

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7264885号
(P7264885)

(45)発行日 令和5年4月25日(2023.4.25)

(24)登録日 令和5年4月17日(2023.4.17)

(51)国際特許分類 F I
G 0 1 N 35/08 (2006.01) G 0 1 N 35/08 A
G 0 1 N 37/00 (2006.01) G 0 1 N 37/00 1 0 1

請求項の数 22 (全20頁)

(21)出願番号	特願2020-517367(P2020-517367)	(73)特許権者	518281339 ルナフォア・テクノロジーズ・エスアー スイス・1131・トロシュナ・ルート ・ドゥ・リュリ・5セ
(86)(22)出願日	平成30年9月19日(2018.9.19)	(74)代理人	100108453 弁理士 村山 靖彦
(65)公表番号	特表2020-535417(P2020-535417 A)	(74)代理人	100110364 弁理士 実広 信哉
(43)公表日	令和2年12月3日(2020.12.3)	(74)代理人	100133400 弁理士 阿部 達彦
(86)国際出願番号	PCT/EP2018/075299	(72)発明者	ビエール・ジョリス スイス・1007・ローザンヌ・アヴニ ユ・デ・フィギエ・4
(87)国際公開番号	WO2019/063375	(72)発明者	ジュリア・カッピ スイス・1004・ローザンヌ・リュ 最終頁に続く
(87)国際公開日	平成31年4月4日(2019.4.4)		
審査請求日	令和3年8月2日(2021.8.2)		
(31)優先権主張番号	17193351.8		
(32)優先日	平成29年9月26日(2017.9.26)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)		

(54)【発明の名称】 内蔵型サンプリングデバイスを有するマイクロ流体カートリッジ

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

マイクロ流体カートリッジであって、

封止リングを有するサンプリングデバイスであって、前記封止リングは、上に固定された生体試料を備える支持体が前記封止リングと接触状態に置かれた場合にマイクロ流体チャンバを形成するように配置される、サンプリングデバイスと、

前記マイクロ流体チャンバに対して試薬を供給するように構成されたマイクロ流体ネットワークデバイスと、を備え、

前記サンプリングデバイスは、前記マイクロ流体チャンバと流体連通状態にある入口分配ネットワークおよび出口分配ネットワークと、生体試料を備える前記支持体を前記サンプリングデバイス上で案内および位置決めするためのスライドホルダとをさらに備え、

前記マイクロ流体ネットワークデバイスは、試薬源と流体連結可能な複数の試薬入口チャンネルと、前記サンプリングデバイスの前記入口分配ネットワークに対して流体連結された少なくとも1つの試薬出口チャンネルと、前記少なくとも1つの試薬出口チャンネルに対して前記試薬入口チャンネルを選択的に連結するように動作可能な複数の弁と、を備え、

前記サンプリングデバイスおよび前記マイクロ流体ネットワークデバイスは、単体パーツとして共通のマイクロ流体支持体の上に形成され、

隣接し合う試薬入口チャンネルの出口端部同士は、ジグザクラインもしくは波形状ラインに沿ってまたは他の振動ライン形状に沿って形成されるようにオフセットされ得る、マイクロ流体カートリッジ。

【請求項 2】

試薬で充填されるように構成された複数のウェルを備える前記マイクロ流体支持体の中に形成された試薬リザーバ本体をさらに備え、各ウェルが、対応する試薬入口チャンネルに対して流体連結される、請求項1に記載のマイクロ流体カートリッジ。

【請求項 3】

前記サンプリングデバイスは、前記マイクロ流体チャンバの2つの対向側部上に配置され、第1の方向に沿って前記マイクロ流体チャンバ内部の試薬流を送るように構成された入口分配ネットワークおよび出口分配ネットワークを備える第1の試薬分配構成部と、前記マイクロ流体チャンバの2つの他の対向側部上に配置された入口分配ネットワークおよび出口分配ネットワークを備え、前記第1の方向に対して横方向である第2の方向において前記マイクロ流体チャンバの内部の試薬流を送るように構成された第2の試薬分配構成部と、を備える、請求項1または2に記載のマイクロ流体カートリッジ。

10

【請求項 4】

前記マイクロ流体支持体は、前記試薬入口チャンネル、前記試薬出口チャンネル、ならびに前記サンプリングデバイスの入口分配チャンネルおよび前記サンプリングデバイスの出口分配チャンネルが形成された、一体形成されたプラスチック成形マイクロ流体基板を備える、請求項1から3のいずれか一項に記載のマイクロ流体カートリッジ。

【請求項 5】

前記少なくとも1つの試薬出口チャンネルは、複数の前記試薬入口チャンネルに対して連結された共通単一出口チャンネルであり、前記試薬出口チャンネルは、弁部分と前記弁部分間の中間部分とを備え、前記弁部分は、前記試薬入口チャンネルの出口端部部分に隣接し、前記中間部分は、直列で相互に対して流体連結され、前記複数の弁のそれぞれが、共通の前記試薬出口チャンネルの対応する弁部分に対して各試薬入口チャンネルの出口端部部分を相互連結し、各弁が、対応する試薬入口チャンネルと共通の前記試薬出口チャンネルとの間の流体連通が閉じられる弁閉位置と、前記試薬入口チャンネルと共通の前記試薬出口チャンネルとの間の流体連通が開状態にある弁開位置との間において切り替え可能である、請求項1から4のいずれか一項に記載のマイクロ流体カートリッジ。

20

【請求項 6】

共通の前記試薬出口チャンネルは、前記試薬入口チャンネルの出口端部部分に対して略横方向である方向に延在する、請求項5に記載のマイクロ流体カートリッジ。

30

【請求項 7】

共通の前記試薬出口チャンネルは、第1の主要部分および第2の主要部分を備え、前記第1の主要部分および前記第2の主要部分は、離間され、前記試薬入口チャンネルの出口端部部分に対して横方向である方向に延在する、請求項5または6に記載のマイクロ流体カートリッジ。

【請求項 8】

前記マイクロ流体ネットワークデバイスは、外部試薬源に対して1つまたは複数の外部試薬入口チャンネルを流体結合するための複数の試薬入口カプリングを備える外部試薬入口セクションをさらに備える、請求項1から7のいずれか一項に記載のマイクロ流体カートリッジ。

40

【請求項 9】

前記外部試薬入口セクションは、前記複数の弁を備える弁セクションに隣接する、請求項8に記載のマイクロ流体カートリッジ。

【請求項 10】

試薬で充填されるように構成された複数のウェルを備えるマイクロ流体支持体中に形成された試薬リザーバ本体をさらに備え、各ウェルが、対応する試薬入口チャンネルに対して流体連結され、前記弁セクションは、前記外部試薬入口セクションと、搭載された前記試薬リザーバ本体と、の間に位置決めされる、請求項9に記載のマイクロ流体カートリッジ。

【請求項 11】

前記サンプリングデバイスは、前記マイクロ流体支持体の第1の端部に隣接して位置決

50

めされる、請求項1から10のいずれか一項に記載のマイクロ流体カートリッジ。

【請求項12】

試薬で充填されるように構成された複数のウェルを備えるマイクロ流体支持体中に形成された試薬リザーバ本体をさらに備え、各ウェルが、対応する試薬入口チャンネルに対して流体連結され、前記試薬リザーバ本体は、前記第1の端部の対向側の前記マイクロ流体支持体の第2の端部に隣接して位置決めされる、請求項11に記載のマイクロ流体カートリッジ。

【請求項13】

前記マイクロ流体ネットワークデバイスは、カートリッジ出口と、前記サンプリングデバイスの前記出口分配ネットワークに対して連結されたチャンバ出口チャンネルと、前記カートリッジ出口に対して前記チャンバ出口チャンネルまたは共通の前記試薬出口チャンネルのそれぞれを流体相互連結することにより、試料処理ステップ中に前記サンプリングデバイスの前記マイクロ流体チャンバからの試薬残渣を排出するように、または洗浄ステップ中に共通の前記試薬出口チャンネルを通り循環する洗浄溶液を排出するように構成された少なくとも2つの弁とをさらに備える、請求項1から12のいずれか一項に記載のマイクロ流体カートリッジ。

【請求項14】

試薬で充填されるように構成された複数のウェルを備えるマイクロ流体支持体中に形成された試薬リザーバ本体をさらに備え、各ウェルが、対応する試薬入口チャンネルに対して流体連結され、前記マイクロ流体ネットワークデバイスは、前記マイクロ流体ネットワークデバイスの第1の側部上のマイクロ流体基板の内部に少なくとも部分的に埋設される一方で、前記サンプリングデバイスの前記封止リングおよび前記試薬リザーバ本体は、前記第1の側部の対向側の前記マイクロ流体基板の第2の側部上に取り付けられる、請求項1から13のいずれか一項に記載のマイクロ流体カートリッジ。

【請求項15】

弁セクションが、前記複数の弁を備え、前記弁セクションは、マイクロ流体基板上に配設された撓み可能膜層を備える、請求項1から14のいずれか一項に記載のマイクロ流体カートリッジ。

【請求項16】

生体試料処理システムであって、
請求項1から15のいずれか一項に記載のマイクロ流体カートリッジと、
前記マイクロ流体カートリッジを受けるカートリッジレセプタクル、弁連係アセンブリ、およびリザーバ本体連係アセンブリを備えるマイクロ流体カートリッジ動作システムであって、前記弁連係アセンブリは、対応する試薬入口チャンネルと前記試薬出口チャンネルとの間の流体連通を形成するために各弁を選択的に作動させるように動作可能である、マイクロ流体カートリッジ動作システムと
を備える、生体試料処理システム。

【請求項17】

試薬で充填されるように構成された複数のウェルを備えるマイクロ流体支持体中に形成された試薬リザーバ本体をさらに備え、各ウェルが、対応する試薬入口チャンネルに対して流体連結され、前記リザーバ本体連係アセンブリは、前記サンプリングデバイスの1つまたは複数のウェルから前記マイクロ流体チャンバ内への試薬の流れを誘起するように動作可能である、請求項16に記載の生体試料処理システム。

【請求項18】

前記リザーバ本体連係アセンブリは、非動作構成から動作構成へと前記カートリッジレセプタクルに対して変位可能な送達マニホールドヘッドを備え、前記動作構成においては、前記送達マニホールドヘッドの底面が前記試薬リザーバ本体の上面に対接して載置され、前記送達マニホールドヘッドは、前記複数のウェルに整列されて配設された複数の作動ラインを備える、請求項17に記載の生体試料処理システム。

【請求項19】

10

20

30

40

50

前記弁連係アセンブリおよび前記リザーバ本体連係アセンブリは、外部圧力源と連通状態にある、請求項16から18のいずれか一項に記載の生体試料処理システム。

【請求項20】

前記弁連係アセンブリは、非動作構成から動作構成へと前記カートリッジレセプタクルに対して変位可能な圧力送達マニホールドヘッドを備え、前記動作構成においては、前記圧力送達マニホールドヘッドの底面は前記マイクロ流体ネットワークデバイスの弁セクションまたは複数の弁セクションに対接して載置され、前記圧力送達マニホールドヘッドは、複数の作動チャンバと、各作動チャンバと流体連通状態にある対応する作動ラインとを備え、前記複数の作動チャンバは、各チャンバが前記対応する弁の弁入口オリフィスおよび弁出口オリフィスを囲むように配設され、前記圧力送達マニホールドヘッドは、1つまたは複数の作動チャンバの内部に負圧を選択的に生成するように動作可能である、請求項19に記載の生体試料処理システム。

10

【請求項21】

封止ガスケットが、前記圧力送達マニホールドヘッドの底面に対接して配置され、前記生体試料処理システムが動作構成にある場合に、第2の流体連係アセンブリの前記圧力送達マニホールドヘッドがリザーバ本体の上面に対接して封止的に取り付けられることを確保するために、前記作動ラインの各出口を囲むように構成される、請求項20に記載の生体試料処理システム。

【請求項22】

前記マイクロ流体ネットワークデバイスは、外部試薬源に対して1つまたは複数の試薬入口チャンネルを結合するための複数の試薬入口カプリングを備える外部試薬入口セクションをさらに備え、前記マイクロ流体カートリッジ動作システムは、外部試薬源に対して動作可能に連結された試薬送達マニホールドヘッドを備える外部試薬連係アセンブリをさらに備え、前記試薬送達マニホールドヘッドは、前記対応する試薬入口カプリングに封止的に取り付けられるように配設された複数の試薬送達ラインを備える、請求項16から21のいずれか一項に記載の生体試料処理システム。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、内蔵型サンプリングデバイスと、このサンプリングデバイスに対して試薬を送達するためのマイクロ流体ネットワークデバイスを備える、マイクロ流体カートリッジに関する。また、本発明は、このマイクロ流体カートリッジおよびマイクロ流体カートリッジ動作システムを備える生体試料処理システムに関する。本発明は、サンプリングデバイスに対する試薬の逐次的送達に対して特に有用である。

30

【背景技術】

【0002】

カートリッジベースの試薬送達システム、ならびに種々の作動スキームおよび作動構成を伴う方法が知られている。しかし、多くは、きわめて特定の用途のみに対して適したものであり種々の欠点を呈するため汎用性がない。

【0003】

特許文献1は、流体輸送のための膜ベース作動を伴う分子診断用途向けのマイクロ流体カートリッジを開示している。このカートリッジは、試料を分析するために小体積量の試薬を必要とする。しかし、このカートリッジは、試料を備えるスライドを受けようには、または低死容積動作を可能にするようには構成されない。

40

【0004】

特許文献2は、中を流通する粒子のサイトメトリ分析を容易にするように適合されたマイクロ流体デバイスを開示している。このマイクロ流体デバイスは、複数のチャンバを備えるチップを備えてもよく、各チャンバ内に所定量の細胞を仕分けるように設計され得る。しかし、この構成のデバイスは、死容積の発生を防止できない。

【0005】

50

特許文献3は、例えば血小板細菌分析および抗グロブリン試験などを含む流体試料の操作、増幅、および分析のためのマイクロ流体デバイスを開示している。このマイクロ流体デバイスは、流体ポンプ送給を制御するためにならびにカートリッジ弁作動用に真空および圧縮空気を供給するためにカートリッジマニホールドに対して動作可能に連結される。しかし、この構成のデバイスは、高い特殊性および感度が必要とされる用途において非常に重要となり得る相互汚染の発生を防止できない。

【0006】

特許文献4は、空圧器具の平行空圧連係プレート上に配置するためのマイクロ流体カートリッジを開示している。このカートリッジは、流体が内部で輸送される三次元流体チャネルと、カートリッジの外方表面の一部である可撓性膜とを備える。可撓性膜は、カートリッジが平行空圧連係プレート上に配置されると、可撓性膜の面に対して垂直な基底状態から2方向へと空圧により撓むことが可能である。この構成のカートリッジもまた、相互汚染および死容積を生じる傾向を有するという欠点を持つ。

10

【先行技術文献】

【特許文献】

【0007】

【文献】国際公開第2007/093939号パンフレット

米国特許出願公開第2011/003330号明細書

米国特許出願公開第2005/013732号明細書

米国特許出願公開第2012/266986号明細書

20

国際公開第2013/128322号パンフレット

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

本発明の1つの目的は、正確かつ信頼性の高い結果をもたらしながらも製造および使用が経済的である、一連の試薬を用いた支持体上に固定された生体試料の逐次的多重処理を可能にするマイクロ流体カートリッジを提供することである。

【0009】

本発明の1つの具体的な目的は、正確かつ信頼性の高い結果をもたらしながらも製造および使用が経済的である、一連の試薬を用いた顕微鏡スライドなどの支持体上に不動化された生体組織試料の逐次的多重処理を可能にするマイクロ流体カートリッジを提供することである。

30

【0010】

コンパクトなマイクロ流体カートリッジを提供することが有利である。

【0011】

相互汚染およびマイクロ流体ネットワークの死容積に関連する問題のリスクを軽減するマイクロ流体カートリッジを提供することが有利である。

【0012】

汎用性を有し種々の用途に対して使用または適合が可能であるマイクロ流体カートリッジを提供することが有利である。

40

【0013】

本発明の別の目的は、マイクロ流体カートリッジを備える生体試料処理システムと、支持体上に固定された関心試料の自動処理のためのマイクロカートリッジ動作システムとを提供することである。

【0014】

広範囲の用途にわたり支持体上に固定された種々のタイプの試料を自動的に分析することの可能な生体試料処理システムを提供することが有利である。

【課題を解決するための手段】

【0015】

本発明の目的は、請求項1に記載のマイクロ流体カートリッジを提供することにより達

50

成された。

【0016】

本発明の目的は、請求項16に記載の生体試料処理システムを提供することにより達成された。

【0017】

本明細書では、マイクロ流体カートリッジであって、封止リングを有するサンプリングデバイスであって、封止リングが、上に固定された生体試料を備える支持体が封止リングと接触状態に置かれた場合にマイクロ流体チャンバを形成するように配置される、サンプリングデバイスと、マイクロ流体チャンバに対して試薬を供給するように構成されたマイクロ流体ネットワークデバイスとを備える、マイクロ流体カートリッジが開示される。サンプリングデバイスは、マイクロ流体チャンバと流体連通状態にある入口分配ネットワークおよび出口分配ネットワークと、生体試料を備える前記支持体をサンプリングデバイス上で案内および位置決めするためのスライドホルダとを備える。マイクロ流体ネットワークデバイスは、試薬源と流体連結可能な複数の試薬入口チャンネルと、サンプリングデバイス入口分配ネットワークに対して流体連結された少なくとも1つの試薬出口チャンネルと、少なくとも1つの出口チャンネルに対して入口チャンネルを選択的に連結するように動作可能な複数の弁とを備え、サンプリングデバイスおよびマイクロ流体ネットワークデバイスは、単体パーツとして共通マイクロ流体支持体上に形成される。支持体は、例えば、試薬で反応する試料を分析するためのカメラまたは他の光学検出システムの視野内の顕微鏡下に位置決めするための顕微鏡スライドの形態であってもよい。

10

20

【0018】

一実施形態では、マイクロ流体カートリッジは、試薬で充填されるように構成された複数のウェルを備えるマイクロ流体支持体中に形成された試薬リザーバ本体をさらに備え、各ウェルが、対応する入口チャンネルに対して流体連結される。

【0019】

一実施形態では、サンプリングデバイスは、マイクロ流体チャンバの2つの対向側部上に配置され第1の方向に沿ってマイクロ流体チャンバ内部の試薬流を送るように構成された入口分配ネットワークおよび出口分配ネットワークを備える第1の試薬分配構成部と、マイクロ流体チャンバの2つの他の対向側部上に配置された入口分配ネットワークおよび出口分配ネットワークを備え、第1の方向に対して横方向である第2の方向においてマイクロ流体チャンバ内部の試薬流を送るように構成された第2の試薬分配構成部とを備える。

30

【0020】

一実施形態では、マイクロ流体支持体は、入口チャンネル、出口チャンネル、ならびにサンプリングデバイス入口分配チャンネルおよびサンプリングデバイス出口分配チャンネルが形成された、一体形成されたプラスチック成形マイクロ流体基板を備える。

【0021】

一実施形態では、少なくとも1つの試薬出口チャンネルは、複数の前記試薬入口チャンネルに対して連結された共通単一出口チャンネルであり、前記出口チャンネルは、弁部分と弁部分間の中間部分とを備え、弁部分は、入口チャンネルの出口端部部分に隣接し、中間部分は、直列で相互に対して流体連結され、前記複数の弁のそれぞれが、共通試薬出口チャンネルの対応する弁部分に対して各入口チャンネルの出口端部部分を相互連結し、各弁が、対応する入口チャンネルと試薬共通出口チャンネルとの間の流体連通が閉じられる弁閉位置と、前記入口チャンネルと試薬共通出口チャンネルとの間の流体連通が開状態にある弁開位置との間において切り替え可能である。

40

【0022】

一実施形態では、共通試薬出口チャンネルは、入口チャンネルの出口端部部分に対して略横方向である方向に延在する。

【0023】

一実施形態では、試薬共通出口チャンネルは、第1の主要部分および第2の主要部分を備え、第1の主要部分および第2の主要部分は、離間され、入口チャンネルの出口端部部分に対し

50

て横方向である方向に延在する。

【0024】

一実施形態では、マイクロ流体ネットワークデバイスは、外部試薬源に対して1つまたは複数の外部試薬入口チャンネルを流体結合するための複数の試薬入口カプリングを備える外部試薬入口セクションをさらに備える。

【0025】

一実施形態では、外部試薬入口セクションは、複数の弁を備える弁セクションに隣接する。

【0026】

一実施形態では、弁セクションは、外部試薬入口セクションと搭載試薬リザーバ本体との間に位置決めされる。

10

【0027】

一実施形態では、サンプリングデバイスは、マイクロ流体支持体の第1の端部に隣接して位置決めされる。

【0028】

一実施形態では、搭載試薬リザーバ本体は、第1の端部の対向側のマイクロ流体支持体の第2の端部に隣接して位置決めされる。

【0029】

一実施形態では、マイクロ流体ネットワークデバイスは、カートリッジ出口と、サンプリングデバイスの出口分配ネットワークに対して連結されたチャンバ出口チャンネルと、カートリッジ出口に対してチャンバ出口チャンネルまたは試薬共通出口チャンネルのそれぞれを流体相互連結することにより、試料処理ステップ中にサンプリングデバイスのマイクロ流体チャンバからの試薬残渣を排出するように、または洗浄ステップ中に試薬共通出口チャンネルを通り循環する洗浄溶液を排出するように構成された少なくとも2つの弁とをさらに備える。

20

【0030】

一実施形態では、マイクロ流体ネットワークデバイスは、マイクロ流体ネットワークデバイスの第1の側部上のマイクロ流体基板内部に少なくとも部分的に埋設されてもよい一方で、サンプリングデバイスの封止リングおよび搭載リザーバ本体は、第1の側部の対向側の前記マイクロ流体基板の第2の側部上に取り付けられる。

30

【0031】

一実施形態では、弁セクションが、複数の弁を備え、弁セクションは、マイクロ流体基板上に配設された撓み可能膜層を備える。

【0032】

また、本明細書では、マイクロ生体試料処理システムであって、上述の実施形態のいずれか一項に記載されるようなマイクロ流体カートリッジと、マイクロ流体カートリッジを受けるカートリッジレセプタクル、弁連係アセンブリ、およびリザーバ本体連係アセンブリを備えるマイクロ流体カートリッジ動作システムであって、弁連係アセンブリが対応する入口チャンネルと試薬出口チャンネルとの間の流体連通を形成するために各弁を選択的に作動させるように動作可能である、マイクロ流体カートリッジ動作システムとを備える、マイクロ生体試料処理システムが開示される。

40

【0033】

一実施形態では、リザーバ本体連係アセンブリは、サンプリングデバイスの1つまたは複数のウェルからマイクロ流体チャンバ内への試薬の流れを誘起するように動作可能である。

【0034】

一実施形態では、リザーバ本体連係アセンブリは、非動作構成から動作構成へとカートリッジレセプタクルに対して変位可能な送達マニホールドヘッドを備え、動作構成においては、マニホールドヘッドの底面がリザーバ本体の上面に対接して載置され、マニホールドヘッドは、複数のウェルに整列されて配設された複数の作動ラインを備える。

50

【0035】

一実施形態では、弁連係アセンブリおよび本体リザーバ連係アセンブリは、外部圧力源と連通状態にある。

【0036】

一実施形態では、弁連係アセンブリは、非動作構成から動作構成へとカートリッジレセプタクルに対して変位可能な圧力送達マニホールドヘッドを備えてもよく、動作構成においては、マニホールドヘッドの底面はマイクロ流体ネットワークデバイスの弁セクションまたは複数の弁セクションに対接して載置され、マニホールドヘッドは、複数の作動チャンバと、各作動チャンバと流体連通状態にある対応する作動ラインとを備え、複数の作動チャンバは、各チャンバが対応する弁の弁入口オリフィスおよび出口オリフィスを囲むように配設され、圧力送達マニホールドヘッドは、1つまたは複数の作動チャンバの内部に負圧を選択的に生成するように動作可能である。

10

【0037】

一実施形態では、封止ガスケットが、前記圧力送達マニホールドヘッドの底面に対接して配置されてもよく、処理システムが動作構成にある場合に、第2の流体連係アセンブリのマニホールドヘッドがリザーバ本体の上面に対接して封止的に取り付けられることを確保するために、作動ラインの各出口を囲むように構成される。

【0038】

一実施形態では、マイクロ流体ネットワークデバイスは、外部試薬源に対して1つまたは複数の入口チャンネルを結合するための複数の試薬入口カプリングを備える外部試薬入口セクションをさらに備え、マイクロ流体カートリッジ動作システムは、外部試薬源に対して動作可能に連結された試薬送達マニホールドヘッドを備える外部試薬連係アセンブリをさらに備え、試薬送達マニホールドヘッドは、対応する試薬入口カプリングに封止的に取り付けられるように配設された複数の試薬送達ラインを備える。

20

【0039】

本発明のさらなる目的および有利な特徴は、特許請求の範囲、詳細な説明、および添付の図面から明らかになる。

【図面の簡単な説明】

【0040】

【図1】本発明の一実施形態によるマイクロ流体カートリッジの斜視図である。

30

【図2】図1のマイクロ流体カートリッジのマイクロ流体ネットワークデバイスの斜視図である。

【図3】図1のマイクロ流体カートリッジの平面透視図である。

【図4】別の実施形態によるマイクロ流体カートリッジの平面透視図である。

【図5a】別の実施形態によるマイクロ流体カートリッジの上方斜視図である。

【図5b】別の実施形態によるマイクロ流体カートリッジの下方斜視図である。

【図6a】別の実施形態によるマイクロ流体カートリッジの上方斜視図である。

【図6b】別の実施形態によるマイクロ流体カートリッジの下方斜視図である。

【図7】一実施形態による生体試料処理システムの斜視図である。

【図8a】弁が閉構成にある、マイクロ流体カートリッジの弁に対して動作可能に連結された一実施形態による弁連係アセンブリの作動チャンバの概略断面図である。

40

【図8b】弁が開構成にある、マイクロ流体カートリッジの弁に対して動作可能に連結された一実施形態による弁連係アセンブリの作動チャンバの概略断面図である。

【図9】一実施形態によるマイクロ流体カートリッジの外部試薬入口セクションに関連する外部試薬連係アセンブリの概略部分断面図である。

【図10】一実施形態によるマイクロ流体カートリッジのリザーバ本体に関連するリザーバ本体連係アセンブリの概略部分断面図である。

【発明を実施するための形態】

【0041】

本願における「試薬」という用語の使用は、様々な用途向けのマイクロ流体カートリッ

50

ジにおいて使用される様々な液体またはガスを範囲に含むように意図される。試薬としては、例えば抗体、撮像プローブ、洗浄用緩衝液、化学試薬、水、生理食塩水溶液、および関連用途で使用される他の液体などが含まれ得る。試料液体は、試験が実施される対象の試料を含む液体を意味するように意図され、かかる試料としては、例えば生体組織もしくは他の微生物物質、汚染物質、またはマイクロ流体ネットワークデバイスの下流に位置するサンプリングデバイスにより実施される特性に関する試験の対象となる他の物質などが含まれる。

【0042】

マイクロ流体カートリッジと共に使用するための試料支持体上に固定(不動化)される試料タイプとしては、全組織試料、および例えば乳房組織、肺組織、扁桃腺、リンパ節組織、前立腺組織、内臓組織、肝組織、または腎組織などを含む種々の組織タイプの外科生検試料または針生検試料などの、架橋剤により固定されるものが含まれる。また、マイクロ流体カートリッジは、乳がん、肺がん、前立腺がん、卵巣がん、直腸がん、および黒腫からの生検試料などの腫瘍試料と共に、または血液試料もしくは細胞塗抹標本などの流体性試料と共に、または細菌などの微生物性試料と共に使用されてもよい。マイクロ流体カートリッジは、薄セクションへと切断されその後支持体/スライドに塗布される、架橋剤により固定される試料と共に使用されてもよい。

10

【0043】

図面、特に図1および図2を次に参照すると、本発明の第1の態様によるマイクロ流体カートリッジ10が、このマイクロ流体カートリッジの用途として意図される試薬または試料液体で充填された複数のウェル29aを備えるリザーバ本体29と、試料を備えるスライドが封止リング32と接触状態に置かれた場合にマイクロ流体チャンバ31を形成するために配置された封止リング32を備える本質的に既知の(例えば特許文献5に記載されるような)サンプリングデバイス30と、リザーバ本体29の下流および試薬(抗体、撮像緩衝液、洗浄溶液等)が供給されるサンプリングデバイス30の上流において連結されるマイクロ流体ネットワークデバイス13とを備える。また、マイクロ流体ネットワークデバイス13は、リザーバ本体29のウェル29aの収容量を超過する高体積量で通常使用される洗浄緩衝液などの外部試薬源に対して連結するための試薬入口カプリング16aを備える。

20

【0044】

リザーバ本体の各ウェルの容積は、好ましくは50 μ l ~ 5mlの範囲におよび、例えば約200 μ lである。試薬の流動作動は、1つまたは複数の圧力源を介して、各ウェルごとに別個にまたは複数のウェルにおいて同時的にのいずれかにおいて加圧することにより実現され得る。

30

【0045】

一実施形態では、試薬供給源は、リザーバ本体29の複数のウェル29aによりカートリッジに搭載されて設けられ得る。

【0046】

別の実施形態では、試薬供給源は、マイクロ流体ネットワークの試薬入口カプリングに対してチューブを介して連結された外部試薬源により供給され得る。

【0047】

別の実施形態では、試薬供給源は、リザーバ本体29のウェル29a内のカートリッジに搭載された試薬と、マイクロ流体ネットワークデバイスの試薬入口カプリングに対してチューブを介して連結された外部試薬源との組合せを備えてもよい。

40

【0048】

図5aおよび図5bに示す有利な実施形態では、マイクロ流体ネットワークデバイス13は、マイクロ流体基板12内部に少なくとも部分的に埋設されるか、または少なくともマイクロ流体基板12の第1の側部上に配設される。サンプリングデバイス30の封止リング32およびリザーバ本体29は、第1の側部の対向側のマイクロ流体基板12の第2の側部上に取り付けられる。サンプリングデバイス30は、上に生体試料を備えるスライドを封止リング32に対接して封止的に取り付けられた状態に維持することによりマイクロ流体チャンバ31

50

の底側部を形成するためのクランピングシステム36を有するスライドホルダ35を備える。クランピングシステム36は、例えば、スライドを封止リング32に対接状態に位置案内および保持することを容易にするために封止リング32の両側部に隣接して配置されたガイドレール37によって支持される弾性付勢可能クリップ36aを備える。スライドホルダ35は、マイクロ流体基板12から約1mmの距離の位置にスライドを保持するように構成される。また、スライド上の試料は、マイクロ流体ネットワークデバイス13のチャンネルを詰まらせ得る残渣をマイクロ流体チャンバ31から直接的に除去するために開チャンバ構成で脱ろうされ得る。

【0049】

マイクロ流体ネットワークデバイス13は、複数の弁25(図8aおよび図8b)を備える弁セクション14と、チューブを介して外部試薬源に対して1つまたは複数の入口チャンネル18(図3および図4)を流体結合するための複数の試薬入口カプリング16aを備える外部試薬入口セクション16とを備える。外部試薬入口セクション16は、弁セクション14に隣接して位置し、両セクション14、16は、例えば図1に示すようにリザーバ本体29とサンプリングデバイス30との間に配置される。

【0050】

一実施形態では、弁セクション14は、マイクロ流体基板12上に配設された撓み可能膜層14aを備える。マイクロ流体基板12および撓み可能膜層14aは、本質的に同一形状を有してもよく、例えば実質的矩形形状、または意図される生体サンプリング用途に対してマイクロ流体ネットワークデバイス、サンプリングデバイス、および試料ウェル/試料連結セクションのレイアウトを最適化する任意の他の形状などを有し得る。

【0051】

マイクロ流体ネットワークデバイス13は、カートリッジ10のリザーバ本体29の各ウェル29aに対して流体連結された複数の入口チャンネル18を備える。各入口チャンネル18は、中間チャンネルセクション21により流体的に相互連結された入口端部19および出口端部20を備える。

【0052】

好ましい一実施形態では、図3および図4において最もよく示されるようなマイクロ流体ネットワークデバイス13は、第1の主要部分および第2の主要部分を備える1つの試薬共通出口チャンネル22をさらに備える。各主要部分は、弁部分23と、それらの弁部分23間の中間部分24とを備える。弁部分23は、入口チャンネル18の出口端部20に隣接して位置決めされ、中間部分24は、相互に対して直列的に流体連結される。隣接し合う入口チャンネル18の出口端部20同士は、複数の出口端部20が線形ラインに沿ってではなくジグザクラインもしくは波形状ラインに沿ってまたは振動ライン形状に沿って形成されるようにオフセットされ得る。したがって、試薬共通出口チャンネルの第1の主要部分および第2の主要部分は、各入口チャンネル18の出口端部20の近位に位置し、略ジグザク経路、波状経路、または振動経路に沿って共に延在する。複数の出口端部20を見た場合に振動構成を形成するオフセットされた隣接し合う出口端部20により、よりコンパクトな配置が、すなわち対応する弁25を位置決めするために出口端部20により大きな空間が提供されることによって隣接し合う入口チャンネル間の距離がより近くなることが可能となる。試薬共通出口チャンネル22の第1の主要部分および第2の主要部分は、離間され、入口チャンネル18または少なくとも入口チャンネルの出口端部部分に対して略横方向に延在する。したがって、試薬共通出口チャンネル22の弁部分23は、本質的に「T字」形状構成において入口チャンネルの出口端部部分20に対して横方向に延在する。試薬共通出口チャンネル22の第1の主要部分は、リザーバ本体29のウェル29aに対して流体連結された入口チャンネル18に対して連結可能である一方で、試薬共通出口チャンネル22の第2の主要部分は、外部試薬源に対して流体連結可能な入口チャンネル18に対して連結可能である。

【0053】

図8aおよび図8bを参照すると、弁は、入口チャンネルの出口端部20に形成された弁入口オリフィス26と、上方に位置する、または試薬共通出口チャンネル22の一部を形成し弁

10

20

30

40

50

分離壁部部分28により弁入口オリフィス26から分離された弁出口オリフィス27とを備える。撓み可能部材25aは、撓み可能部材25aが弁分離壁部部分28に対して押し付けられた場合に、弁の弁入口オリフィス26と弁出口オリフィス27との間の流体連通が妨げられる(すなわち弁が閉位置に置かれる)ように、弁入口オリフィス26、弁分離壁部部分28、および弁出口オリフィス27を覆って延在する。弁の弁出口オリフィス27は、出口チャンネル22まで延在する小オリフィスであってもよいが、好ましくは試薬共通出口チャンネル22の一部を形成する点を指摘することができる。後者の変形例では、液体が試薬共通出口チャンネル22を通り流れる場合に、弁25の弁出口オリフィス27は死容積を生じさせず、弁出口オリフィス内の液体は試薬共通出口チャンネル22内を流れる液体により運び去られる。

【0054】

一実施形態では、撓み可能部材25aは、例えば弾性変形可能材料シートの形態などの弾性膜を備え得る。

【0055】

一変形例では、撓み可能部材25aは、ばね付き弁プレート、プランジャ、またはボール(図示せず)を備えてもよく、これらのばね付き弁プレート、プランジャ、またはボールは、例えば出口オリフィス27および入口オリフィス26のエッジに対してこれらのプレート、プランジャ、またはボールを押し付ける圧縮ばねを備える。

【0056】

弁入口オリフィス26および弁出口オリフィス27の概念は、図5aおよび図5bに示すような単一連続オリフィスまたは複数のオリフィス(図示せず)を含み得る点を指摘することができる。特に、弁入口オリフィスは、そのより大きな表面積の観点から、複数のより小さなオリフィスを備えることにより、これらのオリフィスに対する撓み可能部材のより良好な支持をもたらしても、または入口と出口との間の突出表面積比を制御してもよい。

【0057】

一実施形態では、最外入口チャンネル18a(図3および図4)が、種々の試薬の塗布間における洗浄中に、後の処理サイクルの液体による汚染を回避するために出口チャンネル22が一方の端部22aから他方の端部22bまで完全に洗浄されることを確実にする洗浄溶液に対して連結され得る。かかる一実施形態では、マイクロ流体ネットワークデバイスの一方の端部に位置する最外入口チャンネル18aは、試薬共通出口チャンネル22の端部22aに連結し、出口チャンネルの他方の端部22bは、廃棄ライン、パージライン、またはサンプリングデバイスに対して連結されたラインのいずれかであり得るマイクロ流体ネットワークデバイスの出口17に対して連結される。

【0058】

したがって、マイクロ流体ネットワークデバイス22は、サンプリングデバイス30に対して連結された出口と、デバイス出口の下流に位置するサンプリングデバイス30もしくは他のデバイスを通り進むことなく液体を放出するための、またはマイクロ流体ネットワークデバイス内の気泡の排出中にデバイスを初期ブライミングするための1つまたは複数のパージラインもしくは廃棄ラインとを任意に備えてもよい。

【0059】

有利な実施形態では、入口チャンネル18の出口端部20に対して入口端部19を接合する中間チャンネルセクションが、流量制御部分21を備え得る。例えば、流量制御部分21は、入口チャンネルを通る流体流量を減速する例えば蛇行チャンネル構成により形成され得る抵抗チャンネルを備えてもよい。

【0060】

サンプリングデバイスは、試料処理チャンバ付近に位置決めされた開チャンバ動作の吸引穴63(図1および図2を参照)をさらに備えてもよい。これらの吸引穴63により、スライドがマイクロ流体チャンバ31上に位置決めされない場合に、またはスライドがマイクロ流体チャンバ31上において非封止関係に位置決めされる場合に、マイクロ流体チャンバ31内に注入された試薬および液体の排出が可能となる。サンプリングデバイスは、開チャンバ動作において第1のチャンネル38および第2のチャンネル38'のそれぞれと流体連通状態と

10

20

30

40

50

なるマイクロ流体チャンバの外部の角に配置された吸引穴39a、39b、39c、39dをさらに備え得る。第1のチャンネルおよび第2のチャンネルは、第1の出口38aおよび第2の出口38bのそれぞれに対して連結され、第1の出口38aおよび第2の出口38bは、弁セクション14内に配置され、出口チャンネル、特に共通出口チャンネルに対して連結可能であり得る。

【0061】

一実施形態では、図6aおよび図6bに示すようなマイクロ流体カートリッジ10、サンプリングデバイス30は、マイクロ流体チャンバ31の2つの対向側部に配置された入口分配ネットワーク33aおよび出口分配ネットワーク33bを備える第1の試薬分配構成部と、マイクロ流体チャンバ31の2つの他の対向側部に配置された入口分配ネットワーク33cおよび出口分配ネットワーク33dを備える第2の試薬分配構成部とを備える。第1の試薬分配構成部は、好ましくはマイクロ流体チャンバ31の長手方向である第1の方向に沿ってマイクロ流体チャンバ31内部に試薬流を送るように構成され、一方で第2の試薬分配構成部は、第1の方向に対して横方向である第2の方向においてマイクロ流体チャンバ31の内部に試薬流を送るように構成される。したがって、それぞれ異なる試薬が、好ましくは相互に対して直交する第1の方向および第2の方向に沿って流れ得る。第2の構成部の入口分配ネットワーク33cのチャンネルの幅は、第2の構成部の出口分配ネットワーク33dのチャンネルの幅よりも大きくてもまたは小さくてもよい。例えば、第2の構成部の出口分配ネットワーク33dのチャンネルの幅は、固定された試料からの含ろう残渣などの物質流を許容するために第2の構成部の入口分配ネットワーク33cのチャンネルの幅よりも大きくてもよい。

【0062】

この実施形態によれば、マイクロ流体ネットワークデバイス13の様々なチャンネル(例えば入口チャンネル、試薬共通出口チャンネル)ならびにマイクロ流体カートリッジのサンプリングデバイス30の入口分配ネットワークおよび出口分配ネットワークのチャンネルは、マイクロ流体基板12内に溝として形成される。これらの溝は、積層造形技術(3D印刷、材料積層技術、成形、射出成形)または切削造形法(機械加工)によりマイクロ流体基板12の表面中に作製され得る。例えば有利には、マイクロ流体基板は、入口チャンネル、試薬共通チャンネル、ならびにサンプリングデバイス入口分配チャンネルおよびサンプリングデバイス出口分配チャンネルが成型型によって形成された、一体形成されたプラスチックパーツであってもよい。マイクロ流体カートリッジは、カートリッジ10のチャンネルを封止的に形成するために、マイクロ流体ネットワークデバイス13の溝チャンネル(例えば入口チャンネル、試薬共通出口チャンネル)上のマイクロ流体基板12の表面を覆うベース層プレートまたはフィルムを備えてもよい。このベース層は、基板に対して溶接、結合、または他の方法で固定され得る。また、チャンネルは、積層造形プロセスによりモノリシック基板内に一体的に形成されてもよい。

【0063】

一実施形態(図示せず)では、4つの分配ネットワークが、カートリッジ上の流れ案内弁(flow-directing valve)を使用する一構成にしたがって配置されることが可能であり、サンプリングデバイスは、マイクロ流体チャンバに対して試薬を導入するために使用される3つの入口分配ネットワークと、マイクロ流体チャンバ31からの流体の収集のために使用される1つの出口分配ネットワークとを備える。

【0064】

図7を参照すると、本発明の一態様による生体試料処理システムは、上述したタイプのマイクロ流体カートリッジと、マイクロ流体カートリッジ動作システムとを備える。この動作システムは、マイクロ流体カートリッジ10を受けるカートリッジレセプタクル60と、弁連係アセンブリ45と、外部圧力源と流体連通状態にあるリザーバ本体連係アセンブリ50とを備える。

【0065】

一実施形態では、弁連係アセンブリは、非動作構成から動作構成へとカートリッジレセプタクル60に対して変位可能な圧力送達マニホールドヘッド45を備え、動作構成では、マニホールドヘッド45の底面は、マイクロ流体ネットワークデバイス13の弁セクション14に

対接して載置される(図8aおよび図8b)。マニホールドヘッド45は、複数の作動チャンバ46と、各作動チャンバと流体連通状態にある対応する作動ライン47とを備える。複数の作動チャンバ46は、各チャンバが対応する弁の弁入口オリフィス26および弁出口オリフィス27を囲むように配設される。圧力送達マニホールドヘッド45は、1つまたは複数の作動チャンバ46の内部に負圧を選択的に生成することにより、1つまたは複数の弁25の撓み可能部材25aを撓ませて、図8bに示すように少なくとも1つの入口チャンネル18と試薬共通出口チャンネル22との間に流体連通を生じさせるように動作可能である。また、一変形例では、撓み可能部材25aが、出口部分、入口部分、および弁分離壁部部分に対して正の弾性圧力を有し、弁開口が作動チャンバ46内の不足圧力(under-pressure)により作動されることが可能である。

10

【0066】

一変形例では、マイクロ流体動作システムは、例えば撓み可能部材を圧迫して弁を閉じさせる、または撓み可能部材を解放もしくは引き上げて弁を開かせるなど、撓み可能部材に対して作用する例えば電磁手段、圧電手段、油圧手段によってなど、他の手段により弁を制御してもよい。

【0067】

一実施形態では、リザーバ本体連係アセンブリは、非動作構成から動作構成へとカートリッジレセプタクル60に対して変位可能な圧力送達マニホールドヘッド50(図7および図10)を備え、この動作構成においてマニホールドヘッドの底面は、リザーバ本体29の上面に対接して載置される。マニホールドヘッド50は、1つまたは複数のウェル29aからサンプリングデバイス30のマイクロ流体チャンバ31内への試薬の流れを誘起するために、複数のウェル29aに整列されるように配設された複数の作動ライン51を備える。封止ガスケット52は、マニホールドヘッド50の底面に対接して配置され、処理システムが動作構成にある場合に、マニホールドヘッドがリザーバ本体29の上面に対接して封止的に取り付けられることを確保するために、作動ライン51の各出口を囲むように構成される。作動ラインは、定圧を供給し、それにより弁25は、対応する入口チャンネル18内の試薬流を選択的に制御するように個別に選択的に動作可能である。一変形例では、作動ライン51は、対応する入口チャンネル18内における試薬流を選択的に誘起するように個別に選択的に加圧され得る。

20

【0068】

一実施形態では、生体試料処理システムのマイクロ流体カートリッジ動作システムは、外部試薬源に対して動作可能に連結された試薬送達マニホールドヘッド55を備える外部試薬連係アセンブリをさらに備える。図9に示すように、試薬送達マニホールドヘッド55は、送達ラインの外部部分の周囲に配設された例えばOリング57の形態などの各シーリングを収容する複数の試薬送達ライン56を備える。また、このシーリングは、マニホールドヘッド55とマイクロ流体支持体12との間に図10の構成と同様にガスケットの形態で設けられてもよい。したがって、試薬マニホールドヘッド55の送達ライン56は、マイクロ流体カートリッジ10の外部試薬入口セクション16の対応する試薬入口カプリング16aに対して封止的に結合されるように構成される。

30

【0069】

また、マイクロ流体カートリッジ動作システムは、試料処理用の気密マイクロ流体チャンバを形成するために試料支持体(例えば標準的な顕微鏡スライド)に対してクランプ力を印加するように構成されたクランピングアクチュエータ41を備える。

40

【0070】

一実施形態では、マイクロ流体カートリッジ10を受けるカートリッジレセプタクル60は、例えばピストン被動機構などによりクランピングアクチュエータ41、圧力送達マニホールドヘッド45、50、および試薬送達マニホールドヘッド55に対して垂直方向に作動され得る。例えば圧縮ばね42、43、44などの被付勢要素が、一方の端部においては各マニホールドヘッド45、50、55に対して、および他方の端部においては支持体に対して動作可能に結合される。これらの圧縮ばね42、43、44は、マニホールドヘッドの位置を調節することによりプリセット値にしたがって事前荷重をかけられ得る。したがって、各マニホールドヘ

50

ッドによりマイクロ流体カートリッジ10の対応するセクションに対して印加される力は、マイクロ流体カートリッジ10がそれらの個々のマニホールドヘッドと接触状態にある場合にピストン被動機構により印加される力と、各マニホールドヘッドの圧縮ばねにより印加される力とを調節することによって微調整され得る。

【符号の説明】

【0071】

生体試料処理システム

10 マイクロ流体カートリッジ

12 マイクロ流体支持体

マイクロ流体基板

13 マイクロ流体ネットワークデバイス

14 弁セクション

14a 撓み可能膜層

15 デバイス入口

15a 洗浄入口

16 外部試薬入口セクション

16a 試薬入口カプリング

17 カートリッジ出口

流体チャネル

18 入口チャネル

18a 洗浄入口チャネル

19 入口端部部分

20 出口端部部分

中間チャネルセクション

21 流量制御部分(抵抗、例えば蛇行状部分)

22 試薬共通出口チャネル

22a 入口端部

22b 出口端部

23 弁部分

24 中間部分

25 弁

25a 撓み可能部材

26 弁入口オリフィス

27 弁出口オリフィス

28 弁分離壁部部分

搭載リザーバ

29 リザーバ本体

29a ウェル

30 サンプリングデバイス

31 マイクロ流体チャンバ

32 封止リング

第1の試薬分配構成部

33a 入口分配ネットワーク

33b 出口分配ネットワーク

第2の試薬分配構成部

33c 入口分配ネットワーク

33d 出口分配ネットワーク

34 チャンバ出口チャネル

35 スライドホルダ

36 クランピングシステム

10

20

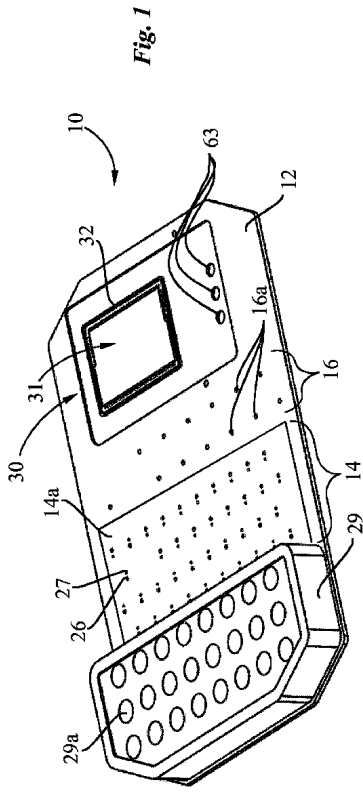
30

40

50

36a クリップ	
37 案内構成部	
レール	
開チャンバ流体出口システム	
38a、38b 出口	
39a、39b、39c、39d 吸引穴	
38、38' チャンネル	
63 吸引穴	
マイクロ流体カートリッジ動作システム	
外部試薬源	10
試薬チューブ	
40 動作システムベンチ	
アクチュエータ	
41 クランピングアクチュエータ	
ピストン被動アクチュエータ	
43 リザーバ本体連係アクチュエータ	
付勢要素	
圧縮ばね	
弁連係アセンブリ	
42 付勢要素	20
圧縮ばね	
45 圧力送達マニホールドヘッド	
46 作動チャンバ	
47 作動ライン	
リザーバ本体連係アセンブリ	
43 付勢要素	
圧縮ばね	
50 圧力送達マニホールドヘッド	
51 作動ライン	
封止部材	30
52 ガスケット	
外部試薬連係アセンブリ	
44 付勢要素	
圧縮ばね	
55 試薬送達マニホールドヘッド	
56 試薬送達ライン	
57 シーリング	
Oリング	
60 カートリッジリセプトアクル	40

【図面】
【図 1】



【図 2】

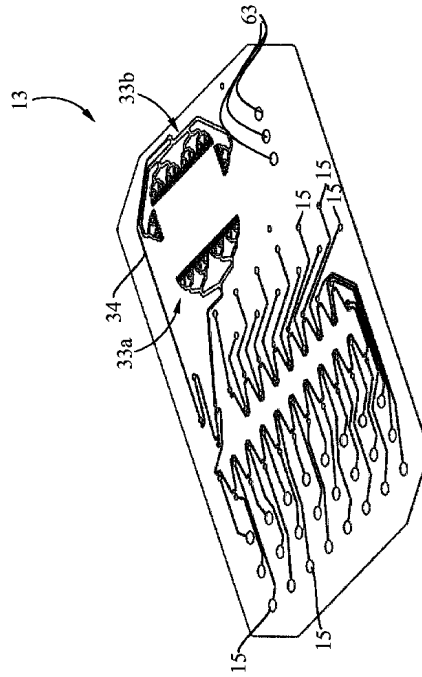


Fig. 2

【図 3】

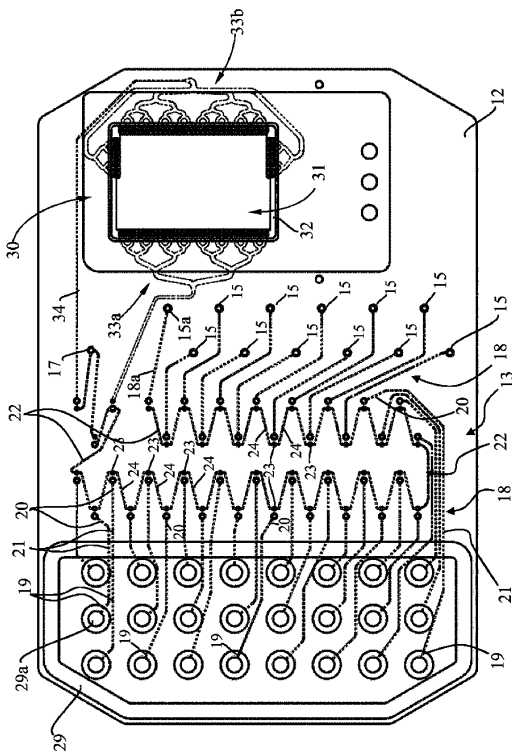


Fig. 3

【図 4】

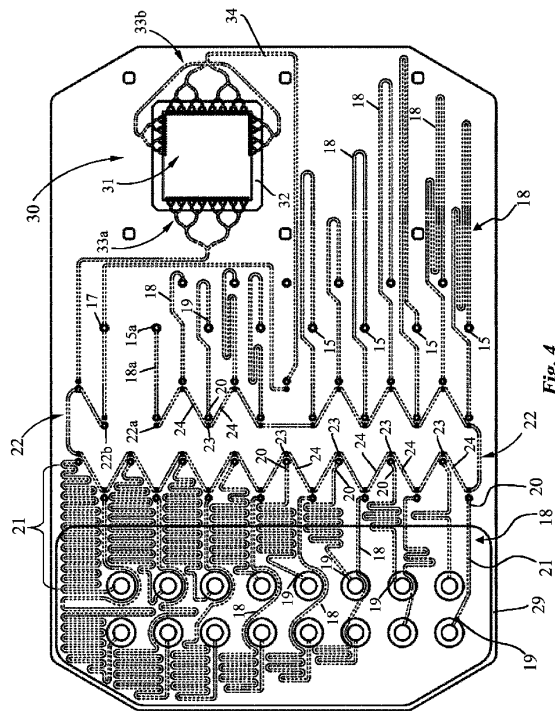


Fig. 4

10

20

30

40

50

【 図 5 a 】

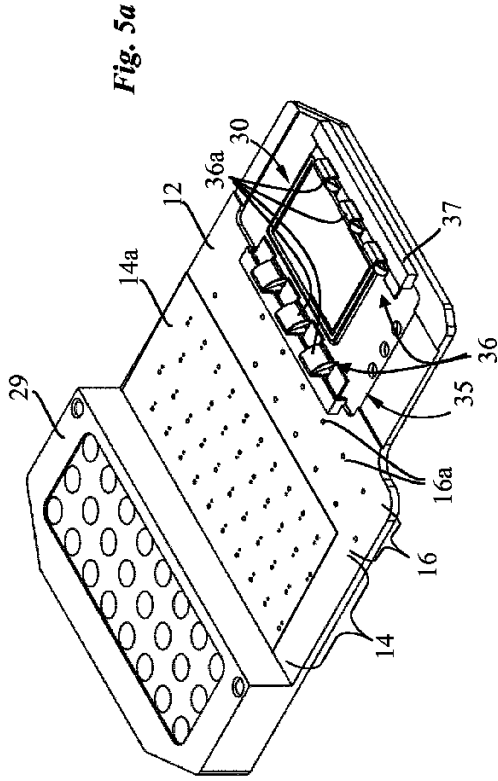


Fig. 5a

【 図 5 b 】

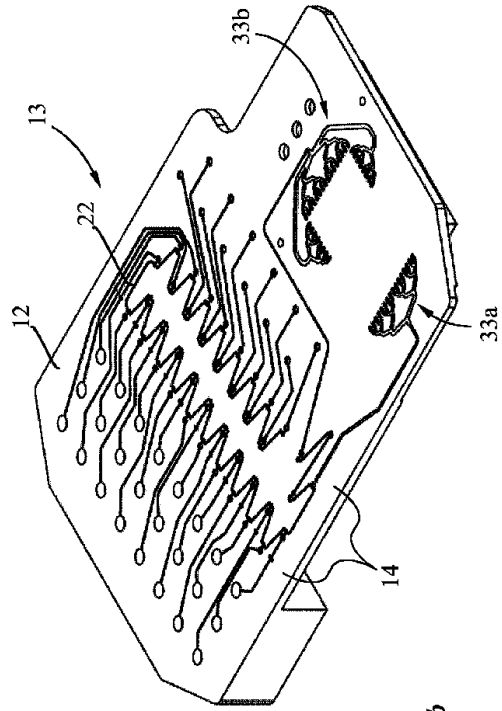


Fig. 5b

【 図 6 a 】

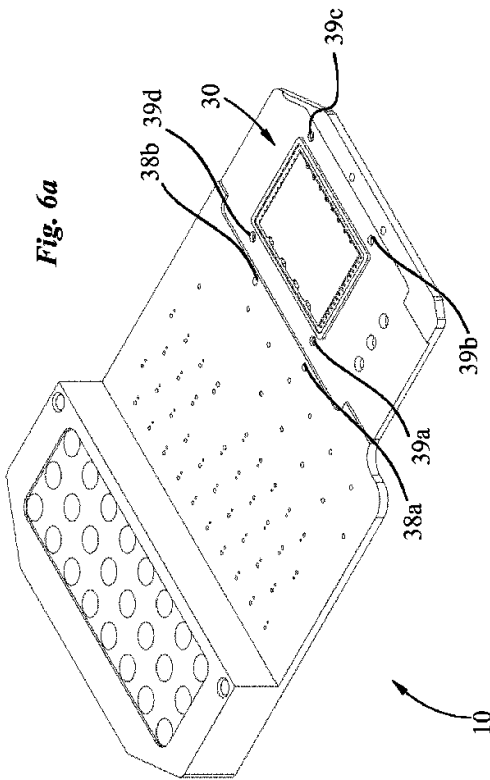


Fig. 6a

【 図 6 b 】

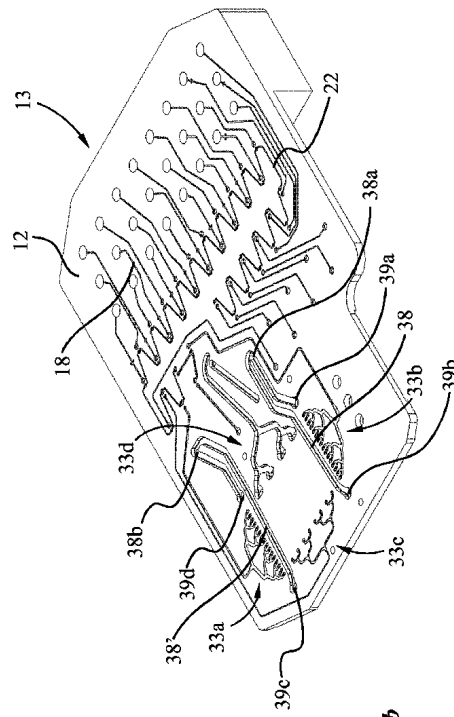


Fig. 6b

10

20

30

40

50

【図7】

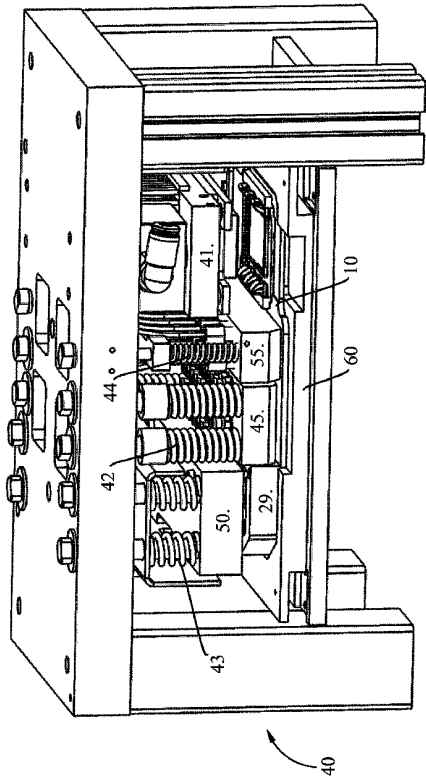


Fig. 7

【図8a】

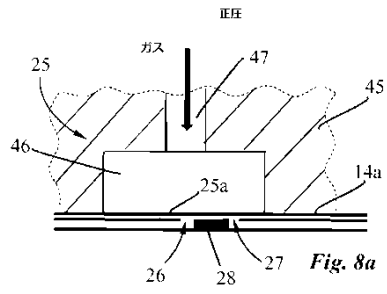


Fig. 8a

【図8b】

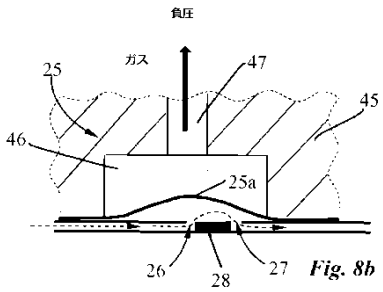


Fig. 8b

【図9】

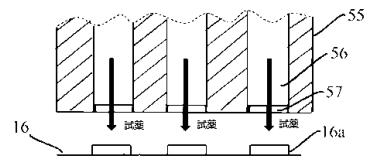


Fig. 9

【 図 1 0 】

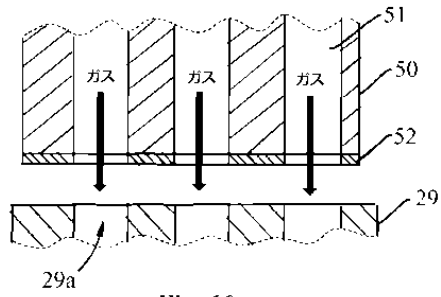


Fig. 10

10

20

30

40

50

フロントページの続き

- デュ・モーバ・ 1 1
 (72)発明者 マルコ・アマン
 スイス・ 1 0 0 3 ・ローザンヌ・ブラス・ショードロン・ 3 2
 (72)発明者 マルタ・コミノ
 スイス・ 1 0 0 3 ・ローザンヌ・ブラス・ベル・エール・ 2 ・トリスタン・ヴォウガ方
 (72)発明者 デニス・エログル
 スイス・ 1 0 0 7 ・ローザンヌ・アヴニユ・デュ・モンドール・ 4 3
 (72)発明者 ディエゴ・デュプイ
 スイス・ 1 0 2 8 ・プレヴェレンジュ・シュマン・デ・ユタン・ 8
 (72)発明者 アタ・トゥナ・チフトリキ
 スイス・ 1 1 1 0 ・モルジュ・リュ・ドウ・ラ・ガール・ 1 1 ア
- 審査官 佐野 浩樹
- (56)参考文献 米国特許出願公開第 2 0 1 1 / 0 0 0 8 2 2 3 (U S , A 1)
 特表 2 0 1 7 - 5 2 2 5 4 5 (J P , A)
 特開 2 0 1 2 - 1 2 7 9 7 8 (J P , A)
 特表 2 0 1 3 - 5 0 0 4 6 6 (J P , A)
 特表 2 0 1 0 - 5 0 2 2 1 7 (J P , A)
 特開 2 0 1 6 - 0 2 8 5 8 9 (J P , A)
 米国特許出願公開第 2 0 1 2 / 0 2 3 0 8 8 6 (U S , A 1)
 特表 2 0 1 5 - 5 1 7 0 8 8 (J P , A)
 国際公開第 2 0 0 7 / 0 9 3 9 3 9 (W O , A 1)
 米国特許出願公開第 2 0 1 1 / 0 0 0 3 3 3 0 (U S , A 1)
 米国特許出願公開第 2 0 0 5 / 0 0 1 3 7 3 2 (U S , A 1)
 米国特許出願公開第 2 0 1 2 / 0 2 6 6 9 8 6 (U S , A 1)
 NGUYEN, H. T. et al. , Microfluidics-assisted fluorescence in situ hybridization for advantageous human epidermal growth factor receptor 2 assessment in breast cancer , Laboratory Investigation , 2017年 , Vol. 97 , p. 93-103 , [検索日 : 2022/06/24], DOI: <https://doi.org/10.1038/labinvest.2016.121> , <https://www.nature.com/articles/labinvest2016121>
 でダウンロード可能。
- (58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)
 G 0 1 N 3 5 / 0 0 - 3 7 / 0 0