

(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9月13日(13.09.2018)



(10) 国際公開番号

WO 2018/163757 A1

(51) 国際特許分類:

C12M 1/26 (2006.01) *C12M 1/12* (2006.01)
B01D 39/20 (2006.01) *G01N 1/04* (2006.01)
B01D 71/02 (2006.01)

JP]; 〒6178555 京都府長岡京市東神足 1
丁目 10 番 1 号 Kyoto (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2018/005513

(22) 国際出願日: 2018年2月16日(16.02.2018)

(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 2017-046432 2017年3月10日(10.03.2017) JP

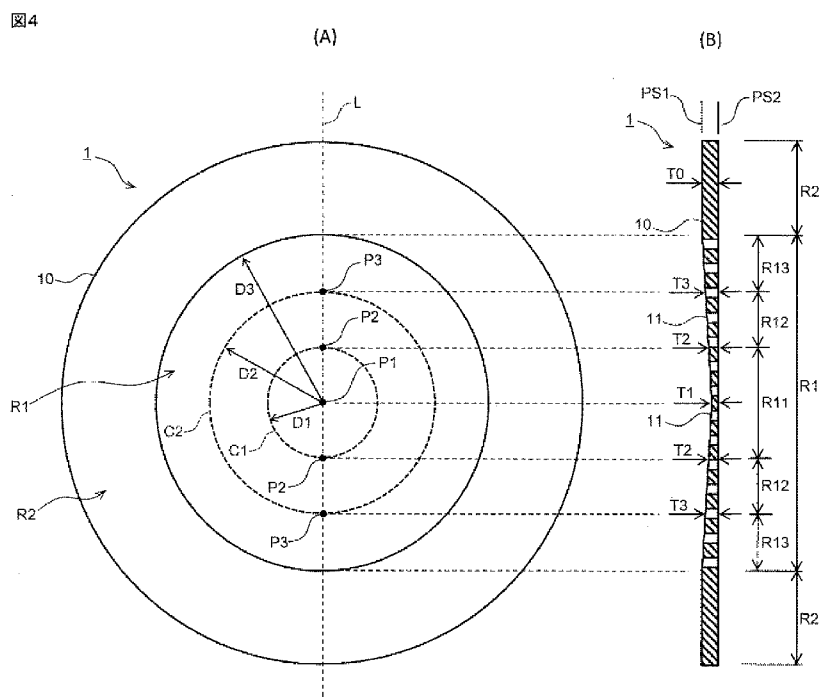
(71) 出願人: 株式会社村田製作所
(MURATA MANUFACTURING CO., LTD.) [JP/

(72) 発明者: 山本 航 (YAMAMOTO, Wataru);
〒6178555 京都府長岡京市東神足 1 丁目 10 番
1 号 株式会社村田製作所内 Kyoto (JP). 萬壽
優 (BANJU, Masaru); 〒6178555 京都府長岡京
市東神足 1 丁目 10 番 1 号 株式会社村田製作
所内 Kyoto (JP). 近藤 孝志 (KONDO, Takashi);
〒6178555 京都府長岡京市東神足 1 丁目 10 番
1 号 株式会社村田製作所内 Kyoto (JP).

(74) 代理人: 鮫島 睦, 外 (SAMEJIMA, Mutsumi et
al.); 〒5300017 大阪府大阪市北区角田町
8 番 1 号 梅田阪急ビルオフィスタワー
青山特許事務所 Osaka (JP).

(54) Title: CELL FILTRATION FILTER

(54) 発明の名称: 細胞濾過フィルタ



(57) Abstract: This cell filtration filter for filtering cells is provided with a metallic porous membrane having a plurality of through-holes passing through a first main surface and a second main surface which face each other, wherein the metallic porous membrane includes: a filtration part in which the plurality of through-holes are disposed; and a frame part disposed to surround the outer periphery of the filtration part. In the filtration part, the membrane thickness of the metallic porous membrane at the center of the filtration part is formed to be less than the membrane thickness of the metallic porous



(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))

membrane at a position closer to the frame part than the center of the filtration part.

(57) 要約: 細胞を濾過する細胞濾過フィルタが、互いに対向する第1主面と第2主面とを貫通する複数の貫通孔を有する金属性多孔膜を備え、金属製多孔膜は、複数の貫通孔が配置された濾過部と、濾過部の外周を囲むように配置された枠部と、を有し、濾過部内において、前記濾過部の中心における前記金属製多孔膜の膜厚は、前記濾過部の中心よりも前記枠部に近い位置における前記金属製多孔膜の膜厚よりも小さくなるように形成されている。

明 細 書

発明の名称：細胞濾過フィルタ

技術分野

[0001] 本発明は、細胞を濾過する細胞濾過フィルタに関する。

背景技術

[0002] 近年、流体中の細胞を濾過して捕捉する細胞濾過フィルタとして、金属製多孔膜を備えるフィルタが知られている（例えば、特許文献1参照）。

[0003] このような従来の細胞濾過フィルタは、互いに対向する平坦面である主面を貫通する複数の貫通孔を有する金属性多孔膜を備える。金属製多孔膜の一方の主面側から濾過対象物である細胞を含んだ流体を供給することで、それぞれの貫通孔を通して流体を通過させながら主面上にて細胞を捕捉することができる。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1：特表2010-520446号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] このような従来の細胞濾過フィルタにおいて、金属製多孔膜の一方の主面上に捕捉された細胞を分析しようとする場合、金属製多孔膜を分析装置に移動させて行う必要がある。しかしながら、金属製多孔膜の主面上には培養液等の流体がほとんど残っておらず、捕捉された細胞が乾燥してダメージを受けるおそれがあり、細胞分析を行うことができない場合がある。

[0006] 従って、本発明の目的は、上記従来の課題を解決することによって、金属製多孔膜にて捕捉された細胞の取り扱い性を向上させることができる細胞濾過フィルタを提供することにある。

課題を解決するための手段

[0007] 本発明の一の態様の細胞濾過フィルタは、細胞を濾過する細胞濾過フィル

タであって、互いに対向する第1主面と第2主面とを貫通する複数の貫通孔を有する金属性多孔膜を備え、前記金属製多孔膜は、前記複数の貫通孔が配置された濾過部と、前記濾過部の外周を囲むように配置された枠部と、を有し、前記濾過部内において、前記濾過部の中心における前記金属製多孔膜の膜厚は、前記濾過部の中心よりも前記枠部に近い位置における前記金属製多孔膜の膜厚よりも小さい、ものである。

発明の効果

[0008] 本発明によれば、金属製多孔膜にて捕捉された細胞の取り扱い性を向上させることができる細胞濾過フィルタを提供することができる。

図面の簡単な説明

[0009] [図1]本発明の一の実施の形態にかかるフィルタの概略構成図

[図2]図1のフィルタにおける金属製多孔膜の部分拡大図

[図3]図1のフィルタの金属製多孔膜の部分拡大図

[図4]図1のフィルタの金属製多孔膜の構造を示す模式図であり、(A)はフィルタの模式平面図、(B)は模式断面図

[図5]本発明の一の実施の形態にかかるフィルタの製造方法のフローチャート

[図6]図5のフィルタの製造方法における各工程を説明する模式断面図

[図7]本発明の変形例にかかるフィルタの製造方法において、複数の金属製多孔膜を同時に製造する場合のレジスト像の平面図

発明を実施するための形態

[0010] 本発明の一の態様の細胞濾過フィルタは、細胞を濾過する細胞濾過フィルタであって、互いに対向する第1主面と第2主面とを貫通する複数の貫通孔を有する金属性多孔膜を備え、前記金属製多孔膜は、前記複数の貫通孔が配置された濾過部と、前記濾過部の外周を囲むように配置された枠部と、を有し、前記濾過部内において、前記濾過部の中心における前記金属製多孔膜の膜厚は、前記濾過部の中心よりも前記枠部に近い位置における前記金属製多孔膜の膜厚よりも小さい、ものである。

[0011] このような構成によれば、金属製多孔膜の濾過部において、中心の膜厚が

中心よりも枠部に近い位置における膜厚よりも小さく設定されているため、濾過部における第1主面および第2主面の少なくともいずれかの表面の一部に凹面を形成することができる。凹面が形成された側で細胞を捕捉するような場合には、流体の表面張力により凹面に流体溜まりが形成されやすくなることから、捕捉された細胞の乾燥を抑制することができる。よって、金属製多孔膜にて捕捉された細胞の取り扱い性を向上させることができる。

[0012] また、前記濾過部内において、前記濾過部の中心から前記枠部に向かって、前記金属製多孔膜の膜厚が連続的または段階的に増加している、ようにしてもよい。

[0013] このような構成によれば、金属製多孔膜の第1主面または第2主面に滑らかな凹面を形成することができる。滑らかな凹面を形成した状態で、凹面上の流体に表面張力を作用させることで、凹面に流体溜まりを形成しやすくなり、金属製多孔膜にて捕捉された細胞の取り扱い性を向上させることができる。なお、表面張力は、流体の粘性に応じて、金属製多孔膜の表面状態、貫通孔の形状、開口面積を変更することによって、制御することができる。

[0014] また、前記金属製多孔膜の前記第2主面が平坦面であり、前記第1主面における前記濾過部に相当する面が、前記濾過部の中心側が低くかつ前記枠部側が高くなるような凹面である、ようにしてもよい。

[0015] 凹面を利用した流体溜まりを利用したい場合には、凹面である第1主面側にて細胞を捕捉し、一方、流体溜まりを形成せずに流体抜けを良くしたい場合には、平坦面である第2主面側にて細胞を捕捉することができる。このように目的に応じて第1主面と第2主面とを使い分けることにより、細胞濾過フィルタの取り扱い性を向上できる。

[0016] また、前記金属製多孔膜の第2主面沿いの方向において、前記枠部の幅は、前記濾過部における隣接する前記貫通孔間の距離よりも大きい、ようにしてもよい。

[0017] このように枠部の幅と、隣接する貫通孔間の距離との大小関係を設けることにより、例えば、レジスト像を用いためっき処理により、濾過部における

膜厚の大小を設けることができる。よって、金属製多孔膜にて捕捉された細胞の取り扱い性を向上させることができる細胞濾過フィルタを提供することができる。

[0018] 以下、本発明に係る実施の形態について、添付の図面を参照しながら説明する。また、各図においては、説明を容易なものとするため、各要素を誇張して示している。

[0019] (実施の形態1)

(フィルタの全体構成)

図1は、本発明に係る実施の形態1の細胞濾過フィルタ1（以降、フィルタ1とする。）の概略図を示す。図2は、フィルタ1の部分拡大図を示す。また、フィルタ1の周縁付近の部分拡大平面図を図3に示す。図2中のX、Y方向は、それぞれフィルタ1の表面沿いの方向であって互いに直交する方向であり、Z方向は、フィルタ1の厚み方向であり、X方向およびY方向に直交する方向である。

[0020] 図1および図3に示すように、フィルタ1は、厚み方向に貫通する複数の貫通孔11を有する金属製多孔膜10を備える。金属製多孔膜10は、複数の貫通孔11が配置されている領域である濾過部R1と、濾過部R1を囲むように配置された領域である枠部R2とを有する。本実施の形態1では、濾過部R1は円形状の領域であり、枠部R2は円環状の領域であり、枠部R2は濾過部R1を周縁側から保持するような領域である。また、枠部R2には貫通孔11が形成されていない。また、フィルタ1において、金属製多孔膜10の枠部R2を挟持するような部材が備えられ、フィルタ1のハンドリング性を高めるようにしてもよい。なお、本実施の形態1では、濾過部R1と枠部R2とが一体に形成されている場合を例とするが、濾過部R1と枠部R2とが互いに別体として形成され、枠部R2が濾過部R1を保持するような場合であってもよい。また、濾過部R1の形状は円形状に限られず、正方形、長方形、楕円形状など、他の形状であってもよい。

[0021] 金属製多孔膜10は、濾過対象物を含む流体を貫通孔11にて通過させる

ことにより、流体中から濾過対象物を分離するものである。本明細書において、「濾過対象物」とは、金属製多孔膜 10 によって濾過する対象物を意味する。濾過対象物の例としては、生物由来物質や PM_{2.5} 等が含まれる。

「生物由来物質」とは、細胞（真核生物）、細菌（真性細菌）、ウィルス等の生物に由来する物質を意味する。細胞（真核生物）としては、例えば、人工多能性幹細胞（iPS細胞）、ES細胞、幹細胞、間葉系幹細胞、単核球細胞、単細胞、細胞塊、浮遊性細胞、接着性細胞、神経細胞、白血球、再生医療用細胞、自己細胞、がん細胞、血中循環がん細胞（CTC）、HL-60、HEL A、菌類を含む。細菌（真性細菌）としては、例えば、大腸菌、結核菌を含む。

[0022] 図1に示すように、金属製多孔膜 10 は、円形の金属メッシュである。また、金属製多孔膜 10 は、図2に示すように、互いに対向する第1主面 PS1 と第2主面 PS2 を有し、両主面を貫通する複数の貫通孔 11 を有する構造体である。複数の貫通孔 11 は、金属製多孔膜 10 の濾過部 R1 において、第1主面 PS1 および第2主面 PS2 上に周期的に配置されている。金属製多孔膜 10 は、例えば、ニッケルを主材料として形成されている。金属製多孔膜 10 の主材料は金属であればよく、例えば、金、銀、銅、ニッケル、ステンレス鋼、パラジウム、チタン、およびこれらの合金であってもよい。特に、金属製多孔膜 10 の主材料としては、生物由来物質を捕捉する場合、生物由来物質との生体親和性の観点から、金、ニッケル、ステンレス、チタンが好ましい。

[0023] 図2および図3に示すように、金属製多孔膜 10 は、マトリックス状に一定の間隔で複数の貫通孔 11 が配置された板状構造体（格子状構造体）である。複数の貫通孔 11 は、金属製多孔膜 10 の第1主面 PS1 側から見て、即ち Z 方向に見て正方形の形状を有する。複数の貫通孔 11 は、正方形の各辺と平行な2つの配列方向、即ち図2中の X 方向と Y 方向に等しい間隔で設けられている。なお、貫通孔 11 は、正方形に限定されず、例えば長方形や円や楕円などでもよい。また、孔の配列も正方格子配列に限定されず、例え

ば方形配列であれば、2つの配列方向の間隔は等しくない長方形配列でもよく、三角格子配列や準周期配列などでもよい。

[0024] 貫通孔11の形状や寸法は、濾過する濾過対象物の大きさ、形状に応じて適宜設計される。本実施の形態1において、貫通孔11は、例えば、金属製多孔膜10の第1主面PS1側から見て、即ちZ方向から見て正方形であり、縦 $0.1\mu\text{m}$ 以上 $50\mu\text{m}$ 以下、横 $0.1\mu\text{m}$ 以上 $50\mu\text{m}$ 以下に設計される。貫通孔11間の間隔は、例えば、貫通孔11の1倍より大きく10倍以下であり、より好ましくは貫通孔11の3倍以下である。あるいは、開口率にして10%以上が好ましい。また、金属製多孔膜10の第2主面PS2沿いの方向において、枠部R2の幅は、濾過部R1における隣接する貫通孔11間の距離（貫通孔11の端縁間の距離）よりも大きく設定されている。

[0025] ここで、本実施の形態1のフィルタ1の構造を示す模式図を図4に示す。図4において、(A)はフィルタ1の模式平面図であり、(B)はフィルタ1の模式断面図である。

[0026] 図4(B)に示すように、フィルタ1の金属製多孔膜10は、均一な膜厚を有しているのではなく、中央側の膜厚が周縁側に比し小さくなるように形成されている。具体的には、金属製多孔膜10の濾過部R1内において、濾過部R1の中心における膜厚が、濾過部R1の中心よりも枠部R2に近い位置における金属製多孔膜10の膜厚よりも小さくなっている。

[0027] 図4(A)に示すように、濾過部R1の全体は、中心をP1とする半径D3の円形状の領域となる。濾過部R1において、中心P1に対して、半径D1、半径D2の仮想円C1、C2を描画する。ここで半径D1は半径D3 $\times$ 1/3であり、半径D2は半径D3 $\times$ 2/3である。濾過部R1において、仮想円C1にて囲まれた円形状の領域を中央側領域R11とし、仮想円C1と仮想円C2とで挟まれた円環状の領域を中間領域R12とし、仮想円C2の外周側の円環状の領域を周縁側領域R13とする。さらに、濾過部R1の平面視において、濾過部R1の中心P1を通る仮想直線Lを描画したとき、仮想直線Lと仮想円C1との交点（第1の位置）をP2、仮想直線Lと仮想

円C 2との交点（第2の位置）をP 3とする。

[0028] 図4（B）は、図4（A）に示す金属製多孔膜10における仮想直線Lの模式断面図である。図4（B）に示すように、金属製多孔膜10の濾過部R 1内において、枠部R 2から離れた中央側領域R 1 1における膜厚が、中央側領域R 1 1よりも枠部R 2に近い周縁側領域R 1 3における膜厚よりも小さく形成されている。さらに、濾過部R 1内において、中央側領域R 1 1と周縁側領域R 1 3との間に位置する中間領域R 1 2における膜厚は、中央側領域R 1 1の膜厚よりも大きく、周縁側領域R 1 3の膜厚よりも小さく形成されている。具体的には、中心P 1における膜厚をT 1、交点P 2における膜厚をT 2、交点P 3における膜厚をT 3とした場合、それぞれ膜厚は、 $T 1 < T 2 < T 3$ の関係を満たしている。すなわち、金属製多孔膜10の濾過部R 1内において、濾過部R 1の中心P 1から放射方向（すなわち、枠部R 2）に向かって、膜厚が増加するように、膜厚が設定されている。また、膜厚は、連続的または段階的に増加するようにしてもよい。

[0029] また、図4に示すように、金属製多孔膜10の第2主面P S 2は平坦面として形成されており、第1主面P S 1における濾過部R 1に相当する面が、濾過部R 1の中心P 1側よりも枠部R 2側が高くなるような凹面として形成されている。金属製多孔膜10の枠部R 2は膜厚T 0が概ね一定の厚さに形成され、膜厚T 0は周縁側領域R 1 3における交点P 3の膜厚T 3以上となっている。

[0030] このような本実施の形態1の金属製多孔膜10は、例えば、直径8 mm（枠部R 2の外形）、枠部R 2の幅寸法1 mm、隣接する貫通孔1 1の間隔が1 μ m以上500 μ m以下に形成される。また、濾過部R 1は直径6 mmであり、濾過部R 1において、枠部R 2に近い交点P 3における膜厚T 3が1.1 μ m、中央P 1における膜厚T 1が0.8 μ mに形成される。

[0031] なお、図4（A）および（B）に示す領域R 1 1、R 1 2、R 1 3を用いた説明は、濾過部R 1の中心P 1から枠部R 2に向かって、膜厚が増加していることを説明することを目的とするものである。そのため、仮想円C 1の

半径 D_1 が半径 $D_3 \times 1/3$ 、仮想円 C_2 の半径 D_2 が半径 $D_3 \times 2/3$ である場合に限られない。例えば、それぞれの半径が $D_1 < D_2 < D_3$ の関係を有した仮想円を用いても同様の説明を行うことができる。

[0032] (フィルタの製造方法)

次に、本実施の形態 1 のフィルタ 1 の製造方法の一例について説明する。フィルタ 1 の製造方法のフローチャートを図 5 に示し、フィルタ 1 の製造方法におけるそれぞれの製造過程の断面図を図 6 (A) ~ 図 6 (F) に示す。

[0033] まず、図 5 のステップ S 2 1 (銅薄膜の形成) において、金属膜の形成を行う。図 6 (A) に示すように、シリコンなどの基板 3 1 上に金属膜を形成する。金属膜を形成する金属としては、例えば、銅が用いられて、銅薄膜 3 2 が基板 3 1 上に形成される。銅薄膜 3 2 は、例えば蒸着またはスパッタリングにより形成することができる。スパッタリングにて形成した方が、蒸着にて形成される場合と比べて、表面膜質を良好なものとすることができる。この銅薄膜 3 2 が、後述するめっき処理の際に給電電極として用いられる。また、基板 3 1 と銅薄膜 3 2 との間に接着性確保を目的として中間層 (例えば、Ti 膜) を形成してもよい。

[0034] 次に、図 6 (B) に示すように、銅薄膜 3 2 上にレジスト膜 3 3 を形成する (ステップ S 2 2 : レジスト膜の形成)。具体的には、銅薄膜 3 2 上に、例えばスピコートによりレジストの塗布を行い、乾燥処理を行うことにより、レジスト膜 3 3 を形成する。レジスト膜 3 3 は、例えば $2 \mu\text{m}$ 程度の厚さに形成される。

[0035] 次に、図 6 (C) に示すように、レジスト膜 3 3 に対して、露光および現像処理を行い、レジスト膜 3 3 から金属製多孔膜 1 0 に相当する部分が除去された溝部 3 4、3 5 を有するレジスト像 3 6 を形成する (ステップ S 2 3 : 露光・現像 (レジスト像形成))。溝部 3 4 は、金属製多孔膜 1 0 の濾過部 R 1 に形成された溝部分であり、溝部 3 5 は、枠部 R 2 に形成された溝部分である。溝部 3 4 の開口幅 W_1 が金属製多孔膜 1 0 における隣接する貫通孔 1 1 間の距離に相当し、溝部 3 5 の開口幅 W_2 が枠部 R 2 の幅に相当する

。すなわち、溝部34の開口幅W1は、溝部35の開口幅W2に比して小さくなっている。また、溝部34、35の底では、銅薄膜32が露出された状態となっている。

[0036] 次に、図6(D)に示すように、レジスト像36において、溝部34および溝部35内に金属を主材料として析出させて、溝部34、35内に金属製多孔膜10を形成する(ステップS24:めっき処理)。金属製多孔膜10は、例えば、銅薄膜32を給電電極として電解めっき法を行うことにより形成され、析出させる金属としてはニッケルが用いられる。

[0037] 上述したように、レジスト像36において、溝部34の開口幅W1は、溝部35の開口幅W2に比して小さく形成されている。また、レジスト像36において、中央側に溝部34が密集して設けられ、これらの溝部34を囲むように溝部35が円環状に設けられている。このようなレジスト像36に対してめっき処理が行われると、開口幅の大きな溝部35にはめっき液が入り込みやすく、一方、開口幅の小さな溝部34にはめっき液が入り込み難くなる。また、溝部34が配置されている領域であっても、溝部34の周囲が別の溝部34で囲まれた状態にある濾過部R1の中央側領域R11に相当する部分では、枠部R2の近くに位置する周縁側領域R13に相当する部分と比べて、溝部34内にめっき液が入り込み難くなる。これは、溝部34を形成するレジスト像36の凸状部分が、密集していることによって、溝部34内へのめっき液の入り込みを阻害しているものと考えられる。また、めっき速度を大きく設定する程、このようなめっき液の入り込み易さの違いを顕著なものとすることができる。

[0038] このようにめっき処理が行われると、溝部34、35内に入り込んだめっき液が析出し、めっき液の入り込んだ量に比例した膜厚の析出金属による膜が形成される。図6(D)に示すように、溝部35に形成される金属製多孔膜10の膜厚T0が最も大きくなる。溝部34についても周縁側領域R13と中間領域R12との境界(交点P3)の膜厚T3、中間領域R12と中央側領域R11との境界(交点P2)の膜厚T2、中央側領域R11における

中心P 1の膜厚T 1の順で、膜厚が小さくなる。

[0039] 次に、図6（E）に示すように、溶剤（例えば、アセトン等）への浸漬を行って、レジスト像3 6を溶解して、銅薄膜3 2から剥離させる（ステップS 2 5：レジスト像の除去）。

[0040] その後、図6（F）に示すように、銅薄膜3 2および基板3 1の除去を行う（ステップS 2 6：基板・銅薄膜の除去）。具体的には、エッチング液を用いて、銅薄膜3 2をエッチングにより除去することにより、金属製多孔膜1 0を基板3 1から剥離する。

[0041] このような手順により、複数の貫通孔1 1が形成された濾過部R 1と、濾過部R 1の周囲に配置された枠部R 2とを有する金属性多孔膜1 0が形成される。また、金属製多孔膜1 0における枠部R 2の膜厚T 0、濾過部R 1の交点P 3の膜厚T 3、交点P 2の膜厚T 2、中心P 1の膜厚T 1の順で、膜厚が小さくなるように、第1主面P S 1が凹面となる。一方、金属製多孔膜1 0の第2主面P S 2は、銅薄膜3 2に接していた面であるため、平坦面となる。以上の製造方法により、一方の主面を凹面、他方の主面を平坦面とする金属製多孔膜1 0を備えるフィルタ1が製造される。

[0042] このようなフィルタ1の製造方法は、1枚の基板3 1から1枚の金属製多孔膜1 0が製造される場合に限られない。例えば、図7に示すように、1枚の基板1 3 1上に複数枚の金属製多孔膜1 0に対応するレジスト像3 6の集合体であるレジスト像1 3 6を形成して、複数の金属製多孔膜1 0を同時に製造するような場合であってもよい。

[0043] 本実施の形態1のフィルタ1によれば、金属製多孔膜1 0の濾過部R 1において、濾過部R 1の中心P 1の膜厚T 1が、中心P 1よりも枠部R 2に近い位置における膜厚T 2、T 3よりも小さくなるように、第1主面P S 1が凹面として形成されている。これにより、凹面が形成された第1主面P S 1で細胞を捕捉するような場合には、流体の表面張力により凹面に流体溜まりが形成されやすくなる。例えば、培養液を液溜まりとして凹面に溜めた状態にて捕捉された細胞を取り扱うことにより、細胞の乾燥を抑制しながら、分

析等の処理を行うことができる。よって、金属製多孔膜 10 にて捕捉された細胞の取り扱い性を向上させることができる。

[0044] また、濾過部 R 1 内において、濾過部 R 1 の中心 P 1 から枠部 R 1 に向かって、金属製多孔膜 10 の膜厚が連続的にまたは段階的に増加しているようにすることで、金属製多孔膜 10 に滑らかな凹面を形成することができる。これにより、表面張力の作用により凹面に流体溜まりを形成しやすくでき、金属製多孔膜 10 にて捕捉された細胞の取り扱い性をさらに向上させることができる。

[0045] また、金属製多孔膜の第 2 主面 P S 2 が平坦面であり、第 1 主面 P S 1 が凹面としている。これにより、例えば、凹面を利用した流体溜まりを利用したい場合には、凹面である第 1 主面 P S 1 側にて細胞を捕捉することができる。一方、流体溜まりを形成せずに流体抜けを良くしたい場合には、平坦面である第 2 主面 P S 2 側にて細胞を捕捉することができる。このように目的に応じて第 1 主面 P S 1 と第 2 主面 P S 2 とを使い分けることにより、細胞濾過フィルタの取り扱い性を向上できる。

[0046] また、金属製多孔膜 10 において、枠部 R 2 の幅が、濾過部 R 1 における隣接する貫通孔間 11 の距離よりも大きく形成されている。このように枠部 R 2 の幅と、隣接する貫通孔 11 間の距離との大小関係を設けることにより、例えば、レジスト像 36 を用いためっき処理において、溝部 34、35 へのめっき液の入り込み易さに差異を設けることができる。よって、濾過部 R 1 が凹面となるように膜厚の大小を設けることができ、金属製多孔膜 10 にて捕捉された細胞の取り扱い性を向上させることができるフィルタ 1 を提供することができる。

[0047] なお、上述の実施の形態の説明では、金属製多孔膜 10 の濾過部 R 1 内において、濾過部 R 1 の中心 P 1 から枠部 R 2 に向かって、膜厚が連続的にまたは段階的に増加するように凹面を形成する場合を例としている。しかしながら、本発明はこのような場合についてのみに限られない。例えば、濾過部 R 1 内において、枠部 R 2 側から濾過部 R 1 の中心 P 1 に向かって膜厚が増

加している箇所が一部に含まれているような場合であっても構わない。そのような場合であっても、濾過部 R 1 全体として、中央側領域 R 1 1 における平均膜厚が、周縁側領域 R 1 3 における平均膜厚よりも小さくなっていれば、本発明の効果を奏することができる。

[0048] 以下、本発明のフィルタの製造方法の実施例について説明する。

(実施例)

本実施例では、図 5 のステップ S 2 1 から S 2 6 のステップを実施することによりフィルタ 1 を作製した。

[0049] まず、ステップ S 2 1 において、シリコン製の基板の上面に銅薄膜を、スパッタリング装置を用いて形成した。スパッタリングガスとしてアルゴンガスをを用い、スパッタリング装置における真空度 $5.0 \times 10^{-4} \text{ Pa}$ 、印加電力 DC 500 W にて、銅薄膜を形成した。スパッタリング時間は 27 分とし、銅薄膜を形成した。

[0050] 次に、ステップ 2 2 において、スピコートを用いて、銅薄膜上に所定の膜厚のレジスト膜を形成した。具体的には、レジスト剤を銅薄膜上に塗布した後、窒素雰囲気下において 130°C にて溶剤を揮発させた後に冷却することで、レジスト膜を形成した。レジスト剤としては、ノボラック系樹脂と有機溶剤とを用い、スピコートの回転数 1130 rpm にて、 $2 \mu\text{m}$ の膜厚のレジスト膜を形成した。

[0051] 次に、ステップ S 2 3 において、レジスト膜に対して露光および現像処理を行い、金属製多孔膜に対応する溝部がレジスト膜に形成されたレジスト像を形成した。波長 365 nm を含んだエネルギー密度 2500 J/m^2 の光線を、レジスト膜に対して 0.25 秒間照射することにより露光を行った。その後、レジスト膜における露光部分をアルカリ性溶液に接触させることにより、露光部分を除去して溝部を形成した。レジスト像において、金属製多孔膜の枠部に相当する部分における溝部の開口幅を 0.8 mm とし、濾過部に相当する部分における溝部の開口幅を $0.8 \mu\text{m}$ とした。

[0052] 次に、ステップ S 2 4 において、先に形成した銅薄膜を給電電極として、

電解めっき法を用いて、ニッケル材料を主材料とするめっき膜からなる金属製多孔膜を、レジスト像の溝部内に形成した。まず、前処理として、銅薄膜およびレジスト像が形成された基板を、希硫酸に60秒浸漬させて、レジスト像の溝部の底において露出している銅薄膜の表面の活性化を行った。その後、スルファミン酸ニッケルめっき液（液温55℃、pH4.0）中にて基板を揺動させながら、銅薄膜を給電電極として電圧を印加して電解めっき処理を行った。めっき速度は0.5 $\mu\text{m}/\text{min}$ であった。

[0053] 次に、ステップS25において、溶剤への浸漬を行って、レジスト像を溶解して、銅薄膜から剥離させた。溶剤としてアセトン溶液を用い、アセトン溶液中で15分間超音波をかけることにより、レジスト像の溶解・剥離を促進させた。

[0054] 次に、ステップS26において、銅薄膜および基板の除去を行った。具体的には、エッチング液として、60%過酸化水素水と酢酸と純水とを1:1:20の体積比で混合作製した水溶液に、25℃の環境下にて48時間浸漬することで銅薄膜に対するエッチングを行った。これにより、銅薄膜および基板が除去されて、実施例にかかる金属製多孔膜を備えるフィルタが完成した。

[0055] 本実施例にかかる金属製多孔膜を測定したところ、枠部R2の外形（すなわち、金属製多孔膜の直径）が8mm、濾過部R1の直径が6mm、濾過部R1の中心P1の膜厚が0.7 μm 、周縁側領域R13と中間領域R12との境界（交点P3）の膜厚が1.2 μm であった。

[0056] なお、上記様々な実施の形態のうちの任意の実施の形態を適宜組み合わせることにより、それぞれの有する効果を奏することができる。

産業上の利用可能性

[0057] 本発明は、フィルタの濾過部における第1主面および第2主面の少なくともいずれかの表面の一部に凹面を形成しており、凹面が形成された側で細胞を捕捉するような場合には、流体の表面張力により凹面に流体溜まりが形成されやすくすることができる。これにより、捕捉された細胞の乾燥を抑制す

ることができ金属製多孔膜にて捕捉された細胞の取り扱い性、および金属製多孔膜の取り扱い性を向上させることができる。よって、このようなフィルタが利用される種々の技術分野、例えば、化学分析、創薬・製薬、臨床検査、公衆衛生管理、環境計測等の分野への適用が有用である。

符号の説明

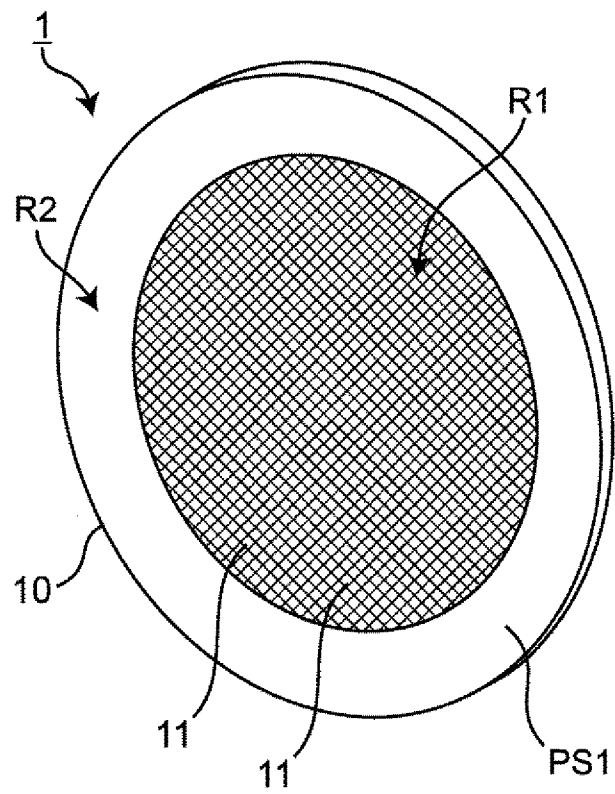
- [0058] 1 フィルタ
- 1 0 金属製多孔膜
- 1 1 貫通孔
- 3 1 基板
- 3 2 銅薄膜
- 3 3 レジスト膜
- 3 4、3 5 溝部
- 3 6 レジスト像
- P S 1 第1主面
- P S 2 第2主面
- R 1 濾過部
- R 2 枠部
- R 1 1 中央側領域
- R 1 2 中間領域
- R 1 3 周縁側領域
- C 1、C 2 仮想円
- D 1、D 2、D 3 半径
- L 仮想直線
- P 1 中心
- P 2、P 3 交点
- T 0、T 1、T 2、T 3 膜厚
- W 1、W 2 開口幅

請求の範囲

- [請求項1] 細胞を濾過する細胞濾過フィルタであって、
互いに対向する第1主面と第2主面とを貫通する複数の貫通孔を有する金属性多孔膜を備え、
前記金属製多孔膜は、前記複数の貫通孔が配置された濾過部と、前記濾過部の外周を囲むように配置された枠部と、を有し、
前記濾過部内において、前記濾過部の中心における前記金属製多孔膜の膜厚は、前記濾過部の中心よりも前記枠部に近い位置における前記金属製多孔膜の膜厚よりも小さい、細胞濾過フィルタ。
- [請求項2] 前記濾過部内において、前記濾過部の中心から前記枠部に向かって、前記金属製多孔膜の膜厚が連続的または段階的に増加している、請求項1に記載の細胞濾過フィルタ。
- [請求項3] 前記金属製多孔膜の前記第2主面が平坦面であり、前記第1主面における前記濾過部に相当する面が、前記濾過部の中心側が低くかつ前記枠部側が高くなるような凹面である、請求項1または2に記載の細胞濾過フィルタ。
- [請求項4] 前記金属製多孔膜の第2主面沿いの方向において、前記枠部の幅は、前記濾過部における隣接する前記貫通孔間の距離よりも大きい、請求項1から3のいずれか1つに記載の細胞濾過フィルタ。

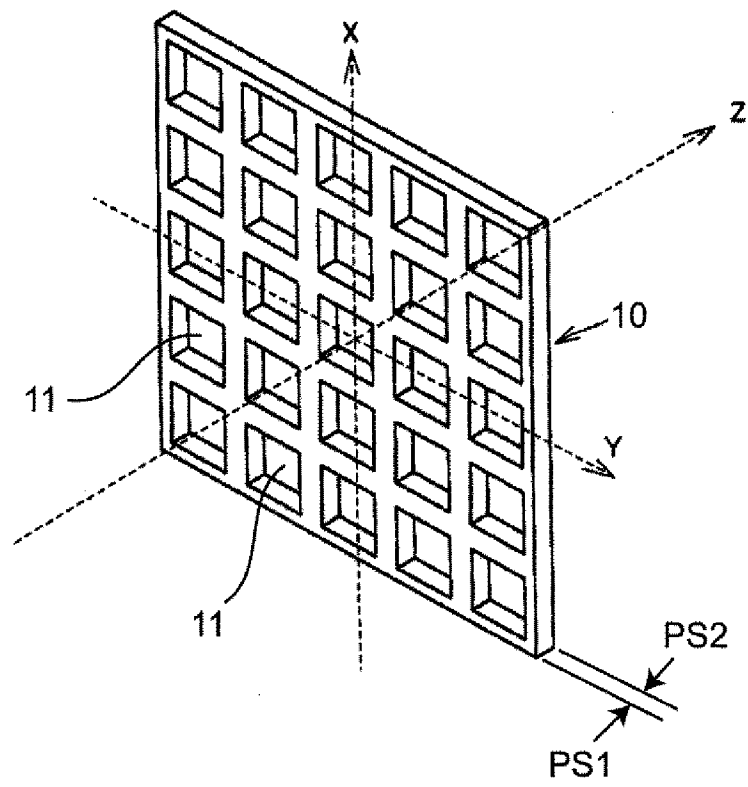
[図1]

図1



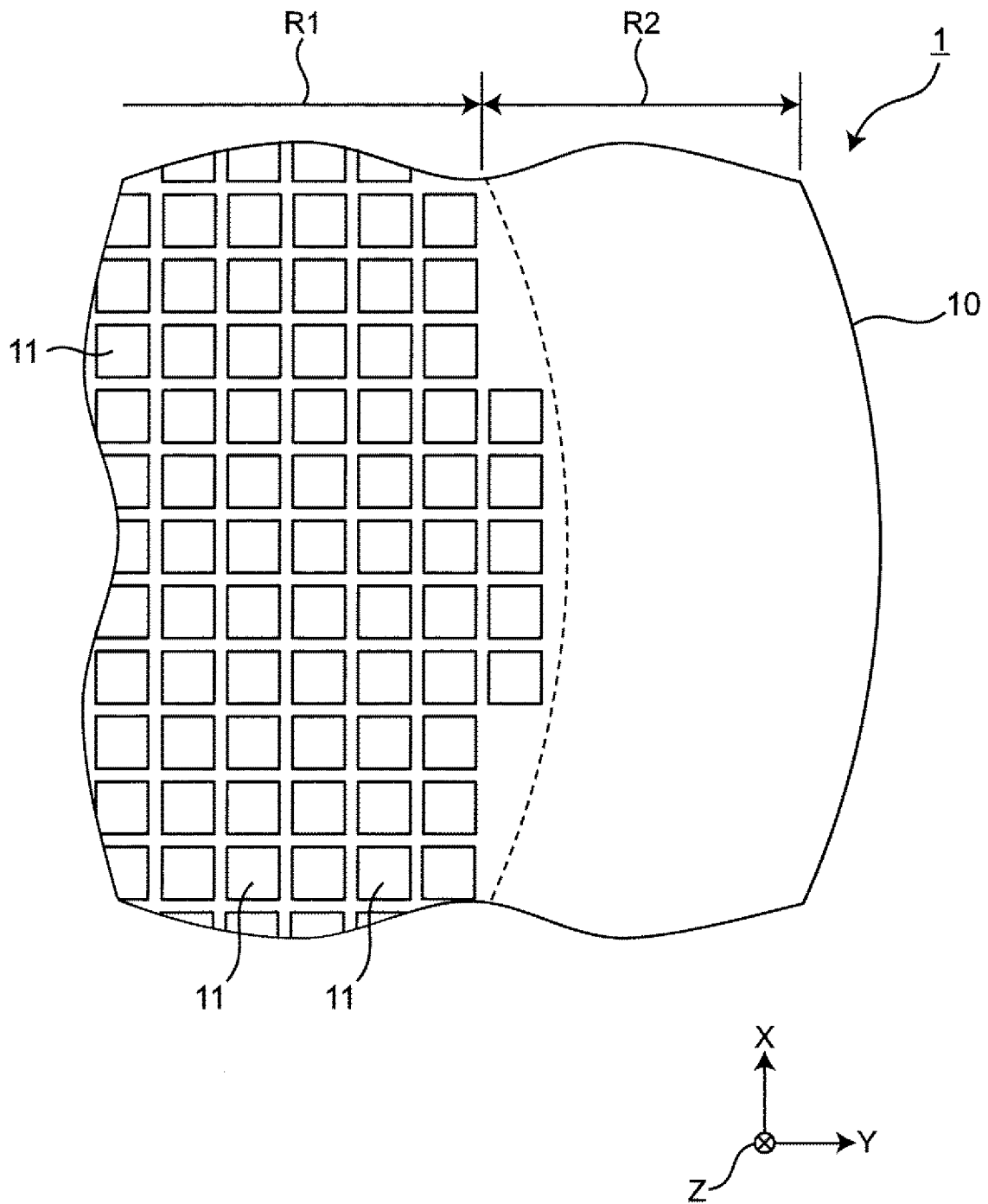
[図2]

図2



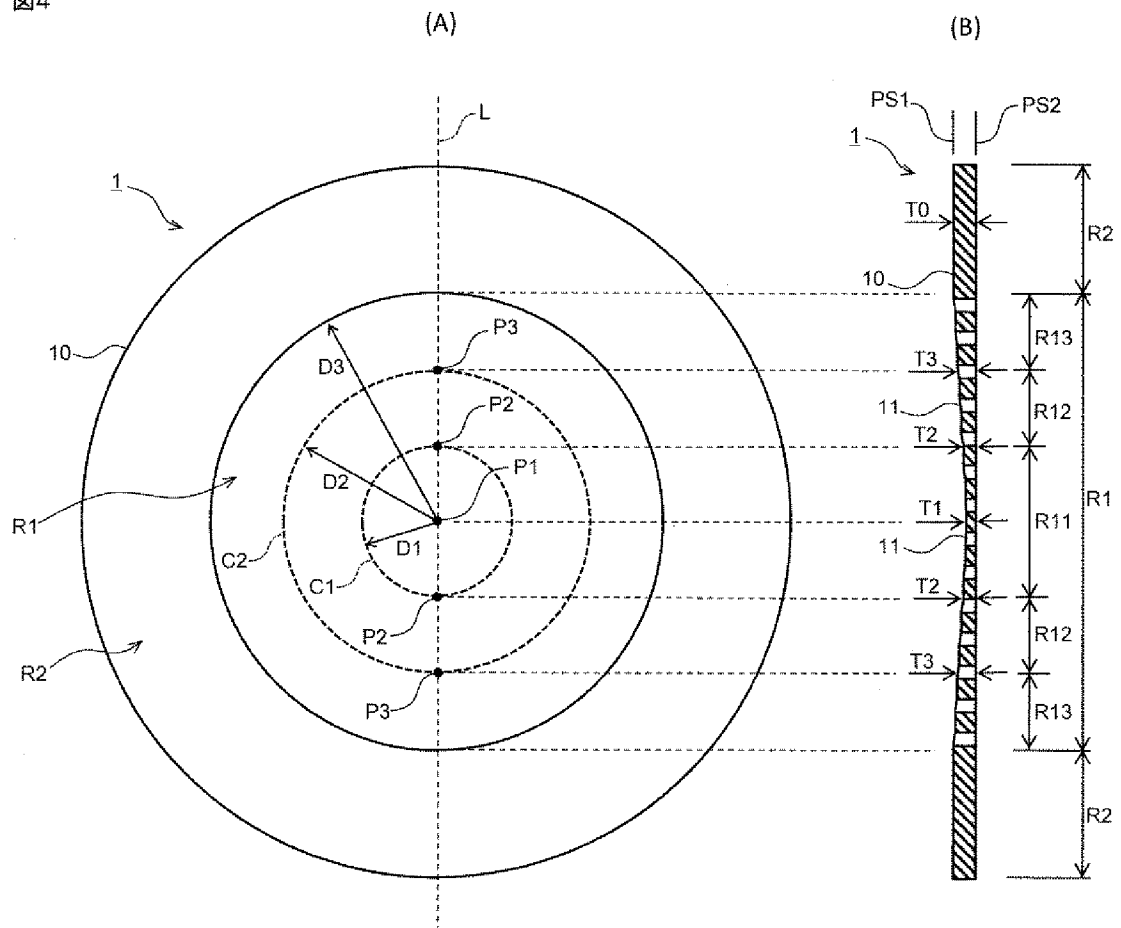
[図3]

図3



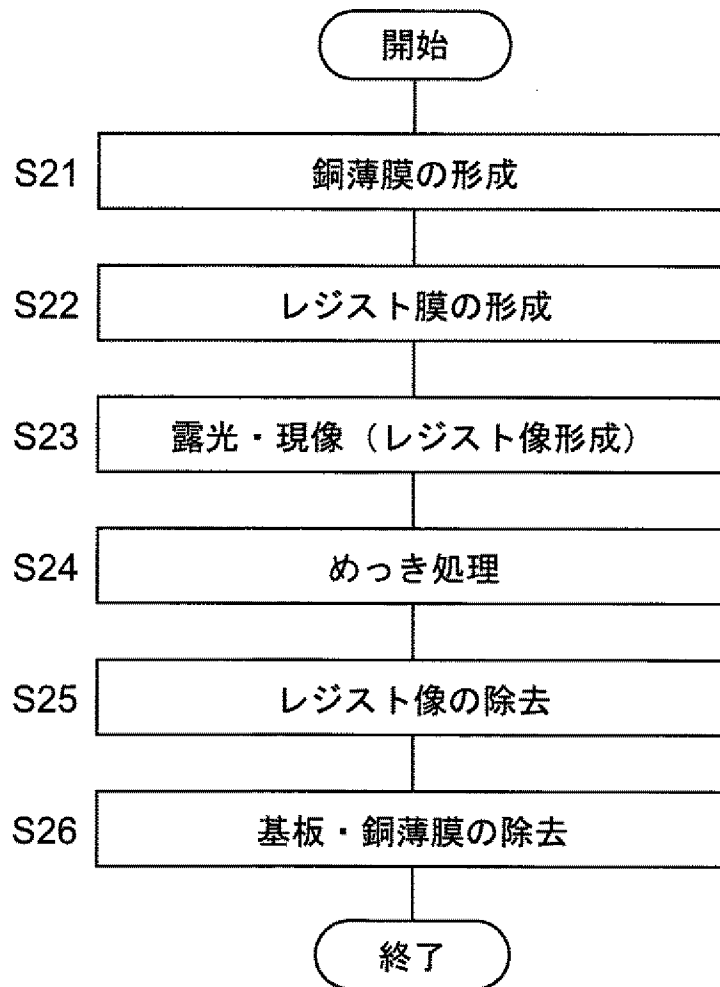
[図4]

図4

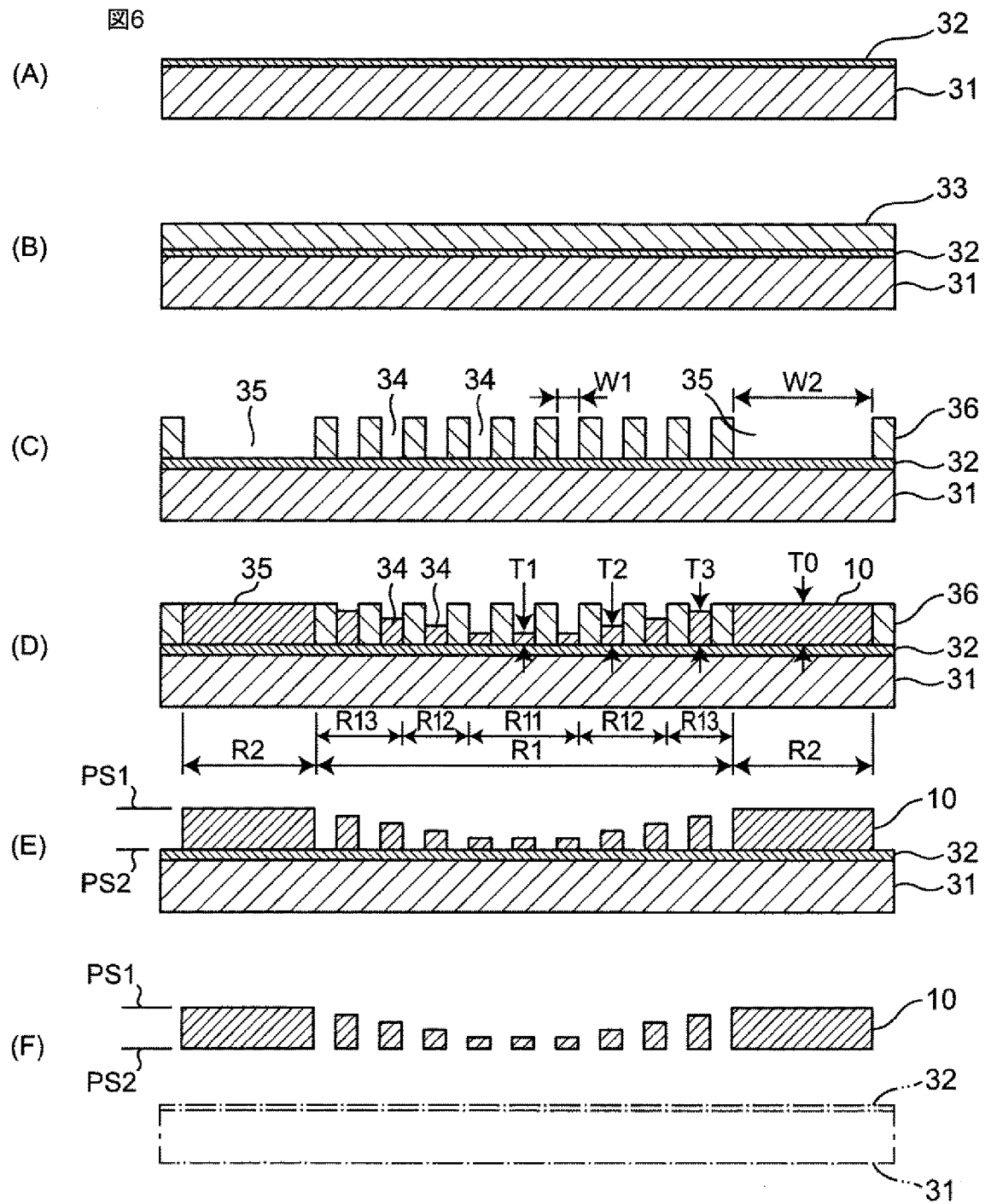


[図5]

図5

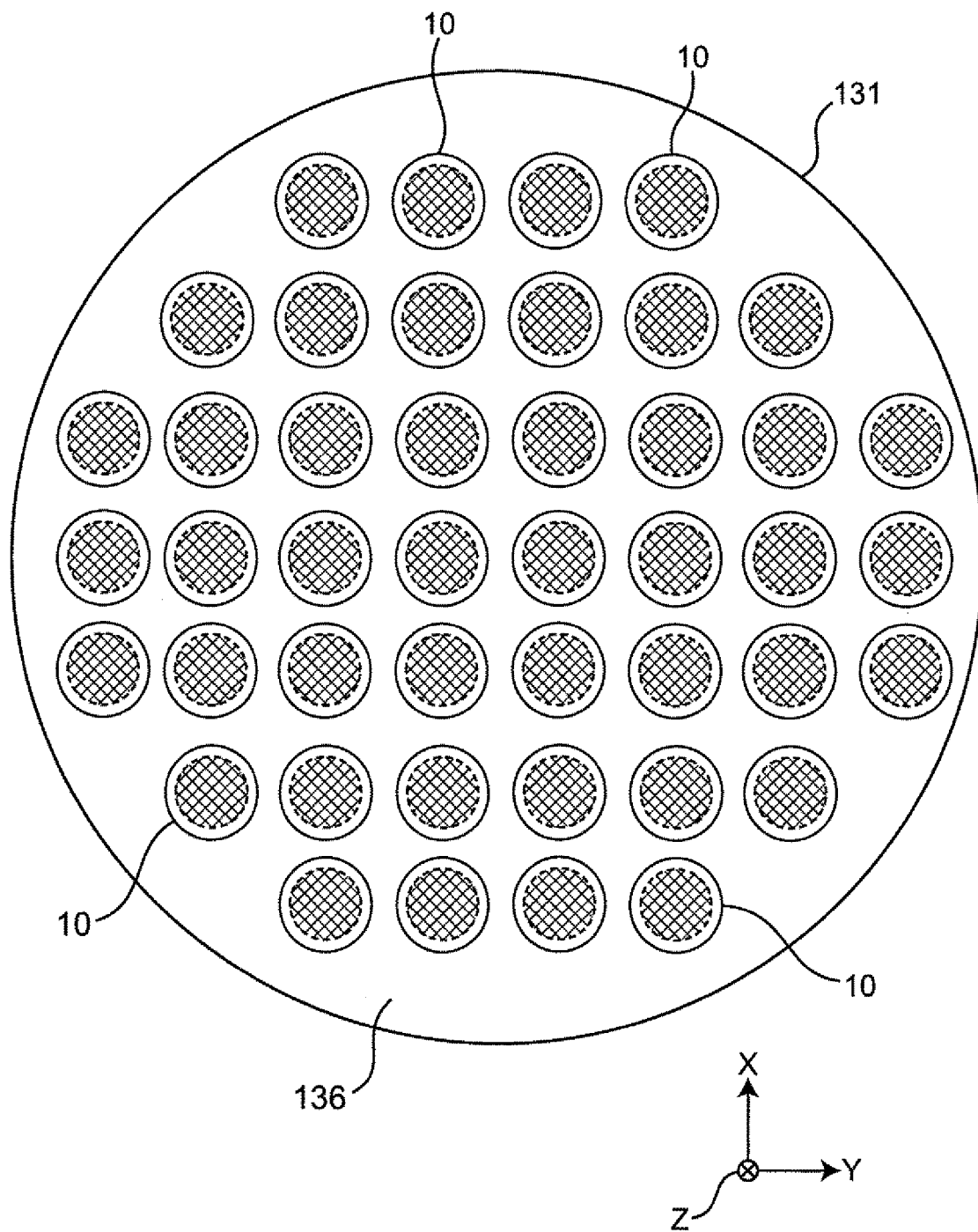


[図6]



[図7]

図7



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2018/005513

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl. C12M1/26 (2006.01) i, B01039/20 (2006.01) i, B01D71/02 (2006.01) i,
C12M1/12 (2006.01) i, G01N1/04 (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. C12M1/26, B01D39/20, B01D71/02, C12M1/12, G01N1/04

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) MEDLINE/Caplus/BIOSIS/WPIDS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP 2005-148048 A (JSR CORPORATION) 09 June 2005, entire text, in particular, see claims 1, 7, 11, paragraphs [0073], [0106], [0113]-[0117], [0121], fig. 7, 10(B) & US 2006/0252044 A1, entire text, in particular, see claims 1, 7, 11, paragraphs [0152], [0191], [0199]-[0205], fig. 7, 10(b) & WO 2004/097415 A1 & EP 1619500 A1	1, 3, 4 1, 3, 4
Y	WO 2017/022810 A1 (OPTNICS PRECISION CO., LTD.) 09 February 2017, entire text, in particular, claims 1, 3, paragraphs [0003]-[0005], [0023] & US 2017/0198248 A1, entire text, in particular, claim 1, paragraphs [0003]-[0005], [0029]	1, 3, 4
E, X	JP 6249124 B1 (MURATA MANUFACTURING CO., LTD.) 20 December 2017, entire text, in particular, claim 4, paragraphs [0111], [0113], [0116], fig. 5 (Family: none)	1, 3, 4



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

"I" 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

09 March 2018 (09.03.2018)

Date of mailing of the international search report

10 April 2018 (10.04.2018)

Name and mailing address of the ISA/

Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2018/005513

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2016/208362 A1 (MURATA MANUFACTURING. CO., LTD.) 29 December 2016, entire text, in particular, see claims 1, 2, paragraphs [0005], [0035], [0038], fig. 5 & US 201710216744 A	1-4
A	JP 2013-541958 A (CYTOGEN CO., LTD.) 21 November 2013, entire text, in particular, see claims 1, 8, paragraphs [0034], [0038], [0041], [0042], fig. 12-16 & WO 2012/057497 A2 & US 2013/0264272 A1 & EP 2634244 A2	1-4
A	WO 2015/012315 A1 (AICHI PREFECTURE) 29 January 2015, entire text, in particular, see claims 1, 2, paragraph [0017], fig. 2A, 2B, 2E & US 2016/0136552 A1 & EP 2857495 A1	1-4
A	YUSA, A. et al., "Development of a New Rapid Isolation Device for Circulating Tumor Cells (CTCs) Using 3D Palladium Filter and Its Application for Genetic Analysis", PLOS One, 2014, vol. 9, no. 2, e88821(pp. 1, 11), entire text, in particular, see p. 1, abstract, p. 4, fig. 1, p. 5, fig. 2	1-4

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C12M1/26(2006.01)i, B01D39/20(2006.01)i, B01D71/02(2006.01)i, C12M1/12(2006.01)i, G01N1/04(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. C12M1/26, B01D39/20, B01D71/02, C12M1/12, G01N1/04

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)
MEDLINE/Caplus/BIOSIS/WPIDS (STN)

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
X ----- Y	JP 2005-148048 A (JSR 株式会社) 2005.06.09, 全文、 特に、請求項 1、7 及び 11、段落【0073】、【0106】、【0113】ないし【0117】 及び【0121】、並びに図 7 及び 10(B)参照 & US 2006/0252044 A1, 全文、特に、請求項 1、7 及び 11、段落[0152]、 [0191]、[0199]ないし[0205]、並びに Fig.7 及び 10(b)参照 & WO 2004/097415 A1 & EP 1619500 A1	1,3,4 ----- 1,3,4

☑ 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

09.03.2018

国際調査報告の発送日

10.04.2018

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)
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)

佐藤 巖

電話番号 03-3581-1101 内線 3448

4 B

3334

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
Y	WO 2017/022810 A1 (株式会社オプトニクス精密) 2017.02.09, 全文、 特に、請求項 1 及び 3、段落[0003]ないし[0005]及び[0023]参照 & US 2017/0198248 A1, 全文、特に、請求項 1、段落[0003]ないし[0005] 及び[0029]参照	1,3,4
E,X	JP 6249124 B1 (株式会社村田製作所) 2017.12.20, 全文、 特に、請求項 4、段落【0111】、【0113】及び【0116】並びに図 5 参照 (ファミリーなし)	1,3,4
A	WO 2016/208362 A1 (株式会社村田製作所) 2016.12.29, 全文、 特に、請求項 1 及び 2、段落[0005]、[0035]及び[0038]、並びに図 5 参照 & US 2017/0216744 A	1-4
A	JP 2013-541958 A (サイトゲン カンパニー リミテッド) 2013.11.21, 全文、特に、請求項 1 及び 8、段落【0034】、【0038】、【0041】及び【0042】、 並びに図 12 ないし 16 参照 & WO 2012/057497 A2 & US 2013/0264272 A1 & EP 2634244 A2	1-4
A	WO 2015/012315 A1 (愛知県) 2015.01.29, 全文、 特に、請求項 1 及び 2、段落[0017]、並びに図 2A、2B 及び 2E 参照 & US 2016/0136552 A1 & EP 2857495 A1	1-4
A	YUSA, A. et al., Development of a New Rapid Isolation Device for Circulating Tumor Cells (CTCs) Using 3D Palladium Filter and Its Application for Genetic Analysis, PLOS One, 2014, Vol.9, No.2, e88821(pp.1-11), 全文、 特に、第 1 頁 Abstract、第 4 頁 Figure 1 及び第 5 頁 Figure 2 参照	1-4