

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4554365号  
(P4554365)

(45) 発行日 平成22年9月29日(2010.9.29)

(24) 登録日 平成22年7月23日(2010.7.23)

(51) Int.Cl.	F I		
<b>GO 1 N 27/447 (2006.01)</b>	GO 1 N 27/26	3 1 1 C	
	GO 1 N 27/26	3 1 1 B	
	GO 1 N 27/26	3 1 5 D	
	GO 1 N 27/26	3 1 5 H	

請求項の数 40 (全 39 頁)

(21) 出願番号	特願2004-536473 (P2004-536473)	(73) 特許権者	591135163
(86) (22) 出願日	平成15年9月10日(2003.9.10)		テンブル・ユニバーシティ・オブ・ザ・コ
(65) 公表番号	特表2005-538381 (P2005-538381A)		モンウェルス・システム・オブ・ハイアー
(43) 公表日	平成17年12月15日(2005.12.15)		・エデュケーション
(86) 国際出願番号	PCT/US2003/028448		TEMPLE UNIVERSITY-O
(87) 国際公開番号	W02004/025252		F THE COMMONWEALTH
(87) 国際公開日	平成16年3月25日(2004.3.25)		SYSTEM OF HIGHER ED
審査請求日	平成18年7月18日(2006.7.18)		UCATION
(31) 優先権主張番号	60/409,797		アメリカ合衆国19126ペンシルベニア
(32) 優先日	平成14年9月11日(2002.9.11)		州フィラデルフィア、ブロード・ストリー
(33) 優先権主張国	米国 (US)		ト・アンド・モントゴメリ・アベニュー
(31) 優先権主張番号	60/442,635		(番地なし)
(32) 優先日	平成15年1月24日(2003.1.24)	(74) 代理人	110000523
(33) 優先権主張国	米国 (US)		アクシス国際特許業務法人

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 高処理能力電気泳動分離のための自動化システム

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

上部及び下部を有し、かつ使用時に電気泳動装置に結合されるように適合されるカセットであって：

各々が液体を受容するように構成され、カセット内に互いに間隔を開けて配置されて形成された少なくとも2つの液体貯水容器；

前記液体貯水容器の間に配置された基体支持；

少なくとも1つの前記貯水容器と流体の伝達が可能で、電気泳動装置に結合された際に緩衝液源と自動的に接続するため、前記カセットの外表面まで延びる少なくとも1つのポート；

前記各液体貯水容器に配置された少なくとも1つの電極；及び、

前記カセットの外表面に配置された少なくとも1つの電気接点であって、該電気接点と前記電極との間に電流が流れることを可能にするように前記少なくとも1つの電極に電氣的に接続されている電気接点を備え、

前記電気接点は、カセットが電気泳動装置に結合された際に電源と自動的に接続するように適合され、

前記上部はカバーを含み、前記下部は本体部を含み、カバーは本体部に取り付け可能であり、前記ポート及び電気接点は、カバーが本体部に取り付けられた際に接続のために本体部外からアクセス可能であるカセット。

【請求項2】

前記基体支持に配置された電気泳動基体であって、各々が前記液体貯水容器の対応する1つまで延びる少なくとも2つの端部を備えた電気泳動基体をさらに備え、

使用時に緩衝液の漏れを防ぐため、カセットの前記カバーと本体部との間を液密封止を形成する封止がカバーと本体部との間にある、請求項1に記載のカセット。

【請求項3】

前記カセットに形成された4つの液体貯水容器を備え；

各貯水容器に1つずつ配置された4つの電極及び4つの電気接点を備え、各電極が隣接する電極に対して直角に配置されており、カセットの外面に配置された別個の電気接点に電氣的に接続されており；さらに、

少なくとも2つの液体を供給及び除去するためのポート及び少なくとも1つの気体を排気するためのポートを備え、該各液体ポートが関連した貯水容器または隣接していない関連した貯水容器の組とカセットの外表面との間に流体の伝達を与え、該排気ポートが気体の通過のために少なくとも1つの貯水容器とカセットの外表面との間に流体の伝達を与える、請求項1に記載のカセット。

10

【請求項4】

上部に形成された少なくとも2つのポートを備え、該各ポートが前記液体貯水容器または隣接していない前記貯水容器の組とカセットの外表面との間に延び、カセットの外部と前記貯水容器または隣接していない前記貯水容器の組との間に気体の流れを可能にし；

下部に形成された少なくとも2つのポートを備え、該各ポートが前記貯水容器または隣接していない前記貯水容器の組とカセットの外表面との間に延び、カセットの外部と前記貯水容器または隣接していない前記貯水容器の組との間に流体の流れを可能にし；さらに、

下部に形成された少なくとも2つの電気接点を備え、該各電気接点が別個の液体貯水容器または隣接していない液体貯水容器の組に電氣的に接続されている、請求項1に記載のカセット。

20

【請求項5】

前記上部が前記液体貯水容器の間に流体を受容するように構成される基体貯水容器を画定するように、前記基体支持から間隔を開けて配置されており；さらに、

前記基体貯水容器への、または基体貯水容器からの流体の通過を可能にする、前記上部に形成された付加的なポートを備える、請求項4に記載のカセット。

【請求項6】

前記上部に形成された前記ポートが気体の流れを可能にし；

前記基体貯水容器からの流体の通過のために、前記基体貯水容器とカセットの外表面との間に流体の伝達を与える、前記基体支持に形成されたポートを備える、請求項5に記載のカセット。

30

【請求項7】

前記上部が前記下部に結合したときに、前記上部の少なくとも一部が前記基体支持に対して可動である、請求項1に記載のカセット。

【請求項8】

前記上部の前記可動部分が前記基体支持の少なくとも一部を覆うカバーであり；さらに、

前記カバーの移動性が前記カバーの周囲の縁と前記上部の縁との間に配置された弾性部材によって与えられ、前記弾性部材が、前記カバーを前記基体支持から引き離すようにバイアスがかけられている、請求項7に記載のカセット。

40

【請求項9】

前記上部が前記下部に結合したときに、前記上部全体が前記基体支持に対して移動可能である、請求項7に記載のカセット。

【請求項10】

前記移動性が前記上部と前記下部との間に配置された可撓性のパッキンによって与えられる、請求項9に記載のカセット。

【請求項11】

50

前記移動性が前記上部と前記下部との間に取り付けられたバネによって与えられる、請求項 9 に記載のカセット。

【請求項 12】

前記液体貯水容器が前記上部と前記下部との間に配置された少なくとも 1 つのパッキンから形成され、前記パッキンが少なくとも 2 つの間隔の開けられた切り抜き部を有し、各切り抜き部が貯水容器の少なくとも一部を画定する、請求項 1 に記載のカセット。

【請求項 13】

少なくとも 1 つの前記パッキンが前記基体支持の上に第 3 の切り抜き部を有し、前記切り抜き部が流体を受容するように構成される基体貯水容器を画定する、請求項 12 に記載のカセット。

10

【請求項 14】

前記少なくとも 1 つのパッキンが前記上部の一部に取り付けられている、請求項 12 に記載のカセット。

【請求項 15】

前記基体支持からの熱伝導を与えるために、前記基体支持に取り付けられたヒートシンクをさらに備える、請求項 1 に記載のカセット。

【請求項 16】

前記液体ポート及び前記少なくとも 1 つ排気ポートが全て前記下部の 1 つの側面または底面まで延び、前記電気接点が前記下部の同じ側面または底面に配置されている、請求項 3 に記載のカセット。

20

【請求項 17】

前記液体ポート及び前記少なくとも 1 つ排気ポートが全て前記下部の 1 つの側面または底面まで延び、前記電気接点が前記下部の同じ側面または底面に配置されている、請求項 4 に記載のカセット。

【請求項 18】

前記基体支持上に配置され、前記液体貯水容器まで延びる多孔性層をさらに備える、請求項 1 に記載のカセット。

【請求項 19】

前記基体支持が前記本体部に対して可動である、請求項 1 に記載のカセット。

【請求項 20】

移動可能な取り付けが、前記基体支持が前記本体部の横方向にスライドすることを可能にする、請求項 1 に記載のカセット。

30

【請求項 21】

使用時に電気泳動装置に結合されるように適合される、電気泳動装置に使用するためのカセットであって：

カバー；

前記カバーに対して可動な状態に結合可能な本体部；

各々が液体を受容するように構成され、カセット内の前記カバーと前記本体部との間に、互いに間隔を開けて配置されて形成された少なくとも 2 つの液体貯水容器；

前記本体部の前記液体貯水容器の間に配置された基体支持；

40

電気泳動装置に結合された際に緩衝液源と自動的に接続するように適合された、前記本体部に形成された少なくとも 2 つの液体ポートであって、各々が関連した液体貯水容器または隣接していない液体貯水容器の組とカセットの外部との間で流体を誘導するために、前記液体貯水容器または隣接していない液体貯水容器の組と前記本体部の外面との間に延びる液体ポート；

前記本体部に形成された少なくとも 2 つの排気ポートであって、各々が関連した液体貯水容器または隣接していない液体貯水容器の組とカセットの外部との間で気体を誘導するために、前記液体貯水容器または隣接していない液体貯水容器の組とカセットの外面との間に延びる排気ポート；

前記各液体貯水容器に配置された少なくとも 1 つの電極；及び、

50

カセットが電気泳動装置に結合された際に電源と自動的に接続するように適合された、前記カセットの外面に配置された少なくとも1つの電気接点であって、該電気接点と前記電極との間に電流が流れることを可能にするように前記電極に電氣的に接続されている電気接点を備えるカセット。

【請求項22】

前記基体支持に配置された電気泳動基体であって、各々が前記液体貯水容器の対応する1つまで延びる少なくとも2つの端部を備えた電気泳動基体をさらに備える、請求項21に記載のカセット。

【請求項23】

カセットに形成された4つの液体貯水容器を備え、各貯水容器は隣接する貯水容器に対して実質的に直角に配置されており、

前記本体部に複数の液体ポートが形成され、各液体ポートは関連した液体貯水容器と外面との間に延び、

前記カバーに複数の排気ポートが形成され、各排気ポートは関連した液体貯水容器と外面との間に延び、

複数の電極があり、各電極はカセットの外面に形成された関連する電気接点を有する、請求項21に記載のカセット。

【請求項24】

前記液体ポート及び前記少なくとも1つ排気ポートが前記本体部の1つの側面または底面まで延び、前記電気接点が前記本体部の同じ側面または底面に配置されている、請求項23に記載のカセット。

【請求項25】

前記カバーの一部が前記液体貯水容器の間に基体貯水容器を画定するように、前記基体支持の上に、基体支持から間隔を開けて配置され；さらに、

前記本体部に形成された基体液体ポート及び前記カバーに形成された基体排気ポートをさらに備え、前記基体液体ポート及び基体排気ポートが前記基体貯水容器とカセットの外面の間に延びる、請求項21に記載のカセット。

【請求項26】

前記液体ポート及び前記少なくとも1つ排気ポートが前記本体部の1つの側面または底面まで延び、少なくとも1つの前記電気接点が前記本体部の同じ側面または底面に配置されている、請求項25に記載のカセット。

【請求項27】

前記カバーが前記本体部に取り付けられたとき、前記カバーの少なくとも一部が前記基体支持に対して可動になるように取り付けられ、前記取り付けが、前記可動部分が前記基体支持から引き離されるようにバイアスがかけられている、請求項21に記載のカセット。

【請求項28】

前記取り付けが前記カバーの可動部分と前記カバーの残りの部分との間に配置された可撓性のパッキンである、請求項27に記載のカセット。

【請求項29】

前記取り付けが前記カバーと前記本体部の間に配置されたバネである、請求項27に記載のカセット。

【請求項30】

前記液体貯水容器が前記カバーと前記本体部との間に配置された少なくとも1つのパッキンから形成され、前記パッキンが少なくとも2つの間隔の開けられた切り抜き部を有し、各切り抜き部が貯水容器の少なくとも一部を画定する、請求項21に記載のカセット。

【請求項31】

前記基体支持からの熱伝導のために、前記基体支持に取り付けられたヒートシンクをさらに備える、請求項21に記載のカセット。

【請求項32】

10

20

30

40

50

前記基体支持上に配置され、前記貯水容器まで延びる多孔性層をさらに備える、請求項 21 に記載のカセット。

【請求項 33】

前記基体支持が取り外し可能な状態で前記本体部に取り付けられている、請求項 21 に記載のカセット。

【請求項 34】

前記取り外し可能な取り付けが、前記基体支持が前記本体部の横方向にスライドすることを可能にする、請求項 21 に記載のカセット。

【請求項 35】

電気泳動を実施するための方法であって：

10

カバー及び本体部を備えたカセットであって、前記カバーと前記本体部との間で、基体支持によって互いに間隔を開けて配置されて形成された第 1 及び第 2 の液体貯水容器、前記基体支持上に配置され、各液体貯水容器内に配置される両端を有する基体、及び各貯水容器に配置された電極を含むカセットを準備すること；

カセットを受容するためのドッキングステーション、液体緩衝液源、廃物容器及び電源を備えた電気泳動装置を準備すること；

前記液体緩衝液源及び廃物容器が前記カセットの貯水容器と流体的に接続し、前記電源が前記電極と電氣的に接続するように、前記カセットを前記装置の前記ドッキングステーションに結合させること；

試験されるサンプルを前記基体に配置すること；

20

前記貯水容器を前記貯水容器に配置された前記基体の端部の高さ以上の高さまで前記貯水容器を充填するために、前記装置から第 1 及び第 2 貯水容器に緩衝液を供給すること；

前記基体を飽和させること；

分離処理を実施するために前記装置から前記貯水容器の前記電極に電力を供給すること；

前記電極への電力を停止すること；

使用された緩衝液を前記貯水容器から装置の前記廃物容器に誘導すること；及び、

前記基体の分離を分析することのステップを含む方法。

【請求項 36】

2次元の電気泳動を実施するための方法であって：

30

カバー及び本体部を備えたカセットであって、前記カバーと前記本体部との間に配置され、互いに直交する、互いに間隔を開けて配置された第 1 次元液体貯水容器の組及び互いに間隔を開けて配置された第 2 次元液体貯水容器の組、前記各組の前記液体貯水容器の間に配置された基体支持、前記基体支持に配置され、各々が各液体貯水容器内に配置される 4 つの測部を有する基体、及び各貯水容器に配置された電極を含むカセットを準備すること；

カセットを受容するためのドッキングステーション、少なくとも 1 つの液体緩衝液源、廃物容器及び電源を備えた電気泳動装置を準備すること；

前記液体緩衝液源及び廃物容器が前記カセットの貯水容器と流体的に接続し、前記電源が前記電極と電氣的に接続するように、前記カセットを前記装置の前記ドッキングステーションに結合させること；

40

試験されるサンプルを前記基体に配置すること；

前記貯水容器を前記貯水容器に配置された前記基体の端部の高さ以上の高さまで前記貯水容器を充填するために、前記装置の液体緩衝液源から第 1 次元液体貯水容器に第 1 緩衝液を供給すること；

前記基体を第 1 緩衝液で飽和させること；

第 1 次元分離を実施するために前記装置から第 1 次元液体貯水容器の前記電極に電力を供給すること；

前記電極への電力を停止すること；

使用された第 1 緩衝液を第 1 次元液体貯水容器から装置の前記廃物容器に誘導すること

50

;

前記貯水容器を前記貯水容器に配置された前記基体の端部の高さ以上の高さまで前記貯水容器を充填するために、前記装置の液体緩衝液源から第2次元液体貯水容器に第2緩衝液を供給すること；

前記基体を第2緩衝液で飽和させること；

第2次元分離を実施するために前記装置から第2次元液体貯水容器の前記電極に電力を供給すること；

前記電極への電力を停止すること；

使用された第2緩衝液を第2次元液体貯水容器から装置の前記廃物容器に誘導すること；及び、

前記基体の分離を分析することのステップを含む方法。

10

#### 【請求項37】

電気泳動を実施するための方法であって；

第1点から第2点まで延びる基体支持を含む運搬システム、第1点と第2点の間で前記運搬システムに沿って、互いに間隔を開けて配置された第1及び第2の液体貯水容器、前記基体支持上に互いに間隔を開けて配置され、両端を有する複数の基体、及び各貯水容器に配置された電極を含むカセットを準備すること；

液体緩衝液源、廃物容器、及び電源を準備すること；

試験されるサンプルを前記基体に配置すること；

第1の高さまで前記貯水容器を充填するために、前記液体緩衝液源から第1及び第2貯水容器に緩衝液を供給すること；

20

前記基体支持を移送すること；

前記基体を緩衝液で飽和させるために、前記基体支持の各基体を液体緩衝液の前記第1高さより低い位置で第1貯水容器を通過させること；

前記基体を第1貯水容器外に移送すること；

前記基体が第1貯水容器と第2貯水容器の間にあり、前記基体の端部がまだ各貯水容器に配置されているときに、第1及び第2貯水容器の前記電極に電力を印加すること；

前記電極への電力を停止すること；

使用された緩衝液を前記貯水容器から装置の前記廃物容器に誘導すること；

前記基体を分離後の処理のための場所に移送すること；及び、

30

前記基体の分離を分析することのステップを含む方法。

#### 【請求項38】

2次元の電気泳動を実施するための方法であって；

カバー及び本体部を備えたカセットであって、前記カバーと前記本体部との間に、互いに間隔を開けて配置された液体貯水容器の組、前記液体貯水容器の間に配置された基体支持、前記基体支持に配置され、4つの側部を有し、該4つの側部のうち2つが前記液体貯水容器内に配置されている基体、及び各貯水容器に配置された電極を含むカセットを準備すること；

カセットを受容するためのドッキングステーション、少なくとも1つの液体緩衝液源、廃物容器及び電源を備えた電気泳動装置を準備すること；

40

前記液体緩衝液源及び廃物容器が前記カセットの貯水容器と流体的に接続し、前記電源が前記電極と電氣的に接続するように、前記カセットを前記装置の前記ドッキングステーションに結合させること；

試験されるサンプルを前記基体に配置すること；

前記貯水容器を前記貯水容器に配置された前記基体の端部の高さ以上の高さまで前記貯水容器を充填するために、前記装置から前記液体貯水容器に緩衝液を供給すること；

前記基体を第1緩衝液で飽和させること；

第1次元分離を実施するために前記装置から前記電極に電力を供給すること；

前記電極への電力を停止すること；

前記基体をカセットから取り外し、前記基体を90度回転させ、さらに残りの2つの側

50

部が前記貯水容器内に配置されるように前記基体をカセットに再配置すること；  
 第2次元分離を実施するために前記装置から前記電極に電力を供給すること；  
 前記電極への電力を停止すること；  
 使用された緩衝液を前記液体貯水容器から装置の前記廃物容器に誘導すること；及び、  
 前記基体の分離を分析することのステップを含む方法。

【請求項39】

試験される電気泳動基体を収容するカセットを受容するためのドッキングステーション

;

前記ドッキングステーションに配置された電気接点；

少なくとも1つの緩衝液源；

廃物容器；

少なくとも1つの気体源；

前記ドッキングステーションに配置された少なくとも1つのディスペンサーと、前記緩衝液源から前記ディスペンサーに液体を移送し、前記ドッキングステーションから前記廃物容器に廃物を移送するための複数の導管と、前記ディスペンサーを通る流れを制御するための少なくとも1つの弁とを含む液体マニホールド；

前記ドッキングステーションに配置された少なくとも1つのディスペンサーと、前記気体源と前記ディスペンサーとの間で気体を移送するための少なくとも1つ導管と、前記ディスペンサーを通る流れを制御するための少なくとも1つの弁とを含む気体マニホールド；及び、

前記弁の動作を制御するための制御器を備え、

前記カセットは、カバーと本体部との間に配置された間隔の開けられた液体貯水容器の組を含み、これら液体貯水容器間に基体支持が配置され、基体支持に電気泳動基体が配置され、

前記電気接点は、電源から前記ドッキングステーションを通じて電流を供給可能なように該電源に電氣的に接続可能であり、かつ、前記カセットが該ドッキングステーションに結合された際に該ドッキングステーションから該カセットへと電流を伝達するために該カセットにおける接点と電氣的に接続するように構成される電気泳動装置。

【請求項40】

試験される電気泳動基体を収容するカセットを受容するためのドッキングステーション

;

前記ドッキングステーションに配置された電気接点；

少なくとも1つの緩衝液源；

廃物容器；

分離後の溶液源；

少なくとも1つの気体源；

前記ドッキングステーションに配置された複数のディスペンサーと、前記緩衝液源に接続するための第1の導管の組と、廃物容器と、前記分離後の溶液源とを含む液体マニホールド；

各第1導管に接続する第1弁；

各弁に接続する第2の導管の組；

各第2導管に接続する第2弁；

各々が第2弁をディスペンサーに接続する第3の導管の組；

前記ドッキングステーションに配置された少なくとも1つのディスペンサーと、前記気体源と前記ディスペンサーとの間で気体を移送するための少なくとも1つ導管と、前記ディスペンサーを通る流れを制御するための少なくとも1つの弁とを含む気体マニホールド；及び、

前記弁の動作を制御するための制御器を備え、

前記カセットは、カバーと本体部との間に配置された間隔の開けられた液体貯水容器の組を含み、これら液体貯水容器間に基体支持が配置され、基体支持に電気泳動基体が配置

10

20

30

40

50

され、

前記電気接点は、電源から前記ドッキングステーションを通じて電流を供給可能なように該電源に電氣的に接続可能であり、かつ、前記カセットが該ドッキングステーションに結合された際に該ドッキングステーションから該カセットへと電流を伝達するために該カセットにおける接点と電氣的に接続するように構成される電気泳動装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は電気泳動分離のための自動化システムに関する。

本発明は2002年9月11日に出願された米国特許出願No.60/409,797及び2003年1月24日に  
10 出願された米国特許出願No.60/442,635の優先権を主張し、それらの全文は本願に参照として取り込まれる。

【背景技術】

【0002】

分子種、特に、蛋白質、核酸、DNA等の複雑な混合物を分離するためにゲルの電気泳動が広く使用されている。電気泳動を実施するためには、基本的に、1次元と2次元の2つの方法が存在する。最も簡単な形式において、1次元(「1D」)ゲル電気泳動は通常以下の工程を含む。(1)分離するサンプルを分離用のゲルスラブ(または、ゲル板、以下、単に「ゲル」と呼ぶ)の縁に沿って、または縁の付近に配置する。(2)一方のウェル(または、貯水容器)内の電気泳動用緩衝液がサンプルが配置されている縁に接するよう  
20 にし、第2のウェル内の電気泳動緩衝液がゲルの反対側の縁に接するようにする。そして(3)各ウェルに浸漬された電極に電圧差(以下、単に「電圧」と呼ぶ)を適用する。電圧の適用はゲルに電場が確立することを生じさせる。電場は次に、ゲル内の各サンプルの分子種が異なった速度で移動することを引き起こす。移動の速度は分子の形状及び(または)分子種の電荷、及び(または)ゲル及び緩衝液(または、バッファ)の種類に依存して決まる。移動が完了した後、染色ステップが実施され、そこにおいて、分離された分子種はポリフッ化ビニリデン(「PVDF」)の薄膜(核酸の場合にはナイロンの薄膜)に写され(または、転写され)、染料で変色させることによって露呈される。

【0003】

ここ最近、ゲル電気泳動の実施を伴う処理は商業上入手可能な成形済ゲルの使用によっ  
30 て大幅に簡略化されるようになってきている。これが存在する前は、ゲルは試験室で必要に応じて作製されていた。ゲルは通常、非常にもろいので、ゲルの製造者から試験室への移送中や格納中にゲルを保護する必要がある。商業上入手可能な成形済ゲルの多くは剛性の保護用プラスチックまたはガラスプレートに挟まれた状態で販売されるが、いくつかのものは単に可撓性のプラスチック裏材だけを備え、真空封止状のバッグに格納される。また、製造者のなかにはゲルをカセットに入れて供給するものもある。ゲル電気泳動の分野において、用語「カセット」とは、一般に、その中にゲルが配置されている剛性の構造を意味する。このようなカセットはゲルを保護するだけでなく、電気泳動処理の前、処理中、及び処理後にゲルを移送するための便利な構造を与える。

【0004】

上述した電気泳動処理を実施するためのステップは垂直方向または水平方向で実施することができる。垂直方向のゲル電気泳動の場合、ゲルは通常、両端が開いたカセット内に配置される。各端部は緩衝液を格納している、異なったウェルと流体の接続が可能な状態にされる。一方のウェルは通常、カセットの上側に配置され、他方のウェルは下側に配置される。カセットは多くの場合、上側の緩衝液ウェルの一方の壁の一部として利用される。垂直電気泳動処理で使用される典型的なカセットはゲルのみを格納する(すなわち、緩衝液や電極は格納しない)。したがって、垂直ゲル電気泳動においては、緩衝液源及び電圧を与えるための電極を与えるために、別個のウェルが必要である。米国特許No.5,736,022及びNo.6,027,628は垂直ゲル電気泳動で使用される便利なカセットを開示している。

【0005】

10

20

30

40

50



ゲル電気泳動において熱の消散は大きな問題である。電流がゲルを通過するとき、緩衝液及びゲルは加熱される。熱が増大すると、それはゲルに有害な影響を及ぼす。熱が消散されない場合、ゲルは分解し始める。したがって、ここ数年、処理中に発生した熱を消散させる冷却システムを開発するための努力がなされている。

【 0 0 0 6 】

米国特許No.5,888,369は緩衝液の循環及び冷却のために、垂直ゲル電気泳動装置への、外付け式の熱交換器の組み込みを開示している。この装置は2つの緩衝液ウェルを分離するために機能するカセットを備えている。緩衝液ウェルの壁の1つには、緩衝液を冷却するために緩衝液を熱交換器に導くためのポートが形成されている。

【 0 0 0 7 】

水平ゲル電気泳動の場合、ゲルは主として、水平方向に向けられる。水平ゲル電気泳動の構成には2つの基本的な種類が存在する。第1の構成において、ゲルは2つの緩衝液ウェル上の平板上に配置される。ゲルの各端部は、一方の端部が緩衝液ウェルの緩衝液内に配置されている多孔性の芯と接触させられる。芯は緩衝液ウェルからゲルに十分な量の緩衝液及び電流を伝達する。第2の構成において、ゲルは緩衝液の浅い層に沈められ、一方のウェルから他方のウェルまで拡張する。ゲルは少なくとも部分的に沈められるので、これは一般に「潜水艦」ゲル電気泳動と呼ばれる。

【 0 0 0 8 】

米国特許出願No.20010037940は水平ゲル電気泳動装置で使用される従来のカセットを開示している。カセットはまた、装置の2つの緩衝液ウェルを分離するために利用される。これは本質的に、典型的な垂直型装置を水平方向に応用したものである。カセットは（最初に空である）カセットの内部の2つの貯水容器に拡張するゲルを含む。2つの貯水容器はゲルの両端に配置されている。カセットが水平ゲル電気泳動装置に挿入されたとき、カセットの各貯水容器は装置内の対応する緩衝液ウェルの側面の開口と接続する。装置の緩衝液ウェルは電圧を供給するための電極を含む。装置の緩衝液ウェルが緩衝液で充たされたとき、緩衝液は側面の開口を通してカセットの貯水容器に流れ込み、ゲルの各端部に接触する。各電気泳動処理が動作した後、装置の緩衝液ウェルは手作業で空にされ、カセットが除去される。そして、カセットの貯水容器は別々に空にされなければならない。

【 0 0 0 9 】

ゲル電気泳動は分子生物学の実験室において一般的なものとなりつつあるが、それらは多様な段階で人手による介入を必要とするために、自動化が困難であり、未だに、面倒で時間のかかる処理のままである。これらの手作業は緩衝液ウェルを充填したり、空にしたりすることだけではなく、分離された分子種を薄膜上に写し、それらを染色することを含む。これらの手間のかかるステップを最小化または軽減するためにいくつかの努力がなされてきている。例えば、米国特許Nos.3,715,295、3,865,712、5,582,702及び5,865,974は成形済ゲル、電極、及び緩衝液を含む、自給式のカセットを開示している。これらのカセットは動作のために、電圧源へ接続することを必要とする。このような自給式のカセットはE-Gels trademarkの名称でInvitrogen Corporationによって販売されている。これらの自給式カセットは動作中、本質的に、少量の緩衝液及び低い電流を使用するので、専用の冷却システムを必要としない。

【 0 0 1 0 】

2次元（「2D」）ゲル電気泳動は非常に強力な分離ツールであり、プロテオミク分析（proteomic analysis）の重要な第1ステップとなりつつある。2Dゲル電気泳動は通常、以下の工程を含む。（1）pH勾配ゲルの等電点に基づいた「第1次元」分離、（2）分離された分子種の第2ゲルへの移送、及び（3）第1の分離の方向に対して垂直な方向に沿った、分子サイズに基づいた「第2次元」分離。2つの異なったゲルの使用の必要性、及びそれらの間の移送の変動性は2Dゲル電気泳動の自動化を1Dゲル電気泳動の自動化より困難なものにしている。

【 0 0 1 1 】

2D分離システムの1つの例は米国特許No.4,443,319に開示されている。この特許に開

10

20

30

40

50

示されているシステムはゲル及び電極の両方を含み、緩衝液の流入に対して開いているカセットを使用している。カセットが2Dゲル電気泳動で使用されるとき、第2のゲル及び第2の電極の組に対する準備がなされる。しかしながら、開示されたシステムに含まれるステップは煩わしい処理を伴い、手作業で実施されなければならない。

【0012】

ハーバー(Haber)は(以降、「ハーバー技術」と呼ばれる)画期的な電気泳動技術を開発し、分離が5分程度で実施されることを可能にした。米国特許Nos.3,984,298及び4,146,454はハーバー技術を開示している。短いサイクル時間に加え、ハーバー技術は低い電流及び少ない量の緩衝液を利用している。特に、ハーバー技術は各ウェルで1ミリリットル未満の緩衝液を使用し、0.5mA未満の電流で動作する。したがって、ハーバー技術は冷却システムを必要としない。この技術で使用される緩衝液は伝導性抑止剤を含む。したがって、電流のほとんどは従来のゲル電気泳動のように緩衝液のイオンによって運ばれるのではなく、分離される分子種によって運ばれる。サンプルは(以降、単に「基体」と呼ばれる)分離用基体の中央付近に配置される。電流が適用されると、いくつかの分子種はアノードに移動し、他の分子種はカソードに移動する。この技術はまた、N.Haber, Proc. Natl. Acad. Sci., 79,272 (1982)及びN.Haber, Biotechnology & Histochemistry, 73,59 (1998)に記載されている。また、この技術を使用する装置はHaber Inc.によって販売されている。

10

【0013】

残念ながら、おそらく適当な基体の不足のために、ハーバー技術は大きな注目を集めていない。ハーバーはゲル、セルロース、及び他の適当な材料を使用しているが、報告されている彼の作業の多くはフィルター紙を使用している。フィルター紙の主要な欠点は、適用された電場が存在しない場合に発生する拡散からの広がりによって、結果としての分解能力が制限されてしまうということである。

20

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0014】

したがって、少ない緩衝液の容量を使用する上述の技術の長所を活かすことができる固体の基体上での、自動化された高処理能力の電気泳動分離のための方法、装置、及びカセットに対する要求が存在する。

30

【課題を解決するための手段】

【0015】

本発明は固体の基体上で電気泳動分離を実施するための方法に関する。本発明の方法は、制御された電圧の適用とともに、分離チャンバーへの、または分離チャンバーからの緩衝液または他の液体の、自動的な供給及び排除を含む。自動化された処理は分離プロトコルが選択され、処理が着手された後の人手による介入を排除または軽減する。

【0016】

処理は選択的に、分離の後に、基体がカセット内に配置されたままの状態、基体を染色、放射性標識付け、免疫性標識付け、他の標識付け、または酵素による消化等の、分離された分子種の化学的処理または他の処理のために、1つまたは複数の液体と接触させることを含んでもよい。1つの好まれる実施例において、各分離の後、カセットの内部は、基体のその後の処理及び(または)分離結果の試験を容易にするために、基体が内部に配置されたままの状態ですすぎ及び乾燥される。

40

【0017】

本発明の分離チャンバーは、それが装置に容易に挿入または装置から除去されるかにかかわらず、以降、「カセット」と呼ばれる。内部に基体を備えるカセットは以降、「装填されたカセット」と呼ばれる。本発明のカセットは保持用緩衝液のための、少なくとも1組の(以降、「緩衝液貯水容器」と呼ばれる)貯水容器を含み、各貯水容器は電極を備え、(装填されたときに)基体の一部と接触する。基体は実質的に、各緩衝液貯水容器の組の間に配置され、全ての緩衝液貯水容器と流体の伝達が可能である。各貯水容器には、液

50

体供給源及び廃棄物容器への、少なくとも1つの外部ポートが接続されている。各貯水容器には、外部に直接またはガス再生貯水容器へ気体を排気するため、及び(または)、各貯水容器を加圧/減圧システム及び(または)廃棄物容器に接続するための、少なくとも1つの外部ポートが接続されている。各電極には少なくとも1つの電気接続が接続され、電圧供給のために使用される。

【0018】

2D電気泳動に対し、本発明のカセットは貯水容器の第2の組、及び第1の電極の組に対して垂直に配置された電極の第2の組を含む。電極の第2の組は第1の組によって生成される電場に対して垂直な電場を生成されるように構成される。電極は、どのようなときでも、電極の一方の組に電圧が印加され、他方の組には印加されないように接続される。

10

【0019】

本発明のカセットは好まれるものとして、1Dカセットのための2つの緩衝液貯水容器の間で、かつ、2Dカセットのための2つの緩衝液貯水容器の間に配置され、かつ、それらから分離されている(以降、「基体貯水容器」と呼ばれる)付加的な貯水容器を含む。基体貯水容器は基体の大部分を包囲し、基体を素早く、緩衝液、染色用溶液、及び他の液体や気体で飽和させる(または、浸す)ために利用される。

【0020】

基体はサンプルが既に配置された状態でカセット内に装填されてもよいし、または、カセットがその表面の1つに、装填された基体上にサンプルを配置するための(以降、サンプルポートと呼ばれる)少なくとも1つの開口を備えてもよい。カセットは好まれるものとして、基体の除去及び分離結果の試験を可能にするために、分離が行われた後に開くように設計される。空にされたカセットはその後、新規の基体が装填され、再利用されてもよい。あるいは、カセットを開けて、基体を除去することを必要とせず、分離結果の試験を可能にするためにカセットの面の少なくとも一部が透明であってもよい。この場合、カセットはその後、基体と共に廃棄されてもよい。本発明の使い捨て型のカセットの従来技術に対する環境上の長所は、本発明のカセットが廃棄されるときに、緩衝液や他の化学薬品を取り除いた状態で廃棄できるということである。

20

【0021】

好まれるものとして、本発明のカセットは分離が実施される装置に容易に挿入され、装置から容易に取り外される(「ドッキング」及び「アンドッキング」)。その場合、カセットは流体ポート及び電気接点を含み、それらは容易に装置の流体ポート及び電気接点に接続する。このような容易な接続のためのシステムは流体の伝達、電気装置、及び電子装置の多様な分野で一般的に使用されている。基体は装置自体に接続されるのではなく、事前にカセット内に装填され、処理後に取り外されてもよい(または、カセットと共に廃棄されてもよい)。

30

【0022】

本発明に対して、米国特許Nos3,984,298及び4,146,454等に記載されているような、フィルター紙、硝酸繊維素薄膜、ゲル等の多様な、適当な基体を使用することができるだろう。さらに、好まれるものとしてプラスチックや他の剛性の材料や可撓性の裏材に取り付けられた多様なゲルを、従来のゲル電気泳動技術と同様に、本発明に対して使用することができるだろう。

40

【0023】

以下に、異なったカセットの実施例とともに使用される本発明の方法を記載する。1つの方法の実施例は事前に結合されたカセットを通して連続的に移動する基体ロールまたは連続用紙を使用する。

【0024】

自動化された高処理量分離のために、本発明の方法、装置及びカセットは、カセットや基体の格納及び供給のためのロボット式積み重ね及び伝送システム、基体への自動的なサンプルの配置のためのロボット式ピペット、及び、分離結果の試験のための自動式、分離スキャン、デジタル化、格納及び処理システム等の、標準的な自動化実験室用システムと

50

組み合わせられて使用されてもよい。

【0025】

本発明の方法、装置及びカセットは少ない緩衝液の容量を必要とする分離に対して最も有効である。例えば、(染色処理を含む)300回の2D分離が本発明に適用されたハーバー技術を使用して実施された場合、それは処理が着手された後に人手を必要とせず、1時間未満で自動的に実施することができる。また、そのときに必要な各緩衝液に対する容量は2リットル未満である。

【0026】

本発明の上述及び他の特徴及び長所は、付随する図面とともに、以下の好まれる実施例の説明を参照することにより、より明確になるだろう。当業者にとって明白であるだろうが、本発明の範囲から外れることなく本発明に対して多様な変更を加えることができるだろう。すなわち、以下の詳細な説明及び図面は説明のためのものであり、本発明を制限するためのものではない。本発明を説明するために、付随する図面は現在のところ最も好まれる実施例を図示している。しかしながら、本発明がこれらの図面に示された構成や部材に限定されないことは理解されなければならない。

【発明を実施するための最良の形態】

【0027】

本発明は分離プロトコルが選択され、処理が着手された後、人手による介入を必要とせずに、分離チャンバー(カセット)に(または、から)緩衝液及び他の液体、及び電圧を供給(または、除去)することに基づいた、固体基体上での、自動化された電気泳動分離を実施するための方法、装置、及びカセットに関する。特に詳述しない限り、本願において用語「基体」は基体自体だけではなく、基体が配置されている裏材またはフレームを含むことを意味する。さらに、基体に配置されたサンプルへの参照は同一の基体に配置された複数のサンプルを含む。

【0028】

本発明のカセットは主に、非電気伝導性で、使用される緩衝液に対して化学的に耐性のある材料から作製される。ハーバー技術と共に使用するために、好まれる材料はポリテトラフルオロエチレン(「PTFE」、商標名TeflonでDuPont Companyから入手可能)、PVDF(通常、耐腐食パイプ及びチューブで使用されている)、ナイロン、ガラス、またはセラミックである。しかしながら、緩衝液に晒される全ての表面がPTFE、PVDF、ガラス、またはセラミック等の化学耐性を有し、電気絶縁性の材料の堅牢で、連続的かつ不浸透性のクラディングを含めば、他の材料が本発明に対して使用されてもよい。熱消散のために利用される部材は好まれるものとして、ガラス、セラミック、またはPTFE被膜されたアルミニウムから作製される。一般的なゲル電気泳動技術とともに使用するために、カセットはこれらの技術で一般的に使用されている他の材料から作製されてもよい。

【0029】

基体は一般的なゲル電気泳動で使用されているタイプのゲルであってもよい。あるいは、基体はハーバーによって記載されているフィルター紙や他の適当な基体であってもよい。ハーバー技術で使用されている基体は速度、低熱発生、及び少ない緩衝液の使用の面で優れている。特に、後で説明される高処理能力動作での扱いを容易にするために、基体は好まれるものとして、基体に対して剛性を与えるための裏材またはフレームに取り付けられる。現在、PerkinElmer Life Sciencesによって開発中のHydrogelコーティング等の、蛋白質微細配列用の用途のために開発されている他の基体を本発明に対して使用することもできるだろう。

【0030】

後で説明されるように、本願において、基体の平面は「XY面」と呼ばれ、第1次元分離の方向を「X方向」と呼び、第2次元分離の方向を「Y方向」と呼ぶ。さらに、基体に対して垂直な方向は「Z方向」と呼ぶ。簡略化のために、以下の仮定をする。(1)カセットは概略、他の4つの面(以降、「端部」と呼ぶ)より大幅に大きい2つの対向する面

10

20

30

40

50

(以降、「面部」と呼ぶ)を備えた平行六面体である。(2)カセットの面部はXY面に平行で、水平である。もちろん、実際には、カセットは多様な異なった形状を持つことができ、したがって、上述の形状は本発明の制限のためではない。同様に、付随する図面は説明のためであり、図面の寸法は小さな部材を明確に示すために選択されたものであり、実際の部材の寸法は2桁以上異なってもよい。さらに、図面には以下の、機能としてのみ利用される特徴または部材が図示されていない。(1)カセットの多様な部材を互いに誘導、整列、または配置させるための特徴または部材。(2)閉じられたカセットをラッチするための特徴または部材。(3)カセットを装置に対して誘導、整列、または配置させるための特徴または部材。これらの特徴及びそれらとカセットとの相互作用は以下の説明等から当業者には容易に理解されるだろう。

10

**【0031】**

本発明のカセットは、主として液体のために使用されるマニホールド(「液体マニホールド」)、及び、主として気体のために使用されるマニホールド(「気体マニホールド」)の2つのマニホールドを介して電気泳動装置内に結合(または、ドッキング)する。2つの流体マニホールドは別個のものとして構成されてもよいし、単一のマニホールドに組み合わされてもよい。カセットはまた、装置の電気マニホールドに接続する。電気マニホールドは別個のマニホールドとして構成されてもよいし、単一のマニホールドとして流体マニホールドと組み合わされてもよい。マニホールドは後で詳細に説明されるように、全て、(好まれるものとして、自動的に)装置によって制御される。流体マニホールドは各カセット貯水容器と、装置に配置された、または装置に接続した流体源または廃棄貯水容器との間で流体を誘導する。マニホールドを介して供給される液体は、緩衝液及び洗浄用溶液に加え、染色、放射性標識付け、免疫性標識付け、他の標識付け、または酵素による消化等の、分離された分子種の処理のための流体を含んでもよい。本発明において、1D分離に対して1つ、2D分離に対して2つの緩衝液が必要とされるが、異なったサンプルの複数の分離プロトコルのための付加的な緩衝液の使用、または、洗浄用または染色用溶液、または他の分離後の処理液の使用は選択的である。染色は非常に一般的な分離後の処理であるので、以下の詳細な説明において、染色用溶液及び染色処理の使用を参照する。しかしながら、染色の代わりに、または染色に加えて、1つまたは複数の、他の分離後の処理が使用されてもよいことは理解されなければならない。さらに、処理は分離の前、または分離中に適用されてもよく、分離中に分離の進行状況を試験することも可能である。分離のシーケンスに適当な変更がなされれば、分離後の処理への参照は分離の前または分離中に適用される全ての処理を含んでもよい。

20

30

**【0032】**

本発明の方法の第1の実施例は予め新しい基体が装填されている、閉じた状態の、取り外し可能なカセットを利用し、方法は以下のステップを含む。(1)閉じたカセットのサンプルポートを介して基体にサンプルを配置し、必要であれば、サンプルポートを塞ぐ。(2)カセットを結合させる。(3)分離及び分離後の処理を実施するために、流体及び電圧をカセットに供給し、そして、カセットから除去する。(4)カセットを取り外す。(5)分離結果を試験する。(6)使用されたカセットを廃棄または再利用する。使用されたカセットは使用された基体を取り外し、新しい基体を装填することによってリサイクルされてもよい。後で説明するように、カセットは処理された基体を見ることを可能にするために透明な窓を含んでもよいが、分離結果の試験が放射線透過法等の、非光学的な方法による場合、そのような窓は不必要であるだろう。あるいは、分離及び分離後の処理に続いて、カセットが開けられ、結果を直接的に試験するために基体を取り外されてもよい。その場合、カセットは分離結果を調べるための透明な窓を備える必要がない。

40

**【0033】**

2D分離の場合、前述のステップ(3)は好まれるものとして、以下のサブステップを含む。(i)第1緩衝液の水位が少なくとも基体及び第1電極に達するまで、第1緩衝液を第1次元緩衝液貯水容器に流入する。(ii)基体が第1緩衝液で飽和するまで待つ。(iii)(好まれるものとして)基体の断面を介して第2次元緩衝液貯水容器に入り込

50

んだ第1緩衝液を除去しながら、第1次元分離が完了するまで第1次元電極に電圧を印加する。(iv)第1次元緩衝液貯水容器を実質的に空にする。(v)選択的に、第1及び第2次元緩衝液貯水容器及び基体を洗浄用溶液ですすぐ。(vi)第2緩衝液の水位が少なくとも基体及び第2電極に達するまで、第2緩衝液を第2次元緩衝液貯水容器に流入する。(vii)基体が第2緩衝液で飽和するまで待つ。(viii)(好まれるものとして)基体の断面を介して第1次元緩衝液貯水容器に入り込んだ第2緩衝液を除去しながら、第2次元分離が完了するまで第2次元電極に電圧を印加する。(ix)第2次元緩衝液貯水容器を実質的に空にする。(x)選択的に、第1及び第2次元緩衝液貯水容器及び基体を洗浄用溶液ですすぐ。(xi)選択的に、全ての貯水容器及び基体を空気または他の気体で乾かす。

10

## 【0034】

選択的に、分離後の処理が望まれる場合、サブステップ(x)と(xi)の間に以下のサブステップが実施される。(a)分離後の処理のために染色溶液または他の液体を第1及び(または)第2次元緩衝液貯水容器に流入させる。(b)染色または他の分離後の処理が完了するまで待つ。(c)第1及び(または)第2次元緩衝液貯水容器を実質的に空にする。(d)選択的に、第1及び(または)第2次元緩衝液貯水容器及び基体を洗浄用溶液ですすぐ。1D分離の場合、サブステップ(vi)から(xi)は省略され、全ての選択的な分離後の処理は同様な様式でサブステップ(v)の後に実施される。

## 【0035】

上述の方法は多様なカセットと共に使用することができる本発明の好まれる実施例である。この方法で使用されるカセット10の1つの実施例は、上部及び下部が分離された状態で示されているカセットの等尺図である図1に概略的に示されている。図には、図を明確にするために基体が描かれていない。図1A-1Dを参照すると、カセットの多様な断面構成が示されており、各々の図は図1の切り取り線に沿って切り取ったときの代替的な構成を示されている。詳細に述べると、図1Aに示されているように、カセット10は上部またはカバー12及び下部または本体部14を含む。カバー12及び本体部14は閉鎖空間を形成するために結合または封止するように構成されている。上部及び下部12、14の結合は少なくとも2つの間隔の開けられた緩衝液貯水容器16を画定する。示されているように、各貯水容器はへこみ部18によって形成されている。図示されている実施例は上部及び下部の両方のへこみ部を示しているが、(上部または下部の)どちらか一方だけがへこみ部18を備えてもよい。

20

30

## 【0036】

各緩衝液貯水容器16には少なくとも1つの電極20が取り付けられている。電極は、電流が貯水容器内に配置された緩衝液に伝達されるように配置される。電極からカセット10の外面に配置された電気接点までの間には電気導線(図示せず)が延びる。

## 【0037】

2Dカセットは緩衝液貯水容器の第1の組に直交する付加的な貯水容器を含むので、2Dカセットが図1Aに示されているカセットと同一の断面を持つことは明白である。

## 【0038】

基体22は図1Aの2つのへこみ部18の間の、下部14に形成された基体支持24に配置される。(2Dカセットの場合、基体支持24は下部14の全てのへこみ部の間に延びる。)基体カバー26は好まれるものとして、関連するへこみ部18の間で、上部12側に形成される。後で詳細に説明するように、基体カバー26及び基体支持24は、基体カバー26が好まれるものとして基体22の上面に実質的に接触し、基体支持24が基体22の下面に実質的に接触し、それによって基体22が2つの部材の間に挟み込まれるように、上部及び下部12、14に形成される(または、取り付けられる)。基体22を損傷することなく、適当な封止を与えるために、へこみ部18の内壁19U、19Lは、上部12が下部14上に封止されたときに、内壁19U、19Lの間に形成される隙間が(内壁が)基体22に接触するのに適切な間隔を持つように構成されなければならない。

40

## 【0039】

50

サンプルポート 28 は基体カバー 26 に形成され、カセットを開けることなく基体 22 上にサンプルを配置するための手段を与える。サンプルポート 28 の場所は実施される処理に応じて、基体カバー 26 の適当な位置に配置することができる。図 1A のポートはハーバー技術を使用した 2D 動作に関係して、中央に配置されている（すなわち、単一のサンプルが全ての 4 つの電極からほぼ等距離になるように配置されている）。ハーバー技術を使用した 1D 動作の場合、複数のサンプルが電極 20 に平行で、ほぼ中央に配置された線上に配置されてもよい。この場合、カセットは複数のサンプルポート 28 を備えてもよいし、または、細長いスロットを備えてもよい。一般的な 2D ゲル電気泳動技術の場合、サンプルポート 28 は、1 つのサンプルが 2D 分離のために基体の 1 つの角の付近に配置されることを可能にするように配置されてもよい。一般的な 1D ゲル電気泳動技術の場合、サンプルポート 28 は、複数のサンプルが基体の 1 つの端の付近に、電極 20 の 1 つにほぼ平行に配置されることを可能にするように配置されてもよい。もちろん、カセットはサンプルポート 28 を備えずに構成されてもよい。しかしながら、そのような場合、基体 22 はサンプルが基体に既に配置された状態で装填されなければならない。

#### 【0040】

上述したように、基体カバー 26 及び基体支持 24 は好まれるものとして、基体に接触する。この接触は封止を与えるだけではなく、分離中に発生する熱を消散させるために利用される。カセットを開けずに分離の試験を可能にするために、カバー 26 または支持 24 の少なくとも一方は好まれるものとして、透明な窓を備えるか、または透明な材料から作製される。

#### 【0041】

カセット 10 は好まれるものとして、各緩衝液貯水容器 16 と接続する流体ポート 30 を含む。流体ポート 30 は緩衝液貯水容器 16 に液体を供給し、貯水容器 16 から液体を排出する。示されているように、流体ポート 30 は好まれるものとして、下部 14 のへこみ部 18 の底部に形成される。図において、ポート 30 は中央に配置されているが、必ずしも中央でなくてもよい。しかしながら、へこみ部 18 は好まれるものとして、ポート 30 から、またはポート 30 への流体の流れを容易にし、それによって貯水容器 16 の充填及び排出を容易にするように構成される。後で詳細に説明するように、流体ポート 30 は関連する電気泳動装置の適当な供給源及び排出容器と接続する。

#### 【0042】

カセット 10 はまた好まれるものとして、緩衝液貯水容器 16 と接続する排気ポート 32 を含む。排気ポート 32 は好まれるものとして、上部 12 のへこみ部の開口として形成される。排気ポート 32 は貯水容器 12 に入り込んだ緩衝液によって排出される気体、気化した緩衝液、または、動作中に発生する他の気体を解放するために利用される。排気ポート 32 はまた、緩衝液が排出されるときに、空気が貯水容器 16 に再流入することを可能にする。排気ポート 32 を介して液体が溢れ出ることを防止するために、浮動式または他の一方方向の閉鎖弁（図示せず）が上部 12 に組み込まれてもよい。排気ポート 32 は排気を直接大気に放出してもよいし、または、気体マニホールドを介して気体再生システムへ接続されてもよい、緩衝液の除去及びカセットの洗浄を容易にするために圧縮空気（または、他の気体）が利用され、緩衝液の充填を容易にするために減圧された空気が利用されてもよい。そのような場合、排気ポート 32 は好まれるものとして、気体マニホールドを介して減圧源に接続される。

#### 【0043】

図 1A のカセット 10 の動作中、（点線 B によって示されているように）緩衝液の水位が基体 22 及び電極 20 の両方より高い所望の水位に達するまで、緩衝液は流体ポートを介して貯水容器 16 の中に導入される。分離の後、緩衝液は流体ポート 30 を介して液体廃棄システムに排出されるととともに、空気または他の気体が排気ポート 32 を介して導入される。

#### 【0044】

あるいは、連続的なまたは周期的な一方方向の緩衝液の流れが望まれる場合、処理はポ

10

20

30

40

50

ート30を介して貯水容器16に流入し、排気ポート32を介して排出される緩衝液とともに動作してもよい。本発明のこの実施例の場合、排気ポート32は液体排出容器に接続する必要がある。緩衝液の流れは逆方向であってもよい。すなわち、緩衝液がポート32から流入し、ポート30を介して排出されてもよい。しかし、この実施例は望ましいものとは言えない。

【0045】

流体ポート30も同様であるが、排気ポート32は電気泳動動作を容易にするために、上部または下部の側壁等の、他の適当な場所に配置されてもよい。また、装置の構成にも依存するが、所望であれば、排気ポート32がカセットの壁を通して延び、または外部の導管とともにカセットの底部まで延び、それによって、カセットの1つの側面または底面だけからの液体及び気体の両方の供給を可能にするように排気ポート32が形成されてもよい。また、ここで上述の実施例が水平方向の電気泳動のためのものであることは明白であるだろう。しかしながら、ポート30及び32が適当に配置されれば、ここでの説明は垂直方向に向いたカセットまたは他の傾きを有するカセットに対しても応用可能である。

10

【0046】

図1に示されているように、カセット10は好まれるものとして、製造を容易にし、基体22の便利な装填及び取り外しを可能にするために2つの部分に分離可能である。これらの部分の結合は緩衝液の漏れを防止するために流体に対して気密性を有する。好まれるものとして、連続的な圧縮パッキン34、リング封止、または他の封止デバイスが上部及び下部12、14の間に配置される。

20

【0047】

上部またはカバー23はヒンジ(または、蝶番)、ファスナー(または、留め具)等の一般的な方法で下部または本体部14に接続されてもよいし、または下部に形成された溝をスライドすることによって結合してもよい。あるいは、上部及び下部は電気泳動装置からの機械的な圧力によって一緒に保持されてもよい。カセットはまた、カセットの適当な結合(または、ドッキング)を可能にするために、装置のガイド部または整列部に噛み合うガイド部または整列部を含んでもよい。図1Aに示されているカセットの実施例において、基体22は、緩衝液貯水容器16内へと延びる基体22の小部分のみを介して緩衝液で飽和される(または、浸される)。これは準備時間を大幅に引き延ばすが、これは(各方向での分離が約5分で実施されることを可能にする)ハーバー技術と共に使用される場合には重要な問題である。それゆえ、高い処理能力が望まれる場合、分離ステップ自体の前または後に実施されるステップを可能な限り速めることは重要である。

30

【0048】

図1Bを参照すると、カセット10の第2の実施例が示されている。この実施例において、緩衝液貯水容器16は分離されていない。すなわち、緩衝液は基体の上部を介して緩衝液間を流ることが可能である。この実施例において、内壁19U、19Lは、上部及び下部が互いに封止されたときに、それらの間に隙間が残るような寸法にされる。したがって、使用中、基体22は従来の潜水艦ゲル電気泳動と類似の様式で緩衝液の層によって覆われている。付加的な緩衝液は基体10への拡散の速度を増大させる。しかしながら、付加的な緩衝液は結果的に、基体22の上の緩衝液の層を介した電流の通過を増大させる。増大した電流は分離処理を進めることなく、処理中の熱の発生の原因となる。この増大した電流は本願において、「非生産的電流」と呼ばれる。非生産的電流を最小にするために(したがって、所望されない熱の発生を最小にするために)、基体の上の緩衝液の層を可能な限り浅くすることが望まれる。さらに、この実施例において、サンプルポート28は空気が基体カバー26の下に閉じ込められることを防止するために利用される。

40

【0049】

図1Cを参照すると、基体22と基体支持24との間に配置されたフィルター紙またはスポンジ材料等の、多孔性層35を備える本発明の実施例が示されている。あるいは、多孔性層35は基体22とカバー26の間、または基体22の両側に配置されてもよい。多孔性層35は緩衝液の基体22への流れを促進するために利用される。

50



## 【 0 0 5 0 】

図 1 D を参照すると、本発明の第 4 の実施例が示されている。この実施例において、基体 2 2 は他の実施例のものより大きく、貯水容器 1 6 の中へと延び、下方に湾曲している。基体 2 2 の端部は好まれるものとして、突起部 3 6 または他の手段によって緩衝液貯水容器 1 2 の底部に固定される。緩衝液が突起部 3 6 の後側及び（基体が緩衝液貯水容器 1 2 の底部に接する）基体の後側に閉じ込められないことを確実にするために、突起部 3 6 及び基体 2 2 の両方は緩衝液が流れ出ることが可能にする実質的な開口を有する。このカセットの実施例において、緩衝液は最初に、基体 2 2 の上の緩衝液の層の形成を可能にするために、点線 B によって示されている水位まで流入される。この時点で、緩衝液貯水容器 1 6 は（第 2 次元緩衝液貯水容器とともに）流体的に接続される。基体 2 2 が緩衝液によって飽和された後、緩衝液の水位は点線 C によって示されている水位まで低下させられ、分離処理が開始される。

10

## 【 0 0 5 1 】

図 1 D に示されているカセットの実施例を使用する場合、上述の方法は、十分な量の基体が緩衝液に残され、緩衝液から基体への電流の流れが可能になる程度な範囲で、（1 D 及び 2 D の両方において）基体の水平な分離領域の下まで緩衝液の第 1 の水位を下げるサブステップを追加することによって変更されてもよい。

## 【 0 0 5 2 】

図 1 D に示されているカセットの実施例を使用する場合、緩衝液は、緩衝液の水位が点線 C で示されている水位になるまで、サンプルポート 2 8 から流入され、基体 2 2 上を流れ、緩衝液貯水容器 1 6 に流入され、その水位で緩衝液による分離が実施されてもよい。

20

## 【 0 0 5 3 】

図 2 A を参照すると、カセット 1 0 の好まれる実施例が示されている。この実施例において、基体カバー 2 6 の周囲全体は、基体カバー 2 6 の上下の動きを可能にする気密性のヒンジ（または、蝶番）3 8 を介して上部 1 2 に取り付けられている。動作中、電圧が印加されていないとき、基体カバー 2 6 は基体 2 2 の上に、基体から離れた上体で配置される。その状態で、緩衝液が導入され、基体 2 2 の全体にわたって流れ、基体 2 2 を素早く飽和させる。飽和後、基体カバー 2 6 は基体 2 2 に接するように配置され、ヒートシンク（または、放熱器）として機能するとともに、余分な緩衝液を基体 2 2 の上から排除する。ヒンジ 3 8 は好まれるものとして、基体カバー 2 6 を基体 2 2 から引き離すようにバイアスが掛けられている。基体カバー 2 6 は、電圧が印加されたときに、装置によって基体 2 2 の方向へ押し付けられる。基体支持 2 4 は（同様に、または、代わりに）、基体支持が基体から離れるように動くことを制御できるように、ヒンジを介して下部に取り付けられてもよい。同様な効果はヒンジを、後で説明するような、圧縮を与えるパッキンまたはスライド式の封止で置き換えることによっても得られる。

30

## 【 0 0 5 4 】

図 2 B は上述のヒンジの実施例の変形を図示している。この実施例において、上部及び下部 1 2、1 4 は互いに移動可能である。これは高い追従性を有するチューブ式のパッキン（リング）または V 型パッキン等の、圧縮封止 4 0 を封止の場所に組み込むことによって達成することができる。封止の可撓性は気密性の封止を維持しながら、上部と下部との間の間隔が変動することを可能にする。すなわち、図 2 A に示されている実施例と同様に、上部及び下部 1 2、1 4 の初期の間隔は、飽和の速度を速めるために基体 2 2 上に緩衝液の層が形成されるように設定される。飽和が完了した後、上部及び下部 1 2、1 4 は互いに圧縮され、基体 2 2 の緩衝液を排除する。同様な効果は、上部及び下部 1 2、1 4 の間にスライド式封止が組み込まれている図 2 C に示されている、好まれる構成によっても達成可能である。スライド式封止は上部 1 2 を下部 1 4 から引き離すようにバイアスを掛けるために、選択的なバネ 4 4 と共にリングパッキン 4 2 を含む。

40

## 【 0 0 5 5 】

図 2 A - 2 C に示されているカセットの実施例において、カセットが 2 D 分離のために構成された場合（すなわち、4 つの緩衝液貯水容器を備えている場合）、基体 2 2 が緩衝

50

液で飽和された後、基体の上の緩衝液の層は排除されるが、緩衝液は動作していない貯水容器を含む、4つの全ての緩衝液貯水容器16に残る。非動作中の貯水容器内の緩衝液は非生産的電流に対する経路を与え、熱の発生を増大させる。非生産的電流を減少させて熱の発生量を減少させるために、非動作中の緩衝液貯水容器は好まれるものとして、各分離に対して電圧が印加される前に空にされる。例えば、第1次元分離を実施するとき、第2次元緩衝液貯水容器は電圧の印加の前に空にされる。除去される緩衝液は装置上の液体マニホールドを介して適当な緩衝液貯水容器に導入することもできる。同様な動作は第2次元分離の前にも実行される。

【0056】

図2Dを参照すると、基体22の中央部分の上または下に配置された付加的な貯水容器（以降、「基体貯水容器」と呼ぶ）46を組み込んだ、本発明のカセットのもう1つの好まれる実施例が示されている。基体貯水容器46は専用の供給/排出ポート及び排気ポート（断面図には図示せず）を介して流体マニホールドと接続している。また、サンプルポート28は基体貯水容器46のための排気ポートとして利用されてもよいし、または、サンプルが基体22上に配置された後、塞がれてもよい。

【0057】

基体貯水容器46は緩衝液貯水容器16が充填される前に、緩衝液貯水容器と同時に、または、緩衝液貯水容器が充填された後に、第1緩衝液で充填されてもよい。基体22は基体貯水容器46内に広い露出面を有するので、基体22は急速に飽和する。基体22に緩衝液を供給することに加え、基体貯水容器46は基体22を染色溶液で飽和し、余分な染料をすすぎ落とし、そして、基体の取り外しまたは分離結果の試験の前に基体22を乾かすためにも使用することができる。非生産的電流を最小に抑えるために、基体貯水容器46は好まれるものとして、電圧印加の前に空にされる。緩衝液を保存（または、節約）するために、緩衝液は捨てられるのではなく、装置上の液体マニホールドを介して、またはカセットの内部を通して適当な緩衝液貯水容器16に導入されてもよい。あるいは、基体貯水容器46の中に流入された緩衝液の容量は、実質的に余分な緩衝液を残さずに、基体を飽和するのに十分な量に制限されてもよい。基体貯水容器46は空にされたとき、基体22と基体カバー26との間に小さい熱的接触を与える。したがって、このカセットの実施例は熱の消散に関しては基体支持24に大きく依存している。この欠点を軽減するために、電圧印加のときに、基体貯水容器46の中に電気絶縁性の液体が導入されてもよい、そのような液体は高電圧変換用途において一般的に使用されている。使用される液体は基体22内への拡散を防止するために十分な粘性を持つように選択されることが望まれる。

【0058】

ここまで、2つの部分から構成される本発明のカセットの好まれる実施例が図1A-1D及び2A-2Dに示されてきたが、他の構成が使用されてもよい。例えば、図3は図2Dに示されている本発明の実施例に従った2Dカセットの本体部の上面図である。図において、基体22は点線で示されており、パッキン34が適所に配置されている。上述したように、本発明のこの実施例は全ての液体の供給及び排出がカセットの底面から行われることを可能にしている。第1次元及び第2次元緩衝液貯水容器16及び基体貯水容器46は緩衝液貯水容器のための供給/排出ポート30とともに示されている。図にはまた、基体貯水容器46のための供給/排出ポート48に対する好まれる場所も示されている。基体は好まれるものとして、流体が排出ポート48を介して基体貯水容器46に流れ込むまたは、基体貯水容器から流れ出ることを可能にするために形成された開口を備える。電極20は本体部14のへこみ部内へと延び、本体部14の底壁を介した電気接続を与える。好まれるものとして、電気接続はカセットの底部の外面に形成され、カセットが結合したときに装置の電源に接続する電気マニホールドの対応する電極に整列及び接触するように構成される。電極20は、それらが分離処理中に緩衝液で覆われていれば、対応する緩衝液貯水容器の内側のいかなる部分に配置されていてもよい。1Dカセットの場合も、緩衝液貯水容器16の第2の組及び関連する電極20が省略される点を除いて、同様な構成を

有する。

【0059】

基体22は、基体に取り付けられる裏材の形状に関係なく、各枝部が対応する緩衝液貯水容器16内へと延びる十字型等の形状を有してもよい（例えば、正方形の裏材に十字状の基体に取り付けられてもよい）。あるいは、基体22が本体部14の全面を覆っている場合、基体22が気密性を与えるために周辺部で圧縮可能な状態であれば、パッキン34は特に必要ではない。

【0060】

カセットの寸法及び形状は、必要な緩衝液の容量等に応じて変更されてもよい。例えば、カセットの表面積は緩衝液貯水容器の底面積を小さくし、高さを増大させることによつて減少されてもよい。例えば、8cm×8cmの基体貯水容器及び4cm×8cmの緩衝液貯水容器を使用した場合、カセットの表面積の最小値は16cm×16cmとなる。緩衝液貯水容器の底面積を1cm×8cmに減少させることにより（そして、緩衝液貯水容器の高さを1mmから4mmに増大させることにより）、カセットの表面積の最小値を10cm×10cmに減少させることができる。あるいは、緩衝液の連続的な流れが供給される場合、緩衝液貯水容器の底面積及び高さの両方を1～2ミリ程度まで減少させることができる。

【0061】

図1A-1D及び2A-2Dに示されているカセットの実施例は基体22の上部及び下部の両方へと延びる緩衝液貯水容器16を図示しているが、（例えば、多数の分離を実施するハーバー技術等の）使用される緩衝液の容量を最小にすることが重要な用途においては、基体22の下側の貯水容器の空間が排除されてもよい。図4A-4Cを参照すると、本体部14のへこみ部を排除した、図2Dに図示されているカセットの実施例の変形が示されている。ここでの説明により、（図1Dまたは2D以外の）他のカセットに対しても同様な変更を容易に実施することができることは当業者にとって明白であるだろう。

【0062】

図4Aは、使用される緩衝液の容量を最小にするために全ての貯水容器が基体22の水位以上に設定された、図2Dのカセットの変形である。また、気体の回収（または、再生）を可能にするために排気はカセットの底部に向け直されており（図5参照）、カセットの結合（または、ドッキング）の構成を簡易化することを可能にするために、貯水容器の一方の側からのみから加圧されるように構成されている。カバー12を持ち上げることにより、基体22は本体部14の面上を移動可能になり、それによって、自動化された装填が容易になる。ここで、供給/排出ポート及び排気ポートの両方は全て本体部14に配置されている（図4には図示されていないが、図5に図示されている）。

【0063】

図4Aはまた、好まれる実施例としての、摩擦によって保持される3つの圧縮可能なシート状のパッキン50、52、54を使用したカバー12の製造例を図示している。パッキンは数ミリの高さしか必要としないので、貯水容器16及び46は、（図面に示されていない平面で結合している）貯水容器を分離する壁部56と共に、単一のシート状パッキン54の切り抜きによって形成することができる。実施例において一枚のパッキン54が示されているが、必要な貯水容器の高さを形成するために複数のパッキンが使用されてもよい。底部からの排気を可能にするために、パッキン50は、下方へと延び、パッキン52及び54及び本体部14を下方に通過してカセットの底面で終端する各貯水容器の排気開口に隣接する（または、排気開口に達する）、水平方向の切り抜き経路を備える。ここで、パッキン50の切り抜きは図4Aの断面の平面外に存在するので、図4Aには示されていない。しかしながら、それらは図5とともに後で詳細に説明される。あるいは、パッキン50または3つのパッキン50、52、54の全てはカバー12と組み合わせられて、単一の材料から成型されるか、または単一の材料から形成されてもよい。

【0064】

パッキン54は単一の大きな中央の切り抜きを備え、以下の3つの基本的な機能のため

10

20

30

40

50

に利用される。(1) 基体の厚さを補正し、パッキン52が気密状に基体22及び底部14を封止する。(2) 貯水容器に接続する隙間を形成することなく、貯水容器の間の基体22の輪郭に一致する。及び(3) 基体22のXY平面上の配置を維持することを援助する。パッキン54の中央の切り抜きと基体22との間の嵌合は基体22が容易に挿入される程度に十分にゆるくされ、2つの間の小さな隙間はカセットが閉じたときにパッキン54の圧縮によって封止される。薄い基体を使用する場合、パッキン52は基体以外の場所で僅かに圧縮することができるので、パッキン54は特に必要でない。厚めの基体22または裏材やフレーム上の基体の場合、パッキン52の圧縮は基体22の高さに対して十分ではなく、パッキン54が必要となるだろう。本体部14及びカバー12は、選択的にパッキン50、52または56の一部として構成されてもよい外部のパッキン34によって互いに封止される。カバー12の高さ及びパッキン34の厚さは、カセットが閉じたときに、パッキン52及び54が貯水容器16と貯水容器46を分離するために必要な量を超えて圧縮しないように構成される。

10

#### 【0065】

ヒートシンク(または、放熱器)60は底部12の下部、外面、または好まれるものとして基体支持24の下に配置されてもよい。ヒートシンク60は好まれるものとして、アルミニウムまたは高い熱伝導性を有する同様な材料から作製される。熱の伝導を増大させるために、冷却用フィン62が備えられてもよい。好まれるものとして、基体支持24は優れた熱伝導を与えるために、非常に薄い電気絶縁性の仕切りとして形成される。基体支持24の底面はヒートシンク60への熱伝導を促進するために高い熱伝導性のペーストでコーティングされてもよい。あるいは、基体支持24はヒートシンク60と一体的に形成されてもよい。冷却能力を増大させるために、装置またはカセットにフィンまたは送風機が組み込まれてもよい。また、フィン付きのヒートシンクの代わりに、装置またはカセットに取り付けられた熱電気冷却装置から成るヒートシンクが使用されてもよい。ヒートシンクに対して可能な他の変形は、ヒートシンク60の冷却フィン62を、外部からの冷却水が循環する冷却ジャケットで置き換えることである。ここまでいくつかの変更が示されてきたが、冷却水は緩衝液貯水容器16の1つから循環される緩衝液であってもよい。どの程度の熱の消散が必要であるかは使用される分離処理に依存する。例えば、ハーバー技術を使用する分離処理は通常3ワット程度であり、他の処理に比べて小さいが、無視できる程度あるとは言えない。

20

30

#### 【0066】

図4Bは図4Aの実施例の変形を示している。この実施例において、基体22及びパッキン52及び54が配置されているカバー12の底部の周辺部分64はカバー66の残りの部分から取り外し可能である。(カバーの側部64、基体22及びパッキン52及び54を含む)取り外される部分は本体部14の面上を移動可能であり、自動的な基体の装填を容易にする。

#### 【0067】

図4Cを参照すると、基体支持24及びヒートシンク60が取り外し可能である、代替的な変形が示されている。すなわち、形成された開口は基体のカセットに挿入されることを可能にし、その後、取り外された部分が元に戻される。圧縮パッキン等の封止68は基体支持24と底部14との間に挿入される。

40

#### 【0068】

図4Cの構成はまた、封止部を高追従性圧縮パッキン(図2B)、またはスライド式封止(図2C)に置き換え、基体貯水容器16の中央の切り抜きを排除することによって、その構成を図2B及び2Cに示されているような実施例の変形に与えることができる。

#### 【0069】

図4A-4Cを参照すると、電極20が代替的に、本体部14に取り付けられる代わりに、基体22またはその裏材またはフレームに取り付けられてもよいことは明白であるだろう。あるいは、電極20は代替的にカバー12に組み込まれてもよい。

#### 【0070】

50

上述した全ての実施例、特に図1A-1D、2A-2D及び4A-4Cに示されている実施例を参照すると、その間に基体が配置された状態で、カセットは本体部及びカバーの2つの部分に分割されると言えるだろう。このような構成は、特に、カセットの構成の容易さ及び基体の装填及び取り外しの容易さの点で、多くの長所を有するので優れていると言えるが、他の構成が使用されてもよいことは理解されなければならない。図2Dを参照すると、例えば、1Dカセットは、右側の壁を除く左側の貯水容器16；基体を収容し、左側の貯水容器の右側の壁及び右側の貯水容器の左側の壁を含む中央部分；及び、左側の壁を除く右側の貯水容器16の3つの部分から容易に構成されてもよい。

【0071】

図5を参照すると、図4Cに従った2Dカセットの本体部14の上面図が示されている。図示された実施例において、周囲のパッキン34及び取り外し可能な基体支持24及びヒートシンク60が取り外され、縁70によって画定される開口が示されている。上部のパッキン52によって画定される緩衝液貯水容器16及び基体貯水容器46の輪郭は参照のために点線で示されている。基体22は本体部14のカバー12への取り付け、または本体部14の装置への結合を妨害することなく装填及び除去されなければならないので、全ての流体ポート及び電気接続は取り外し可能な部分の外側に配置されるように誘導されなければならない。

【0072】

さらに、基体22をY方向（横方向）に沿って容易に装填するために、装置への接続は取り外し可能な部分の前側及び裏側に配置されてはならない。したがって、図3に関して述べると、供給/排出ポート30、48はパッキン52に形成された（本質的に貯水容器の拡張部である）溝または導管72、74を使用して、側面側に向け直されなければならない。全ての供給/排出ポートはカセットの底面の端部まで、下方に向かって本体部14を通過する。排気ポートを底部に誘導するために、パッキン50には水平な導管または溝76、78及び80が切り込まれ、パッキン52及び54及び本体部14を通過し、排気ポート82、84及び86に接続する。さらに、接続領域（または、接点領域）の場所は切り抜き領域の側面部であり、電極20への電気接続は適当に引き回される必要がある。

【0073】

図5に示されているように、経路または導管の各々はカセットの底面の対応する、異なった排気ポート82、84及び86に導かれる。あるいは、経路はカセットの底面の単一の排気ポートへと延びる単一の導管に収束するように形成されてもよい。この代替案は排気ポートが互いにパッキン50を介して接続しているので、貯水容器の溢れ出しに対する許容性が小さい。

【0074】

付随する図面に図示されているように、各組の緩衝液貯水容器は互いに直接的に接続するようには構成されていない。これには2つの基本的な理由が存在する。第1に、（例えば、各緩衝液が異なった緩衝液のpHを有している場合のpH勾配等の）緩衝液の勾配に対して分離が実施されるように、各組の緩衝液貯水容器16の各々に異なった緩衝液を有することが望まれる場合がある。第2に、各組の緩衝液貯水容器16に接続している緩衝液で充たされている経路は非生産的電流の経路を与え、熱の消散に対する必要性を生ずる。各組の緩衝液貯水容器16が液体マニホールドのみを介して接続している場合、経路が長くなるとともに、電圧印加中に2つの閉じられた電気絶縁性弁によって（電気の流れを）中断することができる。熱消散及び電流の能力が問題にならないような場合、カセット内の各組の両方の緩衝液貯水容器16の供給/排出開口を接続することによってカセット及び液体マニホールドの両方を簡略化することができる。

【0075】

本発明のカセットは実質的に閉じた特性を有するので、カセットは流体ポートの構成が適当に変更された場合、垂直方向または他の適当な傾きで動作してもよい。各貯水容器に対して、供給/排出開口は好まれるものとして、貯水容器が空にされるとき、実質的に液体が残らないように最下点付近に配置され、排気開口は好まれるものとして、貯水容器が

10

20

30

40

50

充填されるとき、実質的に気体が閉じ込められないように最高点付近に配置される。それゆえ、カセットが動作されるときへの傾きは各貯水容器に対する流体開口の位置に影響する。水平動作の場合、全ての排気は全ての貯水容器の頂上部で発生するので流体開口の配置は重要ではない。しかしながら、貯水容器が数ミリの高さの場合、比較的小さなカセットの不意の傾きは動作に重要な影響を与える。この問題に対する簡単な解決方法は、装置が完全に水平でない場合でも、供給ノ排出開口及び排気開口が常に、各貯水容器の最高点及び最下点になることを確実にするために十分な程度にカセットを意図的に傾けることである。好まれるものとして、傾きは10度より大きい。

【0076】

水平方向に動作可能なことに加え、図5の2Dカセットは図の上部の縁が図の底部の縁より高い状態（例えば、垂直方向）での動作に対する全ての要求を満たしている。これは図示されているような、カセットが垂直方向に向けられたときに全ての貯水容器の完全な充填を可能にする、経路76、78及び80の上向きの構成によって可能になる。あるいは、排気経路76、78及び80は、同様な様式で、面部での結合の代わりに、縁部で結合するためにカセットの同一の縁部に対して方向付けられてもよい。

【0077】

上述の方法は動作中を除いて取り付けられたカバーを有さないカセットと共に実行され、サンプルの導入のための開口または、分離結果の試験のための透明な面のための開口の必要性が排除されてもよい。

【0078】

さらに、本発明は（例えば、図4A-4Cのカセットを使用して）結合されるが、基体を含まないカセットとともに実施されてもよい。すなわち、開示された方法は基体のカセットへの装填及びカセットからの取り外しのステップを組み込むように変更されてもよい。（装置のメンテナンスを妨害しないようにカセットは取り外し可能であることがのぞまれるが）この実施例で使用されるカセットは装置から容易に取り外し可能である必要はない。上述の第1の方法と異なり、基体がカセットに装填されるこの方法は特に、自動的な処理に対して重要である。

【0079】

図4Aに示されているカセットが使用される場合、方法は以下のステップを含む。（1）サンプルを基体に配置する。（2）カバーが上げられ、本体部が結合した状態で、基体を開いたカセットの本体部に配置する。（3）カバーを下げ、カセットを気密状に閉じる。（4）分離及び分離後の処理を実施するためにカセットに流体及び電圧を供給し、電圧を停止し、カセットから流体を排出する。（5）カバーを上げ、カセットを開ける。（6）基体を取り出す。（7）分離結果を試験する。（8）基体を廃棄する。カバー12に予め基体22が装填されている場合、方法はそれに応じて変更され、カバーは処理が完了された後に再利用されてもよい。

【0080】

図4Bに示されているカセットが使用される場合、方法は基体がカバーの取り外し可能な部分に配置されているという事実を考慮に入れるために変更されるだろう。図4Cに示されているカセットが使用される場合、基体は好まれるものとして、それがカセットに配置される前にサンプルが配置される。

【0081】

上述のカセットは2D分離を実施するために貯水容器の第2の組を備えるが、2D分離が1Dカセットを使用して実施できることは理解されなければならない。この実施例において、方法は以下のステップを含むように変更される。（1）サンプルを基体に配置する。（2）基体を開いた、結合前の1Dカセットに装填する。（3）カセットを気密状に閉じる。（4）第1分離を実施するためにカセットに流体及び電圧を供給し、電圧を停止し、カセットから流体を排出する。（5）基体の回転を可能にするために十分な程度にカセットの適当な移動可能な部品を分離する。（6）基体を基体の中心を通るZ軸を中心に90度回転させる。（7）カセットの適当な移動可能な部品を気密状に組み立てる。（8）

10

20

30

40

50

第2分離及び分離後の処理を実施するためにカセットに流体及び電圧を供給し、電圧を停止し、カセットから流体を排出する。(9)カセットを開ける。(10)基体を取り出す。(11)分離結果を試験する。(12)基体を廃棄する。もちろん、方法は互いに(L型に)直行した2つの直列型1Dカセットを使用するように変更されてもよい。この実施例において、基体は第1分離が完了した後、1つのカセットから他のカセットに移動させられる。分離後の処理は第2の1Dカセットで実施されてもよいし、(緩衝液貯水容器または電極を有さない)基体貯水容器だけを含む第3のカセットで実施されてもよい。

#### 【0082】

上述された多様な方法において、基体22または取り外し可能な側面部分(図4B)または底部部分(図4C)を位置付けるために、(1)好まれるものとして本体部に駆動の組を備え、カバーに自走(free-running)の組を備えたローラーの組; (2)ヒートシンク60の上の基体支持24を電気絶縁コンベヤベルトで置き換えること; または、(3)基体22を所定の位置に移動させ、元の位置に戻す外部の位置付けアームを備えることの手段または方法を含む、多様な手段が使用されてもよい。あるいは、基体22はカセットの一方の側からロールまたは連続用紙の形式で連続的な形式でY軸に沿って運ばれ、もう一方の側で巻き取られてもよい。この実施例において、基体が適当に配置されたとき、基体の移動が停止し、分離が完了するまで基体のロールまたは連続用紙のその部分がカセットに引き込まれてもよい。図4Cに示されているカセットの配置において、基体22(または、取り外し可能な側部/底部部分)は流体ポートまたは電気接続によって妨害されることなく、容易に水平方向に平行移動されることができる。後で説明されるように、カセットが互いに積み重ねられる場合、基体22(または、取り外し可能な側部/底部部分)は他のカセット及びそれらの結合によって妨害されることなく装填されることができる。

#### 【0083】

本発明に従った装置のいくつかの実施例において、カセットは適当な結合を確実にし、接触点の磨耗を減少させるため、受け口内にゆるく挿入され、オペレーターによってではなく、装置が自動的にカセットを流体マニホールド及び電気マニホールドに結合させてもよい。選択的に、各動作の開始時に、装置は最初にカセットを適所に固定し、そして、各貯水容器及びポートの漏れ、及び電気接続の断線または短絡に対する試験を行う。欠陥が検出された場合、装置は映像及び(または)音声による警告を発生し、カセットの固定を解除し、動作を中止する。各動作ステップは適当な時間にオペレーターによって着手されてもよいし、または、好まれるものとして、全ての命令及びタイミングが事前に装置にプログラムされ、分離プロトコルが選択され、処理が着手された後、自動的に動作されてもよい。

#### 【0084】

上述された全ての方法は、各々が別個の流体の組及び装置へ接続するための電気マニホールドを使用する、平行に結合する複数のカセットに適用可能である。この様式において、各分離処理は他の処理に対して独立であり、1つのカセットが動作中であるときに、もう1つのカセットが結合(または、ドッキング)され、動作を開始されてもよい。

#### 【0085】

また、上述の方法は、全てのカセットが単一の流体及び電気マニホールドの組を使用する、複数の相互接続したカセットを使用して実施される分離処理に対して応用可能である。例えば、カセットの間の接続が気密状にされた状態で、カセットは互いに上下に積み重ねられてもよい。カセットの積み重ねは本質的に単一の複式基体のカセットであるとみなすことができ、全ての動作ステップは積み重ねられた全ての基体に対して同時に実施されなければならない。各ヒートシンクを通過する気体の流れは減少されるので、ファンまたは送風機から強制的に気体を送り込むことが望まれる。予め装填されたカセットが使用される場合、カセットは各動作の後に互いに分離され、動作は常に新規のカセットの組と共に繰り返される。好まれるものとして、カセットの積み重ねは恒久的であり、上述されたように、基体はサンプルが配置された状態で、各動作の開始時に各カセットに装填される。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 8 6 】

上述のカセットの実施例は前の段落で説明したように容易に積み重ねることができる。図 1 から 5 を参照すると、各電極 2 0 は上述した本体部 1 4 の電気接続に整列したカバー 1 2 の付加的な電気接続に接続するように構成され、それにより、複数のカセットが上下に積み重ねられたとき、電気的連続性が形成されてもよい。また、図 3 のカセットは、複数のカセットが水平方向に動作させられるとき、流体ポートの構成に変更を加えずに使用することができる。カセットが積み重ねられた場合、最下部のカセットが装置に直接結合し、最上部のカセットが外側に直接排気することを除いて、カセットの排気ポートはその上のカセットの供給 / 排出ポートに結合する。カセットの積み重ねは直列に接続された貯水容器を形成する。さらに、図 5 のカセットは垂直に取り付けられた複数のカセットとも  
10  
に使用されてもよいが、その場合、供給 / 排出ポート及び排気ポートは重ねられて配置されたカセット全体を横切る（または、通過する）ように延びることが必要である。カセットのカバーが隣接するカセットの本体部に配置されるようにカセットが互いに垂直に積み重ねられる場合、供給 / 排出ポートの各組及び排気ポートの各組は積み重ね全体を介して連続的な経路または導管を形成する。第 1 のカセットは装置に直接結合し、最後のカセットは連続的な経路または導管を終端するカバーで覆われる。したがって、カセットの積み重ねは並列に接続した貯水容器を形成する。この様式で変更されたカセットはまた、同様な様式で互いに上下に積み重ねられた状態で、水平方向に動作することもできる。

## 【 0 0 8 7 】

上述の全てのカセットの実施例において、上述の 2 つの段落で説明したように各基体  
20  
に対して別個のカセットを使用するのではなく、各基体がサンプルを既に配置された状態で、複数の基体を互いに直接的に上下に積み重ね、積み重ねられた基体を単一のカセットに挿入することも可能である。しかしながら、そのような構成は以下の 2 つの理由により好ましいものとは言えない。（ 1 ）液体が基体の間に入り込むことを可能にするために基体が分離した状態で保持されていない限り、積み重ねられた各基体を緩衝液または他の液体で飽和させることに時間がかかる。そして、（ 2 ）基体の積み重ね全体の熱伝導は非常に非効率なので、熱の消散に対する必要性は基体の数とともに増大する。

## 【 0 0 8 8 】

上述の方法は多数のカセットまたは基体を連続的または同時にまたはその組合せで素早く、自動的にを行う場合に特に適している。自動化の処理を意図したカセット及び基体は好  
30  
まれるものとして、バーコード等の識別子を組み込んでよい。予め装填されたカセットは 1 度に 1 つずつ格納箱から、サンプルを各基体に配置するロボット式のピペットに供給される（または、移動される）。カセットは次に、適所に配置され、結合（または、ドッキング）させられる。次に、分離及び分離後の処理が実施され、カセットは取り外され、自動化された読み取り及び分析システムに移送される。分析が完了した後、カセットは廃棄または再利用される。装填されていない結合前のカセットが使用される場合、基体は一度に 1 つずつ格納箱から、サンプルを各基体に配置するロボット式のピペットに供給される。基体は次に、適所に配置され、開いた状態の結合前のカセットに装填され、カセットが閉じられる。次に、分離及び分離後の処理が実施され、カセットが開かれ、基体を取り  
40  
外される。基体は自動化された読み取り及び分析システムに移送され、その後に廃棄される。

## 【 0 0 8 9 】

ハーバー技術は一般的に、8 c m × 8 c m の基体での 2 D 分離において、各々が 6 ミリ未満の緩衝液を使用し、各 2 D 分離は（染色を含めて）2 0 分未満で行われる。本発明に従った装置が、各々 1 0 個のカセットから成る 1 0 個の積み重ねを利用する場合、2 リットル未満の各緩衝液を使用して、1 時間で 3 0 0 回の 2 D 分離を自動的に実施することができる。各分離は 1 m A 未満の電流を必要とするので、1 0 0 回の分離が同時に行われても、それは通常の実験室が容易に扱うことができる 1 0 0 m A 未満の電流しか必要としない。

## 【 0 0 9 0 】

10

20

30

40

50



各カセットまたは複数のカセットから成る各積み重ねは装置によって制御される液体マニホールド、気体マニホールド及び電気マニホールドを介して装置に接続する。図8は供給源504、506、508及び制御器510に関連した(または、接続した)液体マニホールド、気体マニホールド及び電気マニホールド100、102、502を備えた装置500の実施例を概略的に示されている。図にはカセット10を受容するドッキングステーション512も図示されている。

#### 【0091】

図6Aを参照すると、液体マニホールド100及び気体マニホールド102の実施例が示されている。カセット200の供給/排出ポート30及び48及び排気ポート28及び32は図3及び5と同じ番号で図示されている。カセット200のいくつかのポートが内部で接続されている場合、及び(または)、基体貯水容器46が存在しない場合、図6Aのいくつかのポート及び弁は特に必要ではない。また、カセットが1D分離のためだけのものである場合、2つの緩衝液貯水容器用の供給/排出ポート30及び排気ポート32だけが必要となるだろう。

#### 【0092】

図6Aに示されているように、液体マニホールド100は、装置とカセットとの間の液体の流れを制御する、第1及び第2の弁の組104、106を含む。詳細に述べると、第1の組の各弁104は、第1緩衝液貯水容器(ポート112)、第2緩衝液貯水容器(ポート114)、洗浄用溶液貯水容器(ポート116)、廃物容器(118)または染色溶液貯水容器(ポート120)等の、異なった緩衝液または供給源からの異なった液体を制御する。第2の組の弁106は、装置が基体貯水容器46(ポート48)、第1次元緩衝液貯水容器16(最初の2つのポート30)または第2次元緩衝液貯水容器16(後の2つのポート30)の供給/排出ポートに接続するかを選択する。液体マニホールド100のために図6Aに示されている構成は、任意の処理に対して必ずしも全ての液体経路が便利であるわけではないという事実を考慮に入れるために変更されてもよい。例えば、第1緩衝液は第2次元緩衝液貯水容器16に供給される必要はないだろうし、また、染色溶液は基体貯水容器46だけに供給されればよいであろう。したがって、流体の経路は用途に応じて適当な様式で簡略化されてもよい。

#### 【0093】

ここで、必要な液体の絶え間ない供給を提供するために、液体マニホールド100が各供給源の2つ以上の貯水容器に接続されてもよいことは明白であるだろう。また、必要に応じて他のタイプの液体が使用されてもよい。このマニホールドの構成は、異なった基体及び(または)緩衝液及び(または)分離後の処理を必要とする、異なった種類のサンプル(例えば、蛋白質及び核酸)がそれらを区別し、貯水容器を取り替えることなく分離処理されることを可能にする。各カセットまたは基体に適当な識別用のしるしを使用することにより、本発明の装置は、オペレーターの指揮等により、特定のサンプルに対して異なったタイプの分離や少ない回数での分離が必要であるときに、自動的に分離プロトコルを切り替えるようにプログラムすることができる。

#### 【0094】

ここで、気体マニホールドを参照すると、第3及び第4の弁の組108、110は装置とカセットとの間の気体の流れを制御するために使用される。詳細に述べると、第3の組の各弁108は、カセット200が加圧源(ポート122)、減圧源(ポート124)または大気圧(第1のポート126)または直接大気に接続(第2のポート126)するかを制御する。第4の弁の組110は装置が基体貯水容器46の排気ポート(ポート28)、第1次元緩衝液貯水容器16(最初の2つのポート32)または第2次元緩衝液貯水容器16(後の2つのポート32)に接続するかを制御する。例えば、最初に基体貯水容器46を第1緩衝液で充填する場合、(液体供給側の)対応する弁104及び106を開くことによって、ポート48と112が接続され、(排気側の)対応する弁108及び110を開くことによってポート28とポート124または126が接続される。そして、基体貯水容器46が充填されたとき、対応する弁104及び106が閉じられ、対応する弁

10

20

30

40

50

108及び110は開いたままとなる。第1の緩衝液を基体貯水容器46から廃棄するために、対応する弁106が再度開かれ、ポート118(廃液)に対応する弁104が開けられる。好まれるものとして、分離処理中、全ての気体マニホールドの弁は開いたままにされ、動作中の緩衝液貯水容器を装置に接続している液体マニホールドの弁のみが閉じられる。例えば、第1次元分離中、基体貯水容器46と第2次元緩衝液貯水容器16の両方は、基体22または他の構造を介して第1緩衝液貯水容器16からこれらの貯水容器に流入する緩衝液の蓄積を防ぐために廃液システム(ポート118)に接続したままにされる。

#### 【0095】

マニホールド100及び102はより複雑なまたはより簡単な供給/排出及び排気の様式を使用するために変更されてもよい。例えば、貯水容器16、46の排気の開口が全てカセットの内部で単一の排気ポート(例えば、ポート28)に接続される場合、第4の組の弁110は特に必要ない。この場合、基体貯水容器46から緩衝液貯水容器16への緩衝液の移送が望まれる場合、図6Bに示されているように新規の弁130が使用される。この構成を使用する実施例として、ポート112をポート48へ接続する弁104及び106が開かれている場合、第1緩衝液は基体貯水容器46内に導入されるとともに、弁130と共に排気が行われ、ポート28をポート124またはポート126(気体再生システム)に接続する弁108が開かれる。基体貯水容器46が充填されたとき、対応する弁104は閉じられる。基体が第1緩衝液で飽和された後、弁130が基体貯水容器46の選択的な加圧を可能にするために閉じられ、ポート48(基体貯水容器46)を最初の2つのポート30(第1次元緩衝液貯水容器16)に接続している弁106が開かれ、ポート28をポート122(気体加圧システム)に接続している弁108が開かれる。この構成において、貯水容器16の加圧は基体貯水容器46内に残った第1緩衝液を第1次元緩衝液貯水容器16に移送する。

#### 【0096】

上述の全ての方法は、全分離ステップ中に基体の緩衝液勾配を維持するように、各分離ステップ中に連続的または周期的に各緩衝液を供給及び排出することによって、動作している各緩衝液貯水容器で異なった緩衝液を使用することを可能にするために変更することができる。これは各緩衝液貯水容器の「供給/排出」ポートを介してではなく、「排気(または、排出)」ポートを介して緩衝液を排出することによって達成することができる。例えば、緩衝液貯水容器16の各々の1つに対して、ポート30を介して緩衝液の供給が行われ、排出はポート32を介して行われる(または、その逆の方向で行われる)。多様な貯水容器への(及び、貯水容器からの)供給(及び、排出)のための、この(一方方向の)流れの手法は両方の貯水容器に対して同一の緩衝液が使用される場合にも適用可能である。例えば、緩衝液貯水容器の容量が分離全体を維持するには小さすぎる場合、新しい緩衝液が分離処理中に流入される必要がある。好まれるものとして、同一の排出システムが液体と気体の両方の排出を受容し、この場合、「気体」マニホールド102を変更する必要がない。逆に、同一の排出システムが液体と気体の両方の排出を受容しない場合、別個の分離廃物容器に接続する付加的な弁及びポートを容易に組み込まれてもよいし、または、図6Aに示されている2つのポート126の1つがその目的のために使用されてもよい。

#### 【0097】

マニホールド100及び102のオン-オフ弁104、106、108及び110は液体クロマトグラフィーや他の用途で使用される超小型の電気作動式弁であってもよい。例えば、標準的な論理制御信号によって作動され、少なくとも250百万回の作動定格を有する、7mmの中心間隔のマニホールド取り付け可能な超小型電気ソレノイド弁はLee Companyから入手可能である。また、弁の作動がこの分野で一般的な、機械的、空力学的、または水力学的なシステムで作動されてもよいことは理解されなければならない。さらに、オン-オフ弁の各組は単一の複式ポート弁、ロータリーまたは他のタイプのシステム、または小型電気作動式ポンプによって置き換えられてもよい。また、1つまたは複数の

10

20

30

40

50

弁 106 及び (または) 110 は (マニホールド 100 及び (または) 102 ではなく) カセット自体に組み込まれてもよい。そのようなカセット取り付け式の弁の制御は好まれるものとして、装置によって与えられてもよい。

【0098】

各貯水容器に運ばれる液体の容量は好まれるものとして、各排気開口の液体浮動式閉鎖弁を組み込むことによって、各弁の開放状態のタイミングがとられ、流量に基づいて流れを停止することによって、または、オン - オフ弁の代わりに一般的なメーターポンプや弁を使用することによって制御される。各マニホールドは好まれるものとして、弁の緊密なパッキングを可能にし、不要な液体の容量を最小に抑える、一般的に使用される「アントファーム (ant farm)」タイプである。

10

【0099】

装置に組み込まれる電気マニホールドは好まれるものとして、電圧供給及び選択的なグラウンド接続への接続のための 2 つの電機接点、第 1 次元及び第 2 次元電極の間の電圧接続を切り替えるための高電圧、4 極双投式、固体リレー (または、2 つの別個の 2 曲双投式リレー)、及び各電極のための電気接続を含む。好まれるものとして、リレーは標準的な論理制御信号によって作動され、通常状態で、全ての電極に対して開いている。あるいは、リレーの代わりに、2 つの別個のプログラム可能な電源または単一の複式出力プログラム可能な電源が使用されてもよい。選択的に、電気マニホールドは、カセットが存在しない場合に流体及び電圧供給が作動されることを防止する装置連結システムとともに、カセットの存在を登録するため、または、どのようなタイプ (例えば、1D または 2D) のカセットが装置の制御システムに結合されているかを登録するために利用される診断接点を含んでもよい。

20

【0100】

上述のカセットの実施例の全ては、1 つまたは複数の液体供給 / 排出容器が (装置に組み込まれたり接続されたりするのではなく) カセット自体に組み込まれるように変更されてもよい。図 6A を参照すると、図示されている 5 つの貯水容器に加えて、第 1 の緩衝液供給容器がカセット 200 に組み込まれた場合、液体マニホールド 100 のポート 112 は (示されているような装置に組み込まれたり接続されたりする第 1 緩衝液供給貯水容器に接続されるのではなく) カセット 200 の対応する付加的なポートに接続される。付加的なポートは結合によって開く閉鎖弁を備えていてもよいだろう。

30

【0101】

上の段落の変更において、液体マニホールド 100 の弁構造及び液体の経路は、液体の供給源 / 供給先が装置ではなくカセットに配置されることを除いて、変更前と同一である。また、カセットに組み込まれた 1 つまたは複数の供給 / 排出容器に対して、対応する弁 104 は対応する液体経路の導管及び、上述したように、1 つまたは複数の弁 106 及び (または) 110 と共にカセットに組み込まれてもよい。図 6A を参照すると、第 1 緩衝液供給貯水容器がカセット 200 に組み込まれた場合、ポート 112 に関連した (または、接続した) 弁 104 はカセットに組み込まれてもよい。第 1 緩衝液貯水容器を緩衝液貯水容器 16 に接続している経路または導管がこれらの経路の各々の弁 106 と共にカセットに組み込まれた場合、第 1 緩衝液の供給 / 排出は全体がカセットに対して内在的となる。

40

【0102】

カセットと各マニホールドとの間に複数の複式ポートラインを挿入させ、マニホールドの各ポートをライン上の複数のカセット結合用ポートに並列に接続させることによって、複数のカセットが上述したような積み重ねを必要とせず、流体マニホールド及び気体マニホールドの単一の組を介して同時に動作させられてもよい。複式ポートの各ラインのカセット結合用ポートの数より少ないカセットとともに動作させることを可能にするために、各カセット結合用ポートは好まれるものとして、カセットが結合されたときだけ開く閉鎖弁を備えてもよい。例えば、液体マニホールド 100 のポート 48 の 1 つは、各々が異なるカセットの基体貯水容器 46 に接続するように構成された、10 個のカセット結合

50

用ポート48を持つラインに接続してもよい。例えば2つのカセットだけが結合された場合、ラインの残りの8個のカセット結合用ポート48は閉じたままにされる。この構成の電気接続に関して述べると、単一の電気マニホールドの各接点は各カセット接続の対応する電気接続が接続する電気伝導バスに接続する。このタイプの構成は上述の並列カセット積み重ね構成に対して、カセット間の流体及び電気接続がカセットに対して外部に配置されている点で異なるが、他の動作は同様である。

#### 【0103】

処理の各ステップ、すなわち、第1次元分離、第2次元分離、及び分離後処理は連続的に移動するロールまた連続用紙の基体の経路に沿った、異なった位置で直列的に実施されてもよい。図7はこの直列式の方法と共に使用されるカセットの実施例の概略図を图示している。第1次元電極302及び第1次元緩衝液貯水容器306、308は図面の平面に対して垂直方向であるのに対し、第2次元電極310及び第2次元緩衝液貯水容器312は(点線で示されているように)図面の平面の前方及び後方に配置される。

10

#### 【0104】

基体320のサンプルは処理の複数の区間を通過する。基体320は第1次元緩衝液貯水容器306に入り、第1緩衝液で飽和される。次に、基体320は第1次元分離領域330に移送される。基体は次に、第1次元緩衝液貯水容器308を通過して移送され、選択的な第1すすぎ貯水容器340に移送される。基体は次に、基体貯水容器350に移送され、第2緩衝液で飽和され、そして、第2次元電極310を収容する第2緩衝液貯水容器312を通過して第2次元分離領域360に配置される。コンベアは基体を選択的に第2洗浄用貯水容器370及び(または)染色用貯水容器380に移送し、さらに選択的な第3洗浄用貯水容器390に配置する。最後に、必要であれば、基体は乾燥チャンバー400に移送される。1D変形(図示せず)の場合、第2次元電極310及び緩衝液貯水容器312、第2次元分離領域360、及び第2洗浄用貯水容器370は必要ではない。筐体410は漏洩した液体を捕獲するためにコンベアの下に組み込まれる。

20

#### 【0105】

図7は、基体が貯水容器の液体に浸されることを引き起こす各貯水容器内のローラー420の下側を通過する基体320を示している。第2次元分離領域360は、図1Dに示された構成と同様な、基体320の縁を下側に曲げ、第2緩衝液貯水容器312の緩衝液に浸すことを引き起こす構成(図示せず)を備えてもよい。液体の水位は、基体320がカセットに入り、カセットから出る高さ(及び、カセットが1つの貯水容器からカセット内の次の貯水容器に移送される高さ)より低い。それゆえ、気密状の貯水容器に対する必要がなく、カセットが簡略化される。あるいは、実質的に気密状のカセットがカセット内の貯水容器と領域の間及びカセットの入口及び出口に、基体320の移送を可能にし、かつ、カセットの多様な部分の間及びカセットと外部との間に実質的な気密分離を与える、可撓性のブレード(または、薄板)の間のスリットを設けることによって達成されてもよい。この場合、各貯水容器内のローラー420は特に必要でない。

30

#### 【0106】

図7に示されている実施例において、多様な貯水容器内の液体は連続的な流れによって供給及び排出され、電圧は全ての電極に連続的に供給される。基体320の連続的な移送の速度は、特定のサンプルが電極間を通過するためにかかる時間が所望の分離時間に等しくなるように選択される。例えば、基体のロールが10cm幅であり、全ての電極が10cmの長さを有し、所望の分離時間が5分である場合、基体320は毎分2cmの速さで移送される。この実施例は従って、カセットの前側に配置されたロボット式ピペットによってサンプルが基体320に配置される場合、毎時12回の自動化された2D分離を実施する能力を有する。1D分離の場合、基体の全幅にわたって複数のサンプルを同時に配置するためにロボット式複式先端ピペットが使用されてもよい。8個の先端を備えたロボット式ピペットが使用された場合、この1D変形は(染色を含めて)毎時96回の自動分離を実施する能力を有する。分離結果はカセットの下流側に配置された、自動式読み取り及び分析デバイスによって直列的に試験することができる。

40

50

## 【0107】

本発明の装置は、(好まれるものとして)全てのステップのシーケンスがコンピューターによって自動的に実施されるか、または各ステップがオペレーターの操作によって実施されるかにかかわらず、本発明の方法の各ステップを着手及び停止するために利用される電子制御を含んでもよい。電子制御装置によって与えられる動作は例えば、(1)液体弁を開くために液体弁に、(2)電圧を電極の1つの組から他の組へ切り替えるために電気リレーに、(3)分離中にカセットを固定するためにラッチ(または、掛け金)に、(4)基体を取り出し、それをカセットを挿入するための位置付け機構に、または(5)カセットを開いたり閉じたりする機構に論理制御パルスまたは信号を送信することを含む。ユーザーインターフェースは、オペレーターが単一のステップまたは一連のステップを手動で着手及び停止すること、または好まれるものとして、完全な分離処理プロトコル(すなわち、特定の方法の実施)をプログラム及び開始することを可能にする。コンピューターは電子制御装置に加え、ユーザーインターフェースとの通信、分離プロトコル、バーコードまたは他の識別子読み取り情報、及びオペレーターまたはコンピューターのデータファイルによって与えられるサンプル情報の格納、及び自動化カセット/基体積み重ね装置及び装填装置、ロボット式ピペット、及び分離結果を試験する自動化読み取り及び分析システムとの通信を制御する。あるいは、コンピューターは電子制御装置に組み込まれてもよい。コンピューター/電子制御装置はマイクロプロセッサ、信号プロセッサ等の、一般的な装置であってもよい。制御装置及び(または)コンピューターは好まれるものとして、動作プロトコルを格納するために、ハードディスク等の記憶媒体を含む。

10

20

## 【0108】

本発明の装置は好まれるものとして、共通のベース部に結合可能な、交換可能なモジュール式ドッキングステーションを受容するように構成されてもよい。上述したように、ドッキングステーションは、カセットと装置の間の容易な結合を可能にするために、それらの間のインターフェースを与える。ドッキングステーションは好まれるものとして、カセットと装置のマニホールドとの接続の間のインターフェースのための流体マニホールド及び電気マニホールドを含む。インターフェースはカセットの相補的な接続と結合する、一連の自動的なクイック接続(quick connect)を含む。多様な流体及び電気接続が利用可能であるだろう。本発明に従って流体及び電気を伝達するための適当な接続の選択は当業者によって容易なされるだろう。

30

## 【0109】

好まれる構成ではないが、装置のマニホールドをドッキングステーションに直接組み込むことが望まれる場合もあるだろう。好まれるものとして、ドッキングステーションは多様なタイプのカセットを受容できることが望まれる。しかしながら、単一のドッキングステーションが装置で使用され得る全てのタイプのカセットに対処できない場合もあるだろう。すなわち、各々が異なったタイプのカセットの組と相互接続できる、本発明とともに使用される複数の異なったドッキングステーションが製造されてもよい。例えば、ポート及び接点の配置が同じであれば、同一のドッキングステーションが10cmのカセットと20cmのカセットを両方とも受容することができるだろう。あるいは、カセットの各タイプが異なったタイプのドッキングステーションを必要としてもよい。もちろん、カセットのタイプはポート及び(または)接点の数(例えば、1Dカセットは2Dカセットより少ない数のポート及び(または)接点を有する)で異なるので、1Dのドッキングステーションは1Dカセットと結合するために必要な最小の数の接点及び弁を含むように製造された方が経済的であるだろう。すなわち、これはドッキングステーションのコストを減少させる。また、縁部結合型カセットと面部結合型カセットは異なったタイプのドッキングステーション(または、両方のタイプのカセットを受容可能なドッキングステーション)を必要とするだろう。

40

## 【0110】

このような構成において、装置の制御器は配置されているドッキングステーションのタイプ、及びそのドッキングステーションに結合するカセットのタイプを識別できることが

50

重要である。これは装置が使用されるカセット及び（または）ドッキングステーションに応じて特定の流体ライン及び電気ラインを「作動」及び「停止」することを可能にする。これを達成するための1つのシステムは各カセット及びドッキングステーションに特定の識別子を与えることができるシステムである。識別器はピンとジャンパーの組、バーコード、またはコンピューターチップ等の、部材を識別するために使用される一般的なシステムであってもよい。装置（または、ドッキングステーション）は（読み取り可能な識別子の場合）識別子をスキャンするリーダー、（ピン及びチップの場合）識別子と通信する電気インターフェース、または機械的な作動システム等の、識別子を示す信号を与える他のタイプの識別システムを含む。制御器は識別子を示す信号を受信し、（識別子を格納されている値と比較することによって）どのドッキングステーション及びカセットが使用されているかを決定する。そして、制御器によって特定のカセット/ドッキングステーションの組合せと互換性のある動作プロトコルが選択される。この様式において、単一の装置は再プログラムを必要とせず、複数のタイプのカセット及びドッキングステーションに対処することができる。また、装置が同時に複数のカセットを動作させることができる場合、本発明は装置が自動的に異なったドッキングステーションに対して異なったプロトコルを対応付けることを可能にする。識別はドッキングステーションが装置に接続されたときにドッキングステーションによって装置に自動的に送られる（または、カセットが挿入されたときに装置によって自動的に送られる）RFやIF信号等の送信信号によって与えられてもよい。制御器はその信号を受信し、ドッキングステーション/カセットに対応する適切なプロトコルの組を選択する。

10

20

## 【0111】

同様に、流体供給/排出容器は好まれるものとして、制御器が特定の流体供給/排出ラインにどのタイプの流体が関連しているか（または、接続しているか）を決定し、それによって、制御器が特定の貯水容器が特定のラインに接続されることを必要とせず、所望の流体を伝達するために適当な弁を作動することを可能にする識別子を含んでもよい。本発明のこの実施例は図6Aの弁が特定の流体源に接続される必要性を排除する。すなわち、弁は貯水容器が接続されるまで停止状態に保たれる。この時点で、制御器は貯水容器に関連した識別子を示す信号を受信するだろう。そして、制御器はどこに流体源が配置されているかを考慮に入れて、流体弁の第1及び第2の組104、106を制御するための弁のプロトコルを選択するだろう。本発明のこの側面はまた、同一の液体に対する複数の供給源を可能にし、制御器がどの供給源を使用するかを選択することを可能にする。例えば、緩衝液の複数の貯水容器が複数の弁に接続されてもよい。制御器は緩衝液源として動作する1つの貯水容器を選択する。その貯水容器の緩衝液が消耗したとき、制御器は緩衝液源を第2の貯水容器に自動的に切り替える（そして、同時に、第1の貯水容器が空であることを示す映像信号または音声信号をオペレーターに与える）。

30

## 【0112】

本発明のモジュール性はドッキングステーション、制御器、及び流体貯水容器だけには限定されない。また、異なったマニホールドの構成が装置で使用されることを可能にするために、マニホールドがモジュール化されてもよい。他のモジュール要素と同様に、マニホールドは制御器が特定のマニホールドを識別することを可能にするために識別子または識別デバイスを含んでもよい。すなわち、流体の供給/排出に対して異なった数の導管を備えた、異なった弁の構成を備えたマニホールド、または（システムに付加的なドッキングステーションが追加される場合に）異なった数のマニホールドが使用されてもよい。

40

## 【0113】

上述のモジュールシステムは電気泳動処理が進化するにつれて成長することができる非常に汎用性があり、頑強なシステムを与える。

## 【0114】

多様なモジュールシステムのための上述の識別技術は装置及びカセットの構造には限定されず、識別子を含む電気泳動基体を含んでもよい。上述の実施例と同様に、基体に関連したまたは組み込まれた識別子は電気泳動処理を制御するために使用される適切なプログ

50

ラムのパラメーターを規定することを援助することができる。基体がカセットまたは装置によって受容される場合、カセットまたは装置は基体に関する情報を検出または受信し、それらの情報は電気泳動処理の特定のステップのプログラム及び（または）制御のためにカセット／装置によって使用される。

【0115】

（制限としてではなく）例として、識別子は基体の種類、形状、及び（または）厚さ等の、基体に関する情報を与えてもよい。あるいはまたは付加的に、識別子は（例えば、有効なウェルの数及び（または）場所、各ウェル内のサンプルの種類等の）試験されるサンプルの種類や数に関する情報を与えてもよい。また、識別子は（例えば、1Dまたは2D等の）動作される電気泳動処理のタイプに対する情報を与えることもできる。そして、受信された情報は特定の基体の電気泳動処理を調整するために使用することができる。

10

【0116】

もう1つの実施例において、基体の識別は試験されるサンプルに対して使用するための基体の適当な種類を選択するために使用されてもよい。例えば、サンプルが核酸である場合、ナイロン性の基体を使用のために選択されてもよい。基体のタイプはまた、適当な緩衝液溶液及び（または）作動される貯水容器を選択するために使用されてもよい。

【0117】

識別デバイスは複数の異なったタイプのデバイスであってもよい。例えば、識別子は装置／カセットによって感知または検出される基体の一部の染色であってもよい。あるいは、識別子は（例えば、バーコード、パターン等の）識別コード、特定のピン配列の配置、基体の規定された形状及び（または）構成、（例えば、十字形状や表面の変則性等の）裏材またはフレーム、コンピューターメモリーチップ、または他の識別手段であってもよい。識別デバイスは基体または基体を支持する裏材またはフレームに配置されてもよい。ここで説明された技術に関して述べると、基体または基体を支持する裏材またはフレームと共に使用することができる多様な識別デバイスが存在することは当業者にとって明白であるだろう。

20

【0118】

1つの実施例において、基体のカセット内に配置された場合、カセットは基体の識別子をリード、受信、検出／感知し、その情報を装置及び（または）コンピューター制御器に与える。装置及び（または）制御器は（プログラムの長さ／種類、緩衝液の種類等の）電気泳動処理を設定するためにその情報を使用する。あるいは、装置／制御器は基体の識別子からの情報を基体またはその裏材またはフレームから直接リード／検出してもよい。

30

【0119】

上述したように、基体自体が電気泳動システムのカセットとともに動作するように調整されてもよい。例えば、上述したように、基体自体は貯水容器内へと延びる基体の「脚部」を備えた十字型であってもよい。この形状はいくつかの点で優れている。第1に、この形状は必要な基体の材料（例えば、ゲル）の量を最小にする。第2に、除去された角は、カセットの一部であるポート及び排出口が基体を妨害することなくカセットの上部から底部まで通過することを可能にする。代替的な基体の構成はノッチ及び切り取り部を備える基体を含む。切り取り部は角、縁、または基体の電気泳動処理に悪影響を与えない他の適当な場所に形成することができる。

40

【0120】

カセットに取り付けられるために多様な基体及び裏材の組合せが使用されてもよい。例えば、図4Cを参照すると、基体22は基体支持24、パッキン封止68、及びヒートシンク（冷却フィン）等の熱伝導体60との組合せで販売または提供されてもよい。基体支持は好まれるものとして、緩衝液及び（または）ゲルと熱伝導体との間の電気伝導を防止するために電気絶縁体から形成されてもよい（または、電気絶縁体を含んでもよい）。あるいは、別個の電気絶縁層が基体支持または熱伝導体に組み込まれてもよい。基体及び裏材はカセット10の底部14に結合または受容されるように構成される。裏材を底部14に取り付けるために、ラッチ（または、留め金）または他の一般的な機構が使用されても

50

よい。

【0121】

上述の多くの実施例において、カセットは両側に貯水容器を備えているが、貯水容器はカセットの外部に配置されてもよいし、または全体が排除されてもよい。この実施例において、緩衝液の流れは基体の側面に直接誘導される。緩衝液から基体に対する圧力は緩衝液が基体に浸透し、反対側から排出されることを生じさせる。あるいは、緩衝液が基体の外側に流れ、さらに基体の面部に沿って流れ、そこから基体に浸透されるようにされてもよい。すなわち、緩衝液の連続的な流れが電気泳動処理で使用されてもよい。

【0122】

本発明は本発明の意図または本質的な特徴から外れることなく他の形式で実施することができる。したがって、本発明の範囲は前述の説明によって規定されるのではなく、付随する請求の範囲によって規定される。

10

【図面の簡単な説明】

【0123】

【図1】本発明に従った一般的なカセットの1D及び2Dの実施例の分解等尺図である。

【図1A】本発明の異なった実施例に従った図1のカセットの多様な断面の1つを図示している。

【図1B】本発明の異なった実施例に従った図1のカセットの多様な断面の1つを図示している。

【図1C】本発明の異なった実施例に従った図1のカセットの多様な断面の1つを図示している。

20

【図1D】本発明の異なった実施例に従った図1のカセットの多様な断面の1つを図示している。

【図2A】本発明の代替的な実施例に従った図1のカセットの変形の断面の1つを図示している。

【図2B】本発明の代替的な実施例に従った図1のカセットの変形の断面の1つを図示している。

【図2C】本発明の代替的な実施例に従った図1のカセットの変形の断面の1つを図示している。

【図2D】本発明の代替的な実施例に従った図1のカセットの変形の断面の1つを図示している。

30

【図3】図2Dに示されている実施例に従った、開いた2Dカセットの上面図である。

【図4A】本発明の代替的な実施例に従った図2Dに示されているカセットの変形の断面の1つを図示している。

【図4B】本発明の代替的な実施例に従った図2Dに示されているカセットの変形の断面の1つを図示している。

【図4C】本発明の代替的な実施例に従った図2Dに示されているカセットの変形の断面の1つを図示している。

【図5】図4Cに示されている実施例に従った2Dカセットの本体部の上面図である。

【図6】本発明に従った装置に対して使用するための液体及び気体マニホールドの概略的な図である。

40

【図7】連続的に移動するロールまたは連続用紙を使用する2Dカセットの概略的な図である。

【図8】本発明に従った装置の概略的な図である。

【符号の説明】

【0124】

- 10 カセット
- 12 上部(カバー)
- 14 下部(本体部)
- 16 緩衝液貯水容器

50



1 8	へこみ部	
1 9 U、1 9 L	内壁	
2 0	電極	
2 2	基体	
2 4	基体支持	
2 6	基体カバー	
2 8	サンプルポート	
3 0	流体ポート	
3 2	排気ポート	
3 4	パッキン	10
3 5	多孔性層	
3 6	突起部	
3 8	ヒンジ	
4 0	圧縮封止	
4 2	リングパッキン	
4 4	バネ	
4 6	基体貯水容器	
4 8	排出ポート	
5 0 - 5 2	シート状パッキン	
5 6	壁部	20
6 0	ヒートシンク	
6 2	冷却用フィン	
6 4	側部	
6 6	カバー	
6 8	パッキン	
7 0	縁	
7 2 - 7 8	導管	
8 2 - 8 5	排気ポート	
1 0 0	液体マニホールド	
1 0 2	気体マニホールド	30
1 0 4 - 1 0 8	弁	
1 1 2 - 1 2 6	ポート	
1 3 0	弁	
2 0 0	カセット	
3 0 2	第1次元電極	
3 0 6、3 0 8	第1次元緩衝液貯水容器	
3 1 0	第2次元電極	
3 1 2	第2次元緩衝液貯水容器	
3 2 0	基体	
3 3 0	第1次元分離領域	40
3 4 0	すすぎ貯水容器	
3 5 0	基体貯水容器	
3 6 0	第2次元分離領域	
3 7 0	洗浄用貯水容器	
3 8 0	染色用貯水容器	
3 9 0	洗浄用貯水容器	
4 0 0	乾燥チャンバー	
4 1 0	筐体	
4 2 0	ローラー	
5 0 0	装置	50

- 5 0 2 電気マニホールド
- 5 0 4 供給源
- 5 1 0 制御器
- 5 1 2 ドッキングステーション

【図 1】

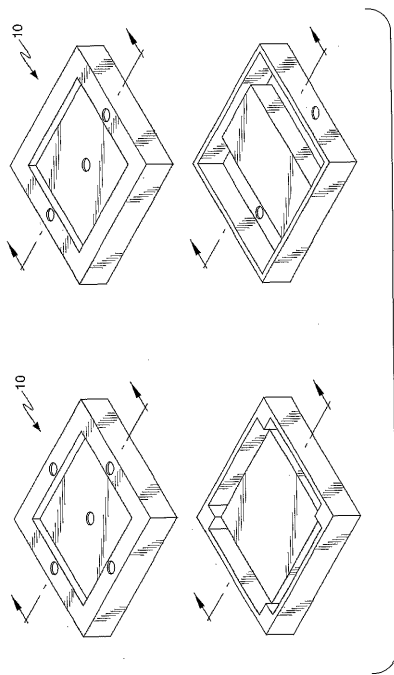


FIG. 1

【図 1 A】

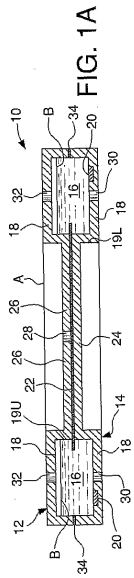


FIG. 1A

【 図 1 B 】

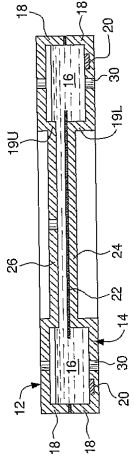


FIG. 1B

【 図 1 C 】

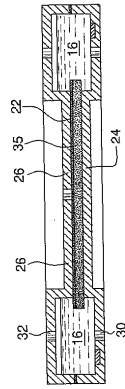


FIG. 1C

【 図 1 D 】

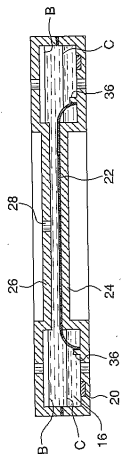


FIG. 1D

【 図 2 A 】

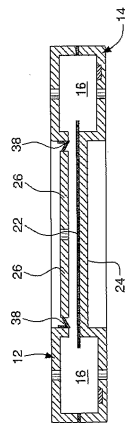


FIG. 2A

【 2 B 】

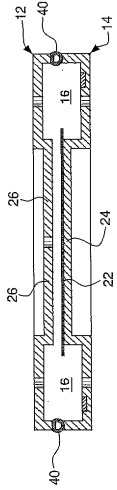


FIG. 2B

【 2 C 】

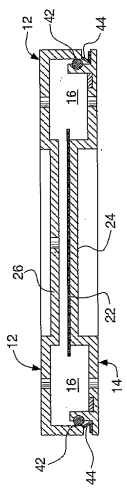


FIG. 2C

【 2 D 】

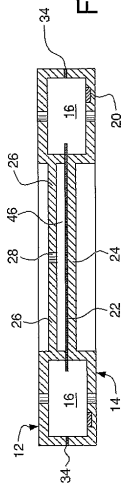


FIG. 2D

【 3 】

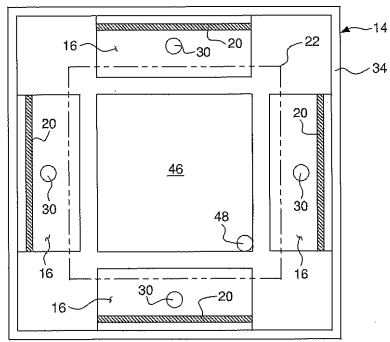


FIG. 3

【 4 A 】

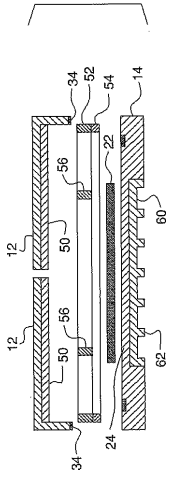


FIG. 4A

【 4 B 】

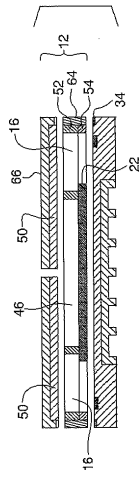


FIG. 4B

【 4 C 】

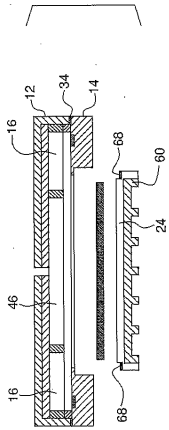


FIG. 4C

【 5 】

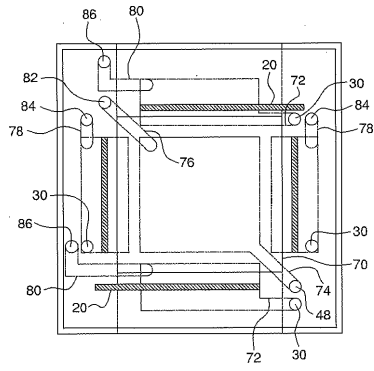


FIG. 5

【 6 A 】

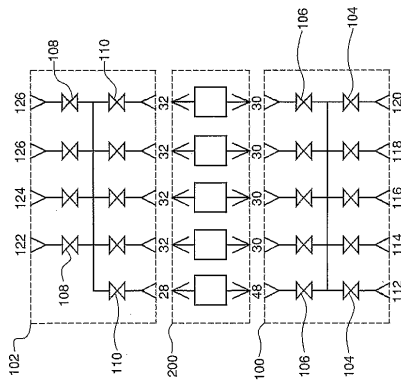


FIG. 6A

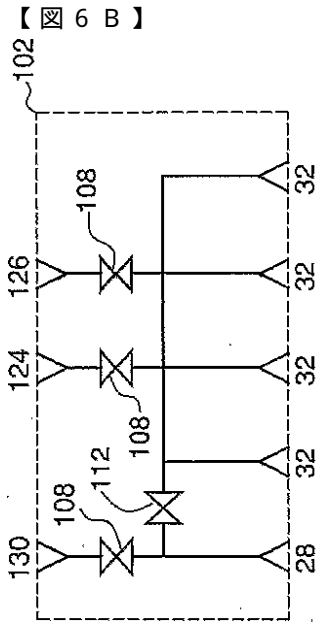


FIG. 6B

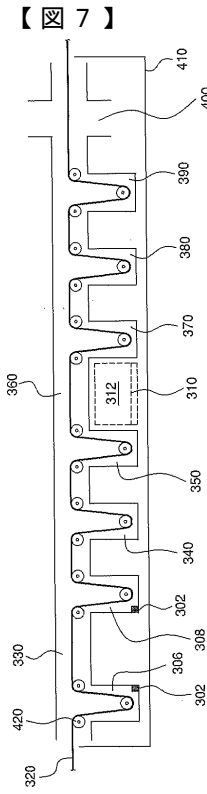
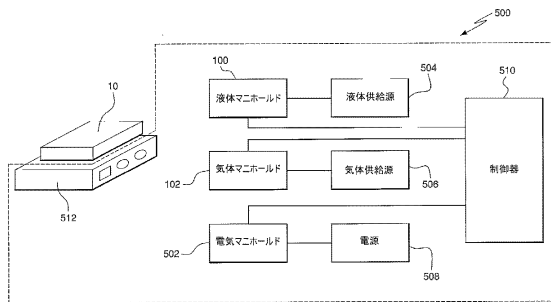


FIG. 7

【 図 8 】



500

---

フロントページの続き

(74)代理人 100067817

弁理士 倉内 基弘

(74)代理人 100126527

弁理士 遠藤 朱砂

(74)代理人 100130465

弁理士 吉田 匠

(74)代理人 100129333

弁理士 中島 拓

(72)発明者 アントニオ エム・ゴンカルベス

アメリカ合衆国 19027 ペンシルベニア、エルキンズ パーク、アンセルム ロード 79  
09

審査官 大竹 秀紀

(56)参考文献 国際公開第01/055707(WO, A1)

特表平11-505325(JP, A)

特表平07-503065(JP, A)

特開平02-114169(JP, A)

特開昭57-013346(JP, A)

米国特許第04693804(US, A)

特開平10-288597(JP, A)

特開平04-190155(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G01N 27/447