

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7366930号
(P7366930)

(45)発行日 令和5年10月23日(2023.10.23)

(24)登録日 令和5年10月13日(2023.10.13)

(51)国際特許分類

F I

G O 1 N 15/14 (2006.01)

G O 1 N 15/14

B

請求項の数 15 (全56頁)

(21)出願番号	特願2020-559455(P2020-559455)	(73)特許権者	595117091
(86)(22)出願日	平成31年4月24日(2019.4.24)		ベクトン・ディキンソン・アンド・カン
(65)公表番号	特表2021-522488(P2021-522488		パニー
	A)		BECTON, DICKINSON A
(43)公表日	令和3年8月30日(2021.8.30)		ND COMPANY
(86)国際出願番号	PCT/US2019/028960		アメリカ合衆国 ニュー・ジャージー 0
(87)国際公開番号	WO2019/209977		7 4 1 7 - 1 8 8 0 フランクリン・レ
(87)国際公開日	令和1年10月31日(2019.10.31)		イクス ベクトン・ドライブ 1
審査請求日	令和4年4月5日(2022.4.5)		1 BECTON DRIVE, FRA
(31)優先権主張番号	62/663,086		NKLIN LAKES, NEW JE
(32)優先日	平成30年4月26日(2018.4.26)		RSEY 0 7 4 1 7 - 1 8 8 0, UN
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100114557
			弁理士 河野 英仁
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 粒子ソータのための双指数変換

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

フローストリーム内の粒子から光を検出することと、
検出された光の測定値を含むデータプロットを生成することであって、前記データプロットは、各々粒子の集団を含む1つ以上の領域を含む、データプロットを生成することと、
前記データプロット内の各領域の境界を形成する頂点のセットを計算することと、
前記頂点のセット内の各頂点に関連付けられたアルゴリズム変換のタイプを識別することと、
粒子の各領域のビットマップを生成することであって、各領域の前記ビットマップは、前記データプロット内の各領域の前記頂点に対応する頂点のセットを含む、ビットマップを生成することと、
各領域の前記ビットマップ内の各頂点に適用するためのアルゴリズム変換を識別することと
を含み、
前記ビットマップ内の各頂点に適用される前記アルゴリズム変換は、前記データプロット内の各対応する頂点に関連付けられた同じタイプのアルゴリズム変換である、
方法。

【請求項2】

前記フローストリーム内の粒子から光を検出することは、光吸収、光散乱、蛍光、またはそれらの組み合わせを含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 3】

前記データプロット内の各領域の境界を形成する頂点のセットを計算することは、各頂点について前記データプロットの各軸に沿って最小値および最大値を決定することを含む、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記データプロット内の各頂点に関連付けられた前記アルゴリズム変換は、線形数値変換、対数変換、または双指数変換である、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

前記データプロット内の頂点に関連付けられた前記アルゴリズム変換が線形であるとき、前記方法は、前記ビットマップ内の前記対応する頂点に適用するための線形変換を識別することを含み、前記データプロット内の頂点に関連付けられた前記アルゴリズム変換が対数であるとき、前記方法は、前記ビットマップ内の前記対応する頂点に適用するための対数変換を識別することを含む、請求項 4 に記載の方法。

10

【請求項 6】

前記ビットマップに適用される前記アルゴリズム変換を整列させることをさらに含む、請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

前記データプロットから 2 つ以上のビットマップタイルを生成することをさらに含む、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

各ビットマップタイル内の各頂点に適用するためのアルゴリズム変換を識別することをさらに含む、請求項 7 に記載の方法。

20

【請求項 9】

2 つの頂点間に 1 つ以上のラインセグメントを補間することをさらに含む、請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

前記ビットマップを生成することは、ポリゴン描画アルゴリズムを含む、請求項 1 ～ 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 11】

前記ビットマップを生成することは、ポリゴンスキャンライン塗りつぶしアルゴリズムを含む、請求項 10 に記載の方法。

30

【請求項 12】

生成されたビットマップに基づいて、領域の粒子の選別決定を生成することをさらに含む、請求項 1 ～ 11 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 13】

フローストリーム内の粒子を照射するように構成されている光源と、
光検出器を含む光検出システムと、
プロセッサに動作可能に結合されたメモリを含むプロセッサと
を備えており、
前記メモリは、

40

前記プロセッサによって実行されると、前記プロセッサに、

検出された光の測定値を含むデータプロットを生成することであって、前記データプロットは、各々粒子の集団を含む 1 つ以上の領域を含む、データプロットを生成することと、

前記データプロット内の各領域の境界を形成する頂点のセットを計算することと、

前記頂点のセット内の各頂点に関連付けられたアルゴリズム変換のタイプを識別することと、

粒子の各領域のビットマップを生成することであって、各領域の前記ビットマップは、前記データプロット内の各領域の前記頂点に対応する頂点のセットを含む、ビットマップを生成することと、

50

各領域の前記ビットマップ内の各頂点に適用するためのアルゴリズム変換を識別することであって、前記ビットマップ内の各頂点に適用される前記アルゴリズム変換は、前記データプロット内の各対応する頂点に関連付けられた同じタイプのアルゴリズム変換である、アルゴリズム変換を識別することと

を行わせる、

自身に記憶された命令を含む、

システム。

【請求項 14】

検出された光の測定値を含むデータプロットを生成することであって、前記データプロットは、各々粒子の集団を含む1つ以上の領域を含む、データプロット生成することと、
前記データプロット内の各領域の境界を形成する頂点のセットを計算することと、
前記頂点のセット内の各頂点に関連付けられたアルゴリズム変換のタイプを識別することと、

粒子の各領域のビットマップを生成することであって、各領域の前記ビットマップは、前記データプロット内の各領域の前記頂点に対応する頂点のセットを含む、ビットマップを生成することと、

各領域の前記ビットマップ内の各頂点に適用するためのアルゴリズム変換を識別することであって、前記ビットマップ内の各頂点に適用される前記アルゴリズム変換は、前記データプロット内の各対応する頂点に関連付けられた同じタイプのアルゴリズム変換である、アルゴリズム変換を識別することと

を行うようにプログラムされた、

集積回路。

【請求項 15】

指定された粒子を収集するように粒子分析器を構成するための制御デバイスであって、入力デバイスからメッセージを受信するように構成されている入力デバイスポートと、前記入力デバイスポートとデータ通信し、前記入力デバイスから受信された前記メッセージを処理するように構成されているイベントリスナーと、

実行可能命令を記憶するコンピュータ可読メモリと、

前記コンピュータ可読メモリと通信する1つ以上のコンピュータプロセッサと

を備えており、

前記1つ以上のコンピュータプロセッサは、少なくとも、

第1の軸を含む第1のプロットを含むグラフィックディスプレイを提供することであって、前記第1のプロットは、粒子測定の集団についての前記第1のプロットの第1のエリアを識別する第1の選択を含む、グラフィックディスプレイを提供することと、

前記入力デバイスポートを介して第1の入力デバイスから、前記第1の軸へのスケーリング調整の要求を受信することと、

前記スケーリング調整、および試料を処理する粒子分析器に利用可能なリソースに少なくとも部分的に基づいて、前記第1の軸を分割するための領域の数を決定することと、

前記第1の軸を前記領域の数に分割することと、

第1の領域の第1の変換を識別することと、

第2の領域の第2の変換を識別することと、

第1のセットの頂点によって定義される第1の選択の第1の部分であって、前記第1の領域内にある第1の部分について、前記第1のセットの頂点および前記第1の変換を使用して、前記第1のセットの変換された頂点を生成することと、

第2のセットの頂点によって定義される前記第1の選択の第2の部分であって、前記第2の領域内にある第2の部分について、前記第2のセットの頂点および前記第2の変換を使用して、前記第2のセットの変換された頂点を生成することと、

前記第1のセットの変換された頂点を前記第2のセットの変換された頂点と組み合わせ、第2の選択を形成することと、

前記第2の選択に少なくとも部分的に基づいて、(a) 真理値表、または (b) 論理

10

20

30

40

50

ORゲートの階層のうちの少なくとも1つを含む選別構成を生成することと、

前記選別構成を使用して前記試料からの粒子を選別するために前記粒子分析器を構成することと

を行うために前記実行可能命令を実行するように構成されている、

制御デバイス。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、一般に、粒子選別システムおよび方法に関し、詳細には、粒子選別システム、および双指数変換または他のパラメータ変換に応答して選別電子機器の構成を制御するための方法に関する。

10

【背景技術】

【0002】

フローサイトメータおよび走査サイトメータなどの粒子分析器は、光散乱および蛍光などの光学パラメータに基づいて粒子の特徴付けを可能にする分析ツールである。フローサイトメータにおいて、例えば、流体懸濁液中の分子、分析物結合ビーズ、または個々の細胞などの粒子は、典型的には、1つ以上のレーザから励起光に粒子が曝露される検出領域を通過し、粒子の光散乱および蛍光特性が測定される。粒子またはその成分は、典型的には、検出を容易にするために蛍光色素で標識される。

【0003】

20

多数の異なる粒子または成分は、スペクトル的に異なる蛍光色素を使用して、異なる粒子または成分を標識することによって、同時に検出され得る。いくつかの実装形態では、測定される散乱パラメータの各々について1つ、および検出される異なる色素の各々について1つの、多数の光検出器が分析器に含まれる。取得されたデータは、光散乱パラメータおよび蛍光放射の各々について測定された信号を含む。

【0004】

サイトメータは、測定されたデータを記録し、データを分析するための手段をさらに含み得る。例えば、データの記憶および分析は、検出電子機器に接続されたコンピュータを使用して実行され得る。例えば、データは、表形式で記憶することができ、各行は、1つの粒子に関するデータに対応し、列は、測定されたパラメータの各々に対応する。フローサイトメータからのデータを記憶するための「FCS」ファイル形式などの標準ファイル形式の使用は、別個のプログラムおよび／または機械を使用してデータを分析することを容易にする。現在の分析方法を使用して、データは、視覚化を容易にするために、典型的には2次元(2D)プロットで表示されるが、他の方法を使用して、多次元データを視覚化してもよい。

30

【0005】

フローサイトメータを使用して測定されるパラメータは、典型的には、前方散乱(FSC)と呼ばれる、ほぼ前方方向に沿って粒子によって散乱される励起光、側方散乱(SSC)と呼ばれる、ほぼ横方向に粒子によって散乱される励起光、およびFL1、FL2などと呼ばれるスペクトルの1つ以上のチャンネル(周波数の範囲)において蛍光分子から、またはそのチャンネルにおいて主に検出される蛍光色素によって発せられる光を含む。散乱パラメータおよび色素標識抗体で様々な細胞タンパク質を標識することから生じる蛍光放射によって、異なる細胞タイプを識別することができる。

40

【0006】

フローサイトメータと走査サイトメータとの両方は、例えば、BD Biosciences (San Jose, Calif.) から市販されている。フローサイトメトリは、例えば、Landy et al. (eds.), Clinical Flow Cytometry, Annals of the New York Academy of Sciences Volume 677 (1993); Bauer et al. (eds.), Clinical Flow Cytometry: Principles and

50

Applications, Williams & Wilkins (1993); Ormerod (ed.), Flow Cytometry: A Practical Approach, Oxford Univ. Press (1994); Jaroszeski et al. (eds.), Flow Cytometry Protocols, Methods in Molecular Biology No. 91, Humana Press (1997); および Practical Shapiro, Flow Cytometry, 4th ed., Wiley-Liss (2003) に記載されており、すべて参照により本明細書に組み込まれる。蛍光撮像顕微鏡は、例えば、Pawley (ed.), Handbook of Biological Confocal Microscopy, 2nd Edition, Plenum Press (1989) に記載されており、参照により本明細書に組み込まれる。

10

【0007】

マルチカラーフローサイトメトリによる細胞（または他の粒子）の分析から取得されるデータは、多次元であり、各細胞は、測定されたパラメータによって定義される多次元空間内の点に対応する。細胞または粒子の集団は、データ空間内の点のクラスタとして識別される。クラスタの識別、およびそれにより、集団の識別は、データの「散乱プロット」または「ドットプロット」と呼ばれる1つ以上の2次元プロットに表示される集団の周りにゲートを描画することによって手動で実行することができる。代替として、クラスタを識別することができ、集団の制限を定義するゲートを自動的に決定することができる。自動ゲーティングのための方法の例は、例えば、米国特許第4,845,653号、第5,627,040号、第5,739,000号、第5,795,727号、第5,962,238号、第6,014,904号、および第6,944,338号、ならびに米国特許公開第2012/0245889号に記載されており、各々参照により本明細書に組み込まれる。

20

【0008】

フローサイトメトリは、細胞および構成分子などの生物学的粒子の分析および単離のための貴重な方法である。したがって、これは、広範囲の診断および治療的用途を有する。方法は、流体ストリームを利用して粒子を直線的に分離し、粒子が単一ファイルで検出装置を通過できるようにする。個々の細胞は、流体ストリーム内のそれらの位置および検出可能なマーカーの存在に従って区別することができる。したがって、フローサイトメータを使用して、生物学的粒子の集団の診断プロファイルを生成することができる。

30

【0009】

生物学的粒子の単離は、フローサイトメータに選別または収集の能力を追加することによって達成されている。1つ以上の所望の特性を有するものとして検出された分離されたストリーム内の粒子は、機械的または電氣的除去によって試料ストリームから個々に単離される。この流動選別の方法は、異なるタイプの細胞を選別し、動物飼育のためにXおよびYの染色体を持つ精子を分離し、遺伝子解析のために染色体を選別し、特定の生物を複雑な生物集団から単離するために使用されてきた。

【0010】

ゲーティングは、試料から生成される可能性がある大量のデータを理解することを助けるために使用される。所与の試料について提示される大量のデータを考慮すると、データを変換した後であっても一貫したビューを提供するために、データのグラフィカル表示を効率的かつ正確に制御する必要がある。

40

【発明の概要】

【0011】

本開示のシステム、方法、およびデバイスは、各々、いくつかの革新的な態様を有し、これらのうちのいずれも、本明細書に開示される望ましい属性に単独で担当するものではない。

【0012】

本開示の態様は、フローストリーム内の粒子から測定された光のデータプロットからビ

50

ットマップを生成するための方法を含む。ある特定の実施形態による方法は、フローストリーム内の粒子から光を検出することと、検出された光の測定値のデータプロットを生成することとであって、データプロットは、各々粒子の集団を有する1つ以上の領域を含む、データプロットを生成することと、データプロット内の各領域の境界を形成する頂点のセットを計算することと、頂点のセット内の各頂点に関連付けられたアルゴリズム変換のタイプを識別することと、各領域のビットマップがデータプロット内の各領域の頂点に対応する頂点のセットを含むように、粒子の各領域のビットマップを生成することと、各領域のビットマップ内の各頂点に適用するためのアルゴリズム変換を識別することを含む。実施形態では、ビットマップ内の各頂点に適用されるアルゴリズム変換は、データプロット内の各対応する頂点に関連付けられた同じタイプのアルゴリズム変換である。

10

【0013】

実施形態では、フローストリームから粒子からの光が検出される。いくつかの実施形態では、方法は、フローストリームから光吸収、光散乱、光放射（例えば、蛍光）のうちの1つ以上を検出することを含む。いくつかの事例では、粒子からの測定された光のデータプロットは、検出された光吸収（例えば、明視野画像データ）から生成される。他の事例では、粒子からの測定された光のデータプロットは、検出された光散乱（例えば、前方散乱画像データ、側方散乱画像データ）から生成される。さらに他の事例では、粒子からの測定された光のデータプロットは、検出された蛍光（例えば、蛍光マーカー画像データ）から生成される。さらに他の事例では、粒子からの測定された光のデータプロットは、検出された光吸収、検出された光散乱、および検出された蛍光のうちの2つ以上の組み合わせから生成される。

20

【0014】

いくつかの実施形態では、データプロット内の粒子集団の各領域の境界を形成する頂点のセットを計算することは、各頂点についてデータプロットの各軸に沿って最小値および最大値を決定することを含む。例えば、各頂点について、データプロットのx軸およびy軸に沿った最小値および最大値が決定される。各頂点は、アルゴリズム変換に関連付けられる。実施形態では、粒子集団の領域の各頂点のアルゴリズム変換は、線形数値変換、対数数値変換、双指数数値変換、またはそれらの組み合わせであり得る。いくつかの実施形態では、データプロット内の頂点に関連付けられたアルゴリズム変換が線形であるとき、方法は、ビットマップ内の対応する頂点に適用するための線形変換を識別することを含む。他の実施形態では、データプロット内の頂点に関連付けられたアルゴリズム変換が対数であるとき、方法は、ビットマップ内の対応する頂点に適用するための対数変換を識別することを含む。さらに他の実施形態では、データプロット内の頂点に関連付けられたアルゴリズム変換が双指数関数であるとき、方法は、対称対数変換および線形変換のうちの2つ以上を含むビットマップ内の対応する頂点に適用するための変換を識別することを含む。いくつかの実施形態では、ビットマップに適用されるアルゴリズム変換が整列される。いくつかの事例では、アフィン変換がビットマップに適用される。

30

【0015】

ある特定の実施形態による方法は、3つ以上のタイル、4つ以上のタイル、5つ以上のタイル、6つ以上のタイル、7つ以上のタイル、8つ以上のタイル、および9つ以上のタイルを含むビットマップなど、データプロットのための2つ以上のタイル状ビットマップを生成することを含む。これらの実施形態では、各ビットマップタイル内の各頂点に適用するためのアルゴリズム変換が識別され得る。ビットマップは、データプロットの領域に対応するポリゴンを描画することによって生成され得る。例えば、ビットマップは、ポリゴンスキャンライン塗りつぶしアルゴリズムなどのポリゴン描画アルゴリズムで生成され得る。

40

【0016】

いくつかの実施形態では、方法は、生成されたビットマップに基づいて領域の粒子の選別決定を生成することをさらに含む。いくつかの事例では、選別決定は、真理値表を有するビットマップに基づいて生成される。他の事例では、選別決定は、1つ以上の論理OR

50

ゲートを有するビットマップに基づいて生成される。ある特定の事例では、選別決定は、論理ORゲートの階層を有するビットマップに基づいて生成される。ある特定の実施形態では、フローストリーム内の粒子は、生体試料からの細胞である。これらの実施形態では、方法は、細胞集団の異なる領域を有するデータプロットを生成することと、本明細書に記載のビットマップを生成することと、生成されたビットマップに基づいて、試料内の細胞の各集団について選別決定を生成することを含む。ある特定の実施形態では、方法は、液滴デフレクタを有するフローサイトメータなどの細胞選別システムで細胞を選別することをさらに含む。

【0017】

本開示の態様は、フローストリーム内の粒子から測定された光のデータプロットからビットマップを生成するためのシステムも含む。ある特定の実施形態によるシステムは、フローストリーム内の粒子を照射するように構成されている光源と、1つ以上の光検出器を有する光検出システムと、プロセッサに動作可能に結合されたメモリを含むプロセッサとを備え、メモリは、プロセッサによって実行されると、プロセッサに、データプロットが各々粒子の集団を有する1つ以上の領域を含むように、検出された光の測定値のデータプロットを生成することと、データプロット内の各領域の境界を形成する頂点のセットを計算することと、頂点のセット内の各頂点に関連付けられたアルゴリズム変換のタイプを識別することと、各領域のビットマップがデータプロット内の各領域の頂点に対応する頂点のセットを含むように、粒子の各領域のビットマップを生成することと、各領域のビットマップ内の各頂点に適用するためのアルゴリズム変換を識別することとを行わせる、自身に記憶された命令を含む。実施形態では、光検出システムは、光吸収、光散乱、および蛍光、またはそれらの組み合わせのうちの1つ以上を検出するように構成されている光検出器を含む。

【0018】

いくつかの実施形態では、システムは、プロセッサに動作可能に結合されたメモリを有するプロセッサを含み、メモリは、プロセッサによって実行されると、プロセッサに、各頂点についてデータプロットの各軸に沿った最小値および最大値を決定することによって、データプロット内の各領域の境界を形成する頂点のセットを計算させる、自身に記憶された命令を含む。粒子集団の領域の各頂点のアルゴリズム変換は、線形数値変換、対数数値変換、双指数数値変換、またはそれらの組み合わせであり得る。いくつかの実施形態では、メモリは、プロセッサによって実行されると、プロセッサに、データプロット内の対応する頂点に関連付けられたアルゴリズム変換が線形であるとき、ビットマップ内の頂点に適用するための線形変換を識別させる、自身に記憶された命令を含む。他の実施形態では、メモリは、プロセッサによって実行されると、プロセッサに、データプロット内の対応する頂点に関連付けられたアルゴリズム変換が対数であるとき、ビットマップ内の頂点に適用するための対数変換を識別させる、自身に記憶された命令を含む。さらに他の実施形態では、メモリは、プロセッサによって実行されると、プロセッサに、データプロット内の対応する頂点に関連付けられたアルゴリズム変換が双指数関数であるとき、対称対数変換、線形変換のうちの2つ以上を有するビットマップ内の頂点に適用するための変換を識別させる、自身に記憶された命令を含む。いくつかの実施形態では、主題のシステムは、ビットマップに適用されるアルゴリズム変換を整列させるように構成されている。ある特定の事例では、システムは、アフィン変換をビットマップに適用するように構成されている。

【0019】

ある特定の実施形態によるシステムは、3つ以上のタイル、4つ以上のタイル、5つ以上のタイル、6つ以上のタイル、7つ以上のタイル、8つ以上のタイル、および9つ以上のタイルを含むビットマップなど、データプロットのための2つ以上のタイル状ビットマップを生成するように構成されている。これらの実施形態では、各ビットマップタイル内の各頂点に適用するためのアルゴリズム変換が識別され得る。対象のシステムは、データプロットの領域に対応するポリゴンを描画することによってビットマップを生成するよう

10

20

30

40

50

に構成され得る。例えば、ビットマップは、ポリゴンスキャンライン塗りつぶしアルゴリズムなどのポリゴン描画アルゴリズムで生成され得る。

【0020】

いくつかの実施形態では、システムは、生成されたビットマップに基づいて領域の粒子の選別決定を生成するように構成されている。いくつかの事例では、選別決定構成要素（例えば、選別モジュール）は、真理値表を有するビットマップに基づいて選別決定を生成する。他の事例では、選別決定構成要素は、1つ以上の論理ORゲートを有するビットマップに基づいて選別決定を生成する。ある特定の事例では、選別決定構成要素は、選別決定を生成するために論理ORゲートの階層を採用する。ある特定の実施形態では、フローストリーム内の粒子は、生体試料からの細胞である。いくつかの事例では、システムは、フローストリーム内の試料の成分を選別するための液滴ソータをさらに含む。

10

【0021】

本開示の態様はまた、検出された光の測定値を含むデータプロットを生成することであって、データプロットは、各々粒子の集団を有する1つ以上の領域を含む、データプロットを生成することと、データプロット内の各領域の境界を形成する頂点のセットを計算することと、頂点のセット内の各頂点に関連付けられたアルゴリズム変換のタイプを識別することと、各領域のビットマップがデータプロット内の各領域の頂点に対応する頂点のセットを含むように、粒子の各領域のビットマップを生成することと、各領域のビットマップ内の各頂点に適用するためのアルゴリズム変換を識別することとを行うようにプログラムされた集積回路デバイスも含む。対象の集積回路デバイスは、ある特定の事例では、フィールドプログラマブルゲートアレイ（FPGA）、特定用途向け集積回路（ASIC）、または複合プログラマブル論理デバイス（CPLD）を含み得る。

20

【0022】

いくつかの実施形態では、本開示は、指定された粒子を収集するように粒子分析器を構成するための制御デバイスを提供する。制御デバイスは、入力デバイスからメッセージを受信するように構成されている入力デバイスポートと、入力デバイスポートとデータ通信し、入力デバイスから受信されたメッセージを処理するように構成されているイベントリスナーと、実行可能命令を記憶するコンピュータ可読メモリと、コンピュータ可読メモリと通信する1つ以上のコンピュータプロセッサとを備える。1つ以上のコンピュータプロセッサは、実行可能命令を実行するように構成されている。実行可能命令は、制御デバイスに、第1の軸を含む第1のプロットを含むグラフィックディスプレイを提供させ、第1のプロットは、粒子測定のコロネについて第1のプロットの第1のエリアを識別する第1の選択を含む。実行可能命令は、制御デバイスに、入力デバイスポートを介して第1の入力デバイスから、第1の軸へのスケール調整の要求を受信させる。実行可能命令はまた、制御デバイスに、スケール調整、および試料を処理する粒子分析器に利用可能なリソースに少なくとも部分的に基づいて、第1の軸を分割するための領域の数を決定することと、第1の軸をその領域の数に分割することと、第1の領域の第1の変換を識別することと、第2の領域の第2の変換を識別することと、第1のセットの頂点によって定義される第1の選択の第1の部分であって、第1の領域内にある第1の部分について、第1のセットの頂点および第1の変換を使用して、第1のセットの変換された頂点を生成することと、第2のセットの頂点によって定義される第1の選択の第2の部分であって、第2の領域内にある第2の部分について、第2のセットの頂点および第2の変換を使用して、第2のセットの変換された頂点を生成することと、第1のセットの変換された頂点を第2のセットの変換された頂点と組み合わせて、第2の選択を形成することとを行わせる。実行可能命令はまた、制御デバイスに、第2の選択に少なくとも部分的に基づいて、真理値表または論理ORゲートの階層のうちの少なくとも1つを含む選別構成を生成することと、選別構成を使用して試料からの粒子を選別するために粒子分析器を構成することとを行わせる。この態様の他の実施形態は、対応するコンピュータシステム、装置、および1つ以上のコンピュータ記憶デバイスに記録されるコンピュータプログラムを含み、各々が、記載される革新的特徴の少なくとも一部を実行するように構成されている。

30

40

50

【図面の簡単な説明】**【0023】**

本発明は、添付の図面と併せて読む場合、以下の詳細な説明から最もよく理解され得る。図面には、以下の図が含まれる。

【0024】

【図1】本明細書に提示される一実施形態による、細胞ソーティングシステム100を示す概略図である。

【図2】記載された特徴のうちの1つ以上を実装し得るグラフィックス制御システムの一例のための機能ブロック図を示す。

【図3】双指数スケーリングを使用した初期プロットを示す。

【図4A】スケーリング後の図3に示される初期プロットのタイリングを示す。

【図4B】初期プロットの特定のタイリングを示す。

【図5】記載された特徴のうちの1つ以上を実装し得るグラフィックス制御システムの一例のための機能ブロック図を示す。

【図6】ゲートを変換する方法のプロセスフロー図を示す。

【図7】ある特定の実施形態による選別決定を生成するためのANDおよびORゲートの入れ子のシリーズを示す。

【発明を実施するための形態】**【0025】**

本開示の態様は、フローストリーム内の粒子から検出された光のデータプロットからビットマップを生成するための方法を含む。ある特定の実施形態による方法は、フローストリーム内の粒子から光を検出することと、検出された光の測定値のデータプロットを生成することと、データプロットは、各々粒子の集団を有する1つ以上の領域を含む、データプロットを生成することと、データプロット内の各領域の境界を形成する頂点のセットを計算することと、頂点のセット内の各頂点に関連付けられたアルゴリズム変換のタイプを識別することと、各領域のビットマップがデータプロット内の各領域の頂点に対応する頂点のセットを含むように、粒子の各領域のビットマップを生成することと、各領域のビットマップ内の各頂点に適用するためのアルゴリズム変換を識別することを含む。主題の方法に従ってビットマップを生成するためのプログラミングを有するシステムおよび集積回路デバイス（例えば、フィールドプログラマブルゲートアレイ）も提供される。

【0026】

本発明がより詳細に記載される前に、本発明は、記載された特定の実施形態に限定されるものではなく、したがって、当然ながら変わり得ることを理解されたい。また、本発明の範囲は添付の特許請求の範囲によってのみ限定されるので、本明細書で使用する用語は、特定の実施形態を説明するためのものにすぎず、限定することを意図するものではないことも理解されたい。

【0027】

値の範囲が提供される場合、文脈が別段明確に指示しない限り、その範囲の上限および下限と、その記載された範囲内の任意の他の記載された値または介在値との間の、下限の単位の10分の1までの各介在値が本発明の範囲内に包含されることが理解される。これらのより小さい範囲の上限および下限は、記載された範囲内の任意の具体的に除外された制限に従って、より小さい範囲に独立して含まれてよく、本発明内にも包含される。記載された範囲が制限の1つまたは両方を含む場合、それらの含まれる制限のいずれかまたは両方を除く範囲も本発明に含まれる。

【0028】

本明細書では、数値の前に「約」という用語が付けられて、特定の範囲が提示される。本明細書では、「約」という用語は、それが先行する正確な数、ならびにその用語が先行する数に近い、または近似する数について文字通りの支持を提供するために使用される。数が具体的に列挙された数に近いまたは近似しているか否かを決定する際に、近いまたは近似する列挙されない数は、それが提示される文脈において、具体的に列挙された数の実

10

20

30

40

50

質的な等価物を提供する数であり得る。

【0029】

別段定義されない限り、本明細書で使用されるすべての技術用語および科学用語は、本発明が属する当業者によって一般的に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書に記載されたものと類似または同等の任意の方法および材料も、本発明の実施または試験に使用することができるが、代表的な例示的な方法および材料が現在記載されている。

【0030】

本明細書に引用されるすべての公開および特許は、各個々の公開または特許が参照により組み込まれることを具体的かつ個別に示されているかのように参照により本明細書に組み込まれ、引用される公開に関連した方法および／または材料を開示し、記載するために参照により本明細書に組み込まれる。いずれかの公開の引用は、出願日前のその開示のためであり、本発明が先行発明によってそのような公開に先行する権利がないことを認めるものと解釈されないものとする。さらに、提供された公開日は、独立して確認される必要がある可能性がある実際の公開日とは異なる場合がある。

【0031】

本明細書および添付の特許請求の範囲で使用される場合、単数形「a」、「an」、および「the」は、文脈が別段明確に指示しない限り、複数の参照を含むことに留意されたい。特許請求の範囲は、任意の要素を除外するように起草され得ることにさらに留意されたい。したがって、この記述は、請求項の要素の列挙、または「否定的」な制限の使用に関連して、「単に」、「唯一」などの排他的な用語を使用するための先行詞として機能することが意図されている。

【0032】

本開示を読むと当業者には明らかになるように、本明細書に記載および例示される個々の実施形態の各々は、本発明の範囲または趣旨から逸脱することなく、他のいくつかの実施形態のいずれかの特徴から容易に分離され得るか、またはそれらと組み合わせられ得る個別の構成要素および特徴を有する。任意の列挙された方法は、列挙されたイベントの順序、または論理的に可能な任意の他の順序で実行することができる。

【0033】

装置および方法は、機能的な説明を伴う文法的流動性のために記載されている、または記載されるが、特許請求の範囲は、35 U.S.C. § 112 下で明示的に策定されない限り、「手段」または「ステップ」制限の構築によって必ずしも制限されるものと解釈されるべきではなく、同等物の司法理論の下で特許請求の範囲によって提供される定義の意味および同等物の完全な範囲を付与されるべきであり、特許請求の範囲が35 U.S.C. § 112 下で明示的に策定される場合、35 U.S.C. § 112 下で完全な法定同等物が付与されるべきであることを明示的に理解されたい。

【0034】

試料の粒子を選別するための方法

本開示の態様は、フローストリーム内の粒子から測定された光のデータプロットからビットマップを生成するための方法を含む。ある特定の実施形態による方法は、フローストリーム内の粒子から光を検出することと、検出された光の測定値のデータプロットを生成することとであって、データプロットは、各々粒子の集団を有する1つ以上の領域を含む、データプロットを生成することと、データプロット内の各領域の境界を形成する頂点のセットを計算することと、頂点のセット内の各頂点に関連付けられたアルゴリズム変換のタイプを識別することと、各領域のビットマップがデータプロット内の各領域の頂点に対応する頂点のセットを含むように、粒子の各領域のビットマップを生成することと、各領域のビットマップ内の各頂点に適用するためのアルゴリズム変換を識別することを含む。実施形態では、ビットマップ内の各頂点に適用されるアルゴリズム変換は、データプロット内の各対応する頂点に関連付けられた同じタイプのアルゴリズム変換である。

【0035】

いくつかの実施形態では、方法は、試料（例えば、生体試料内の細胞）の粒子を選別す

ることを含む。ある特定の実施形態による方法を実践する際に、試料が光源で照射され、試料からの光が検出されて、検出された光の測定値を有するデータプロットを生成し、データプロットは、各々粒子の集団を有する1つ以上の領域を含む。いくつかの事例では、試料は、生体試料である。「生体試料」という用語は、その従来の意味で、全生物、植物、真菌、または、ある特定の事例において、血液、粘液、リンパ液、滑液、脳脊髄液、唾液、気管支肺胞洗浄、羊水、羊髄血、尿、膿液、および精液中に見られ得る動物組織、細胞、または成分部分のサブセットを指すために使用される。したがって、「生体試料」は、天然生物またはその組織のサブセットの両方、ならびに、これらに限定されないが、例えば、血漿、血清、脊髄液、リンパ液、皮膚の切片、呼吸器、胃腸、心血管、および泌尿器管、涙液、唾液、乳、血液細胞、腫瘍、臓器を含む、生物またはその組織のサブセットから調製されるホモジネート、溶解物、または抽出物を指す。生物学的試料は、健康組織と疾患組織（例えば、がん性、悪性、壊死性など）との両方を含む、任意のタイプの生物組織であってもよい。ある特定の実施形態では、生体試料は、血液またはその誘導体、例えば、血漿、涙液、尿、精液などの液体試料であり、いくつかの事例では、試料は、静脈穿刺または指先から取得された血液など、全血を含む血液試料である（血液は、防腐剤、抗凝固剤などのアッセイの前に任意の試薬と組み合わせられてもよく、組み合わせられなくてもよい）。

【0036】

ある特定の実施形態では、試料のソースは、「哺乳類」または「哺乳類の動物」であり、これらの用語は、肉食類（例えば、イヌおよびネコ）、げっ歯類（例えば、マウス、モルモット、およびラット）、および霊長類（例えば、ヒト、チンパンジー、およびサル）を含む、哺乳類内の生物を記載するために広く使用される。いくつかの事例では、対象は、ヒトである。方法は、両方の性別のヒト対象から取得された試料に、および発達の任意の段階（すなわち、新生児、乳幼児、少年、思春期、成人）に適用されてもよく、ある特定の実施形態では、ヒト対象は、少年、思春期、または成人である。本発明は、ヒト対象からの試料に適用され得るが、これらに限定されないが、鳥、マウス、ラット、イヌ、ネコ、家畜、およびウマなど他の動物対象（すなわち、「非ヒト対象」において）からの試料に対しても実施され得ることを理解されたい。

【0037】

主題の方法を実践する際に、粒子を有する試料（例えば、フローサイトメータのフローストリーム内）は、光源からの光で照射される。いくつかの実施形態では、光源は、例えば100 nm以上、例えば150 nm以上、例えば200 nm以上、例えば250 nm以上、例えば300 nm以上、例えば350 nm以上、例えば400 nm、および500 nm以上を含む、例えば50 nm以上など、広範囲の波長を有する光を発する広帯域光源である。例えば、1つの好適な広帯域光源は、200 nm～1500 nmの波長を有する光を発する。好適な広帯域光源の別の例は、400 nm～1000 nmの波長を有する光を発する光源を含む。方法が広帯域光源で照射することを含む場合、対象の広帯域光源プロトコルは、これらに限定されないが、他の広帯域光源またはそれらの任意の組み合わせの中でも、ハロゲンランプ、重水素アークランプ、キセノンアークランプ、安定化繊維結合広帯域光源、連続スペクトルの広帯域LED、超発光ダイオード、半導体発光ダイオード、ワイドスペクトルLED白色光源、マルチLED一体型白色光源を含み得る。

【0038】

他の実施形態では、方法は、例えば40 nm以下、例えば30 nm以下、例えば25 nm以下、例えば20 nm以下、例えば15 nm以下、例えば10 nm以下、例えば5 nm以下、例えば2 nm以下、および特定の光の波長（すなわち、単色光）を発する光源を含む、50 nm以下の範囲のような狭波長範囲の光を発する光源など、特定の波長または狭い範囲の波長を発する狭帯域光源で照射することを含む。方法が、狭帯域光源で照射することを含む場合、対象の狭帯域光源プロトコルは、これらに限定されないが、狭波長LED、レーザダイオード、または1つ以上の光学バンドパスフィルタ、回折格子、モノクロメータ、またはこれらの任意の組み合わせに結合された広帯域光源を含んでもよい。

【0039】

ある特定の実施形態では、方法は、フローストリームを1つ以上のレーザーで照射することを含む。上述したように、レーザーのタイプおよび数は、試料ならびに収集される所望の光に応じて変わり、パルスレーザーまたは連続波レーザーであり得る。例えば、レーザーは、ヘリウムネオンレーザー、アルゴンレーザー、クリプトンレーザー、キセノンレーザー、窒素レーザー、CO₂レーザー、COレーザー、アルゴンフッ素 (ArF) エキシマレーザー、クリプトンフッ素 (KrF) エキシマレーザー、キセノン塩素 (XeCl) エキシマレーザーまたはキセノンフッ素 (XeF) エキシマレーザーまたはそれらの組み合わせなどのガスレーザー、スチルベン、クマリン、またはロダミンレーザーなどの色素レーザー、ヘリウムカドミウム (HeCd) レーザー、ヘリウム-水銀 (HeHg) レーザー、ヘリウム-セレン (HeSe) レーザー、ヘリウム-銀 (HeAg) レーザー、ストロンチウムレーザー、ネオン銅 (NeCu) レーザー、銅レーザーまたは金レーザーならびにそれらの組み合わせなどの金属蒸気レーザー、例えば、ルビーレーザー、Nd:YAGレーザー、NdCrYAGレーザー、Er:YAGレーザー、Nd:YLFレーザー、Nd:YVO₄レーザー、Nd:YCa₄O (BO₃)₃レーザー、Nd:YCOBレーザー、チタンサファイアレーザー、トリウムYAGレーザー、イッテルビウムYAGレーザー、Yb₂O₃レーザーまたはセリウムドープレーザーおよびこれらの組み合わせなどの固体レーザー、半導体ダイオードレーザー、光学ポンプ半導体レーザー (OPSL)、または上記レーザーのいずれかの周波数2倍型または3倍型の実装であってもよい。

10

【0040】

試料は、例えば2つ以上の光源、例えば3つ以上の光源、例えば4つ以上の光源、例えば5つ以上の光源、および10個以上の光源を含む、上記の光源のうちの1つ以上で照射され得る。光源は、任意のタイプの光源の組み合わせを含んでもよい。例えば、いくつかの実施形態では、方法は、1つ以上のガスレーザー、1つ以上の色素レーザー、および1つ以上の固体レーザーを有するアレイなどのレーザーのアレイでフローストリーム内の試料を照射することを含む。

20

【0041】

試料は、例えば250nm~1250nm、例えば300nm~1000nm、例えば350nm~900nm、および400nm~800nmを含む、200nm~1500nmの範囲の波長で照射され得る。例えば、光源が広帯域光源である場合、試料は、200nm~900nmの波長で照射され得る。他の事例では、光源が複数の狭帯域光源を含む場合、試料は、200nm~900nmの範囲の特定の波長で照射されてもよい。例えば、光源は、200nm~900nmの波長の範囲を有する光を各々独立して発する複数の狭帯域LED (1nm~25nm) であってよい。他の実施形態では、狭帯域光源は、1つ以上のレーザー (レーザーアレイなど) を含み、試料は、上述のように、ガスレーザー、エキシマレーザー、色素レーザー、金属蒸気レーザー、および固体レーザーを有するレーザーアレイなどで、200nm~700nmの範囲の特定の波長で照射される。

30

【0042】

2つ以上の光源が採用される場合、試料は、光源で同時にもしくは順次、またはそれらの組み合わせで照射され得る。例えば、試料は、光源の各々で同時に照射され得る。他の実施形態では、フローストリームは、光源の各々で順次照射される。試料を順次照射するために2つ以上の光源が採用される場合、各光源が試料を照射する時間は、例えば0.01マイクロ秒以上、例えば0.1マイクロ秒以上、例えば1マイクロ秒以上、例えば5マイクロ秒以上、例えば10マイクロ秒以上、例えば30マイクロ秒以上、および60マイクロ秒以上を含む、単独で0.001マイクロ秒以上であってもよい。例えば、方法は、例えば0.01マイクロ秒~75マイクロ秒、例えば0.1マイクロ秒~50マイクロ秒、例えば1マイクロ秒~25マイクロ秒、および5マイクロ秒~10マイクロ秒を含む、0.001マイクロ秒~100マイクロ秒の範囲の期間、試料を光源 (例えば、レーザー) で照射することを含み得る。試料が2つ以上の光源で順次照射される実施形態では、試料が各光源によって照射される持続時間は、同じであっても異なってもよい。

40

【0043】

50

各光源による照射間の期間もまた、必要に応じて、例えば0.01マイクロ秒以上、例えば0.1マイクロ秒以上、例えば1マイクロ秒以上、例えば5マイクロ秒以上、例えば10マイクロ秒以上、例えば15マイクロ秒以上、例えば30マイクロ秒以上、および60マイクロ秒以上を含む、0.001マイクロ秒以上の遅延によって個別に分離して、変わり得る。例えば、各光源による照射間の期間は、例えば0.01マイクロ秒～50マイクロ秒、例えば0.1マイクロ秒～35マイクロ秒、例えば1マイクロ秒～25マイクロ秒、および5マイクロ秒～10マイクロ秒を含む、0.001マイクロ秒～60マイクロ秒の範囲であり得る。ある特定の実施形態では、各光源による照射間の期間は、10マイクロ秒である。試料が2つを超える（すなわち、3つ以上の）光源によって順次照射される実施形態では、各光源による照射間の遅延は、同じであっても異なってもよい。

10

【0044】

試料は、連続的に、または個別の間隔で照射され得る。いくつかの事例では、方法は、試料を光源で連続的に照射することを含む。他の事例では、試料は、0.001ミリ秒毎、0.01ミリ秒毎、0.1ミリ秒毎、1ミリ秒毎、10ミリ秒毎、100ミリ秒毎、および1000ミリ秒毎、または何らかの他の間隔を含む個別の間隔で、光源で照射される。

【0045】

光源に応じて、試料は、例えば0.01mm以上、例えば0.05mm以上、例えば0.1mm以上、例えば0.5mm以上、例えば1mm以上、例えば2.5mm以上、例えば5mm以上、例えば10mm以上、例えば15mm以上、例えば25mm以上、および50mm以上を含む、変わる距離から照射されてもよい。また、角度または照射はまた、例えば90°の角度で、例えば15°～85°、例えば20°～80°、例えば25°～75°、および30°～60°を含む、10°～90°の範囲で変わり得る。

20

【0046】

主題の方法を実践する際に、照射された試料からの光は、例えば、波長の範囲（例えば、200nm～1000nm）にわたって試料からの光を収集することによって測定される。実施形態では、方法は、試料による光吸収の測定（例えば、明視野光データ）、光散乱の測定（例えば、前方散乱光データまたは側方散乱光データ）、および試料による光発光の測定（例えば、蛍光光データ）のうちの1つ以上を含み得る。

【0047】

試料からの光は、例えば5つ以上の異なる波長、例えば10個以上の異なる波長、例えば25個以上の異なる波長、例えば50個以上の異なる波長、例えば100個以上の異なる波長、例えば200個以上の異なる波長、例えば300個以上の異なる波長、および収集された光を400個以上の異なる波長で測定することを含む、1つ以上の波長で測定されてもよい。

30

【0048】

光は、200nm～1200nmの波長範囲のうちの1つ以上にわたって収集され得る。いくつかの事例では、方法は、例えば200nm～1200nm、例えば300nm～1100nm、例えば400nm～1000nm、例えば500nm～900nm、および600nm～800nmを含む、波長の範囲にわたって試料からの光を測定することを含む。他の事例では、方法は、1つ以上の特定の波長で収集された光を測定することを含む。例えば、収集された光は、450nm、518nm、519nm、561nm、578nm、605nm、607nm、625nm、650nm、660nm、667nm、670nm、668nm、695nm、710nm、723nm、780nm、785nm、647nm、617nm、およびこれらの任意の組み合わせのうちの1つ以上で測定され得る。ある特定の実施形態では、方法は、ある特定のフルオロフォアの蛍光ピーク波長に対応する光の波長を測定することを含む。

40

【0049】

収集された光は、連続的に、または個別の間隔で測定され得る。いくつかの事例では、方法は、光の測定を連続的に行うことを含む。他の事例では、光は、0.001ミリ秒毎、0.01ミリ秒毎、0.1ミリ秒毎、1ミリ秒毎、10ミリ秒毎、100ミリ秒毎、お

50

よび1000ミリ秒毎を含む、または何らかの他の間隔毎に光を測定するなど、個別の間隔で測定される。

【0050】

収集された光の測定は、例えば2回以上、例えば3回以上、例えば5回以上、および10回以上を含む、主題の方法中に1回以上行われ得る。ある特定の実施形態では、試料からの光は2回以上測定され、ある特定の事例では、データが平均化される。

【0051】

いくつかの実施形態では、方法は、光を検出する前に、試料からの光をさらに調整することを含む。例えば、試料源からの光は、1つ以上のレンズ、鏡、ピンホール、スリット、格子、光屈折器、およびそれらの任意の組み合わせを通過し得る。いくつかの事例では、収集された光は、光のプロファイルを低減するように、1つ以上の集束レンズを通過する。他の事例では、試料から発せられた光は、光ビーム発散を低減するために1つ以上のコリメータを通過する。

【0052】

ある特定の実施形態では、方法は、試料に周波数シフト光の2つ以上のビームを照射することを含む。上述のように、レーザおよびレーザ光の周波数シフトのための音響光学デバイスを有する光ビーム生成器構成要素が採用され得る。これらの実施形態では、方法は、音響光学デバイスをレーザで照射することを含む。出力レーザビームで生成される光の所望の波長に応じて（例えば、フローストリーム内の試料を照射するために使用するために）、レーザは、例えば250nm〜1250nm、例えば300nm〜1000nm、例えば350nm〜900nm、および400nm〜800nmを含む、200nm〜1500nmの間で変わる特定の波長を有し得る。音響光学デバイスは、例えば2つ以上のレーザ、例えば3つ以上のレーザ、例えば4つ以上のレーザ、例えば5つ以上のレーザ、および10個以上のレーザを含む、1つ以上のレーザで照射され得る。レーザは、いくつかのタイプのレーザの任意の組み合わせを含んでもよい。例えば、いくつかの実施形態では、方法は、音響光学デバイスを、1つ以上のガスレーザ、1つ以上の色素レーザ、および1つ以上の固体レーザを有するアレイなどのレーザのアレイで照射することを含む。

【0053】

2つ以上のレーザが採用される場合、音響光学デバイスは、同時にもしくは順次、またはそれらの組み合わせで、レーザで照射され得る。例えば、音響光学デバイスは、レーザの各々で同時に照射され得る。他の実施形態では、音響光学デバイスは、レーザの各々で順次照射される。音響光学デバイスを順次照射するために2つ以上のレーザが採用される場合、各レーザが音響光学デバイスを照射する時間は、例えば0.01マイクロ秒以上、例えば0.1マイクロ秒以上、例えば1マイクロ秒以上、例えば5マイクロ秒以上、例えば10マイクロ秒以上、例えば30マイクロ秒以上、および60マイクロ秒以上を含む、単独で0.001マイクロ秒以上であってもよい。例えば、方法は、例えば0.01マイクロ秒〜75マイクロ秒、例えば0.1マイクロ秒〜50マイクロ秒、例えば1マイクロ秒〜25マイクロ秒、および5マイクロ秒〜10マイクロ秒を含む、0.001マイクロ秒〜100マイクロ秒の範囲の持続時間、音響光学デバイスをレーザで照射することを含み得る。音響光学デバイスが2つ以上のレーザで順次照射される実施形態では、音響光学デバイスが各レーザによって照射される持続時間は、同じであっても異なってもよい。

【0054】

各レーザによる照射間の期間もまた、必要に応じて、例えば0.01マイクロ秒以上、例えば0.1マイクロ秒以上、例えば1マイクロ秒以上、例えば5マイクロ秒以上、例えば10マイクロ秒以上、例えば15マイクロ秒以上、例えば30マイクロ秒以上、および60マイクロ秒以上を含む、0.001マイクロ秒以上の遅延によって個別に分離して、変わり得る。例えば、各光源による照射間の期間は、例えば0.01マイクロ秒〜50マイクロ秒、例えば0.1マイクロ秒〜35マイクロ秒、例えば1マイクロ秒〜25マイクロ秒、および5マイクロ秒〜10マイクロ秒を含む、0.001マイクロ秒〜60マイクロ秒の範囲であり得る。ある特定の実施形態では、各レーザによる照射間の期間は、10

マイクロ秒である。音響光学デバイスが2つを超える（すなわち、3つ以上の）レーザによって順次照射される実施形態では、各レーザによる照射間の遅延は、同じであっても異なっているもよい。

【0055】

音響光学デバイスは、連続的に、または個別の間隔で照射され得る。いくつかの事例では、方法は、音響光学デバイスをレーザで連続的に照射することを含む。他の事例では、音響光学デバイスは、0.001ミリ秒毎、0.01ミリ秒毎、0.1ミリ秒毎、1ミリ秒毎、10ミリ秒毎、100ミリ秒毎、および1000ミリ秒毎、または何らかの他の間隔を含む個別の間隔で、レーザで照射される。

【0056】

レーザに応じて、音響光学デバイスは、例えば0.01mm以上、例えば0.05mm以上、例えば0.1mm以上、例えば0.5mm以上、例えば1mm以上、例えば2.5mm以上、例えば5mm以上、例えば10mm以上、例えば15mm以上、例えば25mm以上、および50mm以上を含む、変わる距離から照射されてもよい。また、角度または照射はまた、例えば90°の角度で、例えば15°～85°、例えば20°～80°、例えば25°～75°、および30°～60°を含む、10°～90°の範囲で変わり得る。

【0057】

実施形態では、方法は、角度偏向レーザビームを生成するために、高周波駆動信号を音響光学デバイスに印加することを含む。2つ以上の高周波駆動信号は、例えば3つ以上の高周波駆動信号、例えば4つ以上の高周波駆動信号、例えば5つ以上の高周波駆動信号、例えば6つ以上の高周波駆動信号、例えば7つ以上の高周波駆動信号、例えば8つ以上の高周波駆動信号、例えば9つ以上の高周波駆動信号、例えば10個以上の高周波駆動信号、例えば15個以上の高周波駆動信号、例えば25個以上の高周波駆動信号、例えば50個以上の高周波駆動信号、および100個以上の高周波駆動信号を含む、音響光学デバイスに印加されて、所望の数の角度偏向レーザビームを有する出力レーザビームを生成し得る。

【0058】

高周波駆動信号によって生成される角度偏向レーザビームは、各々、印加された高周波駆動信号の振幅に基づいて強度を有する。いくつかの実施形態では、方法は、所望の強度で角度偏向レーザビームを生成するために十分な振幅を有する高周波駆動信号を印加することを含む。いくつかの事例では、印加された各高周波駆動信号は、例えば約0.005V～約400V、例えば約0.01V～約300V、例えば約0.05V～約200V、例えば約0.1V～約100V、例えば約0.5V～約75V、例えば約1V～50V、例えば約2V～40V、例えば3V～約30V、および約5V～約25Vを含む、単独で、約0.001V～約500Vの振幅を有する。印加された各高周波駆動信号は、いくつかの実施形態では、例えば約0.005MHz～約400MHz、例えば約0.01MHz～約300MHz、例えば約0.05MHz～約200MHz、例えば約0.1MHz～約100MHz、例えば約0.5MHz～約90MHz、例えば約1MHz～約75MHz、例えば約2MHz～約70MHz、例えば約3MHz～約65MHz、例えば約4MHz～約60MHz、および約5MHz～約50MHzを含む、約0.001MHz～約500MHzの周波数を有する。

【0059】

これらの実施形態では、出力レーザビーム内の角度偏向レーザビームは、空間的に分離される。出力レーザビームの印加された高周波駆動信号および所望の照射プロファイルに応じて、角度偏向レーザビームは、例えば0.005μm以上、例えば0.01μm以上、例えば0.05μm以上、例えば0.1μm以上、例えば0.5μm以上、例えば1μm以上、例えば5μm以上、例えば10μm以上、例えば100μm以上、例えば500μm以上、例えば1000μm以上、および5000μm以上を含む、0.001μm以上によって分離され得る。いくつかの実施形態では、角度偏向レーザビームは、例えば、出力レーザビームの水平軸に沿った隣接する角度偏向レーザビームと重複する。隣接する

10

20

30

40

50

角度偏向レーザビーム間の重複（ビームスポットの重複など）は、例えば $0.005\text{ }\mu\text{m}$ 以上の重複、例えば $0.01\text{ }\mu\text{m}$ 以上の重複、例えば $0.05\text{ }\mu\text{m}$ 以上の重複、例えば $0.1\text{ }\mu\text{m}$ 以上の重複、例えば $0.5\text{ }\mu\text{m}$ 以上の重複、例えば $1\text{ }\mu\text{m}$ 以上の重複、例えば $5\text{ }\mu\text{m}$ 以上の重複、例えば $10\text{ }\mu\text{m}$ 以上の重複、および $100\text{ }\mu\text{m}$ 以上の重複を含む、 $0.001\text{ }\mu\text{m}$ 以上の重複であり得る。

【0060】

ある特定の事例では、フローストリームを複数の周波数シフト光のビームで照射し、フローストリーム内の細胞が、高周波タグ付き発光（FIRE）を使用して蛍光撮像によって撮像されて、Diebold, et al. Nature Photonics Vol. 7 (10); 806–810 (2013) に記載されるもの、ならびに米国特許第9, 423, 353号、第9, 784, 661号および第10, 006, 852号、ならびに米国特許公開第2017/0133857号および第2017/0350803号に記載されるものなど、周波数符号化画像を生成し、これらの開示は参照により本明細書に組み込まれる。

【0061】

実施形態では、方法は、検出された光の測定値を有するデータプロットを生成することを含み、データプロットは、各々粒子の集団を有する1つ以上の領域を含む。データプロットは、検出された光吸収、検出された光散乱、検出された光放射、またはそれらの任意の組み合わせから生成され得る。いくつかの事例では、データプロットは、例えば、明視野光検出器からなど、試料から検出された光吸収から生成される。これらの事例では、データプロットは、フローストリーム内のセルからの明視野画像データに基づいて生成される。他の事例では、データプロットは、側方散乱検出器、前方散乱検出器、または側方散乱検出器と前方散乱検出器との組み合わせなど、試料から検出される光散乱から生成される。さらに他の事例では、データプロットは、試料に追加されたフルオロフォアからの光など、試料から発せられた光から生成される。さらに他の事例では、データプロットは、検出された光吸収、検出された光散乱、および検出された光発光の組み合わせから生成される。

【0062】

データプロットは、例えば2つ以上の領域、例えば3つ以上の領域、例えば4つ以上の領域、および5つ以上の領域を含む、粒子の集団をプロットする1つ以上の領域を含み得る。以下でより詳細に記載されるように、データプロット内の各領域のビットマップが生成され、ある特定の実施形態によれば、これは、対応する領域の粒子を選別するためのゲートとして使用される。方法を実践する際に、データプロット内の各領域の境界が決定される。いくつかの事例では、データプロットの領域の境界を決定するために、方法は、各頂点についてデータプロットの各軸に沿って最小値および最大値を決定することによって、データプロット内の各領域の境界を形成する頂点のセットを計算することを含む。これらの実施形態では、x軸に沿った最小値およびy軸に沿った最小値、ならびにx軸に沿った最大値およびy軸に沿った最大値が、各頂点について決定される。

【0063】

実施形態では、データプロットの各領域の頂点に関連付けられたアルゴリズム変換が決定される。採用されるデータプロットのタイプ（例えば、双指数データプロット）に応じて、データプロットの各頂点について識別されるアルゴリズム変換は、線形数値変換、対数数値変換、または双指数数値変換であるなど、変わり得る。変換は、データプロット上の粒子集団位置に応じて正または負であり得る。例えば、変換は、正の線形、正の対数、負の線形または負の対数変換であってよい。図3は、粒子集団が存在し得る9つのエリアを有するある特定の実施形態によるデータプロットを示す。したがって、識別されるアルゴリズム変換は、軸ごとの2部アルゴリズム変換（すなわち、x軸およびy軸に沿った線形変換または対数変換）であり得る。いくつかの実施形態では、識別されたアルゴリズム変換は、正の線形／正の線形変換（すなわち、正のx軸に沿った線形変換および正のy軸に沿った線形変換）であり、他の実施形態では、識別されたアルゴリズム変換は、正の対

数／正の対数変換である。他の実施形態では、アルゴリズム変換は、正の線形／正の対数変換である。他の実施形態では、アルゴリズム変換は、正の対数／正の線形変換である。他の実施形態では、アルゴリズム変換は、負の線形／負の対数変換である。他の実施形態では、アルゴリズム変換は、負の線形／正の対数変換である。他の実施形態では、アルゴリズム変換は、正の対数／負の線形変換である。

【0064】

ビットマップは、データプロット内の各粒子集団領域について生成される。ビットマップという用語は、本明細書では、その従来の意味で、データプロットの領域のマッピングインデックスを指すために使用される。本明細書に記載されるビットマップは、データの形態またはグラフィカル表示として生成され得る。実施形態では、ビットマップは、単一のタイルまたは2つ以上のタイルから形成され得る。いくつかの実施形態では、例えば3つ以上のビットマップタイル、例えば4つ以上のビットマップタイル、例えば5つ以上のビットマップタイル、例えば6つ以上のビットマップタイル、例えば7つ以上のビットマップタイル、例えば8つ以上のビットマップタイル、および9つ以上のビットマップタイルを含む、2つ以上のビットマップタイルがデータプロットから生成される。各ビットマップタイルは、例えば2つ以上の頂点、例えば3つ以上の頂点、例えば4つ以上の頂点、および対象の粒子集団の各領域の5つ以上の頂点を含む、対象の粒子集団の各領域からの境界の1つ以上の頂点を含み得る。

【0065】

主題の方法を実践する際に、ビットマップ内の各頂点に適用するためのアルゴリズム変換が識別される。採用されるデータプロットのタイプ（例えば、双指数データプロット）に応じて、ビットマップの各頂点について識別されるアルゴリズム変換は、線形数値変換、対数数値変換、または双指数数値変換であるなど、変わり得る。変換は、データプロット上の粒子集団位置に応じて正または負であり得る。いくつかの実施形態では、データプロット内の頂点に関連付けられたアルゴリズム変換が線形であるとき、方法は、ビットマップ内の対応する頂点に適用するための線形変換を識別することを含む。他の実施形態では、データプロット内の頂点に関連付けられたアルゴリズム変換が対数であるとき、方法は、ビットマップ内の対応する頂点に適用するための対数変換を識別することを含む。他の実施形態では、データプロット内の頂点に関連付けられたアルゴリズム変換が双指数関数であるとき、方法は、対称対数変換、線形変換、またはそれらの組み合わせを含むビットマップ内の対応する頂点に適用するための変換を識別することを含む。一例では、データプロット内の頂点に関連付けられたアルゴリズム変換が正の線形／正の線形である場合、方法は、正の線形／正の線形であるビットマップ内の対応する頂点に適用するためのアルゴリズム変換を識別することを含む。別の例では、データプロット内の頂点に関連付けられたアルゴリズム変換が正の対数／正の対数である場合、方法は、正の線形／正の線形であるビットマップ内の対応する頂点に適用するためのアルゴリズム変換を識別することを含む。別の例では、データプロット内の頂点に関連付けられたアルゴリズム変換が正の線形／正の対数である場合、方法は、正の線形／正の対数であるビットマップ内の対応する頂点に適用するためのアルゴリズム変換を識別することを含む。別の例では、データプロット内の頂点に関連付けられたアルゴリズム変換が正の対数／正の線形である場合、方法は、正の対数／正の線形であるビットマップ内の対応する頂点に適用するためのアルゴリズム変換を識別することを含む。別の例では、データプロット内の頂点に関連付けられたアルゴリズム変換が負の対数／正の線形である場合、方法は、負の対数／正の線形であるビットマップ内の対応する頂点に適用するためのアルゴリズム変換を識別することを含む。別の例では、データプロット内の頂点に関連付けられたアルゴリズム変換が正の対数／負の線形である場合、方法は、正の対数／負の線形であるビットマップ内の対応する頂点に適用するためのアルゴリズム変換を識別することを含む。別の例では、データプロット内の頂点に関連付けられたアルゴリズム変換が負の線形／正の対数である場合、方法は、負の線形／正の対数であるビットマップ内の対応する頂点に適用するためのアルゴリズム変換を識別することを含む。別の例では、データプロット内の頂点に関連付けられたア

10

20

30

40

50

ルゴリズム変換が正の線形／負の対数である場合、方法は、正の線形／負の対数であるビットマップ内の対応する頂点に適用するためのアルゴリズム変換を識別することを含む。別の例では、データプロット内の頂点に関連付けられたアルゴリズム変換が負の線形／負の線形である場合、方法は、負の線形／負の線形であるビットマップ内の対応する頂点に適用するためのアルゴリズム変換を識別することを含む。別の例では、データプロット内の頂点に関連付けられたアルゴリズム変換が負の対数／負の対数である場合、方法は、負の線形／負の線形であるビットマップ内の対応する頂点に適用するためのアルゴリズム変換を識別することを含む。

【0066】

いくつかの実施形態では、方法は、ビットマップに適用されるアルゴリズム変換を整列することを含む。これらの実施形態では、変換は、重複が最小限に抑えられ、変換が適切に切り替わるように整列される。ある特定の実施形態では、方法は、ビットマップのアフィン変換を実行することを含み、ビットマップの使用が最大になるようにアフィン変換を調整し、すなわち、ビットマップ境界は、領域境界ボックスと整列する。これらの実施形態では、ADCチャネル内のビットマップにわたるスパンがビットマップ解像度未満である場合、忠実度を最大にするために、そのセクションについての変換の線形への切り替えが実行され得る。ビットマップは、2つの頂点間に1つ以上のラインセグメントを補間することによってレンダリングされ得る。いくつかの事例では、ビットマップは、ポリゴンスキャンライン塗りつぶしアルゴリズムなどのポリゴン描画アルゴリズムで生成され得る。

【0067】

ある特定の実施形態では、ビットマップは、以下に従ってデータプロットから生成される。

入力

- ・器具の測定空間で定義された分類領域を表す頂点のセット（蛍光補償または任意の他の処理後）
- ・分類領域が描画されたとき頂点に適用される変換（例えば、頂点が対数－対数プロットに描画された場合、これは対数変換である）

出力

- ・ビットマップ（器具への送信のためにビットマップタイルに細分化され得る）
- ・各ビットマップタイルに適用される選択されたハードウェア変換

【0068】

1. 入力頂点の境界ボックスを計算する。これは、軸ごとのすべての頂点の最小値および最大値である。

【0069】

2. 分類領域の軸ごとのソース変換を検査する。

【0070】

軸変換が線形である場合、線形ハードウェア変換を選択する。

【0071】

軸変換が対数である場合、対数ハードウェア変換を選択する。

【0072】

軸変換が双指数（または同様の変換）である場合、負の領域の対称対数、0の周りのパッチの線形、正の領域の対称対数を選択する。重複が最小限に抑えられ、変換が適切に切り替わるように変換を整列させる。

【0073】

3. ビットマップのアフィン変換：ビットマップの使用が最大にされるようにアフィン変換を調整し、すなわち、ビットマップ境界は、領域境界ボックスと整列する。

【0074】

ADCチャネル内のビットマップにわたるスパンがビットマップ解像度未満である場合、任意選択で、忠実度を最大にするために、そのセクションについての変換を線形に切り替える。

10

20

30

40

50

【0075】

4. 軸ごとのソース変換を使用して頂点を変換する。

【0076】

頂点の各隣接するペアをペアリングし、最後の頂点および最初の頂点もラインセグメントを生成するように巻き付けることによって、ラインセグメント頂点のセットを生成する。

【0077】

ラインセグメントごとに、多くのラインセグメント頂点ペアに細分割することによって、ラインセグメントを補間する。

【0078】

補間アルゴリズムは、単純な線形細分化であってもよく、または軸上のターゲットハードウェア空間内のステップを考慮に入れてもよい。

【0079】

5. 軸ごとの逆ソース変換を使用して、頂点の補間されたセットを測定空間に変換する。

【0080】

6. 軸ごとに選択されたハードウェア変換を使用して、頂点のこのセットを変換する。

【0081】

7. 軸ごと（または一連のタイル）のハードウェア変換スペースにまたがる空のビットマップを割り振る。

【0082】

8. 描画アルゴリズム（例えば、ポリゴンスキャンライン塗りつぶし）を使用して頂点のセットをビットマップにレンダリングする。

【0083】

各画素がレンダリングされるとき、画素がどのビットマップタイル内にあるかを計算し、そのビットマップタイルへの書き込みを示すフラグを設定する。

【0084】

9. 書き込まれたビットマップタイルごとに、必要に応じてビットマップタイルにマークを付ける。タイルとそのアフィン変換およびハードウェア軸変換とペアリングし、使用するハードウェアROIビットマップとして記憶する。

【0085】

10. アクティブなタイルをグループ化し、ROIビットマップの各セットにOR論理を割り当てる。

【0086】

未使用のハードウェアROIビットマップリソースが十分ある場合、複数のビットマップが変換のセクションをサブタイル化し、アルゴリズムを再実行できるように、ハードウェア変換を調整する。これによって忠実度が上がる。

【0087】

ハードウェアROIビットマップリソースが不十分である場合、以下の戦略が使用され得る。

双指数-双指数変換領域の中心ビットマップタイルが完全に設定されている場合、周囲のビットマップ（例えば、線形/対数の組み合わせビットマップ）の範囲を調整して、ゼロを含むようにすることを検討する。

【0088】

ビットマップが軸上のかなりの量の負および正の空間を包含する場合、線形ビットマップパッチは排除され、正および負の対数変換が使用され得る。

【0089】

代替として、正の空間と負の空間との両方を包含する対称対数変換を有する単一のビットマップが使用されてもよく、線形支配領域（「ドーナツホール」）についての追加のビットマップで埋められる。

【0090】

上記に要約されるように、ある特定の実施形態による本開示の方法は、生体試料の細胞

10

20

30

40

50

など、試料の選別粒子も含む。「選別」という用語は、本明細書では、その従来の意味で、試料の成分（例えば、細胞を含む液滴、生体高分子などの非細胞粒子を含む液滴）を分離し、いくつかの事例では、分離された成分を1つ以上の試料収集容器に送達することを指すために使用される。例えば、方法は、例えば3つ以上の成分、例えば4つ以上の成分、例えば5つ以上の成分、例えば10個以上の成分、例えば15個以上の成分、および試料の25個以上の成分を含む、試料の2つ以上の成分を選別することを含み得る。実施形態では、方法は、生成されたビットマップ（またはビットマップタイル）に基づいてゲートすることによって細胞を選別することを含む。

【0091】

細胞を選別する際に、方法は、コンピュータなどによるデータ取得、分析、および記録を含み、複数のデータチャネルは、データプロットおよびビットマップの生成に使用される各検出器からデータを記録する。これらの実施形態では、分析は、各粒子がデジタル化されたパラメータ値のセットとして存在するように、粒子を分類し、計数することを含む。主題のシステム（以下に記載する）は、対象の粒子を背景およびノイズから区別するために、選択されたパラメータ上でトリガするように設定され得る。

【0092】

次いで、対象の特定の亜集団は、集団全体について収集されたデータに基づいてビットマップを「ゲーティング」することによってさらに分析され得る。この手順は、順方向光散乱（FSC）対側方（すなわち、直交）光散乱（SSC）のビットマップをプロットし、生成することによって実行され得る。望まれる場合、上記分析は、試料内の対象の粒子の計数をもたらすように構成され得る。

【0093】

いくつかの実施形態では、試料の成分を選別するための方法は、例えば、2017年3月28日に出版された米国特許公開第2017/0299493号に記載される、デフレクタプレートを含む粒子選別モジュールを用いて粒子（例えば、生体試料内の細胞）を選別することを含み、その開示は参照により本明細書に組み込まれる。ある特定の実施形態では、試料の細胞は、2019年2月8日に出版された米国仮特許出願第62/803,264号に記載されているものなど、複数の選別決定ユニットを含む選別決定モジュールを使用して選別され、その開示は参照により本明細書に組み込まれる。

【0094】

いくつかの実施形態では、方法は、生成されたビットマップに基づいて粒子集団の選別決定を生成することを含む。いくつかの実施形態では、選別決定を生成することは、真理値表、1つ以上の論理ORゲート、論理ORゲートの階層、またはそれらの組み合わせを含む選別構成を生成することを含む。

【0095】

ある特定の実施形態では、方法は、真理値表分類を用いて試料の粒子を選別することによって選別決定を生成することを含む。他の実施形態では、方法は、一連のORゲートを用いて試料の粒子を選別することによって選別決定を生成することを含む。さらに他の実施形態では、方法は、一連のORゲートを用いて試料の粒子を選別し、続いて真理値表を使用して分類することによって、選別決定を生成することを含む。ある特定の実施形態では、任意の数のビットマップは、ORゲート段階を使用して組み合わせられ、方法は、各領域に使用されるビットマップのマスク単語を設定することを含む。これらの実施形態では、方法は、ビットマップ分類の特定の組み合わせの論理ORと一緒に実行することと、結果を各後続のゲーティング論理に出力することを含む。一例では、64のビットマップが使用され、各々が64ビットの64個の異なるORマスクが採用されてもよい。別の例では、32個のビットマップが使用され、各々が32ビットの32個の異なるORマスクが採用されてもよい。さらに別の例では、64個のビットマップは、上部バンクおよび下部バンクに分割され得る。この例では、下部バンクは、最初の32個のビットマップのOR組み合わせであり、上部バンクは、最後の32個のビットマップのOR組み合わせである。

10

20

30

40

50

【0096】

ある特定の実施形態では、方法は、ANDおよびORゲートの入れ子のシリーズを採用することを含む。図7は、ある特定の実施形態による選別決定を生成するためのANDおよびORゲートの入れ子のシリーズを示す。図7において、左側には、ハードウェアROIビットマップ分類子の出力がある。奇数番号の入力はすべて、ANDゲートに渡されるとともに、出力まで直接通過する。ANDゲートの他方の入力は、制御レジスタからのものである。制御レジスタビットがANDゲートに対して設定される場合、入力値は、ORゲートまで通過し、そこでそのペアの偶数番号の入力と組み合わせられる。これにより、OR関数が有効になる。制御レジスタビットがANDゲートに対して設定されていない場合、ANDゲートの出力はゼロであり、ORゲートは偶数番号の入力およびゼロを取り、これは、偶数番号の入力の値を通過することに等しい。

10

【0097】

図7を参照すると、一例では、5、4、3、2、および1のビットマップを含む領域は、対象のハードウェア領域（ROI）ビットマップに割り当てられる。最初の5つのROIビットマップは、5ビットマップ領域に使用される。ビットマップ0および1が組み合わせられ、2および3が組み合わせられ、次いで、それらの出力が組み合わせられる。ビットマップ5は、0、1、2、および3の組み合わせと組み合わせられる前に、ORゲートの2つの段階を通過する。これは、出力0に到達するための最後のORゲートの通過である。出力1、2、3、および4は、様々な中間生成物を表す。ビットマップ5は、単一のビットマップ領域のうちの1つに使用される。ビットマップ5からのパスが5ビットマップ領域に使用されたので、このビットマップスロットは、単一のビットマップ領域にのみ使用され得る。入力は、出力まで直接通過する。デュアルビットマップ領域を表すために、ビットマップ6および7が組み合わせられる。ORゲートの出力は、出力6まで通過する。クワッドビットマップ領域を表すために、ビットマップ8～11が組み合わせられる。2つのカスケードOR段階は、8と9、10と11を組み合わせ、次いで、それらの結果を組み合わせる。その結果は、1つのORゲートを通過し、次いで、出力8まで通過する。トリプルビットマップ領域を表すために、ビットマップ12、13、および14が使用される。ビットマップ12および13はORゲートと組み合わせられ、ビットマップ14はORゲートを通過し、次いで、12および13と組み合わせられる。ビットマップ15は、出力15まで直接通過する。

20

30

【0098】

いくつかの実施形態では、これは、ORゲートまで通過する奇数番号の出力と、ORゲートに渡される偶数番号の出力とで階層的に繰り返される。これにより、少数のレイヤで、ROIビットマップ分類子の任意の数の組み合わせのORをとることができる。ある特定の事例では、パッキングアルゴリズムを使用して、領域を構成し得る。

【0099】

いくつかの実施形態では、各領域のビットマップは、ハードウェアROIビットマップに割り当てられる。OR論理が、任意のハードウェアROIビットマップのORをとることができず、特定の階層でのみORをとることができる場合、パッキングアルゴリズムを使用して、ハードウェアROIビットマップにビットマップを割り当てることができる。いくつかの実施形態では、方法は、再帰パッキングアルゴリズムを採用することを含む。この実施形態では、アルゴリズムへの入力は、1) ビンの位置および容量を含むペアのリスト、2) 領域ごとに必要なビットマップの数を含む領域のリストを含む。

40

【0100】

ビンのリスト内のビンごとに、ある特定の実施形態による方法は、

現在のビン容量内に収まる最大数のビットマップを有する領域について領域のリストのクエリを行うことを含む、

現在のビン容量内に収まる最大数のビットマップを有する領域が存在する場合、ある特定の事例による方法は、

現在のビン位置をその位置として領域を出力することと、

50

処理する領域のリストから領域を削除することと、

ビン内の未使用のROIビットマップの数（例えば、ビン容量から選択された領域内のROIビットマップの数を差し引いたもの）を計算することと、

ビン内の残りのROIビットマップを、残りの2つの成分の累乗に基づいて新しいビンに分割することを含む。

【0101】

ある特定の実施形態では、3つのROIビットマップが残っている場合、ビットマップは、サイズ1および2のビンに分割される。これらの実施形態では、ビンは、サイズの昇順に配置され、位置は、現在のビンの位置+現在の領域によって使用されるビットマップの数から開始する。

【0102】

ある特定の事例では、アルゴリズムは、ビンおよび残りの領域の新しいリストで再帰的に呼び出される。

【0103】

いくつかの事例では、アルゴリズムを完了した後にリスト内に領域が残っている場合、方法は、

出力リスト内で未使用のROIビットマップスロットを見つけることと、

領域内のビットマップを非連続ハードウェアROIビットマップに割り当てることと、非連続領域のORをとるゲーティング段階の真理値表を構築することを含む得る。

例えば、領域が9つのビットマップを含む場合、方法は、領域を、8つのビットマップおよび1つのビットマップを必要とする2つの別個の領域に分割することを含む得る。これらの実施形態では、1つのビットマップが存在する場合、単一のビットマップは、予備のスロットにタイル表示され、8つのビットマップおよび1つのビットマップのORをとる真理値表を構築することができる。

【0104】

アルゴリズムを完了した後、リスト内に領域が残っている他の事例では、方法は、

ヒューリスティックを使用して、どの領域をより少ないビットマップで表現することができるかを決定することを含む得る。例えば、画素のアスペクト比が、主に長方形領域についてビットマップに割り振られるように維持される場合、2つのビットマップが割り振られ得る。他の事例では、単一のビットマップは、ADCチャネルにわたってさらに1つの方向に延伸された画素とともに使用され得る。

【0105】

試料の粒子を選別するためのシステム

上記で要約したように、本開示の態様は、フローストリーム内の粒子からの測定された光のデータプロットからビットマップを生成するためのシステムを含む。ある特定の実施形態によるシステムは、フローストリーム内の粒子を照射するように構成されている光源と、1つ以上の光検出器を有する光検出システムと、プロセッサに動作可能に結合されたメモリを含むプロセッサとを備え、メモリは、プロセッサによって実行されると、プロセッサに、データプロットが、各々粒子の集団を有する1つ以上の領域を含むように、検出された光の測定値のデータプロットを生成することと、データプロット内の各領域の境界を形成する頂点のセットを計算することと、頂点のセット内の各頂点に関連付けられたアルゴリズム変換のタイプを識別することと、各領域のビットマップが、データプロット内の各領域の頂点に対応する頂点のセットを含むように、粒子の各領域のビットマップを生成することと、各領域のビットマップ内の各頂点に適用するためのアルゴリズム変換を識別することとを行わせる、自身に記憶された命令を含む。実施形態では、ビットマップ内の各頂点に適用されるアルゴリズム変換は、データプロット内の各対応する頂点に関連付けられた同じタイプのアルゴリズム変換である。

【0106】

対象のシステムは、フローストリーム内に細胞を有する試料を照射するように構成されている光源を含む。実施形態では、光源は、任意の好適な広帯域または狭帯域の光源であ

10

20

30

40

50

ってもよい。試料内の成分（例えば、細胞、ビーズ、非細胞粒子など）に応じて、光源は、例えば250nm～1250nm、例えば300nm～1000nm、例えば350nm～900nm、および400nm～800nmを含む、200nm～1500nmの範囲で変わる光の波長を発するように構成され得る。例えば、光源は、200nm～900nmの波長を有する光を発する広帯域光源を含んでよい。他の事例では、光源は、200nm～900nmの範囲の波長を発する狭帯域光源を含む。例えば、光源は、200nm～900nmの範囲の波長を有する光を発する狭帯域LED（1nm～25nm）であってよい。

【0107】

いくつかの実施形態では、光源は、レーザである。対象のレーザは、パルスレーザまたは連続波レーザを含んでもよい。例えば、レーザは、ヘリウムネオンレーザ、アルゴンレーザ、クリプトンレーザ、キセノンレーザ、窒素レーザ、CO₂レーザ、COレーザ、アルゴンフッ素（ArF）エキシマレーザ、クリプトンフッ素（KrF）エキシマレーザ、キセノン塩素（XeCl）エキシマレーザまたはキセノンフッ素（XeF）エキシマレーザまたはそれらの組み合わせなどのガスレーザ、スチルベン、クマリン、またはロダミンレーザなどの色素レーザ、ヘリウムカドミウム（HeCd）レーザ、ヘリウム-水銀（HeHg）レーザ、ヘリウム-セレン（HeSe）レーザ、ヘリウム-銀（HeAg）レーザ、ストロンチウムレーザ、ネオン銅（NeCu）レーザ、銅レーザまたは金レーザならびにそれらの組み合わせなどの金属蒸気レーザ、例えば、ルビーレーザ、Nd：YAGレーザ、NdCrYAGレーザ、Er：YAGレーザ、Nd：YLFレーザ、Nd：YVO₄レーザ、Nd：YCa₄O（BO₃）₃レーザ、Nd：YCOBレーザ、チタンサファイアレーザ、トリウムYAGレーザ、イッテルビウムYAGレーザ、Yb₂O₃レーザまたはセリウムドープレーザおよびこれらの組み合わせなどの固体レーザ、半導体ダイオードレーザ、光学ポンプ半導体レーザ（OPSL）、または上記レーザのいずれかの周波数2倍型または3倍型の実装であってもよい。

【0108】

他の実施形態では、光源は、これらに限定されないが、ハロゲンランプ、重水素アークランプ、キセノンアークランプ、連続スペクトルを有する広帯域LEDなどの発光ダイオード、超発光ダイオード、半導体発光ダイオード、広域スペクトルLED白色光源、マルチLED集積を含む、ランプなどの非レーザ光源である。いくつかの事例では、非レーザ光源は、安定化繊維結合広帯域光源、白色光源、とりわけ、他の光源またはそれらの任意の組み合わせである。

【0109】

ある特定の実施形態では、光源は、周波数シフト光の2つ以上のビームを生成するように構成されている光ビーム生成器である。いくつかの事例では、光ビーム生成器は、レーザ、高周波駆動信号を音響光学デバイスに印加して2つ以上の角度偏向レーザビームを生成するように構成されている高周波生成器を含む。これらの実施形態では、レーザは、パルスレーザまたは連続波レーザであってもよい。例えば、対象の光ビーム生成器内のレーザは、ヘリウムネオンレーザ、アルゴンレーザ、クリプトンレーザ、キセノンレーザ、窒素レーザ、CO₂レーザ、COレーザ、アルゴンフッ素（ArF）エキシマレーザ、クリプトンフッ素（KrF）エキシマレーザ、キセノン塩素（XeCl）エキシマレーザ、またはキセノンフッ素（XeF）エキシマレーザまたはそれらの組み合わせなどのガスレーザ、スチルベン、クマリン、またはロダミンレーザなどの色素レーザ、ヘリウムカドミウム（HeCd）レーザ、ヘリウム-水銀（HeHg）レーザ、ヘリウム-セレン（HeSe）レーザ、ヘリウム-銀（HeAg）レーザ、ストロンチウムレーザ、ネオン銅（NeCu）レーザ、銅レーザまたは金レーザならびにそれらの組み合わせなどの金属蒸気レーザ、例えば、ルビーレーザ、Nd：YAGレーザ、NdCrYAGレーザ、Er：YAGレーザ、Nd：YLFレーザ、Nd：YVO₄レーザ、Nd：YCa₄O（BO₃）₃レーザ、Nd：YCOBレーザ、チタンサファイアレーザ、トリウムYAGレーザ、イッテルビウムYAGレーザ、Yb₂O₃レーザまたはセリウムドープレーザおよびこれらの組み

10

20

30

40

50

合わせであってもよい。

【0110】

音響光学デバイスは、適用された音波を使用してレーザ光を周波数シフトするように構成されている任意の便利な音響光学プロトコルであり得る。ある特定の実施形態では、音響光学デバイスは、音響光学デフレクタである。対象システム内の音響光学デバイスは、レーザからの光および印加された高周波駆動信号から角度偏向レーザビームを生成するように構成されている。高周波駆動信号は、ダイレクトデジタルシンセサイザ（DDS）、任意の波形生成器（AWG）、または電気パルス生成器など、任意の好適な高周波駆動信号源を有する音響光学デバイスに印加され得る。

【0111】

実施形態では、コントローラは、例えば4つ以上の高周波駆動信号、例えば5つ以上の高周波駆動信号、例えば6つ以上の高周波駆動信号、例えば7つ以上の高周波駆動信号、例えば8つ以上の高周波駆動信号、例えば9つ以上の高周波駆動信号、例えば10個以上の高周波駆動信号、例えば15個以上の高周波駆動信号、例えば25個以上の高周波駆動信号、例えば50個以上の高周波駆動信号、および100個以上の高周波駆動信号を印加するように構成されていることを含む、例えば3つ以上の高周波駆動信号を印加するように構成されているなど、高周波駆動信号を音響光学デバイスに印加して、出力レーザビーム内に所望の数の角度偏向レーザビームを生成するように構成されている。

【0112】

いくつかの事例では、出力レーザビーム内の角度偏向レーザビームの強度プロファイルを生成するために、コントローラは、例えば約0.005V～約400V、例えば約0.01V～約300V、例えば約0.05V～約200V、例えば約0.1V～約100V、例えば約0.5V～約75V、例えば約1V～50V、例えば約2V～40V、例えば3V～約30V、および約5V～約25Vを含む、約0.001V～約500Vで変わる振幅を有する高周波駆動信号を印加するように構成されている。印加された各高周波駆動信号は、いくつかの実施形態では、例えば約0.005MHz～約400MHz、例えば約0.01MHz～約300MHz、例えば約0.05MHz～約200MHz、例えば約0.1MHz～約100MHz、例えば約0.5MHz～約90MHz、例えば約1MHz～約75MHz、例えば約2MHz～約70MHz、例えば約3MHz～約65MHz、例えば約4MHz～約60MHz、および約5MHz～約50MHzを含む、約0.001MHz～約500MHzの周波数を有する。

【0113】

ある特定の実施形態では、コントローラは、メモリが自身に記憶された命令を含むように、プロセッサに動作可能に結合されたメモリを有するプロセッサを有し、命令は、プロセッサによって実行されると、プロセッサに、所望の強度プロファイルを有する角度偏向レーザビームを有する出力レーザビームを生成させる。例えば、メモリは、同じ強度、例えば3つ以上、例えば4つ以上、例えば5つ以上、例えば10個以上、例えば25個以上、例えば50個以上を有する2つ以上の角度偏向レーザビームを生成するための命令を含み、メモリは、同じ強度を有する100個以上の角度偏向レーザビームを生成するための命令を含んでよい。他の実施形態では、メモリは、異なる強度、例えば3つ以上、例えば4つ以上、例えば5つ以上、例えば10個以上、例えば25個以上、例えば50個以上を有する2つ以上の角度偏向レーザビームを生成するための命令を含み、メモリは、異なる強度を有する100個以上の角度偏向レーザビームを生成するための命令を含んでよい。

【0114】

ある特定の実施形態では、コントローラは、メモリが自身に記憶された命令を含むように、プロセッサに動作可能に結合されたメモリを有するプロセッサを有し、命令は、プロセッサによって実行されると、プロセッサに、水平軸に沿って出力レーザビームの端から中心に増加する強度を有する出力レーザビームを生成させる。これらの事例では、出力ビームの中心における角度偏向レーザビームの強度は、例えば0.5%～約95%、例えば1%～約90%、例えば約2%～約85%、例えば約3%～約80%、例えば約4%～約

10

20

30

40

50

75%、例えば約5%～約70%、例えば約6%～約65%、例えば約7%～約60%、例えば約8%～約55%、および水平軸に沿った出力レーザービームの端における角度偏向レーザービームの強度の約10%～約50%を含む、水平軸に沿った出力レーザービームの端における角度偏向レーザービームの強度の0.1%～約99%の範囲であり得る。他の実施形態では、コントローラは、メモリが自身に記憶された命令を含むように、プロセッサに動作可能に結合されたメモリを有するプロセッサを有し、命令は、プロセッサによって実行されると、プロセッサに、水平軸に沿って出力レーザービームの端から中心に増加する強度を有する出力レーザービームを生成させる。これらの事例では、出力ビームの端における角度偏向レーザービームの強度は、例えば0.5%～約95%、例えば1%～約90%、例えば約2%～約85%、例えば約3%～約80%、例えば約4%～約75%、例えば約5%～約70%、例えば約6%～約65%、例えば約7%～約60%、例えば約8%～約55%、および水平軸に沿った出力レーザービームの中心における角度偏向レーザービームの強度の約10%～約50%を含む、水平軸に沿った出力レーザービームの中心における角度偏向レーザービームの強度の0.1%～約99%の範囲であり得る。また他の実施形態では、コントローラは、メモリが自身に記憶された命令を含むように、プロセッサに動作可能に結合されたメモリを有するプロセッサを有し、命令は、プロセッサによって実行されると、プロセッサに、水平軸に沿ってトップハット強度プロファイルを有する出力レーザービームを生成させる。

【0115】

実施形態では、対象の光ビーム生成器は、空間的に分離された出力レーザービーム内で角度偏向レーザービームを生成するように構成され得る。出力レーザービームの印加された高周波駆動信号および所望の照射プロファイルに応じて、角度偏向レーザービームは、例えば0.005 μm 以上、例えば0.01 μm 以上、例えば0.05 μm 以上、例えば0.1 μm 以上、例えば0.5 μm 以上、例えば1 μm 以上、例えば5 μm 以上、例えば10 μm 以上、例えば100 μm 以上、例えば500 μm 以上、例えば1000 μm 以上、および5000 μm 以上を含む、0.001 μm 以上によって分離され得る。いくつかの実施形態では、システムは、例えば、出力レーザービームの水平軸に沿った隣接する角度偏向レーザービームと重複する角度偏向レーザービームを出力レーザービームに生成するように構成されている。隣接する角度偏向レーザービーム間の重複（ビームスポットの重複など）は、例えば0.005 μm 以上の重複、例えば0.01 μm 以上の重複、例えば0.05 μm 以上の重複、例えば0.1 μm 以上の重複、例えば0.5 μm 以上の重複、例えば1 μm 以上の重複、例えば5 μm 以上の重複、例えば10 μm 以上の重複、および100 μm 以上の重複を含む、0.001 μm 以上の重複であり得る。

【0116】

ある特定の事例では、周波数シフト光の2つ以上のビームを生成するように構成されている光ビーム生成器は、米国特許第9,423,353号、第9,784,661号、および第10,006,852号、ならびに米国特許公開第2017/0133857号および第2017/0350803号に記載されるようなレーザー励起モジュールを含み、これらの開示は参照により本明細書に組み込まれる。

【0117】

実施形態では、システムは、試料からの光を検出し、測定するための1つ以上の光検出器を有する光検出システムを含む。対象の光検出器は、試料からの光吸収（例えば、明視野光データに関して）、光散乱（例えば、前方または側方散乱光データ）、発光（例えば、蛍光データ）、またはそれらの組み合わせを測定するように構成され得る。対象の光検出器は、これらに限定されないが、他の光検出器の中でも、アクティブピクセルセンサ（APS）、アバランシェフォトダイオード、画像センサ、電荷結合デバイス（CCD）、強化電荷結合デバイス（ICCD）、発光ダイオード、フотонカウンタ、ボロメータ

、焦電検出器、光抵抗器、太陽電池、フォトダイオード、光電子増倍管、フォトランジスタ、量子ドット光伝導体またはフォトダイオード、ならびにこれらの組み合わせなどの光学センサを含み得る。ある特定の実施形態では、試料からの光は、電荷結合デバイス（CCD）、半導体電荷結合デバイス（CCD）、アクティブピクセルセンサ（APS）、相補的金属酸化物半導体（CMOS）画像センサ、またはN型金属酸化物半導体（NMOS）画像センサで測定される。

【0118】

いくつかの実施形態では、対象の光検出システムは、複数の光検出器を含む。いくつかの事例では、光検出システムは、フォトダイオードなどの複数の固体検出器を含む。ある特定の事例では、光検出システムは、フォトダイオードのアレイなどの光検出器アレイを含む。これらの実施形態では、光検出器アレイは、例えば10個以上の光検出器、例えば25個以上の光検出器、例えば50個以上の光検出器、例えば100個以上の光検出器、例えば250個以上の光検出器、例えば500個以上の光検出器、例えば750個以上の光検出器、および1000個以上の光検出器を含む、4つ以上の光検出器を含み得る。例えば、検出器は、例えば10個以上のフォトダイオード、例えば25個以上のフォトダイオード、例えば50個以上のフォトダイオード、例えば100個以上のフォトダイオード、例えば250個以上のフォトダイオード、例えば500個以上のフォトダイオード、例えば750個以上のフォトダイオード、および1000個以上のフォトダイオードを含む、4つ以上のフォトダイオードを有するフォトダイオードアレイであってよい。

【0119】

光検出器は、必要に応じて任意の幾何学的構成で配置されてもよく、対象の構成は、これらに限定されないが、正方形構成、長方形構成、台形構成、三角形構成、六角形構成、七角形構成、八角形構成、非長方形構成、十角形構成、十二角形構成、円形構成、楕円形構成、ならびに不規則パターン化構成を含む。光検出器アレイ内の光検出器は、（X-Z平面で参照されるように）他方に対して、例えば $15^{\circ} \sim 170^{\circ}$ 、例えば $20^{\circ} \sim 160^{\circ}$ 、例えば $25^{\circ} \sim 150^{\circ}$ 、例えば $30^{\circ} \sim 120^{\circ}$ 、および $45^{\circ} \sim 90^{\circ}$ を含む、 $10^{\circ} \sim 180^{\circ}$ の範囲の角度で配向され得る。光検出器アレイは、任意の好適な形状であってもよく、例えば、正方形、長方形、台形、三角形、六角形などの直線形状、例えば、円、楕円形などの曲線形状、ならびに、例えば、平面頂部に結合された放物線底部などの不規則形状であってもよい。ある特定の実施形態では、光検出器アレイは、矩形状の活性表面を有する。

【0120】

アレイ内の各光検出器（例えばフォトダイオード）は、例えば $10\mu\text{m} \sim 225\mu\text{m}$ 、例えば $15\mu\text{m} \sim 200\mu\text{m}$ 、例えば $20\mu\text{m} \sim 175\mu\text{m}$ 、例えば $25\mu\text{m} \sim 150\mu\text{m}$ 、例えば $30\mu\text{m} \sim 125\mu\text{m}$ 、および $50\mu\text{m} \sim 100\mu\text{m}$ を含む、 $5\mu\text{m} \sim 250\mu\text{m}$ の範囲の幅を有し、例えば $10\mu\text{m} \sim 225\mu\text{m}$ 、例えば $15\mu\text{m} \sim 200\mu\text{m}$ 、例えば $20\mu\text{m} \sim 175\mu\text{m}$ 、例えば $25\mu\text{m} \sim 150\mu\text{m}$ 、例えば $30\mu\text{m} \sim 125\mu\text{m}$ 、および $50\mu\text{m} \sim 100\mu\text{m}$ を含む、 $5\mu\text{m} \sim 250\mu\text{m}$ の範囲の長さを有する活性表面を有してよく、アレイ内の各光検出器（例えばフォトダイオード）の表面積は、例えば $50\mu\text{m}^2 \sim 9000\mu\text{m}^2$ 、例えば $75\mu\text{m}^2 \sim 8000\mu\text{m}^2$ 、例えば $100\mu\text{m}^2 \sim 7000\mu\text{m}^2$ 、例えば $150\mu\text{m}^2 \sim 6000\mu\text{m}^2$ 、および $200\mu\text{m}^2 \sim 5000\mu\text{m}^2$ を含む、 $25\mu\text{m}^2 \sim 10000\mu\text{m}^2$ の範囲である。

【0121】

光検出器アレイのサイズは、光の量および強度、光検出器の数、ならびに所望の感度に応じて変わり得、例えば $0.05\text{mm} \sim 90\text{mm}$ 、例えば $0.1\text{mm} \sim 80\text{mm}$ 、例えば $0.5\text{mm} \sim 70\text{mm}$ 、例えば $1\text{mm} \sim 60\text{mm}$ 、例えば $2\text{mm} \sim 50\text{mm}$ 、例えば $3\text{mm} \sim 40\text{mm}$ 、例えば $4\text{mm} \sim 30\text{mm}$ 、および $5\text{mm} \sim 25\text{mm}$ を含む、 $0.01\text{mm} \sim 100\text{mm}$ の範囲の長さを有し得る。光検出器アレイの幅はまた、例えば $0.05\text{mm} \sim 90\text{mm}$ 、例えば $0.1\text{mm} \sim 80\text{mm}$ 、例えば $0.5\text{mm} \sim 70\text{mm}$ 、例えば $1\text{mm} \sim 60\text{mm}$ 、例えば $2\text{mm} \sim 50\text{mm}$ 、例えば $3\text{mm} \sim 40\text{mm}$ 、例えば $4\text{mm} \sim 30\text{mm}$

m、および5 mm²~25 mm²を含む、0.01 mm²~100 mm²の範囲で変わり得る。したがって、光検出器アレイの活性表面は、例えば0.5 mm²~5000 mm²、例えば1 mm²~1000 mm²、例えば5 mm²~500 mm²、および10 mm²~100 mm²を含む、0.1 mm²~10000 mm²の範囲であり得る。

【0122】

対象の光検出器は、例えば2つ以上の波長、例えば5つ以上の異なる波長、例えば10個以上の異なる波長、例えば25個以上の異なる波長、例えば50個以上の異なる波長、例えば100個以上の異なる波長、例えば200個以上の異なる波長、例えば300個以上の異なる波長、および400個以上の異なる波長でフローストリーム内の試料によって発せられる光を測定することを含む、1つ以上の波長で収集された光を測定するように構成されている。

10

【0123】

いくつかの実施形態では、光検出器は、波長の範囲（例えば、200 nm~1000 nm）にわたって収集された光を測定するように構成されている。ある特定の実施形態では、対象の光検出器は、ある範囲の波長にわたって光のスペクトルを収集するように構成されている。例えば、システムは、200 nm~1000 nmの波長範囲のうちの1つ以上にわたって光のスペクトルを収集するように構成されている1つ以上の検出器を含み得る。さらに他の実施形態では、対象の検出器は、1つ以上の特定の波長でフローストリーム内の試料からの光を測定するように構成されている。例えば、システムは、450 nm、518 nm、519 nm、561 nm、578 nm、605 nm、607 nm、625 nm、650 nm、660 nm、667 nm、670 nm、668 nm、695 nm、710 nm、723 nm、780 nm、785 nm、647 nm、617 nm、およびこれらの任意の組み合わせのうちの1つ以上で光を測定するように構成されている1つ以上の検出器を含んでよい。

20

【0124】

光検出システムは、連続的に、または別個の間隔で光を測定するように構成されている。いくつかの事例では、対象の光検出器は、収集された光の測定を連続的に行うように構成されている。他の事例では、光検出システムは、0.001ミリ秒毎、0.01ミリ秒毎、0.1ミリ秒毎、1ミリ秒毎、10ミリ秒毎、100ミリ秒毎、および1000ミリ秒毎を含む、または何らかの他の間隔毎に光を測定するなど、個別の間隔で測定するように構成されている。

30

【0125】

いくつかの実施形態では、システムは、メモリが自身に記憶された命令を含むように、プロセッサに動作可能に結合されたメモリを有するプロセッサを含み、命令は、プロセッサによって実行されると、プロセッサに、検出された光の測定値を有するデータプロットを生成させ、データプロットは、各々粒子の集団を有する1つ以上の領域を含む。プロセッサは、検出された光吸収、検出された光散乱、検出された光放射、またはそれらの任意の組み合わせからデータプロットを生成するように構成され得る。いくつかの事例では、システムは、例えば、明視野光検出器からなど、試料から検出された光吸収からデータプロットを生成するように構成されている。これらの事例では、データプロットは、フローストリーム内のセルからの明視野画像データに基づいて生成される。他の事例では、データプロットは、側方散乱検出器、前方散乱検出器、または側方散乱検出器と前方散乱検出器との組み合わせなど、試料から検出される光散乱から生成される。さらに他の事例では、データプロットは、試料に追加されたフルオロフォアからの光など、試料から発せられた光から生成される。さらに他の事例では、データプロットは、検出された光吸収、検出された光散乱、および検出された光発光の組み合わせから生成される。

40

【0126】

対象のシステムは、例えば2つ以上の領域、例えば3つ以上の領域、例えば4つ以上の領域、および5つ以上の領域を含む、粒子の集団をプロットする1つ以上の領域を含むデータプロットを生成するように構成されている。いくつかの実施形態では、システムは、

50

メモリが自身に記憶された命令を含むように、プロセッサに動作可能に結合されたメモリを有するプロセッサを含み、命令は、プロセッサによって実行されると、プロセッサに、データプロット内の各領域の境界を決定させる。いくつかの事例では、データプロットの領域の境界を決定するために、主題のシステムは、各頂点についてデータプロットの各軸に沿って最小値および最大値を決定することによって、データプロット内の各領域の境界を形成する頂点のセットを計算するように構成されている。これらの実施形態では、x 軸に沿った最小値および y 軸に沿った最小値、ならびに x 軸に沿った最大値および y 軸に沿った最大値が、各頂点についてシステムによって決定される。

【0127】

実施形態では、データプロットの各領域の頂点に関連付けられたアルゴリズム変換が決定される。採用されるデータプロットのタイプ（例えば、双指数データプロット）に応じて、データプロットの各頂点について識別されるアルゴリズム変換は、線形数値変換、対数数値変換、または双指数数値変換であるなど、変わり得る。変換は、データプロット上の粒子集団位置に応じて正または負であり得る。例えば、変換は、正の線形、正の対数、負の線形または負の対数変換であってよい。

【0128】

ビットマップは、データプロット内の各粒子集団領域について生成される。ある特定の実施形態によるシステムは、メモリが自身に記憶された命令を含むように、プロセッサに動作可能に結合されたメモリを有するプロセッサを含み、命令は、プロセッサによって実行されると、プロセッサに、1つ以上のタイルから形成されるビットマップを生成させる。いくつかの実施形態では、例えば3つ以上のビットマップタイル、例えば4つ以上のビットマップタイル、例えば5つ以上のビットマップタイル、例えば6つ以上のビットマップタイル、例えば7つ以上のビットマップタイル、例えば8つ以上のビットマップタイル、および9つ以上のビットマップタイルを含む、2つ以上のビットマップタイルがデータプロットから生成される。各ビットマップタイルは、例えば2つ以上の頂点、例えば3つ以上の頂点、例えば4つ以上の頂点、および対象の粒子集団の各領域の5つ以上の頂点を含む、対象の粒子集団の各領域からの境界の1つ以上の頂点を含み得る。

【0129】

実施形態では、システムは、ビットマップ内の各頂点に適用するためのアルゴリズム変換を識別するために構成されている。採用されるデータプロットのタイプ（例えば、双指数データプロット）に応じて、ビットマップの各頂点について識別されるアルゴリズム変換は、線形数値変換、対数数値変換、または双指数数値変換であるなど、変わり得る。変換は、データプロット上の粒子集団位置に応じて正または負であり得る。いくつかの実施形態では、データプロット内の頂点に関連付けられたアルゴリズム変換が線形であるとき、システムは、ビットマップ内の対応する頂点に適用するための線形変換を識別するように構成されている。他の実施形態では、データプロット内の頂点に関連付けられたアルゴリズム変換が対数であるとき、システムは、ビットマップ内の対応する頂点に適用するための対数変換を識別するように構成されている。他の実施形態では、データプロット内の頂点に関連付けられたアルゴリズム変換が双指数関数であるとき、システムは、対称対数変換、線形変換、またはそれらの組み合わせを含むビットマップ内の対応する頂点に適用するための変換を識別するように構成されている。一例では、データプロット内の頂点に関連付けられたアルゴリズム変換が正の線形／正の線形である場合、システムは、正の線形／正の線形であるビットマップ内の対応する頂点に適用するためのアルゴリズム変換を識別するように構成されている。別の例では、データプロット内の頂点に関連付けられたアルゴリズム変換が正の対数／正の対数である場合、システムは、正の線形／正の線形であるビットマップ内の対応する頂点に適用するためのアルゴリズム変換を識別するように構成されている。別の例では、データプロット内の頂点に関連付けられたアルゴリズム変換が正の線形／正の対数である場合、システムは、正の線形／正の対数であるビットマップ内の対応する頂点に適用するためのアルゴリズム変換を識別するように構成されている。別の例では、データプロット内の頂点に関連付けられたアルゴリズム変換が正の対数／

10

20

30

40

50

正の線形である場合、システムは、正の対数／正の線形であるビットマップ内の対応する頂点に適用するためのアルゴリズム変換を識別するように構成されている。別の例では、データプロット内の頂点に関連付けられたアルゴリズム変換が負の対数／正の線形である場合、システムは、負の対数／正の線形であるビットマップ内の対応する頂点に適用するためのアルゴリズム変換を識別するように構成されている。別の例では、データプロット内の頂点に関連付けられたアルゴリズム変換が正の対数／負の線形である場合、システムは、正の対数／負の線形であるビットマップ内の対応する頂点に適用するためのアルゴリズム変換を識別するように構成されている。別の例では、データプロット内の頂点に関連付けられたアルゴリズム変換が負の線形／正の対数である場合、システムは、負の線形／正の対数であるビットマップ内の対応する頂点に適用するためのアルゴリズム変換を識別するように構成されている。別の例では、データプロット内の頂点に関連付けられたアルゴリズム変換が正の線形／負の対数である場合、システムは、正の線形／負の対数であるビットマップ内の対応する頂点に適用するためのアルゴリズム変換を識別するように構成されている。別の例では、データプロット内の頂点と関連付けられたアルゴリズム変換が負の対数／負の対数である場合、システムは、負の線形／負の線形であるビットマップ内の対応する頂点に適用するためのアルゴリズム変換を識別するように構成されている。

10

【0130】

20

いくつかの実施形態では、システムは、ビットマップに適用されるアルゴリズム変換を整列させるように構成されている。これらの実施形態では、変換は、重複が最小限に抑えられ、変換が適切に切り替わるように整列される。ある特定の实施形態では、システムは、ビットマップのアフィン変換を実行し、ビットマップの使用が最大になるようにアフィン変換を調整する、すなわち、ビットマップ境界は、領域境界ボックスと整列する、ように構成されている。ビットマップは、2つの頂点間に1つ以上のラインセグメントを補間することによってレンダリングされ得る。いくつかの事例では、ビットマップは、ポリゴンスキャンライン塗りつぶしアルゴリズムなどのポリゴン描画アルゴリズムで生成され得る。

【0131】

30

いくつかの実施形態では、主題のシステムは、生体試料内の細胞など、試料の構成要素を選別するように構成されている。上述のように、選別は、本明細書では、その従来の意味で、試料の成分（例えば、細胞、生体高分子などの非細胞粒子）を分離し、いくつかの事例では、分離された成分を1つ以上の試料収集容器に送達することを指す。例えば、主題のシステムは、例えば3つ以上の成分、例えば4つ以上の成分、例えば5つ以上の成分、例えば10個以上の成分、例えば15個以上の成分、および25個以上の成分を有する試料を分離することを含む、2つ以上の成分を有する試料を選別するために構成され得る。試料成分のうちの1つ以上は、試料から分離され、試料収集容器に送達され、例えば2つ以上の試料成分、例えば3つ以上の試料成分、例えば4つ以上の試料成分、例えば5つ以上の試料成分、例えば10個以上の試料成分、および15個以上を含む試料成分は、試料から分離され、試料収集容器に送達され得る。

40

【0132】

いくつかの実施形態では、主題のシステムは、試料の細胞を選別するための粒子選別構成要素を含む。ある特定の例では、粒子選別構成要素は、2017年3月28日に出願された米国特許公開第2017/0299493号および2018年10月30日に出版された米国仮特許出願第62/752,793号に記載されるものなど、粒子選別モジュールであり、その開示は参照により本明細書に組み込まれる。ある特定の实施形態では、粒子選別構成要素は、2017年6月14日に出版された米国特許公開第2018/0095022号に記載されるものなど、1つ以上の液滴デフレクタを含み、その開示は参照により本明細書に組み込まれる。

50

【0133】

いくつかの実施形態では、主題のシステムは、試料内の粒子（例えば、生体試料内の細胞）を分析し、選別するための上述の重み付き最小二乗アルゴリズムを採用するフローサイトメトリシステムである。好適なフローサイトメトリシステムは、これらに限定されないが、Ormerod (ed.)、フローサイトメトリ：A Practical Approach, Oxford Univ. Press (1997) ; Jaroszeski et al. (eds.), Flow Cytometry Protocols, Methods in Molecular Biology No. 91, Humana Press (1997) ; Practical Flow Cytometry, 3rd ed., Wiley-Liss (1995) ; Virgo, et al. (2012) Ann Clin Biochem. Jan; 49 (pt1) : 17-28 ; Linden, et al., Semin Throm Hemost. 2004 Oct; 30 (5) : 502-11 ; Alison, et al. J Pathol, 2010 Dec; 222 (4) : 335-344 ; および Herbig, et al. (2007) Crit Rev Ther Drug Carrier Syst. 24 (3) : 203-255 に記載されているものを含んでもよく、これらの開示は参照により本明細書に組み込まれる。ある特定の事例では、対象のフローサイトメトリシステムは、BD Biosciences FACS Canto (商標) II フローサイトメータ、BD Accuri (商標) フローサイトメータ、BD Biosciences FACSCelesta (商標) フローサイトメータ、BD Biosciences FACSLyric (商標) フローサイトメータ、BD Biosciences FACSVerse (商標) フローサイトメータ、BD Biosciences FACSsymphony (商標) フローサイトメータ、BD Biosciences LSRI Fortessa (商標) フローサイトメータ、BD Biosciences LSRI Fortessa (商標) X-20 フローサイトメータ、および BD Biosciences FACSCalibur (商標) 細胞選別機、a BD Biosciences FACSCount (商標) 細胞選別機、BD Biosciences FACSLyric (商標) 細胞選別機、および BD Biosciences Via (商標) 細胞選別機、BD Biosciences Influx (商標) 細胞選別機、BD Biosciences Jazz (商標) 細胞選別機、BD Biosciences Aria (商標) 細胞選別機、および BD Biosciences FACSMelody (商標) 細胞選別機などを含む。

【0134】

いくつかの実施形態では、主題の粒子選別システムは、例えば、米国特許第 10,006,852 号、第 9,952,076 号、第 9,933,341 号、第 9,784,661 号、第 9,726,527 号、第 9,453,789 号、第 9,200,334 号、第 9,097,640 号、第 9,095,494 号、第 9,092,034 号、第 8,975,595 号、第 8,753,573 号、第 8,233,146 号、第 8,140,300 号、第 7,544,326 号、第 7,201,875 号、第 7,129,505 号、第 6,821,740 号、第 6,813,017 号、第 6,809,804 号、第 6,372,506 号、第 5,700,692 号、第 5,643,796 号、第 5,627,040 号、第 5,620,842 号、第 5,602,039 号に記載されるものなど、フローサイトメトリシステムであり、これらの開示は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。

【0135】

ある特定の事例では、主題のシステムは、Diebold, et al. Nature Photonics Vol. 7 (10) ; 806-810 (2013) に記載されるもの、ならびに米国特許第 9,423,353 号、第 9,784,661 号、および第 10,006,852 号、ならびに米国特許公開第 2017/0133857 号および第 2017/0350803 号に記載されるものなど、高周波タグ付き発光 (FIRE) を使用して蛍光撮像によって、フローストリーム内の粒子を撮像するように構成されているフロ

ーサイトメトリシステムであり、これらの開示は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0136】

一般的な流動選別技術は、直線的に分離された粒子を含む流体ストリームが液滴に分解され、対象の粒子を含む液滴が電氣的に帯電され、電界を通過することによって収集チューブに偏向される液滴選別を利用する。現在の液滴選別システムは、100マイクロメートル未満の直径を有するノズルを通過する流体ストリームにおいて100,000滴/秒のレートで液滴を形成することができる。液滴選別は、液滴がノズル先端から一定の距離でストリームから外れることを必要とする。距離は、通常、ノズル先端から数ミリメートル程度であり、所定の周波数でノズル先端を振動させることによって、非摂動の流体ストリームについて維持することができる。

10

【0137】

典型的には、ストリーム内の直線的に分離された粒子は、それらがノズル先端のすぐ下に位置する観測点を通過するときに特性評価される。粒子が1つ以上の所望の基準を満たすと識別されると、粒子が液滴ブレイクオフポイントに到達し、液滴中にストリームから離れる時間を予測することができる。理想的には、選択された粒子を含む液滴がストリームから離れる直前に、短い電荷が流体ストリームに印加され、液滴が離れる直後に接地される。選別される液滴は、流体ストリームから離れると電荷を維持し、他の液滴はすべて非荷電のままである。帯電した液滴は、電界によって他の液滴の下向きの軌道から横方向に偏向され、試料チューブ内に収集される。非荷電の液滴は、直接ドレインに落ちる。

【0138】

20

粒子の選別に加えて、またはその代替として、粒子に関するデータが収集され得る。フローサイトメータなどの粒子分析器によって収集されるデータは、例えば、蛍光補償またはベースライン復元に起因して負のデータ値を生成し得る。これらは、通常の数値では表されない場合がある。データセットの整合性を維持するために、そのような値は、最小の正の値（例えば、BD FACSMelody（商標）において26.2）にクランプされ得る。最近、負の値を含むマルチパラメトリック生物学的イベントデータ分析では、いくつかの変換が採用されている。これらの変換は、対数変換と同様の特性を有することができるが、ゼロ前後の測定のための線形変換にも類似する。そのような変換の例は、双指数（logic le）、 $\arcsinh$ 、およびハイパーログ変換を含む。

【0139】

30

選別電子機器にこれらの機能を実装する際の1つの問題は、機能が可逆ではない可能性があることである。この欠点に対処するために、いくつかのシステムは、変換を容易にするためのルックアップ表または関数近似を含む。そのような表または近似に依存する変換は、依然として、特に粒子の測定値ごとに異なるようにパラメータ化され得る変換のために、選別電子機器への効率的な包含を妨げる電子機器および他の処理リソースを必要とし得る。例えば、テイラー級数展開は、多くの乗算累積型演算を必要とする、時間およびリソースがかかる可能性があり、一方、ルックアップ表もしくはメモリリソースは、制約され得るか、または外部メモリは、データ処理パイプラインにおいて同時に変換を必要とする複数のパラメータと競合しすぎる可能性がある。

【0140】

40

FACSMelody（商標）セルソータのBD FACSCorus（商標）は、双指数変換軸上に描画された領域を対数変換軸上に描画された領域に変換することによって、この問題を部分的に解決しようとする。頂点間の領域の端を補間し、次いで、対数変換空間において領域をレンダリングする。しかしながら、これは、対数フロア（例えば、26.2）を下回るデータの問題を解決するものではなく、その後、測定値がフロアを下回る任意のイベントは、異なる測定値を有するにもかかわらず、フロアであったかのように扱われる。これは、軸を横断する領域においてイベントがどこに表示されるべきかを識別することは、変換されたデータに基づいて決定されない場合があることを意味する。例えば、軸の完全に下に描画される領域は、追加のパラメータの範囲内の軸上のすべてのデータを選別し得る。

50

【0141】

本明細書には、特に関心があるイベント群を表すポリゴンを複数のビットマップパッチにレンダリングするための変換メソッド間の補間を含む特徴が記載される。これらのパッチは、その時点で、変換がソース頂点とどの程度一致するかに応じて独立して変換を切り替えることができる。対象の集団は、実験の前（例えば、選別集団を定義する）または実験の後（例えば、集団のイベントデータのグラフィック分析）に識別され得る。

【0142】

本明細書で使用される場合、「システム」、「器具」、「装置」、および「デバイス」は、一般に、ハードウェア（例えば、機械的および電子的）、ならびにいくつかの実装形態では、関連するソフトウェア（例えば、グラフィックス制御のための専門的なコンピュータプログラム）構成要素の両方を包含する。

【0143】

本明細書で使用される場合、「イベント」は、一般に、細胞または合成粒子などの単一の粒子から測定されるデータを指す。典型的には、単一の粒子から測定されるデータは、1つ以上の光散乱パラメータおよび少なくとも1つの蛍光強度パラメータを含むいくつかのパラメータを含む。したがって、各イベントは、パラメータ測定のベクトルとして表され、各測定されたパラメータは、データ空間の1つの次元に対応する。いくつかの生物学的用途では、イベントデータは、特定のタンパク質または遺伝子の発現を示す定量的な生物学的データに対応し得る。

【0144】

本明細書で使用される場合、細胞または他の粒子など、粒子の「集団」、または「亜集団」は、一般に、測定されたパラメータデータがデータ空間内にクラスタを形成するように、1つ以上の測定されたパラメータに関して光学的特性を所有する粒子群を指す。したがって、集団は、データ内のクラスタとして認識される。逆に、各データクラスタは、一般に、典型的にはノイズまたはバックグラウンドに対応するクラスタも観察されるが、特定のタイプの細胞または粒子の集団に対応すると解釈される。クラスタは、例えば、測定されたパラメータのサブセットに関して、測定されたパラメータのサブセットのみで異なる集団に対応する寸法のサブセットで定義され得る。

【0145】

本明細書で使用される場合、「ゲート」は、一般に、目的のデータのサブセット（例えば、粒子測定値）を識別する境界を指す。サイトメトリでは、ゲートは、特に関心があるイベント群をバインドし得る。イベントのグループは、集団と呼ばれる場合がある。さらに、本明細書で使用される場合、「ゲーティング」は、一般に、例えば、ユーザーインターフェースまたはプレートおよびウェル選択を介して、データの所与のセットについてゲートを定義するプロセスを指し得る。

【0146】

図1は、本明細書に提示される一実施形態による、細胞ソーティングシステム100の概略図である。図1に示されるように、液滴形成変換器（例えば、圧電発振器）102は、ノズル101などの流体導管に結合される。ノズル101内で、シース流体104は、試料流体106をストリーム108内に流体力学的に集中させる。ストリーム108内で、粒子（例えば、細胞）は、レーザストリーム交差110（例えば、LJI）を横切るために、単一のファイルに並べられ、照射源（例えば、レーザ）112によって照射される。圧電発振器102の振動によって、ストリーム108は複数の液滴109になる。

【0147】

動作中、イベント検出器114は、対象の粒子（または対象の細胞）がレーザストリーム交差110を横切るときを識別する。イベント検出器114は、タイミング回路128に給電し、次に、タイミング回路128は、フラッシュ充電回路130に給電する。タイミング付き液滴遅延（ Δt ）によって通知される、液滴ブレイクオフポイントで、対象の液滴が電荷を運ぶように、フラッシュ電荷がストリームに印加される。次いで、荷電液滴は、偏向板（図示せず）を作動させて、液滴を収集チューブ、またはウェルが特に関心が

10

20

30

40

50

ある液滴に関連付けられ得るマルチウェル試料プレートに偏向させることによって選別することができる。しかしながら、図 1 に示されるように、液滴は、ドレイン容器 138 内に収集される。

【0148】

液滴境界検出器 116 は、対象の粒子がレーザストリーム交差 110 を通過するとき、液滴駆動信号の位相を自動的に決定する役割を果たす。例示的な液滴境界検出器は、米国特許第 7,679,039 号に記載されており、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。液滴境界検出器 116 は、器具が、液滴中の各検出された粒子の場所を正確に計算することを可能にする。液滴境界検出器 116 は、振幅信号 120 および位相 118 信号に給電し、次に、振幅制御回路 126 および／または周波数制御回路 124 に（増幅器 122 を介して）給電する。振幅制御回路 126 および／または周波数制御回路 124 は、次に、圧電発振器 102 を制御する。

10

【0149】

細胞ソータシステム 100 は、ドレイン容器 138 に結合された電流対電圧変換器（CVC）134 をさらに含む。CVC 134 は、ドレイン容器 138 に入る荷電粒子の存在を検出するように構成されている。抵抗器 136 は、CVC 134 の電圧／アンペアを設定し、ドレイン容器 138 で観察される電流に比例する電圧を提供する。ドレイン電流は、回路ユニット 132 で測定され、プロセッサ 140 に提供される。プロセッサ 140 は、次いで、周波数制御回路 124 に供給する。

20

【0150】

いくつかの実装形態では、選別電子機器（例えば、液滴境界検出器 116、イベント検出器 114、プロセッサ 140）は、検出されたイベントを記憶するように構成されているメモリおよびそれに基づいた選別決定と結合され得る。この情報は、粒子のイベントデータに含まれ得る。しかしながら、本明細書で説明するように、選別電子機器によって生成された選別決定は、実験のために定義されたゲートに基づいてワークステーションによって識別された選別とは異なる場合がある。イベントデータの分析は、ワークステーション上で実行することができるため、これは、ワークステーションによって生成される細胞選別情報とプレートの実際の選別との間の切断を引き起こし得る。

【0151】

フローサイトメトリ選別では、インデックス選別の使用は、個々の細胞イベントをプレートまたはスライドホルダ内の宛先位置にリンクする追加の情報が利用可能であることを意味する。この情報は、細胞がプレートデバイス上に物理的に位置する場所を追加分析するために取得後に使用され得る。また、これによって、ユーザは、これらの細胞が二変量プロット上のどこに位置しているかを確認することができる。現在のインデックス選別製品では、分析段階中のデータとの相互作用が非常に限られている。

30

【0152】

インデックス選別は、選別デバイスが各イベント（典型的に、フローストリームに懸濁された細胞または他の粒子）の選別決定を記録し、データを選別後分析に利用できる細胞選別である。典型的に、インデックス選別は、粒子の特性（色など）を検出し、粒子を収集プレートに向けることによって実行される。プレートは、いくつかのプレートの宛先（例えば、ウェル位置）を含んでもよい。選別は、粒子をプレート内の特定のプレート位置（例えば、ウェル）に向けることを含んでよい。選別デバイスは、イベントの識別子と関連して、宛先プレートおよび／またはウェル位置を記録し得る。したがって、各選別イベントは、ウェル位置および選別の宛先とともに、検出器（PMT、フォトダイオード）からのすべての測定値を有する。ユーザは、選別された細胞のデータを検査し、それをプレート上の後続の動作（例えば、選別された細胞の順序付けから派生する遺伝子発現）と関連させることができる。

40

【0153】

インデックス選別分析は、プロットおよび統計で選別されたイベントと選別されないイベントとの両方の表示を必要とし得る。ソータは、蛍光補償、軸変換（例えば、二項変換

50

または他の非線形変換)、または各イベントの領域およびゲート分類のうちの1つ以上を実行し得る。

【0154】

いくつかの実装形態では、ターゲットゲートは、対象のイベントを識別するために使用され得る。ターゲットゲートは、2次元プロット上のあるエリアを選択することによって提供され得る。2次元について選択されたエリア内のプロパティ値で検出されるイベントは、ターゲットゲート内で考慮され、特定の位置に選別され得る。イベントは、ターゲットゲート内にあり得るが、ある特定の選別モード(例えば、純度または単一細胞モード)下では、別のイベントが、あるイベントと同じ流体ストリームの液滴内にある場合など、そのイベントは正しく選別されない場合がある。いくつかの実装形態では、これは、エン

10

【0155】

選別決定を記録する一部として、選別デバイスの選別電子機器は、イベント生データとともに選別の宛先を送信し得る。イベント生データは、イベントに関する検出された特性(例えば、反射光値、蛍光情報、光散乱情報、イベントの時間、イベントのシーケンス番号、イベントが分析された時点での選別デバイス動作特性(例えば、温度、流量、選別モードなど)など)を含んでよい。インデックス選別のために、電流トレイ、プレート、顕微鏡スライド、または細胞を含む液滴が堆積され得る、空間的に分離されたプールを有する他の物理培地、特定のイベントのための細胞が堆積された場所の座標も送信され得る。

【0156】

選別電子機器はまた、デジタル信号プロセッサ(DSP)が各イベントについて行った選別分類の領域分類を送信する。領域分類は、選別電子機器に送信される現在の領域のビットマスクを含んでよい。

20

【0157】

領域は、変換パラメータのペア上にビットマップを含んでもよい(例えば、CD4-A対数対CD8-A対数、またはFSC-A線形対SSC-A線形)。変換されたパラメータのペアがビットマップの設定ビット内にある任意のイベントは、領域内にあるとみなされる。

【0158】

ターゲットゲートは、領域に対応するパラメータを有するイベントが関連付けられたゲート(例えば、「内」)のメンバーとみなされるように、領域およびゲートの組み合わせからなる真理値表からなり得る。ゲートのメンバーシップを表現する他の方法が可能である(例えば、ロジックがAND組み合わせからなる場合の領域のリスト、後置論理式の使用など)。

30

【0159】

図2は、記載された特徴のうちの1つ以上を実装し得るグラフィックス制御システムの一例のための機能ブロック図を示す。

【0160】

フローサイトメータなどの粒子分析器202は、生物学的イベントの定量データを取得するように構成され得る。例えば、粒子分析器202は、フローサイトメトリイベントデータを生成し得る。粒子分析器202は、図1に示される細胞ソータシステム100などの細胞選別システムを含んでよい。そのような実施形態では、イベントデータは、粒子についての選別決定を含んでもよい。粒子分析器202は、グラフィックスコントローラ290にイベントデータを提供するように構成され得る。データ通信チャネルは、粒子分析器202とグラフィックスコントローラ290との間に含まれ得る。イベントは、データ通信チャネルを介してグラフィックスコントローラ290に提供され得る。

40

【0161】

グラフィックスコントローラ290は、粒子分析器202からイベントを受信するように構成され得る。粒子分析器202から受信されるイベントは、フローサイトメトリイベントデータまたは他の定量的生物学的イベントデータを含んでよい。グラフィックスコン

50

トローラ290は、イベントの第1のプロットまたは他の視覚化（例えば、ウェル）を含むグラフィカル表示をディスプレイデバイス206に提供するように構成され得る。グラフィックスコントローラ290は、第1のプロット上に重ねられた、ディスプレイデバイス206によって示されるイベントの集団の周りにゲートをレンダリングするようにさらに構成され得る。加えて、グラフィックスコントローラ290は、ゲート内のディスプレイデバイス206上のイベントを、ゲートの外側のイベント内の他のイベントとは異なるように表示するようにさらに構成されてもよい。例えば、グラフィックスコントローラ290は、ゲートの外側のフローサイトメトリイベントの色とは異なるようにゲート内に含まれるフローサイトメトリイベントの色をレンダリングするように構成され得る。ディスプレイデバイス206は、モニタ、タブレットコンピュータ、スマートフォン、またはグラフィカルインターフェースを提示するように構成されている他の電子デバイスとして実装され得る。

10

【0162】

グラフィックスコントローラ290は、記憶デバイス204に接続され得る。記憶デバイス204は、グラフィックスコントローラ290からフローサイトメトリイベントを受信し、記憶するように構成され得る。記憶デバイス204はまた、グラフィックスコントローラ290からフローサイトメトリイベントデータを受信し、記憶するように構成され得る。記憶デバイス204は、グラフィックスコントローラ290によるフローサイトメトリイベントおよびフローサイトメトリイベントデータの取り出しを可能にするようにさらに構成されてもよい。

20

【0163】

ディスプレイデバイス206は、グラフィックスコントローラ290からディスプレイデータを受信するように構成され得る。ディスプレイデータは、フローサイトメトリイベントのプロットおよびプロットのセクションを概説するゲートを含み得る。ディスプレイデバイス206は、粒子分析器202、記憶デバイス204、キーボード208、および／またはマウス210からの入力と併せて、グラフィックスコントローラ290から受信された入力に従って提示される情報を変更するようにさらに構成され得る。

【0164】

グラフィックスコントローラ290は、第1の入力デバイスからのボタン、ゲートの描画、またはキーボード入力などの制御要素のアクティブ化を識別する選択信号を受信するように構成され得る。例えば、入力デバイスは、マウス210として実装され得る。マウス210は、ディスプレイデバイス206上に表示される、またはディスプレイデバイス206を介して操作されるゲートを識別するグラフィックスコントローラ290へのゲート選択信号を開始してもよい（例えば、カーソルがそこに配置されるときに所望のゲートをクリックする、または所望のゲート内でクリックすることによって）。視覚化がウェルディスプレイを含む場合、特定のウェルの選択がゲート選択信号に含まれ得る。

30

【0165】

第1および第2の入力デバイスは、マウス210、キーボード208、またはタッチスクリーン、スタイラス、光学検出器、または音声認識システムなどのグラフィックスコントローラ290に入力信号を提供するための他の手段のうちの1つ以上として実装され得る。いくつかの入力デバイスは、複数の入力機能を含んでもよい。そのような実装形態では、入力機能は各々、入力デバイスとみなされ得る。例えば、図2に示されるように、マウス210は、右マウスボタンおよび左マウスボタンを含み得、それらの各々は、トリガイイベントを生成し得る。

40

【0166】

トリガイイベントは、グラフィックスコントローラ290に、データが表示される方法、またはデータのどの部分がディスプレイデバイス206上に実際に表示されるか、または両方を同時に変更させてもよい。

【0167】

いくつかの実施形態では、グラフィックスコントローラ290は、ゲート選択がマウス

50

210によっていつ開始されるかを検出するように構成され得る。グラフィックスコントローラ290は、記載されるように、選択／入力に応答するために、1つ以上のインターフェース要素を自動的に修正するようにさらに構成され得る。変更は、指定されたソースからイベントデータをロードすることと、イベントデータまたはその選択を示すユーザインターフェースを提示することを含んでもよい。

【0168】

グラフィックスコントロール290は、プロットが表示される方法を変更する調整を受信し得る。例えば、プロットを介して表示された少なくとも1つの次元にスケーリングは適用される。一例では、初期プロットは、対数スケールを使用して、xおよびy次元の値をレンダリングし得る。ユーザは、値のスケーリングを変更するために、インターフェース上の制御要素をアクティブ化し得る。いくつかのシステムでは、ゲートは、スケーリング値に従って調整されない場合がある。そのような事例では、スケールされたプロット内のゲートによって定義される集団は、基礎となるパラメータスケーリングの変化のために正確ではない場合がある。いくつかのシステムでは、ユニバーサルスケーリングがゲートに適用され得る。しかしながら、これはまた、元のゲートが定義された時点での初期プロット内の値の非線形性のために集団の不正確な表現を提供し得る。

【0169】

プロットのスケーリングが調整されるにつれてゲートの正確な表現を提供するために、プロットは、タイルに分割されてもよく、各タイルは、ゲートに関連付けられた各タイル内の領域を調整するために変換に関連付けられる。

【0170】

図3は、双指数スケーリングを使用した初期プロットを示す。初期プロットは、ゲートされた対象のエリアまたは対象の領域を表す影付きエリアを含む。このエリアは、ゲートエリア内のイベントを特定の収集容器（例えば、収集プレート上のウェル）に選別するために粒子分析器によって使用され得る。

【0171】

図4Aは、スケーリング後の図3に示される初期プロットのタイリングを示す。x軸およびy軸は、図4Aにおいて、双指数スケールから負の対数、線形、および正の対数スケールに変換されている。この変換の一部として、軸ごとの3つの変換は、定義されたA〜Iと標識された9つの領域をもたらす。図4Aのゲート領域は、各々が9つの領域のうちのいずれかに該当する部分を有する、9つの別個のポリゴンとして表される。アフィン変換が各ビットマップに適用されて、コーナーが領域の範囲にあるようにそれを配置する。これにより、対象の総領域を定義するために、256ビットマップチャネルを使用することが可能になる。

【0172】

図4Bは、初期プロットの特定のタイリングを示す。図4Bでは、特定の変換が各タイルに割り当てられ、スケーリング要求に応答してタイル内の値がどのように調整されるかを制御する。プロットは、2つのゲート集団410および420を含む。集団410は、完全にタイルC内に位置するが、集団420は、タイルCおよびタイルFの2つのタイルにまたがる。集団420について、この集団に対して選別が実行される場合、タイルC内のイベント上の任意の変換は、タイルF内のイベントとは異なるように処理され得る。

【0173】

図4Aとは異なり、図4Bでは、タイルは、表示されるとき、均一な形状ではない。タイル自体は、ハードウェア選別ビットマップにおいて均一であるが、それらがマッピングするソースプロット空間の範囲は、図4Bに示されるものではない。図4Aでは、タイルは256×256である。図4Aには、組み合わせて768×768のビットマップを形成することができる9つのタイルがある。図4Bでは、それぞれのタイルがどこから供給されたかのソースプロットのエリアが示される。タイルのセットは、図5を参照して説明される方法と同様の方法を使用して動的に生成され得る。

【0174】

図5は、記載された特徴のうちの1つ以上を実装し得るグラフィックス制御システムの一例のための機能ブロック図を示す。図5に示されるグラフィックスコントローラ500は、図2に示されるシステム200に含まれ得る。グラフィックスコントローラ500は、非線形ゲートを他の線形または非線形形式に正確にスケーリングするための特別に構成されているデバイスとして実装され得る。いくつかの実装形態では、グラフィックスコントローラ500は、粒子分析器202、ディスプレイデバイス206（例えば、タブレットコンピュータ、ラップトップコンピュータ、デスクトップコンピュータ）、または他の電子ハードウェアと統合され得る。

【0175】

グラフィックスコントローラ500は、分析器入出力（I/O）インターフェース505を含む。分析器入出力インターフェース505は、粒子分析器に選別構成情報を提供するように構成され得る。例えば、ユーザは、対象の粒子を表すゲートを定義し得る。グラフィックスコントローラ500は、ゲートを、粒子分析器によって適用されて、グラフィカルに定義されたゲートに従って試料を選別することができる構成に変換し得る。構成は、真理値表または論理ORゲートの階層であり得る。

【0176】

分析器入出力インターフェース505はまた、フローサイトメータなどの粒子分析器からイベントデータを受信するように構成されてもよい。分析器I/Oインターフェース505は、イベントデータがグラフィックスコントローラ500によって受信されるパスを提供するハードウェアインターフェースであってもよい。例えば、分析器入出力インターフェース505は、ネットワークインターフェース、ユニバーサルシリアルバスインターフェース、シリアルデータ通信インターフェース、メモリアクセスデバイス、または他の機械間通信インターフェースとして実装され得る。データは、コンマ区切りリスト、トークン区切りリスト、マークアップ言語ドキュメント、またはスプレッドシートなどの標準化された機械可読形式で受信され得る。

【0177】

グラフィックスコントローラ500によって分析器入出力インターフェース505を介して受信された粒子イベントデータは、図2に示される記憶デバイス204などの記憶デバイス内に記憶され得る。グラフィックスコントローラ500は、記憶デバイスへのおよび記憶デバイスからのデータの記憶および取り出しを容易にするために、ストレージ入出力（I/O）インターフェース520を含んでよい。例えば、ストレージI/Oインターフェース520は、ネットワークインターフェース、ユニバーサルシリアルバスインターフェース、シリアルデータ通信インターフェース、メモリアクセスデバイス、または他の機械間通信インターフェースとして実装され得る。いくつかの実装形態では、ストレージI/Oインターフェース520は、グラフィックスコントローラ500の要素によって要求された情報を取り出すためのクエリを生成するように構成され得る。そのようなクエリは、構造化クエリ言語（SQL）などの標準化されたクエリ言語であり得る。いくつかの実装形態では、ストレージI/Oインターフェース520は、記憶デバイス内のデータを持続するためのストレージコマンドを生成するように構成され得る。SQL更新または挿入コマンドは、ストレージI/Oインターフェース520によって生成されるストレージコマンドの例である。

【0178】

ディスプレイ処理ユニット510が図5に示される。ディスプレイ処理ユニット510は、グラフィックスコントローラ500のアクティビティを協調する。例えば、ディスプレイ処理ユニット510は、データが分析器I/Oインターフェース505を介して受信された信号を受信し得る。信号を検出すると、ディスプレイ処理ユニット510は、データを記憶のためにストレージI/Oインターフェース520にルーティングする命令を送信してもよい。ディスプレイ処理ユニット510は、事前構成された機械可読命令のセットに従ってアクティビティを協調し得る。

【0179】

10

20

30

40

50

図5に示されるグラフィックスコントローラ500はまた、デバイス入出力(I/O)インターフェース515を含む。デバイスI/Oインターフェース515は、マウスまたはキーボードなどの入力デバイスから信号を受信する。ディスプレイ処理ユニット510は、スケーリング信号などの入力信号を検出し、記載された態様のうちの1つ以上に従ってディスプレイを調整し得る。1つの入力信号は、イベントデータの表示を開始するためのメッセージを含んでよい。入力信号は、データが表示されるべき実験のための識別子を含んでよい。この識別子を使用して、イベントデータは、例えば、ストレージI/Oインターフェース520を介して、または分析器I/Oインターフェース505を介して粒子分析器から取り出され得る。

【0180】

イベントリスナー525は、デバイスI/Oインターフェース515を介して受信された信号を監視するために、グラフィックスコントローラ500に含まれ得る。イベントリスナー525は、入力デバイスからの信号がグラフィックス調整に変換され得るように構成され得る。グラフィックスコントローラ500は、異なるシステムコンテキストを考慮するために複数のイベントリスナー525を含んでもよい。例えば、任意のイベントデータが表示される前にキープレスは、データのロードをトリガするために使用され得る。しかしながら、データが最初に表示されると、同じキープレスイベントは、特定の変換の適用など、異なるシステム応答を引き起こし得る。

【0181】

イベントリスナー525は、イベントの検出時にトリガするイベントおよび対応するグラフィックス制御機能(例えば、変換)のレジストリを含んでもよい。例えば、イベントリスナー525は、キーストローク(例えば、「L」キーおよび「H」キーで押された制御キー)を検出するように構成され得る。イベントリスナー525は、文脈的に認識している可能性がある。例えば、キーストロークは、別の入力信号(例えば、マウス選択、マウス位置)、システム状態(例えば、電源投入、プラグイン)、データ状態(例えば、サイトメトリデータのロード)、表示状態(例えば、表示されたプロット、現在表示されているプロットのタイプ)などと併せて検出されると、グラフィックス制御機能をトリガし得る。レジストリは、メモリ内に持続され、イベントリスナー525によってアクセスされ得る。

【0182】

入力イベントを検出し、システム応答を識別すると、イベントリスナー525は、命令をグラフィックスコントローラ500の1つ以上の適切な要素に送信し得る。例えば、イベントがイベントデータの受信を示す場合、イベントリスナー525は、メッセージをストレージI/Oインターフェース520に送信して、受信されたイベントデータの記憶を開始し得る。

【0183】

いくつかの実装形態では、ディスプレイ処理ユニット510が検出されたイベントに対するシステム応答を協調することを可能にすることが有利であり得る。これは、複数の入力信号を受信することができ、イベントが行動されるべき順序を決定するために仲裁が必要である場合に有用であり得る。ディスプレイ処理ユニット510は、グラフィックスコントローラ500の現在の状況および可能な次の状態を表すために、状態マシンを使用して状態変化を管理するように構成されてもよい。

【0184】

イベントリスナー525によって検出されるいくつかのイベントは、グラフィックス制御イベントであり得る。ディスプレイ調整回路530は、イベントのグラフィック表示の現在の状態から調整された状態への調整を協調させるために含まれ得る。ディスプレイ調整回路530は、表示されるイベントの数、表示される1つ以上のイベントの色、イベントを表示するために使用するプロットタイプ、表示のズームレベル、スケーリングなどを調整し得る。

【0185】

ディスプレイ調整回路 530 は、調整および表示するイベントの識別をプロット生成器 635 に送信し得る。プロット生成器 635 は、次に、調整に従って、イベントデータのコンピュータ表示可能なグラフィック表現を生成し得る。次いで、表現は、グラフィックス出力インターフェース 640 を介してディスプレイに提供され得る。グラフィックス出力インターフェースは、ビデオグラフィックスアレイ (VGA) インターフェース、高精度マルチメディアインターフェース (HDMI)、有線もしくは無線ネットワークインターフェース、またはグラフィックデータを直接または間接的にディスプレイデバイスに提供するように構成されている他の通信手段であってもよい。いくつかの実装形態では、プロット生成器 535 は、適用されるディスプレイ調整に基づいて表示するイベントをさらに選択するように構成され得る。

【0186】

グラフィックスコントローラ 500 に含まれる要素は、バス 545 によって結合されてもよい。バス 545 は、データバス、通信バス、またはグラフィックスコントローラ 500 の様々な構成要素が情報を交換することを可能にする他のバス機構であり得る。異なる要素が示されているが、複数の特徴は、ディスプレイ調整回路 530 およびプロット生成器 535 などの単一の要素に組み合わせられ得ることがさらに理解される。さらに、追加の要素は、説明された特徴をサポートするためにグラフィックスコントローラ 500 に含まれ得る。例えば、電源は示されていないが、グラフィックスコントローラ 500 に電力を提供するために含まれ得る。これは、グラフィックスコントローラ 500 がスタンドアロングラフィックス制御ハブとして動作して、1つ以上の分析器からデータを受信し、1つ以上の入力デバイスから入力を受信し、1つ以上の表示ソースにグラフィックスを提供することを可能にすることができる。

【0187】

図 6 は、ゲートを変換する方法のプロセスフロー図を示す。方法 600 は、制御デバイスによって実行され得る。制御デバイスは、図 2 に示されるグラフィックスコントローラ 290 または図 5 に示されるグラフィックスコントローラ 500 など、記載されたデバイスのうちの 1つ以上であり得る。

【0188】

方法 600 は、ブロック 602 で開始する。ブロック 604 で、制御デバイスは、入力情報を受信する。入力情報は、初期プロット上の頂点のセットを含む。頂点のセットは、蛍光補償または任意の他の処理の後、器具 (例えば、粒子分析器) の測定空間に定義される分類領域を表す。入力情報は、分類領域が描画されたときに初期プロットの頂点に適用される変換に関する情報を含む。例えば、頂点が対数-対数初期プロット上に描画された場合、入力情報に示される変換は、対数変換となる。

【0189】

ブロック 605 で、任意の変更スケーリングが検出されるか否かの決定が行われる。変更は、ゲートまたは更新されたスケーリングパラメータの選択など、制御デバイスによって受信された入力に基づいて検出され得る。ブロック 605 での決定が否定である場合、方法 600 は、ブロック 650 に進んで、分類領域を線形またはスケーリングされていない形態で表示し得る。ブロック 605 での決定が肯定である場合、方法 600 は、ブロック 606 に進んでよい。

【0190】

ブロック 606 で、制御デバイスは、入力頂点の境界ボックスを計算する。この境界ボックスは、初期プロットに示される軸ごとのすべての頂点の最小値および最大値を定義する。

【0191】

ブロック 608 で、制御デバイスは、変換タイプを分類領域内の各軸と関連付ける。軸変換が線形である場合、線形ハードウェア変換は、軸によって表されるパラメータに関連付けられる。軸変換が対数である場合、対数ハードウェア変換は、軸によって表されるパラメータに関連付けられる。軸変換が双指数または類似の変換である場合、第 1 の対称対

10

20

30

40

50

数変換は負の値領域に関連付けられ、線形変換は0の周りの領域に関連付けられ、第2の対称対数変換は正の値領域に関連付けられる。双指数変換のための変換は、領域間の重複が最小限に抑えられ、変換されると値の正確な表現を提供するように変換が切り替わるように整列され得る。いくつかの実装形態では、タイルは整列され、その結果、選別領域間のシームレスな遷移が存在する。シームレスな遷移は、タイル間の重複を最小限に抑えながら、各ADCチャネルを定義することを含み得る。四捨五入の問題により重複は回避されない可能性があるが、重複は最小限に抑えることができる。ハードウェアが、それが適用できるアフィン変換に制限を有する場合、ハードウェアの制限に対処するために重複が必要であり得る。例えば、線形タイルを調整することはでき、しかし、対数タイルは調整できなかったファームウェアを検討する。そのような事例では、タイリングはより制約され、測定値が低い正の空間に重複があることになる。

10

【0192】

ハードウェアがビットマップのアフィン変換をサポートする場合、ビットマップの使用が最大にされるようにアフィン変換を調整し、すなわち、ビットマップ境界は、領域境界ボックスと整列する。ADCチャネル内のビットマップにわたるスパンがビットマップ解像度未満である場合、任意選択で、忠実度を最大にするために、そのセクションについての変換を線形に切り替える。

【0193】

ブロック610で、制御デバイスは、所与の頂点に関連付けられた領域内の軸ごとのソース変換を使用してゲートの頂点を変換する。頂点を変換することは、頂点の各隣接するペアをペアリングし、最後の頂点および最初の頂点もラインセグメントを生成するように巻き付けることによって、ラインセグメント頂点のセットを生成することを含む。ラインセグメントごとに、制御デバイスは、多くのラインセグメント頂点ペアに細分割することによって、ラインセグメントを補間し得る。例えば、補間は、線形細分化であってもよく、または軸上のターゲットハードウェア空間内のいくつかのステップを考慮に入れてもよい。ポイントが多すぎると、ポリゴンの描画および塗りつぶしのレンダリング時間が長くなる可能性がある。ある画素から隣接する画素に向かう各ラインセグメントの忠実度よりも高い忠実度を回避することが望ましい場合がある。ポイントが少なすぎると、タイル表現に対するゲーティング決定とソースプロット上のビットマップとの間にエラーを示す可能性がある。

20

【0194】

ブロック630で、制御デバイスは、描画アルゴリズム（例えば、ポリゴンスキャンライン塗りつぶし）を使用して、頂点のセットをビットマップにレンダリングする。各画素がレンダリングされる時、制御デバイスは、画素がどのビットマップタイル内にあるかを決定し、そのビットマップタイルへの書き込みを示すフラグを設定し得る。書き込まれた各ビットマップタイルについて、制御デバイスは、タイルをそのアフィン変換およびハードウェア軸変換とペアにする。タイルおよび変換は、使用するハードウェアROIビットマップとして記憶され得る。ブロック603でのレンダリングは、補間された頂点セットを、軸ごとの逆ソース変換を使用して測定空間に変換することを含んでよい。ブロック603におけるレンダリングは、選別を実行するハードウェア実行に適したハードウェア変換に基づいて測定空間内の頂点を変換することを含んでよい。レンダリングはまた、軸ごとまたは一連のタイルのハードウェア変換空間にまたがる空のビットマップを割り振ることを含み得る。

30

40

【0195】

レンダリング変換ステップ、または同様の変換は、その定義された変換空間（すなわち、それが描画されたプロット）内のゲートの幾何学的特性を維持するために含まれ得る。例えば、線形／対数プロットで描画された直線は、線形／線形空間に変換されると曲線になる。この線が補間されず、その始点および終点の頂点を変換しただけである場合、線は曲線なしで新しい空間に直線を定義することになる。線を一連のラインセグメントに断片化することによって、曲率が維持される。

50

【0196】

いくつかの実装形態では、数学関数は、ハードウェアで実装されてもよく、ゲートに関連付けられた頂点の整合性を維持する。いくつかの実装形態は、線形空間であり得る電子機器の自然な測定空間内の頂点を定義し得る。そのような実装形態では、システムは、プロット軸変換によって頂点を変換し、補間し、次いで、測定空間に変換して戻し得る。測定空間から、システムは、次いで、タイル空間に変換することができる。いくつかの実装形態で生じたプロット軸変換空間で頂点が定義された場合、レンダリング変換のうちの1つ以上は省略され得ることに留意されたい。省略は、頂点のセットに関連付けられた変換空間の検出に基づいてもよい。変換空間は、例えば、システムによって検出することができる頂点または指定された形式に関するメタデータを通じて識別され得る。

10

【0197】

いくつかの実装形態では、アクティブなタイルをグループ化し、ROIビットマップの各セットにOR論理を割り当てることが望ましい場合がある。グループ化は、ROIを表現することができる効率を向上させ得る。ブロック632で、制御デバイスは、グループ化を実行し得る。ブロック632でのグループ化は、未使用のハードウェアROIビットマップリソースが十分ある場合、複数のビットマップが変換のセクションをサブタイル化し、アルゴリズムを再実行できるように、ハードウェア変換を調整することを含み得る。これによって忠実度が上がる。

【0198】

ブロック632でのグループ化は、粒子分析器に利用可能なハードウェアROIビットマップリソースが不十分な場合、1つ以上のリソース節約戦略を含み得る。双指数-双指数変換領域の中心ビットマップタイルが完全に設定されている場合、周囲のビットマップ（例えば、線形／対数の組み合わせビットマップ）がゼロを含むように、範囲が調整され得る。ビットマップが軸上のかなりの量の負および正の空間を包含する場合、線形ビットマップパッチは排除され、正および負の対数変換のみが使用され得る。代替として、単一のビットマップは、正空間と負空間との両方を包含するために対称対数変換とともに使用され得る。そのような事例では、制御デバイスは、線形支配領域（「ドーナツホール」）についての追加のビットマップで埋め得る。

20

【0199】

いくつかの実装形態では、領域は、粒子分析器が選別を行うために対象の特定の領域に割り当てられ得る。個別の領域を、選別のために粒子分析器によって使用され得る表現に組み合わせるので、領域の割り当ては、パッキングプロセスと呼ばれる場合がある。このパッキングプロセスは、グラフィックスプロセス内に描画される領域を表すために、個々のタイルを表す個別の領域をグループ化する。

30

【0200】

パッキングプロセスは、領域ごとに必要とされるビットマップの数を含む領域のリストとともに、ビン位置および容量のペアのリストを受信する再帰的プロセスであってもよい。パッキングは、粒子分析器に関連付けられたROIビットマップに割り当てられた領域のリストを生成し得る。ビンのリスト内のビンごとに、処理は、現在のビン容量内に収まる最大数のビットマップを有する領域について領域のリストのクエリを行い得る。この基準に一致する領域がある場合、プロセスは、現在のビン位置をその位置として領域を出力し、処理する領域のリストから領域を削除し、ビン内の未使用のROIビットマップの数（これは、ビン容量から選択された領域によって必要とされるROIビットマップの数を差し引いたもの）を計算し、ビン内の残りのROIビットマップを、残りの2つの成分の累乗に基づいて新しいビンに分割し得る。例えば、3つのROIビットマップが残っている場合、これは、サイズ1および2のビンに分割されることになる。これらのビンは、サイズの昇順に編成され得、位置は、現在のビン位置+現在の領域によって使用されるビットマップの数から開始する。プロセスは、ビンおよび残りの領域の新しいリストを再帰的に実行し得る。

40

【0201】

50

プロセス終了後にリストに残っている何らかの領域がある場合、ハードウェアに領域を R O I ビットマップに割り振るために十分な容量がない可能性がある。そのような事例では、プロセスは、出力リスト内で未使用の R O I ビットマップスロットを見つけ得る。次いで、プロセスは、領域内のビットマップを非連続ハードウェア R O I ビットマップに割り当て、非連続領域の O R をとるゲーティング段階の真理値表を構築し得る。これは、ゲーティング真理値表の有効容量を 1 つのユーザ定義領域によって減少させることができる。例えば、領域が 9 ビットマップを必要とする場合、これを、それぞれ 8 および 1 ビットマップを必要とする 2 つの領域に分割する。1 つのビットマップが存在する場合、単一のビットマップは、予備のスロットにタイル表示され、8 つのビットマップおよび 1 つのビットマップの O R をとる真理値表を構築することができる。次に、プロセスは、どの領域をより少ないビットマップで表現することができるかを決定し得る。例えば、ほぼ長方形領域についてビットマップに割り振られた画素のアスペクト比を維持することが望ましい場合があり、したがって、最初に 2 つのビットマップが割り振られ得るが、別の方向よりも 1 つの方向でより多くの画素が A D C チャンネルにわたって「延伸された」単一のビットマップを使用することも可能である。

【0202】

いくつかの実装形態では、未使用のハードウェア R O I ビットマップスロットが存在し得る。そのような事例では、プロセスは、より多くのビットマップを使用し、次いでパッキングプロセスを再実行することによって、領域に割り振られた詳細のレベルを増加させ得る。

【0203】

O R 演算の制御は、ビットマップの割り当てから計算され得る。例えば、最大 32 ビットマップが O R と組み合わせ可能である実施形態では、プロセスは、O R 制御レジスタを計算し得る。どのビットの割り当てがレジスタ内のどの O R ゲートを制御するかは任意であるが、この例の目的のために、プロセスは、レイヤの有効なビットを表すために、0 x A A A A A A A A、0 x 4 4 4 4 4 4 4 4、0 x 1 0 1 0 1 0 1 0、0 x 0 1 0 0 0 1 0 0、および 0 x 0 0 0 1 0 0 0 0 のビットマスクを選択することに留意されたい。各レイヤは、前のレイヤのビット数の半分を有する。

【0204】

ビットマップの位置とサイズとの各ペアについて、後続のサイズビットセットを有する位置から開始するマスクを計算する（例えば、位置 28、サイズ 3 は、0 x 7 0 0 0 0 0 0 のマスクを有することになる）。

【0205】

このマスクでは、以下によって以下の制御レジスタ値を生成する。

- ・制御マスク 1 は（マスク & （マスク < < 1） & 0 x A A A A A A A A）
- ・0 x 5 5 5 5 5 5 5 5 で A N D をとることによってマスクからビットを削除する
- ・制御マスク 2 は（マスク & （マスク < < 2） & 0 x 4 4 4 4 4 4 4 4）
- ・0 x 1 1 1 1 1 1 1 1 で A N D をとることによってマスクからビットを削除する
- ・制御マスク 3 は（マスク & （マスク < < 4） & 0 x 1 0 1 0 1 0 1 0）
- ・0 x 0 1 0 1 0 1 0 1 で A N D をとることによってマスクからビットを削除する
- ・制御マスク 4 は（マスク & （マスク < < 8） & 0 x 0 1 0 0 0 0 1 0 0）
- ・0 x 0 0 0 1 0 0 0 1 で A N D をとることによってマスクからビットを削除する
- ・制御マスク 5 は（マスク & （マスク < < 16） & 0 x 0 0 0 1 0 0 0 0）

【0206】

次いで、プロセスは、すべての制御マスク 1 値を論理 O R 演算と組み合わせ得る。次いで、プロセスは、制御マスク 2 ~ 5 に関連付けられた値について同様の操作を実行する。

【0207】

このマスクでは、以下によって以下の制御レジスタ値を生成する。

このプロセスは、任意の数のビットマップに拡張され得る。これは、最初に隣接するビットを比較して、ビットマスクが次のレイヤに伝わるか否かを領域セットごとに確認する

ことによって動作する。シフト、およびANDマスクは、どのビットがORゲートと組み合わせられるかの配置に依存し得る。例えば、第1のレイヤにおいて、下位16ビットが上位16ビットと組み合わせられる代替スキームは、異なるマスクおよびシフト（16だけ左にシフトし、0xFFFF0000でマスクする、または16だけ右にシフトし、0x0000FFFFでマスクする）を必要とする。

【0208】

さらなる実施形態

説明の態様は、フローサイトメータおよびフローサイトメトリイベントデータに焦点を当てる。いくつかの実施形態では、イベントデータは、特定のタンパク質または遺伝子の発現を示す他の定量的な生物学的データに対応し得る。例えば、イベントデータは、細胞内または細胞の混合集団にわたるmRNA配列の存在を示し得る。イベントデータは、1つ以上の細胞のトランスクリプトームの絶対数の遺伝子転写物を識別し得る。イベントデータの提示は、細胞ごとまたは遺伝子発現ごとに調整されて、特に関心があるイベントデータの集団（例えば、特定のmRNA配列に関連付けられる、特定の細胞から採取されたものなど）に関する異なる視点を提供し得る。イベントデータは、米国特許第9,567,645号に記載されるものなど、大規模並列単一細胞分析機能を使用して生成されてもよく、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。1つの市販の単一細胞分析システムは、Becton, Dickinson Rhapsody（商標）hardware by Becton, Dickinson and Company of Franklin Lakes, NJである。説明される特徴は、遺伝子発現に関連するイベントを可視化またはゲートするために適用され得る。

【0209】

本明細書で使用される場合、「決定する」または「決定すること」という用語は、多種多様なアクションを包含する。例えば、「決定すること」は、計算すること、演算すること、処理すること、導出すること、調査すること、ルックアップすること（例えば、テーブル、データベースまたは別のデータ構造においてルックアップすること）、確認することなどを含み得る。また、「決定すること」は、受信すること（例えば、情報を受信すること）、アクセスすること（例えば、メモリ内のデータにアクセスすること）などを含んでよい。また、「決定すること」は、解決すること、選択すること、選ぶこと、確立することなどを含み得る。

【0210】

本明細書で使用される場合、「提供する」または「提供すること」という用語は、多種多様なアクションを包含する。例えば、「提供すること」は、その後取り出すために、ある場所に値を記憶すること、値を受信側に直接送信すること、値への参照を送信または記憶することなどを含み得る。「提供すること」はまた、符号化、復号、暗号化、解読、妥当性検査、検証などを含み得る。

【0211】

本明細書で使用される場合、「選択的に」または「選択的」という用語は、多種多様なアクションを包含し得る。例えば、「選択的」プロセスは、複数のオプションから1つのオプションを決定することを含み得る。「選択的」プロセスは、動的に決定された入力、事前構成された入力、または決定を行うためにユーザが開始した入力のうちの1つ以上を含み得る。いくつかの実装形態では、選択的機能を提供するために、n入力スイッチが含まれ得、nは、選択を行うために使用される入力の数である。

【0212】

本明細書で使用される場合、「メッセージ」という用語は、情報を伝える（例えば、送信または受信する）ための多種多様な形式を包含する。メッセージは、XML文書、固定フィールドメッセージ、カンマ区切りメッセージなどの情報のマシン可読集約を含んでよい。メッセージは、いくつかの実装形態では、情報の1つ以上の表現を送信するために利用される信号を含んでよい。単数形で列挙されるが、メッセージは、複数の部分で構成され、送信され、記憶され、受信され得ることが理解される。

【0213】

本明細書で使用される場合、「ユーザインターフェース」（対話型ユーザインターフェース、グラフィカルユーザインターフェース、インターフェース、またはUIとも呼ばれる）は、任意の受信された入力信号に応答して、入力信号を受信する、または電子情報を提供する、および／またはユーザに情報を提供するのためのデータフィールドおよび／または他の制御を含むネットワークベースのインターフェースを指し得る。UIは、ハイパーテキストマークアップ言語（HTML）、ADOBE（登録商標）フラッシュ（登録商標）、JAVA（登録商標）、MICROSOFT（登録商標）.NET（登録商標）、ウェブサービス、およびリッチサイトサマリー（RSS）などの技術を使用して、全体または部分的に実装され得る。いくつかの実装形態では、UIは、記載された態様のうちの1つ以上に従って通信する（例えば、データを送信または受信する）ように構成されているスタンドアロンクライアント（例えば、シッククライアント、ファットクライアント）に含まれ得る。

10

【0214】

本明細書で使用される場合、アイテムのリストの「うちの少なくとも1つ」を指す語句は、単一のメンバーを含む、それらのアイテムの任意の組み合わせを指す。一例として、「a、b、またはcのうちの少なくとも1つ」は、a、b、c、a-b、a-c、b-c、およびa-b-cを含むことが意図されている。

【0215】

当業者は、情報、メッセージ、および信号が、様々な異なる技術および技法のいずれかを使用して表され得ることを理解する。例えば、上述の説明全体を通じて参照され得るデータ、命令、コマンド、情報、信号、ビット、記号、およびチップは、電圧、電流、電磁波、磁場もしくは粒子、光学場もしくは粒子、またはそれらの任意の組み合わせによって表され得る。

20

【0216】

本明細書に開示される実施形態に関連して説明される様々な例示的な論理ブロック、モジュール、回路、およびアルゴリズムステップは、電子ハードウェア、コンピュータソフトウェア、または両方の組み合わせとして実装され得ることを、当業者はさらに理解する。ハードウェアおよびソフトウェアのこの相互変換性を明確に例示するために、様々な例示的な構成要素、ブロック、モジュール、回路、およびステップは、一般にそれらの機能の観点から上記に記載されている。そのような機能がハードウェアとして実装されるか、ソフトウェアとして実装されるかは、システム全体に課される特定の用途および設計制約に依存する。当業者は、各特定のアプリケーションについて様々な方法で記載した機能を実装することができるが、そのような実装の決定は、本発明の範囲から逸脱を引き起こすと解釈されないものとする。

30

【0217】

本明細書に記載される技術は、ハードウェア、ソフトウェア、ファームウェア、またはそれらの任意の組み合わせで実装され得る。そのような技術は、特にプログラムされたイベント処理コンピュータ、無線通信デバイス、または集積回路デバイスなどの様々なデバイスのいずれかで実装され得る。モジュールまたは構成要素として記載された任意の特徴は、統合された論理デバイス内で一緒に実装され得るか、または個別でありながら相互運用可能な論理デバイスとして別々に実装され得る。ソフトウェアで実装される場合、これらの技術は、実行されると、上述の方法のうちの1つ以上を実行する命令を含むプログラムコードを含むコンピュータ可読データ記憶媒体によって少なくとも部分的に実現され得る。コンピュータ可読データ記憶媒体は、パッキング材料を含み得るコンピュータプログラム製品の一部を形成し得る。コンピュータ可読媒体は、同期動的ランダムアクセスメモリ（SDRAM）などのランダムアクセスメモリ（RAM）、読み取り専用メモリ（ROM）、不揮発性ランダムアクセスメモリ（NVRAM）、電氣的消去可能プログラマブル読み取り専用メモリ（EEPROM）、フラッシュメモリ、磁気または光学データ記憶媒体などのメモリまたはデータ記憶媒体を含み得る。コンピュータ可読媒体は、非一時的記

40

50

憶媒体であり得る。これらの技術は、追加的に、または代替として、少なくとも部分的に、命令またはデータ構造の形態でプログラムコードを運ぶか、または通信し、伝播信号または波などのコンピューティングデバイスによってアクセス、読み取り、および／または実行することができるコンピュータ可読通信媒体によって実現され得る。

【0218】

プログラムコードは、1つ以上のデジタル信号プロセッサ(DSP)、構成可能マイクロプロセッサ、特定用途向け集積回路(ASIC)、フィールドプログラマブルロジックアレイ(FPGA)、または他の等価な集積または離散論理回路などの1つ以上のプロセッサを含み得る、具体的にプログラムされたグラフィックスプロセッサによって実行され得る。そのようなグラフィックスプロセッサは、本開示に記載される技術のいずれかを実行するように特別に構成され得る。コンピューティングデバイスの組み合わせ、例えば、DSPとマイクロプロセッサの組み合わせ、複数のマイクロプロセッサ、DSPコアと併せて1つ以上のマイクロプロセッサ、または少なくとも部分的なデータ接続における任意の他のそのような構成は、記載される特徴のうちの1つ以上を実装し得る。したがって、「プロセッサ」という用語は、本明細書で使用される場合、前述の構造のいずれか、前述の構造の任意の組み合わせ、または本明細書に記載の技術の実装に好適な任意の他の構造もしくは装置を指し得る。加えて、いくつかの態様では、本明細書に記載される機能は、符号化および復号のために構成されている専用ソフトウェアモジュールまたはハードウェアモジュール内に提供され得るか、または専用のグラフィック制御カードに組み込まれ得る。

【0219】

集積回路デバイス

本開示の態様はまた、検出された光の測定値を含むデータプロットを生成することであって、データプロットは、各々粒子の集団を有する1つ以上の領域を含む、データプロットを生成することと、データプロット内の各領域の境界を形成する頂点のセットを計算することと、頂点のセット内の各頂点に関連付けられたアルゴリズム変換のタイプを識別することと、各領域のビットマップがデータプロット内の各領域の頂点に対応する頂点のセットを含むように、粒子の各領域のビットマップを生成することと、各領域のビットマップ内の各頂点に適用するためのアルゴリズム変換を識別することとを行うようにプログラムされた集積回路デバイスも含む。いくつかの実施形態では、対象の集積回路デバイスは、フィールドプログラマブルゲートアレイ(FPGA)を含む。他の実施形態では、集積回路デバイスは、特定用途向け集積回路(ASIC)を含む。さらに他の実施形態では、集積回路デバイスは、複合プログラム可能論理デバイス(CPLD)を含む。

【0220】

実施形態では、集積回路デバイスは、例えば2つ以上の領域、例えば3つ以上の領域、例えば4つ以上の領域、および5つ以上の領域を含む、粒子の集団をプロットする1つ以上の領域を含むデータプロットを生成するようにプログラムされる。いくつかの実施形態では、集積回路デバイスは、データプロット内の各領域の境界を決定するようにプログラムされている。いくつかの事例では、データプロットの領域の境界を決定するために、主題の集積回路は、各頂点についてデータプロットの各軸に沿って最小値および最大値を決定することによって、データプロット内の各領域の境界を形成する頂点のセットを計算するようにプログラムされている。これらの実施形態では、x軸に沿った最小値およびy軸に沿った最小値、ならびにx軸に沿った最大値およびy軸に沿った最大値が、各頂点についてシステムによって決定される。

【0221】

実施形態では、データプロットの各領域の頂点に関連付けられたアルゴリズム変換が決定される。採用されるデータプロットのタイプ(例えば、双指数データプロット)に応じて、データプロットの各頂点について識別されるアルゴリズム変換は、線形数値変換、対数数値変換、または双指数数値変換であるなど、変わり得る。変換は、データプロット上の粒子集団位置に応じて正または負であり得る。例えば、変換は、正の線形、正の対数、

負の線形または負の対数変換であってよい。

【0222】

ビットマップは、データプロット内の各粒子集団領域について生成される。いくつかの実施形態では、集積回路は、1つ以上のタイルから形成されるビットマップを生成するようにプログラムされる。いくつかの実施形態では、例えば3つ以上のビットマップタイル、例えば4つ以上のビットマップタイル、例えば5つ以上のビットマップタイル、例えば6つ以上のビットマップタイル、例えば7つ以上のビットマップタイル、例えば8つ以上のビットマップタイル、および9つ以上のビットマップタイルを含む、2つ以上のビットマップタイルがデータプロットから生成される。各ビットマップタイルは、例えば2つ以上の頂点、例えば3つ以上の頂点、例えば4つ以上の頂点、および対象の粒子集団の各領域の5つ以上の頂点を含む、対象の粒子集団の各領域からの境界の1つ以上の頂点を含み得る。

【0223】

実施形態では、集積回路は、ビットマップ内の各頂点に適用するためのアルゴリズム変換を識別するようにプログラムされる。採用されるデータプロットのタイプ（例えば、双指数データプロット）に応じて、ビットマップの各頂点について識別されるアルゴリズム変換は、線形数値変換、対数数値変換、または双指数数値変換であるなど、変わり得る。変換は、データプロット上の粒子集団位置に応じて正または負であり得る。いくつかの実施形態では、データプロット内の頂点に関連付けられたアルゴリズム変換が線形であるとき、集積回路は、ビットマップ内の対応する頂点に適用するための線形変換を識別するようにプログラムされる。他の実施形態では、データプロット内の頂点に関連付けられたアルゴリズム変換が対数であるとき、集積回路は、ビットマップ内の対応する頂点に適用するための対数変換を識別するようにプログラムされる。他の実施形態では、データプロット内の頂点に関連付けられたアルゴリズム変換が双指数関数であるとき、集積回路は、対称対数変換、線形変換、またはそれらの組み合わせを含む、ビットマップ内の対応する頂点に適用するための変換を識別するようにプログラムされる。一例では、データプロット内の頂点に関連付けられたアルゴリズム変換が正の線形／正の線形である場合、集積回路は、正の線形／正の線形であるビットマップ内の対応する頂点に適用するためのアルゴリズム変換を識別するようにプログラムされる。別の例では、データプロット内の頂点に関連付けられたアルゴリズム変換が正の対数／正の対数である場合、集積回路は、正の線形／正の線形であるビットマップ内の対応する頂点に適用するためのアルゴリズム変換を識別するようにプログラムされる。別の例では、データプロット内の頂点に関連付けられたアルゴリズム変換が正の線形／正の対数である場合、集積回路は、正の線形／正の対数であるビットマップ内の対応する頂点に適用するためのアルゴリズム変換を識別するようにプログラムされる。別の例では、データプロット内の頂点に関連付けられたアルゴリズム変換が正の対数／正の線形である場合、集積回路は、正の対数／正の線形であるビットマップ内の対応する頂点に適用するためのアルゴリズム変換を識別するようにプログラムされる。別の例では、データプロット内の頂点に関連付けられたアルゴリズム変換が負の対数／正の線形である場合、集積回路は、負の対数／正の線形であるビットマップ内の対応する頂点に適用するためのアルゴリズム変換を識別するようにプログラムされる。別の例では、データプロット内の頂点に関連付けられたアルゴリズム変換が正の対数／負の線形である場合、集積回路は、正の対数／負の線形であるビットマップ内の対応する頂点に適用するためのアルゴリズム変換を識別するようにプログラムされる。別の例では、データプロット内の頂点に関連付けられたアルゴリズム変換が負の線形／正の対数である場合、集積回路は、負の線形／正の対数であるビットマップ内の対応する頂点に適用するためのアルゴリズム変換を識別するようにプログラムされる。別の例では、データプロット内の頂点に関連付けられたアルゴリズム変換が正の線形／負の対数である場合、集積回路は、正の線形／負の対数であるビットマップ内の対応する頂点に適用するためのアルゴリズム変換を識別するようにプログラムされる。別の例では、データプロット内の頂点に関連付けられたアルゴリズム変換が負の線形／負の線形である場合、集積回路は、負の線形／負

10

20

30

40

50

の線形であるビットマップ内の対応する頂点に適用するためのアルゴリズム変換を識別するようにプログラムされる。別の例では、データプロット内の頂点に関連付けられたアルゴリズム変換が負の対数／負の対数である場合、集積回路は、負の線形／負の線形であるビットマップ内の対応する頂点に適用するためのアルゴリズム変換を識別するようにプログラムされる。

【0224】

いくつかの実施形態では、集積回路は、ビットマップに適用されるアルゴリズム変換を整列させるようにプログラムされる。これらの実施形態では、変換は、重複が最小限に抑えられ、変換が適切に切り替わるように整列される。ある特定の実施形態では、集積回路は、ビットマップのアフィン変換を実行し、ビットマップの使用が最大にされるようにアフィン変換を調整する、すなわち、ビットマップ境界が領域境界ボックスと整列するようにプログラムされる。

【0225】

キット

本開示の態様は、キットをさらに含み、キットは、本明細書に記載される集積回路デバイスのうちの1つ以上を含む。いくつかの実施形態では、キットは、コンピュータ可読媒体（例えば、フラッシュドライブ、USBストレージ、コンパクトディスク、DVD、ブルーレイディスクなど）の形態、またはインターネットウェブプロトコルもしくはクラウドサーバからプログラミングをダウンロードするための命令など、主題のシステムのためのプログラミングをさらに含んでもよい。キットは、主題の方法を実践するための命令をさらに含み得る。これらの命令は、様々な形態で対象キット中に存在し得、そのうちの1つ以上は、キット中に存在し得る。これらの命令が存在し得る1つの形態は、好適な媒体または基板、例えば、情報が印刷される1枚以上の紙、キットのパッケージ、添付文書などに印刷される情報としてである。これらの命令のさらに別の形態は、情報が記録されたコンピュータ可読媒体、例えば、ディスク、コンパクトディスク（CD）、ポータブルフラッシュドライブなどである。存在し得るこれらの命令のさらに別の形態は、削除されたサイトで情報にアクセスするためにインターネットを介して使用され得るウェブサイトアドレスである。

【0226】

ユーティリティ

主題のシステム、方法、およびコンピュータシステムは、生体試料など、流体培地中の試料内の粒子成分を分析し、選別することが望ましい、様々な用途での使用を見出す。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のシステムおよび方法は、蛍光タグで標識された生体試料のフローサイトメトリ特徴付けでの使用を見出す。他の実施形態では、システムおよび方法は、発せられた光の分光法での使用を見出す。本開示の実施形態は、改善された細胞選別精度、強化された粒子収集、粒子充電効率、より正確な粒子充電、および細胞選別中の強化された粒子偏向を有するフローサイトメータを提供することが望ましい使用を見出す。

【0227】

本開示の実施形態はまた、生物学的試料から調製された細胞が研究、実験室試験、または治療で使用するために望まれ得る用途での使用も見出す。いくつかの実施形態では、主題の方法およびデバイスは、目的の流体または組織生体試料から調製された個々の細胞の取得を促進し得る。例えば、主題の方法およびシステムは、がんなどの疾患の研究または診断標本として使用される流体または組織試料から細胞を取得することを容易にする。同様に、主題の方法およびシステムは、治療で使用する流体または組織試料から細胞を取得することを容易にし得る。本開示の方法およびデバイスは、従来のフローサイトメトリシステムと比較して、効率が向上し、コストが低い生体試料（例えば、臓器、組織、組織断片、流体）から細胞を分離し、収集することを可能にする。

【0228】

添付の特許請求の範囲にかかわらず、本開示はまた、以下の付記によって定義される。

【0229】

1. フローストリーム内の粒子から光を検出することと、
検出された光の測定値を含むデータプロットを生成することであって、データプロットは、各々粒子の集団を含む1つ以上の領域を含む、データプロットを生成することと、
データプロット内の各領域の境界を形成する頂点のセットを計算することと、
頂点のセット内の各頂点に関連付けられたアルゴリズム変換のタイプを識別することと、
粒子の各領域のビットマップを生成することであって、各領域のビットマップは、データプロット内の各領域の頂点に対応する頂点のセットを含む、ビットマップを生成することと、

各領域のビットマップ内の各頂点に適用するためのアルゴリズム変換を識別することとを含む、

ビットマップ内の各頂点に適用されるアルゴリズム変換は、データプロット内の各対応する頂点に関連付けられた同じタイプのアルゴリズム変換である、方法。

2. フローストリーム内の粒子から光を検出することは、光吸収、光散乱、蛍光、またはそれらの組み合わせを含む、付記1に記載の方法。

3. 光を検出することは、側方散乱光、前方散乱光、またはそれらの組み合わせを検出することを含む、付記2に記載の方法。

4. 光を検出することは、蛍光を検出することを含む、付記2または3に記載の方法。

5. データプロット内の各領域の境界を形成する頂点のセットを計算することは、各頂点についてデータプロットの各軸に沿って最小値および最大値を決定することを含む、付記1～4のいずれか一つに記載の方法。

【0230】

6. データプロット内の各頂点に関連付けられたアルゴリズム変換は、線形数値変換、対数変換、または双指数変換である、付記1～5のいずれか一つに記載の方法。

7. データプロット内の頂点に関連付けられたアルゴリズム変換が線形であるとき、方法は、ビットマップ内の対応する頂点に適用するための線形変換を識別することを含む、付記6に記載の方法。

8. データプロット内の頂点に関連付けられたアルゴリズム変換が対数であるとき、方法は、ビットマップ内の対応する頂点に適用するための対数変換を識別することを含む、付記6または7に記載の方法。

9. データプロット内の頂点に関連付けられたアルゴリズム変換が双指数関数であるとき、方法は、対称対数変換、および、線形変換のうちの2つ以上を含む、ビットマップ内の対応する頂点に適用するための変換を識別することを含む、付記6～8のいずれか一つに記載の方法。

10. ビットマップに適用されるアルゴリズム変換を整列させることをさらに含む、付記1～9のいずれか一つに記載の方法。

【0231】

11. ビットマップにアフィン変換を適用することをさらに含む、付記1～10のいずれか一つに記載の方法。

12. データプロットから2つ以上のビットマップタイルを生成することをさらに含む、付記1～11のいずれか一つに記載の方法。

13. 各ビットマップタイル内の各頂点に適用するためのアルゴリズム変換を識別することをさらに含む、付記12に記載の方法。

14. 2つの頂点間に1つ以上のラインセグメントを補間することをさらに含む、付記1～13のいずれか一つに記載の方法。

15. ビットマップを生成することは、ポリゴン描画アルゴリズムを含む、付記1～14のいずれか一つに記載の方法。

【0232】

16. ビットマップを生成することは、ポリゴンスキャンライン塗りつぶしアルゴリズムを含む、付記15に記載の方法。

10

20

30

40

50

17. 生成されたビットマップに基づいて、領域の粒子の選別決定を生成することをさらに含む、付記1～16のいずれか一つに記載の方法。

18. 選別決定を生成することは、真理値表、または、1つ以上の論理的ORゲートを含む選別構成を生成することを含む、付記17に記載の方法。

19. 論理ORゲートの階層を含む選別構成を生成することをさらに含む、付記18に記載の方法。

20. 粒子は、生体試料内の細胞である、付記1～19のいずれか一つに記載の方法。

【0233】

21. ビットマップおよび適用されたアルゴリズム変換は、集積回路によって生成される、付記1～20のいずれか一つに記載の方法。

22. 選別決定は、集積回路によって生成される、付記17～20のいずれか一つに記載の方法。

23. 集積回路は、フィールドプログラマブルゲートアレイである、付記21または22に記載の方法。

24. フローストリーム内の粒子を照射するように構成されている光源と、
光検出器を含む光検出システムと、

プロセッサに動作可能に結合されたメモリを含むプロセッサと
を備えており、

メモリは、プロセッサによって実行されると、プロセッサに、

検出された光の測定値を含むデータプロットを生成することであって、データプロットは、各々粒子の集団を含む1つ以上の領域を含む、データプロットを生成することと、
データプロット内の各領域の境界を形成する頂点のセットを計算することと、

頂点のセット内の各頂点に関連付けられたアルゴリズム変換のタイプを識別することと、

粒子の各領域のビットマップを生成することであって、各領域のビットマップは、データプロット内の各領域の頂点に対応する頂点のセットを含む、ビットマップを生成することと、

各領域のビットマップ内の各頂点に適用するためのアルゴリズム変換を識別することであって、ビットマップ内の各頂点に適用されるアルゴリズム変換は、データプロット内の各対応する頂点に関連付けられた同じタイプのアルゴリズム変換である、アルゴリズム変換を識別することと

を行わせる、自身に記憶された命令を含む、システム。

25. 光検出システムは、光吸収、光散乱、および蛍光のうちの1つ以上を検出するように構成されている光検出器を含む、付記24に記載のシステム。

【0234】

26. メモリは、プロセッサによって実行されると、プロセッサに、各頂点についてデータプロットの各軸に沿った最小値および最大値を決定することによって、データプロット内の各領域の境界を形成する頂点のセットを計算させる、自身に記憶された命令を含む、付記24または25に記載のシステム。

27. データプロット内の各頂点に関連付けられたアルゴリズム変換は、線形数値変換、対数変換、または双指数変換である、付記24～26のいずれか一つに記載のシステム。

28. メモリは、プロセッサによって実行されると、プロセッサに、データプロット内の対応する頂点に関連付けられたアルゴリズム変換が線形であるとき、ビットマップ内の頂点に適用するための線形変換を識別させる、自身に記憶された命令を含む、付記27に記載のシステム。

29. メモリは、プロセッサによって実行されると、プロセッサに、データプロット内の対応する頂点に関連付けられたアルゴリズム変換が対数であるとき、ビットマップ内の頂点に適用するための対数変換を識別させる、自身に記憶された命令を含む、付記27または28に記載のシステム。

30. メモリは、プロセッサによって実行されると、プロセッサに、データプロット内

10

20

30

40

50

の対応する頂点に関連付けられたアルゴリズム変換が双指数関数であるとき、対称対数変換、および、線形変換のうちの2つ以上を含むビットマップ内の頂点に適用するための変換を識別させる、自身に記憶された命令を含む、付記27～29のいずれか一つに記載のシステム。

【0235】

31. メモリは、プロセッサによって実行されると、プロセッサに、ビットマップに適用されるアルゴリズム変換を整理させる、自身に記憶された命令を含む、付記24～30のいずれか一つに記載のシステム。

32. メモリは、プロセッサによって実行されると、プロセッサに、データプロットから2つ以上のビットマップタイルを生成させる、自身に記憶された命令を含む、付記24～31のいずれか一つに記載のシステム。

10

33. メモリは、プロセッサによって実行されると、プロセッサに、各ビットマップタイル内の各頂点に適用するためのアルゴリズム変換を識別させる、自身に記憶された命令を含む、付記32に記載のシステム。

34. メモリは、プロセッサによって実行されると、プロセッサに、2つの頂点間に1つ以上のラインセグメントを補間させる、自身に記憶された命令を含む、付記24～33のいずれか一つに記載のシステム。

35. メモリは、プロセッサによって実行されると、プロセッサに、ポリゴン描画アルゴリズムを用いてビットマップを生成させる、自身に記憶された命令を含む、付記24～33のいずれか一つに記載のシステム。

20

【0236】

36. ポリゴン描画アルゴリズムは、ポリゴンスキャンライン塗りつぶしアルゴリズムを含む、付記35に記載のシステム。

37. 生成されたビットマップに基づいて、領域の粒子を選別するように構成されている粒子選別構成要素をさらに含む、付記24～36のいずれか一つに記載のシステム。

38. 粒子選別構成要素は、真理値表、または、1つ以上の論理的ORゲートを含む、付記37に記載のシステム。

39. 粒子選別構成要素は、論理ORゲートの階層を含む、付記38に記載のシステム。

40. アルゴリズム変換を生成するために構成されている集積回路を含む、付記24～39のいずれか一つに記載のシステム。

30

【0237】

41. ビットマップを生成するために構成されている集積回路を含む、付記24～39のいずれか一つに記載のシステム。

42. ビットマップに基づいて選別決定を生成するために構成されている集積回路を含む、付記24～39のいずれか一つに記載のシステム。

43. 集積回路は、フィールドプログラマブルゲートアレイである、付記40～42のいずれか一つに記載のシステム。

44. システムは、フローサイトメータである、付記24～43のいずれか一つに記載のシステム。

45. 細胞選別構成要素は、液滴デフレクタを含む、付記37～44のいずれか一つに記載のシステム。

40

【0238】

46. 光源は、レーザを含む、付記24～45のいずれか一つに記載のシステム。

47. レーザは、連続波レーザである、付記46に記載のシステム。

48. 検出された光の測定値を含むデータプロットを生成することであって、データプロットは、各々粒子の集団を含む1つ以上の領域を含む、データプロットを生成することと、

データプロット内の各領域の境界を形成する頂点のセットを計算することと、

頂点のセット内の各頂点に関連付けられたアルゴリズム変換のタイプを識別することと、

粒子の各領域のビットマップを生成することであって、各領域のビットマップは、デー

50

タプロット内の各領域の頂点に対応する頂点のセットを含む、ビットマップを生成することと、

各領域のビットマップ内の各頂点に適用するためのアルゴリズム変換を識別することであって、ビットマップ内の各頂点に適用されるアルゴリズム変換は、データプロット内の各対応する頂点に関連付けられた同じタイプのアルゴリズム変換である、アルゴリズム変換を識別することと

を行うようにプログラムされた、集積回路。

49. 各頂点についてデータプロットの各軸に沿って最小値および最大値を決定することによって、データプロット内の各領域の境界を形成する頂点のセットを計算するようにプログラムされている、付記48に記載の集積回路。

50. データプロット内の各頂点に関連付けられたアルゴリズム変換は、線形数値変換、対数変換、または双指数変換である、付記48または49に記載の集積回路。

【0239】

51. データプロット内の対応する頂点に関連付けられたアルゴリズム変換が線形であるとき、ビットマップ内の頂点に適用するための線形変換を識別するようにプログラムされている、付記50に記載の集積回路。

52. データプロット内の対応する頂点に関連付けられたアルゴリズム変換が対数であるとき、ビットマップ内の頂点に適用するための対数変換を識別するようにプログラムされている、付記50または51に記載の集積回路。

53. データプロット内の対応する頂点に関連付けられたアルゴリズム変換が双指数関数であるとき、対称対数変換、および、線形変換のうちの2つ以上を含むビットマップ内の頂点に適用するための変換を識別するようにプログラムされている、付記50～52のいずれか一つに記載の集積回路。

54. ビットマップに適用されるアルゴリズム変換を整列させるようにプログラムされている、付記48～53のいずれか一つに記載の集積回路。

55. データプロットから2つ以上のビットマップタイルを生成するようにプログラムされている、付記48～54のいずれか一つに記載の集積回路。

【0240】

56. 各ビットマップタイル内の各頂点に適用するためのアルゴリズム変換を識別するようにプログラムされている、付記55に記載の集積回路。

57. ポリゴン描画アルゴリズムを用いてビットマップを生成するようにプログラムされている、付記48～56のいずれか一つに記載の集積回路。

58. ポリゴン描画アルゴリズムは、ポリゴンスキャンライン塗りつぶしアルゴリズムを含む、付記57に記載の集積回路。

59. 生成されたビットマップに基づいて、領域の粒子を選別するための選別決定を生成するようにプログラムされている、付記48～58のいずれか一つに記載の集積回路。

60. 真理値表、または、1つ以上の論理的ORゲートによってプログラムされている、付記59に記載の集積回路。

【0241】

61. 論理ORゲートの階層によってプログラムされている、付記60に記載の集積回路。

62. 集積回路は、フィールドプログラマブルゲートアレイ(FPGA)である、付記48～61のいずれか一つに記載の集積回路。

63. 集積回路は、特定用途向け集積回路(ASIC)である、付記48～61のいずれか一つに記載の集積回路。

64. 集積回路は、複合プログラマブル論理デバイス(CPLD)である、付記48～61のいずれか一つに記載の集積回路。

65. 指定された粒子を収集するように粒子分析器を構成するための制御デバイスであって、

入力デバイスからメッセージを受信するように構成されている入力デバイスポートと、

10

20

30

40

50

入力デバイスポートとデータ通信し、入力デバイスから受信されたメッセージを処理するように構成されているイベントリスナーと、

実行可能命令を記憶するコンピュータ可読メモリと、

コンピュータ可読メモリと通信する1つ以上のコンピュータプロセッサとを備えており、

1つ以上のコンピュータプロセッサは、少なくとも、

第1の軸を含む第1のプロットを含むグラフィックディスプレイを提供することであって、第1のプロットは、粒子測定の結果についての第1のプロットの第1のエリアを識別する第1の選択を含む、グラフィックディスプレイを提供することと、

入力デバイスポートを介して第1の入力デバイスから、第1の軸へのスケーリング調整の要求を受信することと、

スケーリング調整、および試料を処理する粒子分析器に利用可能なリソースに少なくとも部分的に基づいて、第1の軸を分割するための領域の数を決定することと、

第1の軸をその領域の数に分割することと、

第1の領域の第1の変換を識別することと、

第2の領域の第2の変換を識別することと、

第1のセットの頂点によって定義される第1の選択の第1の部分であって、第1の領域内にある第1の部分について、第1のセットの頂点および第1の変換を使用して、第1のセットの変換された頂点を生成することと、

第2のセットの頂点によって定義される第1の選択の第2の部分であって、第2の領域内にある第2の部分について、第2のセットの頂点および第2の変換を使用して、第2のセットの変換された頂点を生成することと、

第1のセットの変換された頂点を第2のセットの変換された頂点と組み合わせて、第2の選択を形成することと、

第2の選択に少なくとも部分的に基づいて、(a) 真理値表、または(b) 論理ORゲートの階層のうちの少なくとも1つを含む選別構成を生成することと、

選別構成を使用して試料からの粒子を選別するために粒子分析器を構成することとを行うために実行可能命令を実行するように構成されている、制御デバイス。

【0242】

66. 第1の変換は、線形変換または対数変換である、付記65に記載の制御デバイス。

67. 第2の変換は、線形変換または対数変換である、付記65または66に記載の制御デバイス。

68. 1つ以上のコンピュータプロセッサは、第1のセットの頂点に関連付けられた変換が線形変換であるとき、第1のセットの頂点とともに使用して、第1のセットの変換された頂点を生成するために線形変換を識別するために実行可能命令を実行するように構成されている、付記65～67のいずれか一つに記載の制御デバイス。

69. 1つ以上のコンピュータプロセッサは、第1のセットの頂点に関連付けられた変換が対数変換であるとき、第1のセットの頂点とともに使用して、第1のセットの変換された頂点を生成するために対数変換を識別するために実行可能命令を実行するように構成されている、付記65～67のいずれか一つに記載の制御デバイス。

70. 1つ以上のコンピュータプロセッサは、第2のセットの頂点に関連付けられた変換が線形変換であるとき、第2のセットの頂点とともに使用して、第2のセットの変換された頂点を生成するために線形変換を識別するために実行可能命令を実行するように構成されている、付記65～69のいずれか一つに記載の制御デバイス。

【0243】

71. 1つ以上のコンピュータプロセッサは、第2のセットの頂点に関連付けられた変換が対数変換であるとき、第2のセットの頂点とともに使用して、第2のセットの変換された頂点を生成するために対数変換を識別するために実行可能命令を実行するように構成されている、付記65～67のいずれか一つに記載の制御デバイス。

72. 1つ以上のコンピュータプロセッサは、真理値表を含む選別構成を生成するため

10

20

30

40

50

に実行可能命令を実行するように構成されている、付記 65～71 のいずれか一つに記載の制御デバイス。

73. 1つ以上のコンピュータプロセッサは、論理 OR ゲートの階層を含む選別構成を生成するために実行可能命令を実行するように構成されている、付記 65～71 のいずれか一つに記載の制御デバイス。

【0244】

上記の発明は、明確な理解のために例示および例としてある程度詳細に説明されているが、添付の特許請求の範囲の趣旨または範囲から逸脱することなく、本発明の教示に照らして、ある特定の変更および修正が行われてもよいことは、当業者には容易に明らかである。

【0245】

したがって、前述した記載は、本発明の原理を例示するにすぎない。当業者であれば、本明細書に明示的に記載または示されていないが、本発明の原理を具現化し、その趣旨および範囲内に含まれる様々な配置を考案することができることが理解される。さらに、本明細書に列挙されるすべての例および条件付き言語は、主に、読者が本発明の原理および当該技術をさらに進めるために発明者が寄与する概念を理解することを助ける点を意図しており、そのような具体的に列挙される例および条件に限定されないと解釈されるべきである。さらに、本発明の原理、態様、および実施形態を列挙する本明細書におけるすべての記述、ならびにその具体例は、その構造的および機能的等価物の両方を包含することが意図される。加えて、そのような等価物は、構造に関係なく、現在知られている等価物と将来開発される等価物との両方、すなわち、同じ機能を実行するように開発された任意の要素を含むことが意図される。さらに、本明細書に開示されるものは、そのような開示が特許請求の範囲において明示的に列挙されるか否かにかかわらず、公衆専用であることが意図されるものではない。

【0246】

したがって、本発明の範囲は、本明細書に示され、記載される例示的な実施形態に限定されることを意図しない。むしろ、本発明の範囲および趣旨は、添付の特許請求の範囲によって具現化される。特許請求の範囲において、35 U.S.C. § 112 (f) または 35 U.S.C. § 112 (6) は、特許請求の範囲におけるそのような制限の開始時に正確な語句「のための手段」または正確な語句「のためのステップ」が列挙されるときにのみ、特許請求の範囲における制限のために呼び出されるものとして明示的に定義され、そのような正確な語句が特許請求の範囲における制限で使用されない場合、35 U.S.C. § 112 (f) または 35 U.S.C. § 112 (6) は呼び出されない。

【0247】

関連出願の相互参照

35 U.S.C. § 119 (e) に従って、本出願は、2018年4月26日に出願された米国仮特許出願第 62/663,086 号の出願日に対する優先権を主張し、その出願の開示は参照により本明細書に組み込まれる。

10

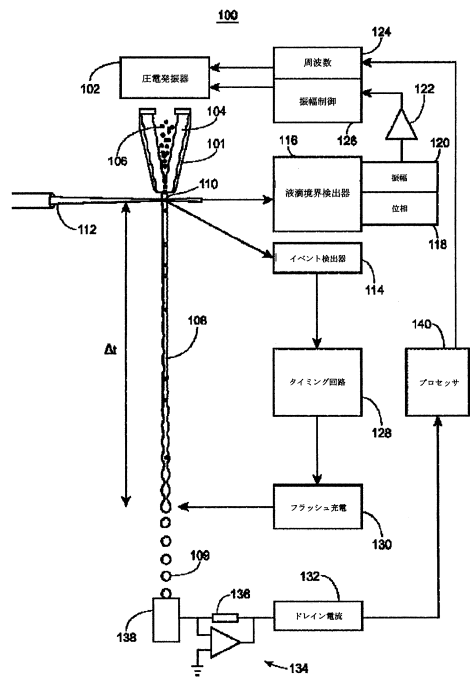
20

30

40

50

【図面】
【図 1】



【図 2】

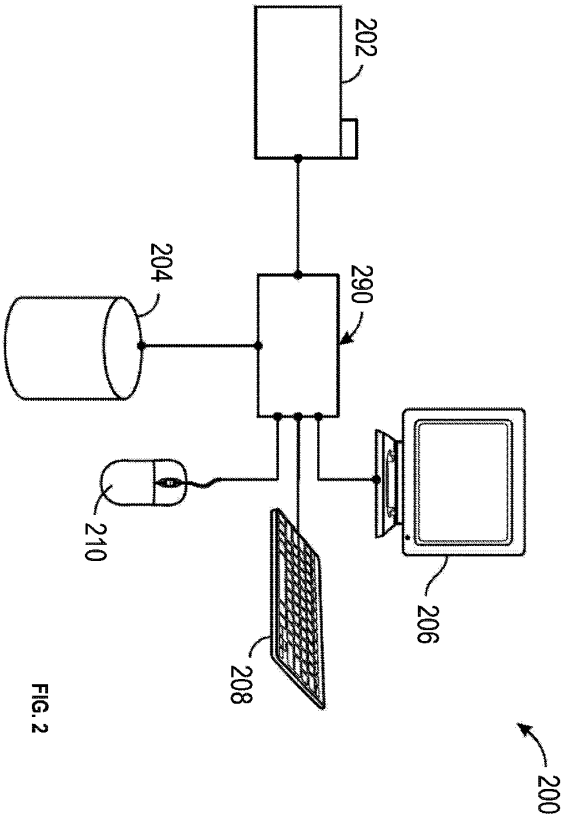


FIG. 2

【図 3】

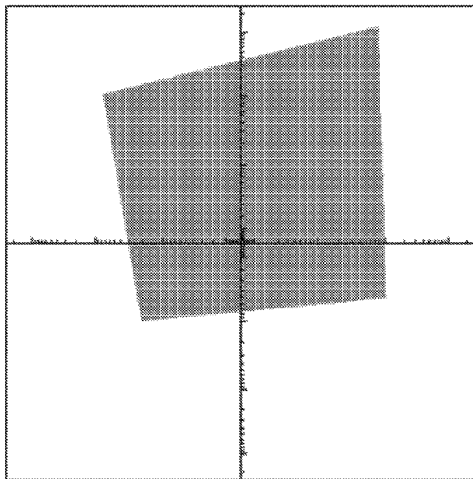


FIG. 3

【図 4 A】

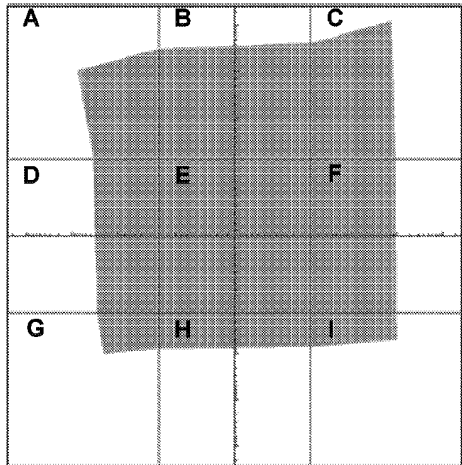


FIG. 4A

10

20

30

40

50

【図 4 B】

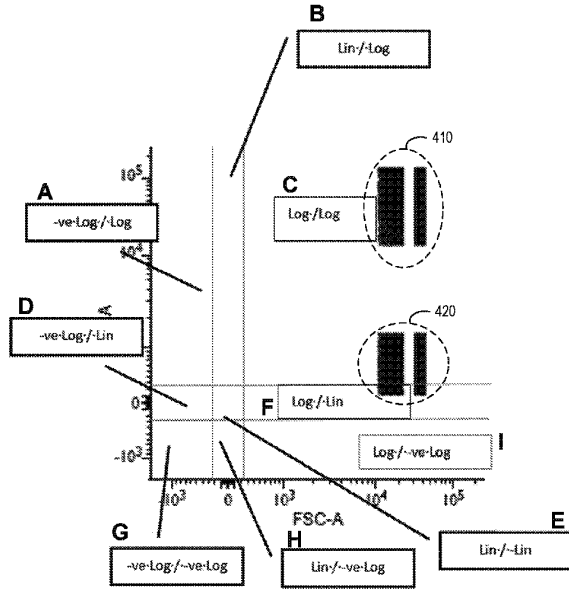
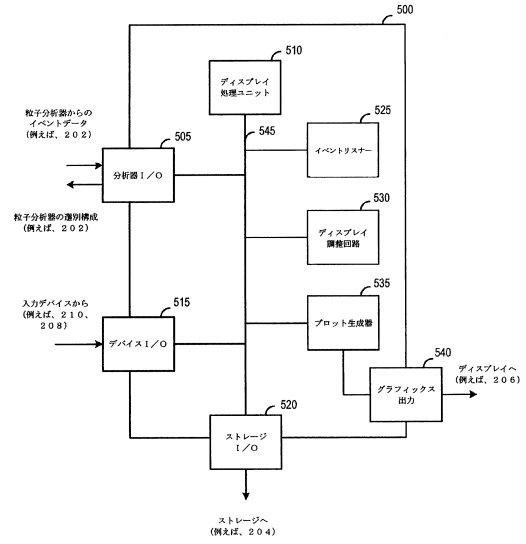
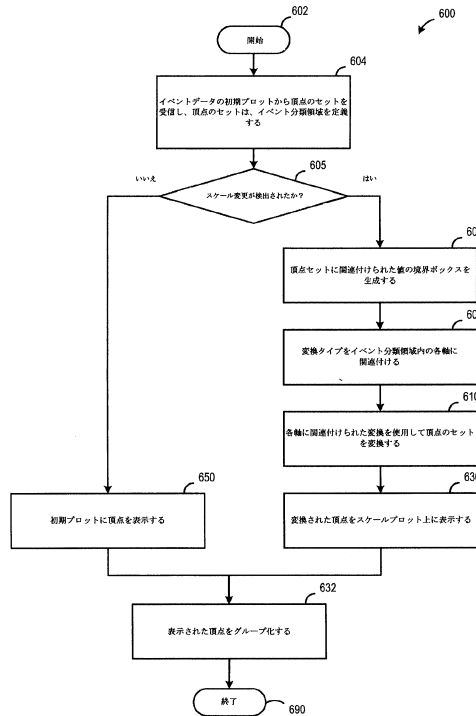


FIG. 4B

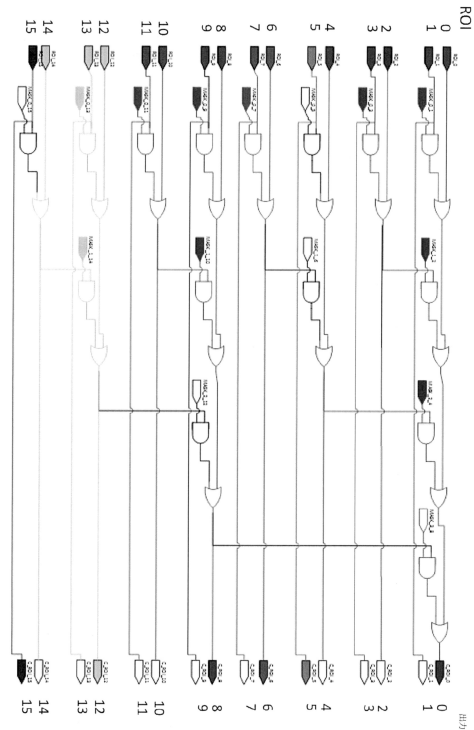
【図 5】



【図 6】



【図 7】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

- (74)代理人 100078868
弁理士 河野 登夫
- (72)発明者 ロバート, デイヴィッド エー.
アメリカ合衆国 95123 カリフォルニア州, サンノゼ, ベンソ ドライブ 6384
- (72)発明者 ヴォルフ, クリストファー ジェイ.
アメリカ合衆国 95120 カリフォルニア州, サンノゼ, ヴィア デ アドリアナ 6290
- 審査官 海野 佳子
- (56)参考文献 米国特許出願公開第2015/0293992 (US, A1)
特表2016-525678 (JP, A)
米国特許出願公開第2017/0322138 (US, A1)
米国特許出願公開第2006/0015291 (US, A1)
- (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
G01N 15/00-15/14