

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6742618号
(P6742618)

(45) 発行日 令和2年8月19日(2020.8.19)

(24) 登録日 令和2年7月31日(2020.7.31)

(51) Int. Cl.	F 1				
C 1 2 M 1/34	(2006.01)	C 1 2 M	1/34	A	
G O 1 N 15/10	(2006.01)	G O 1 N	15/10	Z	
G O 1 N 15/00	(2006.01)	G O 1 N	15/00	B	
G O 1 N 27/02	(2006.01)	G O 1 N	27/02	D	
G O 1 N 37/00	(2006.01)	G O 1 N	37/00	1 O 1	

請求項の数 10 (全 12 頁)

(21) 出願番号	特願2018-111342 (P2018-111342)	(73) 特許権者	000005049
(22) 出願日	平成30年6月11日 (2018.6.11)		シャープ株式会社
(65) 公開番号	特開2019-213469 (P2019-213469A)		大阪府堺市堺区匠町 1 番地
(43) 公開日	令和1年12月19日 (2019.12.19)	(73) 特許権者	504132272
審査請求日	令和1年6月20日 (2019.6.20)		国立大学法人京都大学
			京都府京都市左京区吉田本町 3 6 番地 1
		(74) 代理人	110000338
			特許業務法人HARAKENZO WOR LD PATENT & TRADEMA RK
		(72) 発明者	満仲 健
			大阪府堺市堺区匠町 1 番地 シャープ株式 会社内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 生体粒子観察装置および生体粒子観察方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

液中の生体粒子の観察に用いる生体粒子観察装置であって、
前記生体粒子に誘電泳動力を作用させるための第一の信号を出力する誘電泳動電極と、
前記生体粒子と、前記液とのインピーダンス差を検知するためのセンサ電極と、
検知した前記インピーダンス差が一定となるように前記第一の信号を制御する制御回路
と、を備えることを特徴とする生体粒子観察装置。

【請求項 2】

前記制御回路は、前記第一の信号の振幅または周波数を制御することを特徴とする請求
項 1 に記載の生体粒子観察装置。

【請求項 3】

前記誘電泳動電極は、前記センサ電極を中心に当該センサ電極の周囲を円形または多角
形で囲む形状を有し、前記生体粒子に対し、前記第一の信号として、負の誘電泳動力とな
る信号を出力することを特徴とする請求項 1 または 2 に記載の生体粒子観察装置。

【請求項 4】

前記誘電泳動電極は、前記センサ電極を中心に当該センサ電極の周囲を囲むように配置
された複数の電極により構成され、前記生体粒子に対し、前記第一の信号として、負の誘
電泳動力となる信号を出力することを特徴とする請求項 1 または 2 に記載の生体粒子観察
装置。

【請求項 5】

前記センサ電極は、単電極または差動電極であることを特徴とする請求項 1 から 4 までの何れか 1 項に記載の生体粒子観察装置。

【請求項 6】

前記センサ電極は、スイッチと接続されており、当該スイッチを介して、前記インピーダンス差を検知する機能と、前記生体粒子に対し、正の誘電泳動力となる信号を出力する機能とを切り替えることが可能となっていることを特徴とする請求項 1 から 5 までの何れか 1 項に記載の生体粒子観察装置。

【請求項 7】

前記センサ電極から正の誘電泳動力となる第二の信号を出力することを特徴とする請求項 1 から 6 までの何れか 1 項に記載の生体粒子観察装置。

10

【請求項 8】

前記生体粒子が所定位置に留まっている様子を、外部から観察することができる顕微鏡を備えていることを特徴とする請求項 1 から 7 までの何れか 1 項に記載の生体粒子観察装置。

【請求項 9】

前記生体粒子が流入されるマイクロ流体路を備えていることを特徴とする請求項 1 から 8 までの何れか 1 項に記載の生体粒子観察装置。

【請求項 10】

請求項 1 から 9 までの何れか 1 項に記載の生体粒子観察装置によって、前記生体粒子を前記液中の所定位置に留め、

20

顕微鏡を介して、前記生体粒子が前記所定位置に留まっている様子を、外部から観察することを特徴とする生体粒子観察方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、液中の微小な生体粒子の観察に用いる生体粒子観察装置および生体粒子観察方法に関するものである。

【背景技術】

【0002】

生体粒子の一つである細胞は、大きく分けて細胞培養における存在形態により、培養容器に付着し増殖する接着性細胞と呼ぶものと、培地内で浮遊した状態で増殖する浮遊性細胞と呼ぶものに分類される。

30

【0003】

造血細胞に代表される浮遊性細胞に対し、成長パターンの追跡を行う目的で、顕微鏡を用いて観察するには、所定位置に観察対象物を固定する必要がある。浮遊性細胞を顕微鏡で観察するためには、培地内から浮遊細胞をディッシュ等に取り分けて観察する方法が考えられるが、培養や顕微鏡観察を長時間行うためには、浮遊状態が保たれないため細胞へのダメージが大きい。

【0004】

一方、浮遊細胞を固定化するための提案として、図 7 に示すように、溶液 203 中の細胞 200 の表面との親和性が良いタンパク質やポリマー等の固定化剤 201 を形成することで、細胞表面とディッシュ 202 等を固定化する方法が知られている。細胞 200 の細胞壁がディッシュ 202 等の底面に直接接着しないため、長時間の培養や観察を行っても浮遊状態が保たれる。カバーガラスなどの蓋 204 越しに観察する。上記した構成は、細胞へのダメージは少ないことが予想される。例えば特許文献 1 では、固定化剤 201 が、ホスホリルコリン類似基およびヒドラジド基を有することを特徴とする方法が提案されている。この方法では、予めディッシュ等に浮遊細胞を固定化するタンパク質を修飾させておき、浮遊細胞の表面と結合・混合させて固定化する。これにより、細胞 200 の表面とディッシュ 202 等を固定化することができる。

40

【先行技術文献】

50

【特許文献】

【0005】

【特許文献1】特開2005-80579号公報(2005年3月31日公開)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

しかしながら、上記従来の特許文献1に開示された浮遊細胞固定化方法は、修飾するタンパク質によって、複数ある細胞の種別を選択的に固定化することや、単一の細胞のみを固定化することが難しいため、複数の細胞が一度に固定化されてしまうことが多いという問題点がある。また、上記従来浮遊細胞固定化方法では、顕微鏡で単一細胞の動向を観察できないことや、複数細胞が集中的に固定化されることで細胞へのダメージが懸念されるという問題点もある。

10

【0007】

本発明の一態様は、上記従来問題点に鑑みなされたものであって、その目的は、生体粒子へのダメージを軽減し、単一の生体粒子を観察し易くすることができる生体粒子観察装置などを提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0008】

上記の課題を解決するために、本発明の一態様に係る生体粒子観察装置は、液中の生体粒子の観察に用いる生体粒子観察装置であって、前記生体粒子に誘電泳動力を作用させるための第一の信号を出力する誘電泳動電極と、前記生体粒子と、前記液とのインピーダンス差を検知するためのセンサ電極と、検知した前記インピーダンス差が一定となるように前記第一の信号を制御する制御回路と、を備える構成である。

20

【発明の効果】

【0009】

本発明の一態様によれば、生体粒子へのダメージを軽減し、単一の生体粒子を観察し易くすることができるという効果を奏する。

【図面の簡単な説明】

【0010】

【図1】本発明の実施形態1に係る生体粒子観察装置の概要構成を示す模式図である。

30

【図2】上記生体粒子観察装置に関し、誘電泳動電極の配置方法のバリエーションを示す模式図である。

【図3】上記生体粒子観察装置に関し、生体粒子を捕捉する構成の一例を示す模式図である。

【図4】上記生体粒子を捕捉する構成の一例を示す模式図である。

【図5】上記生体粒子観察装置に関し、センサ電極に生体粒子を捕捉する際のタイミングチャートである。

【図6】本発明の実施形態2に係る生体粒子観察装置の概要構成を示す模式図である。

【図7】従来生体粒子の観察方法を説明するための模式図である。

【発明を実施するための形態】

40

【0011】

〔実施形態1〕

本発明の実施形態1に係る生体粒子観察装置101について図1に基づいて説明すれば以下のとおりである。本実施形態の生体粒子観察装置101は、例えば、培地などの溶液内に浮遊する細胞や菌などの生体粒子106を顕微鏡100などで観察する装置に関するものである。生体粒子観察装置101は、主として生物学・医学における研究、臨床検査等に用いられる。

【0012】

より具体的には、生体粒子観察装置101は、顕微鏡100により、容器103内に入れられた溶液(液)102中に浮遊する生体粒子106を観察するものである。容器10

50

3 上面にはカバーガラスなどの蓋 114 があっても良い。

【0013】

また、本実施形態の生体粒子観察装置 101 は、培地等の溶液 102 を貯める容器 103 の底面に、少なくとも誘電泳動電極 104 とセンサ電極 105 とを備える。誘電泳動電極 104 は、生体粒子 106 に誘電泳動力を作用させるための信号（第一の信号） V_{DEP1} を出力する電極である。センサ電極 105 は、生体粒子 106 と、溶液 102 とのインピーダンス差を検知するための電極である。なお、センサ電極 105 は、図 2 に示すように単電極であっても良く、また差動電極（不図示）であっても良い。

【0014】

次に、図 2 の (a) は、容器 103 の底面を上から見た図のうち、誘電泳動電極 104 とセンサ電極 105 とが配置されている周辺を示した図である。

10

【0015】

生体粒子観察装置 101 は、センサ電極 105 を囲むように誘電泳動電極 104 を備える。図 2 の (a) に示す形態では、誘電泳動電極 104 は、センサ電極 105 を中心にセンサ電極 105 の周囲を円形で囲む形状を有しているが、センサ電極 105 を中心にセンサ電極 105 の周囲を多角形で囲む形状を有していても良い。

【0016】

容器 103 には培地等の溶液 102 が満たされているが、浮遊する細胞や菌などの生体粒子 106 は浮遊性細胞であるものとする。

【0017】

20

誘電泳動電極 104 が生体粒子 106 に及ぼす誘電泳動力 F_{DEP} は、下記式 (1) にて一般に示される。

【0018】

【数 1】

$$F_{DEP} = 2\pi \left(\frac{d}{2}\right)^3 \epsilon_m \text{Re} \left[\frac{\epsilon_p^* - \epsilon_m^*}{\epsilon_p^* + 2\epsilon_m^*} \right] \sqrt{E^2} \quad \dots (1)$$

d は生体粒子 106 の直径、 ϵ_p^* および ϵ_m^* はそれぞれ、生体粒子 106 および溶液 102 の複素誘電率、 E は誘電泳動電極 104 が与える電界である。

【0019】

CMファクタである、

30

【0020】

【数 2】

$$\frac{\epsilon_p^* - \epsilon_m^*}{\epsilon_p^* + 2\epsilon_m^*}$$

の実数成分の正負により、誘電泳動力によって生体粒子 106 が誘電泳動電極 104 に引き寄せられるか、反発して離れていくかが計算できる。

【0021】

本実施形態では、誘電泳動電極 104 から生体粒子 106 が離れていく力（負の誘電泳動力）を利用する。細胞に代表される生体粒子 106 は一般に培地等の溶液 102 より重いので、液中で重力により沈む力が働く。ここで、誘電泳動電極 104 に負の誘電泳動力がかかるような信号（第一の信号） V_{DEP1} がかけると、生体粒子 106 は沈むことなく液中を浮遊する。

40

【0022】

誘電泳動電極 104 は、センサ電極 105 を中心に囲む構成とする。誘電泳動電極 104 から発生する電界は、誘電泳動電極 104 上で大きく、誘電泳動電極 104 から離れると小さくなる。誘電泳動電極 104 に囲まれたセンサ電極 105 付近は、誘電泳動電極 104 から出される電界の大きさや周波数によって、誘電泳動力がセンサ電極 105 に引き寄せられる方向になったり、反発する方向になったりするため、顕微鏡 100（容器 103 上方）から見て、生体粒子 106 は誘電泳動電極 104 に囲まれた内部に留まる。

【0023】

50

検知回路 111 は、センサ電極 105 と生体粒子 106 との距離を検知し、制御回路 110 に対し、信号 V_{DEP1} の信号振幅または信号周波数を調整させる。なお、信号周波数により誘電泳動力の向きが変わる。これは CM ファクタの実部により正負で判断することができる(数式 2)。また、信号振幅が異なると、斥力または引力が大きくなったり小さくなったりする(数式 1 の E^2 参照)。対象とする細胞と周りにある溶液 102 の誘電率 (ϵ_p^* , ϵ_m^*) によって、斥力または引力の向きや大きさが異なるため、誘電泳動力は環境に依存する。

【0024】

制御回路 110 は、センサ電極 105 で検知した前記インピーダンス差が一定となるように信号 V_{DEP1} の信号振幅または信号周波数を出力する。例えば、図 4 に示すように、検知回路 111 の検知信号に基づき、リング発振器などで構成された発振器 115 の周波数に対し、信号 F_{CNT} を出力して制御する。溶液 102 中における生体粒子 106 が浮遊する周波数は、引き寄せられる方向および反発する方向による周波数の上限および下限を予め決めておき、その範囲内で信号 F_{CNT} により調整する。発振器 115 の出力にあるバッファ回路 116 の出力振幅は、検知回路 111 より信号 A_{CNT} を出力して制御する。信号 V_{DEP1} は図示しない外部信号源を用いることで制御回路 110 から出力される。

10

【0025】

上記した構成により信号 V_{DEP1} の信号振幅または信号周波数によって、生体粒子 106 はセンサ電極 105 からある一定距離を保ったまま、重力と負の誘電泳動力とで沈むことなく液中を浮遊する。

20

【0026】

センサ電極 105 と生体粒子 106 との距離を検知する際には、溶液 102 と生体粒子 106 の誘電率差を利用したセンシングを行うことで、溶液 102 と生体粒子 106 が持つインピーダンス差を計測する。この場合、センサ電極 105 におけるセンシング周波数は、誘電泳動に使用する信号 V_{DEP1} の周波数よりも高い周波数で行った方が良い。センサ電極 105 の測定周波数における溶液 102 と生体粒子 106 の誘電率差を計測することで、誘電泳動力 F_{DEP} に影響することなくインピーダンスを計測できる。

【0027】

誘電泳動電極 104 の形状は、図 2 の (a) に示したように、センサ電極 105 を中心に円形で囲む構成であっても良いが、図 2 の (b) に示すように、センサ電極 105 を中心に 120 度ずつ 3 つの誘電泳動電極 107 を配置する構造でも良い。また、図 2 の (c) に示すように、センサ電極 105 を中心に 90 度ずつ 4 つの誘電泳動電極 108 を配置する構造でもよい。重要なことは、センサ電極 105 を中心に周りを誘電泳動電極で囲む構成であれば良い。

30

【0028】

〔生体粒子の捕捉〕

溶液 102 内に浮遊する生体粒子 106 を、誘電泳動電極 104 の中心に捕捉する際には、センサ電極 105 に生体粒子 106 を捕捉する正の誘電泳動信号 V_{DEP2} を与える。生体粒子 106 を捕捉する構成の一例を図 3 に示す。センサ電極 105 に繋がる端子にスイッチ 112 を備え、C 点を起点に、スイッチ 112 の接続先には A 点と B 点とがある。

40

【0029】

A 点は信号源 113 に接続されている。A 点接続時、信号源 113 は、スイッチ 112 を通してセンサ電極 105 に生体粒子 106 を捕捉する正の誘電泳動信号(第二の信号) V_{DEP2} を与える。その際、スイッチ 112 がオフされる検知回路 111 および制御回路 110 は動作せず、同時に誘電泳動電極 104 は動作しないため、生体粒子 106 は誘電泳動電極 104 の影響を受けない。B 点接続時は、図 2 で説明したように、センサ電極 105 から得た信号を検知回路 111 で検知する。

【0030】

50

次に、センサ電極 105 に生体粒子 106 を捕捉する際のタイミングチャートについて、図 5 を用いて説明する。図 5 の (a) は、スイッチ 112 の C 点の動作タイミングであって、 $t_0 \sim t_1$ 期間でスイッチ 112 により一定期間毎に A 点および B 点への接続を交互に行う。図 5 の (b) に示すように、スイッチ 112 の C 点が扱う信号は、センサ電極 105 に正の誘電泳動信号 V_{DEP2} を与えるか、検知回路 111 を動作させ S_{sense} を得るかであり、図 5 の (a) のスイッチ 112 の動作を介して交互に行う。

【0031】

$t_0 \sim t_1$ 期間は、生体粒子 106 は捕捉されていない状態の例であり、スイッチ 112 が B 点に接続した時には、センサ電極 105 が検知する信号 S_{sense} は溶液 102 がもつ誘電率から計算される信号 $S_{REF} = S_{REF}$ となる。

10

【0032】

この溶液 102 がもつ誘電率から計算される信号 S_{REF} は、検知回路 111 に付属する図示しないメモリ等に値を記憶しておく。スイッチ 112 は図 5 の (a) のように一定期間毎に A 点および B 点への接続を行うので、A 点に接続した場合には、センサ電極 105 は正の誘電泳動信号 V_{DEP2} を与えている。

【0033】

ここで、あるタイミング (t_1) で生体粒子 106 がセンサ電極 105 に引き寄せられ捕捉されたとする。その後、スイッチ 112 が B 点に接続した時 (t_2) に、センサ電極 105 が検知するのは生体粒子 106 がもつ誘電率から計算される信号 S_{SIG} となる。図 5 の (c) に示すように、 S_{SIG} と S_{REF} は値が異なるため、 S_{SIG} と S_{REF} の値に差があると判定された時に、スイッチ 112 は B 点のみの接続のままになる。

20

【0034】

同時に、図 5 の (d) に示すように、誘電泳動電極 104 に負の誘電泳動力がかかるような信号 V_{DEP1} を与える。このとき生体粒子 106 は、センサ電極 105 に引き寄せられる誘電泳動力が無く、周りを囲む誘電泳動電極 104 により反発する誘電泳動力が働くため、センサ電極 105 から離れる方向 (上方向) に移動 (浮遊) する。

【0035】

生体粒子 106 は一般的に溶液 102 より重いので、溶液 102 の流れが無い、または非常に遅い場合は沈む (センサ電極 105 に引き寄せられる) が、時間 t_3 以降、誘電泳動電極 104 により反発する適切な負の誘電泳動力の信号 V_{DEP1} を与えることによって、溶液 102 のセンサ電極 105 上に浮遊したままになる。

30

【0036】

信号 V_{DEP1} は、図 5 の (c) に示す S_{SIG} と S_{REF} の間の値 ($= S_{CNTL}$) がセンサ電極 105 から得られるように生体粒子 106 の位置を調整するような信号となる。 S_{CNTL} が適切値より大きい場合は、生体粒子 106 がセンサ電極 105 に近づいているため、信号 V_{DEP1} の例えば振幅を大きくし、 S_{CNTL} が適切値より小さい場合は、生体粒子 106 がセンサ電極 105 に遠ざかっているため、信号 V_{DEP1} の振幅を小さくするなどの制御を行う。

【0037】

前記構成によれば、生体粒子 106 に誘電泳動力を作用させることにより、(単一の) 生体粒子 106 を所定位置に浮遊状態にて固定することができる。これにより、生体粒子 106 をタンパク質等で固定化することが無く、物理的に生体粒子 106 の表面に接触することが無いため、生体粒子 106 へのダメージを軽減し、単一の生体粒子 106 を観察し易くすることができる。

40

【0038】

〔実施形態 2〕

本発明の他の実施形態について、以下に説明する。なお、説明の便宜上、前記実施形態にて説明した部材と同じ機能を有する部材については、同じ符号を付記し、その説明を繰り返さない。

【0039】

50

上記実施の形態では、容器103がシャーレのような、上面が開口された容器である形態について説明した。しかしながら、本実施形態の生体粒子観察装置101aのように、容器103に替えて、マイクロ流体路103aのように、上流から下流に溶液102を流せるような構造を採用しても良い(図6参照)。マイクロ流体路103aには、生体粒子106が流入される。

【0040】

この場合、センサ電極105の上面は、顕微鏡100から確認できるように透明物質でできていることが望ましい。溶液102の流れは、図5で説明した生体粒子106が捕捉された時間 t_1 以降、溶液102の流れが止まる、または、誘電泳動電極104の中心にあるセンサ電極105上から、生体粒子106が離れない程度の弱い流れにするなど、溶液102の流速が変化する制御を取り入れても良い。

10

【0041】

〔まとめ〕

本発明の態様1に係る生体粒子観察装置は、液中の生体粒子の観察に用いる生体粒子観察装置であって、前記生体粒子に誘電泳動力を作用させるための第一の信号を出力する誘電泳動電極と、前記生体粒子と、前記液とのインピーダンス差を検知するためのセンサ電極と、検知した前記インピーダンス差が一定となるように前記第一の信号を制御する制御回路と、を備える構成である。

【0042】

前記構成によれば、生体粒子に誘電泳動力を作用させることにより、(単一の)生体粒子を所定位置に浮遊状態にて固定することができる。これにより、生体粒子をタンパク質等で固定化することが無く、物理的に生体粒子の表面に接触することが無いため、生体粒子へのダメージを軽減し、単一の生体粒子を観察し易くすることができる。

20

【0043】

本発明の態様2に係る生体粒子観察装置は、上記態様1において、前記制御回路は、前記第一の信号の振幅または周波数を制御することが好ましい。前記構成によれば、制御回路が、誘電泳動電極から出力される第一の信号の振幅または周波数を制御することで、生体粒子はセンサ電極からある一定距離を保ったまま、重力と負の誘電泳動力とで沈むことなく液中を浮遊する。

【0044】

本発明の態様3に係る生体粒子観察装置は、上記態様1または2において、前記誘電泳動電極は、前記センサ電極を中心に当該センサ電極の周囲を円形または多角形で囲む形状を有し、前記生体粒子に対し、前記第一の信号として、負の誘電泳動力となる信号を出力しても良い。前記構成によれば、センサ電極付近の誘電泳動力は、誘電泳動電極から出される電界の大きさによって、センサ電極に引き寄せられる方向になったり、反発する方向になったりするため、生体粒子を誘電泳動電極に囲まれた内部に留めることができる。

30

【0045】

本発明の態様4に係る生体粒子観察装置は、上記態様1または2において、前記誘電泳動電極は、前記センサ電極を中心に当該センサ電極の周囲を囲むように配置された複数の電極により構成され、前記生体粒子に対し、前記第一の信号として、負の誘電泳動力となる信号を出力しても良い。前記構成によれば、生体粒子を誘電泳動電極に囲まれた内部に留めることができる。

40

【0046】

本発明の態様5に係る生体粒子観察装置は、上記態様1~4の何れかにおいて、前記センサ電極は、単電極であっても良く、または差動電極であっても良い。

【0047】

本発明の態様6に係る生体粒子観察装置は、上記態様1~5の何れかにおいて、前記センサ電極は、スイッチと接続されており、当該スイッチを介して、前記インピーダンス差を検知する機能と、前記生体粒子に対し、正の誘電泳動力となる信号を出力する機能とを切り替えることが可能となっていることが好ましい。前記構成によれば、液中に浮遊する

50

生体粒子を、誘電泳動電極の中心に捕捉することが可能になる。

【0048】

本発明の態様7に係る生体粒子観察装置は、上記態様1～6の何れかにおいて、前記センサ電極から正の誘電泳動力となる第二の信号を出力することが好ましい。前記構成によれば、生体粒子を捕捉することが可能となる。

【0049】

本発明の態様8に係る生体粒子観察装置は、上記態様1～7の何れかにおいて、前記生体粒子が所定位置に留まっている様子を、外部から観察することができる顕微鏡を備えていることが好ましい。前記構成によれば、生体粒子へのダメージを軽減し、単一の生体粒子を観察し易くすることができる。

10

【0050】

本発明の態様9に係る生体粒子観察装置は、上記態様1～8の何れかにおいて、前記生体粒子が流入されるマイクロ流体路を備えていても良い。

【0051】

本発明の態様10に係る生体粒子観察方法は、上記態様1～9の何れかの生体粒子観察装置によって、前記生体粒子を前記液中の所定位置に留め、顕微鏡を介して、前記生体粒子が前記所定位置に留まっている様子を、外部から観察する方法である。前記方法によれば、生体粒子へのダメージを軽減し、単一の生体粒子を観察し易くすることができる。

【0052】

〔本発明の別の表現〕

20

本発明は、以下のように表現することもできる。すなわち、本発明の一態様に係る生体粒子観察装置は、微小な生体粒子を単一で液中の所定位置に留める生体粒子観察装置であって、誘電泳動電極とセンサ電極とを備え、前記生体粒子と、周囲に存在する液とが持つインピーダンス差を検知し、制御回路によって前記誘電泳動電極から出力する信号を制御することで、前記液中において、前記生体分子が所定位置に止まる構成である。

【0053】

また、本発明の一態様に係る生体粒子観察装置は、前記制御回路が、前記誘電泳動電極から出力する信号の振幅または周波数を制御することが好ましい。

【0054】

また、本発明の一態様に係る生体粒子観察装置は、前記誘電泳動電極は、前記センサ電極を中心に円形または多角形に囲み、前記生体分子に対し、負の誘電泳動力になる信号を出力することが好ましい。

30

【0055】

また、本発明の一態様に係る生体粒子観察装置は、前記誘電泳動電極は、前記センサ電極を中心に囲むように複数の電極で構成され、前記生体分子に対し、負の誘電泳動力になる信号を出力することが好ましい。

【0056】

また、本発明の一態様に係る生体粒子観察装置は、前記センサ電極が、単電極であっても良く、または差動電極であっても良い。

【0057】

40

また、本発明の一態様に係る生体粒子観察装置は、前記センサ電極が、スイッチ回路を備えることで、前記生体粒子と周囲に存在する液が持つインピーダンス差を検知する機能と、前記生体分子に対し、正の誘電泳動力になる信号を出力する機能を持っていても良い。

【0058】

また、本発明の一態様に係る生体粒子観察装置は、前記センサ電極において、前記生体分子が捕捉されていない状態におけるインピーダンス値から基準信号を検出しメモリ回路に記憶後、前記スイッチ回路を切り替え、前記センサ電極から正の誘電泳動力となる信号を出力することで前記生体粒子を捕捉し、前記誘電泳動電極において、負の誘電泳動力になる信号を出力することによって前記生体粒子の捕捉を維持しながら、前記センサ電極に

50

において捕捉した前記生体粒子が持つインピーダンス値から捕捉時信号を検出し、前記メモリ回路に記憶した基準信号と、捕捉時信号から設定した設定信号を基に、該液中において、該生体分子が所定位置に止まるように前記誘電泳動電極から負の誘電泳動力になる信号の振幅または周波数を制御し出力することで、前記生体分子が所定位置に止まっても良い。

【 0 0 5 9 】

また、本発明の一態様に係る生体粒子観察装置は、前記生体分子が所定位置に止まっている様子を、外部から観察することができる顕微鏡を備えていても良い。

〔付記事項〕

本発明は上述した各実施形態に限定されるものではなく、請求項に示した範囲で種々の変更が可能であり、異なる実施形態にそれぞれ開示された技術的手段を適宜組み合わせ得られる実施形態についても本発明の技術的範囲に含まれる。さらに、各実施形態にそれぞれ開示された技術的手段を組み合わせることにより、新しい技術的特徴を形成することができる。

10

【符号の説明】

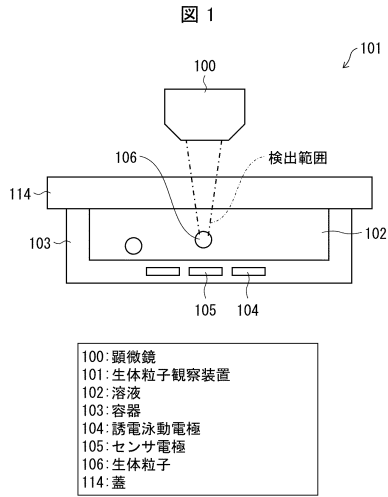
【 0 0 6 0 】

- 1 0 0 顕微鏡
- 1 0 1 生体粒子観察装置
- 1 0 1 a 生体粒子観察装置
- 1 0 2 溶液（液）
- 1 0 3 容器
- 1 0 3 a マイクロ流体路
- 1 0 4、1 0 7、1 0 8 誘電泳動電極
- 1 0 5 センサ電極
- 1 0 6 生体粒子
- 1 1 0 制御回路
- 1 1 1 検知回路
- 1 1 2 スイッチ
- 1 1 3 信号源
- 1 1 4 蓋
- 2 0 0 細胞
- 2 0 1 固定化剤
- 2 0 2 ディッシュ
- 2 0 3 溶液
- 2 0 4 蓋

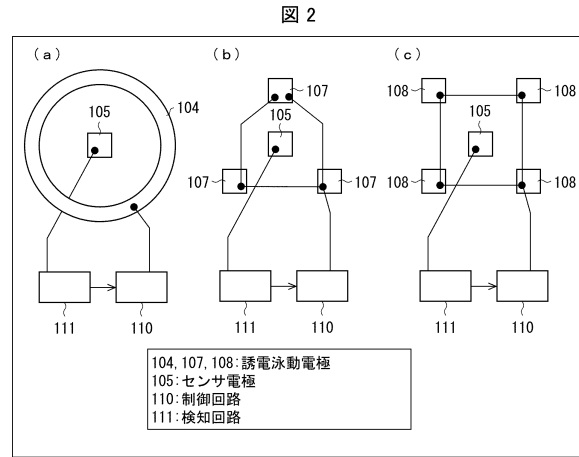
20

30

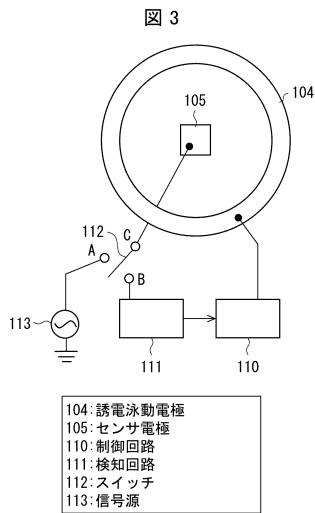
【図1】



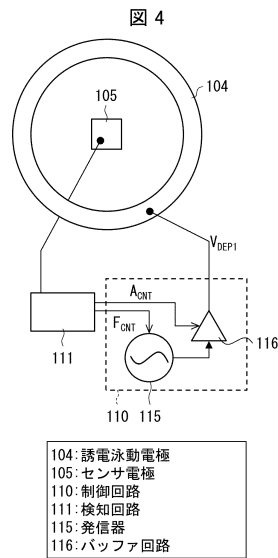
【図2】



【図3】

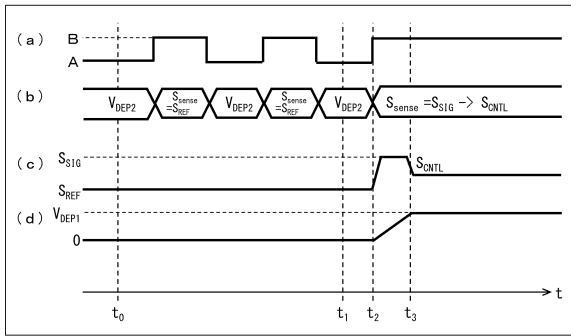


【図4】



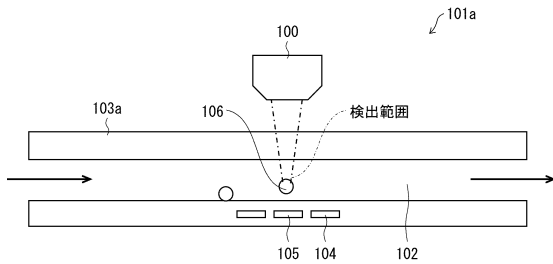
【 図 5 】

図 5



【 図 6 】

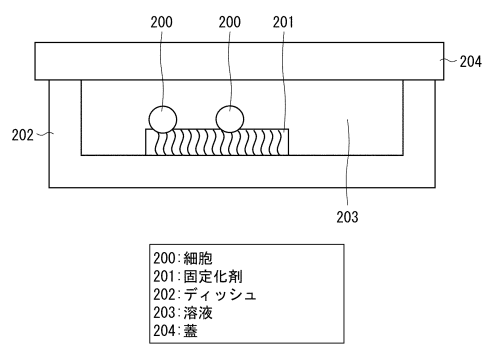
図 6



- 100: 顕微鏡
- 101a: 生体粒子観察装置
- 102: 溶液
- 103a: マイクロ流体路
- 104: 誘電泳動電極
- 105: センサ電極
- 106: 生体粒子

【 図 7 】

図 7



フロントページの続き

(72)発明者 小川 雄一

京都府京都市左京区吉田本町36番地1 国立大学法人京都大学内

審査官 藤澤 雅樹

(56)参考文献 国際公開第2018/198621(WO, A1)

国際公開第2018/078999(WO, A1)

米国特許出願公開第2012/0085649(US, A1)

米国特許出願公開第2015/0285760(US, A1)

特開2015-109826(JP, A)

特開2000-125846(JP, A)

国際公開第2009/128233(WO, A1)

特開2015-200674(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C12M 1/00-3/10

G01N 15/00

G01N 27/00

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)

CPlus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS/WPIDS(STN)