

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4423189号
(P4423189)

(45) 発行日 平成22年3月3日(2010.3.3)

(24) 登録日 平成21年12月11日(2009.12.11)

(51) Int.Cl. F I
 GO 1 N 21/27 (2006.01) GO 1 N 21/27 C
 GO 1 N 21/07 (2006.01) GO 1 N 21/07

請求項の数 19 (全 25 頁)

(21) 出願番号	特願2004-509395 (P2004-509395)	(73) 特許権者	505358004
(86) (22) 出願日	平成15年5月28日 (2003.5.28)		ユイロス・パテント・アクチボラグ
(65) 公表番号	特表2005-531757 (P2005-531757A)		Gyros Patent AB
(43) 公表日	平成17年10月20日 (2005.10.20)		スウェーデン751 83ウプサラ、ウプ
(86) 国際出願番号	PCT/SE2003/000876		サラ・サイエンス・パーク
(87) 国際公開番号	W02003/102559	(74) 代理人	100101454
(87) 国際公開日	平成15年12月11日 (2003.12.11)		弁理士 山田 卓二
審査請求日	平成18年4月18日 (2006.4.18)	(72) 発明者	ヘンリク・エストリン
(31) 優先権主張番号	0201657-4		スウェーデン、エス-752 37ウプサ
(32) 優先日	平成14年5月31日 (2002.5.31)		ラ、パネルガータン34番
(33) 優先権主張国	スウェーデン (SE)	(72) 発明者	ラッシュ・エリクソン
(31) 優先権主張番号	60/385,179		スウェーデン、エス-136 64ハニン
(32) 優先日	平成14年5月31日 (2002.5.31)		ゲ、アルバトロスヴェーゲン103番
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 表面プラズモン共鳴に基づく検出装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

回転可能なマイクロ流体ディスクおよび検出ユニットを有する検出装置であって、
 マイクロ流体ディスクは複数のマイクロチャンネル構造体を有し、各マイクロチャンネル構造体は検出マイクロキャビティ(DMC)を有し、マイクロ流体ディスクを回転させることにより得られる遠心力を用いて液体を搬送するように設計され、

この検出装置は、

a) 回転軸を有する回転部材と、この回転部材は、

(i) 第1の複数の表面プラズモン共鳴測定セル(SPR-MC)を含む1つ以上のマイクロ流体ディスクと、

各表面プラズモン共鳴測定セル(SPR-MC)は、検出マイクロキャビティ(DMC)と、検出マイクロキャビティ(DMC)の内側壁にあるSPR表面と、SPR表面からマイクロ流体ディスクの外側表面まで延びる検出ウィンドウ(DW)の少なくとも部分(P1)とを有し、

すべての表面プラズモン共鳴測定セル(SPR-MC)の前記部分(P1)の外側表面は同一の半径距離にあり、

(ii) 各検出ウィンドウ(DW)を部分的に構成する部分(P2)を含む回転可能なディスクホルダとを有し、

b) 検出マイクロキャビティ内で起こる現象を測定できる非回転可能なSPR検出器の形態を有する検出ユニットと、この検出ユニットは、

(i)光源 (LS) と、
(ii)光検出サブユニット (LDS) とを有し、
c) 光路とを備え、この光路は、
(i)光源から1つのSPR表面に関連する検出ウィンドウ (DW) を介してSPR表面
まで至る入射ビーム光路 (ibp) と、
(ii)同一SPR表面から前記検出ウィンドウ (DW) を介して光検出サブユニットまで
至る出射ビーム光路 (rbp) とを有し、
表面プラズモン共鳴測定セル (SPR - MC) は、回転部材を回転させることにより、
置換可能であり、
検出ウィンドウ (DW) の前記部分 (P1) およびディスクホルダの前記部分 (P2)
は、互いに対向し、
(a) 各検出ウィンドウ (DW) が前記部分 (P1, P2) を有し、
(b) 各検出ウィンドウ (DW) の前記部分 (P1, P2) が、光学的インターフェイス
を介して互いに接続され、
(c) 入射ビーム光路および出射ビーム光路は、各表面プラズモン共鳴測定セル (SPR
- MC) に対する各検出ウィンドウ (DW) の両方の前記部分 (P1, P2) を通過する
ことができ、
各検出ウィンドウ (DW) の光学的インターフェイスは、マイクロ流体ディスクおよび
ディスクホルダの間に配設された光学的インターフェイスプレートの内部にあることを特
徴とする検出装置。

10

20

【請求項2】

回転可能なマイクロ流体ディスクおよび検出ユニットを有する検出装置であって、
マイクロ流体ディスクは複数のマイクロチャンネル構造体を有し、各マイクロチャンネル
構造体は検出マイクロキャビティ (DMC) を有し、マイクロ流体ディスクを回転させ
ることにより得られる遠心力を用いて液体を搬送するように設計され、
この検出装置は、
a) 回転軸を有する回転部材と、この回転部材は、
(i)第1の複数の表面プラズモン共鳴測定セル (SPR - MC) を含む1つ以上のマイ
クロ流体ディスクと、
各表面プラズモン共鳴測定セル (SPR - MC) は、検出マイクロキャビティ (DMC
) と、検出マイクロキャビティ (DMC) の内側壁にあるSPR表面と、SPR表面から
マイクロ流体ディスクの外側表面まで延びる検出ウィンドウ (DW) の少なくとも部分 (
P1) とを有し、
すべての表面プラズモン共鳴測定セル (SPR - MC) の前記部分 (P1) の外側表面
は同一の半径距離にあり、
(ii)各検出ウィンドウ (DW) を部分的に構成する部分 (P2) を含む回転可能なディ
スクホルダとを有し、
b) 検出マイクロキャビティ内で起こる現象を測定できる非回転可能なSPR検出器の形
態を有する検出ユニットと、この検出ユニットは、
(i)光源 (LS) と、
(ii)光検出サブユニット (LDS) とを有し、
c) 光路とを備え、この光路は、
(i)光源から1つのSPR表面に関連する検出ウィンドウ (DW) を介してSPR表面
まで至る入射ビーム光路 (ibp) と、
(ii)同一SPR表面から前記検出ウィンドウ (DW) を介して光検出サブユニットまで
至る出射ビーム光路 (rbp) とを有し、
表面プラズモン共鳴測定セル (SPR - MC) は、回転部材を回転させることにより、
置換可能であり、
検出ウィンドウ (DW) の前記部分 (P1) およびディスクホルダの前記部分 (P2)
は、互いに対向し、

30

40

50

- (a) 各検出ウィンドウ (DW) が前記部分 (P 1 , P 2) を有し、
 (b) 各検出ウィンドウ (DW) の前記部分 (P 1 , P 2) が、光学的インターフェイスを介して互いに接続され、
 (c) 入射ビーム光路および出射ビーム光路は、各表面プラズモン共鳴測定セル (S P R - M C) に対する各検出ウィンドウ (DW) の両方の前記部分 (P 1 , P 2) を通過することができる、
 (d) 各検出ウィンドウ (DW) の前記部分 (P 2) がディスクホルダの一部であるガラスからなる独立したプレートの一部であり、
 (e) マイクロ流体ディスクがこのプレートの上面に載置されることを特徴とする検出装置。

10

【請求項 3】

回転可能なマイクロ流体ディスクおよび検出ユニットを有する検出装置であって、
 マイクロ流体ディスクは複数のマイクロチャンネル構造体を有し、各マイクロチャンネル構造体は検出マイクロキャビティ (D M C) を有し、マイクロ流体ディスクを回転させることにより得られる遠心力を用いて液体を搬送するように設計され、

この検出装置は、

a) 回転軸を有する回転部材と、この回転部材は、

(i) 第 1 の複数の表面プラズモン共鳴測定セル (S P R - M C) を含む 1 つ以上のマイクロ流体ディスクと、

各表面プラズモン共鳴測定セル (S P R - M C) は、検出マイクロキャビティ (D M C) と、検出マイクロキャビティ (D M C) の内側壁にある S P R 表面と、S P R 表面からマイクロ流体ディスクの外側表面まで延びる検出ウィンドウ (DW) の少なくとも部分 (P 1) とを有し、

20

すべての表面プラズモン共鳴測定セル (S P R - M C) の前記部分 (P 1) の外側表面は同一の半径距離にあり、

(ii) 各検出ウィンドウ (DW) を部分的に構成する部分 (P 2) を含む回転可能なディスクホルダとを有し、

b) 検出マイクロキャビティ内で起こる現象を測定できる非回転可能な S P R 検出器の形態を有する検出ユニットと、この検出ユニットは、

(i) 光源 (L S) と、

(ii) 光検出サブユニット (L D S) とを有し、

30

c) 光路とを備え、この光路は、

(i) 光源から 1 つの S P R 表面に関連する検出ウィンドウ (DW) を介して S P R 表面まで至る入射ビーム光路 (i b p) と、

(ii) 同一 S P R 表面から前記検出ウィンドウ (DW) を介して光検出サブユニットまで至る出射ビーム光路 (r b p) とを有し、

表面プラズモン共鳴測定セル (S P R - M C) は、回転部材を回転させることにより、置換可能であり、

各検出ウィンドウ (DW) の前記部分 (P 2) は、入射表面および出射表面において、プリズム表面により画定されることを特徴とする検出装置。

40

【請求項 4】

請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 に記載の検出装置であって、

各検出ウィンドウ (DW) の前記部分 (P 1) は、マイクロ流体ディスクの内部にあることを特徴とする検出装置。

【請求項 5】

請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 に記載の検出装置であって、

検出ウィンドウ (DW) の前記部分 (P 1) およびディスクホルダの前記部分 (P 2) は、互いに対向することを特徴とする検出装置。

【請求項 6】

請求項 5 に記載の検出装置であって、

50

(a) 各検出ウィンドウ (DW) が前記部分 (P 1 , P 2) を有し、
 (b) 各検出ウィンドウ (DW) の前記部分 (P 1 , P 2) が、光学的インターフェイスを介して互いに接続され、
 (c) 入射ビーム光路および出射ビーム光路は、各表面プラズモン共鳴測定セル (S P R - M C) に対する各検出ウィンドウ (DW) の両方の前記部分 (P 1 , P 2) を通過することができることを特徴とする検出装置。

【請求項 7】

請求項 6 に記載の検出装置であって、
 各検出ウィンドウ (DW) の光学的インターフェイスは、マイクロ流体ディスクおよびディスクホルダの間に配設された光学的インターフェイスプレートの内部にあることを特徴とする検出装置。

10

【請求項 8】

請求項 6 または 7 に記載の検出装置であって、
 (a) 各検出ウィンドウ (DW) の前記部分 (P 2) は、ディスクホルダの一部であるガラスからなる独立したプレートの一部であり、
 (b) マイクロ流体ディスクは、当該プレートの上面に載置されることを特徴とする検出装置。

【請求項 9】

請求項 5 ~ 7 のいずれか 1 に記載の検出装置であって、
 各表面プラズモン共鳴測定セル (S P R - M C) に関する入射ビーム光路または出射ビーム光路は、ディスクホルダに設けた 1 つ以上の開口部を通過することを特徴とする検出装置。

20

【請求項 10】

請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 に記載の検出装置であって、
 マイクロ流体ディスクおよびディスクホルダは、互いに対向してなることを特徴とする検出装置。

【請求項 11】

請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 に記載の検出装置であって、
 S P R 検出器および回転部材は、互いに対し、その回転軸に対して垂直な方向である半径方向に移動可能であることを特徴とする検出装置。

30

【請求項 12】

請求項 11 に記載の検出装置であって、
 マイクロ流体ディスクは、第 2 の複数の表面プラズモン共鳴測定セル (S P R - M C) を有し、
 第 2 の複数の表面プラズモン共鳴測定セル (S P R - M C) は、第 1 の複数の表面プラズモン共鳴測定セル (S P R - M C) と実質的に同一のデザインを有するが、第 1 の複数の表面プラズモン共鳴測定セル (S P R - M C) とは異なる半径距離に配置されることを特徴とする検出装置。

【請求項 13】

請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 に記載の検出装置であって、
 ビーム光路を通過する光ビームの幅は、各 S P R 表面より小さいことを特徴とする検出装置。

40

【請求項 14】

請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 に記載の検出装置であって、
 S P R 表面および検出ウィンドウ (DW) を含む表面プラズモン共鳴測定セル (S P R - M C) のいくつかは、対称軸の周りの 1 つ以上の同心円として環状に配置されることを特徴とする検出装置。

【請求項 15】

請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 に記載の検出装置であって、
 各検出ウィンドウ (DW) の前記部分 (P 1) は、プラスチック材料からなり、屈折

50

率が 1.45 ~ 1.55 の範囲にあることを特徴とする検出装置。

【請求項 16】

請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 に記載の検出装置であって、

各検出マイクロキャビティ (DMC) は、同一のマイクロチャンネル構造体の一部であるか、あるいは互いに異なるマイクロチャンネル構造体の一部であることを特徴とする検出装置。

【請求項 17】

請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 に記載の検出装置であって、

ディスクホルダは、入射ビーム光路の入射表面と出射ビーム光路の出射表面を有し、入射表面および出射表面は、入射光および反射光の光軸に対して実質的に垂直であることを特徴とする検出装置。

10

【請求項 18】

請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 に記載の検出装置であって、

負圧により、マイクロ流体ディスクがディスクホルダ内に保持されることを特徴とする検出装置。

【請求項 19】

請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 に記載の検出装置の使用であって、

a) 1 つ以上の検出マイクロキャビティ (DMC) の中の内容物が液体、固相、または気体であるかどうか、および / または

b) 1 つ以上の検出マイクロキャビティ (DMC) 内にある液体中に存在するアナライトの未確認の特性を特定することを特徴とする検出装置の使用。

20

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

(技術分野)

本発明は、検出ユニットと、回転可能なマイクロ流体ディスクと、このディスク内にある検出マイクロキャビティ (DMC: Detection Microcavity) に存在する 1 つまたはそれ以上の物質を検出するために、ディスクの表面をスキャンする手段とを備えた検出装置に関する。「物質を検出する」という文言は、1 つまたはそれ以上の DMC において行われる検出を含む。

30

【0002】

DMC は、マイクロ流体ディスク内にあるマイクロチャンネル構造体の一部分である。液体アリコートが搬送され、マイクロチャンネル構造体で処理される。回転可能 / スピン回転可能なマイクロ流体ディスクにある物質を検出するために用いられてきた検出原理は、通常、分光分析手法に基づいていた。こうした原理は、ディスク中の液体を処理した結果をモニタし、アナライトの 1 つまたはそれ以上の特徴に対する結果に関連付けるために採用された。一般的な特徴は、濃度、アフィニティ (親和性) や構造体などの定性的態様であった。

【0003】

本発明の文脈において、SPR とは表面プラズモン共鳴 (Surface Plasmon Resonance) を意味し、本発明は「SPR 検出ユニット」と題して定義される。以下参照されたい。SPR の定義されない変形例または他の変形例が米国特許第 6,338,820 号および第 5,994,150 号を参照した。

40

【0004】

米国特許第 5,994,150 号 (Imation Corp) によれば、複数の検出領域を有する回転可能なディスクを用いた光学的分析システムが開示されている。このディスクは、液体フローがさまざまな反応物を搬送する検出マイクロキャビティ構造体または検出マイクロチャンネル構造体を有さない。

【0005】

米国特許第 6,338,820 号 (Alexion) は、同心円上に配置された複数の反応部

50

を含む回転可能な円形ディスクにおいて複数の分析を行う装置を開示している。ディスクのある変形例は、チャンネルを介して反応部に接続された、液体のための分散ポイントを有していてもよい。実施される分析は、化学的分析、生化学的反應、細胞分析、物理的分析、生物物理的分析などであって、何を意味するか特定することなく、例えば、表面プラズモン共鳴を用いてさらに分析することが開示されている。本明細書に引用されるすべての特許出願および発行特許は、参照して統合される。

【0006】

(本発明の目的)

最近の数年において、我々は、a) 個々のマイクロチャンパ内で起こる反応、および b) 例えば、構造体の所望する部品または機能ユニットを充填し、空にして、マイクロ流体ディスクのマイクロ流体チャンネル構造体内の液体の有無の両方をモニタすることは有用であるとの結論に達した。同じ検出器を用いて、タイプ(a)およびタイプ(b)の現象をモニタすることができるので、両方の選択肢のために用いられる検出原理は、最も便利であると判断した。すなわち、主な目的の内の1つは、アナライトの μM 濃度およびマイクロチャンネル構造体内の液体の有無を測定するための同一の検出原理を有する検出装置を設計することにある。問題となる濃度は、通常、 $10^{-6}\text{M} \sim 10^{-9}\text{M}$ を含む $10^{-3}\text{M} \sim 10^{-12}\text{M}$ である。さらなる目的は、 10^{-12}M 以下、 10^{-15}M 以下、または 10^{-18}M 以下の、よりいっそう低い濃度を測定することである。

【0007】

同様に、この要請に合致する検出原理/検出装置が検出マイクロキャビティと位置合わせされるときに信号を出力するならば有用である。このように、ディスク上のホームマーク、ディスクの外側の別のホームマーク検出器、および特定の瞬間に検出マイクロキャビティが検出器に対して位置合わせされていることを追跡するための手段の必要性を最小限に抑えることができる。

【0008】

(本発明)

ここで定義される表面プラズモン共鳴(Surface Plasmon Resonance: SPR)を検出原理として用いると、上述の目的が実現されることを我々は確認した。

【0009】

1つの態様において、本発明は、マイクロ流体ディスクの個々のマイクロチャンネル構造体の検出マイクロキャビティ内に存在する物質を検出するために、表面プラズモン共鳴検出ユニットを用いることである。これは、検出マイクロキャビティ内で生じる現象をモニタすることも含む。

【0010】

別の態様において、本発明は、回転可能なマイクロ流体ディスクおよびSPR検出ユニットを有する検出装置であって、SPR検出ユニットから得られる信号が、a) 特定の物質の存在、および/またはb) マイクロ流体ディスクの個々のマイクロチャンネル構造体の検出マイクロキャビティ(DMC)内で生じる現象を反映するように構成される。

【0011】

別の態様において、本発明は検出装置であって(図1)、この検出装置は、
 A. SPR検出ユニット(101)
 SPR照射システム(IS)(102)と、SPR光検出サブユニット(LDS)と、SPR照射システム(IS)からSPR光検出サブユニット(LDS)に至るビーム光路(104a, 104b)とを有するSPR検出ユニット(101)を備える。このビーム光路は、入射ビーム光路(ibp)と、出射ビーム光路(rbp)とを含む。入射ビーム光路(ibp)はSPR表面(105)で終わり、出射ビーム光路(rbp)はSPR表面(105)から始まる。SPR表面と、その近傍にある入射ビーム光路および出射ビーム光路の部分は、常に、下記(B)項の回転部材(106)の一部である。
 B. この検出装置は、1つ以上のマイクロ流体ディスク(107)およびディスクホルダ(108)を含む回転部材(106)を有する。

10

20

30

40

50

【0012】

本発明の文脈において、入射角は、入射ビームの光軸と反射表面の法線との角度である（表面プラズモン共鳴表面がSPR表面である場合）。

【0013】

（A．SPR検出ユニット）

表面プラズモン共鳴（SPR）測定法は、基本的には、差動屈折率検出法である。光物理的な現象は、よく知られており、ある表面から全反射したP偏光波が入射角および波長に依存して減衰することを意味する。ここでいう表面とは、通常、金、銀、アルミニウムなどの金属の表面であって、以下、SPR表面またはSPR層という。SPR層の好適な厚み（X）は、とりわけ層内の材料に依存するが、通常、1000nm未満、500nm 10
未満、10～1000nmの範囲にある。好適な範囲は、10～500nm、20～400nm、および10～500nmなどの10～1000nmである。金の場合の最適な範囲は、通常、100nm±50nm、100nm±25nmに含まれる約100nmである。反射波が減衰する角度は、入射光の角度（入射角）、入射光の波長、入射側媒体、すなわちSPR層に対して光が反射されるのと同じ側に近接する媒体の屈折率、温度、SPR表面/層（例えば、金属の種類および厚み）、入射媒体とは反対側においてSPR層に近接する媒体の屈折率などに依存する。さらなる詳細については、この分野における教科書を参照されたい。

【0014】

SPRを用いた測定セル（SPR-MC）は当業者に広く知られている。液体を含むマイクロチャンネルの表面における分子の挙動をモニタするために、これらは用いられてきた。図2a～図2cに図示するように、SPR測定セルは、通常、マイクロチャンネル構造体（210）の一部である検出マイクロキャビティ（DMC）（209）と、検出マイクロキャビティの内側壁にあるSPR表面/層（205）と、SPR表面/層から検出マイクロキャビティから離れる方向に延びる検出ウィンドウ（DW）（211）とを備える。検出ウィンドウは、入射光ビームのための1つの入射面（212a）と、SPR表面（205）で反射した反射光ビーム（213）のための出射面（212b）とを有する。分析すべき媒体は、通常、液体であり、検出マイクロキャビティ（DMC）の中に存在する。 20

【0015】

検出マイクロキャビティ内の媒体以外のすべての変数を一定にして、所定の入射角を有するP偏光波を用い、こうしたセルを使用して、検出マイクロキャビティのSPR表面で生じる屈折率変化をモニタする。一般に、分析すべき媒体に直接的に接触する側のSPR表面は、固定されたアフィニティ反応物を担持し、媒体は、このアフィニティ反応物に対する拡散性アフィニティ対応物を含む。SPR表面上にアフィニティ合成物が形成されると、SPR表面付近の媒体の屈折率が変化し、これにより反射光が減衰する角度が変化する。この変化と、おそらくは検量線または検量物質/検量値との組み合わせにより、拡散性アフィニティ対応物の特徴を特定することができる。SPR測定セルを用いて、液体の有無を測定するならば、固定されたアフィニティ反応物を必要としない。 30

【0016】

図3に示す照射システム（IS）は、適当な光源（LS）（302）、および検出ウィンドウ（311）を介してSPR表面（305）上に集光するための適当な光路装置（すなわち、レンズシステム（314a）、および/またはフィルタ（316）、および/または鏡（315a）など）を備える。明瞭な減衰を得るためには、照射システムは、単色性P偏光波を照射することが必要で、その波長幅は、500～900nmまたは350～900nmなど、1～1000nmの範囲にあって、好適には600～800nmの範囲にある。平均入射角は、通常、（SPR表面の法線方向に対して）45°～85°、とりわけ62°～72°を含む55°～80°である。用いられる光の入射角の範囲は、5°以下または4°以下の10°以下であって、かつ1°以上または2°以上である。SPR表面に達する光ビームは、くさび形状または円錐形状を有し、上述の範囲内にある入射角を有する。択一的な変形例によれば、例えば、SPR表面に対して照射システムを移動させて、測定中の入 40
50

射角を変えることにより、入射角の範囲を決定する。

【0017】

単色光とは、本発明の文脈において、0～5nmまたは0～3nmなどの0～30nmの範囲のバンド幅を有する光を意味する。

【0018】

同様に図3に示す光検出サブユニット(LDS)(303)は、反射ビームが減衰する角度を特定することができる。すなわち、このサブユニットは、光検出アレイまたは反射光を検出するための他の適当な手段(317)と、光検出手段(317)上に反射光を集光させるために必要な構成部品を含み、上記の入射角範囲で特定された反射角とは異なる光を収集し、弁別することができる位置に配置された適当な装置とを備える。通常、必要な構成部品とは、レンズシステム(314b)と、おそらくは鏡(315b)である。択一的には、光検出サブユニットの光検出手段は、1つの反射角からの光しか検出ししないものの、反射角範囲に呼応して光を収集するように、測定中にSPR表面に対して移動させてもよい。

【0019】

表面プラズモン共鳴の原理については、照明システム、SPR測定セル、光検出サブユニット、光学部品、入射角、波長などに関する詳細を含め、数多くの論文および総論に概説されている。ナガタらの"Real-Time Analysis of Biomolecular Interactions" "Part 2 General principles", Springer-Verlag, Tokyo, Japan (2000) 13-30頁などを参照されたい。また、Patents Abstract of Japan, Volume 2000, No. 2, November 5, 2000、特開平11-304693号(松下)および国際特許公開第0046589号(Vir A/S)を参照されたい。

【0020】

図2a～図2cに図示するように、入射ビーム光路(ibp)(204a)は、照射システム(202)から始まり、検出ウィンドウ(211)の入射表面(212a)を介して検出ウィンドウに入り、SPR表面(205)で終わっている。反射ビーム光路(rbp)(204b)は、SPR表面(205)から始まり、検出ウィンドウ(211)の出射表面(212b)を介して検出ウィンドウから出射し、光検出サブユニット(LDS)(203)で終わっている。入射ビーム光路および反射ビーム光路は、分析される媒体を通過することはない。

【0021】

SPR検出ユニットは、通常、回転部材の回転軸の周りを回転することはできない。好適な変形例では、検出ウィンドウが露出する入射ビーム光路と出射ビーム光路の交点が回転部材の表面と交わることができるように、ユニットは、水平方向に移動することができる。

【0022】

入射ビーム光路および出射ビーム光路により規定される平面は、通常、ディスク/回転部材の平面と直交する。ディスク/回転部材の半径方向に対する同一平面が延びる方向は、原理的には、平行または直交などの任意の方向である。この平面方向と半径方向の間の角度が大きくなるほど、SPR検出ユニットのための空間を大きくとることができるので、より好ましい。したがって、例えば±15°を含む±45°の実質的に直交する構成は、何倍も好ましい。図1～図2および図4a～4eは、ビーム光路がディスク/回転部材の半径方向に対して平行で、図4f～4gは直交となる変形例である。

【0023】

(B. 回転部材)

図1～図2を参照しながら、この部材を説明する。回転部材(106,206)は、回転軸(117)を有し、ディスクホルダ(108,208)と1つ以上のマイクロ流体ディスク(107,207)とを備える。ディスクホルダは、回転モータのシャフトに接続された、符号(118)で概略的に示すスピンドルに取り付けられている。回転部材は、通常、回転部材の平面に対して垂直である回転軸(117)と一致する対称軸(Cn)を有する。対称軸(Cn)のnは、整数2, 3, 4, 5またはそれ以上で、6, 7, 8以上および無限大である(Cn=円形)。ディスクホルダ(208)は、プレートホルダ(220)とマイクロ流体ディスク(207

10

20

30

40

50

)の間に個別のプレート(219)を有していてもよい(図2 a参照)。

【0024】

「半径距離」または「半径位置」とは、ここでは対象物と回転軸の間の最短距離を意味する。

【0025】

回転部材(106,206)は、通常、3つの面、すなわちスピンドル面(221a)、スピンドル面に対向する面(221b)、および端面(221c)を含むディスク形状を有する。ディスクを支持するための中心孔が設けられている場合は、孔を形成する第4の面が存在する。ディスクがディスクホルダに保持されると、この面は占有されるので、第4の面についてはカウントしない。端面は、ディスク状回転部材の外周部にある。同様に、マイクロ流体ディスクは、ディスクホルダ面(222a)、ディスクホルダ面に対向する面(222b)、および端面(222c)の3つの面を有する。回転部材のスピンドル面およびディスクのディスクホルダ面は、下面または下側面である。対向する面は、上面または上側面である。この用語は、地面に対する方向とは無関係である。

10

【0026】

回転部材は、上述した数多くのSPR測定セル(SPR-MC)を有する。検出マイクロキャビティ(DMC)およびSPR測定セルのSPR表面は、通常、常にマイクロ流体ディスクの一部である。検出ウィンドウは、マイクロ流体ディスクに完全に組み込まれた第1の部分(P1)(211a)と、任意であるが、ディスクホルダ(208)の一部である第2の部分(P2)(211b)とからなる。P1は、SPR表面から検出マイクロキャビティ(209,409)を超えてマイクロ流体ディスクの外側表面に延びる。P2は、存在するならば、光学的インターフェイス(223)を介してP1と光学的に連結している。図2 aおよび図6を参照されたい。

20

【0027】

回転部材は、同一半径距離にあって、回転部材の同一面上に入射表面および/または出射表面を有する一連の(第1の複数の)SPR測定セルを常に含む。これは、ほとんどの場合、これらのSPR測定セルの検出ウィンドウの第1の部分(P1)が、マイクロ流体ディスクの上面または下面の同じ面にあるということの意味する。

【0028】

同様に、第1の複数のSPR測定セルと同じ面に配置され、第1の複数のSPR測定セルとは異なる半径距離に配置された入射表面および/または出射表面を有する別の一連の(第2の複数の)SPR測定セルを設けてもよい。

30

【0029】

同様に、第1および第2の複数のSPR測定セルと異なる面に配置された入射表面および/または出射表面を有する第3の一連の(第3の複数の)SPR測定セルを設けてもよい。第3の複数のSPR測定セルは、同じ半径距離に配置された一連の複数のSPR測定セルと、これとは異なる半径距離に配置された別の一連の複数のSPR測定セルとを有していてもよい。第3の複数のSPR測定セルは、第1の複数のSPR測定セルの入射表面および/または出射表面が形成された面に依存して、ディスクの上面または下面に配置された入射表面および/または出射表面を有していてもよい。

40

【0030】

SPR測定セルに関する半径距離とは、検出ウィンドウの入射表面および/または出射表面の半径距離を意味する。

【0031】

SPR表面と、検出ウィンドウと、検出マイクロキャビティと、入射表面および/または出射表面とを有するSPR測定セルは、回転軸の周りの1つまたは2つ以上の円または回転軸を中心としたスポークのように配置される。ディスクの下面上の検出ウィンドウ(111)の2つの同心円(125a,125b)を示す図1 bを参照されたい。対応する検出マイクロキャビティおよびマイクロチャンネル構造体は、完全にディスクの内部にあるので、見えない。

50

【0032】

検出マイクロキャビティは、弧状であってもよいし、直線状でディスクの外周部に対して実質的に平行であってもよい。同様に、マイクロ流体ディスクの外周部（すなわち半径方向）に対して垂直な方向、および/またはマイクロ流体ディスクの個々のマイクロチャンネル構造体により規定される任意の他の中間的な方向などの他の方向も可能である。

【0033】

入射ビーム光路および反射ビーム光路の光学軸は、通常、それぞれ検出ウィンドウの入射表面および出射表面に対して実質的に直交する。これは、入射表面および出射表面をSPR表面に対して入射角と実質的に同じ角度に、すなわちそれぞれ+ および- に傾斜するように配置する必要があることを意味する。図面を参照されたい。

10

【0034】

SPR表面は、多くの変形例において、マイクロ流体ディスクの平面に対して実質的に平行であり、すなわち回転軸に対して垂直である。

【0035】

ある革新的な構成によれば、ディスクの平面に対して 0° より大きく 90° より小さい角度で配向させた1つまたは2つ以上のSPR表面が設けられる。この場合、SPR表面とディスクの平面の間の角度は、入射角と等しいか、ほとんど等しくして、入射ビーム光路または出射ビーム光路のいずれか一方が回転軸と実質的に平行となるようにしてもよい。これを図4c~4gに図示し、SPR表面(405)は検出マイクロキャビティ(409)の傾斜した側壁として形成されている。これにより、

20

- a) この装置における照射システムおよび光検出サブユニットの構成を簡略化すること(図4c~4g)、および/または
- b) 平坦性に対する要請と、この装置において回転部材をスピン回転させている間に生じるぐらつきによる悪影響を低減することが期待される。

【0036】

回転部材を回転軸の周りに回転させることにより、特定のSPR測定セル内にある入射ビーム光路および反射ビーム光路の構成部品を、同一の半径距離にある残りの任意の他のSPR測定セルの構成部品に置き換えることができる。SPR検出ユニットおよび/または回転部材を水平方向に移動させることにより、異なる半径距離にあって、同一の角度位置に配置されたSPR測定セル内にある入射ビーム光路および反射ビーム光路の構成部品を互いに置き換えることができる。回転動作および並進移動を組み合わせることにより、異なる半径位置および角度位置における個々のSPR測定セルを互いに置換することができる。すべての検出ウィンドウがマイクロ流体ディスクの平面に対して同様の向きに配置されている場合、こうした規則性は一般にあてはまる。

30

【0037】

(B1. マイクロ流体ディスク)

一般には、回転部材内の1つのディスクホルダに対してただ1つのディスクが設けられるが、以下説明するように、2つまたは3つ以上であってもよい。

【0038】

回転部材内に単独で用いられるマイクロ流体ディスクは、ディスクの平面に対して垂直な対称軸(C_n)を有する。ディスクがディスクホルダに載置されたとき、対称軸は、回転部材の対称軸と一致する。対称軸(C_n)の n は、整数2, 3, 4, 5またはそれ以上で、好適には、6, 7, 8以上および無限大である($C_{無限大}$)。円形ディスク形状($C_{無限大}$)が好ましい。

40

【0039】

同じディスクホルダ内に同時に2つ以上のディスクが用いられる変形例においては、通常、ディスクは重ね合わせることなく載置される。同時に用いられるディスクは、同じ幾何学的形状を有し、回転軸の周りに対称的に載置されることが必要である。幾何学的形状としては、例えば、扇型形状、矩形形状、楕円形状などである。

【0040】

50

マイクロ流体ディスクは、その内部に包囲された実質的に等しい複数のマイクロチャンネル構造体を備える。各マイクロチャンネル構造体において、1つ以上の反応物が流体フローにより2つまたは3つ以上の機能ユニットの間で搬送される。そして本発明によれば、通常、慣性力および/または毛管力により流体フローを移動させる。択一的に、他の力を用いてもよいし、これらの種類の力と組み合わせてもよい。「反応物」なる用語は、アナライトを含む。反応物および/またはこうした液体アリクォートは、通常、マイクロチャンネル構造体内で処理され、処理結果は、通常、マイクロチャンネル構造体の下流部、すなわちインレットポートの下流側に配置された検出マイクロキャピティ(DMC)内で特定される。検出マイクロキャピティに追加される一般的な機能ユニットは、計量ユニット、搬送チャンネル、粒子物質を分離するユニット、固相に固着されたりガンドに対するアフィニティに基づいて分離するユニット、混合ユニット、酵素反応、アフィニティ反応などの化学反応を起こすためのユニット、およびバルブなどである。各マイクロチャンネル構造体は、液体のためのインレットポートから始まり、上述のタイプの1つ以上の機能ユニットを通り、液体および/または空気のためのアウトレットポート(アウトレットベント)で終わる。追加的なインレットポートおよびアウトレットポートがあってもよい。こうしたポートは、液体および/または空気のためののものであってもよい(インレットベントおよびアウトレットベント)。インレットポートおよびアウトレットポートは、2つまたは3つ以上のマイクロチャンネル構造体に対して共通のものであってもよい。複数のマイクロチャンネル構造体を設けることにより、インレットポートに供給された液体アリクォートおよび反応物を同時並行して搬送し、処理することができる。

10

20

【0041】

各マイクロチャンネル構造体は、上述したような種類の1つまたは2つ以上の検出マイクロキャピティ(DMC)を有する。

【0042】

ポートは、マイクロ流体ディスクの同じ面または異なる面に配置してもよい。一般には、液体のためのインレットポートをディスクの上面に配置する。ポートをマイクロ流体ディスクの下面に配置する場合、ディスクホルダは、これらの開口部が適正に機能するように、これらの開口部の周辺において、例えば大気が自由にアクセスできるようにすることが重要である。

【0043】

遠心力を用いて、マイクロ流体ディスクにおいて流体フローを駆動するためには、ディスクは、

- a) 回転軸の周りでスピン回転することができ、
- b) ディスクがこの革新的な装置のディスクホルダに載置されたとき、各マイクロチャンネル構造体は、回転軸からの半径距離が下流部品より短い上流部品を有することが必要である。これは、数多くの場合、各マイクロチャンネル構造体が、アウトレットポートや検出マイクロキャピティなどの機能ユニットより短い半径距離に位置するインレットポートを有することを意味する。

30

【0044】

マイクロチャンネル構造体およびSPR以外の検出原理で用いられる測定セルを有する、遠心力を用いたマイクロ流体ディスクは、数多くの科学的な論文および特許文献に開示されてきた。そこで概説されたマイクロ流体の原理は、測定セルを表面プラズモン共鳴に適応させる必要がある点を除いて、一般的に、本発明においても同様に用いることができる。遠心力を用いたマイクロ流体プラットフォームは、国際特許公開第03025548号(Gyros AB)、国際特許公開第02075312号(Gyros AB)、国際特許公開第02075775号(Gyros AB)、国際特許公開第02075776号(Gyros AB)、国際特許公開第9721090号(Gamera Bioscience)、国際特許公開第9807019号(Gamera Bioscience)、国際特許公開第9853311号(Gamera Bioscience)、国際特許公開第9955827号(Gyros AB)、国際特許公開第0040750号(Gyros AB)、国際特許公開第0147638号(Gyros AB)、国際特許公開第0146465号(Gy

40

50

ros AB)、US 5,160,702号(Molecular Devices Corp.)、US 5,472,603号(Abaxis)などに開示されている。

【0045】

本発明の文脈において、「複数」なる用語は、2つまたは3つ以上の部品(例えば、マイクロチャンネル構造体、SPR測定セルなど)を意味する。すなわち、複数とは、例えば、マイクロチャンネル構造体の部品と実質的に同数の10以上、25以上、50以上、100以上、または200以上を意味してもよい。マイクロチャンネル構造体に関しては、「複数」なる用語は、通常、96、384、1536を意味し、任意であるが、マイクロ滴定プレートのウェルあたりに1つのマイクロチャンネル構造体を利用できるように、プラス10%の余剰的な数を加えた数の構造体を意味する。また、余剰の構造体は、冗長構造体と呼ばれ、より多数あってもよい。例えば、国際特許公開第030872730号(Gyros AB)および対応の米国特許公開第20030211012号を参照されたい。

10

【0046】

「マイクロチャンネル」、「マイクロコンジット」、「マイクロフォーマット」なる用語は、

a) マイクロチャンネル構造体が、 $10^3 \mu\text{m}$ 以下、好適には $10^2 \mu\text{m}$ 以下の断面積を有する1つ以上のキャビティ、および/またはチャンネル/コンジットを含むこと、そして/または

b) マイクロキャビティ/マイクロチャンバおよび/または処理すべき液体アリクォートの容量が、例えば、 $100 \mu\text{l}$ 以下または $50 \mu\text{l}$ 以下の $100 \mu\text{l}$ 以下の μl の範囲にあって、例えば、 5000nl 以下、 1000nl 以下、 500nl 以下、 100nl 以下、または 50nl 以下の nl の範囲(ナノフォーマット)にある。

20

【0047】

マイクロ流体ディスクは、一般に、2つの平坦な基板から形成され、少なくとも一方の基板の面が微細加工され、一方の基板の微細加工される面を他方の基板のおそらくは微細加工される面に接合させると、最終的なマイクロ流体ディスクのマイクロチャンネル構造体が形成される。一方または両方の基板は、最終的なマイクロ流体ディスクにある個々のマイクロチャンネル構造体に設けられた貫通孔を有していてもよい。これらの孔は、液体に対するインレットポートまたはアウトレットポートなどのポート、および/または空気のためのインレットベントまたはアウトレットベントとして用いることができる。

30

【0048】

無機材料および有機材料が基板の本質的部分を構成する。一般的な無機材料は、シリコン、クォーツ、ガラスなどである。一般的な有機材料は、例えば、シリコーンゴム(ポリジメチルシロキサン)などのエラストマを含むプラスチックなどのポリマ材料である。適当なポリマ材料およびプラスチックは、付加重合、縮合重合、不飽和有機化合物の縮合などにより得られたポリマを含む。マイクロ構造体は、エッチング、レーザアブレーション、リソグラフィ、エンボス加工、モールド成型、鋳造成型などのさまざまな技術を用いて形成することができる。

【0049】

プラスチックのコストが通常安価で容易に大量生産できることから、プラスチックに表面およびマイクロ構造体が露出した基板は、何倍も好ましい。例えば、国際特許公開第9116966号(Pharmacia Biotech AB, Ohman & Ekstrom)を参照されたい。製造のためにプラスチックを用いると、マイクロ流体ディスクを廃棄することができる。本発明の優先日において、好適なプラスチックは、透明で、 $1.45 \sim 1.55$ の範囲にある屈折率を有する。典型的なプラスチックの例は、例えば、日本国のNippon ZeonのZeonex(登録商標)およびZeonor(登録商標)などの直鎖状、側鎖状、および/または環状の芳香族構造体または非芳香族構造体が含まれる、モノマオレフィンの重合により得られたポリオレフィンを含むプラスチックである。これは、ポリカーボネイト、ポリスチレン、ポリメタクリレートなどを含み得る、許容可能な屈折率を有する透明な他のプラスチックの使用を排除するものではない。とりわけ屈折率に基づくこの選択基準は、検出

40

50

ウィンドウの部分 P 1 を含む基板に適用される。

【 0 0 5 0 】

ディスク平面に対して適当な角度を有する入射表面および出射表面は、逆のマイクロ構造体を保持する表面に対して、複製により、プリズム表面の形態として導入してもよい。択一的には、基板を一体に接合する前または後に、適当な表面を有するプリズムを個別に固定してもよいことは明らかである。

【 0 0 5 1 】

2つの基板を一体に接合するための数多くの技術がある。例えば、国際特許公開第 9 4 2 4 9 0 0 号 (Ove Ohman)、国際特許公開第 9 8 4 5 6 9 3 号 (Soaneら)、米国特許第 6, 176, 962 号 (Soaneら)、国際特許公開第 9, 956, 954 号 (Quine)、国際特許公開第 0 1 5 4 8 1 0 号 (Derandra)、国際特許公開第 9 8 3 2 5 3 5 号 (Lindbergら)、国際特許公開第 0 1 9 7 9 7 4 号 (Chazanら)、国際特許公開第 0 3 0 5 5 7 9 0 号 (Gyros AB) およびその対応米国特許公開第 2 0 0 3 0 1 2 9 3 6 0 号を参照されたい。

【 0 0 5 2 】

2つの基板を一体に接合する前に、最終的なデバイスの内側の壁となる表面部分の検出ウィンドウ位置に、すなわちカバーされないマイクロ構造体および/または対向基板の表面の平坦な部分に、S P R 表面/層が導入される。

【 0 0 5 3 】

1つまた2つ以上のマイクロチャンネル構造体のそれぞれにおいて、遠心力を用いて液体フローを形成する上述のマイクロ流体ディスクは、本発明の副次的な態様を構成する。このフローにより、反応物を上流側の機能部品から下流側の機能部品に搬送することができる。したがって、本発明は、上述したような対称軸 (117,417) と、複数のマイクロチャンネル構造体とを有するマイクロ流体ディスク (107,207,307,407,107) を提供し、各マイクロチャンネル構造体は、下流側の機能部品より少なくとも部分的に短い半径位置にあって、下流側の機能部品と流体連通した上流側の機能部品を有する。ディスクは、マイクロチャンネル構造体の少なくとも一部に検出マイクロキャピティ (DMC) (209,309,409) が設けられ、各検出マイクロキャピティが内側の壁上に S P R 表面 (205,305,405) を有することに特徴付けられる。S P R 表面からディスクの面まで延びる内側壁 (検出ウィンドウ) (211,311,411) は、通常、表面プラズモン共鳴のために設計された光透過性を有する材料からなる。S P R 表面および S P R 表面とディスク表面の間の内側壁の材料およびデザインは、本明細書で説明した通りである。

【 0 0 5 4 】

この副次的な態様によれば、同様に、マイクロ流体ディスクは、マイクロ流体ディスクにおいて不完全である場合、検出ウィンドウ (211) の残りの部分 P 2 (211b) を含むディスクホルダプレート (219) と組み合わされる。また、この副次的な態様は、光学的インターフェイスプレートがマイクロ流体ディスクおよびディスクホルダプレート (219) と組み合わされることを含む。ディスクホルダプレートおよび光学的インターフェイスプレートに関して、本発明の他の部分を参照されたい。

【 0 0 5 5 】

図 4 a ~ 4 g は、マイクロ流体ディスクの3つの変形例を図示し、S P R 表面 (405)、入射表面 (412a)、および出射表面 (412b) を含む完全な検出ウィンドウ (411) は、ディスクの一部をなす。図面は、ただ1つの S P R 測定セル/マイクロチャンネル構造体を拡大して示すように簡略化されている。いくつかの図面において、対称軸 (回転軸) を符号 (417) で示した。入射ビーム光路 (404a) を含む光源 (402) および反射ビーム光路 (404b) を含む光検出サブユニット (403) は、原理的に置換可能である。入射ビーム光路 (404a) および反射ビーム光路 (404b) により規定される平面は、図 4 a ~ 4 e の変形例においてはマイクロ流体ディスクの半径方向に位置合わせされ、図 4 f ~ 4 g の変形例においてはマイクロ流体ディスクの半径方向に直交する。図 4 a ~ 4 c に示す検出マイクロキャピティ (409) の上流側および下流側にあるマイクロチャンネル構造体の一

部分は、検出マイクロキャビティと同じ角度位置にないので図示されない。検出マイクロキャビティ(409)は、ディスクの外周部に対して実質的に平行である。

【0056】

図4a~4bは、SPR表面がディスク平面に対して実質的に平行となり、入射表面(412a)および出射表面(412b)がディスク平面に対して実質的に - および の角度(すなわち入射角および出射角と同じ)を有する変形例を示す。

【0057】

図4c~4gは、a)SPR表面がディスク平面に対して実質的に角度 を有し、b)入射表面(412a)が入射表面に対して実質的に平行であり、c)出射表面が(412b)がディスク平面に対して実質的に角度 を有する。入射ビームは、ディスク平面に対して直交する。

10

【0058】

図4d~4eは、ディスクの外周部に対して実質的に平行な周縁検出マイクロキャビティ(409)が設けられた変形例を示す。図4dは、中心(回転軸)(417)、検出マイクロキャビティ(409)、およびディスクの端部(426)を通り、ディスク平面に対して垂直な平面に沿った断面図である。図4eは、この平面を包囲するディスクのセクタの外側部分を上から見た図である。検出マイクロキャビティ(409)の断面は三角形である。検出マイクロキャビティ(409)は、下流方向においてディスクの外周端部(426)に配置されたアウトレット(出口)に達するマイクロチャンネル(410)の一部である。入射ビーム(404a)がディスク平面に対して直交するように、SPR表面(405)はディスク平面に対して傾斜している。反射ビーム(404b)が出射表面から直交方向に出射するように、外周端部(429)の上側部分は少なくとも検出ウィンドウ(411)の表面位置において傾斜している。光源(402)および光検出サブユニット(403)は、ディスクの異なる側面上に配設されている。

20

【0059】

図4f~4gは、マイクロ流体ディスク(407)の外周端部(426)に達するマイクロチャンネル(410)の一部であって、半径方向に配向された細長い検出マイクロキャビティ(409)を有する変形例を示す。この図示されたマイクロチャンネルの一部は、検出マイクロキャビティと一致する。図4fは、ディスクのセクタの端面図である。図4gは、上側基板(431)を取り除いて、下側基板(432)を露出させた状態で、上から見たセクタを示す。検出マイクロキャビティ(409)の断面およびSPR検出器の構成は、図4d~4eに示す変形例と同様である。この変形例における出射表面(412b)は、外周端部に配置されることなく、下側基板(432)に個別の溝(434)が設けられる。この溝(434)は、検出マイクロキャビティ(409)に平行で、反射ビーム光路(404b)に対して適当に傾斜した出射表面を提供する。そして上側基板(431)は、同様に細長く、検出マイクロキャビティ(409)に平行な貫通開口部(435)を有する。光源(402)および光検出サブユニット(403)は、ディスクの異なる面上に配設される。この構成によれば、SPR検出ユニットを半径方向に移動させる上で十分な空間が確保される。

30

【0060】

(B.2.ディスクホルダ)

40

図1および図2a~2cを参照しながら、ディスクホルダについて説明する。ディスクホルダ(108,208)は、回転部材の一部であって、スピンドルに固定され、スピンドルは符号(118)で概略的に図示されたモータのシャフトに連結されている。モータは、シャフト、スピンドル、および回転部材を共通回転軸(117)の周りに回転させることができる。ディスクホルダは、回転部材に関して上述した対称軸を有し、回転部材(106,206)上に載置されたマイクロ流体ディスクのための実質的に平坦な支持部を提供する。これは、回転部材が円盤形状であり、回転軸などから半径方向外側に延びるスポークを有する。回転部材は、マイクロ流体ディスクを支持するための円盤形状表面を有する場合、ディスクを貫通する開口部を有していてもよい。この種の開口部を用いて、ビーム光路がマイクロ流体ディスクの下側面に配置された検出ウィンドウに到達し、そして例えば、ディスク

50

をディスクホルダ内に保持するために負圧を与えることができる。

【0061】

この検出装置を適正に作動させるためには、ディスクホルダがマイクロ流体ディスクに対して十分な平坦性を有する支持平面を形成することが重要である。これは、とりわけディスクがプラスチックで形成され、容易に歪む場合にあってはまる。支持平面は、主に、マイクロ流体ディスクの下側表面の局部的領域に接触することになっているディスクホルダの局部的領域により規定される。通常、この文脈において、最も重要なディスクの局部的領域は、マイクロ流体ディスクのP1部分に近接している。平坦性に対するこの要請は、例えば、「本発明の目的」と題して概説した濃度範囲に含まれるアナライトの特徴を特定する場合など、高い感度が要求される場合に特に厳格となる。したがって支持平面は、通常、用途による平坦性を有し、0～100μmの範囲で選択される。より高い感度が求められる場合、50μm以下、25μm以下、10μm以下、5μm以下、または2μm以下のより狭い範囲の中から選択される。支持平面は、通常、ガラス、鋼、または高精度の平坦性を有する表面を含み得る任意の硬い材料からなる円盤状プレートにより形成される。スポーク装置および平坦性が十分な支持平面を形成することができる形態の他の装置を同様に用いることができる。

10

【0062】

ディスクホルダ上にマイクロ流体ディスクを確実に固定するための数多くのさまざまな方法がある。1つの代替案は、ディスクホルダがマイクロ流体ディスクの中心および/または周縁部に対する保持手段を有するというを意味する。好適な変形例において、とりわけプラスチック製のマイクロ流体ディスク内にあるアナライトの特徴付けが問題となる場合、ディスクホルダを介してマイクロ流体ディスクに対して均一に加えられる負圧が平坦性を促進するであろうことが理解される。これを実現するために、真空源をこの装置の非回転可能部品に接続し、a)開口部、b)ディスクホルダの支持表面に設けたマイクロチャンネルなどのシステムに負圧を加える。この文脈におけるマイクロチャンネルのシステムは、ブラスト処理するなどして均一に粗面化された形態を含む。これらの開口部およびチャンネルシステムは、ディスクホルダの上側表面全体にわたって配置されるが、SPR測定セルの位置または近接したディスクの下側表面に対して均等な負圧により接着させることがしばしば重要となる。マイクロ流体ディスクの回転可能な基板の文脈において負圧を用いることは、国際特許公開第03025449号(Gyros AB)および米国特許公開第20030082075号に開示されている。

20

30

【0063】

ディスクホルダをカセットとして設計してもよく、多かれ少なかれ2つ以上のディスクが並んで配置される。この変形例において、各ディスクに対して個別の配置手段を設けてもよい。すなわち、回転部材は、それぞれ個々のディスクの形態に固定するための固定手段を有していてもよい。固定部材がだいたい1つの連続した支持表面を有する場合、固定手段は、ディスクに正確に適合する凹部の形態であってもよい。異なる形状のディスクをディスクホルダ内に載置することができるように、ピン、クランプなどの調整可能手段を設けてもよい。例えば、スピン回転中、ディスク内に液体フローを形成し、SPR検出ユニットを用いて測定するために、より速い回転速度が用いられる場合、回転部材を不均衡にすることのないよう、ディスクはディスクホルダ内に対称的に配置されることが重要である。同様に、負圧を用いてもよい。

40

【0064】

光の入射表面および出射表面は、マイクロ流体ディスクの上面、下面、および/または側面の任意の面にあってもよい。しかし一般的には、入射面および出射面は、ディスクホルダの対向する面または同一の面である上面または下面にあってもよい。この変形例において、ディスクホルダが入射ビーム光路および出射ビーム光路上の光を遮らないことが重要である。したがって、ディスクホルダは、チャンネル、または入射表面および出射表面(212a,212b)からディスクホルダの下面に至る自由空間(124,224)を有していてもよい。択一的には、検出ウィンドウは、この種のチャンネルが必要でなくても、ディスクホル

50

ダを貫通して下方に延びていてもよい。

【 0 0 6 5 】

上述のように、検出ウィンドウ (211) およびディスクホルダ (18,208) がマイクロ流体ディスクの同一面に配置される場合、ディスクホルダは検出ウィンドウの部分 P 2 (21b) を有していてもよい。1つの具体例によれば、ディスクホルダは、十分に高い平坦性を有する個別のプレート (219) (ディスクホルダプレート) を備え、(上述のように) ホルダ内に配置されるディスクを支持する大きさを有する。ディスクホルダプレートに加えて、ディスクホルダは、同様に、入射ビーム光路および出射ビーム光路が通るチャンネルおよび空白空間 (124,224) を含むプレート支持ホルダ (220) を有する。ディスクホルダプレート (219) は、通常、

a) 光源からの光のために、検出ウィンドウと実質的に同一の光学的特性 (屈折率) を有し、

b) マイクロ流体ディスクの検出ウィンドウの部分 P 1 に整合する入射表面および出射表面を下面に設けた材料で形成される。入射表面および出射表面は、プリズム表面の形態を有していてもよい。

【 0 0 6 6 】

P 1 (211a、図 2 a) および P 2 (211b、図 2 a) の間のインターフェイスにおいて光を通過させるために、P 1 および P 2 を含む検出ウィンドウのそれぞれに対して、P 1 および P 2 の間に光学的インターフェイス (223、図 2 a) が配置される。S P R 測定に際して、適当な光学的インターフェイスを形成する技術は、当業者に広く知られている。例えば、米国特許第 5, 1 6 4, 5 8 9 号 (Biacore AB) および国際特許公開第 9 7 1 9 3 7 5 号 (Biacore AB) を参照されたい。光学的インターフェイスの一般的な材料は、オイル (液浸油) であってもよく、より好適には、P 1 および P 2 の材料と実質的に同じ屈折率を有することが求められる光学的に透明な弾性材料 (光学的インターフェイスゲル) の形態であってもよい。好適な材料は、さまざまな度合いで架橋された透明なゴムまたはエラストマ、および透明エポキシ樹脂の中から選択することができる。有用な材料は商業的に利用可能である。

【 0 0 6 7 】

好適な変形例において (図 5)、光学的インターフェイス材料は、プレート (536) (光学的インターフェイスプレート) の一部であって、ディスクホルダ (508) の上面と、マイクロ流体ディスク (507) の間に配置される。光学的インターフェイスプレート (536) がディスクホルダに正確に位置合わせされたとき、このプレートは、各検出ウィンドウ (511) の位置において、P 1 および P 2 に対して光学的インターフェイス材料 (523a, 523b) を露出する。換言すると、このプレートは、少なくとも検出ウィンドウの P 1 および P 2 に位置合わせすべき位置において、光学的インターフェイスプレートの両面上の光学的インターフェイス材料を露出する。

【 0 0 6 8 】

光学的インターフェイスプレートは、P 1 および P 2 の材料と実質的に同じ屈折率を有する透明材料からなる連続的な支持プレート (537、光学的インターフェイス支持プレート) を有していてもよい。光学的インターフェイス材料 (538) は、好適には光学的インターフェイスゲルであるが、光学的インターフェイス支持プレート (537) の上面および下面の上に配置され、少なくとも検出ウィンドウの位置をカバーする。

【 0 0 6 9 】

1つの変形例において、光学的インターフェイス材料は、連続的な光学的インターフェイス支持プレート (537) (図 5) の上面および下面のそれぞれの一部に局在する。各検出ウィンドウにおいて、P 1 および P 2 に対して光学的に連結するように光学的インターフェイス材料のパターンが形成される。光学的インターフェイス材料の各部分は、1つまたは2つ以上検出ウィンドウをカバーしてもよく、米国特許第 5, 1 6 4, 5 8 9 号 (Biacore AB) および国際特許公開第 9 7 1 9 3 7 5 号 (Biacore AB) で示唆されたように、例えば、ドーム状または階段状に、通常、中心部においてより厚い。この材料は、光学的

10

20

30

40

50

インターフェイスプレート（537）の上面および/または下面の上にある弧状、矩形状などの領域をカバーし得るリッジ形状を有していてもよい。この材料は、ディスクの中心（回転軸）の周りにある1つまたは2つ以上の連続的または不連続的な環状同心リングとして形成してもよい。

【0070】

別の変形例において、光学的インターフェイス材料は、おそらくは第1の変形例で説明したものと類似して、検出ウィンドウにおける隆起部とともに、光学的インターフェイス支持プレート（537）のいずれか一方の面または両方の面上に連続的な層を形成する。

【0071】

さらに別の変形例において、光学的インターフェイス支持プレート（537）は、一般に

10

は弾性材料の形態を有する光学的インターフェイス材料が配置された貫通孔を有する。

【0072】

さらに別の変形例において、光学的インターフェイスプレートは、光学的インターフェイス材料の中に成型される。

【0073】

光学的インターフェイスプレート（536）は、ディスクホルダ内に配置され、光学的インターフェイス材料は、マイクロ流体ディスク（507）およびプレート（519）内の検出ウィンドウの部分（部分P1（511a）および部分P2（511b））と整合される。一体に押圧されると、光学的インターフェイス材料の形状および弾性により、光学的インターフェイスの光学的特性に対して悪影響を与え得る気泡の混入を防止しやすくする。

20

【0074】

光学的インターフェイス材料の選択および形状に関する情報は、米国特許第5,164,589号（Biacore AB）、国際特許公開9719375（Biacore AB）、およびこの分野の他の刊行物に見受けられる。

【0075】

光学的インターフェイスプレートと組み合わせて、マイクロ流体ディスクを保持するために負圧を用いる場合、ディスクホルダから負圧を引くためのチャンネル（539、負圧チャンネル）または開口部を設ける必要がある。

【0076】

ディスクホルダ/プレート、光学的インターフェイスプレート、検出ウィンドウの部分P2を含むプレート、マイクロ流体ディスクなどの回転部材のさまざまな部品が、回転部材が回転/スピン回転する前後またはその間において、部分P1、P2、チャンネル、ディスクホルダ内の開放空間を正確に位置合わせしやすくするためのガイド手段を有することは有用である。ガイド手段は、例えば、整合突起部、ピン、孔などの形態の物理的なものであってもよく、あるいは順応性がある、ソフトウェアで制御されるものであってもよい。これは、例えば、負圧をかけることにより、異なる部品が互いに確実に把持される前に、SPR検出ユニットにより得られる信号の機能として、マイクロ流体ディスクとディスクホルダ内のビーム光路の部品との間の位置合わせを自動的に調整することにより説明される。

30

【0077】

（検出装置の他の構成部品）

上述したように、この革新的な装置は、同一半径距離にある（第1の複数の）SPR測定セルを、入射ビーム光路と出射ビーム光路の交点の前に配置するために、回転部材を回転させることができるモータ（回転モータ）を有する。SPR測定セルでの測定を可能にし、常に、入射ビーム光路および出射ビーム光路が形成され、入射ビームがSPR表面を照射するように、モータは段階的に回転可能であることが必要である。常に、入射ビームがSPR表面を照射することができるように、連続的に回転する間に測定すること、そしておそらくは断続的に測定することを予見することができる。

40

【0078】

回転モータは、例えば、0から15000rpm、20000rpm、30000rpm

50

m またはそれ以上速い広範な回転速度を実現できる必要がある。モータは、段階的な回転、および/または連続的なスピンまたは回転を実現する必要があり、任意ではあるが、調整可能である。こうして、

a) スピン回転を用いて、十分な遠心力を形成し、ディスクの個々の回転チャンネル構造体における平行した液体フローを実現にし、

b) さまざまなSPR測定セルの測定が実施されるので、この革新的装置の汎用性が改善されることになる。

【0079】

液体フローを駆動するための回転、および測定するための回転/スピン回転は、同じ回転モータまたは異なる回転モータで実現することができる。異なるモータが用いられる場合、マイクロ流体ディスクは、通常、特定の処理が行われる前に、適当なモータ装置へ搬送される。

10

【0080】

また上述のように、回転部材は、第1の複数のSPR測定セルとは異なる半径距離に配置された第2の複数のSPR測定セルを有してもよい。この変形例において、回転部材および/またはSPR検出ユニットは、SPR検出ユニットの半径方向位置(入射ビーム光路および出射ビーム光路の交点)を変えるための並進的感應器に接続され、その結果、第2の複数のSPR測定セルにおける測定を可能にする。

【0081】

第1および第2の複数のSPR測定セルが回転部材に設けられている場合、すべての、あるいは所定の小集団のSPR測定セルにおける測定が実施されるように、2つのモータを協働させてもよい。この測定の可能性は、SPR測定セルの半径方向および角度位置とは無関係にする。

20

【0082】

この測定は、通常、適当なソフトウェアおよびハードウェアを有するコントローラにより制御される。

【0083】

SPR測定セルに対するSPR検出ユニットの位置合わせを制御すること、および/または測定することは、他の検出原理に関して当業者に知られた次の一般的な原理である。特に有効な方法論が国際特許公開0325548号(Gyros AB)、米国特許公開第20030054563号(Gyros AB)、国際特許公開第03087779号(Gyros AB)および対応米国特許公開第20030231312号に開示されている。特定の変形例において、モータは、回転モータに対して、好適には最後のものに関して、シャフト、スピンドル、または回転部材と連携し得る適当なエンコーダを備える。

30

【0084】

(革新的な検出装置の使用)

使用は、a) 液体の有無を判断し、そして/またはb) 上述した装置の回転部材の一部であるマイクロ流体ディスクの少なくとも1つの検出マイクロキャビティ内にあるアナライトの未確認の特徴を特定することを含む。

【0085】

この使用は、

i) 液体が1つ以上のマイクロチャンネル構造体に導入される上述の検出装置を提供するステップと、

ii) 液体が1つ以上の所定の検出マイクロキャビティ内に入ったかどうかを判断し、そして/または液体が導入されたマイクロチャンネル構造体の1つ以上の検出マイクロキャビティ内アナライトが存在するかどうかを判断するステップとを含む方法に相当する。

40

【0086】

SPR検出ユニットを用いて、入射ビームがSPR表面に達し、反射ビームが光検出ユニット(LDS)に到達し得るように、回転部材の異なる部品を互いに正確に整合/位置合わせし、またはSPR検出ユニットの正面にあるSPR測定セルを追跡してもよい。

50

【0087】

液体は、水、有機溶媒、またはこれらの溶媒の混合物であってもよい。一般的な液体は水性を有する。アナライト、すなわちSPR測定により検出される分子エンティティは、SPR表面（SPR測定セルの内部）に固定された親和性カウンタパートに結合可能な親和性反応物であってもよい。同様に、アナライトがSPR表面に結合することにより、表面付近の液体の屈折率が変化する場合、この革新的な装置の検出マイクロキャビティにおいて、他のアナライトも特定/モニタすることができる。

【0088】

（一般的な説明）

本発明の革新的態様が添付クレームにて詳細に定義される。本発明およびその利点を詳細に説明したが、添付クレームで定義された本発明の精神および範疇を逸脱することなく、さまざまな変更例、代替例、択一例を実現できることが理解されたい。さらに、本発明の範囲は、本明細書で説明したプロセス、装置、製造、物質成分、手段、方法、およびステップに関する特定の実施例に限定して解釈されるものではない。当業者ならば本発明の開示内容から容易に理解されるように、既存のプロセス、装置、製造、物質成分、手段、方法、またはステップ、およびここで説明した対応する実施例と実質的に同じ機能を実現し、あるいは実質的な同じ結果をもたらす、将来において開発されるプロセス、装置、製造、物質成分、手段、方法、またはステップを、本発明に従って用いることができる。したがって、添付クレームは、こうしたプロセス、装置、製造、物質成分、手段、方法、またはステップの範囲を含むことを意図されている。

【0089】

図面の符号における1桁目の数字は図番号に関する。異なる図面において同一の機能を有する構成部品は、2桁目および3桁目の数字が同じである符号を有する。

【図面の簡単な説明】

【0090】

【図1a】図1aは、本発明に係る装置の概略図であって、側面図である。

【図1b】図1bは、本発明に係る装置の概略図であって、上から見た図である。

【図2a】図2aは、構成の異なるディスクホルダの2つの変形例を示し、検出ウィンドウは、下方に向き、マイクロ流体ディスクからディスクホルダの独立したプレートまで延びている。

【図2b】図2bは、構成の異なるディスクホルダの2つの変形例を示し、検出ウィンドウは、マイクロ流体ディスクに完全に集積されている。

【図2c】図2cは、構成の異なるディスクホルダの2つの変形例を示し、検出ウィンドウは、マイクロ流体ディスクに完全に集積されている。

【図3】図3は、この革新的な装置内のビーム光路を示す。

【図4a】図4aは、本発明に係るマイクロ流体ディスクの概略図であって、分かりやすくするために、ディスクの表面プラズモン共鳴を測定するための数多くのセル（SPR-MC）の内ただ1つのセルを示し、下向きの検出ウィンドウを有する変形例を示す。

【図4b】図4bは、本発明に係るマイクロ流体ディスクの概略図であって、分かりやすくするために、ディスクの表面プラズモン共鳴を測定するための数多くのセル（SPR-MC）の内ただ1つのセルを示し、上向きおよび下向きの検出ウィンドウを含む表面プラズモン共鳴を測定するための数多くのセル（SPR-MC）に、ディスクの上面および下面のそれぞれの上にSPR検出ユニットを組み合わせた変形例を示す。

【図4c】図4cは、本発明に係るマイクロ流体ディスクの概略図であって、分かりやすくするために、ディスクの表面プラズモン共鳴を測定するための数多くのセル（SPR-MC）の内ただ1つのセルを示し、SPR表面がディスクの平面に対して、入射角と等しい角度で傾斜した変形例を示す。光源（LS）および光検出ユニット（LDS）は、ディスクの対向する面上に配置される。

【図4d】図4dは、本発明に係るマイクロ流体ディスクの概略図であって、分かりやすくするために、ディスクの表面プラズモン共鳴を測定するための数多くのセル（SPR-

10

20

30

40

50

MC)の内ただ1つのセルを示し、SPR表面がディスクの平面に対して、入射角と等しい角度で傾斜した変形例を示す。光源(LS)および光検出ユニット(LDS)は、ディスクの対向する面上に配置される。

【図4e】図4eは、本発明に係るマイクロ流体ディスクの概略図であって、分かりやすくするために、ディスクの表面プラズモン共鳴を測定するための数多くのセル(SPR-MC)の内ただ1つのセルを示し、SPR表面がディスクの平面に対して、入射角と等しい角度で傾斜した変形例を示す。光源(LS)および光検出ユニット(LDS)は、ディスクの対向する面上に配置される。

【図4f】図4fは、本発明に係るマイクロ流体ディスクの概略図であって、分かりやすくするために、ディスクの表面プラズモン共鳴を測定するための数多くのセル(SPR-MC)の内ただ1つのセルを示し、SPR表面がディスクの平面に対して、入射角と等しい角度で傾斜した変形例を示す。光源(LS)および光検出ユニット(LDS)は、ディスクの対向する面上に配置される。

【図5】図5は、いわゆる光学的インターフェイスプレートを用いて、ディスクホルダとマイクロ流体ディスクの間の光学的連結を実現する変形例である。

【符号の説明】

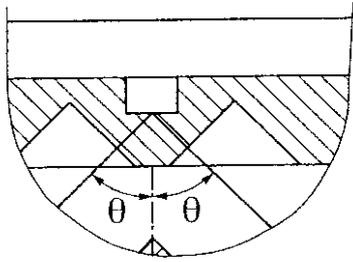
【0091】

101 SPR検出ユニット、102 SPR照射システム(IS)、104a,204a 入射ビーム、104b,204b 出射ビーム光路、105,205,305,405 SPR表面、106 回転部材、107,207,307,407 マイクロ流体ディスク、108,208 ディスクホルダ、117,417 対称軸、118 スピンドル、203,303 光検出サブユニット(LDS)、205,305 SPR表面/層、209,309,409 検出マイクロキャビティ(DMC)、210 マイクロチャンネル構造体、211,311,411 検出ウィンドウ(DW)、211a 検出ウィンドウの第1の部分、211b 検出ウィンドウの第2の部分、212a 入射面、212b 出射面、220 プレートホルダ、223 光学的インターフェイス、314a レンズシステム、315a 鏡、316 フィルタ、317 光検出手段。

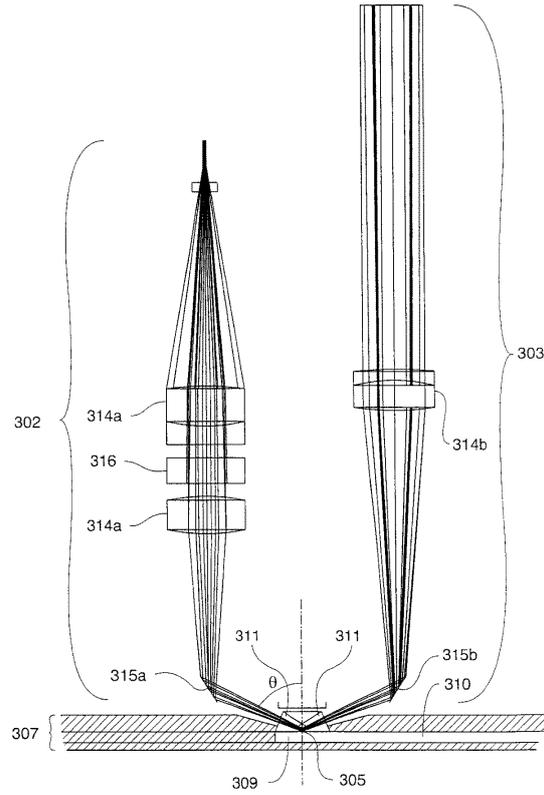
10

20

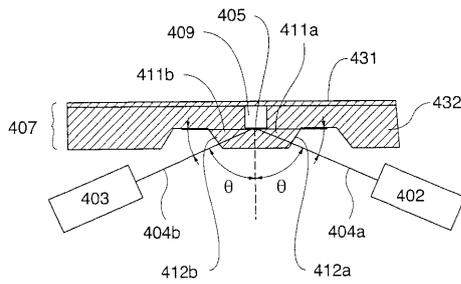
【図 2 c】



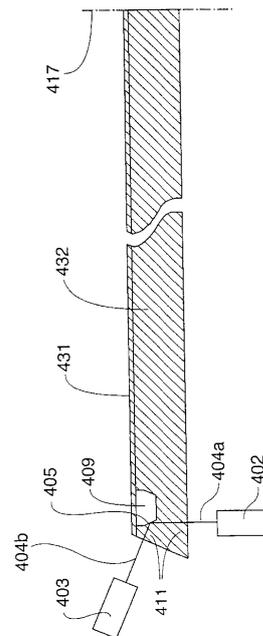
【図 3】



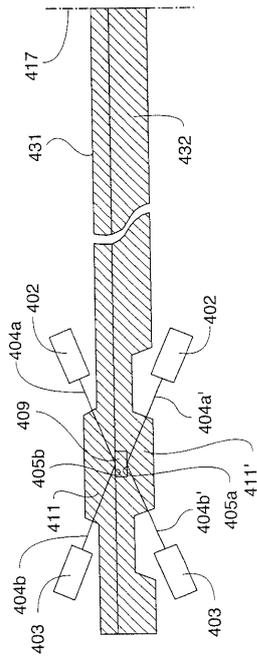
【図 4 a】



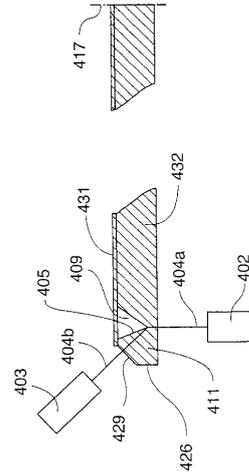
【図 4 b】



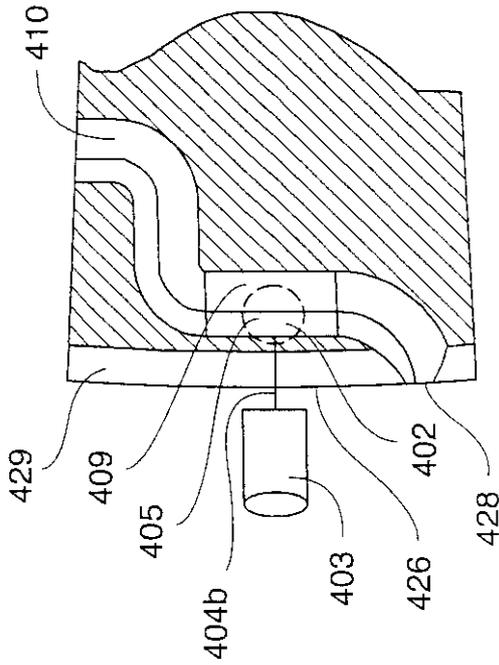
【 図 4 c 】



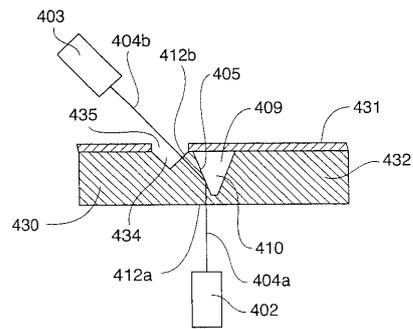
【 図 4 d 】



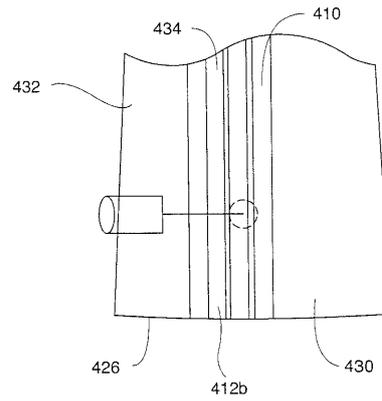
【 図 4 e 】



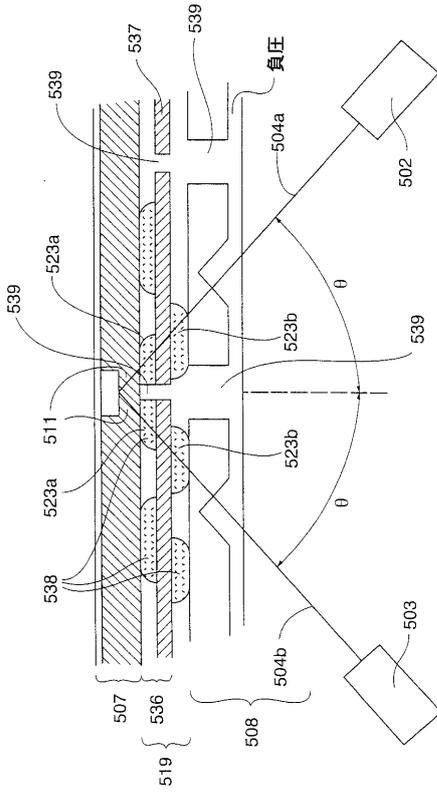
【 図 4 f 】



【 図 4 g 】



【 図 5 】



フロントページの続き

- (72)発明者 マグヌス・ユングストレム
スウェーデン、エス - 7 5 2 6 3 ウブサラ、セーヴェス・ヴェーグ 2 1 番
- (72)発明者 トーマス・オグレン
スウェーデン、エス - 7 5 5 9 8 ウブサラ、バンマルクス・ベルビー

審査官 横尾 雅一

- (56)参考文献 特開平 0 3 - 1 6 4 1 9 5 (J P , A)
特開平 0 2 - 2 6 9 9 3 8 (J P , A)
特開平 1 1 - 0 5 1 8 5 7 (J P , A)
特表平 1 1 - 5 0 5 6 1 0 (J P , A)

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
G01N21/00-21/74
G01N35/00-37/00