

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2005-201882
(P2005-201882A)

(43) 公開日 平成17年7月28日(2005.7.28)

(51) Int.Cl.⁷

GO1N 35/10
GO1N 1/00

F I

GO1N 35/06 C
GO1N 1/00 101K

テーマコード(参考)

2G052
2G058

審査請求 未請求 請求項の数 16 O L (全 18 頁)

(21) 出願番号 特願2004-90066 (P2004-90066)
(22) 出願日 平成16年3月25日 (2004.3.25)
(31) 優先権主張番号 特願2003-418265 (P2003-418265)
(32) 優先日 平成15年12月16日 (2003.12.16)
(33) 優先権主張国 日本国(JP)

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. テフロン

(71) 出願人 000000376
オリンパス株式会社
東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目43番2号
(74) 代理人 100058479
弁理士 鈴江 武彦
(74) 代理人 100091351
弁理士 河野 哲
(74) 代理人 100084618
弁理士 村松 貞男
(74) 代理人 100100952
弁理士 風間 鉄也
(72) 発明者 新村 寿信
東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目43番2号
オリンパス株式会社内

最終頁に続く

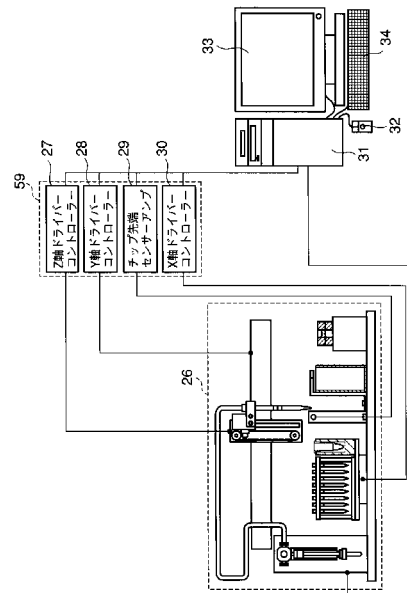
(54) 【発明の名称】 使い捨てチップの先端検出方法及び使い捨てチップを用いた分注装置

(57) 【要約】

【課題】 使い捨てチップの先端検出方法及び使い捨てチップを用いた分注装置を提供すること。

【解決手段】 使い捨てチップをノズルに装着して分注を行う分注装置に適用される使い捨てチップの先端検出方法において、前記使い捨てチップが装着されたノズルをチップ先端検出器に移動させる工程と、該チップ先端検出器で前記使い捨てチップの先端位置を検出する工程とを備えた。

【選択図】 図1



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

使い捨てチップをノズルに装着して分注を行う分注装置に適用される使い捨てチップの先端検出方法において、

前記使い捨てチップが装着されたノズルをチップ先端検出器に移動させる工程と、

該チップ先端検出器で前記使い捨てチップの先端位置を検出する工程とを備えたことを特徴とする使い捨てチップの先端検出方法。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の使い捨てチップの先端検出方法において、前記チップ先端検出器が光電センサーであることを特徴とする使い捨てチップの先端検出方法。

10

【請求項 3】

請求項 2 に記載の使い捨てチップの先端検出方法において、前記使い捨てチップの先端位置を検出する工程は、

光電センサーのセンサー用ビーム光より下までチップの先端を降下させる工程と、

チップを水平方向に少なくとも 1 往復に移動させてチップを検出する工程と、

前記チップの検出位置で前記チップを垂直方向に移動し、チップを検出できなくなった位置をチップ先端位置と決定する工程とを有することを特徴とする使い捨てチップの先端検出方法。

【請求項 4】

請求項 2 又は請求項 3 に記載の使い捨てチップの先端検出方法において、前記チップを用いて試料槽上の液体を吸引する工程を更に備え、

20

試料槽上の液体を吸引する工程において、既知であるチップの先端位置を検出する為のセンサーからのビーム光中心位置を G、既知である吸引される液体が乗せられた試料槽上面高さを H、検出されたチップ先端位置と実際のチップ先端位置とのオフセット値を I、試料槽上面高さが製造上持つ寸法公差の合計値を J としたときに、チップを試料槽上面の近傍まで降下させる降下量を、チップ先端位置検出センサーによって検出されたチップ先端位置を基準として、数式 $G - H - I - J$ で求めることを特徴とする使い捨てチップの先端検出方法。

【請求項 5】

使い捨てチップを用いる分注装置において、前記使い捨てチップがノズルに装着された状態における前記使い捨てチップの先端位置を検出する先端位置検出手段を備えたことを特徴とする分注装置。

30

【請求項 6】

請求項 5 に記載の分注装置において、前記先端位置検出手段は、前記使い捨てチップの先端位置との接触により、或いは前記使い捨てチップの先端位置と非接触で前記使い捨てチップの先端位置を検出することを特徴とする分注装置。

【請求項 7】

請求項 6 に記載の分注装置において、前記先端位置検出手段は、光電センサー、磁気センサー、又は TV カメラのいずれかであることを特徴とする分注装置。

【請求項 8】

請求項 5 から請求項 7 のいずれか 1 項に記載の分注装置において、前記先端位置検出手段が光電センサーの場合において、光電センサーからのビーム光よりチップの先端位置が下になるまでチップを降下させ、チップを水平方向に少なくとも 1 往復方向に移動させてチップ位置を検出し、前記チップの検出位置で、垂直方向にチップを移動し、チップを検出できなくなった位置をチップ先端位置と決定することを特徴とする分注装置。

40

【請求項 9】

請求項 5 から請求項 8 のいずれか 1 項に記載の分注装置において、前記先端位置検出手段が光電センサーの場合において、前記チップを用いて試料槽上の液体を吸引する場合において、既知であるチップの先端位置を検出する為のセンサーからのビーム光中心位置を G、既知である吸引される液体が乗せられた試料槽上面高さを H、検出されたチップ先端位

50

置と実際のチップ先端位置とのオフセット値をI、試料槽上面高さが製造上持つ寸法公差の合計値をJとしたときに、チップを試料槽上面の近傍まで降下させる降下量を、チップ先端位置検出センサーによって検出されたチップ先端位置を基準として、数式 $G - H - I - J$ で求めることを特徴とする分注装置。

【請求項10】

請求項5から請求項9のいずれか1項に記載の分注装置において、前記先端位置検出手段でチップを検出できなかった場合、チップとノズルの嵌合又は、チップ自身、又は、チップ先端位置検出センサーが正しくないとしてエラーを出力することを特徴とする分注装置。

【請求項11】

請求項5から請求項9のいずれか1項に記載の分注装置において、前記先端位置検出手段が、既知であるZ軸直動ロボットの原点位置と、チップ先端位置検出センサーによって検出されたチップ先端位置との距離が、所定の値より短いことを検出した場合は、チップとノズルの嵌合が正しくないとしてエラーを出力することを特徴とする分注装置。

10

【請求項12】

請求項5から請求項11のいずれか1項に記載の分注装置において、前記チップ先端と試料槽壁面との距離が略チップ先端の径以下かつ試料槽面との距離が所定値となるように、前記チップ先端の位置を設定して、溶液を吸引することを特徴とする分注装置。

【請求項13】

請求項12に記載の分注装置において、前記溶液を吸引する流速は $8 \mu\text{L} / \text{秒}$ 以下の速度であることを特徴とする分注装置。

20

【請求項14】

請求項12に記載の分注装置において、前記溶液の吸引量は、前記試料槽上に分注された溶液の量の少なくとも1.2倍以上、かつ、チップの容量以下であることを特徴とする分注装置。

【請求項15】

請求項12に記載の分注装置において、前記チップ先端と前記試料槽面との距離が略 0.2 mm 以下であることを特徴とする分注装置。

【請求項16】

請求項12に記載の分注装置において、前記チップは先端部に向かって細くなるようなテーパ形状をなしており、前記試料槽壁面は、前記試料槽面に向かって、前記チップと干渉しないような角度で形成されていることを特徴とする分注装置。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、使い捨てチップの先端検出方法と使い捨てチップを用いた分注装置に関する。本発明は、特に自動分注装置において、試料槽を破壊又は傷つけることなく、試料槽上に分注された溶液をなるべく多く吸引して、残留液を少なくするための使い捨てチップの先端部の検出方法と使い捨てチップを用いた分注装置に関する。

【背景技術】

40

【0002】

試料溶液の分注を行う分注装置が知られている。分注装置は、例えば人体から採取した血液検体を複数の容器に分配する装置として用いられている。なお、分注装置において、試料の吸引は、使い捨て（ディスポーザブル化された）チップを有するノズルによって行われている。このとき、正確に試料を吸引・吐出するために、次のような提案がなされている（特許文献1）。この提案によれば、正確な液量測定を行う目的で使い捨てチップ（単に「チップ」と称する）に印を付けて、それを検出する。そして、この印を基準として内部に液体を吸引したチップの先端位置を検出（算出）して、液量測定する際に、光学的に使い捨てチップの先端の絶対位置とチップの嵌合状態のいずれか又はそれらの両者を検知する。

50

【0003】

また、引用文献2には、複数の吸引ノズルの先端を容器（マイクロプレート）の壁面に接触させて、容器内の溶液を吸引する排液装置が開示されている。引用文献2によれば、その図5及び図6に示すように、マイクロプレート内にある磁性粒子と溶液を分離するために、一旦、磁石を使用して、吸引ノズルの先端を避けるように容器内壁面に集め、吸引ノズルの先端を容器内の壁面に接触させて溶液吸引を行っている。

【特許文献1】特許第3024890号

【特許文献2】特開2002-1092号

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

10

【0004】

しかしながら、上記の分注装置によってチップの先端位置を検出する場合に、チップにつけられた印を基準としている。このため、チップへの印をつける場合における印の位置精度やチップの嵌合状態によって印の位置が異なってしまう。このため、チップを試料槽ぎりぎりまで近づけて、かつ試料槽を破壊又は、傷つけることなく、できるだけ残留液が少なくなるように、試料槽上に分注された溶液を吸引することは困難であった。

【0005】

また、引用文献2に記載の方法は溶液を吸引する1方法は開示しているものの、使い捨てチップを使用した溶液吸引法ではない。また、引用文献2では、ノズルを容器内の壁面に接触させて溶液の吸引を行っているため、ノズルを試料槽に接触させずに、試料槽ぎりぎりまで近づけて、試料槽を破壊又は、傷つけることなく、試料槽上に分注された溶液を残留液をできるだけ少なく吸引する方法についてはその記載も示唆もない。又、引用文献2には吸引動作に関する諸条件についても記述が無い。

20

【0006】

本発明は、使い捨てチップの先端検出方法と使い捨てチップを用いた分注装置を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明の局面に係る発明は、使い捨てチップをノズルに装着して分注を行う分注装置に適用される使い捨てチップの先端検出方法において、前記使い捨てチップが装着されたノズルをチップ先端検出器に移動させる工程と、該チップ先端検出器で前記使い捨てチップの先端位置を検出する工程とを備えたことを特徴とする。

30

【0008】

本発明の他の局面に係る発明は、使い捨てチップを用いる分注装置において、前記使い捨てチップがノズルに装着された状態における前記使い捨てチップの先端位置を検出する先端位置検出手段を備えたことを特徴とする。

【発明の効果】

【0009】

本発明によれば、チップの先端を正確に検出できるので、試料槽内の溶液を十分に吸引でき、残留液を少なくすることが出来る。また、吸引工程で、試料槽や試料槽内の固相担体を破損又は、傷つけることがない。更に、特許文献1のように使い捨てチップに印を付ける必要がない。

40

【0010】

試料槽に対し、溶液を吸引する際のチップの位置や、溶液を吸引する速度（流速）及び、吸引量を具体的に定めることにより、試料槽上にある溶液を十分に吸引でき、残留液を少なくすることができる。

【0011】

また、本願発明の局面によれば、チップを試料槽面や、壁面などの何処にも接触させないため、接触によるノズル、チップ間の勘合のゆるみや、ずれが発生しない。その為、ノズル、チップ間に漏れが発生することによるチップ先端からの液漏れや、吸引量不足など

50

の分注不良を発生させることが無い。又、接触によってチップ先端位置がノズル軸に対し曲がってしまうことによる部品干渉も防ぐことができる。

【0012】

また、チップ先端を試料槽面に接触させることで生ずるチップ先端の変形による不具合（吸引不良、吐出不良、飛び散りによる装置の汚れや試料汚染等）も防ぐことができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0013】

図面を参照して本発明の実施の形態を説明する。図1は、本発明に係る分注装置を含む分注システムに係る図である。図1に示すように、本発明に係る分注システムは、分注装置26と、電装部59と、制御部（例えば、パーソナルコンピュータの本体）31とを含む。分注装置26の詳細は、図2に示す通りである。電装部59は、Z軸ドライバーコントローラ27と、Y軸ドライバーコントローラ28と、チップ先端位置センサーアンプ29と、X軸ドライバーコントローラ30とを備えている。制御部31には、例えば、入力装置として、キーボード34、ポインティングデバイス32が接続され、出力装置としてディスプレイ33や図示しないプリンタなどが接続される。

10

図2は、本発明に係る分注装置の全体図である。図2に記載の各部の説明は、動作の説明時に行うものとし、ここでは省略する。なお、本発明の一面では、チップ先端位置センサー保持板10を介して、装置ベース板3から所定の高さに配置されたチップ先端位置検出センサー11を新たに備えている。

20

【0014】

以下、主に図2を参照して、本発明に係る分注装置の動作を説明する。

【0015】

（前準備）

1) オペレータは、使い捨てチップ6（以下、単に「チップ」と称する）と、液体状の試料（9：溶液試料。以下、単に「試料」と称する）が入った溶液容器8と、DNA反応容器15とを、分注装置26にセットする。

【0016】

2) 制御部31（モニター33等を含む）、分注装置26、及び電装部59の電源をオンにして、システムの立ち上げ（コンピュータのOS起動、制御プログラム起動、分注装置のメカニシャライズ等）を行う。

30

【0017】

（装置動作開始）

3) オペレータは制御部31に、分注動作を行う為の動作条件を入力した後に、分注動作の開始を指示する。この時、動作条件として、例えば、DNA反応容器15内に入れる試料9の量などを入力する。

以下、全ての動作は制御部31の指示によって行われる。なお、シリンジポンプ1は直接制御部31からの指示により動作するが、その他の駆動部（ノズルを昇降させるZ軸直動ロボット21、ノズルを所定の方向（図2に図示のY方向）に平行移動させるY軸直動ロボット18、チップスタンド5と溶液容器ラック7を同時にY軸と垂直な方向（図2における紙面と垂直な方向）に平行移動させるX軸直動ロボット4は、それぞれのドライバーコントローラ（27、28、30）を介して動作の指示がなされる。尚、制御部31と各駆動部との通信に係るインターフェイスは、例えばRS-232Cを使用する。

40

又、詳細は後述するチップ先端位置検出センサー11からの信号はチップ先端位置センサーアンプ29で増幅、A-D変換されて、制御部31に通知される。また、この場合の通信インターフェイスは、例えばTTL（Transistor-Transistor Logic）やRS-232Cである。

【0018】

（チップ装着）

4) Y軸直動ロボット18を動作させて、Z軸直動ロボット21に搭載されているチ

50

チップ6を装着していないノズル20をチップスタンド5上に配置された未使用のチップ6上に移動する。同じく、X軸直動ロボット4も動作し、チップスタンド5上に配置された未使用のチップ6上にノズル20を移動する。

尚、チップスタンド5上には、通常96本又は192本のチップ6が所定の間隔で格子状にセットされており、それぞれのチップ6の位置にはソフトウェアにてアドレス（例えば、#1, #2, #3、・・・と割り当てられる）が割り当てられている。アドレスの管理と、当該アドレスにおけるチップの有無は制御部31で管理されている。更に、制御部31は、次に装着できるチップのアドレスも記憶している。チップ装着指示がキーボード34などから入力されると、制御部31は、次に装着できるチップのアドレスをY軸、X軸直動ロボット用ドライバー/コントローラ28, 30に通知し、その指示に従って、Y

10

【0019】

5) ノズル20が、装着すべきチップ6の上部に到達したら、Z軸直動ロボット21を下降して、ノズル20を所定量降下させ、チップ6の上部に押し込んで、ノズル20とチップ6(19)とを嵌合させて、チップ6をノズル20に装着する。この場合において、チップ54が正常にノズル46に装着された場合のそれぞれの断面図を図3に示す。

【0020】

6) Z軸直動ロボット21が動作して、チップ19が装着されたノズル20を上点位置（原点センサー55位置：すなわち、ノズル20の下降前の位置）まで上昇させる。なお、以下の記載においては、X軸、Y軸、Z軸直動ロボットでチップ19が装着されたノ

20

【0021】

（溶液吸引）

7) Y軸直動ロボット18が動作することにより、チップ19が溶液容器ラック7にセットされた、溶液容器8上に移動する。同時に、X軸直動ロボット4も動作して、溶液容器ラック7上の所定の溶液容器8が、チップ19下に移動する。これらの動作により、チップ19内に吸引する予定の溶液9が入った溶液容器8が、チップ19の真下にレイアウトされる。

【0022】

8) シリンジポンプ1の弁41をチップ19側に切り替える。

30

【0023】

9) Z軸直動ロボット21が動作することにより、チップ19が降下して、チップ19の先端の停止位置を溶液容器8の底にできるだけ近く、かつ、接触しない位置に停止させる。この停止位置は、種類の部品の製造精度、組み立て精度等を考慮し、必要な間隔を持たせた位置とする。

【0024】

10) シリンジポンプ1を駆動し、チップ19内に溶液9を吸引する。吸引量は、例えば50 μ Lである。

【0025】

11) 吸引完了後、Z軸直動ロボット21を動作させて、チップ19を上点位置（原点センサー55位置）まで上昇させる。

40

【0026】

（溶液吐出）

12) Y軸直動ロボット18を動作させて、溶液9を吸引した状態のチップ19をDNA反応容器15に設けられた試料槽16用穴部の上部に移動する。

【0027】

13) Z軸直動ロボット21を動作させて、溶液9を吸引した状態のチップ19をDNA反応容器15に設けられた試料槽16用穴部の上端部の高さまで降下させる。

【0028】

14) シリンジポンプ1を駆動して、チップ19内の溶液9を、DNA反応容器15

50

の試料槽 16 へ全量 (例えば 50 μ L) 吐出する。

【0029】

15) 吐出完了後、Z軸直動口ポット 21 を動作させて、チップ 19 を上点位置 (原点センサー 55 位置) まで上昇させる。

【0030】

(溶液反応)

16) DNA 反応容器 15 内に分注された溶液 17 は、図示されていないヒータによって 50 程度に保温されながら、図示されていない溶液駆動手段によって、試料槽 16 に固定されている例えば図 4 に示すような DNA 反応容器 60 に設けられた DNA プロブ (DNA マイクロアレイ 62 に設けられた円上のスポット) とハイブリダイゼーション 10 反応を開始する。

【0031】

(チップ取り外し)

17) Y軸直動口ポット 18 を動作させて、チップ 19 を、チップ及び廃棄箱 13 上に設けられたチップ取り外し板 12 近傍であって、チップ取り外し板 12 に接触せずにチップ 19 をチップ取り外し板 12 の下まで降下できる位置へ移動する。

【0032】

18) Z軸直動口ポット 21 を動作させて、チップ 19 を、チップ 19 の上面がチップ取り外し板 12 より下になるまで降下させる。尚、この時、チップ 19 の上面と、チップ取り外し板 12 下面間は数ミリの間隔になるようにする。 20

【0033】

19) Y軸直動口ポット 18 を動作させて、チップ 19 をチップ取り外し板 12 まで移動させる。

【0034】

20) Z軸直動口ポット 21 を動作させて、チップ 19 を上点位置 (原点センサー 55 位置) まで上昇させる。この際、チップ 19 上面がチップ取り外し板 12 下面とぶつかって、チップ 19 がノズル 20 から外れて、廃棄箱 13 内に収納される。

【0035】

(チップ装着及び、チップ先端位置検出)

21) 工程 4) ~ 6) を繰り返して、ノズル 20 に、チップ 6 を嵌合させる。 30

【0036】

22) Y軸直動口ポット 18 を動作させて、チップ 19 を、チップ先端位置検出センサー 11 位置へ移動する。

尚、チップ先端位置センサーのセンサー光が配置されている高さ (G) は、高精度に位置決めされており、既知である。

【0037】

23) Z軸直動口ポット 21 を動作させて、チップ 19 をチップ先端位置検出センサー 11 によって確実にチップ 19 が検出できる位置 (例えば、詳細は後述する図 7 の (c) に示すような位置) まで降下させる。

この場合において、チップ 19 を降下させた時に、チップ先端位置検出センサー 11 でチップ 19 を検出している必要はない。尚、降下時のチップ先端位置と、チップ先端検出センサーの位置関係は、例えば、センサー光の中心より、チップ 19 の最大径程度下にチップ 19 の先端位置が来る程度である。 40

【0038】

24) この状態で、Y軸直動口ポット 18 を動作させ、チップ 19 を、図 5 に記述した様に移動させて、チップ 19 を検出できる状態にする。図 5 は、通常の光電センサーを使った場合のチップの中心をセンサー光に位置決めする動作例を示す図である。なお、図 5 は、上部方向からチップの動きを示している。図 5 において、例えば、図 5 の位置 38 にチップ 19 が降下したとすると、Y軸口ポットを動作させて、チップ 19 を位置 38 - 1 へ移動し、次に位置 38 - 2 へ移動する。ここで、位置 38 (D) から位置 38 - 2 (50

E) にチップ 19 を移動させたときにチップ 19 がセンサー光 47 を横切ったものとするれば、センサー光 47 の光量は図 6 に示すように変化する。図 6 に示すように、チップ 19 が位置 D から位置 E に移動した場合に、位置 d の手前からセンサー光 47 の透過率が徐々に減少し(すなわち、遮蔽物を検知し)、最小値に至りチップ 19 の中心付近で一旦透過率が上昇する。そして、透過率は、再度減少して、再び最小値に至り、この後は徐々に増加して、位置 e を過ぎた後は透過率が 100% となり、チップ 19 を検出しない状態になる。なお、中央で小山が形成されているのは、チップのほぼ中央部において、チップにより散乱、反射する光が減り、チップを透過する光が増えることで形成される為である。ここで、位置 d から位置 e までがチップが検出された状態となるので、位置 d から位置 e の略中央点がチップ 19 の中心軸位置と推測することが出来る。なお、図 6 に示すように、

10

透過率が最小値を示している位置の中間点をチップ 19 の中心軸位置としてもかまわず、チップ 19 の中心軸位置をこの操作で決定できれば良い。なお、チップ 19 を下降させた場合に、その位置が位置 39 や位置 40 の場合についても上記の場合と同様に、位置 39 の場合には、位置 39 - 1 と位置 39 - 2、位置 40 の場合には、位置 40 - 1 と位置 40 - 2 の間を移動させることにより、チップ 19 の中心位置を決定することができる。

尚、例えば、片側の移動距離、例えば 38 から 38 - 1 の最大値はチップ 19 の直径と同じ値とする。この理由は、チップ先端位置検出センサー 11 の上部にチップ 19 を移動して停止させる際に、チップ 19 の位置が略センサー光 47 の上部になるように設定されるからである。

また、設計値通りに Y 軸をセンサー位置に合わせ、チップ 19 を降下しても、チップ 19 を検出できないことがある。これは、

20

1) チップ装着時、チップ 6 の中心軸と、ノズル 20 の中心軸が一致していない為、チップ 6 がノズル 20 に傾いて嵌合する可能性があること。

2) チップ 6 の製造(射出成形)上の問題及び、保管上の問題によりチップ 6 そのものが曲がってしまう可能性があること。

3) 1) と 2) の複合的要因によるもの。

の 3 点が要因として考えられる。その為、本工程の様な工程を実施しないと正しい、チップ先端位置を測定することができない。もし、上記のような原因でチップを DNA 反応容器の穴の直径値動かしても、センサーでチップを検出することが出来なかった場合は、エラーとする。このようなときには、チップが正しく嵌合していない場合があるので、廃棄箱 13 へ廃棄する動作を行うと良い。このような場合には、チップスタンドのずれやチップそのもののずれ、Z 軸のずれ、チップの不良などの何らかの不具合が発生していることが考えられるので、更に、装置のオペレータに対応を求めるようなメッセージを出力したり、警報を出力することが好ましい。特に、複数回繰り返してセンサーによりチップが検出できない場合は、不具合の程度が高いことが考えられるので、装置のオペレータに対応を求めるようなメッセージを出力したり、警報を出力することが重要である。なお、チップ先端位置検出センサー 11 の高さをチップ 19 を下げなくても検出できるような高さに設定しておけば、チップ 19 を下げる工程は不要になるが、上記の 1) から 3) のような場合に、正常に装着されたものとみなされる可能性がある。このような場合には、ノズル 20 は原点位置 55 よりも上部に移動可能とする必要がある。

30

40

このように、チップ先端位置検出センサー 11 が光電センサーの場合には、そのセンサー光は細いビーム状の平行光束の為、該ビーム内にチップ 19 を位置決めしないと検出することが出来ないので、センサー光とおおむね交差する位置(設計寸法)で確実にチップ 19 によりセンサー光を遮光できる高さまでノズル 20 を降下させ、次に、チップ 19 を Y 方向(プラマイナス両方向に)に所定量移動させることで、確実にチップ 19 の位置を検出することが出来る。尚、移動量は実際のチップ 19 の位置が設計寸法からどの位ずれてしまうかで決定できるが、その最大値は DNA 反応容器 15 に設けられた穴(内部に試料槽 16 がレイアウトされている)の直径値以下である。

【0039】

25) Y 軸直動ロボット 18 の制御信号(Y 軸直動ロボット用ドライバーとコントロ

50

ーラー 28 より得ることができる)と、チップ先端位置検出センサー 11 の出力とに基づいて制御部 31 の演算によって得られたチップ 19 の中心軸位置に、Y 軸直動ロボット 18 を動作させて、チップ 19 を移動する。この移動により、チップ 19 の中心軸とチップ先端検出センサー中心軸はおおむね直交していることとなる。尚、チップ 19 を移動することにより、チップ先端位置検出センサー 11 はチップ 19 を検出した状態になる。この状態を図 7 の (c) に示す。図 7 の (c) に示すように、発光部 36 から出射されたセンサー光 48 はチップ 19 により遮光されてその一部分 (光 49) のみが受光部 37 に受光された状態になる。

【0040】

26) この状態から Z 軸直動ロボット 21 を動作させて、チップ 19 と共に 1 ステップ上昇する。この場合において、ステップ幅は、Z 軸直動ロボット制御信号の最小単位に従い、例えば、0.05 mm 程度である。チップの上昇後、チップ先端位置検出センサー 11 の出力を確認し、チップ 19 を検出し続けている場合 (図 7 の (c) や (b) のような状態の場合) は、さらに 1 ステップ上昇させる。この動作を、チップ 19 を検出しなくなる (図 7 の (a) のような状態) まで続ける。図 7 の (a) ~ (c) に対応するセンサー光の透過率を図 8 のそれぞれ A ~ C に示す。チップ 19 を検出しなくなった Z 軸位置を第 1 の仮のチップ先端位置とする。尚、Z 軸位置は Z 軸直動ロボット 21 の制御信号 (Z 軸直動ロボット用ドライバーとコントローラー 27) より得ることができる。

10

【0041】

27) 工程 23) ~ 26) をもう一度繰り返し、第 2 の仮のチップ先端位置を測定する。第 1 と第 2 の仮のチップ先端位置の値が所定の範囲内 (例えば、0.05 mm 以内) で一致した場合は、第 1 の仮のチップ先端位置を測定されたチップ先端位置とする。

20

尚、第 1 と第 2 の仮のチップ先端位置の値が所定の範囲内に入らなかった場合は、チップ 19 の嵌合が斜めであるか、チップ 19 が曲がっている可能性がある為、一旦 Z 軸直動ロボット 21 を動作させ、19 と共に上点位置 (原点センサー 55 位置) まで上昇させる。次に、工程 17) ~ 20) を行い、チップ 19 を取り外し、さらに、工程 21) 以降を行う。

なお、チップ先端位置検出センサー 11 ではチップの真の先端位置を検出することはできず、必ずオフセット量 I が発生する。オフセット量 I は、チップ先端位置検出センサー 11 により、安定して検出できるチップ先端近傍位置から、実際の先端位置までのオフセット距離であって、チップ先端位置検出センサー 11 の検出感度、設定、ビーム光径、チップ 19 の光透過率、形状等の条件により決定される。なお、これらの条件が一定である場合は、オフセット量 I の値は設計上の許容範囲内で一定である。

30

【0042】

28) Z 軸直動ロボット 21 を動作させて、チップ 19 を、上点位置 (原点センサー 55 位置) まで上昇させる。

【0043】

(廃液吸引)

29) 工程 16) から開始したハイブリダイゼーション反応を終了させる。なお、反応時間は、当該ハイブリダイゼーション反応に必要な十分な時間である。

40

【0044】

30) Y 軸直動ロボット 18 を動作させ、先端位置を測定したチップ 19 を、DNA 反応容器 15 に設けられた試料槽 16 用穴部の上に移動する。尚、厳密には、図 9 に示すように、チップ 19 を試料槽用穴部縁近傍 (試料槽壁面とチップ先端部外周との距離はチップ先端径以下) で溶液を吸引することが好ましい。この理由は、以下の通りである。

穴の縁 (試料槽壁面と試料槽面で構成される隅) の方が、DNA 反応容器 15 に対する各種溶液が持つ付着力 (ぬれること) により、ぬれ性が高いとき溶液 17 が試料槽 16 壁面をのぼり、溶液 17 表面が凹面になる。又、チップ 19 を溶液 17 内に降下させると、ぬれ性が高いときチップ表面に対する溶液 17 の付着力により、溶液 17 はチップ 19 の外側をのぼる。さらに、チップ 19 を試料槽 16 の穴の縁近傍に降下させることで、試料

50

槽 16 壁面、チップ 19 壁面間で毛管現象が起こり、より溶液 17 が集まることになる。従って、より多くの溶液 17 を吸引できるのである。尚、この場合において、より多くの溶液 17 を吸引するために、溶液 17 の付着力を利用するので、DNA 反応容器 15 やチップ 19 の表面は有る程度ぬれやすい方が好ましい。無論、溶液 17 の付着力が強すぎると吸引したい溶液 17 が DNA 反応容器 15 やチップ 19 の表面からはがれにくくなり、より多くの溶液 17 を吸引することは出来なくなってしまう。溶液 17 の持つ表面張力と溶液 17 が持つ付着力のバランスが必要である。今回の実施例で使用した DNA 反応容器 15 はポリカーボネイト樹脂を使用した射出成型品である。試料槽 16 は酸化アルミニウム製の多孔質膜である。溶液 17 は核酸溶液である。又、DNA 反応容器 15、チップ 19 の材質としては上記に記入した以外にポリスチレン、ポリエチレン、塩化ビニール、ポリアセタール、ポリメチルペンテン、ポリエチレンテレフタレート等の熱可塑性樹脂も使用することが出来る。なお、図 9 において、符号 64 は、試料槽補強版である。

10

【0045】

31) 図 10 に示すように、Z 軸直動ロボット 21 を動作させて、先端位置を検出したチップ 19 を DNA 反応容器 15 に設けられた試料槽 16 の表面よりも F (チップ先端と試料槽間の距離) だけ間隔をあけた高さまで降下させる。この際、チップ位置は試料槽に接触しないものの、ほぼ $F = 0$ となるまで降下させることが、吸引出来る溶液量を増やす上で重要である。図 11 はチップ先端と試料槽面間距離を変化させ、試料槽面上に残った液体量を測定したグラフである。チップ先端と試料槽面との距離が増えるにつれて、残液量が増えてくることが判る。チップ先端と試料槽面との距離が 0.2 mm 以下であれば、反応容器内の残液量はほぼ同じである。従って、種々の部品公差や組み立て公差を考慮した場合に、チップ先端と試料槽面との距離が略 0.2 mm 以下であれば、実質上問題なく使用することができる。しかし、チップが試料槽に接触してしまった場合、試料槽に傷を付ける又は、試料槽自体を割ってしまう為、必ず F は 0 mm より大きい必要がある。従って、この時の降下量は、試料槽のレイアウトされた高さを $H \pm J$ (J は、試料台 14、DNA 反応容器 15、試料槽 16 のそれぞれの寸法公差のプラス側合計値) とした場合、誤差がない場合には $G - H$ で求められ、誤差を考慮すると $G - H - I - J$ で求められる。尚、試料槽高さの公差プラス側合計 J は、実際の場合、全ての部品が寸法公差プラス側限界値に揃うことは有り得ない為、チップ 19 によって試料槽を破壊又は、接触させない為の安全値として設定する。従って、ほぼ確実に F の値は 0 mm より大きくなる (例えば、 F の値は 0.1 mm 程度になる様に設計する)。

20

30

【0046】

32) シリンジポンプ 1 を動作させて、試料槽 16 上の溶液 17 を吸引する。尚、吸引量は、工程 14) で吐出した溶液量の少なくとも 1.2 倍 (好ましくは、 1.4 倍) 以上で、かつ、チップの容量を上限とする。吸引速度は、例えば $8 \mu\text{L} / \text{秒}$ 以下の極めてゆっくりとした速度とし、溶液の粘性や表面張力を利用し、溶液を可能な限り多く吸引できる様にする。尚、今回使用したチップ 19 は、容量 $200 \mu\text{L}$ 、材質はポリプロピレン製の一般的なチップである。図 12 は吸引速度を変化させ、試料槽面上に残った液体量を測定したグラフである。吸引速度が $8 \mu\text{L} / \text{秒}$ より速くなると、残液量が増えてくることが判る。図 13 は DNA 反応容器 15 内からチップ 19 が溶液を吸引していく状態を試料槽 16 上方から観察した図である。左より、次のように状態が変化している。まず最初に、DNA 反応容器 15 内に溶液 17 が入っている状態において、チップ 19 を所定の位置に降下させる (a)。この状態で、吸引を開始すると、液面は下がっていくが、まだ溶液は試料槽面全体を覆っている (b)。更に吸引を継続していくと、試料槽 16 の中央あたりから試料槽面 65 が現れてくる (c)。更に吸引を継続すると、溶液量が少なくなり試料槽面がかなり現れてくる (d)。この時溶液は、チップ先端に付着した状態で吸引され続けている。吸引を続けていると、チップ先端の周囲に溶液が無くなり、先端のみに溶液が存在している状態になる。このとき、シリンジポンプにより更に吸引を続けても、試料槽面 65 へ溶液が付着する力があるので、この力に打ち勝たないとチップ内容液の動きが止まり、チップ内に溶液は吸引できない。従って、チップ内の溶液に動きが止まった時点でシ

40

50

リンジポンプの吸引を止めて、チップを上昇させると、チップ先端部の溶液が試料槽面 65 に残ってしまう。そこで、試料槽面 65 へ溶液が付着する力に打ち勝ち、チップ先端部の溶液もできる限り吸引できるように、溶液 17 の吸引量を、試料槽 16 上に分注された溶液量の少なくとも 1.2 倍以上、より好ましくは 1.4 倍以上とすることが好ましい。吸引量をこのように設定することにより、吸引が完了した時点で、試料槽面上の溶液はほぼ吸引され、試料槽壁面と試料槽面で構成される隅にリング状の溶液 66 がわずか残っている状態になる (e)。

【0047】

33) シリンジポンプ 1 の動作が完了した後、所定の時間動作を止めて放置する。これは、シリンジポンプ 1、弁 41、テフロンチューブ 25、ノズル 20、チップ 19 内の圧力が安定するまでの時間である。

10

【0048】

34) Z 軸直動ロボット 21 を動作させて、溶液を吸引したチップ 19 を上点位置 (原点センサー 55 位置) まで上昇させる。

【0049】

(廃液、チップ取り外し)

35) Y 軸直動ロボット 18 を動作させて、チップ 19 を、チップ及び廃棄箱 13 上に設けられたチップ取り外し板 12 近傍であって、チップ取り外し板 12 に接触せずにチップ 19 をチップ取り外し板 12 下まで降下できる位置へ移動する。

20

【0050】

36) Z 軸直動ロボット 21 を動作させて、チップ 19 を、チップ 19 の上面がチップ取り外し板 12 より下になるまで降下させる。尚、この時、チップ 19 の上面と、チップ取り外し板 12 下面間は数ミリの間隔になるようにする。

【0051】

37) シリンジポンプ 1 を動作させ、チップ 19 内の溶液を廃棄箱 13 内に吐出する。このときの吐出量は工程 32) で吸引した全量とする。チップ 19 を取り外す前に、チップ 19 内を空にする理由は以下のとおりである。チップ 19 を取り外す際、チップ 19 内に溶液が入っていると、取り外す時のチップ 19 内容量の増大によって、チップ 19 先端から空気が流入し、チップ 19 内液がノズル内に逆流する恐れがある。それを防止する為に、チップ 19 を取り外す前に、チップ 19 内を空にしておく必要がある。なお、チップ 19 を取り外す工程 39) の時に、シリンジポンプを動作させて、チップ内部を陽圧に保ち、溶液を吐出しながらチップ 19 を取り外すようにしても、チップ 19 内液がノズル 20 内に逆流する事を防止できる。

30

【0052】

38) Y 軸直動ロボット 18 を動作させて、チップ 19 をチップ取り外し板 12 まで移動させる。

【0053】

39) Z 軸直動ロボット 21 を動作させて、チップ 19 を上点位置 (原点センサー 55 位置) まで上昇させる。この際、チップ 19 上面がチップ取り外し板 12 下面とぶつかって、チップ 19 がノズル 20 から外れて、廃棄箱 13 内に収納される。

40

【0054】

(洗浄)

40) 上記 (チップ装着) 後、溶液容器ラック 7 にセットされている図示されていない洗浄バッファを (溶液吸引) し、(溶液吐出)、図示されていない溶液駆動手段によって溶液駆動による洗浄、(チップ取り外し)、(チップ装着及び、チップ先端位置検出)、(廃液吸引)、(廃液、チップ取り外し) の各工程を行うことで、ハイブリダイゼーション反応後の洗浄を行う。尚、洗浄作業は、数種類の洗浄バッファを取り替えながら数回行うこともできる。又、同じ洗浄バッファを使って数回繰り返すこともできる。

【0055】

(測光)

50

41) DNA反応容器15は、図示していない測光部に運ばれ(又は、分注装置にレイアウトされている場合もある)、ハイブリダイゼーション結果が光学的に測光される。

【0056】

上記の各実施形態から下記の発明が抽出できる。なお、下記の各発明は単独で適用しても良いし、適宜組み合わせで適用しても良い。

【0057】

本発明の一局面に係る使い捨てチップの先端検出方法は、使い捨てチップをノズルに装着して分注を行う分注装置に適用される使い捨てチップの先端検出方法において、前記使い捨てチップが装着されたノズルをチップ先端検出器に移動させる工程と、該チップ先端検出器で前記使い捨てチップの先端位置を検出する工程とを備えたことを特徴とする。本局面において、下記の実施態様が好ましい。

10

(1) 前記チップ先端検出器が光電センサーであること。

(2) (1)において、前記使い捨てチップの先端位置を検出する工程は、光電センサーのセンサー用ビーム光より下までチップの先端を降下させる工程と、チップを水平方向に少なくとも1往復に移動させてチップを検出する工程と、前記チップの検出位置で前記チップを垂直方向に移動し、チップを検出できなくなった位置をチップ先端位置と決定する工程とを有すること。

(3) (1)又は(2)において、前記チップを用いて試料槽上の液体を吸引する工程を更に備え、試料槽上の液体を吸引する工程において、既知であるチップの先端位置を検出する為のセンサーからのビーム光中心位置をG、既知である吸引される液体が乗せられた試料槽上面高さをH、検出されたチップ先端位置と実際のチップ先端位置とのオフセット値をI、試料槽上面高さが製造上持つ寸法公差の合計値をJとしたときに、チップを試料槽上面の近傍まで降下させる降下量を、チップ先端位置検出センサーによって検出されたチップ先端位置を基準として、数式 $G - H - I - J$ で求めること。

20

【0058】

本発明の他の局面に係る分注装置は、使い捨てチップを用いる分注装置において、前記使い捨てチップがノズルに装着された状態における前記使い捨てチップの先端位置を検出する先端位置検出手段を備えたことを特徴とする。本局面において、下記の実施態様が好ましい。

(1) 前記先端位置検出手段は、前記使い捨てチップの先端位置との接触により、或いは前記使い捨てチップの先端位置と非接触で前記使い捨てチップの先端位置を検出すること。

30

【0059】

(2) (1)において、前記先端位置検出手段は、光電センサー、磁気センサー、天秤、又はTVカメラのいずれかであること。

【0060】

(3) 前記先端位置検出手段が光電センサーの場合において、光電センサーからのビーム光よりチップの先端位置が下になるまでチップを降下させ、チップを水平方向に少なくとも1往復方向に移動させてチップ位置を検出し、前記チップの検出位置で、垂直方向にチップを移動し、チップを検出できなくなった位置をチップ先端位置と決定すること。

40

【0061】

(4) 前記先端位置検出手段が光電センサーの場合において、前記チップを用いて試料槽上の液体を吸引する場合において、既知であるチップの先端位置を検出する為のセンサーからのビーム光中心位置をG、既知である吸引される液体が乗せられた試料槽上面高さをH、検出されたチップ先端位置と実際のチップ先端位置とのオフセット値をI、試料槽上面高さが製造上持つ寸法公差の合計値をJとしたときに、チップを試料槽上面の近傍まで降下させる降下量を、チップ先端位置検出センサーによって検出されたチップ先端位置を基準として、数式 $G - H - I - J$ で求めること。

【0062】

(5) 前記先端位置検出手段でチップを検出できなかった場合、チップとノズルの嵌

50

合又は、チップ自身、又は、チップ先端位置検出センサーが正しくないとしてエラーを出力すること。

【0063】

(6) 前記先端位置検出手段が、既知であるZ軸直動ロボットの原点位置と、チップ先端位置検出センサーによって検出されたチップ先端位置との距離が、所定の値より短いことを検出した場合は、チップとノズルの嵌合が正しくないとしてエラーを出力すること。

【0064】

本発明は、上記各実施の形態に限られることはない。例えば、図14に示すように、チップ先端位置検出センサー11として帯状光センサーを使用しても良い。この場合には、
10
発光部44と受光部35との間の光45が帯状になっているので、例えば、チップ19が位置51~53のいずれの位置であっても検出が可能であって、チップ19の先端は、Z軸直動ロボット21でチップ19を上昇させることによって、その面積が徐々に小さくなり、最終的に、チップ19を検出しなくなるので、当該位置をチップ19の先端位置とすればよい。このように、帯状光センサーを使用することによりチップ19をY方向に動かさなくても、チップを検出することが可能となる。

【0065】

また、上記の実施の形態では、チップ先端位置検出センサー11を装置ベース板3に取り付けているが、チップ先端位置検出センサー11(57)をZ軸に取り付けてもかまわない。図15に、保持板58を介してチップ先端位置検出センサー57を取り付けた例を示す。このように配置することにより、Z軸位置がY方向のどの位置にあっても、必要時にノズルを上下させることで、チップの先端位置及びチップとノズルとの嵌合確認が可能となる。ただし、Y軸18と装置ベース板3が平行にレイアウトされている必要がある。

【0066】

また、上記の実施の形態では、チップ先端位置検出センサーとして光電センサーを例にとって説明したが、これに限らず、例えば、チップが金属製であれば磁気センサーであっても良いし、ほかに接触型のセンサーを用いることも可能である。また、TVカメラをチップ先端位置検出センサー11の位置に設置し、チップ先端を撮像して、その画像処理によってチップの先端位置を検出しても良い。また、チップが電流を通すことができる材質であれば、通電状態を検出すればよい。更に、天秤のように、重さを感知できるセンサー
30
を用いて、接触の有無によりチップの先端の位置を検出することもできる。

【0067】

更に、上記の実施の形態では、チップの先端位置の検出(測定)を2回の動作で行ったが、1回でも、3回以上であっても良い。なお、チップの先端位置の検出は2回以上であることが好ましい。

【0068】

また、上記実施の形態はDNA反応容器を例にとって説明したが、蛋白分析容器、抗原抗体反応容器、生化学反応容器などにも、応用可能である。

【0069】

その他、実施段階ではその要旨を逸脱しない範囲で種々の変形を実施し得ることが可能である。さらに、上記各実施形態には、種々の段階の発明が含まれており、開示される複数の構成要件における適宜な組合せにより種々の発明が抽出され得る。

【0070】

また、例えば各実施形態に示される全構成要件から幾つかの構成要件が削除されても、発明が解決しようとする課題の欄で述べた課題が解決でき、発明の効果で述べられている効果が得られる場合には、この構成要件が削除された構成が発明として抽出され得る。

【図面の簡単な説明】

【0071】

【図1】分注装置システム図。

【図2】分注装置全体図。

10

20

30

40

50

【図 3】チップとノズルが嵌合している状態を示した断面図。

【図 4】DNA 反応容器の概略構成例を示す図。

【図 5】通常の光電センサーを使った場合のチップの中心をセンサー光に位置決めする動作例を示す図。

【図 6】図 5 においてチップを D から E 位置へ移動した時の、光電センサー光透過率変化図。

【図 7】チップとセンサービームとの位置関係を示す図であって、(a) は、チップがセンサービーム光を遮光していない場合の位置関係を示す図であり、(b) は、チップ先端がセンサービーム光に接触している場合の位置関係を示す図であり、(c) はチップがセンサービーム光全体を遮光している場合の位置関係を示す図である。

10

【図 8】チップとセンサービーム光の位置関係により、光電センサー受光部に到達する光の量を光透過率によって示したグラフ。

【図 9】DNA 反応容器内に溶液が入っており、溶液を吸引するためにチップを挿入した状態を示した断面図。

【図 10】チップが、DNA 反応容器 15 の試料槽 16 のすぐ近くまで降下している状態を示している図。

【図 11】チップ先端と試料槽面間距離を変化させ、試料槽面上に残った液体量を測定したグラフ。

【図 12】吸引速度を変化させ、試料槽面上に残った液体量を測定したグラフ。

【図 13】DNA 反応容器内からチップが溶液を吸引していく状態を試料槽上方から観察した図。

20

【図 14】チップ先端位置検出センサーとして帯状光センサーを使った例を示す図。

【図 15】チップ先端検出センサーを Z 軸に取り付けた例を示す図。

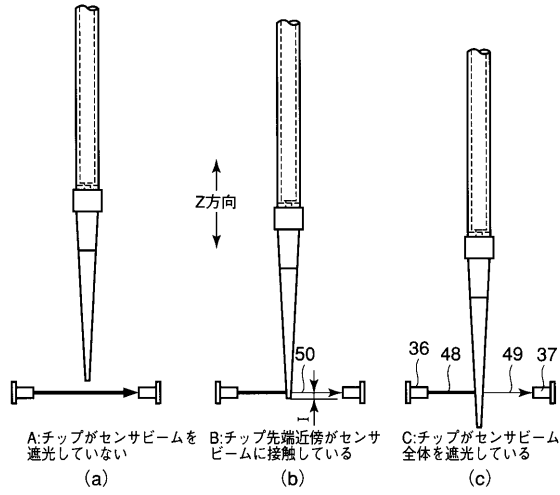
【符号の説明】

【0072】

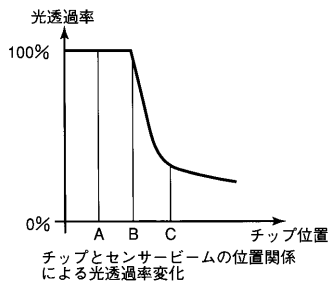
1 ... シリンジポンプ、3 ... 装置ベース板、4 ... X 軸直動ロボット、5 ... チップスタンド、6 ... チップ、7 ... 溶液容器ラック、8 ... 溶液容器、9 ... 溶液(試料)、10 ... チップ先端位置センサー保持板、11 ... チップ先端位置検出センサー、12 ... 板、13 ... 廃棄箱、14 ... 試料台、15 ... DNA 反応容器、16 ... 試料槽、17 ... 溶液、18 ... Y 軸直動ロボット、19 ... チップ、20 ... ノズル、21 ... Z 軸直動ロボット、25 ... テフロンチューブ、26 ... 分注装置、27 ... Z 軸ドライバーコントローラー、28 ... Y 軸ドライバーコントローラー、29 ... チップ先端位置センサーアンプ、30 ... X 軸ドライバーコントローラー、31 ... 制御部、32 ... ポインティングデバイス、33 ... ディスプレイ、34 ... キーボード、35 ... 受光部、36 ... 発光部、37 ... 受光部、38 ... 位置、39 ... 位置、40 ... 位置、41 ... 弁、44 ... 発光部、45 ... 光、46 ... ノズル、47 ... センサー光、48 ... センサー光、51 ~ 53 ... 位置、54 ... チップ、55 ... 原点位置、57 ... チップ先端位置検出センサー、58 ... 保持板、59 ... 電装部、60 ... DNA 反応容器、64 ... 試料槽補強板、65 ... 試料槽面、66 ... 試料槽面上に残った溶液。

30

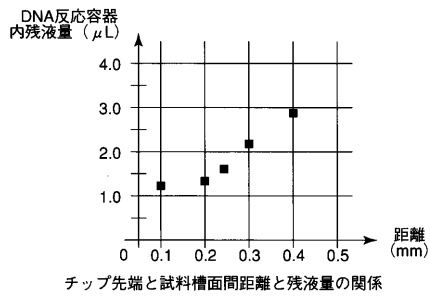
【 図 7 】



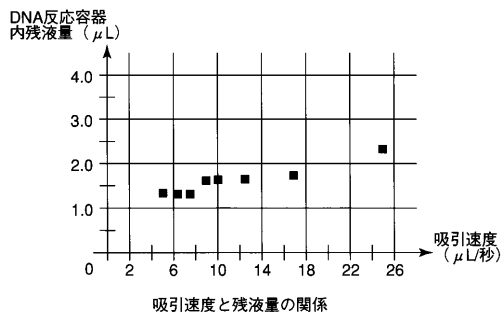
【 図 8 】



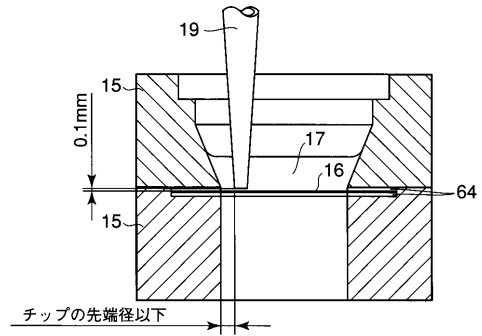
【 図 1 1 】



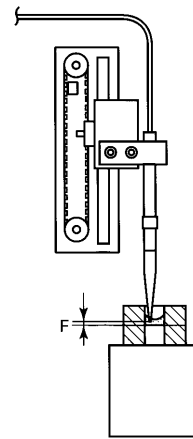
【 図 1 2 】



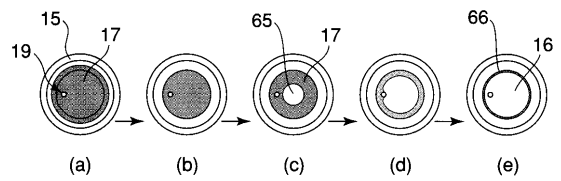
【 図 9 】



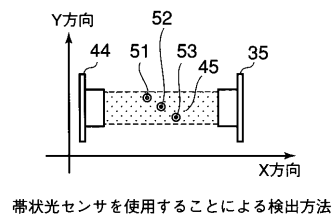
【 図 1 0 】



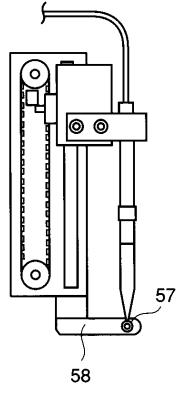
【 図 1 3 】



【 図 1 4 】



【 図 15 】



フロントページの続き

Fターム(参考) 2G052 CA03 CA20 CA25 CA28 CA33 DA02 DA32 GA12 HA02 HA12
HA13 JA08 JA16
2G058 CB15 EA02 EB01 ED02 ED22 ED35 ED36 GA01 GB10