

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5892967号
(P5892967)

(45) 発行日 平成28年3月23日(2016.3.23)

(24) 登録日 平成28年3月4日(2016.3.4)

(51) Int.Cl.	F I
GO 1 N 15/14 (2006.01)	GO 1 N 15/14 C
GO 1 N 15/08 (2006.01)	GO 1 N 15/08 Z
GO 1 N 35/00 (2006.01)	GO 1 N 35/00 F

請求項の数 13 (全 32 頁)

(21) 出願番号	特願2013-73549 (P2013-73549)	(73) 特許権者	390014960
(22) 出願日	平成25年3月29日(2013.3.29)		シスメックス株式会社
(65) 公開番号	特開2014-196987 (P2014-196987A)		兵庫県神戸市中央区脇浜海岸通1丁目5番1号
(43) 公開日	平成26年10月16日(2014.10.16)	(74) 代理人	100111383
審査請求日	平成27年3月26日(2015.3.26)		弁理士 芝野 正雅
		(72) 発明者	海老 龍一郎
			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	金村 絵美
			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	村上 耕平
			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

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】細胞分析装置、細胞測定装置の管理方法およびコンピュータプログラム

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

生体試料に含まれる細胞を分析する細胞分析装置において、
生体試料を吸引し供給するための試料吸引部と、
前記試料吸引部により供給された生体試料中の粒子を測定する第1測定部と、
前記試料吸引部により供給された生体試料から測定対象細胞をフィルタによって捕捉して弁別する弁別部と、

前記フィルタにより捕捉された測定対象細胞に試薬を供給する試薬添加部と、
前記試薬によって処理された測定対象細胞を測定する第2測定部と、
生体試料を測定する生体試料測定モードと管理試料を測定する管理試料測定モードを設定可能に構成された情報処理部と、 を備え、

前記情報処理部は、前記生体試料測定モードが設定されている場合は、前記第1測定部の測定データに基づいて前記試料吸引部によって生体試料の量を調整して前記弁別部に供給し、前記第2測定部によって得られた測定データに基づいて、前記測定対象細胞を分析するように構成され、

前記管理試料測定モードが設定されている場合は、前記第1測定部および前記弁別部に前記試料吸引部によってそれぞれ所定量の管理試料を供給し、前記第1測定部の測定データと前記第2測定部の測定データに基づいて、前記フィルタによって捕捉された粒子の量に関する値を取得し、当該値が所定の条件に合致すると、警報を出力する、
 ことを特徴とする細胞分析装置。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の細胞分析装置において、
前記情報処理部は、前記粒子の量に関する値と所定の閾値とを比較した比較結果に基づいて、前記警報を出力する、
ことを特徴とする細胞分析装置。

【請求項 3】

請求項 1 または 2 に記載の細胞分析装置において、
前記情報処理部は、前記管理試料中の前記粒子の量に対する、前記 第 2 測定部に供給された前記粒子の量の割合を、前記粒子の量に関する値として求め、求めた前記割合が所定の範囲から外れる場合に、前記警報を出力する、
ことを特徴とする細胞分析装置。

10

【請求項 4】

請求項 1 ないし 3 の何れか一項に記載の細胞分析装置において、
前記管理試料に含まれる前記粒子の量が既知である、
ことを特徴とする細胞分析装置。

【請求項 5】

請求項 1 ないし 4 の何れか一項に記載の細胞分析装置において、
前記弁別部は、前記フィルタによって捕捉された前記測定対象細胞を、回収液を用いて回収するように構成されており、
前記 第 2 測定部は、回収液に含まれる前記測定対象細胞を測定するように構成されている、
ことを特徴とする細胞分析装置。

20

【請求項 6】

請求項 1 ないし 5 の何れか一項に記載の細胞分析装置において、
前記情報処理部は、前記警報として、前記フィルタの交換を促す情報を出力する、
ことを特徴とする細胞分析装置。

【請求項 7】

請求項 1 ないし 6 の何れか一項に記載の細胞分析装置において、
前記情報処理部は、前記フィルタによって捕捉された粒子の量に関する値が前記所定の条件に合致する場合に、生体試料の分析を禁止する、
ことを特徴とする細胞分析装置。

30

【請求項 8】

請求項 1 ないし 7 の何れか一項に記載の細胞分析装置において、
前記フィルタは、前記弁別部に対して着脱可能な部材に設けられている、
ことを特徴とする細胞分析装置。

【請求項 9】

請求項 1 ないし 8 の何れか一項に記載の細胞分析装置において、
前記測定対象細胞は、被検者から採取した子宮頸部の上皮細胞である、
ことを特徴とする細胞分析装置。

【請求項 10】

請求項 1 ないし 9 の何れか一項に記載の細胞分析装置において、
前記情報処理部は、前記 第 2 測定部により得られた前記測定対象細胞の測定データに基づいて、前記測定対象細胞が癌細胞であるか判定する、
ことを特徴とする細胞分析装置。

40

【請求項 11】

請求項 1 ないし 10 の何れか一項に記載の細胞分析装置において、
前記 第 2 測定部は、フローサイトメータである、
ことを特徴とする細胞分析装置。

【請求項 12】

生体試料を吸引し供給するための試料吸引部と、前記試料吸引部により供給された生体

50

試料中の粒子を測定する第 1 測定部と、前記試料吸引部により供給された生体試料から測定対象細胞をフィルタによって捕捉して弁別する弁別部と、前記フィルタによって捕捉された測定対象細胞に試薬を供給する試薬添加部と、前記試薬によって処理された測定対象細胞を測定する第 2 測定部とを備え、生体試料を測定する生体試料測定モードと管理試料を測定する管理試料測定モードを設定可能に構成された細胞測定装置の管理方法であって

前記生体試料測定モードが設定されている場合は、

前記第 1 測定部の測定データに基づいて前記試料吸引部によって生体試料の量を調整して前記弁別部に供給し、前記第 2 測定部によって得られた測定データに基づいて、前記測定対象細胞を分析し、

前記管理試料測定モードが設定されている場合は、

前記第 1 測定部および前記弁別部に前記試料吸引部によってそれぞれ所定量の管理試料を供給し、前記第 1 測定部の測定データと前記第 2 測定部の測定データに基づいて、前記フィルタによって捕捉された粒子の量に関する値を取得し、当該値が所定の条件に合致する場合に、警報を出力する、
 ことを特徴とする細胞測定装置の管理方法。

【請求項 13】

生体試料を吸引し供給するための試料吸引部と、前記試料吸引部により供給された生体試料中の粒子を測定する第 1 測定部と、前記試料吸引部により供給された生体試料から測定対象細胞をフィルタによって捕捉して弁別する弁別部と、前記フィルタによって捕捉された測定対象細胞に試薬を供給する試薬添加部と、前記試薬によって処理された測定対象細胞を測定する第 2 測定部と、生体試料を測定する生体試料測定モードと管理試料を測定する管理試料測定モードを設定可能に構成された情報処理部とを備えた細胞分析装置の前記情報処理部に、

前記生体試料測定モードが設定されている場合は、

前記第 1 測定部の測定データに基づいて前記試料吸引部によって生体試料の量を調整して前記弁別部に供給し、前記第 2 測定部によって得られた測定データに基づいて、前記測定対象細胞を分析する機能を付与し、

前記管理試料測定モードが設定されている場合は、

前記第 1 測定部および前記弁別部に前記試料吸引部によってそれぞれ所定量の管理試料を供給し、前記第 1 測定部の測定データと前記第 2 測定部の測定データに基づいて、前記フィルタによって捕捉された粒子の量に関する値を取得し、当該値が所定の条件に合致する場合に、警報を出力する、機能を付与するコンピュータプログラム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、生体試料から測定対象細胞をフィルタで弁別し処理する細胞分析装置、細胞回収装置および細胞測定装置の管理方法、ならびに細胞分析装置の情報処理部に所定の機能を付与するコンピュータプログラムに関する。

【背景技術】

【0002】

従来、生体から採取された生体試料に含まれる細胞を分析する細胞分析装置が知られている。たとえば、特許文献 1 には、被験者の子宮頸部から採取された試料に含まれる上皮細胞をフローサイトメータにより測定し、測定結果に基づき、癌化の進行状況を判定する細胞分析装置が記載されている。

【0003】

このような細胞分析装置では、個々の細胞に対して分析が行われるため、分析精度を高めるためには、分析対象となる細胞の数が多い方が望ましい。たとえば、特許文献 2 には、試料中に含まれる細胞の濃度を高めることにより、試料の量を抑えながら分析対象の細胞の数を高めることが可能な細胞分析装置が記載されている。この細胞分析装置では、測

10

20

30

40

50

定対象細胞の弁別のためにフィルタが用いられる。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

【特許文献1】国際公開第2006/103920号公報

【特許文献2】特開2011-95247号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

フィルタは、消耗品であるため、所定回数使用されると、交換される必要がある。しかしながら、この交換の際に、フィルタの取り付けが不十分であり、あるいは、何らかの原因でフィルタが破損すると、測定対象細胞を適正に弁別できない。このような場合、フィルタの異常をユーザが認識できることが望ましい。

10

【0006】

かかる事情に鑑み、本発明は、フィルタの異常をユーザに認識させることが可能な細胞分析装置、細胞測定装置の管理方法およびコンピュータプログラムを提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明の第1の態様は、生体試料に含まれる細胞を分析する細胞分析装置に関する。この態様に係る細胞分析装置は、生体試料を吸引し供給するための試料吸引部と、前記試料吸引部により供給された生体試料中の粒子を測定する第1測定部と、前記試料吸引部により供給された生体試料から測定対象細胞をフィルタによって捕捉して弁別する弁別部と、前記フィルタにより捕捉された測定対象細胞に試薬を供給する試薬添加部と、前記試薬によって処理された測定対象細胞を測定する第2測定部と、生体試料を測定する生体試料測定モードと管理試料を測定する管理試料測定モードを設定可能に構成された情報処理部と、を備える。前記情報処理部は、前記生体試料測定モードが設定されている場合は、前記第1測定部の測定データに基づいて前記試料吸引部によって生体試料の量を調整して前記弁別部に供給し、前記第2測定部によって得られた測定データに基づいて、前記測定対象細胞を分析するように構成され、前記管理試料測定モードが設定されている場合は、前記第1測定部および前記弁別部に前記試料吸引部によってそれぞれ所定量の管理試料を供給し、前記第1測定部の測定データと前記第2測定部の測定データに基づいて、前記フィルタによって捕捉された粒子の量に関する値を取得し、当該値が所定の条件に合致すると、警報を出力する。

20

30

【0008】

本態様に係る細胞分析装置によれば、フィルタによって捕捉される大きさの粒子を含む管理試料が弁別部に供給された場合、フィルタによって捕捉された粒子の量に関する値が取得され、この値に基づいてフィルタの状態が判定される。フィルタに異常（たとえば、フィルタの取り付けの異常や、フィルタの破損）が生じている場合、フィルタによって捕捉される粒子の量に関する値が変化することになるため、この値を用いてフィルタの状態を精度良く判定することができる。また、フィルタによって捕捉された粒子の量に関する値が所定の条件に合致した場合には警報が出力される。これにより、フィルタに異常が生じている場合に出力される警報を介して、ユーザはフィルタの異常を認識することができる。

40

【0009】

また、この場合、前記情報処理部は、前記粒子の量に関する値と所定の閾値とを比較した比較結果に基づいて、前記警報を出力する構成とされ得る。

【0010】

また、この場合、前記情報処理部は、前記管理試料中の前記粒子の量に対する、前記第2測定部に供給された前記粒子の量の割合を、前記粒子の量に関する値として求め、求め

50

た前記割合が所定の範囲から外れる場合に、前記警報を出力する構成とされ得る。

【0013】

また、本態様に係る細胞分析装置において、前記管理試料に含まれる前記粒子の量が既知である構成とされ得る。これにより、弁別部による処理の前に管理試料中の粒子の量を測定する必要がなくなる。

【0014】

また、本態様に係る細胞分析装置において、前記弁別部は、前記フィルタによって捕捉された前記測定対象細胞を、回収液を用いて回収するように構成され、前記第2測定部は、回収液に含まれる前記測定対象細胞を測定するように構成されていてもよい。

【0015】

また、本態様に係る細胞分析装置において、前記情報処理部は、前記警報として、前記フィルタの交換を促す情報を出力する構成とされ得る。これにより、フィルタの交換が必要であることをユーザに明確に認識させることができる。

【0016】

また、本態様に係る細胞分析装置において、前記情報処理部は、前記フィルタによって捕捉された粒子の量に関する値が前記所定の条件に合致する場合に、生体試料の分析を禁止する構成とされ得る。こうすると、フィルタに異常が生じている場合に測定対象細胞を含む生体試料に対する分析が禁止されるため、ユーザが、異常な状態のフィルタを用いて取得された精度の低い分析結果に基づいて誤って不適切な判断を下してしまうことを防止することができる。

【0017】

また、本態様に係る細胞分析装置において、前記フィルタは、前記弁別部に対して着脱可能な部材に設けられている構成とされ得る。こうすると、フィルタに異常がある場合、ユーザは迅速且つ容易にフィルタの交換を行うことができる。

【0018】

また、本態様に係る細胞分析装置において、前記測定対象細胞は、被検者から採取した子宮頸部の上皮細胞である構成とされ得る。

【0019】

また、本態様に係る細胞分析装置において、前記情報処理部は、前記第2測定部により得られた前記測定対象細胞の測定データに基づいて、前記測定対象細胞が癌細胞であるか判定する構成とされ得る。

【0020】

また、本態様に係る細胞分析装置において、前記第2測定部は、フローサイトメータである構成とされ得る。

【0023】

本発明の第2の態様は、生体試料を吸引し供給するための試料吸引部と、前記試料吸引部により供給された生体試料中の粒子を測定する第1測定部と、前記試料吸引部により供給された生体試料から測定対象細胞をフィルタによって捕捉して弁別する弁別部と、前記フィルタによって捕捉された測定対象細胞に試薬を供給する試薬添加部と、前記試薬によって処理された測定対象細胞を測定する第2測定部とを備え、生体試料を測定する生体試料測定モードと管理試料を測定する管理試料測定モードを設定可能に構成された細胞測定装置の管理方法に関する。この態様に係る細胞測定装置の管理方法は、前記生体試料測定モードが設定されている場合は、前記第1測定部の測定データに基づいて前記試料吸引部によって生体試料の量を調整して前記弁別部に供給し、前記第2測定部によって得られた測定データに基づいて、前記測定対象細胞を分析し、前記管理試料測定モードが設定されている場合は、前記第1測定部および前記弁別部に前記試料吸引部によってそれぞれ所定量の管理試料を供給し、前記第1測定部の測定データと前記第2測定部の測定データに基づいて、前記フィルタによって捕捉された粒子の量に関する値を取得し、当該値が所定の条件に合致する場合に、警報を出力する。

【0024】

本態様に係る細胞測定装置の管理方法によれば、上記第1の態様と同様の効果が奏され得る。

【0025】

本発明の第3の態様は、コンピュータプログラムに関する。この態様に係るコンピュータプログラムは、生体試料を吸引し供給するための試料吸引部と、前記試料吸引部により供給された生体試料中の粒子を測定する第1測定部と、前記試料吸引部により供給された生体試料から測定対象細胞をフィルタによって捕捉して弁別する弁別部と、前記フィルタによって捕捉された測定対象細胞に試薬を供給する試薬添加部と、前記試薬によって処理された測定対象細胞を測定する第2測定部と、生体試料を測定する生体試料測定モードと管理試料を測定する管理試料測定モードを設定可能に構成された情報処理部とを備えた細胞分析装置の前記情報処理部に、前記生体試料測定モードが設定されている場合は、前記第1測定部の測定データに基づいて前記試料吸引部によって生体試料の量を調整して前記弁別部に供給し、前記第2測定部によって得られた測定データに基づいて、前記測定対象細胞を分析する機能を付与し、前記管理試料測定モードが設定されている場合は、前記第1測定部および前記弁別部に前記試料吸引部によってそれぞれ所定量の管理試料を供給し、前記第1測定部の測定データと前記第2測定部の測定データに基づいて、前記フィルタによって捕捉された粒子の量に関する値を取得し、当該値が所定の条件に合致する場合に、警報を出力する、機能を付与する。

10

【0026】

本態様に係るコンピュータプログラムによれば、上記第1の態様と同様の効果が奏され得る。

20

【発明の効果】

【0027】

以上のとおり、本発明によれば、フィルタの異常をユーザに認識させることが可能な細胞分析装置、細胞測定装置の管理方法およびコンピュータプログラムを提供することができる。

【0028】

本発明の効果ないし意義は、以下に示す実施の形態の説明により更に明らかとなる。ただし、以下に示す実施の形態は、あくまでも、本発明を実施化する際の一つの例示であって、本発明は、以下の実施の形態により何ら制限されるものではない。

30

【図面の簡単な説明】

【0029】

【図1】実施の形態に係る細胞分析装置の外観の構成を示す図である。

【図2】実施の形態に係る測定装置の内部の構成を示す平面図である。

【図3】実施の形態に係るフローサイトメータの構成を示す図である。

【図4】実施の形態に係る弁別・置換部の構成を示す図である。

【図5】実施の形態に係るモータの側面図およびピストンを駆動させるための機構を上から見た場合の平面図である。

【図6】実施の形態に係る収容体の構成を示す図、収容体を切断した状態を示す図および収容体の側面図である。

40

【図7】実施の形態に係るフィルタ部材の構成を示す図およびスターラーの構成を示す図である。

【図8】実施の形態に係るピストンの構成を示す側面図および斜視図である。

【図9】実施の形態に係るピストン、支持板、フィルタ部材、スターラーおよび収容体を、中心軸を通る平面によって切断した場合の断面図である。

【図10】実施の形態に係るフィルタ部材が設置される手順を示す図である。

【図11】実施の形態に係る測定装置の流体処理部を示す図である。

【図12】実施の形態に係る収容部および空間内における液体の状態を模式的に示す図である。

50

【図13】実施の形態に係る測定装置の構成を示す図である。

【図14】実施の形態に係るデータ処理装置の構成を示す図である。

【図15】実施の形態に係る通常測定モードにおける細胞分析装置の処理を示すフローチャートである。

【図16】実施の形態に係る精度管理測定モードにおける細胞分析装置の処理を示すフローチャートである。

【図17】実施の形態に係る結果画面およびエラーリスト画面を示す図である。

【図18】変更例1に係る精度管理測定モードにおける細胞分析装置の処理を示すフローチャートである。

【図19】変更例2に係る精度管理測定モードにおける細胞分析装置の処理を示すフローチャートである。

10

【図20】変更例3に係る通常測定モードにおける細胞分析装置の処理を示すフローチャート、精度管理測定モードにおける細胞分析装置の処理を示すフローチャート、および測定開始ボタンを示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0030】

本実施の形態は、被検者（患者）から採取した細胞（生体試料）を含む測定試料を調製すると共に、調製した測定試料に基づいて細胞の癌化に関する情報を取得する細胞分析装置に本発明を適用したものである。以下、本実施の形態に係る細胞分析装置1について、図面を参照して説明する。

20

【0031】

図1は、細胞分析装置1の外観の構成を示す図である。

【0032】

細胞分析装置1は、被検者から採取した細胞（以下、「分析対象細胞」という）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ー光を照射する。そして、測定試料からの光（前方散乱光、側方散乱光、蛍光）を検出してその光信号（測定データ）を分析することにより、細胞に癌化またはその過程にある細胞が含まれているか否かを判定する。以下に示す実施の形態では、細胞分析装置1の取り扱う分析対象細胞は、被検者から採取した子宮頸部の上皮細胞であり、かかる分析対象細胞用いて子宮頸癌をスクリーニングする場合に、細胞分析装置1が用いられる。

30

【0033】

細胞分析装置1は、分析対象細胞の測定等を行う測定装置2と、この測定装置2に接続され、測定データの分析等を行うデータ処理装置3とを備えている。測定装置2の前面には、メタノールを主成分とする保存液と被検者の子宮頸部から採取した細胞との混合液（試料）を収容する試料容器4（図2参照）を複数セットするための検体セット部2aが設置されている。また、測定装置2にはカバー2bが設けられており、ユーザはカバー2bを上方に開けることで、測定装置2の内部にアクセスすることができる。また、測定装置2には、後述の検体ピペット部11が出入りするための開口2cが設けられている。データ処理装置3は、分析結果等を表示する表示部31と、ユーザからの指示を受け付ける入力部32を備えている。

40

【0034】

図2は、測定装置2の内部の構成を示す平面図である。

【0035】

検体セット部2aは、試料容器4が複数セットされたラック4aを、検体ピペット部11による試料の吸引位置まで順次搬送する。検体ピペット部11は、鉛直方向に延びたピペット11aを有し、ピペット11aを水平方向および鉛直方向に移動させて、試料の吸引と吐出を行うことが可能となるよう構成されている。

【0036】

検体セット部2aの吸引位置に試料容器4が位置付けられると、この試料容器4に収容される試料は、検体ピペット部11により吸引され、第1分散部12の試料収容部12a

50

に吐出される。第1分散部12は、せん断力を付与することにより試料に含まれる凝集細胞を分散させる。第1分散部12による処理(第1分散処理)が完了した試料の一部は、検体ピペット部11により吸引され、副検出部13の試料取込部13aに吐出される。副検出部13は、フローサイトメータ40を備えており、後述する弁別・置換部14による処理の前に、試料の測定(以下、「プレ測定」という)を行う。

【0037】

図3(a)は、副検出部13のフローサイトメータ40の構成を示す図である。

【0038】

フローセル43には、試料取込部13aに吐出された試料が供給され、半導体レーザ41から出射されたレーザ光は、複数のレンズを含むレンズ系42により、フローセル43を流れる試料に集光される。レンズ系42は、コリメータレンズ42aと、シリンダレンズ系(平凸シリンダレンズ42b、両凹シリンダレンズ42c)と、コンデンサレンズ系(コンデンサレンズ42d、コンデンサレンズ42e)とから構成されている。

【0039】

集光レンズ44は、試料中の細胞によって生じる前方散乱光を、フォトダイオード45からなる散乱光検出器に集光する。フォトダイオード45は、受光した光信号を電気信号に変換して、前方散乱光信号(FSC)を出力する。FSCは、図示しないプリアンプにより増幅され、測定装置2の信号処理部27(図13参照)に出力される。

【0040】

図2に戻り、プレ測定により取得されたFSCに基づいて、副検出部13に供給された試料に含まれる分析対象細胞の数が取得され、取得された分析対象細胞の数に基づいて、副検出部13に供給された試料に含まれる分析対象細胞の濃度が算出される。そして、算出された濃度に基づいて、弁別・置換部14に供給する試料の量(体積)が決定される。第1分散部12の試料収容部12aに収容されている試料は、検体ピペット部11により、上記のように決定された体積だけ吸引され、吸引された試料は、弁別・置換部14の収容部210(図6(a)参照)に吐出される。これにより、所定数の分析対象細胞が収容部210に収容される。

【0041】

弁別・置換部14は、試料に含まれるメタノールを主成分とする保存液を、希釈液に置換する。すなわち、弁別・置換部14は、後工程の細胞染色処理が好適に行えるように、試料に含まれるメタノールの濃度を、希釈液を用いて薄める処理を実行する。希釈液としてはTris-HCl(トリスバッファ)が用いられる。また、弁別・置換部14は、試料に含まれる分析対象細胞(子宮頸部の上皮細胞)と、それ以外の細胞(赤血球、白血球、細菌など)および夾雑物とを弁別する。これにより、癌細胞検出のために必要な細胞数を含むように分析対象細胞が濃縮された濃縮液が得られる。弁別・置換部14の詳細な構成については、追って説明する。

【0042】

次に、反応部18の保持部18bにセットされた試料容器5が、容器移送部15のはさみ状の把持部15aにより把持され、試料受渡部11bに位置付けられる。続いて、弁別・置換部14の収容部210に収容される濃縮液が、検体ピペット部11により吸引され、試料受渡部11bに位置付けられた試料容器5に吐出される。容器移送部15は、この試料容器5を第2分散部16に移送する。

【0043】

第2分散部16は、弁別・置換部14において濃縮された試料に超音波振動を付与する。これにより、第1分散処理の後に残存する凝集細胞が単一細胞に分散される。第2分散部16による処理(第2分散処理)が完了した試料容器5は、容器移送部15により液体除去部17にセットされる。液体除去部17は、試料容器5の外表面に付着した液分を除去(水切り)する。液体除去部17による処理が完了した試料容器5は、容器移送部15により反応部18の保持部18bにセットされる。

【0044】

10

20

30

40

50

反応部 18 は、保持部 18 b にセットされた試料容器 5 を所定温度（約 37 度）に加温して、試料容器 5 内の試料と、第 1 試薬添加部 19 および第 2 試薬添加部 20 により添加される試薬との反応を促進させる。また、反応部 18 は、回転可能に構成された円形の回転テーブル 18 a を備えており、回転テーブル 18 a の外周部に、試料容器 5 がセット可能となるよう複数の保持部 18 b が設けられている。

【0045】

第 1 試薬添加部 19 と第 2 試薬添加部 20 は、それぞれ、回転テーブル 18 a にセットされた試料容器 5 の上方の位置 P1、P2 まで移動可能な供給部 19 a、20 a を有する。第 1 試薬添加部 19 と第 2 試薬添加部 20 は、それぞれ、回転テーブル 18 a により位置 P1、P2 に試料容器 5 が搬送されたときに、試料容器 5 内に供給部 19 a、20 a から所定量の試薬を添加する。

10

【0046】

第 1 試薬添加部 19 により添加される試薬は、細胞に RNA 除去処理を行うための RNase であり、第 2 試薬添加部 20 により添加される試薬は、細胞に DNA 染色処理を行うための染色液である。RNA 除去処理により、細胞中の RNA が分解され、細胞核の DNA のみを測定することが可能となる。DNA 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。DNA 染色処理により、細胞内の核に選択的に染色が施される。これにより、核からの蛍光が検出可能となる。

【0047】

試料吸引部 21 は、回転テーブル 18 a にセットされた試料容器 5 の上方の位置 P3 まで移動可能なピペット 21 a を有し、回転テーブル 18 a により位置 P3 に試料容器 5 が搬送されたときに、試料容器 5 内の試薬が添加された試料（測定試料）を吸引する。また、試料吸引部 21 は、図示しない流路を介して、ピペット 21 a により吸引された測定試料を主検出部 22 に供給する。主検出部 22 は、フローサイトメータ 50 を備えており、上記のようにして調製された測定試料の測定（以下、「本測定」という）を行う。

20

【0048】

図 3 (b) は、主検出部 22 のフローサイトメータ 50 の構成を示す図である。

【0049】

半導体レーザ 51 と、レンズ系 52 と、フローセル 53 と、集光レンズ 54 と、フォトダイオード 55 は、図 3 (a) に示す構成と同様である。すなわち、フローセル 53 には、試料吸引部 21 のピペット 21 a により吸引された測定試料が供給され、半導体レーザ 51 から出射されたレーザ光は、フローセル 53 を流れる測定試料に集光される。フォトダイオード 55 は、受光した光信号を電気信号に変換して、前方散乱光信号 (FSC) を出力する。

30

【0050】

集光レンズ 56 は、分析対象細胞およびこの細胞中の核によって生じる側方散乱光と蛍光とを集光し、ダイクロイックミラー 57 へと導く。ダイクロイックミラー 57 は、側方散乱光をフォトマルチプライヤ（光電子増倍管）58 へ反射させるとともに、蛍光をフォトマルチプライヤ（光電子増倍管）59 の方へ透過させる。これにより、側方散乱光はフォトマルチプライヤ 58 に集光され、蛍光はフォトマルチプライヤ 59 に集光される。フォトマルチプライヤ 58、59 は、受光した光信号を電気信号に変換して、それぞれ、側方散乱光信号 (SSC) と蛍光信号 (FL) を出力する。FSC と、SSC と、FL は、図示しないプリアンプにより増幅され、測定装置 2 の信号処理部 24（図 13 参照）に出力される。

40

【0051】

図 2 に戻り、本測定により取得された FSC に基づいて、プレ測定の場合と同様、主検出部 22 に供給された測定試料に含まれる分析対象細胞の数が検出される。また、本測定により取得された FSC、SSC、FL に基づいて、データ処理装置 3 において分析対象細胞の癌化の判定が行われる。容器洗浄部 23 は、回転テーブル 18 a にセットされた試料容器 5 内に洗浄液を吐出することにより、試料吸引部 21 により測定試料が主検出部 2

50

2 に供給された後の試料容器 5 の内部を洗浄する。

【 0 0 5 2 】

図 4 は、弁別・置換部 1 4 の構成を示す図である。図 4 において、Z 軸方向は鉛直方向であり、Z 軸正方向と Z 軸負方向は、それぞれ、上方向と下方向である。

【 0 0 5 3 】

ベース 1 0 0 は、X Y 平面に平行な板状部材である。ベース 1 0 0 上には、収容体 2 0 0 と、支持部材 1 1 0、1 3 0、1 7 0 と、レール 1 5 0 が設置されている。なお、ベース 1 0 0 にはこの他種々の機構等が設置されているが、図 4 では、これら機構等の図示が、便宜上省略されている。

【 0 0 5 4 】

支持部材 1 1 0 は、X Z 平面に平行な板状部材であり、支持部材 1 1 0 には、Y 軸方向に貫通する孔 1 1 1 (図 9 参照) が形成されている。収容体 2 0 0 と支持部材 1 1 0 の上面には、上板 1 2 0 が設置されている。上板 1 2 0 は、測定装置 2 のカバー 2 b (図 1 参照) が上方に開けられたときに、ユーザによって上板 1 2 0 へのアクセスが可能となるよう測定装置 2 内に位置付けられている。

【 0 0 5 5 】

上板 1 2 0 には、上下方向に貫通する孔 1 2 0 a、1 2 0 b が形成されている。検体ピペット部 1 1 のピペット 1 1 a は、孔 1 2 0 a を介して、後述する収容体 2 0 0 の収容部 2 1 0 に対して試料の吸引と吐出を行う。ユーザは、測定装置 2 に設けられたカバー 2 b を開けて、破線矢印 (鉛直方向) に沿って、孔 1 2 0 b を介して、後述する収容体 2 0 0 の収容部 2 2 0 に対してフィルタ部材 F の設置と取り出しを行う。

【 0 0 5 6 】

また、上板 1 2 0 は透光性を有する部材であり、上板 1 2 0 には、発光部と受光部からなるセンサ 1 2 1、1 2 2 が設置されている。フィルタ部材 F が正しく設置されている場合、センサ 1 2 1 の発光部から発光された光は、フィルタ部材 F によって遮蔽され、センサ 1 2 2 の発光部から発光された光は、フィルタ部材 F の切欠 F 6 (図 7 (a)、(b) 参照) を通過する。フィルタ部材 F の面 F 1、F 2 (図 7 (a)、(b) 参照) が逆向きの状態でフィルタ部材 F が設置されると、センサ 1 2 1、1 2 2 の発光部から発光された光は、フィルタ部材 F によって遮蔽される。これにより、フィルタ部材 F が正しくセットされたか否かを検知することができる。

【 0 0 5 7 】

支持部材 1 3 0 は、モータ 1 4 1 を支持している。レール 1 5 0 には、支持部材 1 5 1 が Y 軸方向に摺動可能となるよう設置されている。支持部材 1 5 1 には、鏝部 1 5 2 とピストン 1 6 0 が設置されており、ピストン 1 6 0 には、チューブ T 1 ~ T 4 が接続されている。支持部材 1 7 0 には、発光部と受光部からなるセンサ 1 7 1、1 7 2 が設置されている。

【 0 0 5 8 】

図 5 (a) は、モータ 1 4 1 の側面図である。モータ 1 4 1 の回転軸は Y 軸に平行であり、後述する中心軸 A と一致している。また、モータ 1 4 1 の Y 軸負方向側の先端には、磁石 1 4 2 が設置されている。モータ 1 4 1 が駆動され、磁石 1 4 2 が X Z 平面内で回転することにより、収容体 2 0 0 の壁を介して後述するスターラー R が回転される。

【 0 0 5 9 】

図 5 (b) は、ピストン 1 6 0 を駆動させるための機構を上から見た場合の平面図である。図 5 (b) では、ピストン 1 6 0 の図示は、便宜上省略されている。支持部材 1 5 1 は、ベルト 1 8 1 に固定されている。ベルト 1 8 1 は、プーリ 1 8 2、1 8 3 によって支持されている。プーリ 1 8 2 は、ベース 1 0 0 の下面側に設置されたステッピングモータの回転軸に接続されている。このステッピングモータが駆動されると、支持部材 1 5 1 がレール 1 5 0 上を Y 軸方向に摺動され、ピストン 1 6 0 が Y 軸方向に駆動される。また、センサ 1 7 1、1 7 2 は、支持部材 1 5 1 に設置された鏝部 1 5 2 の遮光部 1 5 2 a を検出することができる位置に設置されている。センサ 1 7 1、1 7 2 の検出信号により、ピ

10

20

30

40

50

ストン 1 6 0 が最も左側に位置付けられたことと、最も右側に位置付けられたことが検出される。

【 0 0 6 0 】

図 6 (a) は、収容体 2 0 0 の構成を示す図である。図 6 (b) は、図 6 (a) において、壁部 2 2 2 を含む平面で収容体 2 0 0 を切断した状態を示す図である。図 6 (c) は、図 6 (b) に示す収容体 2 0 0 を Y 軸正方向に見た時の側面図である。

【 0 0 6 1 】

図 6 (a) を参照して、収容体 2 0 0 には、収容部 2 1 0、2 2 0 が形成されている。収容部 2 1 0 の上部に位置する挿入口 2 1 1 は、上板 1 2 0 の孔 1 2 0 a と繋がっており、収容部 2 2 0 の上部に位置する挿入口 2 2 1 は、上板 1 2 0 の孔 1 2 0 b と繋がっている。収容部 2 2 0 は、X Z 平面に平行な壁部 2 2 2 を有しており、壁部 2 2 2 には、後述するスターラー R が収容される凹部 2 3 0 が形成されている。収容部 2 2 0 の底面 2 2 3 は曲面を有しており、底面 2 2 3 の最も低い位置には孔 H 2 1 が形成されている。収容部 2 2 0 の Y 軸負方向側は開放されている。

【 0 0 6 2 】

図 6 (b)、(c) を参照して、凹部 2 3 0 は、凹部 2 3 0 を Y 軸負方向側に開放する開口 2 3 1 と、Y 軸方向に見て円形の内側面 2 3 2 と、内側面 2 3 2 の下方に形成された貯留部 2 3 3 と、X Z 平面に平行な壁部 2 3 4 を有する。凹部 2 3 0 は、平面視において、すなわち、X Y 平面内の方向（水平方向）において、収容部 2 1 0 と離れている。図 6 (b) に点線で示す中心軸 A は、内側面 2 3 2 を Y 軸方向に見た時の円形状の中心を通り、且つ、Y 軸方向に平行な軸である。貯留部 2 3 3 は、内側面 2 3 2 に、中心軸 A から離れる方向に凹むように形成されている。貯留部 2 3 3 の最も低い位置には、孔 H 2 2 が形成されている。壁部 2 3 4 には、中心軸 A が壁部 2 3 4 と交わる位置に、孔 H 2 3 が形成されている。

【 0 0 6 3 】

収容部 2 1 0 は、深さ方向（下方向）に徐々に内部が狭くなる形状を有している。収容部 2 1 0 の内側面の上部には、孔 H 1 1 ~ H 1 3 が形成されており、収容部 2 1 0 の最深部には、孔 H 1 4、H 1 5 が形成されている。孔 H 1 4 は、貯留部 2 3 3 の孔 H 2 2 に対して、流路 2 4 1 を介して繋がっており、孔 H 1 5 は、収容体 2 0 0 の外面に形成された孔 H 1 6 に対して、流路 2 4 2 を介して繋がっている。孔 H 1 4 は孔 H 2 2 よりも低くなるよう、収容部 2 1 0 と、凹部 2 3 0 と、流路 2 4 1 の配置が調整されている。なお、孔 H 1 6 は、バルブ V 2 5（図 1 1 参照）に接続されており、流路 2 4 2 の径は十分に小さい。このため、収容部 2 1 0 に収容された試料は、孔 H 1 5 よりも下方に流れることはない。

【 0 0 6 4 】

また、収容部 2 1 0 には、ピン 2 1 2 ~ 2 1 4 が設置されている。ピン 2 1 2 ~ 2 1 4 は、抵抗式の液面センサ部 2 9 3（図 1 3 参照）と接続されている。液面センサ部 2 9 3 は、ピン 2 1 2、2 1 4 の通電状態に基づいて、収容部 2 1 0 に収容されている液面がピン 2 1 2 の高さ位置を上回っているか否かを検知し、ピン 2 1 3、2 1 4 の通電状態に基づいて、収容部 2 1 0 に収容されている液面がピン 2 1 3 の上部の高さ位置を上回っているか否かを検知する。

【 0 0 6 5 】

図 7 (a)、(b) は、フィルタ部材 F の構成を示す図である。図 7 (a)、(b) には、フィルタ部材 F が収容部 2 2 0 に対して適正にセットされている状態の座標軸が併せて示されている。

【 0 0 6 6 】

フィルタ部材 F は、X Z 平面に平行な面 F 1、F 2 と、フィルタ部材 F を Y 軸方向に貫通する孔 F 3 と、フィルタ F 4 と、面 F 1 に設置された薄膜状のゴム F 5 1 と、面 F 2 に設置された薄膜状のゴム F 5 2 を備えている。面 F 1、F 2 は、それぞれ、Y 軸正方向側と Y 軸負方向側に位置している。孔 F 3 は、筒状の内側面 F 3 1 を備えている。フィルタ

10

20

30

40

50

F 4 は、孔 F 3 の内側面 F 3 1 に対して濾過面が X Z 平面に平行となるよう設置されており、分析対象細胞（子宮頸部の上皮細胞）よりも小径の細胞等（赤血球、白血球、細菌、夾雑物）を通過させ、分析対象細胞を通過させないような径の孔を有する。本実施の形態では、フィルタ F 4 の孔の径は 10 μm に設定されている。また、Y 軸方向において、フィルタ F 4 と面 F 1 との距離は、フィルタ F 4 と面 F 2 との距離よりも小さい。ゴム F 5 1 は、孔 F 3 の面 F 1 側の開口の周囲に設置されており、孔 F 3 の面 F 1 側の開口とゴム F 5 1 との間には、面 F 1 の一部である面 F 1 1 が露出している。ゴム F 5 2 は、孔 F 3 の面 F 2 側の開口の周囲に設置されている。

【0067】

図 7 (c)、(d) は、スターラー R の構成を示す図である。図 7 (c)、(d) は、スターラー R が凹部 230 に收容されている状態の座標軸が併せて示されている。

10

【0068】

スターラー R は、筒状の形状を有する胴部 R 1 と、X Z 平面に平行な面 R 2、R 3 と、磁石 R 4 を備えている。面 R 2、R 3 は、それぞれ、Y 軸負方向側と Y 軸正方向側に位置している。面 R 2 には、面 R 2 に対して Y 軸負方向側に突出する筒状の凸部 R 2 1 が形成されており、凸部 R 2 1 の径は、面 R 2 の外周の径よりも小さい。また、凸部 R 2 1 には、鏝部 R 2 1 a が形成されている。面 R 3 には、面 R 3 の中心において交差する溝 R 3 1 が形成されている。磁石 R 4 は、スターラー R の中心を通り、X Z 平面内においてスターラー R を貫通するように設置されている。これにより、スターラー R は、図 5 (a) に示す磁石 142 がモータ 141 によって回転すると、Y 軸を中心として回転する。

20

【0069】

図 8 (a)、(b) は、ピストン 160 の構成を示す側面図と斜視図である。

【0070】

ピストン 160 は、Y 軸正方向側に円柱形状の先端部 161 を有している。先端部 161 の Y 軸正方向側には、凹部 162 と、凹部 162 を Y 軸正方向側に開放する開口 163 と、面 164 が形成されている。凹部 162 の Y 軸負方向側の面には、孔 H 3 1 ~ H 3 4 が形成されており、孔 H 3 1 ~ H 3 4 は、それぞれ、ピストン 160 の内部に設けられた流路を介してチューブ T 1 ~ T 4 と接続されている。孔 H 3 1 には、L 字型のパイプ 165 が接続されており、パイプ 165 の先端は、凹部 162 内の上部（Z 軸正方向側）に位置付けられている。面 164 は、X Z 平面に平行であり、開口 163 の周囲に形成されて

30

【0071】

図 9 は、ピストン 160 と、支持部材 110 と、フィルタ部材 F と、スターラー R と、收容体 200 を、中心軸 A を通る Y Z 平面によって切断した場合の断面図である。図 9 では、便宜上、各部が Y 軸方向に間隔を開けた状態で図示されている。また、d 1 1 ~ d 1 6 は、Z 軸方向の長さを示しており、この順に値が大きい。d 2 1 ~ d 2 6 は、Y 軸方向の長さを示しており、この順に値が大きい。

【0072】

ピストン 160 において、凹部 162 の直径は d 1 2 であり、面 164 の外周の直径は d 1 5 である。支持部材 110 において、孔 111 の直径は d 1 6 である。フィルタ部材 F において、孔 F 3 の直径は d 1 2 であり、面 F 1 1 の外周の直径は d 1 4 であり、面 F 1 とフィルタ F 4 との間隔は d 2 2 であり、面 F 2 とフィルタ F 4 との間隔は d 2 3 であり、面 F 1、F 2 の間隔は d 2 4 である。スターラー R において、胴部 R 1 の直径は d 1 3 であり、凸部 R 2 1 の直径は d 1 1 であり、胴部 R 1 の幅は d 2 5 であり、鏝部 R 2 1 a を含む凸部 R 2 1 の幅は d 2 1 である。收容体 200 において、内側面 232 の直径は d 1 4 であり、凹部 230 の幅は d 2 6 である。

40

【0073】

なお、Y 軸方向から見たときの、凹部 162 と、面 164 の外周と、孔 111 と、孔 F 3 と、面 F 1 1 の外周と、胴部 R 1 と、凸部 R 2 1 と、凹部 230 は、円形状であり、これら円形状の中心は中心軸 A と一致している。

50

【 0 0 7 4 】

図 1 0 (a) ~ (d) は、フィルタ部材 F が収容部 2 2 0 に設置される手順を示す図である。図 1 0 (a) ~ (d) は、図 9 と同様の断面図である。

【 0 0 7 5 】

図 1 0 (a) は、フィルタ部材 F が収容部 2 2 0 に設置されていない状態を示す図である。このとき、ピストン 1 6 0 は最も左側に位置付けられており、スターラー R の面 R 3 は、磁石 1 4 2 (図 5 (a) 参照) により右方向に引かれて壁部 2 3 4 に接地している。図 1 0 (a) の状態から、上板 1 2 0 の孔 1 2 0 b と収容部 2 2 0 の挿入口 2 2 1 を介して、フィルタ部材 F が収容部 2 2 0 内に挿入されると、図 1 0 (b) に示す状態となる。このとき、フィルタ部材 F は収容部 2 2 0 の底面 2 2 3 によって上方向に支持されている。

10

【 0 0 7 6 】

図 1 0 (b) に示す状態から、ピストン 1 6 0 が最も右側に位置付けられると、図 1 0 (c) に示すように、ピストン 1 6 0 の面 1 6 4 がフィルタ部材 F のゴム F 5 2 に押し付けられ、フィルタ部材 F のゴム F 5 1 が収容部 2 2 0 の壁部 2 2 2 に押し付けられる。これにより、フィルタ F 4 を介して凹部 2 3 0 と凹部 1 6 2 が結合されることになる。このとき、凹部 2 3 0 の開口 2 3 1 がフィルタ部材 F によって塞がれることにより、外部に対して閉じた空間 S 1 が形成される。また、凹部 1 6 2 の開口 1 6 3 がフィルタ部材 F によって塞がれることにより、外部に対して閉じた空間 S 2 が形成される。

【 0 0 7 7 】

空間 S 1 は、具体的には、フィルタ F 4 の凹部 2 3 0 側の側面と、内側面 F 3 1 と、面 F 1 1 と、ゴム F 5 1 と、内側面 2 3 2 と、貯留部 2 3 3 と、壁部 2 3 4 によって形成される。このとき、空間 S 1 は、孔 H 2 2、H 2 3 を介して構造的には外部へと繋がっている。しかしながら、弁別・置換の処理時に、孔 H 2 2 の先の流路 2 4 1 の下端に位置する収容部 2 1 0 の最深部には試料が貯留しているため、孔 H 2 2 は実質的に閉じられた状態となる。また、孔 H 2 3 の先の流路には流路を閉じることが可能なバルブ V 2 4 (図 1 1 参照) が設置されており、孔 H 2 3 には外部から希釈液が空間 S 1 内へと流れるのみとなっているため、孔 H 2 3 は実質的に閉じられた状態となる。これにより、空間 S 1 は、外部に対して閉じた空間となる。

20

【 0 0 7 8 】

また、フィルタ F 4 は、上述したように、分析対象細胞よりも小径の細胞等を通過させ、分析対象細胞を通過させないような径の孔を有する。これにより、空間 S 1 内の分析対象細胞よりも小径の細胞等は、フィルタ F 4 を通過するものの、空間 S 1 内の分析対象細胞は、空間 S 1 内に留まることになる。

30

【 0 0 7 9 】

空間 S 2 は、具体的には、フィルタ F 4 の凹部 2 3 0 と反対側の側面と、内側面 F 3 1 と、ゴム F 5 2 と、凹部 1 6 2 によって形成される。このとき、空間 S 2 は、孔 H 3 1 ~ H 3 4 を介して構造的には外部へと繋がっている。しかしながら、孔 H 3 1 ~ H 3 4 の先の流路には流路を閉じることが可能なバルブが設置されているため、孔 H 3 1 ~ H 3 4 は実質的に閉じられた状態となる。これにより、空間 S 2 は、外部に対して閉じた空間となる。

40

【 0 0 8 0 】

また、図 1 0 (c) に示す状態で、磁石 1 4 2 (図 5 (a) 参照) が回転されることにより、スターラー R が中心軸 A を中心として、フィルタ F 4 の凹部 2 3 0 側の側面 (濾過面) に沿って回転させられる。このとき、図 7 (d) に示すように、スターラー R の平面 R 3 には溝 R 3 1 が形成されている。これにより、孔 H 2 3 から空間 S 1 内へ、希釈液が円滑に流入するようになる。

【 0 0 8 1 】

また、スターラー R は、磁石 1 4 2 によって回転させられているときに、図 1 0 (d) に示すように、壁部 2 3 4 から離れてフィルタ部材 F の方へ移動することがある。しかし

50

ながら、図9に示したように、鍔部R21aを含む凸部R21の幅d21は、面F11とフィルタF4との間隔d22よりも小さく、凸部R21の直径d11は、孔F3の直径d12よりも小さく、面R2の外周(胴部R1の直径)d13は、孔F3の直径d14よりも大きい。これにより、図10(d)に示すように、面R2が面F11に当接することにより、鍔部R21aを含む凸部R21がフィルタF4に当接して、フィルタF4が傷つけられることが抑制される。

【0082】

図11は、測定装置2の流体処理部FLを示す図である。

【0083】

バルブV11~V15、V21~V26は、流路を開放する状態と流路を閉じる状態とに切り替え可能に構成されている。バルブV16、V17は、右側の1つの流路に対して、左側に接続された流路の何れか一方を接続可能に構成されている。孔H31~H34は、それぞれ、バルブV15と、バルブV17と、バルブV11と、バルブV12、V14に接続されている。孔H11~H13は、それぞれ、バルブV21~V23に接続されている。孔H23、H16、H21は、それぞれ、バルブV24、V25、V26に接続されている。バルブV12、V13、V23、V25、V26には、陰圧源P11が接続されており、バルブV17には、陽圧源P12が接続されている。バルブV13~V15には、圧力を一定にするためのレギュレータP13が接続されている。

10

【0084】

図12は、弁別・置換処理における収容部210と空間S1、S2内における液体の状態を模式的に示す図である。

20

【0085】

弁別・置換処理が開始されるとき、ピストン160とフィルタ部材Fは、図10(c)に示す状態とされ、収容部210と空間S1、S2内が洗浄される。こうして、液体の状態は、図12(a)に示す状態となる。

【0086】

次に、調製制御部28は、バルブV11~V15、V21~V26を閉じ、バルブV16の大気開放側の流路を閉じ、バルブV17の陽圧源P12側の流路を閉じておき、スターラーRの回転を開始する。続いて、調製制御部28は、空間S1内に希釈液を充填する。具体的には、まずバルブV24が開放され、希釈液が孔H23を介して空間S1内に供給される。このとき、希釈液が流路241を通過して収容部210に移動する。そして、液面がピン212の高さに到達してから所定時間が経過すると、バルブV24が閉じられて希釈液の供給が停止される。これにより、液面は図12(b)に示す状態となる。そして、バルブV13、V15が開放され、陰圧源P11により孔H31を介して空間S2内に陰圧が印加されることにより、空間S1と収容部210内の希釈液が、フィルタF4を通して空間S2側に吸引される。空間S2が希釈液で満たされると、バルブV13、V15が閉じられる。これにより、図12(c)に示すように、空間S2内に希釈液が充填される。

30

【0087】

次に、調製制御部28は、検体ピペット部11により、プレ測定に基づいて決定された体積だけ第1分散部12の試料収容部12aから試料を吸引する。続いて、調製制御部28は、ピペット11aを上板120の上方から、孔120bと挿入口211を介して収容部210内に挿入し、吸引した試料を収容部210に吐出する。これにより、液面は図12(d)に示す状態となる。

40

【0088】

次に、調製制御部28は、空間S2内に陰圧を印加して、空間S1と収容部210内にある液体(希釈液と試料)の吸引を開始する。具体的には、バルブV13、V15が開放され、陰圧源P11により空間S2内に陰圧が印加されることにより、空間S1と収容部210内にある液体が、フィルタF4を通して空間S2側に吸引される。続いて、調製制御部28は、図12(e)に示すように、収容部210内の液面がピン213の高さに到

50

達すると、所定時間経過後に、バルブV 1 3、V 1 5を閉じて、陰圧による吸引を停止する。これにより、液面は図1 2 (f) に示す状態となる。

【 0 0 8 9 】

次に、調製制御部 2 8 は、空間 S 2 内に逆圧（陽圧）を印加して、フィルタ F 4 の孔に詰まった細胞と、空間 S 1 側のフィルタ F 4 の面に付着している細胞とを、空間 S 1 内に押し出す。具体的には、バルブ V 1 7 の陽圧源 P 1 2 側の流路が開放され、陽圧源 P 1 2 により空間 S 2 内に陽圧が印加されることにより、上記細胞が空間 S 1 内に押し出される。逆圧による押し出しが終了すると、バルブ V 1 7 の陽圧源 P 1 2 側の流路が閉じられる。

【 0 0 9 0 】

次に、調製制御部 2 8 は、収容部 2 1 0 に希釈液を供給する。具体的には、バルブ V 2 4 が開放され、希釈液が孔 H 2 3 を介して空間 S 1 内に供給される。このとき、希釈液が流路 2 4 1 を通って収容部 2 1 0 に移動する。そして、液面がピン 2 1 2 の高さに到達してから所定時間が経過すると、バルブ V 2 4 が閉じられて希釈液の供給が停止される。これにより、液面は図 1 2 (d) に示す状態となる。そして、図 1 2 (d) ~ (f) に示した処理が計 3 回繰り返される。こうして、試料に含まれていたメタノールを主成分とする保存液が希釈液に置換され、試料に含まれていた分析対象細胞以外の細胞および夾雑物が弁別され、空間 S 2 側へ移送される。また、空間 S 1 内には、分析対象細胞が濃縮された濃縮液が生成される。

【 0 0 9 1 】

次に、調製制御部 2 8 は、空間 S 2 内を大気開放する。具体的には、液面が図 1 2 (f) に示す状態から、バルブ V 1 7 の大気開放側の流路ならびにバルブ V 1 6 が開放され、空間 S 2 内が大気圧とされることにより、空間 S 1 内の液体が収容部 2 1 0 側に移動する。続いて、調製制御部 2 8 は、収容部 2 1 0 内の液面がピン 2 1 3 の高さに到達すると、バルブ V 1 7 の大気開放側の流路ならびにバルブ V 1 6 を閉じて、空間 S 2 内の大気開放を停止し、スターラー R の回転を停止する。これにより、空間 S 1 内で生成された分析対象細胞の濃縮液が、空間 S 1 から収容部 2 1 0 へと移動させられ、液面は図 1 2 (g) に示す状態となる。こうして、収容部 2 1 0 の下方には、分析対象細胞の濃縮液が貯留される。このとき、濃縮液の濃度は、収容部 2 1 0 の下方で最も高くなっており、収容部 2 1 0 の下方から空間 S 1 に向かうに従って低くなっている。

【 0 0 9 2 】

次に、調製制御部 2 8 は、図 1 2 (h) に示すように、ピペット 1 1 a を上板 1 2 0 の上方から、孔 1 2 0 b と挿入口 2 1 1 を介して、収容部 2 1 0 の最深部に挿入する。そして、調製制御部 2 8 は、ピペット 1 1 a を介して収容部 2 1 0 の最深部に貯留された濃縮液を吸引する。これにより、液面は図 1 2 (i) に示す状態となる。こうして、弁別・置換処理が終了し、ピペット 1 1 a により吸引された濃縮液に基づいて、以降の処理が行われる。

【 0 0 9 3 】

図 1 3 は、測定装置 2 の構成を示す図である。

【 0 0 9 4 】

測定装置 2 は、図 2 に示した副検出部 1 3 と、主検出部 2 2 と、上述したように試料に対する調製を自動的に行うための各部を含む調製デバイス部 2 9 と、を備えている。また、測定装置 2 は、信号処理部 2 4 と、測定制御部 2 5 と、I / O インターフェース 2 6 と、信号処理部 2 7 と、調製制御部 2 8 と、を備えている。

【 0 0 9 5 】

副検出部 1 3 は、プレ測定を行うことにより、前方散乱光信号 (F S C) を出力する。信号処理部 2 7 は、副検出部 1 3 から出力された F S C を処理し、調製制御部 2 8 に出力する。調製制御部 2 8 は、マイクロプロセッサ 2 8 1 と記憶部 2 8 2 を含んでいる。マイクロプロセッサ 2 8 1 は、調製デバイス部 2 9 に接続されており、I / O インターフェース 2 6 を介して、データ処理装置 3 と測定制御部 2 5 に接続されている。

【 0 0 9 6 】

10

20

30

40

50

調製デバイス部 29 は、センサ部 291 と、モータ部 292 と、液面センサ部 293 と、空圧源 294 と、バルブ駆動部 295 と、図 2 に示した検体ピペット部 11 と試料吸引部 21 を含んでいる。機構部 296 は、図 2 に示した他の機構を含んでいる。調製デバイス部 29 の各部は、調製制御部 28 により制御され、調製デバイス部 29 の各部から出力された信号は、調製制御部 28 に出力される。

【0097】

センサ部 291 は、図 4 に示すセンサ 121、122、171、172 を含んでいる。モータ部 292 は、図 5 (a) に示すモータ 141 と、図 5 (b) に示すプーリ 182 に接続されたステッピングモータを含んでいる。液面センサ部 293 は、図 6 (c) に示すピン 212 ~ 214 に接続されている。空圧源 294 は、陰圧源 P11 と、陽圧源 P12 と、流体処理部 FL 内の液体（希釈液、洗浄液等）を流すため陽圧源を含んでいる。バルブ駆動部 295 は、図 11 に示す流体処理部 FL 内の各バルブとレギュレータ P13 を電磁駆動するための機構を含んでいる。

10

【0098】

主検出部 22 は、本測定を行うことにより、前方散乱光信号 (FSC) と、側方散乱光信号 (SSC) と、蛍光信号 (FL) を出力する。信号処理部 24 は、主検出部 22 から出力された FSC、SSC、FL を処理し、測定制御部 25 に出力する。測定制御部 25 は、マイクロプロセッサ 251 と記憶部 252 を含んでいる。マイクロプロセッサ 251 は、I/O インターフェース 26 を介して、データ処理装置 3 と調製制御部 28 に接続されている。

20

【0099】

図 14 は、データ処理装置 3 の構成を示す図である。

【0100】

データ処理装置 3 は、パーソナルコンピュータからなり、本体 30 と、表示部 31 と、入力部 32 から構成されている。本体 30 は、CPU 301 と、ROM 302 と、RAM 303 と、ハードディスク 304 と、読出装置 305 と、画像出力インターフェース 306 と、入出力インターフェース 307 と、通信インターフェース 308 を有する。CPU 301 は、ROM 302 に記憶されているコンピュータプログラムおよび RAM 303 にロードされたコンピュータプログラムを実行する。

【0101】

ハードディスク 304 には、オペレーティングシステム、CPU 301 に実行させるためのコンピュータプログラム、およびコンピュータプログラムの実行に用いるデータが記憶されている。また、ハードディスク 304 には、データ処理装置 3 で行う処理（図 15、16 参照）を行うためのプログラム 304a が記憶されている。読出装置 305 は、CD ドライブまたは DVD ドライブ等によって構成されており、記録媒体 305a に記録されたコンピュータプログラムおよびデータを読み出すことができる。なお、上記プログラム 304a が記録媒体 305a に記録されている場合には、読出装置 305 により記録媒体 305a から読み出されたプログラム 304a が、ハードディスク 304 に記憶される。

30

【0102】

画像出力インターフェース 306 は、画像データに応じた映像信号を表示部 31 に出力し、表示部 31 は、画像出力インターフェース 306 から出力された映像信号に基づいて画像を表示する。ユーザは入力部 32 を介して指示を入力し、入出力インターフェース 307 は、入力部 32 を介して入力された信号を受け付ける。通信インターフェース 308 は、測定装置 2 に接続されており、CPU 301 は、通信インターフェース 308 を介して、測定装置 2 との間で指示信号およびデータの送受信を行う。

40

【0103】

ここで、細胞分析装置 1 には、上述したように被検者から採取した細胞を含む測定試料を測定する場合のモード（以下、「通常測定モード」という）と、測定装置 2 の状態を判定するために用いる精度管理用試料を測定する場合のモード（以下、「精度管理測定モー

50

ド」という)が用意されている。以下、通常測定モードにおける処理と精度管理測定モードにおける処理について、順に説明する。

【0104】

図15は、通常測定モードにおける細胞分析装置1の処理を示すフローチャートである。

【0105】

通常測定モードでは、メタノールを主成分とする保存液と被検者から採取した細胞との混合液(試料)を収容する試料容器4が、ユーザにより検体セット部2a(図2参照)にセットされ、細胞分析装置1による処理が開始される。処理が開始されると、測定装置2の調製制御部28は、第1分散部12により試料中の凝集細胞に対して第1分散処理を行う(S101)。

10

【0106】

次に、調製制御部28は、副検出部13によるプレ測定を行い(S102)、副検出部13に供給された試料に含まれる粒子ごとに、前方散乱光信号(FSC)を取得する。ここで、調製制御部28は、プレ測定により得られるFSCの幅とピーク値に基づいて、副検出部13に供給された分析対象細胞の数を取得する。調製制御部28は、取得された分析対象細胞の数と、副検出部13に供給された試料の体積とに基づいて、この試料の濃度を算出する。

【0107】

そして、調製制御部28は、算出した濃度と、弁別・置換部14に供給すべき分析対象細胞の数とに基づいて、弁別・置換部14に供給する試料の体積を決定する。具体的には、試料の濃度が高い場合、弁別・置換部14に必要以上の分析対象細胞が入らないように、試料の濃度が低い場合、弁別・置換部14になるべく多くの分析対象細胞が入るように、弁別・置換部14に供給する試料の体積が決定される。調製制御部28は、決定した体積だけ、第1分散部12の試料収容部12aに収容されている試料を吸引し、吸引した試料を弁別・置換部14の収容部210に吐出する(S103)。

20

【0108】

続いて、調製制御部28は、弁別・置換部14に供給した分析対象細胞の数を、弁別・置換部14に供給した試料の体積と、プレ測定により取得した試料の濃度から算出する。そして、調製制御部28は、プレ測定により取得したデータ(各粒子のFSCの幅とピーク値)と、弁別・置換部14に供給された分析対象細胞の数とを、データ処理装置3に送信する(S104)。続いて、調製制御部28は、上述したように、弁別・置換部14による弁別・置換処理を行う(S105)。

30

【0109】

次に、調製制御部28は、第2分散部16により試料中の凝集細胞に対して第2分散処理を行う(S106)。続いて、調製制御部28は、試料に試薬(RNase)を添加して、試料容器5内の分析対象細胞のRNA除去処理を行い、試料に試薬(染色液)を添加して、試料容器5内の分析対象細胞のDNA染色処理を行う(S107)。

【0110】

次に、測定装置2の測定制御部25は、主検出部22による本測定を行い(S108)、主検出部22に供給された測定試料に含まれる粒子ごとに、前方散乱光信号(FSC)と、側方散乱光信号(SSC)と、蛍光信号(FL)を取得する。ここで、測定制御部25は、本測定により得られるFSCの幅とピーク値に基づいて、主検出部22に供給された分析対象細胞の数を取得する。測定制御部25は、本測定により取得したデータ(各粒子のFSC、SSC、FLの幅とピーク値)と、主検出部22に供給された分析対象細胞の数とを、データ処理装置3に送信する(S109)。

40

【0111】

一方、測定が開始されると、データ処理装置3のCPU301は、S104において測定装置2から送信されたプレ測定のデータ等を受信するまで処理を待機させ(S201)、これらデータを受信すると(S201:YES)、処理をS202に進める。続いて、

50

CPU301は、S109において測定装置2から送信された本測定のデータ等を受信するまで処理を待機させ(S202)、これらデータを受信すると(S202:YES)、処理をS203に進める。CPU301は、受信したプレ測定のデータと、弁別・置換部14に供給された分析対象細胞の数と、本測定のデータと、主検出部22に供給された分析対象細胞の数を、ハードディスク304に記憶する。

【0112】

次に、CPU301は、本測定により得られたFSC、SSC、FLに基づいて、分析処理を行う(S203)。具体的には、前方散乱光強度、蛍光強度等の特徴パラメータを取得し、これらの特徴パラメータに基づいて、細胞や核を分析するための頻度分布データを作成する。そして、CPU301は、この頻度分布データに基づいて、測定試料中の粒子の弁別処理を行い、分析対象細胞が異常であるか否か、具体的には癌化した細胞(異型細胞)であるか否かを判定する。しかる後、CPU301は、分析結果を表示部31に表示する。こうして、通常測定モードにおける細胞分析装置1の処理が終了する。

【0113】

図16は、精度管理測定モードにおける細胞分析装置1の処理を示すフローチャートである。この場合の測定装置2の処理は、図15に示す通常測定モードの測定装置2の処理において、S104、S109の代わりに、それぞれS111、S112が追加されている。また、この場合のデータ処理装置3の処理は、図15に示す通常測定モードのデータ処理装置3の処理において、S203の代わりに、S211~S214が追加されている。

【0114】

精度管理測定モードでは、2つの試料容器4に、メタノールを主成分とする保存液と、精度管理用試料との混合液(試料)を収容する2つの試料容器4が、ユーザにより検体セット部2a(図2参照)にセットされ、細胞分析装置1による処理が開始される。なお、精度管理測定モードで用いられる2つの試料容器4内の試料は、順に測定装置2に取り込まれて処理される。ここで、精度管理用試料は、分析対象細胞と同程度の粒径を有する粒子(以下、「精度管理用粒子」という)を含んでおり、精度管理用粒子の径は、少なくともフィルタF4の孔の径(10 μ m)よりも大きい値に設定され、本実施の形態では15 μ mである。

【0115】

処理が開始されると、試料容器4内の全量の試料が吸引され、第1分散部12の試料収容部12aに吐出される。測定装置2の調製制御部28は、通常測定モードと同様にして、第1分散部12により試料中の精度管理用粒子に対して第1分散処理を行う(S101)。そして、第1分散処理が完了して試料収容部12aに収容されている試料の一部が、副検出部13の試料取込部13aに吐出される。これにより、試料収容部12aには、体積 v_1 の試料が残されることになる。

【0116】

続いて、調製制御部28は、副検出部13によるプレ測定を行う(S102)。ここで、調製制御部28は、プレ測定により得られるFSCの幅とピーク値に基づいて、副検出部13に供給された精度管理用粒子の数を取得する。調製制御部28は、取得された精度管理用粒子の数と、副検出部13に供給された試料の体積とに基づいて、この試料の濃度 c_1 を算出する。そして、調製制御部28は、第1分散部12の試料収容部12aに収容されている体積 v_1 の試料を全て吸引し、吸引した試料を弁別・置換部14の収容部210に吐出する(S103)。

【0117】

続いて、調製制御部28は、弁別・置換部14に供給した精度管理用粒子の数 n_2 を、弁別・置換部14に供給した試料の体積 v_1 と、プレ測定により取得した試料の濃度 c_1 に基づいて、 $v_1 \times c_1$ の演算を行うことにより算出する。そして、調製制御部28は、プレ測定により取得したデータ(各粒子のFSCの幅とピーク値)と、弁別・置換部14に供給された精度管理用粒子の数 n_2 とを、データ処理装置3に送信する(S111)。

続いて、調製制御部 28 は、上述したように、弁別・置換部 14 による弁別・置換処理を行う (S105)。そして、調製制御部 28 は、通常測定モードと同様にして、S106、S107 の処理を行う。

【0118】

次に、測定装置 2 の測定制御部 25 は、通常測定モードと同様にして、主検出部 22 による本測定を行い (S108)、主検出部 22 に供給された測定試料に含まれる粒子ごとに、前方散乱光信号 (FSC) と、側方散乱光信号 (SSC) と、蛍光信号 (FL) を取得する。ここで、測定制御部 25 は、本測定により得られる FSC の幅とピーク値に基づいて、主検出部 22 に供給された精度管理用粒子の数 n_3 を取得する。測定制御部 25 は、本測定により取得したデータ (各粒子の FSC、SSC、FL の幅とピーク値) と、主検出部 22 に供給された精度管理用粒子の数 n_3 とを、データ処理装置 3 に送信する (S112)。

10

【0119】

一方、測定が開始されると、データ処理装置 3 の CPU 301 は、通常測定モードと同様にして、S201、S202 の処理を行う。CPU 301 は、受信したプレ測定のデータと、弁別・置換部 14 に供給された精度管理用粒子の数 n_2 と、本測定のデータと、主検出部 22 に供給された精度管理用粒子の数 n_3 を、ハードディスク 304 に記憶する。

【0120】

次に、CPU 301 は、S201、S202 で受信したデータ等に基づいて、結果画面 D1 を表示部 31 に表示する (S211)。なお、結果画面 D1 については、追って図 17 (a) を参照して説明する。続いて、CPU 301 は、 n_3 / n_2 の演算を行うことにより、回収率を算出し (S212)、算出した回収率が所定の閾値 R よりも小さいかを判定する (S213)。閾値 R は、フィルタ部材 F の状態に異常がない場合の回収率と同程度になるよう設定されている。回収率が閾値 R よりも小さいと (S213: YES)、CPU 301 は、ユーザに対して回収率が低かったことを報知するために、表示部 31 を介して警報を出力する (S214)。こうして、精度管理測定モードにおける細胞分析装置 1 の処理が終了する。

20

【0121】

図 17 (a) は、精度管理測定モードにおける測定結果を示す結果画面 D1 を示す図である。結果画面 D1 は、行 $i_11 \sim i_20$ と列 $j_1 \sim j_3$ からなる 30 個の数値表示領域 D11 を備えている。

30

【0122】

行 $i_11 \sim i_15$ の表示領域 D11 内の値は、それぞれ、プレ測定における前方散乱光信号 (FSC) の幅、幅の変動係数、ピーク値、ピーク値の変動係数、および精度管理用粒子の数を示している。行 $i_16 \sim i_19$ の表示領域 D11 内の値は、それぞれ、本測定における前方散乱光信号 (FSC) の幅、幅の変動係数、ピーク値、およびピーク値の変動係数を示している。行 i_20 の表示領域 D11 内の値は、図 16 の S211 で取得される回収率を示している。列 j_1 、 j_2 の表示領域 D11 内の値は、それぞれ、精度管理測定モードで用いられる 2 つの試料容器 4 に対する結果、すなわち、1 回目および 2 回目の結果を示している。列 j_3 の表示領域 D11 内の値は、列 j_1 、 j_2 に示された 2 つの結果の平均を示している。

40

【0123】

図 17 (a) に示す結果画面 D1 では、プレ測定における FSC の幅 (行 i_11) のうち、2 回目の測定結果 (列 j_2) と平均 (列 j_3) に異常があると判定されたため、該当する表示領域 D11 が赤色 (図 17 (a) では、便宜上、破線) で表示されている。また、回収率 (行 i_20) のうち、2 回目の結果 (列 j_2) と平均 (列 j_3) に異常があると判定されたため、該当する表示領域 D11 が赤色 (図 17 (a) では、便宜上、破線) で表示されている。すなわち、行 i_20 の列 $j_1 \sim j_3$ の表示領域 D11 内の値が、それぞれ、閾値 R よりも小さいか判定され (図 16 の S213)、その結果、行 i_20 の列 j_2 、 j_3 の値が閾値 R よりも小さいため (S213: YES)、S214 の警報の出力とし

50

て、行 $i 2 0$ の列 $j 2$ 、 $j 3$ の表示領域 $D 1 1$ が赤色で表示されている。

【 0 1 2 4 】

また、精度管理測定モードにおける測定結果に、異常があると判定された値が含まれる場合、図 1 7 (a) に示すように結果画面 $D 1$ において該当する表示領域 $D 1 1$ が赤色で示されると共に、図 1 7 (b) に示すエラーリスト画面 $D 2$ が表示部 $3 1$ に表示される。

【 0 1 2 5 】

図 1 7 (b) は、エラーリスト画面 $D 2$ を示す図である。エラーリスト画面 $D 2$ は、リスト $D 2 1$ と表示領域 $D 2 2$ を備えている。

【 0 1 2 6 】

リスト $D 2 1$ には、精度管理測定モードにおける測定結果に、異常があると判定された項目が表示される。図 1 7 (b) のリスト $D 2 1$ には、図 1 7 (a) に示すように前方散乱光信号 (F S C) に異常があることを示す「精度管理異常 1」と、回収率に異常があることを示す「精度管理異常 2」が表示されており、2 番目の項目 (精度管理異常 2) が選択されている。ユーザは、リスト $D 2 1$ 内の項目を押下することにより、選択することができる。

10

【 0 1 2 7 】

表示領域 $D 2 2$ には、リスト $D 2 1$ の選択された項目に関して、ユーザが対処すべき内容が表示される。図 1 7 (b) の表示領域 $D 2 2$ には、リスト $D 2 1$ において「精度管理異常 2」が選択されているため、回収率に異常があった場合にユーザが対処すべき内容が表示されている。すなわち、この場合の表示領域 $D 2 2$ には、 $S 2 1 4$ の警報の出力として、フィルタ $F 4$ に問題が生じている可能性が表示され、フィルタ部材 F の交換が必要であることが表示されている。なお、このように精度管理測定モードにおける測定結果に異常があると、ユーザは、必要な措置 (たとえば、フィルタ部材 F の交換) を行って、再度、精度管理測定モードにおける測定を行う。

20

【 0 1 2 8 】

以上、本実施の形態によれば、精度管理用粒子の径は、フィルタ $F 4$ の孔の径よりも大きい値に設定されているため、分析対象細胞と同様、フィルタ部材 F の状態に異常がない場合には弁別・置換部 $1 4$ による処理が行われても、図 1 0 (c) に示す空間 $S 1$ から空間 $S 2$ へと精度管理用粒子が移動することはない。また、精度管理用粒子は、弁別・置換部 $1 4$ に供給された後、主検出部 $2 2$ に供給されるまでの間において、容器や流路等に付着するなどして損失するため、通常、主検出部 $2 2$ に供給された精度管理用粒子の数 $n 3$ の値は、弁別・置換部 $1 4$ に供給された精度管理用粒子の数 $n 2$ の値よりも一定の割合だけ小さくなる。しかしながら、フィルタ部材 F の状態に異常がある場合 (フィルタ部材 F が正しくセットされていない場合や、フィルタ $F 4$ が破損している場合)、精度管理用粒子が空間 $S 1$ から空間 $S 2$ へと移動してしまう。このため、 $n 3 / n 2$ の演算により算出される回収率は、フィルタ部材 F の状態に異常がない場合に比べて小さくなる。

30

【 0 1 2 9 】

よって、閾値 R が、フィルタ部材 F の状態に異常がない場合の回収率と同程度になるよう設定されると、精度管理測定モードにおいて回収率が閾値 R よりも小さいかを判定することにより、フィルタ部材 F の状態に異常があるかを判定することができる。また、回収率が閾値 R よりも小さいと、図 1 7 (a)、(b) に示すように警報が出力される。これにより、ユーザはフィルタ部材 F の状態に異常が生じていることを認識することができる。

40

【 0 1 3 0 】

なお、特許請求の範囲に記載の「フィルタによって捕捉された粒子の量に関する値」は、上記のように、主検出部 $2 2$ に供給される精度管理用試料に含まれる粒子の数 $n 3$ に基づいて得られる回収率に相当する。すなわち、特許請求の範囲に記載の「フィルタによって捕捉された粒子の量に関する値」は、弁別・置換部 $1 4$ により弁別された精度管理用粒子の数が反映される値を含むものである。

【 0 1 3 1 】

50

また、本実施の形態によれば、弁別・置換部 1 4 に試料が供給される前に、副検出部 1 3 においてプレ測定が行われ、プレ測定による試料の測定データに基づいて、弁別・置換部 1 4 に供給された精度管理用粒子の数 n_2 が取得される。これにより、試料容器 4 に收容されている精度管理用粒子の数が不明な場合であっても、弁別・置換部 1 4 に供給された精度管理用粒子の数 n_2 を取得することができる。よって、弁別・置換部 1 4 に供給された精度管理用粒子の数 n_2 と、主検出部に 2 2 供給された精度管理用粒子の数 n_3 とに基づいて、フィルタ部材 F 4 の状態に異常が生じているかを判定することができる。また、精度管理用粒子の数 n_2 、 n_3 が、それぞれ、副検出部 1 3 と主検出部 2 2 による測定データにより得られるため、たとえば、精度管理用粒子の数 n_2 、 n_3 の両方が、主検出部 2 2 による測定データにより得られる場合に比べて、フィルタ部材 F 4 の状態を迅速に判定することができる。

10

【 0 1 3 2 】

また、本実施の形態によれば、フィルタ F 4 はフィルタ部材 F に設けられており、フィルタ部材 F は、図 4 に示す孔 1 2 0 b と、図 6 (a) に示す挿入口 2 2 1 を介して、收容部 2 2 0 にセットされる。これにより、フィルタ部材 F に異常がある場合、ユーザは迅速且つ容易にフィルタ部材 F の交換を行うことができる。

【 0 1 3 3 】

< 変更例 1 >

上記実施の形態では、弁別・置換部 1 4 に供給された精度管理用粒子の数 n_2 は、弁別・置換部 1 4 に供給した試料の体積 v_1 と、プレ測定により取得した試料の濃度 c_1 に基づいて、 $v_1 \times c_1$ の演算を行うことにより算出された。本変更例では、精度管理測定モードにおいてプレ測定は行われぬ。また、データ処理装置 3 のハードディスク 3 0 4 には、精度管理測定モードで用いる試料容器 4 に收容されている精度管理用粒子の数 n_4 が、あらかじめ記憶されている。なお、試料容器 4 に添付されたバーコード等の記録媒体に数 n_4 が記憶されている場合には、バーコードリーダ等の読取装置を用いて、試料容器 4 の記録媒体から n_4 を読み取ってもよい。

20

【 0 1 3 4 】

図 1 8 は、本変更例の精度管理測定モードにおける細胞分析装置 1 の処理を示すフローチャートである。この場合の測定装置 2 の処理は、図 1 6 に示す測定装置 2 の処理から、S 1 0 2 および S 1 1 1 が省略されている。また、データ処理装置 3 の処理は、図 1 6 に示すデータ処理装置 3 の処理から、S 2 0 1 が省略されている。

30

【 0 1 3 5 】

処理が開始されると、試料容器 4 内の全量の試料が吸引され、第 1 分散部 1 2 の試料收容部 1 2 a に吐出される。測定装置 2 の調製制御部 2 8 は、上記実施の形態と同様にして、第 1 分散部 1 2 により試料中の精度管理用粒子に対して第 1 分散処理を行う (S 1 0 1)。続いて、調製制御部 2 8 は、試料收容部 1 2 a に收容されている試料を全て吸引し、吸引した試料を弁別・置換部 1 4 の收容部 2 1 0 に吐出する (S 1 0 3)。これにより、精度管理測定モードで用いる試料容器 4 に收容されている全ての精度管理用粒子が、弁別・置換部 1 4 の收容部 2 1 0 に吐出されたことになり、弁別置換部 1 4 に供給された精度管理用粒子の数は n_4 となる。

40

【 0 1 3 6 】

続いて、調製制御部 2 8 は、上記実施の形態と同様にして、S 1 0 5 ~ S 1 0 7 の処理を行い、測定制御部 2 5 は、上記実施の形態と同様にして、S 1 0 8、S 1 1 2 の処理を行う。

【 0 1 3 7 】

一方、測定が開始されると、データ処理装置 3 の CPU 3 0 1 は、上記実施の形態と同様にして、S 2 0 2 の処理を行う。CPU 3 0 1 は、本測定のデータと、主検出部 2 2 に供給された精度管理用粒子の数 n_3 を、ハードディスク 3 0 4 に記憶する。続いて、CPU 3 0 1 は、S 2 0 2 で受信したデータ等に基づいて、結果画面 D 1 を表示部 3 1 に表示する (S 2 1 1)。この場合、結果画面 D 1 の行 i 1 5 の表示領域 D 1 1 には、ハードデ

50

ディスク 304 にあらかじめ記憶されている精度管理用粒子の数 n_4 が表示される。

【0138】

次に、CPU 301 は、ハードディスク 304 にあらかじめ記憶されている精度管理用粒子の数 n_4 と、S 202 で受信した主検出部 22 に供給された精度管理用粒子の数 n_3 とに基づいて、 n_3 / n_4 の演算を行うことにより、回収率を算出する (S 212)。そして、CPU 301 は、上記実施の形態と同様にして、S 213、S 214 の処理を行う。

【0139】

以上、本変更例によれば、ハードディスク 304 に、試料容器 4 に收容されている精度管理用粒子の数 n_4 があらかじめ記憶されているため、プレ測定を行う必要ない。これにより、回収率の算出と警報の出力が迅速に行われるため、ユーザは、フィルタ部材 F の状態に異常が生じていることを迅速に認識することができる。

10

【0140】

<変更例 2>

上記実施の形態では、プレ測定は副検出部 13 において行われたが、本変更例では、測定装置 2 から副検出部 13 が省略されており、通常測定モードと精度管理測定モードにおいて、プレ測定は主検出部 22 で行われる。以下、精度管理測定モードにおける処理についてのみ説明する。

【0141】

図 19 は、本変更例の精度管理測定モードにおける細胞分析装置 1 の処理を示すフローチャートである。この場合の測定装置 2 の処理は、図 16 に示す測定装置 2 の処理から、S 102 に替えて S 121 が追加されている。また、データ処理装置 3 の処理は、図 16 に示すデータ処理装置 3 の処理と同様である。

20

【0142】

処理が開始されると、試料容器 4 内の全量の試料が吸引され、第 1 分散部 12 の試料収容部 12a に吐出される。測定装置 2 の調製制御部 28 は、通常測定モードと同様にして、第 1 分散部 12 により試料中の精度管理用粒子に対して第 1 分散処理を行う (S 101)。そして、第 1 分散処理が完了して試料収容部 12a に收容されている試料の一部が、主検出部 22 に供給され、主検出部 22 においてプレ測定が行われる (S 121)。なお、試料収容部 12a に收容されている試料は、ピペット 11a により吸引され、試料容器 5 に吐出された後、容器移送部 15 の把持部 15a と、回転テーブル 18a の保持部 18b と、試料吸引部 21 のピペット 21a により、主検出部 22 まで移送される。

30

【0143】

主検出部 22 は、上記実施の形態の副検出部 13 と同様にして前方散乱光信号 (FSC) を取得することが可能である。調製制御部 28 は、主検出部 22 によるプレ測定で取得された精度管理用粒子の数と、主検出部 22 に供給された試料の体積とに基づいて、この試料の濃度 c_1 を算出する。そして、調製制御部 28 は、上記実施の形態と同様、第 1 分散部 12 の試料収容部 12a に收容されている体積 v_1 の試料を全て吸引し、吸引した試料を弁別・置換部 14 の収容部 210 に吐出する (S 103)。

【0144】

続いて、調製制御部 28 は、プレ測定により取得したデータ (各粒子の FSC の幅とピーク値) と、弁別・置換部 14 に供給された精度管理用粒子の数 $n_2 (= v_1 \times c_1)$ とを、データ処理装置 3 に送信する (S 111)。そして、調製制御部 28 は、上記実施の形態と同様にして、S 105 ~ S 107 の処理を行い、測定制御部 25 は、上記実施の形態と同様にして、S 108、S 112 の処理を行う。また、データ処理装置 3 における処理も、上記実施の形態と同様にして行われる。

40

【0145】

以上、本変更例によれば、主検出部 22 においてプレ測定が行われるため、測定装置 2 の構成を簡素にすることができる。また、この場合も、主検出部 22 によるプレ測定において、弁別・置換部 14 に供給された精度管理用粒子の数 n_2 が取得されるため、上記実

50

施の形態と同様、 n_3 / n_2 の演算により算出される回収率に基づいて、フィルタ部材Fの状態に異常が生じているかを判定することができる。

【0146】

また、本変更例によれば、弁別・置換部14に試料が供給される前に、主検出部22においてプレ測定が行われ、プレ測定による試料の測定データに基づいて、弁別・置換部14に供給された精度管理用粒子の数 n_2 が取得される。これにより、上記実施の形態と同様、試料容器4に収容されている精度管理用粒子の数が不明な場合であっても、弁別・置換部14に供給された精度管理用粒子の数 n_2 を取得することができる。

【0147】

<変更例3>

本変更例では、上記実施の形態のハードディスク304に、細胞分析装置1の処理が可能であることを示すフラグが記憶されている。かかるフラグは、精度管理測定モードにおいて得られた測定結果に基づいて書き換えられ、フラグの値によって細胞分析装置1の処理が禁止または許可される。

【0148】

図20(a)は、本変更例の通常測定モードにおける細胞分析装置1の処理を示すフローチャートである。この場合の測定装置2の処理は、図15に示す測定装置2の処理から、S101の前段にS131が追加されており、データ処理装置3の処理は、図15に示すデータ処理装置3の処理から、S201の前段にS221～S223が追加されている。なお、開始時にフラグの値は1とされる。

【0149】

処理が開始されると、データ処理装置3のCPU301は、ハードディスク304に記憶されているフラグの値が0であることを判定する(S221)。フラグの値が0であると(S221:YES)、CPU301は、ユーザにより入力部32を介して測定開始指示が行われたかを判定する(S222)。ユーザは、図20(c)に示すように、表示部31内に表示されている測定開始ボタン311を押下することにより、測定開始指示を入力することができる。測定開始指示があると(S222:YES)、CPU301は、測定開始指示を測定装置2に送信する(S223)。

【0150】

一方、処理が開始されると、測定装置2の調製制御部28は、データ処理装置3から測定開始指示を受信したかを判定する(S131)。測定開始指示を受信されると(S131:YES)、調製制御部28は、S101以降の処理を行う。

【0151】

図20(b)は、本変更例の精度管理測定モードにおける細胞分析装置1の処理を示すフローチャートである。この場合の測定装置2の処理は、図16に示す測定装置2の処理と同様であり、データ処理装置3の処理は、図16に示すデータ処理装置3の処理から、S213においてYESと判定された場合の後段に、S231、S232が追加されており、S213においてNOと判定された場合の後段に、S233、S234が追加されている。

【0152】

データ処理装置3のCPU301は、回収率が閾値Rよりも小さいと(S213:YES)、すなわち、フィルタ部材Fの状態に異常があると、図20(c)に示す測定開始ボタン311を無効(ユーザが押下できない状態)にし(S231)、フラグの値に1をセットする(S232)。他方、回収率が閾値R以上であると(S213:NO)、すなわち、フィルタ部材Fの状態に異常がないと、図20(c)に示す測定開始ボタン311を有効(ユーザが押下できる状態)にし(S233)、フラグの値に0をセットする(S234)。

【0153】

以上、本変更例によれば、細胞分析装置1の起動直後、または、精度管理測定モードにおいてフィルタ部材Fの状態に異常がある場合、細胞分析装置1の処理が禁止される。ま

10

20

30

40

50

た、精度管理測定モードにおける測定が行われ、フィルタ部材Fの状態に異常がない場合、細胞分析装置1の処理が許可される。これにより、ユーザが、通常測定モードにおいて、状態の悪いフィルタF4を用いて取得された分析結果を参照して、誤って不適切な判断を下してしまうことを防止することができる。

【0154】

なお、上記変更例3において、回収率が閾値Rより小さい場合に、測定開始ボタン311が無効にされることに替えて、通常測定モードにおいて分析処理(S203)が行われないう、データ処理装置3の設定が変更されても良い。この場合、回収率が閾値R以上であると、通常測定モードにおいて分析処理が行われるよう、データ処理装置3の設定が変更される。これにより、上記変更例3と同様、ユーザが、通常測定モードにおいて、状態の悪いフィルタF4を用いて取得された分析結果を参照して、誤って不適切な判断を下してしまうことを防止することができる。

10

【0155】

また、上記変更例3において、回収率が閾値Rより小さい場合に、測定開始ボタン311が無効にされることに替えて、これ以降、通常測定モードにおける分析結果にマスクがかかるよう、データ処理装置3の設定が変更されても良い。この場合、回収率が閾値R以上であると、これ以降、通常測定モードにおける分析結果にマスクがかからないよう、データ処理装置3の設定が変更される。これにより、上記変更例3と同様、ユーザが、通常測定モードにおいて、状態の悪いフィルタF4を用いて取得された分析結果を参照して、誤って不適切な判断を下してしまうことを防止することができる。

20

【0156】

以上、本発明の実施の形態について説明したが、本発明は、上記実施の形態に制限されるものではなく、また、本発明の実施の形態も上記以外に種々の変更が可能である。

【0157】

たとえば、上記実施の形態では、子宮頸部の上皮細胞が分析対象とされたが、口腔細胞、膀胱、咽頭などの他の上皮細胞、さらには臓器の上皮細胞が分析対象であっても良い。また、尿や血液が分析対象であっても良い。すなわち、本発明は、フィルタにより生体試料から分析対象細胞を弁別する装置に適用可能である。

【0158】

また、上記実施の形態では、フィルタF4により、分析対象細胞は、空間S1内に留められ、試料に含まれていた分析対象細胞以外の細胞および夾雑物は、空間S2側へ移送された。そして、空間S1内の残された分析対象細胞の濃縮液が、後段の処理に用いられた。しかしながら、これに限らず、分析対象細胞が径の小さな細胞(たとえば赤血球)である場合には、孔の径が分析対象細胞よりも大きくなるようフィルタF4が設定され、フィルタF4により分析対象細胞よりも大きな夾雑物が遮断され、分析対象細胞のみが通されるようにしても良い。この場合、フィルタ部材Fの状態に異常が生じていると、分析対象細胞よりも大きい夾雑物は、フィルタF4を通ることになり、主検出部22に供給される試料には、分析対象細胞よりも大きい夾雑物が含まれることになる。よって、精度管理測定モードにおいて主検出部22による本測定の結果に基づいて、分析対象細胞よりも大きい夾雑物が多数検出される場合、フィルタ部材Fの状態に異常が生じていると判定することができる。

30

40

【0159】

また、上記実施の形態では、S214において、図17(a)、(b)に示すように表示部31を介して警報が出力されたが、これに限らず、データ処理装置3に設置されたスピーカーから警報音が出力されるようにしても良い。また、データ処理装置3が警報を出力する構成に限らず、測定装置2が表示部、スピーカー等を用いて警報を出力する構成であってもよい。

【0160】

また、上記実施の形態では、副検出部13によるプレ測定によって、弁別・置換部14に供給された精度管理用粒子の数が取得され、主検出部22による本測定によって、主検

50

出部 2 2 に供給された精度管理用粒子の数が取得された。そして、取得されたこれら精度管理用粒子の数に基づいて、フィルタ部材 F の状態に異常が生じているかが判定された。しかしながら、これに限らず、プレ測定と本測定において、精度管理用粒子の量を反映した値として精度管理用試料の濁度が取得され、弁別・置換部 1 4 に供給された精度管理用試料の濁度と、主検出部 2 2 に供給された精度管理用試料の濁度とに基づいて、フィルタ部材 F の状態が判定されるようにしても良い。

【 0 1 6 1 】

また、上記実施の形態および変更例 2 では、主検出部 2 2 に供給された精度管理用粒子の数 n_3 と、弁別・置換部 1 4 に供給された精度管理用粒子の数 n_2 との比率（回収率）を算出し、回収率が閾値 R より小さい場合に警報を出力しているが、本発明はこれに限ら

10

【 0 1 6 2 】

また、上記変更例 1 では、主検出部 2 2 に供給された精度管理用粒子の数 n_3 と、精度管理測定モードで用いる試料容器 4 に収容されている精度管理用粒子の数 n_4 との比率（回収率）を算出し、回収率が閾値 R より小さい場合に警報を出力しているが、本発明はこれに限らない。たとえば、 n_3 と n_4 との差を算出し、差が所定の閾値よりも大きい場合に警報を出力してもよい。

【 0 1 6 3 】

また、上記実施の形態では、副検出部 1 3 のフローサイトメータ 4 0 は、前方散乱光信号（F S C）のみを受光するよう構成されたが、主検出部 2 2 のフローサイトメータ 5 0 と同様、さらに側方散乱光信号（S S C）と蛍光信号（F L）を受光するよう構成されても良い。この場合、副検出部 1 3 において、前方散乱光（F S C）に基づいて分析対象細胞の数が取得されたが、側方散乱光信号（S S C）や蛍光信号（F L）に基づいて分析対象細胞の数が取得されるようにしても良い。また、主検出部 2 2 において、前方散乱光（F S C）に基づいて分析対象細胞の数が取得されたが、側方散乱光信号（S S C）や蛍光信号（F L）に基づいて分析対象細胞の数が取得されるようにしても良い。

20

【 0 1 6 4 】

また、上記実施の形態では、副検出部 1 3 および主検出部 2 2 をフローサイトメータにより構成しているが、これらの検出部を電気抵抗方式の検出部で構成してもよい。

30

【 0 1 6 5 】

また、上記実施の形態では、弁別・置換部 1 4 が、測定装置 2 内に設置されていたが、これに限らず、測定装置 2 とは異なる細胞回収装置内に設置されても良い。この場合の細胞回収装置は、弁別・置換部 1 4 と、検体ピペット部 1 1 と同様にして弁別・置換部 1 4 に試料を供給する試料供給部と、精度管理用試料を光学的に測定する測定部と、測定部により得られた測定データを処理する情報処理部と、を備える。細胞回収装置は、精度管理測定モードにおいて、弁別・置換部 1 4 により精度管理用試料に対して処理を行い、弁別・置換部 1 4 による処理後の精度管理用試料を測定部により測定する。そして、情報処理部は、測定部により得られた測定データに基づいて、上記実施の形態と同様、フィルタ部材 F の状態を判定し、判定結果に基づいて警報を出力する。細胞回収装置は、通常測定

40

【 0 1 6 6 】

この他、本発明の実施の形態は、特許請求の範囲に示された技術的思想の範囲内において、適宜、種々の変更が可能である。

【符号の説明】

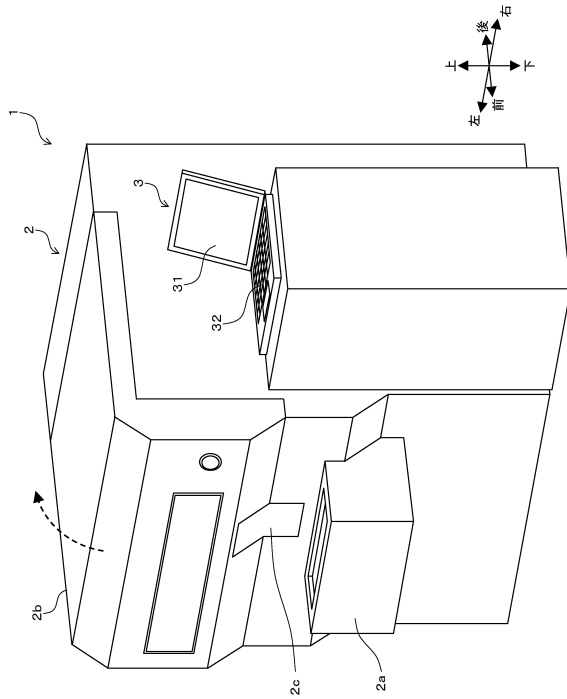
【 0 1 6 7 】

- 1 ... 細胞分析装置
- 2 ... 測定装置

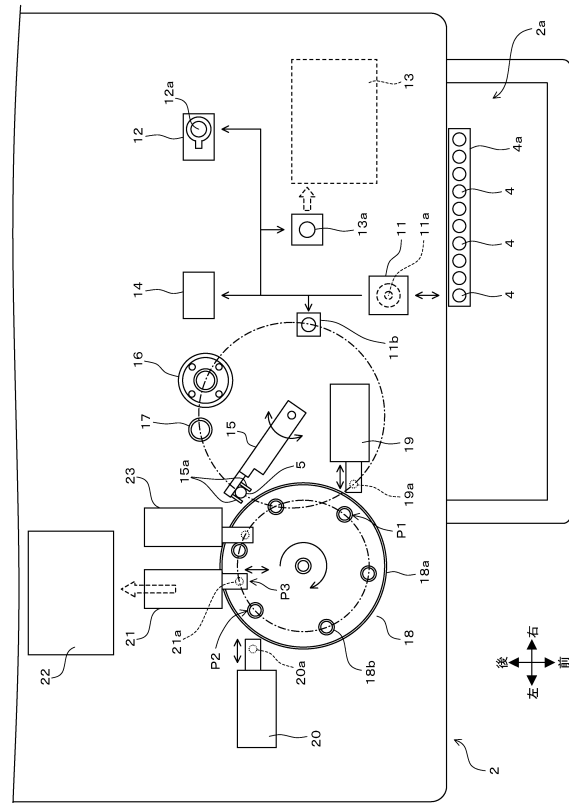
50

- 3 ... データ処理装置
- 1 1 a ... ピペット
- 1 3 ... 副検出部
- 1 4 ... 弁別・置換部
- 2 2 ... 主検出部
- 4 0、5 0 ... フローサイトメータ
- 3 0 1 ... CPU
- 3 0 4 a ... プログラム
- D 1 ... 結果画面
- D 2 ... エラーリスト画面
- F ... フィルタ部材
- F 4 ... フィルタ

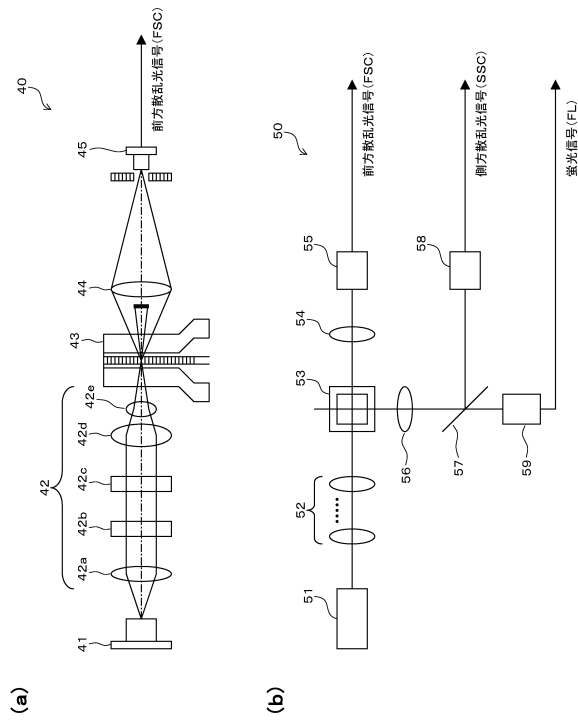
【図1】



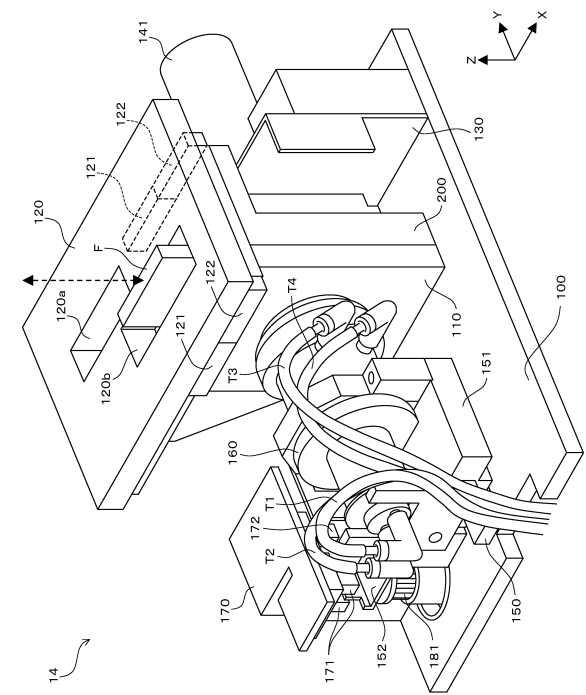
【図2】



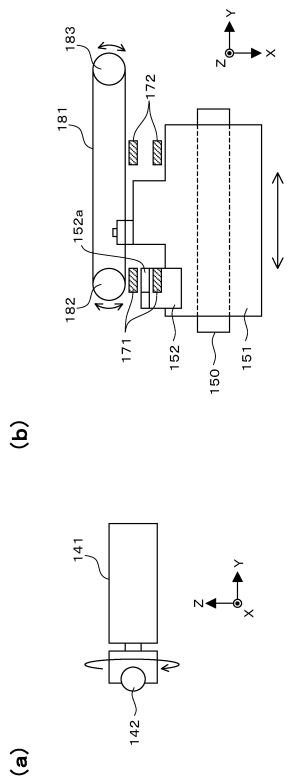
【 図 3 】



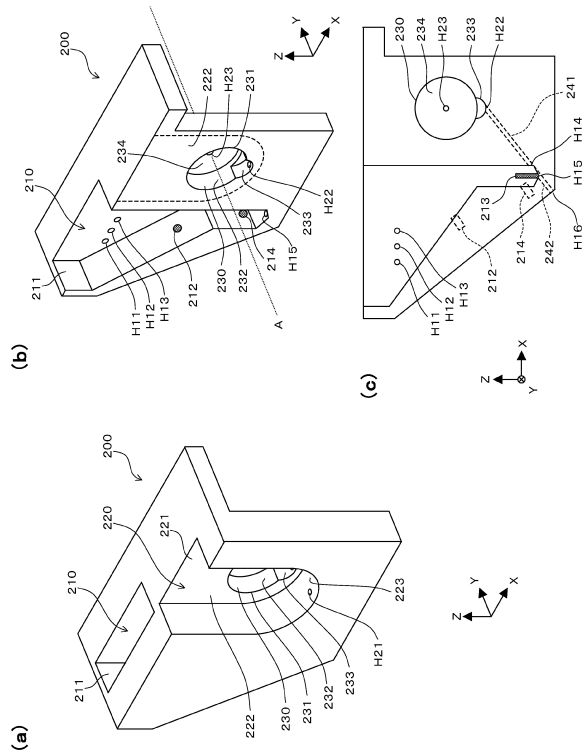
【 図 4 】



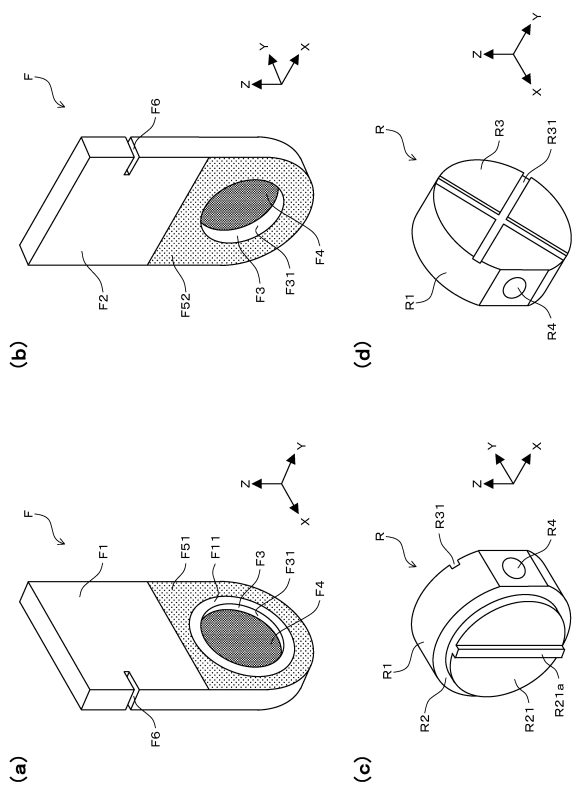
【 図 5 】



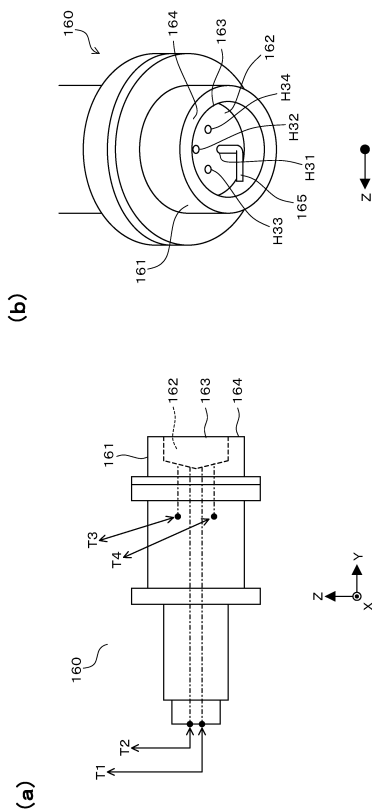
【 図 6 】



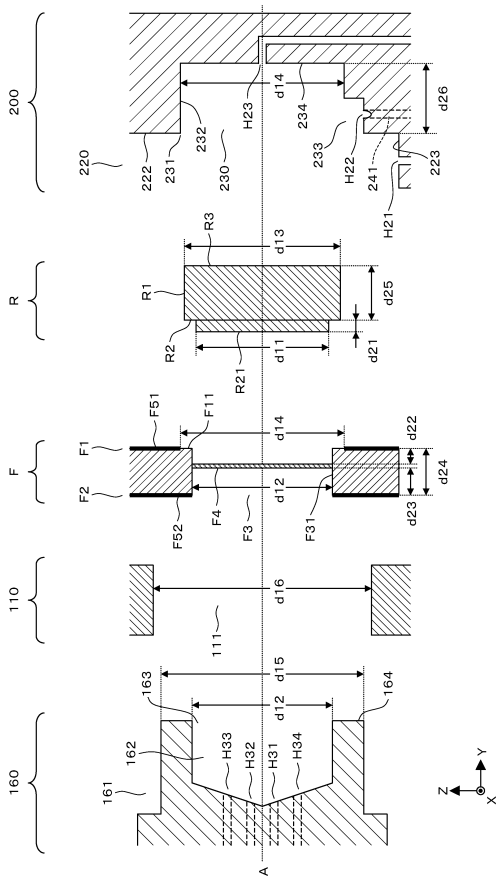
【 図 7 】



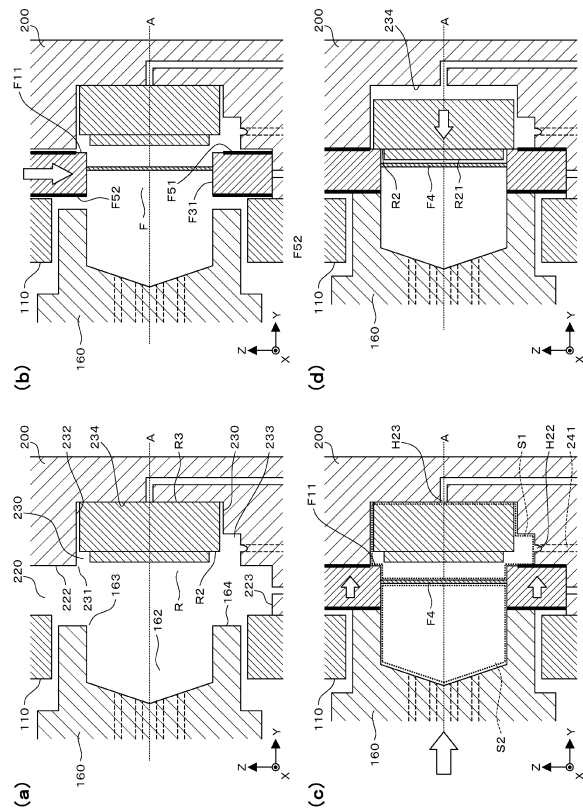
【 図 8 】



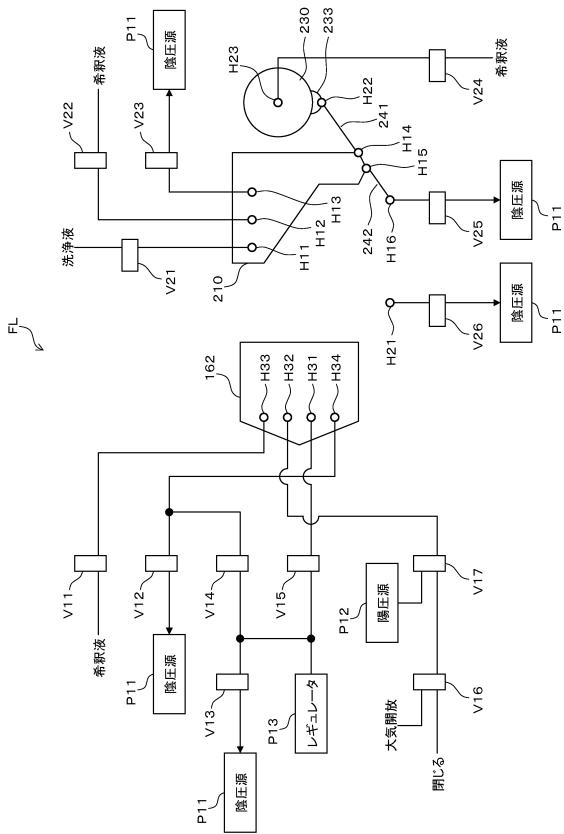
【 図 9 】



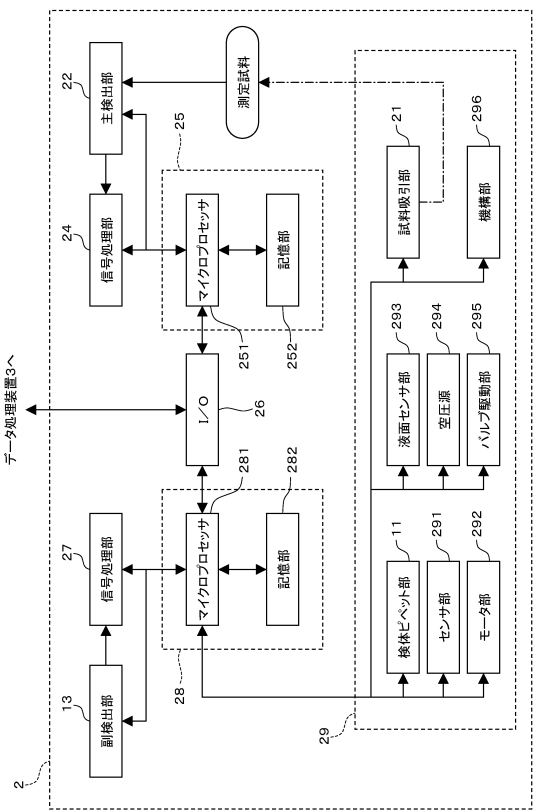
【 図 10 】



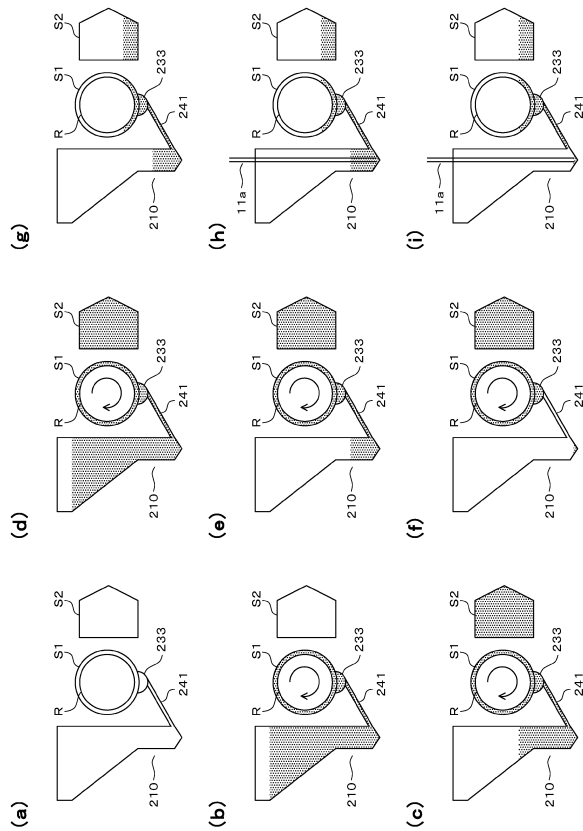
【図11】



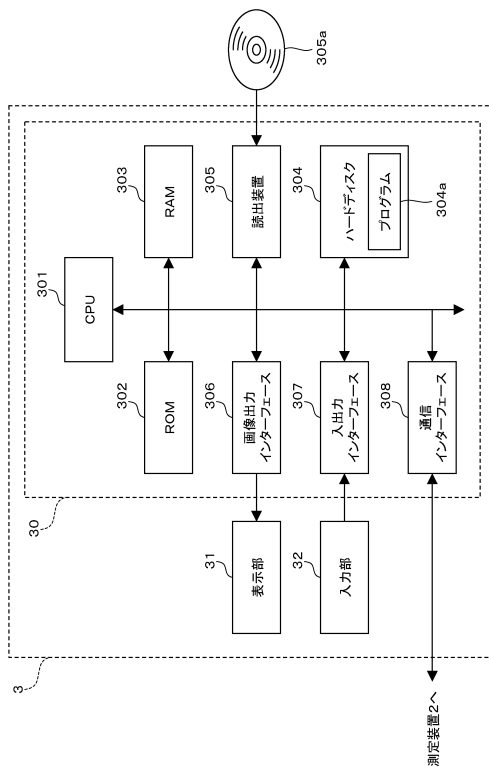
【図13】



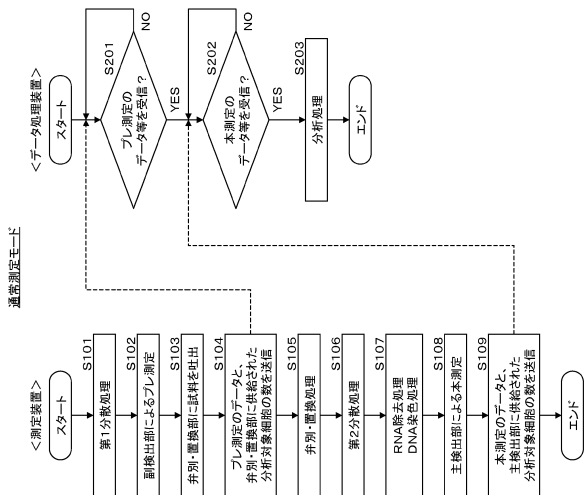
【図12】



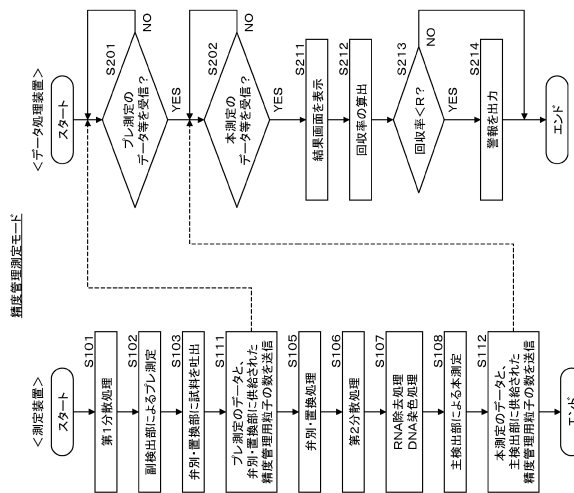
【図14】



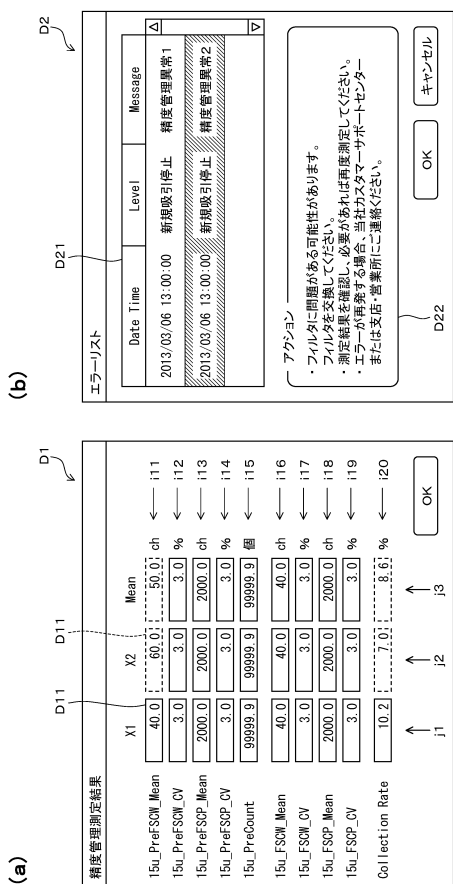
【図15】



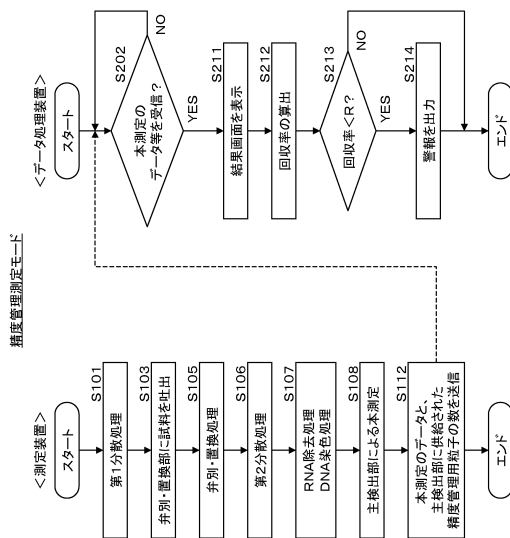
【図16】



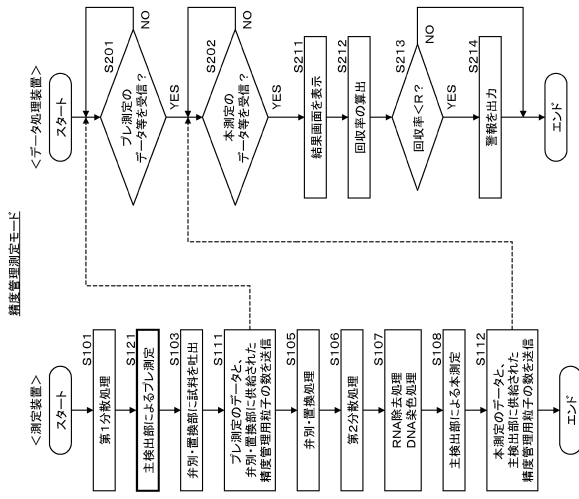
【図17】



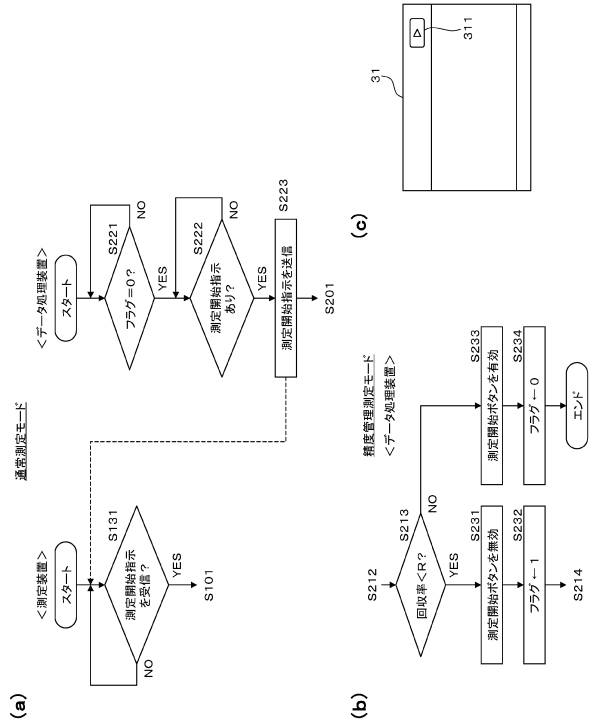
【図18】



【図19】



【図20】



フロントページの続き

審査官 渡邊 勇

- (56)参考文献 国際公開第2009/122999(WO, A1)
特開平06-201569(JP, A)
国際公開第01/039870(WO, A1)
欧州特許出願公開第02261632(EP, A1)
特開2011-169886(JP, A)
特表2006-524054(JP, A)
特開平07-301586(JP, A)
特開2006-258425(JP, A)
特開2009-222566(JP, A)
特開昭60-080764(JP, A)
特開2007-248088(JP, A)
特開2004-020436(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G01N	15/00	-	15/14
G01N	35/00	-	37/00