



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102533524 B

(45) 授权公告日 2016. 03. 16

(21) 申请号 201110412960. 5

审查员 纪圆圆

(22) 申请日 2011. 12. 12

(30) 优先权数据

2010-277759 2010. 12. 14 JP

(73) 专利权人 精工爱普生株式会社

地址 日本东京都

(72) 发明人 小枝周史

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227

代理人 金世煜 苗堃

(51) Int. Cl.

G12M 1/00(2006. 01)

(56) 对比文件

JP 2009136250 A, 2009. 06. 25,

JP 2009136250 A, 2009. 06. 25,

US 5252250 A, 1993. 10. 12,

CN 1924576 A, 2007. 03. 07,

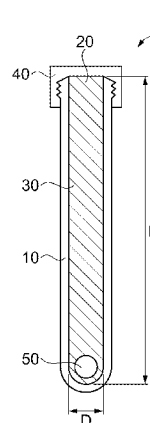
权利要求书1页 说明书10页 附图7页

(54) 发明名称

生物芯片

(57) 摘要

本发明提供一种生物芯片,其能够消除生物芯片上产生的电荷,实施稳定的热循环。本发明的生物芯片,通过重力作用使反应液沿长度方向移动,包含:由透明材料形成的容器,所述容器填充有比重比所述反应液小且不与所述反应液混合的液体,和密封所述容器的密封部;并且,所述液体的体积电阻率为大于 $0 \Omega \cdot \text{cm}$ 且小于等于 $5 \times 10^{13} \Omega \cdot \text{cm}$ 。



1. 一种生物芯片,其特征在于,通过重力作用使反应液沿容器的长度方向移动,包含:
由透明材料形成的容器,其填充有比重与所述反应液不同且不与所述反应液混合的液体,和

密封所述容器的密封部;

并且,所述液体的体积电阻率为大于 $0\ \Omega \cdot \text{cm}$ 且小于等于 $5 \times 10^{13}\ \Omega \cdot \text{cm}$,

所述液体包含:

比重与所述反应液不同的第 1 液体,和

比重与所述反应液不同且体积电阻率小于所述第 1 液体的第 2 液体,

所述第 1 液体是硅油或矿物油,

所述第 2 液体是改性硅油。

2. 一种生物芯片,其特征在于,通过重力作用使反应液沿容器的长度方向移动,包括:
由透明材料形成的 2 个以上的所述容器,其填充有比重与所述反应液不同且不与所述反应液混合的液体,

密封各个所述容器的密封部,和

将所述 2 个以上的所述容器保持在同一平面内的基板,

并且,所述液体的体积电阻率为大于 $0\ \Omega \cdot \text{cm}$ 且小于等于 $5 \times 10^{13}\ \Omega \cdot \text{cm}$,

以所述平面的 1 点为中心的放射方向与所述容器的所述长度方向一致,

所述液体包含:

比重与所述反应液不同的第 1 液体,和

比重与所述反应液不同且体积电阻率小于所述第 1 液体的第 2 液体,

所述第 1 液体是硅油或矿物油,

所述第 2 液体是改性硅油。

生物芯片

[0001] 本申请基于 2010 年 12 月 14 日于日本申请的专利申请特愿 2010-277759 主张优先权,并援用其全部内容。

技术领域

[0002] 本发明涉及生物芯片。

背景技术

[0003] 近年,随着基因利用技术的发展,基因诊断、基因治疗等利用了基因的医疗受人关注,另外在农畜产领域,也开发了很多将基因用于品种鉴别、品种改良的方法。作为利用基因的技术,PCR(Polymerase Chain Reaction)法等核酸扩增技术已广泛普及。如今,PCR 法已成为生物物质信息解析中的不可欠缺的技术。

[0004] 在 PCR 法中,通常采用使用称为管或芯片(以下,称为生物芯片)的、用于进行生化反应的容器来进行反应的方法。但是,在现有的方法中,存在需要的试剂等的量多,为了实现反应所需要的热循环而装置变复杂,反应耗费时间这样的问题。因此,需要如下的生物芯片、反应装置,即:使用微量的试剂、样品,将 PCR 精度良好且短时间内进行。

[0005] 为了解决这种问题,在日本特开 2009-136250 号公报中公开了一种生物芯片和装置:在填充有不与反应液混合的比重不同于反应液的液体(矿物油等)的管中,使以液滴状态被含有的反应液往返移动来实施热循环,从而进行反应。

[0006] 但是,当把日本特开 2009-136250 号公报所公开的生物芯片用于从容器外部进行荧光测定而检测扩增产物这样的用途时,需要用透明的材料形成容器。作为透明的材料,可举出树脂、耐热玻璃,但这些材料容易因摩擦等而带电。虽然在容器的内表面实施亲水处理则可以抑制带电,但属于水溶液的反应液将会附着于容器从而妨碍移动,所以难以将亲水处理用于生物芯片。

[0007] 另一方面,从对热和反应液的稳定性的观点出发,作为不与反应液混合的比重不同于反应液的液体可以使用硅油、矿物油,但这些油一般是绝缘体,因而导入到油中的反应液的液滴容易极化。因此,在透明材料的容器中填充油并导入反应液,则有时反应液和容器之间产生电场,反应液被吸引附着在容器的内壁,或因排斥而浮游于油中。这种状态下,在生物芯片中进行依靠重力使反应液移动的方式(以下,本说明书中,将该方式称为“升降型”)的 PCR 时,有时反应液无法适当地移动,不能实施期望的热循环。

[0008] 本发明是鉴于以上的问题而完成的,其目的是提供一种能够消除生物芯片中产生的电荷,对反应液实施稳定的热循环的生物芯片。

发明内容

[0009] 本发明解决上述课题的至少一部分,可以作为以下方式或适用例而实现。

[0010] [适用例 1] 本适用例的生物芯片是通过重力作用使反应液沿长度方向移动,其包含由透明材料形成的容器和密封所述容器的密封部,所述容器填充有比重与所述反应液

不同且不与所述反应液混合的液体;所述液体的体积电阻率为大于 $0\ \Omega \cdot \text{cm}$ 且小于等于 $5 \times 10^{13}\ \Omega \cdot \text{cm}$ 。

[0011] 本申请发明人进行深入研究的结果发现本适用例记载的生物芯片中,如果比重与反应液不同且不与所述反应液混合的液体的体积电阻率为 $5 \times 10^{13}\ \Omega \cdot \text{cm}$ 以下,则可以使容器或反应液中产生的电荷分散在液体中,消除电荷的聚集。因此,当向容器中分配反应液且用密封部密封的情况下,很难妨碍反应液的移动,可提供能对反应液实施稳定的热循环的生物芯片。

[0012] [适用例 2] 如上述的适用例,其中,填充于生物芯片的所述液体可以包含比重与所述反应液不同的第 1 液体,和比重与所述反应液不同且体积电阻率小于所述第 1 液体的第 2 液体。

[0013] 本适用例记载的生物芯片由于含有第 1 液体和体积电阻率比所述第 1 液体小的第 2 液体,所以可以通过调节第 2 液体占所述液体的比例,调节所述液体的体积电阻率。因此,作为第 1 液体也能选择体积电阻率大的液体,所以可以按照所述液体成为更适合 PCR 的性质的方式进行调整。

[0014] [适用例 3] 上述适用例中的生物芯片可以使用硅油或矿物油作为所述第 1 液体。

[0015] 因为本适用例记载的生物芯片含有硅油或矿物油作为第 1 液体,所以可以按照液体成为更适合 PCR 的性质的方式进行调整。

[0016] [适用例 4] 上述的适用例中的生物芯片可以使用改性硅油作为所述第 2 液体。

[0017] 由于本适用例记载的生物芯片含有改性硅油作为第 2 液体,所以可以调节液体的导电性。

[0018] [适用例 5] 本适用例的生物芯片是通过重力作用使反应液沿容器的长度方向移动,其包括:填充有比重与所述反应液不同且不与所述反应液混合的液体的、由透明材料形成的 2 个以上的容器,和密封各个所述容器的密封部,以及将所述 2 个以上的所述容器保持在同一平面内的基板;并且,所述液体的体积电阻率为大于 $0\ \Omega \cdot \text{cm}$ 且小于等于 $5 \times 10^{13}\ \Omega \cdot \text{cm}$,且以所述平面的 1 点为中心的放射方向与所述容器的所述长度方向可以一致。

[0019] 本适用例记载的生物芯片含有以同一平面的 1 点为中心的放射方向与所述容器的所述长度方向一致的方式被保持的 2 个以上的所述容器。因此,可提供如下生物芯片:将本适用例的生物芯片安装到升降型的 PCR 装置进行反应时,通过以所述 1 点作为旋转中心使所述基板旋转,从而能对多个所述容器均匀地实施热循环。

附图说明

[0020] 图 1 是第 1 实施方式的生物芯片 1 的截面图。

[0021] 图 2 是模式性表示第 1 实施方式的热循环仪 100 的主要部分的分解立体图。

[0022] 图 3 是模式性表示第 1 实施方式的热循环仪 100 的主要部分的立体图。

[0023] 图 4 模式性表示第 2 实施方式的生物芯片 2, (a) 是平面图, (b) 是模式性表示 (a) 的 A-A 线的截面的截面图。

[0024] 图 5 是模式性表示第 2 实施方式的热循环仪 101 的主要部分的立体图。

[0025] 图 6 是模式性表示第 2 实施方式的热循环仪 101 的主要部分的其它立体图。

[0026] 图 7 是模式性表示变形例的生物芯片 2a 的平面图。

[0027] 图 8 是模式性表示变形例的热循环仪 101a 的主要部分的立体图。

[0028] [符号说明]

[0029] 1... 生物芯片、10... 容器、20... 投入口、30... 液体、40... 密封部、50... 反应液。

具体实施方式

[0030] 以下,使用附图按照以下的顺序说明本发明优选的实施方式。应予说明,以下说明的实施方式不应当限定专利权利要求范围所记载的本发明的内容。另外,以下说明的构成不一定全部都是本发明的必须构成要件。

[0031] 1. 第 1 实施方式

[0032] 1-1. 第 1 实施方式的生物芯片的构成。

[0033] 1-2. 使用了第 1 实施方式的生物芯片的热循环处理。

[0034] 2. 第 2 实施方式

[0035] 2-1. 第 2 实施方式的生物芯片的构成。

[0036] 2-2. 使用了第 2 实施方式的生物芯片的热循环处理。

[0037] 3. 实施例

[0038] 4. 变形例

[0039] 1. 第 1 实施方式

[0040] 1-1. 第 1 实施方式的生物芯片的构成

[0041] 图 1 是第 1 实施方式的生物芯片(生物试样反应用容器)1 的截面图。图 1 表示生物芯片中导入了反应液的状态。

[0042] 第 1 实施方式的生物芯片 1 的构成包含容器主体 10(以下称为“容器 10”)和密封部 40。生物芯片 1 的大小、形状没有特别限定,但例如可以考虑不与反应液 50 混合且比重与反应液 50 不同的液体(以下,称为“液体”)30 的量、导热系数、容器 10 和密封部 40 的形状、或操作的容易性中的至少 1 种来进行设计。

[0043] 生物芯片 1 的容器 10 可以由透明材质形成。通过将容器 10 制成透明材质,可以从生物芯片 1 的外部观察容器 10 内的反应液 50 的移动,或可以用于实时 PCR 等的从容器 10 的外部进行测定等的用途。应予说明,本说明书中,“透明”是指能确保可以从容器 10 的外部观察容器 10 内的反应液 50 的程度的视觉辨识度,只要满足该条件,则生物芯片 1 的整体可以不一定透明。

[0044] 在将生物芯片 1 用于例如实时 PCR 这样的伴有荧光测定的用途时,优选容器 10 由自发荧光小的材质形成。优选容器 10 是耐受 PCR 中的加热的材质。另外,优选容器 10 的材质是对核酸、蛋白质的吸附少,不阻碍聚合酶等的酶反应的材质。作为满足这些条件的材质,例如可举出聚丙烯、环烯烃聚合物(例如, ZEONEX(注册商标)480R)、耐热玻璃(例如 PYREX(注册商标)玻璃)等,也可以是它们的复合材料,但从成本、操作的容易性出发,例如优选使用聚丙烯。

[0045] 在图 1 表示的生物芯片 1 中,容器 10 形成为圆筒状,中心轴方向(图 1 中的上下方向)为长度方向。

[0046] 由于容器 10 是具有长度方向即细长形状的容器,从而例如在使用后述的升降型的热循环仪,以对容器 10 内的液体 30 形成温度不同的区域的方式对生物芯片 1 进行温度控制时,可容易地加长不同温度区域间的距离。由此,在每个容器 10 内的区域可容易地将液体 30 控制成不同温度,所以能实现适合 PCR 的热循环。应予说明,所谓升降型的热循环仪,是指通过温度控制来在容器 10 中形成至少 2 个温度区域,通过使反应液 50 在这些温度区域间往返移动而实现热循环的装置。

[0047] 另外,由于容器 10 具有细长形状,因而容器 10 的表面积相对于容器 10 的体积的比例增大,所以导热的效率变得良好,液体 30 的温度调节变容易。

[0048] 容器 10 的形状只要具有长度方向,则没有特别限定,但在用于升降型的 PCR 时,优选是近似圆筒形状且内径 D 与长度方向的长 L 的比在 $1 : 5 \sim 1.5 : 20$ 的范围。进而,更优选内径 D 为 $1.5 \sim 2\text{mm}$ 、长 L 为 $10 \sim 20\text{mm}$ 。如果是这种形状,则可抑制加热容器 10 内的液体 30 时容器 10 内发生液体 30 的对流。由此,能使液体 30 的温度梯度稳定,所以可在反应液 50 中实施适当的热循环。

[0049] 容器 10 被构成为可从投入口 20 投入反应液 50。反应液 50 是含有能够包含靶核酸(作为扩增对象的核酸)的样品的液体。作为靶核酸,例如可举出由血液、尿、唾液、脊髓液等样品制备的 DNA、或者从由该样品制备的 RNA 逆转录而成的 cDNA 等。反应液 50 可以含有用于扩增靶核酸的引物、PCR 预混液(例如含有聚合酶、核苷酸和 MgCl_2 等)、以及用于检测靶核酸的扩增产物的荧光探针。

[0050] 应予说明,也可以在生物芯片 1 的容器 10 内涂布必要量的引物和荧光探针的至少一方。由此,如果从投入口 20 将样品的制备物和 PCR 预混液分配到生物芯片 1 中,则可以将引物和荧光探针的至少一方与样品的制备物混合,所以能更简单地进行 PCR。

[0051] 在容器 10 中填充有液体 30。当向容器 10 中分配反应液 50 利用后述的密封部 40 进行密封时,优选填充至容器 10 的液体 30 的量为容器 10 内不残留空气的程度。由此,能防止因残留在容器 10 内的气泡而妨碍反应液 50 的移动,所以可以实施稳定的热循环。

[0052] 作为液体 30,可使用比重比导入到生物芯片 1 的反应液 50 小且不与该反应液 50 混合的性质的液体。液体 30 的体积电阻率为大于 $0 \Omega \cdot \text{cm}$ 且小于等于 $5 \times 10^{13} \Omega \cdot \text{cm}$ 。其中,所谓体积电阻率,是指材料(这里是液体 30)的电阻率,也称为体积电阻系数。

[0053] 通过使用不与反应液 50 混合的性质的液体 30,在将反应液 50 导入至容器 10 时,反应液 50 与液体 30 发生液-液相分离,所以液体 30 中反应液 50 可以成为液滴的形态。另外,如果使用比重比反应液 50 小的液体 30,则在容器 10 中导入反应液 50 时,反应液 50 的液滴比重比液体 30 大,所以可以通过重力作用在液体 30 中沿重力作用的方向移动。

[0054] 液体 30 可以是比重大于反应液 50 的液体。这时,由于反应液 50 的液滴比重小于液体 30,所以可以通过重力作用在液体 30 中沿与重力作用的方向相反方向移动。

[0055] 如果液体 30 的体积电阻率为 $5 \times 10^{13} \Omega \cdot \text{cm}$ 以下,则可以使容器 10 的电荷分散在液体 30 中,另外可以抑制反应液 50 的极化,因而可以消除容器 10 和反应液 50 的电荷的聚集。因此,例如在将反应液 50 分配到容器 10 中以密封部 40 进行密封的情况下,即使容器 10 或反应液 50 的电荷密度发生局部的聚集,也可以介由液体 30 分散电荷,所以可以使生物芯片 1 的电荷密度均匀化。由此,可以防止反应液 50 对容器 10 的附着,所以能提供可以实施稳定的热循环的生物芯片 1。

[0056] 液体 30 的体积电阻率越小、生物芯片 1 越难发生电荷的聚集,所以该体积电阻率只要是大于 $0\ \Omega \cdot \text{cm}$ 的范围,则越小越优选。另外,为了使用后述的升降型的热循环仪使反应液 50 在液体 30 中移动,优选液体 30 的粘度为 $1 \times 10^4 \text{Nsm}^{-2}$ 以下,为了以适合 PCR 的热循环的速度进行移动,更优选粘度为 $5 \times 10^3 \text{Nsm}^{-2}$ 以下。作为这种液体 30,可例示二甲基硅油和矿物油。

[0057] 液体 30 可以含有比重比导入至生物芯片 1 的反应液 50 小的第 1 液体,和比重比反应液 50 小且体积电阻率比第 1 液体小的第 2 液体。

[0058] 因为第 2 液体体积电阻率小于第 1 液体,所以可以通过调节第 1 液体与第 2 液体的混合比例来调节液体 30 的体积电阻率。作为第 1 液体可以采用体积电阻率大的液体,所以除体积电阻率外,也可以将粘性和对热的稳定性等液体 30 的性质按照成为适合 PCR 的性质的方式进行调整。例如,当第 1 液体的性质是单独作为液体 30 使用时其体积电阻率大,而其它性质比第 2 液体适合 PCR 时,可在第 1 液体中混合第 2 液体。可以通过第 1 液体与第 2 液体的混合比,调节液体 30 的性质,所以可以得到期望的体积电阻率之外还具有适合 PCR 的性质的液体 30。

[0059] 作为第 1 液体,例如可使用硅油或矿物油。其中,所谓硅(有机硅),是指具有硅氧烷键作为主骨架的低聚物或聚合物。本说明书中,特别地将有机硅中的在热循环处理中使用的温度带中为液体状态的材料称为硅油。另外,本说明书中,将从石油提纯的、在热循环处理的温度带中为液体的材料称为矿物油。由于这些油对热的稳定性高,并且例如粘度为 $5 \times 10^3 \text{Nsm}^{-2}$ 以下的产品也容易获得,所以适合升降型的 PCR。

[0060] 作为硅油,可例示信越有机硅(Shin-Etsu Silicone)公司制的 KF-96L-0.65cs、KF-96L-1cs、KF-96L-2cs、KF-96L-5cs、Dow Corning Toray 公司制的 SH200 C FLUID 5 CS 或 Momentive Performance Materials Inc. Japan, LLC 制的 TSF451-5A、TSF451-10 等的二甲基硅油。作为矿物油,可例示含有碳原子数 14 到 20 左右的链烷作为主成分的材料。即,可例示正十四烷、正十五烷、正十六烷、正十七烷、正十八烷、正十九烷、正二十四烷。

[0061] 作为第 2 液体,例如可使用改性硅油。其中,所谓改性硅油,是指具有取代基的硅油。作为第 2 液体,例如优选具有甲醇基、烷基硅基(alkylsilyl)、氟代烷基、硅醇基、或烷基硅倍半氧烷基(alkylsilsesquioxo)作为取代基的物质。第 2 液体可以具有多个这些取代基,例如可以是具有烷基硅基和烷基硅倍半氧烷基的物质,可以是具有烷基硅基和氟代烷基的物质。另外,也可使用环状硅氧烷。更优选第 2 液体在进行热循环处理的温度范围内具有对热稳定的性质。例如可例示甲醇改性硅油、Shin-Etsu Silicone 公司制的 KF-6001、Dow Corning Toray 社制的 BY 16-201、5562 CALBINOL FLUID、以及 Momentive Performance Materials Inc. Japan, LLC 制的 XF42-B0970。甲醇改性硅油的粘度为 $3 \times 10^4 \text{Nsm}^{-2}$ 以上,单独用于升降型的 PCR 时粘度高,但因为体积电阻值比二甲基硅油低,所以通过与二甲基硅油混合,从而可以调整液体 30 的导电性。即,添加量越多、体积电阻率越小。

[0062] 第 2 液体可以是含有多种成分的液体,可以是多种液体的混合物。例如可使用 Shin-Etsu Silicone 公司制的 X21-5250(三甲基硅烷氧基硅酸酯(trimethylsiloxysilicate)50%、环戊硅氧烷 50%)、X21-5616(三甲基硅烷氧基硅酸酯 60%、异十二烷 40%)。

[0063] 容器 10 的投入口 20 可以用密封部 40 密封。密封部 40 可以由与容器 10 同样的材质形成。密封部 40 的结构只要是能密闭容器 10 的结构即可,例如可以是旋盖、栓、塞等结构。图 1 中,密封部 40 是旋盖结构。

[0064] 1-2. 使用第 1 实施方式的生物芯片的热循环处理。

[0065] 图 2 是模式性表示本实施方式的热循环仪 100 的主要部分的分解立体图,图 3 是模式性表示本实施方式的热循环仪 100 的主要部分的立体图。

[0066] 本实施方式的热循环仪 100 包含:具备安装生物芯片 1 的安装孔 110a 的安装部 110,在将生物芯片 1 安装于安装部 110 后以非重力方向的轴 R 为旋转轴使安装部 110 旋转的旋转体 120,在将生物芯片 1 安装于安装部 110 后加热生物芯片 1 的容器 10 的至少一部分的第 1 加热器 130 和第 2 加热器 140。

[0067] 在图 2 所示的例子中,旋转体 120 的形状是圆筒形,如图 3 所示,以 2 个旋转体 120 夹持安装部 110 的方式进行配置,构成热循环仪 100 的主要部分。旋转体 120 在图 3 的状态中通过未图示的电机等的驱动机构,以轴 R 为中心进行旋转。安装部 110 是将生物芯片 1 插入安装孔 110a 而进行安装的结构。安装孔 110a 的长度方向与以轴 R 为中心的放射方向一致。如果安装孔 110a 这样地形成,则在将导入了反应液 50 的生物芯片 1 安装到安装孔 110a 上时,生物芯片 1 的长度方向与以轴 R 为中心的放射方向一致。由此,当安装生物芯片 1 使安装部 110 旋转时,通过重力作用,可以使反应液 50 沿生物芯片 1 的长度方向移动。如图 2 和图 3 所示,当形成多个安装孔 110a 时,通过这样配置安装孔 110a,也能够对所有的生物芯片 1 均匀地实施热循环。因此,这里的“一致”的程度只要是将导入了反应液 50 的生物芯片 1 安装到安装部 110 上使其旋转时反应液 50 能够恰当地移动的程度即可。应予说明,为了通过重力的作用使反应液 50 移动,优选旋转体 120 的旋转速度为不使作用于生物芯片 1 的离心力变过大的程度,例如优选为 1rpm(rotation per minute) ~ 10rpm。

[0068] 另外,在图 2 所示的例子中,在旋转体 120 的轴 R 附近设置第 1 加热器 130,在外周附近设置第 2 加热器 140。第 1 加热器 130 和第 2 加热器 140 形成为以轴 R 为中心的同心圆状。第 1 加热器 130 和第 2 加热器 140 可以控制成不同的温度。第 1 加热器 130 和第 2 加热器 140 的温度例如可通过未图示的控制部来设定为适合反应的温度。

[0069] 例如,在将本实施方式的热循环仪 100 用于两级温度 PCR(2 step PCR) 时,第 1 加热器 130 的温度设为 63℃,第 2 加热器 140 的温度设为 95℃。由此,形成了从轴 R 的附近向外侧温度升高的温度梯度,所以当将导入了反应液 50 的生物芯片 1 安装到安装部 110 使热循环仪 100 运行时,液体 30 中形成包含容器 10 的第 1 加热器 130 附近的区域为 63℃、第 2 加热器 140 附近的区域为 95℃的 2 个温度区域的温度梯度。因此,使旋转体 120 旋转将反应液 50 往返移动时,可以对反应液 50 实施高温和低温的热循环。

[0070] 2. 第 2 实施方式

[0071] 2-1. 第 2 实施方式的生物芯片的构成。

[0072] 图 4(a) 是模式性表示第 2 实施方式的生物芯片 2 的平面图。图 4(b) 是模式性表示第 2 实施方式的生物芯片 2 的图 4(a) 的 A-A 线的截面的平面图。图 4(a) 和图 4(b) 表示在容器中未导入反应液的状态。本实施方式的反应液与第 1 实施方式相同,所以标记相同的序号省略说明。

[0073] 第 2 实施方式的生物芯片 2 的构成包含 2 个以上的容器 11、密封各个容器 11 的密

封部 41、以及基板 60。

[0074] 在图 4(a) 和图 4(b) 所示的例子中, 多个容器 11 保持在圆板状的基板 60 上。多个容器 11 按照以基板 60 的中心部的点 C 为中心的放射方向(以下, 成为该放射方向的中心的点称为“生物芯片 2 的中心 C”或“中心 C”)与各容器 11 的长度方向一致的方式配置在基板 60 上。如果容器 11 这样地配置在基板 60 上, 则在将生物芯片 2 安装到后述的热循环仪上并以穿过生物芯片 2 的中心 C 的非重力方向的直线作为旋转的轴 R 使生物芯片 2 旋转时, 通过重力作用, 对于所有的容器 11, 可以使容器 11 内的反应液 50 沿容器 11 的长度方向移动。而且, 多个容器 11 按照位于与轴 R 正交的单一平面上的方式配置在基板 60 上。通过将容器 11 保持在同一平面上, 从而在通过重力的作用而使反应液 50 移动时, 能使各容器 11 中的反应液 50 的移动速度变相等。由此, 可以对多个容器 11 均匀地实施热循环。因此, 这里的“一致”和“相等”的程度只要是将导入了反应液 50 的生物芯片 2 安装到后述热循环仪上使其旋转时, 反应液 50 能恰当地移动的程度即可。

[0075] 在图 4(a) 所示的例子中, 基板 60 是外周带有切口 60a 的形状。由此, 在将生物芯片 2 安装到后述热循环仪时, 可将生物芯片 2 定位于热循环仪而进行固定。用于安装的结构可以适当设计, 可在基板 60 的一部分设置孔、凹槽、凸部结构等, 也可以组合这些结构。

[0076] 生物芯片 2 的基板 60 可以是与容器 11 一体形成的结构, 也可以是如图 4 所示在与容器 11 不同的材质的基板 60 上固定容器 11 的结构。前者的情况下, 基板 60 可以是与容器 11 同样的材质。后者的情况下, 对基板 60 的材质没有特别限定, 但优选为耐受 PCR 中的加热的材质。基板 60 由与容器 11 同样的材料形成时, 也可以配合炭黑、石墨、钛黑、苯胺黑, 或 Ru、Mn、Ni、Cr、Fe、Co 或 Cu 的氧化物、Si、Ti、Ta、Zr 或 Cr 的碳化物等黑色物质等。通过在基板 60 的材质中配合这种黑色物质, 能够抑制树脂等所具有的自发荧光, 所以例如可优选在实时 PCR 这样的伴有荧光测定的用途中使用生物芯片 2。

[0077] 容器 11 可以是与第 1 实施方式的容器 10 同样的材质。如图 4 所示, 本实施方式的生物芯片 2 是容器 11 露出到基板 60 的外部的结构。通过使生物芯片 2 的至少一部分从基板 60 露出, 将容器 11 制成与第 1 实施方式的容器 10 同样的材质, 从而能够得到与第 1 实施方式的容器 10 同样的效果。密封部 41 可以是与第 1 实施方式的密封部 40 同样的材质, 能够得到与第 1 实施方式同样的效果。

[0078] 对于本实施方式的容器 11 的形状没有特别限定, 可以使用与第 1 实施方式的容器 10 同样的形状, 能够得到与第 1 实施方式同样的效果。在图 4(a) 和图 4(b) 所示的例子中, 相较于第 1 实施方式的容器 10, 容器 11 的投入口 21 的位置和结构不同。如图 4(a) 和图 4(b) 所示, 通过将投入口 21 的位置设在基板 60 的一侧的平面侧, 从而例如在从投入口 21 导入反应液 50 时, 即使不特别使用支撑器具等也能够将基板 60 放置在桌上的状态稳定地进行操作。

[0079] 在容器 11 中, 填充有液体 30。液体 30 是与第 1 实施方式同样的液体, 能够得到与第 1 实施方式同样的效果。

[0080] 在图 4(a) 和图 4(b) 所示的例子中, 密封部 41 是塞式的结构。密封部 41 的结构没有特别限定, 也可以通过设计而采用与第 1 实施方式的密封部 40 同样的旋盖结构。在图 4(a) 和图 4(b) 所示的例子中, 密封部 41 是对每个容器 11 独立设置, 但考虑操作性等, 也可以一体构成多个密封部 41 以便于能够一次密封多个容器 11。

[0081] 2-2. 使用第 2 实施方式的生物芯片的热循环处理。

[0082] 图 5 是模式性表示本实施方式的热循环仪 101 的主要部分的立体图,图 6 是模式性表示本实施方式的热循环仪 101 的主要部分的其它的立体图。相较于第 1 实施方式的热循环仪 100,本实施方式的热循环仪 101 的构成在安装部 110 的结构上不同,其它构成与热循环仪 100 相同。因此,对与第 1 实施方式的热循环仪 100 同样的构成标记同一符号,省略详细的说明。

[0083] 在图 5 和图 6 所示的例子中,2 个旋转体 121、122 以利用未图示的机构来进行开闭的方式构成,是在 2 个旋转体 121、122 之间夹持生物芯片 2 而进行保持的结构。图 5 表示旋转体 121、122 分离的状态,图 6 表示闭合旋转体 121、122 的状态。安装部 111 作为对应于生物芯片 2 的形状的结构形成在旋转体 121 或 122 上。在本实施方式中,安装部 111 是旋转体 121 的一部分突出的结构。可以通过将本实施方式的生物芯片 2 的切口 60a 嵌合在图 5 的安装部 111 中,从而能够将生物芯片 2 安装到热循环仪上。本实施方式中虽然例示了旋转体 121 上形成有安装部的例子,但旋转体 122 与旋转体 121 也可以是同样的结构。

[0084] 在安装生物芯片 2 时,优选安装部 111 的结构设计成生物芯片 2 的中心与旋转轴 R 一致。由此,生物芯片 2 的中心成为旋转的中心,所以当将导入了反应液 50 的生物芯片 2 安装到安装部 111 并如图 6 所示在以旋转体 121 夹持的状态下使旋转体 121 和 122 旋转时,通过重力的作用,对于所有的容器 11,可以使反应液 50 沿容器 11 的长度方向移动。即,在含有多个容器 11 的生物芯片 2 中,也与使用多个具有 1 个容器的生物芯片的情况同样地,可以对所有的容器 11 均匀地实施热循环。因此,这里的“一致”的程度,只要是在将导入了反应液 50 的生物芯片 2 安装到后述的热循环仪上使其旋转时,反应液 50 能恰当地移动的程度即可。另外,各个容器 11 中的反应液 50 的动作与实施方式 1 相同。

[0085] [实施例]

[0086] 3. 实施例

[0087] 以下,通过实施例进一步详细说明本发明,但本发明不受实施例限定。在本实施例中,对使用了第 1 实施方式的生物芯片 1 的例子进行说明,但即使使用第 2 实施方式的生物芯片 2 也同样可以实施。

[0088] 使用高纯度的二甲基硅油作为第 1 液体,改变第 2 液体的种类和混合第 2 液体的比例(添加量),进行研究反应液举动的实验。第 2 液体的种类和混合的比例如下述表 1 所示。其中,第 2 液体的比例是在将属于第 1 液体和第 2 液体的混合物的液体 30 的体积作为 100 时,第 2 液体占液体 30 的体积的比例(%)。在生物芯片 1 中填充第 1 液体和第 2 液体,分配反应液并用密封部 40 密封。对于生物芯片 1,使用内径 D 为 2mm、长度 L 为 20mm 的生物芯片 1,反应液是 0.5 μ l。高纯度的二甲基硅油是绝缘体,对热以及对反应液的稳定性高。KF-96L-0.65cs(甲醇改性硅油)的添加量是以 1%为间隔从 1%到 5%。对于 XS66-B8226 和 XS66-C1191(三氟烷基二甲基三甲基硅烷氧基硅酸酯)、X21-5250(三甲基硅烷氧基硅酸酯 50%、环戊硅氧烷 50%)、以及 SilForm Flexible Resin(聚甲基硅倍半氧烷),以 4%、1%、0.5%、0.1%、0.05%、0.01%和 0.005%的添加量进行实验。准备各条件的容器 10 各 10 根,在规定温度下使用上述的热循环仪使各条件的生物芯片 1 旋转,观察反应液的举动。将反应液不附着于容器 10 并在 2 秒以下的时间内从一侧端部移到另一侧端部的情况判定为没有附着,将反应液附着于容器 10 或移动需要的时间大于 2 秒的情况判定为存在附着。

在表中,10 根中 5 根以上的容器被判定为没有附着时以○表示,6 根以上被判定为存在附着时以×表示。另外,对于甲醇改性硅油以外的上述 4 种油,表中仅表示了附着状态变化的、即判定为○的最少添加量和判定为×的最大添加量的数据。应予说明,关于第 2 液体的添加量确实到了其多于表中记载的量时反应液移动,少于表中记载的量时反应液发生附着。

[0089] 对于判定为○的最少添加量和判定为×的最大添加量,测定液体 30 的体积电阻率。测定使用 Universal electrometer MM A-II-17B(株式会社川口电气制作所),以测定电压 10V 进行。其结果,判定为○的条件中、体积电阻率值最大的是添加 4% 甲醇改性硅油的情况,测定值为 $4.8 \times 10^{13} \Omega \cdot \text{cm}$ 。

[0090] [表 1]

[0091]

编号	商品名	制造商	成分名	添加量(%)	反应液移动	体积电阻率 ($\Omega \cdot \text{cm}$)
1	X-22-160AS	信越有机硅	甲醇改性硅油	5	○	$4.8 \times E13$
				4	○	$4.0 \times E13$
				3	×	—————
				2	×	—————
				1	×	—————
2	XS66-B8226	Momentive-Performance-Materials	三氟烷基二甲基硅烷氧基硅酸酯	4	○	$5.4 \times E10$
				0.005	○	$9.0 \times E12$
3	XS66-C1191	Momentive-Performance-Materials	三氟烷基二甲基硅烷氧基硅酸酯	4	○	$7.8 \times E10$
				0.005	○	$1.1 \times E12$
4	X21-5250	信越有机硅	三甲基硅烷氧基硅酸酯 50%、环戊硅氧烷 50%	4	○	$3.6 \times E11$
				0.5	○	$8.0 \times E12$
				0.1	×	—————
5	SilForm Flexible resin	Momentive-Performance-Materials	聚甲基硅倍半氧烷	4	○	—————
				1	○	$9.0 \times E12$
				0.5	×	—————

[0092] 表中的体积电阻率的“E”表示 10 的幂

[0093] (例如: $1 \times E3 = 1 \times 10^3$)

[0094] 4. 变形例

[0095] 图 7 是模式性表示变形例的生物芯片 2a 的平面图。本变形例的生物芯片 2a 的构成,与第 2 实施方式的生物芯片 2 相比,其基板的形状和生物芯片的中心的位置不同,其它构成与生物芯片 2 相同。因此,对于与第 2 实施方式的生物芯片 2 相同的构成标记相同的符号,省略详细的说明。

[0096] 在图 7 表示的例子中,从垂直于保持容器 11 的平面的方向看,生物芯片 2a 的基板 61 的形状是部分圆环形(半径不同的 2 个同心圆所围成的区域的一部分被该同心圆中的大圆的 2 个半径截取的形状,图 7 中例示了圆环的约 1/4 形状)。生物芯片 2a 的圆弧的中心 C' 是形成基板 61 的圆弧的中心点,图 7 中是圆环的中心点。即,中心 C' 不一定与基板 61 的中心部的点一致。容器 11 以中心 C' 的放射方向与容器 11 的长度方向一致的方式被配

置在基板 61 上。由此,即使生物芯片 2a 的形状相对于基板 61 的中心部的点为非对称,在将生物芯片 2a 安装到后述的热循环仪 101a 上使其旋转时,也可以使轴 R 与中心 C' 一致。由此,能够得到与第 2 实施方式的生物芯片 2 同样的效果。

[0097] 另外,规定容器 11 的配置的、生物芯片 2a 的中心 C' 也可以是基板 61 的外部的点,所以可以从多种形状中选择基板 61 的形状。基板 61 的形状可以考虑设置的容器 11 的数目、操作的容易性等进行适当设计,例如从垂直于保持容器 11 的平面的方向看时的形状可以是扇形、方形等。

[0098] 图 8 是模式性表示变形例的热循环仪 101a 的主要部分的立体图。热循环仪 101a 的构成相较于第 2 实施方式的热循环仪 101,其安装部的结构不同,其它构成与热循环仪 101 相同。因此,对于与第 2 实施方式的热循环仪 101 相同的构成标记同一符号,省略详细的说明。

[0099] 在图 8 所示的例子中,旋转体 121 具有与生物芯片 2a 的形状对应的槽 113。在热循环仪 101a 中,槽 113 对应于安装部。可以通过将生物芯片 2a 插入槽 113 中来安装生物芯片 2a。槽 113 的大小和形状优选按照安装生物芯片时固定生物芯片的方式设计,也可以设置未图示的固定装置。

[0100] 当安装部 112 优选安装了生物芯片 2a 后生物芯片 2a 的中心 C' 与旋转轴 R 变一致的方式形成。由此,在使用本变形例的生物芯片 2a 时,也能够得到与第 2 实施方式的热循环仪 101 同样的效果。因此,这里的“一致”的程度与第 2 实施方式同样。

[0101] 本发明不限于上述的实施方式,还可以是各种的变形。例如,本发明包括与实施方式说明的构成实质相同的构成(例如功能、方法和结果相同的构成、或目的和效果相同的构成)。另外,本发明包括替换实施方式中说明的构成的非本质部分的构成。另外,本发明包括起到与实施方式中说明的构成相同的作用效果的构成或能达到同一目的的构成。另外,本发明包括在实施方式中说明的构成中添加公知技术的构成。

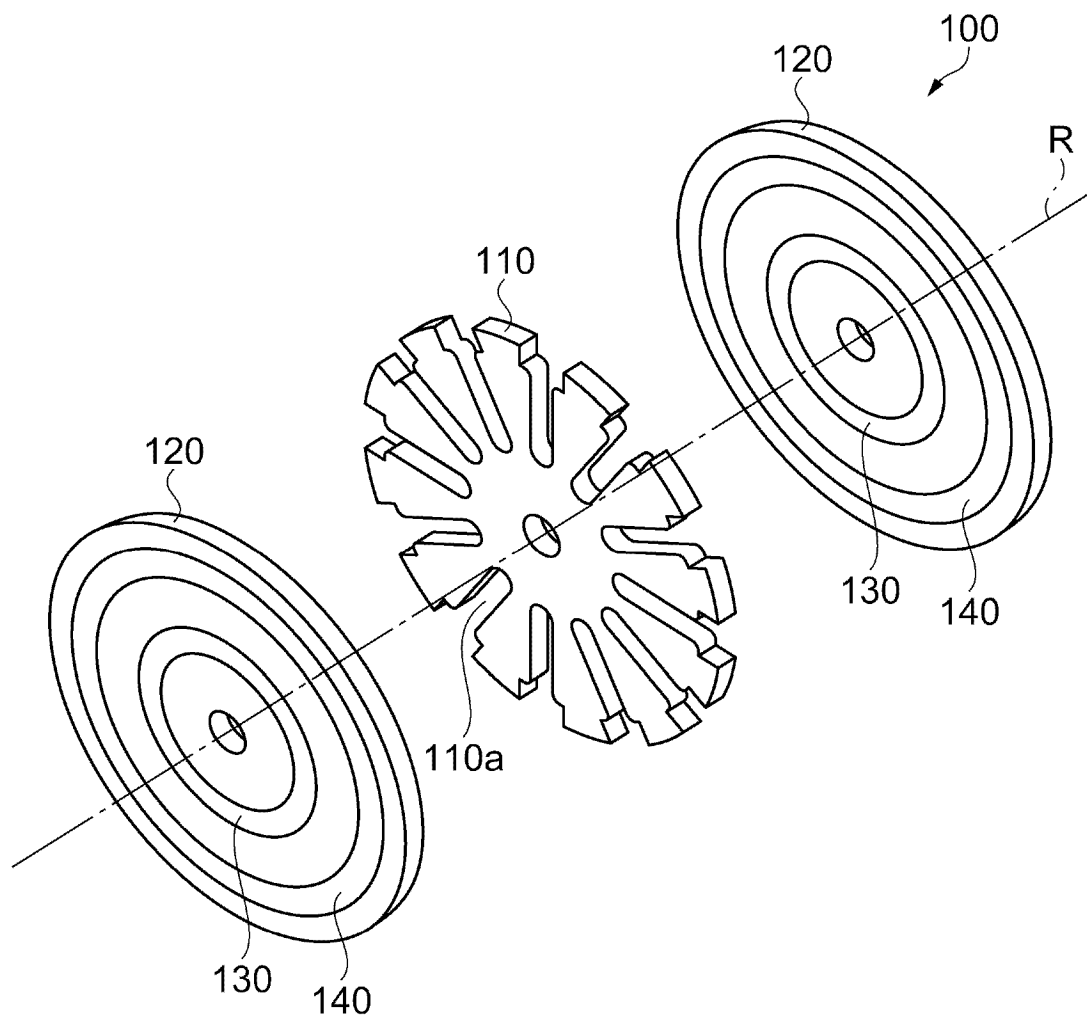


图 2

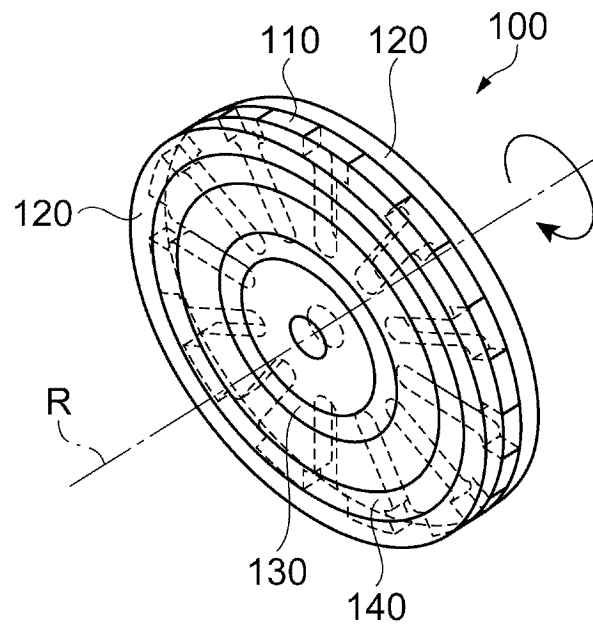
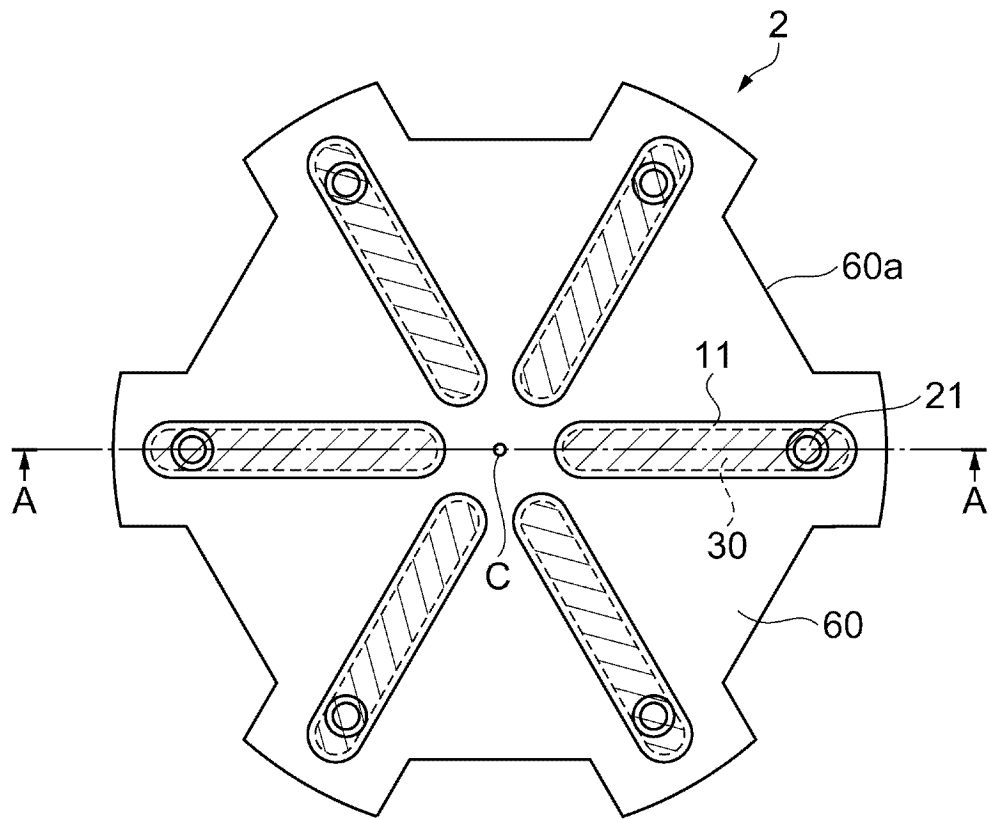
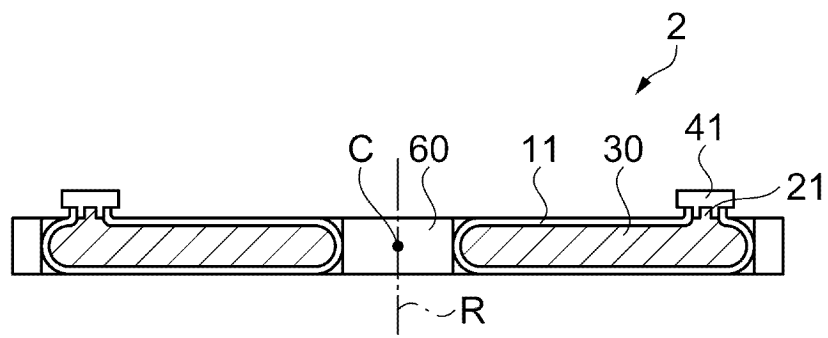


图 3



(a)



(b)

图 4

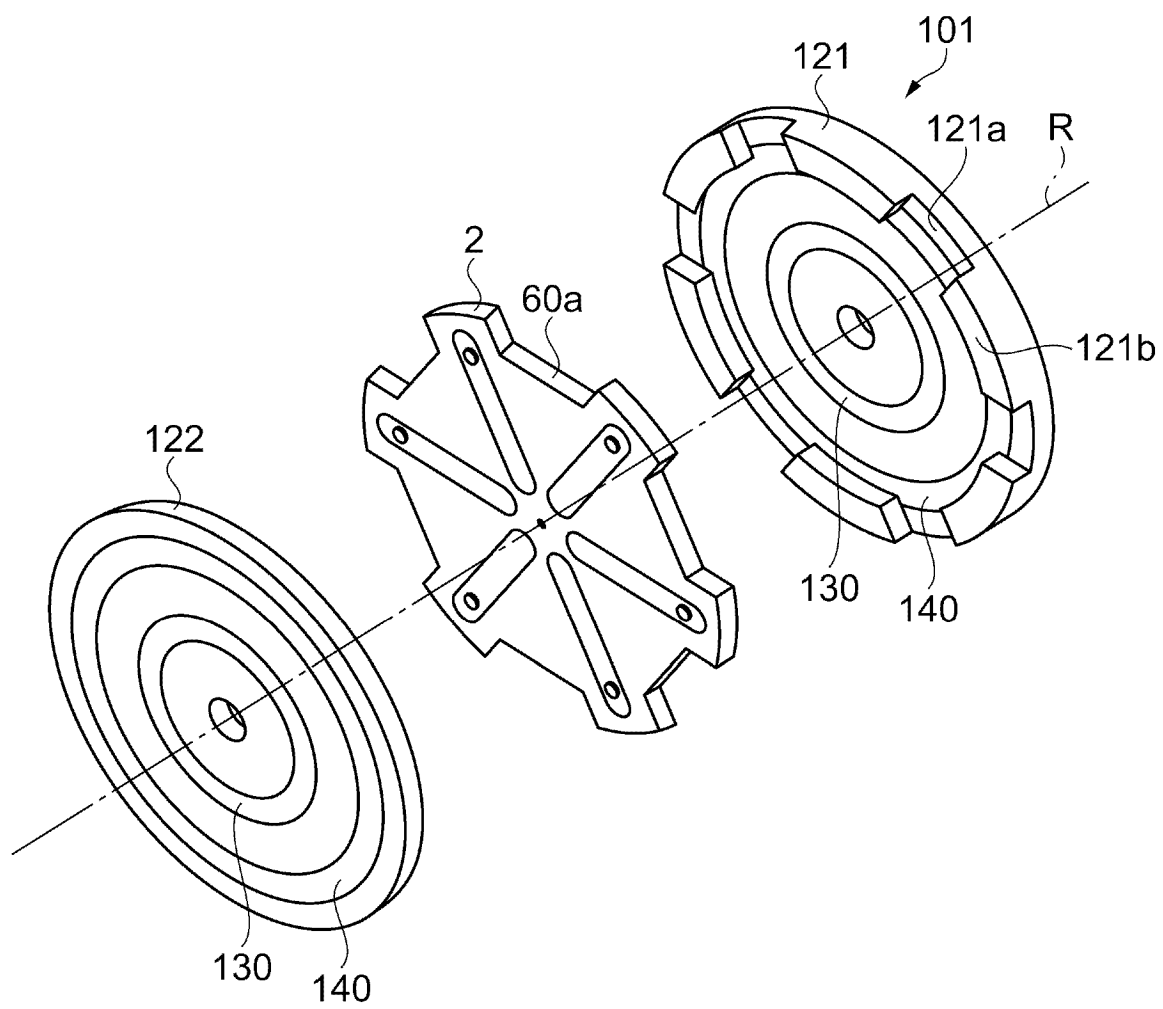


图 5

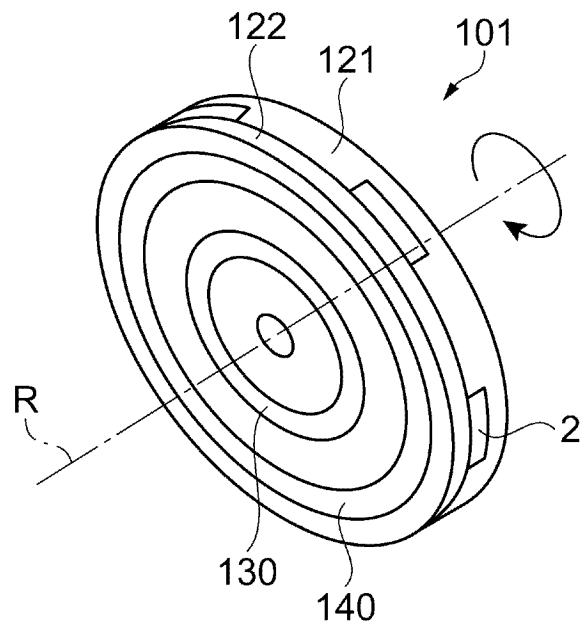


图 6

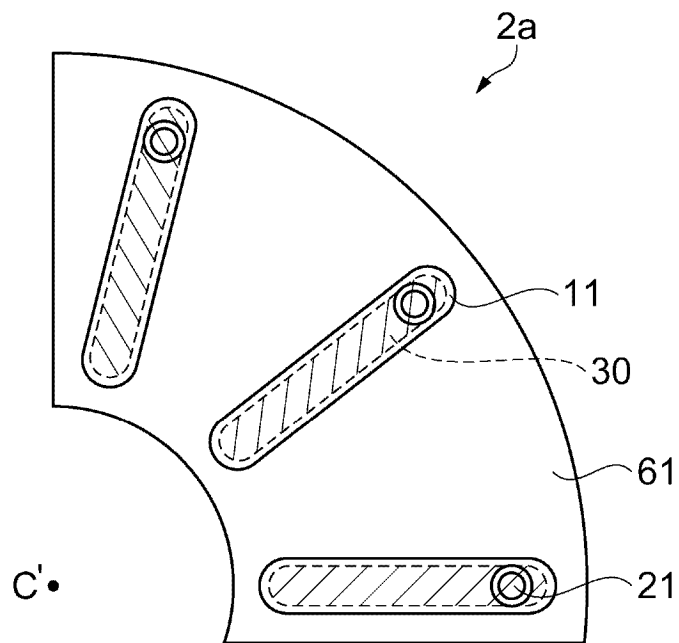


图 7

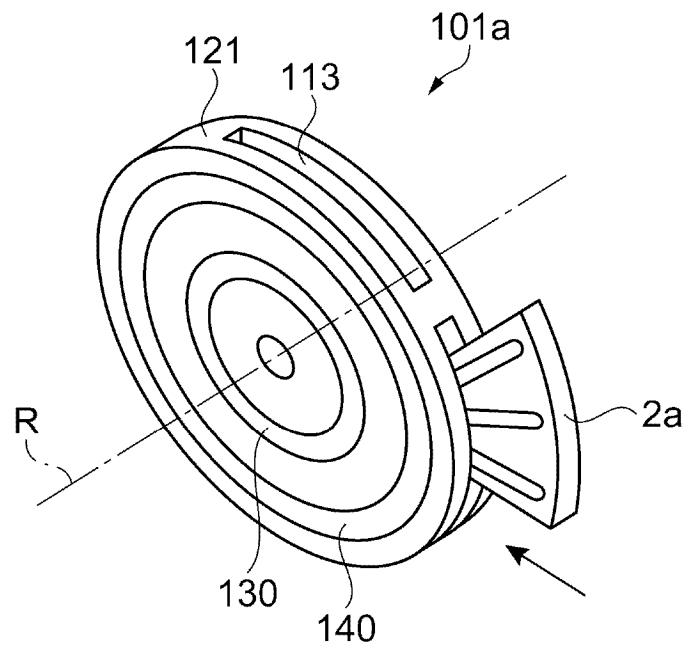


图 8