(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년04월13일
(11) 등록번호 10-2100241
(24) 등록일자 2020년04월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
G01N 1/31 (2006.01) *G01N 21/00* (2014.01)
G02B 21/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
G01N 1/312 (2013.01)
G01N 21/00 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2015-7001857
(22) 출원일자(국제) 2013년06월26일
심사청구일자 2018년05월28일
(85) 번역문제출일자 2015년01월23일
(65) 공개번호 10-2015-0024423
(43) 공개일자 2015년03월06일
(86) 국제출원번호 PCT/US2013/047814
(87) 국제공개번호 WO 2014/004622
국제공개일자 2014년01월03일
(30) 우선권주장
13/538,898 2012년06월29일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
US20080113440 A1*
US20100183216 A1*
WO2001042796 A1*
WO2012030313 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
제너럴 일렉트릭 캄파니
미합중국 뉴욕 (우편번호 12345) 쉐넥테디 원 리버 로우드
(72) 발명자
코윈 알렉스 데이비드
미국 12309 뉴욕주 니스카유나 원 리서치 서클 지이 글로벌 리서치
필킨스 로버트 존
미국 12309 뉴욕주 니스카유나 빌딩 케이1-3 에이59 원 리서치 서클 제너럴 일렉트릭 캄파니 글로벌 리서치
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 류현경

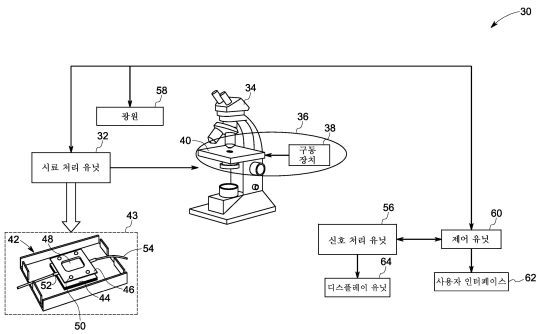
전체 청구항 수 : 총 15 항 심사관 : 박미옥

(54) 발명의 명칭 **생물학적 시료의 처리 및 촬영을 위한 시스템 및 방법**

(57) 요 약

제1 복수의 시료 및 제2 복수의 시료를 처리 및 촬영하기 위한 방법은 제1 복수의 시료들로부터 적어도 하나의 시료를 처리하는 단계; 제2 복수의 시료들로부터 적어도 하나의 시료를 동시에 처리할 수 있는 동안, 제1 복수의 시료들로부터 적어도 하나의 시료를 촬영하는 단계; 및 제2 복수의 시료들로부터 적어도 하나의 처리된 시료를 촬영하는 단계를 포함한다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
G02B 21/00 (2013.01)
(72) 발명자
지 준
미국 12309 뉴욕주 니스카유나 빌딩 케이1-3에이59 원 리서치 서클 제너럴 일렉트릭 캄파니 글로벌 리서치
첸 난난
미국 12309 뉴욕주 니스카유나 빌딩 케이1-3에이59 원 리서치 서클 제너럴 일렉트릭 캄파니 글로벌 리서치
샤이크 카샨 알리
미국 12309 뉴욕주 니스카유나 빌딩 케이1-3에이59 원 리서치 서클 제너럴 일렉트릭 캄파니 글로벌 리서치

명 세 서

청구범위

청구항 1

제1 복수의 시료 및 제2 복수의 시료를 처리 및 촬영하기 위한 자동화된 방법이며,

제1 복수의 시료들로부터 적어도 하나의 시료를 처리하는 단계;

제2 복수의 시료들로부터 적어도 하나의 시료를 동시에 처리할 수 있는 동안, 제1 복수의 시료들로부터 적어도 하나의 시료를 촬영하는 단계;

제2 복수의 시료들로부터 적어도 하나의 처리된 시료를 촬영하는 단계;

각각의 시료의 스캔 면적과 관련되는 각각의 시료의 저배율 영상을 획득하는 단계; 및

적어도 각각의 시료의 스캔 면적에 기초하여 시료를 제1 복수의 시료 및 제2 복수의 시료로 그룹화하는 단계

를 포함하는, 자동화된 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 제1 복수의 시료 또는 제2 복수의 시료를 처리하는 단계는 헹굼, 염색, 표백, 촬영 용액의 도포, 커버슬립의 선택적인 도포, 커버슬립의 선택적인 제거, 및 이들의 조합을 포함할 수 있는 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 제1 복수의 시료 및 제2 복수의 시료를 제공하는 단계는 시료 스테이지 상의 2개의 이산된 위치에 제1 복수의 시료 및 제2 복수의 시료를 배치하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 제1 복수의 시료들로부터 적어도 하나의 시료를 처리하는 단계는 제1 복수의 시료들을 동시에 처리하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 제1 복수의 시료들로부터 적어도 하나의 시료를 촬영하는 단계는 제1 복수의 시료들로부터 시료들을 순차적으로 촬영하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 제2 복수의 시료들로부터 적어도 하나의 시료를 처리하는 단계는 제2 복수의 시료들을 동시에 처리하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 제2 복수의 시료들로부터 적어도 하나의 시료를 촬영하는 단계는 제2 복수의 시료들로부터 시료들을 순차적으로 촬영하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 8

삭제

청구항 9

제3항에 있어서, 시료 스테이지는 촬영 장치의 스테이지인 방법.

청구항 10

제1항에 있어서, 제1 복수의 시료들로부터 적어도 하나의 시료를 처리하는 동안 제2 복수의 시료들로부터 처리

된 시료를 촬영하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 11

제1항에 있어서, 병진 운동, 회전 운동, 또는 이들 모두로 시료 스테이지를 이동시킴으로써 제1 복수의 시료 및 제2 복수의 시료를 시료 처리 유닛 또는 촬영 유닛으로 운반하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

복수의 시료를 처리 및 촬영하기 위한 시스템이며,

복수의 시료들 중 하나 이상을 처리하도록 구성된 시료 처리 유닛;

시료 처리 유닛에 작동식으로 결합된 영상 획득 유닛; 및

복수의 시료들 중 하나 이상을 시료 처리 유닛, 영상 획득 유닛, 또는 이들 모두로 운반하도록 구성된 시료 이송 유닛

을 포함하고,

시스템은 복수의 시료들로부터 적어도 하나의 시료를 처리하며, 동시에 복수의 시료들로부터 다른 시료를 촬영하도록 구성되고, 각각의 시료의 스캔 면적과 관련되는 각각의 시료의 저배율 영상이 획득되고, 적어도 각각의 시료의 스캔 면적에 기초하여 시료가 제1 복수의 시료 및 제2 복수의 시료로 그룹화되는,

시스템.

청구항 17

제16항에 있어서, 시료 이송 유닛은,

복수의 시료를 수납하도록 구성된 시료 스테이지; 및

시료 스테이지에 병진 이동, 회전 이동, 또는 이들 모두를 제공하도록 구성된 구동 부재

를 포함하는 시스템.

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

제1항에 있어서, 배경 영상을 얻기 위해 임의의 처리가 수행되기 전에 제1 복수의 시료 및 제2 복수의 시료를 촬영하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 27

제1항에 있어서, 배경 영상을 확립하기 위해, 처리 이전에 제1 복수의 시료 또는 제2 복수의 시료 중 하나를, 시료의 다른 세트가 처리되고 있는 동안, 촬영하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 28

제1항에 있어서, 시료는 각각의 시료의 스캔 면적 및 공정에 대한 정보에 기초하여 상기 제1 복수의 시료 및 제2 복수의 시료로 그룹화되는 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 분자 병리학에 관한 것이고, 특히 생물학적 시료를 처리 및 촬영하기 위한 시스템 및 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 생물학적 시료는 분자 수준에서 병소 조직을 진단하는 것과 같은, 분석 및 진단 목적으로 사용된다. 전형적으로 형태학적 염색제 또는 생체 표지로 염색된 조직 섹션 또는 조직 마이크로 어레이(TMA: Tissue Micro Array)와 같은 생물학적 시료가 현미경에 의해 수동으로 분석된다. 대안적으로, 조직의 영상이 이후의 분석 또는 비교를 위해 획득된다. 제1 염색제가 도포되고 촬영된 후에, 하나 이상의 일련의 또는 연속적인 염색제 또는 생체 표지가 도포될 수 있고, 조직은 다시 분석될 수 있다. 2개 이상의 일련의 영상이 그 다음 비교될 수 있다. 단일 염색 사이클은 조직 위에 염색제(항체)를 도포하는 단계, 적절한 시간 동안 염색제를 배양하는 단계, 배경 형광을 감소시키기 위해 염색제를 헹궈 내는 단계, 슬라이드를 촬영하는 단계, 및 염색제를 표백하는 단계를 포함할 수 있다. 하나 이상의 시료가 복수의 염색제로 염색되는 다중화된 용도에서, 순차적 염색, 헹굼, 및 표백 사이클이 요구될 수 있다. 예를 들어, 다중화된 용도에서, 조직은 단백질 발현 또는 공간 분포를 정량적 또는 정성적으로 조사하기 위해 복수의 분자 프로브로 염색될 필요가 있을 수 있다. 따라서, 작업의 전체 시간은 대체로 도포되는 염색제의 총 수에 의해 곱해진 이러한 단계들 각각에 대해 요구되는 시간의 합이다.

[0003] 염색 공정은 전형적으로 오류를 일으키기 쉬운 시간이 걸리는 수동 기술을 사용하여 수행된다. 아울러, 현미경과 같은 영상 획득 유닛은 보통 시료가 촬영을 위해 처리되고 있는 시간 동안 작동 중단된다. 유사하게, 시료가 촬영되고 있을 때, 염색 장치와 같은 시료 처리 장치가 작동 중단되어 유지될 수 있다. 영상 획득 유닛 또는 시료 처리 유닛이 시료가 다른 유닛에 있는 시간 동안 작동 중단되어 방치되는 경우에, 공정의 전체 시간은 상당히 증가할 수 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0004] 그러므로, 향상된 처리량 및 감소된 작동 중단 시간에서 생물학적 시료를 처리 및 촬영하기 위한 시스템 및 방법을 제공하는 것이 바람직하다. 시스템의 구성요소들의 작동 중단과 관련된 수동 개입 및 전체 비용을 감소시키는 자동화된 공정을 제공하는 것이 또한 바람직하다.

과제의 해결 수단

[0005] 제1 복수의 시료 및 제2 복수의 시료를 처리 및 촬영하기 위한 방법은 제1 복수의 시료들로부터 적어도 하나의 시료를 처리하는 단계; 제2 복수의 시료들로부터 적어도 하나의 시료를 동시에 처리할 수 있는 동안, 제1 복수의 시료들로부터 적어도 하나의 시료를 촬영하는 단계; 및 제2 복수의 시료들로부터 적어도 하나의 처리된 시료를 촬영하는 단계를 포함한다.

[0006] 복수의 시료를 처리 및 촬영하기 위한 자동화된 방법은 적어도 하나의 시료를, 다른 하나 이상의 시료를 촬영하는 동안 처리하는 단계를 포함하고, 처리는 염색, 헹굼, 표백, 촬영 용액의 도포, 커버슬립의 선택적인 도포, 커버슬립의 선택적인 제거, 또는 이들의 조합을 포함한다.

[0007] 하나의 실시예에서, 복수의 시료를 처리 및 촬영하기 위한 시스템은 복수의 시료들 중 하나 이상을 처리하도록 구성된 시료 처리 유닛; 시료 처리 유닛에 작동식으로 결합된 영상 획득 유닛; 및 복수의 시료들 중 하나 이상을 시료 처리 유닛, 영상 획득 유닛, 또는 이들 모두로 운반하도록 구성된 시료 이송 유닛을 포함하고, 시스템은 복수의 시료들로부터 적어도 하나의 시료를, 복수의 시료들로부터 다른 시료를 촬영하는 동안, 처리하도록 구성된다.

[0008] 본 발명의 이러한 그리고 다른 특징, 태양, 및 장점은 유사한 도면 부호가 도면 전반에 걸쳐 유사한 부분을 나타내는 첨부된 도면을 참조하여 다음의 상세한 설명을 읽을 때 더 잘 이해될 것이다.

도면의 간단한 설명

[0009] 도 1은 생물학적 시료를 처리 및 촬영하기 위한 예시적인 시스템의 블록 선도이다.

도 2는 시료 스테이지 상의 각각의 유동 셀 내에 배치된 생물학적 시료를 처리 및 촬영하기 위한 예시적인 시스템의 블록 선도이다.

도 3은 복수의 시료들을 동시에 처리하고 순차적으로 촬영하도록 구성된 예시적인 시료 이송 유닛의 개략도이고, 시료 이송 유닛은 컨베이어 벨트를 포함한다.

도 4는 복수의 시료들을 동시에 처리하고 순차적으로 촬영하도록 구성된 예시적인 시료 이송 유닛의 개략도이고, 시료 이송 유닛은 가동 아암 및 시료 수납 부분을 포함한다.

도 5는 2개의 불연속 부분을 포함하는 예시적인 시료 스테이지의 개략도이다.

도 6은 시료들의 동시 처리 및 순차적 촬영을 위한 예시적인 방법의 흐름도이다.

도 7은 시료들의 동시 처리 및 순차적 촬영을 위한 예시적인 방법의 상세 흐름도이다.

도 8은 시료의 2개 이상의 그룹을 처리 및 촬영하기 위한 예시적인 방법의 흐름도이다.

도 9는 시료의 2개 이상의 그룹을 처리 및 촬영하기 위한 예시적인 방법의 상세 흐름도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0010] 실시예들은 생물학적 시료를 처리 및 촬영하기 위한 분자 병리 시스템 및 방법에 관한 것이다. 시스템 및 방법은 시료 처리 유닛, 영상 획득 유닛, 또는 이들 모두와 관련된 작동 중단 시간을 감소시키거나 제거할 수 있다. 소정의 실시예에서, 생물학적 시료를 처리 및 촬영하기 위한 시스템 및 방법은 자동화될 수 있다. 이러한 실시예에서, 시스템 및 방법은, 예컨대, 시료(예컨대, 유동 셀 내의 조직 시료)를 전달할 필요를 감소시키거나 제거함으로써, 최소의 작업자 개입으로 작동할 수 있다.

[0011] 청구되는 본 발명의 보호 대상을 더 명확하고 간결하게 설명하기 위해, 다음의 정의가 다음의 설명 및 첨부된

특허청구범위 내에서 사용되는 구체적인 용어에 대해 제공된다. 명세서 전반에 걸쳐, 구체적인 용어의 예시는 비제한적인 예로서 간주되어야 한다.

[0012] 본원에서 사용되는 바와 같이, "생물학적 시료"라는 용어는 생체내 또는 시험관내에서 얻어진 생물학적 조직 또는 유체 기원의 시료를 포함한, 생물학적 대상으로부터 얻어진 시료를 지칭한다. 그러한 시료는 사람을 포함한 포유류로부터 분리된 조직, 분획, 유체, 및 세포일 수 있지만 이들로 제한되지 않는다. 몇몇 실시예에서, 생물학적 시료는 결장, 정상 유방 조직, 전립선암, 결장 선암종, 유방 조직 마이크로 어레이, 유방 TMA, 또는 정상 전립선의 조직 섹션을 포함한다. 조직 섹션은 조직 시료의 단일 부분 또는 조각, 예를 들어, 조직 시료로부터 절단된 조직 또는 세포의 얇은 슬라이스를 포함할 수 있다. 몇몇 실시예에서, 본원에서 개시되는 방법이 (형태학적 또는 분자 수준에서) 2개 이상의 상이한 목표물에 대한 조직 시료의 동일한 섹션의 분석을 위해 사용될 수 있으면, 조직 시료의 복수의 섹션이 취해져서 분석을 받을 수 있다. 몇몇 실시예에서, 조직 시료의 동일한 섹션이 형태학적 수준 및 분자 수준에서 분석될 수 있다. 조직 섹션이 생물학적 시료로서 채용되면, 약 100마이크로미터 미만의 범위, 약 50마이크로미터 미만의 범위, 약 25마이크로미터 미만의 범위, 또는 약 10마이크로미터 미만의 범위 내의 두께를 가질 수 있지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0013] 본원에서 사용되는 바와 같이, "프로브"라는 용어는 결합제, 신호 발생제, 또는 이들 모두를 포함하는 제제를 지칭한다. 몇몇 실시예에서, 프로브의 결합제 및 신호 발생제는 단일 개체(예컨대, 목표물과 결합할 수 있는 방사성 또는 형광 분자)로 실시된다. 대안적인 실시예에서, 결합제 및 신호 발생제는 별개의 개체들(예컨대, 목표물과 결합할 수 있는 1차 항체, 및 1차 항체와 결합할 수 있는 라벨링된 2차 항체)로 실시된다.

[0014] 본원에서 사용되는 바와 같이, "결합제"라는 용어는 생물학적 시료 내의 하나 이상의 목표물에 비공유 결합할 수 있는 생물학적 분자를 지칭한다. 결합제는 목표물에 특이적으로 결합할 수 있다. 적합한 결합제는 천연 또는 변형 펩타이드, 단백질(예컨대, 항체, 어피바디(affibody), 또는 앱타머(aptamer)), 핵산(예컨대, 폴리뉴클레오타이드, DNA, RNA, 또는 앱타머(aptamer)), 다당류(예컨대, 렉틴, 당), 지질, 효소, 효소 기질 또는 억제제, 리간드, 수용체, 항원, 합텐 등 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 적합한 결합제는 분석되는 시료 및 검출에 대해 이용 가능한 목표물에 의존하여 선택될 수 있다.

[0015] 본원에서 사용되는 바와 같이, "신호 발생제"라는 용어는 하나 이상의 검출 기술(예컨대, 분광 분석, 열량 분석, 분광법, 또는 시각적 검사)를 사용하여 검출 가능한 신호를 제공할 수 있는 분자를 지칭한다. 검출 가능한 신호의 적합한 예는 광학 신호, 전기 신호, 또는 방사성 신호를 포함할 수 있다. 하나의 예에서, 신호 발생제는 발광단, 형광단, 또는 이들 모두를 포함할 수 있다.

[0016] 본원에서 사용되는 바와 같이, "발광단"이라는 용어는 화학 발광, 생체 발광, 인광, 및 광 발광을 포함한 발광을 나타내는 화학적 화합물을 지칭한다. 대표적인 예는 루미놀, 루시게닌, 아크리단, 아크리디늄 에스테르, 및 다이옥세탄, 및 형광단을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0017] 본원에서 사용되는 바와 같이, "형광단"이라는 용어는 특정 파장의 광에 대한 노출에 의해 여기될 때, (상이한 파장의) 광을 방출하는 화학적 화합물을 지칭한다. 형광단은 그의 방출 프로파일 또는 "색"의 관점에서 설명될 수 있다. 녹색 형광단(예를 들어, Cy3, FITC, 및 오레곤 그린(Oregon Green))은 대체로 515 - 540나노미터의 범위 내의 파장에서의 그의 방출을 특징으로 할 수 있다. 적색 형광단(예를 들어, 텍사스 레드(Texas Red), Cy5, 및 테트라메틸로다민)은 대체로 590 내지 690나노미터의 범위 내의 파장에서의 그의 방출을 특징으로 한다. 형광단의 예는 4-아세트아미도-4'-아이소티오시아나토스틸벤-2,2'다이설폰산, 아크리딘, 아크리딘 및 아크리딘 아이소티오시아네이트의 유도체, 5-(2'-아미노에틸)아미노나프탈렌-1-설폰산(EDANS), 4-아미노-N-[3-비닐설포닐)페닐]나프탈이미드-3,5 다이설포네이트(루시퍼 옐로우(Lucifer Yellow) VS), N-(4-아닐리노-1-나프틸)말레이미드, 안트라닐아미드, 브릴리언트 옐로우(Brilliant Yellow), 쿠마린, 쿠마린 유도체, 7-아미노-4-메틸쿠마린(AMC, 쿠마린 120), 7-아미노-트라이플루오로메틸쿠마린(쿠마란 151), 시아노신(cyanosine); 4',6-다이아미니디노-2-페닐인돌(DAPI), 5',5"-다이브로모피로갈롤-설폰프탈레인(브로모피로갈롤 레드(Bromopyrogallol Red)), 7-다이에틸아미노-3-(4'-아이소티오시아나토페닐)4-메틸쿠마린, 4,4'-다이아이소티오시아나토다이하이드로-스틸벤-2,2'-다이설폰산, 4,4'-다이아이소티오시아나토스틸벤-2,2'-다이설폰산, 5-[다이메틸아미노]나프탈렌-1-설포닐 클로라이드(DNS, 단실 클로라이드), 에오신(eosin), 에오신 아이소티오시아네이트와 같은 에오신의 유도체, 에리쓰로신(erythrosine), 에리쓰로신 B 및 에리쓰로신 아이소티오시아네이트와 같은 에리쓰로신의 유도체; 에티듐(ethidium); 플루오레세인 및 유도체, 예컨대 5-카르복시플루오레세인(FAM), 5-(4,6-다이클로로트라이아진-2-일) 아미노플루오레세인(DTAF), 2'7'-다이메톡시-4'5'-다이클로로-6-카르복시플루오레세인(JOE), 플루오레세인, 플루오레세인 아이소티오시아네이트(FITC), 플루오레스카민 유도체(아민과의 반응 시 형광);

IR144; IR1446; 말라카이트 그린 아이소티오시아네이트; 4-메틸움벨리페론; 오르토 크레솔프탈레인; 니트로타이로신; 파라로스아닐린; 페놀 레드, B-피코에리쓰린; o-프탈다이알데하이드 유도체(아민과의 반응 시 형광); 피렌 및 유도체, 예컨대 피렌, 피렌 부티레이트, 및 숙신이미딜 1-피렌 부티레이트; 반응성 적색 4호(시바크론(Cibacron) .RTM. 브릴리언트 레드 3B-A), 로다민 및 유도체, 예컨대 6-카르복시-X-로다민(ROX), 6-카르복시로다민(R6G), 리사민 로다민 B 설포닐 클로라이드, 로다민(Rhod), 로다민 B, 로다민 123, 로다민 X 아이소티오시아네이트, 설포로다민 B, 설포로다민 101, 및 설포로다민 101(텍사스 레드)의 설포닐 클로라이드 유도체; N,N,N',N'-테트라메틸-6-카르복시로다민(TAMRA); 테트라메틸 로다민, 테트라메틸 로다민 아이소티오시아네이트(TRITC); 리보플라빈; 로솔산, 및 라타나이드 킬레이트 유도체, 퀀텀 도트, 시아닌, 및 스쿠아레인을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0018] 본원에서 사용되는 바와 같이, "옥시던트" 또는 "산화제"라는 용어는 신호 발생제를 실질적으로 불활성화하는 표백 시약을 지칭한다. 대표적인 산화제는 활성 산소종, 하이드록실 라디칼, 일중항 산소, 과산화수소, 또는 오존, 예컨대 과산화수소, 과망간산칼륨, 중크롬산나트륨, 수성 브롬, 요오드-요오드화칼륨, 및 t-부틸 과산화수소를 포함한다.

[0019] 소정의 실시예에서, 처리 및 촬영을 위한 방법은 제1 복수의 시료 및 제2 복수의 시료를 제공하는 단계, 제1 복수의 시료들로부터 적어도 하나의 시료를 처리하는 단계, 제1 복수의 시료들로부터 처리된 시료를 촬영하며, 동시에 제2 복수의 시료들로부터 적어도 하나의 시료를 처리하는 단계, 및 제1 복수의 시료들로부터 시료를 선택적으로 추가로 처리하는 동안, 제2 복수의 시료들로부터 처리된 시료를 촬영하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시예에서, 복수의 시료는 시료의 하나 이상의 그룹을 포함할 수 있다. 복수의 시료가 시료의 2개 이상의 그룹을 포함하는 실시예에서, 시료의 그룹들은 서로로부터 일정 거리에 배치될 수 있다. 그룹들 사이의 거리는 적어도 하나의 그룹의 시료가, 다른 그룹의 시료가 촬영되고 있는 동안, 처리를 받을 수 있도록 될 수 있고, 그 반대도 가능한 정도이다. 하나의 실시예에서, 그룹 내의 시료들은 어레이 또는 임의의 불규칙한 패턴으로 배치될 수 있다.

[0020] 소정의 실시예에서, 복수의 시료를 처리 및 촬영하기 위한 시스템은 시료 처리 유닛, 영상 획득 유닛, 및 시료 이송 유닛을 포함할 수 있다. 하나의 실시예에서, 시스템은 2개 이상의 영상 획득 유닛을 포함할 수 있다. 시료 처리 유닛은 촬영 이전 또는 이후에 복수의 시료들 중 하나 이상을 처리하도록 구성될 수 있다. 하나의 실시예에서, 영상 획득 유닛은 처리된 시료가 영상 획득 유닛을 사용하여 촬영될 수 있도록 시료 처리 유닛에 작동식으로 결합될 수 있다. 하나의 실시예에서, 시료 이송 유닛은 복수의 시료들 중 하나 이상을 시료 처리 유닛, 영상 획득 유닛, 또는 이들 모두로 운반하도록 구성될 수 있다. 하나의 예에서, 시료 이송 유닛은 시료 처리 유닛과 영상 획득 유닛 사이에서 시료를 운반하도록 구성될 수 있다. 다른 예에서, 시료 이송 유닛은 시료를 상이한 위치로부터 시료 처리 유닛, 영상 획득 유닛, 또는 이들 모두로 운반하도록 구성될 수 있다. 예를 들어, 시료 이송 유닛은 시료를 시료 저장소로부터 시료 처리 유닛으로 그리고 시료 처리 유닛으로부터 영상 획득 유닛으로 운반하도록 구성될 수 있다. 몇몇 실시예에서, 시스템은 복수의 시료들로부터 적어도 하나의 시료를, 복수의 시료들로부터 다른 시료를 촬영하는 동안, 처리하도록 구성될 수 있다. 하나의 실시예에서, 시료 이송 유닛은 컨베이어 벨트, 로봇 팔, 가동 시료 스테이지, 또는 이들의 조합의 형태일 수 있다.

[0021] 몇몇 실시예에서, 시료 처리는 복수의 단계를 포함할 수 있고, 각각의 단계는 관련 처리 시간을 포함한다. 시료 처리 단계의 비제한적인 예는 염색, 헹굼, 표백, 촬영 용액의 도포, 커버슬립의 선택적인 도포, 커버슬립의 선택적인 제거, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 시료 처리를 위한 복수의 단계들 중 하나 이상은 관련 배양 기간을 또한 포함할 수 있다. 하나의 예에서, 염색 시약을 도포하는 단계는 관련 배양 기간을 가질 수 있다. 다른 예에서, 시료는 항체가 생물학적 시료 내의 분자와 결합하기 위한 충분한 시간을 제공하기 위해 염색 시약을 도포한 후에 결정된 기간 동안 배양될 수 있다. 하나 이상의 시료 처리 단계와 관련된 배양 기간은 시료 처리를 위해 요구되는 전체 시간을 추가로 증가시킬 수 있다.

[0022] 이해될 바와 같이, 시료 처리 및 촬영은 시스템 내에서 동시에 수행되지 않는 별개의 작동 단계들이다. 하나의 예에서, 촬영은 시료를 처리한 후에 수행될 수 있다. 다른 예에서, 촬영은 시료를 처리하기 전과 후에 수행될 수 있다.

[0023] 소정의 실시예에서, 시스템 및 방법은 시료 처리 유닛, 영상 획득 유닛, 또는 이들 모두와 관련된 개별 작동 중단 시간이 감소되도록 시료 처리 및 촬영 단계를 계획함으로써 분자 병리 시스템의 처리량을 증가시킬 수 있다. 시료 처리 유닛, 영상 획득 유닛, 또는 이들 모두의 작동 중단 시간을 감소시키는 것은 또한 시스템의 작동과 관련된 비용을 감소시킬 수 있다. 하나의 실시예에서, 시료 처리 유닛 및 영상 획득 유닛에 대한 개별 작동 중

단 시간은 최소화될 수 있다. 하나의 예에서, 복수의 시료들 중 제1 시료와 최종 시료를 촬영하는 사이의 영상 획득 유닛과 관련된 작동 중단 시간이 약 0분일 수 있다. 이러한 예에서, 시료들은 2개의 연속된 시료들 사이에서 측정 가능한 시간 차가 없이 차례로 순차적으로 촬영될 수 있다. 따라서, 시료 처리 유닛 및 영상 획득 유닛이 최소의 시간량 동안 작동 중단 위치에 유지되도록 시료 처리 및 촬영 단계를 편성 또는 계획하는 것은 시스템의 처리량을 증가시킬 수 있다.

[0024] 소정의 실시예에서, 시스템의 처리량은 최소의 완료 시간을 달성하기 위해 시료를 그룹화하는 것과 같은 시료의 최적 그룹화에 의해 증가될 수 있다. 예를 들어, 각각의 시료의 저배율 영상이 각각의 시료의 스캔 면적을 결정하기 위해 획득될 수 있고, 시료는 그 다음 각각의 시료의 스캔 면적에 기초하여 제1 복수의 시료 및 제2 복수의 시료로 그룹화될 수 있다. 스캔 면적을 사용하여, 스캔 시간이 각각의 시료에 대해 예측될 수 있고, 제1 복수의 시료 및 제2 복수의 시료는 대략 동일한 스캔 시간이 각각의 그룹에 대해 필요하도록, 즉 스캔 면적에 기초하여 동일한 배치(batch) 크기를 달성하도록 되어 있는 그룹들일 수 있다.

[0025] 다른 예에서, 시료는 시료가 상이한 혼합 검정들을 받을 때, 각각의 시료의 스캔 면적 및 검정에 대한 정보에 기초하여 제1 복수의 시료 및 제2 복수의 시료로 그룹화된다. 이러한 조합된 정보는 배치에 대한 처리량을 예측하기 위해 사용되고, 시료들은 상응하여 그룹화된다. 검정에 대한 정보는 어떤 검정이 수행되어야 하는지, 얼마나 많은 횟수를 취할지, 그리고 총 스캔 면적을 포함할 수 있다.

[0026] 전체 시간 = Σ [(스캔 속도*조직 면적) + 염료 색의 수 + 횟수]

[0027] 소정의 실시예에서, 시스템 및 방법은 배경 영상을 얻기 위해, 임의의 처리가 수행되기 전에 제1 복수의 시료 및 제2 복수의 시료를 촬영함으로써 분자 병리 시스템의 처리량을 증가시킬 수 있다.

[0028] 소정의 실시예에서, 시스템 및 방법은 배경 영상을 확립하기 위해, 처리 이전에, 제1 복수의 시료 또는 제2 복수의 시료 중 하나를, 시료의 다른 세트가 처리되는 동안, 촬영함으로써, 분자 병리 시스템의 처리량을 증가시킬 수 있다.

[0029] 몇몇 실시예에서, 복수의 시료들은 동시에 또는 순차적으로 처리될 수 있다. 복수의 시료는 또한 순차적 또는 동시 방식으로 촬영될 수 있다.

[0030] 소정의 실시예에서, 복수의 시료들을 동시에 처리하는 것은 하나 이상의 시료에 대해 공동으로 처리 단계들 중 적어도 하나를 수행하는 것을 포함할 수 있다. 복수의 시료들을 동시에 처리하는 것은 시료 처리 유닛 및 영상 획득 유닛의 이용을 최대화하는 것 및 작업의 전체 시간을 감소시키는 것을 가능케 할 수 있다. 하나의 예에서, 하나 이상의 시료들이 동시에 염색될 수 있고, 하나 이상의 시료들에 대해 사용되는 염색제는 동일하거나 상이할 수 있다. 염색 단계와 관련된 배양 기간은 하나 이상의 시료들에 대해 동일하거나 상이할 수 있다.

[0031] 몇몇 실시예에서, 복수의 시료는 2개 이상의 그룹으로 분할될 수 있다. 이러한 실시예에서, 공정은 제1 그룹의 하나 이상의 시료의 염색에서 시작할 수 있다. 그룹의 시료들 중 일부 또는 전부가 동시에 처리될 수 있다. 처리 후에, 제1 그룹의 시료는 촬영될 수 있다. 제1 그룹의 처리된 시료를 촬영하는 동안, 시료의 제2 그룹으로부터의 시료가 처리될 수 있다. 따라서, 제2 그룹의 시료들의 처리 시간이 제1 그룹의 처리된 시료들의 누적 촬영 시간보다 더 작거나 동일하면, 제2 그룹의 시료는 제1 그룹의 시료가 촬영된 직후에 촬영에 대해 이용 가능하게 될 수 있다. 따라서, 시료 처리 유닛 및 영상 획득 유닛은 제1 시료의 처리와 복수의 시료들 중 최종 시료의 촬영 사이에서 최소 지속 시간 동안 작동 중단되어 유지될 수 있다.

[0032] 소정의 실시예에서, 다중화(multiplexing) 또는 다중화된(multiplexed) 분석은 일반적으로 동일한 검출 메커니즘을 이용하는 생물학적 시료 내의 복수의 목표물의 분석을 지칭할 수 있다. 분자 촬영 시에, 신호 발생제(예컨대, 형광단)는 여기될 수 있고, 얻어진 신호(예컨대, 형광 신호)는 디지털 신호(예를 들어, 디지털화된 영상)의 형태로 관찰 및 기록될 수 있다. 다중화에 대해, 유사한 절차가 적절한 형광 필터를 사용하여, 시료 중의 결합되는 (존재한다면) 복수의 상이한 신호 발생제에 대해 반복될 수 있다. 몇몇 실시예에서, 일련의 프로브가 생물학적 시료의 다중화된 분석을 얻기 위해 순차적 방식으로 생물학적 시료와 접촉될 수 있다. 몇몇 실시예에서, (하나의 세트 내에 최대 4개의 프로브를 포함하는) 일련의 프로브 세트가 생물학적 시료의 다중화된 분석을 얻기 위해 순차적 방식으로 생물학적 시료와 접촉될 수 있다.

[0033] 시료의 2개의 그룹이 다중화된 용도에서 사용되는 하나의 예에서, 제1 그룹의 시료는 처리(예컨대, 제1 염색제에 의한 염색)를 위해 시료 처리 유닛으로 운반될 수 있다. 제1 그룹의 시료는 그 다음 촬영을 위해 영상 획득 유닛으로 운반될 수 있다. 촬영 이후에, 제1 그룹의 시료는 제2 염색제에 의한 염색을 위해 처리 유닛으로 운반된 다음, 촬영을 위해 영상 획득 유닛으로 다시 운반될 수 있다. 따라서, 시료는 다중화 용도에서 사용되는

염색제의 수에 의존하여 시료 처리 유닛과 영상 획득 유닛 사이에서 복수 회 운반될 수 있다. 유사하게, 시료의 제2 그룹은 염색제의 수에 의존하여 시료 처리 유닛과 영상 획득 유닛 사이에서 왕복하여 운반될 수 있다.

[0034] 몇몇 실시예에서, 복수의 시료는 시료 이송 유닛에 의해 수납될 수 있다. 시료 이송 유닛은 시료 처리 유닛과 영상 획득 유닛 사이에서 시료를 운반하도록 구성된 가동 부분을 포함할 수 있다. 하나의 실시예에서, 시료 이송 유닛은 1회 이상 시료 처리 유닛과 영상 획득 유닛 사이에서 시료를 운반하도록 구성될 수 있다. 하나의 예에서, 시료 이송 유닛은 시료 처리 유닛과 영상 획득 유닛 사이에서 시료를 왕복하여 이송하는 것이 가능할 수 있다. 예를 들어, 다중화 용도의 경우에, 시료는 제1 염색을 위해 시료 처리 유닛으로 운반될 수 있다. 다음으로, 시료는 촬영을 위해 영상 획득 유닛으로 운반될 수 있다. 이후에, 시료는 상이한 염색제를 사용한 2차 염색을 위해 시료 처리 유닛으로 운반될 수 있다. 시료는 다중화를 위해 사용되는 염색제의 수에 의존하여 시료 처리 유닛과 영상 획득 유닛 사이에서 복수 회 왕복하여 운반될 수 있다.

[0035] 하나의 예에서, 시료는 2개 이상의 그룹으로 물리적으로 분할될 수 있고, 각각의 그룹은 하나 이상의 시료를 포함한다. 그룹은 하나의 그룹의 시료가, 다른 그룹의 시료가 처리되고 있는 동안, 촬영될 수 있도록, 시료 이송 유닛 상에 배치되거나 위치될 수 있다. 시료 스테이지 상에 배치된 시료의 최적 개수는 개별 시료에 대한 촬영 시간과 시료 처리 시간의 비율에 기초하여 결정될 수 있다.

[0036] 도 1은 통합형 시료 처리 및 촬영 시스템(10)의 일례를 도시한다. 시스템(10)은 자동화된 분자 병리 시스템일 수 있다. 시스템(10)은 시료 처리 유닛(12), 영상 획득 유닛(14), 및 시료 이송 유닛(16)을 포함할 수 있다. 시료 처리 유닛(12)은 촬영 이전 또는 이후에 시료를 처리하도록 구성될 수 있다. 소정의 실시예에서, 시료 처리 유닛(12)은 염색, 헹굼, 표백, 또는 이들의 조합과 같지만 이들로 제한되지 않는 하나 이상의 처리 단계를 수행하도록 구성될 수 있다. 하나의 실시예에서, 시료 이송 유닛(16)은 복수의 시료를 수납하도록 구성될 수 있다. 시료 이송 유닛(16)은 시료를 시료 처리 유닛(12)으로 제공할 수 있다. 영상 획득 유닛(14)은 시료를 촬영하고 촬영 신호를 신호 처리 유닛(18)으로 제공하도록 구성될 수 있다. 촬영 신호는 신호 처리 유닛(18)에서 처리 및/또는 분석될 수 있다. 신호 처리 유닛(18)은 처리된 데이터를 디스플레이하기 위해 디스플레이 유닛(22)에 작동식으로 결합될 수 있다.

[0037] 하나의 실시예에서, 시료 이송 유닛(16)은 시스템(10)의 영상 획득 유닛(14)의 일부일 수 있다. 하나의 예에서, 시료 이송 유닛(16)은 영상 획득 유닛(14)의 스테이지일 수 있다. 예를 들어, 시료 이송 유닛(16)은 현미경의 스테이지일 수 있다. 이러한 예에서, 시료 처리 및 촬영을 포함하는 작업은 현미경 스테이지 상에서 발생할 수 있다. 다른 예에서, 시료 이송 유닛(16)은 영상 획득 유닛(14)으로부터 분리된 개체일 수 있다. 이러한 예에서, 시료 스테이지는 작동 중에 영상 획득 유닛에 작동식으로 결합될 수 있는 전동식 스테이지일 수 있다.

[0038] 다른 실시예에서, 시료 이송 유닛(16)은 영상 획득 유닛(14) 및 시료 처리 유닛(12)에 작동식으로 결합되도록 구성되는, 영상 획득 유닛(14)으로부터 분리된 개체일 수 있다. 소정의 실시예에서, 시료 이송 유닛(16)은 시료를 시료 처리 유닛(12), 영상 획득 유닛, 또는 이들 모두로 선택적으로 운반하도록 구성될 수 있다. 하나의 실시예에서, 시료 이송 유닛(16)은 시료를 시료 저장소와 같지만 이로 제한되지 않는 다른 위치로부터, 시료 처리 유닛(12), 영상 획득 유닛, 또는 이들 모두로 운반하도록 구성될 수 있다. 다른 실시예에서, 시료 이송 유닛(16)은 시료를 시료 처리 유닛(12)과 영상 획득 유닛(14) 사이에서 왕복하여 운반하도록 구성될 수 있다. 이러한 실시예에서, 시스템(10)이 2개 이상의 영상 획득 유닛을 채용하면, 시료 이송 유닛(16)은 시료를 시료 처리 유닛과 2개 이상의 영상 획득 유닛 사이에서 운반하도록 구성될 수 있다. 하나의 예에서, 시료 이송 유닛(16)은 염색, 헹굼, 및 표백 단계 각각을 위해 시료를 시료 처리 유닛(12)으로 운반하도록 구성될 수 있다. 시료 이송 유닛(16)은 촬영을 위해 염색, 헹굼, 또는 표백 단계 이전 또는 이후에 시료를 영상 획득 유닛(14)으로 운반하도록 구성될 수 있다.

[0039] 시료 이송 유닛(16)은 병진 이동, 회전 이동, 또는 이들 모두를 겪도록 구성될 수 있다. 하나의 실시예에서, 회전 이동은 진동 이동을 포함할 수 있다. 소정의 실시예에서, 시료 이송 유닛(16)은 컨베이어 벨트, 로봇 팔, 가동 시료 스테이지, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 시료 이송 유닛(16)은 시료의 하나 이상의 그룹을 수납하도록 구성될 수 있다. 시료 이송 유닛은 하나의 그룹으로부터의 시료가 영상 획득 유닛(14)에서 촬영되고 있을 때, 다른 그룹으로부터의 시료가 시료 처리 유닛(12)에서 처리될 수 있도록, 이산된 위치들에 시료의 하나 이상의 그룹을 배치하도록 구성될 수 있다.

[0040] 시료 이송 유닛(16)의 이동은 제어 유닛(20)을 사용하여 제어될 수 있다. 제어 유닛(20)은 시료 처리 유닛(12), 영상 획득 유닛(14), 시료 이송 유닛(16), 또는 이들의 조합을 적어도 부분적으로 제어하도록 구성될 수

있다. 몇몇 실시예에서, 제어 유닛(20)은 제어 입력부 또는 사용자 인터페이스(24)와 통신할 수 있다. 몇몇 실시예에서, 시료 이송 유닛(16)은 시료 이송 유닛(16)이 병진, 회전, 또는 병진 및 회전으로 이동하는 것을 용이하게 하기 위해, 기계식 구동 부재 또는 액추에이터와 같은 구동 장치를 포함할 수 있다. 구동 장치는 제어 유닛(20), 사용자 인터페이스(24), 또는 이들 모두로부터 입력 또는 명령을 수신하도록 구성될 수 있다.

[0041] 소정의 실시예에서, 시스템(10)은 자동화된 시스템일 수 있다. 자동화된 시스템(10)은 복수의 시료의 촬영 및 처리 중에 최소의 작업자 개입을 요구할 수 있다. 하나의 실시예에서, 자동화는 염색 시약 및 옥시던트의 첨가와 같지만 이로 제한되지 않는 염색 사이클로도 지칭되는 시료 처리에 수반되는 공정 단계들 중 하나 이상의 컴퓨터 제어를 통해 달성될 수 있다. 소정의 실시예에서, 영상 획득 구성요소(예컨대, 현미경 또는 카메라)는 랩뷰(LabVIEW) 또는 씨(C)로 기록된 프로그램과 같은 소프트웨어에 의해 제어될 수 있다.

[0042] 몇몇 실시예에서, 시료 처리 단계의 자동화는 로봇 장치를 사용함으로써 달성될 수 있다. 계획된 처리 단계에서 예측되지 않는 변경을 포함하기 위한 대책이 제공될 수 있다. 예를 들어, 시료의 처리 중의 단계에 대한 염색 시간 또는 배양 기간을 변경하기 위한 대책이 제공될 수 있다. 아울러, 시스템(10)은 작업자 행위를 제안하도록 구성될 수 있다. 제안된 작업자 행위는 디스플레이될 수 있다. 하나의 예에서, 시스템(10)은 염색을 위한 배양 기간 등에 의존하여 하나 이상의 시료에 대한 시료 처리에 대한 스케줄을 제안하도록 구성될 수 있다. 2개 이상의 그룹이 있는 실시예에서, 시스템(10)은 처리 및 촬영을 위한 그룹들의 순서를 제안할 수 있다.

[0043] 소정의 실시예에서, 자동화된 시스템(10)은 프로토콜 또는 시약 정보와 같은 정보를 획득 또는 수용 또는 접근하는 단계, 및 그러한 정보를 적어도 하나의 시료 처리 시스템 또는 독립형 프로세서, 및 프로세서 시스템으로 송신하는 단계를 포함할 수 있다. 또한, 실시예는 시료 처리 정보를 취급, 유지, 공유, 및 사용하는 것을 제공할 수 있다. 이러한 태양은 사전 공급된 데이터로서 또는 실시간 방식으로, 개별 시료 또는 시료의 그룹에 대해 제공될 수 있다.

[0044] 몇몇 실시예에서, 시스템(10)은 실시간 정보 디스플레이를 제공할 수 있다. 실시간 정보 디스플레이를 갖는 실시예에서, 디스플레이 유닛(22)은 정보를 대체로 그가 발생한 시점에서 디스플레이할 수 있다. 하나의 예에서, 실시간 정보 디스플레이는 원격 위치에 제공될 수 있고, 이에 의해 작업자 또는 사용자가 가정 또는 다른 연구실과 같은 원격 위치로부터 공정의 진행을 모니터링하는 것을 가능케 한다. 몇몇 실시예에서, 자동화된 시스템(10)은 하드웨어, 소프트웨어, 또는 이들의 조합에 의해 제어될 수 있다. 이러한 실시예에서, 시료의 하나 이상의 그룹에 대한 시료 처리 및 촬영 단계는 컴퓨터 지원 수단을 사용하여 계획 및 실행될 수 있다.

[0045] 도 2는 예시적인 통합형 시료 처리 및 촬영 시스템(30)의 상세도를 도시한다. 시스템(30)은 자동화된 분자 병리 시스템일 수 있다. 시스템(30)은 시료 처리 유닛(32), 영상 획득 유닛(34), 및 시료 이송 유닛(36)을 포함할 수 있다. 시료 이송 유닛(36)은 시료 스테이지(40) 및 구동 장치(38)를 포함할 수 있다. 도시된 실시예에서, 시료 스테이지(40)는 영상 획득 유닛(34)의 일체형 부분이다.

[0046] 시스템(30)은 유동 셀(42)을 포함한다. 유동 셀(42)의 확대도가 점선 사각형(43) 내에 도시되어 있다. 유동 셀(42)은 고체 지지 수납 부재(44), 슬라이드(48) 상에 배치된 시료를 수납하도록 구성된 개방부를 구비한 가스켓(46), 뚜껑(50), 입구 포트(52), 및 출구 포트(54)를 포함할 수 있다. 각각의 유동 셀(42)은 슬라이드(48)가 슬라이드 수납 부재(44) 내에 위치되는 폐쇄된 챔버를 형성한다. 가스켓(46)은 슬라이드(48)와 뚜껑(50) 사이에 배치될 수 있다. 유동 챔버가 유동 셀(42) 내부에 봉입되므로, 유체 증발과 결과적으로 시약 손실이 최소화된다. 또한, 폐쇄된 구성은 온도 제어를 개선한다.

[0047] 하나의 실시예에서, 가스켓(46)은 유동 챔버에 인가되는 액체를 보유하는 변형 가능한 화학적으로 불활성인 고무 또는 플라스틱으로 만들어질 수 있다. 가스켓의 개방부는 영상 획득 유닛(34)의 영상 획득 창의 시계를 최대화하도록 크기 설정될 수 있다. 입구 포트(52) 및 출구 포트(54)는 영상 획득 창으로부터 멀리 배치될 수 있다. 하나의 실시예에서, 입구 포트 및 출구 포트는 가스켓(46) 내에 또는 뚜껑(50) 상에 위치될 수 있다. 입구 포트(52) 및 출구 포트(54)는 유입 유량 및 유출 유량이 시료를 가로질러 바람직한 유량을 달성하도록 조화되도록, 유사하게 크기 설정될 수 있다.

[0048] 고체 지지 수납 부재(44)는 소정 범위의 화학적 변동 및 온도 변동과 양립 가능할 수 있다. 하나의 실시예에서, 슬라이드 수납 부재(44)는 챔버 내에서 슬라이드(48)를 고정시키기 위한 잠금 메커니즘을 포함할 수 있다. 잠금 메커니즘의 비제한적인 예는 기부, 및 핀 또는 탭 시스템, 또는 자석 기반 시스템을 포함할 수 있다.

[0049] 몇몇 실시예에서, 유동 셀(42)은 시료 스테이지(40) 상에 배치될 수 있다. 시료 스테이지(40)는 시료 처리 유

닛(32) 및 영상 획득 유닛(34)에 작동식으로 결합될 수 있다. 도시된 실시예에서, 시료 스테이지(40)는 시스템(30)의 영상 획득 유닛(34)의 플랫폼 또는 스테이지일 수 있다.

[0050] 시료 스테이지(40)는 연속적 또는 불연속적 플랫폼을 포함할 수 있다. 시료 스테이지(40)는 시료의 하나 이상의 그룹을 배치하기 위한 하나 이상의 이산된 부분을 포함할 수 있다. 유리하게는, 시료 처리 및 촬영 작업은 염색 작업이 다른 그룹 내의 시료의 촬영으로 인해 발생하는 시료 스테이지(40)의 운동에 매우 덜 민감하므로, 동일한 스테이지 상에서 발생할 수 있다.

[0051] 몇몇 실시예에서, 시료 스테이지(40)는 시료 스테이지(40)가 병진, 회전, 또는 병진 및 회전 이동하는 것을 용이하게 하기 위해 기계식 구동 부재 또는 액추에이터와 같은 구동 장치(38)를 포함할 수 있다. 몇몇 실시예에서, 회전 액추에이터가 시료 스테이지(40)의 회전 이동을 위해 사용될 수 있고, 병진 액추에이터가 시료 스테이지(40)의 병진 이동을 위해 사용될 수 있다.

[0052] 하나의 실시예에서, 구동 장치(38)는 시료 스테이지(40)와 작동식으로 관련되는, 모터와 같은 기계식 구동 부재를 포함할 수 있다. 하나의 실시예에서, 시료 스테이지(40)는 구동 모터와 같은 기계식 구동 부재의 샤프트에 결합될 수 있고, 이에 의해 기계식 구동 부재가 시료 스테이지(40)를 회전시키는 것을 가능케 한다. 하나의 실시예에서, 시료 스테이지(40)는 스텝퍼 모터에 작동식으로 결합될 수 있다. 스텝퍼 모터는 보통 크기가 콤팩트하고, 전기 펄스를 이산된 기계적 운동으로 변환시키는 전자기 장치이다. 스텝퍼 모터는 고정자 및 회전자를 채용한다. 회전자 위치의 미세 제어가 회전자 상의 멈춤쇠 위치의 수를 증가시킴으로써 얻어질 수 있다. 시료 스테이지(40)는 개방 루프 명령, 폐쇄 루프 명령, 명령의 피드백 모드, 또는 이들의 조합을 채용할 수 있다. 시료 스테이지(40)는 하나 이상의 스텝퍼 모터를 채용할 수 있다.

[0053] 시료 처리 유닛(32)은 시료의 처리에 수반되는 다양한 처리 단계를 수행하기 위한 하나 이상의 하위 유닛을 포함할 수 있다. 하나의 실시예에서, 시료 처리 유닛(32)은 염색 하위 유닛, 및 탈색 또는 표백 하위 유닛을 포함할 수 있다. 염색 하위 유닛은 복수의 시료들 중 하나 이상을 염색하기 위한 염색제를 제공하도록 구성될 수 있다. 염색 하위 유닛은 하나 이상의 염색제를 포함할 수 있다. 염색 하위 유닛은 다양한 제제들을 동시에 또는 순차적으로 제공하도록 구성될 수 있다. 예로써, 염색 하위 유닛은 유동 셀(42)들 중 하나 이상에 상이한 염색제들을 제공할 수 있다.

[0054] 소정의 실시예에서, 시료 처리 및 촬영을 위한 공통 시료 스테이지(40)를 갖는 것은 시료가 수동 개입이 없이 일련의 시약에 노출되도록 허용하고, 이에 의해 영상 획득 또는 정합을 위한 현미경 스테이지 상에서의 시료의 재정렬을 제거한다. 이는 각각의 염색 단계 이후에 획득되는 영상들이 복합 영상을 형성하도록 중첩될 수 있으므로, 다중화된 염색 및 촬영에 대해 특히 유용하다.

[0055] 가열 요소 또는 교반 요소(예컨대, 음파 압전 구성요소)와 같은 부속 장치가 시료 스테이지(40) 또는 유동 셀(42)에 작동식으로 결합될 수 있다. 하나의 예에서, 부속 장치는 카메라에 결합된 현미경이 처리의 다양한 단계 중에 시료의 영상을 포착할 수 있는 영상 포착 창으로부터 멀리 위치될 수 있다.

[0056] 시료 스테이지(40)는 광원(58)에 작동식으로 결합될 수 있다. 광원(58)은 시료 스테이지(40) 상에 배치된 시료의 적어도 일 부분을 조명하도록 구성될 수 있다. 광원(58)의 비제한적인 예는 레이저 광원, 발광 다이오드, 백색 광원, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다.

[0057] 소정의 실시예에서, 시스템(30)은 유동 셀(42)에 대한 유체 전달 및 용액 온도를 제어하기 위한 유체 제어 장치를 포함할 수 있다. 유체 제어 장치는 유동 셀(42)의 상류에 배치될 수 있다. 유체 제어 장치는 하나 이상의 유동 셀(42) 내의 시약의 주입 이전에 하나 이상의 시약을 준비하기 위해, 저장소, 유동 센서, 혼합 챔버, 및 탈기 장치를 포함할 수 있다. 유체 제어 장치는 유동 셀(42)에 시약 및 시료를 전달하도록 구성될 수 있다. 하나의 실시예에서, 유체 제어 장치는 시약을 예비 혼합하고 저장하기 위한 필요를 방지하도록 구성될 수 있다. 예를 들어, 유체 제어 장치는 제한된 안정성 또는 보관 수명을 가질 수 있는 시약을 예비 혼합하고 저장하기 위한 필요를 방지하도록 구성될 수 있다. 유체 제어 장치는 유동의 입구 포트(52) 및 출구 포트(54)와 유체 연통할 수 있다. 하나의 실시예에서, 예비 혼합기는 챔버 설계 또는 튜브 설계에 기초할 수 있다. 챔버 설계는 입구 포트 및 출구 포트를 구비하며 기계식 혼합기를 포함하는 소형 용기를 포함할 수 있다. 몇몇 실시예에서, 용액은 시약이 유동 셀(42) 내로 도입되기 직전에 반응물들을 분산시키기 위해 예비 혼합기를 사용함으로써 분자 수준에서 혼합된다. 하나의 실시예에서, 반응물들에 대한 혼합 시간은 시약을 생성하기에 충분히 길고 시약의 분해를 방지하기에 충분히 제한되게 유지될 수 있다. 몇몇 실시예에서, 시스템(30)은 유동 셀(42)에 대한 용액 온도를 제어하기 위한 온도 제어 장치를 포함할 수 있다.

[0058] 소정의 실시예에서, 시스템(30)은 처리된 시료로부터 신호를 획득하기 위한 영상 획득 유닛(34)을 포함할 수 있다. 하나의 실시예에서, 영상 획득 유닛(34)은 카메라 등의, 이로 제한되지 않는 영상 수신 장치에 작동식으로 결합된 현미경을 포함할 수 있다. 영상 획득 유닛(34)은 대물 렌즈 등의, 이로 제한되지 않는 광학 요소를 추가로 포함할 수 있다. 몇몇 실시예에서, 영상 획득 유닛(34)은 시료 내의 복수의 염색된 개체를 탐색하여 맵핑하기 위해 시료 슬라이드 상에서 1개를 초과하는 시계 내에서의 영상들을 기록하도록 구성될 수 있다.

[0059] 소정의 실시예에서, 영상 획득 유닛(34)은 색 채널에 의해 2개 이상의 별개의 광학 엔진으로 분할된다. 소정의 다른 실시예에서, 영상 획득 유닛(34)은 배율에 의해 2개 이상의 별개의 광학 엔진으로 분할된다. 다른 실시예에서, 영상 획득 유닛(34)은 획득 개구수(numerical aperture)에 의해 2개 이상의 별개의 광학 엔진으로 분할된다. 또 다른 실시예에서, 영상 획득 유닛(34)은 색 채널 및 배율에 의해 2개 이상의 별개의 광학 엔진으로 분할된다.

[0060] 몇몇 실시예에서, 영상 획득 유닛(34)은 시료가 영상 획득 유닛(34)의 시계 내에 위치되도록 유동 셀(42)의 영상 포착 창에 작동식으로 결합될 수 있다. 영상 포착 창은 시료가 배치되는 기판(예컨대, 현미경 슬라이드 또는 조직 마이크로 어레이)에 의해 형성될 수 있다. 영상 포착 창은 시료 기판 또는 지지부의 저면 상에서 광학적으로 투과성인 재료를 포함할 수 있다. 하나의 예에서, 영상 획득 유닛(34)은 촬영되고 있는 유동 셀(42)에 인접하여 배치될 수 있다. 영상 획득 유닛(34)은 시료가 유동 셀 내에 배치되는 동안, 즉, 시료가 슬라이드 또는 시료 지지부와 유동 채널 하우징 사이에 배치되는 동안, 시료의 영상을 기록하도록 구성될 수 있다.

[0061] 몇몇 실시예에서, 영상 획득 유닛(34)은 신호 처리 유닛(56)과 통신할 수 있다. 신호 처리 유닛(56)은 영상 획득 유닛(34)에 의해 획득된 데이터를 처리하도록 구성될 수 있다. 영상 획득 유닛(34)에 의해 획득된 데이터는 처리를 위해 신호 처리 유닛(56)으로 송신될 수 있다. 하나의 예에서, 신호 처리 유닛(56)은 시스템(30)의 일부를 형성할 수 있다. 다른 예에서, 신호 처리 유닛(56)은 시스템(30)에 작동식으로 결합될 수 있는 분리된 개체일 수 있다.

[0062] 몇몇 실시예에서, 신호 처리 유닛(56)은 영상 획득 유닛(34)에 의해 획득된 영상을 분석하도록 구성될 수 있다. 하나의 실시예에서, 영상 획득 유닛(34)은 실시간으로 영상을 획득할 수 있다. 하나의 예에서, 신호 처리 유닛(56)은 실시간으로 영상을 처리할 수 있다. 다른 예에서, 신호 처리 유닛(56)은 영상이 이후에 접근되거나, 처리되거나, 접근 및 처리될 수 있도록 영상을 저장할 수 있다. 신호 처리 유닛(18)은 처리된 데이터를 디스플레이하기 위해 디스플레이 유닛(64)에 작동식으로 결합될 수 있다.

[0063] 소정의 실시예에서, 신호 처리 유닛(56)은 마이크로프로세서, 마이크로 제어기 디지털 신호 프로세서(DSP), 현장 프로그램 가능 게이트 어레이(FPGA), 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 시스템(10)은 또한 관심 영역에 관한 하나 이상의 영상 또는 정보를 적어도 일시적으로 저장하기 위한 저장 장치를 포함할 수 있다. 저장 장치는 CPU(중앙 처리 장치)의 ROM(읽기 전용 메모리), RAM(임의 접근 메모리) 또는 DRAM(동적 임의 접근 메모리)와 같은 프로세서와 관련된 임의의 적합한 하드 드라이브 메모리, 또는 DVD 또는 CD, 또는 집 드라이브 또는 메모리 카드와 같은 임의의 적합한 디스크 드라이브 메모리를 포함할 수 있지만 이들로 제한되지 않는다. 저장 장치는 신호 처리 유닛(56)으로부터 원격에 위치될 수 있고, 아울러 유선 또는 무선에 관계없이, 근거리 통신망, 케이블 통신망, 위성 통신망, 및 인터넷을 포함하지만 이들로 제한되지 않는 임의의 적합한 연결 장치 또는 통신 네트워크를 통해 접근될 수 있다. 하나의 실시예에서, FPGA의 내장형 DSP 기능은 상이한 파장들에서의 산란 및 형광의 개별 영상들을 동시에 발생시킬 수 있다.

[0064] 신호 처리 유닛(56)은 제어 유닛(60)에 작동식으로 결합될 수 있다. 몇몇 실시예에서, 제어 유닛(60)은 제어 입력부 또는 사용자 인터페이스(62)와 통신할 수 있다. 사용자 인터페이스(62)는 작업자 또는 사용자가 디스플레이되는 그래픽, 아이콘 등을 터치함으로써 옵션을 선택하도록 허용하는 터치 스크린 또는 키보드, 패드 또는 스타일러스일 수 있다. 제어 유닛(60)은 시료 처리 유닛(32), 영상 획득 유닛(34), 시료 스테이지(40)의 이동, 또는 이들의 조합을 적어도 부분적으로 제어하도록 구성될 수 있다. 예를 들어, 제어 유닛(60)은 예비 혼합기, 혼합 유닛, 펌프, 밸브, 또는 이들의 조합과 같지만 이들로 제한되지 않는 시료 처리 유닛(32)의 하나 이상의 구성요소를 제어할 수 있다. 하나의 실시예에서, 현미경 및 카메라 등의, 이들로 제한되지 않는 영상 획득 유닛(34)의 하나 이상의 구성요소가 제어 유닛(60)에 의해 제어될 수 있다.

[0065] 제어 유닛(60)은 중앙 처리 장치(CPU)를 포함할 수 있다. 제어 유닛(60)은 하나 이상의 메모리 요소를 추가로 포함할 수 있다. 제어 유닛(60)은 시료 스테이지(40)의 이동을 제어하는 것이 가능할 수 있다. 제어 유닛(60)은 시료 스테이지(40)의 바람직한 이동을 용이하게 하도록 시료 스테이지(40)의 구동 부재(63)에 지시하도록 구성될 수 있다. 하나의 실시예에서, 제어 유닛(60)은 시스템(30)의 일부를 형성할 수 있다. 다른

실시예에서, 제어 유닛(60)은 시스템(30)의 외부에 있을 수 있다. 제어 유닛(60)이 시스템(30)의 외부에 있는 실시예에서, CPU는 시스템(30)(예컨대, 시료 처리 유닛(32) 또는 영상 획득 유닛(34))에 작동식으로 결합될 수 있다. 제어 유닛(60)은 유선 또는 무선 연결을 사용하여 시스템(30)에 결합될 수 있다. 하나의 실시예에서, 제어 유닛(60)은 무선 또는 유선일 수 있고, 시스템(30)으로부터 원격 위치에 위치될 수 있다.

[0066] 소정의 실시예에서, 제어 유닛(60)은 시료 처리 및 시료의 촬영을 제어할 수 있다. 하나의 예에서, 폐쇄 루프 시스템에서, 제어 유닛(60)은 염색 단계를 정지시키고 헹굼 단계와 같은 다음 단계로 이동하도록 유동 셀(42)에 지시하는 신호를 유동 셀(42)로 송신할 수 있다. 유사하게, 시료의 촬영을 위해, 제어 유닛(60)은 시료에 대한 촬영 시간을 추정할 수 있다. 하나의 실시예에서, 시료 처리를 위한 각각의 처리 단계에 대해 걸리는 시간이 제어 유닛(60)으로 사전 공급될 수 있다. 아울러, 시료의 촬영에 대해 걸리는 시간은 또한 제어 유닛이 언제 소정의 단계를 정지시키고 다음 단계로 이동할지에 관한 결정을 하는 것을 가능케 하기 위해 제어 유닛(60)으로 사전 공급될 수 있다. 처리 시간 및 촬영 시간과 같은 데이터가 사용자 인터페이스(62)를 사용하여 시스템(30) 내에 사전 공급될 수 있다. 하나의 예에서, 시료의 추정되거나 사전 공급된 촬영 시간에 기초하여, 제어 유닛(60)은 영상 획득 유닛(34)에 다음의 시료를 제시하도록 시료 스테이지(40)에 지시할 수 있다. 하나의 실시예에서, 주어진 수의 시료에 대해, 제어 유닛(60)은 검정 유형, 시료의 개별 처리 시간, 시료의 개별 촬영 시간, 영상 획득 유닛의 수, 또는 이들의 조합과 같지만 이들로 제한되지 않는 인자에 기초하여 시료를 2개 이상의 그룹으로 분할할 수 있다.

[0067] 도 3은 예시적인 시료 이송 유닛(76)을 도시한다. 도시된 실시예에서, 시료 이송 유닛(76)은 컨베이어 벨트(78)를 포함한다. 컨베이어 벨트(78)의 일 부분(80)은 복수의 유동 셀(82)을 포함한다. 유동 셀(82)은 어레이로서 배열될 수 있거나, 열로, 행으로, 또는 임의의 다른 규칙적 또는 불규칙적 배열로 배치될 수 있다. 생물학적 시료(84)는 시료 처리 및 촬영을 위해 유동 셀(82) 내에 배치될 수 있다. 몇몇 실시예에서, 다양한 생물학적 시료(84)들이, 예를 들어, 로봇 팔을 사용하여 동시에 처리될 수 있다. 이러한 실시예에서, 시료 처리 및 촬영의 단계들 중 일부가 동시에 수행될 수 있고, 몇몇 다른 단계들은 상이한 시간에 수행될 수 있다. 예로써, 2개의 시료가 상이한 배양 기간을 가지고 상이한 염색제로 염색되어야 하면, 염색제들은 동시에 시료와 혼합될 수 있지만; 배양 이후의 단계들은 각각의 염색제에 대한 배양 기간에 의존하여 상이한 시간에 수행될 수 있다. 시료들은 연속 공정 또는 배치 공정으로 유동 셀(82) 내에 배치될 수 있다.

[0068] 컨베이어 벨트(78)는 시료 처리 유닛과 영상 획득 유닛 사이에서 시료를 운반하도록 구성될 수 있다. 하나의 예에서, 컨베이어 벨트(78)는 시료를 수납하기 위한 2개 이상의 부분(80)을 포함할 수 있다.

[0069] 도 4는 가동 아암(88) 및 시료를 수납하기 위한 시료 수납 부분(90)을 포함하는 시료 이송 유닛(86)의 표면의 일례를 도시한다. 시료 이송 유닛(86)은 시료 처리 유닛과 영상 획득 유닛 사이에서 시료를 이동시키도록 구성될 수 있다. 하나의 실시예에서, 가동 아암(88)은 하나 이상의 방향을 따른 병진 운동, 하나 이상의 방향을 따른 회전 운동, 또는 이들 모두를 겪도록 구성될 수 있다. 가동 아암(88)은 로봇 팔을 포함할 수 있다. 하나의 실시예에서, 가동 아암(88)은 시료 처리 유닛 또는 영상 획득 유닛과 일체일 수 있다. 다른 실시예에서, 가동 아암(88)은 시스템의 외부에 있을 수 있다. 하나의 실시예에서, 가동 아암(88)은 시료 저장소로부터 시료를 받도록 구성될 수 있다.

[0070] 시료 수납 부분(90)은 유동 셀(94) 내에 시료를 수납하도록 구성된다. 도시된 실시예에서, 시료 수납 부분(90)은 유동 셀(94)의 2개의 그룹(92)을 포함할 수 있다. 그룹(92)은 각각 복수의 유동 셀(94)을 포함할 수 있다. 그룹(92)들은 시료 스테이지(90)의 이산된 위치들에 배치될 수 있다. 그룹(92)들은 하나의 그룹의 유동 셀(94) 내에 배치된 시료(96)가 염색을 받을 수 있고, 다른 그룹(92)의 유동 셀(94) 내에 배치된 시료(96)가 촬영을 받을 수 있도록, 위치될 수 있다.

[0071] 2개의 그룹(92) 내의 유동 셀(94)의 개수는 동일하거나 상이할 수 있다. 유동 셀(94)의 개수는 시료의 처리 시간 및 촬영 시간에 기초하여 결정될 수 있다. 하나의 실시예에서, 각각의 그룹(92) 내에 배치되는 시료의 최적 개수는 개별 시료에 대한 촬영 시간과 시료 처리 시간의 비율에 기초하여 결정될 수 있다. 예로써, 동일한 개수의 시료를 갖는 2개의 그룹에 대해, 단일 시료에 대한 시료 처리의 단계가 60분을 요구하면, 촬영 시간은 각각의 시료에 대해 10분이다. 시료들의 동시 처리를 위해 요구되는 시간은 60분일 수 있다. 따라서, 시료 처리 및 촬영 유닛의 최적 사용을 위해, 각각의 그룹은 이러한 비제한적인 예에서 6개의 시료를 포함할 수 있다.

[0072] 소정의 실시예에서, 시료 스테이지의 2개의 이상의 부분들이 동일한 수평 평면 상에 배치될 수 있다. 다른 실시예에서, 그룹들은 상이한 수평 평면들 상에 배치될 수 있다. 도 5는 2개의 이산된 부분(102, 104)을 포함하는 시료 이송 유닛(100)의 일례를 도시한다. 유동 셀(106)의 그룹을 갖는 시료 스테이지의 부분(102)은 하나의

수평 평면 내에 배치될 수 있고, 유동 셀(108)의 다른 그룹을 갖는 시료 스테이지(100)의 다른 부분(104)은 다른 수평 평면 내에 배치될 수 있다. 시료 스테이지(100)의 2개의 부분(102, 104)들은 수직으로 정렬되거나 엇갈릴 수 있다. 부분(102, 104)들은 각각 아암(103, 105)을 사용하여 공통 샤프트(111)에 결합될 수 있다. 하나의 실시예에서, 아암(103, 105)은 유동 셀(106, 108)을 시료 처리 유닛 및 영상 획득 유닛으로 운반하는 것을 용이하게 하도록 연장 가능할 수 있다.

[0073] 하나의 예에서, 시료 스테이지(100)의 이산된 부분들은 수평 평면 내에서의 공간 요건을 만족시키기 위해 수직 평면 내에서 정렬될 수 있다. 부분(102, 104)들은 시료 처리 유닛 또는 영상 획득 유닛 또는 이들 모두에 선택적으로 작동식으로 결합되도록, 병진 이동, 회전 이동, 또는 이들 모두를 겪도록 구성될 수 있다. 화살표(110)는 시료 스테이지(100)의 병진 이동을 나타내고, 화살표(112)는 시료 스테이지(100)의 부분(102, 104)들의 회전 이동을 나타낸다. 시료 스테이지(100)의 부분(102, 104)들은 요구되는 대로 시료 처리 유닛 또는 화상 획득 유닛에 작동식으로 결합되도록 수직으로 이동하도록 구성될 수 있다.

[0074] 유리하게는, 방법 및 시스템은 복수의 시료의 처리 및 촬영에 대한 처리량을 증가시킨다. 몇몇 실시예에서, 시스템의 처리량은 공정에서의 오차 및 시료에서의 교란에 기여하는 인자를 감소시키면서 증가될 수 있다. 소정의 실시예에서, 처리 및 촬영 시스템의 처리량은 현미경과 같지만 이로 제한되지 않는 영상 획득 유닛의 사용을 최대화함으로써 향상될 수 있다. 전형적으로, 시료는 오프라인 위치에서 촬영 유닛으로부터 멀리서 처리되고, 처리된 시료는 오프라인 위치로부터 촬영 스테이지로 수동으로 전달된다. 하나의 실시예에서, 시스템은 처리된 시료를 촬영을 위해 오프라인 위치로부터 시료 이송 유닛으로 전달하는 것이 요구되지 않을 수 있도록, 시료를 처리하도록 구성될 수 있다. 소정의 실시예에서, 방법은 항체의 염색제의 주어진 세트에 대해 복수의 시료에 대한 사이클 시간을 감소시킬 수 있고, 이에 의해 처리량을 개선한다.

[0075] 소정의 실시예에서, 시료 처리는 시료의 헹굼, 시료의 특정 부위에 대한 시약의 결합, 시약의 활성화 등의, 이들로 제한되지 않는 일련의 단계를 포함할 수 있다. 아울러, 각각의 처리 단계는 복수의 개별 처리 단계를 포함할 수 있다. 소정의 실시예에서, 시료에 대한 시료 처리는 대체로 조직 섹션과 같은 생물학적 시료를 유동 셀 내의 현미경 슬라이드 또는 웰 상에 위치시키는 단계, 사용되는 라벨의 농도 및 유형에 의존하여 전형적으로 30 내지 60분의 범위 내인 발광단과 시료 사이의 충분한 접촉 시간을 허용하는 방식으로 시료에 형광 라벨 또는 발광단을 도포하는 단계, 및 임의의 미결합 형광 라벨 또는 발광단을 세척하기 위해, 세척 용액, 예를 들어, 적절한 완충 용액을 도포함으로써 생물학적 시료를 헹구는 단계를 포함할 수 있다. 몇몇 실시예에서, 시료 처리는 시료를 슬라이드 상에 배치하기 전에 슬라이드를 준비하는 단계, 배지를 배치하는 단계, 염색제를 적어도 부분적으로 제거하기 위해 그리고 다음의 염색 사이클을 위해 시료를 준비하기 위해 시료를 표백하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 염색 단계, 헹굼 단계, 및 표백 단계 각각은 유동 셀 내에 위치된 생물학적 시료 위로 특정 시약을 함유하는 용액을 유동시킴으로써 달성될 수 있다. 대안적으로, 용액은 시료 상으로 분배될 수 있고, 선택적으로 용액을 확산시키는 것을 돕고 시료 상에서의 덮임을 최대화하기 위해 커버가 인가될 수 있다.

[0076] 처리 이후에, 처리된 시료는 촬영을 위해 촬영 유닛으로 운반될 수 있다. 촬영은 염색 사이클로도 지칭되는 시료 처리 중에 2개 이상의 스테이지에서 수행될 수 있다. 하나의 실시예에서, 각각의 염색 사이클은 생물학적 시료의 적어도 일 부분을 염색하는 단계, 배경 형광을 감소시키기 위해 염색제의 적어도 일 부분을 헹궈 내는 단계, 염색제를 표백하는 단계를 포함할 수 있다. 염색 사이클은 복수의 염색제에 대해 반복될 수 있다. 촬영 단계는 염색, 헹굼, 및 표백 중 하나 이상 이후에 수행될 수 있다. 대안적으로, 촬영은 염색, 헹굼, 및 표백 각각 이후에 수행될 수 있다. 하나의 실시예에서, 촬영은 시료의 노출 시간보다 더 큰 시간 간격으로 수행될 수 있다.

[0077] 시료를 촬영하는 단계는 처리된 시료의 영상으로부터 신호를 획득하는 단계를 포함할 수 있다. 여기서, 신호를 획득하는 단계는 영상 획득 창을 통해 신호를 획득하는 단계를 포함한다.

[0078] 소정의 실시예에서, 방법은 원하는 상태가 도달되었는지(예컨대, 표백, 염색, 또는 헹굼이 어느 정도 발생했는지)에 대한 실시간 결정과 함께 조직의 적어도 일 부분의 실시간 모니터링을 포함한다.

[0079] 도 6은 복수의 시료의 시료 처리 및 촬영의 높은 처리량을 위한 이벤트들의 예시적인 시퀀스를 나타내는 흐름도를 도시한다. 단계(120)에서, 시료는 시료 스테이지 상에 배치될 수 있다. 시료는 시료 이송 유닛 내에 배치된 대응하는 유동 셀 내에 배치될 수 있다. 시료 이송 유닛은 시료 처리 유닛 및 영상 획득 유닛에 작동식으로 결합될 수 있다. 단계(122)에서, 복수의 시료들 중 2개 이상이 동시에 처리될 수 있다. 하나의 예에서, 복수의 시료들이 처리될 수 있고, 예를 들어, 복수의 시료들이 동시에 염색될 수 있다. 단계(124)에서, 적어도 처리된 시료가 촬영 유닛으로 운반될 수 있다. 처리된 시료는 병진 이동, 회전 이동, 또는 이들 모두로 시료 스

테이지를 이동시킴으로써 운반될 수 있다. 단계(126)에서, 처리된 시료는 촬영 유닛을 사용하여 순차적 방식으로 촬영될 수 있다. 몇몇 실시예에서, 시스템은 복수의 시료들로부터 적어도 하나의 시료를, 복수의 시료들로부터 다른 시료를 촬영하는 동안, 처리하도록 구성될 수 있다.

[0080] 소정의 실시예에서, 방법은 다중화된 용도에 대해 사용될 수 있다. 하나의 실시예에서, 촬영 후에, 시료는 다시 처리될 수 있고, 예를 들어, 시료는 이전에 존재한 염색제와 상호 작용하지 않는 다른 염색제를 사용하여 염색될 수 있다. 대안적으로, 시료는 제1 염색제를 제거하기 위해 표백될 수 있다. 이후에, 시료는 다른 염색제를 사용하여 염색될 수 있다. 하나의 실시예에서, 시료는 표백 후에 그리고 다른 염색제로 염색되기 전에 촬영될 수 있다.

[0081] 시료 처리 시간이 시료에 대한 표백 및 염색 시간을 포함한다고 가정한다. 아울러, 시료의 촬영이 염색 후에 수행되고, 표백 후에는 수행되지 않는다고 가정하면, 방정식 (1)은 n개의 시료를 갖는 복수의 시료를 처리 및 촬영하기 위해 걸리는 시간을 나타낸다. 방정식 (1)은 아래와 같이 재현된다:

[0082] 1회에 대한 시간 = $[t_s + nt_i]$ 방정식 (1)

[0083] 여기서, n은 시료 또는 유동 셀의 개수이고, t_s는 시료에 대한 염색 시간이고, t_i는 시료에 대한 촬영 시간이다.

[0084] 방정식 (2)는 시료당 처리 속도를 나타낸다.

[0085] 시료당 처리 속도 = $1/[t_s/n + t_i]$ 방정식 (2)

[0086] 몇몇 실시예에서, 도 5의 접근법은 시료의 누적 촬영 시간이 시료의 처리 시간에 비교하여 상대적으로 더 클 때 사용될 수 있다.

[0087] 도 7은 개별 처리 및 촬영 단계를 포함하는 예시적인 상세 흐름도를 도시한다. 시료는 시료 스테이지 상에 배치될 수 있다. 시료 스테이지는 시료 처리 유닛 및 촬영 유닛에 작동식으로 결합될 수 있다. 도시된 실시예에서, 시료들은 동시에 처리될 수 있다. 즉, 시료들은 동일한 기간 중에 처리될 수 있다. 시간은 대체로 이벤트들의 동시 또는 순차적 순서를 표시하기 위해 가로 좌표 128 상에 표현되어 있다. 예를 들어, 시료들은 도면 부호 130에 의해 표현된 바와 같이 유동 셀 내에 동시에 배치될 수 있다. 배지가 도면 부호 132에 의해 표현된 바와 같이 유동 셀 내에 동시에 배치될 수 있다. 시료들은 촬영될 수 있다 (134). 유동 셀 내의 시료들은 순차적으로 촬영될 수 있다. 따라서, 전체 촬영 시간은 시료들의 개별 촬영 시간들의 합이다. 촬영에 이어서, 시료는 처리될 수 있다. 예를 들어, 시료는 헹궈지고 (136), 염색되고 (138), 염색 후에 헹궈지고 (140), 배지 내에 배치(142)될 수 있다. 다양한 처리 단계들이 다양한 시료들에 대해 동시에 수행될 수 있고, 따라서 시료에 대한 전체 처리 시간을 크게 감소시킨다. 아울러, 시료들은 시료 스테이지 상에 여전히 배치되어 있는 동안 처리될 수 있다. 몇몇 실시예에서, 시료 처리 유닛 및 시료 스테이지는 시료 스테이지 상에 배치되어 있는 동안 시료의 처리를 용이하게 하도록 구성된다. 따라서, 시료들은 시료 처리 위치와 촬영 위치 사이에서 전달되도록 요구되지 않는다. 따라서, 그룹의 시료들은 촬영 유닛이 다른 그룹의 시료를 촬영하는 것을 수행하자마자 촬영을 위해 이용 가능하게 될 수 있다. 시료들은 순차적으로 촬영될 수 있다 (144). 처리 및 촬영 단계는 도면 부호 146에 의해 표현된 바와 같이 바람직하게 반복될 수 있다.

[0088] 도 8은 시간에 대한 이벤트들의 예시적인 시퀀스에 대한 블록 선도를 도시한다. 도시된 실시예에서, 시료의 그룹의 처리 및 촬영은 시료 처리 및/또는 촬영 유닛에 대한 작동 중단 시간을 감소시키면서 시스템의 처리량을 최대화하도록 계획된다.

[0089] 도시된 실시예에서, 전체적으로 도면 부호 152 및 154에 의해 표현된 유동 셀의 2개의 그룹이 제공될 수 있다. 유동 셀은 시료 스테이지 상에 배치될 수 있다. 제1 그룹(152)은 n개의 시료를 포함할 수 있고, 제2 그룹은 m개의 시료를 포함할 수 있다. 2개의 그룹 내의 시료의 수는 2개의 그룹 내의 시료에 대해 요구되는 개별 처리 및 촬영 시간에 의존할 수 있다. 예로써, 제1 그룹(152) 내의 시료들에 대한 처리 시간과 촬영 시간의 합이 제2 그룹(154) 내의 시료들에 대한 처리 시간과 촬영 시간의 합보다 상대적으로 낮으면, 제1 그룹 내의 시료의 수는 제2 그룹 내의 시료의 수보다 더 많을 수 있다 ($n > m$). 유사하게, 2개의 그룹(152, 154) 내의 시료들에 대한 처리 시간과 촬영 시간의 합이 실질적으로 유사하면, 2개의 그룹 내의 시료들의 수는 동일할 수 있다 ($n = m$). 블록(156)에 의해 도시된 바와 같이, 제1 그룹(152)의 시료들은 처리, 예를 들어, 염색되고 헹궈질 수 있다. 시료들은 동시에 처리될 수 있다. 처리된 시료들은 그 다음 순차적 방식으로 촬영될 수 있다 (158).

[0090] 제1 그룹(152)의 시료들이 촬영되고 있는 동안 (158, 164, 162), 제2 그룹(154)의 시료들은 처리될 수 있다

(160, 156). 제2 그룹의 시료들이 처리되고 있는 동안 제1 그룹의 시료들을 촬영하는 것은 제1 그룹(152)의 시료의 촬영 및 제2 그룹의 시료의 처리에 대한 시간 범위들을 중첩시킴으로써 표현될 수 있다. 유사하게, 제2 그룹(154)의 시료들이 촬영되고 있는 동안 (132, 170), 제1 그룹의 시료들은 처리될 수 있다 (164, 162). 그러나, 몇몇 경우에, 하나의 그룹의 시료의 처리 시간은 다른 그룹의 시료의 누적 촬영 시간보다 더 작을 수 있음을 알아야 한다. 이러한 경우에, 제2 그룹의 시료는 제1 그룹의 시료가 여전히 촬영되고 있는 동안 촬영에 대해 이용 가능할 수 있다.

[0091] 소정의 실시예에서, 시료 처리 유닛에 대한 최소 작동 중단 시간이 제1 그룹(152) 또는 제2 그룹(154)의 시료 처리를 표현하는 블록(156, 160, 164, 156, 162)들이 임의의 2개의 연속된 처리 블록들 사이에서 최소의 시간차를 가지고 가로 좌표를 집합적으로 점유할 수 있을 때 달성될 수 있다. 따라서, 계획은 상응하여 행해질 수 있다. 유사하게, 영상 획득 유닛에 대한 최소 작동 중단 시간은 촬영 블록(158, 132, 166, 170)들이 2개의 연속된 촬영 블록들 사이에서 최소의 갭을 가지고 또는 갭이 없이 시간 축 상에서 서로 인접하여 배치될 때 달성될 수 있다. 따라서, 도 7의 방법은 시료의 적절한 그룹 크기를 선택함으로써 촬영 및 처리 유닛의 최대 이용을 획득할 수 있다.

[0092] 하나의 실시예에서, 시료 처리 시간은 표백 및 염색 시간을 포함하고, 촬영은 염색 후에만 수행되고 (표백 후에는 수행되지 않는다)고 가정하면, 방정식 (3)은 n개의 시료를 처리 및 촬영하기 위해 걸리는 시간을 표현한다. 방정식 (3)은 아래와 같이 표현된다:

[0093] n개의 시료를 갖는 시료의 그룹을 처리 및 촬영하기 위한 시간

[0094] $= [t_s + nt_i]$ 방정식 (3)

[0095] 여기서, n은 하나의 그룹 내의 유동 셀 또는 시료의 수이고, t_s는 시료에 대한 시료 염색 시간에 대한 처리 시간이고, t_i는 시료에 대한 촬영 시간이고, n_{total}은 시료 스테이지 상의 시료의 총 수이다. 시료의 총 수는 아래에서 방정식 (4)에서 표현된다.

[0096] $n_{total}/2 = t_s/t_i$ 방정식 (4)

[0097] 도 9는 시료의 2개의 그룹을 처리하기 위한 구체적인 예를 도시한다. 도시된 실시예에서, n개의 시료를 포함하는 제1 그룹 및 m개의 시료를 포함하는 제2 그룹이 제공될 수 있다. 제1 그룹의 시료들은 동시에 처리될 수 있다. 예를 들어, 슬라이드 상에 프라이머 층을 도포하는 단계(180), 슬라이드 상에 시료를 배치하는 단계(182), 및 시료 상에 배지를 배치하는 단계(184)는 제1 그룹의 n개의 시료에 대해 동시에 수행될 수 있다. 다음으로, 처리된 시료들은 촬영을 위해 촬영 유닛에 제시될 수 있다 (186). 제1 그룹의 시료들이 촬영 유닛에 의해 촬영되고 있는 동안, 제2 그룹의 시료들은 처리를 위해 시료 처리 유닛으로 제공될 수 있다. 시료들은 시료 이송 유닛을 사용하여 촬영 유닛 및 시료 처리 유닛으로 운반될 수 있다. 도시된 실시예에서, 제2 그룹의 시료의 처리는 슬라이드 상에 프라이머 층을 도포하는 단계(206), 슬라이드 상에 시료를 배치하는 단계(208), 및 시료 상에 배지를 배치하는 단계(210)를 포함할 수 있다. 다음으로, 처리된 시료들은 촬영을 위해 촬영 유닛에 제시될 수 있다 (214). 제2 그룹의 시료들이 촬영되고 있는 동안, 제1 그룹의 시료들은 추가의 처리를 위해 시료 처리 유닛에 제시될 수 있다. 시료의 2개의 그룹이 시료 스테이지의 표면 상의 이산된 위치들에 배치되는 하나의 실시예에서, 시료들은 시료 스테이지에 대한 촬영 유닛 및 시료 처리 유닛의 위치에 의존하여 결정된 각도만큼 시료 스테이지를 회전시킴으로써 촬영 유닛 및 시료 처리 유닛으로 제공될 수 있다.

[0098] 도시된 바와 같이, 시료들은 헹궈지고 (196), 염색되고 (198), 염색 후에 헹궈지고 (200), 배지 내에 배치(202)될 수 있다. 다음으로, 제1 그룹의 처리된 시료들은 촬영을 위해 촬영 유닛에 제시될 수 있다 (204). 제1 그룹의 처리된 시료들이 촬영되고 있는 동안, 제2 그룹의 시료들은 추가의 처리를 위해 시료 처리 유닛에 제시될 수 있다. 하나의 실시예에서, 처리는 헹굼(226), 염색(228), 염색 후 헹굼(230), 및 배지 내 배치(232)를 포함할 수 있다. 다음으로, 제2 그룹의 처리된 시료들이 촬영될 수 있다 (234). 제2 그룹의 시료들이 촬영되고 있는 동안, 제1 그룹의 시료들은 추가로 처리될 수 있다. 처리는 헹굼(216), 표백(218), 표백 후 헹굼(220), 및 배지 내 배치(222)를 포함할 수 있다. 처리된 시료들은 촬영을 위해 촬영 유닛에 제시될 수 있다 (224). 동시에, 제2 그룹의 시료들은 헹굼(216), 표백(218), 표백 후 헹굼(220), 및 배지 내 배치(222)를 포함하는 추가의 처리를 위해 시료 처리 유닛에 제시될 수 있다. 공정은 더 많은 수의 염색제에 대해 반복될 수 있다.

[0099] 따라서, 제1 그룹 및 제2 그룹의 시료들은 시스템의 시료 처리 유닛 및 촬영 유닛의 작동 중단 시간을 최소화하

면서 최소의 작업자 개입으로 시간 효율적인 방식으로 처리 및 촬영될 수 있다.

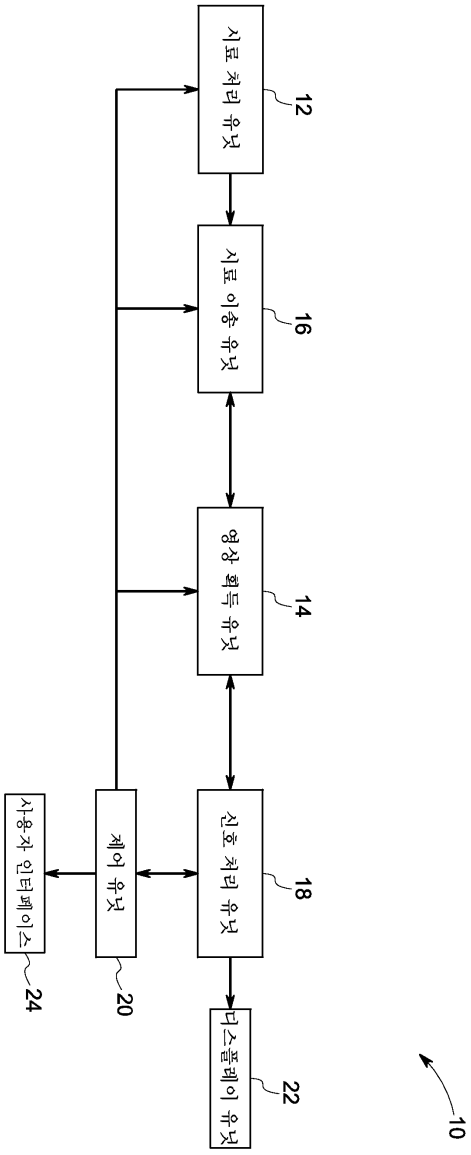
[0100] 유동 셀의 3개 이상의 그룹이 또한 유사한 접근법을 사용하여 처리 및 촬영될 수 있음을 알아야 한다.

[0101] 본원에서 개시되는 시스템 및 방법은 생물학 및 의학에서 분석, 진단, 및 치료 용도 등의, 이들로 제한되지 않는 다양한 분야에서 용도를 찾을 수 있다. 몇몇 실시예에서, 본원에서 개시되는 시스템 및 방법은 조직 화학, 특히 면역 조직 화학에서 용도를 찾을 수 있다. 본원에서 개시되는 방법에 따른, 환자로부터의 세포 또는 시료의 분석이 진단적으로 (예컨대, 특정 질병을 가진 환자, 특정 독소에 노출된 환자, 또는 특정 치료 또는 장기 이식에 잘 반응하는 환자를 식별하기 위해) 그리고 예측적으로 (예컨대, 특정 질병을 발현하기 쉬운 환자, 특정 치료에 잘 반응하는 환자, 또는 특정 장기 이식을 수용하는 환자를 식별하기 위해) 채용될 수 있다. 본원에서 개시되는 방법은 동일한 생물학적 시료로부터의 복수의 (예컨대, 잠재적으로 무한한 수의) 목표물(예컨대, 질병 표지자)의 정확하고 신뢰할 수 있는 분석을 용이하게 할 수 있다.

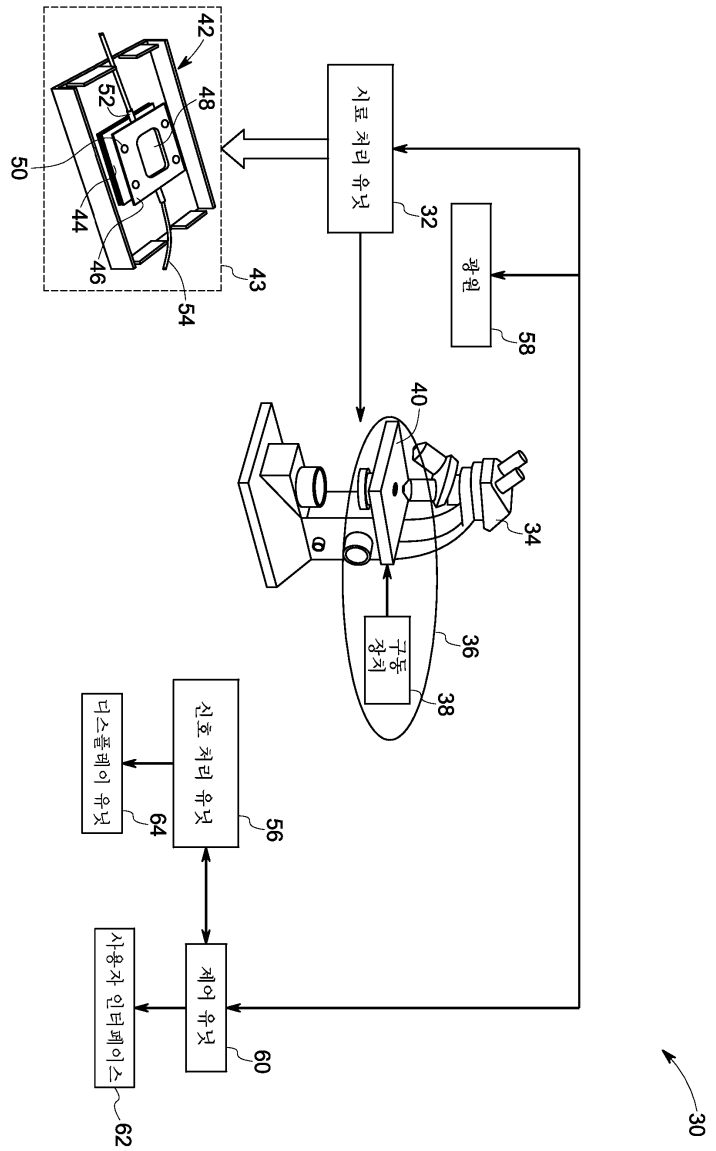
[0102] 본 발명의 소정의 특징만이 본원에서 도시되고 설명되었지만, 많은 변형 및 변화가 본 기술 분야의 당업자에게 발생할 것이다. 그러므로, 첨부된 특허청구범위는 본 발명의 범주 내에 드는 모든 그러한 변형 및 변화를 포함하도록 의도됨을 이해하여야 한다.

도면

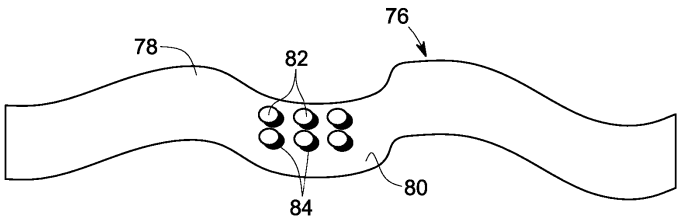
도면1


시료 처리 유닛
12
시료 이송 유닛
16
영상 획득 유닛
14
신호 처리 유닛
18
디스플레이 유닛
22
제어 유닛
20
사용자 인터페이스
24
10

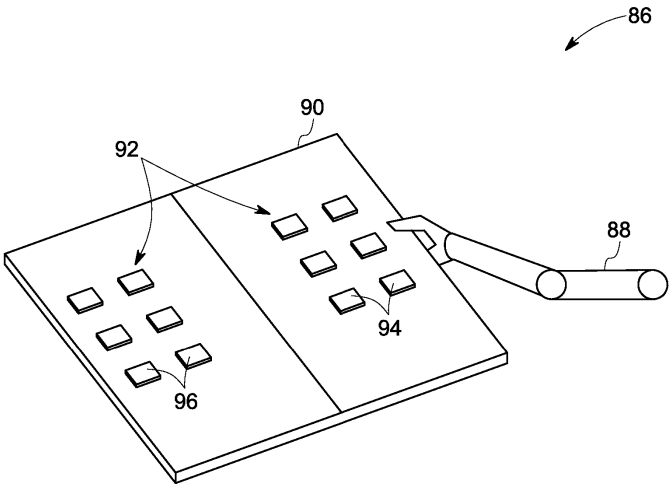
도면2


42
48
52
50
44
46
54
43
시료 처리 유닛
32
광원
58
40
34
36
구동 장치
38
디스플레이 유닛
64
신호 처리 유닛
56
사용자 인터페이스
62
제어 유닛
60
30

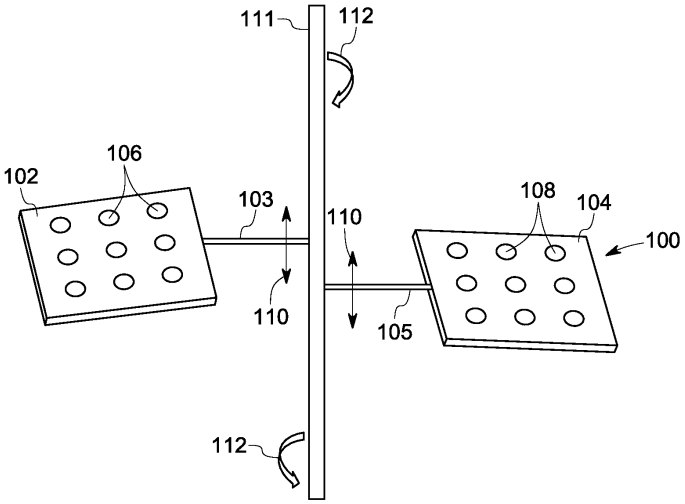
도면3


76
78
82
80
84

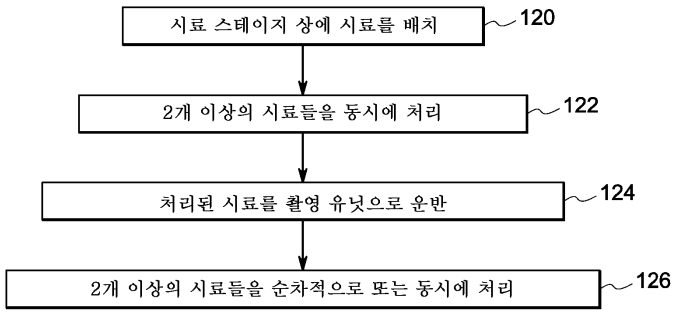
도면4


86
90
92
88
94
96

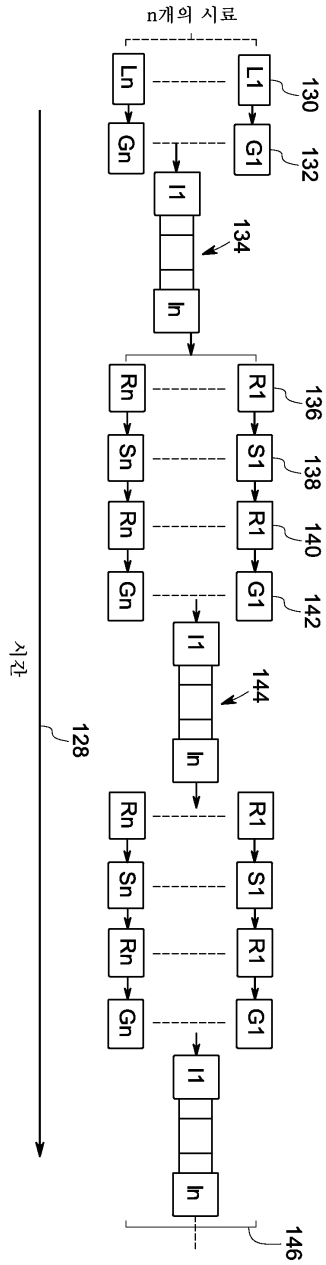
도면5


111
112
106
102
103
110
108
104
100
110
105
112

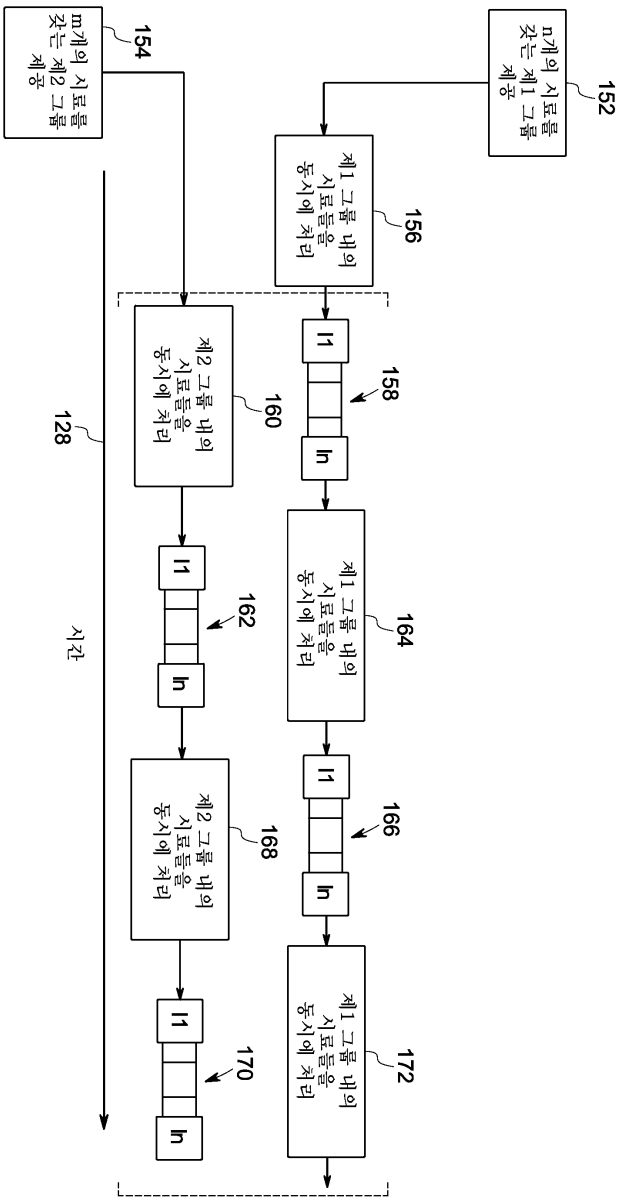
도면6


시료 스테이지 상에 시료를 배치
120
2개 이상의 시료들을 동시에 처리
122
처리된 시료를 촬영 유닛으로 운반
124
2개 이상의 시료들을 순차적으로 또는 동시에 처리
126

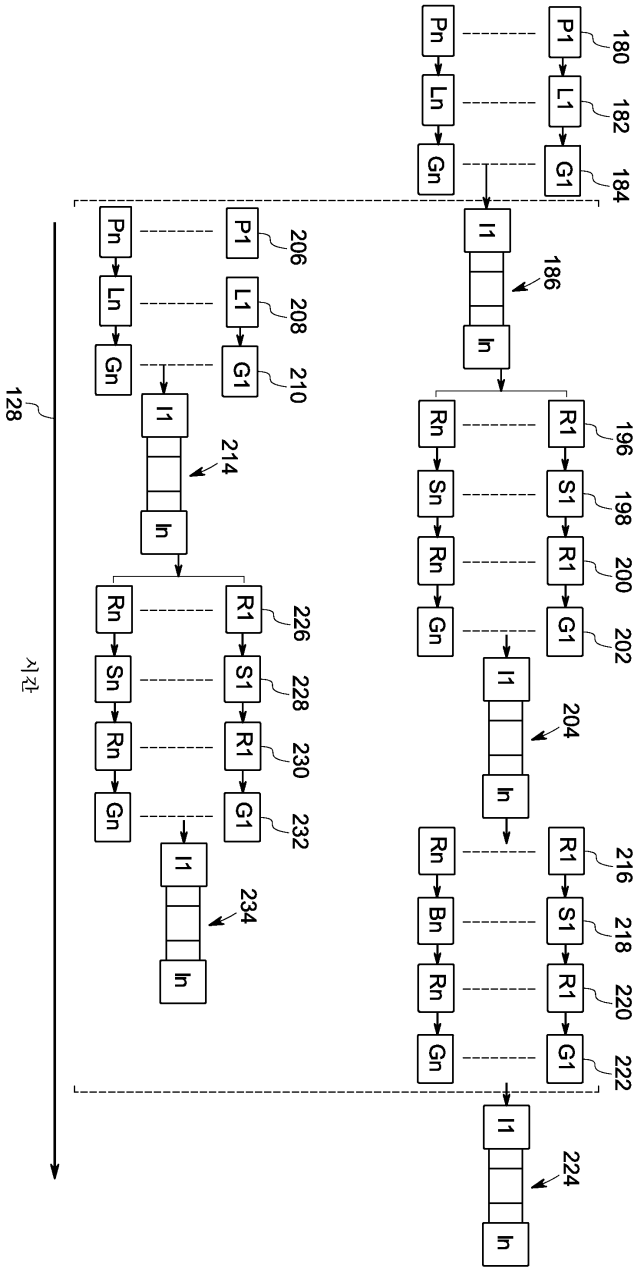
도면7


n개의 시료
Ln
L1
130
Gn
G1
132
I1
134
In
Rn
R1
136
Sn
S1
138
Rn
R1
140
Gn
G1
142
I1
144
In
Rn
R1
Sn
S1
Rn
R1
Gn
G1
I1
In
146
시간
128

도면8


n개의 시료를 갖는 제1 그룹 제공
152
m개의 시료를 갖는 제2 그룹 제공
154
제1 그룹 내의 시료들을 동시에 처리
156
I1
In
158
제2 그룹 내의 시료들을 동시에 처리
160
I1
In
162
제1 그룹 내의 시료들을 동시에 처리
164
I1
In
166
제2 그룹 내의 시료들을 동시에 처리
168
I1
In
170
제1 그룹 내의 시료들을 동시에 처리
172
128
시간

도면9


Pn
P1
180
Ln
L1
182
Gn
G1
184
I1
186
In
Rn
R1
196
Sn
S1
198
Rn
R1
200
Gn
G1
202
I1
204
In
Rn
R1
216
Bn
S1
218
Rn
R1
220
Gn
G1
222
I1
224
In
Pn
P1
206
Ln
L1
208
Gn
G1
210
I1
214
In
Rn
R1
226
Sn
S1
228
Rn
R1
230
Gn
G1
232
I1
234
In
128
시간