

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-522568

(P2017-522568A)

(43) 公表日 平成29年8月10日 (2017.8.10)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
GO 1 N 33/569 (2006.01)	GO 1 N 33/569	L
GO 1 N 33/53 (2006.01)	GO 1 N 33/53	D

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 30 頁)

(21) 出願番号 特願2017-504157 (P2017-504157) (86) (22) 出願日 平成27年7月28日 (2015.7.28) (85) 翻訳文提出日 平成29年3月23日 (2017.3.23) (86) 国際出願番号 PCT/US2015/042527 (87) 国際公開番号 W02016/018940 (87) 国際公開日 平成28年2月4日 (2016.2.4) (31) 優先権主張番号 62/029, 922 (32) 優先日 平成26年7月28日 (2014.7.28) (33) 優先権主張国 米国 (US)	(71) 出願人 511289976 サノフィ パスツール ヴァックスデザイン コーポレーション アメリカ合衆国 32826 フロリダ州 , オーランド, ディスカバリー ドライブ 2501, スイート 300 (74) 代理人 110000796 特許業務法人三枝国際特許事務所 (72) 発明者 グエン マイケル アメリカ合衆国 32765 フロリダ オビエド グレイストーン レジェンド プレイス 3816
---	---

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 赤血球凝集抑制アッセイ (H A I) の自動イメージング及び分析

(57) 【要約】

システム及び方法は、凝集状態の高スループットの決定を提供する。該システムは、回転テーブル及び複数のプレート傾斜ステーションを含む。該システムはまた、傾けられた及び／又は傾けられていない構成でプレートの全アレイをイメージングするために配置された1つ又は複数の光学通路を含む。該システムは、好ましくは、試験ウェルのアレイの画像を分析して、それぞれのウェルの凝集状態をその画像分析に基づき決定するための画像分析ソフトウェアを含む。

【選択図】 図8

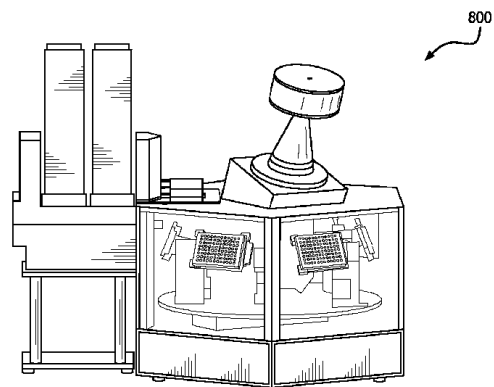


FIG. 8

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

抗体の機能的結合活性を測定する方法であって、
凝集素及び前記抗体からなる試料を準備することと、
前記対象物の前記凝集素による凝集を可能にする条件下で対象物を前記試料に添加することと、
前記対象物が添加された前記試料の画像を準備することと、
前記対象物の凝集を決定するために、前記画像をプログラムされた処理装置において処理することと、
を含む、方法。

10

【請求項 2】

前記試料及び前記対象物は、複数のウェルを有する培養プレート内に一緒に配置され、かつ各ウェルは、それぞれの試料及び或る量の前記対象物を含む、請求項 1 に記載の抗体の機能的結合活性を測定する方法。

【請求項 3】

前記画像には、ウェル各々についての画像データが含まれる、請求項 2 に記載の抗体の機能的結合活性を測定する方法。

【請求項 4】

前記培養プレートを或る角度で傾けることと、
前記プレートを光源で照射することと、
を更に含む、請求項 3 に記載の抗体の機能的結合活性を測定する方法。

20

【請求項 5】

前記角度は、約 0 度又は約 70 度である、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

それぞれの複数のウェルを各々有する複数のプレートは、独立して、自動的にイメージング及び処理される、請求項 2 ～ 5 のいずれか一項に記載の抗体の機能的結合活性を測定する方法。

【請求項 7】

6 枚までのプレートが同時に傾けられる、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

前記プレートは、裏から表に向かってイメージングされる、請求項 2 ～ 7 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 9】

前記対象物を有する前記試料の画像を準備することは、単数又は複数の前記培養プレートを 1 つのテレセントリックレンズを用いてイメージングすることを含む、請求項 2 ～ 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

抗体の結合活性を測定するシステムであって、
カメラとレンズとミラーとを含む光学通路と、
回転テーブルであって、該回転テーブルは複数のプレート保持ステーション及び該回転テーブルを回転させて、該プレート保持ステーションのいずれかを前記光学通路と一直線になるように移動させるように適合されたテーブル用モータを含み、前記プレート保持ステーションは、
試験ウェルのアレイを含むプレートを保持するように適合されているプレートホルダと、

40

該プレートホルダの傾斜角を調整するように適合されている傾斜モータと、
を含む、回転テーブルと、

前記テーブル用モータ、回転モータ及び前記少なくとも 1 つのプレートの少なくとも 1 つの画像を取得するためのカメラを制御するように適合されているコントローラと、
を含む、システム。

50

【請求項 1 1】

前記プレート保持ステーションは、前記プレートを照明するように適合されているバックライトを更に含む、請求項 1 0 に記載のシステム。

【請求項 1 2】

前記プレートホルダは実質的に 7 0 度まで傾けるように、かつ前記プレートホルダが傾けられてからの事前に決められた時間後に前記プレートの画像を取得するように、前記コントローラは、前記傾斜モータを制御する、請求項 1 0 に記載のシステム。

【請求項 1 3】

前記システムは、カメラと、レンズと、ミラーとを含む第二の光学通路を更に含み、前記第二の光学通路は、傾けられていないプレートの画像を取得するために配置されている、請求項 1 0 に記載のシステム。

10

【請求項 1 4】

前記カメラは、C C D カメラである、請求項 1 0 に記載のシステム。

【請求項 1 5】

前記 C C D カメラは、少なくとも 5 メガピクセルのイメージセンサを有する、請求項 1 4 に記載のシステム。

【請求項 1 6】

前記レンズは、テレセントリックレンズである、請求項 1 0 に記載のシステム。

【請求項 1 7】

前記カメラから取得された画像を受け取り、前記画像を分析することで、プレートの試験ウェルの実質的に全てについての凝集状態を決定するように適合されている演算機を更に含む、請求項 1 0 に記載のシステム。

20

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0 0 0 1】

赤血球凝集抑制アッセイ (H A I) は、7 0 年以上前に、血清中のインフルエンザ特異抗体レベルを測定する手段として開発された。H A I はそれ以来、多くの他のヘマグルチニン含有ウイルス、幾つか例を挙げれば、風疹ウイルス、はしかウイルス、おたふく風邪ウイルス、パラインフルエンザウイルス、アデノウイルス、ポリオマウイルス及びアルボウイルス等のウイルスに適用されている。最近では、H A I は、ヒト及び動物におけるインフルエンザ抗体の型別のための、いわゆる代表的な (gold-standard) 血清検査として認識されており、インフルエンザサーベイランス及びワクチン試験において広く使用されている。

30

【図面の簡単な説明】

【0 0 0 2】

【図 1】本発明の実施形態による、プレートがフラットの場合及びプレートが傾いた場合の H A I R B C パターンの間の違いを示す図である。

【図 2 A】本発明の実施形態による、様々な傾斜角度でのイメージャを示す図である。

【図 2 B】本発明の実施形態による、様々な傾斜角度でのイメージャを示す図である。

【図 2 C】本発明の実施形態による、様々な傾斜角度でのイメージャを示す図である。

40

【図 3】本発明の実施形態による、イメージャを示す図である。

【図 4】本発明の実施形態による、図 3 に示されたイメージャの光学系部分の更なる詳細を示す図である。

【図 5】本発明の実施形態による、別のイメージャを示す図である。

【図 6】本発明の実施形態による、9 6 ウェルプレートについての、小型レンズによるエッジ周りのディストーション及びシャドーイングとともに、上から下までの台形効果を示す図である。

【図 7】本発明の実施形態による、テレセントリックレンズが、プレート画像のディストーション及びシャドーイングをどれほど減らすかを示す図である。

【図 8】本発明の実施形態による、自動 H A I 用 (H I V E) 自動イメージャを示す図で

50

ある。

【図 9 A】本発明の実施形態による、H I V E 自動イメージャの様々な内部構成装置を示す図である。

【図 9 B】本発明の実施形態による、H I V E デュアルモード自動イメージャを示す図である。

【図 1 0】本発明の実施形態による、画像分析アルゴリズムに関連したフローチャートである。

【図 1 1】本発明の実施形態による、自動 H A I イメージャに関連したプロセスを説明するフローチャートである。

【図 1 2】本発明の実施形態による、 $L^*a^*b^*$ 色空間マップである。

【図 1 3】本発明の実施形態による、画像処理アルゴリズムの間に使用された R B C コントロールウェルの図である。

【図 1 4】本発明の実施形態による、最適時点アルゴリズムを説明するフローチャートである。

【図 1 5】本発明の実施形態による、平均標準偏差を画像取得時間に対して示すグラフである。

【図 1 6 A】本発明の実施形態による、種々の凝集の程度についての、画像取得時間に応じた正規化されたパラメータを示すグラフである。

【図 1 6 B】本発明の実施形態による、種々の凝集の程度についての、画像取得時間に応じた正規化されたパラメータを示すグラフである。

【図 1 6 C】本発明の実施形態による、種々の凝集の程度についての、画像取得時間に応じた正規化されたパラメータを示すグラフである。

【図 1 7】本発明の実施形態による、単一プレートについての最適読取り時間のばらつきを示すグラフである。

【図 1 8】本発明の実施形態による、単一プレートについての標準偏差のばらつきを示すグラフである。

【図 1 9 A】本発明の実施形態による、時間及び凝集状態に応じたパラメータ偏差を示すグラフである。

【図 1 9 B】本発明の実施形態による、時間及び凝集状態に応じたパラメータ偏差を示すグラフである。

【図 2 0】本発明の実施形態による、自動ウェルマスキアルゴリズムを説明するフローチャートである。

【図 2 1】本発明の実施形態による、凝集状態分類アルゴリズムを説明するフローチャートである。

【図 2 2】本発明の実施形態による、フットパターンに関するエッジ検出を示す図である。

【図 2 3】本発明の実施形態による、G U I についての画像取得タブを示す図である。

【図 2 4】本発明の実施形態による、6 枚のプレートの自動イメージングに関するタイミング図である。

【図 2 5】本発明の実施形態による、3 6 枚のプレートの自動イメージングに関するタイミング図である。

【図 2 6】本発明の実施形態による、G U I についての画像分析タブの更なる図解である。

【図 2 7】本発明の実施形態による、G U I についてのデータ分析タブを示す図である。

【図 2 8】本発明の一実施形態によるイメージャについての、手動試験と比較した場合の、一致結果を示す表である。

【図 2 9】本発明の一実施形態によるイメージャについての、手動試験と比較した場合の、追加の一致結果を示す表である。

【図 3 0】本発明の一実施形態による H I V E T 6 7 0 イメージャについての、手動試験と比較した場合の、一致結果を示す表である。

10

20

30

40

50

【図 3 1】本発明の一実施形態による H I V E T 6 7 0 イメージャについての、手動試験と比較した場合の、追加の一致結果を示す表である。

【図 3 2】本発明の実施形態による、H A I データの曲線当てはめを示すグラフである。

【図 3 3】本発明の実施形態による、従来の力価値と I C₅₀ 値とを比較するグラフである。

【図 3 4】従来のイメージャシステムを示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0003】

図面全体を通して、同じ参照符号は、同じ構成要素、特徴及び構造を指すものと理解されるべきである。

【0004】

インフルエンザの H A I は、全てとは言わないものの多くのインフルエンザワクチンイニシアチブを支える重要な血清学試験である。現在では、この古典的なアッセイは、手動で行われ、全ての規制上の予想を満たしている。試験要件が増えるほど、インフルエンザの関係で使用されるか又は他のヘマグルチニン含有ウイルスの関係で使用されるかにかかわらず、インフルエンザの H A I システム及び方法の効率及びスループットを改善する必要がある。

【0005】

H A I は、概して 9 6 ウェルの U 底又は V 底のマイクロタイタープレート中で行われる 3 日間のアッセイである。1 日目に、非特異的インヒビターは、ノイラミニダーゼ溶液で処理し、そして水浴中で約 1 8 時間にわたりインキュベートすることによって試験血清から排除される。2 日目に、血清試料は熱失活され、凝集素は血清から赤血球 (R B C) を用いて吸着される。2 °C ~ 8 °C での 2 時間のインキュベート時間後に、該 R B C は、遠心分離により分離される。3 日目に、対象のインフルエンザ抗原の力価測定を行って、H A I アッセイで使用するために 4 H A U / 2 5 µ L の目標値を保証する。抗原力価が検証されたら、処理された血清試料を連続希釈し、抗原と合する。血清のみの、すなわち抗原が存在しないコントロールウェルもこの時点で、最適読取り時間のための基準として後に使用するために確立される。ウイルス株に応じて、3 7 °C (± 2 °C) 又は周囲温度での 1 時間のインキュベート後に、R B C 懸濁液を、試料及びコントロールへと添加する。

【0006】

R B C 懸濁液を添加した後に、次いでそれらの試料を周囲温度で 1 時間にわたりインキュベートする。このインキュベートに続き、試料プレートをゆっくりと 6 0 度 ~ 7 0 度に傾け、R B C コントロールウェルの流れが「フット」パターンを生じたら、それぞれの試料希釈につき凝集状態を記録する。陰性の結果では、試料は R B C コントロールと同じ速度で流れる。すなわち、完全な流れは凝集を意味せず、澄明な上清を有する。この状態は、図 1 の右上の四分の一区分の画像 1 0 0 によって図示される。陽性の結果では、試料は赤血球凝集のため R B C コントロールと同じ速度では流れない。この状態は、図 1 の右下の四分の一区分に位置する画像 1 0 2 によって図示される。H A I 力価は、赤血球凝集の完全な抑制を示す最高血清希釈の逆数として割り当てられる。

【0007】

従来の H A I 技法は、手動で、すなわち、力価測定の後にプレートを観察して、該プレートの各ウェルでの結果を判定するために特別に訓練された研究所技術者又は他の人員によって行われる。古典的な H A I を手動で実施することの主な欠点の一つは、目視での読取りの主観性である。力価の割り当ては、分析者のなかでも、R B C パターンがどのように解釈されるか又はいつ解釈されるかに応じてしばしば変化する。流れる R B C の素早い動態は、分析者が、プレート上の試料の全てを最適時間で読み取ること困難にする。さらに、分析者によるばらつき及び偏りは、結果の不一致をもたらすことがあり、試料の再試験が必要なこともある。

【0008】

また、H A I プレートは、概して、展開の間にイメージングされず、それらの読取り後

10

20

30

40

50

に破棄される。力価値は、手動で記録され、生データ（RBCパターン）は、アッセイの間に破棄され、それにより、他の分析者が該データをアッセイ後に検討する可能性が排除される。標準的な手動読取りHAI技術はまた、割り当てられた時間内に多数のプレートを取り扱うとともに、プレートをいつ読み取るかを把握することが必要とされる高スループット分析には適していない。例えば、36枚の96ウェルHAIプレートという典型的な実行は、1時間未満で一人の分析者によって評価されねばならない。該プレートは、通常は、一度に3枚傾けられ、ストップウォッチも気に留めながら目視で監視される。最適読取り時間に達したら、力価を測定して、記録し、プレートを破棄し、分析者は、後続の組の3枚のプレートへと移る。HAI試験の必要とされる容量が大きくなるほど、この状況は問題になっている。

10

【0009】

自動HAIイメージャを提供するための少なくとも1つの既知の試みがあるが、このシステムは、手動試験に付随する問題点の少なくとも幾つかに悩まされている。図34を参照して、この既知のシステムは、イスラエルのケフェア・サバのSciRobotics社によって販売されるFluHema（商標）イメージャシステムである。FluHema（商標）システムは、一度に1枚のHAIプレートを、すなわち表から裏に向かって、展開及びイメージングし、次いで画像分析を行って、陽性ウェル及び陰性ウェルを特定する。このシステムは、Tecan社製のFreedom EVO（商標）研究所用オートメーションプラットフォームと一緒に使用するために設計されている。結果として、該FluHema（商標）システムのスループットは、現行の要求に応えるにはいまだ満足のいくものではない。また、FluHema（商標）によって使用される、よりディストーションが高い非テレセントリックなイメージング光学系のため、該システムの効率も申し分ないものとは言えない。

20

【0010】

米国特許第8,962,012号は、引用することによりその全体が全ての教示について本明細書の一部をなすが、それは今までに知られているものより大幅に感度が高いHAIアッセイの別形を開示している。その'705号出願に開示されるHAIアッセイは、溶液中ではなくて、特別にオプソニン化されたプレート及びELISAプレートの活性化表面上で凝集を観察することを基礎としている。特に、'705号出願によれば、表面支援赤血球凝集／赤血球凝集抑制機能的アッセイ又は「SA-HAI」と呼ばれる方法が開示されている。SA-HAIは、ウイルス並びにウイルス特異抗体及び血清の機能的特性分析のためのものである。様々なインフルエンザウイルスに対するSA-HAIアッセイの感度は、使用されるウイルス及び赤血球のタイプに依存して、従来のHAIアッセイより7倍～200倍高く、インフルエンザ特異抗体に対するSA-HAIアッセイの感度は従来のHAIよりも7倍～50倍高いことが判明した。SA-HAIは、概してイメージング技術を用いて評価されるものの、一度に1枚のウェルだけしかイメージングされない。

30

【0011】

したがって、従来の方法論よりも高められたスループットを有し、またより一貫した確実な結果をも提供する、よりしっかりとしたHAI試験方法論が求められている。

【0012】

手動HAI試験システム及び限定的に利用可能な自動システムに関して、上述した問題及びおそらく他の問題にも対処するために、本発明の実施形態は、独自のハードウェア及びソフトウェアコンポーネントを含むHAI試験のためのイメージングの解決策を提供する。本発明の特定の実施形態は、一度に複数枚のプレートを、任意に裏から表に向かってイメージングし、低ディストーションのテレセントリックイメージング光学系を使用する。

40

【0013】

本明細書に開示されるHAIイメージングの解決策の例示的な実施形態は、コンピュータビジョン及び画像処理を使用してアッセイ読み出しを自動化するとともに、対象のウイルス株又はRBCの種類とは無関係に任意のサンプルについての力価値を自動的に割り

50

当てることにより、分析者の主観性を排除する独立型のシステムを含む。本発明の特定の実施形態は、インフルエンザ及び風疹から天然痘及びデング出血熱に至る広範囲のヒト及び動物の病気を引き起こすアデノウイルス、エンテロウイルス、レオウイルス、ミクソウイルス、ポックスウイルス及びフラビウイルスを含む多数の種々の病原性ウイルスに対して使用するように適合することができる。同様に、本発明の実施形態は、様々な種からのRBCに対して使用するように適合することができる。例えば、WHOの勧告に従って、シチメンチョウ、ニワトリ及びウマのRBCは、V底プレートで試験することができ、該プレートはイメージングのために傾けられ、その一方で、モルモット及びヒトのO型のRBCは、U底プレートで試験され、フラットの状態でイメージングされ得る。1つ又は複数の実施形態と整合したシステムは、アッセイ後に評価することができる生データとして利用するためにHAIプレート画像のアーカイブを生成し、概して手動の分析を上回るスループット能力を備える。

10

【0014】

上述したように、本明細書に開示される本発明の実施形態は、ハードウェアコンポーネントとソフトウェアコンポーネントとの両方を含む。以下に、これらの個々のコンポーネントのそれぞれの例の概要を示す。

【0015】

種々の実施形態は、幾つかの種々のイメージャ及びシステムの構成を含む。これらの実施形態の1つ又は複数による種々のイメージャは、本明細書においては試作機とみなされる。それというのも、それらのイメージャは、まず構想の立証のために開発されたものであり、後述する画像処理アルゴリズムを調整するための初期データを取得するために開発されたものだからである。様々なイメージャの重要な焦点合わせ領域の幾つかは、光学縦列及びプレートハンドリングシステムを含み、ここで、より重要な一般的態様の一つは、全自動イメージャである。本発明の好ましい実施形態と整合した自動イメージャの一般的なシステム要件には、限定されるものではないが、(1) 1時間当たり最高100枚のプレートが処理されること、(2) アッセイプレートが70度の角度で傾くこと、(3) 標準的なプレートスタッカに組み込まれること、(4) 正確な動態分析のための全プレートイメージング、(5) 即座の分析及び力価測定のためのリアルタイム画像処理、並びに(6) 小さい設置面積、すなわち該イメージャは標準的な実験台にぴったりはまることが含まれる。

20

30

【0016】

幾つかの試作機のイメージャは、様々な実施形態に従って開発された。これらの試作機の幾つかを以下に概説する。

【0017】

図2A～図2Cに示される試作機1のイメージャは、SA-HAIのために過去に開発されたイメージャと似ているが、様々な重要な変更点を伴う。特に、このイメージャは、焦点合わせのためにZ軸ステージに取り付けられた1.3メガピクセルのカメラに対してプレートを位置決めするためのX-Y軸ステージを含むものであった。また、該イメージャには、0度から70度まで自動的に傾けることを可能にするために回転ステージが追加された。図2Aは、0度に傾いたイメージャを図示しており、図2Bは、45度に傾いたイメージャを図示しており、そして図2Cは、70度に傾いたイメージャを図示している。このイメージャは、好ましくはオートメーションラインにも組み込まれ、ロボットアームによってアクセス可能である。

40

【0018】

試作機1のイメージャは、HAIプレートのイメージングの場合に2つの問題点を有した。第一に、カメラは、単一のウェルのイメージングだけしか可能でなく、96ウェルプレート全体をイメージングするために約1.5分間かかった。RBCパターンの展開の素早い動態のため、この比較的遅いイメージングは、画像から力価を測定するためには理想的とは思えなかった。第二に、HAIプレートは、落射照明の構成で照明されることにより、プレートの底からの反射によるかなりのグレアが生じるため、画像分析を困難にした

50

。

【0019】

図3及び図4を参照して、試作機2のイメージャは、イメージング光学系を改善するとともに、全プレートイメージングを実施することによって、試作機1の欠点を改善している。試作機2のイメージャは、単独のスナップショットでプレート全体をイメージングする一方でディストーションを最小限にすることを試みるために高f値のレンズを使用する。そのカメラは、画像処理のためにより高い解像度を提供するために少なくとも5メガピクセルのCMOSセンサである。プレートは、反射を避けるためにLEDバックライトを介して落射照明ではなく透過照明の構成で照明される。該イメージャは、プレートをスライド集成装置に固定することによって手動で装填され、次に該集成装置は70度のイメー

10

【0020】

図3に図示されるように、試作機2のイメージャ300はフレーム301を含み、そのフレームにイメージング集成装置302及びスライド集成装置303が取り付けられている。スライド集成装置303は、96ウェルプレートを保持するためのプレートホルダ304を含む。イメージャ300は、磁気ロック305及びバックライト306を備える。オン・オフスイッチ307は、イメージャ300の電源をオン・オフするために設けられる。該イメージャは、バックライト306に対してスライド位置を維持するために集成装置ガイド308を備える。該イメージャ300はまた、イメージング集成装置302の角度を調節するために角度調整機構309を備える。図4を参照して、イメージャ300のイメージング集成装置302は、高解像度イメージングCCD310と、16mmのHRレンズ311と、反射ミラー312とを含む。光学通路に関する傾斜調整装置313も備えている。該イメージング集成装置302は、シャドーイング及びプレートの媒体に付随するレンズ効果を減らすために可変軸イメージングを提供する。

20

【0021】

図5に示されている試作機3500に関して、試作機2のイメージング光学系は、画質を改善するために、大判テレセントリックレンズ及び5メガピクセルのCCDセンサに置き換えられた。例えば、図6は、エッジ周りの小型レンズによるディストーション及びシャドーイングを図示しており、それにより上から下まで台形効果が起こる。図7を参照すると、テレセントリックレンズの追加が、ディストーション及びシャドーイングを減らし、プレート全体にわたって比率が維持されたことが示されている。HAIデータは、種々のインフルエンザのタイプ及びサブタイプを包含する4種のインフルエンザ抗原の手動及び自動の両方の読取り法／アルゴリズムを使用して生成され、それらの結果は一致を示した。

30

【0022】

先の試作機のそれぞれに基づいて、好ましい一実施形態は、HIVE T670又は単にHIVEである。「HIVE」は、高スループットイメージング及び視覚化装置(High-Throughput Imaging and Visualization Equipment)を表し、「T670」は、6枚のプレートを同時に70度に傾けることができることを指す。図8を参照して、HIVE800は、HAIプレートの全自動の高スループットの動態イメージングが可能な装置である。HIVEは、高解像度で低ディストーションのテレセントリックイメージングと、任意の所望の角度への傾斜を含む全自動のプレートハンドリングとを兼ね備えている。RBCの展開及びイメージングは、好ましくは、実質的に0度及び／又は70度に近い傾斜角で行われる。さらに、HIVEは、多くの種々のタイプの業界標準の自動プレートハンドラ、例えばロボットアーム、スタッカ及びクレーンと適合可能である。

40

【0023】

次に、システムハードウェアの光学系を論ずることとする。より具体的には、図9Aを参照すると、HIVEイメージャ800は、HAIプレートを、好ましくは5メガピクセル又は11メガピクセルの解像度を有する高解像度CCDカメラ801を使用してイメー

50

ジングする。そのカメラは、テレセントリックレンズ802に取り付けられており、該レンズは、最小の視差誤差及びプレート全体を包囲するのに十分な視野を有する低ディストーション画像を提供する。1つ又は複数の実施形態によれば、プレートは、該プレートを傾けつつ、例えば70度傾けて、高均一のLEDバックライト803によって透過照明しつつ裏からイメージングされる。調節可能な反射ミラー804は、光学通路を折りたたむことによって全設置面積を減少させるためにレンズとHAIプレートとの間に配置される。

【0024】

プレートハンドリングに関して、HIVEは、モータ809によって制御される個別にアドレス可能な6つの回転ステージ806を備えており、該回転ステージは、電動回転式コンベア808に取り付けられた傾斜式プレートホルダ805を有し、その回転式コンベアは、プレートを装填／取り出し位置からイメージング位置まで往復循環する。スリッピング807は、回転式コンベア808とHIVEの静止した基部との間の電氣的接続を提供する。図9Aに示される実施形態によれば、HIVE800は、高解像度の、例えば5メガピクセルのCCDカメラ801を備え、該カメラは、特注のプレートホルダ805の上部に取り付けられており、かつテレセントリックレンズ802を備えている。全ての動作及びカメラ操作は、後に更に詳述されるグラフィカルユーザーインターフェース又はGUIの画像取得ソフトウェアコンポーネントを介して制御される。HIVEは、最高6枚のプレートを同時に処理し、かつ自動イメージャに関するスループットは、1時間当たり約100枚のプレートであるか、又は例えばBioTek社製のBioStack（商標）NEOマイクロプレートハンドラと接続した場合に単独の無人運転で50枚のプレートであり、こうして約120秒の典型的なプレート展開時間及び約30秒のイメージング時間枠が見積もられる。

【0025】

図9Bを参照すると、HIVEデュアルモードイメージャ900は、傾斜させずに（すなわち実質的に0度で）プレートをイメージングするために、第二の光学縦列901を追加することでHIVET670の能力を拡張している。その光学系は、70度のイメージング位置の前に回転式コンベアの回転位置にて0度で全プレートイメージングするために高解像度CCDカメラ902及びテレセントリックレンズ903を含む。プレートの下にある第二のLEDバックライトは、70度のイメージングと同様に透過照明を提供する。カメラ902及びテレセントリックレンズ903は、0度のイメージング位置より上で垂直方向に、又は光学通路を折りたたむために反射ミラーを追加することでイメージング面に対して直角に取り付けられてもよい。HIVEデュアルモードイメージャ900は、最高300枚のプレートを1時間あたりに水平（0度）イメージング方式で処理するか、又は例えばBioTek社製のBioStack（商標）NEOマイクロプレートハンドラと接続した場合に単独の無人運転で50枚のプレートを処理する。傾いたイメージング方式についてのスループットは、HIVET670についてのスループットと同一である、すなわち通常のアッセイ条件下で1時間あたり100枚のプレートである。HIVEDMのための用途には、一般的に傾けずに読み取られるHAIアッセイ、例えばモルモット又はヒトのO型のRBCを使用するHAIアッセイだけでなく、表面支援HAI（SA-HAI）も含まれる。HIVEDMは、目視読取りを使用して評価される様々なウェル形式（限定されるものではないが、6ウェル、12ウェル、24ウェル、48ウェル、96ウェル、384ウェル、1536ウェル及び3456ウェル）のSBSタイタープレートで行われるプラークアッセイ及びその他のアッセイをイメージングするために使用することもできる。好ましい一実施形態においては、0度のイメージング光学縦列は、考えられる広い範囲のアッセイタイプに対応するために70度の光学縦列よりも高解像度の、例えば11メガピクセルのCCDカメラを有する。本発明の装置及び方法で 사용할ことができる赤血球（RBC）の出所は細胞の起源によって限定されるものではないと理解されるべきである。例えば、ヒト、ネコ、イヌ、マウス、ラット、モルモット、ウマ、ヒツジ、ブタ等を含む哺乳類種由来のRBCを使用してよい。同様に、シチメンチョウ、ニワトリ

10

20

30

40

50

等を含む鳥類種由来の細胞を使用してよい。本発明の装置及び方法で使用される R B C に相当する血液のアイソタイプも限定されない。例えば、ヒトの A 型、B 型、A B 型及び O 型由来の R B C を使用してよい。

【0026】

本発明の様々な例示的实施形態のソフトウェアコンポーネントをここで記載することとする。特に、該ソフトウェアコンポーネントは、画像処理アルゴリズム及びグラフィカルユーザーインターフェースの2つの主要なサブコンポーネントから構成される。該画像処理アルゴリズムは、試料の力価値を自動的に決定し、そして該グラフィカルユーザーインターフェースは、該画像処理アルゴリズムに、イメージング制御、動作制御及びデータ管理制御を組み込む。

10

【0027】

画像処理アルゴリズムに関して、H A I タイタープレートは、全体として、同じ時点での全ての R B C のウェルパターンの状態を捕らえるために、ウェル中に表から裏に向かって見るか又はウェルを通じて裏から表に向かって見るかのいずれかでイメージングされる。さらに、ソフトウェアにより制御して、傾けられた H A I プレートは、しばしば、R B C の流れの動態を捕らえるために、それらの展開サイクルの間の複数の時点で、例えばプレートを傾けた後 90 秒から始め、プレートを傾けた後 120 秒まで 10 秒ごとにイメージングされる。該画像処理アルゴリズムは、全プレート画像におけるそれぞれ個々のウェルを認識して評価し、そしてその凝集状態を決定せねばならない。プレートにあるそれぞれのウェルについて凝集状態が決定されたら、相応の試料について力価値が評価される。図 10 は、本発明の実施形態による、画像分析アルゴリズムにおける様々なプロセスステップについてのシーケンシャルタイムライン 1000 を示す。最初のステップ 1001 は、画像をロードして、画像が裏からの画像であったならば画像を反転するステップである。次のステップ 1002 は、自動三角測量を用いて、又は記憶された測定値からウェルマスクを定義するステップである。次のステップ 1003 は、グローバルな $L * a * b$ セグメント化を適用するステップである。次のステップ 1004 においては、画像分析アルゴリズムはそれぞれのウェルを通して反復し、そして R O I、セグメント及び寸法を定義する。次のステップ 1005 においては、該アルゴリズムは、測定値に基づきウェルを分類する。該分類には、好ましくは、凝集、凝集無し、力価及び外れ値が含まれる。ステップ 1006 では、該画像分析アルゴリズムは、ウェル分類を示すプレート画像オーバーレイを生成し、そして該データを、例えば S Q L データベース中に保存する。

20

30

【0028】

例示的实施形態による H A I 画像処理に関するより詳細な情報を、図 11 のフローチャート 1100 に図示する。示されるように、最初のステップ 1101 は、処理用の画像、すなわちプレートを選択するステップである。典型的には、H A I プレートは、R B C の流れ動態を捕らえるために、それらの展開サイクルの間の複数の時点で、例えば傾けた後にイメージングされる。分析されるべき画像は、この動態画像のコレクションから、手動か又は最適な読取り時間に最も近くで取得された画像を選択するアルゴリズムを使用するかのいずれかで選択せねばならない。手動での選択は、データベース中の画像のテーブルから対象のプレート画像を強調表示することによって行われる。以下でより詳細に述べられるように、最適時点アルゴリズムは、コントロールウェルパターンを分析し、該パターンを参照パターンと比較する画像処理を使用して最適画像を自動的に決定する。画像が選択されると、その画像はステップ 1102 の画像処理アルゴリズムへとロードされる。この画像は、全プレート画像であるので、次のステップ 1103 は、画像中の処理する必要がある個々のウェルの全てが位置決めされたウェルマスクを定義するステップである。

40

【0029】

ウェルの位置を定義するには2つのモード、すなわち、ユーザがウェルの位置を定義する手動モード、及び、例えば三角測量技法を用いたアルゴリズムが使用される更なる自動モードが存在する。手動モードはユーザに依存しており、96ウェルプレートについて、或る特定のウェル、例えばウェル A 1、A 12 及び H 12 の重心及び半径は、プレート画

50

像上で丸印をそれらの輪郭に合わせることによってインタラクティブに定義される。次いで、全ての他のウェルの中心は、これらの3つの点から計算される。

【0030】

ステップ1104で、ウェル番号は1にセットされる。ステップ1105で、アルゴリズムは、プレート中の96個のウェルの全てが処理されたかどうかを確認する。全てのウェルが処理されたら、メソッドは、ステップ1106へと続く。処理すべきウェルがまだ存在するのであれば、メソッドは、画像をウェル対象領域（ROI：region of interest）に切り取るステップ1107へと続く。ステップ1108で、 $L * a * b$ カラーセグメント化が適用される。ステップ1109で、RBCパターンの幾つかの特徴が測定される。これらの特徴は、好ましくは、凝集状態に応じて様々である。ステップ1110で、赤血球凝集パラメーターが計算される。ステップ1111で、凝集状態に従ってウェルが分類される。ステップ1112で、ウェル番号がインクリメントされた後、メソッドは、ステップ1105に戻る。

【0031】

ステップ1106で、メソッドは力価を割り当てるとともに、外れ値を定義する。ステップ1113で、メソッドは、ウェル分類を示すプレート画像オーバーレイを生成する。ステップ1114で、データは、例えばSQLデータベースに保存される。

【0032】

自動的ウェル定義アルゴリズムは、同じ原理を利用するが、重心の検出のためには画像分析を使用する。ウェル定義アルゴリズムに関する更なる詳細を以下に示す。ウェルの位置が決定された後で、次のステップは、ウェルのRBCパターンのそれぞれを繰り返し処理して、それらの凝集状態を決定するステップである。本発明の実施形態によるウェルパターンを処理する一般的なステップは、（1）画像を、RBCパターンを含む対象の領域に切り取るステップ、（2）RGB画像を、例えばCIELABによって定義される $L * a * b * (L a b)$ 色空間（ここで、次元Lは、明度を示し、かつa及びbは、非線形圧縮されたCIE XYZ色空間座標を基礎とする補色次元を表す）に変換して、RBCパターンを画像残部からセグメント化する事前に定義されたゲートを適用するステップ、並びに（3）凝集状態に応じて様々なRBCパターンの幾つかの特徴を測定するステップである。これらの特徴は、画像モーメントから導かれ、RBCの流れの長さL、最下部のピクセルの位置B及びY軸における加重重心Yを含む。これらの測定値が取得された後に、赤血球凝集パラメーターは、方程式1：

$$H A_p = L \times B \times Y \quad (\text{方程式1})$$

に従って計算される。

【0033】

次いで、赤血球凝集パラメーター（ $H A_p$ ）を使用して、詳細に後述されるように、ウェルを凝集又は凝集無しとして分類する。凝集状態がプレートのそれぞれのウェルについて決定された後に、力価値は、それぞれの試料希釈列について、凝集されていない最高希釈率の逆数として割り当てられる。試料希釈列が、例えばピペット操作の誤りのため、不連続の凝集状態又は無効なコントロールウェルのような外れ値を示すのであれば、それらの試料は、アルゴリズムによってフラグが立てられ、力価値は割り当てられない。力価の割り当て及び外れ値の検出に引き続き、擬似カラーのプレート画像オーバーレイを適用して、該アルゴリズムによって決定されたウェル分類が描画される。次いで、全ての計算値は、将来的な検索のために1つ又は複数のリレーショナルデータベースプログラムによって認識することができるフォーマットで記憶装置に記憶される。

【0034】

上述の $L * a * b$ 色空間におけるRBCパターンのセグメント化に関して、RBCパターンをプレート画像から分離するためにカラーセグメント化が使用される。オリジナルのRGB画像は、まずは $L * a * b$ 色空間に変換され、次に事前に定義された「ゲート」と比較される。このカラーゲートは、多数の、例えば何千ものウェルから複合 $L * a * b$ 色空間ゲートを生成し、RBCに対応するピクセルの位置を記録することによって、

手動で定義される。図 1 2 は、本発明の 1 つ又は複数の実施形態による例示的な $L * a * b$ 色空間マップを図示している。そのゲートが定義されていれば、RBC パターンのセグメント化は、該ゲート内に含まれないピクセルを破棄することによって実現される。

【0035】

最適時点アルゴリズム

最適時点アルゴリズムの目標は、プレートの展開の間に取得される動態画像のコレクションから最適なプレート画像を決定することである。少なくとも 1 つの実施形態によれば、RBC コントロールパターンがウェルの下部に流れて、例えば図 1 3 に示されるように「フット」として形成された時点として定義される最適読取り時間にわたって分析者が RBC コントロールウェルを観察することをまねることによってこれが実現される。

10

【0036】

少なくとも 1 つの実施形態による例示的な時点アルゴリズムのプロセス 1 4 0 0 を、図 1 4 に図示する。示されるように、該アルゴリズムは、選択されたプレートについての動態画像のコレクションを通じて繰り返し、RBC コントロールウェルだけを処理することで、それぞれの RBC コントロールについて、RBC 流れの長さ L 、最下部のピクセルの位置 B 、ウェルの面積 A 、周囲長 P 、等価直径 D 、 Y 軸における加重重心 Y 、及び真円度 C が決定される。次いで、これらのパラメーターのそれぞれについて測定された値は、最適値として手動で選択された多くの、例えば何千もの RBC コントロールウェルから導かれた平均である参照パラメーターに正規化される。この特定の正規化スキームの基本原則は、測定されたパラメーターが参照パラメーターに近づくにつれ、正規化されたパラメーターの値、又はより具体的にはそれらの比率が、単位的に、すなわち 1 に近づくということである。

20

【0037】

RBC コントロールウェルについての正規化されたパラメーターの全てが 1 に最も近い場合に、そのウェルにおけるパターンは、参照に最も近い、従って最適読取り時間に最も近いと決定される。全ての正規化パラメーターの値は、最適時点ではほぼ等しい、例えばそれらが 1 に近づくので、それらの値の標準偏差は、所定の RBC パターンが最適にどれほど近いかにいう単独の数的指標を与える。一般的に、或るプレート内の複数の RBC コントロールウェルは、通常の実験のばらつきのため僅かに異なる速度で展開することとなる。例えば、図 1 7 及び図 1 8 は、同じプレートの 8 つの RBC コントロールウェルについての最適読取り時間及び標準偏差のそれぞれのばらつきを示している。特定の実施形態においては、最適読取り時間は、プレートを 0 度から 70 度まで傾けた後の約 100 秒～約 125 秒である。プレートの全体の状態を評価するために、全ての標準偏差値の平均が考慮される。RBC コントロールウェルの正規化されたパラメーターの最も低い平均標準偏差を有する画像は、したがって最適時点に最も近い。RBC コントロールウェルについての、時間プロットに対する典型的な平均標準偏差が、図 1 5 に示される。

30

【0038】

イメージング時点に応じた正規化パラメーターの挙動を、図 1 6 A～図 1 6 C において、3 つのそれぞれの異なる事例について、すなわち凝集無し（図 1 6 A）、凝集の始まり（図 1 6 B）及び凝集（図 1 6 C）について示す。図 1 6 A に示されるように、正規化されたパラメーターは、100 秒のイメージング時点で凝集していない事例の場合に 1 の値にぴったり収束する。これは、参照との近接によるものである。正規化されたパラメーターの収束は、図 1 6 B に示される凝集が起こり始めている場合については大きさがより小さく、図 1 6 C において凝集していない事例の場合には収束は認められない。図 1 9 A 及び図 1 9 B は、他のパラメーター、例えば HA パラメーター（上記方程式 1 によって計算される）及び平均標準偏差が、時間及び凝集状態に応じてどれ程変動するかを示している。

40

【0039】

自動ウェル定義アルゴリズム

本発明の実施形態による自動ウェル検出アルゴリズムを、図 2 0 に説明する。このアル

50

ゴリズムは、例えば 9 6 ウェルプレートについてのウェル A 1、A 1 2 及び H 1 2 の重心及び半径を、画像分析を通じてウェルを含む領域に円のハフ変換を適用することによって繰り返し計算する。次いで判明した重心及び半径を使用して、該プレートの残りのウェルの位置が計算される。

【0040】

凝集状態分類アルゴリズム

本発明の実施形態によって、凝集状態は、図 2 1 のフローチャート 2 1 0 0 で説明されるアルゴリズムを使用して分類される。図示される実施形態によれば、ウェルは、凝集又は凝集無しのいずれかとして分類される。H A パラメーターを計算した後に、該分類アルゴリズムは、その H A パラメーターがプリセットされた限界に対してどこにあるかを決定する。これらのプリセットされた限界は、数値的結果と多くの試料の手動分析との突き合わせから先験的に決定される。H A パラメーターが下限値より小さければ、そのウェルは凝集として分類される。H A パラメーターが上限より高いと決まれば、そのウェルは凝集無しとして分類される。H A パラメーターの値が下限値と上限値との間に含まれる場合に、その状態の決定のためにウェルパターンに対して追加の分析が行われる。

【0041】

より具体的には、追加の画像処理を最初に行うことで、R B C の流れがウェルの壁部に触れるか又は重なるかどうか決定される。この決定は、例えば図 2 2 に図示されるように、エッジ検出アルゴリズムを使用することによって行われる。その壁部と流れとの重なりが検出されると、そのウェルは、凝集無しとして分類される。それ以外は、ウェルは、凝集として分類される。引き続き、二次中心画像モーメントをプリセットされた閾値と比較することで、R B C パターンがダイヤモンド形状を示すかどうか決定される。その閾値を超えると、そのウェルは、凝集として分類される。最後に、R B C パターンのフットの近くのピクセルを調査することで、そのフット強度が十分であるかどうか決定される。低いフット強度を有するパターンは、凝集として分類される。

【0042】

グラフィカルユーザーインターフェース (G U I)

自動イメージング及び分析の、全てではないが多くの態様は、グラフィカルユーザーインターフェース (G U I) によって組み込まれる。本明細書に明白に開示される例示的な実施形態による G U I は、3 つの主要な領域、すなわち画像取得、画像分析及びデータ管理に分けられ、そのそれぞれは、以下で詳細に説明される。

【0043】

画像取得

1 つ又は複数の実施形態による G U I の画像取得コンポーネントは、ユーザに指定された時点で全プレート画像を取得し、それらの画像をリレーショナルデータベースにそれらのメタデータと一緒に保存する役割を果たす。

【0044】

実行スケジューラは、画像取得コンポーネントと一緒に動作する。該スケジューラは、展開時間、イメージング時間枠、イメージング間隔及びプレートの数等の所望のプレートイメージングの動態に対するユーザ入力を取得し、所定の数のプレートについてユーザ要求を実現するために最適な動作制御操作を決定する。該スケジューラによって生成されたスケジュールを使用して、画像取得の実行の間に動作ハードウェア及びイメージングハードウェアが制御される。

【0045】

典型的なタイミング図は、図 2 4 及び図 2 5 に示される。図 2 4 及び図 2 5 に示される図は、6 枚のプレート及び 3 6 枚のプレートのそれぞれについて、通常の動態入力パラメーターを考慮している。上述の H I V E イメージャは、例示的な実施形態による通常の動作条件下で一時間に約 1 0 0 枚のプレートを処理する。

【0046】

実行の間に、実行完了パーセンテージ、現在のプレート角度及び展開時間並びに動態イ

10

20

30

40

50

メージング状態等の関連情報が、画像取得インターフェースによって表示される。図 2 3 は、画像取得の間にユーザに表示される G U I 上の例示的なタブを図示する。この実施形態によれば、イメージングされている現在のプレートの映像データが表示されるため、ユーザは、展開プロセスをリアルタイムにコンピュータモニタで観察することができる。更なる実施形態によれば、プレート画像が取得されると、サムネイル画像も表示される。例えばサムネイル画像をクリックすると、G U I の映像ウィンドウにより大きい画像がロードされ、特定のプレート情報及び実行情報も表示される。

【0047】

図 2 4 及び図 2 5 は、本発明の実施形態による、6 枚のプレート及び 3 6 枚のプレートのそれぞれの自動イメージングに関する例示的なタイミング図を図示している。

10

【0048】

画像分析

この実施形態及び他の実施形態による G U I の画像分析コンポーネントは、画像処理アルゴリズムを、取得された全プレート画像に適用し、結果の視覚的表示をオーバーレイされたプレートマスクの形で提供する。図 2 6 は、この実施形態による画像分析の間に表示されることとなる例示的なスクリーンショットを示す。示されるように、該プレートマスクは、凝集状態、力価値、外れ値、試料番号、希釈を示し、また抗原及び画像取得時間等のメタデータも含んでいる。手動モードでは、ユーザはプレートを手動で分析し、力価値及び外れ値をマークし、プレートマスクにメモを追加することができる。分析結果は、数値に対するヒートマップとして又は強度マップとして閲覧することもできる。プレート画像のデータベースを、インタラクティブかつフィルタ可能なテーブルを使用してマイニングすることで、ユーザが抗原、分析者、タイムスタンプ及び／又は実験等の幾つかのメタデータカテゴリを基礎として対象のプレート画像に素早くアクセスすることができるようになる。

20

【0049】

上述の画像分析の様々な実施形態と一貫して、プレート画像は、幾つかの種々の選択可能な分析モード、すなわち手動分析、自動単一プレート分析、バッチ分析及び全自動分析を使用して分析される。

【0050】

手動分析モードでは、ユーザはウェル画像上の力価ポイントを、例えば対象の特定のウェル上で左クリックすることによって手動でマークすることが可能である。外れ値のウェルは、例えばこれらのウェル上で右クリックすることによって指定される。指定又はマークされたウェルは、例えばそれらの外周を取り囲む色つき及び／又は点線の丸印によって区別される。その際に、結果はデータベースに保存され、所望であれば後続のセッションにおいて検索することができる。この実施形態及び他の実施形態による自動単一プレート分析モードは、選択された単一プレートの分析をもたらし、力価値及び凝集状態を返す。バッチ分析モードによれば、定義されたバッチ内に含まれる全てのプレート画像は、連続的に分析される。分析の進捗は、ユーザに、プログレスバー及びそのプレートが残りのプレートと同様に分析されることを示すステータスメッセージによって示される。全自動分析モードは、最適時点アルゴリズムを使用してプレートを処理する。このモードが使用される場合に、処理は、単一プレートからの画像又はプレートの全実行からの画像に対して行うことができる。

30

40

【0051】

更なる実施形態によれば、分析の結果を閲覧するために、幾つかの異なる閲覧モード、すなわちプレートマスク、強度マップ、ヒートマップ及びグラフが、分析タブ（例えば図 2 6 に示される）で実行される。

【0052】

プレートマスクは、ウェルの凝集状態、力価値、R B C コントロールの妥当性及び断続的な凝集状態による外れ値を指示する擬似カラーオーバーレイである。該プレートマスクはまた、それぞれのカラムについての希釈倍率と、それぞれの列についての試料番号と、

50

例えば分析者名、プレートタイムスタンプ、使用した抗原及びカスタムノートのための領域を含むメモセクションとをオーバーレイする。強度マップは、全てのウェルからのセグメント化されたRBCパターンの、ピクセル強度に応じて濃淡が付けられた擬似カラー画像である。この画像は、例えばアルゴリズムがこのパターンをどのようにセグメント化しているかを閲覧するために有用であり、かつアルゴリズムが力価値をどのように割り当てているかを見通しをもたらす。ヒートマップは、対応するウェルのHAIパラメーター値によって定義されるそれぞれのセクションの色による、HAIプレートの8×12グリッドの表示である。ヒートマップは、試料の凝集の始まりを可視化するために有用である。それというのも、凝集無しから凝集へと遷移する間に色変化が観察されるからである。最後に、選択されたプレートについてのデータ、すなわちRBCコントロールウェルの標準偏差値、試料の力価値及び用量応答曲線等のデータを表示するために、この実施形態による分析タブにはグラフセクションが含まれる。

10

【0053】

データ処理

本発明の実施形態によれば、データ管理GUIコンポーネントは、画像分析コンポーネントによって生成されたデータのマイニング及びエクスポートのための制御を提供する。図27は、この実施形態に整合した、ユーザに表示される例示的なデータ分析タブのスクリーンショットである。例えば、示されるインタラクティブかつフィルタ可能なテーブルは、実行→プレート→試料→力価の階層構造内でメタデータに基づきデータサブセットを作成及びエクスポートする能力を提供する。この実施形態及び他の実施形態により提供されるエクスポート制御は、事前に書式付けられた独自のMicrosoft Excel又は幾つかの他のフォーマットのレポートを、リレーショナルデータベースから直接的に生成する。更なる実施形態によれば、データは、独自の書式のpdfレポートでエクスポートされる。

20

【0054】

構成

データ分析設定、機器設定及びユーザのロールの構成は、GUI内に生成されたタブベースのメニューを通じて操作される。例えば、1つ又は複数の実施形態によれば、上述の画像処理アルゴリズムで使用される全てのパラメーターは、「分析設定」メニューで定義される。ハードウェア設定、例えばステージオフセット、カメラ設定及び通信ポートは、設定メニューの「ハードウェア」タブを介して制御及び定義される。さらに、少なくとも1つの実施形態によれば、ソフトウェアは、3種の異なるユーザのロール、すなわち一般、マネージャ及び管理者をサポートしている。特定のユーザについての、これらの各ロールのそれぞれについてのパーミッション並びに設定は、設定メニューの「ユーザ」タブを介して制御及び定義される。

30

【0055】

試験の間に、幾つかの異なるインフルエンザ抗原についての多量の動態画像データは、本明細書に開示される様々な実施形態に従って上述の試作機及びHIVEイメージャを使用して取得された。このデータを使用することで、開示された画像処理アルゴリズムは進展及び洗練され、更にハードウェアについての機器設計要件が定義された。一致試験は、試作機3及びHIVEイメージングシステムを使用した実施形態によって、それぞれ資格のある異なる分析者及び異なるロットのシチメンチョウの赤血球による2つの独立したアッセイの実行において実施された。1抗原当たり1試料につき全体で2つの結果が、それぞれの、すなわち手動及び自動の読取り法で生じた。自動化された力価の割り当ては、開示されたアルゴリズムによって、開示された最適時点アルゴリズムにより定義される最適静止画像を使用して定義された。試料パネルは、2012年～2013年のインフルエンザワクチンによるワクチン接種前及び接種後からの30組の血清試料を含む60個のヒト血清試料からなるものであった。試験された抗原は、H1N1、H3N2、B及びエーテル処理されたBを含んでいた。結果の統計分析は、個々のアッセイの実行の標準的な一致分析及び両方のアッセイの実行の幾何平均力価(GMT)、血清陽性率のパーセント、血

40

50

清変換のパーセント及びGMT比（GMT R、後／前）を含むヒト用医薬委員会（CHMP）の基準、並びに個々の読取り法を使用する精度の分析を含むものであった。RBCの流れの手動読取りの現在の方法と、本発明の実施形態によるイメージャを使用した自動分析との間の一致分析は、広範囲のインフルエンザ株に関して優れた一致を示した。図28及び図29の表に示されるデータは、試作機3のイメージングシステムを使用した実施形態が使用される場合に、様々なインフルエンザ株についての手動分析と自動分析との間の高いレベルの一致を裏付けている。図30及び図31の表に示されるデータは、HIVEイメージングシステムを使用した実施形態が使用される場合に、手動分析と自動分析との間の更により高いレベルの一致を裏付けている。本発明の実施形態によるイメージャを使用した手動読取り法と自動読取り法との間の一致は、B／湖北省伍家岗区（Hubei-Wujiang）／158／2009（完全体とエーテル処理されたものとの両方）だけでなくB／フロリダ（Florida）／04／2006を含む他の株についても実証された（データは示さず）。本明細書に開示される様々なアルゴリズムは、株への依存も示さなかった。それというのも、限界、閾値及びカラーゲート等のアルゴリズムパラメータは、それぞれのイメージャで試験された全ての株について固定されているからである。

【0056】

画像処理は、定量的な測度を凝集状態に割り当てることによる従来の分析と比較して、HAIを分析するために拡張された能力を提供する。HAI試料希釈列は、これらの数値（HAパラメーター）を使用して用量応答曲線に当てはめることができる。例えば図32に示されるように、該用量応答曲線は、従来報告された離散した値を本質的に内挿して、連続的な力価値を割り当てることを可能にする。それにより、凝集が始まるときの実際の力価のより大きな精度とより正確な描写とがもたらされる。

【0057】

得られた曲線は、或る一定量によってアゴニスト活性を阻害するために必要とされるインヒビター又はアンタゴニストと呼ばれる物質の濃度、通常は半値最大阻害濃度又は IC_{50} として報告される濃度を測定するために有用な阻害応答曲線と類似している。HAIの場合には、該 IC_{50} 値は、HAパラメーターを半分まで下げるのに必要とされる試料の希釈倍率を言う。HAパラメーターは凝集状態と関連しているので、その際に、 IC_{50} 値は、凝集又は凝集無しの離散した分類ではなく、凝集の度合いに基づき試料を分類するための手段を提供する。例えば図32における用量応答曲線は、それぞれ異なる血清試料についての希釈列を表している。それぞれの曲線についての相応の IC_{50} 値は、試料についての従来の離散した力価値と一緒に図33でプロットされている。注目すべきことは、試料2及び試料3では、従来の力価値は320と同じ値を有するが、 IC_{50} 値が大きく異なることである。これらの試料についての用量応答曲線の間の差異は、図32で裏付けられている。その図では、試料3についての曲線が、試料2についての曲線と比較して右にずれており、これは、それらの試料が異なる凝集活性を示すことを示唆している。しかしながら、それらの従来の力価値は、離散した値を割り当てるための基準に基づくと同じである。この場合に、該用量応答曲線及び IC_{50} 値は、試料の凝集状態のより完全な表現をもたらす。

【図 1】

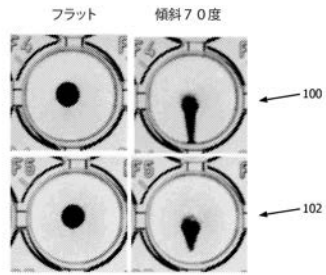


FIG. 1

【図 2 A】

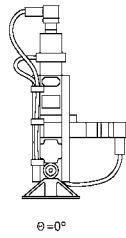


FIG. 2A

【図 2 B】

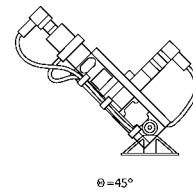


FIG. 2B

【図 2 C】

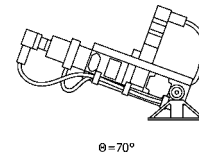


FIG. 2C

【図 3】

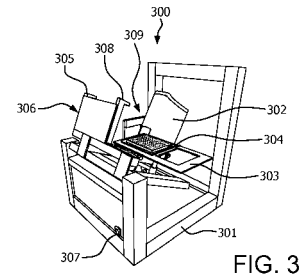


FIG. 3

【図 4】

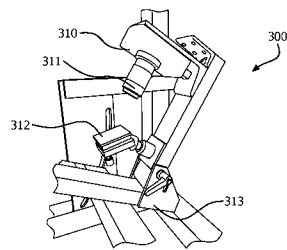


FIG. 4

【図 6】

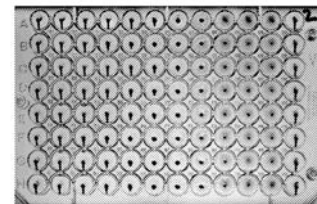


FIG. 6

【図 5】

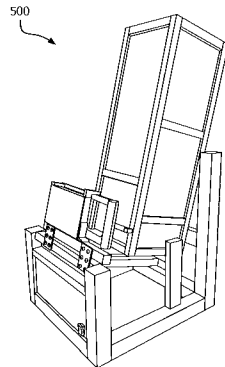


FIG. 5

【図 7】

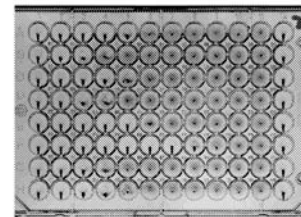


FIG. 7

【図 8】

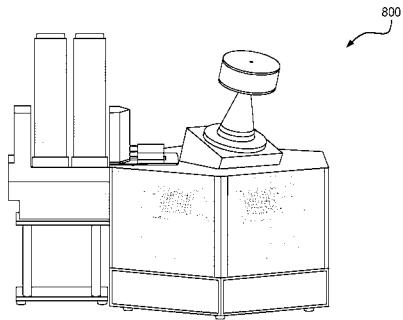


FIG. 8

【図 9 A】

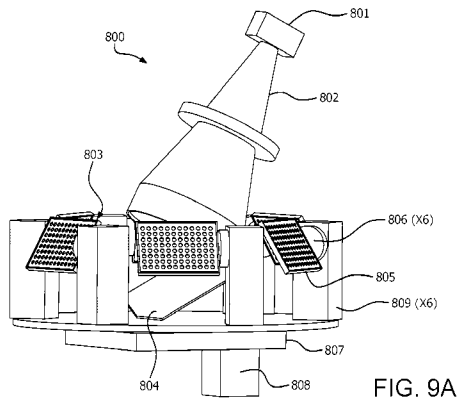


FIG. 9A

【図 9 B】

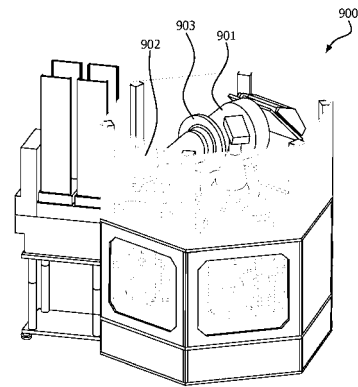


FIG. 9B

【図 10】

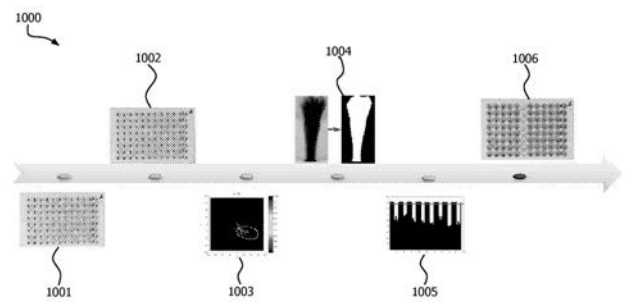


FIG. 10

【図 11】

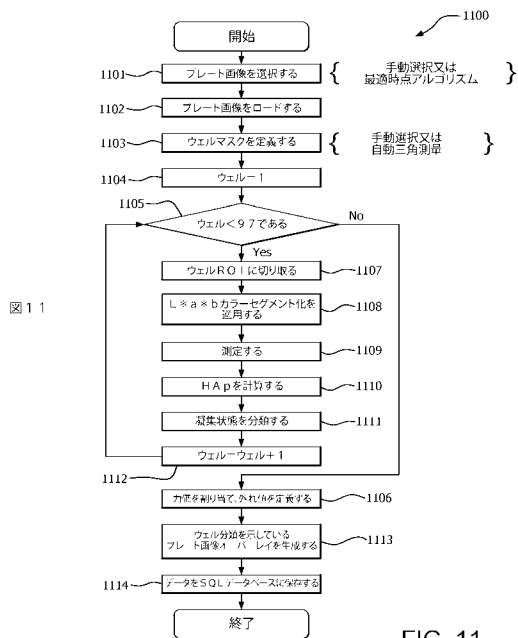


FIG. 11

【図 12】

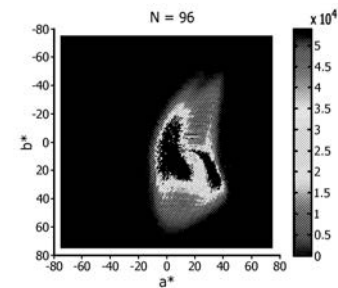


FIG. 12

【図 13】

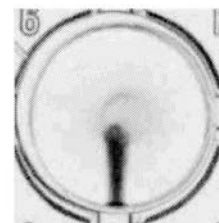
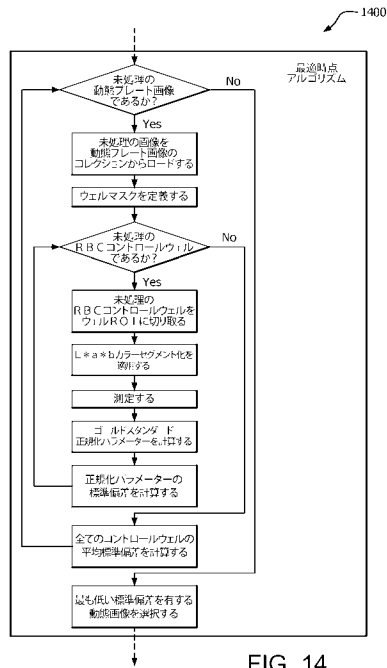
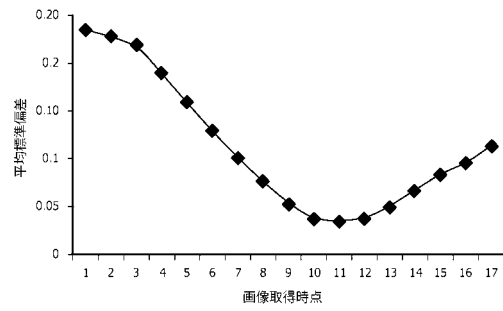


FIG. 13

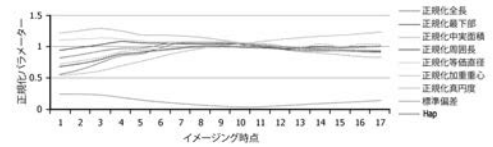
【図 1 4】



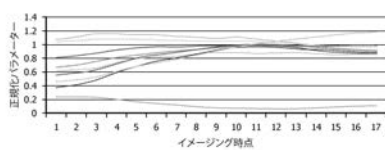
【図 1 5】



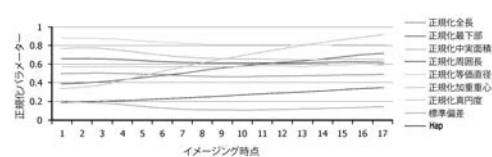
【図 1 6 A】



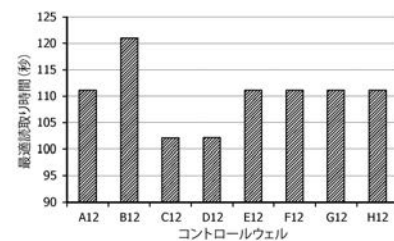
【図 1 6 B】



【図 1 6 C】



【図 1 7】



【図 18】

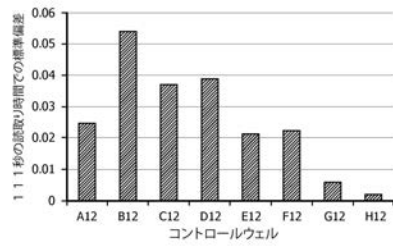


FIG. 18

【図 19 B】

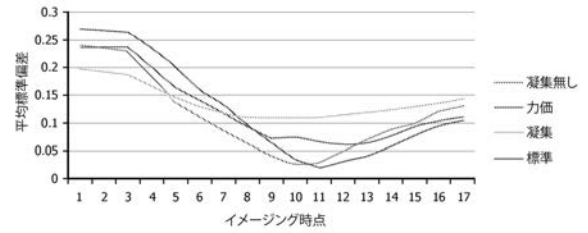


FIG. 19B

【図 19 A】

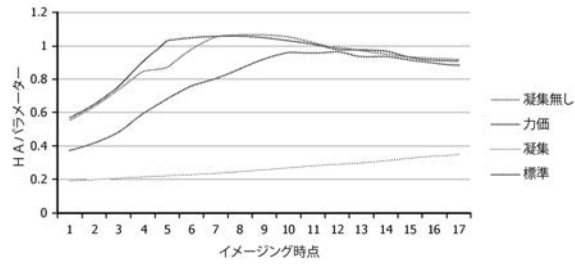


FIG. 19A

【図 20】

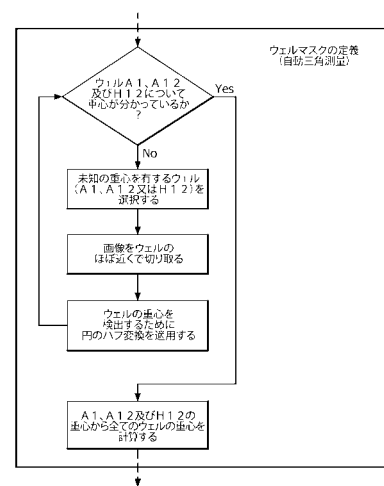


FIG. 20

【図 21】

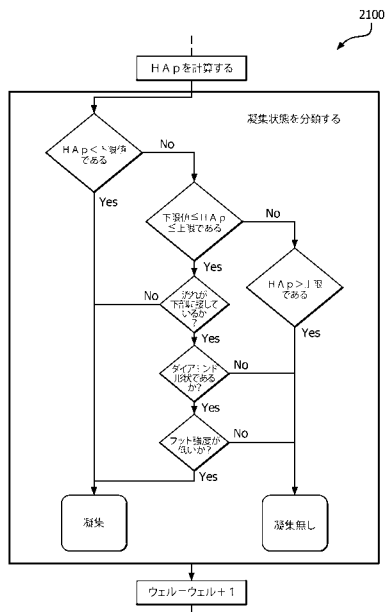


FIG. 21

【図 22】

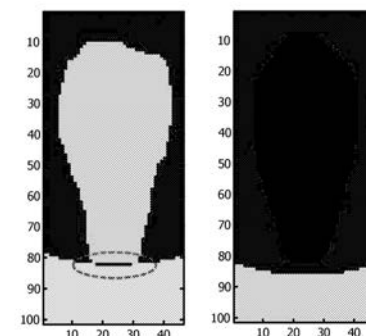


FIG. 22

【図 2 3】

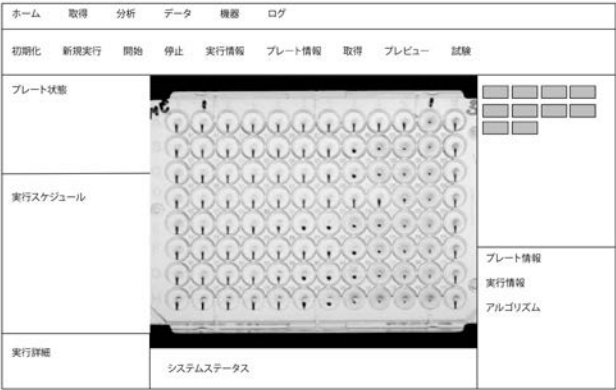


FIG. 23

【図 2 4】

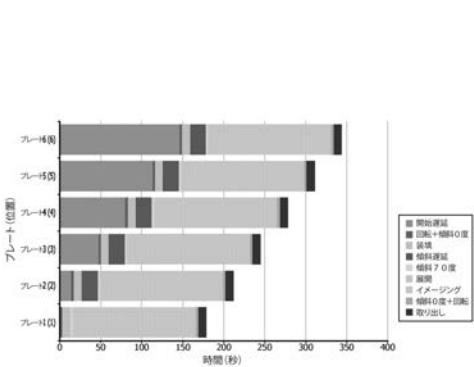


FIG. 24

【図 2 5】

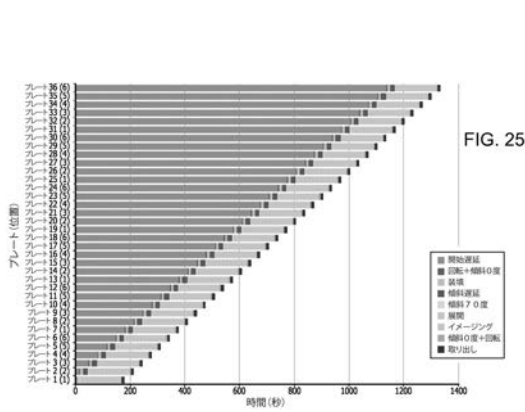


FIG. 25

【図 2 6】

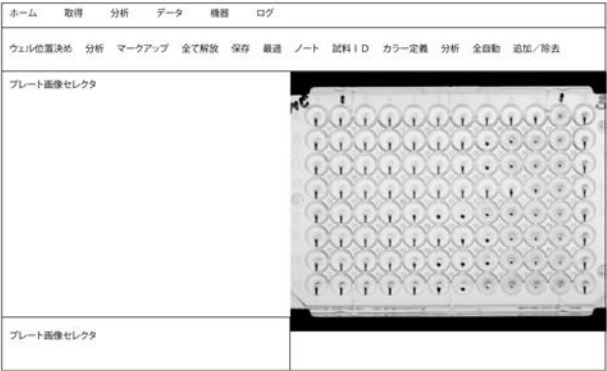


FIG. 26

【図 3 3】

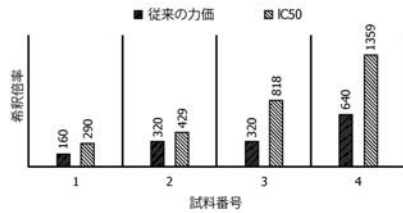


FIG. 33

【図 3 4】

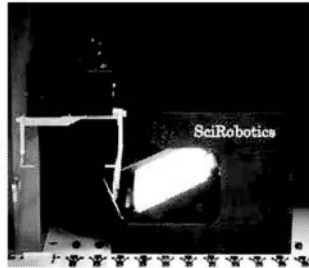


FIG. 34

(従来)

【手続補正書】

【提出日】平成29年4月11日(2017.4.11)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

抗体の機能的結合活性を測定する方法であって、

凝集素及び前記抗体からなる試料を準備することと、

前記対象物の前記凝集素による凝集を可能にする条件下で対象物を前記試料に添加することと、

抗体の結合活性を測定するシステムを使って、前記対象物が添加された前記試料の画像を準備することと、

前記対象物の凝集を決定するために、前記画像をプログラムされた処理装置において処理することと、

を含み、

前記抗体の結合活性を測定するシステムが、

カメラとレンズとミラーとを含む光学通路と、

回転テーブルであって、該回転テーブルは複数のプレート保持ステーション及び該回転テーブルを回転させて、該プレート保持ステーションのいずれかを前記光学通路と一直線になるように移動させるように適合されたテーブル用モータを含み、前記プレート保持ステーションは、

試験ウェルのアレイを含むプレートを保持するように適合されているプレートホルダ

と、

該プレートホルダの傾斜角を調整するように適合されている傾斜モータと、
を含む、回転テーブルと、

前記テーブル用モータ、傾斜モータ及び前記少なくとも1つのプレートの少なくとも1
つの画像を取得するためのカメラを制御するように適合されているコントローラと、
を含む、
方法。

【請求項2】

前記試料及び前記対象物は、複数のウェルを有する培養プレート内に一緒に配置され、かつ各ウェルは、それぞれの試料及び或る量の前記対象物を含む、請求項1に記載の抗体の機能的結合活性を測定する方法。

【請求項3】

前記画像には、ウェル各々についての画像データが含まれる、請求項2に記載の抗体の機能的結合活性を測定する方法。

【請求項4】

前記培養プレートを或る角度で傾けることと、
前記プレートを光源で照射することと、
を更に含む、請求項3に記載の抗体の機能的結合活性を測定する方法。

【請求項5】

前記角度は、約0度又は約70度である、請求項4に記載の方法。

【請求項6】

それぞれの複数のウェルを各々有する複数のプレートは、独立して、自動的にイメージング及び処理される、請求項2～5のいずれか一項に記載の抗体の機能的結合活性を測定する方法。

【請求項7】

6枚までのプレートが同時に傾けられる、請求項6に記載の方法。

【請求項8】

前記プレートは、裏から表に向かってイメージングされる、請求項2～7のいずれか一項に記載の方法。

【請求項9】

前記対象物を有する前記試料の画像を準備することは、単数又は複数の前記培養プレートを1つのテレセントリックレンズを用いてイメージングすることを含む、請求項2～8のいずれか一項に記載の方法。

【請求項10】

抗体の結合活性を測定するシステムであって、
カメラとレンズとミラーとを含む光学通路と、
回転テーブルであって、該回転テーブルは複数のプレート保持ステーション及び該回転テーブルを回転させて、該プレート保持ステーションのいずれかを前記光学通路と一直線になるように移動させるように適合されたテーブル用モータを含み、前記プレート保持ステーションは、

試験ウェルのアレイを含むプレートを保持するように適合されているプレートホルダと、

該プレートホルダの傾斜角を調整するように適合されている傾斜モータと、
を含む、回転テーブルと、

前記テーブル用モータ、傾斜モータ及び前記少なくとも1つのプレートの少なくとも1つの画像を取得するためのカメラを制御するように適合されているコントローラと、
を含む、システム。

【請求項11】

前記プレート保持ステーションは、前記プレートを照明するように適合されているバックライトを更に含む、請求項10に記載のシステム。

【請求項 1 2】

前記プレートホルダは実質的に70度まで傾けるように、かつ前記プレートホルダが傾けられてからの事前に決められた時間後に前記プレートの画像を取得するように、前記コントローラは、前記傾斜モータを制御する、請求項10に記載のシステム。

【請求項 1 3】

前記システムは、カメラと、レンズと、ミラーとを含む第二の光学通路を更に含み、前記第二の光学通路は、傾けられていないプレートの画像を取得するために配置されている、請求項10に記載のシステム。

【請求項 1 4】

前記カメラは、CCDカメラである、請求項10に記載のシステム。

【請求項 1 5】

前記CCDカメラは、少なくとも5メガピクセルのイメージセンサを有する、請求項14に記載のシステム。

【請求項 1 6】

前記レンズは、テレセントリックレンズである、請求項10に記載のシステム。

【請求項 1 7】

前記カメラから取得された画像を受け取り、前記画像を分析することで、プレートの試験ウェルの実質的に全てについての凝集状態を決定するように適合されている演算機を更に含む、請求項10に記載のシステム。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0057

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0057】

得られた曲線は、或る一定量によってアゴニスト活性を阻害するために必要とされるインヒビター又はアンタゴニストと呼ばれる物質の濃度、通常は半値最大阻害濃度又は IC_{50} として報告される濃度を測定するために有用な阻害応答曲線と類似している。HAIの場合には、該 IC_{50} 値は、HAパラメーターを半分まで下げるのに必要とされる試料の希釈倍率を言う。HAパラメーターは凝集状態と関連しているので、その際に、 IC_{50} 値は、凝集又は凝集無しの分散した分類ではなく、凝集の度合いに基づき試料を分類するための手段を提供する。例えば図32における用量応答曲線は、それぞれ異なる血清試料についての希釈列を表している。それぞれの曲線についての相応の IC_{50} 値は、試料についての従来の分散した力価値と一緒に図33でプロットされている。注目すべきことは、試料2及び試料3では、従来の力価値は320と同じ値を有するが、 IC_{50} 値が大きく異なることである。これらの試料についての用量応答曲線の間の差異は、図32で裏付けられている。その図では、試料3についての曲線が、試料2についての曲線と比較して右にずれており、これは、それらの試料が異なる凝集活性を示すことを示唆している。しかしながら、それらの従来の力価値は、分散した値を割り当てるための基準に基づくと同じである。この場合に、該用量応答曲線及び IC_{50} 値は、試料の凝集状態のより完全な表現をもたらす。

項 1.

抗体の機能的結合活性を測定する方法であって、

凝集素及び前記抗体からなる試料を準備することと、

前記対象物の前記凝集素による凝集を可能にする条件下で対象物を前記試料に添加することと、

前記対象物が添加された前記試料の画像を準備することと、

前記対象物の凝集を決定するために、前記画像をプログラムされた処理装置において処理することと、

を含む、方法。

項 2 .

前記試料及び前記対象物は、複数のウェルを有する培養プレート内に一緒に配置され、かつ各ウェルは、それぞれの試料及び或る量の前記対象物を含む、項 1 に記載の抗体の機能的結合活性を測定する方法。

項 3 .

前記画像には、ウェル各々についての画像データが含まれる、項 2 に記載の抗体の機能的結合活性を測定する方法。

項 4 .

前記培養プレートを或る角度で傾けることと、
前記プレートを光源で照射することと、
を更に含む、項 3 に記載の抗体の機能的結合活性を測定する方法。

項 5 .

前記角度は、約 0 度又は約 70 度である、項 4 に記載の方法。

項 6 .

それぞれの複数のウェルを各々有する複数のプレートは、独立して、自動的にイメージング及び処理される、項 2 ～ 5 のいずれか一項に記載の抗体の機能的結合活性を測定する方法。

項 7 .

6 枚までのプレートが同時に傾けられる、項 6 に記載の方法。

項 8 .

前記プレートは、裏から表に向かってイメージングされる、項 2 ～ 7 のいずれか一項に記載の方法。

項 9 .

前記対象物を有する前記試料の画像を準備することは、単数又は複数の前記培養プレートを 1 つのテレセントリックレンズを用いてイメージングすることを含む、項 2 ～ 8 のいずれか一項に記載の方法。

項 10 .

抗体の結合活性を測定するシステムであって、
カメラとレンズとミラーとを含む光学通路と、
回転テーブルであって、該回転テーブルは複数のプレート保持ステーション及び該回転テーブルを回転させて、該プレート保持ステーションのいずれかを前記光学通路と一直線になるように移動させるように適合されたテーブル用モータを含み、前記プレート保持ステーションは、
試験ウェルのアレイを含むプレートを保持するように適合されているプレートホルダと、

該プレートホルダの傾斜角を調整するように適合されている傾斜モータと、
を含む、回転テーブルと、
前記テーブル用モータ、傾斜モータ及び前記少なくとも 1 つのプレートの少なくとも 1 つの画像を取得するためのカメラを制御するように適合されているコントローラと、
を含む、システム。

項 11 .

前記プレート保持ステーションは、前記プレートを照明するように適合されているバックライトを更に含む、項 10 に記載のシステム。

項 12 .

前記プレートホルダは実質的に 70 度まで傾けるように、かつ前記プレートホルダが傾けられてからの事前に決められた時間後に前記プレートの画像を取得するように、前記コントローラは、前記傾斜モータを制御する、項 10 に記載のシステム。

項 13 .

前記システムは、カメラと、レンズと、ミラーとを含む第二の光学通路を更に含み、前記第二の光学通路は、傾けられていないプレートの画像を取得するために配置されている

、項 1 0 に記載のシステム。

項 1 4 .

前記カメラは、C C D カメラである、項 1 0 に記載のシステム。

項 1 5 .

前記 C C D カメラは、少なくとも 5 メガピクセルのイメージセンサを有する、項 1 4 に記載のシステム。

項 1 6 .

前記レンズは、テレセントリックレンズである、項 1 0 に記載のシステム。

項 1 7 .

前記カメラから取得された画像を受け取り、前記画像を分析することで、プレートの試験ウェルの実質的に全てについての凝集状態を決定するように適合されている演算機を更に含む、項 1 0 に記載のシステム。

【国際調査報告】

PCT/US2015/042527 30.10.2015

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US15/42527

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - C40B 30/04; C12Q 1/70; G01N 33/53 (2015.01) CPC - C40B 30/04; C12Q 1/70; G01N 33/56983 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC(8): B04B 15/00; B01D 43/00; C40B 30/04; C12M 1/34; C12Q 1/48, 1/42, 1/70; G06K 9/36; G01N 1/10, 21/00, 21/51, 33/53 (2015.01) CPC: B01L 2300/168, 3/0275; C12Q 1/689, 1/6809, 1/70; G06F 19/703; G01N 33/56983, 33/54393, 33/573, 33/56972; C40B 30/04 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PatSeer (US, EP, WO, JP, DE, GB, CN, FR, KR, ES, AU, IN, CA, RU, AT, CH, TH, BR, PH, INPADOC Data); EBSCO; ProQuest; Google Patent; Google Scholar; IEEE; PubMed; Lens; KEYWORDS: binding, antibody, agglutination, hemagglutination, HA, HI, Ab, Ig, CCD, immunoglobulin, target, object, red blood cells, RBC, array, image, motor, lens, tilt, rotate, plate, stage, table, mirror, telecentric, program		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2011/0097705 A1 (KACHURIN, A et al.) April 28, 2011; paragraph [0056, 0059-0061, 0070, 0073-0080]	1-3, 6/2-6/3
Y		6/4-6/5
A		7/6/2-7/6/5
Y	WO 2014/015194 A2 (THERANOS, INC.) January 23, 2014; figure 14B; paragraphs [0094, 00117, 00207-00211, 00234]	4-5, 6/4-6/5
A		7/6/2-7/6/5, 10-17
A	US 2001/0002985 A1 (KLIENSASSER, J) June 7, 2001; figures 6-7; paragraph [0052, 0057]	7/6/2-7/6/5
A	US 2012/0309636 A1 (GIBBSON, I et al.) December 6, 2012; figures 62; paragraphs [0191, 0193, 0285-0286, 0488, 0610, 0636, 0640, 0651, 0654-0655]	10-17
A	US 2014/0073043 A1 (THERANOS, INC.) March 13, 2014; figure 7; paragraphs [0386, 0475, 0499, 0523, 0531, 1256-1257, 1363]	10-17
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 06 October 2015 (06.10.2015)		Date of mailing of the international search report 30 OCT 2015
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Shane Thomas PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

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

PCT/US2015/042527 30.10.2015

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US15/42527

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

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

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 8-9
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

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

フロントページの続き

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

(72)発明者 パークヒル ロバート

アメリカ合衆国 32765 フロリダ オビエド ベアー ストーン ラン 5656

专利名称(译)	血凝抑制试验 (HAI) 的自动成像和分析		
公开(公告)号	JP2017522568A	公开(公告)日	2017-08-10
申请号	JP2017504157	申请日	2015-07-28
[标]申请(专利权)人(译)	赛诺菲巴斯德维思设计公司		
申请(专利权)人(译)	赛诺菲巴斯德瓦莱达奥盒设计公司		
[标]发明人	グエンマイケル パークヒルロバート		
发明人	グエン マイケル パークヒル ロバート		
IPC分类号	G01N33/569 G01N33/53		
CPC分类号	G01N33/5304 G01N33/543 B01L9/52 B01L9/523 G01N35/025 G01N35/028 G01N2333/11 G01N2469/10		
FI分类号	G01N33/569.L G01N33/53.D		
优先权	62/029922 2014-07-28 US		
其他公开文献	JP6646647B2		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

该系统和方法提供聚集条件的高吞吐量确定。该系统包括转盘和多个板倾斜站。该系统还包括一个或多个光学通道，该光学通道设置成以倾斜和/或倾斜的构型对整个板阵列成像。该系统优选地包括图像分析软件，该图像分析软件用于分析测试孔的阵列的图像并基于图像分析确定每个孔的聚集状态。[选择图]图8

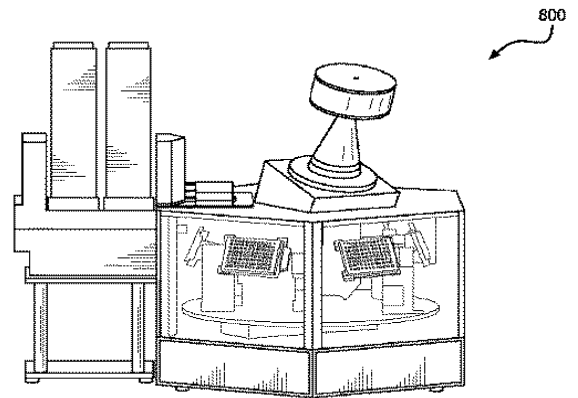


FIG. 8