

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6916704号
(P6916704)

(45) 発行日 令和3年8月11日 (2021.8.11)

(24) 登録日 令和3年7月20日 (2021.7.20)

(51) Int. Cl.	F I
G O 1 N 35/02 (2006.01)	G O 1 N 35/02 A
C 1 2 M 1/34 (2006.01)	C 1 2 M 1/34 A
C 1 2 Q 1/02 (2006.01)	C 1 2 Q 1/02

請求項の数 15 外国語出願 (全 19 頁)

(21) 出願番号	特願2017-185725 (P2017-185725)	(73) 特許権者	591003013
(22) 出願日	平成29年9月27日 (2017.9.27)		エフ・ホフマン・ラ ロシュ アーゲー
(65) 公開番号	特開2018-59924 (P2018-59924A)		F. HOFFMANN-LA ROCH
(43) 公開日	平成30年4月12日 (2018.4.12)		E AKTIENGESSELLSCHAF
審査請求日	令和2年3月31日 (2020.3.31)		T
(31) 優先権主張番号	16191771.1		スイス・シーエイチー４０７０バーゼル・
(32) 優先日	平成28年9月30日 (2016.9.30)		グレンツァーヘルストラッセ１２４
(33) 優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁 (EP)	(74) 代理人	100140109
			弁理士 小野 新次郎
		(74) 代理人	100118902
			弁理士 山本 修
		(74) 代理人	100106208
			弁理士 宮前 徹
		(74) 代理人	100120112
			弁理士 中西 基晴

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 マルチウェルプレートの高精度位置決めを備える分析システム

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

生物学的検定又は化学的検定を行うための分析システムであって、次の構成要素、即ち

・複数のウェル（１１）を光学的に透明な区域（１２）に備えるマルチウェルプレート（１０）であって、前記マルチウェルプレート（１０）は前記光学的に透明な区域（１２）から離間された第１のドッキング構造（１３）を有する、マルチウェルプレート（１０）と、

・フレーム（２０）とマルチウェルプレート（１０）の差分膨張を空間的に補償するための十分なクリアランスを持たせて、前記マルチウェルプレート（１０）をそのリム（１４）のところで可撓懸架として保持するフレーム（２０）と、

・前記第１のドッキング構造（１３）に対応する第２のドッキング構造（３１）を有するベースプレート（３０）であって、前記第２のドッキング構造（３１）は、前記マルチウェルプレート（１０）を、前記光学的に透明な区域にある複数のウェル（１１）とともに前記ベースプレート（３０）に対して位置決めするように構成される、ベースプレートと、

を備えている分析システムであって、

前記フレーム（２０）が前記ベースプレート（３０）へドッキングされたときにも前記フレーム（２０）とマルチウェルプレート（１０）の間の前記クリアランスが維持されるよう、前記フレーム（２０）と前記ベースプレート（３０）の間には直接的な固定がない

10

20

、
分析システム。

【請求項 2】

前記ベースプレート(30)は、光源(41)及び検出器(42)を備える光学的検出システム(40)へ機能的に結合されている、請求項1に記載の分析システム。

【請求項 3】

前記マルチウェルプレート(10)は、流通チャネル(17)によって接続されている入口ポート(15)及び/又は出口ポート(16)を備えている、請求項1または2に記載の分析システム。

【請求項 4】

各ウェル(11)のレンチサイズは1 μmと1 mmの間である、請求項1から3の何れか一項に記載の分析システム。

【請求項 5】

前記光学的に透明な区域(12)は少なくとも1000、5000、又は10000のウェルを備えている、請求項1から4の何れか一項に記載の分析システム。

【請求項 6】

前記フレーム(20)は、2枚以上のマルチウェルプレート(10)を保持している、請求項1から5の何れか一項に記載の分析システム。

【請求項 7】

前記フレーム(20)の寸法はANSI/SLAS標準に従っている、請求項1から6の何れか一項に記載の分析システム。

【請求項 8】

前記第1のドッキング構造(13)は、実質的に前記マルチウェルプレート(10)の縁の長さ及び/又は幅の中央に配置されている、請求項1から7の何れか一項に記載の分析システム。

【請求項 9】

前記フレーム(20)は、ハンドル、積み重ね機構、ハードウェアコーディング要素、及び識別タグの群から選択された要素のうちの1つ又はそれ以上を備えている、請求項1から8の何れか一項に記載の分析システム。

【請求項 10】

フレーム(20)とマルチウェルプレート(10)は異なる材料で作られている、請求項1から9の何れか一項に記載の分析システム。

【請求項 11】

生物学的検定又は化学的検定を行うための方法であって、次の工程、即ち、

a. 複数のウェル(11)を光学的に透明な区域(12)に備えるマルチウェルプレート(10)を提供する工程であって、前記マルチウェルプレート(10)は前記光学的に透明な区域(12)から離間された第1のドッキング構造(13)を有しており、前記マルチウェルプレート(10)はそのリム(14)のところをフレーム(20)によって、フレーム(20)とマルチウェルプレート(10)の差分膨張を空間的に補償するための十分なクリアランスを持たせて可撓懸架として保持されている、マルチウェルプレート(10)を提供する工程と、

b. 前記マルチウェルプレート(10)を、前記第1のドッキング構造(13)に対応する第2のドッキング構造(31)を有するベースプレート(30)にドッキングさせ、それにより、前記マルチウェルプレート(10)を、前記光学的に透明な区域(12)にあるその複数のウェル(11)とともに前記ベースプレート(30)に対して位置決めする一方で、前記フレーム(20)と前記ベースプレート(30)を直接に互いへ固定せずに、フレーム(20)とマルチウェルプレート(10)の間の前記クリアランスが維持されるようにする工程と、

c. 前記堅く位置決めされたマルチウェルプレート(10)に生物学的検定又は化学的検定の1つ又はそれ以上の工程を受けさせる工程と、

10

20

30

40

50

を備えている方法。

【請求項 1 2】

前記工程 b での実際のドッキングは、前記マルチウェルプレート (1 0) を前記フレーム (2 0) を介して粗く位置決めする工程に先行される、請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 3】

前記工程 c での生物学的検定又は化学的検定の 1 つ又はそれ以上の工程は、光学的检测、1 つ又はそれ以上の異なる温度での培養、ピペッティング、及び混合から成る群より選択された 1 つ又はそれ以上の要素を備えている、請求項 1 1 又は請求項 1 2 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 1 4】

前記工程 c は、温熱培養システム (5 0) での熱サイクリングとそれに続く光学的检测システム (4 0) での光学的检测を備えている、請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 5】

前記ベースプレート (3 0) は前記温熱培養システム (5 0) の一部であり、更に第 2 のベースプレートが前記光学的检测システム (4 0) の一部であり、温熱培養と光学的检测のそれぞれが、順次的に実施される工程 a、工程 b、及び工程 c を備えている、請求項 1 4 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【 0 0 0 1 】

本発明は、生物学的検定又は化学的検定を行うための分析システムの分野に属する。この分野内で、本発明は、生物学的検定又は化学的検定の特定の工程における精度を確約するためにマルチウェルプレートをその様なシステム内で位置決めすることに関する。

【背景技術】

【 0 0 0 2 】

分析的な研究や臨床診断検査のラボラトリでは、多数の生物学的試料を分析することを目的に、ウェルプレート若しくはより具体的にはマルチウェルプレートが標準的な用具として、大抵は 1 回使用のための消耗品の形態で、広く使用されている。マルチウェルプレートの形式の標準化は、特にそのウェルの配列の観点では A N S I / S L A S (従前の S B S) に準じたものが最も代表的であるが、この標準化は、ロボット式のハンドリング装置、自動化された試料ハンドリング装置、試料分注器に加え、マルチウェルプレート読み取り器又は反応観察装置の様な、標準化されたラボラトリ装置の使用を可能にするので多大な利点をもたらす。特に読み取り器又は観察装置に関し、反応を計測するための方法として、とりわけ何列にも並んだウェルが数多くの異なる反応を表す場合に関しては、光学的检测が最も一般的に使用される方法である。

【 0 0 0 3 】

その様なマルチウェルプレートで通常実施されている生物学的検定又は化学的検定は、多くの場合、様々な異なる温度での培養を必要とする。例えば、ポリメラーゼ連鎖反応 (P C R) 法は、比較的短時間の間に極度な温度変化を何回も加えることに依拠している。その様な条件は、マルチウェルプレートの形態で提供されていることもある反応容器の様な、関与する構成要素に少なからぬ機械的応力を掛ける。

【 0 0 0 4 】

往々にして、その様な反応容器はそれら反応容器の材料とは異なる材料で作られたフレームに保持される。フレームの利用は、容器の取り扱い改善、機械的保護、複数の単一反応容器の支持、などを可能にする。

【 0 0 0 5 】

一方のフレームと他方の反応容器 / マルチウェルプレートは、各々のタスクの性質に因り、異なる要件を満たすことが大抵必要である。多くの場合、容器は、光学的检测の方途である光ビームの通過を許容するように透明な材料で作られていなくてはならない。また、少なくとも容器の内壁は、中で起こる生物学的又は化学的な反応に干渉することのない

10

20

30

40

50

ように、概して化学的に不活性であるべきである。他の場合では、容器の内部が特定の試薬、反応物質、捕捉分子、などで被覆されている場合もある。フレームについては、フレームが保護性及び優れたハンドリング性を提供するように、頑丈さ、可撓性、などの様な材料特性により重点が置かれる。

【 0 0 0 6 】

結果として、フレームと反応容器 / マルチウェルプレートは、温熱培養プロセスでの様に変化する影響の下などでは相応に異なる膨張特性を呈する異なる材料で作られることが多い。PCR法での様なフレームとマルチウェルプレートに差分熱膨張を引き起こす加熱 / 冷却サイクルに際しての機械的応力は、反り、割れ、歪み、などの様な現象につながりかねず、それらの現象はどれもが、分析システムの完全性を危うくし、ひいてはハンドリング、位置決め、光学的検出時の焦点合わせ、などへの悪影響を含め、分析されるべき生物学的試料又は化学的試料を適正に処理することを危うくする可能性がある。これらの問題はマルチウェルプレートとフレームが同じ材料で作られている場合であっても起こる可能性があり、というのも、それらは機械的 / 熱的な応力に均等に曝されるわけではなく、したがってそれらの使用期間中に異なった経年劣化の進み具合を呈することもあるからだ。一例として、フレームとマルチウェルプレートが熱的に結合されていなくともよく、よってマルチウェルプレートだけが加熱器と接触するというセットアップにおいては、マルチプレートはフレームより遥かに広く延びるかもしれない。差分膨張の原因となり得る別の現象は、マルチウェルプレートとフレームが差別的に被る環境湿気であろう。

【 0 0 0 7 】

この問題に対処するための当技術における手法には、多数の個別の反応試験管が試験管ラックの中ぐり穴内には緩く保持されているのにベースプレートの対応する陥凹の中へ導入されるやラックと一体に緊密に不動化される、という米国特許第 5 , 4 5 6 , 3 6 0 A 号が含まれる。

【 先行技術文献 】

【 特許文献 】

【 0 0 0 8 】

【 特許文献 1 】 米国特許第 5 , 4 5 6 , 3 6 0 A 号

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 0 9 】

また一方、熱サイクリングのみならず、他の分析方法又は分析方法工程のための個別試験管に代わるマルチウェルプレートの利用は更なる課題を提起しており、ここに記載の方策がそれら課題の解決に取り組む。

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 1 0 】

ここに説明される第 1 の態様では、分析システムであって、少なくとも 3 つの構成要素、即ち、

ウェルが光学的に透明な区域に含まれているマルチウェルプレートと、

マルチウェルプレートに或る一定の運動の自由度を許容しながら、マルチウェルプレートをその縁の近くで保持するフレームと、

マルチウェルプレートとフレームの異なる膨張が補償されることができるよう、フレームではなくマルチウェルプレートがドッキング機構を介して強く固定されるベースプレートと、
を備えている分析システム、が提供されている。

【 0 0 1 1 】

ここに記載の第 2 の態様は、フレームによって保持されている対応するマルチウェルプレートをベースプレートへドッキングさせ、マルチウェルプレートに生物学的検定又は化学的検定の工程をこの配列内で受けさせる方法に関する。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 1 2 】

【図 1 A】図 1 はここに記載の分析システムのマルチウェルプレート及びフレームの斜視図を提供しており、図 1 A はフレームとマルチウェルプレートを別々に上から示している。

【図 1 B】図 1 はここに記載の分析システムのマルチウェルプレート及びフレームの斜視図を提供しており、図 1 B はフレームとマルチウェルプレートを別々に下から示す斜視図である。

【図 1 C】図 1 はここに記載の分析システムのマルチウェルプレート及びフレームの斜視図を提供しており、図 1 C はマルチウェルプレートを保持しているフレームの上からの斜視図及び下からの斜視図を示している。

10

【図 2 A】図 2 A - C は、ここに記載の分析システムのマルチウェルプレート及びフレームの代わりの実施形態の、図 1 と同様の斜視図を提供している。

【図 2 B】図 2 A - C は、ここに記載の分析システムのマルチウェルプレート及びフレームの代わりの実施形態の、図 1 と同様の斜視図を提供している。

【図 2 C】図 2 A - C は、ここに記載の分析システムのマルチウェルプレート及びフレームの代わりの実施形態の、図 1 と同様の斜視図を提供している。

【図 3 A】図 3 はここに記載の分析システムのベースプレートを示し、図 3 A は上からの概略平面図を示している。

【図 3 B】図 3 はここに記載の分析システムのベースプレートを示し、図 3 B は上から近づいてくるマルチウェルプレート／フレーム配列をとともに示す斜視図である。

20

【図 3 C】図 3 はここに記載の分析システムのベースプレートを示し、図 3 C はベースプレートヘドッキングされたマルチウェルプレートをともに示す斜視図である。

【図 4 A】図 4 はここに記載の分析システムを光学的検出システムに関連させて描いており、図 4 A は異なる構成要素の分解斜視図を提供している。

【図 4 B】図 4 はここに記載の分析システムを光学的検出システムに関連させて描いており、図 4 B は組立体の斜視図を示している。

【図 4 C】図 4 はここに記載の分析システムを光学的検出システムに関連させて描いており、図 4 C は光学的検出システム内の分析システムを通る光路の断面図を示している。

【図 5】温熱培養システムと作用し合う、ここに記載の分析システムの断面図である。

【発明を実施するための形態】

30

【 0 0 1 3 】

ここに記載の第 1 の態様は、生物学的検定又は化学的検定を行うための分析システムであって、次の構成要素、即ち、

- ・複数のウェルを光学的に透明な区域に備えるマルチウェルプレートであって、光学的に透明な区域から離間された第 1 のドッキング構造を有するマルチウェルプレートと、

- ・フレームとマルチウェルプレートの差分膨張を空間的に補償するための十分な横方向クリアランスを持たせて、マルチウェルプレートをそのリムのところで保持するフレームと、

- ・ベースプレートであって、マルチウェルプレートを、光学的に透明な区域にあるその複数のウェルとともにベースプレートに対して堅く横方向に位置決めするための、第 1 のドッキング構造に対応する第 2 のドッキング構造を有するベースプレートと、

を備えている分析システムにおいて、

40

フレームがベースプレートヘドッキングされたときにもフレームとマルチウェルプレートの間の横方向クリアランスが維持されるよう、フレームとベースプレートの間には直接的な固定 (fixture : 「固定具」とも) が無い、分析システムである。

【 0 0 1 4 】

ここに記載の分析システムは、当技術でこれまでに用いられた手法を凌ぐ数々の利点を与える。

【 0 0 1 5 】

50

例えば、光学的に透明な区域を、分析システム内でそれを通過する光ビームにとってアクセス可能とすることができる。別の言い方をすれば、マルチウェルプレートとフレームとベースプレートの特定の配列は、マルチウェルプレートのウェルを検出システムの光路内に配置させることの実現性を提供し、不動化はマルチウェルプレートの光学的に分析されるべき区域外を固定することによって実現される。したがって、米国特許第5,456,360A号に開示されている技術的セットアップは熱的エネルギーを直接伝えるために個別の試料試験管を熱サイクラーへ係合させることに焦点が当てられていたが、ここに記載の分析システムは、熱サイクラー又は他の温熱培養装置と関連して使用されるのみならず、更には、光学的検出システム、試料調製モジュール、充填ステーション、又は分析設備の他のシステム又はモジュールとも関連して使用されるための融通性を呈する。

10

【0016】

同時に、本システムは、PCR実験などで起こる差分熱膨の様な、フレームとマルチウェルプレートの差分膨張の補償を可能にさせる。この特性は、ここに記載の分析システムの構成要素、特にフレームが、既に或る程度の経年劣化を被っているときには、なおいっそう重要である。例えば、当技術では知られている様に、ここに記載されている様なフレームは、場合によっては1年程度のこともあるそれらの使用期間中に収縮することがある。加えて、ロット間のばらつきを招く、例えば大量生産での金型の違いに起因する製造公差は、横方向のクリアランスが無い場合にはフレームとマルチウェルプレートの融和性に弊害をもたらしかねない。ここに記載されている様にマルチウェルプレートをフレーム内で可撓に懸架することは、十分な範囲の横方向クリアランスを提供することによってその様な差分膨張現象の悪影響を低減する。

20

【0017】

このことが、ここに記載の分析システムを基礎研究から臨床診断に及ぶ広範な用途にとって価値あるものにする。

【0018】

例えば、デジタルPCR(dPCR)法は、生物化学試料、臨床試料、法医学試料の様な試料中の特定の目標核酸の絶対量を測定するための極めて好ましい方法である。これに関連して、dPCR法は、精度を向上させる能力を有するだけでなく、内部又は外部標準核酸との比較に基づく定量リアルタイムPCR法の様な更に古典的なPCRバージョンの感度を向上させる能力も持ち合わせている。

30

【0019】

dPCR分析を遂行するための実験セットアップは様々なものがある。それらはどれも、分析されるべき試料が多く別の領域内に分けられ、それぞれの領域が個別PCRを受けるという点で共通する。これは、通常、分けに先立って、各区画が統計学的に個別目標核酸分子を何も含有しないか又は1つしか含有しないことを可能にさせる「末端希釈(terminal dilution)」と呼称される場合もある希釈工程を必要とする。そうすると、分子母集団はポアソン分布に従うとの仮説を基に、(分け前の)試料中の目標DNA分子の絶対数を高い精度で測定することができる。この手法は、相対的な目標核酸分子量の測定しか可能にさせない定量標準の役目を果たす基準核酸の必要性を撤廃する。

【0020】

デジタルPCR法の基本原理は、1992年に初めてパメラ・サイクスら(Pamela Sykes et al.)によって記述されている(BioTechniques, Vol. 13, No. 3)。

40

【0021】

1つの広範に適用されている実験セットアップは、親油性相中の水滴形成に依拠している。これらの水滴は、末端希釈された試料の仕切りを構成し、最も一般的にはマイクロ流体デバイスの一部を形成する流れチャネルでの温熱培養サイクルに曝される。

【0022】

その様な配列が、ポンプシステム、異なる温度帯域、及び他の器具構成要素を必要とするのに対し、マルチウェルプレート上の反応帯域の様な静止区画内でdPCR法を遂行することも実施可能である。一部の事例では、例えば96ウェルプレートの様な標準プレー

50

トが、その様な反応を実施するのに使用されている。しかしながら、高信頼の結果に導く統計学的に妥当なデータを得るためには特に、療法の性質又は継続が対応する診断に依存することの多い臨床診断の様な慎重を期す分野では d P C R 法ベースの検定におびたしい数の区画を含むことがほぼ必須である。稀な突然変異分析の様な用途では、所与の試料中の目標核酸の絶対コピー数の健全な推定には約 1 0 0 0 0 0 或いはそれよりも更に多くの個別 P C R 結果が必要になることもある。それでもなお A N S I / S L A S 形式の様な標準に準拠するのが望ましいわけであるから、その様な区画はナノまた更にはピコリットル範囲の容量を有する顕微鏡的に小さいウェルヘダウンスケールされる必要が出てくる。約 1 0 0 0 0 0 又はそれより多くの結果を 1 つ 1 つ個別に検出するというタスクは、したがって、いざマルチウェルプレートに光路内などに位置決めするとなったときなどに空間偏差の余地の殆ど無い要求の多い光学的セットアップを必要とする。更に、一体型マルチウェルプレートでの単一ウェルの位置を個別に調整することは、普通は不可能である。

10

【 0 0 2 3 】

故に、例えば関与している材料の差分膨張に起因する極めて僅かな歪みでさえ、かくして無効な結果をもたらさないとも限らず、その結果、貴重な、かつ、置き換えの利かないことも往々にしてある試料材料の損失につながりかねない。

【 0 0 2 4 】

ここに記載の分析システムは、マルチウェルプレートを光路又は他の配列内に堅く高精度に位置決めしながら、なお且つその様な差分膨張の影響を補償することができる。

20

【 0 0 2 5 】

ここに説明されている文脈では、「マルチウェルプレート (multiwell plate)」は、生物学的検定又は化学的検定を受ける試料の試験管として使用されるウェル又はキャピティの形態をした多数の反応チャンバを備える本質的に平坦なプレートを構成しており、マルチウェルプレートは、ガラス、プラスチック、石英、又はシリコンの様な、任意の適した種類の使用可能な材料から作ることができ、大抵は 2 : 3 の矩形行列に配列された 6、24、48、96、384、1536、又は更に多数の試料ウェルを提供しているのが典型的である。マルチウェルプレートが A N S I / S L A S (以前は S B S として知られた) 標準に準拠している場合、それらは、マルチピペット、磁気プレート、光学的分析器、などの様な、同等に標準化された装置及びシステムの中で又は当該装置及びシステムと共にそのまま使用することができる。マルチウェルプレートのウェルは、その中で起こる分析反応に干渉することのないように、内部が化学的に不活性にされていてもよい。他の実施形態では、それらは生体分子の様な結合分子で被覆されていてもよい。目標核酸が又は他の核酸の何れかを結合するための捕捉分子として例えば作用する生体分子の例には、D N A プローブ又は L N A (ロックド核酸) プローブの様な配列特異的核酸捕捉プローブが挙げられる。別の例は、目標核酸でのピオチンタグと相互作用させるためのストレプトアビジンであろう。ここに説明されている文脈において有用なマルチウェルプレートは、マイクロメートル乃至ミリメートル範囲の直径又はレンチサイズ 例え、円形、六角形の様な多角形、などであってよいウェル開口部において測定される を有するウェル、例えば 1 μ m から 1 mm、5 μ m から 500 μ m、10 μ m から 250 μ m、30 μ m から 200 μ m、40 μ m から 120 μ m、又は 60 μ m から 100 μ m の直径又はレンチサイズのウェルを有していてもよい。一部の実施形態では、ウェルは、約 80 μ m の直径又はレンチサイズを有している。

30

40

【 0 0 2 6 】

ここに記載のマルチウェルプレートの個別ウェルの容量に関し、ウェルは、ピコからナノリットル範囲の容量、例えば、1 p l から 100 n l、5 p l から 50 n l、10 p l から 1 n l、50 p l から 500 p l、又は 75 p l から 250 p l の容量を有していてもよい。一部の実施形態では、ウェルの容量は約 100 p l である。

【 0 0 2 7 】

ここに記載のマルチウェルプレートの光学的に透明な区域のウェルの数は、例えば、1

50

000 ウェルから1000000 ウェル、5000 ウェルから500000 ウェル、10000 ウェルから250000 ウェル、又は20000 ウェルから100000 ウェルであってもよい。一部の実施形態では、マルチウェルプレートのウェルの数は、約50000であってもよい。

【0028】

試料の液体又は試薬の様な他の液体をマルチウェルプレートの中へ入れたりマルチウェルプレートから外へ出したりするために、マルチウェルプレートは入口ポート及び/又は出口ポートを備えることができる。入口ポート及び/又は出口ポートは、個々の液体を分注する(入口)及び/又は抜き取る(出口)ためのピペット先端を受け入れる形状であってもよい。更に、それらはマルチウェルプレートの本体とは異なる材料で作られていてもよい。

10

【0029】

ここに記載のマルチウェルプレートは、各自のウェルを光学的に透明な区域に備えている。高い光学的透明性と低いレベルの自己蛍光を与える適した材料には、例えば、ガラス、プラスチック、石英、シリコン、などが挙げられる。一部の実施形態では、材料は、環状オレフィンポリマー(COP)又はコポリマー(COC)である。当業者には他の適した材料が既知である。一部の実施形態では、マルチウェルプレート全体が同じ光学的に透明な材料で作られている。他の実施形態では、例えばマルチウェルプレートの縁寄りの透明性のない区域は、ハンドリングや保護などの目的で、より頑丈な材料の様な異なる材料で作られていてもよい。

20

【0030】

後者の特性は、ここに記載のフレームによっても提供される。フレームは、フレームの主たる目的である、マルチウェルプレートを損傷又は汚染から保護するという目的、マルチウェルプレートを自動式に(ロボット式の把持器など)又は手作業で移送するための把持用リッジの様なハンドリングインターフェースを提供するという目的、又は一部の実施形態では2枚以上のマルチウェルプレートを採用しそれによりウェル数の増加したユニットを作成するという目的に適う、より頑丈な型式のプラスチックで作られていてもよい。適した材料には、ポリプロピレン(PP)、ポリオキシメチレン(POM)、ポリカーボネート(PC)、アクリロニトリルブタジエンスチレン(ABS)、更には非プラスチック材料が挙げられる。

30

【0031】

一部の実施形態では、フレームの寸法は、ANSI/SLAS 標準に従っている。これらの標準は、ラボラトリオートメーション・アンド・スクリーニング学会(SLAS: Society for Laboratory Automation and Screening)によって公表されており、URL: <http://www.slas.org/resources/information/industry-standards/> に見つけることができる。具体的には、ベースフットプリントの外部寸法は、長さ約127.76 mm、幅約85.48 mmとして標準化されている。この形式に準拠することは、マルチウェルプレートを保持するフレームを相応に標準化されているラボラトリ機器の中で又は当該機器と共に使用できることが確約する。これらの形式との関連で、発明者は、マルチウェルプレートとフレームの間に提供される横方向クリアランスが、一部の実施形態では、下表1に表示されている公差に従っていることを見出した。

40

【0032】

【表 1】

表 1：製造公差並びに経年劣化及び温度に起因する長さへの影響の概観。マルチウェルプレートはここではチップと表されている。

		公称サイズ	製造公差		3 年経年劣化		熱収縮／熱膨張			
							最低温度	Q C 試験	最高温度	最高温度
							器具	温度	器具	サイクラー
							@15℃	@23℃	@37℃	@100℃
		mm	mm	mm	mm	mm	mm	mm	mm	mm
フレーム	フットプリント長さ（最悪事例）	127.76	-0.50	0.50	-0.38	0.00	-0.17	0.00	0.30	1.67
	フットプリント幅（最悪事例）	85.48	-0.50	0.50	-0.26	0.00	-0.12	0.00	0.20	1.12
チップ	長さ（最悪事例）	123.76	-0.32	0.32	-0.15	0.00	-0.07	0.00	0.12	0.63
	幅（最悪事例）	35.50	-0.13	0.13	-0.04	0.00	-0.02	0.00	0.03	0.19

10

20

【 0 0 3 3 】

フレームは、ハンドル、積み重ね機構、ハードウェアコーディング要素、及び識別タグの群から選択された要素のうちの 1 つ又はそれ以上を更に備えていてもよい。ハンドルは移送などを容易にし、積み重ね機構は、貯蔵空間の節約、特定実験のマルチウェルプレートの組分け、などに寄与することができる。丸められた又は平坦化された角（コーナー）、縁、突起、凹み、などの様なハードウェアコーディング要素は、特に、ANSI/SLAS 標準フットプリントの場合の様に対称的なプレート及びフレームの場合に正しい向き付けを実現し易くする。正しい向き付けは、特に、マルチウェルプレートが特定の空間配置の器具モジュールと相互作用する場合に重要である。識別タグは、例えば、1 次元又は 2 次元バーコード又は RFID タグであってもよい。あまり複雑でない場合には、それらは人間可読の文字、数字、などであってもよい。

30

【 0 0 3 4 】

ベースプレートは、ドッキングという手段によりマルチウェルプレートを受け入れ、保持するように、構成され、配列されている。ベースプレートとマルチウェルプレートがこうして直接に互いと作用し合う一方で、フレームとベースプレートの間にはその様な直接の接続が無く、マルチウェルプレートとフレームの間の有益な横方向クリアランスの維持が可能になる。

【 0 0 3 5 】

ベースプレートは分析器内のモジュールの一部であってもよい。例えば、光学的検出と関連付けられる分析システムの上記利点により、一部の実施形態では、ベースプレートは、光源及び検出器を備える光学的検出システムへ機能的に結合されているか又は当該システムの一体部分である。

40

【 0 0 3 6 】

その様な実施形態では、ベースプレートは光学的に透明であるか、又はベースプレートは、マルチウェルプレートがベースプレートへドッキングされたときにマルチウェルプレートの光学的に透明な区域が載る区域に開口部を含んでいる、ということが好都合であろう。これは、透過に基づく検出及び／又は分析における光ビームの通過を許容する。

【 0 0 3 7 】

検出が、例えば光ビームの反射又は散乱に依拠する実施形態では、ベースプレートは光

50

学的に透明である必要も開口部を備える必要もない。

【0038】

ベースプレートが増幅ステーションの様な異なるモジュールの一部とされている実施形態についても同じことが言える。その様なセットアップでは、ベースプレートはペルチェ素子の様な加熱部及び／又は冷却部を備えるものとすることができる。その様な要素を、ベースプレートの一体部分とし、マルチウェルプレート内の試料区画がデジタルPCR実験での一連の温度サイクルに曝されるようにマルチウェルプレートと熱的接触させるようにしてもよい。ベースプレートに備えられる加熱要素及び／又は冷却要素もまた、試料調製又は充填ステーションで有用であり得、というのも、そこで行われるプロセスは、多くの場合、特定の温度での培養を必要とするからである。したがって、ここに記載の分析システムの一部の実施形態では、ベースプレートは加熱要素及び／又は冷却要素を備えている。

10

【0039】

代替的又は追加的に、ベースプレートは磁石を備えていてもよい。例えば、磁石は、マルチウェルプレートの底の対応する陥凹の中へ挿入される複数の磁石ピンから成っていてもよいし、又は磁石は平坦であって、一方の面又は他方の面に何れかの突起又は凹みを含むこと無しにマルチウェルプレートの底と接触させられるようになっていてもよい。ベースプレートの磁石は、例えば、ウェル内の磁性粒子又は磁氣的に引き付けることのできる粒子と作用し合うことになる。その様な粒子は、それらの表面へ核酸を結合させ続いてそれらを試料の他の不要成分から単離させるのに使用されることが多い。

20

【0040】

上述のベースプレートの見込まれる目的という視点において、ベースプレートは異なる材料で作られていてもよい。ベースプレートが加熱要素及び／又は冷却要素を有している場合には、ベースプレートを金属又は合金の様な熱伝導性の優れた材料で作ってよい。ベースプレートが光学的検出モジュールの一部を形成している場合で、ベースプレートがマルチウェルプレートの光学的に透明な区域に対応する光学的に透明な区域を含んでいる実施形態では、ベースプレートは、少なくとも、マルチウェルプレートと同様の材料を備えるようにしてもよい。

【0041】

試料調製モジュールでは、先と同様に金属又は合金、特に、強磁性体、フェリ磁性体、常磁性体、又は超常磁性体が選択材料ということになる。

30

【0042】

マルチウェルプレートの「第1のドッキング構造」は、マルチウェルプレートをその相手方であるベースプレートの「第2のドッキング構造」へ付着させるための任意の手段であってよい。これら2つのドッキング構造は、互いに作用し合うように構成、配置されている機能的な対を成す。一部の実施形態では、第1のドッキング構造と第2のドッキング構造は、一方又は他方を破壊又は損傷させること無しに互いから脱着可能である。

【0043】

一部の実施形態では、第1のドッキング構造は、実質的にマルチウェルプレートの縁の長さ及び／又は幅の中央に配置されており、こうして位置決めに関する何らかの起こり得る不精密を更に低減させる。

40

【0044】

発明者らは、第1のドッキング構造が、一部の実施形態ではマルチウェルプレートの縁に配置されてよい陥凹又は穴の様な凹みを備えている場合にとりわけ有利である、ということを見出した。より具体的には、第1のドッキング構造を、実質的にマルチウェルプレートの縁の長さ及び／又は幅の中央に配置させてよい。

【0045】

更に、一部の実施形態は突起を第2のドッキング構造として採用している。明らかに、これは、第1のドッキング構造としての凹みに対して特に良好に働く。その様な突起は、コップ型頂部(copped top)を有する円筒ピン、円錐ピン、又は別の適した幾何学形状物

50

の様なピンであってもよい。

【0046】

同じ様に、第1のドッキング構造が突起を備え、第2のドッキング構造が凹みを備えていてもよい。

【0047】

第1のドッキング構造と第2のドッキング構造の間の対応するドッキング機構は、圧入、圧力嵌め、スナップフィット、継手、フック、又は、当業者に既知の何れかの他の適したドッキング機構、とすることができる。

【0048】

或る特定の実施形態では、第1のドッキング構造は、矩形マルチウェルプレートの短辺の中央の半円形凹みであり、ベースプレートから上向きに突き出ているコップ型頭部を有する円筒ピンに対応している。ピンは、マルチウェルプレートがベースプレートに対して不動化されるように凹みへびつたり嵌る。

【0049】

この特性は、マルチウェルプレートを保持するフレームが所与の分析器内の異なるベースプレートと作用し合うことができるという具合に、ここに記載の分析システムの融通性に寄与している。別の言い方をすれば、一部の実施形態は、フレームとマルチウェルプレートは同一のままでもベースプレートは所与の時点でフレームとマルチウェルプレートが処理されるモジュールに依存して異なるという、分析器内での異なる本記載の分析システムを考慮している。

【0050】

ここに記載の別の態様は、生物学的検定又は化学的検定を行うための方法であって、次の工程、即ち、

a. 複数のウェルを光学的に透明な区域に備えるマルチウェルプレートを提供する工程であって、マルチウェルプレートは光学的に透明な区域から離間された第1のドッキング構造を有しており、マルチウェルプレートはそのリムのところをフレームによって、フレームとマルチウェルプレートの差分膨張を空間的に補償するための十分な横方向クリアランスを持たせて保持されている、マルチウェルプレートを提供する工程と、

b. マルチウェルプレートを、第1のドッキング構造に対応する第2のドッキング構造を有するベースプレートにドッキングさせ、それにより、マルチウェルプレートを、光学的に透明な区域にあるその複数のウェルとともにベースプレートに対して堅く横方向に位置決めする一方で、フレームとベースプレートを直接に互いへ固定せずに、フレームとマルチウェルプレートの間の横方向クリアランスが維持されるようにする工程と、

c. 堅く位置決めされたマルチウェルプレートに生物学的検定又は化学的検定の1つ又はそれ以上の工程を受けさせる工程と、を備えている方法である。

【0051】

フレームは、更に、マルチウェルプレートをベースプレート上に位置決めするときの第1の向き付け手段の役目を果たしていてもよい。別の言い方をすれば、工程bでの実際のドッキングは、一部の実施形態では、マルチウェルプレートをフレームを介して粗く位置決めする工程によって先行される。これらの実施形態では、フレームは大抵マルチウェルプレートそのものより大きなロックイン範囲を有しているので、フレームを事前位置決めに使用するのは好都合であろう。

【0052】

また、一部の実施形態では、工程cでの生物学的検定又は化学的検定の1つ又はそれ以上の工程は、以上に分析システムの文脈で説明されている様に、光学的検出、1つ又はそれ以上の異なる温度での培養、ピペッティング、分離、及び混合から成る群より選択された1つ又はそれ以上の要素を備えている。

【0053】

別の実施形態では、工程cは、温熱培養システムでの温熱培養と光学的検出システムで

10

20

30

40

50

の光学的検出を備えており、それらは、或る特定の実施形態では、第1のベースプレートが温熱培養システムの一部であり第2のベースプレートが光学的検出システムの一部であるとして、順次的に、即ち一方の後にもう一方という具合に、遂行される。或る特定の実施形態では、温熱培養は第1のベースプレートを使用しての工程a、工程b、及び工程cを備えており、第2のベースプレートを使用しての同じく工程a、工程b、及び工程cを備える光学的検出が次に続く。

【0054】

これらの実施形態では、ここに記載の利点から恩恵を享受しつつ同じ構造を使用しながら、目標検体をウェル内に担持するフレーム/マルチウェルプレート組立体が、熱サイクリング及び後続の検出に通過れることができるので、同じセットアップを有利に使用することができ

10

【0055】

また、ここに記載の分析システムとの関連で説明されている実施形態又は実施例は何れも、その構成要素を含め、ここに開示されている方法に適用される。

【0056】

図1はここに記載のマルチウェルプレート(10)とフレーム(20)の或る実施形態の斜視図およびそれらの相互関係又は相互作用をそれぞれ示している。

【0057】

図1Aの分解図は、2枚の同一のマルチウェルプレート(10)を保持する前のフレーム(20)を上から描いており、下に描かれているマルチウェルプレート(10)も上から見られている。この実施形態では、フレーム(20)は、マルチウェルプレート(10)のそれぞれに存在する入口ポート(15)のためのギャップ(21)を備えており、対応する出口ポート(16)は、フレーム(20)のリッジ(27)によって覆われる。各マルチウェルプレート(10)は液体試料を進入させるための4つの入口ポート(15)を含んでおり、したがって、フレーム(20)が2枚の個別マルチウェルプレート(10)を保持していることから入口ポート(15)は合計8つとなり、それら8つの入口ポートを通して流体試料は方向決めされ毛管力によって流通チャンネル(17)を通過してゆき、ついにはその対応する出口ポート(16)に到達することになるわけであるから、試料処理量増加に寄与していることが分かる。一部の実施形態では、圧力又は真空が流通チャンネル(17)へ入口ポート(15)及び/又は出口ポート(16)経由で印加されるようにしてもよい。

20

30

【0058】

この実施形態の流通チャンネル(17)は、図1Bに示されている下からの分解斜視図に見ることができる。それらは、マルチウェルプレート(10)のウェル(11)を光学的に透明な区域(12)に包含している。ドッキング機能性/組み立て機能性に関し、図1Aと図1Bはどちらも、各マルチウェルプレート(10)の第1のドッキング構造(13)を示しており、当該構造は本実施形態では各マルチウェルプレート(10)の縁の凹みである。マルチウェルプレート(10)は、フレーム(20)により、この特定の実施形態ではフレーム(20)に備えられているスナップ部(22)が各マルチウェルプレート(10)のリム(14)の厚さの削られた半円形領域と作用し合うことによって保持されることができ

40

50

口ポート（１６）のクリアランスによって画定されていてもよい。図１のフレーム（２０）は、更に、「ハードウェアコーディング（hardware coding）」を目的とする非対称形構造を示しており、当該構造は、この実施形態では、斜めに切り落とされた上側左角（２３）とリッジ（２４）と突起（２５）の形態をしていて、それらが一体となってフレーム（２０）のフレーム積重体中の他のフレームに対する誤った向き付けを回避させて、例えば分析器の装填モジュール又は貯蔵モジュールでの間違っただ積み付けを防止する。フレームの斜めに切り落とされた上側左角（２３）がベースプレートの左角（３６）と作用し合い、それにより同じくベースプレート（３０）上でのフレーム（２０）の誤った向き付けが回避される。また、この描画には、ロボット利用の把持器の様な装置を用いてフレーム（２０）を取り扱う及び押さえつけるための把持用リッジ（２９）とリブ（２６）を視認

10

【００５９】

同様に、図２は別の実施形態による、フレーム（２０）と、２枚の個別マルチウェルプレート（１０）から成る配列と、の斜視図を提供している。以上に図１との関連で説明されている構造的特徴が図２の描画にも存在しているが、マルチウェルプレート（１０）の第１のドッキング構造（１３）は、各マルチウェルプレート（１０）の一方の側の長さの中央に追加の凹み（１３ａ）を備えていて、ベースプレート（図示せず）によって保持されたときのマルチウェルプレート（１０）へ更なる安定性とより精度の高い位置決めを提供する。

【００６０】

20

図３はここに記載のベースプレート（３０）の或る実施形態を示している。ベースプレート（３０）の概略上面図が図３Ａに提供されており、そこにはピンの形態をしている第２のドッキング構造（３１）が円として視認できる。図３Ｂに見られる様に、バー（３２）が、ベースプレート（３０）からの上方突起物となっていて、マルチウェルプレート（１０）のための機械的支持体の役目を果たしており、マルチウェルプレート（１０）が第１のドッキング構造（１３）と第２のドッキング構造（３１）とによってベースプレート（３０）へドッキングされたとき、フレーム（２０）によって開いたままにされている入口ポート（１５）は当該バー（３２）の上に載ることになる。図３Ｃに示されている様に、ここに記載の分析システムの完全に組み立てられた状態では、フレーム（２０）のギャップ（２１）の目的は一目瞭然であり、つまり、入口ポート（１５）をピペット先端などにとってアクセス可能に保ち、試料の液体又は他の流体をマルチウェルプレート（１０）の流通チャネル（１７）へ加えることを可能にさせるわけである。バー（３２）はこの時点で入口ポート（１５）の底を支持しているため、底がピペット先端又はピペット針によって穿通される危険性は低減される。なおも図３Ｃでは、マルチウェルプレート（１０）上の各レーンが、ベースプレート（３０）側のそれぞれの対応する入口ポート（１５）のそばの文字（３７）で標示されていることが分かる。図３に描かれている実施形態のベースプレート（３０）は、手作業でのピペッティングの支援を務めることを意図していることから、重厚で非透明性である。この実施形態では、ピペット先端を手作業で入口ポート（１５）の中へ導入する間、入口ポート（１５）を固定してそれらを所定位置に引き留めておくために、フレーム（２０）及びマルチウェルプレート（１０）はベースプレート（３０）上に置かれている。結果として、この実施形態のベースプレート（３０）は、ピペット先端などによる偶発的な押し出しによって簡単に動かされないように十分な重量を有する頑丈な材料で作られている。例えば、そのような材料は、アルミニウム、又は様々な種類の金属又は合金であってもよい。この実施形態では、ベースプレート（３０）の透明性は要求されていない。ここに説明されている様に、フレーム（２０）とベースプレート（３０）は直接的な固定を介して互いへ付着されているわけではないので、ベースプレート（３０）へ第１のドッキング構造及び第２のドッキング構造を介して横方向に緊密に固定されているマルチウェルプレート（１０）とフレーム（２０）とに間には横方向のクリアランスが維持される。

30

40

【００６１】

50

フレーム(20)及びマルチウェルプレート(10)の組立体と、光学的検出システム(40)の一部としてのベースプレート(30)との相互作用が図4に示されている。図4Aの分解図は 図面の下から上に向かって ベースプレート(30)、それぞれが光学的に透明な区域(12)を露出している2枚の個別マルチウェルプレート(10)を保持するフレーム(20)、及びマルチウェルプレート(10)をベースプレート(30)に向かって押圧するための光学的検出システム(40)の上部分、を示しており、ベースプレート(30)は、マルチウェルプレートの光学的に透明な区域(12)の光路内での改善された垂直方向固定を実現するために、光学的検出システム(40)の下部分としての働きをする。ベースプレート(30)の面取りされた角(33)は、フレーム(20)を近づけてゆく際にベースプレート(30)から突き出ているピンの形態をした第2のドッキング構造(31)がマルチウェルプレート(10)の第1のドッキング構造(図示せず)を形成する凹みの中へ円滑に導かれるようにそれらを案内することによって、フレーム(20)を事前に向き付けることに寄与する。この場合も同じく、ここに記載の分析システムの特性に従って、ベースプレート(30)はマルチウェルプレート(10)へしかドッキングされず、しかもベースプレート(30)とフレーム(20)の間に直接的な固定はない。マルチウェルプレート(10)がドッキングされているベースプレート(30)に対するフレーム(20)の可撓懸架は、光路内でマルチウェルプレート(20)の光学的に透明な区域(12)によって支承されているウェル(11)の緊密で規制された横方向固定の維持にもかかわらず、フレーム(20)とマルチウェルプレート(10)の間の横方向クリアランスを可能にさせる。別の言い方をすれば、例えば、検出中の温熱培養又は検出システムでの高いエネルギー放射の使用に因る加温、に起因するマルチウェルプレート(10)の熱膨張の場合であっても、マルチウェルプレート(10)とフレーム(20)の間の歪みの危険性は、たとえこれらの構成要素が異なる材料で作られていて、そのため程度の異なる経年劣化起因の収縮又は差分熱膨張を露呈していても、最小限に抑えられる。更に、デジタルPCR法との関連で典型的に適用されるエンドポイントPCR法の様な熱サイクリングが検出に先行するプロセスでは、ここに記載の同じ分析システムを、熱サイクリングユニット(例えば図5を参照)での熱サイクリング工程と、今説明している後続の光学的検出と、に使用することができる。それにより、分析プロセスの全ての段で歪み現象を回避できるようになる。例えば、マルチウェルプレート(10)または複数のプレート(multiwell plate (10) or plates)とフレーム(20)の間の歪み現象は、熱サイクリングユニットでの極めて強い熱応力中には既に回避されているので、マルチウェルプレート(10)はその形状への損傷無しに検出ユニットへ移されることができる。

【0062】

光学的検出システム(40)の2つの描かれている部分は、上部分から下向きに突き出ているピン(45)を含む別のドッキングシステムを介し、及びベースプレート(30)の対応する陥凹(35)を介し、互いに作用し合う。上部分はマルチウェルプレート(10)に対してそのリム(44)のところしか押圧しないので、光路 この実施形態ではマルチウェルプレート(10)及びフレーム(20)に対応する面に基本的に直角に延びている は、これらのリム(44)によって光学的に透明な区域(12)と共同で画定される。相応して、光路は、ベースプレート(30)の本体のギャップ(34)及び光学的検出システム(40)の上部分のギャップ(46)によって空けられている。図4Bに示されている完全に組み立てられたシステムの斜視図は、光路を辿ってゆく光ビームによって光学的に透明な区域(12)がどうやってこの様にアクセス可能であるのかを示している。図4Cの断面は、ベースプレート(30)の下に配置されている光源(41)によって発せられたその様な光ビーム(47)が、マルチウェルプレート(10)の光学的に透明な区域(12)を通過し、検出器(42)に受け取られることを描いている。他の実施形態では、光源(41)と検出器(42)の位置は入れ替わっていてもよい。

【0063】

図4の描画を通じて、光学的検出システム(40)の上部分の構成要素としてフック(

10

20

30

40

50

43) が視認できる。これらのフック(43)は、例えば、ロボット利用の把持器又は上部分をベースプレート(30)の上へ進ませたりベースプレート(30)から離したりするのに適した他の構造と作用し合う。

【0064】

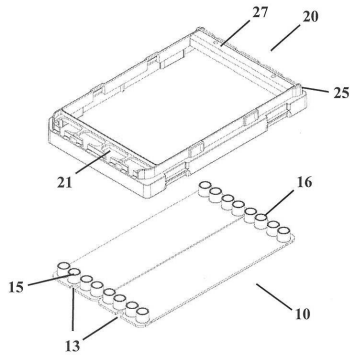
図5は、試料調製モジュール、(熱サイクリングユニットとしての)PCR分析器、又は同様の装置に大抵見られる温熱培養システム(50)の断面図を表している。この実施形態のベースプレート(30)は、マルチウェルプレート(10)のウェルを備えている光学的に透明な区域(12)の真下に配置されているペルチェ素子(51)の様な、加熱及び/又は冷却のための要素を備えている。ここに記載の特定の配列、即ち、マルチウェルプレート(10)が第1及び第2のドッキング構造(明快さを期してここでは図示せず)を介してベースプレート(30)へドッキングされている一方でフレーム(20)とベースプレート(30)は互いに直接作用し合わない、という配列に因り、ペルチェ素子(51)はマルチウェルプレート(10)と熱接触にあるがフレーム(20)とは接触にないことが分かる。このセットアップのおかげで、マルチウェルプレート(10)は、一部の実施形態では温度均一性強化のためにそれ自体が加熱及び/又は冷却されることもあるダウンホルダー(52)によって、上からペルチェ素子(51)に又はペルチェ(51)とマルチウェルプレート(10)の中間の伝熱要素に押し付けられ、ウェル内の核酸増幅の様な化学的又は生化学的反応に導き得る熱変化に曝されるが、その間もマルチウェルプレート(10)とフレーム(20)は図1に示されているリッジ(28)の様なほんの数か所でしか物理的ひいては熱的に接触していないために、フレーム(20)の熱質量がペルチェ素子(51)によって提供される熱エネルギーを取り去ることによってプロセスを大きく減速させることはない。より重要なことに、マルチウェルプレート(10)とフレーム(20)の間にその可撓懸架によって維持される横方向クリアランスは、ここに記載のマルチウェルプレート/フレーム配列内の反り又は歪み現象を回避する。ここに至って当該マルチウェルプレート/フレーム配列は、例えば図4の欄に論じられている光学的検出システム(40)へ移されることになるが、そこでも可撓性懸架ひいては横方向クリアランスは更になお維持され、よってマルチウェルプレート(10)のウェル(11)の光路内での適正で高信頼度の位置決めが確約される。

10

20

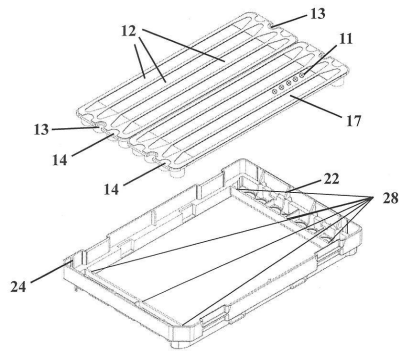
【図 1 A】

Fig. 1A



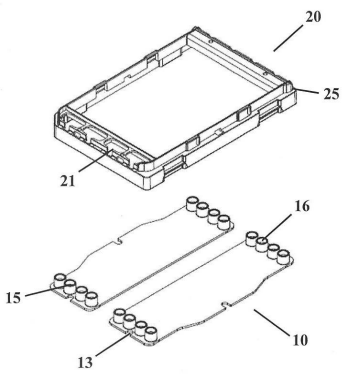
【図 1 B】

Fig. 1B



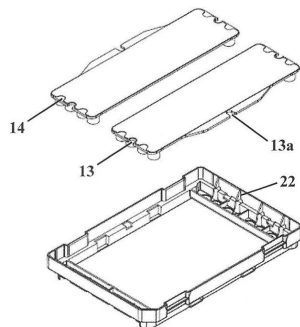
【図 2 A】

Fig. 2A



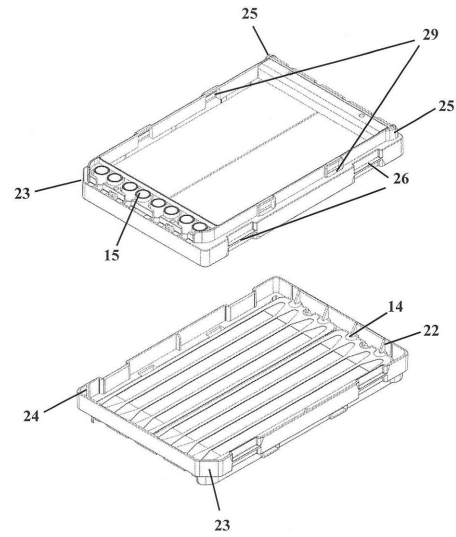
【図 2 B】

Fig. 2B



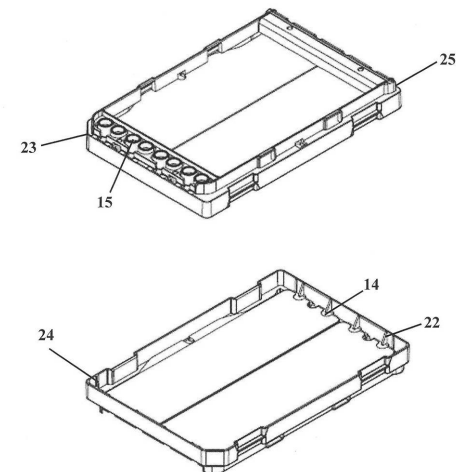
【図 1 C】

Fig. 1C



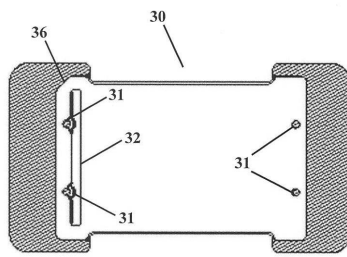
【図 2 C】

Fig. 2C



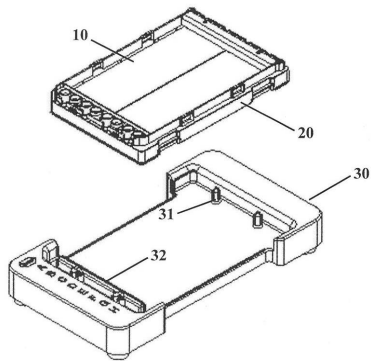
【図 3 A】

Fig. 3A



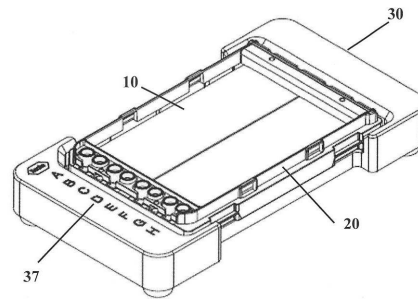
【図 3 B】

Fig. 3B



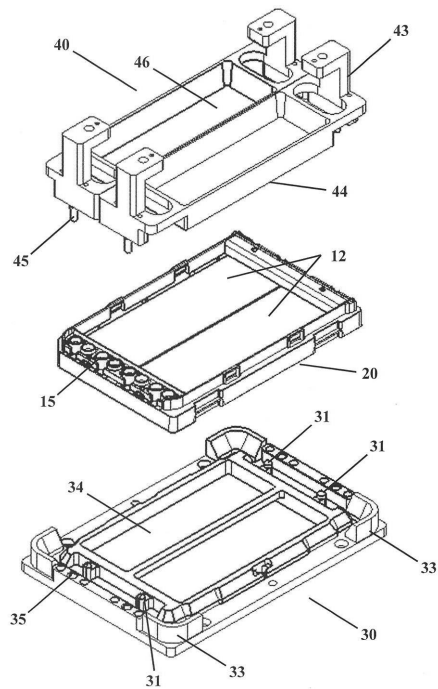
【図 3 C】

Fig. 3C



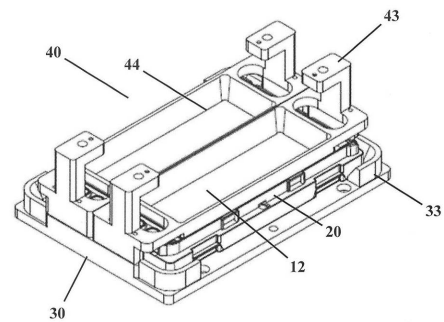
【図 4 A】

Fig. 4A



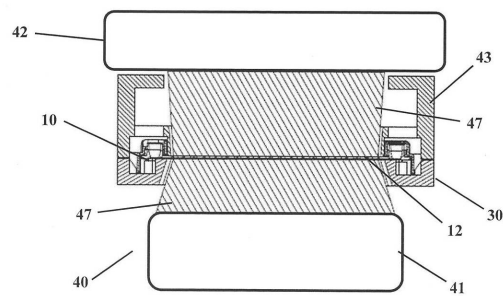
【図 4 B】

Fig. 4B



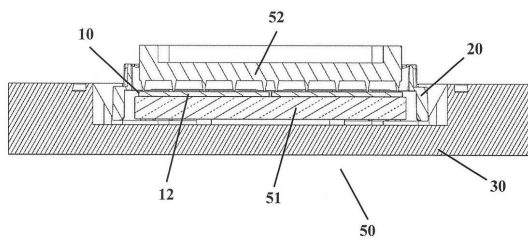
【図 4 C】

Fig. 4C



【図 5】

Fig. 5



フロントページの続き

- (74)代理人 100146710
弁理士 鐘ヶ江 幸男
- (74)代理人 100203611
弁理士 奈良 大地
- (72)発明者 クリスティアン・タールマン
スイス国 6 3 6 5 ケールシテン, ホステットリ 2
- (72)発明者 ルーカス・ダイスリ
スイス国 5 0 0 0 アーラウ, イム・モース 5

審査官 永田 浩司

- (56)参考文献 特表2001-509272(JP, A)
国際公開第98/031466(WO, A1)
特開2004-097200(JP, A)
米国特許出願公開第2005/0042143(US, A1)
米国特許第06669911(US, B1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
- | | |
|---------|-----------|
| G 0 1 N | 3 5 / 0 0 |
| C 1 2 M | 1 / 0 0 |
| C 1 2 Q | 1 / 0 0 |