

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 1 部門第 1 区分

【発行日】平成22年10月7日 (2010.10.7)

【公表番号】特表2005-538741 (P2005-538741A)

【公表日】平成17年12月22日 (2005.12.22)

【年通号数】公開・登録公報2005-050

【出願番号】特願2005-505529 (P2005-505529)

【国際特許分類】

C 1 2 M 1/00 (2006.01)

C 1 2 Q 1/02 (2006.01)

G 0 1 N 27/02 (2006.01)

【F I】

C 1 2 M 1/00 A

C 1 2 Q 1/02

G 0 1 N 27/02 D

【誤訳訂正書】

【提出日】平成22年8月18日 (2010.8.18)

【誤訳訂正 1】

【訂正対象書類名】特許請求の範囲

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

細胞の転移・侵入を監視する器材であって、  
イ．細胞のサンプルを入れる上室と、  
ロ．少なくとも二つの電極がある下室と、  
ハ．該上室と該下室を隔てて細胞の転移、通り抜けのために十分な孔を有する生体適合多孔性膜であって、該生体適合多孔性膜の底部に、該少なくとも二つの電極が配設されるときに部分的に各孔を通して露出している、生体適合多孔性膜とを有するとともに、  
該少なくとも二つの電極が同じ表面積を有し、  
細胞が、該生体適合多孔性膜を経て転移して、転移された細胞が、該下室に位置している前記電極の一つまたは複数と附着し、該附着が、該少なくとも二つの電極間にて、検出可能なインピーダンス変化を引き起こすものであって、  
前記電極のうちの少なくとも二つの電極と連結しているインピーダンス分析器を備えることを特徴とする、監視用器材。

【請求項 2】

前記生体適合多孔性膜が、ガラス、ケイ素、一つまたは複数の重合物で作られ、厚さが  $2\ \mu\text{m} \sim 500\ \mu\text{m}$  であることを特徴とする、請求項 1 に記載の監視用器材。

【請求項 3】

前記生体適合多孔性膜が、一層のコーティング物質を有し、一つまたは複数の細胞が該コーティング物質に附着することを促進することを特徴とする、請求項 1 に記載の監視用器材。

【請求項 4】

請求項 1 に記載の監視用器材であって、  
 イ．少なくとも二つの前記電極と連結しており、少なくとも二つの電極から伸ばされた導線と、  
 ロ．該導線とインピーダンス分析器とを接続する電気接続手段と

を備えることを特徴とする、監視用器材。

【請求項 5】

細胞の転移・侵入を監視する方法であって、

イ．請求項 4 に記載の監視用器材を提供し、

ロ．細胞を該測定装置の上室に入れ、

ハ．前記電極間にインピーダンスの変化があるかどうかを確認して、該電極間のインピーダンス値の変化が、細胞が前記生体適合多孔性膜を通じて、侵入・転移されたことを反映していることを特徴とする、監視方法。

【請求項 6】

既知または疑わしい細胞転移調節因子を該監視用器材の下室、上室、または下室と上室に入れることが含まれることを特徴とする、請求項 5 に記載の監視方法。

【請求項 7】

使用される細胞が、哺乳動物の細胞で、既知または疑わしい悪性腫瘍細胞または神経細胞のいずれでも良いことを特徴とする、請求項 5 に記載の監視方法。

【請求項 8】

重合物には、ポリイミド (polyimide)、ポロスチレン、ポリカーボネート、ポリ塩酸ビニル、ポリエステル、ポリエチレンまたは尿素フォームアルデヒド樹脂等が含まれることを特徴とする、請求項 2 に記載の監視用器材。

【請求項 9】

前記生体適合多孔性膜には、少なくとも一つの直径  $1\ \mu\text{m} \sim 30\ \mu\text{m}$  のマイクロ孔があることを特徴とする、請求項 1 に記載の監視用器材。

【請求項 10】

前記生体適合多孔性膜は、膜の上表面において、一層の上皮細胞層または内皮細胞層を付けることができることを特徴とする、請求項 1 に記載の監視用器材。

【請求項 11】

細胞 / ベース基板界面のインピーダンス、抵抗、または静電容量を測定する装置であって、同じ表面積を有する二つ以上の電極が、少なくとも一つの孔を有するフレキシブルな生体適合膜の片面に加工されており、該二つ以上の電極が部分的に該生体適合膜の孔を通して露出しており、該孔を通して該二つ以上の電極が、少なくとも一つの電極が、孔付き膜を透過する全部あるいは一部の細胞と接触し、該装置には、細胞の附着または生長に適する表面があり、該附着が、該二つ以上の電極間にて、検出可能なインピーダンス変化を引き起こすことを特徴とする、測定装置。

【請求項 12】

前記生体適合多孔性膜が、ガラス、ケイ素、一つまたは複数のプラスチック、又は多重重合物で作られ、厚さが、 $2\ \mu\text{m} \sim 500\ \mu\text{m}$ であることを特徴とする、請求項 11 に記載の測定装置。

【請求項 13】

前記生体適合多孔性膜には、一層のコーティング物質があって、一つまたは複数の細胞を附着し、該コーティング物質は、細胞外マトリックス成分が含まれることを特徴とする、請求項 12 に記載の測定装置。

【請求項 14】

前記少なくとも二つの電極が、相互交叉または同心円の電極構造になっていることを特徴とする、請求項 11 に記載の測定装置。

【請求項 15】

前記少なくとも二つの電極の幾何形状が、円在線状、菱形在線状、ギザギサ付の棒状電極状、サイングラフ状であることを特徴とする、請求項 11 に記載の測定装置。

【請求項 16】

前記電極の幅が、 $20\ \mu\text{m} \sim 250\ \mu\text{m}$ で、電極間の間隔が、 $3\ \mu\text{m} \sim 80\ \mu\text{m}$ であり、電極間間隔と電極幅の比が、 $1 : 20 \sim 1 : 3$ であり、電極の間隔が、インピーダンスや抵抗または静電容量の測定に使われる細胞の直径に比べて、 $0.2\text{倍} \sim 3\text{倍}$ であること

を特徴とする、請求項 1 4 に記載の測定装置。

【請求項 1 7】

一つの液体容器中に入れられることを特徴とする、請求項 1 1 に記載の測定装置。

【請求項 1 8】

前記少なくとも二つの電極と連結されるインピーダンス分析器を備えることを特徴とする、請求項 1 7 に記載の測定装置。

【請求項 1 9】

前記電極が加工されている前記生体適合多孔性膜の露出面において、電極の分布は、均一であり、電極の分布は、少なくとも前記生体適合多孔性膜の総露出面積の 少なくとも 5 0 % を占めること を特徴とする、請求項 1 1 に記載の測定装置。

【請求項 2 0】

前記二つまたは二つ以上の電極には、少なくとも四つの電極が含まれており、これらの電極は、二つまたは二つ以上の相互交叉電極 ( I D E S ) 構造ユニットまたは同心円電極 ( C C E S ) 構造ユニットによって、電極列構造体を形成するとともに、該構造ユニットには、少なくとも二つの電極が含まれることを特徴とする、請求項 1 1 に記載の測定装置。

【請求項 2 1】

前記生体適合多孔性膜は、可逆または不可逆的に複数の隔てられた液体容器構造に据え付けられており、少なくとも一つの液体容器に相互交叉電極 ( I D E S ) または同心円電極 ( C C E S ) 構造ユニットがあり、各 I D E S または C C E S 構造ユニットによって隔てられた液体容器にとっては、電極が加工されている生体適合多孔性膜の露出面において、その上に分布する電極が、均一に分布される、請求項 2 0 に記載の測定装置を備えることを特徴とする、測定装置。

【請求項 2 2】

細胞 / ベース 基板 界面のインピーダンスや抵抗、静電容量の測定に使われるシステムには、インピーダンス分析器と連結される四つの電極が含まれることを特徴とする、請求項 2 1 に記載の測定装置を備える測定システム。

【請求項 2 3】

測定装置は、液体容器の上室と下室を隔てることを特徴とする、請求項 1 7 に記載の測定装置。

【請求項 2 4】

前記生体適合多孔性膜の上表面には 1 層の細胞層があって、その細胞は C a c o - 2 であることを特徴とする、請求項 2 3 に記載の測定装置。

【請求項 2 5】

前記生体適合多孔性膜の上表面には 1 層の細胞層があって、その細胞は上皮細胞または内皮細胞であることを特徴とする、請求項 2 4 に記載の測定装置。

【請求項 2 6】

一つまたは複数の細胞が上皮細胞層または内皮細胞層を通り抜ける転移・侵入を測定する場合、その下室、または上室、又は下室と上室には、少なくとも既知または疑わしい細胞転移・侵入の調節因子が含まれていることを特徴とする、請求項 2 5 に記載の測定装置。

【請求項 2 7】

前記少なくとも二つの電極が、前記生体適合多孔性膜の下表面に加工されており、該生体適合多孔性膜上に少なくとも一つある、孔の直径が、 $1\ \mu\text{m} \sim 25\ \mu\text{m}$  であることを特徴とする、請求項 2 3 に記載の測定装置。

【請求項 2 8】

前記生体適合多孔性膜には少なくとも 1 種の物質 があって、該物質 が膜の上表面での 細胞の 附着を促進することを特徴とする、請求項 2 7 に記載の測定装置。

【請求項 2 9】

前記生体適合多孔性膜の上表面には、少なくとも生物分子コーティング、または少なく

とも細胞外マトリックスのコーティング、又は上皮細胞層または内皮細胞層があることを特徴とする、請求項 2 7 に記載の測定装置。

【請求項 3 0】

請求項 2 9 に記載の測定装置において、一つまたは複数の細胞の転移・侵入の測定に使用される場合、その下室、または上室、又は下室と上室には、少なくとも既知または疑わしい細胞の転移・侵入の調節因子が含まれることを特徴とする、測定装置。

【請求項 3 1】

請求項 1 1 に記載の測定装置を備えるとともに、生体適合多孔性膜を備える一つのプレートが含まれており、該プレート上には、二つまたは、複数の孔があり、該プレートが、各孔を上室と下室とに隔てることを特徴とする、測定装置。

【請求項 3 2】

請求項 3 1 に記載の測定装置において、二つまたはそれ以上の電極が前記生体適合多孔性膜の下表面に位置していることを特徴とする、測定装置。

【請求項 3 3】

細胞ノベース基板界面のインピーダンスや抵抗、静電容量の測定に使用される装置において、前記生体適合多孔性膜が、可逆または不可逆的に二つの孔またはそれ以上の孔が付いている第 1 層のプレートに据え付けられるが、これらの孔は、細胞転移ユニットの下室を構成するとともに、可逆または不可逆的に第 2 層のプレートに据え付けられるが、該第 2 層のプレート上には、チューブ状構造があつて、細胞転移ユニットの上室を構成し、各細胞転移ユニットでは、単独の相互交叉電極構造 ( I D E S ) または同心円電極構造の電極列構造体が形成されることを特徴とする、請求項 2 1 に記載の測定装置。

【請求項 3 4】

前記電極列構造体が、前記生体適合多孔性膜の下表面に位置することを特徴とする、請求項 3 3 に記載の測定装置。

【請求項 3 5】

細胞ノベース基板界面のインピーダンスや抵抗、静電容量を測定する装置であつて、  
イ．一つまたはそれ以上に孔が付いている底板プレート一つと、  
ロ．一つの底板プレートに適合するインサート・トレイ ( insert tray ) と、  
を有し、該インサート・トレイには、一つまたは複数のインサートチェンバーがあつて、各インサートチェンバーには、

液体滲み漏れのない壁、および

請求項 1 1 に記載の測定装置で構成された各インサートチェンバーの底面を有し、かつ、各インサートチェンバーが、底板プレートの一つの孔に入れることができ、底板プレートの孔が、下室となり、該インサートチェンバーが、細胞転移・侵入の上室となることを特徴とする、測定装置。

【請求項 3 6】

請求項 3 5 に記載の測定装置中、少なくとも二つの電極が前記生体適合多孔性膜の下表面に加工されており、少なくとも一つの孔の直径が、 $1\mu\text{m} \sim 25\mu\text{m}$ であることを特徴とする測定装置。

【請求項 3 7】

細胞の転移・侵入を監視する方法であつて、  
イ．請求項 2 2 に記載の測定システムを提供することと、  
ロ．細胞を前記測定装置の上室の中に入れることと、  
ハ．電極間のインピーダンス値を測定して、細胞の転移・侵入を観察することを含むことを特徴とする、監視方法。

【請求項 3 8】

前記測定装置の下室に既知または疑わしい細胞移転・侵入調節因子が含まれるか、または、前記測定装置の上室に既知または疑わしい細胞移転・侵入調節因子が含まれることを特徴とする、請求項 3 7 に記載の監視方法。

【請求項 3 9】

細胞の転移・侵入を監視する方法であって、  
イ．請求項3 3に記載の測定装置を提供することと、  
ロ．細胞を該測定装置の上室の中に入れることと、  
ハ．電極間のインピーダンス値を測定して、細胞の転移・侵入を観察することを含むことを特徴とする、監視方法。

【請求項 4 0】

前記測定装置の下室に既知または疑わしい細胞移転・侵入調節因子が含まれるか、または、該測定装置の上室に既知または疑わしい細胞移転・侵入調節因子が含まれることを特徴とする、請求項3 9に記載の監視方法。

【請求項 4 1】

細胞の転移・侵入を監視する方法であって、  
イ．請求項3 5に記載の測定装置を提供することと、  
ロ．細胞を該測定装置の上室の中に入れることと、  
ハ．電極間のインピーダンス値を測定して、細胞の転移・侵入を観察することを含むことを特徴とする、監視方法。

【請求項 4 2】

前記測定装置の下室に既知または疑わしい細胞移転・侵入調節因子が含まれるか、または、前記測定装置の上室に既知または疑わしい細胞移転・侵入調節因子が含まれることを特徴とする、請求項4 1に記載の監視方法。

【請求項 4 3】

細胞層完璧性の分析方法には、請求項2 0に記載の測定装置の上室の中での細胞の培養、インピーダンス分析器による膜上に加工された電極間のインピーダンスの測定が服されており、少なくとも一つの該上室の中の細胞層の完璧性をチェックすることを特徴とする、測定方法。

【請求項 4 4】

細胞 / ベース基板界面のインピーダンス、抵抗、静電容量を測定するシステムであって、  
イ．請求項3 3に記載の測定装置と、  
ロ．一つのインピーダンス分析器と、  
ハ．スイッチがあって、インピーダンスの制御や転換に使われ、該測定装置の異なる電極構造ユニットに連結されるインターフェース電子回路と  
を備えることを特徴とする、測定システム。

【請求項 4 5】

一つのソフトウェアプログラムを備え、前記測定装置の電極間または測定装置の電極構造間のインピーダンス値に対して、リアルタイム分析・チェックができることを特徴とする、請求項4 4に記載の測定システム。

【請求項 4 6】

前記ソフトウェアプログラムには、下記の機能、  
イ．電子スイッチを制御して、インピーダンス分析器を装置上複数の電極構造ユニット中、一つに連結すること、  
ロ．インピーダンス分析器を制御して、ある一つの周波数または複数の周波数上において、電極構造間のインピーダンスを測定すること、  
ハ．測定されたインピーダンスデータによって、適当な生物関連パラメーターが得られること、  
ニ．モニタ上にデータを表示するか、または保存されること、  
ホ．規則的または非規則的な時間間隔にて、上記の（イ）～（ニ）の機能が自動的に実行されること、  
の少なくとも一つが含まれることを特徴とする、請求項4 5に記載の測定システム。

【請求項 4 7】

前記生体適合多孔性膜の孔の直径が、5  $\mu\text{m}$  以下であることを特徴とする、請求項 1

に記載の細胞の転移・侵入の監視用器材。

【誤訳訂正 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0038

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0038】

図11は、測定器材とMTT分析法によって細胞に対する定量的測定結果を示したものである。シリーズに希釈したNIH3T3細胞(10000、5000、2500、1250、625個細胞)は、同時にファイブロネクチン(fibronectin)で包まれた(Coated with fibronectin)測定器材と96孔のプレート上に乗せる。この器材を使用する実験中、インピーダンス(この図の中では抵抗である)は、接種16時間後に測定したものである。MTT測定実験中、細胞は接種16時間後にMTT染料で染色され、それからELISAプレートリーダー(plate reader)で、540nmの波長を選択して測定したものである。図に示した通り、器材は定量的に細胞数の変化を測定することができる。両種の測定方法によって得られた結果は、非常に接近している。更に、目下チップの設計は、600個以下細胞の測定能力を持っているので、この点で言えば、MTT測定法に比べてほぼ同じぐらいである。

【誤訳訂正 3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0044

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0044】

図17は、複数ポイントの細胞転移/侵入の測定装置の略図である。その底板プレート(1730)は、複数の下室と構成されており、頂板プレート(1710)は、複数のインサート孔と構成されており、インサート孔の底面は孔付き膜で、その底部は電極で、下室を向いている。測定の際、頂板プレート(1710)は、底板プレート(1730)上に置き、各インサート孔底面に位置している電極は、多様な方式によって、インピーダンス分析器に連結される。例えば、膜の下表面に位置している電極は、インサート孔外側に位置している導電回路(1780)を通じてインサート孔果ての連結点(1790)に連結し、インサート孔が底板プレートに差し入れられた場合、この連結ポイント(1790)は、底板プレート上の連結盤と連結される(1795)、この底板プレートに位置している連結盤(1795)は、測定の際、インピーダンス分析器に連結される。もう一つの例では、膜の下表面の電極は、膜上の連結盤の所に(示してない)連結されている。インサート孔が底板プレートにインサートされる場合、この連結盤は、下室上に位置している針状あるいはその他の形状の連結点と連結することができる(1745)。

【誤訳訂正 4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0047

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0047】

図20は、複数ポイントの細胞侵入/転移を測定する装置であって、底板プレート(2030)は、複数の下室で構成されている。電極は下室の底面に位置されており、頂板プレートを向いている。頂板プレートの2010は、複数のインサート孔2015で構成されており、各インサート孔の底面は、全て膜であり、測定の際は、頂板プレートを底板プレート(2030)の上に置き、下室の底面の電極は、異なる方法によって、インピーダンスの分析器と連結できる。

【誤訳訂正 5】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0094

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0094】

“インサート・トレイ”(insert tray)とは、一種の1つあるいは複数のミゾあるいは孔(以下インサートと呼ぶ)構造であり、それは、液体の容器内に入られる。また、インサート・トレイは、複数のインサートも含んでおり、それらも複数の液体容器あるいは多孔プレートに入られる。このように、インサート・トレイの一つあるいは複数もインサートは、液体容器あるいは多孔プレート中にて、チェンバーを形成する。本発明のある状況において、一つのインサート・トレイには、少なくとも一つの本発明の器材があつて、少なくとも一つのインサートの底面を構成する。これを液体容器の中に入れると、インサートは、チェンバーを構成し、その、チェンバーの底面には、少なくとも一つの高導電の電極がある。

【誤訳訂正6】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0103

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0103】

装置の使用時、任意の細胞と接触する高導電(絶縁材)ベース基板表面は、全て生体適合性材料であるべきで、最適なのは、これらの高導電ベース基板の少なくとも一つの表面は、細胞の附着あるいは生長に適合すべきである。非生体適合性あるいは細胞の生長に不適合の材料は、他の物質をコーティングすることによって(例えば、重合物あるいは生物分子コーティング)、細胞がその上に附着生長するようにする。そのため、本装置の膜表面には、ある物質が含まれる。例えば、プラスチックは、細胞の附着や生長に適しているか、あるいは両者の任意一つ、または付加的に一層のコーティングを含ませて、細胞が生物膜上に附着させる。

【誤訳訂正7】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0104

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0104】

生体適合性膜は、あるコーティングを選択することができ、一種あるいは多種の細胞の附着を促進する。このコーティングは、重合物やプラスチック、あるいは生物分子またはその誘導物などいずれにも選択できる。例えば、多重重合物、ポリオルニチン、ポリリジン、ペプチド、蛋白質などを含む。あるいは細胞外マトリックス(あるいはその誘導物)、ゲル、ファイブロネクチン、層粘着蛋白、コロイド、Glycosaminoglycan、ペプチドグリカンなどを含む。これらのコーティングは、装置の使用時、なるべく細胞との接触が可能であるかあるいは細胞に露出されているベースの表面(電極の表面を含めて)を覆うべきである。

【誤訳訂正8】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0105

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0105】

コーティングは、半固体あるいはゲルを使うことができ、その他の附加部物質、例えば生長因子を入れることもできる。また、生物分子の複合物、天然細胞外マトリックス(E

CM)のアナログ物質であっても良い。例えば、Matrigel(登録商標)、ベース膜ベース(BD Bioscience)で、これは、Engelbreth-Holm-Swarm(REHS)ネズミの腫瘍から抽出した可溶性ベース膜物質であって、これらの腫瘍には豊かな細胞外マトリックス蛋白を持っている。その主な成分は、コロイドIVにつながる層粘着蛋白、硫酸塩アセと肝臓素、巢蛋白等が含まれる。その中には、-TGF、繊維母細胞生長因子、組織血繊維蛋白、酵素溶解原動因子及びその他のEHS腫瘍中の生長因子などが含まれている。

【誤訳訂正9】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0108

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0108】

また、本発明の最適である実施例中、生体適合多孔性膜の孔の直径は、測定される細胞/ベース基板界面のインピーダンス、抵抗、電気容量等を測定する細胞の透過を許さない場合もある。例えば、孔の直径は、5 $\mu$ mであって、もっと最適なのは1 $\mu$ mであった。この状況では、1個あるいは複数の電極が膜上に加工され、膜上にて生長した細胞が侵入されて、細胞が破壊され、インピーダンスの変化があつて、測定されるのである。また、ある状況では、細胞の膜上での生長、附着、抜け落ち、形態、運動なども観察測定できる。

【誤訳訂正10】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0125

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0125】

本装置には、また、1つあるいは複数の連結盤に連結する1つあるいは複数のインピーダンス分析器が含まれており、電極は直接あるいは間接的に連結盤に連結され、そしてまたインピーダンス分析器に連結される。最適に、連結盤は本発明器材の境あるいは周辺に位置している。しかし、これは絶対的に求められているとは言えない。選択できるのは、電極と連結盤との連結は、ベース基板の一方の連結通路に位置していることである。本発明の実施例中、膜上電極が加工されている生体適合多孔性膜は、サンプル液体を乗せられる液体容器あるいは多孔プレートの一部であるか、あるいは容器または多孔プレートに結合されているか、若しくは容器あるいは多孔プレート内部に位置している。これらの実施例中、連結盤は液体容器上に位置することができ、あるいは1つまたは複数の液体容器上に位置することができる。

【誤訳訂正11】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0143

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0143】

本発明の好ましい実例中、細胞/ベース基板界面のインピーダンス、抵抗、あるいは電気容量などの測定用器材は、4つあるいは複数の電極を具備し、少なくとも1つの生体適合多孔性膜上の同一表面に加工されており、生体適合多孔性膜は、少なくとも1つの表面が一種あるいは複数種類の細胞を附着する。好ましくはこの4つあるいは複数の電極は1つあるいは複数のIDESあるいはCCESの電極列構造体が含まれており、1つのIDESあるいはCCESには少なくとも2つの電極がある。

【誤訳訂正12】

【訂正対象書類名】明細書



【訂正対象項目名】 0 1 5 1

【訂正方法】 変更

【訂正の内容】

【 0 1 5 1 】

本発明の器材は、白血球細胞の転移を更に効果的に分析し、また益々高まっている測定システムの需要を満たすことができる。この発明は、一種の標記なしで、リアルタイムチェック方法を提供しており、白血球細胞が内皮細胞を通り抜ける、転移・侵入の測定に使われる。本発明の電子器材は、よく使われている孔跨り膜細胞転移装置モデルを保っており、孔付き膜インサート構造と下室があって、マイクロ電子センサーは、インサート構造の孔付き膜に加工されていて、測定の際は、細胞ベース基板のインピーダンスを測定する。このセンサーは、電極にしっかりと附着した細胞を測定することができる。例えば、細胞単層及び転移が細胞単層を透過する細胞である。そのため、白血球細胞の内皮細胞を通り抜けて転移することをリアルタイムチェックだけでなく、この器材は白血球細胞を入れて測定する前、細胞単層の完全性をも測定することができ、これによって測定方法の正確性と再現性を高めている。本器材、装置及びシステムは、その他の細胞に対して類した測定を行うことができる（例えば、癌細胞のECMあるいは細胞層を通り抜ける侵入測定）。

【誤訳訂正 1 3】

【訂正対象書類名】 明細書

【訂正対象項目名】 0 1 5 6

【訂正方法】 変更

【訂正の内容】

【 0 1 5 6 】

他の実施例中、電極は膜の下表面に加工されている。この状況では、生体適合多孔性膜の孔直径は約  $1\ \mu\text{m}$  以上で、最適には  $30\ \mu\text{m}$  である。生体適合多孔性膜の上表面には、少なくとも1種の物質があって、細胞が下表面物質への附着に利するようにする。膜の上表面には、少なくとも一種の細胞外マトリックス成分が含まれる (Extracellular Matrix Component)。あるいは、最適に多種の細胞外マトリックス成分によって組合体を構成する。例えば、Matrigel (登録商標) ベースは、膜のベース (BD Bioscience) である。これは、Engelbreth-Holm-Swarm (REHS) によって、一種の豊富な細胞外マトリックス蛋白を含む腫瘍中から抽出した可溶性ベース膜組織である。その主な成分は、層粘着蛋白、コロイドIV、硫酸塩アセト・ヘパリン、巢蛋白などである。これには、また TGF、繊維母細胞生長因子、組織血繊維蛋白溶解酵素原励起因子、及びその他のEHS腫瘍中生長因子等が含まれている。

【誤訳訂正 1 4】

【訂正対象書類名】 明細書

【訂正対象項目名】 0 1 7 0

【訂正方法】 変更

【訂正の内容】

【 0 1 7 0 】

本発明には、また、細胞/ベース基板界面のインピーダンス、抵抗、あるいは電気容量を測定する装置が含まれている。中には、1つのインサート・トレーがあって、1個あるいは複数のインサートチェンバーで、各チェンバー (室) の壁は、しみ漏れがなく、各チェンバーには全てマイクロ孔付きの生体適合多孔性膜があって、膜上には2つあるいは2つ以上の電極があって、この膜はインサートチェンバーによって底面を構成する。また、この装置は、1つの孔あるいは複数孔のプレートが含まれており、インサート・トレーは、このプレートに適合している。そして、インサート・トレーは、複数のインサートチェンバーと1つの相応の多孔底板プレートがあり、インサート・トレーの設計は、インサートチェンバーとプレート上の孔が一致するようにして、しかもプレート上の孔に入られよ

うにする。なお、各インサートチェンバーをプレートの孔に入れると、プレート上の孔は、下室を構成する。また、インサート・トレイのインサート構造は、細胞の転移・侵入ユニットの上室を構成する。