

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2013-24629  
(P2013-24629A)

(43) 公開日 平成25年2月4日(2013.2.4)

(51) Int.Cl.  
GO1N 15/14 (2006.01)

F I  
GO1N 15/14 A

テーマコード (参考)

審査請求 未請求 請求項の数 15 O L (全 24 頁)

(21) 出願番号 特願2011-157638 (P2011-157638)  
(22) 出願日 平成23年7月19日 (2011.7.19)

(71) 出願人 390014960  
シスメックス株式会社  
兵庫県神戸市中央区脇浜海岸通1丁目5番1号  
(74) 代理人 100104433  
弁理士 宮園 博一  
(72) 発明者 海老 龍一郎  
兵庫県神戸市中央区脇浜海岸通1丁目5番1号 シスメックス株式会社内  
(72) 発明者 田島 功規  
兵庫県神戸市中央区脇浜海岸通1丁目5番1号 シスメックス株式会社内  
(72) 発明者 菅沼 俊邦  
兵庫県神戸市中央区脇浜海岸通1丁目5番1号 シスメックス株式会社内

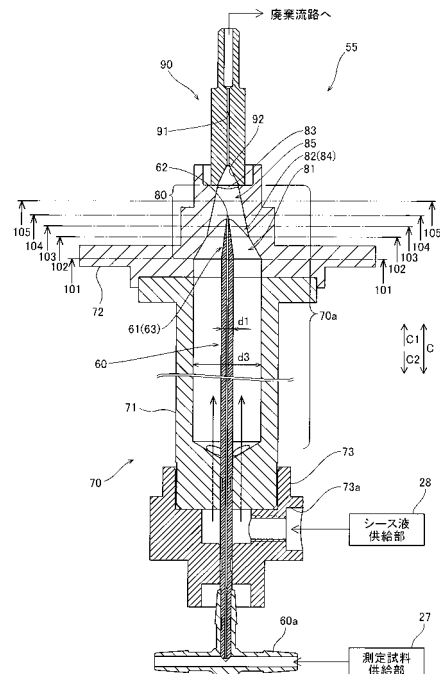
(54) 【発明の名称】 フローサイトメータ

(57) 【要約】

【課題】測定対象物の配向率をより向上させることが可能なフローサイトメータを提供する。

【解決手段】この検出部21(フローサイトメータ)は、試料管60と、試料管60の下流に配置され、第1流路91を有するフローセル90と、第1流路91に通じる第2流路70aを有し、第2流路70a内に試料管60を配置した試料管収容部70と、試料管60に測定試料を供給する測定試料供給部27と、試料管収容部70の第2流路70aにシース液を供給するシース液供給部28と、を備え、試料管収容部70は、少なくとも一部に、第1流路91に向かうにつれて第2流路70aが狭くなる絞り部80を含み、絞り部80は、測定試料の流通方向と直交する流路の横断面のアスペクト比が1よりも大きい下流側絞り部82を有し、試料管60の下流側の先端62は、絞り部80の下流側絞り部82に配置されている。

【選択図】図4



**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

測定対象物を含む測定試料を通過させる試料管と、  
前記試料管の下流に配置され、第 1 流路を内部に有するフローセルと、  
前記試料管の外径よりも内径が大きく前記第 1 流路に通じる第 2 流路を内部に有し、前記第 2 流路内に前記試料管を配置した試料管収容部と、  
前記試料管に測定試料を供給する測定試料供給部と、  
前記試料管収容部の前記第 2 流路にシース液を供給するシース液供給部と、を備え、  
前記試料管収容部は、少なくとも一部に、前記第 1 流路に向かうにつれて前記第 2 流路が狭くなる絞り部を含み、  
前記絞り部は、測定試料の流通方向と直交する流路の横断面のアスペクト比が 1 よりも大きい第 1 絞り部を有し、  
前記試料管の下流側先端は、前記絞り部の前記第 1 絞り部に配置されている、フローサイトメータ。

10

**【請求項 2】**

前記試料管の下流側先端の外側には、互いに対向し、先端に向かうにつれて両者の距離が小さくなる 2 つの傾斜面部が形成されており、  
前記 2 つの傾斜面部が前記絞り部の前記第 1 絞り部の横断面における短手方向と略平行である、請求項 1 に記載のフローサイトメータ。

**【請求項 3】**

前記絞り部の出口における前記第 2 流路の横断面は円形である、請求項 1 または 2 に記載のフローサイトメータ。

20

**【請求項 4】**

前記第 1 流路は、横断面のアスペクト比が 1 より大きい形状であり、  
前記第 2 流路の前記第 1 絞り部の横断面の短手方向と前記第 1 流路の横断面の長手方向とが、略平行である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載のフローサイトメータ。

**【請求項 5】**

前記試料管の下流側先端の前記 2 つの傾斜面部は平坦面である、請求項 2 に記載のフローサイトメータ。

**【請求項 6】**

前記第 1 絞り部において前記試料管の下流側先端が配置された位置の流路の横断面のアスペクト比が 1 . 2 以上である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載のフローサイトメータ。

30

**【請求項 7】**

前記第 1 絞り部において前記試料管の下流側先端が配置された位置の流路の横断面の形状は、長手方向および短手方向に、それぞれ中心線対称である、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載のフローサイトメータ。

**【請求項 8】**

前記第 1 絞り部において前記試料管の下流側先端が配置された位置の流路の横断面の形状は、長円形、楕円形または長方形である、請求項 7 に記載のフローサイトメータ。

40

**【請求項 9】**

前記絞り部は、略円錐形状の第 2 絞り部をさらに有し、  
前記第 1 絞り部は、前記円錐形状の第 2 絞り部の途中部分から連続するように形成されている、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載のフローサイトメータ。

**【請求項 10】**

前記第 1 絞り部は、前記第 2 絞り部の横断面の一部と前記第 1 絞り部の横断面の一部とが結合した横断面形状を有する第 1 部分と、前記第 1 部分の下流側で前記第 1 絞り部の横断面のみからなる横断面形状を有する第 2 部分とを有し、  
前記絞り部は、前記第 2 絞り部と、前記第 1 絞り部の第 1 部分と、前記第 2 部分とが滑らかに連続するように形成されている、請求項 9 に記載のフローサイトメータ。

50

## 【請求項 1 1】

前記第 1 流路と、前記第 2 流路の前記絞り部の出口とを接続するとともに、前記第 1 流路に向かって流路が狭くなる略円錐形状の接続流路部をさらに備える、請求項 3 に記載のフローサイトメータ。

## 【請求項 1 2】

前記絞り部の第 1 絞り部の横断面における長手方向と平行な方向から、前記フローセルの前記第 1 流路を流れる測定対象物を撮像する撮像部をさらに備える、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載のフローサイトメータ。

## 【請求項 1 3】

前記絞り部の第 1 絞り部の横断面における長手方向と直交する方向から、前記フローセルの前記第 1 流路を流れる測定対象物から生じた前方散乱光を検出する散乱光検出部をさらに備える、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載のフローサイトメータ。

10

## 【請求項 1 4】

前記絞り部の第 1 絞り部の横断面における長手方向と平行な方向から、前記フローセルの前記第 1 流路を流れる測定対象物から生じた蛍光を検出する蛍光検出部をさらに備える、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載のフローサイトメータ。

## 【請求項 1 5】

前記測定対象物は、扁平上皮細胞である、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載フローサイトメータ。

## 【発明の詳細な説明】

20

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、フローサイトメータに関し、特に、測定対象物を流通させるフローセルを備えたフローサイトメータに関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

従来、測定対象物を流通させるフローセルを備えたフローサイトメータが知られている。具体的には、細胞、粒子などの測定対象物をフローセルに流し、フローセルを流れる測定対象物を撮像するフローサイトメータや、フローセルを流れる測定対象物に照射した光を検出するフローサイトメータが知られている。得られた測定対象物の撮像画像や光学情報を解析することにより、測定対象物の分析が行われる。このようなフローサイトメータにおいて、測定対象物が非対称の扁平形状などの場合、撮像方向または光照射方向に応じてフローセルを流れる測定対象物の向きを一定にする（配向させる）ことが高精度な分析結果を得るために必要となる。このため、従来、測定対象物の向きを一定にする構造を有するフローサイトメータが知られている（例えば、特許文献 1 および非特許文献 1 参照）。

30

## 【0003】

上記特許文献 1 に記載のフローサイトメータは、フィンまたは円筒ロッドを用いてシース液を分割し、測定対象物を供給するサンプルチューブ（試料管）の出口付近で測定対象物の流れを分割したシース流で挟み込むように合流させることにより、測定対象物の向きを一定にしている。

40

## 【0004】

また、上記非特許文献 1 には、シース液で包まれた細胞浮遊液の流れを絞っていく過程で細胞の向きを一定にする技術が開示されている。具体的には、縦と横とで絞りの比率が異なる矩形断面のノズルや、円形から楕円形に絞る断面形状のノズルなどを用いてノズルを流れる細胞に回転モーメントを働かせることによって、細胞の向きを一定にすることが開示されている。また、上記非特許文献 1 には、サンプル管の先端形状をくさび形にすることにより、サンプル管の出口において細胞浮遊液がシース液に包まれる段階で細胞の向きを一定にすることが開示されている。

## 【先行技術文献】

50

## 【特許文献】

【0005】

【特許文献1】米国特許第4988619号明細書

## 【非特許文献】

【0006】

【非特許文献1】天神美夫、高橋学、野村和弘編、「フローサイトメトリーハンドブック」、株式会社サイエンスフォーラム、1984年11月30日発刊、p.398-403

## 【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

10

上記特許文献1に記載のフローサイトメータでは、シース液を分割し、合流させているため、シース液およびシース液に包まれる測定対象物の流れに乱れが生じるといった問題点があった。測定対象物の流れに乱れが生じると、測定対象物の向きがばらつくため、測定対象物の分析精度が低下してしまう。一方、上記非特許文献1に記載の技術では、例えば患者から採取された上皮細胞を測定するような場合には、様々な形状の細胞が含まれているので、十分に高い割合で測定対象物を配向させることが困難であった。そのため、更に高い割合で測定対象物の向きを一定に揃えること（測定対象物の配向率の更なる向上）が望まれている。

【0008】

この発明は、上記のような課題を解決するためになされたものであり、本発明の1つの目的は、測定対象物の配向率をより向上させることが可能なフローサイトメータを提供することである。

20

【課題を解決するための手段および発明の効果】

【0009】

上記目的を達成するために、この発明の一の局面によるフローサイトメータは、測定対象物を含む測定試料を通過させる試料管と、試料管の下流に配置され、第1流路を内部に有するフローセルと、試料管の外径よりも内径が大きく第1流路に通じる第2流路を内部に有し、第2流路内に試料管を配置した試料管収容部と、試料管に測定試料を供給する測定試料供給部と、試料管収容部の第2流路にシース液を供給するシース液供給部と、を備え、試料管収容部は、少なくとも一部に、第1流路に向かうにつれて第2流路が狭くなる絞り部を含み、絞り部は、測定試料の流通方向と直交する流路の横断面のアスペクト比が1よりも大きい第1絞り部を有し、試料管の下流側先端は、絞り部の第1絞り部に配置されている。

30

【0010】

この発明の一の局面によるフローサイトメータでは、上記のように、試料管収容部の少なくとも一部に、第1流路に向かうにつれて第2流路が狭くなる絞り部を設けるとともに、絞り部に、測定試料の流通方向と直交する流路の横断面のアスペクト比が1よりも大きい第1絞り部を設け、試料管の下流側先端を絞り部の第1絞り部に配置することによって、第1絞り部における第2流路の絞りの勾配を流路の横断面の短手方向側よりも長手方向側で大きくすることができる。このため、第1絞り部におけるシース流は、流路断面の長手方向両側が短手方向両側と比べて相対的に高圧になる。この第1絞り部に試料管の下流側先端が配置されるので、測定対象物を含む測定試料がシース流中に供給されると、第1絞り部の流路断面の長手方向両側からの内向きの力が測定対象物を挟み込むように作用し、測定対象物が一定方向に配向される。これにより、測定対象物の配向率をより向上させることができる。なお、配向率とは、例えば扁平な面とその外周部分である側面とからなる扁平細胞を測定する場合に、測定対象となった扁平細胞の総数に対して、扁平な面が一定方向に向いている上皮細胞の数の割合を指す。

40

【0011】

上記一の局面によるフローサイトメータにおいて、好ましくは、試料管の下流側先端の外側には、互いに対向し、先端に向かうにつれて両者の距離が小さくなる2つの傾斜面部

50

が形成されており、2つの傾斜面部が絞り部の第1絞り部の横断面における短手方向と略平行である。このように構成すれば、試料管の周囲のシース流を2つの傾斜面部に沿わせることにより、試料管から供給される測定試料の試料流を第1絞り部の横断面における短手方向に沿った平坦な流れにすることができる。これにより、平坦な試料流の両面を長手方向の両側からシース流で挟み込むことができるので、第1絞り部における長手方向両側からの力を測定対象物に効果的に作用させて、測定対象物の配向率をより一層向上させることができる。

【0012】

上記一の局面によるフローサイトメータにおいて、好ましくは、絞り部の出口における第2流路の横断面は円形である。このように構成すれば、測定対象物を含む試料流およびシース流が絞り部から流出する際に乱流が発生するのを抑制することができるので、一定方向に配向させた測定対象物の向きが乱れるのを抑制することができる。

10

【0013】

上記一の局面によるフローサイトメータにおいて、好ましくは、第1流路は、横断面のアスペクト比が1より大きい形状であり、第2流路の第1絞り部の横断面の短手方向と第1流路の横断面の長手方向とが、略平行である。このように構成すれば、測定対象物が扁平形状の場合、第1絞り部では横断面の長手方向内向きの力によって扁平な測定対象物の長手側が第1絞り部の短手方向に沿うように配向するため、フローセルの第1流路の横断面の長手方向が配向した測定対象物の長手方向に一致する。これにより、第1流路の長手および短手方向のそれぞれを、配向した測定対象物の長手および短手方向に一致させることができるため、第1絞り部で配向された測定対象物の向きが変化するのを効果的に抑制することができる。

20

【0014】

上記試料管に2つの傾斜面部が形成される構成において、好ましくは、試料管の下流側先端の2つの傾斜面部は平坦面である。このように構成すれば、傾斜面部を容易に形成することができる。

【0015】

上記一の局面によるフローサイトメータにおいて、好ましくは、第1絞り部において試料管の下流側先端が配置された位置の流路の横断面のアスペクト比が1.2以上である。このように構成すれば、第1絞り部において、流路の横断面の長手方向両側と短手方向両側との圧力差をより大きくすることができるので、測定対象物の配向率をさらに向上させることができる。

30

【0016】

上記一の局面によるフローサイトメータにおいて、好ましくは、第1絞り部において試料管の下流側先端が配置された位置の流路の横断面の形状は、長手方向および短手方向に、それぞれ中心線対称である。このように構成すれば、第1絞り部において、流路の横断面の長手方向両側の圧力を略等しくすることができるとともに、流路の横断面の短手方向両側の圧力を略等しくすることができる。これにより、測定対象物に作用する内向きの力を長手方向の両側および短手方向の両側でそれぞれ略等しくして、測定対象物を精度よく配向させることができる。

40

【0017】

この場合において、好ましくは、第1絞り部において試料管の下流側先端が配置された位置の流路の横断面の形状は、長円形、楕円形または長方形である。このように構成すれば、長手方向および短手方向にそれぞれ中心線対称となる流路の横断面形状を容易に得ることができる。

【0018】

上記一の局面によるフローサイトメータにおいて、好ましくは、絞り部は、略円錐形状の第2絞り部をさらに有し、第1絞り部は、円錐形状の第2絞り部の途中部分から連続するように形成されている。このように構成すれば、円錐形状の第2絞り部を介してアスペクト比が1より大きい第1絞り部へとつなげることにより、流路を滑らかに絞ることがで

50

きる。これにより、シース流が絞り部へと流入する際に乱流が発生するのを抑制することができる。

【0019】

この場合において、好ましくは、第1絞り部は、第2絞り部の横断面の一部と第1絞り部の横断面の一部とが結合した横断面形状を有する第1部分と、第1部分の下流側で第1絞り部の横断面のみからなる横断面形状を有する第2部分とを有し、絞り部は、第2絞り部と、第1絞り部の第1部分と、第2部分とが滑らかに連続するように形成されている。このように構成すれば、第2絞り部の横断面の一部と第1絞り部の横断面の一部とが結合した横断面形状を有する第1部分を形成して第1絞り部の横断面のみからなる横断面形状を有する第2部分へとつなげることにより、円錐形状の第2絞り部からアスペクト比が1より大きい第1絞り部（第2部分）に至る流路を、第1部分を介して連続的に滑らかになくすることができる。

10

【0020】

上記絞り部の出口における第2流路の横断面が円形である構成において、好ましくは、第1流路と、第2流路の絞り部の出口とを接続するとともに、第1流路に向かって流路が狭くなる略円錐形状の接続流路部をさらに備える。このように構成すれば、絞り部の出口からフローセルの第1流路に至る流路の横断面形状の変化を滑らかにすることができるので、試料流が第2流路から第1流路に流入する際に乱流が発生するのを抑制することができる。

【0021】

20

上記一の局面によるフローサイトメータにおいて、好ましくは、絞り部の第1絞り部の横断面における長手方向と平行な方向から、フローセルの第1流路を流れる測定対象物を撮像する撮像部をさらに備える。このように構成すれば、測定対象物が扁平形状の場合、第1絞り部では流路の横断面の長手方向内向きの力によって扁平な測定対象物の長手側が流路の横断面の短手方向に沿うように配向するため、扁平な測定対象物に対して正面側から撮像を行うことができる。

【0022】

上記一の局面によるフローサイトメータにおいて、好ましくは、絞り部の第1絞り部の横断面における長手方向と直交する方向から、フローセルの第1流路を流れる測定対象物から生じた前方散乱光を検出する散乱光検出部をさらに備える。

30

【0023】

上記一の局面によるフローサイトメータにおいて、好ましくは、絞り部の第1絞り部の横断面における長手方向と平行な方向から、フローセルの第1流路を流れる測定対象物から生じた蛍光を検出する蛍光検出部をさらに備える。

【0024】

上記一の局面によるフローサイトメータにおいて、好ましくは、測定対象物は、扁平上皮細胞である。本発明によれば、このような扁平上皮細胞を一定方向に配向させることができ、その結果、扁平上皮細胞の向きによって測定データがばらつくのを低減することができる。このため、本発明は、扁平上皮細胞を測定対象物とする場合に特に有効である。

【図面の簡単な説明】

40

【0025】

【図1】本発明の一実施形態による検出部を用いた細胞分析装置の全体構成を示した斜視図である。

【図2】図1に示した細胞分析装置の測定装置の構成を示したブロック図である。

【図3】本発明の一実施形態による検出部の構成を示した模式図である。

【図4】図3に示した検出部のフローセルユニットの構造を示した縦断面図である。

【図5】図4に示したフローセルユニットの試料管を示した斜視図である。

【図6】図5に示した試料管の下流側端部周辺の側面図である。

【図7】図5に示した試料管の下流側端部周辺の平面図である。

【図8】図4に示したフローセルユニットの試料管収容部の構造を説明するための斜視図

50

である。

【図 9】図 4 の 1 0 1 - 1 0 1 線に沿った試料管収容部（第 2 流路）の横断面図である。

【図 1 0】図 4 の 1 0 2 - 1 0 2 線に沿った試料管収容部（第 2 流路）の横断面図である。

。

【図 1 1】図 4 の 1 0 3 - 1 0 3 線に沿った試料管収容部（第 2 流路）の横断面図である。

。

【図 1 2】図 4 の 1 0 4 - 1 0 4 線に沿った試料管収容部（第 2 流路）の横断面図である。

。

【図 1 3】図 4 の 1 0 5 - 1 0 5 線に沿った試料管収容部（第 2 流路）の横断面図である。

。

【図 1 4】図 1 3 に示した横断面図の拡大図である。

【図 1 5】扁平上皮細胞の正面側からレーザ光を照射した場合の信号波形を説明するための図である。

【図 1 6】扁平上皮細胞の側面側からレーザ光を照射した場合の信号波形を説明するための図である。

【図 1 7】本発明の実施例 1 によるフローセルユニットの内部構造を示す斜視図である。

【図 1 8】本発明の実施例 2 によるフローセルユニットの内部構造を示す斜視図である。

【図 1 9】比較例によるフローセルユニットの内部構造を示す斜視図である。

【図 2 0】実施例 1、2 および比較例のそれぞれの配向率の測定結果を示したグラフである。

【図 2 1】本発明の一実施形態による検出部のフローセルユニットに用いる試料管の変形例を示した斜視図である。

【発明を実施するための形態】

【0 0 2 6】

以下、本発明を具体化した実施形態を図面に基づいて説明する。

【0 0 2 7】

まず、図 1 ~ 図 1 6 を参照して、本発明の一実施形態による細胞分析装置 1 の構成について説明する。本実施形態では、本発明のフローサイトメータを細胞分析装置 1 の測定装置 2 の検出部 2 1 に適用した例について説明する。

【0 0 2 8】

細胞分析装置 1 は、患者から採取した細胞を含む測定試料をフローセルに流し、フローセルを流れる測定試料にレーザ光を照射する。そして、測定試料からの光（前方散乱光、側方蛍光など）を検出するとともに、光が照射された細胞の画像を撮像する。そして検出された光信号や撮像画像を分析することにより、細胞の DNA 量に異常があるか否か等を判断する。より具体的には、細胞分析装置 1 は、子宮頸部の上皮細胞（扁平上皮細胞）を分析対象としており、子宮頸癌をスクリーニングするのに用いられる。

【0 0 2 9】

図 1 に示すように、細胞分析装置 1 は、被検者から採取された生体試料に細胞分散処理や染色処理などを行って調製された測定試料に対して光学測定を行う測定装置 2 と、測定装置 2 での測定結果の分析などを行うデータ処理装置 4 とを備えている。データ処理装置 4 は、例えば PC（パーソナルコンピュータ）からなり、本体 4 1 と、表示部 4 2 と、入力部 4 3 とから主に構成されている。データ処理装置 4 には、測定装置 2 への動作命令の送信、測定装置 2 で行った測定結果の受信および分析処理、並びに、処理した分析結果および撮像画像の表示などを行うための操作プログラムがインストールされている。

【0 0 3 0】

図 2 に示すように、測定装置 2 は、検出部 2 1 と、信号処理部 2 2 と、測定制御部 2 3 と、撮像部 2 4 と、モータ、アクチュエータおよびバルブなどの駆動部 2 5 と、各種センサ 2 6 と、測定試料供給部 2 7（図 3 参照）およびシース液供給部 2 8（図 3 参照）を含む流体回路部とを備えている。

【0 0 3 1】

10

20

30

40

50

検出部 2 1 は、測定試料から測定対象細胞（子宮頸部の扁平上皮細胞）の数やその核の DNA 量およびサイズなどを反映した光学情報を検出するフローサイトメータからなる。検出部 2 1 は、図 3 に示すように、半導体レーザからなる第 1 光源 5 1 と、フォトダイオードからなる前方散乱光受光部 5 2 と、フォトマルチプライヤ（光電子増倍管）からなる側方散乱光受光部 5 3 および側方蛍光受光部 5 4 と、フローセル 9 0 を有するフローセルユニット 5 5 とを主として備えている。なお、前方散乱光受光部 5 2 および側方蛍光受光部 5 4 は、本発明の「散乱光検出部」および「蛍光検出部」の一例である。

#### 【 0 0 3 2 】

図 2 に示すように、信号処理部 2 2 は、検出部 2 1 からの出力信号に対して増幅や A / D 変換、フィルタ処理などの必要な信号処理を行う各種信号処理回路からなる。また、測定制御部 2 3 は、マイクロプロセッサ 3 1 と、記憶部 3 2 と、外部通信コントローラ 3 3 と、I / O コントローラ 3 4 と、センサ信号処理部 3 5 と、駆動部制御ドライバ 3 6 とを含んでいる。記憶部 3 2 は、検出部 2 1 などの制御プログラムやデータを格納する ROM、および、RAM などからなる。

10

#### 【 0 0 3 3 】

マイクロプロセッサ 3 1 は、外部通信コントローラ 3 3 を介して、データ処理装置 4 に接続されている。これにより、データ処理装置 4 と各種データを送受信することが可能である。また、マイクロプロセッサ 3 1 には、センサ 2 6 からの信号がセンサ信号処理部 3 5 および I / O コントローラ 3 4 を介して伝達される。マイクロプロセッサ 3 1 は、センサ 2 6 からの信号に基づき、I / O コントローラ 3 4 および駆動部制御ドライバ 3 6 を介して駆動部 2 5 の駆動制御を行う。駆動部 2 5 により、測定試料供給部 2 7 およびシース液供給部 2 8 からそれぞれ測定試料およびシース液を検出部 2 1 のフローセルユニット 5 5 に供給することが可能である。

20

#### 【 0 0 3 4 】

また、撮像部 2 4 は、図 3 に示すように、パルスレーザからなる第 2 光源 5 6 と CCD カメラ 5 7 とを備えている。撮像部 2 4 は、フローセルユニット 5 5 のフローセル 9 0 を流れる測定試料中の測定対象細胞の撮像画像を取得するように構成されている。

#### 【 0 0 3 5 】

測定試料供給部 2 7 は、測定試料の吸引を行うための吸引ピペットおよび定量供給を行うためのシリンジポンプなどを含む流体回路からなる。また、シース液供給部 2 8 は、シース液容器に接続されたシース液貯留チャンバなどを含む流体回路である。測定試料供給部 2 7 およびシース液供給部 2 8 は、それぞれ検出部 2 1 のフローセルユニット 5 5 に流体的に接続されている。

30

#### 【 0 0 3 6 】

なお、測定試料は、被験者の子宮頸部の上皮細胞を含む生体試料に濃縮、希釈、攪拌および染色処理などの公知の前処理が施されることにより調製される。染色処理は、色素を含む蛍光染色液であるヨウ化プロピジウム（PI）により行われる。PI 染色では細胞内の核に選択的に染色が施されることにより、核からの蛍光が検出可能となる。調製された測定試料は、試験管に収容されて細胞分析装置 1 にセットされ、吸引ピペットにより測定試料供給部 2 7 に吸引されシリンジポンプによりフローセルユニット 5 5 に定量供給される。

40

#### 【 0 0 3 7 】

次に、検出部 2 1 および撮像部 2 4 の構成について具体的に説明する。

#### 【 0 0 3 8 】

図 3 に示すように、検出部 2 1 の第 1 光源 5 1 は、フローセルユニット 5 5 のフローセル 9 0 を流れる測定試料にレーザ光を照射するように構成されている。第 1 光源 5 1 のレーザ光は DR 1 方向に出射され、レンズ系 5 8 a を経て測定試料に集光される。レンズ系 5 8 a は、コリメータレンズ、シリンダーレンズ、コンデンサレンズ等を含むレンズ群から構成されている。

#### 【 0 0 3 9 】

50



レーザー光により測定試料中の細胞から生じた前方散乱光は、対物レンズ58bおよびフィルタ58cを経て光軸方向(DR1方向)奥側に配置された前方散乱光受光部52により検出される。

【0040】

また、細胞から生じた側方蛍光および側方散乱光は、フローセル90に対して光軸(DR1方向)と直交する側方(DR2方向)に配置された対物レンズ58dを経てダイクロイックミラー58eに入射する。そして、このダイクロイックミラー58eを反射した側方蛍光および側方散乱光は、ダイクロイックミラー58fに入射する。側方蛍光は、ダイクロイックミラー58fを透過し、フィルタ58gを経て側方蛍光受光部54によって検出される。また、側方散乱光は、ダイクロイックミラー58fにより反射され、フィルタ58hを経て側方散乱光受光部53によって検出される。

10

【0041】

前方散乱光受光部52、側方散乱光受光部53および側方蛍光受光部54は、受光した光信号を電気信号に変換して、それぞれ、前方散乱光信号(FSC)、側方散乱光信号(SSC)および側方蛍光信号(SFL)を出力する。これらの出力信号は測定装置2の信号処理部22(図2参照)に送られる。測定装置2の信号処理部22では、出力信号に対して所定の信号処理が施され、FSCデータ、SSCデータおよびSFLデータが取得される。また、測定制御部23(マイクロプロセッサ31)では、得られた各データ(FSC、SSC、SFL)に基づいて、前方散乱光強度やパルス幅、側方散乱光のパルス幅、側方蛍光強度などの各種の特徴パラメータが取得される。取得された各データ(FSCデータ、SSCデータおよびSFLデータおよび特徴パラメータ)は、それぞれ、マイクロプロセッサ31によって外部通信コントローラ33を介してデータ処理装置4に送信される。

20

【0042】

なお、データ処理装置4は、操作プログラムを実行することにより、各データ(FSCデータ、SSCデータおよびSFLデータおよび特徴パラメータ)に基づいて、測定試料中の粒子の弁別処理を行い、測定対象細胞(上皮細胞)が異常であるか否か、具体的にはDNA量の異常な細胞であるか否かを判定するとともに、細胞や核を分析するための頻度分布データを作成する。

【0043】

図3に示すように、撮像部24の第2光源56のパルスレーザー光は、第1光源51からのレーザー光軸(DR1方向)に略直交したDR2方向からフローセル90に入射するよう設けられている。第2光源56からの光は、レンズ系58iを経てフローセル90を流れる測定試料に照射され、対物レンズ58dおよびダイクロイックミラー58eを透過して、光軸方向(DR2方向)奥側のCCDカメラ57に結像するように構成されている。

30

【0044】

CCDカメラ57により撮像された撮像画像は、マイクロプロセッサ31によって外部通信コントローラ33を介してデータ処理装置4に送信される。撮像画像は、その細胞の前方散乱光データ(FSC)、側方散乱光データ(SSC)および側方蛍光データ(SFL)に基づいて求められた特徴パラメータに対応づけてデータ処理装置4に内蔵された記憶装置(図示せず)に記憶される。

40

【0045】

次に、検出部21のフローセルユニット55の構造について詳細に説明する。

【0046】

図4に示すように、フローセルユニット55は、試料管60と、試料管収容部70と、第1流路91が形成されたフローセル90とを主として含んでいる。

【0047】

試料管60は、測定対象の扁平上皮細胞を含んだ測定試料を通過させてフローセル90に供給する円筒状の管である。試料管60は、上流側(矢印C2方向)端部に設けられた接続部材60aを介して測定試料供給部27と流体的に接続している。図5~図7に示す

50

ように、試料管 60 の外径は  $d_1$  であり、試料管 60 は内径（流路径） $d_2$  の試料流路を有する。試料管 60 は、先細形状に形成された下流側端部 61 の先端 62 の開口 62 a から測定試料を吐出するように構成されている。なお、先端 62 は、本発明の「下流側先端」の一例である。

【0048】

下流側端部 61 には、2つの平坦面 63 が外表面に形成されている。2つの平坦面 63 は、下流側端部 61 を先細の円錐形状に形成した上で、いわゆる両面 D カット加工を施して円錐の一部を切り取ることにより形成されている。2つの平坦面 63 は、試料管 60 の軸中心を挟んで互いに対向し、先端に向かうにつれて両者の距離が小さくなるように形成されている。また、下流側端部 61 は、平坦面 63 の傾斜角度  $\theta_1$ （図 6 参照）が、平坦面 63 以外の円錐状部分の傾斜角度  $\theta_2$ （図 7 参照）よりも大きい。なお、下流側端部 61 の先端 62 において 2つの平坦面 63 が対向する方向の厚みは試料管 60 の内径  $d_2$  よりも小さくなっているため、両平坦面 63 の先端 62 側中央部には切欠状の凹部が形成されている。なお、平坦面 63 は、本発明の「傾斜面部」の一例である。

10

【0049】

図 4 および図 8 に示すように、試料管収容部 70 は、筒体 71 と、筒体 71 の下流側（C1 方向）に取り付けられた導入部材 72 とを含んでいる。筒体 71 および導入部材 72 は中空部材であり、内部に筒体 71 および導入部材 72 を貫通するように第 2 流路 70 a が形成されている。導入部材 72（第 2 流路 70 a）の下流側（C1 方向）先端には、開口からなる出口部 83 が形成されている。導入部材 72（第 2 流路 70 a）は、この出口部 83 でフローセル 90 の第 1 流路 91 に連通している。

20

【0050】

図 4 に示すように、筒体 71 は、円筒状部材からなる。筒体 71 内の第 2 流路 70 a の流路断面は円形状である。筒体 71 の内径  $d_3$ （= 第 2 流路 70 a の流路径  $D$ ）は試料管 60 の外径  $d_1$  よりも大きく、筒体 71 は、第 2 流路 70 a の内部に試料管 60 を収容している。筒体 71 の上流側端部（C2 方向端部）には試料管 60 が挿入され固定されている。また、筒体 71 の上流側端部には貫通孔が形成され、第 2 流路 70 a が接続部材 73 のシース液導入口 73 a と連通している。接続部材 73 は、シース液供給部 28 と流体的に接続され、シース液供給部 28 からシース液を筒体 71 の第 2 流路 70 a に供給可能に構成されている。

30

【0051】

導入部材 72 には、第 1 流路 91 に向かう（矢印 C1 方向に向かう）につれて第 2 流路 70 a が狭くなる絞り部 80 が形成されている。絞り部 80 は、上流側絞り部 81 および下流側絞り部 82 と、第 2 流路 70 a の下流側端部である出口部 83 とを含んでいる。なお、上流側絞り部 81 および下流側絞り部 82 は、それぞれ、本発明の「第 2 絞り部」および「第 1 絞り部」の一例である。

【0052】

上流側絞り部 81 は、筒体 71 側の第 2 流路 70 a（流路の横断面が円形状で流路径  $D = d_3$  の部分）と下流側絞り部 82 とを接続するように形成されている。上流側絞り部 81 では、第 2 流路 70 a が下流側（矢印 C1 方向）に向けて角度一定で絞られる円錐形状となっている。図 4 および図 9 に示すように、上流側絞り部 81 における第 2 流路 70 a の横断面は、上流側の筒体 71 における第 2 流路 70 a の横断面と同様、円形状である。この上流側絞り部 81 では、第 2 流路 70 a は、円形状の横断面形状を維持したまま、下流側（矢印 C1 方向）に向かうほど流路内径  $D$  が  $d_3$  から小さくなっていく。

40

【0053】

ここで、本実施形態では、下流側絞り部 82 は、円錐形状の上流側絞り部 81 の途中部分から連続するように形成されている。下流側絞り部 82 は、測定試料の流通方向（C 方向）と直交する流路の横断面のアスペクト比（縦横比：A 方向寸法 / B 方向寸法）が 1 よりも大きくなるように構成されている。具体的には、図 8 および図 9 に示すように、下流側絞り部 82 は、長手方向（A 方向）の寸法  $L_{a1}$ 、短手方向（B 方向）の寸法  $L_{b1}$  を

50

有する長円形状の流通孔を、下流側に向かうにつれて長手方向の幅が小さくなるように絞り、流路径  $D = L b 1$  の円形状の横断面となる出口部 8 3 に滑らかにつなげることにより形成されている。

【 0 0 5 4 】

図 4 および図 1 0 に示すように、第 2 流路 7 0 a の流路内径  $D$  が  $D = L a 1$  になる位置が、上流側絞り部 8 1 と下流側絞り部 8 2 との境界（長手方向側の境界）となる。この位置よりも下流側では第 2 流路 7 0 a の横断面のアスペクト比が 1 よりも大きくなる。なお、図 8 に示すように、円錐形状の上流側絞り部 8 1 の途中に長円形状の横断面の流通孔を形成しているため、上流側絞り部 8 1 と下流側絞り部 8 2 との短手方向側の境界線が、流通方向（C 方向）に沿って湾曲している。

10

【 0 0 5 5 】

このため、下流側絞り部 8 2 は、上流側絞り部 8 1 の横断面の一部と下流側絞り部 8 2 の横断面の一部とが結合した横断面形状を有する第 1 部分 8 4 と、第 1 部分 8 4 の下流側で下流側絞り部 8 2 の横断面のみからなる横断面形状を有する第 2 部分 8 5 とを有している。これらの上流側絞り部 8 1、下流側絞り部 8 2 の第 1 部分 8 4 および第 2 部分 8 5 は、滑らかに連続するように形成されている。

【 0 0 5 6 】

第 1 部分 8 4 は、上流側絞り部 8 1 の円形状の横断面の内径  $D$  を絞っていき、内径  $D$  が長手方向（A 方向）の寸法  $L a 1$  と一致する位置から、内径  $D$  が短手方向（B 方向）の寸法  $L b 1$  と一致する位置までの領域となる。図 4 および図 1 1 に示すように、第 1 部分 8 4 は、長手方向（A 方向）の両側に下流側絞り部 8 2 の横断面の一部からなる長円形の部分 8 4 a を有し、短手方向（B 方向）の両側に上流側絞り部 8 1 の横断面の一部からなる円形の部分 8 4 b を有する。

20

【 0 0 5 7 】

図 1 1 に示すように、第 1 部分 8 4 の途中の 1 0 3 - 1 0 3 断面（図 4 参照）では、部分 8 4 a は、A 方向両側における下流側絞り部 8 2 の長円形（長手方向の長さ  $L a 2$ 、短手方向の長さ  $L b 1$ ）の横断面の一部からなり、部分 8 4 b は、B 方向両側における上流側絞り部 8 1 の円形（直径  $D = d 4$ ）の横断面の一部からなる。ここで、第 2 流路 7 0 a の流路断面のアスペクト比は、 $L a 2 / d 4$  ( $L a 2 > d 4$ ) で 1 よりも大きい。そして、上流側絞り部 8 1 の円形状の横断面部分の直径が  $D = L b 1$  となる位置から下流側では、第 2 部分 8 5 となる。

30

【 0 0 5 8 】

図 4 および図 1 2 に示すように、第 2 部分 8 5 は、第 2 流路 7 0 a の横断面において短手方向（B 方向）の寸法が  $L b 1$  となる位置（部分 8 4 b が流路の横断面からなくなる位置）から、出口部 8 3 までの領域となる。長円形状の第 2 部分 8 5 においては、第 2 流路 7 0 a の横断面の形状が長手方向（A 方向）にのみ絞られ、短手方向（B 方向）の横断面寸法（ $L b 1$ ）は変化しない。したがって、第 2 部分 8 5 では、上流側（矢印 C 2 方向）端部でアスペクト比が最大となり、下流側（矢印 C 1 方向）に向かうにしたがってアスペクト比が連続的に小さくなる（アスペクト比が 1 に近づく）。

40

【 0 0 5 9 】

ここで、本実施形態では、図 1 2 に示すように、第 2 部分 8 5 に、試料管 6 0 の下流側の先端 6 2 が配置されている。したがって、下流側絞り部 8 2 において試料管 6 0 の先端 6 2 が配置される位置（1 0 4 - 1 0 4 断面の位置）における第 2 流路 7 0 a の横断面の形状は、長手方向（A 方向）および短手方向（B 方向）にそれぞれ中心線対称な長円形となっている。また、試料管 6 0 の先端 6 2 が配置される位置における第 2 流路 7 0 a の横断面のアスペクト比  $L a 3 / L b 1$  は、1.2 よりも大きくなるように構成されている。本実施形態では、1 0 4 - 1 0 4 断面（試料管 6 0 の先端 6 2 が配置される位置）における第 2 流路 7 0 a の横断面のアスペクト比  $L a 3 / L b 1$  は、約 1.6 である。なお、図 1 0 および図 1 1 に示すように、本実施形態では、試料管 6 0 は、下流側端部 6 1 に形成された一对の平坦面 6 3 のそれぞれが下流側絞り部 8 2 の横断面における短手方向（B 方

50

向)と平行になる向きで配置されている。

【0060】

また、図13および図14に示すように、第2部分85の下流側(矢印C1方向側、図4参照)の105-105断面における第2流路70aの横断面のアスペクト比 $L a 4 / L b 1$ が上記104-104断面における第2流路70aの横断面のアスペクト比 $L a 3 / L b 1$ よりも小さくなる。そして、出口部83では、第2流路70aの横断面の長手方向(A方向)寸法が短手方向(B方向)寸法 $L b 1$ と一致して横断面が円形状となる(アスペクト比が1になる)。

【0061】

図4および図8に示すように、フローセル90は、第1流路91と、第2流路70aの出口部83と第1流路91とを接続する接続流路部92とを含んでいる。

10

【0062】

接続流路部92は、円形状の横断面を有する出口部83と接続された円錐形状の流路である。接続流路部92は、直径 $L b 1$ の流路が下流側(矢印C1方向)に向かって角度一定で狭くなり、第1流路91に接続するように構成されている。

【0063】

第1流路91は、横断面が矩形(長方形)形状を有し、横断面のアスペクト比が1よりも大きくなるように形成されている。具体的には、図14に示すように、第1流路91の横断面は、長辺(長手方向)91aの寸法 $L b 2$ および短辺(短手方向)91bの寸法 $L a 5$ を有する。本実施形態では、第1流路91の横断面の長手方向(長辺91a)と第2流路70aの下流側絞り部82の横断面の短手方向(B方向)とが、略平行になるように構成されている。

20

【0064】

測定時には、測定対象細胞を含む試料流がフローセル90の第1流路91を通過する際に、第1光源51および第2光源56からの光がフローセル90(第1流路91)の側面側から照射される。本実施形態では、図3に示したように、第1光源51からのレーザー光の光軸方向DR1が、第1流路91の長手方向(B方向、すなわち下流側絞り部82の短手方向)と平行となっている。そして、第2光源56からの光の光軸方向DR2が、第1流路91の短手方向(A方向)と平行となっている。すなわち、撮像部24が、下流側絞り部82の横断面における長手方向(A方向、第1流路91の短手方向)と平行な方向から撮像するように構成されている。

30

【0065】

次に、図2~図4および図8~図16を参照して、本実施形態の測定装置2の検出部21(フローサイトメータ)による測定時においてフローセルユニット55を流れる試料流に含まれる測定対象細胞(子宮頸部の扁平上皮細胞)の配向について説明する。図15および図16に示すように、扁平上皮細胞SCは、扁平な面Pと、外周部分である側面Qとからなる扁平形状を有する。以下では、側面Q側から見た場合の長手方向(扁平な面Pと平行な方向)を測定対象細胞の長手方向とし、側面Q側から見た場合の短手方向(細胞の厚み方向)を測定対象細胞の短手方向として説明する。なお、配向とは、フローセルユニット55を流れる扁平上皮細胞の扁平な面Pを一定方向に向けることを指し、配向率とは、測定対象となった扁平上皮細胞の総数に対して、扁平な面Pが一定方向に向いている上皮細胞の数の割合を指す。

40

【0066】

図4に示すように、測定対象細胞SCの配向は、フローセルユニット55にシース液を供給して形成したシース流中に測定対象細胞SCを含んだ測定試料を吐出し、シース流によって所定方向の力を測定対象細胞SCに対して作用させることにより行う。

【0067】

図2~図4に示すように、シース液は、マイクロプロセッサ31による駆動部25の駆動制御によって、シース液供給部28から接続部材73を介して試料管収容部70(筒体71)の内部(第2流路70a)に供給される。シース液は、所定の体積流量で第2流路

50

70 a に流入し、流路内部を満たしながら筒体 71 の後端部（上流側端部）から下流側（導入部材 72 側）に向かう矢印 C1 方向のシース流を形成する。

【0068】

シース流が導入部材 72 に流入すると、絞り部 80 によって第 2 流路 70 a が絞られる。シース流が図 9 に示した円錐状の上流側絞り部 81 に到達すると第 2 流路 70 a の内径 D が狭まり、シース流が圧縮されることにより流路の横断面において中心に向かう内向きの力が生じる。この場合、流路の内径 D は均一に小さくなるから、内向きの力はどの方向においても略一定である。

【0069】

図 11 に示すように、シース流が下流側絞り部 82 の第 1 部分 84 に到達すると、第 2 流路 70 a のアスペクト比が 1 よりも大きくなる。この第 1 部分 84 では、長手方向（A 方向）の流路寸法の減少に比べて短手方向（B 方向）の流路寸法が大きく減少する（アスペクト比が増大する）ため、シース流は短手方向（B 方向）に相対的に大きく圧縮される。

【0070】

図 12 に示すように、シース流が下流側絞り部 82 の第 2 部分 85 に到達すると、第 2 流路 70 a の横断面は長円形状となる。この第 2 部分 85 では、短手方向（B 方向）の流路寸法が一定の Lb1 となる一方、長手方向（A 方向）の流路寸法が下流側に向かうに従って減少していく。このため、シース流は長手方向（A 方向）に圧縮され、第 2 流路 70 a の横断面において長手方向両側の圧力が、短手方向両側の圧力よりも大きくなる圧力分布が生じる。

【0071】

測定対象細胞 SC を含む測定試料は、このようなシース流の圧力分布が形成された状態で、104 - 104 断面（図 12 参照）の位置（第 2 部分 85）において試料管 60 の先端 62 から吐出される。測定試料は、マイクロプロセッサ 31 による駆動部 25 の駆動制御によって、測定試料供給部 27 から接続部材 60 a を介して試料管 60 の後端部（上流端部）に流入し、先端 62 から所定の体積流量でシース流の中央部に吐出される。試料管 60 の周囲を流れるシース流は、下流側端部 61 で内側に傾斜した平坦面 63 に沿って流れることにより、A 方向の両側から測定試料を挟み込むように流れるため、試料管 60 の先端 62 から吐出される測定試料は B 方向に沿った扁平な試料流となる。

【0072】

このとき、圧力分布が生じたシース流によって測定対象細胞 SC に作用する力のうち、長手方向（A 方向）の両側からの内向きの力 FA が最大となり、短手方向（B 方向）の両側からの内向きの力 FB は相対的に小さくなる。このため、試料流中の測定対象細胞 SC は、測定対象細胞 SC の扁平な面 P（図 15 参照）が長手方向の内向きの力 FA を受けるように配向される。つまり、扁平な面 P が短手方向（B 方向）に沿うように測定対象細胞が配向される。このようにして、測定対象細胞 SC は、下流側絞り部 82 の第 2 部分 85 を通過する間に配向され、第 2 流路 70 a の出口部 83 からフローセル 90 の接続流路部 92 に入り、第 1 流路 91 に到達する。

【0073】

図 8 および図 14 に示すように、第 1 流路 91 では、長辺 91 a が B 方向に平行で、短辺 91 b が A 方向に平行となっているため、配向された測定対象細胞 SC の向き（長手側が B 方向、短手側が A 方向）と第 1 流路 91 の長手方向および短手方向とが一致する。このため、下流側絞り部 82 で配向された測定対象細胞 SC はその向きを変えることなく、第 1 流路 91 を進む。

【0074】

図 3 に示すように、測定対象細胞 SC を含む流れが所定の検出位置まで到達すると、第 1 光源 51 によるレーザ光が B 方向から照射され、光学測定が行われる。また、撮像部 24 により A 方向から撮像が行われる。これにより、扁平な面 P が短手方向（B 方向）に沿うように配向された測定対象細胞 SC を正面側（A 方向）から撮像することが可能となる

10

20

30

40

50

。測定対象細胞 S C を正面側から撮像することにより、細胞の凝集や核の状態を精度よく観察することが可能となる。

【 0 0 7 5 】

なお、第 1 光源 5 1 によるレーザ光を用いた光学測定においては、測定対象細胞 S C の向きによって検出される信号（前方散乱光信号（ F S C ）、側方散乱光信号（ S S C ）および側方蛍光信号（ S F L ））の波形は異なるものとなる。

【 0 0 7 6 】

図 1 6 は、本実施形態のように測定対象細胞 S C を正面 P 側から撮像し、測定対象細胞 S C に対して側面 Q 側からレーザ光を照射した場合（扁平な面 P と略平行な B 方向から照射した場合）の説明図である。図 1 6 には撮像された細胞画像が示されている。図 1 6 に示すように、例えば前方散乱光信号（ F S C ）については、細胞の外形を反映して信号の立ち上がりおよび立ち下がりが急峻で、パルス幅の全幅に渡って信号強度が高くなる信号波形が検出される。

10

【 0 0 7 7 】

一方、測定対象細胞 S C を側面 Q 側から撮像し、細胞 S C に対して正面からレーザ光を照射した場合の説明図が図 1 5 に示されている。図 1 5 には撮像された細胞画像が示されている。図 1 5 に示すように、細胞の核の部分のみに信号のピークが形成され、核以外の部分では信号強度がごく低くなる。

【 0 0 7 8 】

このように、同じ細胞であっても向きによって検出される信号波形は異なったものとなる。そのため、細胞の向きを統一させてレーザ光を照射し、ばらつきのない信号波形を検出することにより細胞の分析精度を向上させることができる。

20

【 0 0 7 9 】

本実施形態では、上記のように、試料管収容部 7 0 に、第 1 流路 9 1 に向かうにつれて第 2 流路 7 0 a が狭くなる絞り部 8 0 を設けるとともに、絞り部 8 0 の下流側絞り部 8 2 を、測定試料の流通方向と直交する流路の横断面のアスペクト比が 1 よりも大きくなるように形成し、試料管 6 0 の下流側の先端 6 2 を下流側絞り部 8 2 に配置することによって、下流側絞り部 8 2 における第 2 流路 7 0 a の絞りの勾配を流路の横断面の短手方向（ B 方向）側よりも長手方向（ A 方向）側で大きくすることができる。このため、下流側絞り部 8 2 におけるシース流には、流路断面の長手方向（ A 方向）両側が短手方向（ B 方向）両側と比べて相対的に高圧になる。この下流側絞り部 8 2 に試料管 6 0 の先端 6 2 が配置されるので、測定対象細胞を含む測定試料がシース流中に供給されると、下流側絞り部 8 2 の流路断面の長手方向両側からの内向きの力 F A が測定対象細胞を挟み込むように作用し、測定対象細胞が B 方向に沿うように配向される。これにより、測定対象細胞の配向率をより向上させることができる。

30

【 0 0 8 0 】

なお、測定対象細胞の配向率が低い場合には細胞の向きがばらつくため、測定試料中の多数の測定対象細胞の測定結果（撮像画像および信号）を取得すると、その測定結果では、正面 P を撮像した撮像画像と側面 Q を撮像した撮像画像とが混在するとともに、光学測定においては図 1 5 および図 1 6 に示した信号波形が混在することになる。このため、撮像画像から細胞の凝集や核の状態を精度よく観察することができず、各信号（ F S C 、 S S C 、 S F L ）波形がばらつくために光学測定に基づく分析精度も低下する。これに対し、本実施形態では、測定対象細胞の配向率を向上させることができるので測定結果のばらつきが抑制され、その結果、子宮頸部の上皮細胞（扁平上皮細胞）を分析精度の向上を図ることが可能となる。

40

【 0 0 8 1 】

また、本実施形態では、上記のように、試料管 6 0 の下流側端部 6 1 （先端 6 2 ）の外側に、互いに対向し、先端 6 2 に向かうにつれて両者の距離が小さくなる 2 つの平坦面 6 3 を形成し、 2 つの平坦面 6 3 が絞り部 8 0 の下流側絞り部 8 2 の横断面における短手方向（ B 方向）と平行となるように配置することによって、試料管 6 0 の周囲のシース流を

50

2つの平坦面63に沿わせることにより、試料管60から供給される測定試料の試料流を下流側絞り部82の横断面における短手方向(B方向)に沿った平坦な流れにすることができる。これにより、平坦な試料流の両面を長手方向(A方向)の両側からシース流で挟み込むことができるので、下流側絞り部82における長手方向(A方向)両側からの内向きの力FAを試料流中の測定対象細胞に効果的に作用させて、測定対象細胞の配向率をより一層向上させることができる。

#### 【0082】

また、本実施形態では、上記のように、絞り部80の出口部83における第2流路70aの横断面を円形に形成することによって、測定対象細胞を含む試料流およびシース流が絞り部80から流出する際に乱流が発生するのを抑制することができるので、一定方向に配向させた測定対象細胞の向きが乱れるのを抑制することができる。

10

#### 【0083】

また、本実施形態では、上記のように、第1流路91を、横断面のアスペクト比が1より大きい矩形(長方形)に形成し、第2流路70aの下流側絞り部82の横断面の短手方向(B方向)と第1流路91の横断面の長手方向とが平行となるように配置することによって、下流側絞り部82では扁平な測定対象細胞の長手側が下流側絞り部82の短手方向(B方向)に沿うように配向するため、フローセル90の第1流路91の横断面の長手方向が、配向した測定対象細胞の長手方向に一致する。これにより、第1流路91の長手および短手方向のそれぞれを、配向した測定対象細胞の長手および短手方向に一致させることができるため、下流側絞り部82で配向された測定対象細胞の向きが変化するのを効果的に抑制することができる。

20

#### 【0084】

また、本実施形態では、上記のように、試料管60の下流側端部61に2つの平坦面63を形成することによって、互いに対向し、先端に向かうにつれて両者の距離が小さくなる2つの傾斜面(平坦面63)を容易に形成することができる。

#### 【0085】

また、本実施形態では、上記のように、下流側絞り部82において試料管60の先端62が配置された位置(図12の104-104断面参照)の横断面のアスペクト比が1.2以上となるように構成することによって、下流側絞り部82において、流路の横断面の長手方向(A方向)両側と短手方向(B方向)両側との圧力差(内向きの力の大きさの差)をより大きくすることができるので、測定対象細胞の配向率をさらに向上させることができる。

30

#### 【0086】

また、本実施形態では、上記のように、下流側絞り部82において試料管60の先端62が配置された位置(図12の104-104断面参照)の横断面の形状を、長手方向および短手方向にそれぞれ中心線対称となるように形成することによって、下流側絞り部82において、流路の横断面の長手方向(A方向)両側の圧力を略等しくすることができる。とともに、流路の横断面の短手方向(B方向)両側の圧力を略等しくすることができる。これにより、測定対象細胞に作用する内向きの力を長手方向の両側および短手方向の両側でそれぞれ略等しくして、測定対象細胞を精度よく配向させることができる。

40

#### 【0087】

また、本実施形態では、上記のように、下流側絞り部82において試料管60の先端62が配置された位置の流路の横断面の形状を長円形に形成することによって、長手方向(A方向)および短手方向(B方向)にそれぞれ中心線対称となる流路の横断面形状を容易に得ることができる。

#### 【0088】

また、本実施形態では、上記のように、下流側絞り部82を、円錐形状の上流側絞り部81の途中部分から連続するように形成することによって、円錐形状の上流側絞り部81を介してアスペクト比が1より大きい下流側絞り部82へとつなげることにより、第2流路70aを滑らかに絞ることができる。これにより、シース流が絞り部80へと流入する

50

際に乱流が発生するのを抑制することができる。

【0089】

また、本実施形態では、上記のように、下流側絞り部82に、上流側絞り部81の横断面の一部と下流側絞り部82の横断面の一部とが結合した横断面形状を有する第1部分84と、第1部分84の下流側で下流側絞り部82の横断面のみからなる横断面形状を有する第2部分85とを形成し、絞り部80の上流側絞り部81と、下流側絞り部82の第1部分84と、第2部分85とを滑らかに連続するように形成することによって、上流側絞り部81の横断面(円形状)の一部と下流側絞り部82の横断面(長円形状)の一部との結合した横断面形状を有する第1部分84を形成して下流側絞り部82の横断面(長円形状)のみからなる横断面形状を有する第2部分85へとつなげることにより、円錐形状の上流側絞り部81からアスペクト比が1より大きい下流側絞り部82(第2部分85)に至る第2流路70aを、第1部分84を介して連続的に滑らかにつなぐことができる。

10

【0090】

また、本実施形態では、上記のように、第1流路91と、第2流路70aの絞り部80の出口部83とを接続するとともに、第1流路91に向かって流路が狭くなる略円錐形状の接続流路部92を設けることによって、絞り部80の出口部83からフローセル90の第1流路91に至る流路の横断面形状の変化を滑らかにすることができるので、試料流が第2流路70aから第1流路91に流入する際に乱流が発生するのを抑制することができる。

【0091】

また、本実施形態では、上記のように、絞り部80の下流側絞り部82の横断面における長手方向(A方向)と平行な方向から、フローセル90の第1流路91を流れる測定対象細胞を撮像する撮像部24を設けることによって、下流側絞り部82では流路の横断面の長手方向(A方向)内向きの力FAによって扁平な測定対象細胞の長手側が流路の横断面の短手方向(B方向)に沿うように配向するため、扁平な測定対象細胞に対して正面側から撮像を行うことができる。

20

【0092】

また、本実施形態では、上記のように、扁平上皮細胞を測定対象とする場合に、扁平上皮細胞を高確率で一定方向に配向させる(配向率を高くする)ことができる。この結果、扁平上皮細胞の向きによって測定データがばらつくのを低減することができるため、扁平上皮細胞を測定対象物とする場合に特に有効である。

30

【0093】

(実施例)

次に、図7、図9～図12および図14～図20を参照して、本発明の効果を検証した比較実験について説明する。

【0094】

この比較実験では、後述する実施例1および2と、比較例との3つのフローセルユニットを用いて、フローセルを流れる測定対象細胞SCを撮像部24により撮像し、得られた撮像画像から、測定対象細胞SCの配向率を算出して比較した。

【0095】

まず、実施例1、2および比較例に用いたフローセルユニットの構成について説明する。

40

【0096】

実施例1では、上記実施形態によるフローセルユニット55を用いた。図17に示すように、実施例1では、長手方向(A方向)の寸法 $L_{a1} = 5.0 \text{ mm}$ 、短手方向(B方向)の寸法 $L_{b1} = 2.5 \text{ mm}$ の長円形状の流通孔(図9参照)を、流路径 $D = 2.5 \text{ mm}$ ( $L_{b1}$ )の円形状の出口部83に滑らかにつなげることにより、下流側絞り部82を形成した。第2部分85の長手方向の傾斜角度 $\theta_3$ は $50^\circ$ であり、上流側絞り部81の傾斜角度 $\theta_4$ は $60^\circ$ である。

【0097】

50



また、実施例 1 では、第 2 流路 70 a の終端（出口部 83）を基準位置として、基準位置からの矢印 C2 方向の距離  $D1 = 3.55 \text{ mm}$  の位置（第 2 部分 85）に試料管 60 の先端 62 を配置した。先端 62 が配置される位置における第 2 流路 70 a の横断面の長手方向寸法  $La3$ （図 12 参照）は約  $5.5 \text{ mm}$  であり、第 2 流路 70 a の横断面のアスペクト比  $La3 / Lb1$  は、約 2.2 である。なお、基準位置から第 1 部分 84 の上流側（矢印 C2 方向）端部までの距離  $D2$  は  $6.55 \text{ mm}$  であり、第 1 部分 84 の上流側端部と試料管 60 の先端 62 との間の距離  $D3$  は  $3.0 \text{ mm}$  である。また、基準位置から絞り部 80 の上流側端部までの距離  $D4$  は、 $8.7 \text{ mm}$  である。

【0098】

また、実施例 1 によるフローセル 90 の第 1 流路 91 は、横断面（図 14 参照）における長辺 91 a の寸法  $Lb2$  が  $300 \mu\text{m}$  であり、短辺 91 b の寸法  $La5$  が  $250 \mu\text{m}$  である。第 1 流路 91 の横断面のアスペクト比  $Lb2 / La5$  は、1.2 である。

【0099】

実施例 2 によるフローセルユニット 155 は、図 18 に示すように、試料管のみを上記実施例 1（フローセルユニット 55）と異ならせた。具体的には、平坦部 63 が形成された実施例 1（フローセルユニット 55）の試料管 60 と異なり、実施例 2 によるフローセルユニット 155 には、平坦部のない、円錐形状の下流側端部 161 を形成した試料管 160 を使用した。下流側端部 161 の傾斜角度は、上記実施例 1（フローセルユニット 55）による試料管 60 の平坦面 63 以外の円錐状部分の傾斜角度  $\alpha$ （図 7 参照）と等しい。試料管 160 の先端 162 は、上記実施例 1 と同じく、基準位置からの距離  $D1 = 3.55 \text{ mm}$  の位置に配置した。したがって、先端 162 が配置される位置における第 2 流路 70 a の横断面のアスペクト比は、約 2.2（実施例 1 と同じ）である。実施例 2 のその他の構成は、上記実施形態（実施例 1）によるフローセルユニット 55 と同様である。

【0100】

比較例によるフローセルユニット 255 は、図 19 に示すように、上記実施例 2 の構成において、試料管 160 の先端 162 の位置を絞り部 80 よりも上流側（矢印 C2 方向）に移動させたものである。具体的には、比較例によるフローセルユニット 255 では、上記実施例 2 における先端 162 の位置（距離  $D1 = 3.55 \text{ mm}$ ）から約  $15 \text{ mm}$  上流側に移動させて、試料管 160 の先端 162 を基準位置からの距離  $D1 = 18.7 \text{ mm}$  の位置に配置した。比較例によるフローセルユニット 255 のその他の構成は、上記実施例 2 によるフローセルユニット 155 と同様である。なお、上記の通り、基準位置から絞り部 80 の上流側端部までの距離  $D4$  は、 $8.7 \text{ mm}$  である。このため、この比較例では、試料管 160 の先端 162 は、絞り部 80 よりも上流側で、筒体 71 の内部に配置されている。この先端 162 が配置される位置における第 2 流路 70 a の横断面のアスペクト比は 1 である。

【0101】

上記実施例 1、2 および比較例について測定対象細胞 Sc の撮像を行い、配向率（および逆配向率）を算出した。具体的には、図 15 に示す測定対象細胞 Sc を側面 Q 側から撮像した画像を「配向」と定義し、図 16 に示す測定対象細胞 Sc を正面 P 側から撮像した画像を「逆配向」と定義し、全撮像画像中の「配向」の画像枚数の割合を配向率（「逆配向」の画像枚数の割合を逆配向率）として算出した。なお、「配向」および「逆配向」のいずれにも該当しない画像（判別不能）は除外した。得られた実験結果を図 20 に示す。この比較実験では、約 220 個の測定対象細胞 Sc の撮像を行い、得られた画像から配向率を算出した。そして、これを各フローセルユニット（55、155 および 255）について 6 回以上反復実施し、算出した配向率の平均値を図 20 に示している。

【0102】

実験結果を比較すると、実施例 2（配向率 72.3%）では、比較例（配向率 60.4%）に対して配向率が 11.9% 向上している。比較例（図 19 参照）と実施例 2（図 18 参照）とを比較すると、比較例のフローセルユニット 255 では試料管 160 の先端 162 が絞り部 80 よりも上流側の位置（筒体 71 の内部、第 2 流路 70 a のアスペクト比

10

20

30

40

50

= 1) にある一方、実施例 2 によるフローセルユニット 155 では、試料管 160 の先端 162 を下流側絞り部 82 の第 2 部分 85 (第 2 流路 70 a のアスペクト比 = 約 2.2) に配置した点のみが異なる。このため、実施例 2 では、試料管 160 の先端 162 の位置を調整して、下流側絞り部 82 の第 2 部分 85 (第 2 流路 70 a のアスペクト比 = 約 2.2) に試料管 160 の先端 162 を配置したことにより、配向率が向上したことがわかる。

#### 【0103】

このことから、流路の横断面のアスペクト比が 1 よりも大きい下流側絞り部 82 (第 2 部分 85) に試料管 160 の先端 162 を配置することによって、配向率をより向上させることができることが確認された。

10

#### 【0104】

また、実施例 1 (配向率 88.9%) では、実施例 2 (配向率 72.3%) に対して配向率が 16.6% 向上している。実施例 1 によるフローセルユニット 55 は、実施例 2 によるフローセルユニット 155 と比較して、試料管 60 の下流側端部 61 に平坦面 63 を形成した点のみが異なるため、試料管 60 に平坦面 63 を形成したことにより配向率が向上したことがわかる。このことから、試料管 60 の下流側端部 61 (先端 62) の外側に、互いに対向し、先端 62 に向かうにつれて両者の距離が小さくなる 2 つの平坦面 63 を形成し、2 つの平坦面 63 が絞り部 80 の下流側絞り部 82 の横断面における短手方向 (B 方向) と平行となるように配置する (図 10 および図 11 参照) ことによって、更なる配向率の向上が得られることが確認された。

20

#### 【0105】

なお、今回開示された実施形態および各実施例は、すべての点で例示であって制限的なものではないと考えられるべきである。本発明の範囲は、上記した実施形態および各実施例の説明ではなく特許請求の範囲によって示され、さらに特許請求の範囲と均等の意味および範囲内でのすべての変更が含まれる。

#### 【0106】

例えば、上記実施形態では、子宮頸部の上皮細胞を分析する細胞分析装置 1 の測定装置 2 の検出部 21 に本発明を適用した例を示したが、本発明はこれに限られない。尿試料や血液試料中の細胞など、子宮頸部の上皮細胞以外の細胞の分析を行う細胞分析装置の検出部 (フローサイトメータ) に本発明を適用してもよい。また、上記実施形態では、データ処理装置 4 と検出部 21 を内蔵する測定装置 2 とを備えた細胞分析装置 1 の例を示したが、本発明はこれに限らず、測定装置単体または検出部単体で用いてもよい。

30

#### 【0107】

また、上記実施形態では、本発明の傾斜面部の一例として、試料管 60 の下流側端部 61 に、先端 62 に向かうにつれて両者の距離が小さくなるように傾斜した 2 つの平坦面 63 を設けた例を示したが、本発明はこれに限られない。本発明では、傾斜面部 (平坦面 63) を設けなくともよい。また、傾斜面部は、平坦面ではなく、曲面であってもよい。

#### 【0108】

また、上記実施形態では、試料管 60 の円錐状の下流側端部 61 に 2 つの平坦面 63 (傾斜面部) を設けた例を示したが、本発明はこれに限られない。本発明では、図 21 に示す変形例のように、下流側端部を円錐形状に形成しなくともよい。この変形例による試料管 260 には、先端 262 に向かうにつれて両者の距離が小さくなるように傾斜した 2 つの平坦面 263 が形成されている。試料管 260 では、円筒状の試料管 260 の下流側端部を円錐形状に絞ることなく、そのまま外周面を斜めに切り取ることにより、平坦面 263 が形成されている。このため、上記実施形態と異なり、先端 262 において、2 つの平坦面 263 が向かい合う方向の厚み  $t$  は試料管 260 の外径  $d_{11}$  よりも小さくなる一方、幅  $W$  は小さくなることなく、外径  $d_{11}$  と等しくなるように形成されている。この変形例による試料管 260 は、上記実施形態による試料管 60 と比べて、下流側端部 61 を円錐状に形成する必要がないため、2 つの傾斜面部を形成した試料管を容易に得ることができる。

40

50

## 【0109】

また、上記実施形態では、下流側絞り部82（第2部分85）における第2流路70aの横断面を長円形状に形成した例を示したが、本発明はこれに限られない。本発明では、下流側絞り部（第2部分）における横断面を楕円形状や長円形状などに形成してもよい。この他、下流側絞り部（第2部分）における横断面を六角形や八角形などの多角形や、角部にRをつけた角丸長円形状などに形成してもよい。

## 【0110】

また、上記実施形態では、試料管60の先端62が配置される位置（図12参照）における第2流路70aの横断面のアスペクト比が1.2よりも大きくなるように構成した例を示したが、本発明はこれに限られない。本発明では、試料管60の先端62が配置される位置における第2流路70aの横断面のアスペクト比が1よりも大きく、かつ、1.2以下となるように構成してもよい。

10

## 【0111】

また、上記実施形態では、試料管60の先端62を下流側絞り部82の第2部分85に配置した例を示したが、本発明はこれに限られない。本発明では、試料管60の先端62を下流側絞り部82の第1部分84に配置してもよい。試料管60の先端62は、第2流路70aの横断面のアスペクト比が1よりも大きくなる位置に配置すればよい。

## 【0112】

また、上記実施形態では、出口部83における第2流路70aの横断面を円形に形成した例を示したが、本発明はこれに限られない。本発明では、出口部83における横断面を下流側絞り部82（第2部分85）における横断面形状と同じ長円形状に形成してもよい。また、出口部における第2流路70aの横断面を円形および長円形以外の横断面形状としてもよい。

20

## 【0113】

また、上記実施形態では、円形状の出口部83における第2流路70aの内径をLb1として、長円形状の下流側絞り部82（第2部分85）の短手方向（B方向）と一致させた例を示したが、本発明はこれに限られない。本発明では、出口部83の内径をLb1よりも小さくなるように形成してもよい。この場合、第2部分85では、長手方向（A方向）の寸法だけでなく短手方向（B方向）の寸法も下流側に向かって小さくなる。

## 【0114】

また、上記実施形態では、出口部83における第2流路70aのアスペクト比が1となるように形成し、長円形状の下流側絞り部82（第2部分85）におけるアスペクト比が下流側に向かうにつれて小さくなる（1に近づく）ように構成した例を示したが、本発明はこれに限られない。本発明では、出口部83における第2流路70aのアスペクト比を下流側絞り部82（第2部分85）の長円形状のアスペクト比と一致させてもよい。すなわち、第2流路70aの横断面のアスペクト比が変わることなく、横断面形状が相似形状を保ったまま横断面の面積のみを小さくしてもよい。

30

## 【0115】

また、上記実施形態では、筒体71側の第2流路70a（横断面が円形状で流路径D=d3の部分）と下流側絞り部82とを接続するように円錐形状の上流側絞り部81を設けた例を示したが、本発明はこれに限られない。本発明では、上流側絞り部を円錐形状以外の形状に形成してもよい。また、下流側絞り部82の長円形状の長手方向の寸法を筒体71側の第2流路70aの流路径と一致（すなわち、A方向の寸法La1をd3に一致、図9参照）させてもよい。この場合、円錐形状部分と長円形状部分とが結合した第1部分84で絞り部80と筒体71側の第2流路70aとが接続される。

40

## 【0116】

また、上記実施形態では、フローセル90に第2流路70aの出口部83と第1流路91とを接続する接続流路部92を設けた例を示したが、本発明はこれに限られない。本発明では、接続流路部92を試料管収容部70（導入部材72）側に形成してもよい。

## 【符号の説明】

50

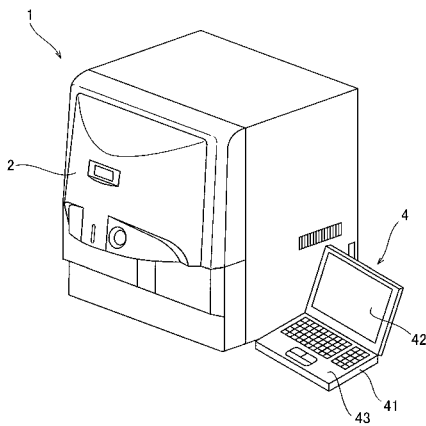
【 0 1 1 7 】

- 2 1 検出部 (フローサイトメータ)
- 2 4 撮像部
- 2 7 測定試料供給部
- 2 8 シース液供給部
- 5 2 前方散乱光受光部 (散乱光検出部)
- 5 4 側方蛍光受光部 (蛍光検出部)
- 6 0、1 6 0、2 6 0 試料管
- 6 2、1 6 2、2 6 2 先端 (下流側先端)
- 6 3、2 6 3 平坦面 (傾斜面部)
- 7 0 試料管収容部
- 7 0 a 第 2 流路
- 8 0 絞り部
- 8 1 上流側絞り部 (第 2 絞り部)
- 8 2 下流側絞り部 (第 1 絞り部)
- 8 4 第 1 部分
- 8 5 第 2 部分
- 9 0 フローセル
- 9 1 第 1 流路
- 9 2 接続流路部

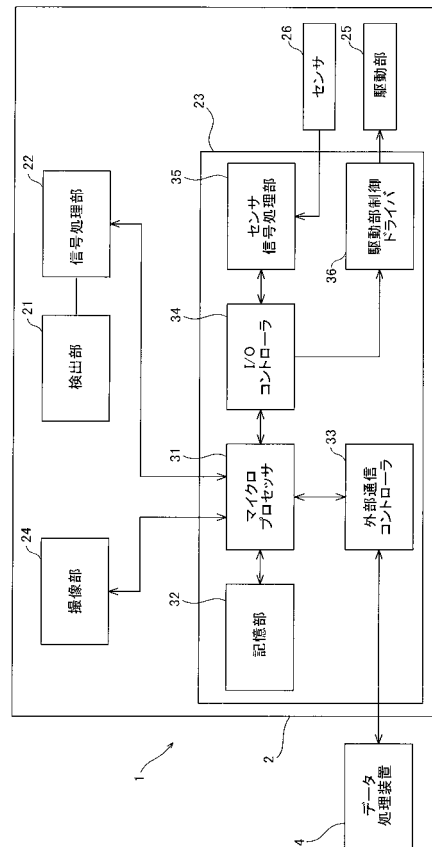
10

20

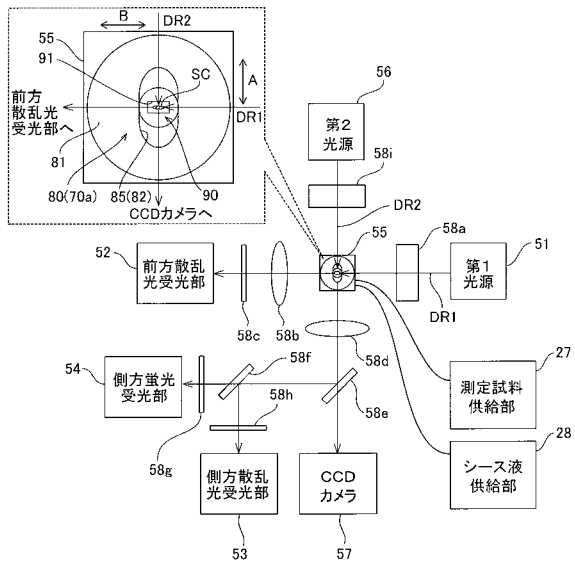
【 図 1 】



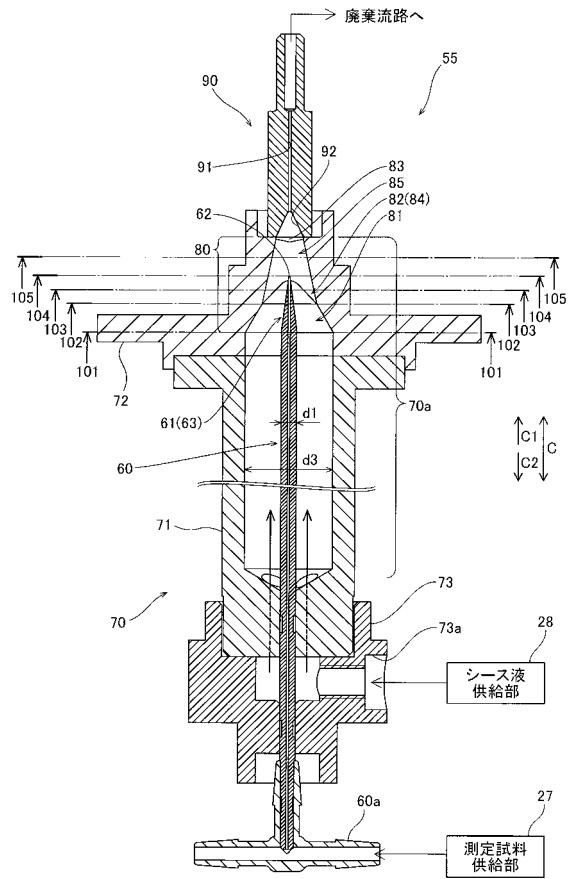
【 図 2 】



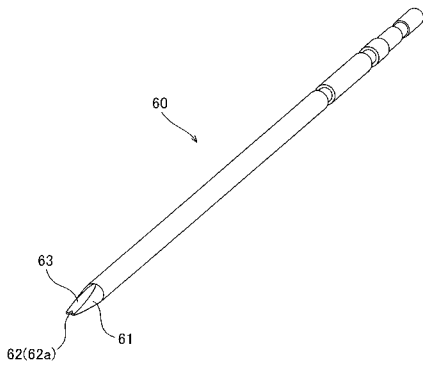
【 図 3 】



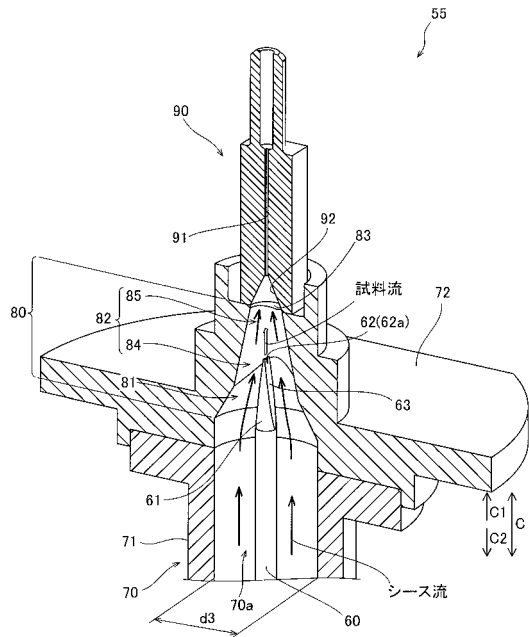
【 図 4 】



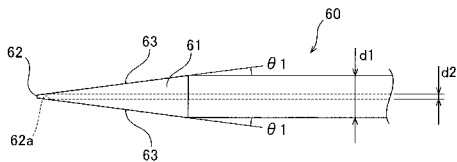
【 図 5 】



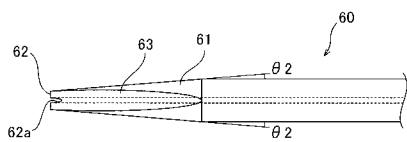
【 図 8 】



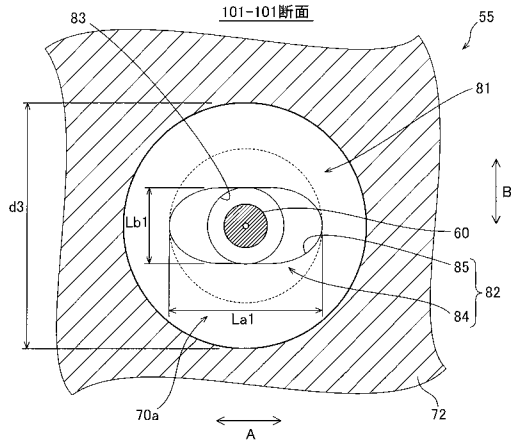
【 図 6 】



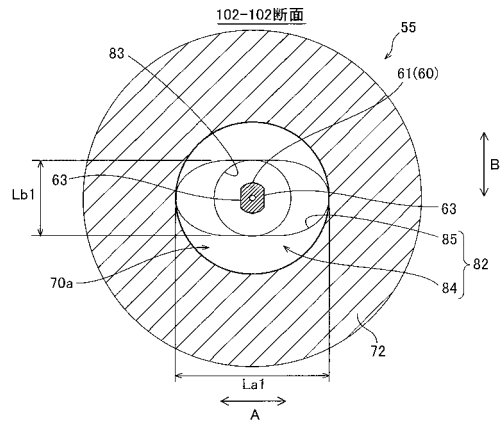
【 図 7 】



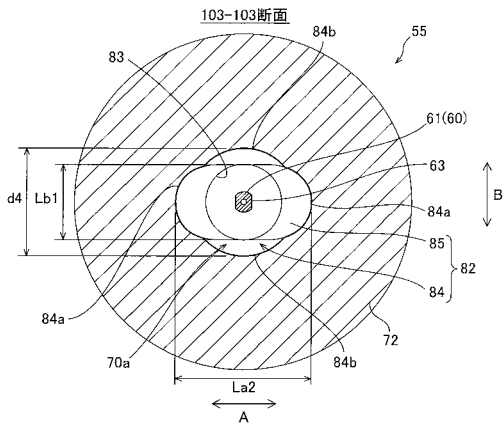
【 図 9 】



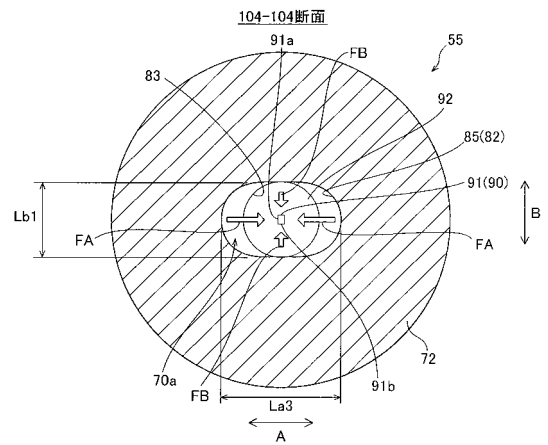
【 図 1 0 】



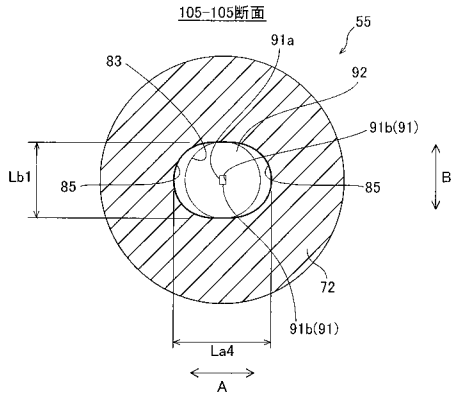
【 図 1 1 】



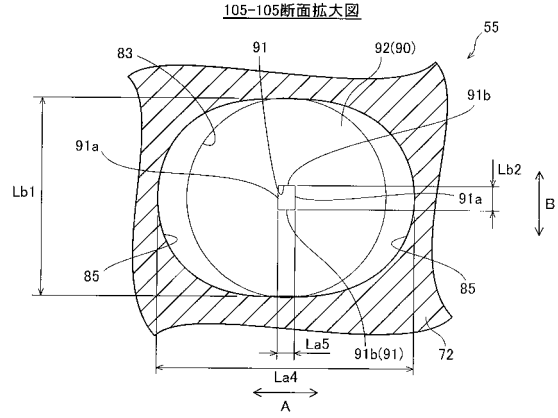
【 図 1 2 】



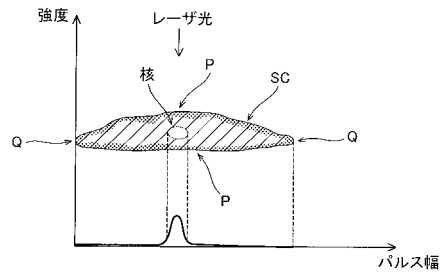
【 図 1 3 】



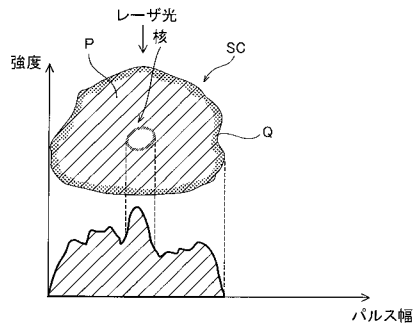
【 図 1 4 】



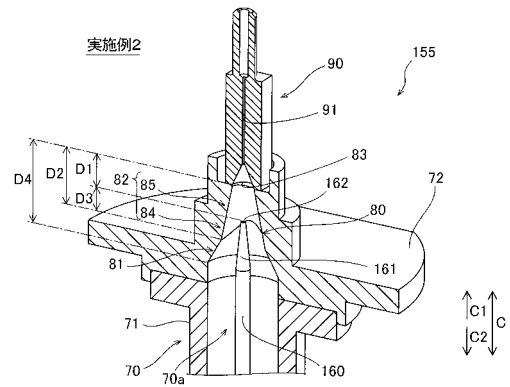
【 図 1 5 】



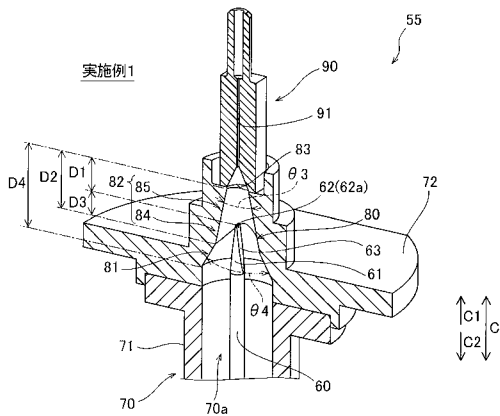
【 図 1 6 】



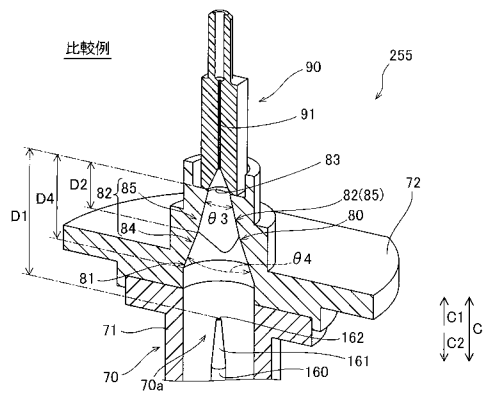
【 図 1 8 】



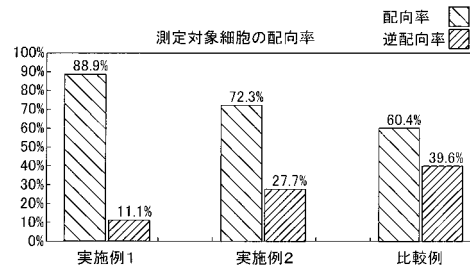
【 図 1 7 】



【 図 1 9 】



【 図 2 0 】



【 図 2 1 】

