



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118318161 A

(43) 申请公布日 2024. 07. 09

(21) 申请号 202280078859.7

(22) 申请日 2022.12.19

(30) 优先权数据

2022-010830 2022.01.27 JP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.05.28

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2022/046633 2022.12.19

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/145300 JA 2023.08.03

(71) 申请人 普和希控股公司

地址 日本

(72) 发明人 池谷生一郎 藤田纯孝 福本悟史

(74) 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司 11021

专利代理师 韩丁

(51) Int.Cl.

G01N 27/26 (2006.01)

G01N 27/28 (2006.01)

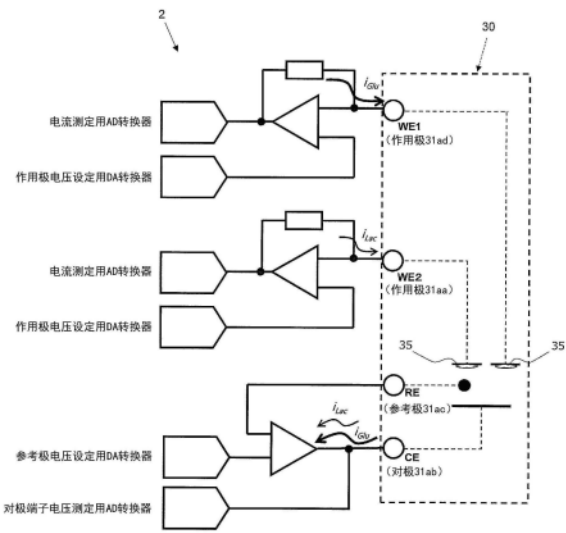
权利要求书2页 说明书12页 附图14页

(54) 发明名称

试料测定装置、试料测定方法以及试料测定程序

(57) 摘要

细胞培养分析装置 (1) 具备电压施加部 (11a)、电流测定部 (11b)、电压测定部 (11c)、解析部 (42)。电压施加部 (11a) 在将包含作用极、对极、参考极在内的检测部 (31a) 浸渍于培养基 (X) 的状态下对传感器 (30) 的检测部 (31a) 施加电压。电流测定部 (11b) 测定由于对检测部 (31a) 施加的电压而流过传感器 (30) 的电流值。解析部 (42) 基于电流测定部 (11b) 的测定结果来算出培养基中所含的葡萄糖等的浓度。电压测定部 (11c) 在电压施加部 (11a) 施加电压的状态下测定检测部 (31a) 中所含的对极的端子电压。解析部 (42) 基于电压测定部 (11c) 中测定的对极的端子电压来检测测定错误。



1. 一种试料测定装置,具备:

电压施加部,在将试料测定传感器的至少包含作用极、对极以及参考极在内的电极部浸渍于试料的状态下对所述电极部施加电压;

电流测定部,测定由于对所述电极部施加的电压而流过所述试料测定传感器的电流值;

浓度测定部,基于所述电流测定部中的测定结果来算出所述试料中所含的分析物的浓度;

对极端子电压测定部,在由所述电压施加部施加电压的状态下测定所述电极部中所含的所述对极的端子电压;和

测定错误检测部,基于所述对极端子电压测定部中测定的所述对极的端子电压来检测测定错误。

2. 根据权利要求1所述的试料测定装置,其中,

所述测定错误检测部检测因所述试料以外的杂质的混入而导致的污染物错误的有无。

3. 根据权利要求2所述的试料测定装置,其中,

所述测定错误检测部在所述对极端子电压测定部中的测定结果的变动速度为给定的阈值以下的情况下,判定为是所述污染物错误。

4. 根据权利要求3所述的试料测定装置,其中,

所述测定错误检测部在从所述电压施加部施加电压起至经过给定时间为止设定不进行所述测定的漏检期间,在经过所述漏检期间后实施所述污染物错误的有无的判定。

5. 根据权利要求1~4中任一项所述的试料测定装置,其中,

所述测定错误检测部检测因所述电极部未适当地浸渍于所述试料的浸渍不良而导致的浸渍不良错误的有无。

6. 根据权利要求5所述的试料测定装置,其中,

所述测定错误检测部在从所述电压施加部施加电压起至经过给定时间为止设定不进行所述测定的漏检期间。

7. 根据权利要求6所述的试料测定装置,其中,

所述测定错误检测部在所述漏检期间中检测的所述对极的端子电压处于给定的范围外的情况下,判定为是所述浸渍不良错误。

8. 根据权利要求7所述的试料测定装置,其中,

若判定为有所述浸渍不良错误,则所述电压施加部停止电压的施加。

9. 根据权利要求1~8中任一项所述的试料测定装置,其中,

所述试料测定装置还具备:

显示部,显示所述测定错误检测部中的所述测定错误的检测结果。

10. 根据权利要求1~9中任一项所述的试料测定装置,其中,

所述试料测定传感器具备至少包含所述作用极、所述对极以及所述参考极在内的所述电极部,

所述作用极通过保护膜来覆盖涂布于电极部分的表面的试剂,

所述参考极通过保护膜来覆盖电极部分的表面,

所述对极的电极部分相对于所述试料露出。

11. 根据权利要求10所述的试料测定装置, 其中,
所述作用极以及所述参考极的至少一者将所述电极部分的表面形成为在俯视观察下呈大致圆形。

12. 根据权利要求10或11所述的试料测定装置, 其中,
所述对极将所述电极部分的表面形成为在俯视观察下呈大致四边形。

13. 根据权利要求10~12中任一项所述的试料测定装置, 其中,
所述对极的电极部分由碳形成。

14. 一种试料测定方法, 具备:
电压施加步骤, 在将试料测定传感器的至少包含作用极、对极以及参考极在内的电极部浸渍于试料的状态下对所述电极部施加电压;

电流测定步骤, 测定由于在所述电压施加步骤中施加的电压而流过所述试料测定传感器的电流值;

浓度测定步骤, 基于所述电流测定步骤中的测定结果来算出所述试料中所含的分析物的浓度;

对极端子电压测定步骤, 在所述电压施加步骤中施加电压的状态下测定所述电极部中所含的所述对极的端子电压;

测定错误检测步骤, 基于所述对极端子电压测定步骤中测定的所述对极的端子电压来检测测定错误。

15. 一种试料测定程序, 使计算机执行试料测定方法, 所述试料测定方法具备:

电压施加步骤, 在将试料测定传感器的至少包含作用极、对极以及参考极在内的电极部浸渍于试料的状态下对所述电极部施加电压;

电流测定步骤, 测定由于在所述电压施加步骤中施加的电压而流过所述试料测定传感器的电流值;

浓度测定步骤, 基于所述电流测定步骤中的测定结果来算出所述试料中所含的分析物的浓度;

对极端子电压测定步骤, 在所述电压施加步骤中施加电压的状态下测定所述电极部中所含的所述对极的端子电压; 和

测定错误检测步骤, 基于所述对极端子电压测定步骤中测定的所述对极的端子电压来检测测定错误。

试料测定装置、试料测定方法以及试料测定程序

技术领域

[0001] 本发明例如涉及在进行细胞培养时进行试料的测定的试料测定装置、试料测定方法以及试料测定程序。

背景技术

[0002] 现有的细胞培养分析装置具备：基体；固定在设于基体的贯通孔部分的传感器；和与传感器连接并用于取出信号的引线。

[0003] 例如，在专利文献1中，公开了在浸渍于液体细胞培养基的状态下进行培养基内的细胞培养环境的测定的传感器。

[0004] 在专利文献2中，公开了具备用于在培养基配置传感器的升降机构（升降机）的结构。

[0005] 在专利文献3中，公开了在培养基内浸渍传感器来分析容器内的培养基中所含的细胞的装置以及方法。

[0006] 先行技术文献

[0007] 专利文献

[0008] 专利文献1：美国专利申请公开第2014/0186876号说明书

[0009] 专利文献2：美国专利申请公开第2016/0077083号说明书

[0010] 专利文献3：美国专利第7638321号说明书

发明内容

[0011] 但在上述现有的传感器、装置以及方法中，有以下所示那样的问题点。

[0012] 一般，细胞培养通过在包含多个凹陷部分（孔：well）的孔盘（well plate）中注入培养基来进行，因此，注入到1个1个的孔中的培养基的量有时会产生偏差。因而，在使传感器浸渍于培养基的状态下进行细胞培养时，因培养基的忘记放入、培养基的量的偏差等，从而传感器的包含测定电极的部分未充分浸渍，有可能产生测定错误。

[0013] 此外，细胞培养由于在高温高湿环境下进行，因此，霉菌等杂质（污染物）有可能附着于传感器而给测定结果带来坏的影响。

[0014] 因此，在上述现有的结构中，并不是考虑了传感器的浸渍不良、霉菌等污染物产生的结构，难以正确地检测因传感器浸渍不良、污染物产生等而导致的测定错误的产生。

[0015] 本发明的课题在于，提供能为了进行正确的测定而检测因传感器浸渍不良、污染物产生等导致的测定错误的产生的试料测定装置、试料测定方法以及试料测定程序。

[0016] 本发明所涉及的试料测定装置具备电压施加部、电流测定部、浓度测定部、对极端子电压测定部和测定错误检测部。电压施加部对在将至少包含作用极、对极以及参考极在内的电极部浸渍于试料的状态下施加电压的试料测定传感器的电极部施加电压。电流测定部测定由于对电极部施加的电压而流过试料测定传感器的电流值。浓度测定部基于电流测定部中的测定结果来算出试料中所含的分析物的浓度。对极端子电压测定部在由电压施加

部施加电压的状态下测定电极部中所含的对极的端子电压。测定错误检测部基于对极端子电压测定部中测定的对极的端子电压来检测测定错误。

[0017] (发明效果)

[0018] 根据本发明所涉及的试料测定装置,能为了进行正确的测定而检测因传感器浸渍不良、污染物产生等导致的测定错误的产生。

附图说明

[0019] 图1是表示本发明的一实施方式所涉及的具备传感器组件的细胞培养分析装置的整体图。

[0020] 图2是表示图1的细胞培养分析装置中所含的分析组件的结构立体图。

[0021] 图3是表示在图2的分析组件内设置带传感器的培养模块的状态的立体图。

[0022] 图4是表示针对室温环境下的安全柜内的带传感器的培养模块的处理的概略图。

[0023] 图5是表示包含将图4的带传感器的培养模块中所含的传感器的下端部浸渍的多个孔在内的孔盘的顶视图。

[0024] 图6是表示图4的带传感器的培养模块中所含的多个传感器的立体图。

[0025] 图7是表示图6的传感器的下端部浸渍于孔内的培养基的状态的立体图。

[0026] 图8是表示图6的传感器的结构的俯视图。

[0027] 图9的(a)是表示图8的传感器的电极部中所含的作用极的部分的结构的截面图。

(b)是表示图8的传感器的电极部中所含的对极以及参考极的部分的结构的截面图。

[0028] 图10是图1的细胞培养分析装置的控制框图。

[0029] 图11是说明图8的传感器的测定部的电路结构中的对极的举动的图。

[0030] 图12的(a)是表示经过时间与传感器电流值的关系的图表。(b)是表示经过时间与对极的端子电压的关系的图表。

[0031] 图13的(a)、(b)、(c)是表示正常时、污染物产生时、浸渍不良时的对极的端子电压与经过时间的关系的图表。

[0032] 图14是表示图1的细胞培养分析装置的试料测定方法的处理的流程的流程图。

具体实施方式

[0033] 若使用图1~图14说明本发明的一实施方式所涉及的细胞培养测定装置(试料测定装置)1,则如以下那样。

[0034] 另外,在本实施方式中,有时会省略必要以上详细的说明。例如,有时省略已经广为人知的事项的详细说明、针对实质相同的结构的重复说明。这是为了避免以下的说明不必要地变得冗长,使本领域技术人员的理解容易。

[0035] 此外,申请人为了本领域技术人员充分理解本发明而提供附图以及以下的说明,意图并不在于由此限定权利要求书记载的主题。

[0036] <细胞培养分析装置1的概要说明>

[0037] 本实施方式的细胞培养分析装置1在使传感器(试料测定传感器)30的一部分浸渍于放入包含多个孔(培养容器)25a在内的孔盘25(参考图5)中的培养基(液体试料)X(参考图7)内的状态下以电化学方式检测培养基X中所含的特定的成分(例如葡萄糖、乳酸等)的

浓度,进行培养状态(细胞的代谢等)的分析。

[0038] 如图1所示那样,细胞培养分析装置1具备:分析组件2;在内部空间载置分析组件2的培养器3;和控制分析组件2并且显示分析结果的控制组件4。此外,分析组件2和控制组件4通过电缆5连接。

[0039] 分析组件2通过将以能开闭的方式安装于培养器3的正面的透明的门3a打开而设置于内部空间。并且,将与分析组件2经由电缆5连接的控制组件4配置于培养器3的外部。

[0040] 由此,使用者不开闭培养器3的门3a,而通过控制组件4来分析培养器3内的培养状态,能防止培养器3内的污染所导致的空气污染。

[0041] 分析组件2设计成横向(宽度)方向短、高度方向低、纵深方向长,以便能在培养器3内设置多台。

[0042] 如图2以及图3所示那样,分析组件2具备带传感器的培养模块20、主体部21、拉出部22以及升降机构23。

[0043] 此外,如图1所示那样,分析组件2预先配置于培养器3内,通过电缆5与控制组件4连接。并且,在进行细胞的培养分析时,如图3所示那样,组装的带传感器的培养模块20被使用者设置于培养器3内的主体部21。

[0044] 分析组件2构成为在通过拉出部22将带传感器的培养模块20拉进主体部21的内部的状态下,通过升降机构23向探针固定器(未图示)侧抬起。

[0045] 另外,关于分析组件2的详细结构,之后详述。

[0046] 如图4所示那样,关于带传感器的培养模块20,例如在室温环境下(例如气温25度)的安全柜C1内,在图5所示的孔盘25的各孔25a中填充培养基X(参考图7)并将细胞播种后,进行组装。将组装而得的带传感器的培养模块20设置于保持在高温多湿环境(37度、湿度90%以上)中的培养器3内的分析组件2。即,将组装而得的带传感器的培养模块20从室温环境下移动到高温多湿环境下(例如气温37度、湿度90%以上)。

[0047] 另外,关于在将带传感器的培养模块20从室温环境下移动到高温多湿环境下后抑制包括因霉菌等杂质对传感器表面的附着而导致的污染物错误、或传感器30未充分浸渍于培养基X的浸渍不良错误等在内的测定错误的产生的结构,之后详述。

[0048] 传感器30例如通过在作为树脂材料的PET(聚对苯二甲酸乙二醇酯)膜上表面利用溅射形成碳的电极层来构成。并且,如图6所示那样,传感器30具有主体部31、检测部(电极部)31a、连接端子部31b、折弯部32以及连结部33。

[0049] 主体部31是大致长方形的平板状的构件,在其上端部与折弯部32连结。

[0050] 如图7所示那样,检测部(电极部)31a设于主体部31的下端部,通过在浸渍于放入孔25a中的培养基X的状态下对各测定电极施加给定的电压,来以电化学方式测定培养基X中所含的特定的成分(例如葡萄糖、乳酸等)的浓度。如图8所示那样,检测部31a设于朝向下的大致T字形状的主体部31的下端部的宽度宽的部分的表面,包含测定电极(作用极31aa、31ad、对极31ab、参考极31ac)。

[0051] 检测部31a中所含的各测定电极通过利用激光使电极层蒸腾并进行分割来形成。另外,关于各测定电极,也可以为了布线间的绝缘性提升而通过丝网印刷来形成电极图案。

[0052] 在此,例如,在测定培养基X中所含的葡萄糖的浓度的情况下,在固定化于作用极的表面的试剂层中,作为葡萄糖氧化酶,例如能包含葡萄糖氧化酶(GOx)、葡萄糖脱氢酶

(GDH),进而能包含氧化还原介体。

[0053] 葡萄糖的浓度通过如下方式来测定,即,穿过保护膜而从培养基X透过来的葡萄糖通过与试剂层的酶(例如G0x、GDH)的反应而被氧化,成为葡萄糖酸内酯,将因同时生成的氧化还原介体的还原体或过氧化氢的氧化反应而产生的电子变换成电流值,由此来测定葡萄糖的浓度。

[0054] 如图6所示那样,折弯部32是将主体部31与连结部33之间连结的部分,沿着给定的折弯线折弯成大致直角。由此,连结部33相对于主体部31大致以直角配置。

[0055] 如图6以及图8所示那样,连结部33经由折弯部32将横向方向上配置的4个传感器30的主体部31的上端部相互连结。

[0056] 如图8所示那样,连接端子部31b与4个电极31c连接,其中,该4个电极31c以4个为1组地与1个传感器30的检测部31a的各测定电极对应配置。

[0057] 检测部31a中所含的4个测定电极当中的作用极31aa配置于传感器30的主体部31中的左端,包含涂布有用于测定乳酸的试剂的试剂层35。此外,如图9的(a)所示那样,作用极31aa作为形成于基材34的上表面的电极而设。并且,在作为作用极31aa的电极而使用的部分的上表面设有试剂层35。在试剂层35的周围,包围试剂层35地设有绝缘层38。进而,在试剂层35的上表面设有使测定对象(乳酸)透过的保护膜37。在绝缘层38的上表面隔着粘接层36进一步设有绝缘层38。

[0058] 由此,由于在作用极31aa的上表面设有试剂层35,因此,穿过保护膜37浸透过来的乳酸在试剂层35中与试剂进行反应,从而作用极31aa中测定的电流值发生变化。因而,通过检测该电流值的变化,能检测培养基X中所含的乳酸的浓度变化。

[0059] 对极31ab配置于传感器30的主体部31中的作用极31aa与参考极31ac之间。此外,如图9的(b)所示那样,对极31ab不设试剂层、保护膜地以露出的状态来设置,以便其表面与培养基X直接接触。

[0060] 由此,在测定后述的对极端子电压时,例如,在覆盖对极31ab的表面而产生了霉菌等杂质(污染物)的情况下,能以良好的灵敏度检测因对极31ab的表面积变小而产生的对极端子电压的变化,从而高精度地检测污染物错误。

[0061] 此外,对极31ab的电极部分利用碳来成形。碳与金属等电极相比有凹凸,为多孔质,因此,易于在对极31ab的表面附着霉菌,从而电极的反应面积降低而变得易于探测污染物的产生。

[0062] 如图8所示那样,参考极31ac配置于传感器30的主体部31中的对极31ab与作用极31ad之间。并且,参考极31ac由银氯化银形成,如图9的(b)所示那样,其表面被保护膜37覆盖。

[0063] 作用极31ad配置于传感器30的主体部31中的右端,包含涂布了用于测定葡萄糖的试剂的试剂层35。此外,如图9的(a)所示那样,作用极31ad与作用极31aa同样,作为形成于基材34的上表面的电极来设置。并且,在作用极31ad的作为电极而使用的部分的上表面设有试剂层35。在试剂层35的周围包围试剂层35地设置绝缘层38。进而,在试剂层35的上表面设有使测定对象(葡萄糖)透过的保护膜37。在绝缘层38的上表面,隔着粘接层36进一步设有绝缘层38。

[0064] 由此,由于在作用极31ad的上表面设有试剂层35,因此,穿过保护膜37浸透过来的

葡萄糖在试剂层35中与试剂发生反应,从而作用极31ad中测定的电流值发生变化。因而,通过检测该电流值的变化,能检测培养基X中所含的葡萄糖的浓度变化。

[0065] 保护膜37为了使包含对培养中的细胞有毒性的试剂在内的试剂层35以及设于参考极31ac上的银氯化银等不会洗脱在培养基X中而设置。此外,通过设置保护膜37,能抑制分析对象(葡萄糖以及乳酸)的透过性,通过限制试剂层35中所含的试剂的反应性,例如能进行14天期间的长期测定。

[0066] 在此,作用极31aa、31ad形成为俯视观察下从大致圆形的开口露出。由此,能大致均等地涂布设于作用极31aa、31ad的上表面的保护膜37。

[0067] 另一方面,如上述那样,对极31ab不设试剂层、保护膜,因此,形成为从大致四边形的开口吐出,以使得与培养基X接触的面积尽可能大。由此,能提升后述的测定错误检测时测定的对极端子电压的测定灵敏度。

[0068] 4个电极31c作为与细胞培养分析装置1(探针固定器(未图示))电连接的接点而设于传感器30的上部。电极31c与配置于传感器30的主体部31的下部的检测部31a中所含的各测定电极(作用极31aa、31ad、对极31ab、参考极31ac)电连接。

[0069] 在本实施方式中,如图6所示那样,传感器组件28中所含的多个传感器30具备:主体部31;配置于主体部31的下端侧且浸渍于培养基X内来测定培养基X的成分的检测部31a;和在主体部31的上端侧将多个传感器30连结的连结部33。

[0070] 由此,多个传感器30在利用连结部33相互连结的状态下相对于底板27的上表面进行安装,因此,能正确地规定相互连结的传感器30彼此的位置。

[0071] 因而,能提升各个传感器30相对于孔盘25中所含的多个孔(培养容器)25a的位置精度(位置、角度等)。

[0072] 其结果,各个传感器30相对于放入孔25a内的培养基X的浸渍深度大致固定,因此,能得到稳定的测定结果。

[0073] 另一方面,虽然各个传感器30相对于孔15a的位置精度提升,但孔盘25包含多个(本实施方式中为24个)孔25a。因此,难以在各个孔25a中正确地注入规定量的培养基X,并且,有可能还会发生人为的培养基X的忘记放入、注入量的弄错等失误。因而,在按每个孔25a放入的培养基X的量中产生偏差地将传感器30的检测部31a浸渍于孔25a内的培养基X时,培养基X的量有可能过少而产生检测部31a未充分浸渍的浸渍不良错误。

[0074] 进而,如上述那样,由于进行细胞培养的环境成为高温多湿环境,因此,易于在细胞的培养中产生霉菌等杂质(污染物)。例如,若这样的霉菌等杂质(污染物)在浸渍于孔25a内的培养基X的状态下附着于传感器30的表面等而生长,就有可能给测定对象(葡萄糖、乳酸)的测定结果带来坏的影响。

[0075] 在本实施方式的细胞培养分析装置1中,为了高精度地检测这样的测定错误(浸渍不良错误、污染物错误)的产生,如图10所示那样,分析组件2具备电化学测定部11、控制部12、存储部13和通信部14。

[0076] 电化学测定部11是对3极结构的传感器30的电极施加给定的电压来测定测定对象的浓度的恒电势器,如图10所示那样,具有电压施加部11a、电流测定部11b和电压测定部(对极端子电压测定部)11c。

[0077] 电压施加部11a对上述的3极结构的传感器30施加用于测定培养基X中所含的葡萄

糖、乳酸的浓度的给定的电压。

[0078] 电流测定部11b检测从电压施加部11a对传感器30的电极施加电压而流过要测定的传感器30的电流值的变化。由此,能对应于流过作用极31aa的电流值的变化来测定乳酸的浓度,对应于流过作用极31ad的电流值的变化来测定葡萄糖的浓度(参考图11)。

[0079] 电压测定部11c为了检测测定错误(浸渍不良错误、污染物错误)的产生而测定传感器30的对极31ab的端子电压。将电压测定部11c中测定的结果经由通信部14向控制组件4发送。

[0080] 如图10所示那样,控制部12与电压施加部11a、电流测定部11b、电压测定部11c、存储部13以及通信部14连接。控制部12对电压施加部11a进行控制,以使得对传感器30施加给定的电压,并且,控制通信部14,以使得将电流测定部11b以及电压测定部11c中的测定结果发送到控制组件4。

[0081] 如图10所示那样,存储部13与控制部12连接,例如保存按每个测定对象预先设定的施加电压的值、电流测定部11b以及电压测定部11c中的测定结果等数据。

[0082] 如图10所示那样,通信部14被控制部12控制,对控制组件4的解析部42发送电流测定部11b以及电压测定部11c中的测定结果等数据。

[0083] 如图10所示那样,控制组件4能经由通信部14在与分析组件2之间进行通信,且具备显示部41和解析部42。

[0084] 显示部41例如根据电流测定部11b中测定的传感器电流值来显示葡萄糖、乳酸的浓度变化,根据电压测定部11c中测定的对极端子电压的值来显示测定错误的检测结果等,作为解析部42中的解析的结果。

[0085] 解析部42例如是PC(Personal Computer,个人计算机),通过基于电流测定部11b中测定的流过作用极31aa、31ad的传感器电流值的变化来测定成为测定对象的乳酸、葡萄糖的浓度,从而进行培养中的细胞的代谢分析。此外,解析部42基于电压测定部11c中测定的对极端子电压的变化来检测后述的测定错误(污染物错误、浸渍不良错误)的有无。

[0086] <测定错误的检测>

[0087] 本实施方式的细胞培养分析装置1具备上述的结构,通过对电压测定部11c中测定的对极端子电压进行测定,来检测包括霉菌等杂质附着于传感器表面从而测定结果的精度降低的污染物错误、或因进入孔盘25的孔25a中的培养基X的填充量的偏差从而传感器未充分浸渍的浸渍不良错误等在内的测定错误。

[0088] 在此,使用图11、图12的(a)以及图12的(b)来说明能通过对极端子电压的测定来进行测定错误的检测的原理。

[0089] 另外,图12的(a)以及图12的(b)是用于易于理解地说明对极端子电压的动作的图表,在实际的测定中,由于细胞代谢消耗葡萄糖而产生乳酸,因此,葡萄糖电流值伴随时间经过而减少,乳酸电流增加。

[0090] 在图11所示的传感器30内的电路正常动作时,流过对极31ab和作用极31aa、31ad的电流 i_{Lac} 、 i_{Glc} 是等效的。并且,如图12的(a)所示那样,若流过作用极31aa、31ad的电流 i_{Lac} 、 i_{Glc} 增加,则对极端子电压就向对极31ab侧的电流增加的方向变化。

[0091] 换言之,所谓对极端子电压向对极31ab侧的电流增加的方向变化,与对极31ab中的每单位电极面积的反应增加同义。这意味着,对极31ab的驱动力变大,即,如图12的(b)所

示那样,参考极31ac与对极31ab之间的电压差(RE-CE)变大。

[0092] 因而,在电路方面,如图12的(b)所示那样,与对极31ab连接的运算放大器输出(对极端子电压)向负方向变化。即,若传感器电流增加,则对极端子电压降低。

[0093] 由此,例如,在设置于高温多湿环境下的传感器30的表面、特别是对极31ab的表面,若霉菌等杂质产生而增殖,则对极端子电压就急剧降低。

[0094] 在本实施方式的细胞培养分析装置1中,根据以上,通过测定对极端子电压来检测传感器30中产生的污染物错误以及浸渍不良错误,从而避免在精度降低的状态下实施葡萄糖浓度以及乳酸的浓度的测定。

[0095] 更具体地,在本实施方式的细胞培养分析装置1中,如图13的(a)所示那样,解析部42在针对传感器30的电压的施加开始起的给定的期间设定不实施测定的漏检期间。

[0096] 该漏检期间的设定是因为,在刚刚开始对传感器30施加电压后的数小时,对极端子电压有可能因电压施加前的传感器30的状态而大幅变化,从而在测定结果中产生偏差。

[0097] 另外,在将传感器30向培养基X浸渍后,在电压施加前的状态下,因介体试剂的作用,从而还原物质不断增加。因此,根据从传感器30的浸渍起至电压施加为止的时间的不同,在电压刚刚施加后流过的传感器电流的大小中会产生差异。即,从浸渍起至电压施加为止的时间越长,则流过越大的传感器电流。因而,在电路方面,为了在对极31ab中流过与作用极31aa、31ad等效的大的电流而进行控制,以便降低对极31ab的端子电压。

[0098] 因此,将对极端子电压的变动速度易于变大的电压施加刚刚开始后的数小时设定为漏检期间(不灵敏段)。

[0099] 接下来,使用图13的(b)来说明污染物错误的检测。

[0100] 如图13的(b)所示那样,在经过漏检期间后,若霉菌等杂质(污染物)在传感器30的表面产生而增殖,则对极端子电压就从中途起急剧降低。

[0101] 这时,对极端子电压虽然也会由于细胞代谢而降低,但在污染物产生时,比细胞代谢时进一步陡峭地降低(与细胞代谢相比,负的变化速度更大)。

[0102] 因而,解析部42判定对极端子电压的负变化率是否不足给定的阈值,在不足给定的阈值的情况下,判定为产生污染物错误,并且,通过向显示部41显示为污染物错误产生,能对使用者报知异常的产生。

[0103] 接下来,使用图13的(c)来说明浸渍不良错误的检测。

[0104] 在传感器30的检测部31a充分浸渍于培养基X的情况下,与对极31ab连接的运算放大器输出和与参考极31ac连接的运算放大器反转输入经由液体而连接,形成闭环。与对极31ab连接的运算放大器输出电压在给定的范围内推移,以使得与参考极31ac连接的“运算放大器反转输入的电压”和与参考极电压设定用DA转换器连接的“运算放大器非反转输入的电压”相等。

[0105] 另一方面,在产生了传感器30的检测部31a未充分浸渍于培养基X的浸渍错误的情况下,由于与对极31ab连接的运算放大器输出和与参考极31ac连接的运算放大器反转输入并未经由液体而连接,因此,成为开环。

[0106] 因此,运算放大器作为比较器而动作,与对极31ab连接的运算放大器输出电压(对极端子电压)在初始的阶段(漏检期间中)成为Lo或Hi的任一者的状态。即,对极端子电压触底(大致成为0),或到顶(大致运算放大器的最大输出电压)。

[0107] 另外,在电压施加开始时在浸渍状态中没有问题的情况下,难以想象在高温多湿环境下的细胞培养中从中途起成为浸渍错误的情形。即,只要在孔25a中注入规定量的培养基X,则即使在细胞培养中培养基X的一部分蒸发,也不会成为浸渍错误。

[0108] 因而,解析部42在漏检期间中判定对极端子电压是否脱离给定的范围,在脱离了给定的范围的情况下,判定为浸渍错误产生,并且向显示部41显示为浸渍错误产生,由此能对使用者报知异常的产生。

[0109] <测定错误的检测方法>

[0110] 在本实施方式的细胞培养分析装置1中,如上述那样,通过测定3极结构的传感器30的对极31ab所涉及的对极端子电压,来检测上述的测定错误(污染物错误以及浸渍不良错误)。

[0111] 在此,使用图14的流程图来说明测定错误的检测方法的处理的流程。

[0112] 即,在步骤S11,在分析组件2的电化学测定部11中所含的电压施加部11a对传感器30施加给定的电压后,解析部42从电压测定部11c经由通信部14来接收加在传感器30的对极31ab上的对极端子电压。

[0113] 接下来,在步骤S12,解析部42判定接收到的对极端子电压是否是漏检期间内测定的结果。

[0114] 在此,在是漏检期间的测定结果的情况下,前进到步骤S13以后的浸渍错误的判定处理。另一方面,在不是漏检期间内的测定结果而是经过漏检期间后的测定结果的情况下,前进到步骤S17以后的污染物错误的判定处理。

[0115] 接下来,在步骤S13,由于接收到的对极端子电压在步骤S12中判定为是漏检期间内的测定结果,因此,解析部42为了判定浸渍错误的有无而判定对极端子电压的值是否处于给定的范围外。

[0116] 在此,在对极端子电压的值处于给定的范围外的情况下,判断为有浸渍错误产生,前进到步骤S14。另一方面,在对极端子电压的值处于给定的范围内的情况下,判断为未产生浸渍错误,前进到步骤S16。

[0117] 接下来,在步骤S14,由于在步骤S13中判定为对极端子电压的值处于给定的范围外,因此,判定是否将被认为产生了浸渍错误在显示部41中对使用者报知完毕。

[0118] 在此,在报知完毕的情况下,前进到步骤S16,在未报知的情况下,前进到步骤S15。

[0119] 接下来,在步骤S15,为了报知尚未报知的浸渍错误的产生,显示部41进行产生了浸渍错误的意思的显示。并且,由于在传感器30的检测部31a未充分浸渍于培养基X的状态下保持施加电压不变的话,传感器30有可能发生故障,因此,控制部12使从电压施加部11a对传感器30的电压的施加停止,前进到步骤S22。

[0120] 接下来,在步骤S16,由于在步骤S13中判定为对极端子电压的值处于给定的范围内,或者在步骤S14中判定为将浸渍错误产生报知完毕,因此,判定是否继续培养。

[0121] 在此,若使用者选择继续培养,则回到步骤S11,重复进行测定错误的判定处理。另一方面,若使用者选择不继续培养,就结束处理。

[0122] 另一方面,在步骤S17,由于接收到的对极端子电压在步骤S12中判定为是漏检期间外的测定结果,因此,解析部42为了判定污染物错误的有无而算出经过时间中的对极端子电压的负的变化速度。

[0123] 接下来,在步骤S18,判定步骤S17中算出的对极端子电压的负的变化速度是否不足给定的阈值。

[0124] 在此,在不足阈值的情况下,判定为有染物错误产生,前进到步骤S19。另一方面,在为阈值以上的情况下,前进到步骤S21。

[0125] 接下来,在步骤S19,由于在步骤S18中判定为对极端子电压的负的变化速度不足给定的阈值,因此,判定是否将被认为产生了的污染物错误的产生在显示部41中对使用者报知完毕。

[0126] 在此,在报知完毕的情况下,前进到步骤S21,在未报知的情况下,前进到步骤S20。

[0127] 接下来,在步骤S20,为了报知尚未报知的污染物错误的产生,显示部41进行产生了污染物错误的意思的显示。

[0128] 接下来,在步骤S21,由于在步骤S18中判定为对极端子电压的变化速度为给定的阈值以上,或者在步骤S19中判定为将污染物错误产生报知完毕,因此,判定是否继续培养。在此,若使用者选择继续培养,就回到步骤S11,重复进行测定错误的判定处理。另一方面,若使用者选择不继续培养,则结束处理。

[0129] 接下来,在步骤S22,选择是否在步骤S15中报知浸渍错误的产生、在步骤S20中报知污染物错误的产生后将培养中断。

[0130] 这时,虽然能根据使用者的判断来选择是否将培养中断,但通常在有霉菌等附着的情况下,判定为不能继续培养,从而结束处理。

[0131] <主要的特征>

[0132] 如图10所示那样,本实施方式的细胞培养分析装置1具备电压施加部11a、电流测定部11b、电压测定部11c和解析部42。电压施加部11a在将传感器30的包含作用极31aa、31ad、对极31ab以及参考极31ac在内的检测部31a浸渍于培养基X的状态下对检测部31a施加电压。电流测定部11b测定由于对检测部31a施加的电压而流过传感器30的电流值。解析部42基于电流测定部11b中的测定结果来算出培养基X中所含的葡萄糖、乳酸的浓度。电压测定部11c根据由电压施加部11a施加的电压来测定检测部31a中所含的对极31ab的端子电压。解析部42基于电压测定部11c中测定的对极31ab的端子电压来检测测定错误。

[0133] 由此,在传感器30的检测部31a未充分浸渍于培养基X内的情况下、霉菌等杂质附着于传感器30的表面的情况下,通过对示出一定的举动的对极端子电压的变化进行监视,能高精度地检测测定错误的产生。

[0134] 其结果,能高精度地检测因传感器浸渍不良、污染物产生等而导致的测定错误的产生,从而精度良好地实施成为测定对象的葡萄糖、乳酸等的测定。

[0135] [其他实施方式]

[0136] 以上,说明了本发明的一实施方式,但本发明并不限于上述实施方式,能在不脱离发明的要旨的范围内进行各种变更。

[0137] (A)

[0138] 在上述实施方式中,作为试料测定装置以及试料测定方法,举出实现了本发明的示例进行了说明。但本发明并不限于此。

[0139] 例如,也可以将本发明实现为使计算机执行上述的试料测定装置的试料测定方法的试料测定程序。

[0140] 该试料测定程序保存在搭载于试料测定装置的存储器(存储部)中,CPU将保存于存储器的试料测定程序读入,使硬件执行各步骤。更具体地,CPU通过将试料测定程序读入,来执行上述的电压施加步骤、电流测定步骤、浓度测定步骤、对极端子电压测定步骤、测定错误检测步骤,能得到与上述同样的效果。

[0141] 此外,本发明也可以实现为保存试料测定程序的记录介质。

[0142] (B)

[0143] 在上述实施方式中,举出将本发明的试料测定装置中所含的浓度测定部以及测定错误检测部作为控制组件4侧的解析部42而设置的示例。但本发明并不限于此。

[0144] 例如,也可以是分析组件2侧的控制部12作为浓度测定部以及测定错误检测部发挥功能的结构。

[0145] (C)

[0146] 在上述实施方式中,举出利用包含葡萄糖测定用和乳酸测定用这2个作用极31aa、31ad在内的传感器30的示例进行了说明。但本发明并不限于此。

[0147] 例如,也可以是利用作用极、对极、参考极各设置1个的3极结构的传感器的结构。

[0148] (D)

[0149] 在上述实施方式中,举出将本发明的试料测定装置适用于细胞培养分析装置1的示例进行了说明。但本发明并不限于此。

[0150] 例如,也可以对作为细胞培养以外的装置的进行试料的测定的测定装置适用本发明。

[0151] (E)

[0152] 在上述实施方式中,举出使用测定葡萄糖和乳酸的浓度来作为测定对象的传感器30的示例进行了说明。但本发明并不限于此。

[0153] 例如,作为测定对象物,并不限于葡萄糖和乳酸,也可以是其他物质。

[0154] (F)

[0155] 在上述实施方式中,举出传感器30以在折弯部32中折弯的状态下使用的示例进行了说明。但本发明并不限于此。

[0156] 例如,也可以是不折弯传感器地使用的结构。

[0157] 在该情况下,通过设为在传感器的主体部的上端部分将多个传感器利用连结部而连结的结构,能得到提升传感器的位置精度这样的与上述同样的效果。

[0158] (G)

[0159] 在上述实施方式中,举出相反朝向地使用大致T字形状的传感器30的示例进行了说明。但本发明并不限于此。

[0160] 例如也可以使用大致I字形状或大致L字形状的传感器。

[0161] (H)

[0162] 在上述实施方式中,举出将本发明的试料测定装置适用于细胞培养分析装置的示例进行了说明。但本发明并不限于此。

[0163] 例如,除了细胞培养以外,也可以对进行试料的测定的装置适用本发明。

[0164] 产业上的可利用性

[0165] 本发明的试料测定装置由于起到能为了进行正确的测定而检测因传感器浸渍不

良、污染物产生等导致的测定错误的产生这样的效果,因此,并不限于细胞培养的领域,能广泛适用于进行各种试料的测定的装置。

- [0166] 附图标记的说明
- [0167] 1 细胞培养分析装置(试料测定装置)
- [0168] 2 分析组件
- [0169] 3 培养器
- [0170] 3a 门
- [0171] 4 控制组件
- [0172] 5 电缆
- [0173] 11 电化学测定部
- [0174] 11a 电压施加部
- [0175] 11b 电流测定部
- [0176] 11c 电压测定部(对极端子电压测定部)
- [0177] 12 控制部
- [0178] 13 存储部
- [0179] 14 通信部
- [0180] 20 带传感器的培养模块
- [0181] 21 主体部
- [0182] 22 拉出部
- [0183] 23 升降机构
- [0184] 25 孔盘
- [0185] 25a 孔
- [0186] 27 底板
- [0187] 28 传感器组件
- [0188] 30 传感器(试料测定传感器)
- [0189] 31 主体部
- [0190] 31a 检测部(电极部)
- [0191] 31aa 作用极
- [0192] 31ab 对极
- [0193] 31ac 参考极
- [0194] 31ad 作用极
- [0195] 31b 连接端子部
- [0196] 31c 电极
- [0197] 32 折弯部
- [0198] 33 连结部
- [0199] 34 基材(PET片)
- [0200] 35 试剂层
- [0201] 36 粘接层
- [0202] 37 保护膜

- [0203] 38 绝缘层
- [0204] 41 显示部
- [0205] 42 解析部 (浓度测定部、测定错误检测部)
- [0206] C1 安全柜
- [0207] i 电流
- [0208] X 培养基。

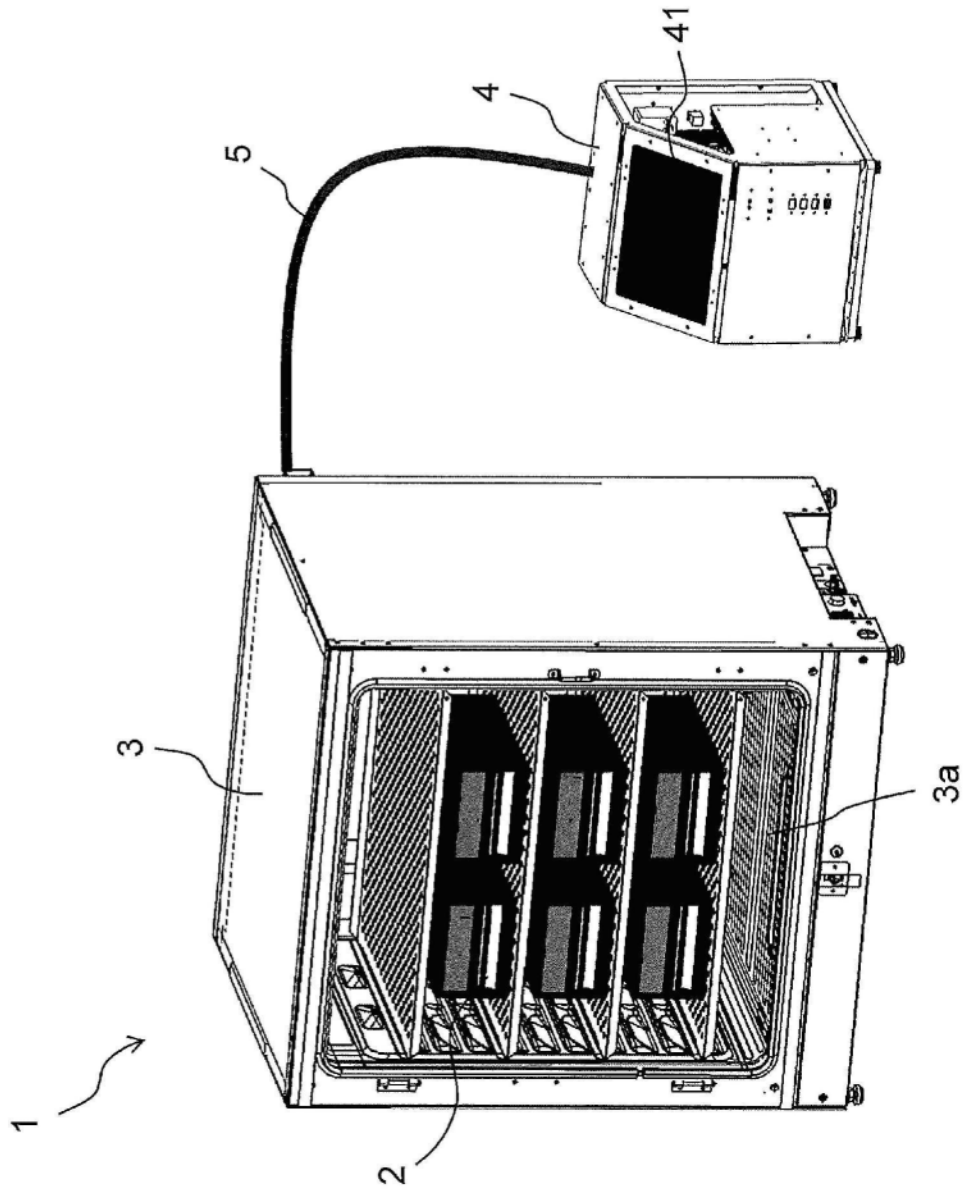


图1

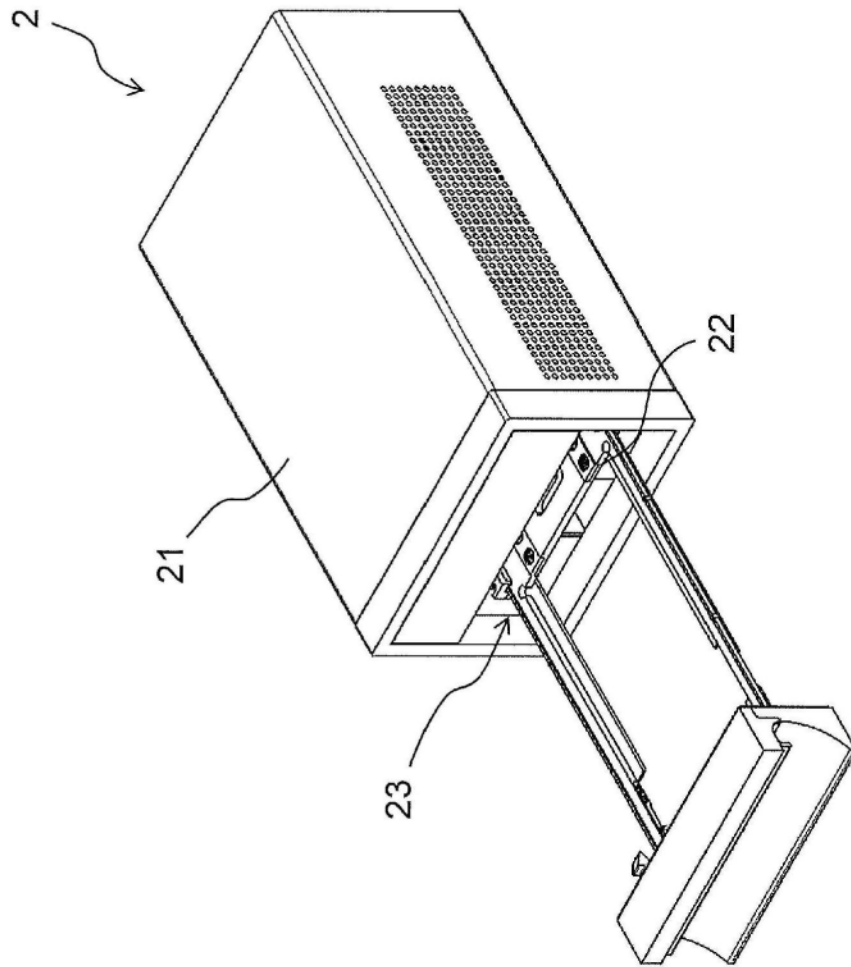


图2

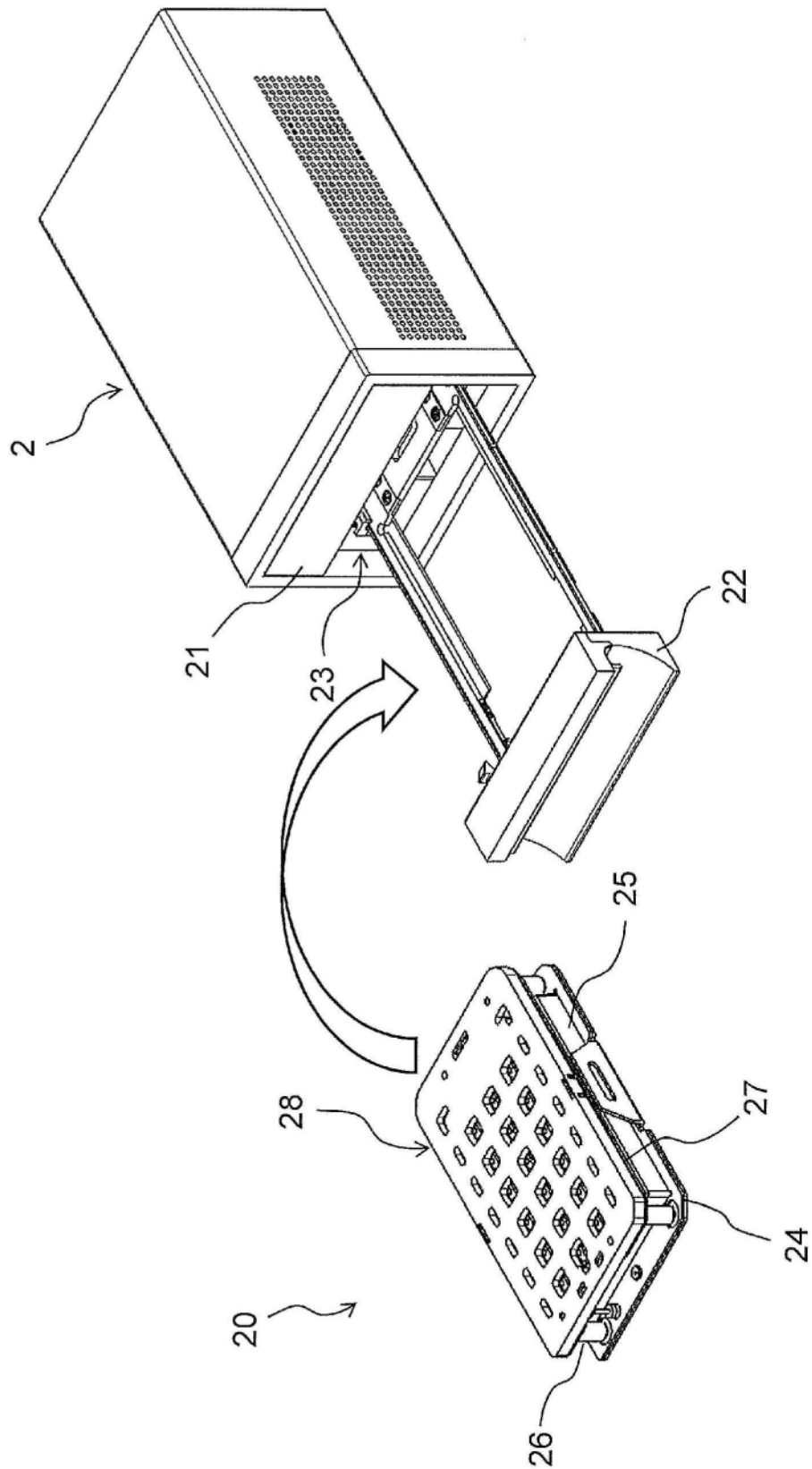


图3

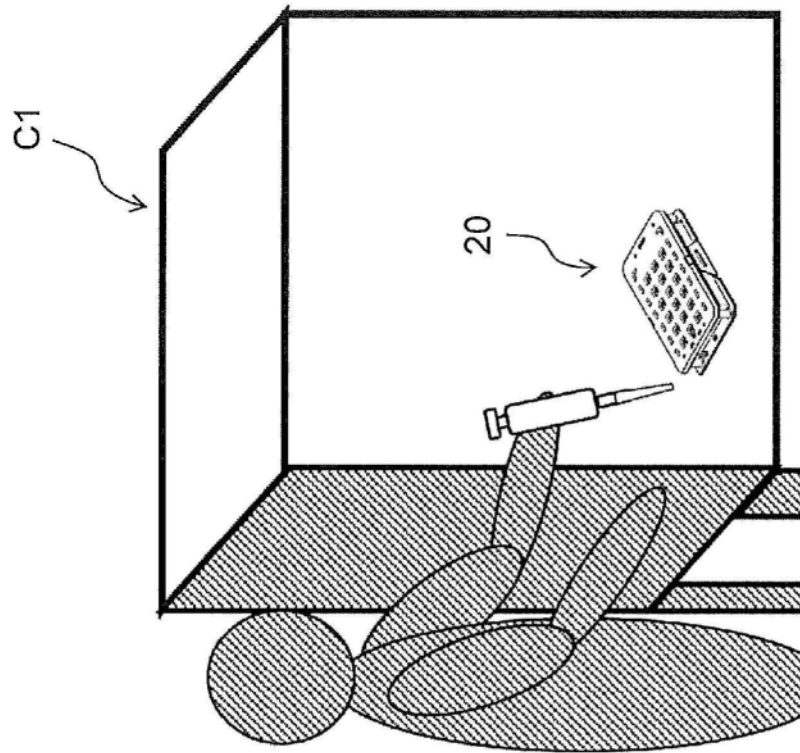


图4

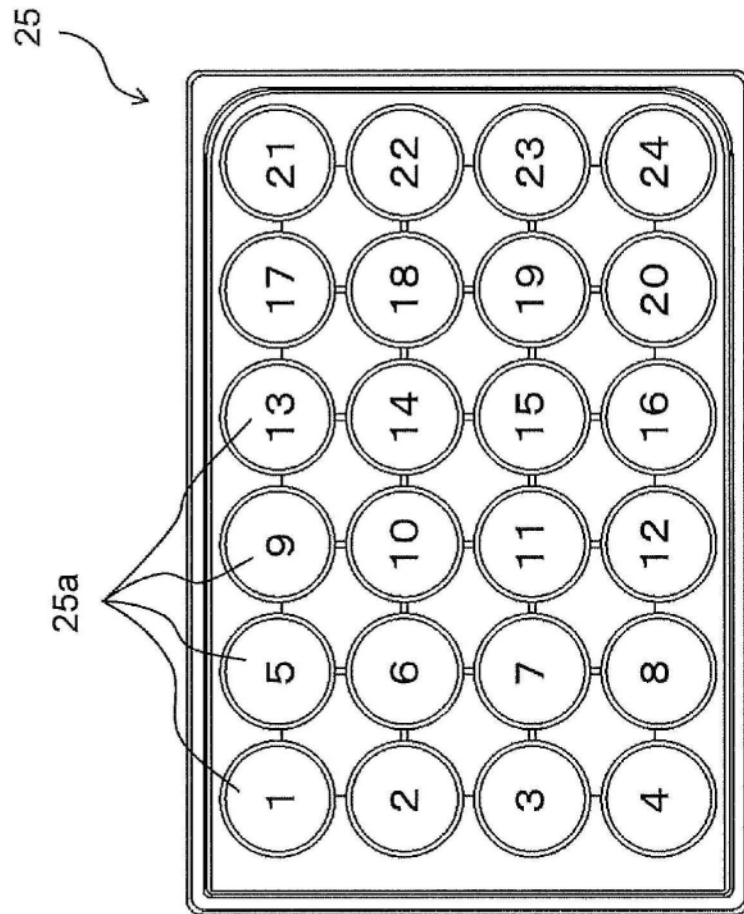


图5

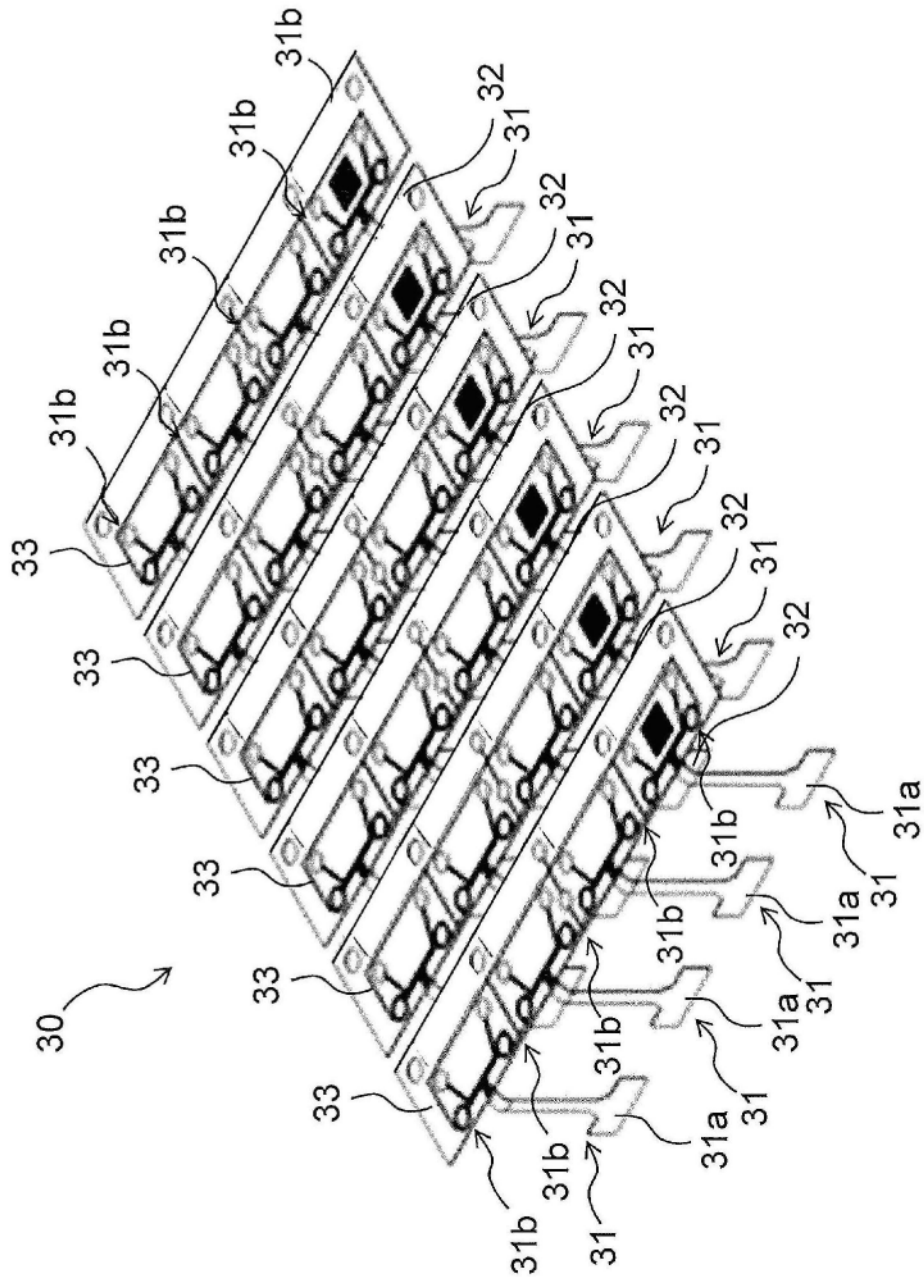


图6

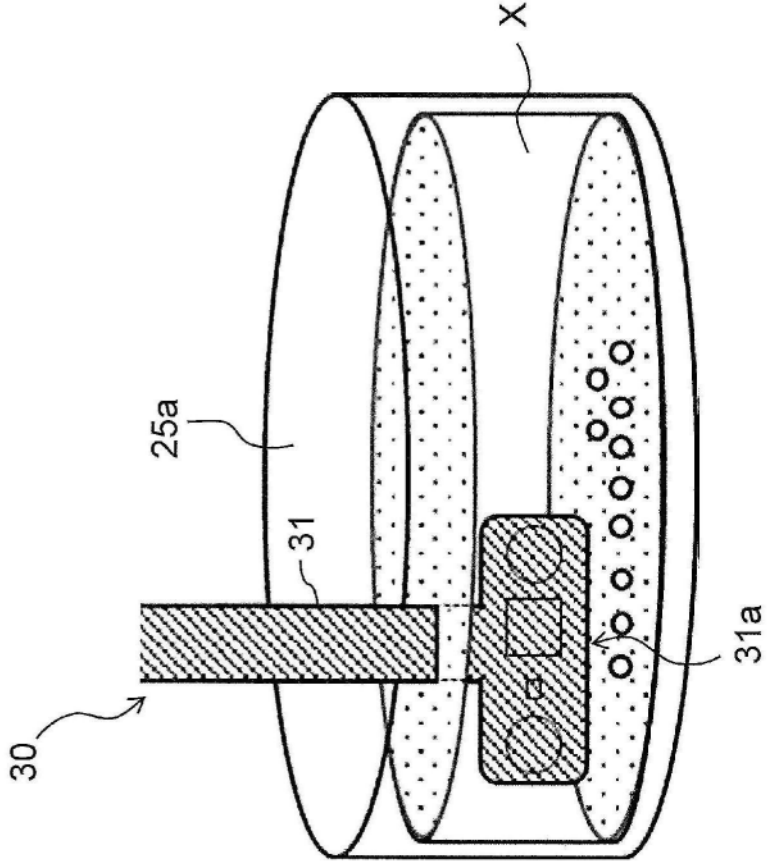


图7

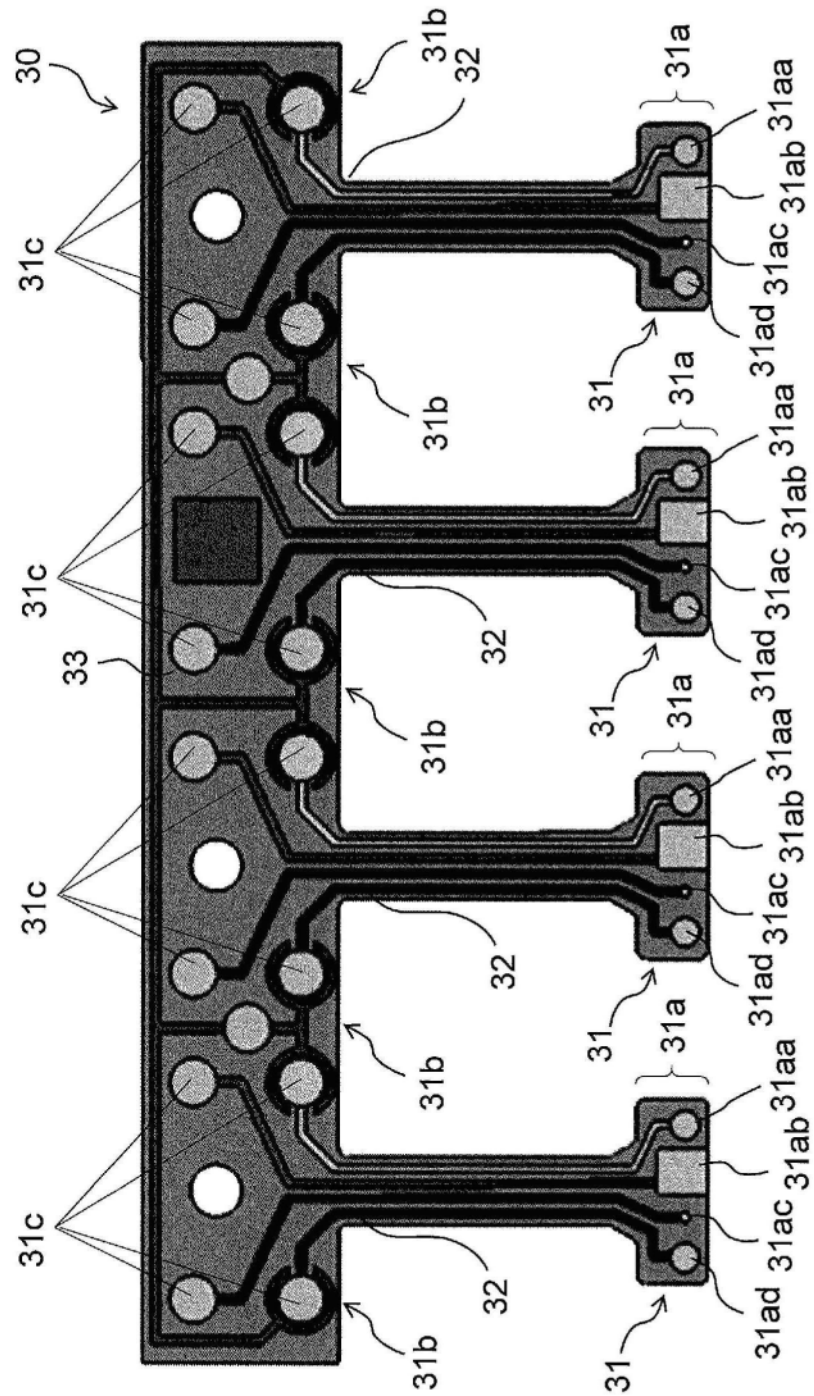


图8

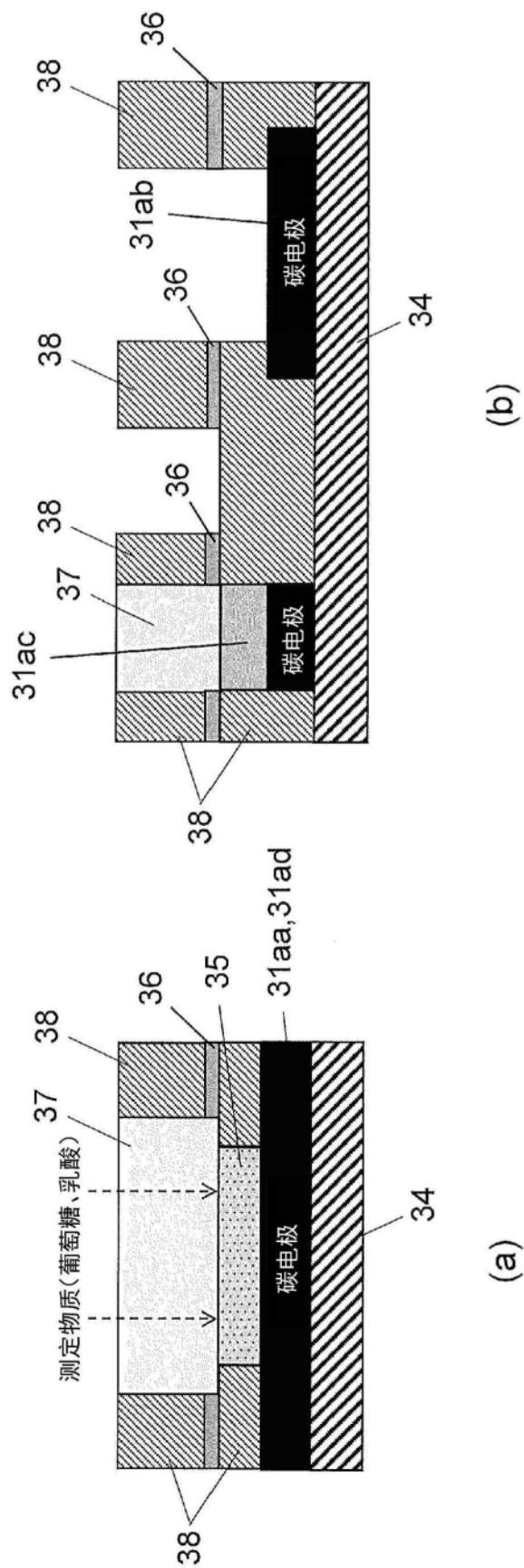


图9

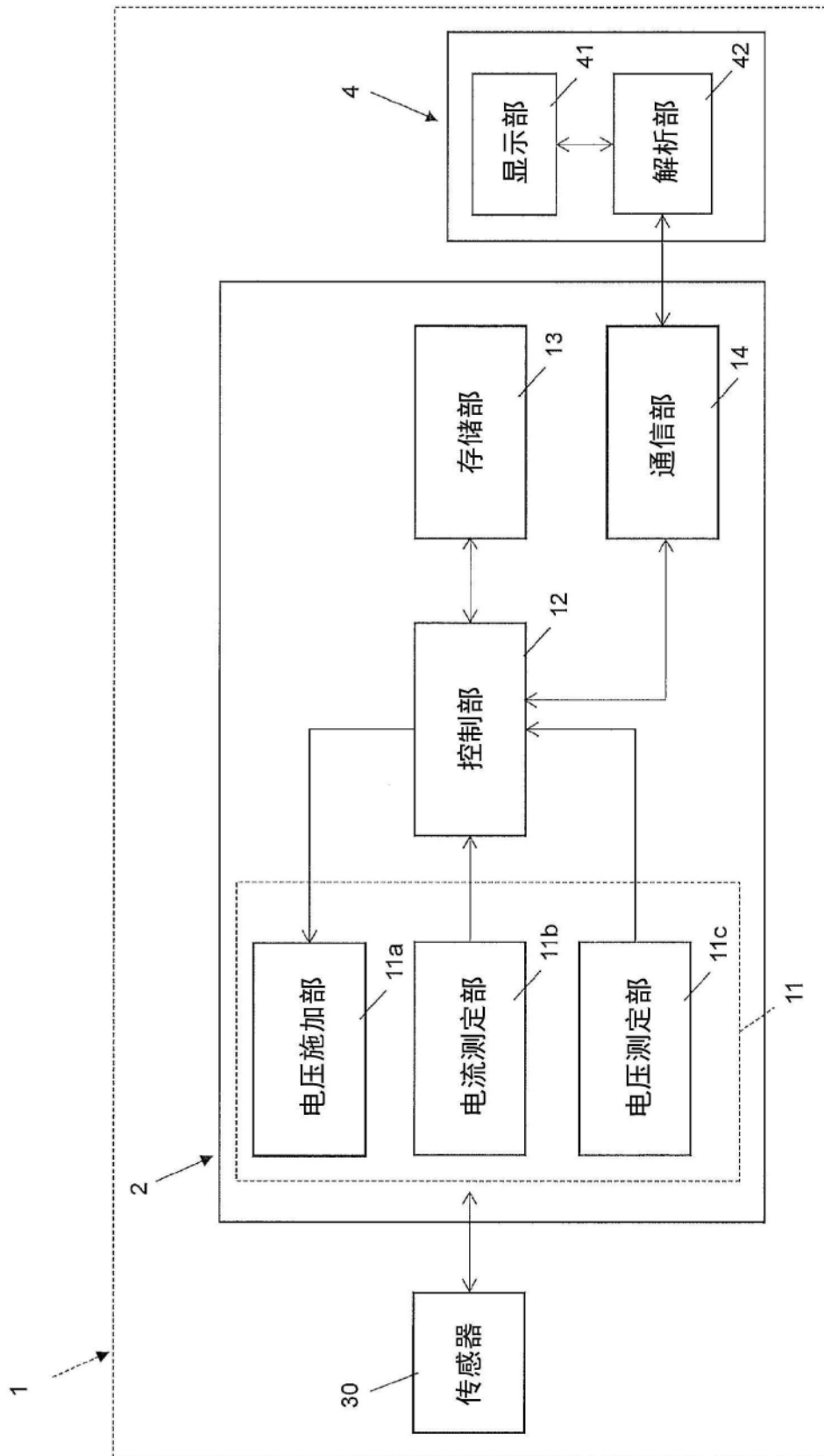


图10

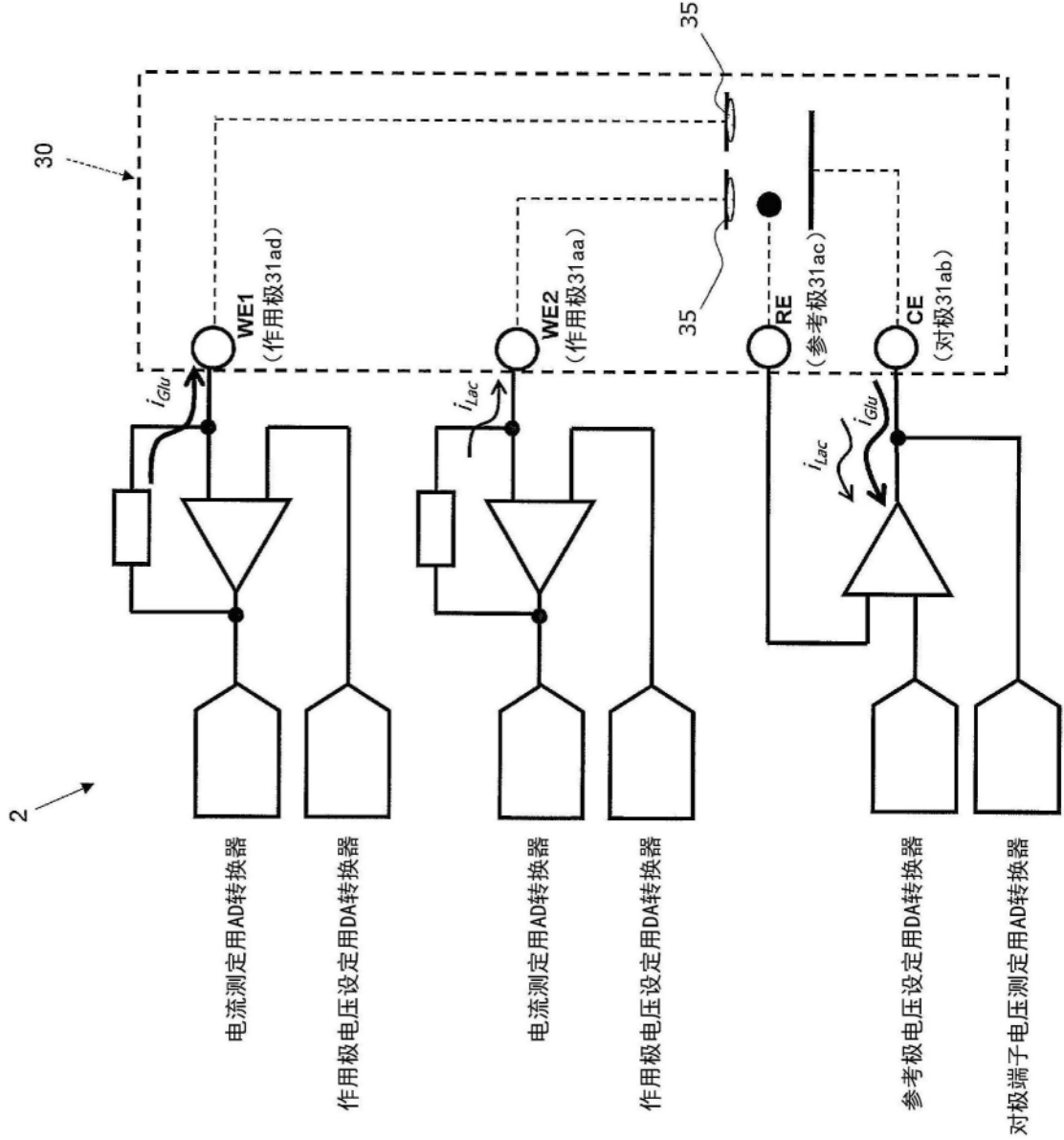


图11

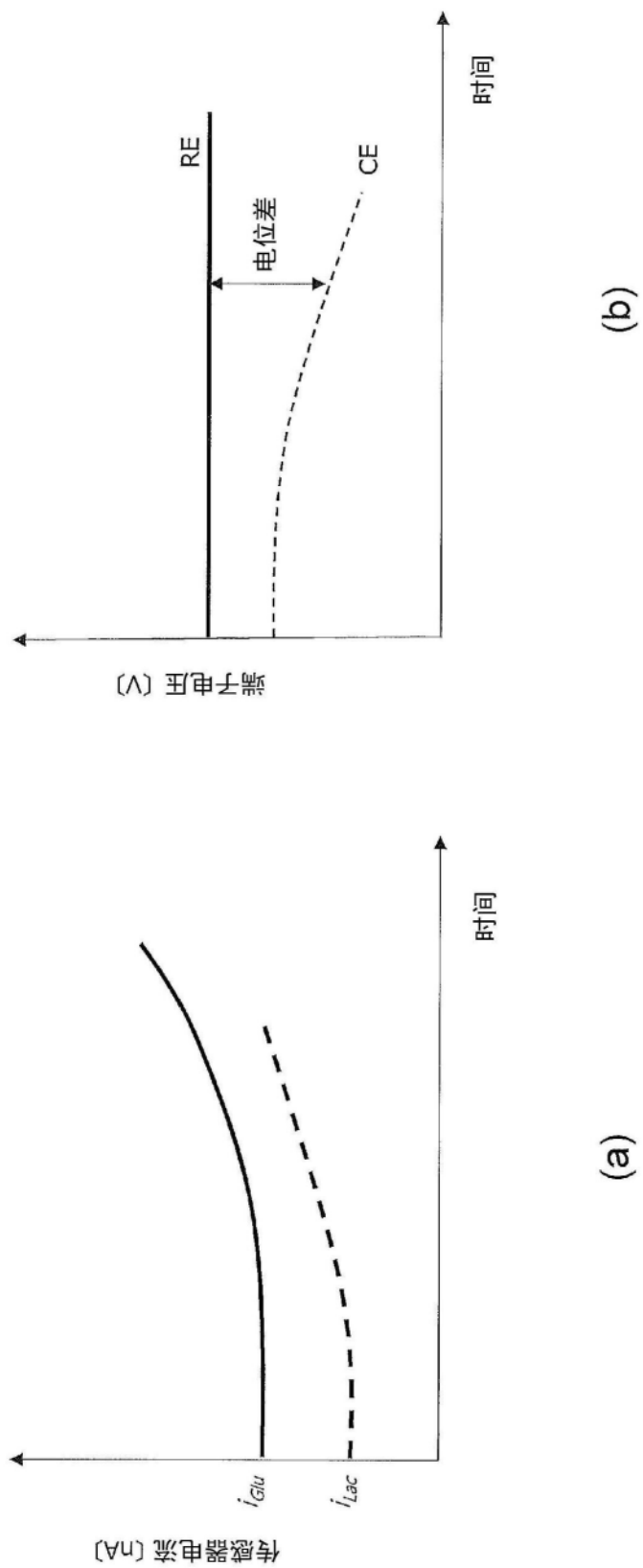


图12

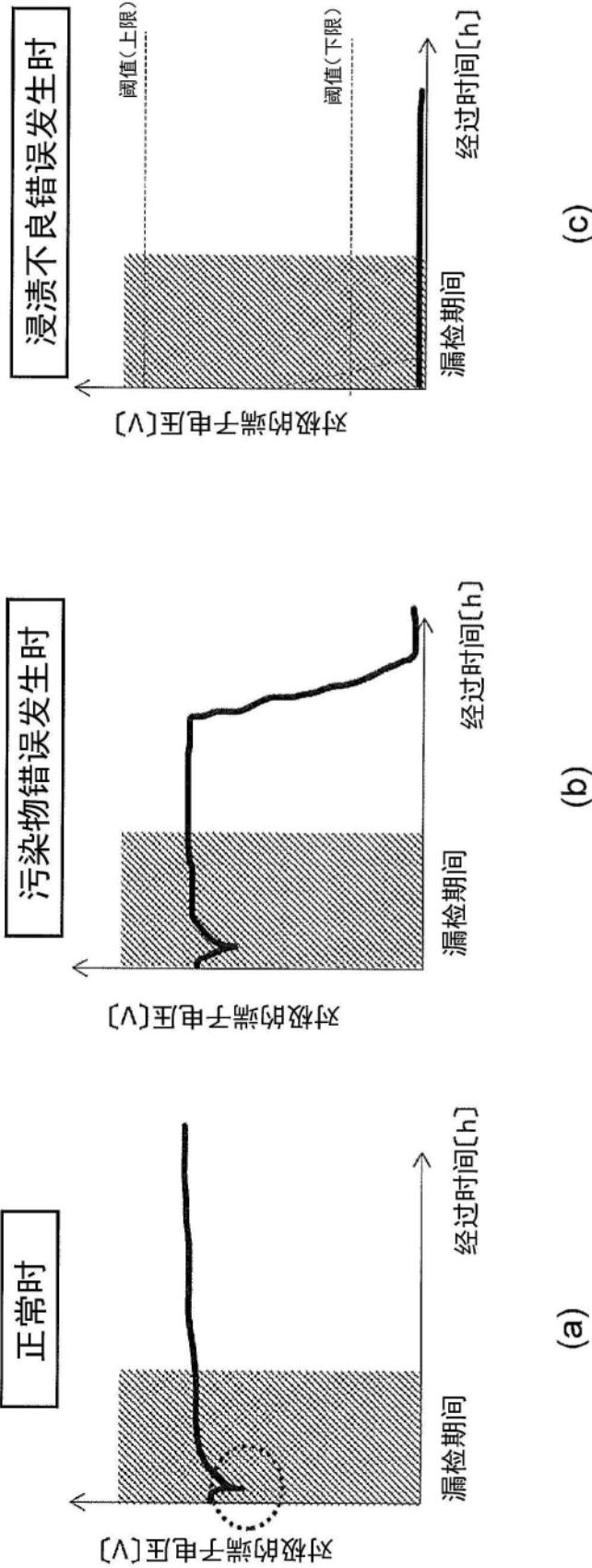


图13

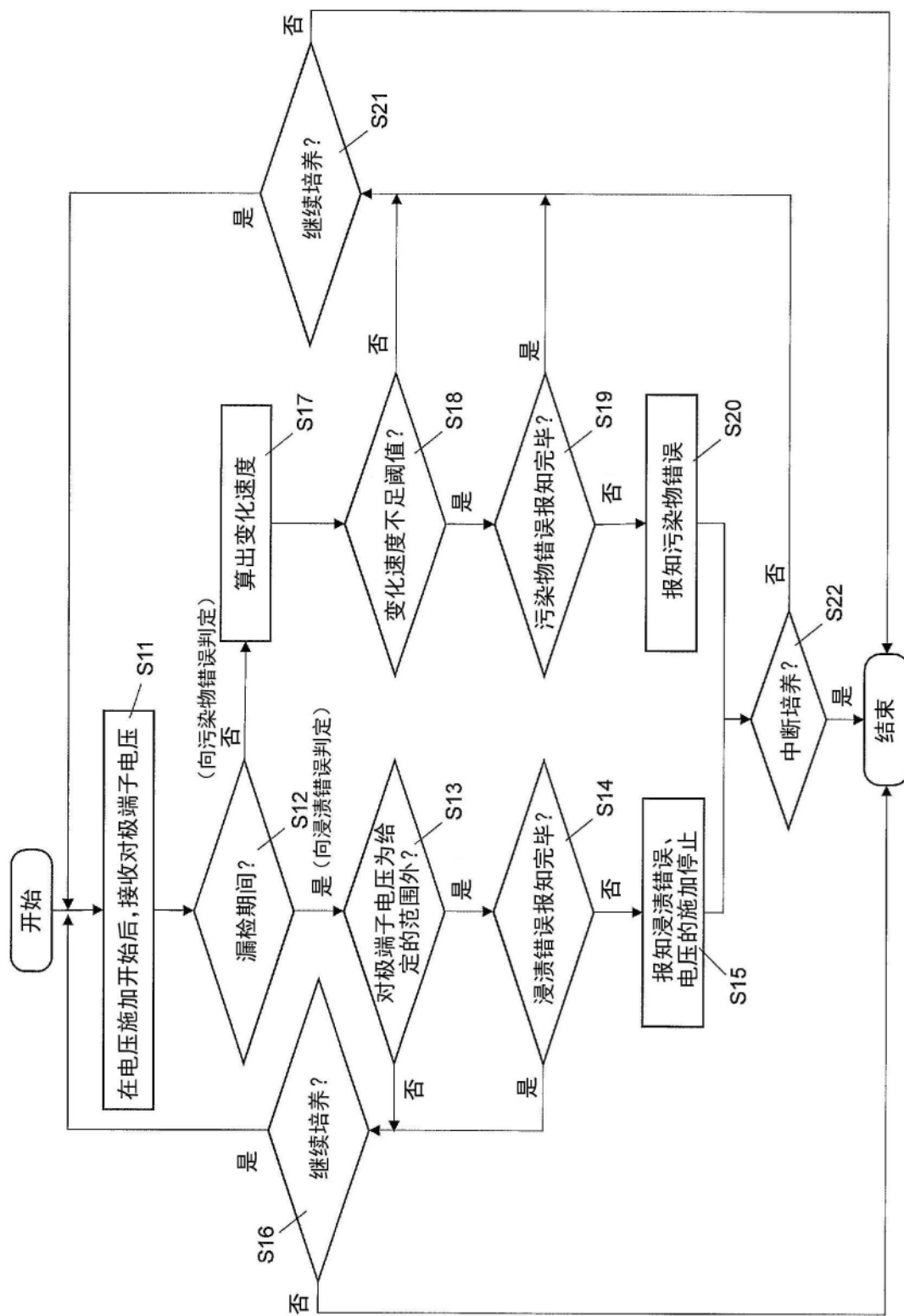


图14