

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4006639号
(P4006639)

(45) 発行日 平成19年11月14日(2007.11.14)

(24) 登録日 平成19年9月7日(2007.9.7)

(51) Int. Cl.	F I
GO 1 N 33/53 (2006.01)	GO 1 N 33/53 M
C 1 2 M 1/00 (2006.01)	GO 1 N 33/53 D
GO 1 N 37/00 (2006.01)	C 1 2 M 1/00 A
	GO 1 N 37/00 1 0 2

請求項の数 5 (全 8 頁)

(21) 出願番号 特願2003-10487 (P2003-10487)	(73) 特許権者 000006507 横河電機株式会社 東京都武蔵野市中町2丁目9番32号
(22) 出願日 平成15年1月20日(2003.1.20)	
(65) 公開番号 特開2004-226068 (P2004-226068A)	(72) 発明者 田名網 健雄 東京都武蔵野市中町2丁目9番32号 横 河電機株式会社内
(43) 公開日 平成16年8月12日(2004.8.12)	
審査請求日 平成17年7月20日(2005.7.20)	審査官 白形 由美子
	(56) 参考文献 特開2002-365299 (JP, A)) 国際公開第01/052987 (WO, A1) 国際公開第01/041931 (WO, A1)
	最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 バイオチップ用カートリッジ

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

生体高分子を計測するためのバイオチップ用カートリッジであって、
弾性体材料で形成されたカートリッジ基体を備え、
このカートリッジ基体に、生体サンプルを測定可能な生体高分子にするための前処理を行う前処理機構と、この前処理機構により処理された生体高分子を汎用のスライドガラス型の生体高分子マイクロアレイ上に固定化するための結合部とを形成すると共に、
前記カートリッジ基体に硬質の材料で形成されたカバーを接合し、このカートリッジ基体とカバーとの間に間隙を設け、その間隙に前記汎用のマイクロアレイを挿入したときマイクロアレイのアレイ部が前記結合部に対向するようにして密封状に取りつけられるように形成したことを特徴とするバイオチップ用カートリッジ。

【請求項2】

前記スライドガラス型の生体高分子マイクロアレイは、短辺と長辺がそれぞれ 25 ± 1 mm以内と 75 ± 1 mm以内であることを特徴とする請求項1記載のバイオチップ用カートリッジ。

【請求項3】

前記前処理機構は、生体サンプルを溜めておく採取部と、生体サンプルに対して施す前処理液を保存する前処理液保存部と、前処理後の生体高分子を洗浄する洗浄液を保存する洗浄液保存部と、前記汎用のマイクロアレイ上でハイブリダイゼーションを行うための結合部と、廃液を溜める廃液収容部と、これら各部をつなぐ流路を備え、

10

20

前記採取部側から前記結合部側へ生体サンプルを移動させ得るように構成されたことを特徴とする請求項 1 または 2 記載のバイオチップ用カートリッジ。

【請求項 4】

前記生体サンプルの移動は、剛体状のローラで前記カートリッジ基体を前記採取部側から結合部側に向って押し潰して行くことにより行われるように構成されたことを特徴とする請求項 1 ないし 3 のいずれかに記載のバイオチップ用カートリッジ。

【請求項 5】

前記前処理機構には、DNAあるいはRNAを抽出する機構も含まれることを特徴とする請求項 1 ないし 4 のいずれかに記載のバイオチップ用カートリッジ。

【発明の詳細な説明】

10

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、DNA や RNA (mRNA や cDNA など)、蛋白などの生体高分子を検査するためのバイオチップ用カートリッジに関し、汎用のスライドガラス型の DNA マイクロアレイとの組み合わせが可能なバイオチップ用カートリッジに関するものである。

【0002】

【従来の技術】

従来よりバイオチップによる DNA などの生体高分子を検査する検査方法はよく知られている。図 5 に従来のバイオチップの一例を示す (特許文献 1 参照)。このバイオチップは、密閉したバッグ内の採取部 43 に生体高分子溶液を注入して、バッグを入口の方から押し潰して行くことにより、溶液を奥に送る。途中、前処理部 44 において袋部 48 と 49 から押し出された前処理液を溶液に混合して前処理を行う。

20

【0003】

前処理された溶液は結合部 45 に送られ、基板 46 に固定の生体高分子とのハイブリダイゼーションが行われる。ハイブリダイゼーション後のバッグ内の生体高分子は、蛍光読取装置を用いて読取る。

【0004】

このようなバイオチップは、前処理やハイブリダイゼーションがバッグ内で行われるので、処理中にウイルスなどが外部に漏れるという危険性が未然に防止できる利点はあるが、汎用のスライドガラス型の DNA マイクロアレイが利用できないという問題がある。

30

【0005】

他方、汎用のスライドガラス型の DNA マイクロアレイを使用してハイブリダイズを行うことのできるカセットがある (非特許文献 1 参照)。

【0006】

【特許文献 1】

特開 2002 - 365299 号公報 (第 3 頁 - 第 5 頁、図 1)

【0007】

【非特許文献 1】

Takara Hybridization Chamber、[online]、[平成 14 年 12 月 18 日検索]、インターネット < URL : http://bio.takara.co.jp/catalog/catalog_d.asp?C_ID=C1443 >

40

【0008】

【発明が解決しようとする課題】

しかしながら、このようなカセットでは、汎用の DNA マイクロアレイが使用できるものの、実験室などで cDNA 化やラベル化 (例えば、蛍光標識) などが必要であり、またハイブリダイゼーション後の洗浄なども必要であり、場所や特殊技能を要するという課題がある。また、一方で、図 5 に示したような専用のチップは、それに合った専用の読取装置が必要であり、汎用の読取装置が利用できないという課題もある。

【0009】

本発明の目的は、上記の課題を解決するもので、カートリッジ内で前処理および洗浄ができると共に、ハイブリダイズした生体高分子を汎用の読取装置を使って検出できるバイオ

50

チップ用カートリッジを提供することにある。

【0010】

【課題を解決するための手段】

このような目的を達成するために、請求項1の発明は、
生体高分子を計測するためのバイオチップ用カートリッジであって、
弾性体材料で形成されたカートリッジ基体を備え、

このカートリッジ基体に、生体サンプルを測定可能な生体高分子にするための前処理を行う前処理機構と、この前処理機構により処理された生体高分子を汎用のスライドガラス型の生体高分子マイクロアレイ上に固定化するための結合部とを形成すると共に、

前記カートリッジ基体に硬質の材料で形成されたカバーを接合し、このカートリッジ基体とカバーとの間に間隙を設け、その間隙に前記汎用のマイクロアレイを挿入したときマイクロアレイのアレイ部が前記結合部に対向するようにして密封状に取りつけられるように形成したことを特徴とする。

10

【0011】

このような構成によれば、カートリッジ内で生体サンプルに前処理を施し、それを直ちに汎用のマイクロアレイのアレイ部に送り込んで生体高分子の固定化を行うことができる。マイクロアレイに固定された生体高分子は、マイクロアレイをカートリッジより取外した後、汎用の読取装置を使用して容易に測定することができる。

【0012】

この場合、スライドガラス型の生体高分子マイクロアレイは、請求項2のように、通常、短辺と長辺がそれぞれ 25 ± 1 mm以内と 75 ± 1 mm以内のものが使用される。

20

【0013】

また、前処理機構は、請求項3のように、生体サンプルを溜めておく採取部と、生体サンプルに対して施す前処理液を保存する前処理液保存部と、前処理後の生体高分子を洗浄する洗浄液を保存する洗浄液保存部と、前記汎用のマイクロアレイ上でハイブリダイゼーションを行うための結合部と、廃液を溜める廃液収容部と、これら各部をつなぐ流路を備え、採取部側から結合部側へと生体サンプルを移動させ得るように構成されている。

【0014】

生体サンプルの移動は、請求項4のように、ローラでカートリッジ基体を採取部側から結合部側に向かって押し潰して行くことにより実現される。

30

【0015】

また、請求項1のように、カートリッジ基体に硬質の材料で形成されたカバーを接合し、このカートリッジ基体とカバーとの間に間隙を設け、その間隙に前記汎用のマイクロアレイを挿入する構成とする。

そして、マイクロアレイは、結合部とアレイ部が対向する位置に、密封状に取りつけられる。これにより、サンプル溶液がマイクロアレイのアレイ部に適切に送られ、ハイブリダイゼーションを確実に行わせることができる。また、マイクロアレイを密封状にカートリッジ基体に取り付けるため、サンプル溶液がカートリッジ基体とマイクロアレイの隙間から流れ出すことはない。

【0017】

また、前処理機構には、請求項5のように、DNAあるいはRNAを抽出する機構も含むことができる。

40

【0018】

【発明の実施の形態】

以下図面を用いて本発明を詳しく説明する。図1は本発明に係るバイオチップ用カートリッジの一実施例を示す構成図である。なお、図1(a)は平面図、図1(b)および図1(c)は側面図である。

【0019】

バイオチップ用カートリッジ100は、カートリッジ基体110と、カバー120より形成される。本発明はこのカートリッジ100に汎用のスライドガラス型の生体高分子マイ

50

クロアレイ 140 を取りつけた状態で、生体サンプルの前処理とハイブリダイゼーションを一体的に行わせることができる。

【0020】

カートリッジ基体 110 は、気密状で弾力性のあるゴムなどの弾性体で形成され、内部には、生体高分子を含む溶液（単に、生体サンプルともいう）に対する前処理を行う前処理機構が形成されている。

【0021】

前処理機構は、生体サンプルを注入するための注入口 111、注入された溶液を溜めておく採取部 112、生体高分子にラベル付けなどを行うための前処理液を保存する前処理液保存部 113、ハイブリダイゼーション処理を行うための結合部 115、ハイブリダイゼーション後の余分な生体サンプルを洗い流す（洗浄する）ための洗浄液を保存する洗浄液保存部 114、前記洗い流した余分な生体サンプル（廃液）を溜める廃液収容部 116、スライド 130 を挿入するための挿入穴 117、およびこれらを連結する流路 118、の複数の空洞状の部屋からなり、生体サンプルを採取部から結合部へと移動させ、途中で生体サンプルを測定可能な生体高分子にするための前処理を行う機能を有する。

10

【0022】

注入口 111 にはゴム状の栓（図示せず）が密封状に取り付けられていて、溶液注入時には注射針をこの栓に突刺して注入する。針を抜くと栓の針孔は自然に塞がる。

【0023】

カバー 120 は、硬質の材料で形成され、図 1 (b) に示すようにカートリッジ基体 110 の裏面側に着脱可能な接着などにより密閉状に接合されている。

20

汎用のスライドガラス型の生体高分子マイクロアレイ（以下単にスライドという）130 は、その中央部に複数の生体高分子を固定したアレイ部 131 を持っている。そのアレイ部 131 は、カートリッジ基体 110 の挿入穴 117 に挿入またはカバー 120 を一度剥してから装着したとき結合部 115 の直下に位置するようになっている。

【0024】

汎用のスライド 130 はそのサイズが規格化されており、日本では 26 × 76 (mm)、米国では 1 × 3 (インチ)、ヨーロッパでは 25 × 75 (mm) が標準である。カートリッジ基体 110 の挿入穴は使用するスライドに適合する寸法に形成されている。なお、日本では、日本工業規格 JIS R3703 に規定されている。

30

【0025】

また、カートリッジ基体 110 の底面には図 1 (c) に示すようにゴムなどの弾性体で形成されたパッキン 140 が取り付けられていて、スライド 130 の表面とカートリッジ基体 110 の底面がシールされ、結合部 115 の溶液の外部漏れが防止できる構造となっている。

【0026】

このような構成のバイオチップの操作方法を次に説明する。スライド 130 をカートリッジ基体 110 の挿入穴 117 に取り付けした後、注入口 111 から溶液を注入して採取部 112 に溶液を溜める。

なお、前処理液保存部 113 と洗浄液保存部 114 にはあらかじめ前処理液、洗浄液がそれぞれ保存されているものとする。

40

【0027】

採取部 112 に溶液が溜まった後、図 1 (c) に示すように、カートリッジ基体 110 の上からローラ 200 を押しつけ、注入口 111 から結合部 115 に向かって（左方向へ）回転させて行く。採取部 112 の溶液は流路 118 を通って結合部 115 の方へ送り出される。

【0028】

次に、前処理液保存部 113 がローラ 200 で押し潰されて行くと、前処理液が流路 118 を通って結合部 115 へ送り出され、溶液に混入してラベル化が行われる。

ラベル化された溶液はスライド 130 のアレイ部 131 の生体高分子とハイブリダイズす

50

る。

【0029】

ハイブリダイズ後、ローラ200を移動させて洗浄液保存部114を押し潰して洗浄液を結合部115へ送り出し、ハイブリダイズしなかった生体高分子を溶液と共に洗い流し(洗浄し)、その廃液を廃液収容部116へ送る。

【0030】

この洗浄後スライド130をカートリッジ基体110から抜き出し、アレイ部131を汎用の読取装置(図示せず)で測定し、ハイブリダイズした生体高分子を検出する。

【0031】

このようなバイオチップ用カートリッジによれば、カートリッジ内で生体高分子サンプルの前処理や洗浄を行うことができる。また、ハイブリダイズ後のスライド上の生体高分子の検出には、専用の読取装置ではなく、汎用の読取装置が使用できる。

10

【0032】

なお、本発明は、上記実施例に限定されることなく、その本質から逸脱しない範囲で更に多くの変更、変形をも含むものである。

例えば、溶液の送り出しは、実施例のようにローラでなく、圧電素子、あるいはヒータによる液膨張などの方式で実現しても構わない。

【0033】

また、スライド130は図2に示すようにその全体をカートリッジ基体110の中に収めるようにしてもよい。あるいは逆に、図3(a)に示すようにスライド130上にカートリッジ基体110全体を乗せる態様としてもよい。ただし、この場合、カバー120は使用しないで、図3(b)、図3(c)に示すようにカートリッジ基体110の周辺部150を接着剤によりスライド130の上面に剥離可能に接着する。

20

【0034】

また、カートリッジ基体110には、ハイブリダイゼーション用の結合部115だけでなく、図4に示すように血液などのDNAやRNAを抽出するための抽出部119を設けて、スライド130でDNAやRNAも検出できるようにしてもよい。

また、ラベル化は、蛍光標識だけでなく、吸光色素や発光色素の付着でもよい。

【0035】

また、図5に示すように、結合部の前段に前処理部を設け、その前処理部で生体サンプルに前処理液を混入して生体高分子のラベル化などを行うようにしても構わない。

30

【発明の効果】

以上説明したように本発明によれば次のような効果がある。

(1) カートリッジ内で生体高分子にラベル付けなどの前処理を施すことができる。この場合、密閉状のカートリッジ内で処理されるため、処理中にウイルスなどが外部に漏れるという危険性はない。

【0036】

(2) カートリッジには汎用のスライドが使用でき、そのスライドのアレイ部において固定化された(例えばハイブリダイズされた)生体高分子は、専用の読取装置を必要とすることなく、汎用の読取装置で容易に計測することができる。

40

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明に係るバイオチップ用カートリッジの一実施例を示す構成図である。

【図2】本発明の他の実施例を示す図である。

【図3】本発明のさらに他の実施例を示す図である。

【図4】本発明のさらに他の実施例を示す図である。

【図5】従来のバイオチップの一例を示す構成図である。

【符号の説明】

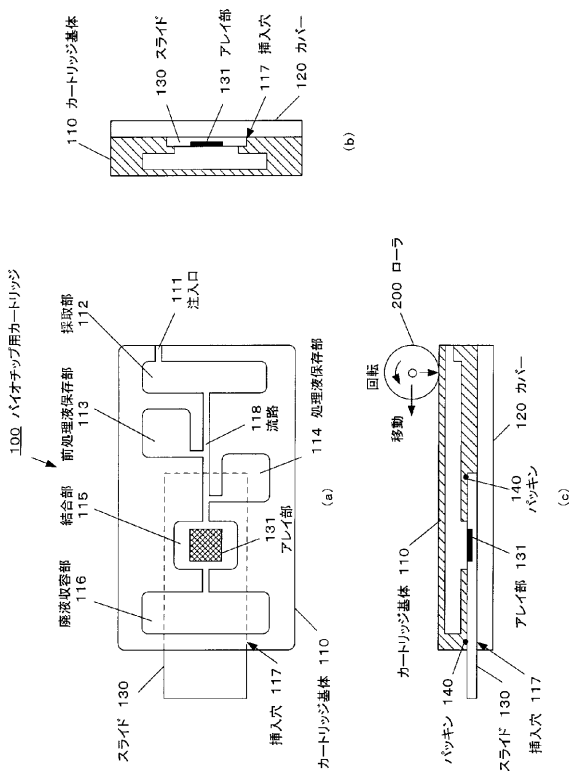
100 バイオチップ用カートリッジ

111 注入口

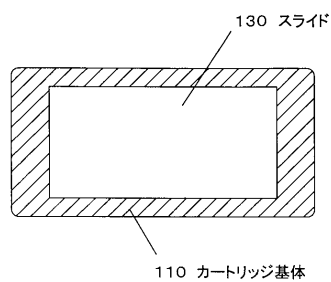
50

- 1 1 2 採取部
- 1 1 3 前処理液保存部
- 1 1 4 洗浄液保存部
- 1 1 5 結合部
- 1 1 6 廃液収容部
- 1 1 7 スライド挿入穴
- 1 1 8 流路
- 1 1 9 抽出部
- 1 2 0 カバー
- 1 3 0 スライド
- 1 3 1 アレイ部
- 1 4 0 パッキン
- 1 5 0 周辺部
- 2 0 0 ローラ

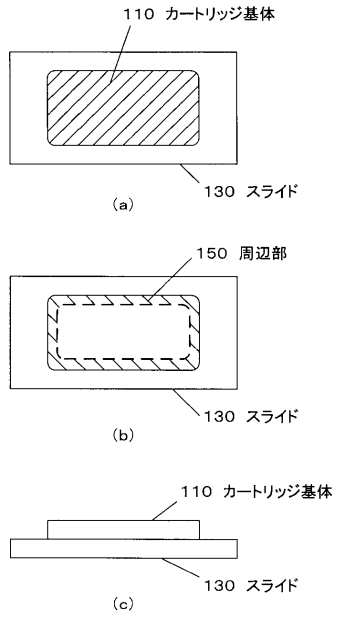
【 図 1 】



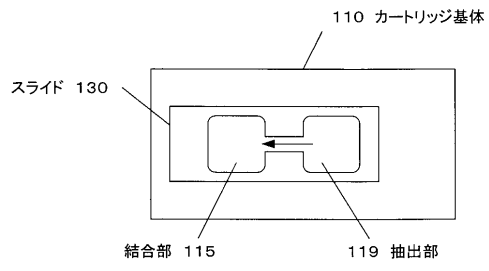
【 図 2 】



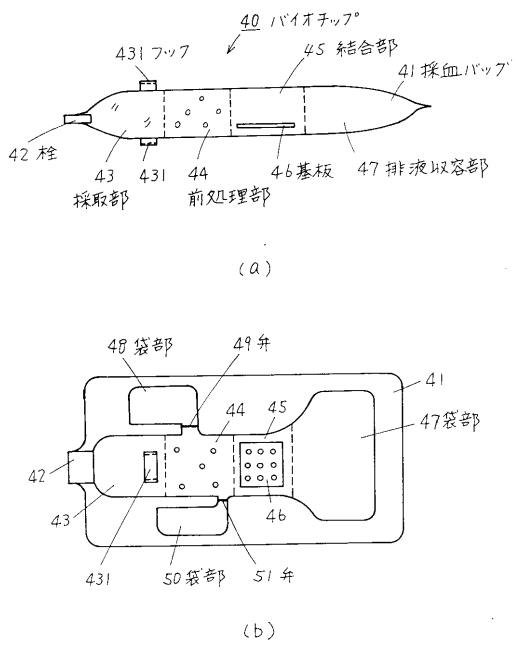
【 図 3 】



【 図 4 】



【 図 5 】



フロントページの続き

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

G01N 33/48-33/98

G01N 37/00