

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5393610号
(P5393610)

(45) 発行日 平成26年1月22日(2014.1.22)

(24) 登録日 平成25年10月25日(2013.10.25)

(51) Int.Cl.		F I	
GO 1 N 35/00	(2006.01)	GO 1 N 35/00	B
GO 1 N 35/04	(2006.01)	GO 1 N 35/04	G
C 1 2 M 1/00	(2006.01)	GO 1 N 35/04	H
		C 1 2 M 1/00	A

請求項の数 6 (全 8 頁)

(21) 出願番号	特願2010-168770 (P2010-168770)	(73) 特許権者	501387839 株式会社日立ハイテクノロジーズ 東京都港区西新橋一丁目2 4 番 1 4 号
(22) 出願日	平成22年7月28日(2010.7.28)	(74) 代理人	100100310 弁理士 井上 学
(65) 公開番号	特開2012-26987 (P2012-26987A)	(74) 代理人	100098660 弁理士 戸田 裕二
(43) 公開日	平成24年2月9日(2012.2.9)	(74) 代理人	100091720 弁理士 岩崎 重美
審査請求日	平成24年2月22日(2012.2.22)	(72) 発明者	石沢 雅人 茨城県ひたちなか市大字市毛882番地 株式会社 日立ハイ テクノロジーズ 那珂事業所内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 核酸分析装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

反応容器を収容する容器収容穴を有する温度調整機構と、温度調整機構に収容された反応容器からの蛍光を検出する検出器と、容器収容穴に容器を投入する箇所₁に設けられた開閉ゲートと、反応容器を掴んで互いに直交する3軸方向へ移動可能であり容器収容穴へ反応容器を投入する反応容器把持機構を備え、

温度調整機構は、複数の容器収容穴を備え、

上記開閉ゲートは、容器を暗室状態に保つ筐体に設けられており、

装置の前段に核酸抽出機構と接続する接続機構を備えており、

温度調整機構は、回転運動可能であり、

さらに、分注チップを装着して互いに直交する3軸方向へ移動可能な分注ユニットと、を備え、

分注ユニットと反応容器把持機構との装置平面上での可動領域が互いに異なり、

さらに、装置平面上での分注ユニットがアクセス可能な領域と、反応容器把持機構がアクセス可能な領域とを反応容器を架設した状態で往復運動する反応容器搬送機構を備えている核酸分析装置。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の核酸分析装置において、

分注ユニットは、反応容器搬送機構に収容された反応容器に試料および試薬を投入し、投入後に反応容器に蓋をする閉栓機構および平栓後に反応容器を攪拌する攪拌機構を備え

ていることを特徴とする核酸分析装置。

【請求項 3】

請求項 1 に記載の核酸分析装置において、
反応容器搬送機構、閉栓機構、攪拌機構、および温度調整機構が上流側からこの順に設けられていることを特徴とする核酸分析装置。

【請求項 4】

請求項 1 に記載の核酸分析装置において、
検体を含む容器を収容可能な検体容器ラック、および試薬を含む容器を収容可能な試薬容器ラックを装置前面の別々の位置から出し入れする機構を有する核酸分析装置。

【請求項 5】

請求項 1 に記載の核酸分析装置において、
反応容器を収容可能な反応容器ラック、および分注チップを収容可能な分注チップラックを装置前面の別々の位置から出し入れする機構を有する核酸分析装置。

10

【請求項 6】

請求項 1 に記載の核酸分析装置において、
検体を含む容器を収容可能な検体容器ラック、試薬を含む容器を収容可能な試薬容器ラック、反応容器を収容可能な反応容器ラック、分注チップを収容可能な分注チップラックを装置前面の別々の位置から出し入れする機構を有する核酸分析装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

20

【0001】

本発明は、血液や尿等の生体試料中に含まれる標的核酸を定性分析や定量分析する分析法および分析装置に係り、反応液増幅・検出過程に温度変化を必要とする技術、及び反応液増幅・検出過程に温度変化を必要としない技術、共に関係する核酸分析装置に関する。

【背景技術】

【0002】

従来、生体由来のサンプルに含まれる核酸の増幅と定量には、ポリメラーゼ連鎖反応（以下、PCR）などの核酸増幅技術が用いられている。

【0003】

PCRは、核酸増幅のために、サンプル温度を通常2から3種類程度の温度領域で周期的に変化させる必要がある。

30

【0004】

この周期的な温度制御方法を実現するため、下記特許文献では、異なる設定温度に保たれた領域と、円盤状のサンプル保持具とを備え、円盤の回転によりサンプルの温度を周期的に変化させる装置が開示されている。

【0005】

しかしながら、PCRでは検出しようとする塩基配列に対し、相補的な配列を持つプライマーを結合させるアニーリング反応に必要な温度・時間は、配列によって異なる。また伸長反応時に必要な温度と時間は加える酵素によって異なる。

【0006】

40

このため、検出しようとする塩基配列、すなわちプロトコルが異なる複数の反応液を同時に処理するためには、プロトコルに規定される温度と時間が設定された核酸増幅装置を同時に処理しようとするプロトコルの数だけ備える必要がある。

【0007】

また、複数のサンプルを保持するプレートを用意、プレート全域を均一に温度制御する装置が知られている。しかしながら、PCRでは、変性反応、アニーリング反応、伸長反応により1つの温度サイクルが構成され、一定数のサイクルを繰り返した後に分析を終了する。この装置では、サンプルの分析開始後には、たとえ同一のプロトコルであっても、新たなサンプルの分析を開始することができず、分析の終了を待たなければならない。このため、新たなサンプルの分析結果を得るまでの分析時間が長くなるという問題がある。

50

上述のサンプルの分析開始後に新規サンプルの追加はできない事象はPCR法の核酸増幅技術に限らず、恒温増幅法であるLAMP法やNASBA法などの遺伝子検査法全般に共通する課題であった。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0008】

【特許文献1】特開2008-185389号公報

【特許文献2】特開平09-224644号公報

【特許文献3】特開2006-115742号公報

【発明の概要】

10

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本発明は、複数種類の核酸検出プロトコルを平行に処理し、また、既に核酸検出プロトコルを実行中であっても、新たなサンプルの核酸検出プロトコルを任意に追加実行できる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】

【0010】

本発明の核酸分析装置は、反応容器を収容する容器収容穴を有する温度調整機構と、反応容器からの蛍光を検出する検出器と、容器収容穴に容器を投入する箇所に設けられた開閉ゲートと、容器収容穴に容器を投入する反応容器把持機構を備えている。

20

【0011】

また、本発明の核酸分析装置は、分注チップを装着して互いに直交する3軸方向へ移動可能な分注ユニットと、反応容器を掴んで互いに直交する3軸方向へ移動可能な反応容器把持機構と、を備え、分注ユニットと反応容器把持機構との装置平面上での可動領域が互いに異なる。

【発明の効果】

【0012】

本発明によれば、プロトコルごとに分類された1個もしくは複数個の検体容器を、複数のプロトコルを並行して処理することができ、既に核酸検出プロトコルを実行中であっても、新たなサンプルの核酸検出プロトコルを任意に追加実行できる装置を提供することが可能となる。

30

【図面の簡単な説明】

【0013】

【図1】本実施例における核酸分析装置全体構成図。

【図2】本実施例における核酸分析装置内部レイアウト図。

【図3】本実施例における抽出装置との接続図。

【発明を実施するための形態】

【0014】

図1に本発明の一実施形態の核酸分析装置（核酸増幅検出装置）の全体構成図を示す。核酸分析装置1は通信ケーブルを介してモニター21、記憶装置22、及び演算機23と接続され、上述モニター21は核酸分析装置1の制御用操作部として作用する。

40

【0015】

図2は核酸分析装置1の内部レイアウト図（平面図）を示す。図2を用いて主な機構の構成要素について説明する。検体容器7bは検体容器ラック7aに収容され、検体容器ラック7aは検体容器架設機構7に架設され、検体容器架設機構7は検体容器ラック7aの投入・搬出を行う。図中、破線矢印にて検体容器ラック7aの移動を示している。

【0016】

分注ユニット2は液体の吸引・吐出を行い、ロボットアームX軸、ロボットアームY軸に接続され、独自に平面移動することができる。同様にグリッパユニット6は反応容器11aを保持搬送し、グリッパユニット6はロボットアームX軸、ロボットアームY軸に接

50

続され、独自に平面移動することが可能である。ここで、分注ユニット2，グリッパユニット6の移動として平面移動としたが、もちろん、垂直方向への移動も可能である。なお、分注ユニット2およびグリッパユニット6は、ロボットアームY軸を共用しており、かつ、それぞれのユニットの移動範囲（Y軸方向への平面移動領域）が異なるようになっている。

【0017】

分注チップ8aと試薬容器8bはそれぞれラックに収納され、ディスプレイ架設機構8に設置される。分注の工程で使用した分注チップ8aは分注チップ廃棄穴15aに廃棄され廃棄箱（不図示）に収納される。反応容器11aは試料・試薬を吐出する容器であり、ラックに収納され反応容器架設機構11に設置される。

10

【0018】

恒温槽5は特定の温度に設定され、熱変性工程を担う。この恒温槽5は、複数のアクセスプロトコルに対応すべく複数個（図2の例では3個）備える。検体と試薬を混合した反応液を調整する部位は可動式の反応容器搬送機構3であり、分注ユニット2とグリッパユニット6間の工程を繋ぐ役目を担う機構である。測光手段12は核酸増幅、及び検出を行う部位であり、特定温度に恒温された恒温槽19と恒温槽19の周辺に複数個配置された検出器12aにより構成される。測光手段12への反応容器11aの搬入と搬出はゲート16を開閉して行う。具体的には、ゲート16を開いた状態で反応容器11aの搬入・搬出を行い、それ以外のときはゲート16は閉じる。検出工程が完了した反応容器11aはグリッパユニット6により反応容器廃棄穴15bに廃棄され廃棄箱に収納される。

20

【0019】

次に、核酸分析装置1の代表的な運用工程は反応容器11aをグリッパユニット6で反応容器搬送機構3に架設する。分注チップ8aを分注ユニット2に装着し、試料の入った検体容器ラック7aの検体容器7bから試料を吸引し反応容器搬送機構3に架設した反応容器11aに吐出する。

【0020】

この時、反応容器搬送機構3は架設された反応容器11aを分注ユニット2の可動範囲内に予め移送完了している。試薬も同様の手順で試薬容器8bから試薬を吸引し反応容器11aに吐出する。試料、試薬吸引吐出工程で使用した分注チップ8aは、コンタミネーション防止のため、廃棄箱に廃棄する。試料・試薬を吐出した反応容器11aは、閉栓機構4で蓋を閉めて密閉し、攪拌機構10で攪拌させた後、グリッパユニット6により測光手段12の恒温槽19に搬入し検出器12aで検出を行う。

30

【0021】

特定時間の検出工程が終了した反応容器11aはグリッパユニット6により廃棄箱に収納される。測光は周囲と遮光された暗室状態で行うために、測光手段12の恒温槽19への反応容器11aの搬入と搬出はゲート16を開閉して行われる。つまり、本実施形態による装置レイアウトを適用すれば、核酸増幅・検出による工程を容易に自動化することが可能となる。

【0022】

次に、図2を用いて本発明によるレイアウトでの特徴的な部位を説明する。先ず本実施形態で実現する機能は（1）検体の連続ローディングである。本機能を実現するために検体の收容された検体容器7bは検体容器ラック7aに收容され、検体容器ラック7aは検体容器架設機構7に架設する構成となっており、検体容器ラック7aの新規投入操作や分注済の検体容器ラック7aの搬出回収操作が装置前面（図中下側）よりアクセスし容易に操作可能な構成となっている。

40

【0023】

次に（2）試薬の連続ローディング機能は上記の（1）と同様に試薬容器8bはラックに収納されディスプレイ架設機構8に架設される。ディスプレイ架設機構8は引き出し可能であるために装置前面よりアクセスし容易に架設・回収可能な構成となっている。

50

【 0 0 2 4 】

更に(3) ディスポーザブル(分注チップ8 a, 反応容器1 1 a)の連続ローディング機能については、分注チップ8 aはラックに収納されディスポーザブル架設機構8に設置される。反応容器1 1 aはラックに収納され反応容器架設機構1 1に設置される。上述同様ディスポーザブル架設機構8、及び反応容器架設機構1 1は引き出し可能であるために装置前面よりアクセスし容易に架設・回収可能な構成となっている。尚、又、本実施形態では試薬容器8 bと分注チップ8 aが同じディスポーザブル架設機構8に架設しているが、それぞれ独自の機構に架設しても構わず本発明を適用する装置規模に応じ検討すべき内容であり本実施形態での必須の要件ではない。

【 0 0 2 5 】

次に(4) 測光手段1 2への連続ローディング機能については測光手段1 2の構成要素である恒温槽1 9が回転式であり、且つ特定数の反応容器1 1 a挿入穴(不図示)を備え、測光手段1 2への反応容器1 1 aの搬入と搬出はゲート1 6を開閉制御し、ゲート1 6が開時にグリッパユニット6がアクセスすることにより反応容器1 1 aが連続投入・搬出操作が実現可能となる。なお、恒温槽1 9の駆動は回転式には限定されず、直線運動するものでもよい。

【 0 0 2 6 】

(5) 複数種類の核酸検出プロトコル平行処理する機能については一般的に(4) 測光手段投入前の熱変性工程での印加温度が異なることが主要要件であるが、特定の温度に設定された恒温槽5を複数個備え、且つそれらが独自の温度で恒温制御でき、更にそれぞれの恒温槽が特定数の反応容器1 1 a挿入穴を備えることにより複数種類の核酸検出プロトコルを平行処理することが実現可能となる。

【 0 0 2 7 】

上述(1)～(5)を実現する本実施形態を適用することにより、複数種類の核酸検出プロトコルを平行に処理し、また、既に核酸検出プロトコルを実行中であっても、新たなサンプルの核酸検出プロトコルを任意に追加実行できる装置を容易に提供することが可能となる。

【 0 0 2 8 】

本実施形態では可動式の反応容器搬送機構3を定義してあるが、本実施形態適用に伴う主たる付加価値について以下説明する。図2に示すように本発明の装置レイアウト各部位で担う工程は前処理工程、増幅工程と検出工程に分類されるが、本実施形態ではこれらの工程エリアを可動式の反応容器搬送機構3で横断的に繋ぐ。可動式の反応容器搬送機構3を実現することにより分注ユニット2とグリッパユニット6の可動範囲を限定し、且つ動作を単純化することが可能となり高スループットを実現することが容易となる。更にロボットアームX軸、ロボットアームY軸の各機構部位の重厚性も低減でき装置の省スペース化や軽量化促進が可能となる。又、分注ユニット2とグリッパユニット6が装置内で相互に往来することが皆無となり、結果コンタミネーションを大幅抑制し装置信頼性向上への大幅な寄与が可能となる。

【 0 0 2 9 】

次に将来の拡張機能を記した図3について説明する。図3に示すように将来、核酸抽出装置1 4との接続を考慮した場合でも検体容器架設機構7に検体容器ラック7 aの搬送が相互装置間で可能とする機能を有する接続機構1 3を提供し核酸分析装置1に拡張機能を持たせることにより、抽出工程～検出工程の全自動化が容易に実現が可能となる。

【 0 0 3 0 】

以上の説明から容易に分かるように本発明である装置レイアウトを実施することにより、複数種類の核酸検出プロトコルを平行に処理し、また、既に核酸検出プロトコルを実行中であっても、新たなサンプルの核酸検出プロトコルを連続的に追加投入できる装置を具現化し機能拡張性の非常に高い核酸分析装置1を容易に提供することが可能となる。また、プロトコルごとに分類された1個もしくは複数個の検体容器を、複数のプロトコルを並行して処理することができ、既に核酸検出プロトコルを実行中であっても、新たなサン

10

20

30

40

50

ルの核酸検出プロトコルを任意に追加実行できる装置を提供することが可能となる。

【符号の説明】

【 0 0 3 1 】

- 1 核酸分析装置
- 2 分注ユニット
- 3 反応容器搬送機構
- 4 閉栓機構
- 5, 19 恒温槽
- 6 グリッパユニット
- 7 検体容器架設機構
- 7 a 検体容器ラック
- 8 ディスポーザブル架設機構
- 8 a 分注チップ
- 8 b 試薬容器
- 9 閉栓キャップ
- 10 攪拌機構
- 11 反応容器架設機構
- 11 a 反応容器
- 12 測光手段
- 12 a 検出器
- 13 接続機構
- 14 抽出装置
- 15 a 分注チップ廃棄穴
- 15 b 反応容器廃棄穴
- 16 ゲート

10

20

【図 1】

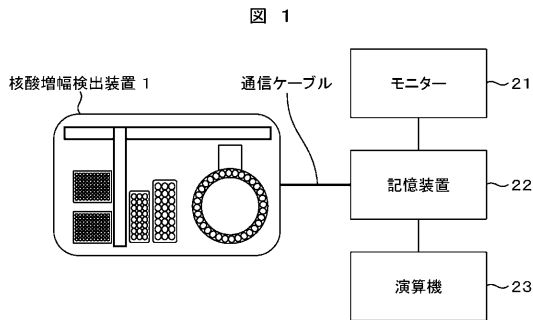


図 1

【図 2】

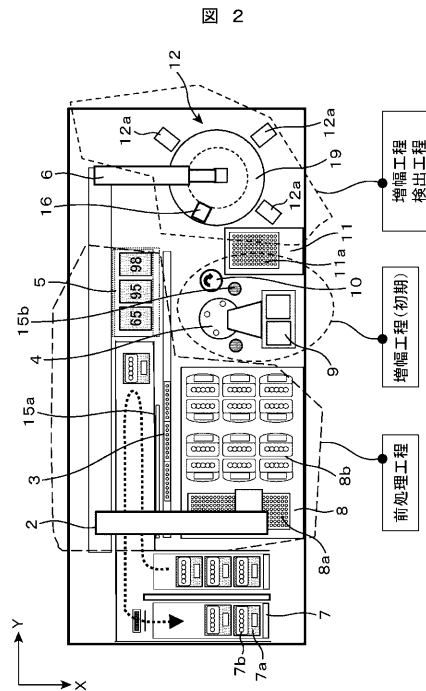
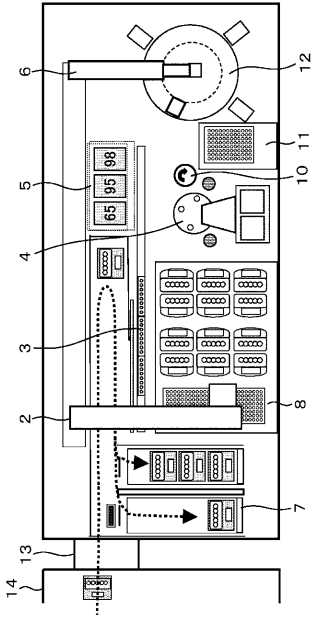


図 2

【 図 3 】

図 3



フロントページの続き

(72)発明者 庄司 義之

茨城県ひたちなか市大字市毛 8 8 2 番地
ズ 那珂事業所内

株式会社 日立ハイテクノロジー

審査官 長谷 潮

(56)参考文献 特開 2 0 0 9 - 0 7 7 6 3 9 (J P , A)

特表 2 0 0 2 - 5 0 5 0 8 9 (J P , A)

特開平 0 8 - 3 2 0 2 7 4 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

G 0 1 N 3 5 / 0 0 - 3 5 / 1 0