

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5991236号  
(P5991236)

(45) 発行日 平成28年9月14日(2016.9.14)

(24) 登録日 平成28年8月26日(2016.8.26)

(51) Int.Cl.

F 1

GO 1 N 15/12 (2006.01)

GO 1 N 15/12

B

GO 1 N 15/00 (2006.01)

GO 1 N 15/00

B

GO 1 N 15/12

H

請求項の数 7 (全 18 頁)

(21) 出願番号 特願2013-50316 (P2013-50316)  
 (22) 出願日 平成25年3月13日(2013.3.13)  
 (65) 公開番号 特開2014-178119 (P2014-178119A)  
 (43) 公開日 平成26年9月25日(2014.9.25)  
 審査請求日 平成27年2月9日(2015.2.9)

(73) 特許権者 000002185  
 ソニー株式会社  
 東京都港区港南1丁目7番1号  
 (74) 代理人 100104215  
 弁理士 大森 純一  
 (74) 代理人 100117330  
 弁理士 折居 章  
 (74) 代理人 100168181  
 弁理士 中村 哲平  
 (74) 代理人 100170346  
 弁理士 吉田 望  
 (74) 代理人 100168745  
 弁理士 金子 彩子  
 (74) 代理人 100176131  
 弁理士 金山 慎太郎

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 分取装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

粒子を含む流体が流れる流路と、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とを有する流路デバイスと、

前記流路内を流れる前記粒子の特性を検出し、前記検出された前記粒子の特性に基づき、方形波パルスを用いたパルス変調により電圧信号を生成し、これを前記作用電極部に出力する制御部とを具備し、

前記流路デバイスは、

狭窄路と、

第1の入口を有し、前記粒子を含む流体が流れる第1の流路と、

第2の入口と、前記作用電極部より下流側に設けられた分岐路とを有する第2の流路であって、前記第2の入口から前記狭窄路までの間、前記粒子を含まない流体が一定の圧力で流れるように設けられ、前記第1の流路からの前記粒子を含む流体が、前記狭窄路を介して前記第2の流路を流れる流体と合流するように、前記狭窄路を介して前記第1の流路と連通する第2の流路と、

前記第1の流路のみに接続された排液口と、

前記狭窄路を挟むように設けられ、前記粒子の電気的特性を計測する一対の計測電極とを有し、

前記制御部は、前記一対の計測電極で得られた信号に基づき、前記粒子の特性を検出する

10

20

分取装置。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の分取装置であって、

前記制御部は、前記一对の計測電極で得られた信号に基づき複素誘電率を算出し、前記複素誘電率に基づき前記電圧信号を生成する

分取装置。

【請求項 3】

請求項 1 または 2 に記載の分取装置であって、

前記制御部は、P D M (Pulse Density Modulation) により前記電圧信号を生成する

分取装置。

10

【請求項 4】

請求項 1 または 2 に記載の分取装置であって、

前記制御部は、P W M (Pulse Width Modulation) により前記電圧信号を生成する

分取装置。

【請求項 5】

請求項 1 から 4 のうちいずれか 1 項に記載の分取装置であって、

前記制御部は、0 . 1 MHz 以上 1 0 0 MHz 以下の間の所定の周波数範囲を持つ方形波パルスを用いる

分取装置。

【請求項 6】

請求項 1 から 5 のうちいずれか 1 項に記載の分取装置であって、

前記作用電極部は、

前記流体の流れ方向に沿って配列され、前記電圧信号が印加される複数の電極指と、

前記複数の電極指に対向して設けられた対向電極とを有する

分取装置。

20

【請求項 7】

請求項 6 に記載の分取装置であって、

前記複数の電極指の先端と、前記対向電極との距離が一定となるように、前記対向電極が前記複数の電極指のそれぞれの周囲の少なくとも一部を囲むように配置されている

分取装置。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本技術は、細胞等の粒子を誘電泳動力により分取する分取装置及び分取方法に関する。

【背景技術】

【0002】

従来から、電磁気力によって流体内の粒子を分取する方式として、例えば次の 2 つの方式がある。1 つは、直流電場を流路内に形成することによって荷電粒子の電気泳動を行う方式である。もう 1 つは、直流または交流電場を流路内に形成し、かつ、その電場に、空間不均一性、つまり電場強度の勾配を持たせることによって媒体及び粒子の複素誘電率に依存して粒子の誘電泳動を行う方式である。後者の誘電泳動を行う方式の例として、特許文献 1 に開示された細胞分取装置（細胞分析・分取システム）がある。

40

【0003】

この細胞分取装置は、例えばマイクロ流路を有する細胞分取用のチップを備える。この装置は、チップ内の所定の流路内を細胞を含む流体が流れる時、その流路間の複素インピーダンスや複素誘電率を計測し、その計測結果に基づき、細胞を分取している。チップには、細胞の複素インピーダンスや複素誘電率を計測し、信号を検出するための信号検出電極（測定部）が設けられている。また、チップには、その信号検出電極より下流側に、細胞の分取手段として、細胞に適切な泳動力を与える直流または交流電場を形成するための所定形状の作用電極（電場印加部）が設けられている（例えば、特許文献 1 の明細書段落

50

[ 0 0 2 5 ]、[ 0 0 2 8 ]等を参照)。

【先行技術文献】

【特許文献】

【 0 0 0 4 】

【特許文献1】特開 2 0 1 2 - 9 8 0 7 5 号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 0 5 】

泳動力による粒子の移動量を制御するためには電圧振幅の制御が必要であるが、その電圧は高周波の大電圧であるため、その電圧振幅の制御には困難が伴い、高価な回路を必要とする。

10

【 0 0 0 6 】

したがって、本技術の目的は、作用電極への出力電圧の制御を、安価な回路で容易に行うことができる分取装置及び分取方法を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【 0 0 0 7 】

上記目的を達成するため、本技術に係る分取装置は、流路デバイスと、制御部とを具備する。

前記流路デバイスは、粒子を含む流体が流れる流路と、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とを有する。

20

前記制御部は、前記流路内を流れる前記粒子の特性を検出し、前記検出された前記粒子の特性に基づき、方形波パルスを用いたパルス変調により電圧信号を生成し、これを前記作用電極部に出力する。

【 0 0 0 8 】

制御部は、流路内で電場強度勾配による誘電泳動力を発生させるために、方形波パルスを用いたパルス変調により電圧信号を生成するので、安価なデジタル回路でパルス変調回路を構成することができ、作用電極への出力電圧の制御を容易に行うことができる。

【 0 0 0 9 】

前記流路デバイスは、前記粒子の電気的特性を計測する計測電極部を有し、前記制御部は、前記計測電極部で得られた信号に基づき、前記粒子の特性を検出してもよい。その場合、前記制御部は、前記計測電極部で得られた信号に基づき複素誘電率を算出し、前記複素誘電率に基づき前記電圧信号を生成してもよい。複素誘電率を用いることにより、分取精度を高めることができる。

30

【 0 0 1 0 】

前記制御部は、P D M ( Pulse Density Modulation ) により前記電圧信号を生成してもよいし、P W M ( Pulse Width Modulation ) により前記電圧信号を生成してもよい。

【 0 0 1 1 】

前記制御部は、0 . 1 MHz以上 1 0 0 MHz以下の間の所定の周波数範囲を持つ方形波パルスを用いてもよい。所定の周波数範囲は固定でも可変でもよい。

【 0 0 1 2 】

40

方形波パルスを用いたパルス変調で生成された電圧信号を用いて、誘電泳動力を発生させることにより、小さな流路内で粒子に微小な変位を与えることができる。

【 0 0 1 3 】

前記作用電極部は、前記流体の流れ方向に沿って配列され、前記電圧信号が印加される複数の電極指と、前記複数の電極指に対向して設けられた対向電極とを有してもよい。複数の電極指が流体の流れ方向に沿って配列されることにより、複数の電極指と対向電極との間で電場強度勾配を生成することができる。

【 0 0 1 4 】

前記複数の電極指の先端部と、前記対向電極との距離が一定となるように、前記対向電極が前記複数の電極指の先端部を囲むように配置されてもよい。これにより、複数の電極

50

指が流体の流れ方向に連続して設けられている場合に、同じ状態の電束密度が、電極指ごとに配列される。したがって、作用電極部は、誘電泳動力が働く方向に微細な変位を少しずつ複数段階で粒子に与えることができる。

#### 【 0 0 1 5 】

本技術に係る分取方法は、粒子を含む流体が流れる流路と、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とを有する流路デバイスを用いて、前記粒子を分取する分取方法である。

前記流路内を流れる前記粒子の特性が検出される。

そして、前記検出された前記粒子の特性に基づき、方形波パルスを用いたパルス変調により電圧信号が生成され、これが前記作用電極部に出力される。

#### 【 発明の効果 】

#### 【 0 0 1 6 】

以上、本技術によれば、安価な回路で出力電圧の制御を容易に行うことができる。

#### 【 図面の簡単な説明 】

#### 【 0 0 1 7 】

【 図 1 】 図 1 は、本技術の第 1 の実施形態に係る分取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、第 2 の流路及びこの第 2 の流路から分岐する分岐部を示す平面図である。

【 図 4 】 図 4 は、作用電極部の一部を示す平面図である。

【 図 5 】 図 5 は、図 4 における A - A 線断面図である。

【 図 6 】 図 6 は、作用信号生成部の機能的な構成を示すブロック図である。

【 図 7 】 図 7 は、流路デバイスで粒子が分取される様子を示す。

【 図 8 】 図 8 は、PDM方式を採用した作用信号生成部により出力されるパルス波形と、誘電泳動力との関係を模式的に示す図である。

【 図 9 】 図 9 A ~ C は、作用信号生成部により出力されるパルス波形を、設定された周波数ごとに示す。

【 図 10 】 図 10 A ~ C は、図 9 A ~ C にそれぞれ対応した、オシロスコープで実際に得られた作用電圧信号のパルス波形を示す。

【 図 11 】 図 11 は、実験で用いられた流路及び作用電極部を示す写真である。

【 図 12 】 図 12 は、設定された周波数ごとの  $x$  及び  $y$  方向の合成の粒子の変位量 ( $y / x$ ) を示すグラフである。

【 図 13 】 図 13 は、設定された周波数ごとの  $y$  方向の粒子の速度のピーク値を示すグラフである。上

【 図 14 】 図 14 は、図 12 及び 13 に示した実験について、設定された周波数ごとに、粒子の変位量 ( $y / x$ ) 及び粒子の  $y$  方向の速度のそれぞれの平均値を示す表である。

【 図 15 】 図 15 は、本技術の第 2 の実施形態に係る作用信号生成部の機能的な構成を示すブロック図である。

【 図 16 】 図 16 は、PWM方式を採用した作用信号生成部により出力されるパルス波形と、誘電泳動力との関係を模式的に示す図である。

#### 【 発明を実施するための形態 】

#### 【 0 0 1 8 】

以下、図面を参照しながら、本技術の実施形態を説明する。

#### 【 0 0 1 9 】

[ 第 1 の実施形態 ]

#### 【 0 0 2 0 】

( 分取装置の構成 )

図 1 は、本技術の第 1 の実施形態に係る分取装置の構成を示すブロック図である。分取

10

20

30

40

50

装置 100 は、流路デバイス 50 と制御部 70 とを備える。

【0021】

流路デバイス 50 は、例えばチップ状に形成され、流路 10 を有する。流路 10 には、試料である粒子を含む流体が流れる。流路 10 は、例えば 30 ~ 200  $\mu\text{m}$  程度の細い幅を持つマイクロ流路である。流路デバイス 50 は、流路 10 に沿って、図中左の上流側から、計測電極部 20、作用電極部 40 及び分岐部 15 を備える。

【0022】

試料としての粒子は、生体の細胞、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。

【0023】

図 2 は、流路 10 の方向に沿う断面で見た、流路デバイス 50 の模式的な図である。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、図示しないピペットやポンプ等によって、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。

【0024】

下側に設けられた第 2 の流路 12 は、第 2 の入口 12a を有し、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。

【0025】

図 3 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。第 2 の流路 12 は、第 1 の流路 11 の長さより長く形成され、ほぼ Y 字状に形成されている。Y 字状に形成された部分が分岐部 15 であり、分岐部 15 は、複数の、例えば 2 つの分岐路 16 及び 17 を含む。各分岐路 16 及び 17 の下流側端部には、図 1 に示すように、出口 16a 及び 17a がそれぞれ設けられている。なお、出口 16a 及び 17a に代えて、分取後の粒子が溜められる図示しないプールが設けられ、さらにそのプールより下流側に、それらのプールに溜められた粒子を取り出す 1 以上の出口が設けられていてもよい。

【0026】

図 2 及び 3 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。図 3 に示すように、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。

【0027】

このように流路 10 を第 1 の流路 11 と第 2 の流路 12 とを分けることにより、第 1 の流路 11 及び狭窄路 13 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 12 ではその第 2 の流路 12 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 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、計測電極部 20 による粒子の電気的特性の計測の精度が高められる。

【0028】

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。

【0029】

図 1 において、上側の第 1 の流路 11 及び下側の第 2 の流路 12 は、両方とも x 方向で平行であり、かつ、平面で見て重なっている。しかし、このような形態に限られず、これらの流路 10 の向きは、平行でなく、及び / または、平面で見て重なっていなくてもよい

10

20

30

40

50

。すなわち、第１の流路１１と第２の流路１２とが狭窄路１３を介して接続していれば、これらの流路１０はどのような向きに形成されていてもよい。この場合、第１の流路１１のみに接続された排液路や排液口が接続されていてもよい。

#### 【００３０】

図２及び３に示すように、第１の流路１１と第２の流路１２との間の所定の位置には、上述の狭窄路１３が設けられている。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は、狭窄路１３を介して第２の流路１２に流入する。

#### 【００３１】

図２及び３に示すように、計測電極部２０は、狭窄路１３を挟むように設けられた計測電極２１及び２２を有する。計測電極２１及び２２は、狭窄路１３を粒子が通過する時の電気的特性を計測するための電極である。計測電極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。この計測電極２１及び２２には交流電源２５が接続され、数十から数百ｍＶオーダの所定の交流電圧が印加され得る。計測電極２２がコモン電極とされる。

#### 【００３２】

作用電極部４０は、分岐部１５より上流側、具体的には分岐部１５の直前に設けられ、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。図４は、作用電極部４０の一部を示す平面図である。図５は、図４におけるＡ－Ａ線断面図である。

#### 【００３３】

作用電極部４０は、そのための作用電極４１及び４２を備える。図５に示すように、作用電極４１及び４２は、例えば第２の流路１２の底面（樹脂フィルム３の上面）に設けられている。作用電極４１及び４２には、図３に示すように交流電源４５が接続され、作用電極４１及び４２間に交流電圧（作用電圧）が印加されるようになっている。作用電極４１は、作用信号が印加される信号電極であり、作用電極４２は、グランド電位に維持され得るコモン電極である。なお、作用電極４２が信号電極であって、作用電極４１がコモン電極であってもよい。

#### 【００３４】

図３に示すように、作用電極４１は櫛歯状に形成されており、ベース部４１ａと、ベース部４１ａから流路１２内に突出するように細長く形成された複数の電極指４１ｂとを有する。これらの電極指４１ｂはｘ方向に沿って配列され、それらの先端部を含む部分が流路１２側に突出して設けられている。

#### 【００３５】

作用電極４２も同様に櫛歯状の電極であり、それらの電極指４２ｂが、作用電極４１の電極指４１ｂと、ｘ方向で交互に配列されている。作用電極４２は、作用電極４１の電極指４１ｂに対向して設けられた対向電極である。電極指４２ｂ間には、電極指４１ｂの少なくとも先端部の周囲をｘ－ｙ面内でそれぞれ囲むような形状のエッジ部４２ａが設けられている。電極指４２ｂの先端部は流路１２外に設けられ、流路１２内では実質的に半円及びこれに繋がる直線でエッジ部４２ａが形成されている。エッジ部４２ａは、作用電極４１の電極指４１ｂの先端部からできるだけ等距離となるようなラインに沿って形成され、例えば半円に沿った形状の部分の有する。エッジ部４２ａは、このような半円に限られず、楕円や多角形に沿った形状であってもよい。

#### 【００３６】

以上のような流路デバイス５０の製造方法として、例えば以下のような方法がある。

#### 【００３７】

例えば、複数の樹脂フィルム（絶縁体フィルム）、例えば５枚の樹脂フィルム３、４、５、６及び７（図２参照）を用意する。５枚の樹脂フィルム３～７のうち、例えば２枚のフィルム３、５に、計測電極２１及び２２、作用電極４１及び４２の各電極が形成される

10

20

30

40

50

。また、例えば各樹脂フィルムに、流路 10、分岐路 16 及び 17、狭窄路 13、入口及び出口などを形成するため、必要に応じて所定箇所に溝や孔が形成される。電極、溝、孔等は、フォトリソグラフィ及びフォトエッチングによって形成されてもよいし、レーザ加工により形成されてもよい。そして、電極、溝、孔が形成された 5 枚の樹脂フィルム 3～7 が、互いに位置合わせされ、積層され、加熱圧着されることにより、図 2 に示すような流路デバイス 50 が形成される。

#### 【0038】

計測電極 21 及び 22、作用電極 41 及び 42 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。

10

#### 【0039】

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。

#### 【0040】

次に、制御部 70 を説明する。図 1 に示すように、制御部 70 は、計測電極部 20 及び作用電極部 40 に電氣的に接続され、計測電極部 20 により得られた計測信号に基づき、作用信号を生成し、これに対応する作用電圧を作用電極部 40 に出力する。具体的には、制御部 70 は、計測器 71、計測データ生成部 72、判定部 73、作用信号生成部 60 を備える。制御部 70 は、典型的にはコンピュータにより構成される。

20

#### 【0041】

計測器 71 及び計測データ生成部 72 等の要素は、粒子の特性、本実施形態では電氣的特性を検出する機能を有する。具体的には、計測器 71 は、所定の周波数範囲のうち任意の周波数の交流電圧を計測電極 21 及び 22 に印加する。狭窄路 13 を粒子が通る時に、計測電極 21 及び 22 間の抵抗値が変化する。計測器 71 はこの計測電極 21 及び 22 間に流れる電流を検出する。計測データ生成部 72 は、この電流値からその複素インピーダンスを算出する。具体的には、計測データ生成部 72 は、狭窄路 13 中を流れる一個一個の細胞に対して、誘電緩和現象が起こる、交流電圧の周波数範囲 (例えば 0.1 MHz から 50 MHz) 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、電氣的特性として複素誘電率を算出する。

30

#### 【0042】

なお、実際には、計測データ生成部 72 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氣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計測データとして得る。

#### 【0043】

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氣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。

40

#### 【0044】

判定部 73 は、計測データ生成部 72 から出力された計測データを取得し、その計測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 73 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、上記計測データとを照合することにより、判定処理を行う。

#### 【0045】

50

作用信号生成部 60 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 60 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。

【0046】

図 6 は、作用信号生成部 60 の機能的な構成を示すブロック図である。この作用信号生成部 60 は、方形波パルスを用いたパルス変調、本実施形態では P D M (Pulse Density Modulation) により作用電圧信号を主に生成する機器である。具体的には、作用信号生成部 60 は、方形波発振器 64、計数器 65、スイッチ 66、ドライバ 67 及び A C カップリングコンデンサ 68 を備える。

10

【0047】

方形波発振器 64 は、誘電泳動力を発生させるために好適な周波数の方形波パルスを発生する。その好適な周波数は、0.1 MHz 以上 100 MHz 以下である。周波数は、固定または可変のどちらであってもよい。方形波発振器 64 として、例えば、水晶振動子等を用いた P L L (Phase Locked Loop) 発振器、D D S (Direct Digital Synthesizer) 発振器等が用いられる。

【0048】

計数器 65 は、方形波発振器 64 から入力されるパルス数をカウントし、所定のカウンタ数に達するタイミングでパルスを出力する。すなわちパルス数の間引き出力を行う。これにより、単位時間当たりの出力パルス数が調整される。

20

【0049】

スイッチ 66 は、出力の O N / O F F を切り替えるゲート回路である。

【0050】

ドライバ 67 は、ドライバ 67 より前段の、T T L (Transistor-Transistor Logic)、C M O S (Complementary Metal-Oxide Semiconductor) 等の標準論理レベル信号を、誘電泳動に必要な数十ボルトの正負の電圧パルス信号に変換する。ドライバ 67 は、例えば相補型 M O S F E T (Field Effect Transistor) 等で構成される高速及び高耐圧のスイッチング素子である。

【0051】

A C カップリングコンデンサ 68 は、作用電極部 40 に直流電圧が印加されないように、作用信号生成部 60 の出力電圧信号から直流成分を除去する。

30

【0052】

(作用電極部により生成される電場)

図 7 は、粒子が分取される様子を示す。この図 7 では、作用信号生成部 60 により出力される交流電圧によって、作用電極部 40 により生成される電場が破線で示されている。作用電極 41 の電極指 41 b に電気力線が集中して電束密度が高くなるが、作用電極 41 から作用電極 42 のエッジ部 42 a へ向かうにしたがって電束密度が低くなる。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、粒子は、電束密度の大きい領域から小さい領域へ向かうような力を受ける。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。

40

【0053】

ここで、上でも述べたが、図 3 に示すように狭窄路 13 は、第 2 の流路 12 の幅方向において偏った位置に設けられ、線 k 上に位置するように配置されている。この線 k の下流側への延長上に、作用電極部 40 によって形成される電場が作用する領域が配置される。

【0054】

図 7 に示すように、上記のように作用電極部 40 により生成される電場強度勾配により、作用電極部 40 が配置される領域へ流入した粒子 C に、y 方向に誘電泳動力が加えられる。また、流体の流れの力が x 方向にも粒子 C に加えられる。これにより、狭窄路 13 から線 k に沿って流れる粒子 C はその軌道を変えて分岐路 16 に向かうことができる。

50



## 【 0 0 5 5 】

本実施形態に係る誘電泳動力は、対象となる粒子のサイズ、構造、流体の媒質、流路構造などのパラメータに応じて、種々の値を取り得る。

## 【 0 0 5 6 】

このような構造を持つ作用電極部 4 0 によれば、電極指 4 1 b 及びエッジ部 4 2 a の組が、流体の流れ方向に連続して設けられているので、同じ状態の電束密度が電極指 4 1 b ごとに流れ方向に配列される。したがって、作用電極部 4 0 は、y 方向の微細な変位を少しずつ複数段階で粒子に与えることができる。

## 【 0 0 5 7 】

( 分取装置の動作 )

粒子 C を含む流体が、第 1 の入口 1 1 a を介して第 1 の流路 1 1 へ流入し、第 1 の流路 1 1 を流れる。一方、第 2 の流路 1 2 には、粒子を含まない流体が流れている。第 1 の流路 1 1 を流れる粒子 C は、狭窄路 1 3 を介して第 2 の流路 1 2 の流れに合流する。

## 【 0 0 5 8 】

分取装置 1 0 0 が動作する間、計測電極 2 1 及び 2 2 には所定の交流電圧が印加されており、狭窄路 1 3 を粒子が通る時、計測データ生成部 7 2 は、上述したように複素誘電率を算出し、これを計測データとして出力する。判定部 7 3 は、上記したように、取得した計測データに基づき、その粒子を分岐路 1 6 に流入させるべきか否かを判定する。

## 【 0 0 5 9 】

粒子を分岐路 1 6 に流入させるべきと判定された場合、第 2 の流路 1 2 を流れる粒子が作用電極部 4 0 の手前に到達するタイミングで、作用信号生成部 6 0 は所定の作用電圧を発生し、作用電極部 4 0 にその作用電圧が印加される。これにより、図 7 に示したように、作用電極部 4 0 に電場が形成され、その電場に応じた誘電泳動力により、粒子 C が軌道を変え、符号 C 1 で示すように分岐路 1 6 に流入する。

## 【 0 0 6 0 】

なお、粒子を含む流体の速度と、狭窄路 1 3 及び作用電極部 4 0 間の距離は予め定められているので、制御部 7 0 は、粒子が作用電極部 4 0 に到達するタイミングを検出することができる。

## 【 0 0 6 1 】

粒子を分岐路 1 7 に流入させるべきと判定された場合、作用信号生成部 6 0 は作用電圧を発生させない。したがって電場による誘電泳動力は発生せず、粒子は、そのまま線 k に沿って移動し、符号 C 2 で示すように、分岐路 1 7 に流入する。

## 【 0 0 6 2 】

以上のような分取装置 1 0 0 の動作により、例えば正常細胞と死細胞、あるいは、正常細胞とガン化した細胞とを分けることができる。

## 【 0 0 6 3 】

( P D M 方式で出力された作用電圧による誘電泳動力の発生 )

図 8 は、P D M 方式を採用した作用信号生成部 6 0 により出力されるパルス波形と、誘電泳動力との関係を模式的に示す図である。P D M では、パルス振幅及びパルス幅は一定であり、単位時間当たりのパルス数を調整することで、出力電圧が制御される。パルス密度が大きいほど作用電圧が大きくなり、これに応じて、粒子に加えられる誘電泳動力も大きくなる。

## 【 0 0 6 4 】

本発明者らは、P D M 制御による作用電圧を作用電極部 4 0 に加え、粒子 ( 細胞 ) の変位量を実際に測定した。図 9 A ~ C は、この実験において作用信号生成部 6 0 により出力されるパルス波形を、設定された周波数ごとに示す。

## 【 0 0 6 5 】

周波数が、図 9 A では 5 MHz、図 9 B では 2 . 5 MHz、図 9 C では 1 MHz とされ、つまり、3 パターンのパルス密度が設定された。3 パターンの周波数のそれぞれで、パルス幅は一定の 5 0 ns とされ、正負全体の振幅 ( Vpp ) は 2 0 V とされた。図 9 A ~ C で示した各周

10

20

30

40

50

波数について、粒子の $x$ 方向（流体の流れ方向）の変位量  $x$  は、それぞれ  $620\text{ }\mu\text{m}$ 、 $520\text{ }\mu\text{m}$ 、 $520\text{ }\mu\text{m}$ であった。

【0066】

図10A～Cは、図9A～Cにそれぞれ対応した、オシロスコープで実際に得られた作用電圧信号のパルス波形を示す。

【0067】

図11は、この実験で用いられた流路及び作用電極部を示す写真（ $z$ 方向で見た）である。流路の条件は以下の通りである。

【0068】

流路の $z$ 方向の高さ： $17.1\text{ }\mu\text{m}$

流路の $y$ 方向の幅： $200\text{ }\mu\text{m}$

粒子の直径： $12\text{ }\mu\text{m}$

流量： $1.2\text{ }\mu\text{L/min}$

平均流速： $5848.0\text{ }\mu\text{m/s}$

【0069】

また、図4を参照して、実験で用いられた作用電極部40のサイズ $a$ 、 $b$ 、 $c$ は以下の通りである。

作用電極41の電極指41bの幅 $a$ ： $10\text{ }\mu\text{m}$

作用電極41の電極指41bの先端部からエッジ部42aまでの距離 $b$ ： $40\text{ }\mu\text{m}$

作用電極42の電極指42bの幅 $c$ ： $10\text{ }\mu\text{m}$

【0070】

図12は、上記周波数ごとの $x$ 及び $y$ 方向の合成の粒子の変位量（ $y/x$ ）を示すグラフである。 $x$ 方向は流体の流れ方向であり、 $y$ 方向は誘電泳動力が作用する方向である。流体の流速は約 $7\text{ mm/s}$ とされた。周波数が高いほど、つまりパルス密度が高いほど、粒子の $y$ 方向の変位量が大きくなった。この実験から、PDM制御によって、誘電泳動力を制御することができ、その結果、粒子の変位量を制御できることがわかった。

【0071】

図13は、上記周波数ごとの $y$ 方向の粒子の速度のピーク値を示すグラフである。上記同様に、 $x$ 方向は流体の流れの方向であり、 $y$ 方向は誘電泳動力が作用する方向である。流体の流速は約 $7\text{ mm/s}$ とされた。周波数が高いほど、つまりパルス密度が高いほど、 $y$ 方向の粒子の速度が大きくなった。この実験から、PDM方式により出力される電圧によって、誘電泳動力を制御することができ、その結果、粒子の $y$ 方向の速度を制御できることがわかった。

【0072】

図14は、図12及び13に示した実験について、各周波数ごとに、粒子の変位量（ $y/x$ ）及び粒子の $y$ 方向の速度のそれぞれの平均値を示す表である。

【0073】

分取装置では、細胞や生体物質の生存を維持するために、生理食塩水などの電解質溶液中で、これらの粒子の電気的特性の測定したりする必要がある。しかし、上述した直流電場による電気泳動や低周波数の誘電泳動（ $0.1\text{ MHz}$ 未満）では、電気化学反応（電気分解）が発生し、電極の損傷やガスの発生が問題となる。このため、電磁気力によって流体内の細胞や生体物質に泳動効果を得るためには、 $0.1\text{ MHz}$ 以上の周波数及び数十ボルトの振幅を持つ正弦波交流が必要となる。しかしながら、 $0.1\text{ MHz}$ 以上の周波数及び数十ボルトの振幅を持つ正弦波交流を得るためには、高周波電力回路となりその構成が複雑で高価となる。

【0074】

これに対し、本実施形態によれば、方形波パルスを用いたパルス変調により電圧信号を生成するので、デジタル制御による安価な回路でこの作用信号生成部60を構成することができる。したがって、作用電極部40への出力電圧の制御を、安価な回路で容易に行うことができる。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 7 5 】

具体的には、本技術は以下の 1) ~ 3) ような効果を奏する。

1) 正弦波駆動の場合、アナログ増幅器が必要であるが、パルス方式なら M O S F E T のようなスイッチング素子の ON/OFF 動作で足りる。

2) デジタル制御回路により、パルスの ON/OFF 動作を柔軟に制御できるため、泳動力の制御も柔軟になる。

3) 信号の変調が完全デジタルで行われるので、制御信号を例えば F P G A (Field Programmable Gate Array) や、C P L D (Complex Programmable Logic Device) 等で発生させることにより、簡易で小型な回路構成にすることができる。

## 【 0 0 7 6 】

また、本技術に係る分取装置は、プログラマブルファンクションジェネレータや、プログラマブルシンセサイザ等のような複雑かつ高価な機器を用いずに、所望の周波数範囲で、所望の交流電圧を発生することができる。

## 【 0 0 7 7 】

(一般的なパルス変調回路と本技術のパルス変調回路との違いについて)

一般に、交流モータの駆動や電源としてのスイッチングレギュレータには、パルス変調回路が用いられる場合がある。これらの機器は、電圧振幅によってエネルギーを対象物に供給する機器である。この点については、本技術に係る分取装置も、誘電泳動力というエネルギーを粒子に供給する機器であり、交流モータや電源と同様である。

## 【 0 0 7 8 】

しかしながら、交流モータの駆動に使われるパルス変調回路の駆動周波数は、数 kHz ~ 数百 kHz 程度である。また、スイッチングレギュレータに用いられるパルス変調回路の駆動周波数は、比較的小さいパワーで動作する機器でも数十 kHz 程度である。大きいパワーを要する機器の場合、周波数はそれより低くなる。

## 【 0 0 7 9 】

このように、モータ及びスイッチングレギュレータでは、その駆動周波数は数百 kHz が最高値であり、本技術のように、0 . 1 MHz 以上 1 0 0 MHz 以下の間の所定の周波数範囲を持つ方形波パルスを発生させることはあり得ない。もちろん、通信分野では、MHz オーダやそれより高い周波数でパルス変調を行う場合があるが、通信機器における変調は通信のための変調であり、電圧振幅によって対象物にエネルギーを与えるものではない。

## 【 0 0 8 0 】

すなわち、本技術による分取装置は、0 . 1 MHz 以上 1 0 0 MHz 以下の間の所定の周波数範囲を持つ方形波パルスを発生させ、微小な誘電泳動力を発生させる、特殊な技術である。このような高い周波数範囲で微小な誘電泳動力を発生させることにより、流路 1 0 のようなマイクロ流路内で粒子に微小な変位を与えることができる。

## 【 0 0 8 1 】

[ 第 2 の実施形態 ]

## 【 0 0 8 2 】

図 1 5 は、本技術の第 2 の実施形態に係る作用信号生成部の機能的な構成を示すブロック図である。これ以降の説明では、上記第 1 の実施形態に係る分取装置 1 0 0 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。

## 【 0 0 8 3 】

この作用信号生成部 1 6 0 は、上記作用信号生成部 6 0 における計数器 6 5 に代えて、P W M (Pulse Width Modulation) を行うパルス幅変調器 6 9 を備える。パルス幅変調器 6 9 は、パルス周期を一定としながら、所望のデューティ比を設定してパルスを出力可能である。パルス周期はもちろん固定に限られず、可変でもよい。

## 【 0 0 8 4 】

なお、本実施形態の場合、デューティ比が 0 % である場合、それがスイッチ 6 6 の O F F の役割を果たすので、スイッチ 6 6 は不要となる。

## 【 0 0 8 5 】

図 16 は、P W M方式を採用した作用信号生成部 160 により出力されるパルス波形と、誘電泳動力との関係を模式的に示す図である。P W Mでは、パルス幅が大きいほど、誘電泳動力が大きくなる。

【0086】

[ その他の実施形態 ]

【0087】

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。

【0088】

作用電極部 40 の形状は、図 3 及び 4 に示した形状に限られず、信号電極が第 1 の表面積を有し、コモン電極がそれとは異なる第 2 の表面積を有していればよい。これらの表面積の差は十分にあることが好ましい。これにより電場強度勾配が生成されるので、誘電泳動力が発生する。

【0089】

上記実施形態に係る計測電極部や作用電極部は、流路 10 内の流体に接触する位置に設けられたが、例えば流体に接触しない位置に配置されてもよい。例えば作用電極 41 及び 42 が、図示しない 2 つの樹脂フィルムの間に挟み込まれるようにして設けられ、それらのフィルムのうち上側のフィルムの上面に流路が配置されるような構造であってもよい。

【0090】

上記実施形態に係る制御部 70 は、計測電極部 20 及び計測器 71 等を用い、電気的計測によって粒子の特性（電気的特性）を検出した。しかし、粒子を流路デバイス内で流しながらレーザ光を照射し、そのレーザ光が照射された粒子が発する散乱光または蛍光を検出することにより、粒子の特性（粒子の種類やサイズ）を検出する装置にも、本技術は適用され得る。この場合も、分取装置は、検出された粒子の特性に基づき、方形波パルスを用いたパルス変調により電圧信号を生成し、これを作用電極部に出力すればよい。

なお、本出願人は、このようなレーザ光を用いる粒子の解析装置について、例えば特開 2009 - 063462 号公報、特開 2010 - 286341 号公報、特開 2011 - 095105 号公報、その他多数の特許出願をしている。

【0091】

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。

【0092】

本技術は以下のような構成もとることができる。

(1) 粒子を含む流体が流れる流路と、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とを有する流路デバイスと、

前記流路内を流れる前記粒子の特性を検出し、前記検出された前記粒子の特性に基づき、方形波パルスを用いたパルス変調により電圧信号を生成し、これを前記作用電極部に出力する制御部と

を具備する分取装置。

(2) (1) に記載の分取装置であって、

前記流路デバイスは、前記粒子の電気的特性を計測する計測電極部を有し、

前記制御部は、前記計測電極部で得られた信号に基づき、前記粒子の特性を検出する分取装置。

(3) (2) に記載の分取装置であって、

前記制御部は、前記計測電極部で得られた信号に基づき複素誘電率を算出し、前記複素誘電率に基づき前記電圧信号を生成する

分取装置。

(4) (1) から (3) のうちいずれか 1 つに記載の分取装置であって、

前記制御部は、P D M (Pulse Density Modulation) により前記電圧信号を生成する分取装置。

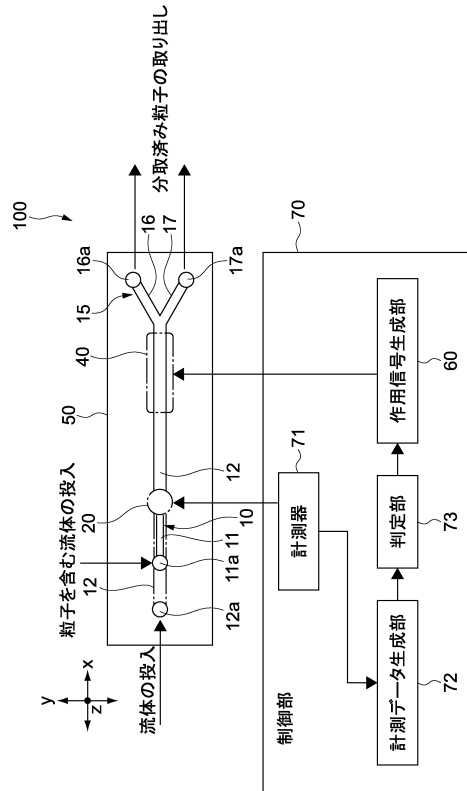
- ( 5 ) ( 1 ) から ( 3 ) のうちいずれか 1 つに記載の分取装置であって、  
前記制御部は、P W M ( Pulse Width Modulation ) により前記電圧信号を生成する  
分取装置。
- ( 6 ) ( 1 ) から ( 5 ) のうちいずれか 1 つに記載の分取装置であって、  
前記制御部は、0 . 1 MHz 以上 1 0 0 MHz 以下の間の所定の周波数範囲を持つ方形波パルスを用いる  
分取装置。
- ( 7 ) ( 1 ) から ( 6 ) のうちいずれか 1 つに記載の分取装置であって、  
前記作用電極部は、  
前記流体の流れ方向に沿って配列され、前記電圧信号が印加される複数の電極指と、  
前記複数の電極指に対向して設けられた対向電極とを有する  
分取装置。 10
- ( 8 ) ( 7 ) に記載の分取装置であって、  
前記複数の電極指の先端と、前記対向電極との距離が一定となるように、前記対向電極  
が前記複数の電極指のそれぞれの周囲の少なくとも一部を囲むように配置されている  
分取装置。
- ( 9 ) 粒子を含む流体が流れる流路と、前記流路内で前記粒子に誘電泳動力を作用させる  
作用電極部とを有する流路デバイスを用いて、前記粒子を分取する分取方法であって、  
前記流路内を流れる前記粒子の特性を検出し、  
前記検出された前記粒子の特性に基づき、方形波パルスを用いたパルス変調により電圧  
信号を生成し、これを前記作用電極部に出力する  
分取方法。 20

【符号の説明】

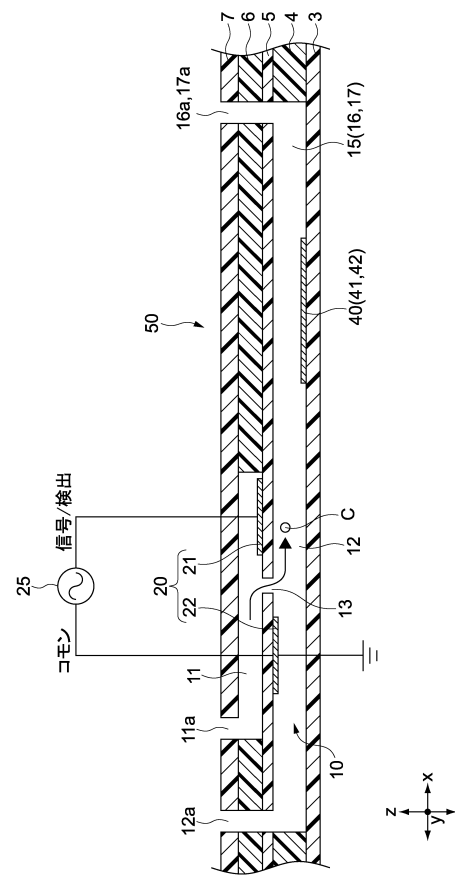
【 0 0 9 3 】

- 1 0 ... 流路
- 1 3 ... 狭窄路
- 1 5 ... 分岐部
- 2 0 ... 計測電極部
- 2 5、4 5 ... 交流電源
- 4 0 ... 作用電極部 30
- 4 1、4 2 ... 作用電極
- 4 1 b、4 2 b ... 電極指
- 4 2 a ... エッジ部
- 4 5 ... 交流電源
- 5 0 ... 流路デバイス
- 6 0、1 6 0 ... 作用信号生成部
- 6 4 ... 方形波発振器
- 6 5 ... 計数器
- 6 6 ... スイッチ
- 6 7 ... ドライバ 40
- 6 8 ... A C カップリングコンデンサ
- 6 9 ... パルス幅変調器
- 7 0 ... 制御部

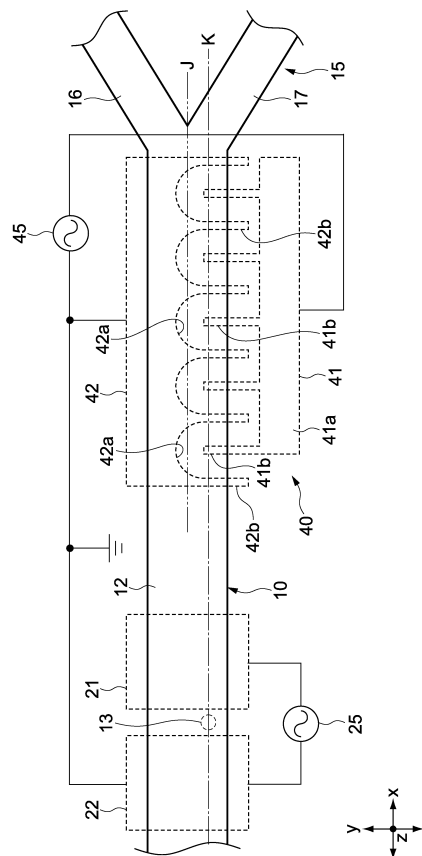
【図 1】



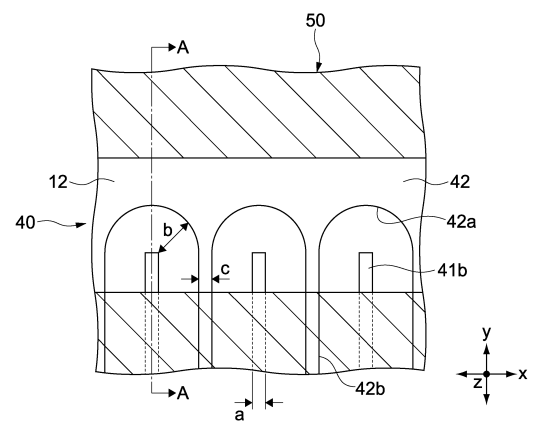
【図 2】



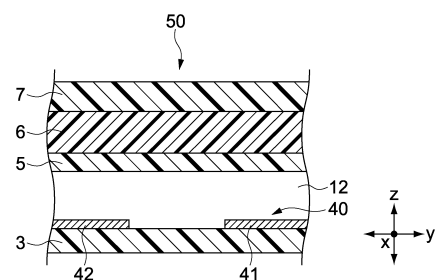
【図 3】



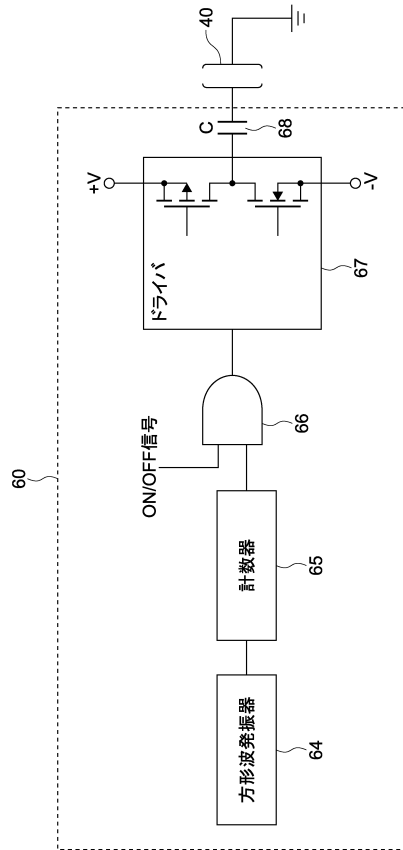
【図 4】



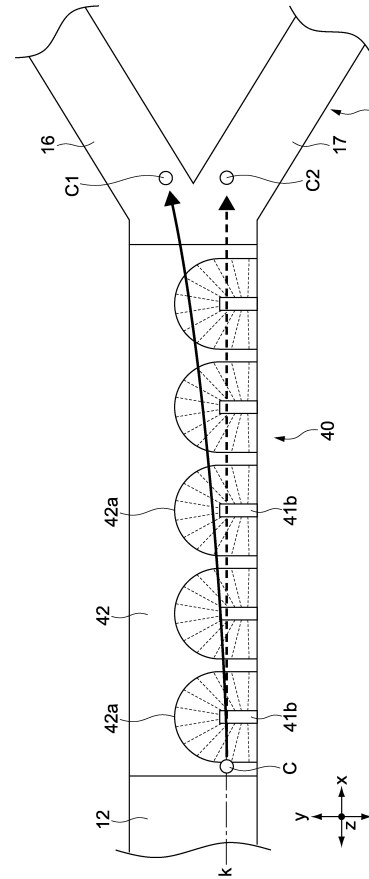
【図 5】



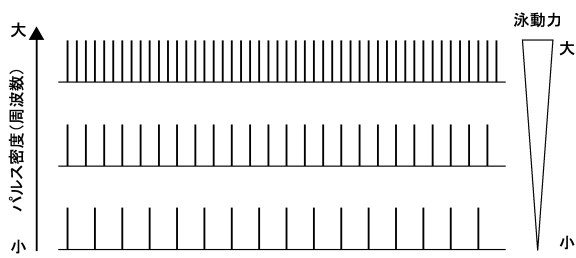
【図 6】



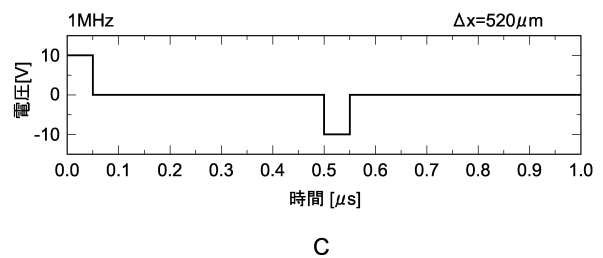
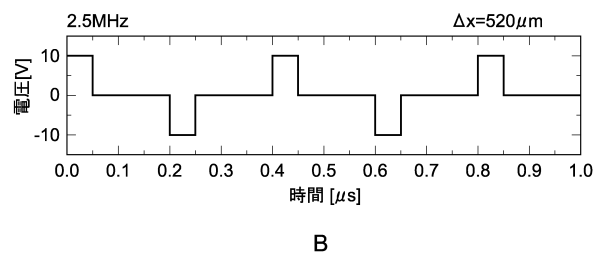
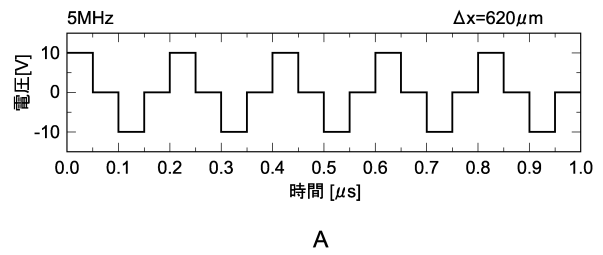
【図 7】



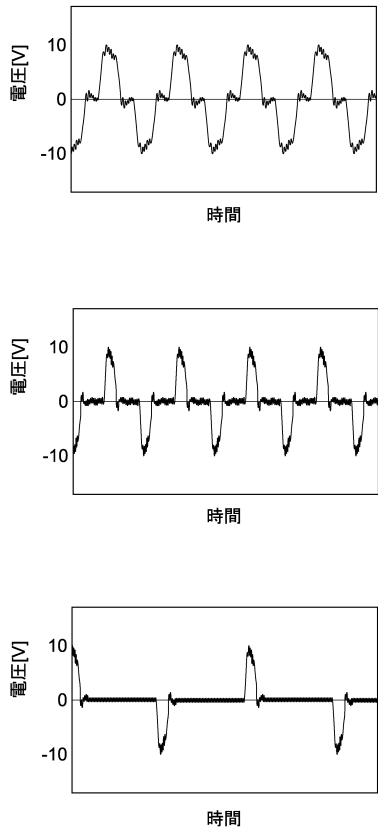
【図 8】



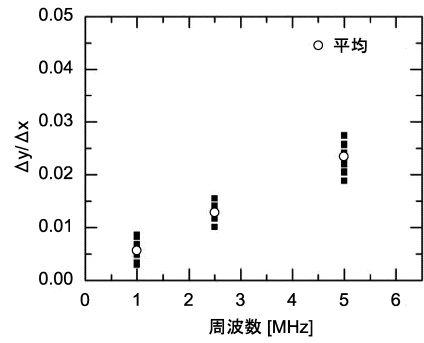
【図 9】



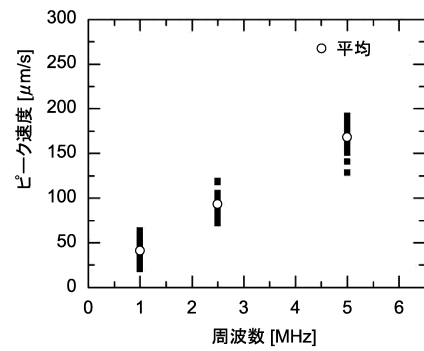
【図 1 0】



【図 1 2】



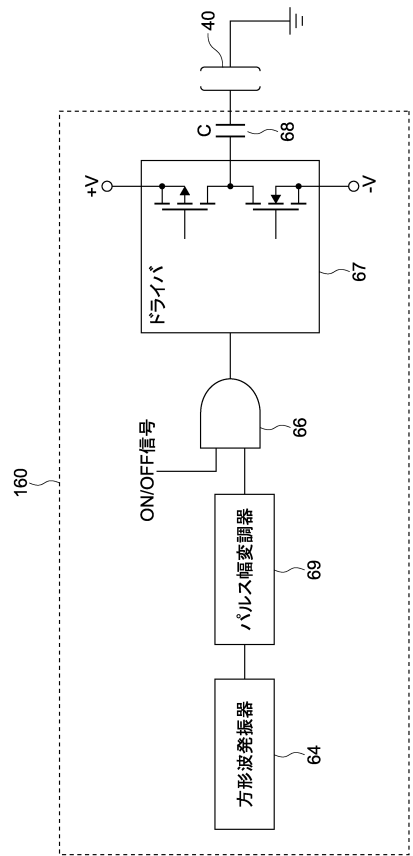
【図 1 3】



【図 1 4】

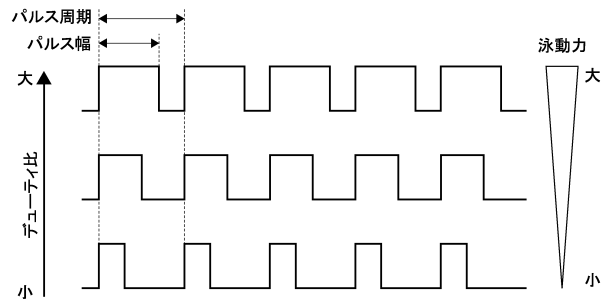
	1MHz	2.5MHz	5MHz
ピーク速度 [mm/s]	40.8	93.0	167.8
$\Delta y/\Delta x$	0.00568	0.0129	0.0234

【図 1 5】

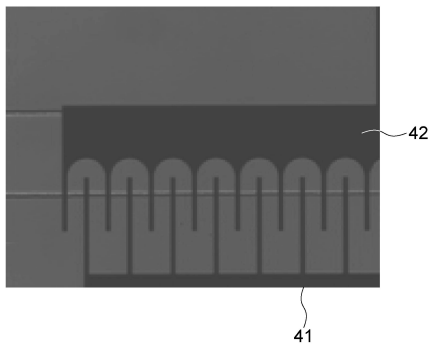




【図 1 6】



【図 1 1】



---

フロントページの続き

- (72)発明者 佐藤 一雅  
東京都港区港南1丁目7番1号 ソニー株式会社内
- (72)発明者 勝本 洋一  
東京都港区港南1丁目7番1号 ソニー株式会社内

審査官 渡邊 吉喜

- (56)参考文献 特開2012-098036(JP,A)  
特開2012-098075(JP,A)  
特表2006-510020(JP,A)  
米国特許出願公開第2006/0290745(US,A1)  
特開2011-237201(JP,A)  
特開2010-181399(JP,A)  
Hyung Cheoul Shim et al., Effect of a square wave on an assembly of multi-walled carbon nanotubes using AC dielectrophoresis, Physica E: Low-dimensional Systems and Nanostructures, 2009年, Volume 41, Issue 7, 1137-1142
- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
G01N 15/00 - 15/14