

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4816791号  
(P4816791)

(45) 発行日 平成23年11月16日(2011.11.16)

(24) 登録日 平成23年9月9日(2011.9.9)

(51) Int.Cl.		F I	
GO 1 N 35/02	(2006.01)	GO 1 N 35/02	A
GO 1 N 37/00	(2006.01)	GO 1 N 37/00	I O 1
GO 1 N 35/10	(2006.01)	GO 1 N 35/06	H
C 1 2 M 1/00	(2006.01)	C 1 2 M 1/00	A

請求項の数 25 (全 34 頁)

(21) 出願番号 特願2009-502429 (P2009-502429)  
 (86) (22) 出願日 平成19年10月16日(2007.10.16)  
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2007/070127  
 (87) 国際公開番号 W02008/108027  
 (87) 国際公開日 平成20年9月12日(2008.9.12)  
 審査請求日 平成21年3月31日(2009.3.31)  
 (31) 優先権主張番号 特願2007-53471 (P2007-53471)  
 (32) 優先日 平成19年3月2日(2007.3.2)  
 (33) 優先権主張国 日本国(JP)

(73) 特許権者 000001993  
 株式会社島津製作所  
 京都府京都市中京区西ノ京桑原町1番地  
 (74) 代理人 100085464  
 弁理士 野口 繁雄  
 (72) 発明者 花房 信博  
 京都府京都市中京区西ノ京桑原町1番地  
 株式会社島津製作所内  
 審査官 森 竜介

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 反応容器プレート及び反応処理装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

封止された反応容器と、  
 前記反応容器に接続された反応容器流路と、  
 前記反応容器とは別途設けられ、封止された封止容器と、  
 前記封止容器に接続された封止容器流路と、  
 液体を送液するためのシリンジと、  
 前記シリンジを前記反応容器流路又は前記封止容器流路に接続するための切替えバルブと、  
 一端が前記封止容器に連通して設けられた封止容器エア−抜き流路と、を備えた反応容器プレート。

【請求項2】

前記封止容器エア−抜き流路の一部は、前記封止容器内と前記封止容器エア−抜き流路内で圧力差がない状態で前記封止容器の液密を保つための細孔により構成されている請求項1に記載の反応プレート。

【請求項3】

前記封止容器エア−抜き流路の他端は内部容量が受動的に可変な容量可変部に接続されて密閉される請求項1又は2に記載の反応プレート。

【請求項4】

基板表面に開口部をもつ前記反応容器を備えた容器ベースと、

前記反応容器を封止するために前記容器ベースの表面に前記反応容器を覆って配置され、前記反応容器上で表面から裏面に貫通して形成された導入孔をもつ流路ベースと、

前記流路ベース上に配置され、前記流路ベースと対向する面に空間を備え、その空間と前記流路ベースの表面により前記導入孔上を通る導入流路を形成するための流路カバーを備え、

前記反応容器流路は前記導入流路及び前記導入孔により構成され、

前記導入流路は密閉可能に形成されており、

前記導入孔は前記導入流路内が前記導入流路に液体が導入されるとききの導入圧力状態では前記液体を通さず前記導入流路内が前記導入圧力よりも大きく加圧された注入圧力状態のときに前記導入流路内の前記液体を前記反応容器側に通すものであり、

前記流路カバーは少なくとも前記導入流路の一部分に対応する部分に可撓部を備え、

前記導入流路に前記液体が導入された後、前記流路カバーの前記可撓部が前記流路ベース側に付勢されることにより前記導入流路内が前記注入圧力状態にされて前記液体が前記導入孔を通して前記反応容器に注入されるようにした請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の反応容器プレート。

【請求項 5】

前記流路ベースは少なくとも前記導入孔及びその周囲部が弾性部材からなり、

前記導入孔は前記導入流路内が前記導入圧力状態では前記液体を通さない程度に弾性的に閉じており、前記導入流路内が前記注入圧力状態では前記液体を通す程度に弾性的に開くものである請求項 4 に記載の反応容器プレート。

【請求項 6】

前記導入孔の一部分の内径が前記流路カバー側の前記流路ベース表面での前記導入孔の内径に比べて狭くなっている請求項 4 又は 5 に記載の反応容器プレート。

【請求項 7】

前記導入孔の狭くなっている部分の内径は  $1 \mu\text{m} \sim 2 \text{mm}$  である請求項 6 に記載の反応容器プレート。

【請求項 8】

前記容器ベースに複数の前記反応容器を備え、それらの反応容器上にそれぞれ前記導入孔を備え、前記導入流路は複数の前記導入孔上を通して形成されている請求項 4 から 7 のいずれか一項に記載の反応容器プレート。

【請求項 9】

前記流路ベースは前記反応容器プレートと対向する面に前記反応容器内に突出する凸部を備え、

前記凸部は先端部が基端部に比べて細くなっており、

前記導入孔は前記凸部を通して形成されている請求項 4 から 8 のいずれか一項に記載の反応容器プレート。

【請求項 10】

前記反応容器に接続された反応容器エア抜き流路をさらに備え、

前記反応容器流路は、貼り合わされた 2 枚の部材の接合面に形成された溝、又は前記溝及び前記基板に形成された貫通孔からなり、かつ、主流路と、前記主流路から分岐した所定容量の計量流路と、一端が前記計量流路に接続され他端が前記反応容器に接続された注入流路を備え、

前記主流路及び前記反応容器エア抜き流路は密閉可能になっており、

前記注入流路は前記計量流路よりも細く形成されて前記主流路及び前記計量流路に液体が導入されるとききの液体導入圧力状態並びに前記主流路内の前記液体がパージされるとききのパージ圧力状態では前記液体を通さず、それらよりも加圧状態で前記液体を通すものである請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の反応容器プレート。

【請求項 11】

前記注入流路の水滴に対する接触角は  $90$  度以上であり、前記注入流路と前記計量流路の境界の面積は  $1 \sim 10000000 \mu\text{m}^2$  である請求項 10 に記載の反応容器プレート

10

20

30

40

50

。

## 【請求項 1 2】

複数の前記反応容器を備え、それらの反応容器ごとに前記計量流路及び前記注入流路を備え、前記主流路に複数の前記計量流路が接続されている請求項 1 0 又は 1 1 に記載の反応容器プレート。

## 【請求項 1 3】

前記注入流路の前記他端は前記反応容器の内側上面に突出して形成された凸部の先端に配置されており、前記凸部は先端部が基端部に比べて細くなっている請求項 1 0 から 1 2 のいずれか一項に記載の反応容器プレート。

## 【請求項 1 4】

前記封止容器はサンプル液を収容するためのサンプル容器である請求項 1 から 1 3 のいずれか一項に記載の反応容器プレート。

## 【請求項 1 5】

前記サンプル容器は、尖端の鋭利な分注器具により貫通でき、かつ貫通後に前記分注器具を引き抜くとその貫通孔を弾性によって閉じることのできる弾性部材によって封止されている請求項 1 4 に記載の反応容器プレート。

## 【請求項 1 6】

前記サンプル容器に予めサンプル前処理液又は試薬が収容されている請求項 1 5 に記載の反応容器プレート。

## 【請求項 1 7】

前記サンプル容器とは別に、前記封止容器からなる試薬容器を 1 つ又は複数備え、前記試薬容器はサンプル液の反応に使用される試薬を予め収容しフィルムで封止されているか、又は開閉可能なキャップを備えて試薬を注入できるようになっている 1 4 から 1 6 のいずれか一項に記載の反応容器プレート。

## 【請求項 1 8】

前記封止容器からなり遺伝子増幅反応を行なうための遺伝子増幅容器も備えている 1 4 から 1 7 のいずれか一項に記載の反応容器プレート。

## 【請求項 1 9】

前記切替えバルブはロータリー式バルブである請求項 1 から 1 8 のいずれか一項に記載の反応容器プレート。

## 【請求項 2 0】

前記ロータリー式バルブはその回転中心に前記シリンジにつながるポートを備え、前記シリンジは前記ロータリー式バルブ上に配置されている請求項 1 9 に記載の反応容器プレート。

## 【請求項 2 1】

前記反応容器は少なくとも呈色反応、酵素反応、蛍光や化学発光又は生物発光を生じる反応のいずれかの反応を行なうためのものである請求項 1 から 2 0 のいずれか一項に記載の反応容器プレート。

## 【請求項 2 2】

遺伝子を含んだサンプルを測定するための反応容器プレートであり、前記反応容器で遺伝子増幅反応を行なうことができるようになっている請求項 1 から 2 1 のいずれか一項に記載の反応容器プレート。

## 【請求項 2 3】

前記反応容器はその底部又は上方から光学的に測定が可能なように光透過性の材質にて構成されている請求項 1 から 2 2 のいずれか一項に記載の反応容器プレート。

## 【請求項 2 4】

前記反応容器は、前記反応容器流路に導入される液体に遺伝子が含まれている場合にその遺伝子と反応するプローブを備えている請求項 1 から 2 3 のいずれか一項に記載の反応容器プレート。

## 【請求項 2 5】

10

20

30

40

50

請求項 1 から 2 4 のいずれか一項に記載の前記反応容器プレートを処理するための反応処理装置であって、

前記シリンジを駆動するためのシリンジ駆動ユニットと、前記切替えバルブを切替えるための切替えバルブ駆動ユニットを備えた反応処理装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は生物学的分析、生化学的分析、又は化学分析一般の分野において、医療や化学の現場において各種の解析や分析を行なうのに適する反応容器プレート及びその反応容器プレートを処理するための反応処理装置に関するものである。

10

【背景技術】

【0002】

生化学的分析や通常の化学分析に使用する小型の反応装置としては、マイクロマルチチャンネル装置が使用されている。そのような装置としては、例えば平板状の基板表面に複数のウェルを形成したマイクロタイタープレートなどのマイクロウェル反応容器プレートが用いられている（例えば特許文献 1 を参照。）。

また、微量の液体を定量的に扱うことができる微量液体秤取構造として、第 1 流路及び第 2 流路と、上記第 1 流路の流路壁に開口する第 3 流路と、第 2 流路の流路壁に開口して第 3 流路の一端と第 2 流路を連結し第 3 流路よりも相対的に毛管引力が働きにくい性質を第 4 流路とを有する構造を備えたものがある（例えば特許文献 2, 3 を参照。）。その微量液体秤取構造によれば、第 1 流路に導入された液体が第 3 流路内に引き込まれた後、第 1 流路に残存する上記液体を取り除き、第 3 流路の容積に応じた体積の液体を第 2 流路に秤取することができる。

20

【特許文献 1】特開 2005 - 177749 号公報

【特許文献 2】特開 2004 - 163104 号公報

【特許文献 3】特開 2005 - 114430 号公報

【特許文献 4】特許第 3452717 号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

30

従来のマイクロウェル反応容器プレートは、使用時には反応容器プレートの上面は大気に開放された状態となる。そのため、サンプルに外部から異物が進入する恐れがあるし、逆に反応生成物が外部の環境を汚染することもありうる。

そこで本発明は、反応容器プレートの外部からの異物の進入や、外部への環境汚染を防ぐことができる反応容器プレート及びその反応容器プレートの処理装置を提供することを目的とするものである。

【課題を解決するための手段】

【0004】

本発明にかかる反応容器プレートは、封止された反応容器と、上記反応容器に接続された反応容器流路と、上記反応容器とは別途設けられ、封止された封止容器と、上記封止容器に接続された封止容器流路と、液体を送液するためのシリンジと、上記シリンジを上記反応容器流路又は上記封止容器流路に接続するための切替えバルブと、一端が上記封止容器に連通して設けられた封止容器エア抜き流路と、を備えたものである。

40

切替えバルブによりシリンジと封止容器を接続し、シリンジにより封止容器に液体を注入する際、封止容器内の気体は封止容器エア抜き流路へ排出される。また、シリンジにより封止容器内の液体を吸引する際、封止容器エア抜き流路から封止容器内に気体が入る。

【0005】

本発明の反応プレートにおいて、上記封止容器エア抜き流路の一部分は上記封止容器内と上記封止容器エア抜き流路内で圧力差がない状態で上記封止容器の液密を保つため

50

の細孔により構成されているようにしてもよい。

封止容器エア抜き流路の他端は内部容量が受動的に可変な容量可変部に接続されて密閉されるようにしてもよい。

【0006】

反応容器及び反応容器流路の一構成例として、基板表面に開口部をもつ上記反応容器を備えた容器ベースと、上記反応容器を封止するために上記容器ベースの表面に上記反応容器を覆って配置され、上記反応容器上で表面から裏面に貫通して形成された導入孔をもつ流路ベースと、上記流路ベース上に配置され、上記流路ベースと対向する面に空間を備え、その空間と上記流路ベースの表面により上記導入孔を通して導入流路を形成するための流路カバーを備え、上記反応容器流路は上記導入流路及び上記導入孔により構成され、上記導入流路は密閉可能に形成されており、上記導入孔は上記導入流路内が上記導入流路に液体が導入されるとききの導入圧力状態では上記液体を通さず上記導入流路内が上記導入圧力よりも大きく加圧された注入圧力状態のときに上記導入流路内の上記液体を上記反応容器側に通すものであり、上記流路カバーは少なくとも上記導入流路の一部分に対応する部分に可撓部を備え、上記導入流路に上記液体が導入された後、上記流路カバーの上記可撓部が上記流路ベース側に付勢されることにより上記導入流路内が上記注入圧力状態にされて上記液体が上記導入孔を通過して上記反応容器に注入されるようにしてもよい。

10

【0007】

この構成例において、上記流路ベースは少なくとも上記導入孔及びその周囲部が弾性部材からなり、上記導入孔は上記導入流路内が上記導入圧力状態では上記液体を通さない程度に弾性的に閉じており、上記導入流路内が上記注入圧力状態では上記液体を通す程度に弾性的に開くものであるようにしてもよい。

20

また、上記導入孔の一部分の内径が上記流路カバー側の上記流路ベース表面での上記導入孔の内径に比べて狭くなっているようにしてもよい。

さらに、上記導入孔の狭くなっている部分の内径は1  $\mu\text{m}$  (マイクロメートル) ~ 2 mm (ミリメートル)である例を挙げることができる。

【0008】

また、上記容器ベースに複数の上記反応容器を備え、それらの反応容器上にそれぞれ上記導入孔を備え、上記導入流路は複数の上記導入孔上を通過して形成されているようにしてもよい。

30

【0009】

また、上記流路ベースは上記反応容器プレートと対向する面に上記反応容器内に突出する凸部を備え、上記凸部は先端部が基端部に比べて細くなっており、上記導入孔は上記凸部を通過して形成されているようにしてもよい。

【0010】

反応容器及び反応容器流路の他の構成例として、上記反応容器に接続された反応容器エア抜き流路をさらに備え、上記反応容器流路は、貼り合わされた2枚の部材の接合面に形成された溝、又は上記溝及び上記基板に形成された貫通孔からなり、かつ、主流路と、上記主流路から分岐した所定容量の計量流路と、一端が上記計量流路に接続され他端が上記反応容器に接続された注入流路を備え、上記主流路及び上記反応容器エア抜き流路は密閉可能になっており、上記注入流路は上記計量流路よりも細く形成されて上記主流路及び上記計量流路に液体が導入されるとききの液体導入圧力状態並びに上記主流路内の上記液体がパージされるとききのパージ圧力状態では上記液体を通さず、それらよりも加圧状態で上記液体を通すものであるようにしてもよい。

40

【0011】

この構成例において、上記注入流路の水滴に対する接触角は90度以上であり、上記注入流路と上記計量流路の境界の面積は1 ~ 10000000  $\mu\text{m}^2$ である例を挙げることができる。

【0012】

また、複数の上記反応容器を備え、それらの反応容器ごとに上記計量流路及び上記注入

50

流路を備え、上記主流路に複数の上記計量流路が接続されているようにしてもよい。

【0013】

また、上記注入流路の上記他端は上記反応容器の内側上面に突出して形成された凸部の先端に配置されており、上記凸部は先端部が基端部に比べて細くなっているようにしてもよい。

【0014】

本発明の反応容器プレートにおいて、上記封止容器はサンプル液を収容するためのサンプル容器であるようにしてもよい。

さらに、上記サンプル容器は、尖端の鋭利な分注器具により貫通でき、かつ貫通後に上記分注器具を引き抜くとその貫通孔を弾性によって閉じることのできる弾性部材によって密封されているようにしてもよい。

10

さらに、上記サンプル容器に予めサンプル前処理液又は試薬が収容されているようにしてもよい。

【0015】

上記サンプル容器とは別に、上記封止容器からなる試薬容器を1つ又は複数備え、上記試薬容器はサンプル液の反応に使用される試薬を予め収容しフィルムで封止されているか、又は開閉可能なキャップを備えて試薬を注入できるようになっているようにしてもよい。試薬容器を被って試薬を封止しているフィルムは尖端の鋭利な分注器具で貫通可能なものであるものを例として挙げるができる。

【0016】

20

この反応容器プレートが遺伝子の分析を対象とする場合には、反応容器プレートは上記封止容器からなり遺伝子増幅反応を行なうための遺伝子増幅容器を備えていることが好ましい。遺伝子増幅容器は所定の温度サイクルで温度制御するのに適した形状になっていることが好ましい。なお、反応容器を遺伝子増幅部とすることもできる。

【0017】

上記切替えバルブの例としてはロータリー式バルブを挙げることができる。

さらに、上記ロータリー式バルブはその回転中心に上記シリンジにつながるポートを備え、上記シリンジは上記ロータリー式バルブ上に配置されているようにしてもよい。

【0018】

上記反応容器は少なくとも呈色反応、酵素反応、蛍光や化学発光又は生物発光を生じる反応のいずれかの反応を行なうためのものとすることができる。

30

【0019】

この反応容器プレートを、遺伝子を含んだサンプルを測定するための反応容器プレートとする場合には、予め遺伝子増幅反応を行なったサンプルをこの反応容器プレートに導入してもよく、又はこの反応容器プレートの反応容器が遺伝子増幅反応を行なうことができるように、予め遺伝子増幅試薬が収容されるか、遺伝子増幅試薬を分注するように構成することができる。

遺伝子増幅反応にはPCR法やLAMP法などを含む。DNAを増幅するPCR法に着目すれば、前処理なしで血液などのサンプルから直接PCR反応を行なわせる方法も提案されている。そこでは、遺伝子を含むサンプル中の目的とする遺伝子を増幅する核酸合成法において、遺伝子を含むサンプル中の遺伝子包含体もしくは遺伝子を含むサンプルそのものを遺伝子増幅反応液に添加して、添加後の該反応液のpHが8.5 - 9.5 (25)で遺伝子を含むサンプル中の目的とする遺伝子を増幅する(特許文献2参照。)

40

【0020】

上記反応容器はその底部又は上方から光学的に測定が可能なように光透過性の材質にて構成されているようにしてもよい。

上記反応容器は上記反応容器流路に導入される液体に遺伝子が含まれている場合にその遺伝子と反応するプローブを備えているようにしてもよい。

さらに、上記プローブは蛍光標識されたものでもよい。

【0021】

50

本発明にかかる反応容器プレートの反応処理装置は本発明の反応容器プレートを処理するための装置であって、上記シリンジを駆動するためのシリンジ駆動ユニットと、上記切替えバルブを切替えるための切替えバルブ駆動ユニットを備えている。

【発明の効果】

【0022】

本発明の反応容器プレートでは、封止された反応容器と、反応容器に接続された反応容器流路と、反応容器とは別途設けられ、封止された封止容器と、封止容器に接続された封止容器流路と、液体を送液するためのシリンジと、シリンジを反応容器流路又は封止容器流路に接続するための切替えバルブと、一端が封止容器に連通して設けられた封止容器エア抜き流路とを備えているようにし、本発明の反応処理装置では本発明の反応容器プレートを用いるようにしたので、反応容器プレートの外部からの異物の進入や、液体の外部への環境汚染を防ぐことができる。

10

さらに、封止容器に連通して封止容器エア抜き流路を備えているようにしたので、封止容器への液体の注入及び封止容器からの液体の吸引の際に、封止容器と封止容器エア抜き流路の間で気体を流通させることができ、封止容器への液体の注入及び封止容器からの液体の吸引を円滑に行なうことができ、封止容器内の加圧又は減圧に起因して封止容器への液体の注入及び封止容器からの液体の吸引ができなくなるのを防止することができる。

【0023】

この反応容器プレートが遺伝子を含んだサンプルを測定するための反応容器プレートとなっている場合には、この反応容器プレートに注入され反応容器に導入されたサンプルを密閉系で扱うことができるようになるので、この反応容器プレートの外側の環境を汚染することがなく、また外部からの侵入物によってサンプルが汚染されることを防止することもできる。

20

【0024】

本発明の反応プレートにおいて、封止容器エア抜き流路の一部分は封止容器内と上記封止容器エア抜き流路内で圧力差がない状態で上記封止容器の液密を保つための細孔により構成されているようにすれば、封止容器エア抜き流路を介しての液体の外部への漏れ防ぐことができる。

【0025】

封止容器エア抜き流路の他端は内部容量が受動的に可変な容量可変部に接続されて密閉されるようにすれば、封止容器への液体の注入及び封止容器からの液体の吸引の際に容量可変部の内部容量が変動することにより封止容器への液体の注入及び封止容器からの液体の吸引を円滑に行なうことができる。さらに、封止容器エア抜き流路の他端が密封されているので、封止容器エア抜き流路への外部からの異物の進入や、液体の外部への漏れを防ぐことができる。

30

【0026】

反応容器及び反応容器流路の一構成例として、基板表面に開口部をもつ反応容器を備えた容器ベースと、反応容器を封止するために容器ベースの表面に反応容器を覆って配置され、反応容器上で表面から裏面に貫通して形成された導入孔をもつ流路ベースと、流路ベース上に配置され、流路ベースと対向する面に空間を備え、その空間と流路ベースの表面により導入孔上を通る導入流路を形成するための流路カバーを備え、反応容器流路は導入流路及び導入孔により構成され、導入流路は密閉可能に形成されており、導入孔は導入流路内が導入流路に液体が導入されるときに導入圧力状態では液体を通さず導入流路内が導入圧力よりも大きく加圧された注入圧力状態のときに導入流路内の液体を反応容器側に通すものであり、流路カバーは少なくとも導入流路の一部分に対応する部分に可撓部を備え、導入流路に液体が導入された後、流路カバーの可撓部が流路ベース側に付勢されることにより導入流路内が注入圧力状態にされて液体が導入孔を通して反応容器に注入されるようにすれば、

40

反応容器への液体の注入を可能にしつつ、反応容器を封止して、反応容器プレートの外

50

部からの異物の進入や、液体の外部への環境汚染を防ぐことができる。

【0027】

この構成例において、流路ベースは少なくとも導入孔及びその周囲部が弾性部材からなり、導入孔は導入流路内が導入圧力状態では液体を通さない程度に弾性的に閉じており、導入流路内が注入圧力状態では液体を通す程度に弾性的に開くようにすれば、導入流路内が注入圧力状態時に導入流路内の液体を反応容器に確実に注入することができる。

【0028】

ところで、本発明の反応容器プレートで導入孔は導入流路内が導入圧力状態では液体を通さず導入流路内が導入圧力よりも大きく加圧された注入圧力状態のときに導入流路内の液体を反応容器側に通すものであることから、導入孔の内径を小さくする必要があるが、  
10 導入孔が均一な内径で形成されていると、導入流路内の液体を反応容器に分注する際に非常に大きな圧力を必要とする。特に、流路ベースに対する液体の接触角が大きい、例えば90°以上の場合に大きな圧力を必要とする。

そこで、導入孔の一部分の内径が流路ベース表面での導入孔の内径に比べて狭くなっているようにすれば、接続孔の流路カバー側の流路ベース表面での内径を大きくすることができ、導入孔が均一な内径で形成されている場合に比べて小さい注入圧力で液体を反応容器に分注することができる。

【0029】

また、容器ベースに複数の反応容器を備え、それらの反応容器上にそれぞれ導入孔を備え、導入流路は複数の導入孔上を通過して形成されているようにすれば、複数の反応容器に  
20 同時に液体を注入することができる。

【0030】

また、流路ベースは反応容器プレートと対向する面に反応容器内に突出する凸部を備え、凸部は先端部が基端部に比べて細くなっており、導入孔は凸部を通過して形成されているようにすれば、導入孔を通過して反応容器に注入される液体が反応容器に滴下しやすくなる。

【0031】

反応容器及び反応容器流路の他の構成例として、反応容器と反応容器に接続された反応容器流路と反応容器に接続された反応容器エア抜き流路を備え、反応容器流路は、貼り合わされた2枚の部材の接合面に形成された溝、又は溝及び基板に形成された貫通孔から  
30 なり、かつ、主流路と、主流路から分岐した所定容量の計量流路と、一端が計量流路に接続され他端が反応容器に接続された注入流路を備え、主流路及び反応容器エア抜き流路は密閉可能になっており、注入流路は計量流路よりも細く形成されて主流路及び計量流路に液体が導入されるときに導入圧力状態並びに主流路内の上記液体がパージされるときのパージ圧力状態では上記液体を通さず、それらよりも加圧状態で上記液体を通すものであるようすれば、

反応容器への液体の注入を可能にしつつ、反応容器を封止して、反応容器プレートの外部からの異物の進入や、液体の外部への環境汚染を防ぐことができる。

さらに、反応容器に接続された反応容器エア抜き流路を備えているので、注入流路を介しての反応容器への液体の注入の際に反応容器と反応容器エア抜き流路の間で気体を  
40 流通させることができる。これにより、反応容器への液体の注入を円滑に行なうことができる。また、反応容器エア抜き流路は、反応容器への液体の注入の際に、反応容器エア抜き流路から反応容器内の気体を吸引して反応容器内を減圧させて液体を注入させる注入方法に用いることもできる。

【0032】

この構成例において、計量流路及び注入流路の水滴に対する接触角は90度以上であり、注入流路と計量流路の境界の面積は1～10000000 $\mu\text{m}^2$ であるようにすれば、主流路及び計量流路に液体が導入されるときに液体が注入流路に浸入しにくくなり、主流路及び計量流路に液体を導入するときの導入圧力を大きくすることができる。

【0033】

10

20

30

40

50



また、複数の反応容器を備え、それらの反応容器ごとに計量流路及び注入流路を備え、主流路に複数の計量流路が接続されているようにすれば、複数の計量流路に液体を順次導入することができ、その後、注入流路を介して複数の反応容器に液体を同時に注入することができる。

【0034】

注入流路の他端は反応容器の内側上面に突出して形成された凸部の先端に配置されており、凸部は先端部が基端部に比べて細くなっているようにすれば、注入流路を通して反応容器に注入される液体が反応容器に滴下しやすくなる。

【0035】

本発明の反応プレートにおいて、封止容器はサンプル液を収容するためのサンプル容器であるようにすれば、サンプルを収容するための容器を別途準備する必要がなくなる。

さらに、サンプル容器は、尖端の鋭利な分注器具により貫通でき、かつ貫通後に分注器具を引き抜くとその貫通孔を弾性によって閉じることのできる弾性部材によって密封されているようにすれば、弾性部材を介してサンプル容器内にサンプル液を注入することができ、その後サンプル液がサンプル容器外に漏れるのを防止することができる。

さらに、サンプル容器に予めサンプル前処理液又は試薬が収容されているようにすれば、サンプル容器にサンプル前処理液又は試薬を分注する必要がなくなる。

【0036】

サンプル容器とは別に、封止容器からなる試薬容器を1つ又は複数備え、試薬容器はサンプル液の反応に使用される試薬を予め収容しフィルムで封止されているか、又は開閉可能なキャップを備えて試薬を注入できるようになっているようにすれば、試薬を収容するための容器を別途準備する必要がなくなる。

【0037】

封止容器からなり遺伝子増幅反応を行なうための遺伝子増幅容器も備えているようにすれば、測定対象の遺伝子を微量にしか含んでいないサンプル液でもPCR法やLAMP法など遺伝子増幅反応によって反応容器プレート上で遺伝子を増幅して分析精度を高めることができるようになる。

【0038】

切替えバルブはロータリー式バルブとすることができる。その場合、ロータリー式バルブの回転中心にシリンジにつながるポートを配置すれば、流路構成が簡単になる。

さらに、ロータリー式バルブはその回転中心にシリンジにつながるポートを備え、シリンジはロータリー式バルブ上に配置されているようにすれば、上記ポート - シリンジ間の流路を短くする又は無くすることができ、構造が簡単になる。さらに、切替えバルブ上の領域を有効に利用することができ、シリンジを切替えバルブ上とは異なる領域に配置する場合に比べて、反応容器プレートの平面サイズの縮小化を図ることもできる。

【0039】

この反応容器プレートが遺伝子を含んだサンプルを測定するための反応容器プレートであり、反応容器で遺伝子増幅反応を行なうことができるようになっていれば、予め遺伝子増幅反応を行なったサンプルを準備する必要がなくなる。

この反応容器プレートに注入され反応容器に導入されたサンプルを密閉系で扱うことができるようになるので、この反応容器プレートの外側の環境を汚染することがなく、また外部からの侵入物によってサンプルが汚染されることを防止することもできる。

【0040】

また、反応容器はその底部又は上方から光学的に測定が可能なように光透過性の材質にて構成されているようにすれば、反応容器内の液体を他の容器へ移動させることなく光学的に測定することができる。

【0041】

また、反応容器は反応容器流路に導入される液体に遺伝子が含まれている場合にその遺伝子と反応するプローブを備えているようにすれば、反応容器内でプローブに対応する塩基配列をもつ遺伝子の検出を行なうことができる。

10

20

30

40

50

## 【図面の簡単な説明】

【0042】

【図1A】反応容器プレートの一実施例を示す平面図である。

【図1B】図1AのA-A位置での断面に切替えバルブの断面を加えた断面図である。

【図2】同実施例を分解して示す断面図及び切替えバルブの分解斜視図である。

【図3】同実施例の反応容器を拡大して示した断面図である。

【図4A】同実施例のサンプル容器を拡大して示した平面図である。

【図4B】図4AのB-B位置での断面図である。

【図5A】同実施例の試薬容器を拡大して示した平面図である。

【図5B】図5AのC-C位置での断面図である。

10

【図6】反応処理装置の一実施例を反応容器プレートの実施例とともに示す断面図である。

【図7】サンプル容器からサンプル液を導入流路に導入する動作を説明するための、切替えバルブの接続状態を示す平面図である。

【図8】図7に続く動作を説明するための切替えバルブの接続状態を示す平面図である。

【図9】図8に続く動作を説明するための切替えバルブの接続状態を示す平面図である。

【図10A】導入流路15内に液体を導入した後の動作を説明するための、反応容器近傍を拡大して示す断面図であり、導入流路15内に液体が導入された状態を示す。

【図10B】導入流路15内に液体を導入した後の動作を説明するための、反応容器近傍を拡大して示す断面図であり、反応容器内に液体が分注された状態を示す。

20

【図11A】反応容器プレートの他の実施例を示す平面図である。

【図11B】図11AのD-D位置での断面図である。

【図12】反応容器プレートのさらに他の実施例の反応容器近傍を拡大して示した断面図である。

【図13】反応容器プレートのさらに他の実施例の反応容器近傍を拡大して示した断面図である。

【図14A】反応容器プレートのさらに他の実施例を示す概略的な平面図である。

【図14B】図14AのA-A位置での断面にベローズ、ドレイン空間、計量流路、注入流路及びサンプル容器エア抜き流路の断面を加えた概略的な断面図である。

【図15】同実施例を分解して示す断面図及び切替えバルブの概略的な分解斜視図である

30

【図16A】同実施例の1つの反応容器近傍を示す概略的な平面図である。

【図16B】同実施例の1つの反応容器近傍を示す概略的な斜視図である。

【図16C】同実施例の1つの反応容器近傍を示す概略的な断面図である。

【図17A】同実施例のサンプル容器を拡大して示した平面図である。

【図17B】図17AのB-B位置での断面図である。

【図18A】同実施例の試薬容器を拡大して示した平面図である。

【図18B】図18AのC-C位置での断面図である。

【図19A】同実施例のエア吸引用容器を拡大して示した平面図である。

【図19B】図19AのD-D位置での断面図である。

40

【図20】反応容器プレート进行处理するための反応処理装置を反応容器プレートとともに示した概略的な断面図である。

【図21】サンプル容器からサンプル液を反応容器に導入する動作を説明するための平面図である。

【図22】図21に続く動作を説明するための平面図である。

【図23】図22に続く動作を説明するための平面図である。

【図24】図23に続く動作を説明するための平面図である。

【図25】図24に続く動作を説明するための平面図である。

【図26】図25に続く動作を説明するための平面図である。

【図27】図26に続く動作を説明するための平面図である。

50

【図28】反応容器プレートのさらに他の実施例の反応容器近傍を拡大して示す概略的な断面図である。

【図29】反応容器プレートのさらに他の実施例の反応容器近傍を拡大して示す概略的な断面図である。

【図30】反応容器プレートのさらに他の実施例の反応容器近傍を拡大して示す概略的な断面図である。

【符号の説明】

【0043】

1	反応容器プレート	
3	容器ベース	10
5	反応容器	
11	流路ベース	
11a	凸部	
11b	導入孔	
12	導入孔	
12a	流路	
12b	流路	
13	流路カバー	
15	導入流路	
17	サンプル容器	20
17b, 17d, 17e	エア−抜き流路	
19	試薬容器	
19b, 19d, 19e	エア−抜き流路	
21	試薬容器	
21b, 21d	エア−抜き流路	
33	シリンジ	
35	エア−抜き流路	
35b	ベローズ	
47	切替えバルブ	
59	流路ベース	30
60	導入孔	
60a	流路	
60b	流路	
101	反応容器プレート	
103	容器ベース	
105	反応容器	
111	流路ベース	
113	主流路	
115	計量流路	
117	注入流路	40
119, 121	反応容器エア−抜き流路	
135	サンプル容器	
135b, 135d, 135e	サンプル容器エア−抜き流路	
137	試薬容器	
137b, 137d, 137e	試薬容器エア−抜き流路	
139	エア−吸引用容器	
139b, 139d, 139e	エア−吸引用容器エア−抜き流路	
151	シリンジ	
163	切替えバルブ	
173	流路スペーサ	50

175 凸部

177 注入流路

179 反応容器エア−抜き流路

【発明を実施するための最良の形態】

【0044】

図1Aは反応容器プレートの一実施例を示す平面図であり、図1Bは図1AのA-A位置での断面に切替えバルブの断面を加えた断面図である。図2はこの実施例を分解して示す断面図及び切替えバルブの分解斜視図である。図3はこの実施例の反応容器を拡大して示した断面図である。図4Aはサンプル容器を拡大して示した平面図、図4Bは図4AのB-B位置での断面図である。図5Aは試薬容器を拡大して示した平面図、図5Bは図5AのC-C位置での断面図である。

10

図1Aから図5Bを参照して反応容器プレートの一実施例について説明する。

【0045】

反応容器プレート1は容器ベース3の一表面に開口部をもつ複数の反応容器5を備えている。この実施例では6×6個の反応容器5がマトリクス状に配列されている。この実施例では反応容器5内に試薬7及びワックス9が収容されている。

【0046】

反応容器5を含む容器ベース3の材質は特に限定されるものではないが、反応容器プレート1を使い捨て可能として用いる場合には、安価に入手可能な素材があることが好ましい。そのような素材として、例えばポリプロピレン、ポリカーボネートなどの樹脂素材が好ましい。反応容器5又は別途設けた検知部で検出を吸光度、蛍光、化学発光又は生物発光などにより行なう場合には、底面側から光学的な検出ができるようにするために光透過性の樹脂で形成されていることが好ましい。特に蛍光検出を行なう場合には、容器ベース3の材質として低自蛍光性（それ自身からの蛍光発生が少ない性質のこと）で光透過性の樹脂、例えばポリカーボネートなどの素材で形成されていることが好ましい。容器ベース3の厚さは0.2~4.0mm（ミリメートル）、好ましくは1.0~2.0mmである。蛍光検出用の低自蛍光性の観点からは容器ベース3の厚さは薄い方が好ましい。

20

【0047】

図1A、図1B及び図3を参照して説明すると、容器ベース3上に反応容器5の配列領域を覆って流路ベース11（図1Aでの図示は省略している。）が配置されている。流路ベース11は弾性材料、例えばシリコーンゴムやPDMS（ポリジメチルシロキサン）からなる。流路ベース11の厚みは例えば1.0mmである。流路ベース11は容器ベース3と対向する面に反応容器5内に突出している凸部11aを反応容器5ごとに備えている。凸部11aは断面が略台形に形成されており、例えば基端部の幅は1.0~2.8mm、先端部の幅は0.2~0.5mmであり、先端部が基端部に比べて細くなっている。

30

流路ベース11は凸部11aの先端部から反対側の面に貫通している導入孔11bを凸部11aの形成位置ごとに備えている。導入孔11bは流路ベース11材料の弾力により、液体を通さない程度に閉じている。

【0048】

流路ベース11上に流路カバー13（図1Aでの図示は省略している。）が配置されている。流路カバー13は例えば厚みが0.2~0.5mmの可撓性材料、例えばシリコーンゴムやPDMSによって形成されている。流路カバー13は流路ベース11と対向する面に凹部を備え、その凹部と流路ベース11の表面によって導入流路15が形成されている。導入流路15は36個の導入孔11b上を全部通って形成されている。また、導入流路15の反応容器5に対応する部分は幅が広く形成されている。

40

【0049】

図3においては反応容器5の配列領域の容器ベース3の表面に反応容器に連通しているエア−抜き流路5aが反応容器5ごとに形成されている。さらに、紙面垂直方向に並び、複数のエア−抜き流路5aに連通している溝からなるエア−抜き流路5bが複数形成されている。複数のエア−抜き流路5bは図示しない領域で連通している。エア−抜き流路5

50

a 及びエア-抜き流路 5 b は流路ベース 1 1 で覆われている。エア-抜き流路 5 a は例えば幅 5 ~ 5 0 0  $\mu\text{m}$ 、深さ 5 ~ 5 0 0  $\mu\text{m}$  の寸法で形成されている。

【 0 0 5 0 】

図 1 A、図 1 B、図 4 A 及び図 4 B を参照して説明すると、反応容器 5 の配列領域とは異なる位置で容器ベース 3 の表面にサンプル容器 1 7、試薬容器 1 9、2 1 が形成されている。サンプル容器 1 7、試薬容器 1 9、2 1 は本発明の反応プレートの封止容器を構成する。

【 0 0 5 1 】

サンプル容器 1 7 近傍の容器ベース 3 に、サンプル容器 1 7 の底部から裏面に貫通しているサンプル流路 1 7 a と表面から裏面に貫通しているサンプルエア-抜き流路 1 7 b が形成されている。サンプル容器 1 7 の開口部周囲の容器ベース 3 上に突起部 1 7 c が配置されている。エア-抜き流路 1 7 b 上の突起部 1 7 c に貫通孔からなるサンプルエア-抜き流路 1 7 d が形成されている。突起部 1 7 c の表面にサンプル容器 1 7 とサンプルエア-抜き流路 1 7 d を連通しているサンプルエア-抜き流路 1 7 e が形成されている。

エア-抜き流路 1 7 e は例えば幅 5 ~ 2 0 0  $\mu\text{m}$ 、深さ 5 ~ 2 0 0  $\mu\text{m}$  の寸法の 1 本又は複数本の細孔によって形成されており、サンプル容器 1 7 内とサンプルエア-抜き流路 1 7 d 内で圧力差がない状態でサンプル容器 1 7 の液密を保つ。突起部 1 7 c 上にサンプル容器 1 7 及びエア-抜き流路 1 7 d を覆って弾性部材であるセプタム 2 3 が形成されている。セプタム 2 3 は例えばシリコンゴムや P D M S などの弾性材料によって形成されており、尖端が鋭利な分注器具により貫通でき、かつ貫通後に分注器具を引き抜くとその貫通孔を弾性によって閉じることができる。セプタム 2 3 上に、サンプル容器 1 7 に対応して開口部をもち、セプタム 2 3 を固定するためのセプタムストッパ 2 5 が配置されている。この実施例ではサンプル容器 1 7 内に予め試薬 2 7 が収容されている。

【 0 0 5 2 】

試薬容器 1 9 近傍の容器ベース 3 に、試薬容器 1 9 の底部から裏面に貫通している試薬流路 1 9 a と表面から裏面に貫通している試薬エア-抜き流路 1 9 b が形成されている。試薬容器 1 9 の開口部周囲の容器ベース 3 上に突起部 1 9 c が配置されている。エア-抜き流路 1 9 b 上の突起部 1 9 c に貫通孔からなる試薬エア-抜き流路 1 9 d が形成されている。突起部 1 9 c の表面に試薬容器 1 9 と試薬エア-抜き流路 1 9 d を連通している試薬エア-抜き流路 1 9 e が形成されている。

エア-抜き流路 1 9 e は例えば幅 5 ~ 2 0 0  $\mu\text{m}$ 、深さ 5 ~ 2 0 0  $\mu\text{m}$  の寸法の 1 本又は複数本の細孔によって形成されており、試薬容器 1 9 内と試薬エア-抜き流路 1 9 d 内で圧力差がない状態で試薬容器 1 9 の液密を保つ。突起部 1 9 c 上に試薬容器 1 9 及びエア-抜き流路 1 9 d を覆って例えばアルミニウムからなるフィルム 2 9 が形成されている。試薬容器 1 9 内に試薬 3 1 が収容されている。

【 0 0 5 3 】

詳細な図示は省略するが、試薬容器 2 1 は試薬容器 1 9 と同様の構成をもつ。すなわち、試薬容器 2 1 近傍の容器ベース 3 に、試薬容器 2 1 の底部から裏面に貫通している試薬容器流路 2 1 a と表面から裏面に貫通している試薬容器エア-抜き流路 2 1 b が形成されている。試薬容器 2 1 の開口部周囲の容器ベース 3 上にエア-抜き流路及びエア-抜き流路を備えたスペーサが配置されている。その突起部上に例えばアルミニウムからなるフィルムが形成されている。

【 0 0 5 4 】

図 1 A、図 1 B 及び図 2 を参照して説明を続けると、反応容器 5 の配列領域、容器 1 7、1 9、2 1 とは異なる位置の容器ベース 3 の表面にシリンジ 3 3 が設けられている。シリンジ 3 3 は容器ベース 3 に形成されたシリンダ 3 3 a とシリンダ 3 3 a 内に配置されたプランジャ 3 3 b により形成されている。容器ベース 3 にシリンダ 3 3 a の底部から裏面に貫通しているシリンダ流路 3 3 c が形成されている。

【 0 0 5 5 】

容器ベース 3 には、反応容器 5 の配列領域、容器 1 7、1 9、2 1 及びシリンジ 3 3 と

10

20

30

40

50

は異なる位置にペローズ（容量可変部）35bも設けられている。ペローズ35bは伸縮することにより内部容量が受動的に可変なものであり、例えば容器ベース3に設けられた貫通孔35a内に配置されている。

【0056】

さらに容器ベース3には、表面から裏面に貫通している導入流路15a及びドレイン流路15bも形成されている。導入流路15aは流路ベース11に設けられた貫通孔を介して流路ベース11、流路カバー13間の導入流路15の一端に接続されている。ドレイン流路15bは流路ベース11に設けられた他の貫通孔を介して導入流路15の他端に接続されている。ドレイン流路15bにドレイン空間15cが設けられている。図3を参照して説明したエアー抜き流路5bはドレイン空間15cに接続されている。

10

【0057】

反応容器5の配列領域とは異なる位置で容器ベース3の裏面に容器ボトム37が取り付けられている。容器ボトム37にはペローズ35bに連通する位置にエアー抜き流路35が設けられている。ペローズ35bは容器ボトム37の表面に密着して接続されている。容器ボトム37は流路15a, 15b, 17a, 17b, 19a, 19b, 21a, 21b, 33c, 35を所定のポート位置に導くためのものである。

【0058】

容器ボトム37の容器ベース3とは反対側の面に円盤状のシール板41、ロータアッパ-43及びロータベース45からなるロータリー式の切替えバルブ47が設けられている。切替えバルブ47はロック49により容器ボトム37に取り付けられている。

20

【0059】

シール板41は、周縁部近傍の同心円上に流路15a, 17a, 19a, 21aに対応して設けられた4つの貫通孔と、それよりも内側の同心円上に流路15b, 17b, 19b, 21b, 35に対応して設けられた1つの貫通溝と、中心に設けられシリンジ流路33cに連通する貫通孔を備えている。

ロータアッパ-43は、流路15a, 17a, 19a, 21aのいずれかに接続される1つの貫通穴と、シール板41の貫通溝に対応して表面に設けられた溝と、中心に設けられシリンジ流路33cに連通する貫通孔を備えている。

ロータベース45はその表面に、ロータアッパ-43の中心と周縁部に配置された2つの貫通孔を接続するための溝を備えている。

30

【0060】

切替えバルブ47の回転により、シリンジ流路33cが流路15a, 17a, 19a, 21aのいずれかに接続されると同時に、エアー抜き流路35が流路15b, 17b, 19b, 21b, 35のいずれか又はそれらのうちの複数に接続される。

図1Aに示した切替えバルブ47の状態はシリンジ流路33cが流路15a, 17a, 19a, 21aのいずれにも接続されず、エアー抜き流路35も流路15b, 17b, 19b, 21b, 35のいずれとも接続されていない初期状態を示している。流路15a, 15bはいずれのポートとも接続されていないので、導入流路15は密閉された状態になっている。

【0061】

図6は図1に示した反応容器プレート进行处理するための反応処理装置を反応容器プレートとともに示す断面図である。反応容器プレート1の構造は図1と同じなのでその説明は省略する。

40

【0062】

反応処理装置は反応容器5の温度調整をするための温調機構51と、シリンジ33を駆動するためのシリンジ駆動ユニット53と、流路カバー13を流路ベース11側へ付勢するための付勢機構55を備えている。付勢機構55は反応容器5の周囲に対応する位置の流路カバー13を押さえつける第1ユニット55aと、反応容器5の上方の流路カバー13を押さえつける第2ユニット55bを備えている。また、切替えバルブ47を切り替えるための切替えバルブ駆動ユニット56も備えている。

50

## 【 0 0 6 3 】

図7から図9は、サンプル容器17からサンプル液を導入流路15に導入する動作を説明するための図であり、切替えバルブ47の接続状態を示す平面図である。図1及び図6から図9を参照してこの動作を説明する。

## 【 0 0 6 4 】

シリンジ駆動ユニット53をシリンジ33に接続し、切替えバルブ駆動ユニット56を切替えバルブ47に接続する。

図7に示すように、図1Aに示した切替えバルブ47の状態から切替えバルブ47を回転させてサンプル流路17aとシリンジ流路33cを接続し、エア抜き流路17bをエア抜き流路35に接続する。このとき、エア抜き流路19b, 21bもエア抜き流路35に接続される。

10

## 【 0 0 6 5 】

図示しない尖端が鋭利な分注器具を用い、サンプル容器17上のセプタム23を貫通してサンプル液をサンプル容器17内に分注する。このとき、サンプル容器17内への分注器具の侵入及びサンプル液の分注にともなってサンプル容器17内の気体がエア抜き流路17e側へ排出される。サンプル液を分注後、分注器具を引き抜く。このとき、サンプル容器17外への分注器具の移動にともなってエア抜き流路17eからサンプル容器17内に気体が流入する。分注器具を引き抜いたときのセプタム23の貫通孔はセプタム23の弾性により閉じられる。サンプル容器17内の気体容量の変動量が大きい場合には、サンプル容器17にエア抜き流路17e, 17d, 17b、切替えバルブ47及びエア抜き流路35を介して接続されたペロース35bが伸縮する。

20

## 【 0 0 6 6 】

シリンジ33を摺動させてサンプル容器17内のサンプル液及び試薬27を混合させる。その後、サンプル容器17内の混合液を切替えバルブ47内の流路、シリンジ流路33c及びシリンジ33内に吸引する。このとき、サンプル容器17はエア抜き流路17e, 17d, 17b、切替えバルブ47及びエア抜き流路35を介してペロース35bに接続されているので、サンプル容器17内の気体容量の変化にともなってペロース35bが伸縮する。

## 【 0 0 6 7 】

図8に示すように、切替えバルブ47を回転させて試薬流路19aとシリンジ流路33cを接続し、エア抜き流路19bをエア抜き流路35に接続する。切替えバルブ47内の流路、シリンジ流路33c及びシリンジ33内に吸引した混合液を試薬容器19内に分注し、さらに試薬31と混合する。その混合液を切替えバルブ47内の流路、シリンジ流路33c及びシリンジ33内に吸引する。このとき、試薬容器19はエア抜き流路19e, 19d, 19b、切替えバルブ47及びエア抜き流路35を介してペロース35bに接続されているので、試薬容器19内の気体容量の変化にともなってペロース35bが伸縮する。なお、ここで説明する動作では試薬容器21を使用しない。

30

## 【 0 0 6 8 】

図9に示すように、切替えバルブ47を回転させて導入流路15aとシリンジ流路33cを接続し、ドレイン流路15bをエア抜き流路35に接続する。これにより、シリンジ33、導入流路15a, 15、ドレイン流路15b、エア抜き流路3及びペロース35bが連通する。切替えバルブ47内の流路、シリンジ流路33c及びシリンジ33内に吸引した混合液を導入流路15a内に分注し、さらに導入流路15内に分注する。導入流路15を介してドレイン流路15bに到達した混合液はドレイン空間15cに溜まる。このときペロース35bは膨張する。

40

## 【 0 0 6 9 】

図10A、図10Bは、導入流路15内に液体を導入した後の動作を説明するための、反応容器近傍を拡大して示す断面図であり、図10Aは導入流路15内に液体が導入された状態を示し、図10Bは反応容器内に液体が分注された状態を示す。

## 【 0 0 7 0 】

50

図10Aに示すように、導入流路15内に混合液57が導入されている。

切替えバルブ47の接続位置が図9に示した位置の状態、図10Bに示すように、付勢機構55を反応容器プレート1側へ移動させ、第2ユニット55bよりも反応容器プレート1側に配置された第1ユニット55aが流路カバー13の反応容器5の周囲に対応する部分を流路ベース11に押し付ける。これにより、導入孔11b上を含んで反応容器5上で、混合液57が収容された密閉導入流路空間が形成される。

さらに付勢機構55を反応容器プレート1側へ移動させると、第2ユニット55bが密閉導入流路空間上の流路カバー13を流路ベース11側へ付勢する。これにより、密閉導入流路空間の内圧が上昇し、導入孔11bが弾性的に開き、混合液57が反応容器5内に分注される。このとき、反応容器5はエア抜き流路5a、エア層5b及びドレイン空間15cを介してエア抜き流路35に接続されており、反応容器5内の気体はエア抜き流路5a側へ移動できるようになっているので、反応容器5の内圧の上昇を低減することができ、混合液57が反応容器5内に分注されやすくなっている。

#### 【0071】

付勢機構55を反応容器プレート1とは反対側へ移動させると、導入流路15内圧が低下し、導入孔11bが弾性的に閉じる。その後、切替えバルブ47を回転させて図1Bの状態にすると、導入流路15が密閉されるので混合液57及び反応容器5内の液体が外部に漏れることはない。

温調機構51により反応容器5を過熱してワックス9を融解させて混合液57と試薬7を反応させる。なお、混合液57を反応容器5内に分注する前に、温調機構51により反応容器5を過熱してワックス9を融解させておき、反応容器5内に分注時にワックス9が融解しているようにしてもよい。

#### 【0072】

図11Aは反応容器プレートの他の実施例を示す平面図、図11Bは図11AのD-D位置での断面に切替えバルブの断面を加えた断面図である。図1と同じ機能を果たす部分には同じ符号を付し、それらの部分の説明は省略する。

#### 【0073】

この実施例が図1に示した実施例と異なる点は、シリンジ33が切替えバルブ47上に配置されている点である。これにより、切替えバルブ47 - シリンジ33間の流路を無くすことができ、構造が簡単になる。また、切替えバルブ47上の領域を有効に利用することができ、シリンジ33を切替えバルブ47上とは異なる領域に配置する場合に比べて、反応容器プレート1の平面サイズの縮小化を図ることもできる。

#### 【0074】

また、この実施例では図1に示した実施例とは異なり、エア抜き流路35にベローズは接続されていないが、図1に示した実施例と同様にベローズ35bを備えていてもよい。ただし、エア抜き流路35の端部がベローズ等の容量可変部により封止されていなくても、この実施例では切替えバルブ47の接続状態により流路15a、15b、17b、19b、21bを外部とは遮断できるので、反応容器プレート1外部への液漏れを防止することができる。

#### 【0075】

図12は反応容器プレートのさらに他の実施例の反応容器近傍を拡大して示す断面図である。この実施例は、流路ベースに形成された導入孔の形状以外の構成は図1から図5を参照して説明した上記実施例と同じである。

#### 【0076】

流路ベース11に設けられた導入孔12は、流路カバー13側の流路ベース11表面に設けられた流路12aと、流路12aの底部から凸部11aの先端に貫通して設けられた流路12bにより構成されている。流路12bの内径は流路12aの流路ベース11表面での内径に比べて狭くなっている。流路12bは流路ベース11材料の弾力により、液体を通さない程度に閉じている。流路ベース11表面での流路12aの内径は例えば100 $\mu$ m ~ 2mmである。

10

20

30

40

50



## 【0077】

これにより、導入孔12の流路カバー13側の流路ベース11表面での内径を大きくすることができ、導入孔が均一な内径で形成されている場合に比べて小さい注入圧力で液体を反応容器5に分注することができる。

反応容器5内への液体の分注時には、図10Bに示したのと同様に、流路12bが弾性的に開き、液体が反応容器5内に分注される。

## 【0078】

図13は反応容器プレートのさらに他の実施例の反応容器近傍を拡大して示す断面図である。この実施例は、流路ベースの材質及び導入孔の形状以外の構成は図1から図5を参照して説明した上記実施例と同じである。

10

## 【0079】

流路ベース59は、例えば、PMMA（アクリル）、PC（ポリカーボネート）、COC（シクロオレフィンコポリマー）、COP（シクロオレフィンポリマー）などの硬質材料や、PDMsなどの弾性材料からなる。流路ベース59は凸部11aの先端部から反対側の面に貫通している導入孔60を凸部11aの形成位置ごとに備えている。導入孔60は、流路カバー13側の流路ベース59表面に設けられた流路60aと流路60aの底部から凸部11aの先端に貫通して設けられた流路60bにより構成されている。流路60bの内径は例えば1 $\mu$ m～2mmであり、流路60aの流路ベース11表面での内径（例えば100 $\mu$ m～3mm）に比べて狭くなっている。

## 【0080】

20

流路60bは導入流路15内が導入流路15に液体が導入されるときに導入圧力状態では液体を通さず、導入流路15内が導入圧力よりも大きく加圧された注入圧力状態のときに導入流路15内の液体を反応容器5側に通す大きさに形成されている。例えば、導入流路15に導入される液体が親水性である場合、流路60bの内壁を疎水性材料により形成すれば、導入圧力時に液体が流路60bを通して反応容器5へ導入させるのを抑制しやすくなる。ただし、流路60bは内壁が疎水性材料により形成されたものに限定されるものではない。また、流路ベース59は弾性材料によって形成されていてもよい。

## 【0081】

この実施例では、導入孔60の流路カバー13側の流路ベース59表面での内径を大きくすることができ、導入孔が均一な内径で形成されている場合に比べて小さい注入圧力で液体を反応容器5に分注することができる。

30

## 【0082】

図12及び図13に示した実施例ではエア－抜き流路5a及びエア－抜き流路5bを備えているが、反応容器プレートの第2態様の実施例としてはエア－抜き流路を備えていなくてもよい。

## 【0083】

図14Aは反応容器プレートのさらに他の実施例を示す概略的な平面図、図14Bは図14AのA-A位置での断面に計量流路115、注入流路117、サンプル容器エア－抜き流路119、121、液体ドレイン空間129、エアドレイン空間131及びペローズ153bの断面を加えた概略的な断面図である。図15はこの実施例を分解して示す断面図及び切替えバルブの概略的な分解斜視図である。図16A、図16B、図16Cはこの実施例の1つの反応容器近傍を示す概略図であり、図16Aは平面図、図16Bは斜視図、図16Cは断面図である。図17Aはサンプル容器を拡大して示した平面図、図17Bは図17AのB-B位置での断面図である。図18Aは試薬容器を拡大して示した平面図、図18Bは図18AのC-C位置での断面図である。図19Aはエア－吸引用容器を拡大して示した平面図、図19Bは図19AのD-D位置での断面図である。

40

図14から図19を参照して反応容器プレートの一実施例について説明する。

## 【0084】

反応容器プレート101は容器ベース103の一表面に開口部をもつ複数の反応容器105を備えている。この実施例では6×6個の反応容器105が千鳥状に配列されている

50

。反応容器 105 内に試薬 107 及びワックス 109 が収容されている。

【0085】

反応容器 105 を含む容器ベース 103 の材質は特に限定されるものではないが、反応容器プレート 101 を使い捨て可能として用いる場合には、安価に入手可能な素材があることが好ましい。そのような素材として、例えばポリプロピレン、ポリカーボネートなどの樹脂素材が好ましい。反応容器 105 内の物質の検出を吸光度、蛍光、化学発光又は生物発光などにより行なう場合には、底面側から光学的な検出ができるようにするために光透過性の樹脂で形成されていることが好ましい。特に蛍光検出を行なう場合には、容器ベース 103 の材質として低自蛍光性（それ自身からの蛍光発生が少ない性質のこと）で光透過性の樹脂、例えばポリカーボネートなどの素材で形成されていることが好ましい。容器ベース 103 の厚さは 0.2 ~ 4.0 mm（ミリメートル）、好ましくは 1.0 ~ 2.0 mm である。蛍光検出用の低自蛍光性の観点からは容器ベース 103 の厚さは薄い方が好ましい。

10

【0086】

図 14 及び図 16 を参照して説明すると、容器ベース 103 上に反応容器 105 の配列領域を覆って流路ベース 111 が配置されている。流路ベース 111 は例えば PDMS（ポリジメチルシロキサン）やシリコーンゴムからなる。流路ベース 111 の厚みは例えば 1.0 ~ 5.0 mm である。流路ベース 111 は容器ベース 103 との接合面に溝を備えている。その溝と容器ベース 103 の表面によって、主流路 113、計量流路 115、注入流路 117、反応容器エア抜き流路 119、121、ドレイン空間エア抜き流路 123、125 が形成されている。主流路 113、計量流路 115 及び注入流路 117 は反応容器流路を構成する。流路ベース 111 の容器ベース 103 との接合面には、反応容器 105 上に配置された凹部 127 も形成されている。図 14A、図 16A 及び図 16B では流路ベース 111 について溝及び凹部のみを図示している。

20

【0087】

主流路 113 は 1 本の流路からなり、すべての反応容器 105 の近傍を通るように折れ曲がって形成されている。主流路 113 の一端は容器ベース 103 に設けられた貫通孔からなる流路 113a に接続されている。流路 113a は後述する切替えバルブ 163 のポートに接続されている。主流路 113 の他端は容器ベース 103 に形成された液体ドレイン空間 129 に接続されている。主流路 113 を構成する溝の寸法は例えば深さが 400  $\mu\text{m}$ （マイクロメートル）、幅が 500  $\mu\text{m}$  である。また、主流路 113 は、計量流路 115 が接続されている位置の下流側の所定長さ部分、例えば 250  $\mu\text{m}$  の部分は幅が他の部分に比べて細く形成されており、例えばその幅は 250  $\mu\text{m}$  である。

30

【0088】

計量流路 115 は主流路 113 から分岐して反応容器 105 ごとに設けられている。計量流路 115 の主流路 113 とは反対側の端部は反応容器 105 の近傍に配置されている。計量流路 115 を構成する溝の深さは例えば 400  $\mu\text{m}$  である。計量流路 115 は内部容量が所定容量、例えば 2.5  $\mu\text{L}$ （マイクロリットル）に形成されている。計量流路 115 の主流路 113 に接続されている部分の幅寸法は、上述の主流路 113 の細くなっている部分よりも太く、例えば 500  $\mu\text{m}$  に形成されている。これにより、主流路 113 の一端から流れてくる液体に対して、計量流路 115 が分岐している部分では主流路 113 の方が計量流路 115 よりも流路抵抗が大きくなっている。主流路 113 の一端から流れてくる液体は、まず計量流路 115 に流れ込み、計量流路 115 が液体で充填された後、主流路 113 の細くなっている部分を介して下流側へ流れるようになっている。

40

【0089】

注入流路 117 も反応容器 105 ごとに設けられている。注入流路 117 の一端は計量流路 115 に接続されている。注入流路 117 の他端は反応容器 105 上に配置された凹部 127 に接続されて反応容器 105 上に導かれている。注入流路 117 は、反応容器 105 内と注入流路 117 内で圧力差がない状態で反応容器 105 内の液密を保つ寸法で形成されている。この実施例では、注入流路 117 は複数の溝により構成されており、その

50

溝の寸法は例えば深さが10 $\mu\text{m}$ 、幅が20 $\mu\text{m}$ 、ピッチが20 $\mu\text{m}$ であり、500 $\mu\text{m}$ の幅領域に13本の溝が形成されている。ここでは、注入流路117を構成する溝と計量流路115の境界の面積、すなわち注入流路117を構成する溝の断面積は200 $\mu\text{m}^2$ である。また、凹部127は深さが例えば400 $\mu\text{m}$ であり、平面形状は反応容器105よりも小さい円形である。

**【0090】**

反応容器エア−抜き流路119は反応容器105ごとに設けられている。反応容器エア−抜き流路119の一端は反応容器105上に配置された凹部127に注入流路117とは異なる位置で接続されて反応容器105上に配置されている。反応容器エア−抜き流路119は、反応容器105内と反応容器エア−抜き流路119内で圧力差がない状態で反応容器105内の液密を保つ寸法で形成されている。反応容器エア−抜き流路119の他端は反応容器エア−抜き流路121に接続されている。この実施例では、反応容器エア−抜き流路119は複数の溝により構成されており、その溝の寸法は例えば深さが10 $\mu\text{m}$ 、幅が20 $\mu\text{m}$ 、ピッチが20 $\mu\text{m}$ であり、500 $\mu\text{m}$ の幅領域に13本の溝が形成されている。

10

**【0091】**

反応容器エア−抜き流路121はこの実施例では複数本設けられている。それぞれの反応容器エア−抜き流路121には複数の反応容器エア−抜き流路119が接続されている。反応容器エア−抜き流路121は反応容器エア−抜き流路119を容器ベース103に形成されたエアドレイン空間131に接続するためのものである。反応容器エア−抜き流路121を構成する溝の寸法は例えば深さが400 $\mu\text{m}$ 、幅が500 $\mu\text{m}$ である。

20

**【0092】**

ドレイン空間エア−抜き流路123は液体ドレイン空間129を後述する切替えバルブ163のポートに接続するためのものである。ドレイン空間エア−抜き流路123の一端は液体ドレイン空間129上に配置されている。ドレイン空間エア−抜き流路123の他端は容器ベース103に設けられた貫通孔からなる流路123aに接続されている。流路123aは後述する切替えバルブ163のポートに接続されている。ドレイン空間エア−抜き流路123を構成する溝の寸法は例えば深さが400 $\mu\text{m}$ 、幅が500 $\mu\text{m}$ である。

**【0093】**

ドレイン空間エア−抜き流路125はエアドレイン空間131を後述する切替えバルブ163のポートに接続するためのものである。ドレイン空間エア−抜き流路125の一端はエアドレイン空間131上に配置されている。ドレイン空間エア−抜き流路125の他端は容器ベース103に設けられた貫通孔からなる流路125aに接続されている。流路125aは後述する切替えバルブ163のポートに接続されている。ドレイン空間エア−抜き流路125を構成する溝の寸法は例えば深さが400 $\mu\text{m}$ 、幅が500 $\mu\text{m}$ である。

30

**【0094】**

流路ベース111上に流路カバー133(図14Aでの図示は省略している。)が配置されている。流路カバー133は流路ベース111を容器ベース103に固定するためのものである。流路カバー133には反応容器105上の位置に貫通孔が形成されている。

40

**【0095】**

図14及び図17を参照して説明すると、反応容器105の配列領域及びドレイン空間129、131とは異なる位置で容器ベース103にサンプル容器135、試薬容器137及びエア−吸引用容器139が形成されている。サンプル容器135、試薬容器137及びエア−吸引用容器139は本発明の反応容器プレートの封止容器を構成する。

**【0096】**

サンプル容器135近傍の容器ベース103に、サンプル容器135の底部から裏面に貫通しているサンプル流路135aと表面から裏面に貫通しているサンプル容器エア−抜き流路135bが形成されている。サンプル容器135の開口部周囲の容器ベース103上に突起部135cが配置されている。サンプル容器エア−抜き流路135b上の突起部

50

135cに貫通孔からなるサンプル容器エア−抜き流路135dが形成されている。突起部135cの表面にサンプル容器135とサンプル容器エア−抜き流路135dを連通しているサンプル容器エア−抜き流路135eが形成されている。

【0097】

サンプル容器エア−抜き流路135eは例えば幅5~200 $\mu$ m、深さ5~200 $\mu$ mの寸法の1本又は複数本の細孔によって形成されており、サンプル容器135内とサンプル容器エア−抜き流路135d内で圧力差がない状態でサンプル容器135の液密を保つためのものである。突起部135c上にサンプル容器135及びエア−抜き流路135dを覆って弾性部材であるセプタム141が形成されている。セプタム141は例えばシリコーンゴムやPDMSなどの弾性材料によって形成されており、先端が鋭利な分注器具により貫通でき、かつ貫通後に分注器具を引き抜くとその貫通孔を弾性によって閉じることができる。セプタム141上にセプタム141を固定するためのセプタムストッパ143が配置されている。セプタムストッパ143はサンプル容器135上に開口部をもつ。この実施例ではサンプル容器135内に予め試薬145が収容されている。

【0098】

図18に示すように、試薬容器137近傍の容器ベース103に、試薬容器137の底部から裏面に貫通している試薬流路137aと表面から裏面に貫通している試薬容器エア−抜き流路137bが形成されている。試薬容器137の開口部周囲の容器ベース103上に突起部137cが配置されている。試薬容器エア−抜き流路137b上の突起部137cに貫通孔からなる試薬容器エア−抜き流路137dが形成されている。突起部137cの表面に試薬容器137と試薬容器エア−抜き流路137dを連通している試薬容器エア−抜き流路137eが形成されている。

【0099】

試薬容器エア−抜き流路137eは例えば幅5~200 $\mu$ m、深さ5~200 $\mu$ mの寸法の1本又は複数本の細孔によって形成されており、試薬容器137内と試薬容器エア−抜き流路137d内で圧力差がない状態で試薬容器137の液密を保つためのものである。突起部137c上に試薬容器137及びエア−抜き流路137dを覆って例えばアルミニウムからなるフィルム147が形成されている。試薬容器137内に希釈水149が収容されている。

【0100】

図19に示すように、エア−吸引用容器139は試薬容器137と同様の構成をもつ。すなわち、エア−吸引用容器139近傍の容器ベース103に、エア−吸引用流路139aと表面から裏面に貫通しているエア−吸引用容器エア−抜き流路139bが形成されている。エア−吸引用容器139の開口部周囲の容器ベース103上にエア−吸引用容器エア−抜き流路139d、139eを備えた突起部139cが配置されている。突起部139c上に例えばアルミニウムからなるフィルム147が形成されている。エア−吸引用容器139内には液体及び固体は収容されておらず、エア−が充満している。

【0101】

図14及び図15を参照して説明を続けると、反応容器105の配列領域、ドレイン空間129、131及び容器135、137、139とは異なる位置の容器ベース103の表面にシリンジ151が設けられている。シリンジ151は容器ベース103に形成されたシリンダ151aとシリンダ151a内に配置されたプランジャ151bにより形成されている。容器ベース103にシリンダ151aの底部から裏面に貫通しているシリンジ流路151cが形成されている。

【0102】

容器ベース103には、反応容器105の配列領域、ドレイン空間129、131、容器135、137、139及びシリンジ151とは異なる位置にペローズ153bも設けられている。ペローズ153bは伸縮することにより内部容量が受動的に可変なものであり、例えば容器ベース103に設けられた貫通孔153a内に配置されている。

10

20

30

40

50

## 【0103】

反応容器105の配列領域とは異なる位置で容器ベース103の裏面に容器ボトム155が取り付けられている。容器ボトム155にはペローズ153bに連通する位置にエア-抜き流路153が設けられている。ペローズ153bは容器ボトム155の表面に密着して接続されている。容器ボトム155は流路113a, 123a, 125a, 135a, 135b, 137a, 137b, 139a, 139b, 151c, 153を所定のポート位置に導くためのものである。

## 【0104】

容器ボトム155の容器ベース103とは反対側の面に円盤状のシール板157、ロータアッパー159及びロータベース161からなるロータリー式の切替えバルブ163が設けられている。切替えバルブ163はロック165により容器ボトム155に取り付けられている。

10

## 【0105】

シール板157は、その周縁部近傍に設けられ、流路113a, 135a, 137a, 139aのいずれかに接続される貫通孔157aと、それよりも内側の同心円上で流路123a, 125a, 135b, 137b, 139b, 153のうち少なくとも2つ接続される貫通溝157bと、中心に設けられ、シリンジ流路151cに接続される貫通孔157cを備えている。

ロータアッパー159は、シール板157の貫通孔157aと同じ位置に設けられた貫通孔159aと、シール板157の貫通溝157bに対応して表面に設けられた溝159bと、中心に設けられた貫通孔159cを備えている。

20

ロータベース161はその表面に、ロータアッパー159の周縁部と中心に配置された2つの貫通孔159a, 159cを接続するための溝61aを備えている。

## 【0106】

切替えバルブ163の回転により、シリンジ流路151cが流路113a, 135a, 137a, 139aのいずれかに接続されると同時に、エア-抜き流路153が流路123a, 125a, 135b, 137b, 139bのうちの少なくともいずれかに接続される。

図14Aに示した切替えバルブ163の位置は、シリンジ流路151cは流路113a, 135a, 137a, 139aのいずれにも接続されておらず、エア-抜き流路153も流路123a, 125a, 135b, 137b, 139bのいずれとも接続されていない初期状態の位置を示している。

30

## 【0107】

反応容器プレート101では、注入流路117は反応容器105内と注入流路117内で圧力差がない状態で反応容器105の液密を保つように形成されている。反応容器エア-抜き流路119も反応容器105内と反応容器エア-抜き流路119内で圧力差がない状態で反応容器105の液密を保つように形成されている。反応容器流路の主流路113と、主流路113が接続された液体ドレイン空間129及びドレイン空間エア-抜き流路123は切替えバルブ163の切替えにより密閉可能になっている。容器135, 137, 139はセプタム141又はフィルム147で封止されている。容器135, 137, 139に接続された流路135a, 135b, 137a, 137b, 139a, 139bは切替えバルブ163の切替えにより密閉可能になっている。エア-抜き流路153の一端はペローズ153bに接続されて密閉されている。このように、反応容器プレート101内部の容器及び流路は密閉系で形成されている。なお、ペローズ153bを備えていない構成であってもエア-抜き流路153が反応容器プレート101外部の雰囲気と接続されている場合であっても、切替えバルブ163の切替えによりエア-抜き流路153を反応容器プレート101内部の容器及びエア-抜き流路153以外の流路とは遮断できるので、液体が収容される又は液体が流される容器及び流路を密閉系にすることができる。

40

## 【0108】

図20は図14に示した反応容器プレート101を処理するための反応処理装置を反応

50

容器プレート101とともに示す断面図である。反応容器プレート101の構造は図14と同じなのでその説明は省略する。

反応処理装置は反応容器105の温度調整をするための温調機構167と、シリンジ151を駆動するためのシリンジ駆動ユニット169と、切替えバルブ163を切り替えるための切替えバルブ駆動ユニット171を備えている。

【0109】

図21から図27は、サンプル容器135からサンプル液を反応容器105に導入する動作を説明するための平面図である。図14及び図21から図27を参照してこの動作を説明する。

【0110】

図示しない尖端が鋭利な分注器具を用い、サンプル容器135上のセプタム141を貫通して例えば5 $\mu$ Lのサンプル液をサンプル容器135内に分注する。サンプル液を分注後、分注器具を引き抜く。分注器具を引き抜いたときのセプタム141の貫通孔はセプタム141の弾性により閉じられる。

【0111】

シリンジ駆動ユニット169をシリンジ151のプランジャ151bに接続し、切替えバルブ駆動ユニット171を切替えバルブ163に接続する。

図21に示すように、図14Aに示した切替えバルブ163の状態から切替えバルブ163を回転させてサンプル流路135aとシリンジ流路151cを接続し、サンプル容器エア抜き流路135bをエア抜き流路153に接続する。このとき、エア抜き流路137b, 139bもエア抜き流路153に接続される。サンプル容器135には例えば45 $\mu$ Lの試薬145が収容されている。

【0112】

シリンジ151を摺動させてサンプル容器135内のサンプル液及び試薬145を混合させる。その後、サンプル容器135内の混合液を切替えバルブ163内の流路、シリンジ流路151c及びシリンジ151内に例えば10 $\mu$ Lだけ吸引する。このとき、サンプル容器135はエア抜き流路135e, 135d, 135b、切替えバルブ163及びエア抜き流路153を介してペローズ153bに接続されているので、サンプル容器135内の気体容量の変化にともなってペローズ153bが伸縮する。

【0113】

図22に示すように、切替えバルブ163を回転させて試薬流路137aとシリンジ流路151cを接続し、試薬容器エア抜き流路137bをエア抜き流路153に接続する。試薬容器137には例えば190 $\mu$ Lの希釈水149が収容されている。切替えバルブ163内の流路、シリンジ流路151c及びシリンジ151内に吸引した混合液を試薬容器137内に注入し、シリンジ151を摺動させて混合液と希釈水149と混合する。その希釈混合液を切替えバルブ163内の流路、シリンジ流路151c及びシリンジ151内に例えば全部、すなわち200 $\mu$ L吸引する。このとき、試薬容器137はエア抜き流路137e, 137d, 137b、切替えバルブ163及びエア抜き流路153を介してペローズ153bに接続されているので、試薬容器137内の気体容量の変化にともなってペローズ153bが伸縮する。

【0114】

図23に示すように、切替えバルブ163を回転させて、主流路113の一端に接続された流路113aとシリンジ流路151cを接続し、液体ドレイン空間129、エアドレイン空間131に接続された流路123a, 125aをエア抜き流路153に接続する。シリンジ151を押し出し方向に駆動させて、切替えバルブ163内の流路、シリンジ流路151c及びシリンジ151内に吸引した希釈混合液を主流路113に送る。流路113a側から主流路113に注入された希釈混合液は、シボ及び矢印によって示すように、流路113a側から順に計量流路115を満たし、液体ドレイン空間129に到達する。希釈混合液が主流路113及び計量流路115に導入されるとき、導入圧力状態では、注入流路117は、気体は通すが希釈混合液を通さない。計量流路115への希釈混合液

10

20

30

40

50

の充填にともなって計量流路 1 1 5 の気体は注入流路 1 1 7 を介して反応容器 1 0 5 内へ移動する。この気体の移動にともない、反応容器 1 0 5 内の気体の一部は反応容器エア抜き流路 1 1 9 , 1 2 1 へ移動する。さらに反応容器エア抜き流路 1 1 9 からペローズ 1 5 3 b までの流路内の気体は順次ペローズ 1 5 3 b 側へ移動する（白抜き矢印参照）。また、液体ドレイン空間 1 2 9 に希釈混合液が注入されることにより、液体ドレイン空間 1 2 9 からペローズ 1 5 3 b までの流路内の気体は順次ペローズ 1 5 3 b 側へ移動する（白抜き矢印参照）。これにより、ペローズ 1 5 3 b は膨張する。

**【 0 1 1 5 】**

図 2 4 に示すように、切替えバルブ 1 6 3 を回転させてエア吸引用流路 1 3 9 a とシリンジ流路 1 5 1 c を接続し、エア吸引用容器エア抜き流路 1 3 9 b をエア抜き流路 1 5 3 に接続する。シリンジ 1 5 1 を吸引側に駆動させてエア吸引用容器 1 3 9 内の気体を切替えバルブ 1 6 3 内の流路、シリンジ流路 1 5 1 c 及びシリンジ 1 5 1 内に吸引する。このとき、エア吸引用容器 1 3 9 はエア抜き流路 1 3 9 e , 1 3 9 d , 1 3 9 b、切替えバルブ 1 6 3 及びエア抜き流路 1 5 3 を介してペローズ 1 5 3 b に接続されているので、エア吸引用容器 1 3 9 内の減圧にともなってペローズ 1 5 3 b が収縮する（白抜き矢印参照）。

10

**【 0 1 1 6 】**

図 2 5 に示すように、切替えバルブ 1 6 3 を回転させて、図 2 3 の接続状態と同じく、流路 1 1 3 a とシリンジ流路 1 5 1 c を接続し、流路 1 2 3 a , 1 2 5 a をエア抜き流路 1 5 3 に接続する。シリンジ 1 5 1 を押し出し方向に駆動させて、切替えバルブ 1 6 3 内の流路、シリンジ流路 1 5 1 c 及びシリンジ 1 5 1 内の気体を主流路 1 1 3 に送って主流路 1 1 3 内の希釈混合液をパージする（白抜き矢印参照）。このときのパージ圧力状態では注入流路 1 1 7 は希釈混合液を通さないで、計量流路 1 1 5 内には希釈混合液が残存している（シボ参照）。パージされた希釈混合液は液体ドレイン空間 1 2 9 内に収容される。また、液体ドレイン空間 1 2 9 に希釈混合液が注入されることにより、液体ドレイン空間 1 2 9 からペローズ 1 5 3 b までの流路内の気体は順次ペローズ 1 5 3 b 側へ移動する（白抜き矢印参照）。これにより、ペローズ 1 5 3 b は膨張する。

20

**【 0 1 1 7 】**

図 2 6 に示すように、切替えバルブ 1 6 3 を回転させて、図 2 4 の接続状態と同じく、エア吸引用流路 1 3 9 a とシリンジ流路 1 5 1 c を接続し、エア吸引用容器エア抜き流路 1 3 9 b をエア抜き流路 1 5 3 に接続する。シリンジ 1 5 1 を吸引側に駆動させてエア吸引用容器 1 3 9 内の気体を切替えバルブ 1 6 3 内の流路、シリンジ流路 1 5 1 c 及びシリンジ 1 5 1 内に吸引する。このとき、図 2 4 を参照して説明したのと同様に、ペローズ 1 5 3 b が収縮する（白抜き矢印参照）。

30

**【 0 1 1 8 】**

図 2 7 に示すように、切替えバルブ 1 6 3 を回転させて、流路 1 1 3 a とシリンジ流路 1 5 1 c を接続し、流路 1 2 5 a をエア抜き流路 1 5 3 に接続する。この接続状態は、主流路 1 1 3 の下流側端が接続された液体ドレイン空間 1 2 9 が切替えバルブ 1 6 3 内の流路に接続されていない点で図 2 3 及び図 2 5 に示した接続状態とは異なる。シリンジ 1 5 1 を押し出し方向に駆動させる。主流路 1 1 3 の下流側端はペローズ 1 5 3 b には接続されていないので、主流路 1 1 3 内が液体導入圧力及びパージ導入圧力よりも大きく加圧される。これにより、計量流路 1 1 5 内の希釈混合液が注入流路 1 1 7 を通って反応容器 1 0 5 内に注入される。希釈混合液が反応容器 1 0 5 内に注入された後は主流路 1 1 3 内の気体の一部は計量流路 1 1 5 及び注入流路 1 1 7 を介して反応容器 1 0 5 内に流れ込む。このとき、反応容器 1 0 5 は反応容器エア抜き流路 1 1 9 , 1 2 1、エアドレイン空間 1 3 1、ドレイン空間エア抜き流路 1 2 5 a 及びエア抜き流路 1 5 3 を介してペローズ 1 5 3 b に接続されているので、反応容器 1 0 5、ペローズ 1 5 3 b 間の気体は順次ペローズ 1 5 3 b 側へ移動する（白抜き矢印参照）。これにより、ペローズ 1 5 3 b は膨張する。

40

**【 0 1 1 9 】**

50

切替バルブ163を図14の接続状態にして反応容器プレート101内部の容器、流路及びドレイン空間を密閉した後、温調機構167により反応容器105を加熱してワックス109を融解させる。これにより、反応容器105に注入された希釈混合液はワックス109の下に入り、希釈混合液と試薬107が混ざり反応する。このように、反応容器プレート101によれば反応処理を密閉系で行なうことができる。

また、希釈混合液を反応容器105内に注入する前に、温調機構167により反応容器105を加熱してワックス109を融解させておき、反応容器105内への希釈混合液の注入時にワックス109が融解しているようにしてもよい。この場合、反応容器105に注入された希釈混合液は直ちにワックス109の下に入り、希釈混合液と試薬107が混ざり反応する。切替バルブ163の接続状態が図27の状態であっても、ベローズ153bにより密閉系は確保されている。希釈混合液の注入後に切替バルブ163を図14の接続状態にすれば、反応容器プレート101内部の容器、流路及びドレイン空間を密閉することができる。ここで切替バルブ163を図14の接続状態に切り替えるタイミングは、希釈混合液の注入直後から希釈混合液と試薬107の反応終了までのいずれのタイミングであってもよいし、希釈混合液と試薬107の反応終了後であってもよい。

このように、反応容器プレート101によれば、反応処理を密閉系で行なうことができ、反応処理前及び反応処理後も密閉系にすることができる。

#### 【0120】

この実施例では流路113, 115, 117, 119, 121, 123を形成するための溝は流路ベース111に形成されているが、本発明はこれに限定されるものではなく、それらの流路の全部又は一部分を形成するための溝を容器ベース103表面に形成してもよい。

#### 【0121】

図28は反応容器プレートのさらに他の実施例の反応容器近傍を拡大して示す概略的な断面図である。この実施例は、反応容器ベースと流路ベースの間に流路スペーサを配置した以外の構成は図14から図27を参照して説明した上記実施例と同じである。

#### 【0122】

容器ベース103上に反応容器105の配列領域を覆って流路スペーサ173が配置され、さらにその上に流路ベース111、流路カバー133がその順に配置されている。流路スペーサ173は例えばPDMSやシリコンゴムからなる。流路スペーサ173の厚みは例えば0.5~5.0mmである。流路スペーサ173は反応容器105内に突出している凸部175を反応容器105ごとに備えている。凸部175は断面が略台形に形成されており、例えば基端部の幅は1.0~2.8mm、先端部の幅は0.2~0.5mmであり、先端部が基端部に比べて細くなっている。また、凸部175の表面には超撥水処理が施されている。ただし、凸部175の表面に必ずしも撥水処理が施されていなくてもよい。

#### 【0123】

さらに、流路スペーサ173は凸部175の先端部から反対側の面に貫通している貫通孔からなる注入流路177を凸部175の形成位置ごとに備えている。注入流路177の内径は例えば500µmである。注入流路177の流路ベース111側の開口は流路ベース111の注入流路117に接続されている。なお、この実施例では図14から図27を参照して説明した上記実施例と比較して流路ベース111に凹部127を備えていない。

さらに、流路スペーサ173は流路ベース111の反応容器エア抜き流路119と反応容器105を連通させるための貫通孔からなる反応容器エア抜き流路179も備えている。

#### 【0124】

また、図示は省略するが、流路スペーサ173は、主流路113の両端部、反応容器エア抜き流路121のエアドレイン空間131側の端部、及びドレイン空間エア抜き流路123, 125の両端部に貫通孔を備え、それらの流路113, 121, 123, 125を容器ベース103に設けられた容器29, 131又は流路123a, 125bに接続している。

10

20

30

40

50



## 【0125】

この実施例では、注入流路177の注入流路115とは反対側の端部（注入流路の他端）は反応容器105の内側上面に突出して形成された凸部175の先端に配置されているので、注入流路115, 177を通して反応容器105に注入される液体が反応容器105に滴下しやすくなる。

## 【0126】

さらに、液体が注入流路177を通して凸部175の先端から吐出される際に凸部175の先端に形成される液滴が反応容器105の側壁に接触するように凸部175の先端を反応容器105の側壁近傍に配置すれば、反応容器105の側壁を伝って液体を反応容器105内に注入することができ、より確実に反応容器105内に液体を注入することができる。ただし、凸部175の形成位置は、凸部175の先端に形成される液滴が反応容器105の側壁には接触しない位置であってもよい。

10

## 【0127】

図29は反応容器プレートのさらに他の実施例の反応容器近傍を拡大して示す概略的な断面図である。

この実施例は、図28を参照して説明した実施例と比べて、反応容器105の内部に突起部181をさらに備えている。突起部181の先端は凸部175の先端の下方に配置されている。これにより、凸部175の先端に形成される液滴を反応容器105内に導きやすくなる。特に、突起部181の少なくとも先端の表面に親水性処理を施しておけば、特に有効である。

20

## 【0128】

図30は反応容器プレートのさらに他の実施例の反応容器近傍を拡大して示す概略的な断面図である。

この実施例は、図29を参照して説明した実施例と比べて、反応容器105の側壁に形成された段差部183と、反応容器105の上面とは間隔をもって段差部183の上面に形成された凸条部185をさらに備えている。段差部183及び凸条部185は上方から見て環状に形成されている。凸条部185の先端は反応容器105の側壁とは間隔をもって配置されている。

凸条部185の先端が反応容器105の上面及び側面とは間隔をもって配置されていることにより、反応容器105の内部に収容された液体が反応容器の側壁を伝って反応容器105の上面に到達するのを防止することができる。この効果は凸条部185の少なくとも先端部分に撥水処理を施しておくことと特に有効である。

30

## 【0129】

図30に示した段差部183及び凸条部185を備えた構成は図28に示した実施例にも適用することができる。

また、図28、図29又は図30を参照して説明した各実施例では、流路113, 115, 117, 119, 121, 123を形成するための溝は流路ベース111に形成されているが、本発明はこれに限定されるものではなく、それらの流路の全部又は一部分を形成するための溝は、流路スペーサ173の流路ベース111側表面、流路スペーサ173の容器ベース111側表面、容器ベース103表面のいずれに形成されていてもよい。

40

## 【0130】

以上、本発明の実施例を説明したが、本発明はこれらに限定されるものではなく、形状、材料、配置、個数などは一例であり、特許請求の範囲に記載された本発明の範囲内で種々の変更が可能である。

## 【0131】

例えば、エアー抜き流路35, 153に接続されたベローズ35b, 153bは内部容量が受動的に可変な容量可変部材であれば他の構造であってもよい。そのような構造として例えば可撓材料からなる袋状のものや、シリンジ状のものなどを挙げることができる。

また、ベローズ35b, 153b等の容量可変部材は必ずしも備えていなくてもよい。

また、容器17, 19, 21, 135, 137, 139に試薬等の液体を予め収容しな

50

いのであれば、エア抜き流路の一部分に細孔からなる流路 17e, 19e, 135e, 137e, 139e 等を必ずしも備えている必要はない。

【0132】

また、上記の実施例では、本発明の反応容器プレートを構成する封止容器としての容器 17, 19, 21, 135, 137, 139 に連通して設けられたエア抜き流路 17b, 19b, 21b, 135b, 137b, 139b は切替えバルブ 47, 163 を介してエア抜き流路 35, 153 に接続されるが、封止容器に連通して設けられるエア抜き流路は反応容器プレート外部又は 35b, ペローズ 153b 等の容量可変部に直接接続されていてもよい。

また、容器 17, 19, 21, 135, 137, 139 の封止方法として開閉可能なキャップを用いてもよい。

10

【0133】

また、上記実施例では容器ベース 3, 103 は 1 つの部品により形成されているが、容器ベースは複数の部品によって形成されていてもよい。

また、反応容器 5, 105 内の試薬は乾燥試薬でもよい。

また、サンプル容器 17, 135 内や反応容器 5, 105 内に予め試薬は収容されていなくてもよい。

【0134】

また、容器ベース 3, 103 に遺伝子増幅反応を行なうための遺伝子増幅容器を備えているようにしてもよい。例えば、図 1 ~ 図 13 を参照して説明した上記実施例では試薬容器 19, 21 のいずれか一方を、図 14 ~ 図 30 を参照して説明した上記実施例では試薬容器 137 を空の状態にしておけば、遺伝子増幅容器として用いることができる。

20

【0135】

また、反応容器 5, 105 内に遺伝子増幅反応を行なうための試薬を収容しておけば、反応容器 5, 105 内で遺伝子増幅反応を行なうことができる。

また、導入流路 15 や主流路 113 に導入される液体に遺伝子が含まれている場合、反応容器 5, 105 内にその遺伝子と反応するプローブを備えているようにしてもよい。

【0136】

また、シリンジ 33, 151 を必ずしも備えている必要はなく、液体や気体を吐出又は吸引するためのシリンジは反応容器プレート外部のものを用いるようにしてもよい。

30

また、上記実施例では切替えバルブとしてロータリー式の切替えバルブ 47, 163 を用いているが、切替えバルブはこれに限定されるものではなく、種々の流路切替えバルブを用いることができる。また、切替えバルブを複数備えていてもよい。

【0137】

また、図 1 ~ 図 13 を参照して説明した上記実施例では、流路カバー 13 全体が本発明の反応容器プレートの流路カバーの可撓部を構成しているが、本発明はこれに限定されるものではない。流路カバーは、例えば導入孔に対応する部分のみに可撓性材料からなる可撓部を備えている構成など、少なくとも一部分に可撓部を備え、その可撓部を流路ベース側に付勢することにより導入流路内が注入圧力状態にされて導入流路内の液体が導入孔を通過して反応容器に注入されることができるといった構成であればどのような構成であってもよい。

40

【0138】

また、図 1 ~ 図 13 を参照して説明した上記実施例では、流路ベース 11 全体が弾性材料によって形成されているが、本発明はこれに限定されるものではない。例えば導入孔及びその周囲部のみが弾性部材によって形成されている構成など、流路ベースは、流路ベースに形成された導入孔が、導入流路内が導入流路に液体が導入されるときに導入圧力状態では液体を通さず導入流路内が導入圧力よりも大きく加圧された注入圧力状態のときに導入流路内の液体を反応容器側に通す構成であれば、どのような構成であってもよい。

【0139】

また、図 1 ~ 図 13 を参照して説明した上記実施例では付勢機構 55 は流路カバー 13 を流路ベース 11 側へ付勢するものであるが、付勢機構 55 に変えて加熱機構を設けても

50

よい。例えば、図10において第2ユニット55bを加熱機構とする。その場合、図10Aに示すように、導入流路15内に混合液57を導入するときに導入流路15の内部空間の上部に空気層が存在するようにする。そして、図10Bに示すように、第1ユニット55aを反応容器プレート1側へ移動させて第1ユニット55aにより流路カバー13の反応容器5の周囲に対応する部分を流路ベース11に押し付ける。これにより、導入孔11b上を含んで反応容器5上で、混合液57が収容された密閉導入流路空間が形成される。その後、加熱機構とした第2ユニット55bを密閉導入流路空間上の流路カバー13に接触させる。これにより、密閉導入流路空間が加熱されてその内圧が上昇し、導入孔11bが弾性的に開き、混合液57が反応容器5内に分注される。

【0140】

また、図1～図13を参照して説明した上記実施例で流路ベース11は必ずしも凸部11aを備えていなくてもよい。

また、図1～図13を参照して説明した上記実施例では、エア−抜き流路5aはエア−抜き流路5bを介してドレイン空間15cに接続されているが、これに限定されるものではない。反応容器に接続されたエア−抜き流路は、反応容器内への液体の導入にともなう反応容器内圧の上昇を十分に低減できる構成であればよい。なお、エア−抜き流路は、反応容器プレートの外部からの異物の進入や液体の外部への環境汚染を防ぐために、外部雰囲気とは遮断されているか密閉可能な構成であることが好ましい。

【0141】

また、図14～図30を参照して説明した上記実施例では試薬容器137に希釈水149が収容されているが、希釈水149に替えて試薬を収容するようにしてもよい。

また、図14～図30を参照して説明した上記実施例では、シリンジ151は切替えバルブ163上に配置されているが、シリンジ151を配置する位置は切替えバルブ163上に限定されるものではなく、どこでもよい。

【0142】

また、図14～図30を参照して説明した上記実施例では、計量流路115に充填された液体を、注入流路117を介して反応容器105に注入する際に、エア−パージ後の主流路113内を加圧して液体を反応容器105に注入しているが、本発明の反応処理方法はこれに限定されるものではない。例えば、シリンジ151を用いて反応容器エア−抜き流路121内を陰圧にできるように流路構成を変更し、反応容器エア−抜き流路121内、ひいては反応容器105内を陰圧にすることによって計量流路115に充填された液体を、注入流路117を介して反応容器105に注入するようにしてもよい。また、別途シリンジを用意して、主流路113内を陽圧にし、かつ反応容器105内を陰圧にして、反応容器105に液体を注入するようにしてもよい。

【0143】

また、図14～図30を参照して説明した上記実施例では、1本の主流路113を備え、すべての計量流路115が主流路113に接続されているが、流路構成はこれに限定されるものではない。例えば、複数本の主流路を設け、各主流路に1つ又は複数の計量流路を接続するようにしてもよい。

【0144】

本発明の反応容器プレートにおいて、導入流路15や主流路113を備えている場合、導入流路及び主流路は密閉可能なものであることが好ましく、導入流路又は主流路の両端が開閉可能になっていることにより主流路が密閉可能になっている例を挙げることができる。ここで、「導入流路又は主流路の両端が開閉可能になっている」とは、導入流路又は主流路の端部に他の空間が接続され、この他の空間の、導入流路又は主流路とは反対側の端部が開閉可能になっている場合も含む。例えば、上記実施例では、ドレイン空間15c及びドレイン流路15bや、流路113a、液体ドレイン空間129、ドレイン空間エア−抜き流路123及び流路123aが上記他の空間に相当する。

【0145】

また、本発明の反応容器プレートにおいて、反応容器エア−抜き流路を備えている場合

10

20

30

40

50

、反応容器エア抜き流路は密閉可能なものであることが好ましく、反応容器エア抜き流路の反応容器とは反対側の端部が開閉可能になっていることにより反応容器エア抜き流路が密閉可能になっている例を挙げることができる。ここで、「反応容器エア抜き流路の反応容器とは反対側の端部が開閉可能になっている」とは、反応容器エア抜き流路の反応容器とは反対側の端部に他の空間が接続され、この他の空間の、反応容器エア抜き流路とは反対側の端部が開閉可能になっている場合も含む。例えば、上記実施例では、ドレイン空間15c及びドレイン流路15bや、エアドレイン空間131、ドレイン空間エア抜き流路125及び流路125aが上記他の空間に相当する。

【0146】

図1～図13を参照して説明した上記実施例のごとく、密閉可能な導入流路及び反応容器エア抜き流路を備えた構成では、導入流路に液体が導入され、その液体が反応容器内に注入された後、導入流路の両端、及び反応容器エア抜き流路の反応容器とは反対側の端部が閉じられて導入流路及び反応容器エア抜き流路が密閉される。

【0147】

また、図14～図30を参照して説明した上記実施例のごとく、密閉可能な主流路及び反応容器エア抜き流路を備えた構成では、主流路及び計量流路に液体が導入され、次に主流路内の上記液体がパーズされ、さらに計量流路内に残存する上記液体が反応容器内に注入された後、主流路の両端、及び反応容器エア抜き流路の反応容器とは反対側の端部が閉じられて主流路及び反応容器エア抜き流路が密閉される。

【産業上の利用可能性】

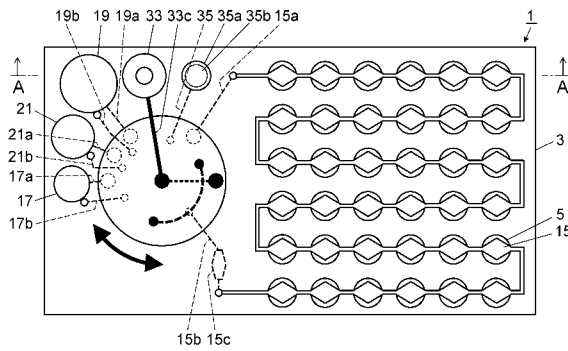
【0148】

本発明は種々の化学反応や生物化学反応の測定に利用することができる。

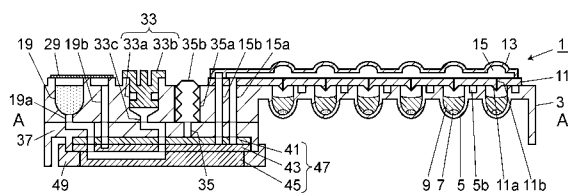
10

20

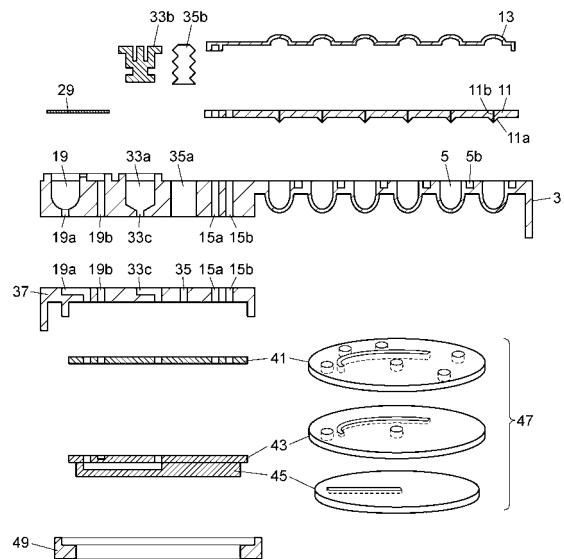
【図1A】



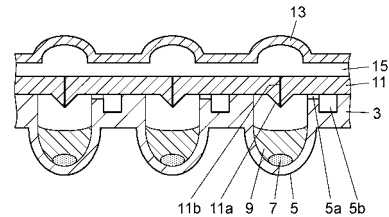
【図1B】



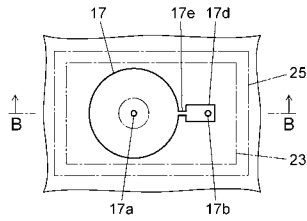
【図2】



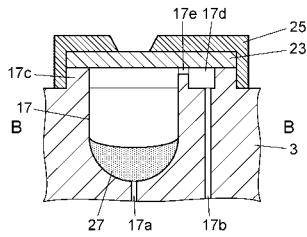
【図3】



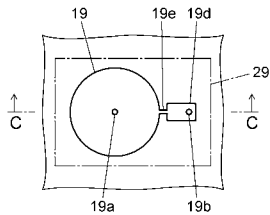
【図 4 A】



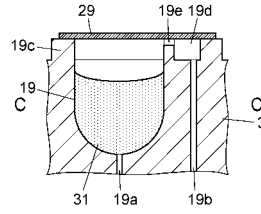
【図 4 B】



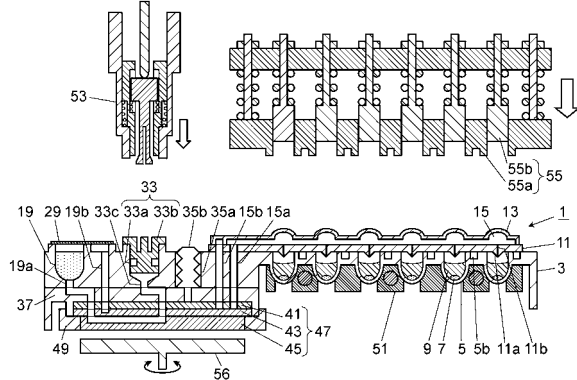
【図 5 A】



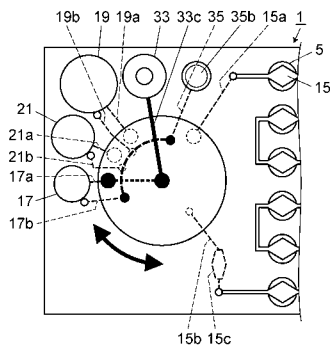
【図 5 B】



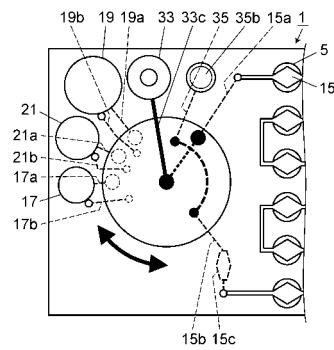
【図 6】



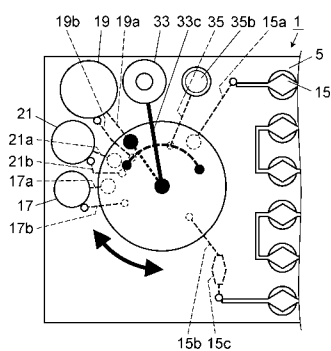
【図 7】



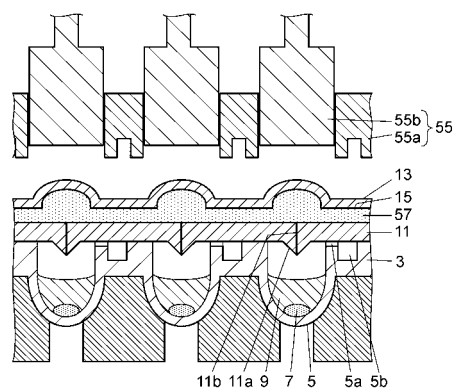
【図 9】



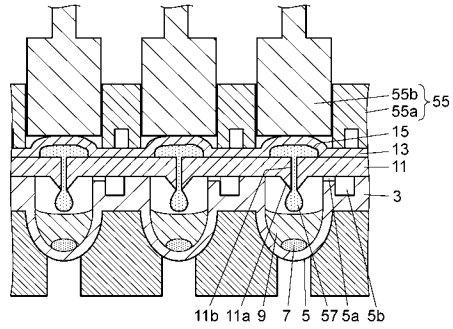
【図 8】



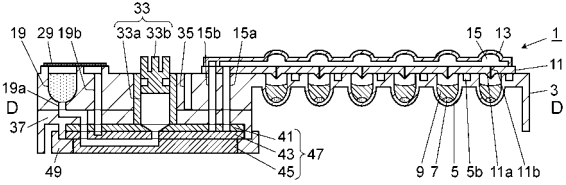
【図 10 A】



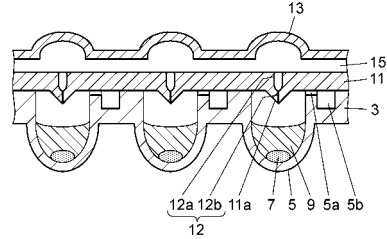
【図10B】



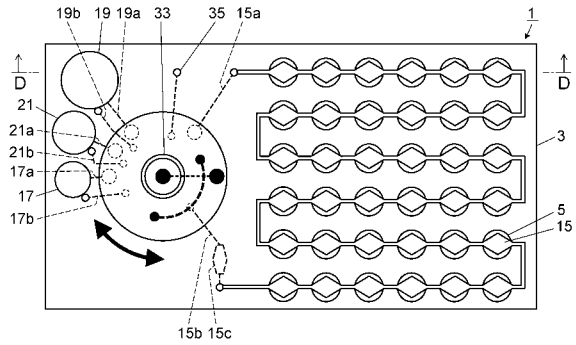
【図11B】



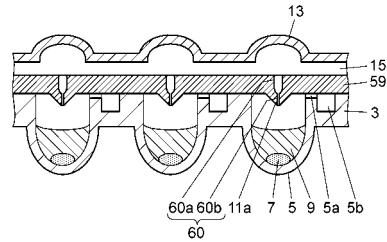
【図12】



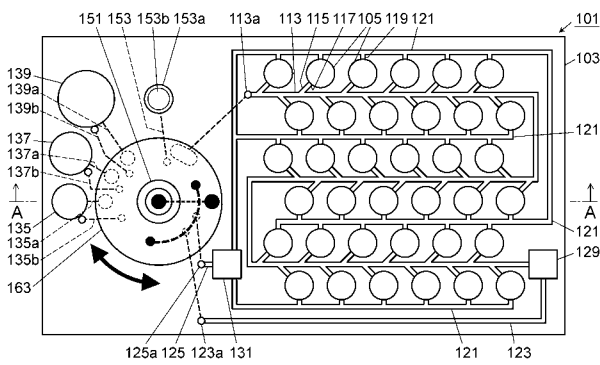
【図11A】



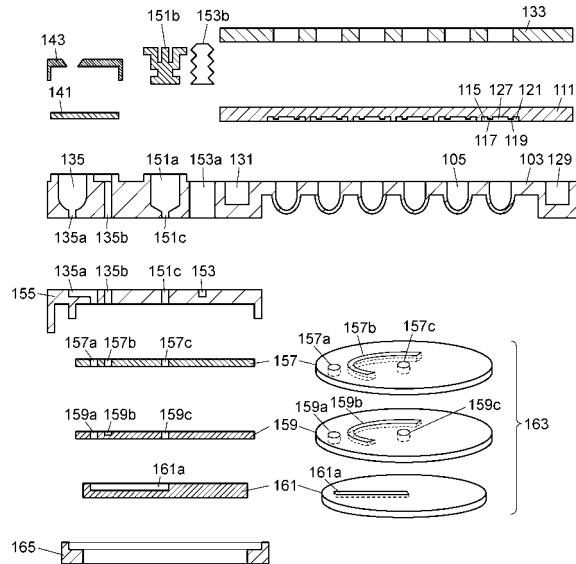
【図13】



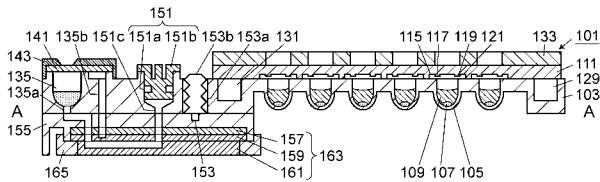
【図14A】



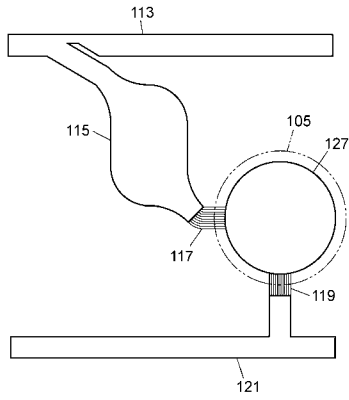
【図15】



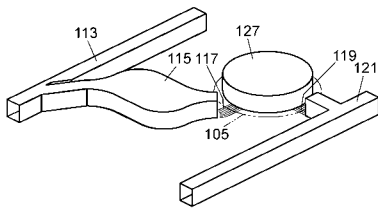
【図14B】



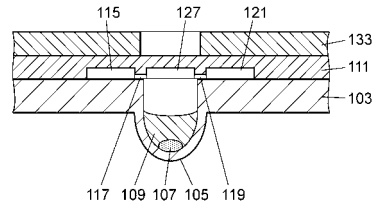
【図16A】



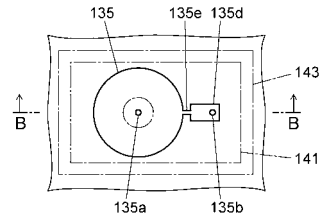
【図16B】



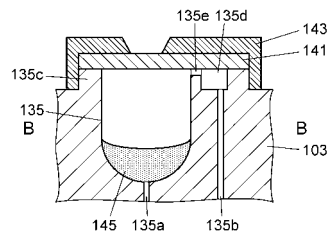
【図16C】



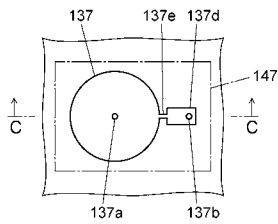
【図17A】



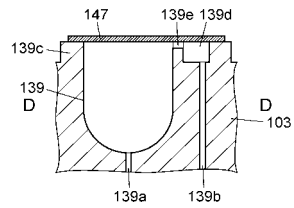
【図17B】



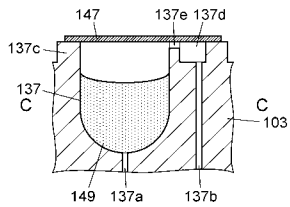
【図18A】



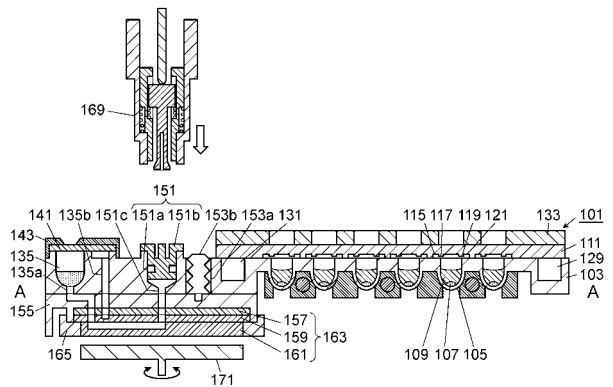
【図19B】



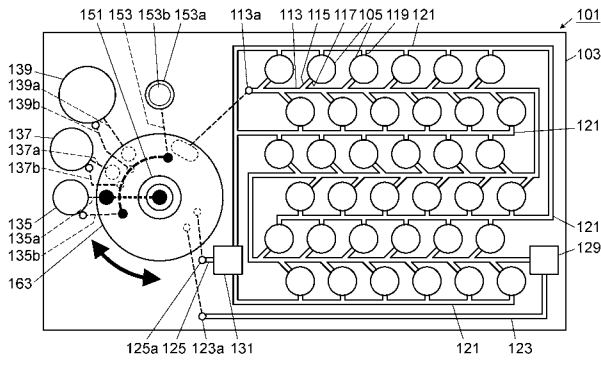
【図18B】



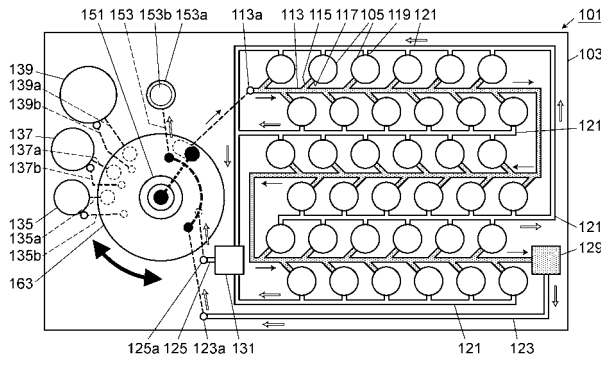
【図20】



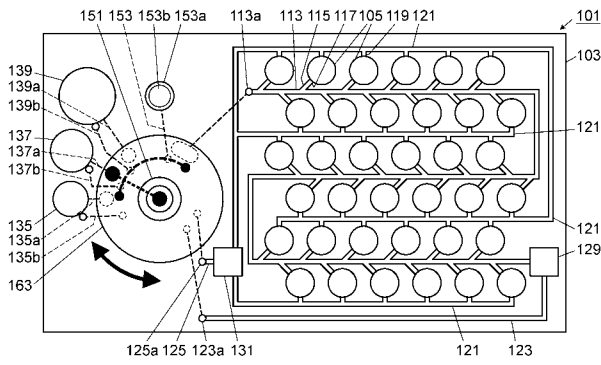
【図 2 1】



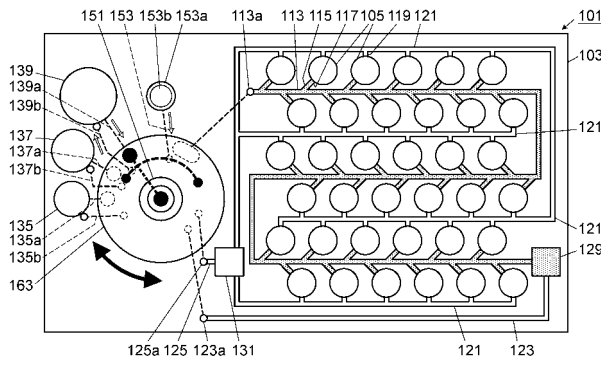
【図 2 3】



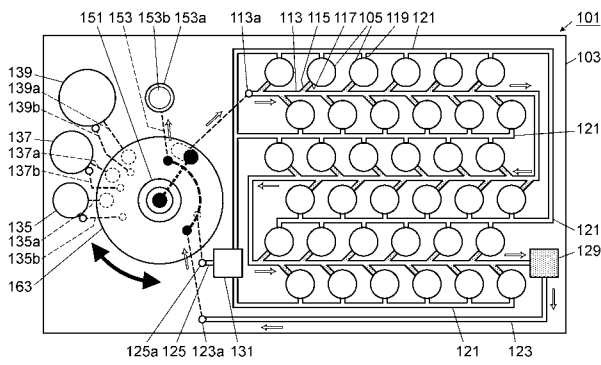
【図 2 2】



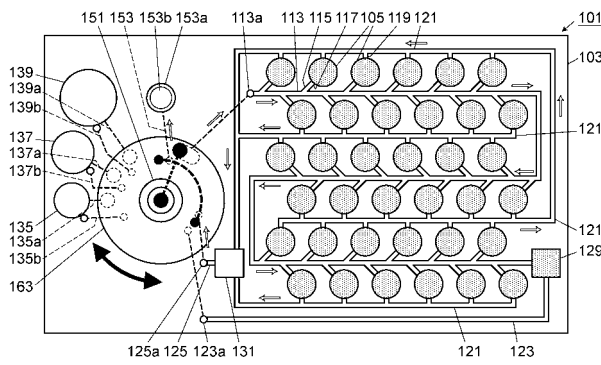
【図 2 4】



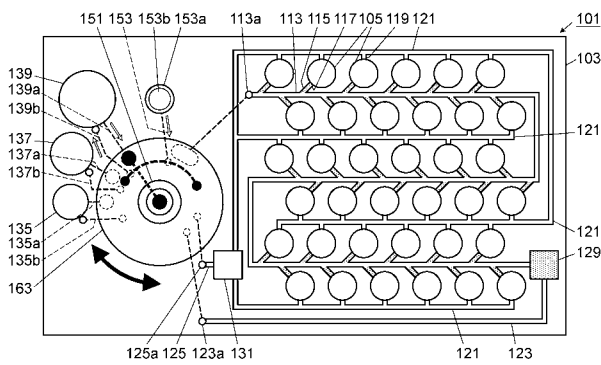
【図 2 5】



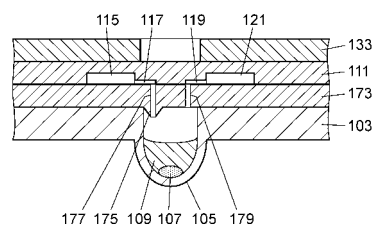
【図 2 7】



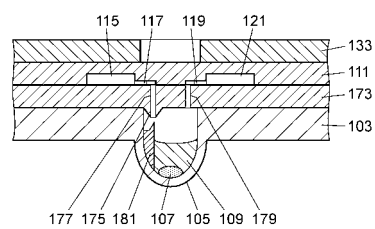
【図 2 6】



【図 2 8】

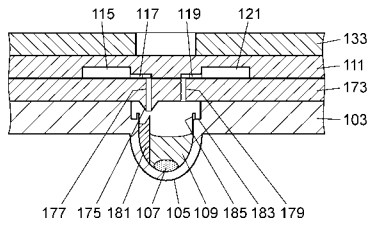


【図 2 9】





【図30】



---

フロントページの続き

- (56)参考文献 特開2006-234590(JP,A)  
特開2005-199164(JP,A)  
特開2006-029485(JP,A)  
特表2003-500205(JP,A)  
特表2000-514928(JP,A)  
特開2006-017719(JP,A)  
特開2004-325462(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G01N 35/00-37/00