



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201619369 A

(43)公開日：中華民國 105 (2016) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：104133301

(22)申請日：中華民國 104 (2015) 年 10 月 08 日

(51)Int. Cl. : C12M1/00 (2006.01)

(30)優先權：2014/10/08 日本

2014-207218

(71)申請人：日立化成股份有限公司 (日本) HITACHI CHEMICAL COMPANY, LTD. (JP)
日本

(72)發明人：古田土明夫 KOTATO, AKIO (JP)；菊原得仁 KIKUHARA, YOSHIHITO (JP)；小
田切大平 ODAGIRI, TAIHEI (JP)；金友正文 KANETOMO, MASAFUMI (JP)

(74)代理人：李世章

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：4 項 圖式數：16 共 48 頁

(54)名稱

細胞捕捉元件

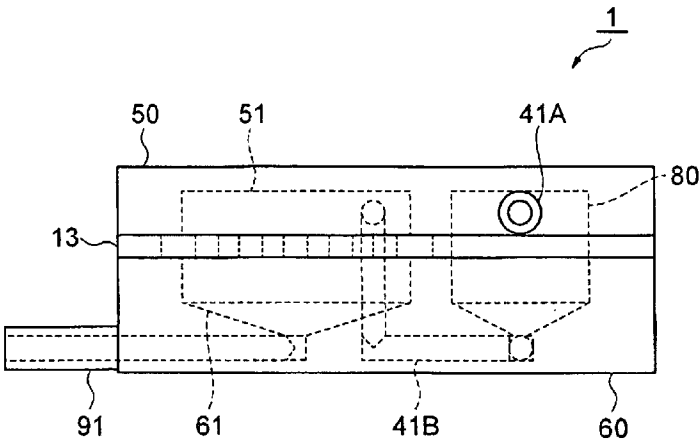
(57)摘要

本發明是一種細胞捕捉元件，其具備：1 條以上的導入流道，其用於將待檢液或處理液導入至內部，該待檢液包含細胞，該處理液用於對待檢液中的細胞進行處理；排出流道，其用於將待檢液或處理液排出至外部；過濾器，其於厚度方向上形成有複數個貫通孔，且配置在導入流道與排出流道之間的流道上，使得待檢液或處理液能通過該貫通孔；導入區域，其位於導入流道與排出流道之間的流道上，且形成於過濾器與導入流道之間；排出區域，其形成於過濾器與排出流道之間；及，殼體部，其將導入流道的至少一部分、導入區域及排出區域收容於內部；並且，該細胞捕捉元件進一步具備前處理部，該前處理部設置於至少 1 條導入流道上之與連接至導入區域的連接部分分開的位置，並且該前處理部由直徑大於導入流道的直徑之空間區域所形成。

指定代表圖：

第3圖

- 符號簡單說明：
- 1 . . . 細胞捕捉元件
 - 13 . . . 框架材
 - 41A、41B . . . 待檢液側導入流道
 - 50 . . . 蓋構件
 - 51 . . . 導入區域
 - 60 . . . 收容構件
 - 61 . . . 排出區域
 - 80 . . . 第 2 前處理部
 - 91 . . . 排出流道



201619369

【發明摘要】

C12M 1/00 (2006.01)

【中文發明名稱】細胞捕捉元件

【英文發明名稱】無

【中文】

本發明是一種細胞捕捉元件，其具備：1條以上的導入流道，其用於將待檢液或處理液導入至內部，該待檢液包含細胞，該處理液用於對待檢液中的細胞進行處理；排出流道，其用於將待檢液或處理液排出至外部；過濾器，其於厚度方向上形成有複數個貫通孔，且配置在導入流道與排出流道之間的流道上，使得待檢液或處理液能通過該貫通孔；導入區域，其位於導入流道與排出流道之間的流道上，且形成於過濾器與導入流道之間；排出區域，其形成於過濾器與排出流道之間；及，殼體部，其將導入流道的至少一部分、導入區域及排出區域收容於內部；並且，該細胞捕捉元件進一步具備前處理部，該前處理部設置於至少1條導入流道上之與連接至導入區域的連接部分分開的位置，並且該前處理部由直徑大於導入流道的直徑之空間區域所形成。

【英文】

無

【指定代表圖】第3圖。

【代表圖之符號簡單說明】

1 細胞捕捉元件

1 3 框架材

4 1 A 、 4 1 B 待檢液側導入流道

5 0 蓋構件

5 1 導入區域

6 0 收容構件

6 1 排出區域

8 0 第 2 前處理部

9 1 排出流道

【特徵化學式】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】細胞捕捉元件

【英文發明名稱】無

【技術領域】

【0001】 本發明有關一種細胞捕捉元件，其用於藉由過濾器等來捕捉侵入至待檢液中的特定細胞。

【先前技術】

【0002】 癌亦稱為「惡性腫瘤」，由於當其惡化時，會對生物體的生命維持造成嚴重障礙，因此一直在研究各種治療方法。在決定癌患者的治療方針時，是以癌是否轉移來作為基準。轉移是藉由以下方式來進行：癌細胞侵入至血管或淋巴管的內部，並經由血管或淋巴管的內部而擴散至體內，而使癌細胞遷移並停留於其他臟器上。因此，血中有無癌細胞和癌細胞量的測定，在預測癌的轉移時，成為重要的資訊。此種通過血管或淋巴管在人的體內循環的癌細胞，被稱為血中循環癌細胞(Circulating Tumor Cell, CTC)。

【0003】 作為捕捉CTC以進行轉移癌檢查或抗癌評價之先前技術，例如，如專利文獻1所示，已知一種利用過濾器等來捕獲CTC的方法。在專利文獻1中，示出使用過濾器的半導體技術的製造方法、收容過濾器之單元體(cell unit)的形狀、及流通血液和處理液之流道的結構。具體

而言，示出以下構造：藉由使包含癌細胞之血液在收容有過濾器之單元體中流動(流過)來捕獲癌細胞，並利用染色來確定(identification)存在於過濾器上的細胞與癌細胞相同。又，在專利文獻2、3中，揭示一種體液處理系統，其具備細胞處理匣，該細胞處理匣能夠使含有癌細胞和免疫細胞中的至少一者之細胞分散液通過，並對前述癌細胞和前述免疫細胞中的至少一者施加物理作用、化學作用及生理活性作用中的至少一種。又，在專利文獻4中，揭示一種微流體元件，其於鎳基板上具有微細貫通孔，且於鎳基板的上下具備上部構件與下部構件；該上部構件由聚二甲基矽氧烷(PDMS)製成且具備試料(sample)供給口，該下部構件具備試料排出口。

[先前技術文獻]

(專利文獻)

【0004】

專利文獻1：美國專利申請公開第2011/0053152號說明書

專利文獻2：日本特開2010-227011號公報

專利文獻3：日本特開2010-75191號公報

專利文獻4：日本特開2011-163830號公報

【發明內容】

[發明所欲解決的問題]

【0005】 然而，當使用專利文獻1～4所述的裝置時，在裝置的流道內混入空氣的情況下，存在檢體的處理效率顯著降低，進而測定精確度會降低之擔憂。又，亦存在處理液中的異物積累於過濾器上而妨礙細胞捕捉之擔憂。

【0006】 本發明是鑒於上述而完成，目的在於提供一種細胞捕捉元件，該細胞捕捉元件尤其可抑制空氣混入至捕捉細胞之過濾器附近，並移除液中的異物，再現性良好地進行細胞捕捉之處理。

[解決問題的技術手段]

【0007】 爲了達成上述目的，本發明的其中一形態的細胞捕捉元件是一種細胞捕捉元件，其具備：1條以上的導入流道，其用於將待檢液或處理液導入至內部，該待檢液包含細胞，該處理液用於對待檢液中的細胞進行處理；排出流道，其用於將前述待檢液或前述處理液排出至外部；過濾器，其於厚度方向上形成有複數個貫通孔，且配置在前述導入流道與前述排出流道之間的流道上，使得前述待檢液或前述處理液能通過該貫通孔；導入區域，其位於前述導入流道與前述排出流道之間的流道上，且形成於前述過濾器與前述導入流道之間；排出區域，其形成於前述過濾器與前述排出流道之間；及，殼體部，其將前述導入流道的至少一部分、前述導入區域及前述排出區域收容於內部；該細胞捕捉元件的特徵在於，其進一步具備前處理部，該前處理部設置於至少1條前述導入流道上之與連接

至前述導入區域的連接部分分開的位置，並且該前處理部由直徑大於前述導入流道的直徑之空間區域所形成。

【0008】藉由使前處理部設置於導入流道上，在流經導入流道的處理液或待檢液中混入的氣泡會分離，並存積在前處理部的空間區域中。此處，由於氣泡的比重小於液體比重，所以分離後的氣泡會移動至液體的上部並存積。因此，對於配置在比前處理部更後段的過濾器附近，可抑制向其供給摻雜有氣泡之處理液或待檢液，並再現性良好地實行捕捉細胞之處理。

【0009】此處，可設為下述態樣：前述前處理部具備第2過濾器，該第2過濾器於厚度方向上形成有複數個貫通孔，且以前述處理液或前述待檢液能通過該貫通孔的方式而配置。

【0010】藉由使前述處理部具備第2過濾器，能夠移除液中的異物，因此能夠再現性良好地在過濾器中實行捕捉細胞之處理。又，藉由將第2過濾器設置於前述處理部，移除氣泡的功效會提升，且捕捉細胞的處理的精度亦會提升。

【0011】又，可設為下述態樣：前述空間區域與前述導入區域之間的流道經由前述殼體部的外面。

【0012】此時，相較於將空間區域與導入區域之間的流道設置於殼體部的構成，能夠防止殼體部內部的結構複雜化，因此能夠減少製造成本。

【0013】 又，可設為下述態樣：前述導入區域的端部是彎曲的。藉由將導入區域的端部設為彎曲的形狀，能夠進一步防止氣泡存積在導入區域51。

[發明的功效]

【0014】 根據本發明，可提供一種細胞捕捉元件，其能夠再現性良好地實行捕捉細胞之處理。

【圖式簡單說明】

【0015】 第1圖是說明包含第1實施形態的細胞捕捉元件之細胞捕捉裝置的圖。

第2圖是第1實施形態的細胞捕捉元件的斜視圖。

第3圖是第1實施形態的細胞捕捉元件的前視圖。

第4圖是第1實施形態的細胞捕捉元件的俯視圖。

第5圖是第1實施形態的細胞捕捉元件的分解斜視圖。

第6圖是第1實施形態的細胞捕捉元件的分解斜視圖。

第7圖是第2實施形態的細胞捕捉元件的斜視圖。

第8圖是第2實施形態的細胞捕捉元件的前視圖。

第9圖是第2實施形態的細胞捕捉元件的俯視圖。

第10圖是第2實施形態的細胞捕捉元件的分解斜視圖。

第11圖是第2實施形態的細胞捕捉元件的分解斜視圖。

第12圖是第2實施形態的變化例的細胞捕捉元件的分解斜視圖。

第13圖是第3實施形態的細胞捕捉元件的前視圖。

第14圖是第3實施形態的細胞捕捉元件的俯視圖。

第15圖是第3實施形態的細胞捕捉元件的分解斜視圖。

第16圖是第3實施形態的細胞捕捉元件的分解斜視圖。

【實施方式】

【0016】 以下，參照附圖，詳細說明用於實施本發明之形態。再者，在圖式的說明中，對相同要素附加相同符號，省略重複說明。又，在本說明書中，由「～」所表示的數值範圍是表示以下範圍：包含「～」前後所述的數值，且將該等數值分別作為最小值和最大值。

【0017】（細胞捕捉裝置）

第1圖是說明包含第1實施形態的細胞捕捉元件之細胞捕捉裝置的構成的圖。細胞捕捉裝置是一種裝置，其藉由利用過濾器，對待檢液亦即血液進行過濾，來捕捉血液中所包含的細胞。又，針對藉由過濾器所捕捉到的細胞，藉由使用染色液等處理液進行染色，來特定細胞和計算細胞的個體數量等。在以下實施形態中，針對待檢液為血液且捕捉對象亦即細胞為血液中循環癌細胞（Circulating Tumor Cell：CTC）的情況，進行說明，

但是針對此點並無限定。例如，作為待檢液，可列舉血液、淋巴液等，作為捕捉對象亦即特定細胞，可列舉以CTC為首的稀有細胞、循環內皮細胞(Circulating endothelial cells: CEC)、血管循環內皮前驅細胞(Circulating endothelial progenitor cells: CEP)等。

【0018】如第1圖所示，細胞捕捉裝置100設置有下述構成：細胞捕捉元件1，其在內部設置有用於捕捉細胞之過濾器；處理液流道3，其由用於向細胞捕捉元件1供給處理液(試劑)之軟管所構成；待檢液流道4，其由用於向細胞捕捉元件1供給血液之軟管所構成。在處理液流道3的上游側設置有複數個處理液收容容器5，該複數個處理液收容容器5裝有互不相同的處理液(試劑)。作為投入至處理液收容容器5中的處理液，可列舉：用於對細胞進行染色的染色液、用於清洗被過濾器捕捉到的細胞等之清洗液、用於避免細胞變性、變質、腐敗等之固定液、可用於將染色液浸透於細胞內部之透過液等。第1圖所示之複數個處理液收容容器5被密封構件5A密封，但是此構成並無特別限定。

【0019】對複數個處理液收容容器5，分別插入已連接有軟管6之硬管6A，以形成個別的流道(處理液流道)。而且，這些流道與選擇閥8連接，藉由旋轉選擇閥8來選擇與處理液流道3連接的處理液，使插入至處理液收容容器5之硬管6A和軟管6與處理流道3連接，該處理液收容容

器5容置有所選擇的處理液。再者，硬管6A和軟管6的構成可適當變更。

【0020】 在與細胞捕捉元件1連接的待檢液流道4上，連接有血液收容容器10(待檢液收容容器)，該血液收容容器10的內部裝有含有特定細胞之血液來作為待檢液。對於細胞捕捉元件1，構成為並非同時供給處理液和血液，而是供給其中的任一者。對於供給處理液和血液中的哪一種液體之控制，是利用分別安裝於處理液流道3和待檢液流道4上之閥21、22，來進行切換。例如，在將血液供給至細胞捕捉元件1時，關閉閥21，並打開閥22。作為閥21、22，可使用夾緊閥(pinch valve)，其使軟管加壓變形而截斷軟管的流動。

【0021】 又，在向細胞捕捉元件1供給處理液和血液中的任一液體時，是藉由泵24的驅動來吸引目標液體，藉此來進行液體的供給，其中該泵24設置於細胞捕捉元件1下流側的由軟管所構成的排出流道9上。泵24的結構為可藉由旋轉數變化，來改變流道中的液體流速。作為泵24，例如可使用蠕動泵(週期性泵)，其使由對軟管加壓而造成的蠕動點依次移動。藉由泵14的驅動，處理液、血液等液體在處理液流道3或待檢液流道4的內部向細胞捕捉元件1方向流動，並供給至細胞捕捉元件1。而且，成為一種構造，使通過細胞捕捉元件1之液體，經由排出流道9流入至廢液容器16。利用該等構造，藉由設置於細胞捕

捉元件1內的流道上之過濾器來捕捉血液中的細胞，並且利用染色液對細胞進行染色。

【0022】在細胞捕捉元件1中，設置有至少1個前處理部，該前處理部能夠實行處理液或待檢液的前處理。具體而言，在連接至處理液流道3之流道上，設置有對處理液實行前處理之第1前處理部，並且，在連接至待檢液流道4之流道上，設置有對待檢液實行前處理之第2前處理部，該處理液流道3對細胞捕捉元件1供給處理液，而該待檢液流道4對細胞捕捉元件1供給血液。細胞捕捉元件1的詳情，於下文中描述。

【0023】上述各部的控制，是透過由控制部30（選擇手段）所實施的控制來進行。具體而言，選擇閥8、閥21、22、23及泵24的驅動，是藉由來自控制部30的指示而進行。在控制部30中附加有驅動機構，該驅動機構具備用於輸入可控制上述各部的驅動、停止等之程式的程式輸入功能，並根據由程式輸入功能所輸入的程式，如上所述地使各機器依次動作。藉由控制部30（選擇手段）來選擇使液體流動之線路，基於此選擇結果，由控制部30指示各部進行上述閥的開關和泵的驅動（送液手段）。

【0024】（細胞捕捉元件）

繼而，針對第1實施形態的細胞捕捉元件1，使用第2圖～第6圖來進行說明。第2圖是細胞捕捉元件的外觀斜視圖，第3圖是從細胞捕捉元件的正面觀察的構成圖，第

4圖是從細胞捕捉元件的頂面觀察的構成圖，第5圖和第6圖是細胞捕捉元件的分解斜視圖。

【0025】細胞捕捉元件1是構成爲：以蓋構件50與收容構件60來夾持框架材13而成，該框架材13包含過濾器11，該過濾器11具有複數個貫通孔12。蓋構件50和收容構件60是作爲殼體部來發揮功能。過濾器11被配置於在將蓋構件50和收容構件60組合時其內部所形成的空間中。過濾器11，例如是由金屬所構成，且於其厚度方向上形成有複數個貫通孔12。

【0026】細胞捕捉元件1的尺寸，從作業性和觀察性的觀點而言，俯視時，蓋構件50的一邊長度較佳是10mm～100mm，更佳是15mm～70mm，進一步較佳是20mm～30mm。又，關於厚度，從觀察機器的高度方向的可動範圍的觀點而言，較佳是2mm～20mm，更佳是3mm～15mm，進一步較佳是5mm～10mm。再者，藉由夾子來夾持而補強細胞捕捉元件1時，上述厚度中不包含夾子的厚度。

【0027】過濾器11所使用的金屬的材質，可例示金、銀、銅、鋁、鎢、鎳、鉻、及這些金屬的合金，但是並不限於這些材質。又，金屬能以單體使用，亦能以與其他金屬的合金或金屬的氧化物的形式使用，以便賦予功能性。從價格或取得的容易程度的觀點而言，較佳是使用鎳、銅、金及以這些金屬作爲主成分的金屬，特佳是使用以鎳作爲主成分的金屬。又，在過濾器57是由以鎳作爲

主成分的材料所形成的情況下，較佳是於鎳的表面鍍金。由於藉由鍍金，可防止過濾器表面氧化，因此可使對捕捉對象的特定細胞(例如CTC等)的附著性相同，並提高資料的再現性。再者，只要符合條件，亦可採用非金屬的過濾器。

【0028】過濾器11的厚度，較佳是 $3\mu\text{m}\sim 100\mu\text{m}$ 。將過濾器11的膜厚設為上述範圍時，過濾器的處理較容易，亦適合精密加工。又，在過濾器11上設置有貫通孔12之區域(此相當於待檢液或處理液能通過的區域)的大小，較佳是 $25\text{mm}^2\sim 1000\text{mm}^2$ 。更佳是 $25\text{mm}^2\sim 400\text{mm}^2$ ，進一步較佳是 $25\text{mm}^2\sim 250\text{mm}^2$ 。若在過濾器11上設置有貫通孔12之區域的大小超過 1000mm^2 ，則無效空間(dead space)增多。又，若在過濾器11上設置有貫通孔12之區域的大小未達 25mm^2 ，則處理時間變長，亦可能產生過濾器阻塞等問題。

【0029】過濾器11的貫通孔的開口形狀，可例示橢圓、圓、矩形、正方形、圓角矩形及多角形，但並不受限於這些形狀。圓角矩形是指將端部的角變為圓形之矩形。作為圓角矩形的一例，可列舉以下形狀：由2個等長的長邊與2個半圓形所構成，且於矩形的2個短邊的外側設置有以矩形的短邊的中點為中心的半圓形。再者，隨著捕捉細胞的種類不同而大小會不同，因此，過濾器57的貫通孔的孔徑，可視捕捉的細胞的種類來適當選擇。

【0030】 設置於過濾器11周圍的框架材13，在被蓋構件50與收容構件60夾持時，只要是能夠保持密封性的構件，並無特別限定，例如，可應用矽氧橡膠等。又，在保持密封性這樣的觀點，亦可將填縫劑(caulking agent)作為框架材13來應用。

【0031】 在細胞捕捉元件1中形成下述流道：處理液側導入流道31，其連接至由軟管所形成的處理液流道3；及，待檢液側導入流道41，其連接至待檢液流道4。又，在細胞捕捉元件1的蓋構件50上設置有導入區域51，該導入區域51與處理液側導入流道31和待檢液側導入流道41連通，且形成於過濾器11的上方，而成為用於將液體引導至過濾器11的貫通孔12之空間。亦即，在本實施形態中，「導入流道」是指流道中的設置於細胞捕捉元件1的內部之處理液側導入流道31和待檢液側導入流道41。又，「處理液流道」、「血液流道」是指分別連接至細胞捕捉元件1的處理液側導入流道31和待檢液側導入流道41的上游側之處理液流道3、待檢液流道4。

【0032】 在細胞捕捉元件1中，於將處理液導入之處理液側導入流道31上，設置有用於對處理液實行前處理之第1前處理部70。又，在將待檢液導入之待檢液側導入流道41上，設置有用於對待檢液實行前處理之第2前處理部80。在以下說明中，有時將比第1前處理部70更前段的導入流道設為處理液側導入流道31A，且將比第1前處理部70更後段的導入流道設為處理液側導入流道31B。

又，有時將比第2前處理部80更前段的導入流道設為待檢液側導入流道41A，且將比第2前處理部80更後段的導入流道設為待檢液側導入流道41B。

【0033】 在細胞捕捉元件1中，於收容構件60上，設置有排出區域61，該排出區域61形成於過濾器11的下方，並形成為中央部的深度大於周緣部的深度，而成為用於將通過過濾器11的貫通孔12的液體排出至外部之空間。進一步，在收容構件60中，設置有排出流道91，該排出流道91與排出區域61連通，並連接於排出流道9，且用於將排出區域61的液體排出至外部。設置於由蓋構件50與收容構件60所夾持的過濾器11中的貫通孔12，成為無法使捕捉對象亦即細胞通過之程度的大小。

【0034】 對應於細胞捕捉元件1之處理液流道3、待檢液流道4及排出流道9的安裝位置，並不受限於第2圖～第6圖所示的位置。亦即，處理液流道3和待檢液流道4無需互相對向配置，亦可構成為例如於構成細胞捕捉元件1的4個側面中的1個上，連接處理液流道3和待檢液流道4。又，亦可構成為於上面連接處理液流道3和待檢液流道4。同樣地，對於排出流道9，其安裝位置亦可適當變更。由於處理液流道3、待檢液流道4及排出流道9的安裝位置，是根據細胞捕捉元件1的導入流道31、41及排出流道91而進行變更，因此對於細胞捕捉元件1的導入流道31、41及排出流道91的配置，亦可適當變更。又，對於流道的數量，亦可適當變更。

【0035】 針對設置於細胞捕捉元件1中的前處理部，進一步進行說明。前處理部是設置成用於將流經流道的液體中的氣泡移除。如上所述，藉由細胞捕捉元件1來進行的測定的待檢液是血液等，因此要求以更少量的待檢液來精度佳地進行測定。又，在待檢液或處理液中摻雜有氣泡時，導入至元件中的體積的精度會下降。又，有氣泡滯留於過濾器上時，無法充分地活用過濾器上的導入區域51，而可能難以在過濾器11上適宜地捕捉細胞。因此，本實施形態的細胞捕捉元件，是構成爲：分別在處理液側導入流道31上和待檢液側導入流道41上設置有前處理部，而在比設置有過濾器11之導入區域更前段，將氣泡移除。再者，前處理部，其比設置有過濾器11之導入區域更前段，並且是與導入區域分開來設置。亦即，前處理部與導入區域之間是藉由直徑小於這些區域的流道來連接。過濾器和前處理部需要每測定1次待檢液就進行交換。如此一來，藉由在細胞捕捉元件1內部具備用於捕捉細胞之過濾器11與對待檢液或處理液實行前處理之前處理部，能夠在對複數個待檢液連續實行測定時大幅地提高作業效率。又，可使細胞捕捉裝置成爲更緊密的構成。

【0036】 如第3圖、第5圖及第6圖等所示，在細胞捕捉元件1中，第1前處理部70是作爲由蓋構件50和收容構件60所形成之空間區域而形成。第1前處理部70的特徵在於，其直徑大於處理液側導入流道31。在前段的處理液側導入流道31A與後段的處理液側導入流道31B之間，這

些流道直徑不同時，第1前處理部70的直徑可設定成比其中直徑較大的流道的流道直徑更大。又，在流道中混入氣泡時，以氣泡能夠滯留於第1前處理部70中的方式，依照第1前處理部70的容積來進行變更，較佳是設為第1前處理部70的容積是1個氣泡的體積的2倍以上，更佳是5倍以上。具體而言，處理液側導入流道31A的直徑是1mm時，有時在流道內的氣泡的長度為1mm～3mm左右。因此，第1前處理部70的容積較佳是10mm³以上。

【0037】 第1前處理部70較佳是：相對於處理液的出口亦即處理液側導入流道31B，在上方形成有能夠存積氣泡之空間區域。在細胞捕捉元件1中，於第1處理部70的上方設置有上游側的處理液側導入流道31A，且處理液會自處理液側導入流道31A被導入至第1前處理部70內。又，在第1前處理部70的下方設置有處理液側導入流道31B。亦即，在第1前處理部70內，處理液是由上方往下方移動。此時，第1前處理部70是設置於比往處理液側導入流道31B的入口更上方的位置，因此能夠抑制處理液包含著氣泡而直接自第1前處理部70流入至處理液側導入流道31B。

【0038】 如第3圖等所示，處理液側導入流道31B的往導入區域51的導入口(處理液側導入流道31B的出口)與處理液側導入流道31A的往第1前處理部70的導入口(處理液側導入流道31的出口)，是設為約略相同的高度。因此，比第1前處理部70更後段的處理液側導入流道31B，

其設置於蓋構件50側的出口比設置於收容構件60側的入口更高。因此，處理液側導入流道31B是由能夠連通收容構件60、框架材13及蓋構件50的開口所形成(參照第3圖)。再者，處理液側導入流道31B的形成方法並無特別限定，例如，可在形成蓋構件50、框架材13及收容構件60時，藉由於金屬模上設置對應於流道之結構來製造，亦可在設置貫通孔後利用栓塞等將一部分的貫通孔堵塞來形成流道。

【0039】再者，第2處理部80也是與第1前處理部70同樣地設置。亦即，第2處理部80是作為由蓋構件50和收容構件60所形成之空間區域而形成。又，在第2處理部80的上方設置有上游側的待檢液側導入流道41A的出口(往第2前處理部的導出口)，且處理液會自待檢液側導入流道41A被導入至第2前處理部80內。又，在第2前處理部80的下方設置有待檢液側導入流道41B。待檢液側導入流道41B的往導入區域51的導入口(待檢液側導入流道41B的出口)與待檢液側導入流道41A的往第2前處理部80的導入口(待檢液側導入流道41的出口)，是設為約略相同的高度。因此，比第2前處理部80更後段的待檢液側導入流道41B，其設置於蓋構件50側的出口比設置於收容構件60側的入口更高。因此，待檢液側導入流道41B是由能夠連通收容構件60、框架材13及蓋構件50的開口所形成(參照第3圖)。

【0040】處理液側導入流道31A、31B及待檢液側導入流道41A、42B的配置及形狀，是依據導入區域51的配置與第1前處理部70和第2前處理部80的配置來決定，因此可適當變更，該導入區域51是成為用於將液體引導至過濾器11的貫通孔12之空間。

【0041】該細胞捕捉元件1，是藉由下述方式來構成：以夾持框架材13的狀態，來疊合蓋構件50與收容構件60，該框架材13包含過濾器11。此時，可構成爲：先將各構件的位置進行對齊，再以夾子等自外緣側將這些構件固定；亦可構成爲：先將各構件的位置進行對齊，再藉由熱壓合等來將這些構件固定。並且，分別將處理流道3、待檢液流道4及排出流道9連接至處理側導入流道31、待檢液側導入流道41及排出流道91，藉此安裝至細胞捕捉裝置100上。

【0042】在包含細胞捕捉元件1之細胞捕捉裝置100中，由處理液收容容器5所供給的處理液，經由細胞捕捉元件1的第1前處理部70，而被供給至過濾器11的導入區域51。此時，處理液中的氣泡會滯留於第1前處理部70的上方，因此氣泡自處理液內被移除。移除氣泡後的處理液，會經由細胞捕捉元件1內的處理液側導入流道31B，且經由導入區域51、過濾器11及排出區域61，然後自排出流道91被排出至細胞捕捉元件1外。

【0043】又，由血液收容容器10所供給的血液，會經由細胞捕捉元件1的第2前處理部80，而被供給至過濾器

11的導入區域51。此時，處理液中的氣泡會滯留於第2前處理部80的上方，因此氣泡自處理液內被移除。移除氣泡後的處理液，會經由細胞捕捉元件1內的待檢液側導入流道41B，且經由導入區域51、過濾器11及排出區域61，然後自排出流道91被排出至細胞捕捉元件1外。

【0044】再者，本發明的實施形態的細胞捕捉元件，較佳是在下述狀態下使用：預先利用清洗液、生理食鹽水或純水等，來填充這些實施形態的各裝置內及用於連接這些裝置而設置的流道內。

【0045】此處，在本實施形態的細胞捕捉元件1中，於處理液側導入流道31上具備第1前述處理部70，並且於待檢液側導入流道41上具備第2前述處理部80。藉此，在第1處理部70或第2前述處理部80中，處理液或待檢液的內壓會暫時降低，以致在流經處理液側導入流道31的處理液或流經待檢液側導入流道41的待檢液中所混入的氣泡會分離，且被存積在前處理部的空間區域。此處，因為氣泡的比重小於液體的比重，所以分離後的氣泡會移動至液體的上部而存積。因此，能夠抑制朝向過濾器11附近供給混有氣泡之處理液或待檢液，而再現性良好地實行捕捉細胞之處理，該過濾器是配置在比第1前述處理部70或第2前處理部80更後段。

【0046】又，在細胞捕捉元件1中，第1前處理部70和第2前處理部80，與設置有過濾器11之導入區域的連接

部分，是分開來設置，藉此抑制被分離後的氣泡流向導入區域51側，因此能夠再現性良好地實行捕捉細胞之處理。

【0047】 又，在細胞捕捉元件1中，是構成爲：設置有過濾器11之導入區域51和排出區域61、第1前處理部70、及第2前處理部80被容置在相同的殼體部(蓋構件50和收容構件60)中。此時，可更縮短處理液側導入流道31和待檢液側導入流道41的長度。使用該細胞捕捉元件1來實行捕捉細胞之處理時，從移除氣泡的觀點而言，也需要先以待檢液或處理液來完全充滿流道內，再進行處理。因此，若設爲流道較長的構成，作爲結果，測定所需要的液量則可能會增加。相對於此，在使前處理部一體化而得的細胞捕捉元件1中，可藉由設置前處理部來防止流道變長。又，可藉由設置前處理部來防止零件數增加，因此處理性也會提升。進一步，相較於將前處理部設爲另外的構成的情況，也能夠抑制用於設置前處理部的成本。

【0048】 再者，進一步確實地實行在過濾器11頂面的氣泡的移除時，較佳是過濾器上方的導入區域51中的端部(側面彼此的邊界部分及側面與頂面的邊界部分)爲彎曲的。若在這些部位存在隅角，則氣泡可能會殘留。因此，藉由將導入區域51上方側的端部作成彎曲的形狀，能夠進一步防止氣泡存積在導入區域51中。

【0049】 (第2實施形態)

繼而，一面參照第7圖～第11圖一面說明第2實施形態的細胞捕捉元件。第7圖是細胞捕捉元件的外觀斜視

圖，第8圖是從細胞捕捉元件的正面觀察的構成圖，第9圖是從細胞捕捉元件的頂面觀察的構成圖，第10圖和第11圖是細胞捕捉元件的分解斜視圖。

【0050】第2實施形態的細胞捕捉元件1A與第1實施形態的細胞捕捉元件1的不同點如以下所述。亦即，與第1實施形態的細胞捕捉元件1的不同點在於：第1前處理部70與導入區域51之間的處理液側導入流道31B、及第2前處理部80與導入區域51之間的待檢液側導入流道41B，是自作為殼體部的蓋構件50和收容構件60朝外面突出而安裝；及，在第1前處理部70和第2前處理部80上設置有異物移除過濾器(第2過濾器)。

【0051】第1實施形態的細胞捕捉元件，其在殼體部的內部設置有流道，因此能夠實現更緊密的形狀。另一方面，內部的流道構成可能會變複雜，因此製造成本可能會上升。第2實施形態的細胞捕捉元件，其藉由將處理液側導入流道31B和待檢液側導入流道41B設為經由殼體部的外面之構成，來謀求減少殼體部的製造成本。又，處理液側導入流道31B和待檢液側導入流道41B，是藉由設為經由外面之構成來成為能夠拆卸的構成，因此可謀求操作性的提升。

【0052】如第7圖～第11圖所示，在細胞捕捉元件1A中，處理液側導入流道31B和待檢液側導入流道41B是自蓋構件50和收容構件60朝外面突出。處理液側導入流道31B和待檢液側導入流道41B的安裝位置(與第1前處理

部 7 0、第 2 前處理部 8 0 及導入區域 5 1 連接的位置)與細胞捕捉元件 1 相同。此時，處理液側導入流道 3 1 B 和待檢液側導入流道 4 1 B，例如，可由矽膠管等所構成，亦可由金屬管等所構成。如此一來，即使是處理液側導入流道 3 1 B 和待檢液側導入流道 4 1 B 朝外面突出而安裝的情況，也能夠抑制朝向過濾器 1 1 附近供給混有氣泡之處理液或待檢液，而能夠再現性良好地實行捕捉細胞之處理，該過濾器 1 1 配置在比第 1 前處理部 7 0 或第 2 前處理部 8 0 更後段。

【0053】 處理液側導入流道 3 1 B 和待檢液側導入流道 4 1 B 是由矽膠管等具有柔軟性的材料所構成時，例如，亦可構成爲：設置有能夠自外部按壓處理液側導入流道 3 1 B 和待檢液側導入流道 4 1 B 之閥機構。又，亦可構成爲：能夠將朝外部突出的處理液側導入流道 3 1 B 和待檢液側導入流道 4 1 B 自殼體部拆卸下來，該殼體部是由蓋構件 5 0 和收容構件 6 0 所構成。此時，亦可採用下述構成：僅將具備過濾器 1 1 之殼體部自測定裝置拆卸下來，而作成處理液側導入流道 3 1 B 和待檢液側導入流道 4 1 B 是安裝在裝置側的狀態等。

【0054】 再者，亦可以是下述構成：處理液側導入流道 3 1 B 和待檢液側導入流道 4 1 B 中的任一流道朝外面突出。關於此點，可適當變更。例如，亦可將處理液側導入流道 3 1 B 設置於細胞捕捉元件 1 外。亦即，可構成爲：在要安裝細胞捕捉元件 1 的裝置側，設置有與處理液側導入流道 3 1 B 同等的流體迴路。藉由採用此方式，能夠將細胞

捕捉元件的形狀簡化。進一步，在必要時亦能夠控制該流動。

【0055】再者，在細胞捕捉元件1A中，於第1前處理部70和第2前處理部80上分別設置有異物移除過濾器75、85。複數個貫通孔是在異物移除過濾器85的厚度方向上形成，且以待檢液能通過的方式來配置，該複數個貫通孔的孔徑較佳是設為下述大小：充分大於過濾器11的孔徑，並且捕捉對象的細胞不會被捕捉。此時，能夠適當地僅移除待檢液中的異物，並且能夠防止誤將捕捉對象的細胞加以捕捉。又，過濾器75是以處理液能通過複數個貫通孔的方式而配置，該過濾器75的孔徑等並無特別限制，只要能夠移除處理液中的異物即可，較佳是能夠預先移除會成為捕捉細胞的阻礙之大小的異物。亦即，較佳是與捕捉細胞之過濾器的孔徑同等或在其以下。

【0056】異物移除過濾器75、85所使用的金屬的材質，可例示金、銀、銅、鋁、鎢、鎳、鉻、及這些金屬的合金，但是並不限於這些材質。又，金屬能以單體使用，亦能以與其他金屬的合金或金屬的氧化物的形式使用以便賦予功能性。從價格或取得的容易程度的觀點而言，較佳是使用鎳、銅、金及以這些金屬作為主成分的金屬，特佳是使用以鎳作為主成分的金屬。又，異物移除過濾器75、85是由以鎳作為主成分的材料所形成的情況下，較佳是在鎳的表面鍍金。藉由鍍金，可防止過濾器表面氧化，因此可維持異物移除性能較高。又，較佳是以對細胞

無害的聚合物來被覆過濾器表面。然而，此時則不要求對於細胞的黏接性。

【0057】 在第1前處理部70和第2前處理部80上，分別設置有異物移除過濾器75、85時，能夠在第1前處理部70和第2前處理部80中移除異物，因此能夠再現性良好地在過濾器11中實行捕捉細胞之處理。又，藉由將異物移除過濾器75、85設置於第1前處理部70和第2前處理部80上，第1前處理部70和第2前處理部80中的移除氣泡的功效也會提升。此被認為藉由使處理液或待檢液通過異物移除過濾器75、85，能夠利用異物移除過濾器75、85來促進氣泡分離。因此，具備異物移除過濾器75、85時，移除氣泡的功效會提升，且捕捉細胞的處理的精度也會提升。

【0058】 再者，在第2實施形態的細胞捕捉元件1中，過濾器11與異物移除過濾器75、85是由1片薄片11A所構成，且在薄片11A的外緣設置有框架材13(參照第10圖)。如此一來，要如何構成過濾器11、異物移除過濾器75、85，可適當變更。再者，如此一來，藉由1片薄片11A來構成時，可構成爲：以在薄片11A的上面側或下面側，第1前處理部70、第2前處理部80、導入區域51及排出區域61沒有連接的方式，來進一步配置彈性構件等。又，亦可構成爲：僅在第1前處理部70和第2前處理部80中的任一前處理部中，配置異物移除過濾器。

【0059】 第12圖是表示在細胞捕捉元件1中，過濾器部分的構成的變化例的圖。在第12圖中，是對於框架材13A分別設置了具有貫通孔12之過濾器11B、異物移除過濾器75A、85A，該框架材13A在3處設置有過濾器用的開口。如此一來，過濾器、異物移除過濾器的構成能夠進行各種變更。

【0060】（第3實施形態）

繼而，一面參照第13圖～第16圖一面說明第3實施形態的細胞捕捉元件。第13圖是從細胞捕捉元件的正面觀察的構成圖，第14圖是從細胞捕捉元件的頂面觀察的構成圖，第15圖和第16圖是細胞捕捉元件的分解斜視圖。

【0061】 第3實施形態的細胞捕捉元件1B與第1實施形態的細胞捕捉元件的不同點如以下所述。亦即，與第1實施形態的細胞捕捉元件1的不同點在於，不具備第2前處理部80。

【0062】 細胞捕捉元件1B，其待檢液側導入流道41是在不經由第2前處理部的情況下，直接連接至導入區域51。因此，待檢液是在不經由第2前處理部的情況下，自待檢液流道4被導入至導入區域51。

【0063】 例如，關於待檢液，由於氣泡被充分移除等理由，認為會有不需要前處理的情形。此時，藉由像細胞捕捉元件1B這樣採用不設置第2前處理部的構成，能夠更縮短流道，且能夠減少待檢液的使用量。如此一來，可構成爲：在具有複數條導入流道之細胞捕捉元件中，僅於一部

分的導入流道上設置有前處理部。即使是該情況，也能夠將來自通過前處理部後的液體的氣泡移除，因此能夠使關於捕捉細胞的再現性提升。

【0064】 以上已針對本發明的實施形態進行說明，但是本發明的細胞捕捉元件並不限於上述內容，而能夠進行各種變更。

【0065】 例如，在上述實施形態中，已說明細胞捕捉元件1是由蓋構件50與收容構件60所構成的情況，但是由蓋構件50和收容構件60所構成的殼體部的形狀可適當變更。又，導入流道的數量，只要是1條以上即可，並無特別限定。

【0066】 又，可構成爲：在細胞捕捉元件1的處理液側導入流道、待檢液側導入流道及排出流道上，進一步設置閥等，來控制元件內的液體的流動。

【符號說明】

【0067】

- 1、1A、1B 細胞捕捉元件
- 3 處理液流道
- 4 待檢液流道
- 5 處理液收容容器
- 5A 密封構件
- 6 軟管
- 6A 硬管

- 8 選擇閥
- 9 排出流道
- 10 血液收容容器(待檢液收容容器)
- 11、11B 過濾器
- 11A 薄片
- 12 貫通孔
- 13、13A 框架材
- 16 廢液容器
- 21、22、23 閥
- 24 泵
- 30 控制部
- 31、31A、31B 處理液側導入流道
- 41、41A、41B 待檢液側導入流道
- 50 蓋構件
- 51 導入區域
- 60 收容構件
- 61 排出區域
- 70 第1前處理部
- 75、75A、85、85A 異物移除過濾器
- 80 第2前處理部
- 91 排出流道
- 100 細胞捕捉裝置

【生物材料寄存】

- 【 0 0 6 8 】 國內寄存資訊 (請依寄存機構、日期、號碼順序註記)
無
- 【 0 0 6 9 】 國外寄存資訊 (請依寄存國家、機構、日期、號碼順序註記)
無

【序列表】(請換頁單獨記載)

無

【發明申請專利範圍】

【第 1 項】 一種細胞捕捉元件，其具備：

1 條以上的導入流道，其用於將待檢液或處理液導入內部，該待檢液包含細胞，該處理液是用於處理待檢液中的細胞；

排出流道，其用於將前述待檢液或前述處理液排出至外部；

過濾器，其於厚度方向上形成有複數個貫通孔，且配置在前述導入流道與前述排出流道之間的流道上，使得前述待檢液或前述處理液能通過該貫通孔；

導入區域，其位於前述導入流道與前述排出流道之間的流道上，且形成於前述過濾器與前述導入流道之間；

排出區域，其形成於前述過濾器與前述排出流道之間；及，

殼體部，其將前述導入流道的至少一部分、前述導入區域及前述排出區域收容於內部；

並且，該細胞捕捉元件進一步具備前處理部，該前處理部設置於至少 1 條前述導入流道上之與連接至前述導入區域的連接部分分開的位置，並且該前處理部由直徑大於前述導入流道的直徑之空間區域所形成。

【第 2 項】 如請求項 1 所述的細胞捕捉元件，其中，前述前處理部具備第 2 過濾器，該第 2 過濾器於厚度方向

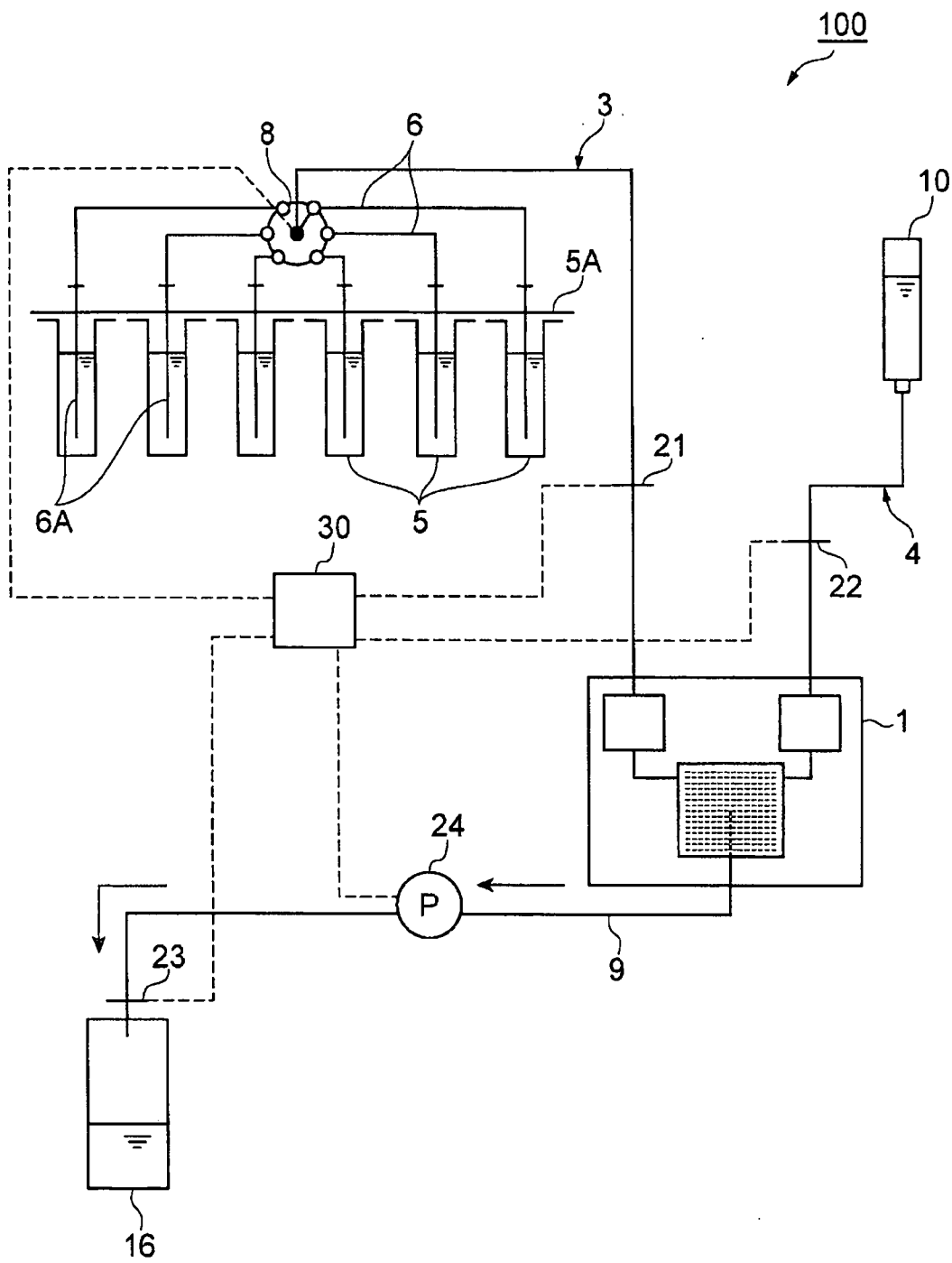
上形成有複數個貫通孔，且是以前述處理液或前述待檢液能通過該貫通孔的方式而配置。

【第3項】 如請求項1或2所述的細胞捕捉元件，其中，前述空間區域與前述導入區域之間的流道經由前述殼體部的外面。

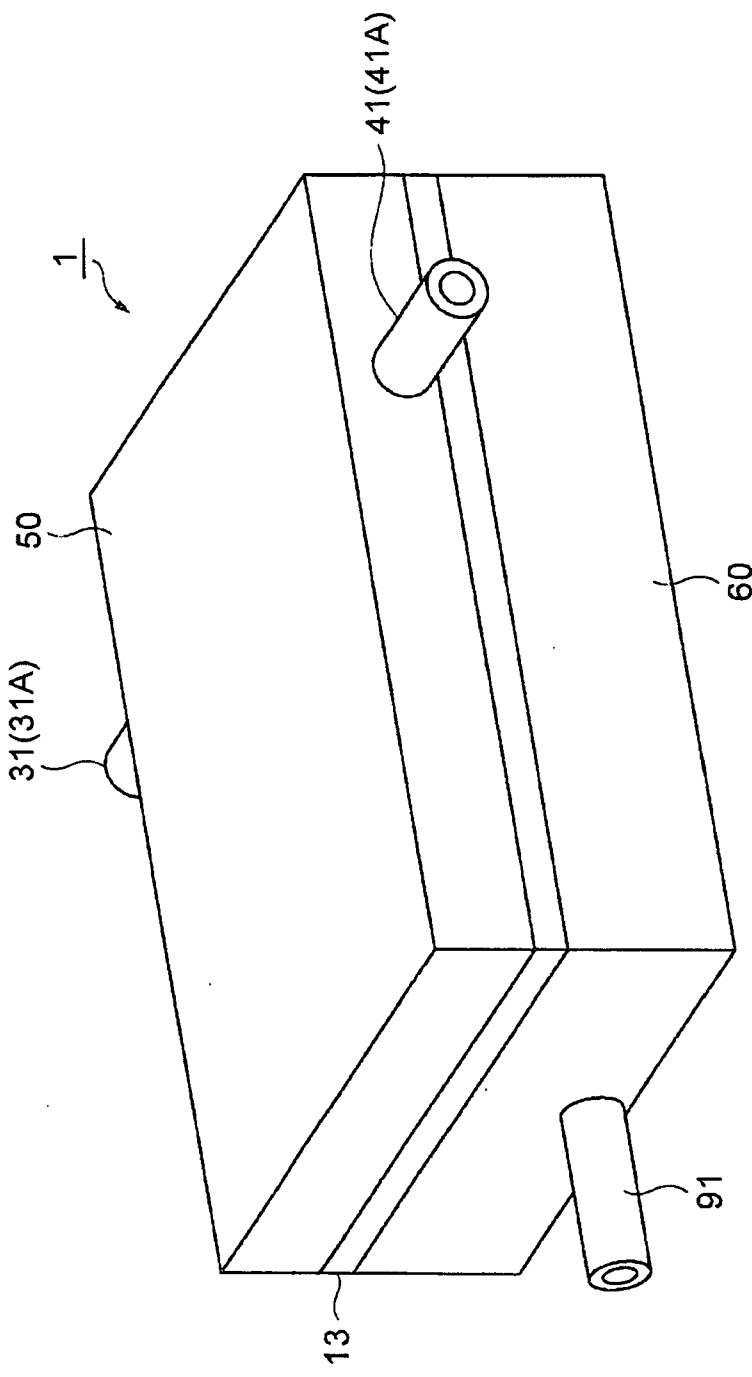
【第4項】 如請求項1～3中任一項所述的細胞捕捉元件，其中，前述導入區域的端部是彎曲的。

圖式

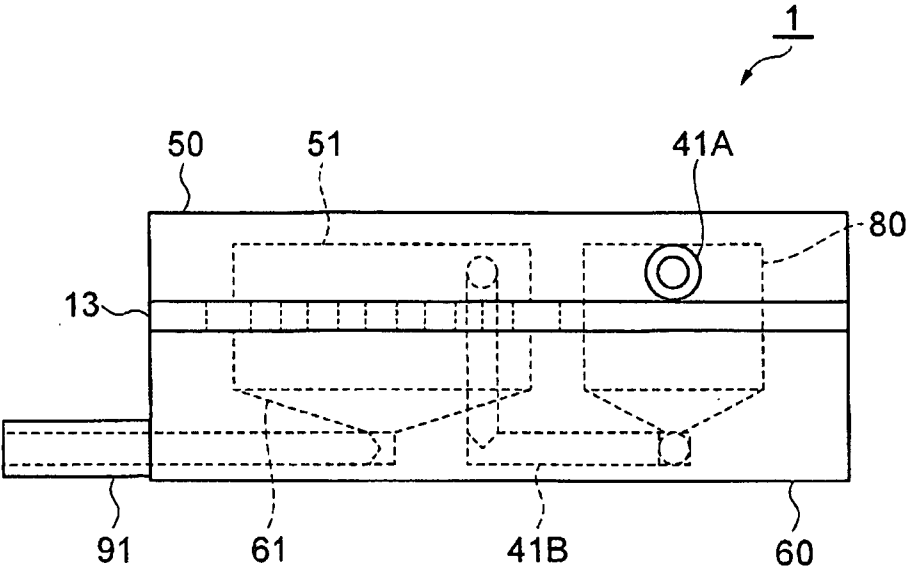
第1圖



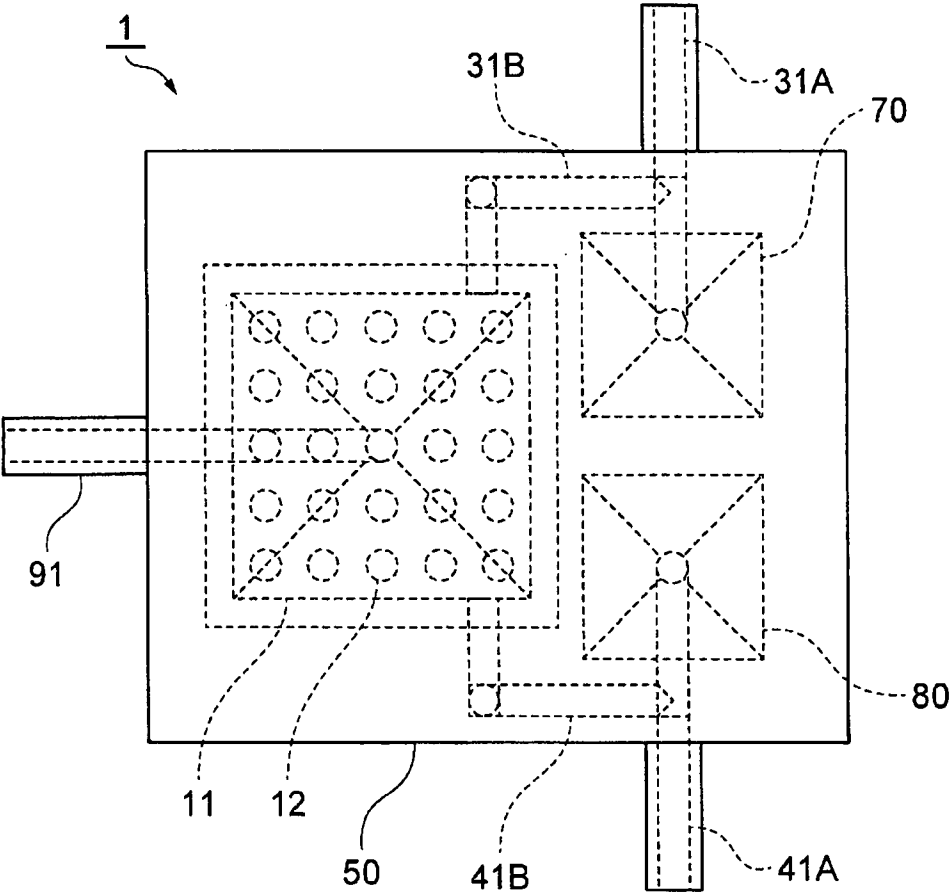
第2圖



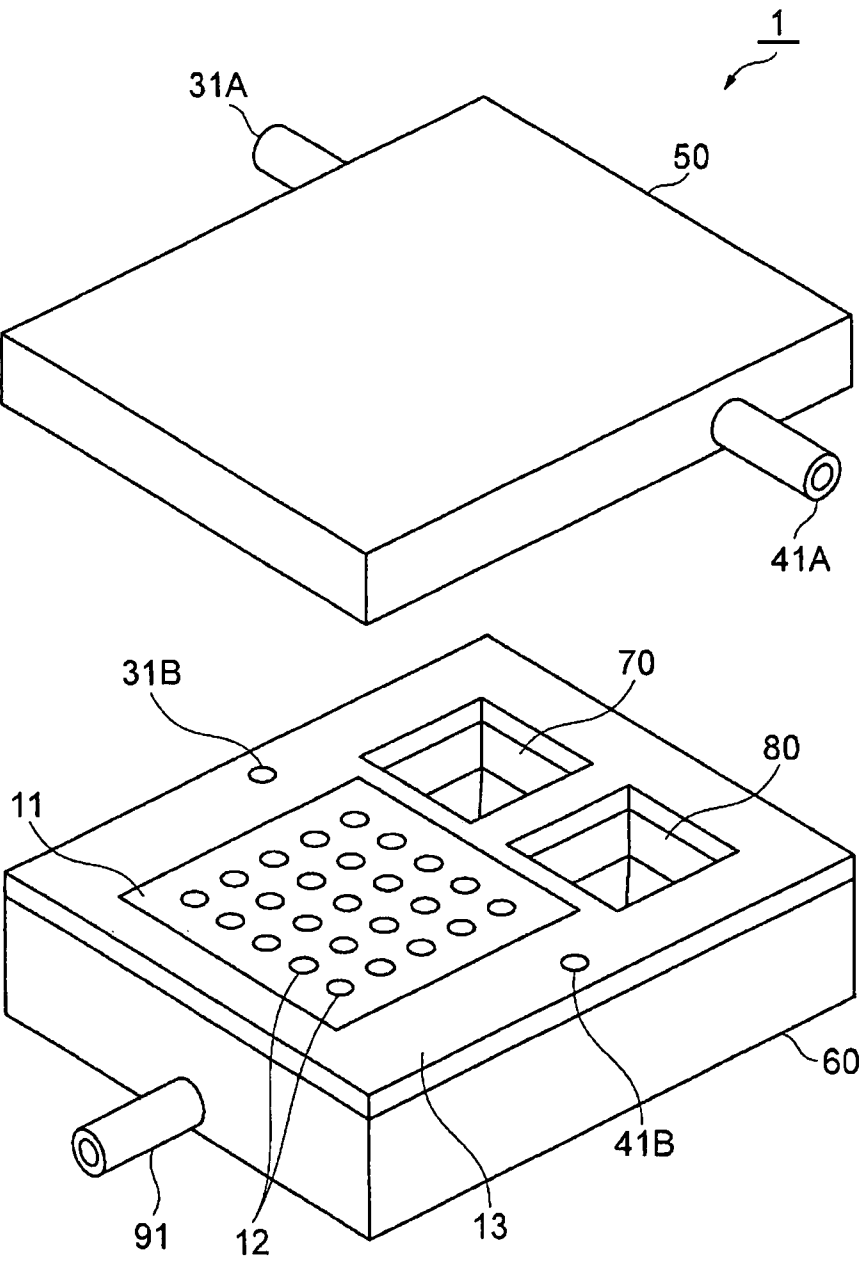
第3圖



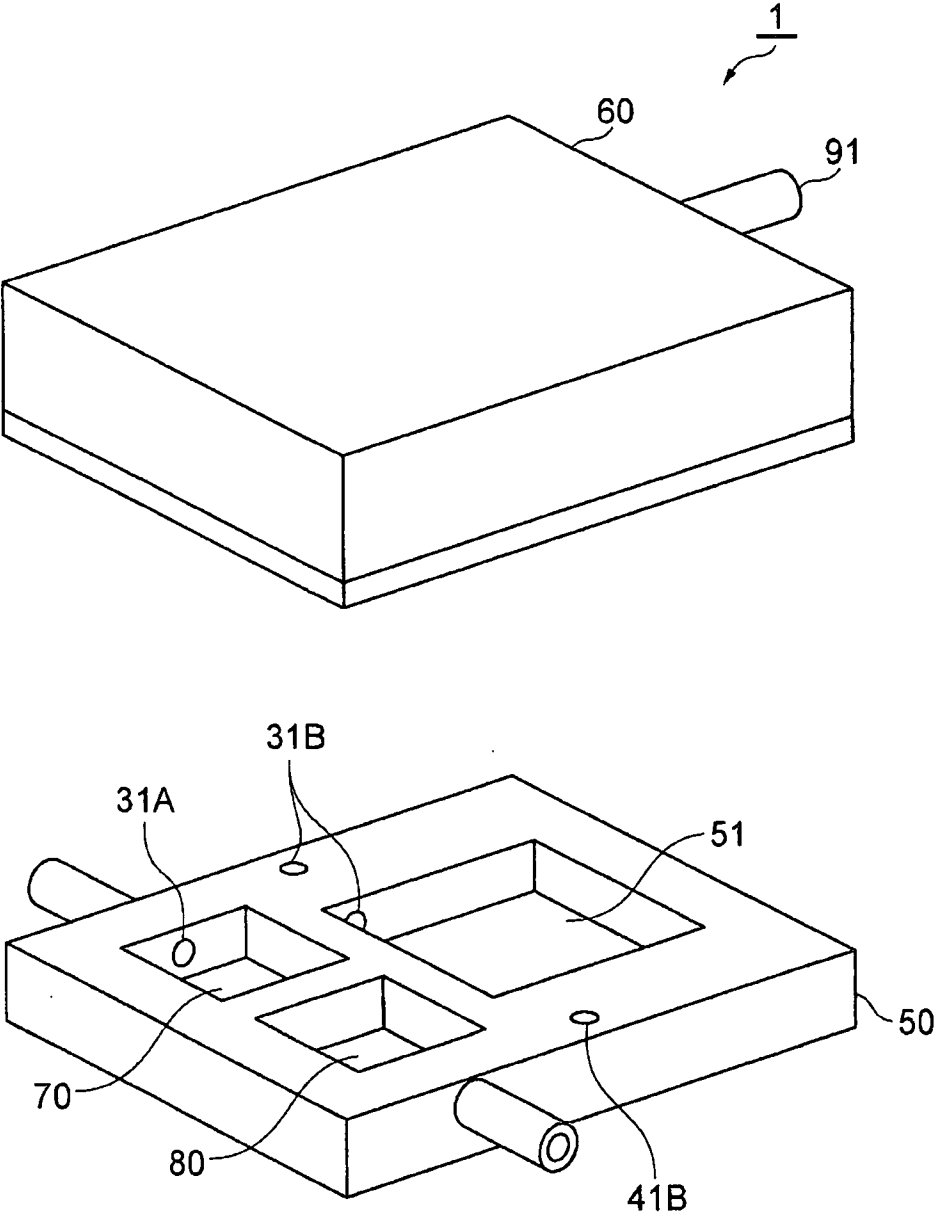
第4圖



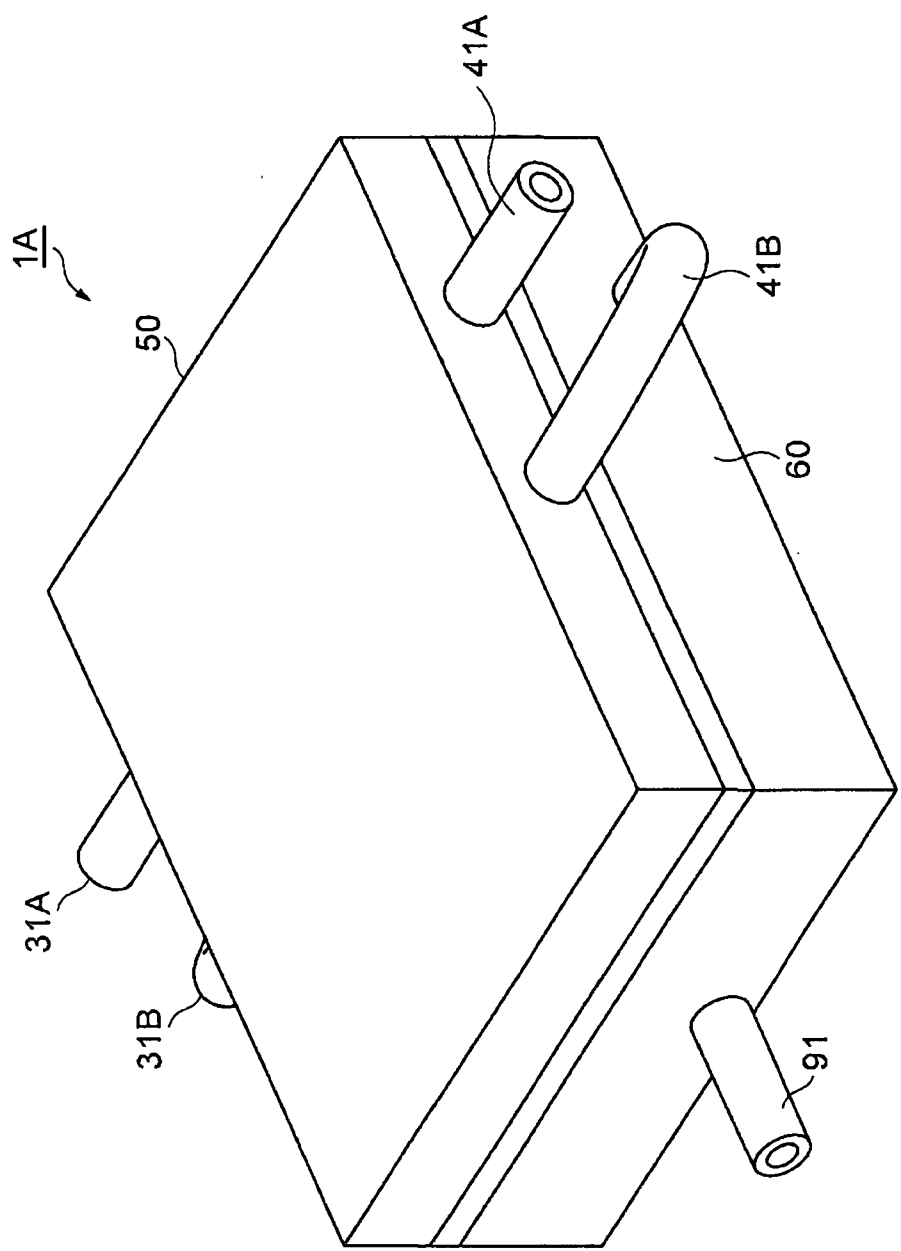
第5圖



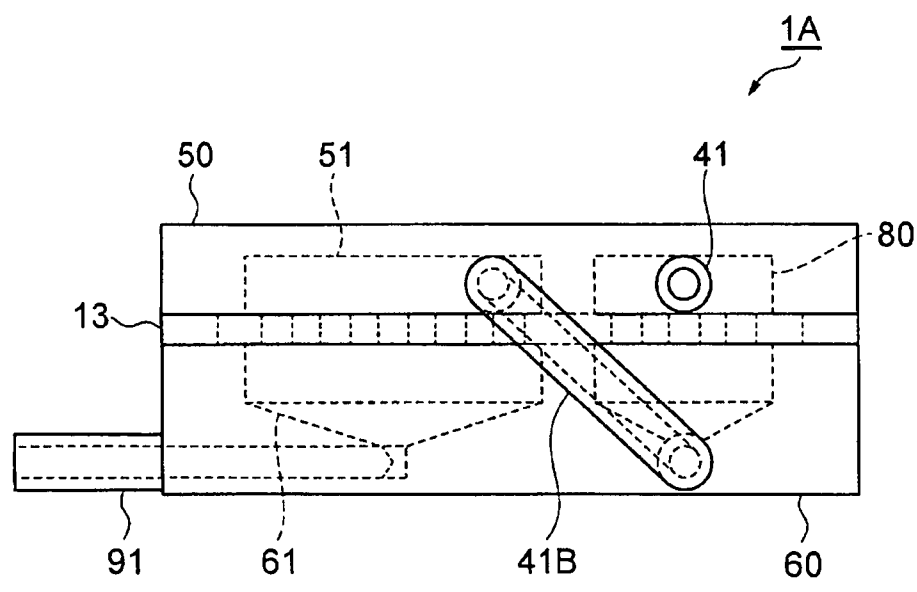
第6圖



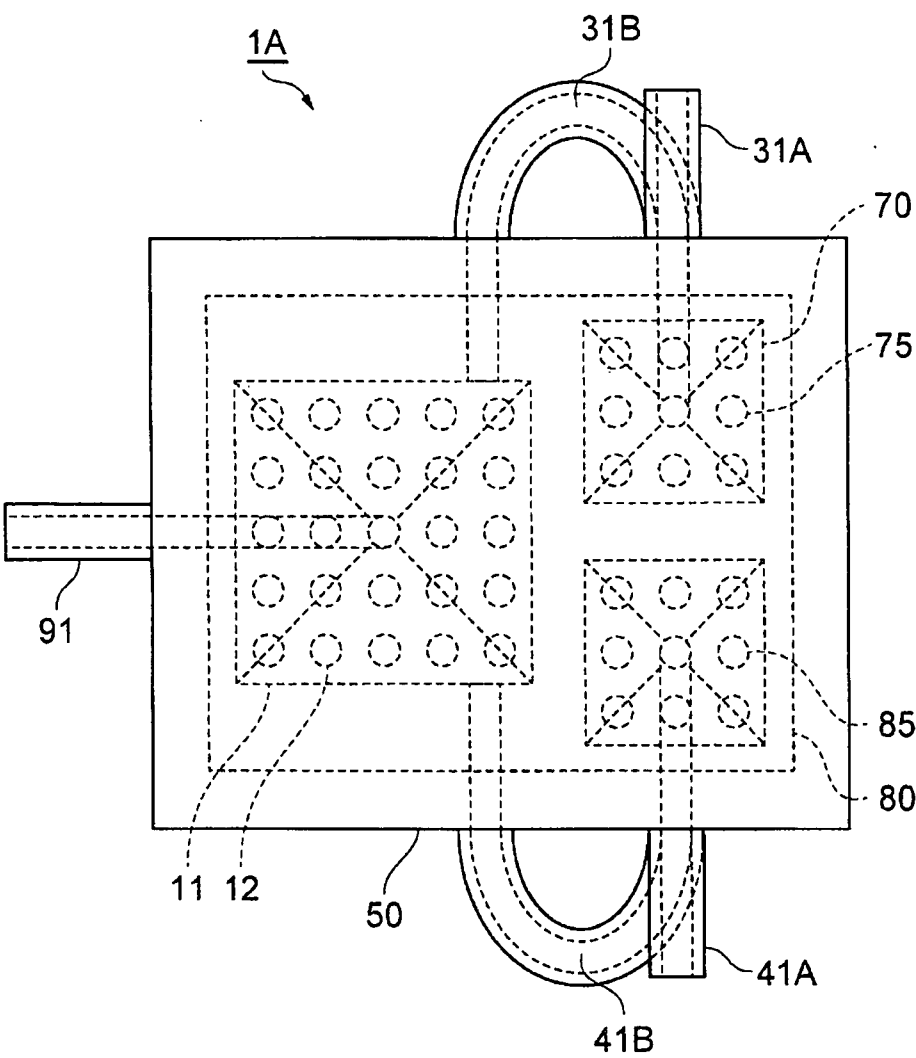
第7圖



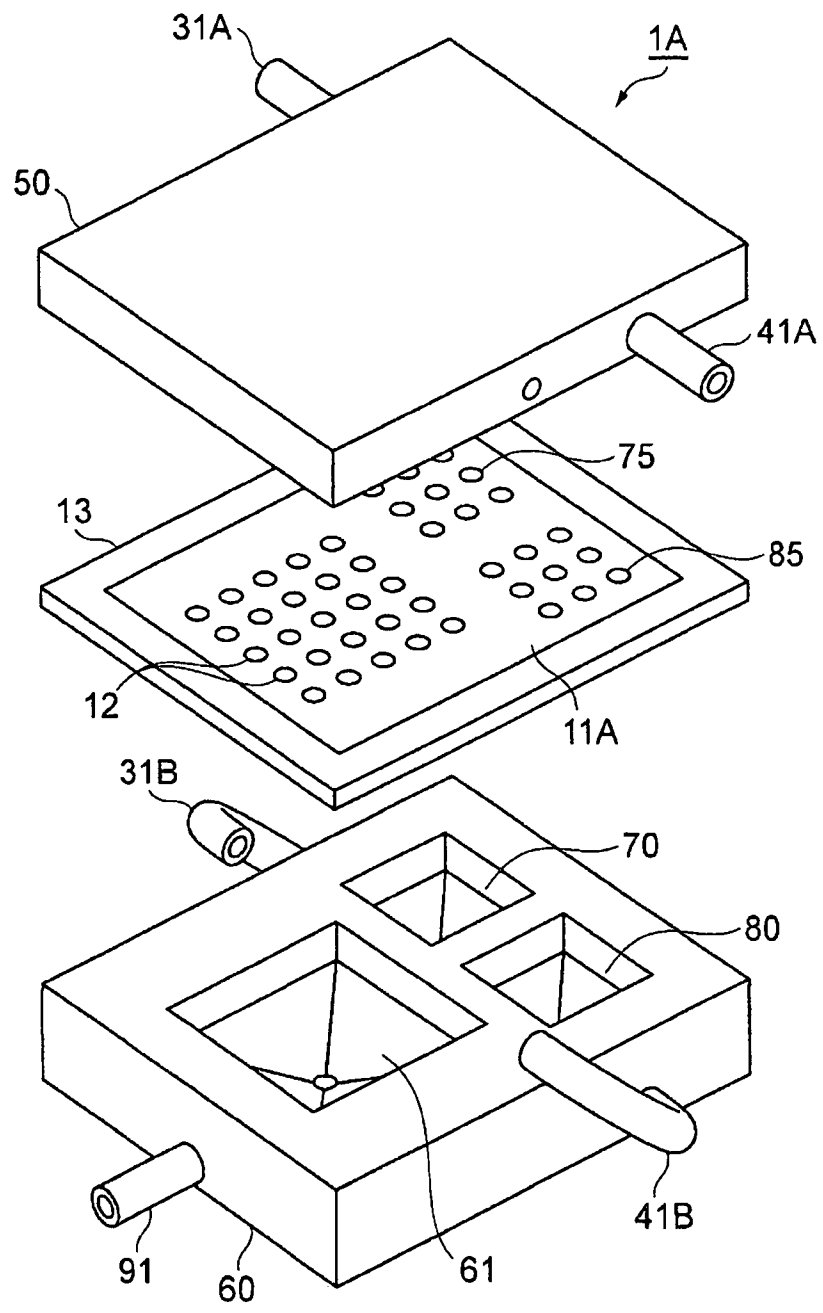
第8圖



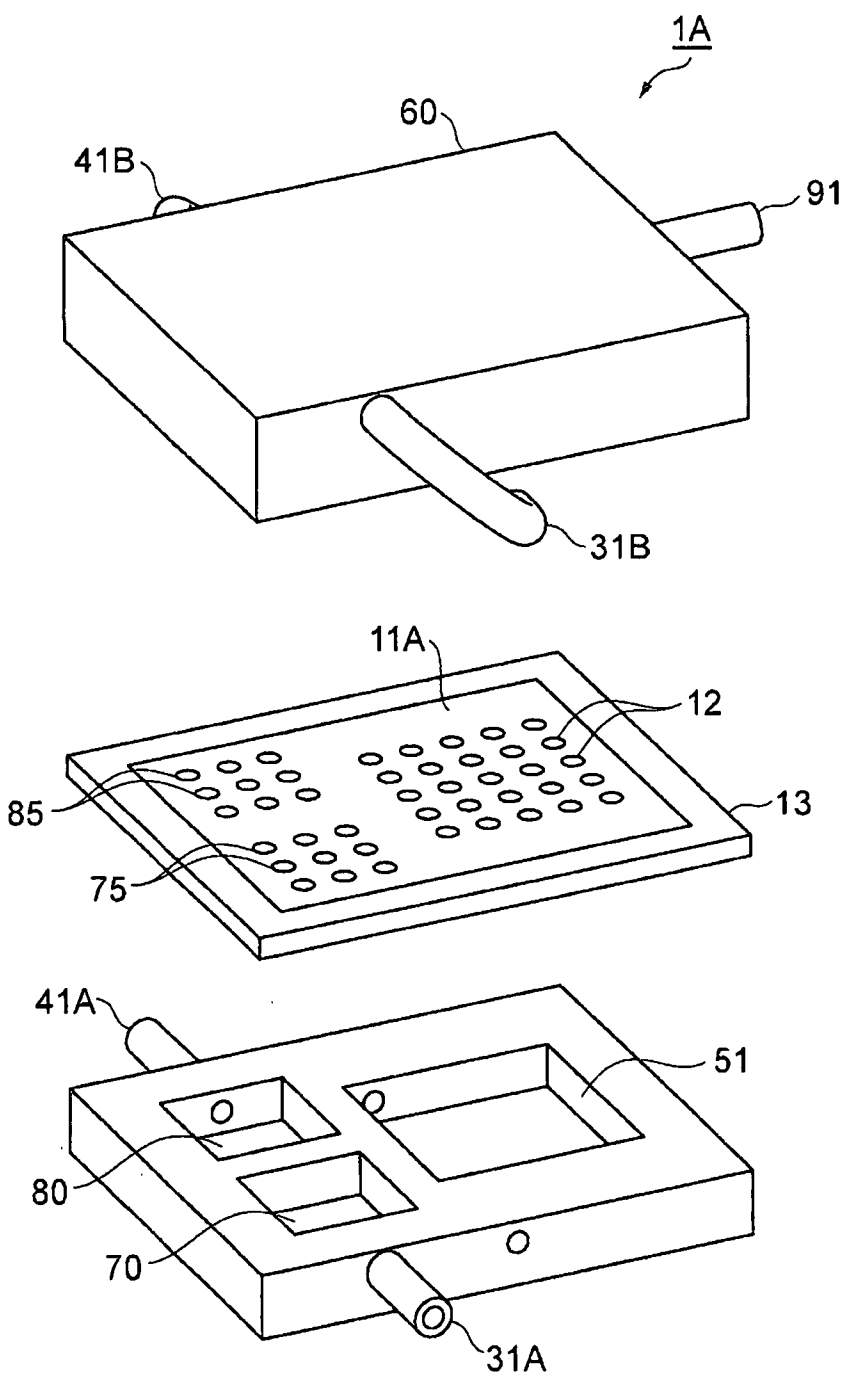
第9圖



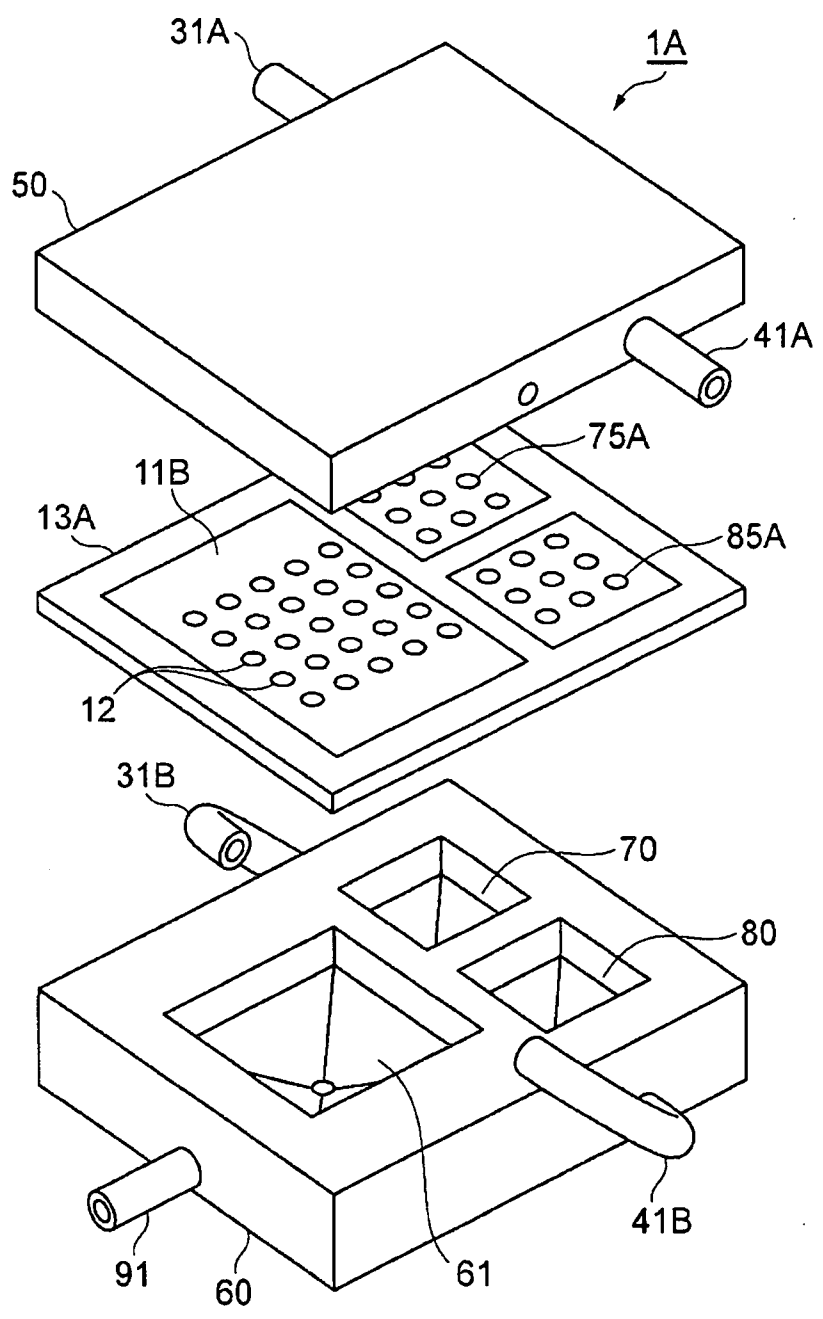
第10圖



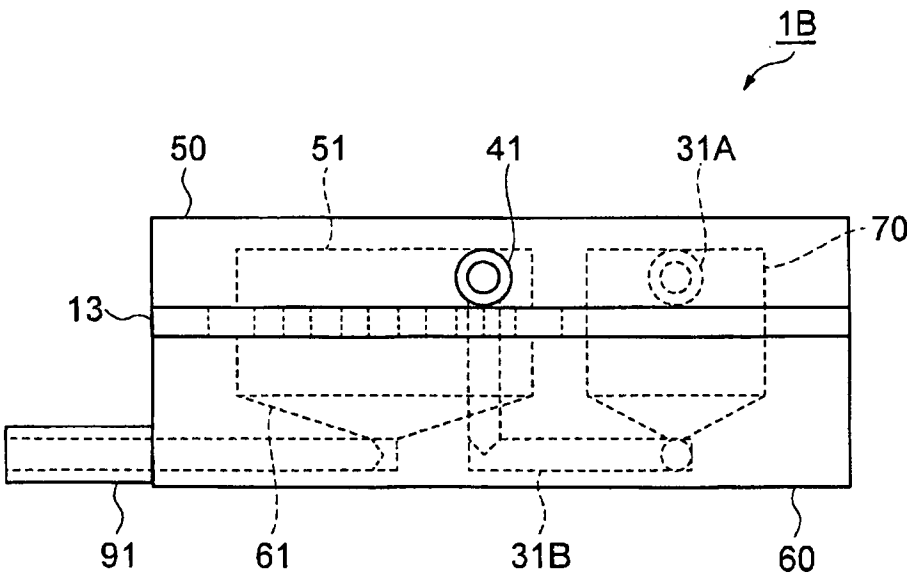
第11圖



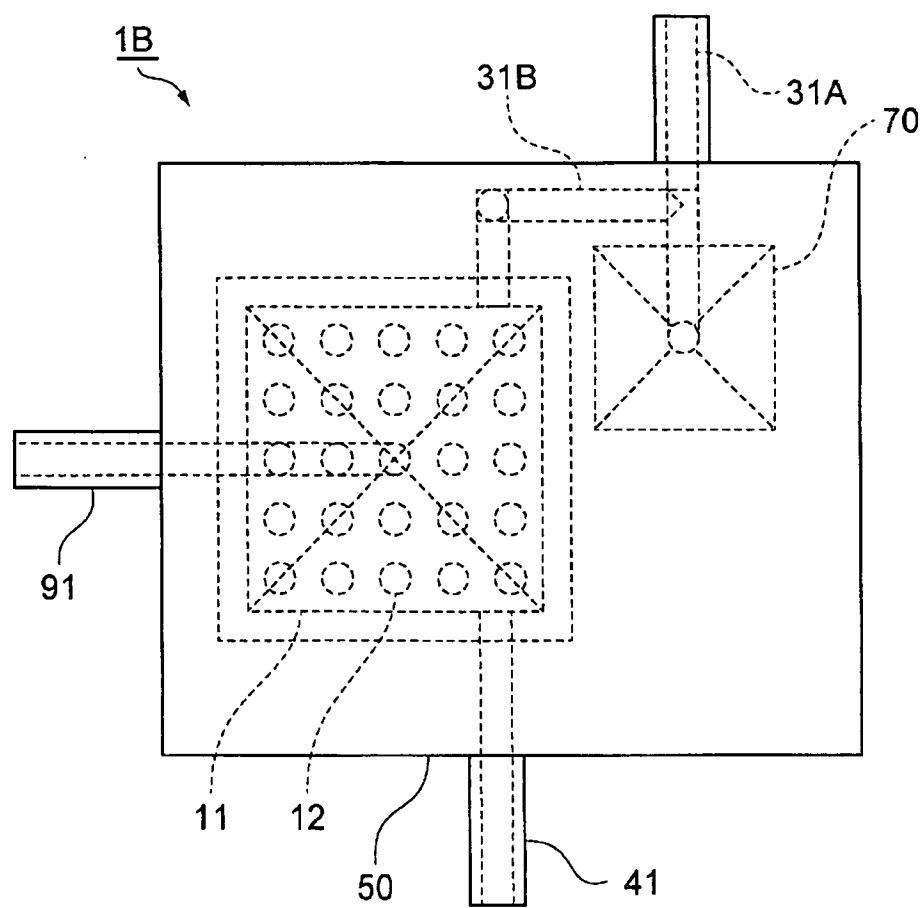
第12圖



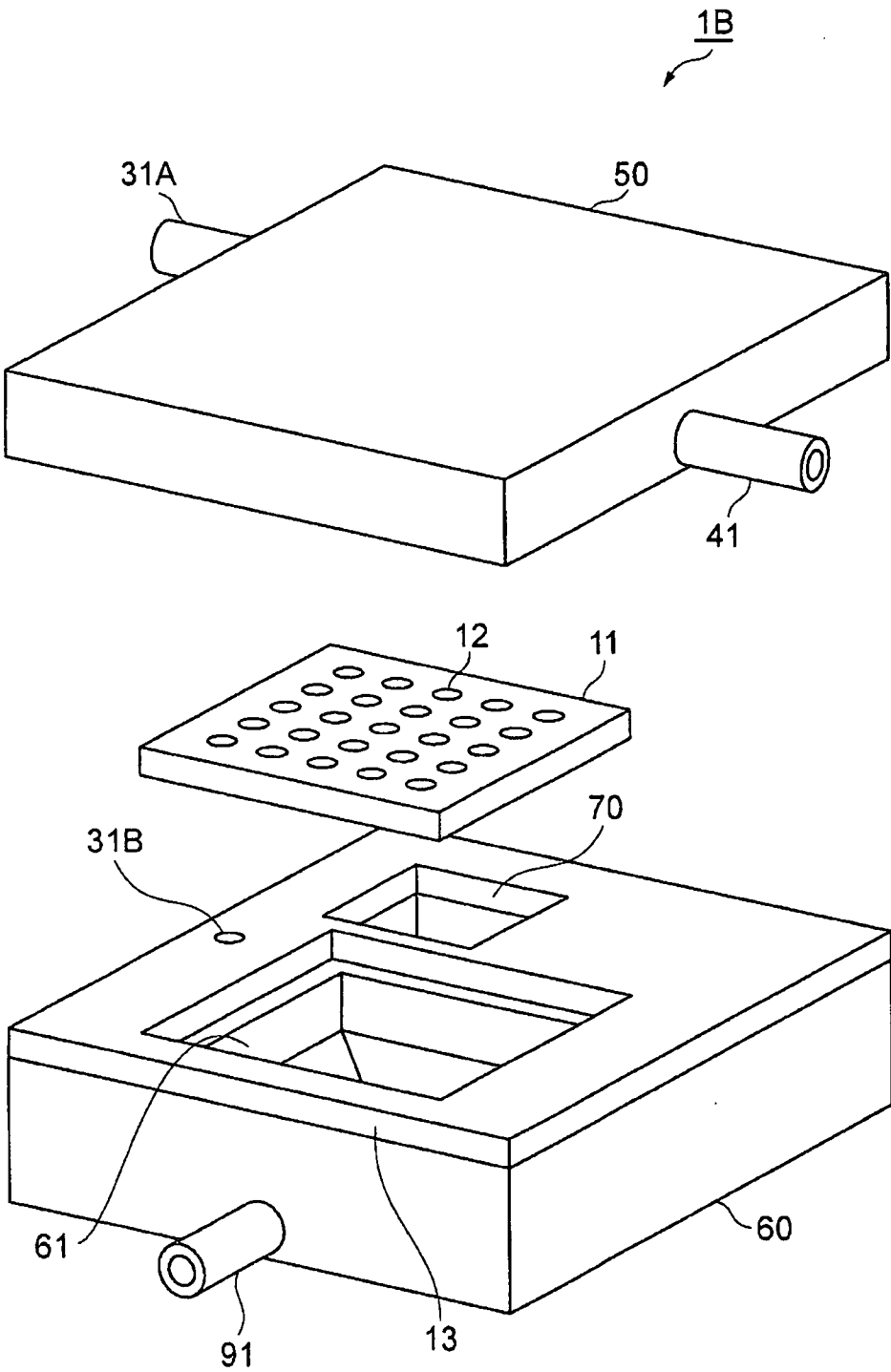
第13圖



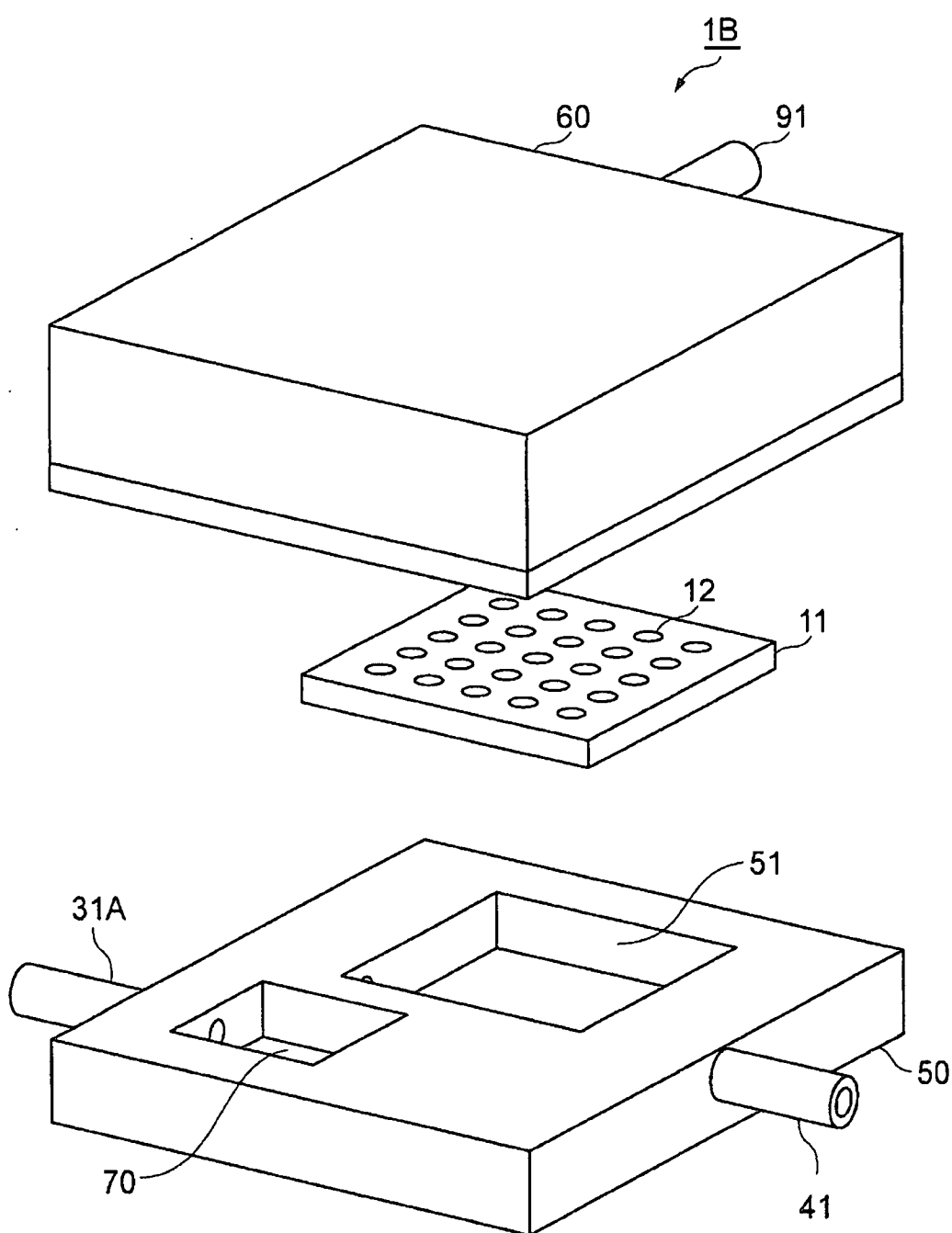
第14圖



第15圖



第16圖



器 5 容置有所選擇的處理液。再者，硬管 6 A 和軟管 6 的構成可適當變更。

【0020】 在與細胞捕捉元件 1 連接的待檢液流道 4 上，連接有血液收容容器 10 (待檢液收容容器)，該血液收容容器 10 的內部裝有含有特定細胞之血液來作為待檢液。對於細胞捕捉元件 1，構成為並非同時供給處理液和血液，而是供給其中的任一者。對於供給處理液和血液中的哪一種液體之控制，是利用分別安裝於處理液流道 3 和待檢液流道 4 上之閥 21、22，來進行切換。例如，在將血液供給至細胞捕捉元件 1 時，關閉閥 21，並打開閥 22。作為閥 21、22，可使用夾緊閥 (pinch valve)，其使軟管加壓變形而截斷軟管的流動。

【0021】 又，在向細胞捕捉元件 1 供給處理液和血液中的任一液體時，是藉由泵 24 的驅動來吸引目標液體，藉此來進行液體的供給，其中該泵 24 設置於細胞捕捉元件 1 下流側的由軟管所構成的排出流道 9 上。泵 24 的結構為可藉由旋轉數變化，來改變流道中的液體流速。作為泵 24，例如可使用蠕動泵 (週期性泵)，其使由對軟管加壓而造成的蠕動點依次移動。藉由泵 24 的驅動，處理液、血液等液體在處理液流道 3 或待檢液流道 4 的內部向細胞捕捉元件 1 方向流動，並供給至細胞捕捉元件 1。而且，成為一種構造，使通過細胞捕捉元件 1 之液體，經由排出流道 9 流入至廢液容器 16。利用該等構造，藉由設置於細胞捕

4 圖是從細胞捕捉元件的頂面觀察的構成圖，第 5 圖和第 6 圖是細胞捕捉元件的分解斜視圖。

【0025】細胞捕捉元件 1 是構成爲：以蓋構件 50 與收容構件 60 來夾持框架材 13 而成，該框架材 13 包含過濾器 11，該過濾器 11 具有複數個貫通孔 12。蓋構件 50 和收容構件 60 是作爲殼體部來發揮功能。過濾器 11 被配置於在將蓋構件 50 和收容構件 60 組合時其內部所形成的空間中。過濾器 11，例如是由金屬所構成，且於其厚度方向上形成有複數個貫通孔 12。

【0026】細胞捕捉元件 1 的尺寸，從作業性和觀察性的觀點而言，俯視時，蓋構件 50 的一邊長度較佳是 10 mm ~ 100 mm，更佳是 15 mm ~ 70 mm，進一步較佳是 20 mm ~ 30 mm。又，關於厚度，從觀察機器的高度方向的可動範圍的觀點而言，較佳是 2 mm ~ 20 mm，更佳是 3 mm ~ 15 mm，進一步較佳是 5 mm ~ 10 mm。再者，藉由夾子來夾持而補強細胞捕捉元件 1 時，上述厚度中不包含夾子的厚度。

【0027】過濾器 11 所使用的金屬的材質，可例示金、銀、銅、鋁、鎢、鎳、鉻、及這些金屬的合金，但是並不限於這些材質。又，金屬能以單體使用，亦能以與其他金屬的合金或金屬的氧化物的形式使用，以便賦予功能性。從價格或取得的容易程度的觀點而言，較佳是使用鎳、銅、金及以這些金屬作爲主成分的金屬，特佳是使用以鎳作爲主成分的金屬。又，在過濾器 11 是由以鎳作爲

主成分的材料所形成的情況下，較佳是於鎳的表面鍍金。由於藉由鍍金，可防止過濾器表面氧化，因此可使對捕捉對象的特定細胞（例如 CTC 等）的附著性相同，並提高資料的再現性。再者，只要符合條件，亦可採用非金屬的過濾器。

【0028】過濾器 11 的厚度，較佳是 $3\ \mu\text{m} \sim 100\ \mu\text{m}$ 。將過濾器 11 的膜厚設為上述範圍時，過濾器的處理較容易，亦適合精密加工。又，在過濾器 11 上設置有貫通孔 12 之區域（此相當於待檢液或處理液能通過的區域）的大小，較佳是 $25\text{mm}^2 \sim 1000\text{mm}^2$ 。更佳是 $25\text{mm}^2 \sim 400\text{mm}^2$ ，進一步較佳是 $25\text{mm}^2 \sim 250\text{mm}^2$ 。若在過濾器 11 上設置有貫通孔 12 之區域的大小超過 1000mm^2 ，則無效空間（dead space）增多。又，若在過濾器 11 上設置有貫通孔 12 之區域的大小未達 25mm^2 ，則處理時間變長，亦可能產生過濾器阻塞等問題。

【0029】過濾器 11 的貫通孔的開口形狀，可例示橢圓、圓、矩形、正方形、圓角矩形及多角形，但並不受限於這些形狀。圓角矩形是指將端部的角變為圓形之矩形。作為圓角矩形的一例，可列舉以下形狀：由 2 個等長的長邊與 2 個半圓形所構成，且於矩形的 2 個短邊的外側設置有以矩形的短邊的中點為中心的半圓形。再者，隨著捕捉細胞的種類不同而大小會不同，因此，過濾器 11 的貫通孔的孔徑，可視捕捉的細胞的種類來適當選擇。

其設置於蓋構件 50 側的出口比設置於收容構件 60 側的入口更高。因此，處理液側導入流道 31B 是由能夠連通收容構件 60、框架材 13 及蓋構件 50 的開口所形成（與後述待檢液側導入流道 41B 相同。參照第 3 圖）。再者，處理液側導入流道 31B 的形成方法並無特別限定，例如，可在形成蓋構件 50、框架材 13 及收容構件 60 時，藉由於金屬模上設置對應於流道之結構來製造，亦可在設置貫通孔後利用栓塞等將一部分的貫通孔堵塞來形成流道。

【0039】再者，第 2 處理部 80 也是與第 1 前處理部 70 同樣地設置。亦即，第 2 處理部 80 是作為由蓋構件 50 和收容構件 60 所形成之空間區域而形成。又，在第 2 處理部 80 的上方設置有上游側的待檢液側導入流道 41A 的出口（往第 2 前處理部的導出口），且處理液會自待檢液側導入流道 41A 被導入至第 2 前處理部 80 內。又，在第 2 前處理部 80 的下方設置有待檢液側導入流道 41B。待檢液側導入流道 41B 的往導入區域 51 的導入口（待檢液側導入流道 41B 的出口）與待檢液側導入流道 41A 的往第 2 前處理部 80 的導入口（待檢液側導入流道 41 的出口），是設為約略相同的高度。因此，比第 2 前處理部 80 更後段的待檢液側導入流道 41B，其設置於蓋構件 50 側的出口比設置於收容構件 60 側的入口更高。因此，待檢液側導入流道 41B 是由能夠連通收容構件 60、框架材 13 及蓋構件 50 的開口所形成（參照第 3 圖）。