

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5889306号
(P5889306)

(45) 発行日 平成28年3月22日(2016.3.22)

(24) 登録日 平成28年2月26日(2016.2.26)

(51) Int.Cl.

GO 1 N 27/28 (2006.01)
GO 1 N 27/414 (2006.01)

F 1

GO 1 N 27/28 Q
GO 1 N 27/28 P
GO 1 N 27/30 3 O 1 R
GO 1 N 27/30 3 O 1 K

請求項の数 21 (全 24 頁)

(21) 出願番号 特願2013-526102 (P2013-526102)
 (86) (22) 出願日 平成23年8月23日 (2011.8.23)
 (65) 公表番号 特表2013-536441 (P2013-536441A)
 (43) 公表日 平成25年9月19日 (2013.9.19)
 (86) 國際出願番号 PCT/US2011/048840
 (87) 國際公開番号 WO2012/027391
 (87) 國際公開日 平成24年3月1日 (2012.3.1)
 審査請求日 平成26年8月13日 (2014.8.13)
 (31) 優先権主張番号 61/376,185
 (32) 優先日 平成22年8月23日 (2010.8.23)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 502221282
 ライフ テクノロジーズ コーポレーション
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 92008, カールスバッド, バン アレン
 ウェイ 5791
 (74) 代理人 100102978
 弁理士 清水 初志
 (74) 代理人 100102118
 弁理士 春名 雅夫
 (74) 代理人 100160923
 弁理士 山口 裕孝
 (74) 代理人 100119507
 弁理士 刑部 俊

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 化学的検出システムの温度制御法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

化学的検出装置上に取り付けられた化学センサを備える、該化学的検出装置と、該化学的検出装置に複数の試薬容器を流体的に連結する、バルブブロックと、熱交換器と、

該バルブブロックと該化学的検出装置との間の流体接続を制御するためのコントローラであって、該化学的検出装置に該複数の試薬容器から選択された試薬を入れる前に該試薬の温度を該熱交換器を介して調整するように構成される、コントローラとを備える、装置であって、

該化学的検出装置が、回路支持基板に形成された複数のセンサと、該回路支持基板上に配置されたマイクロウェルアレイとを備えるセンサチップを備え、該センサチップが、流体の流入のための入口と該流体の流出のための出口とを有し、該センサチップが、該入口に配置された第1の温度センサと、該出口に配置された第2の温度センサと、該センサチップの2つの対向する角に配置された第3の温度センサおよび第4の温度センサとを有し、かつ4つの該温度センサが、該コントローラに連結されている、装置。

【請求項 2】

ファンまたはポンプを有しつつ空気または流体により冷却されるヒートシンクを、前記化学的検出装置が備える、請求項1に記載の装置。

【請求項 3】

前記バルブブロックが、前記複数の試薬容器に格納されたものから選択された前記試薬

10

20

を前記化学的検出装置に供給するように構成される、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 4】

前記熱交換器が、熱放射により前記バルブブロックを加熱するために該バルブブロックにきわめて近接して配置された金属のラジエタ型ブロックである、請求項 3 に記載の装置。

【請求項 5】

前記化学的検出装置が、ヒートシンクを備え、前記熱交換器が、第 1 の経路と第 2 の経路とを備え、該第 1 の経路が、前記バルブブロックの排出口 (output) と該化学的検出装置の入口とに流体的に連結されており、かつ該第 2 の経路が、該ヒートシンクに流体的に連結されており、かつ該第 1 の経路および該第 2 の経路が、互いに流体的に接続されていない、請求項 3 に記載の装置。

【請求項 6】

前記複数の試薬容器の各々がそれぞれの温度センサを備え、該温度センサが前記コントローラに電気的に連結されている、請求項 3 に記載の装置。

【請求項 7】

各センサが、フローティングゲートを有する化学的感応性電界効果トランジスタ (ch emFET) を備え、かつ

該 ch emFET が、それに隣接する 1 つ以上の反応生成物の濃度または存在に関連する少なくとも 1 つの電気的信号を生成するように構成され、かつ各マイクロウェルが、少なくとも 1 つのセンサ上に配置される、

請求項 1 に記載の装置。

【請求項 8】

前記熱交換器が、通過する流体を加熱するための 1 つ以上の発熱体を備える、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 9】

前記選択された試薬と前記センサチップとの間の温度勾配を減少するために、前記化学的検出装置に該試薬を入れる前に該試薬の温度を調整するように、前記コントローラが構成される、請求項 7 に記載の装置。

【請求項 10】

前記化学的検出装置の温度を所定範囲内に保つように、前記コントローラが構成される、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 11】

前記化学的検出装置を通って流れる前記選択された試薬の流量を調整することにより該化学的検出装置の温度を制御するように、前記コントローラが構成される、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 12】

化学的検出装置に送達されるための試薬を複数の試薬から選択するステップと、
該化学的検出装置の温度を監視するステップと、
流体の温度を監視するステップと、

該化学的検出装置を通って該流体が流れる前に該流体の温度を調整するステップとを含む、化学的検出装置を通って流れる流体の温度を制御するための方法であって、

該調整するステップが、該化学的検出装置を通って該流体が流れる前に該流体を加熱するために該化学的検出装置由来の廃熱を用いることを含み、該廃熱を用いることが、該化学的検出装置に該流体が流入する前に該流体を加熱するために熱交換器内で該廃熱を循環させることを含む、方法。

【請求項 13】

前記化学的検出装置の前記温度を空気または流体により調整するステップをさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 14】

前記流体が、前記化学的検出装置を通って流れる前に第 1 の経路の前記熱交換器の内部

10

20

30

40

50

で循環し、該第1の経路が、前記廃熱が循環する第2の経路に隣接するが、該第2の経路から流体的に分離されている、請求項1-2に記載の方法。

【請求項15】

バルブプロックを用いて複数の試薬から前記流体を選択するステップをさらに含む、請求項1-2に記載の方法。

【請求項16】

前記化学的検出装置が、回路支持基板に形成された複数のセンサと、該回路支持基板上に配置されたマイクロウェルアレイとを備えるセンサチップを備え、

各センサが、フローティングゲートを有する化学的感應性電界効果トランジスタ（chemFET）を備え、
10

該chemFETが、それに隣接する1つ以上の反応生成物の濃度または存在に関連する少なくとも1つの電気的信号を生成するように構成され、かつ各マイクロウェルが、少なくとも1つのセンサ上に配置され、かつ

該化学的検出装置の前記温度を監視するステップが、流体の入口と、流体の出口と、該センサチップの2つの対向する角とにおいて温度を監視することを含む、請求項1-2に記載の方法。

【請求項17】

前記センサチップを加熱するように該センサチップ上の発熱体を制御するステップをさらに含む、請求項1-6に記載の方法。

【請求項18】

バイアス電流、バイアス電圧、または前記センサチップの動作周波数を増加または減少させることにより、前記温度を上昇または低下させるように該センサチップを電気的に操作するステップ
20

をさらに含む、請求項1-6に記載の方法。

【請求項19】

前記化学的検出装置および前記流体の温度を互いの所定範囲内に保つステップをさらに含む、請求項1-2に記載の方法。

【請求項20】

前記化学的検出装置を通じて流れる前記流体の流量を調整するステップをさらに含む、請求項1-2に記載の方法。
30

【請求項21】

反応容器内の1つ以上の反応生成物を監視するための化学センサに連結された、該反応容器と、

該反応容器に複数の試薬を送達するための流体回路と、
熱交換器と、

該流体回路と該化学センサとの間の流体接続を制御するためのコントローラであって、化学的検出装置に該複数の試薬から選択された少なくとも1つの試薬を入れる前に該選択された試薬の温度を該熱交換器を介して調整するように構成される、コントローラと、

該化学センサに基準電圧を供給するために該選択された試薬と接触している基準電極であって、1つ以上の選択されていない試薬に該基準電極が接触することなく該基準電圧が供給される、基準電極と
40

を備える、多段階の電気化学工程を実行するための装置であって、

該流体回路が、出口と複数の流体の入口とを有する流体ノード、および、流体抵抗を各々が有する1つ以上の経路により該流体ノードと流体連通する、少なくとも1つの廃棄用ポートを備え、

選択されていない入口から該流体ノードに入るいかなる試薬も該1つ以上の経路を通して1つ以上の該廃棄用ポートに導かれるように、該流体ノードにおける流れを形成するために単一の流体の入口を通じて試薬が単独で流れる場合は常に、このような試薬の一部が該出口を通じて該流体ノードから出るようにかつこのような試薬の残りが該1つ以上の経路を通じて該流体ノードを出るように、該経路の該流体抵抗が選択される、装置。
50

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】****関連出願**

本出願は、2010年8月23日に出願された、先に出願された米国仮特許出願第61/376,185号に対する優先権の利益を主張し、この仮出願の開示を全体として参照により本明細書に組み込む。

【0002】

本出願は、また、2010年5月24日に出願された米国特許出願第12/785,667号を参照により本明細書に組み込む。

10

【背景技術】**【0003】****背景**

電気化学的検出は、高感度、小寸法、低価格、高速応答、かつ超微細加工技術との互換性を呈するので、魅力的である（例えば、Hughes他、*Science*、254:74-80(1991)（非特許文献1）；Mir他、*Electrophoresis*、30:3386-3397(2009)（非特許文献2）；Trojanowicz、*Anal. Chim. Acta*、653:36-58(2009)（非特許文献3）；およびXu他、*Talanta*、80:8-18(2009)（非特許文献4）を参照）。これらの特徴は、電流測定、電位差測定、またはインピーダンス測定信号に基づいた様々なセンサの進歩、および化学的応用、生化学的応用および細胞学的応用のための配列へのそれらのアセンブリに結びついた（例えば、Yeow他、*Sensors and Actuators B* 44:434-440(1997)（非特許文献5）；Martinoia他、*Biosensors & Bioelectronics*、16:1043-1050(2001)（非特許文献6）；Hammond他、*IEEE Sensors J.*、4:706-712(2004)（非特許文献7）；Milgrew他、*Sensors and Actuators B* 103:37-42(2004)（非特許文献8）；Milgrew他、*Sensors and Actuators B*、111-112:347-353(2005)（非特許文献9）；Hizawa他、*Sensors and Actuators B*、117:509-515(2006)（非特許文献10）；Heer他、*Biosensors and Bioelectronics*、22:2546-2553(2007)（非特許文献11）；Barbaro他、*Sensors and Actuators B*、118:41-46(2006)（非特許文献12）；およびAnderson他、*Sensors and Actuators B*、129:79-86(2008)（非特許文献13）、Rothberg他の米国特許出願公開第2009/0127589号（特許文献1）およびRothberg他の英国特許出願GB24611127（特許文献2）を参照）。典型的には、このようなシステムにおいて、分析物は、マイクロウェル（本明細書では「ウェル」とも呼ばれる）または反応チャンバなどの一連の閉じ込め領域の中でランダムに分散され、試薬は、センサアレイを含むフローセルを通って試薬の流れを導く流体システムにより、このような領域に送達される。反応が行なわれない空のウェルだけでなく、反応が行なわれるマイクロウェルを、マイクロウェルの各々と関連する1つ以上の電子感知器が監視してもよい。

20

【0004】

このようなシステムは、高感応性測定を難しくさせる多数の相互関係をもつ事象の影響下にある。このような事象は、生物学反応効率のための非最適温度、センサアレイおよびフローセルにわたる温度勾配、ならびに、熱平衡状態にないシステムの構成要素を含む。これらの事象は、収集された信号の品質に影響を与える。

30

【先行技術文献】**【特許文献】****【0005】**

40

50

【特許文献 1】米国特許出願公開第 2009 / 0127589 号

【特許文献 2】GB24611127

【非特許文献】

【0006】

【非特許文献 1】Hughes 他、Science、254：74 - 80 (1991)

【非特許文献 2】Mir 他、Electrophoresis、30：3386 - 3397 (2009)

【非特許文献 3】Trojanowicz、Anal. Chim. Acta、653：36 - 58 (2009)

【非特許文献 4】Xu 他、Talanta、80：8 - 18 (2009)

10

【非特許文献 5】Yeow 他、Sensors and Actuators B 44：434 - 440 (1997)

【非特許文献 6】Martinoia 他、Biosensors & Bioelectronics、16：1043 - 1050 (2001)

【非特許文献 7】Hammond 他、IEEE Sensors J.、4：706 - 712 (2004)

【非特許文献 8】Milgrew 他、Sensors and Actuators B 103：37 - 42 (2004)

【非特許文献 9】Milgrew 他、Sensors and Actuators B、111 - 112：347 - 353 (2005)

20

【非特許文献 10】Hizawa 他、Sensors and Actuators B、117：509 - 515 (2006)

【非特許文献 11】Heer 他、Biosensors and Bioelectronics、22：2546 - 2553 (2007)

【非特許文献 12】Barbaro 他、Sensors and Actuators B、118：41 - 46 (2006)

【非特許文献 13】Anderson 他、Sensors and Actuators B、129：79 - 86 (2008)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

30

【0007】

目下、これらの事象を制御するための一般的な実施は、全体的な表面チップ温度を低下させるために流体システムからの流体に依存し、低温度で動作する小型の半導体センサを用い、受動的なマシンヒートシンク（例えば金属導線）を組込み、能動的なヒートシンク（例えば冷却ファン）を追加することを含む。他の一般的な技術は、ペルティ工素子またはその他の同種のものなどの、従来の温度制御素子を用いることを含む。他の技術は、Rothberg 他（上で引用した公開された特許出願）に記載のように、温度基準センサを用いるアレイ内の温度差により出力信号にノイズを記録することを含む。このようなノイズを、その後、従来の信号処理技術における出力信号から除去してもよい。しかしながら、これらのすべての方法は、全体的なシステム温度を能動的に制御しておらず、したがって、結局、生体反応の全体的効率を低下させてしまう。

40

【課題を解決するための手段】

【0008】

上記の問題を鑑みると、半導体センサを含むシステムの温度を制御および最適化するための方法および装置を使用可能に有することは有利だろう。その結果、システムの様々な構成要素の温度の調整および監視により、反応を必要とするものに対して生物学的に対応できる。

【本発明1001】

化学的検出装置上に取り付けられた化学センサを備える、該化学的検出装置と、

該化学的検出装置に複数の試薬容器を流体的に連結する、バルブブロックと、

50

熱交換器と、

該バルブブロックと該化学的検出装置との間の流体接続を制御するためのコントローラであって、該化学的検出装置に該複数の試薬容器から選択された試薬を入れる前に該試薬の温度を該熱交換器を介して調整するように構成される、コントローラとを備える、装置。

[本発明1002]

ファンまたはポンプを有しあつ空気または流体により冷却されるヒートシンクを、前記化学的検出装置が備える、本発明1001の装置。

[本発明1003]

前記バルブブロックが、前記複数の試薬容器に格納されたものから選択された前記試薬を前記化学的検出装置に供給するように構成される、本発明1001の装置。

10

[本発明1004]

前記熱交換器が、熱放射により前記バルブブロックを加熱するために該バルブブロックにきわめて近接して配置された金属のラジエタ型ブロックである、本発明1003の装置。

[本発明1005]

前記化学的検出装置が、ヒートシンクを備え、前記熱交換器が、第1の経路と第2の経路とを備え、該第1の経路が、前記バルブブロックの排出口(output)と該化学的検出装置の入口とに流体的に連結されており、かつ該第2の経路が、該ヒートシンクに流体的に連結されており、かつ該第1の経路および該第2の経路が、互いに流体的に接続されていない、本発明1003の装置。

20

[本発明1006]

前記複数の試薬容器の各々がそれぞれの温度センサを備え、該温度センサが前記コントローラに電気的に連結されている、本発明1003の装置。

[本発明1007]

前記化学的検出装置が、回路支持基板に形成された複数のセンサと、該回路支持基板上に配置されたマイクロウェルアレイとを備えるセンサチップを備え、

各センサが、フローティングゲートを有する化学的感応性電界効果トランジスタ(c h e m F E T)を備え、かつ

該c h e m F E Tが、それに隣接する1つ以上の反応生成物の濃度または存在に関連する少なくとも1つの電気的信号を生成するように構成され、かつ各マイクロウェルが、少なくとも1つのセンサ上に配置される、

30

本発明1001の装置。

[本発明1008]

前記センサチップが、流体の流入のための入口と該流体の流出のための出口とを有する、本発明1007の装置。

[本発明1009]

前記センサチップが、前記入口に配置された第1の温度センサと、前記出口に配置された第2の温度センサと、該センサチップの2つの対向する角に配置された第3の温度センサおよび第4の温度センサとを有し、かつ4つの該温度センサが、前記コントローラに連結されている、本発明1008の装置。

40

[本発明1010]

前記熱交換器が、通過する流体を加熱するための1つ以上の発熱体を備える、本発明1001の装置。

[本発明1011]

前記選択された試薬と前記センサチップとの間の温度勾配を減少するために、前記化学的検出装置に該試薬を入れる前に該試薬の温度を調整するように、前記コントローラが構成される、本発明1001の装置。

[本発明1012]

前記化学的検出装置の温度を所定範囲内に保つように、前記コントローラが構成される、本発明1001の装置。

50

[本発明1013]

前記化学的検出装置を通って流れる前記選択された試薬の流量を調整することにより該化学的検出装置の温度を制御するように、前記コントローラが構成される、本発明1001の装置。

[本発明1014]

化学的検出装置を通って流れる流体の温度を制御するための方法であって、該化学的検出装置に送達されるための試薬を複数の試薬から選択するステップと、該化学的検出装置の温度を監視するステップと、該流体の温度を監視するステップと、該化学的検出装置を通って該流体が流れる前に該流体の温度を調整するステップとを含む、方法。

[本発明1015]

前記化学的検出装置の前記温度を空気または流体により調整するステップをさらに含む、本発明1014の方法。

[本発明1016]

前記調整するステップが、前記化学的検出装置を通って前記流体が流れる前に該流体を加熱するために該化学的検出装置由来の廃熱を用いることを含む、本発明1014の方法。

[本発明1017]

前記廃熱を用いることが、前記化学的検出装置に前記流体が流入する前に該流体を加熱するために熱交換器内で廃熱を循環させることを含む、本発明1016の方法。

10

[本発明1018]

前記流体が、前記化学的検出装置を通って流れる前に第1の経路の前記熱交換器の内部で循環し、該第1の経路が、前記廃熱が循環する第2の経路に隣接するが、該第2の経路から流体的に分離されている、本発明1017の方法。

[本発明1019]

バルブプロックを用いて複数の試薬から前記流体を選択するステップをさらに含む、本発明1014の方法。

[本発明1020]

前記化学的検出装置が、回路支持基板に形成された複数のセンサと、該回路支持基板上に配置されたマイクロウェルアレイとを備えるセンサチップを備え、

30

各センサが、フローティングゲートを有する化学的感応性電界効果トランジスタ（c h e m F E T）を備え、

該c h e m F E Tが、それに隣接する1つ以上の反応生成物の濃度または存在に関連する少なくとも1つの電気的信号を生成するように構成され、かつ各マイクロウェルが、少なくとも1つのセンサ上に配置され、かつ

該化学的検出装置の前記温度を監視するステップが、流体の入口と、流体の出口と、該センサチップの2つの対向する角とにおいて温度を監視することを含む、本発明1014の方法。

[本発明1021]

前記センサチップを加熱するように該センサチップ上の発熱体を制御するステップをさらに含む、本発明1020の方法。

40

[本発明1022]

バイアス電流、バイアス電圧、または前記センサチップの動作周波数を増加または減少させることにより、前記温度を上昇または低下させるように該センサチップを電気的に操作するステップ

をさらに含む、本発明1020の方法。

[本発明1023]

前記化学的検出装置および前記流体の温度を互いの所定範囲内に保つステップをさらに含む、本発明1014の方法。

[本発明1024]

50

前記化学的検出装置を通って流れる前記流体の流量を調整するステップ
をさらに含む、本発明1014の方法。

[本発明1025]

反応容器内の1つ以上の反応生成物を監視するための化学センサに連結された、該反応容器と、

該反応容器に複数の試薬を送達するための流体回路と、

熱交換器と、

該流体回路と該化学センサとの間の流体接続を制御するためのコントローラであって、
化学的検出装置に該複数の試薬から少なくとも1つの選択された試薬を入れる前に該選択された試薬の温度を該熱交換器を介して調整するように構成される、コントローラと、

10

該化学センサに基準電圧を供給するために該選択された試薬と接触している基準電極であって、1つ以上の選択されていない試薬に該基準電極が接触することなく該基準電圧が供給される、基準電極と

を備える、多段階の電気化学工程を実行するための装置。

[本発明1026]

前記流体回路が、出口と複数の流体の入口とを有する流体ノード、および、流体抵抗を各々が有する1つ以上の経路により該流体ノードと流体連通する、少なくとも1つの廃棄用ポートを備え、

選択されていない入口から該流体ノードに入るいかなる試薬も該1つ以上の経路を通つて1つ以上の該廃棄用ポートに導かれるように、該流体ノードにおける流れを形成するために単一の流体の入口を通って試薬が単独で流れる場合は常に、このような試薬の一部が該出口を通って該流体ノードから出るようにかつこのような試薬の残りが該1つ以上の経路を通って該流体ノードを出るように、該経路の該流体抵抗が選択される、本発明1025の装置。

20

【図面の簡単な説明】

【0009】

【図1】本教示の1つの実施形態による流体システムの構成要素を示す。

【図2】本教示の1つの実施形態による配列決定機のための温度制御システムのブロック図を示す。

【図3A】本教示の1つの実施形態によるバルブブロックの1つの実施形態を示す。

30

【図3B】本教示の1つの実施形態によるバルブブロックの1つの実施形態を示す。

【図3C】本教示の1つの実施形態によるバルブブロックの1つの実施形態を示す。

【図4A】本教示の別の実施形態による配列決定機のための温度制御システムのブロック図を示す。

【図4B】本教示の別の実施形態による配列決定機のための温度制御システムのブロック図を示す。

【図5】本教示の1つの実施形態による温度制御工程のためのフローチャートを示す。

【図6】本教示の別の実施形態による温度制御処理のためのフローチャートを示す。

【図7】本発明の1つの実施形態によるコントローラを示す。

【発明を実施するための形態】

【0010】

詳細な説明

生体反応は、それらがさらされる温度が反応の間で不变である場合に、最良に動作する。生体反応は、温度変化に極めて影響されやすい。1度または2度の温度差でも、生体反応に重要な影響を及ぼす場合がある。例えば、不適当な温度では、細胞を、微生物学レベルで傷つける場合がある。細胞におけるDNAが、もつれるまたは破裂する可能性がある。生体反応のために制御され不变の温熱環境を有することは、生体反応を、より最適で不变の方式で進めるこを可能にし、しかも生体反応の分析を簡素化する。

【0011】

しかし、センサを用いる場合、センサから生じた熱により、生体反応に熱を加える可能

40

50

性がある。センサアレイのフローチャンバの入口から出口まで流体システムの流れにより流体を送達するので、センサアレイ由来の熱が流体に加えられるにつれて、流体の温度が上昇する。これは、センサアレイのフローチャンバの間の温度勾配の結果であり得る。生体反応のための温熱環境がセンサアレイのフローチャンバの間で変化するにつれて、生体反応も変化する可能性があり、それらの全体的分析に対する値も劣化する。

【0012】

1つの実施形態において、センサアレイを含むコンピュータチップと、センサアレイに試薬を送達する流体システムとが、シーケンシング機に備えられる。シーケンシング機は、センサアレイのフローチャンバの間を流れる流体を制御し、個別のセンサから検出されたデータを収集し、最終的に外部に搬出する前に、一定の後処理分析アルゴリズムを蓄積されたデータに対して実行する。シーケンシング機を備える電子機器は、余剰熱を生成し、それにより、チップおよび周囲環境の周囲温度が上昇する。10

【0013】

開示された実施形態は、様々な環境内で動作してもよい。1つの実施形態において、環境は、電子センサの大規模配列で実行されモニタされた複数の反応に対して複数の試薬を送達するものである。環境は、半導体センサ（「センサ」）と、センサ上を流れる流体と、センサを読み取る機械とを備える。

【0014】

1つの実施形態において、環境は、センサアレイを備える。センサアレイは、電荷結合素子、化学的電界効果トランジスタ（chemFET）、イオン感応性電界効果トランジスタ（ISFET）、または、流路がフローセルにより画定されるフローティングゲートISFETを備えてもよい。センサタイプのこのリストを、限定的に見なすべきでなく、単純に例示的に見なすべきである。20

【0015】

本発明の1つの実施形態による化学的検出システムは、(a)センサアレイの各センサが、chemFETに隣接した1つ以上の反応生成物の濃度または存在に関連する少なくとも1つの電気的信号を生成するように構成されフローティングゲートを有する該chemFETと、1つ以上のマイクロウェルが分析物を含む、少なくとも1つのセンサ上に各マイクロウェルが配置されるように回路支持基板上に配置されたマイクロウェルアレイとを備える、該回路支持基板に形成された複数のセンサを備える該センサアレイ；および(b)流体システムが、入口と、出口と、試薬が該入口から該出口に通過するように試薬の流路を画定するフローチャンバとを有するフローセルを備え、該フローチャンバが、該流路における該マイクロウェルの開口部分上に試薬を横方向に送達するように構成される、該マイクロウェルアレイに対して試薬を送達するための該流体システム；を備えてもよい。30

【0016】

1つの実施形態は、生体反応が行なわれる環境の温度を制御し最適化するための方法および装置を含む。実施形態は、また、センサの間に不变かつ制御可能な温度を与える課題を解決する。1つの実施形態は、特に、流体、センサ、および機械の間の本質的な熱のずれを補正するために他のシステム構成要素由来の「廃」熱を用いることにより、この課題を解決する。これを遂行することにより、それは、全センサの表面の間で生体反応が最適化され、その結果として実行環境と外部環境との間で不变になることを可能にする。40

【0017】

本発明の1つの実施形態は、装置を設けてもよい。装置は、化学的検出装置を備えてよい。化学的検出装置は、化学的検出装置に取り付けることができる化学センサを備えてよい。装置は、バルブプロックをさらに備えてもよい。バルブプロックは、化学的検出装置に複数の試薬容器を流体的に連結してもよい。装置は、熱交換器とコントローラとをさらに備えてもよい。コントローラは、バルブプロックと化学的検出装置との間の流体接続を制御してもよい。コントローラは、また、複数の試薬容器から選択された試薬の温度を熱交換器を介して調整するように構成されてもよい。選択された試薬の温度は、化学的50

検出装置に試薬を入れる前に調整されてもよい。

【0018】

1つの実施形態内のシーケンシング機の構成要素を、図1に図解的に示す。フローセルおよびセンサアレイ100は、例えば、各マイクロウェルが、対象となる分析物または反応特性を検出するための好適なセンサを有するように、センサアレイに操作上関連する一連の反応閉じ込め領域（それらはマイクロウェルアレイを備えてもよい）を備える。より十分に以下で説明するように、マイクロウェルアレイを、シングルチップとしてセンサアレイと統合してもよい。フローセルは、マイクロウェルアレイ上の試薬の経路および流量を制御するための様々な設計を有することができる。いくつかの実施形態において、フローセルは、マイクロ流体素子である。すなわち、付加的な流体の経路やチャンバなどを含むために、微細加工技術または精密成形により製造してもよい。1つの態様において、フローセルは、マイクロウェルアレイ107上の試薬の流路の画定するための入口102、出口103およびフローチャンバ105を備える。フローセルの実施形態を、より十分に以下に記載する。10

【0019】

試薬は、フローセルおよびセンサアレイ100を出た後に廃棄物容器106の中に廃棄される。1つの実施形態によれば、シーケンシング機の機能は、所定流量で、所定時間幅で、所定のシーケンスでフローセルおよびセンサアレイ100に対して異なる試薬を送達すること、ならびに、その中で起こる反応の状態に関する情報、あるいは空のウェルの場合にはフローセルにおける物理的および/または化学的環境に関する情報を提供するマイクロウェルにおいて物理的および/または化学的パラメータを測定することである。これを達成するために、流体コントローラ118は、ライン120、122により複数の試薬114のための駆動力を制御し、従来の測定器制御ソフトウェア、例えばLabView（ナショナル・インスツルメンツ（オースティン、テキサス州））によりバルブ（例えば、112、116）の動作を制御する。試薬を、ポンプ、ガス圧力、または他の従来手法により、流体経路、バルブおよびフローセルを通じて駆動してもよい。20

【0020】

単一の基準電極108をフローセルおよびセンサアレイ100の上流に配置する実施形態において、単一の流体または試薬は、全多段階反応を通じて基準電極108と接触している。これは、バルブブロック116を介してフローセル105への経路109を通って試薬1～試薬K（114）を導く、図1に示した構成により達成する。それらの試薬が流れているとき、バルブ112は、閉じられ、それによって、いかなる洗浄液も経路109に流入するのを防ぐ。洗浄液の流れは停止されるが、基準電極108と経路109とセンサアレイ107との間に、依然として途切れないとされる流体および電気通信がある。経路109を通って流れるとのほんどの試薬1～試薬Kは、経路111の中で拡散するが、一般的な経路109で流れるわずかな量の試薬が基準電極108に達するように、基準電極108と経路109および111間の接合部との間の距離を選択する。さらに、この実施形態の構成要素は、センサアレイにバイアス電圧およびタイミング信号および制御信号を提供するための（このような構成要素をセンサアレイの中に統合しない場合）、および出力信号を収集および/または処理するためのアレイコントローラ124を含む。機器の設定および制御だけでなく、フローセルおよびセンサアレイ100からの情報も、ユーザインターフェース128を通じて表示し、入力してもよい。30

【0021】

1つ以上の実施形態において、生体反応が必要とするものに一致するように、システムの温度を制御する。センサアレイの温度感度は、伸長反応に好適で、かつpHにおける水素イオン濃度および/または変化の測定を可能にする所定温度にセンサアレイを保つことにより対処する。1つの態様において、このような温度は、25°C～75°Cの範囲内である。1つの実施形態において、所定温度は、全多段階反応を通じて一定である。40

【0022】

ここで図2を参照すると、図2は、本教示の1つの実施形態によるシーケンシング機2

50

00のための温度制御システムのブロック図を示す。シーケンシング機200は、コントローラ206と、化学的検出装置204と、熱交換器202と、バルブブロック230と、複数の試薬容器224.1～224.K(ここで、Kは1よりも大きな整数である)とを備えてもよい。複数の試薬容器224.1～224.Kを、それぞれの経路228.1～228.Kを介してバルブブロック230に流体的に連結してもよい。コントローラ206は、化学的検出装置204、熱交換器202、バルブブロック230および複数の試薬容器224.1～224.K内に含まれる試薬、の温度を監視および調整してもよい。1つ以上の実施形態において、コントローラ206は、CPUと、メモリと、不揮発性記憶(例えばハードドライブ)と、他の周辺機器とを備えるコンピュータ装置であってよい。

10

【0023】

化学的検出装置204は、シーケンシング機200のためのリーダシステムであってよい。化学的検出装置204は、センサチップ208を備え、センサチップ208からデータを読み取ってもよい。センサチップ208は、図1のフローセルおよびセンサアレイ100を含んでもよい。化学的検出装置204は熱を発するかもしれないが、化学的検出装置204の温度を、化学的検出装置204上に配置した温度センサ234を介してコントローラ206が監視してもよい。センサチップ208における化学反応に影響を及ぼさないように、コントローラ206は、化学的検出装置204の温度を制御してもよい。

【0024】

センサチップ208は、流体(例えば、選択された試薬およびその反応生成物)の流入用の入口218と、流出用の出口220とを備えてもよい。アイドル状態、または、ある周波数で動作しているとき、センサチップ208は、熱を生じるかもしれない。生成された熱の量は、トランジスタの数、プロセスノード(例えば、0.18μmCMOSテクノロジ)、動作電圧、およびセンサチップ208の動作周波数に左右されるかもしれない。センサチップ208は、入口218の近くに配置された第1の温度センサ216と、出口220の近くに配置された第2の温度センサ210と、センサチップ208の2つの対向する角に配置された第3および第4の温度センサ214、212とを備えてもよい。センサチップ208の様々な位置で温度を監視するように、4つの温度センサ210、212、214、216を、コントローラ206に電気的に連結してもよい。1つの実施形態において、センサチップ208を、化学的検出装置204上に取り付けてよい。

20

【0025】

複数の試薬容器224.1～224.Kの中の試薬の温度を監視する必要があるかもしれない、したがって、収納する試薬は、コントローラ206に対して電気的に連結された相当温度センサ226を有してもよい。1つの実施形態において、試薬のうちの1つを、センサチップ208に流入するように、バルブブロック230により選択してもよい。選択された試薬は、特に生体反応のための最適温度である必要があり得るし、機械温度およびセンサ表面温度の両方に厳密に一致する必要があり得る。温度制御を伴わずに、生体反応の全体的な反応効率を低下させる温度勾配があってよい。

30

【0026】

熱交換器202は、必要なときにシステムから熱を加えるかまたは減じながら、システムの1つの構成要素から別のものに熱を送ってもよい。熱交換器202は、上記に一覧表示した構成要素のうちのいくつかまたはすべてが生成し得る熱源(例えば廃熱)を用いてよい。1つの実施形態において、化学的検出装置204から、またはセンサチップ208から廃熱を取得するために、化学的検出装置204の温度制御素子に対して、経路232を介して、熱交換器202を流体的に連結されてもよい。さらに、熱交換器202は、外部的な熱を発する1つ以上の発熱体(図示せず)を含んでもよいか、または外部的な熱を外部ドレインに移出してよい。熱交換器202は、特殊な構成要素ではないかもしれないが、その代り、1つの構成要素から別の構成要素に熱を送るか、またはコントローラ206の制御におけるシステムに熱を追加するもしくはシステム由来の熱を一掃する、複数の構成要素により、熱交換器202を表されることができる。1つの実施形態において

40

50

、熱交換器 202 は、コントローラ 206 が熱交換器 202 の温度を監視するのを支援する温度センサ 222 を備えててもよい。

【 0 0 2 7 】

熱交換器 202 を、コントローラ 206 により制御してもよい。コントローラ 206 は、シーケンシング機を全体にわたって据え付けられた温度センサ（例えば、温度センサ 210、212、214、216、234、222、226.1～226.K）からアナログ信号またはデジタル信号を入力してもよい。入力アナログ信号または入力デジタル信号は、様々な温度センサが検知した温度を表わすことができる。図 2 を参照すると、コントローラ 206 は、温度センサ 210、212、214 または 216 のうちの 1 つを通じて、センサチップ 208 の温度を表わす信号を受信してもよい。また、コントローラ 206 は、温度センサ 234 を通じて、化学的検出装置 204 の温度を表わす信号を受信してもよい。さらに、コントローラ 206 は、温度センサ 226.1～226.K を通じて、試薬の温度を表わす信号を受信してもよい。そして、コントローラ 206 は、温度センサ 222 を通じて、熱交換器 202 の様々な構成要素の温度を表わす信号を受信してもよい。コントローラ 206 は、過剰な熱をもつシステムの構成要素から熱を追加する必要のあるシステムの構成要素に熱を送るように、熱交換器 202 を制御してもよい。10

【 0 0 2 8 】

コントローラ 206 は、システムの温度を管理するために、様々な動作を行い、システムの様々な構成要素を制御してもよい。センサチップ 208 または化学的検出装置 204 の基部は、コントローラ 206 が制御することができる温度制御素子を含んでもよい。例えば、1つの実施形態において、化学的検出装置 204 は、ヒートコントロールのための空気または流体を用いるファンまたはポンプを有するヒートシンクを備えててもよい。コントローラ 206 は、化学的検出装置 204 の温度を所定範囲（例えば、特定の化学反応のための最適な中心温度の一定の度合いの範囲）内に保つように温度制御素子をオン／オフすることにより、化学的検出装置 204 の温度を制御してもよい。空気または他の適當な流体のいずれかを用いて、熱交換器 202 を介して、熱を送ることができる。1つの実施形態において、システムは、構成要素の温度を制御するための個別の流体システムを含んでもよい。個別の流体システムを、熱を生ずるセンサチップ 208 および化学的検出装置 204 などの他の構成要素を冷却するために用いることができる。同様の流体を、試薬容器 224.1～224.K の中の試薬流体を最適温度に維持するように該試薬流体を加熱するために用いることができる。別の実施形態において、温度を制御するための個別の流体システムの代わりに、エアシステム、ファンまたはポンプを用いて、熱を1つの構成要素から別のものに送ってもよい。20

【 0 0 2 9 】

1つの実施形態において、熱交換器 202 は、金属のラジエタ型ブロックであってもよい。化学的検出装置 204 およびセンサチップ 208 由来の廃熱を、経路 234 を介して熱交換器 202 に送ってもよい。廃熱をラジエタ型熱交換器 202 にて冷却してもよい。1つの実施形態において、センサチップ 208 の入口 218 に目下供給されている選択された試薬流体を加熱するために用いることができるよう、熱交換器 202 を、バルブブロック 230 にきわめて近接して配置してもよい。1つのさらなる実施形態において、熱交換器 202、バルブブロック 230、および化学的検出装置 204 を、同一の区画に密閉してもよい。30

【 0 0 3 0 】

様々な試薬（例えば流体）も、また、熱交換器 202 において、それら自身を冷却することができる。冷却または加熱の種類を、様々な温度センサから受信された情報を用いて、コントローラ 206 により制御してもよい。

【 0 0 3 1 】

1つの実施形態において、センサチップ 208 上に配置した4つの温度センサ（例えば、温度センサ 210、212、214、216）は、センサチップ 208 上の温度勾配を検出することができてもよく、コントローラ 206 を、その後、システムおよび熱交換器40

202を管理するために使用してもよい。例えば、コントローラ206は、より厳密な熱平衡にチップ表面および流体を導くために、センサチップ208から熱を取り除く動作、または、センサチップ208に加えた熱を、選択された流体に追加する動作を行ってもよい。コントローラ206は、また、必要であれば、センサチップ208に熱を追加することができる動作を行ってもよい。このような動作は、センサチップを自己発熱するセンサチップ208上の発熱素子を制御することを含むことができる。コントローラ206は、また、センサチップのバイアス電流、電圧、または周波数を増加または減少させることにより、温度を上昇または低下させるようにセンサチップ208を電気的に操作してもよい。最適な性能のために、コントローラ206は、生起している生体反応の種類またはステージに依存して、センサチップの温度を上昇または低下させててもよい。コントローラ206は、センサチップ208上に生じるあらゆる生体反応に対して有害かもしれないいかなる急激な温度変化も回避することができる。10

【0032】

別の実施形態において、コントローラ206は、試薬容器からの流体の流量を、センサチップ208を流れるように調整してもよい。流量により、センサチップ208が熱をどのくらい速く吸収または放出するのかを制御することができる。センサチップを流れる流体が入口218から出口220までの少ない量により温度が上昇または低下するので、より高速の流速により、センサチップ208の温度勾配を減少させることができる。1つの実施形態において、コントローラ206は、試薬流体間で使用する「洗浄」液のための増加させた流速を用いてもよい。最適な性能のために生体反応が一定の流速を必要とするので、コントローラ206は、センサチップ208上を流れる各試薬流体のためのより生物学的に適正な流速に切り替えててもよい。20

【0033】

別の実施形態において、各構成要素（例えばセンサチップ208、試薬容器226.1～226.K、および化学的検出装置204）上に配置した温度感知装置があつてもよいし、コントローラ206を、各構成要素の温度を別々に変化させるように構成してもよい。シーケンシング機200上に配置されたコントローラ206は、全体的なシステム温度が最適になるように各構成要素の温度を調整するために、その温度入力を用いてもよい。コントローラ206は、システムにおけるセンサおよび流体の種類を判定し、所望の流体流量にて各構成要素の温度を測定し、どの構成要素が適切な温度でないかを判定し、各構成要素が有してもよい「廃」熱の量を計算し、1つの構成要素から別のものに「廃」熱を送り、廃熱が使用可能でない場合に、いくつかの外部手段を介して熱を発生させるかまたは取り除き、すべての構成要素の所望の温度を達成するまで繰り返すことにより、これを達成してもよい。熱を発生させるかまたは取り除くための外部手段は、センサチップ208に対して電圧および/または周波数を増加または減少させることと、流体に対して流量を増加または減少させるおよび/またはヒーターまたはクーラーを作動させることと、シーケンシング機に対してヒーターまたはクーラーを作動させることを含むことができる。30

【0034】

1つ以上の実施形態において、個別のセンサは、（例えば、構成要素の数、またはプロセスノードに依存して）個別の温度規格を有する。コントローラは、センサのまたは存在する流体の種類に依存する、その制御および読み取り方法を調整することができる。40

【0035】

図3A～図3Cは、複数の入口の各々が経路の平面ネットワークを通じて中央の流体ノードおよび廃棄用ポートに接続される、本発明の1つの実施形態によるバルブブロックを示す。図3A～図3Cのバルブブロックは、平面回路構造において5つの投入試薬を収容する流体回路であつてもよい。図3A～図3Cのバルブブロックを、図2または図4においてバルブブロック230として用いてもよい。

【0036】

図3Aは、流体回路302を含む透明体または筐体の300の平面図である。筐体300を、金属、ガラス、セラミック、プラスチックなどを含む様々な材料から構成してもよ50

い。透明材料は、ポリカーボネート、ポリメチルメタクリラートなどを含む。試薬が流体回路 302 に入るところから筐体 300 の底側上に配置されたそれぞれのコネクタスロット 314 への経路（入口と同心の二重円として示す）により、入口（または投入ポート）304、306、308、310、312 を接続する。曲線経路 324、326、328、330、332 に対してそれぞれ順番に接続される入口 304、306、308、310、312 は、経路 305、307、309、311、313 とそれぞれ流体的に連通する。「T」接合部 335 にて曲線経路 324 と同一化され、さらに曲線経路 324 のみと同一化される 2 本の脚部から、例えば 336 および 338 から、各曲線経路は構成される。1 つの脚部は、ノード（または多目的の中央ポート）301 にそのそれぞれの入口を接続する内脚部（例えば 338）であり、他方の脚部は、廃棄用経路（またはリング）340 にそのそれぞれの入口を接続する外脚部（例えば 336）である。各経路は、流体抵抗を有してもよい。1 つの実施形態において、曲線経路の内脚部および外脚部の断面積および長さを、それぞれの入口からの流体の流れが「T」接合部 335 およびノード 301 にて平衡を保つように流体抵抗を設けるよう選択してもよい。10

【0037】

経路 344 を通じて、廃棄用経路（またはチャネル）340 は、本体 300 の底側上のコネクタスロット 346 により破棄用リザーバ（図示せず）に接続する廃棄用ポート 345 と流体的に連通する。ノード 301 は、この実施形態において本体 300 の外側にあり、かつ破線で示す経路 361 により、ポート 360 と流体的に連通する。他の実施形態において、ノード 301 およびポート 360 のためのコネクタスロットを必要としないように、経路 361 を、本体 300 内に形成してもよい。「T」接合部が形成されるところの洗浄液の入口 362 に、およびフローセル、反応チャンバなどへの導路を順番に備えるコネクタスロット 364 に、経路 363 により、ポート 360 を接続する。20

【0038】

図 3B および図 3C は、フローセルに対して流体を配給する流体回路を用いる、例示的な 3 つのモードのうちの 2 つを示す。投入試薬の各々とおよび洗浄液と関連するバルブ 350 により、動作モードを実現する。第 1 の動作モード（選択された試薬のバルブは開かれ、他のすべての試薬のバルブは閉じられ、洗浄液のバルブは閉じられる）（図 3B）において、選択された試薬を、フローセルに送達する。第 2 の動作モード（選択された試薬のバルブは開かれ、他のすべての試薬のバルブは閉じられ、洗浄液のバルブは開かれる）（図 3C）において、流体回路は、選択された試薬を送達するための準備ができている。第 3 の動作モード（すべての試薬のバルブは閉じられ、洗浄液のバルブは開かれる）（図示せず）において、流体回路における経路をすべて洗浄する。30

【0039】

上述したように、各入口と関連するのは、（図 3B においてバルブ 352 について示したように）それぞれの入口を通って流体が流体回路 302 に入ることを可能にするために開いた、または（バルブ 352 を除くすべてのバルブにより示したように）流体が回路 302 を入るのを防ぐために閉じたバルブ 350 である。各ケースにおいて、図 3B にて入口 370 について示したように、入口のバルブが開き、かつ他のバルブ（洗浄液バルブを含む）が閉じたとき、流体は、経路 354 を通って、2 つの流れに分岐するところの「T」接合部 356 に流れ、2 つの流れのうちの一方は廃棄用経路 340 にその後廃棄用ポート 345 に導かれ、2 つの流れのうちの他方はノード 301 に導かれる。ノード 301 から、この第 2 の流れは、複数の流れに再び分岐し、そのうちの一方は、ノード 301 から経路 361 を通って、その後経路 363 およびフローセルに抜け出て、他方は、他の入口へのノード 301 を接続する経路の各々に、そしてその後、廃棄用経路 340 および廃棄用ポート 345 に流れる。後者の流れは、そこから拡散または漏れるいかなる材も搬送し、かつそれを廃棄用ポート 345 に導く他の入口を通過する。40

【0040】

選択された試薬のバルブを開き、選択されていないすべての試薬のバルブおよび洗浄液のバルブを同時に閉じることにより、一連の個別の試薬をフローセルに導いてもよい。1

つの実施形態において、洗浄し、第1の試薬を準備し、試薬を送達し、洗浄し、第2の試薬を準備し、第2の試薬を送達し、洗浄するなどの流体回路の一連の動作モードにより、このようなシーケンスを実現してもよい。試薬を準備する動作モードを、図3Cに示す。試薬送達モードの場合、選択された試薬に対応するバルブを除いて、すべての試薬の入口バルブは閉じている。但し、試薬送達モードと異なり、洗浄液のバルブは開く。そして、選択された試薬入口に通じる経路を除いて、廃棄用経路340に通じるすべての経路からその後抜け出るところの経路361およびノード301を通って洗浄液が流れるように、選択された試薬の流れおよび洗浄液の流れの相対圧力を選択する。

【0041】

図4Aは、本教示の別の実施形態によるシーケンシング機400のための温度制御システムのブロック図を示す。シーケンシング機400は、シーケンシング機200と同様であってもよく、同様の試薬容器224.1～224.Kと、バルブブロック230と、化学的検出装置204（センサチップ208を含む）とを有してもよい。図2の参照符号と同一の図4Aの参照符号は、同一の構成要素を表わす。シーケンシング機400は、熱交換器202とは異なる熱交換器402を有してもよい。熱交換器402は、温度センサ422と、1つ以上の発熱体（図示せず）とを有してもよい。

10

【0042】

図4Aに示すように、熱交換器402は、バルブブロック230の排出口（output）に流体的に連結された1つの入口と、センサチップ208の入口218に流体的に連結された1つの出口とを有してもよい。1つの実施形態において、熱交換器402は、バルブブロック230とセンサチップ208の入口218との間に流体的に連結する第1の経路（図示せず）を有してもよい。さらに、熱交換器402は、経路232を介して化学的検出装置204またはセンサチップ208に流体的に連結された第2の経路（図示せず）を有してもよい。したがって、熱交換器402は、経路232由来の廃熱を搬送する空気または流体を受け入れてもよい。廃熱を搬送する空気または流体は、第2の経路を通過してもよく、第2の経路は、第1の経路と並べて配置されてもよいが、第1の経路から流体的に分離されてもよく、廃熱は、第1の経路を通過する別の流体に伝えられてもよい。

20

【0043】

図4Bは、本教示の別の実施形態によるシーケンシング機450のための温度制御システムのブロック図を示す。シーケンシング機450は、シーケンシング機200と同様であってもよく、同様の試薬容器224.1～224.Kと、バルブブロック230と、化学的検出装置204（センサチップ208を含む）とを有してもよい。図2の参照符号と同一の図4Bの参照符号は、同一の構成要素を表わす。

30

【0044】

シーケンシング機450は、熱交換器202とは異なる熱交換器452を備えてよい。熱交換器452は、温度センサ454と、1つ以上の発熱体（図示せず）とを有してもよい。図示するように、図4Bにおいて、シーケンシング機450のバルブブロック230は、化学的検出装置204に（例えば、センサチップ208の入口218に）直接連結する、その出口を有してもよい。シーケンシング機450は、熱交換器452と、化学的検出装置204（センサチップ208を含む）と、バルブブロック230とを密閉する区画456をさらに備えてよい。したがって、熱交換器452を、バルブブロック230またはセンサチップ208のいずれかに流体的に連結しない。この実施形態において、熱交換器452は、化学的検出装置204（センサチップ208を含む）に入れる流体が、化学的検出装置204（およびセンサチップ208）の温度と同一の温度を実質的に有するように、バルブブロック230から化学的検出装置204（センサチップ208を含む）までの流体ラインを加熱し、それにより、流体を入れる化学的検出装置204（またはセンサチップ208）と流体との間の温度勾配を減少してもよい。

40

【0045】

図5は、本教示の1つの実施形態による温度制御処理500のためのフローチャートを示す。温度制御処理500を、化学的検出装置を通過する流体の温度を制御するために用

50

いてもよい。ブロック 502において、化学的検出装置の温度を監視してもよい。その後、ブロック 504において、化学的検出装置の温度を制御してもよい。上記のように、コントローラ 206は、化学的検出装置 204の温度を監視し、化学的検出装置 204に流体が流入する前に流体を加熱するために化学的検出装置 204由来の廃熱を少なくとも部分的に用いることによって、温度を制御してもよい。

【0046】

図 6 は、本教示の別の実施形態による別の温度制御処理 600 のためのフローチャートを示す。コントローラ 206 を、温度制御処理 600 を実行するように構成してもよい。ブロック 602において、化学的検出装置に送達するために複数の試薬から試薬を選択してもよい。上記のように、バルブブロック 230 は、化学的検出装置 204 に送達するための 1 つの試薬を選択してもよい。ブロック 604において、化学的検出装置の温度を監視してもよい。例えば、化学的検出装置 204 およびセンサチップ 208 上に配置した様々な温度センサにより、化学的検出装置 204 の温度を監視してもよい。10

【0047】

ブロック 606において、選択された試薬の温度を監視してもよい。ブロック 608において、化学的検出装置に選択された試薬が流入する前に、その試薬の温度を調整してもよい。例えば、コントローラ 206 は、化学的検出装置に選択された試薬が流入する前にその試薬を加熱するために化学的検出装置由来の廃熱を少なくとも部分的に用いることによって、選択された試薬の温度を調整するように、制御してもよい。ブロック 608において、熱交換器と化学的検出装置との間の流体接続を制御してもよい。1つの実施形態において、熱交換器（例えば、202 または 402）と化学的検出装置 204 とを連結する経路 232 を、1つ以上のバルブにより制御してもよい。コントローラ 206 を、バルブを制御するように構成してもよい。別の実施形態において、経路 232 を介して熱交換器を通じて循環する、空気を送風するまたは冷却液を送ることにより、化学的検出装置 204 を冷却するファンまたはポンプを起動または停止するように、コントローラ 206 を構成してもよい。さらに別の実施形態において、環境またはセンサチップを冷却するように熱交換器で試薬を冷却してもよい。1つのさらなる実施形態において、システム温度（例えば、化学的検出装置またはセンサチップの温度）を設定するように、コントローラを構成してもよい。すなわち、システム温度を特定値（例えば、25°C ~ 75°C など、生体反応のための最適温度範囲内に）に駆動するように、コントローラを構成してもよい。20

【0048】

図 7 は、本発明の1つの実施形態によるコントローラ 700 を示す。コントローラ 700 は、コンピュータなどのコンピューティングマシンであってもよい。コントローラ 700 は、プロセッサ 702 と、メモリ 704 と、I/O 装置 706 とを備えてよい。プロセッサ 702 を、メモリ 704 および I/O 装置 706 に接続する。これらは、他の内部電子回路または構成要素に直接、またはそれらを介して接続される。30

【0049】

プロセッサ 702 は、I/O 装置 706 を介してデータを受信し送信するためにメモリ 704 に常駐する命令を実行するプログラマブルプロセッサである。その命令は、本明細書に記載されたアプリケーションコンテキスト（例えば、図 5 のフローチャート 500 および図 6 のフローチャート 600）およびルールベースの UI 制御の演算を実行してもよい。本明細書で用いる用語のプログラマブルプロセッサは、デジタルデータ上で動作することができる、任意のプログラミング可能なマイクロプロセッサもしくはプロセッサ、またはマイクロプロセッサもしくはプロセッサの組み合わせであり、機械読み取り可能な媒体からデータおよび命令を受信し、かつ該媒体にデータおよび命令を送信するために連結された専用または汎用のプロセッサであってもよい。本発明の1つの実施形態によれば、プロセッサ 702 は、インテル（登録商標）マイクロプロセッサであってもよい。40

【0050】

メモリ 704 は、プロセッサ 702 が処理するデータを格納する機械読み取り可能な媒体である。本明細書で用いる用語の機械読み取り可能な媒体は、任意のコンピュータプロ50

グラムプロダクト、装置、および／またはデバイスを含む、デジタルデータを格納する任意のアドレス指定可能な記憶装置（例えば、ランダムアクセスメモリ（RAM）、読み出し専用メモリ（ROM）、磁気ディスク、光ディスク、プログラマブルロジックデバイス（PLD）、テープ、ハードドライブ、RAIDストレージデバイス、フラッシュメモリ、またはこれらのデバイスの任意の組み合わせ）である。これは、1つ以上のI/O装置706を介してプロセッサ702に接続する外部の機械読み取り可能な媒体を含んでもよい。

【0051】

I/O装置706は、1つ以上の入出力装置（例えば、タッチスクリーン、ネットワークアダプタ）と、外部装置との間でデジタルデータを受信および／または送信するインターフェースとを備えてもよい。本明細書で用いるインターフェースは、そのポート、バッファ、キュー、サブセット、または外部装置に対する他のインターフェースを含む、デジタルデータを受送信する外部装置への任意のアクセスポイントである。10

【0052】

様々な実施形態を、ハードウェア要素、ソフトウェア要素、またはその両方の組み合わせを用いて実行してもよい。ハードウェア要素の例は、プロセッサ、マイクロプロセッサ、回路、回路素子（例えば、トランジスタ、抵抗器、キャパシタ、誘導子など）、集積回路、特定用途向け集積回路（ASIC）、プログラマブルロジックデバイス（PLD）、デジタル信号プロセッサ（DSP）、フィールドプログラマブルゲートアレイ（FPGA）、論理ゲート、レジスタ、半導体デバイス、チップ、マイクロチップ、チップセットなどを含んでもよい。ソフトウェアの例は、ソフトウェアコンポーネント、プログラム、アプリケーション、コンピュータプログラム、アプリケーションプログラム、システムプログラム、機械語プログラム、オペレーティングシステムソフトウェア、ミドルウェア、ファームウェア、ソフトウェアモジュール、ルーチン、サブルーチン、関数、方法、プロシージャ、ソフトウェアインターフェース、アプリケーションプログラムインターフェース（API）、命令セット、コンピューティングコード、計算機コード、コードセグメント、計算機コードセグメント、ワード、値、シンボル、またはそれらの任意の組み合わせを含んでもよい。1つの実施形態がハードウェア要素および／またはソフトウェア要素を用いて実行されるかどうかの判定は、所望の電算機の速度、電力レベル、耐熱性、処理サイクル量、入力データ速度、出力データ速度、メモリリソース、データバス速度、および他の設計または性能の制約などのいくつかの要素によって変動してもよい。2030

【0053】

いくつかの実施形態について、例えば、実施形態による方法および／またはオペレーション（例えば、図5のフローチャート500および図6のフローチャート600）を、もしまシンにより実行するのであれば、マシンに実行させることができる命令または命令セットを格納できるコンピュータ読み取り可能な媒体または物品を用いて実行してもよい。このようなマシンは、例えば、任意の好適な処理プラットフォーム、コンピューティングプラットフォーム、コンピュータ装置、処理デバイス、コンピューティングシステム、処理システム、コンピュータ、プロセッサなどを備え、ハードウェアおよび／またはソフトウェアの任意の適切な組み合わせを用いて実行されてもよい。コンピュータ読み取り可能な媒体または物品は、例えば、任意の好適な型のメモリユニット、メモリデバイス、メモリ物品、メモリ媒体、ストレージデバイス、ストレージ物品、記憶媒体および／またはストレージ装置、例えば、リムーバブルメディアまたは非リムーバブルメディア、消去可能メディアまたは消去不可能メディア、書き込み可能メディアまたは再書き込み可能メディア、デジタルメディアまたはアナログメディア、ハードディスク、フロッピーディスク、コンパクトディスクを使った読み出し専用メモリ（CD-ROM）、書き込み可能コンパクトディスク（CD-R）、再書き込み可能コンパクトディスク（CD-RW）、光ディスク、磁気媒体、光磁気媒体、リムーバブルメモリカードまたはディスク、各種ディジタルバーサタイルディスク（DVD）、テープ、カセットなどを含んでもよい。命令は、任意の好適なハイレベル、ローレベル、オブジェクト指向、ビジュアル、コンパイル済みお4050

および／または翻訳済みのプログラミング言語を用いて実行される、ソースコード、コード、翻訳済みコード、実行可能コード、静的コード、動的コード、暗号化コードなどの任意の好適な型のコードを含んでもよい。

【0054】

本発明のいくつかの実施形態を、本明細書に具体的に示し、記載した。但し、本発明の変更および変形物を、上記の教示が網羅することは、十分に理解されるだろう。他の実例において、実施形態を不明瞭にしないように、周知のオペレーション、構成部品および回路を、詳細に記載していない。本明細書に開示された特定の構造的および機能的な詳細は、典型的なものであり得るし、必ずしも実施形態の範囲を限定しないことは、十分に理解され得る。例えば、いくつかの実施形態をCMOSテクノロジにより記載している。当業者は、CMOSテクノロジを用いて製造したデバイスがPMOSデバイスまたはNMOSデバイスであってもよいことを十分に理解するだろう。10

【0055】

当業者は、本発明を様々な形式により実現してもよいし、様々な実施形態を単独でまたは組み合わせて実行してもよいことを、前述の説明から十分に理解できる。したがって、本発明の実施形態は、その特定の例に関連して記載されているが、他の変更が図面、明細書および以下の特許請求の範囲に関する研究に際した当業者にとって明らかになるので、本発明の実施形態および／または方法の真の範囲を、そのように限定するべきでない。

【0056】

「単位複製配列（amplicon）」は、ポリヌクレオチド増幅反応の生成物を意味する。すなわち、一本鎖または二本鎖であってもよいポリヌクレオチドのクローン集団は、1つ以上の開始配列から複製される。1つ以上の開始配列は、同一の配列の1つ以上の複製であってもよいか、または、それらは、増幅される共通領域を含む個別の配列の混合物、例えば、サンプルから抽出されたDNA断片の混合物に存在する特定のエクソン配列であってもよい。単一の開始配列の増幅により、単位複製配列を形成する。その生成物が1つ以上の出発、または標的、核酸の複製を含む様々な増幅反応により、単位複製配列を生じてもよい。1つの態様において、単位複製配列をもたらす増幅反応は「テンプレート駆動」であり、その反応物質の塩基対、ヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチドのいずれかは、反応生成物の生成のために必要になる、テンプレートポリヌクレオチドにおける相補体を有する。1つの態様において、テンプレート駆動反応は、核酸ポリメラーゼによるプライマ伸張、または核酸リガーゼによるオリゴヌクレオチドライゲーションである。このような反応は、参照により本明細書に組み込む以下の参考文献（Mullis他、米国特許第4,683,195号、同第4,965,188号、同第4,683,202号、および同第4,800,159号（PCR）、Gelland他、米国特許第5,210,015号（「taqman」プローブによるリアルタイムPCR）、Wittwer他、米国特許第6,174,670号、Kacian他、米国特許第5,399,491号（「NASBA」）、Lizardi、米国特許第5,854,033号、Aono他、日本特許公報JP 4-262799号（ローリングサークル増幅）などにおいて開示された、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）、線形のポリメラーゼ反応、核酸配列ベースの増幅（NASBA）、ローリングサークル増幅などを含むが、但しそれらに限定はされない。1つの態様において、単位複製配列は、PCRにより生じる。本明細書で用いる用語「増幅する（amplifying）」は、増幅反応を行うことを意味する。「反応混合物（reaction mixture）」は、反応を行なうために必要なすべての反応物質を含み、反応の間に選択されたレベルにpHを保つための緩衝剤、塩剤、補因子、捕集剤などを含んでもよいが、但しそれらに限定はされない溶液を意味する。「固相単位複製配列（solid phase amplicon）」は、核酸配列のクローン集団を結合した、粒子またはビーズなどの固相担体を意味し、それは、エマルジョンPCRまたは同様の技術などの処理により生成してもよい。3040

【0057】

「分析物（analyte）」は、マイクロウェルなどのサンプル保持領域にて電子セ50

ンサに直接的に影響を与える、または、マイクロウェルなどのこのようなサンプル保持領域もしくは反応閉じ込め領域に位置する分子または生体細胞を含む反応からの副産物によりこのような電子センサに間接的に影響を与える、対象となる分子または生体細胞を意味する。1つの態様において、分析物は、電子センサに影響を与える、水素イオンなどの反応副産物を順番に生成する、配列決定反応される核酸テンプレートである。用語「分析物」は、また、ビーズまたは粒子などの固相担体に結合される、タンパク質、ペプチド、核酸などの分析物の多重複写を包含する。1つの実施形態において、用語「分析物」は、核酸単位複製配列または固相単位複製配列を意味する。

【0058】

「マイクロ流体デバイス (microfluidics device)」は、単独で¹⁰、またはサンプル導入、流体および／または試薬駆動手段、温度制御、検出システム、データ収集および／または統合システムなどの支援機能を備える機器または計器と協働して、相互に連結して流体連通し、分析反応または処理を実行するように設計された、1つ以上のチャンバ、ポート、およびチャネルの統合システムを意味する。マイクロ流体デバイスは、試料成分または反応物の吸着を防ぎ、電気浸透による試薬移動を促進するなどのために、内壁上のバルブ、ポンプおよび専用の機能性被覆をさらに含んでもよい。ガラス、プラスチック、または他の固体の高分子材料であってもよく、典型的には、サンプルおよび試薬の移動を検出および監視する場合の平面型を有してもよい固体基板においてまたは該固体基板として、このようなデバイスは、通常、特に光学的または電気化学的方法によつて製造される。マイクロ流体デバイスの機構は、通常、数百平方μm未満の断面寸法を有し、経路は、典型的には、例えば、約0.1μm～約500μmの最大断面寸法を有する毛状の寸法を有する。マイクロ流体デバイスは、典型的には、数nリットル（例えば10～100nリットル）～1μリットルまでの範囲の容積容量を有する。マイクロ流体デバイスの製作および動作は、参照により組み込む以下の参考文献により例示されるよう²⁰に、当該技術分野において周知である：Ramsey、米国特許第6,001,229号、同第5,858,195号、同第6,010,607号、および同第6,033,546号、Soane他、米国特許第5,126,022号、および同第6,054,034号、Nelson他、米国特許第6,613,525号、Maher他、米国特許第6,399,952号、Ricco他、国際特許公報WO 02/24322、Bjornson他、国際特許公報WO 99/19717、Wilding他、米国特許第5,587,128号、同第5,498,392号、Sia他、電気泳動、24:3563-3576(2003)、Unger他、Science、288:113-116(2000)；Enzelberger他、米国特許第6,960,437号。

【0059】

「反応チャンバ」と区別なく用いられる「マイクロウェル」は、対象となる反応のローカライゼーションを可能にする固体基板の物理的または化学的な属性である「反応閉じ込め領域」の特殊な入れ物を意味する。反応閉じ込め領域は、このような表面に共有結合したオリゴヌクレオチドまたは抗体をもつ不連続部位などの、対象となる分析物を明確に結合する基板の表面の不連続部位であつてもよい。通常、反応閉じ込め領域は、基板の中に造られる明確な形状および容積を有するくぼみまたはウェルである。これらの後者の種類の反応閉じ込め領域は、本明細書においてマイクロウェルまたは反応チャンバと呼ばれ、例えば、以下の参考文献に開示されるように、従来の超微細加工技術を用いて製造されてもよい：DoeringおよびNishi（編集）、半導体製造技術のハンドブック、第2版（CRC Press、2007年）、Saliterman、BiMEMSおよび医療用マイクロデバイスの基礎（SPIE出版、2006年）、Elwenspoek他、シリコン微細加工（ケンブリッジ大学出版局、2004年）など。マイクロウェルまたは反応チャンバの構成（例えば、間隔、形状、および容積）は、参照により本明細書に組み込まれる、Rothberg他、米国特許出願公開第2009/0127589号、Rothberg他、英国特許出願GB 24611127に開示される。マイクロウェルは、正方形、長方形、または八角形の断面を有し、表面上に直線的アレイとして配置さ⁴⁰

10

20

30

30

40

40

50

れてもよい。マイクロウェルは、また、六角形の断面図を有し、六角形配列として配置されてもよく、それは直線的アレイと比較して単位当たりのより高密度のマイクロウェル領域を可能にする。マイクロウェルの例示的構成は、 10^2 、 10^3 、 10^4 、 10^5 、 10^6 、または 10^7 の反応チャンバを有する。

【0060】

本明細書で用いる「アレイ」は、センサまたはウェルなどの構成要素の平面配列である。アレイは、1次元または2次元であってもよい。1次元アレイは、第1の次元において1列（または行）の構成要素と、第2の次元において複数の列（または行）を有するアレイである。第1および第2の次元における列（または行）の数は、同一であってもよいし、同一でなくてもよい。アレイは、例えば、少なくとも $100,000$ のチャンバを含んでもよい。さらに、各反応チャンバは、例えば、約1:1またはそれ未満の縦横比をもつ縦幅および垂直深さを有する。例えば、反応チャンバ間のピッチは、多くても約10マイクロメートルである。簡潔には、1つの実施形態において、センサアレイの半導体構造を形成した後に、マイクロウェルアレイを製造してもよく、ここで、マイクロウェル構造を、半導体ダイ上のこのような構造に適用する。すなわち、マイクロウェル構造をダイ上に形成してもよいか、または、個別に形成して、その後、ダイ上に取り付けてよい。10

【0061】

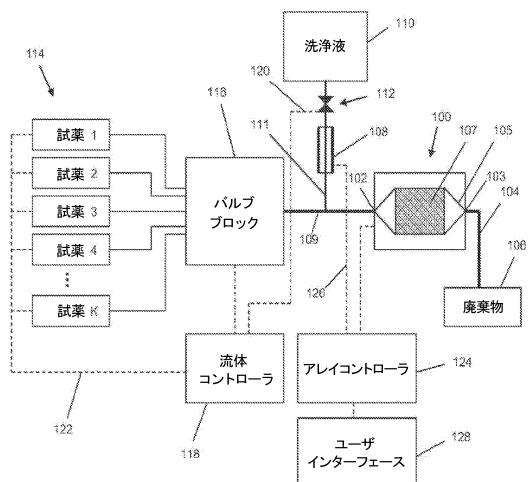
マイクロウェル構造をダイ上に形成するために、様々な製造工程を用いてよい。例えばMicrochem社のSU-8 2015などのネガ型フォトレジスト、またはHDマイクロシステムHD8820などのポジ型レジスト/ポリイミドにより、例えば、ダイの全体を、マイクロウェルの所望の高さまで、スピンドルコーティングしてもよい。フォトレジスト層におけるウェルの所望の高さ（例えば1ウェル当たり1ピクセルの例においては約 $3 \sim 12 \mu m$ 、但し一般的な事項として限定はしない）は、1つ以上の層において、所定の速度で（その速度は、文献やメーカーの明細書を参照して、または経験的に見出すことができる）適切なレジストをスピンドルにより実現することができる。（ウェルの高さは、典型的には、公称の1:1~1.5:1の縦横比、高さ:幅または径に対して、センサピクセルの横寸法に応じて選択してもよい。）あるいは、異なるフォトレジストの多層を適用してもよいか、または他の形式の誘電材料を堆積させてもよい。マイクロウェル形成に好適な材料層をその中に蓄積させるために、各種の化学蒸着法を用いてよい。1つの実施形態において、マイクロウェルを、テトラメトキシシラン（TEOS）の層に形成する。本発明は、少なくとも1つの反応チャンバの2次元配列を備える装置を包含し、各反応チャンバは、化学的感応性電界効果トランジスタ（「chemFET」）に連結されており、各反応チャンバの容積は、 $10^3 \mu m^3$ （すなわち1pリットル）を超えない。各反応チャンバの容積は、0.34pリットルを超えず、かつ0.096pリットルを超えないか、またはちょうど0.012pリットルである。反応チャンバの最上部の断面積は、状況に応じて、 0.5^2 、 1.2^2 、 3^2 、 4^2 、 5^2 、 6^2 、 7^2 、 8^2 、 9^2 、または 10^2 平方マイクロメートルでありえる。アレイは、少なくとも 10^2 、 10^3 、 10^4 、 10^5 、 10^6 、 10^7 、 10^8 、 10^9 個、またはそれより多くの反応チャンバを有することができる。反応チャンバを、chemFETに容量的に結合してもよい。30

【0062】

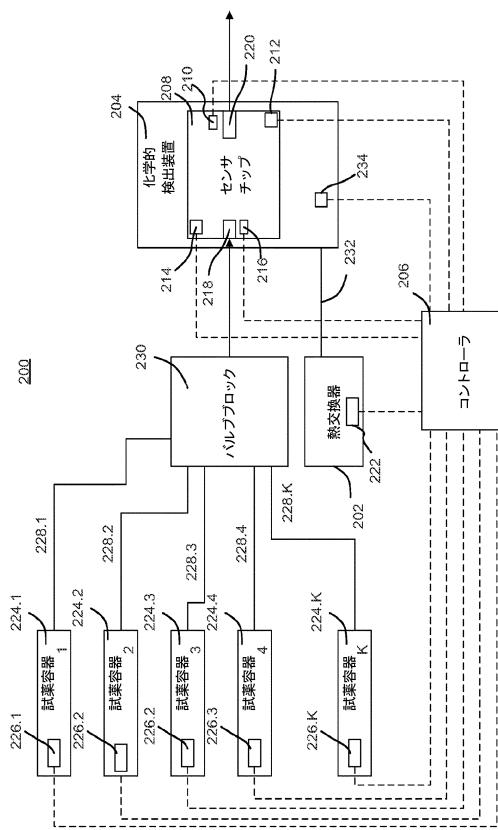
「プライマ」は、ポリヌクレオチドテンプレートをもつ二本鎖の形成に際して、伸長した二本鎖が形成されるように、核酸合成の開始点として機能しかつテンプレートに沿ったその3'末端から伸長することが可能である、天然または合成のいずれかのオリゴヌクレオチドを意味する。プライマ伸長は、DNAまたはRNAポリメラーゼなどの核酸ポリメラーゼにより通常行なわれる。伸長処理において加えられるヌクレオチドの配列は、テンプレートポリヌクレオチドの配列により判定される。通常、DNAポリメラーゼによりプライマを伸長する。プライマは、通常 $14 \sim 40$ ヌクレオチドの範囲、または $18 \sim 36$ ヌクレオチドの範囲の長さを有する。プライマは、様々な核の增幅反応に、例えば、単一のプライマを用いる線形增幅反応、または2つ以上のプライマを用いるポリメラーゼ連鎖4050

反応に利用される。参照により組み入れる以下の参考文献が明示するように、特定用途のプライマの長さおよび配列を選択するためのガイドンスは、当業者にとって周知である：Dieffenbach 編、PCR プライマ：実習マニュアル、第 2 版（Cold Spring Harbor 出版、ニューヨーク州、2003 年）。

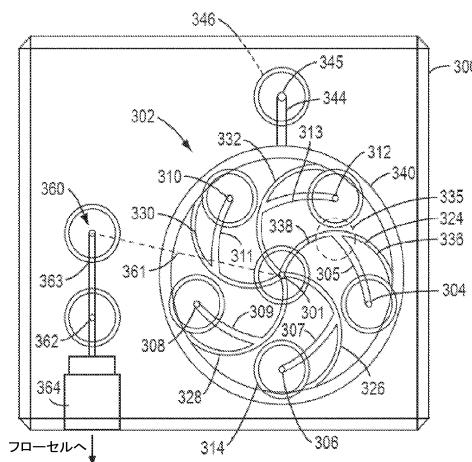
【図1】



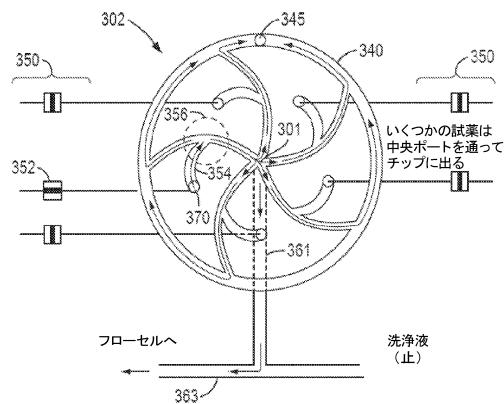
【図2】



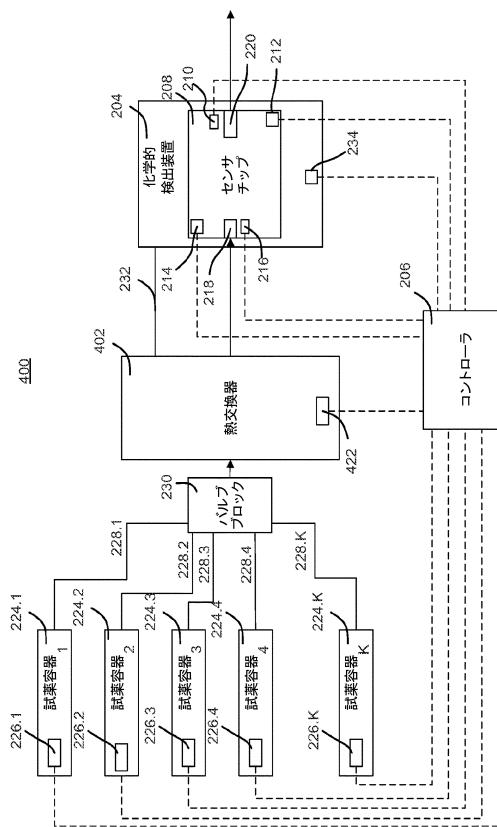
【図3A】



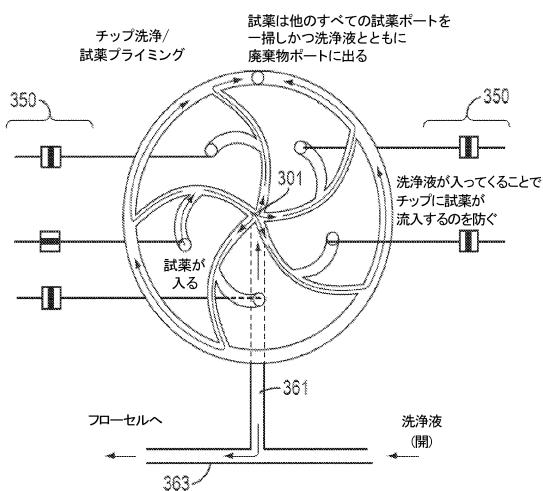
【図3B】



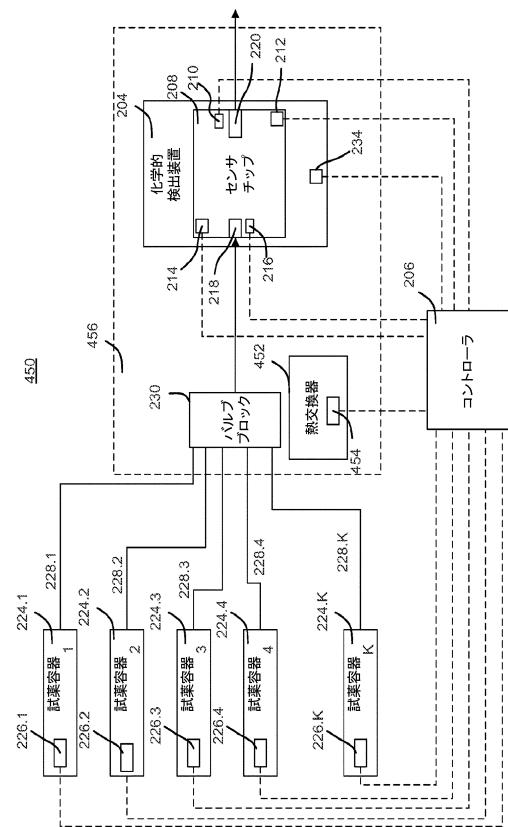
【図4A】



【図3C】

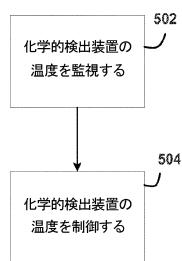


【 図 4 B 】



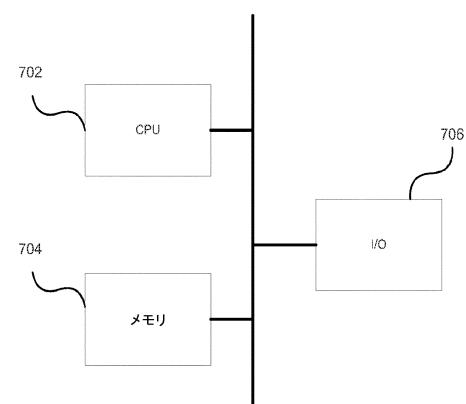
【図5】

500



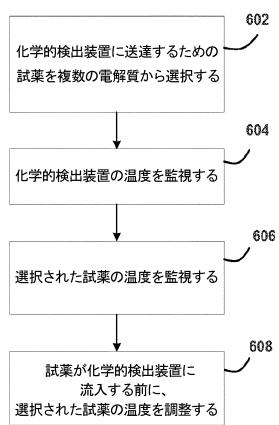
【図7】

700



【図6】

600



フロントページの続き

(74)代理人 100142929
弁理士 井上 隆一
(74)代理人 100148699
弁理士 佐藤 利光
(74)代理人 100128048
弁理士 新見 浩一
(74)代理人 100129506
弁理士 小林 智彦
(74)代理人 100114340
弁理士 大関 雅人
(74)代理人 100114889
弁理士 五十嵐 義弘
(74)代理人 100121072
弁理士 川本 和弥
(72)発明者 リーリック トッド
アメリカ合衆国 コネティカット州 チェシャー ウィンダミア コート 5
(72)発明者 ジョーダン ジェレミー
アメリカ合衆国 コネティカット州 クロムウェル ヴィンシー ドライブ 10
(72)発明者 ノビレ ジョン
アメリカ合衆国 コネティカット州 フェアフィールド フォレスト アベニュー 65
(72)発明者 ミレスキ ウィリアム ジュリアン
アメリカ合衆国 コネティカット州 レッドヤード ファーゴ ドライブ 5
(72)発明者 ホー チュン ヘ ルイ
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 カールスバッド パン アレン ウェイ 5791 ライフ
テクノロジーズ コーポレーション内

審査官 黒田 浩一

(56)参考文献 特開昭56-039455(JP,A)
特開2000-074870(JP,A)
特開2005-218310(JP,A)
特表2010-513869(JP,A)
米国特許第07118917(US,B2)
特表2005-512031(JP,A)
特表2003-505059(JP,A)
特表2005-525691(JP,A)
国際公開第02/024322(WO,A2)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G01N 27/26 - 27/49