



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116568799 A

(43) 申请公布日 2023. 08. 08

(21) 申请号 202180078745.8

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所
11256

(22) 申请日 2021.09.24

专利代理师 陈伟 刘伟志

(30) 优先权数据

2020-160251 2020.09.24 JP

(51) Int.Cl.

C12M 1/00 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.05.23

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2021/035192 2021.09.24

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/065456 JA 2022.03.31

(71) 申请人 株式会社尼康

地址 日本东京都

(72) 发明人 森山真树 石泽直也 小林辽

田中修平 中村太一 林世莉

田洼牧子

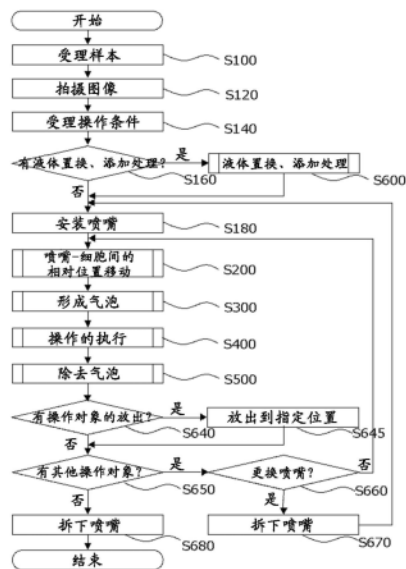
权利要求书2页 说明书46页 附图15页

(54) 发明名称

生物体的操作方法及生物体操作装置

(57) 摘要

在本发明的第1方案中,提供一种生物体的操作方法,具备:通过在浸有生物体的液体中导入气体来形成气泡的气泡形成阶段;在气泡形成阶段之前、中途或之后对从气体与生物体的界面中的界面自由能E1减去气体与液体的界面中的界面自由能E2得到的差异(E1-E2)进行控制的能量控制阶段;和在能量控制阶段的中途或之后使气泡与生物体接触、并使用气泡对生物体进行的操作阶段。



1. 一种生物体的操作方法,具备:
通过在浸有生物体的液体中导入气体来形成气泡的气泡形成阶段;
在所述气泡形成阶段之前、中途或之后对从所述气体与所述生物体的界面中的界面自由能E1减去所述气体与所述液体的界面中的界面自由能E2得到的差异(E1-E2)进行控制的能量控制阶段;和
在所述能量控制阶段的中途或之后使所述气泡与所述生物体接触、并使用所述气泡对所述生物体进行操作的操作阶段。
2. 如权利要求1所述的操作方法,其中,
所述能量控制阶段包括减小所述差异(E1-E2)、或者抑制所述差异(E1-E2)变大,
所述操作阶段包括使生物体附着于所述气泡与所述液体的气液界面。
3. 如权利要求1或2所述的操作方法,其中,
所述能量控制阶段包括增大所述差异(E1-E2)、或者抑制所述差异(E1-E2)变小。
4. 如权利要求3所述的操作方法,其中,
所述操作阶段包括所述气泡与所述液体的气液界面压迫生物体。
5. 如权利要求1至4中任一项所述的操作方法,其中,
所述能量控制阶段包括控制所述界面自由能E2。
6. 如权利要求5所述的操作方法,其中,
所述能量控制阶段包括以其他液体置换所述液体的至少一部分。
7. 如权利要求5所述的操作方法,其中,
所述能量控制阶段包括向所述液体中追加其他液体。
8. 如权利要求5所述的操作方法,其中,
所述能量控制阶段包括向所述液体中追加极性有机化合物或无机盐。
9. 如权利要求1至4中任一项所述的操作方法,其中,
所述能量控制阶段包括以其他气体置换所述气体的至少一部分。
10. 如权利要求1至9中任一项所述的操作方法,其中,
所述能量控制阶段包括使在所述气泡形成阶段形成的气泡在形成后10秒以内附着于所述生物体。
11. 如权利要求1至9中任一项所述的操作方法,其中,
所述能量控制阶段包括使在所述气泡形成阶段形成的气泡在形成后经过了15秒以上之后附着于所述生物体。
12. 如权利要求1至5中任一项所述的操作方法,其中,
所述能量控制阶段包括使在所述气泡形成阶段形成的所述气泡的气液界面扩大或缩小。
13. 如权利要求1至5中任一项所述的操作方法,其中,
所述能量控制阶段包括对所述气泡形成阶段中的所述气体的导入速度或吸引速度进行控制。
14. 如权利要求1至13中任一项所述的操作方法,其中,
所述操作阶段包括通过使所述液体与所述气泡的界面与所述生物体接触、并移动所述界面来对所述生物体进行操作。

15. 如权利要求14所述的操作方法,其中,

所述气泡形成阶段包括将能够导入所述气体的流路的端部浸到液体中、并从所述端部将所述气体导入到所述液体中,

所述操作方法还包括使所述流路与所述生物体的相对位置以接近的方式移动的移动阶段。

16. 如权利要求15所述的操作方法,其中,

所述操作阶段包括通过使所述液体与所述气泡的界面与所述生物体接触、并将所述界面取入到所述流路内来回收与所述界面接触的所述生物体。

17. 如权利要求16所述的操作方法,其中,

所述操作阶段包括在使所述液体与所述气泡的界面与所述生物体接触后10秒以内将所述界面取入到所述流路内。

18. 一种生物体操作装置,用于对生物体进行操作,所述生物体操作装置具备:

从配置在供所述生物体浸入的液体中的端部导入气体而在所述端部形成气泡的流路;

对从所述气体与所述生物体的界面中的界面自由能 E_1 减去所述气体与所述液体的界面中的界面自由能 E_2 得到的差异($E_1 - E_2$)进行控制的能量控制部;和

利用所述气泡对所述生物体进行的操作部。

19. 如权利要求18所述的生物体操作装置,其中,

所述能量控制部具有体积控制部,该体积控制部使所述操作部控制与所述流路连接的泵,由此对所述液体中的所述气泡的体积进行控制。

20. 一种生物体操作装置,具备:

将端部配置在供给到容器中的、含有生物体的液体中的流路;

向所述流路导入气体而在所述端部形成气泡的泵;和

对所述容器或所述流路的位置进行控制的位置控制部,

所述位置控制部使所述容器或所述流路移动到所述气泡能够与所述生物体接触的位置,

所述泵在所述位置处形成所述气泡,并在使所述气泡的体积增加的同时使所述气泡与所述生物体接触。

生物体的操作方法及生物体操作装置

技术领域

[0001] 本发明涉及生物体的操作方法及生物体的操作装置。

背景技术

[0002] 在细胞生物学的研究等中,进行从培养容器内的多量细胞中吸引特定细胞的操作。在专利文献1中,公开了一种使用片材吸引设为目标的细胞的细胞吸引支援系统。

[0003] 专利文献1:日本特开2016-000007号公报

发明内容

[0004] 在本发明的第1方案中,提供一种生物体的操作方法。生物体的操作方法可以具备通过在浸有生物体的液体中导入气体来形成气泡的气泡形成阶段。生物体的操作方法可以具备在上述气泡形成阶段之前、中途或之后对从上述气体与上述生物体的界面中的界面自由能 E_1 减去上述气体与上述液体的界面中的界面自由能 E_2 得到的差异($E_1 - E_2$)进行控制的能量控制阶段。生物体的操作方法可以具备在上述能量控制阶段的中途或之后使上述气泡与上述生物体接触、并使用上述气泡对上述生物体进行的操作阶段。

[0005] 在本发明的第2方案中,上述能量控制阶段可以包括减小上述差异($E_1 - E_2$)、或者抑制上述差异($E_1 - E_2$)变大。上述操作阶段可以包括使生物体附着于上述气泡与上述液体的气液界面。

[0006] 在本发明的第3方案中,也可以是,上述能量控制阶段包括增大上述差异($E_1 - E_2$)、或者抑制上述差异($E_1 - E_2$)变小。

[0007] 在本发明的第4方案中,也可以是,上述操作阶段包括上述气泡与上述液体的气液界面压迫生物体。

[0008] 在本发明的第5方案中,也可以是,上述能量控制阶段包括控制上述界面自由能 E_2 。

[0009] 在本发明的第6方案中,也可以是,上述能量控制阶段包括以其他液体置换上述液体的至少一部分。

[0010] 在本发明的第7方案中,也可以是,上述能量控制阶段包括向上述液体中追加其他液体。

[0011] 在本发明的第8方案中,也可以是,上述能量控制阶段包括向上述液体中追加极性有机化合物或无机盐。

[0012] 在本发明的第9方案中,也可以是,上述能量控制阶段包括以其他气体置换上述气体的至少一部分。

[0013] 在本发明的第10方案中,也可以是,上述能量控制阶段包括使在上述气泡形成阶段形成的气泡在形成后10秒以内附着于上述生物体。

[0014] 在本发明的第11方案中,也可以是,上述能量控制阶段包括使在上述气泡形成阶段形成的气泡在形成后经过了15秒以上之后附着于上述生物体。

[0015] 在本发明的第12方案中,也可以是,上述能量控制阶段包括使在上述气泡形成阶段形成的上述气泡的气液界面扩大或缩小。

[0016] 在本发明的第13方案中,也可以是,上述能量控制阶段包括对上述气泡形成阶段中的上述气体的导入速度或吸引速度进行控制。

[0017] 在本发明的第14方案中,也可以是,上述操作阶段包括通过使上述液体与上述气泡的界面与上述生物体接触、并移动上述界面来对上述生物体进行操作。

[0018] 在本发明的第15方案中,上述气泡形成阶段可以包括将能够导入上述气体的流路的端部浸到液体中并从上述端部将上述气体导入到上述液体中。上述气泡形成阶段可以还包括使上述流路及上述生物体的相对位置以接近的方式移动的移动阶段。

[0019] 在本发明的第16方案中,也可以是,上述操作阶段包括通过使上述液体与上述气泡的界面与上述生物体接触、并将上述界面取入到上述流路内来回收与上述界面接触的上述生物体。

[0020] 在本发明的第17方案中,也可以是,上述操作阶段包括在使上述液体与上述气泡的界面与上述生物体接触后10秒以内将上述界面取入到上述流路内。

[0021] 在本发明的第18方案中,提供一种用于对生物体进行操作的生物体操作装置。生物体操作装置可以包括从配置在供上述生物体浸入的液体中的端部导入气体而在上述端部形成气泡的流路。生物体操作装置可以包括对从上述气体与上述生物体的界面中的界面自由能 E_1 减去上述气体与上述液体的界面中的界面自由能 E_2 得到的差异($E_1 - E_2$)进行控制的能量控制部。生物体操作装置可以包括利用上述气泡对上述生物体进行的操作部。

[0022] 在本发明的第19方案中,也可以是,上述能量控制部具有体积控制部,该体积控制部使上述操作部控制与上述流路连接的泵,由此对上述液体中的上述气泡的体积进行控制。

[0023] 在本发明的第20方案中,提供一种生物体操作装置。生物体操作装置可以包括将端部配置在供给到容器的、含有生物体的液体中的流路。生物体操作装置可以包括向上述流路导入气体并在上述端部形成气泡的泵。生物体操作装置可以包括对上述容器或上述流路的位置进行控制的位置控制部。上述位置控制部可以使上述容器或上述流路移动到上述气泡能够与上述生物体接触的位置。上述泵可以在上述位置处形成上述气泡,并在使上述气泡的体积增加的同时使上述气泡与上述生物体接触。

[0024] 需要说明的是,上述的发明概要并没有列举本发明所需的全部特征。另外,这些特征组的子组合也能够另外成为技术方案。

附图说明

[0025] 图1A示出了本实施方式中的生物体操作装置100的装置结构的一个例子。

[0026] 图1B示出了本实施方式中的生物体操作装置100的装置结构的一个例子。

[0027] 图2A示出了表示本实施方式中的喷嘴49的构造的示意图的一个例子。

[0028] 图2B示出了表示本实施方式中的喷嘴49的构造的示意图的一个例子。

[0029] 图3A示出了表示本实施方式中的喷嘴49的构造的示意图的一个例子。

[0030] 图3B示出了表示本实施方式中的喷嘴49的构造的示意图的一个例子。

[0031] 图4示出了表示本实施方式中的回收生物体的方法的一个例子的示意图的一个例

子。

[0032] 图5示出了本实施方式中的信息处理装置170的具体结构的一个例子。

[0033] 图6示出了本实施方式中的操作生物体的方法的流程的一个例子。

[0034] 图7A示出了本实施方式中的显示于输出部160的GUI图像的一个例子。

[0035] 图7B示出了本实施方式中的显示于输出部160的GUI图像的一个例子。

[0036] 图7C示出了本实施方式中的显示于输出部160的GUI图像的一个例子。

[0037] 图7D示出了本实施方式中的显示于输出部160的GUI图像的一个例子。

[0038] 图7E示出了本实施方式中的显示于输出部160的GUI图像的一个例子。

[0039] 图8示出了本实施方式中的S600的对液体进行置换或添加处理的流程的一个例子。

[0040] 图9A示出了本实施方式中的S200的使喷嘴49与细胞之间的相对位置移动的流程的一个例子。

[0041] 图9B示出了本实施方式中的S200的使喷嘴49与细胞之间的相对位置移动的流程的一个例子。

[0042] 图9C示出了本实施方式中的S200的使喷嘴49与细胞之间的相对位置移动的流程的一个例子。

[0043] 图10A示出了本实施方式中的S300的形成气泡的流程的一个例子。

[0044] 图10B示出了本实施方式中的S300的形成气泡的流程的一个例子。

[0045] 图11A示出了本实施方式中的S400的执行操作的流程的一个例子。

[0046] 图11B示出了本实施方式中的从细胞回收细胞质及细胞膜的一个例子。

[0047] 图11C示出了本实施方式中的将细胞附着于气泡并剥离的一个例子。

[0048] 图11D示出了表示本实施方式中的回收细胞的方法的示意图的一个例子。

[0049] 图11E示出了本实施方式中的继代的细胞的一个例子。

[0050] 图11F示出了本实施方式中的继代的细胞的一个例子。

[0051] 图11G示出了本实施方式中的对回收的细胞进行了解析的一个例子。

[0052] 图11H示出了表示本实施方式中的所保持的细胞的示意图的一个例子。

[0053] 图11I示出了本实施方式中的压迫后的细胞的一个例子。

[0054] 图12A是本实施方式中的S500的除去气泡的流程的一个例子。

[0055] 图12B是本实施方式中的S500的除去气泡的流程的一个例子。

[0056] 图13A是说明细胞附着于气泡时的界面自由能变化的图。

[0057] 图13B是说明使气液界面255的界面自由能变化的方法的图。

[0058] 图13C是说明溶质能够使气液界面255的界面自由能变化的机理的图。

[0059] 图13D是说明细胞附着于气泡并侵入时的界面自由能变化的图。

[0060] 图13E是说明在包含夹杂物的液体中所形成的气泡中伴随着时间经过而界面自由能降低的情况的图。

[0061] 图13F示出了置换液体而使细胞容易附着于气液界面255的一个例子。

[0062] 图13G示出了在使气液界面255的表面面积扩大的同时、使气液界面255附着于细胞的一个例子。

[0063] 图14示出了计算机的硬件结构的一个例子。

具体实施方式

[0064] 以下,通过发明的实施方式来说明本发明,但以下的实施方式并不限定权利要求书的技术方案。另外,在实施方式中说明的所有特征的组合并不一定是发明的解决方案所必须的。此外,在附图中,存在对相同或类似的部分标注相同的附图标记并省略重复的说明的情况。

[0065] 图1A示出了本实施方式中的生物体操作装置100的装置结构的一个例子。本申请发明的生物体操作装置100使用气体与液体的界面,对细胞等微小的生物体进行操作。例如,生物体操作装置100能够对生物体进行各种各样的操作,如在使生物体附着于界面后将粘附于固相的生物体剥离等。生物体操作装置100具备显微镜部50、相机60、相机70、操作部101、输出部160、信息处理装置170和输入部180。

[0066] 显微镜部50是用于使用显微镜将操作对象35放大观察或显示的装置。操作对象35为生物体。生物体可以为有机生命体。例如,生物体可以为细胞。作为一个例子,细胞可以为动物细胞或植物细胞。作为一个例子,细胞可以为活细胞或死细胞。另外,例如生物体也可以为细胞以外的微小的生物体。作为一个例子,微小的生物体可以为微生物、菌类、藻类、生物体组织、细胞球等。另外,生物体也可以包含细胞内的细胞器。

[0067] 显微镜部50具备:荧光像观察用光源1、二向色分光镜(dichroic mirror)2、光偏转器3、中继透镜4、二向色分光镜5、物镜6、聚光透镜7、会聚透镜8、带通滤光片9、透射像观察用光源10、抑止滤光片11、投影透镜12、抑止滤光片13、投影透镜14、针孔15、光源16和光源17。

[0068] 荧光像观察用光源1是在对操作对象35进行荧光像观察的情况下使用的光源。操作对象35可以被以一种或两种以上的荧光物质标识,也可以不被荧光标识。荧光像观察用光源1对操作对象35照射使其激发或反射的光。

[0069] 透射像观察用光源10是在对操作对象35进行透射像观察的情况下使用的光源。透射像观察用光源10照射从操作对象35透射的光。从操作对象35透射的光可以从喷嘴的外侧通过,也可以从喷嘴的内侧通过。

[0070] 关于上述记载以外的显微镜部50的结构将在后叙述。此外,并不限于上述说明的例子,显微镜部50也可以是具有已知结构的显微镜部。例如,显微镜部50的结构也可以具有日本特开平7-13083号公报或日本专利第3814869号公报所记载的结构。

[0071] 相机60拍摄操作对象35的荧光像,生成图像。相机60所生成的图像的数据可以被记录在信息处理装置170的内部(例如后述的记录部190)及/或输出到输出部160。例如,相机60可以为拍摄荧光像的相机,但并不限于此。在以下的说明中,将相机60设为拍摄荧光像的相机。

[0072] 相机70拍摄操作对象35的透射像,生成图像。相机70所生成的图像的数据可以被记录在信息处理装置170的内部(例如后述的记录部190)及/或输出到输出部160。例如,相机70可以为拍摄透射像的相机,但并不限于此。在以下的说明中,将相机70设为拍摄透射像的相机。

[0073] 相机60及相机70具有拍摄传感器(未图示)。相机60及相机70也可以为冷却相机。冷却相机是能够通过冷却拍摄传感器来抑制因热产生的噪声的相机。拍摄传感器可以为CMOS图像传感器(Complementary Metal Oxide Semiconductor,互补金属氧化物半导体)

或CCD图像传感器(Charge Coupled Device,电荷耦合器件)。相机60及相机70也可以被收纳在与显微镜部50不同的壳体中。

[0074] 操作部101使用气体与液体的气液界面对操作对象35进行操作。例如,操作部101在液体中形成气泡,对液体中的生物体(例如细胞)进行操作。操作部101具有喷嘴用致动器40、样本用致动器41、流路拍摄用相机42、光源45、光源46、压力生成部47、传感器部48、喷嘴49、流路51、流路更换部53、液体保存部54、样本盖58和样本盖保管部59中的全部或至少一部分。

[0075] 喷嘴用致动器40经由压力生成部47搭载喷嘴49,使喷嘴49移动。如后述那样在喷嘴49的内部形成流路51,在流路51的前端部或内部形成气泡等气液界面255。喷嘴用致动器40可以是也能够向纵向、横向及上下方向中的任一方向动作。喷嘴用致动器40也可以是仅能够向上下方向动作。该情况下,关于喷嘴用致动器40的纵向及横向上的动作,可以利用显微镜部50的载物台来动作。喷嘴用致动器40也可以是仅能够向纵横方向动作。该情况下,关于喷嘴用致动器40的上下方向上的动作,可以利用显微镜部50的载物台来动作。喷嘴用致动器40也可以不动作而被固定。该情况下,关于喷嘴用致动器40的纵横方向及上下方向上的移动,可以利用显微镜部50的载物台来动作。喷嘴用致动器40的动作由信息处理装置170内的体积控制部的喷嘴位置控制部(未图示)控制。

[0076] 样本用致动器41使搭载容器25的载物台(未图示)移动。样本用致动器41可以是也能够向纵向、横向及上下方向中的任一方向动作。载物台也可以搭载收纳操作对象35的透明的容器25。容器25可以为装满了液体的培养容器。样本用致动器41可以搭载一个或多个容器及/或管,但并不限于这些。样本用致动器41的动作由信息处理装置170内的体积控制部的载物台位置控制部(未图示)控制。此外,载物台可以设于操作部101,也可以设于显微镜部50。

[0077] 流路拍摄用相机42拍摄喷嘴49的前端部。流路拍摄用相机42也可以拍摄形成在喷嘴49的前端部的气泡。拍摄到的图像可以被发送到信息处理装置170内的图像处理部。体积控制部200可以基于拍摄到的图像指示喷嘴用致动器40及/或样本用致动器41使喷嘴49与操作对象35的相对位置移动。此外,也可以代替流路拍摄用相机42而由相机60或相机70等拍摄喷嘴49的前端部。并不限于此,在以后的说明中,流路拍摄用相机42也可以为显微镜部50所具备的显微镜附属相机。显微镜部50所具备的相机可以将荧光像观察用光源1、透射像观察用光源10、光源16、光源17、光源45及光源46用作照明。光源16及光源17可以为环形照明,但并不限于此。

[0078] 光源45及光源46对喷嘴49及/或操作对象35进行照明。光源45及光源46可以为环形照明,但并不限于此。

[0079] 压力生成部47生成对流路51施加荷载的压力。压力生成部47与流路51的不与液体接触的一端连接,向该一端供给预先设定的气体。例如,压力生成部47可以具有注射泵以及使注射泵的柱塞往复运动的致动器。也可以是通过致动器将注射泵的柱塞朝向流路51侧按压来向流路51供给气体,通过致动器从流路51侧拉回注射泵的柱塞来从流路51吸引气体。压力生成部47的控制通过信息处理装置170内的体积控制部进行。

[0080] 供操作对象35浸入的液体可以为完全培养基、基本培养基或缓冲液,但并不限于这些。完全培养基是含有细胞的维持及增殖所需的维持/增殖因子的培养基。基本培养基是

含有极少一部分的蛋白质、氨基酸或盐分的培养基。缓冲液是维持适于细胞生存的pH及渗透压的液体。液体、完全培养基、基本培养基及缓冲液能够使用公知的液体、培养基及缓冲液。

[0081] 气体可以为空气。气体也可以包含水分。

[0082] 传感器部48具有一个或多个传感器,检测喷嘴49及喷嘴49内的液体和气体的状态。例如,传感器部48可以检测喷嘴49的位置、速度及加速度。传感器部48可以检测喷嘴用致动器40的位置及压力生成部47中产生的压力以及压力生成部47中的注射泵的柱塞的位置等。传感器部48可以检测环境温度及容器25内的液体的温度。传感器部48可以检测环境的湿度。另外,传感器部48可以检测容器25内的液体的pH。传感器部48可以检测喷嘴49内的气体的温度及湿度。传感器部48将这些信息向信息处理装置170(例如后述的体积控制部200)发送。传感器部48中使用的传感器能够使用公知的传感器。此外,传感器部48可以为与压力生成部47不同的壳体,也可以被保存在压力生成部47的内部。

[0083] 喷嘴49为具备后述的流路51的设备。喷嘴49可以为杆状或平板状。

[0084] 流路51供吸引(吸气)或排出(供给)的液体及气体通过,从配置在供操作对象35浸入的液体中的端部254导入气体。流路51以贯穿喷嘴49的长度方向的方式设在喷嘴49的内侧。在流路51的另一端侧,连接有压力生成部47。

[0085] 流路更换部53为进行喷嘴49的保管及废弃的设备。在更换喷嘴49的情况下,流路更换部53可以拆下安装于喷嘴用致动器40的喷嘴49并将其废弃到流路更换部53的喷嘴废弃部(未图示),且将保管在流路更换部53的喷嘴保管部(未图示)中的喷嘴49作为替代安装于喷嘴用致动器40。流路更换部53可以省略,该情况下可以通过操作者的手更换喷嘴49。

[0086] 液体保存部54是进行向容器25供给的液体的保管以及从容器25回收液体并进行废弃的设备。在更换液体的情况下,也可以是液体保存部54从容器25回收在容器25中收纳的液体并将其废弃到液体保存部54的液体废弃部(未图示),且将保管在液体保存部54的液体保管部(未图示)中的液体补充到容器25。液体的更换可以是同种液体彼此的更换。液体的更换也可以是不同种类的液体彼此的更换。液体保存部54也可以省略,该情况下可以通过操作者的手更换液体。

[0087] 样本盖58是安装于容器25的盖。样本盖58可以安装于容器25,也可以保存在样本盖保管部59中。样本盖58可以根据需要通过样本盖用致动器(未图示)被从样本盖保管部59取出并向容器25安装,以及被从容器25拆下并向样本盖保管部59保存。该情况下,样本盖用致动器的动作可以由信息处理装置170内的体积控制部200的样本盖控制部(未图示)控制。样本盖58及样本盖保管部59也可以省略,该情况下可以通过操作者的手将样本盖58安装于容器25、以及从容器25拆下。

[0088] 液体保存部54可以保存相对于填充容器25的液体能够改变界面自由能的差异(E1-E2)的液体,详情将在后叙述。液体的补充及/或废弃可以经由将容器25及液体保存部54连结的液体流路(未图示)进行。例如,液体流路可以设为将容器25及液体保管部连结而能够供液体流通。例如,液体流路可以设为将容器25及液体废弃部连结而能够供液体流通。液体流路也可以为吸液管。液体的更换可以是同种液体彼此的更换。液体的更换也可以是不同种类的液体彼此的更换。液体保存部54也可以省略,该情况下可以通过操作者的手更换液体。

[0089] 输出部160输出信息处理装置170的处理结果。例如,输出部160输出信息处理装置170的内部(例如后述的图像处理部300)进行了图像处理的图像。例如,输出部160为与信息处理装置170连接的监视器。

[0090] 信息处理装置170在显微镜部50、相机60、相机70、操作部101、输出部160及输入部180之间交换指令及数据。例如,信息处理装置170与显微镜部50及操作部101连接,控制显微镜部50及操作部101。

[0091] 具体而言,信息处理装置170切换配置在显微镜部50的光路上的物镜6的种类、及/或荧光滤光片的滤光块(filter cube)的种类的组合。例如,关于透射像观察和荧光像观察,配置在光路上的滤光块的种类和物镜6的种类双方不同。另外,关于两种荧光像观察,仅配置在光路上的滤光块的种类不同。另外,关于透射像观察和荧光像观察,所使用的光源(分别为透射像观察用光源10及荧光像观察用光源1)也不同。因此,信息处理装置170的内部(例如后述的拍摄控制部)可以根据进行透射像观察及一种或两种以上的荧光像观察中的至少某一种或多种的观察,切换滤光模块(filter block)、物镜6及光源中的一个以上。

[0092] 在进行荧光像观察的情况下,信息处理装置170为了使荧光像观察用光源1的光路有效,而打开荧光像观察用光源1,关闭透射像观察用光源10。在进行荧光像观察的情况下,从荧光像观察用光源1射出的光经由二向色分光镜2、光偏转器3、中继透镜4、二向色分光镜5、物镜6对操作对象35进行照明。

[0093] 在操作对象35被荧光标识的情况下,操作对象35的荧光物质被激发,发出荧光。从操作对象35发出的荧光经由物镜6、二向色分光镜5、中继透镜4、光偏转器3、二向色分光镜2、抑止滤光片13、投影透镜14及针孔15(显微镜部50为共焦显微镜的情况),到达相机60的受光面。此时,操作对象35的荧光像形成于相机60。此外,即使在操作对象35没有被荧光标识的情况下,从荧光像观察用光源1射出的光也会照射到操作对象35,而能够使用从操作对象35反射的光观察操作对象35。

[0094] 在进行透射像观察的情况下,信息处理装置170为了使透射像观察用光源10的光路有效,而打开透射像观察用光源10,关闭荧光像观察用光源1。在进行透射像观察的情况下,从透射像观察用光源10射出的光经由带通滤光片9、会聚透镜8、聚光透镜7对操作对象35进行照明。从操作对象35透射的光经由物镜6、二向色分光镜5、抑止滤光片11及投影透镜12,到达相机70的受光面。此时,操作对象35的透射像形成于相机70。此外,在以荧光观察难以看到喷嘴49的端部的情况下,也可以同时进行透射像观察。

[0095] 另外,信息处理装置170对操作部101的喷嘴49及载物台的相对位置进行控制。另外,信息处理装置170也可以除了显微镜部50及操作部101的控制以外,还收取相机60及/或相机70拍摄到的操作对象35、及/或操作部101的流路拍摄用相机42拍摄到的图像,并进行从多个图像生成一个合成图像等的图像处理。信息处理装置170也可以根据需要进行生物体操作装置100的其他动作的控制及数据处理等。信息处理装置170的结构将在后叙述。

[0096] 输入部180将来自操作者的指示和数据等输入到信息处理装置170。例如,输入部180输入来自操作者的与针对操作对象35的操作应用程序的选择相关的指示。另外,输入部180将来自操作者的喷嘴用致动器40及/或样本用致动器41的动作量输入到信息处理装置170。例如,输入部180为与生物体操作装置100连接的键盘或鼠标。

[0097] 图1B示出了本实施方式中的生物体操作装置100的装置结构的其他一个例子。在

图1B中,示出了显微镜部50为相位差显微镜或微分干涉显微镜的情况下的生物体操作装置100。在显微镜部50为相位差显微镜的情况下,显微镜部50可以具备物镜6(也可以包括相位板)、聚光透镜7、会聚透镜8、带通滤光片9、透射像观察用光源10、抑止滤光片11、投影透镜12、光源16、光源17和环形光阑39。在显微镜部50为微分干涉显微镜的情况下,显微镜部50可以具备物镜6、聚光透镜7、会聚透镜8、带通滤光片9、透射像观察用光源10、抑止滤光片11、投影透镜12、光源16、光源17、诺马斯基棱镜31、检偏镜(偏振片)32、起偏镜(偏振片)37和诺马斯基棱镜38。另外,并不限于这些,显微镜部50也可以具备上述所列举以外的结构。例如,相位差显微镜也可以具备诺马斯基棱镜31等,微分干涉显微镜也可以具备环形光阑39等。关于生物体操作装置100的除了显微镜部50以外的结构,可以适用图1A的说明。

[0098] 图2A及图2B是表示本实施方式中的喷嘴49的构造的示意图的一个例子。在图2A中,喷嘴49具备具有流路51的筒状部253。筒状部253可以为中空的圆筒形。该情况下,筒状部253的、与轴向正交的截面的形状为圆。另外,流路51在一端侧与泵251(例如压力生成部47的注射泵)连接。泵251接收来自信息处理装置170(例如后述的体积控制部200)的指示,向流路51供气或调节从流路51吸引的气体的量,由此调节气泡的压力及/或体积。

[0099] 在图2B中,在筒状部253的不与泵(未图示:例如压力生成部47的注射泵)连接的那一侧的端部254配置在液体261中的情况下,泵向流路51供给气体,由此能够在端部254形成气泡。该情况下,在气泡的气体与液体261的边界形成气液界面255。此外,气泡的形状并不限于球状,也可以根据端部254的形状而变形。在此,在流路51的端部254保持气体的情况下,在流路51的端部254会形成气液界面255,但在流路51的内部存在气体及液体双方的情况下,在流路51的内部,在两者的界面能够形成气液界面255。

[0100] 在气液界面255与粘附在液体261中的容器25的内底面等固相上的生物体接触的情况下,通过使气液界面255移动,气液界面225对生物体施加力,而能够将生物体从固相剥离,并使其附着于气液界面255。气液界面255的移动可以通过喷嘴用致动器40使形成有气泡的喷嘴49移动来进行,可以通过使液体移动来进行,也可以通过改变气泡的体积来进行。在此,固相可以为能够使粘附细胞粘附来进行培养的表面。例如,固相可以为以从玻璃;聚苯乙烯等的树脂;金属;胶原蛋白、纤连蛋白、层粘连蛋白、多聚赖氨酸等中选择的一种以上的细胞外基质的成分涂敷的表面;以各种共聚物(作为一个例子为能够控制亲水性和对细胞的吸附性的共聚物)涂敷的表面等,但并不限于这些。此外,在本实施方式中,气液界面255通过气体与液体的界面形成,但并不限于此,也可以根据与界面接触的相或物质变更。而且,在气液界面255与液体261中的粘附在容器25的内底面等固相上的生物体接触的情况下,可以通过在使生物体附着于气液界面255后使气液界面255移动来将生物体从固相剥离,也可以在不使生物体附着于气液界面255的状态下由气液界面255按压生物体。将生物体从固相剥离的方法的详情将在后叙述。

[0101] 端部254处的流路51的开口面积只要为能够操作生物体的大小,就没有特别限定。例如,开口面积可以比每个生物体的粘附面积大。端部254的形状并没有特别限定。另外,流路51的内径也可以在筒状部253的全长范围内相同。另外,也可以代替形成在端部254的气泡,而在流路51的内部形成气液界面255。

[0102] 另外,流路51也可以通过泵251吸引生物体所附着的气泡中的气体,将气液界面225取入到流路51内,并进一步回收生物体。或者,喷嘴49也可以还具备不同于流路51而回

收生物体的其他的流路。

[0103] 在图2A及图2B的实施方式中,在喷嘴49内仅形成一个流路51,与流路51连接的泵251也仅一个,因此为非常简单的最低限度的结构,能够减少生物体操作装置100的维护和成本。

[0104] 图3A及图3B是表示其他实施方式中的喷嘴49的构造的示意图的一个例子。在图2A及图2B的例子中,示出了形成气泡的流路和回收生物体的流路相同的情况,但在图3A及图3B的例子中,示出了形成气泡的流路和回收生物体的流路不同的情况。

[0105] 在图3A中,喷嘴49的筒状部253为外筒253a及内筒253b的双重构造。外筒253a与内筒253b之间为气体流动的第1流路51a,内筒253b的内部为第2流路51b。例如,第1流路51a可以为气体供给流路,第2流路51b可以为气体回收流路。

[0106] 另外,喷嘴49的第1流路51a及第2流路51b可以在一端侧分别与第1泵251a及第2泵251b连接。例如,压力生成部47可以作为注射泵具有第1泵251a及第2泵251b,通过不同的致动器控制各个泵。第1泵251a及第2泵251b分别通过接收到来自后述的体积控制部的指示的致动器向第1流路51a及第2流路51b供气或者调节吸引的气体的量来调节气泡的压力及/或体积。筒状部253的、与轴向正交的截面的形状在第1流路51a中为甜甜圈形状,在第2流路51b中为圆。

[0107] 在图3B中,在筒状部253的不与第1泵251a及第2泵251b连接的那一侧的端部254配置在液体261中的情况下,通过第1泵251a向第1流路51a供给气体,能够在端部254形成气泡。该情况下,在气泡的气体与液体261的边界形成气液界面255。

[0108] 在气液界面255与粘附在液体261中的固相上的生物体接触的情况下,通过使气液界面255移动,能够将生物体从固相剥离,将生物体附着于气液界面255。第2泵251b可以通过经由第2流路51b吸引生物体所附着的气泡,将气液界面225取入到流路51内,回收生物体。

[0109] 此外,在上述的实施方式中,通过第1泵251a向第1流路51a供给气体而形成气泡,通过第2泵251b在第2流路51b中吸引气体而回收生物体,但也可以是通过第2泵251b向第2流路51b供给气体而形成气泡,通过第1泵251a在第1流路51a中吸引气体而回收生物体。另外,第1泵251a及第2泵251b也可以为设于压力生成部47的相同的注射泵。也可以省略第1泵251a及第2泵251b中的某一方。

[0110] 在图3A及图3B的实施方式中,能够在一方的流路中形成气泡并使生物体附着于气液界面255、同时在另一方的流路中回收附着的生物体,因此具有缩短回收细胞的时间这一效果。此外,在图3A及图3B中,示出了筒状部253的与轴向正交的截面的形状在第1流路51a中为甜甜圈形状、在第2流路51b中为圆的实施方式,但截面的形状并不限于甜甜圈形状或圆,只要有两条流路,就能够同时进行生物体的附着及回收。

[0111] 图4是表示本实施方式中的回收操作对象35的方法的一个例子的示意图。在290a中,在处于容器25的内底面的固相中培养操作对象35。操作对象35也可以在液体261中培养。例如,操作对象35为粘附细胞。例如,液体也可以为完全培养基。

[0112] 在290a中,泵251向喷嘴49的流路51供给气体,在喷嘴49的端部254形成气泡256。通过使气泡256与操作对象35接触,气体与液体261的气液界面255与操作对象35接触。该情况下,泵251调整气体的供气及吸气,维持所形成的气泡256。由此,能够更容易进行基于气

泡256对操作对象35的操作。

[0113] 接着,在290b中,喷嘴用致动器40保持使气泡256与操作对象35接触的状态地使喷嘴49沿着固相的表面移动。在图4中,记载了喷嘴用致动器40使喷嘴49从左向右方向移动的状况,但只要为与固相的表面平行的方向,则并不限定移动喷嘴49的方向。通过喷嘴用致动器40使喷嘴49移动,气液界面255移动,操作对象35附着于气液界面255,而能够将操作对象35从固相剥离。此时,剥离了的操作对象35附着于气泡256的气液界面255。体积控制部200控制泵251,调节供给或吸引的气体的压力及/或体积,改变气泡256的大小,由此能够剥离处在所期望的范围内的操作对象35。此外,也可以代替使喷嘴49沿着固相的表面移动,而使载物台移动。

[0114] 接着,在290c中,可以通过泵251吸引处在流路51中的气体来回收附着于气液界面255的操作对象35。像这样,能够使用形成于喷嘴49的气泡256,将操作对象35从固相选择性地剥离并回收。

[0115] 此外,在操作对象35为牢固地粘附于固相的粘附细胞的情况下,也可以在实施图4的方法之前预先松缓粘附细胞的粘附。粘附细胞的粘附松缓能够如后述那样使用公知的方法来进行。

[0116] 在图4中,记载了通过使喷嘴49移动来移动气液界面255而剥离并回收细胞的例子,但气液界面255的移动并不限于上述的例子。例如,也可以在使气泡256与操作对象35接触后,增加气泡256的体积。该情况下,气泡256与固相的接触面扩大,能够将操作对象从固相选择性地剥离并回收。例如,也可以是在使气泡256与操作对象35接触后,喷嘴用致动器40使喷嘴49以接近固相的方式移动。该情况下也是,通过气泡256被按压于固相,气泡256与固相的接触面扩大,而能够将操作对象从固相选择性地剥离并回收。

[0117] 图5示出了本实施方式中的信息处理装置170的具体结构的一个例子。信息处理装置170具有拍摄控制部171、记录部190、流路控制部250、图像处理部300和能量控制部500。

[0118] 拍摄控制部171进行在图1A及图1B中说明的荧光像观察用光源1、物镜6、荧光滤光片、透射像观察用光源10、流路拍摄用相机42、光源45、光源46、相机60及相机70等的控制。例如,若操作对象35的拍摄条件被输入到输入部180,则拍摄控制部171遵照所输入的拍摄条件,进行相机的切换、处于显微镜部50的物镜6的种类的切换、光源的切换、荧光滤光片的种类的切换、载物台的位置及物镜6的高度中的每次拍摄所需的调整。在拍摄控制部171进行了所需的调整后,流路拍摄用相机42、相机60及相机70中的一个或多个相机进行操作对象35或喷嘴49的拍摄,生成操作对象35或喷嘴49的图像。一个或多个相机将所生成的图像的数据向图像处理部300发送。另外,所生成的图像的数据可以被记录于记录部190,以及/或者被输出到输出部160。

[0119] 记录部190可以为存储器、内置硬盘驱动器或外部的记录介质,但并不限于这些。信息处理装置170具有中央运算处理装置(CPU),通过该CPU执行记录部190中所记录的计算机程序来实现信息处理装置170等。

[0120] 流路控制部250控制喷嘴49的保管、安装及废弃。流路控制部250从输入部180收取来自操作者的与喷嘴49的安装及废弃相关的操作指示。流路控制部250遵照所收取的指示,向流路更换部53发送指示,使得从流路更换部53的流路保管部取出喷嘴49并使喷嘴49安装于喷嘴用致动器40,或者拆下安装于喷嘴用致动器40的喷嘴49并将其废弃到流路更换部53

的流路废弃部中。

[0121] 图像处理部300从流路拍摄用相机42、相机60及相机70收取这些相机拍摄到的图像。图像处理部300也可以使用所收取的图像中的多个图像,将它们合成为一张合成图像。例如,图像处理部300可以将相机60拍摄到的荧光像和相机70拍摄到的透射像合成而生成合成图像。图像处理部300将从这些相机收取的图像及/或合成图像记录于记录部190,以及/或者输出到输出部160。

[0122] 能量控制部500对向流路51供给的气体、向容器25填充的液体、操作对象35与喷嘴49的相对位置关系、温度及湿度等操作部101的环境进行控制。由此,能量控制部500对从气体与生物体的界面中的界面自由能E1减去气体与液体的界面中的界面自由能E2得到的差异(E1-E2)进行控制。差异(E1-E2)的值可以为正值,可以为0,也可以为负值。差异(E1-E2)的值越小则生物体越会进一步附着于气泡。在此,由于界面自由能E1的值固定,所以能量控制部500能够控制的余地少。因此,通过能量控制部500控制气体与液体的界面中的界面自由能E2,能够将该差异(E1-E2)的值控制成预先设定的值。能量控制部500可以具备体积控制部200、液体控制部260、温度控制部520及湿度控制部530中的全部或一部分。

[0123] 体积控制部200对向流路51供给或吸引的气体的压力及/或体积、喷嘴49的移动以及载物台的移动进行控制。体积控制部200通过对操作部101内的压力生成部47的致动器进行控制,从与流路51连接的注射泵供给气体,或者向注射泵吸气,来对在流路51中形成的气泡的压力及/或体积进行控制。例如,体积控制部200以按照预先确定的压力或距离按压或拉起注射泵的方式控制致动器。

[0124] 体积控制部200也可以控制气体的导入速度(供气速度)及/或吸引速度(吸气速度)。具体而言,体积控制部200可以通过控制压力生成部47的致动器,调节移动注射泵的速度或按压注射泵的压力,来控制形成气泡的速度及/或回收操作对象35的速度。例如,通过加快按压注射泵的速度、或者提高按压注射泵的压力来加快向注射泵吸引气体的速度,从而能够加快回收操作对象35的速度,使操作对象35容易回收。

[0125] 另外,体积控制部200也可以从压力生成部47或传感器部48收取气体的导入速度及吸引速度的信息。体积控制部200可以根据这些信息,计算出在流路51中形成的气泡的压力及体积。体积控制部200可以具备喷嘴位置控制部、载物台位置控制部、供气控制部及吸气控制部中的全部或一部分。

[0126] 喷嘴位置控制部控制喷嘴用致动器40,控制喷嘴49的动作、伴随着喷嘴49的动作产生的气泡中的气流以及伴随着喷嘴49的动作产生的气液界面255的移动。另外,喷嘴位置控制部从传感器部48或喷嘴用致动器40收取喷嘴49的位置信息。

[0127] 载物台位置控制部控制样本用致动器41,控制搭载着容纳操作对象35的容器25的载物台的动作、伴随着载物台的动作产生的气泡中的气流以及伴随着载物台的操作产生的气液界面255的移动。另外,载物台位置控制部从传感器部48或样本用致动器41收取载物台及操作对象35的位置信息。

[0128] 另外,如图3A等所示,也可以是在喷嘴49包含供给气体(供气)的气体供给流路以及回收气体(吸气)的气体回收流路的情况下,供气控制部控制与气体供给流路连接的第1泵251a,由此控制向气体供给流路供给的气体的体积。体积控制部200或供气控制部从喷嘴用致动器40、压力生成部47或传感器部48收取向气体供给流路供给的气体的量的信息。

[0129] 另外,如图3A等所示,也可以是在喷嘴49包含供给气体(供气)的气体供给流路以及回收气体(吸气)的气体回收流路的情况下,吸气控制部控制与气体回收流路连接的第2泵251b,由此控制从气体回收流路吸引的气体的量(体积)。体积控制部200或吸气控制部从喷嘴用致动器40、压力生成部47或传感器部48收取从气体回收流路吸引的气体的量的信息。

[0130] 液体控制部260控制液体的保管、补充以及废弃。液体控制部260从输入部180收取来自操作者的与液体的补充及废弃相关的操作指示。液体控制部260遵照所收取的指示,向液体保存部54发送指示,使得将液体保存部54的液体保管部中所保管的液体补充到容器25,或者从容器25回收在容器25中收纳的液体并将其废弃到液体保存部54的液体废弃部中。

[0131] 具体而言,液体控制部260可以向液体保存部54发送指示,以将容器25中所收纳的液体的全部或至少一部分废弃,并将液体保存部54的液体保管部中所保管的液体补充到容器25,由此置换容器25中所收纳的液体的全部或至少一部分。另外,液体控制部260可以向液体保存部54发送指示,不废弃容器25中所收纳的液体而将液体保存部54的液体保管部中所保管的液体补充到容器25,由此向容器25追加液体。液体的置换或追加可以经由将液体保管部和容器25连结的液体流路进行。

[0132] 温度控制部520控制液体的温度。例如,温度控制部520可以控制容器25中所收纳的液体的温度。例如,温度控制部520可以控制液体保存部54的液体保管部中所保管的液体的温度。温度控制部520可以与液体保存部54及/或容器25所连接的加热器或冷却器等温度调整设备连接。例如,温度调整设备可以为电热器或珀耳帖式冷却器。该情况下,温度控制部520可以通过控制温度调整设备,以温度调整设备使液体成为预先设定的温度的方式进行调节。温度控制部520可以通过调节液体的温度来控制气液界面255中的界面自由能的值。通过调节液体的温度来控制气液界面255中的界面自由能的值的机理的详情将在后叙述。

[0133] 湿度控制部530控制气体的湿度。例如,湿度控制部530可以控制从注射泵供给的气体的湿度。湿度控制部530可以与压力生成部47所连接的加湿器连接。该情况下,湿度控制部530可以通过控制加湿器,以加湿器使气体成为预先设定的湿度的方式进行调节。湿度控制部530可以通过调节气体的湿度来控制气液界面255中的界面自由能的值。通过调节气体的湿度来控制气液界面255中的界面自由能的值的机理的详情将在后叙述。

[0134] 图6是本实施方式中的操作生物体的方法的流程的一个例子。成为本实施方式的操作对象35的生物体能够通过进行图6的S100~S680的处理来操作。此外,为便于说明,按顺序说明S100~S680的处理,但这些处理可以是至少一部分并行执行,也可以在不脱离本发明的主旨的范围内替换各步骤来执行。

[0135] 首先,在S100中,样本用致动器41受理成为操作对象35的生物体。例如,在S100中,样本用致动器41将与液体一起收纳了操作对象35的容器25搭载到载物台上。可以为了对操作对象35进行操作,而拆下容器25的盖子。盖子可以通过更换盖子的致动器更换,也可以通过操作者的手更换。在样本用致动器41受理了成为操作对象35的生物体后,信息处理装置170使处理进入S120。

[0136] 接着,在S120中,相机60或相机70对包含操作对象35在内的大范围的观察区域进

行拍摄,生成图像。拍摄控制部171将观察方法设定成低倍率的透射像拍摄,向相机70发送指示以拍摄观察区域。拍摄控制部171也可以将观察方法设定成荧光像拍摄,向相机60发送指示以拍摄观察区域。拍摄控制部171也可以经由输入部180从操作者接收拍摄条件的输入。相机60或相机70拍摄观察区域。图像处理部300可以将拍摄到的图像记录于记录部190,以及/或者输出到输出部160。在相机60或相机70拍摄了观察区域后,拍摄控制部171使处理进入S140。

[0137] 接着,在S140中,信息处理装置170经由输入部180从操作者接收与操作对象35及操作种类相关的输入。操作对象35可以为单独的细胞,可以为细胞群落(colony),可以为细胞的细胞质及/或细胞膜,也可以为细胞球,但并不限于这些。操作的种类可以为操作对象35的回收,可以为操作对象35的除去,可以为操作对象35的保持,也可以为操作对象35的压迫,但并不限于这些。另外,信息处理装置170可以在接收到与从气体与生物体的界面中的界面自由能E1减去气体与液体的界面中的界面自由能E2得到的差异(E1-E2)相关的输入之后接收与操作对象35及操作种类相关的输入。而且,信息处理装置170也可以在受理了与操作对象35及操作种类相关的输入后输出用于控制差异(E1-E2)的操作候选。

[0138] 图7A是显示于输出部160的、相机60或相机70拍摄观察区域得到的GUI(Graphical User Interface)图像的一个例子。在图7A中,成为操作对象的细胞aaa、bbb及ccc经由输入部180被指定为操作对象35。如图7A所示,设为操作对象35的生物体经由输入部180被任意指定。如图7A所示,也可以对观察区域设置除去区域及/或保护区域,以便在GUI图像中可选择除去区域及/或保护区域。通过设置除去区域,能够降低要回收的细胞以外的细胞被回收的风险。另外,通过设置保护区域,能够在将处于除去区域的细胞除去时,降低误除去回收细胞的风险。

[0139] 图7B是显示于输出部160的、成为操作对象35的细胞aaa、bbb及ccc的回收目的地以及移动目的地分别被指定为12孔板的A1、A2及A3的GUI图像的一个例子。如图7B所示,移动目的地经由输入部180被任意指定。例如,移动目的地可以为相同的板,可以为不同的板,可以为培养皿,或者可以为微量试管,可以为PCR管,也可以为离心管。

[0140] 图7C是显示于输出部160的、对将成为操作对象35的细胞的ID编号、操作对象35在样本用致动器41上的xy坐标、操作对象35的大小及操作对象35的移动目的地列成一览的表进行显示的GUI图像的一个例子。在图7C所示的表中,示出了将ID编号、xy坐标、大小及移动目的地设为项目的情况,但所显示的项目并不限于这些。像这样,也可以通过经由输入部180指定操作对象35和移动目的地等,图像处理部300将表输出到输出部160。

[0141] 图7D是显示于输出部160的、选择操作对象35的操作种类的GUI画面的一个例子。输入部180从操作者接收想要对操作对象35进行怎样的操作的指示,并将其输入到信息处理装置170。例如,如显示区域111所示那样,对细胞的操作可以为继代,也可以为细胞的保持或移动,但并不限于这些。例如,如显示区域112所示,对细胞的操作也可以为压迫细胞来观察细胞的深部的操作,但并不限于此。在图7D中,关于操作的种类,示出了利用单选按钮来选择的例子,但选择的方法并不限于单选按钮。

[0142] 图7E是显示于输出部160的、选择操作对象35的操作种类的GUI画面的其他一个例子。例如,如显示区域113所示,对细胞的操作的种类也可以利用下拉菜单来选择。例如,如显示区域113、显示区域114及显示区域115所示,操作种类的选择也可以一并使用下拉菜单

及单选按钮。

[0143] 输入部180也可以基于图7A到图7E所示的画面,将从操作者输入的指示向信息处理装置170发送。在信息处理装置170接收到指示后,拍摄控制部171使处理进入S160。

[0144] 此外,在S160中,在操作对象35牢固地粘附于固相的粘附细胞的情况下,也可以追加进行预先将粘附细胞的粘附松缓的步骤。该情况下,在受理S140的操作条件的步骤中,信息处理装置170也可以接收关于是否进行松缓粘附的处理的输入。

[0145] 粘附细胞的粘附松缓能够使用公知的方法来进行。例如,粘附细胞的粘附松缓可以通过在除去液体(例如培养基)并利用缓冲液清洗后以粘附松缓溶液处理粘附细胞来进行。例如,粘附松缓溶液可以为蛋白质分解酶溶液,可以为不含金属离子的溶液,也可以为螯合剂溶液。作为一个例子,粘附松缓溶液为胰蛋白酶-EDTA溶液。粘附细胞的粘附松缓可以通过液体控制部260进行,也可以通过操作者的手进行。可以在利用粘附松缓溶液处理了粘附细胞而使粘附力减弱后,进入S160。此外,并不限于粘附细胞的粘附松缓,在通过操作者的手进行了步骤的情况下,可以再次从S100的样本受理的步骤开始。另外,也可以代替基于粘附松缓溶液进行的处理,而使用松缓粘附的基材来减弱粘附力。例如,松缓粘附的基材可以为对温度或光的照射发生反应来松缓粘附的材料。

[0146] 接着,在S160中,信息处理装置170经由输入部180从操作者接收与液体的置换或添加处理相关的输入。例如,在想要调整成为操作对象35的生物体与气泡的附着力的情况下,信息处理装置170可以接收输入以进行液体的置换或添加处理。可以是在信息处理装置170接收到进行液体的置换或添加处理的指示的情况下,信息处理装置170使处理进入S600。可以是在信息处理装置170接收到不进行液体的置换或添加处理的情况下,信息处理装置170使处理进入S180。

[0147] 在S600中,液体控制部260对收纳有操作对象35的容器25的液体进行置换或者对容器25的液体添加其他液体。在S600中,如图8所示,进行液体的置换或添加处理的步骤包含S610到S630的步骤。

[0148] 首先,在S610中,信息处理装置170经由输入部180从操作者接收与是否除去液体相关的输入。在信息处理装置170接收到指示除去液体的情况下,使处理进入S615。在信息处理装置170接收到指示不除去液体的情况下,使处理进入S620。

[0149] 在S615中,液体控制部260控制液体保存部54,除去液体。例如,液体控制部260向液体保存部54发送指示,使得将在容器25中收纳的液体从容器25以预先设定的量回收并废弃到液体保存部54的液体废弃部中。此时,液体保存部54可以回收并废弃液体全部的量。也可以取而代之,液体保存部54回收并废弃液体的一部分(例如一半的量)。在液体保存部54回收了液体后,液体控制部260使处理进入S620。

[0150] 在S620中,液体控制部260向液体保存部54发送指示,使得向容器25添加附着力调整试剂。附着力调整试剂是调整生物体与气泡的附着力的试剂。例如,附着力调整试剂可以为使液体中的无机盐类的浓度及/或双亲性物质的浓度变化的试剂。作为一个例子,附着力调整试剂可以为含有钙离子或镁离子中的至少一方、或不合其两者的缓冲液,可以为基本培养基,可以为完全培养基,也可以为螯合剂。此时,液体保存部54将液体保存部54的液体保管部中所保管的附着力调整试剂补充到容器25中。

[0151] 此外,在上述的例子中,记载了将附着力调整试剂补充到容器25中的例子,但也可

以代替将附着力调整试剂添加到容器25而通过使液体中所含的无机盐或双亲性物质等附着于过滤器等并除去来调整生物体与气泡的附着力。

[0152] 在S630中,信息处理装置170经由输入部180从操作者接收与是否重复进行上述一系列的操作相关的指示。在信息处理装置170接收到指示要重复进行一系列的操作的情况下,信息处理装置170使处理进入S610,液体控制部260向液体保存部54发送指示,使得除去容器25的液体。在信息处理装置170接收到指示不重复进行一系列的操作的情况下,信息处理装置170使处理进入S180。此外,S600的步骤及子步骤也可以通过操作者的手进行,该情况下,可以再次从S100的样本受理的步骤开始。

[0153] 在S180中,喷嘴用致动器40安装喷嘴49。例如,信息处理装置170经由输入部180从操作者接收指示使得喷嘴用致动器40安装喷嘴49。流路控制部250遵照指示,向流路更换部53发送指示,使得从流路更换部53的流路保管部取出喷嘴49,并使喷嘴用致动器40安装喷嘴49。此时,可以根据操作对象35的大小、操作的种类等选择适合的喷嘴49。喷嘴49的选择可以由输入部180由操作者指定,也可以由流路控制部250自动指定。在喷嘴用致动器40安装了喷嘴49后,流路控制部250使处理进入S200。此外,在喷嘴用致动器40上预先安装有喷嘴49的状态、或者喷嘴用致动器40与喷嘴49一体形成的状态等喷嘴用致动器40无需安装喷嘴49的情况下,也可以省略S180的步骤。

[0154] 接着,在S200中,喷嘴用致动器40移动喷嘴49与操作对象35之间的相对位置。例如,体积控制部200向喷嘴用致动器40发送使喷嘴49与操作对象35之间的相对位置移动的指示。作为一个例子,体积控制部200为了能够接近操作对象35而形成气泡,可以向喷嘴用致动器40发送使喷嘴49与操作对象35的相对位置以接近的方式移动的指示。在S200中,移动相对位置的步骤如图9A所示那样包含S210到S225的步骤,或如图9B所示那样包含S230到S256的步骤,或如图9C所示那样包含S260到S282的步骤。

[0155] 图9A是基于拍摄喷嘴49的端部254的位置得到的图像使喷嘴49与操作对象35之间的相对位置移动的流程的一个例子。

[0156] 首先,在S210中,体积控制部200向喷嘴用致动器40发送使喷嘴49向预先设定的位置动作的指示。喷嘴用致动器40可以为控制xyz位置的致动器。在此,z位置可以是铅垂方向(沿着重力的方向,也称为上下方向、z方向)上的位置,x位置可以是与z方向垂直的任意的x方向(也称为纵向)上的位置,y位置可以是与x方向及z方向垂直的y方向(也称为横向)上的位置。

[0157] 关于喷嘴49的位置,可以通过以下来设定z位置,首先将相机60及/或相机70的焦点对准到容器25的底面,然后将相机60及/或相机70的焦点向上方移动任意距离,接着喷嘴用致动器40使喷嘴49的前端对准到相机60及/或相机70的焦点。例如,任意距离可以为形成在喷嘴49的端部254的气泡的半径以下。在喷嘴49的前端与容器25的底面之间的距离为所形成的气泡的半径以下的情况下,由于气泡与底面接触,所以能够使用气泡的界面来操作位于底面的生物体。该情况下,喷嘴49的xy位置能够基于使用相机60及/或相机70拍摄操作对象35得到的图像使用喷嘴用致动器40或样本用致动器41来设定。

[0158] 另外,也可以代替相机60及/或相机70,或者与相机60及/或相机70一起使用流路拍摄用相机42来设定喷嘴49的位置。例如,对于喷嘴49的z位置的调整,可以使用流路拍摄用相机42从喷嘴49的横向拍摄喷嘴49的前端及容器25的底面来设定z位置。而且,也可以通

通过使用流路拍摄用相机42来从喷嘴49的横向拍摄,确认气泡的形状或流路51的液量等。在喷嘴用致动器40使喷嘴49移动到预先设定的位置后,体积控制部200使处理进入S215。

[0159] 接着,在S215中,流路拍摄用相机42拍摄喷嘴49的端部254的图像。流路拍摄用相机42将拍摄到的图像向图像处理部300发送。图像处理部300可以将图像记录于记录部190,以及/或者输出到体积控制部200。

[0160] 接着,在S220中,体积控制部200基于拍摄到的喷嘴49的端部254的图像,判断喷嘴49的位置是否与预先设定的位置不同。例如,体积控制部200根据拍摄到的喷嘴49的端部254的图像、和预先设定的设定xyz位置(即初始位置)处的喷嘴49的端部254的图像计算出位置的差异,若差异为阈值以上,则判断成喷嘴49的位置与初始位置不同。

[0161] 在判断成喷嘴49的位置与初始位置不同的情况下,体积控制部200使处理进入S225,在不是这样的情况下使处理进入S300。

[0162] 在S225中,体积控制部200决定喷嘴用致动器40的动作量。例如,体积控制部200为了使喷嘴49向预先设定的xyz位置(即初始位置)动作而向喷嘴用致动器40发送指示,使得决定喷嘴用致动器40的动作量并以决定出的动作量动作。例如,体积控制部200可以决定与在S220中计算出的差异的大小相应的量的动作量。喷嘴用致动器40收取指示,进入S210。在第二次及其以后的S210中,体积控制部200向喷嘴用致动器40发送进行与动作量相应的量的动作的指示。

[0163] 图9B是基于喷嘴用致动器40感知的载荷使喷嘴49与操作对象35之间的相对位置移动的流程的一个例子。

[0164] 首先,在S230中,体积控制部200向喷嘴用致动器40发送使喷嘴49向预先设定的位置动作的指示。喷嘴用致动器40可以为控制z位置的致动器。该情况下,基于喷嘴用致动器40感知的载荷值、接触或接近信息,控制z位置。喷嘴49可以位于容器25的底面中不存在生物体的区域的上方。在喷嘴用致动器40将喷嘴49移动到预先设定的位置后,体积控制部200使处理进入S235。

[0165] 接着,在S235中,传感器部48测量喷嘴用致动器40施加的载荷、接触或接近信息,并将测量值向体积控制部200发送。作为载荷检测的一个例子,若喷嘴49到达容器25的底部,则喷嘴用致动器40感知的载荷会急剧增加。因此,通过测量喷嘴用致动器40感知的载荷的值,体积控制部200能够判断喷嘴49是否到达了容器25的底部。另外,作为载荷检测的其他一个例子,也可以是在喷嘴用致动器40使喷嘴49向下方向移动的同时,传感器部48感知载荷。此外,也可以代替传感器部48,而将喷嘴用致动器40感知的载荷值向体积控制部200发送。

[0166] 接着,在S240中,体积控制部200判断测量出的载荷值是否为设定载荷以下。在测量出的载荷值为设定载荷以下的情况下,体积控制部200使处理进入S242,在不是这样的情况下使处理进入S245。如上述那样,体积控制部200计算出所设定的载荷与测量出的载荷的差异,在差异的值为阈值以上的情况下,判断成喷嘴49没有到达容器25的底部。

[0167] 在S242中,体积控制部200决定喷嘴用致动器40的动作量。例如,体积控制部200为了使喷嘴49向预先设定的位置动作而向喷嘴用致动器40发送指示,使得决定喷嘴用致动器40的动作量并以决定出的动作量动作。例如,体积控制部200可以决定与在S240中计算出的差异的大小相应的量的动作量。喷嘴用致动器40收取指示,进入S230。在第二次及其以后的

S230中,体积控制部200向喷嘴用致动器40发送进行与动作量相应的量的动作的指示。

[0168] 在S245中,体积控制部200设定喷嘴49的初始z位置。例如,体积控制部200可以在最后的S230之后不移动喷嘴49的z位置而是将其设为初始z位置。取而代之,体积控制部200也可以使喷嘴49从容器25的底面向z方向移动预先设定的任意距离,并将该位置设为初始z位置。由此喷嘴49的初始z位置位于距底面任意距离的上方。例如,任意距离可以为形成在喷嘴49的端部254的气泡的半径以下。在体积控制部200设定了喷嘴49的初始z位置后,体积控制部200使处理进入S250。

[0169] 接着,在S250中,体积控制部200向喷嘴用致动器40发送使喷嘴49向预先设定的设定xyz位置(即初始位置)动作的指示。喷嘴49的移动可以是在xy平面上移动。该情况下,z位置的控制是基于喷嘴用致动器40感知的载荷值来控制的。另外,喷嘴49的移动也可以除了xy平面上的移动以外,根据需要还包含向z方向移动。在喷嘴用致动器40使喷嘴49移动到设定xyz位置后,体积控制部200使处理进入S252。

[0170] 接着,在S252中,流路拍摄用相机42拍摄喷嘴49的端部254的图像。流路拍摄用相机42将拍摄到的图像向图像处理部300发送。图像处理部300可以将图像记录于记录部190,以及/或者输出到体积控制部200。

[0171] 接着,在S254中,体积控制部200基于拍摄到的喷嘴49的端部254的图像,判断喷嘴49的位置是否与预先设定的位置不同。例如,体积控制部200根据拍摄到的喷嘴49的端部254的图像、和预先设定的设定xyz位置(即初始位置)处的喷嘴49的端部254的图像计算出位置的差异,若差异为阈值以上,则体积控制部200判断成喷嘴49的位置与初始位置不同。

[0172] 在判断成喷嘴49的位置与初始位置不同的情况下,体积控制部200使处理进入S256,在不是这样的情况下使处理进入S300。

[0173] 在S256中,体积控制部200决定喷嘴用致动器40的动作量。例如,体积控制部200为了使喷嘴49向预先设定的设定xyz位置(即初始位置)动作而向喷嘴用致动器40发送指示,使得决定喷嘴用致动器40的动作量并以决定出的动作量动作。例如,体积控制部200可以决定与在S254中计算出的差异的大小相应的量的动作量。喷嘴用致动器40收取指示,体积控制部200使处理进入S250。在第二次及其以后的S250中,体积控制部200向喷嘴用致动器40发送进行与动作量相应的量的动作的指示。

[0174] 图9C是基于形成在喷嘴49的端部254的气泡的内压使喷嘴49与操作对象35之间的相对位置移动的流程的一个例子。

[0175] 首先,在S260中,体积控制部200以在喷嘴49的端部254形成气泡的方式控制压力生成部47。也可以是在形成气泡之前,体积控制部200向喷嘴用致动器40发送使喷嘴49的端部254向液体中动作的指示。S260的形成气泡的步骤及子步骤也可以与后述的S300的步骤及子步骤相同。

[0176] 接着,在S262中,体积控制部200向喷嘴用致动器40发送使喷嘴49向预先设定的位置动作的指示。喷嘴用致动器40可以为控制z位置的致动器。该情况下,基于传感器部48测量的内压的值来控制z位置。喷嘴49也可以位于容器25的底面中不存在生物体的区域的上方。在喷嘴用致动器40将喷嘴49移动到预先设定的位置后,体积控制部200使处理进入S264。

[0177] 此外,在S262中,也可以基于传感器部48测量的内压的值而由喷嘴49的前端检测

液面来控制 z 位置。体积控制部200以喷嘴的内压成为大气压以上或以下的方式进行维持，若喷嘴49的前端到达液面，则由于通过与液面接触而基于气液界面的变形产生的外力，传感器部48测量的内压的值会发生变化。因此，体积控制部200通过测量气泡的内压的值，能够判断喷嘴49的前端是否到达了液面。由此，即使在没有预先设定使喷嘴49移动的位置的情况下，体积控制部200也能够向喷嘴用致动器40发送将液面设为基准位置的 z 位置控制的指示，并使喷嘴49的位置移动。

[0178] 接着，在S264中，传感器部48测量所形成的气泡的内压，将测量出的气泡的内压值向体积控制部200发送。若气泡到达容器25的底部，则气泡形状会由于与底部的相互作用而变形，气泡的内压会急剧变化。因此，体积控制部200通过测量气泡的内压值，能够判断气泡是否到达了容器25的底部。另外，作为内压测量的其他一个例子，喷嘴用致动器40使喷嘴49向下方向移动，同时，可以是传感器部48测量内压，可以是体积控制部200控制压力，也可以是压力生成部47工作。通过像这样同时动作，能够将底部的检测等高速化，能够将气泡的形成过程中的压力的变化过程设为检测指标。此外，也可以代替传感器部48，由喷嘴用致动器40测量气泡的内压，并将测量出的内压值向体积控制部200发送。

[0179] 接着，在S266中，体积控制部200判断测量出的气泡的内压值是否在预先设定的内压范围内。在测量出的内压值在预先设定的内压范围外的情况下，体积控制部200使处理进入S268，在不是这样的情况下使处理进入S270。如上述那样，体积控制部200计算出所设定的内压与测量出的气泡的内压的差的绝对值，若差异为阈值以上，则体积控制部200判断成喷嘴49到达容器25的底部。

[0180] 在S268中，体积控制部200决定喷嘴用致动器40的动作量。例如，体积控制部200为了使喷嘴49向预先设定的位置动作而向喷嘴用致动器40发送指示，使得决定喷嘴用致动器40的动作量并以决定出的动作量动作。例如，体积控制部200可以决定与在S266中计算出的差异的大小相应的量的动作量。喷嘴用致动器40收取指示，进入S262。在第二次及其以后的S262中，体积控制部200向喷嘴用致动器40发送进行与动作量相应的量的动作的指示。

[0181] 在S270中，体积控制部200以从喷嘴49的端部254除去气泡的方式控制压力生成部47。S270的除去气泡的步骤及子步骤可以与后述的S500的步骤及子步骤相同。

[0182] 接着，在S272中，体积控制部200设定喷嘴49的初始 z 位置。S272的步骤可以与S245的步骤相同。在体积控制部200设定了喷嘴49的初始 z 位置后，体积控制部200使处理进入S274。

[0183] 接着，在S274中，体积控制部200向喷嘴用致动器40发送使喷嘴49向预先设定的设定 xyz 位置(即初始位置)动作的指示。喷嘴49的移动可以是在 xy 平面上移动。该情况下， z 位置的控制是基于喷嘴用致动器40测量的内压值来控制的。另外，喷嘴49的移动也可以除了 xy 平面上的移动以外，根据需要还包含向 z 方向移动。在喷嘴用致动器40将喷嘴49移动到预先设定的设定 xyz 位置后，体积控制部200使处理进入S276。

[0184] 接着，在S276中，流路拍摄用相机42拍摄喷嘴49的端部254的图像。流路拍摄用相机42将拍摄到的图像向图像处理部300发送。图像处理部300可以将图像记录于记录部190，以及/或者输出到体积控制部200。

[0185] 接着，在S280中，体积控制部200基于拍摄到的喷嘴49的端部254的图像，判断喷嘴49的位置是否与预先设定的位置不同。例如，可以是体积控制部200根据拍摄到的喷嘴49的

端部254的图像、和预先设定的设定xyz位置(即初始位置)处的喷嘴端部254的图像计算出位置的差异,若差异为阈值以上,则体积控制部200判断成喷嘴49的位置与初始位置不同。

[0186] 在判断成喷嘴49的位置与初始位置不同的情况下,体积控制部200使处理进入S282,在不是这样的情况下使处理进入S300。

[0187] 在S282中,体积控制部200决定喷嘴用致动器40的动作量。例如,体积控制部200为了使喷嘴49向预先设定的设定xyz位置(即初始位置)动作而向喷嘴用致动器40发送指示,使得决定喷嘴用致动器40的动作量并以决定出的动作量动作。例如,体积控制部200可以决定与在S280中计算出的差异的大小相应的量的动作量。喷嘴用致动器40收取指示,体积控制部200使处理进入S274。在第二次及其以后的S274中,体积控制部200向喷嘴用致动器40发送进行与动作量相应的量的动作的指示。

[0188] 在S300中,体积控制部200以扩大气液界面255的方式控制压力生成部47。例如,扩大气液界面255可以包含形成气泡。也可以在形成气泡之前,体积控制部200向喷嘴用致动器40发送使喷嘴49的端部254向液体中动作的指示。在S300中,扩大气液界面255的步骤如图10A所示那样包含S320到S342的步骤,或者如图10B所示那样包含S370到S392的步骤。

[0189] 图10A是基于拍摄喷嘴49的端部254的位置得到的图像将气液界面255扩大的流程的一个例子。

[0190] 在S320中,体积控制部200向与流路51连接的压力生成部47发送使流路51的前端的气液界面255扩大(形成气泡)的指示。例如,体积控制部200向压力生成部47的致动器发送指示,使得压力生成部47以预先设定的距离按压注射泵的柱塞,或者按压注射泵的柱塞直至成为预先设定的压力。其结果为,从注射泵压出的气体被向流路51供给,流路51的前端的气液界面255被扩大(气泡形成)。在气液界面255扩大(气泡形成)后,体积控制部200使处理进入S330。

[0191] 接着,在S330中,流路拍摄用相机42拍摄形成在喷嘴49的端部254的气泡的图像。流路拍摄用相机42将拍摄到的图像向图像处理部300发送。图像处理部300可以将图像记录于记录部190,以及/或者输出到体积控制部200。

[0192] 接着,在S340中,体积控制部200基于拍摄到的气泡的图像来判断所形成的气泡的形状是否与预先设定的气泡的形状不同。体积控制部200根据所设定的喷嘴49内的内压、喷嘴49的端部254的内径、喷嘴49的润湿性(液体的接触角)、液体的种类以及气体的种类等信息,预测形成在喷嘴49的端部254的气泡的形状。例如,可以是体积控制部200通过对拍摄到的气泡的图像和从上述信息预测出的气泡的形状进行比较,来判断所形成的气泡的形状与所设定的气泡的形状是否不同。

[0193] 在所形成的气泡的形状与所设定的气泡的形状不同的情况下,体积控制部200使处理进入S342,在不是这样的情况下进入S400。

[0194] 在S342中,体积控制部200决定压力生成部47的注射泵的柱塞的动作量。例如,体积控制部200为了使形成在喷嘴49的前端的气泡以成为预先设定的形状的方式形成,而决定压力生成部47的注射泵的柱塞的动作量(例如将注射泵的柱塞按下的距离或拉起的距离)。体积控制部200向压力生成部47发送指示,使得以决定出的动作量动作。例如,体积控制部200可以决定与在S340中计算出的差异的大小相应的量的动作量。

[0195] 动作量可以为压力生成部47的致动器的动作量,或者也可以为施加荷载于注射泵

的追加的压力。压力生成部47收取指示,体积控制部200使处理进入S320。在第二次及其以后的S320中,压力生成部47进行与动作量相应的量的动作。

[0196] 图10B是基于喷嘴49内的内压将气液界面255扩大的流程的一个例子。

[0197] S370的步骤可以与S320的步骤相同。结束S370,体积控制部200使处理进入S380。

[0198] 接着,在S380中,传感器部48测量喷嘴49内的内压,将测量出的喷嘴49内的内压的值向体积控制部200发送。此外,也可以代替传感器部48,由喷嘴用致动器40测量喷嘴49内的内压,并将测量出的内压的值向体积控制部200发送。

[0199] 接着,在S390中,体积控制部200判断测量出的喷嘴49内的内压的值是否在预先设定的内压的范围内。在测量出的内压的值在所设定的内压的范围外的情况下,体积控制部200使处理进入S392,在不是这样的情况下使处理进入S400。例如,可以是体积控制部200计算出预先设定的内压与测量出的喷嘴49内的内压的差异,若差异为阈值以上,则判断成没有达到所设定的内压。

[0200] 在S392中,体积控制部200为了实现所设定的喷嘴49内的内压,而决定压力生成部47的注射泵的柱塞的动作量(例如将注射泵的柱塞按下的距离或拉起的距离)。体积控制部200向压力生成部47发送指示,使得以决定出的动作量动作。例如,体积控制部200可以决定与在S390中计算出的差异的大小相应的量的动作量。

[0201] 动作量可以为压力生成部47的致动器的动作量,或者也可以为施加荷载于注射泵的追加的压力。压力生成部47收取指示,体积控制部200使处理进入S370。在第二次及其以后的S370中,压力生成部47进行与动作量相应的量的动作。

[0202] 在S400中,操作部101对操作对象35执行操作。例如,体积控制部200基于经由输入部180收取到的指示,向操作部101发送指示,使得对操作对象35执行操作。在S400中,执行操作的步骤如图11A所示那样包含S410到S460的步骤。例如,操作可以为不需要的细胞的除去、细胞膜及/或细胞膜的回收或移动、细胞的回收、细胞的保持或细胞的压迫。

[0203] 图11A是对操作对象35执行操作的流程的一个例子。在图11A中说明操作对象35为细胞的情况下的例子。此外,操作对象35并不限于细胞,也可以为其他生物体。

[0204] 首先,在S410中,在S140中接收到指示除去不需要的细胞的情况下,信息处理装置170使处理进入S412。在S410中,在S140中接收到指示不除去不需要的细胞的情况下,信息处理装置170使处理进入S420。

[0205] 在S412中,体积控制部200使细胞附着于所形成的气泡并除去。

[0206] 例如,体积控制部200向喷嘴用致动器40发送指示,使得喷嘴49的位置向设为目标的细胞所存在的位置沿xyz方向移动。可以是在喷嘴用致动器40使喷嘴49向设为目标的位置移动后,体积控制部200使喷嘴49及/或载物台移动,使气泡的气液界面255与细胞接触。

[0207] 作为一个例子,喷嘴用致动器40或样本用致动器41从相机60或相机70拍摄设为目标的细胞得到的图像确定设为目标的细胞所存在的位置,并使喷嘴49的中心与设为目标的位置吻合的方式移动。可以是在使细胞与该气泡的气液界面255接触后,喷嘴用致动器40如图4的290a到290c所示那样将设为目标的细胞回收到流路51,液体保存部54将这些细胞废弃到液体保存部54的液体废弃部中。

[0208] 另外,作为其他一个例子,也可以是体积控制部200通过以在S300的步骤及子步骤中形成预先确定的大小的气液界面255、并扩大气液界面255的方式进行控制来使细胞附着

于气液界面255并剥离。在液体控制部260除去了不需要的细胞后,体积控制部200使处理进入S500。

[0209] 在S420中,在S140中接收到指示回收细胞质及/或细胞膜的情况下,体积控制部200使处理进入S422,在不是这样的情况下,使处理进入S430。

[0210] 在S422中,体积控制部200使用所形成的气泡,将细胞质及/或细胞膜分离,并使它们附着于该气泡而回收。例如,体积控制部200控制压力生成部47使气泡形成在流路51的前端,并使设为目标的细胞附着于该气泡。接着,体积控制部200利用气泡压迫细胞而仅将细胞质及/或细胞膜部分分离,并使其附着于气泡。例如,体积控制部200控制压力生成部47使气泡的内压上升,或使气泡扩大,或者控制喷嘴用致动器40使喷嘴49朝向细胞移动,将气泡按压于细胞,由此压迫细胞。然后,体积控制部200将因压迫而向细胞的外侧鼓出的细胞的一部分以利用气液界面从细胞分离的方式移动,由此将细胞质及/或细胞膜部分从细胞分离。由此,体积控制部200控制喷嘴用致动器40或压力生成部47,切下操作对象35中的所需的细胞质及/或细胞膜。

[0211] 例如,体积控制部200可以向喷嘴用致动器40发送指示,使得喷嘴49从初始位置向设为目标的细胞所存在的位置沿xyz方向移动。也可以是在喷嘴用致动器40使喷嘴49向设为目标的位置移动后,体积控制部200利用喷嘴用致动器40或样本用致动器41使喷嘴49及/或载物台移动,使该气泡的气液界面255和细胞接触。作为一个例子,体积控制部200从相机60或相机70拍摄设为目标的细胞得到的图像确定设为目标的细胞所存在的位置,并以使喷嘴49的中心与设为目标的位置吻合的方式控制喷嘴用致动器40,移动喷嘴49。在此,对于确定设为目标的细胞所存在的位置,也可以由操作者进行。该情况下,体积控制部200可以从输入部180收取基于操作者对设为目标的细胞所存在的位置的输入,从而确定位置。

[0212] 已知在细胞膜中,由于构成膜成分的脂质的组成不同,而存在示出相对柔软的物性的部分和示出相对坚硬的物性的部分。体积控制部200控制喷嘴用致动器40或压力生成部47,利用气泡压迫细胞。在此,基于气泡对细胞的压迫可以通过体积控制部200以在S300的步骤及子步骤中形成预先确定的大小的气液界面255并扩大气液界面255的方式进行控制来使细胞附着于气液界面255并压迫。接着,可以利用细胞膜的示出相对柔软的物性的部分向外侧鼓出来使用气液界面255使鼓出的部分附着,并向从细胞远离的方向移动,由此将细胞膜分离,且将细胞膜保持附着于气液界面255的状态而回收到流路51。另外,在像这样切下细胞膜时,由于细胞膜通过被从内侧向细胞质按压而鼓出,所以分离出的细胞膜在内侧含有细胞质成分,也能够将细胞质成分回收到流路51。在喷嘴用致动器40分离出所需的细胞质及/或细胞膜部分后,体积控制部200使处理进入S434。

[0213] 图11B示出了通过本实施方式从细胞回收细胞质及细胞膜的状况。体积控制部200控制压力生成部47及喷嘴用致动器40,由此,为了使被培养在容器25的固相上的HeLa细胞(人宫颈癌细胞)与气泡的气液界面255接触,而使细胞与喷嘴49的相对位置接近(802a)。接着,通过体积控制部200以将气液界面255按压于细胞的方式进行控制,从而压迫细胞(802b)。此时,观察到由于压迫而细胞膜的柔软的部分向外侧鼓出的状况(802b的箭头)。接着,对于该鼓出的部分,通过向从细胞远离的方向移动气液界面255,将处于鼓出的部分的细胞质及细胞膜分离(802c的箭头)。最后,使分离出的细胞质及细胞膜附着于气液界面255并回收(802d)。此外,在进行图11B的动作的情况下,可以通过扩大气液界面255来进行动

作,可以通过移动喷嘴49来进行动作,也可以通过移动载物台来进行动作。

[0214] 接着,在S434中,体积控制部200判断在S140中接收到的指示是否包含连续回收操作对象35的细胞质及/或细胞膜。体积控制部200在判断为肯定的情况下,使处理进入S435,在判断为否定的情况下,进入S500。

[0215] 在S435中,体积控制部200以除去形成在喷嘴49的端部254的气泡的方式控制压力生成部47。在此,在除去气泡时,也可以同时进行操作对象35的回收。例如,操作对象35可以被回收到存在于流路51内的液体中。体积控制部的S435的除去气泡的步骤及子步骤可以与S500的步骤及子步骤相同,其详情将在后叙述。

[0216] 接着,在S436中,体积控制部200为了在喷嘴49的端部254形成新的气泡,而以进行气体的吸引的方式控制压力生成部47及喷嘴用致动器40。体积控制部200向喷嘴用致动器40发送指示,使得从液体取出喷嘴49。也可以是在喷嘴用致动器40从液体取出喷嘴49后,压力生成部47拉起注射泵的柱塞,以吸引所需量的气体。

[0217] 接着,在S437中,体积控制部200以在喷嘴49的端部254形成新的气泡的方式控制压力生成部47。对于S437的步骤及子步骤,可以适用既已说明的S300的内容。在压力生成部47在喷嘴49的端部254形成了气泡后,体积控制部200使处理进入S420的步骤。

[0218] 在S430中,体积控制部200判断是否在S140中接收到指示回收细胞。体积控制部200在判断为肯定的情况下,进入S432,在判断为否定的情况下,体积控制部200使处理进入S440。

[0219] 在S432中,体积控制部200控制压力生成部47形成气泡,使细胞附着于该气泡。体积控制部200也可以根据需要将附着于气泡的细胞从固相剥离。

[0220] 例如,体积控制部200向喷嘴用致动器40发送指示,使得喷嘴49从初始位置向设为目标的细胞所存在的位置沿xyz方向移动。在喷嘴用致动器40使喷嘴49向设为目标的位置移动后,体积控制部200控制压力生成部47使气体向流路51供给,在流路51的前端形成气泡。接着,体积控制部200可以控制喷嘴用致动器40或样本用致动器41,使喷嘴49或载物台移动,使气泡的气液界面255与细胞接触。

[0221] 作为一个例子,喷嘴用致动器40或样本用致动器41从相机60或相机70拍摄设为目标的细胞得到的图像确定设为目标的细胞所存在的位置,并使喷嘴49的中心与设为目标的位置吻合的方式移动。在喷嘴用致动器40或样本用致动器41使喷嘴49向设为目标的位置移动后,体积控制部200控制压力生成部47使气体向流路51供给,在流路51的前端形成气泡。接着,体积控制部200可以利用喷嘴用致动器40或样本用致动器41使喷嘴49及/或载物台移动,使气泡的气液界面255与细胞接触。例如,可以是在使细胞与该气泡的气液界面255接触后,喷嘴用致动器40通过使气液界面255移动等而根据需要将细胞剥离。

[0222] 在此,细胞的回收可以通过使作为液体与气泡的界面的气液界面255附着于细胞、并将气液界面255取入到流路51内来进行。例如,细胞的回收可以通过使作为液体与气泡的界面的气液界面255附着于细胞、并吸引处在流路51内的气体而将气液界面255取入到流路51内来进行。例如,可以通过在使细胞与气液界面255接触后,在经过了预先设定的时间后,将气液界面255取入到流路51内,从而回收设为目标的细胞。作为一个例子,预先设定的时间可以为10秒,可以为20秒,可以为30秒,也可以为30秒以上。

[0223] 在体积控制部200控制压力生成部47形成气泡、且使细胞附着于该气泡后,体积控

制部200使处理进入S434。对于S434及其以后的步骤,可以适用既已说明的内容。此外,该情况下,在S434的步骤中,连续回收的部分并不仅限于细胞质或细胞,也可以为细胞质及细胞双方。

[0224] 图11C示出了通过本实施方式将株化细胞附着于气泡并剥离的状况。体积控制部200控制压力生成部47及喷嘴用致动器40(或代替喷嘴用致动器40而为样本用致动器41),由此,为了使培养在容器25的固相上的HeLa细胞与气泡的气液界面255接触而使细胞与喷嘴49的相对位置接近(804a)。接着,细胞与气泡的气液界面255接触(804b)。接着,喷嘴用致动器40使气液界面255移动(804c),使细胞附着于气液界面255并剥离(804d)。此外,在进行图11C的动作的情况下,可以通过扩大气液界面255来进行动作,可以通过移动喷嘴49来进行动作,也可以通过移动载物台来进行动作。

[0225] 图11D示出了重复执行S430→S432→S434→S435→S436→S437的情况下的示意图。在连续地回收细胞质及/或细胞膜的情况下,以及连续地回收细胞的情况下,可以如图11D的示意图所示那样进行。在810a中,在喷嘴用致动器40将喷嘴49放入到液体中之后,体积控制部200通过控制压力生成部47向注射泵(未图示)供气而在喷嘴49的端部254形成气泡。接着,使粘附在容器25的底面的细胞附着于该气泡的气液界面255并剥离,且通过使注射泵吸引气体(例如空气)而回收到流路51。接着,在810b中,喷嘴用致动器40从液体拉起喷嘴49,注射泵向流路51吸引气体。接着,在810c中,在喷嘴用致动器40将喷嘴49放入到液体中之后,注射泵通过向喷嘴49的端部254供气而形成新的气泡,通过使粘附在容器25的底面的细胞附着于该气泡的气液界面255而进行回收。像这样,体积控制部200能够通过控制压力生成部47及喷嘴用致动器40,经由气体将细胞以两个细胞(群落)不会混在一起的方式连续地回收到流路51内。实际上也示出了利用该方法将两个细胞(群落)以中间隔着空气的方式回收的照片。此外,在图11D中,以移动喷嘴49的情况为例进行了说明,但也可以代替移动喷嘴49而移动载物台来进行图11D的动作。

[0226] 图11E示出了通过本实施方式回收株化细胞并对回收的株化细胞进行了培养的继代的状况。体积控制部200控制压力生成部47及喷嘴用致动器40,由此使用气泡的气液界面255将作为株化细胞的HeLa细胞(人宫颈癌细胞,820a)、HT29细胞(人大肠癌细胞,820b)及KatoIII细胞(人胃印戒细胞癌细胞,820c)从容器25的固相附着、剥离及回收,放出到其他的容器中的培养基中并培养1.5天(820a及820b)以及两天(820c)。确认到无论哪个细胞在继代后细胞均增殖。也就是说,根据本实施方式,即使使用气泡的气液界面255剥离株化细胞,也能够不给细胞的生存性造成损害而使细胞增殖。此外,在进行图11E的动作的情况下,可以通过移动喷嘴49来进行动作,也可以通过移动载物台来进行动作。

[0227] 图11F示出了通过本实施方式回收iPS细胞、并将回收的iPS细胞继代的状况。体积控制部200控制压力生成部47及喷嘴用致动器40,由此使用气泡的气液界面255将培养出的iPS细胞的菌落从容器25的固相附着、剥离及回收,放出到其他的容器中的液体培养基中并在培养了四天后观察透射像。另外,作为比较例,使用了通过通常的细胞继代方法(mechanical passage)将iPS细胞继代的例子。其结果为,在本实施方式的iPS细胞(830a)及比较例的iPS细胞(830b)之间,未能看到形态学上的差异。另外,在培养了十天后,对本实施方式及比较例的iPS细胞进行了碱性磷酸酶染色。而且,在进行了三次本实施方式及比较例的iPS细胞的继代并培养三十天后,对本实施方式及比较例的iPS细胞进行碱性磷酸酶染

色。其结果为,在本实施方式的iPS细胞(培养了十天的细胞为831a,培养了三十天的细胞为832a)与比较例的iPS细胞(培养了十天的细胞为831b,培养了三十天的细胞为832b)之间,未能看到染色性的差异。已知在未分化而维持着自我复制功能的iPS细胞中会大量发现碱性磷酸酶。也就是说,根据本实施方式,即使使用气液界面255剥离回收iPS细胞,也不会给未分化能力的维持性造成影响,能够使iPS细胞原样维持未分化的状态而增殖。此外,在进行图11F的动作的情况下,可以通过移动喷嘴49来进行动作,也可以通过移动载物台来进行动作。

[0228] 图11G示出了通过本实施方式回收株化细胞并对回收到的细胞进行了解析的状况。使用气泡的气液界面255将作为株化细胞的HeLa细胞从容器25的固相剥离回收。体积控制部200控制压力生成部47及喷嘴用致动器40,由此针对HeLa细胞从固相选择一个细胞、四个细胞及八个细胞并使用气泡的气液界面255剥离,分别将这些细胞与7.5nL的液体培养基一起回收(835a)。接着,将回收到的HeLa细胞放出到12.5 μ L的细胞溶解试剂中,将细胞溶解(835b)。在溶解了HeLa细胞的细胞溶解液中,从 β -肌动蛋白的mRNA合成cDNA,并进行PCR反应(835c)。其结果为,能够检测出与回收到的细胞数大致成正比的cDNA的量。也就是说,根据本实施方式,能够使用气液界面255针对细胞回收一个细胞或任意的细胞数并进行分子生物学解析。此外,在进行图11G的动作的情况下,可以通过移动喷嘴49来进行动作,也可以通过移动载物台来进行动作。

[0229] 接着,在S440中,体积控制部200判断在S140中是否接收到指示保持及拍摄细胞。体积控制部200在判断为肯定的情况下,使处理进入S442,在判断为否定的情况下,使处理进入S450。

[0230] 在S442中,体积控制部200以使细胞附着于所形成的气泡、并保持所附着的细胞的方式进行控制。例如,体积控制部200向喷嘴用致动器40发送指示,使得喷嘴49从初始位置向设为目标的细胞所存在的位置沿xyz方向移动。在喷嘴用致动器40使喷嘴49向设为目标的位置移动后,体积控制部200控制压力生成部47使气体向流路51供给,在流路51的前端形成气泡。体积控制部200可以利用喷嘴用致动器40或样本用致动器41使喷嘴49及/或载物台移动,使该气泡的气液界面255与细胞接触。作为一个例子,喷嘴用致动器40或样本用致动器41从相机60或相机70拍摄设为目标的细胞得到的图像确定设为目标的细胞所存在的位置,并使喷嘴49的中心与设为目标的位置吻合的方式移动。在使细胞与该气泡的气液界面255接触后,体积控制部200使处理进入S444。

[0231] 在此,确定设为目标的细胞所存在的位置也可以由操作者进行。该情况下,体积控制部200可以从输入部180收取基于操作者对设为目标的细胞所存在的位置的输入,从而确定位置。另外,在上述例子中,记载了使气泡的前端面与细胞接触的情况,但气泡与细胞的接触也可以通过使气泡的侧面与细胞接触来进行。该情况下,喷嘴用致动器40或样本用致动器41可以使喷嘴49的中心与设为目标的细胞附近吻合的方式移动。另外,例如也可以是在使细胞与该气泡的气液界面255接触后,喷嘴用致动器40通过使气液界面255移动等,根据需要剥离细胞。

[0232] 接着,在S444中,拍摄控制部171向相机60或相机70发送指示,对保持于气泡的细胞进行拍摄。相机60或相机70对图像进行拍摄,并将图像向图像处理部300发送。图像处理部300可以将图像记录于记录部190,以及/或者输出到体积控制部200。

[0233] 在相机60或相机70对所保持的细胞进行了拍摄后,体积控制部200使处理进入S500。

[0234] 图11H是表示将株化细胞保持于气泡的气液界面255并进行观察的状况的示意图。浮游细胞或粘附得弱的细胞由于会因细微的振动等在培养溶液中自由地移动,所以难以直接使用显微镜等进行观察。在840a中,体积控制部200通过控制喷嘴用致动器40,将喷嘴49的端部254放入到培养浮游细胞(操作对象35)的容器25中的液体培养基中。接着,通过压力生成部47向流路51供给气体而在喷嘴49的前端形成气泡,形成气液界面255。体积控制部200通过控制喷嘴用致动器40或压力生成部47,使成为操作对象35的浮游细胞附着于所形成的气液界面255。接着,在840b中,压力生成部47控制气泡的内压,将细胞暂时保持于该气泡的气液界面255。接着,在840c中,通过压力生成部47从流路51吸引气体而使气泡缩小。在该状态下被保持的细胞能够使用显微镜等进行观察。或者,也可以是压力生成部47不使气泡缩小地保持细胞并使用显微镜等观察被保持的细胞。像这样,根据本实施方式,通过将细胞保持于气泡的气液界面255,能够不使细胞移动地进行观察。

[0235] 另外,在分散于容器25的固相的粘附细胞的情况下,为了利用显微镜等进行观察而需要移动载物台以更广的视野进行观察。在842a中,通过体积控制部200控制喷嘴用致动器40,将喷嘴49的端部254放入到培养粘附细胞(操作对象35)的容器25的液体培养基中。接着,通过压力生成部47向流路51供给气体而在喷嘴49的前端形成气泡,形成气液界面255。接着,体积控制部200控制喷嘴用致动器40或压力生成部47,由此控制气液界面255,使细胞附着于气液界面255并剥离。接着,在842b中,压力生成部47将细胞暂时保持于该气泡的气液界面255。接着,在842c中,通过压力生成部47从流路51吸引气体而使气泡缩小。关于在这样的状态下被保持的细胞,由于细胞存在于相同的z位置的平面的狭窄范围内而能够使用显微镜等同时观察。像这样,根据本实施方式,通过将细胞保持于气泡的气液界面,能够减小应观察的视野。

[0236] 作为这样的观察手法的一个例子,使作为浮游细胞的KatoIII细胞分散于固相,且使一部分细胞附着于气液界面255(844a)。然后,体积控制部200经由压力生成部47控制气泡的内压,由此一边缩小气泡一边将细胞保持于气液界面255,若将焦点对准所保持的细胞,则周围的细胞从焦点脱离(844b)。此时,若移动载物台,则虽然周围的细胞会移动,但保持于气液界面255的细胞不会移动,因此容易利用显微镜观察所保持的细胞(844c)。

[0237] 在S450中,体积控制部200判断在S140中是否接收到指示压迫及拍摄细胞。体积控制部200在判断为肯定的情况下,进入S452,在判断为否定的情况下,使处理进入S460。

[0238] 在S452中,体积控制部200控制压力生成部47及喷嘴用致动器40,使用气泡压迫细胞。例如,体积控制部200控制压力生成部47使气泡形成在流路51的前端,并使该气泡与成为操作对象35的细胞接触。此外,在进行图11H的动作的情况下,可以通过移动喷嘴49来进行动作,也可以通过移动载物台来进行动作。

[0239] 作为一个例子,体积控制部200向喷嘴用致动器40发送指示,使得喷嘴49从初始位置向设为目标的细胞所存在的位置沿xyz方向移动。作为一个例子,体积控制部200从相机60或相机70拍摄设为目标的细胞得到的图像确定设为目标的细胞所存在的位置,并以使喷嘴49的中心与设为目标的位置吻合的方式控制喷嘴用致动器40,移动喷嘴49。

[0240] 在此,确定设为目标的细胞所存在的位置也可以由操作者进行。该情况下,体积控

制部200可以从输入部180收取基于操作者对设为目标的细胞所存在的位置的输入,从而确定位置。另外,气泡与细胞的接触可以通过使气泡的前端面与细胞接触来进行,也可以通过使气泡的侧面与细胞接触来进行。在使气泡的前端面与细胞接触的情况下,喷嘴用致动器40或样本用致动器41也可以以使喷嘴49的中心与设为目标的细胞的正上方吻合的方式移动。在使气泡的侧面与细胞接触的情况下,喷嘴用致动器40或样本用致动器41可以以使喷嘴49的中心与设为目标的细胞附近吻合的方式移动,该情况下,能够在细胞的横向形成气泡,并移动喷嘴49从横向逐渐压迫细胞。

[0241] 接着,在喷嘴用致动器40使喷嘴49向设为目标的位置移动后,体积控制部200控制压力生成部47向流路51供给气体,在设为目标的位置处使气泡形成在流路51的前端。体积控制部200也可以利用喷嘴用致动器40或样本用致动器41使喷嘴49及/或载物台移动,从而使该气泡的气液界面255和细胞接触。在将喷嘴49的位置固定的情况下,可以通过移动载物台来使气液界面255与细胞接触。也可以通过体积控制部200经由压力生成部47以扩大气液界面255的方式进行控制,使细胞与气液界面255接触。

[0242] 作为一个例子,体积控制部200以预先设定的动作量使压力生成部47的注射泵的柱塞动作,在形成预先设定的体积的气泡之后,利用喷嘴用致动器40或样本用致动器41使喷嘴49及/或载物台移动,以使得该喷嘴49位于气泡压迫细胞的位置。接着,体积控制部200可以通过控制压力生成部47使形成在流路51的前端的气泡扩大,或者控制喷嘴用致动器40使喷嘴49朝向细胞移动将气泡按压于细胞,从而压迫细胞。

[0243] 另外,作为一个例子,也可以是体积控制部200通过在使喷嘴49移动到细胞的极近处后,控制压力生成部47,使预先设定的体积的气泡形成在流路51的前端来压迫细胞。

[0244] 接着,在S454中,拍摄控制部171向相机60或相机70发送指示,以拍摄压迫的细胞。相机60或相机70拍摄图像,并将图像向图像处理部300发送。图像处理部300可以将图像记录于记录部190,以及/或者输出到输出部160。

[0245] 另外,也可以取而代之/在此基础上,传感器部48或喷嘴用致动器40测量气泡压迫细胞的压力,将测量出的压力的值向体积控制部200发送。相机60或相机70也可以在体积控制部200使压迫细胞的压力变化的同时,反复进行图像拍摄。压迫细胞的压力能够通过体积控制部200控制压力生成部47使气泡的内压及/或体积变化而变化。

[0246] 作为一个例子,可以是体积控制部200在使喷嘴49移动到细胞的极近处后,控制压力生成部47,在流路51的前端形成气泡,使气泡的内压及/或体积变化,保持压迫细胞的压力或使该压力变化,同时压迫细胞整体或细胞的各种各样的部位。预想到根据细胞膜或细胞内的细胞器的组成和分布,细胞的各种各样的部位的硬度不同。像这样,能够将基于气泡压迫时的压力及/或观察像设为指标来对细胞中的细胞膜或细胞内的细胞器的组成和分布进行分析。通过压迫细胞,细胞的厚度变薄,能够清晰地观察处在细胞的深部的构造物,通过横向扩大而接近的构造分开,能够各自分离观察。通过一边压迫细胞一边进行观察,能够得到与施加于细胞的力和细胞内外的形态变化量相关的信息,从而能够对与细胞的力学相关的信息进行解析。在相机60或相机70对压迫的细胞进行了拍摄后,体积控制部200使处理进入S500。

[0247] 图11I示出了通过本实施方式使用气泡压迫株化细胞、并观察细胞的深部的状况。通过将从活着的状态的HT29细胞形成的细胞球(850a)的核和细胞质染色,并使用气泡进行

压迫,能够观察核等处在细胞的深部的构造(850b)。尤其是若以具有厚度的中心部分进行比较,则虽然在压迫前的850a中在中心部分处看不到核,但在压迫而观察的850b中在中心部分处能够确认到核。以往,为了观察处在细胞的深部的构造,而以福尔马林或甲醇等固定细胞,并将细胞薄薄地切片来进行观察,或者通过使用专门用于深部观察的特殊的显微镜来进行观察。根据本实施方式,能够在保持活着的状态下不使用特殊的显微镜地对处在细胞的深部的构造进行深部观察。而且,虽然在压迫前的细胞球(850a)中核彼此密接而难以识别每个核,但在压迫而进行了观察的细胞球(850b)中细胞球沿纵横方向扩大,从而核彼此产生了足够的间隔,能够独立地识别核。以往,为了独立地识别细胞内部的接近的两个以上的细胞器,研究开发出对光学系统和荧光标识方法下了工夫的显微系统,被称为超分辨率显微镜。在这些显微镜技术下虽然分辨率上升,但观察视野变窄,拍摄时间延长。根据本实施方式,能够在保持活着的状态下不使用特殊的显微镜,保持维持着观察视野的状态下以短时间的拍摄时间独立地识别处在细胞内部的接近的两个以上的细胞器。另外,也能够根据压迫的细胞的观察像和力学信息再现原本的细胞的立体构造。

[0248] 在S460中,体积控制部200以对操作对象35进行在S140中接收到的指示中的S410~S450以外的所需操作的方式控制操作部101。例如,操作可以为细胞的粘附性的评价和细胞的分化诱导等,但这些将在后叙述。结束S460,体积控制部200使处理进入S500。

[0249] 在S500中,体积控制部200以缩小气液界面255的方式控制压力生成部47。缩小气液界面255可以包含除去气泡。在此,在缩小或除去气泡时,也可以同时进行操作对象35的回收。在S500中,缩小气液界面255的步骤如图12A所示那样包含S510到S544的步骤,或者如图12B所示那样包含S560到S594的步骤。

[0250] 图12A是基于拍摄喷嘴49的端部254的位置得到的图像将气液界面255缩小的流程的一个例子。

[0251] 在S510中,体积控制部200控制压力生成部47对流路51进行吸引动作,从流路51的前端取入气液界面255。此时液体也同时被取入。取入的液体也可以用于将操作对象35从气液界面255脱离。此外脱离包含操作对象35和气液界面255从接触着的状态返回到不接触的状态。取入的液体可以为收纳在容器25中的液体等(例如培养基),也可以为保管在液体保存部54中的其他液体。

[0252] 例如,体积控制部200向压力生成部47的致动器发送指示,使得压力生成部47以预先设定的距离拉起注射泵的柱塞,或者拉起注射泵的柱塞直至成为预先设定的压力。接收到来自体积控制部200内的体积控制部或吸气控制部的指示之后,压力生成部47吸引气体。其结果为,气液界面255缩小(气泡被除去),气液界面255被取入到流路51中。在气液界面255缩小(气泡被除去)后,体积控制部200使处理进入S520。

[0253] 接着,在S520中,流路拍摄用相机42拍摄喷嘴49的端部254的图像,并将图像向图像处理部300发送。图像处理部300可以将图像记录于记录部190,以及/或者输出到体积控制部200。

[0254] 接着,在S530中,体积控制部200基于拍摄到的喷嘴49的端部254的图像,判断流路51所取入的气液界面255的位置是否与对体积控制部200预先设定的位置不同。体积控制部200在位置不同的情况下,使处理进入S532,在不是这样的情况下使处理进入S540。例如,可以是体积控制部200计算出基于拍摄到的喷嘴49的端部254的图像计算出的气液界面255的

位置与预先设定的位置的差异,若差异为阈值以上,则体积控制部200判断成流路51所取入的气液界面255的位置与所设定的位置不同。

[0255] 在S532中,体积控制部200决定压力生成部47的注射泵的柱塞的动作量。例如,体积控制部200为了将气液界面255取入至预先设定的气液界面255的位置,而决定压力生成部47的注射泵的柱塞的动作量(例如将注射泵的柱塞按下的距离或拉起的距离)。体积控制部200向压力生成部47发送指示,使得以决定出的动作量动作。例如,体积控制部200可以决定与在S530中计算出的差异的大小相应的量的动作量。

[0256] 动作量可以为压力生成部47的致动器的动作量,或者也可以为施加荷载于注射泵的追加的压力。压力生成部47接收指示,体积控制部200使处理进入S510。在第二次及其以后的S510中,压力生成部47进行与动作量相应的量的动作。

[0257] 在S540中,在S140中接收到的指示包含将细胞从界面脱离的情况下(例如细胞回收),体积控制部200使处理进入S542,在不是这样的情况下,体积控制部200使处理进入S640。

[0258] 在S542中,体积控制部200向喷嘴用致动器40发送指示,以从液体取出喷嘴49。通过喷嘴用致动器40以预先设定的距离使喷嘴49向上方移动,从液体取出喷嘴49,之后,体积控制部200使处理进入S544。

[0259] 接着,在S544中,体积控制部200以使流路51内的气体与液体的气液界面255高速移动的方式控制压力生成部47。由此,附着于气液界面255的细胞从气液界面255脱离,移动到液体中。例如,体积控制部200通过利用压力生成部47使注射泵的柱塞的往复动作急速进行,在流路51内反复供气和吸气而使气液界面255高速移动。另外,也可以是在此基础上/取而代之,体积控制部200利用喷嘴用致动器40使喷嘴49沿上下方向($\pm z$ 方向)及/或纵横方向($\pm xy$ 方向)高速往复运动,从而使流路51内的气液界面255高速移动。

[0260] 体积控制部200可以在该场合下(进行了S542的场合)进行气液界面255的高速移动,也可以利用喷嘴用致动器40使喷嘴49放入到指定的移动目的地的液体中之后进行。体积控制部200通过根据从传感器部48收取到的喷嘴49内的内压等的信息,控制液体的移动速度等,从而能够使附着于气液界面255的细胞从气液界面255恰当地脱离。另外,体积控制部200也可以通过对喷嘴49内形成电磁场,使气液界面255振动。

[0261] 而且,体积控制部200也可以以通过使气泡与过滤器接触而使细胞从气液界面255脱离的方式进行控制。体积控制部200也可以通过控制液体保存部54,并添加使界面的自由能降低那样的液体,从而使细胞从气液界面255脱离。除此以外,体积控制部200也可以控制喷嘴用致动器40及压力生成部47在指定的移动目的地使气泡形成在喷嘴49的前端,并通过将细胞擦到所指定的移动目的地的容器25的底面而使其脱离。另外,体积控制部200也可以通过控制压力生成部47使气泡的内压上升来推出细胞而使其脱离。另外,也可以通过将移动目的地的液体设为界面自由能低那样的液体,使细胞从气液界面255脱离。在使细胞从界面脱离后,体积控制部200使处理进入S640。

[0262] 图12B是基于喷嘴49内的内压缩小气液界面255的流程的一个例子。

[0263] 在S560中,体积控制部200控制压力生成部47使流路51进行吸引动作,从流路51的前端取入气液界面255。S560的步骤也可以与S510的步骤相同。接着,体积控制部200使处理进入S570。

[0264] 接着,在S570中,传感器部48测量喷嘴49内的内压,将测量出的喷嘴49内的内压的值向体积控制部200发送。此外,也可以代替传感器部48,由喷嘴用致动器40测量喷嘴49内的内压,并将测量出的内压的值向体积控制部200发送。

[0265] 接着,在S580中,体积控制部200判断测量出的喷嘴49内的内压的值是否在预先设定的内压的范围内。体积控制部200在测量出的内压的值为预先设定的内压的范围外的情况下使处理进入S582,在不是这样的情况下使处理进入S590。例如,体积控制部200可以计算出预先设定的内压与测量出的喷嘴49内的内压的差异,若差异为阈值以上,则判断成没有达到所设定的内压。

[0266] 在S582中,体积控制部200为了实现所设定的喷嘴49内的内压,而决定压力生成部47的注射泵的柱塞的动作量(例如将注射泵的柱塞按下的距离或拉起的距离)。体积控制部200向压力生成部47发送指示,使得以决定出的动作量动作。例如,体积控制部200可以决定与在S580中计算出的差异的大小相应的量的动作量。

[0267] 动作量可以为压力生成部47的致动器的动作量,或者也可以为施加荷载于注射泵的追加的压力。压力生成部47接收指示,体积控制部200使处理进入S560。在第二次及其以后的S560中,压力生成部47进行与动作量相应的量的动作。

[0268] 在S590中,在S140中接收到的指示包含将细胞从气液界面255脱离的情况(例如细胞回收)下,体积控制部200使处理进入S592。S590到S594的步骤可以与S540到S544的步骤相同。结束S594,体积控制部200使处理进入S640。在S140中接收到的指示不包含将细胞从气液界面255脱离的情况下,体积控制部200使处理进入S640。

[0269] 接着,在S640中,信息处理装置170经由输入部180,从操作者接收与操作对象35的放出相关的输入。在信息处理装置170接收到指示进行操作对象35的放出的情况下,信息处理装置170使处理进入S645,在不是这样的情况下使处理进入S650。

[0270] 在S645中,体积控制部200可以向喷嘴用致动器40发送与回收到的操作对象35的移动目的地相关的指示。例如,操作对象35的移动目的地可以如图7B所示那样由操作者利用GUI的显示区域指定。喷嘴用致动器40也可以将包含附着于气液界面255或从气液界面255脱离的操作对象35的喷嘴49浸到移动目的地的液体中而放出到移动目的地的液体中。在喷嘴用致动器40将回收到的细胞放出到移动目的地的液体中之后,体积控制部200使处理进入S650。此外,可以使用显微镜部50观察放出到移动目的地的液体中的细胞。

[0271] 在S650中,在存在其他操作对象35的情况下,体积控制部200使处理进入S660。在S650中,在不存在其他操作对象35的情况下,体积控制部200使处理进入S680。

[0272] 在S660中,在操作其他操作对象35时需要更换喷嘴49的情况下,体积控制部200使处理进入S670,在无需更换喷嘴49的情况下,使处理进入S200。

[0273] 在S670中,流路控制部250向流路更换部53发送指示,使得拆下安装于喷嘴用致动器40的喷嘴49并废弃到流路更换部53的喷嘴废弃部中。此外,也可以不放出细胞而保持取入在喷嘴49中的状态地保管喷嘴,然后进行所取入的细胞的解析。该情况下,可以不废弃喷嘴49而保管于流路更换部53的喷嘴保管部。在流路更换部53废弃了喷嘴49后,进入S180。

[0274] 在S680中,喷嘴49的废弃可以按照与S670相同的步骤进行。流路更换部53废弃喷嘴49,流程结束。

[0275] 在上述流程中,作为对操作对象35进行操作的例子,记载了不需要的细胞的除去、

细胞质及/或细胞膜的回收、细胞的回收及继代、保持细胞以及压迫细胞的情况。作为操作的例子,除了上述列举的例子以外,还可列举几个。

[0276] 作为操作的一个例子,能够列举对处在容器25的底面的固相涂布培养基材或药剂,并评价这些培养基材或药剂对于细胞的粘附性。关于对于细胞的粘附性,能够将剥离细胞时的气泡的内压、喷嘴的移动速度和载荷作为指标进行评价,因此能够评价培养基材或药剂给细胞粘附赋予的有效性。

[0277] 作为操作的另一个例子,能够列举细胞的分选。遵照上述流程,对细胞利用气泡进行压迫。可想到根据细胞的种类,细胞膜、细胞内的结构要素或物性不同。因此,可想到在体积控制部200控制喷嘴用致动器40及/或压力生成部47对细胞开始了基于气泡的压迫后、停止后、释放后,细胞的形状变化过程和细胞的形状不同。另外,也可以想到根据细胞的种类,会出现由于被压迫而破裂的细胞。能够将这些设为指标来分选细胞。

[0278] 作为操作的另一个例子,能够列举观察压迫细胞的过程中的形状变化。遵照上述的流程,对细胞利用气泡进行压迫。例如,可以在压迫细胞的过程中,一边使压迫细胞的压力变化,一边压迫细胞整体或细胞的各种各样的部位,并拍摄细胞的形状变化。

[0279] 作为操作的另一个例子,能够列举细胞的基于压迫的破裂或截断。通过对细胞施加大的压力,能够使细胞破裂或截断。通过使细胞破裂或截断,能够回收细胞膜、细胞质及/或细胞器等,且能够切断细胞彼此的连接(例如作为神经细胞彼此连接的突触)。

[0280] 作为操作的另一个例子,能够列举细胞的分化诱导。已知骨芽细胞、肌细胞及血管内皮祖细胞等通过给与机械性刺激而被诱导分化。对于这些细胞,遵照上述流程,压力生成部47使用气泡进行压迫,由此能够诱导分化。

[0281] 作为操作的另一个例子,能够列举向细胞的基因导入。遵照上述流程,体积控制部200使用气泡,使细胞膜那样的囊泡状的物体附着于气液界面255,并使其与细胞膜接触,由此通过膜融合将囊泡的内部物体取入到细胞中。此时,通过事先使基因内包于囊泡,能够使基因取入到细胞内。另外,并不限于基因,也能够经由孔使其他高分子取入到细胞内。另外,遵照上述流程,若体积控制部200使用气泡,在气液界面255压迫细胞,则在细胞变形的过程中膜的一部分容易产生微小的间隙。此时,通过将基因添加到细胞的培养基中,能够经由间隙使基因取入到细胞内。另外,并不限于基因,也能够经由间隙使其他高分子取入到细胞内。

[0282] 作为操作的另一个例子,能够列举与发酵器(fermenter)等细胞培养装置、细胞分选仪(cell sorter)等细胞分析装置那样的外部装置之间的协作。可以是遵照上述流程,体积控制部200使用气泡,将细胞取入到流路51中,并放出到协作的外部装置的指定位置,由此使细胞移动。另外,也可以通过将流路51直接与外部装置连接,将取入到流路51中的细胞向外部装置输送,使细胞移动。

[0283] 作为操作的另一个例子,能够列举乳状液的操作。乳状液是油液中的液滴或水溶液中的油滴。为了使所形成的乳状液稳定化,有时会使乳状液含有作为双亲性物质的界面活性剂等。界面活性剂等以包围液滴或油滴的方式排列,在界面形成单分子膜。这样的单分子膜也被视为内体和脂滴那样的细胞内的细胞器的一部分。可以是遵照上述流程,体积控制部200使用气泡,使乳状液附着于气液界面255,可以进一步进行操作。

[0284] 作为剥离及/或回收细胞的方法,具有使用与温度或光发生反应的特殊基材并使

基材局部改性并剥离细胞的方法、利用超声波剥离细胞的方法,但这些方法需要回收细胞的手段。但是,在本发明的方法中具有无需特殊基材、且同时具备剥离细胞的手段及进行回收的手段的优点。另外,作为剥离后的细胞的回收手段,具有抽吸器这样的利用吸引液体的液流回收细胞的方法,但有可能导致同时回收细胞和大量的液体、或将设为目标的细胞以外的周围的细胞卷入进来。但是,在本发明的方法中,具有如下的优点:通过将气液界面取入到喷嘴内,能够回收附着于气液界面的细胞,能够以非常少的液量不将设为目标的细胞以外的细胞卷入进来地简便地回收设为目标的细胞。另外,具有如下的优点:虽然已知由于在吸引液体时给与强劲的液流会给细胞带来不良影响,但通过使用本发明的方法而能够避开这样的不良影响。

[0285] 接下来,在上述中叙述过的、使用气液界面255对操作对象35进行操作的方法中,通过控制气液界面255的界面自由能,能够对操作对象35容易地进行操作。以下,详细叙述控制气液界面255的界面自由能的方法。在以下的说明中,虽然作为操作对象35将细胞的情况设为例子,但操作对象35也可以为其他生物体。

[0286] 以下说明的控制气液界面255的界面自由能的方法并不限定于在形成气泡(扩大气液界面255)的步骤之前、也就是说在将要进行S300的步骤之前进行。例如,控制气液界面255的界面自由能的方法能够在形成气泡的步骤及子步骤(S300的子步骤)的中途、或进行了形成气泡的步骤之后(即将要进行S400的步骤之前、以及/或者S400的子步骤的中途)随时进行。

[0287] 例如,在想要使细胞附着于气液界面255的情况下,通过在形成气泡的步骤之前,以使气液界面255的界面能增加的方式进行控制,使细胞容易附着于气液界面255。另外,在想要使附着于气液界面255的细胞脱离的情况下,通过在形成气泡的步骤的中途、或进行了形成气泡的步骤之后,以使气液界面255的界面能减少的方式进行控制,使细胞容易从气液界面255脱离。例如,在S645的步骤中,在将回收到的细胞向指定位置放出时,也可以通过以使气液界面255的界面能减少的方式进行控制,使细胞容易从气液界面255脱离。详情将在后叙述。

[0288] 另外,对操作对象35进行操作的步骤(S400的子步骤)可以包含控制气液界面255的界面自由能。例如,对操作对象35进行操作的步骤(S400的子步骤)可以在控制气液界面255的界面自由能的中途进行,也可以在控制了气液界面255的界面自由能之后进行。

[0289] 图13A是说明操作对象35附着于气液界面255的情况下的界面自由能的变化图。图13A的961a示出了作为操作对象35的细胞附着于气液界面255之前,961b示出了细胞附着于气液界面255之后。

[0290] 在961a中, γ_{CL} 表示附着的面积S的细胞与液体之间的界面自由能, γ_{GL} 表示附着的面积S的气体与液体之间的界面自由能E2。在961b中, γ_{GC} 表示附着的面积S的气体与细胞之间的界面自由能E1。细胞附着于气液界面255时、即从961a向961b转移时的界面自由能变化用以下的算式1表示。

[0291] [算式1]

$$[0292] \quad \Delta G = \gamma_{GC} \times S - (\gamma_{GL} + \gamma_{CL}) \times S$$

[0293] 从热力学上来说,若上述算式1的 ΔG 为负值,则细胞附着于气液界面255能够自发性进行。

[0294] 在此,在操作对象35为具有示出亲水性的表面那样的生物体(例如动物细胞)、液体261为适合于操作对象35的增殖、维持或保管的溶液(例如培养溶液、缓冲液等)的情况下, γ_{GC} 及 γ_{GL} 的值在25℃下为约 $10^{-2}J/m^2$ 的阶数,与此相对, γ_{CL} 的值为 $10^{-4}J/m^2$ 的阶数。因此,在上述算式1中, γ_{CL} 对 ΔG 的助益少,几乎能够忽视。因此,上述算式1能够视为下式。

[0295] [算式2]

$$[0296] \quad \Delta G = \gamma_{GC} - \gamma_{GL}$$

[0297] 也就是说, ΔG 的值也可以视为从E1减去E2得到的差异(E1-E2)。此外,应注意从E1减去E2得到的差异如也从上述算式2得以明确那样表示(E1-E2),并不是 $|E1-E2|$ 、即从E1减去E2得到的差(E1-E2)的绝对值。

[0298] 界面自由能的控制可以为控制上述 ΔG 的值、即从E1减去E2得到的差异。例如,界面自由能的控制可以以减小上述算式2的 ΔG 的的方式进行控制,或者以抑制 ΔG 的值变大的方式进行控制。通过像这样控制,变得细胞容易附着于气液界面255,因此上述的控制想要在使细胞附着于气液界面255的操作的情况下是有效的。

[0299] 例如,界面自由能的控制可以以增大上述算式2的 ΔG 的的方式进行控制,或者以抑制 ΔG 的值变小的方式进行控制。通过像这样控制,变得细胞难以附着于气液界面255,因此上述的控制想要在使相对于气液界面255附着的细胞从气液界面255脱离的操作的情况下是有效的。另外,上述的控制想要在使细胞在相同的容器25中移动时、想要使用气泡来压迫细胞并解析时等不想使细胞牢固地附着于气液界面255时也是有效的。

[0300] 而且,关于 γ_{GC} (E1)的值,由于能够人为控制的幅度小,所以 γ_{GC} (E1)的值几乎恒定。因此,对于控制上述算式2的 ΔG 的值,可以通过控制 γ_{GL} (E2)的值、即气体与液体之间的界面自由能来进行。此外,也可以通过不仅控制 γ_{GL} (E2)的值而且对细胞的表面进行糖链或脂质等修饰来改变 γ_{GC} (E1)及 γ_{CL} 的值,来控制上述算式2的 ΔG 的值。

[0301] 图13B是说明使气液界面255的界面自由能变化的方法的图。使气液界面255的界面自由能变化的方法可以通过图13B所示的一个方法进行或多个方法组合来进行。

[0302] 在此首先,说明使气液界面255的界面自由能变化的机理。在气泡的气液界面255中,在构成液体的分子间作用有分子间作用力。虽然在液体的内部分子彼此相互作用而稳定化,但在与气泡的表面(气液界面255)中,由于相互作用的分子欠缺,所有具有过剩的能量(将其称为界面自由能或表面张力)。因此,构成液体的分子的分子间作用力越大,则相互作用的对方的分子欠缺的情况下的界面自由能越大。

[0303] 图13C是说明气液界面255的界面自由能根据溶质的浓度而变化的机理的图。横轴表示液体中的溶质的浓度 c ,纵轴表示界面自由能(表面张力 γ)。将溶质浓度为0时的界面自由能(表面张力 γ)设为纯水的表面张力的值,以虚线显示。图13C示出了液体为水溶液的情况。

[0304] (A) 示出了将无机盐作为溶质添加到液体中的情况下的表面张力 γ 的变化。无机盐可以为在水溶液等液体中电离成阳离子和阴离子的化合物。例如,无机盐可以为氯化钠、氯化钾、磷酸盐、矾等金属盐。无机盐在溶液中电离而成为阳离子及阴离子,这些离子通过周围被水分子包围而产生水合作用,从而稳定化。相较于与其他水分子相互作用而形成氢键,水分子与具有库伦力的阳离子及阴离子相互作用的情况下更稳定化。因此,不可能产生源于无机盐的阳离子及阴离子附着于气液界面255。其结果为,液体的内部,在源于无机盐

的阳离子及阴离子与水分子之间稳定地产生以更更强的库伦力实现的相互作用。另一方面,由于与气泡的气液界面255成为仅氢键的、更接近纯水的状态,所以产生液体的内部与气液界面255的表面的液体之间的能量差,其结果为,气液界面255的界面自由能变大。也就是说,通过将无机盐追加到液体中,界面自由能增加。

[0305] (B) 示出了将极性有机化合物作为溶质添加到液体中的情况下的表面张力 γ 的变化。极性有机化合物可以为具有氨基、羧基、羟基等极性高的官能基的有机化合物。例如,极性有机化合物可以为乙醇、脂肪酸、氨基酸、肽、蛋白质、糖类等。极性有机化合物由于具有疏水性的官能基及亲水性的官能基,所以附着于气液界面255。例如,极性有机化合物的疏水性部分与气体相互作用,亲水性部分与液体相互作用而附着于气液界面255,也就是说通过将极性有机化合物添加到溶液中,气液界面255被极性有机化合物的分子覆盖,其结果为与气相接触的表面的水分子减少,界面自由能减少。

[0306] (C) 示出了将界面活性剂作为溶质添加到液体中的情况下的表面张力 γ 的变化。界面活性剂可以为在分子内同时具有疏水性部分和亲水性部分的双亲性的化合物。例如,界面活性剂可以为阳离子性界面活性剂(逆化皂等)、阴离子性界面活性剂(脂肪酸钠等)、两性界面活性剂(甜菜碱系界面活性剂等)或者非离子型界面活性剂(辛基葡糖苷等)。界面活性剂虽然也与极性有机化合物同样地,与气液界面255的气体及水分子相互作用,但与极性有机化合物的情况相比,在更低的浓度下界面自由能极端减少。若使界面活性剂的浓度增加,则气液界面255几乎会被界面活性剂的分子覆盖,其结果为与气相接触的表面的水分子极端减少。另外,通过添加界面活性剂,界面活性剂与生物体的表面相互作用,而能够减少 γ_{GC} 和 γ_{CL} 的界面自由能。

[0307] 也就是说,在图13B的910中,通过使液体所含的溶质的种类、组成变化,能够调节气液界面255的界面自由能的大小。例如,在911中,通过将溶质追加到液体中,能够调节气液界面255的界面自由能的大小。具体而言,如在上述的图13C中说明那样,通过作为溶质将无机盐追加到液体中,能够使气液界面255的界面自由能增加,或者通过作为溶质将极性有机化合物或界面活性剂追加到液体中,能够使气液界面255的界面自由能减少。

[0308] 例如,在912中,界面自由能的大小可以通过向容器25内的液体追加其他液体来控制。在液体为完全培养基的情况下,作为其他液体可以添加缓冲液、基础培养基或水。该情况下,完全培养基所含的极性有机化合物的浓度通过添加其他液体而稀释。因此,能够以增加的方式调节气液界面255的界面自由能。

[0309] 例如,在913中,界面自由能的大小可以通过从液体除去无机盐或极性有机化合物来调节。无机盐的除去可以通过向液体中追加EDTA等螯合剂来进行。极性有机化合物或界面活性剂的除去可以通过向液体中投入过滤器、孔柱(column)或微珠(beads)等基材、且由基材吸附溶液中的极性有机化合物或界面活性剂来进行,也可以通过在液体中形成气液界面255、并使极性有机化合物或界面活性剂吸附于气液界面255来进行。像这样,能够使液体中的极性有机化合物或界面活性剂的浓度减少。

[0310] 表1是表示通过调整液体的各种各样的因素而气液界面255的界面自由能向减少或增加的某一方变化的表。如上述那样,通过控制液体中的无机盐、极性有机化合物或界面活性剂的浓度,能够调节气液界面255的界面自由能的大小。

[0311] [表1]

[0312]	液体调整因素	双亲性物质浓度		无机盐浓度		温度(压力)	
	控制	降低	上升	降低	上升	降低	上升
	气体/液体界面 自由能	增加	减少	减少	增加	增加	减少

[0313] 例如,在图13B的914中,考虑将液体与气泡的气液界面255中的界面自由能为E2的液体置换成液体与气泡的气液界面255中的界面自由能为E3的液体。在此,在E3比E2大的情况下,通过液体的置换使气液界面255的界面自由能增加。例如,通过置换成与原有的液体相比而液体中的极性有机化合物或界面活性剂等双亲性物质的浓度淡的液体,使气液界面255的界面自由能增加。例如,通过置换成与原有的液体相比而液体中的无机盐的浓度浓的液体,使气液界面255的界面自由能增加。

[0314] 例如,在914中,考虑将液体与气泡的气液界面255中的界面自由能为E2的液体置换成液体与气泡的气液界面255中的界面自由能为E4的液体。在此,在E4比E2小的情况下,通过液体的置换使气液界面255的界面自由能减少。例如,通过置换成与原有的液体相比而液体中的极性有机化合物或界面活性剂等双亲性物质的浓度浓的液体,使气液界面255的界面自由能减少。例如,通过置换成与原有的液体相比而液体中的无机盐的浓度淡的液体,使气液界面255的界面自由能减少。

[0315] 另外,在920中,通过使气体及/或液体的温度变化,能够调节气液界面255的界面自由能。若气体及/或液体的温度上升,则气液界面255的分子的运动变激烈,气液界面255的分子彼此、尤其是作用于液体内部的分子彼此的分子间作用力的影响变小。因此,若气体及/或液体的温度上升则气液界面255的界面自由能减少,若气体及/或液体的温度降低则气液界面255的界面自由能增加。像这样,气体及/或液体可以接收温度控制部520的控制而被加热或冷却。通过使气体及/或液体的温度变化,能够调节气液界面255的界面自由能。

[0316] 另外,在925中,通过使气体及/或液体的压力上升,由于气液界面255的分子的运动变激烈,所以也能够得到与使气体及/或液体的温度上升时相同的效果。也就是说,若气体及/或液体的压力上升则气液界面255的界面自由能减少,若气体及/或液体的压力降低则气液界面255的界面自由能增加。像这样,通过控制气体及/或液体的压力,也能够调节气液界面255的界面自由能。

[0317] 而且,在930中,通过使气体所含的水分子的量(湿度)变化,也能够调节气液界面255的界面自由能。若气体含有水分子,则在气液界面255中,由于液体的水分子和气体中的水分子相互作用,所以气液界面255稳定化。也就是说,若气体所含的水分子的量(湿度)增加则气液界面255的界面自由能减少,若湿度减少则气液界面255的界面自由能增加。像这样,通过控制气体的湿度,也能够调节气液界面255的界面自由能。另外,通过使如无水乙醇等那样,水分子以外的、能够与液体的水分子相互作用的挥发性的物质含在气体中,也能够与水分子的情况同样地调节气液界面255的界面自由能。

[0318] 图13D是表示缓冲液中的细胞与气泡接触并完全进入至气泡内部的过程中的、系统的自由能变化的图。系统的界面自由能是指细胞与液体之间的界面自由能、气体与液体之间的界面自由能以及气体与细胞之间的界面自由能的总和。在细胞与气泡接触并完全进入至气泡内部的过程中,由于各界面的面积变化,所以通过对各面积乘以各界面自由能来

计算出其总和,能够得到该时点的系统的自由能。假设气泡为球、且其直径为500 μm 。另外,假设细胞为球、且其直径为20 μm 。311a表示将细胞向气泡的侵入距离作为基准距离并取为横轴、将系统的自由能取为纵轴的曲线图。

[0319] 311b是在311a中将基准距离为0~5 μm 的部分放大得到的。根据311b,当侵入距离为0.72 μm 时,系统的自由能成为最小。也就是说,在忽视细胞的变形的情况下,在细胞侵入到气泡约3.5%左右时系统的自由能变得最低,成为 ΔG 为负的最小值。即,由于在细胞侵入到气泡约3.5%左右时变得最稳定,所以细胞附着于气泡、且极微小地侵入到气泡能够自发地进行(在311c的照片中示出了细胞实际附着于气泡的状况)。但是,细胞更进一步进入气泡、或者反过来细胞从气泡离开是不可能自发性发生的。假设考虑细胞的变形,在细胞以沿着气泡的曲面的方式接触的情况下,只要满足 ΔG 为负的各界面自由能的条件,则气泡与细胞的接触面积成为最大的状态就会成为 ΔG 为负的最小值,而成为最稳定,因此在气泡与细胞附着的状态下稳定化。

[0320] 图13E是表示伴随着时间经过的、包含夹杂物的液体中所形成的气泡的图。963a示出了刚在包含蛋白质等夹杂物257的液体中形成了气泡后的状况。该阶段下,由于是刚形成了气泡后,所以夹杂物257几乎没有附着于气液界面255。接着,963b示出了形成气泡后经过了一段时间时的状况。该阶段下,夹杂物257以某种程度附着于气液界面255。963c示出了形成气泡后又经过了一段时间时的状况。该阶段下,相当量的夹杂物257附着于气液界面255。

[0321] 由于作为夹杂物257的蛋白质为分子内具有疏水性的官能基及亲水性的官能基的极性有机化合物,所以夹杂物257能够与气液界面255的气体及水分子相互作用。也就是说,在夹杂物257偶发性地碰撞到气液界面255的情况下,夹杂物257会附着于气液界面255,从而覆盖气液界面255。因此,与气相接触的表面的水分子减少,气液界面255的界面自由能降低。其结果为,变得细胞难以附着于气液界面255。

[0322] 像这样,在液体含有夹杂物257的情况下,随着时间经过,气液界面255被夹杂物257覆盖,气液界面255的界面自由能降低,由此细胞难以附着。利用该现象,在图13B的935中,能够利用在形成气泡起经过的时间来调节细胞向气液界面255附着的容易度的程度。

[0323] 在935中,可以调节从形成气液界面255起到与细胞接触为止的时间,由此调节气液界面255的界面自由能。例如,通过在刚形成气液界面255后就使气液界面255与细胞接触,能够在夹杂物257附着于气液界面255而气液界面255的界面自由能降低之前使细胞附着于气液界面255。例如,可以通过在形成气液界面255后10秒以内使气液界面255与细胞接触,使细胞附着于气液界面255。从形成气液界面起到与细胞接触、并使细胞附着为止的时间可以为10秒以内,可以为5秒以内,可以进一步为1秒以内,但并不限于这些,能够设定任意的时间。

[0324] 另外,在935中,能够减少气液界面255的界面自由能而使附着于气液界面255的细胞容易从气液界面255脱离。例如,可以在形成气液界面255起经过了预先设定的时间之后,使细胞附着于气液界面255。随着时间经过,气液界面255被夹杂物257覆盖,气液界面255的界面自由能降低,变得细胞难以附着。作为一个例子,可以在形成气液界面255起经过了10秒以上、15秒以上、20秒以上或30秒以上之后使细胞与气液界面255接触并附着。像这样,通过在形成气液界面255起经过预先设定的时间,能够使气液界面255的界面自由能减少。该情况下,能够提供适于不怎么想使细胞附着于气液界面255的情况、或想要使细胞容易从气

液界面255脱离的情况的气泡。

[0325] 另外,在915中,通过使液体所含的夹杂物257的种类、组成变化,也能够调节界面自由能的大小。通过利用这种情况来改变液体所含的夹杂物257的种类、组成,能够调节细胞向气液界面255附着的容易度的程度。

[0326] 例如,夹杂物257所含的液体可以为基本培养基。基本培养基可以为含有极少一部分的蛋白质或氨基酸的培养基。作为一个例子,基本培养基为DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium, 达尔伯克改良伊格尔培养基) 或Ham's F-12 (哈姆F-12培养基)。例如,含有多量的夹杂物257的液体可以为完全培养基。完全培养基可以为在基本培养基中添加了血清或细胞增殖因子等蛋白质、L-谷氨酰胺等氨基酸的培养基。

[0327] 例如,几乎不含夹杂物257的液体可以为缓冲液。缓冲液可以为调节成适于细胞的盐浓度、pH或渗透压的溶液。作为一个例子,缓冲液可以为PBS (磷酸缓冲生理盐水)、HANKS缓冲液或HEPES (4-羟乙基哌嗪乙磺酸) 缓冲液。

[0328] 例如,可以通过使用夹杂物257的浓度或种类等不同的多种液体来置换液体,从而调节细胞向气液界面255附着的容易度。例如,作为培养细胞的培养基,在使用了完全培养基的情况下,由于完全培养基含有多量的夹杂物257,所以气液界面255的界面自由能低。因此,在液体为完全培养基的情况下,细胞难以附着于气液界面255。因此,通过将完全培养基置换成夹杂物257 (极性有机化合物等双亲性物质) 少的液体,或者置换成含多量无机盐的溶液,能够使气液界面255的界面自由能增加而使细胞容易附着于气液界面255。

[0329] 例如,可以为了调节成使细胞容易附着于气液界面255,而除去容器25中装满的完全培养基的全部或一部分 (例如一半的量), 并取而代之将基础培养基或缓冲液添加到容器25中。例如,可以为了调节成使细胞容易附着于气液界面255,而在容器25中装满的完全培养基中进一步适量添加基本培养基或缓冲液。

[0330] 而且,在作为液体使用了基本培养基或缓冲液的情况下,可以将液体的全部或至少一部分置换成完全培养基,或者在液体中适量追加完全培养基。通过像这样置换或追加,能够使气液界面255的界面自由能减少,从而能够使附着于气液界面255的细胞容易脱离。

[0331] 图13F示出了通过将液体从完全培养基置换成缓冲液而使细胞容易附着于气液界面255的实验例。针对在完全培养基中培养的HeLa细胞,将完全培养基 (970a) 置换成PBS缓冲液 (970b)。其结果为,示出了在置换成PBS缓冲液后细胞附着于气液界面255 (970b的白色块状的部分为细胞)。

[0332] 另外,在940中,可以通过使气泡的体积变化,来调节气液界面255的界面自由能。例如,在941中,通过新形成气液界面255,能够使气液界面255的界面自由能增加,从而使细胞容易附着于气液界面255。例如,可以在刚使气泡的体积 (大小) 增加而使气液界面255扩大后,或者在预先设定的时间以内,使气液界面255与细胞接触。作为一个例子,可以在使气泡的体积增加而扩大了气液界面255的表面面积起10秒以内使气液界面255与细胞接触。像这样,能够在夹杂物257附着于气液界面255之前使细胞附着于由于表面面积的扩大而产生的崭新的气液界面255。

[0333] 例如,在942中,载物台位置控制部或喷嘴位置控制部可以使容器25或流路51移动到气泡能够与生物体接触的位置并形成气泡,且在使气泡的体积增加来使气液界面255的表面面积扩大的同时使气液界面255与细胞接触。由此,也能够使夹杂物257附着于气液界

面255之前使细胞附着于由于表面面积的扩大而产生的崭新的气液界面255。扩大气液界面255的表面面积可以通过体积控制部200以使压力生成部47供给预先设定的量的气体的方式控制来进行。

[0334] 图13G示出了在使气泡的体积增加来使气液界面255的表面面积扩大的同时、使气液界面255与细胞接触的实施例。以喷嘴内侧的外侧附近位于从在完全培养基中培养的人iPS细胞分化的神经细胞的正上方的方式进行调整(975a),使气泡扩张而使气液界面255与细胞接触(975b)。接着,在使气液界面255与细胞接触的状态下,使气泡的体积增加,使气液界面255的表面面积扩大(975c)。其结果为,能够使细胞附着于气液界面255。在976d中,使细胞附着于气液界面255并取入到喷嘴的流路内,因此细胞向上方向移动,细胞的像失焦。

[0335] 另外,在943中,可以通过使气泡的体积减少,缩小气液界面255的表面面积,从而使附着于气液界面255的细胞容易从气液界面255脱离。通过使气液界面255的表面面积缩小,附着于气液界面255的夹杂物257的占有面积增加,气液界面255的界面自由能降低,因此细胞容易从气液界面255脱离。另外,细胞附着的面积减少也会影响。气液界面255的缩小可以通过体积控制部200以使压力生成部47吸引预先设定的量的气体的方式控制来进行。

[0336] 表2示出了改变了气泡的直径、细胞的形状或细胞的直径的情况下的系统的自由能的降低量(ΔG)、以及细胞侵入到气泡中的情况下的最稳定化的侵入距离。此时,没有考虑气泡及细胞的变形。示出了系统的自由能的降低量(ΔG)越大,则细胞越稳定地附着于气液界面255。根据表2的气泡直径为500 μm 、细胞形状为球状以及细胞直径为20 μm 时的结果、和气泡直径为100 μm 、细胞形状为球状以及细胞直径为20 μm 时的结果,明确到气泡的直径、即气泡的大小几乎不会对系统的自由能的降低造成影响。

[0337] [表2]

气泡直径 (μm)	细胞形状	细胞直径(μm)	系统的自由能降低量 (nJ)	最稳定侵入距离 (μm)
500	球状	20	-1.2×10^{-4}	0.72
500	球状	40	-4.9×10^{-4}	1.72
500	球状	100	-32.4×10^{-4}	4.57
500	扁平	直径: 100 厚度: 10	-87.0×10^{-4}	3.86
100	球状	20	-1.3×10^{-4}	0.84

[0339] 另外,根据表2的气泡直径为500 μm 、细胞形状为球状以及细胞直径为100 μm 时的结果、和气泡直径为500 μm 、细胞形状为扁平状以及细胞直径为100 μm 时的结果,明确到关于细胞的形状与球状相比扁平状更有助于系统的自由能的降低。此时设想的是扁平状的细胞的细胞表面(表面面积最大的面)附着于气泡的状态。而且,根据表2的气泡直径为500 μm 、细胞形状为球状以及细胞直径为20 μm 时的结果、和气泡直径为500 μm 、细胞形状为球状以及细胞直径为100 μm 时的结果,明确到细胞的直径、即细胞的大小越大则越有助于系统的自由能的降低。因此,根据表2的结果明确到关于细胞的形状为扁平状及/或细胞的大小越大则细胞越容易附着于气液界面255。

[0340] 另外,在945中,由于根据气体的种类而 γ_{GC} (E1)及 γ_{GL} (E2)的值不同,所以通过使气体的种类、组成变化,能够调节气液界面255的界面自由能的大小。例如,在原有的气体为空气的情况下,作为要变更的气体,可以为单原子分子气体(例如氦、氖、氩气等)、双原子分

子(例如氮、氧等)、多原子分子(例如二氧化碳、甲烷等)或它们的混合气体。体积控制部200以进行要变更的气体的吸气的方式控制压力生成部47及喷嘴用致动器40。例如,体积控制部200可以向喷嘴用致动器40发送指示以从液体取出喷嘴49。可以在喷嘴用致动器40从液体取出喷嘴49后,压力生成部47拉起注射泵的柱塞以吸引要变更的气体。例如,体积控制部200可以向喷嘴用致动器40发送指示以将喷嘴49放入到液体中。可以在喷嘴用致动器40将喷嘴49放入到液体中后,压力生成部47按压注射泵的柱塞以供给要变更的气体。

[0341] 实施例

[0342] [实施例1]

[0343] 在培养皿中,以添加了作为完全培养基的10%胎牛血清的DMEM培养基培养了两天作为株化细胞的HeLa细胞。除去全部的完全培养基,并置换成PBS缓冲液。将10~100个HeLa细胞设为操作对象,并以喷嘴的端部来到操作对象的细胞附近、距底面100 μm 的位置的方式对操作对象的细胞与喷嘴的相对位置进行了调整。接着,从泵以10 μL /秒的比率供给空气,并从喷嘴的端部(流路的内径为0.5mm)形成了气泡。使操作对象的细胞与体积约0.02 mm^3 (从喷嘴端部起的气泡体积)的气泡的气液界面接触,剥离细胞并使其附着,将附着的细胞取入到喷嘴的流路内。通过将取入的细胞放出到其他的培养皿中而使其移动,进行了继代培养,其中该其他的培养皿放入了添加有作为完全培养基的10%胎牛血清的DMEM培养基。

[0344] [实施例2]

[0345] 在培养皿中,以添加了适当的细胞因子的Neurobasal培养基培养了七天从人iPS细胞分化出的神经细胞。将一个神经细胞设为操作对象,并以喷嘴的端部来到操作对象的细胞附近、距底面30 μm 的位置的方式对操作对象的细胞与喷嘴的相对位置进行了调整。接着,从泵以2 μL /秒的比率供给空气,并从喷嘴的端部(流路的内径为0.1mm)形成了气泡。从开始形成气泡起过了两秒后,使操作对象的细胞与体积0.0002 mm^3 (从喷嘴端部起的气泡体积)的气泡的气液界面接触,剥离细胞并使其附着。将附着的细胞取入到喷嘴的流路内,并放出到放入了12.5 μL 的细胞溶解液的PCR管中(与图11G的835b同样地),对靶mRNA进行了解析。

[0346] [实施例3]

[0347] 在培养皿中,以添加了适当的细胞因子的Neurobasal培养基培养了七天从人iPS细胞分化出的神经细胞。将一个神经细胞设为操作对象,并以使喷嘴的端部距底面30 μm 、且操作对象的细胞来到喷嘴的端部的流路出口内侧的外侧附近的方式,对操作对象的细胞与喷嘴的相对位置进行了调整。接着,从泵以2 μL /秒的比率供给空气,从喷嘴的端部(流路的内径为0.1mm)形成了气泡。此时,气泡的表面面积的增加速度为0.0015 mm^2 /秒。在扩大形成到气泡体积0.0002 mm^3 (从喷嘴端部起的气泡体积)的过程中使操作对象的细胞与气泡的气液界面接触,剥离细胞并使其附着。将附着的细胞取入到喷嘴的流路内,并放出到放入了12.5 μL 的细胞溶解液的PCR管中(与图11G的835b同样地),对靶mRNA进行了解析。

[0348] 图14示出了作为信息处理装置170发挥功能的计算机1900的硬件结构的一个例子。本实施方式的计算机1900具备:CPU周边部,其具有通过主控制器2082相互连接的CPU2000、RAM2020、图形控制器2075及显示装置2080;输入输出部,其具有通过输入输出控制器2084与主控制器2082连接的通信接口2030、硬盘驱动器2040及CD-ROM驱动器2060;和传统输入输出部,其具有与输入输出控制器2084连接的ROM2010、软盘驱动器2050及输入输

出芯片2070。

[0349] 主控制器2082将RAM2020和以高传送速度访问RAM2020的CPU2000及图形控制器2075连接。CPU2000基于保存于ROM2010及RAM2020的程序而动作,进行各部分的控制。图形控制器2075获取CPU2000等在设于RAM2020内的帧缓冲器上生成的图像数据,并使其显示在显示装置2080上。取而代之,图形控制器2075也可以在内部包含保存CPU2000等生成的图像数据的帧缓冲器。在显示装置2080上能够显示在信息处理装置170的内部生成的各种各样的信息(例如图像、操作对象35的位置信息等)。

[0350] 输入输出控制器2084将主控制器2082、作为比较高速的输入输出装置的通信接口2030、硬盘驱动器2040、CD-ROM驱动器2060连接。通信接口2030利用有线或无线的方式经由网络与其他装置通信。另外,通信接口作为进行通信的硬件发挥功能。硬盘驱动器2040保存计算机1900内的CPU2000所使用的程序及数据。CD-ROM驱动器2060从CD-ROM2095读取程序或数据,经由RAM2020提供给硬盘驱动器2040。

[0351] 另外,在输入输出控制器2084上连接有ROM2010、软盘驱动器2050以及输入输出芯片2070的比较低速的输入输出装置。ROM2010保存计算机1900起动时执行的引导启动程序、及/或依存于计算机1900的硬件的程序等。软盘驱动器2050从软盘2090读取程序或数据,经由RAM2020提供给硬盘驱动器2040。输入输出芯片2070将软盘驱动器2050与输入输出控制器2084连接,并且经由例如并行端口、串行端口、键盘端口、鼠标端口等将各种输入输出装置与输入输出控制器2084连接。

[0352] 经由RAM2020向硬盘驱动器2040提供的程序被保存于软盘2090、CD-ROM2095或IC卡等记录介质并由利用者提供。程序被从记录介质读出,并经由RAM2020安装于计算机1900内的硬盘驱动器2040,在CPU2000中被执行。

[0353] 安装于计算机1900、且使计算机1900作为信息处理装置170发挥功能的程序具备气泡形成模块、能量控制模块和操作模块。这些程序或模块也可以发动CPU2000等,使计算机1900作为体积控制部200和液体控制部260等发挥功能。

[0354] 这些程序所记述的信息处理通过被计算机1900读入而作为使软件和上述的各种硬件资源协作的具体单元即体积控制部200或液体控制部260等发挥功能。并且,通过利用这些具体单元实现本实施方式中的与计算机1900的使用目的相应的信息的运算或加工,构建出与使用目的相应的特有的信息处理装置170。

[0355] 作为一个例子,在计算机1900与外部的装置等之间进行通信的情况下,CPU2000执行加载在RAM2020上的通信程序,并基于通信程序中所记述的处理内容,对通信接口2030指示通信处理。通信接口2030接收CPU2000的控制,读出设在RAM2020、硬盘驱动器2040、软盘2090或CD-ROM2095等存储装置上的发送缓冲区域等中所存储的发送数据并向网络发送,或者将从网络接收到的接收数据向设在存储装置上的接收缓冲区域等写入。像这样,通信接口2030可以通过DMA(直接内存访问)方式在与存储装置之间转运收发数据,也可以取而代之,CPU2000通过从转运源的存储装置或通信接口2030读出数据,并向转运目的地的通信接口2030或存储装置写入数据来转运收发数据。

[0356] 另外,CPU2000从硬盘驱动器2040、CD-ROM驱动器2060(CD-ROM2095)、软盘驱动器2050(软盘2090)等外部存储装置中所保存的文件或数据库等中通过DMA转运等向RAM2020读入全部或需要的部分,并对RAM2020上的数据进行各种处理。并且,CPU2000通过DMA转运

等将结束处理的数据向外部存储装置写回。在这样的处理中, RAM2020被视为暂时保持外部存储装置的内容的装置, 在本实施方式中将RAM2020及外部存储装置等总称为存储器、记录部或存储装置等。

[0357] 在此, 存储装置等根据需要存储信息处理装置170的信息处理所需的信息、例如动态图像数据等, 并根据需要供给到信息处理装置170的各组件。

[0358] 本实施方式中的各种程序、数据、表、数据库等的各种信息被保存在这样的存储装置上, 成为信息处理的对象。此外, CPU2000也能够将RAM2020的一部分保持于高速缓存, 并在高速缓存上进行读写。在这样的方式下也是, 高速缓存承担RAM2020的功能的一部分, 因此在本实施方式中, 设为除了区别示出的情况以外, 高速缓存也包含于RAM2020、存储器及/或存储装置。

[0359] 另外, CPU2000对从RAM2020读出的数据进行由程序的指令列指定的、包含本实施方式中记载的各种运算、信息的加工、条件判断、信息的检索、置换等在内的各种处理, 并向RAM2020写回。例如, CPU2000在进行条件判断的情况下, 将本实施方式中示出的各种变量与其他变量或常量进行比较, 判断是否满足大、小、大于等于、小于等于、相等等条件, 在条件成立的情况下(或不成立的情况下), 向不同的指令列分支, 或调出子程序。

[0360] 另外, CPU2000能够检索存储装置内的文件或数据库等中所保存的信息。例如, 在相对于第1属性的属性值将第2属性的属性值分别建立了对应的多个条目被保存于存储装置的情况下, CPU2000通过从保存于存储装置的多个条目中检索与指定了第1属性的属性值的条件一致的条目, 并读出该条目中所保存的第2属性的属性值, 能够得到与满足规定条件的第1属性建立了对应的第2属性的属性值。

[0361] 以上所示的程序或模块也可以被保存于外部的记录介质。作为记录介质, 除了软盘2090、CD-ROM2095以外, 还能够使用DVD或CD等光学记录介质、MO等光磁记录介质、磁带介质、IC卡等半导体存储器等。另外, 也可以将与专用通信网络或因特网连接的服务器系统中所设的硬盘或RAM等存储装置用作记录介质, 并经由网络将程序提供给计算机1900。

[0362] 在本公开中, 信息处理装置170作为处理器示出了具有CPU2000的结构, 但处理器的种类并没有特别限定。例如, 作为处理器, 能够适当使用GPU、ASIA、FPGA等。另外, 在本公开中, 示出了信息处理装置170作为辅助存储装置具有硬盘驱动器2040的结构, 但辅助存储装置的种类并没有特别限定。例如, 也可以代替硬盘驱动器2040或与硬盘驱动器2040一起使用固态驱动器等其他存储装置。

[0363] 以上, 使用实施方式说明了本发明, 但本发明的技术范围并不限于上述实施方式所记载的范围。能够对上述实施方式施加多种变更或改进, 这对于本领域技术人员来说是明确的。施加了这样的变更或改进的方式也能够包含于本发明的技术范围, 这从权利要求书得以明确。

[0364] 应该留意到权利要求书、说明书及附图中示出的装置、系统、程序及方法中的动作、次序、步骤及阶段等各处理的执行顺序没有特别明示成“更靠前”、“之前”等, 另外只要没有后面的处理中使用前面的处理的输出, 则能够以任意的顺序实现。关于权利要求书、说明书及附图中的动作流程, 即使为方便起见使用“首先”、“接着”等进行了说明, 也并不表示必须以该顺序实施。

[0365] (附记)

- [0366] [项目1]
- [0367] 一种生物体的操作方法,具备:
- [0368] 通过在浸有生物体的液体中导入气体来形成气泡的气泡形成阶段;
- [0369] 在气泡形成阶段之前、中途或之后对从气体与生物体的界面中的界面自由能E1减去气体与液体的界面中的界面自由能E2得到的差异(E1-E2)进行控制的能量控制阶段;和
- [0370] 在能量控制阶段的中途或之后使气泡与生物体接触、并使用气泡对生物体进行的操作阶段。
- [0371] [项目2]
- [0372] 在项目1所记载的操作方法中,能量控制阶段包括减小差异(E1-E2)、或者抑制差异(E1-E2)变大,
- [0373] 操作阶段包括使生物体附着于气泡与液体的气液界面。
- [0374] [项目3]
- [0375] 在项目1或2所记载的操作方法中,能量控制阶段包括增大差异(E1-E2)、或者抑制差异(E1-E2)变小。
- [0376] [项目4]
- [0377] 在项目3所记载的操作方法中,操作阶段包括气泡与液体的气液界面压迫生物体。
- [0378] [项目5]
- [0379] 在项目1至4中任一项所记载的操作方法中,能量控制阶段包括控制界面自由能E2。
- [0380] [项目6]
- [0381] 在项目5所记载的操作方法中,能量控制阶段包括以其他液体置换液体的至少一部分。
- [0382] [项目7]
- [0383] 在项目6所记载的操作方法中,能量控制阶段包括将液体置换成具有与气泡的界面中的界面自由能E3、且E3比E2大的其他液体。
- [0384] [项目8]
- [0385] 在项目5所记载的操作方法中,能量控制阶段包括向液体中追加其他液体。
- [0386] [项目9]
- [0387] 在项目5所记载的操作方法中,能量控制阶段包括向液体中追加无机盐。
- [0388] [项目10]
- [0389] 在项目5所记载的操作方法中,能量控制阶段包括从液体除去极性有机化合物。
- [0390] [项目11]
- [0391] 在项目6所记载的操作方法中,能量控制阶段包括将液体置换成具有与气体的界面中的界面自由能E4、且E4比E2小的其他液体。
- [0392] [项目12]
- [0393] 在项目5所记载的操作方法中,能量控制阶段包括向液体中追加极性有机化合物。
- [0394] [项目13]
- [0395] 在项目1至4中任一项所记载的操作方法中,能量控制阶段包括以其他气体置换气体的至少一部分。

[0396] [项目14]

[0397] 在项目1至13中任一项所记载的操作方法中,能量控制阶段包括使在气泡形成阶段形成的气泡在形成后10秒以内附着于生物体。

[0398] [项目15]

[0399] 在项目1至13中任一项所记载的操作方法中,能量控制阶段包括使在气泡形成阶段形成的气泡在形成后经过了15秒以上之后附着于生物体。

[0400] [项目16]

[0401] 在项目1至5中任一项所记载的操作方法中,能量控制阶段包括使在气泡形成阶段形成的气液界面扩大或缩小。

[0402] [项目17]

[0403] 在项目1至5中任一项所记载的操作方法中,能量控制阶段包括对气泡形成阶段中的气体的导入速度或吸引速度进行控制。

[0404] [项目18]

[0405] 在项目1至17中任一项所记载的操作方法中,能量控制阶段包括控制液体的温度。

[0406] [项目19]

[0407] 在项目1至18中任一项所记载的操作方法中,能量控制阶段包括控制气泡的湿度。

[0408] [项目20]

[0409] 在项目1至19中任一项所记载的操作方法中,操作阶段包括通过使液体与气泡的界面与生物体接触、并移动界面来对生物体进行操作。

[0410] [项目21]

[0411] 在项目20所记载的操作方法中,气泡形成阶段包括将能够导入气体的流路的端部浸到液体中、并从端部将气体导入到液体中,

[0412] 还包括使流路及生物体的相对位置以接近的方式移动的移动阶段。

[0413] [项目22]

[0414] 在项目21所记载的操作方法中,操作阶段包括通过使液体与气泡的界面与生物体接触、并将界面取入到流路内来回收与界面接触的生物体。

[0415] [项目23]

[0416] 在项目22所记载的操作方法中,操作阶段包括在使液体与气泡的界面与生物体接触后10秒以内将界面取入到流路内。

[0417] [项目24]

[0418] 一种生物体操作装置,用于对生物体进行操作,所述生物体操作装置具备:

[0419] 从配置在供生物体浸入的液体中的端部导入气体而在端部形成气泡的流路;

[0420] 对从气体与生物体的界面中的界面自由能 E_1 减去气体与液体的界面中的界面自由能 E_2 得到的差异($E_1 - E_2$)进行控制的能量控制部;和

[0421] 利用气泡对生物体进行的操作部。

[0422] [项目25]

[0423] 在项目24所记载的生物体操作装置中,能量控制部具有体积控制部,该体积控制部使操作部控制与流路连接的泵,由此控制液体中的气泡的体积。

[0424] [项目26]

- [0425] 在项目24或25所记载的生物体操作装置中,还具备:
- [0426] 保存能够改变界面自由能的差异(E1-E2)的其他液体的液体保存部;和
- [0427] 能够供其他液体从液体保存部流通的液体流路,
- [0428] 能量控制部具有液体控制部,该液体控制部经由液体流路将其他液体追加到液体中、或者将液体至少局部置换成其他液体。
- [0429] [项目27]
- [0430] 在项目24至26中任一项所记载的生物体操作装置中,能量控制部具有控制液体的温度的温度控制部。
- [0431] [项目28]
- [0432] 在项目24至27中任一项所记载的生物体操作装置中,能量控制部具有控制气体的湿度的湿度控制部。
- [0433] [项目29]
- [0434] 在项目24至28中任一项所记载的生物体操作装置中,还具备用于将生物体放大显示的显微镜部。
- [0435] [项目30]
- [0436] 在项目24至29中任一项所记载的生物体操作装置中,操作部通过使液体与气泡的界面与生物体接触、并移动界面来对生物体进行操作。
- [0437] [项目31]
- [0438] 在项目30所记载的生物体操作装置中,操作部包括通过将界面取入到流路内来回回收生物体。
- [0439] [项目32]
- [0440] 在项目24至31中任一项所记载的生物体操作装置中,体积控制部控制气体的导入速度或吸引速度。
- [0441] [项目33]
- [0442] 一种计算机程序,内部具有指令,
- [0443] 若指令被处理器或可编程电路执行,
- [0444] 则处理器或可编程电路控制包含如下步骤的动作:
- [0445] 通过在浸有生物体的液体中导入气体来形成气泡的气泡形成步骤;
- [0446] 在气泡形成步骤之前、中途或之后对从气体与生物体的界面中的界面自由能E1减去气体与液体的界面中的界面自由能E2得到的差异(E1-E2)进行控制的能量控制步骤;和
- [0447] 在能量控制步骤的中途或之后在端部形成对生物体进行操作的气泡的操作步骤。
- [0448] [项目34]
- [0449] 一种生物体操作装置,具备:
- [0450] 将端部配置在供给到容器中的、包含生物体的液体中的流路;
- [0451] 向流路导入气体而在端部形成气泡的泵;和
- [0452] 对容器或流路的位置进行控制的位置控制部,
- [0453] 位置控制部使容器或流路移动到气泡能够与生物体接触的位置,
- [0454] 泵在位置处形成气泡,并在使气泡的体积增加的同时使气泡与生物体接触。
- [0455] 附图标记说明

- [0456] 1 荧光像观察用光源
- [0457] 2 二向色分光镜
- [0458] 3 光偏转器
- [0459] 4 中继透镜
- [0460] 5 二向色分光镜
- [0461] 6 物镜
- [0462] 7 聚光透镜
- [0463] 8 会聚透镜
- [0464] 9 带通滤光片
- [0465] 10 透射像观察用光源
- [0466] 11 抑止滤光片
- [0467] 12 投影透镜
- [0468] 13 抑止滤光片
- [0469] 14 投影透镜
- [0470] 15 针孔
- [0471] 16 光源
- [0472] 17 光源
- [0473] 25 容器
- [0474] 31 诺马斯基棱镜
- [0475] 32 检偏镜(偏振片)
- [0476] 35 操作对象
- [0477] 37 起偏镜(偏振片)
- [0478] 38 诺马斯基棱镜
- [0479] 39 环形光阑
- [0480] 40 喷嘴用致动器
- [0481] 41 样本用致动器
- [0482] 42 流路撮像用相机
- [0483] 45 光源
- [0484] 46 光源
- [0485] 47 压力生成部
- [0486] 48 传感器部
- [0487] 49 喷嘴
- [0488] 50 显微镜部
- [0489] 51 流路
- [0490] 51a 第1流路
- [0491] 51b 第2流路
- [0492] 53 流路更换部
- [0493] 54 液体保存部
- [0494] 58 样本盖

- [0495] 59 样本盖保管部
- [0496] 60 相机
- [0497] 70 相机
- [0498] 100 生物体操作装置
- [0499] 101 操作部
- [0500] 111 显示区域
- [0501] 112 显示区域
- [0502] 113 显示区域
- [0503] 114 显示区域
- [0504] 115 显示区域
- [0505] 160 输出部
- [0506] 170 信息处理装置
- [0507] 171 拍摄控制部
- [0508] 180 输入部
- [0509] 190 记录部
- [0510] 200 体积控制部
- [0511] 250 流路控制部
- [0512] 251 泵
- [0513] 251a第1泵
- [0514] 251b第2泵
- [0515] 253 筒状部
- [0516] 253a 外筒
- [0517] 253b 内筒
- [0518] 254 端部
- [0519] 255 气液界面
- [0520] 256 气泡
- [0521] 257 夹杂物
- [0522] 260 液体控制部
- [0523] 261 液体
- [0524] 300 图像处理部
- [0525] 500 能量控制部
- [0526] 1900 计算机
- [0527] 2000CPU
- [0528] 2010ROM
- [0529] 2020RAM
- [0530] 2030 通信接口
- [0531] 2040 硬盘驱动器
- [0532] 2050 软盘驱动器
- [0533] 2060CD-ROM驱动器

- [0534] 2070 输入输出芯片
- [0535] 2075 图形控制器
- [0536] 2080 显示装置
- [0537] 2082 主控制器
- [0538] 2084 输入输出控制器
- [0539] 2090 软盘
- [0540] 2095CD-ROM。

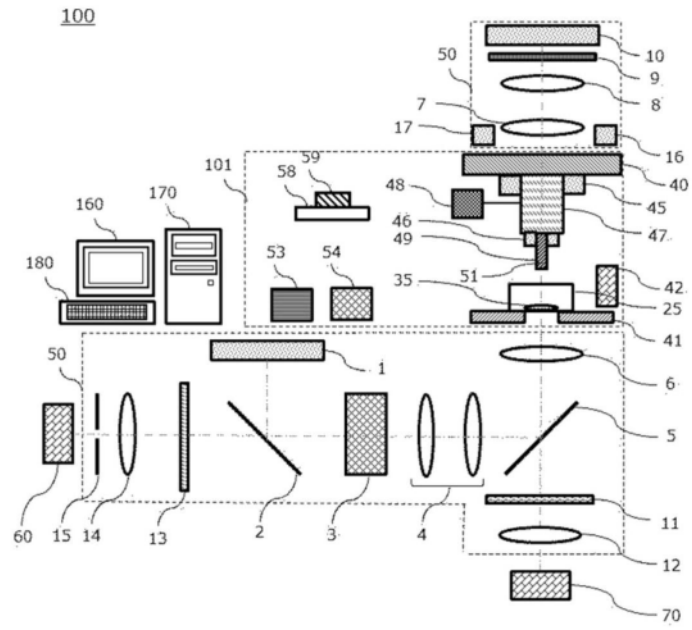


图1A

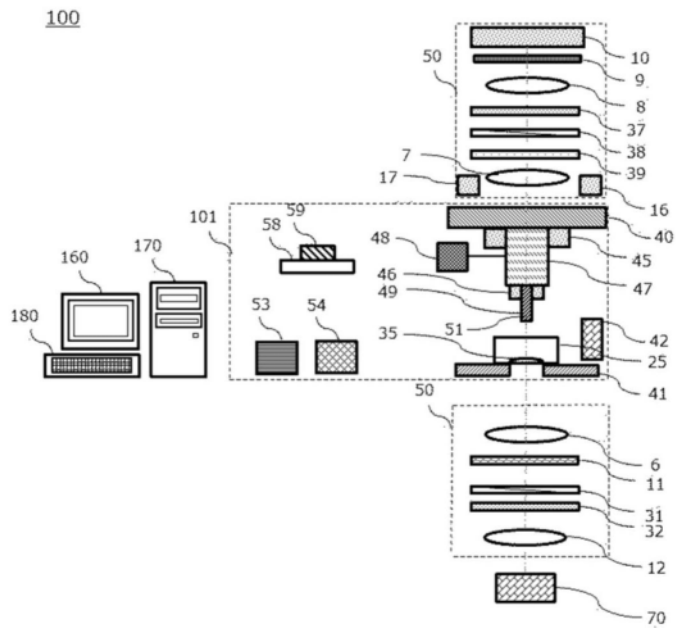


图1B

49

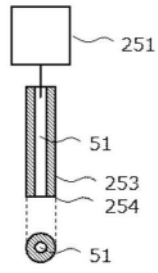


图2A

49

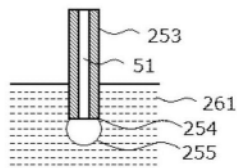


图2B

49

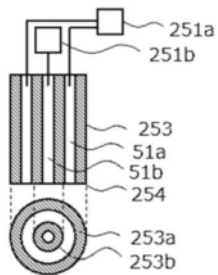


图3A

49

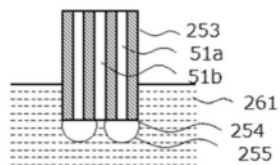


图3B

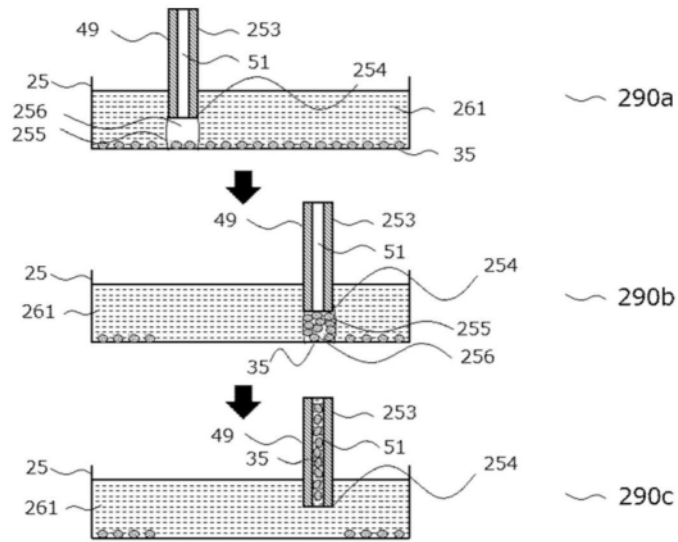


图4

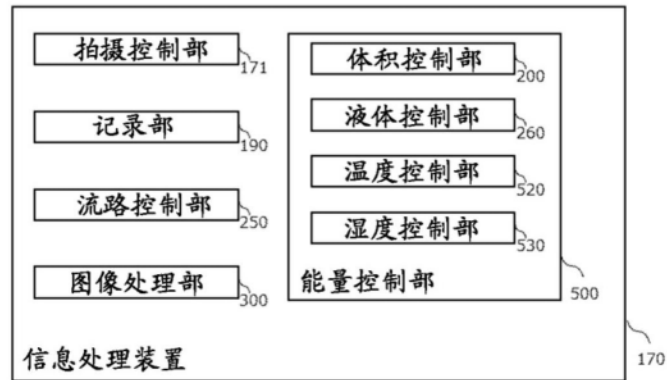


图5

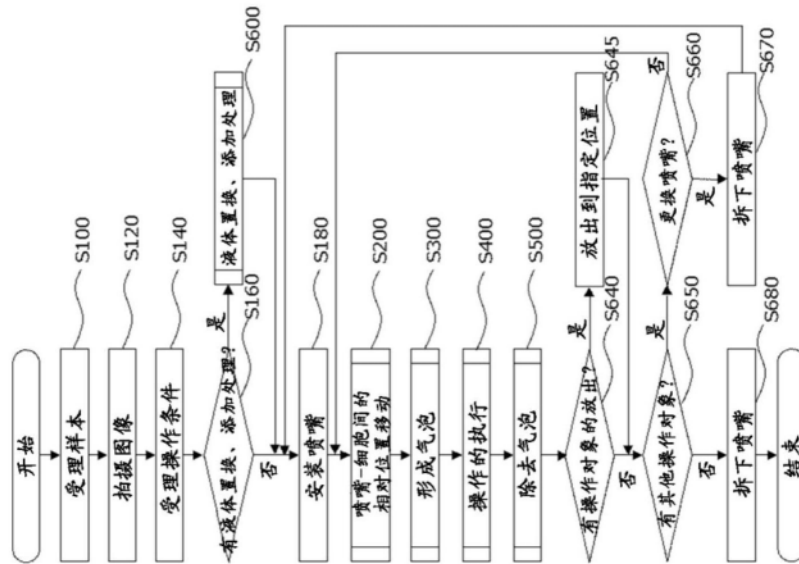


图6

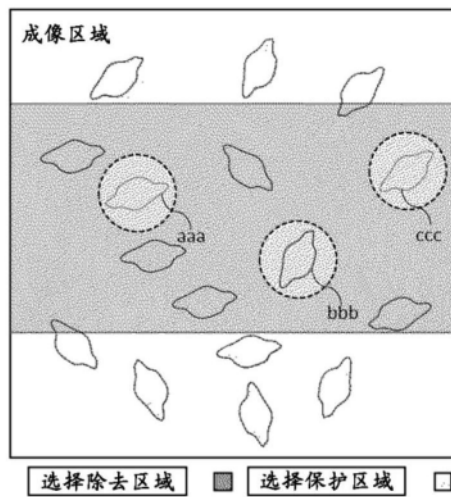


图7A

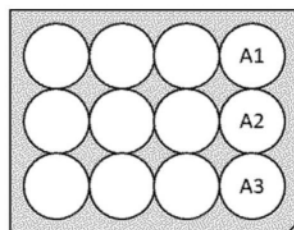


图7B

ID	坐标	大小	移动目的地
aaa	(Xaaa, Yaaa)	AAA	A1
bbb	(Xbbb, Ybbb)	BBB	A2
ccc	(Xccc, Yccc)	CCC	A3

图7C

▼ 细胞操作

- 细胞回收(继代)
- 细胞回收(解析)
- 细胞除去、切断
- 细胞质回收
- 细胞保持、移动
- 细胞粘附力测量

▼ 细胞压迫

- 细胞力学解析
- 细胞深部观察
- 细胞超分辨观察

111

112

图7D

应用程序

细胞回收(解析) ▼

操作细胞形态

细胞质 单独细胞 细胞群落(菌落) 细胞球

操作

回收 保持 除去 压迫

113

114

115

图7E

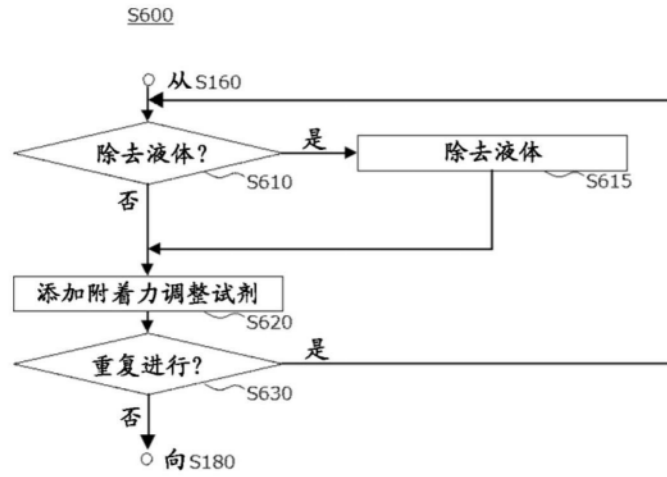


图8

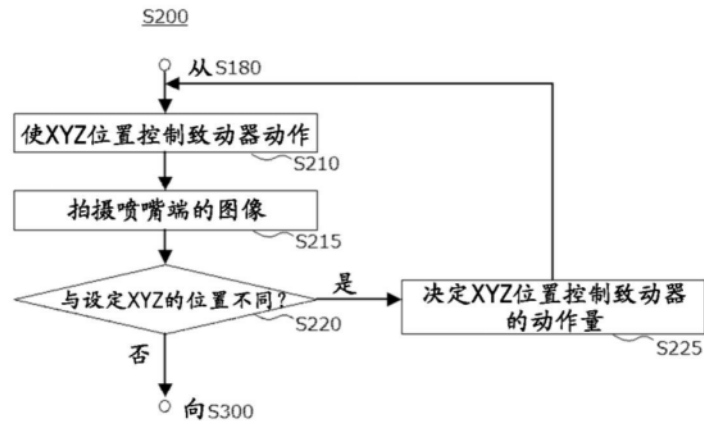


图9A

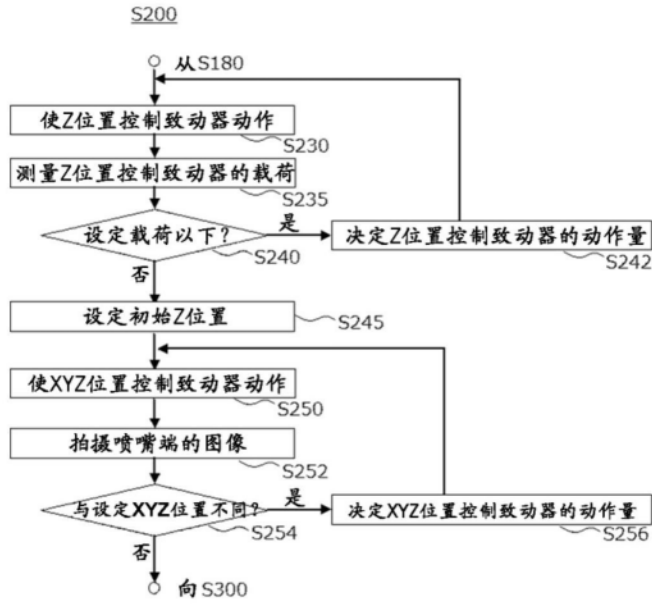


图9B

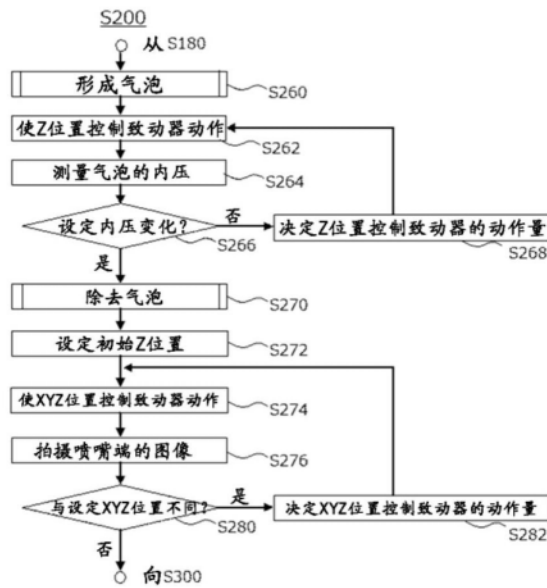


图9C

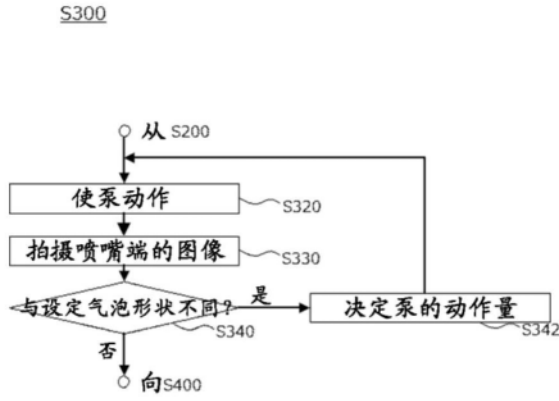


图10A

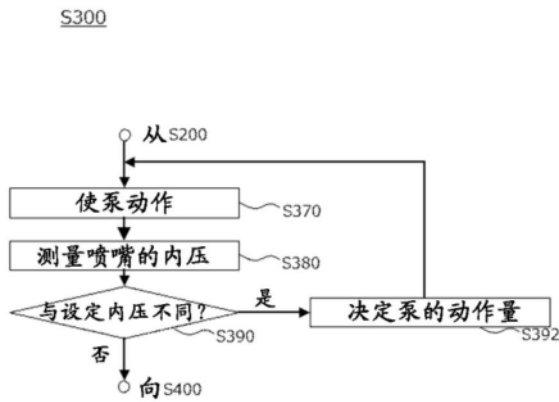


图10B

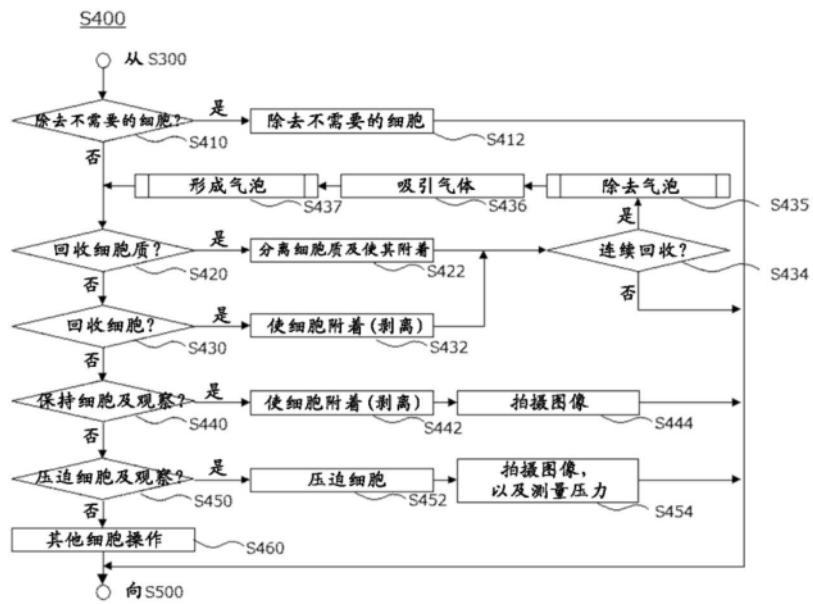


图11A

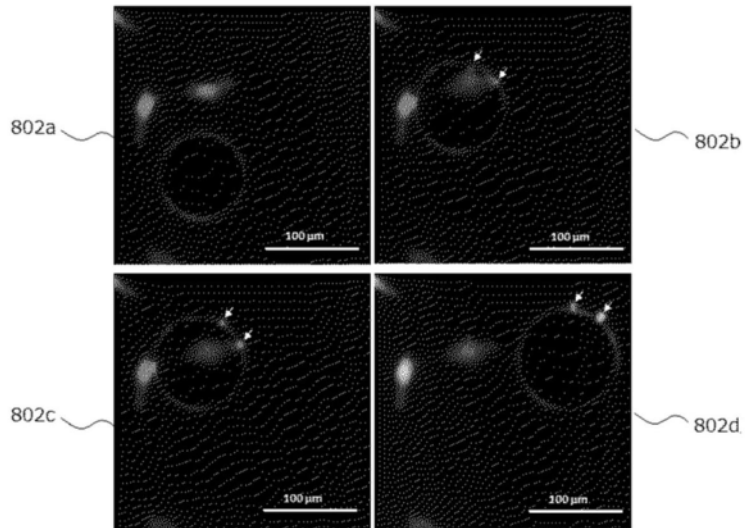


图11B

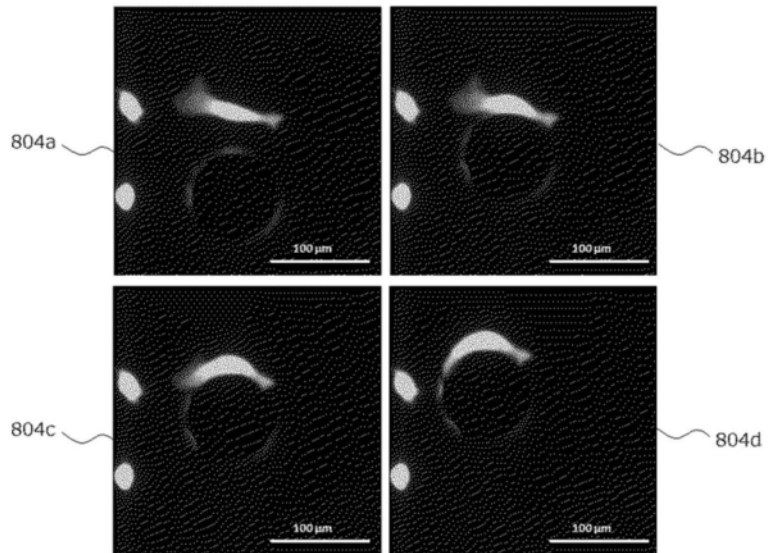


图11C

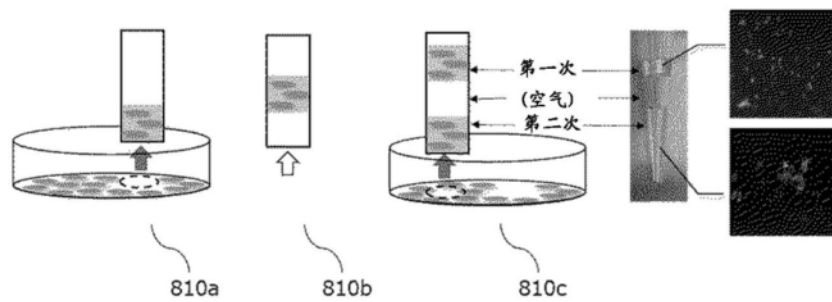


图11D

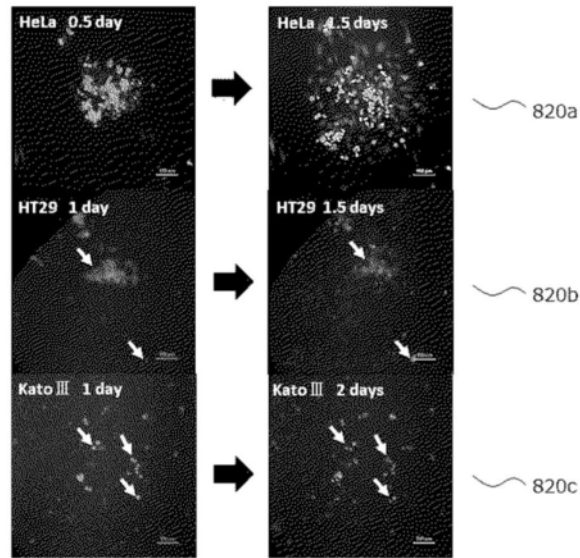


图11E

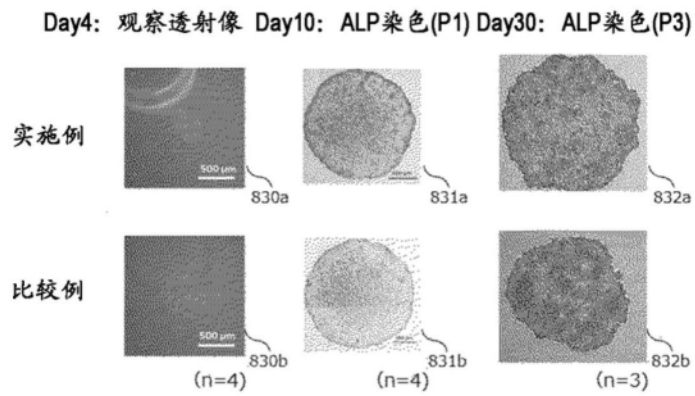


图11F

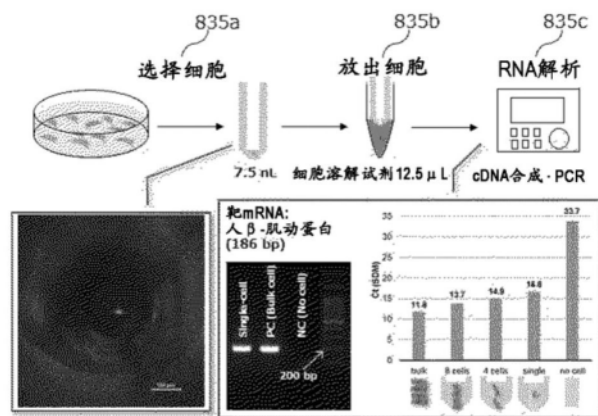


图11G

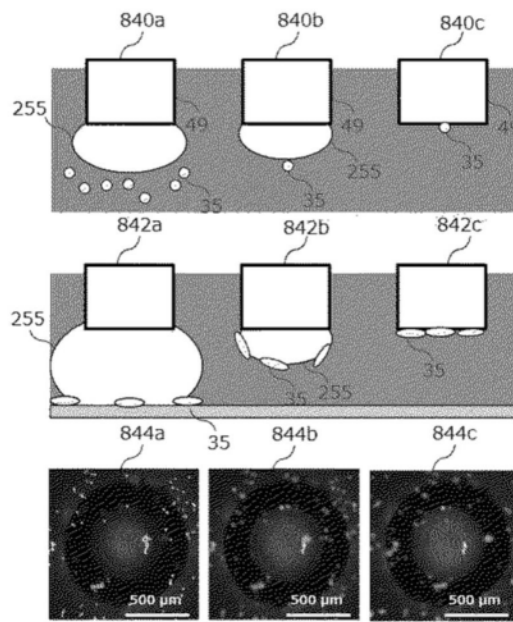


图11H

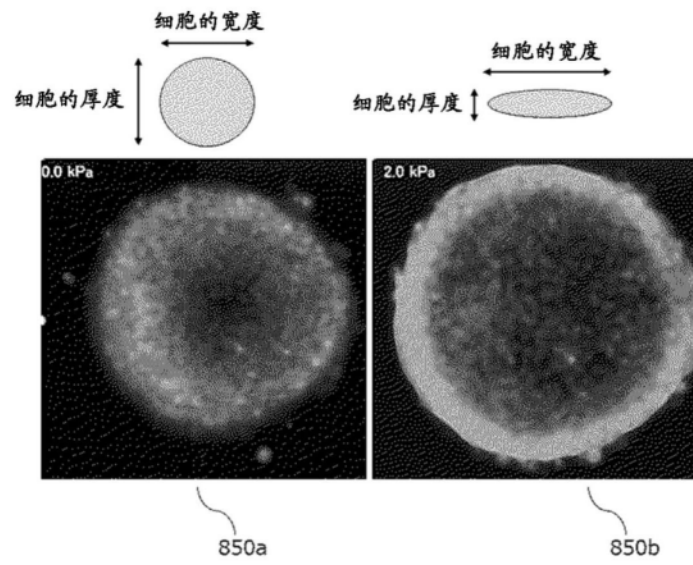


图11I

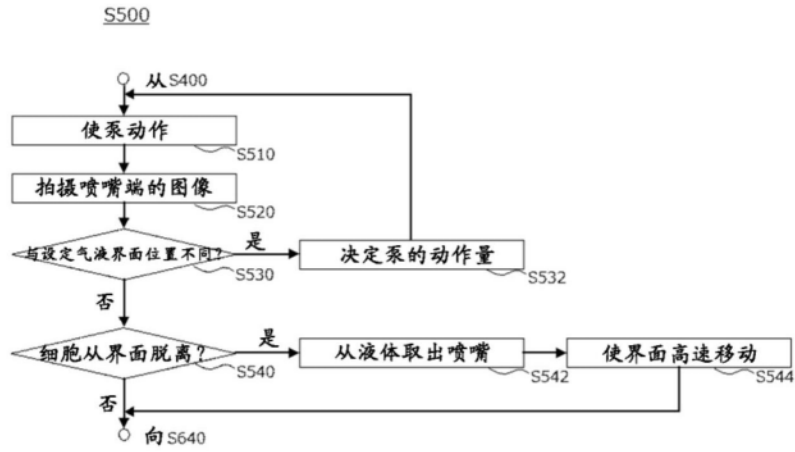


图12A

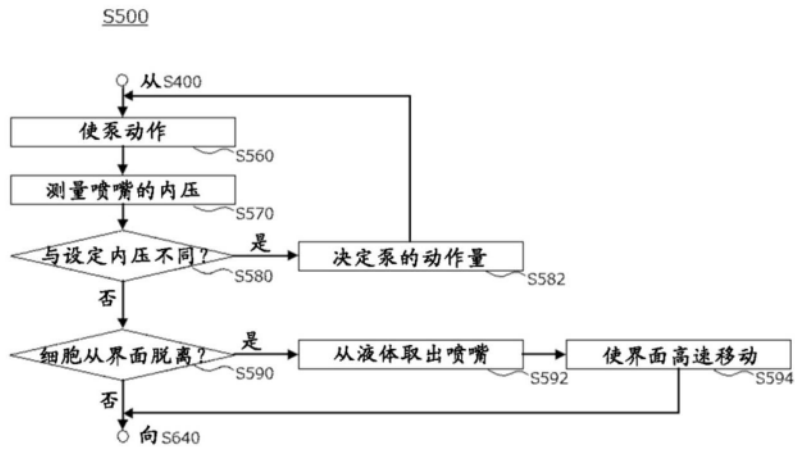


图12B

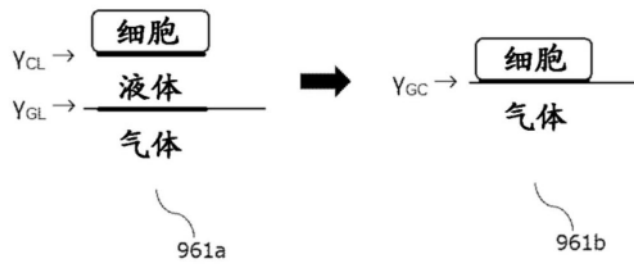


图13A

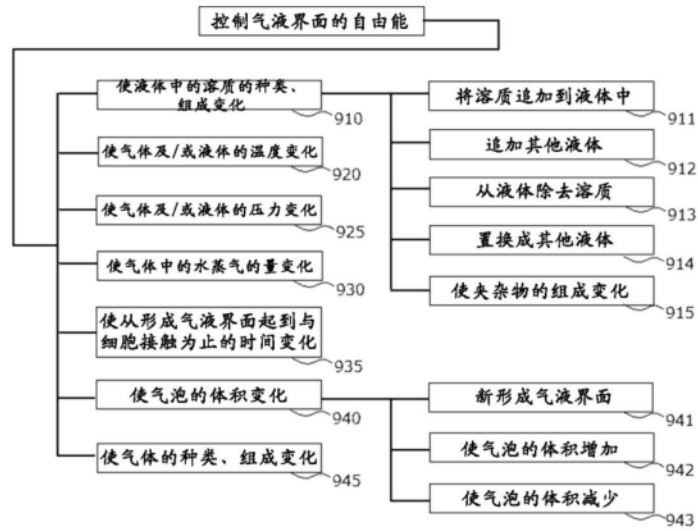


图13B

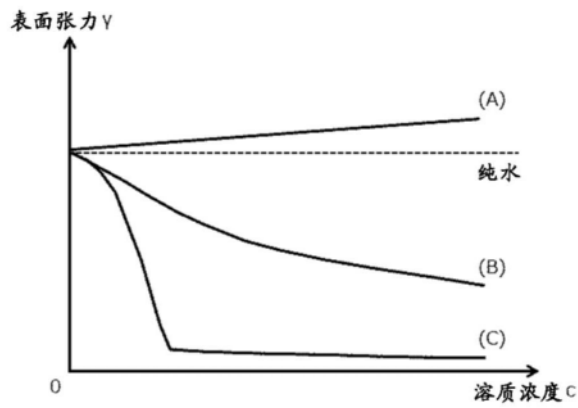


图13C

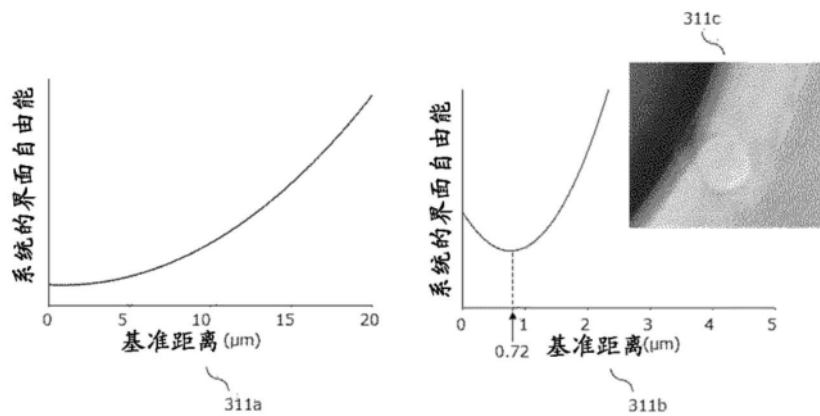


图13D

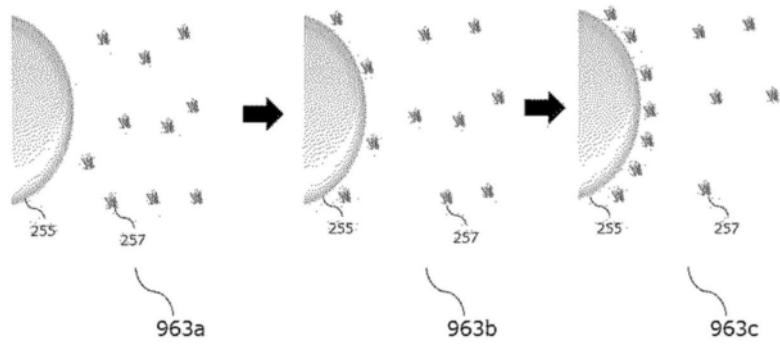


图13E

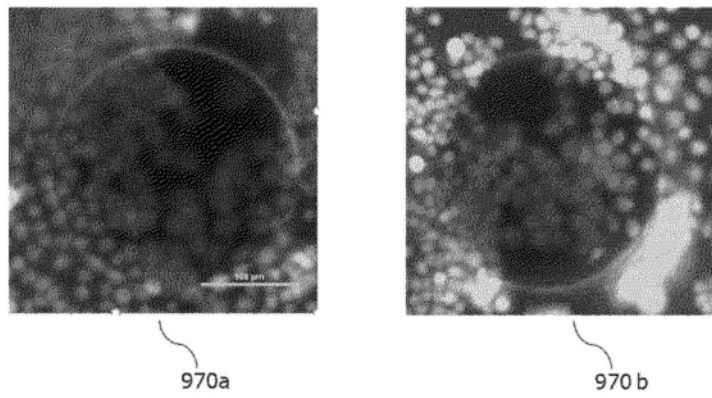


图13F

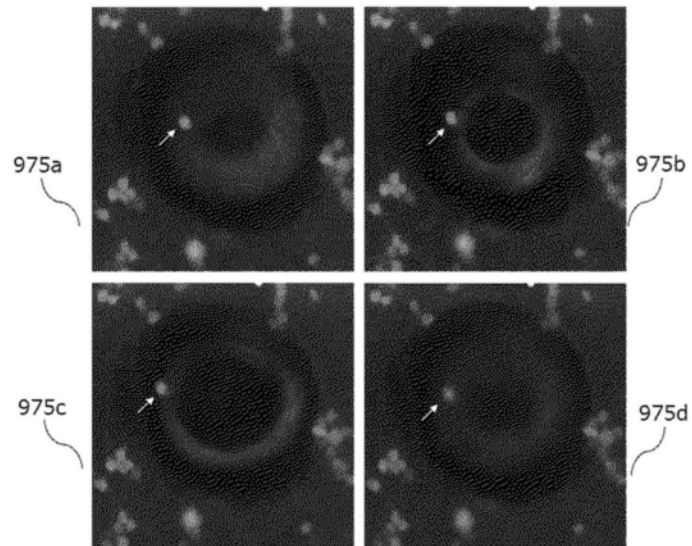


图13G

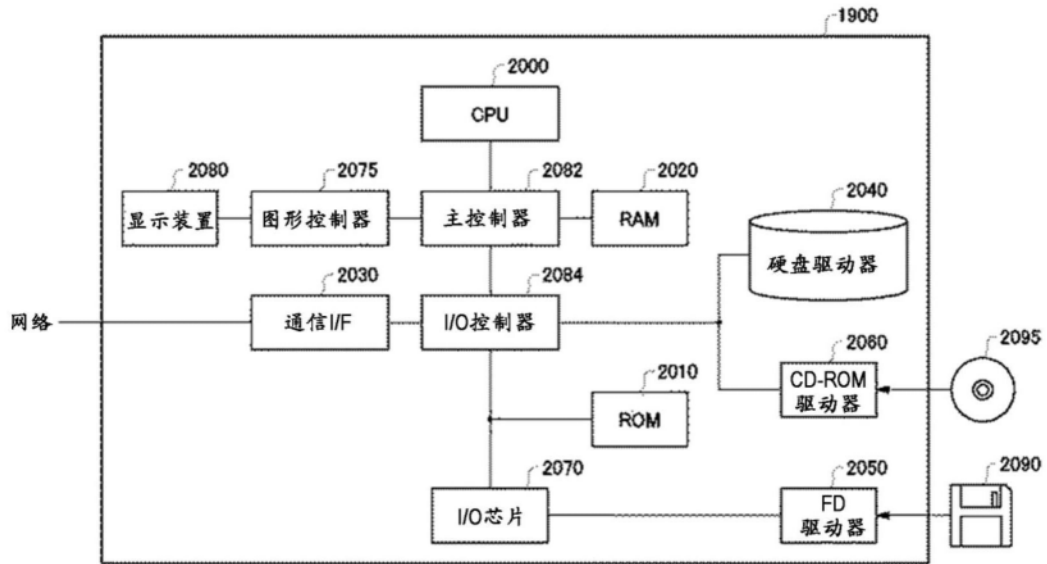


图14