

(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2012-503781

(P2012-503781A)

(43) 公表日 平成24年2月9日 (2012. 2. 9)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
GO 1 N 21/64 (2006. 01)	GO 1 N 21/64	F 2 G O 4 3
C 1 2 M 1/34 (2006. 01)	C 1 2 M 1/34	B 2 G O 5 4
C 1 2 M 1/42 (2006. 01)	C 1 2 M 1/42	2 G O 5 9
GO 1 N 21/78 (2006. 01)	GO 1 N 21/78	C 4 B O 2 9
GO 1 N 21/27 (2006. 01)	GO 1 N 21/27	A

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 98 頁)

(21) 出願番号 特願2011-529235 (P2011-529235)
 (86) (22) 出願日 平成21年9月24日 (2009. 9. 24)
 (85) 翻訳文提出日 平成23年5月20日 (2011. 5. 20)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2009/058274
 (87) 国際公開番号 W02010/036829
 (87) 国際公開日 平成22年4月1日 (2010. 4. 1)
 (31) 優先権主張番号 61/099, 830
 (32) 優先日 平成20年9月24日 (2008. 9. 24)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 511074109
 ストラウス ホールディングス インコー
 ポレイテッド
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ベ
 ッドフォード オーク パーク ドライブ
 ワン 2階
 (74) 代理人 100102978
 弁理士 清水 初志
 (74) 代理人 100102118
 弁理士 春名 雅夫
 (74) 代理人 100160923
 弁理士 山口 裕孝
 (74) 代理人 100119507
 弁理士 刑部 俊

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 分析物を試験するためのイメージングアナライザ

(57) 【要約】

本発明は、臨床、産業、または環境の試料において特定の細胞、ウィルス、および分子のターゲットを検出するための試験を改善するアナライザを提供する。本発明は、効果的で特異的な選択、および低倍率での個々の微視的ターゲットの高感度イメージング検出を可能にする。自動化された態様は、効果的で楽なオン・デマンド・ランダム・アクセス高スループット試験を可能にする。アナライザは、洗浄工程を必要とすることなく試験を行い、したがって、技術者の仕事を能率化し、費用を低減する。したがって、本発明は、分析物のための迅速で正確で定量的な、使いやすい費用効率の高い試験を達成することができるアナライザを提供する。

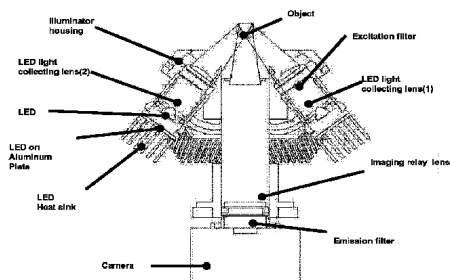


Fig. 1 Imaging and optics system diagram. (Example 1)

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

- a) 試料を含み、該試料内に潜在的に存在するターゲットの検出のために、最短直線長さ(linear dimension)が1mm以上を有する検出範囲を備える試料容器を受け入れるハウジングと、
- b) 選択力を前記試料容器に印加するための構成要素と、
- c) 前記検出範囲の広範囲イメージングのために配置された光電アレイ検出器と、
- d) 5倍未満で拡大するイメージング光学部品と
- を含む、イメージングアナライザ。

【請求項 2】

選択力が、5mmより長い距離を超えてアナライザ内の固定された位置で保持される試料容器内にある、密度および粘度が本質的に生理食塩水に等しい液体中で、平均直径0.5mm未満および平均密度 $2\text{g}/\text{cm}^3$ を有する磁気粒子を、0.5mm/分よりも大きな平均速度で移動させる、請求項1記載のアナライザ。

【請求項 3】

選択力を印加するための機器が、10mmよりも大きな最小の全体直線長さ、および3.5キロジュール/ m^3 よりも大きな磁化を有する磁石を含む、請求項1記載のアナライザ。

【請求項 4】

イメージング光学部品が2倍未満で拡大する、請求項1記載のアナライザ。

【請求項 5】

自動焦点合わせを含む、請求項1記載のアナライザ。

【請求項 6】

検出器と、該検出器の近位にある試料容器の表面との間の固定した距離を保証するための機構を含む、請求項1記載のアナライザ。

【請求項 7】

試料容器を照明する、請求項1記載のアナライザ。

【請求項 8】

試料容器を照明するための発光ダイオードを含む、請求項1記載のアナライザ。

【請求項 9】

単一のユニットとして、または複数のユニットとして、前記試料容器を導入することに対応する、請求項1記載のアナライザ。

【請求項 10】

自動液体移送機器を含む、請求項1記載のアナライザ。

【請求項 11】

試料容器の内側に流体の流れを引き起こす機構を含む、請求項1記載のアナライザ。

【請求項 12】

アナライザ上の位置間で試料容器を移動させることができるロボットガントリを含む、請求項1記載のアナライザ。

【請求項 13】

アナライザ上の位置間で試料容器を移動させることができるカルーセル機構を含む、請求項1記載のアナライザ。

【請求項 14】

アナライザ上の位置間で試料容器を移動させることができる機械的トラック機構を含む、請求項1記載のアナライザ。

【請求項 15】

バーコード読取機を含む、請求項1記載のアナライザ。

【請求項 16】

温度設定点の 2°C 以内の平均温度を安定的に維持する密閉容器内に、前記試料容器を収容できる培養器を含む、請求項1記載のアナライザ。

【請求項 17】

10

20

30

40

50

プリンタ、電子的モニタ、および/または外部通信ネットワークへの接続のためのシステムを含む、請求項1記載のアナライザ。

【請求項18】

アナライザ内で再利用するために、試料容器を自動的にクリーニングするための手段を含む、請求項1記載のアナライザ。

【請求項19】

アナライザでのイメージング後、前記試料容器を受け入れる一つまたは複数のレセプタクルを含む、請求項1記載のアナライザ。

【請求項20】

廃液のための一つまたは複数のレセプタクルを含む、請求項1記載のアナライザ。

10

【請求項21】

対象発見アルゴリズムを有する一体化された画像分析ソフトウェアを含む、請求項1記載のアナライザ。

【請求項22】

アナライザ内の異なる位置間での、一つまたは複数の試料容器の移動を管理するための一体化されたスケジューリングソフトウェアを含む、請求項1記載のアナライザ。

【請求項23】

8mmよりも大きな高さを有する試料容器を収容できる、請求項1記載のアナライザ。

【請求項24】

図面に示されるようなアナライザ。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、参照により本明細書に組み入れられる、2008年9月24日に提出された米国特許仮出願第61/099,830号の恩典を主張する。

【背景技術】

【0002】

背景

特定のターゲットを検出することの重要性

30

特定の分子、細胞、およびウィルスのターゲットを検出する方法は、医療診断および獣医診断、環境試験、ならびに産業品質管理のための基本的ツールである。臨床医学で特定のターゲットを検出する方法の例には、処方箋なしの迅速な妊娠試験、特定の抗生物質に対する感染病原体の抵抗性を決定するための微生物培養試験、および血液試料中の癌マーカーのための高度に自動化された試験が含まれる。食物中の病原体汚染検出、創薬のための候補化合物の高スループットスクリーニング、および製薬における活性成分の定量化は、特定のターゲットの存在を決定する方法に依存する産業製造応用を例示している。特定のターゲットに対する試験を必要とする環境応用には、上水道汚染、空気によって運ばれる生物学的脅威となる作用物質、および家庭の真菌汚染の検出が含まれる。

【0003】

40

ターゲットの標識化

特定の細胞、ウィルス、または分子を検出するための一つの重要な方法は、光学的に検出可能な標識でターゲットにタグをつけることである。ターゲットは特異的に標識される、または非特異的に標識され得る。ターゲットは光学的標識を含むターゲット特異的結合分子でタグをつけることにより特異的に標識され得る。ターゲット特異的標識は、巨大分子（たとえば、抗体、タンパク質受容体、核酸、炭水化物、およびレクチン）および小分子（たとえば、ホルモン、乱用薬物、代謝産物）を含む様々なタイプの結合部分を有し得る。ターゲット特異的標識の検出できる信号伝達部分は、蛍光、燐光、色素生産性（chromogenicity）、化学発光、光散乱、およびラマン散乱を含む様々な信号伝達特性を使用することができる。

50

【0004】

あるいは、ターゲットは非特異的に標識され得る。すなわち、ターゲットは試料中の別の実体と共に標識され得る。たとえば、試料中のすべての細胞がDNA染色を使って標識され得、またはすべてのリポタンパク質が、その分子全てに結合するような標識を使って標識され得る。次に、非特異的標識されたターゲットを以下に説明されるようにターゲット特異的選択を使用して特異的に検出することもできる。

【0005】

特異的ターゲット選択

ターゲット特異的選択は通常、標識されたターゲットを検出するために重要である。特異的選択は、標識された別の実体や非結合標識からターゲットを物理的に分離するためにしばしば使用される。たとえば、ターゲット特異的抗体を使ってコートされた磁気粒子が、標識されたターゲットとの複合体を形成するために使用され得る。次に、複合体に磁力を印加することによって、標識されたターゲットを表面上に堆積させることができ、一方で標識された別の実体および非結合標識は堆積されることはない。あるいは、特異的選択は、補足、すなわち抗体などのターゲット特異的結合部分でコートされた表面に結合させること、によって行うことができる。特異的選択はターゲット標識化の前または後に行うことができる。

【0006】

特異的選択およびターゲット標識化に続いて、非結合標識は、一般にその後続く洗浄工程で反応物から取り除かれ、選択物には、以降の検出に対して特異的に選択されるターゲットを保持している。洗浄工程は、手動での試験法の場合、ユーザにとって望ましくない重労働を必要とし、自動化システムでは液体処理のために高度な操作が求められることがある。一部の技術、たとえばラテラルフロー法では、受動的毛管現象を使用して、膜または固体表面上に特異的に捕捉されている標識されたターゲットから、非結合標識および非特異的結合標識を洗浄する。ラテラルフロー法は手動式の試験のための洗浄機能を簡略化するが、これらの方法は感度が低くなることがあり、自動化プラットフォームでの高スループット試験には適しない。

【0007】

標識されたターゲットをカウントするためのイメージングの使用

イメージングは検出表面上の、特異的に選択され標識されたターゲットを検出するための強力な方法である。イメージング法は、検出範囲内の各点から発する光信号を画像内の対応する点にマッピングする。対照的に、非イメージング検出法は、一般に検出範囲全体から発する光信号を積分する。

【0008】

個々に標識されたターゲットを検出し、カウントすることができるイメージング法がある。特異的に標識されたターゲットを数え上げることにより、検出区域積分法と比較して非常に低いターゲットレベルでの検出をもたらしすることができる。画像ベースターゲット計数法の感度の有利な点は、ターゲットレベルが減少するとき、バックグラウンドに対する光信号が本質的に一定に留まるという事実から主に生じる。対照的に、検出区域積分法については、ターゲットレベルが減少するにつれ、バックグラウンドに対する前記信号は減少する。

【0009】

一つのタイプの方法では、顕微鏡ビームを使って検出区域を系統的にスキャンすることにより画像を構築する。スキャニング法は、検出区域全体で特異的に標識されたターゲットを同時に数え上げるためにデジタルアレイ検出器（たとえば、CCDまたはCMOSのカメラ）を使用する方法よりも多くの時間を必要とする。

【0010】

高感度ターゲット計数のための低倍率での広範囲イメージング

個々の微視的ターゲットを数え上げるために高倍率顕微鏡を使用する方法がある。顕微鏡イメージングは、各画像が小さな範囲しかサンプリングしないので、感度に欠ける。よ

10

20

30

40

50

り広い範囲を連続してイメージングすることはできるが、多くの画像の取得は重労働となり、費用がかかり、多くの時間が必要ともなる。あるいは、標識された微視的ターゲットを、低倍率での広範囲イメージングを使用して個々に検出し、数え上げることができる。低倍率イメージングは単一画像内の比較的広い範囲において少数の微視的ターゲットの数え上げを可能とし得る。

【0011】

特異的に標識されたターゲットから、遊離した標識を取り除くために洗浄を必要としない方法

標識されたターゲット特異的結合部分と特異的に複合体を形成したターゲットを検出する、洗浄を必要としないいくつかの方法が開発された。一つのタイプの方法では、ターゲットに結合しない場合、信号を放出しない標識を使用する。これらの標識には、標識が個々の標識されたターゲットを効果的に広範囲検出するのに十分な信号を放出しないという制限がある。洗浄を必要としない別の方法では、標識されたターゲット複合体を非結合標識から分離するために、液相バリアを介した選択を使用する。この方法は、高感度画像分析ではなく、検出領域積分を使用し、したがって、高感度ではない。

【0012】

特定のターゲットを検出するためにイメージングを使用する試験のためのアナライザ

個々の標識された微視的ターゲットをイメージングするための分析器具は、一般に高倍率を使用してターゲットをイメージングする。たとえば、顕微鏡光学部品およびデジタルカメラを備えるアナライザは、マイクロタイタプレートのウェルの光学的に透明な基部上に堆積した個々の標識された細胞を検出することができる。小さな範囲の顕微鏡イメージングに起因する特有の感度不足およびイメージング効率不足の他に、これらのアナライザは、一般に、非結合標識および非特異的に標識された実体を取り除くために多数の洗浄工程を必要とする。

【0013】

広範囲自動化デジタルイメージングを使用するいくつかのイメージングベースのアナライザが、個々の標識されたターゲットを同時に検出するために開発された。個々のターゲットを検出するために、これらのアナライザは反復洗浄工程、または毛管流による洗浄のいずれかを行わなければならない。毛管流を必要とする機器を使用する試験に限定されるアナライザは、大容積の試料（たとえば、1ml）を効果的に試験することができない、または自動化高スループット試験用に構成できない。

【発明の概要】

【0014】

本発明は、個々の光学的に標識されたターゲットを検出することができる光学部品を備える広範囲イメージングを使用する、洗浄工程の必要性をなくす改善されたアナライザを提供する。洗浄工程なしに個々の標識されたターゲットのイメージングを提供することにより、本発明は、自動化操作の費用および複雑さを低減しながら、高感度で定量的な試験を提供する。

【0015】

一局面では、本発明は、試料を含み、潜在的に試料中にあるターゲットの検出のための、最短直線長(linear dimension)が1mm以上($\geq 1\text{mm}$)を有する検出範囲を有する試料容器を受け入れるハウジング、選択力を試料容器に印加するための構成要素、検出範囲の広範囲イメージングのために配置される光電アレイ検出器、ならびに5倍未満、たとえば2倍未満に拡大するイメージング光学部品を含む、イメージングアナライザを特徴とする。様々な態様では、選択力は、0.5mm/分よりも大きな平均速度で、5mmよりも大きな距離にわたりアナライザ内に固定された位置で保持される試料容器内の、生理食塩水と密度および粘度が本質的に等しい液体を介して、平均直径0.5mm未満および平均密度 2g/cm^3 未満を有する磁気粒子を移動させる。選択力を印加する機器は、最短の全体直線長さが10mmよりも大きく、磁化が3.5キロジュール/ m^3 である磁石を含み得る。アナライザはまた、検出範囲上の自動焦点合わせの一つまたは複数と、検出器と検出範囲の間の固定された距離を保証す

るための機構と、試料容器に対する照明光源（たとえば、発光ダイオード）と、自動化液体移送機器と、試料容器内側に液体の流れを引き起こす機構と、アナライザの位置の間で試料容器を移動させることができるロボットガントリと、アナライザの位置の間で試料容器を移動させることができるカルーセル機構と、アナライザ上の位置の間で試料容器を移動させることができる機械的トラック機構と、バーコード読取機と、温度設定点の2℃以内の平均温度に安定的に保持する密閉容器内に試料容器を収容できる培養器と、プリンタ、電子モニタ、および/または外部通信ネットワークに接続するためのシステムと、自動式試料容器洗浄剤と、アナライザでのイメージング後に試料容器を受け入れる一つまたは複数のレセプタクルと、廃液のための一つまたは複数のレセプタクルと、対象発見アルゴリズムを有する一体化された画像分析ソフトウェアと、アナライザ内の異なる位置の間で
10
の一つまたは複数の試料容器の移動を管理するための一体化されたスケジューリングソフトウェアとを含み得る。好ましくは、アナライザは単一ユニットとして、または多数のユニットとしての試料容器の導入に対応する。アナライザはまた、8mmよりも高い高さを有する試料容器に対応し得る。

【0016】

イメージングアナライザおよびその構成要素はまた、例および図面で説明される。

【0017】

洗浄とは、望ましくない成分とは対照的に容器内または表面上で保持される、選択される、または捕捉されるターゲットから、望ましくない成分を含む液体を容器または表面から物理的に取り除く処理を意味する。
20

【0018】

洗浄を必要としない試験とは、ターゲットが洗浄工程を使用することなく検出される試験を意味する。

【0019】

アナライザまたはイメージングアナライザとは、本明細書において規定されるように、検出範囲の同時イメージングを可能にするアレイ光検出器およびイメージング光学部品を有する装置を意味する。アナライザは選択部分に選択力を印加するためのモジュール、運搬手段、またはインキュベーションを含む、検出を強化するための多くの別の機能を有し得る。

【0020】

ウェルとは、液体を保持することができる器を意味する。ウェルは一般にウェルの深さ $\geq 1\text{mm}$ を有する。
30

【0021】

イメージングウェルとは、標識されたターゲットがイメージングにより検出されるウェルを意味する。イメージングウェルは、イメージングアナライザが、標識されたターゲット粒子を検出することができる検出面を有する。検出面とイメージングアナライザの光検出器の間にある材料は、標識されたターゲットのイメージング検出をサポートするための光学的特性を有する。たとえば、材料は一般に透明であり、機器の信号伝達部分の信号シグネチャに対応するスペクトル領域内に対して、低い光学的バックグラウンドを有する。

【0022】

イメージングウェル深さとは、検出面に垂直な軸に沿ったイメージングウェルの距離を意味する。
40

【0023】

クッション、密度クッション、液体クッション、クッション層、または液体密度クッションとは、その上部にある層よりも高密度である実質的に液体の層を意味する。本発明では、クッションは、検出面と、試料および試験試薬を含む液体層との間にある、イメージングウェル内に見いだされる。このクッションが試験の試薬と検出面との間の物理的分離を提供する。選択力を印加することによって、選択部分と複合体を形成した標識されたターゲットがクッションを介して移動させられ、イメージングのための検出面上に堆積させられる。選択部分と複合体を形成しない信号伝達部分は、クッションの高密度の液体層に
50

より検出ゾーンから排除される。

【0024】

色素とは、信号伝達部分に対する、または信号伝達部分に由来する光の生成または伝達を妨害する、反応に加えられる物質または混合物を意味する。色素は、検出ゾーンの外側に由来する信号を低減または除くが、検出ゾーン内部の信号伝達部分から得られる信号の検出を可能にする。蛍光信号伝達部分を含む機器については、色素は蛍光励起周波数、蛍光発光周波数、またはその両方の光を吸収することができる。光の散乱および吸収を含む様々な色素特性が、この目的のために役に立ち得る。様々な態様では、色素は信号を少なくとも50%、75%、85%、90%、95%、または99%までも低減する。

【0025】

染色されたクッションとは、色素を含むクッションを意味する。染色されたクッションは、検出ゾーンからの大量の反応物の物理的排除を（染色されたクッションの密度の作用として）同時に提供するが、上方にある反応物由来の信号の検出器への伝達を（高密度の層に含まれる色素の作用として）妨げるまたは低減する。

【0026】

サンプリング機器とは、試料を収集するために使用される機器を意味する。サンプリング機器の例が、スワブ、毛細管、ワイプ、ビーカ、多孔性フィルタ、吸収性フィルタ、およびピペットチップを含む。

【0027】

ターゲットとは、細胞、ウィルス、分子、または試料中に潜在的に存在し、本発明により存在が試験される分子複合体を意味する。

【0028】

ターゲットのカテゴリとは、本発明を使用して構築された試験の目的に関して、多数のターゲットが同一であるとみなされるような、当該多数のターゲットにより共有される一つまたは複数の特徴を意味する。たとえば、あらゆるHIVウィルスを検出するために設計される試験については、カテゴリはHIVである。そのような試験はHIV-1およびHIV-2の変異体を区別することなく、全てのHIVウィルスを検出する。この場合、ターゲットのカテゴリはHIV-1とHIV-2の両方を含む。別の試験の目標は、HIV-1とHIV-2を区別することであってよい。この場合、HIVの各タイプが、異なるカテゴリであるとみなされる。試験の目標がカンジダ・アルビカンズ（*C. albicans*）を検出することである場合、カンジダ・アルビカンズに特異的に結合するという共通の特徴を有するので、当該試験の目的に関して同一であるとみなされる3つのプローブが、同じカテゴリ内のターゲット分子とみなされる。

【0029】

カテゴリ結合分子とは、カテゴリ特異的結合部位に特異的に結合する分子または分子複合体を意味する。カテゴリ結合分子の例は、ゲノムDNAとハイブリダイズする核酸プローブ、インビトロで選択されたまたは「進化した」、タンパク質上の部位に特異的に結合する核酸アプタマー、細胞抗原または血清タンパク質に結合する抗体、および、リガンド、たとえばホルモン受容体または結合分子、たとえばアビジンに特異的に結合する上皮成長因子またはビオチンである。2つのカテゴリ結合分子が、重複しない別個のカテゴリ特異的結合部位に結合する場合、2つのカテゴリ結合分子は、はっきり区別される。カテゴリ結合分子は、その分子成分によって、たとえばカテゴリ結合オリゴヌクレオチド、カテゴリ結合プローブ、カテゴリ結合抗体、カテゴリ結合リガンドなどと呼ばれ得る。

【0030】

捕捉分子とは、表面、膜、または、粒子ではない別のマトリクスに安定的に結合しているカテゴリ結合分子を意味する。

【0031】

あるカテゴリの標的に特異的に結合するカテゴリ結合分子とは、所定の結合条件下で、試験によってスキャンするカテゴリのメンバである本質的にすべての標的に結合するが、試料中に存在する可能性が高い別の分子に本質的にはまったく結合しない、カテゴリ結合

10

20

30

40

50

分子を意味する。スキャンするカテゴリ内の標的と結合するカテゴリ結合分子の数は、そのようなカテゴリ内ではない標的と結合する数と比較して、典型的には2倍、5倍、10倍であるかまたは50倍を上回る。

【0032】

信号要素とは、検出できる信号を直接生成する分子または粒子を意味する。「直接生成する」という語句は、信号要素が、検出できる信号の直接の発生源、または決定的な修飾因子であるという事実を指す。したがって、信号が蛍光体から生じる光子である場合、蛍光体は光子の直接の発生源であり、したがって、信号要素である。信号がRLS粒子により散乱された光子である場合、RLS粒子は信号要素である。あるいは、信号が酵素西洋わさびペルオキシダーゼの色素生産性沈殿生成物から透過されたまたは散乱された光である場合、色素生産性生成物は信号要素である。

10

【0033】

信号要素の特性とは、そのような要素が、当該要素全体に匹敵する信号（特性であって、必ずしも強度ではない）を生成するような部分に分割できないということである。したがって、直径2nmの量子ドットは、分割によって得られるナノ結晶の特性（放射スペクトル）が変わるので、信号要素である。蛍光色素たとえばフルオレセインを含浸した5 μ mの粒子は、それぞれ完全な粒子に匹敵する信号伝達特性を有するような部分へと分割することができるので、信号伝達要素ではない。対照的に、分子のフルオレセインは信号要素である。信号生成酵素（たとえば、ルシフェラーゼ、アルカリホスファターゼ、西洋ワサビペルオキシダーゼ）の検出可能な生成物も、信号要素と考えられる。そのような信号要素（または前駆体が化学変換されて信号要素となる場合にはそれらの前駆体）は、拡散性物質、不溶性生成物、および/または不安定な中間体でありうる。たとえば、酵素であるアルカリホスファターゼは化学発光基質CDP-Star（NEN; カタログ番号NEL-601）を、光子を放出する信号要素である活性化生成物に変換する。

20

【0034】

信号伝達部分とは、（酵素の場合）一つまたは複数の信号要素を含むまたは生成し、かつカテゴリ結合分子に共役するまたは共役し得る分子、粒子、または物質を意味する。信号伝達部分は、共有結合的にまたは非共有結合的に、および直接的にまたは間接的に（たとえば、一つもしくは複数のアダプタまたは「化学的リンカ」部分を介して、あるいは両方の部分が同じ粒子に共役することにより）カテゴリ結合分子に付着することができる。信号伝達部分の例は、カルボキシル化された量子ドット、核酸プローブまたは抗体プローブへの結合のために修飾された蛍光体、たとえばTexas Red、ストレプトアビジンを被覆された蛍光ポリスチレン粒子（ビオチン化カテゴリ特異的結合タンパク質に共役できる）、蛍光修飾ヌクレオチドを末端に有する複数のオリゴヌクレオチドとそれぞれがハイブリダイズでき、5'末端にカテゴリ特異的結合オリゴヌクレオチドを含む反復核酸配列を含む、ローリングサークル型複製生成物を含む。信号伝達部分は、物理的に別個の要素を含むことができる。たとえば、場合によっては、信号伝達部分はカテゴリ結合分子（たとえば、抗体）と共役した酵素（たとえば、アルカリホスファターゼ）である。アルカリホスファターゼの基質（たとえばそれぞれNENおよびRoche製のCDP-StarまたはBMパープル）が、信号要素である生成物（たとえば、光子を放出する不安定な中間体、または沈殿可能な色素生産性生成物）に変換されると、信号が生成される。カテゴリ結合分子、酵素信号伝達部分、および基質を異なる時点で反応に適用することは一般的である。

30

40

【0035】

粒子とは、サイズが50ミクロン未満であるマトリクスを意味する。粒子の集団またはバッチのサイズは、複数の粒子からなる1つのサンプルに対して、最長の1対の直交する長さの平均測定値として定義される。最長の1対の直交する長さとは、1つの粒子の1対の直交する長さであって、ここで、その長さの和が、該粒子のすべてのそのような和に対して最大である長さである。2つの粒子からなる試料の最長の1対の直交する長さが1ミクロン $\times$ 2ミクロンおよび2ミクロン $\times$ 3ミクロンである場合、最長の1対の直交する長さの平均測定値は2ミクロン $[(1+2+2+3)/4=2]$ ミクロンである。複数の粒子からなる試料に対

50

する最長の1対の直交する長さの平均測定値は、たとえば50ミクロン未満、20ミクロン未満、または5ミクロン未満である。

【0036】

多くの粒子が固体の何らかの特性を有する。しかし、強固でなくてもよい分子足場または複合体もまた粒子として規定される。たとえば、デンドリマ、または別の分岐分子構造が粒子であるとみなされる。同様に、リボソームは別のタイプの粒子である。粒子は信号要素と結合または共役できる。粒子は、粒子の寸法または幾何形状を反映する用語を使って言及されることがしばしばある。たとえば、ナノスフェア、ナノ粒子、またはナノビーズ (nanobead) という用語が、任意の所与の軸に沿った長さが1ミクロン未満ある粒子を指すために使用される。同様に、ミクロスフェア (microsphere)、微粒子、またはミクロビーズという用語が、任意の所与の軸に沿った長さが1mm未満である粒子を指すために使用される。粒子の例は、ラテックス粒子、ポリアクリルアミド粒子、磁鉄微粒子、強磁性流体 (磁気ナノ粒子)、量子ドットなどが含まれる。

10

【0037】

標識化粒子とは、ターゲットに特異的に結合し信号を生成することができる粒子を意味する。標識化粒子は、信号伝達部分にもカテゴリ結合分子にも共役される。

【0038】

ターゲット:標識化粒子複合体とは、一つまたは複数のターゲットが特異的に結合している標識化粒子を意味する。

【0039】

信号要素または信号部分の信号特性とは、その信号要素または信号部分を別の信号要素または信号伝達部分と区別するのに有用な、信号要素または信号伝達部分により生じる信号の一つまたは複数の局面を意味する。たとえば、フルオレセインおよびローダミンを使って標識された信号伝達部分の信号特性は蛍光である。無線トランスポンダの特性は無線周波数である。フォトリック信号伝達特性の例は、蛍光、光散乱、燐光、反射率、吸収度、化学発光、および生物発光である。フォトリック信号伝達特性の最後の2つの例を除くすべてが外部照明 (たとえば、白色光源、レーザ光源、または日光) に依存する。対照的に、化学発光および生物発光は、外部光源と無関係の信号伝達特性である。

20

【0040】

信号シグネチャとは、試験における、あるターゲットのカテゴリに結合する信号伝達部分の組合せの特有の信号伝達属性を意味する。4つのタイプの抗体 (1つはフルオレセイン分子と共役し、3つはローダミン分子と共役する) に結合されるターゲットは、組み合わせられ重み付けされた (combined weighted) 吸収度、ならびにフルオレセインおよびローダミンの発光スペクトルで表される信号シグネチャを有する。

30

【0041】

選択力とは、ターゲットを捕捉、分離、移動、または隔離するために使用される力を意味する。選択力の例は、重力、磁気、電位、遠心力、向心力、浮遊密度、および圧力を含む。ターゲットだけに作用する選択力により、ターゲットに移動性を付与することができる。あるいは選択力は、選択部分 (以下の定義を参照のこと) と結合するターゲットに対して特異的に作用させることができる。

40

【0042】

ターゲットに移動性を付与するために選択力を印加する例には、ターゲットの遠心分離、磁気粒子に結合したターゲットの磁気選択、金属粒子で標識されたターゲットの重力沈降、および真空濾過による多孔性膜上へのターゲットの堆積が含まれる。選択力の使用のさらなる例は、以下の実施例に含まれる。

【0043】

選択部分とは、カテゴリ結合分子に共役できかつ該カテゴリ結合分子が選択力により選択的に捕捉、単離、移動、または隔離されることを可能にする、原子、分子、粒子、または別の実体を意味する。カテゴリ結合分子:選択部分複合体が標的に対して特異的に結合する場合、該標的は通常、選択力によって選択的に捕捉、単離、移動、または隔離される

50

こともできる。選択的とは、選択部分に結合していない実体よりも、選択部分に結合している実体に対して、選択力による移動性の付与に対する感受性が優先的に与えられることを指す。

【0044】

常磁性粒子およびフェリチンが、選択部分の例である。溶液中に沈む高密度シリカ粒子が、別のタイプの選択部分である。そのような粒子は、カテゴリ結合分子で被覆され微生物のターゲットと結合すると、ターゲットを水溶液中に沈め、したがって、結合したターゲットを試料の別の結合していない構成物から分離させる。

【0045】

ほぼ平面の表面または基質とは、表面上の任意の1mm×1mmの正方形内の点から仮想平面上の最も近い点までの距離を測定したときに平均距離の絶対値が50 μm未満であるような、該仮想平面に対して平行に整列できる表面を意味する。

【0046】

検出面とは、本発明の一部の態様において、ターゲットが堆積するほぼ平面の基質の表面を意味する。フォトリソグラフィ信号伝達特性を使用する態様では、検出面が光学的に透明である場合、検出は、検出面のいずれの面を介しても達成される。検出面が不透明な場合、検出は、検出面の、ターゲットが堆積している側の面を介して達成される。

【0047】

検出区域とは、本発明により同時に分析される検出面または検出ゾーンの範囲を意味する。検出区域の最長の直線の長さは、典型的には1mmよりも大きく、たとえば5mm、10mm、または15mmよりも大きい。たとえば、集光レンズおよびCCDチップを含む光学装置により同時にイメージングされるスライドガラスの一区画が0.8cm×0.5cmであってもよい。このとき検出区域は0.4cm²である。

【0048】

検出ゾーンとは、ターゲットが検出できる容積を意味する。検出ゾーンは、検出区域と同じ長さを有するが、標識化粒子が検出され、識別できる深さに対応する深さを有する。したがって、検出ゾーンの深さは、陽性信号をスコア化するために使用される、しきい値規準に依存する。光学的検出が使用されるとき、検出ゾーンの深さは光学的被写界深度に依存する。

【0049】

検出区域の最長の長さとは、検出区域の外周上の2点間に引くことができる最長の直線を意味する。たとえば、検出区域が0.3cm×0.4cmの長方形である場合、当該検出区域の最長の長さは、対角線の0.5cmである。検出区域が半長径の長さ7mmおよび半短径の長さ2.5mmの楕円である場合、当該検出区域の最長の長さは14mmである。

【0050】

検出区域の最短の長さとは、検出区域の外周上の2点間で引くことができる最短の直線を意味する。たとえば、検出区域が0.3cm×0.4cmの長方形である場合、当該検出区域の最短の長さは0.3cmである。検出区域が半長径の長さ7mmおよび半短径の長さ2.5mmの楕円である場合、当該検出区域の最短の長さは5mmである。

【0051】

広範囲検出または広範囲イメージングとは、微視的ターゲットを検出する方法であって、検出区域（検出装置により同時に分析される範囲）が当該ターゲットより、はるかに広い方法を意味する。広範囲検出に対する検出区域は、直線の長さ ≥ 1 mmを有する。対照的に、微視的ターゲットは実質的により小さく、典型的には少なくとも2つの直交する長さが50 μm未満である。広範囲検出の例には、CCDカメラを使った直径9mmの検出区域のイメージング、長さ1cmを有するCCDラインスキャナを使ったスキャンによる2cm×1cmの長方形のイメージング、写真フィルムへの直接露光を使用した微生物標的を含む4cm×4cmのフィルタのイメージング、および迅速なラテラルフローストリップ試験における1cm×3cmの試験区域上での微視的標的に対応する有色点の視覚的検出が含まれる。

【0052】

共役するまたは安定的に結合するとは、4℃のPBS中で結合の平均半減期が少なくとも1日である、2つの実体間の物理的結合を意味する。

【0053】

検出区域内の一区画でターゲットを同時に検出するとは、一工程でのほぼ平面の検出面の一区画からの信号の検出を意味する。CCDチップ、視覚的検出、またはフォトダイオードベースの信号積分を使用する検出区域内の標的の広範囲イメージングが、同時検出の例である。

【0054】

試料とは、ターゲットの存在を求めて本発明によりスキャンされる材料を意味する。

【0055】

直接の視覚的検出とは、着用できる矯正レンズ以外の器具の助けを借りない可視的検出を意味する。たとえば、直接の視覚的検出は、一部の迅速なラテラルフロー試験でのナノゴールド粒子の赤みを帯びた反射信号を検出するために使用することができる。

【0056】

光電検出器とは、フォトニック信号を電気信号に変換する人工の装置または器具を意味する。光電検出器の例は、CCD検出器、光電子増倍管検出器、およびフォトダイオード検出器、たとえばアバランシュフォトダイオードを含む。

【0057】

光電アレイ検出器とは、独立した光電性画素エレメントのアレイを含む光電検出器を意味する。光電アレイ検出器の例は、CCD検出器およびCMOS検出器を含む。

【0058】

照射とは、電磁放射線を照射することを意味する。様々な波長の電磁放射線を使用して照射を行うことができる。様々な波長の電磁放射線とは、たとえば、X線、UV、可視領域または赤外領域のスペクトルにおける波長をもつ放射線を含む。放射線照射が、必ずしも可視域である必要はないことに留意されたい。照射は好ましくは190nmから1100nmまでの範囲で行われる。

【0059】

フォトニック信号伝達特性を有する信号要素または信号伝達部分とは、光子の放出、反射、散乱、屈折、吸収、捕捉、もしくはリダイレクション、または光子の振る舞いの任意の別の変調もしくは組合せにより検出可能な信号要素または信号伝達部分を意味する。フォトニック信号伝達特性を有する信号要素または信号伝達部分の一部の例は、蛍光体Texas Red（蛍光信号伝達特性）、CDP-Star（化学発光信号伝達特性）、ルシフェラーゼ（生物発光信号伝達特性）、共鳴光散乱粒子（光散乱信号伝達特性）、BMパープル（光吸収または色素生産性信号伝達特性）および、アップコンバージョンリン光体（2つの長波長光子の吸収および一つのより短波長の光子の放出）を含む。

【0060】

PBSは、120mMのNaCl、2.7mMのKCl、および10mMのリン酸塩緩衝剤（ナトリウム塩）pH7.4を含むリン酸塩緩衝生理食塩水溶液である。

【0061】

CCDは電荷結合素子である。

【0062】

hTSHはヒト甲状腺刺激ホルモンである。

【0063】

PSAは感圧接着剤である。

【0064】

RF IDは電波方式認識（radio frequency identification）である。

【0065】

特にことわらない限り、本明細書に記載される微生物株は、バージニア州マナッサスのAmerican Type Culture Collection（ATCC）から得られる。

【図面の簡単な説明】

10

20

30

40

50

【0066】

【図1】イメージングおよび光学系統図（実施例1）。

【図2】画像分析：左上から反時計回り-入力、ROI、ズームされた入力、検出された信号、検出されたデブリ（実施例3）。

【図3】棒磁石組立（実施例2）。

【図4】平行棒磁石間のイメージング（実施例2）。

【図5】円柱磁石のアレイ（実施例2）。

【図6】一体化された増殖および試薬モジュールを伴う機器からの検定結果と卓上検定の比較（実施例9）。

【図7】簡単な非自動化アナライザのシステム図（実施例4）。 10

【図8】簡単な非自動化アナライザの写真（実施例4）。

【図9】自動化アナライザソフトウェア図（実施例6）。

【図10】自動化単一試料器具カートリッジ挿入（実施例7）。

【図11】自動化単一試料器具試料追加（実施例7）。

【図12】自動化単一試料器具システム図（実施例7）。

【図13】自動化単一試料器具結果出力（実施例7）。

【図14】高スループット自動化アナライザ（実施例8）。

【図15】オン・デマンド・アナライザCAD小組立（実施例9）。

【図16】オン・デマンド・アナライザ写真（実施例9）。 20

【図17】カートリッジ態様（実施例9）。

【図18】オン・デマンド・アナライザ電気系（実施例9）。

【図19】自動化画像分析ソフトウェアからエクスポートされたスプレッドシート（実施例8）。

【図20】クリートをつけられたベルト駆動を使用するオンデマンド自動化アナライザの外観図（実施例10）。

【図21】オンデマンド自動化アナライザの内部図（実施例10）。

【図22】自動化オン・デマンド・カートリッジ・アナライザに対する概念図の正面図（実施例11）。

【図23】自動化オン・デマンド・カートリッジ・アナライザに対する概念図の背面図（実施例11）。 30

【図24】単一平面コンベヤ駆動機構（実施例12）。

【図25】サージ・システム・ソフトウェア図（実施例13）。

【図26】高スループットサージ試験のための自動化カートリッジアナライザで使用するカートリッジ（実施例15）。

【図27】図26のカートリッジ用キャリア（実施例15）。

【図28】高スループットサージ試験用自動化カートリッジアナライザ（実施例15）。

【図29】高スループットサージ試験アナライザの内部図（実施例15）。

【図30】高スループットサージ試験アナライザでの処理工程（実施例15）。

【図31】流体容器（実施例14）。

【図32】一つの試料を消費できる試料ラック（実施例14）。 40

【図33】プラットフォームカルーセルの機能構成（実施例14）。

【図34】商用サージ検出プラットフォームアーキテクチャ（実施例16）。

【図35】3つの患者試料を一度にピペットで移す図（実施例16）。

【図36】試料ラックのローディング（実施例16）。

【図37】試料トラックシステムにより器具に試料が引き渡される（実施例17）。

【図38】同等の機械に対して簡単なアーキテクチャおよび小さな設置面積（実施例17）。

【図39】中央検査室アナライザの機能構成（実施例17）。

【図40】中央検査室アナライザの重要な要素（実施例17）。

【図41】ソフトウェア状態図（実施例6）。 50

- 【図 4 2】ピック・アンド・プレース式ロボットレイアウト。
- 【図 4 3】例示的試料ワークフロー。
- 【図 4 4】試料ラックを実装された小組立のキューイング（実施例14）。
- 【図 4 5】液体処理および試薬処理のサブシステムの図（実施例14）。
- 【図 4 6】移送ピペット組立（実施例14）。
- 【図 4 7】カップクリーニング組立（実施例14）。
- 【図 4 8】サージ検出プロトタイププラットフォーム（実施例14）。
- 【図 4 9】液体処理サブシステムのクローズアップ図（実施例14）。
- 【図 5 0】システム制御インタフェースタブ1（実施例8）。
- 【図 5 1】システム制御インタフェースタブ2（実施例8）。 10
- 【図 5 2】システム制御インタフェースタブ3（実施例8）。
- 【図 5 3】システム制御インタフェースタブ4（実施例8）。
- 【図 5 4】Auto（自動）2に対するプレート位置選択ウィンドウ（実施例8）。
- 【図 5 5】乱流誘発バッフルおよびキューイングを示す大量の試薬容器例（実施例14）。
- 【図 5 6】混合カップおよびSAWトランスデューサ小組立（実施例14）。
- 【図 5 7】磁石および光学小組立（実施例14）。
- 【図 5 8】カルーセル上面図（実施例14）。
- 【図 5 9】カップから液体を取り除く方法（実施例14）。
- 【図 6 0】消費できる毛管試料収集（実施例14）。
- 【図 6 1】一体型試料取得および消耗品分配（実施例14）。 20
- 【図 6 2】4軸マニピュレータ。
- 【図 6 3】均一な磁気選択の例（実施例14）。
- 【図 6 4】流体処理図（実施例14）。
- 【図 6 5】サージ試験カートリッジの写真（実施例15）。
- 【図 6 6】様々な磁気選択を伴う画像（実施例2）。
- 【図 6 7】ローラ機構により作用される壊れやすいシールを使った変形可能ポーチの例。
- 【図 6 8】サージシステム試料収集（実施例16）。
- 【図 6 9】可動式サージアナライザ（実施例16）。
- 【図 7 0】サージシステムの安全な荷造り、移送（左）、および積み重ね保存（右）（実施例16）。 30
- 【図 7 1】迅速なディスコネクトフィッティングを利用する液体取り替え（実施例16）。
- 【図 7 2】ロボット工学を使った自動化アナライザのイメージング光学系統図（実施例1および実施例9）。
- 【図 7 3】イメージング光学系統図自動化アナライザ（実施例1および実施例8）。
- 【図 7 4】自動化画像分析ソフトウェア（実施例8）。
- 【図 7 5】自動化分析によるヒト全血中の細菌炭疽菌（*Bacillus anthracis*）致死因子タンパク質の検出（実施例14）。
- 【図 7 6】拡張ソフトウェアアーキテクチャ（実施例6）。
- 【図 7 7】選択され標識されたターゲットの局在性堆積（実施例2）。
- 【発明を実施するための形態】 40
- 【0067】

発明の詳細な説明

発明の概観

本発明は医療、獣医、産業、および環境の試料においてターゲットの迅速で高感度な検出を提供するアナライザである。本発明は細胞、ウィルス、および分子を含む多くのタイプのターゲットについて、様々なタイプの試料を試験することができる。本発明は、特定のターゲット選択に続き、標識された個々のターゲット複合体を検出し、数え上げるために、低倍率の広範囲イメージングを使用することにより本発明の感度および効率を達成する。本発明の態様は、若干の可動部分を有するアナライザから高度に自動化されたプラットフォームまで、ある範囲での機械的複雑さを包含し得る。自動化された態様では、試料

準備を含むユーザ工程が最小化される。本発明は、自動化された試料入力、処理、分析、および結果報告を備える高スループットのオンデマンド試験を提供できる。イメージングアナライザは、本明細書において記載されるような、および参照により本明細書に組み入れられる、2009年9月24日に提出された「Kits and devices for detecting analytes」と題する国際出願第_____号におけるキットまたは装置と共に使用するよう設計され得る。装置およびキットは、本明細書において記載されるように、および参照により本明細書に組み入れられる、2009年9月24日に提出された、「Method for detecting analytes」と題する国際出願第_____号における検定において利用され得る。

【0068】

本発明の重要な機能および特質の一部を以下の項で説明する。

1. 試料入力
2. 試薬処理
3. 処理容器の動き
4. 入力試料情報の管理
5. 中間処理
6. 特異的選択
7. イメージング
8. 画像分析
9. 結果報告
10. 後処理
11. システム制御

【0069】

1. 試料入力

アナライザは、アナライザが一つまたは複数の試料と相互に作用できるようにする一つまたは複数の試料入力サブシステムを含んでもよい。アナライザは、様々に異なるタイプの試料、および試料導入の方式に対応し得、この方式が広範なユーザワークフローをサポートし得る。試料は、アナライザに加えられた際に、事前検定処置を経験してもよい。

【0070】

試料のタイプ

試料は、粘度において、尿、糞便、血液、血清、唾液から、粘液、食物、または水までいたってもよい。環境試料はスワブもしくはワイプを使って表面から、または空気もしくは水から収集し得る。試料容積は大きく変化してもよい。容積は、たとえば手のひらでの血液の採血（図26）のための1 μ L未満から、溶出した鼻のスワブ試料（図17）のための1mLよりも多くまでとなり得る。試料は、前処理されてもよく、またはされなくてもよい。たとえば、希釈液または増殖試薬が、アナライザに追加される前に試料に加えられてもよい、または、試料増殖（sample growth）が、アナライザに加えられる前に行われてもよい。また、一つまたは複数の添加剤が試料に加えられてもよい。抗凝固薬が、アナライザに導入される前または後に、凝固を防ぐために全血の試料に加えてもよい。特定のアナライザ態様が、一つまたは複数の特定の試料を処理するように設計されてもよい。

【0071】

アナライザは、一つの特定の検定タイプ（図33）または多くの異なる検定タイプ（図38）に対応してもよい。多数の試験タイプが順次に（図33）またはランダムアクセスのやり方で（図38）実行されてもよい。アナライザは、試験用試薬を保存および操作してもよく、また、当該試薬は、アナライザの外部またはアナライザの中部に導入された試験装置内において保存および操作されてもよい（図28）。

【0072】

試料導入

試料導入は、アナライザ処理に試料を導入するために必要とされる任意の工程を含んでもよい。試料導入には、多くの異なる可能な方式があり得る。試料は試料容器（図10およ

10

20

30

40

50

び図17)を介してアナライザに導入でき、また、試料は、少量の実施例を提供するのに対して、ピペット、試料収集バルブ、スワブ、血液小滴のついた指、シリンジ、キャピラリ、布、またはワイブにより、直接加えられてもよい。試料導入の方式は、自動化、手動、またはその両方の組合せでもよい。手動での試料導入の一例が、図7に示されており、図7ではユーザが処理のために直接検定トレイ上に試料容器を置く。手動および自動化の試料導入の一つの組合せが、図28および図29に図示されており、これらの図では、試料容器がユーザによりローディングカールセルの中に置かれ、次に、試料がアナライザの中に自動的に取り込まれて処理される。図37は、自動化試料トラックシステムを利用する、完全に自動化された試料導入の一態様を図示している。ここでは、試料容器がアナライザに引き渡され、アナライザにおける光学センサが、新しい試料の到着を検出し、処理のために試料を計量する。この工程全体は、ユーザとのコミュニケーションなしに行われる。

10

【0073】

アナライザは様々に異なる試料容器構成を受け入れることができる。試料容器は、用途、試料タイプ、またはアナライザ形式に応じて、サイズ、形式、および内容が大きく変わってもよい。試料容器は、ユーザが多く材料交換工程を行う特定の光学特性を有する簡単な開放型容器から、自動化された流体を使う多機能アナライザまで多岐にわたってもよい。試料容器は、個々のモジュール(図26)またはスタック(図20)としてもよい。試料容器はまた、単一試料容器(図31)または多試料容器とすることができる。一つ(図32)または多数の(図27)試料容器を含むラックをアナライザの中に許容することができる。試料容器は、処理中に、内部に保持されている試料と共に処理されるように、アナライザの中に取り入れられてもよく(図29)、また、試料が当該容器から取り除かれ、異なる器において処理されてもよい(図37および図38)。

20

【0074】

本アナライザが許容でき得る、試験処理のための試料容器の形態にはある程度の幅がある。試料導入は、ユーザが図7のように、迅速な分析用に検定トレイ上に試料容器を直接置くのと同じくらい簡易化することができ、また、試料導入は、光学センサ、コンベヤベルト、および3軸ガントリロボットを利用する図15に図示されるアナライザと同程度に複雑にもできる。試料容器入力、一つもしくは複数の試料容器、または試料容器ラックに移動性を付与するために、重力(図22)、直線動作(図24)、ロボット工学(図15)、またはベルト(図21)の効果を利用する一つまたは複数のサブシステムを使用することがある。アナライザと関係しない外部の自動化ユニット、たとえば独立した病院試料追跡システムの一部となっている自動化トラックシステムが、処理のための試料容器をアナライザに送達してもよい。

30

【0075】

試料前処理

アナライザ内部において、試料は前処理を経てもよい(たとえば、採血管で抗凝固剤と接触させる、など)。試料または試料容器は、処理を待つために一時的に列をなして保持されてもよく、または一つまたは複数の前処理を経験してもよい。試料前処理は、加熱、冷却、混合、希釈、インキュベーション、添加剤または培養液の添加を含んでもよく、また、それらに限定されない。前処理は、試料容器上で自動的に行われてもよく、またはアナライザにより開始されてもよい。

40

【0076】

2. 試薬処理

試料を分析するために、アナライザは、試料反応段階のタイミングの制御を求められる場合がある。この制御は、液体を含む試薬の移動性の付与を伴い得る。本発明は、正確に制御された様式において、液体、固体、および気体を移動させることを含む、様々な試薬に移動性を付与し、かつ計量するための一つまたは複数の手段を提供する。

【0077】

試薬処理アナライザサブシステムは複雑さが多岐にわたり得る。最も簡単な場合には、図7のように、試薬処理が自動的に計量され、高度な試料容器内で内部的にタイミングを

50

調節される。この態様では、アナライザは、いかなる試薬処理機能も必要としない。しかし、より複雑なアナライザの態様、たとえば図39では、数多くの試薬添加および処理の工程が、アナライザにより実行される。この場合、多数の反応試薬が、試料に対する検定を行う行為においてアナライザによって添加され、混合され、タイミングを調節される。

【0078】

アナライザによって移動の制御を必要となり得るタイプの試薬が多数ある。移動性の付与および計量を必要とする試薬には、一つまたは複数の検定試薬、希釈液、溶離剤、添加剤、クリーニング液、および廃液が含まれてもよい。

【0079】

アナライザの試薬処理サブシステムは、完全にアナライザのボード外で、完全にアナライザのボード上で、または両方の組合せで行われる試薬管理法を利用してもよい。ボード外の試薬処理には、全血試料が内部の毛管現象により自動的に移動性を付与され、使い捨て可能な試料容器（図26）内部に既に存在する、必要なものが完備された試薬を使って反応させる、図28に示されるアナライザが含まれる。このアナライザの態様は、イメージングのために試料容器を移動させて処理を行うが、いかなる試薬処理サブシステムも必要としない。あるいは、流体管理がアナライザにより完全に制御でき、たとえば図40では全血が移動性を付与され、回転するピペット操作ロボットにより計量される。反応を開始するために、別の試薬が、アナライザ上で別のピペットロボットにより加えられる。混合および反応のタイミングも、アナライザの試薬処理サブシステムにより処理される。試薬処理はまた、アナライザにより部分的に管理され得、たとえば図21では、試料反応はアナライザ上の機械的アクチュエータの活動化により開始されるが、液体移動、試料への反応試薬添加、および混合を含むすべての別の試薬処理工程は、試料容器に対して内部で行われる。

【0080】

液体の移動性付与の方法

液体は、受動的または能動的のいずれかの広範な方法で移動性を付与することができる。液体の受動的移動は、たとえば毛管現象により達成でき、血液試料が図26のアナライザの狭いチャネルの中に挿入されるのと同様に、表面張力という分子レベルの相互作用により流れを誘発することができる。別の受動的液体処理法には、半透膜をはさんで差など、とりわけ浸透圧の差が含まれ、また電気的環境の差なども含まれる。チャネル内の流体の流れは、毛管現象の場合には受動的、または流体が圧力下にある場合には能動的とすることができる。

【0081】

能動的な液体の移動性付与には、液体の両端に誘起される圧力勾配が必要とされる。この様式で液体に移動性を付与する方法は数多くある。流体は、図17のようなプランジャにより、図21の試料容器内のスクリュにより、または図22のアナライザで利用される直接的直線動作により作用を受けてもよい。流体はまた、固体アナライザのたわみ、たとえば膜もしくはダイヤフラムの歪みにより、または蛇腹もしくはアコーディオンの折りたたみもしくは拡張により移動性を付与することができる。

【0082】

能動的液体可動化の別の方法は、プリスタポーチ、もろいシール、およびこれらの組合せを含む。液体はプリスタポーチの中に密封され、変形可能なモジュールが破裂するまで圧力を印加することにより放出されることができる。同様に、液体の大量瞬時投与に遅れて特定の力が印加された後に液体が移動性をもたせられるように、もろいシールを特定の圧力でつぶれるように設計することができる。もろいシールにより密封されたプリスタポーチ内部に含まれる液体試薬は、直線アクチュエータ、または（図67）により図示されるようなローラ機構により、移動性を付与することができる。モジュール式ポーチの中に試薬を充填することにより、より長い貯蔵寿命および信頼性が達成され得る。もろいシールはプリスタありまたはなしで使用されることができる。ローラ機構の単純さは頑強さを保証することができる。ローラタイプの機構を利用して移動方向を制御可能とすることにより

、逆流およびクロスフローを制限することができ、また、混合にも使用でき得る。ローラ機構は、試料容器の中に一体化でき、またはアナライザ上のサブシステムとして配置できる。このモジュール概念の一つの特定の態様が米国特許第5,254,479号に図示されている。

【0083】

機械的な動きを一体化する別の能動的な移動性付与の処置がある。場合によっては、機械的作用により、たとえば弁などのゲートを開くことができる。弁は、多種多様な形で提供され、いくつか名前を挙げると、ピンチ弁、回転弁、逆止め弁、またはダックビル弁などの例が含まれる。別の機械的な動き、たとえば変形可能な吸収性マトリクスの拡張または圧縮は、液体の動き、たとえばスポンジの外へ、または中へ液体を絞ることを含んでもよい。特定の吸収度および容積を有する多種多様な吸収性材料が、この目的のために使用できる。機械的動きの別の例では、それまでに近接していなかった2つの物理的に分離した構成要素が一緒に寄せ集められ、整列させられる。

【0084】

液体に能動的に移動性を付与する別の方法には、チャンネルを意図的に遮断する固体、液体、または気体を除去することが含まれる。そのような構成要素は、温度上昇、化学反応、吸収、または放射線たとえば紫外線波長光への曝露により取り除かれる、または融解される、または蒸発させることができる。試料はまた、たとえばピペット操作などの直接的な液体の移動により、物理的に移動させることができる。ピペットによる液体の可動性の付与が、図34および図37に示されている。機械的アクチュエータは、試料容器上のインタフェース、たとえば図17のプランジャ、と相互作用することができる。機械的アクチュエータには、ピン、プランジャ、フック、ハンマ、ローラ、または別の表面の移動が含まれてもよい。試薬は、真空または圧力の印加により、たとえばポンピング作用により、たとえばシリンジポンプ、蠕動ポンプ、インペラポンプ、または隔膜ポンプを使って、移動性を付与することができる。

【0085】

上記の移動性付与方法の一つまたは複数の任意の組合せが、複雑な液体処理方式を作り出すものと想定され得る。一例が図17に示され、図17では、液体の移動性付与が、アナライザにより活動化される。試薬処理サブシステムは、試料が試料容器内部に含まれる増殖培養液と相互作用するまで試料容器キャップのプランジャを押し下げる直線アクチュエータからなる。次にアナライザは、特定の期間、培養増殖のタイミングを調節する。時間が経過した後、直線アクチュエータは試料容器のプランジャをさらに押し下げ、検定が試料容器内部で自動的に進む増殖ウェル内の液体をイメージングウェルまで、移動性を付加する。試薬へ移動性を付与する方法の数多くの代わりの組合せによって、任意の数の固有の様式が作り出されると想定される。

【0086】

流れの開始

試薬の動きの開始およびタイミングを制御する方法が多く存在する。もろいシール、再密封可能な膜、または弁は、適切な時点まで流体が移動することを防ぐことができる。流れを制御するために、Oリングを締めつけられる、または緩められることができる。そして、特定の様式で互いに嵌合する、機械的に作動可能な構成要素を用いて、流れを制御することができる。例として、スナップ、スクリュまたはオーガ、圧入、ヒンジ、またはスライドが含まれるが、それに限定されるわけではない。

【0087】

表面処置を使用して、ピペットチップを含むアナライザサブコンポーネント上に、疎水性または親水性の領域を導入することにより、流れの特性を修正することができる。これらの領域は、環境処置により、たとえば酸素プラズマ、コロナ、イオン荷電チャンバ内にサブコンポーネントを配置することにより、生成することができる。モジュールはまた、別の化学コーティングを含む、化学エッチング、蒸着および液体沈着、Teflon、または別の非粘着性コーティングもしくは低粘着性コーティングを含むがそれに限定されるわけで

はない別のタイプの処理を受けてもよい。流れの開始および方向はまた、表面テクスチャおよび粗さを含む、材料の選択および処理により影響を受け得る。

【0088】

光可逆性コーティングを使用して、特性、たとえば親水性または疎水性を要求に応じて変更することができる表面を作り出すことができる。

【0089】

流体の計量

流体は正確に計量され、一つまたは複数の並列または直列の器に送達される。計量は、様々な受動的および能動的な方法を含む一つまたは複数のアナライザのサブシステムまたはサブコンポーネントを介して制御できる。

10

【0090】

流体はいくつかの異なる方法で能動的に計量できる。能動的流体計量は、プランジャ、シリンジ、またはピストンを動かすこと、ローラを伴うまたは伴わないプリスタポートの圧縮、もろいシールの制御された破裂、オーガまたはスクリュの回転、膜、ダイヤフラム、蛇腹、もしくはアコーディオンの変形を含むことができる。流体はまたピペット操作により直接移送できる。

【0091】

受動的計量は、いくつかの方法で行われることができる。サブコンポーネントまたは試料容器は、たとえば表面張力または毛管現象による流れに対する抵抗を均等化する幾何学的設計によって、部分的にまたは完全に制御されてもよい。計量はまた、疎水性または親水性の境界領域の充填により行なうことができる。この場合、液体で気体または空気を置換するが、液体が容易に通過できない疎水性膜または境界で液体は止まる。別の受動的態様は、真空充填領域を使用する計量を含むことができる。ウェルまたは器内における内蔵式の真空部が、より高い圧力、たとえば大気によって押し戻された流体容積に対して解放され得る。真空領域と液体の間の境界を解放することで、液体が低圧の領域を平衡状態に置くように勢いよく流れ込むので、それ以前に真空だった領域の中で、特定の液体容積が計量されることになり得る。正確に計量するために使用される機構と同様のものを、タイミングを調節するために使用できる。

20

【0092】

漏出防止

30

アナライザは、液体汚染を考慮し、漏出を防ぐ機構を有してもよい。この機構には、別の封じ込めモジュールの間のウェル、器、およびチャネルが含まれ得る。流体の流れを含み、漏出を防ぐ境界が、試料の移動の物理的な位置および経路を制御する固体、液体、または気体から作製され得る。

【0093】

前処理および検定反応の工程の前、工程中、および工程後に漏出を防ぐ様々な方法がある。動かない固体封じ込めは、ピペットチップおよびバルブを含む、チャネル、ウェル、器、およびチャンバを含むが、それらに限定されるわけではない。パッドまたは膜も含まれる。流体は、いくつかの例を列挙すると、たとえば集束フロー、乳濁液、または2つの不混和性の懸濁液により、別の液体を、封じ込められまゝにするために使用できる。これらの液体は、動きのない、または動いている状態とすることができる。流れは、スナッピングもしくは圧入、スクリュ、ヒンジ、スライド、Oリング、弁、もろいシール、または再密封可能な膜により組み合わせられた2つの部分を含み得る、機械的に可動な固体部分により封じ込むことができる。

40

【0094】

流体は、補足している空気を排除する必要がある。したがって、ガス抜き法が、ウェルまたはチャネル内部に補足されている気体を最小にするために、含まれ得る。空気を抜く方法は多くある。一部の例には、膜たとえば疎水性膜、真空もしくは低圧の領域、別の液体、気体、もしくは変形可能な固体、たとえばダイヤフラムの置換または圧縮、大気に解放されたキャピラリまたは大きな穴、またはシリコンなどの多孔性固体を含む。

50

【0095】

計量中および計量が完了した後、クロスオーバーまたは逆流を最小にする必要があり得る。逆流を防ぐことは、膜、弁、または気泡もしくは不混和性流体、たとえば水性試料を有する油もしくは液体プラグを使用することにより達成されてもよい。クロスオーバーは、試料の間で構成要素、たとえばピペットチップおよび反応カップ（図40）の徹底的な洗浄により最小にされてもよい。

【0096】

混合

アナライザは、流体を別の液体または乾燥した試薬と混合するための機構を有してもよい。混合は、受動的または能動的に行われてもよい。受動的混合は、乱流、ねじ曲げられた経路、または低エネルギーの溶液、たとえば乾燥した試薬に液体を加えることなどの手段を含み得る。能動的混合は、物理的動き、たとえば回転するもしくは振動するパドル、または攪拌バー、再ピペット操作（上下のピペット操作）、振動たとえば超音波、泡の導入、または振り混ぜるもしくは転頭運動を含むことが、それらに限定されるわけではない。一つまたは複数の混合法がアナライザに対して含まれてもよい。

【0097】

3. 処理容器の動き

容器の動きは、多種多様な様式で行われてもよい。容器は、外部の液体移動機能を備える簡単な単一ユニット、または流体移動の外部起動が設計され、必要とされる流体管理および反応インフラストラクチャを備える閉じた複雑な設計とすることができる。アナライザでは、処理容器の動きは直線的、ランダム、動かない、またはそれらの動きの組合せとすることができる。処理ユニット（図7）を固定する方式では、ユーザが、指定された範囲に容器を置き、システムが処理サブシステム（たとえば、カメラ、磁石）を移動させるが、容器は動かないままである。多くの向きに連続的処置操作を行う直線動きシステムがある。図11、14、21、22、および24は連続処理方式を備える直線を使用する。ある場合には、ステージと呼ばれるスライディングプラットフォームも連続的な、またはランダムな処理機能を実行する。図14はプラットフォームサブシステムを示す。

【0098】

回転する動きは、カルーセルを含む。カルーセルは、表面範囲、またはいくつかの構成要素、たとえばモータを保護する用途で使用できる。カルーセル処理は、連続またはランダムとすることができ、図28、30、および35で扱われている。これらの一部が液体処理と組み合わせて使用される。

【0099】

ランダムアクセスを必要とする応用例では、動きのいくつかの組合せが使用できる。たとえば、直角座標ロボット（電動式グラブ、リフト、真空リフト、または別の方式の容器接続）、ピック・アンド・プレース式ロボット（電動式グラブ、リフト、真空リフト、または、別の方式の容器接続）の設計が、動き機能を提供する。図15、42はランダム・アクセス・ロボットを示す。主要な動き機器としてのサーペンタインベルトと、主な動き機器から外れた動きに対する逆進能力および移送機構とを組み合わせたとような、ランダムな動きのための代わりの設計がある。

【0100】

別のタイプの容器移送が、動き要素の間、動きユニットと処理機能ユニットの間、および処理容器の間で容器を移動させることができる。これらの方式は勾配、アクチュエータ、跳ね上げ戸、バネガイド、重力送りの設計を含む。図15、20、23、24、29は、容器の移動においてこれらの図の設計で一つまたは複数の移送方式を利用する。

【0101】

4. 入力試料情報の管理

本発明の重要な局面は、入力試料情報の管理である。この管理は、被験者情報および試験分析情報の管理を含む。

【0102】

被験者情報は、試験結果を被験者と結びつける能力を提供する。たとえば、臨床設定では、本発明は試験結果を患者に結びつける機構を提供する。被験者と結果を結びつけることに加えて、被験者情報は、被験者に関係する追加データを提供してもよい。たとえば、緊急サージ試験への応用例では、患者の診断および履歴情報を、患者看護の次の段階を容易にするために、システムにより収集されてもよい。

【0103】

被験者情報を管理することに加えて、発明の態様は、試験自体に関係する情報である試験分析情報を管理することができる。試験分析情報は、行うべき一つまたは複数のタイプの試験、および試験に関連する分析パラメータたとえば校正情報を含む。

【0104】

被験者情報

被験者情報を管理するための一定範囲の態様がある。使用される態様は応用、およびその応用に適したワークフローにしばしば依存する。可能な態様の一部が、以下の節で説明される。

【0105】

一例は、被験者情報の手動入力である。手動入力は、ユーザがログシート上に被験者データを書き込むこと、ユーザが実験室情報システム (Laboratory Information System、LIS) または病院情報システム (Hospital Information System、HIS) にデータを電子的に入力すること、およびフロントパネル、接続された端末、または別の機構を使用した器具上での被験者データの入力を含むことができる。

【0106】

多くの応用では、施設のワークフローシステムにより生成される試験または患者の特定の識別子がある。この識別子は、試験結果を追跡するために施設のデータ管理システムにより使用される。これらの応用をサポートする態様では、試験および試験結果は、施設のデータ管理システムに報告するために施設の識別子に関連付けられる。この関連付けはいくつかの方法で行うことができる。

【0107】

施設の識別子を試験と関連付ける一つの方法が、その識別子を試験入力容器に加えることである。たとえば、バーコードまたは手書きラベルが試料管または試験カートリッジの上に配置されることができる。

【0108】

試験結果を追跡する別の方法は、施設の識別子を入力試料容器上の識別子と関連付けることである。たとえば、入力ユニットは工場に取り付けられた識別機器たとえばバーコードを有することができる。この入力容器識別子は、施設の識別子と関連付けることができる。この関連付けは、識別子を読み取る、またはスキャンし、その識別子を器具で、入力容器で、およびサード・パーティ・システム内を含む一定範囲の方法で記憶することにより、行なうことができる。

【0109】

入力ユニット識別機器も、施設の識別機器も、多数の識別技術、および識別読取技術を使用できる。この使用は、一つまたは複数の入力ユニット識別読取技術と、一つまたは複数の施設の識別読取技術の任意の組合せとすることができる。読取技術は、光学的にスキャンされ、電子的ID形式に変換される技術、光学的にスキャンされ画像形式に変換される技術、無線周波数スキャン技術、赤外スキャン技術、ならびに手動での読取りおよびキーボード/ポインティングデバイスまたは音声インタフェースにより入力される技術を含むが、それらに限定されるわけではない。

【0110】

試験が完了したとき、結果が施設の識別子と関連付けられ、施設のデータ管理システムに報告される。この報告は器具により自動的に行なうことができる。たとえば、器具はLIS/HISシステムと通信することができる。

【0111】

10

20

30

40

50

試験結果を追跡するための施設に起因する識別子の代替手段として、一部の応用では、試験と患者と関連付ける機構を提供するために、アナライザを使用してもよい。たとえば、バイオハザードに曝された可能性のある大規模グループを試験するとき、アナライザは、患者の情報を記録し、その情報と試験試料の間のつながりを提供してもよい。試験と患者とを関連付ける方法は多数存在する。これらの方法には、患者の情報を捕捉し患者を試験結果と接触させること、患者に識別機器を与えること、およびこれらの方法の組合せが含まれる。

【0112】

患者データの捕捉はいくつかの方法で行うことができる。これらの方法には、器具パネルへのデータの入力、Webブラウザまたは別の接続されたシンクライアント・インタフェースでのデータの入力、直接コンピュータへのまたはネットワークに接続されたコンピュータへのデータの入力、音声インタフェースシステムを使用したデータの入力が含まれるが、それに限定されるわけではない。

【0113】

患者に与えられる識別機器は多数存在する。患者に、たとえばタグ、カード、ブレスレットなどの識別物品を与えてもよい。患者は、一意のコードを介して信号伝達を可能にするページまたは別の信号伝達機器を与えられてもよい。これらの機器のそれぞれが識別機構を有する。可能な機構には、テキスト識別子、バーコード、無線周波数識別子（RFID）、およびブルートゥースが含まれる。

【0114】

試験が完了すると、システムは、患者と試験結果を関連付ける。次に、システムは選択された信号伝達機器を使用して患者に信号を送り、一意のコードを使用して、結果に基づく適切な次の段階の処置を患者に通知する。この処置の例示的態様には以下が含まれる。

【0115】

患者の情報により提供される電話番号での電話による、人間または音声応答録音装置（IVR）の連絡を使用する。患者は次の段階の処置を連絡される。

【0116】

人間またはシステムがSMSテキストまたはインスタントメッセージを介して患者情報で提供されたアドレスに連絡をとって、患者に次の段階の処置を通知する。

【0117】

着用できる機器の位置決め機能により個人の位置を突き止め、次に、次の段階の処置についての人間の相談を直接提供する。

【0118】

提供された信号伝達機器で患者を呼び出す。患者は適切な患者看護職員と連絡をとるように通知される。

【0119】

告知システムを介して患者の名前またはIDを告知する。患者は適切な患者看護職員と連絡をとるように通知される。告知システムは音声、増幅された音声、および識別子表示装置を含むことができる。

【0120】

試料が得られた後、患者は待機場所に移動する。試験は順番に処理されるので、患者は列になって待機する。患者のID機器が出力ステーションで読み取られる。次に、患者は試験結果に基づき、次の段階の処置を通知される。

【0121】

試験が行われた後に、患者がシステム職員と連絡をとる。患者は結果および次の段階の処置を通知される。

【0122】

患者は、患者の識別子に基づき、結果に電子的にアクセスすることができる。

【0123】

10

20

30

40

50

上記の方法の2つ以上の任意の組合せを使用することができる。

【0124】

試験分析情報

本発明の態様である分析器具は、入力試料に関連する情報を受け取り、解釈し、試料をどのように処置し、分析するかに関する情報を提供する。これらの情報には、行うべき一つまたは複数のタイプの試験、校正情報、および試験に関連する別の分析パラメータが含まれる。

【0125】

入力試料は、試験分析情報と関連付けることができる。入力試料からの情報が、機械可読形式、たとえば1Dバーコード、2Dバーコード、別の光学的形式、磁気可読タグ、または無線周波数識別子などとして、入力機器から取り出され得る。入力試料からの情報はまた、ユーザにより手動で入力することができる。校正および分析パラメータの情報が、典型的には製造過程の一部として生成される。この情報は、試料機器に直接適用することができる。別の態様には、情報を提供する別個の媒体に連結する試料上の識別子を提供するものがある。この媒体は、一つまたは複数の試料を指すことができ、任意の人間または機械によって読取り可能な形式とできる。

【0126】

システムにより、各入力試料に対して、一つまたは複数のどの試験を行うべきかを識別する機構を提供してもよい。多くの態様では、本発明は、上記の機構の一つを使用して入力容器識別子をまず取り出し、次に、実行すべき1組の試験を決める。この処理に対して可能な態様には、単一試験タイプを実行すること、固定した試験タイプコードを使用すること、試料容器ロットに関連するロード可能な試験コードを使用すること、および外部システムたとえばLID/HISで試験タイプを調べることが含まれる。

【0127】

一態様では、一度に単一の試験タイプしか処理できない。この場合、実行すべき試験のタイプは器具のみにより決定される。

【0128】

器具はまた、固定試験タイプ符号化システムを使用することができる。この場合、試験タイプは入力容器から直接取り出される。

【0129】

一態様はまた、ロード可能な試験符号化システムを使用できる。試験を実行する前に、試験に関する情報がスキャンされる、または器具の中に入力される。この入力新しい試験コード、および試験を実行するための適切な情報を確立する。この新しい試験コードは、入力容器上に符号化することができる。

【0130】

このロード可能な試験符号化法は、ロットカードまたは別の機器が1組の試料容器と共に出荷される試料ロットを扱うことができる。ロットカードはスキャンされる、または器具の中に入力される。この入力ロット識別子および関連する試験パラメータを確立する。これらのパラメータは試験タイプ、校正情報、有効期限、および分析パラメータを含むことができる。ロット内の各試料容器が、試料が処理されるときに器具により読み取られるロット識別子を使って符号化される。器具はこの識別子を使用して、ロットデータを参照し、試験タイプおよび別のパラメータを取り出すことができる。ロット・カード・システムはまたセキュリティを提供することができる。この場合、ロット・カード・データは許可されたロットカードしか受け入れられないように符号化される。許可されたロットに関連する試験だけが実行される。

【0131】

一部の態様では、試験タイプは、入力試料容器に関連する施設の識別子から決定することができる。試験が処理されるとき、施設の識別子が上記に説明されるように読み取られる。この識別子は、試験タイプおよび別の試験分析情報を参照するために使用できる。この情報は、システムの中に以前に入力され、または管理システムたとえばLIS/HISから電

10

20

30

40

50

子的に取り出すことができ得る。

【0132】

5. 中間処理

アナライザは、特定の選択およびイメージングが行う前の中間処理を容易にすることができる。中間処理は、試料が反応する10分間に対して待機するなどの程度に簡単なものであってもよく、または、抗体および増殖試薬を加え、試薬信号伝達部分および選択部分を加える前に、温度を37℃に上昇させて4時間培養し、超音波ミキサを使って混合し、特定の選択およびイメージングの前に、25℃の温度でさらに5分間培養するなどと同程度に複雑なものであってもよい。中間処理は、一部の検定が陽性試料と陰性試料を区別するために、たとえば増殖または培養などの追加の検定工程を必要とするので、重要である。たとえば、MRSA診断検定では、たとえばメチシリンなどの抗生物質の存在下における細菌細胞増殖によって、陽性試料と陰性試料が区別される。

【0133】

態様には、注意深く制御され維持された環境条件を提供する様々なサブシステムを含むものがある。この環境条件には、一つまたは複数の時点において、液体の形態、乾燥形態、または気体形態の試薬、希釈液、または添加剤を加えるまたは取り除くこと、一つまたは複数の範囲の温度または湿度で一つまたは複数の試料を維持すること、動きにより攪拌を提供すること、特定の期間に攪拌が行われないことを保証することなどが含まれてもよい。中間サブシステムは、細胞の増殖または核酸増幅のための成分を含んでもよい。中間サブシステムは、一つまたは複数のミキサ、攪拌器、通気装置、シェーカ、加熱または冷却要素、試料を待ち行列に入れるおよび移動させる手段、サブコンポーネントおよび試料のタイミングを調節するおよび制御する手段を含んでもよい。中間処理のためのサブシステムは、一つまたは複数の試料が特定の時間にサブシステムの中にまたはその外に移動させられるようにする機構を含んでもよい。サブシステムは、指定された湿度0から95%の間で入れられてもよく、または湿度は時間をかけて変化してもよい。同様に、温度は室温未満から37℃を超えて変化してもよい。サブシステム内部の温度は、安定した温度に保持されてもよく、または一つもしくは複数の温度の間で、または温度範囲で周期的に変動してもよい。たとえば、MRSAの検出（図43）は、試料が攪拌され、細胞増殖のための十分な栄養分だけでなく好気性呼吸を考慮にする十分な通気も提供される、37℃で4時間の培養を必要とし得る。

【0134】

温度は任意の数の方法で制御されてもよい。温度は、加熱および冷却のために使用することができる電気抵抗ヒータまたはペルチェ（Peltier）機器だけでなく、サブシステムを製造するために使用される材料によっても影響され得る。これらの構成要素は、アナライザの中に一体化されてもよく、または外部構成要素、たとえば試料容器の中に含まれてもよい。たとえば、サブシステムは、温度の急速伝導が必要とされるときに、銅をもちいて製造することができ、または熱伝導時間を最小にするために絶縁体、たとえばPVC発泡体から製造されてもよい。温度は、内部の一体化されたプローブにより監視してもよい。中間処理サブシステムにおける試料の滞留時間の制御は、手動でタイミングが調節される滞留時間から、連続待機（図29および図30）を利用した滞留時間、ランダムアクセス待機（図42）を使った滞留時間まで変化する。

【0135】

6. 特異的選択

アナライザは、検定試料内の特定のターゲットの選択のために、一つまたは複数のサブシステムを提供してもよい。特異的選択は、光学的に調べられる試料の領域内の非結合標識および非特異的結合標識のバックグラウンド信号を劇的に減らすことができるので、有用となり得る。選択はまた、すべてのターゲット信号部分複合体をイメージングによる呼びかけ信号に最適な特定の位置および向きに集めることができるので有利である。

【0136】

多くの異なるタイプの特異的選択がある。一部の方法では、たとえば抗体またはオリゴ

ヌクレオチドなどの結合部分でコートされた表面が含まれ得る。磁気を試料に印加することができ、それにより、磁気構成要素の物理的特性および場の特性が、試料容器内部の結合ターゲット部分に移動性を付与する。ターゲット部分は、磁気選択に最適なある種の磁化率を備えるように設計することができる。磁気選択は、特定の向きで一つまたは複数の電磁石または固体磁石を利用してもよい。たとえば、一つまたは複数の固体ネオジム-ホウ素-鉄棒磁石が、互いに隣接して平行に（図3）、または選択が行われている間にイメージングを可能にするように間隔を置いて（図4）配置してもよい。それらに限定されるわけではないが、別の構成、たとえば一つまたは複数の円盤、球、および円柱形（図5）の磁気構成要素が、ターゲット部分を特異的に選択するために使用できる。一部の例では、試料は、ターゲット部分が補足されると均一な単層を急速に形成するような場合がある。別のタイプの選択には、重力、たとえば遠心分離または沈降、浮力、光学的呼びかけ信号、たとえば蛍光、化学発光、形態、白色光顕微鏡が含まれてもよい。別の方法には、拡散、およびサイズ排除、たとえば膜またはフィルタを使用するサイズ排除が含まれるが、それらに限定されるわけではない。これらの方法の一つまたは複数が、単一のアナライザ内で一緒にまたは別個に使用されてもよい。

10

【0137】

本発明のアナライザは、検出区域上に直接投射することによって、反応または結合した試料中のターゲットを選択するような選択サブシステムを有してもよい。表面上に直接、ある容積を線形投影することにより、検定のイメージング呼びかけ信号を強化することができる。たとえば、（図66）において、磁気および蛍光の粒子を含む試薬は、単一層としてウェルの底部まで引き下ろされ、下からイメージングすることができる。たとえば側面または上面などの代替となる表面への選択を含む、別の態様が想定される。このような選択は、流れのない状況において行われてもよい。

20

【0138】

7. イメージング

アナライザは、低倍率で広範囲を網羅することができる光検出器アレイを備えるイメージング光学部品を含むサブシステムを有する。低倍率で、かつ広範囲に限定されたイメージングは、試料中のターゲットの高感度で迅速な検出には重要である。本発明のアナライザのイメージングサブシステムは、画像一枚程度の少ない画像を使って、検定試料全体をイメージングすることができる。イメージングサブシステムは、照明、検出、画像条件付け、画像取得、および光検出器アレイのための手段を含む。

30

【0139】

イメージングサブシステムは、照明用の手段を含むことがある。照明は、白熱電球、レーザ、または発光ダイオード（LED）を含むことがあるが、それらに限定されるわけではない。各照明光源の一つまたは複数が含まれてもよい。一部の例では、多数の照明光源が、画像検出のために特定の位置内の励起エネルギーの強度を増すために使用される。照明光源は、広帯域（広範囲のエネルギー波長）または特定の波長の光源であってもよい。照明光源は、試料に衝突する前または後に条件付けられていても、そうでなくてもよい。場合によっては、たとえば化学発光などでは、照明は必要とされない。化学反応は、直接検出できる可視エネルギーの放射を誘発する。画像が光検出器アレイにより獲得される前に、画像は、画像の解像度を強化するように条件付けられてもよい。レンズ、回折勾配、および波長フィルタを含む光学部品が、画像を条件付けるために採用されてもよい。画像が光検出器アレイに到達するとき、画像の拡大が、実際のサイズの10倍未満になるように、画像にレンズの焦点を合わせてもよく、または焦点をぼかしてもよい。レンズはまた、画像を中継し、色収差、コマ収差、または別の光学的効果を補正してもよい。波長フィルタは、光のある種の波長を遮断し、別の波長が通過できるようにしてもよい。フィルタは、励起波長もしくは放出波長、またはその両方で使用されてもよい。場合によっては、画像の条件付けは必要とされない。

40

【0140】

画像取得は一つまたは複数の光検出器アレイを使用して行われる。このやり方で画像を

50

取得する様々な方法が数多くある。光検出器アレイには、電荷結合素子（CCD）、フォトダイオードアレイまたはアバランシュ・フォトダイオード・アレイ（APD）、単一光子アバランシュフォトダイオード（SPAD）・アレイ、光電子増倍管（PMT）アレイ、または相補型金属酸化膜半導体（CMOS）アレイが含まれるが、それらに限定されるわけではない。光検出器アレイは、価格、解像度、および感度が広範に変わり、アナライザでの検定要件に応じて異なる性能特性について選択できる。

【0141】

イメージングサブシステムは、画像を取得するための焦点合わせ手段を含んでもよい。この手段は、一部の例を挙げると、受動的な方法、たとえば物理的幾何形状（たとえば、V字の溝、または整列ピン）、または能動的な手段、たとえばソフトウェア自動焦点合わせアルゴリズム（たとえば基準点上での焦点合わせ）、レーザ距離センサ（たとえば、Keyence）、または物理的距離センサ（ホール効果プローブ）を含んでもよい。

10

【0142】

8. 画像分析

画像分析の主要な機能は、イメージングサブシステムにより生成される画像に存在する信号の量を定量化することである。分析出力は、試験特性、および容器特性を決定するために使用されてもよい。たとえば、分析出力は、信号が正しくない場合における試験の拒絶の基準となり、また、人間が読み取ることができないコードや容器の妥当性確認のための基準点を検出することができ得る。

【0143】

画像分析は、たとえば前処理、信号分離、および信号量子化などの工程を含んでもよい。

20

【0144】

イメージング前処理アルゴリズムは、任意で画像に適用できる。たとえば以下を含む一定範囲の前処理アルゴリズムがある。

— 信号を含む画像の領域に、その後の分析を限定するために、関心対象の領域（ROI）検出が行われてもよい。ROI検出用のある範囲の方法が存在する。これらには、一貫した画像取得の仕組みに基づく固定ROIを使用すること、エッジ検出分析を介した計算、公知の信号要素、たとえばイメージングウェルのエッジ、基準点または別の公知の画像上のマーキングを探索し、しきい値で検出される整合フィルタ分析、および接続性分析が含まれる。

30

— 一様でない照明効果を調節するために、フィールド平坦化を画像に適用できる。

— 適用できる標準的な画像処理機能がいくつもある。これらは、信号を発見する、またはノイズもしくはデブリを取り除くための平滑化、鮮明化、エッジ検出、コントラスト強調、ノイズ低減、ランクフィルタリング、平均フィルタリング、および整合フィルタリングを含む（Oppenheim, A., Schaefer, R., Digital Signal Processing, Prentice Hall, 1974）。イメージングシステムにより生成される公知の歪み効果を調節するために、歪み補正アルゴリズムが適用できる。

【0145】

入力画像を強化することに加えて、前処理は次にどの処理アルゴリズムを使用すべきかを決定する、または画像エラー条件たとえば欠けた入力、遮断された入力、照明なし、および損傷した試料容器を決定することができる。

40

【0146】

第2の一般的な画像分析要素は、信号分離である。この処理は、信号量子化工程による考察からバックグラウンド、ノイズ、およびデブリの成分を取り除く。可能な信号分離方法には、以下が含まれる。

【0147】

信号分離を使用しないアルゴリズムも存在する。たとえば、簡単なアルゴリズムは、すべての画像画素を単に合計することにより結果を生成してもよい。

【0148】

50

範囲のうちに、一つの値を有する画素だけを考慮する一つまたは複数のしきい値範囲を使用するアルゴリズムも存在する。

【0149】

上述のしきい値分析を使用し、続いて隣接する画素をプロブ (blob) に関連付ける接続性分析を行う態様がある。様々なプロブパラメータが測定され、それらのパラメータに基づき、信号プロブが別のプロブから分離される。たとえば、非常に大きな範囲を有するプロブがデブリと考察され、信号としてカウントされない場合がある。

【0150】

最終的な一般的画像分析要素が、信号量子化である。この分析は、信号分離の出力を使用し、数値的な、2進の、または列挙された結果を生成する。一定範囲の信号量子化方法がある。これらは以下を含む。

10

【0151】

すべての信号画素の強度を合計して結果を生成するアルゴリズムがある。合計は直接返すことができる。合計はまた、最終出力を生成するために、スケールを変更し、しきい値を変更し、または別の方法で処理することができる。

【0152】

結果を個々の信号成分の統計値に基づかせるアルゴリズムがある。たとえば、結果は信号画素のカウントに基づくことができる。または、接続性分析が信号分離で使用される場合、結果は信号プロブのカウント、または統計値、たとえば信号プロブの強度もしくは範囲の合計のカウントに基づくことができる。

20

【0153】

個々の画像を処理することに加えて、画像分析は、多数の画像を使用して結果を生成することができる。このことは、たとえば画像全体の平均化または中央値などの統計処理の使用であり得る。また、多数の画像処理では、画像中の期待される差を検出してもよい。たとえば、磁氣的にタグ付けされた信号粒子は、磁場が存在する中で、フレーム間を移動することがある。この場合、分析アルゴリズムはフレーム間の動きを使用し、信号成分を分離することができる。

【0154】

9. 結果報告

アナライザの態様が試験出力データを報告する手段を提供することがある。データは試験結果に関係する要素、試験パラメータ、患者看護、患者医療品質管理データ、校正、および熟達を含む。ユーザのニーズ、および分析システムの能力に応じて、試験結果データは「合否」指標、画像、および部分的に処理されたデータを含むことができる。データの表示は、アナライザの中に一体化された可視表示装置（たとえば、LED）上の簡単な英数字、一体化されたシステム表示装置たとえばLCD、またはシステムに接続されたWebブラウザを備えるシンクライアントを含む多くの形式をとることができる。一部の設計では、接続されたネットワーク・パーソナル・コンピュータがシック・クライアント・アプリケーションを実行する。これらの揮発性リアルタイム可視表示に加えて、設計はまたボード上に一体化された共通通信接続（直列、USB、イーサネット、ファイアワイヤ）を介した外部の印刷するための選択肢を組み入れることができ、選択肢は記録保管用の物理的媒体または放射状に広がった媒体を介することができる。図13は一体化されたプリンタ、および結果を表示するためのLCDを有するアナライザである。長期間の記録保存のためには、後でアクセスするためのデータベースを含む特定の構造でディスクおよび別の媒体上への規定された期間のデータ記憶があり得る。これらのデータはまたデータの任意の形態で別の企業システム（たとえば、LIS、HIS）に送信されることができる。最後にデータの任意またはすべてが、言及された設計および形式の任意またはすべてで報告されることができる。図25はデータベース、オンボードのシステム制御パネルへの表示、データベース記憶装置、専用のコマンドおよび制御リンク、Webインタフェース、ならびにLISへのインタフェースを備えるシステムを示す。

30

40

【0155】

50

10. 後処理

アナライザの態様として、試料がイメージングされ処理された後に、後処理工程の一つまたは複数を実行するものがある。後処理は、アナライザに別の試料を準備するため、ユーザをバイオハザード材料から保護するため、またはユーザ工程を排除することによりアナライザのユーザにとっての使いやすさを強化するために、行われ得る。

【0156】

アナライザが、次の試料を準備するために行い得る一つまたは複数の行為があり得る。これらの行為は、クリーニング、廃棄物処理、または一つもしくは複数の試料、試薬、成分、もしくは容器の移動を含んでもよい。クリーニング行為には、一つもしくは複数のピペットチップ（図46）、イメージング、または反応カップ（図47）の水洗が含まれる。廃棄物処理は、検定実行の副産物（図48）として形成される液体廃棄物の除去および貯蔵を含んでもよく、または廃棄物処理は、ユニット化された試料容器を、乾燥した廃棄物処理ゴミ箱または容器（図16）に移動させることを意味してもよい。廃棄物処理容器は、廃棄物容器がいつ取り替えられる必要があるかをユーザまたはアナライザが決定できるようにする、手動または自動のセンシング能力を有しても、または有さなくてもよい。廃棄物容器または副産物は、取り片付けのために、ユーザの相互作用を必要とする視覚的合図（図13）を提供してもよく、また、廃棄物容器または副産物の多くは、自動センシングアナライザ、たとえば廃棄物が取り除かれる必要があるときにアナライザまたはユーザと通信できる光学的センサ（図38）を有する。

【0157】

多くの態様では、後処理は別の試料検定のための準備を伴う。この準備は既に言及されたように構成要素の洗浄およびクリーニングを含むことがあるが、同様に、サブコンポーネントの位置をリセットする、またはホームの位置にすること（図14）、試薬容積を補充すること（図49）、および構成要素または試料容器をイメージングシステムから離して移動させること（図13および図15）を含み得る。

【0158】

11. システム制御

分析試験を実行し、分析試験に関して報告するために、アナライザはシステムを制御し、検出された画像を分析する手段を有してもよい。この機能は、システム制御要素により提供される。この機能は、システムのすべての活動を制御し調整するために使用され得る。システム制御により提供できる機能は、器具制御、動き制御、液体処理制御、培養制御、照明および画像取得の制御、反応過程タイミング、資源スケジューリング、ユーザインタフェース、データ入力、システム状態表示、システムの構成および制御、システムの保守および診断、結果の表示および出力、データ管理、外部情報管理システム（LIS/HIS）との通信、ならびに画像分析を含むが、それらに限定されるわけではない。

【0159】

典型的な器具制御実装が、図9および25に識別されるようなタスクを行い、モータ、アクチュエータ、ポンプ、混合、表示、および外部通信更新（たとえば、ボタン押下、マウスクリック）のタイミングおよび動き、サブシステムの試験および診断、データ記憶、分析、ならびに取り出しを制御する。それらの基本的タスクは、特定の応用のために必要に応じて他と組み合わせることができる。

【0160】

多くの態様では、システム制御はマイクロプロセッサまたは別の計算ユニットからなる。このシステム制御は不揮発性記憶能力、システムインタフェース回路、およびシステム制御ソフトウェアを含むことができる。組込プロセッサ構成要素、およびインタフェース回路がしばしば単一回路基板上に配置されるが、多数のボード上に展開することができる。システム制御サブシステムと別のシステム構成要素の間の電子的インタフェースが、汎用業界インタフェースとカスタムインタフェースの両方の一つまたは複数のチャネルを含むことができる。使用される一般的標準には、標準的なユニバーサル・シリアル・バス（USB）、IEEE 1394、10/100 base Tイーサネット、およびRS-232標準直列インタフェース

が含まれる。カスタムインタフェースが使用される場合、制御システムはしばしば低レベル構成要素の制御を提供する。たとえば、システム制御はアナログステップ制御信号を使うモータにインタフェースするモータコントローラを含むことができる。

【0161】

システム制御サブシステムハードウェアは、市販の汎用コンピュータに基づくことができる。このハードウェアは発明全体の物理的に一体化された構成要素として、別個の専用ユニット、またはユーザにより提供されるユニットとして展開できる。汎用コンピュータからの電子的インタフェースは、一つまたは複数の業界標準インタフェース接続とすることができる。電子的インタフェースはまた、汎用コンピュータに付加されるカスタムカードにより提供されるカスタム接続とできる。一態様では、汎用コンピュータを使用するとき、システム要素に直接接続する標準的インタフェースを使用してもよい。さらに、集積回路へのインタフェースが存在してもよい。

【0162】

システム制御ソフトウェアが、上記に列挙されるシステム制御機能を実装するロジックを提供することがある。システム制御ソフトウェアはエグゼクティブ、システムサービス、データ管理、およびユーザインタフェースを含むことがある4つ以上の要素からなることがある。

【0163】

システム制御ソフトウェアは、エグゼクティブ構成要素を有してもよい。エグゼクティブは、システムのコアロジック、制御、ランタイムアクティビティを提供してもよい。エグゼクティブソフトウェア要素の可能な態様には、直接符号化制御ロジック、イベント処理状態マシン、スクリプト駆動システム、汎用スクリプト言語、カスタムスクリプト言語が含まれるが、それらに限定されるわけではなく、実装形態がこれらの一つまたは複数の組合せを含む可能性が高い。

【0164】

本発明のハードウェア構成要素を管理する1組のソフトウェアシステムサービスがあってもよい。さらに、主要なソフトウェア能力がシステムサービスにより提供される。システムサービスは、モータおよびセンサの管理、カメラの制御およびインタフェース、液体処理管理、混合ユニット管理、バーコード・ユニット・インタフェース、データベースインタフェース、ユーティリティ、ならびに画像分析を含むが、それらに限定されるわけではない。

【0165】

システム制御ソフトウェアはデータ管理を含んでもよい。データ管理要素は、保留中、処理中、および完了した分析試験に関係する情報を結びつけることに関与してもよい。

【0166】

ユーザインタフェースがシステム制御ソフトウェアに含まれてもよい。ユーザインタフェース要素は、様々な表示装置およびユーザ入力様式を駆動してもよい。これらの要素には、フロントパネル表示装置、結合されたシン・クライアント・インタフェースたとえばWebブラウザ、結合されたシック・クライアント・インタフェース、たとえばネットワークに接続されたパーソナルコンピュータ上で実行されるアプリケーション、プリンタ出力、および別のアナライザ、たとえば病院情報システム（HIS）へのインタフェースが含まれるが、それらに限定されるわけではない。

【実施例】

【0167】

本発明は、以下の限定しない態様に関してさらに説明される。特にことわらない限り、具体的には実施例に記載されるアナライザの任意の要素が、本発明のアナライザと共に一般に利用されてもよい。

【0168】

実施例1

イメージング

10

20

30

40

50

概観

アナライザの各態様は、検定のイメージングを行うサブシステムを有する。5倍未満の倍率の画像をもたらす光学部品を有する光検出器アレイを使って画像が得られる。たいていの場合、イメージングは、いかなる拡大もせずに行われる。イメージングは、広いダイナミックレンジを有するので、迅速な試料の処理および分析にとって有利である。一つまたは2つのターゲットしか有さない試料を、何万以上ものターゲットを可視化することができる同検出システムにより分析できる。広範囲の低倍率イメージングにより、精度の高い光学部品の煩雑さや高い費用が解消される。広範囲の低倍率イメージングはまた、試料全体を調べる、たとえばスキャンする複雑な方法を解消する。アナライザのイメージングサブシステムは、検定試料全体を一つの画像程度の少量の画像で調べることができる。イメージングサブシステムは、照明、検出、画像条件付け、画像取得、および光検出器アレイのためのモジュールを含む。

10

【0169】

非自動化アナライザ光学部品

非自動化アナライザ（図8）が、図7に図示されるイメージングサブシステムにおいて使用された。この場合、イメージングは、イメージングウェルの上面で行われた。CCD光検出器アレイ（Sony XCD SX-910）が、広範な試料ターゲット範囲で、非拡大イメージングを行うために使用された。2つのLED（Luxeon Emitter 3W LED-Blue、Lumileds、LXHL-PB09）が、図7に図示されるように試料上に焦点を合わせるように配置された。各LED小組立が一つのLED、LEDの1A定電流電源（Future Electronics、3021-D-E-1000-LF）、LED集束レンズ（焦点距離=50mm、PCX、Edmund Scientific、45-361）、LEDコリメータレンズ（Lumileds、LXHL_NX05）、およびLED放出フィルタ（Chroma、Z475/49X）から構成された。試料から放出された光が、非拡大1:1リレーレンズ（Edmund Scientific、45-760）により集められ、放出フィルタ（Chroma、HQ535/50m）を使ってスペクトルで条件付けられた。

20

【0170】

焦点調節は手動で行われた。ユーザは、狭いピッチの調節スクリュ（Newport、AJS-02H）を備える直線ステージスライダを使用して、画像を焦点に導いた。イメージングウェルの機械的公差、およびイメージングウェルにターゲットを確保した垂直ステージ上の移動の長さが、光学系の被写界深度の範囲内であった。画像分析は、実施例3に説明されるように計算された。

30

【0171】

自動化分析光学部品

自動化アナライザ（図14）において、図73に図示されるイメージングサブシステムが使用された。この場合、イメージングは、イメージングウェルの底面上で行われた。CCD光検出器アレイ（Sony XCD SX-910）が広範な試料ターゲット範囲で非拡大イメージングを行うために使用された。4つのLED（Luxeon Emitter 3W LED-Blue、Lumileds、LXHL-PB09）が、図73に図示されるように試料上に焦点を合わせるように配置された。各LED小組立が、一つのLED、LEDの1A定電流電源（Future Electronics、3021-D-E-1000-LF）、LED集束レンズ（焦点距離=50mm、PCX、Edmund Scientific、45-361）、LEDコリメータレンズ（Lumileds、LXHL_NX05）、およびLED放出フィルタ（Chroma、Z475/49X）からなっていた。試料から放出された光が、非拡大1:1リレーレンズ（Edmund Scientific、45-760）により集められ、放出フィルタ（Chroma、HQ535/50m）を使ってスペクトルで条件付けられた。

40

【0172】

焦点合わせ調節が図8で説明されるイメージングプラットフォーム組立を移動することにより達成された。図2では、典型的な、検定から取得された画像を示している。画像分析は、実施例3で説明されるように計算された。

【0173】

サージ試験アナライザ光学部品

サージ試験アナライザ（図15）では、図1に示されるイメージングサブシステムが使用

50

された。この場合、イメージングは、イメージングウェルの底面上で行われた。CCD光検出器アレイ（2メガ画素CCDカメラ、uEye、UI-2550-M）が、広範な試料ターゲット範囲で非拡大イメージングを行うために使用された。6つのLED（Luxeon Emitter 3W LED-Blue、Lumileds、LXHL-PB09）が、図72に図示されるように試料上に焦点を合わせるように配置された。各LED小組立が一つのLED、ヒートシンク（Aavid Thermalloy、374124B00035）、LEDの1A定電流電源（Future Electronics、3021-D-E-1000-LF）、LED集束レンズ（焦点距離=50mm、PCX、Edmund Scientific、45-361）、LEDコリメータレンズ（Lumileds、LXHL__NX05）、およびLED放出フィルタ（Chroma、Z475/49X）からなっていた。試料から放出された光は非拡大1:1リレーレンズ（Edmund Scientific、45-760）により集められ、放出フィルタ（Chroma、HQ535/50m）を使ってスペクトルで条件付けられた。

10

【0174】

焦点調節が、図57に示されるように各サイクルでカメラ組立を移動することにより達成された。一体化された増幅器（Oriental Motor、AS46A）を備える閉ループ・ステップモータが、イメージングカップを光学部品から固定した距離に合わせるように、イメージングシステムに移動性をもたせるために垂直直線軸（Deltron、DL26L-70-ST-C-PH）に接続された。カップおよびイメージングユニットの機械的公差は、光学系の被写界深度よりも小さい。画像分析は、実施例13に説明されるように計算された。図63では、典型的な、検定から取得された画像を示す。

【0175】

ロボット光学部品を備える自動化アナライザ

20

自動化アナライザ（図48）では、図1に図示されるイメージングサブシステムが使用された。この場合、イメージングは、イメージングウェルの底面上で行われた。CMOS光検出器アレイ（Mightex BCN-B013）が、広範な試料ターゲット範囲で、非拡大イメージングを行うために使用された。6つのLED（Luxeon Emitter 3W LED-Blue、Lumileds、LXHL-PB09）が図1および72に図示されるように試料上に焦点を合わせるように配置された。各LED小組立が一つのLED、LEDの1A定電流電源（Future Electronics、3021-D-E-1000-LF）、LED集束レンズ（焦点距離=50mm、PCX、Edmund Scientific、45-361）、LEDコリメータレンズ（Lumileds、LXHL__NX05）、およびLED放出フィルタ（Chroma、Z475/49X）からなっていた。試料から放出された光が非拡大1:1リレーレンズ（Edmund Scientific、45-760）により集められ、放出フィルタ（Chroma、HQ535/50m）を使ってスペクトルで条件付けられた。

30

【0176】

焦点調節は、図14に説明されるイメージングプラットフォーム組立を移動させることにより達成された。画像取得および分析は、実施例3に説明されるように行われた。

【0177】

結果

図2および63では、イメージングサブシステムから取得された典型的画像が示される。詳細な実験プロトコルおよび結果が、実施例4、8、9、および14で説明されている。

【0178】

結論

40

この例は、照明、検出、画像条件付け、画像取得、および光検出器アレイのためのモジュールを含むイメージングサブシステムのいくつかの態様を示す。この例は、迅速な試料処理のための低倍率イメージングを可能とした。

【0179】

代替となる態様

詳細な説明に列挙された態様を含む数多くの代替となる態様がある。この例におけるCCD素子はアバランシュ・フォトダイオード・アレイまたは光電子増倍管のアレイと置き換えられることができる。光源はキセノンバルブとすることができる、または焦点をぼかしたレーザ光源とすることができる。異なるレンズが、相対的焦点距離および焦点深度を変更するために使用できる。また、励起および放出の波長は、異なるスペクトル領域に対応

50

するように変更できる。

【0180】

実施例2

磁気

機器は、試料中の標識されたターゲット選択部分上に選択力を印加することによる標識されたターゲットの選択のための一つまたは複数のサブシステムを含んでもよい。この実施例では、選択のために、磁力の印加を使用いくつかの方法を説明する。磁氣的に応答する粒子の磁気選択が、高い磁気勾配を生成するタイプの磁石の使用および構成の使用により達成された。希土類、固体磁石、たとえばネオジム-鉄-ボロン磁石が、高い磁気勾配を生成し、費用がかからず、本発明の多くの態様で有用である。

10

【0181】

異なる磁場および場生成磁石構成（図3～5）を用いることで、磁氣的に応答する粒子を選択し、それらの粒子を検出ゾーンに堆積させることができる。そのような構成は、様々なイメージングウェル幾何形状、および本発明の異なる態様で使用されるイメージングサブシステムに対処するために使用される。

【0182】

平行棒磁石アセンブリ（図4）により、固定した配置での同時の選択およびイメージングが可能となる。イメージングサブシステムおよび磁気サブシステムを互いにきわめて接近して配置でき、これらのサブシステム間の移動の動きに要件がまったくないので、この構成は、本発明の一部の態様の全体サイズを低減する。

20

【0183】

説明

棒磁石アセンブリ（図3）が、N-S極性が磁石から磁石へと漸次90°回転させられるように（横断面図、図3）、アルミニウムラック内に5つの22×22×100mmのネオジム-鉄-ボロン磁石（グレードN50、Dexter Magnetics）を組み立てることにより製造された。この構成は、磁石アセンブリ面に垂直な磁気勾配を生成する磁力線をもたらす（磁力線の横断面図、図3）。生成された磁気勾配は、アセンブリ上部の溶液中の磁気選択粒子を迅速に選択し、それらの粒子をアセンブリの表面に平行なイメージング面全体にわたり均一に堆積させる。

【0184】

30

平行棒磁石アセンブリ（図4）が、リップを有するカスタム製造の88×15×127mmアルミニウムフレーム上に、10mmの間隔を置いて離されたスロットの中に接着された3.35×0.125×0.25インチのネオジム-鉄-ボロン棒磁石（グレードN50、Dexter Magnetics）を使用して製造された。アセンブリは、標準的な、市販されている96-および384-ウェル・マイクロタイタ・プレートに対応するように設計された。構成は、96-または384-ウェル・マイクロタイタ・プレートの特定のウェル内の磁気勾配をもたらす（ウェル内の磁場の断面図、図4）。生成された磁気勾配は、アセンブリ上部の溶液内の磁気選択粒子を迅速に選択し、それらの粒子をマイクロタイタウエルの底（検出面）全体にわたり均一に堆積させた。

【0185】

40

ピンアレイ磁石アセンブリ（図5）が、1/16×1/4インチのネオジム-鉄-ボロン円柱磁石（グレードN45 K&J Magnetics）を使用して製造された。ピン磁石が、プレキシガラスの15×1×12cm長方形シート内に穿孔された1/16インチ穴の中に挿入された。4つの大型ピンも、各ウェルの中心が対応するピン磁石の末端の中心と正しく合うように、標準の市販されている96-ウェル・マイクロタイタ・プレートを配置するための止め具として挿入された。

【0186】

方法

実施例14に説明される検定が、以下の修正を伴って実行された。すなわち、すべてのピペット操作工程が、2つの別個の96ウェル・ブラック・マイクロタイタ・プレート（Greiner

50

er、カタログ番号675096)の中で、手動で実行された。磁気選択については、一つのプレートが、棒磁石アセンブリ上で磁氣的に選択された。その他のプレートは、平行棒磁石アセンブリ上に搭載された。

【0187】

別の実験では、類似の検定が以下の修正を伴って実行された。すなわち、Optiprep (登録商標) 密度試薬を色素試薬に含めなかった。この実験では、磁気選択が、ピン磁石アセンブリ上で実行された。

【0188】

結果

図66では、平行棒磁石および棒磁石アセンブリを使用した非拡大イメージングを用いて、信号伝達部分の計数を可能にする、イメージング面全体にわたる選択されたターゲット信号部分の均一な堆積を実証している。

【0189】

図77は、ピン磁石を使用した検定による画像を示す。イメージング面の領域内の選択された部分の堆積は、非拡大イメージングを使った信号伝達部分の計数を可能にする。堆積ゾーンの周囲の範囲に存在する信号が、非選択バックグラウンドの評価を可能にする。

【0190】

結論

磁氣的に応答する粒子の磁気選択が、説明された磁気アセンブリのいくつかのタイプおよび構成により達成された。磁気アセンブリは、本発明について説明された選択力として、本発明の異なる態様で利用できる。標識されたターゲットの磁気選択は特異的であり、非拡大イメージングによるターゲットの計数によるターゲットの高感度検出を可能にする。

【0191】

代替となる態様

本発明の別の態様では、異なるアセンブリの磁石が使用でき、当技術分野において公知である。

【0192】

説明された磁気アセンブリは、図14で説明される本発明の態様のサブシステムとして組み入れることができる。一部の態様では、イメージング器が、磁気アセンブリ全体に移動させられる。

【0193】

別の態様では、一つのアナライザ内に多数の磁気アセンブリを組み入れることができる。

【0194】

この実施例では、いくつかの磁石構成を説明するが、本発明の異なる態様で利用される異なるイメージングウェル幾何形状およびイメージングサブシステムに対処する別の構成を想定することができ、当技術分野において公知である。

【0195】

平行棒磁石アセンブリ (図4) は、選択工程中に検出ゾーンを観察する能力を提供することで、固定された配置で選択およびイメージングを同時に行うことを可能にする。この機構は、検定時間を低減するために使用できる。

【0196】

実施例3

画像分析

概観

本発明の中核となる機能は、非拡大イメージングに基づき、ターゲットとなる分析物の分析試験を処理することである。この実施例では、画像分析処理の態様を説明する。

【0197】

この実施例で説明される画像分析アルゴリズムの特徴は、個々の信号部分をカウントす

10

20

30

40

50

ること、個々の部分が弁別できないときに非常に広範囲の信号性能にわたり正確な部分カウントを決定すること、焦点をぼかされた対象の広範囲計数にわたる性能、試験特異的分析パラメータに基づく広範囲な試験タイプにわたる性能、様々なタイプのデブリの排除、およびエラーのある画像（照明なし、遮断された画像、損傷した試料容器、欠けた試料容器）の検出を含む。

【0198】

説明

画像分析アルゴリズムは、完全に自動化された分析を提供した。入力画像、および画像を生成した試験のタイプに関する情報が提供され、分析ソフトウェアは画像内に存在する信号伝達部分の数を定量化する数値結果を生成した。画像のタイプは、実行された検定と使用された画像取得システムの両方に基づき指定された。アルゴリズムは、入力画像タイプに基づき1組のあらかじめ構成された分析パラメータを使用した。画像分析は、以下の工程を使用して実行された。すなわち、関心対象の領域（ROI）計算、フレーム分析、場の平坦化、マスキング、接続性分析、パラメータ抽出、分類、および結果の計算。アルゴリズムの処理工程のそれぞれが、以下の節で説明される。

【0199】

関心対象の領域（ROI）計算

画像分析の第1の工程が、関心対象の領域（ROI）の計算であった。ROIは、信号（図2）を含むフレーム部分である。多くの試験タイプでは、信号は長方形の画像フレーム内部にある丸いウェル内に含まれていた。ROIの検出は、次の分析工程が、信号を発見できる画素だけを処理できるようにする。

【0200】

ROI検出は、アルゴリズムに入力された試験のタイプに基づく構成パラメータにより制御された。一部の試験タイプでは、ROIは画像間で変化しない。この場合、あらかじめ構成されたROIが使用された。

【0201】

試験タイプがROI検出を必要とする場合、分析は、ROIとROIの外側の画像範囲の間のバックグラウンドまたはピーク信号レベルの差を検出するように設計される、エッジ検出アルゴリズムを使用した。バックグラウンドまたはピーク信号の使用はまた試験タイプに基づいていた。

【0202】

ROIを計算するために、画像からの画素からなる1組の直線アレイが考察された。これらの線は、水平方向および垂直方向に選択された。各線が1次元信号を形成した。バックグラウンドまたはピーク信号を発見するために、ランクフィルタを各線上で動作させた。長さ20のランクフィルタを使用して、ランク2がバックグラウンドであるとわかり、ランク18が信号ピークであるとわかった。次に、ランクフィルタの出力が、立ち上がりが期待される長さ80の立ち上がり、および立ち下がりが期待される立ち上がりの逆と相関がとられた。各線に対して、エッジ相関器出力が、元の線に対応する画素位置で新しいブランク画像に加えられた。最後に、入力ウェルとマッチする形状に対して、2次元相関がこの画像に適用された。ROI位置は、相関器の最大出力に対応する。この方法はまた、異なるウェルサイズを探索するために使用された。この処理は、最大相関を有するROIのサイズ、x位置、およびy位置が見いだされる3次元探索であった。

【0203】

使用される最後のROIは、計算されたROI位置に中心を置くウェル形状であった。入力画像タイプに基づき、この形状は異なるサイズとなり、さらに測定されたROIとなるように構成することができる。場合によっては、この形状は、わずかに小さめとなった。

【0204】

フレーム分析

完全なフレーム分析の目的は、詳細な分析が省かれるべきかどうかを決定することであった。この分析は、以下の場合に行われた。

【0205】

信号レベルおよび信号範囲が、意味のあるプロブ分析に対してあまりにも高すぎた場合。検定は、非常に高いダイナミックレンジを有するので、個々のプロブを識別することができなかった場合がある。この場合、分析結果は合計の強度および範囲に基づいていた。この場合、デブリを取り除くことができなかったが、信号が非常に高かったので、全体結果では、良好な信号対雑音比を有していた。

【0206】

フレーム分析はまた、マーカの存在 (presents) を探すことにより、正しいフレームを確認した。これは、たとえばウェルのエッジまたは基準点などの、イメージングされた対象の特徴を含んでいた。期待されたように特徴が出現しなかった場合、分析は短縮され、エラーが報告された。確認された条件には、欠けている、不明瞭、適切に照明されていない、および、大きく焦点がずれているなどの特徴が含まれる。

10

【0207】

場の平坦化

場の平坦化は、バックグラウンドレベルの差に対して画像を補正するために使用された。場の平坦化は、均一でない照明を補償するために設計された。この補償は、たとえばLEDが壊れているなどの、照明系に欠陥がある場合に行うことができる。場の平坦化はまた、分析する前に画像条件が公知でないときに役に立った。この平坦化は、検定条件が変動する科学的分析応用でしばしば行われた。場の平坦化の使用は、分析される試験のタイプに基づいた構成パラメータである。

20

【0208】

場の平坦化が使用されたとき、ROI内部の一区画内のすべての画素に対してランク分析を実行することにより、まずROI内部のバックグラウンドレベルが見積もられた。第10番目の百分位数にある画素値が、画像バックグラウンドの推定値として使用された。ROIの外側にあるすべての画素が、この値にセットされた。

【0209】

次に、画像が10×10の長方形区画のアレイに分割された。各区画の部分が区画のバックグラウンド推定値を決定するために上述のようなランク分析に適用された。すべての区画バックグラウンド推定値の平均および標準偏差が測定された。任意の推定値が平均を標準偏差の3倍よりも大きく超えた場合、値はその限界値で置換された。同様に、任意の値が平均から標準偏差の3倍を差し引いた値未満であった場合、小さい方の限界値で置換された。制限された推定値は、対応する区画からの各制限されたバックグラウンド推定値に対する1画素を有する10×10画素画像に形成された。

30

【0210】

低域フィルタが前工程からの画像に適用された。次に、できあがった画像は、内挿を使用して元の画像のサイズに拡大された。次に、このバックグラウンド画像が元の画像から減算された。ゼロ未満の任意の画素値がゼロにセットされた。これにより場の平坦化処理の出力画像が形成された。

【0211】

マスキング

平坦化された画像は、検出された信号をバックグラウンドから分離するために、しきい値処理された。この処理は、処理されている画像のタイプに基づく固定しきい値を使って行われた。マスク画像が以下のように形成された。画素値がしきい値未満であった場合、マスク画素はゼロにセットされ、そうでない場合、1にセットされた。

40

【0212】

接続性分析

接続性分析が、前工程からのマスクで実行された。この分析は、プロブ内の各画素がマスク値1を有し、かつプロブ内の少なくとも一つの別の画素に直接隣接する、画像プロブのリストを生成した。また、異なるプロブからの、どの2つの画素も直接隣接していなかった。

50

【0213】

プロプリストに加えて、元の画像と同じ寸法を有する画像が形成された。この画像の各画素が、以下のようにセットされた。その画素に対するマスク値がゼロの場合、ゼロにセットされた。それ以外の場合、画素値は、画素が属するプロブ構造への参照にセットされた。

【0214】

パラメータ抽出

いくつかのパラメータが、各プロブについて測定された。これらのパラメータは、中心位置、画素内の範囲、強度（総画素値）、平均強度、周囲長、最小画素値、最大画素値、幅、高さ、アスペクト割当量、およびコンパクトネスを含んでいた。

10

【0215】

分類

次に、プロブはプロブパラメータに基づきいくつかのカテゴリに分類された。カテゴリは信号、信号となるには小さすぎるプロブ、およびデブリの様々なカテゴリを含んでいた。

【0216】

処理されている画像の各タイプについて、プロブソーティングのための1組の規則があった。各規則により、プロブパラメータと、フレーム分析段階で測定された画像全体のパラメータの両方を考慮した。

【0217】

デブリは、形状、サイズ、総強度、および強度の変動により分類された。規則は、画像タイプ、および画像内の信号の総量に基づき変化した。高い信号が存在した場合、信号プロブは互いに隣接し、大きなプロブのように見える確率が比較的高かった。この場合、より大きなデブリしきい値を使用することが、これらの大きな信号プロブが正しく標識されたことを保証するために望ましかった。ソーティング規則は、画像のタイプに基づいていた。共通構成は3組の規則、すなわち、厳しいデブリ設定を用いた低い信号の場合に対する一つの規則、平均的設定を用いた中くらいの信号の場合に対する一つの規則、および、緩いデブリ設定を用いた高い信号の場合に対する一つの規則を使用することであった。このタイプの方法は、信号対雑音比を最大にし、割合として大きな効果を有する低い信号に対するデブリを制限し、高い信号の場合に信号を適切にカウントした。

20

30

【0218】

結果の計算

画像内に存在する信号伝達部分の数の計算は、画像タイプおよび総信号レベルに基づいた。各タイプの画像に対して構成された結果計数しきい値が存在した。総信号レベルがこのしきい値以下であった場合、アルゴリズムは、信号として標識されたプロブのカウントに対して結果をセットした。そうでない場合、結果は、信号として標識された各プロブの総強度を、画像タイプに対して構成された信号伝達部分強度で割ったものにセットされた。

【0219】

結論

この実施例は、非拡大光検出器アレイを使用して生成された画像内に存在する信号伝達部分の数を自動的に計算するイメージング分析アルゴリズムの実行への変形を実証している。この実施例は、バックグラウンドから信号を分離し、照明効果を補償し、デブリを無視し、エラーのある画像を検出し、広範な入力試験タイプにわたって扱うアルゴリズムについて説明している。

40

【0220】

代替となる態様

この実施例で説明されている処理工程は、画像分析のための一般的概要を提供する。これらの工程の多くを無視し、それでも利用可能な結果を生成することができる。追加の工程も加えることができる。たとえば、特定の検出システムで導入される歪みを調節するた

50

めの前処理段階が必要とされてもよい。

【0221】

ROI検出の代わりの方法は、基準点が応用で使用されている場合、一つまたは複数の基準点を探索することである。

【0222】

画像分析に対する別の方法は、構成されたしきい値を超えるすべての画素の値を単に合計することである。

【0223】

画像分析はまた、たとえばImage Proなどのイメージングツールを使って手動で行うことができる。ユーザは、ROIを手動でセットし、次に、しきい値処理し、計数ツールを使って接続性分析を行うことができる。ユーザはまた、このツールを使用して、計数ツールにより生成されたプロブリスト上で範囲および強度範囲フィルタを選択することができる。最後に、ユーザは、どのプロブがデブリであり、無視されなければならないかを手動で示すことができる。すべてのプロブ信号の総強度がツールにより表示され、結果として記録できる。

【0224】

実施例4

簡単な非自動化アナライザ

この実施例は、顕微鏡スライドの寸法を有する試料器をイメージングするように設計された極めて小さなアナライザについて説明する。このアナライザは、低スループット応用のための、強力だが費用効率の高い分析を提供する。この実施例のアナライザは、以下の機能、すなわち、多数の試験タイプのサポート、顕微鏡スライド対応、上部選択検定をサポートするための上からのイメージング、たとえばラテラルフロー検定などの外部選択を必要としない形式対応を提供する。

【0225】

説明

このアナライザは、標準的な顕微鏡スライド上または類似する形式で準備された試料に対応するように設計された。図7はアナライザの図である。図8は写真を示す。

【0226】

システムは、捕捉抗体がスライドアセンブリ上の固定位置にしっかりと固定されたラテラルフロー検定を行うために使用された。標識されたターゲットは、流れ過ぎていく際に捕捉された。標識化は、抗体でコートされた蛍光粒子を使用して行われた。

【0227】

システムを使用するために、ユーザは1インチ×3インチ、またはより小さな形式で捕捉検定を準備し、イメージングが行われるプラットフォーム上に検定支持物を配置した。

【0228】

システムは、ユーザが入力スライドを手動で移動できるようにした。ユーザはまた、イメージングステージを移送させるつまみねじを使用して焦点を制御した。

【0229】

イメージングサブシステムは、蛍光信号伝達部分（～475nmの励起/～535nmの放出）を検出するように設計された。イメージングの詳細については実施例1を参照のこと。イメージングサブシステムは、8ビットのグレースケール画像を生成するCCDカメラ（Sony XCD SX-910）を使って構築された。2つのLuxeon LXHL-PB09青LED（Lumiled LXHL-PB09）が、画像の照明用に使用された。これらのLEDがターゲットでの最大スポット強度に対するランベルト（Lambertian）放射パターンを生成した。

【0230】

画像取得制御および分析がMedia Cybernetics社のImage Proソフトウェアアプリケーションにより提供された。このソフトウェアアプリケーションは、IEEE 1394（ファイアワイヤ）インタフェースでカメラに接続されたパーソナルコンピュータ上で実行された。画像捕捉はImage Proインタフェースを使ってユーザにより起動された。画像分析はまた、

プロブ計数ツールを使用してImage Pro内で行われた。画像分析が実施例3で説明されている。

【0231】

結論

この実施例は、個々の標識されたターゲットが捕捉部分により選択された後に、個々の標識されたターゲットを顕微鏡スライド上でイメージングする照明のために発光ダイオードを使った光検出器アレイを使用する本発明の態様を実証した。この態様は簡単なアナライザの実行への変形を示す。

【0232】

代替となる態様

アナライザは、ねじ駆動を使用して（システムの前面に平行に）左または右に移動させることができる電動ステージを有することができる。このモータは、画像取得中にステージを移動させ、カメラフレームよりも広い範囲のイメージングを可能にするように使用できる。

【0233】

アナライザは、最上部の選択磁気を使用して、イメージング前に検定に選択力を印加する関連する選択モジュールを有することができる。

【0234】

アナライザは、底部からイメージングし、関連する底面選択磁気モジュールを使用してイメージング前に検定に選択力を印加するように再構成できる。

【0235】

実施例5

多数の信号伝達部分の検出のための簡単な非自動化アナライザ

概観

この実施例は、単一試料内部の2つの異なる蛍光信号伝達シグネチャを検出するために非拡大イメージングを使用する単一試料手動動作イメージングモジュールについて説明する。このアナライザは、別個の信号特性を有する2つの異なる信号伝達部分、たとえば2つの異なる蛍光体を、信号伝達部分の標識として組み入れ、手動で組み立てられ、選択された多重化検定のイメージングに有用である。このアナライザはまた、2つの異なる信号特性の標識を含む試料の異なるタイプ、たとえば細胞がヘキシジウムイオダイド（hexidium iodide）に似た赤い核酸染色で内部的に標識された、および細胞表面の抗原に結合した黄緑の蛍光粒子で外部的に標識された細胞を検出する検定のイメージングのために使用できる。

【0236】

アナライザは、市販されている、またはカスタム製造の、飯能駅を含んだ試料バイアルを使用する。試料はオフラインで準備される。このオフラインとは、標識化部分および選択部分をターゲットと接触させること、および標識されたターゲットを検出ゾーン内に堆積させることを含む。準備後、イメージングされる試料を含むウェルが、イメージング取り付け具内に手動で配置される。2つの異なる励起光源が、試料を照明するために手動で選択され、および、イメージャ上に搭載される放出フィルタは必要に応じて手動で変更され得る。データ取得機能の操作は、イメージング機能の制御のためのパーソナル・コンピュータ・インタフェースを介して手動で行われる。

【0237】

説明

この実施例は、2つの信号伝達特性を検出するように適合された、アナライザのイメージングモジュールの特有の態様である。光学アセンブリが図1に示されている。この態様は、フルオレセイン様蛍光部分（励起ピーク488nm、放出ピーク520nm）だけでなくCy5（登録商標）またはAlexa（登録商標）647 fluor（励起ピーク650nm、放出ピーク668m）を検出するように設計されている。

【0238】

光学的に明瞭な底部検出面を有するウェル内の試料は、手動でイメージング取り付け具の中に配置された（図には示されていない）。イメージング取り付け具は、設計によりカメラによる検出のために適切な位置でウェルを整列させる試料ウェルのための支持物、および画像が焦点を合わせられるようにする、イメージング軸に沿って支持物を移動させるためのシステムからなっていた。

【0239】

照明モジュールは、照明用の6つの同型のLEDではないことを除いて、実施例1で説明されているモジュールと同じであった。このモジュールは、2つの異なるタイプのLEDを互い違いに配置することによって提供される各波長領域として、照明を使用した。各波長領域では、均一に分散した円形アレイとして、3つのLEDが使用された。この態様では、フルオ
10
レセインスペクトル領域用LEDは、青のスペクトルで光を生成したLuxeon Emitter 3W LED-Blue、Lumileds、LXHL-PB09であった。各LEDは、励起帯域フィルタ（20 mmD、Chroma、Z 475/49x）と対にされた。Cy5（登録商標）/Alexa（登録商標）647領域に対するLEDは、Luxeon LXHL-PD09レッドであった。各LEDは、励起帯域フィルタ（Chroma HQ620/60x）と対にされた。

【0240】

イメージングシステムは、USB 2.0接続を介してパーソナルコンピュータにインタフェースされるMightex, Inc. BCE-B013USカメラ、画像をCMOSイメージャ上に投射する非拡大レンズ（Relay Lens、Edmund Scientific、45-760）、および手動で交換可能な放出フ
20
ィルタを含む。フルオレセインスペクトル領域では、Chroma HQ535/50m放出フィルタが使用される。Cy5（登録商標）領域では、低域Chroma HQ665LPフィルタが使用される。

【0241】

動作

オペレータは、準備された試料をイメージング取り付け具の中に配置した。適切な放出フィルタを取り付け、適切な1組のLEDのスイッチを入れることにより、最初の信号伝達領域が選択された。リアルタイム方式でのデータ取得が開始され、画像が検出表面とレンズの間の距離を手動で調節することにより、焦点が合わせられた。信号伝達部分がカメラを飽和させることなく検出されるように、露光時間を調節し、最初のスペクトル領域での画
30
像がフレーム捕捉により取得された。適切な放出フィルタを取り付け、適切な1組のLEDのスイッチを入れることにより、第2の信号伝達領域が選択された。焦点合わせは最初の信号伝達領域の照明下で行われたので、焦点合わせは必要なかった。信号伝達部分がカメラの能力を飽和させることなく検出されるように、露光時間を調節し、第2のスペクトル領域で画像がフレーム捕捉により取得された。2つの信号伝達部分が光退色に対して異なる感受性を有する場合、最も光安定性がある信号伝達部分が最初にイメージングされ、その結果、手動焦点合わせ操作が信号検出の感度には影響を及ぼさない。

【0242】

結論

このイメージャは、二色検出に有用である。このイメージャは、二重に標識された単一ターゲットの検出のため、または検定の多重化のために使用できる。この機器は、自動化
40
画像取得システムのための光学アセンブリと考えることができる。

【0243】

代替となる態様

光源およびフィルタは、任意の所望の1対の信号伝達部分に対して設計することができる。放出フィルタ交換は、モータ駆動フィルタバーまたはホイールの使用により自動化することができる。イメージャへの試料の提示は、単一検出面から多数の画像を取得するために試料を移動させることを含む、ロボット工学の使用により自動化することができ、焦
50
点合わせ操作は、最良の焦点面を検出するために画像分析を組み合わせて、試料とカメラの間の距離のソフトウェア調節を介して自動化することができる。この操作は、試料自体をイメージングすることにより、または試料ウェルの検出面上に存在する基準点をイメージングすることにより続けて行うことができる。あるいは、焦点は試料搭載システムの設

計により固定することができ、その結果、試料が自動化配置または手動配置によりイメージ内に配置されたとき、試料には常に焦点が合っている。

【0244】

実施例6

自動化アナライザ・ソフトウェア・アーキテクチャ

概観

この例は自動化アナライザを制御するために使用されたソフトウェアアーキテクチャ態様を詳述する。

【0245】

本実施例は、フル機能のスクリプト実装に基づくアナライザ制御監視を使用した。実行スクリプトは、開始、基準位置移動、初期化、キックオフ、中止、および終了からなるよく規定されたアナライザ状態を使用する状態マシン設計を用いて制御された。

【0246】

さらに、この実施例は、制御スクリプトおよび追加サービスを介して拡張することができる柔軟なアーキテクチャを提供する。多チャネル・ユーザ・インタフェース・クライアントも、コマンドおよび状態インタフェースを介して追加することができる。

【0247】

説明

図9は、この実施例に対するソフトウェアブロック図を示す。エグゼクティブ、システムサービス、データ管理、ならびにユーザおよび通信インタフェースからなる主要なシステム要素が、以下の節で説明される。

【0248】

エグゼクティブ

エグゼクティブ要素は、アナライザのランタイム制御に関与していた。この実施例は、Javaで書かれた制御エグゼクティブを使用した。この要素は、システムにコマンドのシーケンスを提供する個々の制御ルーチンの実行を管理した。制御ルーチンは、Groovyスクリプト言語で書かれた。Groovyコードがエグゼクティブとして同じJava仮想マシン内にロードされ実行されたとき、Javaバイトコードにコンパイルされたので、このシステムは有効であった。

【0249】

図9に示されるエグゼクティブのスクリプトマネージャが、スクリプトのロードおよび実行に関与した。並列制御活動をサポートするために、スクリプトは、それぞれが別個のスレッドで実行される一つまたは複数のスクリプトプロセスを有することができる。スクリプトは、システムサービスにコマンドを発行することにより、アナライザを制御した。システムサービスはまた、たとえば遅延サービスおよびスクリプトプロセス同期などのスクリプトサポート機能を提供した。システムサービスへのアクセスに加えて、スクリプトは試料データ、ロットデータ、およびグローバルデータを含む、様々なメモリコンテキストにアクセスできた。

【0250】

スクリプト実行を管理するために、エグゼクティブでは図41に示されるような状態マシンアーキテクチャが使用された。状態マシンの動作は、以下の節で説明される。

【0251】

基準位置移動状態は、始動後に実行される最初の状態であった。エグゼクティブはこの状態の間に基準位置移動スクリプトを実行した。この実行が、たとえばモータ制御位置が実際の位置に対応するようにシステムモータを基準位置移動するなどの一度の初期化活動を行った。基準位置移動スクリプトが完了したとき、エグゼクティブは初期化状態に移動した。

【0252】

初期化スクリプトは、初期化状態で実行された。このスクリプトは、たとえばモータステージなどの一般的設定機能をその始点に移動させることなどを行った。さらに、ある種

10

20

30

40

50

の診断機能の実装は、初期化スクリプトを使用して、一連の診断コマンドを実行した。初期化スクリプトが完了すると、エグゼクティブはキックオフ状態に移動した。

【0253】

キックオフ状態中、エグゼクティブは始動条件を確認するキックオフスクリプトを繰り返し実行した。たとえば、キックオフスクリプトは入力センサおよび培養器待ち行列を確認して、入力試料がシステムに追加されたかどうか、または試料容器が培養器から出される準備ができていかどうか判断することができた。適切な条件が見つかったとき、キックオフスクリプトはエグゼクティブにどれが実行状態に移動されるか信号を送った。

【0254】

実行状態は、周期的処理能力 (cyclic processing capability) を提供した。実行状態は、システム構成に基づいた固定間隔で実行スクリプトを呼び出した。典型的応用では、実行スクリプトは主要な処理要素の制御を提供した。エグゼクティブは、中止または停止コマンドが、コマンドおよび状態インタフェースから受信されるまで、実行状態のままであった。中止コマンドで、エグゼクティブは中止状態に移動した。停止コマンドで、エグゼクティブはシャットダウンシーケンスを実行し、システムを終了させた。

【0255】

中止状態は、診断およびソフトウェア開発をサポートするために使用された。図41に示されるように、中止状態は、中止コマンドをコマンドおよび状態インタフェースから受信したときに、実行状態より移行した。中止されるとき、システムはいかなるスクリプトも実行しなかった。しかし、システムデータは、コマンドおよび状態インタフェースからアクセスすることができた。さらに、新しいスクリプトがロードされる、または既存のスクリプトを修正することができた。中止状態は、継続コマンドを受信したときに終了した。処理を必要とする有効な試料がある場合、エグゼクティブは、実行状態に移行した。そうでない場合、エグゼクティブは、初期化状態に移行した。

【0256】

現在の状態に加えて、エグゼクティブは、試料マネージャを使用して処理中のすべての試料の状態を追跡した。ロットマネージャが有効な試料ロットに関する情報を追跡するために使用された。各ロットは、ロット内のすべての試料に対する試験タイプ情報、処理情報、失効情報、および校正情報を含む。ロットデータは、試料バーコードに符号化されたロット識別により、試料に連結された。

【0257】

エグゼクティブ状態、試料マネージャ、またはログマネージャの状態に変化があった場合、エグゼクティブは現在の状態を不揮発性メモリ内に保存した。この情報は、停電または別のシステムエラー後に、最新のシステム動作を再確立するために、スタートアップ時に使用された。

【0258】

システムサービス

システム内の主要なハードウェア要素に対応する1組のシステムサービスがあった。これらのサービスは、スクリプトがハードウェアを制御するために使用することができる簡単なインタフェースを提供した。拡張可能なアーキテクチャが追加サービスを導入するのを容易にした。

【0259】

データ管理

データ管理が、試料マネージャおよびロットマネージャ (図9) により提供された。構成および状態ユーザインタフェースをサポートするために、これらのシステムはコマンドおよび状態通信インタフェースを介してアクセスされた。

【0260】

ユーザおよび通信インタフェース

図9に示されるように、ユーザ・インタフェース・クライアントがコマンドおよび状態インタフェースを介して通信する。このインタフェースは、遠隔コンピュータからの接続

をサポートした。システムは、多数のクライアントをサポートすることができた。

【0261】

結論

この実施例は、自動化アナライザをサポートする制御システムの実行への変形を示す。この実施例は拡張可能であり、柔軟であり、頑強であり、追加のアナライザ機能の迅速な展開をサポートする。

【0262】

代替となる態様

図76は、いくつかのユーザインタフェースおよびデータ管理システムを組み入れる拡張アーキテクチャを示す。いくつかのユーザおよびシステムインタフェースクライアントがある。フロントパネルが、システムを制御し、結果を報告するために使用される。プリンタがシステム出力からの別の形態を提供する。移送ステーションは、ロットカード情報の入力またはスキャンを可能にする一つまたは複数のクライアントインタフェースである。移送ステーションはまた、施設の識別子および関係試料識別子を入力するまたはスキャンするための機構を提供する。HIS/LISインタフェースは、施設の情報管理システムに結果を報告するために使用される。試料マネージャおよびロットマネージャにより提供されるランタイムデータの管理に加えて、図9に示されるデータ記憶および分析要素がある。この要素は、処理された試料に対するデータ、およびシステムの中にスキャンされたロット情報を記憶する。この要素はコマンドおよび状態インタフェースを使用して、試料の結果を受け取って、ロットマネージャを初期化しロットマネージャにロットカードデータベース内の変化を通知する。ユーザおよび外部システムインタフェースはまた、データ記憶装置および分析要素にアクセスすることができる。この要素に対する実装選択肢は、リレーショナルでフラットなファイルデータベースを含む。

【0263】

この例のアーキテクチャは、追加機能を提供するためのサービスの一体化を容易にする。これらのサービスは、新しいシステムハードウェア要素のサポート、および新しいソフトウェアサービス、たとえば外部コンピュータへの冗長インタフェースの追加を含むことができる。

【0264】

アーキテクチャはまた、ユーザインタフェース拡張を容易にサポートするように構造化される。この拡張は、新しいスキャナのサポート、および音声認識を備える対話型音声応答インタフェースを含むことができる。

【0265】

Groovyスクリプティング言語に加えて、システムは任意のJava JSR 223サポートスクリプティング言語で書かれたスクリプトを実行することができる。これらはJavaScript、Ruby、Python、および20を超える別のスクリプティング言語を含む。

【0266】

代替となる態様では、終了シーケンスの固定的な制御を提供するための停止スクリプトを実行する追加の停止状態があり得る。

【0267】

実施例7

一体化選択モジュールを備える自動化単一試料アナライザ

概観

この実施例で説明される自動化単一試料アナライザは、独自開発のカートリッジである試料容器を受け入れて、ターゲットの特異的捕捉のために様々な方法を使用する検定形式に対応し、捕捉されたターゲットをイメージングするための手段を組み入れる。この態様は、臨床的なポイント・オブ・ケア検査に対して理想的である。さらに、この態様は、食物製造および獣医応用のために使用することができる。

【0268】

この実施例は、独自開発のカートリッジを使用して、一つの試料を一度に処理する。カ

10

20

30

40

50

ートリッジは単一の検定または一連の並列検定を実行するために必要とされる試薬を含み、試料が加えられたとき、検定を自動的に起動する。

【0269】

カートリッジがアナライザの中に挿入され、試料がカートリッジの試料ウェルに加えられる。次に、アナライザは、必要とされる検定処理工程をすべて自動的に実行して、表示、印刷される結果を生成する。これらの工程は、以下の機能、すなわち反応検出の開始、検定タイミング、磁気選択、画像取得、画像分析、および結果報告を含む。ユーザの観点からは、操作が非常に簡単である。すなわち、カートリッジをアナライザの中に挿入し、試料をカートリッジに導入する。すべての他の操作は、アナライザにより実行される。ユーザは、試験終了後、カートリッジを取り除き、カートリッジを処理する。

10

【0270】

システムは、単一のカートリッジで多数の検定の実行をサポートする。

【0271】

説明

この実施例は、単一の試料を一度に自動的に処理するために、必要なものを完備したカートリッジを使用する態様である。容器がアナライザの中に挿入され、試料が容器に加えられると、アナライザはすべての必要とされる検定工程を自動的に実行して、表示、印刷される結果を生成する。ユーザは、表示装置上の結果を読み取り、一体化されたプリンタから印刷されたコピーを受け取って、結果を病院情報システムに送信することができる。

【0272】

20

この態様は、低スループットのオンデマンド試験が必要とされるポイント・オブ・ケア検査に理想的に使用できる。さらに、この態様は、食物製造および獣医応用に使用することができる。

【0273】

図10は、ポイント・オブ・ケア検査のために意図された態様を示す。示されるアナライザは、使用されるカートリッジの設計に基づき、様々な応用のために一度に一つのカートリッジと相互作用する。一つの試料がカートリッジ内で単一試験を実行するために使用できる、またはカートリッジが試料を分割することができ、試験のパネルが並行に実行できる。

【0274】

30

試料入力

ユーザはまず、図10に示されるアナライザ上に新しいカートリッジを置く。次に、試験試料が図11に示されるようにカートリッジに加えられる。システムは、特別なウェル内の変化を検出する光学センサ（OMRON、E3T-SR21R2M）を使用することにより、いつ適切な試料容積が加えられたかを検出し、この信号を使用して、反応のタイミング調節を開始する（図10）。入力試料の存在が検出されると、システムは反応が容器内部で行われるのを待つ。待機時間は、バーコードに符号化された試験のタイプに基づく。

【0275】

試薬および別の液体の処置

試薬は、入力容器の内側にあるので、試薬および液体の処置が容器の内側で起こる。別の試薬はまったく必要とされない。

40

【0276】

容器の動きの処理

容器は手動でシステムに加えられ、一度に一つ処理され、手動でアナライザから取り除かれる。アナライザ内にあると、カートリッジは処理サイクルを通して固定されたままである。図12では、検定培養が完了した後、アナライザが直線アクチュエータ（Firgelli、L12-50-100-12-1）を使用して、磁石（NdFeB磁石22×22×100mm、AllStar Magnets）をカートリッジの下に位置に移動させて、反応の磁気選択を実行する。磁気選択の過程が以下に説明される。

【0277】

50

試料入力情報の管理

本態様は、試料が直接的に収集され、連続的にシステムに加えられるポイント・オブ・ケア応用のために設計された。試験は、各試験用の新しいカートリッジを使用して一度に一つ処理される。各試験が完了したとき、現在の患者に対する結果が、図13では感熱プリンタ（Seiko、DPU-30）で印刷され、液晶表示装置（LCDモニタ、AEI、ALCDP7WVGATS）上に表示される。次に、ユーザは、新しい結果を用いて、手書きの患者記録または電子的な患者記録を手動で更新する。

【0278】

各カートリッジが、容器の試験タイプを符号化する1Dバーコードを使って標識される。このバーコードは、図12に示されるバーコード読取機（Bar Code Scanner、Miniscan、MS 1207FZY）を使用して、システムプロセッサにより読み取られる。システムプロセッサ（AMPRO、RB800）は、スキャンされた試験タイプに基づき分析処理を実行する。バーコードはまた容器IDおよびロット番号を符号化する。

【0279】

この態様は、患者の情報がフロントパネルを使用して入力できるようにする、または携帯式バーコード読取機を使用して、試験識別子バーコードから直接スキャンすることができるようにする。

【0280】

本態様はまた、試料に対して代替の方法、すなわち、患者関連付け、をサポートする。この代替の方法は、標準的ネットワークインタフェース（10 base Tまたは100 base Tのイーサネットを介したIP接続）を介して、本態様を病院情報システム（HIS）と直接一体化する。この場合、ユーザにより施設の試験識別子が本態様に入力され、この情報がシステムプロセッサにより記憶される。

【0281】

ユーザが試験識別子を正しく入力したことを保証するために、システムは、HISに患者の識別子を問合せ、この情報をユーザに表示する。ユーザは、この識別子が患者とマッチすることを確認する。

【0282】

試験が完了し、情報が完全に入力されると、システムプロセッサは施設の病院情報システム（HIS）と通信して、試験結果を報告する。

【0283】

新しいカートリッジがアナライザに挿入されたとき、前の試験ID情報がクリアされ、新しい試験に対する新しい識別データが入力され得る。

【0284】

試験結果および任意の施設の試験IDと共に、バーコード情報がシステム内に保管され、フロントパネルおよびプリンタを使用して、ユーザにより取り出され得る。

【0285】

選択

本態様は、磁気選択を使用する。この選択は、（エラー！参照源が見つからない）に示されるような、ソレノイドを使用してカートリッジの下に位置に磁気アセンブリ（NdFeB磁石22×22×100mm、AllStar Magnets）を移動させることにより達成される。次に、システムは、試験のタイプに基づく磁気選択時間の間、待機する。選択が完了すると、磁石はソレノイドを使用して磁石が解放された位置に移動させられる。

【0286】

イメージング

磁石が引っ込められると、イメージングが始まる。イメージング構成要素が図12に示されている。イメージングサブシステムは、475nm波長の青色光で励起され、535nm波長の緑色光を放出する蛍光検定標識を扱うように設計された（実施例1）。照明構成要素、検出光学部品、およびカメラはいずれも、それらがカートリッジの検出面をイメージングできる、カートリッジの下に配置される。

【0287】

本システムでは、8ビット単色画像を生成する5メガ画素CMOS（カメラ、Mightex、BCN-B013）カメラを使用する。

【0288】

一連の10フレームが取り入れられ、分析用の単一の16ビット単色画像を生成するために足し合わされる。この処理が、単一画像にわたり10倍のみ測定ダイナミックレンジを増大させる。

【0289】

青のスペクトルで光を生成する2つの発光ダイオード（LED）（Luxeon Emitter 3W LED-Blue、Lumileds、LXHL-PB09）を使用して照明が達成される。各LEDは、475nm波長の光を通過させる放出フィルタ（Filter-20mmD、Chroma、Z475/49X）と対にされる。

10

【0290】

図10では、イメージングサブシステムが入力容器の底部内の1組の透明な窓を通して蛍光材料の存在を検出する。蛍光信号は535nm波長に調整された放出フィルタを通過する。蛍光信号は非拡大レンズ（Relay Lens、Edmund Scientific、45-760）によりカメラ検出器上に焦点を合わせられる。

【0291】

この例示的態様は、単一画像を使用して、容器のタイプに応じて1組の25までのサブ検定に関するデータを収集するように設計された。安価な高解像度カメラの使用が、個々の信号伝達部分を解像するように設計されている。25のサブ検定のアレイでは、各サブ検定に約40,000画素存在する。

20

【0292】

容器は適切な焦点を保証するために、正しい位置で入力スロット内に保持される。容器およびアナライザの容器ホルダの総製造公差は、プラスまたはマイナス150ミクロン未満である。この公差は、イメージングシステムの焦点深度の範囲内にある。さらに、容器は光学的に目に見える1組の基準点マークを有する。これらのマークは、焦点を検証し、容器の配置を補正し、画像取得を妨害するデブリの存在を確認するために使用される。基準点が期待されるように検出されない場合、ユーザは、別の容器で試験を再び開始するように通知される。

【0293】

結果報告

30

結果は、図13のように、液晶表示装置上およびプリンタで報告され、同様に、病院情報システムへの直接接続を使用して、自動的に報告することができる。上述の「試料入力情報の管理」を参照のこと。

【0294】

後処理

試験が完了し、結果が示されると、ユーザはカートリッジを取り除く。前のカートリッジが取り除かれたとき、システムは次の試験の準備が完了する。

【0295】

システム制御

40

図12のように、例示的態様が、組込コンピュータを使用してシステムの制御および処理をすべて行うように開発された。この単回路基板には、モータコントローラ、表示装置コントローラ、10/100 base Tネットワークインタフェース、および別の必要とされるインタフェース回路と共にIntel Atomマイクロプロセッサが含まれる。

【0296】

結論

この実施例では、単一試料を自動的に処理し、25までの試験結果のアレイを報告するカートリッジ設計を使用する本発明の態様を実証している。試験過程は、カートリッジ内部の、反応のタイミングを調節された培養、反応アレイの磁気選択、およびCMOSカメラおよび照明用LEDを使用する捕捉結果のイメージングを含む。検定結果は、容器に接続された

50

バーコードスキャナを使用して患者情報に連結される。アナライザは、表示装置上に結果を出力し、一体化されたプリンタからコピーを印刷し、結果を病院情報システムに送信する。

【0297】

代替となる態様

この態様の修正された態様では、試料待ち行列の追加が可能となり、その結果、多数のカートリッジを、ユーザがさらなる入力を行うことなく処理できる。これは、カートリッジをアナライザ上の位置に移動させるためのカートリッジ処理能力の追加だけでなく、カートリッジ上の反応の器具を備えた開始を可能にするカートリッジ-アナライザインタフェースの修正を必要とする。

10

【0298】

実施例8

高スループット分析が可能な自動化アナライザ

概観

試料容器としてマイクロタイタプレート（96および384ウェル構成）を許容する、この実施例で説明される高スループット自動化卓上アナライザには、検出面上に部分を堆積させるための関連磁気選択モジュールが含まれる。このアナライザは、イメージングターゲット用のCCDカメラを組み入れ、焦点合わせ、画像分析、および結果報告のためのカスタマイズされたソフトウェアおよびハードウェアを有していた。この機器の柔軟性および特徴によって、高スループット応用のための強力だが費用効率の高い分析が提供される。本機器は、薬物スクリーニングのため、ならびに科学品質研究所、臨床品質研究所、環境品質研究所および製造品質研究所で使用する事ができる。

20

【0299】

説明

マイクロタイタプレートでの検定準備および組立てが、手動の液体処理工程を使ってアナライザの外部で行われた。関与した正確な工程は、行われている検定に依存するが、典型的には以下の手順に従う。

【0300】

検定標準が1組の特定の濃度（検定に依存する）に希釈された。各標準濃度の3つの測定されたアリコートおよび試験試料が、1組の混合容器の中に容器当たり1アリコートだけピペットで移された。以下の試薬の一つが等容量で各アリコートに加えられ、完全に混合された。陽性の検定結果を与える試薬（陽性対照）、検定を阻害する試薬（陰性対照）、緩衝剤希釈液（実験結果）を含む、3つの試験があった。

30

【0301】

次に、検定混合物は、特定の時間（検定に依存する）、室温で培養された。培養が行われる間、イメージングに使用されるマイクロタイタウェルの中に、色素クッションがピペットで移された。反応が完了したとき、反応混合物は色素クッションの最上部にピペットで移された。

【0302】

次に、マイクロタイタプレートが、5分間、ターゲット堆積のために室温で磁気捕捉アセンブリの最上部に配置された。磁気捕捉が完了したとき、マイクロタイタプレートは、イメージングのためにアナライザの中に挿入された。次に、生成された画像セットが検定の結果を決定するために分析された。

40

【0303】

画像分析が完了したとき、マイクロタイタプレートは、アナライザから取り除かれ、バイオハザード廃棄物容器の中に置かれた。

【0304】

試料入力

アナライザは、96ウェルまたは384ウェルの構成のマイクロタイタプレートを受け入れる可撓性のある試料容器ネストを使って構築された（図14）。アナライザは、一つのマイ

50

クロタイタプレートを受け入れるが、複数の検定が単一プレートに配置された。これにより、アナライザは、プレートの容量まで、任意の数の検定反応を分析することが可能となった。

【0305】

試薬および別の液体の処理

検定の組立てを含む液体処理が、アナライザの外部で行われた。工程は以下の手順に従った。

【0306】

検定標準が1組の特定の濃度（検定に依存する）に希釈された。各標準濃度の測定された3つのアリコート、および試験試料が、容器当たり1アリコートだけ1組の混合容器の中にピペットで移された。以下の、陽性の検定結果を与える試薬（陽性対照）、検定を阻害する試薬（陰性対照）、緩衝剤希釈液（実験結果）の一つが、等容量で各アリコートに加えられ、完全に混合された。

10

【0307】

次に、検定混合物が15分間室温で培養された。培養が行われる間、イメージングのために使用されるマイクロタイタウェルの中に、染色された密度クッションがピペットで移動された。反応が完了したとき、反応混合物は、色素クッションの最上部にピペットで移された。

【0308】

次に、マイクロタイタプレートが5分間、部分の分離のために、室温で磁気捕捉アセンブリの最上部に配置された。磁気捕捉が完了したとき、マイクロタイタプレートがイメージングのためにアナライザの中に挿入された。次に、生成された画像セットが、検定の結果を決定するために分析された。

20

【0309】

画像分析が完了したとき、マイクロタイタプレートはアナライザから取り除かれ、バイオハザード廃棄物容器の中に置かれた。

【0310】

容器の動きの処理

アナライザ内の動きは、2つの電動ステージ（図14）により達成された。使用されるX軸（前および後）およびY軸（左および右）の動きが、2方向電動ステージ（Prior H138A）を使用して達成され、イメージング用試料を配置するために使用された。Z軸（上および下）の動きが単一の電動ステージ（Micos MT-40）により達成され、画像焦点合わせのために使用された。X-Yステージは、両軸で解像度0.2ミクロンを有する。Zステージは、0.5ミクロンの動き解像度を有する。すべての動きは手動、またはあらかじめ測定された動き（X-Yステージのみ）を使用して行われた。

30

【0311】

試料入力情報の管理

試料情報、検定情報、および容器内の位置が、研究所のノートに、ユーザにより記録された。分析結果は、ユーザがアナライザの中に入力する画像セット名と共に、画像が撮られた容器位置を使って画像に標識付けすることにより、試料情報に連結された（図52）。これは以下のシステム制御の節で詳細に説明される。

40

【0312】

選択

ターゲット分析物は、ネオジウム（NdFeB）磁石（22×22×100mmのAllStar Magnets、すなわち実施例2磁気を参照のこと）を使用して、磁気捕捉により選択された。関連磁気選択モジュールは、標識されたターゲットを検出面上に堆積させるために使用された（図3）。

【0313】

イメージング

イメージングサブシステムは、蛍光信号伝達部分（～475nmの励起/～535nmの放出）を

50

検出するように設計された。イメージングに関する詳細については実施例1を参照のこと。

【0314】

イメージングサブシステムは、8ビットグレースケール画像を生成するCCDカメラ（Sony XCD SX-910）を使って構築された。4つのLuxeon Emitter 3W Blue LEDs（Lumiled LXHL-PB09）がイメージング範囲を照明するために使用された。距離センサ（Keyence LK-G37）が、イメージング焦点調整のために使用された。システムは、照明構成要素、検出光学部品、および容器の下に配置されたカメラを使って構築された（図14）。

【0315】

使用された画像捕捉ソフトウェアが、2つのモードでプログラムされた。対話型観察モード（ライブモードとも呼ばれる）がカメラから画像の連続ストリームを捕捉するように設計された。ソフトウェアインタフェースのボタンが、押されたときにストリームから単一画像を保存するようにプログラムされた（図50）。

【0316】

自動画像収集モードは、検定を含むターゲットウェルに、最初に焦点を合わせるように求められるよう、プログラムされた。次に、イメージされるウェル位置が、ターゲットウェル（図54）から始まるようにプログラムされた。ウェルが選択されると、ソフトウェアは、それぞれの選択されたウェルの距離が測定されるKeyenceの上にマイクロタイタプレートを移動させるようにアナライザを制御した。焦点が合わされたウェルの距離を基準として使用して、プログラムによりイメージングされる各ウェルに対する焦点補正因子が計算された。すべての補正因子が判明すると、プログラムはカメラの上にプレートを移動させ、各ウェルに対してZ軸を調整した後に、各ウェルをイメージングした。ソフトウェアは、ウェル位置、画像セット名、現在の日付、および現在の時間をファイル名として使用して、各画像を別個のファイルとして保存するようにプログラムされた（図52）。

【0317】

画像が取得されると、画像は組織内で開発されたカスタムの自動化ソフトウェア（実施例3）により分析された。

【0318】

結果報告

自動化分析ソフトウェアは、コンピュータスクリーン上に単一画像分析の結果を表示するようにプログラムされた（図74）。プログラムはまた、画像のディレクトリを分析する、および結果をExcelスプレッドシートまたはcsvファイル（図19）にエクスポートするように設計された。結果は、画像が撮られた位置にそって報告された。次に、これらの画像結果が実際の試料情報へマッピングされた。

【0319】

システム制御

アナライザは、構成要素が直接PCに接続する、またはコントローラボードを介して接続されるように構築された。直接コンピュータに接続された構成要素は、RS232直列ポートを介して接続されたモータ・コントローラ・ボード（Galil DMC-2134）、RS232直列ポートを介して接続された距離センサ（Keyence、LK-G37）、およびファイアワイヤ接続（IEE E1394）を介して接続されたCCDカメラ（Sony XCD SX-910）を含む。

【0320】

モータ・コントローラ・ボードに接続された構成要素は、XおよびYの電動ステージ（Prior H138A）、Zステージモータ（Micos MT-40）、および4つのLuxeon Emitter 3W LED-Blue（Lumileds, LXHL-PB09）を含む。

【0321】

アナライザの制御プログラムのカスタムソフトウェアは、LabView（National Instruments）で記述された。制御プログラムにより必要とされるデバイスドライバは、機器製造業者により提供された。

【0322】

10

20

30

40

50

ソフトウェアは、プログラム始動時にモータを基準位置に移動させることにより動作した。モータは、基準位置またはリミットスイッチに到達するまで、後方に移動させることにより基準位置に移動させた。その時点で、モータ位置が原点としてセットされた。プログラムは、ユーザインタフェース（図53）でプログラムパラメータを調整することにより、原点が任意の地点にリセットできるように設計された。始動すると、プログラムは、ユーザに図50～53に示されるような4つのタブインタフェースを提示した。

【0323】

最初のタブは、ライブモード動作を制御した。このタブにより、ユーザは、任意の地点でカメラの上に容器を手動で配置することができるようになった（図50）。このタブは、自動捕捉モードだけでなく、手動画像捕捉を開始する前に、最初の焦点合わせのために使用された。

10

【0324】

図52に示される3番目のタブは、自動捕捉モードを制御した。画像が記憶されるべきディレクトリが、最上部のテキストボックスに入力された。1組の画像に対する認識タグが下のボックスに入力された。このタグ名に日付および時間を追加して、選択されたディレクトリにサブディレクトリを生成するように、プログラムが構築された。画像セット名はまた、記憶される画像ファイル名の一部として使用された。

【0325】

「Select Wells（ウェル選択）」ボタンが、図54に示されるように、イメージングされるマイクロタイタプレートのグラフィカル表現を有するポップアップウィンドウを表示するようにプログラムされた。ポップアップウィンドウ上で、ユーザは、焦点制御ウェルから始めて、イメージングされるべきウェルを選択した。ウェルが選択されると、ユーザは、ポップアップウィンドウを閉じて自動捕捉を開始した。次に、アナライザは、上述のように画像捕捉を行い、ユーザ指定のプレフィクスに加えてウェル位置、日付および時間をファイル名に加えてファイルを保存した。

20

【0326】

「Setup（設定）」と呼ばれる4番目のタブは、ユーザがモータステップにおけるX、Y、およびZのオフセットを入力することにより、ステージの原点がどこになるかを変更できるように設計された。ユーザはまた、一つのウェル位置から移動させるために必要とされるステップの数（プログラムでは「タイル」と呼ばれる）だけでなく、どのタイプのプレートが使用されているかを変更できた。

30

【0327】

結論

上記に示されたように、この卓上アナライザは、マイクロタイタプレート内の多数の試料を自動的に分析して、磁気選択により堆積させられた個々の標識されたターゲット複合体を検出することができる。CCDカメラおよびLEDで構成されるイメージャアセンブリを使用して、堆積させられた蛍光材料に自動的に焦点が合わせられ、低倍率でイメージングされ、定量化可能な結果を生成するために分析される。このアナライザは、高スループット薬物スクリーニングのため、ならびに科学品質研究所、臨床品質研究所、環境品質研究所、および製造品質研究所で有用であり得る。

40

【0328】

代替となる態様

このアナライザに対して利用できるいくつかの代替となる態様がある。アダプタネストは、96および384ウェルプレート、および顕微鏡スライドを含む様々なタイプの試料容器を受け入れることができる。

【0329】

代替となる態様では、異なる光学フィルタおよびLEDを使用して分析物検出のために使用される波長を変えることにより、異なるスペクトル領域が使用され得る。これらの使用は、単一検定での多数の分析物の検出を可能とする。これらがどのように達成されるかについての詳細な説明については、実施例5を参照のこと。

50

【0330】

機器には、試料容器が磁気選択のために配置されている間にイメージングを提供するオンボードの磁気選択モジュールがある（図4）。あるいは、上記の態様で使用される関連磁気ステーション（図3）は、電動ステージにより試料容器が移動可能なステーションとして、アナライザ中に一体化することができる。捕捉のための別の方法も、上述の一つに類似するアナライザの状況において使用することができる。

【0331】

画像捕捉に関して、焦点合わせの代替のバージョンでは、容器の平面の勾配を見出すことを伴う。このバージョンは、容器の底の3つの離れた点を測定する距離センサを使用することにより達成される。この測定値から、平面の勾配が計算される。現在の焦点法と同様に、この方法は、ターゲットウェルに最初に焦点を合わせることを必要とするが、この方法では、勾配を使用して焦点距離を補正する。このバージョンは、図53に示される形で実行に移された。

【0332】

実施例9

ロボットガントリ動き機構（robotic gantry motion mechanism）を使用するオンデマンド試料入力を備える自動化アナライザ

概観

この実施例では、試料容器（図17）が自動化アナライザ（図16）と相互作用して、検定を処理し、存在する場合には、試料中のターゲットをイメージングする。アナライザは、ターゲットをイメージングするためのCMOSカメラを組み入れ、試料容器運搬、培養、焦点合わせ、画像分析、および結果報告のためのカスタムのソフトウェアおよびハードウェアを有する。アナライザは、高容量臨床研究所試験応用で有用な1時間当たり40試料までのスループットを有する。アナライザはまた、食物処理および獣医試験応用で使用することができる。

【0333】

説明

試料容器は、溶出された鼻腔用綿棒試料をピペットで試料ウェル（図17）に移動させることにより準備された。次に、キャップが閉じられ、自動処理用単一試料容器としてアナライザ入力待ち行列の中に挿入された。試料容器がコンベヤベルト待ち行列に配置されたとき、センサが始動させられた。この始動がアナライザに、コンベヤベルト上に試料容器を有するコンベヤベルトを移動させるように信号を送った。ガントリ・ロボット・システムが試料容器をコンベヤベルトから、処理を必要とされる各装置を介して運んだ。処理ステーションは、バーコード読取、増殖の開始、固定温度培養、検定反応の開始、周囲温度での反応物培養、磁気選択、および磁気で選択された反応のイメージングを含んでいた。アナライザは、試料の分析を終えると、結果をLCDスクリーン上に表示し、プリンタで印刷し、ネットワーク接続を介してLISに送信した。試料容器は、一体化されたバイオハザード廃棄物試料容器で自動的に処理された。試料容器の処理は以下の節で詳細に説明される。

【0334】

アナライザは、試料容器のスタックを受け入れる2つの待ち行列を備えて設計、構築された（図15および16）。待ち行列は、1つから8つの試料容器間のスタックを受け入れるように設計された。スタックがいずれかの待ち行列開口に配置されたとき、光電センサ（Omron光電再帰反射センサE3T-SR21）が始動され、制御ソフトウェアに処理のためにアナライザの中にスタックを移動させる、ステッパモータ（Arcus DMAX-KDRV-23）を活動化させるように信号を送った。

【0335】

スタックがいずれかの待ち行列で処理される準備ができたとき、アナライザはスタック内の最上部の試料容器を最初に処理した。スタックの最上部はガントリロボット（図15）に搭載された光電センサ（Omron光電再帰反射センサE3T-SR21）を使って検出された。ロ

ボットは、最高のスタック高から始めて、センサを使って各待ち行列をスキャンし、試料容器がセンサを始動させるまで下に移動させた。見つけ出すと、ガントリロボットは最上部の試料容器を取り外した。

【0336】

システム内の試料容器の移動は3モータシステムにより達成された（図15および16）。これらのシステムは、入力システム、メインガントリシステム、およびイメージャ・ガントリ・システムと呼ばれた。各システムは、以下に詳細に説明されている。システムは独立して動作することができ、ある場合には、特定の操作について同期が必要とされた。

【0337】

入力システムは上記で説明されたように、ステッパモータ（Arcus DMAX-KDRV-23）により動力を供給された単一コンベヤベルトから構成された（図15および16）。ベルトは、最初の入力地点からガントリロボットのピックアップのために指定された空間まで試料容器を移動させた。前の試料容器がピックアップ位置に既にあった場合、新しい試料容器は、その前の試料容器に接触するまでベルトを使って移動した。その地点で、ベルトはピックアップ位置で待ち行列に入れられた試料容器の下に滑り込んだ。

【0338】

3つのステッパモータ（Arcus DMAX-KDRV-17）が、ガントリシステム内に存在した（図15）。各モータは、異なる長さの直線ステージ（Automation Solutions、DL20DW-XZ）に接続された。最長のステージが、ガントリをY（左および右）方向に制御した。このステージは、ベースプレートにしっかりと固定された。ガントリをX（前および後）方向に制御する最短のステージが、Yステージプラットフォームに固定された。ガントリをZ（上および下）方向に制御するために使用されたステージは、Xステージプラットフォームに接続された。1対のフォークが、Zステージに固定された。フォークには、試料容器内に成型された機構（図17）との整列を可能にする機構があった。また、光電センサ（Omron光電再帰反射センサE3T-SR21）が、Zステージプラットフォームに固定された。センサは、上述のようにスタックの高さを測定するために使用された。

【0339】

ガントリは、XステージおよびZステージを調整することにより、フォークを使用して試料容器を取り上げた。試料容器がフォークにより保持されると、Xステージが後方に移動して、Yステージに隙間を与えた。この位置で、Yステージは、アナライザ内の構造物と衝突せずに処理のための任意のステーションに試料容器を移動させることができた。

【0340】

イメージャ・ガントリ・システムは、2つの直線ステージ（Automation Solutions、DL20DW-XZ）に固定された2つのステッパモータ（Arcus DMAX-KDRV-17）から構成された。長い方のステージは、イメージャXステージと呼ばれた。このステージは、イメージャガントリの前方および後方への動きを制御した。イメージャガントリの垂直の動きを制御するイメージャZステージが、Xステージに固定された。試料容器上の同様の位置合わせ特徴と一致する、表面上の位置合わせ特徴を有するプラットフォームが、Zステージに固定された（図17）。

【0341】

イメージャZステージは、細かいピッチのスクリュ機構を有することにより、その他のステージと異なっていた。イメージャZステージは、アナライザ上のその他のステージの50ミクロンの解像度とは対照的に、5ミクロンの解像度を有していた。この差は、細かい焦点調節だけでなく反応検定を開始するための高さの細かい制御を可能にした。これらの機構は、以下で詳細に議論される。

【0342】

試料容器が、メインガントリロボットによって入力位置から取り上げられた後、バーコード読取機（Microscan MS1）まで運ばれた。試料容器上の1Dバーコードは、ロット番号、試験タイプ、および試験パラメータを含む情報を符号化していた。読み取られる際、制御プログラムは、試料容器を追跡し、分析結果を保持用のデータ構造で、情報を記

10

20

30

40

50

憶した。

【0343】

2つのタイプの培養がこのアナライザ内で行われた。これらの培養は、試料成長のための固定温度培養、および検定反応のための周囲温度培養であった。試料容器バーコードがスキャンされた後、増殖ウェルの中へ試料の誘導が行われた。メインガントリロボットは、試料容器をイメージャ・ガントリ・プラットフォーム（図15）へ移動させた。ガントリが試料容器をプラットフォーム上に配置した後、イメージャガントリが、試料容器上のプランジャキャップ（図17）がイメージャZステージの最上部で機構により押されるまで、イメージングプラットフォームを持ち上げた。プランジャを押し下げることにより、液体試料が試料入力貯蔵所から、増殖試薬が凍結乾燥される増殖チャンバまで移動性を付与された。次に、試料容器は、メインガントリロボット（図15）によりオンボードの固定温度培養器内に配置された。試料容器は細菌細胞増殖を可能にする35℃で4時間培養された。

10

【0344】

培養器は、カスタムの機械加工部分（上側、底側、左側、右側、後側、および前側）から構成された棚からなっていた。棚の底部は試料容器の底部上の機構とかみ合う機構を含んでいた（図17）。培養器ウェルは、培養器を4つのチャンバに分割する絶縁発泡体を使用して構成されていた。培養器の後部ウェルは4つのチャンバの前方の4つのカスタムの機械加工のドアと適合するように成形された。ドアは、アクチュエータ（Firgelli L12-50-100-12-I）を使用して開け閉めされた。培養器の加熱は、培養器の外側の上部および底部の間の加熱ストライプ（OMEGA、SRFG-310/10-P）を使用した。加熱ストライプだけでなく、任意の外側の暴露された表面は、ドアを除いて絶縁発泡体で覆われた。

20

【0345】

増殖培養が完了した後に、検定の開始が行われた。メインガントリロボットが試料容器を増殖培養器から移動させ、試料容器をイメージャ・ガントリ・プラットフォーム（図15および16）に移動させた。ガントリが試料容器をプラットフォーム上に配置した後、試料容器上のプランジャキャップ（図17）がイメージャZステージの最上部にある機構により中で完全に押されるまで、イメージャガントリがプラットフォームを持ち上げることによって、検定が開始された。2度プランジャへ押し下げることによって、液体試料は、強制的に増殖チャンバからイメージングチャンバの中に移動させられ、ここで検定試薬は凍結乾燥された。液体がイメージングチャンバに入るとすぐに、試薬が再水和され、検定反応が始まった。イメージャガントリはピックアップ位置に戻り、メインガントリロボットは、試料容器を反応培養装置に移動させた。この培養は15分、室温で行われた。

30

【0346】

反応培養器は、15の棚のシステムから構成されていた。個々の棚は、位置調節のために、試料容器の底部上の特徴と一致する特徴を有していた。

【0347】

反応が完了した後、ターゲットの選択が磁気選択により行われた。メインガントリロボットが、試料容器を棚から磁石ステーション（図3、15、および16）に移動させた。メインガントリが試料容器をイメージングプラットフォームに移動させる前の5分間、磁気選択が行われた。図15に示されるように、磁気捕捉ステーションは、2つの同じ磁石アセンブリからなっていた。アセンブリは、図3に示される希土類の固体タイプの磁石（ネオジム-鉄-ボロンN48 NdFeB、22×22×100mmの棒）を含んでいた。これにより、磁気選択は、重なった期間中に、2つの試料容器に対して行うことができるようになった。

40

【0348】

磁気選択後、イメージングが行われた。イメージングサブシステム（図1および72）は、蛍光信号伝達部分を扱うように設計された。信号伝達部分は、～475nmの波長を中心とする帯域フィルタを介してフィルタリングされた青色光を使って励起された。放出光は、～535nmの波長を中心とする帯域フィルタを介して光をフィルタリングした後に集められた。照明構成要素、検出光学部品、およびカメラがどれもイメージングアセンブリ（図15）の試料容器の下に配置された。イメージングサブシステムは、実施例1でさらに詳述さ

50

れている。

【0349】

磁気捕捉が完了した後、メインガントリロボットは、試料容器を磁石ステーションからイメージャ・ガントリ・ロボット（図15）に移動させた。イメージャ・ガントリ・ロボットは、試料容器を距離センサ（Keyence LK-G37）の上に移動させた。各イメージングウェルまでの距離が測定され、焦点距離が計算された。イメージャ・ガントリ・ロボットは、各ウェルの8ビットグレースケール画像を取得したCMOSカメラ（Mightex BCN-B013）の上に配置された。各ウェルは、10回イメージングされ、分析のためにより高いビットのグレースケール画像をもたらすために合計された。

【0350】

画像分析は、実施例3に説明されたカスタムの組織内のアルゴリズムを使用して行われた。分析が完了すると、イメージャ・ガントリ・ロボットは、試料容器を排出システムに移動させた。次に、試料容器は、プラットフォームから外に押し出され、バイオハザード廃棄物容器（図16）の中に押し込まれた。データが分析されると、カートリッジ情報と共に、結果がコンピュータ上に記憶され、印刷され（Seiko、DPU-30）、LCDタッチスクリーンモニタ（AEI、ALCDP7WVGATS）（図16）上に表示された。

【0351】

システムは、Ubuntu Linux 2.6を実行する単一の小型ボードコンピュータ（Ampro、RB800R）により制御されるように設計された。すべての構成要素が直接またはコントローラボードを介してコンピュータに接続された。コンピュータに直接接続された構成要素は、モータコントローラ（Galil、DMC-2183-DC-DIN）、LCDモニタ（AEI、ALCDP7WVGATS）、CMOSカメラ（Mightex、BCN-B013）、距離センサ（Keyence LK-G37）、およびプリンタ（Seiko DPU-30）を含んでいた。モータコントローラを介して接続された構成要素は、光電センサ（Omron、E3T-SL22）、メインガントリおよびイメージャガントリ用ステッパモータ（Arcus、DMAX-KDRV-17）、入力バイコンベヤ用ステッパモータ（Arcus DMAX-KDRV-23）、およびLED（Lumileds、LXHL-PB09）を含んでいた。

【0352】

卓上検定との比較

検定がアナライザ内で行われ、卓上で実行され手作業で準備された検定と比較された。手順は以下のとおりである。黄色ブドウ球菌（*S. aureus*）（ATCC系統29213）の培養が、対数期増殖（ $OD^{600}=0.3$ ）を達成するために、32.5℃で2時間増殖培地TSB（Tryptic Soy Broth、Acumediaカタログ番号7164A）で行われた。黄色ブドウ球菌細胞は、Zeiss顕微鏡上のPetroff-Hausserカウンタでカウントされ、細胞は検定のために、新鮮なTSB内で35 μ L溶液ごとに0、700、2100、および8400の細胞数までに希釈された。100 μ LのSYBR（登録商標）Green I（Invitrogen、カタログ番号S-7563）を含む反応混合物が、以下の修飾を伴う0.9%塩化ナトリウム、25 μ Lの0.005%w/vニワトリ抗黄色ブドウ球菌タンパク質A磁気粒子（実施例1で説明されたように製造された）を使って、2000分の1に希釈された。すなわち、10mMリン酸塩中のニワトリ抗タンパク質A（Meridian OEMカタログ番号C5B01-296抗体が使用された）、140mMの塩化ナトリウム、3mMの塩化カリウム（Calbiochemカタログ番号524650）、0.05%w/vのTween 20（Acrosカタログ番号2333600010）、2mg/mLのウシ血清アルブミン（Sigma-Aldrichカタログ番号A3059）、0.05%w/vのProCLin 300（Supelco、カタログ番号48912-U）pH7.4、および上述されたTSB内の125 μ Lの黄色ブドウ球菌希釈がピペット移動により十分混合され、周辺温度で15分間、暗所で培養された。培養後、反応混合物は6つの等量の部分に分割され、35 μ Lの反応混合物が、65 μ Lの色素クッション溶液15%v/vのOptiPrep（登録商標）（Sigmaカタログ番号D1556）、ならびに96ウェルの半分の範囲の直径の明瞭な底部の黒色プレート（Grainer、カタログ番号675096）内の3つのウェル内、および機器の3つのイメージングウェル内であらかじめアlicoートされた2mg/mLのChromotrope 2R（Sigma-Aldrich C3143）上に載せられた。細胞粒子複合体は、磁気選択によりすべてのウェルの底部上に堆積させられた。96ウェルプレート内のウェルが、棒磁石上に4分間置かれた。棒磁石は図20に描かれた22×22×100mmの永久磁石の構成を使

10

20

30

40

50

用した。次に、プレートは磁石から移動させられ、高スループット自動化イメージングアナライザ（図8および図14）内に配置された。ウェルは、アナライザ上で0.1秒の露光時間でイメージングされた。次に、個々の蛍光細胞が、上述のようなソフトウェアを使用して数え上げられた。機器内のウェルが、カートリッジを磁気選択ステーションに、次にイメージングステーションに自動的に移動させるアルファアナライザ内に配置された。次に、ウェルは、0.1秒の露光時間でイメージングされた。個々の蛍光細胞が、イメージングソフトウェア（実施例3）を使用して数え上げられた。

【0353】

結果

図6Aは、高スループット自動化イメージングアナライザ、およびアルファアナライザ上で実行された、黄色ブドウ球菌検定での蛍光カウントの比較を示す。結果は、実験誤差の範囲内で類似する。図6Bは、拡大なしの個々の染色された黄色ブドウ球菌細胞のデジタル画像、および細胞なしの試料との比較を示す。結果は、アナライザ上で、および手動により分析された機器のウェルをイメージングする際に、試薬が類似の結果を生み出すことを実証している。

【0354】

結論

このアナライザは、最小でのユーザ対話により、試料容器を自動的に処理することができる。試料容器は、オンデマンド処理、試料増殖、非拡大イメージング、および一体化された廃棄物処理をサポートするアナライザと相互作用する。試料容器は、低倍率で標準的CMOSカメラを使用して分析される信号伝達部分の検出および選択部分に結合した個々のターゲットの検出を可能とする。

【0355】

変化形

アナライザの一つの変化形には、高容量増殖培養器が含まれる。そのような大きな培養器により、アナライザが1時間当たり少なくとも40の試料容器を処理することができるようになる。省スペース化により、アナライザは、臨床研究所、食品加工、および獣医試験応用に対して、理想的な高スループットの機械をもたらし得る。

【0356】

実施例10

クリートをつけられたベルト駆動動き機構（cleated belt drive motion mechanism）を使用するオンデマンド試料入力を備える自動化アナライザ

この実施例で説明される自動化アナライザは、試料容器を受け入れ、試料容器に対して磁気選択を使用してターゲットを捕捉し、非拡大ターゲットイメージングのための光検出器アレイを組み入れる。容器設計は、ユーザの液体入力試料を試験タイプ特有の試薬から分離する。この態様は、各入力容器から試験結果を生成するために必要とされるすべての工程を完全に自動化し、容器のタイプおよびロットコードに基づき、多数の試験タイプをサポートする。

【0357】

この実施例は、重力送り待ち行列（gravity-fed queue）を使用して、オンデマンド試料入力をサポートする。この能力により、容器が準備できているときはいつでも、ユーザが8つの容器の待ち行列容量までアナライザに入力容器を追加することができるようになる。

【0358】

組込プロセッサが、システムおよびデータ分析機能を制御する。試料の前送りおよび処理は、ユーザの入力から、試験が完了したときに一体化されたバイオハザード廃棄物容器の中への使用済容器の処分まで、完全に自動化されている。

【0359】

この態様は、中くらいの容量（1時間当たり12）の、診療研究所試験応用に使用され得る。この態様はまた、食品加工および獣医試験応用でも使用することができる。

【0360】

方法

ユーザは、病院の収集機器から容器に試料をピペットで移し、蓋を閉じ、容器入力試料ウェルを密封し、施設のバーコードを容器に適用する。次に、ユーザは、容器を別の容器を有するスタックに、または単一の試料容器を待ち行列の中に置く（図20および21）。アナライザは以下の順序によって各容器を処理する。

【0361】

処理容器の動き

入力待ち行列スタックに配置された容器は、歯付きベルトの上で、アナライザの中に重力送りされる。ベルトの最上部レベルにセットされた光学的検出器（Omron光電子集束反射センサE3T-SL22）が、容器がベルト上に置かれたときを検出する。センサは、ステップモータ（Arcus DMAX-KDRV-17）を使って牽引歯付きベルトを移動させるシステム制御ソフトウェアを活動化させる。ベルトは、バーコードスキャナ（microscan、MS1 FIS-0001-000XG）に向けて、前方に底部容器(bottom container)を引いて、取り付けられたバーコードを読み取る。システムは、バーコードからロット情報および容器の正当性を決定する。ベルトおよび容器はマッチング登録機構を使って設計されているので、システム制御は、具体的にタイミングを調節された連続した列順で、培養、イメージング、およびバイオハザード廃棄物の位置を通して容器を移動させることができる（図21）。

10

【0362】

入力試料情報の管理

容器が検定開始に進むとき、バーコードスキャナ（Barcode Scanner、Microscan、MS1 FIS-0001-000XG）は、取り付けられたバーコードを読み取って、ロット情報および容器の正当性を決定する。

20

【0363】

試薬および別の液体の処置

バーコードを読み取った後、容器は、容器内で検定を開始するサブシステムに進む。アクチュエータ（Firgelli L12-50-100-12-I）が容器上のスクリュキャップをかみ合わせ（図21）、スクリュの動きを介して、試料ウェルに圧力を印加して、乾燥した試薬を含むチャンバの中に液体試料を押し込む。試料中の液体は、試料容器内部に配置された試薬を再水和し、検定反応を開始する。

30

【0364】

培養

試料増殖のための培養は、ユーザが容器をロードする前に行われる。検定の培養は、タイミングを調節されたコンベヤの動きに依拠する。コンベヤは、選択段階に到達する前に、反応培養である試験タイプに最適な速度で、容器を正確に移動させる。

【0365】

選択

ベルトが試験容器を磁石アセンブリの上に移動させるとき、ターゲットの選択が行われる。平行磁石（NdFeB磁石22×22×100mm、AllStar Magnets、実施例2 磁石を参照のこと）が、タグ付きターゲットの選択を行う。磁気選択の時間は、ベルトの移動速度に依存する。速度は試験タイプに依存する。

40

【0366】

システム制御、イメージング、結果報告、処理容器の動き、および試料入力情報の管理は実施例9に詳細に説明されている。

【0367】

結論

この実施例は、特定のターゲットに対して磁気分離法および非拡大光アレイイメージングを使用するオンデマンド試料処理を有する機器のための一つの設計を示す。

【0368】

代替となる態様

50

増殖を必要とする検定については、構成は、上昇した温度で制御された培養器が、培養された容器をスタック待ち行列の中に連続して供給することを含むことができる。追加の信号部分は、実施例5に説明されるような二色イメージングを使用してイメージングできる。全体のサイズは、実施例2のように、磁石を介したイメージングを追加することで低減することができる。

【0369】

実施例11

スクリュ駆動機構を備える自動化連続試料容器アナライザ

この実施例で説明される自動化アナライザは、密封された試料容器を受け取り、部分の特定の捕捉のために磁気法を使用する検定形式に対応し、非拡大部分イメージングのため
10

【0370】

この実施例は、オンデマンド試料入力をサポートする。この入力は、入力試料が準備できたときにいつでもユーザが入力試料をアナライザに加えることができるようにする能力である。

【0371】

この態様の機能は、前の実施例10に類似するが、以下の領域で別の実装の使用が際立っている。

【0372】

方法

アナライザは、オンボード試薬および流体力学を含む試料容器と連結する（図22および23）。試料収集後、ユーザは、密封した試料容器（8までのスタックで）を入力シュートに最も近い入力（図22）位置に置く。入力シュート内の試料容器は以下に詳述される分析処理の要素を通して進む。分析が完了すると、容器は内部のバイオハザード廃棄物容器（図22）内に置かれる。

【0373】

試料入力

このアナライザは、単一またはスタックの形で容器をオンデマンドで受け取る（図22および23）。容器は、容器がアナライザの中に下方に重力送りされるシュートに向かって手動で移動させられ、検定の開始を待つために待ち行列に入れられる。実施例10に詳述されたように、この時点でサブシステムによりバーコードが読み取られる。

【0374】

容器および別の液体の処理

容器がシュート内にある間、反応の初期化が行われる（図22）。別個のリードスクリュが容器を部分的にスタックから外に引く。アクチュエータ（Firgelli L12-50-100-12-I）上のプランジャヘッドが下側に移動させられ、容器上のマッチング機構を押し、試薬を有するチャンバの中に液体試料を押し込む。プランジャが引っ込み、リードスクリュは、主要なリードスクリュ（5ミクロンピッチ、カスタム設計）によりかみ合わされるのを待つスタックの中に容器を戻す。その後、主要な動きスクリュが、初期化された容器を磁石に向けて移動させるとき、すべての容器が一つの待ち行列位置に簡単に落ちる。
40

【0375】

培養

容器を待ち行列の中に挿入する前に、試料増殖のための培養が行われる。反応が開始されると、容器は要求される処理時間を可能にする垂直待ち行列に保持される。底部で、主要な電動リードスクリュが容器をアナライザの残りを通って移動させる。

【0376】

容器の動きの処理

入力シュートからの試料容器はアクチュエータ（Firgelli L12-50-100.12-1）（図23）を使用するエレベータプラットフォームにより移動させられる。容器は電動リードスクリュおよび始動させられたプラットフォーム（図23）により移動させられる。
50

【0377】

後処理

イメージング後、容器は、一体化された廃棄物容器（図22）にスクリュ駆動により移動させられる。

【0378】

結論

実施例10と同様に、この実施例は、試料容器のオンデマンド試料入力を実証している。この実施例は、試料容器を受け入れて、ターゲットの特定の捕捉のために磁気選択力を使用する検定形式に対応し、ターゲットをイメージングするために非拡大光学系システムおよび光検出器アレイを組み入れる。

10

【0379】

代替となる態様

多数の試験ターゲットが、実施例5のように多色イメージング小アセンブリの追加で識別することができる。増殖培養器が、内部分析段階の前の試料増殖を考慮するために追加することができる。さらに、実施例9のように移動ベルト入力が、シュートを置換することができ、その結果、入力待ち行列への前進が自動的となる。

【0380】

実施例12

単一平面コンベヤ駆動機構を備える自動化連続試料カートリッジアナライザ

概観

20

この実施例で説明される自動化アナライザは、分離のため、すなわち実施例10で説明されたような試料容器内での非拡大画像検出のためのサブシステムを使用する。この態様は、各入力容器からの試験結果を生成するために必要とされるすべての工程を自動化し、単一試料のユーザ入力をサポートする。この実施例は、試験タイプに基づく速度で容器の連続処理をサポートする。試験は、処理するのに15分かかって、スループットは1時間当たり4つとなる。

【0381】

実施例10と同様に、組込プロセッサがシステム制御およびデータ分析機能により自動化を実行する。試料前進および処理は、ユーザ入力から一体化されたバイオハザード廃棄物容器の中への使用済容器の処置まで完全に自動化される。

30

【0382】

この態様は、低容量（付随する単一容器のロードを伴い1時間当たり4つ）の臨床研究所試験応用で使用されることがある。この態様はまた、食品加工および獣医試験で使用できる。

【0383】

説明

ユーザは、収集されオンボード試薬および液体を有する試料容器内部に蓋をされた試料を受け取る。ユーザは、容器を入力範囲内に置く（図24）。容器は以下に詳述される分析処理の要素を通して進む。分析が完了すると、容器は内部のバイオハザード容器内に置かれる。

40

【0384】

試料入力

容器は、それぞれを特殊な設計されたキャリアの中に配置されることにより容器処理動きシステムに直接入力される。キャリアは、簡単な配置およびユーザ位置決めのために、マッチング公差、および試料容器との機械的登録機構を有する。

【0385】

新しい容器が空のキャリア内に置かれるとき、その容器は光検出器（Omron光電集束反射センサE3T-SL22）により検出される。センサはシステム制御ソフトウェアを活動化させ、システム制御ソフトウェアはステッパモータ（Arcus DMAX-KDRV-17ステッパモータ）を活動化させて、駆動ケーブルを動かす。駆動ケーブルは、平坦な表面の上で、取り付けら

50

れたキャリアを引き、処理シーケンスを通じて容器を進める。システム制御は、培養、イメージング、および廃棄物の位置を通して、特別にタイミングを調節された連続した順序で、ケーブルおよびキャリアを介して容器を移動させる。

【0386】

試薬および別の液体の処理

バーコードを読み取った後、容器は液体を移動させるサブシステムに進む（図24）。アクチュエータ（Firgelli L12-50-100-12-I）がターゲット標識化の開始の上流に搭載され、別の光センサ（Omron光電集束反射センサE3T-SL22）が、容器がターゲット標識化の開始のために正しい位置にあるときを感知する。センサがシステム制御に正しい位置について警告するとき、アクチュエータは容器上のプランジャ機構を押す。プランジャは、乾燥した試薬を含んでいるイメージングウェルの中で液体試料に移動性をもたせる。液体試料が試薬を再水和し、検定反応が始まる。次に、アクチュエータは引っ込み、容器はさらに処理する準備ができています。

10

【0387】

移送システム

容器はケーブルに取り付けられたステップモータ（Arcus DMAX-KDRV-17ステップモータ）を使用してシステムを通して移動させられる。また、2つのタイプの移送システムがある。まず、バンパガイドが容器をイメージャに移送するために使用される。このバンパガイドは、イメージング組立を分離し、システム振動の影響を低減する。直線アクチュエータ（Firgelli L12-50-100-12-I）が主駆動から独立して動き、メインシステムのタイミングを決定論的に保つ。直線アクチュエータはカートリッジをイメージャから廃棄物の中に移動させる（図24）。

20

【0388】

入力試料情報の管理

容器が入力から検定開始まで移動させられたとき（図24）、バーコード読取機（Barcode Scanner、Microscan、MSI FIS-0001-000XG）が、容器がこのバーコード読取機を通過するときに、容器を感知する。バーコードはロット情報および容器の正当性を決定するために使用される。実施例10入力試料情報の管理を参照のこと。

【0389】

培養

ユーザが容器をロードする前に、試料増殖のための培養が行われる。検定の培養は、コンベヤシステムのタイミングを調節された移動に依拠する。コンベヤは、選択段階に到達する前に、試験タイプ反応培養に最適な速度で容器を正確に移動させるようにセットされる。

30

【0390】

選択

試験容器が磁石アセンブリの上に移動させられるとき、ターゲットの選択が行われる。平行磁石（実施例2磁気）が、タグ付きターゲットの選択を行う。磁気選択の時間が、ベルト移動速度により決定される。この速度は試験タイプの要件に合わせられる。

【0391】

イメージングおよび結果報告の処理が実施例9で説明されている。イメージングが完了した後、一体化されたバイオハザード廃棄物ゴミ箱（図24）に容器が投入される。今や空のキャリアはユーザ入力位置に戻る。

40

【0392】

結論

この例は、簡単な動きおよび移送システムを有する低スループットアナライザを際立たせる。この実施例は、試料容器内で試料ターゲット選択および非拡大画像検出という重要な処理機能を実行する。

【0393】

代替となる態様

50

待ち合わせ（たとえば実施例11）により置き換えられた直接入力によって、オンデマンド入力モデルが可能となる。実施例2のように、共存するステーションとして選択およびイメージングを組み合わせたことが、2倍のスループットの利益を提供する。最後に、実施例5に説明されるような二色イメージングを使用して、追加のターゲットがイメージングできる。

【0394】

実施例13

サージ・システム・ソフトウェア・アーキテクチャ

概観

この実施例は、自動化アナライザを制御するために使用されることができるソフトウェアアーキテクチャを詳述する。

- ・アナライザの直接制御に加えて、この態様は、具体的にはサージ試験応用に必要とされる特徴を提供する。これらの特徴は、集中状況コマンド、および患者管理Webアプリケーションへのコマンドおよび制御インタフェースを含む。

- ・本実施例は、拡張可能なマーク付け言語（extensible markup language、XML）スクリプトから実行オブジェクトモデルを構築するカスタムスクリプト実装に基づくアナライザ制御エグゼクティブを使用する。

- ・本態様は、患者および試験結果のデータを記憶し管理するために関係データベースを使用する。

【0395】

説明

システムは、Microsoft Windowsと互換性のあるオペレーティングシステム上で実行するように実装される。システムは、カスタムのメッセージセットを使って伝送制御プロトコル/インターネットプロトコル（TCP/IP）インタフェース上で通信する1組のウィンドウ処理からなる。データ・ベース・アクセスが必要とされる場合、標準的データベースインタフェースが使用される。この設計により、システムは非常に大規模なアプリケーションのために多数のコンピュータ上に展開することができるようになる。

【0396】

この実施例のソフトウェアアーキテクチャが図25に図示されている。エグゼクティブ、システムサービス、データ管理、ならびにユーザおよび通信インタフェースという主要なソフトウェア機能の概観が以下の節で提供される。

【0397】

エグゼクティブ

アナライザ制御要素が、自動化アナライザの実行を制御するエグゼクティブ機能を提供する。エグゼクティブは、アナライザコンソールへのインタフェース、画像分析、関係データベースシステムへのインタフェース、および1組のサービスプロセスへのTCP/IPインタフェースを含む。

【0398】

エグゼクティブは、反応がステーションを通過し、処理が各ステーションで行われるアセンブリラインとして動作するアナライザを制御する。システムは、すべてのステーション上でのすべての処理活動が現在のサイクル内で発生するサイクルベースの戦略を使用する。次に、システムは次のサイクルに移動し、新しいシステム状態でサイクル処理工程を繰り返す。以下は、サイクル中に行うことができる処理のタイプの簡略化した高レベルの例である。各試験の進捗が追跡されることに留意されたい。すなわち、動作は、活動化している試験により必要とされる場合にだけ実行される。

【0399】

以下を並列に実行する。

- ・カルーセルおよびステーションの処理

- ・カルーセルを進めることによりサイクルが始まる。次に、このサイクルが各反応を次の処理段階に移動させる。

10

20

30

40

50

・次に、ステーションシーケンスを並列に処理する

・試薬ステーション:試薬ロボットを試薬入力まで移動させ、液体処置システムを備える正しいチャネルを使って適切な試薬を取り上げ、試薬ロボットを1組の適切な混合カップに移動させ、試薬を置く。

・クッションステーション:クッションピペッタをクッション貯蔵所に移動させ、クッションを吸引し、空のイメージングカップまで移動させ、クッションを分配する。

・移送ステーション:今が偶数サイクルの場合、完了した混合カップに移送ロボットを移動させ、2つのカップから反応液体を取り出し、ピペッタを取り除く。今が奇数サイクルの場合、イメージングカップまで移動し、液体を2つのカップの中に置いて、ピペッタを持ち上げる。

・試料ステーション:試料が6サイクルごとに新しい入力管から取り出され、6つの試験のために使用される。新しい試料が必要な場合、試料ピペッタを試料管の中に移動させ、6つの試料のために十分な容器を吸引する。次に、各サイクルで、試料ピペッタを混合カップの中に移動させ、試料を分配し、次に、試料ピペッタを持ち上げる。

・試料クリーニングステーション:システムは、2組の試料ピペッタを備えて設計される。一方が使用中の間、他方がクリーニングされている。サイクルが、6つのクリーニングサイクルの最初である場合、未使用の試料ピペッタを試料ピペットクリーニングモジュールの中に移動させ、クリーニングを始める。サイクルが最後のクリーニングサイクルである場合、クリーニングを停止して、試料ピペッタを動作可能位置に移動させる。

・混合ステーション:混合カップを接触させるために混合トランスデューサを移動させ、トランスデューサを動作させ、トランスデューサを引っ込める。

・イメージングステーション:イメージングカップに接触させるためにイメージャアセンブリを移動させ、照明をつけ、画像を取得し、照明を消し、イメージャアセンブリを引っ込め、画像を分析し、分析結果をデータベースに出力する。

・カップ・クリーニング・ステーション:カップクリーニングアセンブリをカップの中に移動させ、カップクリーニング流体力工学を開始し、待機し、カップクリーニング流体力工学を停止して、カップクリーニングアセンブリを引っ込める。

・大量の試薬は、均一性を保証するために振とうされる。

・入力試料処理:サイクルが6サイクル試料シーケンスの最後である場合、入力待ち行列を次の試料に移動させる。現在の入力ラックが完了した場合、そのラックを排出し、次のラックをロードする。

【0400】

エグゼクティブは、カスタムXMLスキーマで規定される柔軟性のある1組のスクリプトにより駆動される。このスキーマがノードの3つのクラス、すなわち構成、編成、および実行を規定する。システム始動時、スクリプトは、各オブジェクトがXMLスクリプトにおける実行ノードに対応するオブジェクトモデルにコンパイルされる。これらのオブジェクトは、順次実行されるタスクの順序付きリストであるタスクリストに編成される。順に各オブジェクトに対して実行メソッドを同期して呼び出すことにより実行が行われる。

【0401】

さらに、ノード実行も並列に行われることができる。このことが各並列タスクリストに対してスレッドを使用することによりサポートされる。

【0402】

上述の簡単な例が示すように、必要とされる操作はサイクル、およびシステムの状態に依存する。この操作のサポートが、スクリプト・オブジェクト・モデルにおいて式言語を使用することにより達成される。

【0403】

式言語は、以下に関係するメモリコンテキストにアクセスすることができる標準的複合算術および論理演算をサポートする。

・システム これは現在のサイクル数を含む。これはスクリプト実行前の各サイクルでエグゼクティブにより増分される。スクリプトノードがサイクル数および条件付きとして

10

20

30

40

50

のモジュール演算子を使用して、多サイクル活動を制御することができる。

- ・ノードにより処理されている現在の試験
- ・現在のシステムサイクル
- ・現在のモード

【0404】

各実行可能ノードがテキストストリングとして規定される構成および/または条件式を有することができる。これが始動時にコンパイルされ、ノードが実行されるときに動作させられる。

【0405】

構成式は、任意のメモリコンテキストでゼロまたはそれより多い変数にセットすることができる。

【0406】

ノードは、条件式が真（非ゼロ）を返すときだけ実行される。

【0407】

処理スクリプトでは、並列スクリプト処理の活動を同期を求められることがある。たとえば、吸引位置の間で試薬ピペットが移動させられるときに、大量の試薬は揺動を停止すべきである、または現在の試料が取り出されるまで入力試料管は移動させられるべきでない。スクリプト処理同期を達成するために、態様は、設定、クリーニング、および名前付き条件待ちをサポートする1組の専用スクリプト・ノード・タイプを使用する。

【0408】

システムサービス

システム内のそれぞれの主要なハードウェア要素に対応するシステムサービスがある。これらのサービスは図25に示されている。各サービスは別個のWindowsプロセスとして実装される。これらのサービスは、エグゼクティブと通信するためにカスタムのメッセージセットを使ってTCP/IPインタフェースを使用する。このアーキテクチャは、ソフトウェア保守を簡単にし、新機能の追加を容易にする。TCP/IPの使用によりサービスが別個のコンピュータ上で実行できるようにする。このように、ひとつのスクリプトの処理は、ある状態をセットするために別の処理を待つことができる。

【0409】

データ管理

データ管理サブシステムは患者追跡、遠隔タスキング、および自動データ分析を提供する。このサブシステムは以下の特徴を有する。

- ・データベースが、分析結果、システム構成、およびソフトウェアバージョンを含むすべての関係のある試料およびシステムの情報を記憶する。
- ・一体化されたバーコード読取機が試料を追跡する。
- ・ソフトウェアが制御を認識し、校正曲線を自動的に構築することができる。
- ・Webインタフェースがローカルまたは遠隔のデータ入力およびデータ分析を提供する。

・コマンドおよびコントロールインタフェースが遠隔管理、タスキング、および保守を提供する。

【0410】

ユーザおよび通信インタフェース

この態様は、以下を含むいくつかのユーザおよび通信インタフェースをサポートする。

【0411】

アナライザコンソール

アナライザコンソールは、システム状態および結果要約情報を表示する。アナライザコンソールは、システムの構成、診断、保守、および運用をサポートする。

【0412】

コンソールは、カスタムのメッセージセットを使ってTCP/IPを使用してエグゼクティブに伝達する独立したオペレーティング・システム・プロセスとして実装される。このイン

10

20

30

40

50

タフェースは、アナライザ制御サーバが一つまたは複数のアナライザ・コンソール・クライアントをサポートすることができるクライアント/サーバモデルとしてセットアップされる。この方法は、エグゼクティブと同じコンピュータ上で実行される一体化されたコンソール表示装置と、遠隔コンピュータ上で実行されるコンソールの両方を提供する。

【0413】

コマンドおよび制御インタフェース

コマンドおよび制御インタフェースは、サージ試験に関係する緊急事態への全体の応答を管理している外部状況制御への接続を提供する。コマンドおよび制御インタフェースは上述のTCP/IPコンソールインタフェースを使用して、アナライザ制御と通信する。コマンドおよび制御インタフェースはまた、標準的データベースインタフェースを介してデータ管理システムにアクセスする。

10

【0414】

患者管理Webアプリケーション

患者管理Webアプリケーションは、患者情報を収集し管理するために使用される。このアプリケーションは、典型的には試料収集過程の一部として患者の接触および履歴の情報を入力するために使用される。このアプリケーションは、データ管理システムと通信するが、エグゼクティブとインタフェースをとる必要はない。

【0415】

データ分析Webアプリケーション

データ分析Webアプリケーションは、データ結果全体を要約する様々な報告を提供する。このアプリケーションは、データ管理システムと通信するが、エグゼクティブとインタフェースをとる必要はない。

20

【0416】

研究所情報システム/病院情報システム (LIS/HIS) インタフェース

LIS/HISインタフェースは標準的健康管理システムへの接続を提供する。このインタフェースは、直接施設のデータ管理システムに試験結果を報告するために使用される。

【0417】

結論

この実施例は、自動アナライザをサポートし、サージ試験ワークフローを管理できる制御システムの実行への変形を示す。この実施例は拡張可能であり、柔軟性があり、頑強であり、追加アナライザ機能の迅速な開発をサポートする。

30

【0418】

別の態様

各ノードで条件式を使用することに対する代替案は、式を処理する専用ノードを有することである。このノードは、式を評価し、式が真である場合に条件ノードの子ノードだけを呼び出す条件ノードを含む。このノードはまた、メモリコンテキストに変数を書き込むことができる「セット」ノードを含む。

【0419】

この実施例のアーキテクチャは、追加機能を提供するためにサービスの一体化を容易にする。これらの機能は、新しいシステムハードウェア要素のサポート、および新しいソフトウェアサービスの追加たとえば外部コンピュータへの冗長インタフェースの追加を含むことができる。

40

【0420】

アーキテクチャはまた、ユーザインタフェース拡張を容易にサポートするように構造化される。この拡張は、新しいスキャンのサポート、および音声認識を備える対話型音声応答インタフェースを含むことができる。

【0421】

実施例14

オンボード液体処理を備える高スループットサージ試験のための自動化アナライザ概観

50

自動化サージアナライザは、大規模な一連の検体上で実行される単一試験パネルのための高スループット自動化試験を提供するように設計される。このアナライザは、何千人もの人々が単一の病原体または別の作用物質に曝されたことがある場合の生物テロ防御または公衆衛生緊急事態での試験のための要件に対応するように設計される。このタイプのシナリオは、長期間ピーク容量で非常に高いスループットならびに簡単なアナライザセットアップおよび運用を必要とする。

【0422】

運用の環境は、病院の緊急治療室から即席で設立された野戦病院まで変動するので、アナライザは必要なものを完備し、可搬型であり、堅牢である。機器は、たとえば競技場、駐車場、高校の体育館の外で使用されることがある。

10

【0423】

自動化サージ試験アナライザは検体容器の待ち行列を受け取って、検体容器が処理されるときに各検体を記録する。アナライザは、試料および一連のオンボード試薬を混合カップの中に移送することにより、連続的な様式で試験反応物を構築し、試験反応物を培養し、次に、その試験反応物をイメージングキュベットの中に移送する。試験反応物を含むイメージングキュベットは、反応に選択力を印加するために、磁石の上に保持され、信号を検出ゾーンの中に堆積させ、次に検出ゾーンの非拡大デジタル画像がCCDカメラで撮られる。オンボード画像分析は、各検体の一つまたは複数のターゲットのレベルの読出しを提供する。

【0424】

分子ターゲットに対して高スループットで費用効率の高い超高感度試験のためには、プラットフォームからの廃棄物生成が程度となる必要性が生じる。固形の消耗品廃棄物の容積を最小化することによって、バイオハザード廃棄物群の容積を低減でき、かつ、消費者のトータルコストも低減できる。廃棄物は、混合カップ（反応カップとも呼ばれる）およびイメージングカップおよびピペットチップを含む構成要素のリサイクルおよび再利用により低減される。これらの構成要素は、試料および試薬の持ち越しおよび相互汚染を程度に抑えることを保証するために、試料間で完全にクリーニングされる。廃棄物群はまた、試料との接触を低減することにより、たとえば非接触混合および非接触試薬分配を利用することにより最小化される。これらの構成要素は、試料と決して接触しないので、クリーニングまたは置換の必要なしに無期限に再利用できる。表面処理および材料も、試料および試薬の持ち越しを最小にするように選択される。たとえば、カスタム製造のピペットチップ（Cadence Science）はTeflon（登録商標）でコートされ、シリンジ直線管は、任意のプラスチックの中で最低の摩擦係数の一つを有するポリテトラフルオロエチレン（PTFE）管であった。大量試薬の内部液体処理は、試験当たりのコストを大きく低減することを目的として使用される。

20

30

【0425】

試料容積を低減することは、試薬消費を最小にするためや、患者処理量を増やすため、および、患者が乳児、高齢者、またはその他の試料産生が低い人を含む場合に、重要である。同様に、試料準備の必要性を最小、または解消する試料の低容積収集は、多数の患者に迅速なスクリーニングを必要とするような、混乱し、かつ無秩序でありうる環境において有益である。

40

【0426】

アナライザは、患者情報を安全な様式で管理し、診断および大量の試薬再供給のために、病院データベースシステムと、中央コマンドと、ベンダとの間を無線で通信する。保守およびサービス要件は、機器が短いセットアップ時間で動作し、数日間連続で動作することができる定期的日常業務に最小化される。

【0427】

説明

機器（図48）は、アセンブリラインシステムに類似する様式で試料を受け入れて処理した。ロック段付きサイクルカルーセルが、一つまたは複数の試料処理工程が各カルーセル

50

位置で行われる特定順序で試料処理に移動性を付与する。カルーセル動きシステム（図45）は、100対の混合カップおよびイメージングカップ（図31）のためのレセプタクルを有していた。カルーセルは、ステッパモータ（Oriental Motor Co.、DG130R-ASAA）を使用して各サイクルの開始時に位置を一つ進めた。サブシステムは、各サイクル中に一つまたは多数のカップにアクセスする（図33）。システムは、6秒のサイクル時間を使用した。

【0428】

試料が特定順序の処理工程で検定されたカップがサイクルごとに1ステップ反時計回りに回転した。まず、試薬サブシステムが混合カップの中に希釈液を投入した。次に、ピペッタ（図49）が試料容器から試料を計量し、混合カップの中に計量した。信号伝達部分および選択部分を含む最後の試薬が加えられ、組合せが混合された。クッションがイメージングカップの中に分配され、混合された試料が5分間試薬を使って培養された。反応した試料が、クッションの最上部で浮かんだままとなるように、混合カップからイメージングカップまで注意深く移送された。1分の磁気選択により、任意の磁気選択部分が次にイメージングされる底面上に、任意の磁気選択部分を堆積させた。検定が完了した後、混合キャップとイメージングキャップの両方が再利用のために完全にクリーニングされ、準備された。廃液がオンボードのバイオハザードの付随する貯蔵タンクに送られた。

【0429】

試料入力

試料を検定する最初の工程には、ユーザが試料を収集すること、試料を機器の上に挿入すること、および機器が試料を自動的に感知し、試料を反応カップの中に定量化することが含まれた。ユーザは、図31に図示されるように、試料容器内に試料を収集した。試料容器は、図32に示されるように6までの組でラックに加えられた。ラックは重力送り待ち行列システム（図44）の中に配置された。16ラックまで、すなわち96の試料容器まで、機器内に一度に待ち行列に入れられた。

【0430】

重力送り待ち行列システムは、いくつかの機能的サブコンポーネントを含んでいた。光電センサ（Omron、E3T-FT12）がラックの追加を検出しただけでなく、待ち行列内の別のラックの位置を監視した。ラックは閉ループ増幅器を備えるステッパモータ（Oriental Motor Co.、AS46AA）により、次に直線二重アクチュエータ（Firgelli L12-50-100-12-1）により駆動されるタイミング・ベルト・プーリ（Stock Drive Products、A6A3-12NF03706）を備える両面駆動ベルト（Stock Drive Products、A6B3-D188025）により進められた。バーコード読取機が試料容器から試料情報をスキャンし、検定追跡のためにオンボードコンピュータに情報を送信した。

【0431】

ラックが図44に示されるように重力送り待ち行列に加えられた。ラックは垂直待ち行列に一方のラックを次の最上部に置くことにより加えられた。ラックがまったく存在しない場合、ラックは最も底部の位置に移動させられた。システムは、水平待ち行列の右側に配置されたラックの緊急処理をサポートした。これらのラックは常に、垂直待ち行列からのラックの前に処理された。

【0432】

入力待ち行列移動詳細

試料容器入力待ち行列移動が一連の工程で行われた。まず、光センサがラックを検出し、二重アクチュエータを使ってラックを下げた。ベルトの歯が処理中のラックの底部上の特徴とかみ合い、第1のアクチュエータが空になるまでベルトが左側に移動させられた。光センサが、処理中のラックがいつ最初のアクチュエータから離れたかを決定した。待ち行列中の別のラックが、下がったラックにより保持された。次に、第1のアクチュエータが待ち行列内の次のラックを保持するために上げられ、処理中のラックが第2のアクチュエータから離れるまで移動させられた。次に、第2のアクチュエータが上のラック待ち行列を保持するために上げられた。処理中のラックは、最初の試料容器が試料入力位置に整列されるまで、左に移動した。光センサが、処理中のラックおよび内部に保持された試料

容器の正確な位置を決定するために使用された。システムは次の試料容器の準備ができていたので、次の試料容器が試料入力位置となるまで、ベルトが移動させられた。ラック内のすべての試料容器が処理された後、処理中のラックが試料容器バイオハザード廃棄物の中に移動させられた。配置されたすべてが処理されてしまうまで、処理は次のラックを使って繰り返された。

【0433】

試料入力サブシステムの最後の構成要素は、1対の回転試料ピペットを含む。図58は、2つの試料ピペットが試料容器にアクセスするシステムの上面図を図示する。この構成では、一方のピペットはクリーニングステーション（図49）でクリーニングされるのに対して、他方は反応カップの中で試料を計量した。各試料の分配後、ちょうど試料を分配したピペットがクリーニングされ、新たにクリーニングされたピペットが次の試料を処理するように、ピペットはタスクを切り替えた。

【0434】

6つの試験が、各試料に対して行われた。以下の実験が実施例を詳述している。試料ピペットは、同時に6つすべての試験に対する試料容積を同時に吸引した。各サイクルで、試料ピペットが10 μ Lの試料を現在の入力混合カップの中に分配する。6回の分配後、入力ラック内の次の試料管が上記で詳述された入力待ち行列で説明されたような位置に移動させられ、類似する様式で処理された。

【0435】

液体処理

システムにはいくつかの液体処理機能があった。これらの機能には、入力ピペット操作、試薬ピペット操作、クッションピペット操作、および試料移送ピペット操作、カップクリーニング、ならびに混合が含まれていた。図64は、液体処理構成要素図を示す。液体処理システムの構成要素は、試料用の単一シリンジポンプ、クッション、および移動ステーション（この場合Tecan部品番号20738291）、12の試薬をすべて送達する2つのマルチシリンジポンプ（XMP 6008 8-チャンネルデジタルシリンジポンプ、Tecan、20737367）、回転弁（XLP 3ポート、Tecan、20738291）、受動逆止め弁、試薬およびキャリア液体のためのPTFE管（Upchurch Scientific）、ならびに別の管たとえばクリーニングおよび洗浄のためのTygon（登録商標）処方R-3603管を含んでいた。このアナライザに含まれる別のポンプが、清浄水を使ったクリーニングおよび洗浄のための8つのMiniWash隔膜ポンプ（MiniWashフルパネル、Tecan、20739017）、および特定濃度のNaOH、漂白剤、クリーニング用に使用される洗剤、およびバイオハザード汚染除去に適合した10の隔膜ポンプ（KNF Neuberger、NF5RPDC B-4）を含んでいた。

【0436】

シリンジシステムは、ピペット操作ステーションのそれぞれに対して使用された。各シリンジシステムは、第1のピペットをソース容器に移動させる動きシステムと関連付けられた。液体が吸引され、次に、液体が分配される宛先容器の中にピペット移動させられた。シリンジポンプ（上記に列挙された）は、各ピペット操作ステーションに液体を移動させるために使用され、各シリンジポンプは、3つの位置の一つを選択することができる一体化された弁を有していた。

【0437】

弁の操作が、3つのポンピング動作の一つを可能とする。一方の位置が、ポンプとピペットチップの間のラインを開き、そのことによりポンプが液体または空気の泡を吸引し、分配することができるようにした。別の位置が、ポンプとシステム流体の間のラインを開き、それにより、システム流体からの吸引によりポンプに呼び水をする、およびクリーニングステーションの上に配置されたピペットチップに対しての分配を可能にした。この設定はまた、ポンプが移動している間の吸引および分配を無効にするために使用された。たとえば、このことが、すべてのチャンネルポンプを同時に移動させる1組のピペットにおける個々のチャンネル制御を可能にした。第3の位置が、システム流体とピペットチップの間のラインを開いた。この設定は、ピペットのクリーニングおよびラインの呼び水のた

めに使用された。シリンジポンプのシステム流体側は、弁システムを介した隔膜ポンプを使って駆動される選択肢も有していた。この選択肢は、ラインの呼び水およびピペットチップのクリーニングに使用された。

【0438】

ピペットクリーニングは、持ち越しおよび相互汚染を最小にするために重要であった。ピペットクリーニングは、システム流体がピペットチップを通してどっと流されるクリーニングステーションにピペットチップをまず移動させることにより行われた。廃液が隔膜ポンプを使って取り付け具から取り除かれ、オンボードの付随する廃棄物貯蔵容器に送られた。試料および移送ステーションは、システム流体をピペットチップの外部に勢いよく流すクリーニングステーションに接続された追加のポンプを使用して、チップの内側に加えて、外側も完全に洗浄した。

10

【0439】

いくつかの流体処理ステーションがアナライザに含まれていた。図49は、前面の2つの試料ピペットアセンブリからの試料ピペットを示す。これらのアセンブリは、ピペットチップ、シリンジ・ポンプ・システムへの管、回転モータ、垂直モータ、試料ピペット・クリーニング・ステーション、および試料アリコートを受け取る混合カップを含む。

【0440】

システムは、一つの試料ピペッタを使用して、上記の試料入力の前で説明されたように、処理中の試料を処理中の試料容器から6つの混合カップに移動させる。一方のピペッタが試料を移送する間、他方は洗浄された。これらのピペッタは、新しい試料ごとに機能を切り替えた。サイクルごとに、各試料について十分な容積を最初に吸引し、次に新しい混合カップの中に分配することにより動作する。

20

【0441】

使用された試薬ピペット操作ユニットが図45に示されている。12チャンネルシステムが液体を試薬容器（図55）から混合カップに移送した。このシステムは垂直および水平のモータステージ（図58）により移動させられ、液体は2つのマルチシリンジポンプ（上記の詳細を参照のこと）により移動性を付与された。各サイクル中、各試薬チャンネルが、チャンネルの位置にある混合カップの中に分配することができた。各サイクル中、必要とされる試薬だけが試薬容器から吸引され、混合カップの中に分配されるように、ソフトウェアがシリンジポンプ弁を制御した。

30

【0442】

クッション分配ユニットは、試薬アセンブリ（図45）上の追加のチャンネルであった。システムは、選択工程の前に反応の下に配置される色素クッションを使用した。選択は、クッションを介して選択部分および信号伝達部分で標識されたターゲットを引き抜いた。これは、遊離した信号伝達部分をイメージングシステムの視界の外に保つことにより、イメージングバックグラウンドを低減した。サイクルごとにイメージングカップの中にクッション試薬を分配するクッション分配ユニットは、シリンジポンプにより駆動された。

【0443】

別のピペット操作システムが、反応培養後の試料をイメージングカップ（図46）内のクッションの上に移送するために使用された。試料移送ピペットアセンブリは、2つのピペットチップ、シリンジ・ポンプ・システムへの管、回転モータ、および垂直モータからなっていた。試料移送は、2サイクル動作であった。第1のサイクル中、移送位置の2つの隣接する混合カップからの流体が、2つの移送ピペットにより吸引された。次に、流体が2つのイメージングカップ内のクッションの最上部に分配された。第2のサイクル中、移送ピペットはクリーニングされた。

40

【0444】

反応、選択、およびイメージング後、検定が完了し、カップは新しい試料の準備をするためにクリーニングを必要とした。使用されたカップ・クリーニング・ステーションが図47に示されている。各混合カップおよびイメージングカップは、サイクルごとに一度、7段階に及ぶ順序でクリーニングされた。6つのクリーニング段階および一つの乾燥段階が

50

あった。各段階の開始に、カップ・クリーニング・ユニットが7対のカップの中に下げられた。次に、隔膜ポンプがクリーニング流体を分配し、吸引するためにかみ合わされた。最後に、ポンプが解放され、クリーニングユニットがサイクルの終わりに持ち上げられた。カップクリーニングアセンブリ（図47）は、6対のクリーニングユニットおよび1対の乾燥ユニットからなっていた。各クリーニングユニットまたは乾燥ユニットは、一度に一つのカップに対して使用された。クリーニングユニットは、管の外側ではクリーニング流体を分配し、管の内側では吸引する2つの接続管から構成されていた。最後のクリーニング段階は、単一の吸引管からなる乾燥吸引器であった。

【0445】

場合によっては、流体試薬は、検定性能要件を満足させるために完全な混合を必要とした。システムは、図56に示されるような3つの超音波表面弾性波（SAW）混合ユニット（Advalitix）を使用した。混合は、試料が追加されたときに行われた。サイクル中、混合ユニットの流体貯蔵所が混合カップと接触するように、混合ユニットが持ち上げられた。一体化された増幅器を備える閉ループ・ステップ・モータ（Oriental Motor、AS46A）が、混合装置に移動性を付与するために垂直直線軸（Deltron、DL26L-70-ST-C-PH）に取り付けられた。流体貯蔵所との接触が行われた後に、トランスデューサがかみ合わせられ、混合ユニットが下げられたサイクルの終わりに、電源が切られた。

【0446】

アナライザが、電子的安全保護機構を含む下側または上側の扉のいずれかを介して、スタンバイモードにパワーダウンされたときに、ユーザは大量の液体および廃棄物容器へアクセスできた。

【0447】

培養

上述されるように、反応物が完全に混合されると、培養を開始した。培養時間は、サイクル時間の6秒に基づき5分間であった。培養は、反応移送ピペッタによって終了され、続いて磁気選択の適用された。

【0448】

試料入力情報の管理

入力試料情報の管理は、サージ試験応用で動作するように設計された。サージ試験は大抵、緊急事態の結果として行われるので、システムは完全に自動化されるように設計される。この設計は、ユーザにとっての複雑さを最小にし、エラーの可能性を低減する。

【0449】

システムは、Webサーバを使用して、患者情報を獲得するためのWebインタフェースを提供する。このインタフェースが、多くの患者入力ステーションの同時使用を可能にする。各患者入力ステーションで、試料が得られ、バーコード試料容器に保存された。患者は、試料容器のIDに一致するまたは対応する識別（ID）ユニット（たとえば、ブレスレット、図68）を与えられる。ID情報はスキャンされる、または患者情報と共に患者記録の中に入力される。試料管は上述のようにシステムに追加される。

【0450】

試料処理の始めに、試料バーコードが読み取られる。試料バーコードは、試料記録の一部として記憶される。処理の終わりに、最終分析結果が計算され、試料記録に記憶される。この情報は、試料収集中に記録された試料IDにより患者記録と関連付けられる。システムは関係データベースを使用して、患者および試料データを追跡する。

【0451】

選択

ターゲットの特異的选择は、検定処理の重要な工程である。本アナライザは、磁気選択を使用して、試料中に存在する潜在的なターゲットに結合する機会を設けられた磁気選択部分を捕捉した。磁気選択は、図57に示されるようにイメージングカップが磁石の上に移動させられたときに行われた。選択時間は1分間であり、試料液体が捕捉されることによる捕捉時間中の磁石の上の個々の空間的動きを含んでいた。システムは、図2に説明され

る特定の棒磁石構成を使用する。

【0452】

イメージング

システムは、実施例1で説明されたようなイメージングシステムを使用した。システムは、CCD光検出器アレイ（2メガピクセルCCDカメラ、uEye、UI-2550-M）を使用して、広い試料ターゲット範囲で非拡大イメージングを行った。

【0453】

図57に示されるように、各サイクルでカメラアセンブリを移動させることにより焦点調節が達成された。一体化された増幅器を備える閉ループ・ステッパ・モータ（Oriental Motor、AS46A）は、光学部品から固定された距離でイメージングカップを持ち上げられるように、イメージングシステムに移動性を付与するよう垂直直線軸（Deltron、DL26L-70-ST-C-PH）に取り付けられた。このとき、カップおよびイメージングユニットの機械的公差は、光学系の被写界深度未満であった。画像分析は、実施例3で説明されるように計算された。図63は、典型的検定から捕捉された画像を示す。

10

【0454】

結果報告

結果は、Webインタフェースを使用して多数のクライアントに報告される。このインタフェースは、様々な報告および分析の質問をサポートする。結果はまたシステムコンソール上に示される。さらに、システムはコマンドおよび制御インタフェースを介して緊急コマンドシステムに結果を送信するように設計されている。

20

【0455】

システム制御

システム制御のハードウェアはシステムコンピュータ、動きコントローラ（8-axis Stepper Controller Ethernet、Galil、DMC-2183-DC24-DIN）、およびSmart IOボード（Cavro、部品番号740029）を含む流体力学制御システムを含んでいた。流体力学制御システムは、RS 485直列バスを介してシステムコンピュータとインタフェースをとる流体力学制御ボードを含む。すべてのシリンジポンプおよびCavroスマート弁がこのボードを介して制御される。隔膜ポンプは、Smart IOボードを介して制御される。

【0456】

サージ試験ソフトウェアは、実施例11に説明されている。ソフトウェアスケジューリングは、各サイクル中に実行される高レベル処理を含んでいた。各試験の進展は、活動化している試験により操作が必要とされる場合だけ、操作が実行されるように追跡された。カルーセルおよびステーションの処理を含むいくつかの動作が並列に行われた。

30

【0457】

カルーセルを進めることによりサイクルが始まった。これが各反応を次の処理段階に移した。処理ステーションシーケンスの残りが並列に行われた。試薬ロボットは、適切な試薬が取り上げられる試薬入力に移動させられた。次に、試薬ロボットは、試薬が分配される混合カップに移動した。クッションピペットがクッション貯蔵所に移動させられ、クッションを吸引し、空のイメージングカップまで移動させられ、次に、クッションを分配した。偶数サイクル中、試料移送ステーションロボットは、完了した混合カップの中に移動し、2つのカップから反応液体を取り上げた。奇数サイクル中、移送ロボットがイメージングカップまで移動し、2つのカップの中に液体を分配した。試料ロボットが6サイクルごとに新しい試料容器から試料を吸引し、6つの連続試験のために6つの隣接する混合カップの中に分配された。試料ピペットが、試料容器の中に移動させられ、60 μ L吸引した。次に、各サイクルで、試料ピペットが混合カップの中に移動させられ、試料ピペットが持ち上げられる前に、10 μ Lの試料が分配された。試料クリーニングステーションは、2組の試料ピペットを使って設計された。一方が試料をピペット操作している間に、他方がクリーニングされていた。最初の6つのクリーニングサイクルに対して、使用されていない試料ピペットが、クリーニングが始まるときに試料ピペットクリーニングモジュールの中に移動させられた。最後のクリーニングサイクル中、クリーニングが停止させられ、ピペット

40

50

が動作可能位置に移動させられた。混合トランスデューサが、混合カップと流体接触するように移動させられ、トランスデューサは動作させられ、次に、混合の完了時に引っ込められた。イメージングステーションアセンブリがイメージングカップと接触するように移動させられ、LEDが点灯され、画像が取得され、LEDが消灯され、イメージングアセンブリが引っ込められ、画像が分析され、分析結果がデータベースに報告された。カップ・クリーニング・ステーション操作が、カップクリーニングアセンブリをカップに移動させることにより行われ、カップクリーニング流体力学が開始され、クリーニングが4秒間動作させられ、カップクリーニング流体力学が停止させられ、次に、カップクリーニングアセンブリが停止させられた。均一性を保証し、沈降を防ぐために各サイクルに一度、大量試薬は振とうされた。6サイクルの試料シーケンスの最後の間に、入力試料処理が次の試料容器への待ち行列に移動した。ラック中のすべての試料容器が処理されたとき、ラックがバイオハザード廃棄物容器の中に排出され、上述のように、待ち行列中の次のラックが進められた。

10

【0458】

実験

サージ試験アナライザでの自動化分析によるヒト全血 (Human Whole Blood) 中の炭疽菌 (Anthrax) 致死因子の検出。

【0459】

この実験では、ヒト全血中において、炭疽菌の致死因子である細菌毒素を検定するための、完全自動化高スループットサージ試験アナライザの使用を説明する。検定は、ヒト血漿試料中に含まれる致死因子分子に対する、マウスモノクローナル抗炭疽菌致死因子コート蛍光粒子および信号伝達部分および選択部分に結合した磁気粒子を使用する。蛍光粒子-致死因子-磁気粒子複合体は、色素クッションを介した磁気選択を使用して、検出ゾーンの中に堆積させられる。異なる濃度の致死因子を加えた全血試料を含む試料容器がアナライザに提示された。アナライザは、反応ウェル内で反応物を構築、培養し、次に、イメージングウェル内の染色されたクッション上に各反応物を載せ、ウェルを磁気選択ステーションに移送し、自動的にウェルをイメージングした。

20

【0460】

方法

すべての試薬がプロトタイプの高スループットサージ試験アナライザの試薬カップ中にロードされた。以下に説明されるすべてのピペット操作工程が、コンピュータ制御の下で、完全自動化されたロボットピペッタにより実行された。まず、400mMの1,3 Diaminopropane (Sigma-Aldrichカタログ番号D230807) pH7.8を含む10 μ Lの200mMのEPPS (Sigma-Aldrichカタログ番号E9502) 緩衝剤が反応カップに加えられ、続いて、1mg/mLのアルギン酸 (Alginic acid) (Sigma-Aldrichカタログ番号A2158)、2.5%w/vのポリビニルピロリドン (Polyvinylpyrrolidone) (Sigma-Aldrichカタログ番号PVP40)、0.5mg/mLのウシガンマグロブリン (Lampire Laboratoriesカタログ番号7400805)、およびPBS中の1mg/mLのマウスガンマグロブリン (Jackson Immunoresearchカタログ番号015-000-002) を含む10 μ Lの試薬のピペット操作が行われた。炭疽菌致死因子 (List Laboratories、カタログ番号172b) を加えられた10 μ Lのヒト全血が加えられた。その後、抗炭疽菌致死因子蛍光粒子 (Anti-hTSH抗体標識された蛍光粒子 (Anthrax LF-FP) が、2工程カルボジイミドおよび標準的方法 (Bioconjugate Techniques, Herrmanson Academic Press, 1996) を使用するN-sulfohydroxysuccinimide反応を使用して、カルボキシル化された500nmの蛍光粒子 (Invitrogenカタログ番号8813) を、マウスモノクローナル抗炭疽菌LF (IQ Corp.、カタログ番号LF-IQ) 上の遊離アミノ基と化学的に連結することにより準備された) の10 μ Lの0.007%w/v希釈、および抗炭疽菌致死因子磁気粒子 (この修飾を使って上記の蛍光粒子と同じ方法を使用して準備された。抗体はマウスモノクローナル抗体であった) の10 μ Lの0.05%w/v希釈が加えられ、オンボードミキサにより混合され、6分間培養された。培養中、90 μ Lの染色されたクッション試薬 (30%のOptiprep (登録商標) (イオジキサノールの60%w/v溶液) (Sigma-Aldrich D1556) 10mg/mLのChromotrope 2R) がイメージングカップを自動

30

40

50

的に分離するために加えられた。培養後、40 μ Lの反応混合物が、アナライザのイメージングウェル内の色素-クッション層の最上部の上に層状に重ねられた。次に、イメージングカップがアナライザ内部の磁石の上に自動的に移動させられ、磁気分離が1分間実行された。検出ゾーンへの磁気粒子の堆積後、イメージングカップがイメージングステージに自動的に移動させられ、次に、0.1秒の露光時間を使用してアナライザ上でイメージングされた。次に、個々の蛍光粒子が数え上げられ、試料の結果がアナライザ上のソフトウェアを使用して自動化された様式で分析された。

【0461】

結果

完全に自動化されたサージ試験アナライザを使用して生成されたデータが図74に提示されている。グラフはソフトウェアを使用して得られた画像の自動化分析により生成された用量応答を示す。これらの結果は、いかなる洗浄工程もなく非拡大イメージングを使用して、ヒト血液に似ている複合体マトリックスから炭疽菌致死因子の完全に自動化された特異的高感度検出を実証している。図63は典型的な検定から捕捉された画像を示す。

【0462】

結論

この実施例は、一つまたは複数の試料容器を、高スループットサージ試験用機器の中に直接受け入れることができる一つの機器態様を示す。機器は、選択力の適用のためのカスタムの磁気アレイ、および非拡大イメージング用CCDカメラを一体化する。大量の試薬を使った液体処理、ならびにピペットチップおよびカップのリサイクルが、試験当たりのコスト低下をもたらし、同様に固体廃棄物の発生を最小にする。

【0463】

代替となる態様

上記の機器の詳細な説明で列挙された代替となる態様を含む、多くの可能な代替の態様がある。サイクル時間は、特定の試験に必要なとされるパラメータに適合させるように6秒よりも大きくも小さくも調節することができる。機器は、使い捨て可能なカップまたはピペットチップを使用でき、これは持ち越しおよび相互汚染を最小にするために有益であり得る。機器は、それぞれが一つまたは多数の試薬にアクセスできるより多くのまたはより少ないピペットを含むことができる。図59に示される代わりに乾燥先端設計を利用することができ、また、毛管現象（図60）を利用する代わりに使い捨て可能な試料収集を使用することができる。試料入力、図61に示されるように、試料を直接試料容器から分配するアセンブリと試料ピペッタを取り替えることができる。

【0464】

実施例15

高スループットサージ試験用自動化カートリッジベースのアナライザ

概観

この実施例は、超高スループットを有する自動化試験を提供するアナライザについて説明する。システムは、病原体または別の作用物質に曝されたことがある何千もの人々の試験を必要とする生物テロ防御または公衆衛生緊急事態で使用するために設計されている。アナライザは、単一試料検定カートリッジを受け入れる。各カートリッジは、毛細管血試料を引き出すためのランセットを含む。毛細管血は、患者からカートリッジの中に直接収集される。カートリッジは、6つの検定のパネルを行うために必要とされるすべての試薬を含む。この態様は、各入力カートリッジから試験結果を生成するために必要とされるすべての工程を完全に自動化する。

【0465】

説明

図28はカートリッジベースのサージ試験システムの側面図である。移動式アナライザは、迅速な展開のための車輪、および緊急サージ試験状況での設定を有する。ユーザ機能へのアクセスは、アナライザの片側にあり、試料容器入力のローディング、LCD読取および制御、廃棄物およびフロントコンソールへのアクセス、ならびに貯蔵を含む。

【0466】

試料入力

試料は毛細管血を引き出すためのオンボードランセットを使用して検定カートリッジ（図26）の中に直接収集され、カートリッジは器具に移送するための携帯型カートリッジキャリア（図27）の中にロードされる。キャリアが満たされたとき、キャリアは器具の最上部にある空スロットの中にロードされる。図29は、アナライザの設計を図示する。

【0467】

処理

カートリッジは、カートリッジ上で反応が開始される反応カルーセルの活動化スロットの中にローディングラックから一つずつ落とされる。カルーセルは、6分間の培養後、カートリッジが総計1分間、磁気選択機器の上を通過するように、反時計方向に段階的に回転する。次に、カルーセルは、透明な検出面を通して反応がイメージングされるイメージングステーションの中に進む。カートリッジの回転を使用するタイミング方式が、図30に図示されている。最後に、容器はオンボード廃棄物容器（図29）に排出され、ローディングカルーセル内の次のカートリッジが同じ位置でカートリッジを取り替える。廃棄物のゴミ箱は、1日に消費された使用済カートリッジを保持することができる。

10

【0468】

アナライザは、別の実施例の要素を使用する。実施例1がイメージングサブシステムの説明を提供する。5メガ画素CMOSカメラが観察窓の画像を撮る。このカメラが画像の6つの反応ウェルすべてを捕捉する。最終画像が合計10画像フレームから形成される。この画像がシステムダイナミックレンジを10倍まで増す。オンボードコンピュータ内の独自開発ソフトウェアが実施例3で説明されたように最終画像を分析する。焦点合わせは固定カメラおよび容器の位置に基づく。総計の機械および容器の公差は、被写界深度未満である。

20

【0469】

入力試料情報および結果報告の管理は、実施例14で説明された管理と同じように動作する。

【0470】

システム制御:システムタイミングおよびスケジューリング、エラー処理および回復、データ記憶、データ伝送、システム診断、ならびに画像分析を含むすべてのアナライザ動作が、小型オンボードコンピュータにより制御される。オンボードコンピュータはまた、モータ・コントローラ・ボード、反応カルーセル、ローディングカルーセル、LED制御、カメラ機能、および表示パネルを含むサブシステム構成要素の動作を制御する。システムソフトウェアは実施例13で説明されている。

30

【0471】

結論

この実施例は、ターゲットの特異的捕捉のために選択力として磁気を使用する検定形式に対応し、ターゲットの非拡大イメージングのために光検出器アレイを組み入れるカートリッジベースの高スループット分析システムを実証している。この実施例は、現地の体育館または公会堂のような、外部のロケーションで使用されるときに、携帯性および簡単なセットアップを必要とするサージ応用で使用するために設計されている。この例は液体処理、または外部で提供される液体試薬を必要としないシステムを採用する。

40

【0472】

代替となる態様

多くの別の試料ローディング設計が、カートリッジ・ラック・ローディング・システムを取り替えると想定できる。カートリッジシステムに対して液体処理機器の代わりとなる完全な代替のサージ試験システム設計が、実施例14で説明されている。

【0473】

実施例16

高スループットサージ試験のための液体処理を備える可動式高スループット自動化アナライザ

50

概観

移動式自動化サージ試験アナライザは、液体試料を含む試料容器の待ち行列を受け入れて、選択力が検定に印加される前に連続して各試料に対していくつかの処理工程を実行し、光検出器アレイを使って非拡大画像を捕捉する機器である。機器は単一試験タイプについて超高スループットを有する自動化試験を提供する。

【0474】

システムは、実施例14で説明されたシステムの、液体処理を備える高スループットアーキテクチャを、実施例15で説明されたシステムの可動性および移送のための設計と組み合わせる。高スループットは、試験あたり低い費用で大量の試薬の内部液体処理を使って提供される。試薬パックは、システムを停止させることなく加えることができる。液体処理、反応カルーセル（図35）、および別の小アセンブリが、同時に3つの試料の試験を可能とする。貯蔵、移送、およびセットアップは、凹凸があるだけでなく、積み重ね可能な車輪付貯蔵容器（図70）に合うように設計されたシステムにより、容易になっている。したがって、可動式高スループットアナライザは、病原体または別の疾病に曝された何千もの人々の試験を必要とする生物テロ防御または公衆衛生緊急事態のために、および所与の場所で試験をする能力を迅速に高める必要がある場合に使用することができる。すなわち、特定の都市または場所で大流行が発生するとき、組み込み型の、市販型のアナライザでは、試験需要の突然の高まりを十分処理できないことがある。この実施例で説明されるアナライザは、可動式であるだけでなく、高スループットを有するので、新しいアナライザは、必要に応じてその場所まで移動させることができる。さらに、このアナライザは、これまでに経験を有する職員が間に合わないような危機的状況で、移送、設置、および使用が迅速に行えるように設計されている。

【0475】

説明

図69のアナライザは高スループットの可動式容器ベースのサージ試験システムの前面図である。図70は容器内のユニット、および容器がどのように積み重ねられるかを示す。可動式アナライザは、迅速な展開のための車輪を備える可動式であり、緊急サージ試験状況でセットアップされる。ユーザ機能、すなわち、大量の試薬容器のローディング、LCD読取および制御、廃棄物およびフロントコンソールへのアクセス、ならびに貯蔵へのアクセスはこの側からとなる。

【0476】

アナライザシステム運用はローディングカルーセルおよび反応カルーセル（図29）に基づく。処理は、実施例14で議論されたアセンブリラインモデルである。

【0477】

試料入力

ユーザは、独自開発の容器に患者からの試料を収集する。血液試料収集のためのランセットが含まれる（図26）。ユーザは、患者からの試料を一つの容器の中にロードする。容器内には、凍結乾燥された試薬がイメージングを可能とするための光学的に透明な非蛍光観察窓により覆われたチャンバ内に置かれている。試料を有する一つまたは複数の容器が、図29の最上部に見られるラックの中にロードされる。ラックは空の位置に下げられる（カルーセルが各サイクルの始めに一つのラック位置だけ進める）。アナライザの最上部の入力カルーセルが、試料容器が開始位置に到達するまで、反時計回りに移動する。開始位置が空の場合、試料容器は活動化ステーションにある反応カルーセルまで容器の中に落ちる。

【0478】

容器の動きの処理

図30は処理モデルである。活動化ステーションでは、下に搭載されたアクチュエータ（Firgelli L12-50-100-12-I）が、容器内のプランジャが液体試料に圧力を印加するように容器に対して整列させられる。この圧力は、液体試料が試薬と結合する反応範囲の中に液体試料を押し込む。これにより反応段階が始まる。カルーセルは、活動化ステーションか

ら反時計回りに回転し、次の容器が入力カルーセルから落ちる空間を残す。反応物では、分離選択部分および信号伝達部分が関心対象のターゲットと結合する。反応物は、順に6分間培養される。次に、ターゲットは、選択力が関心対象のターゲットを反応した試料から分離する磁気範囲に入る。この選択は1分間である。磁気選択後、容器はイメージングされ、分析され、結果が表示される。最後に、容器はオンボードの危険な廃棄物の上に排出され（図29）、次の入力容器が（最上部のカルーセルから）同じ位置で容器を取り替える。廃棄物ゴミ箱は、貯蔵のために1日の処理量を収容することができる。

【0479】

アナライザは、別の実施例の要素を使用する。実施例1は、イメージングサブシステムの説明を提供する。5メガ画素のCMOSカメラが、観察窓の画像を撮る。この撮影が、一つの画像の中にすべての6つの反応ウェルを捕捉する。最終画像が10の画像フレームの合計から形成される。この画像が、システムのダイナミックレンジを10倍まで高める。オンボードコンピュータ内の独自開発ソフトウェアは、実施例3で説明されるように最終画像を分析する。焦点合わせは固定カメラおよび容器位置に基づく。機械および容器の総公差は、被写界深度未満である。

【0480】

入力試料情報および結果報告の管理は、実施例14で説明されるものと同じように運用される。

【0481】

次の試料の準備

容器の排出後、反応カルーセルは新しい試料容器を受け入れる準備ができています。新しい容器がローディングカルーセルから反応カルーセル上の空き空間の中に落ちる。

【0482】

システム制御

システムタイミングおよびスケジューリング、エラー処理および回復、データ記憶、データ伝送、システム診断、ならびに画像分析を含むすべてのアナライザ操作が、小型オンボードコンピュータにより制御される。オンボードコンピュータはまた、モータ・コントローラ・ボード、反応カルーセル、ローディングカルーセル、LED制御、カメラ機能、および表示パネルを含むサブシステム構成要素の操作も制御する。システムソフトウェアは実施例13で説明されている。

【0483】

結論

本アナライザは、ターゲットの特異的捕捉のために選択力として磁気を使用する検定形態に対応するシステムの開発を示す。アナライザは、LED照明、およびオンボード画像分析を伴うターゲットの非拡大イメージングのための光検出器アレイを組み入れる。アナライザは、超高スループットおよび廃棄物保持を提供する。アナライザは、サージ応用に使用することができ、オンボード液体処理を備える容器を使用することにより、外部液体はまったく必要とされなくなり、アナライザの機動性を高める。

【0484】

代替となる態様

個々の容器の直接入力を実現することにより、単一の試験に対してのサポートが拡張される。追加ターゲットは、実施例5で説明されるような二色イメージングを使用してイメージングできる。第2のカルーセルの高さおよび重さを低減するために、ローディングカルーセルおよび反応カルーセルを分離するよりも、単一のサーペンタインベルトが使用される。

【0485】

実施例17

オンボード試験に対して多数のメニューを有する自動化高スループットアナライザ
外観

この実施例で説明される自動化アナライザは、試料容器を受け入れて、オンボード試験

10

20

30

40

50

を使用して多数のターゲットに対して数多くの試験を有する機器である。この実施例で説明される態様では、アナライザは、100の異なる分析物に対して試験を実行するためのオンボード試薬を有する。アナライザは、各試料を自動的に処理し、選択力を印加し、光検出器アレイを使った低倍率広範囲イメージングを使用して、標識されたターゲットを検出する。幅広い多量の試料を受け入れて、オンボード試薬を使って幅広い多量の試験を迅速に行い、試験あたり低いコストを提供し、かつ、ソフトウェアを使ってユーザに試験情報を提供する能力により、臨床研究所のように非常に高いスループットが必要とされる状況に対して、このアナライザを十分適するものとしている。

【0486】

アナライザは、多くのユーザにとって特に重要である、バイオハザード固体廃棄物の生成の最小化により、ユーザのコストを最小化する。混合カップおよび反応カップ、ならびにピペットチップを含む構成要素を、リサイクルおよびリユースすることにより、固体廃棄物が低減される。これらの構成要素は、最小の持ち越しとなるような材料および表面処理を用いて設計されており、それによりクリーニングを容易にする。廃棄流 (trash stream) はまた、試料接触を低減すること、たとえば、非接触混合および非接触試薬分配を利用することにより最小化される。これらの構成要素は、試料と決して接触しないので、クリーニングまたは取り替えの必要がなく無期限に再利用することができる。アナライザはまた、使用される試験試薬の容積を最小にすることにより費用を最小にする。

【0487】

低試料容積は、試薬消費を最小にし、患者処理量を増すために重要であり、患者が乳児、高齢者、または別の試料産生が低い人を含む場合に試験を容易にする。同様に、試料準備の必要性を最小化、または解消する試料の低容積収集は、多数の患者に迅速なスクリーニングを必要とするような、混乱し、かつ無秩序でありうる環境において有益である。

【0488】

アナライザは、患者情報を安全な様式で管理し、診断および大量の試薬再供給のために、病院データベースシステムと、中央コマンドと、ベンダとの間で通信する。保守およびサービス要件は、機器が短いセットアップ時間で動作し、数日間連続で動作することができる定期的日常業務に最小化される。

【0489】

説明

試料は試料トラックシステム (図37) により引き渡される。アナライザ (図38) には2つの円形の回転するカルーセル (図40) がある。一つのカルーセルが試料用であり、一つが試薬バック用である。カルーセルの下に、混合、温度制御、イメージング、および磁気選択のための小アセンブリがある。アナライザはまた、たとえばポンプ、電子機器および電源、ならびに廃棄物および大量の液体試薬 (たとえば、水および洗剤) などのアナライザ小アセンブリのための貯蔵のための空間を提供する。重要な機能要素が図40および図39に示されている。試料カルーセルには、再利用できるカップ、試料が試薬と接触させられる混合カップ、および試料に試薬を加えた混合物 (反応混合物) が色素クッション上に載せられる反応カップからなる2つの同心円がある。反応カップは、選択のために磁石の上を通過する。磁気選択後、反応カップは、光検出器アレイを使用して低倍率画像を取得するイメージングシステム上を通過する。イメージングシステムは、光源としてのLEDおよび蛍光信号伝達部分、たとえば蛍光微粒子 (Invitrogen、カタログ番号F-8813) のイメージングを可能にする放出フィルタおよび励起フィルタを備える高解像度焦点合わせシステムである。画像取得後、カスタムソフトウェアを有するオンボードコンピュータが画像を処理し、ユーザにより、必要とされる結果を引き渡す。

【0490】

反応カップも混合カップも再利用できる。反応カップのクリーニングはイメージング後に行われる。混合カップのクリーニングは、反応混合物の反応カップへの移送後、任意の時点で行うことができる。カップ・クリーニング・システム (図40) は、持ち越しを低減するために、単一軸の移動を伴うピペット操作ロボットを使用する。乾燥ステーションが

、試料の追加の前に再現可能な量の液体が存在することを保証する。

【0491】

全体の方式は、固定したカップを備える回転するカルーセルが高スループットで連続して処理される反応を可能にするという点で、実施例14のアナライザについて示された方式に概念的に類似する。最も重要な違いは、第2の回転するカルーセルを提供する点であり、第2のカルーセルは、ボード上に100の異なる試験のための試薬を保持することができ、たとえば、アナライザは、多数の試験を行うために、必要とされる試薬のすべてを有している。

【0492】

試薬パックは、バーコードで標識される。バーコードのスキニングがアナライザソフトウェアにたとえば試薬パックの位置、試薬の素性、および使用される必要がある校正ファイルなどの情報を提供する。オン・ボード・ソフトウェアは、必要とされる試薬パックを交換するようにユーザに適宜に知らせる。試薬パックカルーセルは試薬の温度制御に備える。

【0493】

結論

本アナライザは、ターゲットの特異的捕捉のために選択力として磁気を使用する検定形態に対応するシステムの展開を示す。アナライザは、オンボード画像分析を使ったターゲットの非拡大イメージングのための光検出器アレイ検出器を組み入れる。

【0494】

代替となる態様

上記の機器の詳細な説明で列挙された代替となる態様を含む、多くの可能な変形形態がある。サイクル時間は特定の試験のために必要とされるパラメータに適合するように調節できる。機器は、使い捨て可能なカップまたはピペットチップを使用することができ、これにより、持ち越しおよび相互汚染の最小化にとって有益となり得る。機器は、それぞれが一つまた複数の試薬を利用することができる、より多くのまたはより少ない試薬ピペットを含むことができる。図59に示される代わりの乾燥先端設計を利用することができ、また、毛管現象（図60）を利用する使い捨て可能な代わりの試料収集が使用できる。試料入力は、図61に示されるように、直接試料容器から試料を分配するアセンブリと試料ピペットを取り替えることができる。

【0495】

試料入力

試料がユーザにより試料トラックシステムに配置された後、アナライザは、試料のバーコードをスキャンし、どの試験が必要とされるかを調べる。必要であれば、手動データ入力を使った緊急試料が許可される。一つの試料に対して2つ以上の試験が必要とされる場合、試料サブシステムは同じ試料のアリコートを多数のウェルに引き渡すことができる。

【0496】

混合および培養

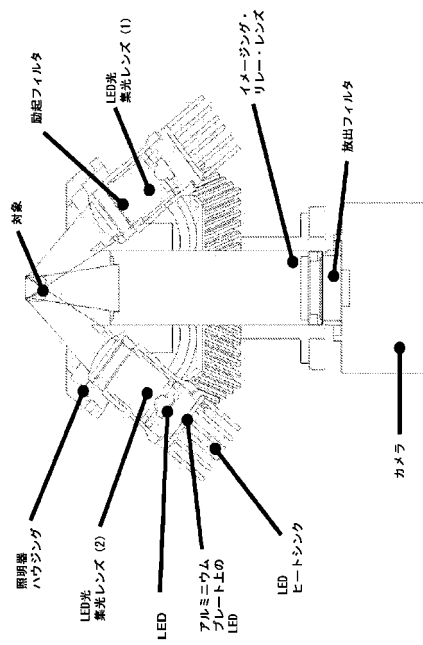
試料は混合カップ内で試薬と接触させられる。試料以外の試薬は、ピペット操作ロボットにより加えられる。検定に応じて、一つまたは複数の試薬が加えられることがあり、追加の順序は変化することがある。アナライザは、試料と試薬との混合を達成する混合能力、および固定した温度で反応を維持するための温度制御を有する。

【0497】

クリーニング

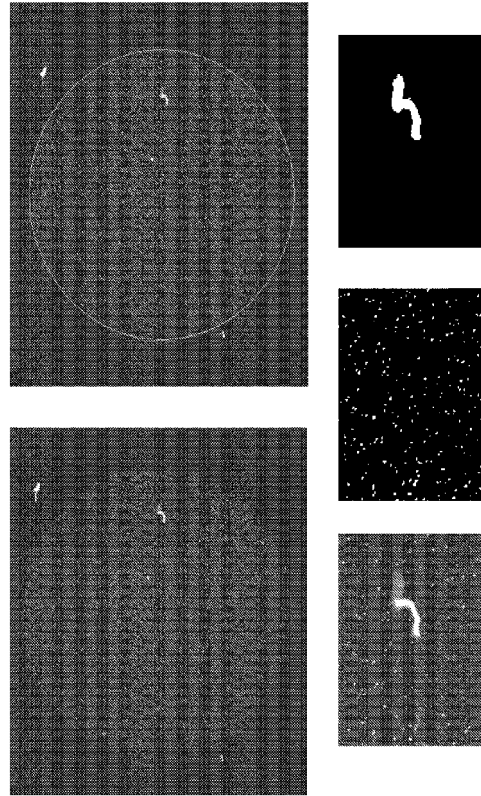
クリーニングは、ピペットチップとカップの両方をクリーニングするために使用できる血漿洗浄剤により影響を受けることがある。最小の持ち越しを保証するために、クリーニングはプリコンディショニングまたは表面コーティングの工程を含むことがある。このコーティングまたはプリコンディショニングの工程はまた、表面の湿潤能力を高める、または低下させるのに役立つことがある。

【図 1】



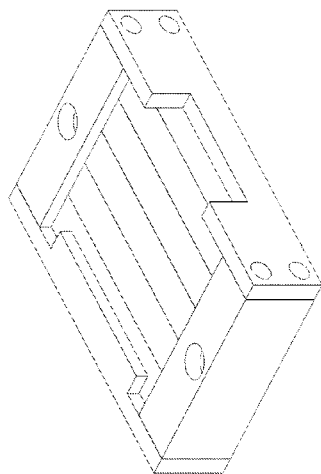
イメージングおよび光学系統図 (実施例1)

【図 2】



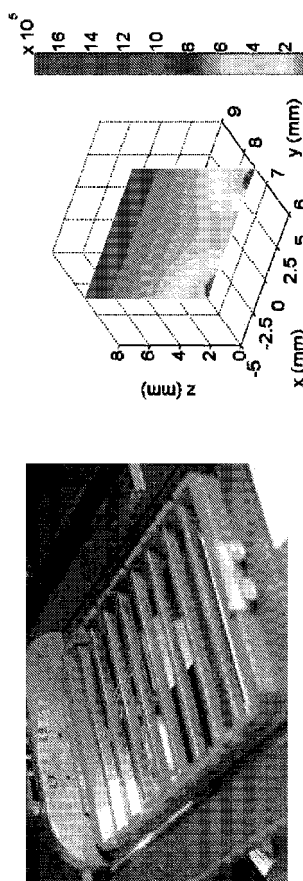
画像分析: 左上から反時計回り入力、ROI、ズームされた入力、検出された信号、検出されたデブリ (実施例3)

【図 3】

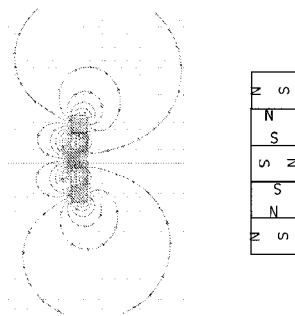


棒磁石アセンブリ(実施例2)

【図 4】

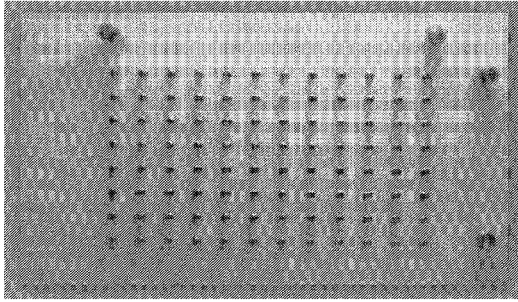


平行棒磁石間のイメージング (実施例2)



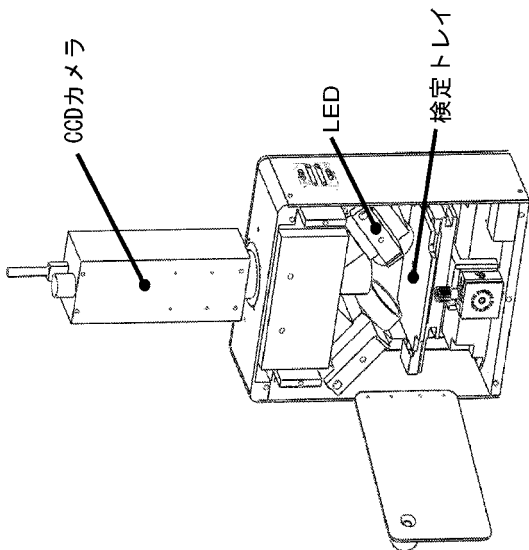
N	S
N	S
S	N
S	N
N	S
S	N

【図 5】



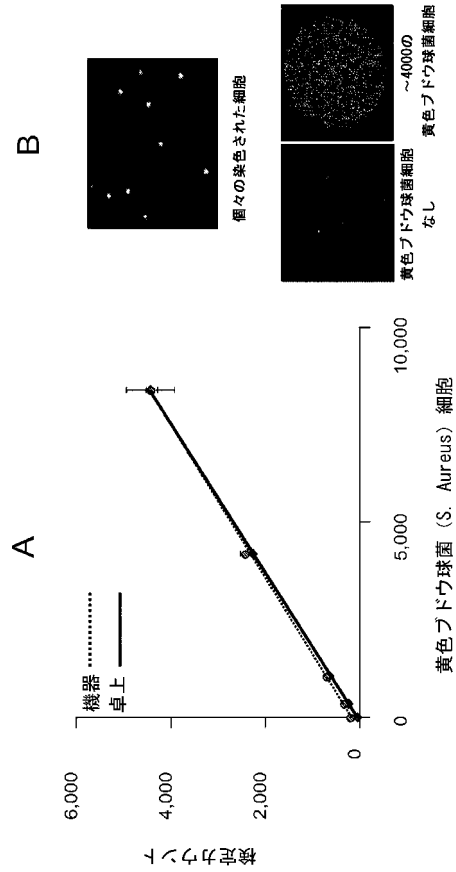
円柱磁石のアレイ（実施例2）

【図 7】



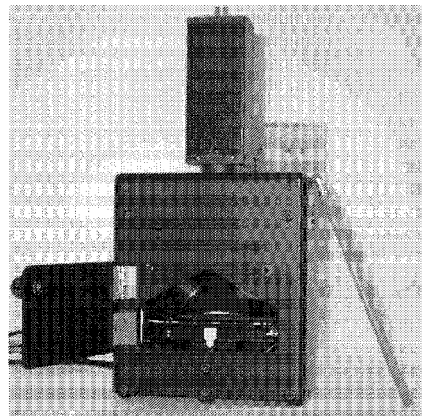
簡単な非自動化アナライザのシステム図（実施例4）

【図 6】



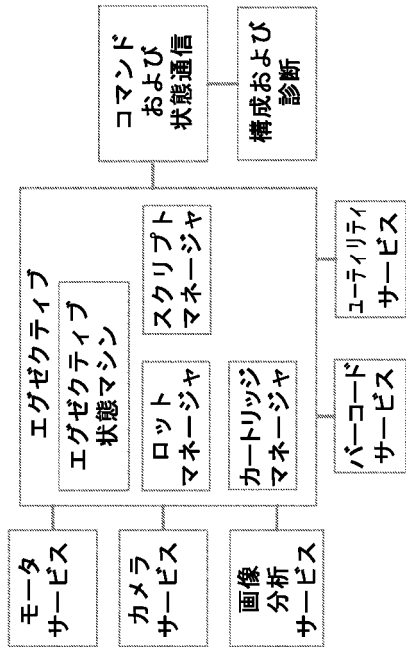
一体化された増殖および試薬モジュールを備える
機器からの検定結果と卓上検定の比較（実施例9）

【図 8】



簡単な非自動化アナライザの写真（実施例4）

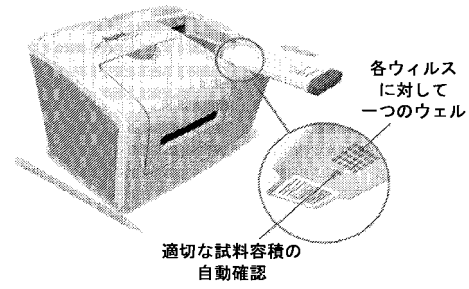
【図 9】



自動化アナライザソフトウェア図（実施例 6）

【図 10】

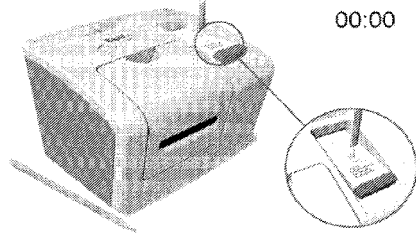
工程 1 カートリッジ挿入



自動化単一試料器具カートリッジ挿入（実施例 7）

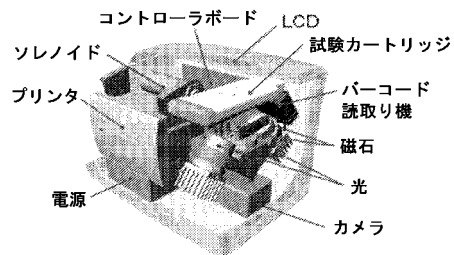
【図 11】

工程 2 試料追加



自動化単一試料器具試料追加（実施例 7）

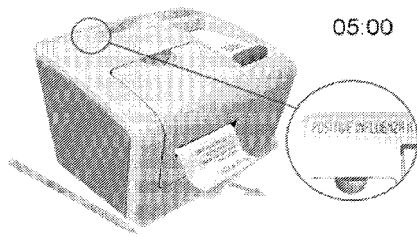
【図 12】



自動化単一試料器具システム図（実施例 7）

【図 13】

工程 3 示された試験結果



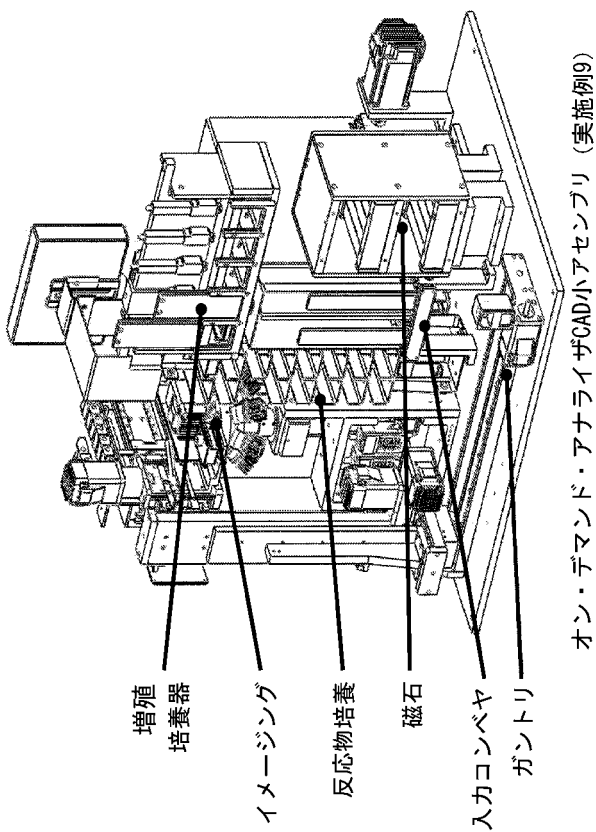
自動化単一試料器具結果出力
(実施例7)

【図 14】



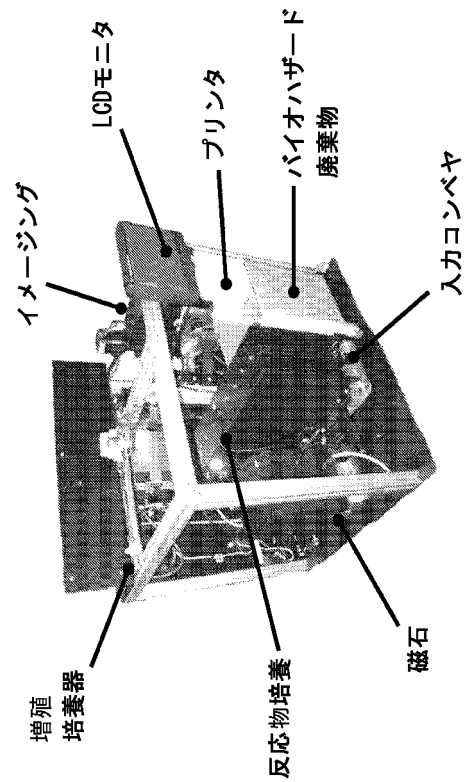
高スループット自動化アナライザ (実施例8)

【図 15】



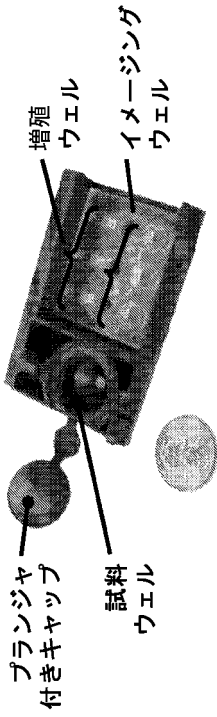
オン・デマンド・アナライザCAD小アセンブリ (実施例9)

【図 16】



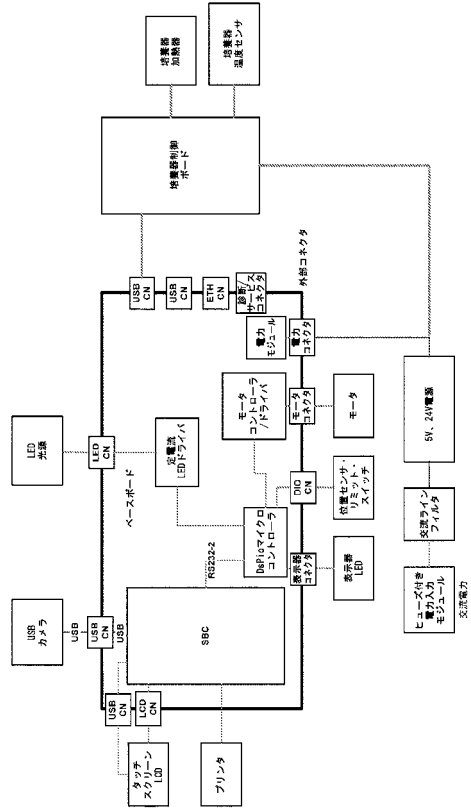
オン・デマンド・アナライザ写真 (実施例9)

【 図 1 7 】



カートリッジ様（実施例9）

【図 18】



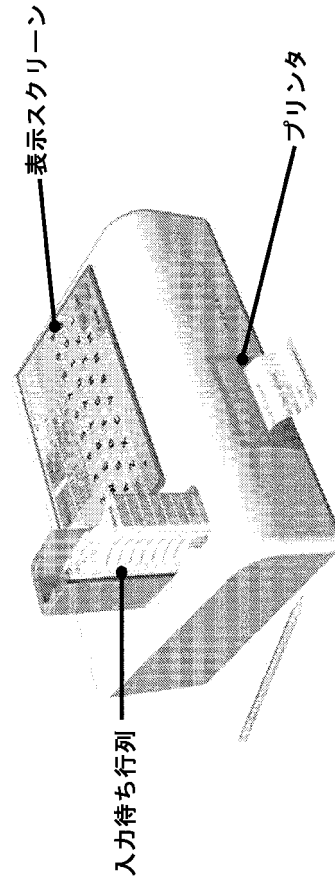
オン・デマンド・アナライザ電気系（実施例9）

【 図 1 9 】

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L
1	unsub director	C. Wright	100-150									
2	lawyer	Wright	100-150									
3	unsub	Wright	100-150									
4	unsub	Wright	100-150									
5	unsub	Wright	100-150									
6	unsub	Wright	100-150									
7	unsub	Wright	100-150									
8	unsub	Wright	100-150									
9	unsub	Wright	100-150									
10	unsub	Wright	100-150									
11	unsub	Wright	100-150									
12	unsub	Wright	100-150									
13	unsub	Wright	100-150									
14	unsub	Wright	100-150									
15	unsub	Wright	100-150									
16	unsub	Wright	100-150									
17	unsub	Wright	100-150									
18	unsub	Wright	100-150									
19	unsub	Wright	100-150									
20	unsub	Wright	100-150									
21	unsub	Wright	100-150									
22	unsub	Wright	100-150									
23	unsub	Wright	100-150									
24	unsub	Wright	100-150									
25	unsub	Wright	100-150									
26	unsub	Wright	100-150									
27	unsub	Wright	100-150									
28	unsub	Wright	100-150									
29	unsub	Wright	100-150									
30	unsub	Wright	100-150									
31	unsub	Wright	100-150									
32	unsub	Wright	100-150									
33	unsub	Wright	100-150									
34	unsub	Wright	100-150									
35	unsub	Wright	100-150									
36	unsub	Wright	100-150									
37	unsub	Wright	100-150									
38	unsub	Wright	100-150									
39	unsub	Wright	100-150									
40	unsub	Wright	100-150									
41	unsub	Wright	100-150									
42	unsub	Wright	100-150									
43	unsub	Wright	100-150									
44	unsub	Wright	100-150									
45	unsub	Wright	100-150									
46	unsub	Wright	100-150									
47	unsub	Wright	100-150									
48	unsub	Wright	100-150									
49	unsub	Wright	100-150									
50	unsub	Wright	100-150									
51	unsub	Wright	100-150									
52	unsub	Wright	100-150									
53	unsub	Wright	100-150									
54	unsub	Wright	100-150									
55	unsub	Wright	100-150									
56	unsub	Wright	100-150									
57	unsub	Wright	100-150									
58	unsub	Wright	100-150									
59	unsub	Wright	100-150									
60	unsub	Wright	100-150									
61	unsub	Wright	100-150									
62	unsub	Wright	100-150									
63	unsub	Wright	100-150									
64	unsub	Wright	100-150									
65	unsub	Wright	100-150									
66	unsub	Wright	100-150									
67	unsub	Wright	100-150									
68	unsub	Wright	100-150									
69	unsub	Wright	100-150									
70	unsub	Wright	100-150									
71	unsub	Wright	100-150									
72	unsub	Wright	100-150									
73	unsub	Wright	100-150									
74	unsub	Wright	100-150									
75	unsub	Wright	100-150									
76	unsub	Wright	100-150									
77	unsub	Wright	100-150									
78	unsub	Wright	100-150									
79	unsub	Wright	100-150									
80	unsub	Wright	100-150									
81	unsub	Wright	100-150									
82	unsub	Wright	100-150									
83	unsub	Wright	100-150									
84	unsub	Wright	100-150									
85	unsub	Wright	100-150									
86	unsub	Wright	100-150									
87	unsub	Wright	100-150									
88	unsub	Wright	100-150									
89	unsub	Wright	100-150									
90	unsub	Wright	100-150									
91	unsub	Wright	100-150									
92	unsub	Wright	100-150									
93	unsub	Wright	100-150									
94	unsub	Wright	100-150									
95	unsub	Wright	100-150									
96	unsub	Wright	100-150									
97	unsub	Wright	100-150									
98	unsub	Wright	100-150									
99	unsub	Wright	100-150									
100	unsub	Wright	100-150									

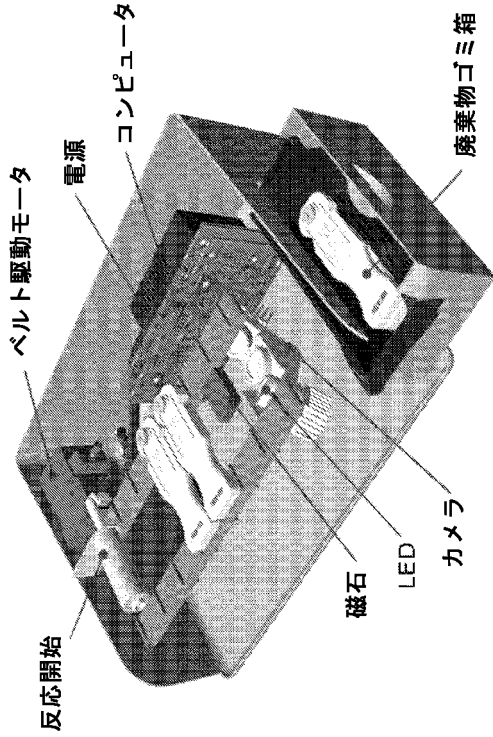
自動化画像分析ソフトウェアからエクスポートされた
スプレッドシート（実施例8）

【図 20】



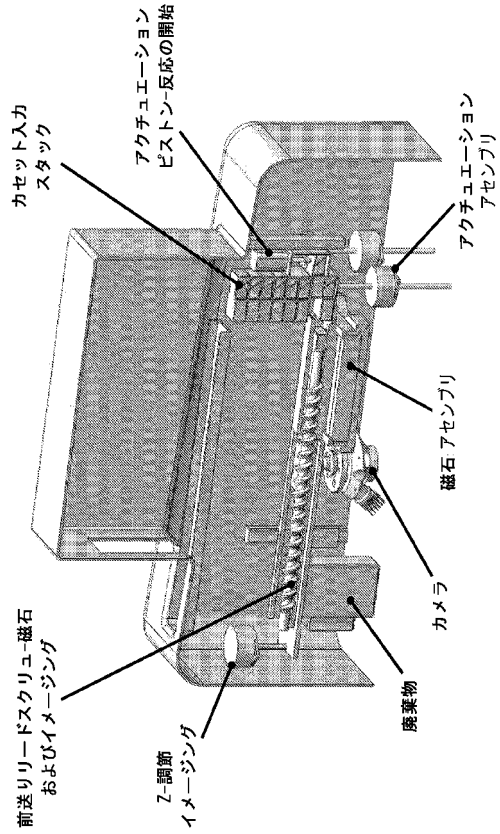
クリートをつけたたペルト駆動を使用する
オンデマンド自動化アライザの外観図（実施例10）

【図 2 1】



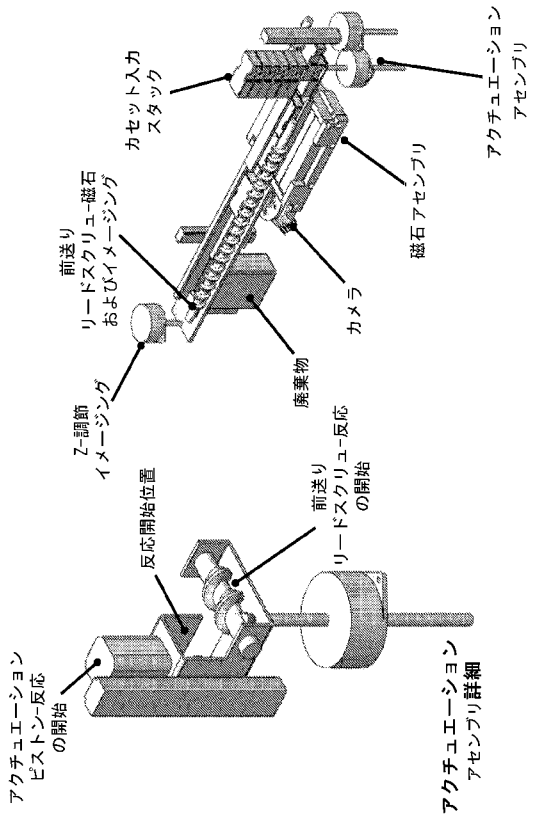
オンデマンド自動化アナライザの内部図 (実施例10)

【図 2 2】



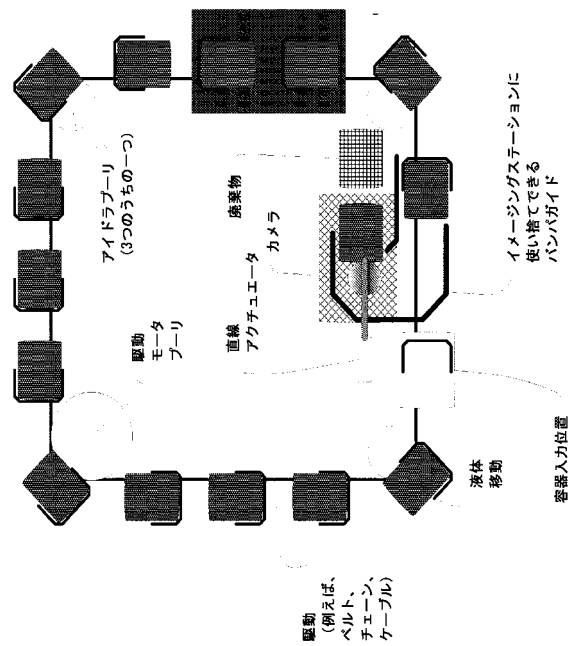
自動化オン・デマンド・カートリッジ・アナライザに対する概念図の正面図 (実施例11)

【図 2 3】



自動化オン・デマンド・カートリッジ・アナライザに対する概念図の背面図 (実施例11)

【図 2 4】



単一平面コンベヤ駆動機構 (実施例12)

キャリア

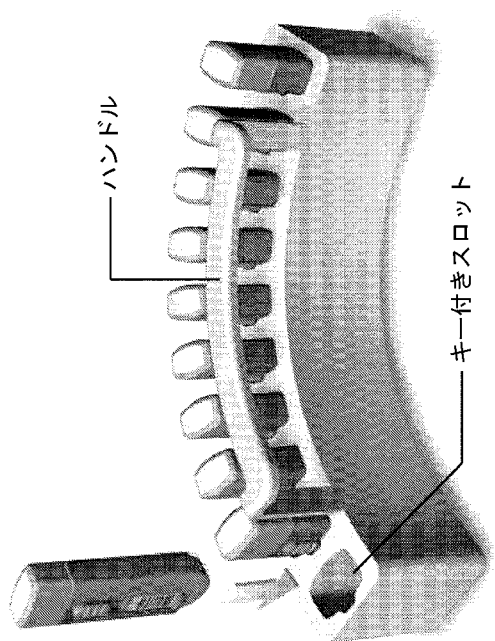
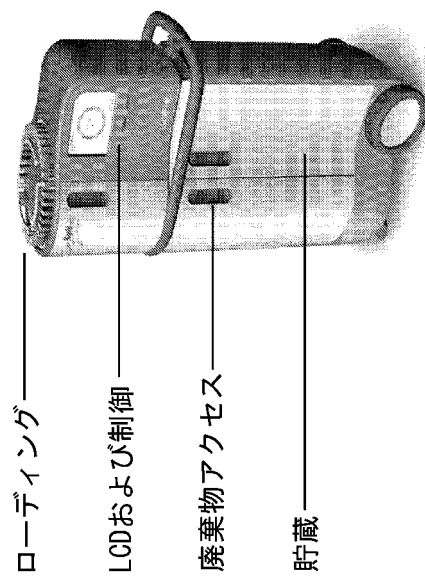


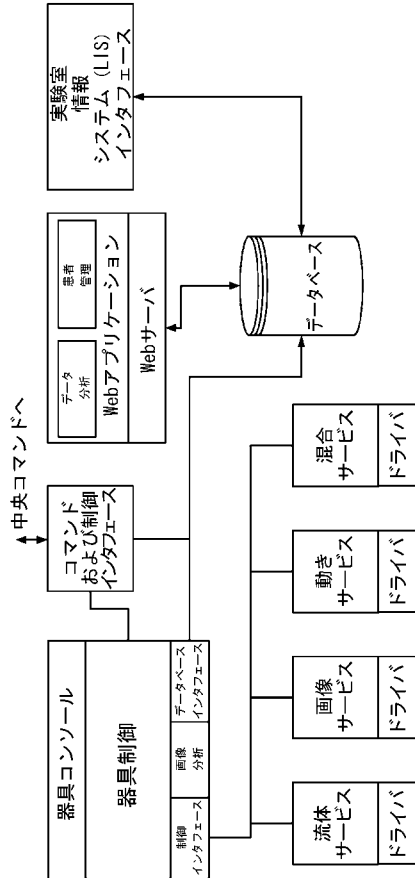
図26のカートリッジ用キャリア (実施例15)

可動式システム



高スループットサージ試験用自動化カートリッジアナライザ (実施例15)

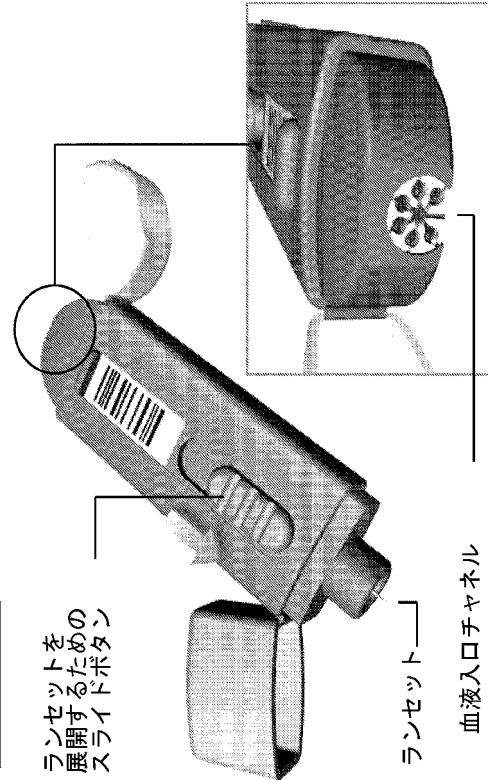
【図 2 5】



サージ・システム・ソフトウェア図 (実施例13)

【図 2 6】

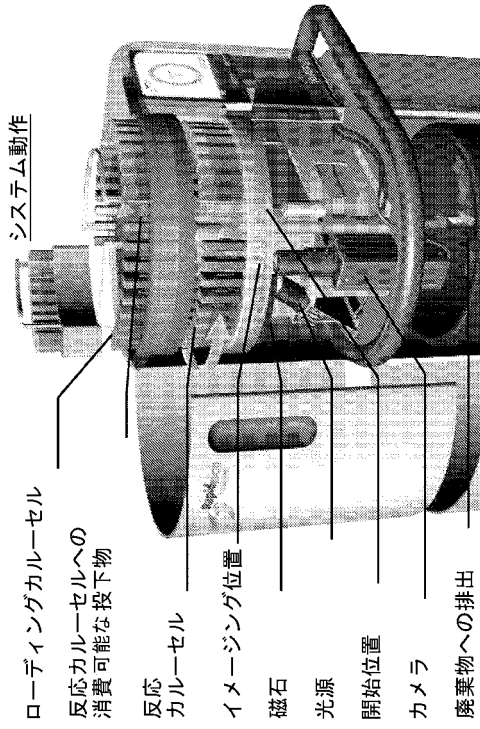
消耗可能な操作



高スループットサージ試験用自動化カートリッジアナライザで使用されるカートリッジ (実施例15)

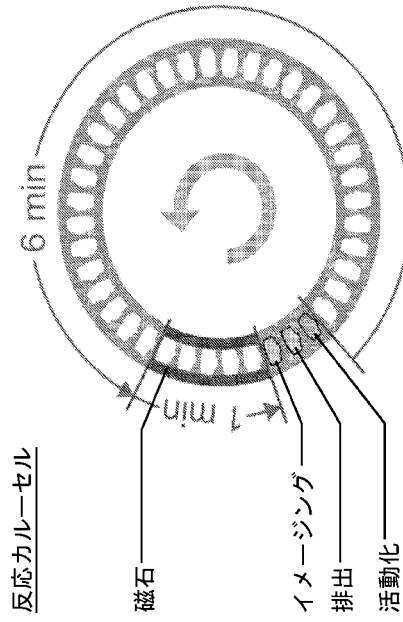
【図 2 7】

【図 29】



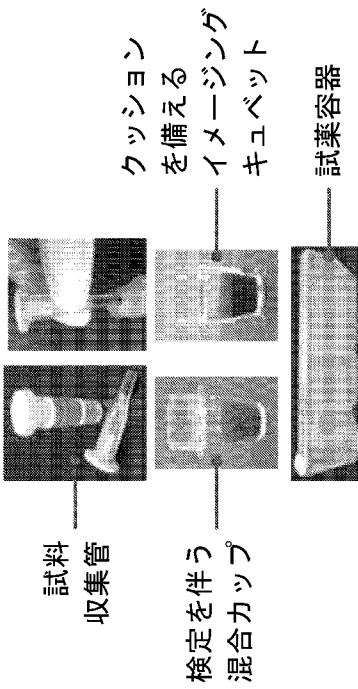
高スループットサージ試験アナライザの内部図 (実施例15)

【図 30】



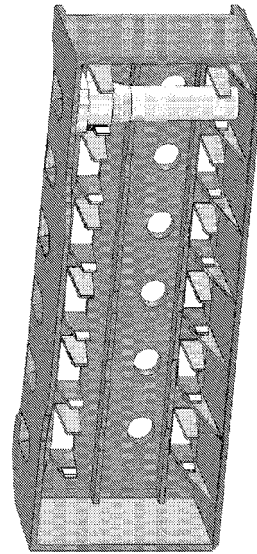
高スループットサージ試験アナライザでの処理工程 (実施例15)

【図 31】



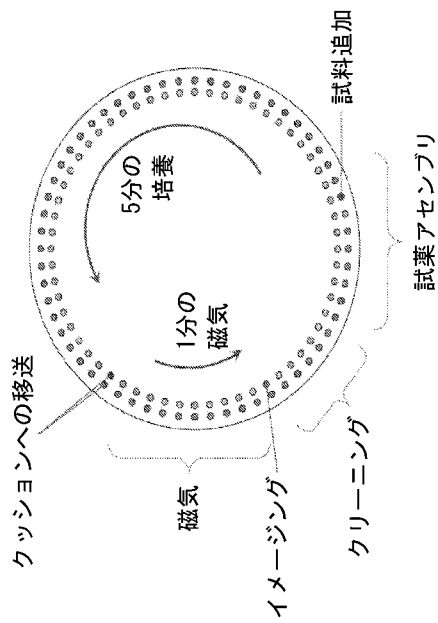
流体容器 (実施例14)

【図 32】



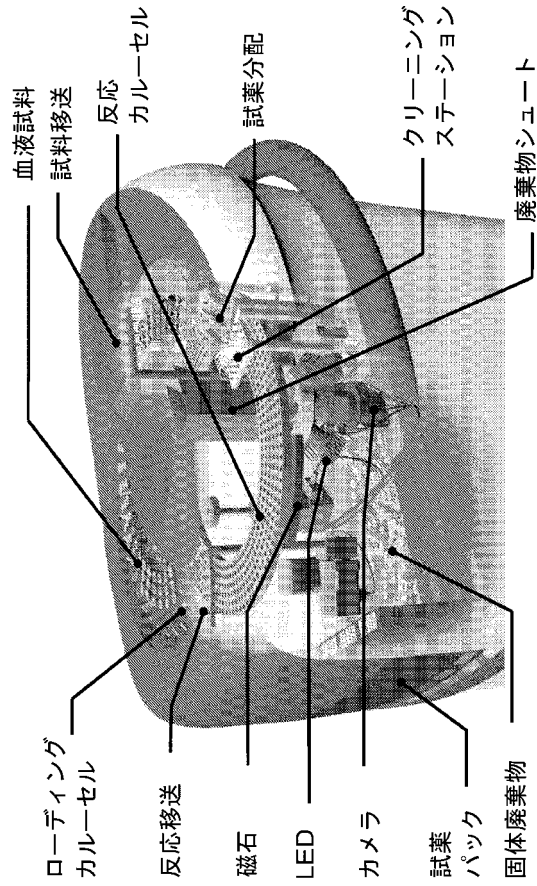
消費可能な一つの試料を備える試料ラック (実施例14)

【図 3 3】



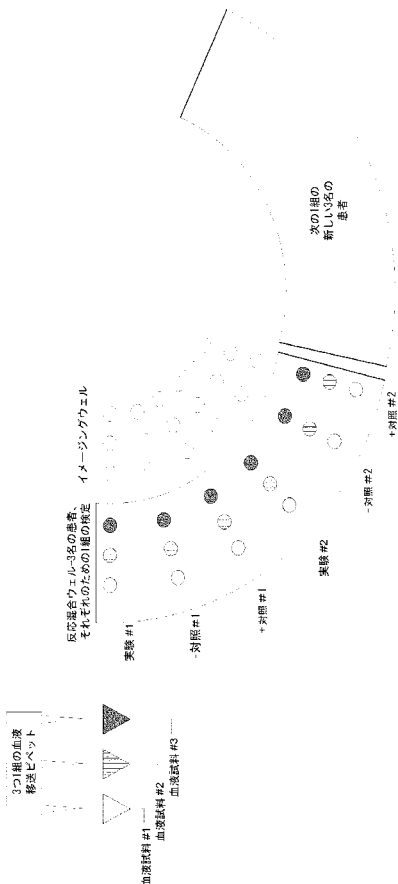
プラットフォームカルーセルの機能構成
(実施例14)

【図 3 4】



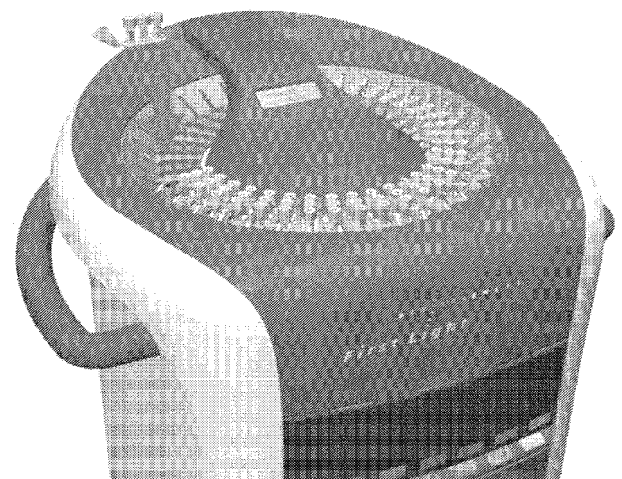
商用サージ検出プラットフォームアーキテクチャ
(実施例16)

【図 3 5】



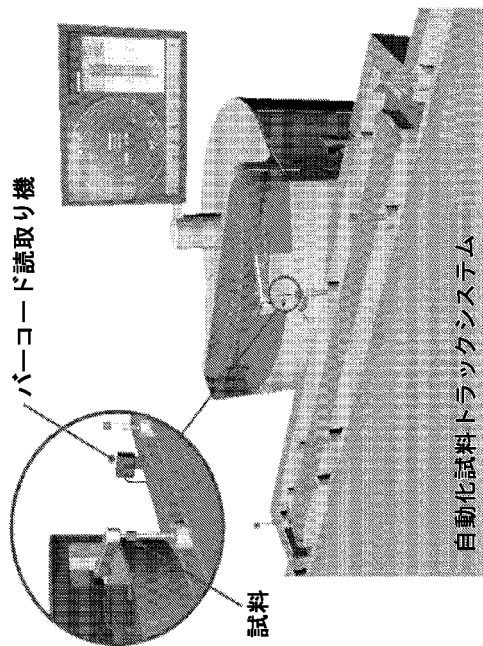
一度に3名の患者試料をピペットで移す図
(実施例16)

【図 3 6】

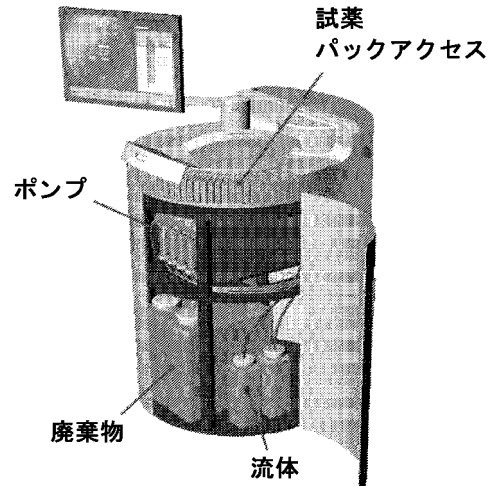


試料ラックのローディング (実施例16)

【図 3 7】

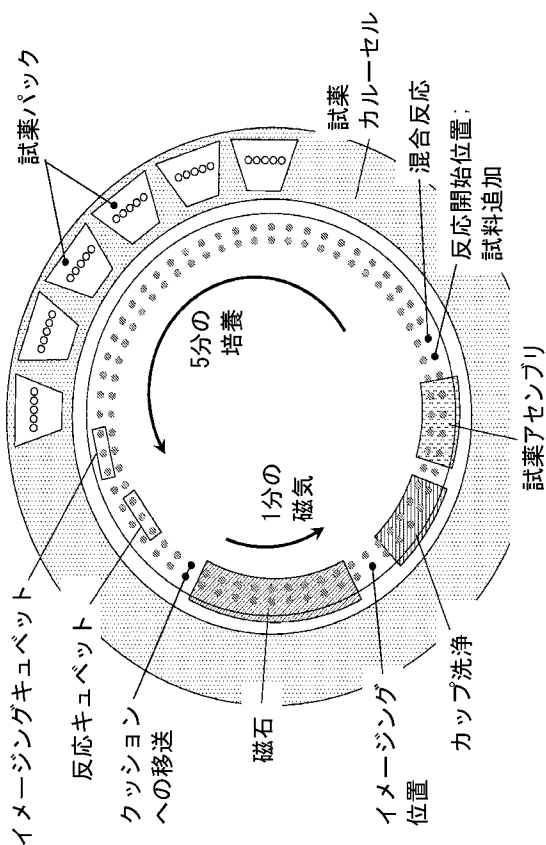


【 凶 3 8 】

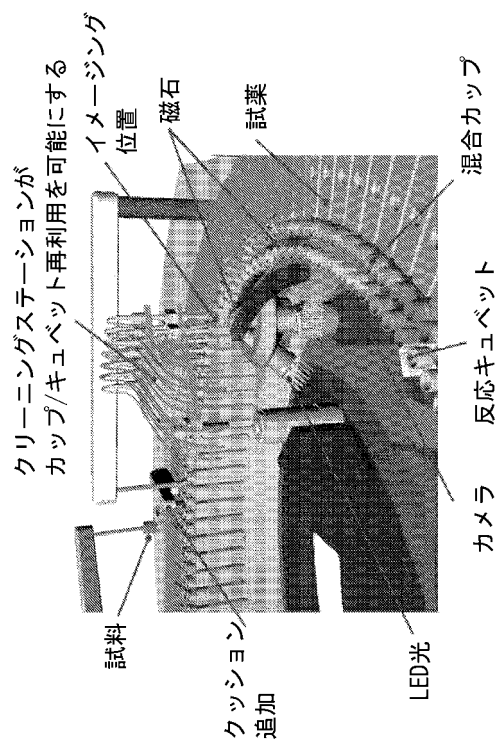


同等の機械に対して簡単なアーキテクチャ
および小さな設置面積（実施例17）

【图 3 9】

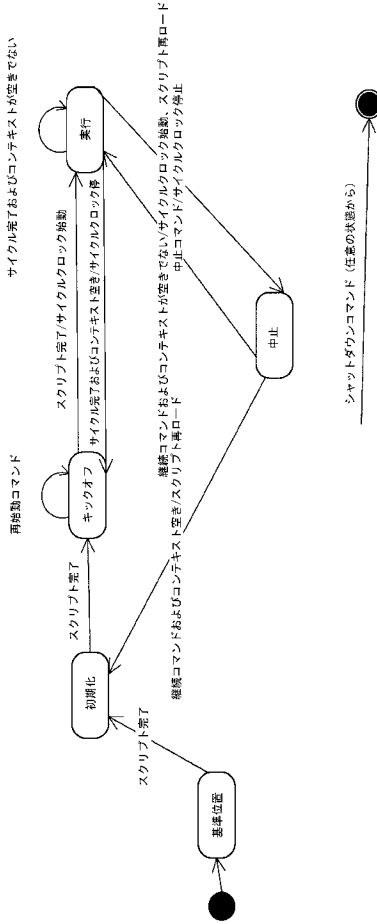


【图 40】

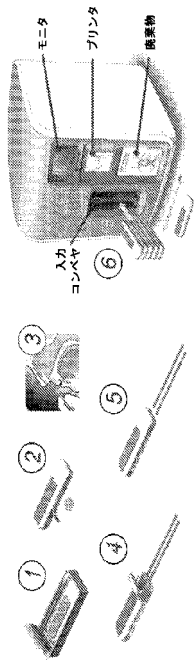


中央検査室アナライザの重要な要素（実施例17）

【図 4 1】

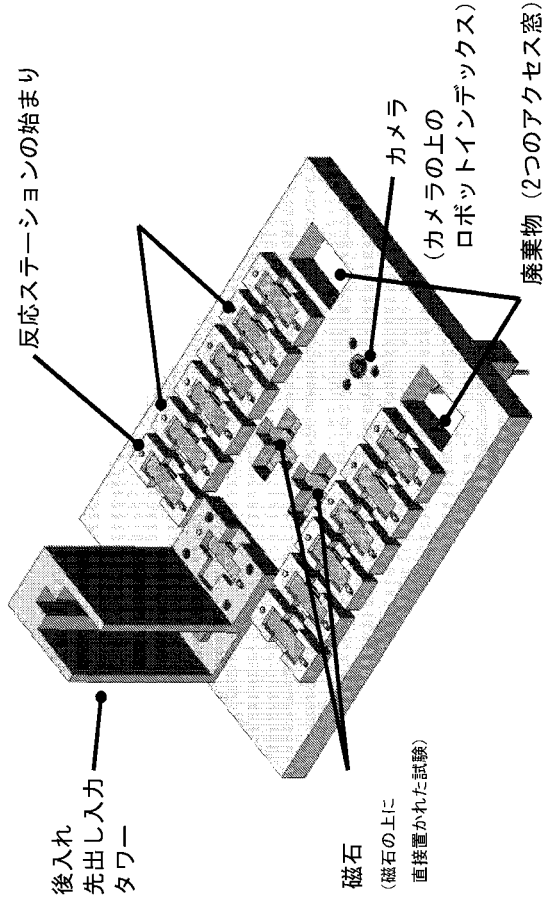


【図 4 3】

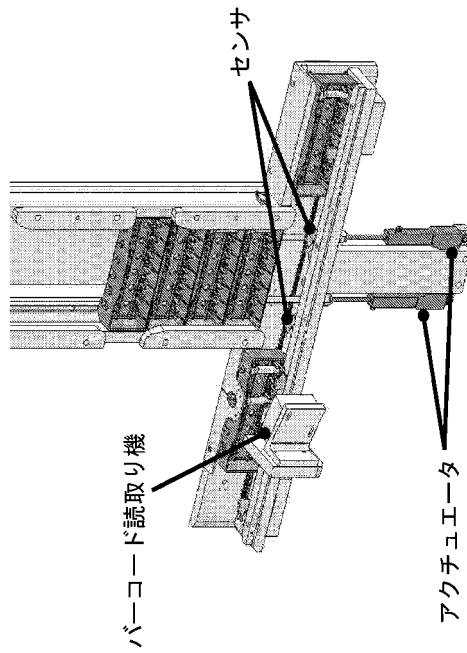


例示的試料ワークフロー

【図 4 2】



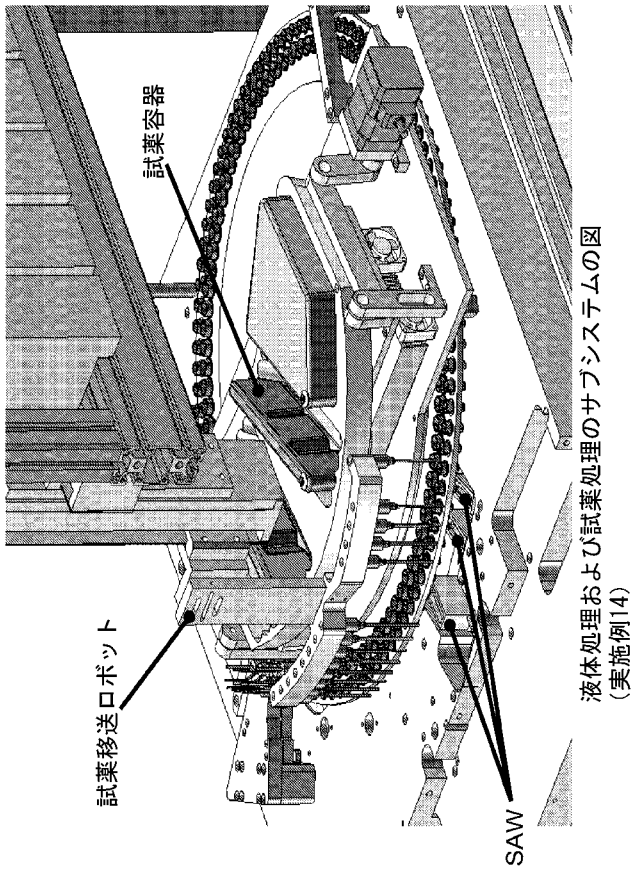
【図 4 4】



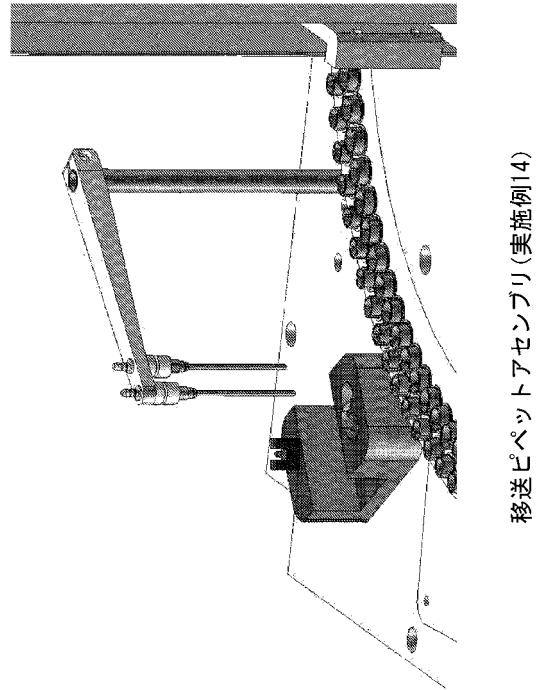
試料ラックを実装された小アセンブリの待ち合わせ (実施例14)

ピック・アンド・プレース式ロボットレイアウト

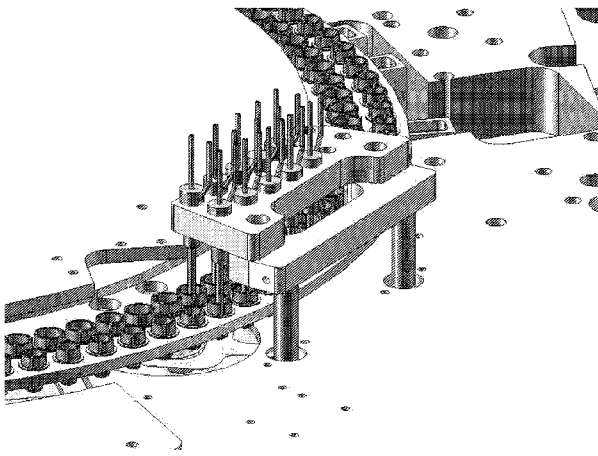
【図 4 5】



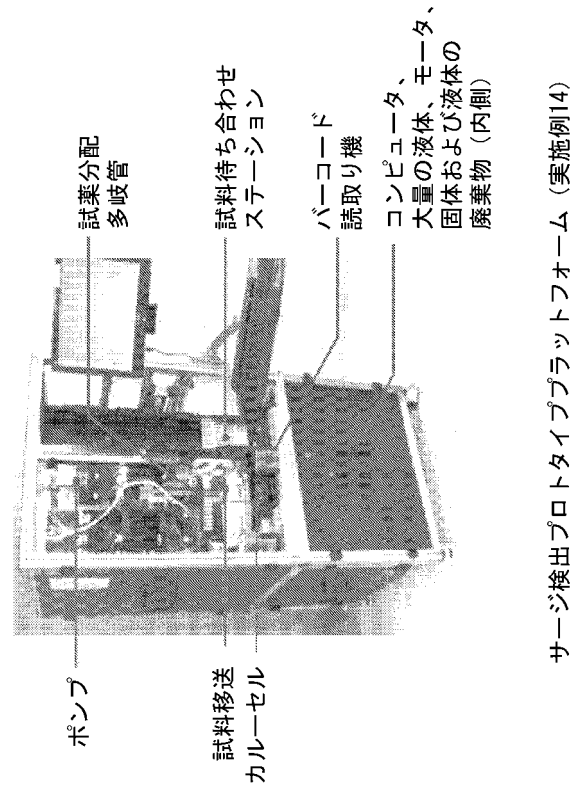
【図 4 6】



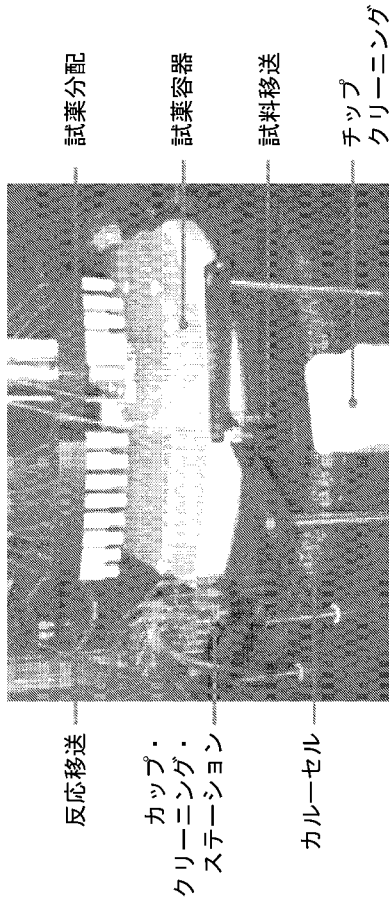
【図 4 7】



【図 4 8】

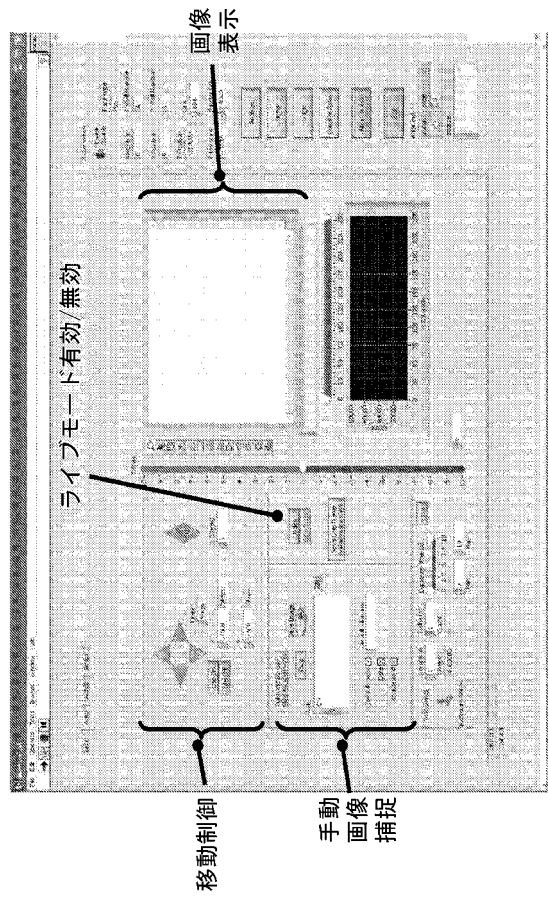


【図49】



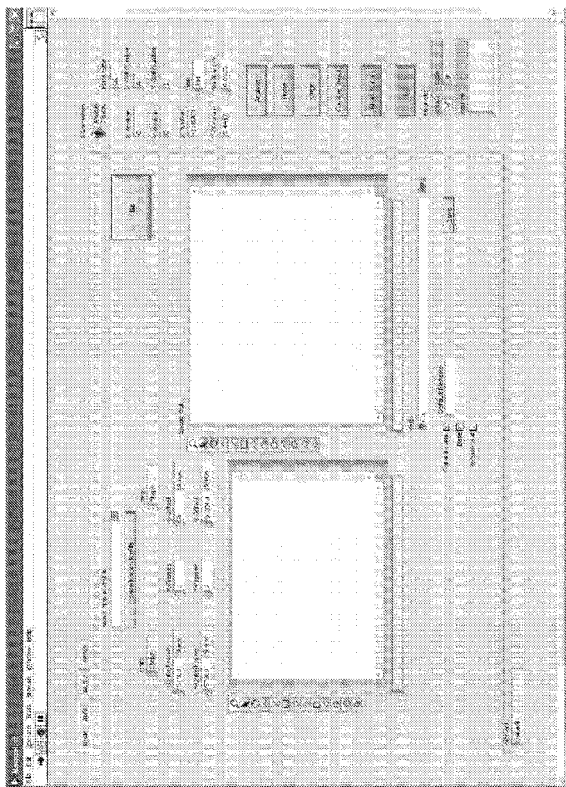
液体処理サブシステムのクロースアップ図 (実施例14)

【図50】



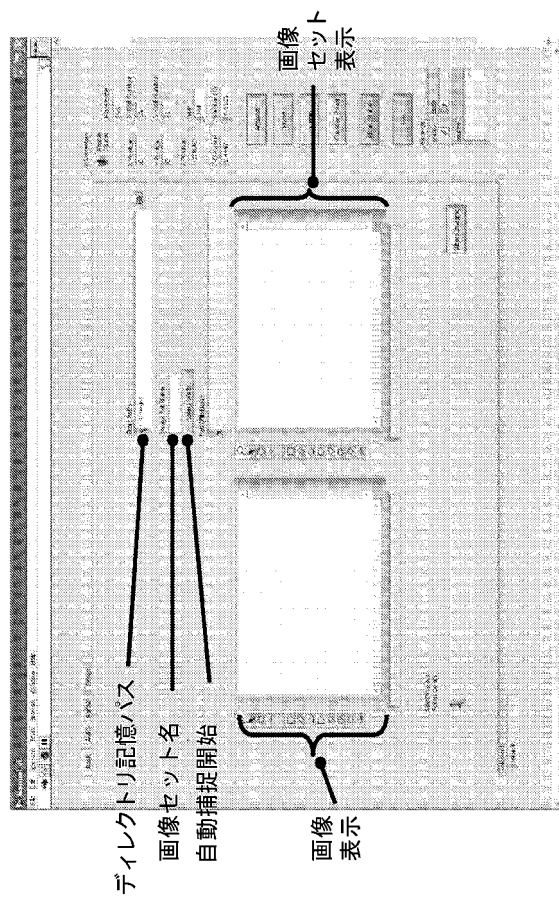
システム制御インタフェースタブ1 (実施例8)

【図51】



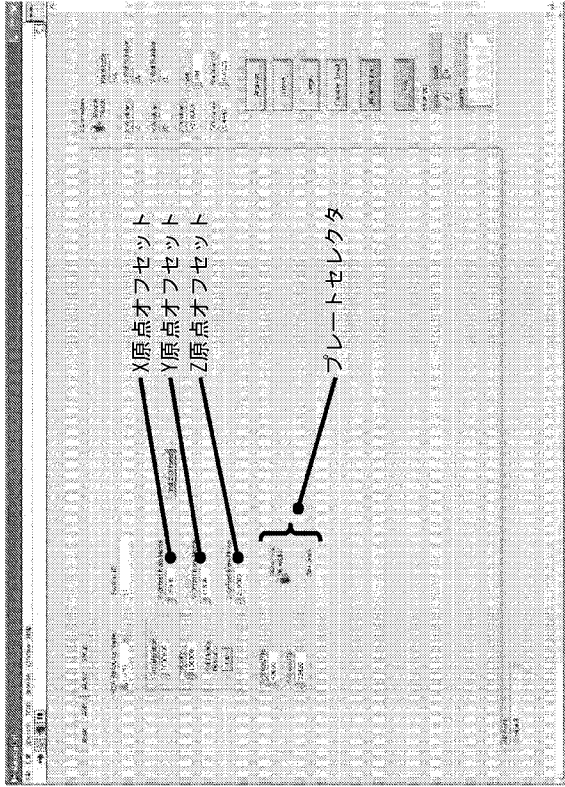
システム制御インタフェースタブ2 (実施例8)

【図52】



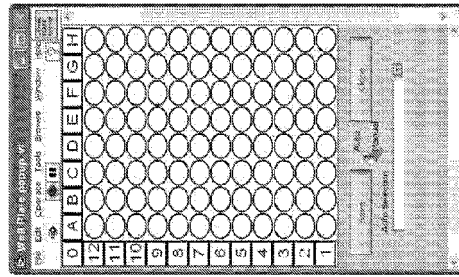
システム制御インタフェースタブ3 (実施例8)

【図 5 3】



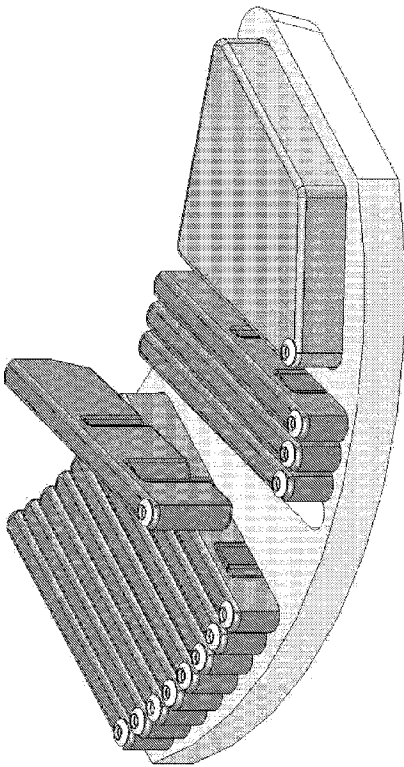
システム制御インタフェースタブ4 (実施例8)

【図 5 4】



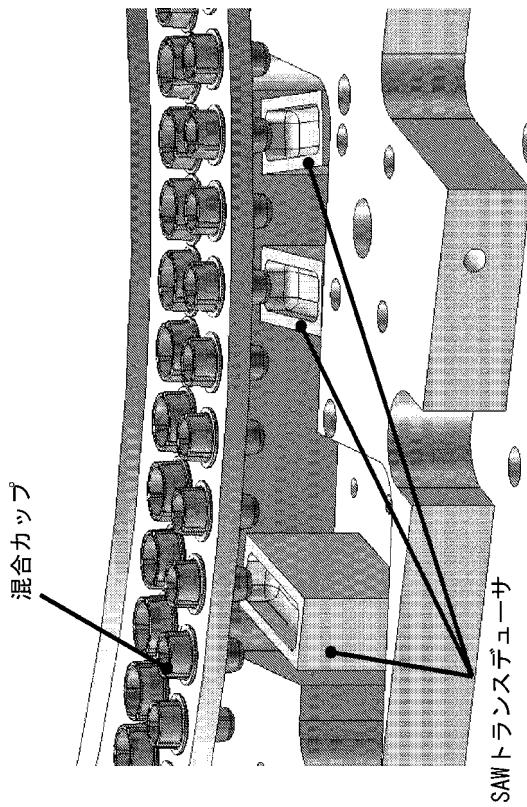
Auto (自動) 2に対するプレート位置選択ウィンドウ (実施例8)

【図 5 5】



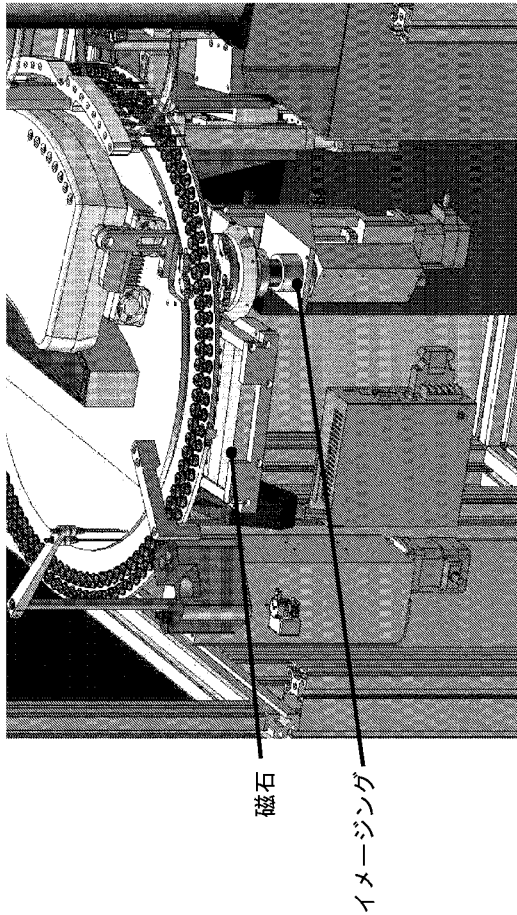
乱流誘発バップルおよびキーイングを示す大量の試験容器例 (実施例14)

【図 5 6】

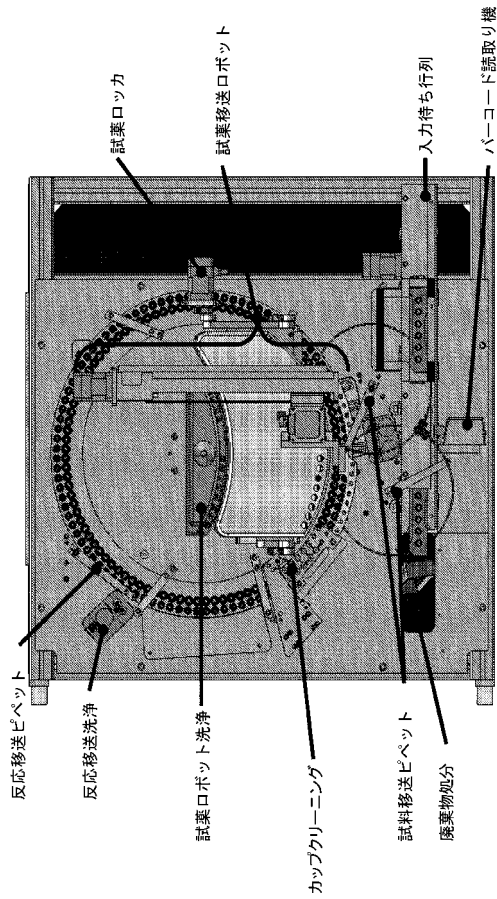
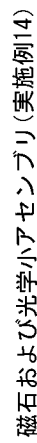


混合カップおよびSAWトランスデューサ小アセンブリ (実施例14)

【図 5 7】

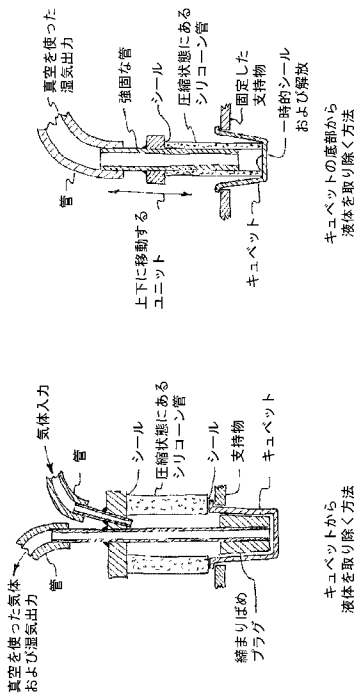


【図 5 8】



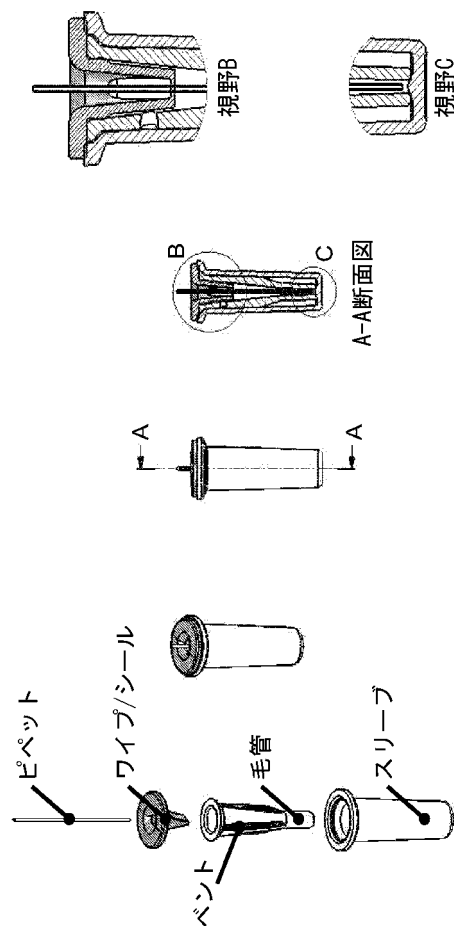
カルーセル上面図 (実施例14)

【图 5 9】



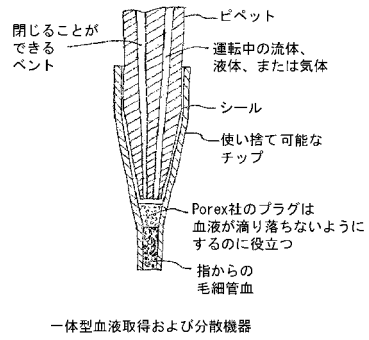
カップから液体を取り除く方法（実施例14）

【图 6 0】



消費可能な毛管試料収集 (実施例14)

【图 6 1】



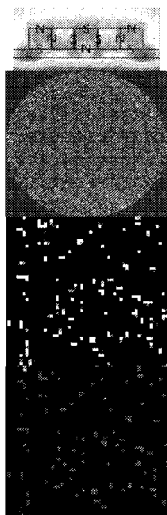
一体型試料取得および消耗品分配
(実施例14)

【図 6 2】



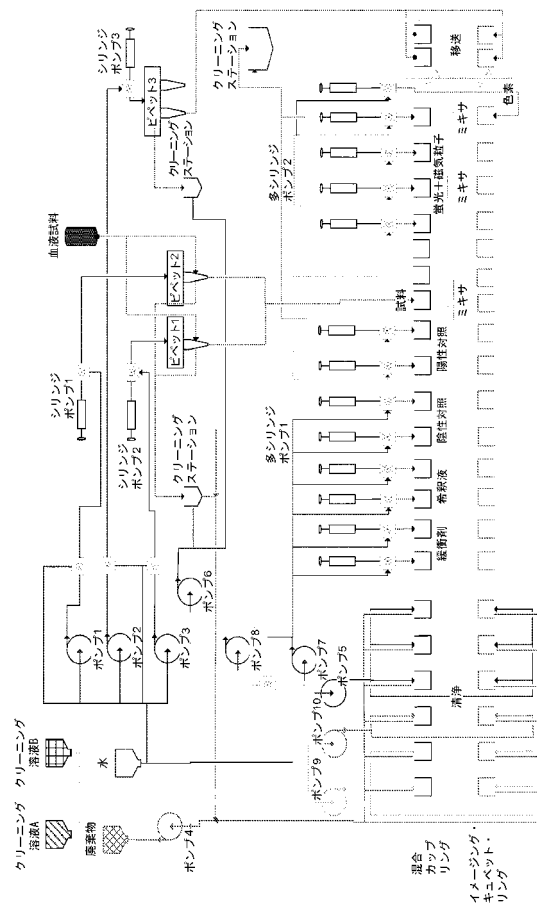
4軸マニピュレータ

【图 6 3】



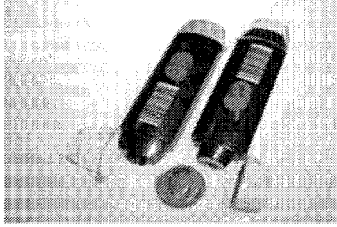
均一な磁気選択の例（実施例14）

【图 6 4】



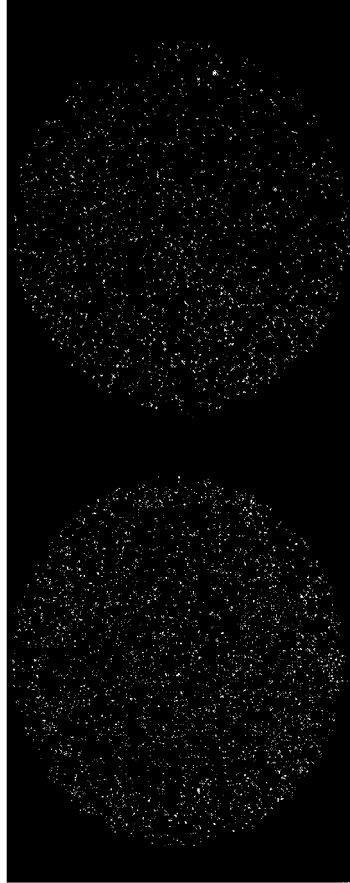
流体处理图 (实施例14)

【図 6 5】



サージ試験カートリッジの写真（実施例15）

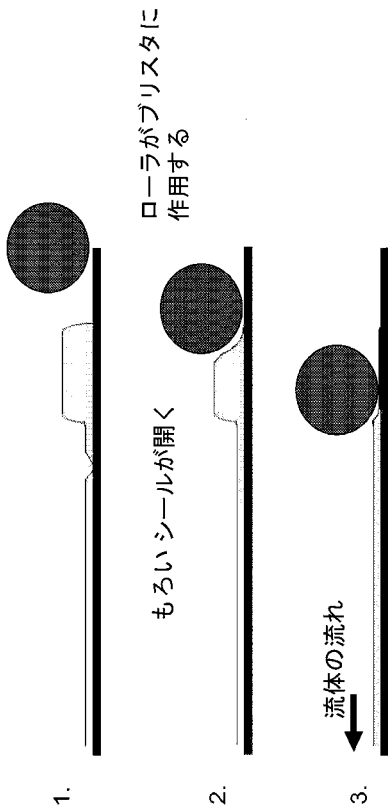
【図 6 6】



並行棒捕捉 プロトタイプ磁気捕捉

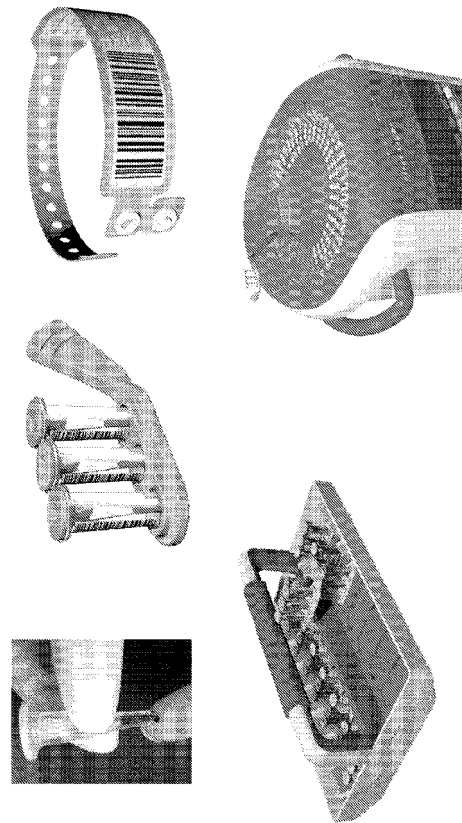
様々な磁気選択を伴う画像（実施例2）

【図 6 7】



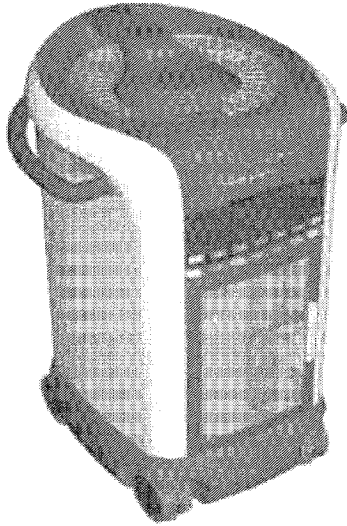
ローラ機構により作用されもろいシールを使った変形可能ポーチの例

【図 6 8】



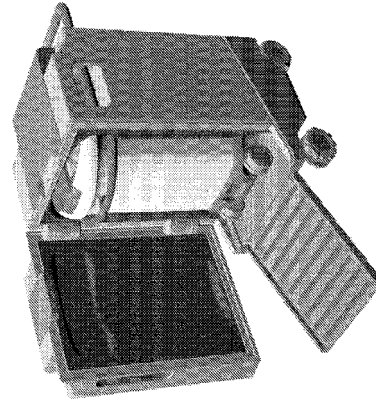
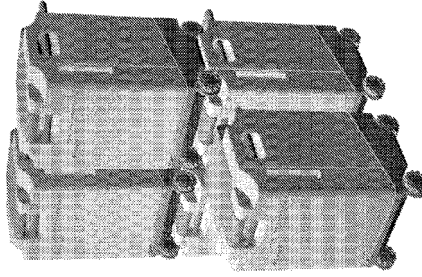
サージシステム試料収集（実施例16）

【図 69】



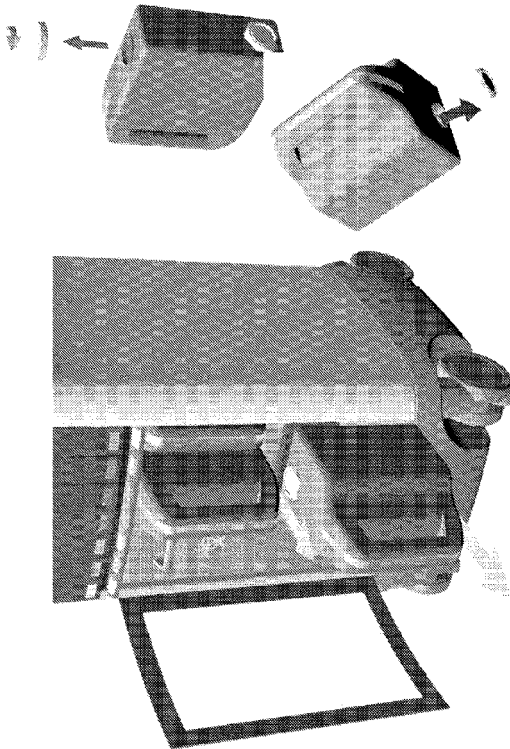
可動式サージアナライザ（実施例16）

【図 70】



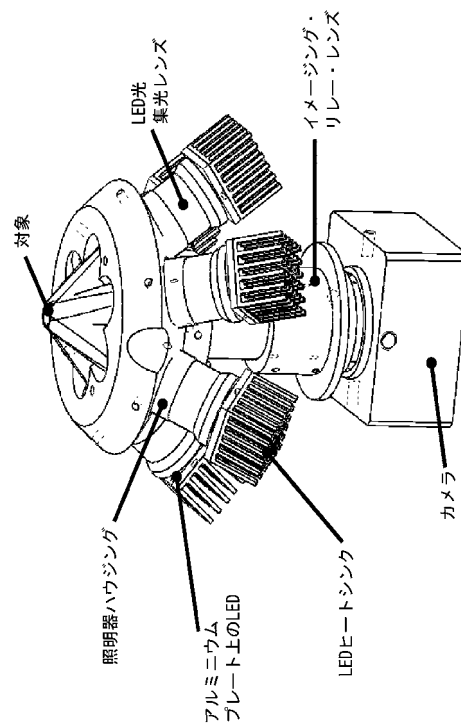
サージシステムの安全な荷造り、移送（左）、
および積み重ね貯蔵（右）（実施例16）

【図 71】



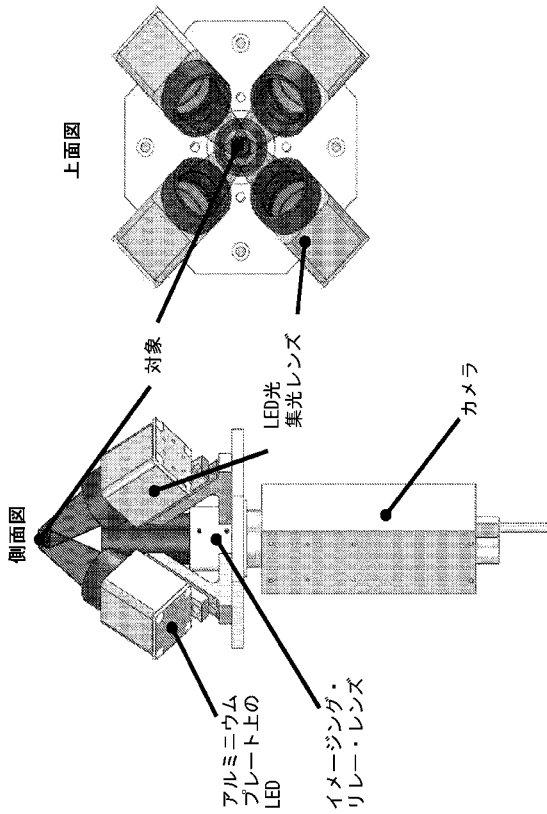
迅速なディスコネクトフィッティングを利用する液体取り替え
（実施例16）

【図 72】



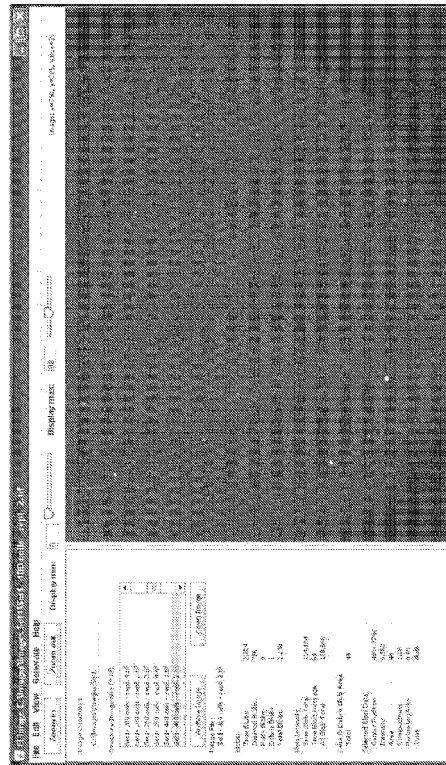
ロボット工学を使った自動化アナライザの
イメージング光学系統図（実施例1および実施例9）

【図 7 3】



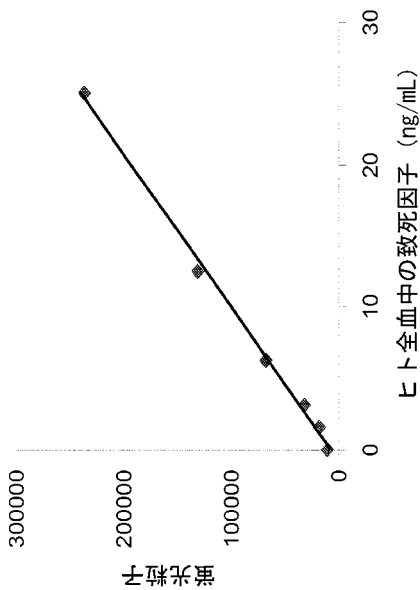
イメージング光学系統図自動化アナライザ (実施例1および実施例8)

【図 7 4】



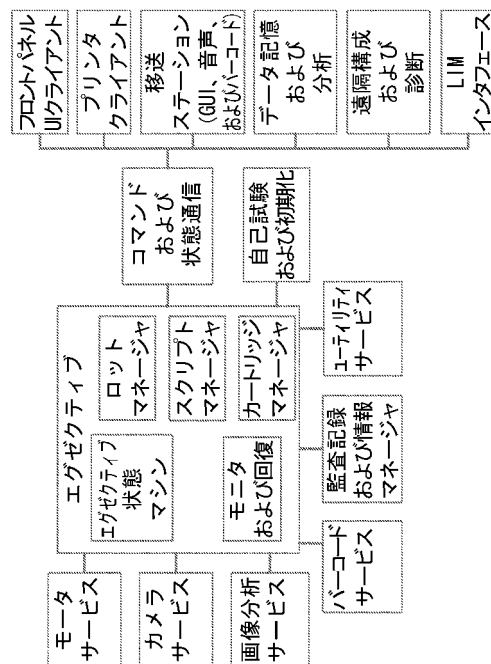
自動化画像分析ソフトウェア（実施例8）

【图 7 5】



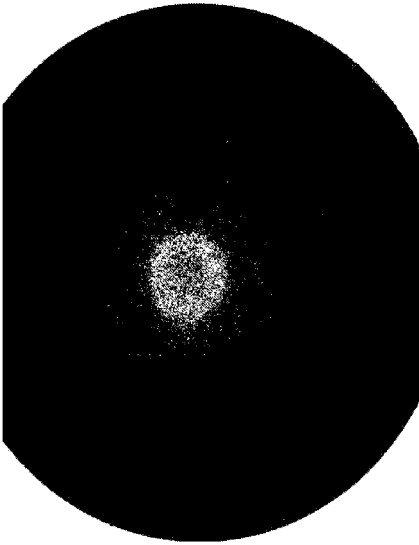
自動化分析によるヒト全血中の細菌炭疽菌
(*Bacillus anthracis*) 致死因子タンパク質の検出
(実施例14)

【图 7 6】



拡張ソフトウェア—キテクチャ（実施例6）

【図 77】



選択され標識されたターゲットの局在性堆積（実施例2）

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2009/058274
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - C12M 1/34 (2009.01) USPC - 435/288.7 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) IPC(8) - C12M 1/34 (2009.01) USPC - 422/55, 58, 63, 64, 65, 82.05, 82.08; 435/4, 5, 6, 7.2, 34, 39, 287.1, 287.3, 288.7 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) USPTO EAST System (US, USPG-PUB, EPO, DERWENT)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2003/0170613 A1 (STRAUS) 11 September 2003 (11.09.2003) entire document	1-23
Y	US 2006/0210435 A1 (ALAVIE et al) 21 September 2006 (21.09.2006) entire document	1-23
Y	US 2002/0028471 A1 (OBERHARDT) 07 March 2002 (07.03.2002) entire document	5
Y	US 6,130,931 A (LAURILA et al) 10 October 2000 (10.10.2000) entire document	6
Y	US 2002/0055092 A1 (HOCHMAN) 09 May 2002 (09.05.2002) entire document	8
Y	US 6,764,648 B1 (ROACH et al) 20 July 2004 (20.07.2004) entire document	12, 14
Y	US 2005/0220670 A1 (PALMIERI et al) 06 October 2005 (06.10.2005) entire document	16
Y	US 2008/0032328 A1 (CLINE et al) 07 February 2008 (07.02.2008) entire document	17
Y	US 2005/0013737 A1 (CHOW et al) 20 January 2005 (20.01.2005) entire document	18
Y	US 2008/0206099 A1 (ARUGA et al) 28 August 2008 (28.08.2008) entire document	19
Y	US 2009/0038738 A1 (WEIGUM et al) 14 February 2008 (14.02.2008) entire document	21
Y	US 2007/0184546 A1 (FARRELLY et al) 09 August 2007 (09.08.2007) entire document	22
Y	US 4,129,419 A (HERMANN) 12 December 1978 (12.12.1978) entire document	23
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐		
* 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 "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 11 November 2009		Date of mailing of the international search report 20 NOV 2009
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Blaine R. Copenheaver PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT QSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2009/058274

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.: 24
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:
Claim 24 is unsearchable as it is not drafted in accordance with Rule 6.2(a). Specifically, claim 24 refers to the figures of the description.

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:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

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

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. イーサネット
2. J A V A
3. L i n u x
4. W I N D O W S
5. E T H E R N E T

(74)代理人 100142929

弁理士 井上 隆一

(74)代理人 100148699

弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100128048

弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506

弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100130845

弁理士 渡邊 伸一

(74)代理人 100114340

弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100114889

弁理士 五十嵐 義弘

(74)代理人 100121072

弁理士 川本 和弥

(72)発明者 ウォルシュ ブルース

アメリカ合衆国 ニューハンプシャー州 ロンドンデリー ヘーゼルナット レーン 18

(72)発明者 ブランター ボリス

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 レキシントン フェッセンデン ウェイ 9

(72)発明者 バラ マシュー

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ヒングラム ホワイティング ストリート 304

(72)発明者 コネリー ブライアン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ウィンスロップ コテージ パーク ロード 212

(72)発明者 ヤンツ グレグ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ソマービル ブロードウェイ 941

(72)発明者 ジャーバシオ ポール

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ノース ビレリカ ビレリカ アベニュー 8 ユニット
15

(72)発明者 ストラウス ドン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ケンブリッジ バッキンガム ストリート 19

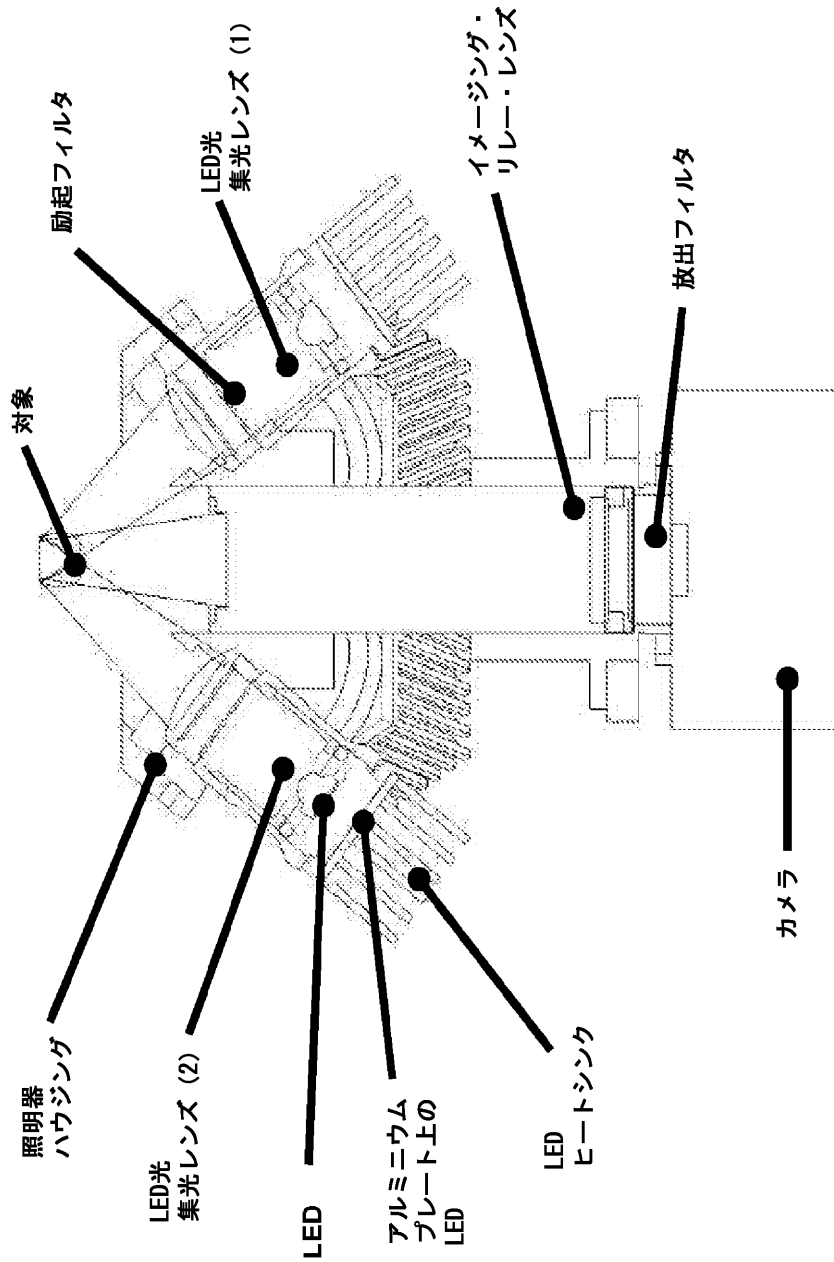
Fターム(参考) 2G043 AA03 BA16 DA02 DA05 DA06 DA08 EA01 HA01 JA02 KA02

KA09 LA03

2G054 AA06 CA22 CA23 CB03 CE02 EA01 EA02 EA03 EA05 FA06

FA09	FA17	FA19	FA32	FA33	GA03	GA04	GA05			
2G059	AA05	CC16	DD03	DD12	DD13	DD16	GG02	JJ02	JJ11	KK04
	PP04	PP06								
4B029	AA07	AA27	BB01	CC01	FA02	FA15				

【要約の続き】



イメージングおよび光学系統図（実施例1）