

明 細 書

発明の名称：測定装置及び測定方法

技術分野

[0001] 本技術は、血球等の粒子の電気量を測定する測定装置及び測定方法に関する。

背景技術

[0002] 一般に、血球等の粒子の計数装置は、オリフィスやアパーチャ等の細管部を含む流路を備え、その細管部を粒子が通過する時に、その粒子自身が遮断する面積に応じて細管部のインピーダンスが変化する。計数装置は、その流路内の細管部の入口側及び出口側にそれぞれ設けられた電極間に直流電流を流すことで、細管部のインピーダンスの変化を検出し、これにより、粒子数を計測している。

[0003] しかしながら、実際には、細管部のインピーダンスを金属電極を用いて測定することは非常に困難である。金属表面に生起される電気二重層キャパシタンスによるインピーダンスが不可避免的に存在するからである。

[0004] そこで、特許文献1に記載の装置は、ACカップリングコンデンサを用いている。具体的には、この装置は、一般的な装置と同様に電極間に直流電流を印加した上で、フローセル内のオリフィスを含む系、すなわち電気二重層を含む系の全インピーダンスの変動分から、ACカップリングコンデンサにより直流成分が除去された変動分を、電圧変動として検出している（例えば、特許文献1の明細書の第4ページ、左欄第22行を参照）。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：特許第2815435号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] しかし、特許文献1に記載の装置では、ACカップリングコンデンサを介

して電圧変動分のみを検出するので、それを精度良く検出するためには、高電圧を電極間に印加する必要がある。このように直流の高電圧が電極に印加されると、電気分解が発生して電極から気泡が発生する。このような気泡を除去すべく、上部が大気解放とされた、あるいは封止されていたとしても発生する気体を保持するのに十分な空間を持つ、比較的大きな容積の容器が必要になる。

[0007] したがって、本技術の目的は、流路内の気泡の発生を抑えることができる測定装置及び測定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] 上記目的を達成するため、本技術に係る測定装置は、発生部と、測定部とを具備し、流体の流れにより粒子が通過する狭窄路と、前記狭窄路付近に設けられた測定電極部とを有する流路デバイスを用いて、所定の測定を行う。

前記発生部は、前記狭窄路における前記粒子を含む前記流体のコンダクタンスと、前記測定電極部により形成される電気二重層キャパシタンスとで規定される特性周波数より高く、かつ、前記粒子の大きさに応じたコンダクタンスを示す周波数領域を持つ交流電圧を前記測定電極部に発生させる。

前記測定部は、前記交流電圧が前記測定電極部に印加された状態で、前記狭窄路を前記粒子が通過する時の少なくとも前記コンダクタンスを含む電流量を測定する。

[0009] 上記の条件を満たす周波数領域を持つ交流電圧を測定電圧として用いることにより、本技術は、直流電圧ではなく電気分解を起こさない交流電圧を用いることができるので、従来のようにACカップリングコンデンサを介して電圧変動分を検出する必要がない。したがって、気泡の発生が抑えられるので、小型の流路デバイスを用いることができる。

[0010] 前記測定部は、前記測定電極部を含む測定回路を有し、前記測定回路に流れる電流を検出し、前記検出した電流に基づき、前記狭窄路における前記粒子を含む前記流体のコンダクタンスを算出してもよい。測定装置は、測定部により測定されたコンダクタンスを用いて所定の演算を行うことにより、容

易に粒子の個数や種類を特定することができる。

- [0011] 前記測定装置は、前記コンダクタンスの時間経過を監視し、前記コンダクタンスのピーク値に基づき前記粒子の大きさを算出する解析部をさらに具備してもよい。解析部は、コンダクタンスのピーク値を検出することにより、次のように所定の関係式を用いて、粒子の大きさを算出することができる。
- [0012] 前記解析部は、少なくとも前記コンダクタンス及び前記コンダクタンスのピーク値をパラメータとした関数を用いて、前記粒子の大きさを算出してもよい。
- [0013] 前記粒子は、生体の血球であり、その場合、前記発生部は、100Hz以上1MHz以下の周波数領域を持つ交流電圧を発生してもよい。あるいは、前記発生部は、100kHz以上500kHz以下の周波数領域を持つ交流電圧を発生してもよい。
- [0014] 本技術に係る他の測定装置は、流体の流れにより粒子が通過する狭窄路と、前記狭窄路付近に設けられた測定電極部とを有する流路デバイスと、上述の発生部と、上述の測定部とを具備する。
- [0015] 前記流路デバイスは、第1の流路と、前記第1の流路に前記狭窄路を介して接続された第2の流路とを有してもよい。例えば、前記狭窄路内での前記流体の速度成分に直交する速度成分を含む流れが第2の流路に形成されるように、前記狭窄路及び前記第2の流路が配置されてもよい。これにより、狭窄路及び第2の流路でクロスフローを形成することができ、粒子の「舞い戻り」の現象を抑制し、測定部による電気量の測定精度を高めることができる。
- [0016] 前記流路デバイスは、前記流路内で前記粒子に誘電泳動力を作用させる作用電極部をさらに有してもよい。その場合、前記測定装置は、前記測定部で測定された前記電気量に基づき、作用電圧信号を前記作用電極部に出力する制御部をさらに具備してもよい。これにより、測定された電気量に基づいて粒子を分取することができる。
- [0017] 本技術に係る測定方法は、流体の流れにより粒子が通過する狭窄路と、前

記狭窄路付近に設けられた測定電極部とを有する流路デバイスを用いて、前記狭窄路の電気量を測定する方法である。

前記狭窄路における前記粒子を含む前記流体のコンダクタンスと、前記測定電極部により形成される電気二重層キャパシタンスとで規定される特性周波数より高く、かつ、前記粒子の大きさに応じたコンダクタンスを示す周波数領域を持つ交流電圧が前記測定電極部に発生する。

前記交流電圧が前記測定電極部に印加された状態で、前記狭窄路を前記粒子が通過する時の少なくとも前記コンダクタンスを含む電気量が測定される。

発明の効果

[0018] 以上、本技術によれば、流路内の気泡の発生を抑えることができる。

図面の簡単な説明

[0019] [図1]図1は、本技術の第1の実施形態に係る測定装置の構成を示すブロック図である。

[図2]図2は、流路の方向に沿う断面で見た、流路デバイスの模式的な図である。

[図3]図3は、狭窄路付近を示す第2の流路の平面図である。

[図4]図4 Aは、電解液中の細胞が測定電極間にある場合に、その電極間に低周波領域の測定電圧が印加された場合の電気力線の状態を模式的に示す。図4 Bは、電極間に高周波領域の測定電圧が印加された場合の電気力線の状態を模式的に示す。

[図5]図5は、電気二重層が発生する場合の測定電極間の電氣的な等価回路を示す。

[図6]図6は、図5に示す等価回路をさらに単純化して表した等価回路である。

[図7]図7は、狭窄路構造のサイズの例を示すための模式図である。

[図8]図8は、狭窄路構造を持たない流路と、本実施形態のように狭窄路構造を持つ流路とで、測定電圧の周波数と、電気二重層を含む系全体のコンダク

タンスとの関係を示すグラフである。

[図9]図9は、測定器が含むハードウェアの一例としての測定回路を示す。

[図10]図10は、測定器により測定されるコンダクタンスの測定プロットによる時系列波形を示す模式図である。

[図11]図11は、ヒストグラム演算部で得られる各種粒子、ここでは血球細胞のヒストグラムの例を示す。

[図12]図12A～Cは、それぞれ、別の実施形態に係る流路デバイスを示す模式的な平面図である。

[図13]図13は、本技術の第2の実施形態に係る測定装置の構成を示すブロック図である。

[図14]図14は、図13に示した測定装置の流路デバイスのx方向に沿った断面図である。

[図15]図15は、図13に示した流路デバイスの第2の流路及び分岐部を示す平面図である。

発明を実施するための形態

[0020] 以下、図面を参照しながら、本技術の実施形態を説明する。

[0021] [第1の実施形態に係る測定装置]

[0022] (測定装置の構成)

図1は、本技術の第1の実施形態に係る測定装置の構成を示すブロック図である。測定装置100は、流路デバイス50と、この流路デバイス50に電氣的に接続された処理部73と、流路デバイス50の流体を制御する流動制御機構78とを主に備える。

[0023] ユーザは、キーボード、マウス、あるいはタッチパネル等により構成されるユーザインターフェース71を利用して測定制御器72に情報を入力可能となっている。測定制御器72は、入力された情報に応じた制御信号を処理部73に出力したり、処理部73で測定された後述する電気量等の測定値やその他のデータを取得したりする。また、測定制御器72は、処理部73及び流動制御機構78から出力された情報を、ユーザに提示可能な状態にする

ために、例えば上位の機器に出力することも可能である。

- [0024] 測定制御器 7 2 及び処理部 7 3 は、PC または専用機等、主にコンピュータにより構成される。測定制御器 7 2 及び処理部 7 3 は、物理的に別体の装置であってもよいし、一体的な装置であってもよい。
- [0025] 流路デバイス 5 0 は、流路デバイス 5 0 での流体の流動を制御する流動制御機構 7 8 に主に機械的に接続されている。流動制御機構 7 8 は、ポンプ、流量計及び圧力計等を含む。
- [0026] 流路デバイス 5 0 は、例えばチップ状に形成され、流路 1 0 を有する。流路 1 0 には、試料である粒子を含む流体が流れる。流路 1 0 は、例えば 3 0 ~ 2 0 0 μm 程度の細い幅を持つマイクロ流路である。試料としての粒子は、生体（例えばヒトまたは動物）の細胞、例えば白血球や赤血球などである。粒子が細胞である場合、流体は例えば生理食塩水等が選択される。
- [0027] 図 2 は、流路 1 0 の方向に沿う断面で見た、流路デバイス 5 0 の模式的な図である。流路デバイス 5 0 は、例えば複数の樹脂フィルム 3 ~ 7 が積層されて構成されている。具体的には、これらの樹脂フィルムにフォトリソグラフィ及びエッチング等によって、各種の電極、溝及び孔などが形成され、これらの樹脂フィルムが位置合わせされ、加熱圧着されることにより、流路デバイス 5 0 が形成される。
- [0028] 後述する測定電極部 2 0 の測定電極 2 1 及び 2 2 は、例えば、銅、銀、金、白金、ニッケル、亜鉛、チタン、またはステンレスにより形成され、あるいはそれらへの各種のメッキ処理を施すことにより形成され得る。
- [0029] 樹脂フィルム 3 ~ 7 の材料として、ポリイミドフィルムや熱可塑性ポリイミドフィルム、PDMS（ポリジメチルシロキサンまたはジメチルポリシロキサン）、アクリル、PES（ポリエーテルサルフォン）、ポリカーボネート、ポリプロピレン、ポリスチレン、ポリイミド、COP（環状オレフィンポリマー）、COC（環状オレフィンコポリマー）等が用いられる。本実施形態では、樹脂フィルム 3、5 及び 7 の材料として、上記のうち 1 つの同じ材料が選択され、樹脂フィルム 4 及び 6 の 1 つの同じ材料として、樹脂フィルム 3、5 及び 7

の材料とは異なる材料が選択される。

[0030] 流路デバイス50は、流路デバイス50の厚さ方向に2段に設けられた流路10を備える。図2中、上側に設けられた第1の流路11は、第1の入口11aを有し、ピペットや上記流動制御機構78に含まれるポンプ等によって、第1の入口11aを介して、粒子Cを含む流体が第1の流路11に流入されるようになっている。第1の流路11において個々の粒子を流れ方向に沿って順に整列させるために、シリンジポンプ等を用いて一定流量の流体が第1の入口11aに流入されるようにすることが好ましい。

[0031] 下側に設けられた第2の流路12は、第2の入口12aを有する。上記流動制御機構78に含まれる図示しないポンプやその他の機器により、粒子を含まない流体が、第2の入口12aを介して第2の流路12に流入されるようになっている。第2の入口12aを介して第2の流路12に流入する流体の圧力は、一定とされることが好ましい。

[0032] 図1に示すように、第2の入口12aが流路10の上流端となっている。第2の入口12aより下流側には、流路10の所定箇所の電気量を測定するための測定電極部20が設けられている。また、第2の流路12の下流端には、粒子及び流体を流路10内から外部へ流出させる排液口12bが設けられている。測定電極部20と排液口12bとの間の流路10において、例えば粒子が溜められる粒子溜めが設けられていてもよい。

[0033] 図2に示すように、第1の流路11と第2の流路12とは狭窄路13を介して連通している。狭窄路13は、例えば、単一の粒子が通ることができる程度の流路サイズを有し、第1の流路11を流れる個々の粒子Cは、狭窄路13を介して第2の流路12に流入する。

[0034] 図3は、その狭窄路13付近を示す第2の流路12の平面図である。狭窄路13付近には上記測定電極部20が配置されている。具体的には、測定電極部20は、狭窄路13を挟むように設けられた測定電極21及び22を有する。測定電極21及び22は、例えば図2に示すように積層された樹脂フィルム3~7のうち、中央の樹脂フィルム5の上面と下面とにそれぞれ設け

られ、平行平板型のキャパシタを構成する。この測定電極 2 1 及び 2 2 には交流電源 2 5 が接続され、数十から数百 mV オーダの所定の交流の測定電圧信号が印加され得る。測定電極 2 2 がコモン電極とされる。

[0035] この流路デバイス 5 0 では、流路 1 0 を第 1 の流路 1 1 と第 2 の流路 1 2 とに分けることにより、第 1 の流路 1 1 及び狭窄路 1 3 では一定流量によって粒子 C の整列を促進させるとともに、第 2 の流路 1 2 ではその第 2 の流路 1 2 内での流体の圧力勾配を支配的に決定することができる。これにより、狭窄路 1 3 の出口部分での流体圧の安定性を高めることができるので、狭窄路 1 3 を通過する流体の流量を安定させることができる。これにより、後述するように粒子の「舞い戻り」の現象を抑制し、処理部 7 3 による電気量の測定精度を高めることができる。

[0036] なお、「上」、「下」という記載と、重力の方向とは無関係である。本明細書では、説明の便宜のために「上」、「下」の文言を用いている。

[0037] また、図 1 において、第 1 の流路 1 1 の y 方向の幅より、第 2 の流路 1 2 の y 方向の幅が大きく描かれているが、これは図の理解を容易にするためであり、両流路 1 1 及び 1 2 は基本的には同じ幅である。

[0038] 図 1 の説明に戻る。処理部 7 3 は、測定器 7 5 及び解析部 7 4 を有する。測定器 7 5 は、上記交流電源 2 5 を用いて後述する所定の周波数領域の交流の測定電圧信号を発生することにより、測定電極部 2 0 にその電圧を印加する。この場合、測定器 7 5 は、測定電圧信号を発生する発生部として機能する。また、測定器 7 5 は、測定電圧信号が測定電極部 2 0 に印加された状態で、粒子が狭窄路 1 3 を通過する時の電気量を測定する。この場合、測定器 7 5 は電気量を測定する測定部として機能する。電気量としては、例えば、電流、電圧、抵抗率、インピーダンス、導電率、コンダクタンス、あるいはこれらの複素数値などがある。

[0039] 解析部 7 4 は、ピーク検出器 7 6 及びヒストグラム演算部 7 7 等を有する。これらの具体的内容については後述する。

[0040] (測定器による測定電圧信号の最適な周波数の選択)

例えば粒子としての血球細胞は、大まかに言えば、厚さ5 nm程度の絶縁性の細胞膜に導電性の細胞質が覆われてできた10 μm 程度の球状体である。このような構造体が、流体として血漿や生理食塩水などの導電性液体、つまり電解液に浮遊して存在している場合、その電解液に交流電圧を印加してこの電解液の誘電率及び導電率を測定すると、次のような結果となる。それら誘電率及び導電率は、その交流電圧の周波数が直流から数百kHzより小さい領域では実質的に一定であり、数百kHzから数十MHz程度の領域では、その周波数に応じて顕著な変化を示す。ただし、直流導電率の寄与をあらかじめ取り除かれているものとする。

[0041] 図4 Aは、電解液中の細胞C 1が、測定電極2 1及び2 2のような電極間にある場合に、その電極間に低周波領域の測定電圧が印加された場合の電気力線の状態を模式的に示す。このように、低周波領域では細胞C 1は細胞膜C aの機能によって絶縁体となり、電極間の導電率は細胞の大きさが反映された値をとる。一方、図4 Bに示すように、電極間に高周波領域の測定電圧が印加された場合、上記のように細胞膜C aの絶縁体の機能が失われ、細胞C 1のサイズに関わりなく電極間に電流が流れるようになる。

[0042] 具体的には、誘電率に注目すると、直流から数百kHz以下の比較的低周波の領域では、細胞膜C aが絶縁体として機能するため、細胞膜C aで分極が発生し、一定の誘電率が検出される。一方、数百kHzから数十MHz程度の比較的高周波の領域では、細胞膜C a内の電荷がその電氣的極性の入れ替わりに追従できなくなり、周波数が高くなるにつれて分極の機能が緩和されていく（誘電率が下がっていく）誘電緩和という現象が起こる。導電率は、これと同様の変化を示すが、誘電率とは逆に、直流から低周波領域で低く（実質的に一定の値）、高周波の領域では周波数が高くなるにつれて上がっていく。

[0043] 細胞を含む電解液、すなわち懸濁液の系の、このような低周波領域における一定の導電率値は、細胞の外形形状、つまり細胞の大きさを反映したものであり、その一定値は細胞の大きさごとに異なる値を示す。

[0044] 本技術は、従来技術の問題点であった気泡の発生を抑制しながら、以上説

明したような比較的low周波の領域の交流電圧を用いて、細胞サイズを反映した導電率（コンダクタンス）を正確に測定する技術である。これに加え、本技術は、細胞の舞い戻り現象も抑制することができるものである。

[0045] コンダクタンスGは、Sを電流経路の断面積、lを電流経路の長さ、 σ を導電率として、 $G = (\sigma S) / l$ で表される。つまり、コンダクタンスG及び導電率 σ は相互に変換可能であり、本技術において「コンダクタンス」を測定することは、「導電率」を測定することと等価である。

[0046] （電気二重層による影響）

上述したように、導電率の測定結果が細胞のサイズを反映できるようにするために、low周波領域の測定電圧を使用した場合、次のような問題が生じる。電解液中の電極対は、電気二重層キャパシタの機能を発揮し、一般にこの電気二重層キャパシタンスは非常に大きいため、直流～low周波領域の交流電圧による電流は、電気二重層を含む系を流れにくくなる。したがって、直流～low周波領域の測定電圧を用いる場合、懸濁液の系に、この電気二重層による影響を含めてコンダクタンス及びキャパシタンスを考える必要がある。

[0047] 図5は、電気二重層が発生する場合の測定電極間の電氣的な等価回路を示す。図6は、図5に示す等価回路をさらに単純化して表した等価回路である。図6において、電気二重層キャパシタンスが C_{EP} 、そのコンダクタンスが G_{EP} であり、懸濁液の系のキャパシタンスが C_s 、そのコンダクタンスが G_s である。電気二重層では、 C_{EP} と G_{EP} とが直列に接続され、電解液では、 C_s と G_s とが並列に接続される。

[0048] 電気二重層の影響（電極分極緩和）は、下記の式（1）によって定められる特性周波数 f_{EP} とする単一緩和曲線となる。

[0049] [数1]

$$f_c = \frac{1}{2\pi} \frac{G_s}{C_{EP}} \quad \dots (1)$$

[0050] したがって、この特性周波数 f_{EP} より高い周波数を持つ測定電圧ほど、電気

二重層の影響が相対的に小さくなることが分かる。また、この特性周波数 f_{EP} 自体を小さくすることにより、測定に使用可能な周波数を相対的に低周波の方向へシフトさせることができる（後に説明する図8参照）。式（1）より、 C_{EP} を大きくすることにより、あるいは、 G_s を小さくすることにより、特性周波数 f_{EP} を小さくすることができる。 C_{EP} を大きくするためには、測定電極の表面積を大きくするか、または、電気二重層キャパシタンスに実効的に寄与する測定電極上の凹凸を含むマイクロスケールな表面積を増やせばよい。

[0051] （最適な狭窄路構造）

[0052] このような観点から、本実施形態に係る流路デバイス50は、狭窄路13を形成し、測定電極間の距離 d が小さく設定されている。図7は、狭窄路構造のサイズの例を示すための模式図である。狭窄路13の孔の直径を D 、第1の流路11及び第2の流路12の z 方向の高さを h 、樹脂フィルムの厚さを t とすると、例えば以下のような数値を採用することができる。

[0053] $D = 16 \mu\text{m}$

$h = 50 \mu\text{m}$

$t = 13 \mu\text{m}$

[0054] 狭窄路構造は、上記値に限られるわけではなく、好適な範囲に設定可能である。特に、孔の直径 D について、 $8 \mu\text{m} \leq D \leq 30 \mu\text{m}$ と設定することができる。孔の直径 D が $8 \mu\text{m}$ より小さいと、通過する血球細胞によって狭窄路13の閉塞の可能性が飛躍的に高まるからである。一方、孔の直径が $30 \mu\text{m}$ より大きいと、血球細胞とそれ以外とをサイズの観点から区別する上で必要な測定精度を確保できないからである。

[0055] 樹脂フィルムの厚さ t として、測定精度の観点から、電気絶縁性を確保できる限り薄い値が選択される。

[0056] なお、狭窄路構造を持つ流路デバイス50の技術内容については、特開2010-181399号公報に詳細に開示されている。

[0057] 図8は、狭窄路構造を持たない流路と、本実施形態のように狭窄路構造を持つ流路とで、測定電圧の周波数と、電気二重層を含む系全体（図5及び6

で示した等価回路)のコンダクタンスとの関係を示すグラフである。グラフは、電解液として生理食塩水を用い、狭窄路13内に粒子が存在しない状態でのコンダクタンスを示している。

[0058] 電気二重層を含む系を考慮した場合、所定の周波数(上記式(1)に示した特性周波数)以上で周波数に関わらずコンダクタンスが実質的に一定となるため、このコンダクタンス一定の領域で、懸濁液の系のコンダクタンス G_s を正確に測定することができる。特に、狭窄路構造を持つ流路デバイス50の場合、上記したようにその特性周波数を低周波の方向へシフトすることができるので、できるだけ低周波数領域を用いて、懸濁液の系のコンダクタンス G_s を測定することができる。このグラフの例では、電気二重層の影響は、100kHz程度以上の周波数には及ばないことが分かる。

[0059] (最適な測定電圧の周波数)

以上をまとめると、以下のa)の要件を前提として、b)及びc)の両方の要件を満たす周波数を用いて測定電圧信号を発生させることによって、懸濁液の系の正確なコンダクタンス G_s を測定することができる。

[0060] a) 電気分解が起こらない程度の高周波領域

b) 細胞のサイズを反映できるコンダクタンスを取得できる程度に低い周波数領域

c) 特性周波数 f_{EP} より高い周波数領域

[0061] 要件a)は、測定電極21及び22の材質、流体の材料、測定電圧に依存する。要件b)及びc)は、流路デバイス50の構造、流体の導電率、細胞の種類、細胞の状態、流体の材料に依存する。

[0062] 細胞は例えば血球細胞であり、流体は生理条件を満たし、流路デバイス50の構造及びサイズとして上記に説明した値(D、h、t)が採用されることが好ましい。一般的なオーダとして金属の表面の単位面積当たり電気二重層キャパシタンスを例えば10mF/m²とすると、式(1)により定められる特性周波数 f_{EP} は約1kHzとなる。したがって、要件b)及びc)を満たす周波数として、100kHz以上500kHz以下の範囲にあることが測定精度の観点

から望ましい。

[0063] より広範な細胞種、流体材料、流路デバイス50の構造を対象とする場合でも、周波数範囲は、100Hz以上1MHz以下に概ね収まる。この周波数範囲で要件a)を満たす金属材料として、一般的な金属材料（例えば、アルミニウム、銅、銀、金等）を用いることができる。

[0064] （粒子のサイズ及び個数の特定）

図9は、測定器75が含むハードウェアの一例としての測定回路を示す。測定回路は、上記交流電源25及び電流検出用の受動素子として抵抗 R_s を含む。受動素子としては、キャパシタやインダクタが用いられてもよい。測定電極部20の測定電極21が、この抵抗 R_s に直列に接続されている。抵抗 R_s に加えられる電圧 V を測定することにより、この測定回路に流れる電流（複素電流） I は、 $I = V / R_s$ により導き出すことができる。交流電源25が発生する信号の電圧を V_{out} とする。電流 I が求められれば、測定電極部20におけるインピーダンス（複素インピーダンス）は、 $(V_{out} - V) / I$ によって求めることができる。また、上述のように電流経路の構造が既知であれば、電流 I からコンダクタンス G_s を求めることができる。

[0065] 粒子が球形であると仮定した場合、測定されたコンダクタンスから、関数 g を用いて下に示した関係式(2)により粒子の直径 d を求めることができる。

[0066] [数2]

$$d = g \left(\frac{\Delta G}{G_b}, D, t, c \right) \dots (2)$$

[0067] c : 狭窄路の形状を表現する、狭窄路に固有の値

D : 狭窄路の孔の直径

t : 狭窄路の流路長（上記した樹脂フィルムの厚さ）

[0068] ここで、粒子を実質的な球形（等価体積球）とみなしており、直径 d は等価直径である。

[0069] 関数 g は、数値解析または実測定データ等を用いて回帰式として求められる。 ΔG 及び G_b については後述する。式 (2) について、具体的には次のような回帰式 (3) を用いることができる。

[0070] [数3]

$$\frac{d}{D} = a \left(\frac{\Delta G}{G_b} \right)^b \quad \dots (3)$$

[0071] D , t , c , g 、あるいは x , y 等のパラメータは、流路デバイス 50 の製造時に設定され得る。装置の本体（つまり処理部 73 または測定制御器 72 を構成する機器）に、または、流動制御機構 78 に、流路デバイス 50 を接続する場合、それらのパラメータが当該装置本体側へ伝達されればよい。その場合、例えば流路デバイス 50 またはこれを梱包するパッケージ等に設けられた QR (Quick Response) コードが、それらのパラメータの情報を含んでいればよい。

[0072] 図 10 は、測定器 75 及び解析部 74 により監視されるコンダクタンスの時間経過の波形を、測定プロットで示す模式図である。コンダクタンスの測定プロット P を、黒丸で示す。

[0073] 複数の粒子が順に狭窄路 13 を通過すると、時系列的に得られるコンダクタンスの時間波形は個々の粒子の通過のたびにピーク (G_1 , G_2 , \dots , G_n , G_{n-1} , G_n) を発現する。ピーク検出器 76 (図 1 参照) は、コンダクタンスの時間波形に対してピーク検出処理を行うことにより、ベースライン値 G_b (G_{b1} , G_{b2} , \dots , $G_{b(n-1)}$, G_{bn}) とピーク値 G (G_1 , G_2 , \dots , G_{n-1} , G_n) との差 ΔG (ΔG_1 , ΔG_2 , \dots , ΔG_{n-1} , ΔG_n) が得られる。外挿によって得られるピーク値を発現する時刻におけるベースライン上の値を、白丸で示す。

[0074] なお、ピーク検出器 76 は、ハードウェアによってリアルタイムにピークを検出してもよいし、あるいはソフトウェアによって事後処理的にピークを検出してもよい。ピーク検出の方法としては、例えば、所定時間内の複数の

サンプリング値からのピーク値の検出、微分値の符号の検出、または移動平均化処理による検出など、様々な公知の方法がある。

[0075] 各粒子が狭窄路を通過するタイミングにおける ΔG は、式(2)や(3)により細胞の直径 d に換算される。解析部74は、予めメモリに保存された各種の粒子の直径の範囲のデータと、計算により得られた直径 d とを照合し、直径 d が、保存されたどの直径範囲に属するかを特定することにより、対象となる粒子の種類を特定することができる。また、解析部74は、対象となる直径範囲に属する粒子数をカウントすることにより、その対象とする種類の粒子の個数を特定することができる。

[0076] さらに、解析部74のヒストグラム演算部77は、粒子の種類ごとに粒子の個数をカウントし、数分率のヒストグラムを出力する。直径 d が算出されることにより粒子の種類が特定されるので、このヒストグラム化が可能となる。

[0077] 図11は、ヒストグラム演算部77で得られる各種粒子、ここでは血球細胞のヒストグラムの例を示す。上から順に、白血球(WBC: White Blood Cell)、赤血球(RBC: Red Blood Cell)、血小板(PLT: Platelet)のヒストグラムを示している。横軸は、直径 d から算出された各種の粒子の体積(f_l : フェムトリットル)である。縦軸は、正規化された各種粒子の個数(相対個数)である。横軸は、粒子の体積でなく、直径 d そのものであってもよい。

[0078] 以上のように、本実施形態に係る測定装置100は、電気二重層の影響ができるだけ低減された周波数領域、かつ、粒子サイズを反映できるコンダクタンスを取得できる程度に低い周波数領域を持つ交流電圧を測定電圧として用いる。これにより、この測定装置100は、直流電圧ではなく電気分解を起こさない交流電圧を用いることができ、従来技術のようにACカップリングコンデンサを介して電圧変動分を検出する必要がない。したがって、気泡の発生が抑えられるので、小型の流路デバイス50を用いることができる。気泡の発生を抑制できる結果、粒子の流れを安定させることができ、測定器

75は、正確にかつ安定してコンダクタンス及びその他の電気量を測定することができる。

[0079] 言い方を換えると、本実施形態のようにマイクロチップで形成された小型で閉鎖系の流路デバイスを用いたとしても、正確かつ安定してコンダクタンス及びその他の電気量を測定することができる。

[0080] 小型の流路デバイス50を用いることにより、病院のベッドサイド、クリニック、ユーザの自宅等で、この測定装置100を使用することができる。また同様に、研究者が研究現場で手軽にこの測定装置100を使用することができる。

[0081] 本実施形態に係る測定装置100は、測定器75により測定されたコンダクタンスに基づき、式(2)や(3)を用いて所定の演算を行うだけで、容易に粒子の個数や種類を特定することができる。

[0082] 本実施形態に係る流路デバイス50は、図1に示すように、処理部73及び流動制御機構78と接続可能に設けられているため、容易に交換可能であり、あるいは、使い捨て可能な流路デバイス50として利用される。したがって、測定中に流路デバイス50の流路の詰まりや破壊などが発生した場合でも、速やかに、流路デバイス50を交換する等の対処が可能である。また、検体間でのコンタミネーションの発生を防止するために、検体ごとに個別の流路デバイス50を用いることもできる。

[0083] (粒子の「舞い戻り」現象の抑制)

従来から、オリフィスの背後に多数の測定済みの粒子が残存しており、それらがオリフィス近傍に舞い戻ることによる疑似信号が測定されてしまう、という問題があった。この問題の解決のために、測定信号からそのような疑似信号を除去するためのアルゴリズムが、例えば特公平7-37934号公報に提示されている。しかしながら、これらの演算は、全体のスループットを低下させたり、異常細胞に由来する小信号を誤って除去してしまったりする等の問題があった。

[0084] 本実施形態に係る流路デバイス50では、上述したように、流路10を第

1の流路11と第2の流路12とに分けることにより、狭窄路13の出口部分での流体圧の安定性を高めることができるので、狭窄路13を通過する流体の流量を安定させることができる。これにより、粒子の「舞い戻り」の現象を抑制し、測定器75による電気量の測定精度を高めることができる。

[0085] 具体的には、図2に示したように、流路10は、狭窄路13内における粒子Cを含む流体の流れ方向（z方向）に直交する速度成分（水平方向の速度成分、ここではx成分）を含む、第2の流路12内の流体の流れ（クロスフロー）を形成する。これにより、第2の流路12以降の流動態様はクロスフローに支配される。これにより、狭窄路13を出た粒子Cは、速やかに狭窄路13を離れ、第2の流路12を流れていくので、粒子が狭窄路13付近に舞い戻ることを防止することができる。この場合、第1の流路11及び狭窄路13での流体の流量より大きい流量の流体が第2の流路12内を流れるように調整されることが好ましい。第1の流量a及び第2の流量bの流量比である a/b は、例えば、 $1/2 \sim 1/50$ の範囲で設定されることが好ましい。

[0086] このクロスフローは、従来技術のようなマクロセルの表面上では容易に乱流化するため、オリフィスの通過の流れを不安定にし、測定精度が低下する。しかし、流路が図7で示したマイクロ流路構造であれば、それらの流路サイズから計算されるレイノルズ数は十分に小さく、層流を形成することができ、第2の流路12以降の流れは、それより上流の流れの影響を受けない。また、本実施形態に係る流路デバイス50は、当該測定のための構造を備えながらも、ポリイミドシート等の樹脂フィルムの積層によって容易に製作される。

[0087] 図2等に示した流路10の構造では、第2の流路12内の流れの速度成分は実質的に水平方向の成分のみである。しかしそれは、水平成分を含みかつz成分も含んでいてもよい。ただしこの場合、流路デバイスのz方向の厚さが、図2に示した流路デバイス50のそれより厚くなる。

[0088] [流路の別の実施形態]

[0089] 図12Aは、別の実施形態に係る流路デバイスを示す模式的な平面図である。この流路デバイスでは、z方向で見て、第1の流路11の一部が、第2の流路12と非平行に形成されている。少なくとも狭窄路13付近で、第1の流路11が第2の流路12に対して、z方向で見て角度を持って配置される。

[0090] 図12Bに示す実施形態に係る流路デバイスでは、図12Aに示す流路デバイスに比べ、第1の流路11の入口11aから狭窄路13までの距離が短くなっている。また、第1の流路11の狭窄路13以降は、第2の流路12と平行となっている。

[0091] 図12Cは、第1の流路11が排液口11bを有する形態を示す。もちろん、図1及び図12Bに示した流路デバイスの第1の流路11も、このような排液口11bを有してもよい。

[0092] 図12A及びBに示す形態に限られず、少なくとも狭窄路13付近において、第1の流路11及び第2の流路12が、z方向で見て直交していてもよい。

[0093] [第2の実施形態に係る測定装置]

[0094] 図13は、本技術の第2の実施形態に係る測定装置の構成を示すブロック図である。図14は、この測定装置200の流路デバイス150のx方向に沿った断面図である。これ以降の説明では、図1等に示した実施形態に係る測定装置100が含む部材や機能等について同様のものは説明を簡略化または省略し、異なる点を中心に説明する。

[0095] この測定装置200の流路デバイス150は、第2の流路12の下流端から分岐する分岐部15と、分岐部15の直前に設けられた作用電極部40と、分岐部15の下流側に設けられた排液流路19及び排液口18とを有する。分岐部15は、複数の、例えば2つの分岐路16及び17を有し、これらの分岐路16及び17の下流端にはそれぞれ粒子溜め16a及び17aが接続されている。これらの粒子溜め16a及び17aに、上記排液流路19がそれぞれ接続されている。

- [0096] 図15は、第2の流路12及びこの第2の流路12から分岐する分岐部15を示す平面図である。狭窄路13は、第2の流路12の幅方向であるy方向において中心（分岐基準線jの位置）から偏った位置、例えば線k上に位置するように配置されている。
- [0097] 図14及び15に示すように、作用電極部40は、所定の電場強度勾配を持つ電場を形成して、流路10を流れて来る粒子に誘電泳動力を与える。作用電極部40は、第2の流路12の上部に設けられたコモン電極41と、その下部に設けられたガイド電極部42とを含む。作用電極部40には交流電源45が接続されており、コモン電極41とガイド電極部42との間に、交流の作用電圧が印加されるようになっている。コモン電極41はグランド電極として機能し、グランド電位（コモン電位）に維持される。
- [0098] ガイド電極部42は、典型的には、複数の、例えば2本の細長いライン電極42a及び42bを含む。例えば、分岐部15では、第2の流路12の幅方向（y方向）のほぼ中央位置に設けられた分岐基準線j上の位置で、分岐路16及び17が分岐されている。ガイド電極部42は、この分岐基準線jよりもy方向で偏った位置に配置され、例えば上述した線kを、ライン電極42a及び42b間に位置させるように配置されている。これにより、狭窄路13を介して第2の流路12へ流入した粒子が、流体とともにそのままx方向に沿って流れ、このライン電極42a及び42b間に導入される。
- [0099] ガイド電極部42は、導入部421、直進部422及び方向変換部423を有する。導入部421は上流側から下流側に向かうにしたがい互いのライン電極42a及び42bが近づくように形成されている。直進部422は、第2の流路12に沿って、すなわちx方向に平行に形成されている。方向変換部423は、一方の分岐路16へ向かうように直進部422から方向が変換されて形成されている。これらのライン電極42a及び42bには同電位となるように電圧が印加される。
- [0100] 作用電極部40に交流の作用電圧が印加されると、コモン電極41及びガイド電極部42間に作用電場が形成される。作用電場は、ライン電極42a

及び42b間を粒子が進むような誘電泳動力を粒子に与える。例えば、作用電極部40に加えられる交流電圧の振幅は1V~30Vであり、その周波数は1kHz~100MHzである。これにより、作用電極部40に電圧を加えた時と加えない時とで、粒子の経路を変えることができ、それぞれの分岐路16及び17のうちいずれか一方へ選択的に粒子を流すことができる。

[0101] 図13に示すように、処理部83は、上記測定器75及び解析部74の他、判定部31及び作用信号生成部32を含む。本実施形態に係る測定器75は、上述した電流Iから、複素インピーダンスを測定対象の電気量として算出する。具体的には、測定器75は、狭窄路13中を流れる一個一個の細胞に対して、上述した周波数領域100Hz以上1MHz以下の多点周波数（3点以上、典型的には10から20点程度）にわたり、それらの細胞に依存する複素誘電率を算出する。また、測定器75は、上記第1の実施形態と同様に、ヒストグラム演算が行われるようにするために、コンダクタンスや導電率等、複素誘電率以外の電気量も測定し、この電気量の値を解析部74に出力する。

[0102] なお、実際には測定器75は、上記のように算出された複素インピーダンスから公知の電気変換式により複素誘電率を算出し、この複素誘電率を含むデータを得る。

[0103] 複素誘電率に電氣的に等価な量として、複素インピーダンス、複素アドミッタンス、複素キャパシタンス、複素コンダクタンスなどがある。これらは上述の公知の単純な電気量変換によって相互に変換可能である。また、複素インピーダンスや複素誘電率の測定には、実数部のみあるいは虚数部のみの測定も含まれる。

[0104] 判定部31は、測定器75から出力されたデータを取得し、そのデータに基づきその粒子が分取すべき粒子か否か、つまり、分岐部15のうち所定の一方の分岐路（本実施形態では分岐路16）に導くべき粒子か否かを判定する。具体的には、判定部31は、メモリに予め所望の粒子を選別するために任意に設定された、複素誘電率に関するデータの判定条件と、上記測定デー

タとを照合することにより、判定処理を行う。

[0105] 作用信号生成部32は、計測対象とされた粒子が分取すべき粒子（ここでは、分岐路16へ導くべき粒子）の場合には、作用信号を生成し、そうでない場合には作用信号を生成しない。作用信号生成部32は、計測対象とされた粒子が、分取すべき粒子の場合には作用信号を生成せず、そうでない場合に作用信号を生成してもよい。判定部31及び作用信号生成部32は、作用電圧信号の生成による粒子の分取を制御する制御部として機能する。

[0106] ガイド電極部42（2本のライン電極42a及び42b）と、それに対向する1つのコモン電極41とを有する作用電極部40により、次のような作用電場が発生する。すなわち、ガイド電極部42とコモン電極41との間で、z方向の電場強度勾配が生じ、2本のライン電極42a及び42b間でy方向の電場強度勾配が生じる。

[0107] 誘電泳動力は、電場強度勾配、すなわち電気力線の密度（あるいは電束密度）の変化に支配される。この点が、電気力線に沿う方向に発生する電気泳動力とは異なる。つまり、誘電泳動力は電気力線に沿う方向に発生するとは限らない。本実施形態では、2本のライン電極42a及び42bは実質的に同電位であるため、各ライン電極42a及び42bがそれらの間の中心（線kの位置）に向かう電場強度勾配、つまりy方向の電場強度勾配が生じる。本実施形態では、z方向の電場強度勾配より、y方向の電場強度勾配が急峻となることが確かめられた。そのため、ライン電極42a及び42b間に流入した粒子は、一旦はz方向への誘電泳動力を受けるが、次第にガイド電極部42の方へ近づき（コモン電極41から離れ）、ライン電極42a及び42b間の中心である線k上の位置に収まるようになる。そうすると、方向変換部423でも同様に、急峻なy方向の電場強度勾配によって、ライン電極42a及び42b間に収まるようになる。つまり、粒子は、ライン電極42a及び42bに沿って移動するので、その移動の方向を変えることができる。

[0108] なお、本出願人は、この作用電場による誘電泳動力の発生シミュレーション

ョンを別の出願にて詳細に開示している。

[0109] 上記作用電極部40に代えて、特開2012-98075号公報の図3～12に記載された作用電極（電圧印加部）及びその電圧印加方法が採用されてもよい。

[0110] 以上のように、本実施形態に係る測定装置200は、上記第1の実施形態に係る測定装置100と同様に、所望の周波数領域での電気量の測定機能及び粒子の舞い戻り現象の抑制の機能を有する。したがって、測定器75による測定精度を高めることができるので、判定部31での判定精度も高められ、ひいては粒子の分取精度を高めることができる。

[0111] [その他の実施形態]

[0112] 本技術は、以上説明した実施形態に限定されず、他の種々の実施形態を実現することができる。

[0113] 上記実施形態に係る処理部83の解析部は、計数の対象とする粒子が1種類のみであってもよい。

[0114] あるいは、解析部は、粒子の種類を特定して計数する形態に限られず、測定器75で測定された電気量に基づき、粒子の他の特性を分析するようにしてもよい。

[0115] 図9に示した測定回路は、I V法を採用して回路に流れる電流を求めたが、TDR（Time Domain Reflectometry）法を採用してもよい。

[0116] 以上説明した各形態の特徴部分のうち、少なくとも2つの特徴部分を組み合わせることも可能である。

[0117] 本技術は以下のような構成もとることができる。

(1) 流体の流れにより粒子が通過する狭窄路と、前記狭窄路付近に設けられた測定電極部とを有する流路デバイスの、前記狭窄路における前記粒子を含む前記流体のコンダクタンスと、前記測定電極部により形成される電気二重層キャパシタンスとで規定される特性周波数より高く、かつ、前記粒子の大きさに応じたコンダクタンスを示す周波数領域を持つ交流電圧を前記測定電極部に発生させる発生部と、

前記交流電圧が前記測定電極部に印加された状態で、前記狭窄路を前記粒子が通過する時の少なくとも前記コンダクタンスを含む電気量を測定する測定部と

を具備する測定装置。

(2) (1)に記載の測定装置であって、

前記測定部は、前記測定電極部を含む測定回路を有し、前記測定回路に流れる電流を検出し、前記検出した電流に基づき、前記狭窄路における前記粒子を含む前記流体のコンダクタンスを算出する

測定装置。

(3) (1)または(2)に記載の測定装置であって、

前記コンダクタンスの時間経過を監視し、前記コンダクタンスのピーク値に基づき前記粒子の大きさを算出する解析部をさらに具備する

測定装置。

(4) (3)に記載の測定装置であって、

前記解析部は、少なくとも前記コンダクタンス及び前記コンダクタンスのピーク値をパラメータとした関数を用いて、前記粒子の大きさを算出する

測定装置。

(5) (1)から(4)のうちいずれか1つに記載の測定装置であって、

前記粒子は、生体の血球であり、

前記発生部は、100Hz以上1MHz以下の周波数領域を持つ交流電圧を発生する

測定装置。

(6) (5)に記載の測定装置であって、

前記発生部は、100kHz以上500kHz以下の周波数領域を持つ交流電圧を発生する

測定装置。

(7) 流体の流れにより粒子が通過する狭窄路と、前記狭窄路付近に設けられた測定電極部とを有する流路デバイスと、

前記流路デバイスの前記狭窄路における前記粒子を含む前記流体のコンダクタンスと、前記測定電極部により形成される電気二重層キャパシタンスとで規定される特性周波数より高く、かつ、前記粒子の大きさに応じたコンダクタンスを示す周波数領域を持つ交流電圧を前記測定電極部に発生させる発生部と、

前記交流電圧が前記測定電極部に発生した状態で、前記狭窄路を前記粒子が通過する時の少なくとも前記コンダクタンスを含む電気量を測定する測定部と

を具備する測定装置。

(8) (7)に記載の測定装置であって、

前記流路デバイスは、

第1の流路と、

前記第1の流路に前記狭窄路を介して接続された第2の流路とを有する測定装置。

(9) (8)に記載の測定装置であって、

前記狭窄路内での前記流体の速度成分に直交する速度成分を含む流れが第2の流路に形成されるように、前記狭窄路及び前記第2の流路が配置されている

測定装置。

(10) (8)または(9)に記載の測定装置であって、

前記流路デバイスは、前記流路内で前記粒子に誘電泳動力を作用させる作用電極部をさらに有し、

前記測定装置は、

前記測定部で測定された前記電気量に基づき、作用電圧信号を前記作用電極部に出力する制御部をさらに具備する

測定装置。

(11) 流体の流れにより粒子が通過する狭窄路と、前記狭窄路付近に設けられた測定電極部とを有する流路デバイスを用いて、前記狭窄路の電気量

を測定する方法であって、

前記狭窄路における前記粒子を含む前記流体のコンダクタンスと、前記測定電極部により形成される電気二重層キャパシタンスとで規定される特性周波数より高く、かつ、前記粒子の大きさに応じたコンダクタンスを示す周波数領域を持つ交流電圧を前記測定電極部に発生させ、

前記交流電圧が前記測定電極部に発生した状態で、前記狭窄路を前記粒子が通過する時の少なくとも前記コンダクタンスを含む電氣量を測定する測定方法。

符号の説明

- [0118] C…粒子
1 0…流路
1 1…第1の流路
1 2…第2の流路
1 3…狭窄路
2 0…測定電極部
2 1、2 2…測定電極
5 0、1 5 0…流路デバイス
7 4…解析部
7 5…測定器
7 6…ピーク検出器
7 7…ヒストグラム演算部
1 0 0、2 0 0…測定装置

請求の範囲

- [請求項1] 流体の流れにより粒子が通過する狭窄路と、前記狭窄路付近に設けられた測定電極部とを有する流路デバイスの、前記狭窄路における前記粒子を含む前記流体のコンダクタンスと、前記測定電極部により形成される電気二重層キャパシタンスとで規定される特性周波数より高く、かつ、前記粒子の大きさに応じたコンダクタンスを示す周波数領域を持つ交流電圧を前記測定電極部に発生させる発生部と、
- 前記交流電圧が前記測定電極部に印加された状態で、前記狭窄路を前記粒子が通過する時の少なくとも前記コンダクタンスを含む電流量を測定する測定部と
- を具備する測定装置。
- [請求項2] 請求項1に記載の測定装置であって、
- 前記測定部は、前記測定電極部を含む測定回路を有し、前記測定回路に流れる電流を検出し、前記検出した電流に基づき、前記狭窄路における前記粒子を含む前記流体のコンダクタンスを算出する
- 測定装置。
- [請求項3] 請求項1に記載の測定装置であって、
- 前記コンダクタンスの時間経過を監視し、前記コンダクタンスのピーク値に基づき前記粒子の大きさを算出する解析部をさらに具備する
- 測定装置。
- [請求項4] 請求項3に記載の測定装置であって、
- 前記解析部は、少なくとも前記コンダクタンス及び前記コンダクタンスのピーク値をパラメータとした関数を用いて、前記粒子の大きさを算出する
- 測定装置。
- [請求項5] 請求項1に記載の測定装置であって、
- 前記粒子は、生体の血球であり、
- 前記発生部は、100Hz以上1MHz以下の周波数領域を持つ交流電

圧を発生する

測定装置。

[請求項6]

請求項5に記載の測定装置であって、

前記発生部は、100kHz以上500kHz以下の周波数領域を持つ交流電圧を発生する

測定装置。

[請求項7]

流体の流れにより粒子が通過する狭窄路と、前記狭窄路付近に設けられた測定電極部とを有する流路デバイスと、

前記流路デバイスの前記狭窄路における前記粒子を含む前記流体のコンダクタンスと、前記測定電極部により形成される電気二重層キャパシタンスとで規定される特性周波数より高く、かつ、前記粒子の大きさに応じたコンダクタンスを示す周波数領域を持つ交流電圧を前記測定電極部に発生させる発生部と、

前記交流電圧が前記測定電極部に発生した状態で、前記狭窄路を前記粒子が通過する時の少なくとも前記コンダクタンスを含む電流量を測定する測定部と

を具備する測定装置。

[請求項8]

請求項7に記載の測定装置であって、

前記流路デバイスは、

第1の流路と、

前記第1の流路に前記狭窄路を介して接続された第2の流路とを有する

測定装置。

[請求項9]

請求項8に記載の測定装置であって、

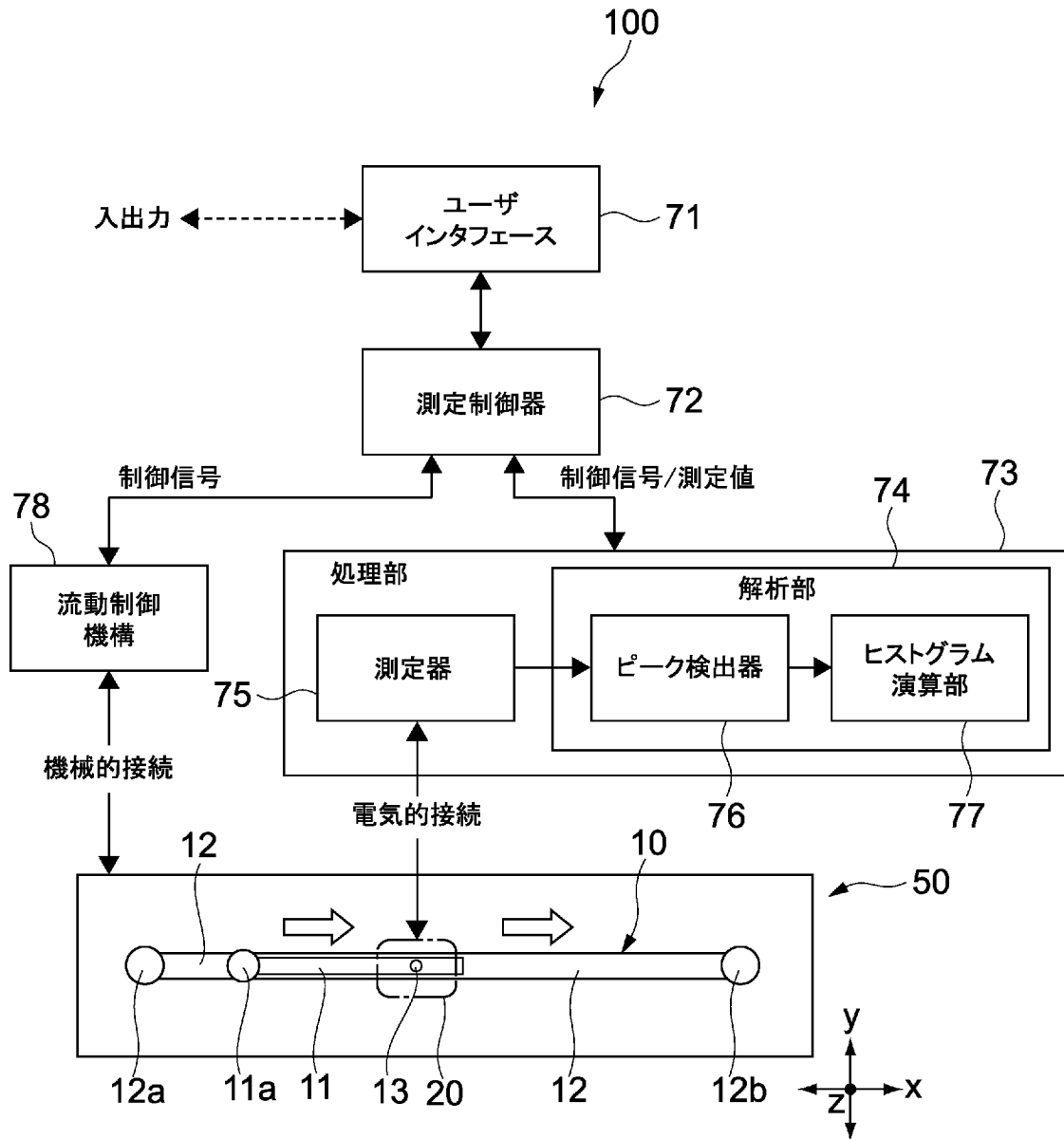
前記狭窄路内での前記流体の速度成分に直交する速度成分を含む流れが第2の流路に形成されるように、前記狭窄路及び前記第2の流路が配置されている

測定装置。

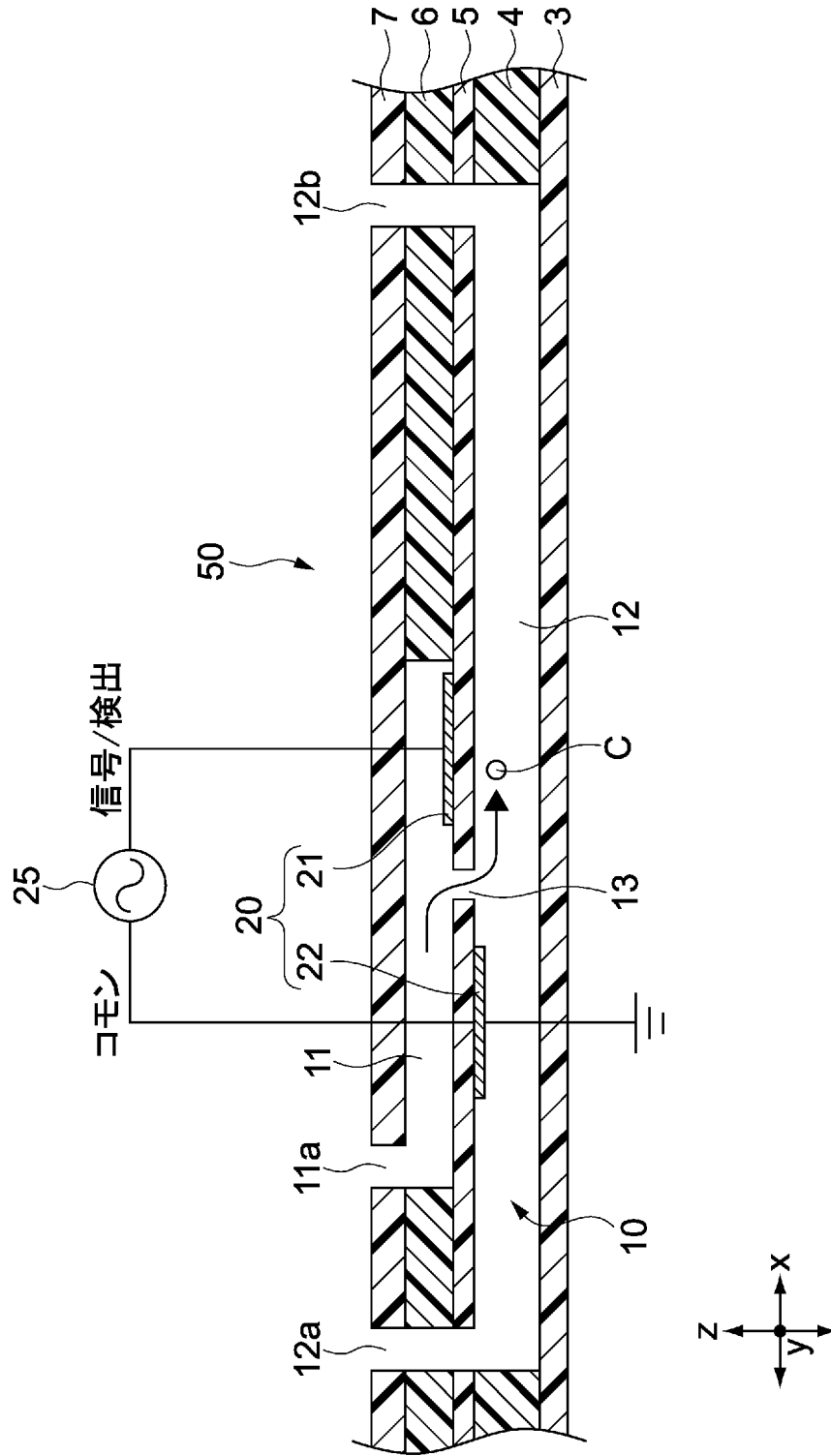
[請求項10] 請求項8に記載の測定装置であって、
前記流路デバイスは、前記流路内で前記粒子に誘電泳動力を作用させる作用電極部をさらに有し、
前記測定装置は、
前記測定部で測定された前記電気量に基づき、作用電圧信号を前記作用電極部に出力する制御部をさらに具備する
測定装置。

[請求項11] 流体の流れにより粒子が通過する狭窄路と、前記狭窄路付近に設けられた測定電極部とを有する流路デバイスを用いて、前記狭窄路の電気量を測定する方法であって、
前記狭窄路における前記粒子を含む前記流体のコンダクタンスと、前記測定電極部により形成される電気二重層キャパシタンスとで規定される特性周波数より高く、かつ、前記粒子の大きさに応じたコンダクタンスを示す周波数領域を持つ交流電圧を前記測定電極部に発生させ、
前記交流電圧が前記測定電極部に発生した状態で、前記狭窄路を前記粒子が通過する時の少なくとも前記コンダクタンスを含む電気量を測定する
測定方法。

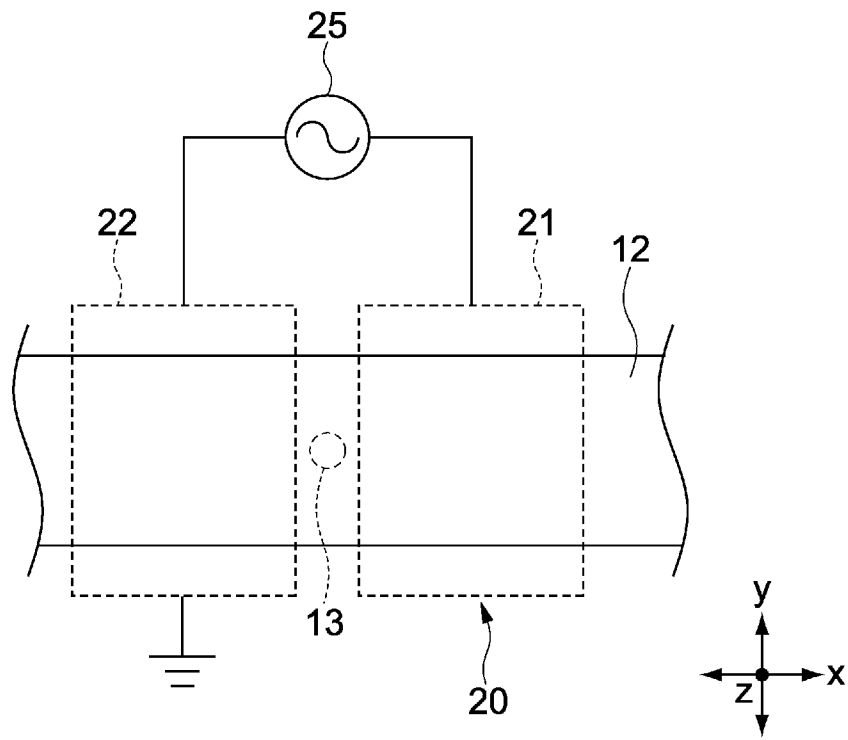
[図1]



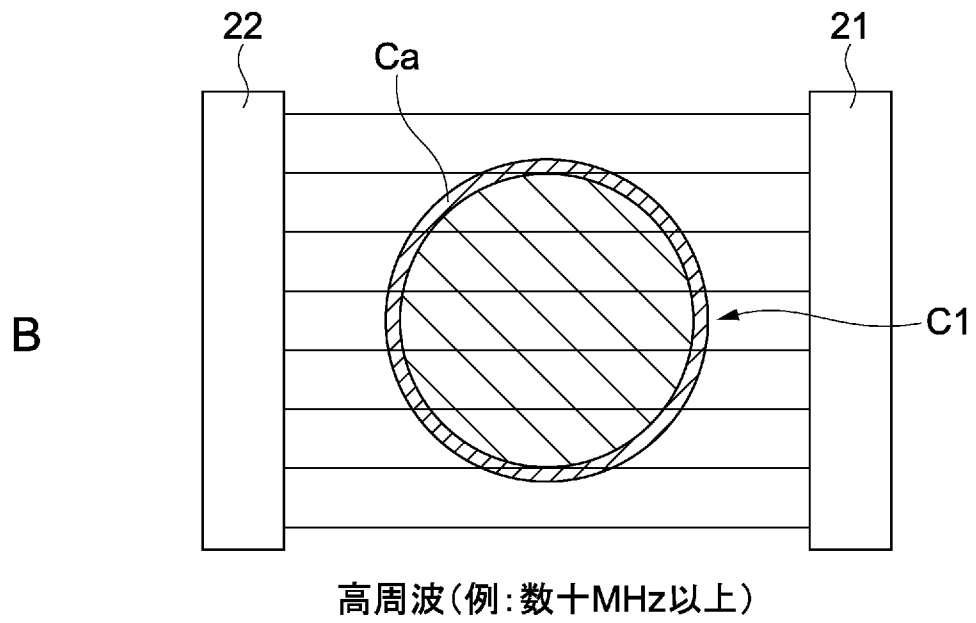
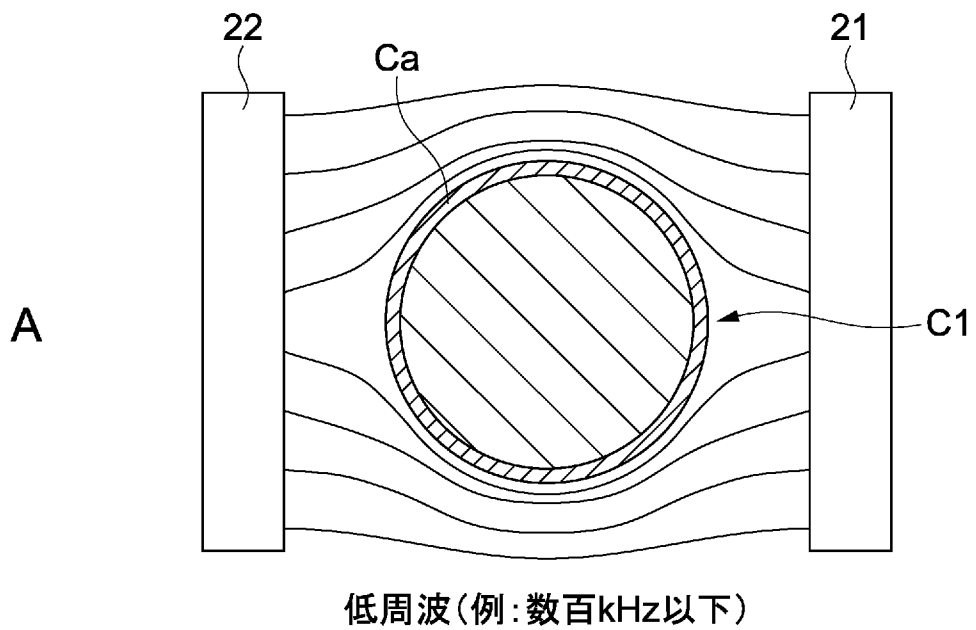
[図2]



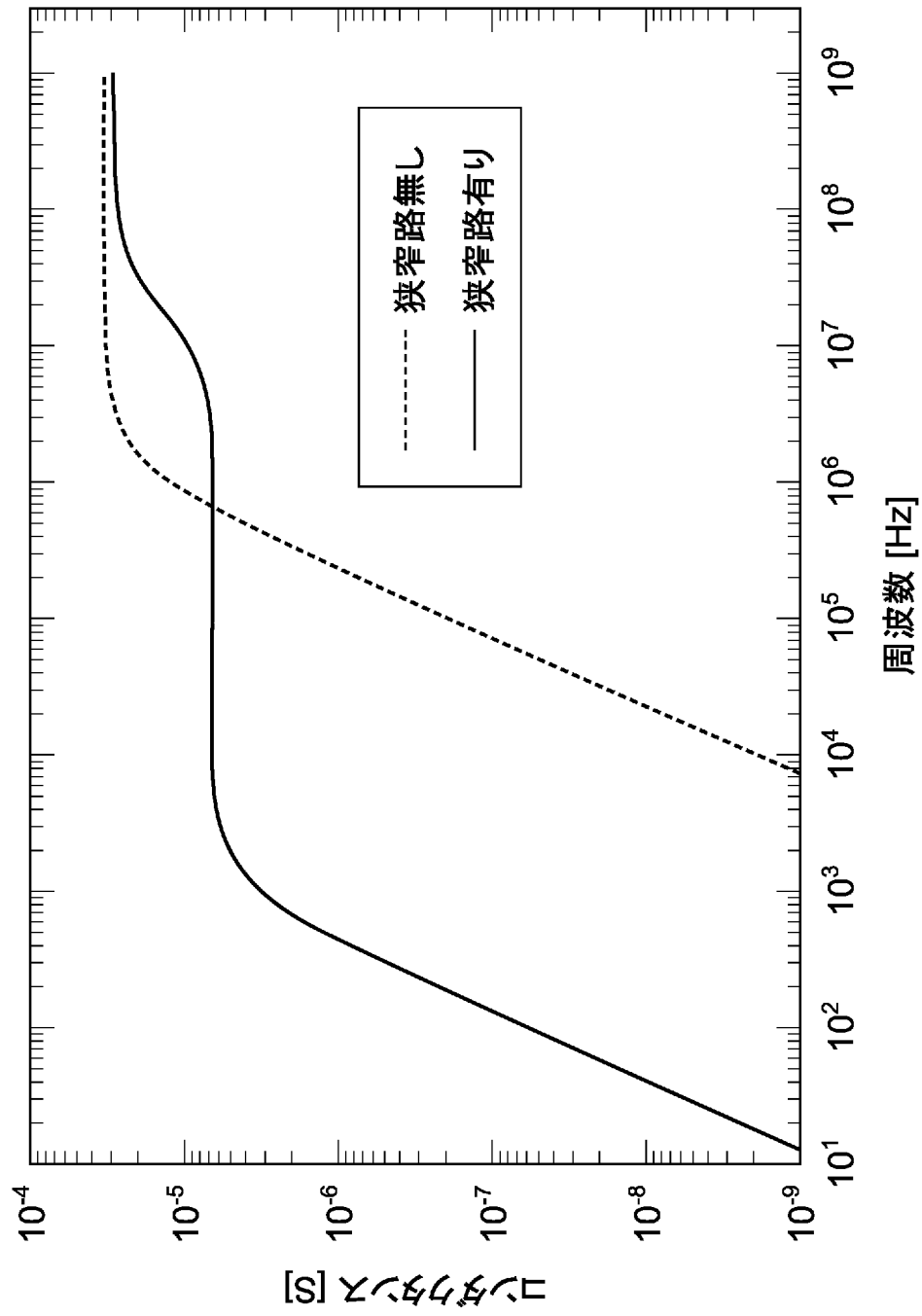
[図3]



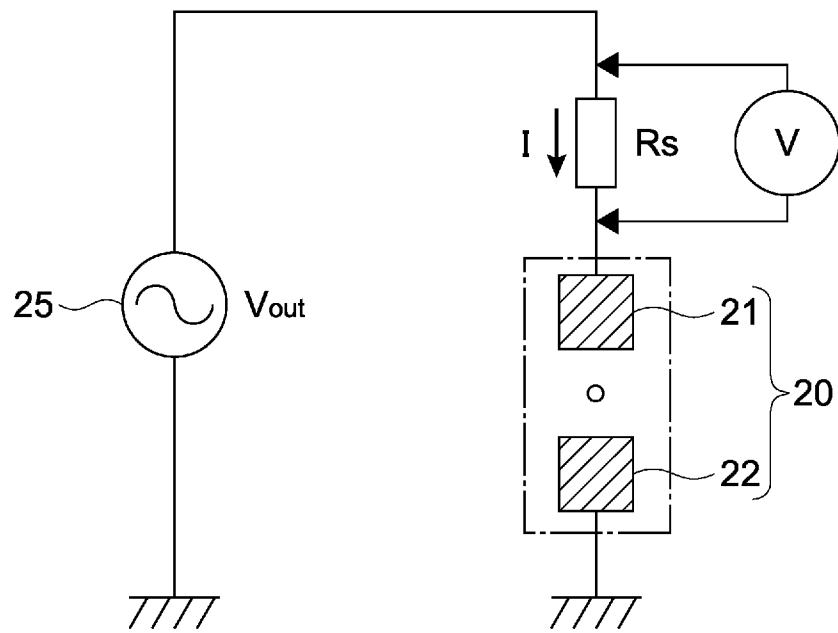
[図4]



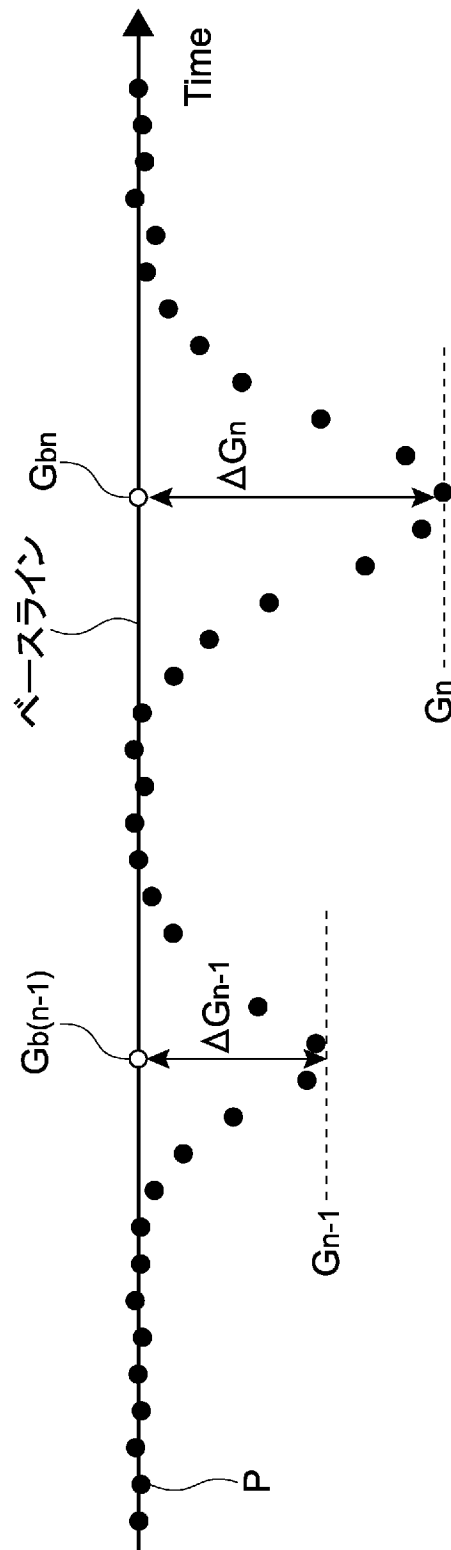
[図8]



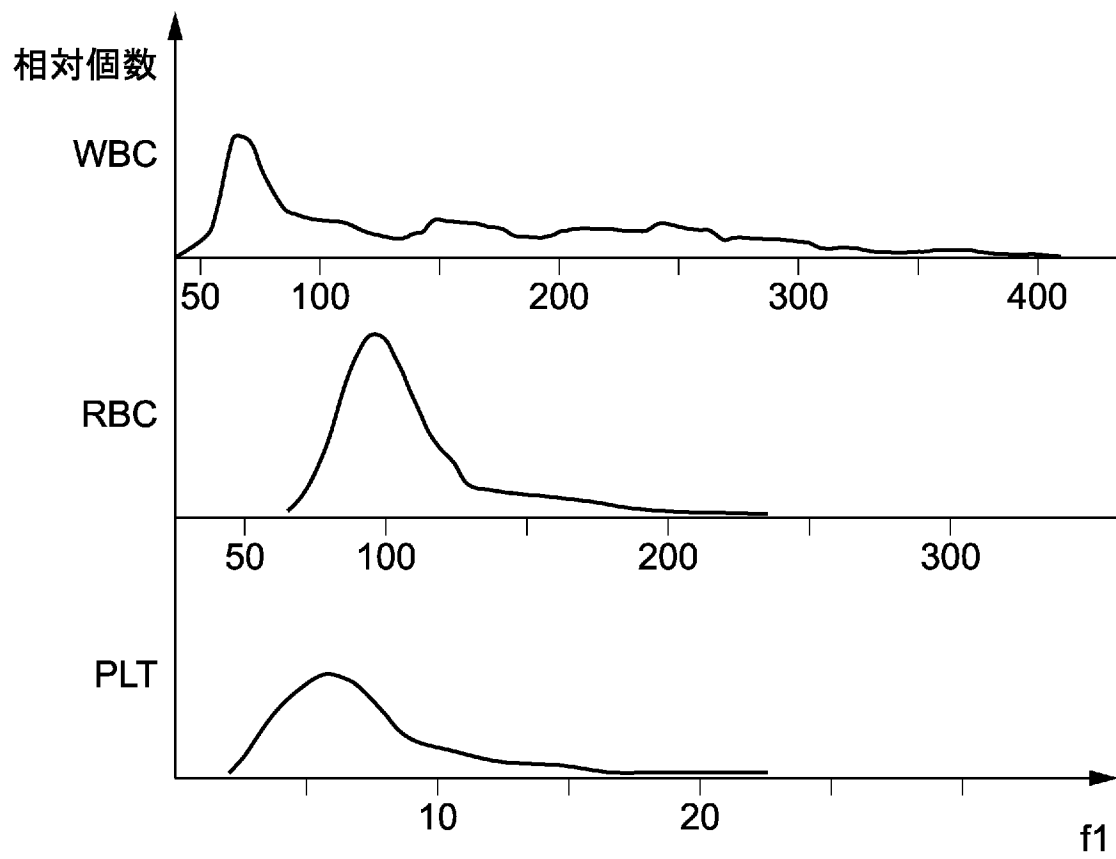
[図9]



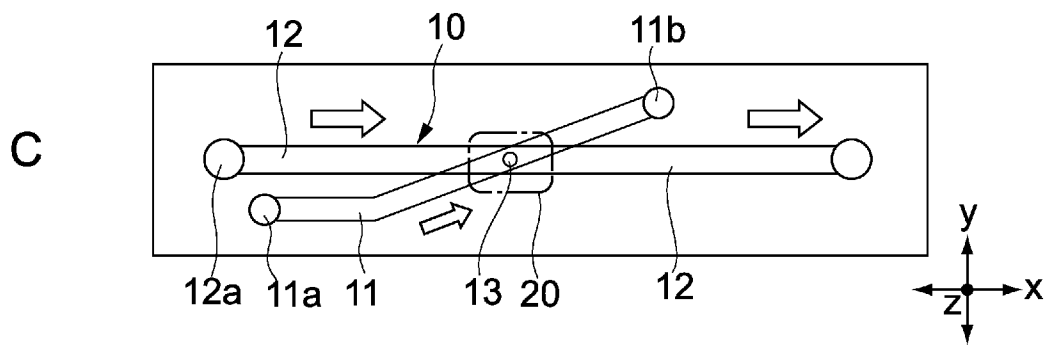
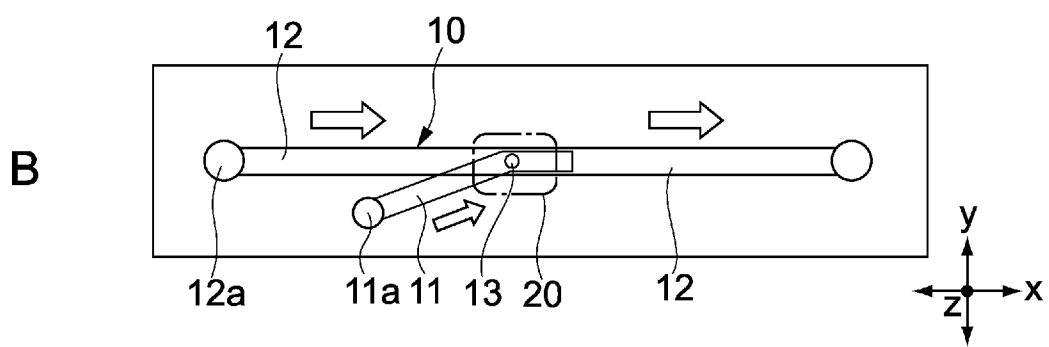
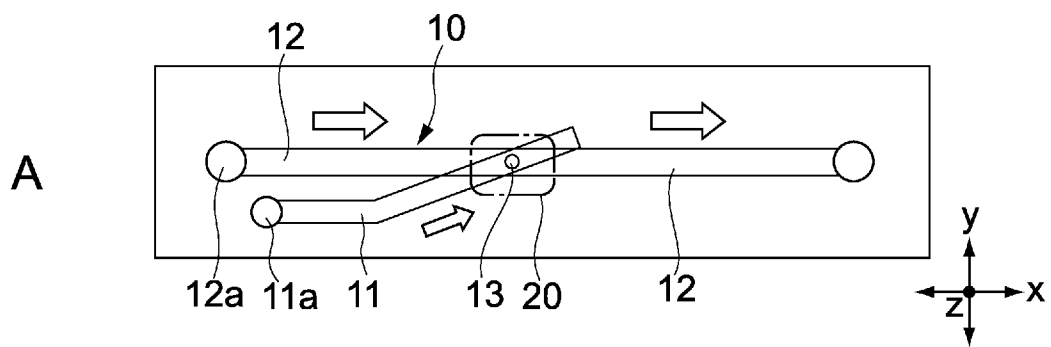
[図10]



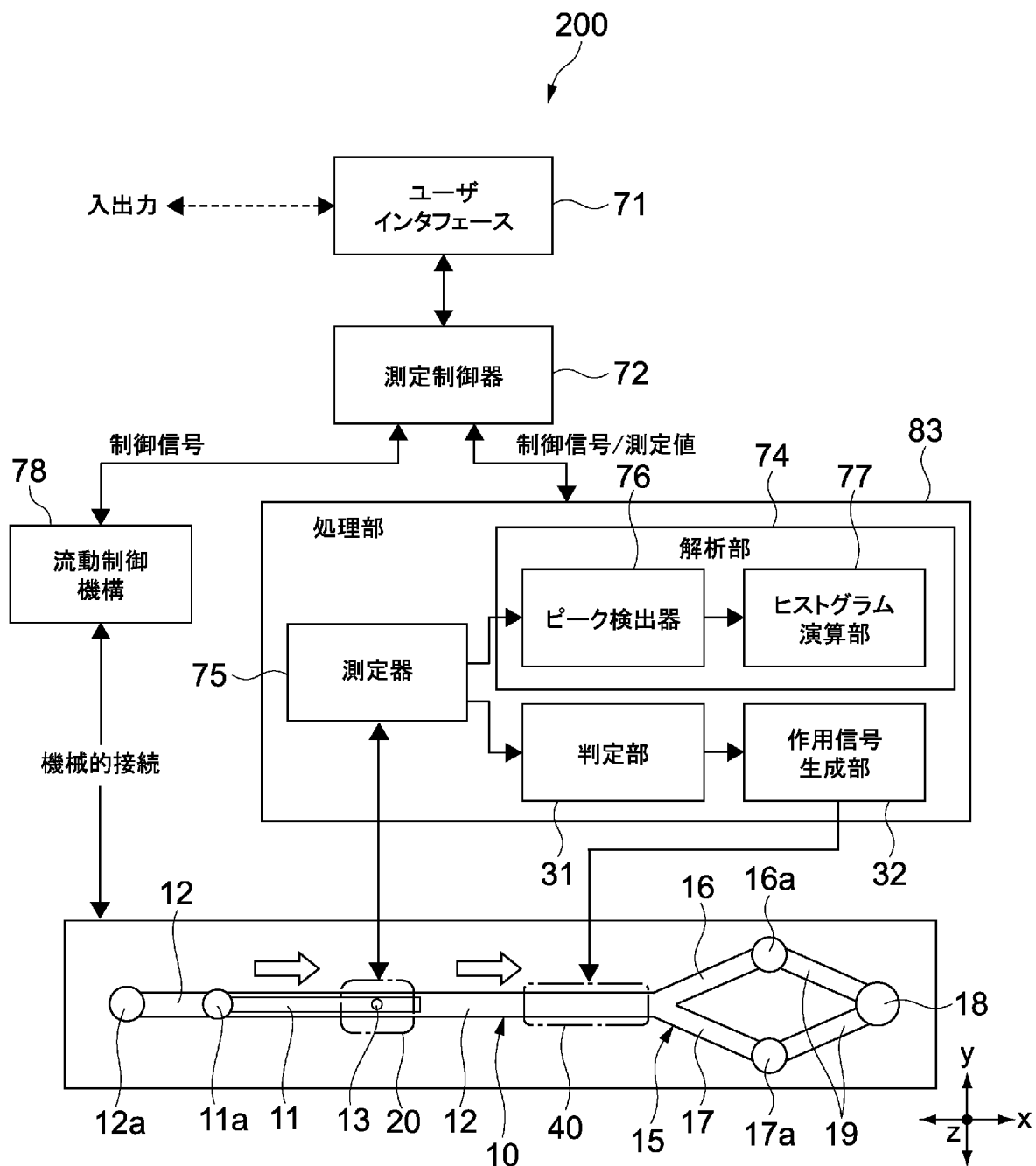
[図11]



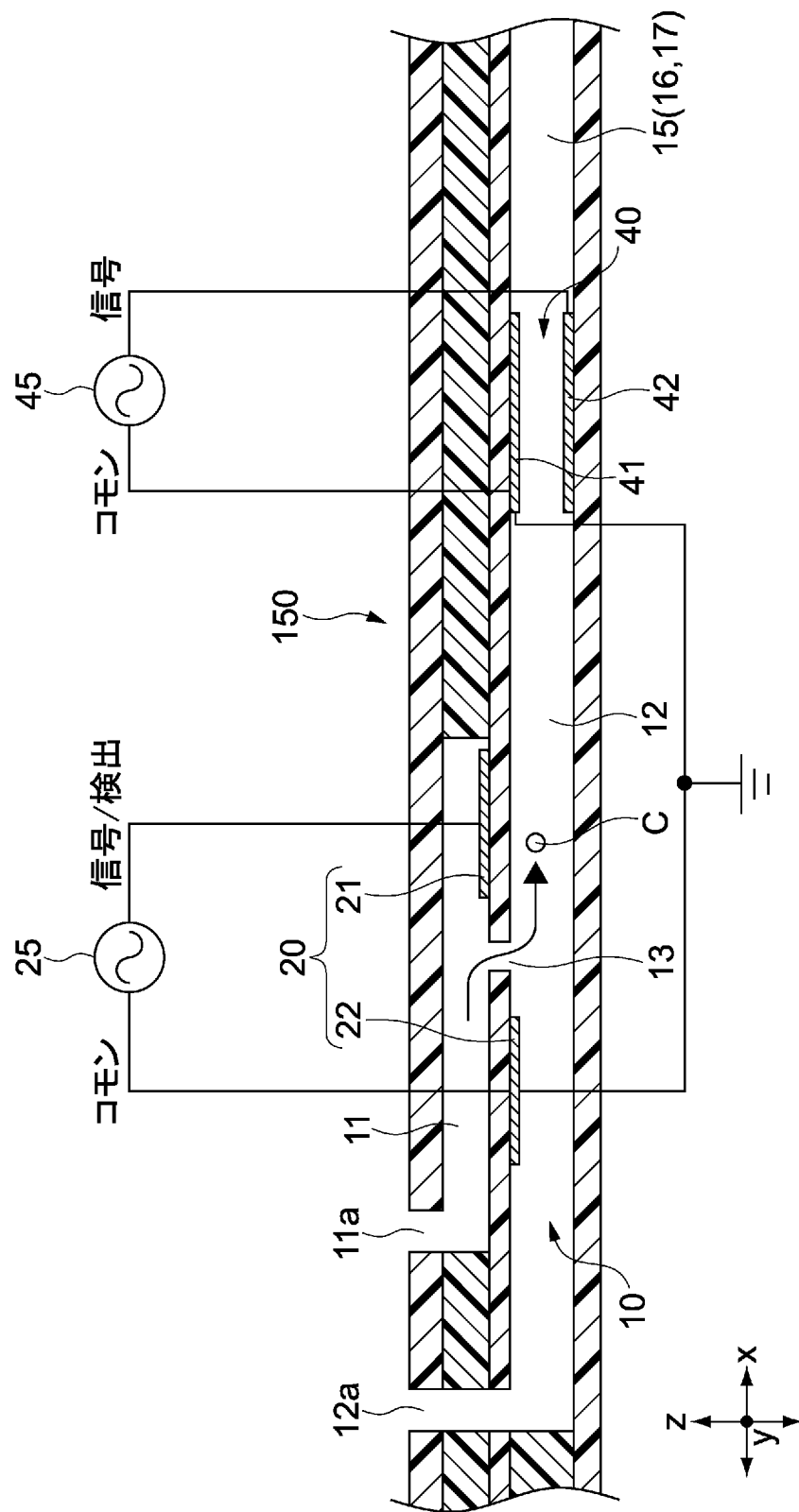
[図12]



[図13]



[図14]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2014/000666

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
G01N15/12(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)
G01N15/12

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	1996-2014
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2014	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2014

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.
X	JP 2010-181399 A (Sony Corp.), 19 August 2010 (19.08.2010), paragraphs [0006] to [0012], [0017], [0031] to [0038], [0092] to [0095], [0103] to [0107], [0110] to [0112]; fig. 3, 5, 10 & US 2011/0269221 A1 & EP 2378283 A1 & WO 2010/079844 A1 & KR 10-2011-0103990 A & CN 102282460 A	1-11
A	JP 2012-98075 A (Sony Corp.), 24 May 2012 (24.05.2012), entire text & US 2012/0273357 A1 & CN 102465094 A	1-11

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"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	

Date of the actual completion of the international search 25 March, 2014 (25.03.14)	Date of mailing of the international search report 01 April, 2014 (01.04.14)
--	---

Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
 Int.Cl. G01N15/12(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. G01N15/12

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 1971-2014年
 日本国実用新案登録公報 1996-2014年
 日本国登録実用新案公報 1994-2014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
X	JP 2010-181399 A (ソニー株式会社) 2010.08.19, [0006] - [0012], [0017], [0031] - [0038], [0092] - [0095], [0103] - [0107], [0110] - [0112] 及び図3、5、10 & US 2011/0269221 A1 & EP 2378283 A1 & WO 2010/079844 A1 & KR 10-2011-0103990 A & CN 102282460 A	1-11
A	JP 2012-98075 A (ソニー株式会社) 2012.05.24, 全文 & US 2012/0273357 A1 & CN 102465094 A	1-11

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	の日の後に公表された文献
「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	「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
「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	「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
「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)	「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
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」同一パテントファミリー文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願	

国際調査を完了した日 25.03.2014	国際調査報告の発送日 01.04.2014
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) 渡邊 吉喜 電話番号 03-3581-1101 内線 3252