

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5461556号  
(P5461556)

(45) 発行日 平成26年4月2日(2014.4.2)

(24) 登録日 平成26年1月24日(2014.1.24)

(51) Int. Cl.		F I	
GO 1 N	1/28 (2006.01)	GO 1 N	1/28 J
GO 1 N	33/493 (2006.01)	GO 1 N	1/28 U
GO 1 N	1/04 (2006.01)	GO 1 N	33/493 B
GO 1 N	1/10 (2006.01)	GO 1 N	1/04 G
		GO 1 N	1/10 V

請求項の数 17 (全 10 頁)

(21) 出願番号	特願2011-523920 (P2011-523920)	(73) 特許権者	507269175
(86) (22) 出願日	平成21年8月18日 (2009.8.18)		シーメンス・ヘルスケア・ダイアグノスティックス・インコーポレーテッド
(65) 公表番号	特表2012-500402 (P2012-500402A)		SIEMENS HEALTHCARE
(43) 公表日	平成24年1月5日 (2012.1.5)		DIAGNOSTICS INC.
(86) 国際出願番号	PCT/US2009/054108		アメリカ合衆国、ニューヨーク 1059
(87) 国際公開番号	W02010/022019		1、タリータウン、ベネディクト・アベニュー 511
(87) 国際公開日	平成22年2月25日 (2010.2.25)	(74) 代理人	100078662
審査請求日	平成24年5月14日 (2012.5.14)		弁理士 津国 肇
(31) 優先権主張番号	61/090, 631	(74) 代理人	100131808
(32) 優先日	平成20年8月21日 (2008.8.21)		弁理士 柳橋 泰雄
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 尿残渣分析用多層スライド

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

水と、粒子および残渣とを含む試料中の粒子および残渣を分離し検査する資料スライドであって、

(a) 光学的に透明な材料の下層；

(b) 検査位置を構成する少なくとも1セットの切り抜き部分であって、試料を受けるための少なくとも1つの流入チャンバを構成する切り抜き部分と、少なくとも1つの観察チャンバと、前記流入チャンバと前記観察チャンバとの間の流体接続されている少なくとも1つの親水性毛管経路と、を含む中間層；

(c) 光学的に透明な材料の上層であって、前記試料を前記流入チャンバに導入するためのおよび前記観察チャンバから空気を抜くための開口部を構成する切り抜き部分を含む上層；

を含み、

前記(a)および(c)の光学的に透明な材料が、粒子および残渣が分離され前記光学的に透明な材料の表面に固定されるような、前記試料の表面エネルギーに対する表面エネルギーを有する、

試料を目視検査するための試料スライド。

【請求項 2】

前記光学的に透明な材料が、少なくとも50ダイナ/cmの表面エネルギーを有する、請求項1に記載の試料スライド。

## 【請求項 3】

前記 ( a ) および ( c ) の光学的に透明な材料が、酢酸セルロースである、請求項 2 に記載の試料スライド。

## 【請求項 4】

前記中間層が、ポリエチレンテレフタレートで作られている、請求項 1 に記載の試料スライド。

## 【請求項 5】

前記 ( b ) の中間層が、両面接着テープによって前記 ( a ) の上層および前記 ( c ) の下層に結合されて封止される、請求項 1 に記載の試料スライド。

## 【請求項 6】

1 セットの検査位置を構成する切り抜き部分を 25 セット有する、請求項 1 に記載の試料スライド。

## 【請求項 7】

前記試料が、約 2 から 200  $\mu$  L である、請求項 1 に記載の試料スライド。

## 【請求項 8】

前記中間層が、約 0.100 から 0.35 mm の厚さを有し、前記上層が、少なくとも 0.9 mm の作動距離を可能にする厚さを有する、請求項 1 に記載の試料スライド。

## 【請求項 9】

前記毛管経路が、100  $\mu$  m より小さい寸法を有さない、請求項 1 に記載の試料スライド。

## 【請求項 10】

前記観察チャンバが、約 0.1 から 200  $\mu$  L の容積を有する、請求項 1 に記載の試料スライド。

## 【請求項 11】

水と、粒子および残渣とを含む試料中の粒子および残渣を分離し目視検査する方法であって、

( a ) 試料を得る段階；

( b ) 前記 ( a ) の試料を試料スライドに導入する段階；および

( c ) 前記試料スライド内の前記 ( a ) の試料を検査する段階

を含み、

前記試料スライドが、前記試料の表面エネルギーに対する高い表面エネルギーを有する光学的に透明な材料の下層；検査位置を構成する少なくとも 1 セットの切り抜き部分であって、前記試料を受けるための少なくとも 1 つの流入チャンバを構成する切り抜き部分と、少なくとも 1 つの観察チャンバと、前記流入チャンバと前記観察チャンバとの間の流体接続されている少なくとも 1 つの親水性毛管経路とを含有する中間層；および上記光学的に透明な材料の上層であって、前記試料を前記流入チャンバに導入するためのおよび前記観察チャンバから空気を抜くための開口部を構成する切り抜き部分を含む上層を含む、

試料を目視検査する方法。

## 【請求項 12】

前記光学的に透明な材料が、約 38 ~ 50  $\mu$  m の表面エネルギーを有する、請求項 11 に記載の方法。

## 【請求項 13】

前記光学的に透明な材料が、酢酸セルロースである、請求項 11 に記載の方法。

## 【請求項 14】

前記中間層が、ポリエチレンテレフタレートで作られている、請求項 11 に記載の方法。

## 【請求項 15】

前記中間層が、両面接着テープによって前記上層および前記下層に結合されて封止される、請求項 11 に記載の方法。

## 【請求項 16】

10

20

30

40

50

前記スライドが、切り抜き部分を25セット有する、請求項11に記載の方法。

【請求項17】

前記粒子および残渣が、前記光学的に透明な上層および下層の表面に固定される、請求項11に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、一般に、様々なタイプの粒子および残渣についての尿の分析に関する。例としては、白血球、赤血球、上皮細胞、卵円形脂肪体、硝子円柱、顆粒円柱、白血球円柱、腎細胞円柱、蠟様円柱、脂肪円柱、尿酸結晶、シュウ酸カルシウム結晶、馬尿酸結晶、リン酸カルシウム結晶、三重リン酸塩結晶およびこれらに類するものが挙げられる。そのような分析物は、患者に治療が必要であるかどうかを判定するために有用である。

10

【背景技術】

【0002】

現在は、手作業の顕微鏡検査、フローサイトメトリー、フロー・セル・イメージング、およびマイクロ流体スライドイメージングによって尿残渣分析を行うことができる。勿論、マイクロ流体スライドイメージングは他に抜きん出ている。手作業の顕微鏡検査は正確であるが、大きな労働力を要し、訓練を受けた専門技術者を必要とする。フローサイトメトリーおよびフロー・セル・イメージングは然程正確でないが、然程労働力を必要としない。しかし、手作業での顕微鏡検査での追跡調査を必要とすることが多い。フロー・セル・イメージングおよびフローサイトメトリーの例は、米国特許第6,825,926号および米国特許第3,826,364号において見出すことができる。

20

【0003】

米国特許第5,699,794号では、この分野における多くの他の特許を考察しており、そして尿残渣分析において使用される自動システムおよびセルを開示している。米国特許第3,777,283号は、毛管力を用いて液体検体を透明な観察チャンバに取り込むプラスチックスライドを開示している。米国特許第4,441,793号は、ピペットによる試料の観察領域への導入のための1つまたは2つの開口部を有する顕微鏡評価用スライドを開示している。しかし、このスライドは、観察チャンバと試料入口を分けておらず、そのことが顕微鏡での画像の正確な読み取りをより難しくする。スライドでの手作業顕微鏡検査のもう1つの例は、米国特許第6,004,821号において見つけることができ、この場合、分析の幾つかのタイプが単一の試料含有スライドで行われる。1つの分析タイプでは、尿円柱を同定するためのチャンバに尿試料の一部を送る。このチャンバは、目視検査のためにそれらの円柱を固定するための、試料から水を除去する吸水層（例えば、ヒドロゲル）を含む。分析のもう1つのタイプでは、細菌、赤および白血球を分離し、そして可変深度を有する形成粒子チャンバでそれらを観察することができる。

30

【0004】

マイクロ流体技術を利用する分析は、尿および血液をはじめとする様々な生体試料での使用について、近年、目立ってきている。一般に、マイクロ流体ディスクまたはより小さい「チップ」は、様々な試薬に出会うために流体試料が通過する一群の相互に接続されたチャンバを提供する。試料と試薬の反応により、その試薬中の分析物の存在に関係づけることができる情報（例えば、変色およびこれらに類するもの）が得られる。典型的なマイクロ流体デバイスでは、チャンバおよび相互接続経路が基層、多くの場合プラスチック材料に形成され、そしてその基部の上にカバーが置かれる。例えば、米国特許第7,094,354号参照。そのようなマイクロ流体デバイスを、尿試料の残渣についての目視分析に適応させることができる。しかし、そのようなマイクロ流体デバイスを作製する費用は、どちらかと言えば高く、そして然程高価でない設計が望ましいであろう。本発明者らは、尿残渣および他の粒子についての然程高価でないが、それでもなお正確な分析モデルを見出した。

40

【0005】

50

前記米国特許第7,094,354号は、低い遠心力を用いるマイクロ流体デバイスでの粒子の分離、詳細には全血試料からの赤血球の分離を教示している。そのような分離は、大量血液分離の際に用いられる高い遠心力とは対照的である。細長いチャンバを使用してその底部に赤血球を堆積させる一方で、分離された血漿をそのチャンバの頂部から抜き取る。そのチャンバの壁表面は、赤血球の表面エネルギーに匹敵するかまたはそれよりわずかに低い表面エネルギーを有するように作られた。適切な壁表面エネルギーと毛管力の組み合わせが、高い遠心力を用いない赤血球の分離を可能にした。

#### 【0006】

尿試料中の粒子を同定し、そして研究すべき場合、それらは比較的静止したものでなければならない。粒子の位置を決める1つの手段、すなわち、試料から水を吸収することにより粒子を固定する手段が、上述した米国特許第6,004,821号に示されている。この米国特許第6,004,821号は、粒子をそれらのサイズによって分類すると見られるらしい角度付チャンバの使用も示している。本発明では、より詳細に以下で考察するような、適切な表面エネルギーを有する観察チャンバを設けることによって粒子および残渣を分離し、そして固定する。

#### 【発明の概要】

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0007】

本発明は、尿粒子および残渣の目視分析を行うための手段を提供する。1つの態様において、本発明は、尿試料をそのような粒子および残渣について目視検査する方法である。尿の試料を、その試料をピペットから受け取る流入口を含むスライドに導入する。液体は、封入された流入チャンバに流れ込み、そしてその後、封入された観察チャンバに毛管通路経由で流れ込む。固体は、分離され、そしてその試料に対する壁の表面エネルギーを適切に選択することにより観察チャンバの壁に固定される。その後、適切な手段、例えば顕微鏡または自動計器によってその観察チャンバにおいて試料を目視検査することができる。

#### 【0008】

もう1つの態様において、本発明は、尿試料の粒子、例えば赤血球、または残渣、例えば尿円柱およびシュウ酸カルシウム結晶についての目視検査に適合したスライドである。このスライドは、三層、光学的に透明な下層と、少なくとも1つの流入チャンバおよび観察チャンバを含む中間層と、（これら2つのチャンバは毛管経路によって接続されている）、最後に、尿試料を導入するための流入口および観察チャンバから空気を放出するための排気口を含む光学的に透明な上層とを包含する。光学的に透明な層は、検査を容易にするために表面エネルギーだけによって粒子と残渣が分離され、そして固定されるように、試料の表面エネルギーに対して高い表面エネルギーを有する。一般に、光学的に透明な層は、高親水性であると予想される。粒子および残渣は、その試料のバルク液に対する表面の表面エネルギーが、該バルク液に対する該粒子および残渣の表面エネルギーを引いた該表面に対する該粒子および残渣の表面エネルギーより高いとき、その光学的に透明な層に付着するであろう。この関係の数学的表現を下に含める。

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0009】

【図1】本発明のスライドの上層の平面図である。

【図2】本発明のスライドの中間層の平面図である。

【図3】本発明の三層スライドの断面図である。

#### 【発明を実施するための形態】

#### 【0010】

一般に、本発明は、尿試料がピペットによって導入され、そしてその後、毛管経路を通じて、上述したものなどの粒子および残渣の存在についてその試料を光学的に検査することができる領域へと流れ込むスライドを使用する、尿分析を行うための手段を提供する。

#### 【0011】

好ましい実施形態を図1～3に示す。このスライドは、三つの層（図3における10、20および30）を併せ持つものであり、そして25の個々の試料を受けることができる。下層30は、試料に対する高い表面エネルギーを有する光学的に透明な材料、例えば酢酸セルロースであり、上層10は、液体が導入されるにつれて空気を除去するための通気孔スロット14とピペットによって試料が導入される開口部12とを設けるように切断された、試料に対する高い表面エネルギーを有する透明な材料（例えば、酢酸セルロース）の第二のシートである。中間層20は、流入チャンバ22と観察チャンバ28を設けるように切り抜かれたポリエチレンテレフタラートのシートであり、これら2つのチャンバは毛管経路24によって接続されている。この中間層は、上層と下層の両方にその中間層を結合させるために、いずれの側にもアクリル樹脂コートテープ（例えば、3M9494）のシートを有する。

10

**【0012】**

図1は、スライドを使用する者が可視できる上層10を示す。使用者は測定された量の尿をピペットから流入口12に計量分配し、そして空気は通気孔14を通過して追い出される。図2は、2つのチャンバを構成する中間層20およびその切り抜き部分、ならびに相互接続毛管経路を示す。液体は流入チャンバ22に流れ込み、そしてその後、毛管24を通過して検査用の観察チャンバ28に流れ込む。第三の層30（図3参照）は、下層であり、これは、光学的に透明であるので、観察チャンバの上または下から、すなわち透明な上層または透明な下層を通して、検査することができる。

**【0013】**

図示するスライドは、25の試料を受け、そして観察するための位置を構成する切り抜き部分を25セット含むが、本発明は、検査位置のいずれの特定のセット数にも限定されないことは理解されるはずである。それらは、試料を観察するために使用される機器の能力に依存して、1から任意の都合の良い数までの数になるであろう。

20

**【0014】**

図1～3に示すスライドにおいて、長さは、5インチ（127mm）であり、幅は、3.8インチ（96.5mm）であり、上および下層の厚さは、0.005インチ（0.127mm）であるが、対の接着テープを含む中間層は、0.014インチ（0.356mm）厚である。これら三つの層は相当薄いので、図3におけるそれぞれの層の厚さが実際のサイズよりはるかに大きいことに留意すること。試料サイズは、流入チャンバと毛管と観察チャンバの総合容積によって決まるであろう。試料サイズの選択は、観察チャンバの容積がわかっており、そのため固体の量を実際の試料の容積に関係づけることができるので、重要であるとは考えられない。概して、試料サイズは、予想される粒子の数によって決定されることとなり、そして約0.1から200μLであり得る。この実施例では、流入口は、一般に、約2mmの直径を有する円形であり、通気孔は、1.5×15.8mmのスロットであり、流入チャンバの容積は、1.53μLであり、そして観察チャンバの容積は、約90μLである。観察チャンバは、14.53mmの幅、17.78mmの長さ、および0.35mmの高さを有する。所望される場合には他の寸法を用いてもよい。例えば、観察チャンバは、試料を長く狭い領域に広げるために細長いだろう。これは、粒子のより良好な分離を実現でき、そして観察手段、例えば、分離された残渣の外観を記録するためのカメラの移動を単純にできる。従って、90μL試料については、図に示すおおよそ正方形の観察領域ではなく、観察チャンバは、約80mm長および3.2mm幅であろう。一般に、観察チャンバの深さは、特に重要である。試料を目視することとなり、そしてその試料を広げることが、可視性を制限する粒子および残渣から成る層を最小にするからである。他の実施形態において、中間層は、観察チャンバの容積が90μLではなく約45μLになるように、上層および下層の厚さと等しいまたは同様である厚さを有することができる。上および下層の表面での粒子と残渣の分離は、浅い観察チャンバによって助長される。一部の実施形態では、異なるタイプの残渣間、例えば硝子円柱と蠟様円柱の間の区別を助長するために色素が添加されるだろう。

30

40

**【0015】**

50

流入チャンバから観察チャンバに尿試料を移送するために使用される毛管経路の寸法も重要である。米国特許第7,094,354号に例示されているように、毛管は、粒子が観察チャンバに進むことまたは液体移送を制限することを妨げるような小さい寸法を有してはならない。従って、最小毛管寸法は、約100 $\mu\text{m}$ 以上であるだろう。好ましくは、最小寸法は、約130 $\mu\text{m}$ であろう。また、毛管の長さは、毛管内の粒子の分離を避けるために制限されるだろう。図に示す設計では、毛管は、中間層20の厚さ、すなわち0.35mm(350 $\mu\text{m}$ )に等しい高さおよび200 $\mu\text{m}$ の幅を有する。毛管の側壁は、中間層20のポリエチレンテレフタレートであり、そして頂部および底部は、層10および30の酢酸セルロースである。尿試料を計量分配するときにピペットが多少の圧力をかけるが、毛管は、尿試料を迅速に移送するために十分な毛管力を提供するであろう。それ故に、毛管の壁は、事実上、親水性となる。

10

## 【0016】

上および下層のために使用される好ましい酢酸セルロースが観察チャンバにおける尿の分離に意外にも有効であることが判明した。図に示したタイプのスライドで行った検定において使用した酢酸セルロースは、オハイオ州クリーヴランドのGrafix(登録商標)Plasticsから入手した高性能OC-VLBグレードフィルムであった。前に示唆したように、赤血球または他の粒子および残渣は、検査のための赤血球ならびに他の粒子および残渣の分離および固定に適する表面エネルギーを有すると考えられる酢酸セルロース観察チャンバの壁に付着される。他の光学的に透明な材料を選択する場合、それらの表面エネルギーは、当業者によく知られている技術、例えば適した塗膜の付加による調整を必要とする。

20

## 【0017】

尿中の粒子および残渣は、付着エネルギーがその尿と残渣のものに匹敵するかまたはその尿および残渣のものよりわずかに低いとき、透明な観察面に付着する同様の表面エネルギーを有することが判明した。これは、下記方程式によって表すことができる：

$$\text{付着の自由エネルギー} = \text{sed-表面} - \text{sed-液体} - \text{表面-液体}$$

この自由エネルギーが少なくともゼロまたはそれ以下であるとき、付着が発生する。この状況では、

$$Y_{\text{表面-液体}} - Y_{\text{sed-表面}} - Y_{\text{sed-液体}}$$

(式中、

$$Y_{\text{表面-液体}} = \text{その表面の表面エネルギーとバルク液の表面エネルギーとの差。}$$

$$Y_{\text{sed-表面}} = \text{残渣および他の粒子の表面エネルギーとその表面の表面エネルギーとの差。}$$

$Y_{\text{sed-液体}} = \text{残渣および他の粒子の表面エネルギーとバルク液の表面エネルギーとの差}。$

30

## 【0018】

二相間の差は、表面であろうと液体であろうと、または表面と残渣であろうと、液体と残渣であろうと、それぞれの層の表面エネルギー(エルグ/cm)に依存する。尿の表面エネルギーは、概して55から58エルグ/cmと測定され、最大範囲は50から65エルグ/cmであった。上記尿中の尿残渣の表面エネルギーは、概して尿に等しいことが判明した。従って、付着力は、主として、 $Y_{\text{表面-液体}}$ に依存し、そしてその表面の表面エネルギーが尿より大きいまたは尿に等しいとき好適である。

40

## 【0019】

従って、細胞、円柱、結晶および他の粒子から成る尿残渣は、下記比較表に示すように、表面エネルギー(エルグ/cm)が50ダイン/cmより大きいとき、観察表面に強く付着することが見出された：

## 【0020】

【表 1】

表面	表面エネルギー (ダイン/cm)	接触角 (度)	付着力	高倍率観察に 有用?
被覆酢酸セルロース	高 (73) <sup>(1)</sup>	7 (親水性)	強	ハイ
酢酸セルロース	中 (50ダイン/cm) <sup>(1)</sup>	18 (親水性)	中	ハイ
ポリスチレン	低 (<33ダイン/cm) <sup>(1)</sup>	86 (疎水性)	弱	イイエ

(1) 参照として水を使用してゴニオメータにより測定した液体接触角から判定した表面エネルギー

## 【0021】

高倍率（例えば、100倍）で残渣または他の粒子を観察すると、それらはブラウン運動による影響を受け、そして強く付着しているときにのみ、それらを正確に検査することができる。顕微鏡の解像度は、少なくとも1μmでなければならず、そして好ましくは0.1μmサイズの粒子間の区別が可能でなければならない。光学層の表面エネルギーが増加し、そして光学層間の空間が減少すると、残渣は付着して動かなくなる。驚くべきことに、それらの層の表面エネルギーが増加すると、細胞は、付着により、それらの自然な形を歪める可能性が低かった。強い付着条件下では赤血球が細胞形状を円鋸歯形状に変える可能性が特に低かった。正しいカテゴリー分けを可能にするには残渣ができるかぎり自然形状であることが好ましい。

## 【0022】

観察領域のサイズは、使用する観察機器に依存し、そして検査すべき粒子および残渣の濃度およびサイズにも依存する。顕微鏡などの観察機器は、概して、残渣を検定するためにその高倍率視野（HPF）を用いる。400倍の倍率は、チャンバ上の約330マイクロメートル×330マイクロメートルの面積を表す。上光学層と下光学層の間の距離が、100マイクロメートルの毛管間隙であるとき、観察される尿の容積は、0.011μLである。尿残渣の臨床的解釈は、陽性結果を、残渣の3から5000の間の対象物を概して含むHRFであると考えられる。十分な試料採取を可能にするために、多数のHRPを別箇の画像として測定する。撮像して試料採取量0.1から10μLを測定できるHEPの数は、概して10から100である。観察領域の様々な位置に一定の間隔で配列された多数のHRPをカバーできる自動走査ステージによって多数の画像を測定することができる。観察のサイズおよび形状は、測定されるその多数の画像だけ含むのに十分な大きさのものでなければならない。最小限のオーバーラップおよびカバレッジ誤差で観察機器により測定することが容易なパターンに画像が配列される。

## 【0023】

本実施例は、特に有用な試料サイズの代表である。多数の画像がこの試料サイズより小さい場合もある。示されている浅い深さを有する観察チャンバは、実質的に正方形または長方形であるが、他の寸法および形状が可能であることに留意する。概して、試料観察チャンバは、正方形、長円形、円形または長方形であり、そして撮像される画像は、正方形または長方形の画像であるだろうが、他の形状を除外しない。

## 【0024】

上で説明した本発明のスライドは、そのようなスライドを受け入れることおよび検査することに適した自動計器での使用に適している。そのような計器は、概して、上記スライドを配置することができ、そしてそれぞれの観察チャンバにレンズの焦点を合わせることができる。適する倍率を有する顕微鏡を手作業で使用して本発明のスライドを検査するこ

10

20

30

40

50

ともできる。

【0025】

光学層に使用される材料としては、親水性ガラスおよびプラスチックを挙げることができる。これらの材料は、安価であり、光学的に透明であり、平坦でありそして曲がらないので、下層に非常に有効であることが判明した。細胞および尿残渣は、静止に至るために十分な時間を与えれば、いずれの遠心力でも主として下層に付着することが判明した。静止までの時間は、システム処理量について迅速に分析できるように、できる限り短時間（＜3分）であることが好ましい。すべての尿残渣を下層に付着させる時間（静止までの時間）は、下記比較表に示すように、層の表面エネルギーが増加すると、または層間の毛管間隙が減少すると、減少した：

10

【0026】

【表2】

下部材料	接触角 (平均、SD)	表面 エネルギー (ダイン/cm)	静止まで の時間 (分)	層間の 毛管間隙 ( $\mu\text{m}$ )
非被覆ポリスチレン	86 (2.1)	33	10	330
弱親水性スライドガラス	57.2 (1.5)	50	5	330
弱親水性スライドガラス	57.2 (1.5)	50	3	100
酢酸セルロース	55.2 (1.2)	50	3	100
被覆ポリスチレン	31.8(1.3)	64	3	330
親水性スライドガラス	18.5(1.8)	69	3	330
被覆スライドガラス	7.3 (1.5)	73	3	330
被覆スライドガラス	7.3 (1.5)	73	0.5	100

20

\*すべての場合、上光学層として酢酸セルロースを使用した

【0027】

静止後、細胞は下層に付着するので、下層は、より厚い材料でできていることがあり、そして上光学層および接着隙間によってのみ限定される顕微鏡の作動距離に悪影響を与えないものであり得る。400倍の倍率用の典型的な顕微鏡レンズには、約0.9mmの最小動作が好ましい。曲がらない平坦な下層材料の使用は、この層が残渣の画像を撮像するために使用される焦点面になる場合、好ましい。撮像中に連続焦点調節を必要とせず、顕微鏡をスライド間でより容易に校正できる場合には、この層の平坦度に＜1 $\mu\text{m}$ の変動がある下層が望ましい。

30

【0028】

上および下層が、50ダイン/cmの総合有効表面エネルギーの光学的に透明な材料であるならば、下および上層のための材料が異なってもよい。例としては、ガラスおよびプラスチックなどの材料の組み合わせを挙げることができる。これらの材料の表面エネルギーは、公知の方法、例えばプラズマ被覆およびポリマー被覆によって調整することができる。典型的な被覆法、例えば、吹付塗布、回転塗布、ローラー塗布およびこれらに類するものを用いることができる。

40

【0029】

中間層も、定義した厚の任意の材料、例えば酢酸セルロース、プラスチック、接着剤またはガラスで作られたものであり得る。この層は、光学的に透明である場合もあるが、光学的に透明である必要はない。その最も単純な形態での設計は、三つの層、例えば、酢酸セルロース上層とアクリル樹脂両面テープ中間層とガラス下層である。中間層の厚さは、使用される材料より重要であると考えられる。三つの層を両面テープで封止するのではなく、他の技術、例えば高周波溶接を用いてもよい。

50



## 【 0 0 3 0 】

明らかであるように、尿検査スライドは、典型的なマイクロ流体デバイスより作製に費用がかからない。定義した液体試料が定義した量の試薬と接触するマイクロ流体デバイスに必要とされる精密製造は、尿粒子および残渣を測定すべきときには、あまり重要でない。例えば、成形プラスチック基板を作製し、それを磨き、液体流に作用するように表面エネルギーを調整すべくそれを処理し、そしてその基板と上カバーを封止する必要がない。対照的に、本発明の三層検査用スライドは、作製が簡単であり、試料が見やすく、そしてさらに試料を漏らさずに収容する。

【 図 1 】

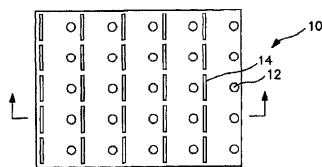


FIG. 1

【 図 2 】

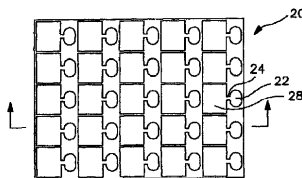


FIG. 2

【 図 3 】

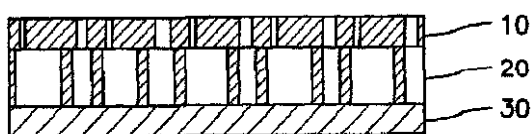


FIG. 3

## フロントページの続き

- (72)発明者 ブジア, マイケル・ジェー  
アメリカ合衆国、インディアナ 46530、グレンジャー、タッディントン・ドライブ 143  
42
- (72)発明者 ル, ヘンリー  
アメリカ合衆国、インディアナ 46074、ウェストフィールド、ロング・リッジ・ブールバード 3957

審査官 長谷 潮

- (56)参考文献 特表2003-517569(JP,A)  
特表2006-511809(JP,A)  
特開昭62-069139(JP,A)  
特表平01-502797(JP,A)  
特開2000-329763(JP,A)  
特開昭59-077404(JP,A)  
特開2005-230816(JP,A)

## (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G01N 1/04  
G01N 1/10  
G01N 1/28  
G01N 33/493