

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2014年2月6日(06.02.2014)



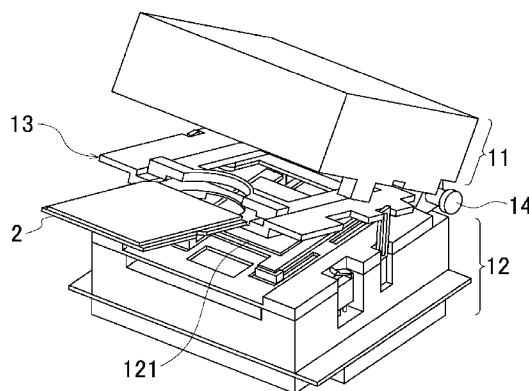
(10) 国際公開番号
WO 2014/020977 A1

- (51) 国際特許分類:
C12M 1/34 (2006.01) G01N 35/02 (2006.01)
C12M 1/00 (2006.01) G01N 37/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2013/064647
- (22) 国際出願日: 2013年5月27日(27.05.2013)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2012-172986 2012年8月3日(03.08.2012) JP
- (71) 出願人: ソニー株式会社 (SONY CORPORATION)
[JP/JP]; 〒1080075 東京都港区港南1丁目7番1号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 渡辺 俊夫 (WATANABE Toshio); 〒1080075 東京都港区港南1丁目7番1号ソニー株式会社内 Tokyo (JP). 秋田 正義 (AKITA Masayoshi); 〒1080075 東京都港区港南1丁目7番1号ソニー株式会社内 Tokyo (JP). 穴口 嵩記 (ANAGUCHI Takanori); 〒2510042 神奈川県藤沢市辻堂新町3-3-1 ソニーエンジニアリング株式会社内 Kanagawa (JP).
- (74) 代理人: 渡辺 薫 (WATANABE Kaoru); 〒1080074 東京都港区高輪2丁目20番29号サクセス泉岳寺ビル3階薫風国際特許事務所 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[続葉有]

(54) Title: NUCLEIC ACID ANALYZER, MICROCHIP FOR NUCLEIC ACID ANALYSIS, AND METHOD FOR MOUNTING MICROCHIP IN DEVICE

(54) 発明の名称: 核酸分析装置、核酸分析用マイクロチップ及び該装置におけるマイクロチップ搭載方法



(57) Abstract: Provided is a nucleic acid analyzer that makes it possible to precisely control the timing of the start of the reaction without requiring complex construction or control. Provided is a nucleic acid analyzer provided with: a heating unit that applies heat in contact with a microchip; and a chip holding unit made to be repositionable between a first holding position that holds the microchip in midair and a second holding position that holds the microchip in contact with the heating unit. This nucleic acid analyzer has a structure that opens and closes by a hinge and is constructed so that the chip holding unit is connected by the hinge and moves between the first holding position and second holding position in conjunction with the opening and closing of this opening and closing structure. In this nucleic acid analyzer, the microchip held by the chip holding unit can be brought into contact with the heating unit for the first time by closing the opening and closing structure after opening the opening and closing structure and holding the microchip by the chip holding unit at the first holding position.

(57) 要約:

[続葉有]



WO 2014/020977 A1



添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

複雑な構造や制御を要することなく、反応開始のタイミングを精緻に制御可能な核酸分析装置の提供。マイクロチップに接触して熱を印加する加熱部と、前記マイクロチップを中空保持する第一の保持位置と、前記マイクロチップを前記加熱部に接触させて保持する第二の保持位置との間で位置変更可能とされたチップ保持部と、を備える核酸分析装置を提供する。この核酸分析装置はヒンジによる開閉構造を有し、前記チップ保持部が前記ヒンジにより接続され、前記開閉構造の開閉に連動して前記第一の保持位置と前記第二の保持位置との間を移動するように構成される。この核酸分析装置では、開閉構造を開放して第一の保持位置にあるチップ保持部にマイクロチップを保持させた後に開閉構造を閉鎖することで、チップ保持部に保持されたマイクロチップが初めて加熱部に接触するようにできる。

明 細 書

発明の名称：

核酸分析装置、核酸分析用マイクロチップ及び該装置におけるマイクロチップ搭載方法

技術分野

[0001] 本技術は、核酸分析装置、核酸分析用マイクロチップ及び該装置におけるマイクロチップ搭載方法に関する。より詳しくは、マイクロチップを用いた核酸分析を正確に行うことが可能な核酸分析装置等に関する。

背景技術

[0002] ガラス又はプラスチックから形成され、反応領域（ウェル）が配設された基板（マイクロチップ）を用いて核酸分析を行う装置が開発されている。核酸分析装置では、増幅対象とする核酸鎖と試薬をウェルに導入したマイクロチップをヒータで加熱し、ウェル内で核酸増幅反応を進行させ、増幅された核酸鎖を光学的に検出している。

[0003] 例えば特許文献1には、反応領域を加熱する温度制御手段と、前記反応領域に光を照射する照射手段と、前記反応領域からの光の散乱光量を検出する検出手段と、を備える核酸増幅反応装置が開示されている。

[0004] 本技術に関連して、核酸増幅反応の反応時間を厳密に制御するための、ホットスタート法と称される技術がある。ホットスタート法は、オリゴヌクレオチドプライマーのミスアニーリングに起因する非特異的な核酸増幅反応を回避し、目的とする増幅産物を高収率に得るための方法である。ホットスタート法では、酵素以外の試薬及び核酸鎖の混合液を、一旦オリゴヌクレオチドプライマーの変性温度まで加温し、変性温度到達後に初めて酵素を添加して反応を開始する。

[0005] 特許文献2には、ホットスタート法と同様の効果を得ることを目的として、「核酸の等温増幅反応の反応場となる反応領域内に、反応に必要な物質の少なくとも一部が、常温より高く前記反応の反応温度より低い温度で融解す

る薄膜により被覆された状態で存在する核酸等温増幅反応用マイクロチップ」が提案されている。この核酸等温増幅反応用マイクロチップでは、予め反応領域内に收容された物質を被覆する薄膜を、残りの物質と標的核酸鎖を含むサンプル溶液を反応領域内に供給した後に加熱融解させることによって、任意のタイミングで反応を開始できる。

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1：特開2012-060912号公報

特許文献2：特開2012-024072号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] 核酸分析装置では、再現性よく安定した分析結果を得るため、分析開始前にヒータを一定温度に予熱することが行われている。ヒータを予熱しておくことで、分析を直ちに開始でき、ヒータが反応温度に到達するまでの間に進行するおそれがあるオリゴヌクレオチドプライマーのミスアニーリングによる非特異的増幅反応を回避できる。

[0008] 一方で、ヒータを予熱する場合には、マイクロチップがヒータに接触した直後から核酸増幅反応が開始してしまうおそれがある。このため、装置へのマイクロチップの搭載操作が完了してマイクロチップがヒータに接触した後、装置が分析動作を開始する前に、核酸増幅反応が進行してしまっている場合がある。このような核酸増幅反応の開始時刻と分析の開始時刻とのずれが生じてしまうと、反応時間を厳密に制御できず、正確な分析結果を得ることができない。

[0009] そこで、本技術は、複雑な構造や制御を要することなく、反応開始のタイミングを精緻に制御可能な核酸分析装置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

[0010] 上記課題解決のため、本技術は、マイクロチップに接触して熱を印加する

加熱部と、前記マイクロチップを中空保持する第一の保持位置と、前記マイクロチップを前記加熱部に接触させて保持する第二の保持位置との間で位置変更可能とされたチップ保持部と、を備える核酸分析装置を提供する。

この核酸分析装置はヒンジによる開閉構造を有し、前記チップ保持部が前記ヒンジにより接続され、前記開閉構造の開閉に連動して前記第一の保持位置と前記第二の保持位置との間を移動するように構成される。具体的には、前記チップ保持部は、前記開閉構造の開放動作に連動して前記第一の保持位置に移動し、前記開閉構造の閉鎖動作に連動して前記第二の保持位置に移動するようにされる。

この核酸分析装置では、開閉構造を開放して第一の保持位置にあるチップ保持部にマイクロチップを保持させた後に開閉構造を閉鎖することで、チップ保持部に保持されたマイクロチップが初めて加熱部に接触するようができる。換言すれば、この核酸分析装置では、開閉構造を開放時にチップ保持部に搭載したマイクロチップが、開閉構造を閉鎖するまで加熱部に接触しないようできる。従って、この核酸分析装置では、開閉構造の閉鎖動作とマイクロチップの加熱開始とを一致させて、核酸増幅反応の開始のタイミングを精緻に制御できる。

[0011] 本技術に係る核酸分析装置は、前記チップ保持部に、前記マイクロチップの挿入口を備え、前記挿入口の形状は、前記マイクロチップの挿入方向に対する垂直断面の形状とされていることが好ましい。また、前記チップ保持部は、前記マイクロチップの前記挿入方向に延設され、先端部が鉤状に形成された可撓性部材を備えていることが好ましい。該可撓性部材の先端部は、前記マイクロチップが前記チップ保持部に挿入された状態において、前記マイクロチップの側周部に形成された溝に嵌合するよう構成される。さらに、前記可撓性部材の前記先端部は、前記マイクロチップが前記チップ保持部に挿入された状態において、V字状に形成された前記溝の一辺にのみ当接し、前記マイクロチップを前記挿入方向に付勢するように構成されていることが好ましい。

[0012] また、本技術に係る核酸分析装置は、前記ヒンジにより開閉可能に接続され、前記加熱部をそれぞれ備える上部ユニットと下部ユニットを備える。前記下部ユニットは、光源、レンズ、光学フィルタ及び下部ヒータを備えたものとされ、前記上部ユニットは、上部ヒータ、検出フィルタ、レンズ及び検出器を備えたものとされる。前記光源はLEDアレイとでき、前記検出器はPDICアレイとできる。

本技術に係る核酸分析装置は、前記上部ユニットと前記下部ユニットの開閉を検知するセンサが設けられていることが好ましい。また、前記チップ保持部には、挿入された前記マイクロチップを検知するセンサが設けられていることが好ましい。

[0013] また、本技術は、ヒンジにより接続されたチップ保持部を、前記ヒンジによる開閉構造の開放動作に連動させて、マイクロチップを中空保持する第一の保持位置に移動させる手順と、前記第一の保持位置に移動させた前記チップ保持部に、前記マイクロチップを搭載する手順と、前記マイクロチップを搭載させた前記チップ保持部を、前記開閉構造の閉鎖動作に連動させて、前記マイクロチップを加熱部に接触させて保持する第二の保持位置に移動させる手順と、を含む、核酸分析装置におけるマイクロチップ搭載方法をも提供する。

[0014] 本技術において、「核酸増幅反応」には、温度サイクルを実施するPCR (polymerase chain reaction) 法や、温度サイクルを伴わない各種等温増幅法が含まれる。等温増幅法としては、例えば、LAMP (Loop-Mediated Isothermal Amplification) 法やSMAF (SMartAmplification Process) 法、NASBA (Nucleic Acid Sequence-Based Amplification) 法、ICAN (Isothermal and Chimeric primer-initiated Amplification of Nucleic acids) 法 (登録商標)、TRC (transcription-reverse transcription concerted) 法、SDA (strand displacement amplification) 法、TMA (transcription-mediated amplification) 法、RCA (rolling circle amplification) 法等が挙げられる。この他、「核酸増幅反応」には、核酸の増幅を目

的とする変温あるいは等温による核酸増幅法が広く包含されるものとする。
また、これらの核酸増幅反応には、リアルタイムPCR（RT-PCR）法
やRT-RAMP法などの増幅核酸鎖の定量を伴う反応も包含される。

発明の効果

[0015] 本技術により、複雑な構造や制御を要することなく、反応開始のタイミン
グを精緻に制
御可能な核酸分析装置が提供される。

図面の簡単な説明

- [0016] [図1]本技術に係る核酸分析装置1 aの構成を説明する図である。
[図2]上部ユニット1 1と下部ユニット1 2が閉じられた状態の核酸分析装置
1 aを説明する図である。
[図3]上部ユニット1 1と下部ユニット1 2が開いた状態の核酸分析装置1 a
を説明する図である。
[図4]上部ユニット1 1及び下部ユニット1 2の構成を説明する図である。
[図5]上部ユニット1 1と下部ユニット1 2が開いた状態の核酸分析装置1 a
とマイクロチップ2を説明する図である。
[図6]チップホルダ1 3の構成を説明する図である。
[図7]チップホルダ1 3の挿入口1 3 4の構成を説明する図である。
[図8]チップホルダ1 3のレバー1 3 5の構成を説明する図である。
[図9]レバー1 3 5の誤挿入防止機能を説明する図である。
[図10]レバー1 3 5の位置決め機能を説明する図である。
[図11]核酸分析装置1 aの動作を説明するフローチャートである。

発明を実施するための形態

[0017] 以下、本技術を実施するための好適な形態について図面を参照しながら説
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の一
例を示したものであり、これにより本発明の範囲が狭く解釈されることはな
い。説明は以下の順序により行う。

1. 核酸分析装置
 - (1) 核酸分析装置
 - (2) 上部ユニット及び下部ユニット
 - (3) チップホルダ
 - (3-1) 跳ね上げ機構
 - (3-2) 誤挿入防止機構
 - (4) マイクロチップ
2. 核酸分析装置の動作
3. 分析装置

[0018] 1. 核酸分析装置

(1) 核酸分析装置

図1～3は、本技術に係る核酸分析装置の構成を説明する図である。

[0019] 本技術に係る核酸分析装置1aは、ACアダプター1bと入出力インターフェース1cを具備する(図1参照)。核酸分析装置1a本体の上面には、簡易な情報の表示が可能な小型ディスプレイ及び簡単な入力可能なキーが配されている。小型ディスプレイには、LCDディスプレイを使用できる。また、キーとしては、テンキー(数字キー)、後述する電源ボタン及びジェクトボタンなどが配置される。入出力インターフェース1cには、核酸の分析結果を出力するプリンター1c1と、装置に搭載される核酸分析用マイクロチップ(以下単に「マイクロチップ」とも称する)に付された識別子を読み取るコードリーダー1c2などが含まれる。入出力インターフェース1cは、分析結果の出力や識別子の入力などに使用されるディスプレイやキーボードなどを含んでいてもよい。

[0020] マイクロチップに付される識別子としては、マイクロチップの製造番号及びウェルに收容された試薬の種類などを表すチップID、試料の由来を表す検体IDなどを読み取り可能に記録したものなどが挙げられ、例えば通常使用されるバーコードなどが採用される。

[0021] 核酸分析装置 1 a は、上部ユニット 1 1、下部ユニット 1 2 及びチップホルダ 1 3 を備える（図 2 参照）。上部ユニット 1 1 と下部ユニット 1 2 はヒンジ 1 4 により開閉可能に接続されている。また、チップホルダ 1 3 も、上部ユニット 1 1 と下部ユニット 1 2 とともにヒンジ 1 4 によって接続されている。図 2 は、上部ユニット 1 1 と下部ユニット 1 2 が閉じられた状態の核酸分析装置 1 a を示す。図 3 には、上部ユニット 1 1 と下部ユニット 1 2 が開いた状態の核酸分析装置 1 a を示す。チップホルダ 1 3 は、上部ユニット 1 1 と下部ユニット 1 2 を開いた状態で、上部ユニット 1 1 と下部ユニット 1 2 の間に位置する。マイクロチップ 2 は、上部ユニット 1 1 と下部ユニット 1 2 を開いた状態で、チップホルダ 1 3 に挿入されて装置に搭載される。

[0022] (2) 上部ユニット及び下部ユニット

図 4 を参照して上部ユニット 1 1 及び下部ユニット 1 2 の構成を説明する。上部ユニット 1 1 及び下部ユニット 1 2 には、マイクロチップ 2 の反応領域 2 1（以下「ウェル 2 1」と称する）内の核酸増幅反応を光学的に検出するための構成を備える。

[0023] 核酸分析装置 1 a において、核酸増幅反応の検出方式は、核酸増幅反応の進行に伴って蛍光を発生するあるいは消失する蛍光試薬を用いる方式、核酸増幅反応の進行に伴う反応溶液による光散乱又は吸光の変化、あるいは偏光の変化を検出する方式などを採用でき、特に限定されない。

[0024] まず、下部ユニット 1 2 の構成を具体的に説明する。下部ユニット 1 2 は、下部ヒータ 1 2 1、光源 1 2 2、レンズ 1 2 3 及び光学フィルタ 1 2 4 を備える。光源 1 2 2、レンズ 1 2 3 は、マイクロチップ 2 に複数配設されたウェル 2 1 に対応して複数配置されていることが好ましい。また、下部ヒータ 1 2 1 には、各光源 1 2 2 から出射された光をウェル 2 1 へ通過させるための開口部 1 2 1 a が設けられていることが好ましい。

[0025] 下部ヒータ 1 2 1 は、上部ユニット 1 1 と下部ユニット 1 2 が閉じられた状態において、チップホルダ 1 3 に搭載されたマイクロチップ 2 の裏面に接触して、ウェル 2 1 に熱を印加し、ウェル 2 1 内の反応溶液を核酸増幅反応

の反応温度に加熱する。なお、図ではチップホルダ13の図示を省略しているが、マイクロチップ2はチップホルダ13により下部ヒータ121と次に説明する上部ヒータ111とに接触した状態で保持されている。

[0026] ヒータ21には、従来公知の核酸分析装置に汎用されるアルミや金などの金属からなるヒートブロックを採用できる。また、ヒータ21は、セラミックヒータ、ペルチェヒータ及び電熱線などであってもよく、光透過性のあるITOヒータ等の透明導電膜を用いてもよい。なお、ウェル21が光透過性を有する場合、開口部121aはなくてもよい。

[0027] 光源122は、光学検出方式に応じて適宜選択され得る。光源122には、レーザー光源、白色又は単色の発光ダイオード(LED)、水銀灯、タングステンランプ等を採用できる。これらの光源は二以上を組み合わせ用いてもよい。レーザー光源としては、特に限定されないが、半導体レーザー、アルゴンイオン(Ar)レーザー、ヘリウム-ネオン(He-Ne)レーザー、ダイ(dye)レーザー、クリプトン(Kr)レーザー等を出射する光源を採用できる。光源122は、均一性に優れたLEDアレイとされることが好ましい。LEDアレイを用いることで、迷光を抑制して分析精度を高めるとともに、消費電力及び製造コストを抑え、装置を小型化することもできる。

[0028] 光源122から出射された光は、レンズ123及び励起フィルタ124を透過し、下部ヒータ121の開口部121aを通過して、ウェル21に照射される。この際、下部ヒータ121が光透過性を有さない場合、開口部121aがアパーチャとして機能し、光源122から出射された光が隣接するウェル21間で交差して照射されるのを防止する。なお、励起フィルタ124は、光源122から出射された光のうち、特定波長成分の光を選択的に透過させるため必要に応じて配置される。

[0029] 上部ユニット11は、上部ヒータ111、レンズ112、113、検出器114及び検出フィルタ115、116を備える。レンズ112、113及び検出器114は、ウェル21に対応して複数配置されていることが好ましい。また、上部ヒータ111には、ウェル21からの光を検出器114へ通

過させるための開口部 1 1 1 a が設けられていることが好ましい。

[0030] 上部ヒータ 1 1 1 は、上部ユニット 1 1 と下部ユニット 1 2 が閉じられた状態において、チップホルダ 1 3 に搭載されたマイクロチップ 2 の表面に接触する。上部ヒータ 1 1 1 は、下部ヒータ 1 2 1 と同様の構成とされ、ウェル 2 1 に熱を印加してウェル 2 1 内の反応溶液を核酸増幅反応の反応温度に加熱する。

[0031] 光源 1 2 2 からの光の照射によりウェル 2 1 から発生する光は、検出フィルタ 1 1 5、レンズ 1 1 2、検出フィルタ 1 1 6 及びレンズ 1 1 3 を透過して、検出器 1 1 4 に入射し、検出される。この際、上部ヒータ 1 1 1 が光透過性を有さない場合、開口部 1 1 1 a がアパーチャとして機能し、隣接するウェル 2 1 から発生した光が交差して検出されるのを防止する。

[0032] 検出される光は、核酸増幅反応の光学検出方式に応じて、透過光、反応生成物による散乱光、蛍光試薬から発生する蛍光などとされる。検出フィルタ 1 1 5、1 1 6 は、特定波長成分の光を選択的に検出器 1 1 4 に透過させるため必要に応じて配置される。

[0033] 検出器 1 1 4 には、フォトダイオード (PD) アレイ、CCD イメージセンサや CMOS イメージセンサ等のエリア撮像素子、PMT (光電子倍增管) などが用いられる。検出器 1 1 4 は、ノイズが少ない PDI C アレイとされることが好ましい。PDI C アレイをも用いることで、分析精度を高めるとともに、部品点数を削減することができる。

[0034] (3) チップホルダ

(3-1) 跳ね上げ機構

図 5 に、上部ユニット 1 1 と下部ユニット 1 2 が開いた状態でのチップホルダ 1 3 と、これに挿入されるマイクロチップ 2 を示す。上部ユニット 1 1 と下部ユニット 1 2 が開かれた状態では、チップホルダ 1 3 は、図に示すように、上部ユニット 1 1 及び下部ユニット 1 2 の双方から離間して位置する。

[0035] チップホルダ 1 3 は、ねじりコイルばね等の弾性部材によって、ヒンジ 1

4を支点とする上部ユニット11の開放方向に付勢されている。このため、上部ユニット11の開放動作に連動して、弾性部材によって同方向に押し上げられ、跳ね上げられる。なお、上部ユニット11も、弾性部材によって、ヒンジ14を支点として開放方向に付勢されていてよい。

[0036] 上部ユニット11と下部ユニット12が開いた状態でのチップホルダ13の開放角度（チップホルダ13と下部ユニット12がなす角度）は、上部ユニット11の開放角度（上部ユニット11と下部ユニット12がなす角度）の半分程度が好ましい。チップホルダ13へのマイクロチップ2の挿入操作を行い易くするためである。ただし、チップホルダ13の開放角度は、チップホルダ13が上部ユニット11あるいは下部ユニット12に接触しないようにできればよく、特に限定されるものではない。

[0037] 核酸分析装置1aには、チップホルダ13の開放角度を上記のような角度に規制するための機構が設けられている。具体的には、図に示すように、下部ユニット12とチップホルダ3とを接続する制動部材15を設けている。制動部材15には、下部ユニット12とチップホルダ13にそれぞれ設けられたピンが嵌合する溝が設けられており、チップホルダ13側のピンはこの溝によってスライド可能に軸受けされている。制動部材15は、チップホルダ13側のピンのスライド量を制限することで、チップホルダ13の開放角度を一定角度に規制する。

[0038] 上部ユニット11の開放動作と連動させて、チップホルダ13を一定の開放角度に跳ね上げるための構成として、以下のような構成も採用できる。例えば、上部ユニット11を開放する際に、上部ユニット11のヒンジ14への接続端が、チップホルダ13のヒンジ14への接続端と接触してチップホルダ13を開放する力を加えることで、チップホルダ13が跳ね上げられるようにしてもよい。この場合、上部ユニット11のヒンジ14への接続端とチップホルダ13のヒンジ14への接続端が、上部ユニット11の開放角度が一定角度（例えば最大開放角度の半分）に到達した後に接触し、上記力が作用し始めるようにする。

[0039] また、例えば、ヒンジ14の周辺に上部ユニット11の開放動作によって回転される歯車を設け、この歯車とかみ合わされて回転する歯車の動力によってチップホルダ13が跳ね上げられるようにしてもよい。この場合、2つの歯車の歯数を適宜設定することにより、チップホルダ13の開放角度を所望の角度に規制できる。

[0040] 核酸分析装置1aでは、上述の各構成により、チップホルダ13が上部ユニット11の開放動作と連動して一定の開放角度に跳ね上げられるようにされている。この跳ね上げ位置（第一の保持位置）では、チップホルダ13は、上部ユニット11及び下部ユニット12から離間している。このため、チップホルダ13に挿入されるマイクロチップ2は、上部ユニット11に配設された上部ヒータ111及び下部ユニット12に配設された下部ヒータ121に接触することなく、中空に保持される。

[0041] マイクロチップ2をチップホルダ13に挿入した後、上部ユニット11によりチップホルダ13を抑え込むようにして、上部ユニット11及び下部ユニット12を閉じると、チップホルダ13が上部ユニット11と下部ユニット12との間に挟み込まれる（図2参照）。これにより、チップホルダ13は、マイクロチップ2を上部ヒータ111及び下部ヒータ121に接触させて保持する位置（第二の保持位置）に移動する。

[0042] 図5中符号161は、上部ユニット11と下部ユニット12の開閉を検出する開閉検出センサである。上部ユニット11と下部ユニット12が閉じられると、上部ユニット11に設けられた突起162が開閉検出センサ161に接触し、閉鎖動作が検知される。

[0043] (3-2) 誤挿入防止機構

図6～10を参照して、チップホルダ13の構成をさらに詳しく説明する。チップホルダ13は、ホルダ外枠131とホルダ内枠132とからなり、挿入口134から挿入されるマイクロチップ2を検出するチップ検出センサ133を備える。

[0044] 挿入口134は、マイクロチップ2の裏表を誤って挿入することがないように

に、マイクロチップ2の挿入方向に対する垂直断面と一致した形状とされている。図7に挿入口134の形状（図7A）と、マイクロチップ2の断面形状（図7B）の具体例を示す。この例では、マイクロチップ2の断面形状が、表面側と裏面側とで幅（図横方向の長さ）が異なるようにし、挿入口134をこの断面形状に一致させている。このような断面形状を有するマイクロチップ2は、大きさの異なる2枚の基板層を貼り合わせるによって作成できる。なお、挿入口134及びマイクロチップ2の断面の形状は、ここで示す例に限定されないものとする。

[0045] 図8及び図9には、ホルダ外枠131の構成を示す。これらの図では、ホルダ内枠132の図示を省略している。ホルダ外枠131には、マイクロチップ2の挿入方向に延設され、先端部が鉤状に形成されたレバー135が設けられている。マイクロチップ2が挿入されると、レバー135の先端部は、マイクロチップ2の4つの角のうちの一つを斜めに切り欠いて形成された切り欠き23と接触する（図9A参照）。レバー135は可撓性を有し、切り欠き23との接触によって先端部に加えられる力によって撓められることで、マイクロチップ2のさらなる挿入を許容する。レバー135の先端部の形状は特に限定されないが、図に示すような曲面とされることが好ましい。

[0046] 仮にマイクロチップ2の挿入方向を誤って挿入した場合には、図9Bに示すように、マイクロチップ2の切り欠き23が形成されていない角がレバー135の鉤状に形成された先端部の屈曲部に係合することとなる。このため、レバー135は、撓められることなく、マイクロチップ2のさらなる挿入を阻止する。これにより、マイクロチップ2の誤挿入が防止される。上記係合を生じ易くするため、レバー135の屈曲部の屈曲角は、マイクロチップ2の角に合わせて90度とすることが好ましい。

[0047] マイクロチップ2を正しい方向で挿入すると、切り欠き23との接触により撓められたレバー135の先端部は、挿入されるマイクロチップ2のV溝22が形成された辺に対して摺動した後、V溝22に嵌合する（図8B参照）。レバー135の先端部とV溝22は、マイクロチップ2がチップ検出セ

ンサ 1 3 3 に突き当たる位置まで挿入されたときに、レバー 1 3 5 の先端部が V 溝 2 2 に嵌合するような位置関係で設けられている。なお、ここでは、マイクロチップ 2 の対向する 2 辺に V 溝 2 2 をそれぞれ設けた例を説明しているが、V 溝 2 2 は、チップホルダ 1 3 への挿入時においてレバー 1 3 5 の先端部と摺動する一辺に設けられていれば十分である。

[0048] V 溝 2 2 に嵌合したレバー 1 3 5 の先端部は、V 溝 2 2 を構成する二つの辺のうち、挿入方向奥側に位置する辺のみに接触する。図 1 0 中符号 2 2 a により、V 溝 2 2 のレバー 1 3 5 の先端部との接触面を、2 2 b により非接触面を示す。レバー 1 3 5 は、その可撓性に基づき接触面 2 2 a に対して図中矢印で示す方向に押し込む力を加える。この力により、マイクロチップ 2 は、図中符号 1 3 6 で示す基準点に対して押し付けられ、チップホルダ 1 3 内において位置決めされる。

[0049] (4) マイクロチップ

核酸分析装置 1 a に搭載されるマイクロチップ 2 は、核酸増幅反応の反応場となる領域（ウェル）が配設されたものであれば特に限定されない。マイクロチップ 2 には、側周部に上述の V 溝 2 2 が形成されていることが好ましい。また、4 つの角のうちの一つに上述の切り欠き 2 3 が形成されていることが好ましい。

[0050] マイクロチップ 2 は、ウェル 2 1 などを成形した基板層を貼り合わせることで構成できる。基板層の成形は、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によって行うことができる。また、基板層の貼り合わせは、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及び超音波接合等の公知の手法により行うことができる。

[0051] 基板層の材料は、ポリジメチルシロキサン（PDMS）、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）、P

E T（ポリエチレンテレフタレート）などの各種プラスチック又はガラスであってよい。基板層の材料は、光透過性を有し、自家蛍光が少なく、波長分散が小さいために光学誤差の少ない材料を選択することが好ましい。

[0052] 2. 核酸分析装置の動作

次に、核酸分析装置 1 a の動作について、核酸分析装置 1 a へのマイクロチップ 2 の搭載手順と併せて説明する。図 1 1 に、核酸分析装置 1 a の動作フローを示す。

[0053] 分析を開始する場合、まず、核酸分析装置 1 a の本体の上面に設けられたキー（電源ボタン）を押して装置の運転を開始する。

[0054] 運転を開始すると、核酸分析装置 1 a は、本体の上面に設けられた小型ディスプレイに、ID 入力メッセージを表示し、ユーザにチップ ID 及び検体 ID の入力を促す。チップ ID 及び検体 ID の入力は、本体の上面に設けられたキー、入出力インターフェース 1 c に含まれるコードリーダーあるいはキーボードなどにより行われる。また、運転開始後、核酸分析装置 1 a は、上部ユニット 1 1 のヒータ 1 1 1 と下部ユニット 1 2 のヒータ 1 2 1 の加熱を開始し、これらを核酸増幅反応の反応温度に予熱する。

[0055] ユーザによる ID 入力の確認されると、核酸分析装置 1 a は、本体の上面に設けられた小型ディスプレイに、チップ搭載メッセージを表示し、ユーザにチップの搭載を促す。同時に、核酸分析装置 1 a は、上部ユニット 1 1 と下部ユニット 1 2 のロックを解除し、上部ユニット 1 1 を開放可能にする。ユーザによる ID 入力の確認されない場合、核酸分析装置 1 a は、上部ユニット 1 1 と下部ユニット 1 2 のロックを維持し、誤った ID を有するマイクロチップ 2 が装置に搭載され、分析が行われてしまうことを防止する。

[0056] 核酸分析装置 1 a へマイクロチップ 2 を搭載する際には、まず、チップホルダ 1 3 を、上部ユニット 1 1 と下部ユニット 1 2 の開放動作に連動させて、マイクロチップ 2 を中空保持する第一の保持位置に移動させる。具体的には、核酸分析装置 1 a の本体の上面に設けられたキー（イジェクトボタン）

を押すことにより、上部ユニット 11 を開放する（図 3 及び図 5 参照）。上部ユニット 11 を開放すると、これに連動してチップホルダ 13 が跳ね上がり、上部ユニット 11 及び下部ユニット 12 から離間する（第一の保持位置）。

[0057] 次に、マイクロチップ 2 を、チップホルダ 13 の挿入口 134 からチップ検出センサ 133 に突き当たるまで挿入する（図 6 B 参照）。チップホルダ 13 に挿入されたマイクロチップ 2 は、上部ユニット 11 に配設された上部ヒータ 111 及び下部ユニット 12 に配設された下部ヒータ 121 に接触することなく、中空に保持される。このため、予熱された上部ヒータ 111 及び下部ヒータ 121 によりマイクロチップ 2 が加熱されないようにできる。

[0058] 続いて、チップホルダ 13 を、上部ユニット 11 と下部ユニット 12 の閉鎖動作に連動させて、マイクロチップ 2 を上部ヒータ 111 及び下部ヒータ 121 に接触させて保持する第二の保持位置に移動させる。具体的には、上部ユニット 11 によりチップホルダ 13 を抑え込むようにして、上部ユニット 11 及び下部ユニット 12 を閉じると、チップホルダ 13 が上部ユニット 11 と下部ユニット 12 との間に挟み込まれる（図 2 参照）。これにより、チップホルダ 13 がマイクロチップ 2 を上部ヒータ 111 及び下部ヒータ 121 に接触させて保持する位置（第二の保持位置）に移動し、マイクロチップ 2 の加熱が開始される。

[0059] 核酸分析装置 1a は、上部ユニット 11 と下部ユニット 12 の閉鎖動作が開閉検出センサ 161 により検出され、マイクロチップ 2 がチップ検出センサ 133 により検出されると、自動的に分析を開始する。これにより、核酸分析装置 1a では、上部ユニット 11 及び下部ユニット 12 を閉鎖した直後に、上部ヒータ 111 及び下部ヒータ 121 によるマイクロチップ 2 の加熱と分析とが同時に開始されるようにできる。従って、核酸分析装置 1a では、核酸増幅反応の開始時刻と分析の開始時刻とを精緻に一致させることができ、反応時間を厳密に制御して正確な分析結果を再現性高く得ることが可能である。

[0060] 分析開始後、核酸分析装置 1 a は、上部ユニット 1 1 と下部ユニットユニット 1 2 をロックし、分析中に誤って上部ユニット 1 1 が開放されないようにする。なお、ユーザによる ID 入力の確認されても、開閉検出センサ 1 6 1 により上部ユニット 1 1 と下部ユニット 1 2 の閉鎖動作が検出されない限り、分析は開始されない。また、開閉検出センサ 1 6 1 により上部ユニット 1 1 と下部ユニット 1 2 の閉鎖動作が検出されても、チップ検出センサ 1 3 3 によりマイクロチップ 2 が検出されない限り、分析は開始されない。

[0061] 分析が完了すると、核酸分析装置 1 a は、入出力インターフェース 1 c に含まれるプリンター又はディスプレイなどに分析結果を出力する。分析終了後は、イジェクトボタンを押して上部ユニット 1 1 を開放し、チップホルダ 1 3 を再度第一の保持位置に移動させ、マイクロチップ 2 をチップホルダ 1 3 から引き抜く。チップホルダ 1 3 からマイクロチップ 2 を取り外した後、上部ユニット 1 1 及び下部ユニット 1 2 を閉じる。この際、チップホルダ 1 3 にマイクロチップ 2 が挿し込まれたままの状態では、上部ユニット 1 1 と下部ユニット 1 2 がロックされないようにすることで、マイクロチップ 2 の取り外し忘れを防止できる。

[0062] 3. 分析装置

核酸分析装置 1 a では、マイクロチップ 2 をチップホルダ 1 3 に搭載した後、上部ユニット 1 1 を閉じることでマイクロチップ 2 が上部ヒータ 1 1 1 と下部ヒータ 1 2 1 に接触し、同時に分析が開始される。従って、核酸分析装置 1 a では、ウェル 2 1 が反応温度に加熱されて核酸増幅反応が開始する時刻と分析の開始時刻とを精緻に一致させることができ、正確な分析結果を再現性高く得ることが可能である。

[0063] このような核酸分析装置 1 a の構成は、核酸増幅反応以外の反応を分析対象としたマイクロチップ型の分析装置にも応用が可能である。すなわち、同構成は、マイクロチップに形成した反応領域内において、核酸増幅反応に相当する物質反応を、加熱に相当する物理的あるいは化学的な誘起により進行させて分析する装置に広く適用できる。同構成を採用することで、種々のマ

イクロチップ型分析装置において、チップホルダに搭載したマイクロチップが反応誘起部に接触してウェル内の反応が開始されると同時に、分析が開始されるようにできる。

[0064] 本技術に係る核酸分析装置は以下のような構成をとることもできる。

(1) マイクロチップに接触して熱を印加する加熱部と、前記マイクロチップを中空保持する第一の保持位置と、前記マイクロチップを前記加熱部に接触させて保持する第二の保持位置との間で位置変更可能とされたチップ保持部と、を備える核酸分析装置。

(2) ヒンジによる開閉構造を有し、前記チップ保持部は、前記ヒンジにより接続され、前記開閉構造の開閉に連動して、前記第一の保持位置と前記第二の保持位置との間を移動する上記(1)記載の核酸分析装置。

(3) 前記チップ保持部は、前記開閉構造の開放動作に連動して前記第一の保持位置に移動し、前記開閉構造の閉鎖動作に連動して前記第二の保持位置に移動する上記(2)記載の核酸分析装置。

(4) 前記チップ保持部に、前記マイクロチップの挿入口を備え、前記挿入口の形状は、前記マイクロチップの挿入方向に対する垂直断面の形状とされている上記(1)～(3)のいずれかに記載の核酸分析装置。

(5) 前記チップ保持部は、前記マイクロチップの前記挿入方向に延設され、先端部が鉤状に形成された可撓性部材を備え、該可撓性部材の先端部は、前記マイクロチップが前記チップ保持部に挿入された状態において、前記マイクロチップの側周部に形成された溝に嵌合する上記(4)記載の核酸分析装置。

(6) 前記可撓性部材の前記先端部は、前記マイクロチップが前記チップ保持部に挿入された状態において、V字状に形成された前記溝の一辺にのみ当接し、前記マイクロチップを前記挿入方向に付勢する上記(5)記載の核酸分析装置。

(7) 前記ヒンジにより開閉可能に接続され、前記加熱部をそれぞれ備える上部ユニットと下部ユニットを備える上記(2)～(6)のいずれかに記載

の核酸分析装置。

(8) 前記上部ユニットと前記下部ユニットに、開閉を検知するセンサと該センサに接触する突起が設けられている上記(7)記載の核酸分析装置。

(9) 前記チップ保持部に、挿入された前記マイクロチップを検知するセンサが設けられている上記(4)～(8)のいずれかに記載の核酸分析装置。

(10) 前記下部ユニットは、光源、レンズ、光学フィルタ及び下部ヒータを備え、前記上部ユニットは、上部ヒータ、検出フィルタ、レンズ及び検出器を備える上記(7)～(9)のいずれかに記載の核酸分析装置。

(11) 前記光源がLEDアレイであり、前記検出器がPDICアレイである上記(10)記載の核酸分析装置。

(12) 前記マイクロチップに付された識別子の読取装置を具備する上記(1)～(11)記載の核酸分析装置。

[0065] また、本技術に係る核酸分析用マイクロチップは以下のような構成をとることもできる。

(13) 四角形状を有し、核酸分析装置への搭載位置を位置決めするためのV字状の溝が側周部に形成された核酸分析用マイクロチップ。

(14) 前記核酸分析装置に設けられた挿入口への挿入方向を規定するための切欠が4つの角のうちの一つに形成されている上記(13)記載の核酸分析用マイクロチップ。

(15) 大きさの異なる複数の基板層からなる上記(13)又は(14)記載の核酸分析用マイクロチップ。

符号の説明

[0066] 1 a : 核酸分析装置、1 b : ACアダプター、1 c : 入出力インターフェース、1 1 : 上部ユニット、1 1 1 : 上部ヒータ、1 2 : 下部ユニット、1 2 1 : 下部ヒータ、1 3 : チップホルダ、1 3 1 : ホルダ外枠、1 3 2 : ホルダ内枠、1 3 3 : チップ検知センサ、1 3 4 : 挿入口、1 3 5 : レバー、1 3 6 : 基準点、1 4 : ヒンジ、1 5 : 制動部材、1 6 1 : 開閉検知センサ、1 6 2 : 突起、2 : マイクロチップ、2 1 : 反応領域(ウェル)、2 2 : V

溝、22a : 接触面、22b : 非接触面、23 : 切り欠き

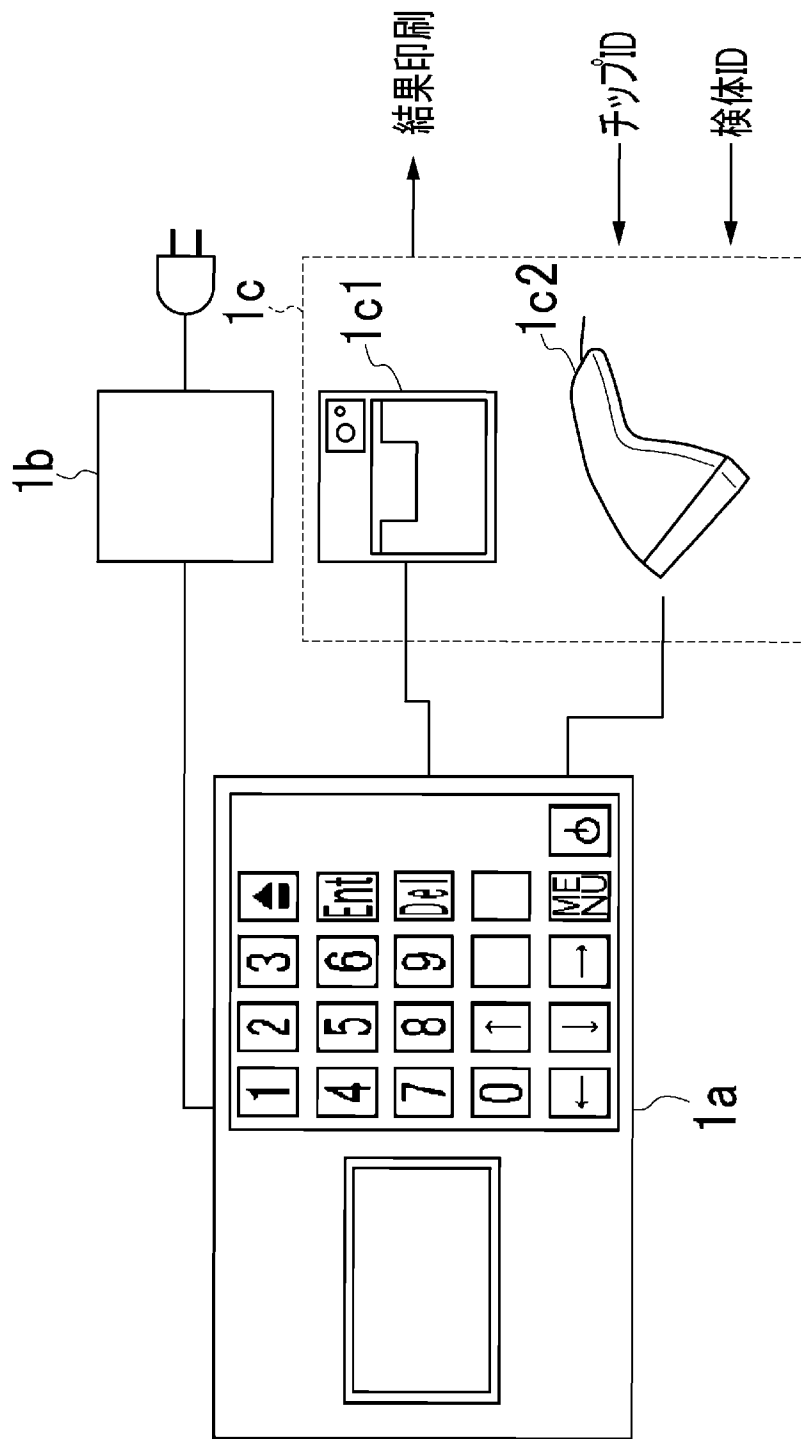
請求の範囲

- [請求項1] マイクロチップに接触して熱を印加する加熱部と、
前記マイクロチップを中空保持する第一の保持位置と、前記マイクロ
チップを前記加熱部に接触させて保持する第二の保持位置との間で位
置変更可能とされたチップ保持部と、
を備える核酸分析装置。
- [請求項2] ヒンジによる開閉構造を有し、
前記チップ保持部は、前記ヒンジにより接続され、前記開閉構造の開
閉に連動して、前記第一の保持位置と前記第二の保持位置との間を移
動する請求項1記載の核酸分析装置。
- [請求項3] 前記チップ保持部は、前記開閉構造の開放動作に連動して前記第一
の保持位置に移動し、前記開閉構造の閉鎖動作に連動して前記第二の
保持位置に移動する請求項2記載の核酸分析装置。
- [請求項4] 前記チップ保持部に、前記マイクロチップの挿入口を備え、
前記挿入口の形状は、前記マイクロチップの挿入方向に対する垂直断
面の形状とされている請求項3記載の核酸分析装置。
- [請求項5] 前記チップ保持部は、前記マイクロチップの前記挿入方向に延設さ
れ、先端部が鉤状に形成された可撓性部材を備え、
該可撓性部材の先端部は、前記マイクロチップが前記チップ保持部に
挿入された状態において、前記マイクロチップの側周部に形成された
溝に嵌合する請求項4記載の核酸分析装置。
- [請求項6] 前記可撓性部材の前記先端部は、前記マイクロチップが前記チップ
保持部に挿入された状態において、V字状に形成された前記溝の一辺
にのみ当接し、前記マイクロチップを前記挿入方向に付勢する請求項
5記載の核酸分析装置。
- [請求項7] 前記ヒンジにより開閉可能に接続され、前記加熱部をそれぞれ備え
る上部ユニットと下部ユニットを備える請求項6記載の核酸分析装置
。

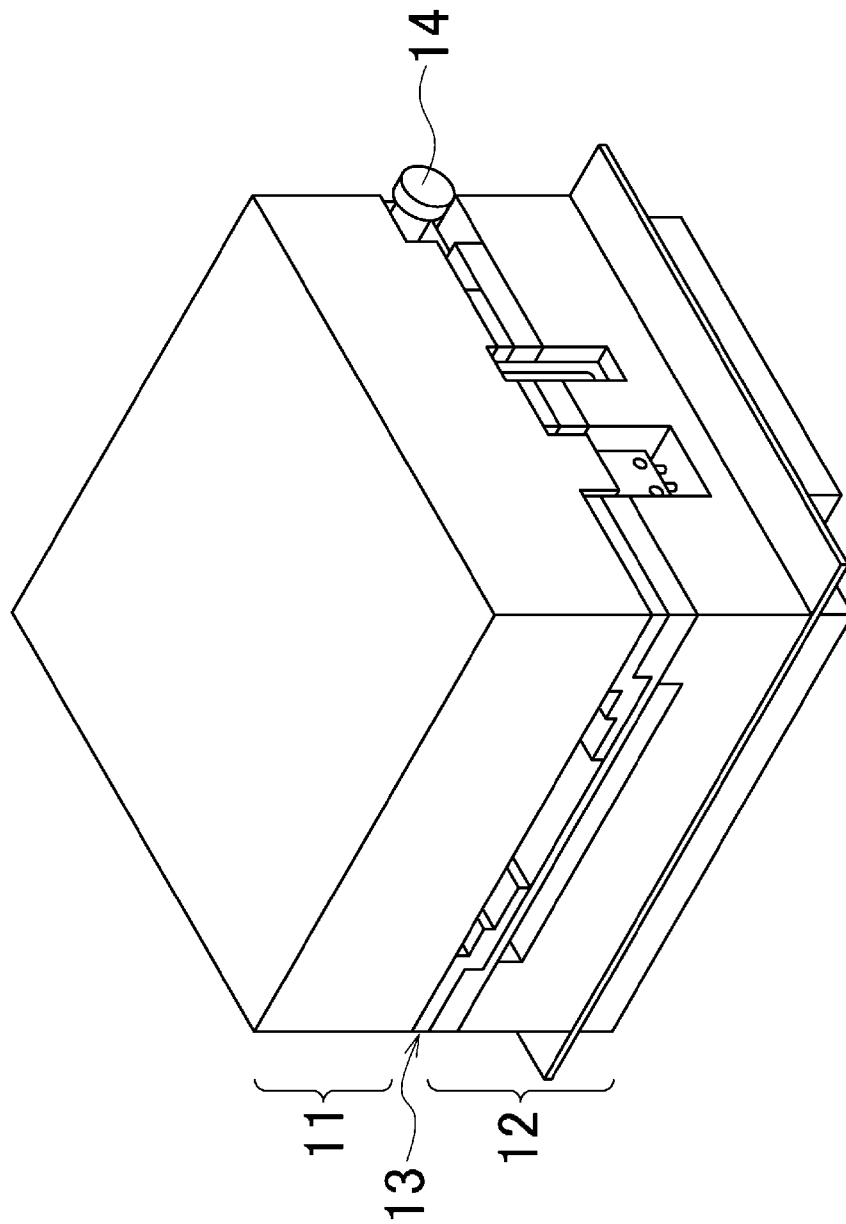
- [請求項8] 前記上部ユニットと前記下部ユニットの開閉を検知するセンサが設けられている請求項7記載の核酸分析装置。
- [請求項9] 前記チップ保持部に、挿入された前記マイクロチップを検知するセンサが設けられている請求項8記載の核酸分析装置。
- [請求項10] 前記下部ユニットは、光源、レンズ、光学フィルタ及び下部ヒータを備え、
前記上部ユニットは、上部ヒータ、検出フィルタ、レンズ及び検出器を備える請求項9記載の核酸分析装置。
- [請求項11] 前記光源がLEDアレイであり、前記検出器がPDI Cアレイである請求項10記載の核酸分析装置。
- [請求項12] 前記マイクロチップに付された識別子の読取装置を具備する請求項11記載の核酸分析装置。
- [請求項13] 四角形状を有し、核酸分析装置への搭載位置を位置決めするためのV字状の溝が側周部に形成された核酸分析用マイクロチップ。
- [請求項14] 前記核酸分析装置に設けられた挿入口への挿入方向を規定するための切欠が4つの角のうちの一つに形成されている請求項13記載の核酸分析用マイクロチップ。
- [請求項15] 大きさの異なる複数の基板層からなる請求項14記載の核酸分析用マイクロチップ。
- [請求項16] ヒンジにより接続されたチップ保持部を、前記ヒンジによる開閉構造の開放動作に連動させて、マイクロチップを中空保持する第一の保持位置に移動させる手順と、
前記第一の保持位置に移動させた前記チップ保持部に、前記マイクロチップを搭載する手順と、
前記マイクロチップを搭載させた前記チップ保持部を、前記開閉構造の閉鎖動作に連動させて、前記マイクロチップを加熱部に接触させて保持する第二の保持位置に移動させる手順と、を含む、
核酸分析装置におけるマイクロチップ搭載方法。

[請求項17] 反応領域が形成されたマイクロチップに接触して、前記反応領域における反応を誘起する反応誘起部と、
前記マイクロチップを中空保持する第一の保持位置と、前記マイクロチップを前記反応誘起部に接触させて保持する第二の保持位置との間で位置変更可能とされたチップ保持部と、
を備える分析装置。

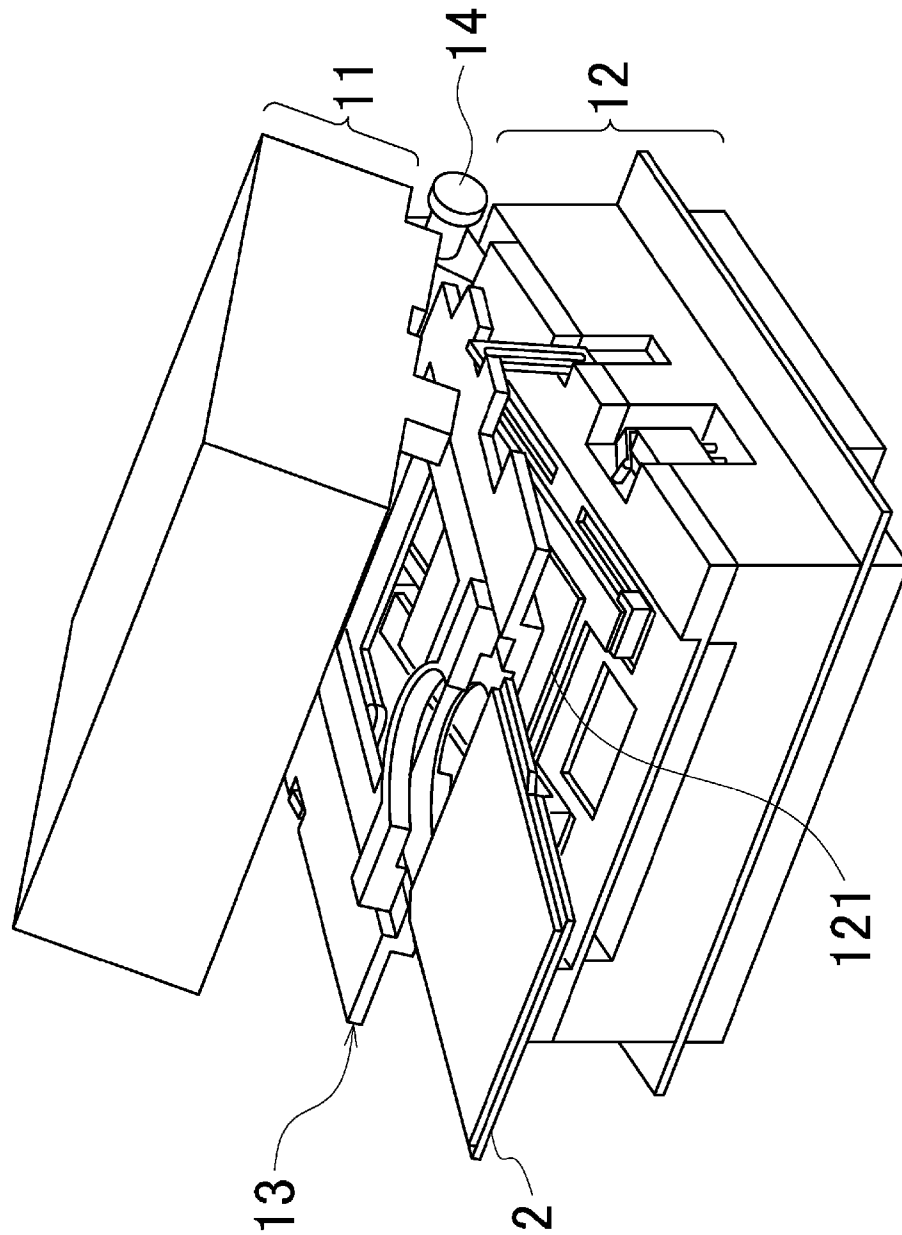
[図1]



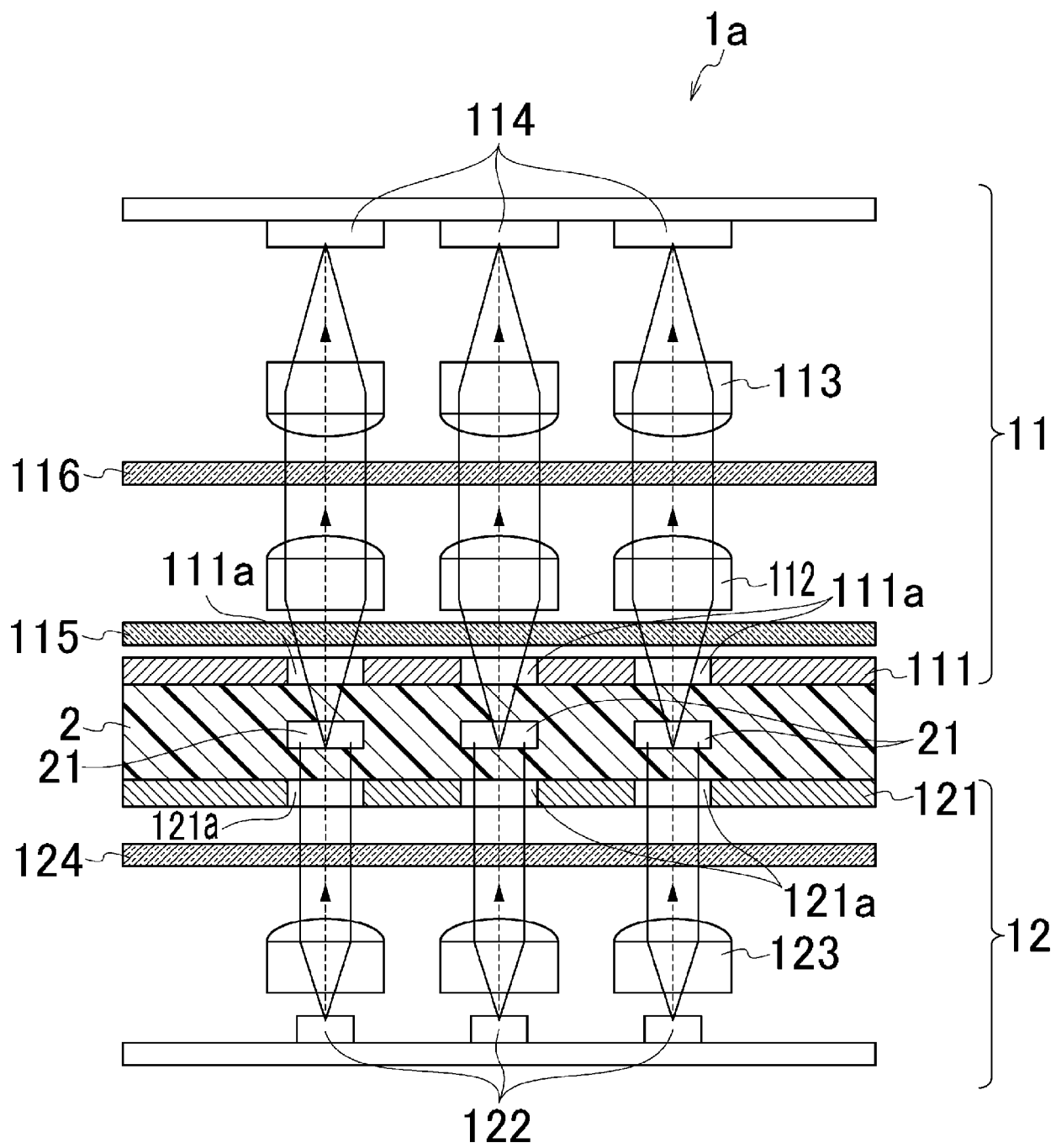
[図2]



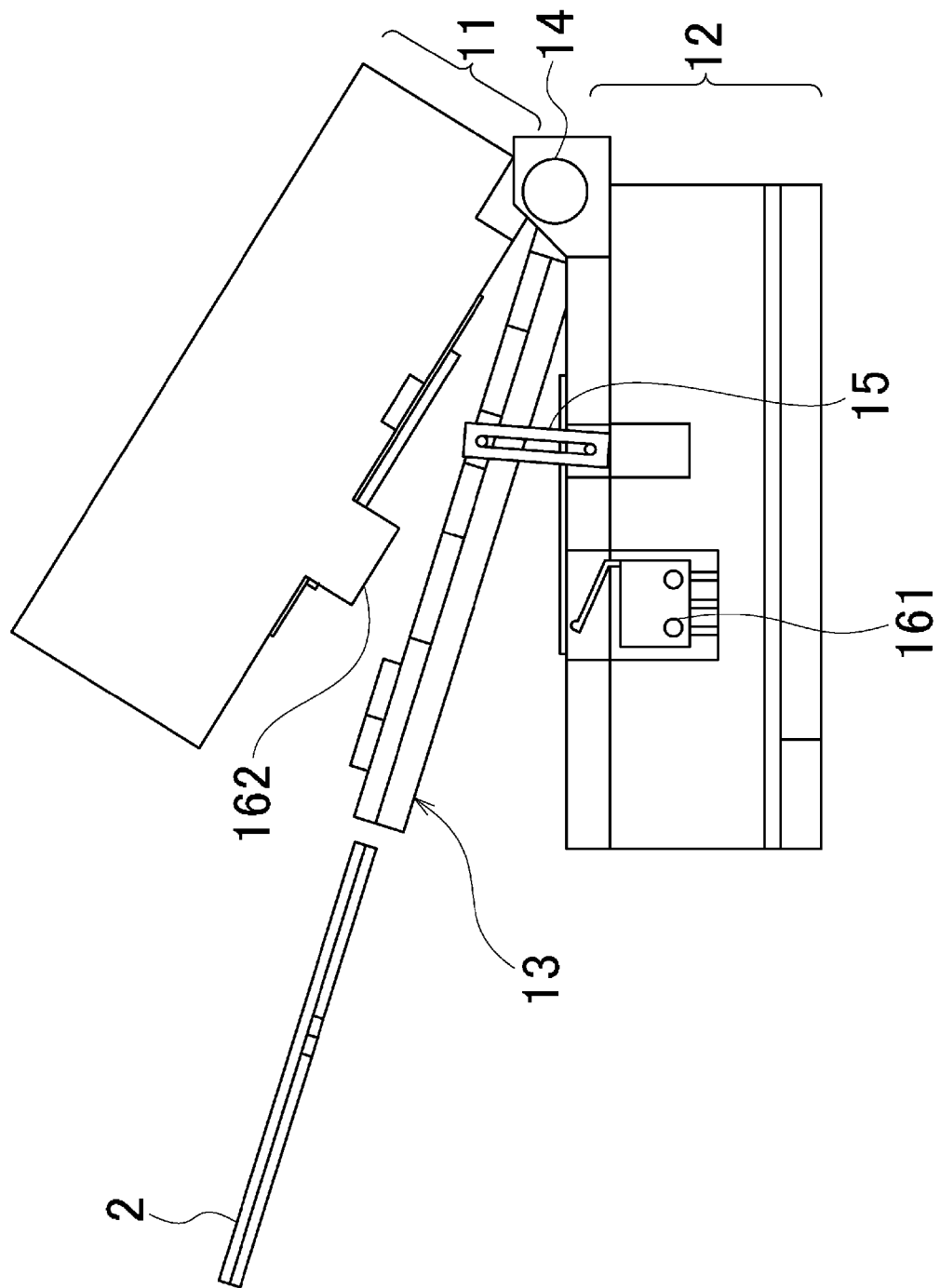
[図3]



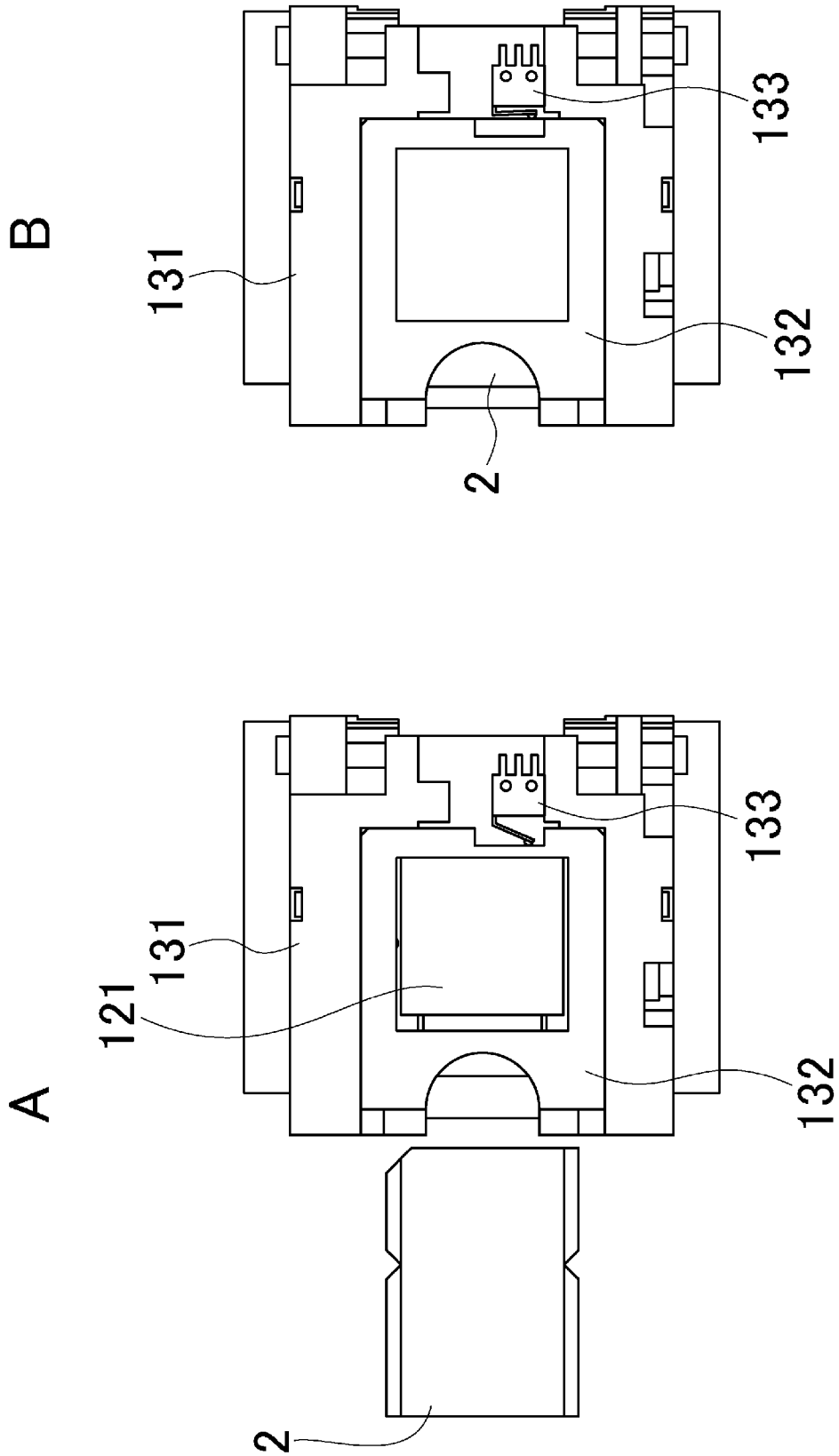
[図4]



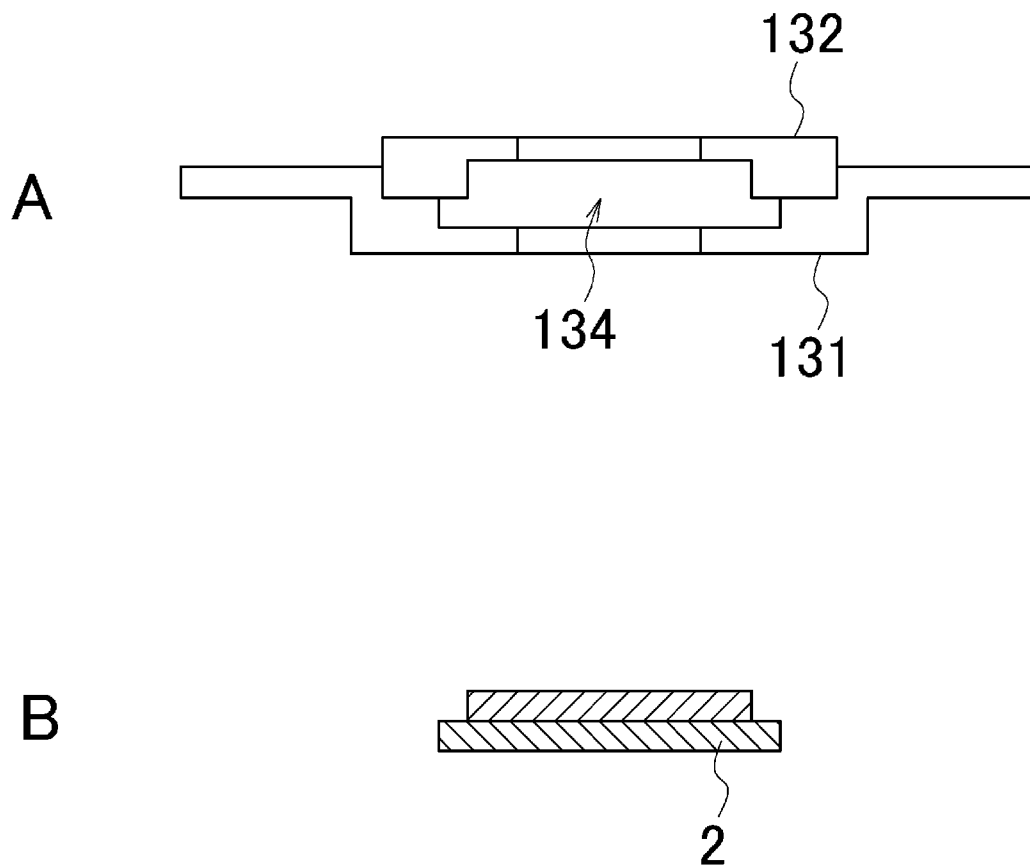
[図5]



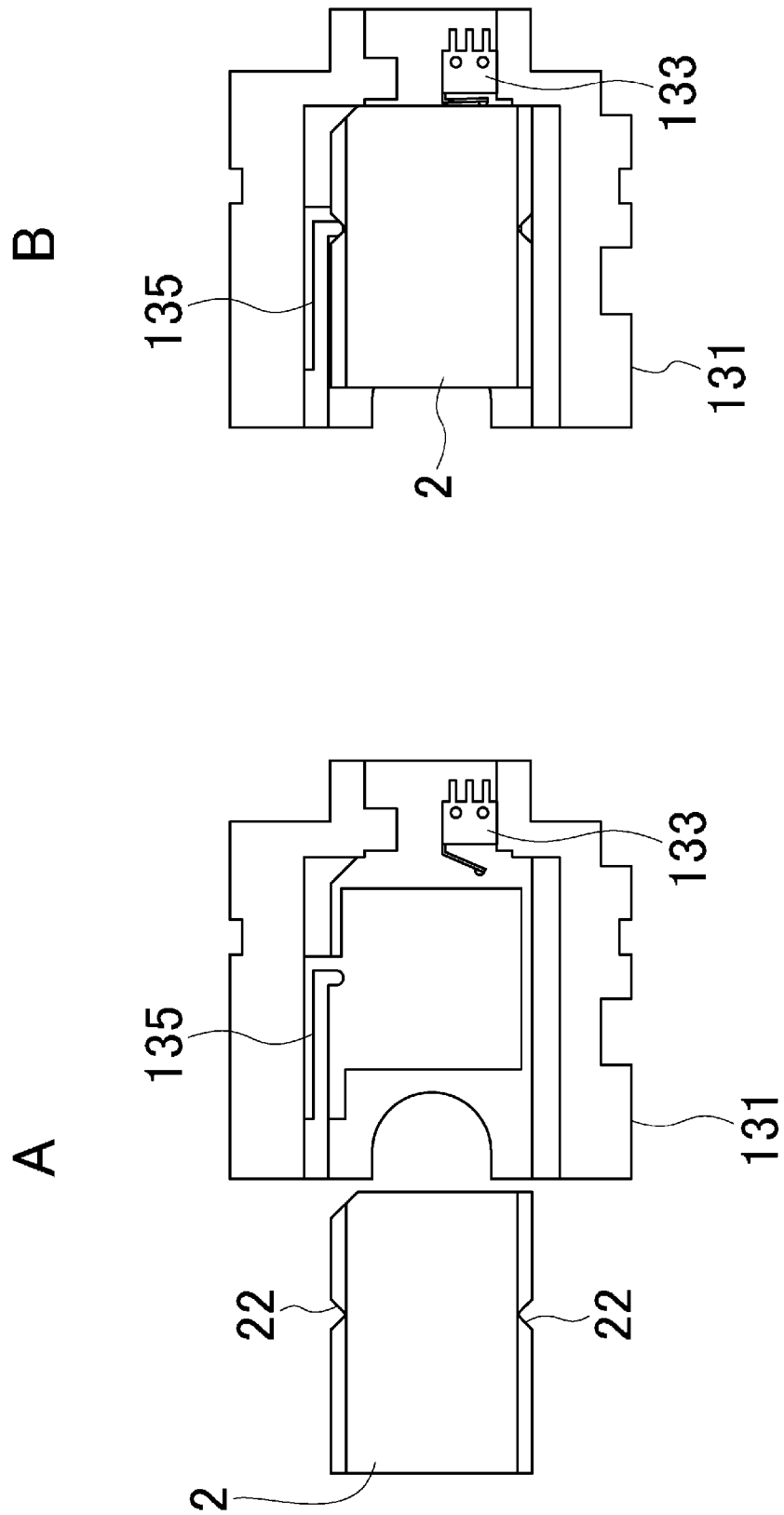
[図6]



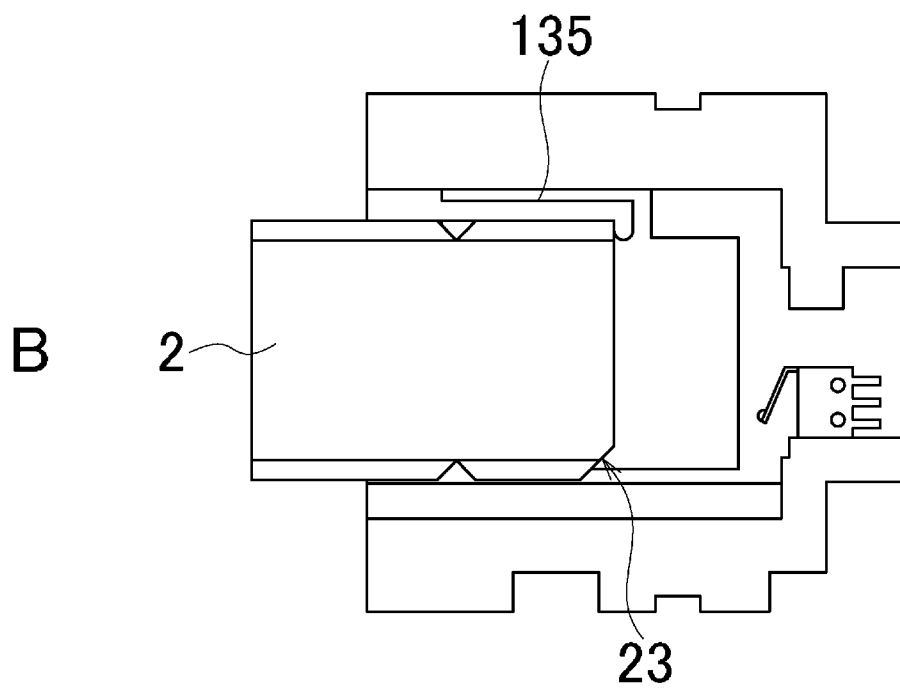
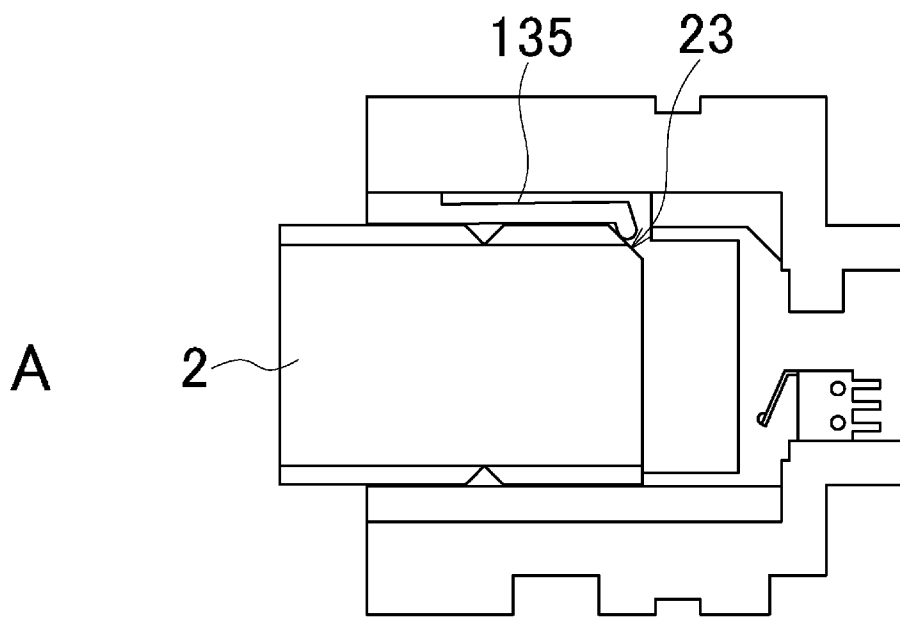
[図7]



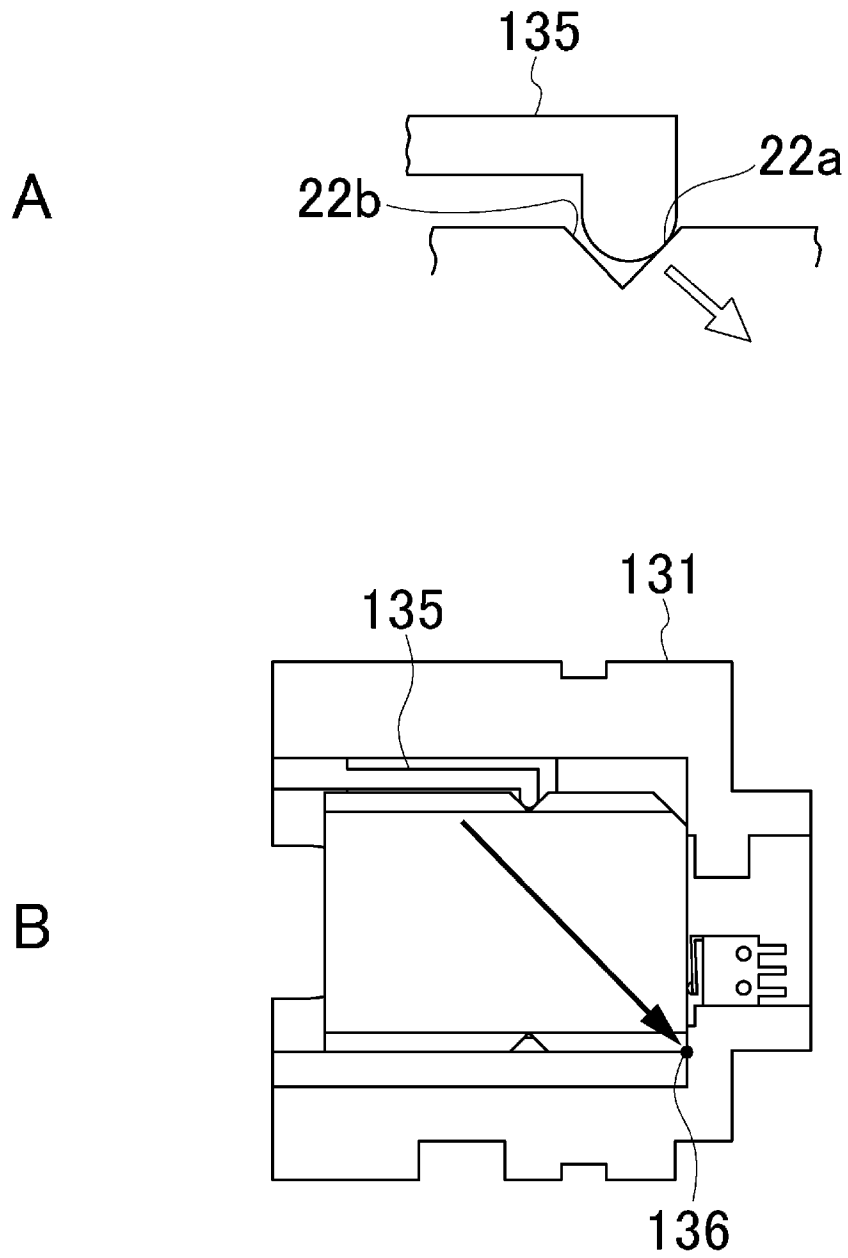
[図8]



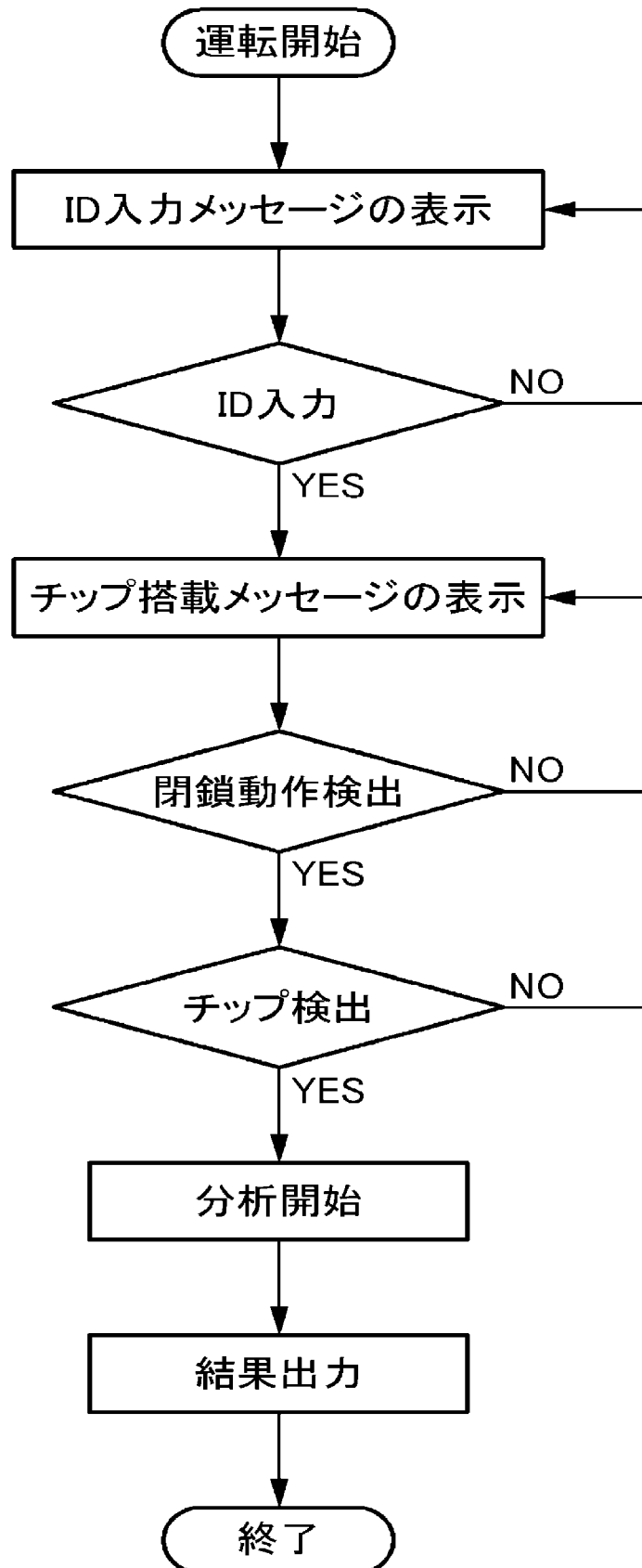
[図9]



[図10]



[図11]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/064647

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C12M1/34(2006.01) i, C12M1/00(2006.01) i, G01N35/02(2006.01) i, G01N37/00(2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C12M1/34, C12M1/00, G01N35/02, G01N37/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

| | | | |
|---------------------------|-----------|----------------------------|-----------|
| Jitsuyo Shinan Koho | 1922-1996 | Jitsuyo Shinan Toroku Koho | 1996-2013 |
| Kokai Jitsuyo Shinan Koho | 1971-2013 | Toroku Jitsuyo Shinan Koho | 1994-2013 |

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN), JSTPLUS/JMEDPLUS/JST7580 (JDreamIII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| X/Y | US 6114122 A (Affymetrix, Inc.), 05 September 2000 (05.09.2000), & US 6391623 B1 | 1-4, 16, 17/ 5-12 |
| X/Y | JP 2003-534546 A (Verification Technologies, Inc.), 18 November 2003 (18.11.2003), & WO 2001/090729 A2 | 13-15/5-12 |
| A | JP 5-501647 A (STAPLETON, Marilyn, J.), 02 April 1993 (02.04.1993), & US 5188963 A & US 5346672 A & US 5436129 A & US 5451500 A & US 0035716 E & US 5281516 A & EP 0502108 A & EP 0632839 & WO 1991/007486 A1 & WO 1993/019207 A1 | 1-17 |

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
11 July, 2013 (11.07.13)

Date of mailing of the international search report
23 July, 2013 (23.07.13)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/064647

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| A | WO 2005/107938 A2 (FLUIDIGM CORP.), 17 November 2005 (17.11.2005), & JP 2007-537847 A & JP 2006-521829 A & JP 2007-518562 A & US 2005/0084421 A1 & US 2005/0145496 A1 & US 2005/0201901 A1 & US 2005/0214173 A1 & US 2005/0129581 A1 & US 2005/0252773 A1 & US 2005/0019792 A1 & EP 1796824 A & EP 1615721 A & EP 2340890 A1 & EP 1730489 A & EP 1861512 A & EP 2371453 A1 & EP 2518161 A1 & WO 2004/089810 A2 & WO 2005/072353 A2 & WO 2006/102264 A1 | 1-17 |
| A | WO 2008/146754 A1 (Trust Medical Co., Ltd.), 04 December 2008 (04.12.2008), & US 2010/0279392 A1 & EP 2182049 A1 | 1-17 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/064647

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The inventions described in claims 1-12, 16 and 17 (the first group of inventions) relate to a nucleic acid analysis apparatus provided with a part that allows a reaction to be induced in a microchip and a part that allows the position of the microchip to be held in a changeable manner.

The inventions described in claims 13-15 (the second group of inventions) relate to a microchip for use in the analysis of a nucleic acid, which has a groove for alignment.

(Continued to extra sheet)

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/064647

Continuation of Box No.III of continuation of first sheet(2)

The common matter between the first group of inventions and the second group of inventions is "a microchip for use in the analysis of a nucleic acid". However, the matter is publicly known, as disclosed in documents 1 and 2. Therefore, the matter cannot be regarded as a special technical feature.

Therefore, the first invention group and the second invention group do not share a special technical feature.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
 Int.Cl. C12M1/34(2006.01)i, C12M1/00(2006.01)i, G01N35/02(2006.01)i, G01N37/00(2006.01)i

B. 調査を行った分野
 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
 Int.Cl. C12M1/34, C12M1/00, G01N35/02, G01N37/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの
 日本国実用新案公報 1922-1996年
 日本国公開実用新案公報 1971-2013年
 日本国実用新案登録公報 1996-2013年
 日本国登録実用新案公報 1994-2013年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
 CAplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)、JSTplus/JMEDplus/JST7580(JDreamIII)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求項の番号 |
|-----------------|---|----------------------|
| X/ Y | US 6114122 A (Affymetrix, Inc.) 2000.09.05 & US 6391623 B1 | 1-4, 16, 17/ 5-12 |
| X/ Y | JP 2003-534546 A (ベリフィケーション・テクノロジーズ・インコーポレイテ ッド) 2003.11.18 & WO 2001/090729 A2 | 13-15/ 5-12 |

C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

| | |
|---|---|
| <p>* 引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願</p> | <p>の日の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献</p> |
|---|---|

| | |
|--------------------------|--------------------------|
| 国際調査を完了した日 11.07.2013 | 国際調査報告の発送日 23.07.2013 |
|--------------------------|--------------------------|

| | | | |
|---|---------------------------|----|------|
| 国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号 | 特許庁審査官 (権限のある職員) 伊達 利奈 | 4B | 3960 |
| | 電話番号 03-3581-1101 内線 3448 | | |

C (続き) . 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求項の番号 |
|-----------------|--|----------------|
| A | JP 5-501647 A (ステイプルトン マリリン ジェイ) 1993.04.02 & US 5188963 A & US 5346672 A & US 5436129 A & US 5451500 A & US 0035716 E & US 5281516 A & EP 0502108 A & EP 0632839 & WO 1991/007486 A1 & WO 1993/019207 A1 | 1-17 |
| A | WO 2005/107938 A2 (FLUIDIGM CORPORATION) 2005.11.17 & JP 2007-537847 A & JP 2006-521829 A & JP 2007-518562 A & US 2005/0084421 A1 & US 2005/0145496 A1 & US 2005/0201901 A1 & US 2005/0214173 A1 & US 2005/0129581 A1 & US 2005/0252773 A1 & US 2005/0019792 A1 & EP 1796824 A & EP 1615721 A & EP 2340890 A1 & EP 1730489 A & EP 1861512 A & EP 2371453 A1 & EP 2518161 A1 & WO 2004/089810 A2 & WO 2005/072353 A2 & WO 2006/102264 A1 | 1-17 |
| A | WO 2008/146754 A1 (トラストメディカル株式会社) 2008.12.04 & US 2010/0279392 A1 & EP 2182049 A1 | 1-17 |

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求項 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

2. 請求項 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

請求項1-12、16及び17に記載されている発明（第1発明群）は、マイクロチップに反応を誘起する部位、及び、マイクロチップの位置を変更可能に保持する部位を備える核酸分析装置に関するものである。

請求項13-15に記載されている発明（第2発明群）は、位置決めのための溝を有する核酸分析用マイクロチップに関するものである。

第1発明群と第2発明群とに共通する事項は、「核酸分析用のマイクロチップ」であるが、当該事項は、例えば文献1及び2に開示されているように公知であるから、特別な技術的特徴であるとは認められない。したがって、第1発明群と第2発明群とは特別な技術的特徴を共有するものではない。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。