

(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2014-128201  
(P2014-128201A)

(43) 公開日 平成26年7月10日(2014.7.10)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
C 1 2 M 1/00 (2006.01)	C 1 2 M 1/00 A	4 B 0 2 9
C 1 2 Q 1/68 (2006.01)	C 1 2 Q 1/68 A	4 B 0 6 3

審査請求 未請求 請求項の数 15 O L (全 19 頁)

(21) 出願番号 特願2012-286469 (P2012-286469)  
(22) 出願日 平成24年12月28日 (2012.12.28)

(71) 出願人 501387839  
株式会社日立ハイテクノロジーズ  
東京都港区西新橋一丁目2 4 番 1 4 号  
(74) 代理人 100091096  
弁理士 平木 祐輔  
(74) 代理人 100105463  
弁理士 関谷 三男  
(74) 代理人 100102576  
弁理士 渡辺 敏章  
(72) 発明者 前田 耕史  
茨城県ひたちなか市大字市毛8 8 2 番地  
株式会社日立ハイテクノロジーズ那珂事業  
所内

最終頁に続く

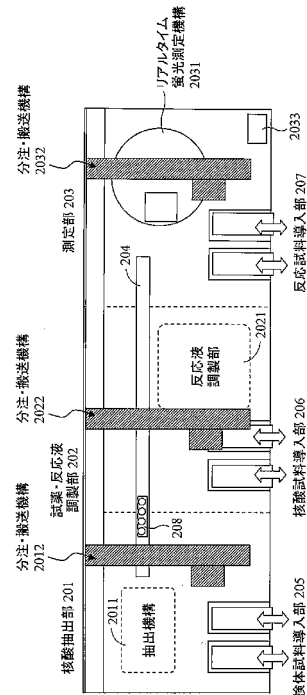
(54) 【発明の名称】 遺伝子検査装置、遺伝子検査方法及びプログラム

(57) 【要約】

【課題】 検体の種類や性状の違いにより、専用の遺伝子検査装置が必要となる。

【解決手段】 本発明に係る遺伝子検査装置は、核酸抽出部と、試料調整部と、測定部と、核酸抽出部、試料調整部及び測定部の間で試料を搬送する第1の搬送機構と、核酸抽出部と試料調整部と測定部のうち少なくとも2つに対応して設けられる複数の試料導入部と、複数の試料導入部に対応して設けられ、前記試料導入部から装置内部に検査試料を搬入する複数の第2の搬送機構とを有する。

【選択図】 図 2 - 1



**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

核酸抽出部と、  
試料調整部と、  
測定部と、

前記核酸抽出部、前記試料調整部及び前記測定部の間で試料を搬送する第 1 の搬送機構と、

前記核酸抽出部と前記試料調整部と前記測定部のうち少なくとも 2 つに対応して設けられる複数の試料導入部と、

前記複数の試料導入部に対応して設けられ、前記試料導入部から装置内部に検査試料を搬入する複数の第 2 の搬送機構と  
を有する遺伝子検査装置。 10

**【請求項 2】**

請求項 1 に記載の遺伝子検査装置において、

前記複数の試料導入部は、前記核酸抽出部と前記試料調整部について設けられることを特徴とする遺伝子検査装置。

**【請求項 3】**

請求項 1 に記載の遺伝子検査装置において、

前記核酸抽出部、前記試料調整部及び前記測定部の間における処理スケジュールを決定する決定部を更に有し、当該決定部は前記核酸抽出部における処理単位時間を、前記試料調製部の調製処理単位時間の整数倍に設定することを特徴とする遺伝子検査装置。 20

**【請求項 4】**

請求項 1 に記載の遺伝子検査装置において、

前記核酸抽出部、前記試料調整部及び前記測定部の間における処理スケジュールを決定する決定部を更に有し、当該決定部は前記試料調整部における処理単位時間を、前記第 1 の搬送機構の搬送処理単位時間の整数倍に設定することを特徴とする遺伝子検査装置。

**【請求項 5】**

請求項 1 に記載の遺伝子検査装置において、 30

前記核酸抽出部、前記試料調整部及び前記測定部の間における処理スケジュールを決定する決定部を更に有し、

当該決定部は、前記核酸抽出部、前記試料調整部及び前記測定部のうち外部から導入された検査試料数が最も多い処理部の処理単位時間を基準に他の処理部に関する処理単位時間を決定する

ことを特徴とする遺伝子検査装置。

**【請求項 6】**

請求項 1 に記載の遺伝子検査装置において、

検査項目毎に、前記核酸抽出部に標準試料を導入した場合の濃度情報、前記試料調整部に前記標準試料を導入した場合の濃度情報、前記測定部に前記標準試料を導入した場合の濃度情報を保持する濃度情報データベースと、 40

前記検査試料を導入した場所に依り、前記濃度情報データベースから参照する濃度情報を自動的に選択し、選択された濃度情報に基づいて前記検査試料の濃度値を算出するデータ処理部と

を有することを特徴とする遺伝子検査装置。

**【請求項 7】**

請求項 6 に記載の遺伝子検査装置において、

前記データ処理部は、前記検査試料に応じて前記濃度情報データベースから読み出した前記濃度情報に基づいて検量線を作製し、作製された検量線に基づいて前記検査試料の濃度値を算出する

ことを特徴とする遺伝子検査装置。

【請求項 8】

請求項 1 に記載の遺伝子検査装置において、  
前記複数の第 2 の搬送機構の少なくとも 1 つは 2 つ以上の搬送レーンを有する  
ことを特徴とする遺伝子検査装置。

【請求項 9】

核酸抽出部と、試料調整部と、測定部と、核酸抽出部、試料調整部及び測定部の間で試料を搬送する第 1 の搬送機構と、核酸抽出部と試料調整部と測定部のうち少なくとも 2 つに対応して設けられる複数の試料導入部と、複数の試料導入部に対応して設けられ、前記試料導入部から装置内部に検査試料を搬入する複数の第 2 の搬送機構とを有する遺伝子検査装置における遺伝子検査方法において、

前記複数の試料導入部のそれぞれについて、各処理部に対応した検査試料の導入を受け付ける処理と、

前記検査試料の受付後、前記核酸抽出部と前記試料調整部と前記測定部に対応する処理工程を同時に開始させる処理と

を有することを特徴とする遺伝子検査方法。

【請求項 10】

請求項 9 に記載の遺伝子検査方法において、

前記核酸抽出部における処理単位時間を、前記試料調整部の調製処理単位時間の整数倍に設定する処理を更に有する

ことを特徴とする遺伝子検査方法。

【請求項 11】

請求項 9 に記載の遺伝子検査方法において、

前記試料調整部における処理単位時間を、前記第 1 の搬送機構の搬送処理単位時間の整数倍に設定する処理を更に有する

ことを特徴とする遺伝子検査方法。

【請求項 12】

請求項 9 に記載の遺伝子検査方法において、

前記核酸抽出部、前記試料調整部及び前記測定部のうち外部から導入された検査試料数が最も多い処理部の処理単位時間を基準に他の処理部に関する処理単位時間を決定する処理を更に有する

ことを特徴とする遺伝子検査方法。

【請求項 13】

請求項 9 に記載の遺伝子検査方法において、

検査項目毎に、前記核酸抽出部に標準試料を導入した場合の濃度情報、前記試料調整部に前記標準試料を導入した場合の濃度情報、前記測定部に前記標準試料を導入した場合の濃度情報を保持する濃度情報データベースから参照する濃度情報を、前記検査試料を導入した場所に依じて選択する工程と、

選択した濃度情報に基づいて前記検査試料の濃度値を算出する処理と

を更に有することを特徴とする遺伝子検査方法。

【請求項 14】

請求項 13 に記載の遺伝子検査方法において、

前記濃度値を算出する処理は、検査試料に応じて前記濃度情報データベースから読み出した前記濃度情報に基づいて検量線を作製し、作製された検量線に基づいて前記検査試料の濃度値を算出する

ことを特徴とする遺伝子検査方法。

【請求項 15】

核酸抽出部と、試料調整部と、測定部と、核酸抽出部、試料調整部及び測定部の間で試料を搬送する第 1 の搬送機構と、核酸抽出部と試料調整部と測定部のうち少なくとも 2 つに対応して設けられる複数の試料導入部と、複数の試料導入部に対応して設けられ、前記

10

20

30

40

50

試料導入部から装置内部に検査試料を搬入する複数の第2の搬送機構とを有する遺伝子検査装置に搭載されるコンピュータに、

前記複数の試料導入部のそれぞれについて、各処理部に対応した検査試料の導入を受付ける処理と、

前記検査試料の受付後、前記核酸抽出部と前記試料調整部と前記測定部に対応する処理工程を同時に開始させる処理と

を実行させるプログラム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、遺伝子検査装置、遺伝子検査方法及びプログラムに関する。

【背景技術】

【0002】

従来、核酸抽出を含む測定工程を全自動で実行する遺伝子検査装置（Cobas TaqMan Auto）がRoche社より提供されている（非特許文献1参照）。当該装置は、検査者が専用の試料容器に試料（血清または血漿）を分注して装置にセットし、検査の開始を装置に指示すると、試料中におけるウイルス等の存在の有無をリアルタイムPCR（Polymerase Chain Reaction）法を用いて全自動で定量測定する。

【0003】

Abbott社からも全自動遺伝子検査装置（m2000p）が提供されている（非特許文献2参照）。当該装置は、検査者が採血管を装置にセットし、検査の開始を装置に指示すると、核酸抽出から測定反応液の調製までを全自動で実行する。次に、検査者が調整された測定反応液を専用の測定装置にセットし、定量の開始を測定装置に指示すると、当該測定装置はリアルタイムPCR法による定量測定を実行する。

これらの装置は、全ての工程を全自動で実施可能なため、検査者の従事率を低減することができる。

【0004】

なお、Roche社からは、非特許文献1に示される抽出機能を含まない半自動遺伝子検査装置（Cobas AmpliCor）も提供されている。当該装置は、検査者が手で核酸を抽出し、精製された核酸試料を装置に架設すると、PCR法により定性検査を実行する。当該装置は抽出機能を含まないが、手で抽出された核酸試料を受け入れることができるため、幅広い検査項目に対応できる。

【0005】

さらに、従来装置には、抽出機能と調製機能を含まず測定のみを実行する遺伝子検査装置（例えばEasyQ（BioMerue社）、ABI7500system（Life Technologies社））もある。当該装置は、検査者が手で核酸抽出と試薬及び反応液の調製を行い、調整された測定反応液を検査者が測定装置にセットすると、リアルタイム測定のみを実行する。当該装置を用いる場合、試薬の調製が用手なため幅広い試薬調製方法に対応可能であり、様々な検査項目を搭載することができる。

【0006】

ところで、遺伝子検査における試料中の核酸定量法は、核酸増幅方法に応じて異なる。例えば核酸増幅方法としてリアルタイムPCR法を用いる場合、複数の濃度系列を持つ濃度が既知の標準試料（以下「標準試料系列」という）をリアルタイムPCR法により測定して標準試料の測定結果（Ct値）から検量線を予め作成し、未知濃度サンプルの測定時には測定Ct値の結果を検量線に当てはめて濃度を定量する。

【0007】

ここでの標準試料は、標的となる配列を保持した核酸を血清又は血漿に混合された標準試料（以下「抽出前標準試料」という）と、精製した（疑似）ウイルス核酸を所定濃度で用意した精製核酸（以下「精製標準試料」という）である。

【0008】

10

20

30

40

50

参考までに、図1-1～図1-3に、前述した各従来装置における濃度測定動作の概念を示す。図1-1は全自動検査装置の処理概念であり、図1-2は半自動検査装置の処理概念であり、図1-3は測定装置の処理概念である。図1-1～図1-3に示すように、装置にセットする試料や装置に用意されるデータベースは、検査装置の種類に応じて異なっていることが分かる。特に抽出方法が異なる検査では、抽出方法に応じて標準試料を個別に提供する必要がある。抽出方法が異なれば測定されるCt値も異なるため、抽出方法に応じた濃度系列を持つ標準試料系列が必要となるためである。また、核酸増幅法として恒温増幅法を用いる場合は、リアルタイムPCR法と同様に増幅曲線を経時的に測定し、増幅立ち上がり時間を利用する方法が一般的である。すなわち、標準試料として複数の濃度既知の試料を準備し、これを前もって測定することによって検量線を作製し、検査試料の増幅立ち上がり時間を検量線に当てはめて試料濃度を決定する。

10

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0009】

【非特許文献1】JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY, July 2005, p. 3504-3507

【非特許文献2】J Clin Virol. 2012 Oct;55(2):128-33. Epub 2012 Jul 24.

【非特許文献3】J Clin Microbiol. 2012 Aug;50(8):2783-5. Epub 2012 May 23.

【非特許文献4】Mol Cell Probes. 2010 Oct;24(5):315-20. Epub 2010 Apr 21.

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

20

【0010】

従来の全自動検査装置は、検体のセット後は、予め定められた全ての検査動作が自動的に進行する。ところが、検体試料の種類や性状によっては、予め定められた検査動作を適用できない場合がある。すなわち、全自動検査装置には、対応可能な遺伝子検査と非対応の遺伝子検査が存在する。検体が全自動検査装置に非対応の場合、検査者は、別の（全自動検査装置以外の）遺伝子検査装置を用いる必要がある。ここで、検体の種類とは、例えば血中ウイルス濃度を測定する遺伝子検査であれば血清、血漿であり、呼吸器系感染症の細菌等を検査する場合であれば喀痰である。また、他の検体種には組織や尿がある。

【0011】

例えば血清・血漿に対応した全自動遺伝子検査装置は存在するが、喀痰や組織に対応した全自動遺伝子検査装置は少ない。このため、喀痰や組織を検体とする場合、検査者は、手で核酸抽出し、別の遺伝子検査装置で検査を行う必要がある。

30

【0012】

なお、検体種が血清や血漿の場合でも、その性状が全自動検査装置で非対応の場合（例えば粘性が高く、試料の分注が困難な場合）には、検査者は、手で核酸抽出して別の遺伝子検査装置を用いて測定する必要がある。この場合、例えば同じ患者から取得された検体試料であっても、定期的に別の遺伝子検査装置を用いて測定を行うことになるため、同一項目についての検査結果が検査装置間でばらつく問題がある。特に、同一患者における性状の違いにより検査装置を使い分ける場合、検査結果の互換性に問題がある。

【0013】

さらに、複数種類の検査装置を使い分ける場合、核酸を定量する際に使用する標準試料を検査装置毎に用意する必要があり、標準試料の測定コストが大きくなる問題もある。

40

【0014】

そこで、本発明は、検体の種類や性状に応じた任意の検査工程から対応試料を受け入れ、いずれの試料についても後続する検査工程を自動実行できる遺伝子検査装置を提供する。

【課題を解決するための手段】

【0015】

前述の課題を解決するために、本発明は、核酸抽出部と、試料調整部と、測定部と、核酸抽出部、試料調整部及び測定部の間で試料を搬送する第1の搬送機構と、核酸抽出部と

50

試料調整部と測定部のうち少なくとも2つに対応して設けられる複数の試料導入部と、複数の試料導入部に対応して設けられ、前記試料導入部から装置内部に検査試料を搬入する複数の第2の搬送機構とを有する。

【発明の効果】

【0016】

本発明によれば、検体の種類や性状の違いに関わらず、一つの遺伝子検査装置による遺伝子検査が可能となり、検査結果の互換性を確保することができる。上記した以外の、課題、構成及び効果は、以下の実施形態の説明により明らかにされる。

【図面の簡単な説明】

【0017】

【図1-1】従来の全自動検査装置の処理概念を示す図。

【図1-2】従来の半自動検査装置の処理概念を示す図。

【図1-3】従来の測定装置の処理概念を示す図。

【図2-1】実施例に係る遺伝子検査装置の構成例1を説明する図。

【図2-2】実施例に係る遺伝子検査装置の構成例2を説明する図。

【図3-1】リアルタイム蛍光測定機構とその周辺装置の構成例1を説明する図。

【図3-2】リアルタイム蛍光測定機構とその周辺装置の構成例2を説明する図。

【図4-1】検体試料導入時に実行される検査処理を説明する図。

【図4-2】核酸試料導入時に実行される検査処理を説明する図。

【図4-3】反応試料導入時に実行される検査処理を説明する図。

【図4-4】検体試料、核酸試料、反応試料がそれぞれ対応する試料導入部に導入された場合に実行される検査処理を説明する図。

【図5-1】試料別処理フローにおけるスケジュールリングサイクル例を説明する図。

【図5-2】処理部別のスケジュールリングサイクル例を説明する図。

【図5-3】基準工程の決定処理手順を説明する図。

【図6-1】標準試料による濃度算出工程の概念図。

【図6-2】標準試料による濃度算出工程を説明する図。

【発明を実施するための形態】

【0018】

以下、図面に基づいて、本発明の実施の形態を説明する。なお、本発明の実施態様は、後述する形態例に限定されるものではなく、その技術思想の範囲において、種々の変形が可能である。以下の説明において、遺伝子検査とは、(1)リアルタイムPCR法、(2)恒温増幅法(LAMP法、NASBA法、TRC法)、(3)サンガー法等の配列解析法、(4)発現解析法、(5)遺伝子の配列、変異、SNPs、核酸修飾等を検出可能な方法を含み、検査法の違いが本明細書で提案する発明を限定するものではない。

【0019】

(1) 遺伝子検査装置の構成

(1-1) 全体構成

以下の実施例では、一部の検体については全自動遺伝子検査の実行が可能であり、一部の検体については手で抽出された核酸試料又は手で調製された反応試料について半自動遺伝子検査の実行が可能な遺伝子検査装置について説明する。すなわち、検体の種類や性状によらず、その遺伝子検査を1台で対応可能な遺伝子検査装置について説明する。このため、実施例に係る遺伝子検査装置では、手で抽出された核酸試料や手で調製された反応試料を任意の検査工程から受け入れ可能な構成とする。換言すると、試料を受け入れた処理工程の違いによらず、後続の処理工程を同等に実行し、しかも導入された工程に応じた検査結果を得ることが可能な遺伝子検査装置について説明する。また、以下の実施例では、処理工程の異なる試料を同時(並列)処理するための制御機能(プログラム)を搭載する遺伝子検査装置についても説明する。

【0020】

図2-1及び図2-2に、本実施例に係る遺伝子検査装置200の構成例を示す。実施

10

20

30

40

50

例に係る遺伝子検査装置200は、個々の検査工程に対応する核酸抽出部201、試薬・反応液調製部202、測定部203の3つの検査ユニットと、各検査ユニットで受け入れ可能な試料を封入する容器を装置内に導入するための試料導入部と、検査ユニット間で容器を搬送する搬送機構204とで構成される。本明細書では、核酸抽出部201に対応する試料導入部を検体試料導入部205と呼び、試薬・反応液調製部202に対応する試料導入部を核酸試料導入部206と呼び、測定部203に対応する試料導入部を反応試料導入部207と呼ぶ。なお、これら3つの試料導入部のうち任意の2つについてのみ試料導入部を有する構成でも構わない。

#### 【0021】

(1-2)各部の構成

10

(1-2-1)核酸抽出部の構成

核酸抽出部201は、検体試料を封入する容器に核酸抽出試薬を分注する分注機構と、当該容器をユニット内で搬送する容器搬送機構と、検体試料から核酸を抽出する抽出機構2011と、検体試料導入部205とから構成される。以下、分注機構と容器搬送機構の一体機構を分注・搬送機構2012という。

#### 【0022】

抽出機構2011は、検体試料を溶解して検体試料中の核酸を精製(抽出)可能であればいかなる構成でもよい。抽出機構2011には、例えば核酸結合担体をフィルタ状に詰めたカラムに溶解した検体試料を通液し、核酸を抽出する装置がある。通液方式には、遠心機を用いる方式、シリンジで加圧する方式がある。核酸結合担体には、シリカをコーティングした磁性粒子と当該磁性粒子を磁石で集磁する方式等がある。

20

#### 【0023】

容器搬送機構は、核酸抽出工程において核酸抽出した試料容器を同じユニット内で搬送する機構である。ただし、容器搬送機構に、次段の検査ユニットである試薬・反応液調製部202に容器を搬送する機能を搭載してもよい。なお、抽出試料を液体で搬送する場合には、容器搬送機構の搬送機能を抽出機構2011が兼用しても良い。このように、容器搬送機構を有しない装置構成も考えられる。

#### 【0024】

検体試料導入部205は、検体試料を封入した容器(例えば採血管)を架設及び導入できる機構を有している。例えば図2-1に示すように、検体試料を封入した容器を装置に導入するための搬送レーンを2つ以上有する構成でも良い。図2-1は、搬送レーンが2つの場合を表している。この場合、装置が第1の搬送レーンにアクセスしている間にも、検査者は第2の搬送レーンにアクセスすることができる。なお、検体試料を封入した容器が採血管の場合、各搬送レーンに採血管を導入する際に検体試料の識別子(ID)を認識できることが望ましい。

30

#### 【0025】

これに代え、検体試料導入部205は、図2-2に示すような回転駆動式の円盤機構でも良い。この場合、円盤機構には、サンプルラック208を抽出機構2011に引き込む搬送レーンを回転軸の周りに放射状に配置する。この装置構成の場合、装置による抽出処理中でも、検査者は検体試料を封入した容器の装置への導入と交換を行うことができる。検体試料を封入した容器が採血管の場合、搬送レーンにサンプルラック208を導入するときに検体試料の識別子(ID)を認識できることが望ましい。

40

#### 【0026】

本明細書において、検体試料とは、血清、血漿、尿、糞便、喀痰等の核酸抽出前の試料を意味する。抽出機構2011に導入する検体試料は、核酸抽出部201において自動的に核酸を抽出可能であれば任意で良い。

#### 【0027】

核酸抽出部201に架設する抽出試薬は、例えば蛋白成分を溶解する溶解試薬、核酸を析出して核酸結合担体に結合し易くする結合試薬、結合担体に結合した夾雑物を洗浄する洗浄試薬、核酸結合担体から核酸を溶離する溶離試薬がセットになったものが一般的であ

50

る。各試薬成分は様々であるが、本発明は核酸抽出部において核酸抽出可能であればいかなる抽出試薬でもよい。

【0028】

核酸抽出部201では、消耗品として、試料や試薬を分注する分注チップ、核酸を結合する担体、試料を受ける容器等を使用する。もっとも、これらは抽出方式に応じて最適な構成とすればよい。

【0029】

(1-2-2) 試薬・反応液調製部の構成

試薬・反応液調製部202は、核酸試料を封入する容器に試薬を分注する分注機構と、当該容器をユニット内で搬送する容器搬送機構と、試薬架設部と、反応液調製部2021と、核酸試料導入部206とから構成される。以下、分注機構と容器搬送機構の一体機構を分注・搬送機構2022という。

10

【0030】

反応液調製部2021には、例えば架設された試薬からマスターミックスを調製する機構、核酸試料とマスターミックスを調製する機構、搭載する遺伝子検査方式の要求事項に応じた攪拌機構、閉栓機構、加熱機構等が配置される。

【0031】

例えば装置に搭載された遺伝子検査方式がNASBA法とTRC法の場合、定量測定の実行には、酵素添加時に反応温度であることが重要であるため、反応液調製部2021には加熱機構が配置される。

20

【0032】

また例えば装置に搭載された遺伝子検査方式がリアルタイムPCR法の場合、全ての反応液調製後に温度調製を実行するため、反応液調製部2021に加熱機構を具備する必要はない。この場合、反応液調製部2021は、核酸試料から反応液を調製可能であればいかなる構成でもよい。

【0033】

核酸試料導入部206は、核酸試料を封入した容器を架設及び導入できる機構を有している。例えば図2-1に示すように、核酸試料を封入した容器を装置に導入するための搬送レーンを2つ以上有する構成でも良い。図2-1は、搬送レーンが2つの場合を表している。この場合、装置が第1の搬送レーンにアクセスしている間にも、検査者は第2の搬送レーンにアクセスすることができる。なお、核酸試料を封入した容器にはバーコードラベルが貼付されており、各搬送レーンに容器を導入する際に核酸試料の識別子(ID)を認識できることが望ましい。なお、核酸試料導入部206も、検体試料導入部205と同様に回転駆動式の円盤機構でも良い。

30

【0034】

本明細書において、核酸試料とは、検査者が手で抽出した核酸、他の核酸自動抽出装置で精製した核酸、精製済の核酸標準試料等を意味する。反応液調製部2021に導入する核酸試料は、核酸に精製され、分析に供する状態の試料であれば任意で良い。

【0035】

試薬・反応液調製部202に架設する試薬は、核酸抽出部201において抽出された試料、又は、試薬・反応液調製部202に架設された核酸試料の遺伝子検査が可能であれば任意である。好ましくは、核酸抽出部201から搬入された核酸試料に対する検査と核酸試料導入部206から導入された核酸試料に対する検査とで異なる項目の検査が可能ないように、2種類以上の検査試薬を架設できることが望ましい。より好ましくは、後述の測定部203における柔軟性の高い運用が可能ないように6種類以上の試薬を架設できることが望ましい。

40

【0036】

試薬・反応液調製部202では、消耗品として、試料や試薬を分注する分注チップ、試薬調製容器、反応容器等を使用する。もっとも、これらは各増幅方法に応じて最適な構成とすればよい。

50

## 【 0 0 3 7 】

## ( 1 - 2 - 3 ) 測定部の構成

測定部 2 0 3 は、核酸試料を封入する容器に試薬を分注する分注機構と、当該容器をユニット内で搬送する容器搬送機構と、リアルタイム蛍光測定機構 2 0 3 1 と、蛍光測定データを処理するデータ処理部 2 0 3 3 と、反応試料導入部 2 0 7 とから構成される。以下、分注機構と容器搬送機構の一体機構を分注・搬送機構 2 0 3 2 という。ここでのリアルタイム蛍光測定機構 2 0 3 1 は、異なるタイミングで搬入される反応試料を受け入れ可能な機能構成を有することが望ましい。なお、リアルタイム蛍光測定機構 2 0 3 1 は一例であり、反応試料を測定可能であれば任意の検出機構を用いることができる。

## 【 0 0 3 8 】

図 3 - 1 及び図 3 - 2 に、リアルタイム蛍光測定機構 2 0 3 1 とその周辺装置の構成を示す。因みに、図 3 - 1 と図 3 - 2 の違いは、リアルタイム蛍光測定機構 2 0 3 1 の装置構成である。図 3 - 1 に示す装置構成では、温度制御ブロック 3 0 1 と反応容器 3 0 2 が 1 対 1 に対応しており、反応容器 3 0 2 の温度が個別に制御される。図 3 - 2 に示す装置構成では、温度制御ブロック 3 0 1 と反応容器 3 0 2 が 1 対多に対応しており、複数の反応容器 3 0 2 の温度が一括に制御される。

10

## 【 0 0 3 9 】

反応容器 3 0 2 は、蛍光波長を透過し、温度制御ブロック 3 0 1 の熱を伝導する材質であれば任意の材質・形状でよい。反応容器 3 0 2 には、例えば DNase、RNase が混入していない PCR チューブ ( グライナー社、ドイツ )、多孔構造の反応ウェルを有する容器等を用いることができる。

20

## 【 0 0 4 0 】

図 3 - 1 に示すリアルタイム蛍光測定機構 2 0 3 1 の場合、温度制御ブロック 3 0 1 は回転盤 3 0 3 の外周に沿って配置される。リアルタイム蛍光測定機構 2 0 3 1 は、温度制御ブロック 3 0 1 に架設された反応容器 3 0 2 の温度を 40 から 95 の範囲で変化させながら反応容器 3 0 2 からの蛍光を蛍光検出器 3 0 4 でリアルタイムに検出する。蛍光検出器 3 0 4 は、回転盤 3 0 3 の外側に固定的に配置されており、回転盤 3 0 3 の回転に伴ってその前方を通過する反応容器 3 0 2 の蛍光を検出する。なお、温度制御ブロック 3 0 1 は、それぞれ個別の温度制御が可能である。

## 【 0 0 4 1 】

もっとも、温度制御ブロック 3 0 1 を回転円盤 3 0 3 に代えて固定円盤の外周に設置しても良い。この場合には、蛍光検出器 3 0 4 を固定円盤の外周に沿って移動させる機構を採用すれば良い。この場合には、蛍光検出器 3 0 4 は、その前方を通過する温度制御ブロック 3 0 1 に架設された反応容器 3 0 2 の蛍光を検出する。

30

## 【 0 0 4 2 】

図 3 - 2 に示すリアルタイム蛍光測定機構 2 0 3 1 の場合、複数の反応容器 3 0 2 を一括に温度制御する温度制御ブロック 3 0 1 が複数並列に配置されている。因みに、この構成の場合、蛍光検出器 3 0 4 は、各温度制御ブロック 3 0 1 の下部に配置される。なお、蛍光検出器 3 0 4 の配置位置は検出方法に応じて最適な位置に配置すれば良い。

## 【 0 0 4 3 】

前述のように、リアルタイム蛍光測定機構 2 0 3 1 の構成は様々であるが、温度制御については、どのような方法であれ温度制御可能であればよい。例えば、空気の温度を変えて温度制御するエアインキュベーター方式を用いることも可能である。

40

## 【 0 0 4 4 】

なお、図 3 - 1 に示す装置構成の場合も図 3 - 2 に示す装置構成の場合も、温度制御ブロック 3 0 1 の温度は制御部 2 0 3 4 により制御される。また、蛍光検出器 3 0 4 の出力はデータ処理部 2 0 3 3 で処理される。記憶部・演算部 2 0 3 5 は、検査項目毎に標準試料の濃度情報データベースを有している。濃度情報データベースには、ある検査項目で使用する 1 組の標準試料に対する濃度情報 ( 検体試料導入部 2 0 5 から導入された検体試料に対応する濃度情報、核酸試料導入部 2 0 6 から導入された核酸試料に対応する濃度情報

50

、反応試料導入部 207 から導入された反応試料に対応する濃度情報)を保持する。データ処理部 2033 は、試料を導入した場所に応じて参照する濃度情報を選択し、選択した濃度情報と蛍光検出器 304 の検出結果に基づいて濃度を算出する。

【0045】

反応試料導入部 207 は、反応試料を封入した容器を架設及び導入できる構成を有している。例えば図 2 - 1 に示すように、反応試料を封入した容器を装置に導入するための搬送レーンを 2 つ以上有する構成でも良い。図 2 - 1 は、搬送レーンが 2 つの場合を表している。この場合、装置が第 1 の搬送レーンにアクセスしている間にも、検査者は第 2 の搬送レーンにアクセスすることができる。なお、反応試料を封入した容器には 2 次元コードラベルが貼付されており、各搬送レーンに容器を導入する際に反応試料の識別子 (ID) を認識できることが望ましい。

10

【0046】

本明細書において、反応試料とは、反応に必要な材料、つまり、反応に必要な試薬、核酸試料等が全て封入された試料である。反応試料は、前段の試薬・反応液調整部 202 から搬入された反応試料でも良いし、検査者が微量分注器、攪拌器、卓上遠心機等を用いて手で調製した後に反応試料導入部 207 より搬入された反応試料でも良い。もっとも、反応試料は、温度制御ブロック 301 に架設可能な容器に封入された状態で架設される。

【0047】

なお、手で用意された反応試料を測定部 203 に導入する場合には、以下に示すシステムフローが好ましい。まず、測定部 203 への反応試料の導入時、検査者は、反応試料の識別子 (ID) を特定する。この後、分注・搬送機構 2032 が反応容器をリアルタイム蛍光測定機構 2031 に搬送し、温調制御ブロック 301 に架設する。蛍光検出部 304 は、搭載する検査法に適した温度制御と検出法により標的とする核酸を検出する。

20

【0048】

(1-3) 処理動作

ここでは、実施例に係る遺伝子検査装置が実行する処理フロー (ユーザの処理フローとシステム側の処理フロー) について説明する。以下では、リアルタイム PCR 法により核酸を測定する場合について、実施例に係る遺伝子検査装置が検体種や性状に左右されることなく遺伝子検査を実行できることを説明する。

【0049】

図 4 - 1 ~ 図 4 - 4 に、本実施例に係る遺伝子検査装置を用いる場合の検査動作の流れを示す。図 4 - 1 は、検体試料が検体試料導入部 205 から導入される場合に実行される処理フローであり、図 4 - 2 は核酸試料が核酸試料導入部 206 から導入される場合に実行される処理フローであり、図 4 - 3 は反応試料が反応試料導入部 207 から導入される場合に実行される処理フローであり、図 4 - 4 は検体試料と核酸試料と反応試料がそれぞれ対応する試料導入部に導入される場合に実行される処理フローである。なお、各処理工程又は各部に対応付けた個々の処理自体は既知であるので、詳細な説明については省略する。

30

【0050】

以下では、本実施例に係る遺伝子検査装置の全ての試料導入部に対応する試料 (検体試料、核酸試料、反応試料) が同時に導入された場合を例に処理動作の具体例を説明する。なお、本実施例に係る遺伝子検査装置では、任意の処理部に試料を導入できるため、導入位置の異なる他の試料との間で処理スケジュールの調整が必要となる。遺伝子検査装置は、試料の導入位置の違いによらず、検査が依頼された順番に、試料群毎に対する処理を同時開始する。

40

【0051】

例えば検体試料群として 8 個の検体試料、核酸試料群として 28 個の核酸試料、反応試料群として 112 個の反応試料が装置に導入された場合、本実施例に係る遺伝子検査装置は、検体試料群のうち依頼が 1 番目の検体試料、核酸試料群のうち依頼が 1 番目の試料、反応試料のうち依頼が 1 番目の試料について処理を同時に開始する。

50

## 【 0 0 5 2 】

検体試料群について、遺伝子検査装置は、核酸抽出部 2 0 1 による核酸抽出工程（検体試料溶解工程、核酸結合工程、洗浄工程、核酸溶出工程）を開始する。核酸試料について、遺伝子検査装置は、試薬・反応液調製部 2 0 2 による調製工程（試薬調製工程、反応試料調整工程）を開始する。反応試料群について、遺伝子検査装置は、測定部 2 0 3 による反応試料のリアルタイム蛍光測定機構 2 0 3 1 への搬送処理を開始する。この際における各種試料の処理タイミングは、遺伝子検査装置において予め決定された最適なスケジュールに従う。より好ましくは、検査開始前に依頼された検査試料の組合せに応じて最適化されたスケジュールに従う。

## 【 0 0 5 3 】

以下では、最適なスケジュールを具体例に基づいて説明する。以下の説明では、各工程を同時実行する場合における 1 回処理時間を単位時間と定義する。このとき、4 検体試料の抽出工程の単位時間が 3 2 分、4 核酸試料の調製工程の単位時間が 8 分、4 反応試料の測定部搬送工程の単位時間が 2 分であるとする。この場合、7 4 分間で 8 検体試料、2 8 核酸試料、1 1 2 反応試料の総数 1 4 8 試料がリアルタイム蛍光測定機構 2 0 3 1 に導入されるようにスケジュールリングされる。ここでのスケジュールは、不図示の制御装置又は計算機が算出する。なお、スケジュールは、抽出工程の処理単位を基準に算出される。

## 【 0 0 5 4 】

前述の例の場合、1 回目のスケジュールリングサイクルにおける各試料の処理数は、下記の計算式で示される。

- ・（検体試料数）＝核酸抽出工程の 1 単位時間での処理数
- ・（核酸試料数）＝（抽出工程単位時間）／（調製工程単位時間）×（調製工程の 1 単位時間での処理数）
- ・（反応試料数）＝（調製工程単位時間）／（搬送工程単位時間）×（搬送工程の 1 単位時間での処理数）

## 【 0 0 5 5 】

2 回目以降のスケジュールリングサイクルでは、図 5 - 1 及び図 5 - 2 に示されるように、上流の工程における処理結果の割り込みによる待ち時間が発生する。なお、図 5 - 1 は試料の観点から見たスケジュールリングサイクルであり、図 5 - 2 は各部の観点から見たスケジュールリングサイクルである。

## 【 0 0 5 6 】

図 5 - 1 及び図 5 - 2 に示すように、本実施例に係る遺伝子検査装置では、核酸抽出部 2 0 1 による検体試料の核酸抽出と並行して、試薬・反応液調製部 2 0 2 による核酸試料の反応試料調製処理が実行され、これと同時に調製された反応試料の検出機構（リアルタイム蛍光測定機構 2 0 3 1）への搬入処理が実行される。

## 【 0 0 5 7 】

なお、本実施例に係る遺伝子検査装置は、核酸試料の搬送タイミングにおいて反応試料の搬送処理を一時停止し、検体試料の調製処理及び搬送処理のタイミングにおいて核酸試料の調製処理及び反応試料の搬送処理を一時停止する。

## 【 0 0 5 8 】

2 回目以降のスケジュールリングサイクルにおける各試料の処理数は、下記の計算式で示される。

- ・（検体試料数）＝核酸抽出工程の 1 単位時間での処理数
- ・（核酸試料数）＝{（抽出工程単位時間）／（調製工程単位時間）－（調製工程単位時間）} ×（調製工程の 1 単位時間での処理数）
- ・（反応試料数）＝{（調製工程単位時間）／（搬送工程単位時間）－（搬送工程単位時間）} ×（搬送工程の 1 単位時間での処理数）

## 【 0 0 5 9 】

当該スケジュールリングサイクルの繰り返しにより、本実施例に係る遺伝子検査装置においては、先に示した 1 4 8 試料（8 検体試料、2 8 核酸試料、1 1 2 反応試料）を総処理

10

20

30

40

50

時間 7 4 分で測定部 2 0 3 に搬入することができる。

【 0 0 6 0 】

なお、言うまでも無く、前述したスケジューリングサイクルは一例である。例えば調製処理単位時間を、抽出処理単位時間の整数分の 1 になるように決定すると共に、搬送処理単位時間を調製処理単位時間の整数分の 1 になるように決定しても良い。また、調製処理単位時間を搬送処理単位時間の整数倍になるように決定すると共に、抽出処理単位時間を調製処理単位時間の整数倍になるように決定しても良い。

【 0 0 6 1 】

このように各単位時間を決定することにより、異なる検査試料の各工程の処理タイミングは完全に一致（同期）し、全検査試料に対して最大の処理能力となるように遺伝子検査装置の全ての機構が中断なく処理し続けることが可能なスケジューリングとなる。

10

【 0 0 6 2 】

なお、依頼される検体試料が多い場合には抽出処理単位時間を基準とする方式を採用し、反応試料が多い場合には搬送処理単位時間を基準とする方式を採用すれば、依頼された検査試料に応じた最大の処理能力を達成することができる。また、核酸試料が最も多い場合には核酸試料の調製処理単位時間を基準として、抽出処理単位時間と搬送処理単位時間を決定すれば、依頼された検査試料に応じた最大の処理能力を発揮できる。

【 0 0 6 3 】

図 5 - 3 に、基準工程の決定から決定された各工程に応じたスケジューリングサイクルの決定方法を示す。なお、基準工程の決定処理も不図示の制御装置又は計算機が算出する。

20

【 0 0 6 4 】

まず、制御装置は、依頼数が最も多い試料を判定し、基準工程を決定する（5 0 1）。次に、制御装置は、決定された基準工程に応じて他の 2 つの工程の単位時間を調節する（5 0 2 ~ 5 0 4）。各工程の単位時間が決定されると、以下のルールに従ってスケジューリングサイクルを決定する（5 0 5）。

【 0 0 6 5 】

- ・抽出処理工程の 1 回に調製部処理工程の M - 1 回を割り当てる。
- ・調製部処理工程の 1 回に測定部搬送処理工程の N - 1 回を割り当てる。
- ・調製部処理工程で「 - 1 」した 1 回を抽出処理工程からの試料処理に割り当てる。
- ・測定部搬送処理工程とした 1 回を抽出部処理工程からの試料処理又は調製部からの試料処理とする。

30

【 0 0 6 6 】

（ 1 - 4 ）標準試料による濃度算出工程

最後に、検出試料の濃度測定に必要な標準試料の濃度算出工程を説明する。本実施例に係る遺伝子検査装置（データ処理部 2 0 3 3）は、測定された蛍光強度に基づいて各検査試料（検体試料、核酸試料、反応試料）の濃度値を定量する。この際、本実施例に係る遺伝子検査装置は、標準試料から各試料に応じた検量線を算出することにより、導入された検査試料の違いによらない正確な濃度値の定量の実行と、消費される標準試料の最少化を実現する。

40

【 0 0 6 7 】

図 6 - 1 及び図 6 - 2 に、本実施例に係る遺伝子検査装置による定量検査の概念を示す。図 6 - 1 は、本実施例に係る遺伝子検査装置は、増幅対象は同じでも前処理方法が異なる試料に対して 1 つの標準試料を用いて定量演算できることをイメージ的に表した図である。本実施例の場合、記憶部・演算部 2 0 3 5 内には、濃度の異なる 4 種類の標準試料のそれぞれについて、各試料を異なる工程から導入した場合における濃度値と実測 Ct 値との関係が格納されている。

【 0 0 6 8 】

具体的には、検体試料として遺伝子検査装置に導入された場合の標準試料濃度値 A、核酸試料として遺伝子検査装置に導入された場合の標準試料濃度値 B、反応試料として遺伝

50

子検査装置に導入された場合の標準試料濃度値Cと、実測Ct値とが格納されている。以下、当該関係を格納したテーブルを標準DBという。これらの値のうち標準試料濃度値A、B及びCは予め標準DB内に格納されている。標準試料濃度値A、B及びCは、検査試薬の提供時に予め決定された値が入力される。

【0069】

図6-2に、標準DBの作成工程を含む各検査試料の濃度測定の実行手順を示す。本実施例の場合、当該解析機能は、データ処理部2033が実行するものとする。なお、1つの検査項目については1系列の標準試料が提供される。また、標準試料濃度値は、検査に使用する遺伝子検査装置を用いて事前に決定することが望ましい。例えば核酸試料についての標準試料濃度値Bは、標準試料を遺伝子検査装置が推奨する核酸抽出法を用いて抽出し、当該遺伝子検査装置を用いて決定する。また例えば反応試料についての標準試料濃度値Cは、標準試料を遺伝子検査装置が推奨する核酸抽出法と反応試料調製方法を用いて調製し、当該遺伝子検査装置を用いて決定する。

10

【0070】

このような標準DBが存在する場合において、検査者は、検査試料の測定に先立って、各濃度の標準試料を遺伝子検査装置で測定して標準試料Ct値を算出する(601)。この際の測定は、検体試料、核酸試料、反応試料の全てで実測する必要はなく、所定の試料導入部からのみ検査されればよい。この測定により、標準試料の実測Ct値が決定され、標準DBに記憶される。なお、測定動作と実測Ct値の標準DBへの格納は、例えばデータ処理部2033が実行する。

20

【0071】

以上により検査試料の測定が可能な状態となる。例えば検査者が検体試料を検査対象とする場合(検体試料が検体試料導入部205に導入された場合)、データ処理部2033は、検体試料の測定開始前に、標準DBにアクセスして検体試料用の検量線を作製する(602、603)。具体的には、データ処理部2033は、標準DBを参照して検体試料用の標準試料濃度値A1、A2、A3、A4を読み出し、これらをX軸上にプロットすると共に、対応するCt値をY軸上にプロットする。次に、データ処理部2033は、対応するプロット点を通りX軸とY軸に平行である2本の直線を引き、それらの交点を座標系にプロットする。その後、データ処理部2033は、これら座標系にプロットした点を結ぶ直線を引き、検体試料用の検量線を作製する。

30

【0072】

なお、前述したように、本実施例に係る遺伝子検査装置は、同時に、各種検査試料の測定を実行することができる。従って、データ処理部2033は、核酸試料や反応試料が対応する試料導入部から導入された場合には、これらの試料に対応する検量線も作製する。

【0073】

検量線の作製が終了すると、データ処理部2033は、各検査試料について得られた反応試料についてCt値を測定する(604、605)。この後、データ処理部2033は、測定されたCt値を標準DBに当てはめ、濃度が未知の検体試料の濃度値を決定する(606)。

【0074】

このように、本実施例に係る遺伝子検査装置は、1つの標準試料を事前に1回測定するだけで、1つの検査項目について種類の異なる試料(検体試料、核酸試料、反応試料)の濃度を決定することができる。

40

【0075】

(まとめ)

以上の通り、本実施例に係る遺伝子検査装置によれば、検体試料の種類・性状が異なっても、1つの遺伝子検査装置で検査を行うことができる。このため、従来装置のように機差の影響がなく、検査結果の信頼性と検査回間の継続性を担保できる。また、本実施例に係る遺伝子検査装置では、標準試料の使用量を最少化でき、従来装置に比して測定コストを小さくすることができる。また、本実施例に係る遺伝子検査装置の場合には、種

50

類の異なる試料の検査を同時並行的に実行できる。しかも、その際、各検査試料の測定タイミングを最適化して最大処理能力を実現することができる。

【0076】

(他の実施例)

なお、本発明は上述した実施例に限定されるものでなく、様々な変形例を含んでいる。例えば上述した実施例は、本発明を分かりやすく説明するために、一部の実施例について詳細に説明したものであり、必ずしも説明した全ての構成を備える必要は無い。また、ある実施例の一部を他の実施例の構成に置き換えることが可能であり、ある実施例の構成に他の実施例の構成を加えることも可能である。また、各実施例の構成の一部について、他の構成を追加、削除又は置換することも可能である。

10

【0077】

また、上述した各構成、機能、処理部、処理手段等は、それらの一部又は全部を、例えば集積回路その他のハードウェアとして実現しても良い。また、上記の各構成、機能等は、プロセッサがそれぞれの機能を実現するプログラムを解釈し、実行することにより実現しても良い。すなわち、ソフトウェアとして実現しても良い。各機能を実現するプログラム、テーブル、ファイル等の情報は、メモリやハードディスク、SSD (Solid State Drive) 等の記憶装置、ICカード、SDカード、DVD等の記憶媒体に格納することができる。

【0078】

また、制御線や情報線は、説明上必要と考えられるものを示すものであり、製品上必要な全ての制御線や情報線を表すものでない。実際にはほとんど全ての構成が相互に接続されていると考えて良い。

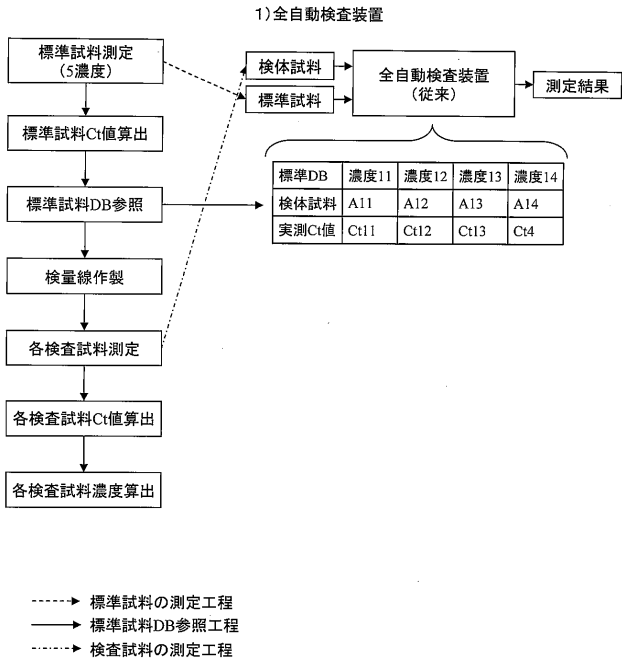
20

【符号の説明】

【0079】

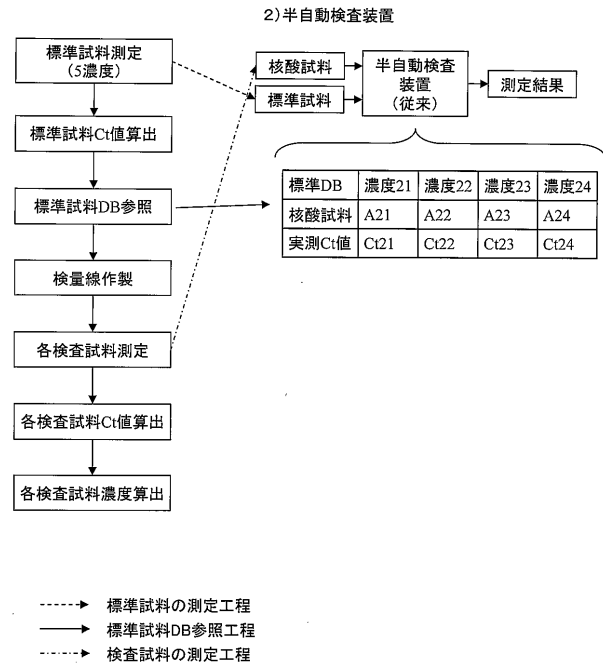
200 ... 遺伝子検査装置、201 ... 核酸抽出部、202 ... 試薬・反応液調製部、203 ... 測定部、204 ... 搬送機構、205 ... 検体試料導入部、206 ... 核酸試料導入部、207 ... 反応試料導入部。

【 図 1 - 1 】



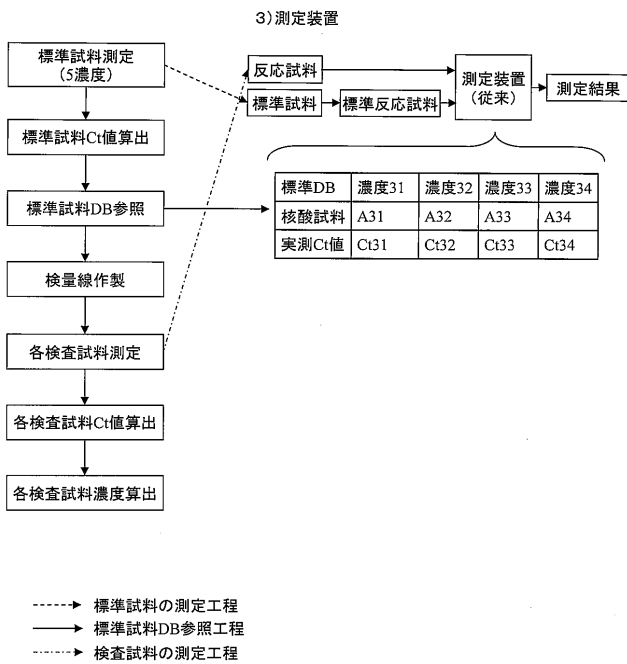
(従来)

【 図 1 - 2 】



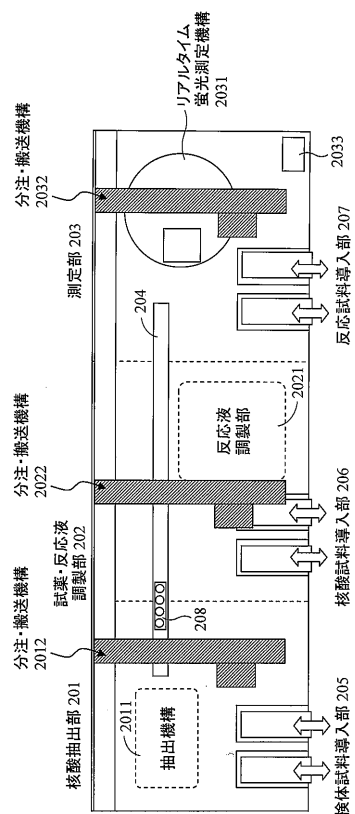
(従来)

【 図 1 - 3 】



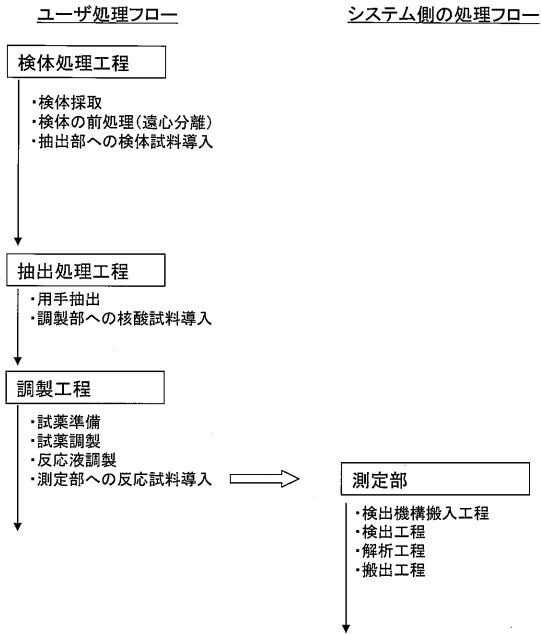
(従来)

【 図 2 - 1 】

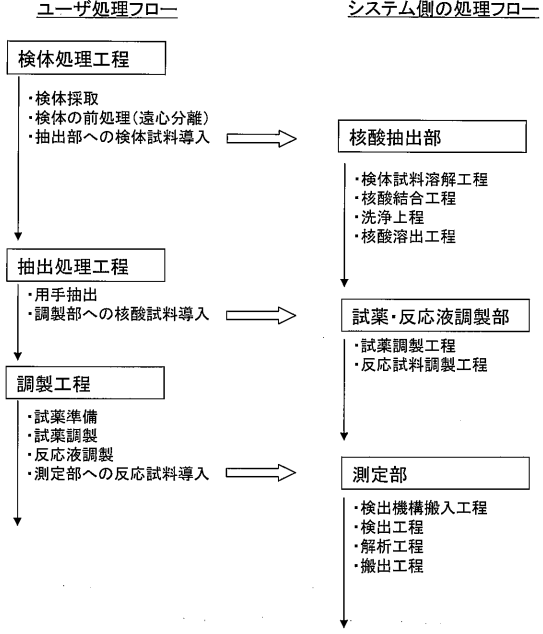




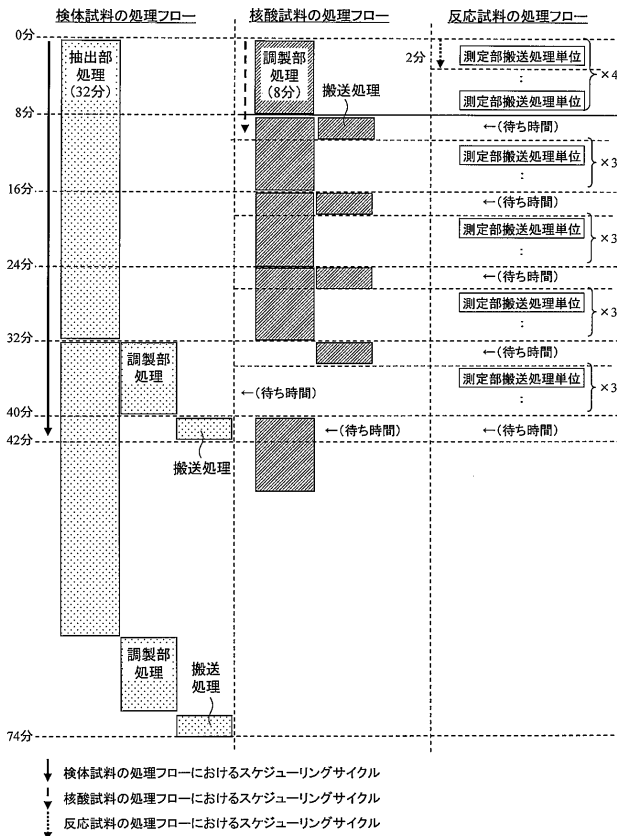
【図4-3】



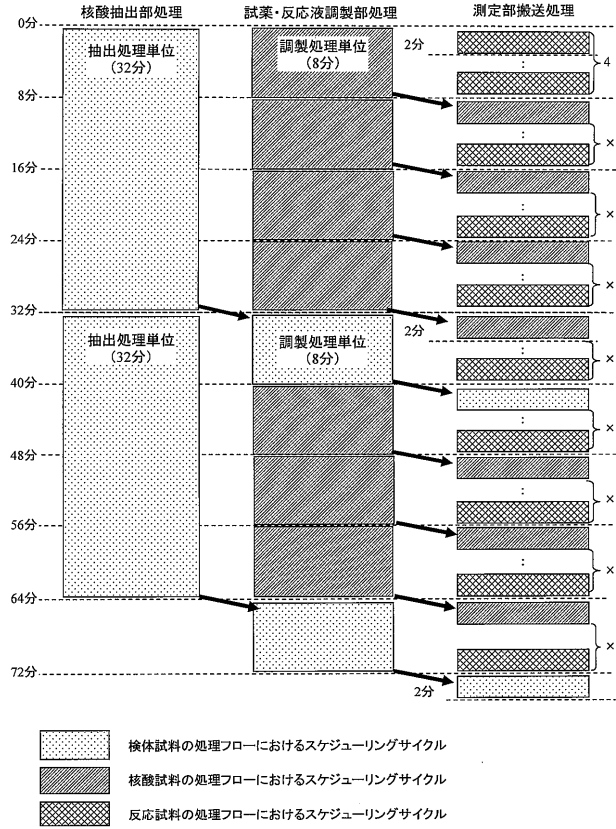
【図4-4】



【図5-1】



【図5-2】





---

フロントページの続き

(72)発明者 藤田 浩子

茨城県ひたちなか市大字市毛 8 8 2 番地 株式会社日立ハイテクノロジーズ那珂事業所内

(72)発明者 庄司 義之

茨城県ひたちなか市大字市毛 8 8 2 番地 株式会社日立ハイテクノロジーズ那珂事業所内

(72)発明者 伊名波 良仁

茨城県ひたちなか市大字市毛 8 8 2 番地 株式会社日立ハイテクノロジーズ那珂事業所内

Fターム(参考) 4B029 AA07 BB20 CC01 FA12 FA15

4B063 QA01 QQ03 QQ42 QQ52 QR32 QR35 QR62 QS14 QS25 QX02