

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



# [12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200610152286.0

[51] Int. Cl.

G01N 33/50 (2006.01)

G01N 35/02 (2006.01)

B01L 3/00 (2006.01)

[43] 公开日 2007年4月4日

[11] 公开号 CN 1940559A

[22] 申请日 2006.9.27

[21] 申请号 200610152286.0

[30] 优先权

[32] 2005.9.30 [33] JP [31] 2005-287470

[71] 申请人 横河电机株式会社

地址 日本东京

[72] 发明人 田名纲健雄 佐藤纱绫 片仓久雄

[74] 专利代理机构 北京天昊联合知识产权代理有限公司

代理人 丁业平 张天舒

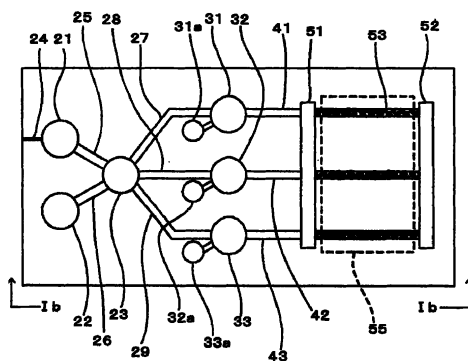
权利要求书4页 说明书17页 附图9页

## [54] 发明名称

化学反应盒及其使用方法

## [57] 摘要

本发明提供一种适用于多种测量形式的反应盒。样品经注入通道(24)被注入到容池(21)中。当辊(6)向右滚动、同时保持与反应盒在压力下接触时,使得容池(21)中容纳的样品和容池(22)中容纳的液体溶剂分别经过流体通道(25、26)到达容池(23),由此将样品与液体溶剂混合。混合液体被分流而分别进入流体通道(27、28、29),由此分别到达容池(31、32、33),并使分别被预装在容池(31a、32a、33a)中的试剂分别流入容池(31、32、33)中。接着,分别控制容池(31、32、33)内的温度,由此进行DNA扩增。然后,将分别在容池(31、32、33)中扩增的PCR副产物经流体通道(41、42、43)一直输送到电极(51)附近的位置。随后,通过引出电极(51a)和引出电极(52a)在作为负极的电极(51)和作为正极的电极(52)之间施加电压,由此对PCR副产物进行电泳。



1. 一种化学反应盒，该化学反应盒在外力作用于其上时，能够发生变形，并输送或封闭其中所容纳的物质，由此产生化学反应，所述反应盒包括：

5 样品容器（21；121；221；321A、321B），用于接收来自外部的样品；

10 分离部分（27、28、29；127、128、129；227、228、229；327、328），用于根据所述反应盒发生的变形而将所述样品容器（21；121；221；321A、321B）中容纳的所述样品分离，从而将该样品分配到多个通道中；

15 反应器（31、32、33；131、132、133；231、232、233；331、332、333），用于使经过所述分离部分（27、28、29；127、128、129；227、228、229；327、328）分离的所述样品的各部分独立地进行化学反应；以及

测量部分（55；175；250；350），用于对所述的各个反应器（31、32、33；131、132、133；231、232、233；331、332、333）中发生的化学反应所产生的各反应产物进行测量。

20 2. 根据权利要求 1 所述的化学反应盒，其中在所述测量部分（55；175；250；350）中测量所述各反应产物的产量。

25 3. 根据权利要求 1 所述的化学反应盒，其中在所述反应器（31、32、33；131、132、133；231、232、233；331、332、333）中进行 DNA 扩增或酶反应。

30 4. 根据权利要求 1 所述的化学反应盒，其中在所述反应器（31、32、33；131、132、133；231、232、233；331、332、333）中，进行包括氧化还原反应、催化反应、光反应、交联反应、聚合反应及化学改性反应在内的化学反应类型中的任意一种。

5 5. 根据权利要求 1 所述的化学反应盒，其中在所述测量部分（55；175；250；350）中，实施包括荧光测定法、测色法、吸光度测定法、发光测定法、基于伏安特性曲线的氧化还原电流测定法、电泳测定法及色谱法在内的测量方法中的任意一种。

10 6. 根据权利要求 1 所述的化学反应盒，其中在所述反应器（31、32、33；131、132、133；231、232、233；331、332、333）中，采用包括 PCR 法、LAMP 法、NASBA 法、RCA 法、ICAN 法及实时 PCR 法在内的方法中的任意一种。

7. 根据权利要求 1 所述的化学反应盒，其中所述样品是生物聚合物。

15 8. 根据权利要求 1 所述的化学反应盒，其中在所述反应器（31、32、33；131、132、133；231、232、233；331、332、333）中，对相同的样品同时进行不同的反应。

20 9. 根据权利要求 1 所述的化学反应盒，所述的化学反应盒还包括预处理部分（23；123；223；323A），用于对所述样品容器（21；121；221；321A、321B）中容纳的所述样品进行预处理。

25 10. 根据权利要求 1 所述的化学反应盒，所述的化学反应盒还包括设置在所述测量部分（55；175；250；350）以及所述反应盒的外部之间的光路，用于导光。

11. 一种化学反应盒，该化学反应盒在外力作用于其上时，能够发生变形，并输送或封闭其中所容纳的物质，由此产生化学反应，所述反应盒具有：

30 至少两个第一容池（231、232、233；331、332、333）和至少

两个第二容池（271、272、273；371、372、373），所述第一容池和第二容池分别被设定为不同的温度，其中使各个样品响应于所述化学反应盒的变形而往复于所述第一容池（231、232、233；331、332、333）和所述第二容池（271、272、273；371、372、373）之间，从而进行 DNA 扩增。

12. 一种化学反应盒，该化学反应盒在外力作用于其上时，能够发生变形，并输送或封闭其中所容纳的物质，由此产生化学反应，所述反应盒包括：

10 输送部分，用于根据所述反应盒的变形来输送样品；以及  
用于电泳的流体通道，所述流体通道与所述输送部分中的各个样品的输送方向相互交叉，由此来接收各个被输送的样品。

13. 一种使用化学反应盒的方法，该化学反应盒在外力作用于其上时，能够发生变形，并输送或封闭其中所容纳的物质，由此产生化学反应，所述方法包括：

提供所述反应盒的步骤，从而进行样品的注入、反应和测量，该反应盒具有：样品容器（21；121；221；321A、321B），用于接收来自外部的样品；分离部分，用于根据所述反应盒发生的变形来分离所述样品容器（21；121；221；321A、321B）中容纳的样品，从而将所述样品分配到多个通道中；反应器（31、32、33；131、132、133；231、232、233；331、332、333），用于使经过所述分离部分（27、28、29；127、128、129；227、228、229；327、328）分离的所述样品的各部分独立地进行化学反应；以及测量部分（55；175；250；350），用于对所述的各个反应器中发生的化学反应所产生的各反应产物进行测量；以及  
25 丢弃所述反应盒的步骤。

14. 一种使用化学反应盒的方法，该化学反应盒在外力作用于其上时，能够发生变形，并输送或封闭其中所容纳的物质，由此产生化

学反应，所述方法包括：

5 提供所述反应盒的步骤，该反应盒具有至少两个第一容池（231、232、233；331、332、333）和至少两个第二容池（271、272、273；371、372、373），从而将所述第一容池和所述第二容池分别设定为不同的温度；以及使各个样品响应于所述化学反应盒的变形而往复于所述第一容池（231、232、233；331、332、333）和所述第二容池（271、272、273；371、372、373）之间，从而进行 DNA 扩增的步骤。

## 化学反应盒及其使用方法

## 5 技术领域

本发明涉及化学反应盒及其使用方法，所述化学反应盒在外力作用于其上时，能够发生变形，从而输送其中所容纳的物质，由此产生化学反应。

## 10 背景技术

人们已经开发出这样一种化学反应盒：该化学反应盒可以在外力作用于其上时发生变形，从而通过输送其中所容纳的物质来产生化学反应。

[专利文献 1] JP 2004-226068A

15

## 发明内容

在专利文献 JP 2004-226068A 中，公开了一种结合有 DNA 芯片的盒，用于同时对大量 DNA 进行检测。所述的这种 DNA 芯片可用于同时对大量被测靶物进行测量，但是，在被测靶物的量很少的情况下，除了发挥作用的探针以外，其它探针都是无效的。

20

在 SNP（单核苷酸多态性）的分析中，需要高的 S/N 比例，诸如例如，从 25 个碱基中检测出 1 个碱基的差异。在这种情况下，使用 Invader（商品名）方法比使用杂交方法具有更高的实用性、并且更便宜。

25

本发明的目的是充分利用与化学反应盒相关的技术，从而提供适用于多种测量形式的化学反应盒。

本发明的一个方面是提供这样一种化学反应盒：该化学反应盒在外力作用于其上时，能够发生变形，并输送或封闭其中所容纳的物质，由此产生化学反应。所述化学反应盒包括以下部分：样品容器，用于接收来自外部的样品；分离部分，用于根据该盒发生的变形来分离样

30

品容器中所容纳的样品，从而将样品分配到多个通道中；反应器，用于使经过分离部分分离的样品的各部分独立地进行化学反应；以及测量部分，用于对各反应产物（由各个反应器中发生的化学反应所产生）进行测量。

5           根据本发明的化学反应盒，对样品进行化学处理所用的操作方法是  
由化学反应盒的结构来预先确定的，因此可实施稳定的化学处理。  
根据这种化学反应盒，所述样品不限于液体，只要其具有流动性即可。  
样品可以是凝胶或气体。对各个反应器中的化学反应的类型没有限制。  
对测量部分所采用的测量内容及测量方法都没有限制。

10           在测量部分中，可测量各反应产物的产量。

在反应器中，可进行DNA扩增或酶反应。

在反应器中，可进行包括氧化还原反应、催化反应、光反应、交  
联反应、聚合反应以及化学改性反应在内的化学反应类型中的任意一  
种。

15           在测量部分中，可实施包括荧光测定法、测色法、吸光度测定法、  
发光测定法、基于伏安特性曲线的氧化还原电流测定法、电泳测定法、  
及色谱法在内的测量方法中的任意一种。

在反应器中，可采用包括PCR法、LAMP法、NASBA法、RCA  
法、ICAN法、以及实时PCR法在内的方法中的任意一种。

20           样品可以是生物聚合物，但是，所述样品必需含有在反应器内产  
生化学反应的化学物质。

在反应器中，可以使相同的样品同时进行不同的反应。在这种情  
况下，样品的一致性以及同时性得到了保证。

25           本发明的化学反应盒还可包括预处理部分，用于对样品容器中所  
容纳的样品进行预处理。

可将导光光路设置在测量部分以及化学反应盒的外部之间。在这  
种情况下，所述光路可以是由化学反应盒的构成材料而制成的，或者  
是由不同于所述构成材料的材料而制成的。

30           本发明的化学反应盒可以是这样一种化学反应盒：该化学反应盒  
在外力作用于其上时，能够发生变形，并输送或封闭其中所容纳的物

质，由此产生化学反应；并且所述化学反应盒具有至少两个第一容池和至少两个第二容池，第一容池和第二容池分别被设定为不同温度，其中，通过使各个样品响应于所述化学反应盒的变形而往复于第一容池和第二容池之间，从而进行 DNA 扩增。

5           关于这种化学反应盒，可设置至少三个第一容池和至少三个第二容池，各个样品分别往复于第一容池和第二容池之间。

          本发明的化学反应盒可以是这样一种化学反应盒：该化学反应盒在外力作用于其上时，能够发生变形，并输送或封闭其中所容纳的物质，由此产生化学反应；并且所述化学反应盒包括以下部分：输送部分，用于根据所述反应盒的变形，来输送样品；以及用于电泳的流体通道，所述流体通道与所述输送部分中的各个样品的输送方向相互交叉，以此方式来接收各个被输送的样品。

10           根据这种化学反应盒，可以高度精确地控制用于电泳的各个流体通道中所接收的各个样品的量、以及各个样品的接收位置，从而提高电泳的精确性。

15           本发明的另一个方面是提供使用化学反应盒的方法，该化学反应盒在外力作用于其上时，能够发生变形，并输送或封闭其中所容纳的物质，由此产生化学反应，所述方法包括：提供所述反应盒的步骤，从而进行样品的注入、反应和测量，该反应盒具有：样品容器，用于接收来自外部的样品；分离部分，用于根据所述反应盒发生的变形来分离所述样品容器中容纳的样品，从而将所述样品分配到多个通道中；反应器，用于使经过所述分离部分分离的样品的各部分独立地进行化学反应；以及测量部分，用于对各个反应器中发生的化学反应所产生的各反应产物进行测量；以及丢弃所述反应盒的步骤。

20           根据使用化学反应盒的所述方法，对样品进行化学处理所用的操作方法是

25           由化学反应盒的结构来预先确定的，因此可实施稳定的化学处理。此外，由于所述处理是在密闭系统中进行的，并且所述反应盒在使用后被丢弃，所以可保证高度安全，并且不需要后处理。样品不限于液体，只要其具有流动性即可。该样品可以是凝胶或者气体。对各个反应器中的化学反应类型没有限制。对测量部分采用的测量内容

或测量方法没有限制。

根据本发明，使用化学反应盒的方法可以是使用这样一种化学反应盒的方法：该化学反应盒在外力作用于其上时，能够发生变形，并输送或封闭其中所容纳的物质，由此产生化学反应，所述方法包括：  
5 提供所述反应盒的步骤，该反应盒具有至少两个第一容池和至少两个第二容池，从而将所述第一容池和所述第二容池分别设定为不同的温度；以及使各个样品响应于所述化学反应盒的变形而往复于所述第一容池和所述第二容池之间、从而进行 DNA 扩增的步骤。

这种化学反应盒还可以具有至少三个第一容池和三个第二容池，  
10 所述第一容池和第二容池分别被设定为不同的温度，各个样品分别往复于第一容池和第二容池之间。

根据本发明的化学反应盒，对样品进行化学处理所用的操作方法是  
由化学反应盒的结构来预先确定的，因此可实施稳定的化学处理。

根据本发明的化学反应盒，可以高度精确地控制用于电泳的各个  
15 流体通道中所接收的各个样品的量、以及各个样品的接收位置，从而可以提高电泳的精确性。

此外，根据使用本发明的化学反应盒的方法，对样品进行化学处理  
所用的操作方法是  
20 由化学反应盒的结构来预先确定的，因此可实施稳定的化学处理。

## 附图说明

图 1 是本发明实施例 1 的化学反应盒的结构图，其中，图 1(A) 是  
实施例 1 的化学反应盒的平面图，并且图 1(B)是沿图 1(A)中的容  
池和流体通道截取的、显示反应盒剖面的剖面图。

25 图 2 是化学反应盒的结构实例的平面图，该结构用于均匀地控制进行电泳的样品的量。

图 3 是本发明实施例 2 的化学反应盒的结构图，其中，图 3(A) 是  
实施例 2 的反应盒的平面图，并且图 3(B)是沿图 3(A)中所示的容  
池和流体通道截取的、显示反应盒剖面的剖面图。

30 图 4 是实施例 3 的化学反应盒的结构图，其中，图 4(A)是实施

例 3 的反应盒的平面图，并且图 4(B)是沿图 4(A)中所示的容池和流体通道截取的、显示反应盒剖面的剖面图。

图 5 是实施例 4 的化学反应盒的结构图，其中，图 5(A)是实施例 4 的化学反应盒的平面图，并且图 5(B)是沿图 5(A)中的容池和流体通道截取的、显示反应盒剖面的剖面图。

图 6 是示出具有三级温度条件变化的循环实例的图。

图 7 是实施例 5 的化学反应盒的结构图，其中，图 7(A)是实施例 5 的化学反应盒的平面图，并且图 7(B)是沿图 7(A)中的容池和流体通道截取的、显示反应盒剖面的剖面图。

图 8 是示出在反应盒中形成光波导的情况的图。

图 9 是示出在反应盒中形成光波导的情况的图，其中，图 9(A)是示出使用柔性光波导线的情况的图，并且图 9(B)是示出其中形成有突出在反应盒之外的容池的情况的图。

## 15 具体实施方式

以下描述本发明化学反应盒的实施方式。

### 实施例 1

以下参考图 1 和 2 描述本发明实施例 1 的化学反应盒。实施例 1 表示这样的反应盒，其中实施 PCR（聚合酶链式反应）扩增，从而通过电泳来分析 PCR 副产物。

图 1(A)是实施例 1 的化学反应盒的平面图，以及图 1(B)是沿图 1(A)中的容池和流体通道截取的、显示反应盒剖面的剖面图。

如图 1(B)所示，实施例 1 的反应盒容器包括基底 1 和覆盖在基底 1 上的弹性部件 2。在弹性部件 2 的底面（图 1(B)中的弹性部件 2 的下表面）中，形成了分别以预定形状向弹性部件 2 的顶面（图 1(B)中的弹性部件 2 的上表面）凹进的凹部。所述凹部在基底 1 和弹性部件 2 之间产生空间，并且如图 1(A)和 1(B)所示，形成了：用于接收样品的容池 21，用于预装液体溶剂的容池 22，用于将样品和液体溶剂混合的容池 23，用于进行 PCR 扩增的容池 31、32 和 33，分别与容池 31、32 和 33 连接的容池 31a、32a 和 33a，用于将样品注入容

池 21 中的注入通道 24, 使容池 21 和容池 23 相连的流体通道 25, 使容池 22 和容池 23 相连的流体通道 26, 使容池 23 和容池 31 相连的流体通道 27, 使容池 23 和容池 32 相连的流体通道 28, 以及使容池 23 和容池 33 相连的流体通道 29。

5           此外, 作为弹性部件 2 的各个凹部, 形成了分别与容池 31、32 和 33 连接的流体通道 41、42 和 43。

          如图 1 所示, 在反应盒内嵌有电极 51 和 52, 各电极分别在垂直于流体通道 41、42 和 43 的方向上延伸。引出电极 51a 和 52a 分别与电极 51 和 52 连接。各个流体通道 41、42 和 43 中与夹在电极 51 和  
10           52 之间的区域 55 对应的部分中都充满了凝胶 53。如下文所述, 在区域 55 内进行电泳分析。

          接着, 以下描述使用实施例 1 的化学反应盒的分析方法。

          使用注射器等将样品经注入通道 24 注入到容池 21 中。

          然后, 如图 1(B)所示, 使辊 6 向右滚动、同时保持与反应盒在  
15           压力下接触, 由此使弹性部件 2 发生弹性变形, 从而使容池 21 中容纳的样品和容池 22 中容纳的液体溶剂分别经过流体通道 25 和 26 到达容池 23, 由此使样品与液体溶剂混合。

          当辊 6 进一步滚动时, 混合液体被分流而分别进入流体通道 27、28 和 29 中, 由此分别到达容池 31、32 和 33。此外, 在这一时刻,  
20           使预装在各个容池 31a、32a 和 33a 中的引物(其上附着有特定的 DNA)和 DNA 合成酶分别流入容池 31、32 和 33 中。

          接着, 分别控制容池 31、32 和 33 中的温度, 由此在各个特定的 DNA 区段进行扩增。

          然后, 通过辊 6 将各个容池 31、32 和 33 中扩增的 PCR 副产物  
25           分别输送到流体通道 41、42 和 43。PCR 副产物一直被输送到电极 51 附近的位置中, 该位置位于流体通道 41、42 和 43 在区域 55 中充满凝胶 53 的部分处。

          随后, 经引出电极 51a 和引出电极 52a 在电极 51(其作为负极)和电极 52(其作为正极)之间施加电压, 由此使 PCR 副产物进行电  
30           泳。

使用通过激发光的作用而处于发光状态的荧光标记，可通过获取图 1(A)中所示的区域 55 的图像来分析电泳结果。此外，为了获取区域 55 的图像，可使用（例如）在专利文献 JP 2003-028799A 中公开的读取装置等。对于读取装置，可以将用于拍摄 DNA 芯片的图像的照相机和激发光源兼用为用来对电泳结果进行分析的装置。

分析之后丢弃该反应盒。

因此，根据实施例 1 的反应盒，化学处理所用的操作方法是反应盒的结构而预先确定的，从而不会由于个体间技术上的差异而产生结果差异，因此能够增强分析的可靠性。如果辊 6 是自动驱动的，则这样可以始终保证在不变的条件下进行处理。此外，由于所述处理是在密封系统中进行的，所以可阻止病毒混入反应盒中以及从反应盒泄漏到外部，从而可以保证分析的可靠性以及反应盒在投入使用时的安全性。

根据实施例 1 的反应盒，可以以较低的成本对量少的、不适于杂交的特定 DNA 进行分析，并且还可使用传统的 DNA 芯片读取装置。

根据实施例 1 的反应盒，上述分析操作是对 3 种 DNA 进行的，但是，可任意选择分析靶物的数目。例如，假设电泳区域 55（图像照相区域）的宽为大约 10mm，并且各个流体通道位置之间的距离被限定为约 0.5mm，则可分析多达约 20 种 DNA。

此外，一般而言，电泳方法的一个方面是位置重复性不稳定，所以，为了使用已知的 DNA 作为对照，就需要设置与一个电泳槽等相对应的流体通道。例如，对照 DNA 被设计成使得其电泳图案根据 DNA 的量的不同而形成梯带状，可以将这样的对照 DNA 装在反应盒中，并且可以按照与样品相同的方式对对照 DNA 进行 PCR 扩增和电泳。

图 2 是化学反应盒结构实例的平面图，该结构用于均匀地控制进行电泳的样品的量。

关于图 2 所示的反应盒，形成了分别输送 PCR 副产物的流体通道 45a 到 45e、以及分别充满了凝胶的流体通道 61a 到 61e，使得这

两种通道彼此交叉。沿着流体通道 45a 到 45e 的方向驱动辊。在流体通道 45a 到 45e 和流体通道 61a 到 61e 的各个交叉处，在反应盒的厚度方向中形成了用于将两种流体通道连接到一起的连接孔 62a 到 62e。

5           当通过辊使 PCR 副产物分别在流体通道 45a 到 45e 中向右输送时，PCR 副产物经各个连接孔 62a 到 62e，而分别到达流体通道 61a 到 61e。然后，在电极 51A 和 52A 之间施加电压，由此使 PCR 副产物进行电泳。

10           在这种情况下，通过各个连接孔 62a 到 62e，可以使被输送到流体通道 61a 到 61e 中的各 PCR 副产物的量相等。此外，由于 PCR 副产物的位置是由各个连接孔 62a 到 62e 来规定的，所以可提高电泳开始时刻的位置精确度。因此，能够以更高的精确性进行分析。

## 实施例 2

15           以下参照图 3 来描述本发明实施例 2 的化学反应盒。实施例 2 表示将所述反应盒应用于由第三浪潮技术公司 (Third Wave Technologies) 开发的 Invader (商品名) 方法的情况。Invader 方法是通过将 DNA 样品与用于温育的 Invader 试剂混合，从而在荧光测量之前先进行 Invader 反应，由此来检测基因型变异的技术。Invader  
20           方法也用于 SNP (单核苷酸多态性) 分析等。

图 3(A) 是实施例 2 的反应盒的平面图，以及图 3(B) 是沿图 3(A) 中所示的容池和流体通道截取的、显示反应盒剖面的剖面图。

如图 3(B) 所示，实施例 2 的反应盒容器包括基底 101 和覆盖在基底 101 上的弹性部件 102。

25           在弹性部件 102 的底面 (图 3 (B) 中的弹性部件 102 的下表面) 中，形成了分别以预定形状向弹性部件 102 的顶面 (图 3(B) 中的弹性部件 102 的上表面) 凹进的凹部。所述凹部在基底 101 和弹性部件 102 之间产生空间，并且如图 3(A) 和 3(B) 所示，形成了：用于接收样品的容池 121，用于预装液体溶剂的容池 122，用于将样品和液体溶剂混合的容池 123，用于进行 PCR 扩增的容池 131、132 和 133，分  
30

别与容池 131、132 和 133 连接的容池 131a、132a 和 133a，用于将样品注入容池 121 中的注入通道 124，使容池 121 和容池 123 相连的流体通道 125，使容池 122 和容池 123 相连的流体通道 126，使容池 123 和容池 131 相连的流体通道 127，使容池 123 和容池 132 相连的流体通道 128，以及使容池 123 和容池 133 相连的流体通道 129。

此外，作为弹性部件 102 的各个凹部，形成了分别与容池 131、132 和 133 连接的流体通道 141、142 和 143、以及与流体通道 141、142 和 143 的各个末端连接的容池 171、172 和 173。

接着，以下描述使用实施例 2 的反应盒的分析方法。

10 使用注射器等将样品经注入通道 124 注入到容池 121 中。

然后，如图 3(B)中所示，使辊 6 向右滚动、同时保持与反应盒在压力下接触，由此使弹性部件 102 发生弹性变形，从而使容池 121 中容纳的样品和容池 122 中容纳的液体溶剂分别经过流体通道 125 和 126 到达容池 123，由此使样品与液体溶剂混合。

15 当辊 6 进一步滚动时，混合液体被分流而分别进入流体通道 127、128 和 129 中，由此分别到达容池 131、132 和 133。此外，在这一时刻，使预装在各个容池 131a、132a 和 133a 中的等位寡聚体（invader 寡聚体）和 DNA 合成酶分别流入容池 131、132 和 133 中。

分别在容池 131、132 和 133 中，通过温育进行 Invader 过程。

20 随后，通过辊 6，使容池 131、132 和 133 中的各反应产物分别经流体通道 141、142 和 143 进行输送，从而分别被转移到容池 171、172 和 173 中。

然后，使用照相机拍摄图 3(A)中所示的区域 175 的图像，从而进行分析。

25 在这种情况下，使用通过激发光的作用而处于发光状态的荧光标记，通过用照相机对区域 175 拍照，由此对分别被容纳于容池 171、172 和 173 中的 DNA 的含量进行分析。此外，为了对区域 175 进行拍照，可使用（例如）专利文献 JP 2003-028799A 中公开的读取装置等。对于读取装置，可以将用于拍摄 DNA 芯片的图像的照相机和激  
30 发光源兼用为进行上述分析所用的装置。

分析之后丢弃反应盒。

因此，根据实施例 2 的反应盒，化学处理所用的操作方法是  
由反应盒的结构而预先确定的，从而不会由于个体间技术上的差异而产生  
结果差异，因此能够增强分析的可靠性。如果辊 6 是自动驱动的，  
5 则这样可以始终保证在不变的条件下进行处理。此外，由于所述处理  
是在密封系统中进行的，所以可阻止病毒混入反应盒中以及从反应盒  
泄漏到外部，从而可以保证分析的可靠性以及反应盒在投入使用时的  
安全性。

根据实施例 2 的反应盒，可以以较低的成本对量少的、不适于  
10 杂交的特定 DNA 进行分析，并且还可使用传统的 DNA 芯片读取装  
置。

根据实施例 2 的反应盒，上述分析操作是对 3 种 DNA 进行的，  
但是，可任意选择分析靶物的数目。例如，假设图像照相区域的宽为  
大约 10mm，并且各个流体通道位置之间的距离被限定为约 0.5mm，  
15 则可分析多达约 20 种 DNA。

### 实施例 3

以下参考图 4 描述本发明实施例 3 的化学反应盒。

实施例 3 表示将反应盒应用于实时 PCR 方法的情况。实时 PCR  
20 方法是通过实时监控 PCR 扩增的量，从而进行分析的方法，该方法  
在速度和定量方面表现优异，而不需要电泳。根据这种方法，使浓度  
未知的样品在给定的条件下进行温度循环，以引起 PCR 扩增，从而  
确定直到获得指定量的扩增产物所经历的循环次数。如果预先制作了  
工作曲线（该工作曲线表示在与上述条件相同的条件下，由含量已知  
25 的 DNA(通过分步稀释而得到)获得与上述的量相等的扩增产物所经  
历的循环次数），则可基于工作曲线来测量样品中 DNA 的量。

图 4(A)是实施例 3 的反应盒的平面图，以及图 4(B)是示出沿图  
4(A)中所示的容池和流体通道截取的、显示反应盒剖面的剖面图。

如图 4(B)所示，实施例 3 的反应盒容器包括基底 201 和覆盖在  
30 基底 201 上的弹性部件 202。

在弹性部件 202 的底面（图 4(B)中的弹性部件 202 的下表面）中，形成了分别以预定形状向弹性部件 202 的顶面（图 4(B)中的弹性部件 202 的上表面）凹进的凹部。所述凹部在反应盒的基底 201 和弹性部件 202 之间产生空间，并且如图 4(A)和 4(B)所示，形成了：  
5 用于接收样品的容池 221，用于预装液体溶剂的容池 222，用于将样品和液体溶剂混合的容池 223，用于进行 PCR 扩增的容池 231、232 和 233，分别与容池 231、232 和 233 连接的容池 231a、232a 和 233a，用于将样品注入容池 221 中的注入通道 224，使容池 221 和容池 223 相连的流体通道 225，使容池 222 和容池 223 相连的流体通道 226，  
10 使容池 223 和容池 231 相连的流体通道 227，使容池 223 和容池 232 相连的流体通道 228，以及使容池 223 和容池 233 相连的流体通道 229。

此外，作为弹性部件 202 的各个凹部，形成了：分别用于进行 PCR 扩增的容池 271、272 和 273，使容池 231 和容池 271 相连的流体通道 241，使容池 232 和容池 272 相连的流体通道 242，以及使容池 233 和容池 273 相连的流体通道 243。

接着，以下描述使用实施例 3 的反应盒的分析方法。

使用注射器等将样品经注入通道 224 注入到容池 221 中。

然后，如图 4(B)中所示，使辊 6 向右滚动、同时保持与反应盒在压力下接触，由此使弹性部件 202 发生弹性变形，从而使容池 221 中容纳的样品和容池 222 中容纳的液体溶剂分别经过流体通道 225 和 226 到达容池 223，由此使样品与液体溶剂混合。

当辊 6 进一步滚动时，混合液体被分流而分别进入流体通道 227、228 和 229 中，由此分别到达容池 231、232 和 233。此外，在这一时刻，使预装在各个容池 231a、232a 和 233a 中的引物（其上附着有特定的 DNA）、DNA 合成酶和实时检测探针分别流入容池 231、232 和 233 中，从而与混合液体混合。

作为加入检测探针的方法，已知有插入法等。根据这种方法，使用一种与双链 DNA 结合时发射荧光的插入剂{例如，SYBR（商品名）Green 1}作为检测探针。插入剂与通过 PCR 反应合成的双链 DNA  
30

结合，并且通过激发光的辐射而发射荧光。通过检测荧光强度，可监控扩增产物的产量。此外，还可测量扩增 DNA 的解链温度。

如图 4(B)所示，由使用加热器或者珀耳帖元件的温度控制装置 281 来分别控制容池 231、232 和 233 中的温度，并且由使用加热器或者珀耳帖元件的温度控制装置 282 来分别控制容池 271、272 和 273 中的温度，从而达到各自的指定温度（例如，分别为 60℃和 90℃）。

通过驱动辊 6，使 PCR 副产物分别按照预定的循环在容池 231 和容池 271 之间、在容池 232 和容池 272 之间、以及在容池 233 和容池 273 之间往复。在这种情况下，可使用分别由虚线表示的两个辊 6a 和 6b。

在各 PCR 副产物分别被输送通过流体通道 241、242 和 243 的同时，用照相机对各 PCR 副产物（其在上述这些彼此连通的容池之间往复）进行照相，由此基于荧光的光量而实时测出各种扩增产物的量。图 4(A)中所示的区域 250 表示用照相机进行照相的区域。

此外，为了对区域 250 进行照相，可使用（例如）专利文献 JP 2003-028799A 中公开的读取装置等。对于读取装置，可以将用于拍摄 DNA 芯片的图像的照相机和激发光源兼用为进行上述分析所用的装置。

分析之后丢弃反应盒。

因此，根据实施例 3 的反应盒，化学处理所用的操作方法是反应盒的结构而预先确定的，从而不会由于个体间技术上的差异而产生结果差异，因此能够增强分析的可靠性。如果辊 6 是自动驱动的，则这样可以始终保证在不变的条件下进行处理。此外，由于所述处理是在密封系统中进行的，所以可阻止病毒混入反应盒中以及从反应盒泄漏到外部，从而可以保证分析的可靠性以及反应盒在投入使用时的安全性。

根据实施例 3 的反应盒，可以以较低的成本对量少的、不适于杂交的特定 DNA 进行分析，并且还可使用传统的 DNA 芯片读取装置。

根据实施例 3 的反应盒，上述分析操作是对 3 种 DNA 进行的，

但是，可任意选择分析靶物的数目。例如，假设照相区域的宽为大约10mm，并且各个流体通道位置之间的距离被限定为约0.5mm，则可分析多达约20种DNA。

5 根据实施例3的反应盒，已经描述了应用具有两级温度条件变化的循环的情况，然而，可将温度条件设定为不少于三级。

#### 实施例4

图5显示了本发明实施例4的化学反应盒的结构，该结构与三级温度条件变化的情况相对应。

10 图5(A)是实施例4的化学反应盒的平面图，以及图5(B)是沿图5(A)中的容池和流体通道截取的、显示反应盒剖面的剖面图。以下将描述实施例4的化学反应盒与图4中所示的化学反应盒的不同点。

如图5(B)所示，实施例4的反应盒包括基底201A和覆盖在基底201A上的弹性部件202A。

15 根据图5中所示的反应盒，其在实施例3的反应盒上，另外又形成了分别用于进行PCR扩增的容池261、262和263。此外，容池261通过流体通道291与容池271连接，容池262通过流体通道292与容池272连接，容池263通过流体通道293与容池273连接。

20 如图5(B)所示，通过温度控制装置283来分别控制容池261、262和263中的温度。

25 图6是具有三级温度条件变化的循环实例的图。根据该实例，温度条件分别被规定为55℃、75℃和95℃。例如，通过将图5(B)中所示的温度控制装置281、282和283分别设定为55℃、75℃和95℃的设定温度，就可以把对应于各个温度控制装置的各个容池的温度分别保持为上述这些设定的温度。

与使用图4所示的反应盒的情况类似，当各PCR副产物按照图6所示的循环，在彼此相通的各个容池之间移动时，用照相机对区域250中的图像进行照相，由此能够实时测出扩增产物的量。

#### 30 实施例5

以下参考图 7 描述本发明实施例 5 的化学反应盒。在实施例 5 的反应盒表示的实例中,将本发明应用于对多个样品进行同时测量的情况。

5 图 7(A)是实施例 5 的化学反应盒的平面图,以及图 7(B)是沿图 7(A)中的容池和流体通道截取的、显示反应盒剖面的剖面图。

如图 7(B)所示,实施例 5 的反应盒包括基底 301 和覆盖在基底 301 上的弹性部件 302。

在弹性部件 302 的底面(图 7(B)中的弹性部件 302 的下表面)中,形成了分别以预定形状向弹性部件 302 的顶面(图 7(B)中的弹性部件 302 的上表面)凹进的凹部。所述凹部在基底 301 和弹性部件 302 之间产生空间,并且如图 7(A)和 7(B)所示,形成了:分别用于接收样品的容池 321A 和 321B,分别用于预装液体溶剂的容池 322A 和 322B,分别用于将样品和液体溶剂混合的容池 323A 和 323B,分别用于进行 PCR 扩增的容池 331、332 和 333,分别与容池 331、332 和 333 连接的容池 331a、332a 和 333a,分别用于将样品注入容池 321A 和 321B 中的注入通道 324A 和 324B,使容池 321A 和容池 323A 相连的流体通道 325A,使容池 321B 和容池 323B 相连的流体通道 325B,使容池 323A 和容池 331 相连的流体通道 327,使容池 323A 和容池 332 相连的流体通道 328,以及使容池 323B 和容池 333 相连的流体通道 329。

此外,作为弹性部件 302 的各个凹部,形成了:分别用于进行 PCR 扩增的容池 371、372 和 373,分别用于进行 PCR 扩增的容池 361、362 和 363,使容池 331 和容池 371 相连的流体通道 341,使容池 332 和容池 372 相连的流体通道 342,以及使容池 333 和容池 373 相连的流体通道 343,使容池 361 和容池 371 相连的流体通道 391,使容池 362 和容池 372 相连的流体通道 392,以及使容池 363 和容池 373 相连的流体通道 393。

接着,以下描述使用实施例 5 的反应盒的分析方法。

使用注射器等将样品经注入通道 324A 注入到容池 321A 中。另一个样品经注入通道 324B 注入到容池 321B 中。

5 然后，如图 7(B)中所示，使辊 6 向右滚动、同时保持与反应盒在压力下接触，由此使弹性部件 302 发生弹性变形，从而使容池 321A 中容纳的样品和容池 322A 中容纳的液体溶剂到达容池 323A，由此混合到一起。同时，使容池 321B 中容纳的样品和容池 322B 中容纳的液体溶剂到达容池 323B，由此混合到一起。

10 当辊 6 进一步滚动时，容池 323A 中的混合液体被分流而分别进入流体通道 327 和 328 中，由此分别到达容池 331 和 332。此外，在这一时刻，使预装在各个容池 331a 和 332a 中的引物（其上附着有特定的 DNA）和 DNA 合成酶分别流入容池 331 和 332 中，从而与混合液体混合。

同时，使容池 323B 中的混合液体通过流体通道 329 到达容池 333。在这一时刻，使预装在容池 333a 中的引物（其上附着有特定的 DNA）和 DNA 合成酶流入容池 333 中，从而与混合液体混合。

15 如图 7(B)所示，由使用加热器或者珀耳帖元件的温度控制装置 381 来分别控制容池 331、332 和 333 中的温度，由使用加热器或者珀耳帖元件的温度控制装置 382 来分别控制容池 371、372 和 373 中的温度，并且由使用加热器或者珀耳帖元件的温度控制装置 383 来控制容池 361、362 和 363 中的温度，从而处于各自的指定温度（例如，各温度依次为 55℃、75℃和 90℃）。

20 通过驱动辊 6，分别使各 PCR 副产物按照预定的循环进行输送，所述输送方式为：经容池 371 在容池 331 和容池 361 之间输送、经容池 372 在容池 332 和容池 362 之间输送、以及经容池 373 在容池 333 和容池 363 之间输送。

25 当各 PCR 副产物分别被输送通过流体通道 341、342 和 343 时，用照相机对各 PCR 副产物（其在上述这些彼此连通的容池之间移动）进行照相，由此基于荧光的光量而实时测出各种扩增产物的量。图 7(A)中所示的区域 350 表示用照相机进行照相的区域。

30 此外，为了对区域 350 进行照相，可使用（例如）在专利文献 JP 2003-028799A 中公开的读取装置等。对于读取装置，可以将用于拍摄 DNA 芯片的图像的照相机和激发光源兼用为进行上述分析所用

的装置。

分析之后丢弃反应盒。

因此，根据实施例 5 的反应盒，可在同一区域内对多种样品进行同时测量。可以把这种能够对多种样品进行同时测量的构造应用于采用其它测量方法（例如电泳等）的反应盒中。这种构造在有参照物（所谓的“对照物”，例如作为参照的 DNA 片段等）同时扩增的情况下特别有用。

根据前面所述的实施例 1 到 5，使用了一个辊，但是，如果如图 4(B)所示使用多个辊，并且作为输送靶物的液体以夹在两个辊之间的状态进行输送，那么这样就可以在各个辊处于与反应盒在压力下接触的状态时使各个辊受到驱动，从而可以更为可靠地进行输送，同时可以可靠地防止作为输送靶物的液体泄漏到输送范围之外。这在要求进行往复输送的情况下是特别有效的。

DNA 扩增的方法不限于 PCR，并且本发明的反应盒可适用于包括 LAMP、NASBA、RCA 和 ICAN 等在内的方法中的任意一种。

本发明的反应盒可适用于以下化学反应类型中的任意一种，所述化学反应类型不仅包括 DNA 扩增和 Invader 处理中所示的酶反应，而且还包括基于伏安特性曲线的氧化还原反应、催化反应、光反应（马来酰亚胺反应等）、交联反应、聚合反应及化学改性反应等。

此外，本发明的反应盒可适用于以下测量或分析方法中的任意一种，所述测量或分析方法不仅包括荧光测定法，而且还包括测色法、吸光度测定法、发光测定法等。还可以通过使用被嵌在反应盒中的电极来测量还原电流而无需使用照相机。此外，通过对反应盒中容纳的物质（聚苯胺等）施加还原电流，可以使该物质变色。

此外，可将电泳和色谱法与上述利用光和电流进行测量的方法相结合。

此外，被测靶物不限于诸如 DNA、RNA、蛋白质、糖链和代谢物之类的生物聚合物，并且本发明的反应盒可广泛应用于具有化学反应性的其它分子。

根据前面所述的实施例 1 到 5，已经示出了其中对样品进行预处

理的构造。然而，还可以采用其中直接测量样品、而无需对样品进行预处理的构造。

图 8 是示出在反应盒中形成光波导的情况的图。在这种情况下，显示了在实施例 2 的反应盒中形成光波导的构造。

5 如图 8 所示，根据这种反应盒，各个光波导（由(例如)折射率大于弹性部件 102 的材料制成）91、92 和 93 的基端分别与容池 171、172 和 173 连接，并且各个光波导 91、92 和 93 的末端暴露于反应盒的侧面。根据所采取的这种构造，可分别通过光波导 91、92 和 93 来进行激发光的辐射以及荧光的获取，所以即使在温度控制装置被分  
10 别设置在容池 171、172 和 173 的上部或下部的情况下，也可以在温度控制装置保持工作状态的条件下进行荧光测定。

如图 9(A)所示，可将柔性光波导线 94 与容池 75 连接，并且可通过光波导线 94 来进行激发光的辐射和荧光的获取。

此外，如图 9(B)所示，可以形成容池 76，使其突出在反应盒外，  
15 并且可以使光波导 96（其围绕容池 76 设置）和柔性光波导线 95（其与光波导 96 连接）互为一体地形成。

需要指出的是，本发明不限于以上所述的这些实施例的应用范围，本发明可广泛地适用于这样一种化学反应盒及其使用方法，该化学反应盒在外力作用于其上时，能够发生变形，并输送其中所容纳的  
20 物质，由此产生化学反应。

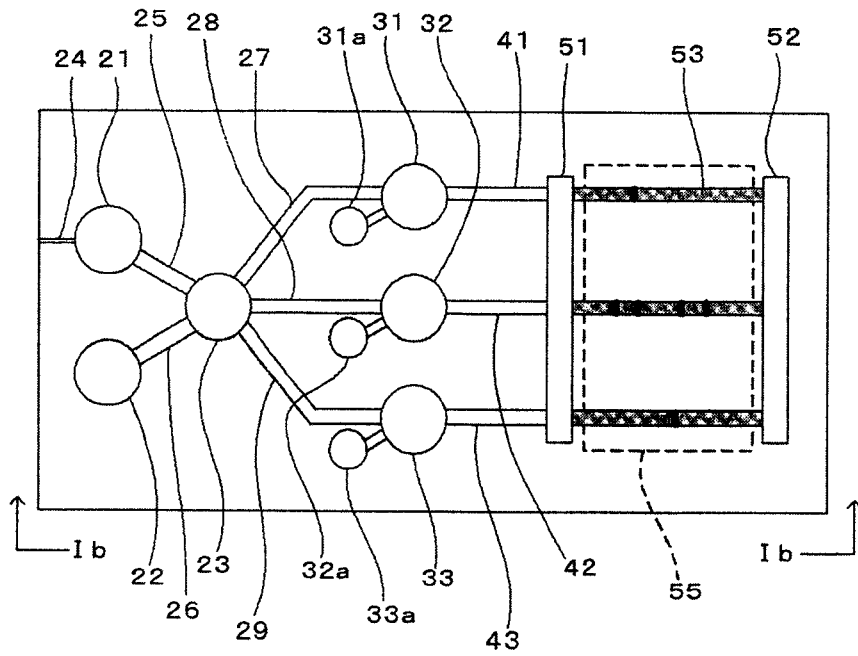


图 1 (A)

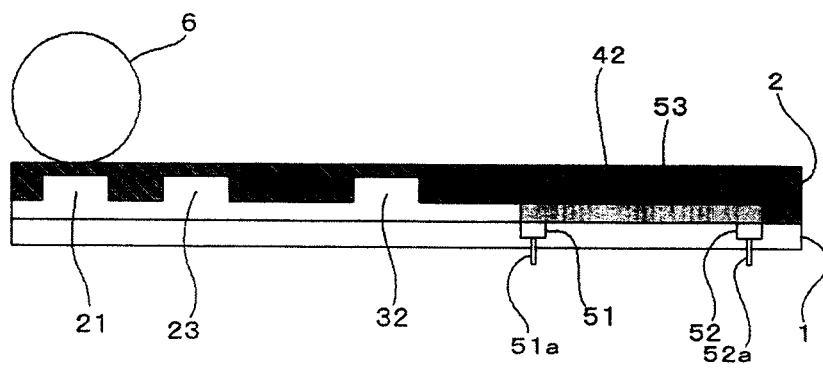


图 1 (B)

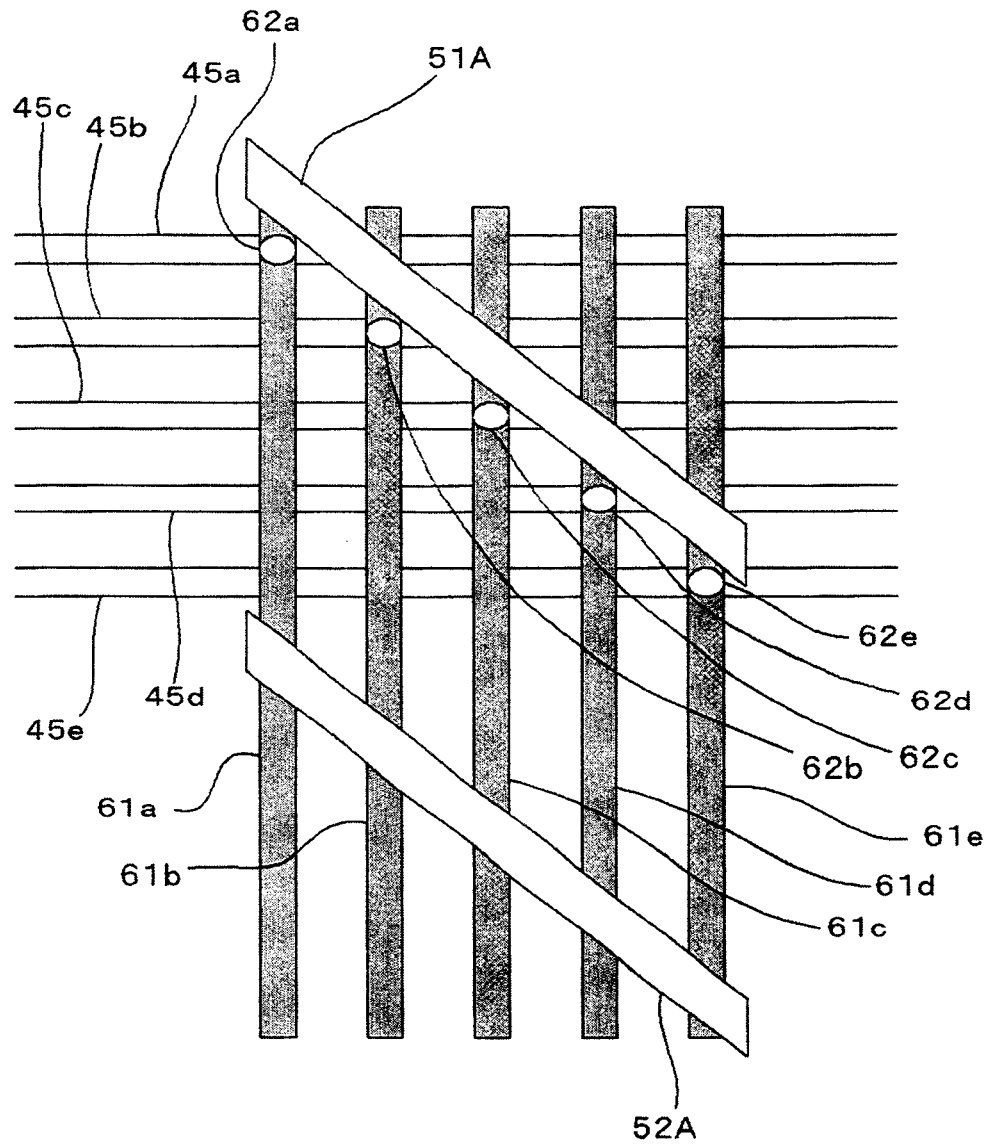


图 2

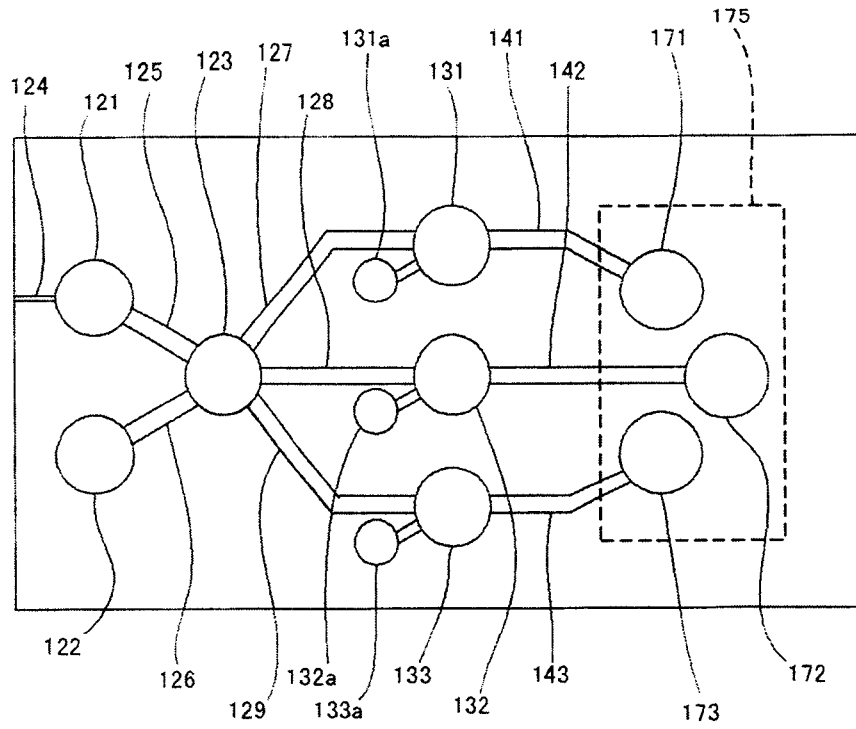


图 3 (A)

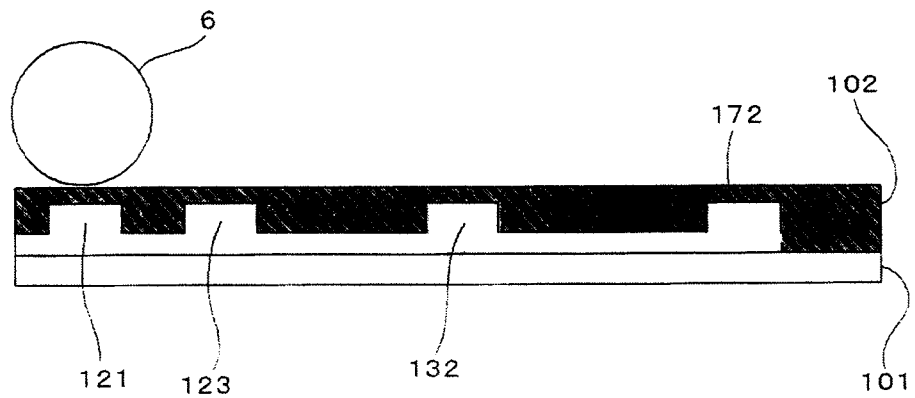


图 3 (B)

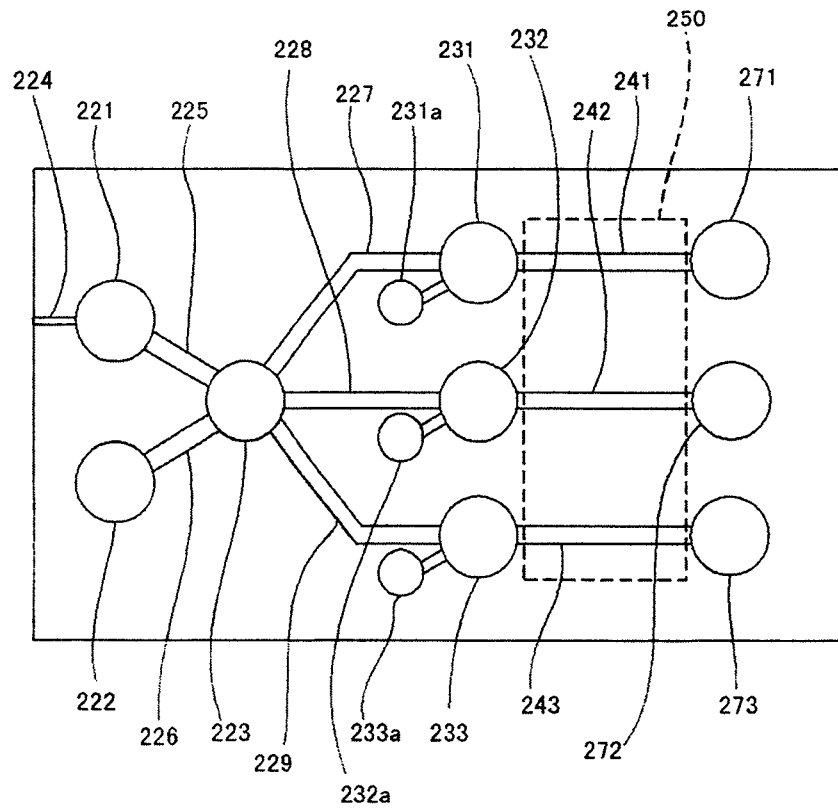


图 4 (A)

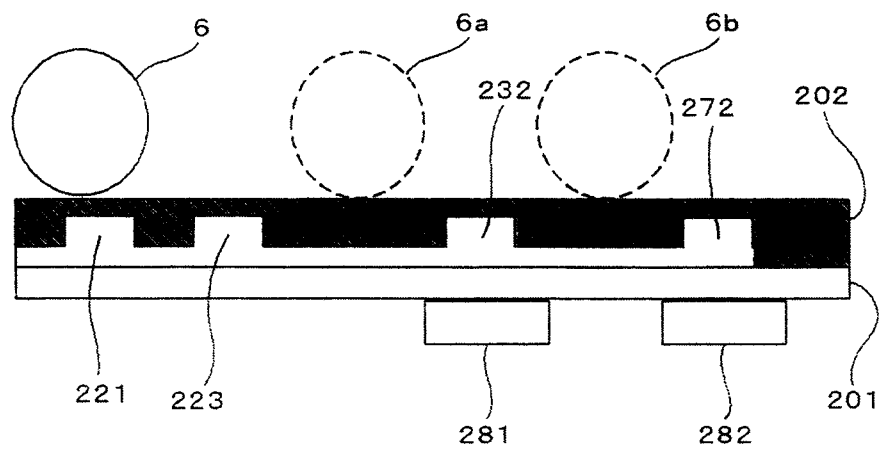


图 4 (B)

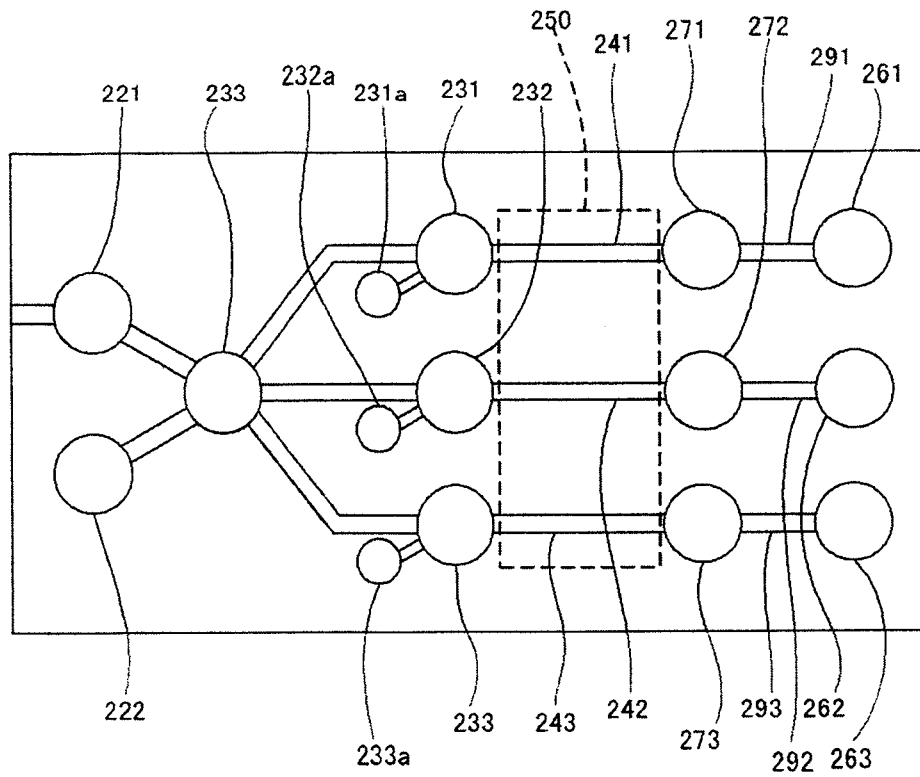


图 5 (A)

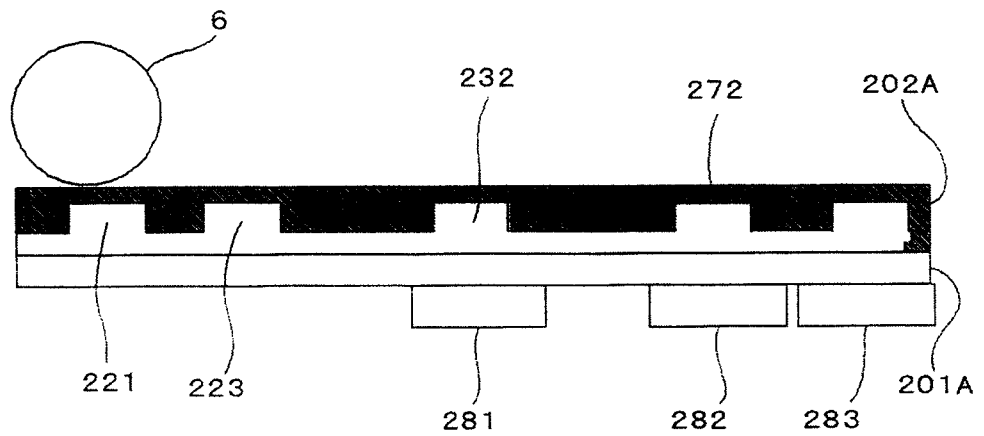


图 5 (B)

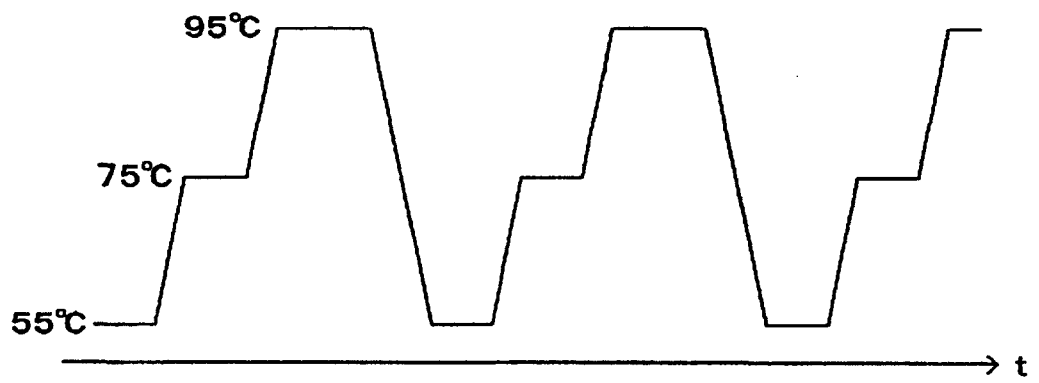


图 6

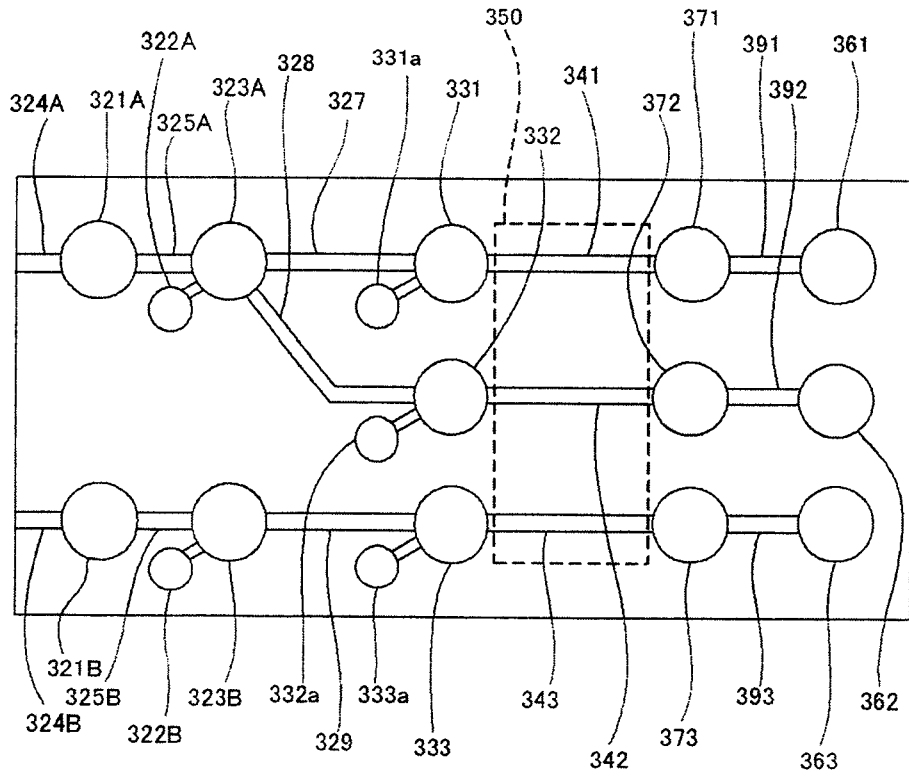


图 7 (A)

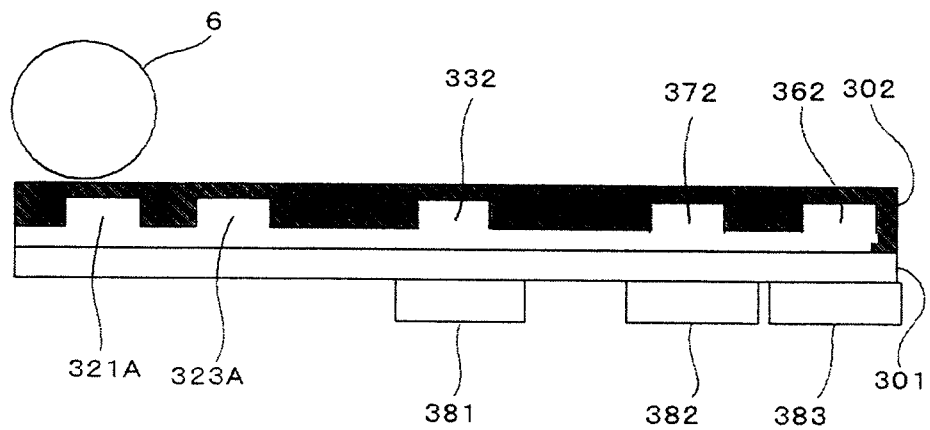


图 7 (B)

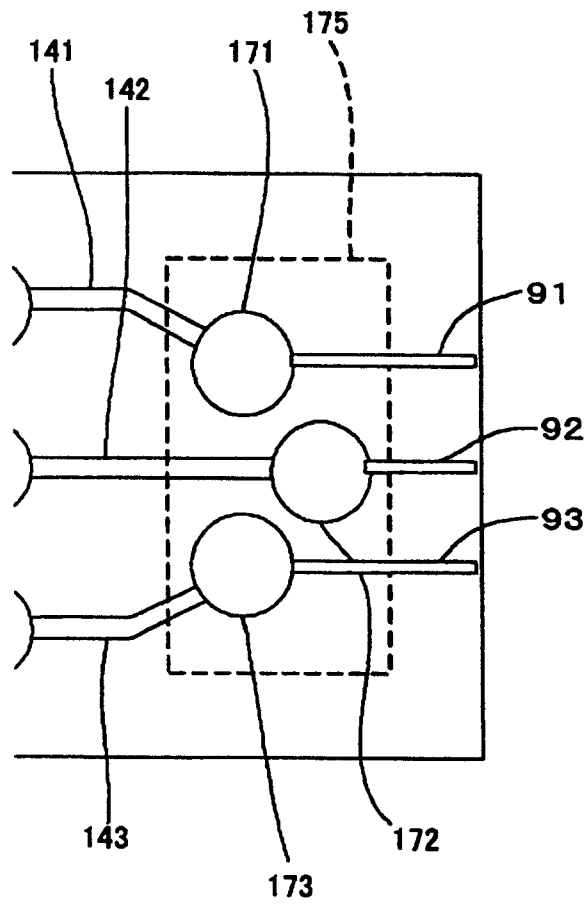


图 8

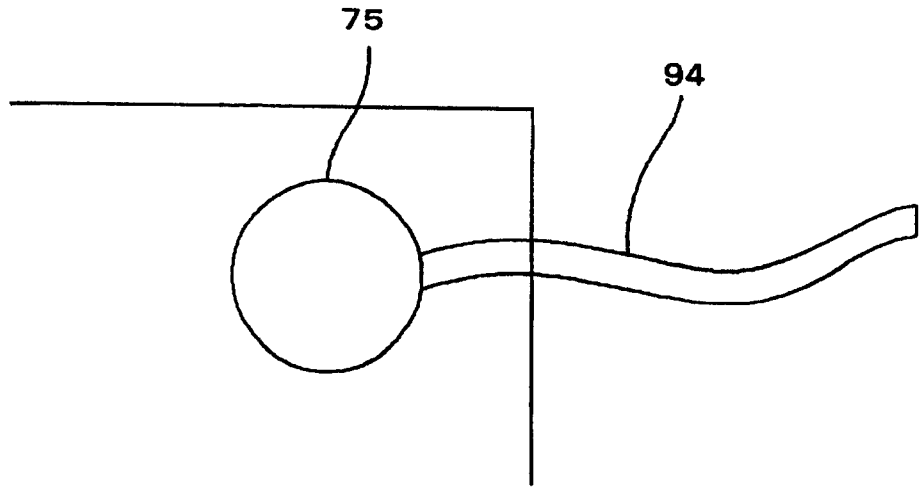


图 9 (A)

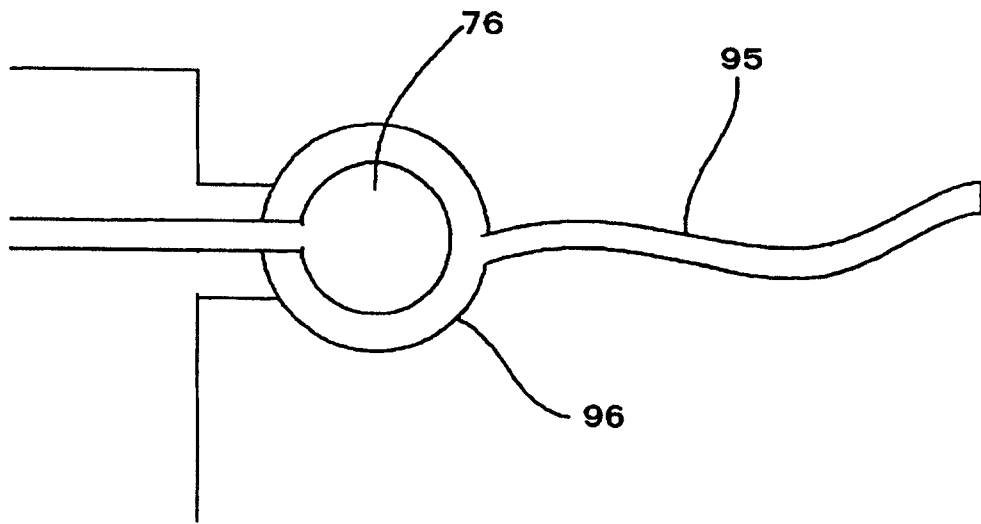


图 9 (B)