

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2017 年 8 月 3 日(03.08.2017)



(10) 国際公開番号

WO 2017/130862 A1

- (51) 国際特許分類:
G01N 15/00 (2006.01) G01N 35/08 (2006.01)
G01N 33/493 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2017/001955
- (22) 国際出願日: 2017 年 1 月 20 日(20.01.2017)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2016-016018 2016 年 1 月 29 日(29.01.2016) JP
- (71) 出願人: シスメックス株式会社(SYSMEX CORPORATION) [JP/JP]; 〒6510073 兵庫県神戸市中央区脇浜海岸通 1 丁目 5 番 1 号 Hyogo (JP).
- (72) 発明者: 福田 正和(FUKUDA Masakazu); 〒6510073 兵庫県神戸市中央区脇浜海岸通 1 丁目 5 番 1 号 シスメックス株式会社内 Hyogo (JP). 菅沼 俊邦(SUGANUMA Toshikuni); 〒6510073 兵庫県神戸市中央区脇浜海岸通 1 丁目 5 番 1 号 シスメックス株式会社内 Hyogo (JP). 家納 一浩(KANOUE Kazuhiro); 〒6510087 兵庫県神戸市中央区御幸通 4-2-15 三宮米本ビル 3 階 株式会社メイテック内 Hyogo (JP). 劉 彦妍(LIU

Yanyan); 〒6510073 兵庫県神戸市中央区脇浜海岸通 1 丁目 5 番 1 号 シスメックス株式会社内 Hyogo (JP).

(74) 代理人: 特許業務法人 小笠原特許事務所(OGASAWARA PATENT OFFICE); 〒5640063 大阪府吹田市江坂町 1 丁目 2 3 番 1 0 1 号 大同生命江坂ビル 1 3 階 Osaka (JP).

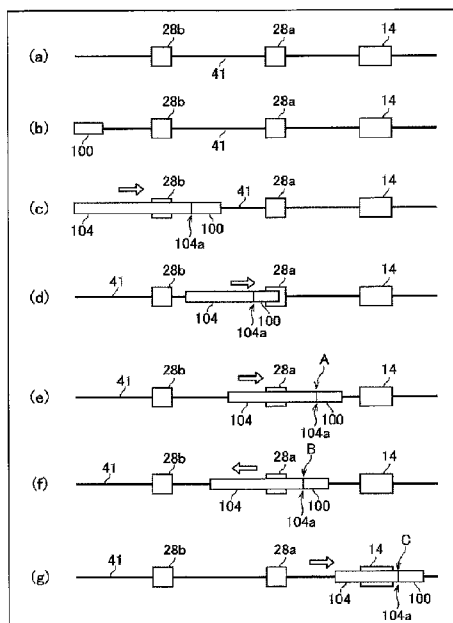
(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, 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, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC,

[続葉有]

(54) Title: BIOLOGICAL SAMPLE IMAGING DEVICE AND BIOLOGICAL SAMPLE IMAGING METHOD

(54) 発明の名称: 生体試料撮像装置及び生体試料撮像方法



(57) Abstract: Provided are a biological sample imaging device and a biological sample imaging method with which it is possible to set large-sized particles contained in a biological sample into an imaging range, in sufficient numbers and in a suitably dispersed manner. The biological sample imaging method includes: a first step for introducing a biological sample (104) containing particles into a liquid channel (40); a second step for channeling, in the forward direction, the biological sample (104) introduced into the liquid channel (40); a third step for channeling the biological sample (104) in the reverse direction after the second step; and an imaging step for imaging, in an imaging cell (14), the particles contained in the biological sample (104) remaining in the liquid channel (40) after the third step.

(57) 要約: 生体試料中のサイズの大きな粒子を、撮像範囲において十分な数、適度に分散して配置させることができる生体試料撮像装置及び生体試料撮像方法を提供する。生体試料撮像方法は、粒子を含む生体試料(104)を液体流路(40)に導入する第1ステップと、液体流路(40)に導入された生体試料(104)を順方向に流通させる第2ステップと、第2ステップの後、生体試料(104)を逆方向に流通させる第3ステップと、第3ステップの後、液体流路(40)に残存する生体試料(104)に含まれる粒子を、撮像セル(14)において撮像する撮像ステップと、を含む。

WO 2017/130862 A1



MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, 添付公開書類:
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, — 国際調査報告 (条約第 21 条(3))
KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

明 細 書

発明の名称： 生体試料撮像装置及び生体試料撮像方法

技術分野

[0001] 本発明は生体試料撮像装置及び生体試料撮像方法に関し、特に尿や血液など、粒子を含む液状の生体試料の撮像に関する。

背景技術

[0002] 尿試料中には赤血球、白血球、上皮細胞、尿円柱などの粒子が含まれており、尿試料中のこれら粒子を観察することは、腎臓や尿路の疾患の診断に有効である。下記先行技術文献には、尿試料などの生体試料に含まれる粒子を撮像する装置が開示されている。

先行技術文献

特許文献

[0003] 特許文献1：国際公開第2008／007725号

特許文献2：国際公開第2013／056415号

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0004] 尿試料のような液状の生体試料の検査において、チューブやパイプなどの液体流路を通じて、生体試料を容器から撮像セル（撮像範囲）に供給する構成を採用すれば、検査の自動化に有利である。この構成を検討する過程において、本願発明者らは以下の知見を得た。

[0005] すなわち、上述のように液体流路に生体試料を流通させると、該生体試料中の粒子には集軸効果が働く。すなわち、流体力学によれば、液体流路は中心軸に近づくにつれて生体試料の流速が高くなり、生体試料中の粒子は流速の最も高い、液体流路の中心軸付近に集まる。この集軸効果は、サイズの大きな粒子に対して大きく働く。その結果、サイズの大きな粒子は高い流速で下流側に流されることになり、液体流路を流通する生体試料の下流端付近（生体試料の先頭）においては、サイズの大きな粒子の濃度が高くなる。

[0006] ここで、尿試料においては、上皮細胞や尿円柱などのサイズの大きな粒子は一般に濃度が低いが、上述の集軸効果を利用すれば、生体試料の下流端部分において、これら粒子の密度を高めることができる。粒子の密度を高めると粒子を効率よく画像に映し出すことができる。しかし、カメラによる撮像では撮像範囲はある程度、平面的な広がりを持つが、生体試料の下流端部分に粒子の撮像範囲を設定すれば、撮像範囲の下流端部分にサイズの大きな粒子が集中して重なって、個々の粒子を画像に映し出すことが困難になる。また、生体試料の下流端部分より上流側に離間して撮像範囲を設定すれば、当該撮像範囲には大きな粒子が十分な数だけ存在しない可能性がある。この場合、十分な数の大きな粒子を画像に映し出すことができない。

[0007] そこで、本発明の目的の一つは、生体試料中のサイズの大きな粒子を、撮像範囲において十分な数、適度に分散して配置させることができる生体試料撮像装置及び生体試料撮像方法を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0008] 本発明の一側面に係る生体試料撮像装置は、粒子を含む液状の生体試料が流通し、前記生体試料に含まれる粒子を撮像するための撮像範囲を所定位置に有する液体流路と、容器から前記液体流路に導入された前記生体試料を、上流側から下流側に向かう順方向、又はその逆方向に流通させるポンプと、前記液体流路に導入された前記生体試料を前記順方向に流通させる第1動作、及び、前記生体試料を前記逆方向に流通させる第2動作を、前記ポンプに順に行わせるポンプ制御部と、前記第2動作の後に前記液体流路に残存する前記生体試料に含まれる粒子を、前記撮像範囲において撮像する撮像部と、を含む。

[0009] また、本発明の他の側面に係る生体試料撮像方法は、粒子を含む生体試料を液体流路に導入する第1ステップと、前記液体流路に導入された前記生体試料を上流側から下流側に向かう順方向に流通させる第2ステップと、前記第2ステップの後、前記生体試料を逆方向に流通させる第3ステップと、前記第3ステップの後、前記液体流路に残存する前記生体試料に含まれる粒子

を、前記液体流路上の撮像範囲において撮像する撮像ステップと、を含む。

発明の効果

[0010] 本発明によれば、生体試料中のサイズの大きな粒子を、撮像範囲において十分な数、適度に分散して配置させることができる生体試料撮像装置及び生体試料撮像方法を実現できる。

図面の簡単な説明

[0011] [図1]図1は、本発明の一実施形態に係る生体試料撮像装置の構成図である。

[図2A]図2Aは、ポンプを順方向駆動した場合の液体流路の内部を模式的に示す図である。

[図2B]図2Bは、ポンプを逆方向駆動した場合の液体流路の内部を模式的に示す図である。

[図3]図3は、ポンプを順方向駆動した直後の生体試料中の大型粒子及び小型粒子の分布図である。

[図4A]図4Aは、撮像セルを示す斜視図である。

[図4B]図4Bは、生体試料が充填された直後の撮像セルの横断面を模式的に示す図である。

[図4C]図4Cは、生体試料が充填されてから所定時間経過後の撮像セルの横断面を模式的に示す図である。

[図5]図5は、データ処理装置の機能ブロック図である。

[図6]図6は、液体流路を生体試料等の物質が流通する様子を時系列に示す図である。

[図7A]図7Aは、本発明の一実施形態に係る生体試料撮像装置の動作フロー図である。

[図7B]図7Bは、本発明の一実施形態に係る生体試料撮像装置の動作フロー図である。

[図8A]図8Aは、本発明の一実施形態に係る生体試料撮像装置により生体試料を液体流路において流通させた後の大型粒子の分布図である。

[図8B]図8Bは、本発明の一実施形態に係る生体試料撮像装置により生体試

料を液体流路において流通させた後の小型粒子の分布図である。

[図9]図9は、本発明の一実施形態に係る生体試料撮像装置による、他のポンプ制御例を示す図である。

発明を実施するための形態

[0012] 以下、本発明の一実施形態について図面に基づき詳細に説明する。

[0013] 図1は、本発明の一実施形態に係る生体試料撮像装置の構成図である。同図に示す生体試料撮像装置10は、粒子を含む液状の生体試料中の粒子を撮影する装置である。そのような生体試料として、ここでは尿試料を用い、尿試料中の赤血球、白血球、上皮細胞、尿円柱などの粒子を生体試料撮像装置10により撮影する。上皮細胞は、扁平上皮細胞、移行上皮細胞、尿細管上皮細胞などである。尿円柱は、硝子円柱、上皮円柱、赤血球円柱、白血球円柱、脂肪円柱、顆粒円柱、蠟様円柱などである。

[0014] 生体試料としては、尿の他、血液や体腔液などであってもよい。また、生体試料は、生体から採取された液体そのものであってもよいし、他の液体により希釈されたものであってもよい。さらに生体試料は、生体から採取された粒子を液体に溶いたものであってもよい。

[0015] なお、尿試料に含まれる粒子のうち、赤血球及び白血球など、粒子径が $7\mu\text{m}$ 前後の粒子を本実施形態では小型粒子と記す。また、上皮細胞や尿円柱など、粒子径が $20\sim 40\mu\text{m}$ の粒子を本実施形態では大型粒子と記す。

[0016] 図1に示すように、本実施形態に係る生体試料撮像装置10は、液体流路40、光源12、対物レンズ16、カメラ18、データ処理装置20、表示装置22、シリンジポンプ24、洗浄液容器26、吸引ノズルアクチュエータ30、洗浄槽36、廃液容器38を含んでいる。液体流路40は、この順で上流側から順に配置された、中空棒状の吸引ノズル32、第2センサ28b内の液体流路、第1センサ28a内の液体流路及び撮像セル14を含み、さらに、それらに連結されたシリコンチューブその他のチューブ41も含んでいる。撮像セル14は、透光性を有する材料により平板状に形成されており、扁平した直方体状に設けられた内部空間を尿試料が流通するようになっ

ており、内部空間に尿試料を保持した状態で外部から尿試料を観察できる。液体流路４０の上流端は、吸引ノズル３２の先端であり、下流端はシリンジポンプ２４の吸入吐出口である。なお、液体流路４０の内部空間は、撮像セル１４の部分を除き、すべて断面円形となっている。液体流路４０上、撮像セル１４の上流側には第１位置Ａが設定されており、第１位置Ａよりさらに上流側には第２位置Ｂが設定されている。第１位置Ａ及び第２位置Ｂについては後に詳述する。

[0017] 光源１２は、ＬＥＤその他の発光素子及び凸レンズを備えており、撮像セル１４の直下に配置される。発光素子から出射された光は凸レンズにより平行光になり、透光性を有する材料により形成された撮像セル１４に下方から入射する。カメラ１８は、ＣＣＤイメージセンサ又はＣＭＯＳイメージセンサであり、対物レンズ１６とともに撮像セル１４の直上に配置される。対物レンズ１６とカメラ１８により顕微カメラを構成し、撮像セル１４内に充填された尿試料の撮像画像データを生成する。表示装置２２は、ＬＣＤやＯＬＥＤなどの表示パネルであり、カメラ１８により生成された画像データその他の情報を表示する。

[0018] データ処理装置２０は、ＣＰＵやメモリを中心に構成されたコンピュータシステムであり、カメラ１８及び表示装置２２が接続されている。その他、図示しないが、データ処理装置２０には、光源１２、シリンジポンプ２４のピストンアクチュエータ２４ａ、シリンジポンプ２４と洗浄液容器２６の間のチューブに設けられた電磁弁、第１センサ２８ａ、第２センサ２８ｂ、吸引ノズルアクチュエータ３０、洗浄槽３６のドレンチューブに設けられた電磁弁も接続されている。データ処理装置２０には、画像解析プログラム及び各種の制御プログラムがインストールされており、カメラ１８により生成された画像データを表示部２２により表示する。また、カメラ１８により生成された画像データを解析し、そこに映し出された粒子を検出する。加えて、データ処理装置２０は、ピストンアクチュエータ２４ａ、吸引ノズルアクチュエータ３０及び各電磁弁を制御する。なお、データ処理装置２０が担う各

種機能のうち、一部又は全部は、それぞれASICやFPGAなどの他の種類のハードウェアにより実現されてもよい。

[0019] シリンジポンプ24は、液体流路40に対して負圧又は正圧を発生させ、液体流路40において液体や気体を上流端から下流端に向かう順方向、またはその逆方向に流通させる。具体的には、シリンジポンプ24は、尿試料を試験管などの試料容器34から吸引して尿試料を撮像セル14の内部空間に充填したり、或は液体流路40内の液体や気体を逆流させたりする。シリンジポンプ24は、シリンダ及びシリンダに挿入されるピストンを含んでおり、ピストンにはピストンアクチュエータ24aが取り付けられている。モータその他の電気駆動手段であるピストンアクチュエータ24aは、データ処理装置20からの命令に従って、シリンダからピストンを引き出したり（順方向駆動）、逆にピストンをシリンダに押し込んだり（逆方向駆動）する。シリンダの側面には開口が設けられており、該開口には、洗浄液容器26の内部とシリンジポンプ24の内部を連通するチューブが接続されている。ピストンがシリンダから引き出され、ピストンとシリンダの間の内部空間が所定容量以上となった場合には、洗浄液容器26の内部とシリンジポンプ24の内部とが連通可能となる。

[0020] 吸引ノズルアクチュエータ30は、データ処理装置20からの指示に従って吸引ノズル32を上下左右に移動させる。具体的には、生体試料撮像装置10の吸引位置には、ラックに保持された複数本の試料容器34がベルトコンベヤ等の搬送手段により搬送されるようになっており、吸引ノズルアクチュエータ30は、それら試料容器34のうち、データ処理装置20により順次選択された一本に対して吸引ノズル32を挿入したり、逆に試料容器34から吸引ノズル32を引き抜いたりする。また、吸引ノズル32や液体流路40の洗浄時には、吸引ノズル32を洗浄槽36に挿入する。

[0021] 第1センサ28a及び第2センサ28bは、いずれも液体流路40におけるセンサ位置を流通する物体（液体又は気体）の種類に応じたデータを出力する。例えば、第1センサ28a及び第2センサ28bとして導電率センサ

を用いてよい。導電率センサは、液体流路40を通過する生体試料に接触するよう設けられる。たとえば導電率センサは、上流側及び下流側に離間した2つの管状の電極を備え、これら電極間を流れる物体の導電率を出力する。第1センサ28a及び第2センサ28bとして、導電率センサではなく、光学式のセンサを用いてもよい。光学式センサは、生体試料が流れるチューブを介して対向するように配置された発光部と受光部を備え、チューブを流れる物体に発光部から光を照射し、物体を透過した光の強度を反映した信号を受光部から出力する。

[0022] ここで、液体流路40を生体試料が流れる場合に該生体試料中の粒子がどのような挙動を示すか説明する。図2Aは、シリンジポンプ24により順方向駆動中のチューブ41の内部を模式的に示す図である。

[0023] 後に詳述するように、チューブ41等の液体流路40には初期状態では洗浄液102が満たされており、生体試料104を撮像セル14に充填する場合には、まず若干量の空気100が吸引され、その後に試料容器34から生体試料104が所定量だけ吸引される。このため、図2Aに示すように、洗浄液102の上流側には空気100（エアギャップ）が位置し、さらにその上流側に生体試料104が位置する。

[0024] 既に説明したように、チューブ41等の液体流路40の内部においては、その中心軸に近づくにつれて流速が早くなる。そして、生体試料中の粒子は流速の最も高い、液体流路40の中心軸付近に集まる。この集軸効果は、上皮細胞114や尿円柱116などの大型粒子に対して大きく働く。その結果、上皮細胞114や尿円柱116は高い流速で下流側に流されることになり、図2Aに示すように、液体流路40を流通する生体試料104の下流端104a付近においては、上皮細胞114や尿円柱116の密度が高くなる。なお、赤血球112や白血球110は、液体流路40の流速プロファイルに比して十分に粒径が小さいので、集軸効果を無視し得る。

[0025] 図3は、シリンジポンプ24を順方向駆動した直後の生体試料104中の大型粒子及び小型粒子の分布図である。縦軸は、液体流路40内の粒子密度

(単位体積あたりの粒子数)を、試料容器34内の粒子密度で除した値を示す。また、横軸は、生体試料104の下流端104aからの体積を示す。同図に示すように、生体試料104の上流端から下流側に移動するにつれて(図中左側に移動するにつれて)、上皮細胞114や尿円柱116などの大型粒子の粒子密度は増加する。すなわち、大型粒子の粒子密度比は、生体試料104の下流端104aの近傍では300%近くに達する。すなわち、液体流路40に生体試料104を流通させることにより、大型粒子を濃縮する効果が得られる。このため、液体流路40を流通させた後に生体試料104の下流端104a付近を撮影することにより、上皮細胞114や尿円柱116などの大型粒子を効率よく撮影することが可能となる。

[0026] なお、大型粒子とは逆に、赤血球112や白血球110などの小型粒子の粒子密度比は、生体試料104の上流端から下流側に移動するにつれて減少する。また、どの位置においても、小型粒子の粒子密度比は100%未満である。これは、上述のように小型粒子には集軸効果は殆ど作用しないこと、また液体流路40の内壁面に付着している洗浄液102により、下流に移動するほど生体試料104が希釈されること、が理由として考えられる。

[0027] 以上のように液体流路40に生体試料104を流通させれば、上皮細胞114や尿円柱116などの大型粒子については、その密度を生体試料104の下流端104a付近において高めることができる。そして、粒子の密度を高めると粒子を効率よく画像に映し出すことができる。但し、撮像セル14は、後に詳述するように水平方向に広がりをもつ内部空間を有し、この内部空間の全部又は一部がカメラ18による撮像範囲として設定されている。この撮像範囲内に、生体試料104の下流端104aを位置させれば、撮像範囲の一部に大型粒子が集中して、上下に重なり合ってしまう、個々の粒子を画像に映し出すことが困難になる。また、生体試料104の下流端104aから一定の距離だけ離れた部分を撮像範囲内に位置させれば、そのような部分には大型粒子が十分な数だけ存在しない可能性がある。この場合、十分な数の大型粒子を画像に映し出すことができない。

[0028] そこで、本実施形態では、生体試料 104 の下流端 104 a 付近に集中した大型粒子を再度分散させるポンプ制御を実行している。すなわち、本実施形態では、生体試料 104 を撮像セル 14 の内部空間に進入させる直前でシリンジポンプ 24 の順方向駆動を一旦停止している。すなわち、生体試料 104 の下流端 104 a が撮像セル 14 の上流側に設定されている第 1 位置 A (図 1 参照) に達すると、シリンジポンプ 24 の動作を停止する。次に、生体試料 104 の下流端 104 a が第 2 位置 B に達するまで、シリンジポンプ 24 を逆方向駆動する。第 2 位置 B は第 1 位置 A よりさらに上流側に設定されている。すなわち、生体試料 104 は上流側に押し戻される。

[0029] 図 2 B は、シリンジポンプ 24 を逆方向駆動中の液体流路 40 の内部を模式的に示す図である。逆方向にシリンジポンプ 24 を駆動すると、生体試料 104 は、今度は上流側、すなわち吸引ノズル 32 側に向けて移動する。このときにも集軸効果は、上皮細胞 114 や尿円柱 116 などの大型粒子に大きく作用する。このため、下流端 104 a 付近に集中していた大型粒子は、図 2 B に示すように、小型粒子に対して相対的に、上流方向に移動する。このため、一定容量だけシリンジポンプ 24 を逆方向駆動すれば、下流端 104 a に集中していた大型粒子を下流端 104 a から離れた部分にまで好適に分散させることができる。

[0030] 生体試料 104 の下流端 104 a が第 2 位置 B に達すると、シリンジポンプ 24 を一旦停止し、今度は生体試料 104 の下流端 104 a が第 3 位置 C に達するまで、シリンジポンプ 24 を順方向駆動する。第 3 位置 C は、液体流路 40 における撮像セル 14 の下流側に設定されている。こうすることにより、撮像セル 14 の内部空間に生体試料 104 を充填することができる。

[0031] ここで、撮像セル 14 について説明する。図 4 A は、撮像セル 14 の斜視図である。同図に示すように、撮像セル 14 は尿試料を保持する内部空間 14 e、内部空間 14 e と外部とを連絡する流入路 14 f 及び流出路 14 g を有している。撮像セル 14 は、扁平で一方向に延伸する直方体状の外形状を有している。また、内部空間 14 e も扁平に一方向に延伸する直方体形状を

有しており、撮像セル 1 4 の外形状に沿うよう設けられている。撮像セル 1 4 は、内部空間 1 4 e の底面が水平となるように設置される。

[0032] 内部空間 1 4 e は、互いに平行に設けられ、対向配置された薄板部 1 4 a 及び薄板部 1 4 b により上下挟まれている。ここで、撮像セル 1 4 の少なくとも薄板部 1 4 a 及び薄板部 1 4 b は、ガラスや樹脂などの透光性を有する材料により構成されている。

[0033] 内部空間 1 4 e は上述のように一方向に延伸する直方体形状を有しているが、その長手方向の一端側の面が上流端 1 4 c であり、他端側の面が下流端 1 4 d である。撮像セル 1 4 の側壁のうち、内部空間 1 4 e の上流端 1 4 c のすぐ横の部分には、撮像セル 1 4 の側面の開口に連なる流入路 1 4 f が形成されている。同様に、撮像セル 1 4 の側壁のうち、内部空間 1 4 e の下流端 1 4 d のすぐ横の部分には、撮像セル 1 4 の側面の開口に連なる流出路 1 4 g が形成されている。流入路 1 4 f には第 1 センサ 2 8 a と連通させるチューブ 4 1 が接続され、流出路 1 4 g にはシリンジポンプ 2 4 と連通させるチューブ 4 1 が接続される。

[0034] 撮像セル 1 4 の下方には光源 1 2 が設置されており、薄板部 1 4 b 側から平行光が入射される。また、撮像セル 1 4 の上方には対物レンズ 1 6 及びカメラ 1 8 からなる顕微カメラが設置されており、顕微カメラは、薄板部 1 4 a を通じて、内部空間 1 4 e に充填されている尿試料を撮影する。ここでは、顕微カメラの撮像範囲（表示や画像解析に利用される範囲をいう。）は、直方体形状の内部空間 1 4 e の全体とするのが好ましいが、もちろんその一部であってもよい。

[0035] 図 4 B は、生体試料 1 0 4 が充填された直後の撮像セル 1 4 の横断面を模式的に示す図であり、図 4 C は、生体試料 1 0 4 が充填されてから所定時間経過後の撮像セル 1 4 の横断面を模式的に示す図である。図 4 B に示すように、生体試料 1 0 4 が充填された直後は、薄板部 1 4 a 及び薄板部 1 4 b の間の空間において、粒子が浮遊している状態であるが、所定時間が経過すると、図 4 C に示すように、粒子は底部に沈殿することになる。対物レンズ 1

6 及びカメラ 18 からなる顕微カメラは、底部に沈殿した粒子の表面付近に焦点を合わせ、拡大写真を撮影するものである。本実施形態によれば、薄板部 14 a 及び薄板部 14 b の間において、大型粒子が十分な数だけ存在し、しかもそれらが好適に分散されるので、底部に沈殿した場合にも大型粒子同士が上下に重なることが極めて少ない。このため、個々の大型粒子を明瞭に撮影することが可能となる。

[0036] なお、内部空間 14 e の横幅は十分に広いが、内部空間 14 e の高さ、すなわち薄板部 14 a 及び薄板部 14 b の間隔は、液体流路 40 の撮像セル 14 以外のどの部分の寸法よりも小さく、特に撮像セル 14 より上流側に設けられた吸引ノズル 32 やチューブ 41 の内径より小さい。このような構成を採用することで、内部空間 14 e 内の粒子を速やかに沈殿させ、撮影可能な状態にすることができる。

[0037] 図 5 は、データ処理装置 20 の機能ブロック図である。上述のように、データ処理装置 20 はコンピュータシステムにより構成されており、プログラムを実行することにより各種の機能を実現している。図 5 に示すように、データ処理装置 20 の機能的には、第 1 判断部 20 a、第 2 判断部 20 b、ポンプ制御部 20 c、撮像制御部 20 d、異常判断部 20 e、吸引ノズル制御部 20 f 及び攪拌制御部 20 g が含まれる。

[0038] 第 1 判断部 20 a は、液体流路 40 に設けられた第 1 位置 A に生体試料 104 の下流端 104 a が到達したことを判断する。例えば、第 1 判断部 20 a は、第 1 位置 A に生体試料 104 の下流端 104 a が到達したことを、シリンジポンプ 24 の吸入量又は吐出量に基づいて判断してよい。シリンジポンプ 24 の吸入量又は吐出量は、ピストンアクチュエータ 24 a の動作量により判断できる。また、液体流路 40 の断面積は既知であり、液体流路 40 の上流端から第 1 位置 A までの内容積も既知である。従って、シリンジポンプ 24 の吸入量が当該既知の内容容量に達すれば、第 1 判断部 20 a は、液体流路 40 に設けられた第 1 位置 A に生体試料 104 の下流端 104 a が到達したことを判断できる。

[0039] また、第1判断部20aは、液体流路40上に設けたセンサの出力に基づいて、第1位置Aに生体試料104の下流端104aが到達したことを判断してよい。例えば、第1位置Aに導電率センサを配置し、該導電率センサにより出力される導電率により、生体試料104の下流端104aが第1位置Aに到達したことを判断してよい。本実施形態によれば、生体試料104の下流側に空気100を隣接させているので、空気100の導電率が検出されている最中に、生体試料104の導電率が検出されれば、そのタイミングで生体試料104の下流端104aが導電率センサの位置、すなわち第1位置Aに到達したと判断できる。

[0040] 或は、センサの出力とシリンジポンプ24の吸入量又は吐出量の両方に基づいて、生体試料104の下流端104aが第1位置Aに到達したことを判断してよい。例えば、第1センサ28aは第1位置Aより上流側に取り付けられており、第1センサ28aの検出位置から第1位置Aまでの液体流路40の内容積は既知である。そこで、第1センサ28aにより生体試料104の下流端104aが第1センサ28aの検出位置に到達したと判断されるタイミング以降のシリンジポンプ24の吸引量が、当該既知の内容積に達すれば、第1判断部20aは、生体試料104の下流端104aが第1位置Aに到達したと判断できる。

[0041] 第2判断部20bは、液体流路40に設けられた第2位置Bに生体試料104の下流端104aが到達したことを判断する。この判断は、第1判断部20aと同様に行うことができる。例えば、第1位置Aから第2位置Bまでの液体流路40の内容積は既知である。このため、生体試料104の下流端104aが第1位置Aに位置している状態から、シリンジポンプ24を逆方向駆動し、その吐出量が前記既知の内容積に達すれば、下流端104aが第2位置Bに到達したと判断できる。

[0042] また、第2判断部20bは、液体流路40上に設けたセンサの出力に基づいて、第2位置Bに生体試料104の下流端104aが到達したことを判断してよい。例えば、第2位置Bに導電率センサを配置し、該導電率センサに

より出力される導電率により、生体試料 104 の下流端 104 a が第 2 位置 B に到達したことを判断してよい。本実施形態によれば、生体試料 104 の下流側に空気 100 を隣接させているので、生体試料 104 の導電率が検出されている最中に、空気 100 の導電率が検出されれば、そのタイミングで生体試料 104 の下流端 104 a が導電率センサの位置、すなわち第 2 位置 B に到達したと判断できる。

[0043] ポンプ制御部 20c は、ピストンアクチュエータ 24a に対して動作を指示する。特に、ポンプ制御部 20c は、撮像セル 14 に生体試料 104 を充填する際、液体流路 40 に導入された生体試料 104 を順方向に流通させ、下流端 104 a を第 1 位置 A に到達させる第 1 動作（順方向駆動）の後、生体試料 104 を逆方向に流通させ、下流端 104 a を第 2 位置 B に到達させる第 2 動作（逆方向駆動）を、シリンジポンプ 24 に順に行わせる。第 1 動作は、吸引ノズル 32 の先端から生体試料 104 を所定量だけ液体流路 40 に導入する液体導入動作と、該液体導入動作の後、吸引ノズル 32 を試料容器 34 から引き上げ、その先端から空気を液体流路 40 に導入する空気導入動作と、を含んでいる。このように、生体試料 104 の上流側に空気を流通させれば、撮影に必要な生体試料 104 の量を少なくすることができる。また、ポンプ制御部 20c は、第 2 動作の後、生体試料 104 を再び順方向に流通させる第 3 動作を行わせる。これにより、生体試料 104 の下流端 104 a を第 3 位置 C に到達させる。第 3 位置 C は、撮像セル 14 の内部空間 14 e の下流端 14 d、又はそれより下流側における撮像セル 14 の近傍であれば、どこに設定されてもよい。第 3 動作は、吸引ノズル 32 の先端が試料容器 34 の液面より引き上げられた状態で行われる。

[0044] 第 3 位置 C を撮像セル 14 の内部空間 14 e より下流側に設定すれば、撮像範囲に生体試料 104 の下流端 104 a が入らないようにできる。生体試料 104 の下流端 104 a 付近には、液体流路 40 の内壁面に付着している洗浄液 102 などが混入している可能性がある。第 3 位置 C を撮像セル 14 の内部空間 14 e より下流側に設定すれば、そのような部分を避けて生体試

料 104 の撮影ができる。

[0045] なお、本実施形態では上述の第2動作を行っているので、第1動作により生体試料 104 の下流端 104 a 付近に集中した大型粒子が、下流側に押し戻されており、撮像範囲において大型粒子の数を十分確保できる。また、第2動作により、撮像範囲において大型粒子を好適に分散させることができる。

[0046] また、第1位置Aは撮像範囲である撮像セル 14 の内部空間 14 e より上流側に設けられる。こうすれば、撮像セル 14 の上流側で大型粒子を液体流路 40 で分散させ、その後に生体試料 104 を撮像セル 14 に充填できるので、撮像セル 14 で上皮細胞 114 や尿円柱 116 などの大型粒子が詰まることを予防できる。すなわち、撮像セル 14 の内部空間 14 e の高さは上述のように非常に低いので、大型粒子の詰まりが懸念されるが、本実施形態によれば詰まりを予防できる。

[0047] また、第2位置Bから吸引ノズル 32 の先端までの内容積は、少なくとも撮像範囲における液体流路 40 の内容積（ここでは、撮像セル 14 の内部空間 14 e の内容積）より大きいことが望ましい。そうでないと、第2動作により、吸引ノズル 32 の先端から既に吸入した生体試料 104 が吐出してしまうからである。

[0048] また、第2位置Bから撮像セル 14 の上流端 14 c までの液体流路 40 の内容積は、撮像範囲における液体流路 40 の内容積、すなわち撮像セル 14 の内部空間 14 e の内容積の 10 倍以下であることが望ましい。こうすれば、第3動作における生体試料 104 の移動量を抑えることができ、第3動作により、再度、生体試料 104 の下流端 104 a 付近に大型粒子が集中しないようにできる。

[0049] なお、第2動作は、吸引ノズル 32 の先端が試料容器 34 の液面より引き上げられた状態で行われる。こうすれば、試料容器 34 中に空気が供給されずに済む。

[0050] また、第1位置Aから第2位置Bまでの液体流路 40 の内容積は、吸引ノ

ズル32の先端から第1位置Aまでの内容積の10分の1以下であることが望ましい。大型粒子を逆方向に押し戻す程度を相対的に小さくすることで、集軸効果による粒子の濃縮効果を残存させ、撮像範囲内に十分な数の大型粒子を確保することができる。

[0051] ポンプ制御部20cによる第3動作の後、シリンジポンプ24の動作が停止すると、撮像制御部20dは、粒子の沈殿に必要な所定時間の経過を待ってから、撮像範囲、すなわち撮像セル14の内部空間14eにある生体試料104中の粒子をカメラ18により撮像する。こうして撮像された生体試料104の画像は、表示装置22により表示されたり、画像解析に用いられたりする。

[0052] なお、撮像制御部20dは、ラックに保持される複数の試料容器34のそれぞれについて、生体試料104の撮影を行う。この際、ポンプ制御部20cは、生体試料104毎に、上述した第1動作乃至第3動作を行う。

[0053] 異常判断部20eは、生体試料104を撮像セル14に供給する際、試料容器34から吸引される生体試料104の量が規定量に満たないという異常を検知する。具体的には、第1動作における空気導入動作の開始後に設けられる、ショート監視期間において、第2センサ28bにおいて空気が検出される場合には、生体試料104が不足していると判断する。ショート監視期間は、規定量の生体試料104が第2センサ28bの検出位置を通過すべき期間である。このような異常が検知されると、例えば表示装置22によりその旨が表示される。異常判断部20eを設けることにより、生体試料104の画像の信頼性を高めることができる。吸引ノズル制御部20fは、吸引ノズルアクチュエータ30に対して動作を指示する。

[0054] 攪拌制御部20gは、ポンプ制御部20cによる第1動作の前に、試料容器34内の生体試料104を攪拌する。例えば、図示しない攪拌ノズルを試料容器34に挿入し、一定量の生体試料104を図示しない攪拌ポンプにより吸引し、その後、吸引した生体試料104を攪拌ポンプにより試料容器34に戻すことにより、試料容器34内の生体試料104を攪拌してよい。或

は、攪拌ノズルから空気を吐出させることにより、試料容器 34 内の生体試料 104 を攪拌してよい。同様にして、シリンジポンプ 24 及び吸引ノズル 32 で生体試料 104 を攪拌してよい。ここでは、攪拌ノズル（不図示）が吸引ノズル 32 と一体的に形成され、シリンジポンプ 24 とは別の攪拌ポンプ（不図示）により、試料容器 34 内の生体試料 104 を攪拌する構成を一例として採用する。一体化された攪拌ノズルと吸引ノズル 32 は、吸引ノズルアクチュエータ 30 により共に駆動できる。

[0055] ここで、生体試料撮像装置 10 の動作を時系列に説明する。図 6 は、液体流路 40 を生体試料 104 が流通する様子を時系列に示す図である。また、図 7 A 及び図 7 B は、生体試料撮像装置 10 の動作フロー図である。

[0056] 生体試料撮像装置 10 により尿試料中の粒子を撮像する場合、上述のようにラックにより複数の試料容器 34 が吸引位置に搬送される。液体流路 40 は、初期状態でその全体が洗浄液 102 で満たされている（図 6（a））。次に、ポンプ制御部 20c は、吸引ノズル 32 が試料容器 34 に挿入されない状態で、シリンジポンプ 24 により空気 100 を一定容量だけ吸引し、液体流路 40 の先端に一定容量の空気 100 を導入してエアギャップを形成する（図 7 A の S 101 及び図 6（b））。一例として、空気 100 は 25 μ L 程度、液体流路 40 に吸引されてよい。

[0057] 次に、吸引ノズルアクチュエータ 30 は吸引ノズル 32 を図示しない攪拌ノズルとともに 1 つの試料容器 34 に挿入する（図 7 A の S 102）。そして、攪拌制御部 20g は、試料容器 34 に保持されている生体試料 104 を攪拌する（図 7 A の S 103）。

[0058] その後、ポンプ制御部 20c は、ピストンアクチュエータ 24a を順方向駆動し、規定量の生体試料 104 を試料容器 34 から吸引する（図 7 A の S 104）。一例として、生体試料 104 は 300 μ L 程度、液体流路 40 に吸引されてよい。なお、この吸引過程で、異常判断部 20e は、第 2 センサ 28b から出力される導電率の急減を、すなわちエアギャップの通過を監視する。導電率が急減しなければ、シリンジポンプ 24 の動作が異常であると

判断し、処理を終了する。

[0059] 規定量の生体試料 104 の吸引が完了すると（図 6（c））、異常判断部 20e は、第 2 センサ 28b から出力される導電率が所定閾値以上であるかを判断する（図 7A の S105）。導電率が所定閾値未満であれば、生体試料 104 に異常があると判断し、処理を終了する。

[0060] その後、吸引ノズル制御部 20f は、吸引ノズルアクチュエータ 30 を用いて、吸引ノズル 32 を試料容器 34 から引き上げる（図 7A の S106）。次に、ポンプ制御部 20c は、吸引ノズル 32 から空気を吸引する（図 7A の S107）。この吸引過程の初期にはショート監視期間が設定されており、異常判断部 20e は、第 2 センサ 28b から出力される導電率の急減を監視する。導電率が急減すれば、生体試料 104 が規定量に足りないと判断し、処理を終了する。

[0061] ポンプ制御部 20c は空気の吸引を、第 1 センサ 28a により空気 100 が検出されるまで行う（図 7A の S108）。空気を吸引することにより、すでに液体流路 40 に導入されている生体試料 104 が下流側に移動する。第 1 センサ 28a から出力される導電率が急減すれば、第 1 センサ 28a の検出位置にある物体が洗浄液 102 から空気 100 に代わったと判断できる。このタイミングで、空気 100（エアギャップ）の下流端が第 1 センサ 28a の検出位置に到達していることになる（図 6（d））。

[0062] その後、ポンプ制御部 20c は、空気をさらに所定量だけ吸引する（図 7A の S109，図 6（e））。具体的には、第 1 判断部 20a は、シリンジポンプ 24 の吸引量が所定量に達したか否かを判断し、所定量に達していれば、ポンプ制御部 20c はシリンジポンプ 24 の動作を停止する。ここで、S109 におけるシリンジポンプ 24 の吸引量は、第 1 センサ 28a の検出位置から第 1 位置 A までの内容量と空気 100（エアギャップ）の体積を加算した値となる。これにより、生体試料 104 の下流端 104a は第 1 位置 A に到達することになる。なお、第 1 位置 A は、撮像セル 14 の内部空間 14e の上流端 14c から、例えば 60 μ L ほど上流側に設けられてよい。S

104～S109までの動作がシリンジポンプ24の第1動作に相当する。

[0063] その後、ポンプ制御部20cは、ピストンアクチュエータ24aに逆方向駆動を指示し、液体流路40の上流端から所定量だけ空気を吐出させる（図7BのS110）。具体的には、第2判断部20bは、シリンジポンプ24の吐出量が所定量に達したか否かを判断し、所定量に達していれば、ポンプ制御部20cはシリンジポンプ24の動作を停止する。ここでのシリンジポンプ24の吐出量は、第1位置Aから第2位置Bまでの内容量と同じになる。例えば、この吐出量は30 μ L程度であってよい。これにより、生体試料104の下流端104aは第2位置Bに到達することになる（図6（f））。S110の動作がシリンジポンプ24の第2動作に相当する。

[0064] 次に、ポンプ制御部20cは、ピストンアクチュエータ24aに順方向駆動を指示し、所定量だけ空気を吸引する（図7BのS111）。具体的には、シリンジポンプ24の吸引量が所定量に達したか否かを判断し、所定量に達していれば、ポンプ制御部20cはシリンジポンプ24の動作を停止する。ここでのシリンジポンプ24の吸引量は、第2位置Bから第3位置Cまでの液体流路40の内容量と同じになる。例えば、この吸引量は120 μ L程度であってよい。これにより、生体試料104の下流端104aは第3位置Cに到達することになる（図6（g））。例えば、撮像範囲である撮像セル14の下流端14dと第3位置Cとの間の容量を20 μ Lとしてよい。この場合、撮像セル14の内部空間14eの容量を15 μ Lとすれば、撮像セル14の内部空間14eには、生体試料104の下流端104aから20 μ L～35 μ Lの部分が充填されることになる。S111の動作がシリンジポンプ24の第3動作に相当する。

[0065] 以上のポンプ制御により、撮像セル14の内部空間14eには生体試料104が充填され、撮像制御部20dは生体試料104の画像データを生成する（図7BのS112）。

[0066] 撮像後、液体流路40及びシリンジポンプ24の洗浄が行われる（図7BのS113）。すなわち、吸引ノズル制御部20fは、吸引ノズルアクチュ

エータ 30 により、吸引ノズル 32 を洗浄槽 36 内に挿入するよう指示する。このタイミングで、シリンジポンプ 24 のピストンは十分に引き出されており、シリンジポンプ 24 と洗浄液容器 26 の間の電磁弁を開くことにより、洗浄液容器 26 内の洗浄液がシリンジポンプ 24 内に流入する。洗浄液はそのまま吸引ノズル 32 の先端にまで至り、液体流路 40 及びシリンジポンプ 24 の内部がすべて洗浄される。吸引ノズル 32 からは空気、尿試料、洗浄液が吐出し、それらは廃液容器 38 に貯留される。その後、洗浄槽 36 のドレンに設けられた電磁弁が一旦閉じられ、洗浄槽 36 に洗浄液が貯留され、その後電磁弁が解放される。これにより、吸引ノズル 32 の外側も洗浄される。なお、洗浄槽 36 には、吸引ノズル 32 から洗浄液が供給されてもよいし、専用の流路から洗浄液が供給されてもよい。液体流路 40 及びシリンジポンプ 24 の洗浄が終了すると、吸引ノズル 32 は洗浄槽 36 から引き抜かれ、次の試料容器 34 から尿試料を吸引するため、待機位置に移動する。

[0067] 図 8 A は、生体試料撮像装置 10 により生体試料 104 を液体流路 40 において流通させた後の大型粒子の分布図である。また、図 8 B は、生体試料撮像装置 10 により生体試料 104 を液体流路 40 において流通させた後の小型粒子の分布図である。図 8 A において、破線はフローサイトメータにより測定された大型粒子の単位体積あたりの個数（約 70 個/ μL ）であり、試料容器 34 における大型粒子の単位体積あたりの個数を示す。同図に示すように、液体流路 40 において流通させた後では、大型粒子の単位体積あたりの個数は、生体試料 104 の下流端 104 a から 165 μL の範囲であれば、どの位置でも 1.5 倍以上となっている。従って、撮像範囲においても大型粒子の単位体積あたりの個数は元のそれに比し、1.5 倍以上となっていることが分かる。

[0068] また、図 8 B において、破線はフローサイトメータにより測定された小型粒子の単位体積あたりの個数（約 790 個/ μL ）であり、元のそれに比し、80%以上が確保されていることが分かる。

[0069] 以上説明した生体試料撮像装置 10 によれば、ポンプ制御部 20c がシリ

ンジポンプ 24 に第 1 動作を行わせることで、生体試料 104 の下流端 104 a 付近に上皮細胞 114 や尿円柱 116 などの大型細胞を集中させることができる。その後、ポンプ制御部 20c がシリンジポンプ 24 に第 2 動作を行わせることで、生体試料 104 の下流端 104 a 付近に集中していた大型粒子を上流側に分散させることができる。撮像セル 14 の内部空間 14 e には、液体流路 40 における順方向の流通、及び逆方向の流通の双方を経た生体試料 104 が充填される。このため、撮像セル 14 内には大型粒子が十分な数だけ存在しつつ、それらが適度に分散していることになり、個々の大型粒子をカメラ 18 による画像に映し出すことが可能となる。この結果、尿検査の精度を向上させることができる。

[0070] なお、生体試料撮像装置 10 で撮影される尿試料中の大型粒子のうち、上皮細胞 114 は、腎や尿路の損傷に起因して尿中に現れるものであり、その画像は、腎や尿路のどの部分にどの程度の障害があるのかを判断するための重要な情報となる。例えば、上皮細胞 114 の画像は膀胱炎や尿道炎などの疾患の診断に用いられる。また、尿円柱 116 は、尿細管腔が一時的に閉塞され、その後に尿の再流があった場合に尿中に現れるものであり、その画像も、腎や尿路のどの部分にどの程度異常があるかを判断するための重要な情報となる。例えば、尿円柱 116 の画像は慢性腎炎、糸球体腎炎、腎盂腎炎、ネフローゼ症候群などの疾患の診断に用いられる。上皮細胞 114 や尿円柱 116 などの大型粒子は、一般的には尿試料において少数しか含まれないが、以上のように、少数ではあっても臨床的に非常に重要な所見を与える。本生体試料撮像装置 10 によれば、そのような重要な所見を与える尿試料中の大型粒子を、上述した濃縮及び分散というプロセスにより、効率的に、且つ大型粒子同士が重ならないようにして、画像に映し出すことができるようになる。こうして、本実施形態によれば、尿検査の信頼性を大きく向上させることができる。

[0071] なお、本発明は上記実施形態に限定されず、種々の変形が可能であり、それら変形も本発明の範囲に属する。例えば、以上の説明では、第 1 センサ 2

8 a 及び第2センサ28 bを用いたが、生体試料104の下流端104 aの位置制御には、それらは必ずしも必要ない。

[0072] また、ポンプ制御部20 cによる第3動作は必ずしも必要ない。すなわち、図9に示すように、第1位置Aを撮像セル14の撮像範囲より下流側に設け、第2位置Bを撮像セル14の撮像範囲の下流端又はそれより下流側に設ければ、第2動作を行った直後に撮像セル14の内部空間14 eには生体試料104が充填されていることになる。こうすれば、生体試料104の吸引開始からカメラ18による撮影までの時間を短くすることが可能となる。

産業上の利用可能性

[0073] 本発明に係る生体試料撮像装置及び生体試料撮像方法は、特に尿や血液などの粒子を含む液状の生体試料の撮像などに好適に利用できる。

符号の説明

[0074] 10 生体試料撮像装置、12 光源、14 撮像セル、14 a, 14 b 薄板部、14 c 上流端、14 d 下流端、14 e 内部空間、14 f 流入路、14 g 流出路、16 対物レンズ、18 カメラ、20 データ処理装置、20 a 第1判断部、20 b 第2判断部、20 c ポンプ制御部、20 d 撮像制御部、20 e 異常判断部、20 f 吸引ノズル制御部、20 g 攪拌制御部、22 表示装置、24 シリンジポンプ、24 a ピストンアクチュエータ、26 洗浄液容器、28 a 第1センサ、28 b 第2センサ、30 吸引ノズルアクチュエータ、32 吸引ノズル、34 試料容器、36 洗浄槽、38 廃液容器、40 液体流路、41 チューブ、100 空気（エアギャップ）、102 洗浄液、104 生体試料、110 白血球、112 赤血球、114 上皮細胞、116 尿円柱、A 第1位置、B 第2位置、C 第3位置。

請求の範囲

- [請求項1] 粒子を含む液状の生体試料が流通し、前記生体試料に含まれる粒子を撮像するための撮像範囲を所定位置に有する液体流路と、
- 容器から前記液体流路に導入された前記生体試料を、上流側から下流側に向かう順方向、又はその逆方向に流通させるポンプと、
- 前記液体流路に導入された前記生体試料を前記順方向に流通させる第1動作、及び、前記生体試料を前記逆方向に流通させる第2動作を、前記ポンプに順に行わせるポンプ制御部と、
- 前記第2動作の後に前記液体流路に残存する前記生体試料に含まれる粒子を、前記撮像範囲において撮像する撮像部と、
- を含む生体試料撮像装置。
- [請求項2] 請求項1に記載の生体試料撮像装置において、
- 前記液体流路の第1位置に、前記液体流路に導入された前記生体試料の下流端が到達したことを判断する第1判断部と、
- 前記液体流路の前記第1位置よりも上流側の第2位置に、前記液体流路に導入された前記生体試料の下流端が到達したことを判断する第2判断部と、を含み、
- 前記ポンプ制御部は、前記第1動作により前記生体試料の下流端を前記第1位置に到達させ、前記第2動作により前記生体試料の下流端を前記第2位置に到達させる、
- ことを特徴とする生体試料撮像装置。
- [請求項3] 請求項2に記載の生体試料撮像装置において、
- 前記第1位置は前記撮像範囲より上流側に設けられ、
- 前記ポンプ制御部は、前記第2動作の後、前記生体試料を前記順方向に流通させる第3動作を、前記ポンプにさらに行わせ、
- 前記撮像部は、前記第3動作の後、前記撮像範囲にある前記生体試料に含まれる粒子を撮像する、生体試料撮像装置。
- [請求項4] 請求項3に記載の生体試料撮像装置において、

前記ポンプ制御部は、前記第3動作において、前記生体試料の下流端を前記撮像範囲より下流側に到達させ、

前記撮像部は、前記生体試料の下流端が前記撮像範囲より下流側にある状態で、前記撮像範囲にある前記生体試料に含まれる粒子を撮像する、生体試料撮像装置。

[請求項5] 請求項3に記載の生体試料撮像装置において、

前記第3動作は、前記液体流路の上流端が前記容器の液面より引き上げられた状態で行われる、生体試料撮像装置。

[請求項6] 請求項2に記載の生体試料撮像装置において、

前記第1位置は前記撮像範囲より下流側に設けられ、前記第2位置は前記撮像範囲の下流端又はそれより下流側に設けられる、生体試料撮像装置。

[請求項7] 請求項2に記載の生体試料撮像装置において、

前記第1判断部は、前記第1位置に前記生体試料の下流端が到達したことを、前記ポンプの吸入量又は吐出量に基づいて判断する、生体試料撮像装置。

[請求項8] 請求項2に記載の生体試料撮像装置において、

前記第2判断部は、前記第2位置に前記生体試料の下流端が到達したことを、前記ポンプの吸入量又は吐出量に基づいて判断する、生体試料撮像装置。

[請求項9] 請求項2に記載の生体試料撮像装置において、

前記液体流路を流通する物体の種類に応じたデータを出力する第1センサをさらに含み、

前記第1判断部は、前記第1位置に前記生体試料の下流端が到達したことを、前記第1センサより出力されるデータに基づいて判断する、生体試料撮像装置。

[請求項10] 請求項9に記載の生体試料撮像装置において、

前記液体流路を流通する物体の種類に応じたデータを出力する第2

センサをさらに含み、

前記液体流路を流通する物体の前記第2センサによる検出位置は、前記第1センサによる検出位置よりも前記液体流路において上流側に設けられている、生体試料撮像装置。

[請求項11]

請求項2に記載の生体試料撮像装置において、

前記液体流路の上流端から前記第2位置までの前記液体流路の内容積は、少なくとも前記撮像範囲における前記液体流路の内容積より大きい、生体試料撮像装置。

[請求項12]

請求項1に記載の生体試料撮像装置において、

前記液体流路は、前記生体試料を吸引する吸引ノズルと、前記生体試料が内部空間に充填される撮像セルと、前記吸引ノズルにより吸引される前記生体試料を前記撮像セルに供給するチューブと、を含み、

前記撮像セルは、前記生体試料が導入される、対向する薄板部により挟まれた空間領域を有し、

前記撮像範囲は前記空間領域の全部又は一部に設けられる、生体試料撮像装置。

[請求項13]

請求項12に記載の生体試料撮像装置において、

前記薄板部の間隔は、前記チューブ又は前記吸引ノズルの少なくとも一方の内径よりも短い、生体試料撮像装置。

[請求項14]

請求項1に記載の生体試料撮像装置において、

前記生体試料は尿である、生体試料撮像装置。

[請求項15]

請求項1に記載の生体試料撮像装置において、

前記第1動作は、前記液体流路の上流端から前記生体試料を前記液体流路に導入する液体導入動作と、該液体導入動作の後に前記液体流路の上流端から空気を前記液体流路に導入する空気導入動作と、を含む、生体試料撮像装置。

[請求項16]

請求項10に記載の生体試料撮像装置において、

前記第1動作は、前記液体流路の上流端から前記生体試料を前記液

体流路に導入する液体導入動作と、該液体導入動作の後に前記液体流路の上流端から空気を前記液体流路に導入する空気導入動作と、を含み、

前記生体試料撮像装置は、

前記空気導入動作の開始後に設けられる監視期間において、前記第2センサにおいて空気が検出される場合には、前記液体導入動作により前記液体流路に導入される前記生体試料が不足していると判断する異常判断部をさらに含む、生体試料撮像装置。

[請求項17] 請求項15に記載の生体試料撮像装置において、

前記第2動作は、前記液体流路の上流端が前記容器の液面より引き上げられた状態で行われる、生体試料撮像装置。

[請求項18] 請求項1に記載の生体試料撮像装置において、

前記第1動作の前に前記容器内の前記生体試料を攪拌する攪拌手段をさらに含む、生体試料撮像装置。

[請求項19] 請求項1に記載の生体試料撮像装置において、

前記ポンプ制御部は、複数の前記容器から複数の前記生体試料を前記液体流路に順次導入するとともに、前記生体試料毎に、前記第1動作及び前記第2動作を前記ポンプに行わせ、

前記撮像部は、複数の前記容器から前記液体流路に順次導入される前記生体試料を順次撮像する、生体試料撮像装置。

[請求項20] 粒子を含む生体試料を液体流路に導入する第1ステップと、

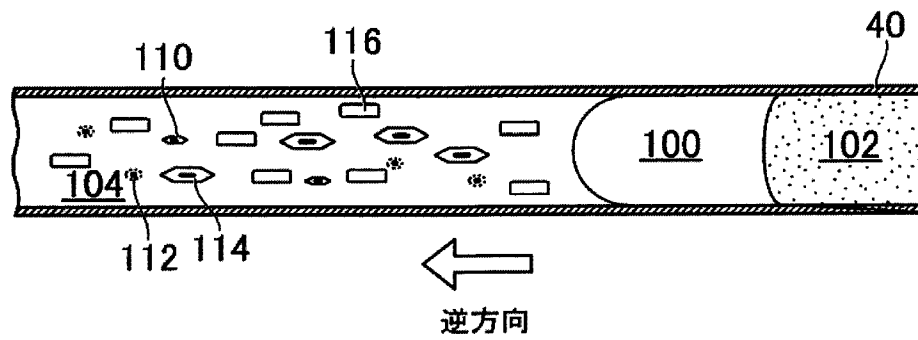
前記液体流路に導入された前記生体試料を上流側から下流側に向かう順方向に流通させる第2ステップと、

前記第2ステップの後、前記生体試料を逆方向に流通させる第3ステップと、

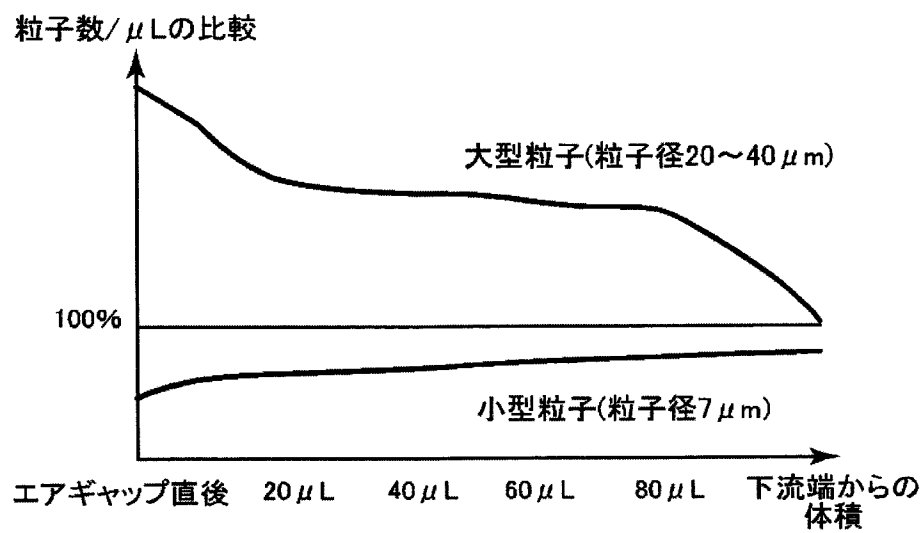
前記第3ステップの後、前記液体流路に残存する前記生体試料に含まれる粒子を、前記液体流路上の撮像範囲において撮像する撮像ステップと、

を含む生体試料撮像方法。

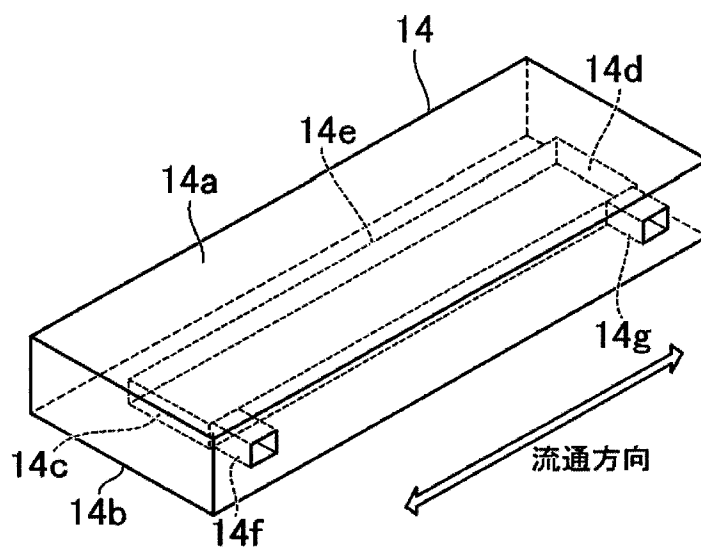
[図2B]



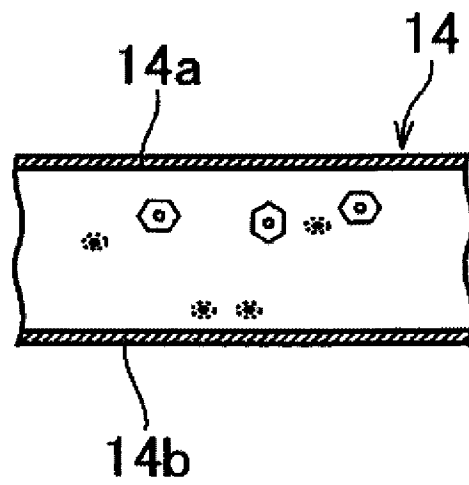
[図3]



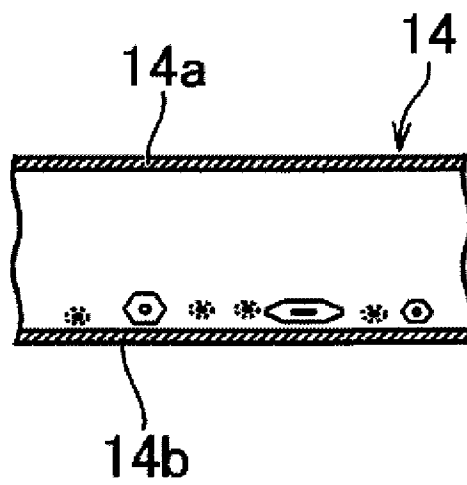
[図4A]



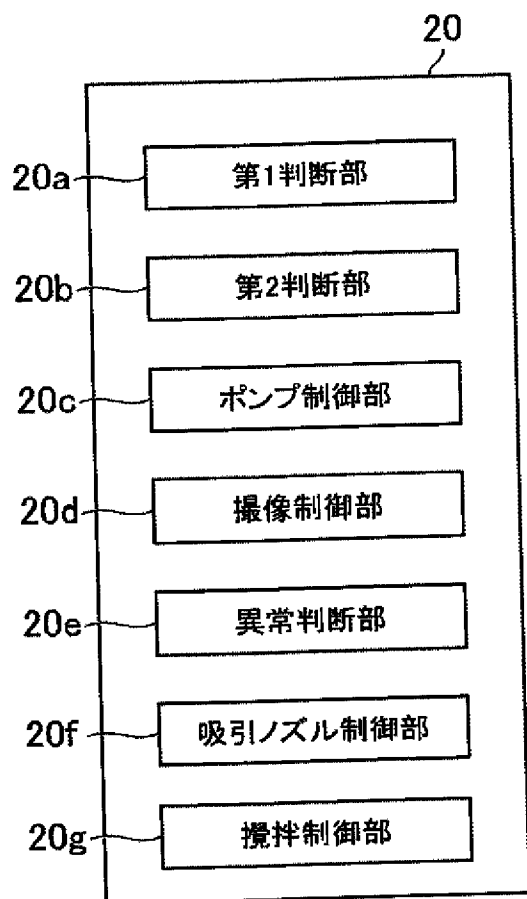
[図4B]



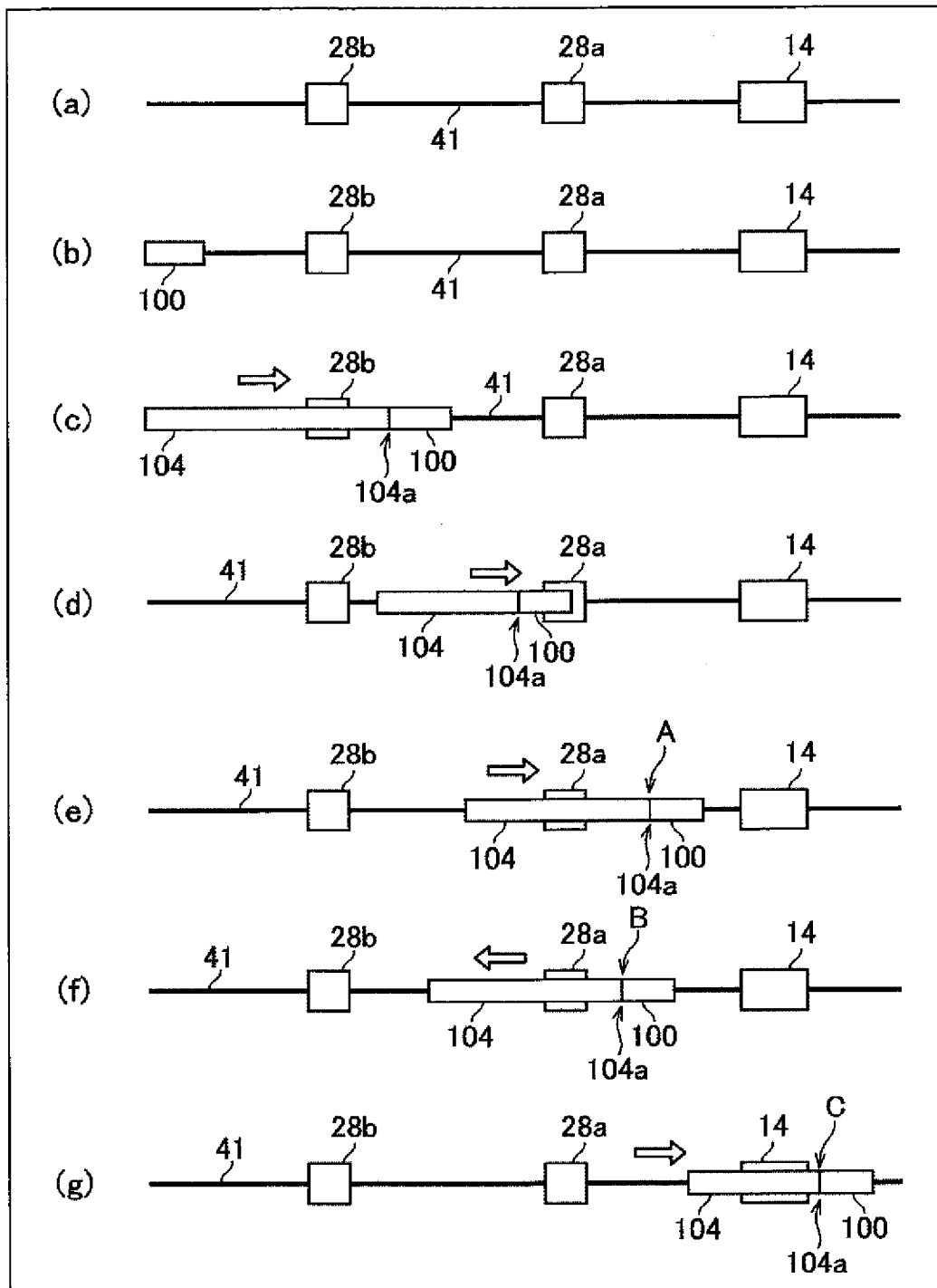
[図4C]



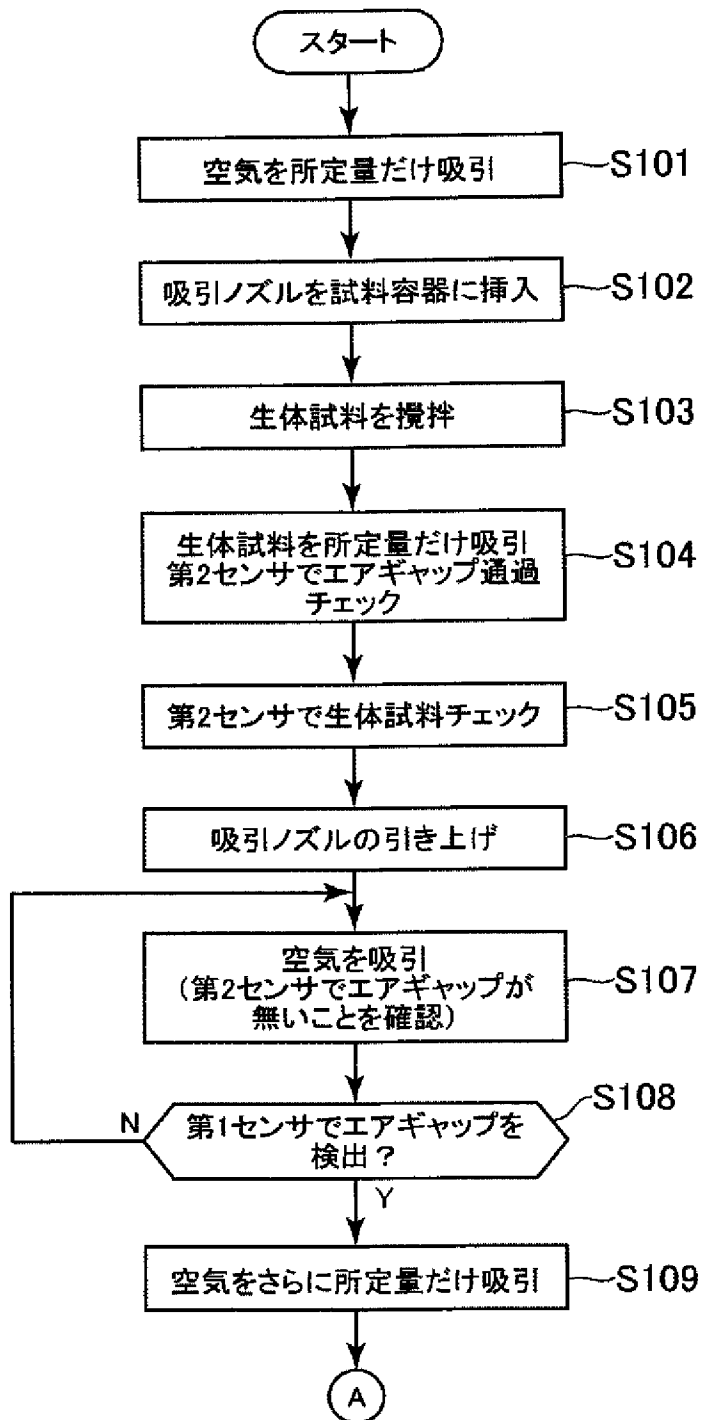
[図5]



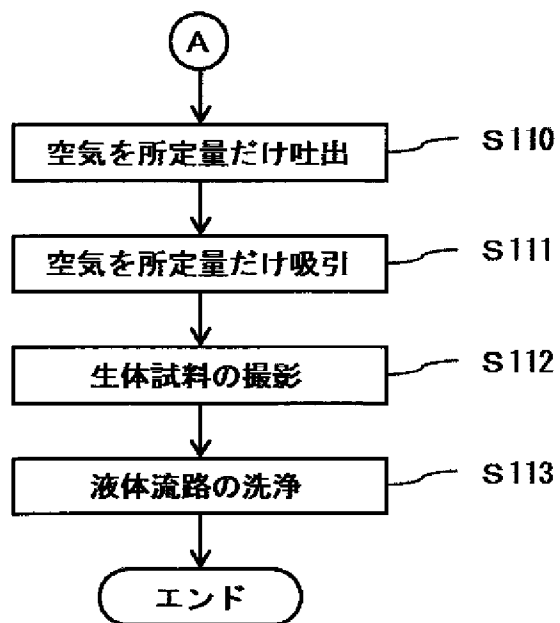
[図6]



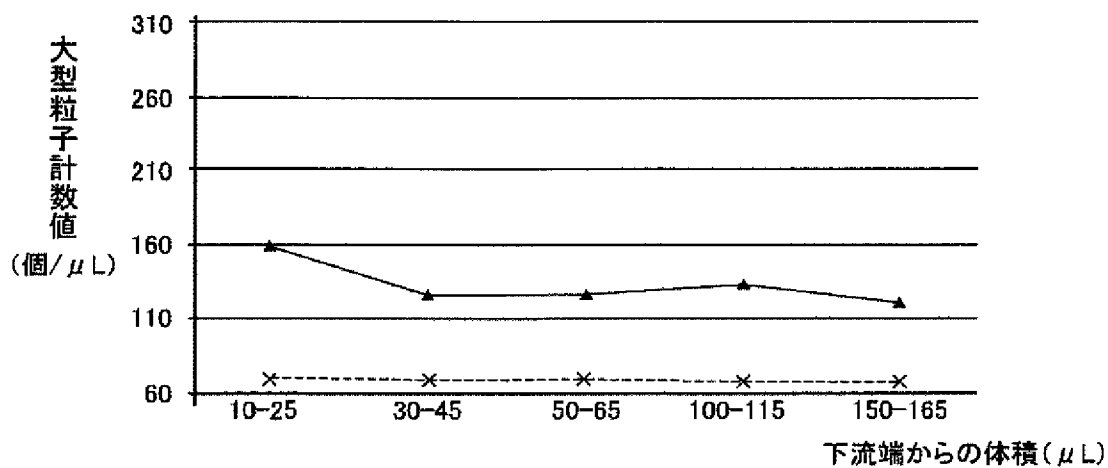
[図7A]



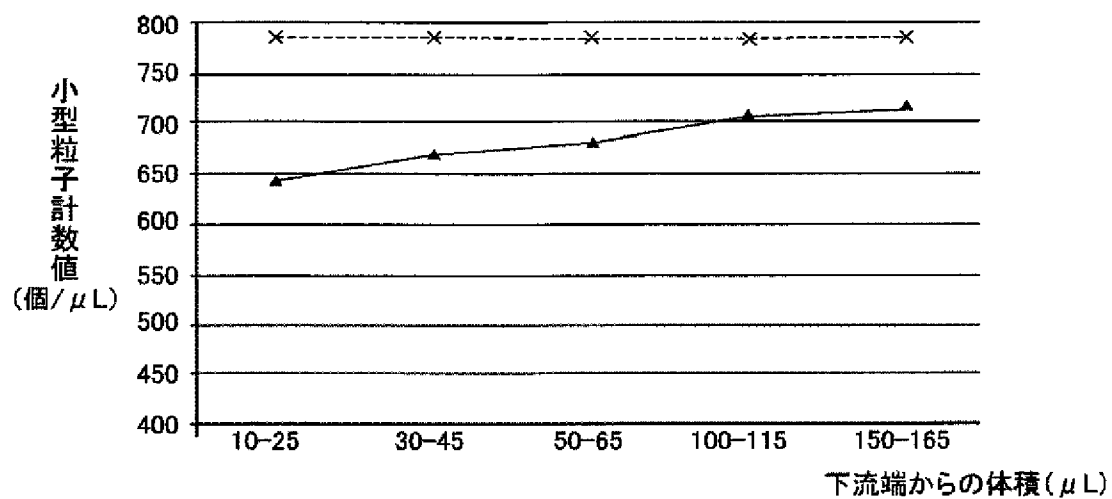
[図7B]



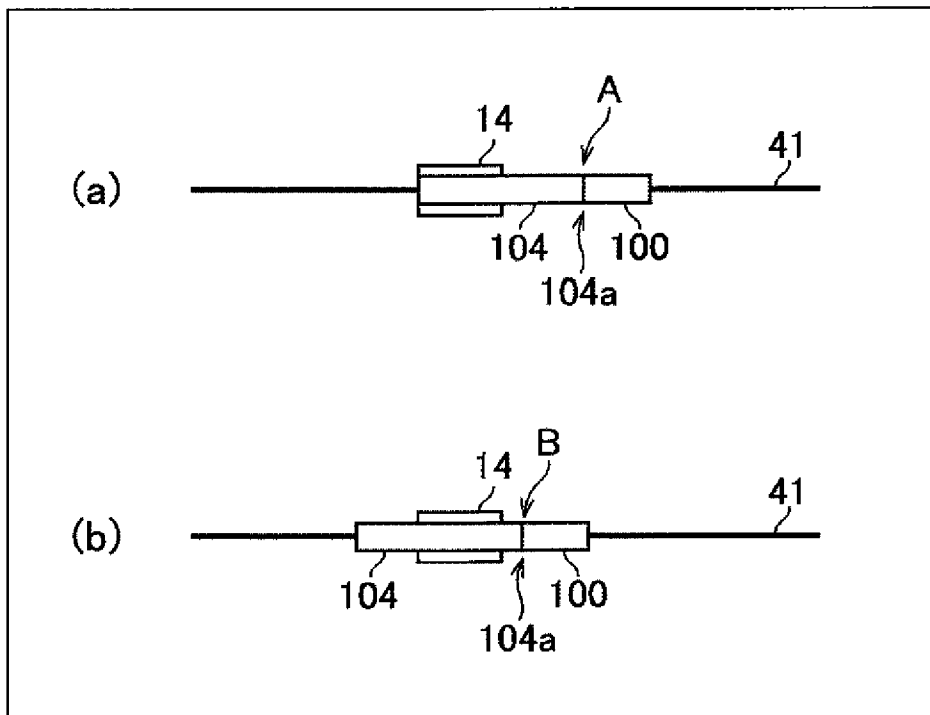
[図8A]



[図8B]



[図9]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2017/001955

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

G01N15/00(2006.01)i, G01N33/493(2006.01)i, G01N35/08(2006.01)i

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)

G01N15/00, G01N33/493, G01N35/08

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2017
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2017	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2017

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 4911172 B2 (Toyobo Co., Ltd.), 04 April 2012 (04.04.2012), & US 2009/0206234 A1 & WO 2008/007725 A1 & EP 2042853 A1	1-20
A	WO 2013/056415 A1 (CHANGSHA HIGH-TECH INDUSTRIAL DEVELOPMENT ZONE AVE SCIENCE & TECHNOLOGY INDUSTRY CO., LTD.), 25 April 2013 (25.04.2013), (Family: none)	1-20

☒ 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
24 March 2017 (24.03.17)

Date of mailing of the international search report
04 April 2017 (04.04.17)

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2017/001955

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2010-524004 A (Regents of the University of Minnesota), 15 July 2010 (15.07.2010), paragraph [0123] & WO 2008/128213 A1 page 26, lines 25 to 30 & US 2008/0268469 A1 & EP 2153208 A1 & CA 2684221 A	1-20
A	JP 2010-175354 A (Hitachi High-Technologies Corp.), 12 August 2010 (12.08.2010), claim 5; paragraphs [0001], [0019] (Family: none)	1-20
A	JP 8-266891 A (Hitachi, Ltd.), 15 October 1996 (15.10.1996), paragraph [0013] (Family: none)	1-20
A	JP 2011-508220 A (Los Alamos National Security, LLC), 10 March 2011 (10.03.2011), & US 2009/0158823 A1 & US 2009/0162887 A1 & US 2012/0298564 A1 & US 2012/0304749 A1 & US 2015/0260689 A1 & WO 2009/086043 A2 & EP 2232212 A2	1-20
A	JP 2013-217946 A (Technion Research & Development Foundation Ltd.), 24 October 2013 (24.10.2013), & JP 2010-529452 A & JP 5337151 B2 & US 2010/0178666 A1 & US 2014/0113358 A1 & WO 2008/149365 A2 & EP 2153199 A2	1-20
A	WO 2012/153723 A1 (Konica Minolta, Inc.), 15 November 2012 (15.11.2012), fig. 2, 3 & US 2014/0099236 A1 fig. 2, 3 & JP 5825344 B2 & EP 2708901 A1	1-20
A	WO 2015/077603 A1 (THE GENERAL HOSPITAL CORP.), 28 May 2015 (28.05.2015), page 23, lines 14 to 24 & JP 2016-539331 A paragraph [0069] & US 2016/0279637 A1 & EP 3071330 A1	1-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2017/001955

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2002-162339 A (Sysmex Corp.), 07 June 2002 (07.06.2002), claim 3; paragraph [0020] & EP 1189059 A1 paragraph [0008]; claim 3 & US 2002/0034824 A1	1-20
A	JP 2010-190816 A (Sysmex Corp.), 02 September 2010 (02.09.2010), claims 1, 7 & US 2010/0212438 A1 claims 1, 9	1-20
A	JP 63-129998 A (Hitachi, Ltd.), 02 June 1988 (02.06.1988), page 3, upper left column, line 19 to lower left column, line 6 (Family: none)	1-20
A	JP 2014-507662 A (Bio-Rad Laboratories, Inc.), 27 March 2014 (27.03.2014), & US 2013/0050782 A1 & WO 2012/115979 A1 & EP 2678660 A1	1-20
A	JP 2012-521540 A (Bio-Rad Laboratories, Inc.), 13 September 2012 (13.09.2012), & US 2010/0238442 A1 & US 2014/0186938 A1 & WO 2010/108020 A1 & EP 2409133 A1	1-20

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. G01N15/00(2006.01)i, G01N33/493(2006.01)i, G01N35/08(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. G01N15/00, G01N33/493, G01N35/08

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2017年
日本国実用新案登録公報	1996-2017年
日本国登録実用新案公報	1994-2017年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 4911172 B2 (東洋紡績株式会社) 2012.04.04, & US 2009/0206234 A1 & WO 2008/007725 A1 & EP 2042853 A1	1-20
A	WO 2013/056415 A1 (CHANGSHA HIGH-TECH INDUSTRIAL DEVELOPMENT ZONE AVE SCIENCE & TECHNOLOGY INDUSTRY CO., LTD.) 2013.04.25, (ファミリーなし)	1-20

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

24.03.2017

国際調査報告の発送日

04.04.2017

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

三木 隆

2 J

3312

電話番号 03-3581-1101 内線 3252

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 2010-524004 A (リージェンツ オブ ザ ユニバーシティ オブ ミネソタ) 2010.07.15, [0123] & WO 2008/128213 A1 Page.26 lines25-30 & US 2008/0268469 A1 & EP 2153208 A1 & CA 2684221 A	1-20
A	JP 2010-175354 A (株式会社日立ハイテクノロジーズ) 2010.08.12, [請求項5] [0001] [0019] (ファミリーなし)	1-20
A	JP 8-266891 A (株式会社日立製作所) 1996.10.15, [0013] (ファミリーなし)	1-20
A	JP 2011-508220 A (ロス アラモス ナショナル セキュリティー, エルエルシー) 2011.03.10, & US 2009/0158823 A1 & US 2009/0162887 A1 & US 2012/0298564 A1 & US 2012/0304749 A1 & US 2015/0260689 A1 & WO 2009/086043 A2 & EP 2232212 A2	1-20
A	JP 2013-217946 A (テクノオン リサーチ アンド ディベロップメント ファウンデーション リミテッド) 2013.10.24, & JP 2010-529452 A & JP 5337151 B2 & US 2010/0178666 A1 & US 2014/0113358 A1 & WO 2008/149365 A2 & EP 2153199 A2	1-20
A	WO 2012/153723 A1 (コニカミノルタ株式会社) 2012.11.15, [図2] [図3] & US 2014/0099236 A1 [Fig.2][Fig.3] & JP 5825344 B2 & EP 2708901 A1	1-20
A	WO 2015/077603 A1 (THE GENERAL HOSPITAL CORPORATION) 2015.05.28, 23ページ14行~24行 & JP 2016-539331 A[0069] & US 2016/0279637 A1 & EP 3071330 A1	1-20
A	JP 2002-162339 A (シスメックス株式会社) 2002.06.07, [請求項3] [0020] & EP 1189059 A1[0008] Claim3 & US 2002/0034824 A1	1-20
A	JP 2010-190816 A (シスメックス株式会社) 2010.09.02, [請求項1] [請求項7] & US 2010/0212438 A1 Claim1, Claim9	1-20
A	JP 63-129998 A (株式会社日立製作所) 1988.06.02, 3ページ左上欄19行~左下欄6行 (ファミリーなし)	1-20
A	JP 2014-507662 A (バイオーラド ラボラトリーズ インコーポレイテッド) 2014.03.27, & US 2013/0050782 A1 & WO 2012/115979 A1	1-20

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	& EP 2678660 A1 JP 2012-521540 A (バイオーラド ラボラトリーズ インコーポレイテッド) 2012.09.13, & US 2010/0238442 A1 & US 2014/0186938 A1 & WO 2010/108020 A1 & EP 2409133 A1	1-20