明　細　書

発明の名称 ： 細胞捕捉デバイス

技術分野

[0001] 本発明は、被検液中に侵入した特定の細胞をフィルタにより捕捉するための細胞捕捉デバイスに関する。

背景技術

[0002] 「悪性腫瘍」とも呼ばれるがんは進行した場合生体の生命維持に重大な支障をきたすため、治療方法について種々検討されている。がん患者の治療方針を決める際の目安になるものとして、がんの転移の有無がある。転移はがん細胞が血管又はリンパ管の内部に侵入し、これらを経由して体中に広がって他の臓器にがん細胞が移り住むことによる。したがって、血中のがん細胞の有無及びその量の測定は、がんの転移予測をするに際して重要な情報となる。このような血管又はリンパ管を通じて人の体内を循環するがん細胞は、血中循環がん細胞（Ｃｉｒｃｕｌａｔｉｎｇ　Ｔｕｍｏｒ　Ｃｅｌｌ：ＣＴＣ）と呼ばれている。

[0003] 転移がんの検査又は抗がんの評価のためにＣＴＣを捕える従来技術としては、例えば、特許文献１に示すように、ＣＴＣをフィルタで捕獲する方法が知られている。特許文献１では、フィルタの半導体技術を用いた製造方法、フィルタを収納したセルユニットの形状、並びに、血液及び処理液を流す流路の構造が示されている。具体的には、フィルタを収納したセルユニットにがん細胞を含んだ血液を流すことでがん細胞を捕獲し、フィルタ上に存在する細胞を染色によりがん細胞と同定する構成が示されている。また、特許文献２、３には、がん細胞及び免疫細胞の少なくとも一方を含む細胞分散液を通過させて、前記がん細胞及び前記免疫細胞の少なくとも一方に、物理的作用、化学的作用及び生理活性作用の少なくとも一種を付与することができる細胞処理カートリッジを備える体液処理システムが開示されている。また、特許文献４には、ニッケル基板に微細貫通孔を有するニッケル基板の上下に

試料供給口を備えるポリジメチルシロキサン（ＰＤＭＳ）製上部部材と試料排出口とを備える下部部材とを備えるマイクロ流体デバイスが開示されている。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1：米国特許出願公開第２０１１／００５３１５２号明細書

特許文献2：特開２０１０－２２７０１１号公報

特許文献3：特開２０１０－７５１９１号公報

特許文献4：特開２０１１－１６３８３０号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] しかしながら、特許文献１～４記載の装置を用いた場合、装置の流路内に空気が混入した場合には検体の処理の効率を著しく低下させ、さらに測定精度が低下するという懸念がある。また、処理液中の異物がフィルタ上に蓄積して細胞捕捉の障害になる懸念もある。

[0006] 本発明は上記を鑑みてなされたものであり、特に細胞を捕捉するフィルタ付近への空気の混入を抑制すると共に液中の異物を除去し、細胞の捕捉に係る処理を再現性よく行うことが可能な細胞捕捉デバイスを提供することを課題とする。

課題を解決するための手段

[0007] 上記目的を達成するため、本発明の一形態に係る細胞捕捉デバイスは、細胞を含む被検液又は被検液中の細胞を処理するための処理液を内部に導入するための１以上の導入流路と、前記被検液又は前記処理液を外部に排出するための排出流路と、複数の貫通孔が厚み方向に形成されて、前記導入流路と前記排出流路との間の流路上に前記被検液又は前記処理液が該貫通孔を通過するように配置されたフィルタと、前記導入流路と前記排出流路との間の流路上にあって前記フィルタと前記導入流路の間に形成される導入領域と、前

記フィルタと前記排出流路との間に形成される排出領域と、前記導入流路の少なくとも一部と、前記導入領域と、前記排出領域とを内部に収容する筐体部と、を備える細胞捕捉デバイスであって、少なくとも１つの前記導入流路上であって前記導入領域との接続部分とは離間した位置に設けられ、前記導入流路の径よりもその径が大きな空間領域により形成された前処理部を更に備えることを特徴とする。

[0008] 前処理部が導入流路に設けられることで、導入流路を流れる処理液又は被検液に混在する気泡が分離して前処理部の空間領域に貯留される。ここで、気泡の比重が液のそれよりも小さいので、分離した気泡は液の上部に移動して貯留される。したがって、前処理部よりも後段に配置されるフィルタ近傍へ向けて気泡が混在した処理液又は被検液の供給を抑制し、細胞の捕捉に係る処理を再現性よく行うことが可能となる。

[0009] ここで、前記前処理部は、複数の貫通孔が厚み方向に形成されて、前記処理液又は前記被検液が該貫通孔を通過するように配置された第２のフィルタを備える態様とすることができる。

[0010] 前処理部が第２のフィルタを備えることにより、液体中の異物を除去できるため、フィルタにおける細胞の捕捉に係る処理を再現性よく行うことが可能となる。また、第２のフィルタを前処理部に設けることにより、気泡の除去効果が向上し、細胞の捕捉に係る処理の精度も向上する。

[0011] また、前記空間領域と前記導入領域との間の流路が前記筐体部の外方を経由している態様とすることができる。

[0012] この場合、空間領域と導入領域との間の流路を筐体部に設ける構成と比較して、筐体部内部の構造が複雑化することを防ぐことができるため、製造コストの低減が可能となる。

[0013] また、前記導入領域の端部が湾曲している態様とすることができる。導入領域の端部を湾曲した形状とすることにより、導入領域５１に気泡が貯留することを更に防ぐことができる。

発明の効果

[0014] 本発明によれば、細胞の捕捉に係る処理を再現性よく行うことが可能な細胞捕捉デバイスが提供される。

図面の簡単な説明

[0015] [図1]第１実施形態に係る細胞捕捉デバイスを含む細胞捕捉装置について説明する図である。

[図2]第１実施形態に係る細胞捕捉デバイスの斜視図である。

[図3]第１実施形態に係る細胞捕捉デバイスの正面図である。

[図4]第１実施形態に係る細胞捕捉デバイスの上面図である。

[図5]第１実施形態に係る細胞捕捉デバイスの分解斜視図である。

[図6]第１実施形態に係る細胞捕捉デバイスの分解斜視図である。

[図7]第２実施形態に係る細胞捕捉デバイスの斜視図である。

[図8]第２実施形態に係る細胞捕捉デバイスの正面図である。

[図9]第２実施形態に係る細胞捕捉デバイスの上面図である。

[図10]第２実施形態に係る細胞捕捉デバイスの分解斜視図である。

[図11]第２実施形態に係る細胞捕捉デバイスの分解斜視図である。

[図12]第２実施形態の変形例に係る細胞捕捉デバイスの分解斜視図である。

[図13]第３実施形態に係る細胞捕捉デバイスの正面図である。

[図14]第３実施形態に係る細胞捕捉デバイスの上面図である。

[図15]第３実施形態に係る細胞捕捉デバイスの分解斜視図である。

[図16]第３実施形態に係る細胞捕捉デバイスの分解斜視図である。

発明を実施するための形態

[0016] 以下、添付図面を参照して、本発明を実施するための形態を詳細に説明する。なお、図面の説明においては同一要素には同一符号を付し、重複する説明を省略する。また、本明細書において「～」を用いて示された数値範囲は、「～」の前後に記載される数値をそれぞれ最小値及び最大値として含む範囲を示す。

[0017] （細胞捕捉装置）

図１は第１実施形態に係る細胞捕捉デバイスを含む細胞捕捉装置の構成を

説明する図である。細胞捕捉装置は、被検液である血液をフィルタによってろ過することで血液中に含まれる細胞を捕捉する装置である。また、フィルタにより捕捉された細胞について、染色液等の処理液を用いて染色することで、細胞の特定及び細胞の個体数のカウント等が行われる。以下の実施形態では、被検液が血液であり、捕捉対象となる細胞が血中循環がん細胞（Ｃｉｒｃｕｌａｔｉｎｇ　Ｔｕｍｏｒ　Ｃｅｌｌ：ＣＴＣ）である場合について説明するが、この点については限定されない。例えば、被検液としては、血液、リンパ液等が挙げられ、捕捉対象となる特定の細胞としては、ＣＴＣを始めとする希少細胞、循環内皮細胞（Ｃｉｒｃｕｌａｔｉｎｇ　ｅｎｄｏｔｈｅｌｉａｌ　ｃｅｌｌｓ：ＣＥＣ）、血管循環内皮前駆細胞（Ｃｉｒｃｕｌａｔｉｎｇ　ｅｎｄｏｔｈｅｌｉａｌ　ｐｒｏｇｅｎｉｔｏｒ　ｃｅｌｌｓ：ＣＥＰ）等が挙げられる。

[0018] 図１に示すように、細胞捕捉装置１００は、細胞を捕捉するためのフィルタが内部に設けられた細胞捕捉デバイス１、細胞捕捉デバイス１に対して処理液（試薬）を供給するための軟質チューブからなる処理液流路３、細胞捕捉デバイス１に対して血液を供給するための軟質チューブからなる被検液流路４が設けられている。処理液流路３の上流側には、互いに異なる処理液（試薬）が入れられている複数の処理液収納容器５が設けられる。処理液収納容器５に投入される処理液としては、細胞を染色するための染色液、フィルタに捕捉された細胞等を洗浄するための洗浄液、細胞を変性・変質・腐敗等から保護するための固定液、染色液が細胞内部に浸透できるようにするための透過液等が挙げられる。図１に示す複数の処理液収納容器５は、封止部材５Ａによって封止されているが、この構成は特に限定されない。

[0019] 複数の処理液収納容器５に対してはそれぞれ軟質チューブ６に接続された硬質チューブ６Ａが挿入されて個別の流路（処理液流路）を形成している。そして、これらの流路が選択バルブ８に対して接続されており、選択バルブ８を回転させることにより処理液流路３に対して接続する処理液が選択され、選択された処理液が収容された処理液収納容器５に対して挿入された硬質

チューブ６Ａ及び軟質チューブ６と処理液流路３とが接続される。なお、硬質チューブ６Ａ及び軟質チューブ６の構成は適宜変更することができる。

[0020] 細胞捕捉デバイス１に対して接続する被検液流路４には、内部に被検液として特定の細胞を含んだ血液が納められた血液収納容器１０（被検液収納容器）が接続されている。細胞捕捉デバイス１に対しては、処理液及び血液を同時に供給するのではなく、いずれか一方を供給する構成となっている。処理液及び血液のいずれの液体を供給するかの制御は処理液流路３及び被検液流路４のそれぞれに対して取り付けられたバルブ２１、２２によって切り替える。例えば、血液を細胞捕捉デバイス１に対して供給する場合は、バルブ２１を閉とし、バルブ２２を開とする。バルブ２１、２２としては、軟質チューブを加圧変形させてその流れを遮断するピンチバルブを用いることができる。

[0021] また、細胞捕捉デバイス１に対して処理液及び血液のうちのいずれかの液体を供給する場合、細胞捕捉デバイス１の下流側の軟質チューブからなる排出流路９上に設けられたポンプ２４の駆動によって目的の液体を吸引することで液体の供給が行われる。ポンプ２４は回転数変化により流路中の液体の流速を変えることが可能な構造となっている。ポンプ２４としては、例えば軟質チューブに対する加圧による蠕動点を順次移動させる蠕動ポンプ（ペリスタルティックポンプ）を用いることができる。ポンプ１４の駆動により、処理液、血液等の液体は処理液流路３又は被検液流路４の内部を細胞捕捉デバイス１に向かう方向に流れ、細胞捕捉デバイス１に供給される。そして、細胞捕捉デバイス１を通過した液体は、排出流路９を経て廃液容器１６に流れ込む構造となっている。これらの構造により、血液中の細胞が細胞捕捉デバイス１内の流路上に設けられたフィルタによって捕捉されると共に、染色液により細胞が染色される。

[0022] 細胞捕捉デバイス１には、処理液又は被検液の前処理を行う前処理部が少なくとも１つ設けられる。具体的には、細胞捕捉デバイス１へ処理液を供給する処理液流路３に接続される流路上に処理液の前処理を行う第１前処理部

が設けられると共に、細胞捕捉デバイス１へ血液を供給する被検液流路４に接続される流路上に、被検液の前処理を行う第２前処理部が設けられる。細胞捕捉デバイス１の詳細については後述する。

[0023] 上記の各部の制御は、制御部３０（選択手段）による制御により行われる。具体的には、選択バルブ８、バルブ２１、２２、２３及びポンプ２４の駆動は、制御部３０からの指示によって行われる。制御部３０には、上記の各部についての駆動、停止等の制御を可能とするプログラムを入力するためのプログラム入力機能が備えられていて、これにより入力されたプログラムによって上記したように各機器を順に動作させる駆動機構が付加されている。制御部３０（選択手段）によって液体を流すラインが選択され、その選択結果に基づいて、制御部３０から上記のバルブの開閉及びポンプの駆動（送液手段）に係る指示が各部に対して行われる。

[0024] （細胞捕捉デバイス）

次に、第１実施形態に係る細胞捕捉デバイス１について、図２～図６を用いて説明する。図２は、細胞捕捉デバイスの外観斜視図であり、図３は、細胞捕捉デバイスの正面からの構成図であり、図４は、細胞捕捉デバイスの上面からの構成図であり、図５及び図６は、細胞捕捉デバイスの分解斜視図である。

[0025] 細胞捕捉デバイス１は、複数の貫通孔１２を有するフィルタ１１を含む枠材１３を蓋部材５０と収納部材６０とで挟み込んだ構成とされている。蓋部材５０及び収納部材６０が、筐体部として機能する。フィルタ１１は、蓋部材５０及び収納部材６０を組み合わせた際にその内部に形成された空間に配置されている。フィルタ１１は、例えば金属からなり、その厚み方向に複数の貫通孔１２が形成されたものである。

[0026] 細胞捕捉デバイス１の寸法は、作業性及び観察性の観点から、上面視における蓋部材５０の一辺の長さが１０ｍｍ～１００ｍｍであることが好ましく、１５ｍｍ～７０ｍｍであることがより好ましく、２０ｍｍ～３０ｍｍであることがさらに好ましい。また、厚みに関しては観察機器の高さ方向の可動

範囲の観点から、２ｍｍ～２０ｍｍであることが好ましく、３ｍｍ～１５ｍｍであることがより好ましく、５～１０ｍｍであることがさらに好ましい。なお、細胞捕捉デバイス１をクリップ等により挟んで補強する場合、上記の厚みにはクリップの厚みは含まれない。

[0027] フィルタ１１に用いられる金属の材質は、金、銀、銅、アルミニウム、タングステン、ニッケル、クロム及びこれらの金属の合金が例示できるが、これらに限定するものではない。また、金属は単体で用いてもよく、機能性を付与するために他の金属との合金又は金属の酸化物として用いてもよい。価格又は入手の容易さの観点から、ニッケル、銅、金及びこれらを主成分とする金属を用いることが好ましく、特にニッケルを主成分とする金属が用いられることが好ましい。また、フィルタ５７がニッケルを主成分とする材料から形成される場合、ニッケルの表面に金めっきがされていることが好ましい。金めっきによって、フィルタ表面の酸化を防止できるため、捕捉対象の特定の細胞（例えばＣＴＣ等）に対する付着性が一様となり、データの再現性を高めることができる。なお、条件が合えば、非金属のフィルタを採用してもよい。

[0028] フィルタ１１の厚みは、３μｍ～１００μｍであることが好ましい。フィルタ１１の膜厚を上記の範囲とした場合、フィルタの取り扱いが容易であり、精密加工にも適している。また、フィルタ１１において貫通孔１２が設けられる領域（これは被検液又は処理液が通過可能な領域に相当する）の大きさは２５ｍｍ^2～１０００ｍｍ^{2}が好ましい。２５ｍｍ^2～４００ｍｍ^{2}がより好ましく、２５ｍｍ^2～２５０ｍｍ^{2}が更に好ましい。フィルタ１１において貫通孔１２が設けられる領域の大きさが１０００ｍｍ^{2}を超えると、デッドスペースが多くなる。また、フィルタ１１において貫通孔１２が設けられる領域の大きさが２５ｍｍ^{2}未満だと処理時間が長くなり、フィルタ閉塞等の問題も発生する可能性がある。

[0029] フィルタ１１の貫通孔の開口形状は、楕円、円、長方形、正方形、角丸長方形及び多角形が例示できるが、これらに限定するものではない。角丸長方

形とは、端部の角が丸められている長方形のことをいう。角丸長方形の一例として、２つの等しい長さの長辺と２つの半円形からなり、長方形の２つの短辺の外側に長方形の短辺の中点を中心とする半円形状が設けられた形状が挙げられる。なお、捕捉する細胞の種類によって大きさが異なるため、フィルタ５７の貫通孔の孔径は、捕捉する細胞の種類に応じて適宜選択することができる。

[0030] フィルタ１１の周囲に設けられる枠材１３は、蓋部材５０と収納部材６０とによって挟み込まれたときに、密封性を保つことができる部材であれば特に限定されず、例えば、シリコーンゴム等を適用することができる。また、密封性を保つという観点において、コーキング剤等を枠材１３として適用してもよい。

[0031] 細胞捕捉デバイス１には、軟質チューブで形成された処理液流路３に接続される処理液側導入流路３１と、被検液流路４に接続される被検液側導入流路４１とが形成される。また、細胞捕捉デバイス１の蓋部材５０には、処理液側導入流路３１及び被検液側導入流路４１と連通してフィルタ１１の上方に形成されて液体をフィルタ１１の貫通孔１２に対して誘導するための空間となる導入領域５１とが設けられる。すなわち、本実施形態において「導入流路」とは、流路のうち細胞捕捉デバイス１の内部に設けられた処理液側導入流路３１及び被検液側導入流路４１を指す。また、「処理液流路」、「血液流路」とは、細胞捕捉デバイス１の処理液側導入流路３１及び被検液側導入流路４１の上流側にそれぞれ接続される処理液流路３、被検液流路４を指す。

[0032] 細胞捕捉デバイス１において、処理液を導入する処理液側導入流路３１上には、処理液の前処理を行うための第１前処理部７０が設けられる。また、被検液を導入する被検液側導入流路４１上には、被検液の前処理を行うための第２前処理部８０が設けられる。以下の説明では、第１前処理部７０よりも前段の導入流路を処理液側導入流路３１Ａとし、第１前処理部７０よりも後段の導入流路を処理液側導入流路３１Ｂとすることがある。また、第２前

処理部８０よりも前段の導入流路を被検液側導入流路４１Ａとし、第２前処理部８０よりも後段の導入流路を被検液側導入流路４１Ｂとすることがある。

[0033] 細胞捕捉デバイス１のうち、収納部材６０には、フィルタ１１の下方に形成されて中央部の深さが周縁部よりも深く形成され、フィルタ１１の貫通孔１２を通過した液体を外部に排出するための空間となる排出領域６１が設けられる。更に、収納部材６０には、排出領域６１に対して連通すると共に排出流路９に対して接続され、排出領域６１の液体を外部に排出するための排出流路９１が設けられる。蓋部材５０と収納部材６０とにより挟み込まれるフィルタ１１に設けられた貫通孔１２は、捕捉対象となる細胞が通過できない程度の大きさとされる。

[0034] 細胞捕捉デバイス１に対する処理液流路３、被検液流路４及び排出流路９の取付け位置は、図２～図６に示す位置に制限されない。すなわち、処理液流路３及び被検液流路４は互いに対向して配置される必要はなく、例えば、細胞捕捉デバイス１を構成する４つの側面のうちの１つにおいて処理液流路３及び被検液流路４が接続される構成としてもよい。また、上面に処理液流路３及び被検液流路４が接続される構成とすることもできる。同様に、排出流路９についてもその取付け位置は適宜変更することができる。処理液流路３、被検液流路４及び排出流路９の取付け位置は、細胞捕捉デバイス１の処理液側導入流路３１、被検液側導入流路４１及び排出流路９１に応じて変更されるので、細胞捕捉デバイス１の処理液側導入流路３１、被検液側導入流路４１及び排出流路９１の配置についても適宜変更することができる。また、流路の数についても適宜変更することができる。

[0035] 細胞捕捉デバイス１に設けられる前処理部について、さらに説明する。前処理部は、流路を流れる液体中の気泡の除去を行うために設けられる。上述したように、細胞捕捉デバイス１による測定の被検液は血液等であることから、より少量の被検液で精度よく測定することが求められる。また、被検液又は処理液中に気泡が混入した場合、デバイスに導入する体積の精度が低下

する。また、気泡がフィルタ上に滞留した場合には、フィルタ上の導入領域５１を十分に活用することができず、フィルタ１１において細胞を好適に捕捉することが困難となる可能性がある。そこで、本実施形態における細胞捕捉デバイスでは、処理液側導入流路３１上及び被検液側導入流路４１上のそれぞれに前処理部を設け、フィルタ１１が設けられる導入領域よりも前段で気泡を除去する構成とした。なお、前処理部は、フィルタ１１が設けられる導入領域よりも前段であり、且つ、導入領域とは離間して設けられる。すなわち、前処理部と導入領域との間はこれらの領域よりも径が小さい流路によって接続されている。フィルタ及び前処理部は１つの被検液の測定毎に交換する必要がある。このように細胞捕捉デバイス１の内部に細胞を捕捉するためのフィルタ１１と被検液又は処理液の前処理を行う前処理部とを備えることによって、複数の被検液の測定を連続的に行う際の作業の効率を飛躍的に高めることができる。また、細胞捕捉装置をよりコンパクトな構成にすることができる。

[0036] 図３、図５、及び図６等によって示されるように、細胞捕捉デバイス１において、第１前処理部７０は、蓋部材５０及び収納部材６０によって形成される空間領域として形成される。第１前処理部７０は、その径が処理液側導入流路３１よりも大きいことを特徴とする。前段の処理液側導入流路３１Ａと、後段の処理液側導入流路３１Ｂとの間でその径が異なる場合、そのうちの径が大きい方の流路の流路径よりも第１前処理部７０の径が大きくなるように設定される。また、流路に気泡が混入する際に第１前処理部７０において気泡が滞留できるように、第１前処理部７０の容積に応じて変更され、第１前処理部７０の容積が１つの気泡の体積の２倍以上とすることが好ましく、５倍以上であることが更に好ましい。具体的には、処理液側導入流路３１Ａの径が１ｍｍである場合、流路内での気泡の長さが１ｍｍ～３ｍｍ程度となる場合がある。したがって、第１前処理部７０の容積は、１０ｍｍ^{3}以上であることが好ましい。

[0037] 第１前処理部７０は、処理液の出口である処理液側導入流路３１Ｂに対し

て、上方に気泡を貯留する空間領域が形成されていることが好ましい。細胞捕捉デバイス１では、第１前処理部７０の上方に上流側の処理液側導入流路３１Ａが設けられ、処理液側導入流路３１Ａから第１前処理部７０内に処理液が導入される。また、第１前処理部７０の下方に処理液側導入流路３１Ｂが設けられる。すなわち、第１前処理部７０内において処理液は上方から下方へと移動する。このときに、第１前処理部７０は、処理液側導入流路３１Ｂへの入口よりも上方となる位置に設けられるため、処理液が気泡を含んだまま第１前処理部７０から処理液側導入流路３１Ｂへ流入することを抑制している。

[0038] 図３等に示すように、処理液側導入流路３１Ｂの導入領域５１への導入口（処理液側導入流路３１Ｂの出口）と、処理液側導入流路３１Ａの第１前処理部７０への導入口（処理液側導入流路３１Ａの出口）とは、略同一の高さとされている。したがって、第１前処理部７０よりも後段の処理液側導入流路３１Ｂは、収納部材６０側に設けられている入口よりも蓋部材５０側に設けられている出口が高くなっている。したがって、処理液側導入流路３１Ｂは、収納部材６０、枠材１３及び蓋部材５０を連通するような開口によって形成される（図３参照）。なお、処理液側導入流路３１Ｂの形成方法は特に限定されず、例えば、蓋部材５０、枠材１３及び収納部材６０を形成する際の金型に流路に対応する構造を設けることで製造してもよいし、貫通孔を設けた後に貫通孔の一部を栓等で塞ぐことで流路を形成してもよい。

[0039] なお、第２前処理部８０も第１前処理部７０と同様に設けられる。すなわち、第２前処理部８０は、蓋部材５０及び収納部材６０によって形成される空間領域として形成される。また、第２前処理部８０の上方に上流側の被検液側導入流路４１Ａの出口（第２前処理部への導入口）が設けられ、被検液側導入流路４１Ａから第２前処理部８０内に処理液が導入される。また、第２前処理部８０の下方に被検液側導入流路４１Ｂが設けられる。被検液側導入流路４１Ｂの導入領域５１への導入口（被検液側導入流路４１Ｂの出口）と、被検液側導入流路４１Ａの第２前処理部８０への導入口（被検液側導入

流路４１Ａの出口）とは、略同一の高さとされている。したがって、第２前処理部８０よりも後段の被検液側導入流路４１Ｂは、収納部材６０側に設けられている入口よりも蓋部材５０側に設けられている出口が高くなっている。したがって、被検液側導入流路４１Ｂは、収納部材６０、枠材１３及び蓋部材５０を連通するような開口によって形成される（図３参照）。

[0040] 処理液側導入流路３１Ａ、３１Ｂ及び被検液側導入流路４１Ａ、４１Ｂの配置及び形状は、液体をフィルタ１１の貫通孔１２に対して誘導するための空間となる導入領域５１の配置と、第１前処理部７０及び第２前処理部８０の配置と、によって決定されることから、適宜変更することができる。

[0041] この細胞捕捉デバイス１は、フィルタ１１を含む枠材１３を挟んだ状態で、蓋部材５０と収納部材６０とを重ね合わせることで構成される。このとき、各部材の位置合わせを行った上で、クリップ等で外周側からこれらを固定する構成としてもよいし、これらを熱圧着等により固定する構成としてもよい。そして、処理液側導入流路３１、被検液側導入流路４１、及び排出流路９１に対して、それぞれ処理液流路３、被検液流路４及び排出流路９を接続することで細胞捕捉装置１００に対して取り付けられる。

[0042] 細胞捕捉デバイス１を含む細胞捕捉装置１００では、処理液収納容器５から供給される処理液は、細胞捕捉デバイス１の第１前処理部７０を経てフィルタ１１の導入領域５１へ供給される。このとき、処理液中の気泡は第１前処理部７０の上方へ滞留するため、処理液内から気泡が除去される。気泡が除去された処理液は、細胞捕捉デバイス１内の処理液側導入流路３１Ｂを経て導入領域５１、フィルタ１１及び排出領域６１を経て、排出流路９１から細胞捕捉デバイス１外へ排出される。

[0043] また、血液収納容器１０から供給される血液は、細胞捕捉デバイス１の第２前処理部８０を経てフィルタ１１の導入領域５１へ供給される。このとき、処理液中の気泡は第２前処理部８０の上方へ滞留するため、処理液内から気泡が除去される。気泡が除去された処理液は、細胞捕捉デバイス１内の被検液側導入流路４１Ｂを経て導入領域５１、フィルタ１１及び排出領域６１

を経て、排出流路９１から細胞捕捉デバイス１外へ排出される。

[0044] なお、本発明の実施形態に係る細胞捕捉デバイスは、これらの各装置内及びこれらを接続するために設けられた流路内を、予め洗浄液、生理食塩水、又は純水等で充填した状態で用いることが好ましい。

[0045] ここで、本実施形態に係る細胞捕捉デバイス１では、処理液側導入流路３１上に第１前処理部７０を備えると共に、被検液側導入流路４１上に第２前処理部８０を備える。これにより、第１前処理部７０又は第２前処理部８０において、処理液又は被検液の内圧が一時的に下がることで、処理液側導入流路３１を流れる処理液又は被検液側導入流路４１を流れる被検液に混在する気泡が分離して前処理部の空間領域に貯留される。ここで、気泡の比重が液のそれよりも小さいので、分離した気泡は液の上部に移動して貯留される。したがって、第１前処理部７０又は第２前処理部８０よりも後段に配置されるフィルタ１１近傍へ向けて気泡が混在した処理液又は被検液の供給を抑制し、細胞の捕捉に係る処理を再現性よく行うことが可能となる。

[0046] また、細胞捕捉デバイス１では、第１前処理部７０及び第２前処理部８０が、フィルタ１１が設けられる導入領域との接続部分とは離間して設けられていることで、分離された気泡が導入領域５１側へ流れることを抑制していることから、細胞の捕捉に係る処理を再現性よく行うことが可能となる。

[0047] また、細胞捕捉デバイス１では、フィルタ１１が設けられる導入領域５１及び排出領域６１と、第１前処理部７０と、第２前処理部８０と、が同一の筐体部（蓋部材５０及び収納部材６０）に収容されている構成である。この場合、処理液側導入流路３１及び被検液側導入流路４１の長さをより短くすることができる。この細胞捕捉デバイス１を用いて細胞の捕捉に係る処理を行う場合、気泡の除去の観点からも流路内を全て被検液又は処理液で満たした上で処理を行うことが必要である。したがって、流路が長い構成とすると、結果として測定に必要な液量が増加することが考えられる。これに対して、前処理部を一体化した細胞捕捉デバイス１では、前処理部を設けることによる流路の長大化を防ぐことができる。また、前処理部を設けることによる

部品点数の増加を防ぐことができるため、取り扱い性も向上する。さらに、前処理部を別体の構成とした場合と比較して、前処理部を設けるためのコストも抑制することができる。

[0048] なお、フィルタ１１上面における気泡の除去をさらに確実に行う場合には、フィルタ上方の導入領域５１における端部（側面同士の境界部及び側面と天面との境界部）が湾曲していることが好ましい。これらの部位に角部があると気泡が残留する可能性がある。したがって、導入領域５１上方側の端部を湾曲した形状とすることにより、導入領域５１に気泡が貯留することを更に防ぐことができる。

[0049] （第２実施形態）

次に、第２実施形態に係る細胞捕捉デバイスについて、図７～図１１を参照しながら説明する。図７は、細胞捕捉デバイスの外観斜視図であり、図８は、細胞捕捉デバイスの正面からの構成図であり、図９は、細胞捕捉デバイスの上面からの構成図であり、図１０及び図１１は、細胞捕捉デバイスの分解斜視図である。

[0050] 第２実施形態に係る細胞捕捉デバイス１Ａが第１実施形態に係る細胞捕捉デバイスと異なる点は以下の点である。すなわち、第１前処理部７０と導入領域５１との間の処理液側導入流路３１Ｂ、及び、第２前処理部８０と導入領域５１との間の被検液側導入流路４１Ｂが筐体部としての蓋部材５０及び収納部材６０から外方に突出して取り付けられている点と、第１前処理部７０及び第２前処理部８０に異物除去フィルタ（第２のフィルタ）が設けられている点と、が第１実施形態に係る細胞捕捉デバイス１と相違する。

[0051] 第１実施形態に係る細胞捕捉デバイスは、筐体部の内部に流路が設けられるため、よりコンパクトな形状を実現することができる。一方で、内部の流路構成が複雑となる可能性があるため、製造コストが上昇することが考えられる。第２実施形態に係る細胞捕捉デバイスは、処理液側導入流路３１Ｂ及び被検液側導入流路４１Ｂについて筐体部の外方を経由する構成とすることで、筐体部の製造コストの低減が図られている。また、処理液側導入流路３

１Ｂ及び被検液側導入流路４１Ｂは、外方を経由する構成とすることで取り外し可能な構成となるため、操作性の向上が図られる。

[0052] 図７～図１１に示すように、細胞捕捉デバイス１Ａでは、処理液側導入流路３１Ｂ及び被検液側導入流路４１Ｂが蓋部材５０及び収納部材６０から外方に突出している。処理液側導入流路３１Ｂ及び被検液側導入流路４１Ｂの取り付け位置（第１前処理部７０、第２前処理部８０及び導入領域５１に対する接続位置）は、細胞捕捉デバイス１と同じである。この場合、処理液側導入流路３１Ｂ及び被検液側導入流路４１Ｂは、例えば、シリコーンチューブ等によって構成されていてもよいし、金属管等によって構成されていてもよい。このように、処理液側導入流路３１Ｂ及び被検液側導入流路４１Ｂが外方に突出して取り付けられている場合であっても、第１前処理部７０又は第２前処理部８０よりも後段に配置されるフィルタ１１近傍へ向けて気泡が混在した処理液又は被検液の供給を抑制することができ、細胞の捕捉に係る処理を再現性よく行うことが可能となる。

[0053] 処理液側導入流路３１Ｂ及び被検液側導入流路４１Ｂがシリコーンチューブ等の柔軟性のある材料によって構成されている場合、例えば、処理液側導入流路３１Ｂ及び被検液側導入流路４１Ｂを外部から押圧するバルブ機構等を設ける構成とすることもできる。また、外部に突出している処理液側導入流路３１Ｂ及び被検液側導入流路４１Ｂを蓋部材５０及び収納部材６０により構成される筐体部から取り外し可能な構成とすることもできる。この場合、フィルタ１１を備える筐体部のみを測定装置から取り外して、処理液側導入流路３１Ｂ及び被検液側導入流路４１Ｂは装置側に取り付けた状態とする等の構成を採用することも可能となる。

[0054] なお、処理液側導入流路３１Ｂ及び被検液側導入流路４１Ｂのいずれか一方のみが外方に突出した構成であってもよい。この点に関しては適宜変更することができる。例えば、処理液側導入流路３１Ｂを細胞捕捉デバイス１外に設けることも可能である。すなわち、細胞捕捉デバイス１を取付ける装置側に処理液側導入流路３１Ｂと同等の流体回路を設ける構成とすることがで

きる。この方式を採用することにより細胞捕捉デバイス１の形状を単純化することが可能となる。さらに必要な場合にはこの流路の制御をすることも可能となる。

[0055] なお、細胞捕捉デバイス１Ａでは、第１前処理部７０及び第２前処理部８０にそれぞれ異物除去フィルタ７５、８５が設けられている。異物除去フィルタ８５の厚み方向に形成されて、被検液が通過するように配置された複数の貫通孔について、その孔径は、フィルタ１１の孔径よりも十分大きく且つ捕捉対象の細胞が捕捉されない大きさとされることが好ましい。この場合、被検液中の異物のみを好適に除去することができると共に、捕捉対象の細胞を誤って捕捉することを防止できる。また、処理液が複数の貫通孔を通過するように配置される異物除去フィルタ７５については、孔径等に特に制限はなく、処理液中の異物除去が可能であればよいが、細胞の捕捉の妨げとなるような大きさの異物は予め除去されることが好ましい。すなわち、細胞を捕捉するフィルタの孔径と同等又はそれ以下であることが好ましい。

[0056] 異物除去フィルタ７５、８５に用いられる金属の材質は、金、銀、銅、アルミニウム、タングステン、ニッケル、クロム及びこれらの金属の合金が例示できるが、これらに限定するものではない。また、金属は単体で用いてもよく、機能性を付与するために他の金属との合金又は金属の酸化物として用いてもよい。価格又は入手の容易さの観点から、ニッケル、銅、金及びこれらを主成分とする金属を用いることが好ましく、特にニッケルを主成分とする金属が用いられることが好ましい。また、異物除去フィルタ７５、８５がニッケルを主成分とする材料から形成される場合、ニッケルの表面に金めっきがされていることが好ましい。金めっきによって、フィルタ表面の酸化を防止できるため、異物除去性能を高く維持することができる。また、細胞に対して無害なポリマでフィルタの表面を被覆することが好ましい。ただし、この場合細胞に対する接着性は求められない。

[0057] 第１前処理部７０及び第２前処理部８０に、それぞれ異物除去フィルタ７５、８５が設けられている場合、第１前処理部７０及び第２前処理部８０に

おいて異物を除去できるため、フィルタ１１における細胞の捕捉に係る処理を再現性よく行うことが可能となる。また、異物除去フィルタ７５、８５を第１前処理部７０及び第２前処理部８０に設けることにより、第１前処理部７０及び第２前処理部８０における気泡の除去効果も向上する。これは、処理液又は被検液が異物除去フィルタ７５、８５を通過することで、異物除去フィルタ７５、８５によって気泡の分離が促進されるものと考えられる。したがって、異物除去フィルタ７５、８５を備える場合、気泡の除去効果が向上し、細胞の捕捉に係る処理の精度も向上する。

[0058] なお、第２実施形態における細胞捕捉デバイス１では、フィルタ１１と異物除去フィルタ７５、８５とが１枚のシート１１Ａによって構成されていて、シート１１Ａの外周に枠材１３が設けられている（図１０参照）。このように、フィルタ１１、異物除去フィルタ７５、８５をどのように構成するかは、適宜変更することができる。なお、このように、１枚のシート１１Ａにより構成する場合、シート１１Ａの上面側又は下面側で第１前処理部７０、第２前処理部８０、導入領域５１、及び排出領域６１が接続することのないように、弾性部材等を更に配置する構成としてもよい。また、第１前処理部７０及び第２前処理部８０のいずれか一方のみに異物除去フィルタを配置する構成としてもよい。

[0059] 図１２は、細胞捕捉デバイス１においてフィルタ部分の構成の変形例を示す図である。図１２では、フィルタ用の開口が３カ所に設けられた枠材１３Ａに対して、それぞれ貫通孔１２を有するフィルタ１１Ｂ、異物除去フィルタ７５Ａ、８５Ａが設けられたものである。このように、フィルタ、異物除去フィルタの構成については種々の変更をすることができる。

[0060] （第３実施形態）

次に、第３実施形態に係る細胞捕捉デバイスについて、図１３～図１６を参照しながら説明する。図１３は、細胞捕捉デバイスの正面からの構成図であり、図１４は、細胞捕捉デバイスの上面からの構成図であり、図１５及び図１６は、細胞捕捉デバイスの分解斜視図である。

[0061] 第３実施形態に係る細胞捕捉デバイス１Ｂが第１実施形態に係る細胞捕捉デバイスと異なる点は以下の点である。すなわち、第２前処理部８０を備えない点が第１実施形態に係る細胞捕捉デバイス１と相違する。

[0062] 細胞捕捉デバイス１Ｂは、被検液側導入流路４１が第２前処理部を経由することなく直接導入領域５１に接続されている。このため、被検液は、第２前処理部等を経由することなく、被検液流路４から導入領域５１に導入される。

[0063] 例えば、被検液に関しては気泡が十分に除去されている等の理由から前処理が不要である場合が考えられる。この場合、細胞捕捉デバイス１Ｂのように、第２前処理部を設けない構成を採用することで、流路をより短くすることができ、被検液の使用量を減らすことができる。このように、複数の導入流路を有する細胞捕捉デバイスにおいて、一部の導入流路上においてのみ前処理部を設ける構成としてもよい。その場合であっても、前処理部を通過した液体からの気泡を除去することができるため、細胞の捕捉に関して再現性を向上させることができる。

[0064] 以上、本発明の実施形態について説明したが、本発明に係る細胞捕捉デバイスは上記に限定されず、種々の変更を行うことができる。

[0065] 例えば、上記実施形態では、細胞捕捉デバイス１が蓋部材５０と収納部材６０とにより構成されている場合について説明したが、蓋部材５０及び収納部材６０により構成された筐体部の形状は適宜変更することができる。また、導入流路の数は１以上であればよく、特に限定されない。

[0066] また、細胞捕捉デバイス１の処理液側導入流路、被検液側導入流路、及び排出流路上にバルブ等をさらに設けて、デバイス内の液の流れを制御する構成としてもよい。

符号の説明

[0067] １…細胞捕捉デバイス、５…処理液収納容器、１０…血液収納容器（被検液収納容器）、１１…フィルタ、３１…処理液側導入流路、４１…被検液側導入流路、５０…蓋部材、５１…導入領域、６０…収納部材、６１…排出領

域、７０…第１前処理部、８０…第２前処理部、１００…細胞捕捉装置。

請求の範囲

[請求項1] 細胞を含む被検液又は被検液中の細胞を処理するための処理液を内部に導入するための１以上の導入流路と、

前記被検液又は前記処理液を外部に排出するための排出流路と、

複数の貫通孔が厚み方向に形成されて、前記導入流路と前記排出流路との間の流路上に前記被検液又は前記処理液が該貫通孔を通過するように配置されたフィルタと、

前記導入流路と前記排出流路との間の流路上にあって前記フィルタと前記導入流路の間に形成される導入領域と、

前記フィルタと前記排出流路との間に形成される排出領域と、

前記導入流路の少なくとも一部と、前記導入領域と、前記排出領域とを内部に収容する筐体部と、を備える細胞捕捉デバイスであって、

少なくとも１つの前記導入流路上であって前記導入領域との接続部分とは離間した位置に設けられ、前記導入流路の径よりもその径が大きな空間領域により形成された前処理部を更に備える細胞捕捉デバイス。

[請求項2] 前記前処理部は、複数の貫通孔が厚み方向に形成されて、前記処理液又は前記被検液が該貫通孔を通過するように配置された第２のフィルタを備える請求項１に記載の細胞捕捉デバイス。

[請求項3] 前記空間領域と前記導入領域との間の流路が前記筐体部の外方を経由していることを特徴とする請求項１又は２に記載の細胞捕捉デバイス。

[請求項4] 前記導入領域の端部が湾曲していることを特徴とする請求項１～３のいずれか一項に記載の細胞捕捉デバイス。