

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第3865134号

(P3865134)

(45) 発行日 平成19年1月10日(2007.1.10)

(24) 登録日 平成18年10月13日(2006.10.13)

(51) Int. Cl.			F I		
GO 1 N	35/08	(2006.01)	GO 1 N	35/08	A
C 1 2 M	1/00	(2006.01)	C 1 2 M	1/00	A
GO 1 N	21/05	(2006.01)	GO 1 N	21/05	
GO 1 N	21/64	(2006.01)	GO 1 N	21/64	F
GO 1 N	33/53	(2006.01)	GO 1 N	33/53	D

請求項の数 12 (全 11 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-2813 (P2003-2813)  
 (22) 出願日 平成15年1月9日(2003.1.9)  
 (65) 公開番号 特開2004-212361 (P2004-212361A)  
 (43) 公開日 平成16年7月29日(2004.7.29)  
 審査請求日 平成17年7月20日(2005.7.20)

(73) 特許権者 000006507  
 横河電機株式会社  
 東京都武蔵野市中町2丁目9番32号  
 (72) 発明者 田名網 健雄  
 東京都武蔵野市中町2丁目9番32号 横  
 河電機株式会社内

審査官 秋田 将行

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 バイオチップ用カートリッジ

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

弾性体の材料で形成された平板状の基板部材と、  
 この基板部材より硬い材質を有しこの基板部材の上下の表面に密着して取り付けられた可撓性のカバーを備え、

前記基板部材には、生体高分子を溜めておく採取部と、前記生体高分子に対して前処理を行う前処理部と、前処理を行った生体高分子の中からあらかじめ用意された生体高分子に結合する生体高分子を検出する検出部と、前記採取部と前処理部と検出部をつなぐ流路の各空隙部を形成し、

前記採取部側から前処理部を経て検出部側へと順次生体高分子を移動させることができるように構成したことを特徴とするバイオチップ用カートリッジ。

10

【請求項2】

前記生体高分子の移動は、ローラ状剛体で前記カバーを押下し、前記採取部から前処理部を経由して前記検出部側に向って前記基板部材の各空隙部を押し潰して行くことにより行われるように構成されたことを特徴とする請求項1記載のバイオチップ用カートリッジ。

【請求項3】

前記基板部材は、前処理液が充填される袋部が形成され、前記ローラの押下により、袋部に蓄えられた前処理液が前処理部に送り出されるように構成されたことを特徴とする請求項1または2記載のバイオチップ用カートリッジ。

20

**【請求項 4】**

前記基板部材には、前記検出部から排出される廃液を溜める廃液収容部が形成されたことを特徴とする請求項 1 ないし 3 のいずれかに記載のバイオチップ用カートリッジ。

**【請求項 5】**

前記カバーは、前記基板部材の表面および裏面にそれぞれ取付けられたことを特徴とする請求項 1 ないし 4 のいずれかに記載のバイオチップ用カートリッジ。

**【請求項 6】**

前記基板部材に形成された流路は、前記ローラ状剛体でのカバー押下によりその空隙が潰れるように形成されたことを特徴とする請求項 1 ないし 5 のいずれかに記載のバイオチップ用カートリッジ。

10

**【請求項 7】**

前記カバーはプラスチックまたはガラスまたは石英で形成されたことを特徴とする請求項 1 ないし 6 のいずれかに記載のバイオチップ用カートリッジ。

**【請求項 8】**

前記カバーは、少なくとも前記検出部で光学的検出が可能であるように透明な材料で形成されたことを特徴とする請求項 1 ないし 7 のいずれかに記載のバイオチップ用カートリッジ。

**【請求項 9】**

前記前処理液を保存する袋部は、複数個をそれぞれ異なる位置に配置し、前記ローラ状剛体により基板部材を押し潰して行くとき各袋部から前処理液が時間差をもって前処理部に流入するように形成されたことを特徴とする請求項 1 ないし 8 のいずれかに記載のバイオチップ用カートリッジ。

20

**【請求項 10】**

前記基板部材は、その厚さが採取部側から検出部側に向って次第に薄くなる楔状に形成されたことを特徴とする請求項 1 ないし 9 のいずれかに記載のバイオチップ用カートリッジ。

**【請求項 11】**

前記流路には、溶液の流れを止める弁が設けられ、流路に流れる溶液に圧力が加わると弁が開くように形成されたことを特徴とする請求項 1 ないし 10 のいずれかに記載のバイオチップ用カートリッジ。

30

**【請求項 12】**

前記基板部材を塑性変形可能な材料またはゲルで形成したことを特徴とする請求項 1 ないし 11 のいずれかに記載のバイオチップ用カートリッジ。

**【発明の詳細な説明】****【0001】****【発明の属する技術分野】**

本発明は、DNA や RNA ( mRNA や cDNA など )、蛋白などの生体高分子の検査のためのバイオチップ用カートリッジに関し、特に安全性が高く検査コストの低減が可能なバイオチップ用カートリッジに関するものである。

**【0002】**

40

**【従来の技術】**

バイオチップによる DNA などの検査方法は従来よりよく知られている。図 8 に、ハイブリダイズされた DNA チップをバイオチップ読取装置により走査して未知の DNA の配列を読取る従来のバイオチップ用カートリッジ ( 単にバイオチップとも呼ばれる ) の一例を示す ( 例えば、特許文献 1 参照 ) 。

**【0003】**

この装置では、バイオチップ読取装置 20 により、バイオチップ 10 内のハイブリダイズされた DNA チップに励起光を照射すると共に、蛍光標識から発生する蛍光を読取って、未知の DNA の配列などを検出する。なお、容器 11 は前記励起光や蛍光に対して透明な材質で形成されている。

50

## 【0004】

この場合のバイオチップ10は、図9に示すように容器11内に、多数の既知のDNAチップのサイトCLをアレイ状に配置した基板12を格納したものである。このバイオチップ10は読取操作前に、図10に示すように導入口13より予め蛍光標識を付着した未知のDNA断片を含む溶液15をスポイトなどの溶液導入手段14を用いて注入し、既知のDNAチップとハイブリダイズさせておく。

## 【0005】

しかしながら、検査対象の試料である血液などはHIVなどのウイルスに汚染されていることがあり、安全性のために注射器などの医療器具は使い捨て式の器具を用いるようになっている。図10に示すような溶液の導入方式では溶液導入手段14から容器11への溶液の移し替え作業が行われるため、誤操作により溶液に接触してHIVなどに感染するという危険性がある。

また、使い捨てにより廃棄する医療器具も注射器や、前処理に用いた器具、溶液導入手段、DNAチップなどと多くなり、検査コストが高くなるという問題がある。

## 【0006】

図11はこの点を解決するものである。採血管31は従来のスπιツツ管の代わりに注射器に挿入されて採血を行なうもので、励起光や蛍光に対して透明な固形材料で円筒状に形成されている。この採血管31の開口部はその中央部に針が穿刺されるゴム栓32で封止され、採血管31全体は負圧になっている。

## 【0007】

針を介して採取された血液は、一旦採取部33に保持された後、前処理部34に導かれて前処理が施される。前処理は、例えば血液からリンパ球を分離し、分離されたリンパ球からDNAを抽出し、抽出したDNAに蛍光標識を付加するなどの一連の処理である。

## 【0008】

採血管31の一番奥には、図8に示すのと同様な、既知のDNAがアレイ状に配置された基板35が収納されており、前処理部34から浸透して来るDNAと前記既知のDNAとのハイブリダイズが行われる。

## 【0009】

しかしながら、このようなバイオチップは血液採取から前処理、ハイブリダイズなどが一貫して自動的に行われる利点はあるものの、固い採血管が必要で高価であることや、負圧にするための空気吸引ポンプ等が必要で全体として高価になるという問題がある。

## 【0010】

本願出願人によって提出された特開2002-365299号には、この点を解決したバイオチップが記載されている。このバイオチップは図12に示すような構造である。このバイオチップ40は可撓性に富み励起光や蛍光に対して透明な材料により偏平な密封状のバッグ型に形成されたものである。

## 【0011】

この採血バッグ41は、図12(b)の平面図に示すように、外形が四角状であって、その周辺部は密封状に接合され、中央部は魚形状の袋になっている。魚の口に相当するバッグの開口部は栓42で密封されている。この栓42はゴム状の材質で形成されており、採血時には注射針がここに刺し通される。採血後注射針を抜くとその針孔は直ちに塞がり、採取した血液が外部へ漏れることはない。

## 【0012】

採血バッグ41はこの栓42から奥に向かって順に、採取部43、前処理部44、結合部45、廃液収容部47が形成されている。

採取部43には採血した血液が保存される。採取部43の膜の表面と裏面にはそれぞれフック431が形成されており、採血時にはこのフック431に掛合した掛合部材を外側に引っ張って採取部43を膨らませるようにする。

## 【0013】

前処理部44では、採取した血液から対象の未知の試料を抽出する処理を行なう。結合部

10

20

30

40

50

45は、既知の試料(ここではDNAとする)を複数個アレイ状に配置した基板46を備え、前処理部44で抽出した試料をこの既知の試料に相補的に結合させることができるようになっている。

廃液収容部47は、前処理部44および結合部45から押し出された不要な溶液を溜めるために設けられた袋部分であり、その袋は初期状態では圧縮されている。

【0014】

前処理部44の両脇には背びれと腹びれに相当するような袋部48と50が魚の背びれと腹びれとはそれぞれ逆向きの関係で形成されている。この袋部48,50には、血液から未知の試料(DNA、RNAあるいは蛋白等)を抽出するために必要な溶液がそれぞれ封入されている。

10

袋部48,50と前処理部44との接続部分(細い通路)には隔壁用の弁49,51が形成されていて、袋部の溶液の圧力が高くなると破れるように形成されている。

【0015】

このような採血バッグ41の採取部43に採血した血液を保存した後、図13に示すように採血バッグ41を回転するローラ61,62に挟んで採取部43から前処理部44へと押しつぶして行く。

ローラ61,62は、その軸方向の長さが採血バッグ41の幅よりも長くなっていて、採血バッグ41の全幅を一様に圧接する。

【0016】

ローラ61,62の回転により採取血液は前処理部44へ押しやられる。ローラ61,62の位置が進み、袋部48を押しつぶし始めると、袋部48内の圧力が上昇して弁49が破れる。弁49が破れると、袋部48内の溶液が前処理部44に流れ込んでその溶液による所定の処理が行なわれる。

20

続いて、袋部50もローラ61,62により押しつぶされると、同様に弁51が破れて袋部50内の溶液が前処理部44内に流れ込んで所定の処理が行なわれる。

【0017】

したがって、袋部の取付け位置をずらせておくことにより容易に時間差処理を行なわせることができる。すなわち、血液からリンパ球を分離し、分離したリンパ球からDNAを抽出する処理と、抽出したDNAに蛍光標識を付加する処理等を時間的にずらせて行なわせることができる。

30

【0018】

前処理部44での処理が終了すれば、続いてローラ61,62を回転させる。これにより、処理された血液が結合部45へ送られ、基板46に配置された既知のDNAチップとのハイブリダイズが行われる。

前処理部44から押し出された余分な血液や溶液は廃液収容部47に溜まる。ハイブリダイズの行われたDNAチップは従来と同様にバイオチップ読み出し装置(図示せず)により読み出される。

【0019】

このように、血液採取から、前処理、ハイブリダイズまでの処理が一貫して密閉の採血バッグ内で行われ、誤操作により溶液に接触するような事故も未然に防ぐことができる。また、このような採血バッグは柔軟な可撓性の安価な材料で容易に作製されるので、安価なバイオチップを容易に実現することもできる。

40

【0020】

【特許文献1】

特開2001-235468号公報(第2頁-第5頁、図1、図4-図6)

【0021】

【発明が解決しようとする課題】

しかしながら、このような従来のバイオチップでは次のような課題がある。

(1)ローラ61,62でバッグ41を押しつぶして行くが、バッグのつぶれ方が不均一で血液や溶液の流れが安定し難い。

50

(2) バッグ41が柔らかく、接着剤や、コーティング、可塑剤などのために自己蛍光が出易くなる。この自己蛍光がバックグラウンドノイズとなり、S/Nが変化するため、DNAに標識した蛍光物質からの微弱な蛍光(微弱信号)を検出できなくなる。

【0022】

本発明の目的は、上記の課題を解決するもので、表面に硬質の材料を使用することにより、血液や溶液の送りを安定化すると共に自己蛍光の出難いバイオチップ用カートリッジを実現することにある。

【0023】

【課題を解決するための手段】

このような目的を達成するために、請求項1の発明は、

弾性体の材料で形成された平板状の基板部材と、

この基板部材より硬い材質を有しこの基板部材の上下の表面に密着して取り付けられた可撓性のカバーを備え、

前記基板部材には、生体高分子を溜めておく採取部と、前記生体高分子に対して前処理を行う前処理部と、前処理を行った生体高分子の中からあらかじめ用意された生体高分子に結合する生体高分子を検出する検出部と、前記採取部と前処理部と検出部をつなぐ流路の各空隙部を形成し、

前記採取部側から前処理部を経て検出部側へと順次生体高分子を移動させることができるように構成したことを特徴とする。

【0024】

これにより、生体サンプル注入後からハイブリダイゼーションまでの処理が一貫して密閉のカートリッジ内で行われ、誤操作により注入した溶液に接触するような事故も未然に防止できる。

また、安価な材料で作製でき、また作製も容易であり、安価なバイオチップ用カートリッジを容易に提供することができる。

さらに、流路が定まっているためサンプルの残りや押しむらが減少し、正確な送り出しができる。また、基板部材の押圧に硬質のカバーを用いており、カバーからの自己蛍光も発生しにくいという利点がある。

【0025】

この場合、生体高分子を含むサンプルの移動は、請求項2のように、ローラ状剛体でカバーを押下し、前記採取部から前記検出部側へと前記基板部材の各空隙部を押し潰して行くことにより行われる。

【0026】

また、サンプルに対して前処理を施すために、請求項3のように、基板部材に前処理液が充填される袋部を設け、ローラで押下することにより袋部に蓄えられた前処理液を前処理部に送り出すように構成する。

【0027】

また、基板部材には、請求項4のように、検出部から排出される廃液を溜める廃液収容部を形成する。

また、カバーは、請求項5のように基板部材の表面または表面と裏面にそれぞれ取付ける構造でもよい。

【0028】

また、基板部材に形成された流路は、請求項6のように、ローラ状剛体でのカバー押下によりその空隙が潰れるように形成される。

また、請求項7のように、カバーはプラスチックまたはガラスまたは石英で形成したものを使用することができる。

さらに、生体高分子を光学的に検出する場合は、請求項8のように、カバーを少なくとも検出部において光学的検出が可能であるように透明な材料により形成したものをを用いる。

【0029】

また、請求項9のように、前処理液を保存する袋部は、複数個をそれぞれ異なる位置に配

10

20

30

40

50

置する。これにより、ローラ状剛体により基板部材を押し潰して行くとき各袋部から前処理液が時間差をもって前処理部に流入する。

また、請求項10のように、基板部材を、その厚さが採取部側から検出部側に向って次第に薄くなる楔状に形成することもできる。

#### 【0030】

また、請求項11のように、流路には溶液の流れを止める弁を設け、流路に流れる溶液に圧力が加わると弁が開くように形成することができる。

また、基板部材は、請求項12のように、塑性変形可能な材料またはゲルで形成することもできる。

#### 【0031】

#### 【発明の実施の形態】

以下図面を用いて本発明を詳しく説明する。図1は本発明に係るバイオチップ用カートリッジの一実施例を示す構成図である。図1(a)は側面図、図1(b)は基板部材の平面図、図1(c)は図1(b)のA-A'断面図(ただし、カバーを含む)である。

#### 【0032】

図1(a)のバイオチップ用カートリッジ100において、101, 102は透明でかつ可撓性に富む硬質プラスチックなどのカバー、110は気密状で弾力性のあるゴムなどの弾性体で形成された基板部材である。基板部材100の上下面にはカバー101、102が、例えば接着などにより、密封状に取り付けられている。

#### 【0033】

この基板部材110には、図1(b)に示すように、入口の流路111用の貫通孔が形成されると共に、複数の部屋すなわち、採取部112、第1および第2の袋部113と114、前処理部115、検出部116、廃液収容部117、およびそれらを互いに連結する流路118用の各貫通孔がそれぞれ形成されている。

この基板部材110の表裏にカバー101, 102を接着することにより、各孔は上下から塞がれる。例えば、流路118は図1(c)に示すような形の空隙(空洞)になる。

#### 【0034】

各流路や部屋についてさらに詳述する。通路111は、採取した血液などの生体高分子を含む溶液(以下単にサンプルという)を注入するためのサンプル注入路である。なお、基板部材110自体がゴム状の弾性体であることを利用して、通路111は設けなくて、直接注射針を基板部材110に突刺して採取部112にサンプルを注入するようにしても構わない。

#### 【0035】

採取部112は、採取した血液などの採取サンプルを溜めておく部屋である。第1および第2の袋部113と114には、採取部112のサンプルから検出対象の生体高分子を分離、精製、増幅などするための前処理液が保存される。

#### 【0036】

前処理部115においては、サンプルと袋部113, 114からの前処理液が混ざり合って分離、精製、増幅などの前処理が行われる。検出部116は、生体高分子が固定されたアレイチップ(図示せず)を備え、この生体高分子に前記前処理されたサンプルの生体高分子を相補結合(ハイブリダイズ)させ、生体高分子を検出する部屋である。

廃液収容部117は、ハイブリダイズ後に検出部116より排出される廃液を溜めておくための部屋である。

#### 【0037】

このように形成されたバイオチップ用カートリッジ100の使用法および動作を次に説明する。サンプルを採取部112に注入した後、バイオチップ用カートリッジ100を例えば平板(図示せず)の上に置き、図2(a)に示すように、カバー101の上から円柱型のローラ状剛体(以下単にローラという)200をカバーに平行に押しつけ、入口側から前処理部115へ向って回転移動させて行く。

#### 【0038】

10

20

30

40

50

ローラ200の押下によりカバー101が撓み、基板部材110は押しつぶされる。これによってローラ200の中心直下の流路111は狭められて塞がり、一時的な弁が形成される。ローラ200を回転させて紙面の右方向へ移動させると、その弁も右方へ移って行く。この弁には逆流防止の効果がある。

**【0039】**

採取部112がローラ200で押し潰されて行くと、採取部112に蓄えられたサンプルは右方へ押し出され、流路118を通過して前処理部115へ送り出されるて行く。

**【0040】**

次に、袋部113が同様にローラ200で押し潰されて行くと、前処理液が流路118を通過して前処理部115へ送り込まれる。ローラ200がさらに右へ進むと、袋部114が同様に押し潰されて、ここに溜めてあった前処理液も前処理部115に送り込まれる。これにより前処理部115においてサンプルに前処理液が混入し、生体高分子の分離、精製、増幅などの前処理が行われる。

図1(b)のように、袋部113と114の配置を紙面の右方向にずらせておくことにより、容易に時間差処理を行わせることができる。

**【0041】**

前処理が終わった段階でローラ200を回転させ、前処理部115を押し潰して処理済のサンプルを検出部116へ送る。検出部115では、サンプル中の生体高分子とアレイチップに固定の生体高分子とのハイブリダイゼーションが行われる。ハイブリダイズしなかった生体高分子と溶液は、ローラ200を右方向へ回転移動するかまたはバイオチップ用カートリッジ全体を傾斜させるかして廃液収容部117へ送る。

**【0042】**

ハイブリダイゼーションの行われたアレイチップは周知のバイオチップ読出装置(図示せず)を用いて透明なカバー101を通して読み出すことができる。

**【0043】**

なお、本発明は、上記実施例に限定されることなく、その本質から逸脱しない範囲で更に多くの変更、変形をも含むものである。

例えば、図3に示すように、ローラ200の他にシャッタ210を備え、このシャッタ210を押下することにより適宜に流路を塞ぎ、サンプルが不用意に先へ進まないように抑止することもできる。

**【0044】**

また、2個のローラでカートリッジ100を上下から挟み、上記実施例と同様にサンプルや前処理液を送り出すようにしても構わない。

また、図4に示すように、採取部112の出口の流路118に栓119を設けておき、採取部112にサンプルを注入するときは塞がっていて、その後ローラで採取部112を押し潰して行くときにはじめて栓119が破れて流路が開き、サンプルが流路118を流れ出して行くように形成しても構わない。

**【0045】**

また、基板部材110は、その厚さが均等ではなく、図5に示すように、採取部側が厚く廃液収容部側が薄い、楔状の形状にしても構わない。これによって流路や袋部の形状を場所によって変えることができるため、設計の自由度が大きくなる。

また、基板部材110の各部屋や流路は貫通孔ではなく、図6に示すように凹状の穴にしてもよい。さらに、下側のカバー102を除去した図7のような構造にしても構わない。

**【0046】**

また、上下のカバーはガラス板あるいは石英板とすることもできる。なお、ハイブリダイズした生体高分子を電氣的に検出できる場合には、前記のような透明板でなくてもよい。また、基板部材はゲルでも構わない。あるいは、使い捨てのバイオチップ用カートリッジの場合には、基板部材として塑性変形して戻らない材料を使用することもできる。

**【0047】****【発明の効果】**

10

20

30

40

50

以上説明したように本発明によれば次のような効果がある。

(1) サンプル注入後からハイブリダイゼーションまでの処理が一貫して密閉のカートリッジ内で行われる。そのため、誤操作により注入した溶液に接触するような事故も未然に防止できる。

(2) 安価な材料で容易に作製でき、安価なバイオチップ用カートリッジを容易に提供することができる。

【0048】

(3) 流路が定まっているためサンプルの残りや押しむらが増減し、正確な送り出しができる。

(4) 基板部材の押圧に硬質のカバーを用いており、カバーからの自己蛍光は発生しにくい。 10

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明に係るバイオチップ用カートリッジの一実施例を示す構成図である。

【図2】動作を説明するための図である。

【図3】本発明の他の実施例を示す構成図である。

【図4】本発明のさらに他の実施例を示す構成図である。

【図5】本発明のさらに他の実施例を示す構成図である。

【図6】本発明のさらに他の実施例を示す構成図である。

【図7】本発明のさらに他の実施例を示す構成図である。

【図8】従来の従来のバイオチップの一例を示す構成図である。 20

【図9】図8のバイオチップの平面図である。

【図10】従来のバイオチップへの溶液注入法を示す説明図である。

【図11】従来の他のバイオチップの一例を示す構成図である。

【図12】従来のさらに他のバイオチップの一例を示す構成図である。

【図13】図12に示すバイオチップの操作方法を示す説明図である。

【符号の説明】

100 バイオチップ用カートリッジ

101, 102 カバー

110 基板部材

111 流路 30

112 採取部

113 第1の袋部

114 第2の袋部

115 前処理部

116 検出部

117 廃液収容部

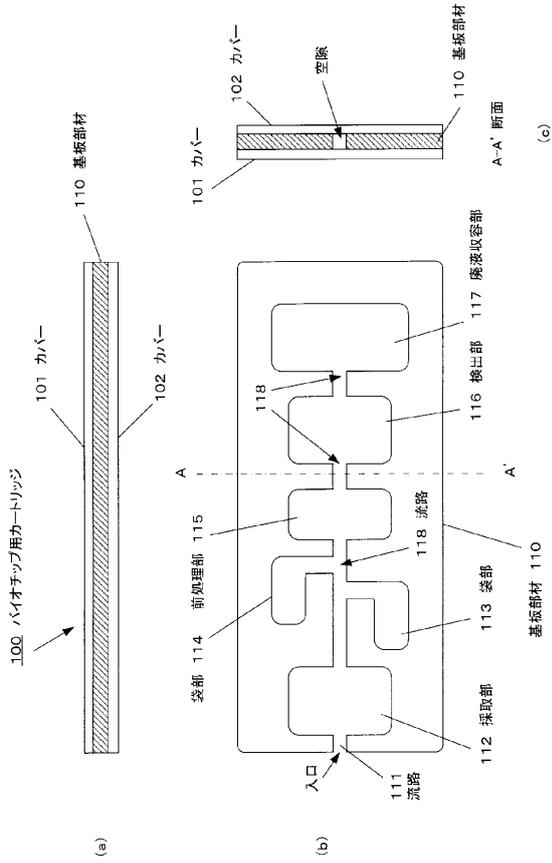
118 流路

200 ローラ

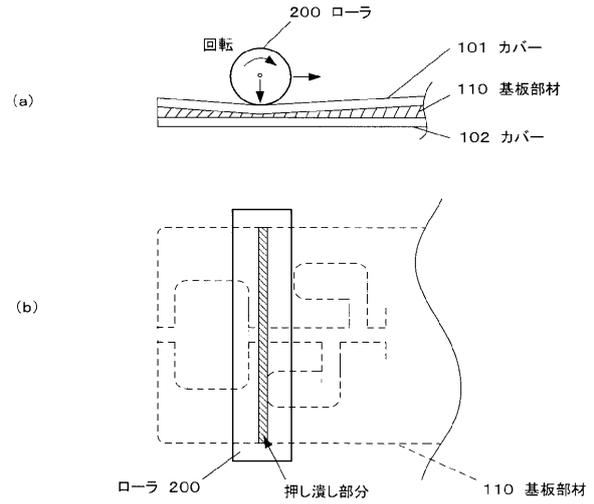
210 シャッタ

300 蛍光読取装置 40

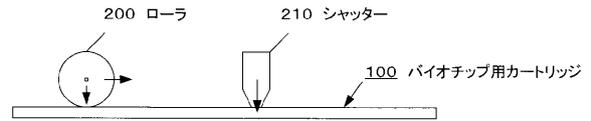
【図1】



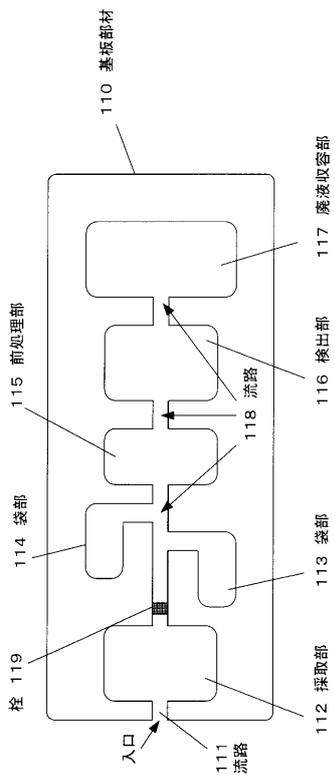
【図2】



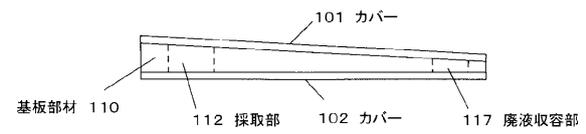
【図3】



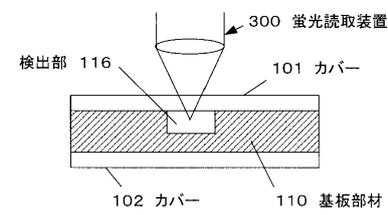
【図4】



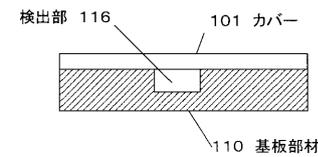
【図5】



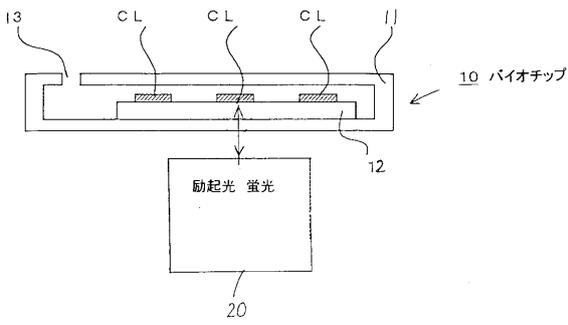
【図6】



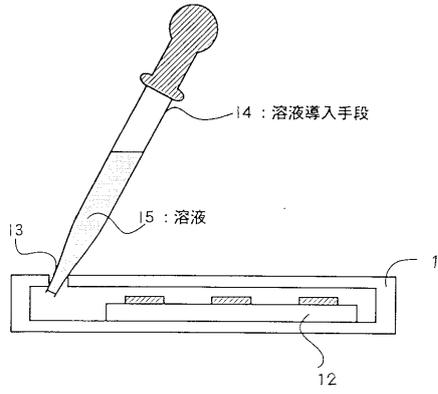
【図7】



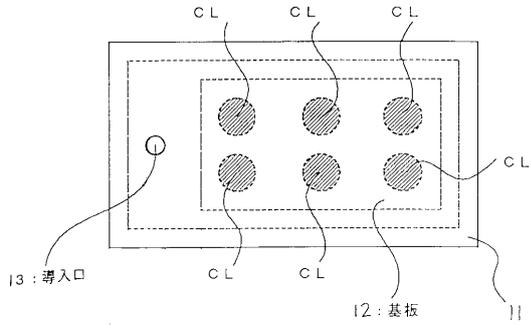
【図8】



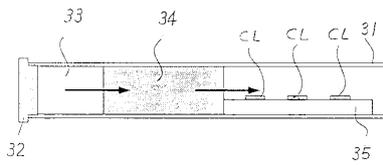
【図10】



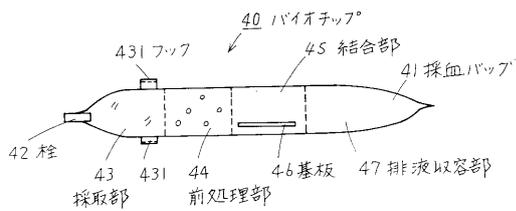
【図9】



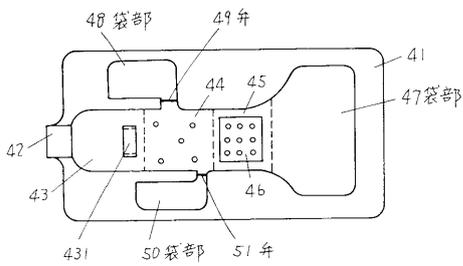
【図11】



【図12】

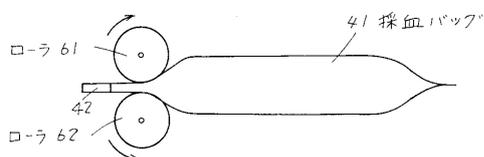


(a)



(b)

【図13】



## フロントページの続き

(51) Int.Cl.			F I		
C 1 2 N	15/09	(2006.01)	G 0 1 N	33/53	M
G 0 1 N	37/00	(2006.01)	C 1 2 N	15/00	F
			G 0 1 N	37/00	1 0 2

(56) 参考文献 特開昭 6 0 - 1 0 0 0 5 5 ( J P , A )  
 特表平 1 - 5 0 2 5 2 6 ( J P , A )  
 特開平 2 - 8 7 0 6 7 ( J P , A )  
 特開平 0 9 - 2 4 3 6 4 2 ( J P , A )  
 特開 2 0 0 1 - 2 3 5 4 6 8 ( J P , A )  
 特開 2 0 0 1 - 3 2 2 0 9 9 ( J P , A )  
 特開 2 0 0 2 - 3 4 0 9 1 1 ( J P , A )  
 特開 2 0 0 2 - 3 6 5 2 9 9 ( J P , A )  
 特開 2 0 0 3 - 1 6 6 9 1 0 ( J P , A )  
 米国特許第 0 3 0 3 6 8 9 4 ( U S , A )  
 米国特許第 0 4 0 6 5 2 6 3 ( U S , A )  
 米国特許出願公開第 2 0 0 2 / 0 1 2 3 0 5 9 ( U S , A 1 )  
 国際公開第 9 7 / 2 7 3 2 4 ( W O , A 1 )  
 国際公開第 0 1 / 1 3 1 2 7 ( W O , A 1 )  
 国際公開第 0 1 / 1 7 8 9 2 ( W O , A 1 )

(58) 調査した分野(Int.Cl. , DB名)

G01N 35/00-35/10

G01N 37/00