

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号
特許第6714603号
(P6714603)

(45) 発行日 令和2年7月1日 (2020. 7. 1)

(24) 登録日 令和2年6月9日 (2020. 6. 9)

(51) Int. Cl.	F I
GO 1 N 35/08 (2006. 01)	GO 1 N 35/08 A
GO 1 N 37/00 (2006. 01)	GO 1 N 37/00 I O I
C 1 2 M 1/00 (2006. 01)	C 1 2 M 1/00 A
C 1 2 M 1/34 (2006. 01)	C 1 2 M 1/34 Z
C 1 2 Q 1/68 (2018. 01)	C 1 2 Q 1/68

請求項の数 62 (全 62 頁)

(21) 出願番号 特願2017-544252 (P2017-544252)	(73) 特許権者 390014960 シスメックス株式会社 兵庫県神戸市中央区脇浜海岸通1丁目5番1号
(86) (22) 出願日 平成28年10月7日 (2016. 10. 7)	
(86) 国際出願番号 PCT/JP2016/080008	
(87) 国際公開番号 W02017/061619	(74) 代理人 100104433 弁理士 宮園 博一
(87) 国際公開日 平成29年4月13日 (2017. 4. 13)	(74) 代理人 100155608 弁理士 大日方 崇
審査請求日 令和1年9月20日 (2019. 9. 20)	(72) 発明者 田川 礼人 日本国兵庫県神戸市中央区脇浜海岸通1丁目5番1号 シスメックス株式会社内
(31) 優先権主張番号 特願2015-200767 (P2015-200767)	(72) 発明者 中野 毅 日本国兵庫県神戸市中央区脇浜海岸通1丁目5番1号 シスメックス株式会社内
(32) 優先日 平成27年10月9日 (2015. 10. 9)	
(33) 優先権主張国・地域又は機関 日本国 (JP)	

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 検体処理チップ、検体処理装置および検体処理方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

検体処理装置に設置され、前記検体処理装置により供給される検体中の対象成分に対して、複数の処理工程を含む検体処理を実行するための検体処理チップであって、

前記検体処理装置により供給される検体中の対象成分に対して、第1処理工程を実行するための第1流路を備える第1流体モジュールと、

前記第1処理工程が実行された対象成分に対して、第2処理工程を実行するための第2流路を備える、前記第1流体モジュールとは別部品の第2流体モジュールと、

前記第1流体モジュールと前記第2流体モジュールとが表面上にそれぞれ設置される基板と、

前記基板に設置された前記第1流体モジュールと前記基板に設置された前記第2流体モジュールとを接続し、前記第1流路から前記第2流路に前記対象成分を移動させるための接続流路とを備え、

前記基板は、前記検体処理装置と接続され、前記複数の処理工程の少なくとも1つで用いられる検査用の液体を注入するための接続口を含み、

前記接続口は、前記基板に設置された流体モジュールの流路と接続している、検体処理チップ。

【請求項 2】

前記第1処理工程と前記第2処理工程とは、互いに異なる処理工程である、請求項1に記載の検体処理チップ。

【請求項 3】

前記複数の処理工程は、

前記対象成分である核酸と、前記核酸の増幅反応のための試薬と、前記核酸の担体との混合液を含む液滴を分散媒体中に形成する第 1 工程、

前記第 1 工程により形成された前記液滴中の前記核酸を増幅する第 2 工程

前記第 2 工程による前記核酸の増幅産物を担持した前記担体を含む前記液滴を破壊する第 3 工程、

前記第 3 工程における破壊により前記液滴から取り出された前記担体を集める第 4 工程

、
前記第 4 工程により集められた前記担体上の前記増幅産物と標識物質とを反応させる第 5 工程、を含み、 10

前記第 1 処理工程および前記第 2 処理工程は、前記第 1 工程、前記第 2 工程、前記第 3 工程、前記第 4 工程および前記第 5 工程のうちから選択された連続する 2 つの処理工程の各々である、請求項 1 または 2 に記載の検体処理チップ。

【請求項 4】

前記複数の処理工程は、

抗原抗体反応により前記対象成分と担体とを結合させた免疫複合体を形成する第 1 工程

、
前記第 1 工程により形成された前記免疫複合体と、標識物質とを反応させる第 2 工程、
前記第 2 工程により前記標識物質が結合した前記免疫複合体と、前記標識物質の検出のための基質とを含む液滴を分散媒体中に形成する第 3 工程、 20

前記第 3 工程により形成された液滴中の前記標識物質に対して前記基質を反応させる第 4 工程、を含み、

前記第 1 処理工程および前記第 2 処理工程は、前記第 1 工程、前記第 2 工程、前記第 3 工程および前記第 4 工程のうちから選択された連続する 2 つの処理工程の各々である、請求項 1 または 2 に記載の検体処理チップ。

【請求項 5】

前記複数の処理工程は、

前記対象成分である細胞と、前記細胞中の核酸の増幅反応のための試薬とを混合する第 1 工程、 30

前記第 1 工程により混合された液体と、細胞溶解試薬との混合液を含む液滴を分散媒体中に形成する第 2 工程、

前記第 2 工程によって前記液滴中で前記細胞から溶出した核酸を前記液滴中で増幅する第 3 工程、を含み、

前記第 1 処理工程および前記第 2 処理工程は、前記第 1 工程、前記第 2 工程および前記第 3 工程のうちから選択された連続する 2 つの処理工程の各々である、請求項 1 または 2 に記載の検体処理チップ。

【請求項 6】

前記接続流路は、前記基板に一体形成されている、請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 項に記載の検体処理チップ。 40

【請求項 7】

前記基板の前記接続流路は、前記基板上に配置された前記第 1 流路に対応する位置に設けられ、前記基板を厚み方向に貫通する貫通孔である、請求項 6 に記載の検体処理チップ。

【請求項 8】

前記貫通孔は、所定のピッチで前記基板に複数形成されている、請求項 7 に記載の検体処理チップ。

【請求項 9】

前記第 1 流体モジュールは、前記基板の第 1 面に配置され、

前記第 2 流体モジュールは、前記基板の前記第 1 面とは反対の第 2 面に配置され、 50

前記第 1 流体モジュールの前記第 1 流路は、前記基板の前記接続流路を介して、前記第 2 流体モジュールの前記第 2 流路に接続されている、請求項 6～8 のいずれか 1 項に記載の検体処理チップ。

【請求項 10】

前記第 1 流体モジュールは、前記基板の第 1 面に配置され、

前記第 2 流体モジュールは、前記基板の前記第 1 面とは反対の第 2 面に配置され、

前記第 1 流体モジュールの前記第 1 流路および前記第 2 流体モジュールの前記第 2 流路の少なくとも一方は、流路の一方の接続部から他方の接続部に向かう方向とは逆方向に引き回された形状を有する、請求項 6～9 のいずれか 1 項に記載の検体処理チップ。

【請求項 11】

前記第 1 流体モジュールおよび前記第 2 流体モジュールは、共に、前記基板の第 1 面に配置され、

前記基板の第 2 面に配置され、前記接続流路を有する接続モジュールをさらに備え、

前記第 1 流体モジュールの前記第 1 流路は、前記基板および前記接続モジュールのそれぞれの前記接続流路を介して、前記第 2 流体モジュールの前記第 2 流路に接続されている、請求項 6～10 のいずれか 1 項に記載の検体処理チップ。

【請求項 12】

前記第 1 流体モジュールは、前記第 1 流路と、他の流体モジュールまたは前記検体処理装置との間で液体を移送するための前記接続流路とを一体的に含み、

前記第 2 流体モジュールは、前記第 2 流路と、他の流体モジュールまたは前記検体処理装置との間で液体を移送するための前記接続流路とを一体的に含み、

前記第 1 流路は、前記第 1 流体モジュールの前記接続流路および前記第 2 流体モジュールの前記接続流路の少なくとも一方を介して前記第 2 流路と接続されている、請求項 6～11 のいずれか 1 項に記載の検体処理チップ。

【請求項 13】

前記第 1 流体モジュールおよび前記第 2 流体モジュールは、それぞれ、前記第 1 流路または前記第 2 流路が形成された第 1 層と、前記接続流路が形成された第 2 層とを含む、請求項 12 に記載の検体処理チップ。

【請求項 15】

前記検査用の液体を注入するための接続口は、前記基板を厚み方向に貫通する貫通孔であり、前記基板の一方の表面側から、他方の表面側に配置された流体モジュールの流路に接続している、請求項 1 に記載の検体処理チップ。

【請求項 16】

前記基板は、前記検体処理チップの品質監視のために前記検体処理チップから液体を回収するための接続口を含み、

前記液体を回収するための接続口は、前記第 1 流体モジュールの前記第 1 流路および前記第 2 流体モジュールの前記第 2 流路の少なくとも一方と接続している、請求項 6～13 および 15 のいずれか 1 項に記載の検体処理チップ。

【請求項 17】

前記液体を回収するための接続口は、前記基板を厚み方向に貫通する貫通孔であり、前記基板の一方の表面側から、他方の表面側に配置された前記第 1 流体モジュールの前記第 1 流路または前記第 2 流体モジュールの前記第 2 流路に接続している、請求項 16 に記載の検体処理チップ。

【請求項 18】

前記第 1 流体モジュールと前記第 2 流体モジュールとは、互いに異なる材料により形成されている、請求項 1～13 および 15～17 のいずれか 1 項に記載の検体処理チップ。

【請求項 19】

前記第 1 流体モジュールと前記第 2 流体モジュールとは、前記第 1 処理工程および前記第 2 処理工程の各々に応じた材質の材料により構成されている、請求項 18 に記載の検体処理チップ。

10

20

30

40

50

【請求項 20】

前記第1流路と前記第2流路とは、互いに異なる形状を有する、請求項1～13および15～19のいずれか1項に記載の検体処理チップ。

【請求項 21】

前記第1流路と前記第2流路とは、それぞれ、前記基板の厚み方向における高さが異なる、請求項20に記載の検体処理チップ。

【請求項 22】

前記第1流路と前記第2流路とは、それぞれ、前記第1処理工程および前記第2処理工程の各々に応じた高さを有する、請求項21に記載の検体処理チップ。

【請求項 23】

前記第1流路および前記第2流路の一方は、10 μm 以上20 μm 以下の流路高さを有し、前記第1流路および前記第2流路の他方は、50 μm 以上500 μm 以下の流路高さを有する、請求項21または22に記載の検体処理チップ。

【請求項 24】

前記第1流体モジュールと前記第2流体モジュールとは、それぞれ、前記基板と固相接合により接着されている、請求項1～13および15～23のいずれか1項に記載の検体処理チップ。

【請求項 25】

前記基板は、ガラスにより形成されている、請求項1～13および15～24のいずれか1項に記載の検体処理チップ。

【請求項 26】

前記基板の厚さは、1 mm以上5 mm以下である、請求項1～13および15～25のいずれか1項に記載の検体処理チップ。

【請求項 27】

前記検査用の液体を注入するための接続口は、前記検体を注入するための接続口を含み、

前記第1流体モジュールおよび前記第2流体モジュールは、それぞれ、前記検体を注入するための接続口を介した前記検体処理装置からの圧力供給により、前記第1流路および前記第2流路における液体の移送を行うように構成されている、請求項1～13および15～26のいずれか1項に記載の検体処理チップ。

【請求項 28】

前記基板の表面上に前記接続口と接続するように設けられた、前記流体モジュールに導入する液体を貯留するためのリザーバーまたは前記流体モジュールから送り出される液体を貯留するためのリザーバーを備える、請求項1～13および15～27のいずれか1項に記載の検体処理チップ。

【請求項 29】

前記リザーバーは、上部に前記接続口の径より大きい開口が形成されている、請求項28に記載の検体処理チップ。

【請求項 30】

検体処理チップを用いて、検体中の対象成分を処理するための検体処理装置であって、複数の処理工程を実行するための、別部品として構成された複数の流体モジュールと、前記複数の流体モジュールが表面上にそれぞれ設置された基板と、を備えた前記検体処理チップを設置する設置部と、

前記設置部にセットされる前記検体処理チップに対して開閉可能に設けられ、前記基板に設けられた接続口に接続するためのコネクタを含む蓋と、

前記コネクタを介して、前記検体処理チップに前記対象成分を含む検体および試薬を供給して、圧力により前記検体処理チップ内の液体を移送するための送液部と、

前記複数の流体モジュールの組み合わせに基づき、前記複数の処理工程の順序に従って、前記検体処理チップ内に前記検体および試薬を供給し、それぞれの前記流体モジュールに移送するように、前記送液部を制御する制御部とを備える、検体処理装置。

10

20

30

40

50

【請求項 3 1】

前記送液部は、
液体を駆動するための圧力を制御するポンプと、
前記液体に対する圧力の供給経路を開閉するための複数のバルブと、を含み、
前記制御部は、前記流体モジュールの組み合わせに基づいて、前記送液部のそれぞれの
前記バルブの開閉を制御する、請求項 3 0 に記載の検体処理装置。

【請求項 3 2】

前記制御部は、前記流体モジュールの組み合わせを示す識別情報に基づいて、前記送液
部のそれぞれの前記バルブの開閉を制御する、請求項 3 1 に記載の検体処理装置。

【請求項 3 3】

前記検体処理チップに付与された情報を読み取るための読取部をさらに備え、
前記制御部は、前記読取部により前記検体処理チップから読み取られた前記識別情報に
基づいて、前記送液部のそれぞれの前記バルブの開閉を制御する、請求項 3 2 に記載の検
体処理装置。

【請求項 3 4】

情報入力を受け付ける入力部をさらに備え、
前記制御部は、前記入力部に入力された前記識別情報に基づいて、前記送液部のそれぞ
れの前記バルブの開閉を制御する、請求項 3 2 または 3 3 に記載の検体処理装置。

【請求項 3 5】

前記制御部は、
前記接続口の位置を前記流体モジュールの組み合わせに基づいて決定し、
決定された前記接続口の位置に基づいて、前記送液部のそれぞれの前記バルブの開閉を
制御する、請求項 3 1 または 3 2 に記載の検体処理装置。

【請求項 3 6】

前記制御部は、前記検体処理チップ内に液体を注入してからの経過時間または前記検体
処理チップ内への液体の注入量に基づいて、前記バルブを開くタイミングを制御する、請
求項 3 1 ～ 3 5 のいずれか 1 項に記載の検体処理装置。

【請求項 3 7】

前記送液部の各々は、前記検体処理チップ内を流れる液体のフローレートを計測する流
量センサを備え、
前記制御部は、前記流量センサにより計測されたフローレートに基づいて、液体を移送
するための前記送液部の圧力を制御する、請求項 3 0 ～ 3 6 のいずれか 1 項に記載の検体
処理装置。

【請求項 3 9】

前記蓋は、検体処理装置本体に対して着脱可能である、請求項 3 0 に記載の検体処理装
置。

【請求項 4 0】

前記蓋は、複数の前記コネクタと、前記複数のコネクタをそれぞれ前記蓋の内部および
外部に進退させる駆動部とを含み、

前記制御部は、前記流体モジュールの組み合わせに基づいて前記蓋の内部に収容する前
記コネクタを決定し、決定された前記コネクタの収容を前記蓋に指示する、請求項 3 9 に
記載の検体処理装置。

【請求項 4 1】

前記蓋は、複数の前記コネクタを着脱可能に構成されており、
前記制御部は、前記流体モジュールの組み合わせに基づいて、前記コネクタを装着する
位置を報知する、請求項 3 0 に記載の検体処理装置。

【請求項 4 2】

前記送液部は、
前記検体処理チップに注入する液体を収容するための液体リザーバーを含み、
前記制御部は、

前記流体モジュールの組み合わせに基づいて、液体を収容すべき前記液体リザーバーと、前記液体リザーバーに収容する液体の種別とを決定し、

決定された前記液体リザーバーおよび前記収容する液体の種別を報知する、請求項 30～37 および 39～41 のいずれか 1 項に記載の検体処理装置。

【請求項 43】

前記複数の流体モジュールの少なくともいずれかに対応して設けられ、対応する前記流体モジュールにより処理工程を実施する際に作動させる処理ユニットをさらに備え、

前記設置部は、前記検体処理チップにおける対応する前記流体モジュールの配置位置に応じて、前記処理ユニットを設置可能に構成されている、請求項 30～37 および 39～42 のいずれか 1 項に記載の検体処理装置。

10

【請求項 44】

前記蓋は、前記検体処理チップにおける前記対応する流体モジュールの配置位置に応じて、前記設置部に設置された前記処理ユニットとは異なる前記処理ユニットを含む、請求項 43 に記載の検体処理装置。

【請求項 45】

前記処理ユニットは、前記流体モジュール内の液体を加温するためのヒータ、前記流体モジュール内の液体に磁力を作用させるための磁石ユニット、前記流体モジュール内の液体を冷却するための冷却ユニット、前記検体処理チップ内で前記対象成分の検出を行うための検出ユニット、前記流体モジュール内の液体を撮影するためのカメラユニット、のうちから選択されるユニットである、請求項 43 または 44 に記載の検体処理装置。

20

【請求項 46】

前記送液部は、前記検体処理チップの表面上に設けられ、かつ、前記流体モジュールの流路と接続されたりザーバーと接続可能に構成され、

前記制御部は、前記リザーバーに圧力を供給し、前記リザーバーに収容された液体を前記流体モジュールに送液するように、前記送液部を制御する、請求項 30～37 および 39～45 のいずれか 1 項に記載の検体処理装置。

【請求項 47】

検体処理チップを用いて、検体中の対象成分を処理するための検体処理装置であって、
検体中の前記対象成分に対して第 1 処理工程を実行するための第 1 流体モジュールと、
前記第 1 処理工程が実行された前記対象成分に対して第 2 処理工程を実行するための、前記第 1 流体モジュールとは別部品の第 2 流体モジュールとが、基板の表面上にそれぞれ設置された前記検体処理チップを、設置するための設置部と、

30

前記設置部にセットされる前記検体処理チップに対して開閉可能に設けられ、前記基板に設けられた接続口に接続するためのコネクタを含む蓋と、

前記コネクタを介して、前記検体処理チップに前記対象成分を含む検体を供給して移送するための送液部と、

前記検体処理チップ内の液体が、前記第 1 流体モジュールと前記第 2 流体モジュールとに、順番に接続流路を介して移送されるように、前記送液部を制御する制御部とを備える、検体処理装置。

【請求項 48】

40

検体処理チップを用いて、検体中の対象成分を処理するための検体処理方法であって、
検体中の前記対象成分に対して第 1 処理工程を実行するための第 1 流体モジュールと、
前記第 1 処理工程が実行された前記対象成分に対して第 2 処理工程を実行するための、前記第 1 流体モジュールとは別部品の第 2 流体モジュールとが、基板の表面上にそれぞれ設置された前記検体処理チップに対して、前記基板に設けられた接続口を介して前記対象成分を含む検体を供給し、

前記検体処理チップ内の検体を、前記第 1 流体モジュールに移送して前記第 1 処理工程を実行し、

前記第 1 流体モジュール内の前記対象成分を接続流路を介して前記第 2 流体モジュールに移送し、前記第 1 処理工程が実行された前記対象成分に対して前記第 2 処理工程を実行

50

する、検体処理方法。

【請求項 49】

検体処理装置に設置され、前記検体処理装置により供給される検体中の対象成分に対して、複数の処理工程を含む検体処理を実行するための検体処理チップであって、

前記検体処理装置により供給される検体中の対象成分に対して、第1処理工程を実行するための第1流路を備える第1流体モジュールと、

前記第1処理工程が実行された対象成分に対して、第2処理工程を実行するための第2流路を備える、前記第1流体モジュールとは別部品の第2流体モジュールと、

前記第1流体モジュールと前記第2流体モジュールとが第1面上にそれぞれ設置され、前記第1流体モジュールと接続する第1貫通孔と、前記第2流体モジュールと接続する第2貫通孔とを有する基板と、

前記基板の前記第1面と反対側の第2面上に設置され、前記第1貫通孔と前記第2貫通孔とを接続し、前記第1流路から前記第2流路に前記対象成分を移動させるための接続流路とを備える、検体処理チップ。

【請求項 50】

検体処理装置に設置され、前記検体処理装置により供給される検体中の対象成分に対して、複数の処理工程を含む検体処理を実行するための検体処理チップであって、

前記検体処理装置により供給される検体中の対象成分に対して、前記対象成分である核酸と、前記核酸の増幅反応のための試薬と、前記核酸の担体との混合液を含む液滴を分散媒体中に形成する第1処理工程を実行するための第1流路を備える第1流体モジュールと

、
前記第1処理工程が実行された対象成分に対して、前記第1処理工程により形成された前記液滴中の前記核酸を増幅する第2処理工程を実行するための第2流路を備える、前記第1流体モジュールとは別部品の第2流体モジュールと、

前記第1流体モジュールと前記第2流体モジュールとが表面上にそれぞれ設置される基板と、

前記第1流体モジュールと前記第2流体モジュールとを接続し、前記第1流路から前記第2流路に前記対象成分を移動させるための接続流路とを備える、検体処理チップ。

【請求項 51】

前記第1流体モジュールと前記第2流体モジュールとは、互いに異なる材料により形成されている、請求項 49 または 50 に記載の検体処理チップ。

【請求項 52】

前記第1流体モジュールと前記第2流体モジュールとは、前記第1処理工程および前記第2処理工程の各々に応じた材質の材料により構成されている、請求項 51 に記載の検体処理チップ。

【請求項 53】

前記第1流路と前記第2流路とは、互いに異なる形状を有する、請求項 49 ～ 52 のいずれか 1 項に記載の検体処理チップ。

【請求項 54】

前記第1流路と前記第2流路とは、それぞれ、前記基板の厚み方向における高さが異なる、請求項 53 に記載の検体処理チップ。

【請求項 55】

前記第1流路と前記第2流路とは、それぞれ、前記第1処理工程および前記第2処理工程の各々に応じた高さを有する、請求項 53 に記載の検体処理チップ。

【請求項 56】

前記第1流路および前記第2流路の一方は、10 μm 以上 20 μm 以下の流路高さを有し、前記第1流路および前記第2流路の他方は、50 μm 以上 500 μm 以下の流路高さを有する、請求項 54 または 55 に記載の検体処理チップ。

【請求項 57】

前記第1流体モジュールと前記第2流体モジュールとは、それぞれ、前記基板と固相接

10

20

30

40

50

合により接着されている、請求項 49～56 のいずれか 1 項に記載の検体処理チップ。

【請求項 58】

前記基板は、ガラスにより形成されている、請求項 49～57 のいずれか 1 項に記載の検体処理チップ。

【請求項 59】

前記基板の厚さは、1 mm 以上 5 mm 以下である、請求項 49～58 のいずれか 1 項に記載の検体処理チップ。

【請求項 60】

前記検体を注入するための接続口をさらに備え、

前記第 1 流体モジュールおよび前記第 2 流体モジュールは、それぞれ、前記検体を注入するための接続口を介した前記検体処理装置からの圧力供給により、前記第 1 流路および前記第 2 流路における液体の移送を行うように構成されている、請求項 49～59 のいずれか 1 項に記載の検体処理チップ。

【請求項 61】

前記基板は、前記流体モジュールの流路と接続する接続口を含み、

前記基板の表面上に前記接続口と接続するように設けられた、前記流体モジュールに導入する液体を貯留するためのリザーバーまたは前記流体モジュールから送り出される液体を貯留するためのリザーバーを備える、請求項 49～60 のいずれか 1 項に記載の検体処理チップ。

【請求項 62】

前記リザーバーは、上部に前記接続口の径より大きい開口が形成されている、請求項 61 に記載の検体処理チップ。

【請求項 63】

検体処理チップを用いて、検体中の対象成分を処理するための検体処理方法であって、

検体中の前記対象成分に対して第 1 処理工程を実行するための第 1 流体モジュールと、前記第 1 処理工程が実行された前記対象成分に対して第 2 処理工程を実行するための、前記第 1 流体モジュールとは別部品の第 2 流体モジュールとが、基板の第 1 面上にそれぞれ設置され、前記第 1 流体モジュールと接続する前記基板の第 1 貫通孔と、前記第 2 流体モジュールと接続する前記基板の第 2 貫通孔とを接続する接続流路が、前記基板の前記第 1 面とは反対側の第 2 面上に設置された前記検体処理チップに前記対象成分を含む検体を供給し、

前記検体処理チップ内の検体を、前記第 1 流体モジュールに移送して前記第 1 処理工程を実行し、

前記第 1 流体モジュール内の前記対象成分を前記接続流路を介して前記第 2 流体モジュールに移送し、前記第 1 処理工程が実行された前記対象成分に対して前記第 2 処理工程を実行する、検体処理方法。

【請求項 64】

検体処理チップを用いて、検体中の対象成分を処理するための検体処理方法であって、

検体中の前記対象成分に対して第 1 処理工程を実行するための第 1 流体モジュールと、前記第 1 処理工程が実行された前記対象成分に対して第 2 処理工程を実行するための、前記第 1 流体モジュールとは別部品の第 2 流体モジュールとが、基板の表面上にそれぞれ設置された前記検体処理チップに前記対象成分を含む検体を供給し、

前記検体処理チップ内の検体を、前記第 1 流体モジュールに移送して、前記対象成分である核酸と、前記核酸の増幅反応のための試薬と、前記核酸の担体との混合液を含む液滴を分散媒体中に形成する前記第 1 処理工程を実行し、

前記第 1 流体モジュール内の前記対象成分を接続流路を介して前記第 2 流体モジュールに移送し、前記第 1 処理工程が実行された前記対象成分に対して、前記第 1 処理工程により形成された前記液滴中の前記核酸を増幅する前記第 2 処理工程を実行する、検体処理方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

カートリッジ式の検体処理チップを用いて検体処理を行う技術がある（たとえば、特許文献1参照）。

【背景技術】

【0002】

上記特許文献1は、基板と、基板上に設置された複数のマイクロ流体モジュールとを備えた検体処理チップを用いて検体処理を行う技術を開示する。一つのマイクロ流体モジュールには、検体処理に用いる複数のリザーバーと各リザーバーを接続する流路とが設けられている。複数のリザーバーを備える一つのモジュールに対象成分を含む検体を流すことで、複数の処理工程を含む検体処理が実施される。複数のリザーバーに供給される各種の試薬と、導入管から供給される検体とが、流路上で混合され、排液リザーバーに送られる。

10

【先行技術文献】

【特許文献】

【0003】

【特許文献1】米国特許第6086740号明細書

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

20

しかしながら、上記特許文献1のように、単一のモジュール内で複数の処理工程を含む検体処理を実行する場合、例えば、各処理工程が、各処理工程に適した材料で構成された場所で実行されるような検体処理を実現することは困難である。また、上記特許文献1のように検体と試薬とを単純に混合する場合と異なり、たとえば混合液の攪拌、加温や冷却、磁気捕集などの各種操作を伴うような検体処理に適用する検体処理チップでは、流路の構造が複雑化するため、単一のモジュール内に全ての処理工程に適した流路構造を形成することは困難である。そのため、多様な処理工程を含んだ検体処理を実現することが困難である。

【0005】

この発明は、検体処理装置に設置され、検体処理装置により供給される検体中の対象成分に対して、複数の処理工程を含む検体処理を実行するための検体処理チップにおいて、所望の検体処理を容易に実現できるようにすることに向けたものである。

30

【課題を解決するための手段】

【0006】

この発明の第1の局面による検体処理チップは、検体処理装置に設置され、検体処理装置により供給される検体中の対象成分に対して、複数の処理工程を含む検体処理を実行するための検体処理チップであって、検体処理装置により供給される検体中の対象成分に対して、第1処理工程を実行するための第1流路を備える第1流体モジュールと、第1処理工程が実行された対象成分に対して、第2処理工程を実行するための第2流路を備える、第1流体モジュールとは別部品の第2流体モジュールと、第1流体モジュールと第2流体モジュールとが表面上にそれぞれ設置される基板と、基板に設置された第1流体モジュールと基板に設置された第2流体モジュールとを接続し、第1流路から第2流路に対象成分を移動させるための接続流路とを備え、基板は、検体処理装置と接続され、複数の処理工程の少なくとも1つで用いられる検査用の液体を注入するための接続口を含み、接続口は、基板に設置された流体モジュールの流路と接続している。

40

【0007】

この発明の第2の局面による検体処理装置は、検体処理チップを用いて、検体中の対象成分を処理するための検体処理装置であって、複数の処理工程を実行するための、別部品として構成された複数の流体モジュールと、複数の流体モジュールが表面上にそれぞれ設置された基板と、を備えた検体処理チップを設置する設置部と、設置部にセットされる検

50

体処理チップに対して開閉可能に設けられ、基板に設けられた接続口に接続するためのコネクタを含む蓋と、コネクタを介して、検体処理チップに対象成分を含む検体および試薬を供給して、圧力により検体処理チップ内の液体を移送するための送液部と、複数の流体モジュールの組み合わせに基づき、複数の処理工程の順序に従って、検体処理チップ内に検体および試薬を供給し、それぞれの流体モジュールに移送するように、送液部を制御する制御部とを備える。

【0008】

この発明の第3の局面による検体処理装置は、検体処理チップを用いて、検体中の対象成分を処理するための検体処理装置であって、検体中の対象成分に対して第1処理工程を実行するための第1流体モジュールと、第1処理工程が実行された対象成分に対して第2処理工程を実行するための、第1流体モジュールとは別部品の第2流体モジュールとが、基板の表面上にそれぞれ設置された検体処理チップを、設置するための設置部と、設置部にセットされる検体処理チップに対して開閉可能に設けられ、基板に設けられた接続口に接続するためのコネクタを含む蓋と、コネクタを介して、検体処理チップに対象成分を含む検体を供給して移送するための送液部と、検体処理チップ内の液体が、第1流体モジュールと第2流体モジュールとに、順番に接続流路を介して移送されるように、送液部を制御する制御部とを備える。

10

【0009】

この発明の第4の局面による検体処理方法は、検体処理チップを用いて、検体中の対象成分を処理するための検体処理方法であって、検体中の対象成分に対して第1処理工程を実行するための第1流体モジュールと、第1処理工程が実行された対象成分に対して第2処理工程を実行するための、第1流体モジュールとは別部品の第2流体モジュールとが、基板の表面上にそれぞれ設置された検体処理チップに対して、基板に設けられた接続口を介して対象成分を含む検体を供給し、検体処理チップ内の検体を、第1流体モジュールに移送して第1処理工程を実行し、第1流体モジュール内の対象成分を接続流路を介して第2流体モジュールに移送し、第1処理工程が実行された対象成分に対して第2処理工程を実行する。

20

この発明の第5の局面による検体処理チップは、検体処理装置に設置され、検体処理装置により供給される検体中の対象成分に対して、複数の処理工程を含む検体処理を実行するための検体処理チップであって、検体処理装置により供給される検体中の対象成分に対して、第1処理工程を実行するための第1流路を備える第1流体モジュールと、第1処理工程が実行された対象成分に対して、第2処理工程を実行するための第2流路を備える、第1流体モジュールとは別部品の第2流体モジュールと、第1流体モジュールと第2流体モジュールとが第1面上にそれぞれ設置され、第1流体モジュールと接続する第1貫通孔と、第2流体モジュールと接続する第2貫通孔とを有する基板と、基板の第1面と反対側の第2面上に設置され、第1貫通孔と第2貫通孔とを接続し、第1流路から第2流路に対象成分を移動させるための接続流路とを備える。

30

この発明の第6の局面による検体処理チップは、検体処理装置に設置され、検体処理装置により供給される検体中の対象成分に対して、複数の処理工程を含む検体処理を実行するための検体処理チップであって、検体処理装置により供給される検体中の対象成分に対して、対象成分である核酸と、核酸の増幅反応のための試薬と、核酸の担体との混合液を含む液滴を分散媒体中に形成する第1処理工程を実行するための第1流路を備える第1流体モジュールと、第1処理工程が実行された対象成分に対して、第1処理工程により形成された液滴中の核酸を増幅する第2処理工程を実行するための第2流路を備える、第1流体モジュールとは別部品の第2流体モジュールと、第1流体モジュールと第2流体モジュールとが表面上にそれぞれ設置される基板と、第1流体モジュールと第2流体モジュールとを接続し、第1流路から第2流路に対象成分を移動させるための接続流路とを備える。

40

この発明の第7の局面による検体処理方法は、検体処理チップを用いて、検体中の対象成分を処理するための検体処理方法であって、検体中の対象成分に対して第1処理工程を実行するための第1流体モジュールと、第1処理工程が実行された対象成分に対して第2

50

処理工程を実行するための、第1流体モジュールとは別部品の第2流体モジュールとが、基板の第1面上にそれぞれ設置され、第1流体モジュールと接続する基板の第1貫通孔と、第2流体モジュールと接続する基板の第2貫通孔とを接続する接続流路が、基板の第1面とは反対側の第2面上に設置された検体処理チップに対象成分を含む検体を供給し、検体処理チップ内の検体を、第1流体モジュールに移送して第1処理工程を実行し、第1流体モジュール内の対象成分を接続流路を介して第2流体モジュールに移送し、第1処理工程が実行された対象成分に対して第2処理工程を実行する。

この発明の第8の局面による検体処理方法は、検体処理チップを用いて、検体中の対象成分を処理するための検体処理方法であって、検体中の対象成分に対して第1処理工程を実行するための第1流体モジュールと、第1処理工程が実行された対象成分に対して第2処理工程を実行するための、第1流体モジュールとは別部品の第2流体モジュールとが、基板の表面上にそれぞれ設置された検体処理チップに対象成分を含む検体を供給し、検体処理チップ内の検体を、第1流体モジュールに移送して、対象成分である核酸と、核酸の増幅反応のための試薬と、核酸の担体との混合液を含む液滴を分散媒体中に形成する第1処理工程を実行し、第1流体モジュール内の対象成分を接続流路を介して第2流体モジュールに移送し、第1処理工程が実行された対象成分に対して、第1処理工程により形成された液滴中の核酸を増幅する第2処理工程を実行する。

【発明の効果】

【0010】

検体処理装置に設置され、検体処理装置により供給される検体中の対象成分に対して、複数の処理工程を含む検体処理を実行するための検体処理チップにおいて、所望の検体処理を容易に実現することができる。

【図面の簡単な説明】

【0011】

【図1】 検体処理チップおよび検体処理装置の概要を説明するための図である。

【図2】 接続流路による流体モジュールの第1の接続例を示す図である。

【図3】 接続流路による流体モジュールの第2の接続例を示す図である。

【図4】 接続流路による流体モジュールの第3の接続例を示す図である。

【図5】 接続流路による流体モジュールの第4の接続例を示す図である。

【図6】 検体処理チップの構成例を示した斜視図である。

【図7】 検体処理チップの基板の構成例を示した平面図である。

【図8】 流体モジュールの構成例を示した平面図である。

【図9】 流体モジュールの他の構成例を示した平面図である。

【図10】 基板への流体モジュールの配置例を示した模式的な平面図である。

【図11】 基板への流体モジュールの配置例を示した模式的な縦断面図である。

【図12】 検体処理チップの第1の変形例を示した縦断面図である。

【図13】 検体処理チップの第2の変形例を示した縦断面図である。

【図14】 検体処理チップの第3の変形例を示した縦断面図である。

【図15】 検体処理チップの第4の変形例における流体モジュールを示した平面図である。

【図16】 検体処理チップの第4の変形例を示した縦断面図である。

【図17】 検体処理チップの第5の変形例における流体モジュールの第1層の平面図（A）、第2層の平面図、流体モジュールの縦断面図（C）である。

【図18】 検体処理チップの第6の変形例を示した縦断面図である。

【図19】 検体処理装置の構成例を示したブロック図である。

【図20】 バルブの構成例を示した断面図である。

【図21】 液体リザーバーの構成例を示した縦断面図である。

【図22】 液体リザーバー用の蓋の第1の構成例を示した縦断面図である。

【図23】 液体リザーバー用の蓋の第2の構成例を示した縦断面図である。

【図24】 設置部の蓋の第1の構成例を示した縦断面図である。

- 【図 2 5】設置部の蓋の第 2 の構成例を示した縦断面図である。
- 【図 2 6】コネクタの第 1 の構成例を示した縦断面図である。
- 【図 2 7】コネクタの第 2 の構成例を示した縦断面図である。
- 【図 2 8】コネクタの第 3 の構成例を示した模式図である。
- 【図 2 9】固定器具の構成例を示した分解図である。
- 【図 3 0】検体処理チップを固定した状態の固定器具を示した図である。
- 【図 3 1】図 3 0 における固定器具の上面図（A）および下面図（B）である。
- 【図 3 2】各種ユニットの設置例（A）～（C）を示した模式図である。
- 【図 3 3】固定器具におけるヒーターユニットの配置例を示す下面図（A）および設置部におけるヒーターユニットの配置例を示す模式的な断面図（B）である。 10
- 【図 3 4】固定器具における検出ユニットの配置例を示す上面図（A）および設置部における検出ユニットの配置例を示す模式的な断面図（B）である。
- 【図 3 5】固定器具における磁石ユニットの配置例を示す下面図（A）および設置部における検出ユニットの配置例を示す模式的な断面図（B）である。
- 【図 3 6】制御部によるバルブの開閉制御の一例を示したフローチャートである。
- 【図 3 7】制御部によるバルブの開閉タイミングの制御の一例を示したフローチャートである。
- 【図 3 8】制御部による液体リザーバーへの液体の格納処理の一例を示したフローチャートである。
- 【図 3 9】エマルジョン PCR アッセイの一例を示すフローチャートである。 20
- 【図 4 0】エマルジョン PCR アッセイにおける反応の進行過程を説明する図である。
- 【図 4 1】エマルジョン PCR アッセイに用いられる検体処理チップの構成例を示す図である。
- 【図 4 2】Pre-PCR に用いられる流体モジュールの構成例を示す図である。
- 【図 4 3】エマルジョン形成に用いられる流体モジュールの構成例を示す図である。
- 【図 4 4】エマルジョンが形成される交差部分の第 1 の例を示した拡大図である。
- 【図 4 5】エマルジョンが形成される交差部分の第 2 の例を示した拡大図である。
- 【図 4 6】PCR に用いられる流体モジュールの構成例を示す図である。
- 【図 4 7】エマルジョンブレイクに用いられる流体モジュールの構成例を示す図である。
- 【図 4 8】洗浄工程（1 次洗浄）で用いられる流体モジュールの構成例を示す図である。 30
- 【図 4 9】流体モジュールにより磁性粒子を洗浄・濃縮する動作例を示す図である。
- 【図 5 0】単一細胞解析に用いられる検体処理チップの構成例を示す図である。
- 【図 5 1】免疫測定に用いられる検体処理チップの構成例を示す図である。
- 【図 5 2】免疫測定における反応の進行過程を説明する図である。
- 【図 5 3】PCR アッセイに用いられる検体処理チップの構成例を示す図である。
- 【図 5 4】リザーバーを備えた検体処理チップの構成例を示す図である。
- 【図 5 5】図 5 4 に示した検体処理チップの流体モジュールの構成例を示す図である。
- 【図 5 6】図 5 4 に示した検体処理チップを用いる検体処理装置の構成例を示したブロック図である。
- 【図 5 7】検体処理チップと接続するコネクタを示した縦断面図である。 40
- 【図 5 8】検体処理装置の構成例を示した斜視図である。
- 【図 5 9】基板の下面にリザーバーを設けた検体処理チップの構成例を示す図である。
- 【図 6 0】図 5 9 の検体処理チップにおける液体の流れを説明するための図である。
- 【図 6 1】検体処理チップの下側の設置部にリザーバーを設けた例を示す図である。
- 【図 6 2】図 6 1 の蓋と検体処理チップと設置部とを分離させた分解図である。
- 【発明を実施するための形態】
- 【0012】
- 以下、実施形態を図面に基づいて説明する。
- 【0013】
- 〔検体処理チップの概要〕 50

図1を参照して、本実施形態による検体処理チップの概要について説明する。

【0014】

本実施形態による検体処理チップ100は、検体処理装置500に設置され、検体処理装置500により供給される検体中の対象成分に対して、複数の処理工程を含む検体処理を実行するためのチップである。検体処理チップ100は、対象成分を含む検体を受け入れ可能に構成されており、検体処理装置500にセットされることにより、検体処理装置500による検体処理を行えるようにするためのカートリッジ型の検体処理チップである。また、検体処理チップ100は、後述するように、所望の処理工程を実施するための微細な流路が形成された流体モジュール200を備えたマイクロ流体チップである。流路は、たとえば、断面寸法（幅、高さ、内径）が $0.1\mu\text{m}\sim 1000\mu\text{m}$ のマイクロ流路である。

10

【0015】

検体処理チップ100には、患者から採取された体液や血液（全血、血清または血漿）などの液体、または、採取された体液や血液に所定の前処理を施して得られた検体が注入される。対象成分は、たとえば、DNA（デオキシリボ核酸）などの核酸、細胞および細胞内物質、抗原または抗体、タンパク質、ペプチドなどである。たとえば対象成分が核酸である場合、血液などから所定の前処理によって核酸を抽出した抽出液が検体処理チップ100に注入される。

【0016】

検体処理チップ100に注入された対象成分を含む検体は、検体処理装置500によって検体処理チップ100内を送液される。検体を送液される過程で、複数の工程による対象成分の処理が所定の順序で実施される。複数の処理工程の結果、検体処理チップ100内では、検体を分析するのに適した測定用試料、または、別の装置を用いた後続の処理工程に適した液体試料が生成される。

20

【0017】

検体処理チップ100は、複数の工程のうち少なくとも1つの工程を実行するための流路201を備えた流体モジュール200を備える。また、検体処理チップ100は、流体モジュール200が配置される基板300を備える。また、検体処理チップ100は、基板300に配置された流体モジュール200を接続し、流体モジュール間で液体を移動させるための接続流路350を備える。

30

【0018】

基板300には、複数の工程を実行するための複数種類の流体モジュール200が、複数の工程の順序に従って配置されている。つまり、流体モジュール200は、複数の工程の順序に従って直列的に配置されている。複数の流体モジュール200は、それぞれ、基板300に別個に設けられている。つまり、複数の流体モジュール200は、共通の部材に形成された複数の要素部分ではなく、互いに独立した別部品として構成されている。それぞれの流体モジュール200は、たとえば樹脂やガラスなどにより形成されたブロック体に流路201が形成された構造を有する。また、複数の流体モジュール200は、互いに離間した状態で、基板300に設置されている。これらの複数の流体モジュール200がそれぞれ基板300に設置され、接続流路350を介して接続されることによって、流体モジュール間で液体移送ができる。

40

【0019】

検体が複数種類の流体モジュール200に順次送られることによって、それぞれの流体モジュール200での処理工程が実施される。流体モジュール200の種類は、流体モジュールの構造や機能などによって区別される。流体モジュールの構造は、流路形状や、流体モジュールの材料（材質）などである。流体モジュールの機能は、流体モジュールが処理工程を実施するために設けられた機能である。

【0020】

それぞれの流体モジュール200で実施される処理工程は、検体と試薬とを混合する工程、検体と試薬とを反応させる工程、対象成分を含む検体を微小な液滴状に分散させる工

50

程、分散させた液滴を破壊する工程、検体に含まれる不要成分を検体から分離して洗浄する工程、などを含む。個々の処理工程は、対象成分を含む検体に複数工程の処理を施して所望の試料を生成するための処理であれば、どのような処理であってもよい。流体モジュール200の流路201は、それぞれの処理工程に適した形状を有する。したがって、これらの処理工程が異なる流体モジュール200は、それぞれ機能や構造が異なる別種類の流体モジュールである。

【0021】

流体モジュール200は、1つの工程を実施するように構成することができる。これにより、流体モジュール200を、そのモジュールが実施する工程専用の単機能モジュール（単一工程モジュール）とすることができる。この流体モジュール200を、実施可能な処理工程の種類数だけ設ければ、複数種類の流体モジュール200の配列順序を組み替えることで、様々な検体処理を実現することが可能となる。また、流体モジュール200を単機能モジュールとすることで、個々の流体モジュール200の流路201を、そのモジュールの処理工程に最適な流路形状にしたり、最適な材質の材料により流体モジュール200を構成したりすることができる。

10

【0022】

流体モジュール200は、検体処理の全工程のうちの一部である複数工程を実施するように構成してもよい。たとえば連続する2つの工程が密接に関与しており、工程の実施条件等も類似するような場合や、複数工程をまとめて1工程と見なせるような場合などには、1つの流体モジュール200に複数工程を実施するための流路201を形成することが好ましい。

20

【0023】

流体モジュール200の流路201は、流体モジュール200の入口部分から注入された液体を流すことができればどのような構造であってもよい。流路201は、その流路内で行う処理に応じた形状を有する。流路201は、その流路内で行う処理に応じた流路幅、流路高さあるいは流路深さ、流路長さ、容積を有するように形成される。流路201は、たとえば細長い管状の通路あるいはチャンネルにより構成される。チャンネルは、直線状、曲線状、ジグザグ形状などの形状とすることができる。後述するが、流路201は、たとえば流路幅や高さなどの流路寸法が変化する形状（図42参照）、流路の一部または全部が平面状に広がる形状（図48参照）、流入する液体を貯留可能なチャンバ形状（図示せず）などであってもよい。

30

【0024】

検体処理チップ100は、検体処理装置500により供給される検体中の対象成分に対して、第1処理工程を実行するための第1流路251を備える第1流体モジュール250と、第1処理工程が実行された対象成分に対して、第2処理工程を実行するための第2流路261を備える第2流体モジュール260と、を備える。第1流体モジュール250と、第2流体モジュール260とは、それぞれ個別に基板300に配置されている。接続流路350は、基板300に配置された第1流体モジュール250と基板300に配置された第2流体モジュール260とを接続し、第1流路251から第2流路261に検体を移動させるように構成されている。

40

【0025】

第1流体モジュール250と第2流体モジュール260とは、検体処理チップ100中に設けられた複数の流体モジュール200のうちで、検体が接続流路350を介して第1流体モジュール250から第2流体モジュール260に移送されるように構成された2つ（一对）の流体モジュール200のペアを示す概念である。

【0026】

そのため、検体処理チップ100が2つの流体モジュール200のみを備える場合、上流側の流体モジュール200が第1流体モジュール250であり、下流側の流体モジュール200が第2流体モジュール260である。検体処理チップ100が多数の流体モジュール200を備える場合、それらの流体モジュール200のうちから接続流路350によ

50

り接続された流体モジュール200のペアに着目すると、上流側の流体モジュール200が第1流体モジュール250であり、下流側の流体モジュール200が第2流体モジュール260である。検体処理チップ100が3つ以上の流体モジュール200を備える場合、1つの流体モジュール200が上流側の流体モジュールに対して第1流体モジュール250であり、下流側の流体モジュールに対して第2流体モジュール260であり得る。

【0027】

第1流体モジュール250と第2流体モジュール260とは、同じ流体モジュールであってもよい。すなわち、第1処理工程と第2処理工程が同じ処理工程であってもよい。第1流路と第2流路が同じ形状を有していてもよい。第1流体モジュール250と第2流体モジュール260とが同じ材料により形成されていてもよい。

10

【0028】

また、第1流体モジュール250と第2流体モジュール260とは、第1流体モジュール250が基板300の上面および下面のうち同じ面に設けられていてもよい。なお、第1流体モジュール250及び第2流体モジュール260は隣接して配置されている必要はない。第1流路251と第2流路261とが接続流路350により接続されていれば、たとえば第1流体モジュール250と第2流体モジュール260との間に他の流体モジュール200が配置されていてもよい。また、たとえば、第1流体モジュール250が上面、第2流体モジュール260が基板300の下面に設けられていてもよい。

【0029】

接続流路350は、第1流体モジュール250及び第2流体モジュール260とは別個に設けられ、第1流体モジュール250及び第2流体モジュール260を接続する流路であればよい。すなわち、接続流路350は、たとえば管部材であってもよいし、基板300に形成された基板流路310であってもよい。

20

【0030】

図1の構成例では、基板300上の流体モジュール200が、それぞれ、基板300に設けられた基板流路310を介して接続されている。この構成例では、接続流路350は、基板300に一体形成されている。これにより、別途管部材などからなる接続流路を設ける必要がないので、検体処理チップ100の構造を簡素化できる。

【0031】

また、接続流路350は、第1流体モジュール250及び第2流体モジュール260を直接接続してもよいし、基板流路310および管部材の組み合わせなどにより複数部材を経由して第1流体モジュール250及び第2流体モジュール260を接続してもよい。図2～図5に接続流路350による第1流体モジュール250及び第2流体モジュール260の接続例を示す。

30

【0032】

図2の例では、接続流路350は、管部材により第1流体モジュール250の第1流路251と第2流体モジュール260の第2流路261とを直接接続している。

【0033】

図3の例では、第1流体モジュール250に検体を流入させる接続流路350、および、第2流体モジュール260から検体を流出させる接続流路350が、それぞれ、基板300の基板流路310を介して第1流路251および第2流路261に接続されている。

40

【0034】

図4の例では、接続流路350が、基板流路310および管部材を含む。第1流体モジュール250は、基板300の第1面301に配置され、第2流体モジュール260は、基板300の第1面301とは反対の第2面302に配置されている。第1流体モジュール250の第1流路251は、基板300の接続流路350を介して、第2流体モジュール260の第2流路261に接続されている。これにより、検体処理チップ100の両面を利用できるので、流体モジュール200を集積して検体処理チップ100を小型化できる。

【0035】

50

図5は、接続流路350が基板流路310である構成例である。下面側の第1流体モジュール250の第1流路251と上面側の第2流体モジュール260の第2流路261とが、基板流路310によって直接接続されている。このように、基板300が、流体モジュール200に接続される接続流路350を一体的に含んでいてもよい。

【0036】

これらの構成により、液体は、接続流路350を経由することで、それぞれの流体モジュール200に、複数の工程の順序に従って移送される。

【0037】

図1に示したように、基板300には、複数の処理工程の少なくとも1つで用いられる検査用の液体を注入するためのポート110を設けることができる。対象成分を含む検体を検体処理チップ100に導入するためのポート110や、液体を検体処理チップ100から回収するためのポート120を設けてもよい。図1の破線で示したように、基板300には、必要に応じて、それぞれの工程で用いられる試薬などの液体を検体処理チップ100に導入するためのポート110が設けられてもよい。これらのポートも、接続流路350により構成できる。

【0038】

第1流体モジュール250および第2流体モジュール260は、それぞれ、検体を注入するためのポート110を介した検体処理装置500からの圧力供給により、第1流路251および第2流路261における液体の移送を行うように構成されている。すなわち、検体処理チップ100は、検体処理装置500との協働によって動作するように構成されている。これにより、検体処理チップ100側に液体を移送するための構造を設ける必要がなくなるため、検体処理チップ100を小型化することができる。

【0039】

検体処理チップ100を上記のように構成することにより、本実施形態では、複数の処理工程を第1流体モジュール250と第2流体モジュール260とに分けて実施し、第1流体モジュール250と第2流体モジュール260とは別にそれらを接続する接続流路350を設けた。よって、検体処理装置500に設置され、検体処理装置500により供給される液体中の検体に対して、複数の処理工程を含む検体処理を実行するための検体処理チップ100において、所望の検体処理を容易に実現することができる。

【0040】

また、たとえば、第1処理工程と前記第2処理工程とは、互いに異なる処理工程である。すなわち、第1流体モジュール250と第2流体モジュール260とが互いに異なる処理工程を実施する。このように構成すれば、第1流体モジュール250と第2流体モジュール260とを、そのモジュールが実施する処理工程に適した構造に最適化することができる。また、様々な処理工程を実施する複数種類の流体モジュール200を設けることにより、基板300上に配置する流体モジュール200の種類の変更および配列順序の組み替えを行うだけで、検体処理チップ100を様々な種類の検体処理に適用させることが可能となる。よって、検体処理が複数工程を含む場合でも、それぞれの処理工程に適した構造を得ることができ、かつ、様々な種類の検体処理への適用を容易化することができる。

【0041】

〔検体処理装置の概要〕

次に、本実施形態による検体処理装置の概要について説明する。

【0042】

検体処理装置500は、検体処理チップ100を用いて、検体中の対象成分を処理するための検体処理装置である。検体処理の内容は、検体処理チップ100に設置される第1流体モジュール210の種類および配列により決まる。そのため、検体処理装置500は、使用する検体処理チップ100の種類によって異なる種類の検体処理を行うことが可能である。

【0043】

検体処理装置500は、検体処理チップ100を設置する設置部510と、送液部52

0と、送液部520を制御する制御部530とを備える。

【0044】

設置部510は、検体処理チップ100に対応させた形状に形成され、検体処理チップ100を支持する。設置部510は、検体処理チップ100の流路との接続や、検体処理チップ100内での各種処理工程に用いる処理ユニットを設置するため、検体処理チップ100の上方および下方の少なくとも一方を開放するような構造を有する。設置部510は、たとえば図1に示したような凹状あるいは枠状の構造とすることができる。この例では、設置部510は、検体処理チップ100のうち、基板300を支持する。

【0045】

送液部520は、検体処理チップ100に対象成分を含む検体を供給して移送する機能を有する。送液部520は、たとえば、ポンプおよびバルブの組み合わせにより構成され、圧力により検体処理チップ100内の検体を移送する。送液部520は、対象成分を含む検体を供給するだけでなく、たとえば検体処理チップ100内で使用される各種の試薬を検体処理チップ100に供給するように構成してもよい。送液部520は、たとえば、対象成分を含む検体を収容するリザーバーや、各種の試薬を収容するリザーバーと接続され、検体および試薬の供給を行う。

10

【0046】

また、送液部520は、陽圧の供給によって検体処理チップ100内の液体を工程の順序に従って進めたり、検体処理チップ100内から液体を排出させたりできる。送液部520は、陰圧の供給によって検体処理チップ100の液体を移送したり、排出させたりしてもよい。

20

【0047】

制御部530は、複数の流体モジュール200の組み合わせに基づき、複数の処理工程の順序に従って、検体処理チップ100内に検体および試薬を供給し、それぞれの流体モジュール200に順次移送するように送液部520を制御する。より具体的には、制御部530は、検体処理チップ100内の液体が、複数の工程の順序に従って、複数種類の流体モジュール200の各々の流路201に接続流路350を介して移送されるように、送液部520を制御する。

【0048】

送液部520の制御は、たとえば、液体の供給経路に設けた流量センサや圧力センサなどにより、送液部520の供給圧力を制御することにより行う。送液部520にシリンジポンプやダイヤフラムポンプなどの定量ポンプが用いられる場合などには、流量センサは必ずしも必要でない。

30

【0049】

各種処理工程に用いる処理ユニットが検体処理装置500に設置される場合、制御部530がそれらの処理ユニットを制御してもよい。各種処理工程に用いるユニットは、たとえば、液体の温度を制御するヒーターユニットまたは冷却ユニット、液体に磁力を作用させる磁石ユニット、液体の撮像を行うカメラユニット、液体中の検体や標識の検出を行う検出ユニットなどである。これらの処理ユニットは、複数の流体モジュール200の少なくともいずれかに対応して設けられ、対応する流体モジュール200により処理工程を実施する際に作動するように構成される。

40

【0050】

このような装置構成により、本実施形態では、制御部530が送液部520を制御して、検体処理チップ100に対象成分を含む検体を供給し、検体処理チップ100内の液体を、複数の工程の順序に従って、複数種類の流体モジュール200の各々の流路201に基板300の基板流路310を介して移送する。これにより、それぞれの流体モジュール200において、流体モジュール200の組み合わせに応じた処理工程が順次実施される。

【0051】

本実施形態では、対象成分の処理工程を複数の流体モジュール200に分けて、それぞ

50

れの流体モジュール200に対象成分を含む検体を順次移送することによって、個々の流体モジュール200で複数の工程を順次実施していくことができる。よって、検体処理装置500に設置され、検体処理装置500により供給される検体中の対象成分に対して、複数の処理工程を含む検体処理を実行するための検体処理チップ100において、所望の検体処理を容易に実現することができる。

【0052】

また、複数の流体モジュール200を、それぞれが実施する処理工程毎に構成すれば、基板300上に配置する流体モジュール200の種類の変更および配列順序の組み替えを行うだけで、検体処理チップ100および検体処理装置500を様々な種類の検体処理アッセイに適用させることが可能となる。よって、検体処理チップ100を用いた検体処理において、検体処理が複数工程を含む場合でも、それぞれの処理工程に適した構造を得ることができ、かつ、様々な種類の検体処理への適用を容易化することができる。

10

【0053】

[検体処理チップの構成例]

図6は、本実施形態の検体処理チップ100の構成例を示す。検体処理チップ100は、複数の流体モジュール200と、基板300とを含む。基板300上には、機能が異なる複数種類の流体モジュール200が設置される。図6の例では、対象成分を含む検体や試薬等が、流体モジュール200a、200b、200cを順次流れることにより、複数種類の流体モジュールの組み合わせに対応したアッセイが実行される。流体モジュール200a、200b、200cは、それぞれ、異なる種類の流体モジュールである。基板300に設置する流体モジュール200の組み合わせを変更することにより、組み合わせに応じた様々なアッセイが実施可能である。基板300に設置する流体モジュール200の数に制限はない。流体モジュール200の形状が種類毎に異なってもよい。

20

【0054】

図7は、基板300の構成例を示す。基板300は、複数の基板流路310を有する。基板300は、平板形状を有し、主表面である第1面301および第2面302を有する。第2面302は、第1面301とは反対の面である。図6では図中の基板300の上面を第1面301としているが、第1面301が下面であってもよい。基板300は、剛性を有する材質で形成される。たとえば、基板300はガラスにより形成されている。これにより、処理工程に応じて流体モジュール200に供給する液体の圧力を高くする場合でも、基板300に十分な耐圧力性能を確保できる。

30

【0055】

基板300の厚さdは、たとえば、1mm以上5mm以下である。これにより、流体モジュール200に形成される流路201の流路高さ（およそ10 μ m～500 μ mのオーダー）と比較して、基板300を十分大きな厚みを有するように形成できる。その結果、容易に、基板300に十分な耐圧力性能を確保できる。

【0056】

基板流路310は、たとえば、基板300を厚み方向に貫通する貫通孔である。基板流路310は、流体モジュール200の流路201と接続される他、検体処理チップ100内に液体や試薬を供給するためのポート110や、検体処理チップ100内から液体を回収するためのポート120として機能できる。基板300にポート110やポート120を設けることにより、ポート110やポート120に液体を供給する際の耐圧力性能を容易に確保できる。また、たとえば図7の例では、ポート110やポート120が貫通孔により形成され、基板300の一方の表面側から、他方の表面側に配置された流体モジュール200の流路201に接続している。これにより、検体処理チップ100の構造が簡素化できる。

40

【0057】

図7の例では、基板300は、4行×6列の基板流路310を2組有する。基板300に基板流路310を複数組設ける場合、一連の処理工程を実施する流体モジュール200の列を、基板300上に複数列構成できる。この場合、1つの検体処理チップ100で、

50

同種または異種の処理工程を並列実施できるようになる。基板 300 に設けられる基板流路 310 の個数および組数は、図 7 の例に限定されない。基板 300 は、8 行×6 列の基板流路 310 を 1 組有してもよい。

【0058】

基板流路 310 は、たとえば、所定のピッチで配置される。図 7 の例では、各基板流路 310 は、縦方向のピッチ V、横方向のピッチ H で配列されている。この場合、流体モジュール 200 を、基板 300 上にピッチ単位の任意の位置に配置して、流路 201 を任意の基板流路 310 に接続できる。そのため、流体モジュール 200 の組み合わせを変更する場合でも、基板 300 上に、流体モジュール 200 を任意の組み合わせおよび任意の配列を容易に実現できる。

10

【0059】

図 8 は、流体モジュール 200 の構成例を示す。流体モジュール 200 の流路 201 は、検体や試薬等の液体が流れるチャネル 202 と、接続部 203 とを有する。接続部 203 は、液体をチャネル 202 に注入するため、もしくは、チャネル 202 から液体を吸い出すために用いられる。

【0060】

接続部 203 は、基板 300 の基板流路 310 のピッチと一致するように、流体モジュール 200 上に配置される。すなわち、接続部 203 は、基板 300 の基板流路 310 のピッチ V および H の整数倍のピッチで、流体モジュール 200 上に配置される。チャネル 202 は、所定のピッチで配置された接続部 203 の間を接続するように配置される。

20

【0061】

図 9 のように、所定のピッチで配置された接続部 203 と、チャネル 202 とが、流体モジュール 200 に複数組配置されてもよい。この場合、流体モジュール 200 において実施する処理工程を複数組で並列的に実施したり、液体がそれぞれの組の流路 201 に順番に流れるようにすることにより処理工程を複数回実施したりできる。

【0062】

図 10 および図 11 に、基板 300 への流体モジュール 200 の配置例を示す。図 10 の例では、基板 300 の第 1 面 301 に、流体モジュール 210 a、210 b および 210 c が配置される。図 10 のように、各流体モジュール 210 a～210 c は、それぞれ異なる流路形状を有する。すなわち、第 1 流体モジュール 250 の第 1 流路 251 と第 2 流体モジュール 260 の第 2 流路 261 とは、互いに異なる形状を有する。これにより、第 1 処理工程と第 2 処理工程とにそれぞれ適した流路形状が実現できる。

30

【0063】

流体モジュール 210 a～210 c 同士の接続は、基板流路 310 を貫通孔として形成する場合には、図 11 に示すような構成とすることができる。

【0064】

図 11 の構成例では、検体処理チップ 100 は、流体モジュール 220 をさらに備える。流体モジュール 220 は、流体モジュール 210 が配置される基板 300 の第 1 面 301 とは反対の第 2 面 302 に配置されている。流体モジュール 220 は、流路 221 を備える。流路 221 は、チャネル 222 と、接続部 223 とを含み、流体モジュール 210 とを接続する機能を有する接続モジュールである。したがって、ここでは、流体モジュール 220 を接続モジュール 220 と呼ぶ。接続モジュール 220 には、対象成分の処理工程を実施するための流路が設けられていない。すなわち、この例は、接続流路 350 が基板流路 310 だけでなく、接続モジュール 220 を含んで構成されている例である。

40

【0065】

基板 300 の上で隣接する一方の流体モジュール 210 (第 1 流体モジュール 250) は、対応する基板流路 310 および接続モジュール 220 の流路 221 を介して、他方の流体モジュール 210 (第 2 流体モジュール 260) に接続されている。これにより、上流側の流体モジュール 210 からの液体を、一旦基板 300 を通過させて反対面の接続モジュール 220 に送り、再度基板 300 を通過させて下流側の流体モジュール 210 に送

50

ることができる。その結果、隣接する流体モジュール210間で液体を移送するための基板流路310の形状を単純にできるので、基板300の構造を簡素化できる。

【0066】

接続モジュール220は、基板300の第1面301上で隣接する2つの流体モジュール210の間で送液するための流路221を含むことができる。このように、所定の工程を実施するための流路ではなく、送液用の流路221を接続モジュール220に設けることにより、接続モジュール220の構造を簡素化できる。なお、後述するが、接続モジュール220に代えて、工程を実施するための流路を有する流体モジュール200を設けてもよい。

【0067】

図10のように、基板300の基板流路310は、基板300上に配置された複数の第1流路211にそれぞれ対応する位置に設けられた貫通孔であってよい。これにより、基板流路310の形状を極力単純にできるので、基板300の構造をさらに簡素化できる。

【0068】

基板流路310は、基板300上に配置される各種流体モジュール200と接続するために必要な位置にのみ形成されていてもよい。図10の例では、たとえば、実線で示した基板流路310a～310hの位置に貫通穴が形成されている。図3に示したように基板300の全体に所定のピッチで基板流路310を形成してもよい。

【0069】

各流体モジュール200（流体モジュール210、接続モジュール220）は、たとえば、基板300と固相接合により接続される。固相接合は、たとえば、接合面をプラズマ処理してOH基を形成し、接合面同士を水素結合により接合する方法や、真空圧接などの方法を採用することができる。固相接合により、流体モジュール200と基板300とを強固に接合できる。処理工程に応じてこれらの流体モジュールに供給する液体の圧力を高くする場合でも、基板300に十分な耐圧力性能を確保できる。なお、流体モジュール200は、接着剤等によって基板300と接続されてもよい。

【0070】

基板300は、複数の工程の少なくとも1つで用いられる検査用の液体を検体処理チップ100に注入するための基板流路310を含むことができる。液体を注入するための基板流路310は、基板300に配置された複数の流体モジュール210の少なくとも1つの第1流路211と接続する。これにより、対象成分を含む検体や試薬を、流体モジュールではなく基板300に注入して、基板300から流体モジュール210へ移送することができる。基板300は、処理工程が実施される流体モジュールと比較して構造上の自由度が高く、たとえば耐圧力性能を確保した材料や構造を容易に実現できる。そのため、最初に基板300に検査用の液体を注入することにより、十分な圧力での安定した液体供給が可能となる。

【0071】

図10および図11の例では、基板300の基板流路310aと310bとが、液体を注入するためのポート110として機能する。基板流路310aと基板流路310bとは、流体モジュール210aの接続部213aおよび接続部213bと、それぞれ接続している。たとえば、対象成分を含む検体が基板流路310aから流体モジュール210aに注入され、試薬が基板流路310bから流体モジュール210aに注入される。図10の例において、対象成分はDNAであり、試薬はDNAをPCR（Polymerase Chain Reaction）によって増幅するための試薬であるとする。

【0072】

検体や試薬は、コネクタ400等の治具を介して基板流路310に注入される。コネクタ400等の治具は、基板流路310の第1流路211側の端部とは反対側の端部に接続される。すなわち、コネクタ400等の治具は流体モジュール210a～210cが配置された基板300の第1面301とは反対の第2面302に設置される。

【0073】

基板流路 310 を貫通孔として形成する場合、検査用の液体を注入するための基板流路 310 を接続モジュール 220 が配置された位置とは異なる位置に設けることが好ましい。これにより、コネクタ 400 等の治具を配置する際に接続モジュール 220 と治具とが干渉することを回避できる。

【0074】

流体モジュール 210 a は、たとえば、基板流路 310 a および 310 b から注入された液体を混合する機能を有する。接続部 213 a および 213 b からそれぞれ注入された検体と試薬は、チャンネル 212 a を流れる過程で混合される。混合された液体は、接続部 213 c を介して、流体モジュール 210 a から排出される。

【0075】

流体モジュール 210 a から排出された液体は、基板 300 の基板流路 310 c および 310 d を介して、流体モジュール 210 b の接続部 213 d に注入される。基板 300 の基板流路 310 c と 310 d とは、接続モジュール 220 a の流路 221 によって接続される。

【0076】

流体モジュール 210 b では、たとえば、注入された検体中の対象成分と試薬とを反応させる工程が実施される。たとえば、流体モジュール 210 b の下方には、複数の温度ゾーンを形成するヒーターが配置されている。接続部 213 d からチャンネル 212 b に注入された液体は、チャンネル 212 b を流れる過程で、複数の温度ゾーンを順次通過して加温される。対象成分である DNA は、複数の温度ゾーンで加温されることにより、試薬と反応して増幅される。増幅された対象成分を含む検体は、接続部 213 e を介して、流体モジュール 210 b から排出される。

【0077】

流体モジュール 210 b から排出された液体は、基板 300 の基板流路 310 e および 310 f を介して、流体モジュール 210 c の接続部 213 f に注入される。基板 300 の基板流路 310 e と 310 f とは、接続モジュール 220 b により接続される。

【0078】

流体モジュール 210 c では、たとえば、流体モジュール 210 b とは異なる反応工程が実施される。たとえば、流体モジュール 210 c の接続部 213 g から試薬が注入される。図 10 の例では、試薬は、DNA と接合する標識物質を含むハイブリダイゼーション試薬である。接続部 213 f から注入された液体と、接続部 213 g から注入された試薬とは、チャンネル 212 c で混合される。チャンネル 212 c で混合された液体は、流体モジュール 210 c の下方に配置されたヒーターの温度制御によって、加温される。加温された混合液中で、試薬中の標識物質が、対象成分である DNA に接合する。

【0079】

標識物質と接合した DNA を含む液体は、接続部 213 h を介して流体モジュール 210 c から排出される。標識物質と接合した DNA を含む液体は、たとえば、基板 300 の基板流路 310 h から回収される。回収された液体に含まれる DNA は、たとえば、標識物質の蛍光を検出可能な装置によって検出される。

【0080】

標識物質と接合した DNA は、検体処理チップ 100 が設置される検体処理装置 500 上で検出されてもよい。この場合、たとえば、流体モジュール 210 c は、自家蛍光の低い透明な材質の材料により形成される。これにより、流体モジュール 210 c は、チャンネル 212 c 内で標識物質の蛍光が検出可能に構成される。

【0081】

(検体処理チップの他の構成例：流路高さ)

図 12 は、流路 211 の高さが異なる複数種類の流体モジュール 210 が基板 300 に接続された検体処理チップ 100 の構成例を示す。

【0082】

図 12 の例では、複数種類の流体モジュール 210 の流路 211 は、それぞれ、基板 3

10

20

30

40

50

00の厚み方向における高さZが異なる。流路211の高さとは、流路211の内、チャンネル212の部分の高さである。

【0083】

流路211の流路高さは、流路幅が一定と仮定すれば、チャンネル212を流れる液体の流速に影響する。たとえば、チャンネル212の高さが小さいほど、液体の流速は早くなる。流体モジュール210の機能や用途が異なれば、適する流速も異なる。本実施形態では、工程の種類毎に流体モジュール210を構成できるので、流体モジュール210の機能や用途に応じて、適切な高さの流路211を選択して流体モジュール210を形成できる。

【0084】

したがって、図12の例において、複数種類の流体モジュール210の流路211は、それぞれ、流路211において実施される工程に応じた高さを有することが好ましい。これにより、流体モジュール210の種類毎に、用途や機能に応じた好適な高さのチャンネル212を設けることができるので、流路211において実施される工程における処理効率を向上させることができる。

【0085】

流路211の高さZの例として、たとえば、検体処理チップ100は、流路高さZ1、Z3が10 μ m以上20 μ m以下の流路211を含む流体モジュール210aおよび210cと、流路高さZ2が50 μ m以上500 μ m以下の流路211を含む流体モジュール210bとを備える。

【0086】

ここで、流路211の高さが10 μ m～20 μ m程度の流体モジュール210aや210cを作成する場合、流路211は、一般的にはフォトリソグラフィとエッチングプロセスで作製された精密なSi金型によって成型される。Si金型で流体モジュールを成型すると、流体モジュールに形成される流路211のチャンネル212は同一の高さに成型される。したがって、一つの流体モジュールに機能が異なる複数種類のチャンネル212を形成する場合、Si金型を用いる成形方法では、機能に応じて適するチャンネル高さを選択することが困難となる。切削金型により流体モジュールを成型すれば、流体モジュール内でチャンネル高さを変えることも可能ではあるが、切削金型による成型では、高さ10 μ m～20 μ m程度の精度を実現することは難しい。つまり、切削金型による成型では、上述のよう

【0087】

これに対して、本実施形態のように、工程の種類毎に流体モジュール210を設ける場合には、小さい流路高さZ1、Z3のチャンネル212と、大きい流路高さZ2のチャンネル212とが同じ流体モジュール内で混在することが抑止できる。その結果、それぞれの流路の大きさに適した成形方法を選択して、容易に、処理工程毎に流路高さの異なる検体処理チップ100を得ることが可能となる。これにより、検体処理チップ100による流体制御の精度が向上する。

【0088】

(検体処理チップの他の構成例：構成材料)

図13は、材質が異なる複数種類の流体モジュール200が基板300に接続された検体処理チップ100の構成例を示す。

【0089】

図13の例では、複数種類の流体モジュール200は、それぞれ、材質の異なる材料により構成されている。複数種類の流体モジュール200は、それぞれ異なる処理工程を実施するために異なる機能を有したり、異なる用途に用いられたりする。つまり、第1処理工程を実施する第1流体モジュール250と第2処理工程を実施する第2流体モジュール260とが、互いに異なる材料により形成されている。本実施形態では、工程の種類毎に流体モジュール200を構成できるので、流体モジュール200の機能や用途に応じて、好適な材質の材料を選択して流体モジュール200を形成できる。

【0090】

したがって、図13の例において、複数種類の流体モジュール200は、それぞれの流路201において実施される工程（第1処理工程、第2処理工程）に応じた材質の材料により構成されていることが好ましい。これにより、流体モジュール200の種類毎に、用途や機能に応じた適切な材質により流体モジュール200が構成されるので、流体モジュール200毎に必要とされる用途および機能に応じた流体モジュール200の性能向上を図ることができる。

【0091】

図13の例では、各流体モジュールの材質は次の通りである：

流体モジュール210aーポリカーボネート（PC）、流体モジュール210bーポリジメチルシロキサン（PDMS）、流体モジュール210cーシクロオレフィンポリマー（COP）、流体モジュール220ーポリカーボネート（PC）。

10

【0092】

流体モジュールを構成する材料は、上記したものに限られない。流体モジュールの機能および用途の例と、好ましい材料例との対応は以下（A）～（E）の通りである。

（A）ヒーター等によって液体の温度を制御する流体モジュール：

耐熱性を有する材料（例：ポリカーボネート（PC）など）

（B）エマルジョン形成等の目的でオイルを使用する流体モジュール：

疎水性を有する材料や、フッ化処理が施された材料（例：ポリジメチルシロキサン（PDMS）、ポリメタクリル酸メチル樹脂（PMMA）など）

20

（C）薬品を用いる流体モジュール：

耐薬品性を有する材料（例：ポリカーボネート、ポリスチレン（PS）など）

（D）蛍光検出に用いられる流体モジュール：

自家蛍光の低い材料（例：シクロオレフィンコポリマー（COC）、シクロオレフィンポリマー（COP））

（E）高い濡れ性を要する流体モジュール：

親水処理が施された材料（例：ガラス、ポリカーボネートなど）

【0093】

（検体処理チップの他の構成例：品質管理機能）

図14は、品質管理（Quality Control）機能を付加した検体処理チップ100の例を示す。

30

【0094】

図14の例では、基板300は、検体処理チップ100の品質監視のために検体処理チップ100から液体を回収するための基板流路310kを含む。液体を回収するための基板流路310kは、基板300に配置された複数の流体モジュール210の少なくとも1つの流路211と接続している。

【0095】

図14の例では、基板300は、液体注入用のポート110として機能する基板流路310i、流体モジュール210の流路211と流体モジュール220の第2流路221とを接続する基板流路310jに加えて、液体を回収するためのポート130として機能する基板流路310kを含む。ポート130は、検体処理チップの品質監視のために前記検体処理チップから液体を回収する機能を有し、複数の流体モジュール200による液体の流通経路の途中の位置に配置されている。液体を回収するためのポート130は、第1面301側が流路211の液体回収用の接続部213と接続されている。

40

【0096】

これにより、流路211に設けられた回収用の接続部213から基板流路310kを介して回収された液体を検査することで、流体モジュール210が正常に機能しているか否かを検証できる。これにより、検体処理チップ100における個々の流体モジュール210の性能評価を容易に行うことができる。その結果、複数種類の流体モジュール210を設ける場合でも、各々の流体モジュール210の構造の最適化を容易に行うことができる

50

。

【0097】

液体は、第2面302側で回収用の基板流路310kに対応する位置に接続されるコネクタ400を介して流体モジュール210から回収される。基板300を厚み方向に貫通する貫通孔により基板流路310kを構成する場合、液体を回収するための基板流路310kは、流体モジュール220が配置された位置とは異なる位置に設けられていることが好ましい。これにより、基板流路310kにコネクタ400を接続する際に、コネクタ400と流体モジュール220とが干渉することが抑止される。

【0098】

回収された液体は、たとえば、流体モジュール210を流れる液体で所望の反応（たとえば、検体と試薬の反応）が実現されているかが検査される。回収された液体の検査は、作業員によるマニュアル操作で実施されてもよいし、検体処理装置500により自動で実施されてもよい。検体処理チップ100の通常使用時など、液体を回収する必要がない場合には、コネクタ400がプラグ401（図12等参照）などにより塞がれる。

10

【0099】

（検体処理チップの他の構成例：基板の両面使用例）

図15～図17は、基板300の両面に流体モジュール200を設置した検体処理チップ100の構成例を示す。

【0100】

図15に示された流体モジュール200は、検体や試薬との反応等の所定の機能を実現するためのチャンネル202aと、流体モジュール間を接続して送液するためのチャンネル202bと、それぞれのチャンネルに設けられた接続部203aおよび203bとを有する。このように、単一の流体モジュール200に、処理工程を実施するための流路201aと、液体を送液するための接続流路201bとを設けてもよい。

20

【0101】

この構成を第1流体モジュール250と第2流体モジュール260とに適用する場合、第1流路251（流路201a）は、第1流体モジュール250の接続流路201bおよび第2流体モジュール260の接続流路201bの少なくとも一方を介して第2流路261（流路201a）と接続される。

【0102】

図16に、流体モジュール200によって構築された検体処理チップ100のより具体的な構成例を示す。

30

【0103】

図16の例において、検体処理チップ100は、基板300の第1面301に配置された流体モジュール210a、210cおよび210eと、第2面302に配置された流体モジュール220bおよび220dとを備える。

【0104】

流体モジュール210aおよび210cは、複数の工程の少なくとも1つの工程を実行するための流路211と、基板300の第2面302上で隣接する流体モジュール220の間で送液するための流路214とを含む。流路214は、処理工程を実行するための機能を有さない送液専用の接続流路350である。

40

【0105】

流体モジュール220bおよび220dは、基板300の第1面301上で隣接する流体モジュール210の間で送液するための流路221と、複数の工程の少なくとも1つの工程を実行するための流路224とを含む。流路221は、処理工程を実行するための機能を有さない送液専用の接続流路350である。

【0106】

この例では、隣接する流体モジュール220の間で送液するための流路214と、隣接する流体モジュール210の間で送液するための流路221とは、流路中で処理工程が実施されない送液専用の流路として構成されている。

50

【0107】

各流体モジュールは、基板300に設けられた基板流路310を介して、他の流体モジュールと接続される。すなわち、基板300の第1面301上で隣接する流体モジュール210の流路211は、それぞれ、流体モジュール220の流路221と基板流路310を介して接続されている。基板300の第2面302上で隣接する流体モジュール220の流路224は、それぞれ、流体モジュール210の流路214と基板流路310を介して接続されている。

【0108】

図16を参照し、検体処理チップ100内での検体や試薬等の液体の流れを説明する。検体処理チップ100に配置された各流体モジュール200を流れる過程で、検体中の対象成分や試薬等の液体に所望の反応が生じる。

10

【0109】

検体や試薬等の液体は、コネクタ400から流体モジュール210aに注入される。コネクタ400から注入された液体は、接続部213aを介して流路211のチャンネル212に流入する。チャンネル212を流れる液体は、接続部213bから、流体モジュール220bに移送される。

【0110】

流体モジュール210aから移送された液体は、接続部223aを介して、流体モジュール220bの流路221に移送される。移送された液体は、流体モジュール間を連絡するためのチャンネル222に流入する。チャンネル222に流入した液体は、接続部223bから、流体モジュール210cに移送される。

20

【0111】

また、たとえば流体モジュール220bの接続部226bから流路224に流入した液体は、チャンネル225を流れて、接続部226aから流体モジュール210aの流路214に移送される。

【0112】

このような構成により、検体処理チップ100に注入された液体は、流体モジュール210a、流体モジュール220b、流体モジュール210c、流体モジュール220d、流体モジュール210e、流体モジュール220d、流体モジュール210c、流体モジュール220b、流体モジュール210aの順に移送される。流体モジュール210aから流体モジュール210eまでの往路では、注入された液体は、それぞれの流体モジュールの流路211と流路221とを交互に通過する。流体モジュール210eで折り返して流体モジュール210aに向かう復路では、液体は、それぞれの流体モジュールの流路214と流路224とを交互に通過する。

30

【0113】

この構成例では、基板300の第1面301側の流体モジュール210と、第2面302側の流体モジュール220との両方で、それぞれ複数の工程に含まれる処理工程を実施することができる。これにより、流体モジュール210でのみ処理工程を実施する構成と比較して、検体処理チップ100の小型化を図ることが可能である。

【0114】

40

なお、処理工程によっては、流体モジュール内で十分な流路面積（あるいは流路長）を確保する必要があり、その場合には流体モジュールの両端に接続部がそれぞれ形成されることになる。そのため、工程を実行するための流路（流路211、流路224）だけで流体モジュールを構成する場合には、各流体モジュールの端部同士を基板流路310で接続する構造になり、検体処理チップ100が全体として長大化する。そこで、流体モジュール210と流体モジュール220との間で、工程を実行するための流路（流路211、流路224）と流体モジュール間で送液するための接続流路（流路214、流路221）とが互いに接続されるように構成することによって、流体モジュール間で送液するための流路（流路214、流路221）の方で接続位置を調節できるようになる。つまり、図16に示したように、基板300の厚み方向に重なる領域が大きくなるように流体モジュール

50

210と流体モジュール220とを配置することができるようになる。その結果、流体モジュール210および流体モジュール220を集積させて検体処理チップ100の小型化を図ることが可能である。

【0115】

なお、図16では、流体モジュール210において、処理工程を実施するための流路211および流体モジュール間で送液するための接続流路214が、同一層に形成されている。また、流体モジュール220において、処理工程を実施するための流路224および流体モジュール間で送液するための接続流路221が、同一層に形成されている。つまり、それぞれの流路が同一平面上に形成されている。

【0116】

〈多層構造〉

図17の例のように、流体モジュール200（流体モジュール210、流体モジュール220）に複数の層が設けられ、処理工程を実施するための流路（第1流路、第2流路）と、流体モジュール間で送液するための接続流路とが、同じ流体モジュール内でそれぞれ別の層に形成されてもよい。

【0117】

すなわち、図17の例では、流体モジュール200（流体モジュール210、流体モジュール220）は、工程を実行するための流路（第1流路、第2流路）が形成された第1層205と、流体モジュール間で送液するための接続流路が形成された第2層206とを含む。図17の例では、工程を実行するための流路（流路211、流路224）は流体モジュール200の第1層205に設けられ、流体モジュール間で送液するための接続流路（流路221、流路214）は流体モジュール200の第2層206に設けられる。第1層205と第2層206とは、基板300の厚み方向に積層されている。第1層205の接続部207は、第2層206を貫通するように形成される。この場合、たとえば第1層205と第2層206とを別個に形成し、各層を接合することによって、多層構造の流体モジュール200が形成される。

【0118】

このように構成することにより、第1層205には工程を実行するための流路のみを形成することができるので、それぞれの流路を同一平面上に形成する場合と比較して、工程を実行するための流路（流路211、流路224）の流路面積（あるいは流路長）をより容易に確保することが可能となる。

【0119】

〈流路形状の変形例〉

図18は、両面処理を行う検体処理チップ100の他の構成例を示す。

【0120】

図18の例では、各流体モジュール200は、流体モジュール間で送液するための接続流路（図16の流路214および流路221）を備えていない。各流体モジュール200には、工程を実行するための流路（流路211、流路224）のみが設けられている。

【0121】

流体モジュール210は、複数の工程の少なくとも1つの工程を実行するための流路211を有する。流体モジュール220は、複数の工程の少なくとも1つの工程を実行するための流路224を有する。したがって、図18の構成例においても、流体モジュール210でのみ処理工程を実施する構成と比較して、検体処理チップ100の小型化を図ることが可能である。

【0122】

一方、図18の例では、流体モジュール210には、流体モジュール間で送液するための流路（流路214、図16参照）が形成されていない。流体モジュール220には、流体モジュール間で送液するための流路（流路221、図16参照）が形成されていない。

【0123】

図18の例では、流体モジュール210の流路211および流体モジュール220の流

10

20

30

40

50

路 2 2 4 の少なくとも一方は、流路の一方の接続部 2 1 3 m (2 2 6 m) から他方の接続部 2 1 3 n (2 2 6 n) に向かう P 方向とは逆方向の Q 方向に引き回された形状を有する。

【 0 1 2 4 】

すなわち、各流体モジュールの出口となる他方の接続部 2 1 3 n (2 2 6 n) は、P 方向とは逆の Q 方向にチャンネル 2 1 2 (2 2 5) を引き回した位置に設けられている。これにより、各流体モジュールのチャンネル 2 1 2 (2 2 5) の流路面積 (あるいは流路長) を確保しながら、互いに反対の面に配置された流体モジュール (たとえば、流体モジュール 2 1 0 a と流体モジュール 2 2 0 b) が重複する領域 D R を大きくできる。つまり、各流体モジュールに処理工程を実行するための流路だけを設ける場合でも、基板 3 0 0 上に各流体モジュールを実装する面積を圧縮することができる。流体モジュールの実装面積を圧縮することにより、基板 3 0 0 上により多くの流体モジュールを実装可能になる。

10

【 0 1 2 5 】

[検体処理装置の構成例]

図 1 9 は、検体処理装置 5 0 0 の構成例を示す。検体処理装置 5 0 0 は、検体処理チップ 1 0 0 への液体注入、検体処理チップ 1 0 0 からの液体回収、検体処理チップ 1 0 0 内で生じた反応の検出等の機能を有する。

【 0 1 2 6 】

図 1 9 の構成例では、送液部 5 2 0 は、液体を駆動するための圧力を制御するポンプ 5 2 1 と、液体に対する圧力の供給経路を開閉するためのバルブ 5 2 2 とを含む。また、送液部 5 2 0 は、検体処理チップ 1 0 0 に注入する液体を収容するための液体リザーバー 5 2 3 と、検体保持部 5 2 4 とを含む。また、送液部 5 2 0 は、検体処理チップ内を流れる液体のフローレートを計測する流量センサ 5 2 5 を備える。

20

【 0 1 2 7 】

ポンプ 5 2 1、液体リザーバー 5 2 3、バルブ 5 2 2 および流量センサ 5 2 5 は、送液管 5 2 6 により順番に接続されている。検体処理装置 5 0 0 は、ポンプ 5 2 1、液体リザーバー 5 2 3 及びバルブ 5 2 2 によって、コネクタ 4 0 0 を介して、検体処理チップ 1 0 0 への液体注入や検体処理チップ 1 0 0 からの液体回収を行う。図 1 9 の例では、一組のポンプ 5 2 1、液体リザーバー 5 2 3 およびバルブ 5 2 2 が、所定のコネクタ 4 0 0 に対応する。たとえば、検体処理装置 5 0 0 は、検体処理チップ 1 0 0 に接続可能なコネクタ 4 0 0 の数 (即ち、ポートの行数) と同数の組のポンプ 5 2 1、液体リザーバー 5 2 3 およびバルブ 5 2 2 を有する。但し、少なくとも 1 つの液体リザーバー 5 2 3 は、検体を保持する検体保持部 5 2 4 として構成される。

30

【 0 1 2 8 】

たとえば、1 つのポンプ 5 2 1 に対して、複数の液体リザーバー 5 2 3 および複数のバルブ 5 2 2 を接続してもよい。バルブ 5 2 2 によって経路切替を行うことにより、共通のポンプ 5 2 1 で複数の液体や試薬を検体処理チップ 1 0 0 に供給できる。

【 0 1 2 9 】

ポンプ 5 2 1 は、液体リザーバー 5 2 3 や検体保持部 5 2 4 に、圧力を付与する。ポンプ 5 2 1 が液体リザーバー 5 2 3 に陽圧を付加することで、液体リザーバー 5 2 3 から液体が送出される。ポンプ 5 2 1 が液体リザーバー 5 2 3 に陰圧を付加することで、検体処理チップ 1 0 0 から液体リザーバー 5 2 3 に液体が流入する。ポンプ 5 2 1 は、たとえば、空気圧を供給するプレッシャーポンプである。この他、ポンプ 5 2 1 として、シリンジポンプ、ダイヤフラムポンプなどが採用できる。

40

【 0 1 3 0 】

制御部 5 3 0 は、各ポンプ 5 2 1 の動作を個別に制御できる。制御部 5 3 0 は、各ポンプ 5 2 1 を個別に制御することで、検体処理チップ 1 0 0 に搭載された流体モジュール 2 0 0 の組み合わせに応じた送液制御が可能となる。

【 0 1 3 1 】

図 1 9 の構成では流量センサ 5 2 5 は、送液管 5 2 6 を流れる液体のフローレート (単

50

位の例： $\mu\text{L}/\text{min}$)を検出する。流量センサ525は、フローレートの検出結果をポンプ521にフィードバックする。ポンプ521は、流量センサ525からのフィードバックに応じて、圧力を制御する。

【0132】

流量センサ525は、制御部530にフィードバックしてもよい。制御部530は、流量センサ525により計測されたフローレートに基づいて、液体を移送するための送液部520の圧力を制御する。これにより、対象成分を含む検体や試薬を検体処理チップ100に供給する際の供給圧力を正確に制御できる。

【0133】

コネクタ400は、後述する検体処理装置500の蓋621に設けられている。コネクタ400は、送液管526と接続している。コネクタ400は、検体等の液体は、コネクタ400を介して、検体処理チップ100に送液される。また、検体処理チップ100から、コネクタ400を介して、液体が回収される。

10

【0134】

検体処理チップ100は、設置部510にセットされる。たとえば、検体処理チップ100は基板300の第2面302が上側になるように保持され、基板流路310の第2面302側の端部とコネクタ400とが接続される。

【0135】

検体処理チップ100は、設置部510に設置するための固定器具450を備えてもよい。固定器具450は、設置部510から分離できてもよいし、設置部510に固定されていてもよい。

20

【0136】

この他、検体処理装置500は、モニタ531、入力部532、および、読取部533などを備えることができる。モニタ531には、制御部530により、検体処理装置500の動作に応じた所定の表示画面が表示される。検体処理装置500が外部のコンピュータ(図示せず)と接続され、コンピュータのモニタ上に画面表示をしてもよい。入力部532は、たとえばキーボードなどからなり、情報入力を受け付ける機能を有する。読取部533は、たとえばバーコードや2次元コードなどのコードリーダー、RFIDタグなどのタグリーダーからなり、検体処理チップ100に付与された情報を読み取る機能を有する。読取部533は、対象成分を含んだ検体を収容する検体容器(図示せず)などの情報も読み取り可能である。

30

【0137】

(バルブの構成例)

図20は、バルブ522の構成例を示す。バルブ522は、弁601により、液体リザーバー523からの液体の送出と、液体リザーバー523への液体の流入を制御する。

【0138】

バルブ522は、たとえば、電磁バルブである。バルブ522は、コイル602を備える。コイル602は、コイル602に流れる電流により発生する磁界によって、プランジャ603を開位置と閉位置との間で動かす。制御部530は、コイル602に流れる電流を制御する。プランジャ603の移動に応じて、弁601が送液管526を開閉する。

40

【0139】

バルブ522は、図19の例のように、検体処理装置500に複数配置されている。制御部530は、各バルブ522の開閉を個別に制御できる。

【0140】

制御部530は、流体モジュール200の組み合わせに基づいて、送液部520のそれぞれのバルブ522の開閉を制御する。これにより、それぞれのバルブ522を介して、検体処理チップ100に搭載された流体モジュール200の組み合わせに応じた送液制御が可能となる。そして、それぞれのバルブ522の開閉タイミングを制御するだけで、容易に、複数の液体や試薬を所望のタイミングで検体処理チップ100に供給できる。

【0141】

50

制御部 530 は、たとえば、検体処理チップ 100 内に液体を注入してからの経過時間または検体処理チップ 100 内への液体の注入量に基づいて、バルブ 522 を開くタイミングを制御する。これにより、フローレートを一定に保った状態での経過時間や、液体の注入量に基づいて、検体処理チップ 100 内への液体の供給量を正確に制御できる。その結果、検体処理チップ 100 に搭載された流体モジュール 200 の組み合わせに応じた各種液体の定量供給が可能となる。なお、制御部 530 は、たとえば、検体処理チップ 100 内での液体の流れの画像解析の結果に基づいて、各バルブ 522 を開けるタイミングを決定してもよい。

【0142】

(送液管の構成例)

検体処理装置 500 は、たとえば、液体リザーバー 523 a とバルブ 522 a の間、および、バルブ 522 a とコネクタ 400 の間に図示されたように、コネクタ 400 の穴 402 の数に対応する数の送液管 526 a を有する。図 19 の例では、8 本の送液管 526 a が、液体リザーバー 523 a とバルブ 522 a の間およびバルブ 522 a とコネクタ 400 の間にそれぞれ配置される。この場合、バルブ 522 a は、8 本の送液管 526 a のそれぞれに対して配置される。

【0143】

検体処理装置 500 は、たとえば、液体リザーバー 523 b とバルブ 522 b の間、および、バルブ 522 b とコネクタ 400 の間に図示されたように、コネクタ 400 の穴 402 に対して分岐する送液管 526 b を有してもよい。図 19 の例では、1 本の送液管 526 b が液体リザーバー 523 b とバルブ 522 b の間に配置され、この送液管 526 b はコネクタ 400 の穴 402 のそれぞれに対して分岐する。

【0144】

(液体リザーバーおよび検体保持部の構成例)

図 21 は、液体リザーバー 523 および検体保持部 524 の構成例を示す。

【0145】

検体や試薬等の液体容器 611 は、液体リザーバー 523 および検体保持部 524 内の容器設置部 612 に配置される。図 21 のように、容器設置部 612 が複数配置されてもよいし、容器設置部 612 は単一であってもよい。

【0146】

液体リザーバー 523 および検体保持部 524 は、蓋 613 により気密封止される。蓋 613 には、送液管 526 が設けられており、蓋 613 で液体リザーバー 523 を封止することで、検体や試薬の容器 611 に送液管 526 が挿入される。蓋 613 に設けられた送液管 526 は、バルブ 522 を介して、検体処理チップ 100 と接続される。ポンプ 521 により、蓋 613 で封止された液体リザーバー 523 内の圧力が調整される。液体リザーバー 523 内の圧力を高めてバルブ 522 を開放すれば、容器 611 内の液体が検体処理チップ 100 側に供給される。

【0147】

各液体リザーバー 523 に格納すべき液体は、流体モジュール 200 の組み合わせやアッセイ方法に応じて異なる。制御部 530 は、たとえば、流体モジュール 200 の組み合わせに基づいて、液体を収容すべき液体リザーバー 523 と、液体リザーバー 523 に収容する液体の種別とを決定し、決定された液体リザーバー 523 および収容する液体の種別を報知する。報知は、たとえば、検体処理装置 500 のモニタ 531 や検体処理装置 500 に接続されたコンピュータのモニタ（図示せず）に、液体を収容すべき液体リザーバー 523 と、その液体リザーバー 523 に格納する液体の種類とを表示するなどの方法により行うことができる。これにより、使用者の誤操作を抑止することができる。

【0148】

図 22 および図 23 は、液体リザーバー用の蓋 613 の構成例を示す。

【0149】

図 22 に例示された蓋 613 は、ヒンジ 614 により検体処理装置本体 501 と接続さ

10

20

30

40

50

れる。蓋 6 1 3 は、ヒンジ 6 1 4 の回転により移動して、液体リザーバー 5 2 3 または検体保持部 5 2 4 の内部を開閉できる。蓋 6 1 3 に設けられた送液管 5 2 6 は、少なくとも一部がラバーチューブ等により構成され、蓋 6 1 3 の開閉に応じて変形可能である。

【0150】

図 2 3 に例示された蓋 6 1 3 は、検体処理装置本体 5 0 1 と脱着可能である。蓋 6 1 3 が検体処理装置本体 5 0 1 に装着されると、蓋 6 1 3 のコネクタ 6 1 5 と、検体処理装置 5 0 0 側のコネクタ 5 0 2 とが接続し、蓋 6 1 3 とバルブ 5 2 2 との間の送液管 5 2 6 が連結される。

【0151】

蓋 6 1 3 が検体処理装置 5 0 0 と着脱可能なので、送液管 5 2 6 が汚れ等で劣化した場合に、蓋 6 1 3 を交換するだけで送液管 5 2 6 のメンテナンスが可能となる。

10

【0152】

(設置部の蓋の構成例)

設置部 5 1 0 には、設置部 5 1 0 に対応する蓋 6 2 1 を設けてもよい。図 2 4 および図 2 5 は、設置部 5 1 0 の蓋 6 2 1 の構成例を示す。蓋 6 2 1 は、設置部 5 1 0 にセットされる検体処理チップ 1 0 0 を覆うように設けられる。

【0153】

図 2 4 に例示された蓋 6 2 1 は、ヒンジ 6 2 2 により検体処理装置本体 5 0 1 と接続される。蓋 6 2 1 は、ヒンジ 6 2 2 の回転により開閉される。蓋 6 2 1 に設けられた送液管 5 2 6 は、少なくとも一部がラバーチューブ等により構成され、蓋 6 2 1 の開閉に応じて変形可能である。

20

【0154】

蓋 6 2 1 は、検体処理チップ 1 0 0 上の所定の位置に設けられるポート (1 1 0 または 1 2 0) に液体を注入するためのコネクタ 4 0 0 を含んでもよい。ポートは、たとえば液体や試薬の注入用のポート 1 1 0 として機能する基板流路 3 1 0 や、液体回収用のポート 1 2 0 として機能する基板流路 3 1 0 である。バルブ 5 2 2 から延びる送液管 5 2 6 の先端が、コネクタ 4 0 0 の穴 4 0 2 と接続する。コネクタ 4 0 0 を介して、検体処理チップ 1 0 0 と送液管 5 2 6 との間で液体が移送される。これにより、設置部 5 1 0 の蓋 6 2 1 を閉じるだけで、設置部 5 1 0 に設置された検体処理チップ 1 0 0 とコネクタ 4 0 0 とを接続できる。

30

【0155】

図 2 5 に例示された蓋 6 2 1 は、検体処理装置本体 5 0 1 に対して着脱可能である。

【0156】

蓋 6 2 1 が検体処理装置本体 5 0 1 に対して装着されると、蓋 6 2 1 のコネクタ 6 2 3 と、検体処理装置 5 0 0 のコネクタ 5 0 3 とが接続し、蓋 6 2 1 とバルブ 5 2 2 の間の送液管 5 2 6 が連結される。また、蓋 6 2 1 のコネクタ 4 0 0 が検体処理チップ 1 0 0 のポートと接続する。コネクタ 5 0 3、6 2 3 および 4 0 0 を介して、検体処理チップ 1 0 0 と送液管 5 2 6 との間で液体が移送される。

【0157】

このように蓋 6 2 1 を検体処理装置本体 5 0 1 と着脱可能に構成すれば、送液管 5 2 6 が汚れ等で劣化した場合に、蓋 6 2 1 を交換するだけで送液管 5 2 6 のメンテナンスが可能となる。

40

【0158】

(コネクタの構成例)

図 2 6 ~ 図 2 8 は、コネクタ 4 0 0 の構成例を示す。

【0159】

コネクタ 4 0 0 は、蓋 6 2 1 に設けられている。コネクタ 4 0 0 は、基板 3 0 0 の基板流路 3 1 0 にアクセスするための穴 4 0 2 を有する。コネクタ 4 0 0 は、基板 3 0 0 の基板流路 3 1 0 に対応する位置に設置される。コネクタ 4 0 0 は、任意の基板流路 3 1 0 に対応する位置にのみ設置されてもよい。

50

【0160】

検体や試薬等の液体は、穴402を介して、送液管526から検体処理チップ100に注入される。検体処理チップ100を流れる液体は、穴402を介して、検体処理チップ100から回収される。穴402にプラグ401（図12等参照）を挿入することで、任意の基板流路310を封止できる。

【0161】

コネクタ400は、検体処理チップ100との接触面にガスケット403などのシール材を有する。ガスケット403は、ポート110やポート120と穴402との間での液漏れや異物混入を抑止する。

【0162】

コネクタ400により液体の注入もしくは回収が実行される基板流路310は、検体処理チップ100に配置された流体モジュール200の組み合わせに応じて異なる。そのため、全ての基板流路310に対してコネクタ400を配置することは必要ではない。

【0163】

たとえば、蓋621は、コネクタ400を蓋621の内部に收容可能であってもよい。図27の例では、蓋621は、複数のコネクタ400と、複数のコネクタ400をそれぞれ蓋621の内部および外部に進退させる駆動部624とを含む。そして、制御部530は、流体モジュール200の組み合わせに基づいて蓋621の内部に收容するコネクタ400を決定し、決定されたコネクタ400の收容を蓋621に指示する。駆動部624は、制御部530により指定されたコネクタ400が蓋621の外部に突出している場合には、蓋621の内部に後退させる。

【0164】

この構成によれば、検体処理チップ100の使用時に必要なコネクタ400だけを自動的に検体処理チップ100に接続できる。また、コネクタ400が誤った位置に設置されることを抑止できる。

【0165】

コネクタ400は、蓋621に着脱可能に構成されてもよい。蓋621の下面を示した図28の例では、蓋621は、複数のコネクタ400を着脱可能に構成されている。検体処理装置500の使用者は、流体モジュール200の組み合わせに応じて、必要なコネクタ400を蓋621の所定の位置に装着できる。この場合、たとえば、制御部530は、流体モジュール200の組み合わせに基づいて、コネクタ400を装着する位置を報知する。報知は、検体処理装置500のモニタ531や、検体処理装置500に接続されたコンピュータのモニタ（図示せず）に、コネクタ400を装着すべき位置を表示するなどの方法を採用できる。これにより、簡単な構成で、検体処理チップ100の使用時に必要なコネクタ400だけを検体処理チップ100に接続でき、使用者によるコネクタ400の誤装着を抑止することができる。

【0166】

〈固定器具の構成例〉

図29～図31は、検体処理チップ100を検体処理装置500に設置するために用いる固定器具450の例を示す。

【0167】

図29に示すように、検体処理チップ100は、たとえば、固定器具451および452によって固定される。固定器具451と452とは、嵌合部材453によって固定される。たとえば、検体処理チップ100は、下側の固定器具451に形成された位置決め部454によって水平方向の位置決めがされる。図29の例では、位置決め部454は、凹状に窪んだ段差部により構成されている。位置決め部454により、検体処理チップ100と固定器具451および452との相対位置が決まる。

【0168】

図30は、固定器具451および452で固定された状態の検体処理チップ100の側面図を示す。基板300の両面に流体モジュール200が接合された検体処理チップ10

10

20

30

40

50

0が、図30のように、固定器具で固定される。

【0169】

図31(A)に示されるように、固定器具452は、基板300に対応する箇所に貫通穴からなる開口部455を有する。検体処理装置500のコネクタ400などは、開口部455を介して基板300に上方からアクセス可能である。また、図31(B)に示されるように、固定器具451は、基板300および流体モジュール200に対応する箇所に貫通穴からなる開口部456を有しており、開口部456を介して基板300および流体モジュール200に下方からアクセス可能である。

【0170】

固定器具451および452に保持された検体処理チップ100が設置部510に設置されるか、あるいは、設置部510に固定された固定器具451に検体処理チップ100をセットして固定器具452を取り付けることにより、検体処理チップ100が設置部510にセットされる。固定器具452を設置部510の蓋621に固定して、蓋621の設置と同時に固定器具452が固定器具451に取り付けられるようにしてもよい。

10

【0171】

図31に示したように、固定器具451および452は、検体処理装置500に設けられる各種処理ユニットを配置するための取付穴457を有していてもよい。図31の例では、取付穴457は、開口部455の外側で、固定器具452(451)の長辺に沿って複数設けられている。

【0172】

20

このような固定器具450を設置部510にセットするか、または設置部510に予め設けておくことにより、設置部510は、検体処理チップ100における対応する流体モジュール200の配置位置に応じて、処理ユニットを設置可能に構成されている。これにより、検体処理チップ100が備える流体モジュール200の組み合わせに応じて、対応する処理ユニットを付け替えることが可能になる。よって、流体モジュール200の組み合わせの異なる多様な検体処理チップ100に応じて用途・機能を再構成可能な検体処理装置500が得られる。

【0173】

(各種処理ユニットの設置例)

図32は、検体処理装置500の各種処理工程に用いる処理ユニットの設置例を示す。

30

【0174】

図32(A)～(C)に示すように、たとえば、流体モジュール200内の液体を加熱するためのヒーターユニット(ヒーター541)、流体モジュール200内の液体に磁力を作用させるための磁石ユニット542、流体モジュール200内の液体を冷却するための冷却ユニット543、検体処理チップ100内で対象成分の検出を行うための検出ユニット(検出部544)、流体モジュール200内の液体の流れを撮影するためのカメラユニット545などが、取付穴457を介して固定器具451または452に取り付けられる。コネクタ400を固定器具451または452に取り付けてもよい。ユニットは、これらのうち複数の機能を備えた複合型のユニットであってもよい。たとえば、液体を加熱する機能と、液体に磁力を作用させる機能とを備えたユニットが用いられてもよい。

40

【0175】

これらのユニットと検体処理チップ100とを固定器具451および452に取り付けるだけで、各ユニットと検体処理チップ100との相対位置決めを、固定器具451(452)を介して容易に行うことができる。

【0176】

取付穴457は、たとえば、所定のピッチWで複数設けられる。これにより、流体モジュール200の組み合わせが異なる検体処理チップ100を用いる場合にも、流体モジュール200の組み合わせに応じて、ユニットの組み合わせおよび各ユニットの位置をピッチW単位で自由に変更できる。ピッチWは、たとえば基板300の基板流路310のピッチHと同じかピッチHの整数倍にしてもよい。その場合、流体モジュール200の位置と

50

各ユニットの位置を容易に一致させることが可能となる。

【0177】

〈ヒーターユニット〉

図33は、検体処理装置500におけるヒーター541の配置例を示す。

【0178】

ヒーター541は、検体処理チップ100の温度を調整する。たとえば、流体モジュール200内でDNAをPCRにより増幅するために、ヒーター541が検体処理チップ100を加温する。

【0179】

ヒーター541は、設置部510に設けられる。たとえば、ヒーター541は、検体処理チップ100の下面側の固定器具451に取り付けられる。ヒーター541は、設置部510に設置された検体処理チップ100の下面側から、検体処理チップ100の温度を調節する。ヒーター541は、温度調節の対象となる流体モジュール200に対応する位置に配置される。

10

【0180】

ヒーター541は、移動可能であってもよい。検体処理装置500の制御部530は、検体処理チップ100に搭載された流体モジュール200のうち、温度調節の対象となる流体モジュール200に対応する位置にヒーター541が配置されるように、ヒーター541を移動する。

【0181】

20

〈検出ユニット〉

図34は、検体処理装置500の検出部544の構成例を示す。

【0182】

検出部544は、たとえば、対象成分に結合した標識物質の蛍光を検出する。検出部544は、たとえば、フォトマルチプライヤーである。検出部544は、たとえば、検体処理チップ100の上面側の固定器具452に取り付けられる。検出部544を蓋621に設けてもよい。検出部544は、検体処理チップ100に接続されたコネクタ400の間から蛍光を検出する。検出部544は、検体処理チップ100の下面側の固定器具451や、検体処理装置本体501に設けられてもよい。この場合、検出部544は、検体処理チップ100の下面側から蛍光を検出する。

30

【0183】

〈磁石ユニット〉

図35は、検体処理チップ100内の液体中に含まれる磁性粒子の制御に用いられる磁石ユニット542の構成例を示す。

【0184】

磁石ユニット542は、たとえば、検体処理チップ100の下面側の固定器具451に取り付けられる。磁石ユニット542は、検体処理装置本体501に設けられてもよい。磁石ユニット542は、磁石640を含む。磁石640は、検体処理チップ100内の液体に含まれる磁性粒子に磁力を印加する。たとえば、磁石640は、磁力によって流体モジュール200のチャンネル201内の所定の位置に磁性粒子を固定する。所定の位置に固定された磁性粒子に対して洗浄用の液体を流すことによって、磁性粒子が洗浄される。磁石ユニット542は、たとえば、検体処理チップ100の長手方向に磁石640を移動可能である。

40

【0185】

図示は省略するが、カメラユニット545や冷却ユニット543についても同様である。

【0186】

（検体処理装置の動作）

図36～図38のフローチャートにより、検体処理装置500の動作例を説明する。

【0187】

50

〈バルブの開閉制御〉

図36のステップS1において、検体処理装置500は、検体処理チップ100に付与された識別情報を読み取る。識別情報は、たとえば、バーコードやQRコード（登録商標）の形式で付与され、検体処理装置500は、読取部533により識別情報を読み取る。読み取られた情報は、制御部530に送られる。

【0188】

識別情報は、たとえば、検体処理チップ100に配置された流体モジュールの組み合わせに応じて決まる情報を含む。識別情報は、流体モジュールの組み合わせに加え、他の要素（たとえば、アッセイ法の種別等）の情報を含んでいてもよい。識別情報は、たとえば、以下の情報を含んでもよい。

- ・液体を注入する基板流路310のIDおよび位置情報
- ・液体を回収する基板流路310のIDおよび位置情報
- ・液体を注入もしくは回収する順序を表す情報
（順序は、たとえば、上記の基板流路310のIDの配列順序により表現される）
- ・液体を注入もしくは回収するタイミングを表す情報
（タイミングは、たとえば、液体の注入を開始してからの経過時間または注入量により表現される。タイミングは、注入する基板流路310のID毎に設定される。）
- ・検査に使用する液体（試薬等）のID
- ・検査に使用する液体を格納する位置を示す情報
（格納位置は、たとえば、格納する液体リザーバー523を示す番号などにより表現される）

【0189】

ステップS2において、制御部530は、読み取られた識別情報から、バルブの開閉に関する情報を抽出する。制御部530は、たとえば、液体の注入または回収に関する基板流路310のIDおよび位置情報を抽出する。

【0190】

ステップS3において、制御部530は、対応する情報の有無を判断する。制御部530は、バルブの開閉に関する情報が識別情報に含まれていない場合、ステップS4に進む。この場合、ステップS4において、制御部530は、検体処理装置500のモニタ531や検体処理装置500に接続されたコンピュータのモニタ（図示せず）に、バルブの開閉に関する情報の入力促す内容を表示する。

【0191】

ステップS3でバルブの開閉に関する情報が識別情報に含まれていた場合、制御部530は、ステップS5に進む。ステップS5において、制御部530は、読取部533により検体処理チップ100から読み取られた識別情報に基づいて、送液部520のそれぞれのバルブ522の開閉を制御する。バルブの開閉に関する情報を入力部532を介して受け付けた場合は、制御部530は、入力された識別情報に基づいて、送液部520のそれぞれのバルブ522の開閉を制御する。

【0192】

制御部530は、液体の注入または回収に関する基板流路310の位置に対応するバルブ522の開閉を制御する。制御部530は、液体を注入または回収に関連しない基板流路310の位置に対応するバルブ522は、検査中は常時閉じられるように制御する。

【0193】

このように、流体モジュール200の組み合わせを示す識別情報に基づいてバルブ522の開閉を制御するように制御部530を構成することによって、流体モジュール200の組み合わせに応じて液体を注入または回収する基板流路310が異なっても、使用者が検体処理チップ100を使用する度に開閉制御を行うバルブ522を個別に指定しなくて済むようになる。

【0194】

さらに、入力部532に入力された識別情報に基づいて、バルブ522の開閉を制御す

10

20

30

40

50

るように制御部530を構成することによって、使用者が、検体処理チップ100の使用時に識別情報を入力するだけで、開閉制御を行うバルブ522を流体モジュール200の組み合わせに応じて変更できるようになる。このため、流体モジュール200の組み合わせの異なる様々な種類の検体処理チップ100を使用する場合の検体処理装置500の利便性が向上する。

【0195】

さらに、読取部533により検体処理チップ100から読み取られた識別情報に基づいて、バルブ522の開閉を制御するように制御部530を構成することによって、検体処理チップ100の使用時に識別情報を入力する必要もなくなる。このため、流体モジュール200の組み合わせの異なる様々な種類の検体処理チップ100を使用する場合でも、

10

バルブ522の開閉に関する準備作業が不要となり検体処理装置500の利便性が向上する。

【0196】

〈バルブの開閉タイミングの制御〉

図37は、制御部530がバルブ522を開けるタイミングを制御する場合の動作例を示す。

【0197】

ステップS10において、制御部530は、流体モジュール200の組み合わせに基づいて、検査に使用するバルブ522を決定する。制御部530は、たとえば、図36で説明された動作により、流体モジュール200に液体を注入するために検体処理チップ100上に設けられたポート110の位置を流体モジュール200の組み合わせに基づいて決定する。つまり、制御部530は、液体を注入するためのポート110として機能する基板流路310を決定する。制御部530は、決定されたポート110の位置に基づいて、送液部520のそれぞれのバルブ522の開閉を制御する。

20

【0198】

ステップS11において、制御部530は、使用されないバルブ522を閉じる。ステップS12において、制御部530は、検査に使用するバルブ522を開く順序を決定する。制御部530は、たとえば、上述の識別情報に含まれる情報（液体を注入もしくは回収する順序を表す情報）に基づいて、バルブ522を開ける順序を決定する。

【0199】

ステップS13において、制御部530は、決定した順序における最終のバルブ522の制御を完了したか否かを判断する。最終のバルブ522の制御を完了していない場合、制御部530は、ステップS14において、検体処理チップ100への液体注入が開始されてからの経過時間を監視する。制御部530は、たとえば、順序が最初のバルブ522を開けた時点からの経過時間を監視する。

30

【0200】

ステップS15において、制御部530は、検体処理チップ100への送液タイミングになったか否かを判断する。検体処理チップ100への送液タイミングになった場合、制御部530は、ステップS16において、対応するバルブ522を開ける。制御部530は、たとえば、上述の経過時間が識別情報から抽出したタイミングになったか否かにより、送液タイミングを判定する。経過時間が送液タイミングに到達していない場合、制御部530は、ステップS14に戻って経過時間を監視する。

40

【0201】

制御部530は、ステップS14～S16の動作を、検査で使用すると決定された全てのバルブ522に対して実行するまで繰り返す。最終のバルブ522の制御を完了した場合、制御部530は、処理を終了する。

【0202】

このように、制御部530を、液体を注入するためのポート110の位置を流体モジュール200の組み合わせに基づいて決定し、決定されたポート110の位置に基づいて、送液部520のそれぞれのバルブ522の開閉を制御するように構成することによって、

50

流体モジュール200の組み合わせを指定するだけで、液体を注入するポートの位置および対応するバルブ522の開閉制御が可能となる。このため、流体モジュール200の組み合わせの異なる様々な種類の検体処理チップ100を使用する場合の検体処理装置500の利便性が向上する。

【0203】

〈液体リザーバーへの液体の格納処理〉

図38は、検査に使用する液体を液体リザーバーに格納する際の動作例を示す。

【0204】

ステップS21は、図36のステップS1と同様の動作である。

【0205】

ステップS22において、制御部530は、読み取られた識別情報から、液体リザーバー523に関する情報を抽出する。制御部530は、たとえば、検査に使用する液体（試薬等）を示す情報と検査に使用する液体を格納する位置を示す情報を抽出する。

【0206】

ステップS23において、制御部530は、対応する情報の有無を判断する。液体リザーバー523に関する情報が識別情報に含まれていない場合、ステップS24において、制御部530は、液体を入れる液体リザーバー523と、液体リザーバー523に入れる液体とが不明である旨を、モニタ531に表示する。表示は、検体処理装置500に接続されたコンピュータのモニタ（図示せず）により行ってもよい。

【0207】

関連する情報が識別情報に含まれている場合、ステップS25において、制御部530は、抽出された情報に基づいて、液体を入れる液体リザーバー523と、その液体リザーバー523に入れる液体の種別とを、モニタ531に表示する。液体リザーバー523と液体の種別とを表示することにより、使用者による誤操作が抑止される。表示は、検体処理装置500に接続されたコンピュータのモニタ（図示せず）により行ってもよい。

【0208】

〔検体処理チップを用いたアッセイの例〕

次に、検体処理チップ100を用いた具体的なアッセイの例を説明する。

【0209】

（エマルジョンPCRアッセイ）

上述の検体処理チップ100を用いてエマルジョンPCRアッセイを実施する例を説明する。

【0210】

図39は、エマルジョンPCRアッセイのフローの例を示す。図40は、エマルジョンPCRアッセイにおける反応の進行過程を説明する図である。

【0211】

ステップS31において、前処理により、血液等の試料からDNAが抽出される（図40（A）参照）。前処理は、専用の核酸抽出装置を用いて行ってもよいし、検体処理装置500に前処理機構を設けてもよい。

【0212】

ステップS32において、抽出されたDNAは、Pre-PCR処理によって増幅される（図40（A）参照）。Pre-PCR処理は、前処理後の抽出液に含まれるDNAを、後続するエマルジョン作成処理が可能となる程度に予備増幅する処理である。Pre-PCR処理では、抽出されたDNAと、ポリメラーゼやプライマーを含むPCR増幅用の試薬とが混合され、サーマルサイクラによる温度制御によって、混合液中のDNAが増幅される。サーマルサイクラは、混合液に対して、複数の異なる温度に変化させる1つのサイクルを複数回繰り返すサーマルサイクル処理を行う。

【0213】

ステップS33は、対象成分である核酸（DNA）と、核酸の増幅反応のための試薬と、核酸の担体との混合液を含む液滴を分散媒体中に形成するエマルジョン形成工程である

10

20

30

40

50

。核酸の増幅反応のための試薬は、DNAポリメラーゼなどのPCRに必要な物質を含んでいる。ステップS33において、磁性粒子やポリメラーゼ等を含む試薬とDNAとを包含するエマルジョンが形成される（図40（B）参照）。エマルジョンとは、分散媒体中に、分散媒体とは混合しない液体が分散した分散系溶液のことである。つまり、ステップS33では、磁性粒子やポリメラーゼ等を含む試薬とDNAとの混合液を内部に含む液滴が形成され、多数の液滴が分散媒体中に分散される。液滴内に閉じ込められる磁性粒子は、表面に核酸増幅用のプライマーが付与されている。液滴は、磁性粒子とターゲットDNA分子とが液滴内にそれぞれ1個程度含まれるように形成される。分散媒体は混合液に対して非混和性を有する。この例では、混合液は水系であり、分散媒体は油系である。分散媒体は、たとえば、オイルである。

10

【0214】

ステップS34は、エマルジョン形成工程により形成された液滴中の核酸（DNA）を増幅するエマルジョンPCR工程である。ステップS34において、サーマルサイクラによる温度制御によって、エマルジョンの各液滴内で、DNAが磁性粒子上のプライマーと結合し、増幅される（エマルジョンPCR）（図40（C）参照）。これにより、個々の液滴内で、ターゲットDNA分子が増幅する。すなわち、各液滴内で核酸の増幅産物が形成される。増幅された核酸は、液滴内でプライマーを介して担体に結合する。

【0215】

ステップS35は、エマルジョンPCR工程による核酸（DNA）の増幅産物を担持した担体（磁性粒子）を含む液滴を破壊するエマルジョンブレイク工程である。すなわち、ステップS34において磁性粒子上でDNAを増幅後、ステップS35において、エマルジョンが破壊され、増幅されたDNAを含む磁性粒子が液滴から取り出される（エマルジョンブレイク）。エマルジョンの破壊には、アルコールや界面活性剤などを含む1または複数種類のエマルジョン破壊試薬が用いられる。

20

【0216】

ステップS36は、エマルジョンブレイク工程における破壊により液滴から取り出された担体（磁性粒子）を集める洗浄工程である。ステップS36において、液滴から取り出された磁性粒子は、BF分離工程により洗浄される（1次洗浄）。BF分離工程は、増幅されたDNAを含む磁性粒子を磁力によって集磁した状態で洗浄液中を通過させることにより、磁性粒子に付着した不要な物質を除去する処理工程である。1次洗浄工程では、たとえば、アルコールを含む洗浄液が用いられる。アルコールは、磁性粒子上の油膜を除去し、かつ、増幅された二本鎖DNAを一本鎖に変性させる。

30

【0217】

ステップS37は、洗浄工程により集められた担体（磁性粒子）上の増幅産物と標識物質とを反応させるハイブリダイゼーション工程である。洗浄後、ステップS37において、磁性粒子上で一本鎖に変性したDNAが、検出用の標識物質とハイブリダイズされる（ハイブリダイゼーション）（図40（D）参照）。標識物質は、たとえば、蛍光を発する物質を含む。標識物質は、検出対象のDNAに特異的に結合するように設計されている。

【0218】

ステップS38において、標識物質と結合した磁性粒子は、BF分離工程により洗浄される（2次洗浄）。2次BF分離工程は、1次BF分離工程と同様の処理により行われる。2次洗浄工程では、たとえば、PBS（リン酸緩衝生理食塩水）が洗浄液として用いられる。PBSは、DNAと結合しなかった未反応の標識物質（磁性粒子に非特異的に吸着している標識物質を含む）を除去する。

40

【0219】

ステップS39において、ハイブリダイズされた標識物質を介して、DNAが検出される。DNAは、たとえば、フローサイトメーターで検出される。フローサイトメーターにおいて、標識物質と結合したDNAを含む磁性粒子がフローセルを流れ、磁性粒子にレーザー光が照射される。照射されたレーザー光によって発せられた標識物質の蛍光が検出される。

50

【0220】

DNAは、画像処理によって検出されてもよい。たとえば、標識物質と結合したDNAを含む磁性粒子が平板スライド上に分散され、分散された磁性粒子がカメラユニットにより撮像される。撮像された画像に基づいて、蛍光を発している磁性粒子数がカウントされる。

【0221】

(検体処理チップの構成例〈エマルジョンPCRアッセイ〉)

図41は、エマルジョンPCRアッセイに用いられる検体処理チップ100の構成例を示す。

【0222】

図41の検体処理チップ100は、機能が異なる複数種類の流体モジュール(200A~200E)の組み合わせにより構成されている。対象成分であるDNAや試薬等の液体が検体処理チップ100上の各流体モジュール内を順次流れることにより、エマルジョンPCRアッセイが実行される。第1流体モジュール250の第1処理工程および第2流体モジュール260の第2処理工程は、エマルジョン形成工程(第1工程)、エマルジョンPCR工程(第2工程)、エマルジョンブレイク工程(第3工程)、洗浄工程(第4工程)およびハイブリダイゼーション工程(第5工程)のうちから選択された連続する2つの処理工程の各々である。これにより、エマルジョンPCRアッセイに用いられる検体処理チップ100の各流体モジュールを、それぞれの流体モジュールが実施する処理工程に適した構造に最適化することができる。

【0223】

〈Pre-PCR〉

図42は、Pre-PCRに用いられる流体モジュール200Aの構成例を示す。流体モジュール200Aは、チャンネル202と、試薬や検体を注入する接続部203aおよび203bと、液体を排出する接続部203cとを有する。チャンネル202は、液体の流速制御のため、たとえば菱形に成形されている。

【0224】

流体モジュール200Aは、たとえばポリカーボネートなどの耐熱性の高い材料により形成される。チャンネル202の高さは、たとえば、 $50\mu\text{m}$ ~ $500\mu\text{m}$ に形成される。流体モジュール200Aは、精密なSi金型だけでなく、切削金型でも成形可能である。

【0225】

たとえば、接続部203aから、前処理で抽出されたDNAが注入され、接続部203bからPCR増幅用試薬が注入される。DNAと試薬の混合液は、チャンネル202を流れる過程で、ヒーター541により温度が制御される。温度制御によって、DNAと試薬が反応し、DNAが増幅される。増幅されたDNAを含む液体は、接続部203cを介して、隣接する流体モジュール200に移送される。

【0226】

〈エマルジョン形成〉

図43は、エマルジョン形成に用いられる流体モジュール200Bの構成例を示す。流体モジュール200Bは、チャンネル202と、検体や試薬等の液体が注入される接続部203a、203b及び203cと、液体が排出される接続部203dとを有する。チャンネル202は、少なくとも2つのチャンネルが交差する交差部分204を有する。交差部分204を形成する各チャンネルの幅は、数十 μm である。本実施例では、チャンネルの幅は $20\mu\text{m}$ である。なお、流体モジュール200Bには、接続部203b又は203cのいずれかのみが設けられてもよい。

【0227】

流体モジュール200Bのチャンネル202の高さは、たとえば $10\mu\text{m}$ ~ $20\mu\text{m}$ である。そのため、流体モジュール200Bは、たとえばフォトリソグラフィとエッチングで製造された精密なSi金型等によって成形される。オイルに対する濡れ性を良くするため、たとえば、チャンネル202の壁面は疎水性の材料やフッ素により処理されている。流体

10

20

30

40

50

モジュール200Bの材料は、たとえばPDMSやPMMA等である。

【0228】

たとえば、Pre-PCRで増幅されたDNAを含む液体は接続部203bから注入され、磁性粒子とPCR増幅用の試薬とを含む液体が接続部203cから注入される。接続部203bと203cからそれぞれ注入された液体は、チャンネル202中で混合され、交差部分204に流入する。磁性粒子の粒径は、たとえば、 $0.5\mu\text{m}-3\mu\text{m}$ である。接続部203bおよび203cに送液するために、ポンプ521は、圧力 P ($1000\text{mbar} \leq P \leq 10000\text{mbar}$)を付加する。

【0229】

たとえば、エマルジョン形成用のオイルが、接続部203aから注入される。注入されたオイルは、たとえば、チャンネル202で複数の経路に分岐され、分岐された複数経路から交差部分204に流入する。接続部203aにオイルを送液するために、ポンプ521は、圧力 P ($1000\text{mbar} \leq P \leq 10000\text{mbar}$)を付加する。

【0230】

ポンプ521に付加された圧力への耐性を高めるため、本実施例では、基板300の厚さ d を2mm以上にすることが好ましい。たとえば送液の圧力を8000mbar程度にすると、基板300が薄すぎる場合には割れが生じるおそれがある。基板300の厚さ d を2mm以上にすることにより、基板300の割れが抑止される。

【0231】

図44は、交差部分204でエマルジョンが形成される例を示す。DNAと試薬の混合液は、図44の上下方向からオイルが流入する交差部分204に流れ込む。混合液は、交差部分204においてオイルによって挟まれることにより生じたせん断力によって、液滴状に分断される。分断された液滴が交差部分204に流入したオイルに包まれることで、エマルジョンが形成される。エマルジョンとなった試料流は、接続部203dを介して、隣接する流体モジュール200に移送される。

【0232】

たとえば、DNAと試薬の混合液は、 $0.4\mu\text{L}/\text{min} \sim 7\mu\text{L}/\text{min}$ のフローレートで交差部分204に流入し、オイルは、 $1\mu\text{L}/\text{min} \sim 50\mu\text{L}/\text{min}$ のフローレートで交差部分204に流入する。フローレートは、ポンプ521が付加する圧力で制御される。たとえば、DNAと試薬の混合液を $2\mu\text{L}/\text{min}$ (約5200mbar)、オイルを $14\mu\text{L}/\text{min}$ (約8200mbar)のフローレートでそれぞれ交差部分204に流入させることで、約1千万個/minの液滴が形成される。液滴は、たとえば約60万個/min $\sim$ 約1800万個/min (約1万個/sec $\sim$ 約30万個/sec)の割合で形成される。このように高速で液滴を形成するためには、高い圧力を検体処理チップ100に印加する必要がある。上記の通り、基板300の厚み d の設定や、基板300の材料の選定により、容易に、高い圧力に耐える基板300を得ることが可能である。さらに、基板300に設けた基板流路310を液体注入用のポート110として用いることにより、検体処理チップ100の液体注入用のポート110の耐圧力性能を、容易に高めることが可能である。基板流路310を厚み方向の貫通孔などの単純な形状に形成することも、耐圧力性能を高める点で効果的である。

【0233】

なお、図44の例では、交差部分204は、混合液の流入するチャンネル202aが1つ、オイルの流入するチャンネル202bが2つ、エマルジョンが流出するチャンネル202cが1つの、合計4つのチャンネル202により十字に形成されている。交差部分204としては、図45に示すように、3つのチャンネル202によりT字状に形成されていてもよい。図45の場合、チャンネル202aから混合液が流入し、チャンネル202bからオイルが流入する。オイルの流れのせん断力により、混合液がオイル中で液滴となり、エマルジョンが形成される。

【0234】

<PCR>

図46は、エマルジョンPCRに用いられる流体モジュール200Cの構成例を示す。流体モジュール200Cは、チャンネル202と、液体が流入する接続部203aと、液体が排出される接続部203bとを有する。

【0235】

流体モジュール200Cは、たとえばポリカーボネートのような耐熱性の高い材料で形成される。チャンネル202の高さは、たとえば、 $50\mu\text{m}$ ～ $500\mu\text{m}$ に形成される。流体モジュール200Cは、精密なSi金型だけでなく、切削金型でも成形可能である。

【0236】

チャンネル202は、ヒーター541により形成される複数の温度ゾーンTZ1～TZ3を複数回経由するような構造を有する。温度ゾーンTZは、3つ以外の他の数でもよい。チャンネル202が各温度ゾーンTZ1～TZ3を経由する回数は、サーマルサイクル数に対応する。即ち、チャンネル202は、エマルジョンPCRに要するサーマルサイクル数に応じて形成される。エマルジョンPCRのサーマルサイクル数は、たとえば、40サイクル程度に設定される。したがって、図46では簡略化して図示しているが、チャンネル202は、各温度ゾーンTZ1～TZ3を40回程度横切るように、サイクル数に応じた回数分の往復形状あるいは蛇行形状に形成される。

【0237】

図46に示すように、それぞれの液滴内のDNAは、チャンネル202を流れる過程で増幅される。増幅されたDNAを含む液滴は、接続部203bを介して、隣接する流体モジュール200Dに移送される。

【0238】

〈エマルジョンブレイク〉

図47は、エマルジョンのブレイクに用いられる流体モジュール200Dの構成例を示す。流体モジュール200Dは、複数の液体を混合する機能を有する。流体モジュール200Dは、チャンネル202と、エマルジョンやエマルジョンブレイク用の試薬が流入する接続部203a、203bおよび203cと、液体が排出される接続部203dとを含む。

【0239】

流体モジュール200Dは、たとえば、ポリカーボネートやポリスチレンのように耐薬品性の高い材料により形成される。チャンネル202の高さは、たとえば、 $50\mu\text{m}$ ～ $500\mu\text{m}$ で形成される。流体モジュール200Dは、精密なSi金型だけでなく、切削金型でも成形可能である。

【0240】

たとえば、エマルジョンPCR工程を経たエマルジョンが接続部203bから流入し、エマルジョンブレイク用の試薬が接続部203aおよび203cから流入する。エマルジョンと、エマルジョンブレイク用の試薬は、チャンネル202を流れる過程で混合され、エマルジョン中の液滴が破壊される。チャンネル202は、液体の混合が促進されるような形状で構成される。たとえば、チャンネル202は、液体が検体処理チップ100の幅方向に複数回往復するように形成される。液滴から取り出された磁性粒子は、接続部203dを介して、隣接の流体モジュール200に移送される。

【0241】

〈洗浄（1次洗浄）〉

図48は、洗浄工程（1次洗浄）で用いられる流体モジュール200Eの構成例を示す。流体モジュール200Eは、液体が流入する接続部203a、203bと、液体が排出される接続部203c、203dと、チャンネル202とを含む。チャンネル202は、たとえば、略長方形の形状など、所定方向に直線状に延びる形状を有する。また、チャンネル202は、磁性粒子の集磁や分散が十分にできるように幅広形状を有する。流入側の接続部203a、203bがチャンネル202の一端側に配置され、排出側の接続部203c、203dがチャンネル202の他端側に配置される。

【0242】

流体モジュール 200E は、たとえば、ポリカーボネートやポリスチレンのように耐薬品性の高い材料で形成される。チャンネル 202 の高さは、たとえば、 $50\mu\text{m}$ ～ $500\mu\text{m}$ で形成される。流体モジュール 200E は、精密な Si 金型だけでなく、切削金型でも成形可能である。

【0243】

図 49 は、流体モジュール 200E により磁性粒子を洗浄・濃縮する動作例を示す。接続部 203a から 203c に向けて、磁性粒子を含む液体が流れる。液体中の磁性粒子は、磁石 640 の磁力により濃縮される。磁石 640 は、チャンネル 202 の長手方向に往復移動できる。磁性粒子は、磁石 640 の往復運動に追従し、チャンネル 202 内を往復移動しながら凝集される。

10

【0244】

接続部 203b からは、洗浄液が供給される。洗浄液は、接続部 203b から 203d に向けて連続的に流れる。接続部 203d は、洗浄液を排出するためのドレーンとして機能する。洗浄液の流れの中で磁性粒子が磁石 640 の動作に追従してチャンネル 202 内を往復移動することにより、洗浄処理が行われる。磁性粒子が磁石 640 の動作に追従してチャンネル 202 内を往復移動することにより、磁性粒子が互いに固着して塊状になることが抑止される。

【0245】

1 次洗浄工程では、アルコールを含む洗浄液が用いられる。洗浄液を用いた 1 次洗浄により、磁性粒子上の油膜が除去され、増幅された二本鎖 DNA が一本鎖に変性する。洗浄・濃縮された磁性粒子は、接続部 203b から排出され、隣接する流体モジュール 200A に移送される。

20

【0246】

〈ハイブリダイゼーション〉

磁性粒子は、図 42 と同様の構成の流体モジュール 200A において、標識物質を含む試薬と混合され、サーマルサイクルに供される。たとえば、接続部 203a から磁性粒子を含む液体が移送され、接続部 203b から標識物質を含む試薬が注入される。サーマルサイクルによって、磁性粒子上の DNA と標識物質が結合する。

【0247】

〈洗浄（2 次洗浄）〉

30

標識物質とのハイブリダイゼーション（結合）後の 2 次洗浄工程は、流体モジュール 200A で行うようにしてもよい。たとえば図 42 において、磁石 640（図 49 参照）によって磁性粒子をチャンネル 202 内に集磁した状態で、接続部 203b から洗浄液が注入される。2 次洗浄工程では、PBS が洗浄液として用いられる。洗浄液を用いた 2 次洗浄により、DNA と結合しなかった未反応の標識物質（磁性粒子に非特異的に吸着している標識物質を含む）が除去される。2 次洗浄後の標識物質を含む磁性粒子は、接続部 203c から排出される。この場合、流体モジュール 200E（図 48 参照）と同様に、流体モジュール 200A にもドレーン用の排出側の接続部 203 を設けるのがよい。

【0248】

なお、ハイブリダイゼーションを行う流体モジュール 200A の下流側に、2 次洗浄を行う流体モジュール 200E を追加してもよい。

40

【0249】

〈1 次洗浄、ハイブリダイゼーションおよび 2 次洗浄の変形例〉

他の構成例として、1 つの流体モジュール 200E（図 48 参照）において、1 次洗浄、ハイブリダイゼーションおよび 2 次洗浄を実施するように構成してもよい。この場合、接続部 203a からエマルジョンブレイク後の試料をチャンネル 202 に導入して磁石 640 により集磁しておく。接続部 203b から、1 次洗浄用のアルコール含有洗浄液、ハイブリダイゼーション用の標識試薬、2 次洗浄用の洗浄液（PBS）を順番に注入して、各工程の処理を実行する。この場合、流体モジュール 200E の下流側の流体モジュール 200A を設ける必要はない。

50

【0250】

〈検出〉

2次洗浄後の標識物質を含む磁性粒子は、たとえばフローサイトメーターや画像解析により検出される。フローサイトメーターで検出するため、標識物質を含む磁性粒子は、たとえば、検体処理装置500から回収され、別個に設けられたフローサイトメーターに移送される。また、標識物質を含む磁性粒子は、検体処理装置500の検出部544によって標識に基づく蛍光などが検出される。また、標識物質を含む磁性粒子は、検体処理装置500のカメラユニット545によって撮像され、検体処理装置500又は検体処理装置500に接続されたコンピュータによって撮像された画像が解析される。

【0251】

(単一細胞解析〈Single Cell Analysis〉)

上述の検体処理チップ100を用いて単一細胞解析を実施する例を説明する。血液などの試料に含まれる個々の細胞を解析対象として、細胞単位での解析を行う手法である。図50は、単一細胞解析に用いられる検体処理チップ100の構成例を示す。

【0252】

検体処理チップ100は、たとえば、液体混合用の流体モジュール200D、エマルジョン形成用の流体モジュール200B、PCR増幅用の流体モジュール200Cの組み合わせにより構成される。

【0253】

単一細胞解析は、対象成分である細胞と、細胞中の核酸の増幅反応のための試薬とを混合する工程(第1工程)、第1工程により混合された液体と、細胞溶解試薬との混合液を含む液滴を分散媒体中に形成する工程(第2工程)、第2工程によって液滴中で細胞から溶出した核酸を液滴中で増幅する工程(第3工程)、を含む。第1流体モジュール250の第1処理工程および第2流体モジュール260の第2処理工程は、第1工程、第2工程および第3工程のうちから選択された連続する2つの処理工程の各々である。これにより、単一細胞解析に用いられる検体処理チップ100の各流体モジュールを、それぞれの流体モジュールが実施する処理工程に適した構造に最適化することができる。

【0254】

流体モジュール200Dの構成(材質やチャネル高さ等)は、図47に例示された構成と同様であり、詳細な説明は省略する。

【0255】

血液等の検体が流体モジュール200Dの接続部203bから注入され、PCR増幅用試薬が接続部203aおよび203cから注入される。検体に含まれる細胞とPCR増幅用試薬がチャネル202を流れる過程で混合される。混合された液体は、接続部203cを介して、隣接の流体モジュール200Bに移送される。

【0256】

流体モジュール200Bの構成(材質やチャネル高さ等)は、図43に例示された構成と同様であり、詳細な説明は省略する。

【0257】

細胞とPCR増幅用試薬、蛍光色素の混合液が、流体モジュール200Bの接続部203bから注入される。細胞溶解試薬が、接続部203cから注入される。接続部203aから、エマルジョン形成用のオイルが注入される。細胞、PCR増幅用試薬および細胞溶解試薬の混合液は、交差部分204においてオイルに包まれた液滴になり、エマルジョンが形成される。混合液を包み込んだ液滴は、接続部203cを介して、隣接する流体モジュール200Cに移送される。液滴内の細胞は、エマルジョンが流体モジュール200Cに移送される過程で、細胞溶解試薬によって溶解される。溶解された細胞から、細胞内のDNAがPCR増幅用試薬を含む液滴内に溶出する。

【0258】

流体モジュール200Cの構成(材質やチャネル高さ等)は、図46に例示された構成と同様であり、詳細な説明は省略する。

【0259】

流体モジュール200Cに移送されたエマルジョンは、流体モジュール200Cのチャンネル202を流れる過程でサーマルサイクルに供される。サーマルサイクルによって、液滴内で細胞から溶出したDNAが増幅される。液滴内で細胞から溶出されたタンパク質を酵素と変更／基質の反応等によって検出しても良い。

【0260】

(免疫測定〈Digital ELISA〉)

上述の検体処理チップ100を用いて免疫測定を実施する例を説明する。免疫測定は、血液などに含まれる抗原や抗体などのタンパク質を対象成分とする。図51は、Digital ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) に用いられる検体処理チップ100の構成例を示す。

10

【0261】

検体処理チップ100は、温度制御用の流体モジュール200A、BF分離用の流体モジュール200E、エマルジョン形成用の流体モジュール200B、温度制御用の流体モジュール200Aの組み合わせにより構成される。

【0262】

図52は、Digital ELISAの概要を示す。ELISAは、対象成分となる抗原（抗体でもよい）および標識物質を磁性粒子に担持させることにより免疫複合体を形成し、免疫複合体中の標識に基づいて対象成分の検出を行う手法である。Digital ELISAは、限界希釈（各微小区画に対象成分が1または0となるような希釈）したサンプルを微小区画内に分散させ、標識に基づく信号がポジティブとなる微小区画の数を直接カウントすることにより、サンプル中の対象成分濃度を絶対的に測定する手法である。図52の場合、エマルジョン中の個々の液滴が微小区画となる。検体処理チップ100により、図52の例に示されるアッセイが実行される。

20

【0263】

より具体的には、Digital ELISAアッセイは、抗原抗体反応により対象成分（抗原または抗体）と担体とを結合させた免疫複合体を形成する工程（第1工程）、第1工程により形成された免疫複合体と、標識物質とを反応させる工程（第2工程）、第2工程により標識物質が結合した免疫複合体と、標識物質の検出のための基質とを含む液滴を分散媒体中に形成する工程（第3工程）、第3工程により形成された液滴中の標識物質に対して基質を反応させる工程（第4工程）、を含む。第1流体モジュール250の第1処理工程および第2流体モジュール260の第2処理工程は、第1工程、第2工程、第3工程および第4工程のうちから選択された連続する2つの処理工程の各々である。これにより、Digital ELISAアッセイに用いられる検体処理チップ100の各流体モジュールを、それぞれの流体モジュールが実施する処理工程に適した構造に最適化することができる。

30

【0264】

流体モジュール200Aの構成（材質やチャンネル高さ等）は、図42に例示された構成と同様であり、詳細な説明は省略する。

【0265】

40

流体モジュール200Aの接続部203aから抗原を含む検体が注入され、接続部203bから一次抗体および磁性粒子を含む試薬が注入される。検体と試薬は、チャンネル202で混合される。混合液は、チャンネル202で温度制御に供され、抗原、一次抗体および磁性粒子を含む免疫複合体が生成される。温度は、約40℃～約50℃、より好ましくは約42℃に制御される。生成された複合体を含む液体は、接続部203cを介して、隣接する流体モジュール200Eに移送される。

【0266】

流体モジュール200Eの構成（材質やチャンネル高さ等）は、図48に例示された構成と同様であり、詳細な説明は省略する。

【0267】

50

流体モジュール200Eのチャンネル202において、磁性粒子を含む複合体は磁石640により集磁され、洗浄される（1次BF分離）。1次BF分離後、磁石640による磁力の影響を排除し、免疫複合体を分散させる。分散された免疫複合体を、酵素標識抗体と反応させる。反応後、再度、免疫複合体を磁石640により集磁し、洗浄する（2次BF分離）。洗浄後、免疫複合体は、隣接する流体モジュール200Bに移送される。

【0268】

流体モジュール200Bの構成（材質やチャンネル高さ等）は、図43に例示された構成と同様であり、詳細な説明は省略する。

【0269】

複合体は、流体モジュール200Bの接続部203bから注入され、蛍光／発光基質を含む試薬が接続部203cから注入される。エマルジョン形成用のオイルは、接続部203aから注入される。免疫複合体を含む液体と、蛍光／発光基質を含む試薬とは、交差点204において、オイルに包み込まれて液滴となることにより、エマルジョンを形成する。エマルジョンは、接続部203cから、隣接する流体モジュール200Aに移送される。

10

【0270】

流体モジュール200Aに移送されたエマルジョンは、チャンネル202において加温され、個々の液滴内で基質と免疫複合体が反応し、蛍光が発生する。検体処理装置500の検出部544は、蛍光を検出する。この結果、個々の液滴に包含された対象成分の一分子単位の検出が可能となる。

20

【0271】

（PCRアッセイ）

上述の検体処理チップ100を用いてPCRアッセイを実施する例を説明する。

【0272】

図53は、PCRアッセイに用いられる検体処理チップ100の構成例を示す。

【0273】

流体モジュール200Dにおいて、対象成分である核酸と遺伝子増幅用試薬とが混合される。たとえばクランプPCR法による変位遺伝子の増幅では、選択的に変異型遺伝子に結合するプローブを含む遺伝子増幅用試薬と対象成分とが混合される。混合された試料が、接続部203dから、隣接する流体モジュール200Cに移送される。流体モジュール200Cにおいて、連続流体内でヒーター541の温度制御によりPCRが実施される。図53の例では、小型の検体処理チップ100を用いた簡便なリアルタイムPCRが可能となるので、患者の治療現場で検査や診断を行うPoint of care（POC）向けの小型チップが実現可能となる。

30

【0274】

検体処理チップ100を用いたアッセイは、上記の例に限られず、流体モジュール200の組み合わせにより検体処理チップ100が他のどのようなアッセイ用に構成されてもよい。

【0275】

（検体処理チップのリザーバー）

40

図54は、検体処理チップ100に液体を貯留するためのリザーバーを設けた例を示す。

【0276】

図54の構成例では、基板300は、流体モジュール200の流路201と接続するポート110、120を含み、検体処理チップ100は、基板300の表面上にポート110、120と接続するように設けられたリザーバー750を備える。リザーバー750は、流体モジュール200に導入する液体を貯留するためのリザーバー750aまたは流体モジュール200から送り出される液体を貯留するためのリザーバー750bを含む。図54の構成例では、リザーバー750が基板300の上面である第1面301に設けられている。

50

【0277】

リザーバー750は、流体モジュール200に供給する検体や試薬などの液体を貯留し、または、流路201での処理を経て流体モジュール200から送り出された液体を貯留するためのものである。流体モジュール200に導入する液体を貯留するためのリザーバー750aを設ける場合、リザーバー750aが基板300の表面上に配置されるので、流体モジュール200に用いる液体を、ピペッターを用いてリザーバー750に簡便に投入することができる。リザーバー750aが検体処理チップ100の表面上に配置されるので、ピペッターを用いるユーザが、液体をリザーバー750a内に容易に分注できる。流体モジュール200から送り出される液体を貯留するためのリザーバー750bを設ける場合、流路での処理を終えた液体を、次の処理に移るまで貯留させておくことができる。次の処理のためにリザーバー750bから液体を取り出す作業も、ピペッターを用いて容易におこなうことができる。

10

【0278】

対象成分を含んだ検体を貯留するためのリザーバー750を検体処理チップ100に設けることによって、検体処理装置500の送液管526などの送液経路を利用することなく、検体をリザーバー750から流体モジュール200に送り込むことができる。検体処理装置500の送液管526を利用して検体を流体モジュール200に送り込む場合、送液管526中に残留した検体が、次に処理を行う他の検体と混ざる可能性がある。このため、検体処理装置500の送液管526を利用して検体を流体モジュール200に送り込む場合、検体処理を行う度に送液管526内を洗浄する処理を行うとか、送液管526を交換するようにすることが望ましい。検体処理チップ100がリザーバー750を備える構成では、検体を検体処理装置500側から送り込む必要がないため、送液管526の洗浄や、送液管526の交換を行うことなく、検体処理チップ100へ検体を送り込む際のコンタミネーションを防止できる。流体モジュール200での処理を終えた検体を含む液体を回収する場合も、検体を含む液体を、検体処理装置500の送液管526を利用して送り出すことなく、検体処理チップ100のリザーバー750に貯留することができる。そのため、送液管526の洗浄や、送液管526の交換を行うことなく、検体処理チップ100から検体を回収する際のコンタミネーションを防止できる。

20

【0279】

リザーバー750が検体処理チップ100に設けられる構成では、流体モジュール200に供給する液体を貯留する構造と、流体モジュール200との間の液体の移動距離を極力短縮できる。たとえば、検体処理装置500の検体保持部524（図19参照）から送液管526を介して検体を送り込む構成では、検体保持部524と流体モジュール200との間を送液管526やコネクタ400などを介して接続するため、リザーバー750が検体処理チップ100に設けられる構成と比較して、液体の移動距離が長くなる。そのため、リザーバー750が検体処理チップ100に設けられる構成では、液体の移動距離を短縮できる分、検体処理装置500による送液制御の応答性を向上させることができる。

30

【0280】

リザーバー750は、ポート上で基板300に接合されている。リザーバー750の接合方法には、基板300と流体モジュール200との接合方法と同様の、固相接合や接着剤を用いるなどの接合方法が採用できる。リザーバー750は、基板300に一体形成されてもよい。

40

【0281】

流体モジュール200に導入する液体を貯留するためのリザーバー750aは、流体モジュール200に液体を導入するためのポート110上に形成される。流体モジュール200から送り出される液体を貯留するためのリザーバー750bは、流体モジュール200から液体を送り出すためのポート120上に形成される。

【0282】

リザーバー750は、貯留する液体に応じた容積を有する。リザーバー750は、筒状形状の一端でポートと接続され、他端が開放されている。図54では、リザーバー750

50

は、開放された他端側から供給される液体を貯留できる。

【0283】

リザーバー750は、上部にポートの径より大きい開口が形成されている。このようにすることにより、ピペッターによるリザーバー750の内部へのアクセスが容易になる。そのため、リザーバー750aに対して、流体モジュール200に用いる液体を、使用者がピペッターを用いて極めて容易に分注することができる。同様に、リザーバー750bから、使用者がピペッターを用いて、処理を終えた液体の吸引を極めて容易に行うことができる。

【0284】

図54の構成例では、たとえば、リザーバー751が、検体を処理するための試薬を貯留するリザーバー750aであり、リザーバー752が、対象成分を含む検体を貯留するリザーバー750aである。リザーバー753が、複数の流体モジュール200（第1流体モジュール250および第2流体モジュール260）を通過して送り出される試料回収用のリザーバー750bである。

10

【0285】

また、検体処理チップ100は、ポート上に、検体処理チップ100に液体を導入するための導入管760aまたは検体処理チップ100から液体を導出するための導出管760bを有する。導入管760aは、液体を導入するためのポート110上で基板300に接合され、導出管760bは、液体を送り出すためのポート120上で基板300に接合されている。図54の構成例では、導入管760aを介して、検体処理に用いる各種の試薬や洗浄液などの液体が供給される。導出管760bを介して、複数の流体モジュール200の流路201を通過した液体が排出される。

20

【0286】

〈検体処理チップの流路構成例〉

図55は、リザーバー750を備えた検体処理チップ100に設けられる流体モジュール200の構成例を示す。図55の検体処理チップ100は、たとえば、エマルジョンブレイクに用いる流体モジュール200Dと、1次洗浄、ハイブリダイゼーションおよび2次洗浄に用いる流体モジュール200Eとを備える。

【0287】

流体モジュール200Dと、流体モジュール200Eとは、図54に示した基板300の接続流路350を介して、DNAを含む液体の流入側からこの順で直列的に接続されている。

30

【0288】

図55の構成例では、たとえば、流体モジュール200Dの接続部203bがリザーバー752（図54参照）と接続されており、DNAを含むエマルジョンが接続部203bから流入する。接続部203aは、導入管760a（図54参照）と接続されており、エマルジョンブレイク用の試薬、流体モジュール200Eでの1次洗浄に用いる洗浄液、および2次洗浄に用いる洗浄液が流入する。接続部203aは、複数種類の液体が供給される共通の接続部となっている。接続部203cは、リザーバー751（図54参照）と接続されており、流体モジュール200Eで用いられる標識物質を含む試薬が供給される。洗浄液や標識物質は、流体モジュール200Dの他端側の接続部203dを介して流体モジュール200E側に流入する

40

【0289】

流体モジュール200Eの接続部203eには、基板300の接続流路350を介して、エマルジョンブレイク工程後の液体や、洗浄液および標識物質を含む試薬がそれぞれ流入する。接続部203fは、リザーバー753（図54参照）と接続されており、1次洗浄、ハイブリダイゼーションおよび2次洗浄が行われた後の液体が接続部203fを介して送り出される。接続部203gは、導出管760b（図54参照）と接続されており、第1洗浄および第2洗浄で用いる洗浄液が接続部203gを介して排出される。

【0290】

50

(検体処理装置)

図56は、図54に示した検体処理チップ100を用いる検体処理装置500の構成例を示す。

【0291】

検体処理装置500の各液体リザーバー523a、523b、・・・、には、複数の流体モジュール200に供給する試薬や洗浄液が貯留される。この構成例では、検体を保持する検体保持部524(図19参照)を検体処理装置500に設ける代わりに、検体保持部として機能するリザーバー750が、検体処理チップ100のポート110上に形成されている。

【0292】

また、検体保持部524に限らず、他の試薬についても、液体リザーバー523に代えて、リザーバー750を検体処理チップ100のポート110上に設置してもよい。その場合、検体や試薬をポート110上から流体モジュール200へ直接導入することができる。

【0293】

送液部520は、検体処理チップ100の表面上に設けられ、かつ、流体モジュール200の流路201と接続されたリザーバー750と接続可能に構成されている。制御部530は、リザーバー750に圧力を供給し、リザーバー750に収容された液体を流体モジュール200に送液するように、送液部520を制御する。これにより、検体処理装置500の送液管526などの送液経路を利用することなく、検体をリザーバー750から流体モジュール200に送り込むことができる。検体処理装置500の送液管526を利用して検体を流体モジュール200に送り込む場合、送液管526中に残留した検体が、次に処理を行う他の検体と混ざる可能性がある。このため、検体処理装置500の送液管526を利用して検体を流体モジュール200に送り込む場合、検体処理を行う度に送液管526内を洗浄する処理を行うとか、送液管526を交換するようにすることが望ましい。検体処理チップ100がリザーバー750を備える構成では、検体を検体処理装置500側から送り込む必要がないため、送液管526の洗浄や、送液管526の交換を行うことなく、検体処理チップ100へ検体を送り込む際のコンタミネーションを防止できる。

【0294】

送液部520が、検体処理チップ100のリザーバー750に収容された液体を流体モジュール200に送液する構成では、流体モジュール200に供給する液体を貯留する構造と、流体モジュール200との間の液体の移動距離を極力短縮できる。たとえば、検体処理装置500の検体保持部524(図19参照)から送液管526を介して検体を送り込む構成では、検体保持部524と流体モジュール200との間を送液管526やコネクタ400などを介して接続するため、リザーバー750が検体処理チップ100に設けられる構成と比較して、液体の移動距離が長くなる。そのため、液体の移動距離を短縮できる分、検体処理装置500による送液制御の応答性を向上させることができる。

【0295】

図56では、検体処理装置500は、ポンプ521とバルブ522との間、およびバルブ522とリザーバー750との間に、それぞれエア経路527を有している。ポンプ521は、エア経路527を介してリザーバー750に圧力を付与することにより、リザーバー750から流体モジュール200内に液体を流入させることができる。

【0296】

〈検体処理チップとの接続構造〉

図57は、設置部510に設置された検体処理チップ100と、設置部510に対応する蓋621に設けられたコネクタ400とを示す。コネクタ400は、複数の送液管526およびエア経路527が形成されたマニホールドとして構成されてもよい。検体処理チップ100のすべてのリザーバー750、導入管760aおよび導出管760bと、対応するエア経路527および送液管526とを個別に接続可能なコネクタ400が構成でき

10

20

30

40

50

る。蓋 6 2 1 を閉じることにより、送液管 5 2 6 およびエア経路 5 2 7 と検体処理チップ 1 0 0 の各部とが、コネクタ 4 0 0 を介して一括で接続される。

【0 2 9 7】

コネクタ 4 0 0 は、バルブ 5 2 2 または流量センサ 5 2 5 を備えていてもよい。図 5 7 のコネクタ 4 0 0 内には、バルブ 5 2 2 および流量センサ 5 2 5 が設けられている。これにより、バルブ 5 2 2 と検体処理チップ 1 0 0 の流路 2 0 1 との間の経路を短くすることができるので、バルブ 5 2 2 の開閉による送液制御の応答性を向上させることができる。

【0 2 9 8】

コネクタ 4 0 0 は、試薬を貯留するリザーバー 7 5 1 に接続されるバルブ 5 2 2、対象成分を含む検体を貯留するリザーバー 7 5 2 に接続されるバルブ 5 2 2、およびバルブ 5 2 2 への経路上に配置された流量センサ 5 2 5 を含む。図 5 7 では、バルブ 5 2 2 が三方弁となっており、ポンプ 5 2 1 からの圧力を、リザーバー 7 5 1 またはリザーバー 7 5 2 に選択的に供給できる。

【0 2 9 9】

コネクタ 4 0 0 は、導入管 7 6 0 a に接続される送液管 5 2 6 の流量センサ 5 2 5 を含む。コネクタ 4 0 0 は、複数の送液管 5 2 6 と接続されている。コネクタ 4 0 0 は、これらの複数の送液管 5 2 6 を 1 系統にまとめて、導入管 7 6 0 a と接続する。検体処理装置 5 0 0 は、各送液管 5 2 6 のバルブ 5 2 2 の開閉によって、それぞれの液体を導入管 7 6 0 a に選択的に供給できる。

【0 3 0 0】

この他、コネクタ 4 0 0 は、試料回収用のリザーバー 7 5 3 と接続されるバルブ 5 2 2 および流量センサ 5 2 5、導出管 7 6 0 b と接続されるバルブ 5 2 2 および流量センサ 5 2 5 をそれぞれ含む。検体処理装置 5 0 0 は、開閉するバルブ 5 2 2 の選択によって、流路 2 0 1 中の液体をリザーバー 7 5 3 または導出管 7 6 0 b へ選択的に排出できる。

【0 3 0 1】

〈処理ユニット〉

図 5 7 では、設置部 5 1 0 と設置部 5 1 0 に対応する蓋 6 2 1 との両方に、処理ユニットを設けている。

【0 3 0 2】

蓋 6 2 1 は、検体処理チップ 1 0 0 における対応する流体モジュール 2 0 0 の配置位置に応じて、設置部 5 1 0 に設置された処理ユニットとは異なる処理ユニットを含む。これにより、複数の流体モジュール 2 0 0 のうちのいずれか 1 つに対応させて、蓋 6 2 1 側と、設置部 5 1 0 側との両方に処理ユニットを設置できる。たとえば設置部 5 1 0 側だけに複数の処理ユニット並べて配置する場合、複数の処理ユニットを配置するためのスペースが必要となり、検体処理装置 5 0 0 の設置面積が大きくなる。蓋 6 2 1 側と、設置部 5 1 0 側との両方に処理ユニットを設置する場合には、対応する流体モジュール 2 0 0 に対して上下に重なる位置に、それぞれの処理ユニットを配置できるので、検体処理装置 5 0 0 の設置面積が大型化するのが抑制できる。また、設置部 5 1 0 に設ける処理ユニットは、検体処理チップ 1 0 0 の下面に近づけて配置することができ、蓋 6 2 1 に設ける処理ユニットは、検体処理チップ 1 0 0 の上面に近づけて配置することができる。そのため、対応する流体モジュール 2 0 0 に対して複数の処理ユニットを近づけることができる。その結果、たとえば処理ユニットによって流体モジュール 2 0 0 に外部から加温や集磁などの処理を行う場合に、効率よく熱や磁力を流体モジュール 2 0 0 に作用させることができる。そのため、検体処理チップ 1 0 0 の処理を効率的に行うことができる。

【0 3 0 3】

たとえば、蓋 6 2 1 は、流体モジュール 2 0 0 内の液体を加温するためのヒーター 5 4 1 を含む。設置部 5 1 0 には、流体モジュール 2 0 0 内の液体に磁力を作用させるための磁石ユニット 5 4 2 が設置されている。処理ユニットの組み合わせは、図示した例に限られない。たとえば、上記したヒーター 5 4 1、磁石ユニット 5 4 2、冷却ユニット 5 4 3、検出部 5 4 4、カメラユニット 5 4 5 のうち、いずれか 1 つを設置部 5 1 0 に設置し、

他のいずれか1つを蓋621に設けてもよい。

【0304】

図57の構成例では、ヒーター541および磁石ユニット542は、共に、検体処理チップ100の少なくともいずれかの流体モジュール200と重なる位置に配置されている。つまり、ヒーター541が検体処理チップ100の上面側に配置され、磁石ユニット542が検体処理チップ100の下面側に配置される。

【0305】

たとえば図55に示した流体モジュール200Dと、流体モジュール200Eとを備える検体処理チップ100では、ヒーター541および磁石ユニット542は、共に、流体モジュール200Eと重なる位置に配置される。これにより、磁石ユニット542によって流体モジュール200E中の磁性粒子を集磁しながら、1次洗浄、ハイブリダイゼーション、2次洗浄を行える。そして、ハイブリダイゼーションにおいては、ヒーター541によって所定温度に加温することにより、磁性粒子上のDNAと標識物質が結合する。

10

【0306】

標識物質は、たとえば、対象成分であるDNAに相補的なDNAからなるプローブに、蛍光物質を結合させたものである。検出対象のDNAは、所定温度に加温された状態で、一本鎖に変性する。ハイブリダイゼーションを行う際の所定温度は、一般に70℃程度とされる。一本鎖のDNAおよびプローブは、約70℃から約50℃～約40℃まで温度を低下させることにより、結合する。ヒーター541は、たとえば流体モジュール200E内の液体を約70℃に加温し、その後加温を停止して液体の温度を低下させる。液体の温度をたとえば室温程度まで低下させる過程で、DNAと標識物質とが結合する。

20

【0307】

図57では、ヒーター541は、直接、またはコネクタ400を介して、蓋621に設置される。ヒーター541は、下面側に発熱部を有し、検体処理チップ100の上面側から流体モジュール200の温度調節を行う。磁石ユニット542は、たとえば設置部510に設置された検体処理チップ100の下面側に、移動可能な磁石640を含む。

【0308】

図58は、検体処理装置500の外観を示した模式図である。検体処理装置500は、検体処理装置本体501とヒンジ622により検体処理装置本体501と接続された蓋621とを含む。

30

【0309】

図58の構成例では、箱状の検体処理装置本体501の上面に、設置部510が配置されている。設置部510の下部に、磁石ユニット542が配置されている。また、検体処理装置本体501の内部に、複数のポンプ521を含んだポンプユニット560が配置されている。図58では詳細な図示を省略するが、第1流体モジュール250および第2流体モジュール260を含んだ12チャンネルの流路201を備えた検体処理チップ100が、設置部510にセットされている。

【0310】

蓋621の下面には、コネクタ400およびヒーター541が設けられている。蓋621を閉じることにより、コネクタ400には、12チャンネルの流路201の各々に設けられたリザーバー750、導入管760aおよび導出管760bが、一括で接続される。

40

【0311】

(リザーバーの設置位置の変形例)

図54の構成例では、リザーバー750が基板300の第1面301に設けられていたが、リザーバー750が基板300の下面である第2面302に設けられてもよい。図59は、リザーバー750が基板300の第2面302に設けられた構成例を示す。

【0312】

図59では、リザーバー750は、基板300の第2面302に設けられたリザーバー754を含む。リザーバー754は、流体モジュール200から液体を送り出すためのポート120、流体モジュール200に液体を導入するためのポート110、および、空気

50

経路となるポート 770 とそれぞれ接続されている。

【0313】

図 59 のように、リザーバー 750 は、検体処理チップ 100 の入口のポートまたは出口のポートに設置できるほか、検体処理チップ 100 の途中位置に配置できる。つまり、リザーバー 750 は、複数の流体モジュール 200 の間に配置してよい。この場合、上流側の流体モジュール 200 から流出する液体を一旦貯留した後で、下流側の流体モジュール 200 へ液体を供給できる。この例では、リザーバー 754 が、第 1 流体モジュール 250 と第 2 流体モジュール 260 との間に設置されている。

【0314】

これにより、第 1 流体モジュール 250 での液体の流速と、第 2 流体モジュール 260 での液体の流速とを、異ならせることができる。たとえば第 1 流体モジュール 250 の第 1 流路 251 と第 2 流体モジュール 260 の第 2 流路 261 とが連続している場合、最後尾の液体が第 1 流体モジュール 250 の第 1 流路 251 から排出されるときには、先頭の液体は第 2 流体モジュール 260 の第 2 流路 261 中を流れている状態になる場合がある。その場合、第 1 流体モジュール 250 の第 1 流路 251 から液体が全て排出されるまでは、第 2 流体モジュール 260 での流速を自由に制御できない。第 1 流体モジュール 250 と第 2 流体モジュール 260 との間でリザーバー 754 に一旦回収することで、第 2 流体モジュール 260 での流速を自由に設定できる。

【0315】

それぞれの流体モジュール 200 において、液体の流速は、流体モジュール 200 によって実施される処理の内容や、流路 201 の形状および寸法などによって異なる。複数の流体モジュール 200 の間にリザーバー 750 を配置する場合、リザーバー 750 は、液体の流速範囲が大きく異なる 2 つの流体モジュール 200 の間に配置するのが好ましい。たとえば図 39 に示したエマルジョン PCR アッセイでは、エマルジョン形成工程において、DNA と試薬の混合液と、分散媒体とによって液滴を形成する。そのため、エマルジョン形成に用いられる流体モジュール 200 B では、混合液および分散媒体の両方の流量が加算されることにより、流路中の流速が高くなる。

【0316】

一方、エマルジョンブレイク工程では、液滴を効率よく破壊するためには、液滴が分散したエマルジョンの流量を、エマルジョンブレイク用の試薬に対して流量を小さくすることが好ましい。つまり、エマルジョンのブレイクに用いられる流体モジュール 200 D では、エマルジョンの流速を相対的に低くすることが好ましい。流体モジュール 200 B で流速が高くなったエマルジョンが、エマルジョン PCR に用いられる流体モジュール 200 C を通過して、流体モジュール 200 D に流れ込むため、流体モジュール 200 B、200 C、200 D を直列で接続すると、流体モジュール 200 D でエマルジョンの流速を低くすることが困難になる場合がある。そこで、流体モジュール 200 B と流体モジュール 200 C との間、または、流体モジュール 200 C と流体モジュール 200 D との間にリザーバー 750 することが好ましい。これにより、流体モジュール 200 B での流速と、流体モジュール 200 D での流速とを独立して制御できるようになるため、それぞれの処理に適した流速で処理を実行することができる。

【0317】

図 59 では、入口側のリザーバー 751 に圧力を供給し、空気経路となるポート 770 に接続されたバルブ 522 を開放すると、リザーバー 751 内の液体が第 1 流体モジュール 250 へ供給される。リザーバー 751 に供給する圧力を制御することにより、第 1 流体モジュール 250 内での流速が制御される。出口側のリザーバー 753 と接続されるバルブ 522 を閉鎖しておくことにより、第 1 流体モジュール 250 を通過した液体がリザーバー 754 内に回収され、第 2 流体モジュール 260 側には送液されない。

【0318】

図 60 に示すように、入口側のリザーバー 751 に接続されるバルブ 522 を閉鎖し、出口側のリザーバー 753 と接続されるバルブ 522 を開放して、空気経路となるポート

10

20

30

40

50

770からリザーバー754に圧力を供給すると、リザーバー754内の液体が第2流体モジュール260へ供給される。リザーバー754に供給する圧力を制御することにより、第2流体モジュール260内での流速が制御される。第2流体モジュール260を通過した液体は、リザーバー753内に回収される。

【0319】

図54および図59では、リザーバー750を検体処理チップ100の表面上に設けた例を示したが、図61および図62は、リザーバー755を、検体処理チップ100の下面側の設置部510上に配置した例を示す。図61は、設置部510に検体処理チップ100を設置し、蓋621を閉じた状態を示し、図62は、設置部510、検体処理チップ100および蓋621を分離させて示している。

10

【0320】

リザーバー755は、上方に開口しており、検体処理チップ100の下面または固定器具450の下面と当接して開口が塞がれる。流体モジュール200に導入する液体を貯留するためのリザーバー755a内には、エア経路527と接続された接続管780aと、ポート110を介して流体モジュール200の流路201と接続された接続管780bとが配置される。送液部520によりエア経路527から圧力を供給することにより、リザーバー755a内の液体を接続管780bから流体モジュール200内に押し出すことができる。

【0321】

流体モジュール200から送り出される液体を貯留するためのリザーバー755b内には、ポート120を介して流体モジュール200の流路201と接続された接続管780cが配置される。送液部520からの圧力により、流体モジュール200を通過した液体が接続管780cを介してリザーバー755b内に流入する。リザーバー755b内の空気は、コネクタ400の空気経路782に排出される。

20

【0322】

図57と同様、バルブ522の開閉により、送液管526からの液体供給のオンオフや、圧力供給を行うエア経路527の選択ができる。また、バルブ522の開閉により、洗浄液などの排液経路781とリザーバー755bとのいずれかに液体を送り出すことができる。

【0323】

図61および図62の構成例では、リザーバー755が検体処理チップ100とは別個に設けられて設置部510に設置されるので、リザーバー755だけを単独で取り扱うことができる。ユーザは、流体モジュール200に導入する液体をリザーバー755aに注入して設置部510にセットし、空のリザーバー755bを設置部510にセットした後で、検体処理チップ100を設置部510にセットする。検体処理装置500による処理の終了後に、検体処理チップ100を設置部510から取り外せば、処理済みの試料を收容したリザーバー755bを単独で取り出して他の検出器や処理装置などにセットできる。

30

【0324】

なお、今回開示された実施形態は、すべての点で例示であって制限的なものではないと考えられるべきである。本発明の範囲は、上記した実施形態の説明ではなく特許請求の範囲によって示され、さらに特許請求の範囲と均等の意味および範囲内でのすべての変更（変形例）が含まれる。

40

【符号の説明】

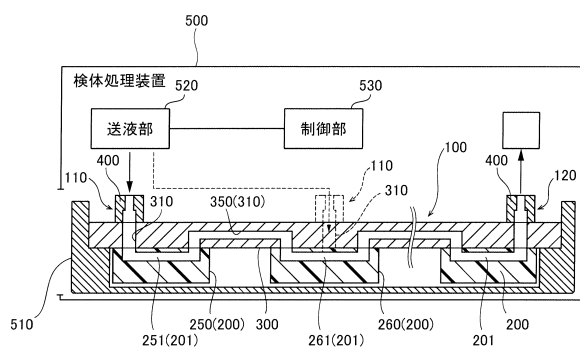
【0325】

100：検体処理チップ、110、120：ポート、200：流体モジュール、205：第1層、206：第2層、211：流路、213：接続部、214：流路、210：流体モジュール、220：流体モジュール、221：流路、223：接続部、224：流路、250：第1流体モジュール、251：第1流路、260：第2流体モジュール、261：第2流路、300：基板、301：第1面、302：第2面、310：基板流路、4

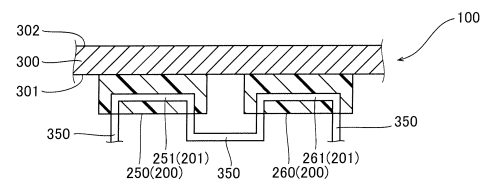
50

00：コネクタ、500：検体処理装置、501：検体処理装置本体、510：設置部、520：送液部、521：ポンプ、522：バルブ、523：液体リザーバー、525：流量センサ、530：制御部、532：入力部、533：読取部、621：蓋、624：駆動部、750：リザーバー、750a：流体モジュールに導入する液体を貯留するためのリザーバー、750b：流体モジュールから送り出される液体を貯留するためのリザーバー

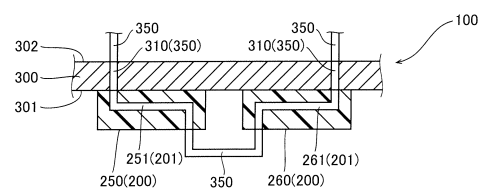
【図 1】



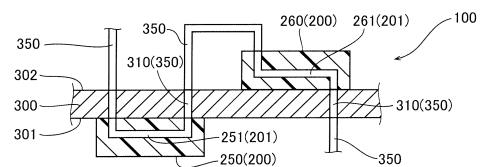
【図 2】



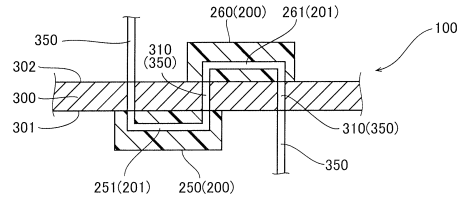
【図 3】



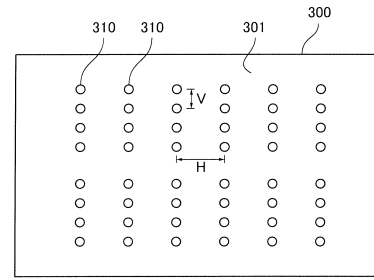
【図 4】



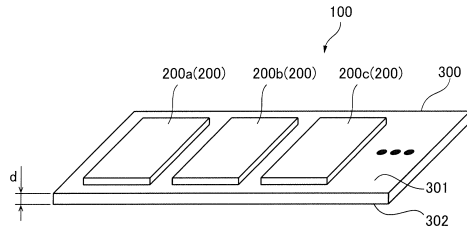
【図 5】



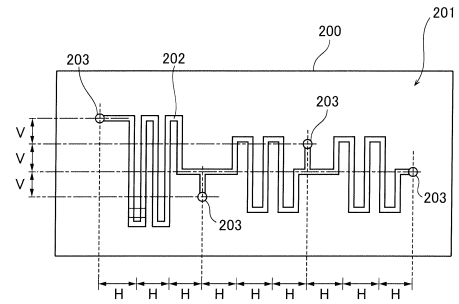
【図 7】



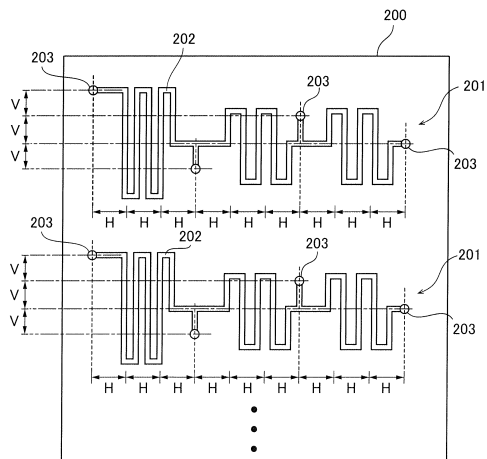
【図 6】



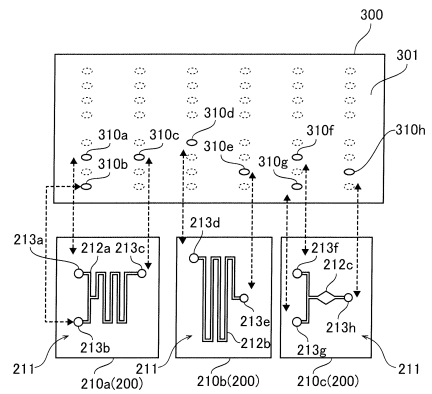
【図 8】



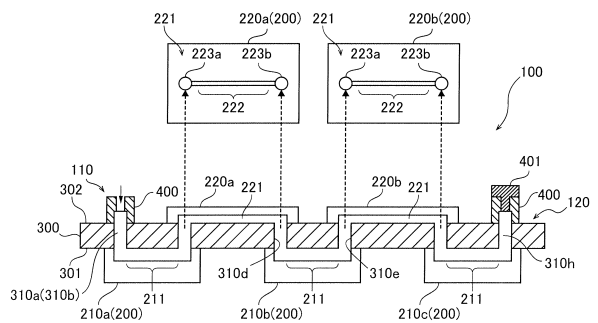
【図 9】



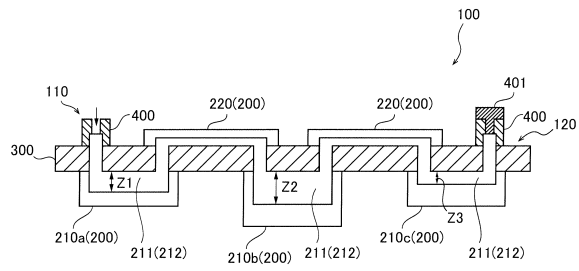
【図 10】



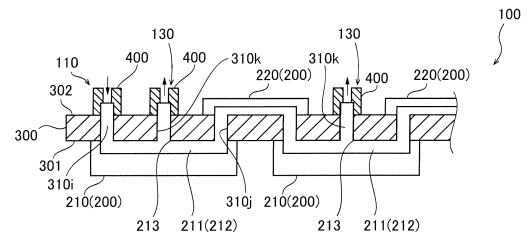
【図 11】



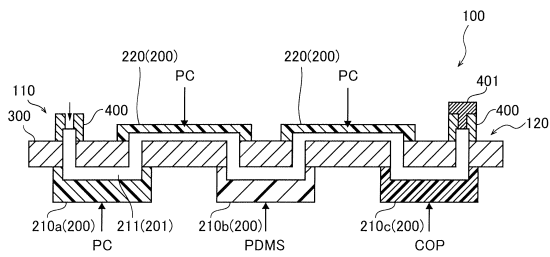
【図 1 2】



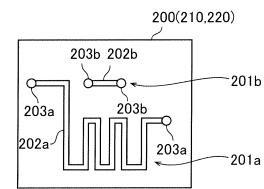
【図 1 4】



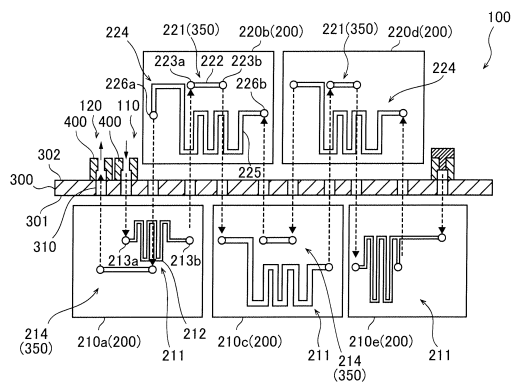
【図 1 3】



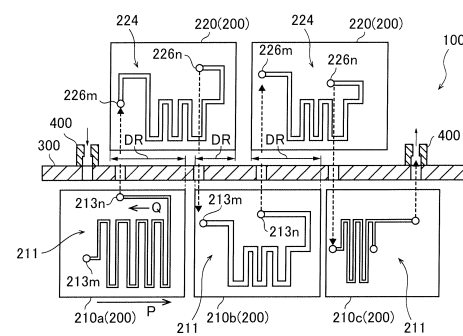
【図 1 5】



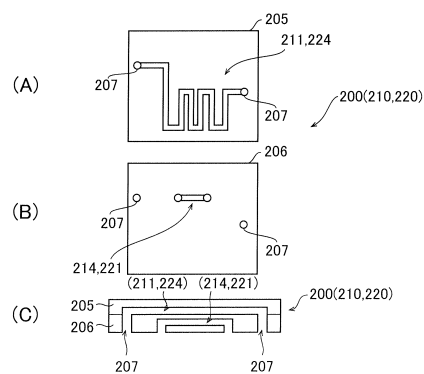
【図 1 6】



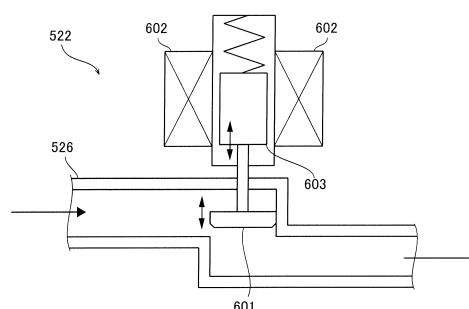
【図 1 8】



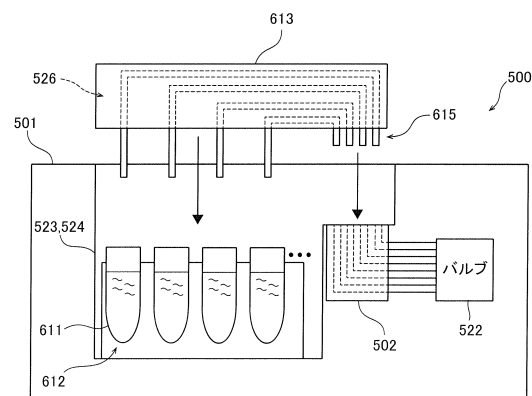
【図 1 7】



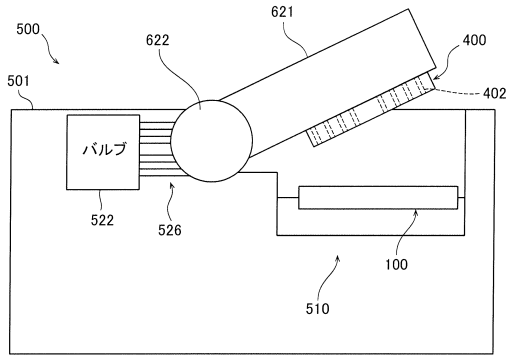
【図 20】



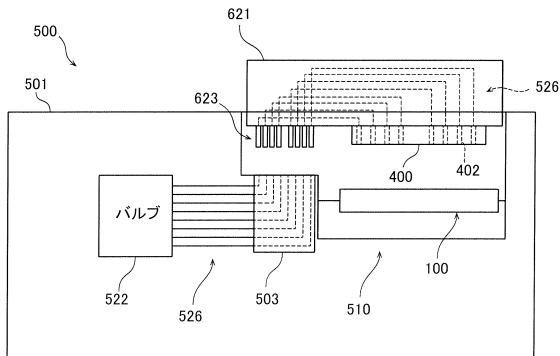
【図 2 3】



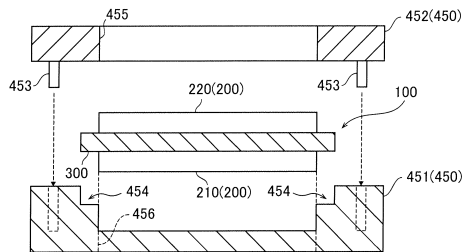
【図 2 4】



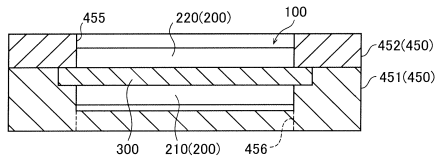
【図 2 5】



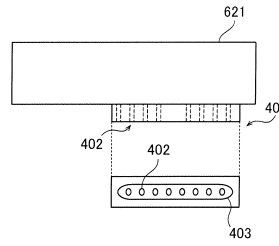
【図 2 9】



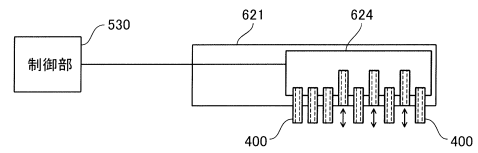
【図 3 0】



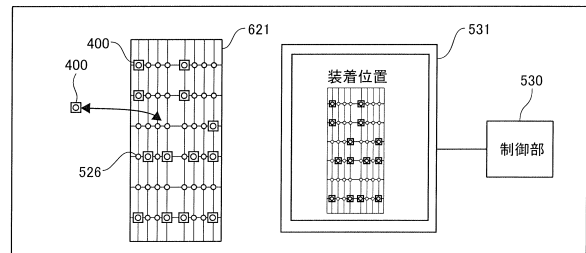
【図 2 6】



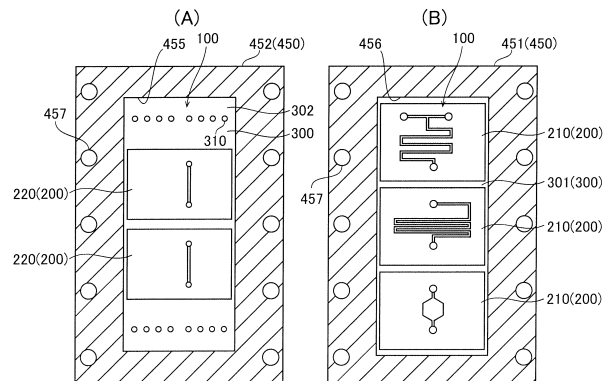
【図 2 7】



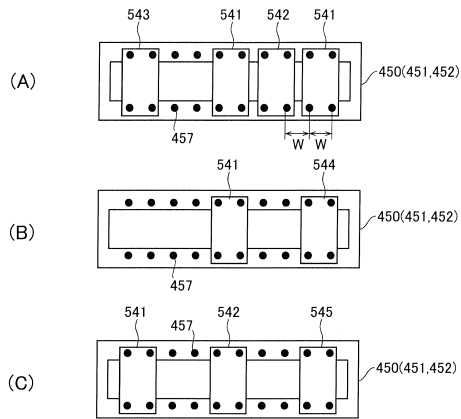
【図 2 8】



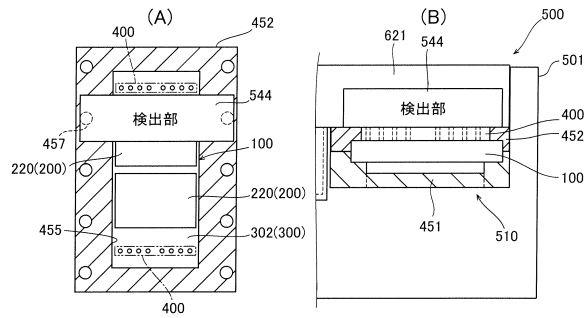
【図 3 1】



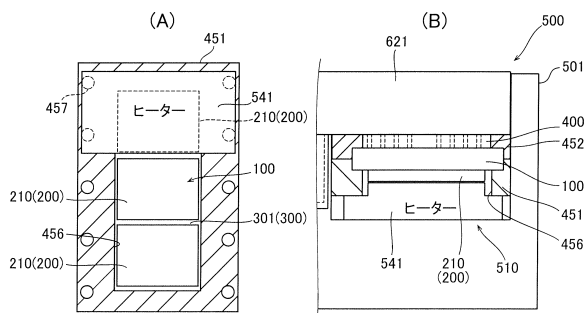
【図 3 2】



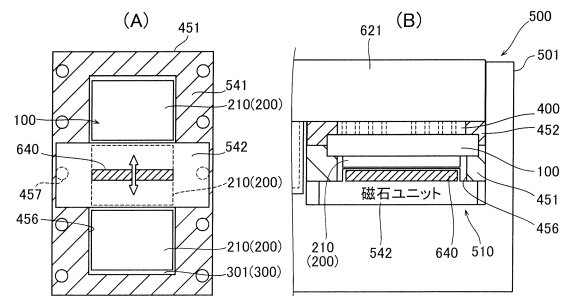
【図 3 4】



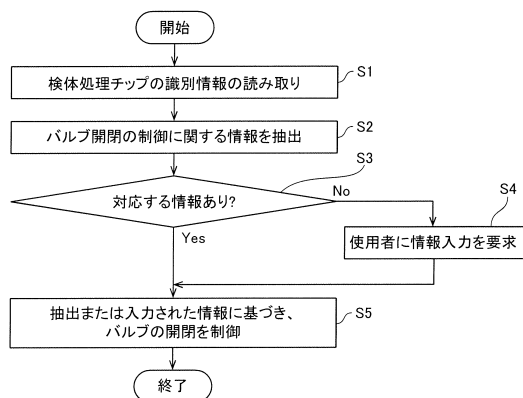
【図 3 3】



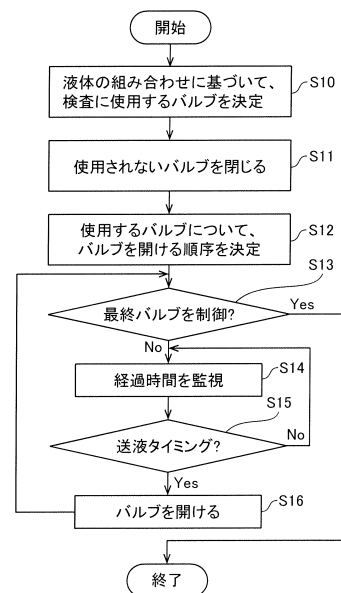
【図 3 5】



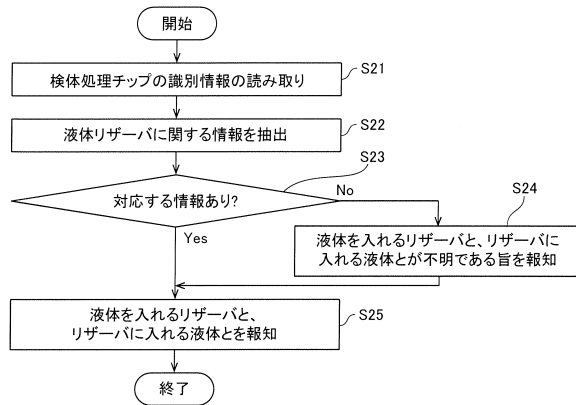
【図 3 6】



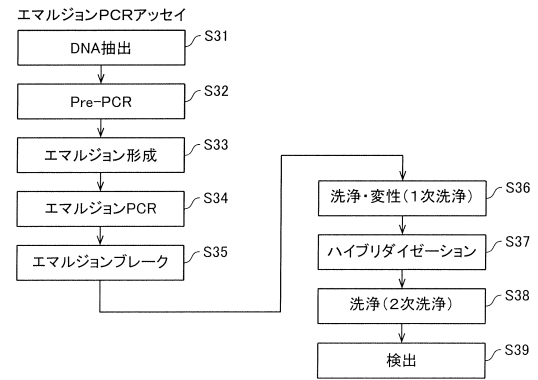
【図 3 7】



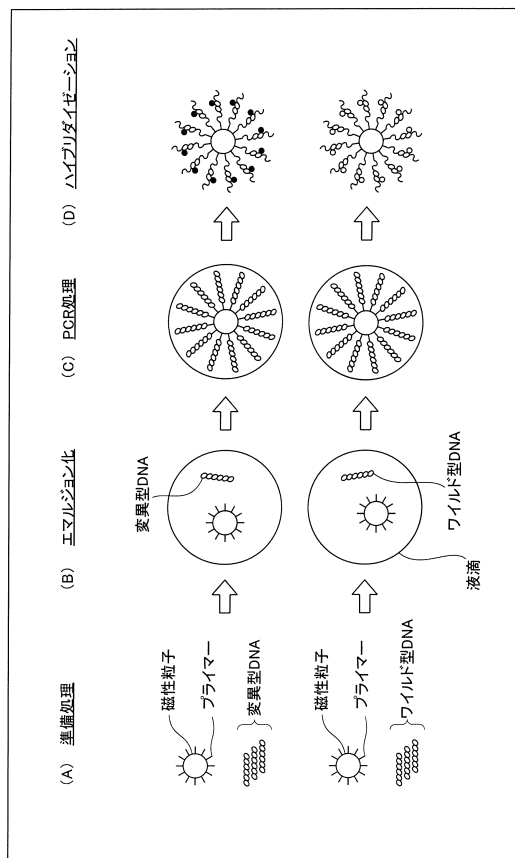
【図 38】



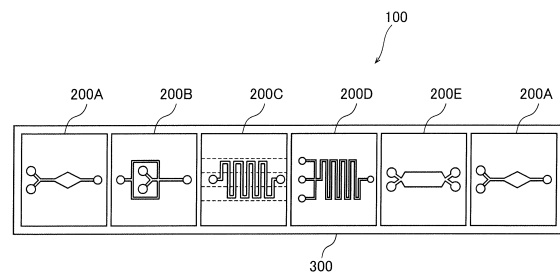
【図 39】



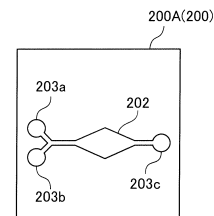
【図 40】



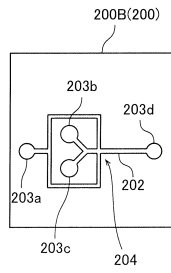
【図 41】



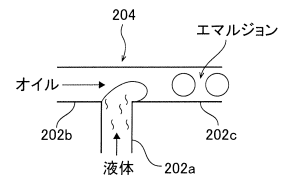
【図 42】



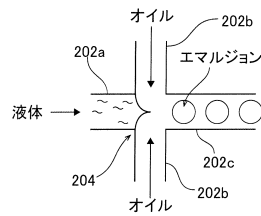
【図 4 3】



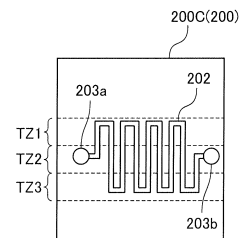
【図 4 5】



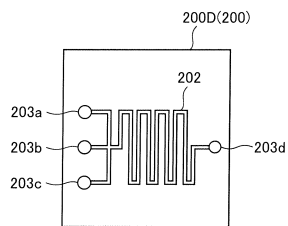
【図 4 4】



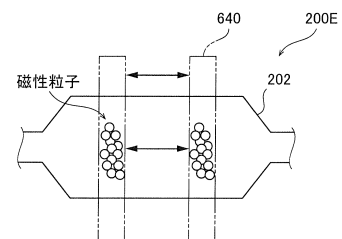
【図 4 6】



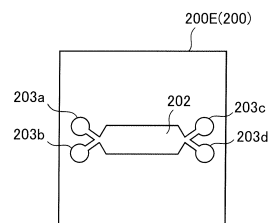
【図 4 7】



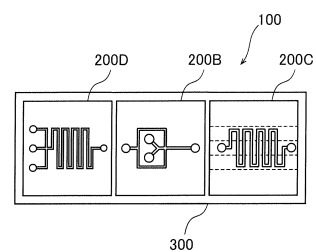
【図 4 9】



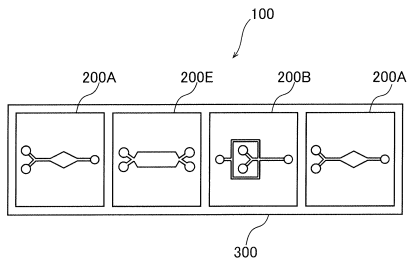
【図 4 8】



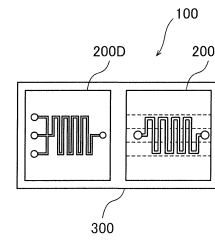
【図 5 0】



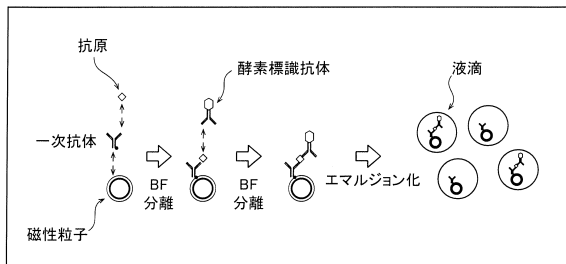
【図 5 1】



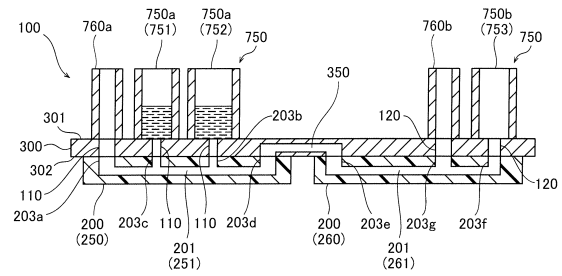
【図 5 3】



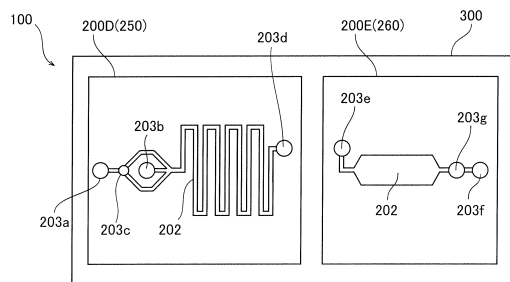
【図 5 2】



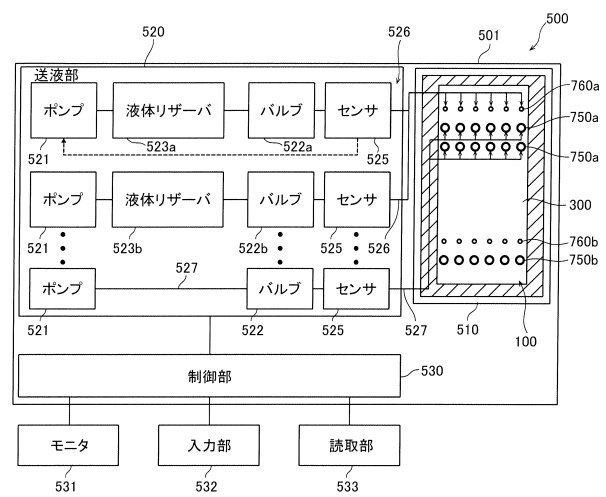
【図 5 4】



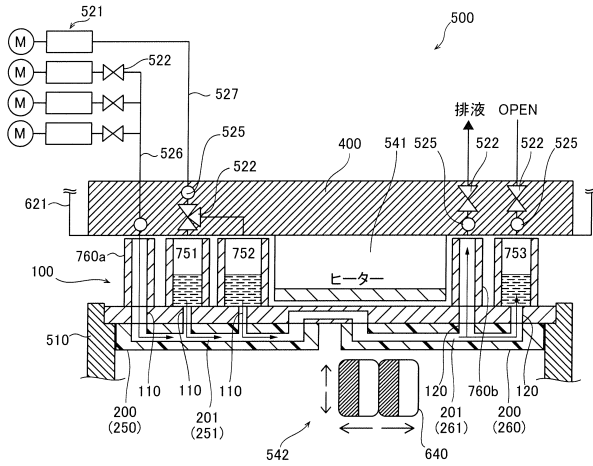
【図 5 5】



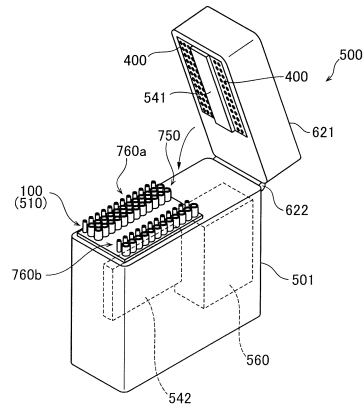
【図 5 6】



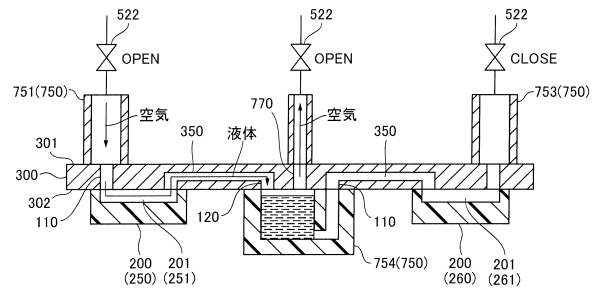
【図 57】



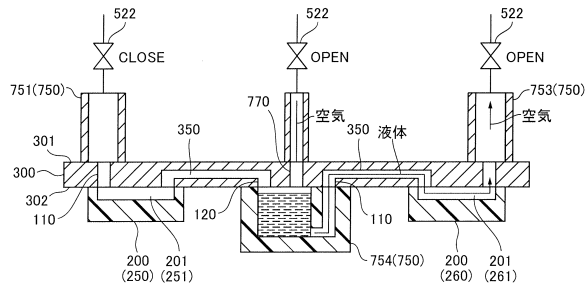
【図 58】



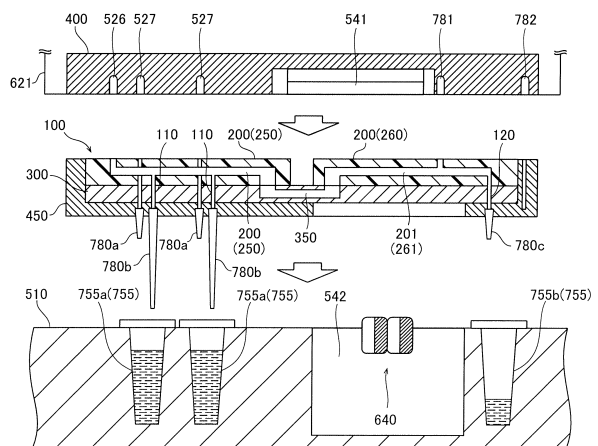
【図 59】



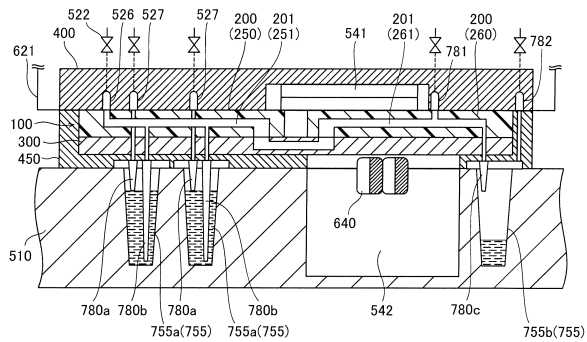
【図 60】



【図 62】



【図 61】



フロントページの続き

- (72)発明者 川本 泰子
兵庫県神戸市中央区小野柄通7丁目1番1号 日本生命三宮駅前ビル10階 テンプスタッフ株式会社内
- (72)発明者 山脇 幸也
日本国兵庫県神戸市中央区脇浜海岸通1丁目5番1号 シスメックス株式会社内
- (72)発明者 飛松 弘晃
日本国兵庫県神戸市中央区脇浜海岸通1丁目5番1号 シスメックス株式会社内

審査官 山口 剛

- (56)参考文献 特開2002-282682 (JP, A)
特表2009-536313 (JP, A)
国際公開第2012/011234 (WO, A1)
特開2009-282041 (JP, A)
特開2013-188677 (JP, A)
特開2003-177081 (JP, A)
特表2015-529829 (JP, A)
特表2013-542051 (JP, A)
特開2005-147940 (JP, A)
国際公開第2011/105507 (WO, A1)
特表2011-502605 (JP, A)
特表2006-527093 (JP, A)
特開平01-266376 (JP, A)
特開2013-253787 (JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
- | | | | |
|------|-------|---|-------|
| G01N | 35/00 | — | 35/10 |
| C12M | 1/00 | | |
| C12M | 1/34 | | |
| G01N | 37/00 | | |