

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2016-53480

(P2016-53480A)

(43) 公開日 平成28年4月14日(2016.4.14)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
GO1N 35/08 (2006.01)	GO1N 35/08 A	2G058
GO1N 37/00 (2006.01)	GO1N 37/00 101	4B024
GO1N 27/28 (2006.01)	GO1N 37/00 102	4B029
GO1N 27/416 (2006.01)	GO1N 27/28 321F	4B063
C12M 1/00 (2006.01)	GO1N 27/46 336M	

審査請求 未請求 請求項の数 8 O L (全 26 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2014-178424 (P2014-178424)  
 (22) 出願日 平成26年9月2日(2014.9.2)

(71) 出願人 000003078  
 株式会社東芝  
 東京都港区芝浦一丁目1番1号  
 (74) 代理人 110001737  
 特許業務法人スズエ国際特許事務所  
 (72) 発明者 湯本 真之  
 東京都港区芝浦一丁目1番1号 株式会社東芝内  
 (72) 発明者 桑原 徹也  
 東京都港区芝浦一丁目1番1号 株式会社東芝内  
 (72) 発明者 岡田 純  
 東京都港区芝浦一丁目1番1号 株式会社東芝内

Fターム(参考) 2G058 DA07 GA11

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 核酸検出カセット

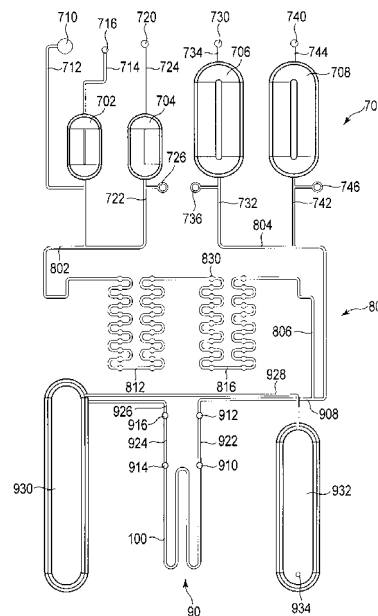
(57) 【要約】

【課題】 サンプルの増幅からサンプルの電気化学反応の検出までを自動化することができる核酸検出カセットを提供することにある。

【解決手段】 核酸検出用カセットでは、所定のシリンジが押し潰されて、流路を介してサンプル溶液が増幅部に供給され、増幅部が外部から加熱されて、サンプル溶液中のサンプルDNAを増幅される。従って、増幅産物を含むサンプル溶液が流路を介して検出部に供給されて検出部においてハイブリダイゼーション反応が生じる。次に、別のシリンジが押し潰されて、別の所定の流路を介して挿入剤液が検出部に供給される。

【選択図】 図5

図5



**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

サンプル溶液や挿入剤液を貯蔵する複数のシリンジと、  
前記サンプル溶液中の DNA を増幅して増幅産物を生成する増幅部と、  
この増幅部から前記増幅産物を供給するように前記増幅部に接続され、供給された前記増幅産物を検出する検出部と、  
前記複数のシリンジの内、前記サンプル溶液が貯蔵されているシリンジと前記増幅部と前記検出部とを接続する第 1 の流路と、  
前記複数のシリンジの内、前記挿入剤液が貯蔵されているシリンジと前記検出部とを接続する第 2 の流路と、  
を具備する核酸検出カセット。

10

**【請求項 2】**

硬質材料から作られる第 1 及び第 2 のプレートと、  
弾性材料から作られるパッキンであって、前記第 1 及び第 2 のプレート間に圧縮されるように、固定的に設けられるパッキンと、  
から構成される核酸検出カセットにおいて、  
前記第 1 のプレート及び前記パッキンによって形成され、外部から変形可能な第 1、第 2、第 3 及び第 4 のシリンジと、  
前記第 1 のシリンジにサンプル溶液を外部から注入することができる注入部と、  
前記第 2 シリンジに収納されている第 1 洗浄液と、  
前記第 3 シリンジに収納されている挿入剤液と、  
前記第 4 シリンジに収納されている第 1 洗浄液と同一組成の第 2 洗浄液と、  
前記第 1 のプレート及び前記パッキンによって形成され、前記サンプル溶液中のサンプル DNA を増幅して増幅産物を生成するプライマーセットが固定されている増幅流路で構成される増幅部と、  
前記第 1 のプレート上に載置され、ハイブリダイゼーション反応を電気的に検出するための電極及びこの電極に接続されている複数の電極パッドを有する DNA チップを含み、前記 DNA チップと前記パッキンとの間に形成され、前記増幅部から前記増幅産物を含む前記サンプル溶液を供給するように前記増幅部に接続され、前記電極が配列された検出流路を更に含む検出部と、  
前記第 1 のプレートと前記パッキンとの間に形成されている第 1、第 2、第 3、第 4 及び第 5 の流路であって、  
前記サンプル溶液を供給し、その後、前記第 1 洗浄液を前記増幅部に供給するように、前記第 1 及び第 2 の流路が夫々前記第 1 及び第 2 のシリンジに連通され、前記増幅部に共通に接続され、前記第 1 洗浄液の供給で前記増幅部から前記増幅産物を含む前記サンプル溶液が前記検出部に供給されるように、前記第 5 の流路が前記増幅流路及び前記検出流路間に接続され、前記第 2 洗浄液を前記検出流路に供給して前記サンプル溶液を前記検出部外に押し出し、その後、前記検出流路内の前記第 2 洗浄液を前記挿入剤液の供給で押し出すように、前記第 3 及び第 4 の流路が夫々前記第 3 及び第 4 のシリンジに連通され、前記第 5 の流路に共通に接続されている第 1、第 2、第 3、第 4 及び第 5 の流路と、  
を具備する核酸検出カセット。

20

30

40

**【請求項 3】**

前記第 1 及び第 2 の流路に設けられ、前記第 1 及び第 2 の流路を夫々へいそく閉鎖している第 1 及び第 2 の常閉バルブであって、前記サンプル溶液の前記増幅部への供給に際して、前記第 1 の常閉バルブが開放され、前記第 1 洗浄液の前記増幅部への供給に際して、前記第 1 の常閉バルブが開放される第 1 及び第 2 の常閉バルブと、  
前記第 3 及び第 4 の流路に設けられ、前記第 3 及び第 4 の流路を夫々閉鎖している第 3 及び第 4 の常閉バルブであって、前記第 2 洗浄液の前記検出部への供給に際して、前記第 3 の常閉バルブが開放され、前記挿入剤液の前記検出部への供給に際して、前記第 4 の常閉バルブが開放される第 3 及び第 4 の常閉バルブと、

50

を更に具備する請求項 2 の核酸検出力セット。

【請求項 4】

前記増幅部は、前記第 1 及び第 2 の流路が共通接続された入力ポート及び前記第 5 の流路が接続された出力ポートを有し、

前記第 1 及び第 2 の流路の共通接続への前記入力ポートの接続を開放に維持する第 1 の常開バルブ及び前記第 5 の流路への前記出力ポートの接続を開放に維持する第 2 の常開バルブであって、前記増幅部が外部から加熱されるに際して第 1 及び第 2 の常開バルブが閉塞されるように、前記入力ポート及び前記出力ポートに設けられている第 1 及び第 2 の常開バルブと、

を更に具備する請求項 2 の核酸検出力セット。

10

【請求項 5】

前記第 1 及び第 2 のプレートに設けられた窪み及び前記パッキンに穿けられた貫通溝で形成された廃液タンクと、

前記第 1 のプレートと前記パッキンとの間に形成されている第 6 の流路であって、前記検出部を前記廃液タンクに接続し、前記第 2 洗浄液の前記検出流路への供給に伴い、前記検出部から押し出される前記サンプル溶液を前記廃液タンクに導く第 6 の流路と、

を更に具備する請求項 2 の核酸検出力セット。

【請求項 6】

前記第 1、第 2、第 3 及び第 4 のシリンジは、前記第 1 のプレートに形成された第 1、第 2、第 3 及び第 4 のシリンジ溝及び前記パッキンに設けられる、前記第 1、第 2、第 3 及び第 4 のシリンジ溝の夫々を覆う第 1、第 2、第 3 及び第 4 の膨出部で形成され、前記第 2 のプレートに設けられた第 1、第 2、第 3 及び第 4 シリンジ溝内に前記第 1、第 2、第 3 及び第 4 の膨出部が夫々配置され、前記第 1、第 2、第 3 及び第 4 シリンジ溝を介して外部から変形される請求項 2 の核酸検出力セット。

20

【請求項 7】

前記増幅部は、前記第 2 のプレートに設けられたた流路溝を前記パッキンで覆って形成され、

前記 DNA チップの前記電極は、核酸プローブが固定されている複数の作用電極と、前記作用電極に電圧を印加する為の対向電極と、参照電圧を検出する為の参照電極と、を含み、前記電極パッドは、前記作用電極、前記対向電極及び前記参照電極に接続される請求項 2 の核酸検出力セット。

30

【請求項 8】

硬質材料から作られる第 1 及び第 2 のプレートと、

弾性材料から作られるパッキンであって、前記第 1 及び第 2 のプレート間に圧縮されるように、固定的に設けられるパッキンと、

から構成される核酸検出力セットにおいて、

前記第 1 のプレート及び前記パッキンによって形成され、外部から変形可能な第 1、第 2、第 3 及び第 4 のシリンジと、

前記第 1 のシリンジにサンプル溶液を外部から注入することができる注入部と、

前記第 2 シリンジに収納されている第 1 洗浄液と、

前記第 3 シリンジに収納されている挿入剤液と、

前記第 4 シリンジに収納されている第 1 洗浄液と同一組成の第 2 洗浄液と、

前記第 1 のプレート及び前記パッキンによって形成され、前記サンプル溶液中のサンプル DNA を増幅して増幅産物を生成するプライマーセットが固定されている増幅流路で構成される増幅部と、

40

前記第 1 のプレート上に載置され、ハイブリダイゼーション反応を電気的に検出するための電極及びこの電極に接続されている複数の電極パッドを有する DNA チップを含み、前記 DNA チップと前記パッキンとの間に形成され、前記増幅部から前記増幅産物を含む前記サンプル溶液を供給するように前記増幅部に接続され、前記電極が配列された検出流路を更に含む検出部と、及び

50

前記第 1 のプレートと前記パッキンとの間に形成されている第 1、第 2、第 3、第 4 及び第 5 の流路と

を具備する核酸検出用カセットにおける送液方法は、

前記第 1 シリンジを押し潰して、第 1 の流路を介して前記サンプル溶液を前記第 1 シリンジから前記増幅部に供給し、

前記増幅部を外部から加熱して前記サンプル溶液中のサンプル DNA を増幅して増幅産物を生成し、

前記第 2 シリンジを押し潰して、第 2 の流路を介して前記第 1 洗浄液を前記第 2 シリンジから前記増幅部に供給して前記増幅部内の前記増幅産物を含む前記サンプル溶液を前記第 5 の流路を介して前記検出部に供給し、

10

前記検出部においてハイブリダイゼーション反応を生じさせ、

前記第 3 シリンジを押し潰して、第 3 の流路を介して前記第 2 洗浄液を前記第 3 シリンジから前記検出部に供給して前記サンプル溶液を前記検出部外に押し出し、

前記第 4 シリンジを押し潰して、第 4 の流路を介して前記挿入剤液を前記第 4 シリンジから前記検出部に供給して前記第 2 洗浄液を前記検出部外に押し出す、

ことを具備する、核酸検出用カセットにおける送液方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

実施形態は、電気信号を用いて核酸を検出する核酸検査装置に利用される核酸検出カセットに関する。

20

【背景技術】

【0002】

近年、遺伝子工学の発展に伴い、医療分野では、遺伝子による病気の診断、或いは、予防が可能となりつつある。これは遺伝子診断と呼ばれ、これによれば病気の原因となるヒトの遺伝子欠陥、或いは、遺伝子変化を検出することで病気の発症前、若しくは、極めて初期段階での病気の診断、或いは、予測をすることが可能となる。また、ヒトゲノムの解読とともに、遺伝子型と疫病との関連に関する研究が進み、各個人の遺伝子型に合わせた治療（テーラーメイド医療）も現実化しつつある。従って、遺伝子の検出並びに遺伝子型の決定を簡便に行うことが非常に重要となっている。

30

【0003】

核酸検査装置として、DNAチップを用いたものが知られている（特許文献1）。DNAチップは、核酸プローブが固定化された複数のセンサ部から成る検出領域を基板上に備え、一度に多数の核酸配列を検出できる特徴を備えている。一般的に、核酸プローブは、液体に溶解された状態で、各センサ部上に滴下されることによってセンサ表面に固定化される。また、センサ部毎に互いに異なる核酸プローブを固定化するため、センサ部間で液滴同士が接触することは避けなければならないとされている。

【0004】

一方、1つのカセット内において、複数の試薬に関わる複数の反応を順次行うことのできる $\mu$ -TASと呼ばれるカセットが盛んに研究開発されている。 $\mu$ -TASは、試薬保持領域、核酸の反応領域、検出領域などから成り、それらをつなぐ流路を備えている。

40

【0005】

更に、上記電流検出方式のDNAチップを内蔵した核酸検出カセットを用いて核酸を検出するための核酸検査装置も開発されている。このようなカセットを用いて核酸検出を行う場合、複数の試薬を使用し、所定の条件下において複数の処理および反応、例えば、抽出、精製、核酸増幅反応、核酸ハイブリダイゼーション反応などを行う必要がある。これらの試薬は、一般的に高価であるため、可能な限り使用量を低減し、そのような少ないサンプル溶液から多くの情報を得ることが望まれている。そのため、カセット内に形成された流路内に各センサ部を配置することにより、各センサ部に効率的にサンプル溶液、洗浄液及び試薬を供給できる核酸検出カセットが実現されることが望まれている。

50

## 【0006】

サンプル溶液、洗浄液及び試薬の供給に際しては、外部からポンプで空気を流路内に送って送液することが考えられるが、サンプル溶液を検出部に精度良く送液することが困難であるとされている。

## 【先行技術文献】

## 【特許文献】

## 【0007】

【特許文献1】特開2014-60925号公報

【特許文献2】特開2009-109334号公報

【特許文献3】特開2008-241397号公報

【特許文献4】W O 2 0 0 8 / 0 8 7 8 2 8 号

## 【発明の概要】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0008】

特許文献1には、核酸検出力セットが検体シリンジ、洗浄シリンジ及び挿入剤シリンジを備え、これらシリンジからサンプル溶液(検体)、洗浄液及び試薬(挿入剤液)がセンサ部に流入される構造が開示されている。この特許文献1に開示された核酸検出力セットは、増幅部を備えず、増幅したサンプル溶液(検体)を用意して検体シリンジに充填している。このような構造の核酸検出力セットに対しては、サンプルの増幅からサンプルの電気化学反応の検出までを自動化することができる核酸検査装置に適用可能なことが要請されている。

## 【0009】

特許文献2には、マイクロ化学チップがポンプ室を備え、このポンプ室を備えがマイクロチップアクチュエータで動作される構造が開示されている。このマイクロ化学チップでは、駆動液貯留部から駆動液が押し出されて検体が増幅部に移送され、また、検出部に移送される。この構造は、マイクロ化学チップがポンプ室及び駆動液貯留部を備えていることから、マイクロ化学チップの小型化の要請に応えられない虞がある。

## 【0010】

特許文献3には、フラッシング液、洗浄液、染色液を送液ポンプで送液するDNAチップ処理装置が開示されている。この処理装置では、送液機構がDNAチップ外に独立して設けられている。従って、DNAチップ処理装置は、DNAチップを内蔵したカセット化の要請に応えることができず、自動化される核酸検査装置の実現の要請に応えることができない。

## 【0011】

特許文献4には、主流路及び副流路を有するマイクロチップが開示されている。このマイクロチップには、検体および試薬を送液するために、駆動液がマイクロポンプで供給されている。このような構造では、駆動液を供給するためのマイクロチップには、複数の開口部が必要とされ、試薬或いは試料が外部に漏れ出す虞があり、また、完全に液密に密閉されたマイクロチップで自動化された核酸検査を実現することができない虞がある。

## 【0012】

いずれの特許文献においても、サンプル溶液を検出部に精度良く送液することができず、サンプルの増幅からサンプルの電気化学反応の検出までを自動化することができる核酸検査装置が望まれている。

## 【0013】

以上のように、核酸検出力セットの低価格化に向けては、核酸検出力セットの小型化が求められ、核酸検出力セットの小型化は、各部材を高集積化することが必要とされる。また、核酸検出力セットは、サンプルの増幅からサンプルの電気化学反応の検出までを自動化される核酸検査装置に利用可能であることが要請されている。

## 【0014】

本発明の目的は、高集積化され、サンプルの増幅からサンプルの電気化学反応の検出ま

10

20

30

40

50

で自動化されている核酸検査装置に利用可能な核酸検出力セットを提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0015】

上記の課題を解決するために、実施の形態によれば、  
 サンプル溶液や挿入剤液を貯蔵する複数のシリンジと、  
 前記サンプル溶液中のDNAを増幅して増幅産物を生成する増幅部と、  
 この増幅部から前記増幅産物を供給するように前記増幅部に接続され、供給された前記増幅産物を検出する検出部と、  
 前記複数のシリンジの内、前記サンプル溶液が貯蔵されているシリンジと前記増幅部と前記検出部とを接続する第1の流路と、  
 前記複数のシリンジの内、前記挿入剤液が貯蔵されているシリンジと前記検出部とを接続する第2の流路と、  
 を備えた核酸検出力セットが提供される。

10

【図面の簡単な説明】

【0016】

【図1】実施の形態に係る核酸検査装置を概略的に示すブロック図である。

【図2】図1に示される核酸検査装置に装着される核酸検出力セットの外観を概略的に示す斜視図である。

【図3】図2に示される核酸検出力セットを分解して概略的に示す分解斜視図である。

20

【図4】図2に示される核酸検出力セットを透視して内部構造を概略的に示す透視平面図である。

【図5】図2に示される核酸検出力セット内に設けられる流路及び流路に連結される各部を概略的に示す平面図である。

【図6】図2に示される核酸検出力セット内に設けられる流路及び流路に連結される各部を概略的に示す斜視図である。

【図7】図2に示される核酸検出力セットの増幅部の形態を概略的に示す平面図である。

【図8】図2に示される核酸検出力セットのDNAチップの平面構造を概略的に示す平面図である。

【図9】図2に示される核酸検出力セットからキャップ及びカバーを取り外した外観を概略的に示す斜視図である。

30

【図10】図2に示される核酸検出力セットに設けられる常開バルブの形態を概略的に示す部分断面図である。

【図11】図10に示される、常開バルブ及びこの常開バルブ上に位置されるバルブロッドの一部を概略的に示す部分断面斜視図である。

【図12】図3に示すパッキンの背面の形態を概略的に示す斜視図である。

【図13】図3に示される核酸検査カセットの上部プレートとパッキンとを組み立て位置を合わせて概略的に示す背面側からの斜視図である。

【図14】図13に示される上部プレートの背面にパッキンを取り付けた構造を概略的に示す斜視図である。

40

【図15】図14に示されるパッキンを取り付けた上部プレートを下部プレートに取り付ける工程を概略的に示す斜視図である。

【図16】図1に示される核酸検査装置の内部構造を概略的に示す側面図である。

【図17】図1に核酸検査装置におけるサンプルの電気化学的に検査の過程を示すフローチャートである。

【図18】図6に示される核酸検出力セット内の増幅部へのサンプルの供給を概略的に示す平面図である。

【図19】図6に示される核酸検出力セット内の増幅部への第1洗浄液の供給及び検出部へのサンプルの供給を概略的に示す平面図である。

【図20】図6に示される核酸検出力セット内の検出部への第2洗浄液の供給を概略的に

50

示す平面図である。

【図 2 1】図 6 に示される核酸検出力セット内の検出部への挿入剤液の供給を概略的に示す平面図である。

【発明を実施するための形態】

【0017】

以下、実施の形態に係る核酸検出力セットについて、図面を参照して詳細に説明する。

【0018】

(核酸検査装置の概略構成)

図 1 は、実施の形態に係る核酸検査装置 8 のブロックを示している。この核酸検査装置 8 は、サンプルの増幅からサンプルの電気化学反応の検出までを自動化可能に構成されている。核酸検査装置 8 は、液密に密閉された核酸検出力セット 10 と、この核酸検出力セット 10 と電気的に接続される測定部 12、核酸検出力セット 10 内に設けられた流路系を外部から物理的に駆動制御する送液制御機構 16 及び核酸検出力セット 10 の各部を温度制御する温度制御機構 14 等を備える。核酸検出力セット 10 は、後に詳述するように、その内部に DNA チップ 6 が収納されている。この DNA チップ 6 上には、後に詳細に説明するように、サンプル等の溶液が流れる検出流路が設けられている。DNA チップ 6 上の検出流路には、ハイブリダイズ信号を取り出すための複数の電極が配置されている。これらの電極には、検出されるべき塩基配列に相補的な配列を含む核酸プローブが固定化された作用電極、対向電極および参照電極が含まれる。対向電極および参照電極は、作用電極に対向されるような配置で夫々少なくとも 1 つが設けられている。図 1 に示す測定部 12 は、DNA チップ 6 に接続され、DNA チップ 6 内の作用電極及び対向電極間への入力電圧の印加に応じて参照極の電圧をフィードバック（負帰還）させる 3 電極方式のポテンシオ・スタットとして構成されている。従って、この測定部 12 によれば、核酸検出力セット 10 におけるセル内の電極、或いは、溶液などの各種条件の変動によらずに溶液中に所望の電圧を印加することができ、電気化学的反応による電流（以下において「電気化学的電流」と言う。）を電気化学的に測定することができる。

【0019】

上述した測定部 12、温度制御機構 14 及び送液制御機構 16 は、装置制御部 18 に接続され、装置制御部 18 は、インタフェース（図示せず）を介して核酸検査装置 8 外のコンピュータ 4 に接続されている。コンピュータ 4 からの動作指示等のコマンドに回答して、装置制御部 18 は、内蔵プログラムに従って測定部 12、温度制御機構 14 及び送液制御機構 16 を制御している。装置制御部 18 は、送液制御機構 16 を制御してサンプル等の溶液を送液させ、温度制御機構 14 を制御してサンプル溶液の温度を制御して、核酸の増幅反応、ハイブリダイズ反応及び電気化学反応を生じさせている。また、装置制御部 18 は、測定部 12 を制御してハイブリダイズ反応に続く電気化学反応を検出し、得られた検出信号を検出データとしてコンピュータ 4 に転送している。コンピュータ 4 では、転送された検出データを解析してサンプル溶液中の核酸の存在を特定している。図 1 に示される核酸検査装置 8 は、サンプル溶液中の核酸の増幅からの電気化学反応の検出までを自動化し、サンプルが収納されている核酸検出力セット 10 の装着のみでサンプル溶液中に含まれる核酸の塩基配列についてのデータを獲得することができる。

【0020】

[核酸検出力セットの基本構造]

図 2 に示すように、核酸検出力セット 10 は、矢印 5 に示す方向で核酸検査装置 8 に装着され、また、取り出される矩形形状の外観を有している。ここで、核酸検出力セット 10 は、核酸検査装置 8 に装着する際の向きを定める為に、その一部に切欠部 22 を設けている。図 2 に示す実施形態では、装置への挿入（装着）方向 5 を基準に矩形核酸検出力セット 10 における前方左側のコーナが切欠かれて切欠部 22 が設けられている。ユーザ（オペレータ）は、この切欠部 22 を先端側として確認することによって核酸検出力セット 10 を正しく核酸検査装置 8 に装着することができる。尚、このようにコーナを切欠する形態に限らず、他の箇所が切欠かれて矩形核酸検出力セット 10 の上面が特定され、核酸

10

20

30

40

50

検出力セット10の装着方向が特定されても良い。以下の説明において、核酸検出力セット10の切欠部22を先端側とする装着方向を基準に、先端側と反対側を後方と称し、核酸検出力セット10にキャップ20が取り付けられた面を上面と称する。

#### 【0021】

この核酸検出力セット10は、図3に分解して示すように、内部に流路を備える積層構造体である。核酸検出力セット10は、下部プレート30、パッキン40、上部プレート50、カバープレート60およびキャップ20から構成されている。下部プレート30は、硬質材料、例えば、ポリカーボネート等の硬質樹脂材料で作られ、DNAチップ6が収納されるチップ用窪み130が形成され、核酸プローブ固定化領域を含むように流路が形成される領域である流路形成部100Aの面が上面に向けられるようにDNAチップ6がこの窪み130に嵌め込み固定されている。下部プレート30には、DNAチップ6上に形成される検出流路100に連通される送液系の流路の為の溝132が形成され、また、送液系を定める為のシリンジ用窪み134およびタンク用窪み136が形成されている。

10

#### 【0022】

パッキン40は、弾性材料、例えば、エラストマ等のゴム弾性材料で作られ、下部プレート30上に載置されている。このパッキン40には、下部プレート30の窪み134に対応して送液系を定める為の膨出部144、流路用貫通孔142および縦長貫通溝146が形成されている。また、このパッキン40には、DNAチップ6上に検出流路100を定める為の溝111が設けられている。更に、パッキン40には、液注入孔を定める為の開口突起141、143が設けられ、空気抜き孔を定める為の開口突起145、147が形成されている。更にまた、DNAチップ6の電極パッド部を外部からアクセスすることを可能にする為の縦長貫通溝149が形成されている。

20

#### 【0023】

上部プレート50は、硬質材料、例えば、ポリカーボネート等の硬質樹脂材料で作られ、パッキン40上に載置され、パッキン40が上部プレート50および下部プレート30間に加圧されて挟み込まれる。より詳細には、上部プレート50の下面には、複数のスタッドピン156、158が突出して設けられ、上部プレート50の周辺に配置されたスタッドピン156は、下部プレート30の周辺に設けた周辺スタッド孔138Aに直接に挿通される。また、パッキン40に対向するように上部プレート50に設けられたスタッドピン158は、パッキン40の中央部に設けられた挿通孔148を通して下部プレート30の上面に設けたスタッド孔138Bに挿通される。これらスタッドピン156、158の先端は、熱カシメされて抜け止めボスに変形されて下部プレート30に固定される。このスタッドピン156、158によって上部プレート50、パッキン40および下部プレート30が一体化されている。この構造においては、上部プレート50がパッキン40を加圧するように下部プレート30に固定されて、上部プレート50およびパッキン40間に液密な送液系が定められ、下部プレート30およびパッキン40間にも同様に液密な送液系が定められる。上部プレート50には、パッキン40に形成された膨出部144、貫通孔142および縦長貫通溝146等に対応して縦長貫通溝154、貫通孔142に連通する溝(図示せず)および縦長貫通溝149に連通する縦長貫通溝159等が形成されている。また、上部プレート50には、パッキン40の開口突起141、143、145、147が挿通される貫通孔151、153、155、157が形成されている。

30

40

#### 【0024】

上部プレート50は、後方領域150および前方領域152に区分され、後方領域150および前方領域152がステップ169を介して接続されている。上部プレート50の後方領域150には、カバープレート60が取り外し不能に装着されている。カバープレート60は、硬質材料、例えば、ポリカーボネート等の硬質樹脂材料で作られ、キャップ20を嵌め込み可能な切欠部160が形成されている。この切欠部160にキャップ20が取り付けられている。カバープレート60には、上部プレート50の後方領域150に形成されている縦長溝154等に対応し、且つ仕切り165を有する縦長溝164が設けられている。

50



## 【 0 0 2 5 】

上部プレート 5 0 の後方領域 1 5 0 に対向するカバープレート 6 0 の下面周辺には、係合突起 1 6 2 が下方に向けて延出され、この係合突起 1 6 2 は、この係合突起 1 6 2 に対応して設けられた上部プレート 5 0 の挿通孔 1 6 6 を通して、下部プレート 3 0 に設けられた係合孔 1 3 1 に取り外し不能に係合されている。

## 【 0 0 2 6 】

( 核酸検出力セット内の送液系 )

核酸検出力セット内の送液系を図 4、図 5 及び図 6 を参照して説明する。図 4 は、核酸検出力セット 1 0 の内部に設けられる送液系を透視して示している。また、図 5 及び図 6 は、図 4 に示す核酸検出力セット 1 0 内に形成される送液系の配置を示している。

10

## 【 0 0 2 7 】

図 4 に示すように核酸検出力セット 1 0 は、シリンジ部 7 0、増幅部 8 0 及び検出部 9 0 から構成され、その送液系は、シリンジ部 7 0、増幅部 8 0 及び検出部 9 0 を連通するように構成されている。シリンジ部 7 0 は、カバープレート 6 0 及びキャップ 2 0 で覆れ、上部プレート 5 0 の後方領域 1 5 0 に対応する核酸検出力セット 1 0 中に設けられている。増幅部 8 0 及び検出部 9 0 は、上部プレート 5 0 の前方領域 1 5 2 に対応する核酸検出力セット 1 0 中に設けられて流路により構成される。

## 【 0 0 2 8 】

シリンジ部 7 0 には、サンプル溶液が入れられたサンプルシリンジ 7 0 2、第 1 の洗浄液が充填された第 1 洗浄液シリンジ 7 0 4、挿入剤液が充填された挿入剤シリンジ 7 0 6 及び第 1 の洗浄液と同一組成の第 2 洗浄液が充填された第 2 洗浄液シリンジ 7 0 8 が核酸検出力セット 1 0 の短辺方向に沿って配置されている。これらシリンジ 7 0 2、7 0 4、7 0 6 及び 7 0 8 は、核酸検出力セット 1 0 の長手方向に延出した筒状空間として形成され、この筒状空間は、夫々下部プレート 3 0 の窪み 1 3 4 をパッキン 4 0 の膨出部 1 4 4 で覆うことにより窪み 1 3 4 と膨出部 1 4 4 と間に定められる。

20

## 【 0 0 2 9 】

図 4 に示すようにサンプルシリンジ 7 0 2 は、サンプル液が流入される流路 7 1 2 を介してサンプル液を注入するサンプル注入孔 7 1 0 に連通され、また、空気抜き用の流路 7 1 4 を介して空気抜き開口 7 1 6 に連通されている。また、流路 7 1 2 は、サンプルシリンジ 7 0 2 の流入側で分岐され、常閉バルブ 7 1 8 に連通されている。第 1 洗浄液シリンジ 7 0 4 も流路 7 2 4 を介して第 1 洗浄液供給孔 7 2 0 に連通され、また、常閉バルブ 7 2 8 に連通されている流路 7 2 2 から分岐された流路を介して空気抜き開口 7 2 6 に連通されている。第 1 洗浄液は、第 1 洗浄液供給孔 7 2 0 から加圧されて第 1 洗浄液シリンジ 7 0 4 に供給され、第 1 洗浄液シリンジ 7 0 4 内の空気は、空気抜き開口 7 2 6 を介して外部に放出される。同様に、挿入剤シリンジ 7 0 6 も流路 7 3 4 を介して挿入剤供給孔 7 3 0 に連通され、また、常閉バルブ 7 3 8 に連通されている流路 7 3 2 から分岐された流路を介して空気抜き開口 7 4 6 に連通されている。挿入剤は、挿入剤供給孔 7 3 0 から加圧されて挿入剤シリンジ 7 0 6 に供給され、挿入剤シリンジ 7 0 6 内の空気は、空気抜き開口 7 3 6 を介して外部に放出される。更に、第 2 洗浄液シリンジ 7 0 8 も流路 7 2 4 を介して第 2 洗浄液供給孔 7 4 0 に連通され、また、常閉バルブ 7 4 8 に連通されている流路 7 4 2 から分岐された流路を介して空気抜き開口 7 4 6 に連通されている。第 2 洗浄液は、第 2 洗浄液供給孔 7 4 0 から加圧されて第 2 洗浄液シリンジ 7 0 8 に供給され、第 2 洗浄液シリンジ 7 0 8 内の空気は、空気抜き開口 7 4 6 を介して外部に放出される。ここで、第 2 洗浄液は、第 1 洗浄液と同一組成の洗浄液として用意されている。

30

40

## 【 0 0 3 0 】

ここで、シリンジ 7 0 2、7 0 4、7 0 6 および 7 0 8 は、その内部に充填されたサンプル溶液、洗浄液或いは試薬を保存するタンクとしての機能を有すると共にその内部に充填されたサンプル溶液、洗浄液或いは試薬を流路 7 1 2、7 2 2、7 3 2、7 4 2 に送り出すポンプの機能を有している。即ち、シリンジ 7 0 2、7 0 4、7 0 6 および 7 0 8 は、弾性を有する膨出部 1 4 4 によってその内部が空洞に形成され、検査装置 8 の送液制御

50

機構 16 に設けられたシリンジロッドによって弾性を有する膨出部 144 を押し潰すこと  
によって、その内部のサンプル溶液、洗浄液或いは試薬を流路 712、722、732、  
742 に送り出すことができる。また、常閉バルブ 718、728、738、748 は、  
シリンジ 702、704、706 および 708 内にサンプル溶液、洗浄液或いは試薬の保  
存を維持する機能を有し、検査が開始されると、これらの常閉バルブ 718、728、7  
38、748 は、検査装置 8 の送液制御機構 16 に設けられたバルブロッドによって順次  
開放され、開放されたままに維持される。供給孔 710、720、730、740 および  
空気抜き開口 716、726、736、746 は、パッキン 40 に設けられた開口突起 1  
41、143、145、147 で形成され、サンプル溶液、洗浄液或いは試薬をシリンジ  
702、704、706 および 708 に外部から注入するために設けられている。供給孔  
720、730、740 および空気抜き開口 726、736、746 は、洗浄液或いは試  
薬がシリンジ 704、706 および 708 に注入された後に、カバープレート 60 を上部  
プレートに取り付けられている。カバープレート 60 はパッキン 40 に設けられた開口突  
起 141、147 を圧縮変形して閉塞する。従って、洗浄液或いは試薬のシリンジ 704  
、706 および 708 への注入後、洗浄液或いは試薬が核酸検出力セット 10 外に漏れ出  
ることが防止される。また、サンプル注入孔 710 および空気抜き開口 716 は、サンプ  
ル溶液がサンプルシリンジ 702 に注入された後に、キャップ 20 によりパッキン 40 の  
開口突起 143、145 を圧縮変形して閉塞する。従って、サンプル溶液のサンプルシリ  
ンジ 702 への注入後、サンプル溶液が核酸検出力セット 10 外に漏れ出ることが防止さ  
れる。

10

20

#### 【0031】

増幅部 80 には、入力ポート側および出力ポート側に常開バルブ 810、820 が設け  
られている。入力ポート側の常開バルブ 810、820 は、互いに直列に連通されている  
増幅流路 812、816 のうちの増幅流路 812 の始端側に接続され、出力ポート側の常  
開バルブ 820 は増幅流路 816 の終端側に接続されている。入力ポート側の常開バルブ  
810 は、シリンジ部 70 の常閉バルブ 718 および 728 に共通に連結された流路 80  
2 に接続されている。また、出力ポート側の常開バルブ 820 は、流路 806 に接続され  
ている。シリンジ部 70 の常閉バルブ 738 および 748 は、流路 804 に共通に連結さ  
れている。更に、流路 804 および流路 806 は、共通接続されて検出部 90 の流路 90  
8 に連通されている。ここで、出力ポートとは、下部プレートから上部プレートへと出る  
ポートであり、入力ポートとは、上部プレートから出て下部プレートへと戻るポートであ  
る。

30

#### 【0032】

各増幅流路 812、816 のパターンは、図 7 に拡大して示すように、流路長を長くす  
る為のメアンダー流路が U 字状に折り返された形態に形成されている。そして、この U 字  
状のメアンダーパターン (meander pattern) を有する増幅流路 812、816 は、両者  
間の中心軸 818 に関して線対称に配置されて両者が一方向流通路を形成するように連通  
されている。増幅流路 812、816 が対称パターンを有することから、検査装置 8 内に  
設けられた温度制御機構 14 のヒータは、増幅流路 812、816 を比較的均一に加熱  
するように設計することができる。

40

#### 【0033】

各増幅流路 812、816 には、ウェル 830 が流路に沿って一定長以上の間隔を空け  
るように配置されている。図 4 に示した例では、メアンダー状の増幅流路 812、816  
において、略一定の流路長を空けてウェル 830 が配置されることから、増幅部 80 内に  
ウェル 830 が直線上に点在して配置されている。ウェル 830 が直線上に点在して配置  
されることから、同様に、温度制御機構 14 のヒータは、これらのウェル 830 を比較的  
に均一に加熱するように設計することができる。

#### 【0034】

増幅部 80 内に設けられた複数のウェル 830 には、ウェル毎に互いに異なる種類のプ  
ライマーセット 832 が遊離可能に固定されている。増幅部 80 内に 1 又は複数のサンプ

50

ルDNA（塩基配列）を含むサンプル溶液が供給されると、固定されたプライマーセット832がサンプル溶液中に遊離する。そして、この増幅部80が温度制御機構14のヒータによって加熱されると、複数のサンプルDNAは、複数種類のプライマーセット832によりマルチ増幅される。ここで、各ウェル830には、目的とする1種類のサンプルDNAを増幅するために必要な複数のプライマーにより構成される1種類のプライマーセットが固定されている。

#### 【0035】

このサンプルDNAの増幅に際しては、増幅部80の入力ポート側の常開バルブ810および出力ポート側の常開バルブ820は、検査装置8内に設けられたバルブロッドで閉鎖される。従って、サンプルDNAの増幅時に増幅部80に与えられる熱によって、膨張されるサンプル溶液が増幅部80の入力ポートおよび出力ポートより外側の流路802、806に流出して試薬等に混合されるような事態を防止することができる。

10

#### 【0036】

検出部90には、図8に拡大して示すDNAチップ6が配置されている。DNAチップ6には、1対のU字状の流路を連通した検出流路100が設けられている。この検出流路100には、パッキン40に互いに連通する1対のU字状の溝111が設けられている。溝111がDNAチップ6上の検出流路100に重ね合わされ、パッキン40がDNAチップ6に液密に密着されることによって、DNAチップ6とパッキン40との間に検出流路100が定められる。この検出流路100は、DNAチップ6上の入力ポート910および出力ポート914に連結されている。図6に示すように入力ポート910は、流路922を介して出力ポート912に接続され、出力ポート912には、流路908の終端が連結されている。また、出力ポート914は、流路924を介して入力ポート916に接続されて、入力ポート916には流路926の始端が連結されている。従って、増幅部80での増幅反応により生じた増幅産物を含むサンプル溶液は、増幅部80から流路806、908、出力ポート912、流路922および入力ポート910を介してDNAチップ6の検出流路100に流入される。

20

#### 【0037】

上述した流路構成において、第1洗浄液シリンジ704に充填された第1洗浄液を増幅流路812、816に送液することにより、増幅産物を含むサンプル溶液が増幅流路812、816から押し出されてDNAチップ6の検出流路100に流入される。図6に示すように、この後、シリンジ706および708に充填された挿入剤および第2洗浄液を夫々流路732および流路742を介して流路804に供給する。流路804に供給された挿入剤或いは第2洗浄液は、流路908、出力ポート912、流路922および入力ポート910を介してDNAチップ6の検出流路100に流入される。

30

#### 【0038】

特に、増幅産物を含むサンプル溶液は第1洗浄液の送液で増幅部80の増幅流路812、816を介して流路804が合流される流路908に押し出されてDNAチップ6の検出流路100に流入されている。第1洗浄液の送液は、サンプル溶液を確実に増幅部80の増幅流路812、816からDNAチップ6の検出流路100に送液することができる。しかも、挿入剤および第2洗浄剤が流入する流路804は、増幅流路812、816とは、分離され、流路908で合流されている。従って、挿入剤および第2洗浄剤が増幅流路812、816を介さず検出流路100に流入され、挿入剤が増幅部80のサンプル溶液と混ざることが回避し、同時に増幅部80における残余の熱で加熱されることも防止される。

40

#### 【0039】

検出部90には、DNAチップ6からの廃液を溜める廃液タンク930および補助廃液タンク932が設けられている。廃液タンク930は、DNAチップ6の出力ポート914、流路924、入力ポート916および流路926を介して連通されている。また、廃液タンク930は、流路926を介して補助廃液タンク932に連通されている。補助廃液タンク932には、好ましくは、補助廃液タンク932内の空気を排気するための排気

50

孔 9 3 4 が設けられ、DNAチップ 6 から廃液が廃液タンク 9 3 0 に流入した際に補助廃液タンク 9 3 2 内の空気が排気される。

【 0 0 4 0 】

第 2 洗浄液が第 2 洗浄液シリンジ 7 0 8 から送液されると、検出流路 1 0 0 内の未反応サンプルは、この第 2 洗浄液によって検出流路 1 0 0 から廃液として押し出され、廃液タンク 9 3 0 に流入される。その後、挿入剤が挿入剤シリンジ 7 0 6 から送液されると、検出流路 1 0 0 内の第 2 洗浄液は、この挿入剤によって検出流路 1 0 0 から廃液として押し出され、廃液タンク 9 3 0 に同様に流入される。

【 0 0 4 1 】

ここで、一連の検査工程で生ずる廃液は、廃液タンク 9 3 0 に流入されてその内に留められ、補助廃液タンク 9 3 2 には、殆ど流入することがないか、或いは、僅かな廃液が流路 9 2 6 を介して流入する。しかも、供給孔 7 1 0、7 2 0、7 3 0、7 4 0 および空気抜き開口 7 1 6、7 2 6、7 3 6、7 4 6 は、サンプル溶液がサンプルシリンジ 7 0 2 に注入された後には、閉塞され、これら供給孔 7 1 0、7 2 0、7 3 0、7 4 0 および空気抜き開口 7 1 6、7 2 6、7 3 6、7 4 6 と補助廃液タンク 9 3 2 の排気孔 9 3 4 との間の送液系は、液密に維持されている。従って、一連の検査工程で送液系が加熱されたとしても、廃液が補助廃液タンク 9 3 2 の排気孔 9 3 4 から漏れ出るような事態を防止することができる。

10

【 0 0 4 2 】

これら廃液タンク 9 3 0、9 3 2 は、下部プレート 3 0 に形成された窪み 1 3 6、パッキン 4 0 の縦長貫通溝 1 4 6 および上部プレート 5 0 の裏面に形成した窪み 1 3 6 に対応する窪み(図示せず)で定められる縦長の空間として形成される。特に、廃液タンク 9 3 0 は、シリンジ 7 0 2、7 0 4、7 0 6 および 7 0 8 から押し出されたサンプル溶液、第 1 洗浄液、挿入剤および第 2 洗浄液の全てを受け入れることができる容積を有することが好ましい。

20

【 0 0 4 3 】

上述した送液系における流路 7 1 2、7 1 4、7 2 2、7 2 4、7 3 2、7 3 4、7 4 2、7 4 4、8 0 2、8 0 4、8 0 6、9 0 8、9 2 6 は、下部プレート 3 0 に形成された溝 1 3 2 をパッキン 4 0 で覆うことによって溝 1 3 2 とパッキン 4 0 の平坦な下面との間に定められている流路である。同様に、増幅流路 8 1 2、8 1 6 も下部プレート 3 0 に形成されたウェル 8 3 0 を有するメアンダー状の溝 1 3 2 をパッキン 4 0 で覆うことによって溝 1 3 2 とパッキン 4 0 の平坦な下面との間に定められている流路である。DNAチップ 6 の検出流路 1 0 0 は、ガラス製或いはシリコン製の平坦な基板に U 字状流路が電極配列で定められる。この基板上の U 字状流路がパッキン 4 0 に設けた U 字状の溝 1 1 1 に位置合わせされ、平坦な基板をパッキン 4 0 で覆うことによって検出流路 1 0 0 がパッキン 4 0 の U 字状の溝と基板の平坦な上面との間に定められる流路である。

30

【 0 0 4 4 】

DNAチップ 6 のポート 9 1 0 および 9 1 4 は、パッキン 4 0 に穿けられた貫通孔(符号 9 1 0 および 9 1 4 に相当する。)に対応している。また、流路 9 0 8 の出力ポート 9 1 2 および流路 9 2 6 の入力ポート 9 1 6 もパッキン 4 0 に穿けられた貫通孔(符号 9 1 2 および 9 1 6 に相当する。)に対応している。そして、出力ポート 9 1 2 およびポート 9 1 0 間の流路 9 2 2 並びに入力ポート 9 1 6 およびポート 9 1 4 間の流路 9 2 4 は、上部プレート 5 0 の下面に形成された溝(図示せず)をパッキン 4 0 で覆うことによって、この溝とパッキン 4 0 の平坦な上面との間に定められる。従って、DNAチップ 6 のポート 9 1 0 および 9 1 4 に至る流路は、DNAチップ 6 の上面側で連通される。DNAチップ 6 のポート 9 1 0 および 9 1 4 では、上部プレート 5 0 が下部プレート 3 0 に向けて押し付けられ、パッキン 4 0 で両者間が液密とされている。それ故、DNAチップ 6 が硬質の基板構造であっても、DNAチップ 6 がパッキン 4 0 に密着された状態に維持され、DNAチップ 6 の検出流路 1 0 0 が下部プレート 3 0 とパッキン 4 0 との間に形成される送液系流路に確実に連通される。DNAチップ 6 の検出流路 1 0 0 が加熱されても DNA チ

40

50

チップ6の検出流路100からサンプル溶液等が漏れ出すことが防止される。

【0045】

[DNAチップ]

DNAチップ6について、図3および図8を参照しながら説明する。図3に示すように、DNAチップ6は、パッキン40の背面の溝111によってガラス製或いはシリコン製の基板の平坦面上の流路形成部100Aを覆うように定められる検出流路100およびこの検出流路100の両側に配置された電極パッド領域110、112を有している。この検出流路100には、図9に示すように、一定間隔で作用電極940が設けられている。また、電極パッド領域110、112には、電極パッド942が配列され、この電極パッド942が夫々対応する作用電極940に電氣的に接続されている。また、検出流路100のU字形の頂部には、参照電極944および対向電極946、948が設けられ、夫々対応する電極パッド942に接続されている。図9においては、図を簡略化する目的から、電極パッド942と作用電極940、参照電極944および対向電極946、948との間の結線を省略している。

10

【0046】

作用電極940は、検出されるべき核酸の塩基配列に相補的な配列を含む核酸プローブ、例えば、SNP(1)~SNP(N)(一塩基多型:Single Nucleotide Polymorphism)を検出する為の核酸プローブが、電極、例えば、金電極に種類毎に固定されて構成されている。核酸プローブは、作用電極940毎に種類毎に複数本固定されている。加熱下において、サンプル溶液中に相補的な塩基配列(即ち、ターゲットDNA)があると、それは固定された核酸プローブに対してハイブリダイゼーション反応によって結合される。ハイブリダイゼーション反応によって結合されなかった未反応のサンプル溶液は、上述したように第2の洗浄液によって検出流路100から押し出されて除去され、作用電極940が第2の洗浄液で洗浄される。その後、挿入剤が検出流路100に供給されて第2の洗浄液が除去される。作用電極940が挿入剤中に浸漬された状態で、作用電極940および対向電極946、948間に一定の電圧が印加される。ここで、挿入剤は、作用電極940上にハイブリダイゼーション反応により生じた2本鎖部分を認識してそこに入り込み、電気化学的に活性化する物質を含む。電圧の印加に起因して、ハイブリダイゼーション反応により2本鎖となった核酸プローブの固定されている作用電極940からは、信号電流が検出される。この信号電流は、上述の図1に示す測定部12に含まれる電流プローブが電極パッド942に物理的に接触されて検出される。検出された電流は、増幅されて測定部12のバッファに格納され、外部のコンピュータ4で検出データとして出力される。

20

30

【0047】

ここで、参照電極944は、作用電極940および対向電極946、948間の印加電圧をモニタし、帰還回路を介して作用電極940および対向電極946、948間の印加電圧を一定にする作用を有している。

【0048】

(核酸検出力セットの上面構造)

再び図2を参照し、また、新たに図9を参照して核酸検出力セット10の上面構造について、より詳細に説明する。図9は、図2に示す核酸検出力セット10からカバープレート60が取り外された外観を示している。

40

【0049】

図2及び図3を参照して説明したように、核酸検出力セット10の後方領域には、核酸検出力セット10に嵌め込み固定されたカバープレート60が設けられ、このカバープレート60には、キャップ20が装着されている。このキャップ20は、矩形上面平坦部21及びこの上面平坦部21から核酸検出力セット10の後方側面に沿って延出する側部23を有するL字形に形成されている。また、キャップ20を開閉する為の軸部25が平坦部21の側部に設けられ、側部23には、下部プレート30の係合溝(図示せず)に係合固定される係合部27が設けられている。カバープレート60には、キャップ20の平坦部21を受容する切欠部160が形成され、また、キャップ20の軸部25を軸支するた

50

めの軸支孔（図示せず）が平坦部 2 1 の切欠部側面に形成されている。軸部 2 5 を支点としてキャップ 2 0 が閉じられると、キャップ 2 0 の矩形上面平坦部 2 1 がカバープレート 6 0 の上面に接続して略平坦な面を核酸検出力セット 1 0 に与えるようにキャップ 2 0 が核酸検出力セット 1 0 に嵌め込まれる。この嵌め込みに際しカバープレート 6 0 にキャップ 2 0 を押し付けると、キャップ 2 0 の係合部 2 7 が下部プレート 3 0 の係合溝（図示せず）に係合される。その結果、キャップ 2 0 が下部プレート 3 0 に取り外し不能に固定される。サンプル溶液がサンプル注入孔 7 1 0 を介してサンプルシリンジ 7 0 2 内に注入された後に、キャップ 2 0 が嵌め込み装着されると、キャップ 2 0 の下面でサンプル注入孔 7 1 0 及び空気抜き開口 7 1 6 が圧接変形されてサンプル注入孔 7 1 0 及び空気抜き開口 7 1 6 が閉塞される。従って、核酸検出力セット 1 0 は、液密に密閉され、サンプルの増幅或いはサンプルの電気化学反応の検出において、核酸検出力セット 1 0 が加熱されても核酸検出力セット 1 0 から外部にサンプルが漏れ出ることが防止される。

#### 【 0 0 5 0 】

このように、核酸検出力セット 1 0 にサンプルを充填する前においては、キャップ 2 0 は、軸部 2 5 でカバープレート 6 0 に軸支されたまま、カバープレート 6 0 に対して開放され、軸部 2 5 の周りに回動可能に維持された状態で取り付けられている。核酸検出力セット 1 0 にサンプルが充填された後においては、上述したように、キャップ 2 0 が核酸検出力セット 1 0 に取り外し不能に固定される。キャップ 2 0 の核酸検出力セット 1 0 への取り外し不能な固定は、ユーザに対して核酸検出力セット 1 0 へのサンプルの収納が成されていること明示することとなり、再度サンプルを誤って核酸検出力セット 1 0 へ注入するような事態を防止することができる。

#### 【 0 0 5 1 】

カバープレート 6 0 には、核酸検出力セット 1 0 の幅方向に沿って縦長溝 1 6 4 が並列して配置され、その内部には、シリンジ 7 0 2、7 0 4、7 0 6、7 0 8 が縦長溝 1 6 4 内に膨出するように設けられている。また、カバープレート 6 0 には、核酸検出力セット 1 0 の幅方向に沿って T 字形窪み 4 1、4 2、4 4、4 6 が設けられ、この窪み 4 1、4 2、4 4、4 6 の背後に常閉バルブ 7 1 8、7 2 8、7 3 8、7 4 8 の片持ちはり構造が設けられている。送液制御機構 1 6 のバルブロッドによってカバープレート 6 0 背面側からこの片持ちはり構造が開放操作されると、この窪み 4 1、4 2、4 4、4 6 の背後の常閉バルブ 7 1 8、7 2 8、7 3 8、7 4 8 が開放される。シリンジ 7 0 2、7 0 4、7 0 6、7 0 8 が配置される縦長溝 1 6 4 は、指が入り込まないような幅を有し、また、縦長溝 1 6 4 には、図 2 に示すように仕切り 1 6 5 が設けられて長手方向における指の進入を防止するようにしている。

#### 【 0 0 5 2 】

尚、図 2 に示す核酸検出力セット 1 0 は、カバープレート 6 0 が設けられた上部プレート 5 0 及び下部プレート 3 0 の幅方向の両側面に滑り止め用の凹凸溝 1 3 9 が設けられ、ユーザが確実に核酸検出力セット 1 0 を把持することを可能としている。

#### 【 0 0 5 3 】

図 2 に示す核酸検出力セット 1 0 のカバープレート 6 0 は、カバープレート 6 0 の上面がこの前方領域 1 5 2 に面一となるように上部プレート 5 0 に取り付け固定される。上部プレート 5 0 の前方領域 1 5 2 には、増幅部領域を固定する為に矩形状の窪み 5 1 が形成され、この窪み 5 0 の両側に常開バルブ 8 1 0、8 2 0 を操作するロッド穴 5 2、5 4 が設けられている。このロッド穴 5 2、5 4 に送液制御機構 1 6 のバルブロッドが挿入されて常開バルブ 8 1 0、8 2 0 にその先端が押し付けられることによって常開バルブ 8 1 0、8 2 0 が開放される。また、DNA チップ 6 の電極パッドが配列された電極パッド領域 1 1 0、1 1 2 に電流プローブを装着する為の縦長なプローブ孔 5 6、5 8 が上部プレート 5 0 の前方領域 1 5 2 に並列して形成されている。

#### 【 0 0 5 4 】

カバープレート 6 0 が取り外されて露出される、上部プレート 5 0 の後方領域 1 5 0 には、パッキン 4 0 に設けられた第 1 洗浄液供給孔 7 2 0、挿入剤供給孔 7 3 0、第 2 洗浄

液供給孔 740 の為の開口突起 141 の先端及び空気抜き開口 726、736、746 の為の開口突起 147 の先端が露出されている。核酸検出力セット 10 の製造工程では、図 9 に示すようなカバープレート 60 が取り外された状態で、第 1 洗浄液供給孔 720 を介して第 1 洗浄液が第 1 洗浄液シリンジ 704 に注入され、挿入剤供給孔 730 を介して挿入剤液が挿入剤シリンジ 706 に注入され、第 2 洗浄液供給孔 740 を介して第 2 洗浄液が第 2 洗浄液シリンジ 708 に注入される。その後、カバープレート 60 が上部プレート 50 の後方領域 150 に取り外し不能に取り付け固定される。この取り付け固定に際しては、カバープレート 60 の下面が開口突起 141 及び開口突起 147 に押し付けられ、開口突起 141 及び開口突起 147 がカバープレート 60 の下面に圧接される。従って、カバープレート 60 が上部プレート 50 に取り付けられると、第 1 洗浄液供給孔 720、挿入剤供給孔 730、第 2 洗浄液供給孔 740 口及び空気抜き開口 726、736、746 が閉塞される。

10

**【0055】**

尚、核酸検出力セット 10 の製造工程において、シリンジ 702、704、706、708 へのサンプル溶液、第 1 洗浄液、挿入剤液及び第 2 洗浄液に際しては、シリンジ 702、704、706、708 の膨出部 144 が押し潰される。その後、膨出部 144 が復帰する際にシリンジ 702、704、706、708 内に生ずる負圧が利用されてサンプル溶液、第 1 洗浄液、挿入剤液及び第 2 洗浄液がシリンジ 702、704、706、708 内に注入される。

20

**【0056】**

(常開バルブの構造)

増幅部 80 には、既に説明したように、増幅流路 812、816 の入力ポート側及び出力ポート側には、常開バルブ 810、820 が設けられている。この常開バルブ 810、820 は、図 10 及び図 11 に示すように上部プレート 50 のロッド穴 52、54 内に可撓性パッキン 40 の筒状部 55 として形成されている。パッキン 40 には、上部プレート 50 のロッド穴 52、54 に一致される窪み 57 が形成され、その窪み 57 内に筒状部 55 が配置されている。筒状部 55 とこの筒状部 55 が配置される下部プレート 30 の上面との間に常開バルブ 810、820 の為の空洞部(流路)が形成され、この空洞部は、流路 802 及び増幅流路 812 或いは増幅流路 816 及び流路 806 を連通している。この構造から明らかなように、筒状部 55 は、窪み 57 内にパッキン 40 と一体に形成されていることから、パッキン 40 の膜厚 T1 よりも十分薄く、より好ましくは、膜厚 T2 (T1 > T2) よりも薄く形成される。ここで、膜厚 T1 は、凸部領域及び凹部領域で形成されるパッキン 40 の凸部領域膜厚に相当し、膜厚 T2 は、凹部領域膜厚に相当している。従って、図 11 に示すように筒状部 55 の内部に設けた空洞部を外部から挿入されたロッド 59 で押し潰すことができ、筒状部 55 を押し潰すことで空洞部を閉塞することができる。空洞部を閉塞によって、流路 802 と増幅流路 812 との間の流路或いは増幅流路 816 と流路 806 との間の流路が遮断される。また、筒状部 55 が可撓性を有することから、増幅部 80 が加熱されてサンプル内のターゲット DNA が増幅された後に、ロッド 59 を退避することによって、押し潰された筒状部 55 を再びその内に空洞が形成させるような原形状の筒状部に戻すことができる。従って、この筒状部 55 内の空洞を介して流路 802 及び増幅流路 812 或いは増幅流路 816 及び流路 806 を連通させることができる。

30

40

**【0057】**

(常閉バルブ構造)

常閉バルブ 718、728、738、748 は、図 11 に示される常開バルブ 57 がカバープレート 60 の裏面に設けた突起部 43 によって閉塞されて構成されている。より詳細には、常閉バルブ 718、728、738、748 は、突起部 43 が上部プレート 50 に設けた貫通孔を介してパッキン 40 に設けた溝に進入され、この溝内の可撓性筒状部を押し潰して筒状部の流路を閉塞するように構成される。カバープレート 60 の裏面に設けた突起部 43 は、基部がカバープレート 60 に枢支固定され、基部から延びる舌片が可動

50

可能にカバープレート60に切欠支持された片持梁構造に形成される。常閉バルブ718、728、738、748の開放時には、片持梁構造の舌片がロッドで持ち上げられて突起部43が筒状部から取り除かれて筒状部に流路が確保されることによって開放される。

【0058】

(パッキンの構造)

図12を参照してパッキン40の構造を説明する。図12は、パッキン40の背面形状を示している。パッキン40の背面では、膨出部144が窪みとして示され、開口突起141、143、145、147に相当する箇所には、貫通孔141A、143A、145A、147Aが空けられている。また、パッキン40には、上部プレート50の下面に設けたスタッドピン158が挿入される挿通孔148が穿けられている。そして、パッキン40の背面は、流路系に対応して凹凸の領域を有する形状に形成されている。パッキン40の背面の凸部領域は、比較的厚い膜厚T1を有し、凸部領域間の凹部領域は、膜厚T1に比べて薄い膜厚T2を有している。具体的には、シリンジ702、704、706及び708を定める膨出部144の周囲を囲むように、厚い膜厚T1を有するフレーム部144Bがパッキン40の背面に形成されている。貫通孔141A、143A、145A、147Aの周囲も、膜厚T1を有するリング状突出部141B、143B、145B、147Bに形成されている。また、下部プレート30の窪み136と共にタンク930、932を定める縦長貫通溝146の周囲にも、厚い膜厚T1を有するフレーム部146Bが形成されている。更にまた、流路712、714、722、724、732、734、742、744、802、804、806、908、926を定める、下部プレート30の溝132が密着される帯状の領域712B、714B、722B、724B、732B、734B、742B、744B、722B、732B、742B、802B、804B、806B、908Bも、厚い膜厚T1を有するように形成されている。従って、下部プレート30が膜厚T1を有する領域に液密に密着され、送液系の液密な密閉を確実に確保することができる。

10

20

30

40

50

【0059】

増幅部80の増幅流路812、816に対応するパッキン40の矩形領域812B、814Bも、増幅部80の増幅流路812、816を覆うことができる矩形の平坦領域に形成され、この平坦領域も周辺領域の膜厚T2に比べて厚い膜厚T1を有している。従って、下部プレート30に形成された増幅部80の増幅流路812、816も下部プレート30が膜厚T1を有する領域に液密に密着され、増幅流路812、816の液密な密閉を確実に確保することができる。この液密な密閉は、増幅部80の加熱に対しても十分に耐えることができる。

【0060】

更にまた、DNAチップ6の検出流路100に相当するパッキン40の流路形成領域100Bには、互いに連結された一对のU状の貫通溝102が形成されている。このパッキン40の流路形成領域100Bの貫通溝102がDNAチップ6の検出流路100を形成するようにパッキン40がDNAチップ6の平坦な基板に密着される。ここで、作用電極940、参照電極944及び対向電極946、948は、溝102内に配置されるようにパッキン40がDNAチップ6に対して位置合わせされて両者が密着される。パッキン40の流路形成領域100Bは、同様にその周辺の領域の膜厚T2に比べて厚い膜厚T1を有している。従って、下部プレート30が膜厚T1を有するパッキン40の流路形成領域100Bに密着されると、DNAチップ6上に検出流路100を液密に形成することができる。

【0061】

また、上部プレート50がパッキン40を介して下部プレート30に圧着された際に、可撓性を有するパッキン40が変形されるが、その変形に伴う厚み変化は、凸部領域から凹部領域へのはみ出しによって吸収される。

【0062】

シリンジ702、704、706及び708を定めるフレーム部144Bは、上述した



ように厚い膜厚 T 1 を有しているが、より好ましくは、フレーム部 1 4 4 B 間の領域には、パッキン 4 0 を貫通するスリット 1 4 4 C が形成される。このスリット 1 4 4 C は、上部プレート 5 0 がパッキン 4 0 を介して下部プレート 3 0 に圧着された際の可撓性を有するパッキン 4 0 の変形を確実に許容し、パッキン 4 0 に生ずる歪みを除去し、下部プレート 3 0 とパッキン 4 0 との密着をより確実にすることができる。また、パッキン 4 0 の変形に伴う厚み変化を吸収するためにシリンジ 7 0 2、7 0 4、7 0 6 及び 7 0 8 の外周に設けられる膜厚 T 2 を有する領域（薄膜領域）は、必要に応じて切除され、除去されても良い。

#### 【 0 0 6 3 】

同様に増幅流路 8 1 2、8 1 6 に対応するパッキン 4 0 の領域 8 1 2 B、8 1 4 B 間及びその両側にもスリット或いは貫通孔 8 1 2 C、8 1 6 C が設けられることが好ましい。このスリット或いは貫通孔 8 1 2 C、8 1 6 C は、密着時におけるパッキン 4 0 に生ずる歪みを除去することができる。

10

#### 【 0 0 6 4 】

スタッドピン 1 5 8 が挿入される挿通孔 1 4 8 は、好ましくは、パッキン 4 0 の変形を吸収する為にスタッドピン 1 5 8 の径よりも大径に形成され、その周囲は、膜厚 T 2 を有する筒状に形成されている。スタッドピン 1 5 8 が熱カシメによって上部プレート 5 0 が下部プレート 3 0 に圧着された際に、挿通孔 1 4 8 の筒状部が変形されて挿通孔 1 4 8 内に入り込み、確実にスタッドピン 1 5 8 を保持し、上部プレート 5 0 を下部プレート 3 0 に確実に固定することができる。

20

#### 【 0 0 6 5 】

（核酸検出力セットの組み立て）

図 1 3、図 1 4 及び図 1 5 を参照して図 2 に示す核酸検出力セットの組み立て工程について説明する。

#### 【 0 0 6 6 】

始めに図 1 3 に示すように、上部プレート 5 0 の下面が上方に向けられて配置され、この上部プレート 5 0 の下面に取り付けられるパッキン 4 0 が用意される。上部プレート 5 0 の下面に設けたスタッドピン 1 5 8 がパッキン 4 0 に設けられた挿通孔 1 4 8 に挿入されて図 1 4 に示すように上部プレート 5 0 の下面にパッキン 4 0 が載置される。ここで、上部プレート 5 0 の外周に設けられたスタッドピン 1 5 6 は、図 1 4 に示すようにパッキン 4 0 の周囲に配置される。

30

#### 【 0 0 6 7 】

次に、図 1 4 に示す上部プレート 5 0 とパッキン 4 0 の組み立て体が裏返されて、図 1 5 に示すように、DNAチップ 6 が載置された下部プレート 3 0 の上面上にパッキン 4 0 及び上部プレート 5 0 が載置される。組み立て体のスタッドピン 1 5 6、1 5 8 が下部プレート 3 0 のスタッド孔 1 3 8 に挿通される。その後、スタッドピン 1 5 6、1 5 8 の先端を下部プレート 3 0 に熱カシメすることにより上部プレート 5 0、パッキン 4 0 及び下部プレート 3 0 が一体化される。

#### 【 0 0 6 8 】

（検査装置）

図 1 6 は、図 2 に示される核酸検出力セット 1 0 が装着される検査装置の内部構造を示している。この検査装置内には、装着された核酸検出力セット 1 0 の背面側に、増幅部 8 0 を加熱する為のヒータ 8 5 0 及び DNAチップ 6 の検出流路 1 0 0 を反応温度に維持する為のペルチェ素子 8 5 2 が夫々リフト機構 8 5 4、8 5 6 によって矢印で示すように上下動可能に設けられている。ヒータ 8 5 0 及びペルチェ素子 8 5 2 並びにリフト機構 8 5 4、8 5 6 は、図 1 に示す温度制御機構 1 4 を構成している。

40

#### 【 0 0 6 9 】

また、核酸検出力セット 1 0 の上面側に、DNAチップ 6 の電極パッド 1 1 0、1 1 2 に電氣的に接続されて検出電流を取り出す電流プローブ 9 6 0 が上下動可能に設けられている。この電流プローブ 9 6 0 は、信号処理の為にプロセッサを含む回路基板 9 6 2 に電

50

氣的に接続され、図 1 に示す測定部 1 2 を構成している。

【 0 0 7 0 】

更に、核酸検出力セット 1 0 の上面側には、シリンジ 7 0 2、7 0 4、7 0 6、7 0 8 からサンプル溶液、洗浄液或いは挿入剤液を送り出すためのシリンジロッド 7 5 0 が設けられ、また、常開バルブ 8 1 0、8 2 0 を閉じる為の常開バルブロッド 5 9 が設けられている。核酸検出力セット 1 0 の下面側には、常閉バルブ 7 1 8、7 2 8、7 3 8 および 7 4 8 を開放する為の常閉バルブロッド 7 5 2 が設けられている。これらシリンジロッド 7 5 0、常開バルブロッド 5 9 及び常閉バルブロッド 7 5 2 は、送液制御機構 1 6 を構成している。

【 0 0 7 1 】

これら測定部 1 2、温度制御機構 1 4 及び送液制御機構 1 6 を構成する各部分は、制御部 1 8 に格納されたプログラムによって制御されて図 1 7 に示されるサンプルの電気化学的な検査が実行される。

【 0 0 7 2 】

( サンプルの電気化学的検査 )

図 1 7 に示されるフローチャート及び図 1 8 から図 2 1 に示される送液動作を参照して、図 1 に示される核酸検査装置におけるサンプルの電気化学的検査を説明する。

【 0 0 7 3 】

核酸検出力セット 1 0 の製造時に、第 1 洗浄液シリンジ 7 0 4 に第 1 洗浄液が充填され、挿入剤シリンジ 7 0 6 に挿入剤液が充填され、第 2 洗浄液シリンジ 7 0 8 に第 2 洗浄液が充填されて核酸検出力セット 1 0 が用意される。その後、ユーザ(オペレータ)がサンプル溶液をサンプルシリンジ 7 0 2 に注入する。その後、核酸検出力セット 1 0 が核酸検査装置 8 に装着されて検査が開始される(ステップ S 1 0)。サンプル溶液のサンプルシリンジ 7 0 2 への注入に際しては、ユーザ(オペレータ)が核酸検出力セット 1 0 を把持し、マイクロシリンジや医療用シリンジ等を利用してサンプル注入孔 7 1 0 にサンプル溶液が注入される。サンプルシリンジ 7 0 2 へのサンプル溶液の注入が完了すると、核酸検出力セット 1 0 にキャップ 2 0 が取り付けられる。キャップ 2 0 は、核酸検出力セット 1 0 に取り外し不能に取り付けることによりサンプル注入孔 7 1 0 及び空気抜き開口 7 1 6 が閉塞される。

【 0 0 7 4 】

核酸検出力セット 1 0 が検査装置 8 に装着されると、電流プローブ 9 6 0 が核酸検出力セット 1 0 に向けて降下され、DNA チップ 6 の電極パッド領域 1 1 0、1 1 2 内の電極パッド 9 4 2 に電氣的に接触され、検出流路 1 0 0 における反応電流の検出が可能になる。

【 0 0 7 5 】

検査が開始されると、始めに、常閉バルブロッド 7 5 2 がサンプルシリンジ 7 0 2 に連通されている常閉バルブ 7 1 8 に押し付けられ、この常閉バルブ 7 1 8 が開放される。その後、サンプルシリンジ 7 0 2 がシリンジロッド 7 5 0 で押し潰され、その内部のサンプル溶液が図 1 8 に示されるように、流路 8 0 2 を介して増幅流路 8 1 2、8 1 6 に供給される(ステップ S 1 2)。増幅流路 8 1 2、8 1 6 がサンプル溶液で満たされると、常開バルブロッド 5 9 が常開バルブ 8 1 0、8 2 0 を押し潰してこのロット孔 5 2、5 4 を閉鎖する。また、ヒータ 8 5 0 が核酸検出力セット 1 0 の増幅部 8 0 に押し付けられて増幅部 8 0 の増幅流路 8 1 2、8 1 6 がヒータによって加熱され、一定温度に維持される。従って、閉塞された増幅流路 8 1 2、8 1 6 内で、サンプル溶液に含まれる複数種類のターゲット DNA は、増幅流路 8 1 2、8 1 6 の壁面から遊離した対応する複数種類のプライマーセットによってマルチ増幅される(ステップ S 1 4)。

【 0 0 7 6 】

次に、常開バルブロッド 7 5 2 が常開バルブ 8 1 0、8 2 0 から離れて元の位置に戻るにより、この常開バルブ 8 1 0、8 2 0 が再び開放される。つづいて、常閉バルブロッド 7 5 2 が第 1 洗浄液シリンジ 7 0 4 に連通される常閉バルブ 7 2 8 に押し付けられ、

10

20

30

40

50

この常閉バルブ728が開放される。その後、第1洗浄液シリンジ704がシリンジロッド750で押し潰されてその内部の第1洗浄液が図19に示されるように、流路802を介して増幅流路812、816に供給される。このとき、増幅流路812、816内の増幅産物を含むサンプル溶液は、流路806、908、922を介して検出部90の検出流路100に供給される(ステップS16)。ここで、第1洗浄液が流路722内の空気を押し出して増幅産物を含むサンプル溶液を増幅流路812、816から検出流路100に送液している。従って、増幅産物を含むサンプル溶液と第1洗浄液とは、空気層を介して接することとなり、互いに混じり合うことなく、流路802、増幅流路812、816内を送液される。

#### 【0077】

増幅産物を含むサンプル溶液が検出流路100に送液されると、核酸検査装置8のペルチェ素子852が核酸検出力セット10に向けて上昇されて検出部90に接触される。そして、ペルチェ素子852によって検出流路100がハイブリダイゼーション反応に最適な温度に制御される。検出流路100内では、サンプル溶液中の増幅産物に含まれるターゲットDNAが核酸プローブとハイブリダイズにより結合する(ステップS18)。その後、常閉バルブロッド752が第2洗浄液シリンジ708に連通されている常閉バルブ748に押し付けられ、この常閉バルブ748が開放される。その後、第2洗浄液シリンジ708がシリンジロッド750で押し潰され、その内部の第2洗浄液が図20に示されるように、流路804、908、922を介して検出流路100に供給される(ステップS20)。従って、検出流路100内のハイブリダイズされない未反応のDNAを含むサンプル溶液は、検出流路100から流路924、926を介して廃液タンク930に送液される。ここで、ペルチェ素子852によって検出流路100が洗浄に最適な温度に制御され、検出流路100内が洗浄される(ステップS22)。尚、第2洗浄液が流路804に供給されると、第2洗浄液が空気層を介してサンプル溶液を押し出すこととなる。ここで、流路804と流路806とが流路908で連通されているが、流路804及び流路908に送液圧力が空気層を介して付加され、流路806には、逆送圧力が空気層を介して付加される。従って、第1洗浄液が第2洗浄液中に混じることがなく、第2洗浄液が検出流路100に供給され、サンプル溶液は、検出流路100から廃液タンク930に送液される。

#### 【0078】

洗浄が完了すると、常閉バルブロッド752が挿入剤シリンジ706に連通される常閉バルブ738に押し付けられ、この常閉バルブ738が開放される。その後、挿入剤シリンジ706がシリンジロッド750で押し潰され、その内部の挿入剤液が図21に示されるように、流路804、908、922を介して検出流路100に供給される(ステップS24)。ここで、流路804及び流路908に送液圧力が空気層を介して付加され、流路806には、逆送圧力が空気層を介して付加される。従って、第1洗浄液が挿入剤液中に混じることがなく、挿入剤液が検出流路100に供給される。また、検出流路100内の第2洗浄液は、検出流路100から流路924、926を介して廃液タンク930に送液される。

#### 【0079】

挿入剤液の検出流路100への供給後、ペルチェ素子852によって検出流路100が挿入剤反応に最適な温度に制御され、検出流路100内で挿入剤反応が生起される(ステップS26)。ここで挿入剤反応においては、例えば、挿入剤により二本鎖部分が認識され、認識された二本鎖部分に挿入剤が入り込み、電気化学的に活性化され、電気信号が発生する。この挿入剤反応は、電圧の印加の下でDNAチップ6の電極パッド領域110、112内の電極パッド942を介して電流プローブ960で検出される(ステップS28)。電流プローブ960で検出された測定電流は、回路基板962のプロセッサで処理されて測定データとしてコンピュータ4に送られ、解析される。

#### 【0080】

以上のように、実施の形態によれば、高集積化され、サンプルの増幅からサンプルの電

10

20

30

40

50

気化学反応の検出までを自動化されている核酸検査装置に利用可能な核酸検出力セットを提供することができる。

【符号の説明】

【0081】

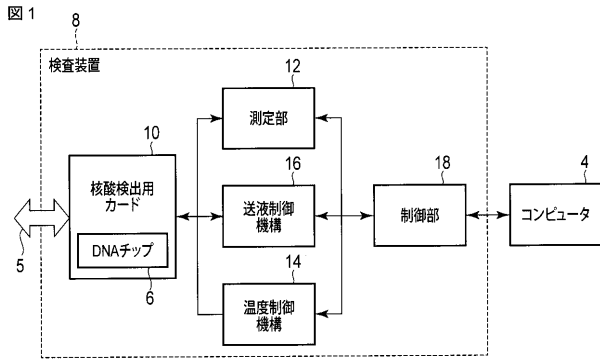
4 ... コンピュータ、6 ... DNAチップ、8 ... 核酸検査装置、10 ... 核酸検出力セット、12 ... 測定部、14 ... 温度制御機構、16 ... 送液制御機構、18 ... 装置制御部、20 ... キャップ、21 ... 矩形上面平坦部、23 ... 側部、22 ... 切欠部、25 ... 軸部、27 ... 係合部、30 ... 下部プレート、40 ... パッキン、50 ... 上部プレート、51 ... 窪み、52、54 ... ロッド孔、55 ... 筒状部、57 ... 窪み、56、58 ... プローブ孔、59 ... ロッド、60 ... カバープレート、70 ... シリンジ部、80 ... 増幅部、90 ... 検出部、100 ... 検出流路、100B ... 流路形成領域、110、112 ... 電極パッド領域、130 ... チップ用窪み、131 ... 係合孔、132 ... 溝、134 ... シリンジ用窪み、136 ... タンク用窪み、138 ... スタッド孔、139 ... 凹凸溝、144 ... 膨出部、144C ... スリット、141、143、145、147 ... 開口突起、141A、143A、145A、147A ... 貫通突起、142 ... 送液流路用貫通孔、144B、146B ... フレーム部、146、149 ... 縦長貫通溝、148 ... 挿通孔、150 ... 前方領域、151、153、155、157 ... 貫通孔、152 ... 前方領域、155 ... スタッドピン、154、159 ... 縦長貫通溝、156、158 ... スタッドピン、169 ... ステップ、160 ... 切欠部、162 ... 係合突起、164 ... 縦長溝、166 ... 挿通孔、702 ... サンプルシリンジ、704 ... 第1洗浄液シリンジ、706 ... 挿入剤シリンジ、708 ... 第2洗浄液シリンジ、710 ... サンプル注入孔、720 ... 第1洗浄液供給孔、730 ... 挿入剤供給孔、740 ... 第2洗浄液供給孔、712、714、722、724、732、734、742、744 ... 流路、718、728、738、748 ... 常閉バルブ、750 ... シリンジロッド、752 ... 常閉バルブロッド、716、726、736、746 ... 空気抜き開口、802、804、806 ... 流路、810、820 ... 常開バルブ、812、816 ... 増幅流路、830 ... ウェル、832 ... プライマーセット、902 ... 流路、910、912 ... 入力ポート、914、916 ... 出力ポート、908、922、924、926、928 ... 流路、712B、714B、722B、724B、732B、734B、742B、744B、722B、732B、742B、802B、804B、806B、908B ... 帯状領域、812B、814B ... 矩形領域、812C、816C ... 貫通孔、850 ... ヒータ、852 ... ペルチェ素子、854、856 ... リフト機構、930 ... 廃液タンク、932 ... 補助廃液タンク、940 ... 作用電極、944 ... 参照電極、946、948 ... 対向電極、960 ... 電流プローブ、962 ... 回路基板

10

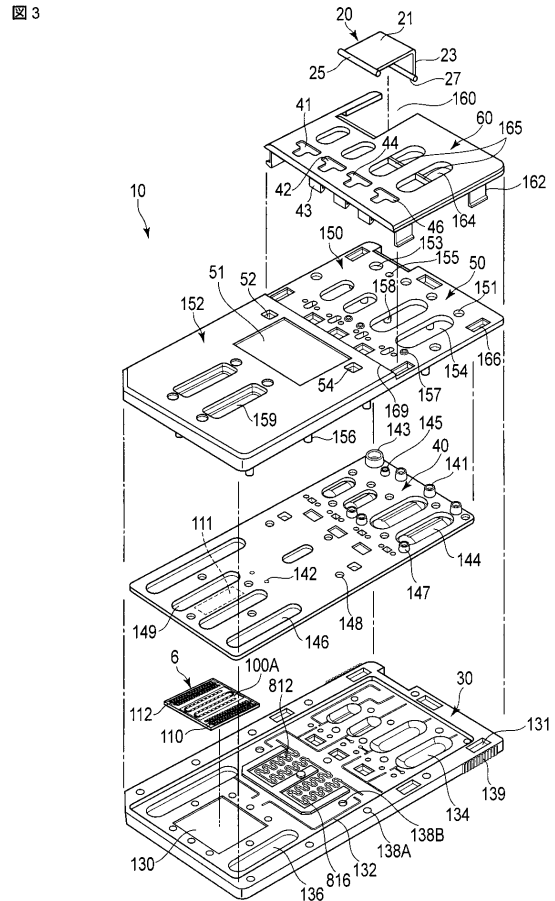
20

30

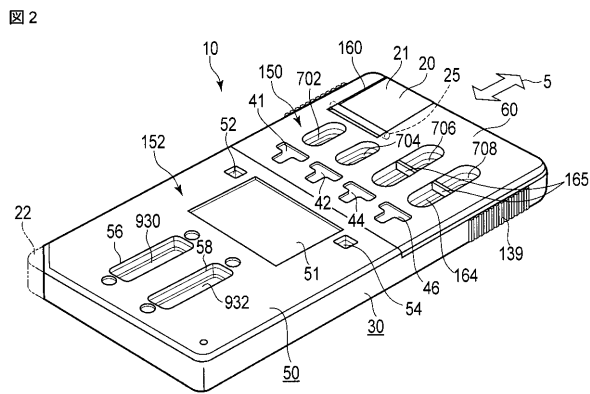
【 図 1 】



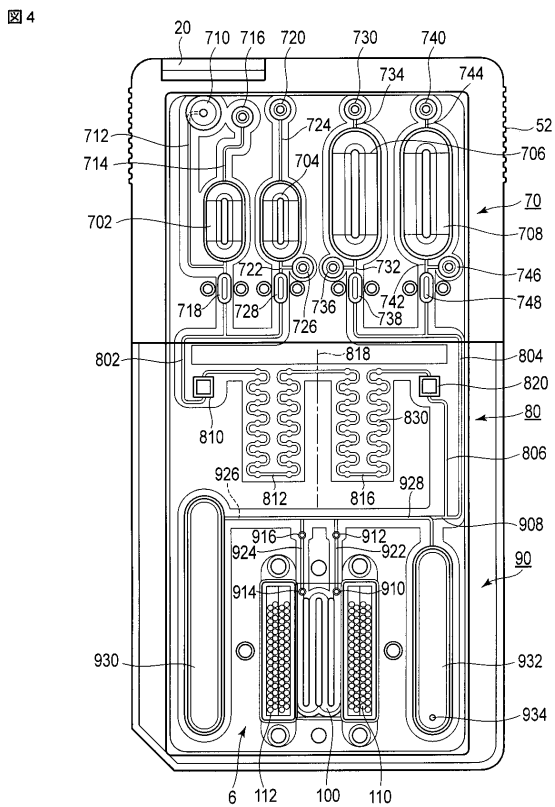
【 図 3 】



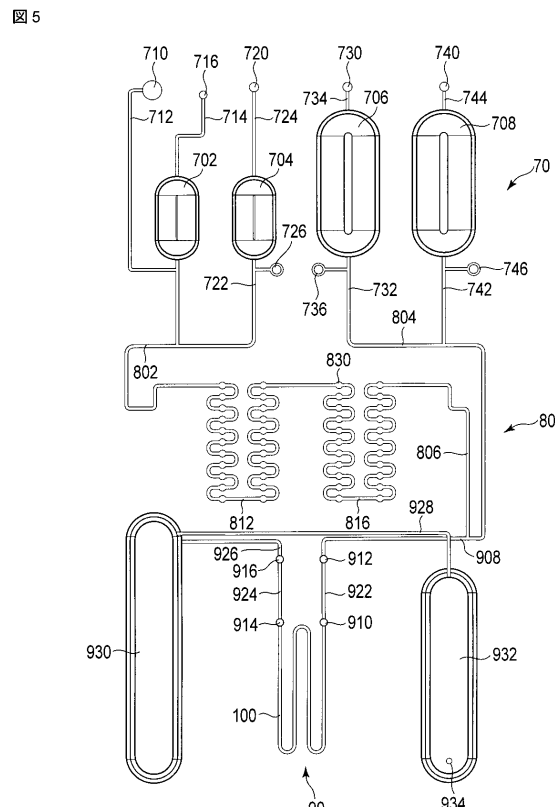
【 図 2 】



【 図 4 】

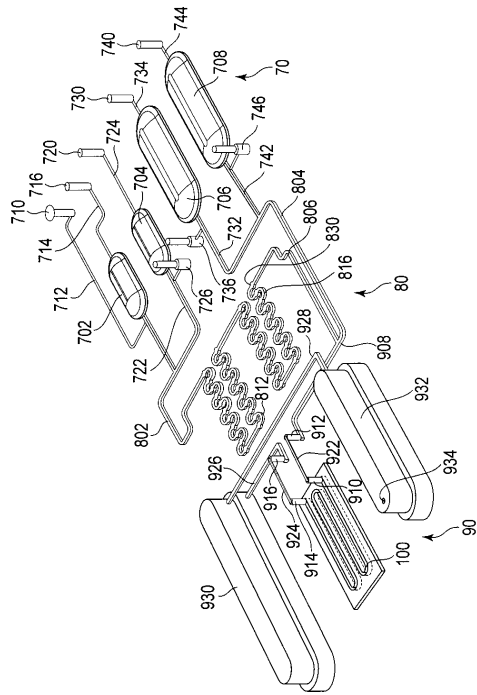


【 図 5 】



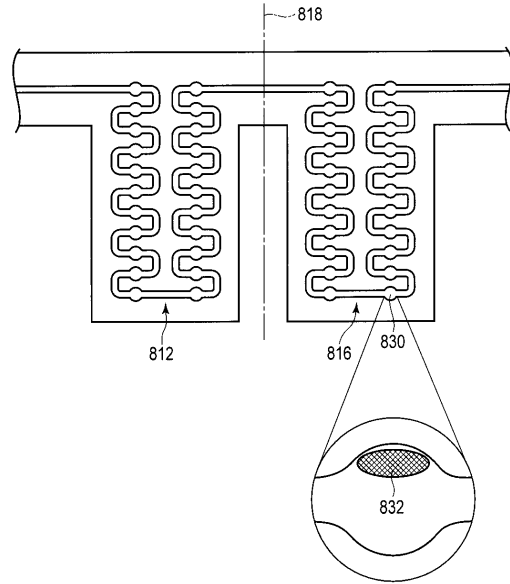
【 図 6 】

図 6



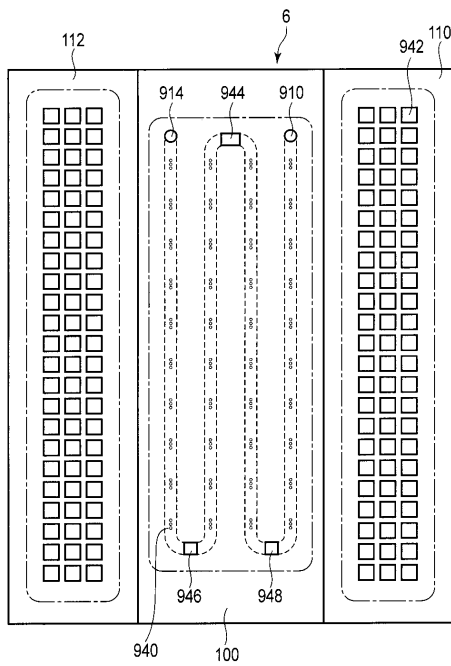
【 図 7 】

図 7



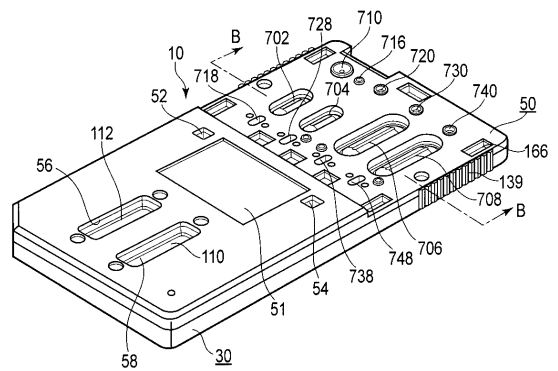
【 図 8 】

図 8



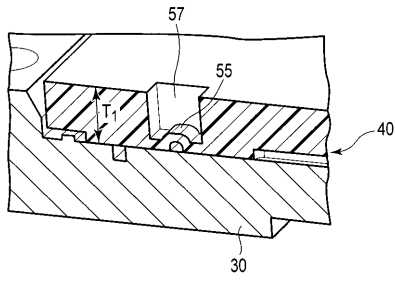
【 図 9 】

図 9



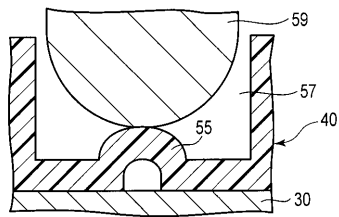
【図 10】

図 10



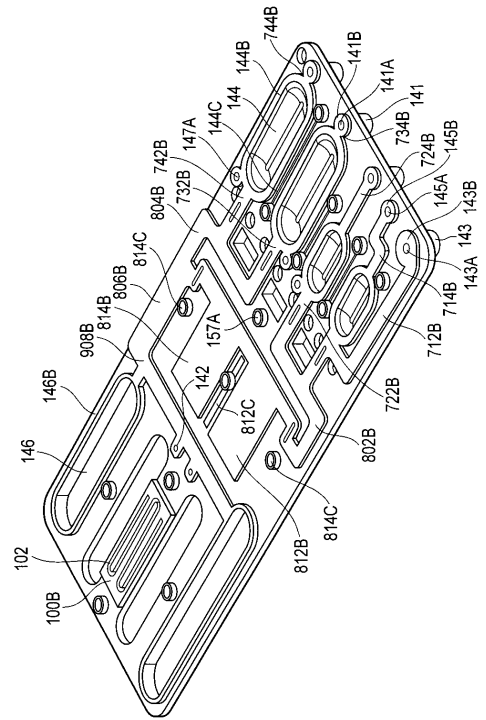
【図 11】

図 11



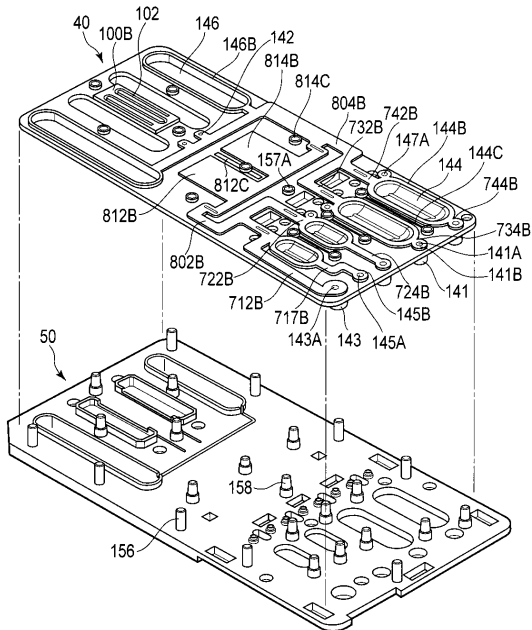
【図 12】

図 12



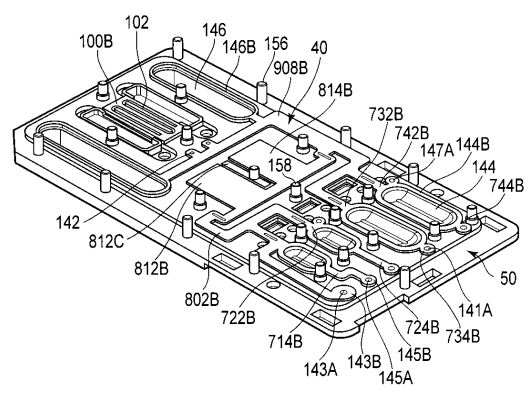
【図 13】

図 13



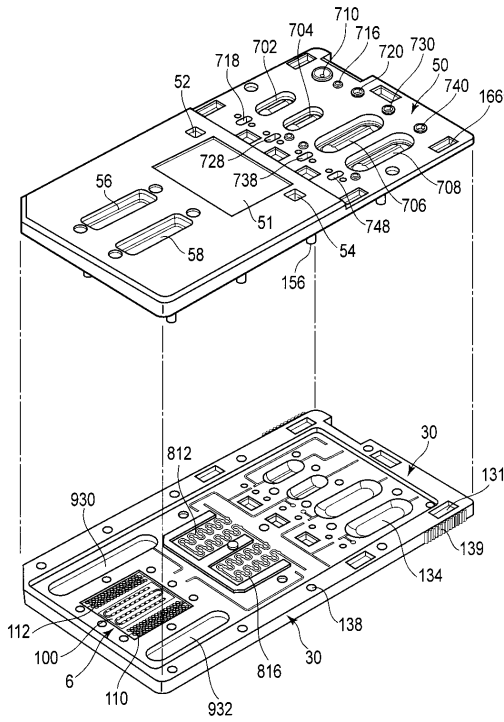
【図 14】

図 14



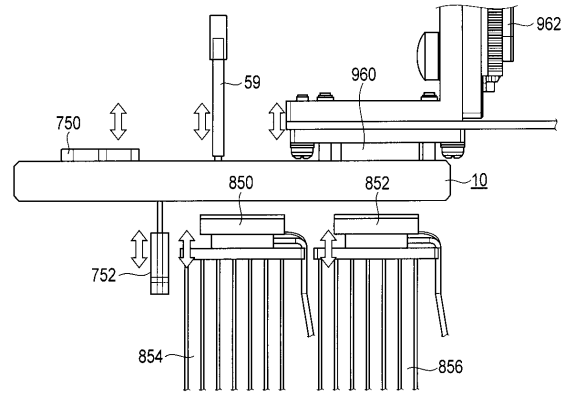
【図 15】

図 15



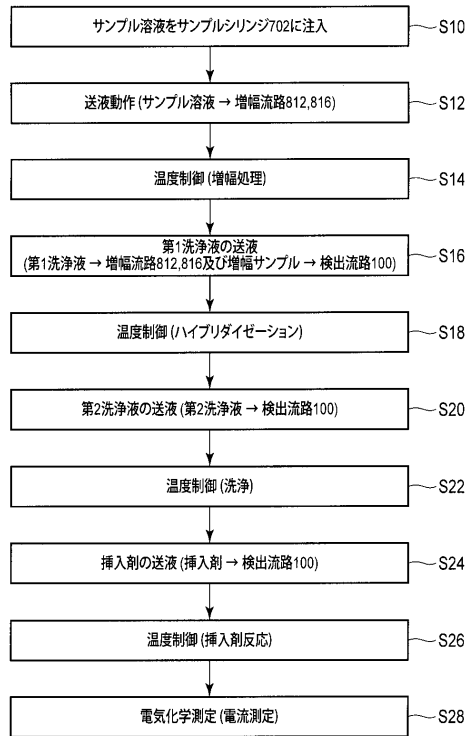
【図 16】

図 16



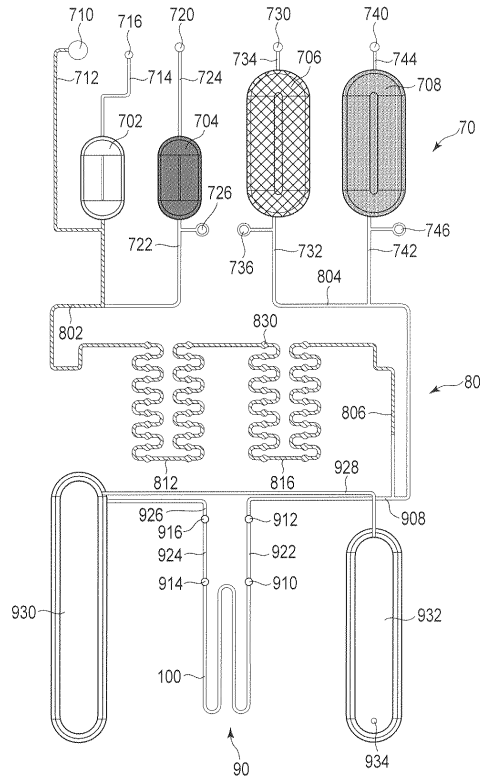
【図 17】

図 17



【図 18】

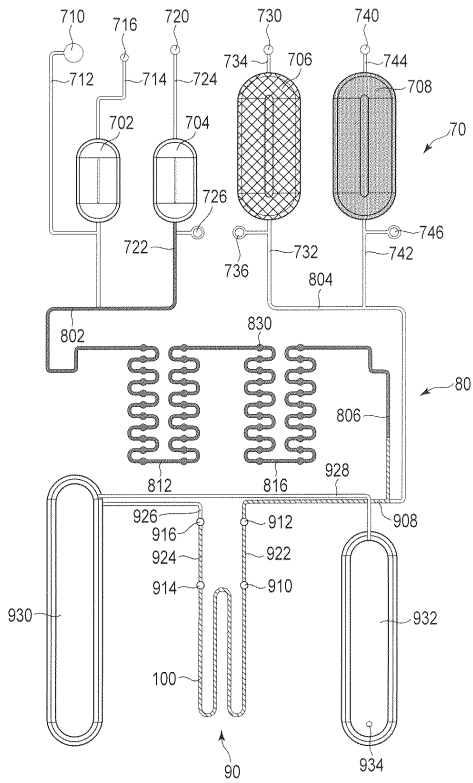
図 18





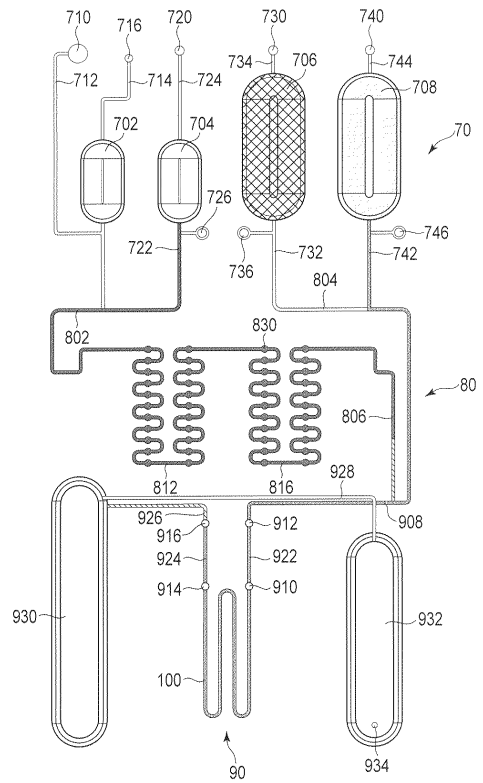
【 図 19 】

図 19



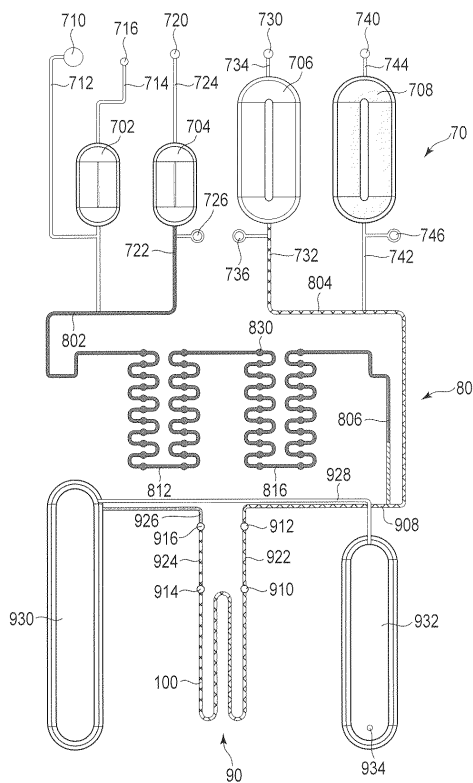
【 図 20 】

図 20



【 図 21 】

図 21



## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
<b>C 1 2 M 1/34 (2006.01)</b>	C 1 2 M 1/00	A
<b>C 1 2 Q 1/68 (2006.01)</b>	C 1 2 M 1/34	B
C 1 2 N 15/09 (2006.01)	C 1 2 Q 1/68	A
	C 1 2 N 15/00	A
	C 1 2 N 15/00	F

Fターム(参考) 4B024 AA11 CA01 CA20  
4B029 AA07 AA23 BB20 CC01 FA12  
4B063 QA01 QA18 QQ42 QR08 QR62 QS25 QX04