明　細　書

発明の名称 ：

細胞捕捉装置、前処理部付き細胞捕捉デバイス、及び前処理部

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装置、前処理部付き細胞捕捉デバイス、及び前処理部に関する。

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を備える下部部材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装置、前処理部付き細胞捕捉デバイス、及び前処理部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] 上記課題を解決するため、本発明者らは、鋭意検討の結果、処理液及び被検液が導入流路から細胞捕捉デバイスの導入領域に移動した途端に気泡が多数発生していることに気付き、狭い導入路から広い導入領域に出るときに処理液及び被検液の内圧が一時的に下がった結果、液に溶けている気泡が分離して発生しているのではないかと考え、本発明に至った。

[0008] すなわち、本発明の一形態に係る細胞捕捉装置は、細胞を含む被検液を収納する被検液収納容器と、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導入流路と、被検液又は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、導入流路と排出流路との間の流路上に被検液又は処理液が貫通孔を通過するように配置されたフィルタと、を備える細胞捕捉デバイスと、被検液収納容器と細胞捕捉デバイスの導入流路とを接続する被検液流路と、フィルタを通過することでフィルタに捕捉された細胞を処理するための処理液を収納する処理液収納容器と、処理液収納容器と細胞捕捉デバイスの導入流路とを接続する処理液流路と、細胞捕捉デバイスに対して供給する液体を被検液及び処理液から選択する選択手段と、選択手段の選択結果に基づいて、被検液収納容器からの被検液又は処理液収納容器からの処理液を細胞捕捉デバイスに供給する送液手段と、処理液流路上及び／又は被検液流路上に設けられ、設けられる流路の径よりもその径が大きな気泡滞留領域が内部に形成されると共に、気泡滞留領域において、複数の貫通孔が厚み方向に形成され、処理液又は被検液が貫通孔を通過するように配置された異物除去用フィルタを備える前処理部と、を備えることを特徴とする。

[0009] 上記の細胞捕捉装置のように、処理液流路又は被検液流路上に、流路の径よりもその径が大きな気泡滞留領域が内部に形成された前処理部が設けられることで、処理液及び被検液の内圧が一時的に下がった結果、処理液流路を流れる処理液又は被検液流路を流れる被検液に混在する気泡が分離して気泡滞留領域に貯留される。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気泡滞留領域に貯留される。したがって、前処理部よりも後段に配置される細胞捕捉デバイスのフィルタ近傍へ向けて気泡が混在した処理液の供給を抑制し、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。また、前処理部が異物除去用フィルタを備えることで、液の流れに巻き込まれて速やかに上部に移動できずに排出口に向かう気泡を留めて、より精度の高い気泡の除去を可能とする。さらに、仮に処理液に異物が混入していた場合であっても除去が可能となり、細胞捕捉デバイスのフィルタにおける細胞の捕捉に係る処理の効率をより高めることができ

る。

[0010] ここで、気泡滞留領域への処理液又は被検液の導入口が、気泡滞留領域からの排出口よりも高さ方向で上側に配置される構成とすると、比重の大きな処理液又は被検液は下部に配置された排出口に流れるので、比重の小さな気泡との分離が促進され好ましい。

[0011] また、異物除去用フィルタは主成分が金属である態様とすることが好ましい。異物除去用フィルタの主成分が金属であることにより、その高い剛性を生かして厚みをより薄くすることができる。

[0012] また、前処理部が処理液流路上に設けられた場合に、気泡滞留領域の処理液の移動方向に対する断面積が、導入流路における処理液の移動方向に対する断面積以上であることが好ましい。また、前処理部が被検液流路上に設けられた場合に、気泡滞留領域の被検液の移動方向に対する断面積が、導入流路における被検液の移動方向に対する断面積以上であることが好ましい。

[0013] このような構造を採ることによって、気泡滞留領域に到達した処理液又は被検液の内圧が一気に下がり、液内に溶けていた気泡が分離して気泡として滞留しやすくなり、処理液からの気泡除去効果を高めることができる。このような前処理部を細胞捕捉デバイスのフィルタの導入流路の上流側に設けることによって、処理液又は被検液が細胞捕捉デバイスのフィルタを通過する前に予め気泡を除去することが可能となる。なお、処理液流路又は被検液流路の断面積に対して気泡滞留領域の断面積が、細胞捕捉デバイスの処理液又は被検液の移動方向に対する断面積以上であることによって、前処理部が設けられない従来の構造の場合に、細胞捕捉デバイス内で発生していたであろう気泡を全て前処理部の気泡滞留領域において捕捉することができるので好ましい。

[0014] また、前処理部は、フィルタを除き細胞捕捉デバイスと同一形状の部材により構成される態様とすることが好ましい。

[0015] 上記のように、細胞捕捉デバイスと同一形状の部材を用いて前処理部を構成する態様とすることで、例えば細胞捕捉デバイスとは異なる形状を有する

前処理部を製造する場合と比較して、前処理部の製造コストを低減することができる。

[0016] また、前処理部は、処理液流路上及び被検液流路上のそれぞれに設けられることが好ましい。前処理部を処理液流路上及び被検液流路上のそれぞれに設けることによって、被検液流路上の前処理部は被検液毎に交換し、処理液流路上の前処理部を繰り返し使用することができる。

[0017] また、本発明の一形態に係る細胞捕捉装置に含まれる前処理部の機能を細胞捕捉デバイスに含ませて前処理部付き細胞捕捉デバイスとすることもできる。このような前処理部付き細胞捕捉デバイスは、上記の細胞捕捉装置と実質的に同一の発明であり、同様の作用及び効果を奏する。

[0018] すなわち、本発明の一形態に係る前処理部付き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、被検液又は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、導入流路と排出流路との間の流路上に被検液又は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、少なくとも１つの導入流路上に設けられ、内部に導入流路の径よりもその径が大きな気泡滞留領域が形成されると共に、気泡滞留領域において、複数の貫通孔が厚み方向に形成され、処理液又は被検液が該貫通孔を通過するように配置された異物除去用フィルタを備える前処理部と、を備えることを特徴とする。

[0019] 前処理部付き細胞捕捉デバイスが気泡除去可能な前処理部を備えることによって、よりコンパクトな構造を実現可能とすることができる。

[0020] ここで、前記前処理部における前記気泡滞留領域への前記被検液又は前記処理液の導入口が、前記気泡滞留領域からの排出口よりも高さ方向で上側に配置されることが好ましい。

[0021] また、異物除去用フィルタの主成分が金属であることが好ましい。

[0022] また、前処理部が導入流路のうち処理液の流れる処理液流路上に設けられた場合に、気泡滞留領域の処理液の移動方向に対する断面積が、導入流路に

おける処理液の移動方向に対する断面積以上であることが好ましい。また、前処理部が導入流路のうち被検液の流れる被検液流路上に設けられた場合に、気泡滞留領域の被検液の移動方向に対する断面積が、導入流路における被検液の移動方向に対する断面積以上であることが好ましい。

[0023] また、導入流路が複数設けられ、前処理部は、全ての導入流路上にそれぞれ設けられることが好ましい。

[0024] なお、本発明は、前処理部に係る発明とすることもできる。

[0025] すなわち、本発明の一形態に係る前処理部は、細胞を含む被検液を内部に導入するための導入流路を備え、前記導入流路上に設けられ、内部に前記導入流路の径よりもその径が大きな気泡滞留領域が形成されると共に、前記気泡滞留領域において、複数の貫通孔が厚み方向に形成され、前記被検液が該貫通孔を通過するように配置された異物除去用フィルタを備え、該異物除去用フィルタの孔径が１５～１００μｍであることを特徴とする。

[0026] ここで、上記の異物除去用フィルタは、前記気泡滞留領域への前記被検液の導入口が、前記気泡滞留領域からの排出口よりも高さ方向で上側に配置された態様であることが好ましい。

[0027] また、本発明の一形態に係る前処理部は、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以上の導入流路を備え、前記導入流路上に設けられ、内部に前記導入流路の径よりもその径が大きな気泡滞留領域が形成されると共に、前記気泡滞留領域において、複数の貫通孔が厚み方向に形成され、前記処理液が該貫通孔を通過するように配置された異物除去用フィルタを備え、該異物除去用フィルタの孔径が１～５μｍであることを特徴とする。

[0028] ここで、上記の異物除去用フィルタは、前記気泡滞留領域への前記処理液の導入口が、前記気泡滞留領域からの排出口よりも高さ方向で上側に配置された態様であることが好ましい。

[0029] また、前記異物除去用フィルタの主成分が金属である態様であることが好ましい。

[0030] また、前記気泡滞留領域の前記被検液の移動方向に対する断面積が、前記導入流路における前記被検液の移動方向に対する断面積以上である態様であることが好ましい。

[0031] また、前記気泡滞留領域の前記処理液の移動方向に対する断面積が、前記導入流路における前記処理液の移動方向に対する断面積以上である態様であることが好ましい。

発明の効果

[0032] 本発明によれば、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装置、前処理部付き細胞捕捉デバイス、及び前処理部が提供される。

図面の簡単な説明

[0033] [図1]本発明の実施形態に係る細胞捕捉装置の構成を説明する図である。

[図2]細胞捕捉装置を構成する細胞捕捉デバイスの構成を説明する図である。

[図3]細胞捕捉装置を構成する前処理部の構成を説明する図である。

[図4]変形例に係る前処理部付き細胞捕捉デバイスの構成を説明する図である。

[図5]変形例に係る前処理部の構成を説明する図である。

[図6]変形例に係る前処理部の構成を説明する図である。

[図7]変形例に係る前処理部の構成を説明する図である。

[図8]変形例に係る前処理部の構成を説明する図である。

[図9]変形例に係る前処理部の構成を説明する図である。

[図10]変形例に係る前処理部の構成を説明する図である。

発明を実施するための形態

[0034] 以下、添付図面を参照して、本発明を実施するための一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。

[0035] （細胞捕捉装置）

図１は本実施形態に係る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、血液中の細胞（赤血球、白血球、血小板等）が挙げられる。

[0036] 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。

[0037] 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軟質チューブ６と処理液流路３とが接続される。

[0038] 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１２、１３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１２を閉とし、バルブ１３を開とする。バルブ１２、１３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。

[0039] 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１４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１４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１４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。

[0040] また、細胞捕捉デバイス１へ処理液を供給する処理液流路３上及び血液を供給する被検液流路４上には、処理液の前処理を行う前処理部が設けられる。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は、上流側の処理液流路３１と下流側の処理液流路３２とを含んで構成され、前処理部２０Ａは、処理液流路３１と処理液流路３２との間に配置される。これ

により、処理液流路３１からの処理液を前処理部２０Ａに導入し前処理部２０Ａを経た処理液が処理液流路３２へ排出される。また、細胞捕捉デバイス１へ血液を供給する被検液流路４は、上流側の被検液流路４１と下流側の被検液流路４２とを含んで構成され、前処理部２０Ｂは、被検液流路４１と被検液流路４２との間に配置される。これにより、被検液流路４１からの血液を前処理部２０Ｂに導入し前処理部２０Ｂを経た血液が被検液流路４２へ排出される。前処理部２０Ａ、２０Ｂの構成及び詳細については後述する。

[0041] 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１２、１３、１８及びポンプ１４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。

[0042]（細胞捕捉デバイス）

次に、細胞捕捉デバイス１について、図２を用いて説明する。図２（Ａ）は、細胞捕捉デバイス１の上面図、図２（Ｂ）は、図２（Ａ）のIIB－IIB矢視図である。

[0043] 細胞捕捉デバイス１は、複数の貫通孔６１を有するフィルタ５７を蓋部材５８と収納部材５９とで挟み込んだ構成とされている。フィルタ５７は、蓋部材５８及び収納部材５９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５７は、例えば金属からなり、その厚み方向に貫通孔６１が複数形成されたものである。

[0044] 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５８の一辺の長さが１０～１００ｍｍであることが好ましく、１５～７０ｍｍであることがより好ましく、２０～３０ｍｍ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、２～２０ｍｍであることが好ましく、３～１５ｍｍ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。

[0045] フィルタ５７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。

[0046] フィルタ５７の厚みは、３～１００μｍであることが好ましい。フィルタ５７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、フィルタの貫通孔６１が設けられた領域６２の大きさは２５ｍｍ^2～１０００ｍｍ^{2}が好ましい。２５ｍｍ^2～２２５ｍｍ^{2}がより好ましく、２５ｍｍ^2～１００ｍｍ^{2}が更に好ましい。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、２５ｍｍ^{2}未満だと処理時間が長くなる。

[0047] フィルタ５７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。フィルタ５７の貫通孔の孔径の範囲はおおよそ５．０μｍ～１５．０μｍとすることができる。貫通孔の孔径は、７．５μｍ～１３．０μ

ｍがより好ましく、７．８μｍ～１０．０μｍがさらに好ましい。なお、貫通孔の孔径とは、貫通孔を通過できる最も大きい球の直径をいう。例えば、開口形状が角丸長方形の貫通孔の孔径は、貫通孔の短辺の長さとすることができる。

[0048] 細胞捕捉デバイス１の蓋部材５８には、軟質チューブで形成された処理液流路３に接続される導入流路３Ａと、被検液流路４に接続される導入流路４Ａとが形成されると共に導入流路３Ａ、４Ａと連通してフィルタ５７の上方に形成されて液体をフィルタ５７の貫通孔６１に対して誘導するための空間となる導入領域６２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導入流路３Ａ、４Ａ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の導入流路３Ａ、４Ａ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。

[0049] 細胞捕捉デバイス１の収納部材５９には、フィルタ５７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５７の貫通孔６１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６３が設けられる。更に、収納部材５９には、排出領域６３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６３の液体を外部に排出するための排出流路９Ａ（排出流路）が設けられる。蓋部材５８と収納部材５９とにより挟み込まれるフィルタ５７に設けられた貫通孔６１は、捕捉対象となる細胞６５が通過できない程度の大きさとされる。

[0050] 処理液流路３２（処理液流路３）、被検液流路４２（被検液流路４）及び排出流路９の取付け位置は、図２に示す位置に制限されない。すなわち、処理液流路３２及び被検液流路４２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３２及び被検液流路４２が接続される構成としてもよい。また、上面に処理液流路３２及び被検液流路４２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の導入流路３Ａ、４Ａ及び排出流路９Ａに応じて変更されるので、細胞捕捉デバイス１の導入流路３Ａ、４Ａ及び排出流路９Ａ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。

[0051] （前処理部）

次に、前処理部について、図３を用いて説明する。図３（Ａ）は、前処理部の上面図、図３（Ｂ）は、図３（Ａ）のIIIB－IIIB矢視図である。前処理部２０Ａ，２０Ｂは、内部は異物除去用フィルタ２３を挟んで導入領域２４と排出領域２６で構成されており、処理液流路３１は前処理部２０Ａの上側の導入領域２４と接続されており、処理液流路３２は前処理部２０Ａの下部になる排出領域２６に接続されている。このような前処理部２０Ａは、処理液流路３１からの処理液を導入し、処理液流路３２に対して排出するまでの間に、処理液中の気泡及び異物を除去する機能を有する。また、前処理部２０Ｂは、処理液流路３１に代わり被検液流路４１から血液が導入され、被検液流路４２に対して血液を排出すること以外は前処理部２０Ａと同様の構成を有している。

[0052] 前処理部２０Ａ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５８の一辺の長さが１０～１００ｍｍであることが好ましく、１５～７０ｍｍであることがより好ましく、２０～３０ｍｍ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、２～２０ｍｍであることが好ましく、３～１５ｍｍ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。前処理部２０Ｂの寸法及び厚みに関しては、前処理部２０Ａと同様である。

[0053] 前処理部２０Ａ、２０Ｂは、複数の貫通孔２１を有する異物除去用フィルタ２３を蓋部材２８と収納部材２９とで挟み込んだ構成とすることによって、気泡だけでなく処理液中の異物をも除去することができる。蓋部材２８及び収納部材２９の平面形状は、細胞捕捉デバイス１と同様に矩形であっても

よいし、円形状であってもよく、特に限定されない。

[0054] 異物除去用フィルタ２３は、蓋部材２８及び収納部材２９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。異物除去用フィルタ２３は、その厚み方向に貫通孔２１が複数形成されたものである。異物除去用フィルタ２３の貫通孔２１の形状は、細胞捕捉デバイスの貫通孔について例示した形状と同様の形状を例示できるが、これらに限定するものではない。なお、貫通孔の孔径は、細胞捕捉デバイスの貫通孔と同様に貫通孔を通過できる最も大きい球の直径をいう。異物除去用フィルタ２３に設けられた貫通孔２１の大きさは、複数種類の処理液の全てが通過可能である必要があるが、どの種類の処理液であっても容易に通過可能な、すなわち通過時に負荷がかからない程度の大きさであることが好ましい。さらに、処理液が流れる前処理部２０Ａにおける異物除去用フィルタ２３の貫通孔２１の大きさは、細胞捕捉デバイスのフィルタ５７の貫通孔よりも同じか小さい方が好ましい。具体的には、処理液が流れる前処理部２０Ａにおける異物除去用フィルタ２３の貫通孔２１の孔径は、１～５μｍであることが好ましく、２～５μｍがより好ましい。このような構成とすることで、処理液内に異物が混じっている場合には、その前段の前処理部２０Ａで異物を確実に除去することができる。一方、血液が流れる前処理部２０Ｂの異物除去用フィルタ２３の貫通孔２１の大きさは、捕捉対象の細胞の大きさよりも十分大きな大きさで細胞捕捉デバイスのフィルタ５７の孔よりも大きいものとすることが好ましい。具体的には、処理液が流れる前処理部２０Ｂにおける異物除去用フィルタ２３の貫通孔２１の孔径は、１５～１００μｍであることが好ましく、１８～１００μｍがより好ましく、２０～５０μｍがさらに好ましい。また、異物除去用フィルタ２３の材質は特に限定されないが、金属である場合には、高い剛性を生かして厚みをより薄くすることができる。

[0055] 異物除去用フィルタ２３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、異物除去用フィルタ２３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。

[0056] 異物除去用フィルタ２３の厚みは、３～１００μｍであることが好ましい。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、フィルタの貫通孔２１が設けられた領域２４の大きさは３６ｍｍ^2～１５００ｍｍ^{2}が好ましい。３６ｍｍ^2～７５０ｍｍ^{2}がより好ましく、３６ｍｍ^2～２２５ｍｍ^{2}が更に好ましい。大きさが１５００ｍｍ^{2}を超えると、デッドスペースが多くなる。また、３６ｍｍ^{2}未満だと処理時間が長くなる。

[0057] 前処理部２０Ａの蓋部材２８には、処理液流路３１に接続される流路３１Ａ（導入流路）が形成されると共に、流路３１Ａと連通して異物除去用フィルタ２３の上方に形成されて処理液を異物除去用フィルタ２３の貫通孔２１に対して誘導するための空間となる導入領域２４とが設けられる。前処理部２０Ｂの場合には、流路４１Ａの上流側には被検液流路４１が接続される。

[0058] また、前処理部２０Ａの収納部材２９には、異物除去用フィルタ２３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、異物除去用フィルタ２３の貫通孔２１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２６が設けられる。更に、収納部材２９には、排出領域２６に対して連通すると共に処理液流路３２に対して接続され、排出領域２６の液体を外部に排出するための流路３２Ａ（排出流路）が排出領域２６の中央に設けられる。前処理部２０Ｂの場合には、流路３２Ａの下流に被検液流路４２が接

続される。排出領域２６の底部は、端部から中央に向けて徐々に凹んでいて、最深部となる中央に流路３２Ａが設けられている。これにより、流路３２Ａからの処理液の排出が好適に行われる。前処理部２０Ａでは、上記の導入領域２４及び排出領域２６により形成される空間は、処理液を流通させる処理液流路３（処理液流路３１、３２）の径よりもその径が大きい気泡滞留領域として機能する。同様に、前処理部２０Ｂでは、上記の導入領域２４及び排出領域２６により形成される空間は、血液を流通させる被検液流路４（被検液流路４１、４２）の径よりもその径が大きい気泡滞留領域として機能する。なお、細胞捕捉装置１００全体における流路の径は、再現性の観点から基本的に前処理部２０Ａ及び前処理部２０Ｂの気泡滞留領域（導入領域２４及び排出領域２６により形成される空間）及び細胞捕捉デバイス１の内部の空間（導入領域６２及び排出領域６３により形成される空間）を除いて同程度のサイズであることが好ましい。ここで、気泡滞留領域の径とは、気泡滞留領域の処理液の移動方向に対する断面の径を意味する。

[0059] 上記の前処理部２０Ａ（及び／又は前処理部２０Ｂ）として、図２で示す細胞捕捉デバイス１を利用することができる。図２に示す細胞捕捉デバイス１は、上流側となる蓋部材５８に導入流路３Ａ、４Ａが設けられ、互いに異なる２つの流路に対して接続可能な構成を備えている。これに対して、図３に示す前処理部２０Ａでは、上流側の蓋部材２８は１つの流路３１Ａが設けられる。そこで、図２に示す細胞捕捉デバイス１の一方側の流路（例えば導入流路３Ａ）の外部の流路（処理液流路３）と接続する側の端部を塞ぎ、細胞捕捉デバイス１を蓋部材５８において外部と接続可能な流路を１つとすることで、図３に示す前処理部２０Ａと同様の構成に変更することができる。このように、前処理部２０Ａ（及び／又は前処理部２０Ｂ）は、細胞捕捉デバイス１の蓋部材５８及び収納部材５９と同一形状の蓋部材２８及び収納部材２９を利用して製造することができる。これにより、例えば細胞捕捉デバイス１とは異なる形状を有する前処理部２０Ａ（及び／又は前処理部２０Ｂ）を製造する場合と比較して、製造コストを低減することができる。即ち、

ここでいう「同一形状」とは、流路の配置、数が同じであり、鋳型を用いて成形加工するときの各部の寸法がばらつきの範囲内に収まる程度であるものをいう。なお、「ばらつき」として許容される誤差は±３μｍ以内である。

[0060] 上記の前処理部２０Ａは、蓋部材２８が収納部材２９よりも高さ方向で上側となるように細胞捕捉装置１００に設けられることにより、内部の空間（導入領域２４及び排出領域２６）への処理液の導入口となる流路３１Ａの導入領域２４側の端部３０１が、排出口となる流路３２Ａの排出領域２６側の端部３０２よりも上方となる。これにより、導入領域２４及び排出領域２６から構成される気泡滞留領域を通過する処理液は、上方の導入口から導入領域２４へ導入されると共に、排出領域２６の下方の排出口から外部へ排出される。ここで、気泡滞留領域に到達した処理液又は被検液の内圧が一気に下がり、液内に溶けていた気泡が分離して気泡として滞留しやすくなり、処理液からの気泡除去効果を高めることができる。そして、処理液から分離された気泡は、導入領域２４の上方側に移動して滞留する。また、異物除去用フィルタ２３の貫通孔２１を処理液が通過することにより、貫通孔２１を通過することができない異物は異物除去用フィルタ２３により捕捉される。これにより気泡及び異物が除去された処理液が排出領域２６から、流路３２Ａを経て、後段の処理液流路３２に対して排出される。導入口となる流路３１Ａの導入領域２４側の端部３０１と、排出口となる流路３２Ａの排出領域２６側の端部３０２との位置関係としては、導入口側の端部３０１の下端が、排出口側の端部３０２の上端よりも上方であることが好ましい。具体的には、導入口側の端部３０１の下端は排出口側の端部３０２の上端よりも０．１ｍｍ～５ｍｍ上方であることが好ましく、０．１ｍｍ～２．５ｍｍ上方であることがより好ましく、０．１ｍｍ～１．５ｍｍ上方であることがさらに好ましい。導入口側の端部３０１の下端は排出口側の端部３０２の上端よりも０．１ｍｍ～５ｍｍ上方であることによって、気泡と異物を適切に除去することが可能となる。

[0061] このように、処理液流路上に前処理部２０Ａが設けられることで、処理液

内に気泡が含まれている場合であっても、前処理部２０Ａ内の導入領域２４に気泡が滞留するため、導入領域２４及び排出領域２６を移動する間に気泡が除去される。また、異物除去用フィルタ２３が設けられていることで、処理液に含まれる異物の少なくとも一部（貫通孔２１を通過できない異物）を捕捉することができるため、異物が除去された処理液を後段の細胞捕捉デバイス１に対して供給することができる。同様に、血液流路上に前処理部２０Ｂが設けられることで、血液内に気泡が含まれている場合であっても、前処理部２０Ｂ内の導入領域２４に気泡が滞留するため、導入領域２４及び排出領域２６を移動する間に気泡が除去される。また、異物除去用フィルタ２３が設けられていることで、血液に含まれる異物の少なくとも一部（貫通孔２１を通過できない異物、例えば白血球が変形して貫通孔２１を通過できなくなったもの等）を捕捉することができるため、異物が除去された血液を後段の細胞捕捉デバイス１に対して供給することができる。

[0062] ここで、気泡滞留領域の処理液の移動方向に対する断面積は、気泡滞留領域に接続する処理液流路３１、３２の断面積よりも十分大きいことが好ましく、例えば処理液流路３１、３２の断面積に対して１０倍以上であることが好ましい。処理液流路３１、３２の断面積よりも十分大きな断面積を気泡滞留領域が有することで、この領域に到達した処理液内の内圧が下がって、気泡が処理液から分離し、他の気泡と接触する機会が増えるため、気泡として滞留しやすくなる。なお、気泡滞留領域の処理液の移動方向に対する断面積とは、前処理部２０Ａの上面図における導入領域２４の面積とすることができる。

[0063] また、細胞捕捉デバイス１における処理液の移動方向に対する断面積を、細胞捕捉デバイス１の細胞捕捉デバイス１の上面図における導入領域６２の面積としたとき、前処理部２０Ａにおける気泡滞留領域の処理液の移動方向に対する断面積は、細胞捕捉デバイス１における処理液の移動方向に対する断面積以上であることが好ましい。これにより、前処理部２０Ａの気泡滞留領域で、処理液内の気泡を十分に滞留させることができると共に、下流側の

細胞捕捉デバイス１では気泡が生じにくい構造とすることができる。

[0064] なお、前処理部２０Ｂについては、前処理部２０Ａと同様に、気泡滞留領域の被検液の移動方向に対する断面積が気泡滞留領域に接続する被検液流路４１、４２の断面積よりも十分大きいことが好ましく、例えば被検液流路４１、４２の断面積に対して１０倍以上であることが好ましい。また、細胞捕捉デバイス１における被検液の移動方向に対する断面積を、細胞捕捉デバイス１の細胞捕捉デバイス１の上面図における導入領域６２の面積としたとき、前処理部２０Ｂにおける気泡滞留領域の被検液の移動方向に対する断面積は、細胞捕捉デバイス１における被検液の移動方向に対する断面積以上であることが好ましい。

[0065] （前処理部付き細胞捕捉デバイス）

図４に、図２に示す細胞捕捉デバイス１、図３に示す前処理部２０Ａ、及び前処理部２０Ａと同様の構成を有する前処理部２０Ｂを接続した構成を示す。処理液収納容器５から供給される処理液は、バルブ１２より下流において、処理液流路３１を経て前処理部２０Ａに供給される。前処理部２０Ａにおいて、処理液は、流路３１Ａから導入領域２４へ入り異物除去用フィルタ２３を通過して排出領域２６へ向かう。このとき、処理液中の気泡は導入領域２４の上方へ滞留するため、処理液内から気泡が除去される。また、異物除去用フィルタ２３を通過できない異物は異物除去用フィルタ２３により捕捉されるため、処理液内の異物が除去される。気泡及び異物が除去された処理液は、流路３２Ａから前処理部２０Ａ外へ排出され、処理液流路３２を経て細胞捕捉デバイス１へ供給される。そして、気泡が除去された処理液は、細胞捕捉デバイス１内の導入流路３Ａを経て導入領域６２、フィルタ５７及び排出領域６３を経て、排出流路９Ａから細胞捕捉デバイス１外へ排出される。

[0066] また、血液収納容器１０から供給される血液は、バルブ１３より下流において、被検液流路４１を経て前処理部２０Ｂに供給される。前処理部２０Ｂにおいて、血液は、流路４１Ａから導入領域２４へ入り異物除去用フィルタ

２３を通過して排出領域２６へ向かう。このとき、血液中の気泡は導入領域２４の上方へ滞留するため、血液内から気泡が除去される。また、異物除去用フィルタ２３を通過できない異物は異物除去用フィルタ２３により捕捉されるため、血液内の異物が除去される。気泡及び異物が除去された血液は、流路３２Ａから前処理部２０Ｂ外へ排出され、被検液流路４２を経て細胞捕捉デバイス１へ供給される。そして、気泡が除去された処理液は、細胞捕捉デバイス１内の導入流路３Ａを経て導入領域６２、フィルタ５７及び排出領域６３を経て、排出流路９Ａから細胞捕捉デバイス１外へ排出される。

[0067] なお、本発明の実施形態に係る前処理部、細胞捕捉デバイス及び前処理部付き細胞捕捉デバイスについては、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。

[0068] 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装置及び前処理部付き細胞捕捉デバイス及び前処理部は上記に限定されず、種々の変更を行うことができる。

[0069] 例えば、上記実施形態では、処理液流路３上に前処理部２０Ａを設けると共に被検液流路４上に前処理部２０Ｂを設ける構成について説明したが、前処理部２０Ａ、２０Ｂのいずれか一方のみを備える構成であってもよい。この場合でも、前処理部が設けられている側の流路を流れる液体からの気泡及び異物の除去が好適に行われるため、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。

[0070] また、上記実施形態では、前処理部２０Ａ（２０Ｂ）が、図２で示す細胞捕捉デバイス１と同様の構成を有する場合について説明したが、細胞捕捉デバイス１とは異なる構成であってもよい。例えば、蓋部材２８と収納部材２９とを備えている必要はなく、一体成型することもできる。

[0071] ここで、前処理部の変形例について、図５～図１０を参照しながら説明する。まず、図５（Ａ）は、前処理部２０Ｃの上面図であり、図５（Ｂ）は、図５（Ａ）のVB－VB矢視図である。図５に示す前処理部２０Ｃは、実施形態

として説明した前処理部２０Ａと比較して、異物除去用フィルタ２３よりも下流側の収納部材２９内の排出領域２６の形状が変更されている。具体的には、中央部が深くなるように傾斜せず、水平とされていて、その端部に排出のための流路３２Ａが設けられている。

[0072] 次に、図６（Ａ）は、前処理部２０Ｄの上面図であり、図６（Ｂ）は、図６（Ａ）のVIB－VIB線に沿った矢視図である。図６に示す前処理部２０Ｄは、前処理部２０Ａと比較して、導入領域２４側の流路３１Ａから排出領域２６側の流路３２Ａへ向けて底面が傾斜している点が相違する。そのため、異物除去用フィルタ２３の貫通孔２１が設けられる領域の面積（液体が通過可能な領域の面積）は、前処理部２０Ａよりも小さくなるが、異物除去用フィルタ２３の貫通孔２１を通過した液体を流路３２Ａから好適に排出することができる。

[0073] 図７（Ａ）は、前処理部２０Ｅの上面図であり、図７（Ｂ）は、図７（Ａ）のVIIB－VIIB矢視図である。図７に示す前処理部２０Ｅは、内部構造は前処理部２０Ｃと同様であるが、蓋部材２８及び収納部材２９による外形が円形状とされている。そして、内部の導入領域２４、排出領域２６及びその間に設けられる異物除去用フィルタ２３の貫通孔２１が形成される領域（液体が通過可能な領域）の形状も上面から見たときに円形となるように形成されている。このように、導入領域２４、排出領域２６、異物除去用フィルタ２３の貫通孔２１が設けられる領域の形状等も適宜変更できる。

[0074] 図８（Ａ）は、前処理部２０Ｆの上面図であり、図８（Ｂ）は、図８（Ａ）のVIIIB－VIIIB矢視図である。図８に示す前処理部２０Ｆは、外形は四角形状であるが、流路３１Ａ、３２Ａが取り付けられている位置が前処理部２０Ｃ等と相違する。すなわち、前処理部２０Ｃでは、四角形状の導入領域２４及び排出領域２６において、その一辺の中央付近に流路３１Ａが設けられ、流路３１Ａが取り付けられた辺と対向する辺の中央部付近に流路３２Ａが設けられている構成であった（図５（Ａ）等参照）。これに対して、前処理部２０Ｆでは、流路３１Ａ、３２Ａが、四角形状の導入領域２４及び排出領

域２６において、対向する角の頂点部に流路３１Ａ、３２Ａが設けられている。

[0075] 図９（Ａ）は、前処理部２０Ｇの上面図であり、図９（Ｂ）は、図９（Ａ）のIXB－IXB矢視図である。図９（Ａ）、図９（Ｂ）に示す前処理部２０Ｇは、外形は四角形状であるが、流路３１Ａ、３２Ａが取り付けられている位置が前処理部２０Ｃ等と相違する。前処理部２０Ｇでは、四角形状の導入領域２４及び排出領域２６において、そのうちの一辺の一端側に流路３１Ａが設けられると共に他端側に流路３２Ａが設けられている。上記の変形例で示したように、流路３１Ａ、３２Ａを設ける位置は特に限定されない。例えば、図９に示す前処理部２０Ｇのように、流路３１Ａ、３２Ａの双方が四角形状の導入領域２４及び排出領域２６の一辺に設けられていてもよいし、互いに異なる辺に設けられていてもよい。また、前処理部２０Ａ等のように、流路３１Ａと流路３２Ａとが対向する辺に設けられている場合に、流路３１Ａ、３２Ａが同一線（図３のIIIＢ－IIIＢ線参照）上に設けられていなくてもよい。

[0076] 図９（Ｃ）は、前処理部２０Ｇに対して異物除去用フィルタ２３の取付け位置を変更した前処理部２０Ｈを示す図であり、図９（Ｂ）に対応する図である。図９（Ｃ）に示す前処理部２０Ｈは、異物除去用フィルタ２３が水平に取り付けられていた前処理部２０Ａ～２０Ｇと比較してフィルタが鉛直方向に取り付けられている。このとき、異物除去用フィルタ２３よりも上流側（図示左側）が導入領域２４とされ、異物除去用フィルタ２３よりも下流側（図示右側）が排出領域２６とされ、導入領域２４と排出領域２６とは連通しないように、蓋部材２８及び収納部材２９の形状が変更される。前処理部２０Ｈの場合、排出領域２６側の流路３２Ａの端部が異物除去用フィルタ２３の一端側を支持するような構成を一例として示している。このように、前処理部においては、異物除去用フィルタ２３の取付け方向についても適宜変更することができる。また、異物除去用フィルタ２３の取付け位置等に応じて蓋部材２８及び収納部材２９の形状も変更することができる。

[0077] 図１０は、前処理部２０Ｇに対して異物除去用フィルタ２３の取り付け位置位を変更した前処理部２０Ｉを示す図であり、図１０（Ａ）は、前処理部２０Ｉの上面図であり、図１０（Ｂ）は、図１０（Ａ）のXB－XB矢視図である。前処理部２０Ｉは、内部は異物除去用フィルタ２３を挟んで導入領域２４と排出領域２６で構成されている。また、前処理部２０Ｉが処理液流路３上に設けられる場合は、処理液流路３１は、前処理部２０Ｉの導入領域２４と接続されており、処理液流路３２は前処理部２０Ｉの排出領域２６に接続されている。この場合、前処理部２０Ｉは、処理液流路３１からの処理液を導入し、処理液流路３２に対して排出するまでの間に、処理液中の気泡及び異物を除去する機能を有する。また、前処理部２０Ｉは、被検液流路４上に設けられる場合は、前処理部２０Ｉの導入領域２４と接続された被検液流路４１から血液が導入され、前処理部２０Ｉの排出領域２６と接続された被検液流路４２に対して血液が排出される。

[0078] 前処理部２０Ｉ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２８の一辺の長さが１０～１００ｍｍであることが好ましく、１５～７０ｍｍであることがより好ましく、２０～３０ｍｍ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、２～２０ｍｍであることが好ましく、３～１５ｍｍ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。

[0079] 前処理部２０Ｉは、複数の貫通孔２１を有する異物除去用フィルタ２３を蓋部材２８と収納部材２９とで挟み込んだ構成とすることによって、気泡だけでなく処理液中の異物をも除去することができる。蓋部材２８及び収納部材２９の平面形状は、細胞捕捉デバイス１と同様に矩形であってもよいし、円形状であってもよく、特に限定されない。

[0080] 異物除去用フィルタ２３は、蓋部材２８及び収納部材２９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。異物除去用フィルタ２３は、その厚み方向に貫通孔が複数形成されたものである。異物除去用フィルタ２３における貫通孔の孔径は、前処理部２０Ｉが処理液に対して用いられ

るか、被検液に対して用いられるかにより、適宜選択される。異物除去用フィルタ２３は、前処理部２０Ｈと同様に、鉛直方向に取り付けられている。このとき、異物除去用フィルタ２３よりも上流側（図示左側）が導入領域２４とされ、異物除去用フィルタ２３よりも下流側（図示右側）が排出領域２６とされ、導入領域２４と排出領域２６とは連通しないように、蓋部材２８及び収納部材２９の形状が変更される。

[0081] 前処理部２０Ｉにおいては、流路３１Ａ及び３２Ａは、図１０（Ｂ）に示すように、導入領域２４の底部に設けられている。このような前処理部２０Ｉを処理液流路３に適用した場合、前処理部２０Ｉにおいては、処理液が流路３１Ａから導入領域２４に到達した際に、処理液内の内圧が下がって気泡が処理液から分離する。気泡は比重が液に比べ小さいので、自ら導入領域２４の上部に上がっていくとともに上部に滞留する。一方、処理液は導入領域２４の下部を流れて異物除去用フィルタ２３において、異物を除去したのち、流路３２Ａから後段の流路（例えば流路３２）へと流れていく。さらに、前処理部２０Ｉは、図１０（Ａ）に示すように、上面から見たときに、流路３２Ａに向けて処理液が流れやすいように排出領域２６の側壁が傾斜している。このため、異物除去用フィルタ２３を通過した処理液を好適に流路３２Ａから後段に排出することができる。このように、前処理部においては、異物除去用フィルタ２３の取付け方向についても適宜変更することができる。また、異物除去用フィルタ２３の取付け位置等に応じて蓋部材２８及び収納部材２９の形状も変更することができる。

実施例

[0082] 以下、実施例及び比較例を挙げて本発明をより具体的に説明する。但し、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

[0083]（実施例１）

実施例１として、図４に示す前処理部２０Ａ（異物除去用フィルタ２３を備える）及び細胞捕捉デバイス１を用いて、前処理部２０Ａによる気泡除去効果を確認した。このとき、処理液流路３１、３２の内径は直径１ｍｍ（断

面積０．８ｍｍ^2）であり、前処理部２０及び細胞捕捉デバイス１の流路３１Ａ、３２Ａ、３Ａの内径は直径０．８ｍｍ（断面積０．５ｍｍ^2）であった。また、導入領域２４及び排出領域２６により構成される気泡滞留領域の容積は７９ｍｍ^3（断面積５６ｍｍ^2：一辺７．５ｍｍの正方形状、高さ１．４ｍｍ）であった。また、異物除去用フィルタ２３として、孔径８×１００μｍであり、開口率８．７％の金属フィルタを使用した。なお、前処理部２０Ａに関しては、細胞捕捉デバイス１に至る流路内を、予め脱気した純水で充填した。このような前処理部２０Ａに対して、処理液として純水に気泡を混在させたものを通液したところ、処理液に混在した気泡は導入領域２４に滞留すると共に排出側の流路３２Ａには流入せず、細胞捕捉デバイス１には気泡が除去された処理液が供給された。また、異物除去用フィルタ２３を通過した処理液で細胞捕捉デバイス１を満たし、顕微鏡観察したところ、異物除去用フィルタ２３の貫通孔２１の大きさを超える異物は確認されず、良好に観察することが可能であった。

[0084]（実施例２）

実施例２として、図４に示す前処理部２０Ａ（異物除去用フィルタ２３を備える）及び細胞捕捉デバイス１を用いて、前処理部２０Ａによる気泡除去効果を確認した。このとき、処理液流路３１、３２の内径は直径１ｍｍ（断面積０．８ｍｍ^2）であり、前処理部２０及び細胞捕捉デバイス１の流路３１Ａ、３２Ａ、３Ａの内径は直径０．８ｍｍ（断面積０．５ｍｍ^2）であった。また、導入領域２４及び排出領域２６により構成される気泡滞留領域の容積は７９ｍｍ^3（断面積５６ｍｍ^2：一辺７．５ｍｍの正方形状、高さ１．４ｍｍ）であった。また、異物除去用フィルタ２３として、孔の直径３５μｍの正円であり、開口率３０％の金属フィルタを使用した。なお、前処理部２０Ａに関しては、細胞捕捉デバイス１に至る流路内を、予め脱気した純水で充填した。このような前処理部２０に対して、気泡が混在する被検液として血液を通液したところ、被検液に混在した気泡は導入領域２４に滞留すると共に排出側の流路３２Ａには流入せず、細胞捕捉デバイス１には気泡が除去さ

れた被検液が供給された。また、異物除去用フィルタ２３を通過した被検液で細胞捕捉デバイス１を満たし、顕微鏡観察したところ、異物除去用フィルタ２３の貫通孔２１の大きさを超える異物は確認されず、また被検液の経時変化に起因する凝集物が除去されて、観察視野は全体的に明瞭になり、捕捉した細胞を良好に観察することが可能であった。

[0085] （比較例１）

比較例１として、図４に示す前処理部２０Ａ（但し、異物除去用フィルタ２３は備えていない）及び細胞捕捉デバイス１を用いて、前処理部２０Ａによる気泡除去効果を確認した。このとき、処理液流路３１、３２の内径は直径１ｍｍ（断面積０．８ｍｍ^2）であり、前処理部２０及び細胞捕捉デバイス１の流路３１Ａ、３２Ａ、３Ａの内径は直径０．８ｍｍ（断面積０．５ｍｍ^2）であった。また、導入領域２４及び排出領域２６により構成される気泡滞留領域の容積は７９ｍｍ^3（断面積５６ｍｍ^2／一辺７．５ｍｍの正方形状）であった。なお、前処理部２０Ａに関しては、細胞捕捉デバイス１に至る流路内を、予め脱気した純水で充填した。このような前処理部２０Ａに対して、処理液として純水に気泡を混在させたものを通液したところ、処理液に混在した気泡は一定量導入領域２４に滞留したことが確認されたが、気泡の一部は排出側の流路３２Ａには流入せず、細胞捕捉デバイス１上に気泡が供給された。処理後の細胞捕捉デバイス１を顕微鏡観察したところ、捕捉された細胞以外に処理液起因と思われる異物が相当量確認され、捕捉された細胞との区別が困難であった。さらにいくつかの異物は強い光度の蛍光を発し、異物周辺の捕捉された細胞の観察に支障をきたした。

[0086] （比較例２）

比較例２として、細胞捕捉デバイス１の前段に、前処理部に代えて、処理液流路３１、３２と流路断面積が同一（断面積０．８ｍｍ^2）のＴ字分岐管のうちの２つの管部を処理液流路３１、３２とそれぞれ接続し、流路が接続されない管部を上方に向けて取り付け、端部を塞いだ。このようなＴ字分岐管において気泡が除去されるかを確認した。なお、Ｔ字分岐管に関しては、細

胞捕捉デバイス１に至る流路内を、予め脱気した純水で充填した。処理液として純水に気泡を混在させたものを通液したところ、処理液に混在した気泡はＴ字管の分岐部で上方側の管部に分離することなく処理液流路３２へ排出され、細胞捕捉デバイス１には気泡が混在した処理液が供給された。

符号の説明

[0087] １…細胞捕捉デバイス、３、４、９、３１、３２…流路、５…処理液収納容器、１０…血液収納容器（被検液収納容器）、２０Ａ～２０Ｈ…前処理部、２３…異物除去用フィルタ、５７…フィルタ、１００…細胞捕捉装置。

請求の範囲

[請求項1] 細胞を含む被検液を収納する被検液収納容器と、

前記被検液又は前記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、を備える細胞捕捉デバイスと、

前記被検液収納容器と前記細胞捕捉デバイスの前記導入流路とを接続する被検液流路と、

前記フィルタを通過することで前記フィルタに捕捉された細胞を処理するための前記処理液を収納する処理液収納容器と、

前記処理液収納容器と前記細胞捕捉デバイスの前記導入流路とを接続する処理液流路と、

前記細胞捕捉デバイスに対して供給する液体を前記被検液及び前記処理液から選択する選択手段と、

前記選択手段の選択結果に基づいて、前記被検液収納容器からの被検液又は前記処理液収納容器からの処理液を前記細胞捕捉デバイスに供給する送液手段と、

前記処理液流路上及び／又は前記被検液流路上に設けられ、設けられる流路の径よりもその径が大きな気泡滞留領域が内部に形成されると共に、前記気泡滞留領域において、複数の貫通孔が厚み方向に形成され、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異物除去用フィルタを備える前処理部と、

を備える細胞捕捉装置。

[請求項2] 前記前処理部における前記気泡滞留領域への前記処理液又は前記被検液の導入口が、前記気泡滞留領域からの排出口よりも高さ方向で上側に配置される請求項１に記載の細胞捕捉装置。

[請求項3] 前記異物除去用フィルタの主成分が金属である請求項１又は２に記載の細胞捕捉装置。

[請求項4] 前記前処理部が前記処理液流路上に設けられた場合に、

前記気泡滞留領域の前記処理液の移動方向に対する断面積が、前記細胞捕捉デバイスの導入流路における前記処理液の移動方向に対する断面積以上である請求項１～３のいずれか一項に記載の細胞捕捉装置。

[請求項5] 前記前処理部が前記被検液流路上に設けられた場合に、

前記気泡滞留領域の前記被検液の移動方向に対する断面積が、前記細胞捕捉デバイスの導入流路における前記被検液の移動方向に対する断面積以上である請求項１～３のいずれか一項に記載の細胞捕捉装置。

[請求項6] 前記前処理部は、前記フィルタを除き前記細胞捕捉デバイスと同一形状の部材により構成される請求項１～５のいずれか一項に記載の細胞捕捉装置。

[請求項7] 前記前処理部が、前記処理液流路上及び前記被検液流路上のそれぞれに設けられる請求項１～６のいずれか一項に記載の細胞捕捉装置。

[請求項8] 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、

少なくとも１つの前記導入流路上に設けられ、内部に前記導入流路の径よりもその径が大きな気泡滞留領域が形成されると共に、前記気泡滞留領域において、複数の貫通孔が厚み方向に形成され、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異物除去用フィルタを備える前処理部と、

を備える前処理部付き細胞捕捉デバイス。

[請求項9] 前記前処理部における前記気泡滞留領域への前記被検液又は前記処理液の導入口が、前記気泡滞留領域からの排出口よりも高さ方向で上側に配置される請求項８に記載の前処理部付き細胞捕捉デバイス。

[請求項10] 前記異物除去用フィルタの主成分が金属である請求項８又は９に記載の前処理部付き細胞捕捉デバイス。

[請求項11] 前記気泡滞留領域の前記処理液の移動方向に対する断面積が、前記導入流路における前記処理液の移動方向に対する断面積以上である請求項８～１０にいずれか一項に記載の前処理部付き細胞捕捉デバイス。

[請求項12] 前記気泡滞留領域の前記被検液の移動方向に対する断面積が、前記導入流路における前記被検液の移動方向に対する断面積以上である請求項８～１１にいずれか一項に記載の前処理部付き細胞捕捉デバイス。

[請求項13] 前記導入流路が複数設けられ、

前記前処理部は、全ての前記導入流路上にそれぞれ設けられる請求項８～１２のいずれか一項に記載の前処理部付き細胞捕捉デバイス。

[請求項14] 細胞を含む被検液を内部に導入するための導入流路を備え、前記導入流路上に設けられ、内部に前記導入流路の径よりもその径が大きな気泡滞留領域が形成されると共に、前記気泡滞留領域において、複数の貫通孔が厚み方向に形成され、前記被検液が該貫通孔を通過するように配置された異物除去用フィルタを備え、該異物除去用フィルタの孔径が１５～１００μｍである前処理部。

[請求項15] 前記気泡滞留領域への前記被検液の導入口が、前記気泡滞留領域からの排出口よりも高さ方向で上側に配置された請求項１４に記載の前処理部。

[請求項16] 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以上の導入流路を備え、前記導入流路上に設けられ、内部に前記導入

流路の径よりもその径が大きな気泡滞留領域が形成されると共に、前記気泡滞留領域において、複数の貫通孔が厚み方向に形成され、前記処理液が該貫通孔を通過するように配置された異物除去用フィルタを備え、該異物除去用フィルタの孔径が１～５μｍである前処理部。

[請求項17] 前記気泡滞留領域への前記処理液の導入口が、前記気泡滞留領域からの排出口よりも高さ方向で上側に配置された請求項１６に記載の前処理部。

[請求項18] 前記異物除去用フィルタの主成分が金属である請求項１４～１７のいずれか一項に記載の前処理部。

[請求項19] 前記気泡滞留領域の前記被検液の移動方向に対する断面積が、前記導入流路における前記被検液の移動方向に対する断面積以上である請求項１４又は１５記載の前処理部。

[請求項20] 前記気泡滞留領域の前記処理液の移動方向に対する断面積が、前記導入流路における前記処理液の移動方向に対する断面積以上である請求項１６又は１７に記載の前処理部。