

(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2015-57049
(P2015-57049A)

(43) 公開日 平成27年3月26日(2015.3.26)

(51) Int.Cl.
C12M 1/26 (2006.01)

F I
C12M 1/26

テーマコード(参考)
4B029

審査請求 未請求 請求項の数 15 O L (全 29 頁)

(21) 出願番号 特願2014-159589 (P2014-159589)
(22) 出願日 平成26年8月5日(2014.8.5)
(31) 優先権主張番号 特願2013-166407 (P2013-166407)
(32) 優先日 平成25年8月9日(2013.8.9)
(33) 優先権主張国 日本国(JP)

(71) 出願人 00004455
日立化成株式会社
東京都千代田区丸の内一丁目9番2号
(74) 代理人 100088155
弁理士 長谷川 芳樹
(74) 代理人 100128381
弁理士 清水 義憲
(74) 代理人 100160897
弁理士 古下 智也
(72) 発明者 菊原 得仁
茨城県筑西市森添島1919番地 日立化成株式会社内
(72) 発明者 上原 寿茂
茨城県筑西市森添島1919番地 日立化成株式会社内

最終頁に続く

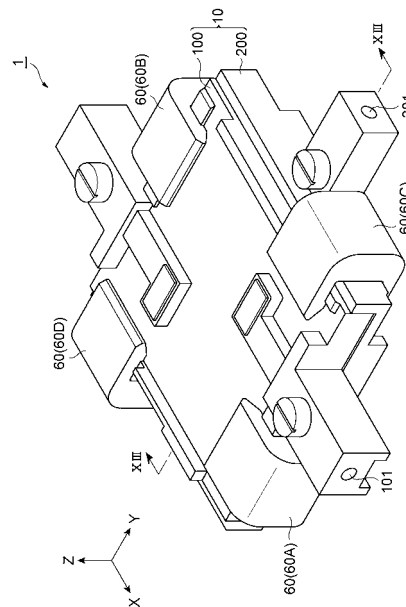
(54) 【発明の名称】細胞捕捉デバイス、細胞捕捉システム、及び細胞捕捉デバイスの製造方法

(57) 【要約】

【課題】解体が容易で、且つフィルタの支持バランスの再現性が向上した細胞捕捉デバイスを提供する。

【解決手段】細胞捕捉デバイス1は、被検液を内部へ導入するための導入流路101を有する蓋部材100と、被検液を外部へ排出するための排出流路201を有する収納部材200と、を有する筐体10と、筐体10の内部の流路上に設けられ蓋部材100及び収納部材200との間において蓋部材100と収納部材200とにより支持されるフィルタと、フィルタと交差する方向である交差方向の両側から蓋部材100と収納部材200とを挟むことにより蓋部材100と収納部材200とを互いに固定する複数の固定部材60と、を備えている。複数の固定部材60は、フィルタを囲うように筐体10の周縁部に配置されているため、筐体10の周縁部にわたって所定の荷重で固定することができる。

【選択図】図1



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

被検液中の細胞を捕捉する細胞捕捉デバイスであって、

前記被検液を内部へ導入するための導入流路を有する蓋部材と、前記被検液を外部へ排出するための排出流路を有する収納部材と、を有する筐体と、

前記被検液が通過するための貫通孔が厚さ方向に形成されたフィルタ領域をその内側に有し、前記導入流路と前記排出流路との間の前記筐体の内部の流路上に設けられ前記蓋部材及び前記収納部材との間において前記蓋部材と前記収納部材とにより支持されるフィルタと、

前記フィルタと交差する方向である交差方向の両側から前記蓋部材と前記収納部材とを挟むことにより前記蓋部材と前記収納部材とを互いに固定する複数の固定部材と、を備え、

前記複数の固定部材は、前記フィルタを囲うように前記筐体の周縁部に配置されている、細胞捕捉デバイス。

【請求項 2】

前記蓋部材及び前記収納部材の少なくとも一方は、組み立てた際に前記交差方向の外面となる面の周縁部において、当該面の外縁に沿って延びるガイド部を有し、

前記固定部材は、前記ガイド部を有する面に対向する面から突出する爪を有し、

前記ガイド部に対して前記爪が係合することにより前記ガイド部に沿って前記固定部材がスライド可能とされている、請求項 1 に記載の細胞捕捉デバイス。

【請求項 3】

前記ガイド部は、突起である、請求項 2 に記載の細胞捕捉デバイス。

【請求項 4】

前記ガイド部は、溝である、請求項 2 に記載の細胞捕捉デバイス。

【請求項 5】

前記蓋部材と前記収納部材との間で前記フィルタを支持する支持部材を更に備え、

前記蓋部材又は前記収納部材は、組み立てた際に前記フィルタ領域よりも外側となる位置に、前記交差方向に深さをもつように設けられた溝部を有し、

前記支持部材は、前記溝部に対して収容可能な形状であり、

前記蓋部材又は前記収納部材に収容された前記支持部材が、前記フィルタ領域より外周側で前記フィルタを前記蓋部材又は前記収納部材の前記溝部側に押圧することで前記フィルタを支持する、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の細胞捕捉デバイス。

【請求項 6】

前記蓋部材は、

組み立てた際に前記フィルタ領域よりも外側であって前記フィルタの外縁より内側となる位置に設けられて、前記フィルタが取り付けられる側の面において外方に突出する第 1 の突出部と、

前記第 1 の突出部よりも外側で離間した位置であって組み立てた際に前記フィルタの少なくとも一部が重なる位置に設けられて、前記収納部材と嵌合する第 1 の嵌合部と、

を備え、

前記収納部材は、

組み立てた際に前記第 1 の突出部と対応する位置に設けられて、前記第 1 の突出部と対応する位置に配置して突出する第 2 の突出部と、

組み立てた際に前記蓋部材と嵌合する第 2 の嵌合部と、

を備え、

前記第 1 の嵌合部及び前記第 2 の嵌合部のうちのいずれか一方は凸形状をなすと共に他方は凹形状をなし、

組み立てた際には、前記第 1 の突出部及び前記第 2 の突出部が前記フィルタを挟んで対応する位置に配置することで前記筐体の内部の前記流路を形成すると共に、前記第 1 の嵌合部と前記第 2 の嵌合部とが前記フィルタ領域より外周側で前記フィルタを嵌合して固定

10

20

30

40

50

する、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の細胞捕捉デバイス。

【請求項 7】

前記第 1 の突出部及び前記第 2 の突出部の少なくとも一方と前記フィルタとの間に挟まれた弾性を有するシール部材を更に備え、

前記シール部材は、前記第 1 の突出部及び前記第 2 の突出部が前記フィルタを挟んで対応する全ての領域に配置されている、請求項 6 に記載の細胞捕捉デバイス。

【請求項 8】

前記交差方向において、前記収納部材の外面は、前記固定部材の前記収納部材側の端部よりも突出している、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の細胞捕捉デバイス。

【請求項 9】

前記交差方向において、前記蓋部材の外面は、前記固定部材の前記蓋部材側の端部よりも突出している、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の細胞捕捉デバイス。

【請求項 10】

前記交差方向における前記固定部材の長さは、前記筐体の厚さ以下である、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の細胞捕捉デバイス。

【請求項 11】

前記フィルタは、前記フィルタ領域よりも外側であって前記フィルタの外縁より内側となる位置に複数の位置合わせ孔を有し、

前記蓋部材及び前記収納部材の少なくとも一方は、前記複数の位置合わせ孔に対応する位置に設けられた穴部を有する、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の細胞捕捉デバイス。

【請求項 12】

前記被検液は、血液であり、

捕捉される前記細胞は、血中循環癌細胞である、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の細胞捕捉デバイス。

【請求項 13】

請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の細胞捕捉デバイスと、

前記細胞捕捉デバイスの導入流路に対して被検液を供給する被検液供給手段と、

前記細胞捕捉デバイスの導入流路に対して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前記細胞を処理するための処理液を供給する処理液供給手段と、

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、を備える細胞捕捉システム。

【請求項 14】

細胞を含有する被検液を内部へ導入するための導入流路を有する蓋部材と、前記被検液を外部へ排出するための排出流路を有する収納部材と、を有する筐体と、

前記被検液が通過するための貫通孔が厚さ方向に形成されたフィルタ領域をその内側に有し、前記導入流路と前記排出流路との間の前記筐体の内部の流路上に設けられ前記蓋部材及び前記収納部材との間において前記蓋部材と前記収納部材とにより支持されるフィルタと、

前記フィルタと交差する方向である交差方向の両側から前記蓋部材と前記収納部材とを挟むことにより前記蓋部材と前記収納部材とを互いに固定する複数の固定部材と、を備える細胞捕捉デバイスの製造方法であって、

前記収納部材、前記フィルタ、及び前記蓋部材を重ね合わせ、

前記フィルタを囲うように、前記複数の固定部材により前記筐体の周縁部を挟む、細胞捕捉デバイスの製造方法。

【請求項 15】

前記フィルタは、前記フィルタ領域よりも外側であって前記フィルタの外縁より内側となる位置に複数の位置合わせ孔を有し、

前記蓋部材及び前記収納部材の少なくとも一方は、前記複数の位置合わせ孔に対応する位置に設けられた穴部を有し、

10

20

30

40

50

前記フィルタを前記蓋部材又は前記収納部材に重ね合わせる際に、端部が前記穴部に挿入される棒状の治具を前記位置合わせ孔に挿通させることにより前記蓋部材又は前記収納部材と前記フィルタとの位置合わせを行う、請求項 14 に記載の細胞捕捉デバイスの製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、細胞分散液中に含まれる癌細胞を捕捉する細胞捕捉デバイス、この細胞捕捉デバイスを用いた細胞捕捉システム、及び、細胞捕捉デバイスの製造方法に関する。

【背景技術】

10

【0002】

癌は世界各国で死因の上位を占め、わが国においては年間 30 万人以上が癌によって死亡しており、その早期発見及び治療が望まれている。癌による人の死亡は、癌の転移再発によるものがほとんどである。癌の転移再発は、癌細胞が原発巣から血管又はリンパ管を經由して、別臓器組織の血管壁に定着、浸潤して微小転移巣を形成することで起こる。このような血管又はリンパ管を通じての人の体内を循環する癌細胞は、血中循環癌細胞 (Circulating Tumor Cell、以下、場合により「CTC」という。) と呼ばれている。

【0003】

血液には赤血球、白血球及び血小板等の血球成分が多く含まれ、その個数は血液 1 mL 中に $3.5 \sim 9 \times 10^9$ 個ともいわれている。これに対して CTC は僅か数個程度しか存在しないため、血球成分の中から CTC を効率的に捕捉及び検出するために血液をろ過する必要があり、この装置について種々検討されている。例えば、特許文献 1 では、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。

20

【0004】

このような装置としては、CTC を捕捉及び検出する性能のほか、検出した CTC を装置外に取り出すために、解体が容易であることが求められる。特許文献 2 では、解体性を高めたデバイスとして、使用後のフィルタの解体時の手間やフィルタの破損等の問題を解決し、フィルタ要素周辺への血液漏れを起こさず、且つ取扱い性にも優れる生体成分分離用フィルターユニットが開示されている。特許文献 3 では、捕捉した CTC をデバイスを解体することなく観察可能とするため、接合により筐体を強固に固定した細胞捕捉デバイスが開示されている。

30

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【特許文献 1】特開 2011 - 163830 号公報

【特許文献 2】特開 2003 - 70904 号公報

【特許文献 3】特開 2013 - 138658 号公報

40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

しかしながら、特許文献 2 に開示された生体成分分離用フィルターユニットは、血液の漏れを防止する目的で蓋部材と収納部材とをクランプで圧縮しているため、圧縮めするごとのフィルタの支持バランスの再現性が悪い傾向がある。フィルタの支持バランスの再現性は、生体成分分離の再現性に関わる。また、特許文献 3 に開示された細胞捕捉デバイスでは、観察によって捕捉が確認された CTC をフィルタから取り出して実験に利用する (例えば培養する) には、デバイスを解体しなければならず、解体時の衝撃で捕捉した CTC が飛散する恐れがある。

50

【 0 0 0 7 】

本発明は上記を鑑みてなされたものであり、解体が容易で、且つフィルタの支持バランスの再現性が向上した細胞捕捉デバイスを提供することを目的とする。また、この細胞捕捉デバイスを備える細胞捕捉システム、及び細胞捕捉デバイスの製造方法を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【 0 0 0 8 】

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、被検液中の細胞を捕捉する細胞捕捉デバイスであって、被検液を内部へ導入するための導入流路を有する蓋部材と、被検液を外部へ排出するための排出流路を有する収納部材と、を有する筐体と、被検液が通過するための貫通孔が厚さ方向に形成されたフィルタ領域をその内側に有し、導入流路と排出流路との間の筐体の内部の流路上に設けられ蓋部材及び収納部材との間において蓋部材と収納部材とにより支持されるフィルタと、フィルタと交差する方向である交差方向の両側から蓋部材と収納部材とを挟むことにより蓋部材と収納部材とを互いに固定する複数の固定部材と、を備え、複数の固定部材は、フィルタを囲うように筐体の周縁部に配置されている。

10

【 0 0 0 9 】

また、本発明の一形態に係る細胞捕捉デバイスの製造方法は、細胞を含有する被検液を内部へ導入するための導入流路を有する蓋部材と、被検液を外部へ排出するための排出流路を有する収納部材と、を有する筐体と、被検液が通過するための貫通孔が厚さ方向に形成されたフィルタ領域をその内側に有し、導入流路と排出流路との間の筐体の内部の流路上に設けられ蓋部材及び収納部材との間において蓋部材と収納部材とにより支持されるフィルタと、フィルタと交差する方向である交差方向の両側から蓋部材と収納部材とを挟むことにより蓋部材と収納部材とを互いに固定する複数の固定部材と、を備える細胞捕捉デバイスの製造方法であって、収納部材、フィルタ、及び蓋部材を重ね合わせ、フィルタを囲うように、複数の固定部材により筐体の周縁部を挟む。

20

【 0 0 1 0 】

上記の細胞捕捉デバイス及び細胞捕捉デバイスの製造方法によれば、蓋部材と収納部材とが、フィルタと交差する方向である交差方向の両側から複数の固定部材により固定される。そして、この複数の固定部材は、フィルタを囲うように筐体の周縁部に配置されているため、筐体の周縁部にわたって所定の荷重で固定することができ、フィルタの支持バランスの再現性が向上する。また、検出した細胞を装置外に取り出す場面においては、固定部材を外すことにより蓋部材が収納部材から容易に分離可能となり、蓋部材を収納部材から分離させる際にフィルタに掛かる衝撃を抑制することができるため、フィルタに捕捉された細胞が飛び散るおそれが小さい。すなわち、本発明の一形態に係る細胞捕捉デバイスは、細胞の回収場面において、作業性に支障が生じない程度に解体が容易である。

30

【 0 0 1 1 】

ここで、蓋部材及び収納部材の少なくとも一方は、組み立てた際に交差方向の外面となる面の周縁部において、当該面の外縁に沿って延びるガイド部を有し、固定部材は、ガイド部を有する面に対向する面から突出する爪を有し、ガイド部に対して爪が係合することによりガイド部に沿って固定部材がスライド可能とされていることが好ましい。これによれば、固定部材の着脱がガイド部に沿った方向にのみ可能となるため、固定部材が不意に外れることを防止することができる。

40

【 0 0 1 2 】

ガイド部は、突起であってもよく、この場合、筐体全体を薄くすることなくガイド部を設けることができる。また、ガイド部は、溝であってもよく、この場合、筐体全体を厚くすることなくガイド部を設けることができる。

【 0 0 1 3 】

細胞捕捉デバイスは、蓋部材と収納部材との間でフィルタを支持する支持部材を更に備え、蓋部材又は収納部材は、組み立てた際にフィルタ領域よりも外側となる位置に、交差

50

方向に深さをもつように設けられた溝部を有し、支持部材は、溝部に対して収容可能な形状であり、蓋部材又は収納部材に収容された支持部材が、フィルタ領域より外周側でフィルタを蓋部材又は収納部材の溝部側に押圧することでフィルタを支持する態様が好ましい。この態様では、蓋部材又は収納部材が有する溝部とこれに収容された支持部材とによりフィルタが押圧されて支持されているため、蓋部材を収納部材から分離したときにフィルタの位置が動きにくい。従って、フィルタに捕捉された細胞が飛び散るおそれが一層小さい。

【0014】

また、細胞捕捉デバイスの蓋部材は、組み立てた際にフィルタ領域よりも外側であってフィルタの外縁より内側となる位置に設けられて、フィルタが取り付けられる側の面において外方に突出する第1の突出部と、第1の突出部よりも外側で離間した位置であって組み立てた際にフィルタの少なくとも一部が重なる位置に設けられて、収納部材と嵌合する第1の嵌合部と、を備え、収納部材は、組み立てた際に第1の突出部と対応する位置に設けられて、第1の突出部と対応する位置に配置して突出する第2の突出部と、組み立てた際に蓋部材と嵌合する第2の嵌合部と、を備え、第1の嵌合部及び第2の嵌合部のうちのいずれか一方は凸形状をなすと共に他方は凹形状をなし、組み立てた際には、第1の突出部及び第2の突出部がフィルタを挟んで対応する位置に配置することで筐体の内部の流路を形成すると共に、第1の嵌合部と第2の嵌合部とがフィルタ領域より外周側でフィルタを嵌合して固定する態様が好ましい。

10

【0015】

上記態様では、蓋部材の第1の突出部と収納部材の第2の突出部とによりフィルタを固定し、更にその外側の第1の嵌合部と第2の嵌合部とを嵌合させながらフィルタの外周部を挟みこむ。これにより、フィルタの中心から外側に向けて引っ張られながらフィルタが蓋部材と収納部材との間に固定されるため、フィルタにしわ等が発生せず、内部のフィルタ領域を通過する被検液に含まれる細胞を好適に捕捉することができる。更に、フィルタ領域の外周側となる位置においてフィルタが第1の突出部及び第2の突出部によって両側から挟み込まれるため、細胞捕捉デバイスの内部に液体（被検液又は処理液）を導入した場合に、液体の流路は外部から遮蔽されると共にフィルタ等を伝ってデバイス内での液体の拡散を防ぐことができ、外側への液の滲出を防止することができ、フィルタ領域にて被検液中の細胞を捕捉し、捕捉した細胞をデバイスを解体することなく簡便に且つ精度よく観察することが可能となる。また、第1の突出部及び第2の突出部によって、フィルタが嵌合して固定されるため、フィルタ表面の高さのばらつきを低減した状態で固定することが可能となるので、細胞の顕微鏡観察の際の作業性が向上する。

20

30

【0016】

また、細胞捕捉デバイスは、第1の突出部及び第2の突出部の少なくとも一方とフィルタとの間に挟まれた弾性を有するシール部材を更に備え、シール部材は、第1の突出部及び第2の突出部がフィルタを挟んで対応する全ての領域に配置されていることが好ましい。これによれば、筐体の内部の流路の遮蔽性がより高くなる。

【0017】

また、上記交差方向において、収納部材の外表面は、固定部材の収納部材側の端部よりも突出していることが好ましい。これによれば、固定部材を外すことなく捕捉した細胞を顕微鏡観察する際に、例えば収納部材の外表面に対してフィルタが平行に支持されていると、観察台とフィルタとの平行性が保たれるため、顕微鏡観察時の作業性が向上する。また、上記交差方向において、蓋部材の外表面は、固定部材の蓋部材側の端部よりも突出していることが好ましい。これによれば、顕微鏡観察する際に、筐体と対物レンズとの相対移動において固定部材が対物レンズの障害とならないため、観察時の作業性が向上する。また、上記交差方向における固定部材の長さは、筐体の厚さ以下であることが好ましい。この場合、上記顕微鏡観察時の作業性の向上を実現しやすい。

40

【0018】

細胞捕捉デバイスにおけるフィルタは、フィルタ領域よりも外側であってフィルタの外

50

縁より内側となる位置に複数の位置合わせ孔を有し、蓋部材及び収納部材の少なくとも一方は、複数の位置合わせ孔に対応する位置に設けられた穴部を有していることが好ましい。細胞捕捉デバイスの製造方法としては、フィルタは、フィルタ領域よりも外側であってフィルタの外縁より内側となる位置に複数の位置合わせ孔を有し、蓋部材及び収納部材の少なくとも一方は、複数の位置合わせ孔に対応する位置に設けられた穴部を有し、フィルタを蓋部材又は収納部材に重ね合わせる際に、端部が穴部に挿入される棒状の治具を位置合わせ孔に挿通させることにより蓋部材又は収納部材とフィルタとの位置合わせを行うことが好ましい。これによれば、蓋部材及び収納部材の少なくとも一方とフィルタとの位置合わせが良好となり、フィルタの支持バランスの再現性を一層向上させることができる。

【0019】

本発明の一形態に係る細胞捕捉デバイスに導入される被検液は、血液であり、捕捉される細胞は、血中循環癌細胞であってもよい。本発明の一形態に係る細胞捕捉デバイスは、特に血液中の血中循環癌細胞を捕捉するのに適している。

【0020】

また、本発明の一形態に係る細胞捕捉システムは、上記の細胞捕捉デバイスと、細胞捕捉デバイスの導入流路に対して被検液を供給する被検液供給手段と、細胞捕捉デバイスの導入流路に対して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供給する処理液供給手段と、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、を備える。

【0021】

上記の細胞捕捉システムによれば、選択手段により、細胞捕捉デバイスに対して供給する液体を選択し、その結果に基づいて、被検液又は処理液を細胞捕捉デバイスに供給する構成を有することで、従来と比較して被検液中の細胞の捕捉作業を効率よく進めることが可能となる。

【発明の効果】

【0022】

本発明によれば、解体が容易で、且つフィルタの支持バランス（ほぼ均等に圧力がかかること）の再現性が向上した細胞捕捉デバイスを提供することができる。また、この細胞捕捉デバイスを備える細胞捕捉システム、及び細胞捕捉デバイスの製造方法を提供することができる。

【図面の簡単な説明】

【0023】

【図1】細胞捕捉デバイスの構成を説明する概略斜視図である。

【図2】図1の排出流路を有する側の側面図である。

【図3】蓋部材についての上方からの概略斜視図である。

【図4】蓋部材についての下方からの概略斜視図である。

【図5】蓋部材の内部構造を説明する図であり、図3のV-V断面の矢視図である。

【図6】収納部材についての上方からの概略斜視図である。

【図7】収納部材についての下方からの概略斜視図である。

【図8】収納部材の内部構造を説明する図であり、図6のVIII-VIII断面の矢視図である。

【図9】固定部材の斜視図及び平面図である。

【図10】フィルタの構造を説明する図である。

【図11】フィルタに設けられる貫通孔の形状の他の例を示す図である。

【図12】細胞捕捉デバイスの構成を説明する分解斜視図である。

【図13】蓋部材、フィルタ、ガスケット及び収納部材を組み立てる前の断面を模式的に示した図であり、図1のXIII-XIII断面図に相当する。

【図14】図13のうちの左側部分のみ拡大した図である。

【図15】蓋部材、フィルタ、ガスケット及び収納部材を組み立てた後の図であり、図13に対応する図である。

10

20

30

40

50

【図 16】図 15 のうちの左側部分のみ拡大した図であり、図 14 に対応する図である。

【図 17】固定部材の装着方法を示す図である。

【図 18】細胞捕捉デバイスの変形例の構成を説明する概略斜視図である。

【図 19】細胞捕捉デバイスの他の変形例の構成を説明する概略斜視図である。

【図 20】細胞捕捉デバイスの他の変形例の構成を説明する模式断面図である。

【図 21】細胞捕捉デバイスの他の変形例の構成を説明する模式断面図である。

【図 22】細胞捕捉デバイスの他の変形例の構成を説明する模式断面図である。

【図 23】固定部材の変形例を説明する図である。

【図 24】細胞捕捉システムの構成を説明するブロック図である。

【発明を実施するための形態】

【0024】

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。

【0025】

(細胞捕捉デバイス)

図 1 は、本発明の実施形態に係る細胞捕捉デバイスの構成を説明する概略斜視図であり、図 2 は図 1 の排出流路を有する側の側面図である。図 1 に示す細胞捕捉デバイス 1 は、内部に設けられたフィルタにより、体液中の特定の細胞を捕捉する機能を有する。特に好適な例として、CTC と呼ばれる循環癌細胞を含む血液中から、血液中に含まれる赤血球、血小板及び白血球(以下、これらを総称して「血球成分」とする)を通過させる一方で、CTC を捕捉する機能を有する。フィルタにより捕捉された細胞は、内部に洗浄液、染色液等を導入することにより染色処理が施された後、顕微鏡等による観察が行われる。

【0026】

図 1 に示す細胞捕捉デバイス 1 は、筐体 10 と、筐体 10 の内部に設けられて被検液を通過させるフィルタとを備える。ここで、被検液とは、細胞が分散した液である。また、筐体 10 は、蓋部材 100 と収納部材 200 とを含んで構成され、後述する蓋部材側ガイド部又は収納部材側ガイド部によって囲まれる部分の寸法及び形状としては、作業性及び観察性の観点から、平面視における一辺の長さが 10 ~ 100 mm の略正方形であることが好ましい。また、その一辺の長さは、15 ~ 70 mm であることがより好ましく、20 ~ 30 mm であることが更に好ましい。また、筐体 10 の厚さ(図 2 の H2 に相当)は、観察機器の高さ方向の可動範囲の観点から、2 ~ 20 mm であることが好ましく、3 ~ 15 mm であることがより好ましく、5 ~ 10 mm であることが更に好ましい。

【0027】

蓋部材 100 と収納部材 200 は、これらが重ね合わされた方向(フィルタと交差する方向)の両側から四つの固定部材 60 (60A ~ 60D)により挟まれて、互いに固定されている。四つの固定部材 60 は、フィルタを囲うように、筐体 10 の周縁部に配置されている。

【0028】

蓋部材 100 及び収納部材 200 の材料としては、剛性の比較的高いものを選定することが好ましい。これにより、細胞捕捉デバイス 1 を組み立てて固定する際の加圧による変形を抑制することができる。ただし、剛性が高すぎると嵌合部に応力がかかったときにフィルタを傷付けることになる。ここで、材料の剛性は、例えばヤング率で表すことができる。したがって蓋部材 100 及び収納部材 200 の材料としては、室温におけるヤング率で 0.1 GPa ~ 100 GPa のものが好ましく、1 GPa ~ 10 GPa のものがより好ましい。ヤング率は、一般的に知られるユース法によって測定できる。

【0029】

更に、蓋部材 100 は、観察対象の細胞を検出する時に使用する波長の光、特に可視光領域の光に対して透光性を有する材料からなることが好ましい。蓋部材 100 の材料としては、ガラス、石英ガラス、プラスチック(特にアクリル樹脂)、ポリジメチルシロキサン等の高分子が挙げられるがこれらに限定されない。蓋部材 100 と収納部材 200 とは

10

20

30

40

50

必ずしも同一材料である必要はないが、組み立て時に嵌合部にかかる応力が蓋部材側と収納部材側に均等にかかる観点から同一材料であることが好ましい。蓋部材100及び収納部材200の材料としては、デバイスの量産が可能であることから、低自家蛍光性のアクリル樹脂が好ましく、ポリメチルメタクリレートが特に好ましい。一般的に、癌細胞等を観察する場合には、対象となる細胞に蛍光試薬による染色処理を行った後、波長が300～800nmの紫外又は可視光領域の光を照射して、蛍光観察を行う。そのため、蓋部材100としては、前記波長域の光の照射時に材料自体が発しないように、自家蛍光が低い材料を選定することが好ましい(これを「低自家蛍光性」と呼ぶ。)。一般的に、芳香環を有する有機高分子、例えばポリスチレン、ポリカーボネート等の樹脂は、自家蛍光性が強く、上記の目的に適さない場合が多い。

10

【0030】

蓋部材100は、観察対象の細胞が含まれる被検液及びフィルタ上に捕捉された細胞の染色処理等を行うための処理液を内部に導入するための導入流路101、102を有する(図5も参照)。また、収納部材200は、被検液を内部から外部へ排出するための排出流路201を有する。なお、以下の説明においては導入流路101、102が取り付けられる方向をX軸方向とし、X軸に対して直交する水平方向をY軸方向とし、X軸及びY軸に直交する垂直方向をZ軸方向とする。

【0031】

次に、細胞捕捉デバイス1の構成について詳細に説明する。まず蓋部材100、収納部材200、固定部材60及びフィルタの構成についてそれぞれ説明した後に、これらを組み立てた細胞捕捉デバイスについて説明する。

20

【0032】

(蓋部材)

まず蓋部材100について説明する。図3～5は、蓋部材100の構成を説明する図であり、図3は、蓋部材100についての上方からの概略斜視図であり、図4は、蓋部材100について下方からの概略斜視図であり、図5は、図3のV-V断面の矢視図である。

【0033】

図3～5に示すように、蓋部材100は、略正方形の板部材からなる本体部110に対して、本体部110の側縁からX軸方向に沿って外部に突出するように2つの流路部105、106が取り付けられる。流路部105、106は、X軸方向から蓋部材100を見たときに互いに異なる位置となるように、Y軸方向に沿って中心からずれた位置に取り付けられている。ここでは、図5に示す流路部106について説明するが、流路部105においても同様の構成とされている。

30

【0034】

蓋部材100には、フィルタを被検液が通過するための凹型の空隙からなる導入領域120が設けられる。導入領域120は、細胞捕捉デバイス1を上方から見たときに、蓋部材100と収納部材200の間に取り付けられたフィルタのうち貫通孔が設けられる領域を含むように、フィルタのフィルタ領域の上方に設けられる。導入領域120の角部には、接続用の穿孔109、113を介して導入流路101、102が接続される。導入領域120は、導入流路101、102から導入された被検液又は処理液をフィルタの貫通孔に対して誘導するための空間となる。

40

【0035】

ここで、図5を用いて、導入流路102について更に説明する。流路部106には、その内部において、X軸に沿って延びる導入流路102が設けられる。導入流路102は、導入口102Aと、導入口102Aから内部に伸びる流路102Bと、流路102Bに接続して流路102Bよりも口径が小さい流路102Cとを含んで構成される。更に、流路102Bと流路102Cとの間には、流路部106を垂直方向(Z軸方向)に貫通する穿孔111が設けられる(他方、流路部105については穿孔107が設けられる)。この穿孔111には、流路開閉弁(流路開閉機構)として機能する穿孔が設けられたバルブが挿通される。これにより、流路102Bの開閉がこのバルブにより行われる。更に、導入

50

領域 120 と導入流路 102 とを接続する穿孔 113 が導入流路 102 の本体部 110 側の端部に導入流路 102 と連通するように設けられる。これにより、導入口 102A から導入される液体（被検液又は処理液）は、流路 102B、流路 102C 及び穿孔 113 を経て、導入領域 120 へ送られる。

【0036】

導入領域 120 の周縁には、導入領域 120 に導入された液体が外側に漏出することを防ぐための第 1 の突出部 125 が本体部 110 から下方に伸びるように設けられる。第 1 の突出部 125 は、蓋部材 100 を下方から見たときに、図 4 に示すように、XY 平面において、略四角形状をなすと共に 2 枚羽の風車のように導入流路 101、102 に通じる穿孔 109、113 に接続する領域だけ四角形状の外周から突出した形状をなしている。ここで、第 1 の突出部 125 と、後述するフィルタ 30 との接触面の幅は、狭すぎると十分な平面が得られず、一方、幅が広すぎると面圧が低くなりすぎて液封止の効果が得られない。したがって、第 1 の突出部 125 の幅は 0.1mm ~ 2mm が好ましく、0.5mm ~ 1mm がより好ましい。また、第 1 の突出部 125 の高さは、高いとフィルタを挟み込む時の圧力を高くすることができ、液の滲出防止効果がより高くなる。ただし、この突出部が高過ぎると、細胞捕捉デバイス 1 の全体の厚さが増し、細胞捕捉デバイスの観察操作に支障を生じる恐れがあるため、0.05mm ~ 1mm が好ましく、0.1mm ~ 0.8mm がより好ましい。

10

【0037】

また、第 1 の突出部 125 と離間して設けられ第 1 の突出部 125 の周縁を囲むように四角形状の凸部からなる第 1 の嵌合部 130 が形成されている。第 1 の嵌合部 130 の X 軸方向又は Y 軸方向の一辺の長さとしては、蓋部材 100 の強度及びフィルタ 30 の嵌合性の観点から、8 ~ 30mm が好ましく、10 ~ 25mm がより好ましく、15 ~ 20mm が更に好ましい。また、第 1 の嵌合部 130 の各辺を構成する凸部の幅は、1 ~ 5mm が好ましく、1 ~ 3mm がより好ましく、1.5 ~ 2mm が更に好ましい。なお、図 5 に示すように第 1 の嵌合部 130 の高さは第 1 の突出部 125 よりも高い。更に、本体部 110 の外縁のうち Y 軸方向に沿って延びる側に対してのみ、下方（図 4 において上方）に突出する位置合わせ突出部 135 が流路部 105、106 と接続するように設けられている。これは、細胞捕捉デバイス 1 を組み立てる際に蓋部材 100 と収納部材 200 との位置合わせ及び方向合わせを行うために用いられる。

20

30

【0038】

図 3 に示すように、略正形状をなす本体部 110 において、組み立てた際に上面となる面の四辺の周縁部には、それぞれ端部（角部）付近を始点としそれぞれの周縁部に沿って、平面視反時計回りとなる向きに延びる蓋部材側ガイド部 151（151A ~ 151D）が設けられている。蓋部材側ガイド部 151 は、蓋部材 100 の上方に向かって突出する突起であり、これに後述する固定部材 60 の爪が係合することにより固定部材 60 がスライドする方向を規定するものである。四つの周縁部のうち、側縁に流路部 105、106 が取り付けられている周縁部においては、流路部 105、106 により分断されている周縁部のうち、距離が長い側に蓋部材側ガイド部 151A、151B がそれぞれ設けられている。すなわち、蓋部材側ガイド部 151A 及び蓋部材側ガイド部 151B は、平面視において本体部 110 の中心に関して対角となる位置に設けられている。一方、流路部 105、106 が取り付けられていない残りの周縁部においては、本体部 110 を Y 軸方向から見たときに、流路部 105、106 のうち手前側に位置する流路部が取り付けられている側（図 2 でいえば図示左側）に蓋部材側ガイド部 151C、151D がそれぞれ設けられている。すなわち、蓋部材側ガイド部 151C 及び蓋部材側ガイド部 151D は、平面視において本体部 110 の中心に関して対角となる位置に設けられている。なお、図 3 に示すように、蓋部材側ガイド部 151A ~ 151D の始点と本体部 110 の上面との段差部分は、斜めに面取りされている。

40

【0039】

蓋部材側ガイド部 151（151A ~ 151D）は、本体部 110 の各周縁部において

50

本体部 1 1 0 の端部付近を始点として略中央部まで延びており、略中央部からは、蓋部材側ストッパ 1 5 2 (1 5 2 A ~ 1 5 2 D) が連設され、引き続き周縁部に沿って延びている。蓋部材側ストッパ 1 5 2 A ~ 1 5 2 D は、蓋部材側ガイド部 1 5 1 A ~ 1 5 1 D よりも高い高さを有する突起であり、後述する固定部材 6 0 が蓋部材側ガイド部 1 5 1 A ~ 1 5 1 D に沿ってスライドする限界位置を規定するものである。蓋部材側ストッパ 1 5 2 A ~ 1 5 2 D は、各周縁部における蓋部材側ガイド部 1 5 1 A ~ 1 5 1 D の始点とは反対側の端部付近にまで延びている。流路部 1 0 5、1 0 6 が取り付けられている周縁部における蓋部材側ストッパ 1 5 2 A、1 5 2 B は、一部が流路部 1 0 5、1 0 6 の付け根部分と一体化している。

【 0 0 4 0 】

なお、蓋部材側ガイド部 1 5 1 A、1 5 1 B 及び蓋部材側ストッパ 1 5 2 A、1 5 2 B の X 軸方向の幅は、蓋部材側ガイド部 1 5 1 C、1 5 1 D 及び蓋部材側ストッパ 1 5 2 C、1 5 2 D の Y 軸方向の幅よりも大きくされている。この理由については後述する。

【 0 0 4 1 】

(収納部材)

次に、収納部材 2 0 0 について説明する。図 6 ~ 8 は、収納部材 2 0 0 の構成を説明する図であり、図 6 は、収納部材 2 0 0 についての上方からの概略斜視図であり、図 7 は、収納部材 2 0 0 についての方下からの概略斜視図であり、図 8 は、図 6 の VIII - VIII 断面の矢視図である。

【 0 0 4 2 】

図 6 ~ 8 に示すように、収納部材 2 0 0 は、略正方形の板部材からなる本体部 2 1 0 に対して、本体部 2 1 0 の側縁から Y 軸方向に沿って外部に突出する流路部 2 0 5 が取り付けられる。流路部 2 0 5 は、本体部 2 1 0 の側縁の中央に取り付けられる。

【 0 0 4 3 】

収納部材 2 0 0 には、フィルタを通過した被検液が通過する凹型の空隙からなる排出領域 2 2 0 が設けられる。排出領域 2 2 0 は、細胞捕捉デバイス 1 を上方から見たときに、収納部材 2 0 0 に取り付けられたフィルタのうち貫通孔が設けられる領域を含むように、フィルタが取り付けられる領域の下方に設けられる。排出領域 2 2 0 は、接続用の穿孔 2 0 9 を介して排出流路 2 0 1 に接続され、排出流路 2 0 1 を経て被検液を外部に排出する空間となる。

【 0 0 4 4 】

ここで、図 8 を用いて、排出流路 2 0 1 について更に説明する。流路部 2 0 5 には、その内部において、Y 軸に沿って延びる排出流路 2 0 1 が設けられる。排出流路 2 0 1 には、排出口 2 0 1 A と、排出口 2 0 1 A から内部に伸びる流路 2 0 1 B と、流路 2 0 1 B に接続して流路 2 0 1 B よりも口径が小さい流路 2 0 1 C とを含んで構成される。更に、流路 2 0 1 C 上には、流路部 2 0 5 を垂直方向 (Z 軸方向) に貫通する穿孔 2 0 7 が設けられる。この穿孔 2 0 7 には、流路開閉弁として機能する穿孔が設けられたバルブが挿通される。これにより、流路 2 0 1 C の開閉がこのバルブにより行われる。更に、排出領域 2 2 0 と排出流路 2 0 1 とを接続する穿孔 2 0 9 が排出流路 2 0 1 の本体部 2 1 0 側の端部に排出流路 2 0 1 と連通するように設けられる。これにより、フィルタを経て排出領域 2 2 0 に到達した液体 (被検液又は処理液) は、穿孔 2 0 9、流路 2 0 1 C 及び流路 2 0 1 B を経て、排出口 2 0 1 A へ送られる。

【 0 0 4 5 】

排出領域 2 2 0 の周縁には、フィルタの X Y 平面における高さばらつきを抑制し、平坦化するための第 2 の突出部 2 2 5 が本体部 2 1 0 から上方に伸びるように設けられる。第 2 の突出部 2 2 5 は、収納部材 2 0 0 を上方から見たときに、図 6 に示すように、X Y 平面において、略四角形状をなすと共に 2 枚羽の風車のような形状をなして、これは、蓋部材 1 0 0 の第 1 の突出部 1 2 5 と対応する形状とされている。ここで、第 2 の突出部 2 2 5 と、後述するフィルタ 3 0 との接触面の幅は、狭すぎると十分な平面が得られず、一方、幅が広すぎると面圧が低くなりすぎて液封止の効果が得られない。したがって、

10

20

30

40

50

第2の突出部225の幅は0.1mm~3mmが好ましく、0.5mm~2mmがより好ましい。また、第2の突出部225の高さは、高いとフィルタを挟み込む時の圧力を高くすることができ、液の滲出防止効果がより高くなる。ただし、この突出部が高過ぎると、細胞捕捉デバイス1の全体の厚さが増し、細胞捕捉デバイスの観察操作に支障を生じる恐れがあるため、0.05mm~1mmが好ましく、0.1mm~0.8mmがより好ましい。

【0046】

また、第2の突出部225と離間して設けられ第2の突出部225の周縁を囲むように四角形状の凹部からなる第2の嵌合部230が形成されている。この第2の嵌合部230は、蓋部材100の第1の嵌合部130と対応するように設けられている。第2の嵌合部230のX軸方向又はY軸方向の一辺の長さとしては、第1の嵌合部130の収容性の観点から、嵌合部130よりも広めであることが求められ、9~31mmが好ましく、16~26mmがより好ましく、16~21mmが更に好ましい。また、第2の嵌合部230の各辺を構成する凹部の幅は、1.1~6mmが好ましく、1.1~4mmがより好ましく、1.6~3mmが更に好ましい。なお、本実施形態では、第1の嵌合部130が凸部で第2の嵌合部230が凹部である例を説明しているが、これらが逆の構成であってもよい。

10

【0047】

第2の突出部225と第2の嵌合部230との間の領域であって、上記「2枚羽の風車のような形状」における羽に相当する部分が設けられていない領域には、二つの有底孔(穴部)240が互いに対角となる位置に設けられている。有底孔240は、後述するように、収納部材200とフィルタ30との位置合わせに用いられるものである。なお、有底孔240は、収納部材を貫通する貫通孔であってもよい。なお、本実施形態では、有底孔240が収納部材200側に設けられた例を説明しているが、蓋部材100側に設けられていてもよい。

20

【0048】

収納部材200の第2の嵌合部230及び蓋部材100の第1の嵌合部130との寸法の差は、フィルタ30の厚さを考慮して定めることが好ましい。第2の嵌合部230の内側と第1の嵌合部130の内側との差(部材中心からみて嵌合部の内側の差)は0.005~0.3mmが好ましく、0.005~0.2mmがより好ましく、0.005~0.1mmが更に好ましい。第2の嵌合部230の内側と第1の嵌合部130の内側との差がフィルタの厚さよりも小さい場合は、フィルタの厚さよりも隙間がなくなるが、蓋部材と収納部材がプラスチック製であると、比較的弾性があり、フィルタを嵌合したときの固定力が増すので好ましい。

30

【0049】

また、収納部材200には、第2の嵌合部230とは別に本体部210の外縁のうち流路部205が設けられる外縁の延びる方向(X軸方向)と直交する方向、すなわち、Y軸方向に沿って延びる側に対してのみ、位置合わせ溝235が設けられている。これは、細胞捕捉デバイス1を組み立てる際に蓋部材100と収納部材200との位置合わせ及び方向合わせを行うために用いられる。また、本体部210の外縁のうち流路部205が設けられる外縁が延びる方向と同じ方向(X軸方向)には、上方に向けて延びて蓋部材100の側部を覆う覆い部250が設けられている。

40

【0050】

図7に示すように、略正方形をなす本体部210において、組み立てた際に下面(表に露出する面)となる面の四辺の周縁部には、それぞれ端部(角部)付近を始点としそれぞれの周縁部に沿って延びる収納部材側ガイド部251(251A~251D)が設けられている。収納部材側ガイド部251A~251Dは、収納部材200の下方(図7において上方)に向って突出する突起であり、これに後述する固定部材60の爪に係合することにより固定部材60がスライドする方向を規定するものである。各収納部材側ガイド部251A~251Dは、収納部材200と蓋部材100とを組み立てた際に蓋部材側ガイ

50

ド部 151A ~ 151D のそれぞれと筐体 10 の厚さ方向において対応する位置に設けられている。例えば、流路部 205 が取り付けられている周縁部においては、図 7 における本体部 210 に関して流路部 205 を手前として Y 軸方向から見たときに、図示右側となる側に収納部材側ガイド部 251C が設けられている。なお、図 7 に示すように、収納部材側ガイド部 251A ~ 251D の始点と本体部 210 の上面との段差部分は、斜めに面取りされている。

【0051】

収納部材側ガイド部 251 (251A ~ 251D) は、本体部 210 の各周縁部において本体部 210 の端部付近を始点として略中央部まで延びており、略中央部からは、収納部材側ストッパ 252 (252A ~ 252D) が連設され、引き続き周縁部に沿って延びている。収納部材側ストッパ 252A ~ 252D は、収納部材側ガイド部 251A ~ 251D よりも高い高さを有する突起であり、後述する固定部材 60 が収納部材側ガイド部 251A ~ 251D に沿ってスライドする限界位置を規定すると共に、細胞捕捉デバイス 1 の使用時及び観察時には細胞捕捉デバイス 1 の脚として機能するものである (図 8 参照)。収納部材側ストッパ 252A ~ 252D は、各周縁部における収納部材側ストッパ 252A ~ 252D の始点とは反対側の端部付近にまで延びている。流路部 205 が取り付けられている周縁部における収納部材側ストッパ 252C は、一部が流路部 205 の付け根部分と一体化している。

10

【0052】

なお、上記の蓋部材 100 及び収納部材 200 がアクリル樹脂等のプラスチック製である場合には射出成形によって製造することができる。ただし、蓋部材 100 及び収納部材 200 の製造方法は上記に限定されない。

20

【0053】

(固定部材)

次に、固定部材 60 について説明する。図 9 (A) は固定部材 60 の斜視図であり、図 9 (B) は固定部材 60 の正面図である。固定部材 60 は、横断面が略四角形の筒状体の側部の一面が開放された形状 (すなわち、横断面 U 字形) をなす一体成形された部材であり、蓋部材 100 及び収納部材 200 を、これらが重ね合わされた方向 (フィルタと交差する方向) の両側から押圧するように挟んで固定するものである。

【0054】

固定部材 60 は、U 字形の内面部分且つ U 字形の先端部分において、蓋部材 100 及び収納部材 200 を挟むべき方向に互いに対向して突出する爪 61、61 を有しており、この爪 61、61 は、上記「略四角形の筒状体」の高さに相当する方向に延びている。すなわち、爪 61、61 は、固定部材 60 が筐体 10 の周縁部に配置されるにあたって蓋部材 100 及び収納部材 200 の周縁部に沿う方向に延びており、蓋部材側ガイド部 151 及び収納部材側ガイド部 251 に係合することにより蓋部材側ガイド部 151 及び収納部材側ガイド部 251 に沿ってスライド可能となる。ここで、固定部材 60 のスライド方向の長さは、より均一に押圧させる観点から、3 ~ 20 mm が好ましく、4 ~ 15 mm がより好ましく、5 ~ 10 mm が更に好ましい。当該長さは、当該固定部材 60 を装着する筐体 10 の周縁部の一辺の長さに対する割合としては、0.2 ~ 0.4 が好ましい。

30

40

【0055】

筐体 10 の周縁部を均一な荷重で押圧して固定する観点からは、用いる複数の固定部材 60 としては同質のものを用いることが好ましい。例えば、同形状且つ同サイズのもの、又は押圧力のばらつきの小さいものを用いることが好ましい。

【0056】

固定部材 60 の材料としては、適度な弾性 (ヤング率として 2 ~ 5 GPa) を有し、引張り強度にも優れ (500 Kg/cm² 以上)、且つ伸び率が 10 ~ 100 % の範囲の材質が好ましく、ポリカーボネートまたはポリアセタール樹脂が好ましい。

【0057】

(フィルタ)

50

次に蓋部材 100 と収納部材 200 との間に設けられるフィルタ 30 について図 10 を用いて説明する。

【0058】

図 10 に示すように、フィルタ 30 は、シート 31 に厚さ方向に複数の貫通孔 32 が形成されていて被検液を通過させるフィルタ領域 33 を含んで構成される。図 10 では、シート 31 の表面における貫通孔 32 の形状が波形状とされている。波形状の貫通孔 32 は、シート表面における形状が長方形又は角丸長方形の穿孔が端部同士で所定の交差角度をなして複数個連結して形成される。図 10 のフィルタ 30 では、貫通孔 32 の波形状は、X 軸方向に沿って形成されている。

【0059】

シート 31 は略正方形であるが、四隅の角に切込部 34 が設けられている。この切込部 34 が形成されている領域から外側は、折り曲げ領域 35 とされている。また、フィルタ領域 33 よりも外側であってフィルタ 30 の外縁より内側となる位置には、フィルタ領域 33 内の貫通孔 32 とは異なる貫通孔である位置合わせ孔 36 が形成されている。位置合わせ孔 36 は、シート 31 の略正方形の対角となる位置に、二つ形成されている。折り曲げ領域 35 及び位置合わせ孔 36 は、細胞捕捉デバイス 1 へのフィルタ 30 の取付け時に利用されるが、その点は後述する。

【0060】

シート 31 の材質は金属を主成分とすることが好ましい。ここで、主成分とはシート 31 を形成する材料のうち最も割合の多い成分をいう。フィルタ 30 のシートの材質の主成分として金属を用いることによって、貫通孔のサイズのばらつきが少なく高い分離精度で細胞を分離、濃縮できる。また、金属はプラスチック等の他の材料と比べて剛直であるため、外部から力が加わってもそのサイズ又は形状が維持されやすい。このため、貫通孔の孔径よりも若干大きな血液成分（特に白血球）を変形させて通過させ、高精度の分離、濃縮が可能になると考えられる。白血球の中には分離、濃縮の対象となる細胞と同じ程度のサイズを有するものが存在し、サイズの違いだけでは対象の細胞のみを高濃度で区別できない場合がある。しかしながら、白血球は上記細胞よりも変形能が大きいいため、吸引又は加圧等による外部の力により、白血球自身より小さな孔を通過することができ、上記細胞と白血球を分離、又は、上記細胞を濃縮することが可能になると考えられる。ここで、「濃縮」とは、被検液を細胞捕捉デバイスに通液する前後において、白血球の数に対する分離、濃縮の対象となる細胞の数の存在割合が高まることを意味する。

【0061】

シート 31 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、シート 31 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、細胞及び血球成分のフィルタ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。

【0062】

フィルタ 30 の厚さは、3 ~ 100 μm 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、フィルタのフィルタ領域の平面の高低差は顕微鏡でフィルタ表面の端部と中央部の合計 5 箇所を観察したときの焦点距離の最大と最小の差にして 16 μm 以下であることが好ましい。

【0063】

またフィルタ 30 のサイズの大きさは、細胞捕捉デバイス 1 の大きさに依存するが、フィルタ 30 のうち貫通孔 32 が設けられて、被検液を通過させるフィルタ領域 33 の大きさは、25 mm^2 ~ 1000 mm^2 が好ましい。25 mm^2 ~ 225 mm^2 がより好まし

10

20

30

40

50

く、 $25\text{ mm}^2 \sim 100\text{ mm}^2$ が更に好ましい。フィルタ領域 33 のサイズが 1000 mm^2 を超えると、デッドスペースが多くなる。また、 25 mm^2 未満だと処理時間が長くなる。また、フィルタ領域 33 の大きさは、図 4 に示す蓋部材 100 の導入領域 120 のうちの中央部分及び図 6 に示す収納部材 200 の排出領域 220 のうちの中央部分に対応する。すなわち、フィルタ 30 のフィルタ領域 33 は、上記の中央部分に対応する位置に取り付けられる。

【0064】

次に、フィルタ 30 に設けられる貫通孔 32 の形状については、図 10 に示すように、波形状、すなわち 2 つの長方形又は角丸長方形（端部の角が丸められている長方形）の単孔の端部同士が所定の角度をなして連結して形成される連結貫通孔とすることができる。この、長方形又は角丸長方形（以下、これらを総称して「略長方形」とする）をなす貫通孔の場合、略長方形の単孔の短辺側の長さの範囲はおおよそ $5 \sim 15\ \mu\text{m}$ とすることができる。一方、長辺側の長さは、フィルタの大きさに応じて適宜変更することができ、その範囲はおおよそ $10\ \mu\text{m} \sim 5\text{ mm}$ である。なお、フィルタ 30 に設けられる貫通孔 32 の孔径は、捕獲対象とする細胞のサイズに応じて変更される。ここで、貫通孔の孔径は、それぞれの貫通孔 32 を通過できる最も大きい球の直径をいう。例えば、図 10 における貫通孔 32 の孔径は、単孔の短辺の長さとしてすることができる。

10

【0065】

なお、貫通孔 32 の形状については、図 10 では波形状の場合について説明したが、他の形状に変更することができる。貫通孔の形状についての変形例として代表的なものは、図 11 で示すように、(A) 円形、(B) 長方形、(C) 角丸長方形（端部の角が丸められている）、(D) 角丸長方形（長方形の短辺が円弧状となっている）、(E) 波形状（角丸長方形の単孔が端部で互いに交わるように 3 個連結されている）、(F) 円形波形状（5 個分の半円状の溝が交互に向き合って端部で連結されている）等が挙げられる。なお、貫通孔の形状は図 11 で示す例に限定されず、例えば、角丸長方形の単孔が 4 個以上連結した波形状としてもよいし、角丸長方形ではなく角が丸められていない長方形の単孔を複数個連結した形状の連結貫通孔とすることもできる。

20

【0066】

上記のフィルタ 30 上の孔径の小さな貫通孔 32 を精密に形成することができるフィルタの製造方法として、例えば、フォトレジストを使用した金属めっきを用いる方法がある。この製造方法には、具体的には、金属箔上にフォトレジストをラミネートする工程と、フォトレジストの上に貫通孔の形状と同様の透光部を有するフォトマスクを重ねて露光する工程と、現像してフォトレジストの未硬化部を除去してフォトレジストパターンを形成する工程と、フォトレジストパターン間を金属めっきしてフォトレジストパターンの高さより低い金属めっきパターンを形成する工程と、金属箔を化学的溶解によって除去して、金属めっきパターンとフォトレジストパターンからなる構造物を得る工程と、構造物からフォトレジストパターンを除去して、透光部に対応する貫通孔 32 を有する金属めっきパターン（フィルタ）を得る工程と、が含まれる。ただし、フィルタ 30 の製造方法は上記の方法に限定されない。

30

【0067】

（細胞捕捉デバイスの組み立て方法）

次に、図 12 ~ 図 17 を用いて、細胞捕捉デバイス 1 の組み立て方法について説明する。図 12 は細胞捕捉デバイス 1 の構成を説明する分解斜視図であり、図 13 は蓋部材 100、フィルタ 30、シール部材（ガスケット）40 及び収納部材 200 を組み立てる前の断面を模式的に示し、図 1 の XIII - XIII 断面図に相当する図であり、図 14 は図 13 のうちの左側部分のみ拡大した図であり、図 15 は蓋部材 100、フィルタ 30、シール部材 40 及び収納部材 200 を組み立てた後の図であって図 13 に対応する図であり、図 16 は図 15 のうちの左側部分のみ拡大した図であって図 14 に対応する図であり、図 17 は固定部材の装着方法を示す図である。

40

【0068】

50

細胞捕捉デバイス 1 の組み立て方法の概略としては、図 1 2 ~ 図 1 4 に示すように、収納部材 2 0 0、シール部材 4 0 B、フィルタ 3 0、シール部材 4 0 A 及び蓋部材 1 0 0 をこの順に重ね合わせた後、図 1 5 及び図 1 6 に示すように、収納部材 2 0 0 と蓋部材 1 0 0 とを嵌合させる。そして、蓋部材 1 0 0 と収納部材 2 0 0 とが嵌合してなる筐体 1 0 に固定部材 6 0 を装着することにより、蓋部材 1 0 0 と収納部材 2 0 0 とが互いに固定されると共に、細胞捕捉デバイス 1 の組み立てが完了する。

【 0 0 6 9 】

まず、図 1 2 に示すように、Z 軸に沿って上方から下方に向かって蓋部材 1 0 0、蓋部材側シール部材 4 0 A、フィルタ 3 0、収納部材側シール部材 4 0 B、収納部材 2 0 0 の順に重ねることで、細胞捕捉デバイス 1 が組み立てられる。このとき、蓋部材 1 0 0 と収納部材 2 0 0 とが一对の位置合わせ突出部 1 3 5 と位置合わせ溝 2 3 5 とが対向するような向きとすることで、蓋部材 1 0 0 の流路部 1 0 5、1 0 6 は X 軸方向に延びる向きとされ、収納部材 2 0 0 の流路部 2 0 5 は Y 軸方向に延びる向きとされる。これにより、流路部 1 0 5、1 0 6、2 0 5 が互いに異なる方向に突出する構成となる。

10

【 0 0 7 0 】

ここで、シール部材 4 0 (4 0 A、4 0 B) は、蓋部材 1 0 0 の第 1 の突出部 1 2 5 とフィルタ 3 0 との間、及び、収納部材 2 0 0 の第 2 の突出部 2 2 5 とフィルタ 3 0 との間に挟まれる部材である。シール部材 4 0 は、第 1 の突出部 1 2 5 及び第 2 の突出部 2 2 5 が存在する全ての領域に配置され、且つ、フィルタ領域 3 3 を覆わないように、中央がフィルタ領域 3 3 の形状に打ち抜かれた環形状とされている。シール部材 4 0 の材質としては、弾性を有し筐体 1 0 の液密性を保つことができるものであれば特に制限されず、例えばシリコンゴムが用いられる。また、シール部材 4 0 の厚さは 0 . 0 5 ~ 0 . 3 μ m が好ましい。

20

【 0 0 7 1 】

そして、これらを組み立てた後に流路開閉弁として機能するバルブ 4 0 1、4 0 2、4 0 3 がそれぞれ穿孔 1 0 7、1 1 1、2 0 7 へ挿入される。これらのバルブ 4 0 1、4 0 2、4 0 3 には、それぞれ水平方向に伸びる穿孔である流路孔 4 0 1 A、4 0 2 A、4 0 3 A が設けられ、穿孔 1 0 7、1 1 1、2 0 7 にバルブを挿入した際に、バルブの流路孔がそれぞれ導入流路 1 0 1、1 0 2 及び排出流路 2 0 1 に対応する。そして、バルブを回転させることで流路孔と導入流路 (又は排出流路) の開閉を切り替えることができる。また、使用時には、ストッパ 4 1 1、4 1 2、4 1 3 がそれぞれ穿孔 1 0 9、1 1 3、2 0 9 へ挿入されることで、液体の漏出を防ぎ、液体の導入及び排出を適切な方向に導く。

30

【 0 0 7 2 】

ここで、図 1 3 ~ 図 1 6 を用いて、細胞捕捉デバイス 1 を組み立てる際の内部の構成について説明する。図 1 3 は、蓋部材 1 0 0、フィルタ 3 0 及び収納部材 2 0 0 を組み立てる前の断面を模式的に示した図であり、図 1 の XIII - XIII 断面図に相当する。ただし、流路部 2 0 5 については、記載をしていない。また、図 1 4 は図 1 3 のうちの左側部分のみ拡大した図である。また、図 1 5 は、組み立て後の図であり、図 1 6 は、その拡大図である。

【 0 0 7 3 】

まず、図 1 2 ~ 図 1 4 に示すように、収納部材側シール部材 4 0 B を、収納部材 2 0 0 の第 2 の突出部 2 2 5 の上方となる位置に配置する。

40

【 0 0 7 4 】

次に、フィルタ 3 0 を収納部材 2 0 0 の排出領域 2 2 0、第 2 の突出部 2 2 5、及び第 2 の嵌合部 2 3 0 の上方となる位置に配置する。フィルタ 3 0 を配置するとき、フィルタ 3 0 の位置合わせ孔 3 6、3 6 にそれぞれ棒状の治具を通し、この治具の端部を収納部材 2 0 0 の有底孔 2 4 0、2 4 0 に挿入することで、容易にフィルタ 3 0 の位置合わせをすることができる。あるいは、治具を収納部材 2 0 0 の有底孔 2 4 0、2 4 0 に立設させ、これにフィルタ 3 0 の位置合わせ孔 3 6 を通すことでも容易にフィルタ 3 0 の位置合わせをすることができる。このように治具を用いたフィルタ 3 0 の位置合わせを行うことがで

50

きるように、収納部材側シール部材 40B のうち有底孔 240 及び位置合わせ孔 36 に対応する位置は、切り欠かれている（図 12 参照）。このように位置合わせを行うことによって、フィルタ 30 を精度よく配置するだけでなく、細胞捕捉デバイス 1 を組み立てる際に、フィルタ 30 の貫通孔の向きを所定の向きに常に同じ向きに配置することを容易に行うことができ、細胞捕捉の再現性をより向上させることができる。

【0075】

次に、蓋部材側シール部材 40A をフィルタ 30 の上方となる位置に配置する。そして、蓋部材 100 を、第 1 の突出部 125 と第 2 の突出部 225 とが対応する位置に配置し、第 1 の嵌合部 130 と第 2 の嵌合部 230 とが対応する位置に配置し、これを上下方向に近接させる。

10

【0076】

すると、図 15、16 に示すように、第 1 の突出部 125 と第 2 の突出部 225 がそれぞれ蓋部材側シール部材 40A 及び収納部材側シール部材 40B を介してフィルタ 30 を挟む位置まで蓋部材 100 と収納部材 200 とを近接させることができる。この時点で、第 1 の嵌合部 130 と第 2 の嵌合部 230 とはその一部が嵌合した状態で止まる。このとき、フィルタ 30 は、第 1 の突出部 125 と第 2 の突出部 225 とによって挟み込まれることにより、支持されると共に、更に外側では第 1 の嵌合部 130 と第 2 の嵌合部 230 とに挟まれる。この結果、主に蓋部材 100 の押し下げによりフィルタ 30 の折り曲げ領域 35 が下方に折り曲げられる。そして、フィルタ 30 の内側の中心部から外側に向かって周囲から押し付けられるように挟み込まれることで、中央から周囲に向かって引っ張られる力がかかり、張力をかけた状態でフィルタ 30 が蓋部材 100 と収納部材 200 との間に嵌合される。これによって、フィルタ表面の高さばらつきが抑制され、フィルタ 30 の平坦性が優れるものとなる。

20

【0077】

なお、フィルタ 30 を蓋部材 100 及び収納部材 200 により挟み込む際の力が不均一になると、歪みが生じてフィルタ 30 にしわが入る又はたるみが生じる恐れがある。したがって収納部材 200 の第 2 の嵌合部 230 及び蓋部材 100 の第 1 の嵌合部 130 はフィルタ 30 の外縁側全周に設け、フィルタ 30 を均一に挟み込むように嵌合することが好ましい。ただし、このとき第 1 の突出部 125 と第 2 の突出部 225 とでフィルタ 30 を挟むことによって、周方向にも若干の張力が作用してしわになることがあるので、フィルタ 30 の四隅に切込部 34 を設けて、しわの逃げ部を作ることが好ましい。

30

【0078】

また、治具を用いて収納部材 200 とフィルタ 30 との位置合わせをした後においては、蓋部材 100 と収納部材 200 を重ね合わせる前に治具は取り除いておく。即ち、フィルタ 30 は、収納部材 200 に対して位置合わせはされたが、位置は固定されていない状態にある。このため、フィルタ 30 は筐体 10 内部に最終的に固定されるまでは引っ張り力等に対して物理的な障害がなく位置変化に対応できるため、フィルタ 30 が蓋部材 100 と収納部材 200 との間に固定される際に、しわ等が一層発生しにくい。

【0079】

次に、固定部材 60 の装着方法について説明する。図 17 に示すように、蓋部材側ガイド部 151C 及びこれに対応する収納部材側ガイド部 251C の始点に対して、固定部材 60C を、U 字形の開放部を筐体 10 側に向けた状態で X 軸方向から接近させて、爪 61、61 を蓋部材側ガイド部 151C 及び収納部材側ガイド部 251C にそれぞれ係合させる。そして、X 軸方向に固定部材 60C をスライドさせることで、固定部材 60C の装着が完了する。このとき、固定部材 60C の側部が蓋部材側ストッパ 152C の側部及び収納部材側ストッパ 252C の側部に当たるまで固定部材 60C をスライドさせてもよいし、当てさせないで途中でスライドを止めてもよい。

40

【0080】

同様に、固定部材 60B を筐体 10 に装着するには、蓋部材側ガイド部 151B 及びこれに対応する収納部材側ガイド部 251B の始点である端部に対して、固定部材 60B を

50

、U字形の開放部を筐体10側に向けた状態でY軸方向から接近させて、爪61、61を蓋部材側ガイド部151B及び収納部材側ガイド部251Bに係合させる(図2も参照)。そして、Y軸方向に固定部材60Bをスライドさせることで、固定部材60Bの装着が完了する。なお、固定部材60のU字形の内面間の距離に対して、固定部材60が挟む部分の筐体10の厚さ即ち蓋部材側ガイド部151及び収納部材側ガイド部251の外表面間の距離のほうが大きい。筐体10のうち、固定部材60のU字形の内面間の距離よりも厚い部分を挟み込むことによって、フィルタ30を平坦に張った状態で固定することができる。シール部材を挿入する場合には、蓋部材側ガイド部151及び収納部材側ガイド部251の外表面間の距離は、収納部材200、シール部材40B、フィルタ30、シール部材40A及び蓋部材100をこの順に重ね合わせたときの距離となる。固定部材60のU字形の内面間の距離と蓋部材側ガイド部151及び収納部材側ガイド部251の外表面間の距離の差は、0~0.3mmが好ましく、0.05~0.25mmがより好ましく、0.1~0.2mmが更に好ましい。

10

【0081】

蓋部材側ガイド部151B及び151Cの幅に着目すると、収納部材200の覆い部250の厚さの分だけ、蓋部材側ガイド部151BのX軸方向の幅が、蓋部材側ガイド部151CのY軸方向の幅よりも大きくなっている。上述のように蓋部材側ガイド部151B及び蓋部材側ストッパ152BのX軸方向の幅が、蓋部材側ガイド部151C及び蓋部材側ストッパ152CのY軸方向の幅よりも大きくされていることで、筐体10の外縁と蓋部材側ガイド部151B、151Cの固定部材60の爪61に係合する部分との距離が等しくなっている。すなわち、同形状及び同サイズの固定部材60を筐体10の各周縁部に装着することが可能となっている。このように同形状及び同サイズの固定部材60を用いることができることは、押圧力の揃った同質の固定部材60を用いることができることを意味し、筐体10の周縁部を均一な荷重で押圧して固定する観点から好ましい。

20

【0082】

図17では図示を省略しているが、固定部材60A、60Dについても上記と同様にして筐体10に装着することができる。このようにして四つの固定部材60A~60Dを装着することにより、フィルタ30を囲うように筐体10の周縁部に固定部材60を配置することができる。

【0083】

固定部材60を筐体10に装着して完成した細胞捕捉デバイス1においては、図2に示すように、筐体10の厚さ方向(フィルタと交差する方向)における固定部材60の長さH1は、筐体10の厚さH2以下となっている。すなわち、筐体10の厚さ方向において、収納部材200の外面上における最も突出した部分(収納部材側ストッパ252A~252D;図8も参照)は、固定部材60の収納部材200側の端部よりも突出しており、且つ、蓋部材100の外面上における最も突出した部分(蓋部材側ストッパ152A、152B;図5も参照)は、固定部材60の蓋部材100側の端部よりも突出している。このため、固定部材60を外すことなく捕捉した細胞を顕微鏡観察する際に、例えば収納部材200の外面上に対してフィルタ30が平行に支持されていると、観察台とフィルタ30との平行性が保たれるため、顕微鏡観察時の作業性が向上する(固定部材60の収納部材200側の端部の方が、収納部材200の外面上における最も突出した部分よりも突出していると、観察台とフィルタ30との平行性を保つことが困難になる)。また、顕微鏡観察する際に、筐体10と対物レンズとの相対移動において固定部材60が対物レンズの障害とならないため、観察時の作業性が向上する。なお、図2において、バルブ401、402の頂部が蓋部材側ストッパ152A、152Bよりも突出しているが、顕微鏡観察時における対物レンズの操作の障害とならない程度に蓋部材の導入領域120から十分離れているため、筐体10の厚さH2には含めない。

30

40

【0084】

上記実施形態の細胞捕捉デバイス1は、以下に示す態様としてもよい。図18に示す細胞捕捉デバイス1Aは、固定部材60を四つではなく二つとした態様である。細胞捕捉デ

50

バイス 1 A は、図 1 に示す細胞捕捉デバイス 1 から、二つの固定部材 6 0 C、6 0 D を取り除いたものであり、これに伴い、蓋部材 1 0 0 における蓋部材側ガイド部 1 5 1 C、1 5 1 D 及び蓋部材側ストッパ 1 5 2 C、1 5 2 D と、収納部材 2 0 0 における収納部材側ガイド部 2 5 1 C、2 5 1 D 及び収納部材側ストッパ 2 5 2 C、2 5 2 D とを設けない構成とされている。このような態様であっても、フィルタ 3 0 の支持バランスの再現性が良い。

【 0 0 8 5 】

また、図 1 9 に示す細胞捕捉デバイス 1 B は、蓋部材 1 0 0 及び収納部材 2 0 0 に設けるガイド部及びストッパの位置を変更した態様である。細胞捕捉デバイス 1 B では、蓋部材 1 0 0 の四辺の周縁部のうち、側縁に流路部 1 0 5、1 0 6 が取り付けられていない二辺の周縁部においては、図 1 に示す細胞捕捉デバイス 1 に対して、蓋部材側ガイド部 1 5 1 C 及び蓋部材側ストッパ 1 5 2 C、並びに蓋部材側ガイド部 1 5 1 D 及び蓋部材側ストッパ 1 5 2 D が、それぞれ位置が逆とされて設けられている。

10

【 0 0 8 6 】

すなわち、蓋部材側ガイド部 1 5 1 C は、蓋部材側ガイド部 1 5 1 B の始点が設けられている角部付近から、周縁部に沿って、流路部 1 0 5 が取り付けられている側へ向かって延びている。そして、当該周縁部の略中央部からは、蓋部材側ストッパ 1 5 2 C が連設され、引き続き当該周縁部に沿って延びている。同様に、蓋部材側ガイド部 1 5 1 D は、蓋部材側ガイド部 1 5 1 A の始点が設けられている角部付近から、周縁部に沿って、流路部 1 0 6 が取り付けられている側へ向かって延びている。そして、当該周縁部の略中央部からは、蓋部材側ストッパ 1 5 2 D が連設され、引き続き当該周縁部に沿って延びている。そして、四つの蓋部材側ストッパ 1 5 2 は、それぞれ蓋部材 1 0 0 の角部まで延在しており、隣り合う辺の蓋部材側ストッパ 1 5 2 と、角部において互いにつながっている。

20

【 0 0 8 7 】

また、図 1 9 に示す細胞捕捉デバイス 1 B では、蓋部材側ガイド部 1 5 1 及び蓋部材側ストッパ 1 5 2 の上記変更に伴い、収納部材 2 0 0 における収納部材側ガイド部 2 5 1 及び収納部材側ストッパ 2 5 2 も変更されている。すなわち、収納部材側ガイド部 2 5 1 C 及び収納部材側ストッパ 2 5 2 C、並びに収納部材側ガイド部 2 5 1 D 及び収納部材側ストッパ 2 5 2 D は、筐体 1 0 の厚さ方向において蓋部材側ガイド部 1 5 1 C 及び蓋部材側ストッパ 1 5 2 C、並びに蓋部材側ガイド部 1 5 1 D 及び蓋部材側ストッパ 1 5 2 D に対応する位置にそれぞれ設けられている。

30

【 0 0 8 8 】

この細胞捕捉デバイス 1 B では、蓋部材側ストッパ 1 5 2 B と蓋部材側ストッパ 1 5 2 D、並びに蓋部材側ストッパ 1 5 2 A と蓋部材側ストッパ 1 5 2 C が角部において互いにつながっているため、蓋部材 1 0 0 はより強い強度が得られ、固定部材 6 0 による挟み込む際の加重に対して変形が小さくなることで、蓋部材 1 0 0 と収納部材 2 0 0 の周縁部をより均一な荷重で押圧することができる。

【 0 0 8 9 】

また、蓋部材 1 0 0 と収納部材 2 0 0 とが重なり合う部分についても変更することができる。例えば、図 1 6 に示されているような第 1 の突出部 1 2 5、第 2 の突出部 2 2 5、第 1 の嵌合部 1 3 0 及び第 2 の嵌合部 2 3 0 を設けなくてもよい。この場合、これらに代えて、図 2 0 に示すように、蓋部材 1 0 0 及び収納部材 2 0 0 のいずれも、重なり合う部分を平坦な形状として、フィルタ 3 0 を支持する態様としてもよい。なお、図 2 0 に示した態様ではガasket を用いていないが、ガasket を用いた態様とすると、液密性が優れるのでより好ましい。その際には、蓋部材 1 0 0 及び収納部材 2 0 0 にそれぞれ図 1 3 に示すような第 1 の突出部及び第 2 の突出部を設けると、液密性がより優れるので更に好ましい。

40

【 0 0 9 0 】

また、図 2 1 に示すように、細胞捕捉デバイス 1 において第 2 の嵌合部 2 3 0 が形成されている部分を、フィルタ 3 0 との交差方向に深さをもつ溝部 2 3 0 A として、これに収

50

容可能な形状である環状の支持部材 70 を収容した態様としてもよい。ここでは、図 16 に示す細胞捕捉デバイス 1 と比べて、第 1 の嵌合部 130 の長さは、支持部材 70 の高さが占める分だけ短くされている。そして、収納部材 200 に収容された支持部材 70 が、フィルタ領域 33 より外周側でフィルタ 30 を収納部材 200 の溝部 230A 側に押圧することで、フィルタ 30 が支持される。

【0091】

ここで、溝部 230A の X 軸方向又は Y 軸方向の寸法（溝の幅）としては、第 1 の嵌合部 130 及び支持部材 70 が収容される収容性の観点から、1.1 ~ 6 mm が好ましく、1.1 ~ 4 mm がより好ましく、1.6 ~ 3 mm が更に好ましい。また、支持部材 70 の X 軸方向又は Y 軸方向の寸法（一边を構成する部分の幅）としては、溝部 230A に収容可能な寸法であればよいが、支持部材 70 と第 1 の嵌合部 130 との弾性を利用した反発力によって固定する観点から、支持部材 70 と溝部 230A とが同寸、又は、支持部材 70 の方が僅かに溝部 230A よりも大きいことが好ましい。具体的には、支持部材 70 と溝部 230A との寸法差が 0 ~ 0.20 mm であることが好ましく、0 ~ 0.15 mm であることがより好ましく、0 ~ 0.10 mm であることが更に好ましい。また、支持部材 70 の厚さ（溝部 230A の深さ方向の長さ）は、0.5 ~ 2.0 mm であることが好ましく、1.0 ~ 1.5 mm であることがより好ましい。

【0092】

この態様では、フィルタ 30 の支持が蓋部材 100 と収納部材 200 との嵌合によらず、蓋部材 100 が開放されてもフィルタ 30 は依然として支持部材 70 と溝部 230A との間に挟まれた状態を維持するので、筐体 10 の解体時にフィルタ 30 が動くことが一層抑制され、フィルタ 30 に捕捉された細胞が飛び散るおそれが一層小さい。なお、図 1 及び図 16 に示す細胞捕捉デバイス 1 の第 2 の嵌合部 230 は、第 2 の突出部 225 の周縁を囲むように四角形状（すなわち環状）とされているが、図 21 に示すこの態様の溝部 230A は、必ずしも連続した環状に形成されている必要はなく、フィルタ 30 の折り曲げ領域 35 の形状に応じて、例えば環の途中が分断された形状に形成されていてもよい。また、支持部材 70 は、弾性を有する部材からなることが好ましい。具体的には、支持部材 70 は、ヤング率が 0.2 ~ 2 GPa の弾性を有し、且つ伸び率が 50 ~ 100 % である材料を用いることが好ましく、そのような材料としては、ポリエチレン又はポリプロピレンが好ましい。

【0093】

また、支持部材 70 を用いる上記態様では、第 1 の嵌合部 130 を完全になくした態様としてもよく、更に、図 22 に示すように第 1 の突出部 125 及び第 2 の突出部 225 もなくした態様とすることもできる。なお、図 22 に示した態様ではガasket を用いていないが、ガasket を用いた態様としてもよい。ガasket を用いた態様とすると、液密性が優れるのでより好ましい。その際には、蓋部材 100 及び収納部材 200 にそれぞれ図 13 に示すような第 1 の突出部及び第 2 の突出部を設けると、液密性がより優れるので更に好ましい。また、上記態様では溝部 230A が収納部材 200 に設けられている例を用いて説明したが、溝部 230A は蓋部材 100 に設けられていてもよい。

【0094】

また、固定部材 60 についても、他の態様とすることもできる。図 23 (A) は固定部材 60A の斜視図であり、図 23 (B) は固定部材 60A の正面図であり、図 23 (C) は固定部材 60A の C - C 断面図である。図 23 (A) ~ (C) に示すように、固定部材 60A は、筐体 10 に装着された際に筐体 10 の厚さ方向に延びる部分が、肉抜きされている。具体的には、固定部材 60A は、スライドする方向の両側から当該部分に肉抜き部 62 がそれぞれ形成されており、肉抜き部 62 は、固定部材 60A の内部に互いに連通しない程度の厚さを底部 63 として残して、有底穴を形成している。

【0095】

（細胞捕捉システム）

次に、上記の細胞捕捉デバイス 1 を用いた細胞捕捉システムについて説明をする。図 2

10

20

30

40

50

4は細胞捕捉システムの構成を説明するブロック図である。図24に示すように、細胞捕捉システム500は、細胞捕捉デバイス1と、細胞捕捉デバイス1に含まれる2つの導入流路をそれぞれ介して供給される被検液と処理液とを貯留する被検液供給容器51（被検液供給手段）及び処理液供給容器52（処理液供給手段）と、被検液供給容器51と細胞捕捉デバイス1とを接続する被検液供給流路53（被検液供給手段）と、処理液供給容器52と細胞捕捉デバイス1とを接続する処理液供給流路54（処理液供給手段）と、細胞捕捉デバイス1に含まれる排出流路に接続されて排出流路から外部に排出された排液を流すための排液流路55と排液流路55に接続されて排液を回収する排液回収容器56と、前記細胞捕捉デバイス1に対して供給する液体を被検液及び処理液から選択し、流路切り替え等の制御を行う制御部57（選択手段）と、を含んで構成される。

10

【0096】

なお流路の切り替え等の制御は制御部57により行われるが、流路の切り替えの具体的な方法としては、例えば、細胞捕捉デバイス1の流路開閉弁の開閉を行う等の方法がある。また、細胞捕捉システム500における送液としては、例えば蠕動ポンプ等を流路に取り付けて行うことが好ましい。また処理液が1種類である例を示したが、複数の処理液供給容器52を設けて、どの処理液を細胞捕捉デバイス1に対して供給するかについても制御部57により制御する構成とすることもできる。

【0097】

このように、細胞捕捉システム500では、制御部57により、細胞捕捉デバイス1に対して供給する液体を選択し、その結果に基づいて、被検液又は処理液を細胞捕捉デバイス1に供給する構成を有することで、従来と比較して被検液中の細胞の捕捉作業を効率よく進めることが可能となる。また、上記細胞捕捉デバイスを用いた細胞捕捉システム500では、細胞の捕捉作業後、細胞捕捉デバイスを分解することなくそのまま顕微鏡の観察台に載せて細胞の有無を作業性よく観察することが可能となる。

20

【0098】

以下、本実施形態における作用について説明する。従来の細胞捕捉デバイスでは、蓋部材と収納部材との固定に関し、例えばネジで四方を留めたり、特許文献2に開示されているように蓋部材と収納部材とをクランプで圧縮めしたりしていたため、固定するごとのフィルタの支持バランスの再現性が悪い傾向があった。これに対し、本実施形態の細胞捕捉デバイス1では、蓋部材100と収納部材200とが、フィルタ30と交差する方向である交差方向の両側から複数の固定部材60A～60Dにより固定される。そして、この複数の固定部材60A～60Dは、フィルタ30を囲うように筐体10の周縁部を所定の荷重で固定するため、フィルタ30の支持バランスの再現性が向上する。特に、図1に示す細胞捕捉デバイス1は、蓋部材100と収納部材200の四辺の周縁部をより均一な荷重で締めることができる点で、二辺の周縁部を締める図18に示す細胞捕捉デバイス1Aよりも優れている。

30

【0099】

また、検出した細胞を装置外に取り出す場面においては、蓋部材と収納部材とが接合されていた場合には、蓋部材を収納部材から分離させる際にフィルタに衝撃が掛かり、フィルタに捕捉された細胞が飛び散るおそれがあった。これに対し、この細胞捕捉デバイス1では、固定部材60を外すことにより蓋部材100が収納部材200から容易に分離可能となり、蓋部材100を収納部材200から分離させる際にフィルタ30に掛かる衝撃を抑制することができるため、フィルタに捕捉された細胞が飛び散るおそれが小さい。すなわち、細胞捕捉デバイス1は、細胞の回収場面において、作業性に支障が生じない程度に解体が容易であるといえる。

40

【0100】

また、蓋部材100及び収納部材200は、それぞれ蓋部材側ガイド部151及び収納部材側ガイド部251を有し、固定部材60は、これらに係合する爪を有している。このため、固定部材60の着脱がこれらガイド部151、251に沿った方向にのみ可能となるため、固定部材60が不意に外れることが防止される。

50

【0101】

また、以上のように構成された細胞捕捉デバイス1では、蓋部材100の第1の突出部125と収納部材200の第2の突出部225とによりフィルタ30を固定し、更にその外側の第1の嵌合部130と第2の嵌合部230とを嵌合させながらフィルタ30の外周部を挟みこむ。これにより、フィルタ30の中心から外側に向けて引っ張られながらフィルタ30が蓋部材100と収納部材200との間に固定されるため、しわ等が発生せず、内部のフィルタ領域33を通過する被検液に含まれる細胞を好適に捕捉することができる。

【0102】

更に、フィルタ30は、フィルタ領域33の外周側となる位置において第1の突出部125及び第2の突出部225によって両側から挟み込まれるため、細胞捕捉デバイス1の内部に液体（被検液又は処理液）を導入した場合に、液体の導入流路101、102、導入領域120、排出領域220及び排出流路201は外部から遮蔽され、フィルタ30等を伝ってデバイス内での液体の拡散を防ぐことができ、外側への液の滲出を防止することができる。また、細胞捕捉デバイス1はシール部材40を有するため筐体10の液密性が良好に保たれる。

10

【0103】

なお、上記の効果を達成しようとする場合、蓋部材100の第1の突出部125及び収納部材200の第2の突出部225において、フィルタ30に当たる面は平面形状であることが好ましい。平面でフィルタ30に当たることで、面圧により液の封止を効果的に行うことが可能である。表面が平面となる蓋部材100の第1の突出部125及び収納部材200の第2の突出部225の平面視形状は四角形、正円、楕円、多角形が好ましい。張力を均一にかけするためには、対称形である正多角形又は正円がより好ましい。

20

【0104】

以上、本発明の実施形態について説明したが、本発明は上記実施形態に限定されず、種々の変更を行うことができる。例えば、上記実施形態では蓋部材及び収納部材の形状を略正方形としたが、五角形、六角形その他の多角形でもよく、円形、楕円形であってもよい。また、上記実施形態では固定部材とガイド部との対応を1:1としたが、一つのガイド部に対して複数の固定部材を装着してもよい。

【0105】

また、上記実施形態ではガイド部を突起としたが、ガイド部を溝としてこれに固定部材の爪を係合させる態様としてもよい。この場合、筐体全体を厚くすることなくガイド部を設けることができる。また、ガイド部が蓋部材又は収納部材のいずれか一方に設けられている態様であってもよい。

30

【0106】

また、固定部材の態様は、断面U字形のものに限定されず、他の形状であってもよい。例えば、爪同士が互いに当たる程度にU字の先端同士が接近している形状であってもよいし、爪を有しない形状であってもよい。

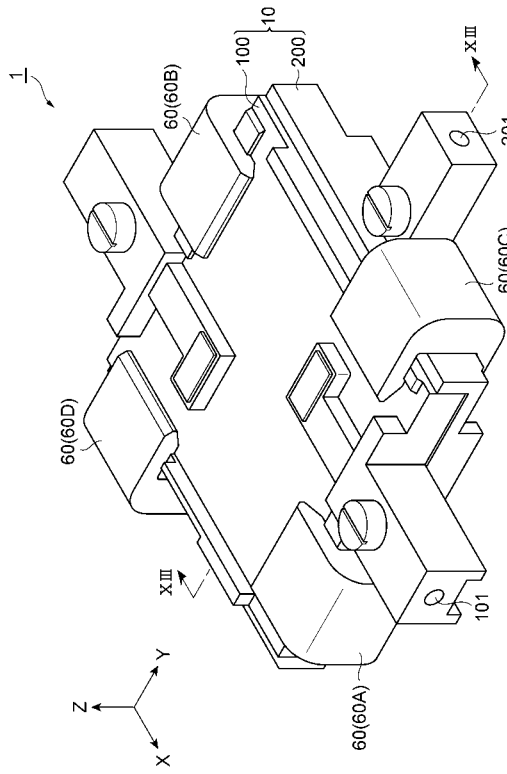
【符号の説明】

【0107】

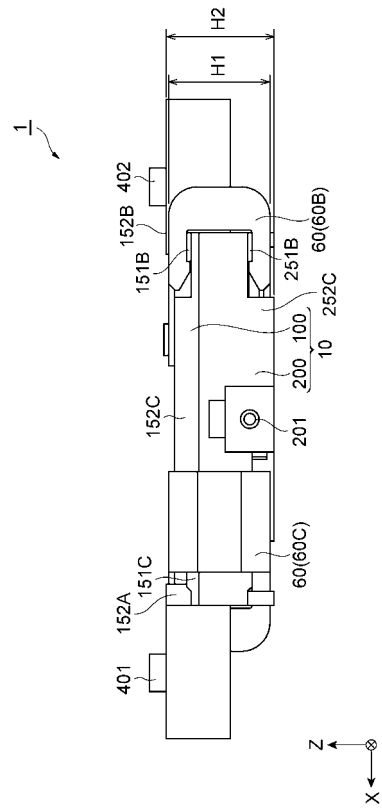
1...細胞捕捉デバイス、10...筐体、30...フィルタ、36...位置合わせ孔、40...シール部材（ガスケット）、60...固定部材、70...支持部材、100...蓋部材、101、102...導入流路、120...導入領域、125...第1の突出部、130...第1の嵌合部、151...蓋部材側ガイド部、200...収納部材、201...排出流路、220...排出領域、225...第2の突出部、230...第2の嵌合部、230A...溝部、240...有底孔（穴部）、251...収納部材側ガイド部、500...細胞捕捉システム。

40

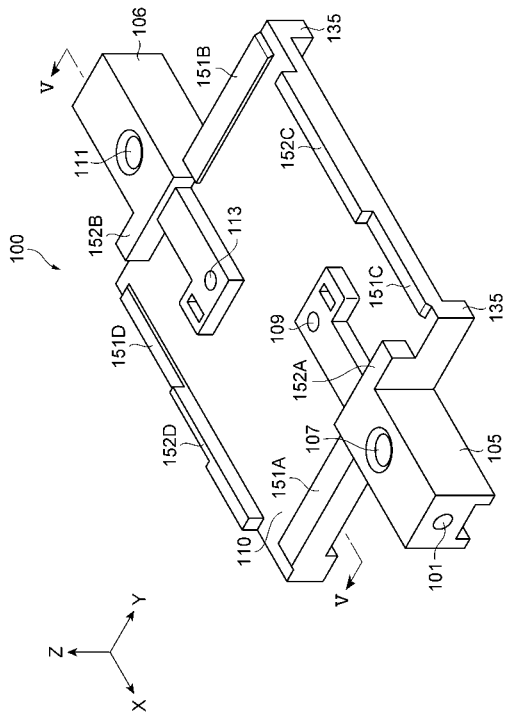
【 図 1 】



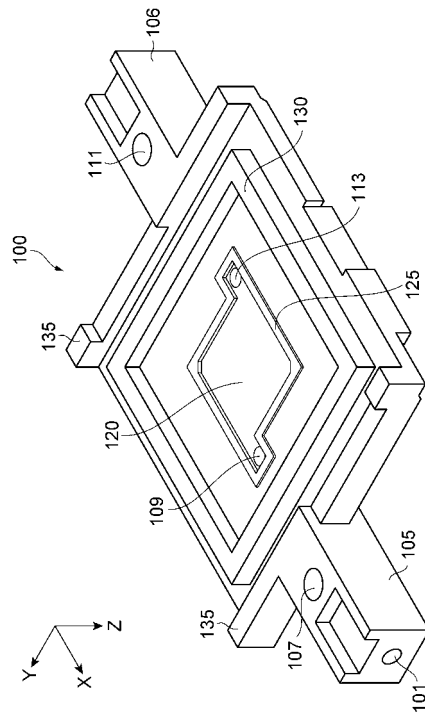
【 図 2 】



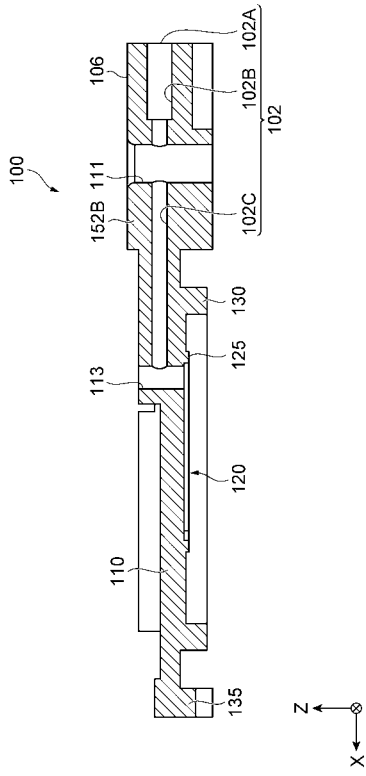
【 図 3 】



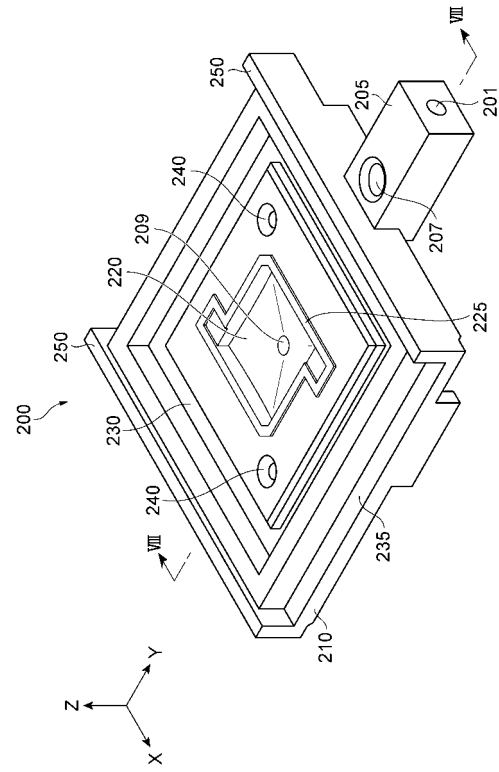
【 図 4 】



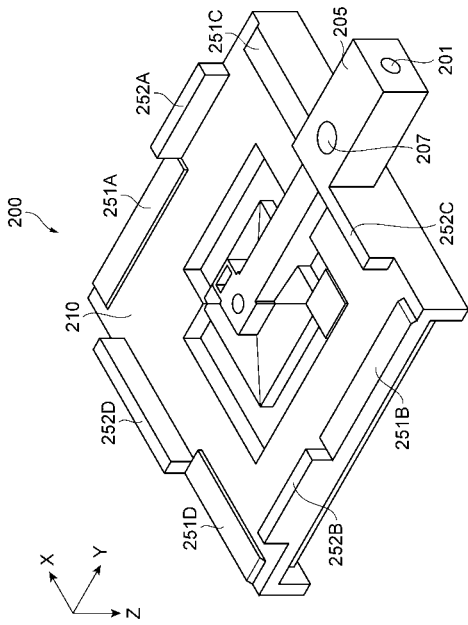
【 図 5 】



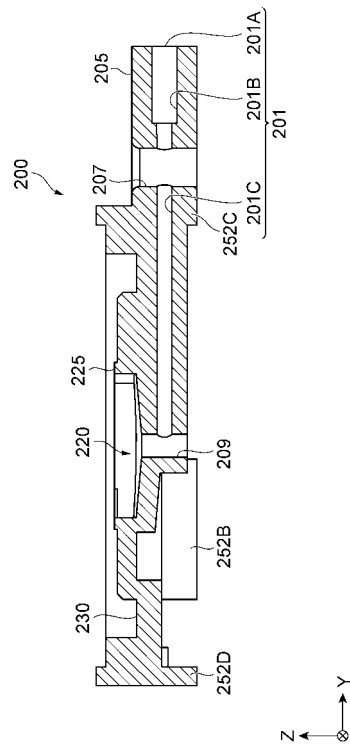
【 図 6 】



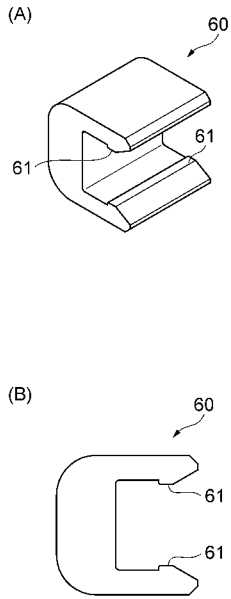
【 図 7 】



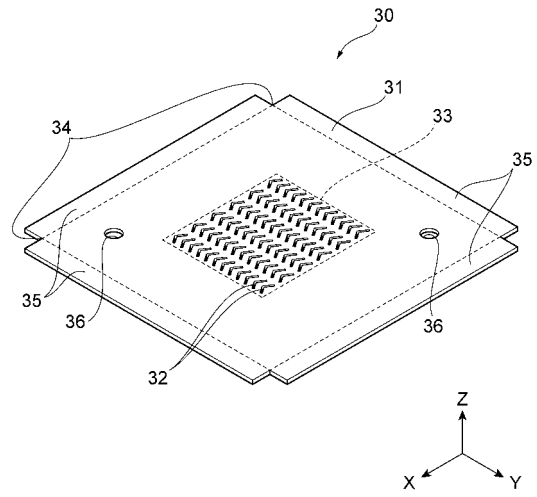
【 図 8 】



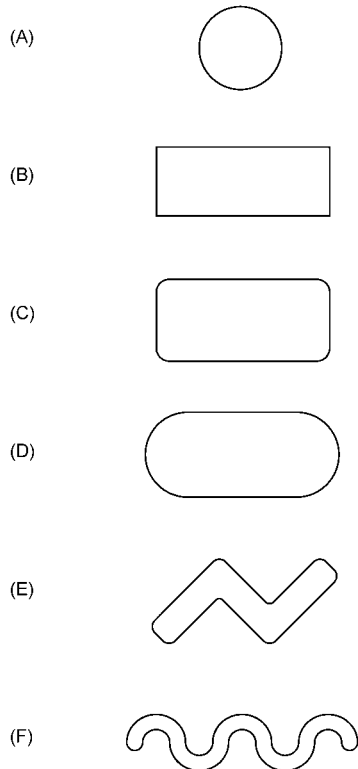
【 図 9 】



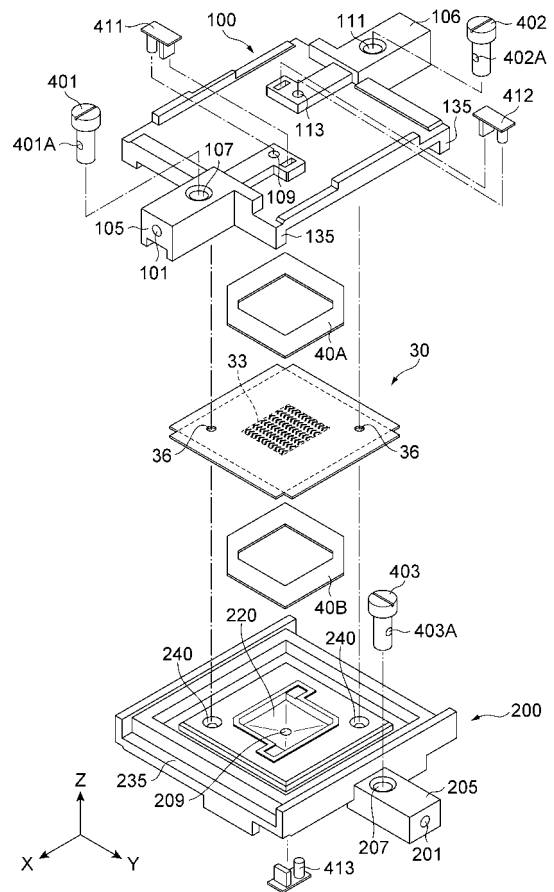
【 図 1 0 】



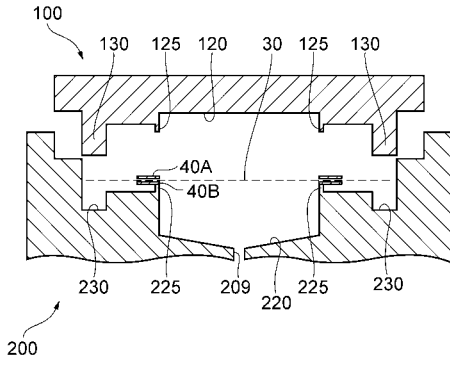
【 図 1 1 】



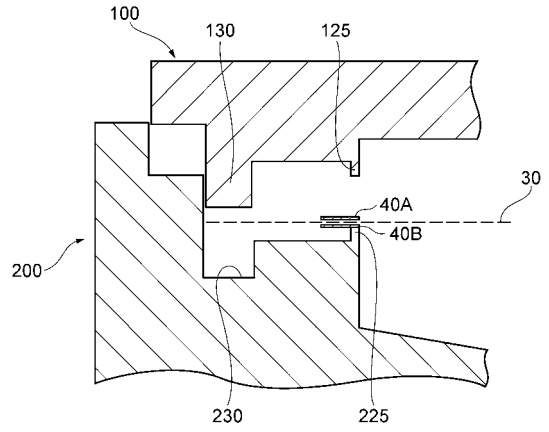
【 図 1 2 】



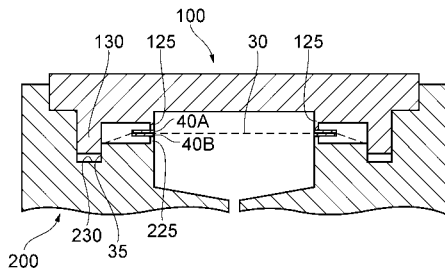
【 図 1 3 】



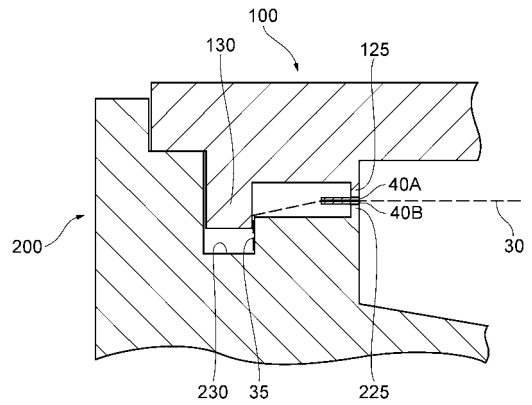
【 図 1 4 】



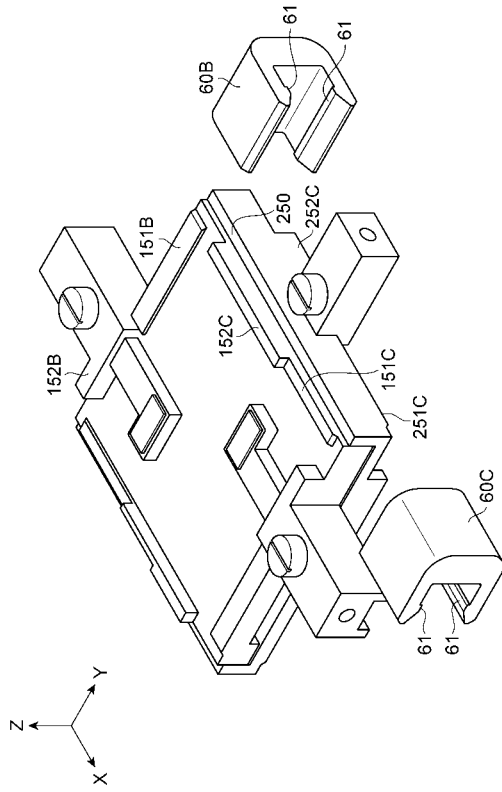
【 図 1 5 】



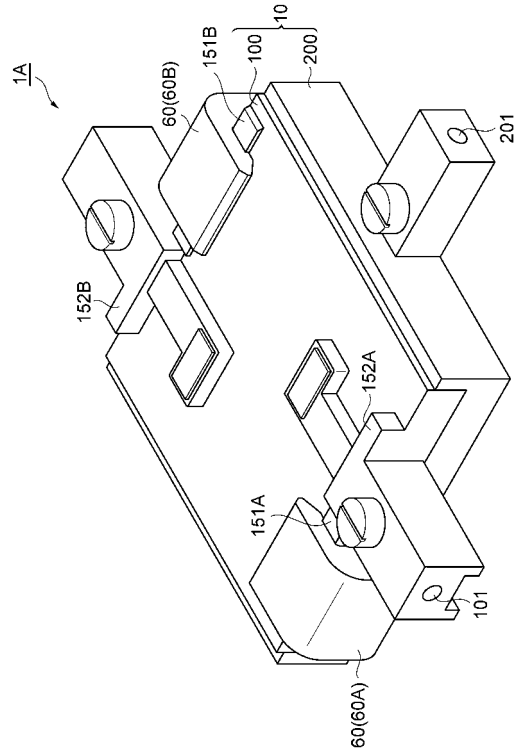
【 図 1 6 】



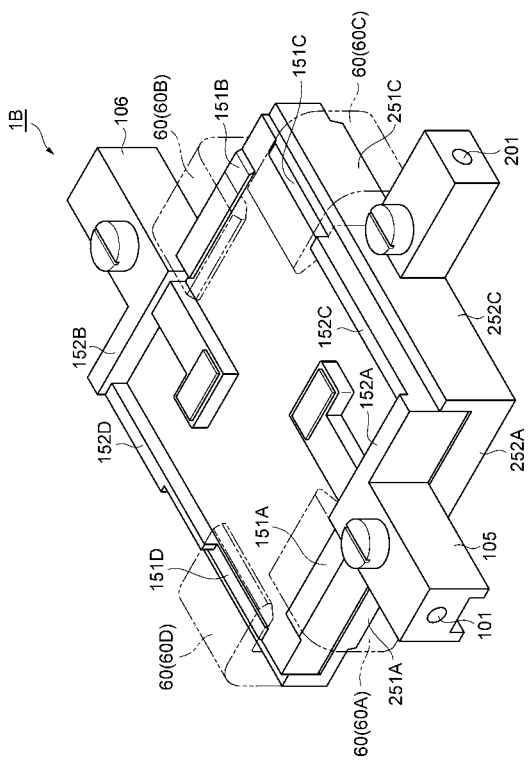
【 図 1 7 】



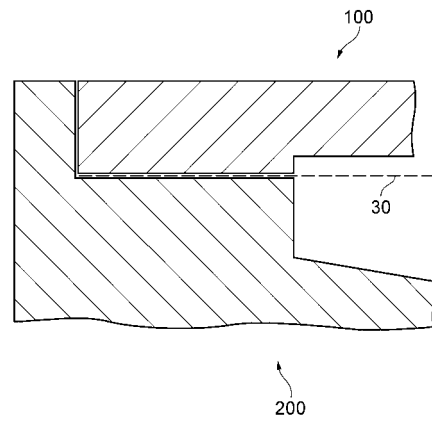
【 図 1 8 】



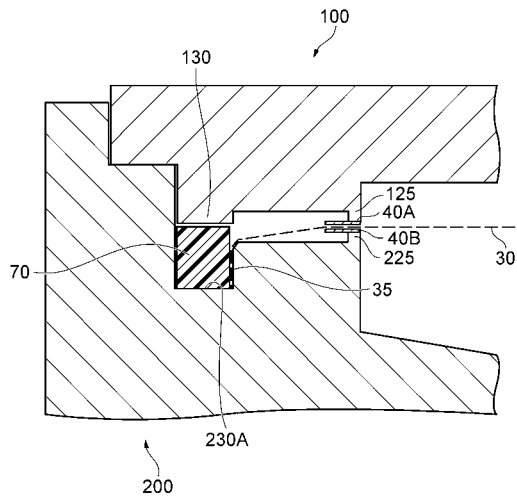
【 図 1 9 】



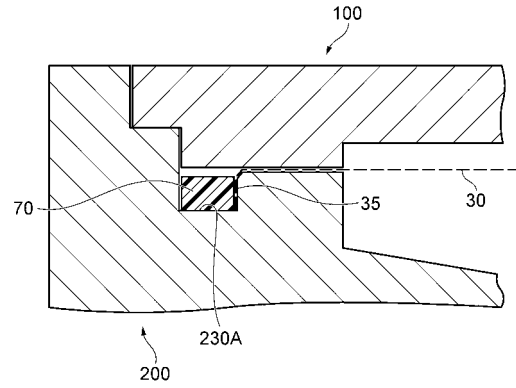
【 図 2 0 】



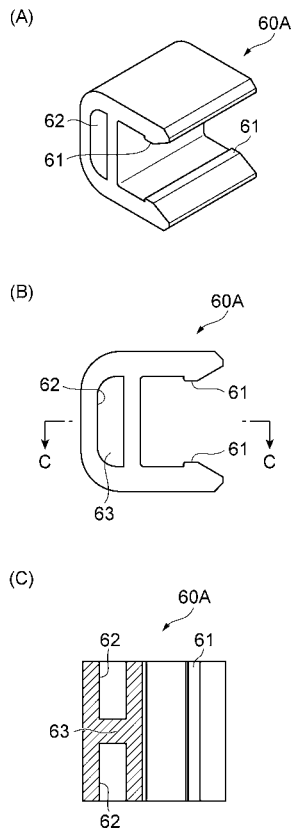
【 図 2 1 】



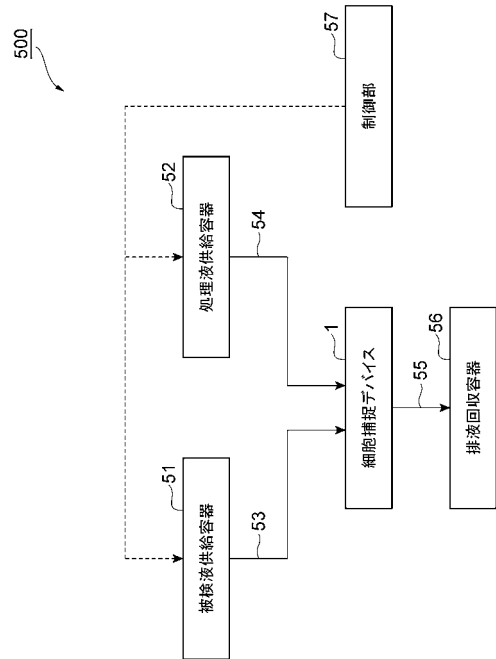
【 図 2 2 】



【 図 2 3 】



【 図 2 4 】



フロントページの続き

- (72)発明者 古田土 明夫
茨城県日立市東町四丁目13番1号 日立化成株式会社内
- (72)発明者 小田切 大平
茨城県筑西市森添島1919番地 日立化成株式会社内
- (72)発明者 金友 正文
東京都杉並区久我山5-11-30
- Fターム(参考) 4B029 AA09 BB11 CC01 HA06