

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6197263号
(P6197263)

(45) 発行日 平成29年9月20日(2017.9.20)

(24) 登録日 平成29年9月1日(2017.9.1)

(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 0 1	
B 8 1 B 1/00	(2006.01)	B 8 1 B	1/00		
C 1 2 M 1/00	(2006.01)	C 1 2 M	1/00		A
C 1 2 M 1/34	(2006.01)	C 1 2 M	1/34		Z

請求項の数 5 (全 17 頁)

(21) 出願番号	特願2012-23207 (P2012-23207)	(73) 特許権者	000002185 ソニー株式会社 東京都港区港南1丁目7番1号
(22) 出願日	平成24年2月6日(2012.2.6)	(74) 代理人	100112874 弁理士 渡邊 薫
(65) 公開番号	特開2013-160648 (P2013-160648A)	(72) 発明者	松本 真寛 東京都港区港南1丁目7番1号 ソニー株式会社内
(43) 公開日	平成25年8月19日(2013.8.19)	(72) 発明者	大西 通博 東京都港区港南1丁目7番1号 ソニー株式会社内
審査請求日	平成27年2月2日(2015.2.2)	(72) 発明者	加藤 義明 東京都港区港南1丁目7番1号 ソニー株式会社内
前置審査			

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 マイクロチップ

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

試料溶液に含まれる物質あるいは該物質の反応生成物の分析を行うためのマイクロチップであり、

前記試料溶液が導入される導入部と、前記試料溶液が流通する流路と、前記試料溶液が供給されるウェルと、を有し、空気が透過可能で弾性を有する材料で形成された基板層と

前記導入部、前記流路、前記ウェル及び前記基板層を含み、内部が大気圧に対して負圧とされた領域と、

該領域内の気圧の状態を表示する1又は2以上の圧表示部と、を備え、

前記圧表示部のうち少なくとも1つが前記マイクロチップの外面に設けられている、マイクロチップ。

【請求項2】

前記基板層は、弾性変形による自己封止性を備える、請求項1記載のマイクロチップ。

【請求項3】

前記圧表示部は、気体が封入され、外圧の変化により膨張又は収縮する弾性部材を備える、請求項1又は2記載のマイクロチップ。

【請求項4】

前記圧表示部は、ガス及び/又は湿度の変化により色が変化し、且つ前記色の変化が前記領域内の気圧の変化と相関がある材料を有し、前記色の変化に応じて前記領域内の気圧

の状態を提示する、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載のマイクロチップ。

【請求項 5】

前記領域内に加えられた熱の履歴を提示する熱履歴表示部が設けられた、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載のマイクロチップ。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本技術は、マイクロチップに関する。より詳しくは、マイクロチップに配設された領域内に溶液を導入し、該溶液に含まれる物質あるいは該物質の反応生成物の分析を行うためのマイクロチップに関する。

10

【背景技術】

【0002】

近年、半導体産業における微細加工技術を応用し、シリコン製やガラス製の基板上に化学的分析又は生物学的分析を行うためのウェルや流路を設けたマイクロチップが開発されている。マイクロチップは、少量の試料で分析が可能で、ディスプレイブルユーズ（使い捨て）が可能であるため、貴重な微量試料や多数の検体を扱う生物学的分析に特に利用されている。

【0003】

利用例の一つとして、マイクロチップに配設された複数の領域内に物質を導入し、該物質、あるいはその反応生成物を光学的に検出する光学検出装置がある。このような光学検出装置としては、マイクロチップの流路内で複数の物質を電気泳動により分離し、分離された各物質を光学的に検出する電気泳動装置や、マイクロチップのウェル内で複数の物質間の反応を進行させ、生成する物質を光学的に検出する反応装置（例えば、核酸増幅装置）などがある。

20

【0004】

マイクロチップを用いた分析では、試料が微量であるがゆえに、ウェルや流路内への試料溶液の導入が難しく、ウェル等内部に存在する空気によって試料溶液の導入が阻害されたり、導入に時間がかかったりする場合があった。また、試料溶液の導入の際に、ウェル等の内部に気泡が生じ、各ウェル等に導入された試料溶液の量がばらつき、分析の精度が低下するという問題があった。また、試料の加熱を伴う分析では、ウェル等の内部に残存した気泡が膨張し、試料溶液を移動させたり、反応を阻害したりすることがあり、分析の精度及び効率を低下させる要因となっていた。

30

【0005】

マイクロチップにおける試料溶液の導入を容易にするために、特許文献 1 には、「溶液が導入される領域が、内部を大気圧に対して負圧とされて配設されたマイクロチップ」が開示されている。このマイクロチップでは、内部が負圧とされた領域内にニードルを用いて試料溶液を注入することで、陰圧によって試料溶液を領域内に吸引し、短時間で容易に導入することができる。

【先行技術文献】

【特許文献】

40

【0006】

【特許文献 1】特開 2011 - 163984 号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

上記のマイクロチップでは、大気中に長期間保管されることによって、内部に空気が浸透し、内部と外部との間の圧力の差が減じ、試料溶液の導入に十分な吸引力が失われるおそれがある。そこで本技術は、内部の圧について試料溶液導入前に確認可能なマイクロチップを提供することを主な目的とする。

【課題を解決するための手段】

50

【0008】

上記課題解決のため、本技術は、

内部が大気圧に対して負圧とされた領域と、該領域内の気圧の状態を提示する圧表示部と、が設けられたマイクロチップを提供する。

前記領域は、弾性変形による自己封止性を備える基板層を含んで形成されていることが好ましい。

前記圧表示部はまた、前記基板層を含んで形成されていても良い。

前記圧表示部は、気体が封入され、外圧の変化により膨張又は収縮する弾性部材を備えていることができる。

前記圧表示部はまた、ガス及び/又は湿度の変化により色が変化する材料を有することができる。

前記圧表示部は、前記マイクロチップの外面に設けられていても良い。

また、前記領域内に加えられた熱の履歴を提示する熱履歴表示部が設けられていても良い。

【発明の効果】

【0009】

本技術により、内部の圧の状態を視認可能とする表示部を備えたマイクロチップが提供される。

【図面の簡単な説明】

【0010】

【図1】本技術の第一実施形態に係るマイクロチップ1aの構成を説明するための模式図である。

【図2】マイクロチップ1aにおける試料溶液の導入方法を説明するための模式図である。

【図3】マイクロチップ1aの圧表示部5における圧の状態の表示方法を説明するための図である。

【図4】本技術の第二実施形態に係るマイクロチップ1bの構成を説明するための断面模式図である。

【図5】本技術の第三実施形態に係るマイクロチップ1cの構成を説明するための断面模式図である。

【図6】本技術の第四実施形態に係るマイクロチップ1dの構成を説明するための断面模式図である。

【図7】マイクロチップ1dの変形実施形態の構成を説明するための断面模式図である。

【図8】マイクロチップ1dの熱履歴表示部6における熱履歴の表示方法を説明するための模式図である。

【図9】マイクロチップ1dの熱履歴表示部6における、リアルタイムに熱履歴の表示方法を説明するための模式図である。

【発明を実施するための形態】

【0011】

以下、本技術を実施するための好適な形態について説明する。なお、以下に説明する実施形態は、本技術の代表的な実施形態を示したものであり、これにより本技術の範囲が狭く解釈されることはない。説明は以下の順序で行う。

1. 第一実施形態に係るマイクロチップ

(1) マイクロチップ1aの構成

(2) マイクロチップ1aへの試料溶液の導入方法

(3) マイクロチップ1aの圧表示部5における表示方法

2. 第二実施形態に係るマイクロチップ

(1) マイクロチップ1bの構成

(2) マイクロチップ1bの圧表示部5における表示方法

10

20

30

40

50

3. 第三実施形態に係るマイクロチップ
4. 第四実施形態に係るマイクロチップ
 - (1) マイクロチップ1dの構成
 - (2) マイクロチップ1eの構成
 - (3) 熱履歴表示部6における表示方法

【0012】

1. 第一実施形態に係るマイクロチップ
 - (1) マイクロチップ1aの構成

図1は、本技術の第一実施形態に係るマイクロチップ1aの構成を説明する模式図である。図1(A)は、上面模式図であり、(B)は、(A)のP-P断面に対応する断面模式図である。

10

【0013】

図1(A)に示すように、マイクロチップ1aには、試料溶液に含まれる物質、又は該物質の反応生成物の分析場となるウェル41, 42, 43, 44, 45が配設されている。各ウェルは、流路31, 32, 33, 34, 又は35を介して導入部2に連通されている。また、マイクロチップ1aには、気体封入体51が収容された圧表示部5が設けられている。なお、以下、マイクロチップ1aの説明においては、流路31により試料溶液が供給される5つのウェルを全てウェル41とし、同様に流路32, 33, 34, 35により試料溶液の供給を受ける各々の5つのウェルを、ウェル42, 43, 44, 45とする。

20

【0014】

本実施形態のマイクロチップ1aに導入する試料溶液とは、分析対象物、又は他の物質と反応して分析対象物を生成する物質を含む溶液を指す。分析対象物としては、DNAやRNA等の核酸、ペプチド、抗体等を含めたタンパク質など、を挙げることができる。また血液等、前記の分析対象物を含んだ生体試料自体、又はその希釈溶液を、マイクロチップ1aに導入する試料溶液としても良い。また、マイクロチップ1aを用いる分析手法としては、例えば、温度サイクルを実施する従来のPCR(Polymerase Chain Reaction)法や温度サイクルを伴わない各種等温増幅法等の、核酸増幅反応を利用した分析手法が含まれる。

30

【0015】

マイクロチップ1aは、3つの基板層11, 12, 13から構成される(図1(B)参照)。基板層12には、図1(B)の断面模式図に例示されるように、前述の導入部2、流路31, 32, 33, 34, 35、ウェル41, 42, 43, 44, 45が設けられている。これらの試料溶液が通流される領域を「反応領域R」とする。

【0016】

基板層12にはまた、圧表示部5が設けられている。本技術に係るマイクロチップにおいて、圧表示部5とは、反応領域Rの気圧の変化を反映して変化する検出部材等と、該検出部材等を収容する容器、又は内包する材料とを合わせたものを指す。圧表示部5の構成については、(2)において詳述する。本実施形態に係るマイクロチップ1aにおいては、検出部材としては、気体封入体51が用いられ、基板層12の一部が、気体封入体51を収容する容器として構成されている。マイクロチップ1aにおいて、反応領域Rと圧表示部5とは連通されておらず、各々、マイクロチップ1a内で独立して設けられている。

40

【0017】

基板層13には、試料溶液をマイクロチップ1a内へ導入するために、導入口21が設けられている。一方、基板層11の導入口21と対向する面には、開口部分が設けられていない。このため、マイクロチップ1aの反応領域Rと外部とは、連通されていない。

【0018】

基板層11, 12, 13の材質は、ガラスや各種プラスチック類とできる。好ましくは、基板層11を弾性を有する材料とし、基板層12, 13をガス不透過性を備える材料と

50

する。基板層11をポリジメチルシロキサン(PDMS)等の弾性を有する材料とすることで、後述する試料溶液の導入方法によって、試料溶液を容易に導入部2へ導入できる。一方、基板層12, 13をポリカーボネート(PC)などのガス不透過性を備える材料とすることで、ウェル41, 42, 43, 44, 45内に導入された試料溶液が加熱によって気化し、基板層11を透過して消失(液抜け)するのを防止できる。なお、本技術に係るマイクロチップ1aの各ウェルに保持された物質を、光学的に分析する場合においては、各基板層の材質は、光透過性を有し自家蛍光が少なく波長分散が小さいことで光学誤差の少ない材料を選択することが好ましい。

【0019】

弾性を有する基板層の材料としては、ポリジメチルシロキサン(PDMS)等のシリコン系エラストマーの他、アクリル系エラストマー、ウレタン系エラストマー、フッ素系エラストマー、スチレン系エラストマー、エポキシ系エラストマー、天然ゴムなどが挙げられる。

10

【0020】

ガス不透過性を備える基板層の材料は、ガラス、プラスチック類、金属類及びセラミック類などが採用できる。プラスチック類としては、PMMA(ポリメチルメタアクリレート:アクリル樹脂)、PC(ポリカーボネート)、PS(ポリスチレン)、PP(ポリプロピレン)、PE(ポリエチレン)、PET(ポリエチレンテレフタレート)、ジエチレングリコールビスアリルカーボネート、SAN樹脂(スチレン-アクリロニトリル共重合体)、MS樹脂(MMA-スチレン共重合体)、TPX(ポリ(4-メチルペンテン-1

20

【0021】

基板層12への導入部2、流路31, 32, 33, 34, 35、及びウェル41, 42, 43, 44, 45の成形は、公知の手法によって行うことができる。例えば、ガラス製基板層のウェットエッチング又はドライエッチングによって、あるいは、プラスチック製基板層のナノインプリント、射出成型、又は切削加工である。また、導入部2等は基板層11に成形されても良い。

30

【0022】

基板層11, 12, 13の貼り合わせは、例えば、熱融着、接着剤、陽極接合、粘着シートを用いた接合、プラズマ活性化結合、超音波接合等の公知の手法により行うことができる。また、基板層11, 12, 13の貼り合わせを、大気圧に対して負圧下で行うことにより、反応領域Rを大気圧に対して負圧(例えば1/100気圧)とすることができる。基板層11に、PDMS等の弾性に加えてガス透過性を有する材料を用いた場合には、基板層11, 12を貼り合わせた後、負圧(真空)下に静置すれば、反応領域Rの空気が基板層11を透過して排出されるため、反応領域Rを大気圧に対して負圧(真空)にできる。また、マイクロチップ1aにおいては、気体封入体51を収容する圧表示部5内も、反応領域Rと同様に大気圧に対して負圧にできる。

40

【0023】

(2) マイクロチップ1aへの試料溶液の導入方法

マイクロチップ1aにおいて、弾性を有する材料からなる基板層11を用いた場合、試料溶液を、先端に針などが装着できるシリンジ等を用いて、マイクロチップ1a内に導入することが可能である。図2(A)及び(B)は、図1(B)に示す導入部2付近を拡大して、マイクロチップ1aへの試料溶液の導入方法を示した図である。

【0024】

50

試料溶液の導入には、先ず、試料溶液が収容されたシリンジに装着された針Nの先端を、導入口21を看過して、基板層11に穿通させる(図2(A)参照)。針Nの一部が導入部2に到達すると、マイクロチップ1aの内部と外部(シリンジ内部)との間の圧力差によって、シリンジ内の試料溶液は針Nの管空を通して、導入部2へ吸引される。導入部2に導入された試料溶液は、流路33を通流し、分析場であるウェル43へ達する(ウェル43は、不図示)。このように、反応領域Rが大気圧に対し負圧とされ、穿孔可能な材料の基板層で封止されることによって、試料溶液を容易にマイクロチップ1a内に導入することが可能となる。

【0025】

試料溶液の導入後、針Nをマイクロチップ1aから引き抜く(図2(B)矢印Y参照)。この時、基板層11が弾性変形による自己封止性を備える材料で構成されていると、針Nの穿通によって基板層11に設けられた貫通孔Pは弾性変形によって自然に封止されるようにできる。本技術においては、基板層11の弾性変形による貫通孔Pの自然封止を、基板層の「自己封止性」と定義する。貫通孔Pが封止されることによって、マイクロチップ1aの反応領域Rへの空気の混入が防止される。

【0026】

(3) マイクロチップ1aの圧表示部5における表示方法

上述したように、マイクロチップ1aは、基板層11, 12, 13を負圧下で貼り合わせるなどして、内部を大気圧に対して負圧とすることができる。しかし、試料溶液を穿孔によって導入するなどの理由で、ガス不透過性の材料からなる基板層12, 13でマイクロチップ1aの外表面全体を覆うことは難しく、導入口21や、側面Sにおいては、基板層11が外部に露出している(図1(B)参照)。このため、作製後のマイクロチップ1aを大気圧下に保管した場合、基板層11を介して空気がマイクロチップ1aの反応領域Rに浸透し、経時的にマイクロチップ1a内の気圧が上昇して、試料溶液の導入に十分な吸引力が得られないおそれがある。そこで、このような反応領域Rの気圧の変化を反映して、気圧の状態を提示する圧表示部5が、マイクロチップ1aに設けられている。図3(A)及び(B)を参照しながら、圧表示部5について詳しく説明する。

【0027】

図3(A)及び(B)は、マイクロチップ1aの上面模式図である。(A)は、マイクロチップ1a内の反応領域Rが大気圧に対し負圧とされている時の圧表示部5の状態を示す。圧表示部5内には、反応領域Rの気圧の変化を反映して変化する検出部材として、気体封入体51が収容されている。気体封入体51とは、空気、或いは窒素等の気体が、天然ゴム、或いは合成ゴム等の弾性を有する部材に封入されているものである。また、気体封入体51の一部は、圧表示部底面52(図1(B)参照)に固定されていても良い。気体封入体51には、反応領域Rが大気圧に対して負圧の状態において、圧表示部底面52を覆うだけの体積となるよう、気体が封入されている。

【0028】

図3(B)は、マイクロチップ1aの反応領域Rに空気が浸透し、反応領域Rの気圧が大気圧に近づいた状態を示す。反応領域Rへの空気の浸透は、基板層11を介して起きるため、図1(B)に示すように、一部が基板層11によって封止されるように構成されている圧表示部5においても、反応領域Rと同じように空気が浸透する。圧表示部5へ空気が浸透すると、気体封入体51の周囲では気圧が上昇する。そのため反応領域R及び圧表示部5が大気圧に対して負圧の状態では、圧表示部底面52を覆っていた気体封入体51が、周囲との圧力差に応じ、内部に封入された気体の体積が減少して、収縮する(図3(B)参照)。この気体封入体51の収縮は、圧表示部5の気圧の変化を反映したものである。反応領域Rと圧表示部5は、共に、空気が透過可能な基板層11を少なくとも一部も含んで構成されている。このため、気体封入体51の体積の減少は、圧表示部5と同じように基板層11を経て浸透した空気による反応領域Rの気圧の変化をも反映している。

【0029】

マイクロチップ1aを構成する基板層11, 12, 13が光透過性を有する材料からな

10

20

30

40

50

る場合、マイクロチップ 1 a の外部から圧表示部 5 に収容された気体封入体 5 1 や圧表示部底面 5 2 を視認することが可能である。例えば、図 3 (B) に示すように、圧表示部底面 5 2 に、基準線 5 3 を描いておく。基準線 5 3 は、図 3 (A) に示すように、反応領域 R が大気圧に対して負圧であり、マイクロチップ 1 a の外部に対し試料溶液の導入に十分な圧力差がある状態においては、気体封入体 5 1 に覆われていて視認されない。一方、図 3 (B) に示すように、反応領域 R の気圧が試料溶液の導入に不適切な状態まで上昇して気体封入体 5 1 が収縮すると、基準線 5 3 が現れる。このようにして、マイクロチップ 1 a において圧表示部 5 では、反応領域 R の気圧の変化が反映され、反応領域 R の気圧の状態が提示される。圧表示部 5 によって表示される気圧の状態とは、すなわち、マイクロチップ 1 a の反応領域 R の負圧の維持度である。

10

【 0 0 3 0 】

基準線 5 3 を圧表示部底面 5 2 に設ける方法の他に、例えば、気体封入体 5 1 に着色を施し、気体封入体 5 1 自体の体積を視認して、反応領域 R における気圧の目安としても良い。また、圧表示部底面 5 2 に「使用不可」等の文字を印字し、基準線 5 3 の代わりに用いても良い。圧表示部底面 5 2 に描かれる基準線 5 3 や文字の大きさや印字する位置、又は気体封入体 5 1 の体積の目安は、予め反応領域 R の気圧と気体封入体 5 1 の体積との相関を算出して、決めれば良い。

【 0 0 3 1 】

マイクロチップ 1 a における圧表示部 5 の設置位置は、図 1 (A) 及び (B) に示される位置には限定されない。圧表示部 5 は、マイクロチップ 1 a 内に設けられ、少なくとも一

20

【 0 0 3 2 】

の面が、基板層 1 1 のような弾性を有する材料からなる基板層によって構成されていれば良い。反応領域 R への空気の透過経路である基板層 1 1 を圧表示部 5 にも設けることによって、圧表示部 5 へ浸透する空気の量が、反応領域 R に浸透する空気の量と近似する。このため、圧表示部 5 における気体封入体 5 1 の体積変化は、反応領域 R の気圧を反映したものとなる。

【 0 0 3 3 】

なお、マイクロチップ 1 a に設けられた圧表示部 5 は、反応領域 R に空気が浸透して外部との圧力差が減じたマイクロチップ 1 a を負圧下に保管し、再度、試料溶液の導入が可能な状態まで脱気させる場合にも、反応領域 R の気圧を判断する目安として使用することができる。

30

【 0 0 3 4 】

本実施形態に係るマイクロチップ 1 a においては、反応領域 R と同様に、弾性を有する基板層で少なくとも一

40

【 0 0 3 5 】

の面が構成された圧表示部 5 が設けられることにより、反応領域 R に空気が浸透して生じた圧の変化と近似の変化が、圧表示部 5 においても生じる。このため、圧表示部 5 は、反応領域 R の気圧の状態を反映し、圧表示部 5 によって領域 R の気圧の状態が視認可能となる。マイクロチップ 1 a においては、圧表示部 5 によって容易に反応領域 R の気圧を知ることができ、マイクロチップ 1 a が分析に適当であるか判断できる。試料溶液の導入前にマイクロチップ 1 a の状態を確認できることによって、貴重な試料を誤って消費することが防止される。

50

チップ1bの外表面を構成している。圧表示部5には、第一実施形態で説明した気体封入体51の代わりに、検出材料54が収容されている。検出材料54は、酸素等のガスや湿度に反応して色が変化する材料である。例えば、検出材料54としては、酸化して色を変えるロイコ染料や吸湿して変色するシリカゲル等が用いられ得る。また、これらの検出材料54は、合成樹脂等に練り込まれてマイクロチップ1b外表面に固着されていても良く、フィルム等に塗布され、マイクロチップ1b外表面に接着されていても良い。又は、空気及び光を透過する合成樹脂製の容器に検出材料54が内包され、その容器がマイクロチップ1b外表面に固着されても良い。

【0036】

(2) マイクロチップ1bの圧表示部5における表示方法

マイクロチップ1bは、大気圧に対して負圧下で基板層11, 12, 13を貼り合わせるなどして、反応領域Rが大気圧に対して負圧とされている。この状態にあるマイクロチップ1bは、金属等の材料からなる保存容器に保持することで、反応領域Rの気密性を保持し易くすることができる。しかし、保存容器を大気下に置けば、保存容器への空気の浸透は徐々に進むため、やがてマイクロチップ1bの内部へも空気が浸透する。そこで、マイクロチップ1bには、保存容器内へ浸透する空気、又は湿気を検知する圧表示部5が設けられている。圧表示部5における、検出材料54を用いたマイクロチップ1bの反応領域Rの気圧の変化を反映して気圧の状態を提示する表示方法について、酸化還元色素を検出材料54として使用する場合を例に説明する。

【0037】

酸化還元色素には、酸化反応を受けて色を変える色素が含まれている。このため、空気が保存容器内に浸透し圧表示部5に達すると、検出材料54に含まれる酸化還元色素が変色する。一方、酸化還元色素には、還元剤が含まれているため、脱気状態の下では、色素の酸化反応が停止して、内在する還元剤の働きによって色素は還元された色を示す。検出材料54は圧表示部5に収容され、検出材料54の色の変化がマイクロチップ1bの外部から視認可能であるため、マイクロチップ1bを保存容器から取り出した時点で、圧表示部5における色の変化を見て、マイクロチップ内の気圧の変化を判断することが可能となる。

【0038】

マイクロチップ1bの圧表示部5は、第一実施形態に設けられた圧表示部5と異なり、マイクロチップ1bの外部の空気に反応して変化する。しかし、マイクロチップ1bは保存容器に保管されているため、マイクロチップ1bの内部に浸透する空気とは、先ず、保存容器内に浸透した空気であり、保存容器内における空気の検出は、マイクロチップ1bの反応領域R内への空気の浸透を反映するものである。検出材料54における色の変化とマイクロチップ1bの反応領域Rの気圧との相関を予め算出しておくことによって、マイクロチップ1bにおける圧表示部5は、反応領域Rの気圧の変化を反映して、反応領域Rの気圧の状態を提示することが可能となる。なお、圧表示部5に酸化還元色素を用いて「使用不可」等の文字を印字するなどして、色の変化の代わりに文字の出現等によって、反応領域Rの負圧の維持度を圧表示部5に提示しても良い。

【0039】

上述した圧表示部5の、マイクロチップ1bにおける設置位置は、図4に示す位置には限定されないが、基板層12, 13のようなマイクロチップの外表面を構成する基板層において、マイクロチップ1bの外部に露出する状態となるように設けることが好ましい。このような位置に圧表示部5を設けることによって、圧表示部5は、マイクロチップ1bが収容されている保存容器内への空気の浸透を検知することが可能となる。

【0040】

本実施例に係るマイクロチップ1bでは、保存容器に保管された後、保存容器から取り出された時点で、圧表示部5によって、試料溶液を導入可能な程度に反応領域Rが大気圧に対し負圧であるか、判断することができる。このため、マイクロチップ1b内の負圧の維持度が試料溶液導入前に確認でき、貴重な試料を誤って消費することが防止される。

10

20

30

40

50

【 0 0 4 1 】

3 . 第三実施形態に係るマイクロチップ

図5は、本技術の第三実施形態に係るマイクロチップ1cの構成を説明する断面模式図である。マイクロチップ1cは、圧表示部5の設置位置以外の構成については、第一実施形態及び第二実施形態と同一である。第一実施形態及び第二実施形態と同一の構成については、同一の符号を付し説明については、省略する。また、マイクロチップ1cを構成する基板層11, 12, 13の材料は、マイクロチップ1aにおいて同一の符号を付した基板層と同じである。

【 0 0 4 2 】

図5に示すように、マイクロチップ1cにおいて圧表示部5は2カ所に設けられている。一の圧表示部5は、弾性を有する基板層11とマイクロチップ1cの外面を構成する基板層12との間に位置している。すなわち、第一実施形態において説明した圧表示部5と同じ位置に設けられている。マイクロチップ1cの内部に設けられた圧表示部5には、検出材料54が収容されており、第二実施形態において説明した圧表示部5の検出材料54と同じく、空気に反応して色を変化させる。

10

【 0 0 4 3 】

一方、もう一の圧表示部5は、基板層13に設けられ、マイクロチップ1cの外面を構成している。すなわち、第二実施形態において説明した圧表示部5と同じ位置に設けられている。圧表示部5には、気体封入体51が収容されており、第一実施形態において説明した圧表示部5と同様に、気体封入体51の体積は、周囲の圧の変化に応じて変化する。

20

【 0 0 4 4 】

2カ所の圧表示部5に収容され圧の変化や空気を感知する部材又は材料は、図5に示す組み合わせに限定されず、全て気体封入体51であっても、全て検出材料54であっても良い。また、マイクロチップ1cの外部に設ける圧表示部5に検出材料54を収容して、内部に設ける圧表示部5に気体封入体51を収容しても良い。

【 0 0 4 5 】

2つの圧表示部5の設置位置は、マイクロチップ1cにおいて図5に示す位置に限定されないが、好ましくは、各々、第一実施形態と第二実施形態で説明した、マイクロチップ1cの内部及び外部における圧表示部5の設置位置である。また、本実施形態におけるマイクロチップ1cにおいて、設置する圧表示部5の数は限定されない。

30

【 0 0 4 6 】

本実施形態に係るマイクロチップ1cにおいては、内部と外部の異なる二カ所に圧表示部5が設けられることによって、マイクロチップ1cを大気下で保管した場合であっても、保存容器内に保管した場合であっても、圧表示部5によって、試料溶液の導入前に、反応領域Rの気圧が試料溶液の導入に十分な範囲にあるか、容易に判断できる。

【 0 0 4 7 】

4 . 第四実施形態に係るマイクロチップ

(1) マイクロチップ1dの構成

図6は、本技術の第四実施形態に係るマイクロチップ1dの構成を説明する断面模式図である。マイクロチップ1dは、熱履歴表示部6が設けられてる点以外の構成については、第一実施形態と同一である。第一実施形態と同一の構成については、同一の符号を付し、説明については省略する。また、マイクロチップ1dを構成する基板層11, 12, 13の材料は、マイクロチップ1aにおいて同一の符号を付した基板層と同じである。

40

【 0 0 4 8 】

図6に示すように、マイクロチップ1dの熱履歴表示部6は、基板層13に設けられており、マイクロチップ1dの外面を構成している。熱履歴表示部6は、加熱や冷却等の温度変化を検出する検出材料61を有している。温度変化を感知する材料としては、例えば、後述する、酸化還元反応によって変色可能なロイコ染料等が挙げられる。その他の例としては、金属塩の熱分解、金属錯塩の結晶転移、液晶の分子配向の変化があり、これらは温度の変化に対して色を変えるため、検出材料61として利用が可能である。

50

【 0 0 4 9 】

検出材料 6 1 は、合成樹脂等からなる容器に收容され、マイクロチップ 1 d 外面に設けられても良く、他の材料に練り合わせたり、フィルム等の表面に塗布してから、マイクロチップ 1 d の表面に設けても良い。また検出材料 6 1 は、インクジェット方式を用いてマイクロチップ 1 d 外面に設けても良い。

【 0 0 5 0 】

マイクロチップ 1 d を P C R 等の加熱手順を伴う分析に用いた場合、熱履歴表示部 6 において、検出材料 6 1 に含まれる色素等が変色し、マイクロチップ 1 d が加熱状態に置かれていた履歴が表示される。マイクロチップ 1 d を加熱する場合、内部に設けられたウェル 4 3 等を均一に加熱するために、マイクロチップ 1 d を基板層 1 1 , 1 2 , 1 3 に対して垂直の方向から挟み込んで加熱する加熱装置が用いられ得る。この場合、熱履歴表示部 6 と加熱装置が接触する。加熱装置の熱履歴表示部 6 との接触面に凹凸を設けたヒーターを設置すると、凸部のみが熱履歴表示部 6 に触れ、凸部に当たる部分のみの色相が変化する。このように、加熱装置のヒーターを利用して、熱履歴表示部 6 に文字、数字、記号等のキャラクター、シンボル、一次元や二次元のバーコード・シンボルや、模様等を設けても良い。

10

【 0 0 5 1 】

マイクロチップ 1 d に設けられる熱履歴表示部 6 の数は限定されず、複数の熱履歴表示部 6 をマイクロチップ 1 d 表面の異なる位置に設け、マイクロチップ 1 d における加熱が均一に行われているかを確認することも可能である。

20

【 0 0 5 2 】

(2) マイクロチップ 1 e の構成

図 7 は、マイクロチップ 1 d の変形実施形態であるマイクロチップ 1 e の構成を説明する断面模式図である。マイクロチップ 1 e は、熱履歴表示部 6 の設置位置以外の構成については、マイクロチップ 1 d と同一であり、同一の構成については同一の符号を付し、説明については省略する。また、マイクロチップ 1 e を構成する基板層 1 1 , 1 2 , 1 3 の材料は、マイクロチップ 1 a において同一の符号を付した基板層と同じである。

【 0 0 5 3 】

図 7 に示すマイクロチップ 1 e においては、熱履歴表示部 6 は、マイクロチップ 1 d 内に導入された試料溶液の分析場であるウェルと同じ基板層 1 2 に設けられている。熱履歴表示部 6 は、加熱又は冷却等の温度変化に応じて色を変えるロイコ染料等の検出材料 6 1 を有し、基板層 1 2 の一部が検出材料 6 1 を收容する容器として構成されている。このため、マイクロチップ 1 e における熱履歴表示部 6 は、ウェル 4 3 等の分析場の温度変化を反映して熱履歴を表示することが可能である。

30

【 0 0 5 4 】

熱履歴表示部 6 の設置位置は、図 7 に示される位置に限定されないが、試料溶液に含まれる分析対象物の分析場となるウェル 4 3 等に近接して、ウェル 4 3 等と同一の基板層 1 2 に設けられることが好ましい。なお、本技術に係る熱履歴とは、加熱の有無や加熱の回数等の履歴の他に、リアルタイムでのマイクロチップ 1 e の温度状態も含めたものと定義する。

40

【 0 0 5 5 】

マイクロチップ 1 e に設けられた熱履歴表示部 6 に收容される検出材料 6 1 には、応答温度が異なる複数の色素であっても良く、複数の色素は熱履歴表示部 6 内に並べても混合しても良い。検出材料 6 1 をマイクロカプセル化した場合、多種の検出材料 6 1 を混合しやすくなる。例えば、5 以上で色相が赤色に変化するものと 40 以上で色相が黒色に変化するものを混合することもできる。これにより、熱履歴表示部 6 は低温に保存している時には無色であり、マイクロチップ 1 e の保存状態を確認でき、熱履歴表示部 6 が赤色になればマイクロチップ 1 e が室温に達したことを確認できる。また、その後、マイクロチップ 1 e を加熱装置にかけ、熱履歴表示部 6 が黒色に変化することでマイクロチップ 1 e の温度が上昇したことも確認できる。例えば、分析のためにマイクロチップ 1 e を 6 0

50

に加熱する工程がある場合、検出材料 6 1 として設ける色素の応答温度を、室温から 60 までの間に設計し調整しておけば、マイクロチップ 1 e が加熱後のものであるか不明な場合でも、その色素の色から、使用済みであることを目視で判別できる。

【 0 0 5 6 】

熱履歴表示部 6 における検出材料 6 1 の色の变化は、目視で判断しても良いが、光学的分析装置に備えられている分光光度計等を使用して、色相の変化を数値化し、温度や「使用済み」等の単語に変換して表示しても良い。

【 0 0 5 7 】

(3) 熱履歴表示部 6 における表示方法

マイクロチップ 1 d、又はその変形実施形態であるマイクロチップ 1 e の熱履歴表示部 6 において、内部の温度の変化を感知して熱履歴を提示する方法について、ロイコ染料 L を例に、図 8 及び図 9 を参照しながら詳しく説明する。図 8 及び図 9 は、熱履歴表示部 6 に収容されている検出材料 6 1 を模式的に示す。

【 0 0 5 8 】

ロイコ染料 L は、酸化により色相が変化するため、ロイコ染料 L を酸化させるための薬剤を顕色剤 D として、ロイコ染料 L と共に用いる。図 8 (A) は、マイクロチップ 1 d、1 e の加熱前の状態である。ロイコ染料 L と顕色剤 D とは、固化した状態にある相転移材料 B (バインダー) に内包され、分散された状態に保持されている。(B) は、マイクロチップ 1 d、1 e の加熱後の状態である。加熱によって相転移材料 B が相転移温度に達すると、相転移が起こり固体状であった相転移材料 B は融解する。このため、相転移材料 B に内包されているロイコ染料 L と顕色剤 D とは結合が容易となり、顕色剤 D との結合によってロイコ染料 L は酸化され、色相が変わる。(C) は (B) における加熱の後、マイクロチップ 1 d、1 e が再び常温まで冷却された状態である。相転移材料 B は再び固化し、ロイコ染料 L と顕色剤 D の分離が妨げられるため、ロイコ染料 L の色相は、加熱後と同じである。

【 0 0 5 9 】

図 8 (A) から (C) に示すように、ロイコ染料 L を含む材料を熱履歴表示部 6 に収容することによって、マイクロチップ 1 d、1 e が使用後のものであるか、加熱時と加熱後に確認することができる。

【 0 0 6 0 】

ロイコ染料 L としては、例えば、クリスタルバイオレット ([4-{ビス(4-ジメチルアミノフェニル)メチレン}-2,5-シクロヘキサジエン-1-イリデン]ジメチルアンモニウムクロリド) が挙げられる。クリスタルバイオレットは固体酸性物質によってラクトン環が切れ、プロトン化され、無色から紫色に変化する。その他、ラクトン環を持つロイコ染料としては、フェノールフタレインやチモールフタレインが挙げられる。フェノールフタレインは中性で無色、アルカリ性で紅色を呈し、チモールフタレインは中性で無色、アルカリ性で青色を呈す。

【 0 0 6 1 】

また、顕色剤 D の例としては、例えば、ロイコ染料を発色させる固体酸性物質である、ビスフェノール A (2,2-ビス(p-ヒドロキシフェニル)プロパン) が挙げられる。相転移材料 B の例としては、ジブチルフェノール (2,6-di-tert-butylphenol) が挙げられる。

【 0 0 6 2 】

相転移材料 B 等は、マイクロチップ 1 d、1 e の使用方法に合わせ、適切な相転移温度を有するものを選択すれば良い。相転移材料 B の例としては、ジブチルフェノール (2,6-di-tert-butylphenol) が挙げられる。相転移材料 B の相転移温度は、構成する材料の種類によって変えることができる。相転移材料 B は、相転移温度以上で融解するため、検出材料 6 1 の応答温度を制御できる。相転移材料 B の種類を選ぶことによって、ロイコ染料 L と顕色剤 D を結合した状態で固化させたり、その両方を分散した状態で固化させることができる。

【 0 0 6 3 】

例えば、ジブチルフェノールを融解した状態に、還元状態のクリスタルバイオレットとビスフェノールAを分散させて混入後、基材上に塗布し、冷却し固化させることで検出材料61に用いる色素を調製できる。ジブチルフェノールは融点が35~38度であるため、40度まで加熱されると、調製した固化物は融解する。クリスタルバイオレットとビスフェノールAが相互作用し、クリスタルバイオレットは酸化され、呈色する。これを冷却するとクリスタルバイオレットは酸化状態が保たれ、呈色が保存される。

【0064】

図8(D)は、ロイコ染料Lと顕色剤Dとが予め結合されている状態の検出材料61を示す。(E)は、マイクロチップ1d, 1eの加熱後の状態である。加熱によって相転移材料Bが相転移温度に達すると、相転移が起きて固体状であった相転移材料Bは融解する。ロイコ染料Lと顕色剤Dが結合した状態で固化していた場合には、加熱により、両者は分離しやすくなる。分離すると顕色剤Dの作用は弱まり、ロイコ染料Lは還元状態となる。加熱後、冷却されると、ロイコ染料Lと顕色剤Dが加熱時と同様な状態で固定されるため、ロイコ染料Lは発色していない状態が保持される(図8(F))。

【0065】

一方、相転移材料Bの相転移温度よりも融点が高い顕色剤Dを用いて、ロイコ染料Lの色相の変化を可逆的に表示することも可能である。図9(A)は、マイクロチップ1d, 1eの加熱前の状態である。ロイコ染料Lと結晶化した顕色剤Dとは、固化した状態にある相転移材料Bに内包され、分散された状態に保たれている。(B)は、マイクロチップ1d, 1eの加熱後の状態である。顕色剤Dの融点まで温度が上昇すると、固体状であった相転移材料Bは融解し、結晶化していた顕色剤Dも融解し、ロイコ染料Lと結合可能となり、ロイコ染料Lは酸化されて色相が変わる。(C)は、(B)における加熱の後、マイクロチップ1dが再び常温まで冷却された状態である。冷却過程で、先ず顕色剤Dが再結晶化し、ロイコ染料Lとの相互作用が失われロイコ染料Lの色相は再び変化する。その後、相転移材料Bが固化する。

【0066】

例えば、相転移材料Bとして長鎖アルキル基のような疎水性の残基を結合させたセルロースを用いても良い。相転移材料Bを相転移温度において、親水性と疎水性を転移させることができる。相転移温度より高温時には、相転移材料Bの融解により、セルロースがばらけ、ロイコ染料Lと顕色剤Dには親水的な環境となることで色が変化する。低温時にはセルロースの結晶化により、その疎水性残基の作用で相転移材料B内は疎水的な環境となり、ロイコ染料Lと顕色剤Dの相互作用が失われ、色が可逆的に変化する。

【0067】

消色剤Qを検出材料61に付与することによって色を可逆的に変化させることも可能である。図9(D)に示すように、相転移材料Bの相転移温度より低温時にロイコ染料Lと顕色剤Dを結合させておき、相転移温度より高温時に分散した消色剤Qがロイコ染料Lと顕色剤Dを分散させ、色を変化させる(図9(E))。そして、再び相転移温度より低温時には消色剤Qが結晶化するため、ロイコ染料Lと顕色剤Dが再結合し、色が可逆的に変化する(図9(F))。消色剤Qとしては、アゾメチン結合を持つ有機物(R-CH=N-R', R, R'は種々の有機基)が知られる。

【0068】

図9に示すように、可逆的に色相が変化するようなロイコ染料Lを含む材料を熱履歴表示部6に収容することによって、マイクロチップ1d, 1e内部の温度変化を、リアルタイムに視認することもできる。

【0069】

熱履歴表示部6は、加熱以外でも、例えば加熱装置によるマイクロチップ1d, 1eへの圧力を用いて、色を変化させても良い。例えば、ロイコ染料Lが収容されたマイクロカプセルと、顕色剤Dが収容されたマイクロカプセルを並べて配置した熱履歴表示部6をマイクロチップ1d外面に設け、加圧によって熱履歴表示部6内の各々のマイクロカプセルが壊れることで、ロイコ染料Lと顕色剤Dの混合が生じ、色の変化が生じる。

【 0 0 7 0 】

本実施形態に係るマイクロチップ1 dとその変形実施形態であるマイクロチップ1 eにおいては、前述のマイクロチップ内の圧の変化に加えて、熱履歴についても確認することが可能である。基板層等を加工して作製されるマイクロチップは、微細な内部構造を有するため、導入された試料溶液などを目視するとは困難である。マイクロチップ1 d, 1 eでは、熱履歴表示部6が設けられていることによって、使用後のものであるか否か容易に判断できる。また、ウェル4 3等の各ウェルと同じ基板層に、熱履歴部6を設けることによって、分析場の温度変化をリアルタイムで確認することも可能である。

【 0 0 7 1 】

なお、熱履歴表示部6は、内部を大気圧に対して負圧としたマイクロチップへの設置に限定されず、内部と外部が等圧のマイクロチップに設けても良い。

10

【 0 0 7 2 】

本技術は、以下のような構成もとることができる。

(1) 内部が大気圧に対して負圧とされた領域と、該領域内の気圧の状態を提示する圧表示部と、が設けられたマイクロチップ。

(2) 前記領域は、弾性変形による自己封止性を備える基板層を含んで形成されている、上記(1)記載のマイクロチップ。

(3) 前記圧表示部は、前記基板層を含んで形成されている、上記(2)記載のマイクロチップ。

(4) 前記圧表示部は、気体が封入され、外圧の変化により膨張又は収縮する弾性部材を備える、上記(1)から(3)の何れかに記載のマイクロチップ。

20

(5) 前記圧表示部は、ガス及び/又は湿度の変化により色が変化する材料を有する、上記(1)から(3)の何れかに記載のマイクロチップ。

(6) 前記圧表示部は、前記マイクロチップの外面に設けられている、上記(1)又は(2)記載のマイクロチップ。

(7) 前記領域内に加えられた熱の履歴を提示する熱履歴表示部が設けられた、上記(1)から(6)の何れかに記載のマイクロチップ。

【 産業上の利用可能性 】

【 0 0 7 3 】

本技術に係るマイクロチップによれば、試料溶液の導入前に、マイクロチップ内の圧の状態の確認が容易に可能となる。従って、本技術に係るマイクロチップは、核酸増幅反応など、微量試料を用いて加熱手順を含む分析などに好適に用いられ得る。

30

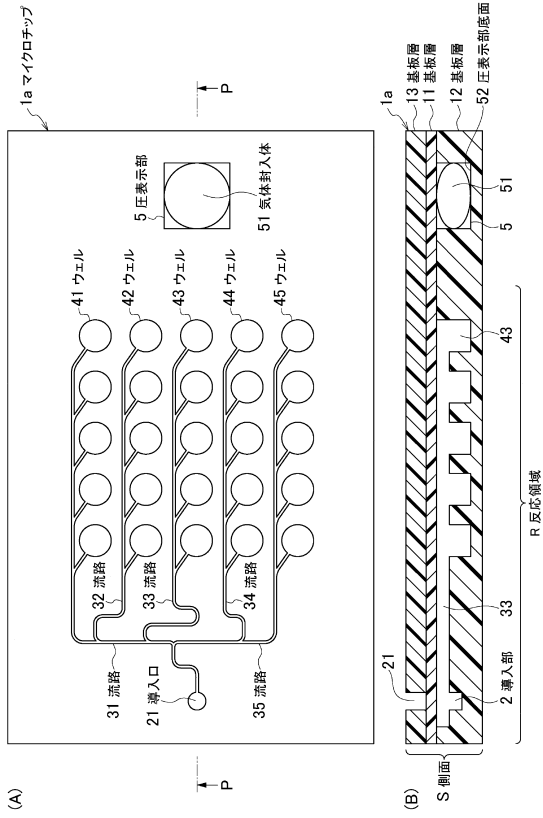
【 符号の説明 】

【 0 0 7 4 】

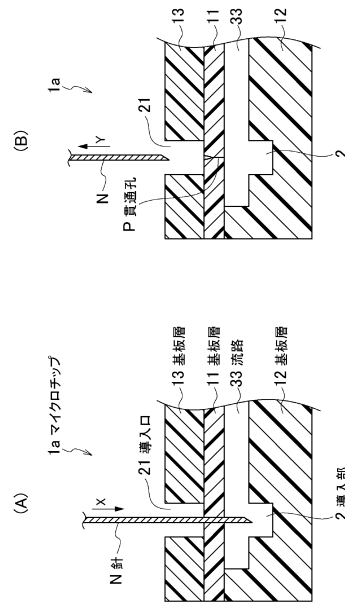
B : 相転移材料、D : 顕色剤、L : ロイコ染料、N : 針、P : 貫通孔、Q : 消色剤、R : 反応領域、S : 側面、1 a , 1 b , 1 c , 1 d , 1 e : マイクロチップ、1 1 , 1 2 , 1 3 : 基板層、2 : 導入部、2 1 : 導入口、3 1 , 3 2 , 3 3 , 3 4 , 3 5 : 流路、4 1 , 4 2 , 4 3 , 4 4 , 4 5 : ウェル、5 : 圧表示部、5 1 : 気体封入体、5 2 : 圧表示部底面、5 3 : 基準線、5 4 : 検出材料、6 : 熱履歴表示部、6 1 : 検出材料

40

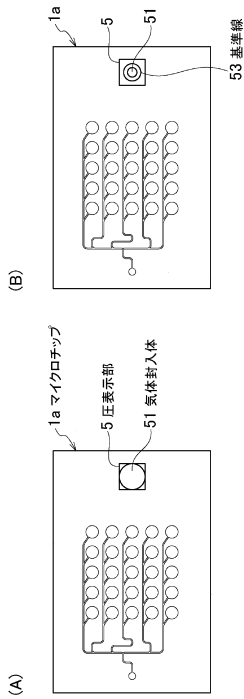
【図 1】



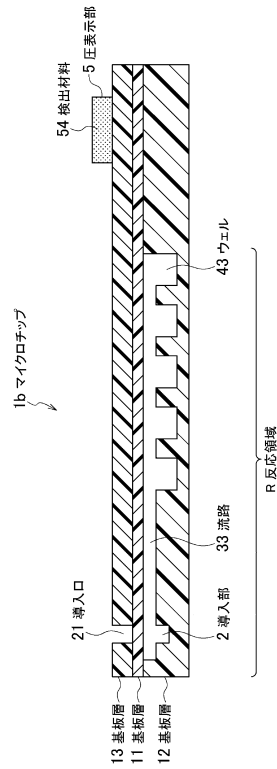
【図 2】



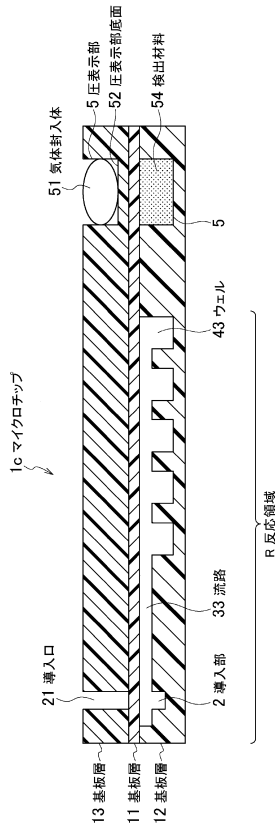
【図 3】



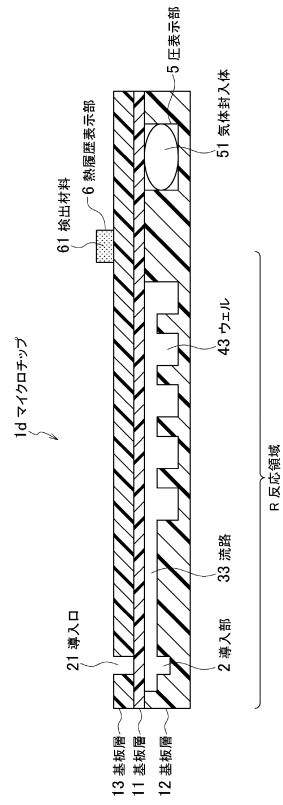
【図 4】



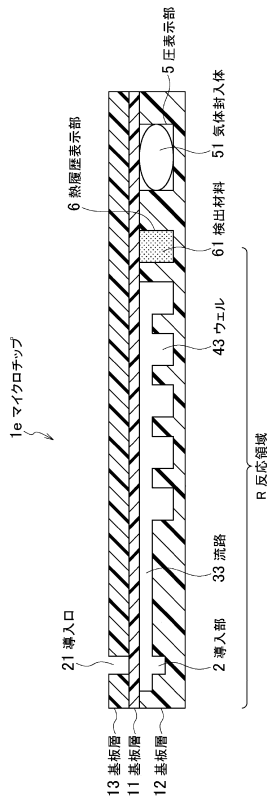
【図5】



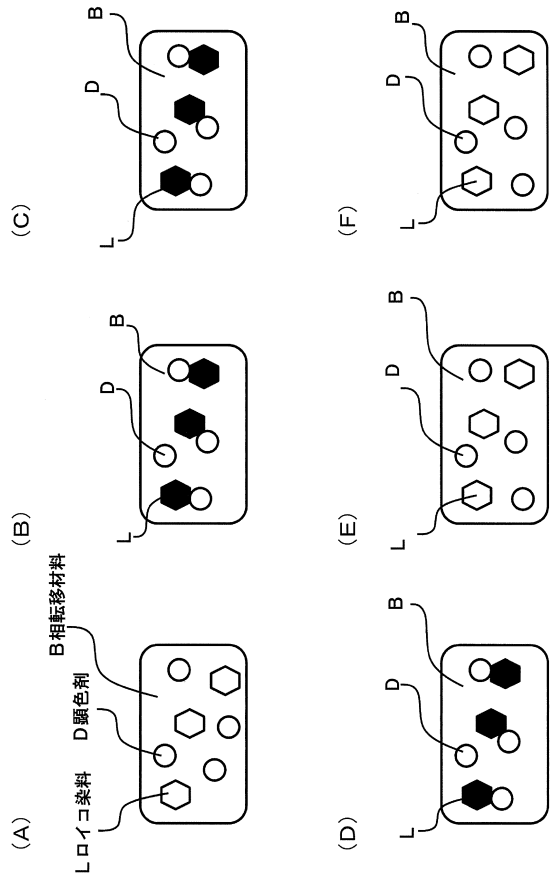
【図6】



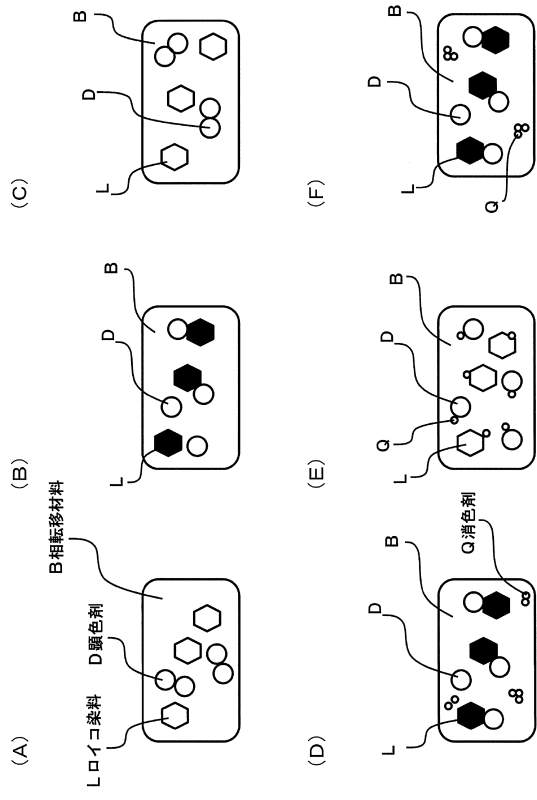
【図7】



【図8】



【 図 9 】



フロントページの続き

(72)発明者 渡辺 俊夫
東京都港区港南1丁目7番1号 ソニー株式会社内

審査官 長谷 潮

(56)参考文献 特開2011-163984(JP,A)
特開2012-002508(JP,A)
特開2006-003145(JP,A)
国際公開第2009/131043(WO,A1)
特開2001-158474(JP,A)
特開2008-146558(JP,A)
特開2006-317384(JP,A)
国際公開第2011/130629(WO,A1)
米国特許出願公開第2006/0012784(US,A1)
欧州特許出願公開第02011574(EP,A1)
米国特許第06521188(US,B1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G01N	35/00 - 37/00
B81B	1/00
C12M	1/00
C12M	1/34