デバイス内に配置された少なくとも１つの微小物体に隣接してＤＥＰ力を選択的に活性化することであって、第１の位置は、複数の光作動式ＤＥＰ電極の１つ又は複数を含み、基板の表面の第２の位置に隣接して配置され、第２の位置は少なくとも１つの微小物体の下に配置され、光学装置は、第１の光源、非構造化光線を第１の光源から受け取り、マイクロ流体デバイスの基板の表面の第１の位置における１つ又は複数のＤＥＰ電極を選択的に活性化するのに適した構造化光線を透過するように構成された構造化光変調器、構造化光変調器からの構造化光線を捕捉し透過するように構成された第１のチューブレンズ、第１のチューブレンズから透過された構造化光線を捕捉し、構造化光線をマイクロ流体デバイスの基板の表面の第１の位置に投影するように構成された対物レンズであって、対物レンズは、マイクロ流体デバイスの囲いの少なくとも一部を含む視野から反射又は発せられた画像光線を捕捉し透過するように更に構成され、視野は、基板の表面の第１の位置及び第２の位置を包含する、対物レンズ、第１のチューブレンズから受け取った構造化光線を対物レンズに向けて反射又は透過するように構成され、対物レンズから受け取った画像光線を透過又は反射するように更に構成される第１のダイクロイックビームスプリッタ、第１のダイクロイックビームスプリッタから画像光線を受け取り透過するように構成された第２のチューブレンズ、及び第２のチューブレンズから画像光線を受け取るように構成された画像センサであって、画像センサは、第２のチューブレンズから受け取った画像光線に基づいて視野の画像を記録する、画像センサを含む、ＤＥＰ力を選択的に活性化することと、
光学装置を使用して、投影された構造化光をマイクロ流体デバイスの基板の表面の第１の位置から基板の表面の第３の位置に移すことにより、生成されるＤＥＰ力の位置を少なくとも１つの微小物体に隣接するようにシフトさせることであり、第３の位置も、複数の光作動式ＤＥＰ電極の１つ又は複数を含む、シフトさせること、
を含む、方法。
【０２７０】
[0291] ４３．第３の位置は視野に包含される、実施形態４２の実施形態の方法。
【０２７１】
[0292] ４４．第３の位置は、第２の位置に重複し、又は第２の位置を包含する、実施形態４２又は４３の方法。
【０２７２】
[0293] ４５．画像センサを用いて視野の画像を記録することを更に含む、実施形態４２～４４のいずれか１つの方法。
【０２７３】
[0294] ４６．マイクロ流体デバイスの囲いは、少なくとも１つの隔離ペンが流体的に接続されるフロー領域を含む、実施形態４２～４５のいずれか１つの方法。
【０２７４】
[0295] ４７．視野は、少なくとも１つの隔離ペンの隔離ペン及びフロー領域の少なくとも一部を包含する、実施形態４６の方法。
【０２７５】
[0296] ４８．光学装置は、非構造化光を生成する第２の光源を含み、方法は、光学装置を使用して、第２の光源からの非構造化光をマイクロ流体デバイスの囲いに投影し、それにより、囲い内に明視野照明を提供することを更に含む、実施形態４２～４７のいずれか１つの方法。

【０２７６】
[0297] ４９．光学装置はレーザ光源を含み、方法は、光学装置を使用して、レーザ光源からのレーザ光をマイクロ流体デバイスの囲い内の表面（例えば、基板の表面の第４の位置）に投影することを更に含む、実施形態４２又は４８のいずれか１つの方法。
【０２７７】
[0298] ５０．光学装置は、構造化光変調器と第１のチューブレンズとの間に位置決めされた第２のダイクロイックビームスプリッタを更に含み、構造化光変調器により透過された構造化光線は、第２のダイクロイックビームスプリッタにより第１のチューブレンズ内に反射される、実施形態４２～４９のいずれか１つの方法。
【０２７８】
[0299] ５１．第２の光源により生成された非構造化光は、第２のダイクロイックビームスプリッタを透過して第１のチューブレンズに達する、実施形態５０の方法。
【０２７９】
[0300] ５２．レーザ光源により生成されたレーザ光は、第２のダイクロイックビームスプリッタを透過して第１のチューブレンズに達する、実施形態５０又は５１の方法。
【０２８０】
[0301] ５３．基板面の第１の位置に投影された構造化光は、複数の照明スポットを含む、実施形態４２～５２のいずれか１つの方法。
【０２８１】
[0302] ５４．基板面の第１の位置は、マイクロ流体デバイスのフロー領域に配置され、基板面の第３の位置は、複数の隔離ペンの隔離ペンの１つ内に配置される、実施形態４６の方法。
【０２８２】
[0303] ５５．基板面の第１の位置に投影された構造化光は、線分又は脱字符号のような形状を含む、実施形態４２～５４のいずれか１つの方法。
【０２８３】
[0304] ５６．基板面の第１の位置に投影された構造化光は、多角形の輪郭のような形状を有する、実施形態５５の方法。幾つかの実施形態では、形状は、正方形、矩形、菱形等の四辺多角形又は五角形等の輪郭を有し得る。
【０２８４】
[0305] ５７．光学装置を使用して、構造化光をマイクロ流体デバイスの基板の表面の複数の第１の位置に投影することにより、マイクロ流体デバイス内に配置された複数の微小物体に隣接してＤＥＰ力を選択的に活性化することであって、複数の第１の位置のそれぞれは、複数の光作動式ＤＥＰ電極の１つ又は複数を含み、基板の表面の対応する第２の位置に隣接して配置され、対応する第２の位置は、複数の対応する微小物体の下に配置される、ＤＥＰ力を選択的に活性化することと、
光学装置を使用して、投影された構造化光をマイクロ流体デバイスの基板面の複数の第１の位置から基板面の複数の対応する第３の位置に移すことにより、生成されるＤＥＰ力の位置を複数の微小物体に隣接するようにシフトさせることと
を更に含む、実施形態４２～５６のいずれか１つの方法。
【０２８５】
[0306] ５８．視野の画像を記録することは、フロー領域の内部エリア及び視野内に配置された各隔離ペンのみを撮像する（それにより、全体ノイズを低減し、高画質を達成する）ことを含む、実施形態４７の方法。
【０２８６】
[0307] ５９．記録された画像を分析して、フィードバック及び第１の位置の調整を提供することを更に含む、実施形態４５の方法。
【０２８７】
[0308] ６０．試料の１つ又は複数の微小物体を撮像する方法であって、
１つ又は複数の微小物体を含む試料をマイクロ流体デバイスの囲いに装填することと、

視野に投影される複数の対応する照明パターンを使用して、１つ又は複数の微小物体を含む囲いの少なくとも一部を包含する視野の複数の画像を捕捉することであって、複数の各照明パターンは、構造化光を使用して生成され、複数の他の照明パターンと異なり、複数の画像は、光学装置を使用して捕捉され、光学装置は、第１の光源、非構造化光線を第１の光源から受け取り、複数の照明パターンのいずれかに対応する構造化光線を透過するように構成された構造化光変調器、構造化光変調器からの構造化光線を捕捉し透過するように構成された第１のチューブレンズ、第１のチューブレンズから透過された構造化光線を捕捉し、構造化光線を視野により包含されるマイクロ流体デバイスの囲いの少なくとも一部に投影するように構成された対物レンズであって、対物レンズは、視野内から反射又は放射された画像光線を受け取るように更に構成される、対物レンズ、第１のチューブレンズから受け取った構造化光線を対物レンズに向けて反射又は透過するように構成され、対物レンズから受け取った画像光線を透過又は反射するように更に構成される第１のダイクロイックビームスプリッタ、第１のダイクロイックビームスプリッタから画像光線を受け取り透過するように構成された第２のチューブレンズ、及び第２のチューブレンズから画像光線を受け取るように構成された画像センサであって、画像センサは、第２のチューブレンズから受け取った画像光線に基づいて視野の画像を記録する、画像センサを含む、捕捉することと、

複数のデジタル画像を結合することであって、それにより、視野に配置された１つ又は複数の微小物体の共焦点画像を生成し、結合するステップは、複数の画像のそれぞれを処理して、焦点ボケ背景光を除去することを含む、結合することと、

を含む、方法。

【０２８８】

[0309] ６１．マイクロ流体装置はフロー領域を含み、１つ又は複数の微小物体はフロー領域に配置される、実施形態６０の方法。

【０２８９】

[0310] ６２．マイクロ流体装置は、フロー領域及び複数の隔離ペンを含み、複数の各隔離ペンはフロー領域に流体的に接続され、１つ又は複数の微小物体は、複数の隔離ペンの１つ又は複数及び／又はフロー領域に配置される、実施形態６０の方法。

【０２９０】

[0311] ６３．視野に投影される複数の対応する照明パターン及び画像センサにおいて捕捉される対応する画像は、同時にピントが合う、実施形態６０～６２のいずれか１つの方法。

【０２９１】

[0312] ６４．複数の対応する照明パターンは、視野を通してスキャンするように構成される、実施形態６０～６３のいずれか１つの方法。

【０２９２】

[0313] ６５．マイクロ流体デバイスにおいて微小物体を撮像する光学装置のチューブレンズであって、

凸形及び第１の曲率半径を有する第１の表面と、

第２の曲率半径を有する第２の表面と、

凹形及び第３の曲率半径を有する第３の表面と、

凹形及び第４の曲率半径を有する第４の表面と、

少なくとも４５ｍｍの直径を有するクリアアパーチャと、

を含み、第１の曲率半径は正であり、第３の曲率半径は負であり、第４の曲率半径は負であり、チューブレンズの前焦点及び後焦点は、チューブレンズの中間点から等しく離間されず、及び／又は対称に配置されない、チューブレンズ。

【０２９３】

[0314] ６６．チューブレンズの後方焦点距離（ＢＦＬ）は最小化される、実施形態６５のチューブレンズ。

【０２９４】

[0315] ６７．チューブレンズは、有効焦点距離（ＥＦＬ）約１５５ｍｍ（例えば、１５５ｍｍ＋／－１ｍｍ）及び後方焦点距離（ＢＦＬ）約１３５ｍｍ（例えば、１３５ｍｍ＋／－１ｍｍ）を有する、実施形態６５のチューブレンズ。

【０２９５】

[0316] ６８．チューブレンズは、有効焦点距離（ＥＦＬ）約１６２ｍｍ（例えば、１６２ｍｍ＋／－１ｍｍ）及び後方焦点距離（ＢＦＬ）約１４６ｍｍ（例えば、１４６ｍｍ＋／－１ｍｍ）を有する、実施形態６５のチューブレンズ。

【０２９６】

[0317] ６９．チューブレンズは、有効焦点距離（ＥＦＬ）約１８０ｍｍ（例えば、１８０ｍｍ＋／－１ｍｍ）及び後方焦点距離（ＢＦＬ）約１６４ｍｍ（例えば、１６４ｍｍ＋／－１ｍｍ）を有する、実施形態６５のチューブレンズ。

【０２９７】

[0318] ７０．チューブレンズは、有効焦点距離（ＥＦＬ）約２００ｍｍ（例えば、２００ｍｍ＋／－１ｍｍ）及び後方焦点距離（ＢＦＬ）約１９１ｍｍ（例えば、１９１ｍｍ＋／－１ｍｍ）を有する、実施形態６５のチューブレンズ。

【０２９８】

[0319] ７１．チューブレンズは、有効焦点距離（ＥＦＬ）約１５５ｍｍ（例えば、１５５ｍｍ＋／－０．７８ｍｍ）を有し、第１の曲率半径は約９１ｍｍ（例えば、９１ｍｍ＋／－０．４５ｍｍ）であり、第２の曲率半径は約４２ｍｍ（例えば、４２ｍｍ＋／－０．２１ｍｍ）であり、第３の曲率半径は約－６２ｍｍ（例えば、－６２ｍｍ＋／－０．３１ｍｍ）であり、第４の曲率半径は約－１１６ｍｍ（例えば、－１１６ｍｍ＋／－０．５８ｍｍ）である、実施形態６５のチューブレンズ。

【０２９９】

[0320] ７２．チューブレンズは、有効焦点距離（ＥＦＬ）約１６２ｍｍ（例えば、１６２ｍｍ＋／－０．８１ｍｍ）を有し、第１の曲率半径は約９５ｍｍ（例えば、９５ｍｍ＋／－０．４８ｍｍ）であり、第２の曲率半径は約５４ｍｍ（例えば、５４ｍｍ＋／－０．２７ｍｍ）であり、第３の曲率半径は約－５６ｍｍ（例えば、－５６ｍｍ＋／－０．２８ｍｍ）であり、第４の曲率半径は約－１０５ｍｍ（例えば、－１０５ｍｍ＋／－０．５３ｍｍ）である、実施形態６５のチューブレンズ。

【０３００】

[0321] ７３．チューブレンズは、有効焦点距離（ＥＦＬ）約１８０ｍｍ（例えば、１８０ｍｍ＋／－０．９０ｍｍ）を有し、第１の曲率半径は約９５ｍｍ（例えば、９５ｍｍ＋／－０．４８ｍｍ）であり、第２の曲率半径は約６４ｍｍ（例えば、６４ｍｍ＋／－３２ｍｍ）であり、第３の曲率半径は約－６０ｍｍ（例えば、－６０ｍｍ＋／－０．３０ｍｍ）であり、第４の曲率半径は約－１２６ｍｍ（例えば、－１２６ｍｍ＋／－０．６３ｍｍ）である、実施形態６５のチューブレンズ。

【０３０１】

[0322] ７４．チューブレンズは、有効焦点距離（ＥＦＬ）約２００ｍｍ（例えば、２００ｍｍ＋／－１．０ｍｍ）を有し、第１の曲率半径は約１６０ｍｍ（例えば、１６０ｍｍ＋／－０．８０ｍｍ）であり、第２の曲率半径は約－６２ｍｍ（例えば、－６２ｍｍ＋／－０．３１ｍｍ）であり、第３の曲率半径は約－８０ｍｍ（例えば、－８０ｍｍ＋／－０．４０ｍｍ）であり、第４の曲率半径は約－１０９ｍｍ（例えば、－１０９ｍｍ＋／－０．５５ｍｍ）である、実施形態６５のチューブレンズ。

【０３０２】

[0323] ７５．試料の１つ又は複数の微小物体を撮像する方法であって、

１つ又は複数の微小物体を含む試料をマイクロ流体デバイスの囲いに装填することと、

視野に投影される対応する複数の光照明角度を使用して、１つ又は複数の微小物体を含む囲いの少なくとも一部を包含する視野の複数の画像を捕捉することであって、複数の画像は、光学装置を使用して捕捉され、光学装置は、第１の光源、非構造化光線を第１の光源から受け取り、複数の照明パターンのいずれかに対応する構造化光線を透過するように

構成された構造化光変調器、構造化光変調器からの構造化光線を捕捉し透過するように構成された第１のチューブレンズ、第１のチューブレンズから透過された構造化光線を捕捉し、構造化光線を視野により包含されるマイクロ流体デバイスの囲いの少なくとも一部に投影するように構成された対物レンズであって、対物レンズは、視野内から反射又は放射された画像光線を受け取るように更に構成される、対物レンズ、第１のチューブレンズから受け取った構造化光線を対物レンズに向けて反射又は透過するように構成され、対物レンズから受け取った画像光線を透過又は反射するように更に構成される第１のダイクロイックビームスプリッタ、第１のダイクロイックビームスプリッタから画像光線を受け取り透過するように構成された第２のチューブレンズ、第２のチューブレンズから画像光線を受け取るように構成された画像センサ、及び構造化光変調器と第１のチューブレンズとの間に位置決めされるスライドレンズであって、スライドレンズはタイコグラフィ顕微鏡法をサポートするように構成される、スライドレンズを含む、捕捉することと、

複数の捕捉された画像を繰り返し結合して、捕捉された画像のいずれかよりも高い分解能を有する合成画像を生成することと、

を含む、方法。

【０３０３】

[0324] ７６．マイクロ流体装置はフロー領域を含み、１つ又は複数の微小物体はフロー領域に配置される、実施形態７５の方法。

【０３０４】

[0325] ７７．マイクロ流体装置は、フロー領域及び複数の隔離ペンを含み、複数の各隔離ペンはフロー領域に流体的に接続され、１つ又は複数の微小物体は、複数の隔離ペンの１つ又は複数及び／又はフロー領域に配置される、実施形態７５の方法。

【０３０５】

[0326] ７８．複数の捕捉された画像は、少なくとも８つの画像を含む、実施形態７５～７７のいずれか１つの方法。幾つかの実施形態では、複数の捕捉画像は少なくとも１０、１２、１６、２０、２４、又はそれを超える画像を含む。

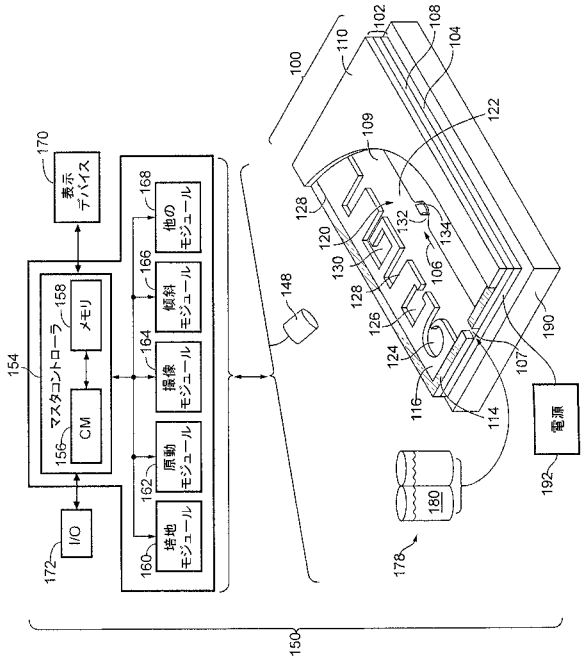
【０３０６】

[0327] ７９．複数の光照明角度は、構造化光変調器の対応する複数の異なる部分からの構造化光により生成される、実施形態７５～７８のいずれか１つの方法。

【０３０７】

[0328] ８０．構造化光変調器の異なる部分は、重複しない（又は実質的に重複しない）、実施形態７９の方法。

【図１Ａ】



【図１Ｂ】

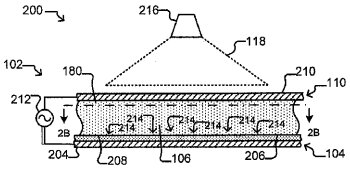


FIG. 1B

【図１Ｃ】

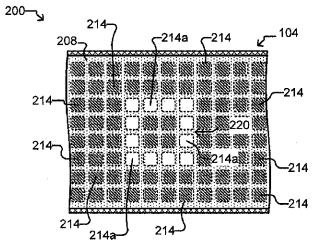


FIG. 1C

【図２Ａ】

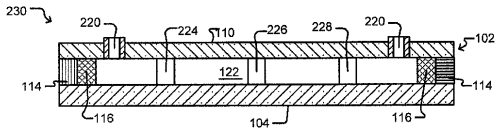


FIG. 2A

【図２Ｂ】

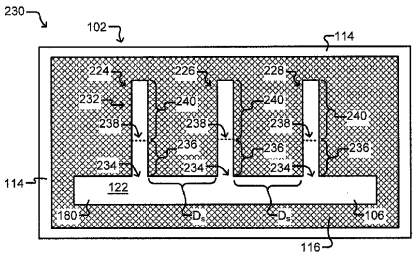


FIG. 2B

【図２Ｃ】

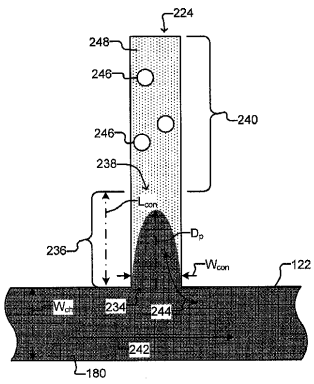


FIG. 2C

【図２Ｄ】

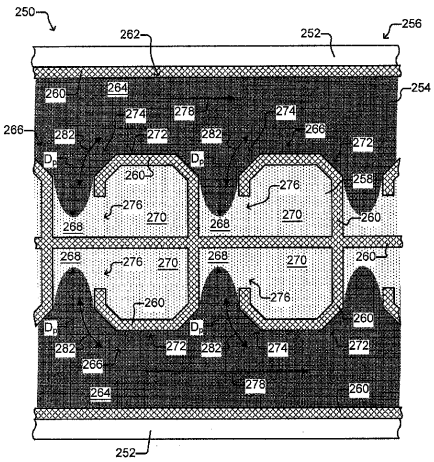


FIG. 2D

【図２Ｅ】

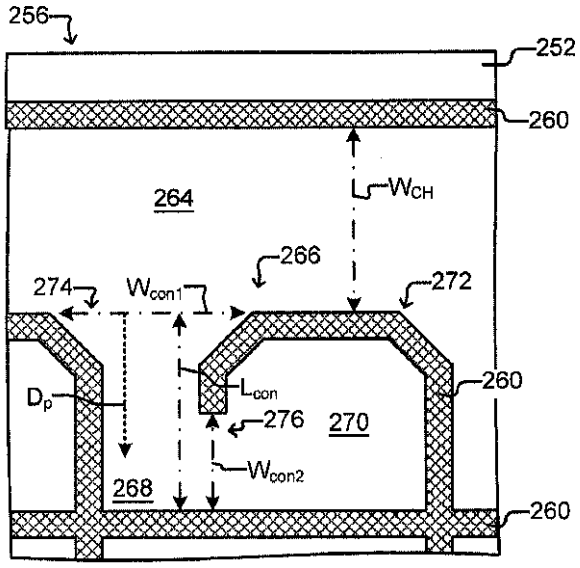


FIG.2E

【図２Ｆ】

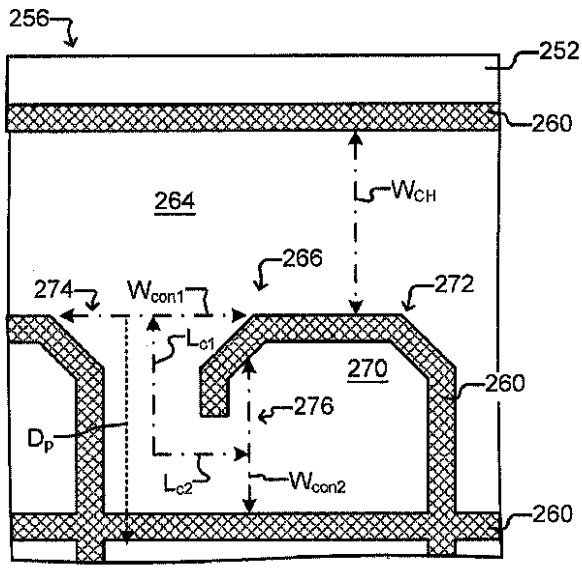


FIG. 2F

【図２Ｇ】

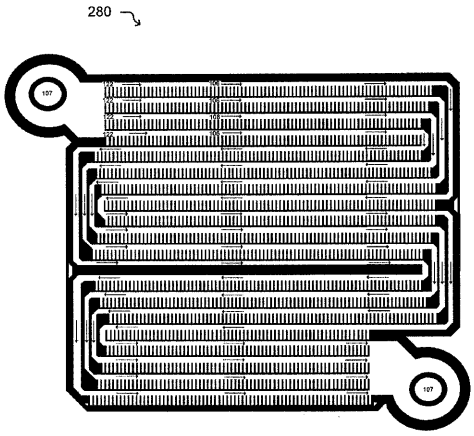


FIG. 2G

【図２Ｈ】

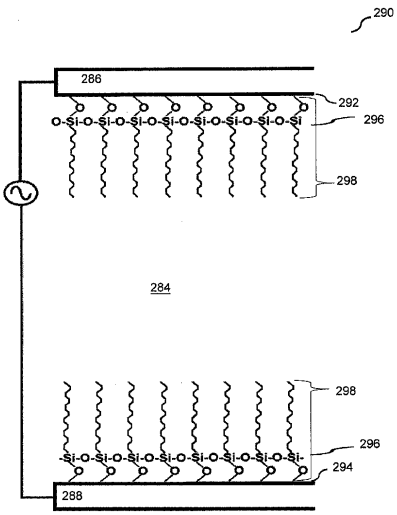
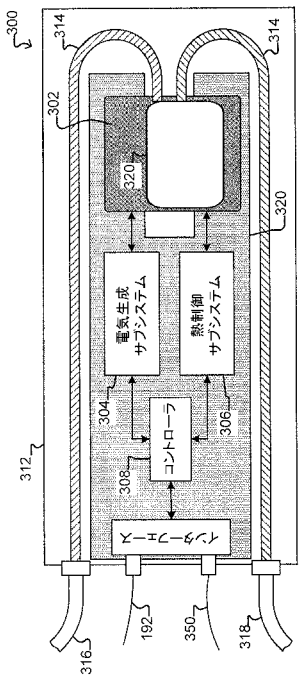
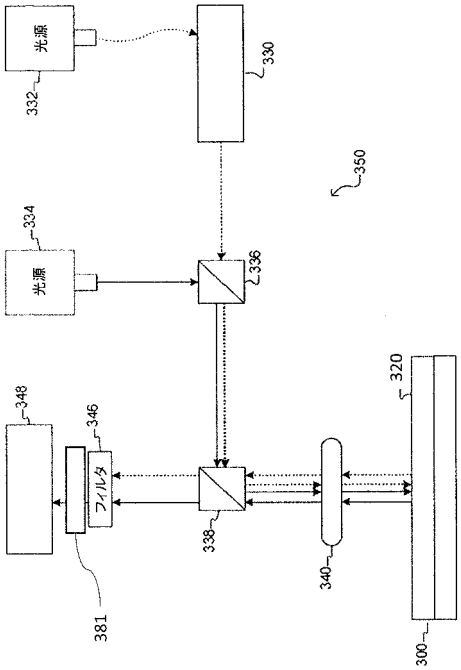


FIG. 2H

【図３Ａ】



【図３Ｂ】



【図４Ａ】

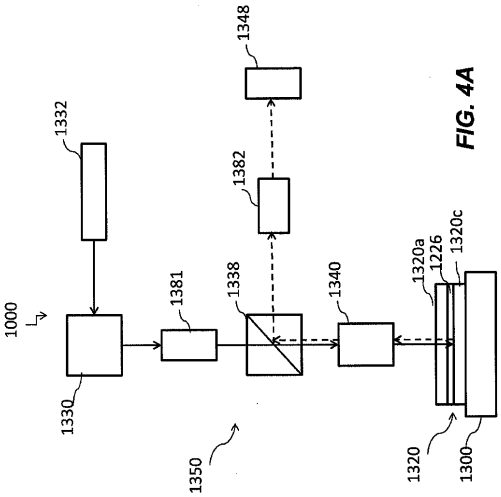


FIG. 4A

【図４Ｂ】

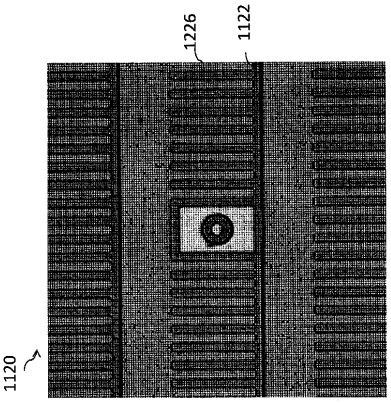


FIG. 4B

【図４Ｃ】

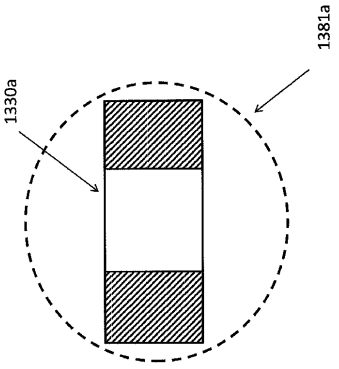


FIG. 4C

【図５Ａ】

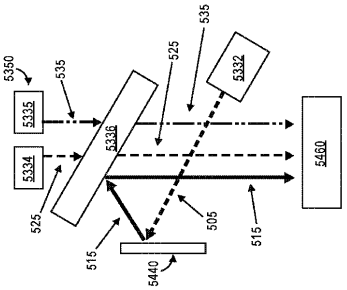


FIG. 5A

【図５Ｂ】

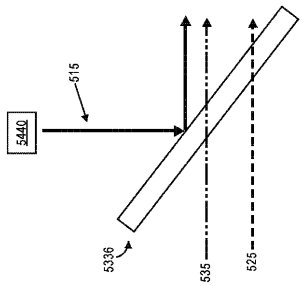
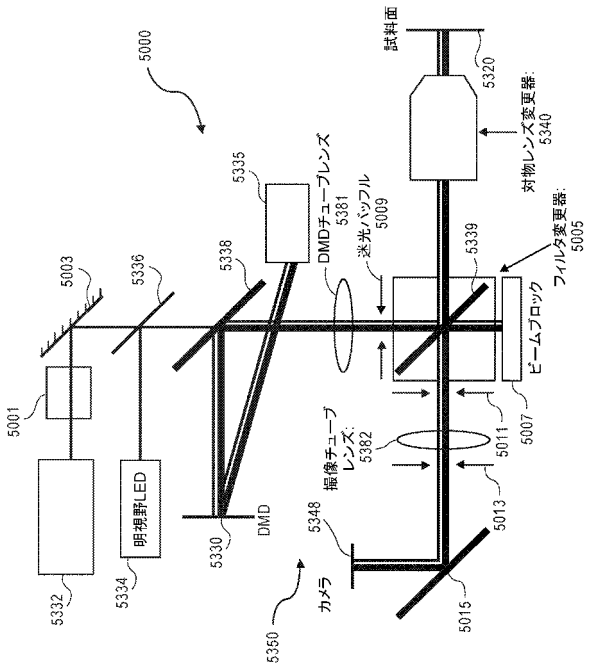


FIG. 5B

【図５Ｃ】



【図６Ａ】

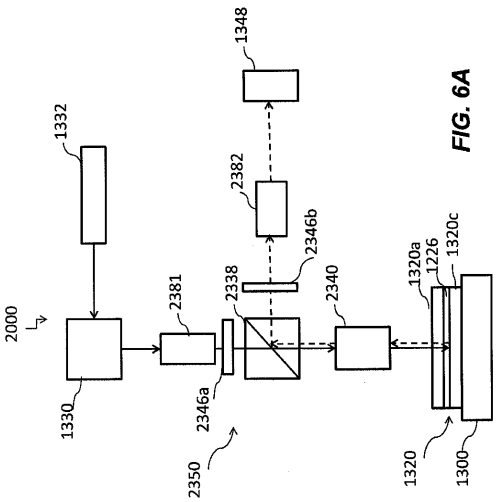


FIG. 6A

【図６Ｂ】

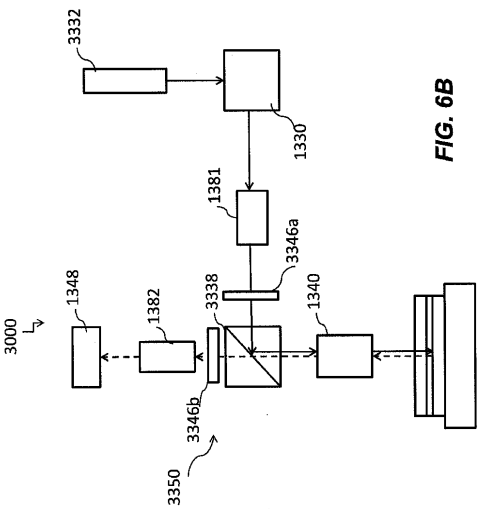


FIG. 6B

【図６Ｃ】

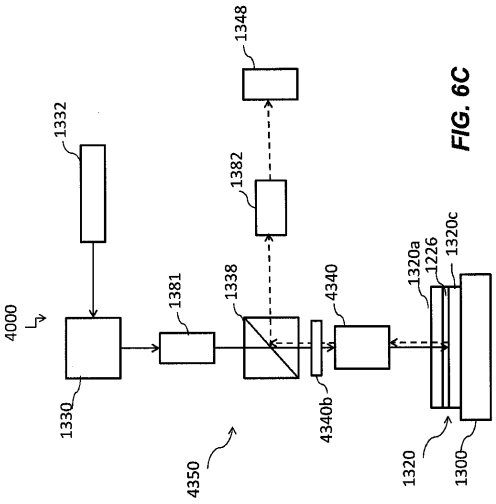


FIG. 6C

【図７Ａ】

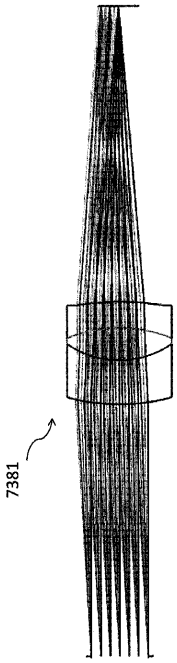


FIG. 7A

【図７Ｂ】

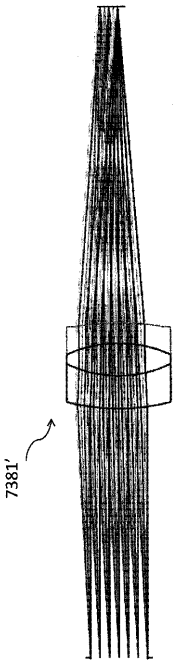


FIG. 7B

【図７Ｃ】

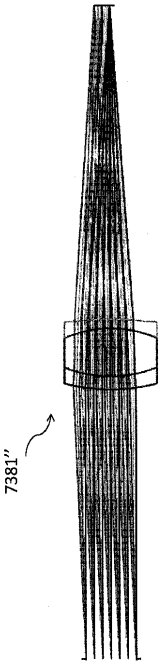


FIG. 7C

【図７Ｄ】

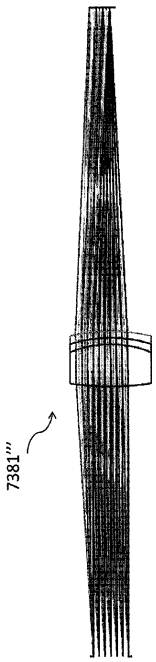
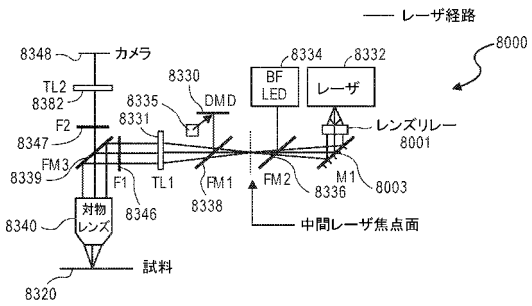
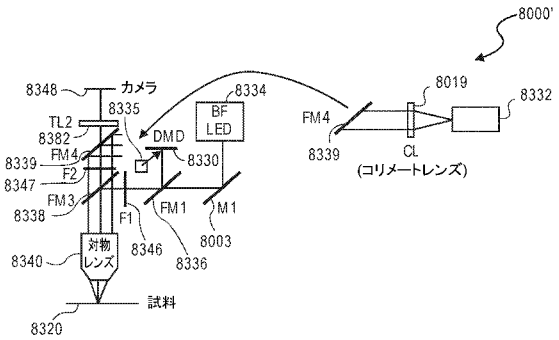


FIG. 7D

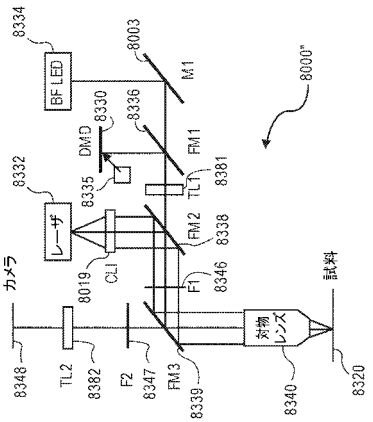
【図８Ａ】



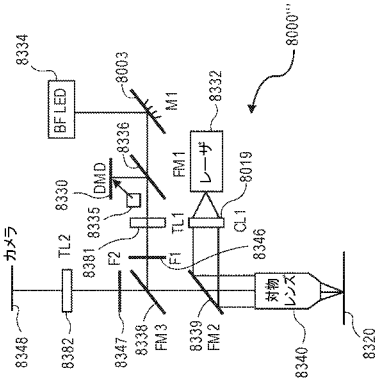
【図８Ｂ】



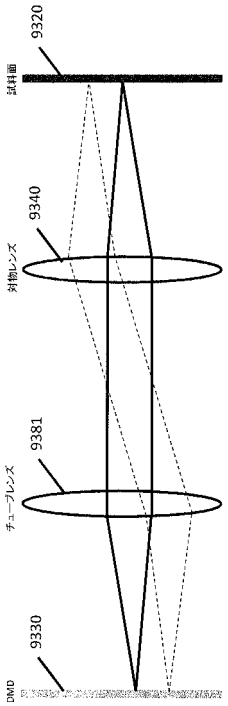
【図８Ｃ】



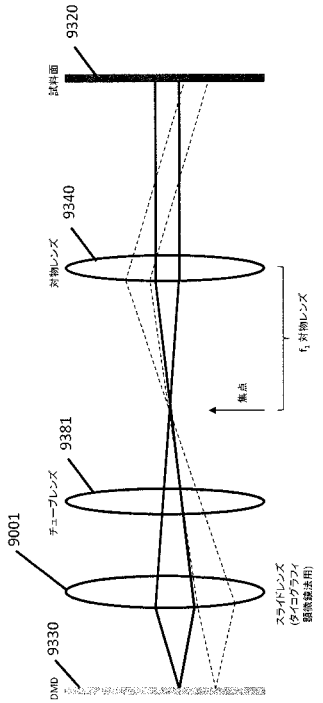
【図８Ｄ】


8000'''
8334
BF LED
8003
M1
8332
レーザ
FM1
8336
DMD
8330
8335
TL1
8019
CL1
カメラ
TL2
8381
F2
F1
8346
対物レンズ
8348
8382
8347
8338
FM3
8339
FM2
8340
8320

【図９Ａ】


9320
試料面
9340
対物レンズ
9381
チューブレンズ
9330
DMD

【図９Ｂ】


9320
試料面
9340
対物レンズ
f1 対物レンズ
焦点
9381
チューブレンズ
9001
スライドレンズ
(タイコグラフィ
顕微鏡法用)
9330
DMD

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2017/064308

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(8) - B01L 3/00; G01J 3/44; G01N 1/40; G01N 21/64; G02B 21/06; G02B 21/36 (2018.01)
CPC - B01L 3/502715; B01L 3/50273; B01L 3/502761; G01J 3/44; G01N 1/4077; G01N 21/64; G02B 21/06; G02B 21/361; G02B 21/367 (2018.02)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
USPC - 250/458.1; 356/301; 356/317; 356/417 (keyword delimited)

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2016/0199837 A1 (BERKELEY LIGHTS, INC.) 14 July 2016 (14.07.2016) entire document	1-64, 75-80
Y	US 2014/0029003 A1 (SHIH) 30 January 2014 (30.01.2014) entire document	1-64, 75-80
Y	US 8,903,232 B1 (CALDWELL PHOTOGRAPHIC INC) 02 December 2014 (02.12.2014) entire document	12, 15-17
Y	US 2009/0296205 A1 (OUCHI) 03 December 2009 (03.12.2009) entire document	18
Y	US 2015/0331228 A1 (CALIFORNIA INSTITUTE OF TECHNOLOGY) 19 November 2015 (19.11.2015) entire document	20, 60-64, 75-80
Y	US 3,663,093 A (IIDA) 16 May 1972 (16.05.1972) entire document	20, 75-80
Y	US 2016/0174351 A1 (ASML NETHERLANDS B.V.) 16 June 2016 (16.06.2016) entire document	27, 50-52
Y	US 2011/0262321 A1 (PARK et al) 27 October 2011 (27.10.2011) entire document	29
—		—
A		32
Y	US 7,116,626 B1 (WOODS et al) 03 October 2006 (03.10.2006) entire document	59
A	US 2007/0132998 A1 (TANG et al) 14 June 2007 (14.06.2007) entire document	1-64, 75-80

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

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

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
22 March 2018	09 APR 2018
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Blaine R. Copenheaver PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2017/064308

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2016/0301914 A1 (THE BOARD OF TRUSTEES OF THE LELAND STANFORD JUNIOR UNIVERSITY) 13 October 2016 (13.10.2016) entire document	1-64, 75-80

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2017/064308

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

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

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

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

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
See extra sheet(s).

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

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

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

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-64, 75, 77-80

Remark on Protest

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

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

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2017/064308

Continued from Box No. III Observations where unity of invention is lacking

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid.

Group I, claims 1-64, 75-80, drawn to an optical apparatus for imaging micro-objects in an enclosure of a microfluidic device, the optical apparatus comprising: a structured light modulator configured to receive unstructured light beams from a first light source and reflect or transmit structured light beams suitable for illuminating micro-objects located in enclosure of the microfluidic device.

Group II, claims 65-74, drawn to a tube lens of an optical apparatus for imaging micro-objects in microfluidic device, the tube lens comprising: a first surface having a convex shape and a first radius of curvature.

The inventions listed as Groups I-II do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons: the special technical feature of the Group I invention: the optical apparatus comprising: a structured light modulator configured to receive unstructured light beams from a first light source and reflect or transmit structured light beams suitable for illuminating micro-objects located in enclosure of the microfluidic device; a first tube lens configured to capture and transmit the structured light beams from the structured light modulator; an objective lens configured to capture and transmit image light beams from a field of view comprising at least a portion of the enclosure of the microfluidic device; a first dichroic beam splitter configured to receive and reflect or transmit the structured light beams from the first tube lens, and further configured to receive and transmit or reflect the image light beams from the objective lens; a second tube lens configured to receive and transmit the image light beams from the first dichroic beam splitter; and an image sensor configured to receive the image light beams from the second tube lens, wherein the image sensor forms an image of the field of view based upon the image light beams received from the second tube lens as claimed therein is not present in the invention of Group II. The special technical feature of the Group II invention: a first surface having a convex shape and a first radius of curvature; a second surface having a second radius of curvature; a third surface having a concave shape and a third radius of curvature; a fourth surface having a concave shape and a fourth radius of curvature; and a clear aperture with a diameter of at least 45 mm; wherein the first radius of curvature is positive, the third radius of curvature is negative, and the fourth radius of curvature is negative, and wherein a front focal point and a back focal point of the tube lens are not equally spaced from a midpoint of the tube lens as claimed therein is not present in the invention of Group I.

Groups I and II lack unity of invention because even though the inventions of these groups require the technical feature of a tube lens of an optical apparatus for imaging micro-objects in a microfluidic device, this technical feature is not a special technical feature as it does not make a contribution over the prior art.

Specifically, US 2016/0301914 to The Board of Trustees of the Leland Stanford Junior University teaches a tube lens of an optical apparatus for imaging micro-objects in a microfluidic device (Paras [0033], [0066]).

Since none of the special technical features of the Group I or II inventions are found in more than one of the inventions, unity of invention is lacking.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
G01N 21/49	*(2006.01)*	G01N	21/49	Z	

(81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT

(72)発明者 ランドクイスト，ポール エム．
アメリカ合衆国，カリフォルニア州 ９４６０８，エメリービル，ホールトン ストリート ５８５８，スイート ３２０
(72)発明者 ルベル，ポール エム．
アメリカ合衆国，カリフォルニア州 ９４６０８，エメリービル，ホールトン ストリート ５８５８，スイート ３２０
(72)発明者 ジェス，フィリップ ロナルド，トーマス
アメリカ合衆国，カリフォルニア州 ９４６０８，エメリービル，ホールトン ストリート ５８５８，スイート ３２０

Ｆターム(参考) 2G059 AA05 BB04 EE07 FF03 GG01 JJ11 JJ22 JJ30 KK01 KK04
2H052 AB05 AB07 AC04 AC07 AC33 AC34 AD21 AD22 AD23 AD24
AD33 AD34 AE13 AF14