(19)日本国特許庁(JP)　(12)公開特許公報(A)　(11)特許出願公開番号
特開2017-203776
(P2017-203776A)
(43)公開日　平成29年11月16日(2017.11.16)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
G01N 35/08	(2006.01)	G01N	35/08	A	2G058
G01N 37/00	(2006.01)	G01N	37/00	101	3C081
B81B 3/00	(2006.01)	B81B	3/00		4B029
C12N 15/09	(2006.01)	C12N	15/00	F	
C12M 1/00	(2006.01)	C12M	1/00	A	

審査請求 有　請求項の数 9　ＯＬ　（全 20 頁）

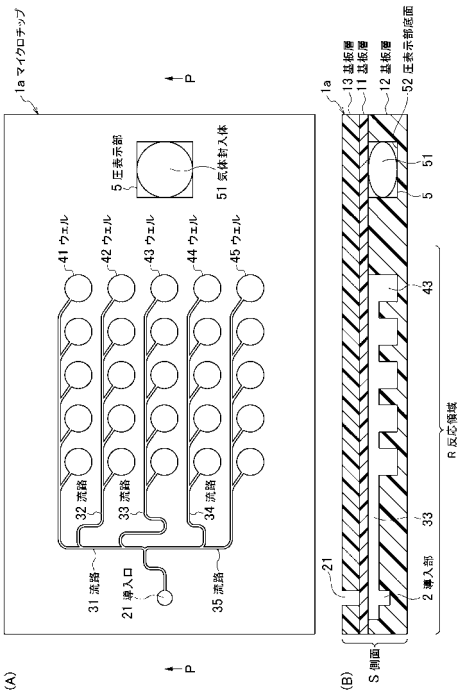
(21)出願番号　特願2017-121638 (P2017-121638)
(22)出願日　平成29年6月21日 (2017.6.21)
(62)分割の表示　特願2012-23207 (P2012-23207)の分割
原出願日　平成24年2月6日 (2012.2.6)

(71)出願人　000002185
ソニー株式会社
東京都港区港南１丁目７番１号
(74)代理人　100112874
弁理士　渡邊　薫
(72)発明者　松本　真寛
東京都港区港南１丁目７番１号　ソニー株式会社内
(72)発明者　大西　通博
東京都港区港南１丁目７番１号　ソニー株式会社内
(72)発明者　加藤　義明
東京都港区港南１丁目７番１号　ソニー株式会社内

最終頁に続く

(54)【発明の名称】マイクロチップ

(57)【要約】
【課題】内部の圧について、試料溶液を導入する前に確認することが可能なマイクロチップの提供。
【解決手段】内部が大気圧に対して負圧とされた領域と、該領域内の気圧の状態を提示する圧表示部と、が設けられたマイクロチップを提供する。このマイクロチップによって、マイクロチップ内の気圧の状態が、マイクロチップの外部から視認可能となり、試料溶液をマイクロチップ内に導入する前に、内部の気圧の状態を容易に確認できる。
【選択図】図１



【特許請求の範囲】
【請求項１】
内部が大気圧に対して負圧とされた領域と、該領域内の気圧の状態を提示する圧表示部と、が設けられたマイクロチップ。
【請求項２】
前記領域は、弾性変形による自己封止性を備える基板層を含んで形成されている、請求項１記載のマイクロチップ。
【請求項３】
前記圧表示部は、前記基板層を含んで形成されている、請求項２記載のマイクロチップ。
【請求項４】
前記圧表示部は、気体が封入され、外圧の変化により膨張又は収縮する弾性部材を備える、請求項３記載のマイクロチップ。
【請求項５】
前記圧表示部は、ガス及び／又は湿度の変化により色が変化する材料を有する、請求項３記載のマイクロチップ。
【請求項６】
前記圧表示部は、前記マイクロチップの外面に設けられている、請求項２記載のマイクロチップ。
【請求項７】
前記領域内に加えられた熱の履歴を提示する熱履歴表示部が設けられた、請求項３記載のマイクロチップ。

【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本技術は、マイクロチップに関する。より詳しくは、マイクロチップに配設された領域内に溶液を導入し、該溶液に含まれる物質あるいは該物質の反応生成物の分析を行うためのマイクロチップに関する。
【背景技術】
【０００２】
近年、半導体産業における微細加工技術を応用し、シリコーン製やガラス製の基板上に化学的分析又は生物学的分析を行うためのウェルや流路を設けたマイクロチップが開発されている。マイクロチップは、少量の試料で分析が可能で、ディスポーザブルユーズ（使い捨て）が可能であるため、貴重な微量試料や多数の検体を扱う生物学的分析に特に利用されている。
【０００３】
利用例の一つとして、マイクロチップに配設された複数の領域内に物質を導入し、該物質、あるいはその反応生成物を光学的に検出する光学検出装置がある。このような光学検出装置としては、マイクロチップの流路内で複数の物質を電気泳動により分離し、分離された各物質を光学的に検出する電気泳動装置や、マイクロチップのウェル内で複数の物質間の反応を進行させ、生成する物質を光学的に検出する反応装置（例えば、核酸増幅装置）などがある。
【０００４】
マイクロチップを用いた分析では、試料が微量であるがゆえに、ウェルや流路内への試料溶液の導入が難しく、ウェル等内部に存在する空気によって試料溶液の導入が阻害されたり、導入に時間がかかったりする場合があった。また、試料溶液の導入の際に、ウェル等の内部に気泡が生じ、各ウェル等に導入された試料溶液の量がばらつき、分析の精度が低下するという問題があった。また、試料の加熱を伴う分析では、ウェル等の内部に残存した気泡が膨張し、試料溶液を移動させたり、反応を阻害したりすることがあり、分析の

精度及び効率を低下させる要因となっていた。
【０００５】
マイクロチップにおける試料溶液の導入を容易にするために、特許文献１には、「溶液が導入される領域が、内部を大気圧に対して負圧とされて配設されたマイクロチップ」が開示されている。このマイクロチップでは、内部が負圧とされた領域内にニードルを用いて試料溶液を注入することで、陰圧によって試料溶液を領域内に吸引し、短時間で容易に導入することができる。
【先行技術文献】
【特許文献】
【０００６】
【特許文献１】特開２０１１－１６３９８４号公報
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【０００７】
上記のマイクロチップでは、大気中に長期間保管されることによって、内部に空気が浸透し、内部と外部との間の圧力の差が減じ、試料溶液の導入に十分な吸引力が失われるおそれがある。そこで本技術は、内部の圧について試料溶液導入前に確認可能なマイクロチップを提供することを主な目的とする。
【課題を解決するための手段】
【０００８】
上記課題解決のため、本技術は、
内部が大気圧に対して負圧とされた領域と、該領域内の気圧の状態を提示する圧表示部と、が設けられたマイクロチップを提供する。
前記領域は、弾性変形による自己封止性を備える基板層を含んで形成されていることが好ましい。
前記圧表示部はまた、前記基板層を含んで形成されていても良い。
前記圧表示部は、気体が封入され、外圧の変化により膨張又は収縮する弾性部材を備えていることができる。
前記圧表示部はまた、ガス及び／又は湿度の変化により色が変化する材料を有することができる。
前記圧表示部は、前記マイクロチップの外面に設けられていても良い。
また、前記領域内に加えられた熱の履歴を提示する熱履歴表示部が設けられていても良い。
【発明の効果】
【０００９】
本技術により、内部の圧の状態を視認可能とする表示部を備えたマイクロチップが提供される。
【図面の簡単な説明】
【００１０】
【図１】本技術の第一実施形態に係るマイクロチップ１ａの構成を説明するための模式図である。
【図２】マイクロチップ１ａにおける試料溶液の導入方法を説明するための模式図である。
【図３】マイクロチップ１ａの圧表示部５における圧の状態の表示方法を説明するための図である。
【図４】本技術の第二実施形態に係るマイクロチップ１ｂの構成を説明するための断面模式図である。
【図５】本技術の第三実施形態に係るマイクロチップ１ｃの構成を説明するための断面模式図である。
【図６】本技術の第四実施形態に係るマイクロチップ１ｄの構成を説明するための断面模

式図である。
【図７】マイクロチップ１ｄの変形実施形態の構成を説明するための断面模式図である。
【図８】マイクロチップ１ｄの熱履歴表示部６における熱履歴の表示方法を説明するための模式図である。
【図９】マイクロチップ１ｄの熱履歴表示部６における、リアルタイムに熱履歴の表示方法を説明するための模式図である。
【発明を実施するための形態】
【００１１】
以下、本技術を実施するための好適な形態について説明する。なお、以下に説明する実施形態は、本技術の代表的な実施形態を示したものであり、これにより本技術の範囲が狭く解釈されることはない。説明は以下の順序で行う。

１．第一実施形態に係るマイクロチップ
（１）マイクロチップ１ａの構成
（２）マイクロチップ１ａへの試料溶液の導入方法
（３）マイクロチップ１ａの圧表示部５における表示方法
２．第二実施形態に係るマイクロチップ
（１）マイクロチップ１ｂの構成
（２）マイクロチップ１ｂの圧表示部５における表示方法
３．第三実施形態に係るマイクロチップ
４．第四実施形態に係るマイクロチップ
（１）マイクロチップ１ｄの構成
（２）マイクロチップ１ｅの構成
（３）熱履歴表示部６における表示方法

【００１２】
１．第一実施形態に係るマイクロチップ
（１）マイクロチップ１ａの構成
図１は、本技術の第一実施形態に係るマイクロチップ１ａの構成を説明する模式図である。図１（Ａ）は、上面模式図であり、（Ｂ）は、（Ａ）のＰ－Ｐ断面に対応する断面模式図である。
【００１３】
図１（Ａ）に示すように、マイクロチップ１ａには、試料溶液に含まれる物質、又は該物質の反応生成物の分析場となるウェル４１，４２，４３，４４，４５が配設されている。各ウェルは、流路３１，３２，３３，３４，又は３５を介して導入部２に連通されている。また、マイクロチップ１ａには、気体封入体５１が収容された圧表示部５が設けられている。なお、以下、マイクロチップ１ａの説明においては、流路３１により試料溶液が供給される５つのウェルを全てウェル４１とし、同様に流路３２，３３，３４，３５により試料溶液の供給を受ける各々の５つのウェルを、ウェル４２，４３，４４，４５とする。
【００１４】
本実施形態のマイクロチップ１ａに導入する試料溶液とは、分析対象物、又は他の物質と反応して分析対象物を生成する物質を含む溶液を指す。分析対象物としては、ＤＮＡやＲＮＡ等の核酸、ペプチド、抗体等を含めたタンパク質など、を挙げることができる。また血液等、前記の分析対象物を含んだ生体試料自体、又はその希釈溶液を、マイクロチップ１ａに導入する試料溶液としても良い。また、マイクロチップ１ａを用いる分析手法としては、例えば、温度サイクルを実施する従来のＰＣＲ（Polymerase Chain Reaction）法や温度サイクルを伴わない各種等温増幅法等の、核酸増幅反応を利用した分析手法が含まれる。
【００１５】

マイクロチップ１ａは、３つの基板層１１，１２，１３から構成される（図１（Ｂ）参照）。基板層１２には、図１（Ｂ）の断面模式図に例示されるように、前述の導入部２、流路３１，３２，３３，３４，３５、ウェル４１，４２，４３，４４，４５が設けられている。これらの試料溶液が通流される領域を「反応領域Ｒ」とする。

【００１６】

基板層１２にはまた、圧表示部５が設けらている。本技術に係るマイクロチップにおいて、圧表示部５とは、反応領域Ｒの気圧の変化を反映して変化する検出部材等と、該検出部材等を収容する容器、又は内包する材料とを合わせたものを指す。圧表示部５の構成については、（２）において詳述する。本実施形態に係るマイクロチップ１ａにおいては、検出部材としては、気体封入体５１が用いられ、基板層１２の一部が、気体封入体５１を収容する容器として構成されている。マイクロチップ１ａにおいて、反応領域Ｒと圧表示部５とは連通されておらず、各々、マイクロチップ１ａ内で独立して設けられている。

【００１７】

基板層１３には、試料溶液をマイクロチップ１ａ内へ導入するために、導入口２１が設けられている。一方、基板層１１の導入口２１と対向する面には、開口部分が設けられていない。このため、マイクロチップ１ａの反応領域Ｒと外部とは、連通されていない。

【００１８】

基板層１１，１２，１３の材質は、ガラスや各種プラスチック類とできる。好ましくは、基板層１１を弾性を有する材料とし、基板層１２，１３をガス不透過性を備える材料とする。基板層１１をポリジメチルシロキサン（ＰＤＭＳ）等の弾性を有する材料とすることで、後述する試料溶液の導入方法によって、試料溶液を容易に導入部２へ導入できる。一方、基板層１２，１３をポリカーボネート（ＰＣ）などのガス不透過性を備える材料とすることで、ウェル４１，４２，４３，４４，４５内に導入された試料溶液が加熱によって気化し、基板層１１を透過して消失（液抜け）するのを防止できる。なお、本技術に係るマイクロチップ１ａの各ウェルに保持された物質を、光学的に分析する場合においては、各基板層の材質は、光透過性を有し自家蛍光が少なく波長分散が小さいことで光学誤差の少ない材料を選択することが好ましい。

【００１９】

弾性を有する基板層の材料としては、ポリジメチルシロキサン（ＰＤＭＳ）等のシリコーン系エラストマーの他、アクリル系エラストマー、ウレタン系エラストマー、フッ素系エラストマー、スチレン系エラストマー、エポキシ系エラストマー、天然ゴムなどが挙げられる。

【００２０】

ガス不透過性を備える基板層の材料は、ガラス、プラスチック類、金属類及びセラミック類などが採用できる。プラスチック類としては、ＰＭＭＡ（ポリメチルメタアクリレート：アクリル樹脂）、ＰＣ（ポリカーボネート）、ＰＳ（ポリスチレン）、ＰＰ（ポリプロピレン）、ＰＥ（ポリエチレン）、ＰＥＴ（ポリエチレンテレフタレート）、ジエチレングリコールビスアリルカーボネート、ＳＡＮ樹脂（スチレン－アクリロニトリル共重合体）、ＭＳ樹脂（ＭＭＡ－スチレン共重合体）、ＴＰＸ（ポリ（４－メチルペンテン－１））、ポリオレフィン、ＳｉＭＡ（シロキサニルメタクリレートモノマー）－ＭＭＡ共重合体、ＳｉＭＡ－フッ素含有モノマー共重合体、シリコーンマクロマー（Ａ）－ＨＦＢｕＭＡ（ヘプタフルオロブチルメタクリレート）－ＭＭＡ３元共重合体、ジ置換ポリアセチレン系ポリマー等が挙げられる。金属類としては、アルミニウム、銅、ステンレス（ＳＵＳ）、ケイ素、チタン、タングステン等が挙げられる。セラミック類としては、アルミナ（Al_2O_3）、窒化アルミ（ＡｌＮ）、炭化ケイ素（ＳｉＣ）、酸化チタン（TiO_2）、酸化ジルコニア（ZrO_2）、石英等が挙げられる。

【００２１】

基板層１２への導入部２、流路３１，３２，３３，３４，３５、及びウェル４１，４２，４３，４４，４５の成形は、公知の手法によって行うことができる。例えば、ガラス製基板層のウェットエッチング又はドライエッチングによって、あるいは、プラスチック製

基板層のナノインプリント、射出成型、又は切削加工である。また、導入部２等は基板層１１に成形されても良い。

【００２２】

基板層１１，１２，１３の貼り合わせは、例えば、熱融着、接着剤、陽極接合、粘着シートを用いた接合、プラズマ活性化結合、超音波接合等の公知の手法により行うことができる。また、基板層１１，１２，１３の貼り合わせを、大気圧に対して負圧下で行うことにより、反応領域Ｒを大気圧に対して負圧（例えば１／１００気圧）とすることができる。基板層１１に、ＰＤＭＳ等の弾性に加えてガス透過性を有する材料を用いた場合には、基板層１１，１２を貼り合わせた後、負圧（真空）下に静置すれば、反応領域Ｒの空気が基板層１１を透過して排出されるため、反応領域Ｒを大気圧に対して負圧（真空）にできる。また、マイクロチップ１ａにおいては、気体封入体５１を収容する圧表示部５内も、反応領域Ｒと同様に大気圧に対して負圧にできる。

【００２３】

（２）マイクロチップ１ａへの試料溶液の導入方法

マイクロチップ１ａにおいて、弾性を有する材料からなる基板層１１を用いた場合、試料溶液を、先端に針などが装着できるシリンジ等を用いて、マイクロチップ１ａ内に導入することが可能である。図２（Ａ）及び（Ｂ）は、図１（Ｂ）に示す導入部２付近を拡大して、マイクロチップ１ａへの試料溶液の導入方法を示した図である。

【００２４】

試料溶液の導入には、先ず、試料溶液が収容されたシリンジに装着された針Ｎの先端を、導入口２１を看過して、基板層１１に穿通させる（図２（Ａ）参照）。針Ｎの一部が導入部２に到達すると、マイクロチップ１ａの内部と外部（シリンジ内部）との間の圧力差によって、シリンジ内の試料溶液は針Ｎの管空を通って、導入部２へ吸引される。導入部２に導入された試料溶液は、流路３３を通流し、分析場であるウェル４３へ達する（ウェル４３は、不図示）。このように、反応領域Ｒが大気圧に対し負圧とされ、穿刺可能な材料の基板層で封止されることによって、試料溶液を容易にマイクロチップ１ａ内に導入することが可能となる。

【００２５】

試料溶液の導入後、針Ｎをマイクロチップ１ａから引き抜く（図２（Ｂ）矢印Ｙ参照）。この時、基板層１１が弾性変形による自己封止性を備える材料で構成されていると、針Ｎの穿通によって基板層１１に設けられた貫通孔Ｐは弾性変形によって自然に封止されるようにできる。本技術においては、基板層１１の弾性変形による貫通孔Ｐの自然封止を、基板層の「自己封止性」と定義する。貫通孔Ｐが封止されることによって、マイクロチップ１ａの反応領域Ｒへの空気の混入が防止される。

【００２６】

（３）マイクロチップ１ａの圧表示部５における表示方法

上述したように、マイクロチップ１ａは、基板層１１，１２，１３を負圧下で貼り合わせるなどして、内部を大気圧に対して負圧とすることができる。しかし、試料溶液を穿刺によって導入するなどの理由で、ガス不透過性の材料からなる基板層１２，１３でマイクロチップ１ａの外面全体を覆うことは難しく、導入口２１や、側面Ｓにおいては、基板層１１が外部に露出している（図１（Ｂ）参照）。このため、作製後のマイクロチップ１ａを大気圧下に保管した場合、基板層１１を介して空気がマイクロチップ１ａの反応領域Ｒに浸透し、経時的にマイクロチップ１ａ内の気圧が上昇して、試料溶液の導入に十分な吸引力が得られないおそれがある。そこで、このような反応領域Ｒの気圧の変化を反映して、気圧の状態を提示する圧表示部５が、マイクロチップ１ａに設けられている。図３（Ａ）及び（Ｂ）を参照しながら、圧表示部５について詳しく説明する。

【００２７】

図３（Ａ）及び（Ｂ）は、マイクロチップ１ａの上面模式図である。（Ａ）は、マイクロチップ１ａ内の反応領域Ｒが大気圧に対し負圧とされている時の圧表示部５の状態を示す。圧表示部５内には、反応領域Ｒの気圧の変化を反映して変化する検出部材として、気

体封入体５１が収容されている。気体封入体５１とは、空気、或いは窒素等の気体が、天然ゴム、或いは合成ゴム等の弾性を有する部材に封入されているものである。また、気体封入体５１の一部は、圧表示部底面５２（図１（Ｂ）参照））に固定されていても良い。気体封入体５１には、反応領域Ｒが大気圧に対して負圧の状態において、圧表示部底面５２を覆うだけの体積となるよう、気体が封入されている。

【００２８】

図３（Ｂ）は、マイクロチップ１ａの反応領域Ｒに空気が浸透し、反応領域Ｒの気圧が大気圧に近づいた状態を示す。反応領域Ｒへの空気の浸透は、基板層１１を介して起きるため、図１（Ｂ）に示すように、一部が基板層１１によって封止されるように構成されている圧表示部５においても、反応領域Ｒと同じように空気が浸透する。圧表示部５へ空気が浸透すると、気体封入体５１の周囲では気圧が上昇する。そのため反応領域Ｒ及び圧表示部５が大気圧に対して負圧の状態では、圧表示部底面５２を覆っていた気体封入体５１が、周囲との圧力差に応じ、内部に封入された気体の体積が減少して、収縮する（図３（Ｂ）参照）。この気体封入体５１の収縮は、圧表示部５の気圧の変化を反映したものである。反応領域Ｒと圧表示部５は、共に、空気が透過可能な基板層１１を少なくとも一部に含んで構成されている。このため、気体封入体５１の体積の減少は、圧表示部５と同じように基板層１１を経て浸透した空気による反応領域Ｒの気圧の変化をも反映している。

【００２９】

マイクロチップ１ａを構成する基板層１１，１２，１３が光透過性を有する材料からなる場合、マイクロチップ１ａの外部から圧表示部５に収容された気体封入体５１や圧表示部底面５２を視認することが可能である。例えば、図３（Ｂ）に示すように、圧表示部底面５２に、基準線５３を描いておく。基準線５３は、図３（Ａ）に示すように、反応領域Ｒが大気圧に対して負圧であり、マイクロチップ１ａの外部に対し試料溶液の導入に十分な圧力差がある状態においては、気体封入体５１に覆われていて視認されない。一方、図３（Ｂ）に示すように、反応領域Ｒの気圧が試料溶液の導入に不適切な状態まで上昇して気体封入体５１が収縮すると、基準線５３が現れる。このようにして、マイクロチップ１ａにおいて圧表示部５では、反応領域Ｒの気圧の変化が反映され、反応領域Ｒの気圧の状態が提示される。圧表示部５によって表示される気圧の状態とは、すなわち、マイクロチップ１ａの反応領域Ｒの負圧の維持度である。

【００３０】

基準線５３を圧表示部底面５２に設ける方法の他に、例えば、気体封入体５１に着色を施し、気体封入体５１自体の体積を視認して、反応領域Ｒにおける気圧の目安としても良い。また、圧表示部底面５２に「使用不可」等の文字を印字し、基準線５３の代わりに用いても良い。圧表示部底面５２に描かれる基準線５３や文字の大きさや印字する位置、又は気体封入体５１の体積の目安は、予め反応領域Ｒの気圧と気体封入体５１の体積との相関を算出して、決めれば良い。

【００３１】

マイクロチップ１ａにおける圧表示部５の設置位置は、図１（Ａ）及び（Ｂ）に示される位置には限定されない。圧表示部５は、マイクロチップ１ａ内に設けられ、少なくとも一の面が、基板層１１のような弾性を有する材料からなる基板層によって構成されていれば良い。反応領域Ｒへの空気の透過経路である基板層１１を圧表示部５にも設けることによって、圧表示部５へ浸透する空気の量が、反応領域Ｒに浸透する空気の量と近似する。このため、圧表示部５における気体封入体５１の体積変化は、反応領域Ｒの気圧を反映したものとなる。

【００３２】

なお、マイクロチップ１ａに設けらた圧表示部５は、反応領域Ｒに空気が浸透して外部との圧力差が減じたマイクロチップ１ａを負圧下に保管し、再度、試料溶液の導入が可能な状態まで脱気させる場合にも、反応領域Ｒの気圧を判断する目安として使用することができる。

【００３３】

本実施形態に係るマイクロチップ１ａにおいては、反応領域Ｒと同様に、弾性を有する基板層で少なくとも一の面が構成された圧表示部５が設けられることにより、反応領域Ｒに空気が浸透して生じた圧の変化と近似の変化が、圧表示部５においても生じる。このため、圧表示部５は、反応領域Ｒの気圧の状態を反映し、圧表示部５によって領域Ｒの気圧の状態が視認可能となる。マイクロチップ１ａにおいては、圧表示部５によって容易に反応領域Ｒの気圧を知ることができ、マイクロチップ１ａが分析に適当であるか判断できる。試料溶液の導入前にマイクロチップ１ａの状態を確認できることによって、貴重な試料を誤って消費することが防止される。

【００３４】

２．第二実施形態に係るマイクロチップ

（１）マイクロチップ１ｂの構成

図４は、本技術の第二実施形態に係るマイクロチップ１ｂの構成を説明する断面模式図である。マイクロチップ１ｂは、圧表示部５の設置位置及び圧表示部５に収容される検出部材以外の構成については、第一実施形態と同一である。第一実施形態と同一の構成については、同一の符号を付し、説明については省略する。また、マイクロチップ１ｂを構成する基板層１１，１２，１３の材料は、マイクロチップ１ａにおいて同一の符号を付した基板層と同じである。

【００３５】

マイクロチップ１ｂにおける圧表示部５は、基板層１３に設けられており、マイクロチップ１ｂの外面を構成している。圧表示部５には、第一実施形態で説明した気体封入体５１の代わりに、検出材料５４が収容されている。検出材料５４は、酸素等のガスや湿度に反応して色が変化する材料である。例えば、検出材料５４としては、酸化して色を変えるロイコ染料や吸湿して変色するシリカゲル等が用いられ得る。また、これらの検出材料５４は、合成樹脂等に練り込まれてマイクロチップ１ｂ外面に固着されていても良く、フィルム等に塗布され、マイクロチップ１ｂ外面に接着されていても良い。又は、空気及び光を透過する合成樹脂製等の容器に検出材料５４が内包され、その容器がマイクロチップ１ｂ外面に固着されても良い。

【００３６】

（２）マイクロチップ１ｂの圧表示部５における表示方法

マイクロチップ１ｂは、大気圧に対して負圧下で基板層１１，１２，１３を貼り合わせるなどして、反応領域Ｒが大気圧に対して負圧とされている。この状態にあるマイクロチップ１ｂは、金属等の材料からなる保存容器に保持することで、反応領域Ｒの気密性を保持し易くすることができる。しかし、保存容器を大気下に置けば、保存容器への空気の浸透は徐々に進むため、やがてマイクロチップ１ｂの内部へも空気が浸透する。そこで、マイクロチップ１ｂには、保存容器内へ浸透する空気、又は湿気を感知する圧表示部５が設けられている。圧表示部５における、検出材料５４を用いたマイクロチップ１ｂの反応領域Ｒの気圧の変化を反映して気圧の状態を提示する表示方法について、酸化還元色素を検出材料５４として使用する場合を例に説明する。

【００３７】

酸化還元色素には、酸化反応を受けて色を変える色素が含まれている。このため、空気が保存容器内に浸透し圧表示部５に達すると、検出材料５４に含まれる酸化還元色素が変色する。一方、酸化還元色素には、還元剤が含まれているため、脱気状態の下では、色素の酸化反応が停止して、内在する還元剤の働きによって色素は還元された色を示す。検出材料５４は圧表示部５に収容され、検出材料５４の色の変化がマイクロチップ１ｂの外部から視認可能であるため、マイクロチップ１ｂを保存容器から取り出した時点で、圧表示部５における色の変化を見て、マイクロチップ内の気圧の変化を判断することが可能となる。

【００３８】

マイクロチップ１ｂの圧表示部５は、第一実施形態に設けられた圧表示部５と異なり、マイクロチップ１ｂの外部の空気に反応して変化する。しかし、マイクロチップ１ｂは保

存容器に保管されいるため、マイクロチップ１ｂの内部に浸透する空気とは、先ず、保存容器内に浸透した空気であり、保存容器内における空気の検出は、マイクロチップ１ｂの反応領域Ｒ内への空気の浸透を反映するものである。検出材料５４における色の変化とマイクロチップ１ｂの反応領域Ｒの気圧との相関を予め算出しておくことによって、マイクロチップ１ｂにおける圧表示部５は、反応領域Ｒの気圧の変化を反映して、反応領域Ｒの気圧の状態を提示することが可能となる。なお、圧表示部５に酸化還元色素を用いて「使用不可」等の文字を印字するなどして、色の変化の代わりに文字の出現等によって、反応領域Ｒの負圧の維持度を圧表示部５に提示しても良い。

【００３９】

上述した圧表示部５の、マイクロチップ１ｂにおける設置位置は、図４に示す位置には限定されないが、基板層１２，１３のようなマイクロチップの外面を構成する基板層において、マイクロチップ１ｂの外部に露出する状態となるように設けることが好ましい。このような位置に圧表示部５を設けることによって、圧表示部５は、マイクロチップ１ｂが収容されている保存容器内への空気の浸透を検知することが可能となる。

【００４０】

本実施例に係るマイクロチップ１ｂでは、保存容器に保管された後、保存容器から取り出された時点で、圧表示部５によって、試料溶液を導入可能な程度に反応領域Ｒが大気圧に対し負圧であるか、判断することができる。このため、マイクロチップ１ｂ内の負圧の維持度が試料溶液導入前に確認でき、貴重な試料を誤って消費することが防止される。

【００４１】

３．第三実施形態に係るマイクロチップ

図５は、本技術の第三実施形態に係るマイクロチップ１ｃの構成を説明する断面模式図である。マイクロチップ１ｃは、圧表示部５の設置位置以外の構成については、第一実施形態及び第二実施形態と同一である。第一実施形態及び第二実施形態と同一の構成については、同一の符号を付し説明については、省略する。また、マイクロチップ１ｃを構成する基板層１１，１２，１３の材料は、マイクロチップ１ａにおいて同一の符号を付した基板層と同じである。

【００４２】

図５に示すように、マイクロチップ１ｃにおいて圧表示部５は２カ所に設けられている。一の圧表示部５は、弾性を有する基板層１１とマイクロチップ１ｃの外面を構成する基板層１２との間に位置している。すなわち、第一実施形態において説明した圧表示部５と同じ位置に設けられている。マイクロチップ１ｃの内部に設けられた圧表示部５には、検出材料５４が収容されており、第二実施形態において説明した圧表示部５の検出材料５４と同じく、空気に反応して色を変化させる。

【００４３】

一方、もう一の圧表示部５は、基板層１３に設けられ、マイクロチップ１ｃの外面を構成している。すなわち、第二実施形態において説明した圧表示部５と同じ位置に設けられている。圧表示部５には、気体封入体５１が収容されており、第一実施形態において説明した圧表示部５と同様に、気体封入体５１の体積は、周囲の圧の変化に応じて変化する。

【００４４】

２カ所の圧表示部５に収容され圧の変化や空気を感知する部材又は材料は、図５に示す組み合わせに限定されず、全て気体封入体５１であっても、全て検出材料５４であっても良い。また、マイクロチップ１ｃの外部に設ける圧表示部５に検出材料５４を収容して、内部に設ける圧表示部５に気体封入体５１を収容しても良い。

【００４５】

２つの圧表示部５の設置位置は、マイクロチップ１ｃにおいて図５に示す位置に限定されないが、好ましくは、各々、第一実施形態と第二実施形態で説明した、マイクロチップ１ｃの内部及び外部における圧表示部５の設置位置である。また、本実施形態におけるマイクロチップ１ｃにおいて、設置する圧表示部５の数は限定されない。

【００４６】

本実施形態に係るマイクロチップ１ｃにおいては、内部と外部の異なる二カ所に圧表示部５が設けられることによって、マイクロチップ１ｃを大気下で保管した場合であっても、保存容器内に保管した場合であっても、圧表示部５によって、試料溶液の導入前に、反応領域Ｒの気圧が試料溶液の導入に十分な範囲にあるか、容易に判断できる。

【００４７】

４．第四実施形態に係るマイクロチップ

（１）マイクロチップ１ｄの構成

図６は、本技術の第四実施形態に係るマイクロチップ１ｄの構成を説明する断面模式図である。マイクロチップ１ｄは、熱履歴表示部６が設けられてる点以外の構成については、第一実施形態と同一である。第一実施形態と同一の構成については、同一の符号を付し、説明については省略する。また、マイクロチップ１ｄを構成する基板層１１，１２，１３の材料は、マイクロチップ１ａにおいて同一の符号を付した基板層と同じである。

【００４８】

図６に示すように、マイクロチップ１ｄの熱履歴表示部６は、基板層１３に設けられており、マイクロチップ１ｄの外面を構成している。熱履歴表示部６は、加熱や冷却等の温度変化を検出する検出材料６１を有している。温度変化を感知する材料としては、例えば、後述する、酸化還元反応によって変色可能なロイコ染料等が挙げられる。その他の例としては、金属塩の熱分解、金属錯塩の結晶転移、液晶の分子配向の変化があり、これらは温度の変化に対して色を変えるため、検出材料６１として利用が可能である。

【００４９】

検出材料６１は、合成樹脂等からなる容器に収容され、マイクロチップ１ｄ外面に設けられても良く、他の材料に練り合わせたり、フィルム等の表面に塗布してから、マイクロチップ１ｄの表面に設けても良い。また検出材料６１は、インクジェット方式を用いてマイクロチップ１ｄ外面に設けても良い。

【００５０】

マイクロチップ１ｄをＰＣＲ等の加熱手順を伴う分析に用いた場合、熱履歴表示部６において、検出材料６１に含まれる色素等が変色し、マイクロチップ１ｄが加熱状態に置かれていた履歴が表示される。マイクロチップ１ｄを加熱する場合、内部に設けられたウェル４３等を均一に加熱するために、マイクロチップ１ｄを基板層１１，１２，１３に対して垂直の方向から挟み込んで加熱する加熱装置が用いられ得る。この場合、熱履歴表示部６と加熱装置が接触する。加熱装置の熱履歴表示部６との接触面に凹凸を設けたヒーターを設置すると、凸部のみが熱履歴表示部６に触れ、凸部に当たる部分のみの色相が変化する。このように、加熱装置のヒーターを利用して、熱履歴表示部６に文字、数字、記号等のキャラクター、シンボル、一次元や二次元のバーコード・シンボルや、模様等を設けても良い。

【００５１】

マイクロチップ１ｄに設けられる熱履歴表示部６の数は限定されず、複数の熱履歴表示部６をマイクロチップ１ｄ表面の異なる位置に設け、マイクロチップ１ｄにおける加熱が均一に行われているかを確認することも可能である。

【００５２】

（２）マイクロチップ１ｅの構成

図７は、マイクロチップ１ｄの変形実施形態であるマイクロチップ１ｅの構成を説明する断面模式図である。マイクロチップ１ｅは、熱履歴表示部６の設置位置以外の構成については、マイクロチップ１ｄと同一であり、同一の構成については同一の符号を付し、説明については省略する。また、マイクロチップ１ｅを構成する基板層１１，１２，１３の材料は、マイクロチップ１ａにおいて同一の符号を付した基板層と同じである。

【００５３】

図７に示すマイクロチップ１ｅにおいては、熱履歴表示部６は、マイクロチップ１ｄ内に導入された試料溶液の分析場であるウェルと同じ基板層１２に設けられている。熱履歴表示部６は、加熱又は冷却等の温度変化に応じて色を変えるロイコ染料等の検出材料６１

を有し、基板層１２の一部が検出材料６１を収容する容器として構成されている。このため、マイクロチップ１ｅにおける熱履歴表示部６は、ウェル４３等の分析場の温度変化を反映して熱履歴を表示することが可能である。

【００５４】

熱履歴表示部６の設置位置は、図７に示される位置に限定されないが、試料溶液に含まれる分析対象物の分析場となるウェル４３等に近接して、ウェル４３等と同一の基板層１２に設けられることが好ましい。なお、本技術に係る熱履歴とは、加熱の有無や加熱の回数等の履歴の他に、リアルタイムでのマイクロチップ１ｅの温度状態も含めたものと定義する。

【００５５】

マイクロチップ１ｅに設けられた熱履歴表示部６に収容される検出材料６１には、応答温度が異なる複数の色素であっても良く、複数の色素は熱履歴表示部６内に並べても混合しても良い。検出材料６１をマイクロカプセル化した場合、多種の検出材料６１を混合しやすくなる。例えば，５℃以上で色相が赤色に変化するものと４０℃以上で色相が黒色に変化するものを混合することもできる。これにより、熱履歴表示部６は低温に保存している時には無色であり、マイクロチップ１ｅの保存状態を確認でき、熱履歴表示部６が赤色になればマイクロチップ１ｅが室温に達したことを確認できる。また、その後、マイクロチップ１ｅを加熱装置にかけ、熱履歴表示部６が黒色に変化することでマイクロチップ１ｅの温度が上昇したことも確認できる。例えば、分析のためにマイクロチップ１ｅを６０℃に加熱する工程がある場合、検出材料６１として設ける色素の応答温度を、室温から６０℃までの間に設計し調製しておけば、マイクロチップ１ｅが加熱後のものであるか不明な場合でも、その色素の色から、使用済みであることを目視で判別できる。

【００５６】

熱履歴表示部６における検出材料６１の色の変化は、目視で判断しても良いが、光学的分析装置に備えられている分光光度計等を使用して、色相の変化を数値化し、温度や「使用済み」等の単語に変換して表示しても良い。

【００５７】

（３）熱履歴表示部６における表示方法

マイクロチップ１ｄ、又はその変形実施形態であるマイクロチップ１ｅの熱履歴表示部６において、内部の温度の変化を感知して熱履歴を提示する方法について、ロイコ染料Ｌを例に、図８及び図９を参照しながら詳しく説明する。図８及び図９は、熱履歴表示部６に収容されている検出材料６１を模式的に示す。

【００５８】

ロイコ染料Ｌは、酸化により色相が変化するため、ロイコ染料Ｌを酸化させるための薬剤を顕色剤Ｄとして、ロイコ染料Ｌと共に用いる。図８（Ａ）は、マイクロチップ１ｄ，１ｅの加熱前の状態である。ロイコ染料Ｌと顕色剤Ｄとは、固化した状態にある相転移材料Ｂ（バインダー）に内包され、分散された状態に保持されている。（Ｂ）は、マイクロチップ１ｄ，１ｅの加熱後の状態である。加熱によって相転移材料Ｂが相転移温度に達すると、相転移が起こり固体状であった相転移材料Ｂは融解する。このため、相転移材料Ｂに内包されているロイコ染料Ｌと顕色剤Ｄとは結合が容易となり、顕色剤Ｄとの結合によってロイコ染料Ｌは酸化され、色相が変わる。（Ｃ）は（Ｂ）における加熱の後、マイクロチップ１ｄ，１ｅが再び常温まで冷却された状態である。相転移材料Ｂは再び固化し、ロイコ染料Ｌと顕色剤Ｄの分離が妨げられるため、ロイコ染料Ｌの色相は、加熱後と同じである。

【００５９】

図８（Ａ）から（Ｃ）に示すように、ロイコ染料Ｌを含む材料を熱履歴表示部６に収容することによって、マイクロチップ１ｄ，１ｅが使用後のものであるか、加熱時と加熱後に確認することができる。

【００６０】

ロイコ染料Ｌとしては、例えば、クリスタルバイオレット（[4-{ビス(4-ジメチルアミ

ノフェニル)メチレン}-2,5-シクロヘキサジエン-1-イリデン]ジメチルアンモニウムクロリド）が挙げられる。クリスタルバイオレットは固体酸性物質によってラクトン環が切れ、プロトン化され、無色から紫色に変化する。その他、ラクトン環を持つロイコ染料としては、フェノールフタレインやチモールフタレインが挙げられる。フェノールフタレインは中性で無色、アルカリ性で紅色を呈し、チモールフタレインは中性で無色、アルカリ性で青色を呈す。

【００６１】

また、顕色剤Ｄの例としては、例えば、ロイコ染料を発色させる固体酸性物質である、ビスフェノールＡ（2,2-ビス(p-ヒドロキシフェニル)プロパン）が挙げられる。相転移材料Ｂの例としては、ジブチルフェノール（2,6-di-tert-butylphenol）が挙げられる。

【００６２】

相転移材料Ｂ等は、マイクロチップ１ｄ，１ｅの使用方法に合わせ、適切な相転移温度を有するものを選択すれば良い。相転移材料Ｂの例としては、ジブチルフェノール（2,6-di-tert-butylphenol）が挙げられる。相転移材料Ｂの相転移温度は、構成する材料の種類によって変えることができる。相転移材料Ｂは、相転移温度以上で融解するため、検出材料６１の応答温度を制御できる。相転移材料Ｂの種類を選ぶことによって、ロイコ染料Ｌと顕色剤Ｄを結合した状態で固化させたり、その両方を分散した状態で固化させることができる。

【００６３】

例えば、ジブチルフェノールを融解した状態に、還元状態のクリスタルバイオレットとビスフェノールＡを分散させて混入後、基材上に塗布し、冷却し固化させることで検出材料６１に用いる色素を調製できる。ジブチルフェノールは融点が３５～３８℃であるため、４０℃まで加熱されると、調製した固化物は融解する。クリスタルバイオレットとビスフェノールＡが相互作用し、クリスタルバイオレットは酸化され、呈色する。これを冷却するとクリスタルバイオレットは酸化状態が保たれ、呈色が保存される。

【００６４】

図８（Ｄ）は、ロイコ染料Ｌと顕色剤Ｄとが予め結合されている状態の検出材料６１を示す。（Ｅ）は、マイクロチップ１ｄ，１ｅの加熱後の状態である。加熱によって相転移材料Ｂが相転移温度に達すると、相転移が起きて固体状であった相転移材料Ｂは融解する。ロイコ染料Ｌと顕色剤Ｄが結合した状態で固化していた場合には、加熱により、両者は分離しやすくなる。分離すると顕色剤Ｄの作用は弱まり、ロイコ染料Ｌは還元状態となる。加熱後、冷却されると、ロイコ染料Ｌと顕色剤Ｄが加熱時と同様な状態で固定されるため、ロイコ染料Ｌは発色していない状態が保持される（図８（Ｆ））。

【００６５】

一方、相転移材料Ｂの相転移温度よりも融点が高い顕色剤Ｄを用いて、ロイコ染料Ｌの色相の変化を可逆的に表示することも可能である。図９（Ａ）は、マイクロチップ１ｄ，１ｅの加熱前の状態である。ロイコ染料Ｌと結晶化した顕色剤Ｄとは、固化した状態にある相転移材料Ｂに内包され、分散された状態に保たれている。（Ｂ）は、マイクロチップ１ｄ，１ｅの加熱後の状態である。顕色剤Ｄの融点まで温度が上昇すると、固体状であった相転移材料Ｂは融解し、結晶化していた顕色剤Ｄも融解し、ロイコ染料Ｌと結合可能となり、ロイコ染料Ｌは酸化されて色相が変わる。（Ｃ）は、（Ｂ）における加熱の後、マイクロチップ１ｄが再び常温まで冷却された状態である。冷却過程で、先ず顕色剤Ｄが再結晶化し、ロイコ染料Ｌとの相互作用が失われロイコ染料Ｌの色相は再び変化する。その後、相転移材料Ｂが固化する。

【００６６】

例えば、相転移材料Ｂとして長鎖アルキル基のような疎水性の残基を結合させたセルロースを用いても良い。相転移材料Ｂを相転移温度において、親水性と疎水性を転移させることができる。相転移温度より高温時には、相転移材料Ｂの融解により、セルロースがばらけ、ロイコ染料Ｌと顕色剤Ｄには親水的な環境となることで色が変化する。低温時にはセルロースの結晶化により、その疎水性残基の作用で相転移材料Ｂ内は疎水的な環境とな

り、ロイコ染料Ｌと顕色剤Ｄの相互作用が失われ、色が可逆的に変化する。

【００６７】

消色剤Ｑを検出材料６１に付与することによって色を可逆的に変化させることも可能である。図９（Ｄ）に示すように、相転移材料Ｂの相転移温度より低温時にロイコ染料Ｌと顕色剤Ｄを結合させておき、相転移温度より高温時に分散した消色剤Ｑがロイコ染料Ｌと顕色剤Ｄを分散させ、色を変化させる（図９（Ｅ））。そして、再び相転移温度より低温時には消色剤Ｑが結晶化するため、ロイコ染料Ｌと顕色剤Ｄが再結合し、色が可逆的に変化する（図９（Ｆ））。消色剤Ｑとしては、アゾメチン結合を持つ有機物（R-CH=N-R'、R,R'は種々の有機基）が知られる。

【００６８】

図９に示すように、可逆的に色相が変化するようなロイコ染料Ｌを含む材料を熱履歴表示部６に収容することによって、マイクロチップ１ｄ，１ｅ内部の温度変化を、リアルタイムに視認することもできる。

【００６９】

熱履歴表示部６は、加熱以外でも、例えば加熱装置によるマイクロチップ１ｄ，１ｅへの圧力を用いて、色を変化させても良い。例えば、ロイコ染料Ｌが収容されたマイクロカプセルと、顕色剤Ｄが収容されたマイクロカプセルを並べて配置した熱履歴表示部６をマイクロチップ１ｄ外面に設け、加圧によって熱履歴表示部６内の各々のマイクロカプセルが壊れることで、ロイコ染料Ｌと顕色剤Ｄの混合が生じ，色の変化が生じる。

【００７０】

本実施形態に係るマイクロチップ１ｄとその変形実施形態であるマイクロチップ１ｅにおいては、前述のマイクロチップ内の圧の変化に加えて、熱履歴についても確認することが可能である。基板層等を加工して作製されるマイクロチップは、微細な内部構造を有するため、導入された試料溶液などを目視するとは困難である。マイクロチップ１ｄ，１ｅでは、熱履歴表示部６が設けられていることによって、使用後のものであるか否か容易に判断できる。また、ウェル４３等の各ウェルと同じ基板層に、熱履歴部６を設けることによって、分析場の温度変化をリアルタイムで確認することも可能である。

【００７１】

なお、熱履歴表示部６は、内部を大気圧に対して負圧としたマイクロチップへの設置に限定されず、内部と外部が等圧のマイクロチップに設けても良い。

【００７２】

本技術は、以下のような構成もとることができる。

（１）内部が大気圧に対して負圧とされた領域と、該領域内の気圧の状態を提示する圧表示部と、が設けられたマイクロチップ。

（２）前記領域は、弾性変形による自己封止性を備える基板層を含んで形成されている、上記（１）記載のマイクロチップ。

（３）前記圧表示部は、前記基板層を含んで形成されている、上記（２）記載のマイクロチップ。

（４）前記圧表示部は、気体が封入され、外圧の変化により膨張又は収縮する弾性部材を備える、上記（１）から（３）の何れかに記載のマイクロチップ。

（５）前記圧表示部は、ガス及び／又は湿度の変化により色が変化する材料を有する、上記（１）から（３）の何れかに記載のマイクロチップ。

（６）前記圧表示部は、前記マイクロチップの外面に設けられている、上記（１）又は（２）記載のマイクロチップ。

（７）前記領域内に加えられた熱の履歴を提示する熱履歴表示部が設けられた、上記（１）から（６）の何れかに記載のマイクロチップ。

【産業上の利用可能性】

【００７３】

本技術に係るマイクロチップによれば、試料溶液の導入前に、マイクロチップ内の圧の状態の確認が容易に可能となる。従って、本技術に係るマイクロチップは、核酸増幅反応

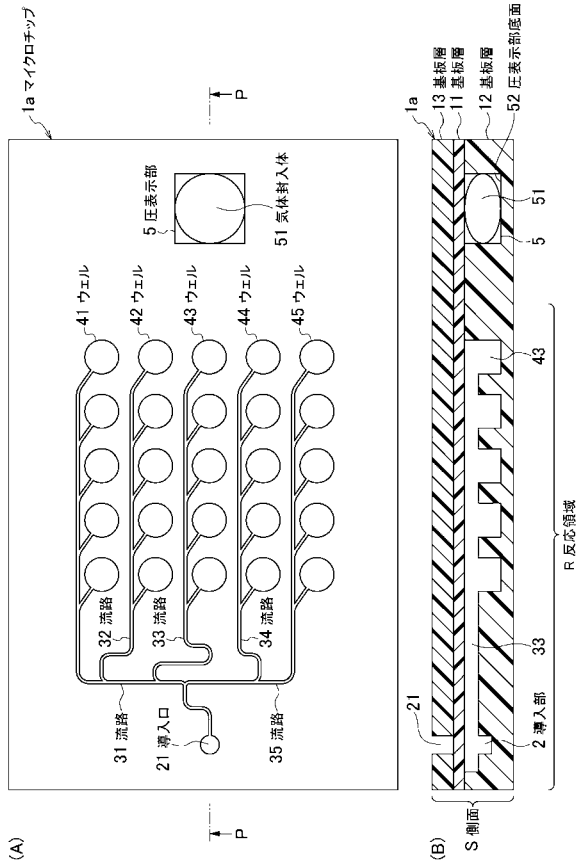
など、微量試料を用いて加熱手順を含む分析などに好適に用いられ得る。

【符号の説明】

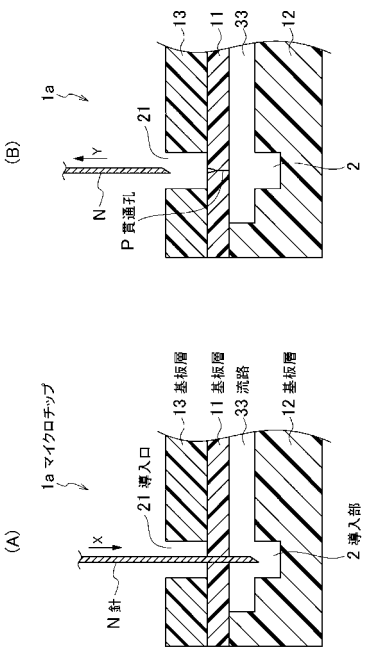
【００７４】

Ｂ：相転移材料、Ｄ：顕色剤、Ｌ：ロイコ染料、Ｎ：針、Ｐ：貫通孔、Ｑ：消色剤、Ｒ：反応領域、Ｓ：側面、１ａ，１ｂ，１ｃ，１ｄ，１ｅ：マイクロチップ、１１，１２，１３：基板層、２：導入部、２１：導入口、３１，３２，３３，３４，３５：流路、４１，４２，４３，４４，４５：ウェル、５：圧表示部、５１：気体封入体、５２：圧表示部底面、５３：基準線、５４：検出材料、６：熱履歴表示部、６１：検出材料

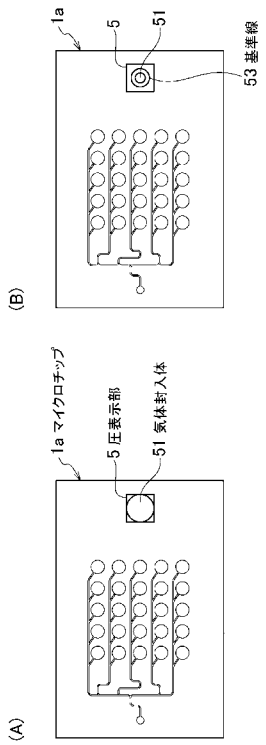
【図１】



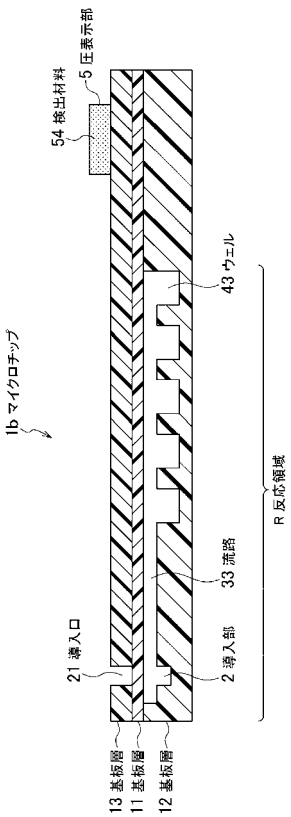
【図２】



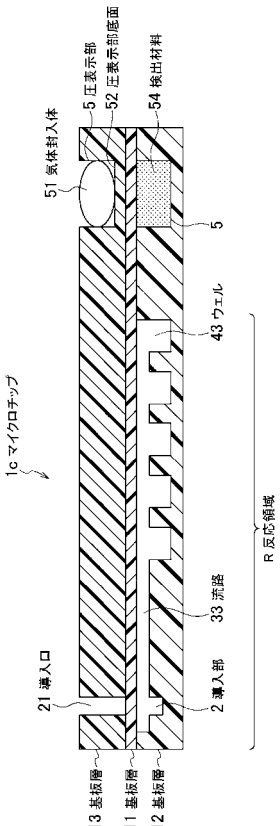
【図３】


(A)
1a マイクロチップ
5 圧表示部
51 気体封入体
(B)
1a
5
51
53 基準線

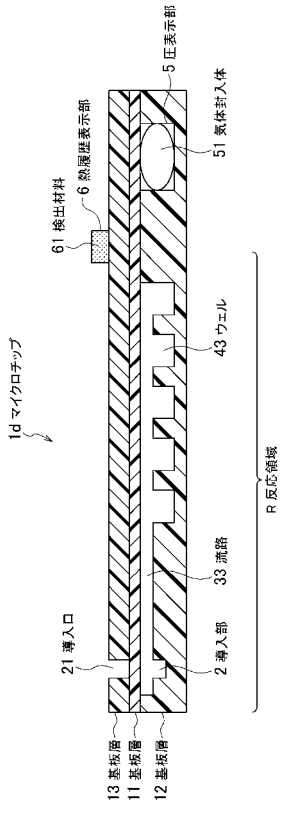
【図４】


1b マイクロチップ
54 検出材料
5 圧表示部
43 ウェル
21 導入口
2 導入部
33 流路
R 反応領域
13 基板層
11 基板層
12 基板層

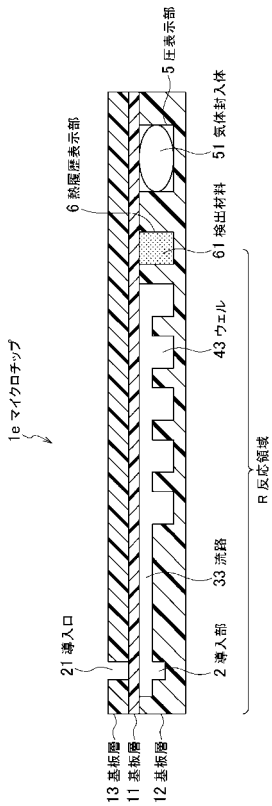
【図５】


1c マイクロチップ
51 気体封入体
5 圧表示部
52 圧表示部底面
54 検出材料
5
43 ウェル
21 導入口
2 導入部
33 流路
R 反応領域
13 基板層
11 基板層
12 基板層

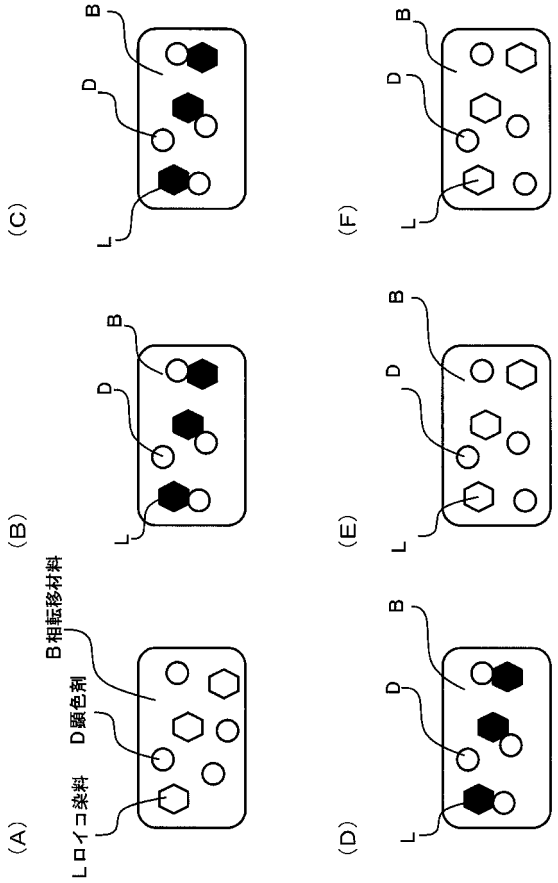
【図６】


1d マイクロチップ
61 検出材料
6 熱履歴表示部
5 圧表示部
51 気体封入体
43 ウェル
21 導入口
2 導入部
33 流路
R 反応領域
13 基板層
11 基板層
12 基板層

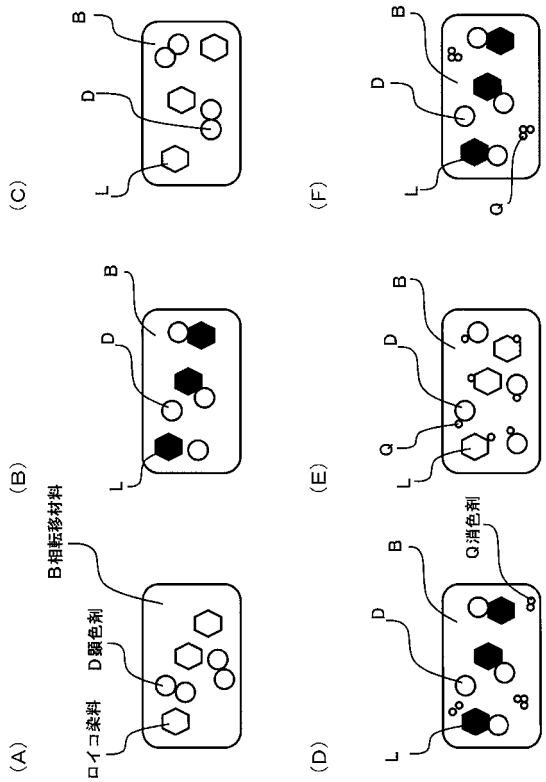
【図７】


1e マイクロチップ
21 導入口
2 導入部
33 流路
R 反応領域
43 ウェル
61 検出材料
6 熱履歴表示部
51 気体封入体
5 圧表示部
13 基板層
11 基板層
12 基板層

【図８】


(A)
(B)
(C)
(D)
(E)
(F)
B相転移材料
D顕色剤
Lロイコ染料
L
D
B

【図９】


(A)
(B)
(C)
(D)
(E)
(F)
B相転移材料
D顕色剤
Lロイコ染料
Q消色剤
L
D
B
Q

【手続補正書】
【提出日】平成29年7月21日(2017.7.21)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
試料溶液に含まれる物質又は前記物質の反応生成物の分析を行うためのマイクロチップであり、
前記試料溶液が導入される導入部と、前記試料溶液が通流する流路と、前記試料溶液が導入されるウェルと、を有し、弾性を有する材料で形成された第一の基板層を含み、内部が大気圧に対して負圧とされた反応領域と、
前記反応領域内の気圧の状態を提示する圧表示部と、を備え、
前記反応領域と前記圧表示部とが互いに独立して設けられているマイクロチップ。
【請求項２】
前記圧表示部が、
前記反応領域内の気圧の状態を検出する検出部材と、
前記検出部材を収容する容器と、を備える請求項１に記載のマイクロチップ。
【請求項３】
前記第一の基板層に第二の基板層が貼り合わされることで、前記反応領域と前記圧表示部とが形成されている請求項１又は２に記載のマイクロチップ。
【請求項４】
前記第二の基板層が弾性変形による自己封止性を備える請求項３に記載のマイクロチップ。
【請求項５】
前記第一の基板層及び／又は前記第二の基板層が光透過性を有する請求項３又は４に記載のマイクロチップ。
【請求項６】
前記検出部材は、色が変化し、且つ前記色の変化が前記反応領域内の気圧の変化と相関がある材料を有し、前記色の変化に応じて前記反応領域内の気圧の状態を提示する請求項２～５のいずれか一項に記載のマイクロチップ。
【請求項７】
前記色が変化する材料が色素を含む請求項６に記載のマイクロチップ。
【請求項８】
前記反応領域内に加えられた熱の履歴を提示する熱履歴表示部が設けられた請求項１～７のいずれか一項に記載のマイクロチップ。
【請求項９】
請求項１～８のいずれか一項に記載のマイクロチップを用いた核酸増幅方法。
【手続補正２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００１６
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００１６】
基板層１２にはまた、圧表示部５が設けられている。本技術に係るマイクロチップにおいて、圧表示部５とは、反応領域Ｒの気圧の変化を反映して変化する検出部材等と、該検出部材等を収容する容器、又は内包する材料とを合わせたものを指す。圧表示部５の構成については、（２）において詳述する。本実施形態に係るマイクロチップ１ａにおいては

、検出部材としては、気体封入体５１が用いられ、基板層１２の一部が、気体封入体５１を収容する容器として構成されている。マイクロチップ１ａにおいて、反応領域Ｒと圧表示部５とは連通されておらず、各々、マイクロチップ１ａ内で独立して設けられている。
【手続補正３】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００２０
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００２０】
ガス不透過性を備える基板層の材料は、ガラス、プラスチック類、金属類及びセラミック類などが採用できる。プラスチック類としては、ＰＭＭＡ（ポリメチルメタアクリレート：アクリル樹脂）、ＰＣ（ポリカーボネート）、ＰＳ（ポリスチレン）、ＰＰ（ポリプロピレン）、ＰＥ（ポリエチレン）、ＰＥＴ（ポリエチレンテレフタレート）、ジエチレングリコールビスアリルカーボネート、ＳＡＮ樹脂（スチレン－アクリロニトリル共重合体）、ＭＳ樹脂（ＭＭＡ－スチレン共重合体）、ＴＰＸ（ポリ（４－メチルペンテン－１））、ポリオレフィン、ＳｉＭＡ（シロキサニルメタクリレートモノマー）－ＭＭＡ共重合体、ＳｉＭＡ－フッ素含有モノマー共重合体、シリコーンマクロマー（Ａ）－ＨＦＢｕＭＡ（ヘプタフルオロブチルメタクリレート）－ＭＭＡ３元共重合体、ジ置換ポリアセチレン系ポリマー等が挙げられる。金属類としては、アルミニウム、銅、ステンレス（ＳＵＳ）、ケイ素、チタン、タングステン等が挙げられる。セラミック類としては、アルミナ（Al_2O_3）、窒化アルミ（ＡｌＮ）、炭化ケイ素（ＳｉＣ）、酸化チタン（TiO_2）、酸化ジルコニウム（ZrO_2）、石英等が挙げられる。
【手続補正４】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００３２
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００３２】
なお、マイクロチップ１ａに設けられた圧表示部５は、反応領域Ｒに空気が浸透して外部との圧力差が減じたマイクロチップ１ａを負圧下に保管し、再度、試料溶液の導入が可能な状態まで脱気させる場合にも、反応領域Ｒの気圧を判断する目安として使用することができる。
【手続補正５】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００３８
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００３８】
マイクロチップ１ｂの圧表示部５は、第一実施形態に設けられた圧表示部５と異なり、マイクロチップ１ｂの外部の空気に反応して変化する。しかし、マイクロチップ１ｂは保存容器に保管されているため、マイクロチップ１ｂの内部に浸透する空気とは、先ず、保存容器内に浸透した空気であり、保存容器内における空気の検出は、マイクロチップ１ｂの反応領域Ｒ内への空気の浸透を反映するものである。検出材料５４における色の変化とマイクロチップ１ｂの反応領域Ｒの気圧との相関を予め算出しておくことによって、マイクロチップ１ｂにおける圧表示部５は、反応領域Ｒの気圧の変化を反映して、反応領域Ｒの気圧の状態を提示することが可能となる。なお、圧表示部５に酸化還元色素を用いて「使用不可」等の文字を印字するなどして、色の変化の代わりに文字の出現等によって、反応領域Ｒの負圧の維持度を圧表示部５に提示しても良い。
【手続補正６】
【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】００５５
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００５５】
マイクロチップ１ｅに設けられた熱履歴表示部６に収容される検出材料６１には、応答温度が異なる複数の色素であっても良く、複数の色素は熱履歴表示部６内に並べても混合しても良い。検出材料６１をマイクロカプセル化した場合、多種の検出材料６１を混合しやすくなる。例えば，５℃以上で色相が赤色に変化するものと４０℃以上で色相が黒色に変化するものを混合することもできる。これにより、熱履歴表示部６は低温に保存している時には無色であり、マイクロチップ１ｅの保存状態を確認でき、熱履歴表示部６が赤色になればマイクロチップ１ｅが室温に達したことを確認できる。また、その後、マイクロチップ１ｅを加熱装置にかけ、熱履歴表示部６が黒色に変化することでマイクロチップ１ｅの温度が上昇したことも確認できる。例えば、分析のためにマイクロチップ１ｅを６０℃に加熱する工程がある場合、検出材料６１として設ける色素の応答温度を、室温から６０℃までの間に設計し調整しておけば、マイクロチップ１ｅが加熱後のものであるか不明な場合でも、その色素の色から、使用済みであることを目視で判別できる。

フロントページの続き

(72)発明者　渡辺　俊夫
東京都港区港南１丁目７番１号　ソニー株式会社内

Ｆターム(参考) 2G058 GB10 GE08
3C081 AA15 BA23 BA30 BA45 BA48 BA72 BA77 CA05 CA14 CA15
CA32 CA33 DA06 DA07 DA10 DA11 DA22 EA27
4B029 AA07 BB20 FA12 GA03