(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2018年10月18日(18.10.2018)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2018/190336 A1

(51) 国際特許分類:
C12M 1/00 (2006.01)

(21) 国際出願番号： PCT/JP2018/015052

(22) 国際出願日： 2018年4月10日(10.04.2018)

(25) 国際出願の言語： 日本語

(26) 国際公開の言語： 日本語

(30) 優先権データ：
特願 2017-077252 2017年4月10日(10.04.2017) JP

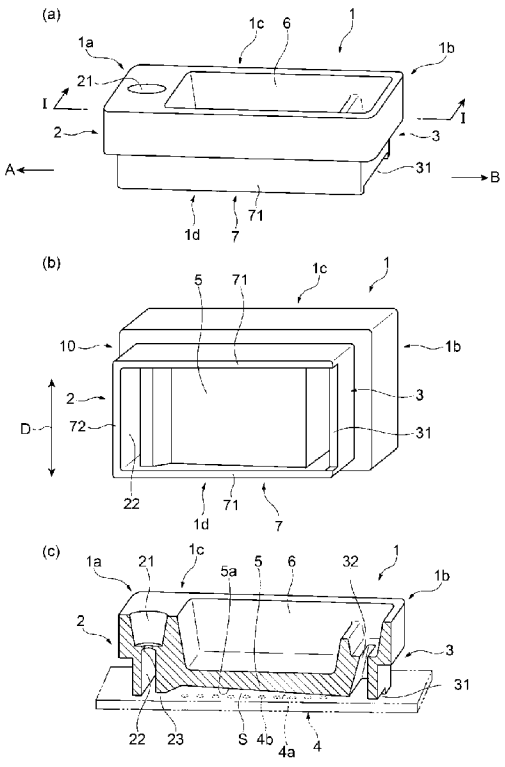
(71) 出願人: 古河電気工業株式会社(**FURUKAWA ELECTRIC CO., LTD.**) [JP/JP]; 〒1008322 東京都千代田区丸の内二丁目２番３号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 木 村 健 一 (**KIMURA Kenichi**); 〒1008322 東京都千代田区丸の内二丁目２番３号 古河電気工業株式会社内 Tokyo (JP). 月井 健(**TSUKII Ken**); 〒1008322 東京都千代田区丸の内二丁目２番３号 古河電気工業株式会社内 Tokyo (JP). 高橋 亨(**TAKAHASHI Toru**); 〒1008322 東京都千代田区丸の内二丁目２番３号 古河電気工業株式会社内 Tokyo (JP). 松永 真理子(**MATSUNAGA Mariko**); 〒1008322 東京都千代田区丸の内二丁目２番３号 古河電気工業株式会社内 Tokyo (JP). 徐 杰(**XU Jie**); 〒1008322 東京都千代田区丸の内二丁目２番３号 古河電気工業株式会社内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: アインゼル・フェリックス＝ラインハルト, 外(**EINSEL Felix-Reinhard** et al.); 〒1000005 東京都千代田区丸の内１丁目６番２

(54) **Title:** LIQUID DELIVERY DEVICE AND LIQUID DELIVERY METHOD

(54) 発明の名称： 送液デバイス及び送液方法



(57) **Abstract:** Provided is a liquid feeding device that is capable of improving the efficiency at which fine particles are recovered in single particle units while improving workability. A liquid delivery device (1) comprising: an introduction part (2) that introduces a liquid into an enclosed space (S), said introduction part being placed at one end (1a) of the liquid delivery device; a discharge part (3) that discharges liquid supplied to the enclosed space (S), said discharge part being placed at the other end (1b) of the liquid feeding device (1); and an upper wall (5) that demarcates the enclosed space (S), said upper wall being provided so as to face an upper surface (4a) of a chip (4). The upper wall (5) has an inclined surface (5a) that is provided so that the gap made with the chip (4) decreases from the introduction part (2) side to the discharge part (3) side.

(57) 要約：作業性の向上を実現しつつ、微細粒子の一粒子単位での回収効率を向上することができる送液デバイスを提供する。 送液デバイス（１）は、該送液デバイスの一端部（１ａ）に配置され、閉空間（Ｓ）に液体を導入する導入部（２）と、送液デバイス（１）の他端部（１ｂ）に配置され、閉空間（Ｓ）に供給された液体を排出する排出部（３）と、チップ（４）の上面（４ａ）に対向するように設けられ、閉空間（Ｓ）を画定する上壁（５）とを備える。上壁（５）は、導入部（２）側から排出部（３）側に向かってチップ（４）との隙間が狭くなるように設けられた斜面（５ａ）を有する。

WO 2018/190336 A1

［続葉有］

号 新丸の内センタービルディング ゾンデルホフ＆アインゼル法律特許事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類：

一　国際調査報告（条約第21条(3)）

明　細　書

発明の名称 ： 送液デバイス及び送液方法

技術分野

[0001] 本発明は、細胞などの微細粒子が一粒子単位で収容されるウェルが形成されたチップに載置されて、該チップとの間に閉空間を形成可能な送液デバイスに関する。

背景技術

[0002] 従来、微細粒子のスクリーニング装置は、細胞などの微小物検体を識別、分取するための装置として、医療分野の研究・検査などで広く使用されている。そして近年、研究・検査機関において、検体破壊を伴わない識別、分取を実現すると共に、これらの処理をより正確に行うことで研究・検査の効率を高めたいとの要望がある。特に、所定分野においては、一細胞単位で識別・分取したいとの要望が高まっていることから、このような一細胞単位での識別・分取処理においても、正確性の向上や高効率化が求められている。

[0003] 例えば、細胞を一細胞単位で識別、分取処理を正確且つ効率的に行う方法の一つとして、チップ上に形成されたマイクロチャンバーと呼ばれる複数の微小なウェルに複数の細胞を一つずつ収容する方法が挙げられる。これにより、スクリーニング装置における計測感度が高くなると共に、一細胞単位で吸引・吐出可能なキャピラリを用いて目的検体のみを回収することができ、また、細胞懸濁液に含まれる目的検体の取りこぼしを少なくすることが可能となっている。

[0004] 上記のようなマイクロチャンバーチップに適用される従来の送液デバイスとして、複数のマイクロウェルが形成されたチップと、複数のマイクロチャンバーチップ上にマイクロ流路が形成されるように配置された流路形成枠体と、流路形成枠体に設けられた入口部と、入口部からマイクロ流路に導入された細胞懸濁液をマイクロ流路から導出させるために流路形成枠体に設けられた出口部とを備える細胞展開用デバイスが提案されている（特許文献１）

。このデバイスでは、チップ上にマイクロ流路を形成し、該マイクロ流路にてチップ上面に略平行な液流れを発生させている。

[0005] また、他の従来の送液デバイスとして、本体と、該本体の上部に着脱可能に取り付けられる蓋部とを有し、培養室が本体に形成されると共に培地排出流路が蓋部に形成され、更に多孔質フィルタが本体と蓋部の間に配置された細胞培養デバイスが提案されている（特許文献２）。このデバイスでは、培養室に足場材（細胞培養担体）をコーティングして細胞培養を行った場合に、使用中に剥離した足場材が多孔質フィルタによって捕捉できるとされている。

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1：特許第５８２５４６０号公報

特許文献2：特許第５６８６３１０号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] チップ上に試薬や洗浄液を送液する際には、試薬の流速を上げないと反応にばらつきが出たり、細胞と均一に反応せず、また、洗浄液の流速が遅いと洗浄力が弱く、ウェルに収容されなかった細胞を洗浄することができないため、チップ上で流速を上げる必要がある。しかしながら、特許文献１の技術では、液体の流速をある程度以上に上げるとウェル内に収容された細胞が浮き上がって抜け出してしまう場合があり、目的検体となる細胞の回収効率が低下するという問題がある。

[0008] また、特許文献２の技術では、本体に設けられた１つの孔部が培養室を形成しており、蓋部を閉じることで培養室が閉空間となる構造が設けられている程度であり、複数の細胞を一つずつ収容可能な複数のウェルが形成されたチップ上に送液する構成とは基本的に異なる。

[0009] 特に、希少細胞を目的検体として回収する場合、例えば数十万細胞から数

個しかないような細胞を回収することになるため、目的検体を回収対象とするためにはチップ上の複数のウェルに一細胞単位で収容される細胞の収容数を多くすることが非常に重要である。細胞の収容数を多くするため、通常はウェル数よりも多い例えば１．５～２倍の数の細胞を含む細胞懸濁液をチップ上に導入して、複数のウェル内に一細胞単位で収容し、ウェル内に収容されなかった残りの細胞は、チップ上面に洗浄液を導入することによりチップ上から除去される。しかしながら、上記従来技術では、チップ洗浄時に各ウェルに収容された細胞までもが洗浄液によってウェルから抜け出して除去されてしまう場合があるため、チップでの上記収容数の低下を招き、希少細胞を効率的に回収することができず、貴重な細胞を喪失してしまうという問題がある。

[0010] また、開空間にてウェル内に細胞が収容された状態でチップ上面を洗浄液で洗浄する際、チップ上面の洗浄液を抜き取ることでチップ上面に平行な方向の液流れを生じさせ、ウェル内に収容されなかったチップ上の細胞を除去している。しかしながら、この方法では開空間ゆえに流れ易いところを洗浄液が流れるため、抵抗の大きいチップ上面付近には液体が抜ける瞬間にしか十分な液流れが生じず、チップ上の細胞を１回では十分に除去することができない。そのため、再びチップ上面に洗浄液を供給し、チップ上面の洗浄液を抜き取る洗浄を複数回繰り返す必要があるが、このチップ上面への洗浄液供給の際に、開空間ゆえにウェル内では上方向に巻き上げる液流れが生じ易く、その結果ウェル内に収容された細胞が抜け出してしまう場合がある。つまり洗浄力が弱いために洗浄を繰り返し、洗浄を繰り返すほどウェルに収容される細胞の数が低下するため、希少細胞の回収効率の低下、喪失を招く。

[0011] 本発明の目的は、作業性の向上を実現しつつ、微細粒子の一粒子単位での回収効率を向上することができる送液デバイス及び送液方法を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0012] 上記目的を達成するために、本発明の送液デバイスは、微細粒子を収容す

るための少なくとも１つのウェルが形成されたチップの上面との間に閉空間を形成可能な送液デバイスであって、前記送液デバイスの一端側に配置され、前記閉空間に液体を導入する導入部と、前記送液デバイスの他端側に配置され、前記閉空間に供給された液体を排出する排出部と、前記チップの上面に対向するように設けられ、前記閉空間を画定する上壁と、を備え、前記上壁は、前記導入部側から前記排出部側に向かって前記チップとの隙間が狭くなるように設けられた斜面を有することを特徴とする。

[0013] 前記閉空間内に、前記導入部側から前記排出部側に向かって流れる液体の閉流路が形成される。

[0014] 前記閉流路は、前記斜面から前記チップの上面に向かって流れる液流れを発生させる。

[0015] 前記斜面は、前記チップの上面に対して勾配を有する傾斜面であり、前記傾斜面の傾斜方向に対して垂直な方向における前記閉空間の断面積が、前記導入部側から前記排出部側に向かって漸減しているのが好ましい。

[0016] 前記チップは、前記チップの上面に整列配置された複数のウェルを有し、前記斜面が、平面視において前記複数のウェルの全体に対応する位置に形成されているのが好ましい。

[0017] 前記導入部は、外部から液体が供給される供給口と、前記供給口に接続され、平面視において前記閉空間の幅方向に延出したチャンバと、前記チャンバと前記閉空間とを連通すると共に、平面視において前記閉空間の幅方向に亘って延出した第１スリット部と、を有する。

[0018] 前記第１スリット部の高さが、前記閉空間の最大高さよりも小さいのが好ましい。

[0019] 前記排出部は、前記閉空間に接続され、該閉空間の液体を外部に排出する排出口と、前記閉空間と前記排出口との間に設けられ、前記閉空間から上方に延出した第２スリット部と、を有する。

[0020] 前記送液デバイスは、前記チップの上面に当接すると共に、前記閉空間を囲繞するように設けられた枠状脚部を更に備え、前記枠状脚部は、前記導入

部側から前記排出部側に向かう方向の両側に配置された一対の側方側脚部と、前記導入部側に配置された導入側脚部とを有し、前記枠状脚部の前記排出部側に間欠部が設けられる。

[0021] 前記枠状脚部に設けられた前記間欠部が前記排出口を構成し、前記排出口が、前記一対の側方側脚部の前記排出部側において、当該一対の側方側脚部の間に設けられる。

[0022] 前記送液デバイスの前記チップと接していない面に、前記チップの上面に向かって押圧可能な押圧面を更に備え、前記押圧面が、前記排出部側に設けられる。

[0023] 前記送液デバイスは、弾性材料で一体成形されているのが好ましい。

[0024] 上記目的を達成するために、本発明の送液方法は、微細粒子を収容するための少なくとも１つのウェルが形成されたチップの上面との間に、液体を導出入可能な閉空間を形成して、前記チップの上面に液体を導入出する送液方法であって、前記液体の導入側から排出側に向かって前記チップとの隙間が狭くなるように閉空間を形成し、前記閉空間に液体を導入して、前記閉空間内に、前記導入側から前記排出側に向かって流れる閉流路を形成することを特徴とする。

[0025] 前記送液方法において、前記閉流路によって前記チップの上面に向かって流れる液流れを発生させる。

発明の効果

[0026] 本発明によれば、作業性の向上を実現しつつ、微細粒子の一粒子単位での回収効率を向上することができる。

図面の簡単な説明

[0027] [図1]本発明の実施形態に係る送液デバイスの構成を概略的に示す斜視図であり、（ａ）は上方から見た全体図、（ｂ）は下方から見た全体図、（ｃ）は（ａ）の線Ｉ－Ｉに沿う断面を示す図である。

[図2]図１の送液デバイスによってチップ上の閉空間内に形成される閉流路を説明するための図であり、（ａ）は断面図、（ｂ）は平面図である。

[図3]図２の閉流路においてウェル近傍で生じる液流れを説明するための部分断面図である。

[図4]図１の送液デバイスをチップ上に固定するホルダーを示す斜視図である。

[図5]送液デバイスを用いてチップ上に送液する際に図４のホルダーを固定する固定器具を示す分解斜視図である。

[図6]（ａ）～（ｅ）は、図１の送液デバイスを用いた送液方法を説明する断面図である。

[図7]図６の送液方法にて送液を行ったチップ上の細胞から目的検体を識別・分取処理するスクリーニング装置を説明する斜視図である。

[図8]（ａ）～（ｃ）は、図１の送液デバイスを用いた送液方法の変形例を説明する断面図である。

[図9]（ａ）～（ｄ）は、図１の送液デバイスを用いた送液方法の他の変形例を説明する断面図である。

[図10]（ａ）～（ｂ）は、図１の送液デバイスの変形例を説明する断面図である。

発明を実施するための形態

[0028] 以下、本発明の実施形態を図面を参照しながら詳細に説明する。

[0029] ［送液デバイスの構成］

図１は、本発明の実施形態に係る送液デバイスの構成を概略的に示す斜視図であり、（ａ）は上方から見た全体図、（ｂ）は下方から見た全体図、（ｃ）は（ａ）の線Ｉ－Ｉに沿う断面を示す図である。図１の送液デバイス１は、少なくとも１つのウェルが形成されたチップの上面との間に閉空間を形成可能なデバイスである。尚、図１に示す送液デバイスの構成は一例を示すものであり、本発明の送液デバイスは図１に示すものに限られない。

[0030] 送液デバイス１は、図１（ａ）～（ｃ）に示すように、該送液デバイスの一端部１ａ（図中の矢印Ａ側）に配置され、閉空間Ｓに液体を導入する導入部２と、送液デバイス１の他端部１ｂ（図中の矢印Ｂ側）に配置され、閉空

間Ｓに供給された液体を排出する排出部３と、チップ４の上面４ａに対向するように設けられ、閉空間Ｓを画定する上壁５とを備える。この送液デバイス１は、樹脂やエラストマーなどの弾性材料で一体成形されている。上記弾性材料は、例えばシリコーン樹脂（ＰＤＭＳ：dimethylpolysiloxane）である。

[0031] 送液デバイス１が用いられるチップ４は、その上面４ａに整列配置され、細胞などの微細粒子を一対一で収容可能な複数のウェル４ｂ，４ｂ，・・・を有している（図２参照）。ここで、上面４ａは、微細粒子の収容するために微細粒子を投入する側を指す。また、複数のウェルの整列配置とは、例えばマトリックス状、蜂の巣状（ハニカム構造）などが挙げられる。このチップ４は、例えばマイクロウェルチャンバーやイムノチャンバーであり、ウェル４ｂは一つの細胞に対応する大きさを有しているのが好ましい。ウェル径／細胞径の比は、１．０～３．０が好ましく、１．５～２．０がより好ましい。チップ４の上面４ａに液体を送液する際、送液デバイス１は、複数のウェル４ｂ，４ｂ，・・・を含むチップ４の上面４ａを覆うように配置されることで、チップ４の上面４ａと送液デバイス１の上壁５との間に閉空間Ｓが形成される。

[0032] 導入部２は、外部から液体が供給される供給口２１と、供給口２１に接続され、平面視、すなわち略水平に設置されたチップ４上に送液デバイス１を載置した状態で該送液デバイス１を上部１ｃ側から見たときに、閉空間Ｓの幅方向Ｄに延出したチャンバ２２と、チャンバ２２と閉空間Ｓとを連通すると共に、平面視において閉空間Ｓの幅方向Ｄに亘って延出した第１スリット部２３とを有する。

[0033] 供給口２１は、送液デバイス１の一端部１ａであって且つ上部１ｃに設けられた円形孔であり、管状部材等の器具が挿入されて、外部からバッファ（緩衝液）、細胞懸濁液、洗浄液、試薬などの液体が供給される。

[0034] チャンバ２２は、送液デバイス１の一端部１ａ且つ下部１ｄに設けられた直方体の凹部であり、その上部が供給口２１に接続されると共に、他端部１

ｂ側の側部が第１スリット部２３に接続されている。送液デバイス１がチップ４上に載置された状態において、チャンバ２２は、供給口２１から供給された液体を一時的に保持し、チャンバ２２内の液体を徐々に第１スリット部２３に供給することが可能になっている。

[0035] 第１スリット部２３は、送液デバイス１の一端部１ａ且つ下部１ｄに設けられた凹部であり、一端部１ａ側の側部がチャンバ２２に接続されると共に、他端部１ｂ側の側部が閉空間Ｓに接続される。送液デバイス１がチップ４上に載置された状態において、チップ４の上面４ａからの第１スリット部２３の高さが、閉空間Ｓの最大高さよりも小さくなるように構成されるのが好ましい（図２参照）。これにより、チャンバ２２から供給された液体が第１スリット部２３を通過する際に規制され、閉空間Ｓ内で、該閉空間Ｓの幅方向Ｄに関してほぼ同じ速度の液流れＦを発生させることが可能となっている。換言すれば、導入部２にはチップ４の上面４ａとの間に僅かなクリアランスを有する堰部が設けられており、チップ４の上面４ａと堰部との間の僅かなクリアランスが第１スリット部２３を構成する。この堰部によって、チャンバ２２から第１スリット部２３に流れる液流れが規制される。クリアランスのサイズは幅方向Ｄの長さと流路の抵抗により決定されるが、例えば幅方向Ｄが１５ｍｍ程度であればクリアランスは１ｍｍ以下が好ましく、０．５ｍｍ以下がより好ましい。

[0036] 排出部３は、閉空間Ｓに接続され、該閉空間Ｓの液体を排出する排出口３１と、閉空間Ｓと排出口３１との間に設けられ、閉空間Ｓから上方に延出した第２スリット部３２とを有する。

[0037] 排出口３１は、後述する枠状脚部に設けられた貫通孔であり、閉空間Ｓの液流れを妨げること無く、閉空間Ｓの液体が排出口３１を介して外部に排出される。

[0038] 第２スリット部３２は、送液デバイス１の他端部１ｂ側に設けられた貫通孔であり、その下部が閉空間Ｓに接続されると共に、上部が送液デバイス１の上部１ｃに設けられた凹部６に接続されている。閉空間Ｓ内に溜まった空

気は、閉空間Ｓの液流れに伴って、排出口３１および第２スリット部３２を介して外部に排出される。第２スリット部３２は、平面視において閉空間Ｓの幅方向Ｄに沿って延出しているのが好ましく、また、閉空間Ｓの幅全体に亘って延出しているのが好ましい。これにより、閉空間Ｓ内に溜まった空気を確実に排出することができる。

[0039] 上壁５は、導入部２側から排出部３側に向かってチップ４との隙間が狭くなるように設けられた斜面５ａを有する。この斜面５ａは、チップ４の上面４ａに対して勾配を有する傾斜面であるのが好ましく、また、該傾斜面の傾斜方向に対して垂直な方向における閉空間Ｓの断面積が、導入部２側から排出部３側に向かって漸減しているのが好ましい。

[0040] 斜面５ａは、例えば傾き一定の一様な平面や、傾きの異なる複数の平面で構成される。この場合、複数の平面の傾きは、導入部２側から排出部３側に向かって傾きの度合いが大きくなるのが好ましい。また、斜面５ａは、平面のみならず、曲面、或いは曲面及び平面の双方で構成されてもよく、更には、断面略波形などの微小凹凸面で構成されてもよい。

[0041] 斜面５ａは、平面視、すなわち略水平に設置されたチップ４上に送液デバイス１を載置した状態で該送液デバイス１を上部１ｃ側から見たときに、複数のウェル４ｂの全体に対応する位置に形成されているのが好ましい。具体的には、斜面５ａは、導入部２側から排出部３側に向かう方向に関して上壁５の全体に形成され、また、導入部２側から排出部３側に向かう方向に対して垂直な方向（幅方向）に関して上壁５の全体に亘って形成されているのが好ましい。但し、チップ４上の複数のウェル４ｂに対応する位置、すなわち複数のウェル４ｂの直上に配置されていることを条件として、上壁５の一部に形成されていてもよい。

[0042] また、送液デバイス１は、チップ４の上面４ａに当接すると共に、閉空間Ｓを囲繞するように設けられた枠状脚部７を備えている。この枠状脚部７は、導入部２側から排出部３側に向かう方向の両側に配置された一対の側方側脚部７１，７１と、導入部２側に配置された導入側脚部７２とを有する。枠

状脚部７は、送液デバイス１がチップ４上に載置されたときに、送液デバイス１とチップ４との間をシールするシール部として機能する。

[0043] 一対の側方側脚部７１，７１は、閉空間Ｓの幅方向端部を画定する側壁をなしており、導入側脚部７２は、チャンバ２２の一端部１ａ側の端部を画定する側壁をなしている。排出口３１は、一対の側方側脚部７１，７１の排出部３側において、少なくとも当該一対の側方側脚部７１，７１の間に、平面視において閉空間Ｓの幅方向Ｄに沿って延出して設けられている。

[0044] 枠状脚部７は排出部３側に脚部を有していないが（図１（ａ），（ｂ））、排出口３１の延出長さを小さくして、枠状脚部７が排出部３側に配置された排出側脚部を有するように構成されてもよい。この場合、上記排出側脚部は例えば橋状に設けられて、その下方の空間が排出口３１を構成する。排出口３１の側面視形状は、矩形などの多角形であってもよいし、アーチ型であってもよい。

また、枠状脚部７の排出部３側に、当該枠状脚部７の延在方向に関して間欠的に形成された間欠部が設けられてもよい。この場合、枠状脚部７に設けられた間欠部が排出口３１を構成し、排出口３１が、一対の側方側脚部７１，７１の間に設けられる。

このような構成とすることで、送液デバイス１に対して上部１ｂ側から下部１ｄ側に向かって押圧力を加えたとき、枠状脚部７の排出部３側を導入部２側よりも弾性変形し易くすることができる。

[0045] 図２は、図１の送液デバイス１によってチップ４上の閉空間Ｓ内に形成される閉流路を説明するための図であり、（ａ）は断面図、（ｂ）は平面図である。

図２（ａ）に示すように、複数のウェル４ｂが形成されたチップ４の上面４ａに送液デバイス１が載置されると、チップ４の上面４ａと送液デバイス１の斜面５ａとの間に閉空間Ｓが形成され、この閉空間Ｓ内に、導入部２側から排出部３側に向かって流れる液体の閉流路８が形成される。閉流路８に液体を供給すると、導入部２側から排出部３側に向かって、閉空間Ｓの幅方

向に関してほぼ同じ速度の液流れＦが生じる（図２（ｂ））。

[0046] このとき、ウェル４ｂ近傍を微視的に見ると、図３に示すように、閉流路８において液流れＦが斜面５ａに衝突し、該衝突によって斜面５ａに対して垂直な方向に反力が生じる。この反力の作用によって、斜面５ａからチップ４の上面４ａ、特に斜面５ａからチップ４上のウェル４ｂに向かって流れる液流れｆが形成される。この液流れｆは、細胞Ｍの上方から、該細胞Ｍをウェル４ｂ内に押し込む力を与える。

[0047] よって、例えばチップ４の各ウェル内に細胞Ｍが収容された状態で閉流路８に液体を供給した場合、閉流路８は、液流れＦと斜面５ａとの衝突によって斜面５ａからチップ４上のウェル４ｂに向かって流れる液流れｆを発生させ、細胞Ｍがこの液流れｆによってウェル４ｂ内に押し込まれることでウェル４ｂ内に留まり、ウェル４ｂからの細胞Ｍの脱離が抑制される。

[0048] また、チップ４の各ウェル内に細胞Ｍが収容されてない状態で閉流路８に液体を供給した場合、閉流路８は、上記の場合と同様、液流れＦと斜面５ａとの衝突によって斜面５ａからチップ４上のウェル４ｂに向かって流れる液流れｆを発生させる。よって、この液流れｆによって当該液体をウェル４ｂ内に押し込むことで、ウェル４ｂ内の気泡等をウェル４ｂ外に押し出すことができ、液体がウェル４ｂ内に十分に供給される。

[0049] また、斜面５ａが導入部２側から排出部３側に向かってチップ４との隙間が狭くなるように設けられているため、導入部２側から排出部３側に向かうに従って、液流れＦの流速が大きくなる。よって、液流れＦと斜面５ａとの衝突によって生じる液流れｆによって、下流側に位置するウェル４ｂ内の細胞Ｍを、当該ウェル４ｂ内に更に強く押し込むことができ、ウェル４ｂからの細胞Ｍの脱離が抑制される。

[0050] 図４は、図１の送液デバイス１をチップ４上に固定するホルダーを示す斜視図である。

同図に示すように、ホルダー１００は、上下に２分割可能な略枠体構造の固定部材１０１，１０２を有しており、平面視中央部に開口部１０３を有す

る。チップ４の外周部４ｃは、上下方向からホルダー１００の内周部１００ａに挟持されており、これによりホルダー１００の開口部１０３にウェル４ｂが露出するようにチップ４が固定されている。

[0051] 開口部１０３に送液デバイス１を挿入し、ホルダー１００に固定されたチップ４上に送液デバイス１を載置することにより、送液デバイス１がチップ４に支持される。また、送液デバイス１の横方向への移動がホルダー１００によって規制され、送液デバイス１がチップ４の面内方向に位置決めされる。

[0052] 送液デバイス１は、該送液デバイス１とチップ４との間をシールするために、送液デバイス１の上部１ｃの高さと固定部材１０２の上面１０２ａと高さとを管理、調節した状態で、チップ４上に載置される。これにより、送液デバイス１の上部１ｃが固定部材１０２の上面１０２ａと後述する固定器具にて任意の押し代をもって圧接される。

[0053] また、ホルダー１００は、外周部１００ｂに段付き部１０４を有しており、この段付き部１０４が後述する固定器具と係合する。固定部材１０２の長さ及び幅は、固定部材１０１の長さ及び幅よりも大きく、固定部材１０１，１０２を上下方向に組み合わせた状態で、ホルダー１００の外周部１００ｂに段付き部１０４が形成される。

[0054] 図５は、送液デバイス１を用いてチップ４上に送液する際に図４のホルダー１００を固定する固定器具を示す分解斜視図である。

同図に示すように、固定器具２００は、上下に２分割可能なベース部材２１０及びカバー部材２２０を有している。ベース部材２１０は、平面視略多角形の板状体であり、その中央部に開口部２１１を有している。カバー部材２２０も同様、平面視多角矩形の板状体であり、その中央部に開口部２２１を有している。カバー部材２２０の厚みは、送液デバイス１の一端部１ａ側から他端部１ｂ側に向かって増大しており、カバー部材２２０の上面２２０ａが水平に配置されたとき、カバー部材２２０の下面２２０ｂが下方に傾斜して配置される。

[0055] ベース部材２１０は、その内周部２１２に段付き部２１３を有しており、ホルダー１００が開口部２１１に挿入された状態で、段付き部２１３がホルダー１００の段付き部１０４と係合する。これによりホルダー１００の横方向の移動が規制される。また、段付き部２１３と段付き部１０４を係合させた状態でベース部材２１０にカバー部材２２０を載置することで、ホルダー１００の上下方向への移動が規制されると共に、送液デバイス１の上下方向の移動が規制される。

[0056] 送液デバイス１は、該送液デバイスのチップ４と接していない面、例えば送液デバイス１の枠状脚部７とは反対側の上部１ｃに設けられ、チップ４の上面４ａに向かって押圧可能な押圧面９を更に備えてもよい。押圧面９は、例えば枠状脚部７全体に対応して設けられた枠状面であるが、排出部３側に設けられてもよい。また、カバー部材２２０の下面２２０ｂには、押圧面９に対応する位置に設けられ且つ押圧面９に接するような凸面を備えていてもよい。ベース部材２１０にカバー部材２２０が載置されたときに、押圧面９がカバー部材２２０の下面２２０ｂによって任意の押圧量で押圧され、送液デバイス１がチップ４と圧接する。このとき、一対の側方側脚部７１，７１の排出部３側には排出口３１が設けられておりチップ４の上面４ａに接する脚部が無いため、枠状脚部７のうち排出側が導入側よりも相対的に大きく撓むため、チップ４の上面４ａに対する上壁５の斜面５ａの斜めの度合いを調整することができる。この斜面５ａの斜めの度合いを調整するために、排出部３側の押圧量が導入部２側の押圧量よりも大きくなるように相対的な押圧量を設定してもよく、また、導入部２側の押圧量を０或いはほぼ０とし、排出部３側の押圧量のみを設定してもよい。

[0057] ［送液デバイスを用いた送液方法］

図６（ａ）～（ｅ）は、図１の送液デバイスを用いた送液方法を説明する断面図である。先ず、チップ４をホルダー１００に固定すると共に、更にチップ４上に送液デバイス１を載置した状態でホルダー１００と送液デバイス１を固定器具２００に固定して、送液デバイスの斜面５ａと複数のウェル４

ｂが形成されたチップ４の上面４ａとの間に、液体の導入側（導入部２側）から排出側（排出部３側）に向かってチップ４との隙間が狭くなるように閉空間Ｓを形成する。このとき、送液デバイス１の枠状脚部７がチップ４上に当接又は圧接する。

[0058] 次に、供給口２１に管状部材３０１を挿通してチャンバ２２にバッファＬ１を供給し、第１スリット部２３を介して閉空間Ｓにバッファ Ｌ１を導入する。これによりチャンバ２２、第１スリット部２３、閉空間Ｓにバッファ Ｌ１が充填される。また、バッファＬ１の導入により、チャンバ２２、第１スリット部２３及び閉空間Ｓの空気或いは気泡が、排出口３１または第２スリット部３２を介して外部に除去される。

[0059] 次いで、供給口２１に管状部材３０２を挿通してチャンバ２２に複数の細胞Ｍを含む細胞懸濁液Ｌ２を供給し、第１スリット部２３を介して閉空間Ｓに細胞懸濁液Ｌ２を導入する（図６（ｂ））。これにより、細胞懸濁液Ｌ２に含まれる複数の細胞Ｍが１つずつ複数のウェル４ｂ内に収容され、ウェル４ｂ内に収容されなかった残りの細胞Ｍ’（ウェル外細胞ともいう）は、チップ４の上面４ａ等に堆積する。

[0060] 次いで、供給口２１に管状部材３０３を挿通してチャンバ２２に洗浄液Ｌ３を供給し、第１スリット部２３を介して閉空間Ｓに洗浄液Ｌ３を導入し、閉空間Ｓ内におけるチップ４の上面４ａと斜面との間に、上記導入側から排出側に向かって流れる閉流路を形成する（図６（ｃ））。このとき、チップ４の上面４ａ上では洗浄液Ｌ３による液流れＦと上壁５の斜面５ａとの衝突により、斜面５ａから細胞Ｍに向かって流れる液流れｆが生じる（図２参照）。これにより、ウェル４ｂ内に収容された細胞Ｍは洗浄液Ｌ３によって洗い流されることなくウェル４ｂ内に保持され、一方、チップ４の上面４ａの細胞Ｍ’は洗浄液Ｌ３によって洗い流される。第２スリット部３２は排出口３１に比べて流路抵抗が大きく作られており、細胞Ｍ’の一部を含む洗浄液Ｌ３は、第２スリット部３２を介して外部に逆流すること無く、排出口３１を介して外部に排出され、管状部材３０４から排液として除去される。洗浄

液Ｌ３は例えばバッファや、細胞培養液である。

[0061] 次に、排出口３１近傍に管状部材３０５を挿入して、排出口３１に溜まった細胞M’を除去する（図６（ｄ））。管状部材３０４の吸引時には外部の空気が第２スリット部３２を介して閉空間Ｓに導入される。これにより、閉空間Ｓ内の洗浄液Ｌ３が吸引されず、細胞Ｍがウェル４ｂ内に収容された状態を維持することができる。

[0062] その後、固定器具２００を取り外して送液デバイス１をチップ４上から除去し、上面４ａ上及びウェル４ｂ内にバッファＬ１を充填する（図６（ｅ））。これにより、各ウェルに１つの細胞Ｍを含むバッファＬ１が収容されたチップ４の作製が完了する。

[0063] 尚、上記送液方法において、各種液体の供給口２１への供給及び排出口３１からの排出は、ピペットなどを用いて手動で行われてもよいし、後述するスクリーニング装置などの設備機器に設けられた導入管／排出管を供給口２１／排出口３１にそれぞれ接続し、各種液体が自動的に供給口２１に供給され、また、自動的に排出口３１から排出されてもよい。

[0064] ［スクリーニング装置の構成］

図６に示す送液方法が実行された後、例えば図７に示すようなスクリーニング装置によってチップ４上の微細粒子から目的検体が識別・分取処理される。スクリーニング装置とは、チップ４内の細胞などの複数の微細粒子が発する蛍光に基づいて目的検体となる所定の微細粒子を探索して、回収条件を満たした微細粒子をチップ４から選択的に吸引、回収する装置である。

[0065] スクリーニング装置４００は、例えば移動部４１０と、回収部４２０と、計測部４３０と、画像解析部４４０（解析部）と、制御部４５０を備えている。

[0066] 移動部４１０は、Ｘ方向および／又はＹ方向に沿って移動可能な搭載用テーブル４１１を有しており、搭載用テーブル４１１上の収容プレート４１２及びチップ４を、Ｘ方向および／又はＹ方向に沿って移動して位置決めすることが可能となっている。収容プレート４１２は、板状の部材であり、収容

プレート４１２には多数のウェル４１３がＸ方向とＹ方向に沿って等間隔でマトリックス状に配列されている。これらのウェル４１３は、生物細胞等の微細粒子が後述する吸引・吐出キャピラリから順次排出されてくるときに、順次排出されてくる微細粒子を別々に回収して格納することができる回収格納部である。

[0067] 回収部４２０は、装置本体に固定された基部４２１と、基部４２１にＺ方向に移動可能に取り付けられた操作部４２２とを有している。操作部４２２は、アクチュエータ部４２３（ポンプ）と、識別された微細粒子を目的検体として分取する吸引・吐出キャピラリ４２４とを備えている。吸引・吐出キャピラリ４２４は、複数のウェル４ｂのうちの選択されたウェル、すなわち所定の回収条件を満たした微細粒子が収容されたウェル内から一の微細粒子を吸引することが可能となっている。また、吸引・吐出キャピラリ４２４は、上記選択された一の微細粒子を、収容プレート４１２の所定のウェル４１３に吐出することが可能となっている。

[0068] 計測部４３０は、チップ４およびチップ４に収容された微細粒子に少なくとも１つ以上の光源より導かれる光を照射することによって、透過光、反射光もしくは蛍光による形状および位置情報、並びに蛍光・化学発光等の輝度情報を個々の微細粒子の平均サイズより細かい分解能で取得すると共に、チップ４自体の形状や、チップ４上のウェル４ｂの位置座標や大きさ等の情報を取得する。

[0069] 画像解析部４４０は、計測された形状情報および光情報を解析することで、少なくとも各ウェル４ｂ内に、測定者によって設定できる輝度条件を満たす微細粒子が存在することを確認するためのデータを取得する。そして、画像解析部４４０は、透過光もしくは反射光によるウェル４ｂの位置座標情報と蛍光・化学発光の光情報とを合わせ照合することにより微細粒子からの光情報を抽出する。また、計測部４３０はオートフォーカス機能を有しており、所定位置で合焦した状態で計測を行なうと共に、吸引・吐出キャピラリ４２４の先端部４２４ａとチップ４の上面４ａとの位置関係を、両者に対する

オートフォーカスの実施により判断することができる。

[0070] 制御部４５０は、スクリーニング装置４００の各種構成要素を統括的に制御する。また、制御部４５０は、回収条件を満たした最大輝度の蛍光を発する微細粒子が収納されているウェル４ｂの位置を検知する。そして制御部４５０は、移動部４１０に対して制御駆動信号を与えることで、チップ４のウェル４ｂ又は収容プレート４１２のウェル４１３を、吸引・吐出キャピラリ４２４の先端部４２４ａの真下に位置させることが可能となっている。

[0071] このようなスクリーニング装置４００では、スクリーニング処理を実行する際にチップ４のウェル４ｂにできるだけ多くの微細粒子を一対一で収容することで、目的検体となる微細粒子の回収効率を向上することが可能となる。よって、送液デバイス１を用いて上記送液方法にて数多くの微細粒子を複数のウェル４ｂに１つずつ収容することで、スクリーニング処理における目的検体の回収効率を向上することが可能となる。この場合、スクリーニング装置４００が着脱可能に取り付けられる送液デバイス１を構成要素として備えていてもよいし、スクリーニング装置４００と送液デバイスとで構成される一のシステムが設けられてもよい。

[0072] 上述したように、本実施形態によれば、送液デバイス１が、チップ４の上面４ａに対向するように設けられ且つ閉空間Ｓを画定する上壁５を備えており、上壁５は、導入部２側から排出部３側に向かってチップ４との隙間が狭くなるように設けられた斜面５ａを有するので、閉空間Ｓ内に、導入部２側から排出部３側に向かって流れる液体の閉流路８を形成することができる。よって、閉空間Ｓに液体を供給したとき、斜面５ａからウェル４の上面４ａ、特に斜面５ａからウェル４ｂに向かう液流れｆが形成され、この液流れｆによってウェル４ｂ内の細胞Ｍが上方から圧力を受けることで、当該細胞Ｍがウェル４ｂから脱離するのを抑制することができる。また、閉空間Ｓ内での液流れＦの流速を上げることで、試薬と細胞Ｍの正確な反応を計測したり、ウェル４ｂに収容されなかった余分な細胞Ｍ’を強力に洗浄することができ、洗浄回数を少なくすることができる。したがって、作業性の向上を実現

しつつ、目的検体となる細胞Ｍの一粒子単位での回収効率を向上することができる。特に、チップ４の洗浄時に各ウェルに収容された細胞Ｍがウェル４ｂから抜け出し難くなるので、希少細胞を目的検体として回収する場合に、チップ４での細胞Ｍの収容数を増大して、希少細胞を効率的に回収することが可能となる。

[0073] 図８（ａ）～（ｃ）は、図１の送液デバイスを用いた送液方法の変形例を説明する断面図である。上記実施形態では、細胞Ｍをウェルに収容した後の洗浄工程に着目して送液方法を説明したが、これに限らず、図８に示すように、ウェル４ｂに試薬を充填してチップ４の表面処理を行う際にも本発明の送液方法を適用することができる。図８の構成は基本的に図６の構成と同一であるので、重複説明を省略する。

[0074] 具体的には、図６の送液方法と同様、先ずチップ４上に送液デバイス１を載置して、送液デバイスの斜面５ａと複数のウェル４ｂが形成されたチップ４の上面４ａとの間に、液体の導入側から排出側に向かってチップ４との隙間が狭くなるように閉空間Ｓを形成する。そして、供給口２１に管状部材３０１を挿通してチャンバ２２にバッファＬ１を供給し、第１スリット２３を介して閉空間Ｓにバッファ Ｌ１を導入する（図８（ａ））。これによりチャンバ２２、第１スリット部２３、閉空間Ｓにバッファ Ｌ１が充填される。また、バッファＬ１の導入により、チャンバ２２、第１スリット部２３及び閉空間Ｓの空気或いは気泡が、排出口３１または第２スリット部３２を介して外部に除去される。

[0075] 次いで、供給口２１に管状部材３０６を挿通してチャンバ２２に試薬Ｌ４を供給し、第１スリット２３を介して閉空間Ｓに試薬Ｌ４を導入し、閉空間Ｓ内におけるチップ４の上面４ａと斜面５ａとの間に、上記導入側から排出側に向かって流れる閉流路を形成する（図８（ｂ））。試薬Ｌ４は、例えばイムノチャンバーのウェル表面に固定される一次抗体を含む液体や、或いは細胞懸濁液等に対して親水性を発現するためのウェル表面改質用の液体である。このとき、閉空間Ｓ内では、試薬Ｌ４による液流れＦと上壁５の斜面５

ａとの衝突により、斜面５ａからウェル４ｂに向かって流れる液流れｆが生じる（図２参照）。この液流れｆより、ウェル４ｂの内壁面に試薬Ｌ４を到達させることができ、ウェル４ｂの内壁面に一次抗体を十分に固定させ、また、ウェル４ｂの内壁面を十分に改質処理することができる。

[0076] 次に、供給口２１に管状部材３０１を挿通してチャンバ２２にバッファＬ１を供給し、第１スリット２３を介して閉空間Ｓにバッファ Ｌ１を導入し、閉空間Ｓ内を洗浄して、該閉空間Ｓ内から試薬Ｌ４を除去する（図８（ｃ））。試薬Ｌ４は排出口３１を介して外部に排出され、管状部材３０７にて排液として除去される。

[0077] このように本変形例によれば、閉空間Ｓに試薬Ｌ４を導入した場合に、斜面５ａからチップ４のウェル４ｂに向かって流れる液流れｆが生じ、これによりウェル４ｂの内壁面の全体に試薬Ｌ４を到達させることができるので、ウェル４ｂの内壁面の全体を十分に表面処理することができる。また、チップ４上にマトリックス状に整列配置された全てのウェル４ｂに試薬Ｌ４を到達させることができる。したがって、目的検体となる細胞Ｍの取りこぼしを抑制して、細胞Ｍの一粒子単位での回収効率を更に向上することが可能となる。

[0078] 図９（ａ）～（ｄ）は、図１の送液デバイスを用いた送液方法の他の変形例を説明する断面図である。上記変形例では、本発明の送液方法を用いてウェル４ｂ内に試薬を充填して表面処理を行う方法を説明したが、これに限らず、ウェル４ｂ内の細胞Ｍに試薬を供給して細胞Ｍを反応させる場合にも、本発明の送液方法を適用することができる。図９の構成は基本的に図８の構成と同一であるので、重複説明を省略する。

[0079] 本他の変形例では、先ず、図６（ａ）～（ｅ）で示す工程と同様の工程を行い、複数のウェル４ｂに細胞Ｍが一つずつ収容された状態とする（図９（ａ））。その後、供給口２１に管状部材３０６を挿通してチャンバ２２に試薬Ｌ５を供給し、第１スリット２３を介して閉空間Ｓに試薬Ｌ５を導入し、閉空間Ｓ内におけるチップ４の上面４ａと斜面５ａとの間に、上記導入側か

ら排出側に向かって流れる閉流路を形成する（図９（ｂ））。試薬Ｌ５は、例えば細胞から産生される被産生物質等に結合する蛍光付き二次抗体などの蛍光分子を含む液体や、或いは特定の細胞に反応する刺激薬Ａであり、刺激薬Ａは例えば味細胞に対して味覚を刺激する甘味エキスなどが挙げられる。このとき、閉空間Ｓ内では、試薬Ｌ５による液流れＦと上壁５の斜面５ａとの衝突により、斜面５ａからウェル４ｂに向かって流れる液流れｆが生じる（図２参照）。この液流れｆにより、ウェル４ｂに収容されている細胞Ｍに試薬Ｌ５を確実に到達させることができ、ウェル４ｂ内の細胞Ｍを正確に反応させることができる。例えば試薬Ｌ５が細胞に反応する刺激薬Ａであった場合、刺激薬Ａを送液しながら光情報を計測・解析することで、ウェル４ｂ内の細胞Ｍでも同じ刺激を与えることができることから、反応の度合いを正確に捉えて目的の細胞を特定することができる。

[0080] 次いで、供給口２１に管状部材３０１を挿通してチャンバ２２にバッファＬ１を供給し、第１スリット２３を介して閉空間Ｓにバッファ Ｌ１を導入し、閉空間Ｓ内を洗浄して、該閉空間Ｓ内から試薬Ｌ５を除去する（図９（ｃ））。試薬Ｌ５は排出口３１を介して外部に排出される。

[0081] 次に、供給口２１に管状部材３０９を挿通してチャンバ２２に試薬Ｌ６を供給し、第１スリット２３を介して閉空間Ｓに試薬Ｌ６を導入し、閉空間Ｓ内に試薬Ｌ６を充填する（図８（ｄ））。試薬Ｌ６は、例えば特定の細胞に反応する別の刺激薬Ｂであり、刺激薬Ｂは例えば味細胞に対して味覚を刺激する酸味エキスなどが挙げられる。このように、特定の刺激薬Ａと刺激薬Ｂを用いることで、さらに複合的に目的の細胞を選定することができる。

[0082] このように本変形例によれば、閉空間Ｓに試薬Ｌ５を導入した場合に、斜面５ａからチップ４のウェル４ｂに向かって流れる液流れｆが生じ、これによりウェル４ｂに収容された細胞Ｍに試薬Ｌ５を到達させることができるので、ウェル４ｂ内の細胞Ｍを正確に反応させることができる。また、チップ４上の複数のウェル４ｂに１つずつ収容された全ての細胞Ｍに試薬Ｌ５を到達させることができる。したがって、目的検体となる細胞Ｍの取りこぼしを

抑制して、細胞Ｍの一粒子単位での回収効率を更に向上することが可能となる。

[0083] 以上、本実施形態に係る送液デバイス及び送液方法について述べたが、本発明は記述の実施形態に限定されるものではなく、本発明の技術思想に基づいて各種の変形および変更が可能である。

[0084] 上記実施形態では、送液デバイス１の上壁５は斜面５ａを有しているが、これに限られず、上壁が斜面を有しておらず、送液デバイスが外力を受けた状態で上壁が斜面を有するように構成されてもよい。

例えば、図１０（ａ）に示すように、送液デバイス１’は、チップ４の上面４ａに対向するように設けられ、閉空間Ｓを画定する上壁５’を備え、上壁５’が、チップ４とほぼ平行な面５ａ’を有していてもよい。この送液デバイス１’において、ホルダー１００に固定されたチップ４上に載置された状態では面５ａ’はチップ４の上面４ａとほぼ平行であり、固定器具２００にホルダー１００及び送液デバイス１’を固定した状態では、送液デバイス１’の押圧面９がカバー部材２２０によって下方に押圧され、枠状脚部７のうち排出側が最も撓むことで、面５ａ’が、導入部２側から排出部３側に向かってチップ４との隙間が狭くなるように斜めに配置される（図１０（ｂ））。本構成によっても、閉空間Ｓ内に、導入部２側から排出部３側に向かって流れる液体の閉流路が形成され、作業性の向上を実現しつつ、目的検体となる細胞Ｍの一粒子単位での回収効率を向上することができる。

符号の説明

[0085] １　送液デバイス

１’送液デバイス

１ａ　一端部

１ｂ　他端部

１ｃ　上部

１ｄ　下部

２　導入部

３　排出部

４　チップ

４ａ　上面

４ｂ　ウェル

５　上壁

５’上壁

５ａ　斜面

５ａ’　面６　凹部

７　枠状脚部

８　閉流路

９　押圧面

７１，７１　一対の側方側脚部

７２　導入側脚部

２１　供給口

２２　チャンバ

２３　第１スリット部

３１　排出口

３２　第２スリット部

１００　ホルダー

１００ａ　内周部

１００ｂ　外周部

１０１　固定部材

１０２　固定部材

１０２ａ　上面

１０３　開口部

１０４　段付き部

２００　固定器具

２１０　ベース部材

２１１　開口部

２１２　内周部

２１３　段付き部

２２０　カバー部材

２２０ａ　上面

２２０ｂ　下面

２２１　開口部

３０１　管状部材

３０２　管状部材

３０３　管状部材

３０４　管状部材

３０５　管状部材

３０６　管状部材

３０７　管状部材

３０８　管状部材

３０９　管状部材

４００　スクリーニング装置

４１０　移動部

４１１　搭載用テーブル

４１２　収容プレート

４１３　ウェル

４２０　回収部

４２１　基部

４２２　操作部

４２３　アクチュエータ部

４２４　吸引・吐出キャピラリ

４２４ａ　先端部

４３０　計測部

４４０　画像解析部

４５０　制御部

Ｌ１　バッファ

Ｌ２　細胞懸濁液

Ｌ３　洗浄液

Ｌ４　試薬

Ｌ５　試薬

Ｌ６　試薬

Ｆ　液流れ

ｆ　液流れ

Ｍ　細胞

Ｍ’細胞

Ｓ　閉空間

請求の範囲

[請求項1] 微細粒子を収容するための少なくとも１つのウェルが形成されたチップの上面との間に閉空間を形成可能な送液デバイスであって、

前記送液デバイスの一端側に配置され、前記閉空間に液体を導入する導入部と、

前記送液デバイスの他端側に配置され、前記閉空間に供給された液体を排出する排出部と、

前記チップの上面に対向するように設けられ、前記閉空間を画定する上壁と、を備え、

前記上壁は、前記導入部側から前記排出部側に向かって前記チップとの隙間が狭くなるように設けられた斜面を有することを特徴とする、送液デバイス。

[請求項2] 前記閉空間内に、前記導入部側から前記排出部側に向かって流れる液体の閉流路が形成されることを特徴とする、請求項１記載の送液デバイス。

[請求項3] 前記閉流路は、前記斜面から前記チップの上面に向かって流れる液流れを発生させることを特徴とする、請求項２記載の送液デバイス。

[請求項4] 前記斜面は、前記チップの上面に対して勾配を有する傾斜面であり、

前記傾斜面の傾斜方向に対して垂直な方向における前記閉空間の断面積が、前記導入部側から前記排出部側に向かって漸減していることを特徴とする、請求項１乃至３のいずれか１項に記載の送液デバイス。

[請求項5] 前記チップは、前記チップの上面に整列配置された複数のウェルを有し、

前記斜面が、平面視において前記複数のウェルの全体に対応する位置に形成されていることを特徴とする、請求項１乃至４のいずれか１項に記載の送液デバイス。

[請求項6] 前記導入部は、

外部から液体が供給される供給口と、

前記供給口に接続され、平面視において前記閉空間の幅方向に延出したチャンバと、

前記チャンバと前記閉空間とを連通すると共に、平面視において前記閉空間の幅方向に亘って延出した第１スリット部と、を有することを特徴とする、請求項１記載の送液デバイス。

[請求項7] 前記第１スリット部の高さが、前記閉空間の最大高さよりも小さいことを特徴とする、請求項６記載の送液デバイス。

[請求項8] 前記排出部は、

前記閉空間に接続され、該閉空間の液体を外部に排出する排出口と、

前記閉空間と前記排出口との間に設けられ、前記閉空間から上方に延出した第２スリット部と、を有することを特徴とする、請求項１記載の送液デバイス。

[請求項9] 前記チップの上面に当接すると共に、前記閉空間を囲繞するように設けられた枠状脚部を更に備え、

前記枠状脚部は、前記導入部側から前記排出部側に向かう方向の両側に配置された一対の側方側脚部と、前記導入部側に配置された導入側脚部とを有し、

前記枠状脚部の前記排出部側に間欠部が設けられることを特徴とする、請求項８記載の送液デバイス。

[請求項10] 前記枠状脚部に設けられた前記間欠部が前記排出口を構成し、

前記排出口が、前記一対の側方側脚部の間に設けられることを特徴とする、請求項９記載の送液デバイス。

[請求項11] 前記送液デバイスの前記チップと接していない面に、前記チップの上面に向かって押圧可能な押圧面を更に備え、

前記押圧面が、前記排出部側に設けられることを特徴とする、請求

項１０記載の送液デバイス。

[請求項12] 弾性材料で一体成形されていることを特徴とする、請求項１乃至１１のいずれか１項に記載の送液デバイス。

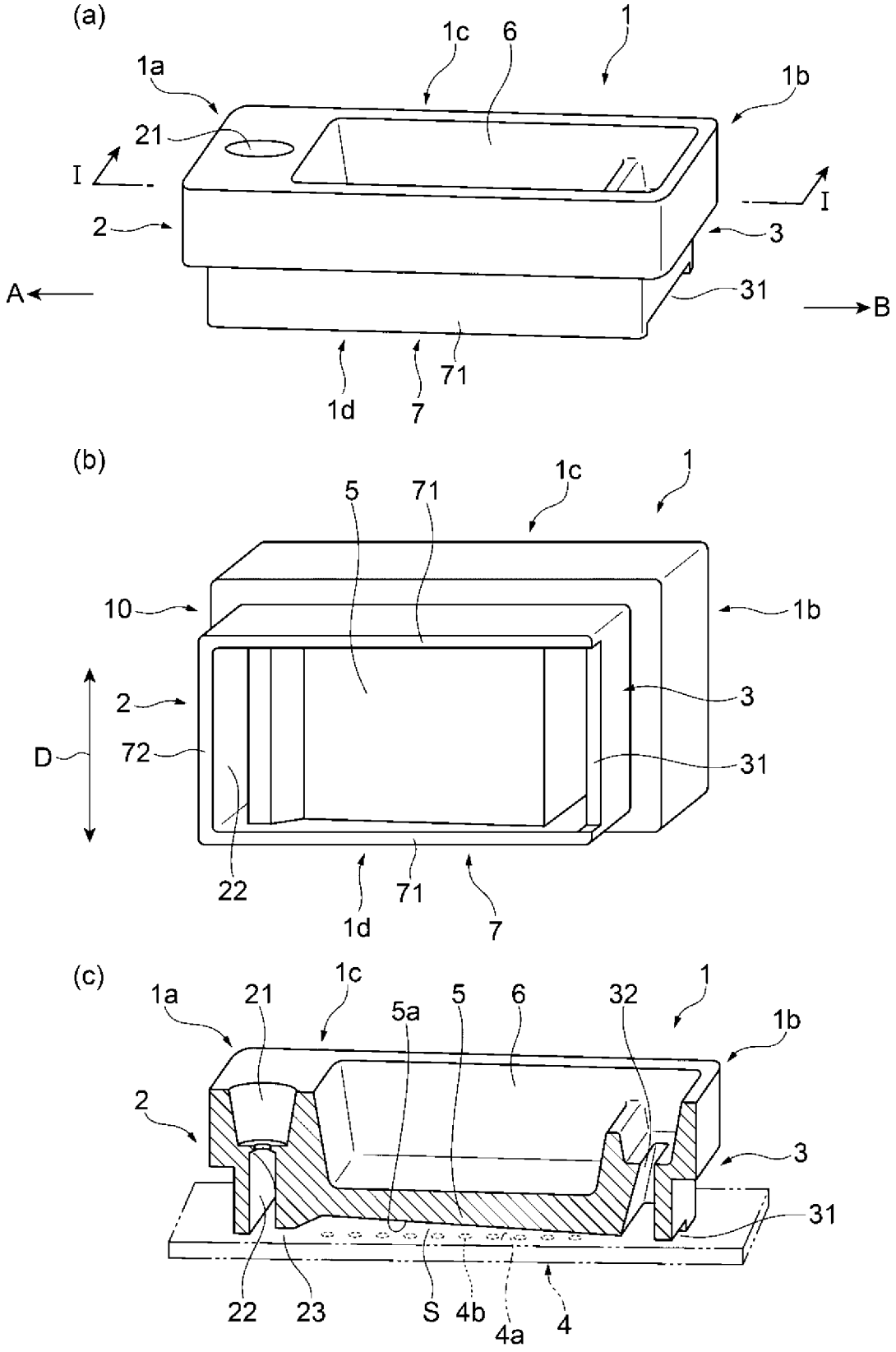
[請求項13] 微細粒子を収容するための少なくとも１つのウェルが形成されたチップの上面との間に、液体を導出入可能な閉空間を形成して、前記チップの上面に液体を導入出する送液方法であって、

前記液体の導入側から排出側に向かって前記チップとの隙間が狭くなるように閉空間を形成し、

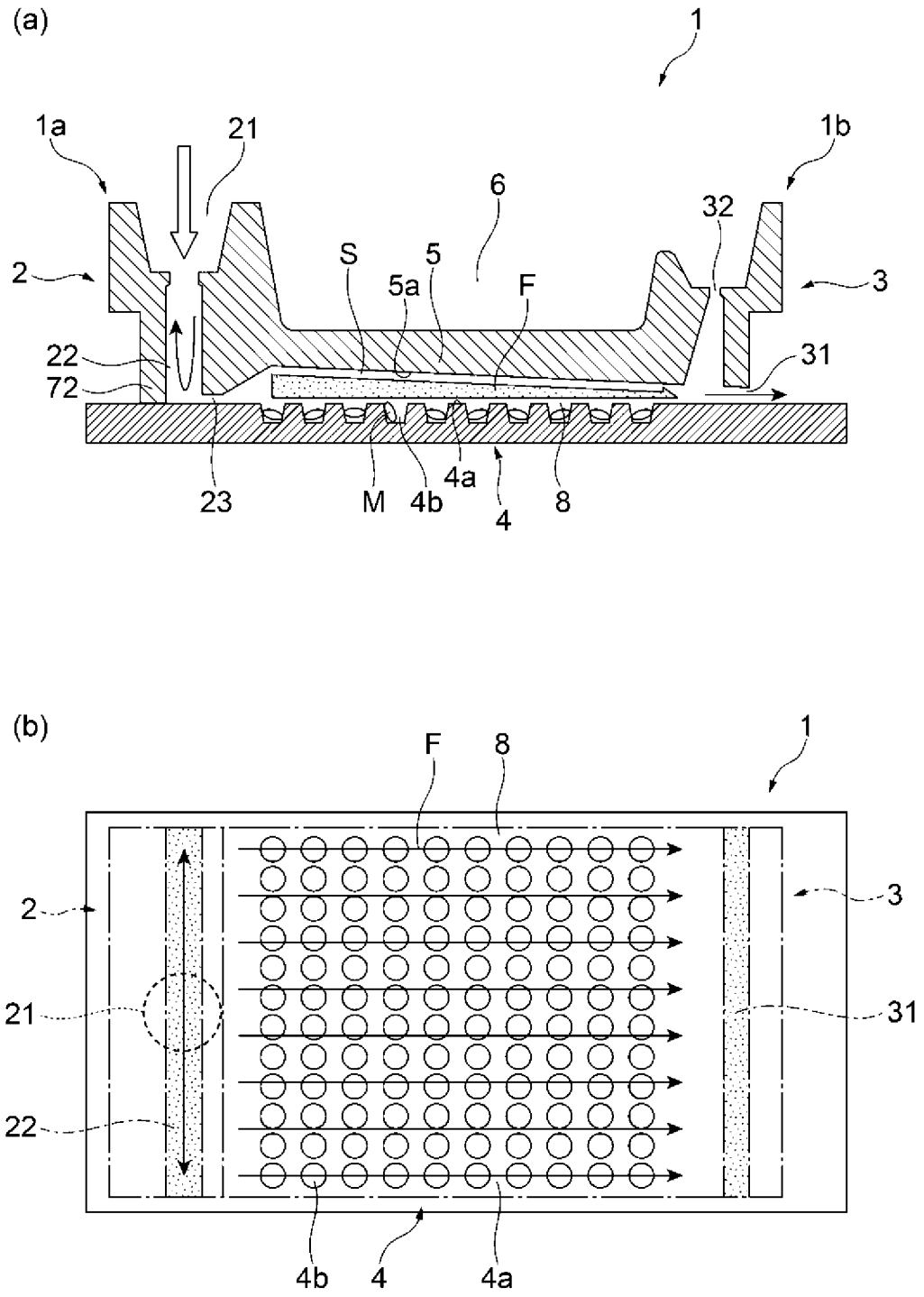
前記閉空間に液体を導入して、前記閉空間内に、前記導入側から前記排出側に向かって流れる閉流路を形成することを特徴とする送液方法。

[請求項14] 前記閉流路によって前記チップの上面に向かって流れる液流れを発生させることを特徴とする、請求項１３記載の送液方法。

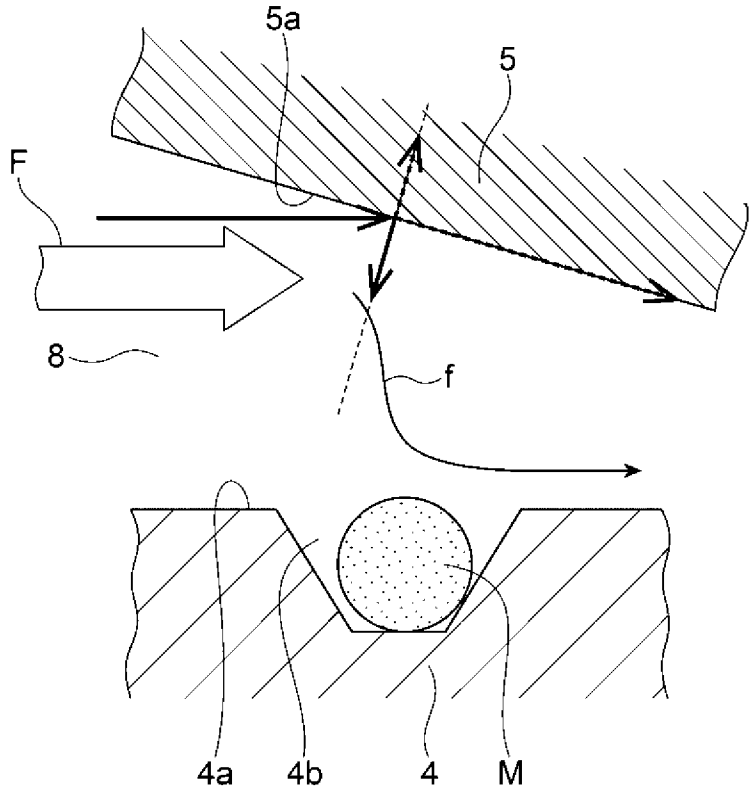
[図1]


(a)
1
1c
6
1a
1b
21
I
I
2
3
A
31
B
1d
7
71
(b)
1
1c
5
71
10
1b
2
3
D
72
31
22
1d
71
7
(c)
1
1c
1a
21
5
5a
6
32
1b
2
3
31
22
23
S
4b
4a
4

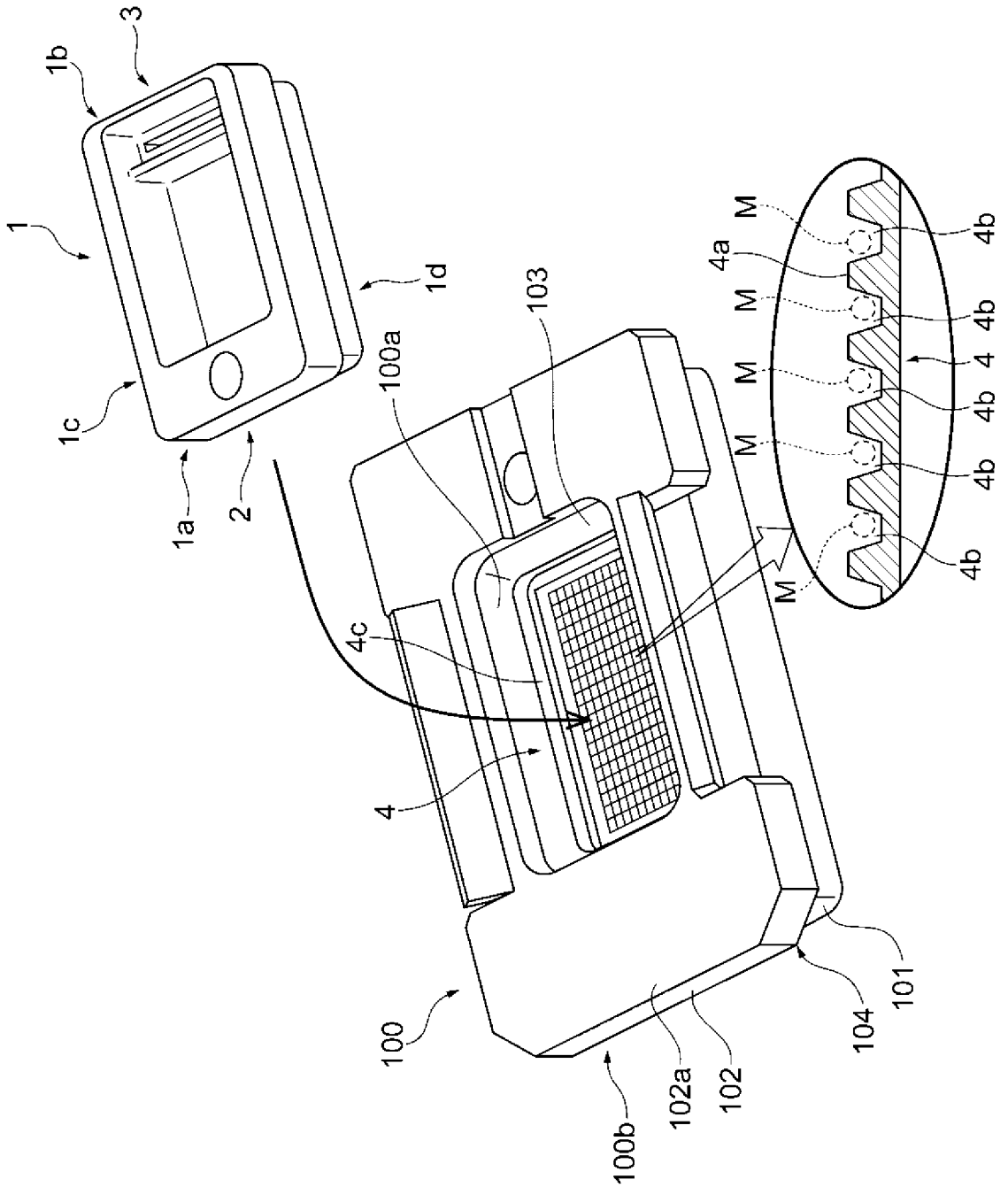
[図2]


(a)
1
1a
21
1b
6
32
2
S
5
5a
F
3
22
72
31
23
M
4b
4a
4
8
(b)
F
8
1
2
3
21
31
22
4b
4
4a

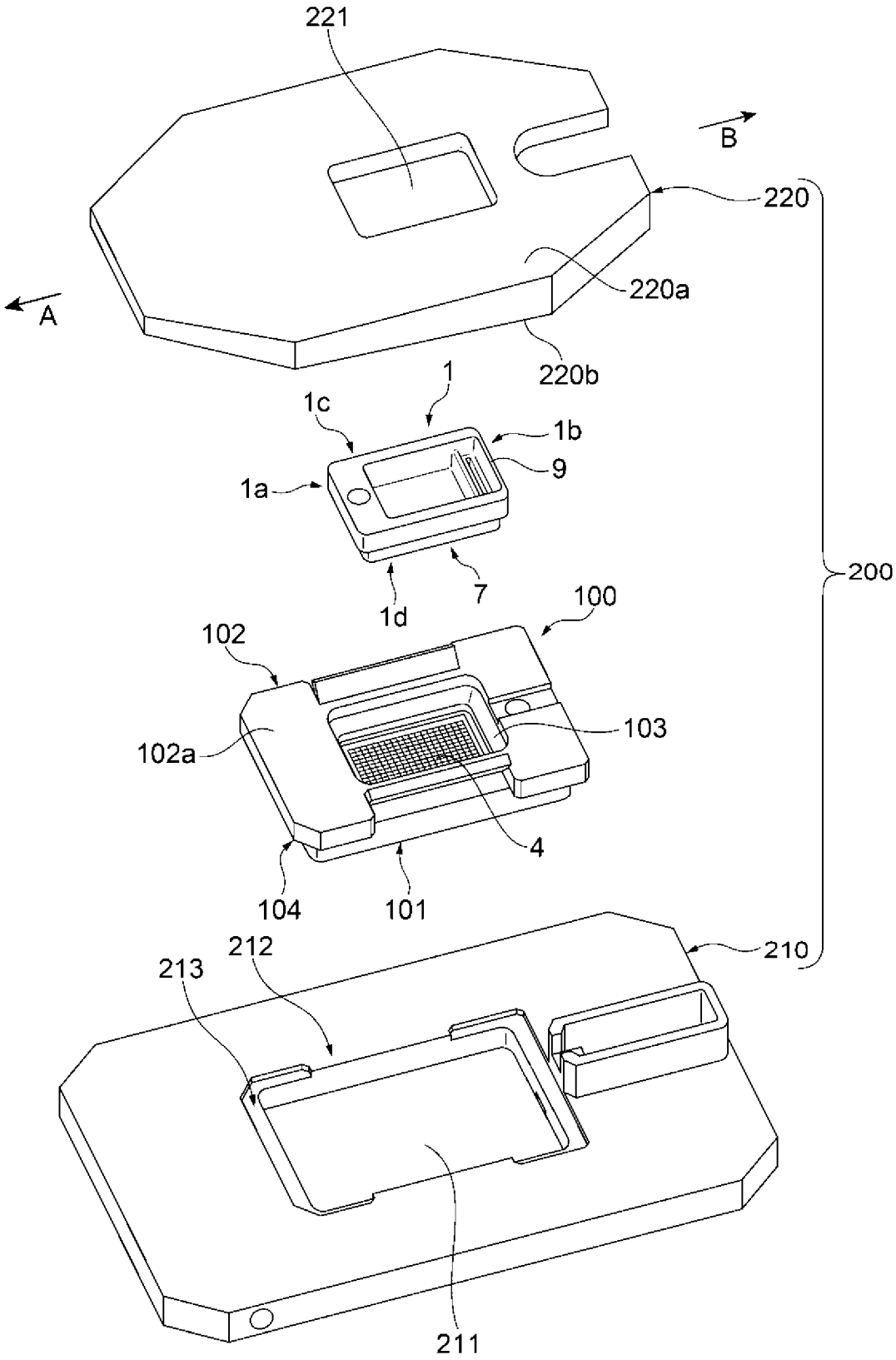
[図3]



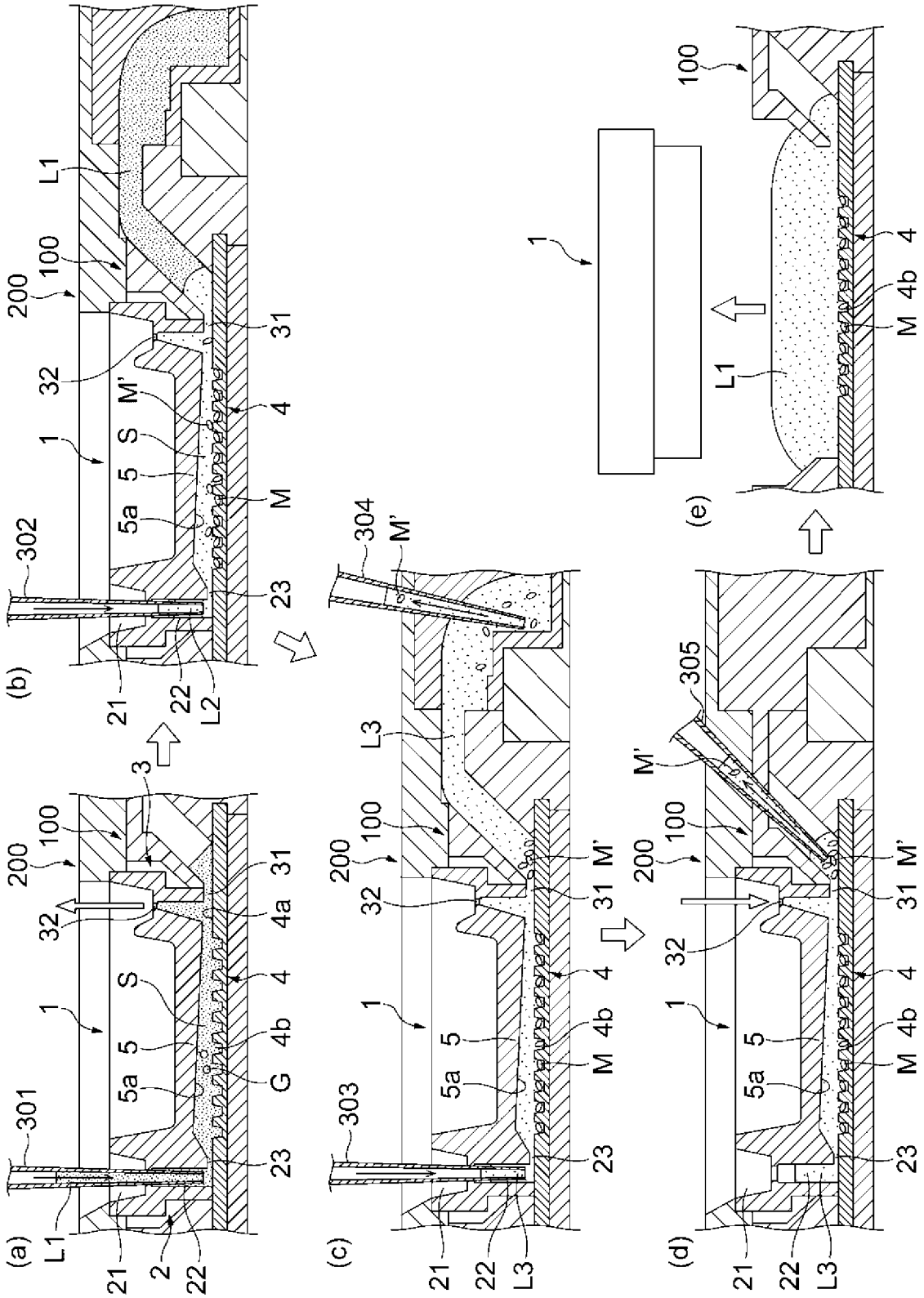
[図4]



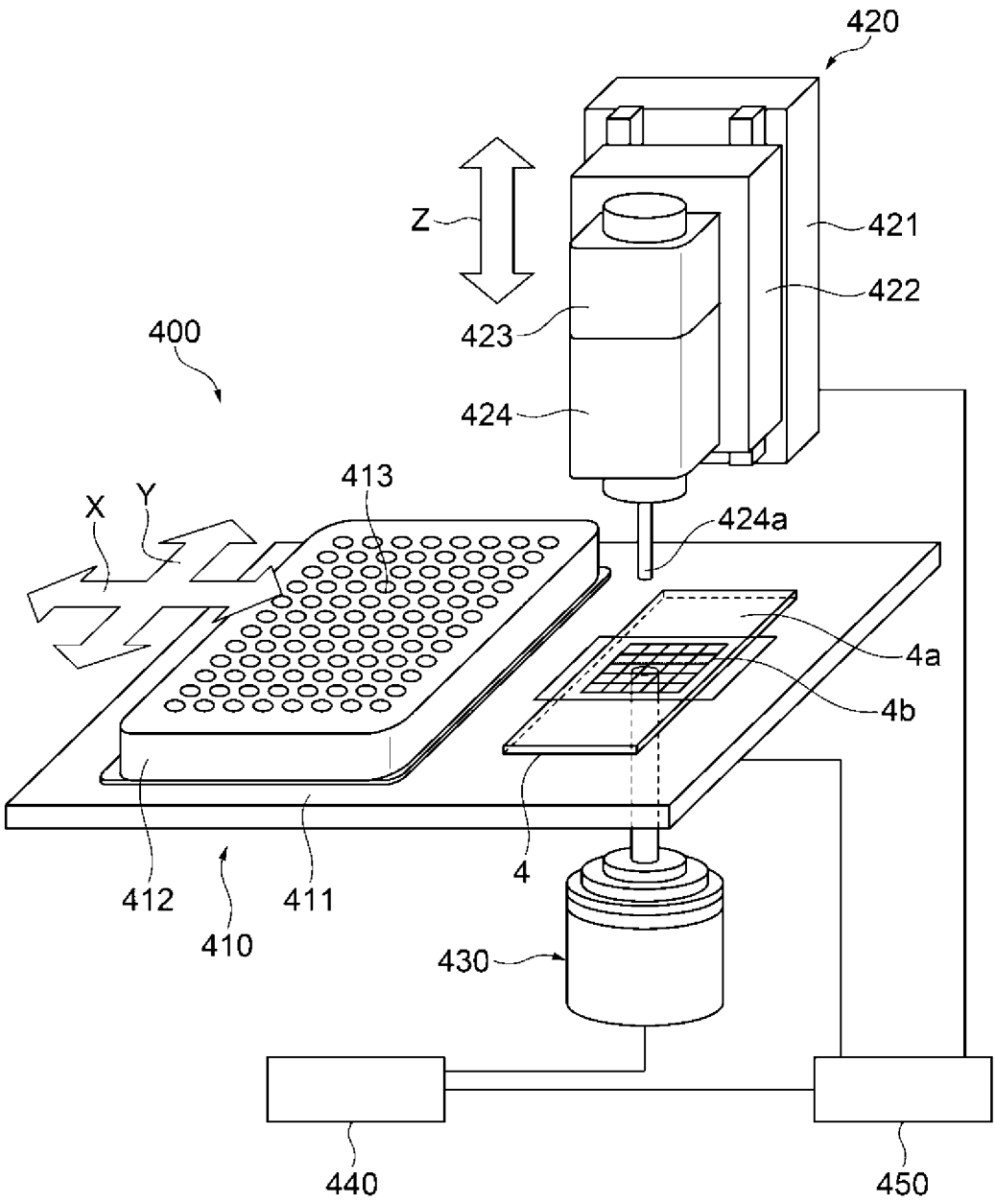
[図5]


221
B
220
220a
A
220b
1
1c
1b
9
1a
7
1d
200
100
102
103
102a
4
104
101
210
212
213
211

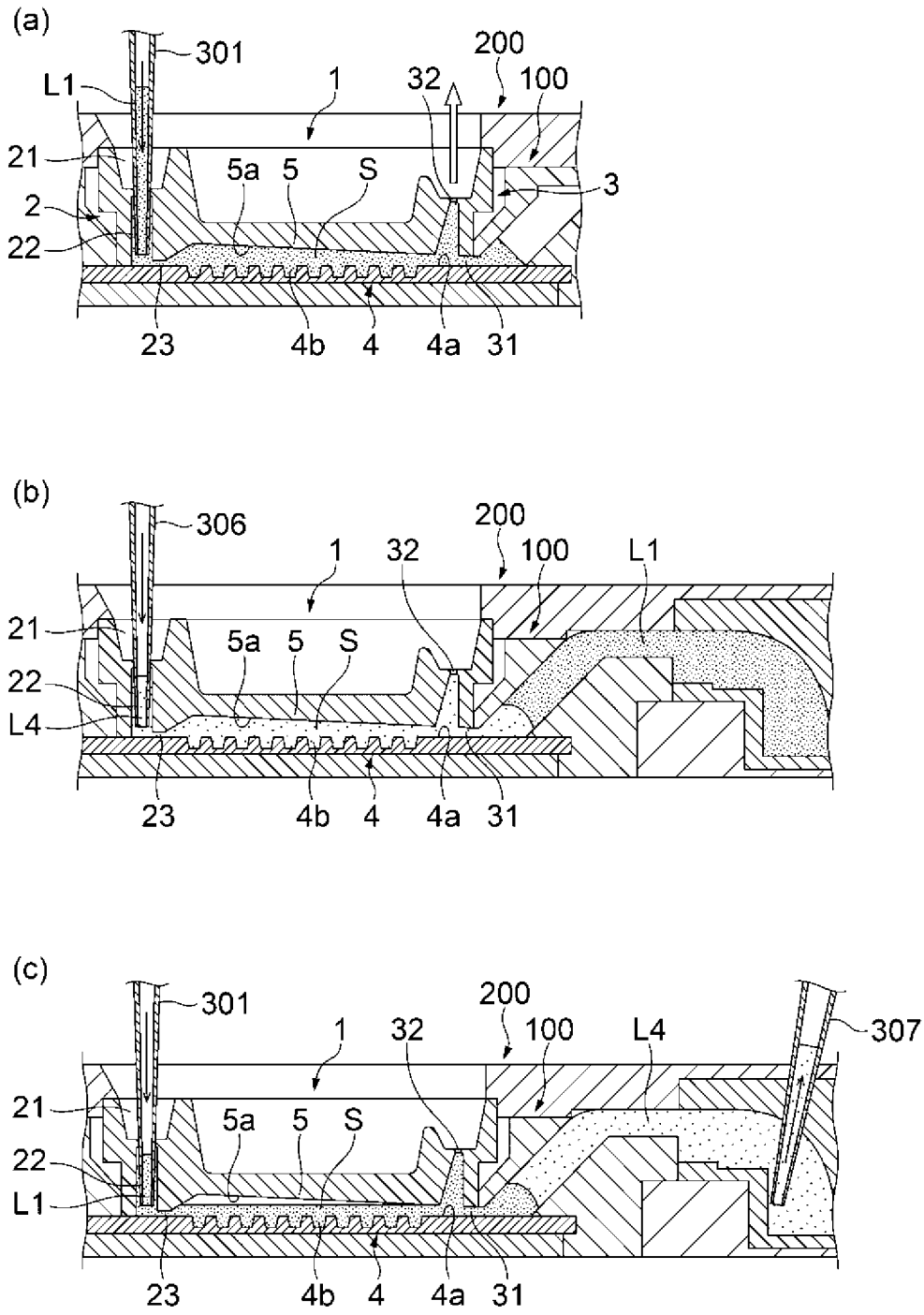
[図6]


(a)
(b)
(c)
(d)
(e)
L1
L2
L3
100
200
1
2
3
4
4a
4b
5
5a
21
22
23
31
32
M
M'
S
G
301
302
303
304
305

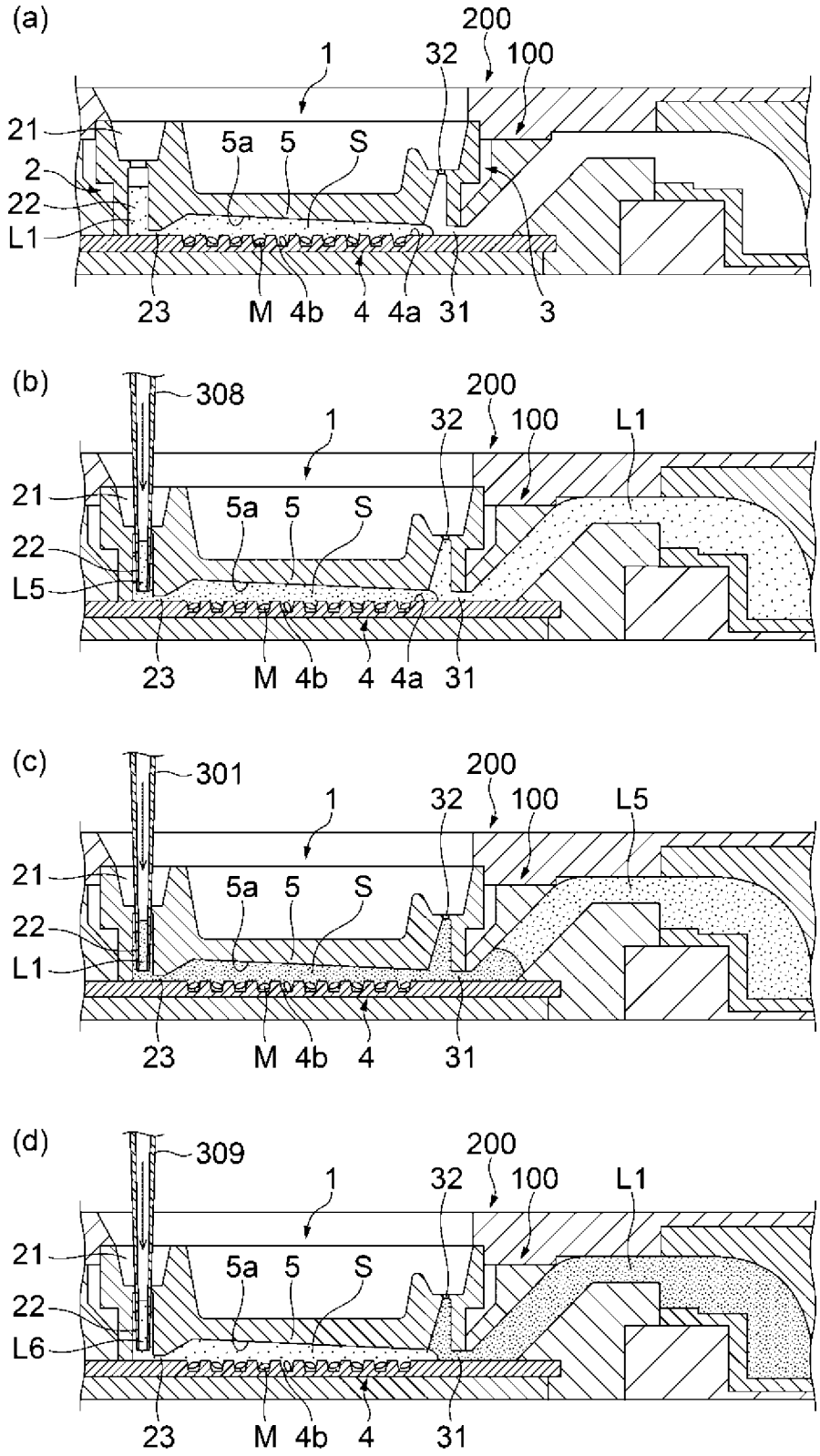
[図7]


420
Z
421
422
423
400
424
413
X
Y
424a
4a
4b
412
410
411
4
430
440
450

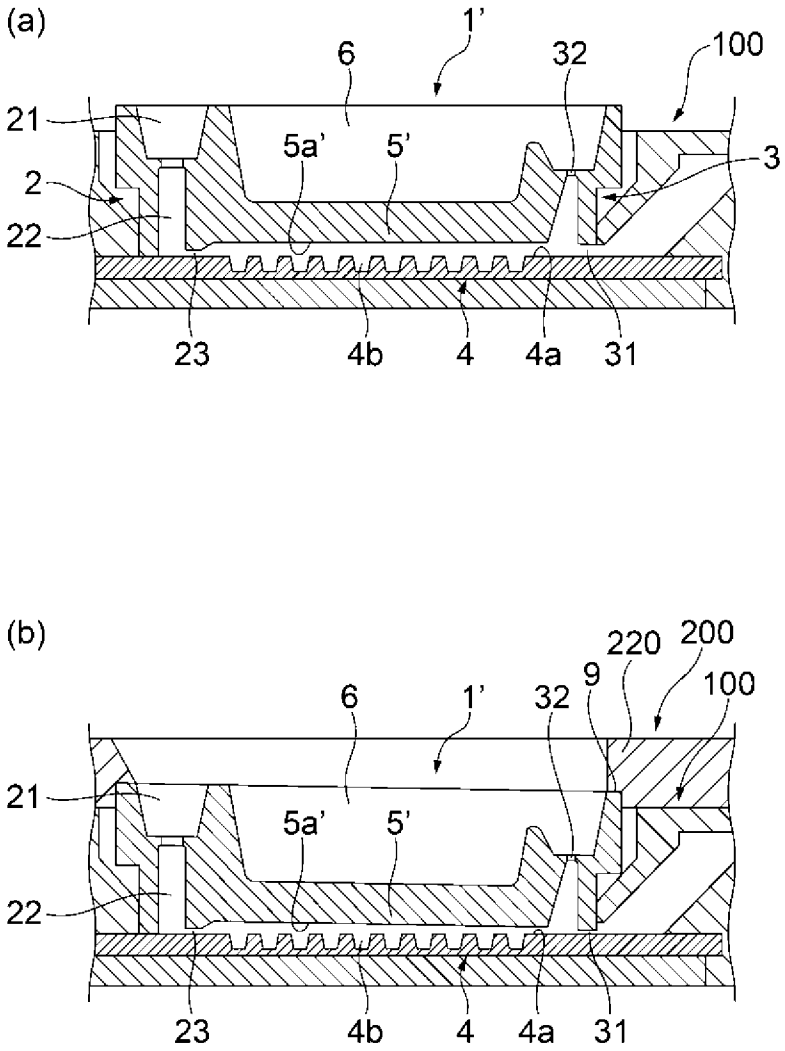
[図8]


(a)
301
L1
1
32
200
100
21
5a
5
S
3
2
22
23
4b
4
4a
31
(b)
306
200
1
32
100
L1
21
5a
5
S
22
L4
23
4b
4
4a
31
(c)
301
200
1
32
100
L4
307
21
5a
5
S
22
L1
23
4b
4
4a
31

[図9]


(a)
200
1
32
100
21
5a
5
S
2
22
L1
23
M
4b
4
4a
31
3
(b)
308
200
1
32
100
L1
21
5a
5
S
22
L5
23
M
4b
4
4a
31
(c)
301
200
1
32
100
L5
21
5a
5
S
22
L1
23
M
4b
4
31
(d)
309
200
1
32
100
L1
21
5a
5
S
22
L6
23
M
4b
4
31

[図10]


(a)
1'
6
32
100
21
5a'
5'
3
2
22
23
4b
4
4a
31
(b)
220
200
9
100
6
1'
32
21
5a'
5'
22
23
4b
4
4a
31

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2018/015052

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl. C12M1/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl. C12M1/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan	1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan	1971-2018
Registered utility model specifications of Japan	1996-2018
Published registered utility model applications of Japan	1994-2018

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), CAplus/MEDLINE/BIOSIS/WPIDS (STN), PubMed, DWPI (Thomson Innovation), CiNii

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2008/091031 A1 (SEOUL NATIONAL UNIVERSITY INDUSTRY FOUNDATION) 31 July 2008, in particular, abstract, fig. 11 & US 2009/0093374 A1	1-14
A	WO 2017/056274 A1 (HITACHI, LTD.) 06 April 2017, in particular, abstract, fig. 3 (Family: none)	1-14

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
14 June 2018 (14.06.2018)	03 July 2018 (03.07.2018)

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2018/015052

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2009-106169 A (SOKA UNIVERSITY) 21 May 2009, in particular, abstract, fig. 2 (Family: none)	1-14
A	WO 2016/149639 A1 (THE BOARD OF TRUSTEES OF THE LELAND STANFORD JUNIOR UNIVERSITY) 22 September 2016, in particular, abstract, fig. 6 (Family: none)	1-14
A	LY, J. et al., "Automated reagent-dispensing system for microfluidic cell biology assay", Journal of Laboratory Automation, 2013, vol. 18, no. 6, pp. 530-541, ISSN 2211-0682, in particular, page 530, summary, fig. 2, 3	1-14
A	PARK, J. Y. et al., "Single cell trapping in larger microwells capable of supporting cell spreading and proliferation", MicroFluid Nanofluid, 2010, vol. 8, pp. 263-268, ISSN 1613-4982 (Print), 1613-4990 (Online), in particular, page 263, summary, fig. 1	1-14

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１８／０１５０５２

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　C12M1/00(2006.01)i

Ｂ．　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　C12M1/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２０１８年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０１８年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０１８年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)、CAplus/MEDLINE/BIOSIS/WPIDS (STN)、PubMed、
DWPI (Thomson Innovation)、CiNii

Ｃ．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
A	WO 2008/091031 A1 (SEOUL NATIONAL UNIVERSITY INDUSTRY FOUNDATION) 2008.07.31, 特に要約, 図１１ & US 2009/0093374 A1	1-14
A	WO 2017/056274 A1 (株式会社日立製作所) 2017.04.06, 特に要約, 図３ （ファミリーなし）	1-14

☑　Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。　　☐　パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　引用文献のカテゴリー
「Ａ」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「Ｅ」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「Ｌ」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「Ｏ」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「Ｐ」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「Ｔ」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「Ｘ」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Ｙ」特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「＆」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
１４．０６．２０１８	０３．０７．２０１８

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ）
郵便番号１００－８９１５
東京都千代田区霞が関三丁目４番３号

特許庁審査官（権限のある職員）　４Ｂ　４５０２
白井　美香保
電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４４８

Ｃ（続き）．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
A	JP 2009-106169 A (学校法人　創価大学) 2009.05.21, 特に要約, 図２ （ファミリーなし）	1-14
A	WO 2016/149639 A1 (THE BOARD OF TRUSTEES OF THE LELAND STANFORD JUNIOR UNIVERSITY) 2016.09.22, 特に要約, 図６ （ファミリーなし）	1-14
A	LY, J. et al., Automated reagent-dispensing system for microfluidic cell biology assay, Journal of Laboratory Automation, 2013, Vol.18, No.6, pages 530-541, ISSN 2211-0682, 特に第５３０頁要旨, 図２, 図３	1-14
A	PARK, J. Y. et al., Single cell trapping in larger microwells capable of supporting cell spreading and proliferation, MicroFluid Nanofluid, 2010, Vol.8, pages 263-268, ISSN 1613-4982 (Print), 1613-4990(Online), 特に第２６３頁要旨、図１	1-14