

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2012-505376

(P2012-505376A)

(43) 公表日 平成24年3月1日 (2012. 3. 1)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
GO 1 N 21/64 (2006.01)	GO 1 N 21/64 F	2 G O 4 3
GO 1 N 37/00 (2006.01)	GO 1 N 37/00 I O 2	
GO 1 N 33/533 (2006.01)	GO 1 N 33/533	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 13 頁)

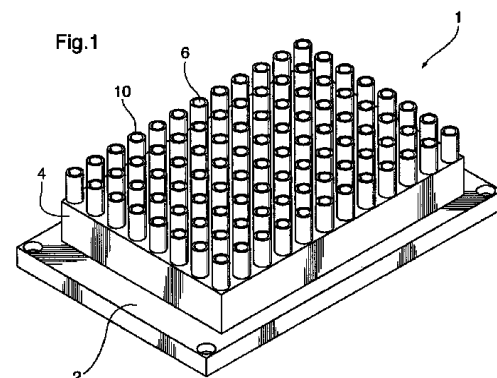
(21) 出願番号	特願2011-530335 (P2011-530335)	(71) 出願人	511078875 エスキューアイ ディアグノスティクス システムズ インコーポレイテッド カナダ国 エム9ダブリュー 1エイ4 オンタリオ、トロント、メテオ ドライブ 3 6
(86) (22) 出願日	平成21年10月7日 (2009. 10. 7)	(74) 代理人	110000855 特許業務法人浅村特許事務所
(85) 翻訳文提出日	平成23年6月2日 (2011. 6. 2)	(74) 代理人	100066692 弁理士 浅村 皓
(86) 国際出願番号	PCT/CA2009/001422	(74) 代理人	100072040 弁理士 浅村 肇
(87) 国際公開番号	W02010/040217	(74) 代理人	100162411 弁理士 井上 慎一
(87) 国際公開日	平成22年4月15日 (2010. 4. 15)		
(31) 優先権主張番号	2640787		
(32) 優先日	平成20年10月8日 (2008. 10. 8)		
(33) 優先権主張国	カナダ (CA)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アレイ蛍光均等化方法

(57) 【要約】

本発明は、蛍光強度均等化の方法を提供する。この方法は、蛍光マーカーと結合した分析物と結合する分子プローブの少なくとも1つの固定化アレイを有するアッセイデバイスを準備するステップと、第1の開口端部と第2の開口端部とを有する吸引チューブを備える乾燥装置を準備するステップであって、吸引チューブの第2の端部が、前記チューブを通じて真空を適用するための真空源に接続されているステップと、吸引チューブの第1の端部を、分子プローブの前記少なくとも1つの固定化アレイの近傍に配置するステップと、分子プローブの前記少なくとも1つの固定化アレイから蒸気を除去するために、前記吸引チューブを通じて真空を適用するステップとを含む。本発明の適用により、シグナル消光性因子の低減を原因として、より信頼性が高い蛍光シグナル強度の読み取りがもたらされる。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

蛍光マーカーと結合した分析物と結合する分子プローブの少なくとも 1 つの固定化アレイを有するアッセイデバイスを準備するステップと、

第 1 の開口端部と第 2 の開口端部とを有する吸引チューブを備える乾燥装置を準備するステップであって、吸引チューブの第 2 の端部が、前記チューブを通じて真空を適用するための真空源に接続されているステップと、

吸引チューブの前記第 1 の端部を、分子プローブの前記少なくとも 1 つの固定化アレイの近傍に配置するステップと、

分子プローブの前記少なくとも 1 つの固定化アレイから蒸気を除去するために、前記吸引チューブを通じて真空を適用するステップと
を含む蛍光強度均等化の方法。

10

【請求項 2】

吸引チューブの第 1 の端部が、分子プローブの少なくとも 1 つの固定化アレイから約 2.5 マイクロメートル～5 ミリメートルに配置される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

吸引チューブの第 1 の端部が、分子プローブの少なくとも 1 つの固定化アレイから約 3 mm に配置される、請求項 2 に記載の好ましい方法。

【請求項 4】

吸引チューブの第 1 の端部が、分子プローブの少なくとも 1 つの固定化アレイから約 4 mm に配置される、請求項 1 に記載の好ましい方法。

20

【請求項 5】

アッセイデバイスが、分子プローブの複数の固定化アレイを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

分子プローブの前記アレイのそれぞれが、タンパク質スポット中に位置する、請求項 5 に記載の好ましい方法。

【請求項 7】

分子プローブのそれぞれのアレイが、前記アッセイデバイスに形成された平坦な表面上に位置する、請求項 6 に記載の方法。

30

【請求項 8】

分子プローブのそれぞれのアレイが、前記アッセイデバイスに形成されたウェル中に位置する、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

分子プローブが、前記アッセイデバイスに結合した抗原である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 10】

分子プローブが、前記アッセイデバイスに結合した捕捉抗体である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 11】

分子プローブが、前記アッセイデバイスに結合したタンパク質である、請求項 1 に記載の方法。

40

【請求項 12】

タンパク質スポットが、アッセイデバイスに、エポキシ被覆基板担体により結合している、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 13】

アッセイデバイスが、ガラス製の支持体を含み、捕捉分析物が、アッセイデバイスに、エポキシ被覆基板担体により結合している、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

前記吸引チューブを通じて真空を適用するステップが、分子プローブの前記少なくとも

50

1つの固定化アレイの上に誘導される気流の流れを生じて、残存流体及び蒸気を除去する、請求項13に記載の方法。

【請求項15】

適用される真空が、連続気流の流れを作り出す、請求項14に記載の方法。

【請求項16】

気流の流れが、 10^{-3} トル(Torr)～1気圧の圧力で適用される真空により誘導される、請求項15に記載の方法。

【請求項17】

十分な蒸気を除去して、約10分以内でアッセイスポットの比較相対乾燥度を得る、請求項16に記載の方法。

【請求項18】

十分な蒸気を除去して、約3分以内でアッセイスポットの比較相対乾燥度を得る、請求項17に記載の方法。

【請求項19】

十分な蒸気を除去して、前処理したせん断気流を用いて約1分以内で達成される、アッセイスポットの相対乾燥度の効果的なレベルを得る、請求項18に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、アッセイスポットアレイ成分の制御された乾燥中に流体蒸気の均一な除去を誘導することによる、アッセイスポット及びアレイ蛍光強度均等化の方法に関する。

【背景技術】

【0002】

蛍光分光法の利点は、蛍光発光体の蛍光量子収率及び／又は寿命に関連する種々の特徴の測定及び分析である。発光蛍光強度は、エミッター濃度、励起波長での吸光係数（吸収力）及び発光波長での量子収率の関数である。しかし、時間分解型及び定常状態での蛍光消光は、蛍光強度測定における大きな変動の原因である。強度の変動及び不均質性は、蛍光消光剤の濃度に比例して変動し、拡散における一過性の効果及び蛍光体－消光剤相互作用の性質により部分的に引き起こされる。時間分解型周波数ドメイン及び定常状態データの分析は、消光速度が、エミッターからの蛍光体－消光剤の距離に指数関数的に依存することを示し、このことは、考えられる消光機構としての電子の伝達及び交換相互作用を反映する。

【0003】

アッセイスポット及びマイクロアレイから発光される定量的蛍光シグナル検出を改善するための技術が、検出ハードウェアを改良し、蛍光シグナル処理を改変することにより検出を改善するための方法に組み込まれている；例えば、蓄積強度のコンピュータ画像データ処理を用いるTamuraらによる「マイクロアレイ情報を表示する方法(Methods for displaying micro-array information)」との表題の米国特許第6,690,461号、2004年；乾燥スポットを調べて乾燥により引き起こされる結果として生じる製造誤差を例示するCarenらによる「ポリヌクレオチドアレイ製造(Polynucleotide array fabrication)」との表題の米国特許出願第200420138号、2004年；容量／濃度の色素に基づく修正のために緩衝液とプリントスポットとを比較することにより化学発光応答を比較するAndersonらによる「タンパク質マイクロアレイのための品質管理及び標準化の方法(Quality control and normalization methods for protein micro-arrays)」との表題の米国特許出願第2006/0063197A1号；アレイ自体の強度較正の特徴を比較するMontagu及びWebbによる「蛍光アレイの読み取り(Reading of fluorescent arrays)」との表題の米国特許出願第2006127946号；並びにスポットされた試料全体での蛍光を2次元で測定し、次いで、プリ

10

20

30

40

50

ントされた参照画像と比較することによりプリントスポットを画像化するMohammed及びDzidicによる「マイクロアレイ品質管理 (Microarray quality control)」との表題のWO特許出願第2006058031号に記載されている。

【0004】

定量的蛍光測定を得るための最新技術は、シグナルがエミッター濃度を正確に反映するとの仮定に基づいて、シグナルの正確な検出、及びシグナル分析前のシグナル補正の最適化に重点を置いている。このアプローチは、Geらによる「蛍光検出装置のための較正スライド及び調製方法 (A calibration slide for fluorescence detection instruments and process of preparation)」との表題の欧州出願第EP1774292号 (2007年) により記載され、この発明は、マイクロアレイスキャナ、蛍光顕微鏡観察、蛍光分光法及び蛍光マルチウェルプレート読み取りの較正を含む、蛍光検出装置についての常法どおりの較正スライドに関する。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

スポット間及びマイクロアレイ間で観察される蛍光強度定量における変動係数 (% c. v.) を改善するための現在の技術は、蛍光シグナルの修正及び画像処理により得られるシグナル強度読み取りの改善に主に焦点を当てている。共通の供給源流体からプリントされたとき、同一の内容物を有するスポット間の蛍光シグナル強度の定量的均一性比較を改善及び設定し、同様の内容物濃度で均一なシグナルレベルを提供するための方法が必要である。

【0006】

マイクロアレイ及びスポットの制御された乾燥により均一状態の水和を誘導して、流体の蛍光シグナル消光効果及びスポット内容物、例えば粒子の空間分布を最小限にし、その後、湿ったアレイ及びスポットの中及びその付近からのシグナル消光性流体蒸気の制御及び抑制された除去を行って、比較定量シグナル分析を可能にするための方法が必要とされている。新規で実施が簡便な方法を用いて、流体除去と、その後の蒸気除去のこのような方法を提供することが望ましい。

【0007】

消光性成分を、短い乾燥時間を用いてバイオアレイデータの比較分析の向上を可能にする相対濃度まで低減させるアッセイスポットシグナル均等化もさらに提供する必要がある。

【0008】

供給源蛍光量における不均一性を無作為化して、アッセイスポットについてのより均一なイルミネーションシグナルの定量をもたらす方法が必要とされている。

【0009】

それぞれの発散性及び拡散性の消光性供給源が最小限であり、このことにより、変動係数 (c v) を算出するための認められた参照標準物質を用いて測定及び確認される、各アッセイスポットの近傍の比較できる蛍光シグナル強度がもたらされる方法もさらに必要とされている。

【課題を解決するための手段】

【0010】

本発明は、好ましくは、アッセイデータの比較分析の向上を可能にする相対濃度まで消光性成分を低減させることによる、蛍光強度均等化の方法である。この方法は、アッセイデバイスを乾燥させて、蛍光マーカと結合した分析物と結合する分子プローブの少なくとも1つの固定化アレイの近傍の蒸気を除去することを含む。

【0011】

本発明のある態様によると、以下の：蛍光マーカと結合した分析物と結合する分子プ

10

20

30

40

50

ローブの少なくとも1つの固定化アレイを有するアッセイデバイスを準備するステップと、第1の開口端部と第2の開口端部とを有する吸引チューブを備える乾燥装置を準備するステップであって、吸引チューブの第2の端部が、前記チューブを通じて真空を適用するための真空源に接続されているステップと、吸引チューブの第1の端部を、分子プローブの前記少なくとも1つの固定化アレイの近傍に配置するステップと、分子プローブの前記少なくとも1つの固定化アレイから蒸気を除去するために、前記吸引チューブを通じて真空を適用するステップとを含む蛍光強度均等化の方法が提供される。

【0012】

本発明は、上記の及びその他の目的並びに利点と一緒に、図面に示される本発明の好ましい実施形態についての以下の詳細な記載から最もよく理解され得る。図面において、以下のとおりである。

【図面の簡単な説明】

【0013】

【図1】本発明の乾燥装置の好ましい実施形態の斜視図である。

【図2】本発明に関連して用いられるアッセイデバイスの上部正面図である。

【図3】乾燥を異なる温度で行う場合の乾燥時間対相対湿度のプロットである。

【図4】3.0mmの距離及び4mmの距離のスポットの高度からせん断するように連続真空誘導気流を調節した場合の、4分での免疫グロブリンスポット Ig A、Ig G 及び Ig M のスポットについての変動係数 (% c v) を示す棒グラフである。

【発明を実施するための形態】

【0014】

図1に示すように、乾燥装置1は、フレーム2を有する。フレーム2は、フレームをXYZ平面に沿って3次元で移動させるアクチュエータ（図示せず）と連結することができる。アクチュエータは、変位手段として機能し、当技術分野において既知の多数のアクチュエータの1つであり得る。好ましいアクチュエータは、ELx405 Microp late Washer、BioTek Instruments、U. S. A. である。

【0015】

乾燥装置は、フレーム2に取り付けられたハウジング4を含む。複数の吸引チューブ10は、ハウジング内に位置する。代替の実施形態において、乾燥機はわずか1つのチューブを有することができる。それぞれのチューブ10は、長さを画定し、第1の開口端部6と第2の開口端部8との間の長さに沿う長手方向の穴部12を画定する。図3に示すように、長手方向の穴部12は、第1の開口端部6が、第2の開口端部8の直径よりも大きい直径を有するように先細になるのが好ましい。

【0016】

吸引チューブ10の長さは様々であってよい。好ましい実施形態において、長さは、3.5度の円錐角ピッチに基づく約1.7の開口直径縦横比とともに導かれる約18の縦横比を維持するのに十分である。基板の近傍の第1の開口端部6での吸引チューブ10の壁の厚みは、好ましくは約400µmである。第1の開口端部6の直径は、約5mmである。第2の開口端部6は、約2mmの直径であり、全ての吸引チューブ10を通じて真空ヘッドへの一定の気流を可能にする好ましい直径は、除去可能な流体充填量を含むアッセイデバイスの周囲の長さの比により画定される基板表面領域全体に流れの通路を設定することにより調節される。

【0017】

乾燥装置1は、それぞれの吸引チューブの第2の開口端部8へ真空を適用するための手段を含む。真空を適用するための手段は、当技術分野において既知の種々のそのような手段のいずれであってもよい。好ましい実施形態において、真空手段は、真空ポンプ、ME4C NT Var io、Vacuu Brand、U. S. A. である。

【0018】

好ましい実施形態の乾燥機装置1は、好ましくは、アッセイデバイスを乾燥するために用いられ、特に、図4に示すアッセイデバイス50のようなタイプのものである。アッセ

10

20

30

40

50

イデバイス 50 は、複数のウェル 52 を有する。それぞれの上記のウェル 50 は、交差している壁 54 により分けられている。上部構造体をプレート上に有効に設けることにより、単一のウェル又は別々の複数のウェルが形成される。複数のウェルは、複数の物体を同じプレート上で処理することを可能にするという付加的な利点を有する。なぜなら、それぞれのウェルが、例えばマイクロアレイフォーマットにおいてタンパク質スポットの形態でその上にプリントされたアッセイを有し得るからである。

【0019】

アッセイデバイス上にプリントされたバイオアレイのデータの解析は、分子プローブの固定化アレイと特異的に相互作用する標識された標的分子からの蛍光シグナルの検出に基づく。好ましい実施形態において、分子プローブのアレイは、アッセイデバイス上のタンパク質スポット中にプリントされた固定化された捕捉抗体である。捕捉抗体は、蛍光マーカーと結合した抗原と結合する。分子プローブは、基板上に直接結合してよい。好ましい実施形態において、3次元バイオアレイ（アレイ化したプローブ）が、エポキシ被覆基板担体によりガラス基板に結合している。

【0020】

代表的なタンパク質スポットアッセイにおいて、流体試料を、抗原などの特定の分析物（試験される物質）に特異的な蛍光標識抗体などの試薬と混合する。別のタイプの抗体は、タンパク質スポット中の固体支持体上に固定化される。蛍光標識抗体を、試料と混合する。蛍光標識抗体と、試験される物質と、2次抗体との複合体が形成され、マーカーをタンパク質スポットに固定化する。次いで、蛍光マーカーを検出する。存在する抗原の量は、タンパク質スポットから発光される蛍光強度に比例する。本発明の好ましい実施形態は、複数の異なるタンパク質スポット又は異なるタンパク質スポットのアレイを有するアッセイデバイス上で行われる。

【0021】

本発明は、蛍光マーカーで標識された分析物のスポットへの捕捉が分析物の存在を示す、アッセイスロットから放射される蛍光シグナルのレベルを均等化する方法を提供する。測定される蛍光のレベルを消光させるか又は測定される蛍光シグナルをひずませる因子は、アッセイの結果に逆に影響する。

【0022】

実施において、本発明は、特にマイクロアレイタンパク質スポットアッセイデバイスからの蒸気の除去の方法を提供する。好ましい実施形態において、この方法は、乾燥装置 1 により行われ、タンパク質スポットマイクロアレイの洗浄及び処理において代表的に用いられるアッセイデバイスの表面から流体蒸気を除去して、マイクロアレイを構成する3次元タンパク質スポットでの均一状態の水和を有効に誘導することを含む。理論に拘束されないが、我々は、マイクロアレイ構成要素の水和状態がシグナル強度に直接影響し、それにより、特に診断グレードのマイクロアレイシグナルに用いた場合は、バイオアレイデータの定量分析の向上が可能になることを見出した。本発明の方法は、不都合な及び破壊的な効果を誘導することなくタンパク質スポットバイオアレイフォーマットの乾燥を行い、蛍光シグナル消光性成分が、アッセイデータの比較分析の向上を可能にする相対濃度まで低減されることを確実にする。

【0023】

蒸気の除去は、蒸気で湿り、差別的に水和された基板プラットフォーム及び部分的に乾燥した物体の上の気流を調節することにより促進及び達成される。効果的には、制御された条件下で乾燥機装置 1 により調節された気流の流れを、蒸気源全体にわたって能動的に移動して蒸気を除去し、真空誘導気流の流れの中に位置する物体の一定状態の水和をもたらす。誘導気流の流れは、同時に、結果として生じる湿った排出気流に含まれる可能性がある混入及び／又は感染性物質を含有し、単離し、取り除く。

【0024】

蒸気の除去は、ウェル 52 の周囲及びその中に存在する全ての流体蒸気を平衡化するために、乾燥装置 1 により行われる。気流調節に用いられる好ましい真空は、約 10⁻⁶ デカ

10

20

30

40

50

パスカル～約 1 0 1 3 2 デカパスカルの範囲である。チューブ 1 0 の X-Y 座標マトリクス空間は、好ましい実施形態において、アッセイデバイス 5 0 に取り付けられたウェル上部構造体の X-Y 座標マトリクス配置と一致する。両方の X-Y マトリクスが正確に整列するので、それぞれのウェル 5 2 は、それぞれのウェル 5 2 の中央に挿入された単一の吸引チューブ 1 0 を有し、吸引チューブ 1 0 の第 1 開口 6 が、プレート基板表面の上方の予め決定された最適な距離に配置され、この距離は、好ましくは約 2 0 マイクロメートル～5 ミリメートルの範囲である。好ましい設定は、吸引チューブの吸入端部の高さが、タンパク質スポットマイクロアレイの約 4 mm 上に設定される場合に、最適な気流をもたらす。真空吸収は、全ての残存流体蒸気を除去する。

【0025】

本発明の方法は、供給源蛍光量における不均一性を無作為化して、アッセイスロットについてのより均一なイルミネーションシグナルの定量をもたらす。変動係数 (c v) を算出するための認められた参照標準物質を用いて測定及び確認されるように、発散性で拡散性の消光源が最小限になり、それぞれのアッセイスロットの近傍の比較できる蛍光シグナル強度をもたらす。

【0026】

本発明の好ましい実施形態は、洗浄及び処理流体の蒸気並びに分析されるアレイの付近に付着する残存湿気を同時に等しく低減することにより、スポットのスポット内及びスポット間での均一な乾燥を行うためのバイオアレイタンパク質スポット蛍光シグナルの比較定量分析の方法である。蛍光アレイの水和における不均一性は、蛍光シグナル強度の変動に変換され、よって、結果の誤った解釈を導く。

【0027】

図 3 は、% R H (パーセント相対湿度) 及び温度 (摂氏温度) °C の関数としてプロットした、スポット相対乾燥時間の比較プロットを示す。T (温度) は、1 番上の曲線に相当する T = 1 9 °C から、1 番下の曲線に相当する T = 3 1 °C までの範囲である。必要なスポットが自然な蒸発により乾燥するためには、視覚検査により確認すると、周囲残存 % R H に到達する時間は、約 2 時間から約 3 0 時間までの範囲であり得る。

【0028】

蒸発蒸気相フラックスは、表面領域全体にわたって均一に表面フィルムの厚みを低減する。蒸発プロセスにおいて、液体分子は、表面領域と隣接空気との間で迅速に置き換わり、この空気の層は蒸気で飽和されるようになり、この蒸気は表面から離れて拡散する。スポットの表面にて、蒸気は、空気中の蒸気の拡散率で、定常状態条件まで飽和する。蒸発により引き起こされる熱及び濃度勾配は、表面張力勾配により推進される流れを誘導することができ、スポット内容物に対して破壊的な影響をもたらす。

【0029】

図 4 は、3. 0 mm (ミリメートル) の距離のスポット高度からせん断するように連続真空誘導気流を調節した場合の、4 分以内で許容され得る均一な標準までのアッセイスロットの乾燥を示す。4 mm の距離での並行した気流は、I g A 及び I g G の免疫グロブリンスポットについてさらに 5 ～ 6 % の低減と、I g M についてより少ない低減とをもたらすことにより、スポット強度についての蛍光測定変動係数 (% c v) を低減するのにより効果的である。

【0030】

照射されたときにスポットから発光される混成合計蛍光シグナルは、粒子濃度及びスポットの厚みを原因とするシグナル対ノイズ比を含む、合計の出力シグナルに影響する照光された量における全ての粒子と流体内容物とを含むイルミネーションの量を示す。

【0031】

本発明の好ましい実施形態から得られる最小限の水和の相対的に均一な状態により、得られる蛍光シグナルの均一性に対する水和状態の影響が確認される。アッセイスロット量中のエミッター分子濃度は、吸収又は消光された数に対する発光する光子の数の比としての正味のシグナル蛍光強度を生じる。蛍光量子収率及び寿命は、蛍光体の濃度、励起波長

10

20

30

40

50

での吸光係数及び量子収率に依存して、シグナル消光剤として有効に作用するエネルギー喪失を増加又は減少させることにより調節される。混濁イルミネーション量、すなわちアッセイスポットは、照射された蛍光体からのみ蛍光を発光し、ここから、この発光された蛍光はスポットの表面から逃れる。スポット量における弾性散乱事象は、スポットに含まれる非含水微粒子の密度、屈折率及び誘電率の無作為な空間変動により生じる。これらの事象は、スポット間及びスポット内の蛍光定量シグナル強度変動に大きく貢献する。

【0032】

開示される方法の実施形態により調製されるスポット及びマイクロアレイは、4分以内の乾燥で10%未満の%CVをもたらす。この新規な方法は、シグナル測定のための一定で正確な定量蛍光シグナルをもたらすので、加速された乾燥速度を用いて、マイクロアレイアッセイ性能を著しく改善する。

10

【0033】

本発明の方法は、好ましくは、マルチアレイマトリクスにおける全てのアッセイスポットを単一の制限容量若しくはウェルにおいて、又はマルチアレイマトリクスにおける全てのアッセイスポットを複数の制限容量若しくはウェルにおいて同時に乾燥するために行われる。

【0034】

好ましくは、十分な蒸気を除去して、約10分以内、最も好ましくは約5分以内でアッセイスポットの比較相対乾燥度を得る。

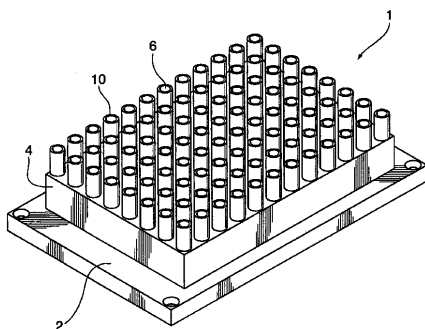
【0035】

本発明を、図面に示す本発明の実施形態の詳細を参照して記載してきたが、これらの詳細は、添付の特許請求の範囲で請求される本発明の範囲を限定することを意図しない。

20

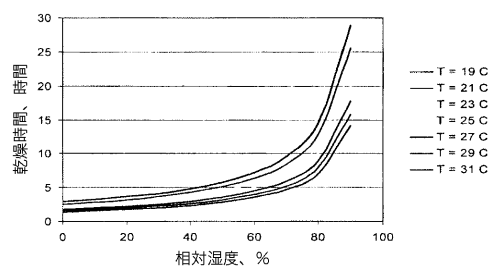
【図1】

Fig.1



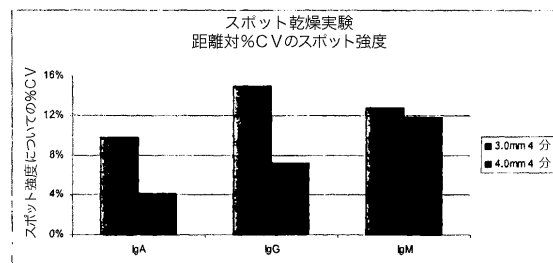
【図3】

スポット制御乾燥時間



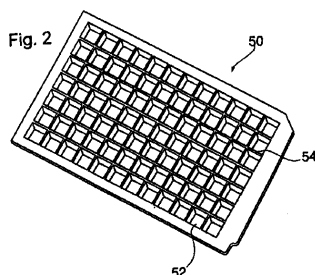
【図4】

スポット乾燥実験
距離対%CVのスポット強度



【図2】

Fig. 2



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CA2009/001422
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC: <i>G01N 33/53</i> (2006.01), <i>G01N 1/28</i> (2006.01), <i>G01N 33/543</i> (2006.01), <i>G01N 33/58</i> (2006.01) According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S.Class.: 702/20; 435/287.2. FI/F-term: 2G045; 4D075; 4F074; 4B029; 2G052. ECLA: G01N33/483B1; G01N33/487C; G01N33/487E; G01N33/543K; G01N33/543M; G01N33/58D. IPC (2006.01): G01N 33/53, G01N 1/28, G01N 33/543, G01N 33/58		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields		
Electronic database(s) consulted during the international search (name of database(s) and, where practicable, search terms Databases: Knovel; Google (Scholar, Books); WEST; Qweb (FamPat, PlusPat); FI/F-term; esp@cenet; SCOPUS. Keywords: dna; microarray; [inventor name]; spot*; dry*; fluoresc*; protein; *variance; quench*; deposit*; *essence; vacuu*.		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant	Relevant to claim No.
A	US 2004/0203138 A1 (CAREN, MP <i>et al.</i>) 14 October 2004 (14-10-2004). *entire document*	
A	WU, P. Diagnostic devices as biomaterials: a review of nucleic acid and protein microarray surface performance issues. J. Biomater. Sci. Polymer Edn. 2008, Vol.19, No.6, pages 725 to 753. *pages 728, 729, 740 to 743*	
A	US 2008/0288179 A1 (PIN KAO, H) 20 November 2008 (20-11-2008). *pages 12, 23*	
☒ Further documents are listed in the continuation of Box ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 3 December 2009 (03-12-2009)		Date of mailing of the international search report 5 January 2010 (05-01-2010)
Name and mailing address of the ISA/CA Canadian Intellectual Property Office Place du Portage I, C114 - 1st Floor, Box PCT 50 Victoria Street Gatineau, Quebec K1A 0C9 Facsimile No.: 001-819-953-2476		Authorized officer Christian Barrette 001-819-994-0477

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CA2009/001422

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	LEE, CY <i>et al.</i> Fluorescence, XPS and ToF-SIMS Surface Chemical State Image Analysis of DNA Microarrays. J. Am. Chem. Soc.. August 1, 2007, Vol.129, No.30, pages 9429 to 9438. [retrieved 2009-11-19] Retrieved from the Internet: <URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2533279/pdf/nihms62561.pdf >	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CA2009/001422

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
US2004203138A1	14-10-2004	GB0010489D0	14-06-2000
		GB0311504D0	25-06-2003
		GB0311505D0	25-06-2003
		GB0328424D0	14-01-2004
		GB2355716A	02-05-2001
		GB2355716B	23-06-2004
		GB2385850A	03-09-2003
		GB2385850B	19-05-2004
		GB2388601A	19-11-2003
		GB2388601B	28-04-2004
		GB2395484A	26-05-2004
		GB2395484B	28-07-2004
		JP2001021558A	26-01-2001
		US7276336B1	02-10-2007
		US2004082059A1	29-04-2004
		US2004197817A1	07-10-2004
		US2004203047A1	14-10-2004
US2008288179A1	20-11-2008	EP1670944A2	21-06-2006
		EP1670945A2	21-06-2006
		EP1779091A2	02-05-2007
		EP1869158A2	26-12-2007
		EP2010326A2	07-01-2009
		EP2010326A4	06-05-2009
		JP2008509399T	27-03-2008
		US7233393B2	19-06-2007
		US7405823B2	29-07-2008
		US7407630B2	05-08-2008
		US7417726B2	26-08-2008
		US7429479B2	30-09-2008
		US7460223B2	02-12-2008
		US7570443B2	04-08-2009
		US7586600B2	08-09-2009
		US2005112634A1	26-05-2005
		US2005220675A1	06-10-2005
		US2005221357A1	06-10-2005
		US2005221358A1	06-10-2005
		US2005225751A1	13-10-2005
		US2005226771A1	13-10-2005
		US2005226779A1	13-10-2005
		US2005226780A1	13-10-2005
		US2005226782A1	13-10-2005
		US2005231723A1	20-10-2005
		US2005232818A1	20-10-2005
		US2005232820A1	20-10-2005
		US2005232821A1	20-10-2005
		US2005232822A1	20-10-2005
		US2005233363A1	20-10-2005
		US2005233472A1	20-10-2005
		US2005237528A1	27-10-2005
		US2005244932A1	03-11-2005
		US2005280811A1	22-12-2005
		US2006011305A1	19-01-2006

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CA2009/001422

Information on patent family members (cont'd)

US2006013984A1	19-01-2006
US2006015564A1	19-01-2006
US2006024690A1	02-02-2006
US2006024831A1	02-02-2006
US2006028563A1	09-02-2006
US2006029948A1	09-02-2006
US2006233670A1	19-10-2006
US2006233671A1	19-10-2006
US2006233672A1	19-10-2006
US2006233673A1	19-10-2006
US2006272738A1	07-12-2006
US2007014694A1	18-01-2007
US2007015289A1	18-01-2007
US2007222983A1	27-09-2007
US2007248976A1	25-10-2007
US2007264666A1	15-11-2007
US2008290283A1	27-11-2008
US2009176661A1	09-07-2009
US2009191098A1	30-07-2009
US2009197277A1	06-08-2009
US2009214811A1	27-08-2009
US2009239293A1	24-09-2009
WO2005026863A2	24-03-2005
WO2005026863A3	09-06-2005
WO2005028109A2	31-03-2005
WO2005028109A3	14-07-2005
WO2005028109B1	01-09-2005
WO2005028110A2	31-03-2005
WO2005028110A3	18-08-2005
WO2005028110B1	06-10-2005
WO2005028629A2	31-03-2005
WO2005028629A3	08-06-2006
WO2005029041A2	31-03-2005
WO2005029041A3	27-07-2006
WO2006017810A2	16-02-2006
WO2006017810A3	20-04-2006
WO2006017810A8	15-06-2006
WO2006102296A2	28-09-2006
WO2006102296A3	22-02-2007
WO2006102297A1	28-09-2006
WO2006102298A1	28-09-2006
WO2006102352A2	28-09-2006
WO2006102352A3	19-07-2007
WO2006102396A2	28-09-2006
WO2006102396A3	29-03-2007
WO2006102401A2	28-09-2006
WO2006102401A3	18-10-2007
WO2006102414A2	28-09-2006
WO2006102414A3	22-11-2007
WO2006102415A2	28-09-2006
WO2006102415A3	16-04-2009
WO2006102421A2	28-09-2006
WO2006102421A3	30-11-2006
WO2006102421A9	08-03-2007
WO2007117445A2	18-10-2007

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100088926

弁理士 長沼 暉夫

(74)代理人 100102897

弁理士 池田 幸弘

(74)代理人 100097870

弁理士 梶原 斎子

(74)代理人 100140556

弁理士 新村 守男

(74)代理人 100114719

弁理士 金森 久司

(74)代理人 100143258

弁理士 長瀬 裕子

(74)代理人 100124969

弁理士 井上 洋一

(74)代理人 100132492

弁理士 弓削 麻理

(74)代理人 100163485

弁理士 渡邊 義敬

(74)代理人 100112243

弁理士 下村 克彦

(72)発明者 リーア、ピーター

カナダ国、オンタリオ、トロント、グリーア ロード 360

Fターム(参考) 2G043 AA01 BA16 CA04 EA01 GA07 GB28