

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3733432号
(P3733432)

(45) 発行日 平成18年1月11日(2006. 1. 11)

(24) 登録日 平成17年10月28日(2005. 10. 28)

(51) Int. Cl.

F I

GO 1 N 35/02 (2006. 01)

GO 1 N 35/02 Z

GO 1 N 33/543 (2006. 01)

GO 1 N 33/543 5 7 1

請求項の数 8 (全 15 頁)

(21) 出願番号 特願平8-197862
 (22) 出願日 平成8年7月26日(1996. 7. 26)
 (65) 公開番号 特開平10-38892
 (43) 公開日 平成10年2月13日(1998. 2. 13)
 審査請求日 平成15年1月31日(2003. 1. 31)

(73) 特許権者 000003300
 東ソー株式会社
 山口県周南市開成町4560番地
 (72) 発明者 林 秀知佳
 神奈川県横浜市保土ヶ谷区常盤台1-19
 (72) 発明者 肥後 裕仁
 神奈川県横浜市旭区今宿町2635-2

審査官 ▲高▼見 重雄

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 免疫分析装置用反応装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

容器を担持する容器担持部を、1以上の円盤部材から構成される回転円盤上に、その回転中心と同心の2重以上の円上に配置し、うち回転円盤の最も内周側又は最も外周側の円上に配置された容器担持部はそこに担持された容器に対して少なくとも任意の測定を行なうための測定機構、洗浄液の供給及びその内部に保持された溶液除去のための1の洗浄機構を配置して測定や洗浄を行うための操作経路として機能させ、残りの容器担持部は免疫反応を行うための反応経路として機能させると共に、容器を回転円盤の外部から任意の容器担持部に移送し、容器を容器担持部間で移送し、そして容器を容器担持部から回転円盤の外部に設けられた使用済容器廃棄口へ移送し得る容器移送機構を設置し、回転円盤を回転

10

動させて任意の容器担持部を前記容器移送機構による容器移送位置に移動して測定に供すべき試料を保持した容器を当該容器担持部に移送し、当該容器担持部から他の容器担持部に移送した後、最終的に前記操作経路として機能する容器担持部に担持された容器中の試料について任意の測定を行うように構成した免疫分析装置用反応装置。

【請求項2】

操作経路として機能する容器担持部に対し免疫測定で要求される試薬を分注する試薬分注機構を備える、請求項1の免疫分析装置用反応装置。

【請求項3】

試薬分注機構により分注される、免疫測定で要求される試薬が免疫分析における標識試薬であることを特徴とする請求項1の免疫分析装置用反応装置。

20

【請求項 4】

標識試薬が酵素で標識された試薬であり、試薬分注機構が更に当該酵素により前記測定機構で測定可能な信号を発する物質に変換される酵素基質をも分注するものである、請求項 3 の免疫分析装置用反応装置。

【請求項 5】

試薬分注機構が、酵素標識試薬を分注するための機構と当該機構とは別個に設けられた、当該酵素により測定機構で測定可能な信号を発する物質に変換される酵素基質を分注するための機構とから構成される請求項 4 の免疫装置用反応装置。

【請求項 6】

容器移送機構が回転円盤の直径線上を移動可能であり、容器を 2 重以上の容器担持部の円と当該直径線の交点に位置する容器担持部へ移送し、及び容器を 2 重以上の容器担持部の円と当該直径線の交点に位置する容器担持部から取り出すことのできるものである請求項 1 の免疫分析装置用反応装置。

【請求項 7】

容器移送機構が、1 の容器を、反応経路として機能する容器担持部、操作経路として機能する容器担持部の順又は、反応経路として機能する容器担持部、操作経路として機能する容器担持部、反応経路として機能する容器担持部そして操作経路として機能する容器担持部の順で移送することを特徴とする請求項 1 の免疫分析装置用反応装置。

【請求項 8】

免疫測定における 1 ステップ法及び 2 ステップ法で行なう中間洗浄及び最終洗浄を実施するための 1 の洗浄機構を有する請求項 1 の免疫分析装置用反応装置。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、例えば採血管や試料容器に保持された血清、尿或いは組織抽出液等の生体試料に含まれる成分を免疫反応を用いて自動的に測定する、免疫分析装置用反応装置に関するものである。

【0002】

【従来の技術】

免疫測定では、免疫反応の観点からいわゆる 1 ステップ法と呼ばれるプロトコルを採用する方法と、いわゆる 2 ステップ法と呼ばれるプロトコルを採用する方法が広く利用されている。1 ステップ法では、測定対象物を含む試料及び抗原や抗体等の測定対象物質との免疫反応に関与する全ての免疫反応試薬（通常、その内の一種は酵素等の標識と結合されているか或いは標識と結合するようにされており、またその内の一種は不溶性の担体と結合されている）を一度に反応させ、一定時間経過後に反応成分と未反応成分（免疫複合体を形成していない成分）を分離（最終洗浄）し、反応成分中又は未反応成分中のいずれか或いは両方の標識量を測定する。例えば不溶性担体に結合した固相化抗体と標識と結合した標識抗体を用いる、いわゆるサンドイッチ法では、反応成分は固相化抗体を介して間接的に前記不溶性担体に結合されるため、容器中の液相成分を吸引・除去することで反応成分のみを得ることができる。

【0003】

これに対して 2 ステップ法では、試料と免疫反応試薬の一部をまず反応させ、一定時間経過後に反応成分と未反応成分を分離（中間洗浄）し、続いて残りの免疫反応試薬を反応させて一定時間後に反応成分と未反応成分を分離（最終洗浄）し、反応成分中又は未反応成分中のいずれか或いは両方の標識量を測定する。これら測定により得られる測定結果は、予め既知濃度の測定対象物質を含む標準試料について測定を行った結果（検量線）を用いて計算される。

【0004】

従来の免疫分析装置では、容器に生体試料と反応試薬（固定化抗体及び標識抗体等）を投入した後、必要に応じて攪拌手段を用いて攪拌を行いつつ一定時間、一定温度で免疫反応

10

20

30

40

50

を行い、使用した標識に由来する信号を測定して測定対象物質の濃度を計算しているが、上記の1ステップ法及び2ステップ法を1台の装置で行なうタイプのものでは、反応装置に測定機構や試薬分注機構に加え、中間洗浄機構及び最終洗浄機構を備えたものが使用されている。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

中間洗浄機構と最終洗浄機構を別個に設置すると、洗浄により排出される液体の排出ラインを別途設ける必要がある。また洗浄操作は、通常、容器中の液相を吸引するに止まらず、洗浄液を容器に供給しつつ溶液を除去するという操作を行うことから、洗浄液の供給ラインをも別途設ける必要が生じる。

10

【0006】

更に、洗浄液の供給管と溶液の吸引管とから構成される洗浄機構は、通常、所定の位置に位置する容器の上方から上下動機構によって下降され、容器内に挿入される。従って、中間洗浄機構と最終洗浄機構を別個に設置した場合には、これらを別個に上下動するために2の上下動機構が必要になる。また、通常1の洗浄機構は複数のプローブ手段から構成されるが、2ステップ法を行なう場合、中間洗浄を行うためにこのうちの1のプローブ手段を独立して上下動させる必要もあり、更に機構が複雑化する。

【0007】

【課題を解決するための手段】

本発明は、かかる課題を解決し、更には、免疫測定で使用される1ステップ法及び2ステップ法という異なるプロトコルを実施する場合や、免疫測定において異なる時間反応を生じさせる場合にも使用可能な免疫分析装置用反応装置として成されたものである。即ち本発明は、容器を担持する容器担持部を、1以上の円盤部材から構成される回転円盤上に、その回転中心と同心の2重以上の円上に配置し、うち回転円盤の最も内周側又は最も外周側の円上に配置された容器担持部はそこに担持された容器に対して少なくとも任意の測定を行なうための測定機構、洗浄液の供給及びその内部に保持された溶液除去のための洗浄機構を配置して測定や洗浄を行うための操作経路として機能させ、残りの容器担持部は免疫反応を行うための反応経路として機能させると共に、容器を回転円盤の外部から任意の容器担持部に移送し、容器を容器担持部間で移送し、そして容器を容器担持部から回転円盤の外部に設けられた使用済容器廃棄口へ移送し得る容器移送機構を設置し、回転円盤を

20

30

【0008】

回転円盤は、1以上の円盤部材から構成され、その回転中心を中心とする2重以上の同心円上に、測定されるべき試料を保持した容器を担持するための容器担持部が設けられている。ここでいう試料とは、例えば血清や血漿などの、免疫測定でいう検体そのものに限られず、例えば1ステップ法を行う場合には、検体と固相化抗体及び標識抗体等が混合されたものであれば良く、また例えば2ステップ法を行う場合には検体と固相化抗体等が混合されたものであれば良い。より具体的に回転円盤は、例えば容器がフランジを有するタイプの容器であれば、容器の断面形状に合致した貫通穴であってフランジを通過させない穴を容器担持部として有する1枚の円盤を回転円盤とすることができる。またこのタイプの容器を使用する場合は勿論のこと、特にフランジを有していない容器を使用する場合は、貫通穴を有する円盤の下に穴を有しない円盤を保持台として配置し、合計二枚の円盤で回転円盤を構成することもできる。更に例えば、容器の底部形状に合致した形状の凹部を容器担持部として設けた1枚の円盤であっても良い。なお容器や回転円盤の材質は特に制限されないが、容器としては使用する試薬等に対して安定で、後述する測定を妨害しないものが、回転円盤としては容器を保持した場合や回転動による付加に耐える剛性を有してい

40

50

れば良い。

【0009】

上述のように、穴や凹部として形成される容器担持部は、回転円盤の回転中心と同心の2重以上の円上に配置される。この際、各円上の容器担持部はその円の円周方向に等間隔で配置されていることが好ましい。本発明では、容器移送機構が容器を移送し得る位置に容器担持部を移動するため、この円周方向の離間距離（1ピッチ）分の移動を実現する回転角度の回転動（以後、1ピッチ回転動とする）とこれに基づく数ピッチ回転動、数分の1ピッチ回転動を用いるからである。むろんこの回転動には、一定方向への回転動に加え、その逆回転動をも利用される。なお、回転円盤が回転動可能であるということは、容器担持部に担持された容器を前記中心を中心に回転移動し得ることを意味し、例えば前記した貫通穴を有する円盤を穴を有していない円盤の上に配置した回転円盤では上部に設置した貫通穴を有する円盤のみを回転動させても良く、また両者を回転させても良い。前者の場合、容器の底部は下部の円盤上を滑ることになる。回転円盤を回転動するには、回転円盤にステッピングモータ等の駆動手段を使用すれば良い。

10

【0010】

1の円上に配置される容器担持部の数は、装置に求められる処理能力、回転円盤を1ピッチ回転動させる場合等における、当該回転動に要する時間、回転円盤の直径や担持されるべき容器の大きさ等を基に決定されるが、通常、20～80が好適である。

【0011】

回転円盤の最も内周側又は最も外周側の円上に配置された容器担持部は、操作経路として機能する。即ち、この円上の容器担持部に担持された容器に対しては、少なくとも任意の測定を行うための測定機構や洗浄液の供給と、容器内部に保持された溶液除去を行うための洗浄機構が配置される。これら機構は回転円盤とは独立して設けられる。回転円盤の最も内周側に比較して最も外周側は、空間的な余裕があり、また各機構のメンテナンスを容易化できるという長所がある。

20

【0012】

1ステップ法における反応後の操作は最終洗浄と標識の測定である。従って、1ステップ法のみを行う反応装置を得るためにはこれらを行うための洗浄機構及び測定機構を配置すれば良い。なお標識として酵素を使用する場合、当該酵素により測定可能な信号を発する物質に変換される酵素基質が要求されるため、洗浄機構、測定機構に加え、酵素基質を容器に分注するための試薬分注機構を配置する。一方、2ステップ法においては、第1反応終了後に中間洗浄を行った後、通常は標識試薬を分注して更に反応させ、その後1ステップ法と同様の洗浄及び測定を行う。従って、1ステップ法に加えて2ステップ法をも行う場合には、標識試薬を分注するための試薬分注機構を追加する。本発明では、1ステップ法における最終洗浄、2ステップ法における中間及び最終洗浄を行うための洗浄機構を共通化できるからである。

30

【0013】

測定機構は、免疫測定においていかなる標識を使用するかに応じて適宜選択される。例えば酵素免疫測定の場合には当該酵素により検出可能な信号を発する物質に変換される酵素基質を用いるが、この検出可能な信号が吸光度である場合には吸光光度計を用いることが例示できる。同様に、蛍光である場合には蛍光光度計を用いる等すれば良い。このように光学的測定機構を使用した場合には容器中の液体と非接触で測定を行うことが可能であり、特に好ましい。特に好ましく光学的測定機構を用いる場合、例えば容器の上方から励起光や測定光を照射し、かつ回転円盤に小孔を設けておき容器を透過した吸光を測定すること等も可能であるが、機構の簡略化のためには容器の上方から励起光等を照射し、かつ、容器上方に照射された蛍光を測定する構成を採用することが好ましい。測定すべき信号が発光等の場合は励起光を照射する必要がないため、単に容器上方に測定機構を設置すれば良い。

40

【0014】

洗浄機構は、容器に対して洗浄液を供給するための手段と容器から溶液を除去するための

50

手段から構成される。容器中の溶液の除去と、残余成分を洗浄するための洗浄液の供給を行うからである。これら手段としては、例えば洗浄液供給管と溶液除去管を同軸上に、即ち二重管構造としたプローブ手段や例えば洗浄液供給管と溶液除去管を並列に配置したプローブ手段等が例示でき、これら1組の管手段等からなるプローブ手段と洗浄液タンク、排出した液の液溜、ポンプ、更にはプローブ手段を上下運動可能に保持し、洗浄を行わない時はこれを回転円盤の上方に待機させ、洗浄に際して容器中に浸漬するための上下駆動手段等を以て洗浄機構を構成する。洗浄効率を向上させるためには、複数のプローブ手段を連続した容器担持部（1の円上に奇数の容器担持部を配置し、かつ、回転円盤を2ピッチ回転させる場合は1つおき）に対して配置することが好ましいが、具体的な設置数については種々検討のうえ決定すれば良い。洗浄効率を上げるためには、洗浄水によるすすぎ時間を長くすることが好ましいため、反応容器が連続して洗浄されるよう、2～4組のプローブ手段を2～4の場所に配置し、洗浄を行うことが特に好ましい。なお、ポンプ等のプローブ以外の手段は複数のプローブ手段で共用とすることができる。

10

【0015】

本発明の装置では、好ましくは複数のプローブ手段から構成される1の洗浄機構により、1ステップ法における最終洗浄、2ステップ法における中間洗浄及び2ステップ法における最終洗浄の全ての洗浄操作を行うことができる。このため、プローブ手段の上下動手段を簡略化できるという効果がある。また、洗浄機構は操作経路として機能する容器担持部に対してのみ機能する用に構成されており、中間洗浄を行なうべき容器と最終洗浄を行う容器のみが移動してくるのであるから、複数のプローブ手段を有している場合であってもそれらを独立して上下動する必要がないという利点も有する。ただし、容器を担持していない容器担持部が移動してくることもあるため、複数のプローブ手段で洗浄機構を構成する場合、少なくとも洗浄液の供給については各プローブ手段で独立させる。

20

【0016】

本発明の装置は、少なくとも上記洗浄機構と測定機構を装備する。しかし、酵素を標識として使用する場合には上記機構に加え、基質を分注するための試薬分注機構を追加する。試薬分注機構は、酵素基質等の試薬を保持する試薬タンクとポンプ手段、そして容器への吐出口等から構成することができる。また更に2ステップ法を行う場合には、第2反応に要求される、例えば標識抗原、標識抗体、標識結合物質等の分注するための試薬分注機構を追加する。1ステップ法を行う場合においても、例えば、空の容器を容器担持部に供給した後に試料、固相化抗体及び標識抗体等を追加して反応を行う場合等には、この試薬分注機構でこれら試薬や試料を分注すれば良い。試薬分注機構は、分注される試薬の種類に応じて複数配置することができる。

30

【0017】

これら各機構は、回転円盤の最も内周側又は最も外周側の円上に配置された容器担持部が担持する容器に対して機能し得るように配置されるが、1ステップ法は洗浄、必要に応じての基質等の試薬分注そして測定の順に、2ステップ法は第1反応後に洗浄、試薬分注の順に、そして第2反応後は1ステップ法の場合と同様の順に各操作が行われる。そこで各機構は、複数の容器に対し複数の機構を同時並行的に各操作を行い得るよう、洗浄機構、必要に応じて試薬分注機構そして測定機構の順に配置する配置することが好ましい。なおこの順序は、回転円盤の通常の回転方向に沿った順である。従って回転円盤を早送り、逆回転する場合、必ずしもこの順に配置する必要はない。また、後述のように操作経路として機能する容器担持部に担持された容器については速やかに各操作を行った後に廃棄する必要が生じるため、また各機構による操作は所定の時間内に行われることが好ましいため、回転円盤の180度回転の間に容器が全ての機構を移動できるように各機構は配置することが好ましい。

40

【0018】

上記各機構は、2重以上の容器担持部の円中、1の円上に配置された容器担持部に対してのみ洗浄操作等を行い得る。本発明においては、当該円上に配置された容器担持部に容器を担持させ、これら各機構に移動し、洗浄等の操作を行う。即ちこれら容器担持部を、容

50

器を洗浄等の各操作に移動するための移送経路として機能させるのである。これに対し、他の円上に配置された容器担持部は免疫反応を行うべき容器を担持させる。即ちこれら容器担持部を反応経路として機能させるのである。回転円盤には、操作経路として機能する容器担持部が配置された1の円と、その他、少なくとも1の、反応経路として機能する容器担持部が配置された円が存在する。

【0019】

1の円上に配置される、反応経路として機能する容器担持部の数は、他の円上に配置された反応経路として機能する容器担持部の数と同数にする。これに対して操作経路として機能する容器担持部の数は、後述するように1の円上に配置された反応経路として機能する容器担持部の数と同数か、又はその倍とすることが好ましい。

10

【0020】

反応経路として機能する容器担持部と操作経路として機能する容器担持部は、容器移送装置によるこれら容器担持部間での容器移送、即ち異なる円上に配置された容器担持部間での容器の移送により機能的に連結される。容器移送機構は、容器を回転円盤の外部から任意の容器担持部に移送し、容器を異なる円上に配置された容器担持部間で移送し、そして容器を回転円盤の外部に設けられた使用済容器廃棄口へ移送するが、この目的のためにはその移動経路が回転円盤上の容器担持部の円の全てと交差するように構成される。具体的に例えば、回転円盤の回転中心上を通過する、回転円盤の直径線上を移動可能で、容器担持部が配置された2以上の円のそれぞれと2点で交差する構成や、回転円盤の半径線上を移動可能で容器担持部が配置された2以上の円のそれぞれと1点で交差する構成の他、例

20

【0021】

この容器移送機構の移動経路と円の交点に容器担持部が位置するよう、各円において容器担持部を配置する。例えば回転円盤の直径線上又は半径線上を移動可能な構成の容器移送機構においては、全ての円上に同数の容器担持部を配置する場合、半径線上に円の数に等しい容器担持部が整列することになるが、これらの間で容器を移送することで反応経路として機能する容器担持部と操作経路として機能する容器担持部が機能的に結合され、前者において反応を行った容器を容器移送機構で後者に移送し、洗浄や測定等の一連の操作を行うことができるのである。特に円上に偶数の容器担持部を配置した場合、直径線上に円の数の2倍の容器担持部が整列するため、直径線上を移動可能な容器移送機構を配置すればこれら全てを以て一連の反応と操作を行い得るようになり、後述するように反応を行う時間が異なる容器について処理する場合に効果を発揮する。なお、容器移送機構が半径線

30

40

【0022】

一方、操作経路として機能する容器担持部を、反応経路として機能する容器担持部の円上に配置された容器担持部の2倍とした場合、半径線上に整列した円の数に等しい容器担持部及び1/2ピッチ離間して位置する2の容器担持部（操作経路として機能する容器担持

50

部)のいずれか一方を以て一連の反応と操作を行い得るようになる。この場合、後述するように2以上の容器について洗浄等の操作を同時に行う場合に効果を発揮する。

【0023】

容器移送機構は、前記のような移動経路と、容器の形状に基づいてデザインされた、例えば容器がフランジを有する場合には当該フランジを左右又は3点で挟み込んで吊るすアーム部やフランジ等を真空吸着するバキューム部等、そしてアーム部やバキューム部等を上下動する手段等から構成される。また容器移送機構は、容器担持部間で容器を移送する以外に、外部から回転円盤に容器を移送し、更には測定が終了した容器を回転円盤から排出するために用いられる。このため、容器移送機構の移動経路上には、回転円盤に移送されるべき容器が置かれる場所や容器廃棄口が配置される。回転円盤に移送されるべき容器が置かれる場所を、例えば容器への試料の分注場所とすることが例示できる。

10

【0024】

回転円盤の、1の円上に配置された反応経路として機能する容器担持部の数に等しい数の1ピッチ回転動により、任意の容器担持部は1回転してもとの位置に復帰する。1の円上に配置された反応経路として機能する容器担持部が奇数である場合、この数に等しい数の2ピッチ回転動を行うと、任意の容器担持部は2回転してもとの位置に復帰する。免疫測定においては、一定時間、抗原や抗体等から選択される試薬と、試料中の測定対象物質(抗原や抗体等)を反応させることが必要である。そこで本発明では、回転円盤上の回転動によって容器移送機構により任意の容器担持部に供給された容器が当該供給位置から移動し、再度容器移送機構により移送され得る位置に到達するのに要する時間がこの反応に要する時間と一致するように容器移送機構の構成を選択し、かつ、回転円盤の回転動を制御するのである。

20

【0025】

第1の例として、例えば、本発明の装置を用いて10分及び40分の1ステップ法を行なう場合、要求される容器の移送は、(1)回転円盤上の反応経路として機能する容器担持部への容器の移送、(2)前記容器担持部で10分間担持された容器の、操作経路として機能する容器担持部への移送、(3)前記容器担持部で40分間担持された容器の、操作経路として機能する容器担持部への移送、及び(4)測定機構での測定を完了した容器の廃棄口への移送である。これらを効率的に処理するために、例えば10分で回転円盤が1回転するよう1ピッチ回転動(1の円上に配置された反応経路として機能する容器担持部が奇数である場合には2ピッチ回転動でも良い)に要する時間を決定することが例示できる。そして容器移送機構としては、例えば回転円盤の半径線上を移動可能なものを採用し、容器の移送を容器担持部が配置された円と容器移動機構の移動経路による交点で行なえば良い。また、容器の移送機構として例えば回転円盤の直径線上を移動可能なものを採用した場合は、容器担持部が配置された円と2点で交差し、1の円上に偶数の容器担持部が配置されている場合、また1の円上に奇数の容器担持部が配置されている場合は1/2ピッチ回転動を加えることで、当該2の交点で容器の移送を行ない得るため、例えば20分で回転円盤が1回転するよう1ピッチ回転動(1の円上に配置された反応経路として機能する容器担持部が奇数である場合には2ピッチ回転動でも良い)に要する時間を決定することが例示できる。なお回転円盤の半径線上を移動可能なものを採用した場合であっても、このように20分で回転円盤が1回転するよう1ピッチ回転動に要する時間を決定し、かつ、10分が経過した時点で回転円盤を180度回転させるようにすれば同様の結果を得ることができる。このような構成によれば、容器を回転円盤に移送してから10分後、当該容器は再度容器移送機構により移送され得る地点に位置することになるから、当該容器が10分の反応を行うものである場合には操作経路として機能する容器担持部に移送し、回転円盤の1ピッチ回転動によって順次洗浄機構、必要に応じて試薬分注機構そして測定機構に移動し、測定結果を得ることができる。なお、1の円上に配置された反応経路として機能する容器担持部が奇数であって、回転円盤を2ピッチ回転動させる場合、2ピッチ回転動によって順次洗浄機構等に移動し、測定結果を得ることになるが、この場合には1ピッチおきに洗浄機構や測定機構等を配置しておくことで対応できる。

30

40

50

【0026】

この第1の例においては、反応経路として機能する容器担持部が配置された1の円と、操作経路として機能する容器担持部が配置された1の円の、2重の同心円を回転円盤上に配置すれば、1の反応経路として機能する容器担持部に対し、1の操作経路として機能する容器担持部が対応するため、同時に2以上の容器を操作経路として機能する容器に移送しなければならない事態（衝突）を回避することができる。しかしながら、単位時間当たりの装置の処理能力を向上したり、又は装置の処理能力の低下を招くことなく反応時間を長時間化するため、反応経路として機能する容器担持部が配置された2以上の円と、操作経路として機能する容器担持部が配置された1の円の、合計3以上の同心円を配置することが好ましい。この構成は処理能力の向上という側面では効果的である反面、1の操作経路として機能する容器担持部に対して2以上の反応経路として機能する容器担持部が対応するため、同時に同時に2以上の容器を操作経路として機能する容器に移送しなければならない事態（衝突）が生じかる可能性もある。例えば、反応経路として機能する容器担持部が配置された2以上の円と容器移送機構の半径線上の移動経路の交点に位置する2以上の容器担持部に、同時に40分の反応を行う容器を移送し得る場合には、40分後にこれら容器を操作経路として機能する1の容器担持部に移送する必要があるが生じる。このため本発明の装置では、半径線と2以上の反応経路として機能する容器担持部が配置された円が交差する場合、それらのうちの1の地点を新たに回転円盤上に移送する容器の受入位置として指定しておき、当該地点に新たに移送された容器については時間の経過と共に他の容器担持部に移送し、当該受入位置に容器を担持していない容器担持部が移動した場合のみ、新たな容器を移送するように構成する。受入位置として操作経路として機能する容器担持部が配置された円から最も離れた円上の半径線との交点に位置する容器担持部を指定し、時間の経過と共に順次操作経路として機能する容器担持部が配置された円に接近した容器担持部に移送することが好ましい。例えば20分で1回転する回転円盤上に3重の同心円を配置し、最も外周側の円上に操作経路として機能する容器担持部を配置した場合、最も内周側の円に配置された容器担持部を受入のための容器担持部とし、20分経過後に中間に位置する円上の容器担持部に移送することが例示できる。このような構成によれば、第1の例において、10分又は40分の反応を行う容器のみについて処理する場合には、順次容器を回転円盤に移送可能となり、例えば3重円を配置した場合は2重円を配置した場合に比べて2倍の処理能力を与えることが可能である。また、回転円盤上に容器担持部を追加するだけで更に長い反応時間を要する場合にも容易に対処可能となる。即ち、回転円盤の変更することなく、反応時間上の反応経路として機能する容器担持部に容器を担持させておく時間を長時間化できるのである。

【0027】

もっとも第1の例のように、10分の反応を行なう容器と40分の容器を行う容器が混在する場合は、なおも衝突が生じ得る。例えば、反応経路として機能する容器担持部が配置された2以上の円と容器移送機構の半径線上の移動経路の交点に位置する2以上の容器担持部中、1の容器担持部に30分を経過した容器が存在する場合、新たに10分の反応を行う容器を移送すると、10分後にこれら容器を操作経路として機能する1の容器担持部に移送する必要があるが生じる。このため本発明の装置では、半径線と2以上の反応経路として機能する容器担持部が配置された円が交差する場合、新たに移送しようとする容器を操作経路として機能する容器担持部に移送すべき時間と、すでに移送されている容器を操作経路として機能する容器担持部に移送すべき時間を比較し、両者の衝突が予想されるときは新たな容器の移送を行わないようにすることがこれを回避する制御として例示できる。

【0028】

以上に例示した、40分の反応を行う容器間の衝突又は40分と10分の反応を行う容器間の衝突は、1以上の反応経路として機能する容器担持部に対し、2以上の操作経路として機能する容器担持部が対応させることでも回避できる。即ち、1の円上に配置される操作経路として機能する容器担持部の数を、1の円上に配置された反応経路として機能する容器担持の数の n 倍とするのである。例えば2倍の操作経路として機能する容器担持部が

対応する場合には、同時に2の容器を操作経路に移送して洗浄等の操作を行なうことができる。このためには回転円盤の回転動を、必要に応じて1/2ピッチ回転動させれば良い（ n 倍とした場合は1/ n ピッチ回転動）。この構成では、 n を大きくするに従って回転円盤上の単位面積当たりの反応経路容器担持部の数が減少するため、 n は2程度を上限とすることが好ましい。なお、例えば標識として酵素を用いる免疫測定等においては、当該酵素活性を測定して最終的に試料中の測定対象物濃度を測定するにあたり、酵素基質を分注してから複数の時点で酵素反応生成物に由来する蛍光等を測定し、当該生成物の増加速度から酵素活性を計算することがある（いわゆるレート法等）。この場合、高精度な測定操作を実施するため、1の容器に対する測定機構での測定操作は比較的長時間を要する。このように、操作経路として機能する容器担持部を反応経路として機能する容器担持部の10 n 倍配置することで衝突を避ける構成を採用すると、測定等の操作に要する時間によっては任意の容器について所定の時間内に当該操作を完了できない可能性がある。従って、本発明においてこのように長い測定操作等を行なう構成を採用する場合には、操作経路として機能する容器担持部の数を他の円上に配置された、反応経路として機能する容器担持部の数と同数とすることが好ましい。なお、1の円上に配置した反応経路として機能する容器担持部の数と操作経路として機能する容器担持部の数を同数とした場合であってもこれが奇数である場合、回転円盤を2ピッチ回転動させれば、1の円上に配置された容器担持部は1つおきに容器移送機構の移動経路との交点に移動するから、前記したように2倍の操作経路として機能する容器担持部を配置したのと同様の効果を達成できる。即ち、操作経路として機能する容器担持部を配置した円においても、容器担持部は1つおきに容器移20 送機構の移動経路との交点に移動するから、通常その1ピッチ前後に位置する容器担持部には反応経路として機能する容器担持部から容器は移送されない。従って、このように2ピッチ回転動を行なう場合、1ピッチ回転動を付加することで2倍の操作経路として機能する容器担持部を配置したのと同様の効果を達成できるのである。

【0029】

第2の例として、例えば、40分の1ステップ法と、20分の第1反応及び20分の第2反応を含む40分の2ステップ法を行う場合に要求される容器の移送は、（1）回転円盤上の反応経路として機能する容器担持部への容器の移送、（2）前記容器担持部で20分間担持された容器の、操作経路として機能する容器担持部への移送、（3）前記容器担持部で40分間担持された容器の、操作経路として機能する容器担持部への移送、及び（30 4）測定機構での測定を完了した容器の廃棄口への移送である。これらを効率的に処理するために、例えば20分で回転円盤が1回転するよう1ピッチ回転動（1の円上に配置された反応経路として機能する容器担持部が奇数である場合には2ピッチ回転動でも良い）に要する時間を決定することが例示できる。容器の移送機構として例えば回転円盤の直径線上を移動可能なものを採用した場合は、容器担持部が配置された円と2点で交差し、1の円上に偶数の容器担持部が配置されている場合、また1の円上に奇数の容器担持部が配置されている場合は1/2ピッチ回転動を加えることで、当該2の交点で容器の移送を行ない得るため、例えば40分で回転円盤が1回転するよう1ピッチ回転動（1の円上に配置された反応経路として機能する容器担持部が奇数である場合には2ピッチ回転動でも良い）に要する時間を決定することが例示できる。なお回転円盤の半径線上を移動可能なものを採用した40 場合であっても、このように40分で回転円盤が1回転するよう1ピッチ回転動に要する時間を決定し、かつ、20分が経過した時点で回転円盤を180度回転させるようにすれば同様の結果を得ることができる。このような構成によれば、容器を回転円盤に移送してから20及び40分後、当該容器は再度容器移送機構により移送され得る地点に位置することになるから、当該容器が1ステップ法又は2ステップ法を行なうもののいずれの場合であっても、操作経路として機能する容器担持部に移送し、回転円盤の1ピッチ回転動によって順次洗浄機構、必要に応じて試薬分注機構に移動し、測定結果を得ることができる。なお、1の円上に配置された反応経路として機能する容器担持部が奇数であって、回転円盤を2ピッチ回転動させる場合、2ピッチ回転動によって順次洗浄機構等に移動することになるが、この場合には1ピッチおきに洗浄機構や測定機構等を配置して50

おくことで対応できる。

【0030】

この第2の例においても、反応経路として機能する容器担持部が配置された1の円と、操作経路として機能する容器担持部が配置された1の円の、2重の同心円を回転円盤上に配置すれば、1の反応経路として機能する容器担持部に対し、1の操作経路として機能する容器担持部が対応するため、同時に2以上の容器を操作経路として機能する容器に移送しなければならない事態（衝突）を回避することができるが、単位時間当たりの装置の処理能力を向上したり、処理能力の低下を招くことなく反応時間を長時間化するため、反応経路として機能する容器担持部が配置された2以上の円と、操作経路として機能する容器担持部が配置された1の円の、合計3以上の同心円を配置することが好ましい。この場合にも、同時に同時に2以上の容器を操作経路として機能する容器に移送しなければならない事態（衝突）が生じかねない。例えば、反応経路として機能する容器担持部が配置された2以上の円と容器移送機構の半径線上の移動経路の交点に位置する2以上の容器担持部に、同時に2ステップ反応を行う容器を移送すると、20及び40分後にこれら容器を操作経路として機能する1の容器担持部に移送して中間洗浄又は最終洗浄等をする必要が生じる。これを回避するためには、第1の例で説明したように受入位置たる容器担持部を指定する等すれば良い。そして、1ステップ法を行なう容器については順次異なる円に移送する一方、2ステップ法を行なう容器については順次異なる円に移送しつつ、その途中で中間洗浄を行うために操作経路として機能する容器担持部への移送と、中間洗浄を行った後には反応経路として機能する容器担持部であって、中間洗浄を行わなかった場合に担持されているべき容器担持部に移送する（もどす）操作を加えるなどすれば良い。もっとも第2の例では、1ステップ法を行なう容器に対する最終洗浄操作と、2ステップ法を行う容器に対して行う第1反応後の中間洗浄操作が混在する場合はなおも衝突が生じ得る。例えば、反応経路として機能する容器担持部が配置された2以上の円と容器移送機構の半径線上の移動経路の交点に位置する2以上の容器担持部中、1の容器担持部に20分を経過した1ステップ法を行う容器が存在する場合、新たに2ステップ法を行う容器を移送すると、20分後にこれら容器を操作経路として機能する1の容器担持部に移送する必要が生じる。このため第2の例においても、半径線と2以上の反応経路として機能する容器担持部が配置された円が交差する場合、新たに移送しようとする容器を操作経路として機能する容器担持部に移送すべき時間と、すでに移送されている容器を操作経路として機能する容器担持部に移送すべき時間を比較し、両者の衝突が予想されるときには新たな容器の移送を行わないように制御することがこれを回避する制御法として例示できる。

【0031】

以上に例示した、1ステップ法を行なう容器と2ステップ法を行う容器間の衝突は、第1の例において示したように1以上の反応経路として機能する容器担持部に対し、2以上の操作経路として機能する容器担持部が対応させることでも回避できる。2ステップ法における中間洗浄操作と試薬分注操作は、例えば標識として酵素を用いる免疫測定等における測定操作に比較して短時間で終了することができる。従って第1の例とは異なり、操作経路として機能する容器担持部を反応経路として機能する容器担持部の2倍程度配置することが衝突を回避するための好ましい構成として例示できる。なお、1の円上に配置した反応経路として機能する容器担持部の数と操作経路として機能する容器担持部の数が同数であっても、これが奇数である場合、回転円盤を2ピッチ回転動させれば同様の効果を達成できる。

【0032】

【発明の実施の形態】

以下、図面に基づき本発明の実施の形態を詳細に説明するが、本発明はこれら形態に限定されるものではない。

【0033】

図1は、酵素免疫測定法により、10分の1ステップ法、40分の1ステップ法、及び、20分の第1反応と20分の第2反応を含む2ステップ法を行うために構成された、本発

10

20

30

40

50

明の装置を示す図である。

【0034】

断面が円形の容器を担持するため、容器担持部2は円形の凹部とした。それぞれ40の容器担持部2（凹部）をそれぞれの円周方向で等間隔に配置した円x、y及びzを有する回転円盤1は、不図示の駆動機構により、回転中心Aを中心に矢印方向に1ピッチ回転可能に構成されている。容器移送機構3は、回転円盤の回転中心Aを通過する直径線上を移動可能であり、その移動経路の一方は回転円盤外に配置された容器に試料を分注する試料分注機構6による試料分注位置Bまで、他方は測定が終了した使用済容器を廃棄するための廃棄口Cまで延びている。

【0035】

回転円盤に供給される容器は、容器移送機構により回転円盤に移送される以前に、試料と免疫反応に必要な試薬が供給される。本例の装置は、1ステップ及び2ステップ法を行ない得る構成としてあるから、容器は、例えば測定されるべき試料と免疫反応に要求される試薬の全て又は測定されるべき試料と免疫反応に要求される試薬の一部が分注された後、回転円盤に移送される。なお、測定されるべき試料以外の試薬を予め容器に凍結乾燥等されて封入しておけば、測定されるべき試料を分注するだけで免疫反応が開始できる。容器内での免疫反応により、免疫反応した試薬は洗浄操作で容器外に排出されない不溶性の担体と結合した複合体を生じるが、本例ではこの担体に磁性物質を担持させ、かつ、回転円盤を磁性透過部材で構成してその下部に容器担持部の配列と概ね一致するよう磁石を配置した、円の数と同数のドーナツ状板を配置し（不図示）これを回転振動して攪拌を行なう構成を採用した。回転円盤には温度検出素子とロータリーコネクタを用いたヒータが取り付けられ、温調可能に構成してあり、これにより各容器で生じる免疫反応を均一化するという効果も達成できる。

【0036】

反応容器担持部は、回転円盤上の同心円x、y及びz上に各40ずつ配置されている。本例では、x及びy上に反応経路として機能する容器担持部を、z上に操作経路として機能する容器担持部を配置した。

【0037】

図から容易に理解されるように、容器移送機構が移動する線は、回転円盤上の容器担持部の円の全てを横切るように構成されている。本例では、容器移送機構は回転円盤の中心を通過する直径線上を移動し、かつ、偶数（40）の容器担持部が各円上に配置されているため、容器移送機構と各円はそれぞれ2の交点（x1及びx2）、（y1及びy2）及び（z1及びz2）を有する。このため、例えば交点x1、y1及びz1に位置する3の容器担持部（a1、b1及びc1）のように、半径方向に整列した3の容器担持部は機能的に連結され、一連の反応経路及び操作経路が構成されるが、本例の構成ではこれ以外に直径線上に整列した例えばx1、y1、z1、x2、y2及びz2に位置する6の容器担持部（a1、a2、b1、b2、c1及びc2）により一連の経路と考えることもできる。なお、各円x、y及びzの半径方向の離間距離は等間隔としてあり、これにより容器移送機構の制御を容易化してある。

【0038】

円x、y及びzが設けられているが、うちxとy上に配置された容器担持部は反応経路として機能するものである。そしてこれら3円の最も外周側に位置するz上には、操作経路として機能する容器担持部が配置され、そこに担持される容器に対して洗浄、試薬分注及び測定操作を行うために洗浄機構4、試薬分注機構5及び測定機構6を配置した。なお、2ステップ法用の酵素標識試薬分注手段5（1）と1ステップ及び2ステップ用の基質分注手段5（2）の2の手段を以て試薬分注機構5を構成したが、これらは同時に分注されることがないことから、2本のノズルが1の容器担持部に対向するように配置した。測定機構は、基質を分注してから5分が経過するまでの蛍光強度を、間欠的に測定するように構成されている。本例では洗浄効率を向上するために4の洗浄プローブ手段を有する洗浄機構を採用したが、1ピッチ回転により20分で1回転するよう回転円盤を制御するた

10

20

30

40

50

め、これら洗浄プローブ手段は連続的に配置されている。また、後述するように2ステップ法を行う容器を効率的に処理するため、これら各機構は容器受入位置として指定したx1から1ピッチ離間した場所から、洗浄機構、試薬分注機構、測定機構の順に、回転円盤の回転角度にして180度以下となる範囲に配置されている。

【0039】

本図には示していないが、回転円盤の下側には円盤を回転させる駆動機構としてステッピングモータと回転角度検出手段が配置され、これらはコンピュータからなる制御機構に連結されている。

【0040】

回転円盤は20分で1回転するように1ピッチ回転に要する時間は30秒に設定されている。まずx1に位置する容器担持部(a1)に容器移送機構から容器s1が移送される。20分経過するとs1は再びx1に復帰するが、s1が1ステップ法を行なう容器の場合はy1に位置する容器担持部(b1)に移送される。なお、この間にも他の容器が回転円盤の1ピッチ回転により順次x1に移動された容器担持部に移送される。この時点で新たな容器s2をx1に位置する空いた容器担持部(a1)に移送するが、s2が2ステップ法を行う容器である場合には20分後にs1とs2を共にz1に位置する容器担持部(c1)へ移送する必要がある。このため本例の装置においては、直径線上に整列したx1、y1、z1、x2、y2及びz2に位置する6の容器担持部(a1、a2、b1、b2、c1及びc2)を一連の経路とみたと、20分後に再度y1に復帰したs1をz1に位置する容器担持部(c1)に移送し、回転円盤を180度回転させてc1とは180度離れた容器担持部(c2)をz1に移動したうえで、又は回転円盤を回転させることなくc1とは180度離れたz2に位置する容器担持部(c2)にs2を移送することにより、両者の衝突を避けている。なお、2ステップ法における中間洗浄と酵素標識試薬の分注は比較的短時間で終了できるため、c1に担持された容器について測定操作等を行いつつ、c1から180度離れたc2について中間洗浄と酵素標識試薬の分注を、免疫測定に影響を与えない誤差の範囲で行うことが可能である(むろん、制御機構の制御アルゴリズムを変更することで、この場合のs2の移送をキャンセルするように制御することもできる。容器の移送をキャンセルすることは予め予測できるため、試料の分注も含めキャンセルするように構成する)。

【0041】

本例の装置で、2ステップ法における中間洗浄等の操作を180度離れた容器担持部を利用して行うことができるのは、測定操作又は2ステップ法を行なう場合における中間洗浄や標識試薬分注操作の完了した容器を、z2又は回転円盤の逆回転動作を利用した場合にはz1で廃棄口に移送したり、中間洗浄等を完了した容器については反応経路を構成する容器担持部にもどす構成を採用したことによる。即ち本例の構成では、回転円盤の回転方向と同方向に、円z上に配置された操作経路として機能する容器担持部中、z2からz1に至る間の容器担持部には容器は担持されていないことになるからである。なお、本例では40分の2ステップ法を行う場合における中間洗浄を180度離れた位置で行う構成を採用したが、衝突の可能性のある2以上の容器について、その一方を選択的にこのようにして処理することが容易に達成できる。即ち、本例の装置で処理する、異なる3つのプロトコルを行う容器については、10分の1ステップ法及び40分の1ステップ法の測定等と、40分2ステップ法の中間洗浄等が衝突する可能性があるが、本発明では40分1ステップ法を最優先し、2ステップ法における中間洗浄については前述のようにして衝突を避け、更に10分の1ステップ法については後述のようにして衝突を避ける構成を採用している(x1に位置する容器担持部a1を受入れ位置として、20分で1回転するように回転円盤を制御し、順次容器を回転円盤外部から移送する本例の装置構成では、40分の1ステップ法における測定等と40分の2ステップ法における第2反応後の測定等が衝突することはない)。しかし、同様に40分の1ステップ法を行う容器を最優先する場合であっても、例えば2ステップ法について後述のように処理をキャンセルし、1ステップ法における測定等を前述のように180度離れた容器担持部を利用する行う構成も採用し得る。

また更に、最優先するプロトコルをを変更したうえで、衝突を回避できない場合にキャンセルする容器及び180度離れた容器担持部を利用して処理を行う容器を適宜決定し、それに合わせて装置を制御することは容易に可能である。

【0042】

この後、測定操作等を終了したs1は、z2に移動した際又は回転円盤の逆転によりz1に移動され、廃棄口Cに廃棄される。一方s2は、z2に移動した際又は回転円盤の逆転によりz1に移動され、容器担持部b1に復帰される。そして更に20分後、s2はy1の位置でb1からc1に移送され、測定等の操作が行われる。

【0043】

本例の装置において10分の1ステップ法を行う場合には、直径線上に整列したx1、y1、z1、x2、y2及びz2に位置する6の容器担持部(a1、a2、b1、b2、c1及びc2)を一連の経路とみたと、x1の位置に位置する容器担持部a1に容器を移送した後、10分後にx2に移動した容器をz1に位置する容器担持部c2に移送し、測定等の操作を行なう。また制御アルゴリズムを変更することで、回転円盤に容器を移送する場合、円x上の容器担持部に移送するのではなく、直接、円z上のz2に位置するc2に移送することも可能である。しかしいずれの場合にも、本例の装置の構成では、y2に位置する容器担持部b2に担持された容器は、その10分後にy1の位置においてz1に位置する容器担持部c2に移送されるから、10分の1ステップ法を行う容器を回転円盤に移送する際、y2に位置する容器担持部に容器が存在するか否かを確認し、容器が存在すれば移送をキャンセルするように構成してある。なお、このことから、例えば10分の1ステップ法を行う容器を、円y2上のb2に移送することも例示できる。本例では、前述のように、40分の2ステップ法を行う場合の中間洗浄との衝突は、中間洗浄を180度離れた離れた容器担持部を利用すること回避している。

【0044】

x1、y1及びz1、或いは、x1、y1、z1、x2、y2及びz2に位置する3又は6の容器担持部を、同一の反応を行う容器のみ、即ち40分の1ステップ法を行なう容器のみ、40分の2ステップ法を行う容器のみ、又は10分の1ステップ法を行う容器のみ、のために使用する場合には、各容器間で衝突は生じないから、順次回転円盤に対して容器を移送することができる。一方、本例のように3種類の容器を混合して処理する場合には、これまで説明してきた各反応を行なうための容器間での衝突の可能性とこれを回避するための制御方法を組み合わせることによってこれに対処すればよい。

【0045】

【発明の効果】

本発明の装置によれば、2ステップ法を行なう場合に固有の中間洗浄用洗浄プローブ等を別途配置することなく、これを1ステップ法及び2ステップ法における最終洗浄用のプローブと兼用することができる。しかも本発明では、2ステップ法を連続して行う場合やこれら異なるプロトコルによる反応が混在する場合においても、中間洗浄と最終洗浄の衝突を生じることなく、効率的に処理することが可能である。この際、1ステップ法と2ステップ法を行なう容器が混在していても、洗浄機構を構成する複数の洗浄プローブ手段を同時に上下させることが可能となり、機構を簡略化することができる。また本発明によれば、例えば10分の1ステップ法と40分の1ステップ法が混在する場合においても、測定操作等において衝突を生じることなく、効率的に処理することが可能である。このように本発明の装置は、より部品数を減少して低コスト化を実現すると共に、種々の異なるプロトコルによる反応や、同一プロトコルの反応であっても反応時間が異なる場合に適切に対処することができるのである。

【0046】

本発明の装置は、1の回転円盤上で免疫反応から測定に至る前操作を完了することが可能であり、例えば洗浄工程のために一旦容器を他の装置に移送する必要がない。このため、無駄な容器移送に要する時間等が省略でき、単位時間当たりの処理能力を向上することもできる。

【図面の簡単な説明】

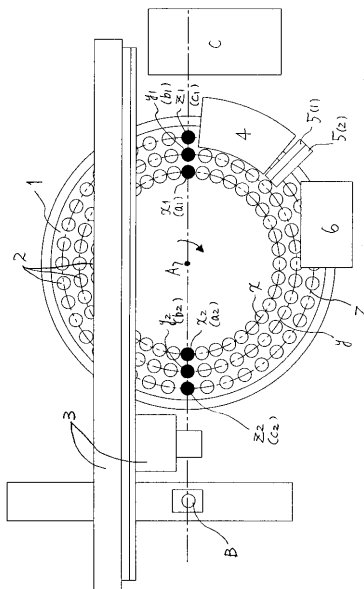
【図 1】 図 1 は本発明の装置の一実施形態を示す図である。

【符号の説明】

- 1 回転円盤
 - 2 容器担持部
 - 3 容器移送機構
 - 4 洗浄機構（中間洗浄及び最終洗浄兼用）
 - 5（1） 試薬分注機構（標識試薬分注手段）
 - 5（2） 試薬分注機構（酵素基質分注手段）
 - 6 測定機構
- x、y 反応経路として機能する容器担持部が配置された円
 z 操作経路として機能する容器担持部が配置された円
 A 回転円盤の回転中心（円 x、y 及び z の回転中心）
 B 測定されるべき試料の分注位置
 C 使用済容器の廃棄口

10

【図 1】



フロントページの続き

- (56)参考文献 特開平3-285172 (JP, A)
特開平5-26883 (JP, A)
特開平6-88828 (JP, A)
特開平8-178927 (JP, A)
特開昭59-135367 (JP, A)
特開昭62-59862 (JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
G01N 35/00-35/10
G01N 33/48-33/96
JICSTファイル(JOIS)