(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2021-501322
(P2021-501322A)
(43)公表日　令和3年1月14日(2021.1.14)

| (51)Int.Cl. | | F I | | | テーマコード（参考） |
|---|---|---|---|---|---|
| ***G01N 33/49*** | ***(2006.01)*** | G01N | 33/49 | X | 2G045 |
| ***G01N 33/48*** | ***(2006.01)*** | G01N | 33/48 | P | |
| ***G01N 33/483*** | ***(2006.01)*** | G01N | 33/483 | C | |

審査請求 未請求　予備審査請求 有　（全 77 頁）

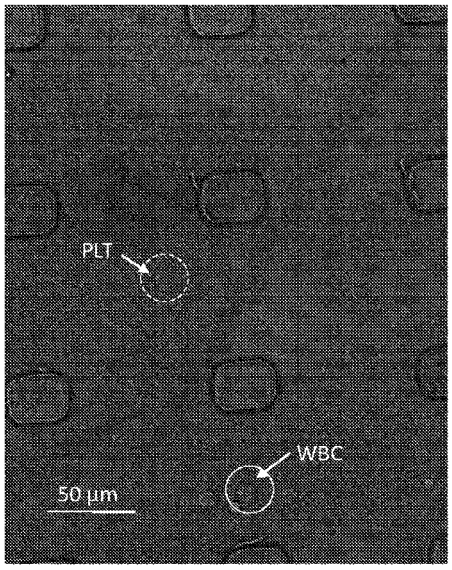
(21)出願番号　特願2020-523796 (P2020-523796)
(86)(22)出願日　平成30年10月26日 (2018.10.26)
(85)翻訳文提出日　令和2年6月25日 (2020.6.25)
(86)国際出願番号　PCT/US2018/057873
(87)国際公開番号　WO2019/084513
(87)国際公開日　令和1年5月2日 (2019.5.2)
(31)優先権主張番号　62/577,456
(32)優先日　平成29年10月26日 (2017.10.26)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国 (US)

(71)出願人　518048123
エッセンリックス　コーポレーション
アメリカ合衆国　０８８５２　ニュージャージー州　モンマス　ジャンクション　ディアパーク　ドライブ　１　スイート　アール
(74)代理人　100102978
弁理士　清水　初志
(74)代理人　100102118
弁理士　春名　雅夫
(74)代理人　100160923
弁理士　山口　裕孝
(74)代理人　100119507
弁理士　刑部　俊

最終頁に続く

(54)【発明の名称】血小板の高速測定法

(57)【要約】
本発明は、とりわけ、特に血小板の、生物学的および化学的アッセイを実施するデバイスおよび方法に関する。



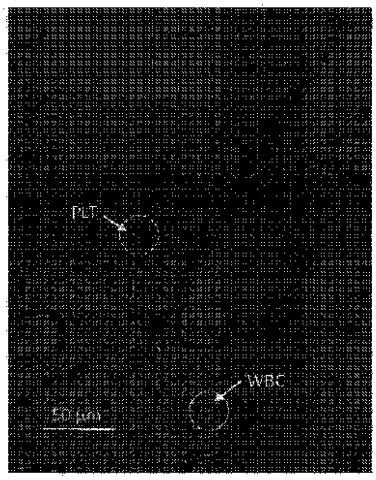




Fig. 5

【特許請求の範囲】
【請求項１】
血液試料中の血小板の質を評価するためのデバイスであって、
第１のプレート；第２のプレート；スペーサ；および生死判別色素
を含み、
ｉ．両プレートが、互いに対し、開放構成および閉鎖構成を含む異なる構成へと動くことができ；
ｉｉ．各プレートが、それぞれの試料面上に、血小板を含む血液試料と接触するための試料接触区域を有し；
ｉｉｉ．該プレートの一方または両方が該スペーサを含み、該スペーサがそれぞれの試料接触区域に固定されており；
ｉｖ．各スペーサが、ピラー形状と、平坦な頂部と、０．５μｍ～６μｍの範囲の実質的に均一な所定の高さと、所定の不変的なスペーサ間距離とを有し；
ｖ．該生死判別色素が、該プレートの一方または両方上、それぞれの試料面にコートされ、該血液試料の生存不可能な血小板を染色し、所定の第１の波長の光に曝露されると、染色された血小板それぞれの生死状態を示す光学シグナルを生成するように構成されており；
該開放構成において、２枚のプレートが部分的または完全に離され、両プレートの間隔が該スペーサによって調節されず、該血液試料が該プレートの一方または両方に付着され、
該開放構成における該血液試料の付着ののち形成される該閉鎖構成において、該試料の少なくとも一部が該２枚のプレートによって高度に均一な厚さの層へと圧縮され、該層の該均一な厚さが該プレートの該試料面によって画定され、該プレートおよび該スペーサによって調節される、デバイス。
【請求項２】
血液試料中の血小板の質を評価するためのキットであって、
第１のプレート；第２のプレート；スペーサ；および生死判別色素
を含み、
（ａ）両プレートが、互いに対し、開放構成および閉鎖構成を含む異なる構成へと動くことができ；
（ｂ）各プレートが、それぞれの試料面上に、血小板を含む血液試料と接触するための試料接触区域を有し；
（ｃ）該プレートの一方または両方が該スペーサを含み、該スペーサがそれぞれの試料接触区域に固定されており；
（ｄ）各スペーサが、０．５μｍ～６μｍの範囲の実質的に均一な所定の高さと、所定の不変的なスペーサ間距離とを有し；
（ｅ）該生死判別色素が、該血液試料の生存不可能な血小板を染色し、所定の第１の波長の光に曝露されると、染色された血小板それぞれの生死状態を示す光学シグナルを生成するように構成されており；
該開放構成において、２枚のプレートが部分的または完全に離され、両プレートの間隔が該スペーサによって調節されず、該血液試料が該プレートの一方または両方に付着され；
該開放構成における該血液試料の付着ののち形成される該閉鎖構成において、該試料の少なくとも一部が該２枚のプレートによって高度に均一な厚さの層へと圧縮され、該層の該均一な厚さが該プレートの該試料面によって画定され、該プレートおよび該スペーサによって調節される、キット。
【請求項３】
（ａ）請求項１記載のデバイス；
（ｂ）少なくとも所定の第１の波長を含む波長の光に曝露されたとき均一な厚さの層中の血小板を画像化するための、カメラおよび光源を含む、イメージャ；および

（ｃ）画像を受け取って処理し、該画像中の該血小板を識別して分析するための、電子部品、シグナルプロセッサ、ハードウェアおよびソフトウェアを含む、プロセッサ
を含む、血液試料中の血小板の質を評価するためのシステム。
【請求項４】
血液試料中の血小板の質を評価する方法であって、以下の工程を含む、方法：
（ａ）血小板を含む血液試料を得る工程；
（ｂ）互いに対し、開放構成および閉鎖構成を含む異なる構成へと動くことができる、第１のプレートおよび第２のプレートを得る工程であって、
（ｉ）各プレートが、それぞれの試料面上に、該血液試料と接触するための試料接触区域を有し、
（ｉｉ）該プレートの一方または両方が、その試料接触区域に固定されているスペーサを含み、
該スペーサが、０．５μｍ～２．５μｍの範囲の実質的に均一な所定の高さと、所定の不変的なスペーサ間距離とを有する、工程；
（ｃ）該両プレートが開放構成にあるとき、該試料を該プレートの一方または両方に付着させる工程であって、
該開放構成において、２枚のプレートが部分的または完全に離され、両プレートの間隔がスペーサによって調節されない、工程；
（ｄ）（ｃ）の前または後で、該血液試料を、
生存不可能な血小板を染色し、所定の第１の波長の光に曝露されると、染色された血小板それぞれの生死状態を示す光学シグナルを生成するように構成されている生死判別色素
と混合する工程；
（ｅ）（ｃ）および（ｄ）ののち、２枚のプレートを合わせ、両プレートを閉鎖構成へと押圧する工程であって、
該閉鎖構成において、該血液試料の少なくとも一部が該２枚のプレートによって高度に均一な厚さの層へと圧縮され、該層の該均一な厚さが該２枚のプレートの該試料接触区域によって画定され、該スペーサおよび該プレートによって調節される、工程；
（ｆ）両プレートが閉鎖構成にあるとき、該血小板の明視野画像と、均一な厚さの該層中の該生死判別色素によってレンダリングされた該血小板の該光学シグナルの画像とを取得する工程；および
（ｇ）取得された画像中の該血小板を識別し、該血小板の質を評価する工程。
【請求項５】
生死判別色素が、ヨウ化プロピジウム、７－ＡＡＤ、トリパンブルー、カルセインバイオレットＡＭ、カルセインＡＭ、固定可能な生死判別色素、ＳＹＴ09および他の核酸色素、レサズリンおよびホルマザン（ＭＴＴ／ＸＴＴ）、他のミトコンドリア色素ならびにそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される、前記請求項のいずれか一項に記載のデバイス、キット、システムまたは方法。
【請求項６】
生死判別色素が、一方または両方のプレートの試料接触区域にコートされ、血液試料と接触すると該血液試料中に溶け出し、拡散するように構成されている、前記請求項のいずれか一項に記載のデバイス、キット、システムまたは方法。
【請求項７】
生死判別色素が蛍光標識され、光学シグナルが蛍光シグナルである、前記請求項のいずれか一項に記載のデバイス、キット、システムまたは方法。
【請求項８】
生死判別色素が着色剤であり、異なる生死状態の染色された血小板を異なる色にする、前記請求項のいずれか一項に記載のデバイス、キット、システムまたは方法。
【請求項９】
光学シグナルが、

（ｉ）蛍光；
（ｉｉ）光の吸収、反射、透過、回折、散乱または拡散；
（ｉｉｉ）表面ラマン散乱；または
（ｉｖ）ｉ～ｉｉｉの任意の組み合わせ
である、前記請求項のいずれか一項に記載のデバイス、キット、システムまたは方法。
【請求項１０】
スペーサの高さが約２μｍである、前記請求項のいずれか一項に記載のデバイス、キット、システムまたは方法。
【請求項１１】
閉鎖構成において、均一な厚さの層中のＲＢＣの実質的な分画が溶解し、均一な厚さの該層中の血小板の実質的な分画が溶解しないように、スペーサの高さが選択されている、前記請求項のいずれか一項に記載のデバイス、キット、システムまたは方法。
【請求項１２】
スペーサの高さが０．５μｍ～１．２μｍの範囲である、前記請求項のいずれか一項に記載のデバイス、キット、システムまたは方法。
【請求項１３】
それぞれのプレートが、試料接触区域の一方または両方上に、血液試料中のＲＢＣ、ＷＢＣまたは他の細胞の溶解を促進する溶解剤の層をさらに含む、前記請求項のいずれか一項に記載のデバイス、キット、システムまたは方法。
【請求項１４】
それぞれのプレートの一方または両方の試料接触区域が、血小板の生物／化学的アッセイのための試薬の層をさらに含む、前記請求項のいずれか一項に記載のデバイス、キット、システムまたは方法。
【請求項１５】
溶解剤が、塩化アンモニウム、有機第四級アンモニウム界面活性剤、シアン化物塩およびそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される、前記請求項のいずれか一項に記載のデバイス、キット、システムまたは方法。
【請求項１６】
実質的な分画が、適切な量の試料中の成分の少なくとも５１％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％または９９％である、前記請求項のいずれか一項に記載のデバイス、キット、システムまたは方法。
【請求項１７】
適切な量の横方向面積に対する高度に均一な厚さの層の厚さ変動が４０％、３０％、２０％、１５％、１０％、７％、５％、３％もしくは１％以下、またはこれらの値のいずれか２つの間の範囲であり、該厚さ変動が該横方向面積の平均厚さを基準とする、前記請求項のいずれか一項に記載のデバイス、キット、システムまたは方法。
【請求項１８】
高度に均一な層の面積が０．１$mm^2$、０．５$mm^2$、１$mm^2$、３$mm^2$、５$mm^2$、１０$mm^2$、２０$mm^2$、５０$mm^2$、７０$mm^2$、１００$mm^2$、２００$mm^2$、５００$mm^2$、８００$mm^2$、１０００$mm^2$、２０００$mm^2$、５０００$mm^2$、１００００$mm^2$、２００００$mm^2$、５００００$mm^2$もしくは１０００００$mm^2$以上；またはこれらの値のいずれか２つの間の範囲である、前記請求項のいずれか一項に記載のデバイス、キット、システムまたは方法。
【請求項１９】
血液試料が希釈全血または非希釈全血である、前記請求項のいずれか一項に記載のデバイス、キット、システムまたは方法。
【請求項２０】
血液試料が部分的血液試料である、前記請求項のいずれか一項に記載のデバイス、キット、システムまたは方法。
【請求項２１】

スペーサ高さが２μｍ、１．９μｍ、１．８μｍ、１．７μｍ、１．６μｍ、１．５μｍ、１．４μｍ、１．３μｍ、１．２μｍ、１．１μｍ、１．０μｍ、０．９μｍ、０．８μｍ、０．７μｍ、０．６μｍ、０．５μｍ、０．４μｍ、０．３μｍもしくは０．２μｍ以下、またはこれらの値のいずれか２つの間の範囲である、前記請求項のいずれか一項に記載のデバイス、キット、システムまたは方法。

【請求項２２】

閉鎖構成において、適切な量の試料中の白血球（ＷＢＣ）の実質的な分画が溶解し、スペーサ高さが１．０μｍ、０．９μｍ、０．８μｍ、０．７μｍ、０．６μｍ、０．５μｍ、０．４μｍ、０．３μｍもしくは０．２μｍ以下、またはこれらの値のいずれか２つの間の範囲である、前記請求項のいずれか一項に記載のデバイス、キット、システムまたは方法。

【請求項２３】

プレートの少なくとも一方が透明である、前記請求項のいずれか一項に記載のデバイス、キット、システムまたは方法。

【請求項２４】

カメラおよびプロセッサが、モバイル通信デバイスの一部である、前記請求項のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項２５】

光源がモバイル通信デバイスの内部光源である、請求項２４記載のシステム。

【請求項２６】

光源がモバイル通信デバイスに対して外にある光源である、請求項２４記載のシステム。

【請求項２７】

モバイル通信デバイスが携帯電話である、前記請求項のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項２８】

試料を保持するように構成され、モバイル通信デバイスに取り付けられるように構成されたハウジングをさらに含む、前記請求項のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項２９】

ハウジングが、モバイル通信デバイスによる試料の画像化および／またはシグナル処理を容易にするための光学系と、該光学系を該モバイル通信デバイスに保持するように構成されたマウントとを含む、前記請求項のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項３０】

モバイル通信デバイスが、試験結果を、医療専門家、医療施設または保険会社へ通信するように構成されている、前記請求項のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項３１】

モバイル通信デバイスが、対象に関する情報を医療専門家、医療施設または保険会社と通信するようにさらに構成されている、前記請求項のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項３２】

モバイル通信デバイスが、医療専門家から処方箋、診断または推薦状を受け取るように構成されている、前記請求項のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項３３】

モバイル通信デバイスがＷｉＦｉまたはセルラーネットワークを介して遠隔地と通信する、前記請求項のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項３４】

モバイル通信デバイスが携帯電話である、前記請求項のいずれか一項に記載のシステム。

【請求項３５】

工程（ｆ）が、

（ｉ）明視野照明下で均一な厚さの層中の血小板を画像化するステップ；および

（ｉｉ）第１の波長の光に曝露されたとき生死判別色素によってレンダリングされた均一な厚さの該層中の該血小板の蛍光シグナルを画像化するステップ
を含む、前記請求項のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３６】
工程（ｇ）が、
（ｉ）取得された画像の第１の区域中の血小板の総数を特定し、得ること；
（ｉｉ）生死判別色素によってレンダリングされた個々の血小板からの光学シグナルに基づいて該第１の区域中の該血小板を分類すること；および
（ｉｉｉ）各分類中の該血小板の、該総数に対する割合を計算することによって該血小板の質を定量化すること
によって実施される、前記請求項のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３７】
ステップ（ｉ）が、明視野照明下で取得された血小板の画像を処理し、解析して、明視野画像の第１の区域中の該血小板の総数を特定し、得ることによって実施される、請求項３６記載の方法。
【請求項３８】
工程（ｇ）における特定することが、エッジ検出および円検出のためのアルゴリズムを使用して画像を処理し、解析することを含む、前記請求項のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３９】
工程（ｇ）が、
血小板の画像を受信または処理するあるいは受信かつ処理するように構成されているモバイル通信デバイス
によって実施される、前記請求項のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４０】
血液試料がプレートに付着される前に生死判別色素が別々に供給され、該血液試料に加えられる、前記請求項のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４１】
生死判別色素が、一方または両方のプレートの試料接触区域にコートされ、試料と接触すると該試料中に溶け出し、拡散するように構成されている、前記請求項のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４２】
スペーサが、
ｉ．実質的に均一な断面および平坦な上面を有するピラーの形状；
ｉｉ．１以上の、高さに対する幅の比率；
ｉｉｉ．１％以上の充填率；および
ｉｖ．２ＭＰａ以上の、スペーサの充填率とヤング率との積
を有し、
該充填率が、全プレート面積に対するスペーサ接触面積の比率である、前記請求項のいずれか一項に記載のデバイス、キット、システムまたは方法。
【請求項４３】
スペーサ高さが０．５μｍ～６２．５μｍの範囲である、前記請求項のいずれか一項に記載のデバイス、キット、システムまたは方法。
【請求項４４】
スペーサの一部分が周期的な間隔を有する、前記請求項のいずれか一項に記載のデバイス、キット、システムまたは方法。
【請求項４５】
層の均一な厚さの平均値がスペーサの均一な高さと実質的に同じであり、変動が１０％未満である、前記請求項のいずれか一項に記載のデバイス、キット、システムまたは方法。
【請求項４６】

閉鎖構成において、ＲＢＣの少なくとも９０％が溶解し、血小板の少なくとも９０％が溶解しない、前記請求項のいずれか一項に記載のデバイス、キット、システムまたは方法。

【請求項４７】

閉鎖構成において、ＲＢＣの少なくとも９９％が溶解し、血小板の少なくとも９９％が溶解しない、前記請求項のいずれか一項に記載のデバイス、キット、システムまたは方法。

【請求項４８】

均一な厚さの層の変動が３０ｎｍ未満である、前記請求項のいずれか一項に記載のデバイス、キット、システムまたは方法。

【請求項４９】

スペーサが、丸、多角形、円形、正方形、長方形、卵形、楕円形およびそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される断面形状を有するピラーである、前記請求項のいずれか一項に記載のデバイス、キット、システムまたは方法。

【請求項５０】

スペーサが、

（ｉ）実質的に均一な断面および平坦な上面を有するピラーの形状；

（ｉｉ）１以上の、高さに対する幅の比率；

（ｉｉｉ）１０μｍ～２００μｍの範囲である所定の不変的なスペーサ間距離；

（ｉｖ）１％以上の充填率；および

（ｖ）２ＭＰａ以上の、スペーサの充填率とヤング率との積

を有し、

該充填率が、全プレート面積に対するスペーサ接触面積の比率である、前記請求項のいずれか一項に記載のデバイス、キット、システムまたは方法。

【請求項５１】

両プレートを閉鎖構成へと押圧することが同時並行的または順次に実施され、同時並行的に押圧することは所期の区域に同時に外力を加え、順次に押圧することは、所期の区域の一部に外力を加え、徐々に別の区域に移行する、前記請求項のいずれか一項に記載のデバイス、キット、システムまたは方法。

【請求項５２】

血液試料が、

（ｉ）均一な厚さの層中の血液試料の少なくとも一部に光を照射する；

（ｉｉ）ＣＣＤまたはＣＭＯＳセンサを使用して細胞の１つまたは複数の画像を得る；

（ｉｉｉ）コンピュータを使用して該画像中の血小板を識別する；および

（ｉｖ）該画像の一定面積中の血小板の数を数える

ことによって分析される、前記請求項のいずれか一項に記載のデバイス、キット、システムまたは方法。

【請求項５３】

均一な厚さの層が±５％までの、厚さの均一さを有する、前記請求項のいずれか一項に記載のデバイス、キット、システムまたは方法。

【請求項５４】

血液試料中の血小板を定量化するためのデバイスであって、

第１のプレート；第２のプレート；スペーサ；および染色色素

を含み、

（ａ）両プレートが、互いに対し、開放構成および閉鎖構成を含む異なる構成へと動くことができ；

（ｂ）各プレートが、それぞれの試料面上に、血小板を含む血液試料と接触するための試料接触区域を有し；

（ｃ）該プレートの一方または両方が該スペーサを含み、該スペーサがそれぞれの試料接触区域に固定されており；

（ｄ）該スペーサが、０．２μｍ～６μｍの範囲の実質的に均一な所定の高さと、所定の不変的なスペーサ間距離とを有し；、
（ｅ）該染色色素が、プレートの一方または両方上、それぞれの試料面にコートされ、該血液試料の該血小板を染色し、所定の第１の波長の光に曝露されると該血液試料中の血小板の総量を示す光学シグナルを生成するように構成されており；
該開放構成において、２枚のプレートが部分的または完全に離され、両プレートの間隔が該スペーサによって調節されず、該血液試料が該プレートの一方または両方に付着され；
該開放構成における該血液試料の付着ののち形成される該閉鎖構成において、該試料の少なくとも一部が該２枚のプレートによって高度に均一な厚さの層へと圧縮され、該層の該均一な厚さが該プレートの該試料面によって画定され、該プレートおよび該スペーサによって調節される、デバイス。
【請求項５５】
血液試料中の血小板を定量化するためのキットであって、
第１のプレート；第２のプレート；スペーサ；および染色色素
を含み、
（ａ）両プレートが、互いに対し、開放構成および閉鎖構成を含む異なる構成へと動くことができ；
（ｂ）各プレートが、それぞれの試料面上に、血小板を含む血液試料と接触するための試料接触区域を有し；
（ｃ）該プレートの一方または両方が該スペーサを含み、該スペーサがそれぞれの試料接触区域に固定されており；
（ｄ）該スペーサが、０．２μｍ～６μｍの範囲の実質的に均一な所定の高さと、所定の不変的なスペーサ間距離とを有し；
（ｅ）該染色色素が、該血液試料の該血小板を染色し、所定の第１の波長の光に曝露されると該血液試料中の血小板の総量を示す光学シグナルを生成するように構成されており；
該開放構成において、２枚のプレートが部分的または完全に離され、両プレートの間隔が該スペーサによって調節されず、該血液試料が該プレートの一方または両方に付着され；
該開放構成における該血液試料の付着ののち形成される該閉鎖構成において、該試料の少なくとも一部が該２枚のプレートによって高度に均一な厚さの層へと圧縮され、該層の該均一な厚さが該プレートの該試料面によって画定され、該プレートおよび該スペーサによって調節される、キット。
【請求項５６】
（ａ）請求項５２または請求項５３に記載のデバイス；
（ｂ）少なくとも所定の第１の波長を含む波長の光に曝露されたとき均一な厚さの層中の血小板を画像化するための、カメラおよび光源を含む、イメージャ；および
（ｃ）該画像を受け取って処理し、該画像中の該血小板を識別して分析するための、電子部品、シグナルプロセッサ、ハードウェアおよびソフトウェアを含む、プロセッサ
を含む、血液試料中の血小板を定量化するためのシステム。
【請求項５７】
血液試料中の血小板を定量化する方法であって、以下の工程を含む、方法：
（ａ）血小板を含む血液試料を得る工程；
（ｂ）互いに対し、開放構成および閉鎖構成を含む異なる構成へと動くことができる、第１のプレートおよび第２のプレートを得る工程であって、
（ｉｉｉ）各プレートが、それぞれの試料面上に、該血液試料と接触するための試料接触区域を有し、
（ｉｖ）該プレートの一方または両方が、その試料接触区域に固定されているスペーサを含み、

該スペーサが、０．２μｍ～６μｍの範囲の実質的に均一な所定の高さと、所定の不変的なスペーサ間距離とを有する、工程；
（ｃ）該両プレートが開放構成にあるとき、該試料を該プレートの一方または両方に付着させる工程であって、
該開放構成において、２枚のプレートが部分的または完全に離され、両プレートの間隔が該スペーサによって調節されない、工程；
（ｄ）（ｃ）の前または後で、該血液試料を、
該血小板を染色し、所定の第１の波長の光に曝露されると該血液試料中の血小板の総量を示す光学シグナルを生成するように構成されている染色色素
と混合する工程；
（ｅ）（ｃ）および（ｄ）ののち、該２枚のプレートを合わせ、両プレートを閉鎖構成へと押圧する工程であって、
該閉鎖構成において、該血液試料の少なくとも一部が該２枚のプレートによって高度に均一な厚さの層へと圧縮され、該層の該均一な厚さが該２枚のプレートの試料接触区域によって画定され、該スペーサおよび該プレートによって調節される、工程；
（ｆ）両プレートが閉鎖構成にあるとき、該血小板の明視野画像と、均一な厚さの該層中の該血小板染色色素によってレンダリングされた該血小板の該光学シグナルの画像とを取得する工程；
（ｇ）取得された画像中の該血小板を識別し、該血小板の質を評価する工程。

【請求項５８】
スペーサが、２μｍ～５μｍの範囲の実質的に均一な所定の高さを有する、前記請求項のいずれか一項に記載のデバイス、キット、システムまたは方法。

【請求項５９】
スペーサが５μｍの実質的に均一な所定の高さを有する、請求項５６記載のデバイス、キット、システムまたは方法。

【請求項６０】
染色色素が、アクリジンオレンジ、ＹＯＹＯ－１およびメチレンブルーからなる群より選択される色素である、前記請求項のいずれか一項に記載のデバイス、キット、システムまたは方法。

【請求項６１】
染色色素がアクリジンオレンジである、請求項５８記載のデバイス、キット、システムまたは方法。

【請求項６２】
アクリジンオレンジが０．４ｍｇ／ｍＬの濃度を有する、請求項５９記載のデバイス、キット、システムまたは方法。

【請求項６３】
染色色素がＹＯＹＯ－１である、請求項５８記載のデバイス、キット、システムまたは方法。

【請求項６４】
ＹＯＹＯ－１が５μＭ～２０μＭの濃度を有する、請求項６１記載のデバイス、キット、システムまたは方法。

【請求項６５】
ＹＯＹＯ－１が１０μＭの濃度を有する、請求項６２記載のデバイス、キット、システムまたは方法。

【請求項６６】
染色色素がメチレンブルーである、請求項５８記載のデバイス、キット、システムまたは方法。

【請求項６７】
メチレンブルーが０．０１％～０．０５％の濃度を有する、請求項６４記載のデバイス、キット、システムまたは方法。

【請求項６８】
染色色素が、０．６５ｍｍ周期を有する液滴の１５ｍｍ×１５ｍｍアレイとしてコートされ、各液滴が１１ｎＬの量を有する、前記請求項のいずれか一項に記載のデバイス、キット、システムまたは方法。
【請求項６９】
各液滴がアクリジンオレンジおよび３－［ヘキサデシル（ジメチル）アザニウミル］プロパン－１－スルホネートを含有する、請求項６６記載のデバイス、キット、システムまたは方法。
【請求項７０】
各液滴が、０．４ｍｇ／ｍＬのアクリジンオレンジ濃度および０．１５ｍｇ／ｍＬの３－［ヘキサデシル（ジメチル）アザニウミル］プロパン－１－スルホネート濃度を含有する、請求項６７記載のデバイス、キット、システムまたは方法。
【請求項７１】
各液滴がＹＯＹＯ－１および３－［ヘキサデシル（ジメチル）アザニウミル］プロパン－１－スルホネートを含有する、請求項６６記載のデバイス、キット、システムまたは方法。
【請求項７２】
各液滴が、５μＭ～２０μＭのＹＯＹＯ－１濃度および０．５ｍｇ／ｍＬ～２．０ｍｇ／ｍＬの３－［ヘキサデシル（ジメチル）アザニウミル］プロパン－１－スルホネート濃度を含有する、請求項６９記載のデバイス、キット、システムまたは方法。
【請求項７３】
各液滴がメチレンブルーおよび３－［ヘキサデシル（ジメチル）アザニウミル］プロパン－１－スルホネートを含有する、請求項６６記載のデバイス、キット、システムまたは方法。
【請求項７４】
各液滴が、０．０１％～０．０５％のメチレンブルー濃度および０．５ｍｇ／ｍＬ～２．０ｍｇ／ｍＬの３－［ヘキサデシル（ジメチル）アザニウミル］プロパン－１－スルホネート濃度を含有する、請求項７１記載のデバイス、キット、システムまたは方法。
【請求項７５】
血液試料中の赤血球を溶解させるように構成された溶解剤をさらに含む、前記請求項のいずれか一項に記載のデバイス、キット、システムまたは方法。
【請求項７６】
溶解剤がプレートの一方または両方にコートされている、請求項７３記載のデバイス、キット、システムまたは方法。
【請求項７７】
溶解剤が、塩化アンモニウム、有機第四級アンモニウム界面活性剤、シアン化物塩および洗浄剤からなる群より選択される、請求項７３記載のデバイス、キット、システムまたは方法。
【請求項７８】
溶解剤が、塩化アンモニウム、有機第四級アンモニウム界面活性剤、シアン化物塩、洗浄剤またはそれらの任意の組み合わせのうち少なくとも１つから選択される、請求項７３記載のデバイス、キット、システムまたは方法。
【請求項７９】
洗浄剤が３－［ヘキサデシル（ジメチル）アザニウミル］プロパン－１－スルホネートを含む、請求項７５記載のデバイス、キット、システムまたは方法。
【請求項８０】
３－［ヘキサデシル（ジメチル）アザニウミル］プロパン－１－スルホネートが０．５ｍｇ／ｍＬ～２．０ｍｇ／ｍＬの濃度を有する、請求項７７記載のデバイス、キット、システムまたは方法。
【請求項８１】

３－［ヘキサデシル（ジメチル）アザニウミル］プロパン－１－スルホネートが１ｍｇ／ｍＬの濃度を有する、請求項７８記載のデバイス、キット、システムまたは方法。
【請求項８２】
工程（ａ）～（ｅ）が１０分未満で実施される、請求項５５記載のデバイス、キット、システムまたは方法。
【請求項８３】
工程（ａ）～（ｅ）が５分未満で実施される、請求項５５記載のデバイス、キット、システムまたは方法。
【請求項８４】
工程（ａ）～（ｅ）が１分未満で実施される、請求項５５記載のデバイス、キット、システムまたは方法。
【請求項８５】
画像が機械学習によって解析される、前記請求項のいずれか一項に記載のデバイス、キット、システムまたは方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
相互参照
本出願は、２０１７年１０月２６日に出願された米国特許仮出願第６２／５７７，４５６号の恩典を主張する。同出願の開示があらゆる趣旨に関して参照によりその全体が本明細書に組み入れられる。
【０００２】
分野
本発明は、とりわけ、特に血小板の生物学的および化学的アッセイを実施するデバイスおよび方法に関する。
【背景技術】
【０００３】
背景
生物学的および化学的アッセイにおいて、しばしば、血液試料（全血または部分的血液試料、非希釈または希釈物）中の血小板を目視することは困難かつ不正確であるが、多くの場合、血液試料中の血小板の量と質の両方を測定することが重要である。たとえば、血液バンクにおいては、しばしば、血小板を輸血に使用することができるかどうかを決定するために、貯蔵されている血小板の質を速やかに知ること必要がある。本発明は、血小板の量および質を速やかに測定することを可能にする。
【０００４】
本発明は、血小板の目視および／または計数を改善し、また、非希釈または少し希釈された全血または他のタイプの血液試料中の血小板の質を決定するためのデバイスおよび方法を提供する。
【発明の概要】
【０００５】
概要
本開示の特定の態様において、血液試料中の血小板の質を評価するためのデバイスは、第１のプレート；第２のプレート；スペーサ；および生死判別色素を含むことができる。特定の態様において、両プレートは、互いに対し、開放構成および閉鎖構成を含む異なる構成へと動くことができる。特定の態様において、各プレートは、それぞれの試料面上に、血小板を含む血液試料と接触するための試料接触区域を有する。特定の態様において、プレートの一方または両方はスペーサを含み、スペーサはそれぞれの試料接触区域に固定されている。特定の態様において、各スペーサは、ピラー形状と、平坦な頂部と、０．５μｍ～６μｍの範囲の実質的に均一な所定の高さと、所定の不変的なスペーサ間距離とを有する。特定の態様において、生死判別色素は、プレートの一方または両方上、それぞれ

の試料面にコートされ、血液試料の生存不可能な血小板を染色し、所定の第１の波長の光に曝露されると、染色された血小板それぞれの生死状態を示す光学シグナルを生成するように構成されている。特定の態様において、開放構成において、２枚のプレートは部分的または完全に離され、プレートの間隔がスペーサによって調節されず、血液試料がプレートの一方または両方に付着される。特定の態様において、開放構成における血液試料の付着ののち形成される閉鎖構成において、試料の少なくとも一部が２枚のプレートによって高度に均一な厚さの層へと圧縮され、層の均一な厚さはプレートの試料面によって画定され、プレートおよびスペーサによって調節される。

【０００６】

本開示の特定の態様において、血液試料中の血小板の質を評価するためのキットは、第１のプレート；第２のプレート；スペーサ；および生死判別色素を含むことができる。特定の態様において、両プレートは、互いに対し、開放構成および閉鎖構成を含む異なる構成へと動くことができる。特定の態様において、各プレートは、それぞれの試料面上に、血小板を含む血液試料と接触するための試料接触区域を有する。特定の態様において、プレートの一方または両方はスペーサを含み、スペーサはそれぞれの試料接触区域に固定されている。特定の態様において、各スペーサは、０．５μｍ～６μｍの範囲の実質的に均一な所定の高さと、所定の不変的なスペーサ間距離とを有する。特定の態様において、生死判別色素は、血液試料の生存不可能な血小板を染色し、所定の第１の波長の光に曝露されると、染色された血小板それぞれの生死状態を示す光学シグナルを生成するように構成されている。特定の態様において、開放構成において、２枚のプレートは部分的または完全に離され、プレートの間隔がスペーサによって調節されず、血液試料がプレートの一方または両方に付着される。特定の態様において、開放構成における血液試料の付着ののち形成される閉鎖構成において、試料の少なくとも一部が２枚のプレートによって高度に均一な厚さの層へと圧縮され、層の均一な厚さはプレートの試料面によって画定され、プレートおよびスペーサによって調節される。

【０００７】

本開示の特定の態様において、血液試料中の血小板の質を評価するためのシステムは、本開示の任意の態様のデバイスを含むことができる。本開示の特定の態様において、血液試料中の血小板の質を評価するためのシステムは、少なくとも所定の第１の波長を含む波長の光に曝露されたとき均一な厚さの層中の血小板を画像化するための、カメラおよび光源を含む、イメージャを含むことができる。本開示の特定の態様において、血液試料中の血小板の質を評価するためのシステムは、画像を受け取って処理し、画像中の血小板を識別して分析するための、電子部品、シグナルプロセッサ、ハードウェアおよびソフトウェアを含む、プロセッサを含むことができる。

【０００８】

本開示の特定の態様において、血液試料中の血小板の質を評価する方法は、血小板を含む血液試料を得る工程を含むことができる。本開示の特定の態様において、血液試料中の血小板の質を評価する方法は、互いに対し、開放構成および閉鎖構成を含む異なる構成へと動くことができる第１のプレートおよび第２のプレートを得る工程を含むことができる。特定の態様において、各プレートは、それぞれの試料面上に、血液試料と接触するための試料接触区域を有する。特定の態様において、プレートの一方または両方は、その試料接触区域に固定されているスペーサを含む。特定の態様において、スペーサは、０．５μｍ～２．５μｍの範囲の実質的に均一な所定の高さと、所定の不変的なスペーサ間距離とを有する。本開示の特定の態様において、血液試料中の血小板の質を評価する方法は、両プレートが開放構成にあるとき、試料をプレートの一方または両方に付着させる工程を含むことができ、開放構成において、２枚のプレートは部分的または完全に離され、プレートの間隔がスペーサによって調節されない。本開示の特定の態様において、血液試料中の血小板の質を評価する方法は、血液試料を、生存不可能な血小板を染色し、所定の第１の波長の光に曝露されると、染色された血小板それぞれの生死状態を示す光学シグナルを生成するように構成されている生死判別色素と混合する工程を含むことができる。本開示の

特定の態様において、血液試料中の血小板の質を評価する方法は、２枚のプレートを合わせ、両プレートを閉鎖構成へと押圧する工程を含むことができ、閉鎖構成において、血液試料の少なくとも一部が２枚のプレートによって高度に均一な厚さの層へと圧縮され、層の均一な厚さは２枚のプレートの試料接触区域によって画定され、スペーサおよびプレートによって調節される。本開示の特定の態様において、血液試料中の血小板の質を評価する方法は、両プレートが閉鎖構成にあるとき、血小板の明視野画像と、均一な厚さの層中の生死判別色素によってレンダリングされた血小板の光学シグナルの画像とを取得する工程を含むことができる。本開示の特定の態様において、血液試料中の血小板の質を評価する方法は、取得された画像中の血小板を識別し、血小板の質を評価する工程を含むことができる。

【０００９】

生死判別色素が、ヨウ化プロピジウム、７－ＡＡＤ、トリパンブルー、カルセインバイオレットＡＭ、カルセインＡＭ、固定可能な生死判別色素、ＳＹＴ09および他の核酸色素、レサズリンおよびホルマザン（ＭＴＴ／ＸＴＴ）、他のミトコンドリア色素ならびにそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される、本開示の任意の態様のデバイス、キット、システムまたは方法。生死判別色素が、一方または両方のプレートの試料接触区域にコートされ、血液試料と接触すると血液試料中に溶け出し、拡散するように構成されている、本開示の任意の態様のデバイス、キット、システムまたは方法。生死判別色素が蛍光標識され、光学シグナルが蛍光シグナルである、本開示の任意の態様のデバイス、キット、システムまたは方法。生死判別色素が着色剤であり、異なる生死状態の染色された血小板を異なる色にする、本開示の任意の態様のデバイス、キット、システムまたは方法。

【００１０】

光学シグナルが、

蛍光；

光の吸収、反射、透過、回折、散乱または拡散；

表面ラマン散乱；または

ｉ～ｉｉｉの任意の組み合わせ

である、本開示の任意の態様のデバイス、キット、システムまたは方法。

【００１１】

スペーサの高さが約２μｍである、本開示の任意の態様のデバイス、キット、システムまたは方法。スペーサの高さが、閉鎖構成において、均一な厚さの層中のＲＢＣの実質的な分画が溶解し、均一な厚さの層中の血小板の実質的な分画が溶解しないように選択されている、本開示の任意の態様のデバイス、キット、システムまたは方法。スペーサの高さが０．５μｍ～１．２μｍの範囲である、本開示の任意の態様のデバイス、キット、システムまたは方法。それぞれのプレートがさらに、試料接触区域の一方または両方上に、血液試料中のＲＢＣ、ＷＢＣまたは他の細胞の溶解を促進する溶解剤の層を含む、本開示の任意の態様のデバイス、キット、システムまたは方法。それぞれのプレートの一方または両方の試料接触区域がさらに、血小板の生物／化学的アッセイのための試薬の層を含む、本開示の任意の態様のデバイス、キット、システムまたは方法。溶解剤が、塩化アンモニウム、有機第四級アンモニウム界面活性剤、シアン化物塩およびそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される、本開示の任意の態様のデバイス、キット、システムまたは方法。実質的な分画が、適切な量の試料中の成分の少なくとも５１％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％または９９％である、本開示の任意の態様のデバイス、キット、システムまたは方法。適切な量の横方向面積に対する高度に均一な厚さの層の厚さ変動が４０％、３０％、２０％、１５％、１０％、７％、５％、３％もしくは１％以下、またはこれらの値のいずれか２つの間の範囲であり、厚さ変動が横方向面積の平均厚さを基準とする、本開示の任意の態様のデバイス、キット、システムまたは方法。高度に均一な層の面積が０．１$mm^2$、０．５$mm^2$、１$mm^2$、３$mm^2$、５$mm^2$、１０$mm^2$、２０$mm^2$、５０$mm^2$、７０$mm^2$、１００$mm^2$、２００$mm^2$、５００$mm^2$、８００

$mm^2$、１０００$mm^2$、２０００$mm^2$、５０００$mm^2$、１００００$mm^2$、２００００$mm^2$、５００００$mm^2$もしくは１０００００$mm^2$以上；またはこれらの値のいずれか２つの間の範囲である、本開示の任意の態様のデバイス、キット、システムまたは方法。血液試料が希釈全血または非希釈全血である、本開示の任意の態様のデバイス、キット、システムまたは方法。血液試料が部分的血液試料である、本開示の任意の態様のデバイス、キット、システムまたは方法。スペーサ高さが２μｍ、１．９μｍ、１．８μｍ、１．７μｍ、１．６μｍ、１．５μｍ、１．４μｍ、１．３μｍ、１．２μｍ、１．１μｍ、１．０μｍ、０．９μｍ、０．８μｍ、０．７μｍ、０．６μｍ、０．５μｍ、０．４μｍ、０．３μｍもしくは０．２μｍ以下、またはこれらの値のいずれか２つの間の範囲である、本開示の任意の態様のデバイス、キット、システムまたは方法。閉鎖構成において、適切な量の試料中の白血球（ＷＢＣ）の実質的な分画が溶解し、スペーサ高さが１．０μｍ、０．９μｍ、０．８μｍ、０．７μｍ、０．６μｍ、０．５μｍ、０．４μｍ、０．３μｍもしくは０．２μｍ以下、またはこれらの値のいずれか２つの間の範囲である、本開示の任意の態様のデバイス、キット、システムまたは方法。プレートの少なくとも一方が透明である、本開示の任意の態様のデバイス、キット、システムまたは方法。カメラおよびプロセッサがモバイル通信デバイスの一部である、本開示の任意の態様のシステム。光源がモバイル通信デバイスの内部光源である、本開示の任意の態様のシステム。光源がモバイル通信デバイスに対して外にある光源である、本開示の任意の態様のシステム。モバイル通信デバイスが携帯電話である、本開示の任意の態様のシステム。試料を保持するように構成され、モバイル通信デバイスに取り付けられるように構成されたハウジングをさらに含む、本開示の任意の態様のシステム。ハウジングが、モバイル通信デバイスによる試料の画像化および／またはシグナル処理を容易にするための光学系と、光学系をモバイル通信デバイスに保持するように構成されたマウントとを含む、本開示の任意の態様のシステム。モバイル通信デバイスが、試験結果を、医療専門家、医療施設または保険会社へ通信するように構成されている、本開示の任意の態様のシステム。モバイル通信デバイスがさらに、対象に関する情報を医療専門家、医療施設または保険会社と通信するように構成されている、本開示の任意の態様のシステム。モバイル通信デバイスが、医療専門家から処方箋、診断または推薦状を受け取るように構成されている、本開示の任意の態様のシステム。モバイル通信デバイスがＷｉＦｉまたはセルラーネットワークを介して遠隔地と通信する、本開示の任意の態様のシステム。モバイル通信デバイスが携帯電話である、本開示の任意の態様のシステム。

【００１２】

工程（ｆ）が、

明視野照明下で均一な厚さの層中の血小板を画像化するステップ；および

第１の波長の光に曝露されたとき生死判別色素によってレンダリングされた均一な厚さの層中の血小板の蛍光シグナルを画像化するステップ

を含む、本開示の任意の態様の方法。

【００１３】

工程（ｇ）が、

取得された画像の第１の区域中の血小板の総数を特定し、得ること；

生死判別色素によってレンダリングされた個々の血小板からの光学シグナルに基づいて第１の区域中の血小板を分類すること；および

各分類中の血小板の、総数に対する割合を計算することによって血小板の質を定量化すること

によって実施される、本開示の任意の態様の方法。

【００１４】

工程（ｉ）が、明視野照明下で取得された血小板の画像を処理し、解析して、明視野画像の第１の区域中の血小板の総数を特定し、得ることによって実施される、本開示の任意の態様の方法。工程（ｇ）における特定することが、エッジ検出および円検出のためのアルゴリズムを使用して画像を処理し、解析することを含む、本開示の任意の態様の方法。

工程（ｇ）が、血小板の画像を受信または処理するあるいは受信かつ処理するように構成されているモバイル通信デバイスによって実施される、本開示の任意の態様の方法。血液試料がプレートに付着される前に生死判別色素が別々に供給され、血液試料に加えられる、本開示の任意の態様の方法。生死判別色素が、一方または両方のプレートの試料接触区域にコートされ、試料と接触すると試料中に溶け出し、拡散するように構成されている、本開示の任意の態様の方法。スペーサが、実質的に均一な断面および平坦な上面を有するピラーの形状；１以上の、高さに対する幅の比率；１％以上の、充填率；および２ＭＰａ以上の、スペーサの充填率とヤング率との積を有し、充填率が、全プレート面積に対するスペーサ接触面積の比率である、本開示の任意の態様のデバイス、キット、システムまたは方法。スペーサ高さが０．５μｍ～６２．５μｍの範囲である、本開示の任意の態様のデバイス、キット、システムまたは方法。スペーサの一部分が周期的な間隔を有する、本開示の任意の態様のデバイス、キット、システムまたは方法。層の均一な厚さの平均値がスペーサの均一な高さと実質的に同じであり、変動が１０％未満である、本開示の任意の態様のデバイス、キット、システムまたは方法。閉鎖構成において、ＲＢＣの少なくとも９０％が溶解し、血小板の少なくとも９０％が溶解しない、本開示の任意の態様のデバイス、キット、システムまたは方法。閉鎖構成において、ＲＢＣの少なくとも９９％が溶解し、血小板の少なくとも９９％が溶解しない、本開示の任意の態様のデバイス、キット、システムまたは方法。均一な厚さの層の変動が３０ｎｍ未満である、本開示の任意の態様のデバイス、キット、システムまたは方法。スペーサが、丸、多角形、円形、正方形、長方形、卵形、楕円形およびそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される断面形状を有するピラーである、本開示の任意の態様のデバイス、キット、システムまたは方法。スペーサが、実質的に均一な断面および平坦な上面を有するピラーの形状；１以上の、高さに対する幅の比率；１０μｍ～２００μｍの範囲である、所定の不変的なスペーサ間距離；１％以上の、充填率；および２ＭＰａ以上の、スペーサの充填率とヤング率との積を有し、充填率が、全プレート面積に対するスペーサ接触面積の比率である、本開示の任意の態様のデバイス、キット、システムまたは方法。両プレートを閉鎖構成へと押圧することが同時並行的または順次に実施され、同時並行的に押圧することが所期の区域に同時に外力を加え、順次に押圧することが、所期の区域の一部に外力を加え、徐々に別の区域に移行する、本開示の任意の態様のデバイス、キット、システムまたは方法。血液試料が、均一な厚さの層中の血液試料の少なくとも一部に光を照射し；ＣＣＤまたはＣＭＯＳセンサを使用して細胞の１つまたは複数の画像を得；コンピュータを使用して画像中の血小板を識別し；画像の一定面積中の血小板の数を数えることによって分析される、本開示の任意の態様のデバイス、キット、システムまたは方法。均一な厚さの層が±５％までの、厚さの均一さを有する、本開示の任意の態様のデバイス、キット、システムまたは方法。血液試料中の血小板を定量化するためのデバイスであって、第１のプレート；第２のプレート；スペーサ；および染色色素を含み、両プレートが、互いに対し、開放構成および閉鎖構成を含む異なる構成へと動くことができ、各プレートが、それぞれの試料面上に、血小板を含む血液試料と接触するための試料接触区域を有し、プレートの一方または両方がスペーサを含み、スペーサがそれぞれの試料接触区域に固定されており、スペーサが、０．２μｍ～６μｍの範囲の実質的に均一な所定の高さと、所定の不変的なスペーサ間距離とを有し、染色色素が、プレートの一方または両方上、それぞれの試料面にコートされ、血液試料の血小板を染色し、所定の第１の波長の光に曝露されると血液試料中の血小板の総量を示す光学シグナルを生成するように構成されており、開放構成において、２枚のプレートが部分的または完全に離され、プレートの間隔がスペーサによって調節されず、血液試料がプレートの一方または両方に付着され、開放構成における血液試料の付着ののち形成される閉鎖構成において、試料の少なくとも一部が２枚のプレートによって高度に均一な厚さの層へと圧縮され、層の均一な厚さがプレートの試料面によって画定され、プレートおよびスペーサによって調節される、デバイス。血液試料中の血小板を定量化するためのキットであって、第１のプレート；第２のプレート；スペーサ；および染色色素を含み、両プレートが、互いに対し、開放構成および閉鎖構成を含む異なる構成へと動くことが

でき、各プレートが、それぞれの試料面上に、血小板を含む血液試料と接触するための試料接触区域を有し、プレートの一方または両方がスペーサを含み、スペーサがそれぞれの試料接触区域に固定されており、スペーサが、０．２μｍ～６μｍの範囲の実質的に均一な所定の高さと、所定の不変的なスペーサ間距離とを有し、染色色素が、血液試料の血小板を染色し、所定の第１の波長の光に曝露されると血液試料中の血小板の総量を示す光学シグナルを生成するように構成されており、開放構成において、２枚のプレートが部分的または完全に離され、プレートの間隔がスペーサによって調節されず、血液試料がプレートの一方または両方に付着され、開放構成における血液試料の付着ののち形成される閉鎖構成において、試料の少なくとも一部が２枚のプレートによって高度に均一な厚さの層へと圧縮され、層の均一な厚さがプレートの試料面によって画定され、プレートおよびスペーサによって調節される、キット。血液試料中の血小板を定量化するためのシステムであって、本開示の任意の態様のデバイス；少なくとも所定の第１の波長を含む波長の光に曝露されたとき均一な厚さの層中の血小板を画像化するための、カメラおよび光源を含む、イメージャ；および画像を受け取って処理し、画像中の血小板を識別して分析するための、電子部品、シグナルプロセッサ、ハードウェアおよびソフトウェアを含む、プロセッサ、を含むシステム。血液試料中の血小板を定量化する方法であって、以下の工程を含む、方法：血小板を含む血液試料を得る工程；互いに対し、開放構成および閉鎖構成を含む異なる構成へと動くことができる、第１のプレートおよび第２のプレートを得る工程（各プレートは、それぞれの試料面上に、血液試料と接触するための試料接触区域を有し、プレートの一方または両方は、その試料接触区域に固定されているスペーサを含み、スペーサは、０．２μｍ～６μｍの範囲の実質的に均一な所定の高さと、所定の不変的なスペーサ間距離とを有する）；両プレートが開放構成にあるとき、試料をプレートの一方または両方に付着させる工程（開放構成において、２枚のプレートは部分的または完全に離され、プレートの間隔がスペーサによって調節されない）；（ｃ）の前または後で、血液試料を、血小板を染色し、所定の第１の波長の光に曝露されると血液試料中の血小板の総量を示す光学シグナルを生成するように構成されている染色色素と混合する工程；（ｃ）および（ｄ）ののち、２枚のプレートを合わせ、両プレートを閉鎖構成へと押圧する工程（閉鎖構成において、血液試料の少なくとも一部が２枚のプレートによって高度に均一な厚さの層へと圧縮され、層の均一な厚さが２枚のプレートの試料接触区域によって画定され、スペーサおよびプレートによって調節される）；両プレートが閉鎖構成にあるとき、血小板の明視野画像と、均一な厚さの層中の血小板染色色素によってレンダリングされた血小板の光学シグナルの画像とを取得する工程；取得された画像中の血小板を識別し、血小板の質を評価する工程。スペーサが、２μｍ～５μｍの範囲の実質的に均一な所定の高さを有する、本開示の任意の態様のデバイス、キット、システムまたは方法。スペーサが５μｍの実質的に均一な所定の高さを有する、本開示の任意の態様のデバイス、キット、システムまたは方法。染色色素が、アクリジンオレンジ、ＹＯＹＯ－１およびメチレンブルーからなる群より選択される色素である、本開示の任意の態様のデバイス、キット、システムまたは方法。染色色素がアクリジンオレンジである、本開示の任意の態様のデバイス、キット、システムまたは方法。アクリジンオレンジが０．４ｍｇ／ｍＬの濃度を有する、本開示の任意の態様のデバイス、キット、システムまたは方法。染色色素がＹＯＹＯ－１である、本開示の任意の態様のデバイス、キット、システムまたは方法。ＹＯＹＯ－１が５μＭ～２０μＭの濃度を有する、本開示の任意の態様のデバイス、キット、システムまたは方法。ＹＯＹＯ－１が１０μＭの濃度を有する、本開示の任意の態様のデバイス、キット、システムまたは方法。染色色素がメチレンブルーである、本開示の任意の態様のデバイス、キット、システムまたは方法。メチレンブルーが０．０１％～０．０５％の濃度を有する、本開示の任意の態様のデバイス、キット、システムまたは方法。染色色素が、０．６５ｍｍ周期を有する液滴の１５ｍｍ×１５ｍｍアレイとしてコートされ、各液滴が１１ｎＬの量を有する、本開示の任意の態様のデバイス、キット、システムまたは方法。各液滴がアクリジンオレンジおよび３－［ヘキサデシル（ジメチル）アザニウミル］プロパン－１－スルホネートを含有する、本開示の任意の態様のデバイス、キット、システムま

たは方法。各液滴が、０．４ｍｇ／ｍＬのアクリジンオレンジ濃度および０．１５ｍｇ／ｍＬの３－［ヘキサデシル（ジメチル）アザニウミル］プロパン－１－スルホネート濃度を含有する、本開示の任意の態様のデバイス、キット、システムまたは方法。各液滴がＹＯＹＯ－１および３－［ヘキサデシル（ジメチル）アザニウミル］プロパン－１－スルホネートを含有する、本開示の任意の態様のデバイス、キット、システムまたは方法。各液滴が、５μＭ～２０μＭのＹＯＹＯ－１濃度および０．５ｍｇ／ｍＬ～２．０ｍｇ／ｍＬの３－［ヘキサデシル（ジメチル）アザニウミル］プロパン－１－スルホネート濃度を含有する、本開示の任意の態様のデバイス、キット、システムまたは方法。各液滴がメチレンブルーおよび３－［ヘキサデシル（ジメチル）アザニウミル］プロパン－１－スルホネートを含有する、本開示の任意の態様のデバイス、キット、システムまたは方法。各液滴が、０．０１％～０．０５％のメチレンブルー濃度および０．５ｍｇ／ｍＬ～２．０ｍｇ／ｍＬの３－［ヘキサデシル（ジメチル）アザニウミル］プロパン－１－スルホネート濃度を含有する、本開示の任意の態様のデバイス、キット、システムまたは方法。血液試料中の赤血球を溶解させるように構成された溶解剤をさらに含む、本開示の任意の態様のデバイス、キット、システムまたは方法。溶解剤がプレートの一方または両方にコートされている、本開示の任意の態様のデバイス、キット、システムまたは方法。溶解剤が、塩化アンモニウム、有機第四級アンモニウム界面活性剤、シアン化物塩および洗浄剤からなる群より選択される、本開示の任意の態様のデバイス、キット、システムまたは方法。溶解剤が、塩化アンモニウム、有機第四級アンモニウム界面活性剤、シアン化物塩、洗浄剤またはそれらの任意の組み合わせのうち少なくとも１つから選択される、本開示の任意の態様のデバイス、キット、システムまたは方法。洗浄剤が３－［ヘキサデシル（ジメチル）アザニウミル］プロパン－１－スルホネートを含む、本開示の任意の態様のデバイス、キット、システムまたは方法。３－［ヘキサデシル（ジメチル）アザニウミル］プロパン－１－スルホネートが０．５ｍｇ／ｍＬ～２．０ｍｇ／ｍＬの濃度を有する、本開示の任意の
態様のデバイス、キット、システムまたは方法。３－［ヘキサデシル（ジメチル）アザニウミル］プロパン－１－スルホネートが１ｍｇ／ｍＬの濃度を有する、本開示の任意の態様のデバイス、キット、システムまたは方法。画像が機械学習によって解析される、本開示の任意の態様のデバイス、キット、システムまたは方法。

【図面の簡単な説明】

【００１５】

当業者は、以下に説明される図面が例示のためだけのものであることを理解するであろう。図面は、本教示の範囲を何らかのやり方で限定することを意図したものではない。図面のいくつかは一定の尺度で描かれてはいない。実験データ点を提示する図面中、データ点を接続する線は、データの目視を案内するためだけのものであり、他の意味はない。

【００１６】

【図１】一般的なＱＭＡＸ（Ｑ：定量化；Ｍ：拡大；Ａ：試薬添加；Ｘ：加速；圧縮調節開放流（ＣＲＯＦ）とも知られる）デバイスの態様を示す。

【図２】本発明のいくつかの例示的態様による血小板アッセイにおける白血球（ＷＢＣ）および血小板（ＰＬＴ）の例示的な蛍光画像を示す。

【図３】蛍光標識を有しＲＢＣ溶解剤を有しないデバイスを使用する、血小板試験の結果の画像を示す。

【図４】蛍光標識およびＲＢＣ溶解剤を有するデバイスを使用する、血小板試験の結果の画像を示す。

【図５】比色標識およびＲＢＣ溶解剤を有するデバイスを使用する、血小板試験の結果の画像を示す。

【図６Ａ】蛍光標識を有しＲＢＣ溶解剤を有しないデバイスを使用する、血小板試験の１分後の結果の画像を示す。

【図６Ｂ】蛍光標識を有しＲＢＣ溶解剤を有しないデバイスを使用する、血小板試験の３０分後の結果の画像を示す。

【図６Ｃ】蛍光標識を有しＲＢＣ溶解剤を有しないデバイスを使用する、血小板試験の１８０分後の結果の画像を示す。
【図７】染色色素の経時的減衰を示すグラフを示す。染色色素の減衰が３０分後に有意になることに注目すること。
【図８】染色色素の経時的減衰を示すグラフを示す。染色色素は、１０分間は安定であることに注目すること。
【図９】蛍光標識を有し、ＲＢＣ溶解を有しないデバイスを使用する血小板計数法と、蛍光標識をＲＢＣ溶解とともに有するデバイスを使用する血小板計数法と、市販の血球計数デバイスを使用する血小板計数法とを比較する表を示す。
【発明を実施するための形態】
【００１７】
例示的態様の詳細な説明
以下の詳細な説明が本発明のいくつかの態様を実例として説明する。本明細書において使用されるセクション見出しおよび任意の小見出しは、あるならば、編成のためだけのものであり、記載される主題を何らかのやり方で限定するものと解釈されてはならない。セクション見出しおよび／または小見出しの下の内容は、セクション見出しおよび／または小見出しに限定されず、本発明の説明全体に当てはまる。
【００１８】
任意の刊行物の引用は、出願日よりも前のその開示に関する引用であり、先行発明が理由で本特許請求の範囲がそのような刊行物に先行する権利を有しないことを認めるものと解釈されるべきではない。さらに、提供される刊行物の日付は、個別に確認する必要があり得る実際の刊行日とは異なることがある。
【００１９】
１つの局面にしたがって、本発明は、（ａ）血液試料を、厚さを有する薄い層へと圧縮するための２枚のプレート、および、（ｂ）（ａ）ののち、血小板を目視および／または計数するための画像化プロセス、を提供する。最終試料厚さを制御し、ひいては、血小板濃度の測定を支援するためにスペーサが使用される。
【００２０】
本発明の別の局面は、異なる生死状態の血小板を示差的に標識するための生死判別色素を提供する。
【００２１】
本発明の別の局面は、血小板数の高速定量化のための手段として、血小板を標識するための核酸選択的色素を提供する。
【００２２】
本発明の別の局面は、異なる生死状態の血小板を示差的に標識するための生死判別色素と、血小板数の高速定量化のための手段として、血小板を標識するための核酸選択的色素の両方を提供する。同時染色は、ヒト血液試料における正確な血小板質情報を提供する。
【００２３】
本発明の別の局面は、生死判別色素がプレートにコートされ、２枚のプレートによる試料の薄い層への圧縮が染色プロセスを加速し、容易にする、生死判別試験のための高速染色法を提供する。
【００２４】
本発明の別の局面は、有意な区域上での特定の細胞タイプ（たとえば赤血球）の均一な溶解を生じさせる、２枚のプレートの間隙サイズの均一さを提供する。
【００２５】
本発明の別の局面は、試料中の血小板を無傷に残しながら、血液試料中の１つのタイプの細胞（たとえば赤血球および／または白血球）の選択的溶解を提供する。
【００２６】
本発明の別の局面は、試料中の赤血球および／または白血球の溶解、および／または血小板の非溶解を促進するための、一方または両方のプレートの表面にコートされる溶解剤

を提供する。
【００２７】
本発明の別の局面は、明視野モードおよび／または蛍光モードで試料中の血小板を目視／計数するための画像化技術を提供する。
【００２８】
本発明の別の局面は、血小板の測定のための実施画像処理および解析アルゴリズムを提供する。
【００２９】
本発明の別の局面は、血小板の測定のための実施画像処理人工知能および／または機械学習アルゴリズムを提供する。
【００３０】
本発明の別の局面は、画像化および計数ならびに場合によってはデバイスのユーザの遠隔健康モニタリングを容易にするためのモバイル通信デバイスを提供する。数多くの分野および用途、たとえば輸血分野において、供与された血は、多くの場合、レシピエントに対して使用される前に長期間にわたり貯蔵される。供与された血液の質は、標的レシピエントへの輸血の前に、その質に関してモニターされなければならない。血液の質は、血液試料中の血液成分の良好な質ならびに赤血球（ＲＢＣ）、白血球（ＷＢＣ）および血小板の良好な質を保証する。この用途のために、血小板の質は、血液試料中に存在する血小板の数および／または血液試料中に存在する血小板の生存能力によって評価することができる。
【００３１】
ヒトにおいて、血小板濃度範囲は１．５～４．５×１０$^{5}$個／μＬである。低血小板濃度は１．５×１０$^{5}$個／μＬであり、正常血小板濃度は３．０×１０$^{5}$個／μＬであり、高血小板濃度は４．５×１０$^{5}$個／μＬ超である。
【００３２】
本明細書に組み入れられるこれらの用途における態様は、互いに組み合わされたものとみなすこともできるし、別々かつ独立した出願としてではなく、単一の発明とみなすこともできる。そのうえ、本明細書に開示される例示的態様は、生物／化学的アッセイ、ＱＭＡＸカードおよびシステム、ヒンジ、ノッチ、くぼんだ縁およびスライダを有するＱＭＡＸ、均一な試料厚さを用いるアッセイおよびデバイス、スマートフォン検出システム、クラウドコンピューティングデザイン、様々な検出法、標識、捕捉剤および検出剤、分析対象物、疾患、用途および試料をはじめとする態様に適用可能であり；様々な態様が、全体として参照により本明細書に組み入れられる前述の出願に開示、記載および／または参照されている。
【００３３】
本発明は、特定の分析対象物に関して画像化することができる任意のデバイスの識別、追跡および／またはモニタリングに関する（たとえば生物／化学的アッセイ）。ＱＭＡＸカードが開示される。
【００３４】
１．　血小板の可視化および計数
１．１．　血小板分析のための一般的なデバイスおよび方法
本発明の１つの局面は、血液試料中の血小板の質を評価するためのデバイスを提供することである。いくつかの態様において、デバイスはＱＭＡＸデバイスである。
【００３５】
図１は、圧縮調節開放流（ＣＲＯＦ）デバイスとしても知られる、一般的なＱＭＡＸ（Ｑ：定量化；Ｍ：拡大；Ａ：試薬添加；Ｘ：加速）デバイスの態様を示す。一般的なＱＭＡＸデバイスは、第１のプレート１０および第２のプレート２０を含む。特に、パネル（Ａ）は、第１のプレート１０および第２のプレート２０の斜視図を示し、第１のプレートはスペーサを有する。しかし、スペーサはまた、第２のプレート２０（図示せず）または第１のプレート１０と第２のプレート２０（図示せず）の両方に固定されてもよいことが

留意されるべきである。パネル（Ｂ）は、開放構成において第１のプレート１０に試料９０を付着させる動作の斜視図および断面図を示す。しかし、試料９０はまた、第２のプレート２０（図示せず）または第１のプレート１０と第２のプレート２０（図示せず）の両方に付着されてもよいことが留意されるべきである。パネル（Ｃ）は、（ｉ）第１のプレート１０および第２のプレート２０を使用して試料９０（両プレートの内面間の試料流）を広げ、試料の厚さを減らす動作、および（ｉｉ）スペーサおよびプレートを使用してＱＭＡＸデバイスの閉鎖構成において試料厚さを調節する動作を示す。各プレートの内面は１つまたは複数の結合部位および／または貯蔵部位（図示せず）を有する。

【００３６】

いくつかの態様において、スペーサ４０は、所定の均一な高さおよび所定の均一なスペーサ間距離を有する。図１のパネル（Ｃ）に示すような閉鎖構成において、プレートの間隔、ひいては試料９０の厚さはスペーサ４０によって調節される。いくつかの態様において、試料９０の均一な厚さはスペーサ４０の均一な高さと実質的に同じである。図１は、スペーサ４０がプレートの一方に固定されるように示すが、いくつかの態様においては、スペーサは固定されなくてもよいことが留意されるべきである。たとえば、特定の態様において、スペーサは試料と混合され、その結果、試料が薄い層へと圧縮されるとき、均一なサイズを有する硬いビーズまたは粒子であるスペーサが試料層の厚さを調節する。

【００３７】

いくつかの態様において、血液試料中の血小板を均一な厚さの層中で１つの層の中に閉じ込めることが好ましい。いくつかの態様において、閉鎖構成における２枚のプレートの間隔は、０．２μｍ以上、０．３μｍ以上、０．４μｍ以上、０．５μｍ以上、０．６μｍ以上、０．７μｍ以上、０．８μｍ以上、０．９μｍ以上、１μｍ以上、１．１μｍ以上、１．２μｍ以上、１．３μｍ以上、１．４μｍ以上、１．５μｍ以上、１．６μｍ以上、１．７μｍ以上、１．８μｍ以上、１．９μｍ以上、２．０μｍ以上、２．１μｍ以上、２．２μｍ以上、２．３μｍ以上、２．４μｍ以上、２．５μｍ以上、またはこれらの値のいずれか２つの間の範囲である。

【００３８】

いくつかの態様において、閉鎖構成における２枚のプレートの間隔は、スペーサの均一な高さに等しい、またはほぼその高さである（わずかな変動はある）。特定の態様において、スペーサの高さは０．２μｍ～６μｍの範囲である。特定の好ましい態様において、スペーサの高さは２μｍ～５μｍの範囲である。特定の好ましい態様において、スペーサの高さは５μｍである。さらにいくつかの好ましい態様において、スペーサの高さは、０．２μｍ以上、０．３μｍ以上、０．４μｍ以上、０．５μｍ以上、０．６μｍ以上、０．７μｍ以上、０．８μｍ以上、０．９μｍ以上、１μｍ以上、１．１μｍ以上、１．２μｍ以上、１．３μｍ以上、１．４μｍ以上、１．５μｍ以上、１．６μｍ以上、１．７μｍ以上、１．８μｍ以上、１．９μｍ以上、２．０μｍ以上、２．１μｍ以上、２．２μｍ以上、２．３μｍ以上、２．４μｍ以上、２．５μｍ以上、またはこれらの値のいずれか２つの間の範囲である。

【００３９】

特定の態様および用途において、６ｕｍ以下の試料厚さが好ましい。理由は、非希釈ヒト血液中の正常な血小板濃度範囲の場合、そのような厚さが、実質的な重なりなしで血小板の単一の層を形成させ、血小板計数精度を改善する、または血小板計数をより簡単にするからである（多くの場合）。

【００４０】

いくつかの態様において、デバイスの間隙サイズは、０．２ｕｍ、０．４ｕｍ、１ｕｍ、２ｕｍ、５ｕｍ、１０ｕｍ、２０ｕｍ、３０ｕｍ、４０ｕｍ、５０ｕｍ、またはこれらの値のいずれか２つの間の範囲である。

【００４１】

いくつかの態様において、デバイスの間隙サイズは０．２ｕｍ～３０ｕｍの範囲である。

【００４２】
いくつかの態様において、デバイスの好ましい間隙サイズ０．２ｕｍ～６ｕｍの範囲である。
【００４３】
いくつかの態様において、デバイスの好ましい間隙サイズは２ｕｍ～５ｕｍである。
【００４４】
いくつかの態様において、デバイスの好ましい間隙サイズは５ｕｍである。
【００４５】
いくつかの態様において、高度に均一な層の面積は、０．１$mm^2$、０．５$mm^2$、１$mm^2$、３$mm^2$、５$mm^2$、１０$mm^2$、２０$mm^2$、５０$mm^2$、７０$mm^2$、１００$mm^2$、２００$mm^2$、５００$mm^2$、８００$mm^2$、１，０００$mm^2$、２，０００$mm^2$、５，０００$mm^2$、１０，０００$mm^2$、２０，０００$mm^2$、５０，０００$mm^2$もしくは１００，０００$mm^2$以上；またはこれらの値のいずれか２つの間の範囲である。
【００４６】
いくつかの態様において、血小板は明視野照明下で可視化される。いくつかの態様において、血小板は色素によって染色される。いくつかの態様において、色素は蛍光標識されており、したがって、染色された血小板は蛍光照明下で可視化される。
【００４７】
いくつかの態様において、それぞれのプレートはさらに、試料接触区域の一方または両方上に、血小板の生物／化学的アッセイのための試薬の層を含む。いくつかの態様において、プレートの一方または両方は、それぞれの試料接触区域上に、血小板を染色するための色素を含む。いくつかの態様において、色素は蛍光標識されている。
【００４８】
成熟した血小板は核を含まず、ゲノムＤＮＡを有しない。しかし、血小板は、親細胞から様々な機能的コーディングまたは非コーディングＲＮＡおよび翻訳機構を継承して、活性化された血小板がタンパク質を合成することを可能にし、これは、機能維持に必要な、血小板におけるＲＮＡ転写産物の転写後遺伝子調節の可能性を示唆する。血小板ＲＮＡは、血小板発生中に巨核球に由来することができる。血小板を検出するために、本発明者らは、血小板中のＲＮＡに選択的に結合する蛍光標識された試薬を使用する。
【００４９】
いくつかの態様において、蛍光画像は、蛍光標識された試薬によって染色される血小板から撮影される。蛍光標識された試薬は、ＱＭＡＸデバイスによって分析される前に血液試料に予め添加される、および／またはＱＭＡＸデバイスのプレートの一方または両方にコートされる。上記の着色剤と同様に、いくつかの態様において、蛍光標識された試薬は血小板を示差的に染色する。たとえば、血小板のみを染色して、刺激を受けたとき、試料中の血小板のみが蛍光を発するようにする、または、血小板以外のより多くの物質を染色して、血小板が、周囲の物質とは異なるパラメータ（励起または発光スペクトル、強度など）で蛍光を発するようにする。いくつかの態様において、蛍光標識された試薬は血小板および他の周囲の物質を明白な差なく染色する。いくつかの態様において、検出剤は、酸性フクシン、アルシアンブルー８ＧＸ、アリザリンレッドＳ、アニリンブルーＷＳ、オーラミンＯ、アゾカルミンＢ、アゾカルミンＧ、アズールＡ、アズールＢ、アズールＣ、塩基性フクシン、ビスマルクブラウンＹ、ブリリアントクレシルブルー、ブリリアントグリーン、カルミン、クロラゾールブラックＥ、コンゴレッド、Ｃ．Ｉ．クレシルバイオレット、クリスタルバイオレット、ダローレッド、エオシンＢ、エオシンＹ、エリスロシン、エチルエオシン、エチルグリーン、ファストグリーンＦＣＦ、フルオレセインイソチオシアネート、ギムザ染料、ヘマトキシリン、ヘマトキシリン＆エオシン、インジゴカルミン、ヤヌスグリーンＢ、ジェンナー染料１８９９、ライトグリーンＳＦ、マラカイトグリーン、マルチウスイエロー、メチルオレンジ、メチルバイオレット２Ｂ、メチレンブルー、メチレンブルー、メチレンバイオレット、（ベルントゼン）、ニュートラルレッド、ニグ

ロシン、ナイルブルーＡ、ヌクレアファストレッド、オイルレッド、オレンジＧ、オレンジＩＩ、オルセイン、パラロサニリン、フロキシンＢ、プロタルゴールＳ、ピロニンＢ、ピロニン、レサズリン、ローズベンガル、サフラニンＯ、スーダンブラックＢ、スーダンＩＩＩ、スーダンＩＶ、テトラクロム染料（ＭａｃＮｅａｌ）、チオニン、トルイジンブルー、ワイゲルト、ライト染料およびそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される染料のための色素を含む。

【００５０】

いくつかの態様において、蛍光標識された試薬は、以下をはじめとする蛍光分子（フルオロフォア）を含む。ＩＲＤｙｅ８００ＣＷ、Ａｌｅｘａ ７９０、Ｄｙｌｉｇｈｔ ８００、フルオレセイン、フルオレセインイソチオシアネート、カルボキシフルオレセインのスクシンイミジルエステル、フルオレセインのスクシンイミジルエステル、フルオレセインジクロロトリアジンの５異性体、ケージドカルボキシフルオレセイン－アラニン－カルボキサミド、オレゴングリーン４８８、オレゴングリーン５１４；ルシファーイエロー、アクリジンオレンジ、ローダミン、テトラメチルローダミン、テキサスレッド、ヨウ化プロピジウム、ＪＣ－１（５，５’，６，６’－テトラクロロ－１，１’，３，３’－テトラエチルベンズイミダゾイルカルボシアニンヨウ化物）、テトラブロモローダミン１２３、ローダミン６Ｇ、ＴＭＲＭ（テトラメチルローダミンメチルエステル）、ＴＭＲＥ（テトラメチルローダミンエチルエステル）、テトラメチルローザミン、ローダミンＢおよび４－ジメチルアミノテトラメチルローザミン、緑色蛍光タンパク質、青色シフト緑色蛍光タンパク質、シアンシフト緑色蛍光タンパク質、赤色シフト緑色蛍光タンパク質；黄色シフト緑色蛍光タンパク質、４－アセトアミド－４’－イソチオシアナトスチルベン－２，２’－ジスルホン酸；アクリジンおよび誘導体、たとえばアクリジン、アクリジンイソチオシアネート；５－（２’－アミノエチル）アミノナフタレン－１－スルホン酸（ＥＤＡＮＳ）；４－アミノ－Ｎ－［３－ビニルスルホニル）フェニル］ナフタリミド－３，５－ジスルホネート；Ｎ－（４－アニリノ－１－ナフチル）マレイミド；アントラニルアミド；４，４－ジフルオロ－５－（２－チエニル）－４－ボラ－３ａ，４ａ－ジアザ－５－インダセン－３－プロピオン酸ＢＯＤＩＰＹ；カスケードブルー；ブリリアントイエロー；クマリンおよび誘導体：クマリン、７－アミノ－４－メチルクマリン（ＡＭＣ、クマリン１２０）、７－アミノ－４－トリフルオロメチルクマリン（クマリン１５１）；シアニン色素；シアノシン；４’，６－ジアミニジノ－２－フェニルインドール（ＤＡＰＩ）；５’，５”－ジブロモピロガロールスルホナフタレイン（ブロモピロガロールレッド）；７－ジエチルアミノ－３－（４’－イソチオシアナトフェニル）－４－メチルクマリン；ジエチレントリアアミンペンタアセテート；４，４’－ジイソチオシアナトジヒドロスチルベン－２，２’－ジスルホン酸；４，４’－ジイソチオシアナトスチルベン－２，２’－ジスルホン酸；５－（ジメチルアミノ）ナフタレン－１－スルホニルクロリド（ＤＮＳ、塩化ダンシル）；４－ジメチルアミノフェニルアゾフェニル－４’－イソチオシアネート（ＤＡＢＩＴＣ）；エオシンおよび誘導体：エオシン、エオシンイソチオシアネート、エリスロシンおよび誘導体：エリスロシンＢ、エリスロシン、イソチオシアネート；エチジウム；フルオレセインおよび誘導体：５－カルボキシフルオレセイン（ＦＡＭ）、５－（４，６－ジクロロトリアジン－２－イル）アミノ－フルオレセイン（ＤＴＡＦ）、２’，７’－ジメトキシ－４’５’－ジクロロ－６－カルボキシフルオレセイン（ＪＯＥ）、フルオレセイン、フルオレセインイソチオシアネート、ＱＦＩＴＣ、（ＸＲＩＴＣ）；フルオレスカミン；ＩＲ１４４；ＩＲ１４４６；マラカイトグリーンイソチオシアネート；４－メチルウンベリフェロネオルトクレゾールフタレイン；ニトロチロシン；パラロサニリン；フェノールレッド；Ｂ－フィコエリトリン；オフタルジアルデヒド；ピレンおよび誘導体：ピレン、酪酸ピレン、スクシンイミジル－１－ピレン；酪酸量子ドット；リアクティブレッド４（Ｃｉｂａｃｒｏｎ（商標）ブリリアントレッド３Ｂ－Ａ）ローダミンおよび誘導体：６－カルボキシ－Ｘ－ローダミン（ＲＯＸ）、６－カルボキシローダミン（Ｒ６Ｇ）、リサミンローダミンＢスルホニルクロリドローダミン（Ｒｈｏｄ）、ローダミンＢ、ローダミン１２３、ローダミンＸイソチオシアネート、スルホローダミンＢ、スル

ホローダミン１０１、５スルホローダミンの塩化スルホニル誘導体（テキサスレッド）；Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチル－６－カルボキシローダミン（ＴＡＭＲＡ）；テトラメチルローダミン；テトラメチルローダミンイソチオシアネート（ＴＲＩＴＣ）；リボフラビン；５－（２’－アミノエチル）アミノナフタレン－１－スルホン酸（ＥＤＡＮＳ）、４－（４’－ジメチルアミノフェニルアゾ）安息香酸（ＤＡＢＣＹＬ）、ロゾール酸；ＣＡＬフルオロオレンジ５６０；テルビウムキレート誘導体；Ｃｙ３；Ｃｙ５；Ｃｙ５．５；Ｃｙ７；ＩＲＤ７００；ＩＲＤ８００；ラホーヤブルー；フタロシアニン；およびナフタロシアニン、クマリンおよび関連の色素、キサンテン色素、たとえばロドール、レゾルフィン、ビマン、アクリジン、イソインドール、ダンシル色素、アミノフタル酸ヒドラジド、たとえばルミノールおよびイソルミノール誘導体、アミノフタルイミド、アミノナフタルイミド、アミノベンゾフラン、アミノキノリン、ジシアノヒドロキノン、蛍光ユーロピウムおよびテルビウム錯体；それらの組み合わせなど。適当な蛍光タンパク質および発色性タンパク質は、緑色蛍光タンパク質（ＧＦＰ）、たとえばオワンクラゲ（Ａｅｑｕｏｒｉａ　ｖｉｃｔｏｒｉａ）由来のＧＦＰまたはその誘導体、たとえば「ヒト化」誘導体、たとえば高感度ＧＦＰ；別の種、たとえばレニラ・レニフォルミス（Ｒｅｎｉｌｌａ　ｒｅｎｉｆｏｒｍｉｓ）、レニラ・ミュエリ（Ｒｅｎｉｌｌａ　ｍｕｌｌｅｒｉ）またはプチロサルカス・グエルニ（Ｐｔｉｌｏｓａｒｃｕｓ　ｇｕｅｒｎｙｉ）由来のＧＦＰ；「ヒト化」組換えＧＦＰ（ｈｒＧＦＰ）；アントゾア種由来の多様な蛍光および着色タンパク質のいずれか；それらの任意の組み合わせなどを含むが、これらに限定されない。

【００５１】

いくつかの態様においては、血小板中には存在するが成熟ＲＢＣ中には存在しない核を強調することによって血小板を成熟ＲＢＣから区別することができる蛍光標識された核酸色素が血小板染色に使用される。いくつかの態様において、これらの蛍光標識された核酸色素は、アクリジンホモダイマー、アクリジンオレンジ、７－ＡＡＤ（７－アミノ－アクチノマイシンＤ）、アクチノマイシンＤ、ＡＣＭＡ、ＤＡＰＩ、ジヒドロエチジウム、臭化エチジウム、エチジウムホモダイマー－１（ＥｔｈＤ－１）、エチジウムホモダイマー－２（ＥｔｈＤ－２）、エチジウムモノアジド、ヨウ化ヘキシジウム、ヘキスト３３２５８（ビス－ベンズイミド）、ヘキスト３３３４２、ヘキスト３４５８０、ヒドロキシスチルバミジン、ＬＤＳ７５１、ヌクレアイエロー、ヨウ化プロピジウム（ＰＩ）；Ｑｕａｎｔ－ｉＴ　ＰｉｃｏＧｒｅｅｎ、Ｑｕａｎｔ－ｉＴ　ＯｌｉＧｒｅｅｎ、ＳＹＢＲゴールド、ＳＹＢＲグリーンＩ、ＳＹＢＲ　Ｓａｆｅ　ＤＮＡ染料、ＳＹＴＯＸブルー、ＳＹＴＯＸグリーン、ＳＹＴＯＸオレンジ、ＳＹＴＯＸレッド、ＰＯＰＯ－１、ＢＯＢＯ－１、ＹＯＹＯ－１、ＴＯＴＯ－１、ＪＯＪＯ－１、ＯＰＯ－３、ＬＯＬＯ－１、ＢＯＢＯ－３、ＹＯＹＯ－３、ＴＯＴＯ－３、ＰＯ－ＰＲＯ－１、ＹＯ－ＰＲＯ－１、ＴＯ－ＰＲＯ－１、ＪＯ－ＰＲＯ－１、ＰＯ－ＰＲＯ－３、ＹＯ－ＰＲＯ－３、ＴＯ－ＰＲＯ－３、ＴＯ－ＰＲＯ－５、ＳＹＴＯ４０、ＳＹＴＯ４１、ＳＹＴＯ４２、ＳＹＴＯ４５、ＳＹＴＯ８１、ＳＹＴＯ８０、ＳＹＴＯ８２、ＳＹＴＯ８３、ＳＹＴＯ８４、ＳＹＴＯ８５、ＳＹＴＯ６４、ＳＹＴＯ６１、ＳＹＴＯ１７、ＳＹＴＯ５９、ＳＹＴＯ６２、ＳＹＴＯ６０、ＳＹＴＯ６３およびそれらの任意の組み合わせを含むが、これらに限定されない。

【００５２】

特定の好ましい態様において、蛍光標識された核酸色素はアクリジンオレンジである。アクリジンオレンジは核酸選択的蛍光カチオン色素である。ＤＮＡに結合しているとき、フルオレセインとスペクトル的に非常に類似し、最大励起は５０２ｎｍ、最大発光は５２５ｎｍ（緑）である。ＲＮＡと会合すると、励起最大値は４６０ｎｍ（青）にシフトし、発光最大値は６５０ｎｍ（赤）にシフトする。この色素は、血小板に入り、それぞれインタカレーションまたは静電引力によってＤＮＡ／ＲＮＡと相互作用することができる。アクリジンオレンジ染色後、血小板は、明るい緑がかった黄色の物体として現れ、淡いオレンジの顆粒として見える、ほぼ中央に位置するコンパクトな包含物を有する。アクリジンオレンジによる血小板染色は、多くの場合、明確な鋭い縁を明らかにしない。

【００５３】

アクリジンオレンジは、ジメチルアミノベンズアルデヒドおよびＮ，Ｎ－ジメチル－１，３－ジアミノベンゼンから誘導される。アクリジン色素は、１，３－ジアミノベンゼンと適当なベンズアルデヒドとの縮合によって調製される。

【００５４】

図２は、本発明のいくつかの例示的態様による血小板アッセイにおける白血球（ＷＢＣ）および血小板（ＰＬＴ）の例示的な蛍光画像を示す。中央列および右列の画像は、左列のそれぞれの画像に示すような、同じ試料の実線または破線の円によって囲まれたそれぞれの区域の拡大画像である。この例示的アッセイにおいては、新鮮な血液試料がＱＭＡＸカードに塗布され、カードによって圧縮され、その間、ＷＢＣおよびＰＬＴが、ＱＭＡＸカードの内面にコートされているアクリジンオレンジによって染色される。画像上、矢印はＰＬＴを示し、星印はＷＢＣを示し、ＷＢＣは明らかにサイズがより大きく、蛍光強度がより高い。

【００５５】

１．２　赤血球および／または白血球の選択的溶解

いくつかの態様においては、血液試料中に豊富にある赤血球および／または白血球を選択的に溶解させることが血小板可視化および分析にとって有益である。ＲＢＣおよびＷＢＣの選択的溶解のための詳細な態様は、全体として参照により本明細書に組み入れられる米国特許仮出願第６２／５３９，６７２号に開示されている。

【００５６】

いくつかの態様において、スペーサの高さは、閉鎖構成において、均一な厚さの層中のＲＢＣの実質的な分画が溶解し、均一な厚さの層中の血小板の実質的な分画が溶解しないように選択される。

【００５７】

いくつかの態様において、それぞれのプレートはさらに、（ａ）試料中のＲＢＣ、ＷＢＣおよび／または他の細胞の溶解；および／または（ｂ）血小板の非溶解を促進する試薬の層を含む。

【００５８】

いくつかの態様において、溶解剤は、塩化アンモニウム、有機第四級アンモニウム界面活性剤、シアン化物塩、Ｚｗｉｔｔｅｒｇｅｎｔまたはそれらの任意の組み合わせから選択される。いくつかの好ましい態様において、溶解剤はＺｗｉｔｔｅｒｇｅｎｔ（または３－［ヘキサデシル（ジメチル）アザニウミル］プロパン－１－スルホネート）である。

【００５９】

特定の態様において、溶解剤は一方のプレート（たとえばＱＭＡＸデバイスの）にコートされる。特定の態様において、溶解剤はＱＭＡＸデバイスの両方のプレートにコートされる。好ましい態様において、溶解剤（たとえばＺｗｉｔｔｅｒｇｅｎｔ）はＱＭＡＸデバイスの第２のプレートにコートされる。

【００６０】

コーティングは、溶解剤をプレートにプリントすることによって達成することができる。溶解剤をコートするために使用される例示的なプロセスは液滴プリントプロセスである。溶解剤は、赤血球などの他の血液細胞成分を十分に溶解させるように構成されている。溶解剤は、赤血球溶解を誘発するのに十分な量でコートされる。好ましくは、溶解剤は０．５ｍｇ／ｍＬ～２．０ｍｇ／ｍＬの濃度を有する。より好ましくは、溶解剤濃度は１ｍｇ／ｍＬである。

【００６１】

いくつかの態様において、実質的な分画は、適切な量の試料中の成分の少なくとも５１％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％または９９％である。

【００６２】

いくつかの態様において、適切な量の横方向面積に対する高度に均一な厚さの層の厚さ変動は、４０％、３０％、２０％、１５％、１０％、７％、５％、３％もしくは１％以下、またはこれらの値のいずれか２つの間の範囲であり、厚さ変動は横方向面積の平均厚さ

を基準とする。
【００６３】
２．　血小板生死判別試験
２．１　血小板生死判別試験のためのキット
本発明の別の局面は、血液試料中の血小板の質を評価するためのキットを提供することである。
【００６４】
いくつかの態様において、キットは、本発明のデバイスと、血小板を染色し、所定の第１の波長の光に曝露されると個々の血小板の生死状態を示す光学シグナルを生成するように構成されている生死判別色素とを含む。
【００６５】
いくつかの態様において、生死判別色素はデバイスから離されている。
【００６６】
いくつかの態様において、生死判別色素は一方または両方のプレートの試料接触区域にコートされる。
【００６７】
いくつかの態様においては、生死判別色素（メチレンブルー）と蛍光色素（アクリジンオレンジ）の両方が、一方または両方のプレートの試料接触領域にコートされる。具体的には、メチレンブルー（０．０１～０．０５％）およびアクリジンオレンジ（０．４ｍｇ／ｍＬ）が、一方または両方のプレートの試料接触領域にコートされる。
【００６８】
いくつかの態様において、生死判別色素は、生きた血小板を染色し、死にかけているまたは死んだ血小板を染色しないように構成されている。いくつかの態様において、生死判別色素は、死にかけているまたは死んだ血小板を染色し、生きた血小板を染色しないように構成されている。いくつかの態様において、生死判別色素は、ほとんどすべての血小板を染色するが、異なる生存能力レベルの血小板を異なるふうに染色し、それにより、異なる血小板の異なる光学シグナルを生成する。たとえば、生きた血小板と死んだ血小板との間で色素取り込みの量が異なる場合がある。または、場合によっては、異なる生存能力レベルの血小板の間で異なる量または形態で存在する、血小板中の特定の生物／化学的物質と、色素は相互作用する。または、場合によっては、細胞死中の細胞膜または細胞内膜構造の崩壊または他の変化が、死にかけている血小板および死んだ血小板において、生きた血小板とは異なる色素組み込みパターンを提供する。
【００６９】
いくつかの態様において、生死判別色素は、ヨウ化プロピジウム、７－ＡＡＤ、トリパンブルー、カルセインバイオレットＡＭ、カルセインＡＭ、固定可能な生死判別色素、ＳＹＴ09および他の核酸色素、レサズリンおよびホルマザン（ＭＴＴ／ＸＴＴ）および他のミトコンドリア色素ならびにそれらの任意の組み合わせを含むが、これらに限定されない。
【００７０】
いくつかの態様において、生死判別色素は、一方または両方のプレートの試料接触区域にコートされ、試料と接触すると試料中に溶け出し、拡散するように構成されている。
【００７１】
いくつかの態様において、生死判別色素は蛍光標識され、光学シグナルは蛍光シグナルである。いくつかの態様において、生死判別色素は着色剤であり、異なる生死状態の染色された血小板を異なる色にする。
【００７２】
２．２　血小板生死判別試験の方法
本発明の別の局面は、血液試料中の血小板の質を評価する方法を提供することである。
【００７３】
いくつかの態様において、方法は、

（ａ）血小板を含む血液試料を得る工程；
（ｂ）本発明によって提供されるデバイスを得る工程；
（ｃ）両プレートが開放構成にあるとき、試料をプレートの一方または両方に付着させる工程；
（ｄ）（ｃ）の前または後で、試料を、
血小板を染色し、所定の第１の波長の光に曝露されると個々の血小板の生死状態を示す光学シグナルを生成するように構成されている生死判別色素
と混合する工程；
（ｅ）（ｃ）および（ｄ）ののち、２枚のプレートを合わせ、両プレートを閉鎖構成へと押圧する工程；
（ｆ）両プレートが閉鎖構成にあるとき、血小板の明視野画像と、均一な厚さの層中の生死判別色素によってレンダリングされた血小板の光学シグナルの画像とを取得する工程；および
（ｇ）取得された画像中の血小板を識別し、血小板の質を分析する工程
を含む。

【００７４】
いくつかの態様において、生死判別色素は、血液試料がプレートに付着される前に別々に供給され、血液試料に加えられる。いくつかの態様において、生死判別色素は、一方または両方のプレートの試料接触区域にコートされ、試料と接触すると試料中に溶け出し、拡散するように構成されている。したがって、生死判別色素は、試料が付着され、コートされた生死判別色素に触れたのち、試料に加えられる。

【００７５】
いくつかの態様において、工程（ｆ）は、（ｉ）明視野照明下で均一な厚さの層中の血小板を画像化すること；および（ｉｉ）第１の波長の光に曝露されたとき生死判別色素によってレンダリングされた均一な厚さの層中の血小板の蛍光シグナルを画像化すること、を含む。

【００７６】
いくつかの態様において、工程（ｇ）は、
（ｉ）取得された画像の第１の区域中の血小板の総数を特定し、得ること；
（ｉｉ）生死判別色素によってレンダリングされた個々の血小板からの光学シグナルに基づいて第１の区域中の血小板を分類すること；および
（ｉｉｉ）各分類中の血小板の、総数に対する割合を計算することによって血小板の質を定量化すること
を含む。

【００７７】
いくつかの態様において、識別し、得ること（ｉ）は、明視野照明下で取得された血小板の画像を処理し、解析すること、および明視野画像の第１の区域中の血小板の総数を得ることを含む。

【００７８】
いくつかの態様において、工程（ｇ）における特定は、エッジ検出および円検出のためのアルゴリズムを使用して画像を処理し、解析することを含む。

【００７９】
３．　血小板生死判別試験のためのシステム
本発明の別の局面は、血液試料中の血小板の質を評価するためのシステムを提供することである。いくつかの態様において、システムは、（ａ）本発明のデバイス；（ｂ）少なくとも第１の波長を含む波長の光に曝露されたとき均一な厚さの層中の血小板を画像化するための、カメラおよび光源を含む、イメージャ；および（ｃ）画像を受け取って処理し、画像中の血小板を識別して分析するための、電子部品、シグナルプロセッサ、ハードウェアおよびソフトウェアを含む、プロセッサ、を含む。

【００８０】

いくつかの態様において、イメージャおよびプロセッサは、明視野モードと蛍光モードの両方の下で血小板の画像を取得し、解析するように構成されている顕微鏡システムに属する。いくつかの態様において、顕微鏡システムは、適切な光源と、光路（たとえば励起および発光フィルタ、ミラー、集光レンズ、イメージングカメラおよび画像データ転送・処理・解析システムからなる）とを備える。

【００８１】

いくつかの態様において、イメージャおよびカメラおよびプロセッサはモバイル通信デバイスの一部である。いくつかの態様において、モバイル通信デバイスは携帯電話である。

【００８２】

いくつかの態様において、光源はモバイル通信デバイスの内部光源である。いくつかの態様において、光源はモバイル通信デバイスに対して外にある光源である。

【００８３】

いくつかの態様において、システムはさらに、（ｄ）試料を保持するように構成され、モバイル通信デバイスに取り付けられるように構成されたハウジングを含む。本明細書において使用される用語「ハウジング」は用語「アダプタ」と互換可能である。いくつかの態様において、ハウジングは、モバイル通信デバイスによる試料の画像化および／またはシグナル処理を容易にするための光学系と、光学系をモバイル通信デバイスに保持するように構成されたマウントとを含む。

【００８４】

いくつかの態様において、モバイル通信デバイスは、試験結果を、医療専門家、医療施設または保険会社へ通信するように構成されている。いくつかの態様において、モバイル通信デバイスはさらに、対象に関する情報を医療専門家、医療施設または保険会社と通信するように構成されている。いくつかの態様において、モバイル通信デバイスは、医療専門家から処方箋、診断または推薦状を受け取るように構成されている。いくつかの態様において、モバイル通信デバイスはＷｉＦｉまたはセルラーネットワークを介して遠隔地と通信する。

【００８５】

本開示の特定の態様において、試料付着は、任意の移送デバイスを使用しない、対象から直接プレートへの付着である。特定の態様において、付着中、プレートに付着される試料の量は未知である。

【００８６】

特定の態様において、方法はさらに、試料を分析する工程を含む。特定の態様において、分析する工程は、適切な試料量の横方向面積を測定し、横方向面積および所定のスペーサ高さから体積を計算することによって適切な試料量を計算することを含む。特定の態様において、閉鎖構成における２枚のプレートの間にある試料の位置におけるｐＨ値が、その位置の量により、また、その位置から撮影された画像を解析することにより、測定される。特定の態様において、画像を解析することによる測定は人工知能および機械学習を使用する。

【００８７】

画像化を改善するための人工知能および／または機械学習

本発明の特定の態様において、アッセイ操作中に撮影された画像および／またはアッセイによって測定された試料は人工知能および機械学習によって解（分）析される。試料は、医学的試料、生物学的試料、環境試料および化学的試料を含むが、これらに限定されない。

【００８８】

本発明の特定の態様において、試料はＱＭＡＸデバイスによって保持される。ＱＭＡＸデバイスは、画像化＋人工知能および／または機械学習と一緒になって、従来技術における特定の制限を克服することができる。

【００８９】

本発明の１つの重要な局面は、特にコンピュータプログラムが使用されるとき、ＱＭＡＸデバイスを使用するアッセイにおいて機能性、適用範囲および精度を増強するための機械学習フレームワークを提供することである。

【００９０】

本発明の特定の態様において、ＱＭＡＸを画像化＋機械学習および／または人工知能とともに利用する、試料アッセイおよび／またはアッセイ操作（たとえば標識識別子を追跡する）のためのデバイスおよび方法は、

（１）アッセイ中の試料の分布および量を正確に制御するための、ピラーの形態の補助構造を有するＱＭＡＸデバイスの使用（アッセイのための試料は、ＱＭＡＸデバイスに装填され、ＱＭＡＸデバイス上、２枚の平行なプレートの間に維持され、上プレートは、イメージャによる画像化のために透明である）；

（２）ＱＭＡＸデバイス中の２枚の平行なプレートの間隙は狭く、ギャップの距離は、アッセイされる分析対象物のサイズに比例し、それにより、試料中の分析対象物は、ＱＭＡＸデバイス上のイメージャによって画像化されることができる単一の層を該プレート間に形成する；

（３）ＱＭＡＸデバイスの上プレート上のＡｏＩ（関心対象区域）に対応する試料量は、ＱＭＡＸデバイスのプレート間の間隙の均一さのため、ＡｏＩおよび間隙によって正確に特徴付けることができる；

（４）ＱＭＡＸデバイス中のＡｏＩ×間隙の間に挟まれたアッセイのための試料の画像は、２Ｄ画像の外観を有するため、疑似２Ｄ画像であるが、３Ｄ試料の画像であり、その深さは事前に既知である、または他の手段によって特徴付けられる；

（５）ＱＭＡＸデバイスのＡｏＩ上で撮影された捕捉された疑似２Ｄ試料画像は、分析対象物の位置、アッセイのための試料中の分析対象物の色、形状、数および濃度を特徴付けることができる；

（６）上述の性質に基づいて、アッセイのためのＱＭＡＸデバイスの捕捉された疑似２Ｄ画像は、様々な用途におけるアッセイのために分析対象物検出、ローカリゼーション、識別、セグメンテーション、計数などに適用される機械学習フレームワークに修正可能である；または

（７）これらの任意の組み合わせ

を含む。

【００９１】

４．分析のための人工知能および／または機械学習

本発明の特定の態様においては、ＱＭＡＸベースのデバイスのための機械学習フレームワークが、ＱＭＡＸイメージャによって捕捉された疑似２Ｄ画像に基づいて分析対象物（たとえば血液細胞）を差別的に発見し、同定し、セグメント化し、計数するための、ディープラーニングなどのアルゴリズムを実行することができるデバイス中に実装される。

【００９２】

本発明の特定の態様において、機械学習は、ＱＭＡＸデバイス上のイメージャによって捕捉された画像を改善し、気泡、塵、影およびピラーをはじめとするノイズおよびアーチファクトの影響を減らす。

【００９３】

本発明の特定の態様において、機械学習の訓練は、ＱＭＡＸカードのスペーサを使用して訓練セットのデータサイズを減らす。

【００９４】

ディープラーニング

特定の態様においては、分析対象物検出およびローカリゼーションワークフローが２つの段階、訓練および予測からなるディープラーニングが使用される。

【００９５】

（ｉ）訓練段階

本発明の訓練段階において、アノテーション付き訓練データが畳み込みニューラルネッ

トワークに送られる。畳み込みニューラルネットワークとは、グリッド様のフィードフォワード階層型ネットワークトポロジーを有する、データを処理するための特殊なニューラルネットワークである。データの例は、規則的な時間間隔で試料を取得する１Ｄグリッドと見なすことができる時系列データおよびピクセルの２Ｄグリッドと見なすことができる画像データを含む。畳み込みネットワークは実用に成功している。「畳み込みニューラルネットワーク」という名称は、ネットワークが、畳み込みと呼ばれる数学的演算を用いることを示す。畳み込みは特殊な種類の線形演算である。畳み込みネットワークは単に、その層の少なくとも１つにおいて汎用行列乗算の代わりに畳み込みを使用するニューラルネットワークである。

【００９６】

本発明のいくつかの態様において機械学習モデルを訓練するとき、試料を保持するＱＭＡＸデバイス上でイメージャによって撮影された分析対象物を含有する試料の１つまたは複数の画像を訓練データとして受け取る。訓練データは、アッセイされる分析対象物に関してアノテーションが付され、そのアノテーションが、分析対象物が訓練データ中にあるかどうか、また、画像中のどこに位置するのかを示す。アノテーションは、分析対象物を完全に含む、または分析対象物の中心位置を含むタイトなバウンディングボックスの形態で実施することができる。後者の場合、中心位置はさらに、分析対象物をカバーする円またはポイントマップ中のガウスカーネルに変換される。

【００９７】

訓練データのサイズが大きい場合、機械学習モデルの訓練は２つの難題を呈する。アノテーション（通常はヒトが実施する）は時間を要し、訓練はコンピュータ的に費用を要する。これらの難題を克服するためには、訓練データを小さなサイズのパッチに分割したのち、これらのパッチまたはこれらのパッチの一部分にアノテーションを付け、訓練することができる。用語「機械学習」とは、統計学的技術と、明示的にプログラムされることなくデータから訓練された人工ニューラルネットワークとをしばしば使用する、人工知能の分野におけるアルゴリズム、システムおよび装置を指す。

【００９８】

本発明のいくつかの態様において、アノテーション付き画像は機械学習（ＭＬ）訓練モジュールに送られ、機械学習モジュール中のモデルトレーナが訓練データ（アノテーション付き試料画像）からのＭＬモデルを訓練する。入力データは、特定の停止基準が満たされるまで、複数回の反復でモデルトレーナに送られる。ＭＬ訓練モジュールの出力がＭＬモデル―コンピュータが特定のタスク（たとえば物体を検出し、分類する）を自ら実行する能力をコンピュータに与える、データから機械学習中に訓練プロセスから構築される計算モデル―である。

【００９９】

訓練された機械学習モデルは予測（または推論）段階中にコンピュータによって適用される。機械学習モデルの例はＲｅｓＮｅｔ、ＤｅｎｓｅＮｅｔなどを含む。これらは、ネットワーク構造中の接続された層の深さが理由で「ディープラーニングモデル」とも呼ばれる。いくつかの態様においては、完全畳み込みネットワーク（ＦＣＮ）を有するＣａｆｆｅライブラリをモデル訓練および予測に使用したが、ＴｅｎｓｏｒＦｌｏｗなどの他の畳み込みニューラルネットワークアーキテクチャおよびライブラリを使用することもできる。

【０１００】

訓練段階は、予測段階において使用されるモデルを生成する。モデルは、入力をアッセイするために予測段階で繰り返し使用することができる。したがって、計算ユニットは、生成されたモデルにアクセスするだけでよい。訓練データにアクセスする必要はなく、訓練段階をコンピューティングユニット上で再び実行する必要もない。

【０１０１】

（ｉｉ）予測段階

予測／推論段階においては、検出コンポーネントが入力画像に適用され、入力画像は、

訓練段階から生成された訓練済みモデルを事前にロードされた予測（推論）モジュールに送られる。予測段階の出力は、検出された分析対象物を、分析対象物の中心位置もしくは各分析対象物の位置を示すポイントマップまたは検出された分析対象物の情報を含むヒートマップとともに含むバウンディングボックスであることができる。

【０１０２】

予測段階の出力がバウンディングボックスのリストである場合、アッセイのための試料の画像中の分析対象物の数は、検出されたバウンディングボックスの数によって特徴付けられる。予測段階の出力がポイントマップである場合、アッセイのための試料の画像中の分析対象物の数は、ポイントマップの積分によって特徴付けられる。予測の出力がヒートマップである場合、ローカリゼーションコンポーネントを使用して位置が特定され、検出された分析対象物の数は、ヒートマップのエントリによって特徴付けられる。

【０１０３】

ローカリゼーションアルゴリズムの１つの態様は、ヒートマップ値を、一次元順序付きリスト中に、最高値から最低値へとソートすることである。次いで、最高値のピクセルを選択し、そのピクセルを、その隣接ピクセルとともに、リストから削除する。すべてのピクセルがリストから削除されるまでプロセスを繰り返して、リスト中の最高値を有するピクセルを選択する。

【０１０４】

ヒートマップを使用する検出コンポーネントにおいては、入力画像が、訓練段階から生成されたモデルとともに、畳み込みニューラルネットワークに送られ、検出段階の出力は、ヒートマップの形式の、ピクセルレベルの予測である。ヒートマップは、入力画像と同じサイズを有することもできるし、入力画像の縮小バージョンであることもでき、ローカリゼーションコンポーネントへの入力である。本発明者らは、分析対象物の中心をローカライズするためのアルゴリズムを開示する。主な概念は、ヒートマップからローカルピークを繰り返し検出することである。ピークがローカライズされたのち、そのピークを包囲するローカルエリアを計算することができる（ただし値はより小さい）。この領域をヒートマップから削除し、残りのピクセルから次のピークを見つける。すべてのピクセルがヒートマップから削除されるまでこのプロセスを繰り返す。

【０１０５】

特定の態様において、本発明は、ヒートマップ値を、一次元順序付きリスト中に、最高値から最低値へとソートするためのローカリゼーションアルゴリズムを提供する。次いで、最高値のピクセルを選択し、そのピクセルを、その隣接ピクセルとともに、リストから削除する。すべてのピクセルがリストから削除されるまでプロセスを繰り返して、リスト中の最高値を有するピクセルを選択する。

【０１０６】

```
Algorithm GlobalSearch (heatmap)
Input:
      heatmap
Output:
      loci
loci← {}
sort(heatmap)
while (heatmap is not empty) {
    s←pop(heatmap)
    D←{disk center as s with radius R}
    heatmap = heatmap \ D // remove D fr
om the heatmap
    add s to loc}
```

【０１０７】

ソート後、ヒートマップは、ヒートマップ値が最高から最低の順に並ぶ一次元順序付き

リストである。各ヒートマップ値は、その対応するピクセル座標と関連付けられる。ヒートマップの最初のアイテムは、最高値を有するアイテムであり、それがｐｏｐ（ｈｅａｔｍａｐ）関数の出力である。１つのディスクが作成され、その中心は、最高ヒートマップ値を有するもののピクセル座標である。次いで、ピクセル座標がディスク内にあるすべてのヒートマップ値をヒートマップから削除する。アルゴリズムは、現在のヒートマップ中の最高値を繰り返しポップアップし、アイテムがヒートマップから削除されるまで、その周囲のディスクを削除する。

【０１０８】

順序付きリストヒートマップ中、各アイテムは、先行アイテムおよび後続アイテムの知識を有する。順序付きリストからアイテムを削除する場合、以下の変更を加える。

・削除アイテムがｘｒであり、先行アイテムがｘｐであり、後続アイテムがｘｆであると仮定する。

・先行アイテムｘｐに関し、その後続アイテムを削除アイテムの後続アイテムに再定義する。したがって、ｘｐの後続アイテムはｘｆとなる。

・削除アイテムｘｒに関し、その先行アイテムおよび後続アイテムを定義解除し、それを順序付きリストから削除する。

・後続アイテムｘｆに関し、その先行アイテムを削除されたアイテムの先行アイテムに再定義する。したがって、ｘｆの先行アイテムはｘｐとなる。

【０１０９】

すべてのアイテムが順序付きリストから削除されたのち、ローカリゼーションアルゴリズムは完了する。設定位置中の要素の数が分析対象の数となり、位置情報は、設定位置中の各ｓのピクセル座標である。

【０１１０】

もう１つの態様は、必ずしも最高ヒートマップ値を有するものではないローカルピークを探索する。各ローカルピークを検出するためには、ランダムな出発点から出発し、ローカル最大値を探索する。ピークを見つけたのち、そのピークを包囲するローカルエリアを計算する（ただし値はより小さい）。この領域をヒートマップから削除し、残りのピクセルから次のピークを見つける。ヒートマップからすべてのピクセルが削除されるまでこのプロセスを繰り返す。

【０１１１】

```
Ａｌｇｏｒｉｔｈｍ　ＬｏｃａｌＳｅａｒｃｈ　（ｓ，　ｈｅａｔｍａｐ）
Ｉｎｐｕｔ：
　　ｓ：　ｓｔａｒｔｉｎｇ　ｌｏｃａｔｉｏｎ　（ｘ，　ｙ）
　　ｈｅａｔｍａｐ
Ｏｕｔｐｕｔ：
　　ｓ：　ｌｏｃａｔｉｏｎ　ｏｆ　ｌｏｃａｌ　ｐｅａｋ．
```

＞０の値のピクセルのみを考慮する。

【０１１２】

```
Ａｌｇｏｒｉｔｈｍ　Ｃｏｖｅｒ　（ｓ，　ｈｅａｔｍａｐ）
Ｉｎｐｕｔ：
　　ｓ：　ｌｏｃａｔｉｏｎ　ｏｆ　ｌｏｃａｌ　ｐｅａｋ，
　　ｈｅａｔｍａｐ：
Ｏｕｔｐｕｔ：
　　ｃｏｖｅｒ：　ａ　ｓｅｔ　ｏｆ　ｐｉｘｅｌｓ　ｃｏｖｅｒｅｄ　ｂｙ　ｐｅａｋ：
```

【０１１３】

これは、ｓから出発する幅優先探索アルゴリズムであるが、訪問点の条件が１つ変更されている。ｈｅａｔｍａｐ［ｐ］＞０かつｈｅａｔｍａｐ［ｐ］＜＝ｈｅａｔｍａｐ［ｑ］ならば、現在位置ｑの隣接位置ｐだけがカバーに加えられる。したがって、カバー中の各ピクセルは、ローカルピークｓに通じる非下降経路を有する。

【０１１４】

```
Ａｌｇｏｒｉｔｈｍ Ｌｏｃａｌｉｚａｔｉｏｎ （ｈｅａｔｍａｐ）
Ｉｎｐｕｔ：
      ｈｅａｔｍａｐ
Ｏｕｔｐｕｔ：
      ｌｏｃｉ
ｌｏｃｉ←{}
ｐｉｘｅｌｓ←{ａｌｌ ｐｉｘｅｌｓ ｆｒｏｍ ｈｅａｔｍａｐ}
ｗｈｉｌｅ ｐｉｘｅｌｓ ｉｓ ｎｏｔ ｅｍｐｔｙ {
  ｓ←ａｎｙ ｐｉｘｅｌ ｆｒｏｍ ｐｉｘｅｌｓ
  ｓ←ＬｏｃａｌＳｅａｒｃｈ（ｓ, ｈｅａｔｍａｐ） ／／ ｓ ｉｓ ｎｏｗ
ｌｏｃａｌ ｐｅａｋ
  ｐｒｏｂｅ ｌｏｃａｌ ｒｅｇｉｏｎ ｏｆ ｒａｄｉｕｓ Ｒ ｓｕｒｒｏｕｎ
ｄｉｎｇ ｓ ｆｏｒ ｂｅｔｔｅｒ ｌｏｃａｌ ｐｅａｋ
  ｒ←Ｃｏｖｅｒ（ｓ, ｈｅａｔｍａｐ）
  ｐｉｘｅｌｓ←ｐｉｘｅｌｓ ＼ ｒ ／／ ｒｅｍｏｖｅ ａｌｌ ｐｉｘｅｌｓ
 ｉｎ ｃｏｖｅｒ
  ａｄｄ ｓ ｔｏ ｌｏｃｉ
```

【０１１５】

特定の態様において、検出およびローカリゼーションがコンピュータビジョンアルゴリズムによって実現され、分類がディープラーニングアルゴリズムによって実現され、コンピュータビジョンアルゴリズムが分析対象物の可能な候補を検出し、見つけ、ディープラーニングアルゴリズムが各可能な候補を真の分析対象物と偽の分析対象物とに分類する、ディープラーニングとコンピュータビジョン手法の組み合わせを含む画像解析。すべての真の分析対象物の位置が（真の分析対象物の総数とともに）出力として記録される。

【０１１６】

検出

コンピュータビジョンアルゴリズムは、強度、色、サイズ、形状、分布などをはじめとする分析対象物の特徴に基づいて、可能な候補を検出する。前処理スキームが検出を改善することができる。前処理スキームは、コントラスト強調、ヒストグラム調整、色強調、ノイズ除去、スムージング、デフォーカスなどを含む。前処理後、入力画像は検出器に送られる。検出器は、分析対象物の可能な候補の存在を知らせ、その場所の推定を出す。検出は、適応的閾値処理などのスキームを使用して、分析対象物構造（たとえばエッジ検出、ライン検出、円検出など）、接続性（たとえばブロブ検出、接続コンポーネント、輪郭検出など）、強度、色、形状などに基づくことができる。

【０１１７】

ローカリゼーション

検出後、コンピュータビジョンアルゴリズムは、境界またはそれを含むタイトなバウンディングボックスを提供することにより、分析対象物の可能な候補それぞれを見つける。これは、物体セグメンテーションアルゴリズム、たとえば適応的閾値処理、背景差分法、ｆｌｏｏｄＦｉｌｌ、ＭｅａｎＳｈｉｆｔ、Ｗａｔｅｒｓｈｅｄなどによって達成することができる。非常に多くの場合、ローカリゼーションを検出と組み合わせて、分析対象物の可能な候補それぞれの場所とともに検出結果を出すことができる。

【０１１８】

分類

畳み込みニューラルネットワークなどのディープラーニングアルゴリズムは最先端の視覚的分類を達成する。本発明者らは、分析対象物の可能な候補それぞれの分類のためにディープラーニングアルゴリズムを用いる。ＶＧＧＮｅｔ、ＲｅｓＮｅｔ、ＭｏｂｉｌｅＮｅｔ、ＤｅｎｓｅＮｅｔなど、様々な畳み込みニューラルネットワークを分析対象物分類に利用することができる。

【０１１９】
分析対象物の可能な候補それぞれを仮定して、ディープラーニングアルゴリズムは、畳み込みフィルタおよび非線形フィルタを介してニューロンの層を通して計算を実行して、分析対象物を非分析対象物から区別する高レベル特徴を抽出する。完全畳み込みネットワークの層が高レベル特徴を分類結果へと組み合わせ、それが真の分析対象物であるかどうか、または分析対象物である確率を教える。
【０１２０】
５．　本発明の利点
本発明は、従来技術の方法に対して数多くの利点を有する。本発明の利点は、血液試料中の血小板の定量化を、血小板染色色素を使用して、任意の洗浄工程なしに実施することができることである。別の利点は、試験に必要な血液の量が少ない（通常は１～５μＬ）ことである。試験は、５分未満、好ましくは１分未満の実行時間を提供する。ｉＰｈｏｎｅとコンピュータサーバの結合が、患者の血小板情報をワールドワイドウェブ経由で送信することを可能にし、遠隔医療分野における有用性を確立する。
【０１２１】
予想外にも、本発明者らは、血小板を染色するためのアクリジンオレンジの使用が、単離されたばかりの血液を必要とすることを認めた。短い期間（たとえば５～１０分未満）の、血液循環から単離された血液が最適である。他方、より長い期間（たとえば１０分超）の、血液循環から単離された血液は最適ではない。本発明者らは、時間を経た血液において、アクリジンオレンジがその染色力を有意に（たとえば約５０％）失うことを認めた。血小板染色力の損失は、アクリジンオレンジがＤＮＡ／ＲＮＡに結合することができないこととは無関係である。
【０１２２】
理論によって拘束されることなく、時間を経た血液中の血小板は、たとえば酵素的分解を介してそのＤＮＡ／ＲＮＡを失い得ると考えられる。血小板中の微量のＤＮＡ／ＲＮＡが単に崩壊し、細胞成分が残るということも考えられる。
【０１２３】
アクリジンオレンジ染色が、採取された血液の鮮度に敏感であるということは予想外の発見である。アクリジンオレンジが血小板を染色する能力は血液の鮮度に依存する（すなわち、採血後１０分以内）。染色は、時間を経た血液に対しては最適以下である。本アッセイは、採取された血液が新鮮であるかどうかを決定するための用途および有用性を有する。
【０１２４】
本発明者らはさらに、血液試料がアクリジンオレンジ染料と接触したならば、蛍光染色はゆっくりとしか減衰しないことを認めた。新鮮な血液を使用してアクリジンオレンジ染色を実施することが重要である。
【０１２５】
６．　本発明の例
本開示の１つの態様において、本発明は、第１のプレート、第２のプレートおよびスペーサを含み、両プレートが、互いに対し、開放構成および閉鎖構成を含む異なる構成へと動くことができる、血液試料中の血小板の質を評価するためのデバイスを含む。各プレートは、それぞれの試料面上に、血小板を含む血液試料と接触するための試料接触区域を含む。スペーサは、プレートの一方または両方に配置され、それぞれの試料接触区域に固定されている。スペーサは、０．５μｍ～２．５μｍの範囲の実質的に均一な所定の高さと、所定の不変的なスペーサ間距離とを有する。開放構成において、２枚のプレートは部分的または完全に離され、プレートの間隔はスペーサによって調節されない。両プレートが開放構成にあるとき、試料がプレートの一方または両方に付着される。開放構成における試料の付着ののち形成される閉鎖構成において、試料の少なくとも一部が２枚のプレートによって高度に均一な厚さの層へと圧縮される。層の均一な厚さはプレートの試料面によって画定され、プレートおよびスペーサによって調節される。

【０１２６】
本開示の別の態様において、本発明は、第１のプレート、第２のプレート、スペーサおよび生死判別色素を含み、両プレートが、互いに対し、開放構成および閉鎖構成を含む異なる構成へと動くことができる、血液試料中の血小板の質を評価するためのキットを含む。各プレートは、それぞれの試料面上に、血小板を含む血液試料と接触するための試料接触区域を含む。スペーサは、プレートの一方または両方に配置され、それぞれの試料接触区域に固定されている。スペーサは、０．５μｍ～２．５μｍの範囲の実質的に均一な所定の高さと、所定の不変的なスペーサ間距離とを有する。開放構成において、２枚のプレートは部分的または完全に離され、プレートの間隔はスペーサによって調節されない。両プレートが開放構成にあるとき、試料がプレートの一方または両方に付着される。開放構成における試料の付着ののち形成される閉鎖構成において、試料の少なくとも一部が２枚のプレートによって高度に均一な厚さの層へと圧縮される。層の均一な厚さはプレートの試料面によって画定され、プレートおよびスペーサによって調節される。生死判別色素は、血小板を染色し、所定の第１の波長の光に曝露されると個々の血小板の生死状態を示す光学シグナルを生成するように構成されている。
【０１２７】
本開示のさらに別の態様において、本発明は、第１のプレート、第２のプレート、スペーサ、イメージャおよびプロセッサを含み、両プレートが、互いに対し、開放構成および閉鎖構成を含む異なる構成へと動くことができる、血液試料中の血小板の質を評価するためのシステムを含む。各プレートは、それぞれの試料面上に、血小板を含む血液試料と接触するための試料接触区域を含む。スペーサは、プレートの一方または両方に配置され、それぞれの試料接触区域に固定されている。スペーサは、０．５μｍ～２．５μｍの範囲の実質的に均一な所定の高さと、所定の不変的なスペーサ間距離とを有する。開放構成において、２枚のプレートは部分的または完全に離され、プレートの間隔はスペーサによって調節されない。両プレートが開放構成にあるとき、試料がプレートの一方または両方に付着される。開放構成における試料の付着ののち形成される閉鎖構成において、試料の少なくとも一部が２枚のプレートによって高度に均一な厚さの層へと圧縮される。層の均一な厚さはプレートの試料面によって画定され、プレートおよびスペーサによって調節される。イメージャは、少なくとも第１の波長を含む波長の光に曝露されたとき均一な厚さの層中の血小板を画像化するためのカメラおよび光源を含む。プロセッサは、画像を受け取って処理し、画像中の血小板を識別して分析するための、電子部品、シグナルプロセッサ、ハードウェアおよびソフトウェアを含む。
【０１２８】
本開示のさらに別の態様において、本発明は、血小板を含む血液試料を得る工程と、互いに対し、開放構成および閉鎖構成を含む異なる構成へと動くことができる、第１のプレートおよび第２のプレートを得る工程と、を含み、各プレートが、それぞれの試料面上に、試料と接触するための試料接触区域を有し、プレートの一方または両方が、それぞれの試料接触区域に固定されているスペーサを含む、血液試料中の血小板の質を評価する方法を含む。スペーサは、０．５μｍ～２．５μｍの範囲の実質的に均一な所定の高さと、所定の不変的なスペーサ間距離とを有する。
【０１２９】
方法はさらに、両プレートが開放構成にあるとき、試料をプレートの一方または両方に付着させる工程（開放構成において、２枚のプレートは部分的または完全に離され、プレートの間隔がスペーサによって調節されない）；試料を、血小板を染色し、所定の第１の波長の光に曝露されると個々の血小板の生死状態を示す光学シグナルを生成するように構成されている生死判別色素と混合する工程；２枚のプレートを合わせ、両プレートを閉鎖構成へと押圧する工程（閉鎖構成において、試料の少なくとも一部が２枚のプレートによって高度に均一な厚さの層へと圧縮され、層の均一な厚さが２枚のプレートの試料面によって画定され、スペーサおよびプレートによって調節される）；血小板の明視野画像と、均一な厚さの層中の生死判別色素によってレンダリングされた血小板の光学シグナルの画

像とを取得する工程；および取得された画像中の血小板を識別し、血小板の質を分析する工程、を含む。

【０１３０】

本開示の任意の態様において、生死判別色素は、ヨウ化プロピジウム、７－ＡＡＤ、トリパンブルー、カルセインバイオレットＡＭ、カルセインＡＭ、固定可能な生死判別色素、ＳＹＴ09もしくは他の核酸色素またはそれらの任意の組み合わせを含むことができる。本開示の他の態様において、生死判別色素は、レサズリンおよびホルマザン（ＭＴＴ／ＸＴＴ）もしくは他のミトコンドリア色素またはそれらの任意の組み合わせを含むことができる。

【０１３１】

本開示の任意の態様において、生死判別色素は蛍光標識されることができる。本開示の任意の態様において、生死判別色素は、異なる生死状態の染色された血小板を異なる色にする着色剤である。

【０１３２】

本開示の任意の態様において、生死判別色素はプレートの一方または両方に配置される。１つの態様において、生死判別色素は、一方または両方のプレートの試料接触区域に配置される。１つの態様において、生死判別色素は、一方または両方のプレートの試料接触区域の一部分に配置される。別の態様において、生死判別色素は、一方または両方のプレートの試料接触区域全体に配置される。１つの態様において、生死判別色素は、一方または両方のプレートの試料接触区域にコートされる。別の態様において、生死判別色素は、一方または両方のプレートの試料接触区域にプリントされる。別の態様において、生死判別色素は、一方または両方のプレートの試料接触区域に含浸される。生死判別色素は、試料と接触すると試料中に溶け出し、拡散するように構成されている。

【０１３３】

本開示の任意の態様において、光学シグナルは蛍光シグナルであることができる。本開示の任意の態様において、光学シグナルは、蛍光、光の吸収、反射、透過、回折、散乱もしくは拡散、表面ラマン散乱またはそれらの任意の組み合わせを含むことができる。

【０１３４】

本開示の任意の態様において、スペーサの高さは１μｍ～５０μｍの範囲内の高さを含むことができる。本開示の任意の態様において、スペーサの高さは２μｍ～３０μｍの範囲内の高さを含むことができる。本開示の任意の態様において、スペーサの高さは２μｍであることができる。本開示のさらに別の態様において、スペーサの高さは０．５μｍ～１．２μｍの範囲を含むことができる。本開示の任意の態様において、スペーサ高さは、２μｍ、１．９μｍ、１．８μｍ、１．７μｍ、１．６μｍ、１．５μｍ、１．４μｍ、１．３μｍ、１．２μｍ、１．１μｍ、１．０μｍ、０．９μｍ、０．８μｍ、０．７μｍ、０．６μｍ、０．５μｍ、０．４μｍ、０．３μｍもしくは０．２μｍ以下、またはこれらの値のいずれか２つの間の範囲であることができる。

【０１３５】

本開示の任意の態様において、スペーサの高さは、閉鎖構成において、均一な厚さの層中のＲＢＣの実質的な分画が溶解し、均一な厚さの層中の血小板の実質的な分画が溶解しないように選択される。

【０１３６】

本開示の任意の態様において、一方または両方のプレートの試料接触区域は、試料中のＲＢＣ、ＷＢＣおよび／または他の細胞の溶解、および／または血小板の非溶解を促進する溶解剤の層を含むことができる。本明細書において定義される「非溶解」とは、血小板が溶解しないことを意味する。本開示の任意の態様において、一方または両方のプレートの試料接触区域は、血小板の生物／化学的アッセイのための試薬の層を含むことができる。１つの態様において、溶解剤は一方または両方のプレートの試料接触区域にコートされる。別の態様において、溶解剤は一方または両方のプレートの試料接触区域にプリントされる。さらに別の態様において、溶解剤は試料接触区域の一部分に配置される。さらに別

の態様において、溶解剤は一方または両方のプレートの試料接触区域全体に配置される。
【０１３７】
本開示の任意の態様において、溶解剤は、塩化アンモニウム、有機第四級アンモニウム界面活性剤、シアン化物塩およびそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される溶解剤であることができる。
【０１３８】
本開示の任意の態様において、血小板またはＲＢＣの実質的な分画は、適切な量の試料中の成分の少なくとも５１％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％または９９％であることができる。
【０１３９】
本開示の任意の態様において、適切な量の横方向面積に対する高度に均一な厚さの層の厚さ変動は、４０％、３０％、２０％、１５％、１０％、７％、５％、３％もしくは１％以下、またはこれらの値のいずれか２つの間の範囲であることができ、厚さ変動は横方向面積の平均厚さを基準とする。
【０１４０】
本開示の任意の態様において、高度に均一な層の面積は、０．１$mm^2$、０．５$mm^2$、１$mm^2$、３$mm^2$、５$mm^2$、１０$mm^2$、２０$mm^2$、５０$mm^2$、７０$mm^2$、１００$mm^2$、２００$mm^2$、５００$mm^2$、８００$mm^2$、１０００$mm^2$、２０００$mm^2$、５０００$mm^2$、１００００$mm^2$、２００００$mm^2$、５００００$mm^2$もしくは１０００００$mm^2$以上；またはこれらの値のいずれか２つの間の範囲であることができる。
【０１４１】
本開示の任意の態様において、血液試料は希釈全血または非希釈全血であることができる。本開示の任意の態様において、血液試料は部分的血液試料であることができる。
【０１４２】
本開示の任意の態様において、閉鎖構成において、適切な量の試料中の白血球（ＷＢＣ）の実質的な分画を溶解させることができ、スペーサ高さは、１．０μｍ、０．９μｍ、０．８μｍ、０．７μｍ、０．６μｍ、０．５μｍ、０．４μｍ、０．３μｍもしくは０．２μｍ以下、またはこれらの値のいずれか２つの間の範囲であることができる。
【０１４３】
本開示の任意の態様において、プレートの一方は透明であることができる。本開示の任意の態様において、両プレートが透明であることができる。
【０１４４】
本開示の任意の態様において、カメラおよびプロセッサは電子デバイス、たとえばタブレット、コンピュータまたはスマートフォンの一部であることができる。別の態様において、カメラおよびプロセッサはモバイル通信デバイスの一部であることができる。本開示の任意の態様において、モバイル通信デバイスは携帯電話、たとえばスマートフォンであることができる。
【０１４５】
本開示の任意の態様において、光源はモバイル通信デバイスの内部光源であることができる。
【０１４６】
本開示の任意の態様において、光源はモバイル通信デバイスに対して外にある光源であることができる。
【０１４７】
本開示の任意の態様において、本発明はさらに、試料を保持するように構成され、モバイル通信デバイスに取り付けられるように構成されたハウジングを含むことができる。本開示の任意の態様において、ハウジングは、ハウジングをモバイル通信デバイスおよび／または電子デバイスに取り外し可能に取り付けるためのブラケットを含むことができる。本開示の任意の態様において、ハウジングは、モバイル通信デバイスによる試料の画像化

および／またはシグナル処理を容易にするための光学系と、光学系をモバイル通信デバイスに保持するように構成されたマウントとを含むことができる。

【０１４８】

本開示の任意の態様において、モバイル通信デバイスは、試験結果を、医療専門家、医療施設または保険会社へ通信するように構成されることができる。

【０１４９】

本開示の任意の態様において、モバイル通信デバイスは、対象に関する情報を医療専門家、医療施設または保険会社と通信するように構成されることができる。

【０１５０】

本開示の任意の態様において、モバイル通信デバイスは、医療専門家から処方箋、診断または推薦状を受け取るように構成されることができる。

【０１５１】

本開示の任意の態様において、モバイル通信デバイスはＷｉＦｉまたはセルラーネットワークを介して遠隔地と通信することができる。

【０１５２】

本開示の任意の態様において、工程（ｆ）は、明視野照明下で均一な厚さの層中の血小板を画像化すること；および第１の波長の光に曝露されたとき生死判別色素によってレンダリングされた均一な厚さの層中の血小板の蛍光シグナルを画像化すること、を含むことができる。

【０１５３】

本開示の任意の態様において、工程（ｇ）は、取得された画像の第１の区域中の血小板の総数を特定し、得ること；生死判別色素によってレンダリングされた個々の血小板からの光学シグナルに基づいて第１の区域中の血小板を分類すること；および各分類中の血小板の、総数に対する割合を計算することによって血小板の質を定量化すること、を含むことができる。

【０１５４】

本開示の任意の態様において、工程（ｇ）の（ｉ）は、明視野照明下で取得された血小板の画像を処理し、解析し、明視野画像の第１の区域中の血小板の総数を得ること、を含むことができる。

【０１５５】

本開示の任意の態様において、工程（ｇ）における特定は、エッジ検出および円検出のためのアルゴリズムを使用して画像を処理し、解析すること、を含むことができる。

【０１５６】

本開示の任意の態様において、工程（ｇ）の特定、分析は、血小板の画像を受信および／または処理するように構成されているモバイル通信デバイスによって実施することができる。

【０１５７】

本開示の任意の態様において、スペーサは、実質的に均一な断面および平坦な上面を有するピラーの形状を含むことができ、高さに対する幅の比率が１以上であり、充填率が１％以上であり、スペーサの充填率とヤング率との積が２ＭＰａ以上である。充填率は、全プレート面積に対するスペーサ接触面積の比率である。

【０１５８】

本開示の任意の態様において、層の均一な厚さの平均値は、スペーサの均一な高さと実質的に同じであることができ、変動は１０％未満である。

【０１５９】

本開示の任意の態様において、閉鎖構成において、ＲＢＣの少なくとも９０％が溶解することができ、血小板の少なくとも９０％が溶解しないことができる。

【０１６０】

本開示の任意の態様において、閉鎖構成において、ＲＢＣの少なくとも９９％が溶解することができ、血小板の少なくとも９９％が溶解しないことができる。

【０１６１】
本開示の任意の態様において、均一な厚さの層の変動は３０ｎｍ未満であることができる。
【０１６２】
本開示の任意の態様において、均一な厚さ試料の層は±５％までの、厚さの均一さを有することができる。
【０１６３】
本開示の任意の態様において、スペーサは、丸、多角形、円形、正方形、長方形、卵形、楕円形およびそれらの任意の組み合わせからなる群より選択される断面形状を有するピラーであることができる。
【０１６４】
本開示の任意の態様において、スペーサは、実質的に均一な断面および平坦な上面を有するピラーの形状を含むことができ、高さに対する幅の比率が１以上であり、所定の不変的なスペーサ間距離が１０μｍ～２００μｍの範囲であり、充填率が１％以上であり、スペーサの充填率とヤング率との積が２ＭＰａ以上である。充填率は、全プレート面積に対するスペーサ接触面積の比率である。
【０１６５】
本開示の任意の態様において、両プレートを閉鎖構成へと押圧することは同時並行的または順次に実施されることができ、同時並行的に押圧することは所期の区域に同時に外力を加え、順次に押圧することは、所期の区域の一部に外力を加え、徐々に別の区域に移行する。
【０１６６】
本開示の任意の態様において、血液試料は、均一な厚さの層中の血液試料の少なくとも一部に光を照射し、ＣＣＤまたはＣＭＯＳセンサを使用して細胞の１つまたは複数の画像を得、コンピュータを使用して画像中の血小板を識別し、画像の一定面積中の血小板の数を数えることによって分析することができる。
【０１６７】
７．関連文書および追加の例
本発明は、様々な構成要素が互いに矛盾しない限り、複数の方法で組み合わせることができる様々な実施形態を含む。実施形態は、単一の発明出願とみなされるべきであり、各出願は、個別に独立しているものとしてではなく、参考文献として他の出願を有し、その全体およびすべての目的のためにも参照される。これらの実施形態は、現在の出願の開示だけでなく、本明細書で参照されるか、組み込まれるか、または優先権が主張される文書も含む。
【０１６８】
（１）定義
本明細書で開示されるデバイス／装置、システム、および方法の説明に使用される用語は、現在の出願、またはそれぞれ２０１６年８月１０日および２０１６年９月１４日に出願されたＰＣＴ出願（米国指定）第ＰＣＴ／ＵＳ２０１６／０４５４３７号および第ＰＣＴ／ＵＳ０２１６／０５１７７５号、２０１７年２月７日に出願された米国仮出願第６２／４５６０６５号、２０１７年２月８日に出願された米国仮出願第６２／４５６２８７号、ならびに２０１７年２月８日に出願された米国仮出願第６２／４５６５０４号（これらの出願のすべてはすべての目的のためにそれらの全体が本明細書に組み込まれる）において定義されている。
【０１６９】
（２）試料
本明細書に開示されるデバイス／装置、システム、および方法は、様々な種類の試料の操作および検出に適用することができる。試料は、本明細書に開示され、それぞれ２０１６年８月１０日および２０１６年９月１４日に出願されたＰＣＴ出願（米国指定）第ＰＣＴ／ＵＳ２０１６／０４５４３７号および第ＰＣＴ／ＵＳ０２１６／０５１７７５号、２

０１７年２月７日に出願された米国仮出願第６２／４５６０６５号、２０１７年２月８日に出願された米国仮出願第６２／４５６２８７号、ならびに２０１７年２月８日に出願された米国仮出願第６２／４５６５０４号（これらの出願のすべてはすべての目的のためにそれらの全体が本明細書に組み込まれる）において列挙、説明、および／または要約されている。

【０１７０】

本明細書で開示されるデバイス、装置、システム、および方法は、これらに限定されないが、診断試料、臨床試料、環境試料、および食品試料などの試料に使用することができる。試料の種類には、これらに限定されないが、それぞれ２０１６年８月１０日および２０１６年９月１４日に出願され、それらの全体において参照により本明細書に組み込まれるＰＣＴ出願（米国指定）第ＰＣＴ／ＵＳ２０１６／０４５４３７号および第ＰＣＴ／ＵＳ０２１６／０５１７７５号に列挙、説明、および／または要約されている試料を含む。

【０１７１】

例えば、いくつかの実施形態では、本明細書で開示されるデバイス、装置、システム、および方法は、細胞、組織、体液、および／またはそれらの混合物を含む試料に使用される。いくつかの実施形態では、試料はヒトの体液を含む。いくつかの実施形態では、試料は、細胞、組織、体液、糞便、羊水、房水、硝子体液、血液、全血、画分血液、血漿、血清、母乳、脳脊髄液、耳垢（ｃｅｒｕｍｅｎ）、乳糜、糜汁、内リンパ、外リンパ、糞便、息、胃酸、胃液、リンパ、粘液、鼻漏、痰、心膜液、腹膜液、胸膜液、膿、粘膜分泌物、唾液、皮脂、精液、痰、汗、滑液、涙、嘔吐物、尿、および呼気凝縮物のうちの少なくとも１つを含む。

【０１７２】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるデバイス、装置、システム、および方法は、以下に限定されないが、河川、湖、池、海、氷河、氷山、雨、雪、下水、貯水池、水道水、または飲料水などの任意の好適な供給源から得られる環境試料；土壌、堆肥、砂、岩、コンクリート、木材、レンガ、下水などからの固体試料；および空気、水中熱排気口、産業排気、車両排気などの気体試料に使用される。ある特定の実施形態では、環境試料は、供給源からの新鮮なものであり、ある特定の実施形態では、環境試料は処理される。例えば、液体ではない試料は、主題のデバイス、装置、システム、および方法が適用される前に液体に変換される。

【０１７３】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるデバイス、装置、システム、および方法は、動物の消費、例えば、人間の消費に好適であるか、または好適となる可能性を有する食品試料に使用される。いくつかの実施形態では、食品試料は、生の材料、調理済みまたは処理済みの食品、植物および動物源の食糧、前処理済みの食品、ならびに部分的または完全に処理済みの食品などを含む。ある特定の実施形態では、液体ではない試料は、主題のデバイス、装置、システム、および方法が適用される前に液体に変換される。

【０１７４】

主題のデバイス、装置、システム、および方法を使用して、任意の体積の試料を分析することができる。体積の例は、これらに限定されないが、約１０ｍＬ以下、５ｍＬ以下、３ｍＬ以下、１マイクロリットル（μＬ、本明細書では「ｕＬ」）以下、５００μＬ以下、３００μＬ以下、２５０μＬ以下、２００μＬ以下、１７０μＬ以下、１５０μＬ以下、１２５μＬ以下、１００μＬ以下、７５μＬ以下、５０μＬ以下、２５μＬ以下、２０μＬ以下、１５μＬ以下、１０μＬ以下、５μＬ以下、３μＬ以下、１μＬ以下、０．５μＬ以下、０．１μＬ以下、０．０５μＬ以下、０．００１μＬ以下、０．０００５μＬ以下、０．０００１μＬ以下、１０ｐＬ以下、１ｐＬ以下、または任意の２つの値の間の範囲を含む。

【０１７５】

いくつかの実施形態では、試料の体積は、これらに限定されないが、約１００μＬ以下、７５μＬ以下、５０μＬ以下、２５μＬ以下、２０μＬ以下、１５μＬ以下、１０μＬ

以下、５μＬ以下、３μＬ以下、１μＬ以下、０．５μＬ以下、０．１μＬ以下、０．０５μＬ以下、０．００１μＬ以下、０．０００５μＬ以下、０．０００１μＬ以下、１０ｐＬ以下、１ｐＬ以下、または任意の２つの値の間の範囲を含む。いくつかの実施形態では、試料の体積は、これらに限定されないが、約１０μＬ以下、５μＬ以下、３μＬ以下、１μＬ以下、０．５μＬ以下、０．１μＬ以下、０．０５μＬ以下、０．００１μＬ以下、０．０００５μＬ以下、０．０００１μＬ以下、１０ｐＬ以下、１ｐＬ以下、または任意の２つの値の間の範囲を含む。

【０１７６】

いくつかの実施形態において、試料の量は、ほぼ一滴の液体である。ある特定の実施形態では、試料の量は、刺された指または指先から収集された量である。ある特定の実施形態では、試料の量は、マイクロニードル、マイクロピペットまたは静脈吸引から収集された量である。

【０１７７】

ある特定の実施形態では、試料ホルダーは、流体試料を保持するように構成されている。ある特定の実施形態では、試料ホルダーは、流体試料の少なくとも一部を薄い層へと圧縮するように構成されている。ある特定の実施形態では、試料ホルダーは、試料を加熱および／または冷却するように構成されている構造を含む。ある特定の実施形態では、加熱源は、試料ホルダー内のある特定の構造によって吸収されて試料の温度を変化させることができる電磁波を提供する。ある特定の実施形態では、信号センサは、試料からの信号を検出および／または測定するように構成されている。ある特定の実施形態では、信号センサは、試料中の分析物を検出および／または測定するように構成されている。ある特定の実施形態では、ヒートシンクは、試料ホルダーおよび／または加熱源から熱を吸収するように構成されている。ある特定の実施形態では、ヒートシンクは、試料ホルダーを少なくとも部分的に囲むチャンバーを含む。

【０１７８】

（３）Ｑカード、スペーサ、および均一な試料厚さ

本明細書で開示されるデバイス／装置、システム、および方法は、試料の検出、分析、および定量化のために、Ｑカード、スペーサ、および均一な試料厚さの実施形態を含むか、または使用することができる。いくつかの実施形態では、Ｑカードは、試料の少なくとも一部を非常に均一性の層にするのに役立つスペーサを備える。スペーサの構造、材料、機能、変形、および寸法、ならびにスペーサおよび試料層の均一性は、本明細書に開示され、それぞれ２０１６年８月１０日および２０１６年９月１４日に出願されたＰＣＴ出願（米国指定）第ＰＣＴ／ＵＳ２０１６／０４５４３７号および第ＰＣＴ／ＵＳ０２１６／０５１７７５号、２０１７年２月７日に出願された米国仮出願第６２／４５６０６５号、２０１７年２月８日に出願された米国仮出願第６２／４５６２８７号、ならびに２０１７年２月８日に出願された米国仮出願第６２／４５６５０４号（これらの出願のすべてはすべての目的のためにそれらの全体が本明細書に組み込まれる）において列挙、説明、および／または要約されている。

【０１７９】

（４）ヒンジ、開口ノッチ、陥凹端部、およびスライダ

本明細書で開示されるデバイス／装置、システム、および方法は、試料の検出、分析、および定量化のために、Ｑカードを含むか、または使用することができる。いくつかの実施形態では、Ｑカードは、Ｑカードの操作および試料の測定を容易にするのに役立つヒンジ、ノッチ、陥凹、およびスライダを備える。ヒンジ、ノッチ、陥凹、およびスライダの構造、材料、機能、変形、および寸法は、本明細書に開示され、それぞれ２０１６年８月１０日および２０１６年９月１４日に出願されたＰＣＴ出願（米国指定）第ＰＣＴ／ＵＳ２０１６／０４５４３７号および第ＰＣＴ／ＵＳ０２１６／０５１７７５号、２０１６年１２月９日に出願された米国仮出願第６２／４３１６３９号、２０１７年２月７日に出願された米国仮出願第６２／４５６０６５号、２０１７年２月８日に出願された米国仮出願第６２／４５６２８７号および第６２／４５６５０４号、ならびに２０１７年８月１日に

出願された米国仮出願第６２／５３９６６０号に列挙、説明、および／または要約されており、これらの出願の全ては、全ての目的のためにそれらの全体において本明細書に組み込まれる。

【０１８０】

いくつかの実施形態では、ＱＭＡＸデバイスは、これに限定するものではないが、プレートのエッジにおけるノッチまたはプレートに取り付けられたストリップなどのオープニング用機構を備え、これにより、限定するものではないが手によってプレートを離すなど、ユーザがプレートの位置調整をより簡単に操作することができるようになる。

【０１８１】

いくつかの実施形態では、ＱＭＡＸデバイスは、プレートの一方または両方に溝を備える。ある特定の実施形態では、溝は、プレート上の試料の流れを制限する。

【０１８２】

（５）Ｑカードおよびアダプタ

本明細書で開示されるデバイス／装置、システム、および方法は、試料の検出、分析、および定量化のために、Ｑカードを含むか、または使用することができる。いくつかの実施形態では、Ｑカードは、Ｑカードを収容し、モバイルデバイスに接続するように構成されているアダプタと共に使用され、Ｑカード内の試料を、モバイルデバイスによって撮像、分析、および／または測定できるようにする。Ｑカード、アダプタ、およびモバイルの構造、材料、機能、変形、および寸法は、本明細書に開示され、それぞれ２０１６年８月１０日および２０１６年９月１４日に出願されたＰＣＴ出願（米国指定）第ＰＣＴ／ＵＳ２０１６／０４５４３７号および第ＰＣＴ／ＵＳ０２１６／０５１７７５号、２０１７年２月７日に出願された米国仮出願第６２／４５６０６５号、２０１７年２月８日に出願された米国仮出願第６２／４５６２８７号および第６２／４５６５９０号、２０１７年２月８日に出願された米国仮出願６２／４５６５０４号、２０１７年２月１５日に出願された米国仮出願第６２／４５９，５４４号、ならびに２０１７年２月１６日に出願された米国仮出願第６２／４６００７５号および第６２／４５９９２０号に列挙、説明、および／または要約されており、これらの出願の全ては、全ての目的のためにそれらの全体において本明細書に組み込まれる。

【０１８３】

いくつかの実施形態では、アダプタは、デバイスが閉鎖構成にあるときにＱＭＡＸ装置を収容するように構成されているレセプタクルスロットを備える。ある特定の実施形態では、ＱＭＡＸデバイスは、その中に付着した試料を有し、アダプタがモバイルデバイス（例えば、スマートフォン）に接続されて、試料がモバイルデバイスによって読み取られ得る。ある特定の実施形態では、モバイルデバイスは、試料からの信号を検出および／または分析することができる。ある特定の実施形態では、モバイルデバイスは、試料がＱＭＡＸデバイス内にあり、ある特定の実施形態ではモバイルデバイスの一部であるカメラの視野（ＦＯＶ）に位置するときに、試料の画像をキャプチャすることができる。

【０１８４】

いくつかの実施形態では、アダプタは、試料からの信号の生成を強化、拡大、および／または最適化するように構成されている光学部品を備える。いくつかの実施形態では、光学部品は、試料に提供される照明を強化、拡大、および／または最適化するように構成されている部品を含む。ある特定の実施形態では、照明は、モバイルデバイスの一部である光源によって提供される。いくつかの実施形態では、光学部品は、試料からの信号を強化、拡大、および／または最適化するように構成されている部品を含む。

【０１８５】

（６）スマートフォン検出システム

本明細書で開示されるデバイス／装置、システム、および方法は、試料の検出、分析、および定量化のために、Ｑカードを含むか、または使用することができる。いくつかの実施形態では、Ｑカードは、Ｑカードをスマートフォン検出システムと接続することができるアダプタと共に使用される。いくつかの実施形態では、スマートフォンは、カメラおよ

び／または照明源を備える。スマートフォン検出システム、ならびに関連ハードウェアおよびソフトウェアは、本明細書に開示され、それぞれ２０１６年８月１０日および２０１６年９月１４日に出願されたＰＣＴ出願（米国指定）第ＰＣＴ／ＵＳ２０１６／０４５４３７号および第ＰＣＴ／ＵＳ０２１６／０５１７７５号、２０１７年２月７日に出願された米国仮出願第６２／４５６０６５号、２０１７年２月８日に出願された米国仮出願第６２／４５６２８７号および第６２／４５６５９０号、２０１７年２月８日に出願された米国仮出願６２／４５６５０４号、２０１７年２月１５日に出願された米国仮出願第６２／４５９，５４４号、ならびに２０１７年２月１６日に出願された米国仮出願第６２／４６００７５号および第６２／４５９９２０号に列挙、説明、および／または要約されており、これらの出願の全ては、全ての目的のためにそれらの全体において本明細書に組み込まれる。

【０１８６】

いくつかの実施形態では、スマートフォンはカメラを備え、これは、試料がカメラの視野内に配置されたとき（例えば、アダプタによって）に画像または試料をキャプチャするために使用され得る。ある特定の実施形態では、カメラは、１セットのレンズ（例えば、ｉＰｈｏｎｅ（商標）６にあるような）を備える。ある特定の実施形態では、カメラは、少なくとも２セットのレンズ（例えば、ｉＰｈｏｎｅ（商標）７にあるような）を備える。いくつかの実施形態では、スマートフォンはカメラを備えるが、カメラは画像キャプチャに使用されない。

【０１８７】

いくつかの実施形態では、スマートフォンは、これに限定されないが、ＬＥＤ（発光ダイオード）などの光源を備える。ある特定の実施形態では、光源は、試料がカメラの視野内に配置されたとき（例えば、アダプタによって）に試料に照明を提供するために使用される。いくつかの実施形態では、光源からの光は、アダプタの光学部品によって強化、拡大、変更、および／または最適化される。

【０１８８】

いくつかの実施形態では、スマートフォンは、試料からの情報を処理するように構成されたプロセッサを備える。スマートフォンは、プロセッサによって実行されると、試料からの信号（例えば、画像）を強化、拡大、および／または最適化することができるソフトウェアの命令を含む。プロセッサは、中央処理装置（ＣＰＵ）、特定用途向け集積回路（ＡＳＩＣ）、特定用途向け命令セットプロセッサ（ＡＳＩＰ）、グラフィックス処理装置（ＧＰＵ）、物理処理装置（ＰＰＵ）、デジタルシグナルプロセッサ（ＤＳＰ）、フィールドプログラマブルゲートアレイ（ＦＰＧＡ）、プログラマブルロジックデバイス（ＰＬＤ）、コントローラ、マイクロコントローラユニット、縮小命令セットコンピュータ（ＲＩＳＣ）、マイクロプロセッサなど、またはそれらの任意の組み合わせなどの１つ以上のハードウェア部品を含み得る。

【０１８９】

いくつかの実施形態では、スマートフォンは、試料に関連するデータおよび／または画像を別のデバイスに送信するように構成および／または使用される通信ユニットを備える。単なる例として、通信ユニットは、ケーブルネットワーク、有線ネットワーク、光ファイバーネットワーク、電気通信ネットワーク、イントラネット、インターネット、ローカルエリアネットワーク（ＬＡＮ）、ワイドエリアネットワーク（ＷＡＮ）、無線ローカルエリアネットワーク（ＷＬＡＮ）、メトロポリタンエリアネットワーク（ＭＡＮ）、ワイドエリアネットワーク（ＷＡＮ）、公衆電話交換網（ＰＳＴＮ）、Ｂｌｕｅｔｏｏｔｈネットワーク、ＺｉｇＢｅｅネットワーク、近距離無線通信（ＮＦＣ）ネットワークなど、またはそれらの任意の組み合わせを使用することができる。

【０１９０】

いくつかの実施形態では、スマートフォンは、ｉＰｈｏｎｅ（商標）、Ａｎｄｒｏｉｄ（商標）電話、またはＷｉｎｄｏｗｓ（商標）電話である。

【０１９１】

（７）検出方法

本明細書に開示されるデバイス／装置、システム、および方法は、様々な種類の検出方法を含むか、または使用することができる。検出方法は、本明細書に開示され、それぞれ２０１６年８月１０日および２０１６年９月１４日に出願されたＰＣＴ出願（米国指定）第ＰＣＴ／ＵＳ２０１６／０４５４３７号および第ＰＣＴ／ＵＳ０２１６／０５１７７５号、２０１７年２月７日に出願された米国仮出願第６２／４５６０６５号、２０１７年２月８日に出願された米国仮出願第６２／４５６２８７号、第６２／４５６５２８号、第６２／４５６６３１号、第６２／４５６５２２号、第６２／４５６５９８号、第６２／４５６６０３号、および第６２／４５６６２８号、２０１７年２月９日に出願された米国仮出願６２／４５９２７６号、第６２／４５６９０４号、第６２／４５７０７５号、および第６２／４５７００９号、ならびに２０１７年２月１５日に出願された米国仮出願第６２／４５９３０３号、第６２／４５９３３７号、および第６２／４５９５９８号、ならびに２０１７年２月１６日に出願された米国仮出願第６２／４６００８３号、第６２／４６００７６号に列挙、説明、および／または要約されており、これらの出願の全ては、全ての目的のためにそれらの全体において本明細書に組み込まれる。

【０１９２】

（８）標識、捕捉剤、および検出剤

本明細書に開示されるデバイス／装置、システム、および方法は、分析物検出に使用される様々な種類の標識、捕捉剤、および検出剤を使用することができる。標識は、本明細書に開示され、それぞれ２０１６年８月１０日および２０１６年９月１４日に出願されたＰＣＴ出願（米国指定）第ＰＣＴ／ＵＳ２０１６／０４５４３７号および第ＰＣＴ／ＵＳ０２１６／０５１７７５号、２０１７年２月７日に出願された米国仮出願第６２／４５６０６５号、２０１７年２月８日に出願された米国仮出願第６２／４５６２８７号、ならびに２０１７年２月８日に出願された米国仮出願第６２／４５６５０４号（これらの出願のすべてはすべての目的のためにそれらの全体が本明細書に組み込まれる）において列挙、説明、および／または要約されている。

【０１９３】

いくつかの実施形態では、標識は、これに限定されないが蛍光標識など、光学的に検出可能である。いくつかの実施形態では、標識には、これらに限定されないが、ＩＲＤｙｅ８００ＣＷ、Ａｌｅｘａ　７９０、Ｄｙｌｉｇｈｔ　８００、フルオレセイン、フルオレセインイソチオシアネート、カルボキシフルオレセインのスクシンイミジルエステル、フルオレセインのスクシンイミジルエステル、フルオレセインジクロロトリアジンの５－異性体、ケージドカルボキシフルオレセイン－アラニン－カルボキシアミド、オレゴングリーン４８８、オレゴングリーン５１４；ルシファーイエロー、アクリジンオレンジ、ローダミン、テトラメチルローダミン、テキサスレッド、ヨウ化プロピジウム、ＪＣ－１（５，５’，６，６’－テトラクロロ－１，１’，３，３’－テトラエチルベンズイミダゾイルカルボシアニンヨウ化物）、テトラブロモローダミン１２３、ローダミン６Ｇ、ＴＭＲＭ（テトラメチルローダミンメチルエステル）、ＴＭＲＥ（テトラメチルローダミンエチルエステル）、テトラメチルロサミン、ローダミンＢおよび４－ジメチルアミノテトラメチルロサミン、緑色蛍光タンパク質、青色にシフトした緑色蛍光タンパク質、シアンにシフトした緑色蛍光タンパク質、赤色にシフトした緑色蛍光タンパク質、黄色にシフトした緑色蛍光タンパク質、４－アセトアミド－４’－イソチオシアナトスチルベン－２，２’ジスルホン酸；アクリジンおよびアクリジン、アクリジンイソチオシアネートなどの誘導体；５－（２’－アミノエチル）アミノナフタレン－１－スルホン酸（ＥＤＡＮＳ）；４－アミノ－Ｎ－［３－ビニルスルホニル）フェニル］ナフタ－アルイミド－３，５ジスルホネート；Ｎ－（４－アニリノ－１－ナフチル）マレイミド；アントラニルアミド；４，４－ジフルオロ－５－（２－チエニル）－４－ボラ－３ａ，４ａジアザ－５－インダセン－３－プロピオン酸ＢＯＤＩＰＹ；カスケードブルー；ブリリアントイエロー；クマリンおよび誘導体：クマリン、７－アミノ－４－メチルクマリン（ＡＭＣ、クマリン１２０）、７－アミノ－４－トリフルオロメチルクマリン（クマリン１５１）；シアニン色素；シ

アノシン；４’，６－ジアミニジノ－２－フェニルインドール（ＤＡＰＩ）；５’，５’’－ジブロモピロガロール－スルホナフタレイン（ブロモピロガロールレッド）；７－ジエチルアミノ－３－（４’－イソチオシアナトフェニル）－４－メチルクマリン；ジエチレントリアアミンペンタアセテート；４，４’－ジイソチオシアナトジヒドロ－スチルベン－２－，２’－ジスルホン酸；４，４’－ジイソチオシアナトスチルベン－２，２’－ジスルホン酸；５－（ジメチルアミノ］ナフタレン－１－スルホニルクロリド（ＤＮＳ、塩化ダンシル）；４－ジメチルアミノフェニルアゾフェニル－４’－イソチオシアネート（ＤＡＢＩＴＣ）；エオシンおよび誘導体：エオシン、エオシンイソチオシアネート、エリスロシンおよび誘導体：エリスロシンＢ、エリスロシン、イソチオシアネート；エチジウム；フルオレセインおよび誘導体：５－カルボキシフルオレセイン（ＦＡＭ）、５－（４，６－ジクロロトリアジン－２－イル）アミノ－－フルオレセイン（ＤＴＡＦ）、２’，７’ジメトキシ－４’５’－ジクロロ－６－カルボキシフルオレセイン（ＪＯＥ）、フルオレセイン、フルオレセインイソチオシアネート、ＱＦＩＴＣ、（ＸＲＩＴＣ）；フルオレスカミン；ＩＲ１４４；ＩＲ１４４６；マラカイトグリーンイソチオシアネート；４－メチルウンベリ－フェノオルトクレソルフタレイン；ニトロチロシン；パラロサニリン；フェノールレッド；Ｂ－フィコエリスリン；ｏ－フタルジアルデヒド；ピレンおよび誘導体：ピレン、ピレン酢酸塩、スクシンイミジル１－ピレン；酪酸塩量子ドット；リアクティブレッド４（Ｃｉｂａｃｒｏｎ（商標）ブリリアントレッド３Ｂ－Ａ）ローダミンおよび誘導体：６－カルボキシ－Ｘ－ローダミン（ＲＯＸ）、６－カルボキシローダミン（Ｒ６Ｇ）、リサミンローダミンＢスルホニルクロリドローダミン（ロード）、ローダミンＢ、ローダミン１２３、ローダミンＸイソチオシアネート、スルホローダミンＢ、スルホローダミン１０１、スルホローダミン１０１の塩化スルホニル誘導体（テキサスレッド）；Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチル－６－カルボキシローダミン（ＴＡＭＲＡ）；テトラメチルローダミン；テトラメチルホダミンイソチオシアネート（ＴＲＩＴＣ）；リボフラビン；５－（２’－アミノエチル）アミノナフタレン－１－スルホン酸（ＥＤＡＮＳ）、４－（４’－ジメチルアミノフェニルアゾ）安息香酸（ＤＡＢＣＹＬ）、ロゾール酸；ＣＡＬフルオールオレンジ５６０；テルビウムキレート誘導体；Ｃｙ３；Ｃｙ５；Ｃｙ５．５；Ｃｙ７；ＩＲＤ７００；ＩＲＤ８００；ラホーヤブルー；フタロシアニン；ならびにナフタロシアニン、クマリンおよび関連色素、ロドールなどのキサンテン色素、レゾルフィン、ビマン、アクリジン、イソインドール、ダンシル色素、ルミノールなどのアミノフタル酸ヒドラジド、およびイソルミノール誘導体、アミノフタルイミド、アミノナフタルイミド、アミノベンゾフラン、アミノキノリン、ジシアノヒドロキノン、蛍光ユーロピウム、およびテルビウム錯体；それらの組み合わせなどが挙げられる。好適な蛍光タンパク質および発色性タンパク質には、これらに限定されないが、Ａｅｑｕｏｒｉａ ｖｉｃｔｏｒｉａまたはその誘導体、例えば、Ｅｎｈａｎｃｅｄ ＧＦＰなどの「ヒト化」誘導体に由来するＧＦＰ；Ｒｅｎｉｌｌａ ｒｅｎｉｆｏｒｍｉｓ、Ｒｅｎｉｌｌａ ｍｕｌｌｅｒｉ、またはＰｔｉｌｏｓａｒｃｕｓ ｇｕｅｒｎｙｉなどの別の種からのＧＦＰ；「ヒト化」組換えＧＦＰ（ｈｒＧＦＰ）；花虫綱の種の様々な蛍光タンパク質および着色タンパク質のうちのいずれか；それらの組み合わせなどが挙げられる。

【０１９４】

任意の実施形態では、ＱＭＡＸデバイスは、米国仮出願第６２／２３４，５３８号および／またはＰＣＴ出願第ＰＣＴ／ＵＳ２０１６／０５４０２５号の表Ｂ１、Ｂ２、Ｂ３、および／またはＢ７から選択されるバイオマーカーにそれぞれ結合する複数の捕捉剤および／または検出剤を含むことができ、読み取りステップｄ）は、試料中の複数のバイオマーカーの量の尺度を得ることを含み、試料中の複数のバイオマーカーの量は、疾患または状態の診断に役立つ。

【０１９５】

任意の実施形態では、捕捉剤および／または検出剤は抗体エピトープであり得、バイオマーカーは抗体エピトープに結合する抗体であり得る。いくつかの実施形態では、抗体エピトープは、米国仮出願第６２／２３４，５３８号および／またはＰＣＴ出願第ＰＣＴ／

ＵＳ２０１６／０５４０２５号の表Ｂ４、Ｂ５、またはＢ６から選択される生体分子またはその断片を含む。いくつかの実施形態では、抗体エピトープは、表Ｂ５から選択されるアレルゲンまたはその断片を含む。いくつかの実施形態では、抗体エピトープは、米国仮出願第６２／２３４，５３８号および／またはＰＣＴ出願第ＰＣＴ／ＵＳ２０１６／０５４０２５号の表Ｂ６から選択される感染因子由来生体分子またはその断片を含む。

【０１９６】

任意の実施形態では、ＱＭＡＸデバイスは、米国仮出願第６２／２３４，５３８号および／またはＰＣＴ出願第ＰＣＴ／ＵＳ２０１６／０５４０２５号の表Ｂ４、Ｂ５、および／またはＢ６から選択される複数の抗体エピトープを含むことができ、読み取りステップｄ）は、試料中の複数のエピトープ結合抗体の量の尺度を得ることを含み、試料中の複数のエピトープ結合抗体の量は、疾患または状態の診断に役立つ。

【０１９７】

（９）分析物

本明細書に開示されるデバイス／装置、システム、および方法は、様々な種類の分析物（バイオマーカーを含む）の操作および検出に適用することができる。分析物は、本明細書に開示され、それぞれ２０１６年８月１０日および２０１６年９月１４日に出願されたＰＣＴ出願（米国指定）第ＰＣＴ／ＵＳ２０１６／０４５４３７号および第ＰＣＴ／ＵＳ０２１６／０５１７７５号、２０１７年２月７日に出願された米国仮出願第６２／４５６０６５号、２０１７年２月８日に出願された米国仮出願第６２／４５６２８７号、ならびに２０１７年２月８日に出願された米国仮出願第６２／４５６５０４号（これらの出願のすべてはすべての目的のためにそれらの全体が本明細書に組み込まれる）において列挙、説明、および／または要約されている。

【０１９８】

本明細書に開示されるデバイス、装置、システム、および方法は、様々な分析物の検出、精製、および／または定量化に使用することができる。いくつかの実施形態では、分析物は様々な疾患に関連するバイオマーカーである。いくつかの実施形態では、分析物および／またはバイオマーカーは、疾患の存在、重症度、および／または病期を示す。本発明のデバイス、装置、システム、および／または方法で検出および／または測定できる分析物、バイオマーカー、および／または疾患は、２０１６年８月１０日に出願されたＰＣＴ出願（米国指定）第ＰＣＴ／ＵＳ２０１６／０４５４３７号、および２０１６年９月２７日に出願されたＰＣＴ出願第ＰＣＴ／ＵＳ２０１６／０５４０２５号、および２０１５年９月２９日に出願された米国仮出願第６２／２３４，５３８号および２０１５年９月２８日に出願された第６２／２３３，８８５号、２０１６年２月９日に出願された第６２／２９３，１８８号、および２０１６年３月に出願された第６２／３０５，１２３号に列挙、説明、および／または要約されており、これらは全てそれらの全体において参照により本書に組み込まれる。例えば、本明細書に開示されるデバイス、装置、システム、および方法は、（ａ）ある特定の疾患、例えば、感染症および寄生虫病、傷害、心血管疾患、癌、精神疾患、神経精神疾患、ならびに器質性疾患、例えば、肺疾患、腎疾患の病期と相関する化学化合物または生体分子の検出、精製、および定量化、（ｂ）微生物、例えば、環境、例えば、水、土壌、または生体試料、例えば、組織、体液からのウイルス、真菌、および細菌の検出、精製、および定量化、（ｃ）食品の安全性または国家安全保障を危険にさらす化学化合物または生体試料、例えば、毒性廃棄物、の検出、定量化、たとえば毒性廃棄物、炭疽の検出、定量化、（ｄ）医学的または生理学的モニターにおけるバイタルパラメータ、例えば、グルコース、血中酸素レベル、総血球数の定量化、（ｅ）生体試料、例えば、細胞、ウイルス、体液からの特定のＤＮＡまたはＲＮＡの検出および定量化、（ｆ）ゲノム解析のための染色体およびミトコンドリアのＤＮＡの遺伝子配列の配列決定および比較、または（ｇ）例えば、医薬品の合成または精製中の反応生成物の検出において使用され得る。

【０１９９】

いくつかの実施形態では、分析物は、バイオマーカー、環境マーカー、または食品マー

カーであり得る。いくつかの場合では、試料は液体試料であり、診断試料（唾液、血清、血液、尿、汗、涙、精液、または粘液など）；川、海、湖、雨、雪、下水、下水処理流出、農業排水、産業排水、水道水、もしくは飲料水から得られる環境試料；または水道水、飲料水、調理済み食品、処理済みの食品、もしくは生の食品から得られる食品試料であり得る。

【０２００】

任意の実施形態では、試料は対象から得られる診断試料であり得、分析物はバイオマーカーであり得、測定される試料中の分析物の量は疾患または状態の診断に役立ち得る。

【０２０１】

任意の実施形態では、本発明のデバイス、装置、システム、および方法は、試料中のバイオマーカーの測定量を含む情報に基づいて対象を診断することをさらに含むことができる。いくつかの場合では、診断ステップは、測定されたバイオマーカーの量を含むデータを遠隔地に送信し、遠隔地からの測定値を含む情報に基づいて診断を受けることを含む。

【０２０２】

任意の実施形態では、バイオマーカーは、米国仮出願第６２／２３４，５３８号、第６２／２９３，１８８号、および／または第６２／３０５，１２３号、および／またはＰＣＴ出願第ＰＣＴ／ＵＳ２０１６／０５４，０２５号に開示されている表Ｂ１、２、３、または７から選択され得、これらは全ての目的のためにそれらの全体において組み込まれる。いくつかの場合では、バイオマーカーは、表Ｂ１、２、または３から選択されるタンパク質である。いくつかの場合では、バイオマーカーは、表Ｂ２、３または７から選択される核酸である。いくつかの場合では、バイオマーカーは、表Ｂ２から選択される感染因子由来バイオマーカーである。いくつかの場合では、バイオマーカーは、表Ｂ７から選択されるマイクロＲＮＡ（ｍｉＲＮＡ）である。

【０２０３】

任意の実施形態では、適用ステップｂ）は、試料からｍｉＲＮＡを単離して単離されたｍｉＲＮＡ試料を生成すること、および単離されたｍｉＲＮＡ試料をディスク結合ドットオンピラーアンテナ（ＱＭＡＸデバイス）アレイに適用することを含み得る。

【０２０４】

任意の実施形態では、ＱＭＡＸデバイスは、表Ｂ１、Ｂ２、Ｂ３、および／またはＢ７から選択されるバイオマーカーとそれぞれ結合する複数の捕捉剤を含むことができ、読み取りステップｄ）は、試料中の複数のバイオマーカーの量の尺度を得ることを含み、試料中の複数のバイオマーカーの量は、疾患または状態の診断に役立つ。

【０２０５】

任意の実施形態では、捕捉剤は抗体エピトープであり得、バイオマーカーは抗体エピトープに結合する抗体であり得る。いくつかの実施形態では、抗体エピトープは、表Ｂ４、Ｂ５、またはＢ６から選択される生体分子またはその断片を含む。いくつかの実施形態では、抗体エピトープは、表Ｂ５から選択されるアレルゲンまたはその断片を含む。いくつかの実施形態では、抗体エピトープは、表Ｂ６から選択される感染因子由来生体分子またはその断片を含む。

【０２０６】

任意の実施形態では、ＱＭＡＸデバイスは、表Ｂ４、Ｂ５、および／またはＢ６から選択される複数の抗体エピトープを含むことができ、読み取りステップｄ）は、試料中の複数のエピトープ結合抗体の量の尺度を得ることを含み、試料中の複数のエピトープ結合抗体の量は、疾患または状態の診断に役立つ。

【０２０７】

任意の実施形態では、試料は環境試料であり得、分析物が環境マーカーであり得る。いくつかの実施形態では、環境マーカーは、米国仮出願第６２／２３４，５３８号および／またはＰＣＴ出願第ＰＣＴ／ＵＳ２０１６／０５４０２５号の表Ｂ８から選択される。

【０２０８】

任意の実施形態では、方法は、試料が得られた環境にさらされる対象の安全性または有

害性を示すレポートを受信または提供することを含み得る。
【０２０９】
任意の実施形態では、方法は、測定された環境マーカーの量を含むデータを遠隔地に送信すること、および試料が得られた環境にさらされる対象の安全性または有害性を示すレポートを受信することを含み得る。
【０２１０】
任意の実施形態では、ＱＭＡＸデバイスアレイは、表Ｂ８から選択される環境マーカーにそれぞれ結合する複数の捕捉剤を含むことができ、読み取りステップｄ）は、試料中の複数の環境マーカーの量の測定値を得ることを含むことができる。
【０２１１】
任意の実施形態では、試料は食品試料であり得、分析物は食品マーカーであり得、試料中の食材マーカーの量は、消費する食品の安全性と相関し得る。いくつかの実施形態では、食品マーカーは表Ｂ９から選択される。
【０２１２】
任意の実施形態では、方法は、試料が得られる食品を消費する対象の安全性または有害性を示すレポートを受信または提供することを含み得る。
【０２１３】
任意の実施形態では、方法は、測定された食料マーカーの量を含むデータを遠隔地に送信すること、および試料が得られる食品を消費する対象の安全性または有害性を示すレポートを受信することを含み得る。
【０２１４】
任意の実施形態では、本明細書に開示されるデバイス、装置、システム、および方法は、米国仮出願第６２／２３４，５３８号およびＰＣＴ出願第ＰＣＴ／ＵＳ２０１６／０５４０２５号の表Ｂ９から選択される食品マーカーにそれぞれ結合する複数の捕捉剤を含むことができ、得ることは、試料中の複数の食品マーカーの量の測定値を得ることを含むことができ、試料中の複数の食品マーカーの量は、消費する食品の安全性と相関し得る。
【０２１５】
また、本発明のデバイス、システム、および方法を実施する際に使用を見出すキットも本明細書に提供される。
【０２１６】
試料の量は、試料の約一滴であり得る。試料の量は、刺した指または指先から収集した量であり得る。試料の量は、マイクロニードルまたは静脈吸引から収集した量であり得る。
【０２１７】
試料は、供給源からそれを取得した後、さらに処理することなく使用され得るか、または、例えば、対象の分析物の濃縮、大きな粒子状物質の除去、固体試料の溶解または再懸濁などに処理され得る。
【０２１８】
試料をＱＭＡＸデバイスに適用する任意の好適な方法が用いられ得る。好適な方法は、ピペット、スポイト、シリンジなどを使用することを含み得る。ある特定の実施形態では、以下に説明されるように、ＱＭＡＸデバイスがディップスティック形式の支持体上に位置する場合、ディップスティックの試料受け取り区域を試料に浸漬することによって試料がＱＭＡＸデバイスに適用され得る。
【０２１９】
試料は、一度に、または複数回で収集され得る。経時的に収集された試料は、個別に集約および／または処理され得る（ＱＭＡＸデバイスに適用し、試料中の分析物の量の測定値を得ることによって）。いくつかの場合によっては、経時的に得られた測定値を集約することができ、経時的な縦断的分析に役立ち、スクリーニング、診断、治療、および／または疾患予防を促進することができる。
【０２２０】

上記のように、ＱＭＡＸデバイスを洗浄して未結合の試料構成成分を除去することは、任意の便利な方法で行うことができる。ある特定の実施形態では、結合緩衝剤を使用してＱＭＡＸデバイスの表面を洗浄し、未結合の試料構成成分を除去する。

【０２２１】

分析物の検出可能な標識は、任意の便利な方法で行うことができる。分析物は、直接または間接的に標識され得る。直接標識では、試料がＱＭＡＸデバイスに適用される前に、試料中の分析物が標識される。間接標識では、以下に説明されるように、試料がＱＭＡＸデバイスに適用された後に、試料中の非標識分析物が標識され、非標識検体が捕捉される。

【０２２２】

（１０）用途

本明細書に開示されるデバイス／装置、システム、および方法は、様々な用途（分野および試料）に使用することができる。用途は、本明細書に開示され、それぞれ２０１６年８月１０日および２０１６年９月１４日に出願されたＰＣＴ出願（米国指定）第ＰＣＴ／ＵＳ２０１６／０４５４３７号および第ＰＣＴ／ＵＳ０２１６／０５１７７５号、２０１７年２月７日に出願された米国仮出願第６２／４５６０６５号、２０１７年２月８日に出願された米国仮出願第６２／４５６２８７号、ならびに２０１７年２月８日に出願された米国仮出願第６２／４５６５０４号（これらの出願のすべてはすべての目的のためにそれらの全体が本明細書に組み込まれる）において列挙、説明、および／または要約されている。

【０２２３】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるデバイス、装置、システム、および方法は、様々な分野の様々な異なる用途で使用され、試料中の１つ以上の分析物の有無、定量化、および／または増幅の判定が望ましい。例えば、ある特定の実施形態では、主題のデバイス、装置、システム、および方法は、タンパク質、ペプチド、核酸、合成化合物、無機化合物、有機化合物、細菌、ウイルス、細胞、組織、ナノ粒子、およびその他の分子、化合物、混合物、ならびにそれらの物質の検出に使用される。主題のデバイス、装置、システム、および方法が使用され得る様々な分野には、これらに限定されないが、ヒトの疾患および状態の診断、管理、および／または予防、獣医の疾患および状態の診断、管理、および／または予防、植物の疾患または状態の診断、管理、および／または予防、農業用途、獣医学用途、食品検査、環境検査および汚染除去、薬物検査および予防などが挙げられ、使用され得る。

【０２２４】

本発明の用途には、これらに限定されないが、（ａ）特定の疾患、または疾患の特定の病期、例えば、感染症および寄生虫病、傷害、心血管疾患、癌、精神疾患、神経精神疾患、ならびに器質性疾患、例えば、肺疾患、腎疾患の病期と相関する化学化合物または生体分子の検出、精製、定量化、および／または増幅、（ｂ）細胞および／または微生物、例えば、環境、例えば、水、土壌、または生体試料、例えば、組織、体液からのウイルス、真菌、および細菌の検出、精製、定量化、および増幅、（ｃ）食品の安全性、ヒトの健康、または国家安全保障を危険にさらす化学化合物または生体試料、例えば、毒性廃棄物、炭疽の検出、定量化、（ｄ）医学的または生理学的モニターにおけるバイタルパラメータ、例えば、グルコース、血中酸素レベル、総血球数の検出および定量化、（ｅ）生体試料、例えば、細胞、ウイルス、体液の特定のＤＮＡまたはＲＮＡの検出および定量化、（ｆ）ゲノム解析のための染色体およびミトコンドリアのＤＮＡの遺伝子配列の配列決定および比較、または（ｇ）例えば、医薬品の合成または精製中の反応生成物の検出および定量化が挙げられる。

【０２２５】

いくつかの実施形態では、主題のデバイス、装置、システム、および方法は、試料中の核酸、タンパク質、または他の分子もしくは化合物の検出に使用される。ある特定の実施形態では、デバイス、装置、システム、および方法は、例えば、対象の疾患状態の診断、

予防、および／または管理に使用されるような、生体試料中の１つ以上、２つ以上、または３つ以上の疾患バイオマーカーの迅速な臨床検出および／または定量化に使用される。ある特定の実施形態では、デバイス、装置、システム、および方法は、環境試料、例えば、川、海、湖、雨、雪、下水、下水処理流出、農業排水、産業排水、水道水または飲料水中の１つ以上、２つ以上、または３つ以上の環境マーカーの検出および／または定量化に使用される。ある特定の実施形態では、デバイス、装置、システム、および方法は、水道水、飲料水、調理済み食品、処理済みの食品、または生の食品から得られる食品試料からの１つ以上、２つ以上、または３つ以上の食品マークの検出および／または定量化に使用される。

【０２２６】

いくつかの実施形態では、主題のデバイスはマイクロ流体デバイスの一部である。いくつかの実施形態では、主題のデバイス、装置、システム、および方法を使用して、蛍光または発光信号を検出する。いくつかの実施形態では、主題のデバイス、装置、システム、および方法は、これらに限定されないが、携帯電話、タブレットコンピュータ、およびラップトップコンピュータなどの通信デバイスを含むか、またはこれらと一緒に使用される。いくつかの実施形態では、主題のデバイス、装置、システム、および方法は、これらに限定されないが、光学バーコード、無線周波数ＩＤタグ、またはそれらの組み合わせなどの識別子を含むか、またはこれらと一緒に使用される。

【０２２７】

いくつかの実施形態では、試料は対象から得られた診断試料であり、分析物はバイオマーカーであり、測定された試料中の分析物の量は疾患または状態の診断に役立つ。いくつかの実施形態では、対象のデバイス、システム、および方法は、疾患または状態を有しないか、またはその低いリスクにある個体において測定されたバイオマーカーの量および測定されたバイオマーカーの値の範囲を示すレポートを受信するか、または対象に提供することをさらに含み、測定された値の範囲に対する測定されたバイオマーカーの量は、疾患または状態の診断に役立つ。

【０２２８】

いくつかの実施形態では、試料は環境試料であり、分析物は環境マーカーである。いくつかの実施形態では、主題のデバイス、システム、および方法は、試料が得られた環境にさらされる対象の安全性または有害性を示すレポートを受信または提供することを含む。いくつかの実施形態では、主題のデバイス、システム、および方法は、測定された環境マーカーの量を含むデータを遠隔地に送信すること、および試料が得られた環境にさらされる対象の安全性または有害性を示すレポートを受信することを含む。

【０２２９】

いくつかの実施形態では、試料は食品試料であり、分析物は食品マーカーであり、試料中の食品マーカーの量は、消費する食品の安全性と相関する。いくつかの実施形態では、主題のデバイス、システム、および方法は、試料が得られる食品を消費する対象の安全性または有害性を示すレポートを受信または提供することを含む。いくつかの実施形態では、主題のデバイス、システム、および方法は、測定された食料マーカーの量を含むデータを遠隔地に送信すること、および試料が得られる食品を消費する対象の安全性または有害性を示すレポートを受信することを含む。

【０２３０】

（１１）寸法

本明細書に開示されるデバイス、装置、システム、および方法は、プレートおよびスペーサを含むことができるＱＭＡＸデバイスを含むか、または使用することができる。いくつかの実施形態では、ＱＭＡＸデバイスおよびそのアダプタの個々の構成要素の寸法は、２０１６年８月１０日に出願されたＰＣＴ出願（米国指定）第ＰＣＴ／ＵＳ２０１６／０４５４３７号、および２０１６年１２月９日に出願された米国仮出願第６２，４３１，６３９号および２０１７年２月８日に出願された第６２／４５６，２８７号に列挙、説明、および／または要約されており、これらは全てそれらの全体において参照により本明細書

に組み込まれる。

【０２３１】

いくつかの実施形態では、寸法は以下の表に列挙されている。

【０２３２】

プレート：

| パラメータ | 実施形態 | 好ましい実施形態 |
|---|---|---|
| 形状 | 円形、長円形、長方形、三角形、多角形、環形状、<br>またはこれらの形状の任意の重ね合わせ；<br>QMAXカードの2つ（またはそれ以上）のプレートは、<br>同じサイズおよび／もしくは形状、または<br>異なるサイズおよび／もしくは形状を有し得る； | QMAXカードの2つ（または<br>それ以上）のプレートのうち<br>少なくとも1つは、ユーザーの<br>安全性考慮を目的として<br>丸い角を有し、この丸い角は、<br>100μm以下、200μm以下、<br>500μm以下、1mm以下、2mm以下、<br>5mm以下、10mm以下、50mm以下、<br>またはこの値のうちの<br>いずれか2つの間の<br>範囲内の直径を有する |
| 厚さ | プレートのうちの少なくとも 1 つの平均厚さは、<br>2nm以下、10nm以下、100nm以下、200nm以下、<br>500nm以下、1000nm以下、2μm（ミクロン）以下、<br>5μm以下、10μm以下、20μm以下、50μm以下、<br>100μm以下、150μm以下、200μm以下、300μm以下、<br>500μm以下、800μm以下、1mm（ミリメートル）以下、<br>2mm以下、3mm以下、5mm以下、10mm以下、<br>20mm以下、50mm以下、100mm以下、500mm以下、<br>またはこれらの値のうちの<br>いずれか2つの間の範囲内である | プレートのうちの少なくとも<br>1つに対して、0.5～1.5mmの<br>範囲内；約1mm；0.15～0.2mmの<br>範囲内；または約0.175mmである |

| | | |
|---|---|---|
| 横方向の<br>面積 | プレートのうちの少なくとも1つに対して、<br>1mm2(平方ミリメートル) 以下、10mm2以下、<br>25mm2以下、50mm2以下、75mm2以下、<br>1cm2(平方センチメートル) 以下、2cm2以下、<br>3cm2以下、4cm2以下、5cm2以下、10cm2以下、<br>100cm2以下、500cm2以下、1000cm2以下、<br>5000cm2以下、10,000cm2以下、10,000cm2以下、<br>またはこれらの値のうちの<br>いずれか2つの間の範囲内である | QMAX カードの少なくとも1つの<br>プレートに対して、<br>500～1000mm$^2$の範囲内;<br>または約750mm$^2$である |
| 横方向の<br>直線寸法<br>(幅、長さ、<br>または<br>直径など) | QMAX カードのプレートのうちの少なくとも1つに対して、<br>1mm以下、5mm以下、10mm以下、15mm以下、20mm以下、<br>25mm以下、30mm以下、35mm以下、40mm以下、45mm以下、<br>50mm以下、100mm以下、200mm以下、500mm以下、<br>1000mm以下、5000mm以下、またはこれらの値のうちの<br>いずれか2つの間の範囲内である | QMAXカードの少なくとも1つの<br>プレートに対して、<br>20～30mmの範囲内;または<br>約24mmである |
| 凹部幅 | 1μm以下、10μm以下、20μm以下、30μm以下、40μm以下、<br>50μm以下、100μm以下、200μm以下、300μm以下、<br>400μm以下、500μm以下、7500nm以下、1mm以下、<br>5mm以下、10mm以下、100mm以下、もしくは1000mm以下、<br>またはこれらの値のうちのいずれか2つの間の範囲内 | 1mm～10mmの範囲内;<br>または約5mm |

【０２３３】

ヒンジ：

| **パラメータ** | **実施形態** | **好ましい実施形態** |
|---|---|---|
| 数 | 1, 2, 3, 4, 5, またはそれ以上 | 1または2 |
| ヒンジ接合部<br>の長さ | 1mm以下、2mm以下、3mm以下、4mm以下、5mm以下、<br>10mm以下、15mm以下、20mm以下、25mm以下、30mm以下、<br>40mm以下、50mm以下、100mm以下、200mm以下、もしくは<br>500mm以下、または<br>これらの値のうちのいずれか2つの間の範囲内 | 5mm～30mmの範囲内 |

| | | |
|---|---|---|
| 比率（ヒンジ接合部の長さ対 整列するプレートの端部の長さ） | 1.5以下、1以下、0.9以下、<br>0.8以下、0.7以下、0.6以下、0.5以下、0.4以下、<br>0.3以下、0.2以下、0.1以下、0.05以下、または<br>これらの値のうちのいずれか2つの間の範囲内 | 0.2～1の範囲内；<br>または約1 |
| 面積 | 1$mm^2$以下、5$mm^2$以下、10$mm^2$以下、20$mm^2$以下、<br>30$mm^2$以下、40$mm^2$以下、50$mm^2$以下、100$mm^2$以下、<br>200$mm^2$以下、500$mm^2$以下、または<br>このいずれかの2つの値の間の範囲内 | 20～200$mm^2$の範囲内；<br>または約120$mm^2$ |
| 比率（ヒンジ面積 対 プレート面積） | 1以下、0.9以下、0.8以下、0.7以下、0.6以下、<br>0.5以下、0.4以下、0.3以下、0.2以下、0.1以下、<br>0.05以下、0.01以下、または<br>これらの値のうちのいずれか2つの間の範囲内 | 0.05～0.2の範囲内；<br>約0.15 |
| 最大開放度 | 15度以下、30度以下、45度以下、60度以下、75度以下、<br>90度以下、105度以下、120度以下、135度以下、<br>150度以下、165度以下、180度以下、195度以下、<br>210度以下、225度以下、240度以下、255度以下、<br>270度以下、285度以下、300度以下、315度以下、<br>330度以下、345度以下、もしくは360度以下、または<br>これらの値のうちのいずれか2つの間の範囲内 | 90～180度の範囲内 |
| 層の数 | 1, 2, 3, 4, 5, またはそれ以上 | 1または2 |
| 層の厚さ | 0.1μm以下、1μm以下、2μm以下、3μm以下、5μm以下、<br>10μm以下、20μm以下、30μm以下、50μm以下、<br>100μm以下、200μm以下、300μm以下、500μm以下、<br>1mm以下、2mm以下、および<br>これらの値のうちのいずれか2つの間の範囲内 | 20μm～1mmの範囲内；<br>または約50μm |
| 角度維持 | ±90、±45、±30、±25、±20、±15、±10、±8、±6、±5、±4、<br>±3、±2、もしくは ±1 以下、または<br>これらの値のうちのいずれか2つの間の範囲内で<br>角度調節を制限する | ±2 以下 |

【０２３４】

ノッチ：

| パラメータ | 実施形態 | 好ましい実施形態 |
|---|---|---|
| 数 | 1, 2, 3, 4, 5, またはそれ以上 | 1または2 |
| 形状 | 円形、長円形、長方形、三角形、多角形、環形状、<br>またはこれらの形状の任意の重ね合わせもしくは部分 | 円の一部 |
| 配置 | ヒンジ端部を除く任意の端部に沿った任意の位置、<br>または非ヒンジ端部による任意の角接合部 | |
| 横方向直線寸法（端部に沿った長さ、半径など） | 1mm以下、2.5mm以下、5mm以下、10mm以下、15mm以下、<br>20mm以下、25mm以下、30mm以下、40mm以下、50mm以下、<br>またはこれらの値のうちのいずれか2つの間の範囲内 | 5mm～15mmの範囲内；<br>または約10mm |
| 面積 | 1 $mm^2$（平方ミリメートル）以下、10 $mm^2$ 以下、<br>25 $mm^2$ 以下、50 $mm^2$ 以下、75 $mm^2$ 以下、<br>またはこれらの値のうちのいずれか2つの間の範囲内 | 10～150 $mm^2$ の範囲内；<br>または約50 $mm^2$ |

【０２３５】
溝：

| パラメータ | 実施形態 | 好ましい実施形態 |
|---|---|---|
| 数 | 1, 2, 3, 4, 5, またはそれ以上 | 1または2 |
| 形状 | 閉端型（丸形、長円形、長方形、三角形、多角形、環形状、もしくはこれらの形状の任意の重ね合わせまたは部分）、あるいは開端型（直線、曲線、円弧、分岐ツリー、または開いた端部を有する任意の他の形状）； | |
| 長さ | 0.001 mm 以下、0.005 mm 以下、0.01 mm 以下、0.05 mm 以下、0.1 mm 以下、0.5 mm 以下、1 mm 以下、2 mm 以下、5 mm 以下、10 mm 以下、20 mm 以下、50 mm 以下、100 mm 以下、またはこれらの値のうちのいずれか2つの間の範囲内 | |
| 断面積 | 0.001 $mm^2$ 以下、0.005 $mm^2$ 以下、0.01 $mm^2$ 以下、0.05 $mm^2$ 以下、0.1 $mm^2$ 以下、0.5 $mm^2$ 以下、1 $mm^2$ 以下、2 $mm^2$ 以下、5 $mm^2$ 以下、10 $mm^2$ 以下、20 $mm^2$ 以下、またはこれらの値のうちのいずれか2つの間の範囲内 | |
| 体積 | 0.1 μL 以上、0.5 μL 以上、1 μL 以上、2 μL 以上、5 μL 以上、10 μL 以上、30 μL 以上、50 μL 以上、100 μL 以上、500 μL 以上、1 mL 以上、またはこれらの値のうちのいずれか2つの間の範囲内 | 1 μL ～ 20 μLの範囲内；または約5 μL |

【０２３６】

レセプタクルスロット：

| パラメータ | 実施形態 | 好ましい実施形態 |
|---|---|---|
| 受け取り領域の形状 | 円形、長円形、長方形、三角形、多角形、環形状、またはこれらの形状の任意の重ね合わせ； | |
| スライドトラックのギャップサイズ とカードの厚さの差 | 100nm, 500nm, 1 μm, 2 μm, 5 μm, 10 μm, 50 μm, 100 μm, 300 μm, 500 μm, 1 mm, 2 mm, 5 mm, 1 cm, またはこの値のうちのいずれか2つの間の範囲内 | 50 ～ 300 μm の範囲内；または約 75 μm |
| 受け取り領域 とカード領域の差 | 1 $mm^2$ (平方ミリメートル)以下、10 $mm^2$ 以下、25 $mm^2$ 以下、50 $mm^2$ 以下、75 $mm^2$ 以下、1 $cm^2$ (平方センチメートル)以下、2 $cm^2$ 以下、3$cm^2$以下、4 $cm^2$以下、5 $cm^2$ 以下、10 $cm^2$ 以下、100 $cm^2$以下、またはこのいずれか2つの 値の間の範囲内 | |

【０２３７】

（１２）クラウド

本明細書に開示されるデバイス／装置、システム、および方法は、データ転送、ストレージ、および／または分析のためにクラウド技術を使用することができる。関連するクラウド技術は、本明細書に開示され、それぞれ２０１６年８月１０日および２０１６年９月１４日に出願されたＰＣＴ出願（米国指定）第ＰＣＴ／ＵＳ２０１６／０４５４３７号および第ＰＣＴ／ＵＳ０２１６／０５１７７５号、２０１７年２月７日に出願された米国仮出願第６２／４５６０６５号、２０１７年２月８日に出願された米国仮出願第６２／４５６２８７号、ならびに２０１７年２月８日に出願された米国仮出願第６２／４５６５０４号（これらの出願のすべてはすべての目的のためにそれらの全体が本明細書に組み込まれる）において列挙、説明、および／または要約されている。

【０２３８】

いくつかの実施形態では、クラウドストレージおよびコンピューティング技術は、クラウドデータベースを含むことができる。単なる例として、クラウドプラットフォームは、プライベートクラウド、パブリッククラウド、ハイブリッドクラウド、コミュニティクラウド、分散クラウド、インタークラウド、マルチクラウドなど、またはそれらの任意の組み合わせを含むことができる。いくつかの実施形態では、モバイルデバイス（例えば、スマートフォン）は、ローカルエリアネットワーク（ＬＡＮ）またはワイドエリアネットワーク（ＷＡＮ）を含む任意の種類のネットワークを介してクラウドに接続され得る。

【０２３９】

いくつかの実施形態では、試料に関連するデータ（例えば、試料の画像）は、モバイルデバイスによって処理することなくクラウドに送信され、さらなる分析が遠隔で実施され得る。いくつかの実施形態では、試料に関連するデータは、モバイルデバイスによって処理され、結果はクラウドに送信される。いくつかの実施形態では、生データおよび結果の両方がクラウドに転送される。

【０２４０】

柱状スペーサの平坦な上部

本発明のある特定の実施形態では、スペーサは、１つのプレート上に固定された平坦な

上部および脚部を有する柱であり、平坦な上部は、小さな表面変動を伴う滑らかさを有し、変動は、５、１０ｎｍ、２０ｎｍ、３０ｎｍ、５０ｎｍ、１００ｎｍ、２００ｎｍ、３００ｎｍ、４００ｎｍ、５００ｎｍ、６００ｎｍ、７００ｎｍ、８００ｎｍ、１０００ｎｍ未満、または任意の２つの値の間の範囲内である。好ましい平坦な柱上部の滑らかさは、５０ｎｍ以下の表面変動である。

【０２４１】

さらに、表面変動は、スペーサの高さに対して相対的であり、柱の平坦な上面変動とスペーサの高さとの比率は、０．５％、１％、３％、５％、７％、１０％、１５％、２０％、３０％、４０％未満、またはこれら値のうちのいずれか２つの間の範囲内である。好ましい平坦な柱上部の平滑度は、２％、５％、または１０％未満である、柱の平らな上面変動とスペーサの高さとの比率を有する。

【０２４２】

柱状スペーサの側壁角度

本発明のある特定の実施形態では、スペーサは側壁角度を有する柱である。いくつかの実施形態では、側壁角度は、５度（表面の法線から測定）、１０度、２０度、３０度、４０度、５０度、７０度未満、または任意の２つの値の間の範囲内である。好ましい実施形態では、側壁角度は、５度、１０度、または２０度未満である。

【０２４３】

不正確な押圧力による均一な薄い流体層の形成

本発明のある特定の実施形態では、不正確な力による押圧を使用することにより、均一な薄い流体試料層が形成される。詳細を追加せずに不正確な押圧力の定義を追加しない「不正確な押圧力」という用語。本明細書で使用される場合、力の文脈における「不正確な」という用語（例えば、「不正確な押圧力」）は、

（ａ）力が加えられた時点で正確に知られていないか、または正確に予測できない大きさを有し、（ｂ）０．０１ｋｇ／ｃｍ$^2$（平方センチメートル）～１００ｋｇ／ｃｍ$^2$の範囲内の圧力を有し、（ｃ）力の１つの適用から次の適用で大きさが変動し、（ｄ）（ａ）および（ｃ）の力の不正確さ（すなわち、変動）は、実際に加えられる力の合計の少なくとも２０％である、力を指す。

【０２４４】

不正確な力は、例えば、親指と人差し指の間で物体をつまむことによって、または親指と人差し指の間で物体をつまんだり擦ったりすることによって、ヒトの手によって加えることができる。

【０２４５】

いくつかの実施形態では、手押圧による不正確な力は、０．０１ｋｇ／ｃｍ２、０．１ｋｇ／ｃｍ２、０．５ｋｇ／ｃｍ２、１ｋｇ／ｃｍ２、２ｋｇ／ｃｍ２、ｋｇ／ｃｍ２、５ｋｇ／ｃｍ２、１０ｋｇ／ｃｍ２、２０ｋｇ／ｃｍ２、３０ｋｇ／ｃｍ２、４０ｋｇ／ｃｍ２、５０ｋｇ／ｃｍ２、６０ｋｇ／ｃｍ２、１００ｋｇ／ｃｍ２、１５０ｋｇ／ｃｍ２、２００ｋｇ／ｃｍ２、またはいずれの２つの値間の範囲；および０．１ｋｇ／ｃｍ２～０．５ｋｇ／ｃｍ２、０．５ｋｇ／ｃｍ２～１ｋｇ／ｃｍ２、１ｋｇ／ｃｍ２～５ｋｇ／ｃｍ２、５ｋｇ／ｃｍ２～１０ｋｇ／ｃｍ２（圧力）の好ましい範囲の圧力を有する。

【０２４６】

スペーサ充填率

「スペーサ充填率」または「充填率」という用語は、スペーサの接触面積と全プレート面積との比率を指し、スペーサの接触面積は、閉鎖構成で、スペーサの上面がプレートの内面に接触する接触範囲を指し、全プレート面積は、スペーサの平坦な上部が接触するプレートの内面の全面積を指す。２つのプレートが存在し、各スペーサが、各々が１つのプレートに接触する２つの接触表面を有するため、充填率は、最小の充填率である。

【０２４７】

例えば、スペーサが正方形（１０μｍ×１０μｍ）の平坦な上部、ほぼ均一な断面、および２μｍの高さを有する柱であり、スペーサが１００μｍの周期で周期的である場合、

スペーサの充填率は、１％である。上記の例で、柱状スペーサの脚部が１５μｍ×１５μｍの正方形である場合、充填率は、定義によって１％のままである。

【０２４８】

ＩＤＳ^４／ｈＥ

本開示の特定の態様において、均一な所定の厚さの薄い流体試料層を押圧によって形成するためのデバイスは、第１のプレートを含むことができる。本開示の特定の態様において、均一な所定の厚さの薄い流体試料層を押圧によって形成するためのデバイスは、第２のプレートを含むことができる。本開示の特定の態様において、均一な所定の厚さの薄い流体試料層を押圧によって形成するためのデバイスは、スペーサを含むことができる。特定の態様において、両プレートは、互いに対し、異なる構成へと動くことができる。特定の態様において、一方または両方のプレートが可撓性である。特定の態様において、各プレートは、流体試料と接触するための試料接触区域を有する内面を含む。特定の態様において、各プレートは、それぞれの外面上に、両プレートを押し合わせる押圧力を加えるための加力区域を含む。特定の態様において、プレートの一方または両方は、それぞれのプレートの内面に永久的に固定されているスペーサを含む。特定の態様において、スペーサは、２００ミクロン以下である実質的に均一な所定の高さと、所定の固定されたスペーサ間距離とを有する。特定の態様において、可撓性プレートの厚さ（ｈ）およびヤング率（Ｅ）で割ったスペーサ間距離（ＩＳＤ）の４乗（$ＩＳＤ^4$／（ｈＥ））は、$５×１０^6$ $ｕｍ^3$／ＧＰａ以下である。特定の態様において、スペーサの少なくとも１つが試料接触区域内にある。特定の態様において、構成の１つは、２枚のプレートが部分的または完全に離され、プレートの間隔がスペーサによって調節されず、試料がプレートの一方または両方に付着される開放構成である。特定の態様において、構成のもう１つは、開放構成において試料が付着され、加力区域に押圧力を加えることによって両プレートが閉鎖構成へと押し付けられたのち形成される閉鎖構成であり；閉鎖構成において、試料の少なくとも一部が２枚のプレートによって高度に均一な厚さの層へと圧縮され、プレートに対して実質的に停滞状態になり、層の均一な厚さが２枚のプレートの試料接触区域によって画定され、プレートおよびスペーサによって調節される。

【０２４９】

本開示の特定の態様において、均一な所定の厚さを有する薄い流体試料層を押圧によって形成する方法は、本開示のデバイスを得る工程を含むことができる。本開示の特定の態様において、均一な所定の厚さを有する薄い流体試料層を押圧によって形成する方法は、両プレートが開放構成にあるとき、流体試料をプレートの一方または両方に付着させる工程を含むことができる。特定の態様において、開放構成は、２枚のプレートが部分的または完全に離され、プレートの間隔がスペーサによって調節されない構成である。本開示の特定の態様において、均一な所定の厚さを有する薄い流体試料層を押圧によって形成する方法は、２枚のプレートを、試料の少なくとも一部が２枚のプレートによって実質的に均一な厚さの層へと圧縮され、層の均一な厚さがプレートの試料接触面によって画定され、プレートおよびスペーサによって調節される閉鎖構成へと押し付ける工程を含むことができる。

【０２５０】

本開示の特定の態様において、流体試料を分析するためのデバイスは、第１のプレートを含むことができる。本開示の特定の態様において、流体試料を分析するためのデバイスは、第２のプレートを含むことができる。本開示の特定の態様において、流体試料を分析するためのデバイスは、スペーサを含むことができる。特定の態様において、両プレートは、互いに対し、異なる構成へと動くことができる。特定の態様において、一方または両方のプレートが可撓性である。特定の態様において、各プレートは、それぞれの内面上に、流体試料と接触するための試料接触区域を有する。特定の態様において、プレートの一方または両方はスペーサを含み、スペーサはそれぞれのプレートの内面に固定されている。特定の態様において、スペーサは、２００ミクロン以下である実質的に均一な所定の高さを有し、スペーサ間距離は所定である。特定の態様において、スペーサのヤング率にス

ペーサの充填率を乗じたものは、少なくとも２ＭＰａである。特定の態様において、スペーサの少なくとも１つが試料接触区域内にある。特定の態様において、構成の１つは、２枚のプレートが部分的または完全に離され、プレートの間隔がスペーサによって調節されず、試料がプレートの一方または両方に付着される開放構成である。特定の態様において、構成のもう１つは、開放構成において試料が付着されたのち形成される閉鎖構成であり；閉鎖構成において、試料の少なくとも一部が２枚のプレートによって高度に均一な厚さの層へと圧縮され、層の均一な厚さはプレートの試料接触面によって画定され、プレートおよびスペーサによって調節される。

【０２５１】

本開示の特定の態様において、均一な所定の厚さを有する薄い流体試料層を押圧によって形成する方法は、本開示のデバイスを得る工程を含むことができる。本開示の特定の態様において、均一な所定の厚さを有する薄い流体試料層を押圧によって形成する方法は、両プレートが開放構成にあるとき、流体試料をプレートの一方または両方に付着させる工程を含むことができる。特定の態様において、開放構成は、２枚のプレートが部分的または完全に離され、プレートの間隔がスペーサによって調節されない構成である。本開示の特定の態様において、均一な所定の厚さを有する薄い流体試料層を押圧によって形成する方法は、２枚のプレートを閉鎖構成へと押し付ける工程を含むことができる。特定の態様において、試料の少なくとも一部が２枚のプレートによって実質的に均一な厚さの層へと圧縮され、層の均一な厚さはプレートの試料接触面によって画定され、プレートおよびスペーサによって調節される。

【０２５２】

本開示の特定の態様において、流体試料を分析するためのデバイスは、第１のプレートを含むことができる。本開示の特定の態様において、流体試料を分析するためのデバイスは、第２のプレートを含むことができる。特定の態様において、両プレートは、互いに対し、異なる構成へと動くことができる。特定の態様において、一方または両方のプレートが可撓性である。特定の態様において、各プレートは、それぞれの表面上に、分析対象物を含有する試料と接触するための試料接触区域を有する。特定の態様において、プレートの一方または両方は、試料接触区域内でプレートに永久的に固定されているスペーサを含み、スペーサは、実質的に均一な所定の高さと、分析対象物のサイズの少なくとも約２倍である、２００ｕｍまでの大きさである所定のスペーサ間距離とを有し、スペーサの少なくとも１つが試料接触区域内にある。特定の態様において、構成の１つは、２枚のプレートが離され、プレートの間隔がスペーサによって調節されず、試料がプレートの一方または両方に付着される開放構成である。特定の態様において、構成のもう１つは、開放構成における試料付着ののち形成される閉鎖構成であり；閉鎖構成において、試料の少なくとも一部が２枚のプレートによって高度に均一な厚さの層へと圧縮され、層の均一な厚さはプレートの試料接触面によって画定され、プレートおよびスペーサによって調節される。

【０２５３】

本開示の特定の態様において、均一な所定の厚さを有する薄い流体試料層を押圧によって形成する方法は、本開示のデバイスを得る工程を含むことができる。本開示の特定の態様において、均一な所定の厚さを有する薄い流体試料層を押圧によって形成する方法は、両プレートが開放構成にあるとき、流体試料をプレートの一方または両方に付着させる工程を含むことができ、開放構成は、２枚のプレートが部分的または完全に離され、プレートの間隔がスペーサによって調節されない構成である。本開示の特定の態様において、均一な所定の厚さを有する薄い流体試料層を押圧によって形成する方法は、２枚のプレートを、試料の少なくとも一部が２枚のプレートによって実質的に均一な厚さの層へと圧縮され、層の均一な厚さがプレートの試料接触面によって画定され、プレートおよびスペーサによって調節される閉鎖構成へと押し付ける工程を含むことができる。

【０２５４】

本開示の特定の態様において、均一な所定の厚さを有する薄い流体試料層を押圧によって形成するためのデバイスは、第１のプレートを含むことができる。本開示の特定の態様

において、均一な所定の厚さを有する薄い流体試料層を押圧によって形成するためのデバイスは、第２のプレートを含むことができる。本開示の特定の態様において、均一な所定の厚さを有する薄い流体試料層を押圧によって形成するためのデバイスは、スペーサを含むことができる。特定の態様において、両プレートは、互いに対し、異なる構成へと動くことができる。特定の態様において、一方または両方のプレートが可撓性である。特定の態様において、各プレートは、それぞれの内面上に、流体試料と接触する、および／または流体試料を圧縮するための試料接触区域を含む。特定の態様において、各プレートは、それぞれの外面上に、両プレートを押し合わせる力を加えるための区域を含む。特定の態様において、プレートの一方または両方は、それぞれのプレートの内面に永久的に固定されているスペーサを含む。特定の態様において、スペーサは、２００ミクロン以下である実質的に均一な所定の高さと、所定の幅と、所定の固定されたスペーサ間距離とを有する。特定の態様において、スペーサ幅に対するスペーサ間距離の比率は、１．５以上である。特定の態様において、スペーサの少なくとも１つが試料接触区域内にある。特定の態様において、構成の１つは、２枚のプレートが部分的または完全に離され、プレートの間隔がスペーサによって調節されず、試料がプレートの一方または両方に付着される開放構成である。特定の態様において、構成のもう１つは、開放構成における試料付着ののち形成される閉鎖構成であり；閉鎖構成において、試料の少なくとも一部が２枚のプレートによって高度に均一な厚さの層へと圧縮され、プレートに対して実質的に停滞状態になり、層の均一な厚さが２枚のプレートの試料接触区域によって画定され、プレートおよびスペーサによって調節される。

【０２５５】

本開示の特定の態様において、均一な所定の厚さを有する薄い流体試料層を不正確な押圧力の押圧によって形成する方法は、本開示のデバイスを得る工程を含むことができる。本開示の特定の態様において、均一な所定の厚さを有する薄い流体試料層を不正確な押圧力の押圧によって形成する方法は、流体試料を得る工程を含むことができる。本開示の特定の態様において、均一な所定の厚さを有する薄い流体試料層を不正確な押圧力の押圧によって形成する方法は、両プレートが開放構成にあるとき、試料をプレートの一方または両方に付着させる工程を含むことができ、開放構成は、２枚のプレートが部分的または完全に離され、プレートの間隔がスペーサによって調節されない構成である。本開示の特定の態様において、均一な所定の厚さを有する薄い流体試料層を不正確な押圧力の押圧によって形成する方法は、２枚のプレートを、試料の少なくとも一部が２枚のプレートによって実質的に均一な厚さの層へと圧縮され、層の均一な厚さがプレートの試料接触面によって画定され、プレートおよびスペーサによって調節される閉鎖構成へと押し付ける工程を含むことができる。

【０２５６】

特定の態様において、スペーサは、プレートの一方に固定された台座部と、他方のプレートに接触するための平坦な上面とを有するピラーの形状を有する。特定の態様において、スペーサは、プレートの一方に固定された台座部と、他方のプレートに接触するための平坦な上面と、実質的に均一な断面とを有するピラーの形状を有する。特定の態様において、スペーサは、プレートの一方に固定された台座部と、他方のプレートに接触するための平坦な上面とを有するピラーの形状を有し、ピラーの平坦な上面は１０ｎｍ未満の変動を有する。特定の態様において、スペーサは、プレートの一方に固定された台座部と、他方のプレートに接触するための平坦な上面とを有するピラーの形状を有し、ピラーの平坦な上面は５０ｎｍ未満の変動を有する。特定の態様において、スペーサは、プレートの一方に固定された台座部と、他方のプレートに接触するための平坦な上面とを有するピラーの形状を有し、ピラーの平坦な上面は５０ｎｍ未満の変動を有する。特定の態様において、スペーサは、プレートの一方に固定された台座部と、他方のプレートに接触するための平坦な上面とを有するピラーの形状を有し、ピラーの平坦な上面は、１０ｎｍ、２０ｎｍ、３０ｎｍ、１００ｎｍ、２００ｎｍ未満、またはこれらの値のいずれか２つの間の範囲の変動を有する。

【０２５７】
特定の態様において、スペーサのヤング率にスペーサの充填率を乗じたものは、少なくとも２ＭＰａである。特定の態様において、試料は分析対象物を含み、所定の不変的なスペーサ間距離は、分析対象物のサイズの少なくとも約２倍の、２００ｕｍまでの大きさである。特定の態様において、試料は分析対象物を含み、所定の不変的なスペーサ間距離は、分析対象物のサイズの少なくとも約２倍の、２００ｕｍまでの大きさであり、スペーサのヤング率にスペーサの充填率を乗じたものは少なくとも２ＭＰａである。
【０２５８】
特定の態様において、可撓性プレートの厚さ（ｈ）およびヤング率（Ｅ）で割ったスペーサ間距離（ＩＤＳ）の４乗（ＩＳＤ^４／（ｈＥ））は、５×１０^６ｕｍ^３／ＧＰａ以下である。特定の態様において、可撓性プレートの厚さおよびヤング率で割ったスペーサ間距離（ＩＤＳ）の４乗（ＩＳＤ^４／（ｈＥ））は、１×１０^６ｕｍ^３／ＧＰａ以下である。特定の態様において、可撓性プレートの厚さおよびヤング率で割ったスペーサ間距離（ＩＤＳ）の４乗（ＩＳＤ^４／（ｈＥ））は、５×１０^５ｕｍ^３／ＧＰａ以下である。特定の態様において、スペーサのヤング率にスペーサの充填率を乗じたものは、少なくとも２ＭＰａであり、可撓性プレートの厚さおよびヤング率で割ったスペーサ間距離（ＩＤＳ）の４乗（ＩＳＤ^４／（ｈＥ））は、１×１０^５ｕｍ^３／ＧＰａ以下である。特定の態様において、スペーサのヤング率にスペーサの充填率を乗じたものは、少なくとも２ＭＰａであり、可撓性プレートの厚さおよびヤング率で割ったスペーサ間距離（ＩＤＳ）の４乗（ＩＳＤ^４／（ｈＥ））は、１×１０^４ｕｍ^３／ＧＰａ以下である。特定の態様において、スペーサのヤング率にスペーサの充填率を乗じたものは、少なくとも２０ＭＰａである。
【０２５９】
本開示の特定の態様において、スペーサの平均幅に対するスペーサのスペーサ間距離の比率は、２以上である。特定の態様において、スペーサの平均幅に対するスペーサのスペーサ間距離の比率は、２以上であり、スペーサのヤング率にスペーサの充填率を乗じたものは、少なくとも２ＭＰａである。特定の態様において、スペーサ間距離は、分析対象物のサイズの少なくとも約２倍の、２００ｕｍまでの大きさである。特定の態様において、スペーサ幅に対するスペーサ間距離の比率は、１．５以上である。特定の態様において、スペーサの高さに対する幅の比率は、１以上である。特定の態様において、スペーサの高さに対する幅の比率は、１．５以上である。特定の態様において、スペーサの高さに対する幅の比率は、２以上である。特定の態様において、スペーサの高さに対する幅の比率は、２、３、５、１０、２０、３０、５０よりも大、またはこれらの値のいずれか２つの間の範囲である。
【０２６０】
特定の態様において、２枚のプレートを閉鎖構成へと押す力は不正確な押圧力である。特定の態様において、２枚のプレートを閉鎖構成へと押す力は、ヒトの手によって提供される不正確な押圧力である。特定の態様において、２枚のプレートを押しやって試料の少なくとも一部を実質的に均一な厚さの層へと圧縮することは、両プレートを閉鎖構成へと押し合わせるために、同時並行的または順次に、少なくとも一方のプレートの区域の形状適合的押圧の使用を含み、形状適合的な押圧は、試料の少なくとも一部上でプレートに対して実質的に均一な圧力を生成し、押圧は、試料の少なくとも一部を両プレートの試料接触面の間で横方向に広げ、閉鎖構成は、均一な厚さ領域の層中のプレートの間隔がスペーサによって調節される構成であり；試料の厚さの減少は、貯蔵部位上の試薬を試料と混合するための時間を減らす。特定の態様において、押圧力は、力が加えられる時点で、（ａ）未知かつ予測不可能である、または（ｂ）加えられる平均押圧力の２０％以上の精度内で知ることができず、予測することができない、大きさを有する不正確な力である。特定の態様において、押圧力は、力が加えられる時点で、（ａ）未知かつ予測不可能である、または（ｂ）加えられる平均押圧力の３０％以上の精度内で知ることができず、予測することができない、大きさを有する不正確な力である。特定の態様において、押圧力は、力

が加えられる時点で、（ａ）未知かつ予測不可能である、または（ｂ）加えられる平均押圧力の３０％以上の精度内で知ることができず、予測することができない、大きさを有する不正確な力であり；高度に均一な厚さの層は２０％以下の、厚さの均一さの変動を有する。特定の態様において、押圧力は、力が加えられる時点で、３０％、４０％、５０％、７０％、１００％、２００％、３００％、５００％、１０００％、２０００％以上、またはこれらの値のいずれか２つの間の範囲の精度内で決定することができない大きさを有する不正確な力である。

【０２６１】

本開示の特定の態様において、可撓性プレートは１０ｕｍ～２００ｕｍの範囲の厚さを有する。特定の態様において、可撓性プレートは２０ｕｍ～１００ｕｍの範囲の厚さを有する。特定の態様において、可撓性プレートは２５ｕｍ～１８０ｕｍの範囲の厚さを有する。特定の態様において、可撓性プレートは２００ｕｍ～２６０ｕｍの範囲の厚さを有する。特定の態様において、可撓性プレートは、２５０ｕｍ、２２５ｕｍ、２００ｕｍ、１７５ｕｍ、１５０ｕｍ、１２５ｕｍ、１００ｕｍ、７５ｕｍ、５０ｕｍ、２５ｕｍ、１０ｕｍ、５ｕｍ、１ｕｍ以下、またはこれらの値のいずれか２つの間の範囲の厚さを有する。特定の態様において、試料は０．１～４ｍＰａ　ｓの範囲の粘度を有する。特定の態様において、可撓性プレートは２００ｕｍ～２６０ｕｍの範囲の厚さを有する。特定の態様において、可撓性プレートは、２０ｕｍ～２００ｕｍの範囲の厚さおよび０．１～５ＧＰａの範囲のヤング率を有する。

【０２６２】

本開示の特定の態様において、試料付着は、任意の移送デバイスを使用しない、対象から直接のプレートへの付着である。特定の態様において、付着中、プレートに付着される試料の量は未知である。特定の態様において、方法はさらに、試料を分析する工程を含む。特定の態様において、分析する工程は、適切な試料量の横方向面積を測定し、横方向面積および所定のスペーサ高さから体積を計算することによって適切な試料量を計算することを含む。特定の態様において、閉鎖構成における２枚のプレートの間にある試料の位置におけるｐＨ値は、その位置の量により、また、その位置から撮影された画像を解析することにより、測定される。特定の態様において、画像を解析することによる測定は人工知能および機械学習を使用する。

【０２６３】

特定の態様において、解析する工程（ｅ）は、ｉ．画像化；ｉｉ．フォトルミネセンス、エレクトロルミネセンスおよびエレクトロケミルミネセンスから選択されるルミネセンス；ｉｉｉ．表面ラマン散乱；ｉｖ．抵抗、キャパシタンスおよびインダクタンスから選択される電気インピーダンス；またはｖ．ｉ～ｉｖの任意の組み合わせ、を測定することを含む。特定の態様において、解析する工程は、分析対象物の読取り、画像解析もしくは計数またはそれらの任意の組み合わせを含む。特定の態様において、試料は１つまたは複数の分析対象物を含有し、一方または両方のプレートの試料接触面は、それぞれがそれぞれの分析対象物に結合し、それを固定化する１つまたは複数の結合部位を含む。特定の態様において、一方または両方のプレートの試料接触面は、それぞれが試薬を貯蔵する１つまたは複数の貯蔵部位を含み、試薬は試料中に溶け出し、拡散する。特定の態様において、一方または両方のプレート試料接触面は、１つまたは複数の増幅部位を含み、各増幅部位は、分析対象物または分析対象物の標識が増幅部位から５００ｎｍ以内にあるとき分析対象物または標識からのシグナルを増幅することができる。特定の態様において、ｉ．一方または両方のプレートの試料接触面は、それぞれがそれぞれの分析対象物に結合し、それを固定化する１つまたは複数の結合部位を含む；またはｉｉ．一方または両方のプレートの試料接触面は、それぞれが試薬を貯蔵する１つまたは複数の貯蔵部位を含み、試薬は試料中に溶け出し、拡散し、試料は１つまたは複数の分析対象物を含有する；またはｉｉｉ．分析対象物または分析対象物の標識が増幅部位から５００ｎｍにあるとき分析対象物または標識からのシグナルをそれぞれが増幅することができる１つまたは複数の増幅部位；またはｉｖ、ｉ～ｉｉｉの任意の組み合わせ。

【０２６４】
特定の態様において、液体試料は、羊水、眼房水、硝子体液、血液（たとえば全血、分画された血液、血漿または血清）、母乳、脳脊髄液（ＣＳＦ）、耳垢（ｃｅｒｕｍｅｎ）（耳垢（ｅａｒｗａｘ））、乳糜、糜粥、内リンパ、外リンパ、糞便、息、胃酸、胃液、リンパ、粘液（鼻漏および痰を含む）、心膜液、腹膜液、胸膜液、膿、粘膜分泌液、唾液、呼気凝縮液、皮脂、精液、痰、汗、滑液、涙液、嘔吐物および尿から選択される生物学的試料である。
【０２６５】
特定の態様において、閉鎖構成における均一な厚さの層は１５０ｕｍ未満である。特定の態様において、押圧は、加圧液体、加圧気体または共形材料によって提供される。特定の態様において、分析する工程は、均一な厚さの層中の細胞を計数することを含む。特定の態様において、分析する工程は、均一な厚さの層中でアッセイを実施することを含む。特定の態様において、アッセイは結合アッセイまたは生化学的アッセイである。特定の態様において、付着される試料は０．５ｕＬ未満の全量を有する。特定の態様において、複数の試料液滴がプレートの一方または両方に付着される。
【０２６６】
特定の態様において、スペーサ間距離は１μｍ～１２０μｍの範囲である。特定の態様において、スペーサ間距離は１２０μｍ～５０μｍの範囲である。特定の態様において、スペーサ間距離は１２０μｍ～２００μｍの範囲である。特定の態様において、可撓性プレートは、２０μｍ～２５０μｍの範囲の厚さおよび０．１～５ＧＰａの範囲のヤング率を有する。特定の態様において、可撓性プレートに関し、可撓性プレートの厚さに可撓性プレートのヤング率を乗じたものは６０～７５０ＧＰａ－μｍの範囲である。
【０２６７】
特定の態様において、均一な厚さの試料の層は、少なくとも１$mm^2$である横方向面積にかけて均一である。特定の態様において、均一な厚さの試料の層は、少なくとも３$mm^2$である横方向面積にかけて均一である。特定の態様において、均一な厚さの試料の層は、少なくとも５$mm^2$である横方向面積にかけて均一である。特定の態様において、均一な厚さの試料の層は、少なくとも１０$mm^2$である横方向面積にかけて均一である。特定の態様において、均一な厚さの試料の層は、少なくとも２０$mm^2$である横方向面積にかけて均一である。特定の態様において、均一な厚さの試料の層は、２０$mm^2$～１００$mm^2$の範囲である横方向面積にかけて均一である。特定の態様において、均一な厚さの試料の層は、±５％まで、またはより良い厚さの均一さを有する。特定の態様において、均一な厚さの試料の層は、±１０％まで、またはより良い厚さの均一さを有する。特定の態様において、均一な厚さの試料の層は、±２０％まで、またはより良い厚さの均一さを有する。特定の態様において、均一な厚さの試料の層は、±３０％まで、またはより良い厚さの均一さを有する。特定の態様において、均一な厚さの試料の層は、±４０％まで、またはより良い厚さの均一さを有する。特定の態様において、均一な厚さの試料の層は、±５０％まで、またはより良い厚さの均一さを有する。
【０２６８】
特定の態様において、スペーサは、丸、多角形、円形、正方形、長方形、卵形、楕円形またはそれらの任意の組み合わせから選択される断面形状を有するピラーである。特定の態様において、スペーサは、ピラー形状を有し、実質的に平坦な上面を有し、実質的に均一な断面を有し、スペーサごとに、スペーサの高さに対するスペーサの横方向寸法の比率は少なくとも１である。特定の態様において、スペーサ間距離は周期的である。特定の態様において、スペーサは、１％以上の充填率を有し、充填率は、全プレート面積に対するスペーサ接触面積の比率である。特定の態様において、スペーサのヤング率にスペーサの充填率を乗じたものは２０ＭＰａ以上であり、充填率は、全プレート面積に対するスペーサ接触面積の比率である。特定の態様において、閉鎖構成における２枚のプレートの間隔は、２００ｕｍ未満である。特定の態様において、閉鎖構成における２枚のプレートの間隔は、１．８ｕｍ～３．５ｕｍの間から選択される値である。特定の態様において、スペ

ーサは、プレートを直接エンボス加工する、またはプレートを射出成形することによってプレートに固定されている。特定の態様において、プレートおよびスペーサの材料は、ポリスチレン、ＰＭＭＡ、ＰＣ、ＣＯＣ、ＣＯＰまたは別のプラスチックから選択される。特定の態様において、スペーサはピラー形状を有し、スペーサの側壁角部は、少なくとも１μｍの曲率半径を有する丸みのある形状を有する。特定の態様において、スペーサは少なくとも１，０００個／ｍｍ$^2$の密度を有する。特定の態様において、プレートの少なくとも一方は透明である。特定の態様において、スペーサを作るために使用される型は、（ａ）直接、反応性イオンエッチングもしくはイオンビームエッチングによって、または（ｂ）反応性イオンエッチングもしくはイオンビームエッチングされる特徴の二重もしくは多重複製によって作製される特徴を含む型によって作製される。

【０２６９】

特定の態様において、スペーサは、充填率が１％～５％の範囲になるように構成されている。特定の態様において、表面変動は、スペーサ高さに対する変動であり、スペーサ高さに対するピラーの平坦な上面の変動の比率は、０．５％、１％、３％、５％、７％、１０％、１５％、２０％、３０％、４０％未満、またはこれらの値のいずれか２つの間の範囲である。好ましい平坦なピラー上面平滑度は、スペーサ高さに対するピラーの平坦な上面の変動の比率を有し、２％、５％または１０％未満である。特定の態様において、スペーサは、充填率が１％～５％の範囲になるように構成されている。特定の態様において、スペーサは、充填率が５％～１０％の範囲になるように構成されている。特定の態様において、スペーサは、充填率が１０％～２０％の範囲になるように構成されている。特定の態様において、スペーサは、充填率が２０％～３０％の範囲になるように構成されている。特定の態様において、スペーサは、充填率が５％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、またはこれらの値のいずれか２つの間の範囲になるように構成されている。特定の態様において、スペーサは、充填率が５０％、６０％、７０％、８０％、またはこれらの値のいずれか２つの間の範囲になるように構成されている。

【０２７０】

特定の態様において、スペーサは、スペーサの充填率にヤング率を乗じたものが、２ＭＰａ～１０ＭＰａの範囲になるように構成されている。特定の態様において、スペーサは、スペーサの充填率にヤング率を乗じたものが、１０ＭＰａ～２０ＭＰａの範囲になるように構成されている。特定の態様において、スペーサは、スペーサの充填率にヤング率を乗じたものが、２０ＭＰａ～４０ＭＰａの範囲になるように構成されている。特定の態様において、スペーサは、スペーサの充填率にヤング率を乗じたものが、４０ＭＰａ～８０ＭＰａの範囲になるように構成されている。特定の態様において、スペーサは、スペーサの充填率にヤング率を乗じたものが、８０ＭＰａ～１２０ＭＰａの範囲になるように構成されている。特定の態様において、スペーサは、スペーサの充填率にヤング率を乗じたものが、１２０ＭＰａ～１５０ＭＰａの範囲になるように構成されている。

【０２７１】

特定の態様において、デバイスはさらに、一方または両方のプレートにコートされた乾燥試薬を含む。特定の態様において、デバイスはさらに、一方または両方のプレート上に、所定の面積を有する乾燥結合部位を含み、乾燥結合部位は、試料中の分析対象物に結合し、それを固定化する。特定の態様において、デバイスはさらに、一方または両方のプレート上に、放出可能な乾燥試薬と、放出可能な乾燥試薬が試料中に放出される時間を遅らせる放出時間制御物質とを含む。特定の態様において、放出時間制御物質は、乾燥試薬が試料中に放出され始める時間を少なくとも３秒遅らせる。特定の態様において、試薬は凝固防止剤および／または染色試薬を含む。特定の態様において、試薬は細胞溶解試薬を含む。特定の態様において、デバイスはさらに、一方または両方のプレート上に、１つまたは複数の乾燥結合部位および／または１つまたは複数の試薬部位を含む。特定の態様において、分析対象物は、分子（たとえばタンパク質、ペプチド、ＤＮＡ、ＲＮＡ、核酸または他の分子）、細胞、組織、ウイルスおよび様々な形状のナノ粒子を含む。特定の態様において、分析対象物は白血球、赤血球および血小板を含む。特定の態様において、分析対

象物は染色される。

【０２７２】

特定の態様において、均一な厚さの層を調節するスペーサは少なくとも１％の充填率を有し、充填率は、均一な厚さの層と接触する全プレート面積に対する均一な厚さの層と接触するスペーサ面積の比率である。特定の態様において、均一な厚さの層を調節するスペーサに関し、スペーサのヤング率にスペーサの充填率を乗じたものは１０ＭＰａ以上であり、充填率は、均一な厚さの層と接触する全プレート面積に対する均一な厚さの層と接触するスペーサ面積の比率である。特定の態様において、可撓性プレートに関し、可撓性プレートの厚さに可撓性プレートのヤング率を乗じたものは６０～７５０ＧＰａ－ｕｍの範囲である。特定の態様において、可撓性プレートに関し、可撓性プレートの厚さ（ｈ）および可撓性プレートのヤング率（Ｅ）で割ったスペーサ間距離（ＩＳＤ）の４乗、$ＩＳＤ^4$／（ｈＥ）は、$１０^6ｕｍ^3$／ＧＰａ以下である。

【０２７３】

特定の態様において、一方または両方のプレートは、プレートの表面または内側に、プレートの位置の情報を提供するロケーションマーカを含む。特定の態様において、一方または両方のプレートは、プレートの表面または内側に、試料および／またはプレートの構造の横方向寸法の情報を提供するスケールマーカを含む。特定の態様において、一方または両方のプレートは、プレートの表面または内側に、試料の画像化を支援するイメージングマーカを含む。特定の態様においては、スペーサが、ロケーションマーカ、スケールマーカ、イメージングマーカまたはそれらの任意の組み合わせとして機能する。

【０２７４】

特定の態様において、均一な厚さの層の平均厚さは、試料中の分析対象物の最小寸法に概ね等しい。特定の態様において、スペーサ間距離は７μｍ～５０μｍの範囲である。特定の態様において、スペーサ間距離は５０μｍ～１２０μｍの範囲である。特定の態様において、スペーサ間距離は１２０μｍ～２００μｍ（ミクロン）の範囲である。特定の態様において、スペーサ間距離は実質的に周期的である。特定の態様において、スペーサは、丸、多角形、円形、正方形、長方形、卵形、楕円形またはそれらの任意の組み合わせから選択される断面形状を有するピラーである。

【０２７５】

特定の態様において、スペーサは、ピラー形状を有し、実質的に平坦な上面を有し、スペーサごとに、スペーサの高さに対するスペーサの横方向寸法の比率は少なくとも１である。特定の態様において、各スペーサは、少なくとも１である、スペーサの高さに対するスペーサの横方向寸法の比率を有する。特定の態様において、スペーサの最小横方向寸法は、試料中の分析対象物の最小寸法よりも小さい、またはそれに実質的に等しい。特定の態様において、スペーサの最小横方向寸法は０．５ｕｍ～１００ｕｍの範囲である。特定の態様において、スペーサの最小横方向寸法は０．５ｕｍ～１０ｕｍの範囲である。

【０２７６】

特定の態様において、試料は血液である。特定の態様において、試料は、液体による希釈なしの全血である。特定の態様において、試料は、羊水、眼房水、硝子体液、血液（たとえば全血、分画された血液、血漿または血清）、母乳、脳脊髄液（ＣＳＦ）、耳垢（ｃｅｒｕｍｅｎ）（耳垢（ｅａｒｗａｘ））、乳糜、糜粥、内リンパ、外リンパ、糞便、息、胃酸、胃液、リンパ、粘液（鼻漏および痰を含む）、心膜液、腹膜液、胸膜液、膿、粘膜分泌液、唾液、呼気凝縮液、皮脂、精液、痰、汗、滑液、涙液、嘔吐物および尿から選択される生物学的試料である。特定の態様において、試料は、生物学的試料、環境試料、化学的試料または臨床試料である。

【０２７７】

特定の態様において、スペーサはピラー形状を有し、スペーサの側壁角部は、少なくとも１μｍの曲率半径を有する丸みのある形状を有する。特定の態様において、スペーサは少なくとも１００個／$ｍｍ^2$の密度を有する。特定の態様において、スペーサは少なくとも１０００個／$ｍｍ^2$の密度を有する。特定の態様において、プレートの少なくとも一方

は透明である。特定の態様において、プレートの少なくとも一方は可撓性ポリマーから作られている。特定の態様において、プレートを圧縮する圧力に関し、スペーサは圧縮可能ではない、および／または、独立して、プレートの一方だけが可撓性である。特定の態様において、可撓性プレートは１０ｕｍ～２００ｕｍの範囲の厚さを有する。特定の態様において、変動は３０％未満である。特定の態様において、変動は１０％未満である。特定の態様において、変動は５％未満である。

【０２７８】

特定の態様において、第１および第２のプレートは接続されており、プレートを折り畳むことによって開放構成から閉鎖構成へと変形するように構成されている。特定の態様において、第１および第２のプレートはヒンジによって接続され、ヒンジに沿ってプレートを折り畳むことによって開放構成から閉鎖構成へと変形するように構成されている。特定の態様において、第１および第２のプレートは、プレートとは別個の材料であるヒンジによって接続され、ヒンジに沿ってプレートを折り畳むことによって開放構成から閉鎖構成へと変形するように構成されている。特定の態様において、第１および第２のプレートは単一の材料片で作られ、プレートを折り畳むことによって開放構成から閉鎖構成へと変形するように構成されている。特定の態様において、均一な厚さの試料の層は、少なくとも１ｍｍ$^2$である横方向面積にわたって均一である。

【０２７９】

特定の態様において、デバイスは、６０秒以内に試料を分析するように構成されている。特定の態様において、閉鎖構成において、最終試料厚さのデバイスは、６０秒以内に試料を分析するように構成されている。特定の態様において、閉鎖構成において、最終試料厚さのデバイスは、１０秒以内に試料を分析するように構成されている。

【０２８０】

特定の態様において、乾燥結合部位は捕捉剤を含む。特定の態様において、乾燥結合部位は抗体または核酸を含む。特定の態様において、放出可能な乾燥試薬は標識された試薬である。特定の態様において、放出可能な乾燥試薬は蛍光標識された試薬である。特定の態様において、放出可能な乾燥試薬は蛍光標識された抗体である。特定の態様において、放出可能な乾燥試薬は細胞染料である。特定の態様において、放出可能な乾燥試薬は細胞溶解である。

【０２８１】

特定の態様において、検出器は、光学シグナルを検出する光学検出器である。特定の態様において、検出器は、電気信号を検出する電気検出器である。特定の態様において、スペーサは、プレートを直接エンボス加工する、またはプレートを射出成形することによってプレートに固定されている。特定の態様において、プレートおよびスペーサの材料は、ポリスチレン、ＰＭＭＡ、ＰＣ、ＣＯＣ、ＣＯＰまたは別のプラスチックから選択される。

【０２８２】

本開示の特定の態様において、携帯電話を使用して試料を速やかに分析するためのシステムは、前記いずれかの態様のデバイスを含むことができる。本開示の特定の態様において、携帯電話を使用して試料を速やかに分析するためのシステムはモバイル通信デバイスを含むことができる。特定の態様において、モバイル通信デバイスは、試料を検出および／または画像化するための１つまたは複数のカメラを含むことができる。特定の態様において、モバイル通信デバイスは、検出されたシグナルおよび／または試料の画像を受信および／または処理し、遠隔通信するための、電子部品、シグナルプロセッサ、ハードウェアおよびソフトウェアを含むことができる。特定の態様において、モバイル通信デバイスは、モバイル通信デバイスまたは外部光源からの光源を含むことができる。同じ態様において、前記いずれかの態様のデバイスまたは方法の検出器は、モバイル通信デバイスによって提供され、閉鎖構成において試料中の分析対象物を検出する。

【０２８３】

特定の態様において、プレートの１つは、分析対象物に結合する結合部位を有し、均一

な試料厚さ層の少なくとも一部が結合部位の上にあり、実質的に、結合部位の平均横方向直線寸法未満である。特定の態様において、本開示の任意のシステムは、試料を保持するように構成され、モバイル通信デバイスに取り付けられるように構成されたハウジングを含むことができる。特定の態様において、ハウジングは、モバイル通信デバイスによる試料の画像化および／またはシグナル処理を容易にするための光学系と、光学系をモバイル通信デバイスに保持するように構成されたマウントとを含む。特定の態様において、ハウジング中の光学系の素子はハウジングに対して動くことができる。特定の態様において、モバイル通信デバイスは、試験結果を、医療専門家、医療施設または保険会社へ通信するように構成されている。特定の態様において、モバイル通信デバイスはさらに、試験および対象に関する情報を医療専門家、医療施設または保険会社と通信するように構成されている。特定の態様において、モバイル通信デバイスはさらに、試験に関する情報をクラウドネットワークに通信するように構成され、クラウドネットワークが情報を処理して試験結果を洗練する。特定の態様において、モバイル通信デバイスはさらに、試験および対象に関する情報をクラウドネットワークに通信するように構成され、クラウドネットワークが情報を処理して試験結果を洗練し、洗練された試験結果が対象に送り返される。特定の態様において、モバイル通信デバイスは、医療専門家から処方箋、診断または推薦状を受け取るように構成されている。特定の態様において、モバイル通信デバイスは、試料の画像を捕捉するためのハードウェアおよびソフトウェアで構成されている。特定の態様において、モバイル通信デバイスは、画像中の試験位置およびコントロール位置を分析するためのハードウェアおよびソフトウェアで構成されている。特定の態様において、モバイル通信デバイスは、試験位置の分析から得られた値を、高速診断試験を特徴付ける閾値と比較するためのハードウェアおよびソフトウェアで構成されている。

【０２８４】

本開示の特定の態様において、プレートの少なくとも一方は、アッセイ試薬が貯蔵される貯蔵部位を含む。特定の態様において、カメラの少なくとも１つがデバイスからシグナルを読み取る。特定の態様において、モバイル通信デバイスはｗｉｆｉまたはセルラーネットワークを介して遠隔地と通信する。特定の態様において、モバイル通信デバイスは携帯電話である。

【０２８５】

本開示の特定の態様において、携帯電話を使用して試料中の分析対象物を高速で分析する方法は、前記いずれかのシステム態様のデバイスに試料を付着させる工程を含むことができる。本開示の特定の態様において、携帯電話を使用して試料中の分析対象物を高速で分析する方法は、デバイスに付着された試料中の分析対象物をアッセイして結果を出す工程を含むことができる。本開示の特定の態様において、携帯電話を使用して試料中の分析対象物を高速で分析する方法は、結果をモバイル通信デバイスからモバイル通信デバイスから遠隔の地へ通信する工程を含むことができる。

【０２８６】

特定の態様において、分析対象物は、分子（たとえばタンパク質、ペプチド、ＤＮＡ、ＲＮＡ、核酸または他の分子）、細胞、組織、ウイルスおよび様々な形状のナノ粒子を含む。特定の態様において、分析対象物は白血球、赤血球および血小板を含む。特定の態様において、アッセイする工程は、白血球示差アッセイを実施することを含む。特定の態様において、本開示の方法は、遠隔地で結果を分析して、分析された結果を提供する工程を含むことができる。特定の態様において、本開示の方法は、分析結果を遠隔地からモバイル通信デバイスへ通信する工程を含むことができる。特定の態様において、分析は、遠隔地にいる医療専門家によって実施される。特定の態様において、モバイル通信デバイスは、遠隔地にいる医療専門家から処方箋、診断または推薦状を受け取る。

【０２８７】

特定の態様において、試料は体液である。特定の態様において、体液は血液、唾液または尿である。特定の態様において、試料は、液体による希釈なしの全血である。特定の態様において、アッセイ工程は、試料中の分析対象物を検出することを含む。特定の態様に

おいて、分析対象物はバイオマーカーである。特定の態様において、分析対象物はタンパク質、核酸、細胞または代謝産物である。特定の態様において、方法は、赤血球の数を数える工程を含む。特定の態様において、方法は、白血球の数を数える工程を含む。特定の態様において、方法は、試料中の細胞を染色する工程；および好中球、リンパ球、単球、好酸球および好塩基球の数を数える工程、を含む。特定の態様において、工程（ｂ）において実施されるアッセイは、結合アッセイまたは生化学的アッセイである

【０２８８】

本開示の特定の態様において、試料を分析する方法は、前記いずれかのデバイス態様のデバイスを得る工程を含むことができる。本開示の特定の態様において、試料を分析する方法は、試料をデバイスの一方または両方のプレートに付着させる工程を含むことができる。本開示の特定の態様において、試料を分析する方法は、プレートを閉鎖構成に配置し、プレートの少なくとも一部上に外力を加える工程を含むことができる。本開示の特定の態様において、試料を分析する方法は、プレートが閉鎖構成にあるとき均一な厚さの層を分析する工程を含むことができる。

【０２８９】

特定の態様において、第１のプレートはさらに、その表面上に、第１の所定のアッセイ部位および第２の所定のアッセイ部位を含み、アッセイ部位の縁と縁の間の距離は、両プレートが閉じた位置にあるときの均一な厚さの層の厚さよりも実質的に大きく、均一な厚さの層の少なくとも一部が所定のアッセイ部位上にあり、試料は、試料中に拡散することができる１つまたは複数の分析対象物を有する。特定の態様において、第１のプレートは、その表面上に、少なくとも３つの分析対象物アッセイ部位を有し、いずれか２つの隣接するアッセイ部位の縁と縁との間の距離は、両プレートが閉じた位置にあるときの均一な厚さの層の厚さよりも実質的に大きく、均一な厚さの層の少なくとも一部がアッセイ部位上にあり、試料は、試料中に拡散することができる１つまたは複数の分析対象物を有する。特定の態様において、第１のプレートは、その表面上に、両プレートが閉じた位置にあるときの均一な厚さの層の厚さよりも実質的に大きい距離によって離されない少なくとも２つの隣接する分析対象物アッセイ部位を有し、均一な厚さの層の少なくとも一部がアッセイ部位上にあり、試料は、試料中に拡散することができる１つまたは複数の分析対象物を有する。特定の態様において、分析対象物アッセイ区域は１対の電極の間にある。特定の態様において、アッセイ区域は乾燥試薬のパッチによって画定される。特定の態様において、アッセイ区域は分析対象物に結合し、それを固定化する。特定の態様において、アッセイ区域は、試料と接触すると試料中に溶け出して試料中に拡散し分析対象物に結合する結合試薬のパッチによって画定される。特定の態様において、スペーサ間距離は１４μｍ～２００μｍの範囲である。特定の態様において、スペーサ間距離は７μｍ～２０μｍの範囲である。特定の態様において、スペーサは、丸、多角形、円形、正方形、長方形、卵形、楕円形またはそれらの任意の組み合わせから選択される断面形状を有するピラーである。特定の態様において、スペーサは、ピラー形状を有し、実質的に平坦な上面を有し、スペーサごとに、スペーサの高さに対するスペーサの横方向寸法の比率は、少なくとも１である。特定の態様において、スペーサはピラー形状を有し、スペーサの側壁角部は、少なくとも１μｍの曲率半径を有する丸みのある形状を有する。特定の態様において、スペーサは、少なくとも１，０００個／$mm^2$の密度を有する。特定の態様において、プレートの少なくとも一方は透明である。特定の態様において、プレートの少なくとも一方は可撓性ポリマーから作られている。特定の態様において、プレートの一方だけが可撓性である。特定の態様において、面積測定デバイスはカメラである。特定の態様において、面積はプレートの試料接触区域の面積であり、面積は、試料接触区域の１／１００、１／２０、１／１０、１／６、１／５、１／４、１／３、１／２、２／３未満、またはこれらの値のいずれか２つの間の範囲である。特定の態様において、面積測定デバイスはカメラを含み、面積はプレートの試料接触区域の面積であり、面積は試料と接触している。

【０２９０】

特定の態様において、変形可能な試料は液体試料を含む。特定の態様において、不正確

な力は、実際に加えられる全力の少なくとも３０％の変動を有する。特定の態様において、不正確な力は、実際に加えられる全力の少なくとも２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、１００％、１５０％、２００％、３００％、５００％、またはこれらの値のいずれか２つの間の範囲の変動を有する。特定の態様において、スペーサは平坦な頂部を有する。特定の態様において、デバイスはさらに、押圧力が解除されたのち、力が加えられているときと厚さおよび均一さにおいて実質的に同じである試料厚さを有するように構成されている。特定の態様において、不正確な力はヒトの手によって提供される。特定の態様において、スペーサ間距離は実質的に一定である。特定の態様において、スペーサ間距離は均一な試料厚さの区域において実質的に周期的である。特定の態様において、スペーサの充填率とヤング率との積は、２ＭＰａ以上である。特定の態様において、力は手によって直接または間接的に加えられる。特定の態様において、加えられる力は１Ｎ～２０Ｎの範囲である。特定の態様において、加えられる力は２０Ｎ～２００Ｎの範囲である。特定の態様において、高度に均一な層は、平均厚さの１５％、１０％または５％未満だけ変動する厚さを有する。特定の態様において、不正確な力は、デバイスを親指と人差し指との間につまむことによって加えられる。特定の態様において、所定の試料厚さはスペーサ高さよりも大きい。特定の態様において、デバイスは、押圧力が解除されたのち、自らを閉鎖構成に保持する。特定の態様において、均一な厚さ試料層の面積は、押圧力が加えられる面積よりも大きい。特定の態様において、押圧力が加えられる間、スペーサは有意に変形しない。特定の態様において、押圧力は、事前には決定されず、測定されない。特定の態様において、流体試料は、変形可能な試料によって代わられ、流体試料の少なくとも一部を均一な厚さの層にするための態様は、変形可能な試料の少なくとも一部を均一な厚さの層にすることができる。特定の態様において、スペーサ間距離は周期的である。特定の態様において、スペーサは平坦な頂部を有する。特定の態様において、スペーサ間距離は、試料中の標的分析対象物のサイズの少なくとも２倍の大きさである。

【０２９１】

Ｑカードの製造

本開示の特定の態様において、Ｑカードは第１のプレートを含むことができる。本開示の特定の態様において、Ｑカードは第２のプレートを含むことができる。本開示の特定の態様において、Ｑカードはヒンジを含むことができる。特定の態様において、厚さ約２００ｎｍ～１５００ｎｍである第１のプレートは、その内面上に、（ａ）試料と接触するための試料接触区域、および（ｂ）ダムの外への試料流を提示するように構成されている、試料接触区域を包囲する試料オーバフローダム、を含む。特定の態様において、第２のプレートは、厚さ１０ｕｍ～２５０ｕｍであり、その内面上に、（ａ）試料と接触するための試料接触区域、および（ｂ）試料接触区域上のスペーサを含む。特定の態様において、ヒンジが第１および第２のプレートを接続する。特定の態様において、第１および第２のプレートは、互いに対し、ヒンジの軸を中心に動くことができる。

【０２９２】

本開示の特定の態様において、Ｑカードの態様は第１のプレートを含むことができる。本開示の特定の態様において、Ｑカードの態様は第２のプレートを含むことができる。本開示の特定の態様において、Ｑカードの態様はヒンジを含むことができる。特定の態様において、厚さ約２００ｎｍ～１５００ｎｍである第１のプレートは、その内面上に、（ａ）試料と接触するための試料接触区域、（ｂ）ダムの外への試料流を提示するように構成されている、試料接触区域を包囲する試料オーバフローダム、および（ｃ）試料接触区域上のスペーサ、を含む。特定の態様において、厚さ１０ｕｍ～２５０ｕｍである第２のプレートは、その内面上に、試料と接触するための試料接触区域を含む。特定の態様において、ヒンジが第１および第２のプレートを接続する。特定の態様において、第１および第２のプレートは、互いに対し、ヒンジの軸を中心に動くことができる。

【０２９３】

本開示の特定の態様において、Ｑカードの態様は第１のプレートを含むことができる。

本開示の特定の態様において、Ｑカードの態様は第２のプレートを含むことができる。本開示の特定の態様において、Ｑカードの態様はヒンジを含むことができる。特定の態様において、厚さ約２００ｎｍ～１５００ｎｍである第１のプレートは、その内面上に、（ａ）試料と接触するための試料接触区域、および（ｂ）試料接触区域上のスペーサ、を含む。特定の態様において、厚さ１０ｕｍ～２５０ｕｍである第２のプレートは、その内面上に、（ａ）試料と接触するための試料接触区域、および（ｂ）ダムの外への試料流を提示するように構成されている、試料接触区域を包囲する試料オーバフローダム、を含む。特定の態様において、ヒンジが第１および第２のプレートを接続する。特定の態様において、第１および第２のプレートは、互いに対し、ヒンジの軸を中心に動くことができる。

【０２９４】

本開示の特定の態様において、Ｑカードの態様は第１のプレートを含むことができる。本開示の特定の態様において、Ｑカードの態様は第２のプレートを含むことができる。本開示の特定の態様において、Ｑカードの態様はヒンジを含むことができる。特定の態様において、厚さ約２００ｎｍ～１５００ｎｍである第１のプレートは、その内面上に、試料と接触するための試料接触区域を含む。特定の態様において、厚さ１０ｕｍ～２５０ｕｍである第２のプレートは、その内面上に、（ａ）試料と接触するための試料接触区域、（ｂ）ダムの外への試料流を提示するように構成されている、試料接触区域を包囲する試料オーバフローダム、および（ｃ）試料接触区域上のスペーサを含む。特定の態様において、ヒンジが第１および第２のプレートを接続する。特定の態様において、第１および第２のプレートは、互いに対し、ヒンジの軸を中心に動くことができる。

【０２９５】

本開示の特定の態様において、本開示の任意のＱカードを作製する方法は、第１のプレートの射出成形を含むことができる。本開示の特定の態様において、本開示の任意のＱカードを作製する方法は、第２のプレートのナノインプリントまたは押し出しプリントを含むことができる。

【０２９６】

本開示の特定の態様において、本開示の任意のＱカードを作製する方法は、第１のプレートのレーザ切断を含むことができる。本開示の特定の態様において、本開示の任意のＱカードを作製する方法は、第２のプレートのナノインプリントまたは押し出しプリントを含むことができる。

【０２９７】

本開示の特定の態様において、本開示の任意のＱカードを作製する方法は、第１のプレートの射出成形およびレーザ切断を含むことができる。本開示の特定の態様において、本開示の任意のＱカードを作製する方法は、第２のプレートのナノインプリントまたは押し出しプリントを含むことができる。

【０２９８】

本開示の特定の態様において、本開示の任意のＱカードを作製する方法は、第１および第２のプレートの両方を作製するためのナノインプリントまたは押し出しプリントを含むことができる。

【０２９９】

本開示の特定の態様において、本開示の任意のＱカードを作製する方法は、射出成形、第１のプレートのレーザ切断、ナノインプリント、押し出しプリントまたはそれらの組み合わせを使用して第１のプレートまたは第２のプレートを作製する工程を含むことができる。

【０３００】

本開示の特定の態様において、本開示の任意のＱカードを作製する方法は、第１および第２のプレートの作製ののち、第１および第２のプレートにヒンジを取り付ける工程を含むことができる。

【実施例】

【０３０１】

６．　本発明の実施例
実施例１　ＱＭＡＸデバイスの調製
上記Ｑカードの製造プロトコルを使用して、ＱＭＡＸデバイスを調製した。ＱＭＡＸデバイスは２枚のプレートを含む。第１のプレートは、２４ｍｍ×３２ｍｍ×１ｍｍの寸法で作られたものであった。第２のプレートは、２２ｍｍ×２７ｍｍ×１７５ｍｍの寸法で作られたものであった。第１のプレート上には、３０μｍ×４０μｍ×５μｍの寸法を有する複数のスペーサが形成され、各スペーサは８０μｍのスペーサ間距離によって離されている。
【０３０２】
実施例２　（赤血球を溶解させることなく）血液試料中の血小板を計数するための蛍光標識を含むＱＭＡＸデバイス
この実験には、実施例１において調製したＱＭＡＸデバイスを使用した。液滴プリントプロセスを使用して、蛍光色素（蛍光標識）の１１ｎＬサイズの液滴の１５ｍｍ×１５ｍｍアレイを０．６５ｍｍ周期で第２のプレートにプリントした。第２のプレートにプリントされた各液滴は、０．４ｍｇ／ｍＬ濃度のアクリジンオレンジ色素を含むものであった。また、０．１５ｍｇ／ｍＬ濃度のＺｗｉｔｔｅｒｇｅｎｔを第２のプレートにプリントした。この濃度では、その濃度のＺｗｉｔｔｅｒｇｅｎｔは赤血球の溶解を生じさせないが、より良い画像化結果を提供することを認めたことに注目すること。
【０３０３】
ヒト全血（５μＬ）を得、ただちに第２のプレートに付着させた。５分以内に、第１のプレートと第２のプレートとを軽く押し合わせて、血液試料が、コートされた蛍光色素（第１のプレート上の）と接触することを可能にした。洗浄することなく、ｉＰｈｏｎｅを使用して蛍光染色の画像を撮影した。血小板数を示す蛍光染色を分析した。
【０３０４】
図３に示すように、血小板は容易に目視可能であり、白血球（円で囲む）と比べて小さく見えた。血小板計数を分析した。赤血球を背景に見ることができ、それらが無傷であったことに注目すること。
【０３０５】
実施例３　（赤血球の溶解を伴う、）血液試料中の血小板を計数するための蛍光標識を含むＱＭＡＸデバイス
この実験には、実施例１において調製したＱＭＡＸデバイスを使用した。液滴プリントプロセスを使用して、１１ｎＬサイズの液滴の１５ｍｍ×１５ｍｍアレイを０．６５ｍｍ周期で第２のプレートにプリントした。第２のプレートにプリントされた各液滴は、５～２０μＭの範囲の濃度のＹＯＹＯと、０．５～２．０ｍｇ／ｍＬの範囲の濃度のＺｗｉｔｔｅｒｇｅｎｔとを含むものであった。この濃度範囲で、Ｚｗｉｔｔｅｒｇｅｎｔは、血液試料と接触したとき、赤血球溶解を容易に引き起こすことができたことに注目すること。赤血球の溶解は、より良い蛍光画像のためのより明確な背景を提供したことがわかる。
【０３０６】
ここで、ヒト全血（５μＬ）を得、ただちに第２のプレートに付着させた。５分以内に、第１のプレートと第２のプレートとを軽く押し合わせて、血液試料が、コートされた蛍光色素（第１のプレート上の）と接触することを可能にした。洗浄することなく、ｉＰｈｏｎｅを使用して蛍光染色の画像を撮影した。血小板数を示す蛍光染色を分析した。
【０３０７】
図４に示すように、血小板は、白血球（円で囲む）とともに、容易に目視された。血小板数に関して画像を解析した。赤血球はＺｗｉｔｔｅｒｇｅｎｔ（０．５～２．０ｍｇ／ｍＬ）によって溶解したため、（上記実施例３と比較して）背景に赤血球が見られないことに注目すること。
【０３０８】
実施例４　（赤血球の溶解を伴う、）血液試料中の血小板を計数するための比色標識を含むＱＭＡＸデバイス

実施例１において調製したＱＭＡＸデバイスを使用した。液滴プリントプロセスを使用して、１１ｎＬサイズの液滴の１５ｍｍ×１５ｍｍアレイを０．６５ｍｍ周期で第２のプレートにプリントした。

【０３０９】

この実験においては、（蛍光色素の代わりに）メチレンブルーの比色色素（比色標識）を使用して血小板を染色した。第２のプレートにプリントされた各液滴は、０．０１～０．０５％の範囲の濃度のメチレンブルー色素と、０．５～２．０ｍｇ／ｍＬの範囲の濃度のＺｗｉｔｔｅｒｇｅｎｔとを含むものであった。図５に示すように、血小板染色はほとんど見られず、試料中の血小板の大部分が生きていることを示した。メチレンブルーは生きた細胞（血小板）中では還元され、血小板は染色されないままである。しかし、死んだ血小板は酸化メチレンブルーを還元することができず、血小板は青く染色される。

【０３１０】

この濃度範囲では、Ｚｗｉｔｔｅｒｇｅｎｔは、血液試料と接触したとき、赤血球溶解を容易に引き起こすことができたことに注目すること。赤血球の溶解は、より良い比色画像のためのより明確な背景を提供するということがわかった（図５を参照）。

【０３１１】

実施例５　血小板染色の経時的減衰

この一連の実験においては、血小板染色に対する時間を経た血液の影響を調べた。

【０３１２】

実施例１において調製したＱＭＡＸデバイスを使用した。液滴プリントプロセスを使用して、蛍光色素（蛍光標識）の１１ｎＬサイズの液滴の１５ｍｍ×１５ｍｍアレイを０．６５ｍｍ周期で第２のプレートにプリントした。第２のプレートにプリントされた各液滴は、０．４ｍｇ／ｍＬ濃度のアクリジンオレンジ色素を含むものであった。また、０．２～２ｍｇ／ｍＬ濃度のＺｗｉｔｔｅｒｇｅｎｔを第２のプレートにプリントした。

【０３１３】

ヒト全血（５μＬ）を得、異なるタイムポイントで第２のプレートに付着させた。付着後、第１のプレートと第２のプレートとを軽く押し合わせて、血液試料が、コートされた蛍光色素（第１のプレート上の）と接触することを可能にした。洗浄することなく、ｉＰｈｏｎｅを使用して蛍光染色の画像を撮影した。血小板数を示す蛍光染色を分析した。

【０３１４】

図６Ａ、６Ｂおよび６Ｃに示すように、血液試料採取から１分、３０分および１８０分後に、蛍光標識を有するがＲＢＣ溶解剤を有しないデバイスを使用した血小板試験の結果の画像を得た。時間間隔は、血液試料を得た時間と、血液付着後に第１のプレートと第２のプレートとを押し合わせることによって血液試料が染色試薬と接触することを可能にした時間との間と定めた。

【０３１５】

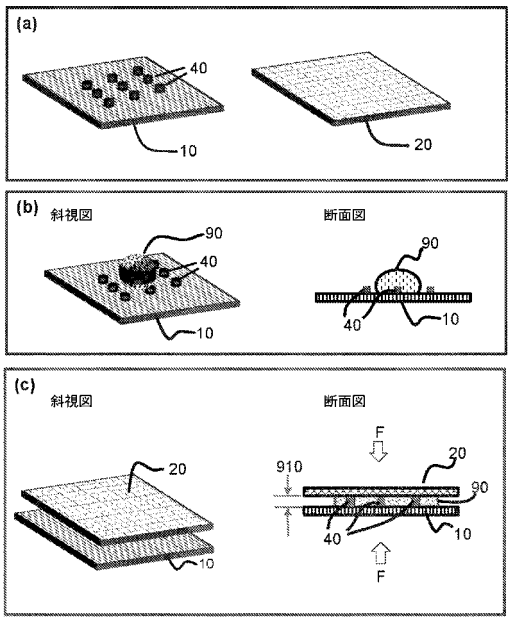
興味深いことは、血小板中に存在するＤＮＡ／ＲＮＡの蛍光染色（たとえばアクリジンオレンジ色素）が時間とともに減少したという本発明者らの観察結果である。急速（１０分後に発生）かつ有意な減少（約５０％の減少）が認められた。この実験は、蛍光染色を使用する正確な血小板計数のためには、単離されたばかりの血液（すなわち、時間を経た血液ではない）を使用することが不可欠であることを示す。２０分を超えた血液は廃棄することが好ましい。他方、本デバイスの１つの利点は、血液試料が時間を経ている（たとえば、ヒトから採取されたのち、室温でしばらく（たとえば１０分超）放置されている）かどうかを評価することである。

【０３１６】

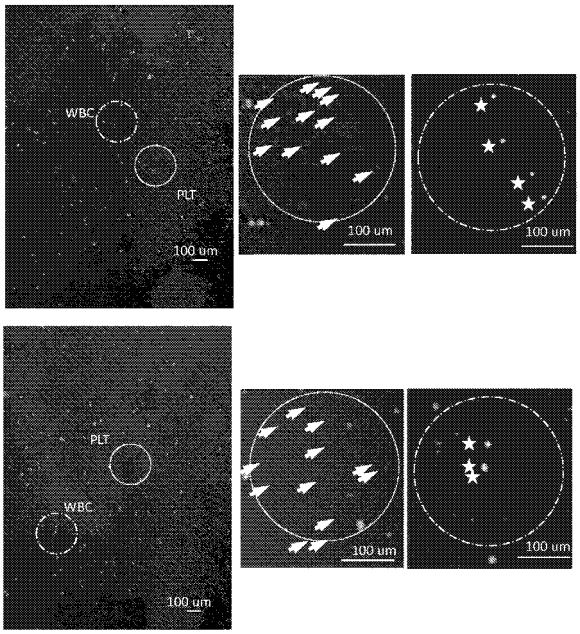
アクリジンオレンジを使用する血小板染色における減衰の動態を評価した。図７に示すように、血小板染色剤の減衰は１０分にわたり安定であることがわかった。図８に示すように、血小板染色剤の減衰は３０分を超えると有意になることが認められた。図９の表に示すように、本発明者らは、蛍光標識を有し、ＲＢＣ溶解を有しないデバイスを使用する血小板計数法と、蛍光標識を有しＲＢＣ溶解を有するデバイスを使用する血小板計数法と

、市販の血球計数デバイスを使用する血小板計数法とを比較した。

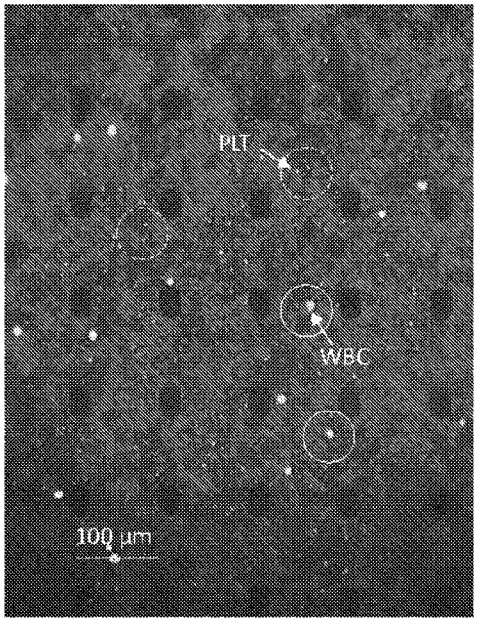
【図１】



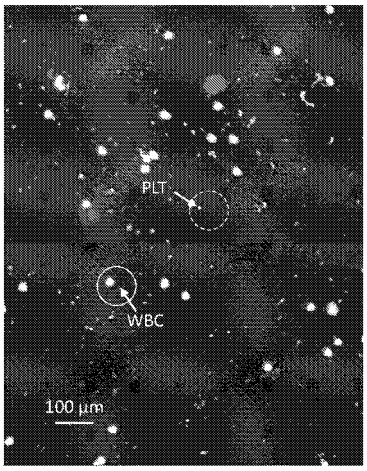

【図２】



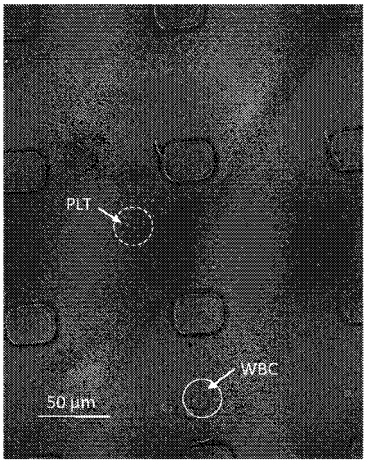
【図３】



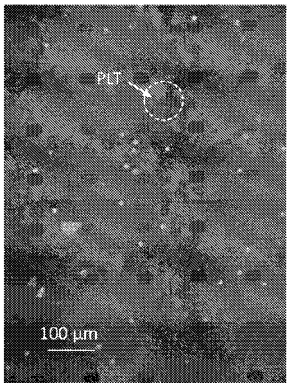

【図４】



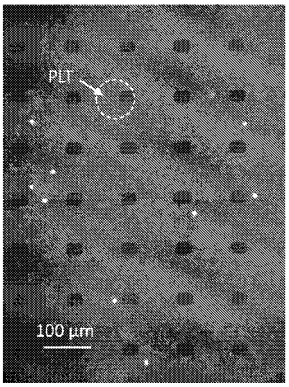

【図５】



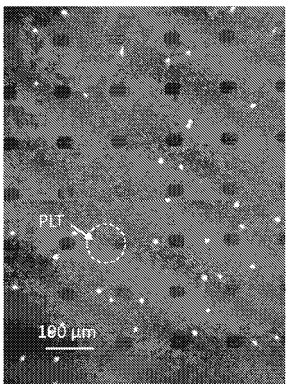

【図６Ａ】



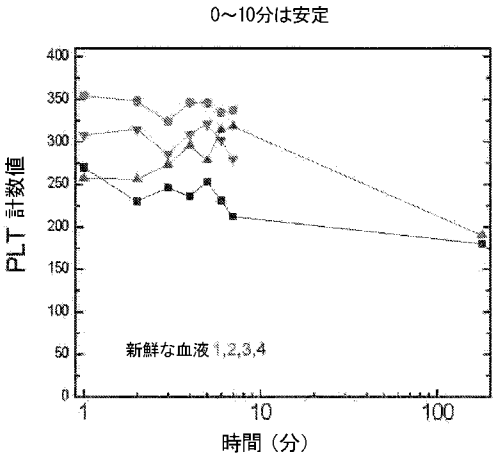

【図６Ｂ】



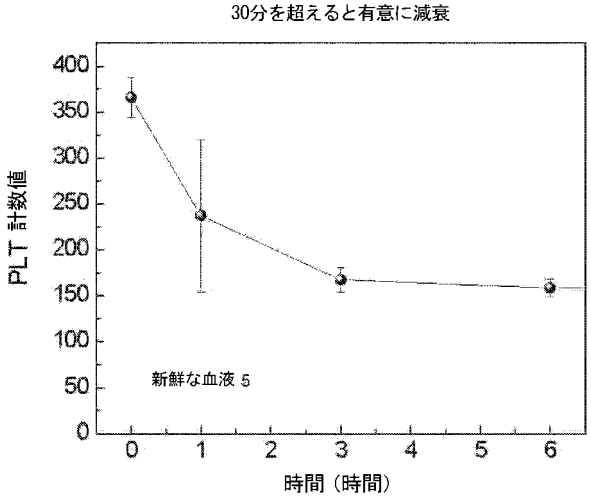

【図６Ｃ】



【図７】




【図８】




【図９】

| 方法 | 蛍光色素 | 溶解RBC | PLT 濃度 (x $10^3$ /uL) | |
|---|---|---|---|---|
| | | | 試料 #1 | 試料 #2 |
| iMOST | アクリジンオレンジ (DNA+ RNA) | なし | 141 | 216 |
| | YOYO (DNA) | あり | 123 | 205 |
| Horiba Pentra 60 市販品 血球計数装置 | | | 130 | 210 |

試料#1および試料#2は、指の新鮮な毛細血管血

【国際調査報告】

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.
PCT/US 18/57873

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(8) - A61B 5/083; A61B 5/093; A61B 5/097; G01N 21/01; G01N 33/497 (2018.01)
CPC - A61B 5/0836; A61B 5/0935; A61B 5/097; G01N 21/01; G01N 33/497; G01N 33/58; A61M 2205/3569; A61M 2230/43; G01N 2021/0118; G01N 2021/0181; G01N 2033/4975

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)
See Search History Document

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| X | WO 2017/048871 A1 (Essenlix Corporation) 23 March 2017 (23.03.2017) entire document especially claims figure 1-8; claims 1-126 | 1-5, 54-55, 57 and 82-84 |
| A | US 2014/0284504 A1 (LightIntegra Technology Inc.) 25 September 2014 (25.09.2014) entire document especially para [0009]; figure 1-6 | 1-5, 54-55, 57 and 82-84 |
| A | US 6,391,568 B1 (Schneider et al.) 21 March 2002 (21.03.2002) entire document especially (abstract; col 1, ln 7-16 | 1-5, 54-55, 57 and 82-84 |
| A | US 6,586,259 B1 (Mahan et al.) 01 July 2003 (01.07.2003) entire document | 1-5, 54-55, 57 and 82-84 |
| A | WO 2017/048871 A1 (Essenlix Corporation) 23 March 2017 (23.03.2017) entire document especially claims figure 1-8; claims 1-126 | 1-5, 54-55, 57 and 82-84 |
| E/A | US 10,132,794 B2 (Essenlix Corporation) 20 November 2018 (20.11.2018) entire document | 1-5, 54-55, 57 and 82-84 |
| P/A | WO 2018/152005 A1 (Essenlix Corporation) 23 August 2018 (23.08.2018) entire document | 1-5, 54-55, 57 and 82-84 |

☐ 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 | Date of mailing of the international search report |
|---|---|
| 23 December 2018 | 22 JAN 2019 |

| Name and mailing address of the ISA/US | Authorized officer: |
|---|---|
| Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents<br>P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450<br>Facsimile No. 571-273-8300 | Lee W. Young<br>PCT Helpdesk: 571-272-4300<br>PCT OSP: 571-272-7774 |

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.
PCT/US 18/57873

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 6-53, 56, 58-81 and 85
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),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,JO,JP,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

（特許庁注：以下のものは登録商標）
１．ＢＬＵＥＴＯＯＴＨ
２．ＺＩＧＢＥＥ

(74)代理人　100142929
弁理士　井上　隆一
(74)代理人　100148699
弁理士　佐藤　利光
(74)代理人　100128048
弁理士　新見　浩一
(74)代理人　100129506
弁理士　小林　智彦
(74)代理人　100205707
弁理士　小寺　秀紀
(74)代理人　100114340
弁理士　大関　雅人
(74)代理人　100114889
弁理士　五十嵐　義弘
(74)代理人　100121072
弁理士　川本　和弥
(72)発明者　チョウ　スティーブン　ワイ.
アメリカ合衆国　０８５４０　ニュージャージー州　プリンストン　フォーレット　ドライブ　７
(72)発明者　ディン　ウェイ
アメリカ合衆国　０８５１２　ニュージャージー州　イースト　ウィンザー　バーンズデール　ドライブ　２

Ｆターム(参考) 2G045 BB24 CA24 FA16 FA19 HA16 JA03