

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6138173号

(P6138173)

(45) 発行日 平成29年5月31日 (2017.5.31)

(24) 登録日 平成29年5月12日 (2017.5.12)

(51) Int. Cl.	F I
GO 1 N 35/00 (2006.01)	GO 1 N 35/00 B
GO 1 N 35/02 (2006.01)	GO 1 N 35/02 D
GO 1 N 1/28 (2006.01)	GO 1 N 1/28 K
GO 1 N 1/38 (2006.01)	GO 1 N 1/28 Y

請求項の数 26 (全 15 頁)

(21) 出願番号	特願2014-561131 (P2014-561131)	(73) 特許権者	514191140
(86) (22) 出願日	平成25年3月8日 (2013.3.8)		ライカ バイオシステムズ リッチモンド
(65) 公表番号	特表2015-509610 (P2015-509610A)		インコーポレイテッド
(43) 公表日	平成27年3月30日 (2015.3.30)		LEICA BIOSYSTEMS RI
(86) 国際出願番号	PCT/US2013/029747		CHMOND, INC.
(87) 国際公開番号	W02013/134583		アメリカ合衆国 イリノイ リッチモンド
(87) 国際公開日	平成25年9月12日 (2013.9.12)		ルート12 5205
審査請求日	平成28年2月22日 (2016.2.22)		5205 Route 12, Rich
(31) 優先権主張番号	61/608,762		mond, Illinois 6007
(32) 優先日	平成24年3月9日 (2012.3.9)		1, United States of
(33) 優先権主張国	米国 (US)		America
		(74) 代理人	100087642
			弁理士 古谷 聡
		(74) 代理人	100082946
			弁理士 大西 昭広

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 実験室試料処理システムにおける動流体内の温度を制御するための方法及び装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ハウジングであって、物体を受容するよう構成された該ハウジング内のウェルと、該ウェルに対する流体のアクセスを提供するよう構成された該ハウジング内の少なくとも1つの流体ポートとを有する、ハウジングと、

前記ウェル内の流体と熱交換可能な状態にある熱素子と、

前記ハウジングを揺動させて前記ウェル内の前記流体の流れを生じさせるよう該ハウジングの少なくとも一部に結合された攪拌システムと、

前記ハウジングが前記攪拌システムにより揺動される際に前記ウェル内の前記流体により覆われ及び覆われない位置で該ウェル内に配設された温度センサと、

前記熱素子、前記温度センサ、及び前記攪拌システムと通信可能な状態にあるコントローラであって、該温度センサが前記流体により覆われているときに前記温度センサからの温度の測定値に基づいて前記熱素子を制御するよう動作する、コントローラとを備えている、温度制御装置。

【請求項 2】

前記熱素子が、前記ウェルの一部を形成する前記ハウジングの一表面からなる、請求項1に記載の装置。

【請求項 3】

前記熱素子が、前記ハウジングの一表面と熱的に結合されている、請求項1に記載の装置。

10

20

【請求項 4】

前記熱素子が、前記ウェルの床と熱的に結合されている、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 5】

前記熱素子が、前記ハウジングの一表面と熱的に結合されたペルチェ素子からなる、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 6】

前記熱素子が、ペルチェ素子、エッチ箔 (etched foil) ヒータ、巻線ヒータ、厚膜ヒータ、又は薄膜ヒータからなる、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 7】

前記熱素子が、前記ハウジングの熱伝導性の壁からなる、請求項 1 に記載の装置。

10

【請求項 8】

前記温度センサが、前記ウェルの床にあるアパーチャを通して延びるプローブからなる、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 9】

前記温度センサが、サーミスタ、抵抗温度素子、又は熱電対からなる、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 10】

前記コントローラが、前記温度センサから温度データを受信し、ピーク温度を決定し、及び最も最近のピーク温度に対応して温度出力を提供するように前記熱素子を制御するよう動作する、請求項 1 に記載の装置。

20

【請求項 11】

前記コントローラが更に、前記ウェル内の前記流体の周期的な揺動を生じさせるように前記攪拌システムを制御するよう動作する、請求項 10 に記載の装置。

【請求項 12】

前記ハウジングに対して移動させるように前記ウェル内で前記物体を保持する保持装置を更に含む、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 13】

前記保持装置が、実質的に開口した底部領域を画定するフレームからなるスライド保持手段からなり、該フレームが、顕微鏡スライドの両端を支持するよう構成されたリップを含み、前記物体が、前記フレームの前記開口した底部領域を介して前記ウェル内の前記流体と接触することが可能な前記顕微鏡スライド上の生物試料からなる、請求項 12 に記載の装置。

30

【請求項 14】

前記保持装置が、該保持装置の中間点に配置されると共に、前記ハウジングの前記ウェルの対向する側壁における相補的な凹部内に係合するよう構成された、回動ピンを含み、該回動ピンが、前記ハウジングに対する前記保持装置の回動運動を可能にするよう構成されている、請求項 12 に記載の装置。

【請求項 15】

前記ハウジング内に複数のウェルを含み、その各ウェルが 1 つの物体を受容するよう構成されている、請求項 1 に記載の装置。

40

【請求項 16】

請求項 1 に記載の温度制御装置と、

前記ウェルへ流体を供給するよう構成された入力流体コントローラと前記ウェルから流体を流出させるよう構成された出力流体コントローラとからなる流体工学系とを備えている、生物試料からなる物体について実験室プロトコルを実行するための解析システム。

【請求項 17】

前記入力流体コントローラが、前記少なくとも 1 つの流体ポートと流体的に連絡している、請求項 16 に記載の解析システム。

【請求項 18】

50

前記出力流体コントローラが、前記少なくとも 1 つの流体ポートと流体的に連絡している、請求項 16 に記載の解析システム。

【請求項 19】

前記コントローラが前記流体工学系と通信可能な状態にある、請求項 16 に記載の解析システム。

【請求項 20】

請求項 1 に記載の温度制御装置を配設し、
生物試料を前記ウェル内に配置し、
該生物試料と接触した状態で前記ウェル内に流体を導入し、
前記攪拌システムを使用して前記ハウジングを揺動させて、前記温度センサが前記流体により周期的に覆われ及び覆われなくなるように前記ウェル内の前記流体の流れを生じさせ、

10

前記温度センサで前記ウェル内の前記流体の温度を検知し、
前記コントローラを使用して、前記温度センサが前記流体により覆われているときに該温度センサからの温度データに基づいて前記熱素子を制御することからなる、実験室プロトコルを実行するための解析システムにおける温度を制御するための方法。

【請求項 21】

前記温度データにおける最も最近のピーク温度に対応して温度出力を提供するように前記コントローラにより前記熱素子が制御される、請求項 20 に記載の方法。

20

【請求項 22】

前記温度センサが前記流体により覆われるときに対応して温度出力を提供するように前記コントローラにより前記熱素子が制御される、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 23】

生物試料を収容するためのウェルを有するハウジングを配設し、
前記ウェル内に生物試料を配置し、
前記生物試料と接触した状態で前記ウェル内に流体を導入し、
所定のプロトコルに従って前記ウェル内の前記流体を加熱し、
前記ハウジングを揺動させて前記ウェル内の前記流体の流れを生じさせ、
前記生物試料から離れた位置であって前記ハウジングが揺動する際に前記ウェル内の前記流体により周期的に覆われ及び覆われない位置で前記ウェル内の前記流体の温度を検知し、

30

前記生物試料から離れた前記位置が前記流体により覆われているときに該生物試料から離れた該位置からの温度データに基づいて前記流体を加熱することにより前記ウェル内の前記生物試料の加熱を制御することからなる、実験室プロトコルを実行するための解析システムにおける温度を制御するための方法。

【請求項 24】

前記ウェル内の前記流体により温度センサが周期的に覆われ及び覆われなくなるように前記ハウジングを揺動させることを更に含み、該温度センサが前記流体で覆われた際に検知された温度が前記温度データのピーク温度に対応する、請求項 23 に記載の方法。

40

【請求項 25】

前記温度データの最も最近のピーク温度に対応して前記流体に対する温度出力を提供するように前記加熱を制御することを更に含む、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 26】

前記温度センサが前記ウェル内の前記流体により覆われたときに対応して前記流体に対する温度出力を提供するよう前記加熱を制御することを更に含む、請求項 24 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

50

【 0 0 0 1 】

今日、科学的な作業場では、多種多様な試料のテストに使用できる多数の分析方法及びツールが存在する。実験室プロトコルシステムの中には、科学及び生化学的な反応の温度を精確に制御するための加熱及び/又は冷却能力を有する流体浴を使用するものがある。例えば、物体上で浴内の伝熱流体を循環させることが知られており、その結果として、加熱及び冷却要素と物体との間で該流体を介して熱が伝達されることになる。システムによっては、該流体は物体と直接反応する。例えば、生物試料がガラス製の顕微鏡スライド上に取り付けられるという特定の場合、該スライドは、試料処理機能を有する試薬であり且つ熱伝導剤である流体内に浸される。

【 0 0 0 2 】

例示的な実験室システムは、「Analytical System for Performing Laboratory Protocols and Associated Methods」と題するWO2011/139888、及び「Modular System for Performing Laboratory Protocols and Associated Methods」と題する米国特許第2010-0113288号公報に開示されている。

【 発明の概要 】

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 0 3 】

流体内に浸される生物試料等の物体について実験室プロトコルを実行するための分析システムのための温度制御装置及び方法が提供される。生物試料の温度は、該試料から離れた場所での動流体内の温度測定との相関関係により精確に制御することができる。

【 0 0 0 4 】

一実施形態では、装置は、所定の試料処理に従って生物試料を受容するよう構成されたハウジング内のウェルを含む。該ウェル内の伝熱流体と熱交換可能な状態で熱素子が提供される。該ウェル内の流体の揺動によって覆われ又は暴露される位置で該ウェル内に温度センサが配設される。該装置は、ハウジングを移動させるための攪拌システムを含み、これにより、該ハウジングに対する該流体の運動が生じる。試料は、ハウジングに対して運動して流体と実質的に接触した状態を維持するように該ハウジング内の回動可能な保持装置内に懸架される。前記熱素子、前記温度センサ、及び前記攪拌システムと通信可能な状態にあるコントローラは、温度センサが流体により覆われ又は暴露される際の温度センサからの温度データ（例えば、ピーク温度データ）に関係して前記熱素子を制御するよう動作する。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 0 5 】

【 図 1 】 本発明による実験室プロトコルを実行するための分析システムの一実施形態の概略図である。

【 図 2 】 ハウジング及び生物試料を含むスライドを保持するための装置を有する試料処理モジュールの斜視図である。

【 図 3 】 図 2 の III-III 断面図である。

【 図 4 】 図 2 のモジュールのハウジングの斜視図である。

【 図 5 】 図 2 のスライドを保持するための装置の斜視図である。

【 図 6 】 複数の試料処理モジュールを有する分析システムの攪拌システムの斜視図である。

。

【 図 7 】 本発明の方法の動作の一例を示すグラフである。

【 図 8 】 本発明の方法を更に示すグラフである。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 0 6 】

本発明は、添付図面と併せて以下の詳細な説明を参照することにより一層完全に理解されよう。

【 0 0 0 7 】

実験室プロトコルシステムは、科学及び生化学的な反応の温度を精確に制御するための

10

20

30

40

50

加熱及び／又は冷却能力を有する流体浴を使用する。典型的には、浴内の伝熱流体が、高速乱流を生成するポンプにより循環され、その結果として、加熱及び冷却素子から、加熱又は冷却が行われるべき物体への、効率的な伝熱が生じる。システムによっては、該物体が流体に曝され、該流体が該物体と直接反応する。例えば、生物試料がガラス製の顕微鏡スライド上に取り付けられるという特定の場合、該スライドが浸されることになる流体は、試料処理機能を有する試薬であり且つ熱伝導剤であることが多い。

【 0 0 0 8 】

本発明は、スライド上に取り付けられた生物試料等の物体に対して曝された動流体内の温度の精確な制御を提供する、実験室プロトコルを実行するための分析システムに関するものである。生物試料は、壊れやすいものであることが多く、乱流に曝された場合に損傷し得るものである。試薬の穏やかな混合は、試料を収容している容器を揺動させることにより達成することが可能であるが、層流の結果として、乱流混合の場合よりも大きな温度勾配が加熱面と被加熱物体との間に生じることになる。反応温度の精確な制御は、反応部位の温度を測定することにより理想的に達成することが可能であるが、これは一般に現実的ではない。

【 0 0 0 9 】

本発明では、温度センサが試薬バルク流体と接触した状態で配設され、該流体が該温度センサを通過して移動する際に測定された温度変動との相関で熱素子が制御される。該温度センサを該流体の流路内に適切に配置し、及び該温度センサによる温度の測定値を該流体の揺動に同期させることにより、温度検知誤差を低減させることが可能となる。一例では、本システム及び方法は、 ± 1 内の温度制御を達成することができる。本システム及び方法はまた、急速に制御される温度変化に適応することが可能であり、これは、特定のプロセスで必要とされ、また伝熱流体の体積を最小限にすることが可能なものとなる。流体体積の削減は、消費される試薬のコストを削減するものとなる。

【 0 0 1 0 】

実験室プロトコルを実行するための例示的な分析システムを図 1 に概略的に示す。該分析システム10は、生物試料についての実験室プロトコルを処理するための少なくとも 1 つの試料処理モジュール12を含む。該分析システムは、流体の入出力のための流体工学系 (fluidics system) 14、温度制御システム16、及び攪拌システム18を含む。該試料処理モジュール12の該温度制御システム16は、試料処理の温度を調整するように構成されている。該攪拌システム18は、試料を通過して試薬 / 伝熱流体を移動させるよう試料処理モジュール12の攪拌を提供するように構成されている。該分析システムはまた、流体工学系14、温度制御システム16、及び攪拌システム18に接続されたシステムコントローラ20を含む。

【 0 0 1 1 】

本分析システムで使用するための試料処理モジュール12の一実施形態が図 2 ないし図 5 に示されている。該試料処理モジュールは、1 つ以上の試料保持装置70に適応するように構成されたハウジング30を含む。該ハウジングは、複数の直立壁34及び 1 つの床36により形成される 1 つ以上のウェル32を含む。各ウェルは、試料保持装置に適応するための内部空間又はチャンバ38を画定する。図 2 には、2 つの試料保持装置に適応するための 2 つのウェルが示されているが、1 つ又はその他の個数のウェルを該ハウジング内に配設することが可能である。各ウェル内の内部空間は、実験室プロトコルの実行のための試料周囲への流体の導入及び保持を可能とする。このため、加熱、冷却、攪拌、又はその他の任意のプロトコルステップ中に、流体試薬、洗浄液、及び緩衝液 (buffers) 等を該ウェル内に収容することが可能である。かかる処理中にウェルをカバーするためにハウジング30にカバー40を取り付けることが可能である。一構成では、該カバーを蝶番部分42に蝶番式に取り付けて、該ウェルの被覆と露出とを可能にすると共に該カバーを置き忘れるリスクを最小限にすることが可能である。

【 0 0 1 2 】

温度制御システム16は、ウェル内の流体との熱交換のためにハウジングの 1 つ以上の表面と熱伝導可能な関係にある熱素子50を含む (図 3 参照)。一構成では、該ハウジングの

10

20

30

40

50

床36は、熱素子とウェル内の流体との間の熱伝導に適した表面となり、該熱素子が該床に熱的に結合される。一構成では、ハウジングの床は、ねじその他の固定手段により前記直立壁に取り付けられたプレートにより形成することが可能である。前記チャンバを流体的にシールするために前記プレートと前記壁との間にシール要素42が配設される。代替的に、床は、ハウジングの壁と一体的に形成することが可能である。床は、熱を伝達する任意の適当な材料から形成することが可能である。アルミニウム、銅、又はその他の任意の熱伝導性材料（合金を含む）等の様々な金属を使用することが可能である。代替的に、ダイヤモンド状炭素やグラファイトといった熱伝導性非金属を使用することが可能である。

【0013】

温度制御システムはまた、システムコントローラと通信可能な状態にある温度センサ60をウェル内に含む。該温度センサは、サーミスタ、抵抗温度素子、及び熱電対といった、任意の適当な温度センサとすることが可能である。一構成では、温度センサは、チャンバの一端でハウジングの床36のシールされたアパーチャを通して延びるプローブ62という形のものとなる。システムコントローラ20は、以下で詳述するように、温度センサ60から受信した温度測定値に関して熱素子50を制御する。例示的な一実施形態では、センサは、1秒という期間内の温度測定値を提供することが可能なものとなる。センサは、0 ~ 100

の温度範囲にわたって動作することが可能であり、 ± 0.1 の精度を有する。適当な市販のセンサとして、Omega Engineeringから販売されている白金抵抗センサ#F1540-100-1/10B又はサーミスタ素子#44031が挙げられる。

【0014】

一実施形態では、熱素子50は、ハウジング30の熱伝達表面（例えばハウジングの床36）と熱的に結合された1つ以上のペルチェ素子を含む。ペルチェ素子に供給される電流は、該ペルチェ素子の一側面の加熱と他側面の冷却とを生じさせる。電流の極性を逆転させると、加熱される側と冷却される側の逆転が生じる。このため、システムコントローラは、試料処理モジュールの加熱又は冷却を調整するように該ペルチェ素子に対して電気的な入力を提供する。かかる素子をハウジングに結合させることにより、試料処理モジュールの温度を制御することが可能となる。かかる制御は、反応中に所与の温度を維持すること、反応に対して加熱又は冷却を提供すること、及び反応中に温度を周期的に変動させること等を含むことが可能である。ペルチェ素子にファンを連携させて、ペルチェ素子の側部のうち反応温度を制御していない側部から熱気又は冷気を消散させることが可能である。例えば、試料処理モジュールが冷却されている場合、ペルチェ素子の反対側は熱くなり、このため、前記ファンは該熱い側を冷却するよう働く。サーマルフィン（ヒートシンク）をペルチェ素子と連携させて該熱的な調整に資することが可能である。

【0015】

熱素子50の他の様々な構成が考えられ、試料処理の温度を調整することが可能な任意の素子を本発明の範囲内のものとみなすことができる。例えば、熱素子は、熱的な調整を可能とする所定位置でハウジングに配設された熱伝導性材料とすることが可能である。熱素子の材料は、任意の熱伝導性材料（例えば、一般的なヒートスプレッドで使うことができる材料）とすることが可能である。アルミニウム、銅、又はその他の熱伝導性金属（合金を含む）といった様々な金属を使用することが可能である。更に、熱伝導性非金属を使用することも可能である。非制限的な例として、ダイヤモンド状炭素及びグラファイト材料等が挙げられる。熱素子の更なる非制限的な例として、エッチ箔（etched foil）ヒータ、巻線ヒータ、厚膜ヒータ、及び薄膜ヒータ等が挙げられる。

【0016】

試料処理モジュールのハウジング30は、様々な材料から作成することが可能である。該試料処理とハウジングとの界面は、該試料処理に対して実質的に不活性でなければならない。このため、ハウジングの材料自体を実質的に不活性なものとすること、又は試料処理の材料と接触することになるハウジング又はチャンバのあらゆる表面にコーティングを付与することが可能である。しかし、一般に、ハウジングは、アルミニウム、銅、ステンレス鋼、ニッケル、及びそれらの合金といった金属、ポリマー材料、及びセラミクス等から

作成することが可能である。保護を目的としたコーティングとしては、アルミニウム表面上の陽極酸化層、又はハウジング材料と試料処理との間に適当な保護を提供することができるポリマーその他の不活性コーティングが挙げられる。カバー40は、透明材料から形成することが可能であり、又は試料処理に対する視覚的なアクセスを可能にする透明窓を含むことが可能である。

【0017】

流体工学系14は、流体ポート46と連絡した入力流体コントローラ44を含み、流体ライン45を介して試料処理モジュール12へ流体を供給するよう構成されている（図1参照）。流体は、入力流体コントローラ44によって流体リザーバから引き出すことが可能である。該流体工学系は更に、流体ポート46と連絡した出力流体コントローラ48を含むことが可能である。該出力流体コントローラ48は、流体ライン45を介して試料処理モジュールから流体を除去するよう構成されており、この構成では、該流体ライン45は、少なくとも一区画に沿って双方向のものとなる。該出力流体コントローラ48は、出力流体を、出力流体容器（例えば廃棄容器）へと供給することが可能である。本発明の範囲内で様々な他の系構成が考えられる。例えば、入力流体コントローラ44及び出力流体コントローラ48は、別個の流体ライン並びに別個の入力ポート及び出力ポートを用いることが可能である。別の実施形態では、入力流体コントローラ44は、例えば、入力流体分配バルブを使用して複数の流体リザーバから流体を供給することが可能である。同様に、出力流体コントローラ48は、試料処理モジュールから流体を引き出し、該流体を（例えば出力流体分配バルブを使用して）複数の出力流体容器へ供給することが可能である。

【0018】

流体ポート46は、入力流体コントローラ44及び出力流体コントローラ48と連絡することが可能な各ウェル32毎に配設することが可能である（図2ないし図4参照）。流体ポート46は、流体が入力流体コントローラ44の制御下で試料処理モジュールのチャンバ38内に入ること及び出力流体コントローラ48の制御下でチャンバを出ることが可能となるように、構成されている。一構成では、流体ポート46は、継ぎ手、カプラ、チューブ、チャンネル、パイプ、又はその他の流体的な構造を受容するよう構成された、ハウジング30の壁34を通る通路である（例えば図3参照）。入力流体コントローラ及び出力流体コントローラは、該流体ポートに直接結合することが可能であり、又は例えば流体チューブを介して該流体ポートに結合することが可能である。特定の一実施形態では、流体ポートは、流体チューブの一端を受容するよう構成される。入力流体コントローラは、該流体チューブに流体的に結合されたポンプシステムを含むことが可能である。同様に、出力流体コントローラは、流体チューブに流体的に結合されたポンプシステム、又は該流体チューブに対して真空力を提供する任意の他のシステムを含むことが可能である。場合によっては、ポンプの代わりに重力又は毛管力を使用してチャンバから流体を引き出すことが可能である。別の態様では、流体ポートは、試料処理モジュールのウェルの開口部とすることが可能であり、入力流体コントローラ及び出力流体コントローラは、それぞれピペット（図示せず）とすることが可能である。

【0019】

流体工学系14は、流体を試料処理モジュールの内外へと移動させるために必要となる任意のあらゆる構成要素を含むことが可能である。様々なポンプ機構を使用して本発明の様々なポンプ機能を実施することが可能である。かかるポンプ機構の非制限的な例として、蠕動ポンプ、シリンジポンプ、スクリュウポンプ、及びピストンポンプ等が挙げられる。別の態様では、流体の伝送は、流体ポートがウェルの開口部であり流体コントローラがピペットその他の不連続的な流体伝送装置である場合のように、不連続なものとすることが可能である。かかる不連続な流体伝送システムは、該流体工学系と連携してロボットアーム装置を使用することによりその実施を容易化することが可能である。システム内の流体の分配を制御するためにマニホールド装置を配設することが可能である。該マニホールド装置には、任意のあらゆる流体操作要素（例えば、カプラ、チャンネル、継ぎ手、バルブ、ポンプ、フィルタ等）を組み込むことが可能である。マニホールド装置は、デッドボリユームの

10

20

30

40

50

削減、部品数の削減、高信頼性の提供、及び製造可能性の改善といった利点を提供することが可能である。流量計、流量指示器 (flow indicator)、及びセンサ (例えばpHセンサ) といった他の流体要素及び機能をマニホールド装置に適宜組み込むことが可能である。

【0020】

試料処理モジュール12は、所定の試料処理で試薬と反応させるための生物試料を保持するための試料保持装置70を含む。一実施形態では、該試料保持装置は、1つ以上の顕微鏡スライド74を保持するよう構成されたスライド保持手段72である。該スライド保持手段72は、ハウジング30内のウェル32内に係合する。図示の実施形態では、各スライド保持手段は2つのスライド74を保持するが、各スライド保持手段は、任意の個数のスライドを保持するよう構成することが可能である。一構成では、スライド保持手段72は、フレーム82を形成し実質的に開口した底部領域84を画定する2つの端部部材76及び2つの側部部材78を含む (図5参照)。該端部部材76は、各スライド74の両端が載置されるリップ86を含む。該リップ86は、隣接するスライド74を互いに隔置された状態に維持すると共に該スライド74をフレームに対して移動させることなく所定位置に保持するための1つ以上の直立爪88を含むことが可能である。下方に面する爪89は、操作時又はその他の場合にスライドが配置され得る表面に該スライドが接触するのを防止する。典型的には、該スライドは、ハウジングの床36に向かって下方に面するスライド上の生物試料と共にスライド保持手段72内に配置され、該スライド保持手段72の開口した底部領域84を介してアクセス可能となっている。このようにして、最小限の体積の流体を生物試料と接触するようにウェル内に供給することが可能となる。

【0021】

スライド保持手段72は、ハウジング30に対して揺動するように該ハウジング30内に取り付けられるよう構成することが可能である。一構成では、回動ピン92が、スライド保持手段72の中間点で各側部部材78から外方へ延びて、該ハウジング30の両側の壁34の各凹部94内に係合する。このようにして、スライド保持手段72は、攪拌システム18によりハウジング30が攪拌された際に、前記回動ピンにより画定される軸を中心として揺動することが可能となる。ハンドル要素96は、スライド保持手段72の上部を横切って延びて、該スライド保持手段72をハウジング30内に配置すること及び該スライド保持手段72を該ハウジング30外へと持ち上げることを助けることが可能である。該スライド保持手段72の配置及び持ち上げは、例えばロボットアーム装置を介して自動化することが可能であり、又は手作業で行うことが可能である。

【0022】

攪拌システム18の一実施形態が図6に示されている。該システムは、1つ以上の試料処理モジュール12が (例えばハウジング30内のアパーチャ104を通過するねじ又はその他の固定装置 (図示せず) によって) 取り付けられることになる (例えば揺動テーブル102を含む) 支持構造100を含む。ハウジング30を揺動テーブル102に取り付けるための他の非制限的な例として、クリップ、接着材料、及び磁気装置が挙げられる。適当なモータ108又はその他の運動生成装置によって駆動される連結アセンブリ106が該揺動テーブル102に取り付けられる。該連結アセンブリ106の一端は、モータシャフトの軸心を中心とした円形の偏心運動又はその他の運動のために回転可能プレート112に取り付けられる。該連結アセンブリ106の他端は揺動テーブル102に取り付けられる。このようにして、揺動テーブル102を往復する揺動運動によって駆動することが可能となる。該連結アセンブリ106は、揺動テーブル102の移動範囲を変更するよう調節することが可能なものであり、このため、試料処理モジュール12に様々な反復運動を提供することが可能となる。かかる運動は、振動、前後運動、円運動、揺動運動、傾斜 (tilting) 運動等を含むことが可能である。

【0023】

攪拌システム18は、一定の往復方向の行程を提供するよう構成することが可能であり、又は可変行程を提供するよう構成することが可能である。例えば、揺動テーブルは、前進方向で一層急な傾斜を有し、後退方向で一層緩い傾斜を有するよう揺動させることが可能である。更に、揺動テーブル102は、試料処理モジュール12からの流体の除去を容易にす

10

20

30

40

50

るために一定の傾斜した位置に維持することが可能である。前記モータは、可変速度モータとすることが可能であり、これにより攪拌周期及び振幅を変更することが可能となる。更に、位置センサは、揺動テーブル102を、試料の均一な流体被覆を可能とすべく水平方向に保持すること、又は流体の除去を可能とすべく傾斜した位置に保持することを可能にする。

【0024】

攪拌システム18は、システムコントローラ20の制御下で流体工学系14と連携して機能して、1つ以上の試料処理モジュール12に対する流体の供給又は除去を容易化することが可能である。例えば、1つの試料処理モジュール12を流体で満たし前後に揺動させて、試料処理に対して攪拌を提供することが可能である。流体を追加するために、該攪拌システム18は、チャンバ内に流体を均一に供給することができるよう、揺動テーブル102を実質的に水平な位置に移動させて保持することが可能である。別の態様では、攪拌システム18は、流体が追加される間に揺動テーブル102を流体の入力方向で下方に傾斜させて保持することが可能である。かかる運動は、スライド上の試料の全ての部分に実質的に同時に流体が接触すべき分析の場合、又は流体内の気泡の除去又は流体の脱気のために、望ましいものである。流体を除去するために、攪拌システム18は、揺動テーブル102を傾斜位置へと移動させて、流体の除去を容易にするために流体が流体ポートに蓄積するようにすることが可能である。一例として、試料処理モジュール12は、洗浄ステップにおいて、僅かな揺動傾斜（例えば10°）に揺動させることが可能である。洗浄が完了した後、攪拌システム18は、試料処理モジュール12から流体を流出させるために、該試料処理モジュール12を一層大きな角度（例えば30°）に揺動させることが可能である。攪拌に関して上述した角度は単なる例示を意図したものであることが理解されよう。このため、様々な範囲の角度を上記と同様の態様で用いることが可能である。

【0025】

動作時には、スライド74が、その試料を有する面がスライド保持手段72内に下向きに取り付けられて、ハウジング30のウェル32内に配置される。該ウェル32は処理流体で満たされている。高価な試薬の消費を最小限にするために、その充填体積は、試料が配置されているスライドの底面に完全に接触するのに十分な量のみを使用することにより制限される。必要とされる充填体積は、スライドと床との間の流体が充填されるギャップを最小限にするようにスライド保持手段72及び/又はハウジング30を構成することにより、更に削減することが可能である。局所環境に対する熱損失並びに壁及びカバーの熱質量のため、加熱（又は冷却）表面とスライド表面との間に大きな温度勾配が存在することが多い。この勾配は、攪拌システム18によりハウジングの床とスライド表面との間の流体を混合することにより低減させることは可能であるが、依然として大きな勾配が残留する。例えば、流体が十分に混合されている1つの典型的な場合では、スライド表面を80℃に維持するには、84℃の床温度が必要となる。このオフセットは、加熱又は冷却表面の温度を測定し調整することによりスライド表面の流体温度を精確に制御することを困難にする。

【0026】

本発明の方法は、流体温度センサ60の測定値を、流体の混合に使用される揺動運動と同期させることにより、スライド表面における流体の温度を間接的に測定する。スライド74は、ウェルの床36の上方に懸架され、温度が制御される処理流体の薄層が、該スライド74と床36との間のギャップを満たす。処理流体は、床36又は壁34と結合された（又は該処理流体に熱的に結合された）熱素子50によって加熱され又は冷却される。該熱素子50の加熱及び冷却出力は、システムコントローラ20の電子回路を制御することにより調整され、該電子回路は、処理流体内に浸された温度センサ60からの処理流体温度のフィードバックを受信する。

【0027】

チャンバの床と、処理流体と、スライド表面との間の熱伝達は、チャンバをシーソー式に揺動させることにより生成される流体の流れによって増進される。該揺動は、大部分の流体が傾斜したチャンバの一端から他端へと交互に移動する際に周期的な波状の流れを生

10

20

30

40

50

成する。スライド表面上の試料は、スライド保持手段72もまたハウジング30に対して揺動するため、実質的に流体と接触した状態を維持する。温度センサ60は、チャンバの一端に配設され、揺動運動によって大部分の流体がチャンバの反対側に移動するため、循環する流体内に周期的に浸され、次いで周期的に露出する。

【0028】

該温度センサ60により報告される温度は、前記揺動運動に応じて流体が該温度センサ60上に流れ次いでチャンバの反対側へと後退する際に、周期的に変動する。スライド74とチャンバの床36との間のギャップから流出した直後の流体内に温度センサ60が浸されているときに該温度センサ60により報告される温度は、スライド表面における平均温度の最良の推定値（制御すべきプロセス変数）を与えるものである、ということが分かった。温度の測定値を揺動運動と同期させることにより、スライド表面温度の最良の推定値を抽出し、これを温度制御システム16へのフィードバックとして使用することが可能である。

[実例]

本方法を説明するために、図7は、80の被制御スライド表面温度についての2分間の動作を示している。太線132は、実験のためにスライド上の温度センサにより測定した、試料表面におけるスライド上で測定された実際の温度である。破線134は、動流体内に浸されたセンサ60により報告された温度を示している。下方の線136は試料チャンバの揺動運動を表している。この例では、チャンバは6サイクル/分という変化率で揺動している。この下側の線136が軸138と交差する度に、チャンバが水平になる。該下側の線136の正の各ピークは、チャンバが完全に傾斜しており、流体全体がセンサ60を含むチャンバの一端に位置していることに対応する。破線134は、スライドの下から流れてきたばかりの流体内にセンサが完全に浸る頃の該センサのピーク温度を示しており、このピーク温度は、太線132で示すスライド表面の平均温度と密接に相関している。

【0029】

スライド表面温度の最良の推定値は、最も最近のピークセンサ温度を捕捉し、該温度を温度制御システム16へのフィードバックとして報告することにより、生のセンサデータから抽出される。このデータ抽出は、揺動機構と同期した2ステップのピーク検出・保持プロセスを用いて達成され、すなわち、予めゼロにリセットされたピーク検出器が、最大値に達するまでセンサ信号を追跡して該最大値を保持する。該ピークを越えてチャンバが傾斜して水平方向に戻った後、該最近のピーク温度が、温度制御システム16へのフィードバックとして使用される値として、以前のピーク温度と置換される。このプロセスが図8に示されており、同図は、ピーク検出・保持計算により生成されたフィードバック信号を実線142で示し、温度センサの生出力を点線144で示し、スライド表面の平均温度を破線146で示したものである。図7及び図8は、本信号処理方法が（センサ信号の時間平均を用いて見出される場合よりも）真のスライド表面温度の一層精確な推定値を生成することを示している。

【0030】

温度センサ60、熱素子50、及び攪拌システム18は、システムコントローラ20と通信可能な状態となっている。該システムコントローラ20は、攪拌システム18から同期データを受信し、温度センサ60から温度データを受信し、該データを上述のように処理して、生物試料への熱伝達を制御するために熱素子50へ制御信号を送信する。

【0031】

温度制御システム16、流体工学系14、及び攪拌システム18は、複数の試料処理モジュール12との間で規格化することが可能である。システム及び構成要素の規格化は、試料処理モジュール12内の様々な所定の試料処理に適応するよう構成されたハウジングを有するモジュールとのモジュールの交換可能性を提供するものとなる。温度制御システムは、複数の全ての試料処理モジュール12にわたって一様に温度を制御するよう機能することができる熱素子、又は複数の異なる試料処理モジュール12毎に異なる温度制御を行うよう機能することができる熱素子を含むことが可能である。攪拌システムは、複数の試料処理モジュールを同時に攪拌することができるよう構成された単一の揺動テーブルを含むことが可能

である。別の態様では、各モジュール毎に別個の揺動テーブルを使用して、非同時の攪拌を可能とすることが可能である。このため、異なる攪拌ステップを有する複数の実験室プロトコルを同時に実行することが可能であり、又は同時攪拌が望ましくないため時間間隔を置いて実行される複数の実験室プロトコルを一斉に実行することが可能である。また、1つの試料処理モジュールを、その充填時に実質的に平坦な位置に保持し、又は流体入力を収容する内部空間の側に向かって傾斜した位置に保持することが可能である。同様に、別個の試料処理モジュールを、その流体排出時に実質的に平坦な位置に保持し、又は流体出力を収容する内部空間の側に向かって傾斜した位置に保持することが可能である。これらの動作は、複数の試料処理モジュールについて同時に及び逐次に行うことが可能である。試料処理モジュールのハウジングが多数のチャンバを有することも考慮されており、この場合、各チャンバは多数の試料処理を同時に処理することが可能である。

10

【0032】

場合によっては、多数の試料処理モジュールを本システムで同時に使用することが可能であることが理解されよう。更に、場合によっては、同時に使用される多数の試料処理モジュールが異なる所定の試料処理を有することが可能である。かかる場合、本システムは、本質的にモジュール式のものであることが可能であり、これにより、規格化された温度制御、攪拌、及び流体工学系を有する試料処理モジュールを使用することが可能となる。かかる構成は、本システム全体の汎用性を実質的に追加するものとなる。

【0033】

本発明による複数のモジュールを使用して多数の試料処理を実行することが考慮されており、1つのモジュールで実行することができるあらゆる試料処理は、本発明の範囲内に含まれるものとみなされる。試料処理は、実験室プロトコル又は実験室プロトコルの一部とすることが可能である。換言すれば、一態様では、試料処理は、実験室プロトコルの全て又は実質的に全てを含むことが可能である。このため、試料をモジュール内に導入し、該試料について実験室プロトコルを最初から最終生成物まで実行することが可能である。別の態様では、試料処理は、実験室プロトコルの一部を含むことが可能である。例えば、試料処理は、実験室プロトコルの一部のみである一連の洗浄及び反応ステップのみとすることが可能であり、該実験室プロトコルの残りは、試料処理モジュールの外部で実行することが可能である。別の態様では、実験室プロトコルの最初の部分である試料処理を1つの試料処理モジュールで実行し、該実験室プロトコルの2番目の部分である異なる試料処理を異なる試料処理モジュールで実行することが可能である。試料処理の非制限的な例として、FISH (Fluorescent in situ hybridization) 及びWISH (Whole mount in situ hybridization) 等のイン・サイチュ・ハイブリダイゼーション、ウェスタンブロット、ノーザンブロット、及びサザンブロット等のブロット、スライド処理、免疫組織化学的反応 (immunohistochemistry reactions)、組織病理学的反応、抗体解析、ゲル電気泳動、限定解析、結紮 (ligation)、標識化、及びフィルタベース解析等 (及びそれらの組み合わせ) が挙げられる。特定の一態様では、試料処理はFISH処理とすることが可能である。別の特定の一態様では、試料処理はWISH処理とすることが可能である。

20

30

【0034】

上述した構成は、本発明の原理の一応用例に過ぎないものである。当業者であれば、多数の変更例及び代替構成が、本発明の思想及び範囲から逸脱することなく実施することが可能であり、特許請求の範囲は、かかる変更例及び代替構成を網羅することを意図したものである。このため、本発明の最も現実的で好適な実施形態であると現時点でみなされるものに関して特定の且つ詳細に本発明を説明してきたが、サイズ、材料、形状、形態、機能、動作態様、アセンブリ、及び用途の変更を含む (がこれらには限定されない) 多数の変更を、本書で開示する本発明の原理及び思想から逸脱することなく行うことが可能であることが、当業者には理解されよう。また、既述の本発明の様々な特徴及び態様を様々な組み合わせで構成し及び再構成することが可能であることも明らかである。このため、例えば、1つの実施形態に関して説明した特徴を他の実施形態で使用する事が可能である。

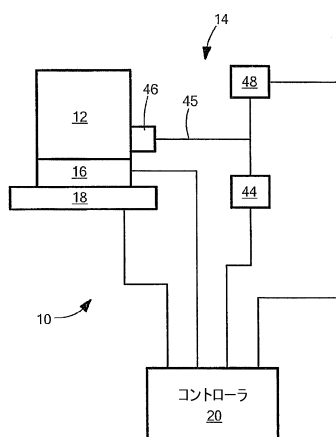
40

50

【 0 0 3 5 】

よって、本発明は、特許請求の範囲によって示す場合を除き、特に図示し説明したものに限定されるものではない。

【 図 1 】



【 図 2 】

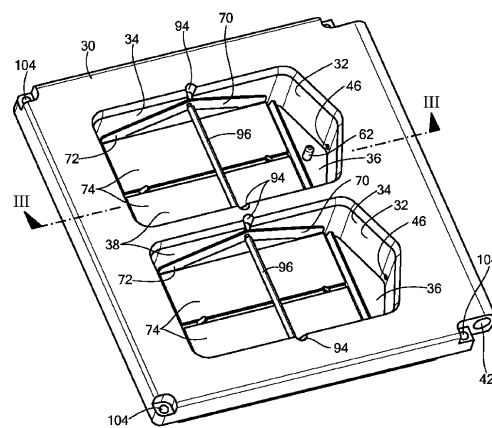


FIG. 2

【図 3】

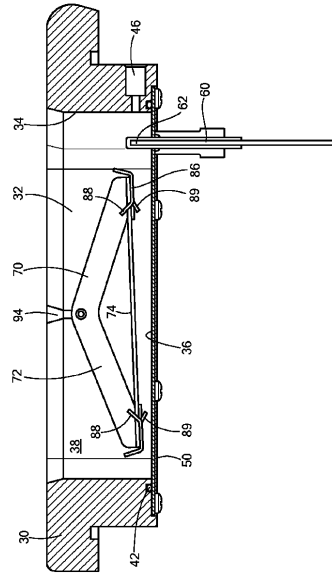


FIG. 3

【図 4】

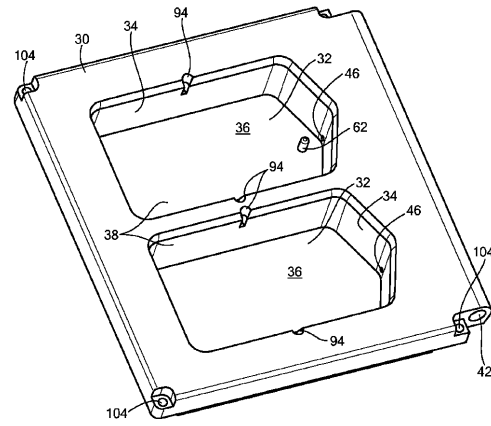


FIG. 4

【図 5】

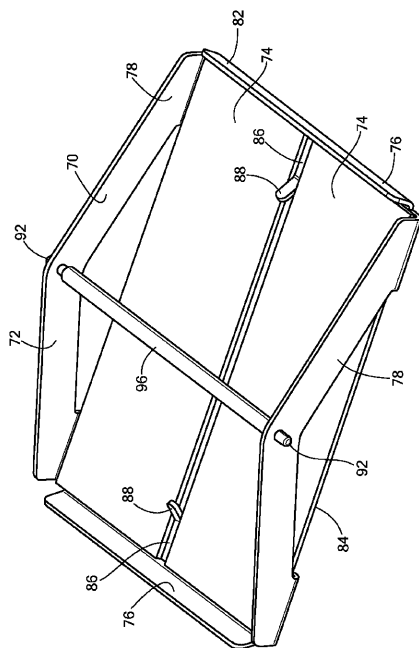


FIG. 5

【図 6】

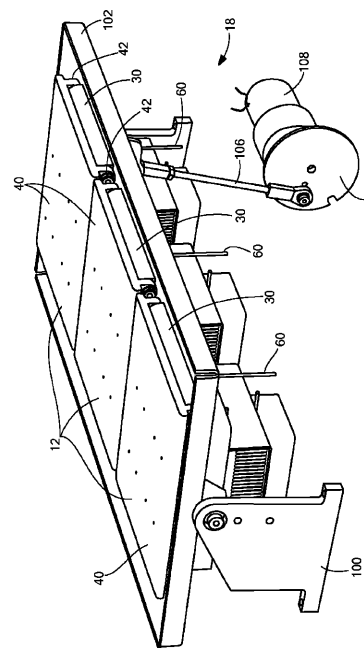
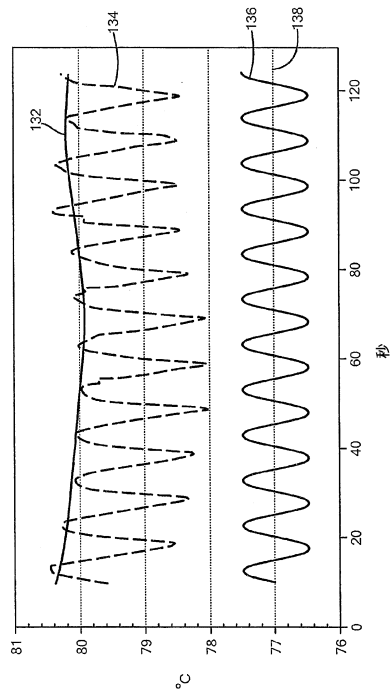
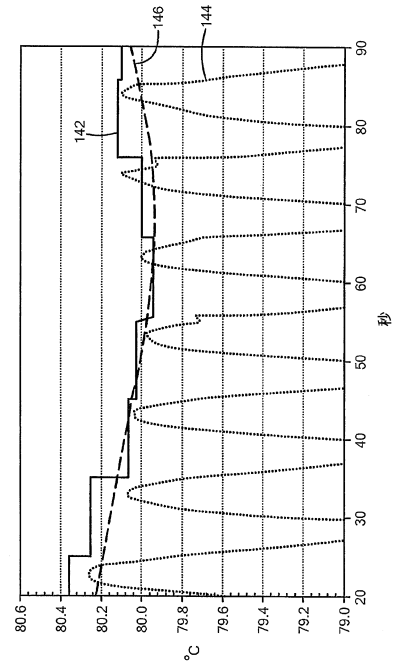


FIG. 6

【図 7】



【図 8】



フロントページの続き

(74)代理人 100121061

弁理士 西山 清春

(74)代理人 100195693

弁理士 細井 玲

(72)発明者 サリヴァン, ケヴィン, ジェイ

アメリカ合衆国マサチューセッツ州02467, チェストナットヒル, ランジェレイ・ロード・149

(72)発明者 ケランド, ジェイムス

アメリカ合衆国マサチューセッツ州02032, イーストワルポール, プレザント・ストリート・57

(72)発明者 グェン, ナト, カイ, エル

アメリカ合衆国マサチューセッツ州02119, ボストン, コペランド・ストリート・82

審査官 長谷 潮

(56)参考文献 国際公開第2010/048631(WO, A1)

国際公開第2011/139888(WO, A1)

米国特許第05674006(US, A)

特開2004-294130(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G01N 35/00

G01N 35/02

G01N 1/28

G01N 1/38