

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6216451号  
(P6216451)

(45) 発行日 平成29年10月18日(2017.10.18)

(24) 登録日 平成29年9月29日(2017.9.29)

(51) Int.Cl.		F I			
GO 1 N 35/08	(2006.01)	GO 1 N	35/08		A
GO 1 N 37/00	(2006.01)	GO 1 N	37/00	1 O 1	
C 1 2 M 1/00	(2006.01)	C 1 2 M	1/00		A

請求項の数 11 (全 30 頁)

(21) 出願番号	特願2016-525742 (P2016-525742)	(73) 特許権者	501387839
(86) (22) 出願日	平成27年4月27日(2015.4.27)		株式会社日立ハイテクノロジーズ
(86) 国際出願番号	PCT/JP2015/062693		東京都港区西新橋一丁目24番14号
(87) 国際公開番号	W02015/186454	(74) 代理人	100091096
(87) 国際公開日	平成27年12月10日(2015.12.10)		弁理士 平木 祐輔
審査請求日	平成28年11月9日(2016.11.9)	(74) 代理人	100118773
(31) 優先権主張番号	特願2014-117089 (P2014-117089)		弁理士 藤田 節
(32) 優先日	平成26年6月5日(2014.6.5)	(74) 代理人	100102576
(33) 優先権主張国	日本国(JP)		弁理士 渡辺 敏章
		(72) 発明者	中澤 太朗
			東京都港区西新橋一丁目24番14号 株
			式会社日立ハイテクノロジーズ内
		(72) 発明者	山崎 基博
			東京都港区西新橋一丁目24番14号 株
			式会社日立ハイテクノロジーズ内
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 生化学用試薬類保存デバイス、及び生化学用分析装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

試薬類が滴下される滴下空間部の開口部が接合面に形成されているデバイス本体と、  
試薬類が封入される封入空間部を有し、前記封入空間部の開口部が前記デバイス本体との接合面を形成する接合部によって一体的に密閉されている試薬類保存容器とを備え、

前記デバイス本体と前記試薬類保存容器とが前記滴下空間部と前記封入空間部との位置を合わせて互いの接合面同士が接合されている状態で、前記試薬類保存容器の前記封入空間部の外壁が押動されたときには、前記接合部の中の前記封入空間部の開口部を密閉している密閉部分が、前記デバイス本体の前記滴下空間部に膨出変形して破断し、

前記試薬類保存容器は、

前記封入空間部が複数形成されているベースシート部材と、

前記接合部を形成するトップシート部材と

からなり、

前記複数の封入空間部にそれぞれ異なる試薬類が貯溜された状態の前記ベースシート部材に、前記トップシート部材を接合固定して前記複数の封入空間部それぞれを密閉して構成されており、

前記試薬類保存容器は、前記複数の封入空間部にそれぞれ封入される異なる試薬類のパターンの違いに応じて前記封入空間部の数、形状、若しくは配置の中の少なくともいずれかが異なる前記ベースシート部材に、前記ベースシート部材の前記封入空間部の数、形状

、若しくは配置の違いにかかわらず、同一構成のトップシート部材を接合固定して構成されてお

前記封入空間部と前記滴下空間部は、略同一形状である  
ことを特徴とする生化学用試薬類保存デバイス。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の生化学用試薬類保存デバイスであって、  
デバイス使用時に、前記デバイス本体と前記試薬類保存容器とがそれぞれの対応する前記滴下空間部と前記封入空間部との位置を合わせて互いの接合面同士が接合されることを特徴とする生化学用試薬類保存デバイス。

【請求項 3】

請求項 1 に記載の生化学用試薬類保存デバイスであって、  
前記試薬類保存容器は、PTP包装シートによって構成されていることを特徴とする生化学用試薬類保存デバイス。

【請求項 4】

請求項 1 に記載の生化学用試薬類保存デバイスであって、  
前記試薬類保存容器の前記封入空間部には、試薬類が温調された時に化学反応を阻害しない組成のオイルが試薬類と共に封入されていることを特徴とする生化学用試薬類保存デバイス。

【請求項 5】

試薬類が滴下される滴下空間部の開口部が接合面に形成されているデバイス本体と、試薬類が封入される封入空間部を有し、前記封入空間部の開口部が前記デバイス本体との接合面を形成する接合部によって一体的に密閉されている試薬類保存容器とが、前記滴下空間部と前記封入空間部との位置を合わせて互いの接合面同士が接合されている構成の生化学用試薬類保存デバイスを使用する生化学用分析装置であって、

前記生化学用試薬類保存デバイスをセットするホルダと、  
前記ホルダに前記デバイス本体を搭載してセットされた生化学用試薬類保存デバイスの前記試薬類保存容器を前記ホルダ側に押しつけるための蓋体とを有し、

前記蓋体の押しつけにより前記試薬類保存容器の前記封入空間部を圧迫し、当該封入空間部の開口部を密閉している前記接合部の密閉部分を前記デバイス本体内に膨出变形させて破断させる生化学用分析装置であり、

前記封入空間部と前記滴下空間部は、略同一形状である  
ことを特徴とする生化学用分析装置。

【請求項 6】

試薬類が滴下される滴下空間部の開口部が接合面に複数形成されているデバイス本体と、試薬類が封入される封入空間部を複数有し、前記各封入空間部の開口部が前記デバイス本体との接合面を形成する接合部によって一体的に密閉されている試薬類保存容器とが、前記各滴下空間部と前記各封入空間部との位置を合わせて互いの接合面同士が接合されている構成の生化学用試薬類保存デバイスを使用する生化学用分析装置であって、

前記生化学用試薬類保存デバイスをセットするホルダと、  
前記ホルダに前記デバイス本体を搭載してセットされた生化学用試薬類保存デバイスを施蓋するための蓋体とを有し、

前記蓋体には、前記試薬類保存容器の前記各封入空間部それぞれを前記ホルダ側に押しつけるための複数の試薬押し出し部が前記蓋体に対して個別に変位自在に設けられ、前記各試薬押し出し部の前記蓋体に対する個別変位に基づく押しつけにより、前記試薬類保存容器の当該試薬押し出し部に対応する前記封入空間部を圧迫し、当該封入空間部の開口部を密閉している前記接合部の密閉部分を前記デバイス本体内に膨出变形させて破断させる、生化学用分析装置であり、

前記封入空間部と前記滴下空間部は、略同一形状である

10

20

30

40

50

ことを特徴とする生化学用分析装置。

【請求項 7】

請求項 1 に記載の生化学用試薬類保存デバイスであって、前記滴下空間部は椀形状であり、当該椀形状の底部にはさらに前記デバイス本体内を下方へ試薬類を送液する通路が設けられている  
ことを特徴とする生化学用試薬類保存デバイス。

【請求項 8】

請求項 5 に記載の生化学用分析装置であって、前記生化学用試薬類保存デバイスは、前記滴下空間部が椀形状であり、当該椀形状の底部にはさらに前記デバイス本体内を下方へ試薬類を送液する通路が設けられている  
ことを特徴とする生化学用分析装置。

10

【請求項 9】

請求項 6 に記載の生化学用分析装置であって、前記生化学用試薬類保存デバイスは、前記滴下空間部が椀形状であり、当該椀形状の底部にはさらに前記デバイス本体内を下方へ試薬類を送液する通路が設けられている  
ことを特徴とする生化学用分析装置。

【請求項 10】

請求項 6 に記載の生化学用分析装置であって、前記試薬押し出し部と前記滴下空間部は、略同一形状である  
ことを特徴とする生化学用分析装置。

20

【請求項 11】

請求項 9 に記載の生化学用分析装置であって、前記ホルダは、隣り合う前記滴下空間部の通路同士の間を連通 / 遮断制御するホルダ流路を備えている  
ことを特徴とする生化学用分析装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、生化学分析に使用する試薬類が保存可能で、生化学分析にそのまま使用可能な生化学用試薬類保存デバイス、及びこの試薬類保存デバイスを使用して生化学分析を行う生化学用分析装置に関する。

30

【背景技術】

【0002】

生化学分析の利用技術として、核酸分析を用いたアプリケーションが法医学、入出国管理、テロ対策等の分野で実用化されている。例えば法医学分野では、STR (Short Tandem Repeat) 解析が実用化されている。STR 解析は、ゲノム中のある領域の繰返し塩基配列 (STR) を分析するもので、STR 塩基配列の長さは個人固有であることから、個人識別や親子鑑定等の DNA 鑑定に用いられている。

【0003】

40

特許文献 1 には、米国連邦捜査局 (FBI) が指定する 13 種類の遺伝子座 (Locus) 領域を一度に STR 解析する方法が開示されている。STR 解析は、一般的に、DNA サンプル採取、DNA 増幅、DNA 変性、DNA フラグメント (断片) の分離、DNA フラグメントの検出、の順で行われる。

【0004】

STR 解析では、DNA フラグメントの分離プロセス及び検出プロセスを行うための前処理プロセスとして、まず、DNA サンプル採取プロセス、DNA 増幅プロセス、DNA 変性プロセスを順に行って、生体サンプル又は生体由来物質のサンプルからテンプレートとなる核酸 (多くの場合は、DNA である) を抽出し、抽出したテンプレート DNA を PCR 反応 (ポリメラーゼ連鎖反応; Polymerase Chain Reaction) で増幅し、増幅したテ

50

ンプレートDNAの二本鎖をホルムアミド変性処理、又は加熱と急速冷却による熱変性処理で一本鎖に変性させる。

【0005】

その際、DNA増幅プロセスでは、一つの測定DNAサンプルに対して、13種類のプライマーセットを用いて多重PCR増幅を行う。また、PCR増幅中には、増幅産物であるDNAフラグメントをラベル化する。PCR反応は、一般的には少量しか抽出できない核酸サンプル（STR解析では、テンプレートDNA）を検出器が検出できる程度まで増幅させる工程にあって、有効な増幅方法として用いられている。

【0006】

STR解析では、このような前処理プロセスを行った上で、DNAフラグメントの分離プロセスを行って、ラベル化されたDNAフラグメントを電気泳動で分離し、DNAフラグメントの検出プロセスを行って、得られた分離DNAフラグメントの電気泳動パターンを検出し、分析する。

10

【0007】

ところで、STR解析の各プロセスの中、DNAフラグメントの分離プロセス、DNAフラグメントの検出プロセスに関しては、ヒトゲノム解析によって広く知られるDNAシーケンサ等によって、これまで自動化が積極的に行われてきた。一方、その前処理プロセスについては、これまでは熟練者による手作業によって行われることが一般的であった。

【0008】

最近になって、この前処理プロセスを自動化することで、STR解析を含む多くの遺伝子解析について、限られた施設と熟練者だけが行えるのではなく、より多くのケースで行えるようにする試みがなされている。例えば、前処理プロセスにおいて欠かせない、試薬類を混合させる方法として、特許文献2に記載の自動分析装置等では、分注口ロボットによるピペット方式の分注作業が採用されている。この場合、分注口ロボットは、分析装置の一定範囲内を二次元、若しくは三次元的にアーム（マニピュレーター）を駆動させ、アーム先端に着脱可能に取り付けられたノズルやチップ等で液体の吸引・吐出を自動で行うロボットユニットであり、医用分析を含む生化学用の分析装置で度々使用される自動化技術の一つである。

20

【先行技術文献】

【特許文献】

30

【0009】

【特許文献1】米国特許第6,531,282号特許明細書

【特許文献2】特開昭63-315956号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

ところで、生化学用の分析装置を遺伝子解析分野で用いる場合には、前処理プロセスでDNAやRNAをサンプルとして扱うことが多いため、試薬類の混合時等において、サンプル以外のDNAやRNAの混入（以下、コンタミとも称する）を防ぐための対策が必要である。特に、PCR反応においては、微量のテンプレートDNAを鋳型として増幅するため、解析対象以外のDNAがPCR反応前に解析対象のDNAにコンタミしてしまうと、解析結果において致命的な誤解析を生み出す可能性が高くなる。

40

【0011】

そのため、STR解析プロセスの前処理プロセスを手作業で行う場合は、前述したSTR解析プロセスにおけるDNAサンプルの採取、抽出等のDNAを取り扱う部屋と、その後のPCR反応を行う実験室とを別々にし、さらにサンプルチューブ開閉の際に空気中に浮遊したDNAがサンプル内に入らないように、クリーンベンチ下で作業を行うことが一般的であった。また、STR解析プロセスの前処理プロセスを自動で行う場合は、例えば特許文献2に記載された分注口ロボットによるピペット方式の分注作業のように、アーム先端のノズルの洗浄やチップの使い捨て等を行って、解析対象以外のDNAのコンタミを防

50

止していた。

【0012】

しかしながら、分注ロボットを用いたピペット方式の分注作業では、試薬ボトルから試薬類を吸引してからデバイスに滴下するまでの間に、試薬類を保持したノズルやチップが分注ロボットが備えられている分析装置内の雰囲気中（空気中）を移動する。一方、DNAは、乾燥状態では空気中に浮遊してしまうため、試薬類の吸引、移動、試薬類の滴下といった分注ロボットによる一連の作業が、解析対象以外のDNAが浮遊している恐れがある雰囲気中で行われると、浮遊している解析対象以外のDNAが試薬類とコンタミしてしまうことが起こり得る。そのため、分注ロボットを用いたピペット方式の分注作業では、このような外気に起因するコンタミを防止することは非常に困難である。また、DNAを浮遊させないことだけに着目して、外気に当たる、分注ロボットが備えられている分析装置内の雰囲気を仮に真空状態にして運用しようとしても、分注ロボットは空気層を挟んで試薬類の吸引及び滴下をコントロールする構成のため、実質的に運用不可能である。

10

【0013】

さらに、分析装置がノズルやチップを備えた分注ロボットを内蔵する装置の場合は、ノズルやチップが設けられたアームが例えばXYZ軸又はr-Z軸といった座標軸を基に動くため、分析装置内にはアームの移動空間も必要になり、またノズルやチップの洗浄工程のための洗浄機能も分析装置内に付加しなければならないため、分析装置を小型化することが難しくなる。

【0014】

結果的に、分析装置において、これらは、コンパクト化、装置コスト並びにランニングコストの低減、コンタミ防止を含む装置の取り扱い性の向上、等を難しくする要因となっていた。

20

【0015】

その一方で、近年、マイクロフルイディクスデバイスを用いた微小空間内での試薬等の物質の化学反応、合成、精製、抽出、生成、及び分析に関する研究が進められている。マイクロフルイディクスデバイスは、遺伝子解析等を含む幅広い用途に応用でき、通常の実験装置と比べて、サンプル及び試薬類の消費量が少ない、様々な試薬類をセットする場合の持ち運びが簡単になる、デバイスそのものの使い捨てが可能になる、等の利点がある。

【0016】

そこで、密閉されたデバイス内に全ての試薬類を収め、この密閉されたデバイス内で反応工程を進めることができれば、ユーザー管理下の外気中での浮遊DNAのコンタミに起因した誤解析の問題に関しても、サンプル及び試薬類の取り扱いも含めたユーザー対処が容易になることが予想され、遺伝子解析、医用分析等を含む生化学分析分野においてもその利用が期待されている。

30

【0017】

しかしながら、実際には、様々なマイクロフルイディクスデバイスが考案されているにも関わらず、遺伝子解析分野をはじめとする生化学分析分野においては、これらマイクロフルイディクスデバイスを適用した前処理プロセス技術が主流となっていない。

【0018】

その原因として、マイクロフルイディクスデバイスを生化学分析分野の前処理プロセス技術に適用しようとしても、

40

1) 密閉されたデバイス内に試薬類を保存し、保存箇所から外気に触れさせず試薬類を滴下することが難しいこと、

2) 微量の試薬類を保存し、また滴下することが難しいこと、

3) 1), 2)を解決するデバイスが安価に製造できないこと、

等の問題点が挙げられる。とりわけ、マイクロフルイディクスデバイスがその特性上から消耗品として扱われることを考えると、その試薬類保存デバイスが安価に製造できずにデバイスの購入価格が高くなってしまふことは、分析装置のユーザーにとって大きなデメリットである。

50

## 【 0 0 1 9 】

本発明は、生化学分析分野の前処理技術にマイクロフレイクスデバイスを利用した場合の上述した問題点を鑑み、

i) 微量の試薬類を密閉保存し、保存箇所から外気に触れさせず試薬類を滴下できる生化学用試薬類保存デバイスを提供すること、

ii) この生化学用試薬類保存デバイスを用い、生化学分析分野の前処理プロセスを自動で行う生化学用分析装置を提供すること、

iii) i), ii) に係る、安価な生化学用試薬類保存デバイスを提供すること、をそれぞれ目的とする。

## 【 0 0 2 0 】

上記した目的において、i) で述べた‘密閉’は、デバイス内に保存されている試薬類の機能を損なわせないために、例えば、外気に含まれた水蒸気のデバイス内への透過防止、外気との接触による試薬類の酸化防止、デバイス外部に対する遮光、等といった、試薬類が保存されているデバイスの取り扱い環境下での、外気からの分析結果に影響を及ぼす様々な物質のコンタミ防止のためのデバイス構造を表したものである。

## 【 0 0 2 1 】

この場合、外気は、例えば、デバイス製造元事業者からユーザーの手元に届くまでの輸送環境、ユーザーがデバイスを所有してからの保存環境、ユーザーの手元での分析使用環境、等といった、試薬類が保存されているデバイスの取り扱い環境下での、コンタミを起こし易い雰囲気を目指す。

## 【 0 0 2 2 】

そのため、試薬類を製造する試薬類製造元での環境、試薬類の封入及びデバイスの製造を行うデバイス製造元での環境は、製造元の責任においてコンタミ防止や封入試薬類の劣化防止のための管理が可能であるため、試薬類が保存されているデバイスの取り扱い環境下から除くことが可能である。同様に、ユーザーが必要に応じてデバイス内に測定すべきサンプルを別途封入する際の環境も、デバイスのカスタマイズのためにユーザーの責任においてコンタミ防止や封入試薬類の劣化防止のための管理が可能であるため、試薬類が保存されているデバイスの取り扱い環境下から除くことが可能である。

## 【 0 0 2 3 】

次に、上記した目的において、i) で述べた‘微量の試薬類’は、デバイス製造元がデバイス内に封入し、デバイス内に保存されている試薬類の量が、その生化学分析に使用する試薬類の必要量の最小限、若しくはこの最小限を必要以上に超えない最小限以上の量であり、かつ、分析時には保存されている試薬類をその生化学分析で使用するには、その必要量の最小限を不足なく滴下できることを表したものである。

## 【 0 0 2 4 】

このことは、生化学用試薬類保存デバイスとして、デバイス内に保存されてユーザーに提供される試薬類が、概して高価なことに因る。具体的には、デバイスが例えばDNA解析の前処理プロセスで使用されるDNA解析用デバイスである場合、デバイス内に保存されている試薬類としては、一般的にPCR反応を行うためのプライマーと呼ばれる試薬類、またDNAフラグメントをラベルする蛍光試薬、等が該当する。概して、生化学用試薬類保存デバイスとして、デバイス内に保存されてユーザーに提供される試薬類は、DNA解析の前処理プロセスにおけるプライマーや蛍光試薬のように、高価な試薬類が必要とされることが多い。そこで、試薬類がデバイス内に保存されたデバイスを使用しない、現状の生化学用分析の前処理プロセスでは、このような高価な試薬類は、マイクロピペット等を使用した熟練者による手作業で取り扱われていたため、その使用量を必要最小限な使用量に抑えることが可能であった。

## 【 0 0 2 5 】

これに対し、手作業で行われていた生化学用分析の前処理プロセスを生化学用試薬類保存デバイスを用いて自動化する場合には、デバイス製造元においては、如何に、高価な試薬類を必要最小限な使用量から大幅に増やすことなく、使い捨て可能なデバイス内に保存

10

20

30

40

50

することができ、かつ使用時にはこのデバイスから必要量の最小限以上の試薬類を滴下させることができるかが、重要な課題になっている。

【0026】

さらに、上記した目的において、iii) で述べた「安価」は、生化学用試薬類保存デバイスを安価に製造するためのデバイス材料の選定が可能で、デバイス内に保存する試薬類の種類の違いにかかわらずデバイス構造の共通化が可能であることを表したものである。

【0027】

デバイス材料の選定について、マイクロフルイディクスデバイスにおいてよく検討される、デバイスにウェルを設けて内部に試薬類を保存するデバイス構造面から眺めると、この構造では、デバイス構成部品の1つであるデバイス本体を構成する樹脂体材料に求める仕様が多くなる。したがって、デバイス材料の選定では、複雑化するデバイス本体の形状を実現できること、かつデバイスを消耗品としてユーザーがハンドリングできるだけの剛性を有すること、さらにユーザーの手元に届くまでのデバイス製造元の保証期間（例えば、3ヶ月、6カ月、1年、等）の間、デバイス内に保存されている試薬類が蒸発・吸水することが無いように水蒸気透過性も低いこと、等を踏まえて、選定しなければならなかった。そのため、例えばPP（polypropylene）樹脂のような、水蒸気透過性が低く、安価であり、成形し易い樹脂では、剛性が低く、複雑な形状を実現しにくい、という課題が生じる。そこで、COP（cyclo olefin polymer）樹脂のように、水蒸気透過性が低く、剛性が高い樹脂を選ばざるを得ないが、このような樹脂は、成型が比較的難しく、また材料としても高価である。つまり、デバイスにウェルを設けて内部に試薬類を保存する構造は、デバイス本体の材料選定が難しく、高価になり易い、という課題が避けられない。

【0028】

また、デバイスに単一種類の試薬類のみを保存できるパウチ（pouch）を取り付けて、ユーザーによる分析使用時にパウチ内に保存されている試薬類を指で押した形式の実用デバイスも存在するが、1つのパウチ内には単一種類の試薬類だけしか保存できず、幾種類の試薬を保存することができないため、複数種類の試薬類を要する分析には、使用できない。また、複数種類の試薬類を要する分析のためにデバイスに複数のパウチを取り付ける場合は、分析の種類毎に必要な試薬類の種類分に応じた数のパウチをその都度新たに取り付けることが必要となるため、高価になり易い、という課題がある。

【0029】

そこで、本発明では、上述した目的i)～iii)に記載した生化学用試薬類保存デバイス、及び生化学用分析装置を提供するに当たって、さらに上述した具体的な課題についても配慮を払って提供することも目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0030】

上述した課題を達成するために、本発明に係る生化学用試薬類保存デバイスは、デバイス本体に、試薬類が外気と遮断されて封入空間部に封入されている試薬類保存容器を接合して、ユーザーに消耗品デバイスとして提供可能な生化学用試薬類保存デバイスであることを特徴とする。

【0031】

そのため、本発明に係る生化学用試薬類保存デバイスでは、デバイス本体との接合面を形成する接合部によって封入空間部内の試薬類を密閉し、封入空間部と接合部とが一体化された構成の試薬類保存容器を用いて、まず試薬類を密閉包装することを特徴とする。

【0032】

そして、この試薬類保存容器における封入空間部を密閉した接合部におけるデバイス本体との接合面を、デバイス本体のカートリッジ表面に接合することで、デバイス本体内部も密閉することを特徴とする。

【0033】

その際、この試薬類保存容器によってその内部が密閉されるデバイス本体には、試薬類

10

20

30

40

50

封入用の部屋（以下、ウェルと称する）、サンプル封入用のウェル、反応・精製等を行うための凹形状のウェルが形成されていることを特徴とする。

【0034】

また、本発明に係る生化学用試薬類保存デバイスでは、複数の封入空間部にそれぞれ種類が異なる試薬類が封入され、これら複数の封入空間部の開口部を接合部により一体的に密閉してなる試薬類保存容器が、複数の封入空間部に封入されるそれぞれ種類が異なる試薬類のパターンの違いに応じて複数種類準備されており、デバイス本体の設計及び製造を共通化しても、生化学用試薬類保存デバイスを複数種類の分析用途に使えるようにしたことを特徴とする。

【0035】

一方、本発明に係る生化学用分析装置は、このような生化学用試薬類保存デバイスを使用して生化学分析を行うための装置本体に、生化学用試薬類保存デバイスをセットするホルダと、このホルダにデバイス本体を搭載してセットされた生化学用試薬類保存デバイスの試薬類保存容器をホルダ側に押しつける蓋体とが備えられていることを特徴とする。

【0036】

その際、この蓋体の押しつけにより試薬類保存容器の封入空間部が圧迫され、この圧迫された封入空間部の開口部を密閉している接合部の密閉部分がデバイス本体内に膨出変形して破断（破裂）することによって、試薬類保存容器の内部に保存された試薬類がデバイス本体内に滴下されることを特徴とする。

【0037】

本明細書は本願の優先権の基礎である日本国特許出願2014-117089号の明細書および/または図面に記載される内容を包含する。

【発明の効果】

【0038】

本発明に係る生化学用試薬類保存デバイス及び生化学用分析装置によれば、以下の効果が得られる。

【0039】

I) 試薬類を密閉保存し、保存箇所から外気に触れさせず試薬類を滴下できる生化学用試薬類保存デバイスと、このデバイスを使った生化学用分析装置を提供することができる。

【0040】

本発明に係る生化学用試薬類保存デバイスでは、デバイス本体との接合面を形成する接合部によって封入空間部内の試薬類を密閉し、封入空間部と接合部とが一体化された試薬類保存容器を形成し、この試薬類保存容器における接合部に形成されたデバイス本体との接合面をデバイス本体のカートリッジ表面に接合して外気に対して密封されたデバイスとするため、試薬類が滴下されるウェルを含むデバイス本体のカートリッジ内部もまた、外気と遮断された空間になる。

【0041】

つまり、生化学用試薬類保存デバイスにおいて、試薬類が保存される試薬類保存容器の内部も、試薬類が滴下されるデバイス本体のカートリッジ内部も外気に対して共に密閉されているため、デバイスの使用時に、外気に触れずに試薬類を試薬類保存容器からデバイス本体のカートリッジ内部へ移動させることができ、試薬類の機能を損なわず、またコンタミの防止を行うことができる。

【0042】

II) 微量の試薬類を保存し、また滴下できる生化学用試薬類保存デバイスと、このデバイスを使った生化学用分析装置を提供することができる。

【0043】

試薬類保存容器の封入空間部は、一般的に成型で製造するが、封入する試薬量に合わせて予め封入空間部の大きさを決定し、成型用の型を作製しておくことにより、製造技術的には、より小さいサイズの封入空間部を作ることが可能である。また、微量の試薬類を試

10

20

30

40

50

薬類保存容器にアプライする場合も、試薬類が貯溜されている封入空間部をデバイス本体との接合面を形成する接合部によって密閉する構成なので、現状のノズルやピエゾ式インクジェット等の分注技術で充分に対応可能である。

【0044】

また、試薬類については、液状、粒状、粉末状等、多種類の形態が考えられるが、試薬類保存容器は、封入空間部を接合部で密閉した構造的に単純な梱包形態であるため、どのような形態の試薬類であっても密閉保存することが可能である。また、デバイス本体の、樹脂では難しい低水蒸気透過性、遮光等の機能についても、試薬類保存容器を構成する封入空間部及び接合部であれば、これら材料には、アルミシートやフッ素コーティングを行った樹脂シート等、既に広く存在する材料を必要に応じて選定することが可能になる。

10

【0045】

したがって、試薬量が微量であるならば、これに合わせて試薬類保存容器の封入空間部の型を作り、その封入空間部及び接合部に適切な材料を選定することによって、デバイス使用時まで、外気に含まれた水蒸気等がコンタミすることなく微量試薬を保存することが可能になる。

【0046】

III) 安価なデバイスを提供することができる。

【0047】

一般的に、試薬類を滴下してからデバイスを使い捨てるまでの時間は、デバイス提供者（デバイス製造元）が出荷時に試薬類を封入してからユーザーによって使用されるまでの時間に比べて、極めて短い。

20

【0048】

そこで、本発明に係る生化学用試薬類保存デバイスにおいては、試薬類の保存は、デバイス本体との接合面を形成する接合部によって封入空間部内の試薬類を密閉し、封入空間部と接合部とが一体化された試薬類保存容器の内部で行える。これを、試薬類保存容器を備えずにデバイス本体のカートリッジ内部に試薬類を保存する方法と比べると、カートリッジの材質に水蒸気透過性が低いものを選定する必要がないという利点があるため、PC ( polycarbonate ) 樹脂やアクリル樹脂、エラストマー等の、水蒸気透過性が高いが安価な樹脂も選定できるようになる。

【0049】

30

加えて、試薬類保存容器は、複数の封入空間部の開口部を一の接合部により一体的に密閉することにより複数の封入空間部を有する試薬類保存容器として構成することも可能であり、試薬類の封入時には各封入空間部に別々の試薬類を封入することが可能になる。これは、試薬類の種類だけパウチを用意しなければならないパウチ式の試薬保存方法に比べて、試薬梱包コストが低いという利点がある。

【0050】

さらに、試薬類保存容器の複数の封入空間部それぞれに封入する試薬類の種類、封入先としての個別の封入空間部等を変更することで、デバイス本体の設計及び製造工程を変更すること無く、複数パターンの生化学用試薬類保存デバイスを提供できるといった利点もある。当然ながら、デバイス本体においては、デバイス本体に形成するウェル位置や、ウェルに滴下された後のデバイス本体内での試薬類の動かし方等について予め工夫しておく必要があるが、デバイス本体の成形型や試薬類保存容器の封入空間部の成形型は製作費用が高額であるため、これらを変更することなく複数パターンのデバイスを提供することができ、最終的にユーザーへ価格を低く抑えて生化学用試薬類保存デバイスを提供することが可能になる。

40

【0051】

上記した以外の、課題、構成及び効果は、以下の実施の形態の説明により明らかにされる。

【図面の簡単な説明】

【0052】

50

【図 1】本発明に係る生化学用試薬類保存デバイスの一実施例としての S T R 解析用試薬類保存デバイスの全体斜視図である。

【図 2】図 1 に示したデバイスの分解構成図である。

【図 3】図 2 に示したデバイス本体の分解構成図である。

【図 4】図 2 に示した P T P 包装シートの分解構成図である。

【図 5】図 1 ~ 図 4 の構成で製造したデバイスについて、S T R 解析を例として種類を分けたものである。

【図 6】本発明に係る分析装置の一実施例としての送液温調システムの全体図、及びデバイスの組み付け説明図である。

【図 7】図 6 に記載の送液温調システムにおけるホルダの拡大図である。

【図 8】送液温調システムへ蓋体を取り付ける際の、蓋体を取り付けられる前の状態図である。

【図 9】送液温調システムへ蓋体を取り付ける際の、蓋体を取り付けられた後の状態図である。

【図 10】デバイスの内部において、P T P 包装シートのポケットに収められた試薬類をデバイス本体の試薬滴下ウェルに滴下する手順の説明図である。

【図 11】デバイスの内部において、P T P 包装シートのポケットに収められた試薬類をデバイス本体の試薬滴下ウェルに滴下する手順の変形例の説明図である。

【図 12】デバイスを構成する P T P 包装シートのポケットへの試薬類の収容形態に係る変形例の説明図である。

【図 13】デバイスの内部において、デバイス流路間でホルダ流路を使用して試薬類の移動手順の説明図である。

【発明を実施するための形態】

【0053】

以下、本発明に係る生化学用試薬類保存デバイス、及び生化学用分析装置の実施の形態について、図面に基づいて説明する。

【0054】

説明に当たって、生化学分析として S T R 解析の前処理プロセスを例に、本発明に係る生化学用試薬類保存デバイスの一実施形態として、S T R 解析プロセスに用いられる試薬類の保存が可能な、消耗品としての S T R 解析用試薬類保存デバイスについて、また、生化学用分析装置の一実施形態として、この S T R 解析用試薬類保存デバイスを用いた送液温調システムについて説明する。しかしながら、本発明に係る生化学用試薬類保存デバイス、及び生化学用分析装置については、次に概説する構成並びに機能等の特徴を有しているものであれば、S T R 解析以外の生化学分析に用いる生化学用試薬類保存デバイス、及び生化学用分析装置にも適用可能であることは言うまでもない。

【0055】

そこで、本発明に係る生化学用試薬類保存デバイスの一実施の形態としての S T R 解析用試薬類保存デバイス、本発明に係る生化学用分析装置の一実施の形態としての送液温調システムについて、それぞれの具体的態様を詳述する前に、まず、本発明の一実施の形態に係る生化学用試薬類保存デバイス及び生化学用分析装置が有する構成並びに機能等の特徴について説明しておく。

【0056】

本実施の形態に係る生化学用試薬類保存デバイスは、外気と遮断され、密閉された P T P (Press Through Pack) 包装を利用した梱包形態を持つ試薬類保存容器を、デバイス本体に貼り合わせて構成され、ユーザーに消耗品デバイスとして提供可能な生化学用試薬類保存デバイスであることを特徴とする。

【0057】

すなわち、本実施の形態に係る生化学用試薬類保存デバイスでは、試薬類が収容可能な中空の凸形状からなるポケットが形成されたベースシートにトップシートを貼り合わせて、予め試薬類が収容されたベースシートのポケット開口をトップシートで密閉した構成の

10

20

30

40

50

P T P 包装シートで試薬容器を構成したことを特徴とする。

【 0 0 5 8 】

この場合、P T P 包装シートは、ユーザーが錠剤を使用する際まで、ベースシートに形成された中空の凸形状からなるポケットに錠剤は密閉包装されており、錠剤の使用時には、錠剤が内部に密閉収容されたベースシートのポケットをベースシート側からトップシート側へその凸部を指で押動することで、錠剤がトップシートを構成するフィルムシートを突き破って出てくる錠剤の梱包形態を基に改良した、試薬類の保存のために特有な密閉梱包収容形態である。

【 0 0 5 9 】

そして、本実施の形態に係る生化学用試薬類保存デバイスでは、この試薬類が密閉包装されたP T P 包装シートのトップシートとしてのフィルムシート表面とデバイス本体のカートリッジ表面とを貼り合わせることで、デバイス本体内部も密閉したことを特徴とする。その際、デバイス本体を形成するデバイス樹脂体には、試薬類封入用のウェル、サンプル封入用のウェル、反応・精製等を行うための凹形状のウェルを形成しておくことを特徴とする。

10

【 0 0 6 0 】

また、本実施の形態に係る生化学用試薬類保存デバイスでは、ベースシートに形成された複数のポケットにそれぞれ種類が異なる試薬類が封入され、ベースシートのこれら複数のポケットの開口部をトップシートとしてのフィルムシートによって一体的に密閉してなるP T P 包装シートが、複数のポケットそれぞれに封入される種類が異なる試薬類のパターンの違いに応じて複数種類準備されていることにより、デバイス本体の設計及び製造を共通化しても、生化学用試薬類保存デバイスを複数種類の分析用途に使えるようにしたことを特徴とする。

20

【 0 0 6 1 】

一方、本実施の形態に係る生化学用分析装置は、生化学分析を行うための装置本体に、生化学用試薬類保存デバイスをセットするホルダと、このホルダにデバイス本体を搭載してセットされた生化学用試薬類保存デバイスのP T P 包装シートをホルダ側に押しつける蓋体とが備えられていることを特徴とする。

【 0 0 6 2 】

そして、本実施の形態に係る生化学用分析装置としての送液温調システムでは、試薬類の保存と滴下は、次の手順で行われることを特徴とする。

30

【 0 0 6 3 】

・ステップS 1：製造元事業者が試薬類をP T P 包装シートにアプライ（注入）し、封入する。

【 0 0 6 4 】

・ステップS 2：製造元事業者がデバイス本体を製造し、P T P 包装シートと貼り合わせて生化学用試薬類保存デバイスを作製し、消耗品デバイスとしてユーザーに提供する。

【 0 0 6 5 】

・ステップS 3：ユーザーはデバイスを生化学用分析装置としての送液温調システムのホルダにセットする（この前後でユーザーは必要に応じ、解析したいサンプルをデバイスにアプライする）。

40

【 0 0 6 6 】

・ステップS 4：装置の蓋体が自動で、若しくはユーザーの手動でデバイスがセットされたホルダに施蓋される。

【 0 0 6 7 】

・ステップS 5：装置の蓋体によってデバイスのP T P 包装シートのベースシートのポケットが押動され、ベースシートのポケット開口を密閉しているトップシートの密閉部分がデバイス本体の対応するウェル内に膨出変形して破断（破裂）することより、ポケット内部に保存された試薬類がデバイスのウェルに滴下される。

【 0 0 6 8 】

50

・ステップ S 6 : 装置が試薬類を用いて送液・温調を開始する。

【 0 0 6 9 】

・ステップ S 7 : 送液・温調された検体を装置が自動で、若しくはユーザーの手動で分析装置に搬送され、分析が開始される。

【 0 0 7 0 】

このような手順により、生化学用分析装置としての送液温調システムに使用する試薬類を、PTP包装シートからなる試薬類保存容器に保存し、使用時にPTP包装シートをデバイス本体内で破断させることで、外気に触れることない密閉空間内でデバイス本体内に試薬類を滴下でき、微量の試薬の保存とアプライとが可能になる。

【 0 0 7 1 】

その上で、このような本実施の形態に係る生化学用試薬類保存デバイス及び生化学用分析装置によれば、以下の効果が得られる。

【 0 0 7 2 】

I) 試薬類を密閉保存し、保存箇所から外気に触れさせず試薬類を滴下できる生化学用試薬類保存デバイスと、このデバイスを使った生化学用分析装置を提供することができる。

【 0 0 7 3 】

本実施の形態に係る生化学用試薬類保存デバイスでは、試薬類を封入したPTP包装シートのシートをデバイス本体のカートリッジに貼り合わせて、密封されたデバイスとするため、試薬類が滴下されるウェルを含むカートリッジ内部もまた、外気と遮断された空間になる。

【 0 0 7 4 】

つまり、生化学用試薬類保存デバイスにおいて、試薬類が保存されるPTP包装シート部も、試薬類が滴下されるデバイス本体のカートリッジのウェル部も密閉されているため、外気に触れずに試薬を移動させることができ、試薬類の機能を損なわず、またコンタミの防止を行うことができる。

【 0 0 7 5 】

II) 微量の試薬類を保存し、また滴下できる生化学用試薬類保存デバイスと、このデバイスを使った生化学用分析装置を提供することができる。

【 0 0 7 6 】

PTP包装シートのベースシートは、一般的に成形して製造するが、封入する試薬量に合わせて予めポケットの大きさを決定し、成形用の型を作製する。PTP包装シートの用途は広く錠剤の梱包材として知られており、そのポケットの大きさも人間が服用しやすい錠剤のサイズに合わせて作られているが、製造技術的には、より小さいサイズのポケットを作ることも可能である。この結果、微量の試薬類をPTP包装シートにアプライする場合も、現状のノズルやピエゾ式インクジェット等の分注技術で充分に対応可能になる。

【 0 0 7 7 】

また、試薬類については、液状、粒状、粉末状等、多種類の形態が考えられるが、PTP包装シートは構造的に単純な梱包形態であるため、どのような形態の試薬類であっても密閉して保存が可能である。また、デバイス本体の、樹脂では難しい低水蒸気透過性、遮光等の機能についても、PTP包装シート材では、アルミシートやフッ素コーティングを行った樹脂シート等、既に広く存在する材料を必要に応じて選定することが容易である。

【 0 0 7 8 】

したがって、試薬量が微量であるならば、これに合わせてPTP包装シートのポケットの型を作り、適切な材料を選定すれば、微量試薬を保存することが可能になる。

【 0 0 7 9 】

III) 安価なデバイスを提供することができる。

【 0 0 8 0 】

一般的に、試薬類を滴下してからデバイスを使い捨てるまでの時間は、デバイス提供者(デバイス製造元)が出荷時に試薬類を封入してからユーザーによって使用されるまでの

10

20

30

40

50

時間に比べて、極めて短い。

【 0 0 8 1 】

そこで、本発明に係る生化学用試薬類保存デバイスにおいては、試薬類の保存は P T P 包装シートの内部で行える。これを、デバイス本体のカートリッジ内部に試薬類を保存する方法と比べると、カートリッジの材質に水蒸気透過性が低いものを選定する必要がないという利点があるため、P C ( polycarbonate ) 樹脂やアクリル樹脂、エラストマー等の、水蒸気透過性が高いが安価な樹脂も選定できるようになる。

【 0 0 8 2 】

そして、P T P 包装シートは、広く錠剤の梱包材として使われているように、一枚のシート上に多数の試薬類が梱包される形態を実施し易い。これを応用すれば、まず単一の P T P 包装シートに複数のポケットを設け、試薬類の封入時には各ポケットに別々の試薬類を封入することが可能である。これは、試薬類の種類だけパウチを用意しなければならないパウチ式の試薬保存方法に比べて、試薬梱包コストが低いという利点がある。

【 0 0 8 3 】

さらに、P T P 包装シートへの封入する試薬類の種類、位置等を変更することで、デバイス本体の設計及び製造工程を変更すること無く、複数パターンのデバイスを提供できるといった利点もある。当然ながら、予めデバイス本体のウェル位置や、滴下された後の試薬の動かし方を工夫しておく必要があるが、デバイス樹脂体の成型型や P T P 包装シートの成型型は製作費用が高額であるため、これらを変更することなく複数パターン of デバイスを提供することができ、最終的にユーザーへ価格を低く抑えて提供することが可能になる。

【 0 0 8 4 】

以下、このような構成並び機能等の特徴を備えた本発明に係る生化学用試薬類保存デバイスの一実施の形態としての S T R 解析用試薬類保存デバイス、本発明に係る生化学用分析装置の一実施形態としての送液温調システムについて、それぞれの具体的態様を詳細に説明する。

【 0 0 8 5 】

図 1 は、本発明に係る生化学用試薬類保存デバイスの一実施例としての S T R 解析用試薬類保存デバイスの全体斜視図である。

【 0 0 8 6 】

図 2 は、図 1 に示したデバイスの分解構成図である。

【 0 0 8 7 】

S T R 解析用試薬類保存デバイス（以下、単にデバイスと略称する）1 0 は、デバイス本体 2 0 と P T P 包装シート 3 0 とを貼り合わせて構成されている。図示の例では、デバイス 1 0 は、薄厚細長の略直方体形状になっており、その厚さ方向に、互いに平面形状が相似な P T P 包装シート 3 0 の下面とデバイス本体 2 0 の上面とが接合された形状になっている。

【 0 0 8 8 】

デバイス本体 2 0 には、試薬滴下ウェル 1 1（図示の例では、6つの試薬滴下ウェル 1 1 - 1 ~ 1 1 - 6）、攪拌ウェル 1 2、廃液ウェル 1 3、サンプル封入ウェル 1 4、検出ウェル 1 5、位置決め貫通穴 2 9 等の構造が設けられている。各ウェル 1 1, 1 2, 1 3, 1 4, 1 5 は、P T P 包装シート 3 0 との接合面に該当するデバイス本体 2 0 の上面に形成された、適宜大きさの例えば椀形状等の凹部からなる。位置決め貫通穴 2 9 は、接合面の隅部に相互に離間させて複数設けられ、デバイス本体 2 0 を厚さ方向に貫通している。

【 0 0 8 9 】

P T P 包装シート 3 0 には、単一又は複数の凸形状のポケット 1 6（図示の例では、4つの試薬滴下ウェル 1 1 - 1 ~ 1 1 - 4 にそれぞれ対応した4つのポケット 1 6 - 1 ~ 1 6 - 4）と、位置決め貫通穴 3 9 とが設けられ、必要に応じてサンプル等の注入用、若しくは反応・精製結果の抽出用の貫通穴 1 7 等が設けられている。ポケット 1 6 内部には、試薬類が収容されており、P T P 包装シート 3 0 のポケット 1 6 が突出した側と反対側の平坦

10

20

30

40

50

な下面とデバイス本体 20 の上面とを貼り合わせて接合した時、ポケット 16 ( 図示の例では、16-1 ~ 16-4 ) が対応の試薬滴下ウェル 11 ( 図示の例では、11-1 ~ 11-4 ) と対向位置するように、PTP 包装シート 30 の上面に配置されている。一方、貫通穴 17 は、図示の例では、各貫通穴 17 ( 図示の例では、2 つの貫通穴 17-1、17-2 ) がデバイス本体 20 のそれぞれサンプル封入ウェル 14、検出ウェル 15 と対向位置するように、PTP 包装シート 30 の上面に配置されている。

【0090】

さらに、PTP 包装シート 30 の上面には、デバイス本体 20 の位置決め貫通穴 29 と対向位置するように、位置決め貫通穴 39 が設けられている。位置決め貫通穴 29 及び位置決め貫通穴 39 は、デバイス 10 を厚さ方向に貫通するデバイス 10 の位置決め貫通穴 19 を形成する。

【0091】

図 3 は、図 2 に示したデバイス本体の分解構成図である。

【0092】

デバイス本体 20 は、デバイス樹脂体ウエ 21 とデバイス樹脂体シタ 23 とを樹脂体貼り合わせシート 22 で貼り合わせ、さらにデバイス樹脂体シタ 23 とメンブレン 25 とをメンブレン貼り合わせシート 24 とで貼り合わせて構成されている。

【0093】

デバイス樹脂体ウエ 21 には、その上面に各ウェル 11、12、13、14、15 が形成され、各ウェル 11、12、13、14、15 の底部最深部には、各ウェル通路 21a の一端側が開口している。ウェル通路 21a は、デバイス樹脂体ウエ 21 の厚さ方向に沿って延び、その他端側はデバイス樹脂体ウエ 21 の下面でウェル流出口として開口している。また、デバイス樹脂体ウエ 21 には、位置決め貫通穴 29 を形成する位置決め貫通孔 21b も形成されている。各ウェル 11、12、13、14、15 の内周面の形状は、ウェル通路 21a を介してウェル内に貯溜している試薬類等をウェル内から無駄なく送液することができるように、例えばその底面はウェル通路 21a の開口部分に向かって傾斜している等、滞溜しにくい形状になっている。

【0094】

樹脂体貼り合わせシート 22 には、デバイス樹脂体ウエ 21 の下面に開口した各ウェル通路 21a のウェル流出口それぞれに対応させて、その厚さ方向に貫通するシート連通孔 22a が形成されている。また、樹脂体貼り合わせシート 22 には、位置決め貫通穴 29 を形成する位置決め貫通孔 22b も形成されている。

【0095】

デバイス樹脂体シタ 23 の上面には、その面方向に沿って延びる溝状流路と、その厚さ方向に沿って延びる貫通流路の上部開口とが適宜形成されている。同様に、デバイス樹脂体シタ 23 の下面には、面方向に沿って延びる溝状流路と、厚さ方向に沿って延びる貫通流路の下部開口とが適宜形成されている。これらの中、所定の複数の貫通流路の上部開口は、デバイス樹脂体シタ 23 の上面において、樹脂体貼り合わせシート 22 に形成されたシート連通孔 22a の中のいずれかと対向配置され、ウェル 11、12、13、14、15 の中の対応するウェル通路 21a と連通可能になっている。また、デバイス樹脂体シタ 23 の上面又は下面に設けられた溝状流路は、デバイス樹脂体シタ 23 の上面又は下面において、所定の貫通流路の上部開口同士又は下部開口同士を連通するように延設されている。図示の例では、デバイス樹脂体シタ 23 の下面に形成された溝状流路の中、下面中央部分の、後述する送液温調システム 60 の温調アルミブロック 81 に対応する溝状流路部分が、被温調部 23c になっている。

【0096】

これにより、デバイス樹脂体シタ 23 の上面において、上部開口がシート連通孔 22a と対向配置されている貫通流路は、そのシート連通孔 22a が連通するウェル 11、12、13、14、15 の中のいずれかの間で試薬類等の給液が受けられるようになっている。

。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 9 7 】

その上で、デバイス樹脂体ウエ 2 1 に形成されたウェル 1 1 , 1 2 , 1 3 , 1 4 , 1 5 が、デバイス樹脂体シタ 2 3 に形成されたこれら溝状流路及び貫通流路によって、ウェル並びに被温調部 2 3 c が図示のように接続されたデバイス構成になっている。

## 【 0 0 9 8 】

その際、デバイス樹脂体シタ 2 3 の上面に形成されている溝状流路や貫通流路の上部開口は、樹脂体貼り合わせシート 2 2 の下面のシート連通孔 2 2 a と連通している所定の溝状流路の上部開口を除いて、デバイス樹脂体ウエ 2 1 とデバイス樹脂体シタ 2 3 とを樹脂体貼り合わせシート 2 2 で貼り合わせた状態で、この樹脂体貼り合わせシート 2 2 のシート面によって施蓋されるようになっている。

10

## 【 0 0 9 9 】

これに対し、デバイス樹脂体シタ 2 3 の下面に形成されている溝状流路や貫通流路の下部開口の中の、所定の溝状流路や所定の貫通流路の下部開口は、後述のメンブレン貼り合わせシート 2 4 に形成されたシート開口 2 4 a を介してメンブレン 2 5 と直接対面可能になっている。そのため、デバイス樹脂体シタ 2 3 とメンブレン 2 5 とをメンブレン貼り合わせシート 2 4 を介して貼り合わせ状態で、デバイス樹脂体シタ 2 3 の下面に形成されている溝状流路や貫通流路の下部開口は、メンブレン貼り合わせシート 2 4 のシート開口 2 4 a を介してメンブレン 2 5 と直接対面可能になっている部分は、メンブレン 2 5 のシート面によって施蓋されるようになっている一方、メンブレン 2 5 と直接対面可能になっていない部分は、メンブレン貼り合わせシート 2 4 にシート面によって施蓋されるようになっている。

20

## 【 0 1 0 0 】

なお、図 3 においては、これらデバイス樹脂体シタ 2 3 に形成された溝状流路及び貫通流路について、図中では点線で表し、デバイス流路 2 3 a で総称する。また、デバイス樹脂体シタ 2 3 には、位置決め貫通穴 2 9 を形成する位置決め貫通孔 2 3 b も形成されている。このように、デバイス樹脂体シタ 2 3 の内部にその上面若しくは下面に沿って延設する内部流路を設けることなく、その上面若しくは下面に沿って延設する溝状流路とその厚さ方向に沿って延設する貫通流路との組み合わせによってデバイス流路 2 3 a を形成するので、デバイス流路 2 3 a の加工も容易になる。

## 【 0 1 0 1 】

メンブレン貼り合わせシート 2 4 には、デバイス樹脂体シタ 2 3 の下面に形成された所定の溝状流路や所定の貫通流路の下部開口を含む、デバイス樹脂体シタ 2 3 の下面に形成されたデバイス流路 2 3 a の中の所定部分をメンブレン 2 5 に直接対面させるために、シート開口 2 4 a が複数形成されている。これにより、シート開口 2 4 a を介して、直接メンブレン 2 5 で施蓋されたデバイス樹脂体シタ 2 3 の下面のデバイス流路 2 3 a の中の所定部分は、後述のホルダ流路 7 4 ( 図 6 参照 ) と協働して、試薬類等の流入 ( 給液 ) ・流出 ( 送液 ) の制御が行える流量制御部 4 0 ( 図 1 0 参照 ) を構成する。

30

## 【 0 1 0 2 】

また、メンブレン貼り合わせシート 2 4 には、位置決め貫通穴 2 9 を形成する位置決め貫通孔 2 4 b も形成されている。

40

## 【 0 1 0 3 】

メンブレン 2 5 は、復元性を備えた可撓性部材で構成され、デバイス樹脂体シタ 2 3 の下面に形成されたデバイス流路 2 3 a の溝開口若しくは端部開口を、メンブレン貼り合わせシート 2 4 を介在させて間接的に、若しくはメンブレン 2 5 自身によって直接的に施蓋し、デバイス樹脂体シタ 2 3 のデバイス流路 2 3 a 内を、デバイス 1 0 の周辺雰囲気 ( 外気 ) と隔絶する。

## 【 0 1 0 4 】

また、メンブレン 2 5 には、位置決め貫通穴 2 9 を形成する位置決め貫通孔 2 5 b が形成されている。

## 【 0 1 0 5 】

50

機能として、試薬類の封入と保存、滴下は前述のPTP包装シート30を媒体として行うが、試薬類の移動(給液若しくは送液)、攪拌、温調等は、このデバイス本体20を媒体として行う。このため、デバイス樹脂体ウエ21には各種の反応層となるウェル12, 15等が設けられており、さらにこれらのウェル11, 12, 13, 14, 15を繋ぐデバイス流路23aがデバイス樹脂体シタ23に設けられている。後述する送液温調システム60の空気圧を駆動源として、メンブレン25が駆動媒体となり、試薬類等の移動が行われる。

#### 【0106】

それぞれの材料として、デバイス樹脂体ウエ21と、デバイス樹脂体シタ23には、例えば水蒸気透過性は高くとも、解析に必要な温調反応に耐える耐熱性を持ち、デバイスとしてユーザーが取り扱い易い程度の剛性があり、また複雑な形状を製造し易い、安価な樹脂等を用いて、成型により製造するのが望ましい。一例として、PC樹脂やアクリル樹脂、エラストマー等が挙げられるが、目的によってはこの限りではない。

10

#### 【0107】

メンブレン25は、本実施例では試薬類等の送液の駆動媒体として使用しているため、送液や温調の際等に試薬類等が直接接触することになる。よって、復元性を備えた撓み易い材料が望ましく、EPDM(ethylene propylene diene monomer)ゴム、シリコンゴム等の各種ゴムと、エラストマーシート類が一例として挙げられる。温調を行う解析を目的とする場合は、熱伝達率が高い方が望ましい。よって、これらを踏まえると厚みとして0.1mm~1mm等の薄さであるとよい。

20

#### 【0108】

樹脂体貼り合わせシート22、メンブレン貼り合わせシート24は、両面テープ、熱溶着テープ等が例として挙げられる。ウェル11~15やデバイス流路23a等の機能を損うことが無いように、シート連通孔22a及びシート開口24aや、貫通孔22b, 24bを設けた上で、貼り合わせの力を十分に備える方法であれば、この限りではなく、さらに接着剤や熱圧着等のシート材22, 24を用いない方法でも、デバイス本体20の製造は可能である。

#### 【0109】

図4は、図2に示したPTP包装シートの分解構成図である。

#### 【0110】

PTP包装シート30は、試薬類封入・保存する凸形状のポケット16を備えたベースシート31と、ポケット16の開口に蓋をするトップシート32とに分かれている。デバイスを使用するに当たっての必要性に応じ、どちらにも、サンプル等の注入用、若しくは反応・精製結果の抽出用の貫通穴17を形成する貫通孔31a, 32aと、位置決め貫通穴39を形成する位置決め貫通孔31b, 32bも形成されている。

30

#### 【0111】

材料としては、ベースシート31、トップシート32共に、使用する試薬類の保存に適していることが材料選定として大切である。STR解析を例にすると、試薬類は水蒸気透過による蒸発及び吸水、遮光、酸化、pH変化、外気からのDNA・RNAのコンタミ等に影響を受けるため、これらのない材質が望ましい。具体的には、ベースシート31としてPVC(polyvinyl chloride)シート、PP(polypropylene)シート、PVdC(polyvinylidene chloride)シート、COC(Cycloolefin Copolymer)多層シート、PCTFE(Poly Chloro Tri Furuoro Ethylene)ラミネート、アルミシート、CFFシート等、一層又は多層フィルムが挙げられる。厚みによってもこれらの水蒸気透過性や密封性が変わってくるが、多くは15um~500umの範囲内である。トップシート32については、前述の条件を満たしつつ、さらに破れ易いことが使用として追加されるため、アルミシート等の金属シートは、最も使い易い例の1つである。

40

#### 【0112】

2つのシート31, 32は試薬類の封入時まで分かれており、ベースシート31は、ポケット16の凸形状が下方に、及びポケット16の開口部を含む平坦面が上方に向くよう

50

に、図4に示した姿勢を逆さにしてベースシート31の向きを変えた上で、そのポケット16に試薬類を封入し、そのポケット16の開口部含む平坦面に、トップシート32を貼り合わせる。貼り合わせは試薬類等の保存に適していればどのような方法でも良く、一例として熱溶着や接着剤、接着テープ等が挙げられる。これにより、PTP包装シート30のポケット16内、及びこのポケット16内に封入された試薬類等は、デバイス10の周辺雰囲気(外気)と隔絶されることになる。

#### 【0113】

図2に示す通り、デバイス本体20はPTP包装シート30との貼り合わせを行うことで、ポケット16内の試薬類等は密閉されてユーザーに提供される。具体的には、図3で示すデバイス本体20を構成するデバイス樹脂体ウエ21と、図4で示すPTP包装シート30を構成するトップシート32とが貼り合わせられている。貼り合わせ手段としては密封が保たれればどのような方法でも良く、接着テープ、接着剤の他、熱やレーザを使った圧着や溶着、表面改質を使った分子接着等が挙げられる。

10

#### 【0114】

図5は、図1～図4の構成で製造したデバイスについて、STR解析を例として種類を分けたものである。

#### 【0115】

本図は、構成や構造を説明するものではなく、試薬類等の位置とデバイスが有する機能、種類を説明するため、デバイス10に対して、デバイス流路23a並びに後述のホルダ流路74(図6参照)と、試薬滴下ウェル11、攪拌ウェル12、廃液ウェル13、サンプル封入ウェル14、検出ウェル15と、STR解析に必要な試薬類の位置(ポケット16の位置)を投影したレイアウト図である。

20

#### 【0116】

本実施の形態が自動化を目指す解析の1つであるSTR解析において、現状の手作業による解析のデバイス化を忠実にを行う場合、例えば次の4種のデバイス10が考えられる。

#### 【0117】

1つは、サンプル封入ウェル14にサンプル51を入れ、PCR反応に必要な試薬滴下ウェル11-2のプライマーミックス(Primer Mix)52及び試薬滴下ウェル11-1のマスターミックス(Master Mix)53と混合し、被温調部23cでのPCR反応を経て増幅したDNAを定量し、試薬滴下ウェル11-3のホルムアミド54に入れて一本鎖に変性(必要に応じて熱変性も行う)した反応・精製結果を得るためのサンプルデバイスA、1つは、サンプル封入ウェル14にサンプル51を入れる代わりに試薬滴下ウェル11-5に既知のネガティブコントロール(Negative Control)DNA55を入れて混合し、被温調部23cでのPCR反応を行い、PCR反応系に余計な核酸(DNA及びRNA)がコンタミしていないことを確認するネガティブコントロールデバイスB、1つは、サンプル封入ウェル14にサンプル51を入れる代わりに試薬滴下ウェル11-5に既知のポジティブコントロール(Positive Control)DNA56を入れて混合し、被温調部23cでのPCR反応を行い、PCR反応が正しく行われたことを確認するポジティブコントロールデバイスC、最後に、PCR反応工程を得ず、解析の内部指標となる試薬滴下ウェル11-4のアレリックラダー(Alelic Ladder)57と試薬滴下ウェル11-3のホルムアミド54を混合した結果を得るラダー(Ladder)デバイスDである。

30

40

#### 【0118】

前述のとおり、4種のデバイスA、B、C、Dでは必要な試薬類の組み合わせがそれぞれ異なる。例えばPCR反応に必要なプライマーミックス52とマスターミックス53は、3種のデバイスA～Cでは必要であるが、ラダーデバイスDにおいては不要であり、アレリックラダー57は、ラダー(Ladder)デバイスDでは必須であるが、他3種のデバイスA～Cでは不要である。ホルムアミド54は、4種全てのデバイスA～Dにおいて必須である。サイズスタンダード用フラグメントDNA58も、4種全てのデバイスA～Dに必要であるが、ラダーデバイスDにおいては、アレリックラダー57と混合して封入している。ネガティブコントロールDNA55とポジティブコントロール(Positive Control

50

）56とは、それぞれ1つのデバイスB，Cでのみしか必要ではないが、混入すべきタイミングは一緒である。サンプルデバイス51においては、抽出されたDNAを定量してプライマーミックス52及びマスターミックス53と混合する必要がある。

#### 【0119】

デバイスA～Dは、一見しただけではそれぞれに必要な仕様が異なるため、デバイス10を構成するデバイス本体20も複数種類を用意しなければならないが、本実施の形態では、PTP包装シート30を試薬類保存容器として使用するため、前述のとおり一枚のシート上に多数の試薬類が梱包される形態が取り易い。これを応用し、例えば、デバイスA，B，C，Dの種類毎に応じてそれぞれ必要な複数のポケット16を設けた図4に示すようなPTP包装シート30を予め準備しておき、作製するデバイスA，B，C，Dに応じて、デバイスA，B，C，Dの種類毎に準備された、ポケット16の数や配置等が異なる複数種類のベースシート31の中から該当するベースシート31を選定し、試薬類の封入時には、この選定したベースシート31の各ポケット16に、作製するデバイスの種類A～Dに応じた別々の試薬類を封入し、共通のトップシート32で密閉した構成の図4に示したようなPTP包装シート30を、図3に示したような同一設計のデバイス本体20に貼り合わせてデバイス10を作製することで、デバイス本体20の設計及び製造を共通化しても、4種のデバイスA～Dを提供することが可能である。

10

#### 【0120】

図6は、本発明に係る分析装置の一実施例としての送液温調システムの全体図、及びデバイスの組み付け説明図である。

20

#### 【0121】

図7は、図6に記載の送液温調システムにおけるホルダの拡大図である。

#### 【0122】

図6に示すように、送液温調システム60は、デバイス10のような消耗品ではなく生化学用の装置ユニットであり、大きく分けて、デバイス10が搭載されてデバイス10内の送液制御を行うホルダユニット70と、ホルダユニット70に搭載されたデバイス10の温調を行う温調ユニット80とによって構成されている。

#### 【0123】

この中、ホルダユニット70は、ホルダ71、空気圧配管コネクタ72、位置決めピン73等を備える。ホルダ71は、デバイス本体20の下面のメンブレン25を対向させてデバイス10が搭載される搭載面を有し、その搭載面には、デバイス本体20に形成された所定のデバイス流路23a間を連通させて所定のデバイス流路23a間で試薬類等の移動を行うときに用いる凹溝状のホルダ流路74が形成されている。このホルダ流路74には、デバイス本体20に形成された所定のデバイス流路23a間を連通/遮断制御する際にデバイス10の厚さ方向に沿って搭載面から突出進退する流路封止ピン75の進退口や、デバイス本体20の下面のメンブレン25で密閉されたホルダ流路74内を減圧又は加圧するための減圧配管76及び加圧配管77それぞれの開口(減圧口及び加圧口)が設けられている。

30

#### 【0124】

空気圧配管コネクタ72は、デバイス10内での試薬類等の送液や攪拌の駆動源となり、流路封止ピン75をデバイス10の厚さ方向に沿ってホルダ71の搭載面から突出進退駆動させるためにその空圧アクチュエータに空気を出し入れ(吸排気)したり、ホルダ流路74内を減圧配管76又は加圧配管77を介して減圧又は加圧したりするために空気を出し入れ(吸気又は送気)する。

40

#### 【0125】

位置決めピン73は、ホルダ71の搭載面の所定位置に立設され、デバイス10をホルダ71の搭載面に正しくセットするためのガイドとなる。なお、試薬類等の移動に係る具体的な方法については、後述する。

#### 【0126】

温調ユニット80は、試薬類が反応を効率的に行うための温度制御を行うユニットであ

50

る。図7に示すように、熱を伝える温調アルミブロック81が、ホルダユニット70のホルダ71に、ホルダ71の搭載面と同位置になるように搭載面に設けられた取付孔からせり出しており、デバイス10のメンブレン25を介して対応箇所にある試薬類に温調を行う構成になっている。図示の例では、取付孔は、デバイス樹脂体シタ23の下面中央部分の被温調部23cと対向するようにホルダ71の搭載面に形成され、温調アルミブロック81がデバイス10の被温調部23cに対向するようになっている。

#### 【0127】

温調そのものについては、例えばSTR解析においてはPCR反応や、PCR反応を行った後の熱変性が代表的な反応であり、例えばPCR反応では60、75、95等の温度サイクルを繰り返し、その後常温や4付近でストアすることが考えられる。また、熱変性では例えば90付近の熱を与えて数分を保持し、同じく4付近に一気に下げることが考えられる。これらは解析毎に、また各試薬メーカーが指定する試薬の設計毎にも異なる。そのため、ホルダユニット70には、搭載されたデバイス10に対して様々な温度制御をスムーズに行えるようにペルチェ素子等を使った加冷熱用の熱源としての温調アルミブロック81がその加熱・冷却面をホルダ71の搭載面から臨ませて設けられているとともに、さらにホルダユニット70には、ホルダユニット70を急速に冷却するための放熱フィン82や空冷ファン83等の冷却機構が組み付いている。なお、冷却機構に関しては、図6に記載した空気冷却機構の他、不凍液等の液体を熱交換の媒体とした水冷式等の冷却機構も一般的に知られており、ユニットとして大きくなる傾向はあるが、必要となる性能によっては好ましい一例である。

#### 【0128】

図示の送液温調システム60では、ホルダ71は、その搭載面にデバイス10を最大4つまでセットできるよう設計されており、図6及び図7では、3つのデバイスが既にセットされ、最後の1つがセットされる様子が表されている。

#### 【0129】

ホルダ71にデバイス10をセットする際は、デバイス10は、ホルダ71の搭載面の上方からセットされ、その位置決めはホルダユニット70に設けられた位置決めピン73とデバイス10の位置決め貫通穴19との係合等でなされる構造である。なお、この位置決めピン73によるデバイス10の位置決め方法は、一例であって、例えば装置自体の構造及び後述の蓋体85(図8参照)の構造によっては、位置決めピン73を用いずとも正確な位置決めは可能である。したがって、位置決めは精度が高い方法であれば他の方法であっても構わず、デバイス10を横からスライドしてセットする方法や、蓋体85に組み付けてセットする方法等でも構わない。これに伴い、デバイス10においては、図2に示したデバイス本体20やPTP包装シート30の位置決め貫通穴29、39についても省略することが可能である。

#### 【0130】

本実施例では、デバイス10内の所定のデバイス流路23a間で試薬類等を移動させるための連通/遮断用の制御流路は、ホルダユニット70におけるホルダ71の搭載面にデバイス10が搭載された状態で、デバイス10のデバイス流路23aの中の、デバイス樹脂体シタ23の下面に形成された流量制御部40に該当するデバイス流路23aの所定部分と、このようなデバイス流路23aの所定部分同士を接続するようにホルダ71の搭載面に対応位置させて形成された凹部状若しくは凹溝状のホルダ流路74とが該当する。

#### 【0131】

また、ホルダ71の搭載面には、このホルダ流路74の溝開口縁又はその近傍に位置させて、ホルダ流路74の溝開口の周縁を取り囲むように、凸形状のリブ(図示略)が形成されており、一方で、デバイス10における、メンブレン25を挟んでホルダ71の搭載面と対向するデバイス樹脂体シタ23の下面には、このホルダ流路74の凸形状のリブと係合可能な凹形状の溝(図示略)が形成されている。そして、この凹形状の溝で取り囲まれた部分の内方部分の、デバイス樹脂体シタ23の下面には、前述した流量制御部40を構成するデバイス流路23aの所定部分が配置される構成になっている。

## 【 0 1 3 2 】

これによって、デバイス 10 がホルダユニット 70 のホルダ 71 の搭載面に搭載されて組み付けられた状態で、このデバイス 10 を構成する P T P 包装シート 30 のポケット 16 における凸状部に、デバイス 10 をホルダユニット 70 におけるホルダ 71 の搭載面に対して押し付ける押動力が作用すると、ホルダ 71 の搭載面に形成されたホルダ流路 74 の凸形状のリブとデバイス樹脂体シタ 23 の凹形状の溝とがメンブレン 25 を挟んで係合する。このホルダ流路 74 の凸形状のリブとデバイス樹脂体シタ 23 の凹形状の溝とによって、流量制御部 40 としてのデバイス流路 23 a の所定部分が、その凹形状の溝周り外方の、メンブレン貼り合わせシート 24 の対応するシート開口 24 a における開口縁部分等に対して封止される構造になっている。これは、メンブレン 25 とデバイス樹脂体シタ 23 との貼り合わせをメンブレン貼り合わせシート 24 で行っており、このシート 24 に試薬類が極力触れないようにするための、インロー構造による封止構成である。なお、このメンブレン貼り合わせシート 24 を介してのメンブレン 25 とデバイス樹脂体シタ 23 との貼り合わせを、液体の湿潤や温度変化に対してより強い方法で行うことができる場合には、ホルダ流路 74 の溝開口縁又はその近傍にリブ構造は必要ない。また、デバイス 10 に何らかの形で試薬類の移動を制御可能な流路を設けることができる場合は、ホルダ流路 74 は省略すること可能である。

10

## 【 0 1 3 3 】

ここで、デバイス 10 をホルダユニット 70 に組み付けることは、前述のステップ S3 として述べた処理に該当するが、図 5 に記載のサンプルデバイス A のように、ユーザーがサンプル封入ウェル 14 にサンプル 51 を滴下すべきデバイスであった場合は、この組み付け動作の前後で、サンプル 51 を貫通穴 17 を介してサンプル封入ウェル 14 にアプライする。例えば S T R 解析の場合、スワブと呼ばれる綿棒様の採取道具で被験者の口腔内細胞をかきとり、これから D N A を抽出したものがサンプル 51 の一例である。この場合は、D N A 抽出を行った後の D N A 抽出液をそのままサンプル 51 としてサンプル封入ウェル 14 に入れる処理方法や、D N A 抽出液をサンプル封入ウェル 14 に溜めておき、スワブを抽出したチューブをこのサンプル封入ウェル 14 に入れる処理方法等が、一例として挙げられる。

20

## 【 0 1 3 4 】

図 8 , 図 9 は、送液温調システムへ蓋体を取り付ける際の説明図である。図 8 は、蓋体を取り付けられる前の状態を、図 9 は蓋体を取り付けられた後の状態をそれぞれ示す。

30

## 【 0 1 3 5 】

蓋体 85 は、所定の押圧力が発生させるように、デバイス 10 をホルダユニット 70 に強く組み付ける際に必要な機構である。デバイス 10 は、特にデバイス樹脂体ウエ 21 やデバイス樹脂体シタ 23 等が成型によって製造される場合、反りが生じてしまう恐れがあることが考慮されるため、デバイス樹脂体ウエ 21 やデバイス樹脂体シタ 23 の上面及び下面を平坦面として矯正するための剛性が必要となる。

## 【 0 1 3 6 】

また、P C R 反応を行う際、デバイス 10 に対して送液温調システム 60 が温調を行う場合、蓋体 85 の側からの放熱をコントロールするため、蓋体 85 には、温度を例えば 25 、 60 等といった一定温度に保つための保温システムを取り付ける必要性が考えられる。この保温システムは、P C R 反応を行うための専用装置であるサーマルサイクラーにおいてはヒートリッドの呼称で広く知られる機構であり、反応系によっては 105 付近まで上昇する。このため、蓋体 85 を介しては温度が上手く伝わらないことも考え、本例においては、蓋体 85 には、保温システムを反応系に直接対向させるようにするための段付き貫通孔からなる保温システム取り付け部 86 が形成され、保温システムが蓋体 85 に一体的に組み込み可能になっている。

40

## 【 0 1 3 7 】

蓋体 85 は、ホルダユニット 70 との固定に係り、図示の例では、ねじ締結を前提に 4 つのねじ孔 87 が設けられているが、ホルダユニット 70 との固定方法は、デバイス 10

50

をホルダユニット70に所定の押圧力を生じさように強く組み付けることができればよく、例えばユーザーの利便性のため、ヒンジ構造等を使った取り付け方法も一例として挙げられる。

【0138】

蓋体85の、デバイス10に対向する対向面には、図5に示したような分析に使用するデバイス10の種類A～Dに合わせ、そのPTP包装シート30に形成された複数のポケット16それぞれに対応する位置それぞれに、ポケット16を押圧して潰すための試薬押し出し部88(図10参照)が突設されている。なお、先に述べたように、デバイス10が、デバイスA、B、C、Dの種類毎に準備されたポケット16の数や配置等が異なる複数種類のベースシート31の中から該当するベースシート31を選定して構成したものである場合は、ポケット16を押圧して潰すための試薬押し出し部88は、蓋体85のデバイス対向面に突設する必要はなく、この場合は蓋体85の平坦なデバイス対向面自体がポケット16を押圧して潰すための試薬押し出し部88になる。

10

【0139】

図10は、デバイスの内部において、PTP包装シートのポケットに収められた試薬類をデバイス本体の試薬滴下ウェルに滴下する手順の説明図である。

【0140】

図10[I]は、前述のステップS3として述べた処理に該当し、図10[II]は、前述のステップS4及びステップS5として述べた処理に該当する。

【0141】

ユーザーは、送液温調システム60を使用する際に、PTP包装シート30のポケット16に収められた試薬類100を、デバイス本体20の試薬滴下ウェル11に滴下することになる。その際、ユーザーは、まず、デバイス10を送液温調システム60のホルダ71にセットする(ステップS3)。

20

【0142】

デバイス10がホルダ71上にセットされた状態では、デバイス10の流量制御部40は、ホルダ71から突出変位している流路封止ピン75によってメンブレン25が密着させられて閉塞されている。図示の例では、流量制御部40は、ホルダ流路74上に位置し、試薬滴下ウェル11と連通している一の所定のデバイス流路23aの開口が該当する。

【0143】

これにより、試薬滴下ウェル11及びデバイス流路23aは、デバイス本体20における他の所定のデバイス流路23a、及びこの所定のデバイス流路23aを介して連通されるウェルとの連通が遮断される一方、デバイス10の外部に対しても密閉された状態が維持されるようになっている。

30

【0144】

その後、蓋体85が、自動若しくはユーザーの手動でホルダ71上に搭載されたデバイス10に対して施蓋される(ステップS4)。

【0145】

ここで、蓋体85の、デバイス10に対向する対向面に形成された試薬押し出し部88の凸形状は、試薬滴下ウェル11の椀形の凹部形状に係合可能に形成されている。例えば、試薬押し出し部88は、蓋体85の試薬押し出し部88以外の対向面がデバイス10のPTP包装シート30におけるポケット16以外のベースシート31(図2に示したベースシート31の上面)に当接する状態で、PTP包装シート30におけるベースシート31とトップシート32の厚さの合計分以上の隙間を試薬滴下ウェル11の内面との間に有して、試薬滴下ウェル11に遊嵌可能な大きさ・形状になっている。

40

【0146】

一方、試薬滴下ウェル11は、その開口の大きさが、トップシート32の対面するポケット開口被覆部分32c全体を、開口縁よりも内側に位置させること可能な大きさになっている。また、ベースシート31のポケット16は、試薬押し出し部88による押動によって当初椀形状が潰され、ポケット開口被覆部分32cが試薬滴下ウェル11内に膨出す

50

る際は、潰された椀形状が試薬滴下ウェル 11 の開口縁から外側へはみ出すことなく、試薬滴下ウェル 11 内へ押し込まれるような構造になっている。

【 0 1 4 7 】

蓋体 85 が、図 10 [ I ] に示すように、デバイス 10 に対して施蓋された上で、自動若しくはユーザーの手動でさらに押動され、デバイス 10 並びにホルダ 71 に対して押し付けられると、PTP 包装シート 30 のベースシート 31 に形成されているポケット 16 が、当接した試薬押し出し部 88 による押動によって当初の椀形状すなわち中空凸形状が潰されるのに伴い、トップシート 32 のポケット開口被覆部分 32c は試薬類 100 を介して押圧され、試薬滴下ウェル 11 内に撓んで膨出する。そして、試薬滴下ウェル 11 内に膨出したトップシート 32 のポケット開口被覆部分 32c は、試薬押し出し部 88 による押動によって試薬類 100 を介して伝達される押圧力の大きさがその撓み限界を超えることにより、試薬滴下ウェル 11 内で破断する。これにより、ポケット 16 内部の試薬類 100 がベースシート 31 におけるポケット開口被覆部分の破断部分を介してポケット 16 内部から流出又は流出可能になることによって、そのままデバイス本体 20 の試薬滴下ウェル 11 に滴下されることになる（ステップ S5）。

10

【 0 1 4 8 】

その際は、蓋体 85 の試薬押し出し部 88 の凸形状が試薬滴下ウェル 11 に遊嵌可能な大きさ・形状になっていること、試薬滴下ウェル 11 の開口の大きさがデバイス 10 のポケット開口被覆部分 32c 全体を含み得る大きさになっていること、デバイス 10 のポケット 16 が試薬滴下ウェル 11 内へ押し込まれるような構造になっていることにより、トップシート 32 の膨出するポケット開口被覆部分 32c が試薬滴下ウェル 11 内で破断する際には、ポケット 16 内に保存された試薬類の、試薬滴下ウェル 11 に対する滴下漏れを抑制できるようになっている。

20

【 0 1 4 9 】

そして、このトップシート 32 のポケット開口被覆部分 32c の、試薬滴下ウェル 11 内での破断によって、試薬滴下ウェル 11 内に滴下された試薬類は、試薬滴下ウェル 11 内でベースシート 31 に挟まれて圧迫された状態になっている。その際には、当初から試薬滴下ウェル 11 に密閉されていた空気は圧縮された状態になっている。

【 0 1 5 0 】

この試薬滴下ウェル 11 内にポケット 16 から試薬類 100 が滴下され、試薬滴下ウェル 11 内の圧力が上昇した状態において、突出変位している流路封止ピン 75 が退避変位させられ、減圧配管 76 によりホルダ流路 74 内の空気が排気されて取り除かれると、デバイス 10 における、ホルダ流路 74 の溝開口を取り囲む凸形状のリブよりも内側の、シート開口 24a を介してデバイス樹脂体シタ 23 が直接対面可能なメンブレン 25 部分が、メンブレン貼り合わせシート 24 と貼り合わされていないため、図 10 [ II ] に示すように、その内壁と当接するようにホルダ流路 74 内に膨出変形する。これにより、滴下によって試薬滴下ウェル 11 内に貯溜されている試薬類が、圧縮されたデバイス 10 内の雰囲気と一緒に、このホルダ流路 74 内に膨出変形したメンブレン 25 部分とデバイス樹脂体シタ 23 との間に生成されたホルダ流路空間 74s に流れ込むことになり、このホルダ流路 74 に直接、又は流量制御部 40 を介して同様に接続されている別のデバイス流路 23a に送液可能な状態になる。

30

40

【 0 1 5 1 】

したがって、本実施例のデバイス 10 では、試薬滴下ウェル 11 に対する試薬類の滴下も、試薬滴下ウェル 11 からの試薬類の移動準備も、試薬類がデバイス 10 の周りの外部雰囲気に触れることなく行うことができる。

【 0 1 5 2 】

次に、図 10 を基に説明した、デバイス 10 の内部において、PTP 包装シート 30 のポケット 16 に収められた試薬類 100 をデバイス本体 20 の試薬滴下ウェル 11 に滴下する手順の変形例について、図 11 に基づいて説明する。

【 0 1 5 3 】

50

図 1 1 は、デバイスの内部において、PTP 包装シートのポケットに収められた試薬類をデバイス本体の試薬滴下ウェルに滴下する手順の変形例の説明図である。

【0154】

図 1 1 [ I ] は、前述のステップ S 3 として述べた処理に該当し、図 1 1 [ II ] は、前述のステップ S 4 及びステップ S 5 として述べた処理に該当する。

【0155】

本実施例においては、デバイス 1 0 に対向する対向面に試薬押し出し部 8 8 ( 図 1 0 参照 ) が蓋体 8 5 に直接突設されて形成されているのではなく、蓋体 8 5 に対して自動若しくはユーザーの手動で変位自在に設けられていることを特徴とする。そのため、ステップ S 3 で、デバイス 1 0 が送液温調システム 6 0 のホルダ 7 1 にセットされた後、ステップ S 4 で、ホルダ 7 1 上に搭載されたデバイス 1 0 が自動若しくはユーザーの手動で蓋体 8 5 で施蓋された後に、ステップ S 5 では、試薬押し出し部 8 8 を蓋体 8 5 に対してその厚さ方向に沿って変位させることにより、ベースシート 3 0 のポケット 1 6 を試薬滴下ウェル 1 1 内に押しこむようになっている。

【0156】

これにより、試薬類 1 0 0 が滴下される効果に変わりはないが、試薬押し出し部 8 8 が独立駆動方式となったことで、デバイス 1 0 がセットされたホルダ 7 1 が蓋体 8 5 によって旋蓋されるタイミングと、試薬押し出し部 8 8 によってデバイス 1 0 のポケット 1 6 が押し潰されて試薬類 1 0 0 が滴下されるタイミングとが同時でなくとも良い所に利点がある。

【0157】

これは、プログラム制御によって試薬押し出し部 8 8 それぞれの駆動を個別にコントロールすれば、それぞれの試薬類 1 0 0 を使用する直前になって滴下することができるということであり、つまり使用する直前まで試薬滴下ウェル 1 1 に試薬類 1 0 0 を滴下したくない場合に有用である。

【0158】

この使用する直前まで P T P 包装シート 3 0 の内部に試薬類 1 0 0 を保存したいケースとして、例えば、以下のケースが一例として挙げられる。

【0159】

ケース 1 : 試薬類 1 0 0 が極めて微量であり、デバイス本体 2 0 の水蒸気透過性を考慮しなければならない場合。

【0160】

ケース 2 : 試薬類 1 0 0 が極めて微量であり、これに対してポケット 1 6 の容量が大きいため、ポケット 1 6 内部に試薬類 1 0 0 を封入する際、ポケット 1 6 内部を試薬類 1 0 0 で満たすことができず、空気を内包してしまうような場合。換言すれば、ユーザーがデバイス 1 0 を使用するまでの間に試薬類 1 0 0 の水分がポケット 1 6 内部の空気層に蒸発してしまい、蓋体 8 5 に冷却機構を取り付けておくことで、蒸発した試薬類の水分を結露させて戻さなくてはならないような場合。

【0161】

ケース 3 : 試薬類 1 0 0 が温度の影響を受けやすいために、蓋体 8 5 に冷却機構を取り付けておくことで、使用する直前まで冷却しておきたい場合。

【0162】

また、本実施例によれば、蓋体 8 5 に形成された試薬押し出し部 8 8 の案内孔 8 9 によって、デバイス 1 0 のポケット 1 6 は押し潰れるときの変形が規制され、押し潰されるポケット 1 6 部分のベースシート 3 1 の構成部が試薬滴下ウェル 1 1 の開口縁から外側へはみ出すことがなくなるので、ポケット 1 6 の形状及び材質について、潰された場合に試薬滴下ウェル 1 1 の開口縁から外側へはみ出すことなく、試薬滴下ウェル 1 1 内へ押し込まれるという制約が緩和され、PTP 包装シート 3 0 及びそのポケット 1 6 についての材料設計の自由度が増す。

【0163】

次に、デバイス10のPTP包装シート30のポケット16に収容する試薬類の収容形態についての変形例について、図12に基づいて説明する。

【0164】

図12は、デバイスを構成するPTP包装シートのポケットへの試薬類の収容形態に係る変形例の説明図である。

【0165】

ユーザーにデバイスを安価に提供するためには、ポケット16に封入される試薬量100の中、実際には使用されない試薬量分(以下、デッドボリュームとも称する)をできる限り小さくすることが重要になる。このため、必要な試薬量100が極めて微量な場合には、ポケット16内に、微量な試薬類100と共に、この試薬類100のデッドボリュームの代わりにオイル101を封入した構成になっている。

10

【0166】

これにより、微量な試薬類100の水分が蒸発してしまう等のこともなく、デバイス10のポケット16の押し潰しにより同じデバイスの試薬滴下ウェル11内に、試薬類100とオイル101との比重関係を利用して、試薬類100を効果的に滴下することができる。

【0167】

オイル101は、試薬類100が温調された時に化学反応を阻害しない組成のものが望ましく、一般的にはミネラルオイルがよく使われる。このミネラルオイルと試薬は混合しても比重の違いから短時間で分離する。さらに、図10及び図11において説明した方法と組み合わせると、水蒸気透過を抑え、また熱伝達をし易くする等の利点もある他、ポケット16から試薬類100が押し出されるときに液残りに含まれる試薬類の絶対量を低減する等が利点がある。

20

【0168】

次に、上述したデバイス10におけるデバイス流路23a間で、ホルダ流路74を使用した試薬類100の移動手順について、図13に基づいて説明する。

【0169】

図13は、デバイスの内部において、デバイス流路間でホルダ流路を使用して試薬類の移動手順の説明図である。

【0170】

送液元のデバイス流路23a1に貯溜されている試薬類100を送液先のデバイス流路23a2に送液する場合は、次に述べるような手順で移動させる。

30

【0171】

まず、送液元のデバイス流路23a1をホルダ流路74に対して遮断している流路封止ピン75を、突出状態から退避状態に変位させ、減圧配管76によりホルダ流路74内の空気を排気して取り除く。これにより、ホルダ流路74の溝開口を取り囲む凸形状のリブよりも内側の、シート開口24aを介してデバイス樹脂体シタ23が直接対面可能なメンブレン25部分が、メンブレン貼り合わせシート24が貼り合わされていないため、その内壁と当接するようにホルダ流路74内に膨出変形する。

【0172】

これにより、送液元のデバイス流路23a1に貯溜されている試薬類100が、このホルダ流路74内に膨出変形したメンブレン25部分とデバイス樹脂体シタ23との間に生成されたホルダ流路空間74s(図10[II]参照)に流れ込む。

40

【0173】

そして、デバイス流路23a1から試薬類100がホルダ流路空間74sに必要量だけ流れ込んだならば、送液元のデバイス流路23a1をホルダ流路74に対して遮断すべく、流路封止ピン75を、退避状態から突出状態に変位させる。

【0174】

次に、このホルダ流路空間74sに貯溜された試薬類100を送液先のデバイス流路23a2に送液するために、送液先のデバイス流路23a2をホルダ流路74に対して遮断

50

している流路封止ピン 75 を、突出状態から退避状態に変位させて、加圧配管 77 によりホルダ流路 74 内に膨出変形したメンブレン 25 部分とホルダ流路 74 の溝壁との空間に空気を導入してホルダ流路空間 74 s を圧縮して、ホルダ流路空間 74 s に貯溜された試薬類 100 を送液先のデバイス流路 23 a 2 に供給する。

【0175】

したがって、デバイス 10 においては、このような移動手順を適用することにより、所定のウェルと所定のデバイス流路との間等で、試薬類等の給液又は送液を行い得るようになっている。

【0176】

以上、本発明に係る生化学用試薬類保存デバイス、及び生化学用分析装置の一実施の形態について、STR 解析の前処理プロセスを例に説明したが、その具体的な態様については先に説明した変形例に限られることなく、種々の変形例が適用可能である。

【0177】

例えば、デバイス 10 については、前述の実施例では、図 1 で示すように、デバイス本体 20 は PTP 包装シート 30 との貼り合わせを行うことで密閉されて提供されるように構成した。具体的には、図 2 で示すデバイス本体 20 を構成するデバイス樹脂体ウエ 21 と、図 3 で示す PTP 包装シート 30 を構成するトップシート 32 とが貼り合わせた構成として説明した。

【0178】

これは PTP 包装シート 30 内部に保存した試薬とデバイス 10 をセットでユーザーに提供する場合には効率が良いが、デバイス 10 の消費が多く、一日に何度も使用するユーザーに提供することを考えると、デバイス本体 20 の体積分だけ保存場所を余計に使うデメリットがある。多くの試薬類は、保存温度として 2 ~ 8 付近を要求することが多く、ユーザーは冷蔵庫を用意しなければならないことが多い。

【0179】

これを解決する別の形態の 1 つとしては、デバイス本体 20 もトップシート 32 と類似のシートを貼り合わせて密封した上で、デバイス本体 20 と PTP 包装シート 30 とを分離して提供することが考えられる。

【0180】

分離して提供する際には、ユーザーの手元でデバイス本体 20 と PTP 包装シート 30 とが貼り合わせを行えるよう、少なくともどちらか一方には熱溶着や接着等ができるように工夫をし、ユーザーの手元で溶着できるような装置又は治具等に工夫をしておく必要がある。例えば、熱溶着の場合には前述のステップ S3 及びステップ S4 の工程で蓋体 85 が装着される際に、蓋体 85 が熱源を備えており、溶着される等が 1 つの例である。

【0181】

または、前述のステップ S3 及びステップ S4 の工程において、デバイス本体 20 と PTP 包装シート 30 との密封が確保されるようであれば、押し付けるだけでも構わない。

【0182】

これにより、デバイス本体 20 も使用時まで密封状態を保ったままユーザーに提供される一方で、試薬を内包した PTP 包装シート 30 のみを温度管理された環境下で保存すればよいシステムが実現可能である。

【符号の説明】

【0183】

10 デバイス、 11 試薬滴下ウェル、 12 攪拌ウェル、 13 廃液ウェル、 14 サンプル封入ウェル、 15 検出ウェル、 16 ポケット、 17 貫通穴、 19 位置決め貫通穴、 20 デバイス本体、 21 デバイス樹脂体ウエ、 21 a ウェル通路、 21 b 位置決め貫通孔、 22 樹脂体貼り合わせシート、 22 a シート連通孔、 22 b 位置決め貫通孔、 23 デバイス樹脂体シタ、 23 a デバイス流路、 23 b 位置決め貫通孔、 23 c 被温調部、 24 メンブレン貼り合わせシート、 24 a シート開口、 24 b 位置決め貫通孔、 25 メ

10

20

30

40

50

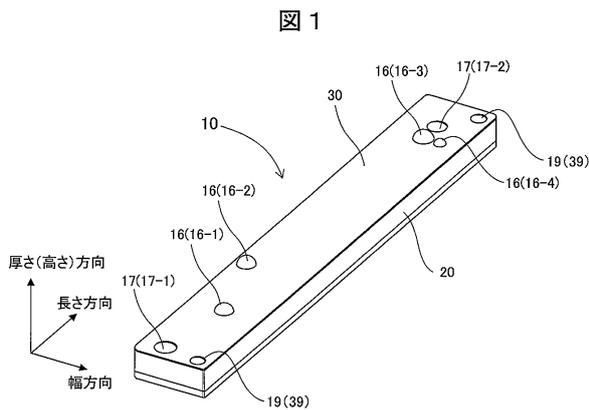
ンブレン、 25 b 位置決め貫通孔、 29 位置決め貫通穴、 30 PTP包装シート、 31 ベースシート、 31 a 貫通孔、 31 b 位置決め貫通孔、 32 トップシート、 32 a 貫通孔、 32 b 位置決め貫通孔、 32 c ポケット開口被覆部分、 39 位置決め貫通穴、 40 流量制御部、 51 サンプル、 52 プライマーミックス、 53 マスターミックス、 54 ホルムアミド、 55 ネガティブコントロールDNA、 56 ポジティブコントロールDNA、 57 アレリックラダー、 58 サイズスタンダード用フラグメントDNA、 60 送液温調システム、 70 ホルダユニット、 71 ホルダ、 72 空気圧配管コネクタ、 73 位置決めピン、 74 ホルダ流路、 75 流路封止ピン、 76 減圧配管、 77 加圧配管、 80 温調ユニット、 81 温調アルミブロック、 82 放熱フィン、 83 空冷ファン、 85 蓋体、 86 保温システム取り付け部、 87 ねじ孔、 88 試薬押し出し部、 89 案内孔、 100 試薬類、 101 オイル

10

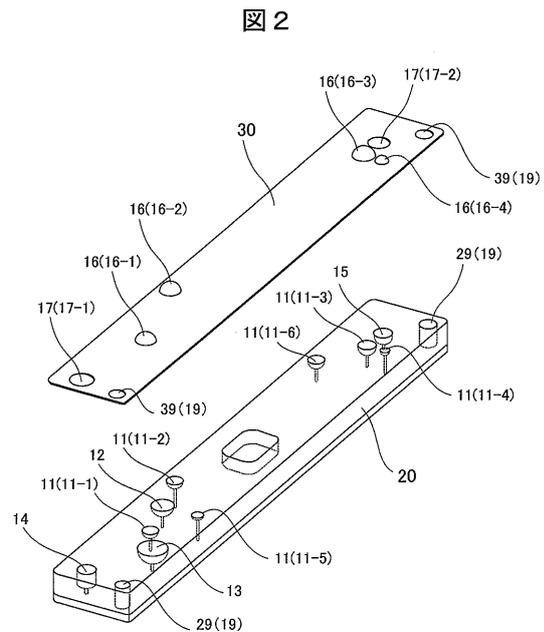
【0184】

本明細書で引用した全ての刊行物、特許および特許出願をそのまま参考として本明細書にとり入れるものとする。

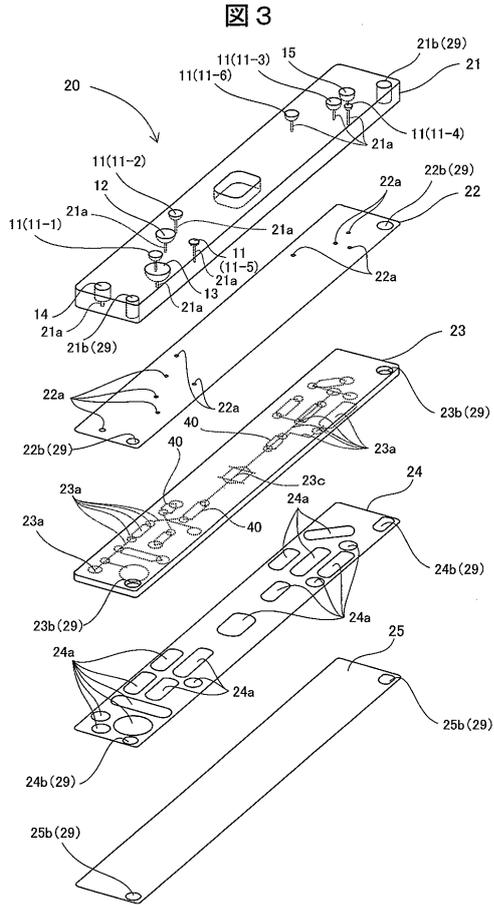
【図1】



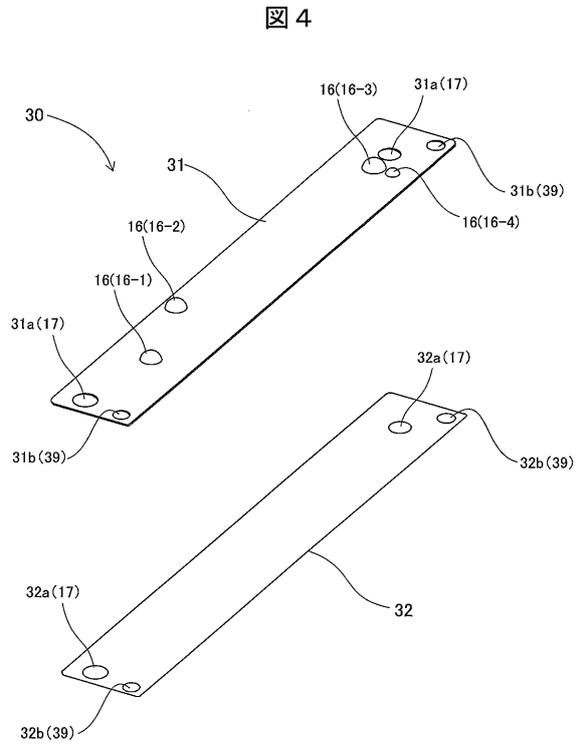
【図2】



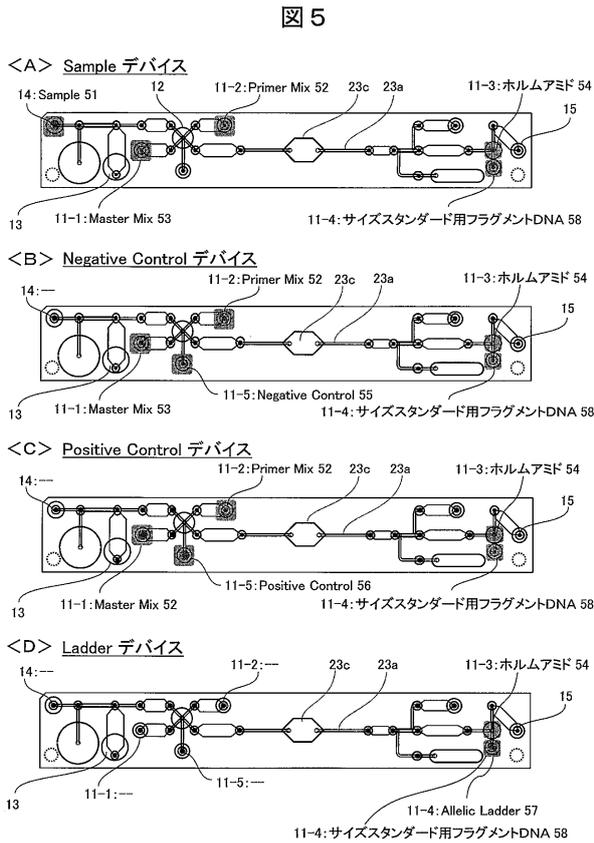
【図3】



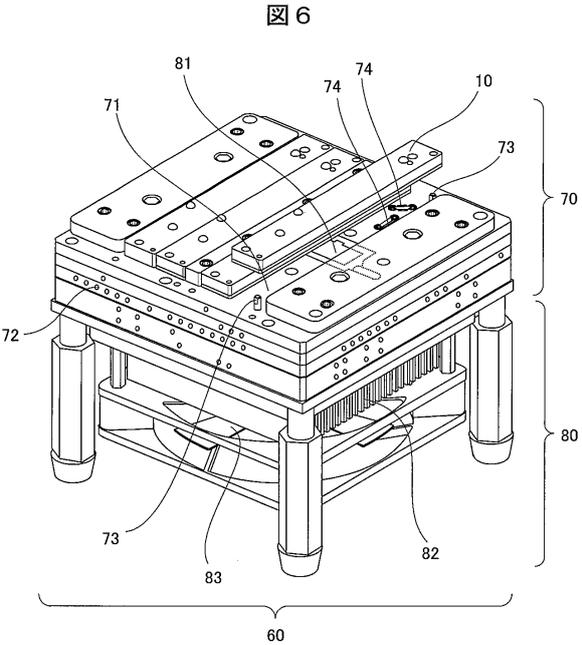
【図4】



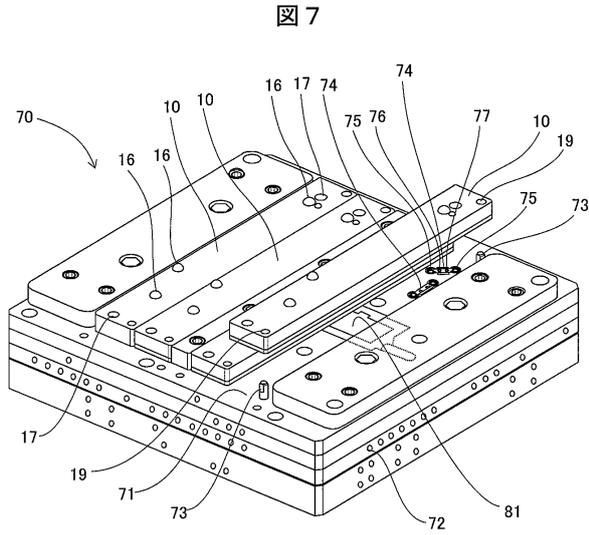
【図5】



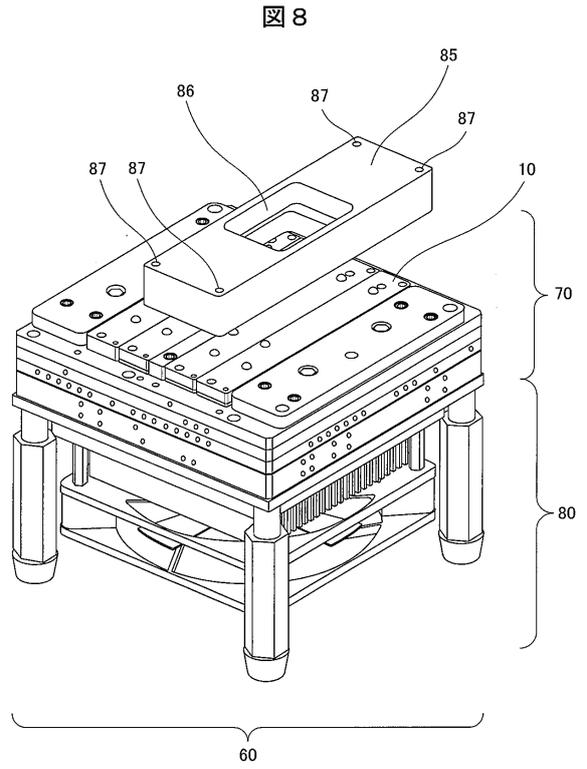
【図6】



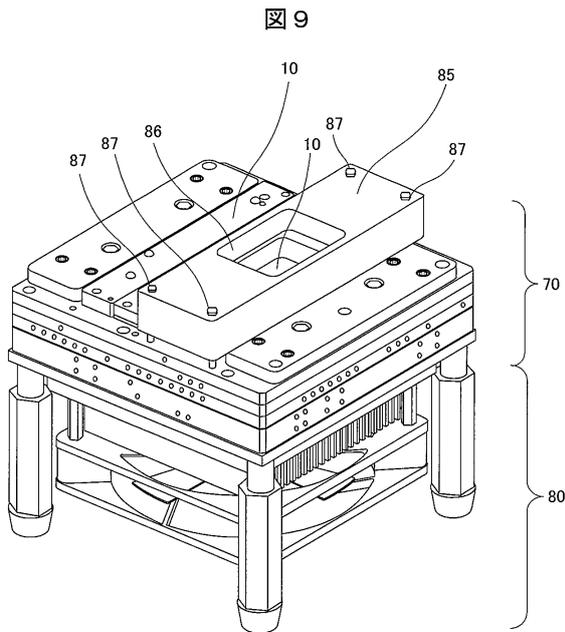
【図7】



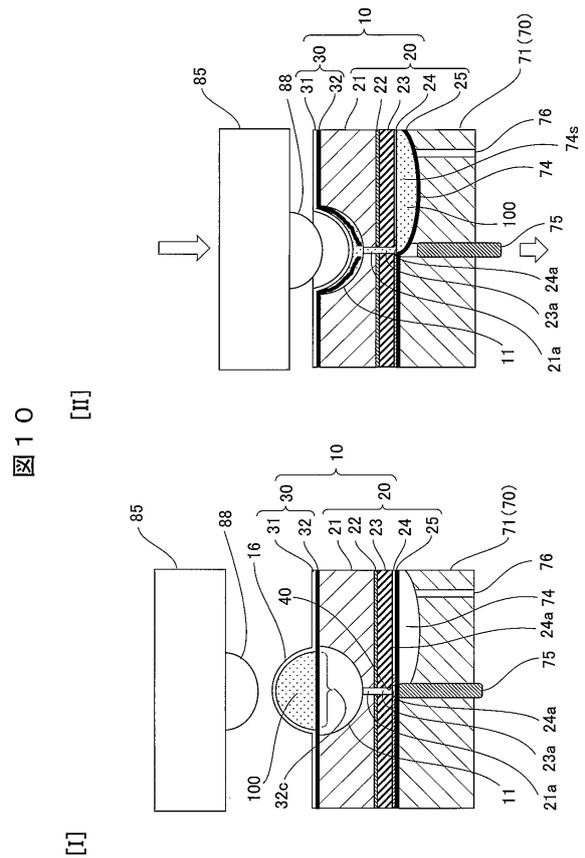
【図8】



【図9】



【図10】

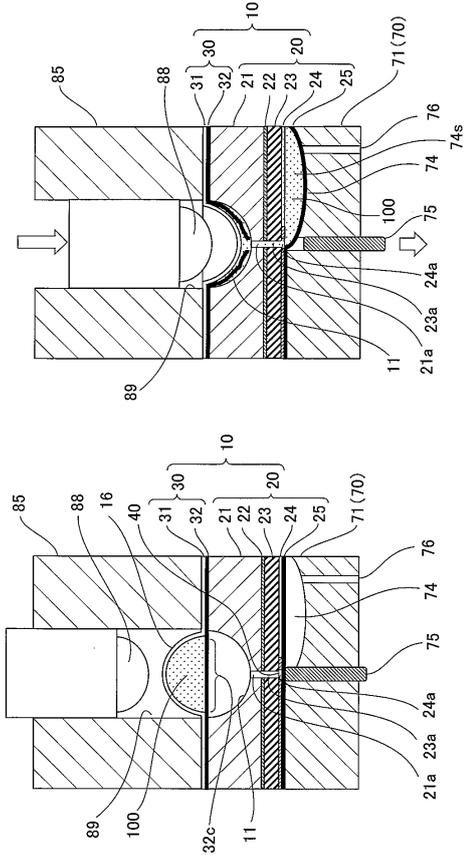


【図 1 1】

図 1 1

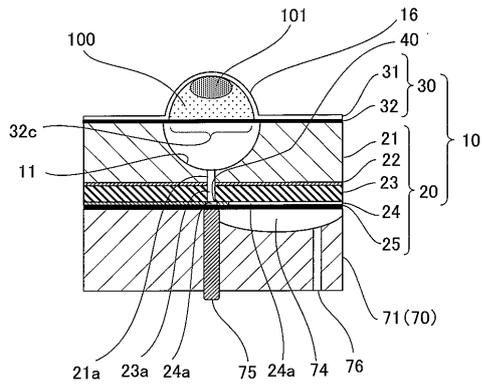
[II]

[I]



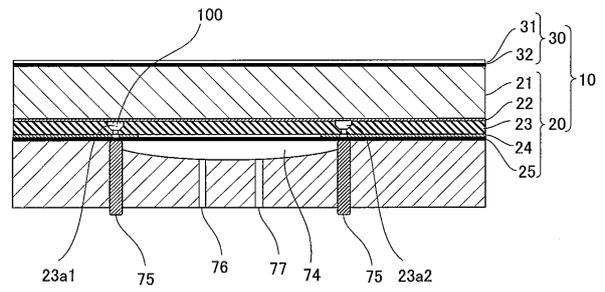
【図 1 2】

図 1 2



【図 1 3】

図 1 3



---

フロントページの続き

- (72)発明者 山下 達也  
東京都港区西新橋一丁目24番14号 株式会社日立ハイテクノロジーズ内
- (72)発明者 児玉 佳孝  
東京都港区西新橋一丁目24番14号 株式会社日立ハイテクノロジーズ内

審査官 福田 裕司

- (56)参考文献 特公昭53-5555(JP, B1)  
特開2011-47755(JP, A)  
特表2011-524313(JP, A)  
特開2010-137215(JP, A)  
特表2011-524815(JP, A)  
再公表特許第2012/147636(JP, A1)  
再公表特許第2013/042435(JP, A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
- |      |               |
|------|---------------|
| G01N | 35/00 - 37/00 |
| C12M | 1/00          |