

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2007-218771

(P2007-218771A)

(43) 公開日 平成19年8月30日(2007.8.30)

(51) Int. Cl.		F I		テーマコード (参考)
G O 1 N	29/02	(2006.01)	G O 1 N	2 G O 4 7
A 6 1 B	8/00	(2006.01)	A 6 1 B	4 C 6 O 1

審査請求 未請求 請求項の数 12 O L (全 13 頁)

(21) 出願番号	特願2006-40585 (P2006-40585)	(71) 出願人	390029791
(22) 出願日	平成18年2月17日 (2006.2.17)		アロカ株式会社
			東京都三鷹市牟礼6丁目2番1号
		(74) 代理人	100075258
			弁理士 吉田 研二
		(74) 代理人	100096976
			弁理士 石田 純
		(72) 発明者	射谷 和徳
			東京都三鷹市牟礼6丁目2番1号 アロカ株式会社内
		Fターム(参考)	2G047 AA01 AD01 BA03 BC03 BC15
			CA01 EA08 GB02 GJ19
			4C601 DD30 DE06 DE07 DE20 EE30
			LL40

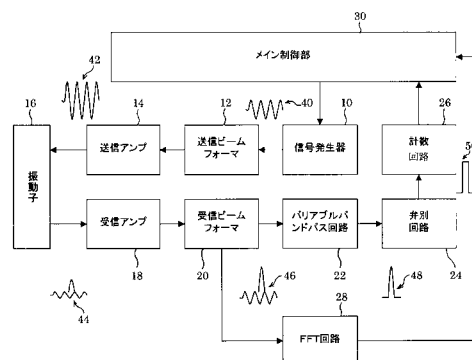
(54) 【発明の名称】 超音波分析装置および超音波分析方法

(57) 【要約】

【課題】対象物を捕捉する反射体を利用した超音波分析の技術を提供する。

【解決手段】振動子16は、溶液内のマイクロバブルからの反射エコーと破碎による衝撃波を受信する。バリアブルバンドパス回路22は、受信信号46からマイクロバブルの衝撃波に対応した特定の周波数帯域の信号を抽出する。これにより反射エコーの成分が除去され、さらに、弁別回路24によって、一定波高値以上の信号が選別され、選別した信号に対応するパルス50を出力する。そして、計数回路26によってパルス50の数がカウントされる。これにより、マイクロバブルの衝撃波に対応した特定の周波数帯域の強い信号の数がカウントされる。そのカウント値は、衝撃波の数すなわちマイクロバブルの数と一致する。そして、計測されたマイクロバブルの数から、マイクロバブルによって捕捉された対象物の量が計測される。

【選択図】図1



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

超音波を送受波する振動子と、
振動子へ送信信号を供給する送信部と、
振動子から受信信号を取得する受信部と、
を有し、
対象物を捕捉するための物質が修飾された反射体に対して超音波を送受波することにより、対象物を分析するための受信信号を取得する、
ことを特徴とする超音波分析装置。

【請求項 2】

10

請求項 1 に記載の超音波分析装置において、
前記反射体は、対象物を捕捉するための物質が表面に修飾されたバブルであり、
前記振動子は、バブルを含む液体を収容した容器内に超音波を送受波する、
ことを特徴とする超音波分析装置。

【請求項 3】

請求項 2 に記載の超音波分析装置において、
前記振動子は、前記バブルを含む液体を吸引することにより容器として機能する分注ノズル内に超音波を送受波する、
ことを特徴とする超音波分析装置。

【請求項 4】

20

請求項 2 に記載の超音波分析装置において、
前記バブルを含む液体を収容した容器と前記振動子との間に設けられるバッグをさらに有し、
バッグ内に超音波伝達媒体が充填されてその超音波伝達媒体を介して超音波が送受波される、
ことを特徴とする超音波分析装置。

【請求項 5】

請求項 4 に記載の超音波分析装置において、
前記バッグは、超音波伝達媒体が充填されて膨らむことにより前記容器を固定し、超音波伝達媒体が排出されて縮むことにより前記容器を開放する、
ことを特徴とする超音波分析装置。

30

【請求項 6】

請求項 2 に記載の超音波分析装置において、
前記バブルを含む液体を容器内で攪拌させる攪拌部をさらに有し、
当該液体を容器内で攪拌させることにより、対象物を捕捉した捕捉バブルとそれ以外のバブルとを容器内で分離させる、
ことを特徴とする超音波分析装置。

【請求項 7】

請求項 6 に記載の超音波分析装置において、
前記攪拌部は、前記バブルを含む液体を収容した容器内で回転子を回転させることにより液体を攪拌する、
ことを特徴とする超音波分析装置。

40

【請求項 8】

対象物を捕捉するための物質が表面に修飾されたバブルと対象物とを混合し、
前記バブルに対して超音波を送受波して受信信号を取得し、
前記受信信号に基づいてバブルの分量を求め、
前記バブルの分量に基づいて対象物の分量を求める、
ことを特徴とする超音波分析方法。

【請求項 9】

請求項 8 に記載の超音波分析方法において、

50

超音波によって前記バブルを破裂させることにより衝撃波を発生させ、
取得した受信信号に含まれる衝撃波成分に基づいてバブルの分量を求める、
ことを特徴とする超音波分析方法。

【請求項 10】

請求項 8 に記載の超音波分析方法において、
対象物を捕捉した捕捉バブルとそれ以外のバブルとを分離させ、
前記捕捉バブルの分量とそれ以外のバブルの分量のうちの少なくとも一方の分量に基づ
いて対象物の分量を求める、
ことを特徴とする超音波分析方法。

【請求項 11】

請求項 10 に記載の超音波分析方法において、
前記捕捉バブルとそれ以外のバブルを含んだ液体を容器内で攪拌することにより、捕捉
バブルとそれ以外のバブルとを容器内で分離させる、
ことを特徴とする超音波分析方法。

【請求項 12】

請求項 10 に記載の超音波分析方法において、
前記捕捉バブルとそれ以外のバブルのうちの一方のバブルを固相に吸着させることによ
り、捕捉バブルとそれ以外のバブルとを分離させる、
ことを特徴とする超音波分析方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、対象物を捕捉する反射体を利用した超音波分析に関する。

【背景技術】

【0002】

マイクロバブルは、液体中に注入された微細な気泡を意味している。このマイクロバブ
ルは、様々な優れた特性を備えているため、多くの分野で利用されている。例えば、医療
分野への応用として、マイクロバブルが超音波の好適な反射体となることから、超音波画
像を取得する際の血管造影剤として利用されている（特許文献 1，2 など参照）。また、
バイオテクノロジーの分野では、マイクロバブルが破壊される時に発生する衝撃波が細胞
膜に小さな穴を開けることにより、それを利用して核酸などを細胞中に挿入する技術が知
られている。

【0003】

【特許文献 1】特開 2002 - 272734 号公報

【特許文献 2】特開 2003 - 102727 号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

近年、マイクロバブルの表面にたんぱく質（抗原、抗体など）や核酸（DNA、RNA
など）を標識する技術が注目を集めている。例えば、マイクロバブルの表面に分子を修飾
し、血管内などでマイクロバブルを対象細胞に捕捉させ、そのマイクロバブルを介して、
血管内を対象細胞の量や血管内における対象細胞の分布などを診断する技術である。

【0005】

このような状況のもと、本願の発明者は、対象物を捕捉するマイクロバブルなどの反射
体と超音波技術とを融合させた新しい技術について研究を重ねてきた。

【0006】

本発明は、このような背景において成されたものであり、その目的は、対象物を捕捉す
る反射体を利用した超音波分析の技術を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【 0 0 0 7 】

上記目的を達成するために、本発明の好適な態様である超音波分析装置は、超音波を送受波する振動子と、振動子へ送信信号を供給する送信部と、振動子から受信信号を取得する受信部と、を有し、対象物を捕捉するための物質が修飾された反射体に対して超音波を送受波することにより、対象物を分析するための受信信号を取得することを特徴とする。

【 0 0 0 8 】

望ましい態様において、前記反射体は、対象物を捕捉するための物質が表面に修飾されたバブルであり、前記振動子は、バブルを含む液体を収容した容器内に超音波を送受波する、ことを特徴とする。望ましい態様において、前記振動子は、前記バブルを含む液体を吸引することにより容器として機能する分注ノズル内に超音波を送受波する、ことを特徴とする。

10

【 0 0 0 9 】

望ましい態様において、前記超音波分析装置は前記バブルを含む液体を収容した容器と前記振動子との間に設けられるバッグをさらに有し、バッグ内に超音波伝達媒体が充填されてその超音波伝達媒体を介して超音波が送受波される、ことを特徴とする。望ましい態様において、前記バッグは、超音波伝達媒体が充填されて膨らむことにより前記容器を固定し、超音波伝達媒体が排出されて縮むことにより前記容器を開放する、ことを特徴とする。

【 0 0 1 0 】

望ましい態様において、前記超音波分析装置は前記バブルを含む液体を容器内で攪拌させる攪拌部をさらに有し、当該液体を容器内で攪拌させることにより、対象物を捕捉した捕捉バブルとそれ以外のバブルとを容器内で分離させる、ことを特徴とする。望ましい態様において、前記攪拌部は、前記バブルを含む液体を収容した容器内で回転子を回転させることにより液体を攪拌する、ことを特徴とする。

20

【 0 0 1 1 】

また、上記目的を達成するために、本発明の好適な態様である超音波分析方法は、対象物を捕捉するための物質が表面に修飾されたバブルと対象物とを混合し、前記バブルに対して超音波を送受波して受信信号を取得し、前記受信信号に基づいてバブルの分量を求め、前記バブルの分量に基づいて対象物の分量を求める、ことを特徴とする。

【 0 0 1 2 】

望ましい態様において、前記超音波分析方法は、超音波によって前記バブルを破裂させることにより衝撃波を発生させ、取得した受信信号に含まれる衝撃波成分に基づいてバブルの分量を求める、ことを特徴とする。望ましい態様において、前記超音波分析方法は、対象物を捕捉した捕捉バブルとそれ以外のバブルとを分離させ、前記捕捉バブルの分量とそれ以外のバブルの分量のうちの少なくとも一方の分量に基づいて対象物の分量を求める、ことを特徴とする。

30

【 0 0 1 3 】

望ましい態様において、前記超音波分析方法は、前記捕捉バブルとそれ以外のバブルを含んだ液体を容器内で攪拌することにより、捕捉バブルとそれ以外のバブルとを容器内で分離させる、ことを特徴とする。望ましい態様において、前記超音波分析方法は、前記捕捉バブルとそれ以外のバブルのうちの一方のバブルを固相に吸着させることにより、捕捉バブルとそれ以外のバブルとを分離させる、ことを特徴とする。

40

【 発明の効果 】

【 0 0 1 4 】

本発明により、対象物を捕捉する反射体を利用した超音波分析が実現される。例えば、反射体の一例であるマイクロバブルに対して超音波を送受波して受信信号を取得し、取得した受信信号に基づいて、マイクロバブルによって捕捉された特定の対象物の分量などを求めることが可能になる。

【 発明を実施するための最良の形態 】

【 0 0 1 5 】

50

以下、本発明の好適な実施形態を説明する。

【0016】

図1には、本発明に係る超音波分析装置の好適な実施形態が示されており、図1は、その主要部の機能ブロック図である。図1に示す超音波分析装置は、マイクロバブルに対して超音波を送受波することによって超音波分析を行う装置である。

【0017】

信号発生器10は、例えば中心周波数が2MHzで3～5波長の送信駆動信号40を生成して送信ビームフォーマ12へ出力する。送信ビームフォーマ12は、マイクロバブルを含んだ溶液内のどの位置に超音波を照射するかを制御する。つまり、送信ビームフォーマ12は、振動子16に含まれる図示しない複数の振動素子を制御して送信ビームを形成し、また、形成した送信ビームを必要に応じて電子的に走査する。送信アンプ14は、振動子16が溶液内のマイクロバブルを破砕するのに十分な強度(例えば、数10～数100mW/c程度)の超音波を発生するように増幅された送信信号42を出力する。

10

【0018】

振動子16は、溶液に超音波を照射するとともに、溶液内のマイクロバブルからの反射エコーと破砕による衝撃波を受信する。受信された反射エコーは、その強度も比較的小さく、また高調波成分も小さい信号である。それに対して、衝撃波はその強度が高く、広い周波数成分を含んだ(パルス幅が狭い)信号である。受信された受信信号44は、受信アンプ18で増幅される。

【0019】

受信ビームフォーマ20は、溶液内のどの位置からの超音波を受信するかを制御する。つまり、受信ビームフォーマ20は、振動子16に含まれる複数の振動素子から得られる受信信号44を整相加算処理して受信ビームを形成する。これにより、受信ビームフォーマ20から整相加算後の受信信号46が出力される。

20

【0020】

バリアブルバンドパス回路22は、受信信号46からマイクロバブルの衝撃波に対応した特定の周波数帯域の信号を抽出する。例えば、中心周波数が4MHz、バンド幅2MHzの特定信号48が抽出され、これにより反射エコーの成分が除去される。さらに、弁別回路24によって、一定波高値以上の信号が選別され、選別した信号に対応するパルス50を出力する。そして、計数回路26によってパルス50の数がカウントされる。これにより、マイクロバブルの衝撃波に対応した特定の周波数帯域の強い信号の数がカウントされる。そのカウント値は、衝撃波の数すなわちマイクロバブルの数と一致する。測定されたマイクロバブルの数はメイン制御部30に出力される。

30

【0021】

なお、受信ビームフォーマ20から出力される整相加算後の受信信号46をFFT回路28においてFFT処理して、その高い周波数成分のパワーをもとめることで、マイクロバブルの量を測定することもできる。

【0022】

また、衝撃波に換えてマイクロバブルからの反射エコーを利用して、あるいは、衝撃波と反射エコーの両方を利用して、マイクロバブルの量を測定してもよい。

40

【0023】

以上のようにして、マイクロバブルの数(量)が計測される。そして、計測されたマイクロバブルの数から、マイクロバブルによって捕捉された対象物の量が計測される。対象物の量の計測については後に詳述することとし、その前に、超音波分析装置の全体構成について説明する。

【0024】

図2は、本発明に係る超音波分析装置の好適な実施形態を示す全体斜視図である。本発明に係る超音波分析装置は、分注装置をベースとして、分注装置に超音波診断装置の機能の一部を取り込むことによって実現することができる。図2には、分注装置をベースとした超音波分析装置1が示されている。

50

【 0 0 2 5 】

超音波分析装置 1 は、基台となるベッド 3 と、ベッド 3 の後部に立設されたコラム 5 とを備えている。コラム 5 の前面の両端部には一対のアーム部材 9 が取り付けられている。アーム部材 9 は、一端がコラム 5 に取り付けられ、他端が、ベッド 3 の上面から立ち上がった支持部材 7 で支持されている。

【 0 0 2 6 】

Y 軸アーム 1 1 は、アーム部材 9 に取り付けられた案内レール 9 a に沿って Y 軸方向へ移動可能に設けられている。クイル 1 3 は、Y 軸アーム 1 1 に取り付けられた案内レール 1 1 a に沿って X 軸方向へ移動可能に設けられている。さらに、分注ヘッド 1 5 が、クイル 1 3 に設けられた案内レール 1 3 a に沿って Z 軸方向へ移動可能に設けられている。クイル 1 3、Y 軸アーム 1 1、分注ヘッド 1 5 の X、Y、Z 軸方向の移動は、図示しない X 軸モータ、Y 軸モータ、Z 軸モータなどからなる各軸方向の移動手段により行われ、その移動は、C P U やプログラムメモリなどを備えたメイン制御部（図 1 の符号 3 0）からの移動指令に基づいて行われる。

10

【 0 0 2 7 】

分注ヘッド 1 5 は、その下方にノズル 1 7 を有しており、ノズル 1 7 の先端部には、所望の液体を吸引吐出するノズルチップ 1 9 が着脱可能に装着される。ノズルチップ 1 9 は合成樹脂材料などで形成され、その先端部が先細り形状になっている。また、コラム 5 の前面には、ピストン型ポンプやシリンジポンプなどで構成される分注ポンプ 2 1 が設けられている。分注ポンプ 2 1 と分注ヘッド 1 5 のノズル 1 7 は配管 2 3 で接続され、分注ポンプ 2 1 の駆動によりノズル 1 7 およびノズルチップ 1 9 内の圧力を増減させ、ノズルチップ 1 9 に所望の液体を吸引して吐出できるよう構成されている。配管 2 3 は、可撓性材料で形成されており、その長さはノズルチップ 1 9 が分注動作の全範囲内で移動しても分注ポンプ 2 1 と分注ヘッド 1 5 のノズル 1 7 との接続関係を維持できる長さとなっている。分注ポンプ 2 1 の駆動は、メイン制御部（図 1 の符号 3 0）からの駆動指令に基づいて行われる。

20

【 0 0 2 8 】

ベッド 3 の上面にはテーブル 2 5 が載置されている。テーブル 2 5 の上面には、複数の試験管 2 7 を立設状態で保持して収納する試験管ラック 2 9 が取り付けられている。試験管 2 7 には、例えば、検体や試薬が収容されている。また、テーブル 2 5 の中央部には、複数の試験管 3 1 を収納する試験管ラック 3 3 が取り付けられている。さらに、テーブル 2 5 の上面には、複数のウェル 3 5 a が設けられたマイクロプレート 3 5 や、ノズルチップ 1 9 を複数個収容可能なノズルチップラック 3 7 が取り付けられている。なお、図示しない取り外し機構によってノズル 1 7 から取り外された使用済みのノズルチップ 1 9 は、ノズルチップボックス 3 9 へ破棄、収容される。

30

【 0 0 2 9 】

図 2 に示す超音波分析装置 1 は、マイクロバブルを含む液体を吸引したノズルチップ 1 9 に対して、あるいは、ノズルチップ 1 9 によってマイクロバブルを含む液体が注入された容器に対して、超音波を送受波する。そのため、超音波分析装置 1 は、超音波を送受波する超音波アプリケーション 1 0 1 を備えている。

40

【 0 0 3 0 】

超音波アプリケーション 1 0 1 は、テーブル 2 5 の上面に載置され、枠体 1 0 3 と枠体 1 0 3 の内側の中空部に取り付けられたバッグ 1 0 7 を備えている。枠体 1 0 3 は、その内周側に振動子（図 1 の符号 1 6）を備えている。また、バッグ 1 0 7 は、その内部に、超音波伝達媒体として機能する水などのカップリング剤が充填される。水などのカップリング剤は、タンク 1 0 9 に貯留されている。ここで、超音波アプリケーション 1 0 1 の構成と機能について詳述する。

【 0 0 3 1 】

図 3 は、超音波アプリケーション 1 0 1 の構成と機能を説明するための図である。図 3（A）に示すように、超音波アプリケーション 1 0 1 は、略円筒形状の枠体 1 0 3 と、枠体 1 0 3

50

の内側の中空部に取り付けられた略円筒形状のバッグ１０７を備えている。バッグ１０７は、その内部に、水などのカップリング剤が充填される。水などのカップリング剤は、枠体１０３に設けられた供給口を介してタンク（図２の符号１０９）からバッグ１０７内に供給され、また、枠体１０３に設けられた排出口を介してバッグ１０７内からタンクへ排出される。

【００３２】

バッグ１０７の内側の中空部１０５には、マイクロバブルを含む液体を吸引したノズルチップ１９またはマイクロバブルを含む液体が注入された容器が挿入される。そして、枠体１０３の内周側に設けられる図示しない振動子が、バッグ１０７を介して、ノズルチップ１９や容器に対して超音波を送受波する。つまり、バッグ１０７に充填される水などのカップリング剤が超音波伝達媒体として機能する。さらに、バッグ１０７は、ノズルチップ１９や容器を固定、開放する機能を備えている。

10

【００３３】

図３（Ｂ）に示すように、バッグ１０７内に水などが充填されていない縮んだ状態で内側の中空部１０５が大きくなり、一方、図３（Ｃ）に示すように、バッグ１０７内に水などが充填されて膨らんだ状態で内側の中空部１０５が小さくなる。このため、中空部１０５にノズルチップ１９や容器が挿入された状態でバッグ１０７内にカップリング剤が充填されることにより、バッグ１０７によってノズルチップ１９や容器が固定され、その状態で超音波の送受波が行われる。また、中空部１０５からノズルチップ１９や容器を取り出す際には、バッグ１０７内からカップリング剤が排出されることにより、ノズルチップ１

20

【００３４】

このように、バッグ１０７は、ノズルチップ１９や容器を固定、開放する機能を備えている。なお、バッグ１０７によってノズルチップ１９や容器が固定された状態で、バッグ１０７内のカップリング剤の温度を制御することにより、ノズルチップ１９や容器内の試薬の温度を制御してもよい。

【００３５】

図４は、超音波アプリケーションが備える振動子１６を説明するための図である。振動子１６は、略円筒形状の枠体（図２，３の符号１０３）の内周側面に沿って設けられる。そのため、振動子１６は、全体として円筒形状となっている。

30

【００３６】

図４（Ａ）は、円筒の底面に平行な切断面による振動子１６の断面図である。図４（Ａ）に示すように、振動子１６は、４つの振動素子ブロック１６ａ～１６ｄによって、全体としての断面が円形に形成されている。図４（Ｂ）は、各振動素子ブロック１６ａ～１６ｄの斜視図である。各振動素子ブロック１６ａ～１６ｄは、複数の振動素子１６０で形成されている。複数の振動素子１６０は、円筒の側面に沿って配置されている。例えば、円筒の円周方向に沿って７個、円筒の高さ方向に沿って１０個が配置されて合計７０個の振動素子１６０によって各振動素子ブロック１６ａ～１６ｄが形成される。

【００３７】

このように、振動子１６は、複数の振動素子１６０（例えば、７０個×４ブロック＝２８０個の振動素子）によって、全体として円筒形状に形成される。そして、各振動素子１６０から発せられる超音波が送信ビームフォーマ（図１の符号１２）によって制御され、また、各振動素子１６０の受信信号が受信ビームフォーマ（図１の符号２０）によって整相加算処理される。これにより、振動子１６は、円筒の内側に向かって超音波ビームを形成し、さらに、形成した超音波ビームを走査することができる。例えば、円筒の中心軸を通る超音波ビームを形成し、その超音波ビームを円筒の中心軸を回転軸として円筒の円周方向に回転させる。また、超音波ビームを円筒の中心軸に沿って平行移動させてもよいし、円筒の径方向に沿って平行移動させるなどの走査態様を実現してもよい。

40

【００３８】

本実施形態の超音波分析装置の構成と機能は以上のとおりである。そこで、次に、本実

50

施形態の超音波分析装置による分析方法について説明する。まず、マイクロバブルによる対象物の捕捉について説明する。

【0039】

図5は、マイクロバブルによる対象物の捕捉の原理を説明するための図であり、抗体が修飾されたマイクロバブルとそれによって捕捉される対象物である抗原を示した模式図である。

【0040】

マイクロバブル(microbubbles)500は液体中に注入された「微細な気泡」を意味し、様々な優れた特性をもつため多くの分野で利用されている。特に最近になりマイクロバブル500の表面にタンパク質(抗原、抗体)や核酸(DNA、RNA)を標識する技術が開発されている。本発明においても、対象物を捕捉するための物質をマイクロバブル500の表面に修飾する技術が利用されている。図5には、その一例として、マイクロバブル500の表面に抗体510を修飾した実施形態が示されている。

【0041】

マイクロバブル500は、例えば、親水基と疎水基でできた高分子であり、疎水基が内側に集まって気泡を包み込み、そして、親水基が外側に集まってバブルの表面を形成している。さらに本実施形態では、マイクロバブル500の表面に抗体510が修飾されている(図5の符号500'参照)。

【0042】

本実施形態では、抗体510が修飾されたマイクロバブル500'を含んだ検出試薬とサンプル(検体)とを反応させる。この時、マイクロバブル500'表面の抗体510は、検体中の目的の抗原520と特異的に結合する。図5において、マイクロバブル500aは、バブル表面の抗体510の全てが検体中の抗原520と結合したバブルを示している。なお、例えばマイクロバブル500の個数と検体中の目的の抗原520の個数との数量関係によって、バブルの中には、表面の抗体510の一部が検体中の目的の抗原520と結合しないバブルも存在し得る。

【0043】

図5に示す実施形態では、表面の抗体510の全てが検体中の抗原520と結合したマイクロバブル500aと、それ以外のバブルとを分離識別するために、固相530に抗原520'が固定されている。これにより、検体中に浮遊する抗原520と未反応の抗体510をもつマイクロバブル500bが、固相530に固定された抗原520'と反応して固相530に吸着し、これにより、マイクロバブル500aとマイクロバブル500bが分離される。

【0044】

次に、図5の捕捉の原理を利用した、本発明に係る超音波分析装置による超音波分析方法について説明する。

【0045】

図6は、本発明に係る超音波分析方法の好適な実施形態を説明するための図であり、図6には、図1および図2の超音波分析装置を利用した超音波分析方法のフローチャートが示されている。以下、フローチャートの各ステップごとにその処理内容を説明する。なお、以下の説明において、図1および図2に示した部分にはそれらの符号を利用する。

【0046】

まず、分注ヘッド15が、XYZ方向の移動機構によって、超音波分析装置のワークエリアを移動し、ノズルチップラック37に收容されたノズルチップ19を装着する(S601)。その後、目的の抗原を捕捉するためにその表面に抗体が修飾されたマイクロバブルを含んだ試薬を試験管27から吸引し、マイクロプレート35の各ウェル35aに分注する(S602)。

【0047】

次にノズルチップ19を交換し(S603)、試験管31から検体(例えば全血)をノズルチップ19内に吸引し、マイクロプレート35へ分注し(S604)、そして、マイ

10

20

30

40

50

クロプレート 35 内でマイクロバブルを含んだ試薬と混合、攪拌する (S605)。これにより反応が開始される。さらに反応を促進させるために、例えば、摂氏 37 度程度の温度をかけてインキュベーションを行う (S606)。その後、マイクロプレート 35 内で反応させた試薬は、再びノズルチップ 19 内に吸引され、ノズルチップ 19 が超音波アプリケーション 101 内に挿入される (S607)。

【0048】

なお、マイクロプレート 35 内には、目的の抗原が固定された固相が設けられている。そのため、未反応の抗体をもつマイクロバブルは、その抗体が固相の抗原と結合し、固相に吸着する (図 5 参照)。従って、再びノズルチップ 19 内に試薬を吸引すると、ノズルチップ 19 内には、固相に吸着していないマイクロバブル、すなわち最初の抗原抗体反応で全ての抗体が反応したマイクロバブル (図 5 の符号 500a に対応したバブル) が吸引されることになる。

10

【0049】

そして、超音波アプリケーション 101 内にノズルチップ 19 が挿入された状態でバッグ 107 内に水が充填されてノズルチップ 19 とバッグ 107 が密着して、ノズルチップ 19 が固定される (S608)。こうして、超音波アプリケーション 101 は、バッグ 107 を介して、ノズルチップ 19 内に超音波を送波して試薬に超音波エネルギーを供給し、超音波作用によってマイクロバブルを破裂させる (S609)。さらにマイクロバブルの破裂によって発生する衝撃波を観測し、ノズルチップ 19 内のマイクロバブルの量に比例した目的の抗原の量を計数する (S610)。

20

【0050】

抗原量の計数の終了後、バッグ 107 内から水を排出してノズルチップ 19 を取り出す。次にチップ内の試薬を廃液し、取り外し機構によってノズルチップ 19 をノズル 17 から外し、ノズルチップボックス 39 へ廃棄する (S611)。新たな試薬について抗原量を計測する場合には、S603 に戻り、記述した一連の処理を再度実行する。

【0051】

ノズルチップ 19 内のマイクロバブルの量は、検体中の抗原の量によって変化するので、吸引された試薬に超音波を照射してマイクロバブルを破碎し、その時発生する衝撃波の量、個数を計測すれば、検体中の抗原の量を検出することができる。マイクロバブルが発生する衝撃波は、その強度が高いことから、例えば図 1 に示した信号処理の原理により弁別回路 24 において 1 つのバブルからの信号を検出することが可能であり、非常に高感度の検出が可能となる。

30

【0052】

なお、図 6 の実施形態では、固相に固定された抗原を利用してマイクロバブルを分離識別している。これに換えて、以下に説明する装置や方法でマイクロバブルの分離識別を行うことも可能である。

【0053】

図 7 は、液体を容器内で攪拌させてマイクロバブルを分離識別する超音波分析装置を説明するための図であり、図 7 には、その超音波分析装置の超音波アプリケーション 101 周辺の構成が示されている。なお、図 7 に示す装置は、図示した構成以外の部分については、図 2 に示す装置構成と同じであり、また、図 1 に示した各機能を備えている。

40

【0054】

図 7 に示す装置では、超音波アプリケーション 101 内に検出容器 700 が挿入されている。そして、バッグ 107 内に水が充填されて検出容器 700 が固定されている。

【0055】

検出容器 700 内には、ノズルチップ (図 2 の符号 19) からマイクロバブルを含んだ試薬と検体 (例えば全血) とを混合した液体が注入されている。検出容器 700 は、図示されていない検出容器移動機構で、スターラー 720 の上に置かれる。このスターラー 720 は、例えば、磁気作用を利用して検出容器 700 内の回転子 710 を回転させる。これにより、検出容器 700 内の液体が攪拌されて回転渦が発生する。液体内のマイクロバ

50

ルは、対象物である抗原を捕捉したか否かによってその重さが異なる。そのため、液体が攪拌されることにより、液体で重さに応じたマイクロバブルの分布が発生し、その分布を超音波アプリケーション１０１で観測する。

【００５６】

図８は、図７に示した超音波分析装置を利用した超音波分析方法を説明するための図である。検出容器７００内の液体が攪拌されて回転渦が発生すると、その液体に含まれるマイクロバブルは、その重さに応じて偏った分布を示す。つまり、抗原を捕捉していない比較的軽いバブル５００Ｌは、液体の上方に移動して回転渦の中心付近に集められる。

【００５７】

図８（Ａ）には、軽いバブル５００Ｌが回転渦の中心付近に集められている様子を示している。このように、軽いバブル５００Ｌは、液体の上方に移動するため、超音波アプリケーション１０１によって液体の高さ方向の中央付近に超音波が送受波されると、超音波は、軽いバブル５００Ｌに衝突せずに液体内を伝播する。

10

【００５８】

そのため、図８（ａ）に示すように、超音波の受信信号を取得すると、液体内から比較的小さい振幅のみが観測され、そして検出容器７００の壁面に対応した部分において大きな振幅が観測される。

【００５９】

これに対し、抗原を捕捉した比較的重いバブル５００Ｈは、攪拌によって液体内の全域に分散される。図８（Ｂ）はその様子を示しており、重いバブル５００Ｈは、液体の高さ方向の中央付近に存在する。従って、超音波アプリケーション１０１によって液体の高さ方向の中央付近に超音波が送受波されると、超音波は、重いバブル５００Ｈに衝突しながら液体内を伝播する。

20

【００６０】

そのため、図８（ｂ）に示すように、超音波の受信信号を取得すると、液体内からも比較的大きな振幅が観測される。つまり、重いバブル５００Ｈからの反射エコーや重いバブル５００Ｈが破裂したことによる衝撃波成分が観測される。なお、検出容器７００の壁面に対応した部分においてさらに大きな振幅が観測される。

【００６１】

図８（ａ）と図８（ｂ）との比較から明らかなように、液体を攪拌して軽いバブル５００Ｌと重いバブル５００Ｈとを分離することにより、受信信号の強度（振幅）から、対象物である抗原を捕捉した重いバブル５００Ｈを識別することが可能になる。この方法を利用することにより、検出容器７００内でマイクロバブルと目的の抗原を反応させて攪拌するのみでマイクロバブルの分離が可能になり、ノズルチップの交換や洗浄などの処理を必要としない簡潔で短時間の分析が可能となる。

30

【００６２】

以上、本発明の好適な実施形態を説明したが、上述した実施形態により、定量性、安全性、検出感度、簡便性に優れた分析方法及び装置が提供される。また、目的の抗原（分子）をマイクロバブルで捕捉し、マイクロバブルが破碎するときには発生する衝撃波を観測することで、感度に優れた分析方法及び装置が提供される。また、カップリング剤を充填するバッグを超音波アプリケーションに設けたことにより、超音波を効果的に照射及び受信することができ、安定して高感度な分析が達成される。さらに、バッグに注入するカップリング剤の温度を制御することで、容器内の温度を制御することができ、反応の促進が可能となり、分析時間、感度が向上する。

40

【図面の簡単な説明】

【００６３】

【図１】本発明に係る超音波分析装置の主要部を示す機能ブロック図である。

【図２】本発明に係る超音波分析装置の好適な実施形態を示す全体斜視図である。

【図３】超音波アプリケーションの構成と機能を説明するための図である。

【図４】超音波アプリケーションが備える振動子１６を説明するための図である。

50

【図5】マイクロバブルによる対象物の捕捉の原理を説明するための図である。

【図6】本発明に係る超音波分析方法の好適な実施形態を説明するための図である。

【図7】攪拌によりマイクロバブルを分離識別する装置を説明するための図である。

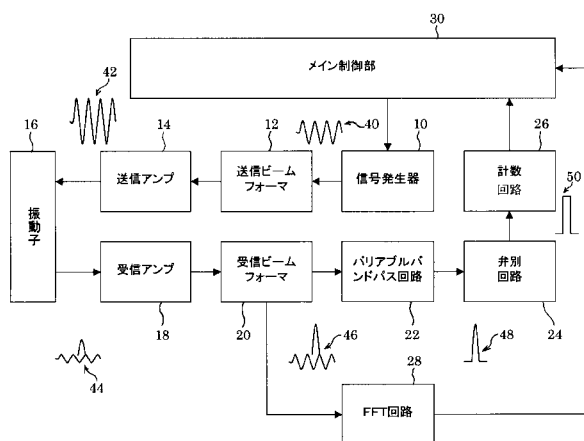
【図8】攪拌によりマイクロバブルを分離識別する方法を説明するための図である。

【符号の説明】

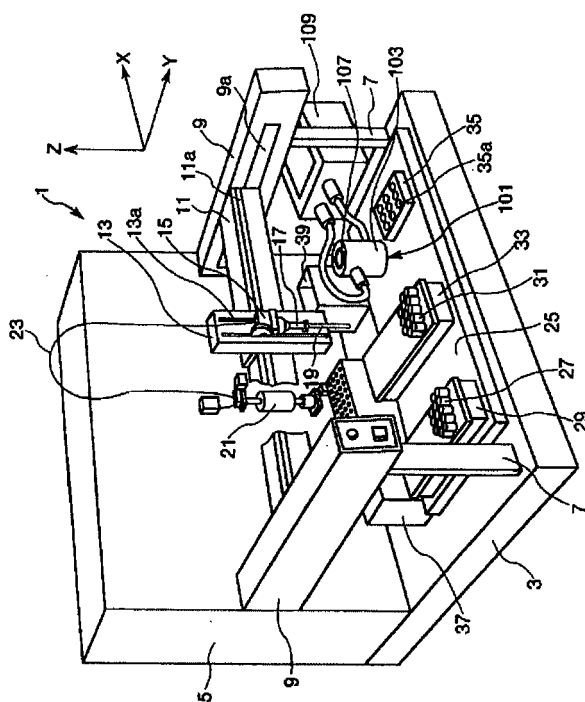
【0064】

101 超音波アプリケータ、103 枠体、107 バッグ、160 振動素子、500 マイクロバブル、510 抗体、520 抗原。

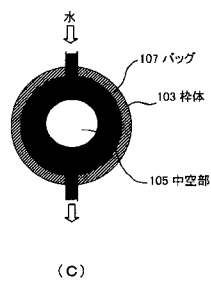
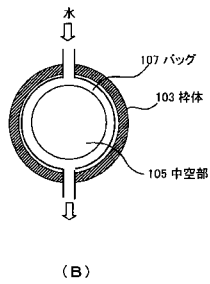
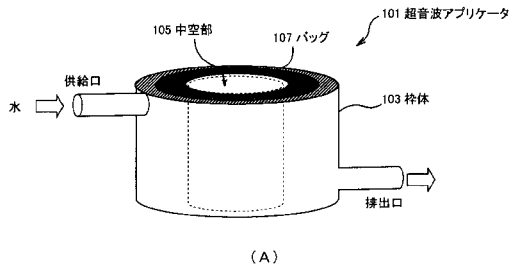
【図1】



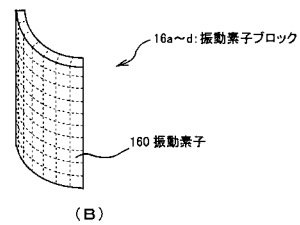
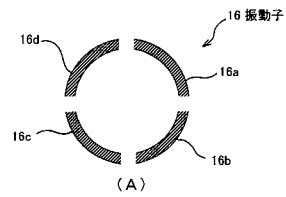
【図2】



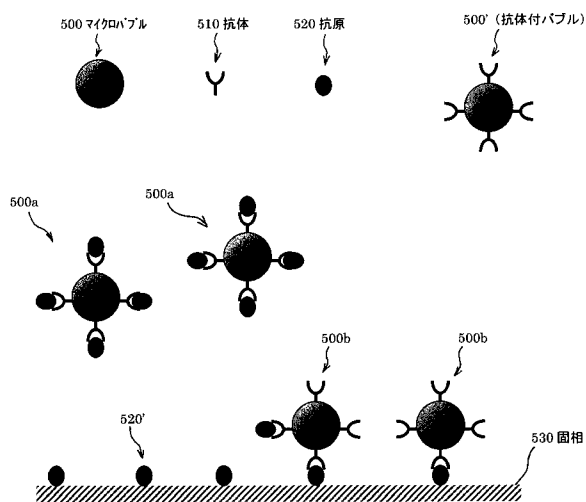
【図 3】



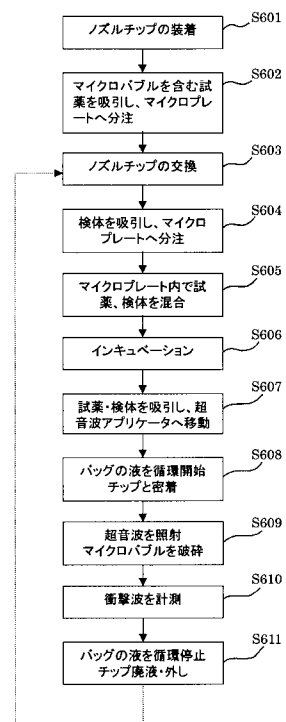
【図 4】



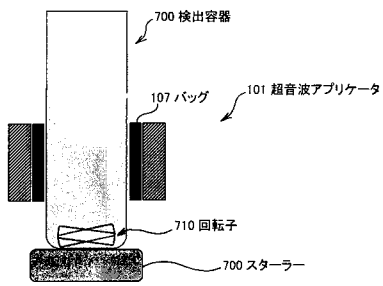
【図 5】



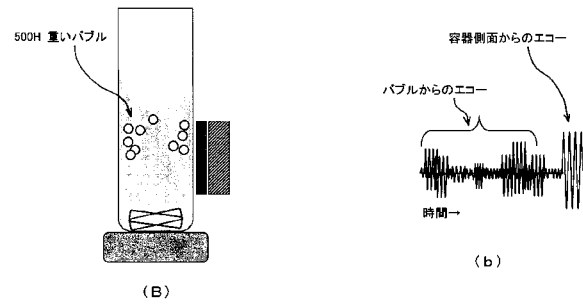
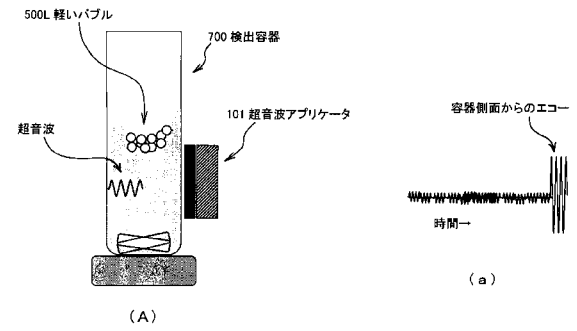
【図 6】



【図 7】



【図 8】



专利名称(译)	超声波分析装置和超声波分析方法		
公开(公告)号	JP2007218771A	公开(公告)日	2007-08-30
申请号	JP2006040585	申请日	2006-02-17
[标]申请(专利权)人(译)	日立阿洛卡医疗株式会社		
申请(专利权)人(译)	阿洛卡有限公司		
[标]发明人	射谷和徳		
发明人	射谷 和徳		
IPC分类号	G01N29/02 A61B8/00		
FI分类号	G01N29/02 A61B8/00		
F-TERM分类号	2G047/AA01 2G047/AD01 2G047/BA03 2G047/BC03 2G047/BC15 2G047/CA01 2G047/EA08 2G047/GB02 2G047/GJ19 4C601/DD30 4C601/DE06 4C601/DE07 4C601/DE20 4C601/EE30 4C601/LL40		
代理人(译)	吉田健治 石田 纯		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

要解决的问题：提供一种使用反射器捕获物体的超声分析技术。振荡器16从溶液中的微气泡接收反射回波，并由于破碎而接收冲击波。可变带通电路22从接收信号46中提取与微泡的冲击波相对应的特定频带的信号。结果，去除了反射回波的成分，并且鉴别电路24进一步选择具有一定峰值或更大的信号，并输出与所选择的信号相对应的脉冲50。然后，计数电路26对脉冲50的数量进行计数。结果，计数了与微气泡的冲击波相对应的特定频带中的强信号的数量。计数值与冲击波的数量匹配，即微气泡的数量。然后，从所测量的微气泡的数量，测量被微气泡捕获的物体的量。[选型图]图1

