

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

貯留部及び液滴形成流路を有する検体処理チップを用いて検体中の対象成分を処理するための検体処理方法であって、

前記対象成分と、前記対象成分を 1 分子毎又は 1 個毎に液滴中に包含させるための所定量の希釈液との混合液を貯留部に貯留し、

前記貯留部内の前記混合液を加熱し、前記貯留部内に熱対流を生じさせて前記対象成分と前記希釈液とを混合し、

前記液滴形成流路において、希釈された前記対象成分と、前記対象成分と反応する試薬とを含む液滴を分散媒体中に形成する、検体処理方法。

10

【請求項 2】

平板状の前記検体処理チップの主平面における長手方向または短手方向のいずれかを重力方向に一致させた状態で、前記貯留部内の前記混合液を加熱して前記貯留部内に熱対流を生じさせる、請求項 1 に記載の検体処理方法。

【請求項 3】

前記貯留部のうち、重力方向の下側部分の前記混合液を加熱することにより、前記貯留部内に熱対流を生じさせるための温度分布を形成する、請求項 2 に記載の検体処理方法。

【請求項 4】

平板状の前記検体処理チップの主平面における長手方向または短手方向のいずれか一方を重力方向に一致させた状態で、重力方向に沿う方向を前記貯留部の縦方向とし、前記長手方向または前記短手方向のいずれか他方に沿う方向を前記貯留部の横方向とした場合に、

20

前記混合液が前記貯留部に占める縦方向の長さと、前記混合液が前記貯留部に占める横方向の長さとのアスペクト比が、0.1 以上 10 以下となる所定量の混合液を、前記貯留部に貯留する、請求項 2 または 3 に記載の検体処理方法。

【請求項 5】

前記混合液を 50℃以上 85℃以下の温度に加熱して前記貯留部内に熱対流を発生させる、請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載の検体処理方法。

【請求項 6】

10 分未満の所定時間の間、前記混合液を加熱することにより、前記対象成分と前記希釈液との混合を完了させる、請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載の検体処理方法。

30

【請求項 7】

検体処理装置に設置され、前記検体処理装置により供給される検体中の対象成分を処理するための検体処理チップであって、

前記対象成分と、前記対象成分を 1 分子毎又は 1 個毎に液滴中に包含させるための所定量の希釈液との混合液を貯留するための貯留部を有し、前記検体処理装置に配置された加熱部により発生する熱によって前記貯留部内に熱対流を生じさせ、前記対象成分と前記希釈液とを混合するための希釈流路と、

前記希釈流路において希釈された前記対象成分と、前記対象成分と反応する試薬とを含む液滴を分散媒体中に形成するための液滴形成流路と、を備える、検体処理チップ。

40

【請求項 8】

前記希釈流路および前記液滴形成流路がそれぞれ形成された複数の流体モジュールと、前記複数の流体モジュールが配置される基板と、

前記基板に配置された各々の前記流体モジュールを接続し、前記希釈流路から前記液滴形成流路に希釈された前記対象成分を移動させるための接続流路とを備える、請求項 7 に記載の検体処理チップ。

【請求項 9】

前記基板の厚さは、0.1 mm 以上 5 mm 以下である、請求項 8 に記載の検体処理チップ。

【請求項 10】

50

直列に接続された複数の前記希釈流路を備え、

前段の前記希釈流路で希釈された前記対象成分と前記希釈液との混合液のうち、所定量の混合液が後段の前記希釈流路に供給される、請求項 7～9 のいずれか 1 項に記載の検体処理チップ。

【請求項 11】

前記複数の希釈流路は、全体として、個々の前記希釈流路の希釈倍率を乗じて得られる希釈倍率で前記対象成分を希釈する、請求項 10 に記載の検体処理チップ。

【請求項 12】

前記複数の希釈流路は、全体として、 10^3 倍以上 10^7 倍以下の希釈倍率で前記対象成分を希釈する、請求項 10 または 11 に記載の検体処理チップ。

10

【請求項 13】

前記希釈流路は、25倍以上1500倍以下の希釈倍率で前記対象成分を希釈する、請求項 7～12 のいずれか 1 項に記載の検体処理チップ。

【請求項 14】

前記希釈流路は、前記基板の主表面に沿って延びるように形成されており、前記貯留部に液体を供給するための第 1 流路を含み、

前記貯留部は、前記主表面に沿う方向において、前記第 1 流路の流路幅に対して前記貯留部の流路幅が拡大する形状を有している、請求項 8 に記載の検体処理チップ。

【請求項 15】

前記貯留部は、前記主表面の長手方向に沿う前記貯留部の第 1 長さと短手方向に沿う第 2 長さとのアスペクト比が、0.1 以上 10 以下となる形状を有する、請求項 14 に記載の検体処理チップ。

20

【請求項 16】

前記希釈流路は、前記貯留部内の液体を前記液滴形成流路に送り出すための第 2 流路をさらに含み、

前記第 2 流路は、前記貯留部の最大流路幅よりも小さい流路幅を有する、請求項 7～15 のいずれか 1 項に記載の検体処理チップ。

【請求項 17】

前記液滴形成流路は、前記対象成分と前記試薬との混合液が流れる第 1 チャンネルと、前記混合液に対して非混和性を有する前記分散媒体が流れる第 2 チャンネルと、前記第 1 チャンネルと前記第 2 チャンネルとが交わる交差部分とを含む、請求項 7～16 のいずれか 1 項に記載の検体処理チップ。

30

【請求項 18】

前記希釈流路は、シクロオレフィンポリマーまたはシクロオレフィンコポリマーにより形成されている、請求項 7～17 のいずれか 1 項に記載の検体処理チップ。

【請求項 19】

前記希釈流路と前記液滴形成流路とは、互いに異なる材料により形成された前記流体モジュールにそれぞれ設けられている、請求項 8 に記載の検体処理チップ。

【請求項 20】

前記対象成分は、核酸であり、

40

前記検体処理装置により供給される検体中の前記核酸を、所定量以上の前記液滴を形成するのに必要な数まで増幅するための第 1 流路をさらに備え、

前記希釈流路は、前記第 1 流路により増幅された前記核酸と所定量の前記希釈液とを混合する、請求項 7～19 のいずれか 1 項に記載の検体処理チップ。

【請求項 21】

前記対象成分は、核酸であり、

前記液滴形成流路により形成された前記液滴中の前記核酸を増幅するための第 2 流路と、

前記第 2 流路による前記核酸の増幅産物がプライマーに結合した担体を含む前記液滴と、前記液滴を破壊するための試薬とを混合し、前記液滴を破壊するための第 3 流路と、を

50

さらに備える、請求項 7～20 のいずれか 1 項に記載の検体処理チップ。

【請求項 22】

破壊された前記液滴から取り出された前記担体を集めるための第 4 流路と、
集められた前記担体上の前記増幅産物と標識物質とを反応させるための第 5 流路と、を
さらに備える、請求項 21 に記載の検体処理チップ。

【請求項 23】

請求項 7～22 のいずれかに記載の検体処理チップを用いて、検体中の対象成分を処理
するための検体処理装置であって、

前記検体処理チップが設置される設置部と、

前記対象成分を含む液体と、前記対象成分を希釈するための希釈液とを前記検体処理チ
ップに供給して移送するための送液部と、

前記検体処理チップ内の貯留部に供給された前記対象成分と前記希釈液との混合液を加
熱して、前記貯留部内に熱対流を生じさせるための加熱部とを備える、検体処理装置。

【請求項 24】

前記加熱部は、前記検体処理チップの前記貯留部の一部を部分的に加熱することにより
、前記貯留部内に熱対流を生じさせるための温度分布を形成する、請求項 23 に記載の検
体処理装置。

【請求項 25】

前記加熱部は、前記貯留部のうち、重力方向下側の略半分を加熱する、請求項 24 に記
載の検体処理装置。

【請求項 26】

前記設置部は、平板状の前記検体処理チップの主平面における長手方向または短手方向
のいずれかを重力方向に一致させた状態で、前記検体処理チップを保持するように構成さ
れている、請求項 23～25 のいずれか 1 項に記載の検体処理装置。

【請求項 27】

前記加熱部は、50℃以上 85℃以下の温度に発熱して、前記混合液を加熱する、請求
項 23～26 のいずれか 1 項に記載の検体処理装置。

【請求項 28】

前記加熱部は、10 分未満の所定時間の間、前記混合液を加熱することにより、熱対流
による前記対象成分と前記希釈液との混合を完了させる、請求項 23～27 のいずれか 1
項に記載の検体処理装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

検体処理チップを用いて複数の成分を混合する技術がある（たとえば、特許文献 1 参照
）

【背景技術】

【0002】

上記特許文献 1 は、検体処理チップの送液チャンネルに複数の成分を注入し、送液チャネ
ル内で複数の成分を混合する技術を開示する。複数の成分は、送液チャンネルとよばれる流
路内で搬送される過程で混合される。

【0003】

検体処理チップを用いて複数の成分を混合する技術は、例えば、処理対象の成分を希釈
するために、対象成分と希釈液とを混合するために用いられる。近年、検体中の対象成分
を、1 分子毎又は 1 個毎に検出する技術（以下、「デジタル検出」という）が求められて
いる。対象成分は、例えば、核酸、タンパク質、細胞などである。デジタル検出では、例
えば、対象成分を 1 分子毎又は 1 個毎に 1 つの液滴内に包含させる。このことは、個々の
液滴により構成される単位領域内に対象成分を 1 分子又は 1 個ずつ配置することから、対
象成分を 1 分子毎又 1 個毎に「区画化」とするという。対象成分を 1 分子毎又は 1 個毎に区
画化するためには、対象成分を高い希釈倍率で希釈することが求められる。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

【特許文献1】米国特許発明第6517234号明細書

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

上記特許文献1では、複数の成分を流路内で搬送させながら混合しているため、複数の成分を十分均一に混合するためには、流路の構造や、混合する成分または液体の搬送制御が複雑となる。そのため、検体処理チップを用いてデジタル検出を実行するための処理を行うために、流路構造や対象成分および希釈液の搬送制御を複雑化せずに、対象成分および希釈液を混合することが望まれている。

10

【課題を解決するための手段】

【0006】

この発明の第1の局面による検体処理方法は、貯留部及び液滴形成流路を有する検体処理チップを用いて検体中の対象成分を処理するための検体処理方法であって、対象成分と、対象成分を1分子毎又は1個毎に液滴中に包含させるための所定量の希釈液との混合液を貯留部に貯留し、貯留部内の混合液を加熱し、貯留部内に熱対流を生じさせて対象成分と希釈液とを混合し、液滴形成流路において、希釈された対象成分と、対象成分と反応する試薬とを含む液滴を分散媒体中に形成する。

20

【0007】

この発明の第2の局面による検体処理チップは、検体処理装置に設置され、検体処理装置により供給される検体中の対象成分を処理するための検体処理チップであって、対象成分と、対象成分を1分子毎又は1個毎に液滴中に包含させるための所定量の希釈液との混合液を貯留するための貯留部を有し、検体処理装置に配置された加熱部により発生する熱によって貯留部内に熱対流を生じさせ、対象成分と希釈液とを混合するための希釈流路と、希釈流路において希釈された対象成分と、対象成分と反応する試薬とを含む液滴を分散媒体中に形成するための液滴形成流路と、を備える。

【0008】

この発明の第3の局面による検体処理装置は、上記第2の局面による検体処理チップを用いて、検体中の対象成分を処理するための検体処理装置であって、検体処理チップが設置される設置部と、対象成分を含む液体と、対象成分を希釈するための希釈液とを検体処理チップに供給して移送するための送液部と、検体処理チップ内の貯留部に供給された対象成分と希釈液との混合液を加熱して、貯留部内に熱対流を生じさせるための加熱部とを備える。

30

【発明の効果】

【0009】

検体処理チップを用いてデジタル検出を実行するための処理を行う場合にも、流路構造や対象成分および希釈液の搬送制御を複雑化せずに、対象成分および希釈液を混合することができる。

40

【図面の簡単な説明】

【0010】

【図1】検体処理チップの概要を説明するための図である。

【図2】検体処理装置の概要を説明するための図である。

【図3】検体処理チップの構成例を示した斜視図である。

【図4】検体処理チップの基板の構成例を示した平面図である。

【図5】流体モジュールの構成例を示した平面図である。

【図6】基板への流体モジュールの配置例を示した模式的な平面図である。

【図7】基板への流体モジュールの配置例を示した模式的な縦断面図である。

【図8】検体処理チップの第1の変形例を示した縦断面図である。

50

- 【図 9】 検体処理チップの第 2 の変形例を示した縦断面図である。
- 【図 10】 検体処理装置の構成例を示したブロック図である。
- 【図 11】 バルブの構成例を示した断面図である。
- 【図 12】 液体リザーバーの構成例を示した縦断面図である。
- 【図 13】 液体リザーバー用の蓋の第 1 の構成例を示した縦断面図である。
- 【図 14】 液体リザーバー用の蓋の第 2 の構成例を示した縦断面図である。
- 【図 15】 設置部の蓋の第 1 の構成例を示した縦断面図である。
- 【図 16】 設置部の蓋の第 2 の構成例を示した縦断面図である。
- 【図 17】 コネクタの第 1 の構成例を示した縦断面図である。
- 【図 18】 コネクタの第 2 の構成例を示した縦断面図である。 10
- 【図 19】 コネクタの第 3 の構成例を示した模式図である。
- 【図 20】 固定器具の構成例を示した分解図である。
- 【図 21】 検体処理チップを固定した状態の固定器具を示した図である。
- 【図 22】 図 21 における検体処理チップの第 2 面側の図 (A) および第 1 面側の図 (B) である。
- 【図 23】 各種ユニットの設置例を示した模式図である。
- 【図 24】 固定器具におけるヒーターユニットの配置例を示す図 (A)、設置部におけるヒーターユニットの配置例を示す模式的な断面図 (B)、希釈流路に対する加熱部 (ヒーターユニット) の配置例を示す模式図 (C) である。
- 【図 25】 固定器具における検出ユニットの配置例を示す図 (A) および設置部における検出ユニットの配置例を示す模式的な断面図 (B) である。 20
- 【図 26】 固定器具における磁石ユニットの配置例を示す図 (A) および設置部における検出ユニットの配置例を示す模式的な断面図 (B) である。
- 【図 27】 制御部によるバルブの開閉制御の一例を示したフローチャートである。
- 【図 28】 制御部によるバルブの開閉タイミングの制御の一例を示したフローチャートである。
- 【図 29】 制御部による液体リザーバーへの液体の格納処理の一例を示したフローチャートである。
- 【図 30】 エマルジョン PCR アッセイの一例を示すフローチャートである。
- 【図 31】 エマルジョン PCR アッセイにおける処理の進行過程を説明する図である。 30
- 【図 32】 エマルジョン PCR アッセイに用いられる検体処理チップの構成例を示す図である。
- 【図 33】 第 1 流路の構成例を示す図である。
- 【図 34】 希釈流路の構成例 (A)、(B)、(C)、(D) を示す図である。
- 【図 35】 希釈流路に対する加熱部の配置例 (A)、(B)、(C)、(D) を示す図である。
- 【図 36】 希釈流路の熱対流による混合の実験例を説明するための図である。
- 【図 37】 希釈流路の熱対流による混合に関する第 1 のシミュレーションを説明するための図 (A) および (B) である。
- 【図 38】 第 1 のシミュレーションに用いた貯留部の寸法を説明するための図 (A)、(B)、(C) である。 40
- 【図 39】 第 1 のシミュレーションに用いた貯留部の加熱領域を示した図 (A)、(B) である。
- 【図 40】 貯留部の実施例 1 および比較例 1 のシミュレーション結果を示す図である。
- 【図 41】 貯留部の実施例 2 および比較例 2 のシミュレーション結果を示す図である。
- 【図 42】 第 2 のシミュレーションに用いた貯留部 (No. 1 ~ No. 6) の条件設定を示す図である。
- 【図 43】 第 2 のシミュレーションの結果 (No. 1 ~ No. 6) を示す図である。
- 【図 44】 希釈流路の他の構成例を示す図である。
- 【図 45】 液滴形成流路の構成例を示す図である。 50

【図４６】エマルジョンが形成される交差部分の第１の例を示した拡大図である。

【図４７】エマルジョンが形成される交差部分の第２の例を示した拡大図である。

【図４８】第２流路の構成例を示す図である。

【図４９】第３流路の構成例を示す図である。

【図５０】第４流路の構成例を示す図である。

【図５１】第４流路により磁性粒子を洗浄・濃縮する動作例を示す図である。

【図５２】第５流路の構成例を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【００１１】

以下、実施形態を図面に基づいて説明する。

10

【００１２】

〔検体処理チップの概要〕

図１を参照して、本実施形態による検体処理チップの概要について説明する。

【００１３】

本実施形態による検体処理チップ１００は、検体処理装置５００（図２参照）に設置され、検体処理装置５００により供給される検体中の対象成分を処理するためのチップである。検体処理チップ１００は、対象成分を含む液体を受け入れ可能に構成されており、検体処理装置５００にセットされることにより、検体処理装置５００による検体処理を行えるようにするためのカートリッジ型のチップである。また、検体処理チップ１００は、後述するように、所望の処理工程を実施するための微細な流路が形成されたマイクロ流体チップである。流路は、たとえば、断面寸法（幅、高さ、内径）が $0.1\mu\text{m}\sim 1000\mu\text{m}$ のマイクロ流路である。

20

【００１４】

検体処理チップ１００は、検体中の対象成分を１分子毎又は１個毎に検出するための所定の検体処理を実施するように構成されている。対象成分は、例えば、核酸または細胞などである。検体処理チップ１００には、患者から採取された体液や血液（全血、血清または血漿）などの液体、または、採取された体液や血液に所定の前処理を施して得られた液体が検体として注入される。たとえば、血液などから所定の前処理によって核酸を抽出した抽出液が検体処理チップ１００に注入される。対象成分の抽出を検体処理チップ１００の内部で行ってもよい。

30

【００１５】

検体処理チップ１００に注入された対象成分を含む液体は、検体処理装置５００によって検体処理チップ１００内を送液される。対象成分を含む液体が送液される過程で、複数の工程による処理が所定の順序で実施される。複数の処理工程の結果、検体処理チップ１００内では、対象成分を検出するのに適した測定用試料が生成される。

【００１６】

検体処理チップ１００は、希釈流路１７０と、液滴形成流路１１０とを備える。希釈流路１７０と、液滴形成流路１１０とは、この順序で対象成分１０を含む液体が供給されるように直列的に配列されている。なお、希釈流路１７０と、液滴形成流路１１０との間に、別の流路が介在してもよい。

40

【００１７】

検体処理チップ１００の流路は、検体処理チップ１００の入口部分から注入された液体を流すことができればどのような構造であってもよい。流路は、たとえば検体処理チップ１００を構成する基板の表面に形成された溝、または基板の内部に形成された空間として形成される。また、たとえば個々の流路が形成された流体モジュールを基板に取り付けることによって、各流路を備えた検体処理チップ１００が構成されてもよい。

【００１８】

流路は、その流路内で行う処理に応じた形状を有する。流路は、その流路内で行う処理に応じた流路幅、流路高さあるいは流路深さ、流路長さ、容積を有するように形成される。流路は、たとえば細長い管状の通路あるいはチャンネルにより構成される。チャンネルは、

50

直線状、曲線状、ジグザグ形状などの形状とすることができる。後述するが、流路は、たとえば流路幅や高さなどの流路寸法が変化する形状（図33参照）、流路の一部または全部が検体処理チップ100の表面に沿って平面状に広がる形状（図50参照）、流入する液体を貯留可能な形状などであってもよい。

【0019】

対象成分である核酸10に対してデジタル検出を実行する場合、対象成分である核酸10の希釈が要求される場合がある。希釈流路170は、デジタル検出のために、対象成分である核酸10を希釈液18により希釈する。検体処理チップ100でデジタル検出を実行するため、希釈流路170は、対象成分である核酸10を、たとえば約1000倍から数万倍あるいは数百万倍の希釈倍率で希釈する。微細なマイクロ流路によって構成されるマイクロ流体チップにおいて、流路の構造や、対象成分10と希釈液18の搬送制御が複雑となる場合には、デジタル検出を実行するための上記希釈倍率を達成することは難しい。

10

【0020】

希釈液18により対象成分10を希釈する場合、対象成分10と希釈液18との混合液中で、対象成分10が十分に混合され分散していることが望ましい。希釈流路170は、貯留部173を有し、検体処理装置500に配置された加熱部560により発生する熱によって貯留部173内に熱対流を生じさせ、対象成分10と希釈液18とを混合するように構成されている。この他、希釈流路170は、貯留部173に液体を供給する流路、貯留部173から液体を送り出す流路を含むことができる。

20

【0021】

貯留部173は、対象成分10と、対象成分10を1分子毎又は1個毎に液滴中に包含させるための所定量の希釈液18との混合液を貯留するように構成されている。対象成分10が所定量の希釈液18と混合されることで、対象成分が限界希釈され、統計学的に、液滴形成流路110において形成される個々の液滴14中对象成分10が1分子毎又は1個毎に包含されていると言える状態となる。ある濃度に希釈した場合の、液滴14に包含される対象成分10の分子数または個数は、統計学的にはポアソン分布に従い、確率的に算出することが可能である。貯留部173によって対象成分10が予め算出された希釈倍率に希釈された場合でも、個々の液滴14に包含される対象成分10の数は、0個、1個または複数個の場合がある。しかし、液滴形成流路110において形成される多数の液滴14の各々が包含する対象成分10の数が、たとえば平均して0より大きく1以下になるとき、統計学的には対象成分10を包含する液滴14の大多数が1分子又は1個の対象成分10を含む。

30

【0022】

貯留部173は、デジタル検出を実行するための希釈倍率を達成可能な希釈液量に対応する容量を有する。貯留部173は、たとえば矩形やひし形、円形状、楕円形状といった簡易な形状である。これにより貯留部173内の広い範囲にわたる熱対流を容易に発生させることができる。貯留部173には、流路中の強制流れによって複数成分を混合する場合に採用される蛇行形状の流路のような複雑な構造は要しない。希釈流路170は、貯留部173内に希釈液18と対象成分である核酸10とを貯留した状態で、熱対流によって核酸10と希釈液18とを混合する。そのため、対象成分10と希釈液18とを搬送するために複雑な制御は要しない。

40

【0023】

液滴形成流路110は、希釈流路170において希釈された対象成分10と、対象成分10と反応する試薬11とを含む液滴14を分散媒体15中に形成するように構成されている。これにより、液滴形成流路110は、対象成分10を統計学的に1分子毎又は1個毎に液滴14中に包含させる。

【0024】

たとえば、対象成分10が核酸である場合、核酸10は、希釈流路170で希釈されて、液滴形成流路110に注入される。対象成分である核酸10が希釈流路170において

50

希釈されているため、核酸 10 が液滴 14 に包含される場合、液滴 14 内には対象成分である核酸 10 の 1 分子のみが液滴 14 に包含される。なお、対象成分である核酸 10 が希釈流路 170 で希釈されているため、液滴形成流路 110 で形成される全ての液滴 14 に核酸 10 が包含されるとは限らない。例えば、核酸 10 は、液滴形成流路 110 で形成される全液滴 14 のうちの約 20% の液滴 14 に包含され、核酸 10 と担体 13 の双方を包含する液滴 14 は、液滴形成流路 110 で形成される全液滴 14 の約 5% 以下である。

【0025】

たとえば、対象成分と試薬との混合液は水系であり、分散媒体 15 は油系である。分散媒体 15 には、たとえば混合液に対して非混和性を有するオイルなどの液体が用いられる。液滴形成流路 110 では、たとえば、分散媒体 15 の流れ方向と交差する方向から混合液が供給され、混合液の流れが分散媒体 15 の流れによってせん断されることにより、分散媒体 15 中に混合液の液滴 14 が形成される。液滴形成流路 110 では、分散媒体 15 の流れの中に微量の混合液を間欠的に供給して液滴 14 を形成してもよい。液滴形成流路 110 では、混合液の液滴 14 が分散媒体 15 中に分散されたエマルジョンが形成される。

10

【0026】

対象成分 10 が核酸である場合、液滴形成流路 110 は、対象成分である核酸 10、核酸 10 の増幅反応のための試薬 11、及び、核酸 10 と結合するプライマー 12 が付加された担体 13 の混合液を含む液滴 14 を分散媒体 15 中に形成する。たとえば、液滴形成流路 110 には、核酸 10 を含む液体、増幅反応のための試薬 11 および担体 13 を含む液体が、それぞれ供給され、液滴形成流路 110 内で混合される。これらの液体は、混合液の状態で液滴形成流路 110 に供給されてもよい。増幅反応のための試薬 11 は、DNA ポリメラーゼなどの PCR (Polymerase Chain Reaction) に必要な物質を含んでいる。担体 13 には、非磁性の粒子または磁性粒子を用いることができる。

20

【0027】

液滴形成流路 110 において形成された液滴 14 は、デジタル検出を実行するための処理を行う外部装置に移送するために、検体処理チップ 100 から排出されてもよいし、検体処理チップ 100 内の他の流路に移送されてもよい。デジタル検出を実行するための処理の一例として、液滴形成流路 110 で形成された液滴 14 中の核酸 10 を液滴 14 内で増幅するための PCR 処理、核酸 10 の増幅産物がプライマー 12 に結合した担体 13 を含む液滴 14 を破壊する処理、破壊された液滴 14 から取り出された担体 13 を集めて、集められた担体 13 上の増幅産物と、増幅産物を検出するための標識物質とを反応させるハイブリダイゼーション処理、などが順次行われる。標識物質は、検出対象の DNA に特異的に結合するように設計され、光学的信号として蛍光を発する物質である。この場合、レーザー照射によって発生した蛍光を検出器によって検出するフローサイトメトリー法などを用いて、標識に基づく核酸の検出が可能である。

30

【0028】

検体処理チップ 100 は、これらの各処理を実施するための流路をさらに備えていてもよい。その場合、デジタル検出を実行するための一連の検体処理の大部分または全部を、検体処理チップ 100 によって実施できるようになる。

40

【0029】

本実施形態の検体処理チップ 100 および検体処理方法において、希釈流路 170 の貯留部 173 では、熱対流によって対象成分 10 と希釈液 18 とを混合するので、たとえば矩形やひし形といった簡易な形状に形成できる。そのため、貯留部 173 に蛇行形状の流路のような複雑な構造は要しない。希釈流路 170 は、貯留部 173 内に希釈液 18 と対象成分 10 とを貯留した状態で、熱対流によって対象成分 10 と希釈液 18 とを混合するため、対象成分 10 と希釈液 18 とを搬送するために複雑な制御は要しない。その結果、検体処理チップ 100 を用いてデジタル検出を実行するための処理を行う場合にも、流路構造や対象成分 10 および希釈液 18 の搬送制御を複雑化せずに、対象成分 10 および希

50

积液 18 を混合することができる。

【0030】

[検体処理装置の概要]

次に、本実施形態による検体処理装置の概要について説明する。

【0031】

検体処理装置 500 は、検体処理チップ 100 を用いて検体中の対象成分を処理するための検体処理装置である。

【0032】

検体処理装置 500 は、検体処理チップ 100 が設置される設置部 510 と、送液部 520 と、加熱部 560 とを備える。

10

【0033】

設置部 510 は、検体処理チップ 100 に対応させた形状に形成され、検体処理チップ 100 を支持する。設置部 510 は、検体処理チップ 100 の流路との接続や、検体処理チップ 100 内での各種処理工程に用いるユニットを設置するため、検体処理チップ 100 の主表面および裏面の少なくとも一方を開放するような構造を有する。

【0034】

送液部 520 は、核酸 10 などの対象成分を含む液体と、対象成分 10 を希釈するための希釈液 18 とを検体処理チップ 100 に供給して移送する機能を有する。送液部 520 は、たとえば、ポンプおよびバルブの組み合わせにより構成され、圧力により検体処理チップ 100 内の液体を移送する。これにより、送液部 520 は、貯留部 173 内に対象成分 10 と希釈液 18 とを供給した後で貯留部 173 内に保持させ、熱対流による混合が完了するまでの間、対象成分 10 と希釈液 18 との混合液を貯留部 173 内に保持できる。

20

【0035】

送液部 520 は、対象成分 10 を含む液体および希釈液 18 を供給するだけでなく、たとえば検体処理チップ 100 内で使用される各種の試薬を検体処理チップ 100 に供給する。送液部 520 は、たとえば、核酸を含む液体を収容するリザーバーや、希釈液 18 を含む各種の試薬を収容するリザーバーと接続され、液体および試薬の供給を行う。

【0036】

また、送液部 520 は、陽圧の供給によって検体処理チップ 100 内の液体を工程の順序に従って進めたり、検体処理チップ 100 内から液体を排出させたりできる。送液部 520 は、陰圧の供給によって検体処理チップ 100 の液体を移送したり、排出させたりしてもよい。

30

【0037】

送液部 520 の制御は、たとえば、液体の供給経路に設けた流量センサや圧力センサなどにより、送液部 520 の供給圧力を制御することにより行う。送液部 520 にシリンジポンプやダイヤフラムポンプなどの定量ポンプが用いられる場合などには、流量センサは必ずしも必要でない。

【0038】

加熱部 560 は、検体処理チップ 100 内の貯留部 173 に供給された対象成分 10 と希釈液 18 との混合液を加熱する。加熱部 560 は、貯留部 173 内の混合液を加熱して、相対的に暖かい領域と相対的に冷たい領域とができるように温度分布を形成する。貯留部 173 内の混合液中に温度分布が形成されることにより、加熱部 560 は、貯留部 173 内に熱対流を生じさせる。混合液の熱対流によって、対象成分 10 と希釈液 18 との混合が促進される。

40

【0039】

加熱部 560 は、たとえば電熱線などの電気エネルギーを熱エネルギーに変換する熱電素子を備え、加熱部 560 自体が発熱して検体処理チップ 100 を加熱する。加熱部 560 は、たとえば光または電磁気などを利用して検体処理チップ 100 あるいは貯留部 173 内の液体を加熱してもよい。加熱部 560 は、たとえば貯留部 173 の一部分を加熱することにより、貯留部 173 内の混合液中に温度分布を形成する。加熱部 560 自体が温

50

度分布を有している場合、加熱部 560 は、貯留部 173 の全部を加熱してもよい。

【0040】

検体処理チップ 100 において希釈処理および液滴形成処理以外の処理をさらに実施する場合、検体処理装置 500 は、実施する処理工程に用いる処理ユニットをさらに備えていてもよい。各種の処理工程に用いる処理ユニットとしては、たとえば、PCR 処理に際して液体の温度サイクルを制御するヒーターユニットまたは冷却ユニット、液体に磁力を作用させる磁石ユニット、液体の撮像を行うカメラユニットや検出ユニットなどである。これらの処理ユニットは、複数の流路の少なくともいずれかに対応して設けられ、対応する流路において処理工程を実施する際に作動するように構成される。その場合、デジタル検出を実行するための一連の検体処理の大部分または全部を、検体処理装置 500 によって実施できるようになる。

10

【0041】

検体処理装置 500 は、検体処理チップ 100 を用いて核酸検出のための一連の検体処理を実施する。すなわち、検体処理装置 500 は、送液部 520 により、希釈流路 170 に、対象成分 10 と希釈液 18 とを供給する。検体処理装置 500 は、加熱部 560 により貯留部 173 に熱を与えて、希釈流路 170 の貯留部 173 内に熱対流を発生させる。

【0042】

以上のように、本実施形態では、検体処理装置 500 は、貯留部 173 内に貯留された対象成分 10 および希釈液 18 の混合液を加熱する加熱部 560 を備えることにより、熱対流によって対象成分 10 と希釈液 18 とを混合させる。熱対流を利用して混合を行うため、希釈流路 170 の貯留部 173 を、たとえば矩形やひし形といった簡易な形状にすることができる。希釈流路 170 は、上記貯留部 173 内に希釈液 18 と対象成分 10 とを貯留した状態で、熱対流によって対象成分 10 と希釈液 18 とを混合するため、対象成分 10 と希釈液 18 とを搬送するために複雑な制御は要しない。その結果、検体処理チップ 100 を用いてデジタル検出を実行するための処理を行う場合にも、流路構造や対象成分 10 および希釈液 18 の搬送制御を複雑化せずに、対象成分 10 および希釈液 18 を混合することができる。

20

【0043】

[検体処理チップの構成例]

図 3 は、本実施形態の検体処理チップ 100 の構成例を示す。検体処理チップ 100 は、流体モジュール 200 と、基板 300 とを含む。基板 300 上には、流体モジュール 200 が設置される。流体モジュール 200 は、たとえば、希釈流路 170 と、液滴形成流路 110 とを備える。

30

【0044】

図 4 は、基板 300 の構成例を示す。基板 300 は、平板形状を有し、主表面である第 1 面 301 および第 2 面 302 (図 3 参照) を有する。検体処理チップ 100 は、基板 300 に平板状の流体モジュール 200 が設置された板状の部材である。基板 300 の第 1 面 301 は、検体処理チップ 100 の主表面といえることができる。以下、第 1 面 301 を「主表面 301」と言う場合がある。第 2 面 302 は、第 1 面 301 とは反対の面である。図 3 では図中の基板 300 の上面を第 1 面 301 としているが、第 1 面 301 が下面であってもよい。基板 300 は、剛性を有する材質で形成される。たとえば、基板 300 はガラスにより形成されている。これにより、処理工程に応じて流体モジュール 200 に供給する液体の圧力を高くする場合でも、基板 300 に十分な耐圧力性能を確保できる。基板 300 は、たとえば、長手方向 Y に延びる長辺と、短手方向 X に延びる短辺とを含む長方形形状を有する。

40

【0045】

基板 300 の厚さ d (図 3 参照) は、たとえば、0.1 mm 以上 5 mm 以下である。これにより、流体モジュール 200 に形成される流路の流路高さ (およそ 10 μm ~ 500 μm のオーダー) と比較して、基板 300 を十分大きな厚みを有するように形成できる。容易に、基板 300 に十分な耐圧力性能を確保する観点から、基板 300 の厚さ d は、1

50

mm以上5mm以下が好ましい。

【0046】

基板300は、たとえば、流体モジュール200に液体を注入するための貫通孔310を有する。貫通孔310は、基板300を厚み方向に貫通する貫通孔である。貫通孔310は、流体モジュール200の流路と接続される他、検体処理チップ100内に液体や試薬を供給するためのポート101（図7参照）や、検体処理チップ100内から液体を回収するためのポート102（図7参照）として機能できる。これにより、流路を形成した流体モジュール200よりも耐圧力性能を確保しやすい基板300を介して液体を注入できる。そのため、容易に、十分な圧力での液体注入が可能となる。

【0047】

なお、検体処理チップ100のポート101やポート102は、貫通孔310以外により構成されてもよい。たとえば、ポート101およびポート102は、流体モジュール200に形成されていてもよい。

【0048】

図4の例では、基板300は、4行×6列の貫通孔310を2組有する。基板300に貫通孔310を複数組設ける場合、流体モジュール200を、基板300上に複数列構成できる。この場合、1つの検体処理チップ100で、検体処理を並列実施できるようになる。基板300に設けられる貫通孔310の個数および組数は、図4の例に限定されない。基板300は、8行×6列の貫通孔310を1組有してもよい。

【0049】

貫通孔310は、たとえば、基板300上に所定のピッチで配置される。図4の例では、各貫通孔310は、縦方向のピッチV、横方向のピッチHで配列されている。この場合、流体モジュール200を、基板300上にピッチ単位の任意の位置に配置して、流路を任意の貫通孔310に接続できる。そのため、流体モジュール200の流路形状などの構造を変更する場合でも基板300側の構造を変更させる必要がなく、設計変更に対応できる。

【0050】

図5は、流体モジュール200の構成例を示す。この構成例では、流体モジュール200は、希釈流路170および液滴形成流路110を備え、第1流路160、第2流路120、第3流路130、第4流路140および第5流路150をさらに備えている。

【0051】

流体モジュール200は、検体や試薬等の液体が流れる流路であるチャネル201と、貫通孔310と接続する接続部202とを有する。接続部202は、液体をチャネル201に注入するため、もしくは、チャネル201から液体を吸い出すために用いられる。各流路は、これらのチャネル201と接続部202との組み合わせにより構成されている。流体モジュール200の詳細は後述する。

【0052】

接続部202は、基板300上に所定のピッチVおよびHで形成された貫通孔310に対応する位置に配置され、貫通孔310と接続する。すなわち、接続部202は、基板300の貫通孔310のピッチVおよびHの整数倍のピッチで、流体モジュール200上に配置される。チャネル201は、所定のピッチで配置された接続部202の間を接続するように配置される。

【0053】

図6および図7に、基板300への流体モジュール200の配置例を示す。図6の例では、流体モジュール200の接続部202は、それぞれ、基板300の対応する貫通孔310と位置が重なるように配置される。流体モジュール200の接続部202と基板300の貫通孔310とを対応させることにより、別個に形成された流体モジュール200と基板300とを接合する場合でも、容易に、それぞれの接続部202と、対応する貫通孔310とを、まとめて接続させることができる。

【0054】

貫通孔 310 は、基板 300 上に配置される各種流体モジュール 200 と接続するために必要な位置にのみ形成されていてもよい。図 6 の例では、たとえば、流体モジュール 200 の接続部 202 a ~ 202 m に対応して、実線で示した貫通孔 310 a ~ 310 m の位置にそれぞれ貫通穴が形成されている。これにより、基板 300 の構造をさらに簡素化できる。図 4 に示したように基板 300 の全体に所定のピッチで貫通孔 310 を形成してもよい。

【0055】

流体モジュール 200 は、たとえば、基板 300 と固相接合により接続される。固相接合は、たとえば、接合面をプラズマ処理して OH 基を形成し、接合面同士を水素結合により接合する方法や、真空圧接などの方法を採用することができる。固相接合により、流体モジュール 200 と基板 300 とを強固に接合できる。これにより、流体モジュール 200 に供給する液体の圧力を高くする場合でも、基板 300 に十分な耐圧力性能を確保できる。なお、流体モジュール 200 は、接着剤等によって基板 300 と接続されてもよい。

【0056】

基板 300 は、複数の工程の少なくとも 1 つで用いられる検査用の液体を検体処理チップ 100 に注入するための貫通孔 310 を含むことができる。液体を注入するための貫通孔 310 は、基板 300 に配置された流体モジュール 200 の少なくとも 1 つの接続部 202 と接続される。

【0057】

図 6 および図 7 の例では、基板 300 の貫通孔 310 a ~ 310 j、310 l および 310 m が、液体を注入するためのポート 101 として機能する。貫通孔 310 a ~ 310 j、310 l および 310 m は、流体モジュール 200 の接続部 202 a ~ 202 j、202 l および 202 m と、それぞれ接続している。貫通孔 310 k が、流体モジュール 200 の接続部 202 k と接続し、液体を回収するためのポート 102 として機能する。

【0058】

検体や試薬は、コネクタ 400（図 7 参照）等の治具を介してポート 101 として機能する貫通孔 310 に注入される。コネクタ 400 等の治具は、貫通孔 310 の流体モジュール 200 側の端部とは反対側の端部に接続される。すなわち、コネクタ 400 等の治具は、流体モジュール 200 が配置された基板 300 の第 1 面 301 とは反対の第 2 面 302 に設置される。

【0059】

希釈流路 170、液滴形成流路 110 および第 1 流路 160 ~ 第 5 流路 150 を、複数の流体モジュール 200 に分割して形成してもよい。図 8 に示す例において、検体処理チップ 100 は、希釈流路 170 および液滴形成流路 110 がそれぞれ形成された複数の流体モジュール 200 と、複数の流体モジュール 200 が配置される基板 300 と、基板 300 に配置された各々の流体モジュール 200 を接続し、希釈流路 170 から液滴形成流路 110 に希釈された対象成分を移動させるための接続流路 350 とを備える。これにより、希釈流路 170 および液滴形成流路 110 をそれぞれ別個の流体モジュール 200 に形成できるので、レイアウト上の制約を低減してそれぞれの流路形状を容易に最適化することができる。

【0060】

図 8 の例では、検体処理チップ 100 は、3 つの流体モジュール 200 a、200 b および 200 c を備えている。接続流路 350 は、複数の流体モジュール 200 a ~ 200 c 間を接続して液体を送るように構成されている。

【0061】

複数の流体モジュール 200 は、それぞれ、基板 300 に別個に設けられている。つまり、複数の流体モジュール 200 は、共通の部材に形成された複数の要素部分ではなく、互いに独立した別部品として構成されている。それぞれの流体モジュール 200 は、たとえば樹脂やガラスなどにより形成されたブロック体に流路が形成された構造を有する。また、複数の流体モジュール 200 は、互いに離間した状態で、基板 300 に設置されてい

10

20

30

40

50

る。これらの複数の流体モジュール 200 がそれぞれ基板 300 に設置され、接続流路 350 を介して接続されることによって、流体モジュール間で液体移送ができる。

【0062】

図 8 の例では、流体モジュール 200 a、200 b および 200 c は、それぞれ、液滴形成流路 110、希釈流路 170 および第 1 流路 160～第 5 流路 150 のうちの 1 または複数を分担して備えている。一例としては、流体モジュール 200 a、200 b および 200 c のそれぞれに、第 1 流路 160 および希釈流路 170、液滴形成流路 110 および第 2 流路 120、第 3 流路 130～第 5 流路 150 が、それぞれ個別に形成されている。個々の流体モジュール 200 に分担させる流路の組み合わせはこれに限られない。

【0063】

この例では、基板 300 は、隣接する流体モジュール 200 a、200 b および 200 c の間をそれぞれ接続する基板流路 320 を備える。図 8 の例では、接続流路 350 が基板 300 に一体形成された基板流路 320 により構成されている。これにより、基板流路 320 を介して、液滴形成流路 110、希釈流路 170 および第 1 流路 160～第 5 流路 150 のそれぞれに、処理工程の順序に従った所定の順序で液体を移送できる。接続流路 350 は、たとえば流体モジュール 200 および基板 300 とは別個に設けられる管部材などにより構成されてもよい、基板流路 320 と管部材などとの組み合わせにより流体モジュール 200 同士を接続してもよい。

【0064】

また、図 9 の構成例では、検体処理チップ 100 は、第 1 流体モジュール 210 が配置された第 1 面 301 とは反対の第 2 面 302 に、隣接する第 1 流体モジュール 210 a、210 b および 210 c の間をそれぞれ接続するための第 2 流体モジュール 220 を備えている。基板 300 には、貫通孔 310 が形成されており、基板流路 320 は形成されていない。図 9 の例では、接続流路 350 が基板 300 に一体形成された貫通孔 310 と、第 2 流体モジュール 220 とにより構成されている。

【0065】

第 2 流体モジュール 220 には、貫通孔 310 と接続するための接続部 222 と、接続部 222 同士をつなぐチャンネル 221 とが形成されている。第 1 流体モジュール 210 a から排出された液体は、貫通孔 310 および第 2 流体モジュール 220 を介して、隣接する第 1 流体モジュール 210 b に移送される。第 2 流体モジュール 220 の一方の接続部 222 に流入した液体は、チャンネル 221 を通り、他方の接続部 222 から排出され、貫通孔を通して第 1 流体モジュール 210 b に流入する。同様に、第 1 流体モジュール 210 b から排出された液体は、貫通孔 310 および第 2 流体モジュール 220 を介して、隣接する第 1 流体モジュール 210 c に移送される。

【0066】

これにより、液滴形成流路 110、希釈流路 170 および第 1 流路 160～第 5 流路 150 を複数の流体モジュール 200 に分割して形成し、基板 300 には貫通孔 310 のみを形成する構成であっても、第 2 流体モジュール 220 を介して、液滴形成流路 110、希釈流路 170 および第 1 流路 160～第 5 流路 150 のそれぞれに処理工程の順序に従った所定の順序で液体を移送できる。

【0067】

なお、第 2 流体モジュール 220 に、液滴形成流路 110、希釈流路 170 および第 1 流路 160～第 5 流路 150 のうちの 1 または複数を形成してもよい。その場合、第 1 流体モジュール 210 a、210 b および 210 c と、第 2 流体モジュール 220 とに、それぞれ、液滴形成流路 110、希釈流路 170 および第 1 流路 160～第 5 流路 150 のうちの 1 または複数が分担して形成される。

【0068】

図 8 および図 9 の構成例のように、液滴形成流路 110、希釈流路 170 および第 1 流路 160～第 5 流路 150 を、それぞれ、複数の流体モジュール 200 や 210 に個別に形成する場合には、個々の流体モジュール 200 (210) の材料、流路寸法 (幅および

10

20

30

40

50

深さ)、流体モジュール200(210)自体の寸法などの流体モジュールの構造を互いに異ならせることができる。すなわち、それぞれの流体モジュールの構造を、液滴形成流路110、希釈流路170および第1流路160～第5流路150のそれぞれにおける処理工程に合わせて最適化することができる。

【0069】

たとえば、第1流体モジュール210a、210bおよび210cが、それぞれ異なる材料により形成される。それぞれの流体モジュールに形成された流路の種類に応じて、好適な材質の材料を選択して流体モジュール200を形成できる。

【0070】

具体的には、希釈流路170は、貯留部173の内壁面に対象成分10が付着しにくい材質の材料により構成するのが好ましい。そのような材料は、たとえばシクロオレフィンポリマー(COC)またはシクロオレフィンコポリマー(COP)である。これにより、希釈された混合液を貯留部173から移送する際に、対象成分10が貯留部173の内壁面に付着してしまうことを抑制できる。

【0071】

液滴形成流路110において、分散媒体15としてオイルを使用し、水系の混合液と油系の分散媒体とが存在する場合、液滴形成流路110には、疎水性を有する材料や、フッ化処理が施された材料により構成するのが好ましい。そのような材料としては、たとえばポリジメチルシロキサン(PDMS)、ポリメタクリル酸メチル樹脂(PMMA)などである。これにより、混合液の液滴14が液滴形成流路110の内壁面に付着することなく、分散媒体15中に均一な形状の液滴14を効率よく形成できる。

【0072】

たとえば、図9における一構成例では、第1流体モジュール210aおよび210bに、それぞれ希釈流路170と液滴形成流路110が形成される。希釈流路170を有する第1流体モジュール210aは、シクロオレフィンポリマー(COC)またはシクロオレフィンコポリマー(COP)により形成される。液滴形成流路110を有する流体モジュール210bは、ポリジメチルシロキサン(PDMS)またはポリメタクリル酸メチル樹脂(PMMA)により形成される。したがって、希釈流路170および液滴形成流路110が互いに異なる材料により形成された流体モジュール200(210)にそれぞれ設けられている。これにより、検体処理チップ100において希釈流路170および液滴形成流路110をそれぞれの機能に適した材料により構成できるので、個々の流路での処理効率が向上し、検体処理チップ100の処理性能が向上する。

【0073】

[検体処理装置の構成例]

図10は、検体処理装置500の構成例を示す。検体処理装置500は、検体処理チップ100への液体注入、検体処理チップ100からの液体回収、検体処理チップ100内で生じた反応の検出等の機能を有する。

【0074】

図10の構成例では、送液部520は、液体を駆動するための圧力を制御するポンプ521と、液体に対する圧力供給のオンオフを制御するためのバルブ522とを含む。また、送液部520は、検体処理チップ100に注入する液体を収容するための液体リザーバー523と、検体保持部524とを含む。また、送液部520は、検体処理チップ内を流れる液体のフローレートを計測する流量センサ525を備える。

【0075】

ポンプ521、液体リザーバー523、バルブ522および流量センサ525は、送液管526により順番に接続されている。検体処理装置500は、ポンプ521、液体リザーバー523及びバルブ522によって、コネクタ400を介して、検体処理チップ100への液体注入や検体処理チップ100からの液体回収を行う。図10の例では、一組のポンプ521、液体リザーバー523およびバルブ522が、所定のコネクタ400に対応する。たとえば、検体処理装置500は、検体処理チップ100に接続可能なコネクタ

400の数（即ち、ポートの行数）と同数の組のポンプ521、液体リザーバー523およびバルブ522を有する。但し、少なくとも1つの液体リザーバー523は、検体を保持する検体保持部524として構成される。

【0076】

たとえば、1つのポンプ521に対して、複数の液体リザーバー523および複数のバルブ522を接続してもよい。バルブ522によって経路切替を行うことにより、共通のポンプ521で複数の液体や試薬を検体処理チップ100に供給できる。

【0077】

ポンプ521は、液体リザーバー523や検体保持部524に、圧力を付与する。ポンプ521が液体リザーバー523に陽圧を付加することで、液体リザーバー523から液体が送出される。ポンプ521が液体リザーバー523に陰圧を付加することで、検体処理チップ100から液体リザーバー523に液体が流入する。ポンプ521は、たとえば、空気圧を供給するプレッシャーポンプである。この他、ポンプ521として、シリンジポンプ、ダイヤフラムポンプなどが採用できる。

【0078】

検体処理装置500は、制御部530を備える。制御部530は、各ポンプ521の動作を個別に制御できる。制御部530は、各ポンプ521を個別に制御することにより、検体処理チップ100に配置された各流路の各々に対して個別の送液制御が可能となる。

【0079】

制御部530は、たとえば、希釈流路170での希釈処理の後、液滴形成流路110、第2流路120および第3流路130に核酸10を含む液体が連続的に流れるように、送液部520を制御する。これにより、検体処理に要する時間を容易に短縮できる。

【0080】

図10の構成では、流量センサ525は、送液管526を流れる液体のフローレート（単位の例： $\mu\text{L}/\text{min}$ ）を検出する。流量センサ525は、フローレートの検出結果をポンプ521にフィードバックする。ポンプ521は、流量センサ525からのフィードバックに応じて、圧力を制御する。

【0081】

流量センサ525は、制御部530にフィードバックしてもよい。制御部530は、流量センサ525により計測されたフローレートに基づいて、液体を移送するための送液部520の圧力を制御する。これにより、核酸を含む検体や試薬を検体処理チップ100に供給する際の供給圧力を正確に制御できる。

【0082】

コネクタ400は、たとえば、設置部510の後述する蓋621に設けられている。コネクタ400は、送液管526と接続している。コネクタ400は、検体等の液体は、コネクタ400を介して、検体処理チップ100に送液される。また、検体処理チップ100から、コネクタ400を介して、液体が回収される。

【0083】

検体処理チップ100は、設置部510にセットされる。たとえば、検体処理チップ100は基板300の第2面302が上側になるように保持され、貫通孔310の第2面302側の端部とコネクタ400とが接続される。

【0084】

また、たとえば、設置部510は、平板状の検体処理チップ100の主平面（すなわち、基板300の第1面301）における長手方向または短手方向のいずれかを重力方向に一致させた状態で、検体処理チップ100を保持するように構成されている。検体処理チップ100が矩形板状形状の場合、設置部510は、検体処理チップ100の長辺または短辺を重力方向に略一致させた状態で検体処理チップ100を保持する。

【0085】

言い換えると、設置部510は、基板300の第1面301および第2面302が重力方向に対して略平行となるように、検体処理チップ100を保持する。これにより、平板

10

20

30

40

50

状の検体処理チップ100に沿って形成される希釈流路170の貯留部173を重力方向に沿って配置できるので、熱対流を効果的に発生させることができる。設置部510は、基板300の第1面301および第2面302が重力方向に対して90度未満の所定角度傾くように、検体処理チップ100を保持してもよい。熱対流のために貯留部173をなるべく重力方向に沿って配置することが好ましいので、所定角度は0度に近いほど好ましい。

【0086】

検体処理チップ100は、設置部510に設置するための固定器具450を備えてもよい。固定器具450は、設置部510から分離できてもよいし、設置部510に固定されていてもよい。

10

【0087】

この他、検体処理装置500は、モニタ531、入力部532、および、読取部533などを備えることができる。モニタ531には、制御部530により、検体処理装置500の動作に応じた所定の表示画面が表示される。検体処理装置500が外部のコンピュータ（図示せず）と接続され、コンピュータのモニタ上に画面表示をしてもよい。入力部532は、たとえばキーボードなどからなり、情報入力を受け付ける機能を有する。読取部533は、たとえばバーコードや2次元コードなどのコードリーダー、RFIDタグなどのタグリーダーからなり、検体処理チップ100に付与された情報を読み取る機能を有する。読取部533は、検体を収容する検体容器（図示せず）などの情報も読み取り可能である。

20

【0088】

（バルブの構成例）

図11は、バルブ522の構成例を示す。バルブ522は、弁601により、液体リザーバー523からの液体の送出と、液体リザーバー523への液体の流入を制御する。

【0089】

バルブ522は、たとえば、電磁バルブである。バルブ522は、コイル602を備える。コイル602は、コイル602に流れる電流により発生する磁界によって、プランジャ603を開位置と閉位置との間で動かす。制御部530は、コイル602に流れる電流を制御する。プランジャ603の移動に応じて、弁601が送液管526を開閉する。

【0090】

バルブ522は、図10の例のように、検体処理装置500に複数配置されている。制御部530は、各バルブ522の開閉を個別に制御できる。

30

【0091】

制御部530は、送液部520のそれぞれのバルブ522の開閉を制御することにより、圧力により検体処理チップ100内の液体を希釈流路170や液滴形成流路110に移送させる。

【0092】

制御部530は、たとえば、検体処理チップ100内に液体を注入してからの経過時間または検体処理チップ100内への液体の注入量に基づいて、バルブ522を開くタイミングを制御する。これにより、フローレートを一定に保った状態での経過時間や、液体の注入量に基づいて、検体処理チップ100内への液体の供給量を正確に制御できる。その結果、検体処理チップ100の各流路に適した各種液体の定量供給が可能となる。なお、制御部530は、たとえば、検体処理チップ100内での液体の流れの画像解析の結果に基づいて、各バルブ522を開けるタイミングを決定してもよい。

40

【0093】

（送液管の構成例）

検体処理装置500は、たとえば、液体リザーバー523aとバルブ522aの間、および、バルブ522aとコネクタ400の間に図示されたように、コネクタ400の穴402の数に対応する数の送液管526aを有する。図10の例では、8本の送液管526aが、液体リザーバー523aとバルブ522aの間およびバルブ522aとコネクタ4

50

00の間にそれぞれ配置される。この場合、バルブ522aは、8本の送液管526aのそれぞれに対して配置される。

【0094】

検体処理装置500は、たとえば、液体リザーバー523bとバルブ522bの間、および、バルブ522bとコネクタ400の間に図示されたように、コネクタ400の穴402に対して分岐する送液管526bを有してもよい。図10の例では、1本の送液管526bが液体リザーバー523bとバルブ522bの間に配置され、この送液管526bはコネクタ400の穴402のそれぞれに対して分岐する。

【0095】

(液体リザーバーおよび検体保持部の構成例)

10

図12は、液体リザーバー523および検体保持部524の構成例を示す。

【0096】

検体、試薬、希釈液等の液体容器611は、液体リザーバー523および検体保持部524内の容器設置部612に配置される。図12のように、容器設置部612が複数配置されてもよいし、容器設置部612は単一であってもよい。

【0097】

液体リザーバー523および検体保持部524は、蓋613により気密封止される。蓋613には、送液管526が設けられており、蓋613で液体リザーバー523を封止することで、検体や試薬の容器611に送液管526が挿入される。蓋613に設けられた送液管526は、バルブ522を介して、検体処理チップ100と接続される。ポンプ521により、蓋613で封止された液体リザーバー523内の圧力が調整される。液体リザーバー523内の圧力を高めてバルブ522を開放すれば、容器611内の液体が検体処理チップ100側に供給される。

20

【0098】

制御部530は、たとえば、液体を収容すべき液体リザーバー523と、液体リザーバー523に収容する液体の種別とを決定し、決定された液体リザーバー523および収容する液体の種別を報知する。報知は、たとえば、検体処理装置500のモニタ531や検体処理装置500に接続されたコンピュータのモニタ(図示せず)に、液体を収容すべき液体リザーバー523と、その液体リザーバー523に格納する液体の種類とを表示する方法などにより行うことができる。これにより、使用者の誤操作を抑止することができる。

30

【0099】

図13および図14は、液体リザーバー用の蓋613の構成例を示す。

【0100】

図13に例示された蓋613は、ヒンジ614により検体処理装置本体501と接続される。蓋613は、ヒンジ614の回転により移動して、液体リザーバー523または検体保持部524の内部を開閉できる。蓋613に設けられた送液管526は、少なくとも一部がラバーチューブ等により構成され、蓋613の開閉に応じて変形可能である。

【0101】

図14に例示された蓋613は、検体処理装置本体501と脱着可能である。蓋613が検体処理装置本体501に装着されると、蓋613のコネクタ615と、検体処理装置500側のコネクタ502とが接続し、蓋613とバルブ522との間の送液管526が連結される。

40

【0102】

蓋613が検体処理装置500と着脱可能なので、送液管526が汚れ等で劣化した場合に、蓋613を交換するだけで送液管526のメンテナンスが可能となる。

【0103】

(設置部の蓋の構成例)

設置部510には、設置部510に対応する蓋621を設けてもよい。図15および図16は、設置部510の蓋621の構成例を示す。蓋621は、設置部510にセットさ

50

れる検体処理チップ１００を覆うように設けられる。

【０１０４】

図１５に例示された蓋６２１は、ヒンジ６２２により検体処理装置本体５０１と接続される。蓋６２１は、ヒンジ６２２の回転により開閉される。蓋６２１に設けられた送液管５２６は、少なくとも一部がラバーチューブ等により構成され、蓋６２１の開閉に応じて変形可能である。

【０１０５】

蓋６２１は、検体処理チップ１００上の所定の位置に設けられるポートを介して、液体を供給または回収するためのコネクタ４００を含んでもよい。ポートは、たとえば液体や試薬の注入用のポート１０１として機能する貫通孔３１０や、液体回収用のポート１０２として機能する貫通孔３１０である。バルブ５２２から延びる送液管５２６の先端が、コネクタ４００の穴４０２と接続する。コネクタ４００を介して、検体処理チップ１００と送液管５２６との間で液体が移送される。これにより、設置部５１０の蓋６２１を閉じるだけで、設置部５１０に設置された検体処理チップ１００とコネクタ４００とを接続できる。

【０１０６】

図１６に例示された蓋６２１は、検体処理装置本体５０１に対して着脱可能である。

【０１０７】

蓋６２１が検体処理装置本体５０１に対して装着されると、蓋６２１のコネクタ６２３と、検体処理装置５００のコネクタ５０３とが接続し、蓋６２１とバルブ５２２の間の送液管５２６が連結される。また、蓋６２１のコネクタ４００が検体処理チップ１００のポートと接続する。コネクタ５０３、６２３および４００を介して、検体処理チップ１００と送液管５２６との間で液体が移送される。

【０１０８】

このように蓋６２１を検体処理装置本体５０１と着脱可能に構成すれば、送液管５２６が汚れ等で劣化した場合に、蓋６２１を交換するだけで送液管５２６のメンテナンスが可能となる。

【０１０９】

（コネクタの構成例）

図１７～図１９は、コネクタ４００の構成例を示す。

【０１１０】

コネクタ４００は、蓋６２１に設けられている。コネクタ４００は、基板３００の貫通孔３１０にアクセスするための穴４０２を有する。コネクタ４００は、基板３００の貫通孔３１０に対応する位置に設置される。コネクタ４００は、任意の貫通孔３１０に対応する位置にのみ設置されてもよい。

【０１１１】

検体や試薬等の液体は、穴４０２を介して、送液管５２６から検体処理チップ１００に注入される。検体処理チップ１００を流れる液体は、穴４０２を介して、検体処理チップ１００から回収される。穴４０２にプラグ４０１（図７等参照）を挿入することで、任意の貫通孔３１０を封止できる。

【０１１２】

コネクタ４００は、検体処理チップ１００との接触面にガスケット４０３などのシール材を有する。ガスケット４０３は、ポート１０１やポート１０２と穴４０２との間での液漏れや異物混入を抑止する。

【０１１３】

コネクタ４００により液体の注入もしくは回収が実行される貫通孔３１０は、検体処理チップ１００に配置された流路の形状に応じて異なる。そのため、全ての貫通孔３１０に対してコネクタ４００を配置することは必要ではない。

【０１１４】

たとえば、蓋６２１は、コネクタ４００を蓋６２１の内部に収容可能であってもよい。

【0115】

図18の例では、蓋621は、複数のコネクタ400と、複数のコネクタ400をそれぞれ蓋621の内部および外部に進退させる駆動部624とを含む。そして、制御部530は、検体処理チップ100のポート位置に基づいて蓋621の内部に収容するコネクタ400を決定し、決定されたコネクタ400の収容を蓋621に指示する。駆動部624は、制御部530により指定されたコネクタ400が蓋621の外部に突出している場合には、蓋621の内部に後退させる。

【0116】

コネクタ400は、蓋621に着脱可能に構成されてもよい。蓋621の下面を示した図19の例では、蓋621は、複数のコネクタ400を着脱可能に構成されている。検体処理装置500の使用者は、検体処理チップ100のポート位置に応じて、必要なコネクタ400を蓋621の所定の位置に装着できる。この場合、たとえば、制御部530は、検体処理チップ100のポート位置に基づいて、コネクタ400を装着する位置を報知する。報知は、検体処理装置500のモニタ531や、検体処理装置500に接続されたコンピュータのモニタ（図示せず）に、コネクタ400を装着すべき位置を表示するなどの方法を採用できる。これにより、簡単な構成で、検体処理チップ100の使用時に必要なコネクタ400だけを検体処理チップ100に接続でき、使用者によるコネクタ400の誤装着を抑止することができる。

【0117】

〈固定器具の構成例〉

図20～図22は、検体処理チップ100を検体処理装置500に設置するために用いる固定器具450の例を示す。

【0118】

図20に示すように、検体処理チップ100は、たとえば、固定器具451および452によって固定される。固定器具451と452とは、嵌合部材453によって固定される。たとえば、検体処理チップ100は、図20の下側の固定器具451に形成された位置決め部454によって水平方向の位置決めがされる。図20の例では、位置決め部454は、凹状に窪んだ段差部により構成されている。位置決め部454により、検体処理チップ100と固定器具451および452との相対位置が決まる。

【0119】

図21は、固定器具451および452で固定された状態の検体処理チップ100の側面図を示す。基板300に流体モジュール200が接合された検体処理チップ100が、図21のように、固定器具で固定される。

【0120】

図22（A）に示されるように、固定器具452は、基板300に対応する箇所に貫通穴からなる開口部455を有する。検体処理装置500のコネクタ400などは、開口部455を介して基板300に第2面302側からアクセス可能である。また、図22（B）に示されるように、固定器具451は、基板300および流体モジュール200に対応する箇所に貫通穴からなる開口部456を有しており、開口部456を介して基板300および流体モジュール200に第1面301側からアクセス可能である。

【0121】

固定器具451および452に保持された検体処理チップ100が設置部510に設置されるか、あるいは、設置部510に固定された固定器具451に検体処理チップ100をセットして固定器具452を取り付けることにより、検体処理チップ100が設置部510にセットされる。固定器具452を設置部510の蓋621に固定して、蓋621の設置と同時に固定器具452が固定器具451に取り付けられるようにしてもよい。

【0122】

図22に示したように、固定器具451および452は、検体処理装置500に設けられる各種処理ユニットを配置するための取付穴457を有していてもよい。図22の例では、取付穴457は、開口部455の外側で、固定器具452（451）の長辺に沿って

10

20

30

40

50

複数設けられている。

【0123】

(各種ユニットの設置例)

図23は、検体処理装置500の各種処理工程に用いる処理ユニットの設置例を示す。

【0124】

図23に示すように、たとえば、流体モジュール200内の液体を加温するためのヒーターユニット541、流体モジュール200内の液体に磁力を作用させるための磁石ユニット542、流体モジュール200内の液体を冷却するための冷却ユニット543、検体処理チップ100内で対象成分の検出を行うための検出ユニット544、流体モジュール200内の液体の流れを撮影するためのカメラユニット545などが、取付穴457を介して固定器具451または452に取り付けられる。コネクタ400を固定器具451または452に取り付けてもよい。処理ユニットは、これらのうち複数の機能を備えた複合型のユニットであってもよい。たとえば、液体を加温する機能と、液体に磁力を作用させる機能とを備えた処理ユニットが用いられてもよい。

10

【0125】

これらの処理ユニットと検体処理チップ100とを固定器具451および452に取り付けるだけで、各処理ユニットと検体処理チップ100との相対位置決めを、固定器具451(452)を介して容易に行うことができる。

【0126】

取付穴457は、たとえば、所定のピッチWで複数設けられる。これにより、流体モジュール200に形成される流路の配置や形状が異なる検体処理チップ100を用いる場合にも、流路構造に応じて、各処理ユニットの位置をピッチW単位で自由に変更できる。ピッチWは、たとえば基板300の貫通孔310のピッチHと同じかピッチHの整数倍にしてもよい。その場合、流体モジュール200の各流路の位置と各処理ユニットの位置とを容易に一致させることが可能となる。

20

【0127】

〈加熱部(ヒーターユニット)〉

図24は、検体処理装置500におけるヒーターユニット541および加熱部560の配置例を示す。

【0128】

ヒーターユニット541は、検体処理チップ100の温度を調整する。貯留部173を加熱するための加熱部560は、ヒーターユニット541により構成されている。ヒーターユニット541は、貯留部173を加熱するための加熱部560以外の加熱部として設けられてもよい。たとえば、ヒーターユニット541は、流体モジュール200内でDNAをPCRにより増幅するために、検体処理チップ100を加温する。より具体的には、ヒーターユニット541は、検体処理チップ100の第2流路120に複数の温度ゾーンTZ1、TZ2、TZ3(図48参照)を形成する。ヒーターユニット541に複数の温度ゾーンTZ1、TZ2、TZ3を形成させることにより、第2流路120を流れる液体に各温度ゾーンTZ1~TZ3を通過させるだけで、サーマルサイクル処理ができるようになる。この際、各温度ゾーンTZ1~TZ3はそれぞれ異なる一定温度を維持しておくだけでよいので、ヒーターユニット541全体の温度を周期的に変化させてサーマルサイクル処理を行う場合と比べて、温度制御を容易にできる。

30

40

【0129】

図24(A)および(B)に示すように、ヒーターユニット541は、設置部510に設けられる。たとえば、ヒーターユニット541は、検体処理チップ100の流体モジュール200が設置された第1面301側の固定器具451に取り付けられる。ヒーターユニット541は、設置部510に設置された検体処理チップ100の第1面301側から、検体処理チップ100の温度を調節する。ヒーターユニット541は、温度調節の対象となる流路に対応する位置に配置される。

【0130】

50

ヒーターユニット 541 は、移動可能であってもよい。検体処理装置 500 の制御部 530 は、検体処理チップ 100 に搭載された流体モジュール 200 のうち、温度調節の対象となる流路に対応する位置にヒーターユニット 541 が配置されるように、ヒーターユニット 541 を移動する。

【0131】

図 24 (C) に示すように、加熱部 560 を構成するヒーターユニット 541 は、希釈流路 170 の貯留部 173 の一部の領域に対応する位置に配置されるようなサイズで構成されてもよい。加熱部 560 は、検体処理チップ 100 の貯留部 173 の一部を部分的に加熱することにより、貯留部 173 内に熱対流を生じさせるための温度分布を形成する。温度分布によって、貯留部 173 に熱対流が発生する。貯留部 173 内に貯留された検体中の対象成分と希釈液 18 は、上記熱対流によって混合される。加熱部 560 は、後述の図 35 に示すように、貯留部 173 の一部の領域を加熱することができる。このように貯留部 173 の一部を部分的に加熱することにより、加熱部 560 を大型化することなく貯留部 173 内に熱対流を効率的に発生させることができる。

【0132】

〈検出ユニット〉

図 25 は、検体処理装置 500 の検出ユニット 544 の構成例を示す。

【0133】

検出ユニット 544 は、たとえば、核酸に結合した標識物質の蛍光を検出する。検出ユニット 544 は、たとえば、フォトマルチプライヤーである。検出ユニット 544 は、たとえば、検体処理チップ 100 の第 2 面 302 側の固定器具 452 に取り付けられる。検出ユニット 544 を蓋 621 に設けてもよい。検出ユニット 544 は、検体処理チップ 100 に接続されたコネクタ 400 の間から蛍光を検出する。検出ユニット 544 は、検体処理チップ 100 の第 1 面 301 側の固定器具 451 や、検体処理装置本体 501 に設けられてもよい。この場合、検出ユニット 544 は、検体処理チップ 100 の第 1 面 301 側から蛍光を検出する。

【0134】

〈磁石ユニット〉

図 26 は、検体処理チップ 100 内の液体中に含まれる磁性粒子の制御に用いられる磁石ユニット 542 の構成例を示す。磁石ユニット 542 は、担体 13 として磁性粒子を用いる場合に、磁性粒子に磁力を作用させて担体 13 を集める処理を実行する。これにより、検体処理チップ 100 に設けた微小な流路やウェルの中でも、磁力によって液体中の担体 13 を容易に集めることができる。

【0135】

磁石ユニット 542 は、たとえば、検体処理チップ 100 の第 1 面 301 側の固定器具 451 に取り付けられる。磁石ユニット 542 は、検体処理装置本体 501 に設けられてもよい。磁石ユニット 542 は、磁石 640 を含む。磁石 640 は、検体処理チップ 100 内の液体に含まれる磁性粒子に磁力を印加する。たとえば、磁石 640 は、磁力によって流体モジュール 200 の流路内の所定の位置に磁性粒子を固定する。所定の位置に固定された磁性粒子に対して洗浄用の液体を流すことによって、磁性粒子が洗浄される。磁石ユニット 542 は、たとえば、検体処理チップ 100 の長手方向に磁石 640 を移動可能である。

【0136】

図示は省略するが、カメラユニット 545 や冷却ユニット 543 についても同様である。

【0137】

(検体処理装置の動作)

図 27～図 29 のフローチャートにより、検体処理装置 500 の動作例を説明する。

【0138】

〈バルブの開閉制御〉

図 27 のステップ S 1 において、検体処理装置 500 は、検体処理チップ 100 に付与された識別情報を読み取る。識別情報は、たとえば、バーコードや QR コード（登録商標）の形式で付与され、検体処理装置 500 は、読取部 533 により識別情報を読み取る。読み取られた情報は、制御部 530 に送られる。

【0139】

識別情報は、たとえば、検体処理チップ 100 の流路の組み合わせや接続部 202 の配置などの流路の構造に応じて決まる情報を含む。識別情報は、検体処理チップ 100 の流路の構造に加え、他の要素（たとえば、アッセイ法の種別等）の情報を含んでもよい。識別情報は、たとえば、以下の情報を含んでもよい。

- ・液体を注入する貫通孔 310 の ID および位置情報
- ・液体を回収する貫通孔 310 の ID および位置情報
- ・液体を注入もしくは回収する順序を表す情報

（順序は、たとえば、上記の貫通孔 310 の ID の配列順序により表現される）

- ・液体を注入もしくは回収するタイミングを表す情報

（タイミングは、たとえば、液体の注入を開始してからの経過時間または注入量により表現される。タイミングは、注入する貫通孔 310 の ID 毎に設定される。）

- ・検査に使用する液体（試薬等）の ID
- ・検査に使用する液体を格納する位置を示す情報

（格納位置は、たとえば、格納する液体リザーバー 523 を示す番号などにより表現される）

【0140】

ステップ S 2 において、制御部 530 は、読み取られた識別情報から、バルブの開閉に関する情報を抽出する。制御部 530 は、たとえば、液体の注入または回収に関する貫通孔 310 の ID および位置情報を抽出する。

【0141】

ステップ S 3 において、制御部 530 は、対応する情報の有無を判断する。制御部 530 は、バルブの開閉に関する情報が識別情報に含まれていない場合、ステップ S 4 に進む。この場合、ステップ S 4 において、制御部 530 は、検体処理装置 500 のモニタ 531 や検体処理装置 500 に接続されたコンピュータのモニタ（図示せず）に、バルブの開閉に関する情報の入力を促す内容を表示する。

【0142】

ステップ S 3 でバルブの開閉に関する情報が識別情報に含まれていた場合、制御部 530 は、ステップ S 5 に進む。ステップ S 5 において、制御部 530 は、読取部 533 により検体処理チップ 100 から読み取られた識別情報に基づいて、送液部 520 のそれぞれのバルブ 522 の開閉を制御する。バルブの開閉に関する情報を入力部 532 を介して受け付けた場合は、制御部 530 は、入力された識別情報に基づいて、送液部 520 のそれぞれのバルブ 522 の開閉を制御する。

【0143】

制御部 530 は、液体の注入または回収に関する貫通孔 310 の位置に対応するバルブ 522 の開閉を制御する。制御部 530 は、液体を注入または回収に関連しない貫通孔 310 の位置に対応するバルブ 522 は、検査中は常時閉じられるように制御する。

【0144】

このように、流体モジュール 200 の流路の構造を示す識別情報に基づいてバルブ 522 の開閉を制御するように制御部 530 を構成することによって、流体モジュール 200 の流路の構造に応じて液体を注入または回収する貫通孔 310 が異なっても、使用者が検体処理チップ 100 を使用する度に開閉制御を行うバルブ 522 を個別に指定しなくて済むようになる。

【0145】

さらに、入力部 532 に入力された識別情報に基づいて、バルブ 522 の開閉を制御するように制御部 530 を構成することによって、使用者が、検体処理チップ 100 の使用

10

20

30

40

50

時に識別情報を入力するだけで、開閉制御を行うバルブ 5 2 2 を決定できるようになる。

【0146】

さらに、読取部 5 3 3 により検体処理チップ 1 0 0 から読み取られた識別情報に基づいて、バルブ 5 2 2 の開閉を制御するように制御部 5 3 0 を構成することによって、検体処理チップ 1 0 0 の使用時に識別情報を入力する必要もなくなる。このため、バルブ 5 2 2 の開閉に関する準備作業が不要となり検体処理装置 5 0 0 の利便性が向上する。

【0147】

〈バルブの開閉タイミングの制御〉

図 2 8 は、制御部 5 3 0 がバルブ 5 2 2 を開けるタイミングを制御する場合の動作例を示す。

10

【0148】

ステップ S 1 0 において、制御部 5 3 0 は、流体モジュール 2 0 0 の流路の構造に基づいて、検体処理に使用するバルブ 5 2 2 を決定する。制御部 5 3 0 は、たとえば、図 2 7 で説明された動作により、流体モジュール 2 0 0 に液体を注入するために検体処理チップ 1 0 0 上に設けられたポート 1 0 1 の位置を流体モジュール 2 0 0 の流路の構造に基づいて決定する。つまり、制御部 5 3 0 は、液体を注入するためのポート 1 0 1 として機能する貫通孔 3 1 0 を決定する。制御部 5 3 0 は、決定されたポート 1 0 1 の位置に基づいて、送液部 5 2 0 のそれぞれのバルブ 5 2 2 の開閉を制御する。

【0149】

ステップ S 1 1 において、制御部 5 3 0 は、使用されないバルブ 5 2 2 を閉じる。ステップ S 1 2 において、制御部 5 3 0 は、検体処理に使用するバルブ 5 2 2 を開く順序を決定する。制御部 5 3 0 は、たとえば、上述の識別情報に含まれる情報（液体を注入もしくは回収する順序を表す情報）に基づいて、バルブ 5 2 2 を開ける順序を決定する。

20

【0150】

ステップ S 1 3 において、制御部 5 3 0 は、決定した順序における最終のバルブ 5 2 2 の制御を完了したか否かを判断する。最終のバルブ 5 2 2 の制御を完了していない場合、制御部 5 3 0 は、ステップ S 1 4 において、検体処理チップ 1 0 0 への液体注入が開始されてからの経過時間を監視する。制御部 5 3 0 は、たとえば、順序が最初のバルブ 5 2 2 を開けた時点からの経過時間を監視する。

【0151】

ステップ S 1 5 において、制御部 5 3 0 は、検体処理チップ 1 0 0 への送液タイミングになったか否かを判断する。検体処理チップ 1 0 0 への送液タイミングになった場合、制御部 5 3 0 は、ステップ S 1 6 において、対応するバルブ 5 2 2 を開ける。制御部 5 3 0 は、たとえば、上述の経過時間が識別情報から抽出したタイミングになったか否かにより、送液タイミングを判定する。経過時間が送液タイミングに到達していない場合、制御部 5 3 0 は、ステップ S 1 4 に戻って経過時間を監視する。

30

【0152】

制御部 5 3 0 は、ステップ S 1 4 ～ S 1 6 の動作を、検体処理で使用する決定された全てのバルブ 5 2 2 に対して実行するまで繰り返す。最終のバルブ 5 2 2 の制御を完了した場合、制御部 5 3 0 は、処理を終了する。

40

【0153】

〈液体リザーバーへの液体の格納処理〉

図 2 9 は、検査に使用する液体を液体リザーバーに格納する際の動作例を示す。

【0154】

ステップ S 2 1 は、図 2 7 のステップ S 1 と同様の動作である。

【0155】

ステップ S 2 2 において、制御部 5 3 0 は、読み取られた識別情報から、液体リザーバー 5 2 3 に関する情報を抽出する。制御部 5 3 0 は、たとえば、検査に使用する液体（試薬等）を示す情報と検査に使用する液体を格納する位置を示す情報を抽出する。

【0156】

50

ステップS 2 3において、制御部5 3 0は、対応する情報の有無を判断する。液体リザーバー5 2 3に関する情報が識別情報に含まれていない場合、ステップS 2 4において、制御部5 3 0は、液体を入れる液体リザーバー5 2 3と、液体リザーバー5 2 3に入れる液体とが不明である旨を、モニタ5 3 1に表示する。表示は、検体処理装置5 0 0に接続されたコンピュータのモニタ（図示せず）により行ってもよい。

【0 1 5 7】

関連する情報が識別情報に含まれている場合、ステップS 2 5において、制御部5 3 0は、抽出された情報に基づいて、液体を入れる液体リザーバー5 2 3と、その液体リザーバー5 2 3に入れる液体の種別とを、モニタ5 3 1に表示する。液体リザーバー5 2 3と液体の種別とを表示することにより、使用者による誤操作が抑止される。表示は、検体処理装置5 0 0に接続されたコンピュータのモニタ（図示せず）により行ってもよい。

10

【0 1 5 8】

〔検体処理チップの構成例〕

次に、検体処理チップ1 0 0を具体的な構成例を説明する。上述の検体処理チップ1 0 0を用いてエマルジョンPCRアッセイを実施する例を説明する。

【0 1 5 9】

〈エマルジョンPCRアッセイの説明〉

図3 0は、エマルジョンPCRアッセイのフローの例を示す。図3 1は、エマルジョンPCRアッセイにおける処理の進行過程を説明する図である。ここでは、対象成分1 0が核酸のDNAであり、担体1 3が磁性粒子であるとする。

20

【0 1 6 0】

ステップS 3 1において、前処理により、血液等の試料からDNAが抽出される（図3 1（A）参照）。前処理は、専用の核酸抽出装置を用いて行ってもよいし、検体処理装置5 0 0に前処理機構を設けてもよい。

【0 1 6 1】

ステップS 3 2において、抽出されたDNAは、Pre-PCR処理によって増幅される（図3 1（B）参照）。Pre-PCR処理は、前処理後の抽出液に含まれるDNAを、後続するエマルジョン作成処理が可能となる程度に予備増幅する処理である。Pre-PCR処理では、抽出されたDNAと、ポリメラーゼやプライマーを含むPCR増幅用の試薬とが混合され、サーマルサイクラによる温度制御によって、混合液中のDNAが増幅される。サーマルサイクラは、混合液に対して、複数の異なる温度に変化させる1つのサイクルを複数回繰り返す処理を行う。増幅後のDNA数を安定させるためには、エマルジョン作成処理に必要とされる以上の十分な数まで増幅することが好ましい。そのため、Pre-PCR処理によって増幅したDNAを、希釈処理によって所定倍率まで希釈する。

30

【0 1 6 2】

ステップS 3 3において、DNAが希釈液によって希釈される（図3 1（C）参照）。ステップS 3 3の希釈処理は、図3 1（B）の処理と図3 1（D）のエマルジョン化の処理の間に実行される。DNAは、たとえば約1 0 0 0倍から数十万倍の希釈倍率で希釈される。希釈処理によって、Pre-PCR処理により増幅されたDNAが、エマルジョン作成処理に必要とされる所定濃度（混合液の単位体積当たりのDNA数）になるまで希釈される。

40

【0 1 6 3】

ステップS 3 4において、磁性粒子や増幅反応のための試薬1 1とDNAとを包含するエマルジョンが形成される（図3 1（D）参照）。つまり、磁性粒子やポリメラーゼ等を含む試薬1 1とDNAとの混合液を内部に含む液滴1 4が形成され、多数の液滴1 4が分散媒体1 5中に分散される。液滴1 4内に閉じ込められる磁性粒子は、表面に核酸増幅用のプライマー1 2が付与されている。液滴1 4は、磁性粒子とターゲットDNA分子とが液滴1 4内にそれぞれ1個程度含まれるように形成される。分散媒体1 5は混合液に対して非混和性を有する。この例では、混合液は水系であり、分散媒体は油系である。分散媒体1 5は、たとえば、オイルである。

50

【0164】

ステップS35において、サーマルサイクラによる温度制御によって、エマルジョンの各液滴14内で、DNAが磁性粒子上のプライマー12と結合し、増幅される（エマルジョンPCR）（図31（E）参照）。これにより、個々の液滴14内で、ターゲットDNA分子が増幅する。

【0165】

磁性粒子上でDNAを増幅後、ステップS36において、エマルジョンが破壊され、増幅されたDNAを含む磁性粒子が液滴14から取り出される（エマルジョンブレイク）（図31（F）参照）。液滴14を破壊するための試薬16としては、アルコールや界面活性剤などを含む1または複数種類の試薬16が用いられる。

10

【0166】

ステップS37において、液滴14から取り出された磁性粒子は、BF分離工程により洗浄される（1次洗浄）。BF分離工程は、増幅されたDNAを含む磁性粒子を磁力によって集磁した状態で洗浄液中を通過させることにより、磁性粒子に付着した不要な物質を除去する処理工程である。1次洗浄工程では、たとえば、アルコールを含む洗浄液が用いられる。アルコールは、磁性粒子上の油膜を除去し、かつ、増幅された二本鎖DNAを一本鎖に変性させる（図31（G）参照）。

【0167】

洗浄後、ステップS38において、磁性粒子上で一本鎖に変性したDNAが、検出用の標識物質17と結合される（ハイブリダイゼーション）（図31（H）参照）。標識物質17は、たとえば、蛍光を発する物質である。標識物質17は、検出対象のDNAに特異的に結合するように設計されている。

20

【0168】

ステップS39において、標識物質17と結合した磁性粒子は、BF分離工程により洗浄される（2次洗浄）。2次BF分離工程は、1次BF分離工程と同様の処理により行われる。2次洗浄工程では、たとえば、PBS（リン酸緩衝生理食塩水）が洗浄液として用いられる。PBSは、DNAと結合しなかった未反応の標識物質（磁性粒子に非特異的に吸着している標識物質を含む）を除去する。

【0169】

ステップS40において、ハイブリダイズされた標識物質17を介して、DNAが検出される。DNAは、たとえば、フローサイトメーターにより検出される。フローサイトメーターにおいて、標識物質17と結合したDNAを含む磁性粒子がフローセルを流れ、磁性粒子にレーザー光が照射される。照射されたレーザー光によって発せられた標識物質17の蛍光が検出される。

30

【0170】

DNAは、画像処理によって検出されてもよい。たとえば、標識物質17と結合したDNAを含む磁性粒子が平板スライド上あるいは流路上に分散され、分散された磁性粒子がカメラユニットにより撮像される。撮像された画像に基づいて、蛍光を発している磁性粒子数がカウントされる。

【0171】

（検体処理チップの流路構成の例）

図32は、エマルジョンPCRアッセイに用いられる検体処理チップ100の流路構成の構成例を示す。

40

【0172】

図32の検体処理チップ100は、複数種類の機能を有する流体モジュール200により構成されている。流体モジュールの複数種類の機能は、流体モジュール200に形成された流路の構成に対応する。図32の例では、流体モジュール200は、希釈流路170および液滴形成流路110を有する。図32の例では、流体モジュール200は、さらに、第1流路160、第2流路120、第3流路130、第4流路140および第5流路150を有する。図32の例では、各流路は、DNAを含む液体の流入側から、第1流路1

50

60、希釈流路170、液滴形成流路110、第2流路120、第3流路130、第4流路140、第5流路150の順で直列的に接続されている。

【0173】

液滴形成流路110、第2流路120および第3流路130は、たとえば、DNAを含む液体が連続的に流れるように接続されている。これにより、液体を液滴形成流路110から第3流路130まで連続的に流すので、検体処理に要する時間を容易に短縮できる。図32の例の場合、第1流路160から第5流路150までのすべての流路で液体を連続的に流してもよい。また、図32の例の場合、たとえば液滴形成流路110～第3流路130では液体を連続的に流し、第4流路140、第5流路150、第1流路160および希釈流路170のいずれか1つまたは複数では、検体処理のために液体の流れが一時停止されてもよい。たとえば、希釈流路170では、熱対流による混合のため、液体の流れが所定時間の間、一時停止される。

10

【0174】

対象成分であるDNAや試薬等の液体が検体処理チップ100上の各流体モジュール内の流路を順次流れることにより、エマルジョンPCRアッセイが実行される。図32の例では、第1流路160がPre-PCRを行い、希釈流路170が希釈を行い、液滴形成流路110が液滴14の形成（エマルジョン化）を行う。第2流路120が核酸増幅（PCR）を行い、第3流路130が液滴14の破壊（エマルジョンブレイク）を行う。第4流路140が担体13を集める処理（洗浄）を行い、第5流路150が増幅産物と標識物質17との結合（ハイブリダイゼーション）を行う。

20

【0175】

このように、図32の構成例では、検体処理装置500により供給される検体中の核酸10を、所定量以上の液滴14を形成するのに必要な数まで増幅するための第1流路160を検体処理チップ100が備える。希釈流路170は、第1流路160により増幅された核酸10と所定量の希釈液18とを混合する。これにより、外部装置によって核酸を予め増幅しておく必要がなくなるので、検体処理チップ100の利便性を向上させることができる。このように検体処理チップ100内でpre-PCR処理を行う場合でも、希釈流路170によって所望の希釈倍率まで核酸を希釈できるので、核酸を1分子だけ含んだ液滴14を安定して形成することができる。

【0176】

また、図32の上記構成例では、検体処理チップ100は、液滴形成流路110により形成された液滴14中の核酸10を増幅するための第2流路120と、第2流路120による核酸10の増幅産物がプライマー12に結合した担体13を含む液滴14と、液滴14を破壊するための試薬とを混合し、液滴を破壊するための第3流路130と、をさらに備える。これにより、液滴14内の核酸を増幅するPCR処理と、PCR処理後の液滴14を破壊するエマルジョンブレイク処理とを、単一の検体処理チップ100によって実施できる。そのため、液滴形成流路110により形成された液滴を検体処理チップ100から取り出して、PCR処理とエマルジョンブレイク処理とを外部装置によって実施する場合と比べて、検体処理チップ100の利便性を向上させることができ、エマルジョンPCRアッセイの一連の処理を迅速に行うことができる。

30

40

【0177】

また、図32の上記構成例では、検体処理チップ100が、破壊された液滴14から取り出された担体13を集めるための第4流路140と、集められた担体13上の増幅産物と標識物質17とを反応させるための第5流路150と、をさらに備える。これにより、担体13を集める処理と増幅産物と標識物質17とを反応させる処理とを、検体処理チップ100の流路上で行うことができる。たとえば検体処理チップ100に形成した多数のウェルに液滴14を分注するような構成と比較して、これらの流路に液体を流すだけで各処理を行うことができるので、エマルジョンPCRアッセイの一連の処理を容易かつ迅速に行うことができる。

【0178】

50

以下、各流路の構成を、核酸を含む液体が流れる順番に従って説明する。

【0179】

〈第1流路〉

図33は、Pre-PCRに用いられる第1流路160の構成例を示す。第1流路160は、チャンネル161と、試薬や検体を注入する接続部162aおよび162bと、液体を排出する接続部162cとを有する。チャンネル161は、液体の流速制御のため、たとえば菱形に成形されている。

【0180】

たとえば、接続部162aから、前処理で抽出されたDNAが注入され、接続部162bからPCR増幅用試薬が注入される。DNAと試薬の混合液は、チャンネル161を流れる過程で、ヒーターユニット541により温度が制御される。温度制御によって、DNAと試薬が反応し、DNAが増幅される。増幅されたDNAを含む液体は、接続部162cを介して、隣接する流体モジュール200に移送される。

【0181】

たとえば、Pre-PCRが外部の装置により前処理として行われる場合、検体処理チップ100に第1流路160を設けなくてもよい。

【0182】

〈希釈流路〉

図34(A)～(D)は、希釈に用いられる希釈流路170の構成例として、170A、170B、170Cおよび170Dを示す。170A、170B、170Cおよび170Dのいずれも貯留部173を有する。

【0183】

図34の構成例では、希釈流路170は、基板300の主表面301(図3参照)に沿って延びるように形成されており、貯留部173に液体を供給するための第1流路(チャンネル)171を含む。貯留部173は、主表面301に沿う方向において、第1流路171の流路幅W11に対して貯留部173の流路幅が拡大する形状を有している。貯留部173の流路幅は、流路幅W11から拡大して最大流路幅W12になる。これにより、平板状の検体処理チップ100にマイクロ流路からなる希釈流路170が形成される場合でも、所望の希釈倍率を実現するのに十分な容量の貯留部173を扁平な形状で形成できる。なお、流路幅は、流路中の液体が流れる方向と直交する方向の幅である。

【0184】

希釈流路170は、貯留部173内の液体を液滴形成流路110に送り出すための第2流路174をさらに含む。第2流路174は、貯留部173の最大流路幅W12よりも小さい流路幅W13を有する。これにより、貯留部173から液滴形成流路110に送り出される液体の流速を容易に高めることができる。その結果、液滴形成流路110において効率的に液滴14を形成できるようになる。

【0185】

図34の構成例では、希釈流路170は、対象成分を含む液体および希釈液を注入するための接続部172aおよび172bと、希釈後の混合液を排出する接続部172cとを有する。接続部172aおよび172bは第1流路171を介して貯留部173に接続し、貯留部173は第2流路174を介して接続部172cに接続している。貯留部173で希釈されたDNAを含む液体は、第2流路174を進み、接続部172cを介して、隣接する液滴形成流路110に移送される。

【0186】

希釈流路170Aは、略菱形の貯留部173を有する。希釈流路170Bおよび170Cは、略六角形の貯留部173を有する。略六角形の貯留部173は、所定の2辺が他の辺よりも長くなるような形状を有する。希釈流路170Cおよび170Dは、それぞれ、概略形状が希釈流路170Bおよび170Aと同様の六角形および菱形であるが、貯留部173の外縁部が丸みを帯びた形状に形成されている。つまり、希釈流路170Cおよび170Dには角部がない。外縁部が丸みを帯びた形状となることにより、熱対流による混

合後の液体を貯留部 173 から排出する際に、貯留部 173 内に DNA が残りにくくなる。希釈流路 170B と 170C とは、貯留部 173 の長辺の方向が異なっている。

【0187】

このように、希釈流路 170 の貯留部 173 は、図 34 に示した略菱形や略六角形などの簡易な形状で形成でき、蛇行流路といった複雑な構造は要しない。希釈流路 170 は、上記貯留部 173 内に希釈液 18 と対象成分 10 である DNA とを貯留した状態で、熱対流によって DNA と希釈液とを混合するため、DNA と希釈液とを搬送するために複雑な制御は要しない。その結果、検体処理チップ 100 を用いてデジタル検出を実行するために、チャンネル構造や混合成分の搬送制御を複雑化せずに、複数成分を混合することができる。

10

【0188】

希釈流路 170 は、たとえば、25 倍以上 1500 倍以下の希釈倍率で対象成分を希釈する。希釈倍率とは、希釈前の対象成分濃度と希釈後の対象成分濃度の比（希釈倍率＝希釈前の対象成分濃度／希釈後の対象成分濃度）である。これにより、予め増幅された DNA を、容易に所望の濃度まで希釈できる。

【0189】

貯留部 173 には、たとえば、接続部 172a から、第 1 流路 160 で増幅された DNA（＝対象成分 10）を含む溶液が注入される。接続部 172b から、デジタル検出を実行するための希釈倍率を達成可能な量の希釈液 18 が注入される。接続部 172b から注入される希釈液 18 の量は、要求される希釈倍率と、接続部 172a から注入される溶液の量によって決定される。たとえば、接続部 172a から注入される溶液の量が 1 μ L で、要求される希釈倍率が 50 倍の場合、接続部 172b から 49 μ L の希釈液 18 が注入される。

20

【0190】

図 35（A）～（D）に示すように、希釈流路 170 は、好ましくは、重力方向 G と略平行になるように配置される。つまり、設置部 510 が、平板状の検体処理チップ 100 の主平面 301 における長手方向 Y または短手方向 X（図 32 参照）のいずれかを重力方向 G に一致させた状態で、検体処理チップ 100 を保持する。そして、加熱部 560 が貯留部 173 内の混合液を加熱して貯留部 173 内に熱対流を生じさせる。

【0191】

加熱部 560 は、貯留部 173 の一部の領域を加熱できる。たとえば、加熱部 560 は、貯留部 173 のうち、重力方向 G の下側の略半分を加熱する。これにより、貯留部 173 を、相対的に高温の下側領域と、相対的に低温の上側領域とに 2 分割できる。その結果、貯留部 173 内に局所的な熱対流が複数形成されることを抑制し、貯留部 173 の内部全体に渡る大きな熱対流を形成し易くなる。これにより、貯留部 173 内の液体の混合をより速やかに行い、対象成分の濃度を均一化できる。

30

【0192】

熱対流を発生させるためには、加熱温度は高い方が好ましい。一方、温度が高すぎる場合、DNA の増幅が開始する可能性がある。そのため、加熱部 560 の上限温度は増幅温度の下限值よりも低い値が好ましい。増幅温度の下限值は、たとえば 90℃ である。そこで、加熱部 560 は、たとえば、50℃ 以上 85℃ 以下の温度に発熱して、混合液を加熱する。これにより、DNA の増幅を防止しながら効率的な混合ができる。加熱温度は、50℃ 以上 85℃ 以下の範囲内で、なるべく高い方が好ましく、たとえば約 80℃ が好ましい。

40

【0193】

加熱部 560 は、たとえば、10 分未満の所定時間の間、混合液を加熱することにより、熱対流による対象成分と希釈液との混合を完了させる。液量や希釈倍率にもよるが、10 分未満の所定時間であれば、検体処理チップ 100 の全体の処理時間を必要以上に増大させることがなく、速やかな混合が可能である。

【0194】

50

以下、加熱部 560 からの熱によって貯留部 173 内に生じた熱対流を用いて DNA を希釈した実験方法を示す。

【0195】

(実験方法 1)

図 36 に示す丸みを帯びた菱形の貯留部 173 を有する希釈流路 170D を用いて実験を行った。菱形の貯留部 173 は、2 つの対角線がそれぞれ約 12 mm、約 15 mm である。また、貯留部 173 の深さ (= 厚み) は約 540 μm である。図 36 に示す希釈流路 170D により、DNA の希釈倍率の目標値 (理論値) を 30 倍および 50 倍に設定してそれぞれ希釈した。なお、希釈倍率とは、希釈前の DNA 濃度と希釈後の DNA 濃度の比 (希釈倍率 = 希釈前の DNA 濃度 / 希釈後の DNA 濃度) である。

10

【0196】

菱形貯留部 173 の 2 つの対角線のうちのいずれかが、重力方向 G と平行となるように、希釈流路 170 が配置される。本実験では、図 36 に示すように、菱形貯留部の 2 つの対角線のうちの長い方が重力方向 G と平行になるように、希釈流路 170 を配置した。

【0197】

接続部 172a から、DNA を含む溶液 1 μL を注入した。30 倍の希釈倍率で DNA を希釈する場合は、接続部 172b から、29 μL の希釈液 (Nuclease free Water、以下同様) を注入した。50 倍の希釈倍率で DNA を希釈する場合は、接続部 172b から、49 μL の希釈液を注入した。

【0198】

DNA と希釈液を貯留部 173 に貯留した後、加熱部 560 で、貯留部 173 の約半分の面積を加熱した。加熱温度は約 80 $^{\circ}\text{C}$ とした。熱により貯留部 173 内に熱対流を生じさせ、約 10 分間静置した。

20

【0199】

約 10 分間静置後、貯留部 173 内の混合液を回収し、回収した混合液を定量 PCR に供した。定量 PCR により混合液内の DNA を定量し、希釈倍率 (希釈前の DNA 濃度 / 希釈後の DNA 濃度) を算出した。

【0200】

30 倍の希釈倍率で DNA を希釈した場合の実験値は、平均 28.7 倍であり、50 倍の希釈倍率で DNA を希釈した場合の実験値は、平均 60.6 倍であった。希釈流路 170 の貯留部 173 に熱対流を生じさせて DNA と希釈液を混合することで、所望の希釈倍率が得られることが確認された。

30

【0201】

(実験方法 2)

希釈流路 170 の貯留部 173 内の熱対流について、コンピューターシミュレーションによる実験も行った。シミュレーションには、熱対流解析用のソフトウェア「STAR-CCM+ (登録商標)」を用いた。

【0202】

図 37 (A) および (B) に示すように、矩形の貯留部 173 を解析モデルとした。解析モデルでは、液体が充填された貯留部 173 の約半分の面積に、80 $^{\circ}\text{C}$ の熱を 10 分間加えた。貯留部内の液体の初期温度は 25 $^{\circ}\text{C}$ 、周辺温度は 25 $^{\circ}\text{C}$ とした。矩形貯留部の長辺と重力方向が平行となるように、解析モデルを作成した。

40

【0203】

図 38 (A) ~ (C) は、解析モデルにおける貯留部 173 の寸法データを示す。本実験では、2 種類の矩形貯留部 173A および 173B (図 38 (A) および (B) 参照) の解析モデルを作成した。貯留部 173 に充填された液体の厚み (即ち、貯留部 173 の深さ) は、図 38 (C) に示すとおり、2 種類の矩形貯留部 173A および 173B で共通であり、0.5 mm とした。

【0204】

シミュレーションでは、貯留部 173 内に液体を完全に充填させたため、貯留部 173

50

の寸法と、貯留部 173 内に充填された液体の寸法とは等しい。図 38 (A) の解析モデルでは、貯留部 173 A の寸法は 34.4 mm × 4.5 mm であり、アスペクト比が約 7.6 である。図 38 (B) の解析モデルでは、貯留部 173 b の寸法は 17.2 mm × 4.5 mm であり、アスペクト比が約 3.8 である。

【0205】

貯留部 173 に充填された液体は、サンプル (DNA) と希釈液との混合液である。図 38 (A) の解析モデルでは、サンプルが 0.0516 μL、希釈液が 77.3484 μL に設定した。図 38 (B) の解析モデルでは、サンプルが 0.0258 μL、希釈液 38.6742 μL に設定した。いずれの場合も、理論上の希釈倍率は 1500 倍である。

【0206】

図 39 (A) および (B) に示すように、それぞれの解析モデルの矩形貯留部 173 A (実施例 1)、173 B (実施例 2) の長手方向を重力方向 G に一致させ、下側の約半分の面積を 80 °C に加熱し、熱対流による貯留部内の混合液の攪拌シミュレーションを実行した。また、比較例として、図 39 (A) および (B) のそれぞれの解析モデルにおいて、加熱を行わずに自然拡散させた場合 (比較例 1、2) についても、シミュレーションを実行した。

【0207】

図 40 および図 41 は、シミュレーションの結果を示すグラフである。

【0208】

グラフ縦軸は、体積標準偏差である。体積標準偏差は、貯留部 173 内の混合液中でのサンプル (DNA) のばらつきを示す。体積標準偏差が小さくなるほど、混合液中でのサンプルの局所的な偏在の度合いが少なくなる。つまり、体積標準偏差が小さくなるほど、サンプルが混合液中で均一に混合が進んでいることになる。

【0209】

グラフ横軸は、混合液を攪拌した時間である。

【0210】

図 40 および図 41 から、加熱を行わない比較例 1、2 (破線) と比べて、加熱により熱対流を発生させた実施例 1、2 (実線) の方が、混合が速やかに進むことが確認された。また、図 39 (A) の解析モデル (図 40 参照) よりも、図 39 (B) の解析モデル (図 41 参照) の方が、混合が速やかに進むことが確認された。つまり、貯留部 173 内の混合液のアスペクト比が小さくなるほど (即ち、アスペクト比が 1 に近づくほど) 速やかに混合が進み、希釈効率が向上した。

【0211】

(実験方法 3)

実験方法 2 と同様のシミュレーションを、さらに異なる条件で実施した。図 42 に示すように、条件の異なる 6 種類の解析モデルを設定した。No. 1 ~ No. 6 の各解析モデルは、各貯留部 173 の寸法がそれぞれ異なっている。シミュレーションは、各貯留部 173 の寸法が異なる 6 種類の解析モデルに対して、共通の量の液体を貯留させた条件で実施した。

【0212】

各解析モデルは、(縦寸法 × 横寸法) = (43 mm × 11.25 mm)、(41.7 mm × 12 mm)、(33.4 mm × 15 mm) の 3 種類の寸法バリエーションについて、それぞれ厚みが 0.5 mm と 0.8 mm との 2 パターンを設定することにより、合計 6 種類の貯留部 173 (No. 1 ~ No. 6) を用意した。重力方向 G は図 42 の下向きであり、貯留部 173 の長手方向と一致する。貯留部 173 の縦寸法と横寸法とのアスペクト比は、約 3.82 (No. 1、No. 4)、約 3.48 (No. 2、No. 5)、約 2.23 (No. 3、No. 6) である。

【0213】

各解析モデルでの貯留部 173 の容量は、図 42 の通りである。6 種類の解析モデルに対して、180 μL の液体を貯留させると、貯留された液体の縦寸法が図 42 のハッチン

10

20

30

40

50

グ部のように変化する。その結果、貯留された混合液の縦寸法と横寸法とのアスペクト比は、約 2.84 (No. 1)、2.5 (No. 2)、1.6 (No. 3)、約 1.78 (No. 4)、約 1.56 (No. 5)、1 (No. 6) となった。

【0214】

図 43 は、シミュレーションの結果を示すグラフである。混合の進行速度の目安として、シミュレーション開始から体積標準偏差が 1.0×10^{-5} に到達するまでに要する時間を計算した。到達時間は、長い方から No. 1 ~ No. 6 の順番通りの結果となった。No. 1 ~ No. 3 のグループと、No. 4 ~ No. 6 のグループとで混合の進行速度が異なるのは、貯留部 173 の厚みが異なるためと考えられる。

【0215】

同一の厚みのグループ内で比較すると、No. 1 ~ No. 3 のグループでは、アスペクト比が最も小さい No. 3 (アスペクト比 1.6) が、最も速やかに混合が進んだ (484 秒)。No. 4 ~ No. 6 のグループでも、アスペクト比が最も小さい No. 6 (アスペクト比 1) が、最も速やかに混合が進んだ (122 秒)。

【0216】

このように、貯留部 173 内に貯留された混合液の縦寸法と横寸法とのアスペクト比が小さくなるほど (即ち、アスペクト比が 1 に近づくほど) 速やかに混合が進み、希釈効率が向上した。この結果から、貯留部 173 の形状に関わらず、貯留部 173 内に貯留された混合液の縦寸法と横寸法とのアスペクト比が所望の値となるように混合液の貯留量を調整することにより、熱対流による混合を効率的に進められることが分かる。

【0217】

したがって、本実施形態では、図 39 および図 42 に示したように、平板状の検体処理チップ 100 の主平面 301 (図 3 参照) における長手方向 Y または短手方向 X のいずれか一方 (図 32 参照) を重力方向 G に一致させた状態で、重力方向 G に沿う方向を貯留部 173 の縦方向とし、長手方向 Y または短手方向 X のいずれか他方に沿う方向を貯留部 173 の横方向とした場合に、混合液が貯留部 173 に占める縦方向の長さ L_1 と、混合液が貯留部 173 に占める横方向の長さ L_2 とのアスペクト比 (L_1 / L_2) が、0.1 以上 10 以下となる所定量の混合液を、貯留部 173 に貯留することが好ましい。これにより、熱対流による混合を速やかに進めることができる。

【0218】

また、貯留部 173 自体の縦寸法 L_3 と横寸法 L_4 とのアスペクト比が 1 に近いほど、貯留部 173 の容量上限近くまで混合液を貯留しても混合液のアスペクト比を 1 に近づけられるため、適量の混合液を貯留させた場合のデッドスペースを削減できることが分かる。

【0219】

したがって、本実施形態では、図 42 に示したように、貯留部 173 は、第 1 面 301 の長手方向 Y に沿う貯留部 173 の第 1 長さ L_3 と短手方向 X に沿う第 2 長さ L_4 とのアスペクト比 (L_3 / L_4) が、0.1 以上 10 以下となる形状を有することが好ましい。これにより、検体処理チップ 100 の長辺または短辺を重力方向に一致させる使用状態において、貯留部 173 のアスペクト比を所望の範囲にすることができる。その結果、貯留部 173 を必要以上に大きくすることなく、貯留部 173 内の混合液のアスペクト比も容易に 1 に近づけることができる。

【0220】

(希釈流路の他の構成例)

図 44 は、希釈流路 170 の他の構成例を示す。

【0221】

図 44 の構成例では、検体処理チップ 100 は、直列に接続された複数の希釈流路 170 (170E、170F、170G) を備える。前段の希釈流路 170E で希釈された対象成分 10 と希釈液 18 との混合液のうち、所定量の混合液が後段の希釈流路 170F に供給される。これにより、直列に接続された複数の希釈流路 170 の各々が対象成分 10

10

20

30

40

50

を順次希釈していくことができるので、単独の希釈流路170では得られない高い希釈倍率を容易に実現できる。また、たとえば1つの希釈流路170を備える流体モジュール200の直列接続数を変えるだけで自由に希釈倍率を変えられるので、共通の希釈流路170であっても、要求される希釈倍率や用途が異なる各種の検体処理チップ100に柔軟に対応することができる。

【0222】

図44の例では、3つの希釈流路170（170E、170F、170G）が直列に接続されている。複数の希釈流路170は、全体として、個々の希釈流路170の希釈倍率を乗じて得られる希釈倍率で対象成分10を希釈する。これにより、高い希釈倍率を容易に実現できる。

【0223】

たとえば、希釈流路170Eの接続部172aからDNA1 μ Lを注入し、接続部172bから希釈液49 μ Lを注入し、貯留部173内で熱対流により混合すると、希釈倍率50倍でDNAが希釈される。

【0224】

希釈流路170Eで希釈されたDNAを、希釈流路170Fに注入する。具体的には、希釈流路170Eで希釈されたDNA1 μ Lを、希釈流路170Fの接続部172aから注入し、希釈流路170Fの接続部172bから49 μ Lの希釈液を注入する。DNAと希釈液との混合液を希釈流路170Fの貯留部173内で熱対流により混合する。希釈流路170Eで50倍に希釈されたDNAが、希釈流路170Fで更に50倍の倍率で希釈され、結果として、2500倍（ 50^2 ）に希釈されたDNAが得られる。

【0225】

希釈流路170Fで希釈されたDNAを、希釈流路170Gに注入する。具体的には、希釈流路170Fで希釈されたDNA1 μ Lを、希釈流路170Gの接続部172aから注入し、希釈流路170Gの接続部172bから49 μ Lの希釈液を注入する。DNAと希釈液との混合液を希釈流路170Gの貯留部173内で熱対流により混合する。希釈流路170Eおよび170Fで2500倍に希釈されたDNAが、希釈流路170Gで更に50倍の倍率で希釈され、結果として、125000倍（ 50^3 ）に希釈されたDNAが得られる。

【0226】

直列に接続する希釈流路170の数と、各流路に注入するDNAおよび希釈液の量によって、達成される希釈倍率を制御できる。たとえば、希釈流路170を2つ（それぞれ、170E、170Fとする）直列に接続し、希釈流路170Eに、0.1 μ LのDNAと149.9 μ Lの希釈液とを注入して混合する。希釈流路170Eで希釈された混合液から0.1 μ Lを希釈流路170Fに注入し、149.9 μ Lの希釈液で希釈する。結果、2つの希釈流路170で達成される希釈倍率は、225万倍（ 1500^2 ）となる。

【0227】

複数の希釈流路170は、全体として、 10^3 倍以上 10^7 倍以下の希釈倍率で対象成分を希釈することが好ましい。これにより、pre-PCRの増幅結果が十分安定する程度の数までDNAを予備増幅した場合でも、複数の希釈流路170によって、エマルジョン作成処理に必要とされる希釈倍率まで容易に希釈できる。たとえば、pre-PCR処理後のDNA数が $10^8 \sim 10^{12}$ 程度になる場合、1または複数の希釈流路170全体で、46倍～46万倍程度が要求される。そのため、特に増幅したDNA数が多い場合にも、 10^3 倍以上 10^7 倍以下の希釈倍率であれば、十分な希釈が可能となる。

【0228】

〈液滴形成流路〉

図45は、エマルジョン形成に用いられる液滴形成流路110の構成例を示す。液滴形成流路110は、チャンネル111と、検体や試薬等の液体が注入される接続部112a、112b、112cおよび112dと、液体が排出される接続部112eとを有する。なお、液滴形成流路110には、接続部112a又は112bのいずれかのみが設けられて

10

20

30

40

50

もよい。チャンネル 1 1 1 は、たとえば、少なくとも 2 つのチャンネルが交差する交差部分 1 1 3 を含む。

【0 2 2 9】

たとえば、P r e - P C R で増幅された D N A を含む液体は接続部 1 1 2 a から流入し、担体 1 3 と増幅反応のための試薬 1 1 とを含む液体が接続部 1 1 2 b から注入される。この例では、担体 1 3 は磁性粒子である。接続部 1 1 2 a と 1 1 2 b とからそれぞれ注入された液体は、チャンネル 1 1 1 中で混合され、交差部分 1 1 3 に流入する。磁性粒子の粒径は、たとえば、 $0.5\mu\text{m} - 3\mu\text{m}$ である。接続部 1 1 2 a および 1 1 2 b に送液するために、ポンプ 5 2 1 は、圧力 P ($1000\text{mbar} \leq P \leq 10000\text{mbar}$) を付加する。

10

【0 2 3 0】

たとえば、分散媒体 1 5 が、接続部 1 1 2 c および 1 1 2 d から注入される。分散媒体 1 5 は、たとえばエマルジョン形成用のオイルである。注入されたオイルは、それぞれ、異なる経路で交差部分 1 1 3 に流入する。接続部 1 1 2 a にオイルを送液するために、ポンプ 5 2 1 は、圧力 P ($1000\text{mbar} \leq P \leq 10000\text{mbar}$) を付加する。交差部分 1 1 3 において混合液の流れと分散媒体 1 5 の流れとが交差することにより、エマルジョンが形成される。

【0 2 3 1】

ポンプ 5 2 1 に付加された圧力への耐性を高めるため、本実施例では、基板 3 0 0 の厚さ d を 2mm 以上にすることが好ましい。たとえば送液の圧力を 8000mbar 程度にすると、基板 3 0 0 が薄すぎる場合には割れが生じるおそれがある。基板 3 0 0 の厚さ d を 2mm 以上にすることにより、基板 3 0 0 の割れが抑止される。

20

【0 2 3 2】

図 4 6 は、交差部分 1 1 3 の構成例を示す。

【0 2 3 3】

図 4 6 の例では、液滴形成流路 1 1 0 は、混合液が流れる第 1 チャンネル 1 1 1 a と、混合液に対して非混和性を有する分散媒体 1 5 が流れる第 2 チャンネル 1 1 1 b と、第 1 チャンネル 1 1 1 a と第 2 チャンネル 1 1 1 b とが交わる交差部分 1 1 3 とを含む。これにより、混合液の流れに対して、分散媒体 1 5 の流れによってせん断力を付与して、混合液の液滴 1 4 を効率的に形成することができる。

30

【0 2 3 4】

図 4 6 の例では、交差部分 1 1 3 は、第 1 チャンネル 1 1 1 a と第 2 チャンネル 1 1 1 b とが直交するように形成されている。また、交差部分 1 1 3 では、第 1 チャンネル 1 1 1 a と、排出用の接続部 1 1 2 e につながる第 3 チャンネル 1 1 1 c とが直線状に形成され、第 2 チャンネル 1 1 1 b が第 1 チャンネル 1 1 1 a および第 3 チャンネル 1 1 1 c に対して直交するように接続されている。また、交差部分 1 1 3 では、2 つの第 2 チャンネル 1 1 1 b が、1 つの第 1 チャンネル 1 1 1 a を両側から挟み込むように交差している。

【0 2 3 5】

交差部分 1 1 3 における各チャンネル 1 1 1 a ~ 1 1 1 c の幅 $W 1$ は、たとえば、 $5\mu\text{m}$ 以上 $100\mu\text{m}$ 以下である。これにより、液滴 1 4 の生成速度（つまり、単位時間当たり生成する液滴数）を十分に確保しつつ、チャンネル 1 1 1 a ~ 1 1 1 c の詰まりを抑制することができる。本実施例では、チャンネル 1 1 1 a ~ 1 1 1 c の幅 $W 1$ は約 $20\mu\text{m}$ である。

40

【0 2 3 6】

D N A と試薬の混合液は、第 1 チャンネル 1 1 1 a を流れて交差部分 1 1 3 に流れ込む。図 4 6 の上下方向の第 2 チャンネル 1 1 1 b から交差部分 1 1 3 にオイルが流入する。混合液は、交差部分 1 1 3 においてオイルによって挟まれることにより生じたせん断力によって分断され、液滴 1 4 となる。分断された液滴 1 4 が交差部分 1 1 3 に流入したオイルに包まれることにより、エマルジョンが形成される。すなわち、液滴形成流路 1 1 0 は、対象成分 1 0 である D N A を 1 分子毎に液滴 1 4 中に包含させる。エマルジョンとなった試

50

料流は、第3チャネル111cを進み、接続部112eを介して、隣接する第2流路120に移送される。

【0237】

制御部530は、液滴形成流路110に混合液と分散媒体15とを圧力を印加して移送し、液滴14を形成するように送液部520による混合液と分散媒体15との供給圧力を制御する。これにより、たとえばウェルに貯留した分散媒体15中に混合液を滴下するような構成と比較して、圧力を印加した分散媒体15中で連続的に液滴14を形成できる。その結果、高速で液滴14を生成できる。

【0238】

たとえば、DNAと試薬の混合液は、 $0.4\mu\text{L}/\text{min} \sim 7\mu\text{L}/\text{min}$ のフローレートで交差部分113に流入し、オイルは、 $1\mu\text{L}/\text{min} \sim 50\mu\text{L}/\text{min}$ のフローレートで交差部分113に流入する。フローレートは、ポンプ521が付加する圧力により制御される。たとえば、DNAと試薬の混合液を $2\mu\text{L}/\text{min}$ （約5200mbar）、オイルを $14\mu\text{L}/\text{min}$ （約8200mbar）のフローレートでそれぞれ交差部分113に流入させることで、約1千万個/minの液滴14が形成される。

【0239】

制御部530は、たとえば60万個/分以上、1800万個/分以下の割合で液滴14を形成するように、送液部520の圧力を制御する。このように高速で液滴14を形成することにより、検体処理に要する時間を短縮することができる。なお、高速で液滴14を形成する場合には、個々の液滴14の粒径や、生成速度のばらつきなどを精密に制御することが難しくなる。これに対し、本実施形態では、第3流路130において増幅処理後の液滴14を破壊することにより、液滴14の粒径や生成速度などの正確な制御を不要とすることができるので、核酸検出の精度に影響を及ぼすことなく、液滴形成を高速化できる。

【0240】

このように高速で液滴14を形成するためには、高い圧力を検体処理チップ100に印加する必要がある。上記の通り、基板300の厚みdの設定や、基板300の材料の選定により、容易に、高い圧力に耐える基板300を得ることができる。さらに、基板300に設けた貫通孔310を液体注入用のポート101として用いることにより、検体処理チップ100の液体注入用のポート101の耐圧力性能を、容易に高めることができる。貫通孔310を厚み方向の貫通孔などの単純な形状に形成することも、耐圧力性能を高める点で効果的である。

【0241】

なお、図46の例では、交差部分113は、混合液の流入する第1チャネル111aが1つ、オイルの流入する第2チャネル111bが2つ、エマルジョンが流出する第3チャネル111cが1つの、合計4つのチャネル111により十字に形成されている。図47の例では、交差部分113が、3つのチャネル111によりT字状に形成されている。図47の例では、1つの第1チャネル111aから混合液が流入し、1つの第2チャネル111bからオイルが流入する。オイルの流れのせん断力により、混合液がオイル中で液滴となり、エマルジョンが形成される。エマルジョン化した試料流が1つの第3チャネル111cから流出する。

【0242】

＜第2流路＞

図48は、エマルジョンPCRに用いられる第2流路120の構成例を示す。第2流路120は、チャネル121と、液体が流入する接続部122aと、液体が排出される接続部122bとを有する。

【0243】

第2流路120は、たとえば、液滴14が複数の温度ゾーンTZを交互に通過するように形成されている。これにより、液滴14を第2流路120内で移送するだけで、サーマルサイクル処理を実施することができる。すなわち、たとえば第2流路120中で液滴1

4を停止させて、ヒーターユニット541の温度を周期的に変化させるような構成と比較して、処理を迅速に行える。また、検体処理チップ100を扱う検体処理装置500側の動作制御も簡素化できる。温度ゾーンTZは、3つ以外の他の数でもよい。

【0244】

図48の例では、チャンネル121は、ヒーターユニット541により形成される複数の温度ゾーンTZ1～TZ3を複数回経由するような蛇行構造を有する。チャンネル121が各温度ゾーンTZ1～TZ3を経由する回数は、サーマルサイクル数に対応する。即ち、第2流路120は、複数の温度ゾーンTZを横切り、サーマルサイクル数に応じた回数分だけ複数の温度ゾーンTZを往復する形状に形成されている。これにより、第2流路120に液滴14を含んだエマルジョンを通過させるだけで、容易に、所望のサイクル数のサーマルサイクル処理を実施できる。

10

【0245】

エマルジョンPCRのサーマルサイクル数は、たとえば、40サイクル程度に設定される。したがって、図48では簡略化して図示しているが、チャンネル121は、各温度ゾーンTZ1～TZ3を40回程度横切るように、サイクル数に応じた回数分の往復形状あるいは蛇行形状に形成される。

【0246】

図48に示すように、それぞれの液滴14内のDNAは、チャンネル121を流れる過程で増幅される。増幅されたDNAを含む液滴14は、接続部122bを介して、隣接する第3流路130に移送される。

20

【0247】

＜第3流路＞

図49は、エマルジョンのブレイクに用いられる第3流路130の構成例を示す。第3流路130は、複数の液体を混合する機能を有する。第3流路130は、チャンネル131と、エマルジョンや液滴を破壊するための試薬16などが流入する接続部132a、132bおよび132cと、液体が排出される接続部132dとを含む。

【0248】

たとえば、エマルジョンPCR工程を経たエマルジョンが接続部132bから流入し、液滴を破壊するための試薬が接続部132aおよび132cから流入する。エマルジョンと、液滴を破壊するための試薬は、チャンネル131を流れる過程で混合され、エマルジョン中の液滴14が破壊される。チャンネル131は、液体の混合が促進されるような形状で構成される。

30

【0249】

たとえば、第3流路130は、液滴14と液滴を破壊するための試薬とを混合するための乱流を生成するように曲がった形状を有する。これにより、曲がった第3流路130を通過する際に液滴14と液滴を破壊するための試薬とを攪拌できるので、混合を促進できる。

【0250】

具体的には、第3流路130は、たとえば蛇行形状を有する。これにより、第3流路130に、湾曲または屈曲した部分を多数設けることができるので、より効果的に、混合を促進できる。図49の構成例では、第3流路130は、複数の屈曲部133と、屈曲部133間を接続する複数の直線部134とを含む。言い換えると、第3流路130は、直線部134が屈曲部133で反対側に折り返された折り返し構造を有する。これにより、液体が直線部134と屈曲部133とを交互に通過することにより、繰り返し乱流を生成して攪拌できる。その結果、より一層効果的に、混合を促進できる。液滴14から取り出された磁性粒子は、接続部132dを介して、隣接の第4流路140に移送される。

40

【0251】

＜第4流路＞

図50は、洗浄工程（1次洗浄）で用いられる第4流路140の構成例を示す。第4流路140は、チャンネル141と、液体が流入する接続部142aおよび142bと、液体

50

が排出される接続部 1 4 2 c および 1 4 2 d とを含む。

【0 2 5 2】

第 4 流路 1 4 0 は、たとえば、磁性粒子を磁力によって捕捉して、磁性粒子を第 4 流路 1 4 0 に沿う方向に往復移動させるための直線部 1 4 3 を含む。これにより、直線部 1 4 3 上で磁性粒子を容易に集めて洗浄することができる。また、洗浄液中で磁性粒子を直線部 1 4 3 上で往復移動させることにより、磁性粒子が互いに固着して塊状になることが抑止できる。直線部 1 4 3 は、たとえば、略長方形の形状など、所定方向に直線状に延びる形状を有する。図 5 0 の例では、チャンネル 1 4 1 の全体が直線部 1 4 3 となっている。直線部 1 4 3 がチャンネル 1 4 1 の一部として形成されていてもよい。

【0 2 5 3】

図 5 0 の例では、流入側の接続部 1 4 2 a および 1 4 2 b が直線部 1 4 3 の一端側に接続され、排出側の接続部 1 4 2 c および 1 4 2 d が直線部 1 4 3 の他端側に接続される。接続部 1 4 2 a および 1 4 2 b の一方は、洗浄液を供給するための接続部であり、接続部 1 4 2 a および 1 4 2 b の他方は、磁性粒子を供給するための接続部である。また、接続部 1 4 2 c および 1 4 2 d の一方は、洗浄液を排出するための接続部であり、接続部 1 4 2 c および 1 4 2 d の他方は、次の流路へ磁性粒子を送り出すための接続部である。これにより、磁性粒子を第 4 流路 1 4 0 内に送り込む動作、洗浄液を第 4 流路 1 4 0 に流しつつ排出する動作、洗浄後の磁性粒子を第 4 流路 1 4 0 から送り出す動作を、それぞれ同じ方向に液体を流すことにより行うことができる。そのため、液体の逆流が生じないので、洗浄工程を効率的に行える。

【0 2 5 4】

また、図 5 0 の例では、直線部 1 4 3 は、液体を流入させるための接続部 1 4 2 a における流路幅 W 2 よりも大きい流路幅 W 3 を有する。これにより、直線部 1 4 3 を、磁性粒子を洗浄液に十分に接触させることが可能な幅広形状とすることができる。その結果、洗浄効率を高めることができる。

【0 2 5 5】

図 5 1 は、第 4 流路 1 4 0 により磁性粒子を洗浄・濃縮する動作例を示す。接続部 1 4 2 a から磁性粒子を含む液体がチャンネル 1 4 1 に流れる。液体中の磁性粒子は、磁石 6 4 0 の磁力により濃縮される。磁石 6 4 0 は、直線部 1 4 3 の長手方向に往復移動できる。磁性粒子は、磁石 6 4 0 の往復運動に追従し、直線部 1 4 3 内を往復移動しながら凝集される。

【0 2 5 6】

接続部 1 4 2 b からは、洗浄液が供給される。洗浄液は、接続部 1 4 2 b から直線部 1 4 3 を通過して接続部 1 4 2 d に向けて連続的に流れる。接続部 1 4 2 d は、洗浄液を排出するためのドレーンとして機能する。洗浄液の流れの中で磁性粒子が磁石 6 4 0 の動作に追従して直線部 1 4 3 内を往復移動することにより、洗浄処理が行われる。磁性粒子が磁石 6 4 0 の動作に追従して直線部 1 4 3 内を往復移動することにより、磁性粒子が互いに固着して塊状になることが抑止される。

【0 2 5 7】

1 次洗浄工程では、アルコールを含む洗浄液が用いられる。洗浄液を用いた 1 次洗浄により、磁性粒子上の油膜が除去され、増幅された二本鎖 DNA が一本鎖に変性される。洗浄・濃縮された磁性粒子は、接続部 1 4 2 c から排出され、隣接する第 5 流路 1 5 0 に移送される。

【0 2 5 8】

〈第 5 流路〉

図 5 2 は、ハイブリダイゼーション工程で用いられる第 5 流路 1 5 0 の構成例を示す。磁性粒子は、第 5 流路 1 5 0 において、標識物質を含む試薬と混合され、サーマルサイクルに供される。第 5 流路 1 5 0 は、図 3 3 の第 1 流路 1 6 0 と同様の構成とすることができる。すなわち、第 5 流路 1 5 0 は、液体を流入させるための一方の接続部 1 5 2 a および 1 5 2 b と、液体を流出させるための他方の接続部 1 5 2 c と、流入側の接続部 1 5 2

10

20

30

40

50

aおよび152bと流出側の接続部152cとの間をつなぐチャンネル151とを含む。

【0259】

図52の構成例では、たとえば、接続部152aから磁性粒子を含む液体が移送され、接続部152bから標識物質17を含む試薬が注入される。サーマルサイクルによって、磁性粒子上のDNAと標識物質17が結合する。

【0260】

図52の構成例では、第5流路150のチャンネル151は、流路幅W4が液体の流通方向に沿って変化している。すなわち、チャンネル151の上流側から流通方向に沿って徐々に幅が大きくなり、略中央の位置から下流側に向けて徐々に幅が小さくなっている。図52の例では、チャンネル151は菱形形状を有する。このように流路幅W4を流通方向に沿って変化させることにより、チャンネル151の内部における液体の流速を制御させることができる。その結果、他の流路における流速とは異なる、核酸10の増幅産物と標識物質17とを結合させるのに適した流速に制御することができる。

10

【0261】

標識物質17とのハイブリダイゼーション（結合）後の2次洗浄工程は、第5流路150で行うようにしてもよい。たとえば図52において、磁石640（図51参照）によって磁性粒子をチャンネル151内に集磁した状態で、接続部152bから洗浄液が注入される。2次洗浄工程では、PBSが洗浄液として用いられる。洗浄液を用いた2次洗浄により、DNAと結合しなかった未反応の標識物質17（磁性粒子に非特異的に吸着している標識物質を含む）が除去される。この場合、第4流路140（図50参照）と同様に、第5流路150にもドレーン用の排出側の接続部152を設けるのがよい。2次洗浄後の標識物質17を含む磁性粒子は、接続部152cから排出される。

20

【0262】

なお、ハイブリダイゼーションを行う第5流路150の下流側に、2次洗浄を行う第4流路140を追加してもよい。

【0263】

〈流路構成の変形例〉

他の構成例として、1つの第4流路140（図51参照）において、1次洗浄、ハイブリダイゼーションおよび2次洗浄を実施するように構成してもよい。この場合、接続部142aからエマルジョンブレイク後の試料をチャンネル141に導入して磁石640により集磁しておく。接続部142bから、1次洗浄用のアルコール含有洗浄液、ハイブリダイゼーション用の標識試薬、2次洗浄用の洗浄液（PBS）を順番に注入して、各工程の処理を実行する。この場合、第4流路140の下流側の第5流路150を設ける必要はない。

30

【0264】

（検出工程の説明）

2次洗浄後の標識物質17を含む磁性粒子は、たとえばフローサイトメーターや画像解析により検出される。フローサイトメーターで検出するため、標識物質17を含む磁性粒子は、たとえば、検体処理装置500から回収され、検出部550や、装置外に設けられたフローサイトメーターに移送される。また、標識物質17を含む磁性粒子は、検体処理装置500の検出ユニット544によって標識に基づく蛍光などが検出される。また、標識物質17を含む磁性粒子は、検体処理装置500のカメラユニット545によって撮像され、検体処理装置500又は検体処理装置500に接続されたコンピュータによって撮像された画像が解析される。

40

【0265】

なお、今回開示された実施形態は、すべての点で例示であって制限的なものではないと考えられるべきである。本発明の範囲は、上記した実施形態の説明ではなく特許請求の範囲によって示され、さらに特許請求の範囲と均等の意味および範囲内でのすべての変更（変形例）が含まれる。

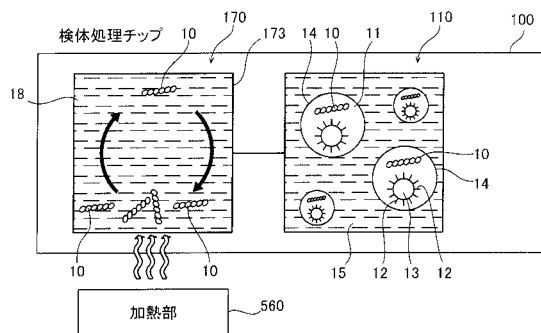
【符号の説明】

50

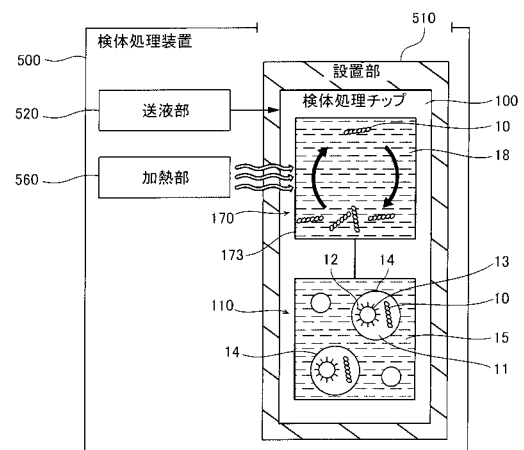
【0266】

10：対象成分（核酸）、11：対象成分と反応する試薬、12：プライマー、13：担体、14：液滴、15：分散媒体、16：液滴を破壊するための試薬、17：標識物質、18：希釈液、100：検体処理チップ、110：液滴形成流路、111a：第1チャネル、111b：第2チャネル、113：交差部分、120：第2流路、130：第3流路、140：第4流路、150：第5流路、160：第1流路、170：希釈流路、171：第1流路、173：貯留部、174：第2流路、200：流体モジュール、300：基板、301：第1面（主表面）、350：接続流路、500：検体処理装置、510：設置部、520：送液部、560：加熱部

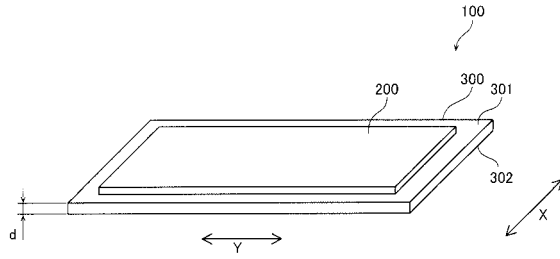
【図1】



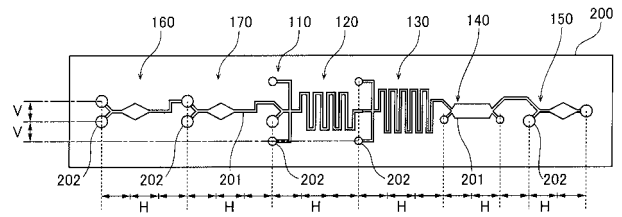
【図2】



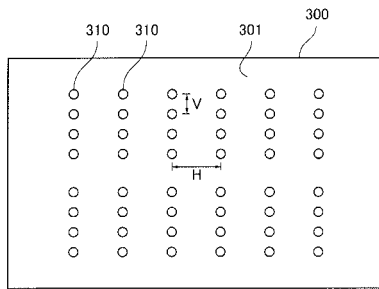
【図 3】



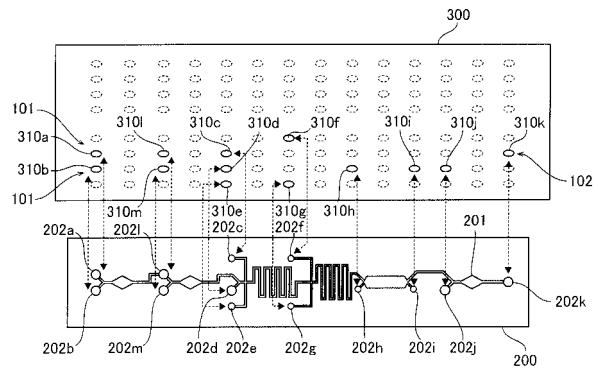
【図 5】



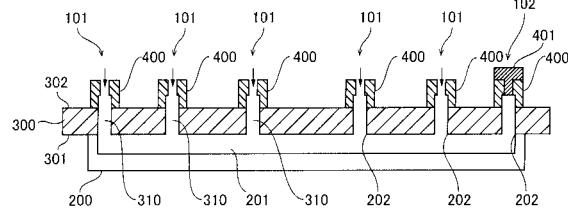
【図 4】



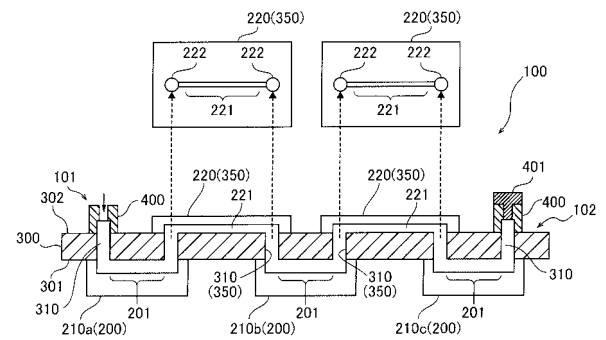
【図 6】



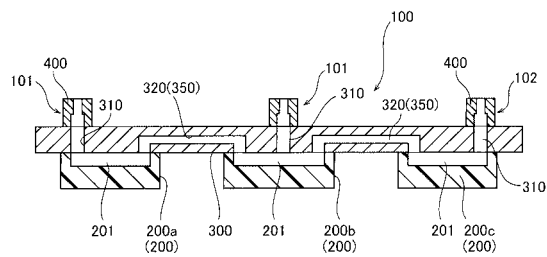
【図 7】



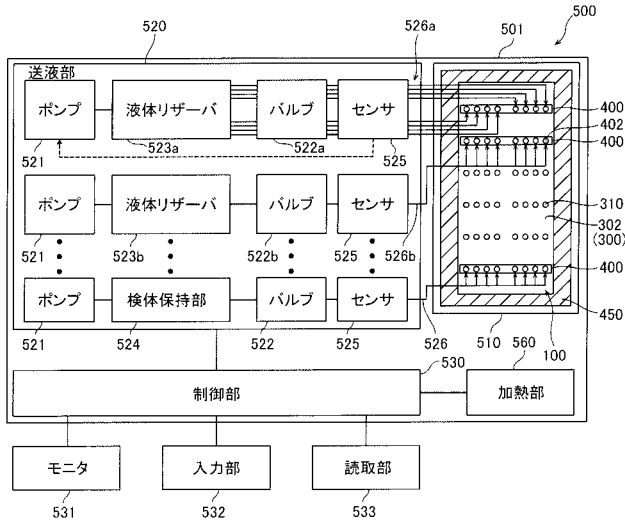
【図 9】



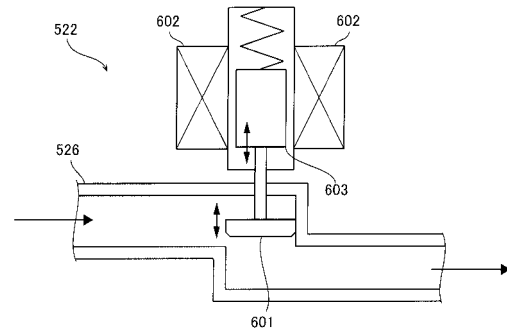
【図 8】



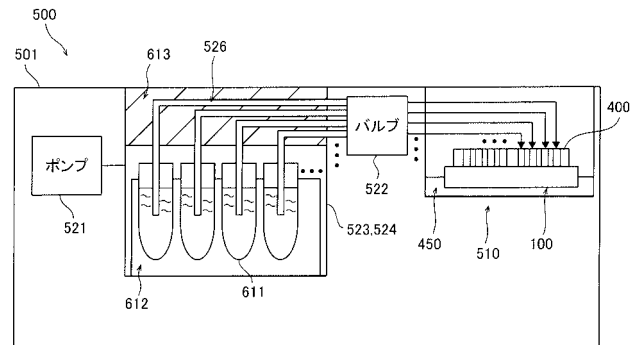
【図 10】



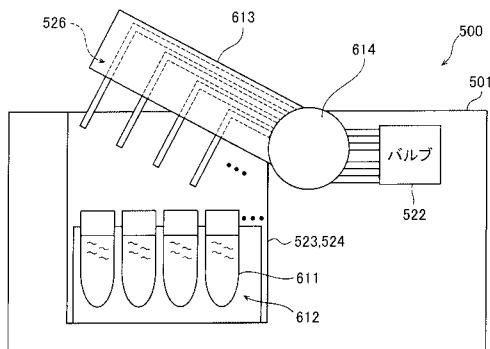
【図 11】



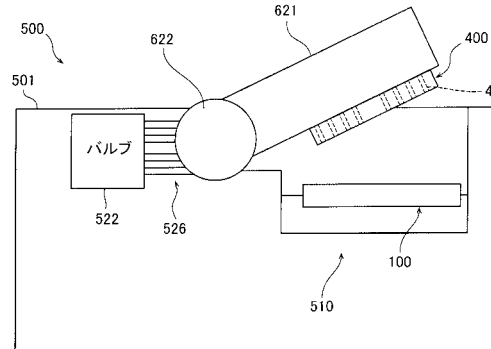
【図 12】



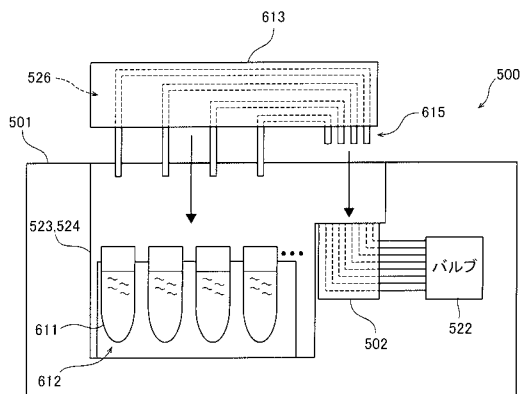
【図 13】



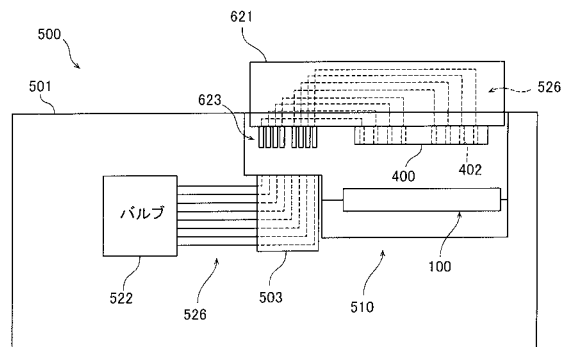
【図 15】



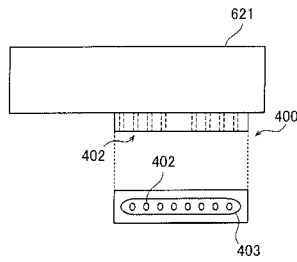
【図 14】



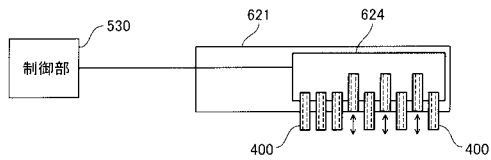
【図 16】



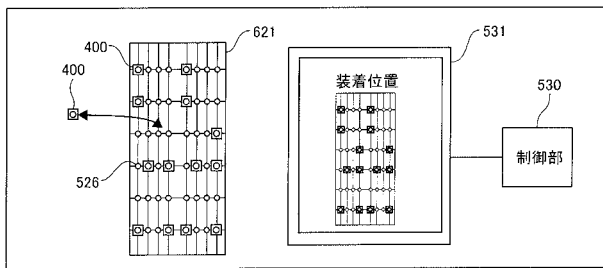
【図 17】



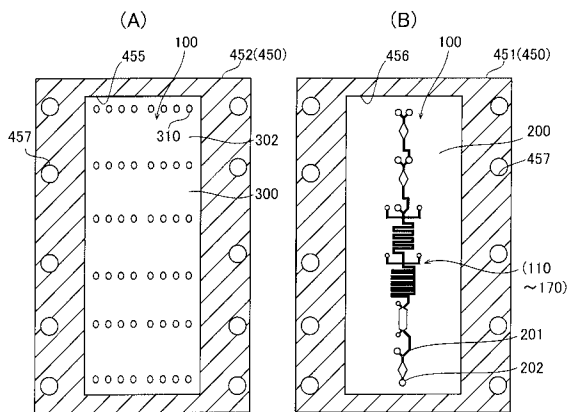
【図 18】



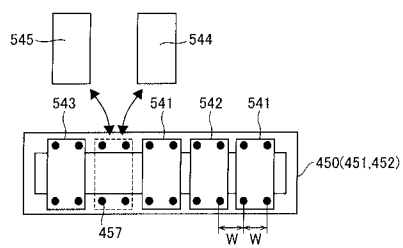
【図 19】



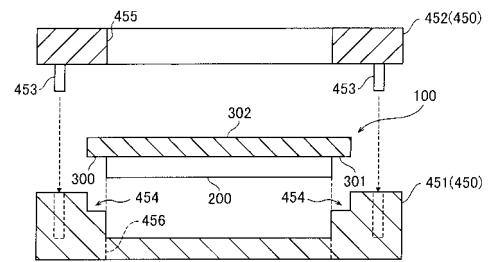
【図 22】



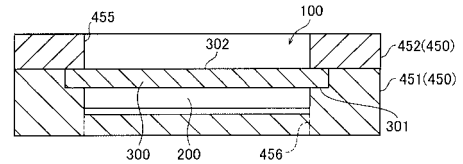
【図 23】



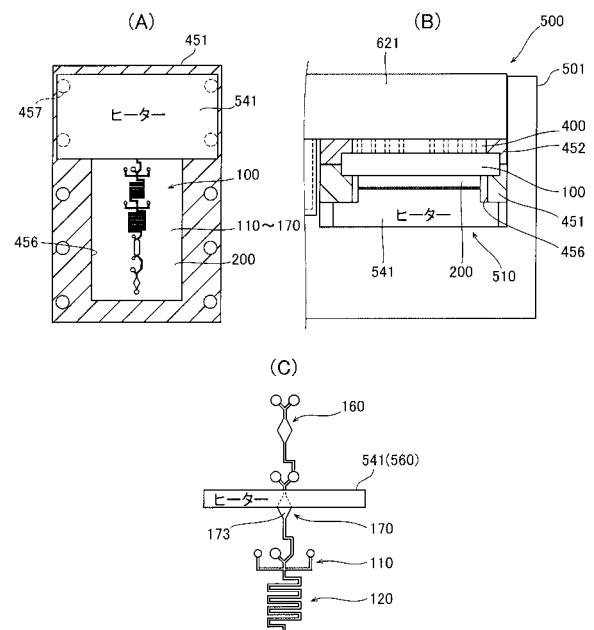
【図 20】



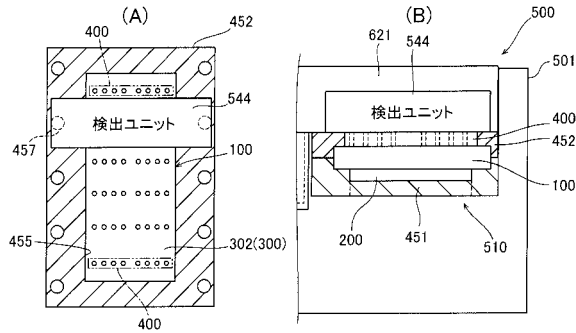
【図 21】



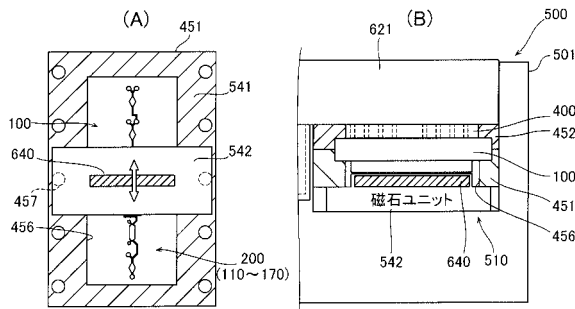
【図 24】



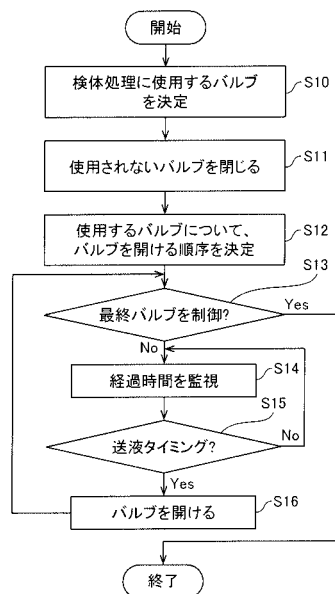
【図 25】



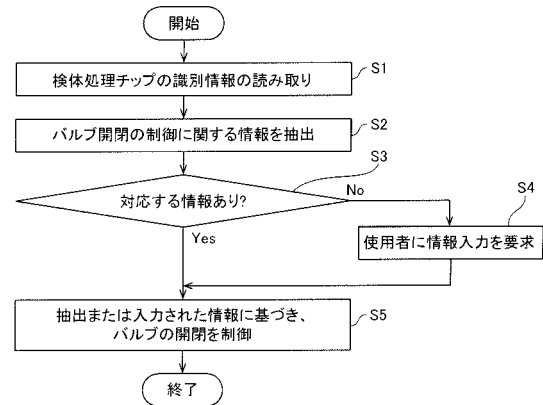
【図 26】



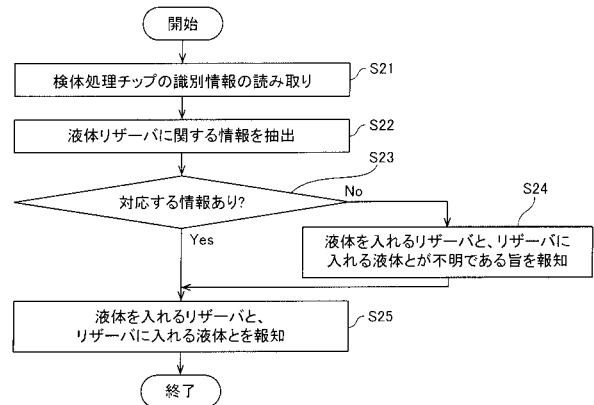
【図 28】



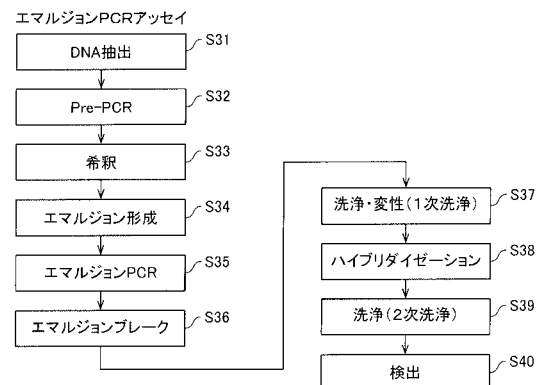
【図 27】



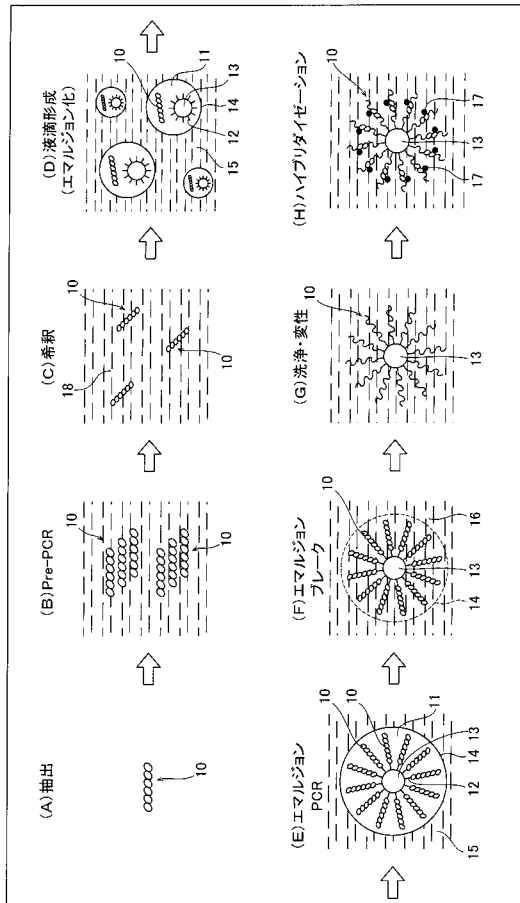
【図 29】



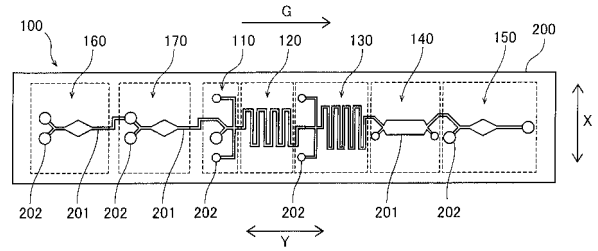
【図 30】



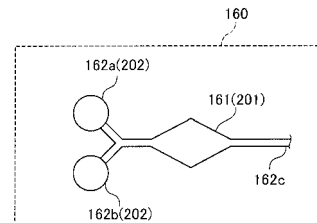
【図 3 1】



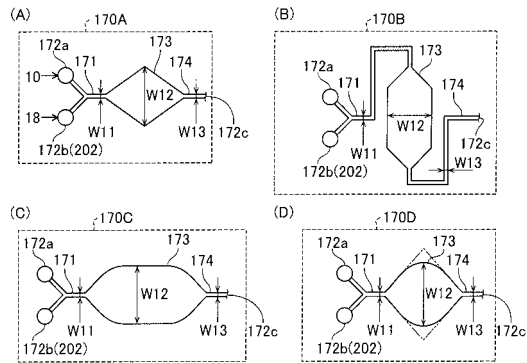
【図 3 2】



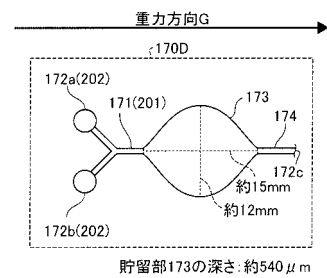
【図 3 3】



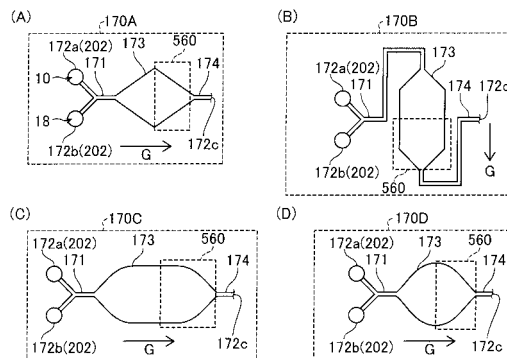
【図 3 4】



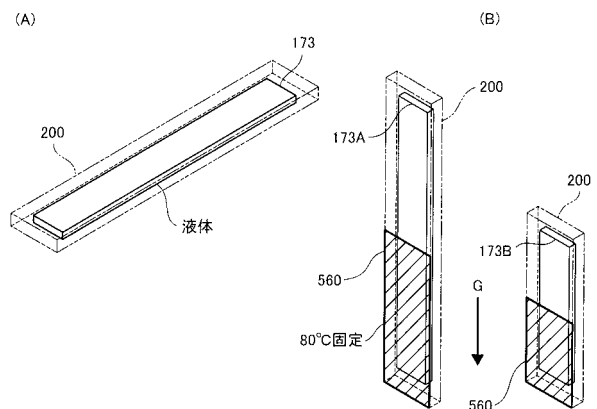
【図 3 6】



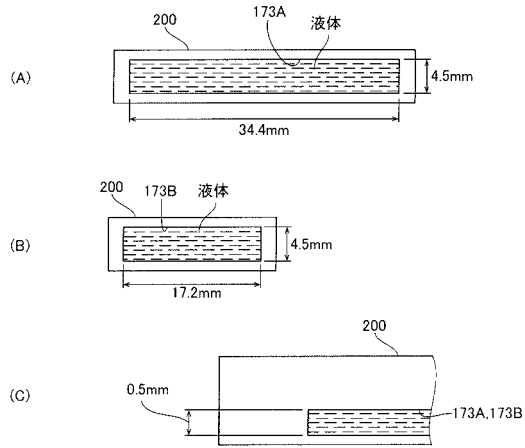
【図 3 5】



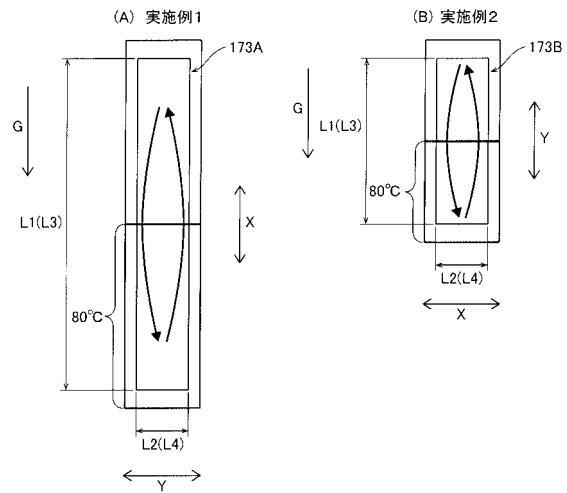
【図 3 7】



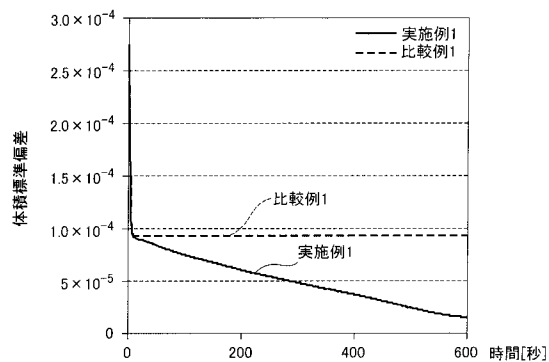
【図 38】



【図 39】



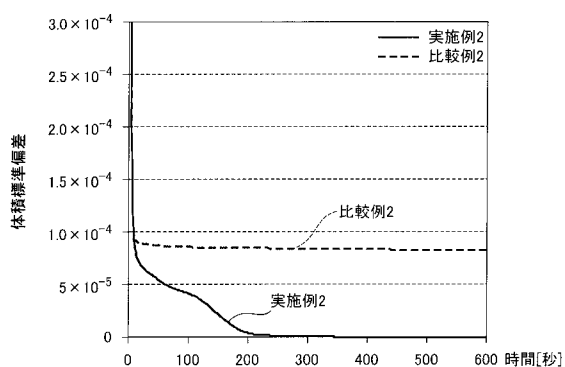
【図 40】



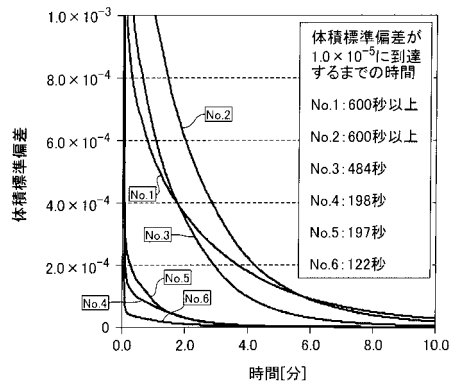
【図 42】

	貯留部の縦横寸法 43 mm × 11.25 mm (アスペクト比≒3.82)	貯留部の縦横寸法 41.7 mm × 12 mm (アスペクト比≒3.48)	貯留部の縦横寸法 33.4 mm × 15 mm (アスペクト比≒2.23)
貯留部の厚み = 0.5 mm	No.1 容量: 241.875 μ L 	No.2 容量: 250.2 μ L 	No.3 容量: 250.5 μ L
	液体のアスペクト比≒2.84	液体のアスペクト比=2.5	液体のアスペクト比=1.6
貯留部の厚み = 0.8 mm	No.4 容量: 387 μ L 	No.5 容量: 400.32 μ L 	No.6 容量: 400.8 μ L
	液体のアスペクト比≒1.78	液体のアスペクト比≒1.56	液体のアスペクト比=1

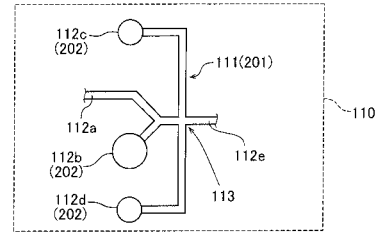
【図 41】



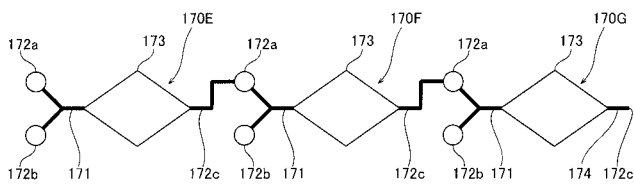
【図 4 3】



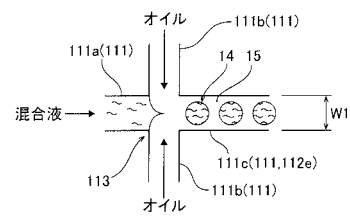
【図 4 5】



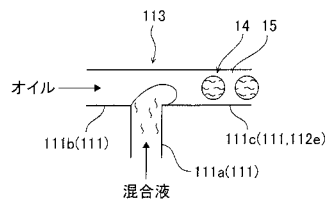
【図 4 4】



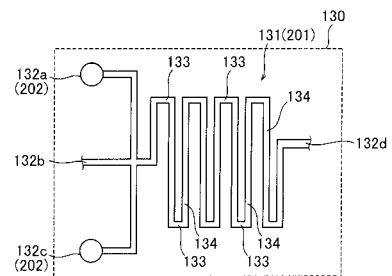
【図 4 6】



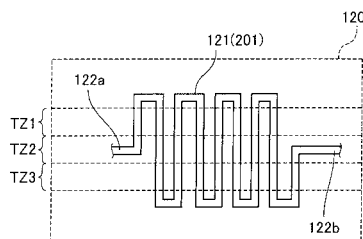
【図 4 7】



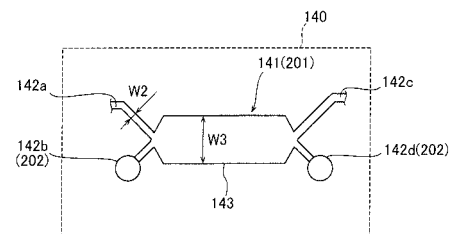
【図 4 9】



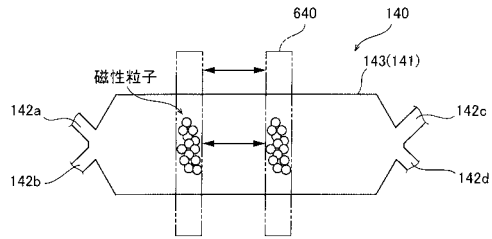
【図 4 8】



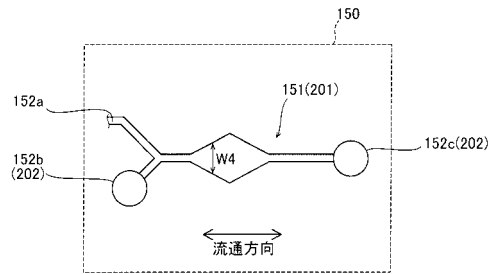
【図 5 0】



【図 5 1】



【図 5 2】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I			テーマコード (参考)
C 1 2 M	1/34	(2006.01)	C 1 2 M	1/34		Z
G O 1 N	1/38	(2006.01)	G O 1 N	1/28		Y

F ターム(参考) 2G052 DA09 FB09 FD01 HA15 HA18 HC25 HC28
2G058 BA01 BB02 BB09 BB12 FA07
4B029 AA07 BB20 CC01 FA12 FA15 GA08 GB09 GB10
4B063 QA13 QQ28 QQ42 QQ52 QR08 QR32 QR35 QR62 QS02 QS25
QS34 QS39 QX01