

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2003年2月27日 (27.02.2003)

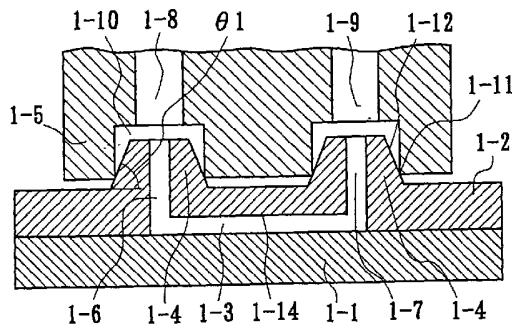
PCT

(10) 国際公開番号  
WO 03/016918 A1

- (51) 国際特許分類: **G01N 37/00**
  - (21) 国際出願番号: PCT/JP02/06645
  - (22) 国際出願日: 2002年7月1日 (01.07.2002)
  - (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2001-242420 2001年8月9日 (09.08.2001) JP  
特願2001-332688  
2001年10月30日 (30.10.2001) JP
  - (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): オリンパス光学工業株式会社 (OLYMPUS OPTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒151-0072 東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目4番2号 Tokyo (JP).
  - (72) 発明者; および
  - (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 船崎 純 (FU-NAZAKI, Jun) [JP/JP]; 〒191-0065 東京都日野市旭が
  - (74) 代理人: 杉村 興作, 外 (SUGIMURA, Kosaku et al.); 〒100-0013 東京都千代田区霞が関3丁目2番4号 霞山ビルディング Tokyo (JP).
  - (81) 指定国 (国内): CN, US.
  - (84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR).
- 添付公開書類:  
— 国際調査報告書
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: MICRO FLOW PASSAGE DEVICE, CONNECTION DEVICE, AND METHOD OF USING THE DEVICES

(54) 発明の名称: 微細流路装置, 接続装置, およびその使用方法



(57) Abstract: A micro flow passage device, wherein a flow passage is formed by connecting a substrate to an elastic member and forming a groove part in the connected face thereof, through-holes functioning as a filling port and a discharge port for filled material are formed in the elastic member, integral joints of projected or recessed shape having inclined side walls of 45° to less than 90° in tilt angle are formed at the openings of the through-holes, and a connection device for leading the filled material in and out of the micro flow passage device is pressingly connected to the joints, whereby the connection for filling and discharging the filled material such as fluid matter and gas can be automated and easily performed, and also the replacement of equipment can also be performed easily.

[続葉有]



WO 03/016918 A1



---

(57) 要約:

基板と弾性部材とを接合して、その接合面に溝部を形成して流路を構成する。弾性部材に導入物の注入口や排出口となる貫通孔を形成する。貫通孔の開口に傾斜角が45度以上90度未満の傾斜側壁を有する凸状または凹状とした一体ジョイントを設ける。ジョイントに該微細流路装置に導入物を出し入れするための接続装置を押し当てて連結する。流動物や気体などの導入物を注入・排出する接続に関して、自動化が可能で、容易に接続でき、装置交換も容易に行える。

## 明 細 書

## 微細流路装置、接続装置、およびその使用方法

従来技術

本発明は、微細流路を有する微細流路装置、該微細流路装置に接続されて微細流路に対して流動物や気体などの導入物を注入および／または排出するための接続装置、および微細流路装置の使用方法に関するものである。

背景技術

微細流路装置に形成された微細流路に対して流動物や気体などの導入物を注入・排出するためには、微細流路装置に導入物の注入・排出用の接続装置を接続することが必要不可欠である。

このような微細流路装置および接続装置として、例えば「NOVEL INTERCONNECTION AND CHANNEL TECHNOLOGIES FOR MICROFLUIDICS, N.J.Mourlas et al., Proceedings of the  $\mu$ TAS'98 Workshop」(文献1)には、微細流路装置に微細流路に連通して液体の注入口あるいは排出口となる開口部を設け、この開口部に樹脂や金属からなる微細なパイプを接着あるいは圧入して、このパイプを介して微細流路に液体を注入したり、微細流路から液体を排出したりするようにしたものが開示されている(第1の従来例)。

また、上記文献1には、微細流路装置に微細流路に連通して液体の注入口あるいは排出口となる開口部を設け、この開口部の周囲にSiCなどからなるガスケット層を設けて、その上部にプラスチックからなるフィッティングカップラを注入口あるいは排出口とは別に装置に形成した貫通孔に挿入してその挿入端部を熱溶着して固定し、該フィッティングカップラに設けた穴と注入口あるいは排出口の位置を合わせ、その部位に微細なパイプを圧入して、このパイプを介して微細流路に液体を注入したり、微細流路から液体を排出したりするようにしたものも開示

されている（第2の従来例）。

さらに、本出願人も、例えば特開2001-136963号公報において、チューブを接続したゴムなどの弾性体からなるジョイントを用い、このジョイントのチューブと連通する貫通孔の周囲を凸状に形成して、この凸状部位を、微細流路装置の微細流路に連通する液体の注入口あるいは排出口となる開口部に押し当て、ジョイントに接続したチューブを介して微細流路に液体を注入したり、微細流路から液体を排出したりするようにしたものを提案している（第3の従来例）。

ところが、上記第1の従来例にあつては、パイプの圧入と確実な接着が必要となるため、接続部の封止に関する信頼性が低く、生産性も低く、装置が高価となる。また、微細流路装置を交換する場合には、接続を仲介するパイプと装置外部からのチューブの取り外し、および再取り付けが必要となることから、一つの装置当たりの流路接続数が多い場合には、その分、交換に多大な時間を要することとなる。また、微細なパイプにチューブを押し込む処理は、自動化が困難である。

また、上記第2の従来例や第3の従来例にあつては、フィッティングカップラやジョイントを用いるため、接続に係わる部品点数が多くなって、その分、各部品の信頼性を確保する必要があり、また、組み立ても煩雑になりがちとなる。このため、生産性が低く、また装置のコストアップを招くことになり、上記第1の従来例と同様の不利がある。また、微細流路装置を交換する場合には、フィッティングカップラやジョイントを介在させた微細開口部への再接続が必要となり、この点でも、上記第1従来例と同様の問題が生じる。

#### 発明の開示

本発明は、上述した従来の問題点に鑑みてなされたもので、その目的とするところは、流動物や気体などの導入物を注入・排出する接続に関して、自動化が可能で、容易に接続でき、信頼性および生産性が高く、かつ安価にでき、装置交換も容易な微細流路装置、その接続装置、および微細流路装置の使用方法を提供しようというものである。

本発明の要旨構成は、以下の第1項～第15項に示す通りである。

1. 基板と、該基板に接合した弾性部材とを有し、その接合面の基板側もしくは弾性部材側、または基板と弾性部材との両側に溝部を形成して流路を構成するとともに、該流路に連通して前記弾性部材に導入物の注入口および／または排出口となる貫通孔を形成したことを特徴する微細流路装置。

2. 第1項に記載の微細流路装置において、

前記弾性部材に、前記貫通孔の外部に向けて開口する部分を凸状とした一体ジョイントを設けるとともに、該一体ジョイントの傾斜側壁の傾斜角を45度以上90度未満としたことを特徴とする微細流路装置。

3. 第2項に記載の微細流路装置に前記導入物を出し入れするための接続装置であって、

開口部を形成した剛性部材を有し、該剛性部材の前記開口部を含む部分を、前記微細流路装置の前記一体ジョイントが嵌合するジョイント嵌合部として、該ジョイント嵌合部の内壁端部を前記一体ジョイントの傾斜側壁の全周に押し当てるように構成したことを特徴とする接続装置。

上述の微細流路装置および接続装置によれば、弾性部材から成る凸状の一体ジョイントに、接続装置の剛性部材から成るジョイント嵌合部を押し当てるが、その際、弾性部材の一体ジョイントの側面を装置基部に向けて45度以上90度未満の角度（例えば、図2の $\theta 1$ 参照）で斜めに広がる形状とすることで、ジョイント嵌合部の内壁端部が当接する部位が弾性変形して互いにその全周において密着する。

かかる作用により、微細流路装置と接続装置との接続部における導入物に対する封止性が確実に確保される。ここに、凸状の一体ジョイントの傾斜角度は、上記の角度以外では、一体ジョイントの側壁部とジョイント嵌合部の内壁端部の密着性が低下して、良好な封止性が得られない。なお、剛性部材は、パイプとしてその端部開口部に凸状の一体ジョイントの頂部を嵌合させる場合でも同様の作用

を有する。

このように微細流路装置および接続装置を構成することにより、フィッティングカプラやジョイントの流路を形成した装置とは別体からなる部材つまり接続仲介物が不要になり、かつそれら別部材を装置に取り付けることも不要になる。また、微細パイプを装置の注入口や排出口に圧入や接着することも不要となる。更には、凹部を形成した剛性部材、あるいはパイプからなる剛性部材を押し当てることだけで接続が可能となるので、接続が容易で、人手によらずに機器により自動的に接続することができる。したがって、接続部の構造および接続の方法が簡略化される。結果として、接続部の封止の信頼性が高くなり、また、安価で、自動接続が可能な接続方法を実現することができる。

4. 第1項に記載の微細流路装置において、

前記貫通孔の外部に向けて開口する部分を凹状とした一体ジョイントを設けるとともに、該一体ジョイントの傾斜側壁の傾斜角を45度以上90度未満としたことを特徴とする微細流路装置。

5. 第4項に記載の微細流路装置に前記導入物を出し入れするための接続装置であって、

開口部を形成した剛性部材を有し、該剛性部材の前記開口部を含む部分を、前記微細流路装置の前記一体ジョイントに嵌合するジョイント嵌合部として、該ジョイント嵌合部の外壁端部を前記一体ジョイントの傾斜側壁の全周に押し当てるように構成したことを特徴とする接続装置。

第2項および第3項の微細流路装置および接続装置では、微細流路装置側の一体ジョイントを凸形状とし、接続装置側のジョイント嵌合部を凹形状として両者を嵌合するようにしたが、第4項および第5項の微細流路装置および接続装置では一体ジョイントおよびジョイント嵌合部の凹凸形状を逆としている。このような構成でも、第2項および第3項の場合と同様の作用効果が得られる。

6. 第1項に記載の微細流路装置において、

前記弾性部材は、少なくとも前記基板との接合面が、前記基板に対して粘着性を有する材質からなることを特徴とする微細流路装置。

第6項の微細流路装置によると、基板と弾性部材とを接合する際、特に接着剤を用いることなく両者を接合できるので、微細流路装置を容易に製造することが可能になるとともに、弾性部材の粘着性により、ジョイント嵌合部の内壁端部あるいは外壁端部と、一体ジョイントの傾斜側壁との密着性を高めることが可能になる。

7. 第6項に記載の微細流路装置において、

前記弾性部材は、シリコンゴムを主に含むことを特徴とする微細流路装置。

8. 第7項に記載の微細流路装置において、

前記シリコンゴムは、ポリジメチルシロキサン (Polydimethylsiloxane) を主に含むことを特徴とする微細流路装置。

このように、弾性部材を、特に良好な粘着性を有するポリジメチルシロキサンを主に含むシリコンゴムで構成することにより、基板との接合をより容易かつ強固にすることが可能となる。

9. 第1項～第8項のいずれか一項に記載の微細流路装置において、

前記弾性部材を前記基板に剥離可能に接合したことを特徴とする微細流路装置。

このように構成すれば、装置使用後に弾性部材を交換することで生物試料による汚染を低減でき、また弾性部材と基板とを分離して洗浄することで、装置の再利用が容易となり、装置の使用に伴う廃棄物を低減でき、更に弾性部材として多種多様な溝パターンを有するものを用意し、所望の溝パターンの弾性部材を共通の基板に剥離可能に接合して用いるようにすれば、装置の製造コストを低減することができる。

10. 第1項に記載の微細流路装置を使用するための方法であって、

基板と弾性部材との接合状態における流路内に化学反応を行なうための導入物を注入して所望の流体処理を実行して処理後生成物を形成し、

前記流体処理を行った装置から弾性部材を剥離した後に、弾性部材側および／または基板側に保持されている処理後生成物を上記基板または弾性部材の非存在下で直接的に処理することを特徴とする微細流路装置の使用方法。

このようにすれば、流路内の十分な処理容量によって充分量の処理生成物を生成することが可能になるとともに、処理生成物に対してのみ選択的に次の処理を実行でき、処理性能および操作性が向上することが可能となる。

11. 第10項に記載の微細流路装置の使用方法において、

前記流体処理が化学反応であって、導入物は反応の対象となる成分を少なくとも含んでおり、処理後生成物としての反応生成物を弾性部材の剥離後に測定することを特徴とする微細流路装置の使用方法。

このようにすれば、反応成分に対する直接的な測定を簡単な測定手段で容易に実行することが可能になるとともに、測定感度および測定精度を向上することが可能になる。

12. 第10項または第11項に記載の微細流路装置の使用方法において、

前記流路を形成する基板および／または弾性部材の表面には予め反応成分を固相化したことを特徴とする微細流路装置の使用方法。

このようにすれば、弾性部材を剥離した後も良好な保持状態を保持するので、反応結果を容易にかつ正確に実行することが可能となる。

13. 第10項～第12項のいずれか一項に記載の微細流路装置の使用方法において、

前記導入物には少なくとも1種の反応成分が含まれていることを特徴とする微細流路装置の使用方法。

このように、導入物中に反応対象物（例えば液体試料）だけでなく反応成分（例えば液体試薬）を少なくとも1種含むようにすれば、導入と同時に流路内の反応を実行でき、さらに2種以上の反応成分を含ませて導入することで多種多様な化学反応も同時に実行することが可能となる。

14. 第10項に記載の微細流路装置の使用方法において、

前記流体処理が特定成分の分離であって、導入物は分離の対象となる成分を少なくとも含んでおり、処理後生成物としての分離生成物を弾性部材の剥離後に採取および／または化学反応を実行することを特徴とする微細流路装置の使用法。

このようにすれば、流路に導入された導入物から充分量の分離生成物を生成した後に直接的に採取したり、反応させたりすることを容易に行なうことが可能になるとともに、分離生成物だけを効率良くかつ高精度に回収および／または化学反応させることが可能になる。

15. 第10項～第14項のいずれか一項に記載の微細流路装置の使用法において、

上記接合面の基板側と弾性部材側の一方の側が平坦面を有し、この平坦面における処理生成物を弾性部材の剥離後に処理することを特徴とする微細流路装置の使用法。

このように、平板部分を設けて、処理生成物に対する処理を平板上で行ない、流路内での3次元的な処理と平板上での2次元的な処理を実行することにより、処理生成物の生成と処理生成物に対する直接的な処理の両方を容易に実行して相容れない最適条件での処理が可能となり、従来の方法では達成できなかった処理能力と操作性の向上を達成することが可能となる。

#### 図面の簡単な説明

図1は、本発明の第1実施の形態における微細流路装置の斜視図である。

図2は、図1の微細流路装置に接続装置を接続した状態での両装置の断面図である。

図3、本発明の第2実施の形態における微細流路装置の斜視図である。

図4は、図3の微細流路装置に接続装置を接続した状態での両装置の断面図である。

図5は、本発明の第3実施の形態における微細流路装置および接続装置の接続

状態の斜視図である。

図6は、同じく断面図である。

図7は、第3実施の形態における微細流路装置および接続装置の構成要素を説明するための斜視図である。

図8は、本発明の第4実施の形態における微細流路装置の分解斜視図である。

図9は、本発明の第5実施の形態における微細流路装置および接続装置の接続状態の斜視図である。

図10は、同じく断面図である。

図11は、第5実施の形態における微細流路装置および接続装置の構成要素を説明するための斜視図である。

#### 発明を実施するための最良の形態

##### [第1実施の形態]

図1および図2は、本発明の第1実施の形態を示すもので、図1は微細流路装置の斜視図、図2は図1の微細流路装置に接続装置を接続した状態での両装置の断面図である。

本実施の形態の微細流路装置は、基板1-1と弾性部材1-2とを有している。これら基板1-1および弾性部材1-2は互いに接合し、その接合面の基板1-1側または弾性部材1-2側、あるいは基板1-1および弾性部材1-2の両側には溝部を形成して流路を構成する。ここでは、図2に示すように、弾性部材1-2側に溝部1-14を形成して流路1-3を構成すると共に、弾性部材1-2に流路1-3に連通する貫通孔を形成して流動物や気体などの導入物の注入口1-6や排出口1-7を構成する。

また、弾性部材1-2には、注入口1-6や排出口1-7の外部に向けて開口する貫通孔を含む部分に装置外部に向けて凸状のジョイント1-4を一体に設ける。なお、この一体ジョイント1-4は、弾性部材1-2の表面に対する傾斜側壁1-12の傾斜角 $\theta 1$ を45度以上90度未満に形成する。

一方、上記の微細流路装置に対して、更には、該装置と外部との間で導入物を出し入れするための接続装置は、図2に示すように剛性部材1-5を用いて構成する。剛性部材1-5には、微細流路装置に形成した注入口1-6、排出口1-7に対応する開口部1-8, 1-9を形成すると共に、各開口部1-8, 1-9の微細流路装置との結合部分には、開口部を含み、対応する一体ジョイント1-4より狭い領域に凹状のジョイント嵌合部1-10を形成し、そのジョイント嵌合部1-10の内壁端部1-11を、一体ジョイント1-4の傾斜側壁1-12の全周に押し当てて、剛性部材1-5すなわち接続装置を微細流路装置に接続する。

このように、本実施の形態では、微細流路装置の弾性部材1-2に形成した注入口1-6や排出口1-7を有する凸状の一体ジョイント1-4に、接続装置を構成する剛性部材1-5に形成した開口部を有する凹状のジョイント嵌合部1-10を押し当てて両者を接続するが、その際、弾性部材1-2の一体ジョイント1-4の傾斜側壁1-12は装置基部に向けて角度 $\theta 1$ 、つまり45度以上90度未満の角度で斜めに広がる形状となっているので、ジョイント嵌合部1-10の内壁端部1-11と当接する部位の傾斜側壁1-12は弾性変形して互いにその全周において密着し、これにより該接続部での導入物に対する封止性が確実に確保される。

なお、一体ジョイント1-4は、その傾斜側壁1-12の傾斜角 $\theta 1$ を45度以上90度未満の角度以外にすると、傾斜側壁1-12とジョイント嵌合部1-10の内壁端部1-11との密着性が低下して、良好な封止性が得られないことから、傾斜角 $\theta 1$ は上記範囲とするのがよい。

本実施の形態によれば、フィッティングカプラやジョイントの流路を形成した装置とは別体からなる部材つまり接続仲介物が不要になり、かつそれら別部材を装置に取り付けることも不要になる。また、微細パイプを装置の注入口や排出口に圧入することや接着することも不要となる。更には、凹部を形成した剛性部材

1-5を押し当てるだけで接続が可能となるので、接続が容易で、人手によらずに機器により自動的に接続することができる。したがって、接続部の構造および接続の方法が簡略化され、結果として、信頼性が高く、全体を安価にできる。

なお、図2では、単一の剛性部材1-5に、開口部1-8およびそれにつながるジョイント嵌合部1-10の部分と、開口部1-9およびそれにつながるジョイント嵌合部1-10の部分とを形成したが、これらを別体のパイプ状の剛性部材をもって構成して、上述と同様の作用効果を得ることもできる。

また、本実施の形態に示した微細流路装置では、弾性部材1-2側に溝部1-4を形成して流路1-3を構成したが、例えば基板1-1面に溝部を形成して弾性部材1-2を接合することにより流路を構成したり、基板1-1と弾性部材1-2との両方に溝部を形成して、その部位を互いに接合することにより流路を構成したりすることもでき、これにより前述と同様の機能と作用効果を得ることができる。

また、弾性部材1-2は、基板1-1に対して粘着性を有する材質で形成することもできる。このようにすれば、基板1-1と弾性部材1-2とを接合する際に、特に接着剤を用いることなく、流路を構成することができるので、より簡単に製造できると共に、弾性部材1-2の粘着性により、ジョイント嵌合部1-10の内壁端部1-11と一体ジョイント1-4の傾斜側壁1-12との密着性をより高めることができる。

このような粘着性を有する弾性部材としては、例えばシリコンゴムを用いることができ、そのなかでも特に良好な粘着性をもつポリジメチルシロキサン (Polydimethylsiloxane) を用いれば、容易に接合できて強固な装置を得ることができる。このような材料は、例えば市販の型取り用シリコーンRVTゴムKE-1310ST (商品名: 信越化学工業株式会社製) を好適に用いることができる。

また、弾性部材1-2は、好ましくは基板1-1に対して剥離可能に接着する。このようにすれば、装置使用後に他の弾性部材1-2と交換することにより、生

物試料による汚染を低減できる。また、弾性部材と基板とを分離して洗浄できるので、装置の再利用が容易となり、装置の使用に伴う廃棄物を低減できる。更に、多種多様な溝パターンを形成した複数の弾性部材を準備することで、装置の製造コストを低減することができる。

このように本実施の形態によると、微細な流路を形成した基板等に流動物や気体などを導入する微細流路装置で、特に、その装置への導入物を注入・排出するための該装置の構造およびその装置外部との接続方法ならびに接続のための接続装置として好適なものが得られ、例えば、DNAキャピラリアレイなどの微細流路装置において、シリコンゴムなどによる弾性部材にジョイント1-4を一体形成する構造と、それを用いた接続方法として有利なものとなる。

#### 〔第2実施の形態〕

図3および図4は、本発明の第2実施の形態を示すもので、図3は微細流路装置の斜視図、図4は図3の微細流路装置に接続装置を接続した状態での両装置の断面図である。

本実施の形態の微細流路装置は、第1実施の形態と同様に、基板2-1と弾性部材2-2とを接合し、その接合面の弾性部材2-2側に形成した溝部2-14により流路2-3を構成すると共に、弾性部材2-2に流路2-3の一部から外部に達して形成した貫通孔により流動物や気体などの導入物の注入口2-6や排出口2-7を構成するが、本実施の形態では弾性部材2-2に、注入口2-6や排出口2-7の装置外部に向けて開口する貫通孔を含む部分を凹状とした一体ジョイント2-4を設ける。この一体ジョイント2-4の傾斜側壁2-12の傾斜角 $\theta$ 2は、弾性部材2-2表面に対して45度以上90度未満とする。

更に、剛性部材2-5からなる接続装置には、剛性部材2-5に形成した開口部2-8、2-9を含み、対応する一体ジョイント2-4より狭い領域に凸状のジョイント嵌合部2-10を形成して、その外周端部2-11を一体ジョイント2-4の傾斜側壁2-12の全周に押し当てるように接続する。

このように、本実施の形態では、弾性部材 2-2 の開口部とその近傍を凹形状の一体ジョイント 2-4 とし、外部から押し当てる剛性部材 2-5 の開口部とその近傍を凸形状のジョイント嵌合部 2-10 としたので、第 1 実施の形態と同様の作用効果を得ることができる。また、弾性部材 2-2 の外側面を平坦にすることができるので、装置の搬送ミスが生じ難く、操作性を向上できるという利点もある。

なお、本実施の形態においても、開口部 2-8 およびそれにつながるジョイント嵌合部 2-10 の部分と、開口部 2-9 およびそれにつながるジョイント嵌合部 2-10 の部分とを別体のパイプ状の剛性部材で形成して、上述と同様の作用効果を得ることもできる。

#### 〔第 3 実施の形態〕

図 5 乃至図 7 は、本発明の第 3 実施の形態を示すもので、図 5 および図 6 は微細流路装置に接続装置を接続した状態での両装置の斜視図および断面図であり、図 7 中、(a) および (b) は接続装置および微細流路装置のそれぞれの斜視図であり、(c) および (d) は微細流路装置における弾性部材および基板のそれぞれの斜視図である。ここで、図 7 (d) に示す基板 3-1 と図 7 (c) に示す弾性部材 3-2 とを接合したのが図 7 (b) に示す微細流路装置であり、更に、図 7 (b) に示す微細流路装置に図 7 (a) に示す接続装置を押し当てるように接続して組み合わせたものが図 5 および図 6 に示す状態である。

なお、本実施の形態は、第 1 実施の形態を拡張したもので、基本的な構成は第 1 実施の形態と同様であるので、以下では、本実施の形態の要部について説明する。

本実施の形態に示す微細流路装置は、下部の基板 3-1 と上部の弾性部材 3-2 とを備えている。弾性部材 3-2 は、図 5、図 6、図 7 (b) ならびに図 7 (c) に示すように、装置下部の基板 3-1 に対するカバー部材ともなるもので、例えばポリジメチルシロキサン (Polydimethylsiloxane : 以下、単に PDMS ともい

う)を金型により一体成型する。この弾性部材3-2には、導入物としての検査液を注入する1つの検査液注入口3-6と、処理後の検査液を回収する5つの排出口3-7とを貫通して設けると共に、これら各開口部分の接続装置側に凸状の一体ジョイント3-4(一体形成されたジョイント)を形成する。なお、本実施の形態では、一体ジョイント3-4とは反対側の面(裏面)を平滑な面とする。

また、基板3-1は、例えばシリコンをもって構成する。この基板3-1には、図6および図7(d)に示すように、その表面(弾性部材3-2と接合される側の面)に流路3-3を構成する溝部3-14を形成し、この溝部3-14が形成された面と弾性部材3-2の裏面とを、弾性部材3-2を構成するPDMSの粘着性を用いて接合して微細流路装置を構成する。すなわち、図7(c)および(d)の各要素を図中上下方向に接合して、図7(b)に示すような微細流路装置を構成する。

一方、接続装置は、図5、図6ならびに図7(a)に示すように、例えばアルミニウムよりなる剛性部材3-5をもって構成し、この剛性部材3-5に検査液注入口3-6に連通する開口部3-8および各排出口3-7に連通する開口部3-9を形成すると共に、各開口部に対応して剛性部材3-5の裏面側に凹状のジョイント嵌合部3-10を形成し、上面側の各開口部に導入物の注入あるいは排出用のチューブ3-15を接続する。なお、図5、図6ならびに図7(a)中、チューブ3-15の非接続端側(先端側)は破断して示してある。

この接続装置は、図5および図6に示すように、微細流路装置の一体ジョイント3-4の上方から、各ジョイント嵌合部3-10と一体ジョイント3-4とが嵌合するように押し当てて、すなわち凹状のジョイント嵌合部3-10の内壁端部3-11を凸状の一体ジョイント3-4の傾斜側壁3-12の全周に押し当てて微細流路装置に接続する。すなわち、図7では、同図(a)、(b)の各要素を図中上下方向に組み合わせて、図5、6の接続状態とする。

本実施の形態によると、第1、第2実施の形態と同様の作用効果を得ることが

できる。すなわち、接続装置が同一の剛性部材 3-5 に形成された複数（図示例では 6 個）のジョイント嵌合部 3-10 を有し、これら複数のジョイント嵌合部 3-10 を微細流路装置の複数（図示例では 6 個）の一体ジョイント 3-4 に一括して接続するので、自動的に容易に接続することが可能となる。また、弾性部材 3-2 として高い粘着性と弾性を持つ PDMS を用いることにより、一体ジョイント 3-4 とジョイント嵌合部 3-10 の端部 3-11 とが押し当たる部位を、PDMS の粘着作用と弾性作用によってより確実に封止することができる。

なお、本実施の形態は、各種の変形、変更が可能である。例えば、注入口 3-6 あるいは排出口 3-7 を伴う一体ジョイント 3-4 は、6 個に限られることなく、装置の機能に必要な任意の数とすることができる。また、これら複数の一体ジョイント 3-4 に対応するジョイント嵌合部 3-10 は、複数の剛性部材に分けて設けることもできる。

また、基板 3-1 は、シリコンに限られることなく、例えばガラスや熔融石英などの任意の材質を用いることができる。同様に、弾性部材 3-2 も、PDMS に限られることなく、ラテックスなど弾性を有する任意の材質を用いることができる。

また、微細流路装置の流路も任意のパターンで形成することができると共に、流路を形成するための溝部も、基板 3-1 側に形成する場合に限らず、弾性部材 3-2 側に形成したり、あるいは弾性部材 3-2 と基板 3-1 との両方に形成したりすることもできる。

さらに、弾性部材 3-2 および／または基板 3-1 の流路部分の少なくとも一部に対して、導入物（例えば、生物学的材料である血液成分や核酸等）と化学反応（例えば、生物学的反応である酵素反応、抗原抗体反応、核酸ハイブリダイゼーション反応や発光反応等）し得る試薬を固定化することによって、反応装置として機能させることもできる。ここで、弾性部材または基板のいずれか一方に試薬を配置するようになれば、反応後に弾性部材または基板のみを交換するだけで

装置を容易に再利用でき、廃棄物を低減することができる。かかる変形例は、上記第1実施の形態および第2実施の形態にも有効に適用することができる。

〔第4実施の形態〕

図8は、本発明の第4実施の形態における微細流路装置の要部の構成を示す分解斜視図である。この微細流路装置は、弾性部材4-2の溝部4-14の一部をスリット状にくり抜き、この部分の弾性部材4-2を2枚の基板4-1で挟むようにして流路4-3を形成したものである。ここで、2枚の基板4-1は光透過性の高いものが好ましく、これにより外部からの観察または光学的測定を容易に行なうことが可能となる。なお、図8において、符号4-4は一体ジョイントを、符号4-6は注入口を、符号4-7は排出口をそれぞれ示している。

〔第5実施の形態〕

図9乃至図11は、本発明の第5実施の形態を示すもので、図9および図10は微細流路装置に接続装置を接続した状態での両装置の斜視図および断面図であり、図11中、(a)および(b)は接続装置および微細流路装置のそれぞれの斜視図であり、(c)および(d)は微細流路装置における弾性部材を上面側および下面側からみた斜視図である。ここで、平坦基板5-1に図7(c)、(d)に示す弾性部材5-2を接合したのが図7(b)に示す微細流路装置であり、更に、図7(b)に示す微細流路装置に図7(a)に示す接続装置を押し当てるように接続して組み合わせたものが図9および図10に示す状態である。

なお、本実施の形態は、第2実施の形態を拡張したもので、基本的な構成は第2実施の形態と同様であるので、以下では、本実施の形態の要部について説明する。

本実施の形態に示す微細流路装置は、下部の基板5-1と上部の弾性部材5-2とを備えている。弾性部材5-2は、図9、図10ならびに図11(b)乃至(d)に示すように、装置下部の基板5-1に対するカバー部材ともなるもので、例えばポリジメチルシロキサン(PDMS)を金型により一体成型する。この弾

性部材 5-2 には、導入物としての検査液を注入する 1 つの検査液注入口 5-16 と、処理後の検査液を回収する 3 つの排出口 5-6, 5-7 とを貫通して設けると共に、これら各開口部分の接続装置側に凹状の一体ジョイント 5-4 (一体形成されたジョイント) を形成し、弾性部材 5-2 の裏面側、すなわち一体ジョイント 5-4 を設けた側とは反対側の面には、図 11 (d) に示すように、流路 5-3 を構成するための溝部 5-14 を設け、この溝部 5-14 に支柱 5-17 を設ける。

また、基板 5-1 は、図 10 に示すように、例えば平坦なガラスをもって構成する。この基板 5-1 は、弾性部材 5-2 の裏面側に、該弾性部材 5-2 を構成する PDMS の粘着性を用いて接合して微細流路装置を構成する。

一方、接続装置は、図 9、図 10 ならびに図 11 (a) に示すように、例えばアルミニウムよりなる剛性部材 5-5 をもって構成し、この剛性部材 5-5 に検査液注入口 5-16、排出口 5-6, 5-7 にそれぞれ連通する開口部 5-8, 5-9 を形成すると共に、各開口部に対応して剛性部材 5-5 の裏面側にジョイント嵌合部 5-10 となるパイプ状の凸部 5-18 を形成し、上面側の各開口部に導入物の注入あるいは排出用のチューブ 5-15 を接続する。なお、図 9、図 10 ならびに図 11 (a) 中、チューブ 5-15 の非接続端側 (先端側) は破断して示してある。

この接続装置は、図 9 および図 10 に示すように、微細流路装置の一体ジョイント 5-4 の上方から、各ジョイント嵌合部 5-10 と一体ジョイント 5-4 とが嵌合するように押し当てて、すなわち凸状のジョイント嵌合部 5-10 の外壁端部 5-11 を凹状の一体ジョイント 5-4 の傾斜側壁 5-12 の全周に押し当てて微細流路装置に接続する。すなわち、図 7 では、同図 (a), (b) の各要素を図中上下方向に組み合わせて、図 9, 10 の接続状態とする。なお、図 10 は、排出口 5-6, 5-7 が横に 3 個並んだ箇所に沿った横断面を示している。

本実施の形態による微細流路装置を多数の DNA プローブを固相した DNA チ

ップとして用いる場合には、基板の流路に対応する部分にDNAプローブを固相する。ここで、基板は平板となっているので、DNAプローブの固相にあたっては、既存の固相法、例えばスポットティング方式、インクジェット方式による点着方法や、光反応を用いる光固相方法、をそのまま利用することができる。

基板にDNAプローブを固相したら、弾性部材を接合して微細流路装置を形成する。ここで、弾性部材は、その粘着性を利用して基板に接合するが、シリコン樹脂などの弾性部材は、粘着するだけで十分なシール性を発揮して液漏れを生じないとともに成形もし易いので、本発明の装置への適用に向いている。

従って、例えば、微細流路装置に複数の別々の流路を形成して異なる種類の液を流しても互いに混ざり合ったり、流路が壊れたりする等の問題が無く、種々の液体処理、例えば、化学反応、抽出処理、流路内の洗浄等を行なうことができる。また、所望の液体処理を終えた後には、接合した基板と弾性部材とを再び剥離することができるので、DNAプローブを固相した基板を市販の測定装置を用いて測定することができる。

具体的には、図1～図4に示すような流路1-3、2-3に対して、測定すべき核酸を含有する液体試料を注入して、流路内で核酸ハイブリダイゼーション反応による反応生成物の形成反応を行なうことができる。この場合、液体試料と同時にまたは順次に、試料中の標的核酸と反応する核酸プローブを含む液体試薬を反応成分として注入すればよい。ここで、流路内の液体が流路沿いに往復移動するように注入圧力と排出圧力を交互に付与して液体を攪拌すれば、反応を促進することができる。このようにして、流路内の3次元的な領域において、十分な反応を行なわせることができる。

所要の反応時間が終了した段階で、弾性部材1-2、2-2を基板1-1、2-1から剥離して、基板上または弾性部材上に保持された液体に関する反応結果を測定する。この測定は、例えば蛍光測定装置によって、反応結果としての蛍光強度を測定するように行なわれるが、流路を形成したままの状態での測定する場合

と違って、液体からの光信号を直接取得することができるので、測定感度が高まる。特に、図1～図4の例では、基板が平坦面であることを有効に利用して、同一の流路内の基板側に複数種類の核酸プローブを高密度に固相化し、化学反応としてのハイブリダイゼーションについては3次元的に実行し、測定については2次元的に実行することによって、反応量の増加と多項目の同時測定を効率良く実行できる。

なお、液体試薬による化学反応および測定は、上述した他の全ての例に適用できるが、測定に必要な液体を保持できる溝幅または適宜の微細孔を設けるのが好ましい。また、固相化試薬による化学反応および測定も、上述した他の全ての例に適用できるが、弾性部材を剥離したときに、基板側または弾性部材側のいずれか平坦面である側に対して固相化試薬を設けるのが好ましい。固相化試薬を平坦面に配置する技術としては、上述した点着方法や光固相法を、流路に沿って複数箇所行なうことによって実行できる。必要に応じて、流路沿いに固相化する長さを設定するためには、点着数や光照射数を増減させればよい。

固相化試薬を用いた場合、例えば、平坦な基板に核酸プローブであるDNA試薬を固相化したものに対して、弾性部材による流路を形成せずに2時元的な化学反応を行なった場合には、3次元的な反応と比べて反応し得る試薬量が少ないばかりでなく、攪拌も困難なため十分な反応が行なわれず、感度が低下する。実際に、スライドガラス（幅約25mm、長さ約76mm）上にて核酸ハイブリダイゼーション反応を行った実験では、液体試料を添加したカバーガラス上に、蒸発防止用のカバーガラスをマウントして所定の反応温度下に放置した場合に比べて、スライドガラス上に、溝を設けたPDMS製の弾性薄板（幅約25mm、長さ約76mm）を接合した状態で同様条件にて反応させた場合の方が、測定強度が明らかに増大した。なお、スライドガラスの中央領域（幅約20mm、長さ約20mm）に6列の流路を平行にかつ等間隔に形成するように、ガラス上への固相化処理と弾性薄板への溝形成を行なった。このように、複数（2以上）の流路を、

同一装置上に形成しても流路同士の液体が混ざり合ったりせず、別々に液体処理することが容易に実行できるという利点も有する。

なお、上記の化学反応以外にも、本発明の装置の使用方法としては、所定流体（液体または気体）中の物質の分離と採取に適用できる。即ち、上記基板および弾性部材を接合した状態で3次元的な分離工程（アフィニティークロマトグラフィー、電気泳動等）を実行し、次に弾性部材を剥離して、流路内で分離された物質を分離後生成物として基板および／または弾性部材から採取することが簡単に行なえる。この分離工程は、種々の化学反応による統合によっても実施できる。

また、弾性部材を剥離した後に、採取する前または採取する代わりに、分離された物質に応じた試薬を点着手段等によって添加して選択的に反応させることもできる。さらに、弾性部材を剥離した状態で、基板および／または弾性部材の表面を洗浄することによって、廃棄物汚染の低減や再使用回数の増加にも寄与することができる。

このように、流路状態での3次元的な流体処理と弾性部材を剥離した後の処理後生成物に関する2次元的な流体処理とを融合させた独特な複合的液体処理方法によって、本発明の装置を最大限に利用することが可能となる。

次に、本実施の形態の作用と効果を説明する。

それぞれのジョイント部における接続については、既述した実施の形態と同様の作用効果を有する。すなわち、複数（図示例では4個）の前記ジョイント嵌合部5-10が同一の剛性部材5-5に形成されていることにより、複数（図示例では4個）の前記一体ジョイント5-4に一括して接続することができ、これにより接続が簡略化され、また、接続の自動化が容易となる。特に、高い粘着性と弾性を持つPDMSを弾性部材5-2として用いることにより、装置の作製が簡略化されるばかりではなく、一体ジョイント5-4とジョイント嵌合部5-10の端部5-11とが押し当たる部位を、粘着作用と弾性作用により確実に封止することができる。

なお、本実施の形態も、各種の変形、変更が可能である。例えば、注入口5-8あるいは排出口5-6, 5-7、およびそれらに伴う一体ジョイント5-4は、4個に限られることなく、装置の機能に必要な任意の数とすることができる。また、これら複数の一体ジョイント5-4に対応するジョイント嵌合部5-10は、複数の剛性部材に分けて設けることもできる。また、基板5-1の材質は、ガラスに限られることなく、装置に必要な機能を実現するための、例えばシリコンや熔融石英などの任意の材質を用いることができる。同様に、弾性部材5-2の材質も、PDMSに限られることなく、ラテックスなど弾性を有する材質を用いることができる。

また、微細流路装置の構成および接続装置との接続方法は、微細流路装置の流路の形状には依存しない。したがって、図11(d)に示す溝部5-14の構成も例示であり、もとよりこれに限定されるものではない。また、流路をなす溝部は、基板5-1あるいは弾性部材5-2と基板5-1との両方に設けることもできる。

なお、本発明は、上記実施の形態にのみ限定されるものではなく、幾多の変形または変更が可能である。例えば、凸形状または凹形状の一体ジョイントは、弾性部材の上面側に限らず、弾性部材の側面側に設けることもできる。

#### 産業上の利用可能性

本発明によれば、流動物や気体などの導入物を注入・排出する接続に関して、自動化が可能で、容易に接続でき、信頼性および生産性が高く、かつ安価にでき、装置交換も容易な微細流路装置およびその接続装置を提供することができ、更に、かかる微細流路装置を用いて、流路内の十分な処理容量により充分量の処理生成物を生成することができるとともに、処理生成物に対してのみ選択的に次の処理を実行でき、処理性能および操作性を向上することができる使用方法を提供することができる。

## 請 求 の 範 囲

1. 基板と、該基板に接合した弾性部材とを有し、その接合面の基板側もしくは弾性部材側、または基板と弾性部材との両側に溝部を形成して流路を構成するとともに、該流路に連通して前記弾性部材に導入物の注入口および／または排出口となる貫通孔を形成したことを特徴する微細流路装置。

2. 請求項1に記載の微細流路装置において、

前記弾性部材に、前記貫通孔の外部に向けて開口する部分を凸状とした一体ジョイントを設けるとともに、該一体ジョイントの傾斜側壁の傾斜角を45度以上90度未満としたことを特徴とする微細流路装置。

3. 請求項2に記載の微細流路装置に前記導入物を出し入れするための接続装置であって、

開口部を形成した剛性部材を有し、該剛性部材の前記開口部を含む部分を、前記微細流路装置の前記一体ジョイントが嵌合するジョイント嵌合部として、該ジョイント嵌合部の内壁端部を前記一体ジョイントの傾斜側壁の全周に押し当てるように構成したことを特徴とする接続装置。

4. 請求項1に記載の微細流路装置において、

前記貫通孔の外部に向けて開口する部分を凹状とした一体ジョイントを設けるとともに、該一体ジョイントの傾斜側壁の傾斜角を45度以上90度未満としたことを特徴とする微細流路装置。

5. 請求項4に記載の微細流路装置に前記導入物を出し入れするための接続装置であって、

開口部を形成した剛性部材を有し、該剛性部材の前記開口部を含む部分を、前記微細流路装置の前記一体ジョイントに嵌合するジョイント嵌合部として、該ジョイント嵌合部の外壁端部を前記一体ジョイントの傾斜側壁の全周に押し当てるように構成したことを特徴とする接続装置。

6. 請求項 1 に記載の微細流路装置において、  
前記弾性部材は、少なくとも前記基板との接合面が、前記基板に対して粘着性を有する材質からなることを特徴とする微細流路装置。
7. 請求項 6 に記載の微細流路装置において、  
前記弾性部材は、シリコンゴムを主に含むことを特徴とする微細流路装置。
8. 請求項 7 に記載の微細流路装置において、  
前記シリコンゴムは、ポリジメチルシロキサン (Polydimethylsiloxane) を主に含むことを特徴とする微細流路装置。
9. 請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の微細流路装置において、  
前記弾性部材を前記基板に剥離可能に接合したことを特徴とする微細流路装置。
10. 請求項 1 に記載の微細流路装置を使用するための方法であって、  
基板と弾性部材との接合状態における流路内に化学反応を行なうための導入物を注入して所望の流体処理を実行して処理後生成物を形成し、  
前記流体処理を行った装置から弾性部材を剥離した後に、弾性部材側および／または基板側に保持されている処理後生成物を上記基板または弾性部材の非存在下で直接的に処理することを特徴とする微細流路装置の使用方法。
11. 請求項 10 に記載の微細流路装置の使用方法において、  
前記流体処理が化学反応であって、導入物は反応の対象となる成分を少なくともも含んでおり、処理後生成物としての反応生成物を弾性部材の剥離後に測定することを特徴とする微細流路装置の使用方法。
12. 請求項 10 または 11 に記載の微細流路装置の使用方法において、  
前記流路を形成する基板および／または弾性部材の表面には予め反応成分を固相化したことを特徴とする微細流路装置の使用方法。
13. 請求項 10 ～ 12 のいずれか一項に記載の微細流路装置の使用方法において、  
前記導入物には少なくとも 1 種の反応成分が含まれていることを特徴とする

微細流路装置の使用方法。

14. 請求項10に記載の微細流路装置の使用方法において、

前記流体処理が特定成分の分離であって、導入物は分離の対象となる成分を少なくとも含んでおり、処理後生成物としての分離生成物を弾性部材の剥離後に採取および／または化学反応を実行することを特徴とする微細流路装置の使用方法。

15. 請求項10～14のいずれか一項に記載の微細流路装置の使用方法において、

上記接合面の基板側と弾性部材側の一方の側が平坦面を有し、この平坦面における処理生成物を弾性部材の剥離後に処理することを特徴とする微細流路装置の使用方法。

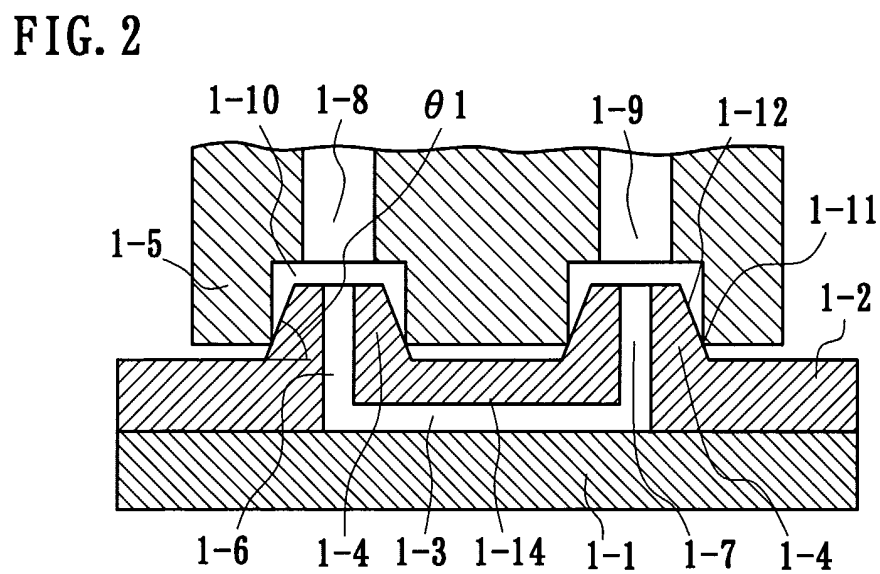
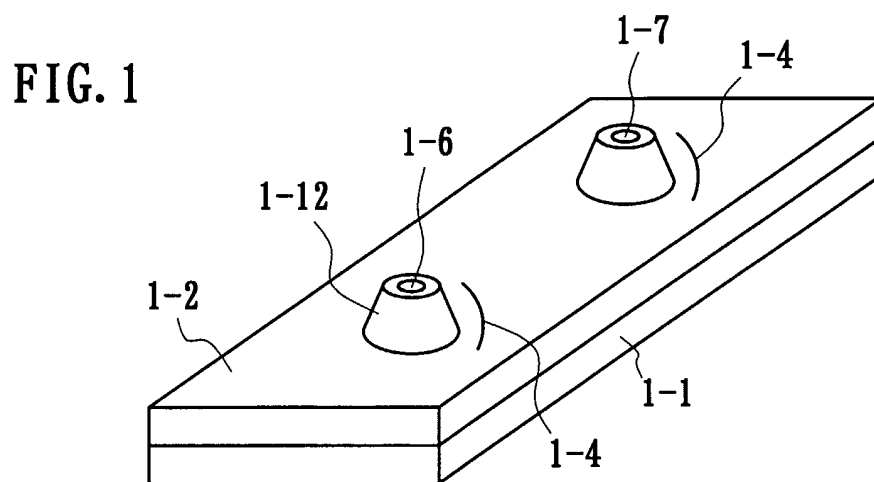


FIG. 3

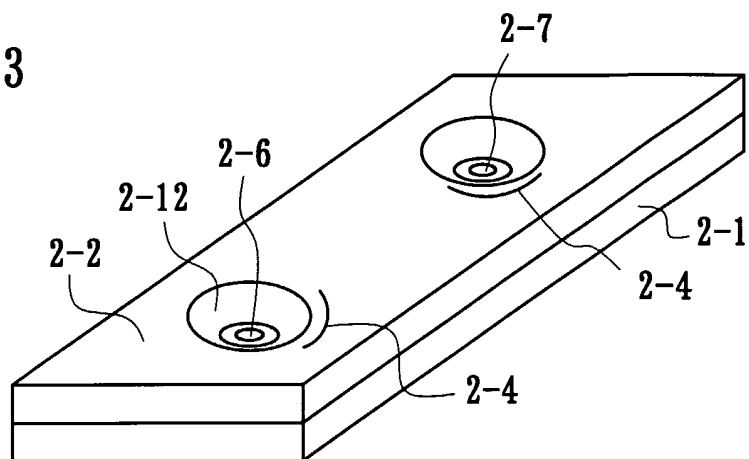
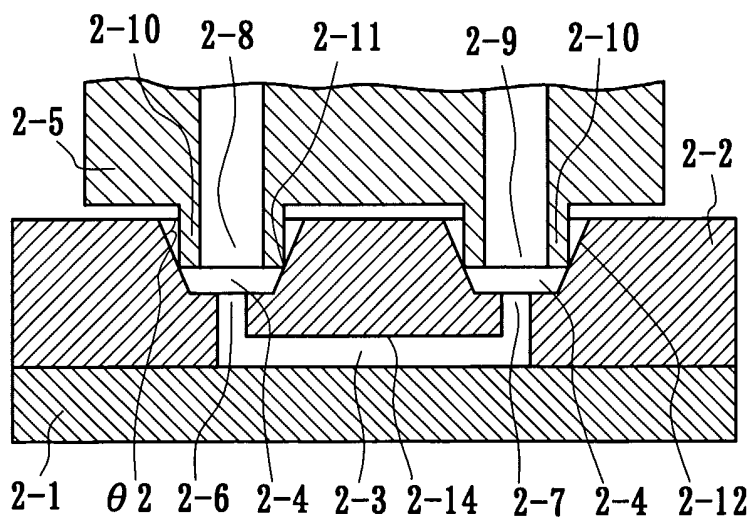


FIG. 4



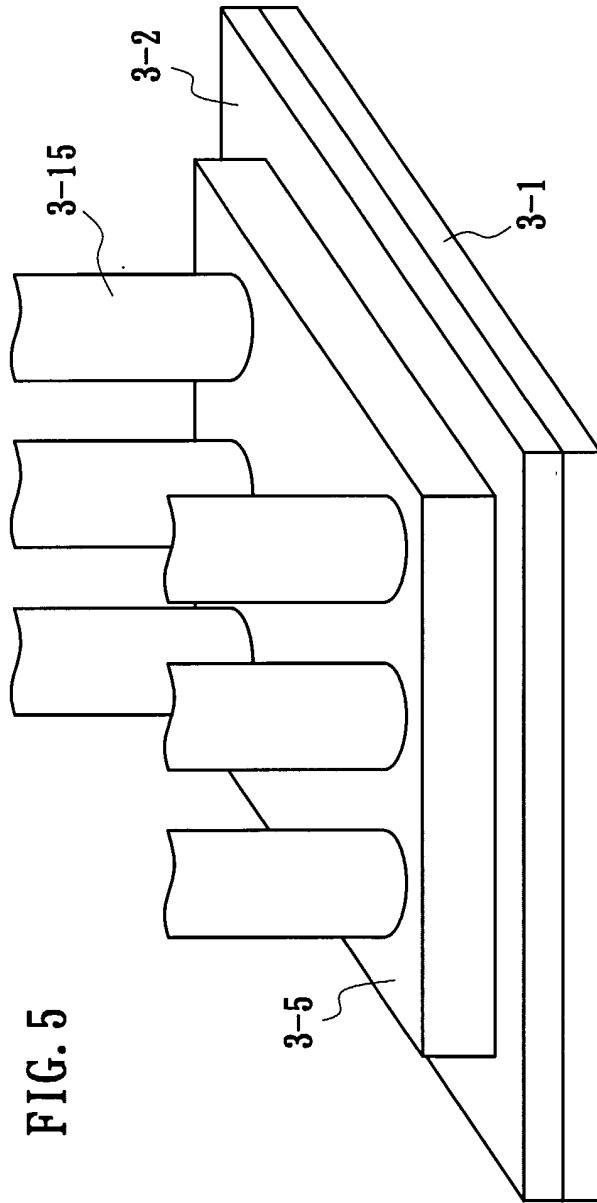


FIG. 5

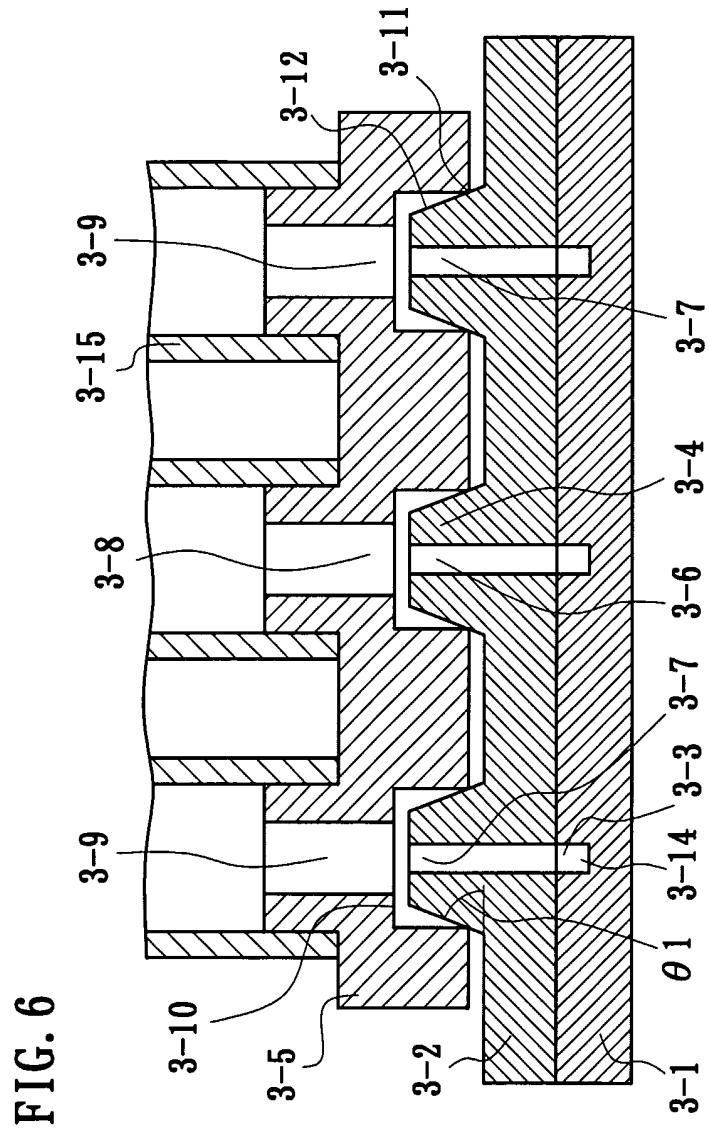


FIG. 7

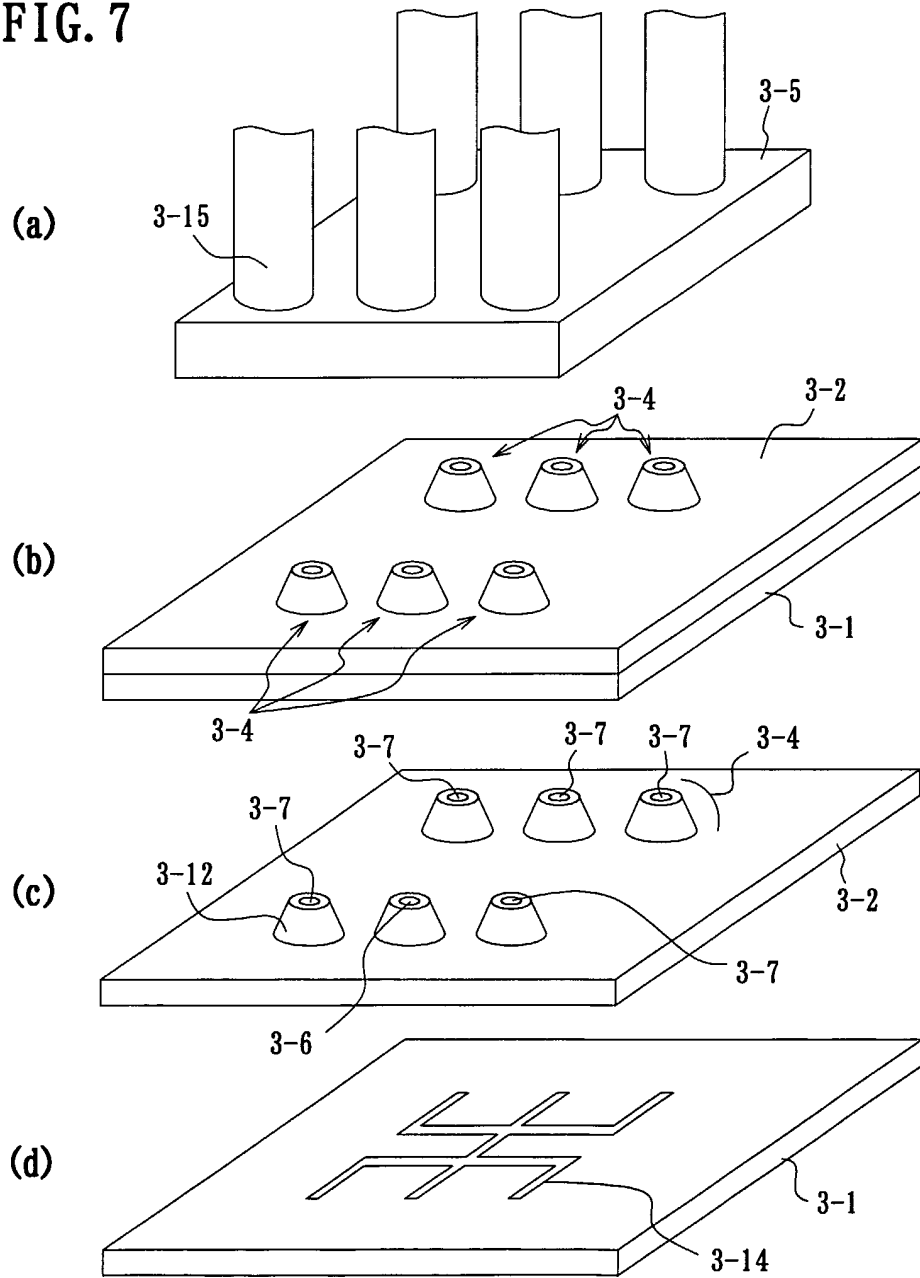


FIG. 8

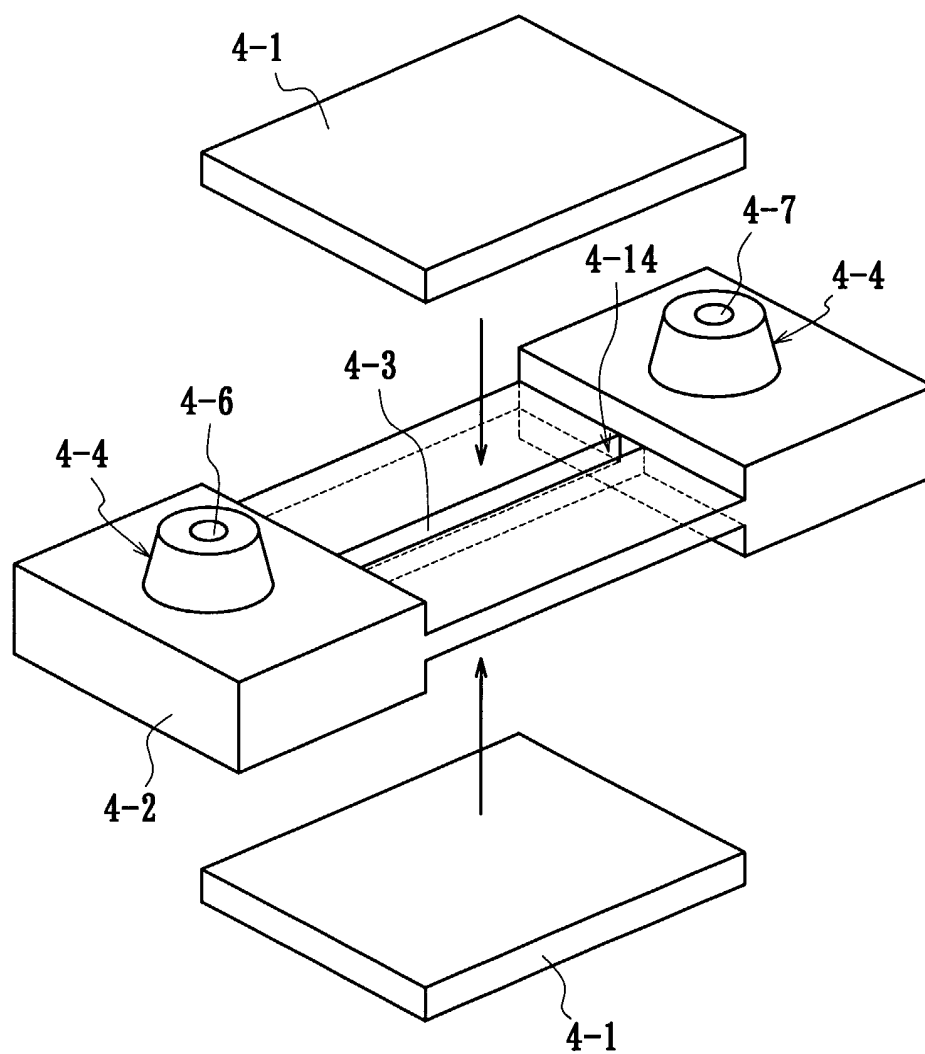
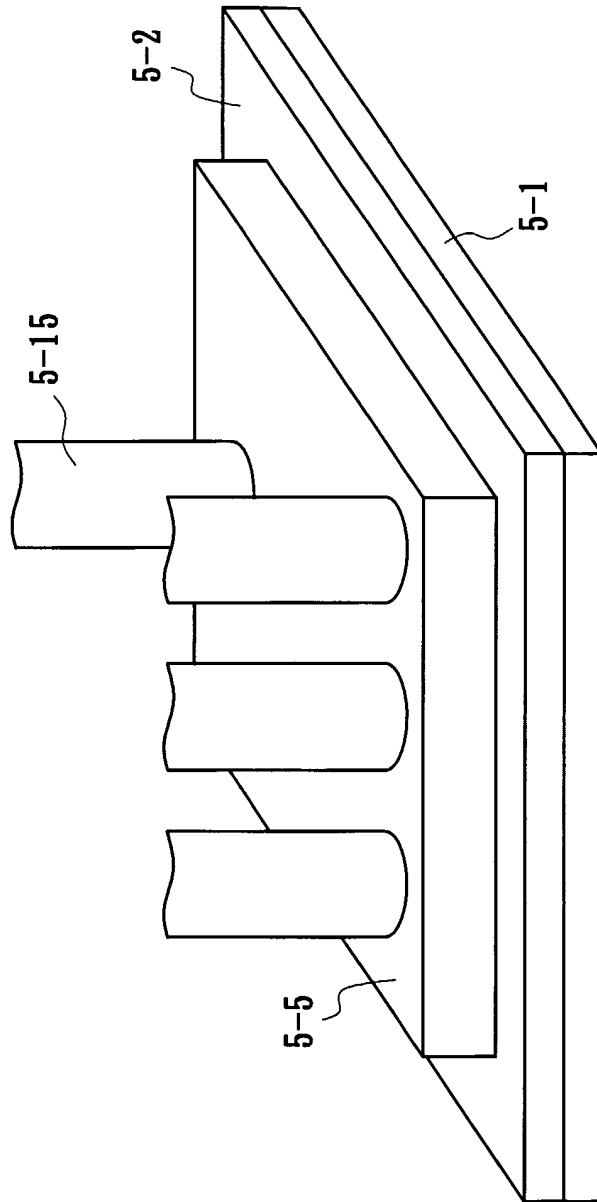


FIG. 9



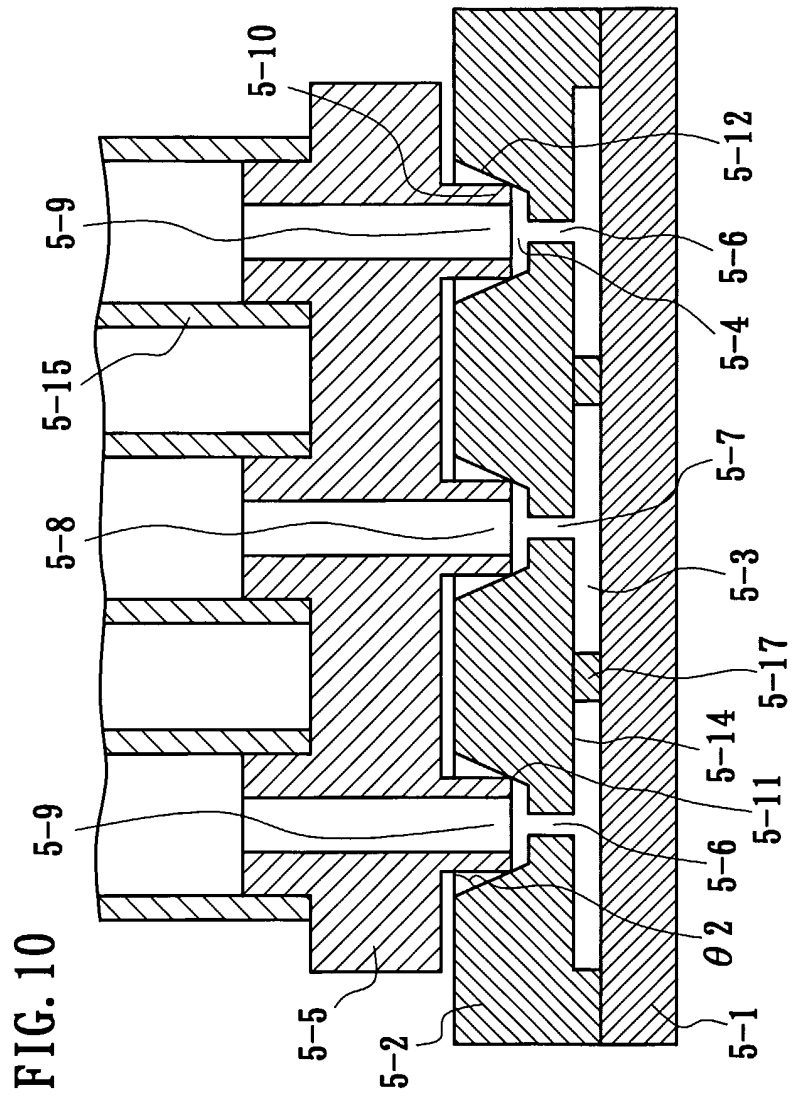
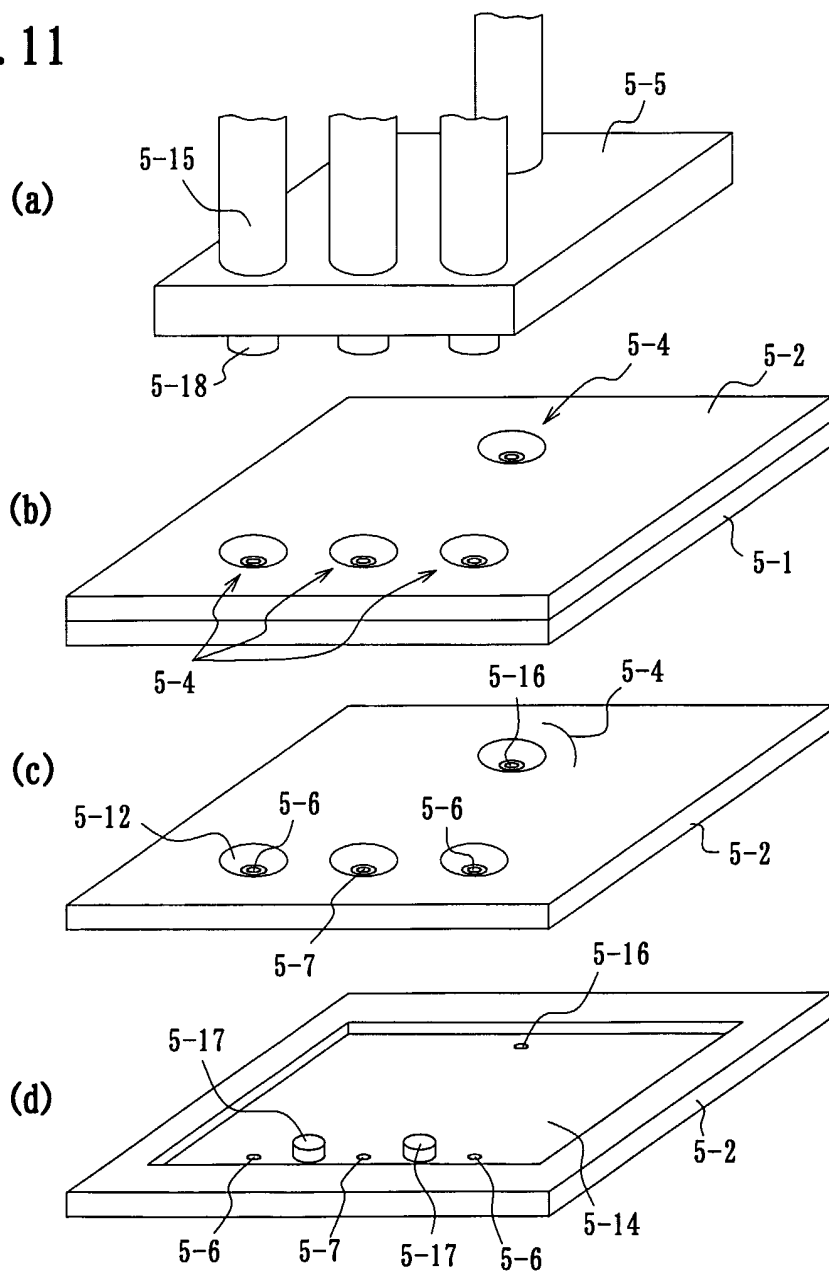


FIG. 10

FIG. 11



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.  
PCT/JP02/06645

| <p><b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br/>Int.Cl<sup>7</sup> G01N37/00</p> <p>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</p>   |  |  |   |  |  |   |  |  |   |  |  |
|---|--|--|---|--|--|---|--|--|---|--|--|
| <p><b>B. FIELDS SEARCHED</b></p> <p>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br/>Int.Cl<sup>7</sup> G01N37/00</p> <p>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched</p> <table border="0"> <tr> <td>Jitsuyo Shinan Koho</td> <td>1922-1996</td> <td>Toroku Jitsuyo Shinan Koho</td> <td>1994-2002</td> </tr> <tr> <td>Kokai Jitsuyo Shinan Koho</td> <td>1971-2002</td> <td>Jitsuyo Shinan Toroku Koho</td> <td>1996-2002</td> </tr> </table> <p>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)</p>   |  | Jitsuyo Shinan Koho  | 1922-1996   | Toroku Jitsuyo Shinan Koho   | 1994-2002  | Kokai Jitsuyo Shinan Koho   | 1971-2002  | Jitsuyo Shinan Toroku Koho   | 1996-2002   |  |  |
| Jitsuyo Shinan Koho   | 1922-1996  | Toroku Jitsuyo Shinan Koho   | 1994-2002   |  |  |   |  |  |   |  |  |
| Kokai Jitsuyo Shinan Koho   | 1971-2002  | Jitsuyo Shinan Toroku Koho   | 1996-2002   |  |  |   |  |  |   |  |  |
| <p><b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>WO 99/20381 A (Merck Patent GmbH.),<br/>29 April, 1999 (29.04.99),<br/>Fig. 1<br/>&amp; DE 19746581 A &amp; EP 1047492 A<br/>&amp; KR 2001024537 A &amp; JP 2000-1520113 A</td> <td>1-15</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>JP 2001-158000 A (Japan Science and Technology Corp.),<br/>12 June, 2001 (12.06.01),<br/>Abstract; Fig. 1<br/>(Family: none)</td> <td>1-15</td> </tr> </tbody> </table>   |  | Category*  | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No.  | A  | WO 99/20381 A (Merck Patent GmbH.),<br>29 April, 1999 (29.04.99),<br>Fig. 1<br>& DE 19746581 A & EP 1047492 A<br>& KR 2001024537 A & JP 2000-1520113 A                  | 1-15   | A  | JP 2001-158000 A (Japan Science and Technology Corp.),<br>12 June, 2001 (12.06.01),<br>Abstract; Fig. 1<br>(Family: none) | 1-15   |  |
| Category*   | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No.  |   |  |  |   |  |  |   |  |  |
| A   | WO 99/20381 A (Merck Patent GmbH.),<br>29 April, 1999 (29.04.99),<br>Fig. 1<br>& DE 19746581 A & EP 1047492 A<br>& KR 2001024537 A & JP 2000-1520113 A   | 1-15   |   |  |  |   |  |  |   |  |  |
| A   | JP 2001-158000 A (Japan Science and Technology Corp.),<br>12 June, 2001 (12.06.01),<br>Abstract; Fig. 1<br>(Family: none)  | 1-15   |   |  |  |   |  |  |   |  |  |
| <p><input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.    <input type="checkbox"/> See patent family annex.</p>   |  |  |   |  |  |   |  |  |   |  |  |
| <p>* Special categories of cited documents:</p> <table border="0"> <tr> <td>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</td> <td>"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</td> </tr> <tr> <td>"E" earlier document but published on or after the international filing date</td> <td>"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</td> </tr> <tr> <td>"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)</td> <td>"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</td> </tr> <tr> <td>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</td> <td>"&amp;" document member of the same patent family</td> </tr> <tr> <td>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</td> <td></td> </tr> </table> |  | "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance | "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 | "E" earlier document but published on or after the international filing date | "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 | "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) | "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 | "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means | "&" document member of the same patent family   | "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed |  |
| "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  | "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  |  |   |  |  |   |  |  |   |  |  |
| "E" earlier document but published on or after the international filing date  | "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   |  |   |  |  |   |  |  |   |  |  |
| "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)   | "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 |  |   |  |  |   |  |  |   |  |  |
| "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  | "&" document member of the same patent family  |  |   |  |  |   |  |  |   |  |  |
| "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed  |  |  |   |  |  |   |  |  |   |  |  |
| <p>Date of the actual completion of the international search<br/>18 July, 2002 (18.07.02)</p>   | <p>Date of mailing of the international search report<br/>30 July, 2002 (30.07.02)</p>   |  |   |  |  |   |  |  |   |  |  |
| <p>Name and mailing address of the ISA/<br/>Japanese Patent Office</p>  | <p>Authorized officer</p>  |  |   |  |  |   |  |  |   |  |  |
| <p>Facsimile No.</p>  | <p>Telephone No.</p>   |  |   |  |  |   |  |  |   |  |  |

|  |  |                  |
|--|--|------------------|
| A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))  |  |                  |
| Int. Cl <sup>7</sup> G01N37/00   |  |                  |
| 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 <sup>7</sup> 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<br>日本国実用新案公報 1922-1996年<br>日本国公開実用新案公報 1971-2002年<br>日本国登録実用新案公報 1994-2002年<br>日本国実用新案登録公報 1996-2002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)  |  |                  |
| C. 関連すると認められる文献  |  |                  |
| 引用文献の<br>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<br>請求の範囲の番号 |
| A  | WO 99/20381 A (MERCK PATENT GMBH) 1999.04.29<br>FIG. 1<br>& DE 19746581 A & EP 1047492 A & KR 2001024537 A & JP 2000-1520113 A | 1-15             |
| A  | JP 2001-158000 A (科学技術振興事業団) 2001.06.12<br>要約、図1<br>(ファミリー無し)  | 1-15             |
| <input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。   |  |                  |
| * 引用文献のカテゴリー<br>「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<br>「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<br>「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)<br>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献<br>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献<br>「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<br>「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<br>「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<br>「&」 同一パテントファミリー文献 |  |                  |
| 国際調査を完了した日   | 18.07.02   | 国際調査報告の発送日       |
|  |  | 30.07.02         |
| 国際調査機関の名称及びあて先<br>日本国特許庁 (ISA/JP)<br>郵便番号100-8915<br>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)<br>郡山 順   | 2J 8502          |
|  | 電話番号 03-3581-1101 内線 3250  |                  |