

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4149736号
(P4149736)

(45) 発行日 平成20年9月17日(2008.9.17)

(24) 登録日 平成20年7月4日(2008.7.4)

(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 1/00 (2006.01)

C 1 2 M 1/00 A

GO 1 N 1/28 (2006.01)

GO 1 N 1/00 1 O 1 K

GO 1 N 37/00 (2006.01)

GO 1 N 1/28 J

請求項の数 18 外国語出願 (全 14 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-152900 (P2002-152900)
 (22) 出願日 平成14年5月27日(2002.5.27)
 (65) 公開番号 特開2003-57237 (P2003-57237A)
 (43) 公開日 平成15年2月26日(2003.2.26)
 審査請求日 平成17年3月23日(2005.3.23)
 (31) 優先権主張番号 20010969/01
 (32) 優先日 平成13年5月25日(2001.5.25)
 (33) 優先権主張国 スイス(CH)
 (31) 優先権主張番号 20020668/02
 (32) 優先日 平成14年4月22日(2002.4.22)
 (33) 優先権主張国 スイス(CH)

(73) 特許権者 501442699
 テカン・トレーディング・アクチェンゲゼ
 ルシャフト
 TE CAN Trading AG
 スイス、ツェーハーー8708メンネドル
 フ、ゼーシュトラーセ103番
 (74) 代理人 100101454
 弁理士 山田 卓二
 (74) 代理人 100081422
 弁理士 田中 光雄
 (74) 代理人 100062144
 弁理士 青山 稔
 (72) 発明者 ヴォルフガング・シュトライト
 オーストリア、アー5400ハライン、
 ヴィーゼンガッセ1番

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 核酸サンプル、タンパク質、および組織断片の雑種を作るための交雑室、処理装置、およびシステムを提供する装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

スライド(3)に対して可動で、前記スライド(3)上の核酸サンプル、タンパク質、または組織断片の雑種を作るための交雑室(2)を提供するための装置(1)であって、

前記スライド(3)の表面(5)上に適用されることにより交雑室(2)をシールするための環状シール面(4)と、

媒体を前記交雑室(2)へ、および/または前記交雑室(2)から供給し、および/または排除するためのライン(6, 6', 6'')と、

サンプル供給ライン(7)と、

前記スライド(3)の前記表面(5)上に固定されるサンプルに関連する流動液のための攪拌装置(8)であって、攪拌ライン(12, 12')を通して前記交雑室(2)に繋がった攪拌室(11, 11')から、前記ライン(6)のうちの1つを経て、圧力流体で前記交雑室(2)を満たすことができるようになっている攪拌装置(8)と、

前記圧力室(10)または前記攪拌室(11, 11')から離れていて、前記ライン(6, 6', 6'')が排出する少なくとも1つのジョイント接続平面(16)と、を含み、これらライン(6, 6', 6'')は媒体が妨害なく常時流れることができるように連続的に開放している、装置。

【請求項 2】

1つの装置(1)において前記圧力室(10)または前記攪拌室(11, 11')から離れている連続開放の前記ライン(6, 6', 6'')は、単一のジョイント接続平面(1

10

20

6) に排出する、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 3】

膜 (9 ') を備えた第 2 攪拌室 (1 1 ') を有し、前記第 2 攪拌室 (1 1 ') が第 2 攪拌ライン (1 2 ') を経て前記交雑室 (2) に繋がっている、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 4】

前記攪拌装置 (8) が、流動液を好ましい方向に流れさせる流れ制限手段 (1 3) を含む膜ポンプとして与えられている、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 5】

膜 (9 ' , 9 ' ') を備えた第 2 および第 3 攪拌室 (1 1 ' , 1 1 ' ') が、前記交雑室 (2) に、第 2 もしくは第 3 攪拌ライン (1 2 ' , 1 2 ' ') を経て繋がれている、請求項 4 に記載の装置。

10

【請求項 6】

前記交雑室 (2) の 2 つの端のそれぞれの領域で、互いに向かい合って設置された、前記交雑室 (2) の内部に向かう表面 (1 4) 上の、横方向の流れチャンネル (1 5 , 1 5 ') を有している、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 7】

各々が攪拌室 (1 1 ' , 1 1 ' ') に排出する、洗浄媒体のための供給および / または除去ライン (6 ' , 6 ' ') を有している、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 8】

前記ジョイント接続平面 (1 6) が前記交雑室 (2) と本質的に平行に配置されている、請求項 1 に記載の装置。

20

【請求項 9】

請求項 1 から請求項 8 の何れかの少なくとも 1 つの装置 (1) を含む、核酸サンプル、タンパク質または組織断片の雑種を作るための処理ユニット (1 8) 。

【請求項 10】

前記装置 (1) が、4 個組 (1 9) の 1 つ、2 つ、もしくは、3 つのグループ内に配置され、これらの 4 個組のグループの各々が、4 つのスライド (3) を帯びるフレーム (2 1) を受けるように与えられた、温度制御装置に繋がった温度制御プレート (2 0) を割り当てられている、請求項 9 に記載の処理ユニット (1 8) 。

【請求項 11】

30

前記装置 (1) の前記ライン (6 , 6 ' , 6 ' ') に、ユニット・ライン (2 3 , 2 3 ' , 2 3 ' ') をしっかりと接続するための接続プレート (2 2) を含んでいる、請求項 10 に記載の処理ユニット (1 8) 。

【請求項 12】

前記フレーム (2 1) が、縦壁 (2 4)、横壁 (2 5)、さらに、本質的に前記横壁 (2 5) と平行に走る中間壁 (2 6) を含み、それらが、前記フレーム (2 1) を完全に貫く開口部 (2 7) を囲んでおり、前記縦壁 (2 4) および / または前記横壁 (2 5) および / または前記中間壁 (2 6) が、前記スライド (3) が少なくとも部分的に置かれることもあるショルダー (2 8) を有する、請求項 10 に記載の処理ユニット (1 8) 。

【請求項 13】

40

前記フレーム (2 1) が、外面輪郭と、マイクロプレートと一致する積み重ね面輪郭を有し、さらに、前記フレーム (2 1) に挿入された前記スライド (3) を、弾性的に保持する各スライド (3) のために、少なくとも 1 つのバネ要素 (2 9) と 1 つの止め具 30 を含んでいる、請求項 12 に記載の処理ユニット (1 8) 。

【請求項 14】

4 つのシート (3 7) を有する 1 つのホルダ (3 6) を含み、それが軸 (3 4) の回りで回転可能で、ベースプレート (3 5) に対して固定可能であり、4 個組 (1 9) が 1 グループとなり、これらのシート (3 7) それぞれに、1 台の装置 1 が挿入可能である、請求項 10 による処理ユニット (1 8) 。

【請求項 15】

50

少なくとも1つの請求項11記載の処理ユニット(18)、中央制御装置(39)、モニター(40)、および、試薬を保存し、および/または廃棄物を集めるための前記ユニット・ライン(23, 23', 23'')および前記ライン(6, 6', 6'')に繋がった貯蔵所(41)を含む、核酸サンプル、タンパク質、もしくは、組織断片を交雑させるためのシステム(38)。

【請求項16】

浮きボール(43)、シール膜(44)、および真空接続器(45)を有する検体受容器(42)を有する、少なくとも1つの装置(1)を含み、さらに、前記シール膜(44)が真空接続を経て部分的な真空に晒されるとすぐに、前記サンプルが交雑部屋(2)に導入される、請求項15に記載のシステム。

10

【請求項17】

前記装置(1)の前記検体受容器(42)に分配される何れかの検体を用いるピペッターを含み、前記シール膜(44)上に部分真空を生じさせるための真空装置を含み、前記ピペッターおよび真空装置が、前記中央制御装置(39)を経て制御可能および/または調整可能である、請求項16に記載のシステム。

【請求項18】

前記装置は、少なくとも一部が透明プラスチック材料でつくられている、請求項1に記載の装置。

【発明の詳細な説明】

【0001】

20

【発明の属する技術分野】

(関連出願への相互参照)

本出願は、2001年5月25日に出願された、スイス特許出願番号第0969/01号、および2002年4月22日に出願された、スイス特許出願番号第CH-0668/02号からの優先権を主張する。

【0002】

本発明は、核酸サンプル、タンパク質および組織の断片の混成物を作るための、請求項9にしたがう対応する処理ユニットおよび請求項15のプレアンプルにしたがう自動システムと同様に、独立請求項1のプレアンプルにしたがう装置に関する。

【0003】

30

【従来の技術】

DNAサンプル(DNA = デオキシリボ核酸)、および特にそのようなサンプルのマイクロアレイの使用は、何千もの遺伝子の同時分析の研究において、重要な技術を提供する。この技術は、多くの遺伝子からのDNAサンプルを据え付けられた基板の表面に、例えば、光学顕微鏡用のガラス・スライド上に、固定することを含んでいる。DNAサンプルは、サンプル点または「点」のアレイ、すなわち、基板上の二次元格子内に配列されるのが好ましく、対応するDNAサンプルの起源は、そのようなアレイ内の特定の位置に基づき、後に決定されることになる。本技術は、概して、DNAサンプル内の特定のヌクレオチド配列を決定するために、RNAサンプル懸濁液および/またはRNA溶液(RNA = リボ核酸)を伴ってDNAサンプル・アレイに接触することを含んでいる。異なるRNA検体を区別し得るようにするために、それらはしばしば、「タグ」または「ラベル」、すなわち、それぞれの特別のRNA検体に対応する、特定波長の蛍光を発する分子をあてがわれる。

40

【0004】

適切な実験環境下で、RNA検体は、固定されたDNAサンプルに、交雑し、および/または結び付き、それらと共に複合型DNA-RNA鎖を形成する。DNAサンプル間の交雑の違いは、個々の各マイクロアレイ要素の蛍光に基づく強度と波長を測定することにより、固定された各DNAサンプル、および、特別なRNA検体のために決定されてもよく、そして、遺伝子発現度が調査されたDNAサンプルで変化するかどうかが見出されてもよい。従って、使用に供されねばならない生物学的素材は少ないけれども、DNAマイク

50

ロアレイを用いることにより、多数の遺伝子の発現、および、それらの発現パターンについて、ステートメントがなされることもある。

【 0 0 0 5 】

【発明が解決しようとする課題】

DNAマイクロアレイは、それ自体が有効なツールとして確立されており、DNA交雑を実行するための装置は、間断なく改良されてきた（例えば、米国特許第6,238,910号を参照）。この文書は、スライド上の核酸サンプルを交雑させるための交雑室を提供する装置を開示しており、それは、このスライドに関して可動となるようにインプリメントされ、このスライドの表面に導入して交雑室をシールするための環状シールを含んでいる。それに加え、開示された装置は、サンプル供給ラインと同様に、交雑室に、および/または交雑室から、媒体を供給し、および/または排除するラインを含んでいる。改善された温度制御、および、スライドの上に固定したDNAサンプルに関連するRNA検体を含む液体の動きもまた、開示されている。しかしながら、スライド表面に固定されたサンプルに関連する、検体液の十分良好な分布が達成されるまでに、あまりに時間がかかりすぎ、加えて、検体液の消費量があまりにも高すぎる。

10

【 0 0 0 6 】

従って、本発明の目的は、使用される検体液の量を最小にし、さらに、基板表面に固定されたサンプルに関連する分布を改善させる装置を提案することである。

【 0 0 0 7 】

【課題を解決するための手段】

20

この目的は、独立請求項1の特徴の組合せにより達成されるもので、さらに、本装置は、スライドの表面に固定されたサンプルに関連する流動液のための媒体分離攪拌装置を有しているという点に特徴がある。本発明の有利な改良と付加的な特徴は、従属請求項に述べられている。

【 0 0 0 8 】

本発明は、本発明の範囲を制限しない、概略的かつ代表的な図面を参照することにより、更に詳細に記述される。

【 0 0 0 9 】

【発明の実施の形態】

図1は、本発明の第1実施例にしたがう装置1の垂直縦断面図を示している。この装置は、スライド3上に核酸サンプル、タンパク質、もしくは、組織の断片を交雑するための交雑室2を提供するために使われる。装置1は、このスライド3に関連して動かすことができ（この場合、軸のまわりで回転可能、図7（A）参照）、そのため、交雑室2は、可能な限り最も単純な運動によって開閉できるように、インプリメントされている。環状シール面4は、このスライド3の表面5に適用されることにより、交雑室2をシールするために用いられる。このシール面4は、スライド3の表面5に平らな状態に置かれる、装置1のオフセット面であってもよい（図示せず）。しかしながら、環状シールは、シール面4（ここではO-リングとして示し、以下ではシール4と呼ぶ）として用いられるのが好ましく、あるいは、これに代わるものとして、例えば、リップ・シールを用いてもよい。本装置は、交雑室2へ、および/または交雑室2から、媒体を供給し、および/または排除するためのライン6を含んでいる。そのような媒体は、洗浄液または緩衝液のような、交雑反応を実行するための試薬、または、スライド上の交雑生産物を乾燥させ、および/または、媒体ライン6'、6''に吹き出す（窒素のような）不活性ガスであってもよい。これらの洗浄媒体の供給および/または排除ライン6'、6''、攪拌室11'、11'に向けて各々排出するのが好ましい。加えて、本装置は、シール可能な検体供給ライン7を含んでおり、これを通して、RNAを含む液体、もしくは他の検体液体を、手動でピペット採取してもよい。検体供給ライン7は、プラスチック・プラグ（図示せず）を用いて、シールされているのが好ましい。これに代わるものとして、自動検体供給ライン（図8参照）が設けられていてもよい。本発明によると、装置1は、スライド3の表面5に固定される、核酸、タンパク質、もしくは、組織の断片のサンプルに関連する流動液のための、

30

40

50

媒体分離攪拌装置 8 を含んでいる。

【 0 0 1 0 】

図 1 に示される第 1 実施例では、装置 1 の攪拌装置 8 は、膜 9 を含んでいる。この膜 9 は、攪拌ライン 1 2 経由で交雑室 2 に繋がった攪拌室 1 1 から、ライン 6 のうちの 1 本を経由して、圧力流体によって満たされるようにインプリメントされた圧力室 1 0 を分離する。本装置が熱平衡状態に到達すると、特定の体積の RNA 検体液が加えられ、検体供給ラインがシールされ、空気、もしくは他のガス（または液体でも）が、圧力室 1 0 へ繋がったライン 6 経由でパルスを加えられ（圧力過剰の場合）、もしくは、そこから吸入され（部分真空の場合）、結果として、膜 9 は同じリズムで湾曲し、それに対応して、攪拌室 1 1 を収縮させ、および / または拡大させる。このように、検体液は、交雑室 2 の中の過剰圧力および / または部分真空、および緩和と同じリズムで、どちらか一方の端へ向かって流れることになるが、そこには、交雑室 2 の内部に向かって、横方向の流れチャンネル 1 5、1 5' が、装置 1 の表面 1 4 の上に配置されていることが好ましい。一方、これらの横方向の流れチャンネルは、検体溶液に含まれる RNA 分子の横方向分布をより容易にし、その結果、検体液および / または洗浄液が、交雑室 2 で、表面 5 全体に均一に散布されることになる。他方、横方向の流れチャンネル 1 5、1 5' は、また、貯蔵器として使われてもよく、その結果、装置に統合されている攪拌装置 8 により発生される検体溶液の振動運動（太い両方向の矢印）は、交雑室 2 の一部を意図せず乾燥したままにしてしまうことがないようにする。また、膜 9' が設けられた第 2 攪拌室 1 1' は、第 2 攪拌ライン 1 2' 経由で交雑室 2 に繋がれるのが好ましい。ここで、圧力波が第 1 膜 9 を第 1 攪拌室 1 1 へと押す場合、このパルスは、第 1 攪拌ライン 1 2 を通して交雑室 2 の検体液に伝えられる。この液体は、いくぶん第 2 攪拌ライン 1 2' の方へ動かされ（そして、部分的にそれを満たしてもよい）、第 2 攪拌室 1 1' 内部の圧力を上昇させる。このため、第 2 膜 9' は、上へ湾曲し、同時に、弾性的に伸ばされる。圧力室 1 0 内部の過剰な圧力が減らされるとすぐに、膜 9、9' 双方は、それらの安定位置に跳ね戻り、交雑室 2 の検体液を反対方向に動かす。本発明にしたがう装置 1 を用いるこの振動運動を通して、最小体積の検体液が、1 分未満で、実際に交雑室内に均一に分布されることになる。

【 0 0 1 1 】

図 2 は、図 1 の装置を下方から見た、水平投影図を示している。Oリング・シール 4 は、装置 1 の表面 1 4 における窪みとして向き合った各端に設けられる横方向の流れチャンネル 1 5、1 5' を有する交雑室 2 を横方向に区切る。スライド 3（この場合は、光学顕微鏡検査のためのガラス・スライド）、および、そのオプションのグリップおよび / またはバーコード・フィールド 3 3 は、点線で描かれている。スライド 3 のグリップ・フィールド 3 3 を押さえつける圧力スプリング 1 7 もまた、明瞭に見ることができる。また、示された実施例に代わるものとして、1 台の装置 1 上に、複数の圧力スプリング 1 7 を配置してもよく、これらの圧力スプリング 1 7 は、装置 1 の周囲全体に散らばらすことができる。交雑室 2 が開かれると、そのような圧力スプリング 1 7 は、装置 1 からのスライド 3 の自動分離を容易にする。ライン 6、6'、6'' の整列と攪拌室 1 1、1 1'、およびサンプル供給ライン 7 の配置もまた、見ることができる。攪拌ライン 1 2、1 2' とサンプル供給ラインは全て、横方向の流れチャンネル 1 5、1 5' へ排出する。媒体を供給し、および / または排除するための、全てのライン 6、6'、6'' は、ジョイント接続面 1 6 に向けて排出するのが好ましく、それは交雑室 2 と本質的に平行に配置される。この場合、図示されているように、互いに相殺するように、もしくは、装置 1 に対して直角に延びるライン上に（図示せず）、排出口が配置されていてもよい。複数の溝（ブランク矢印）は、装置 1 への、もしくは、装置 1 からの熱の流れを低減する。

【 0 0 1 2 】

図 3 は、本発明の第 2 実施例にしたがう装置の垂直縦断面図を示している。攪拌装置 8 は、ここでは膜ポンプとしてインプリメントされ、さらに、流れ制限手段 1 3 を有しており、これにより、液体を好ましい方向（太い矢印）に流れさせることができる。このような流れ制限手段 1 3 は、ボール（図 3 に示された）、膜などを有する戻り弁を含んでいても

よく、それ自体が知られている。膜 9'、9 を伴って設けられた第 2 および第 3 攪拌部屋 11'、11'' は、好ましくは、第 2 および / または第 3 攪拌ライン 12'、12'' を経て、交雑室 2 に繋がっている。ここで、圧力波が、第 1 膜 9 を第 1 攪拌室 11 へと押すと、このパルスは、(流れ制限手段 13 のために) 第 1 および第 2 攪拌ライン 12、12' 経由で、交雑室 2 の検体液にのみ伝えられる。この液体は、いくぶん第 3 攪拌ライン 12'' の方へ動かされ、それを満たし、第 3 攪拌室 11'' 経由で、第 1 攪拌室 11 へと戻ってゆく。攪拌室 11'、11'' の膜 9'、9'' は、圧力波ごとに、いくぶん変形し、これによりダンピング効果が生まれ、結果として、交雑室 2 内部の検体液の運動は、特に慎重なものとなる。圧力室 10 内の過剰圧力が衰えるとすぐに、膜 9 はその安定位置に跳ね戻る。この跳ね返りは、部分真空によりサポートされるのが好ましく、それは、圧力波と正反対のパルスを生じさせ、ライン 6 に伝えられる。本発明にしたがう装置 1 を用いた閉鎖ループでのこの流動運動を通して、わずかに体積を増やした検体液は、1 分未満で、実際に交雑室内に均一に、そして、特に慎重に散布されることになる。

【0013】

図 4 は、図 3 の装置を下方から見た水平投影図を示している。リング・シール 4 は、装置 1 の表面 14 における窪みとして、向き合った各端に提供される横方向のチャンネル 15、15' を有する交雑室 2 を横方向に区切る。スライド 3 (この場合は、光学顕微鏡検査のためのガラス・スライド)、およびそのグリッパ・フィールド 33 は、点線で描かれている。スライド 3 のグリッパ・フィールド 33 を押さえつける圧力スプリング 17 もまた、明瞭に見ることができる。交雑室 2 が開かれると、この圧力スプリング 17 は、装置 1 からのスライド 3 の自動分離を緩和する。ライン 6、6'、6'' の配列と攪拌室 11、11'、およびサンプル供給ライン 7 の配置もまた、見ることができる。攪拌ライン 12、12' とサンプル供給ライン 7 は、横方向の溝 15、15' へと排出する。媒体を供給し、および / または排除するための全てのライン 6、6'、6'' は、ジョイント接続面 16 に向けて排出するのが好ましく、それは交雑室 2 と本質的に平行に配置される。この場合、図示されているように、互いに相殺するように、もしくは、装置 1 に対して直角に延びるライン上に (図示せず)、排出口が配置されていてもよい。複数の溝 (ブランク矢印) は、装置 1 への、もしくは、装置 1 からの、熱の流れを削減する。

【0014】

図 5 は、1 つのスライド 3 を挿入した、4 つのスライド 3 を積載するためのフレーム 21 の立体図を示している。フレーム 21 は、縦壁 24 および横壁 25、および横壁 25 と本質的に平行に走る中間壁 26 を含んでいる。これらの壁 24、25、26 は、フレーム 21 を完全に貫く、開口部 27 を囲んでいる。同時に、縦壁 24 および / または横壁 25、および / または中間壁 26 は、スライド 3 が少なくとも部分的に置かれることもあるショルダー 28 を有している。フレーム 21 は、好ましくは、外面輪郭と、マイクロプレートと一致する積み重ね面輪郭とを有し、さらに、フレーム 21 に挿入されたスライド 3 を弾性的に保持するために、各スライド 3 につき、少なくとも 1 つのパネ要素 29 と 1 つの止め具 30 を含んでいる。

【0015】

このフレーム 21 は、少なくとも 1 つのキャリアのための — 特に本質的にプレート形のスライド 3 のための — 保持装置であり、ガラス、プラスチック、シリコン、熱分解グラファイトおよび / または金属のような材質でできている。フレーム 21 は、ロボットによる処理用に、横壁 25 と縦壁 24 によって形づくられる外面輪郭上に、掴み面を有しているのが好ましく、それにより、このロボットのグリッパーがそれらを掴むことができる。従って、フレーム 21 は、マイクロプレート・システムのためのスライド・アダプターとしてインプリメントされ、本質的にマイクロプレートの外面輪郭と合致した外面輪郭を持つ。従って、そのようなフレーム 21 は、さらに、対応する積み重ね面輪郭を備えて、サンプル分析および / またはサンプル処理および / またはサンプル保存装置のマイクロプレート・ステーションでの配置のために使われてもよい。手動によりフレーム 21 に挿入されるのが好ましいスライド 3 は、このスライド 3 に弾力的な力を加えるようインプリメン

10

20

30

40

50

トされる、少なくとも1つのバネ要素29が適用される。この弾力的な力は、本質的にスライド3の表面5に対して平行方向および/または垂直方向に整列され、スライド3を止め具30に押しつける。スライド3の挿入および/または除去をより容易にするために、フレーム21は、握り開口部31を有している。挿入された各スライド3は、フレーム21に安定して保持され、以下の全処理を通して、もはや手で触れられる必要はないが、これは、国際出願第CH02/00012号に述べられている通りである。その優先権はこのフレーム21に基づき、スイス国優先出願第CH0969/01号および第CH0668/02号の開示と同様に、ここにおいてその参照が明白に述べられており、さらに、そのすべての開示は、参照によって組み込まれている。フレーム21は、射出成形方法で、バネ要素29と止め具30とを伴って、プラスチックから一体に製造されることが好ましい。

10

【0016】

DNAサンプルは、二次元の格子および/またはアレイに配置されることが好ましく、それらはスライド3の表面5に吸着され、好ましくはスライド3上に固定される。印がつけられているのが好ましいオプションのグリッブ・フィールド33は、指で触れられてもよい。非常によくある形では、そのようなフィールドは、握りおよび/またはバーコード・フィールドとしてインプリメントされてもよい。スライド3上でバーコードが使われる場合、バーコード読取装置を含むシステム38が用いられることが好ましい。そのようなバーコードもしくはグリッブ・フィールド33は、完全に無くしてしまうか、もしくは、小さく削減してもよく、それによって、スライド3のより大きな表面5が、核酸サンプル(例えばDNAマイクロアレイ)、タンパク質、もしくは組織断片のようなサンプルを受けのために利用できる。そのような場合、もちろん、シール表面および/またはシール4で形作られる交雑室2が拡大された装置1が選ばれることになる。

20

【0017】

図6(A)は、小規模処理ユニット18を有する、核酸サンプル、タンパク質、もしくは組織断片を交雑させるための小規模システム38の水平投影図を示している。この処理ユニット18は、すでに記述したように、交雑室2を提供するため、少なくとも1台の装置1を含んでいる。そのような処理ユニット18は、ベースプレート35、および、好ましくは4個組のシート37を有するホルダ36を含み、それは軸の回りで回転可能、さらにベースプレート35に対して固定可能であり、4個組19が1グループとなり、これらのシート37それぞれに、1台の装置1が挿入可能である。この挿入は手動で行われるのが好ましく、よく知られているスナップ式の装置(図示せず)を用いて、装置1をホルダ36に確実に安定させて収容する。このシステム38は、さらに、試薬を保存し、および/または廃棄物を集めるために、中央制御装置39、モニター40、および、ユニット・ライン23、23'、23''およびライン6, 6', 6''に繋がった貯蔵所41を含んでいる。図6(A)に示されるように、システムの全ての部分は、互いに適切に接続されている。

30

【0018】

図6(B)は、4台の大規模処理ユニット18を持つDNAマイクロアレイ交雑用大規模システム38の水平投影図を示している。これらの処理ユニット18は、すでに記述したように、交雑室2を提供するため、少なくとも1台の装置1を含んでいる。そのような処理装置18は、ベースプレート35、および、好ましくは4個組のシート37を有するホルダ36を含み、それは軸の回りで回転可能、さらにベースプレート35に対して固定可能であり、4個組19が1グループとなり、これらのシート37それぞれに1台の装置1が挿入可能である。この挿入は手動で行われるのが好ましく、よく知られているスナップ式の装置(図示せず)を用いて、装置1をホルダ36に確実に安定させて収容する。このシステム38は、さらに、試薬を保存し、および/または廃棄物を集めるために、中央制御装置39、モニター40、および、ユニット・ライン23、23'、23''およびライン6, 6', 6''に繋がった貯蔵所41を含んでいる。図6(B)に示されるように、システムの全部分は、互いに適切に接続されている。

40

50

【 0 0 1 9 】

図 6 において個々に示した機能ユニット 1 8、3 9、4 0 は、代わりに、おそらくバーコード読取器などのような更なる機能ユニットと共に、ジョイント・ハウジングに結合され、および / またはインストールされてもよい。同時に、処理ユニット 1 8 の数および / または 4 個組 1 9 のグループの数は、必要に応じて、実際に変更されてもよい。これらの貯蔵所 4 1 の一部 (好ましくは 6 つのうちの 4 個組) は、内部に含まれる液体を沈殿させないようにするために熱される ; これらの貯蔵所内部のレベル制御は、システム 3 8 の自動化をより容易にする。各中央制御装置 3 9 内のプロセッサは、どの処理ユニット 1 8 および / またはどの 4 個組 1 9 のグループがアクティブかを認識することが好ましい。プロセッサは、システム 3 8 が 4 個組 1 9 の各グループのための個々の交雑プログラムを設定し、実行するのを可能にする情報を供給されるのが好ましい。バーコード読取器が使われる場合は、中央制御装置 3 9 および / またはそのプロセッサは、個々の各スライド 3 の位置を検知する能力を備えていることが好ましい。

10

【 0 0 2 0 】

図 7 (A) は、ホルダ 3 6 が開いた状態の、核酸サンプル、タンパク質、もしくは組織断片を交雑させるための処理装置 1 の縦断面図を示している。装置 1 は、互いに平行に、かつ、4 個組 1 9 のグループ (図 6 参照) 内に配置されることが好ましい。なぜなら、この配置により、互いに平行に配置された 4 個組のスライド 3 を持つマイクロプレート (図 5 参照) の大きさがフィットするフレーム 2 1 が載る温度制御プレート 2 0 の大きさを適正なものにできるからである。4 個組 1 9 のこれらのグループの各々は、温度制御装置に接続した温度制御プレート 2 0 を割り当てられる。温度制御プレート 2 0 は、4 つのスライド 3 を帯びるフレーム 2 1 を平らに受けるようインプリメントされている。前述のように、フレーム 2 1 は、縦壁 2 4 および横壁 2 5、および横壁 2 5 と本質的に平行に走る中間壁 2 6 を含んでいる。これらの壁は、フレーム 2 1 を完全に貫く、開口部 2 7 を囲んでいる。縦壁 2 4 および / または横壁 2 5 および / または中間壁 2 6 は、スライド 3 が少なくとも部分的に置かれることもあるショルダー 2 8 を有しているため、スライド 3 の広い領域は空いたままになっており、温度制御プレート 2 0 の表面と直接接触していてもよい。スライド 3 が、フレーム 2 1 に、柔らかく弾性的に保持されるため、および、温度制御プレート 2 0 がそれに対していくぶん低い位置に来るようにインプリメントされているため、スライド 3 は、温度制御プレート 2 0 の表面に直接置かれることになる。処理ユニット 1 8 の 4 個組 1 9 の各グループは、軸 3 4 の回りで回転可能で、ベースプレート 3 5 に対して固定可能な 4 つのシート 3 7 を有する、1 つのホルダ 3 6 を含んでおり、これらのシート 3 7 の各々には、1 つの装置 1 が挿入可能である。各処理ユニット 1 8 は、さらにユニット・ライン 2 3、2 3'、2 3'' を、装置 1 のライン 6、6'、6'' にしっかり繋ぐための、接続プレート 2 2 を含んでいる。Oリングは、これらの接続 (図示せず) のためのシールとして働くことが好ましい。

20

30

【 0 0 2 1 】

図 7 (B) は、ホルダが閉じた状態の、核酸サンプル、タンパク質、もしくは、組織断片を交雑させるための処理装置 1 の縦断面図を示している。この 4 個組 1 9 のグループの、4 つの交雑室 2 の全ては、温度制御装置に接続された温度制御プレート 2 0 を割り当てられている。前述のように、温度制御プレート 2 0 は、4 つのスライド 3 を帯びるフレーム 2 1 を、平らに受けるようインプリメントされている。処理ユニット 1 8 の 4 個組 1 9 の各グループは、軸 3 4 の回りで回転可能で、ベースプレート 3 5 に対して固定可能な 4 つのシート 3 7 を有する、1 つのホルダ 3 6 を含んでおり、これらのシート 3 7 の各々に、1 つの装置 1 が挿入可能である。装置 1 がスライド 3 と平行な面に置かれることを確実にするために、ホルダも、軸 3 4 と平行に動く中央の関節で繋がったジョイント (図示せず) を有している。シール 4 が交雑室 2 を確実にシールするように、付加的圧力が、ホルダ 3 6 を経て装置 1 の上加えられるが、それはネジ、ロッカー・アーム、もしくは、類似した既知の装置 (図示せず) により生じさせられてもよい。

40

【 0 0 2 2 】

50

各処理ユニット１８は、さらにユニット・ライン２３、２３'、２３''を装置１のライン６、６'、６''にしっかり繋ぐための接続プレート２２を含んでいる。Ｏリングは、これらの接続（図示せず）のためのシールとして働くことが好ましい。

【００２３】

図８は、第１および／または第２実施例にしたがう検体注入装置を示す。そのような検体注入装置は、完全にオートメーション化したシステム３８において、手動検体供給器７の代わりに提供されるのが好ましく、そこにおいては、検体注入もまた、自動的に実行されることになる。

【００２４】

図８（Ａ）に示すように、対応する装置１は、検体受容器４２、浮きボール４３、シール膜４４、および真空接続器４５を有する、第１実施例にしたがう検体注入装置を含んでいる。特定体積の検体溶液は、ピペッター（図示せず）を用い、圧力をかけずに、検体受容器４２の中へピペット採取されるのが好ましく、この場合、浮きボール４３は、検体溶液上に浮かんでいる。シール膜４４が真空接続器４５を通して部分真空に晒されるとすぐに、検体溶液が交雑室２に導入される。このシール膜４４は、検体液体が横断面の端を回り込んで流れる（矢印参照）ように弾性的に変形する。真空接続の通気は、直ちにこの検体注入装置をシールする。本質的に、検体受容器４２へピペット採取される検体液の全量が、交雑室２に導入されるならば、浮きボール４３は、自動的に検体注入装置の開口部をシールし、空気は交雑室２に到達しないことになる。検体受容器４２の部分４６はバルブ・シートとしてインプリメントされており、バルブ・シート４２もしくは（好ましくは）浮きボール４３には、柔らかなプラスチック材が好ましい。

【００２５】

図８（Ｂ）に示すように、対応する装置１は、検体受容器４２、シール膜４４、および真空接続器４５を有する、第２実施例にしたがう検体注入装置を含んでいる。特定体積の検体溶液は、ピペッター（図示せず）を用い、圧力をかけ、検体受容器４２の中へピペット採取されるのが好ましい。この目的のために、検体受容器４２は、ピペッターの挿入されたピペット先端が、検体受容器４２の内壁にしっかり押し当たるよう設計されている。ピペッターを用いることで生じる過剰圧力は、特定体積のサンプル液体を、きつく圧迫する第１膜４７の抵抗に抗して、第２膜４８と収縮した検体受容器４２との間のスペースに押し入れることを可能にする。第２膜４８が真空接続器４５を通して部分真空に晒されるとすぐに、検体液が交雑室２に導入される。この第２膜４８は、検体液体が横断面の端を回り込んで流れる（点線の矢印参照）ように、弾性的に変形する。真空接続の通気は、直ちにこの検体注入装置をシールする。本質的に、検体受容器４２へピペット採取される検体液の全量が、交雑室２に導入されるならば、第１膜４７は、自動的に検体注入装置の開口部をシールし、空気は交雑室２に到達しないことになる。

【００２６】

図８中（Ａ）、（Ｂ）に示される検体注入装置では、この目的のために交雑室２に存在するのが好ましいが、わずかな部分真空があれば、より容易に交雑室２を検体液で満たすことができる。

【００２７】

図９は、検体液を検体受容器４２へピペット採取する時（図９（Ａ）参照）の、２部分弁４９を有する、第３実施例にしたがう検体注入装置を示している。この２部分弁４９の第１部分５０は、最底位置にあって、装置１の検体供給ライン７をシールする。好ましく決められた体積の検体液は、ピペット先端５１を経て、検体受容器４２と、ライン５４を経る第１弁部分５０との間の、室５２へ流れ込む。液体の表面は適当なレベル５３を定め、過剰な空気はライン５４'を通して排出される。

【００２８】

過剰な圧力媒体（例えば窒素ガス）は、第１弁部分５０と、接続器５５経由の環状第２弁部分５６との間のスペースに導入されるが、接続器５５は、より大きな領域にわたって、内部に導入された過剰な圧力媒体を保持し、その結果、第２弁部分５６を、それが検体液

に接触し、それによってブレーキをかけられるまで、下方へ押し下げることになる（図 9（B）参照）。同時に、ライン 5 4, 5 4' は、自動的に閉じられる。ここで、さらに維持される過剰な圧力は、結果として第 2 弁部分 5 6 をその最終位置（図 9（C）参照）まで上昇させ、これによって、検体供給ライン 7 が開き、検体液体が交雑室に到達する。ここで、過剰な圧力は、さらに、第 2 弁部分 5 6 を、その最終的な位置までずっと下方に動かし、それによって、検体液体を室 5 2 から押し出す。こうして、検体液体は、検体注入装置のこの実施例にしたがう圧力下で、および、前述された 2 つの実施例（図 8 参照）と対照的に、交雑室 2 に導入される。

【0029】

上に述べたこの第 3 実施例では、その本来の状態（図 9（A）参照）が回復されないこともあるので、好ましくは使い捨て、もしくは、消費可能な材質を想定した、検体注入装置に関するものである。また、装置 1 も、消費可能もしくは使い捨ての材料として意図され、従って、一度使われるだけである場合には、これはとりわけ好ましい。

【0030】

これらの手順が慣例的に、そして、できるだけ再現的に実行されるように、システム 3 8 は、装置 1 の検体受容器 4 2 に分配される何れかの検体を用いるピペッター、および、シール膜 4 4 上に部分真空を生成する真空装置を含んでいる。この場合、ピペッターと真空装置は、制御可能、および/または中央制御装置 3 9 により調整可能であることが好ましい。交雑室 2 内の処理のより良い観察可能性のために、装置 1 は少なくとも部分的に透明なプラスチックで製造されることが好ましい。フルオレセインで「標識された」検体は、光感受性である。従って、交雑室 2 で蛍光物質が加えられた検体に光が当たるのを防ぐため、4 個組 1 9 の各グループに、光に不透明なカバーが配置されるのが好ましい。

【0031】

参照番号は、たとえ全ての特徴が各々の数字のために明白に言及されるというわけではないにしても、それぞれの場合での同一の特徴を参照する。

【図面の簡単な説明】

【図 1】 本発明の第 1 実施例にしたがう装置の垂直縦断面図である。

【図 2】 図 1 の装置を下方から見た水平投影図である。

【図 3】 本発明の代表的な第 2 実施例にしたがう装置の垂直縦断面図である。

【図 4】 図 3 の装置を下方から見た水平投影図である。

【図 5】 1 つのスライドを挿入した、4 スライドを積載するためのフレームの立体図である。

【図 6】 （A）は、1 台の小規模処理ユニットを有するシステムの水平投影図であり、（B）は、4 台の大規模処理ユニットを有するシステムの水平投影図である。

【図 7】 （A）は、ホルダが開いた状態の、処理ユニットの縦断面図であり、（B）は、ホルダが閉じた状態の、処理ユニットの縦断面図である。

【図 8】 （A）は、第 1 実施例にしたがう検体注入装置を示す図であり、（B）は、第 2 実施例にしたがう検体注入装置を示す図である。

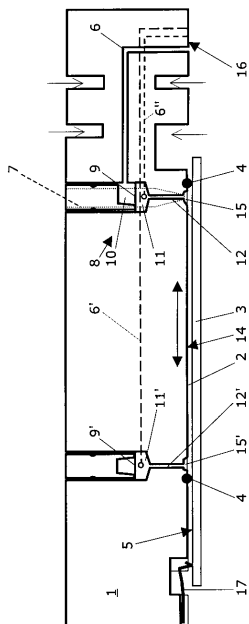
【図 9】 （A）は、検体液体のピペット採取時の、2 部分弁を有する、第 3 実施例にしたがう検体注入装置を示し、（B）は、第 1 弁部分下降時の、第 3 実施例にしたがう検体注入装置を示し、（C）は、第 2 弁部分上昇時の、第 3 実施例にしたがう検体注入装置を示す。

【符号の説明】

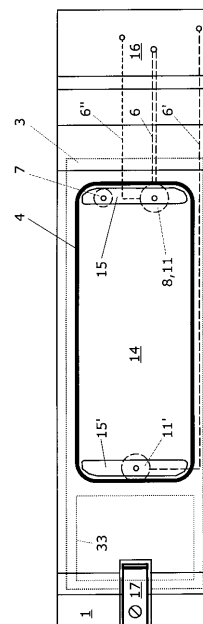
1 装置、 2 交雑室、 3 スライド、 4 環状シール面、 5 表面、 6、6'、6'' 媒体ライン、 7 検体供給ライン、 8 媒体分離攪拌装置、 9、9'、9'' 膜、 10 圧力室、 11、11'、11'' 攪拌室、 12、12'、12'' 攪拌ライン、 14 表面、 15、15'、15'' 横方向の流れチャンネル、 18 小規模処理ユニット、 19 4 個組、 20 温度制御プレート、 21 フレーム、 22 接続プレート、 23、23'、23'' ユニット・ライン、 24 縦壁、 25 横壁、 26 中間壁、 27 開口部、 28 ショルダー、

29 バネ要素、 35 ベースプレート、 36 ホルダ、 37 シート、 38 システム、 39 中央制御装置、 40 モニター、 41 貯蔵所、 42 検体受容器、 43 浮きボール、 44 シール膜、 45 真空接続器。

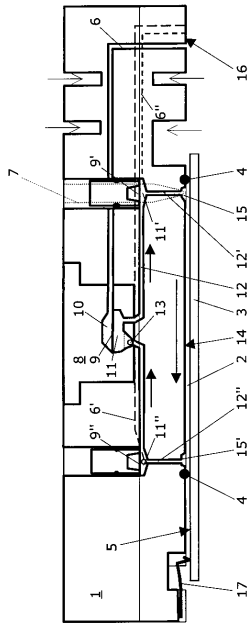
【図 1】



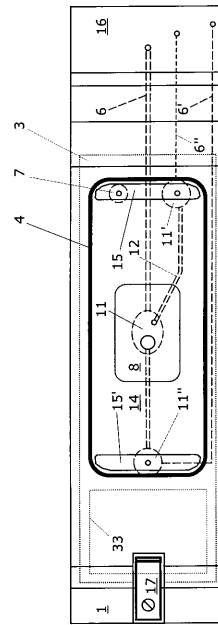
【図 2】



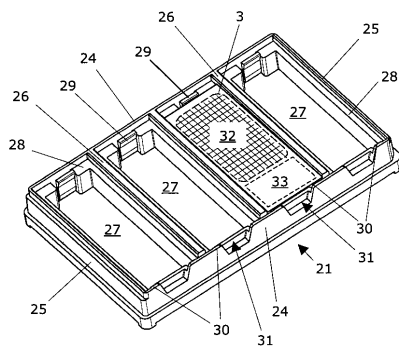
【図 3】



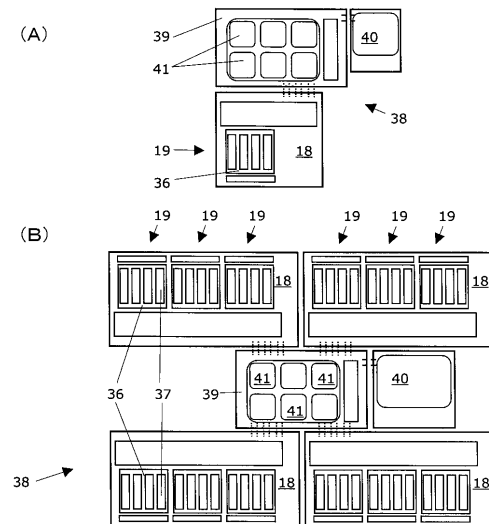
【図 4】



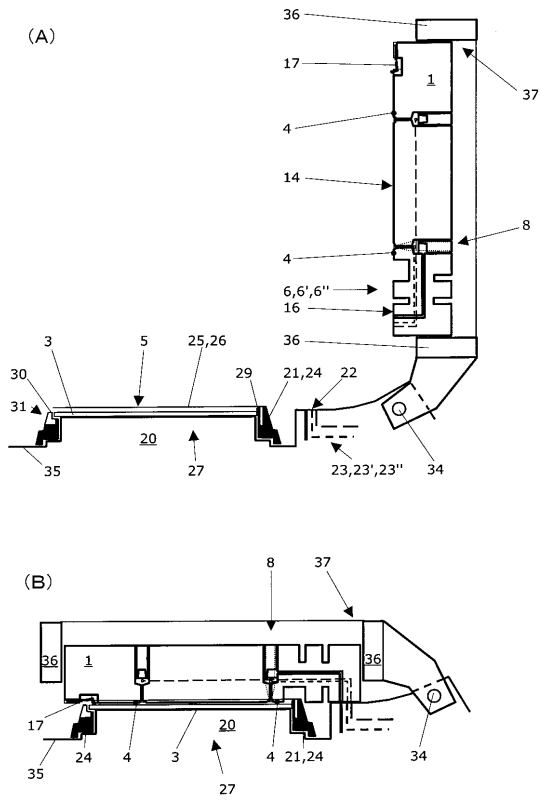
【図 5】



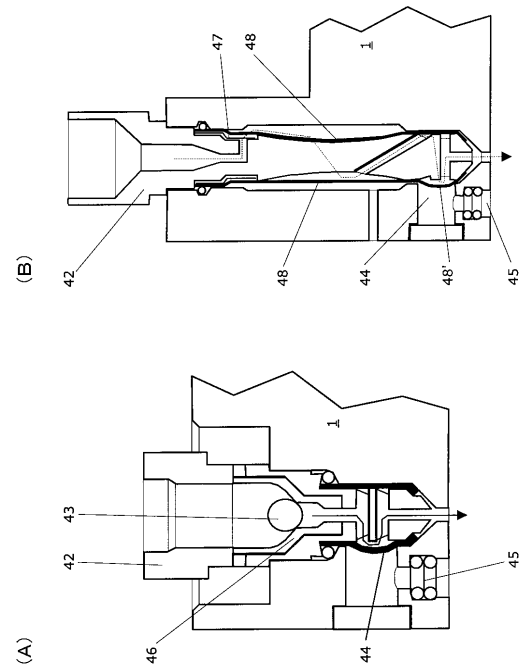
【図 6】



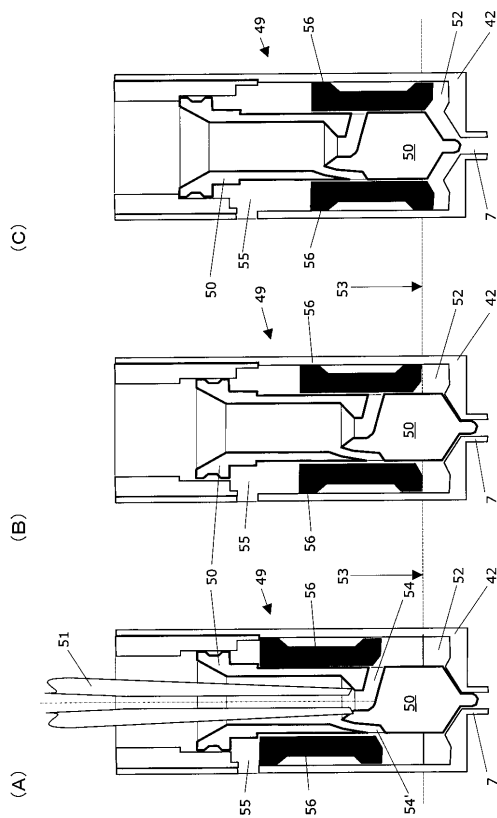
【図 7】



【図 8】



【図 9】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
G 0 1 N 37/00 1 0 2

- (72)発明者 ギュエルギー・ヴェンツェル
オーストリア、アー - 5 2 0 1 ゼーキルヒェン、レーマーヴェーク 6 番
(72)発明者 アントン・マテス
ドイツ連邦共和国デー - 8 3 3 6 4 ノイキルヒェン、オーバーヴルツェン 1 6 番
(72)発明者 ヴァルトラウト・ラムブレヒト
オーストリア、アー - 5 0 2 0 ザルツブルク、ヴァーギンガーシュトラッセ 1 9 / 2 8 番

審査官 竹中 靖典

- (56)参考文献 特開平 1 0 - 1 8 5 9 2 9 (J P , A)
特開 2 0 0 1 - 0 0 3 8 5 6 (J P , A)
国際公開第 0 0 / 0 0 9 6 5 0 (W O , A 1)
国際公開第 0 1 / 0 3 0 4 8 9 (W O , A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

G01N 33/53
C12M 1/00
G01N 1/00
G01N 1/28
G01N 37/00