(19)日本国特許庁(JP)　(12)特 許 公 報(B2)　(11)特許番号
特許第4863146号
(P4863146)
(45)発行日 平成24年1月25日(2012.1.25)　(24)登録日 平成23年11月18日(2011.11.18)

(51)Int.Cl.　F I
G01N 1/28 (2006.01)　G01N 1/28 W

請求項の数 10 (全 12 頁)

(21)出願番号 特願2009-518541 (P2009-518541)
(86)(22)出願日 平成19年6月27日 (2007.6.27)
(65)公表番号 特表2009-543064 (P2009-543064A)
(43)公表日 平成21年12月3日 (2009.12.3)
(86)国際出願番号 PCT/US2007/072261
(87)国際公開番号 WO2008/002991
(87)国際公開日 平成20年1月3日 (2008.1.3)
審査請求日 平成21年2月25日 (2009.2.25)
(31)優先権主張番号 11/479,426
(32)優先日 平成18年6月29日 (2006.6.29)
(33)優先権主張国 米国 (US)
(31)優先権主張番号 11/768,380
(32)優先日 平成19年6月26日 (2007.6.26)
(33)優先権主張国 米国 (US)

(73)特許権者 591131844
バイオーラッド　ラボラトリーズ　インコーポレイテッド
アメリカ合衆国、９４５４７　カリフォルニア州、ハーキュリーズ、アルフレッド　ノーベル　ドライブ　１０００
(74)代理人 100082005
弁理士 熊倉 禎男
(74)代理人 100088694
弁理士 弟子丸 健
(74)代理人 100103609
弁理士 井野 砂里
(74)代理人 100095898
弁理士 松下 満

最終頁に続く

(54)【発明の名称】温度変化に迅速に応答する低質量試料ブロック

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
複数の化学反応を同時に制御温度で行うのに使用される多数試料支持体であって、
一番上の面及び底面として定められる２つの平行な平面によって境界決めされる単体構造のブロックと、
平面アレイをなして配列され、前記一番上の面のところで開口する、前記ブロック内の一連の試料ウエルと、
前記試料ウエルの間に存在し、前記試料ウエルと交差しないように前記ブロック内で周期的な間隔で配列される、前記ブロック内の一連の中空部と、を有し、
前記中空部は、前記一番上の面及び前記底面に対して平行に延びる細長い中空部であり、
前記ブロックは、剛性であり、長さ及び幅を有し、
前記中空部は、前記ブロックを貫いて長さ方向に延びる第１組の真直ぐな通路と、前記第１組の通路を横切り且つ交差して延びる第２組の真直ぐな通路とを有し、それにより、交差する通路網を形成する、多数試料支持体。
【請求項２】
更に、前記一番上の面に設けられた開口を有し、前記開口は、前記交差する通路網と連通する、請求項１に記載の多数試料支持体。
【請求項３】
前記交差する通路は、ノードのところで交差し、前記開口の各々は、前記ノードと整列

し、前記ブロックは、更に、前記ノードの少なくとも１つの上方のところに且つ前記一番上の面にプラットフォームを有する、請求項１に記載の多数試料支持体。
【請求項４】
前記一連の試料ウエルは、４～４０００個のウエルで構成される、請求項１に記載の多数試料支持体。
【請求項５】
前記一連の試料ウエルは、１２～４００個のウエルで構成される、請求項１に記載の多数試料支持体。
【請求項６】
前記試料ウエルの中心から中心までの間隔は、約４～約１２ｍｍの範囲内にある、請求項１に記載の多数試料支持体。
【請求項７】
前記ブロックは、アルミニウム、銅、鉄、マグネシウム、銀、アルミニウム合金、銅合金、鉄合金、マグネシウム合金、銀合金、ならびに、酸化アルミニウム、窒化アルミニウム、及び、カーボンの合成物からなるグループから選択された材料で形成される、請求項１に記載の多数試料支持体。
【請求項８】
ＤＮＡの複数の試料を多数ウエル試料プレートのアレイをなす試料ウエル内で増幅させる方法であって、
（ａ）ＤＮＡの２本鎖を１本鎖に分離する工程と、
（ｂ）オリゴヌクレオチドのプライマーを前記１本鎖のターゲット配列にアニーリングする工程と、
（ｃ）ＤＮＡポリメラーゼが存在する状態で、前記プライマーをヌクレオチド塩基で延長する工程と、を有し、
前記工程（ａ）、（ｂ）及び（ｃ）は、温度サイクルを用いて、前記試料ウエル内で行われ、
前期多数ウエル試料プレートは、多数試料支持体によって支持され、前記多数試料支持体は、
一番上の面及び底面として定められる２つの平行な平面によって境界決めされる単体構造の剛性ブロックと、
平面アレイをなして配列され、前記一番上の面のところで開口する、前記ブロック内の一連の試料ウエルと、
前記試料ウエルの間に存在し、前記試料ウエルと交差しないように前記ブロック内で周期的な間隔で配列される、前記ブロック内の一連の中空部と、を有し、
前記中空部は、前記一番上の面及び前記底面に対して平行に延びる細長い中空部であり、
前記剛性ブロックは、長さ及び幅を有し、
前記中空部は、前記剛性ブロックを貫いて長さ方向に延びる第１組の真直ぐな通路と、前記第１組の通路を横切り且つ交差して延びる第２組の真直ぐな通路とを有し、それにより、交差する通路網を形成する方法。
【請求項９】
更に、前記一番上の面に設けられた開口を有し、前記開口は、前記交差する通路網と連通する、請求項８に記載の方法。
【請求項１０】
前記交差する通路は、ノードのところで交差し、前記開口の各々は、前記ノードと整列し、前記ブロックは、更に、前記ノードの少なくとも１つの上方のところに且つ前記一番上の面にプラットフォームを有する、請求項８に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】

本発明は、幾何学的アレイをなして配列された多数の小さい試料に同時温度制御を必要とする処置を実施する実験室装置の分野に関する。本発明の特定の興味の対象となるのは、「試料ブロック」として普通に知られている単一輪郭の多数試料支持体を、試料ブロックの全体又はその部分の温度の調節及び制御のための熱電モジュールと結合させて利用するシステムである。

【０００２】

本願は、２００６年６月２９日に出願し且つ係属している米国特許出願第１１／４７９，４２６号の一部継続出願であり、上記米国特許出願の内容全体を本明細書に援用する。

【背景技術】

【０００３】

ポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）は、処置の異なる工程間で迅速な温度変化を伴う正確な温度制御を必要とする化学プロセスの多数の例のうちの１つである。ＰＣＲは、ＤＮＡを増幅し、即ち、ＰＣＲは、ＤＮＡ配列の単一の複製から多数の複製を生成する。ＰＣＲは、典型的には、器具を用いて、多数の試料について同時に並行して行われ、上記器具は、試薬を転写し、温度制御を行い、ウエル、管、毛細管等の多数の反応容器の光学検査を行う。プロセス中の各試料に、温度に敏感なプロセス工程のシーケンスが行われ、異なる工程は、異なる温度で行われ且つ指定時間だけ維持され、上記シーケンスは、サイクル式に繰り返される。典型的には、最初、２本鎖を「溶融させる」（melt：分離する：separate）ために、試料を約９５℃に加熱し、次いで、分離した鎖にプライマーをアニーリング（aneal：雑種形成：hybridize）するために、約５５℃に冷却し、次いで、更に、プライマーの延長（extension）を達成するために、ヌクレオチド塩基及びＤＮＡポリメラーゼを含有する反応混合物中において約７２℃に再加熱する。上記シーケンスを繰り返すことによって、多数のＤＮＡ生成物を得るが、各サイクルが消費する時間は、設備、反応のスケール（ｓｃａｌｅ）及び自動化の程度に応じて、１分の何分の１か～２分まで変動することがある。

【０００４】

核酸シーケンス法は、温度変化と高度の制御を使用する化学プロセスの他の実施例であり、異なる温度が、核酸を変性したり復元したりする等の工程及び酵素塩基の反応に必要とされる。

【０００５】

異なる温度の工程が連続するＰＣＲ、核酸シーケンス法、及びその他任意のプロセスの成功は、正確な温度制御と迅速な温度変化を必要とする。先に注目したように、これらのプロセスの大半が、多数の試料の同時処理を含んでおり、各試料は、比較的小さい容量を有し、かかる容量は、しばしば、マイクロリットルの程度である。いくつかの場合、或る試料を１つの温度に維持しながら、他の試料を別の温度に維持する手順が必要であり、かくして、ブロックの異なる領域を異なる温度に維持することを必要とし、いくつかの場合、温度勾配を必要とする。ＰＣＲと核酸シーケンス法の両方において、温度を制御する自動化実験器具が、温度サイクラーとして知られており、先に注目したように、大半の自動化システムは、多数のウエルが幾何学的アレイに配列された試料ブロックを利用する。ウエルは、その中に試料を直接設置することによって試料の各々のための個別反応容器として使用されるか、試料ブロックのウエルと一致する形状を有するウエルのアレイを含む使い捨て可能なプラスチックプレートのための支持体として使用されるかのいずれかである。使い捨て可能なプレートを使用するとき、プレートは、プレートの輪郭と試料ブロックの輪郭が完全に接触するように、試料ブロック上に直接配置される。この場合、プレートのウエルは、反応容器として機能し、プレートの下に位置する試料ブロックは、密な表面接触により、プレートに対する剛性支持を行い、緊密な温度制御を行う。

【０００６】

これらのシステムの大半における試料ブロックの温度、従って、個々の試料ブロックの温度は、普通、熱電モジュールを使用することによって変更されるけれども、電気加熱、空気冷却、液体冷却、冷蔵処理などが使用されてもよい。熱電モジュールは、ペルティエ

効果を利用することによって小型熱ポンプとして機能する半導体ベースの電子構成要素であり、電流が構成要素の中を流れる方向によって決められる方向に熱を流す。熱電モジュールが特に有用なのは、局所温度制御を迅速な応答で行う性能、及び、高度の制御を行う電気駆動式である事実による。熱電モジュールは、典型的には、それらの熱移送面が試料ブロックの平坦な下面と完全に接触するように、縁から縁まで配列される。

【０００７】

熱電モジュール、及び熱交換器として作用する任意の構成要素は、それらが試料ブロックにしっかりと押し付けられるときに、最も有効に機能する。最適な熱応答を得るために、試料ブロックは、こわさが大きくなければならず、高熱移送係数と低熱質量を有する材料で作られなければならない。こわさ（stiffness）また、ウエルを平面の整列に保つことによって、及び、試料ブロックに働く機械的圧力に応答して試料ブロックが曲がったりそれ以外に歪んだりすることを防止することによって、反応自体に利益を与える。ウエル内の試料を加熱したり冷却したりする速度は、試料ブロックの質量とともに変化する。試料ブロックの質量が低いほど、温度変化が試料に速く伝わる。従って、アルミニウム等の金属が必要なこわさ有していても、特に試料ブロックの底面付近において、金属の質量により、試料への熱移送を遅らせる。このことは、試料がブロックのウエルの中に存在していようと、ブロックと接触している使い捨て可能なプレートの中に存在していようと真実である。上述の関心事及びそれ以外の関心事が、本発明によって対処される。

【発明の概要】

【０００８】

本発明は、試料ブロックが熱移送構成要素によって加熱又は冷却される速度を最大にするために質量を削減させた試料ブロックに関する。本明細書及び特許請求の範囲において、試料ブロックは、「多数試料支持体」とも呼ばれ、この用語は、個々の試料のための反応容器として直接的に使用されるウエルを有する試料ブロック、及び、ウエルを有する使い捨て可能な反応プレートの支持ベースとして使用され且つ反応プレートのウエルが嵌るウエルを有する試料ブロックを含むことを意図している。後者の場合、上に位置する使い捨て可能なプレートのウエルは、反応容器として機能し、試料ブロックは、プレートに剛性及び温度制御を与える。

【０００９】

試料ブロックの質量の削減を、ブロック内の一連の中空部によって達成し、一連の中空部は、試料ウエルの周りに且つ試料ウエルを無傷のままに保つ適所に配列されるが、試料ブロックの質量を削減するように試料ウエルに直ぐ近接して配置される。或る実施形態では、中空部は、試料ブロックの一番上の面及び底面に平行に延びる平行で交差しないチャネルを形成し、他の実施形態では、試料ブロック内により大きい開放容積を形成するために、交差する通路網を形成し、この通路の全てが、試料ブロックの一番上の面及び底面に平行である。更に別な実施形態では、中空部は、試料ウエルと試料ウエルの間に配置され且つ試料ブロックの底面に開口を有する反転したウエルであり、反転したウエルは、試料ブロックの一番上の面及び底面に対して垂直な、即ち、試料ウエルの中心線に対して平行な中心線を有する。これら実施形態の全て及び本発明全体として、上述した通路は、試料ウエルと交差しないように配列されることが好ましい。従って、試料ブロックは、使い捨て可能な試料プレートと最大の表面接触を行い、或いは、試料ブロック自体が試料を直接受入れる場合、一番上の面に開口する試料ブロックのウエルが試料を維持することができる。中空部が、試料ブロックの一番上の面及び底面に対して平行に延びる延長チャネルである好ましい実施形態では、試料ブロックは剛性であり、チャネルは、試料ブロックの中立面、即ち、曲げ応力が上方又は下方のいずれかから試料ブロックに付与されるときに圧縮力も引張り力も受けない面の上又はその近くに配置されることが好ましい。これにより、上述した実施形態において、かかる曲げ応力を受けるときに最大のこわさを有するブロックを構成する。この効果は、建築工学におけるＩ型鋼によって達成される効果と類似している。中空部が、試料ブロックの底面で開口する反転したウエルである実施形態において、かかる中空部が、一番上の面及び底面に対して平行に延びる通路に勝る利点は、より

広範囲のブロック寸法に対するより大きい速度である。これらの実施形態は、例えば、３８４個（１６×２４）のウエルを有し且つウエルの中心間隔が４．５ｍｍであるブロックに適していることが理想的である。

【００１０】

混乱を最小にするために、本明細書において、用語「試料ウエル」を、試料ブロックの一番上の面で開口するウエルを意味するのに使用し、このウエルは、試料それ自体のための受容体として機能するか、又は、使い捨て可能な試料プレートを使用するときに、試料プレートのウエルの下部を受入れる凹部として機能するかの何れかを意図している。用語「試料ウエル」はまた、反転したウエルを含む実施形態の「反転ウエル」と区別するためにも使用され、試料ブロックの一番上の面に開口し且つ試料を維持したり使い捨て可能なプレートのウエルを受入れたりすること以外の目的で設けられたその他のウエルと区別するためにも使用される。試料ブロックの質量を削減する機能を有する反転ウエル及び任意その他のウエルを、「反転した質量削減用ウエル」とも称する。

【００１１】

本発明の或る多数試料支持体（即ち、試料ブロック）の追加の且つ独立して新規な特徴は、表面接触を拡張し且つ温度応答を高めるために試料ブロックのウエルと相補的な形状を有するウエルを形成するように輪郭決めされた使い捨て可能な試料プレートと組合せて、多数試料支持体を使用するときに生じる。試料ブロックが、試料プレートのウエルを受入れるように設計されたウエルに加えて、質量削減の目的で凹部を試料ブロックの上面に有するとき、使用者が、試料プレートを試料ブロックに対して間違って整列させ、試料プレートのウエルを受入れるための試料ブロックのウエルではなく、試料プレートのウエルを、一番上の面で開口する質量削減用凹部に挿入するように、試料プレートを位置決めするおそれがある。本発明の或る側面では、この間違った整列のおそれを回避するのに、試料ブロックの質量削減用の凹部を、使い捨て可能な試料プレートの試料ウエルのアレイと完全には相補的でないアレイをなして配列する。従って、両方の組のウエルを、同じ中心間距離を有する矩形のアレイにしてもよいけれども、試料ブロックの一番上の面で開口する１つ又は２つ以上の質量削減用の凹部を省略して、その箇所に、プラットフォーム又は使い捨て可能なプレートのウエルを受入れない輪郭部のいずれかを残しておいてもよい。このように、使い捨て可能なプレートのウエルが、相補的なウエルではなく質量削減用の凹部の上方に位置するように、使い捨て可能なプレートの向きを決めると、使い捨て可能な試料プレートのウエルのうち少なくとも１つは、試料ブロックの一番上の面のプラットフォーム又は上記プレートのウエルを受入れない輪郭部に当接する。

【００１２】

本発明はまた、ＰＣＲによって多数ウエル型試料プレートのウエル内のＤＮＡの複数の試料を増幅するための方法に関し、この方法は、試料プレートのウエル内の試料に温度サイクルを付与することにより、ＤＮＡの２本鎖を分離して、１本鎖にし、オリゴヌクレオチドのプライマーを、１本鎖の標的シーケンスにアニーリングし、プライマーをＤＮＡポリメラーゼの存在中に延長する。これら工程の全ては、従来のＰＣＲ条件下で実施されるが、試料ブロックは、上述した実施形態の１つの多数試料支持体によって支持される。

【００１３】

本発明のこれらの及びその他の特徴、実施形態、目的、及び利点は、以下の説明から明らかになろう。

【図面の簡単な説明】

【００１４】

【図１】本発明による試料ブロックの上方からの斜視図である。

【図２】図１の試料ブロックを反転させた、図１の試料ブロックの斜視図である。

【図３】図１の試料ブロックの平面図である。

【図４】図１～図３の試料ブロックの図３の線４－４における断面図である。

【図５】図１～図３の試料ブロックの図３の線５－５における断面図である。

【図６】図３の断面の別の図である。

【図７】図４の断面の別の図である。
【図８】本発明による別の試料ブロックの平面図である。
【図９】図８の試料ブロックの底面図である。
【図１０】図８及び図９の試料ブロックの図８及び図９の線１０－１０における断面図である。
【発明を実施するための形態】
【００１５】
本発明の試料ブロック、又は、多数試料支持体は、単体構造であるのが好ましく、その意味するところは、試料ブロックが、機械加工又は化学的手段によって個別に形成された部分を互いに接合することによって形成されるのではなく、機械加工又は成形等によって単一部品として形成されるのが好ましいということである。試料ブロックは剛性であり、大きいこわさと大きい熱伝導率を有する材料で作られることが好ましい。好適な金属の例は、アルミニウム、銅、鉄、マグネシウム、銀、及び、これらの合金を含む。酸化アルミニウム、窒化アルミニウム、カーボン等の非金属材料、特に、これら材料の合成物が使用されてもよい。現在、アルミ金属が好ましい。従来技術の試料ブロックにおける試料ウエルは、矩形アレイ、例えば、規則的な間隔の行と列を有するアレイに配列されることが最も普通であり、本発明の好ましい試料ブロックも同様に、平面のアレイ、好ましくは矩形のアレイをなすウエルを有することが好ましい。試料ウエルの個数は、大きく変動してもよく、本発明に重要ではない。４個程度の試料ウエルしか有していない試料ブロックも、数千を数える試料ウエルを有する試料ブロックと同様、本発明の利益を受ける。試料ウエルの個数の好ましい範囲は、４個～４０００個であり、１２個～４００個であるのがより好ましく、１６個～４００個であるのが更により好ましく、最も普通の実施例では、１２×８のアレイをなす９６個の試料ウエルを有する試料ブロック、及び、６×８のアレイをなす４８個の試料ウエルを有する試料ブロックであることが予想される。同様に、試料ウエルと試料ウエルの間隔も変化してもよく、多くの場合、中心から中心までの間隔は、４ｍｍ（０．１５インチ）～１２ｍｍ（０．４５インチ）の範囲内にある。
【００１６】
中空部が細長く、且つ、試料ブロックの一番上の面及び底面と平行に延びている実施形態では、中空部は、閉鎖した空洞であってもよいし、開口した通路であってもよい。開口した通路が好ましい理由として、製造が容易であることと、これら通路によってより多くの質量削減が行えることが挙げられる。通路は、試料ブロックの縁部のところで開口し、試料ブロックの全長又は全幅にわたって延びることが好ましい。通路は、試料ウエルの隣接した１対の列の各々の間を試料ブロックに沿ってその長さ方向に延びる真直ぐな通路であってもよいし、１対の行の各々の間をその幅方向に延びる真直ぐな通路であってもよい。より大きく質量を削減するために、両方向に延びる通路が設けられ、各接続部のところで交差し、試料ブロックの内部に開口容積網を形成するのがよい。更に大きく質量を削減するために、通路、即ち、開口容積網に通じる開口が、試料ブロックの一番上の面に設けるのがよい。
【００１７】
現在考えられている一実施形態おいて、試料ブロックの全体としての厚さは、約９．５ｍｍ（０．３７５インチ）であり、中空部は、一番上の面及び底面に平行である細長い通路であり、通路の断面は、直径４．５ｍｍ（０．１８インチ）の円形であり、通路の中心は、試料ブロックの底面から６ｍｍ（０．２４インチ）の位置にある。
【００１８】
中空部が、反転した質量削減用ウエルとして形成され、質量削減用ウエルが、試料ブロックの底面側に開口し、試料ウエルの中心線と平行である中心線を有する実施形態において、特に中空部が試料ウエルの中心と中心を結ぶ対角線の交点に位置している場合、試料ウエルと中空部の両方が、試料ブロックの中間平面を横切る。この実施形態においても、試料ウエルと反転した質量削減用ウエルの両方の断面が円形であり、試料ウエルが、その底側よりも開口側が幅広になるようにテーパすることが好ましい。反転した質量削減用ウ

エルは、反転した底側よりも開口側が幅広になるように反対方向にテーパし、試料ウエルの開口は、試料ブロックの一番上の面に位置し、質量削減用ウエルの開口は、底面に位置する。両方の組のウエルのテーパは、滑らかなテーパであってもよいし、段階的なテーパであってもよい。段階的なテーパは、連続的に直径が小さくなる２つ以上の一連の非テーパ部分から構成されていてもよいし、テーパ部分と非テーパ部分の組合せから構成されていてもよい。また、これらの実施形態において、試料ブロックの一番上の面に、他にウエル又は開口が存在していないことが好ましい。

【００１９】

上述の可能性の範囲に鑑みて、本発明は、ウエルと中空部の形態及び配列に関する変更を行うことができる。例えば、中空部の断面形状は任意であり、形状の任意の組合せであってもよい。しかしながら、１つの特定の実施形態の詳細な検討により、本発明の実施形態の各々における本発明の機能及び動作を理解することができる。添付した図面は、２つの実施形態を示す。

【００２０】

図１は、標準的な間隔の１２×８のアレイ（行列）のウエルを有する試料ブロック１１の斜視図である。試料ブロック１１は、機械加工された金属の単体片であり、比較的厚いベース１２を有し、このベース１２は、フランジ１３を形成するように、試料ブロック１１の残部よりも僅かに長く且つ幅広である。Ｏリングを収容する溝１４が、ベース１２の縁を包囲している。フランジ１３によって境界決めされている試料ブロック１１の中心部分は、試料ブロック１１の一番上の面１５まで隆起している。一番上の面１５は、平面であり、試料ウエル１６の開口によって途切れている。中空部（より明瞭に図３～図７に示す）は、一番上の面１５よりも下に位置する複数通路のネットワークである。通路の中心線、即ち、その長手方向軸線（図示せず）は、一番上の面１５に対して平行であり、複数通路の開放端１７、１８は、隆起した中心部分の縁部（図１では、２つの縁部を見ることができる）に沿って見ることができる。更に、開口１９が、試料ウエル１６と試料ウエル１６の間に設けられており、中空部を試料ブロック１１の一番上の面１５まで通じさせている。中央のプラットフォーム２０が占有している空間は、このプラットフォーム２０が無ければ、開口１９に類似し且つ質量を削減するための孔が占めることになる空間である。試料ブロック１１が、使い捨て可能なプラスチック製ウエルプレート（図示せず）の支持ブロックとして使用され、使い捨て可能なプラスチック製ウエルプレートのウエルが試料ブロック１１の個々の試料ウエル１６に対応しているとき、プラットフォーム２０により、使い捨て可能なプラスチック製ウエルプレートのウエルが、試料ウエル１６の中ではなく、質量削減用の孔１９の中に間違って配置されることを防止する。この特徴を、図６及び図７を参照して、後でより明瞭に説明する。

【００２１】

一連の非連結平行中空部、及び、試料ブロック１１の一番上の面１５に達する開口１９がない中空部は、図１に示す中空部の変形例の範囲内にある。交差する中空部、及び、一番上の面１５に達する開口１９が存在するか存在しないかは、こわさと削減質量との間の所望のバランスに依り、かかるバランスは、構造体の材料、試料ブロックの寸法、及び、試料ブロックの使用方法で変化する。

【００２２】

図２は、図１の試料ブロック１１の下側を示す。試料ブロック１１の底面２１は、図１の一番上の面１５と平行な平面であり、図示していないけれども、熱電モジュール、又は、それ以外の加熱部材又は冷却部材が、この底面２１に押圧される。底面２１は、温度センサー及びそれへの電気接続部を収容する一連の凹部２２を有している。この構成の試料ブロック１１において効果的に機能するサーミスター又はそれ以外のセンサーが、一般に、温度測定又は実験器具の当業者にとって直ちに明らかである。各凹部２２は、センサー自体のために底面２１の中心寄りに位置決めされた内側ウエル２３と、センサーへの電線を収容するスロット２４と、外部回路への電気接続のために試料ブロック１１の周囲寄りに位置する外側ウエル２５とを含んでいる。

【００２３】
図３に、上から見た試料ブロック１１の平面図を示す。フランジ１３、試料ウエル１６及び、中空部の上側開口１９を、この平面図で見ることができる。中空部に通じている開口１９の直径が、質量の最大の削減のために試料ウエル１６の口よりも大きいにも関わらず、試料ウエル１６の一体性と剛性を維持するのに十分な連結壁を試料ウエル１６と試料ウエル１６との間に構成する。各試料ウエル１６は、床３１に向かってテーパし、即ち、先細りになり、床３１の直径は、試料ウエル１６の開口の直径よりも小さく、床３１は、テーパしていてもよい。中空部に通じている開口１９は、テーパしておらず、各開口１９の下に位置する床は、平坦であるかテーパしているかのいずれかであり、このことは、開口１９をどのように形成するかに依る。
【００２４】
図４は、図１～図３の試料ブロック１１の、図３の線４－４における断面図である。この断面は、試料ウエル１６の中心を通っており、試料ウエル１６の床３１自体がテーパしていることを示している。試料ウエル１６のテーパ形状、とりわけ、試料ウエル１６の床３１のテーパ形状により、流体を試料ウエルから除去することを必要とする反応プロセス工程において、流体の除去を容易にする。また、断面は、試料ブロック１１の質量を削減する中空部の一部を形成する第１組の通路４１を示している。第１組の通路４１は、試料ブロック１１の上面１５及び下面２１と平行であり、試料ブロック１１の全長にわたって延び、試料ウエル１６の列と列の間を通っている。第１組の通路４１の中心は、試料ブロック１１の中立面４２に可能な限り近い。本明細書において、用語「中立面」を、上又は下からの曲げ力が作用するように試料ブロック１１を配置したときに最も小さい応力が作用する試料ブロック１１の平面を意味するために使用する。より詳細には、力が上から矢印４３の方向に試料ブロック１１の中心に作用し、且つ、試料ブロック１１の縁部が上記力に抗するように静止状態に維持されるとき、中立面４２よりも上の試料ブロック１１の部分は、水平方向内向きに圧縮され、中立面よりも下の試料ブロック１１の部分は、水平方向外向きの応力が作用する。同様に、力が下から矢印４４の方向に試料ブロック１１に作用し、且つ、試料ブロック１１の縁部が上記力に抗するように静止状態に維持されるとき、中立面４２よりも下の試料ブロック１１の部分は水平方向内向きに圧縮され、中立面よりも上の試料ブロック１１の部分は、水平方向外向きの応力が作用する。両方の場合において、中立面４２自体は、内向き（圧縮）と外向き（拡張）のいずれかの水平方向応力を少し受けるか、又は、全く受けない。中立面は、一般的には、試料ブロック１１の厚さの中間点又はその近くに位置するが、その位置は、試料ブロック１１全体にわたる質量分布に応じて変化する。中立面の位置は、標準的な応力解析によって、容易に決定される。
【００２５】
図５は、図３の線５－５における断面図である。この断面図において、試料ウエル１６は見えない。この断面図は、図４に示した第１組の通路４１を示すと共に、第１組の通路４１に直交して延びる第２組の通路５１を示し、第２組の通路５１は、試料ブロック１１の質量を削減する中空部の一部を形成している。第２組の通路５１は、列ではなく隣接した行（縦列）と行の間を通り、試料ブロックの長さ方向ではなくその幅方向に延び、第１組の通路４１と交差している。一番上の面１５に達する開口１９及び開口１９と反対側の凹部５２は、通路の各交差部に位置している。第１組の通路４１と同様、第２組の通路５１は、試料ブロック１１の一番上の面１５と底面２１の両方に対して平行であり、試料ウエル１６と試料ウエル１６の間を通り、試料ブロック１１内において、一番上の面１５及び底面２１に対して第１組の通路４１と同じレベルに位置している。かくして、両方の組の通路の中心は、中立面４２内に又はその近くに位置している。また、この図において、温度センサーのための複数の凹部を底面２１内に見ることができ、各凹部は、センサーウエル２３と、外部回路への電気接続部のための周囲ウエル２５と、センサーウエル２３と周囲ウエル２５を連結するスロット２４とを含んでいる。
【００２６】
図４及び図５の第１組の通路４１、及び、それと同様の図５の第２組の通路５１の断面

は円形であるけれども、非円形断面の通路を同じように使用してもよいし、いくつかの場合には、試料ウエル１６と試料ウエル１６の間のより良い配置による利益を提供しても良い。従って、台形、三角形、正方形、又は、矩形の断面を用いてもよい。また、各組の通路４１、５１は単一層で構成されているけれども、多層の水平方向通路を使用してもよい。非円形断面の通路の場合と同様、層にされた又は積重ねられた通路は、試料ブロック１１及びその試料ウエル１６の幾何学的形状に応じて、試料ウエル１６特にテーパした試料ウエル１６の列と列の間又は行と行の間のより良い配置による利益を提供する。

【００２７】

図６及び図７はそれぞれ、使い捨て可能な試料プレート６１を一緒に示した、図４及び図５に示した断面と同じ断面の別な図である。試料プレート６１は、プラスチック又はそれ以外の使い捨て可能な材料の薄いシートで形成され、試料ウエル６２を形成するように輪郭決めされている。試料ウエル６２は、底面６３を有し（図７で最も明瞭に見ることができる）、この底面６３に対して、試料ブロック１１の試料ウエル１６の輪郭は相補的である。従って、試料ブロック１１に設けられた試料ウエル１６は、試料プレート６１の試料ウエル６２と密に表面接触し、試料プレート６１内の反応混合物への迅速な熱移送を可能にする。図６は、試料プレート６１の試料ウエル６２と試料ブロック１１の試料ウエル１６の適切な整列を示している。試料ブロック１１の質量削減用の開口１９が試料プレート６１のウエル６２を受入れるのに十分に大きいので、使用者は、適切な試料ウエル１６の中ではなく質量削減用の開口１９の中に試料プレート６１の試料ウエル６２を配置することを試みることによって、試料プレート６１と試料ブロック１１とを予期せずに間違った整列にしてしまうかもしれない。間違った整列により、試料ブロック１１の熱移送機能を損なうであろう。プラットフォーム２０は、そこに中央の試料ウエル６２の底面を当接させることによって、上述した間違った整列を防止する。一般的には、この防止策は、試料プレート６１の試料ウエル６２の個数よりも少ない数の質量削減用の開口１９、同様に、試料ブロック１１の温度制御用ウエル１６の個数よりも少ない質量削減用の開口１９を使用することによって行われる。従って、少なくとも１個のプラットフォーム２０が、それがなければ凹部が存在することになる試料ブロック表面に存在し、このプラットフォーム２０により、連続する凹部パターンを途切れさせる。プラットフォーム２０は、凹部アレイの中心に位置することが好ましい。

【００２８】

図８、図９、及び図１０は本発明による別の試料ブロック１０１を示す図である。図８は、試料ブロック１０１の一番上の面１０２を示し、図９は、底面１０３を示し、図１０は、対角断面を示している。試料ウエル１０４が一番上の面１０２に開口しているので、試料ウエル１０４を図８で見ることができる。試料ウエル１０４は、１５×２３の矩形アレイ（行列）を形成し、中心から中心までの間隔は、４．５ｍｍ（０．１８インチ）である。質量削減用ウエル１０５が底面１０３に開口しているので、質量削減用ウエル１０５を図９で見ることができる。質量削減ウエル１０５は、試料ウエル１０４の中心を結ぶ対角線１０６、１０７（図８に示す）の交点のところで、試料ウエル１０４と試料ウエル１０４の間に設置されている。これにより、試料ウエル１０４と質量削減用ウエル１０５の両方の最大密度を達成する。

【００２９】

図１０の断面図は、図８及び図９の線１０－１０における断面図であり、試料ウエル１０４と質量削減用ウエル１０５の相対位置とそれらの輪郭を示している。両方の組のウエルの各々は、中心軸線１１１、１１２を中心とする回転体キャビティ（空洞）である。各試料ウエル１０４は、テーパし、試料ブロック１０１の一番上の面１０２の試料ウエル１０４の開口に隣接した円錐台形部分１１３と、試料ウエル１０４のベースのところの円錐形部分１１４とを有している。各質量削減用ウエル１０５もテーパしているが、質量削減用ウエル１０５が反転しているので、反対向きになっている。質量削減用ウエル１０５のテーパは、試料ブロック１０１の底面１０３の各質量削減用ウエル１０５の開口のところに位置し且つ円錐台形部分１１６に連続するように接合された真直ぐな円筒形部分１１５

と、第１の真直ぐな円筒形部分よりも直径が小さい第２の真直ぐな円筒形部分１１７と、反転した質量削減用ウエル１０５の天井のところに位置する短い円錐形部分１１８とによって形成されている。試料ウエル１０４と質量削減用ウエル１０５の互いに対向するテーパにより、試料ブロック１０１の容積の最大利用を可能にする。

【００３０】

特許請求の範囲において、原文の“ａ”及び“ａｎ”は「１つ又はそれ以上」を意味することを意図している。原文の“ｃｏｍｐｒｉｓｅ”及びその変化形“ｃｏｍｐｒｉｓｅｓ”及び“ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ，”等は、工程又は要素の記載の前に使用されるとき、更なる工程又は要素が選択的であり且つ排他的ではないことを意味することを意図している。本明細書で引用するすべての特許、特許出願、及び刊行された参照材料を、本明細書に援用する。本明細書で引用する任意の参照材料と本明細書の明示的な教示との間の任意の不一致は、本明細書の教示に賛成して解決すべきである。このことは、用語又は語句の当該技術で理解されている定義と、同じ用語又は語句の本明細書において明示された定義との間の任意の不一致も含む。

【００３１】

図面に示し且つ先に詳細に説明した構造が本発明の単なる例であり、本発明の範囲が特許請求の範囲によって定められることを強調しておく。特許請求の範囲に記載したような本発明の基本要素を組入れた本発明の実施例に使用される形状、構成、寸法、及び材料の更なる変更は、実験設備の設計、構造、及び使用の当業者に容易に明らかであろう。

【図１】

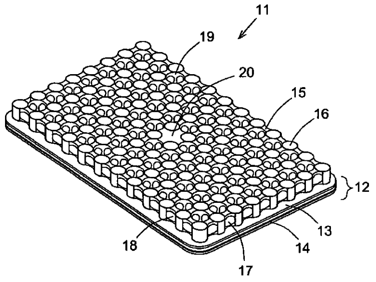

Fig. 1

【図２】

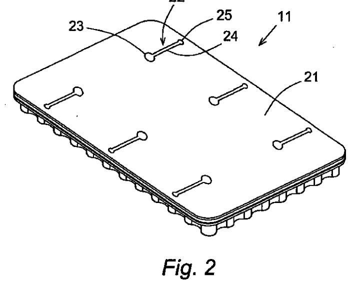

Fig. 2

【図３】

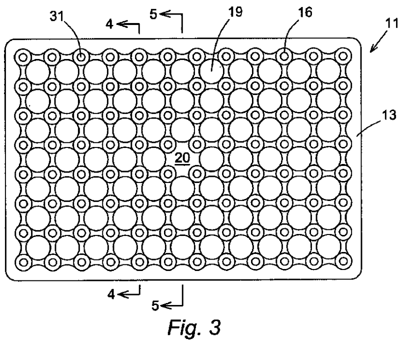

Fig. 3

【図４】

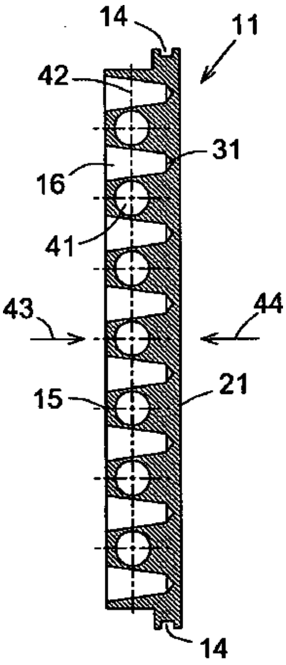

Fig. 4

【図５】

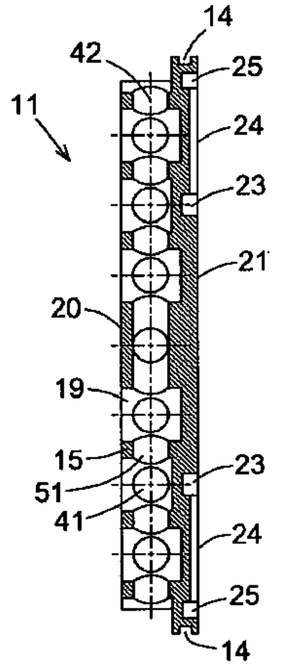

Fig. 5

【図６】

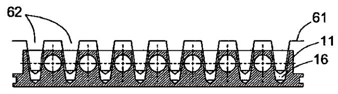

Fig. 6

【図７】

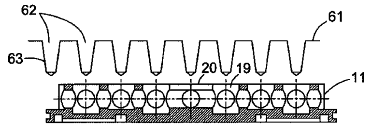

Fig. 7

【図８】

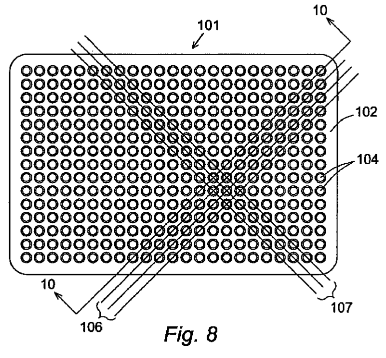

Fig. 8

【図９】

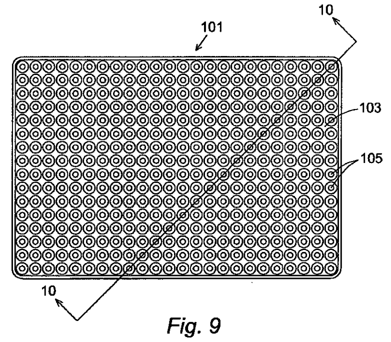

Fig. 9

【図１０】

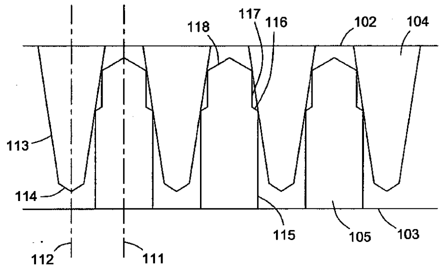

Fig. 10

フロントページの続き

(74)代理人 100098475
弁理士 倉澤 伊知郎
(74)代理人 100123607
弁理士 渡邊 徹
(72)発明者 バネルジ スナンド
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０２１８０ ストーナム エルム ストリート １０３

審査官 長谷 潮

(56)参考文献 特開平０６－２３３６７０（ＪＰ，Ａ）
特開２００１－１４９８０１（ＪＰ，Ａ）
米国特許第４９５０６０８（ＵＳ，Ａ）
米国特許第５７２１１３６（ＵＳ，Ａ）
特表２００３－５２７８７３（ＪＰ，Ａ）
特表２０００－５０５８８９（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
G01N 35/00-37/00
G01N 1/00- 1/44