

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5910304号
(P5910304)

(45) 発行日 平成28年4月27日(2016.4.27)

(24) 登録日 平成28年4月8日(2016.4.8)

(51) Int.Cl.

F 1

C 12 M 1/00 (2006.01)
B 01 J 19/00 (2006.01)
G 01 N 35/00 (2006.01)C 12 M 1/00 A
B 01 J 19/00 321
G 01 N 35/00 B

請求項の数 4 (全 12 頁)

(21) 出願番号 特願2012-116255 (P2012-116255)
 (22) 出願日 平成24年5月22日 (2012.5.22)
 (65) 公開番号 特開2013-240302 (P2013-240302A)
 (43) 公開日 平成25年12月5日 (2013.12.5)
 審査請求日 平成27年4月23日 (2015.4.23)

(73) 特許権者 000002369
 セイコーエプソン株式会社
 東京都新宿区新宿四丁目1番6号
 (74) 代理人 100095728
 弁理士 上柳 雅善
 (74) 代理人 100107261
 弁理士 須澤 修
 (72) 発明者 小枝 周史
 長野県諏訪市大和3丁目3番5号 セイコ
 エプソン株式会社内
 審査官 福澤 洋光

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】熱サイクル装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

反応液と、前記反応液とは比重が異なり、かつ前記反応液とは混和しない液体と、が充填され、一端に開口を有し、前記反応液が移動する流路を有する容器と、前記開口を封止したとき前記容器内部に向かって窪む第1の凹部を有する封止部と、を含む反応容器を装着可能な装着部と、

前記装着部に前記反応容器が装着された場合に、前記流路の第1領域を第1の温度に加熱する第1加熱部と、

前記装着部に前記反応容器が装着された場合に、前記封止部を前記第1の温度とは異なる第2の温度に加熱する第2加熱部と、

前記第1及び第2加熱部並びに前記装着部の配置を、第1の配置と、第2の配置との間で切り換える駆動機構と、

を含み、

前記第1の配置は、前記装着部に前記反応容器が装着された場合に、前記第1領域が、重力の作用する方向における前記流路の最下部に位置する配置であり、

前記第2の配置は、前記装着部に前記反応容器が装着された場合に、前記反応液が移動する方向における位置が前記第1領域とは異なる前記流路の第2領域が、重力の作用する方向における前記流路の最下部に位置する配置であり、

前記容器は、内径が前記一端から前記容器の他端に向かって縮径する内径変化部と、前記容器の内壁に形成され、前記封止部と係合する第2の凹部と、を有し

前記封止部は、外径が前記封止部の一端から他端に向かって縮径する外径変化部と、前記封止部の外壁に形成され、前記容器と係合する凸部と、を有し、

前記流路を前記封止部で封止した時、前記第2の凹部と前記凸部とが係合し、前記内径変化部と前記外径変化部とが嵌合して前記容器内部が容室とリザーバーとに区画されるよう形成されており、

前記第2加熱部は、前記装着部に前記反応容器が装着された場合に、前記第1の凹部に接触する突起部を含む熱サイクル装置。

【請求項2】

請求項1に記載の熱サイクル装置において、

前記装着部に前記反応容器が装着された場合に、前記突起部は、前記第1の凹部に挿入される熱サイクル装置。 10

【請求項3】

請求項2に記載の熱サイクル装置において、

前記突起部に、グリースが塗布される熱サイクル装置。

【請求項4】

請求項1ないし3のいずれか1項に記載の熱サイクル装置において、

前記第2加熱部を覆うカバーを有する熱サイクル装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

20

本発明は、熱サイクル装置に関するものである。

【背景技術】

【0002】

近年、遺伝子の利用技術の発展により、遺伝子診断や遺伝子治療など遺伝子を利用した医療が注目されている他、農畜産分野においても品種判別や品種改良に遺伝子を用いた手法が多く開発されている。遺伝子を利用するための技術として、PCR (Polymerase Chain Reaction) 法などの技術が広く普及している。今日では、PCR法は生体物質の情報解明において必要不可欠な技術となっている。

【0003】

PCR法は、増幅の対象とする核酸（標的核酸）及び試薬を含む溶液（反応液）に熱サイクルを施すことでの、標的核酸を増幅させる手法である。熱サイクルは、2段階以上の温度を周期的に反応液に施す処理である。PCR法においては、2段階又は3段階の熱サイクルを施す手法が一般的である。 30

【0004】

PCR法では一般に、チューブや生体試料反応用チップ（バイオチップ）と称する、生化学反応を行うための容器を使用する。しかしながら従来の手法においては、反応に必要な試薬等の量が多かったり、反応に必要な熱サイクルを実現するために装置が複雑化したり、反応に時間がかかったりするという問題があった。そのため、微量の試薬や検体を用いてPCRを精度よく短時間で行うためのバイオチップや反応装置が必要とされていた。 40

【0005】

このような問題を解決するために、特許文献1には、反応液と、反応液と混和せず反応液よりも比重の小さい液体（ミネラルオイル等、以下「液体」と称する）とが充填された生体試料反応用容器を、水平方向の回転軸の周りに回転させることで、反応液を移動させて熱サイクルを施す生体試料反応装置が開示されている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献1】特開2009-136250号公報

【発明の概要】

50

【発明が解決しようとする課題】**【0007】**

しかしながら、特許文献1において、反応に要する時間を短縮するためには生体試料反応用容器の肉厚を薄くすることが好ましい。一方、当該容器を栓で封止する構造とした場合には、勘合による応力への耐久性と勘合操作のしやすさとを向上させるため、肉厚が厚く充分な大きさの栓が必要であった。この結果、栓の熱容量が相対的に大きくなり、栓に近い側の液体への熱伝達が栓から遠い側と比較して遅くなり、栓近傍のオイルが所定の温度に達するまで時間を要することとなった。

【0008】

そのため、より短時間で反応容器を所望の温度に加熱できる熱サイクル装置が必要とされていた。

10

【課題を解決するための手段】**【0009】**

本発明は、上述の課題の少なくとも一部を解決するためになされたものであり、以下の形態又は適用例として実現することが可能である。

【0010】

[適用例1] 本適用例に係る熱サイクル装置は、反応液と、前記反応液とは比重が異なり、かつ、前記反応液とは混和しない液体とが充填され、前記反応液が対向する内壁に沿って移動する流路と、前記流路を封止する封止部と、を含む反応容器を装着する装着部と、前記装着部に前記反応容器が装着された場合に、前記流路の第1領域を加熱する第1加熱部と、前記装着部に前記反応容器が装着された場合に、前記封止部を加熱する第2加熱部と、前記第1及び第2加熱部並びに前記装着部の配置を、第1の配置と、第2の配置との間で切り換える駆動機構と、を含み、前記第1の配置は、前記装着部に前記反応容器が装着された場合に、前記第1領域が、重力の作用する方向における前記流路の最下部に位置する配置であり、前記第2の配置は、前記装着部に前記反応容器が装着された場合に、前記反応液が移動する方向における位置が前記第1領域とは異なる前記流路の第2領域が、重力の作用する方向における前記流路の最下部に位置する配置であることを特徴とする。

20

【0011】

本適用例によれば、第1及び第2加熱部並びに装着部の配置を切り換えることで、反応容器が第1の配置に保持された状態と、反応容器が第2の配置に保持された状態とを切り換えることができる。第1の配置は、反応容器を構成する流路の第1領域が、重力の作用する方向における流路の最下部に位置する配置である。第2の配置は、反応容器を構成する流路の第2領域が、重力の作用する方向における流路の最下部に位置する配置である。すなわち、例えば反応液の比重が相対的に大きい場合には、重力の作用によって第1の配置においては反応液を第1領域に、第2の配置においては反応液を第2領域に保持できる。第1領域は第1加熱部によって加熱されるので、第1領域と第2領域とを異なる温度とすることができます。したがって、第1の配置又は第2の配置に反応容器を保持する間、反応液を所定の温度に保持できるので、加熱時間を容易に制御可能な熱サイクル装置を提供できる。また、反応容器の封止部を第2加熱部が加熱するので、熱サイクル装置が第2加熱部を含まない場合と比較して、相対的に封止部に近い反応容器の領域をより短い時間で所望の温度に加熱することができる熱サイクル装置を実現できる。

30

【0012】

[適用例2] 上記適用例に記載の熱サイクル装置において、前記第2加熱部は、前記装着部に前記反応容器が装着された場合に、前記封止部に形成された凹部に挿入される突起をさらに含んでもよい。

40

【0013】

本適用例によれば、第2加熱部は封止部に設けられた凹部に挿入される突起を通じて反応液と混和しない液体をより近い位置で加熱することができるので、液体をより短時間で適温に加熱することができ、結果、第2の配置で反応液を速やかに加熱することができる

50

。

【図面の簡単な説明】

【0014】

【図1】本実施形態に係る反応容器と加熱部との断面図。

【図2】本実施形態に係る熱サイクル装置の蓋を閉じた状態を表す斜視図。

【図3】本実施形態に係る熱サイクル装置の蓋を開けた状態を表す斜視図。

【図4】本実施形態に係る熱サイクル装置の本体の分解斜視図。

【図5】(A)は、第1の配置における、図2のA-A線を通り回転軸に垂直な面における断面を模式的に示す断面図、(B)は、第2の配置における図2のA-A線を通り回転軸に垂直な面における断面を模式的に示す断面図。

10

【図6】比較の実施形態に係る反応容器と加熱部との断面図。

【図7】比較の実施形態に係る別の構成の反応容器と加熱部との断面図。

【発明を実施するための形態】

【0015】

以下、本発明を具体化した実施形態について図面に従って説明する。なお、使用する図面は、説明する部分が認識可能な状態となるように、適宜拡大又は縮小して表示している。

【0016】

1. 反応容器

図1は、本実施形態に係る反応容器1と加熱部1012, 1013, 1052との断面図である。

20

本実施形態の熱サイクル装置1000(図3参照)に装着される反応容器1について説明する。図1に示すように、反応容器1は反応容器本体11と栓(封止部)12とからなり、反応容器1の第1容室(流路)110内には、第2の液体(反応液)40と、第2の液体40とは比重が異なる第1の液体(液体)30が充填される。

【0017】

栓12は、第1容室110を封止する。第2の液体40は第1容室110の対向する内壁に近接して移動する。第1の液体30にはジメチルシリコーンオイルやパラフィンオイルが使用できる。特にジメチルシリコーンオイルは難燃性であることから熱サイクルに適している。ジメチルシリコーンオイルは絶縁性が高いので、フッ素系シリコーンレジンを加えることが好ましい。これにより、第2の液体40の帯電を防止できるので、第2の液体40を適切に移動させることができる。

30

【0018】

反応容器本体11及び栓12はPCR反応を阻害せず熱に強い透明ポリプロピレンから成る。耐熱性が有りPCR反応を阻害しない樹脂材料として、ポリカーボネートを用いても良いが、自家蛍光を有するので、リアルタイムPCRを蛍光測定で行う場合には適していない。樹脂材料以外では耐熱性を有する硼珪酸ガラスが好適である。反応容器本体11の肉厚は透明度と熱容量(加熱時間の短縮)との点からできるだけ薄いことが好ましいが、成型性や強度の点から0.3~0.5mm程度が好ましい。強度については、0.3~0.5mm程度の肉厚とすることで、加熱により第1の液体30等から溶存気体が発泡するのを防ぐために、第1の液体30の熱膨張に対し反応容器1の剛性を上げることで反応容器1内の圧力を高めている(ヘンリーの法則)。反応容器1内の内径は2~3mmで長さは15~25mm程度であり、栓12の肉厚は勘合を確実に行うため、やや厚めの0.7mm程度で、操作上、長さは8mm以上必要である。本実施形態においては、栓12には凹部12aが設けられている。また、本実施形態においては、反応容器1先端は、蛍光測定用に容器内面(第1容室110の壁面)と外面とが鏡面に仕上げられている。

40

【0019】

第2の液体40は、第1の液体30とは混和しない液体である。第2の液体40としては、例えば、水を媒体として所望の反応に必要な酵素や薬品を含んだ試薬と被検液(検体を含む液体)との混合液を使用できる。リアルタイムPCRのように、蛍光測定を含む反

50

応を行う場合には、反応容器 1 内に増幅対象の DNA と DNA ポリメラーゼとプライマー及び増幅に応じて輝度の変化する蛍光色素からなる第 2 の液体 4 0 を 1 ~ 2 μ L 滴下し栓 1 2 で封入する。蛍光測定を行わない場合には、蛍光色素は含まなくてもよい。第 2 の液体 4 0 を封入した時に気泡が入らないように、予め第 1 の液体 3 0 がリザーバー 1 4 に達するまで充填されており、先端の尖った栓 1 2 によって第 1 の液体 3 0 をリザーバー 1 4 に溢れ出させながら勘合する。溢れた第 1 の液体 3 0 はリザーバー 1 4 に保持され、外部に溢れ出さないようにスナップ 1 3 でシールされる。このようにして、反応容器本体 1 1 と栓 1 2 とが勘合した状態で密閉された第 1 容室 1 1 0 が封止される。

【0020】

2. 熱サイクル装置

10

図 2 は、本実施形態に係る熱サイクル装置 1 0 0 0 の蓋 1 0 5 0 を閉じた状態を表す斜視図、図 3 は、本実施形態に係る熱サイクル装置 1 0 0 0 の蓋 1 0 5 0 を開けた状態を表す斜視図である。図 4 は、本実施形態に係る熱サイクル装置 1 0 0 0 の本体 1 0 1 0 の分解斜視図である。図 5 (A) は、第 1 の配置における、図 2 の A - A 線を通り回転軸 R に垂直な面における断面を模式的に示す断面図、図 5 (B) は、第 2 の配置における図 2 の A - A 線を通り回転軸 R に垂直な面における断面を模式的に示す断面図である。図 5 (A) 及び図 5 (B) において、白抜き矢印は本体 1 0 1 0 の回転方向、矢印 g は重力の作用する方向を表す。

【0021】

図 2 及び図 3 並びに図 4 に示される熱サイクル装置 1 0 0 0 は、反応容器 1 を装着する装着部 1 0 1 1 と、装着部 1 0 1 1 に反応容器 1 を装着した場合に、反応容器 1 の第 1 容室 1 1 0 に対して、第 2 の液体 4 0 が移動する方向（本実施形態においては、第 1 容室 1 1 0 の長手方向）に温度勾配を形成する温度勾配形成部 1 0 3 0 と、装着部 1 0 1 1 及び温度勾配形成部 1 0 3 0 を、水平成分を有する方向の軸である同一の回転軸 R で回転させる駆動機構 1 0 2 0 と、を含んでいる。

20

【0022】

図 2 及び図 3 に示される例では、熱サイクル装置 1 0 0 0 は、本体 1 0 1 0 と駆動機構 1 0 2 0 とを含んで構成されている。図 4 に示されるように、本体 1 0 1 0 は、装着部 1 0 1 1 及び温度勾配形成部 1 0 3 0 を含んで構成されている。

【0023】

30

装着部 1 0 1 1 は、反応容器 1 を装着する構造である。図 3 及び図 4 に示される例では、熱サイクル装置 1 0 0 0 の装着部 1 0 1 1 は、反応容器 1 を差し込んで装着するスロット構造である。図 4 に示される例では、装着部 1 0 1 1 は、後述される、第 1 加熱部 1 0 1 2 の第 1 ヒートブロック 1 0 1 2 b、第 3 加熱部 1 0 1 3 の第 3 ヒートブロック 1 0 1 3 b を貫通する穴に反応容器 1 を差し込む構造となっている。図 3 に示される例では、2 0 個の装着部 1 0 1 1 が本体 1 0 1 0 に設けられている。

【0024】

温度勾配形成部 1 0 3 0 は、装着部 1 0 1 1 に反応容器 1 を装着した場合に、反応容器 1 の第 1 容室 1 1 0 に対して、第 2 の液体 4 0 が移動する方向に温度勾配を形成する。ここで、「温度勾配を形成する」とは、所定の方向に沿って温度が変化する状態を形成することを意味する。したがって、「第 2 の液体 4 0 が移動する方向に温度勾配を形成する」とは、第 2 の液体 4 0 が移動する方向に沿って温度が変化する状態を形成することを意味する。「所定の方向に沿って温度が変化する状態」は、例えば、所定の方向に沿って温度が単調に高く又は低くなっていてもよいし、所定の方向に沿って、温度が高くなる変化から低くなる変化へ、又は、低くなる変化から高くなる変化へ、途中で変化していてもよい。図 3 及び図 4 に示される例では、温度勾配形成部 1 0 3 0 は、第 1 加熱部 1 0 1 2 、第 2 加熱部 1 0 5 2 、及び第 3 加熱部 1 0 1 3 を含んで構成されている。熱サイクル装置 1 0 0 0 の本体 1 0 1 0 においては、第 1 加熱部 1 0 1 2 、第 3 加熱部 1 0 1 3 は、その周囲をフランジ 1 0 1 6 、固定板 1 0 1 9 で固定されている。

40

【0025】

50

第1加熱部1012は、装着部1011に反応容器1を装着した場合に、第1容室110の第1の温度領域(第1領域)1111を第1の温度に加熱する。図5(A)及び図5(B)に示される例では、第1加熱部1012は、本体1010において、第1容室110の第1の温度領域1111を加熱する位置に配置されている。

【0026】

図4並びに図5(A)及び図5(B)に示される例では、第1加熱部1012は、熱を発生させる機構としての第1ヒーター-1012aと、発生した熱を反応容器1に伝える部材としての第1ヒートブロック1012bとを含んで構成されている。熱サイクル装置1000においては、第1ヒーター-1012aはカートリッジヒーターであり、導線1015によって図示しない外部電源に接続される。

10

【0027】

第3加熱部1013は、装着部1011に反応容器1を装着した場合に、第1容室110の第2の温度領域(第2領域)1112を、第1の温度とは異なる第2の温度に加熱する。図5(A)及び図5(B)に示される例では、第3加熱部1013は、本体1010において、反応容器1の第2の温度領域1112を加熱する位置に配置されている。第3加熱部1013は、第3ヒーター-1013a及び第3ヒートブロック1013bを含んで構成されている。第3加熱部1013の構成は、加熱される第1容室110の領域及び加熱する温度が第1加熱部1012と異なる以外は、第1加熱部1012と同様である。

【0028】

熱サイクル装置1000は、蓋1050を含む。図3並びに図5(A)及び図5(B)に示される例では、蓋1050は、装着部1011を覆うように設けられている。蓋1050は第2加熱部1052とカバー1053とから成り、蓋1050の底面に成型されている突起1051を通じて、第2の温度領域1112を第3加熱部1013と共に加熱する。図5(A)及び図5(B)に示される例では、第2加熱部1052は、装着部1011に反応容器1が装着された場合に、反応容器1の栓12を加熱する位置に配置されている。第2加熱部1052は、本体1010において、第1容室110の第2の温度領域1112を加熱する位置に配置されている。

20

【0029】

図1及び図3並びに図5(A)及び図5(B)に示される例では、第2加熱部1052は、熱を発生させる機構としての第2ヒーター-1052aと、発生した熱を栓12に伝える部材としての第2ヒートブロック1052bとを含んで構成されている。熱サイクル装置1000においては、第2ヒーター-1052aはカートリッジヒーターであり、導線1015によって図示しない外部電源に接続される。

30

【0030】

第2ヒーター-1052aはアルミ等の熱伝導率の高い金属から成り、装着部1011に反応容器1が装着された場合に栓12の凹部12aに接触する形状の複数の突起1051が蓋1050の底面に成型されている。これにより、第1の液体30を、栓12を介して加熱する。突起1051は蓋1050と一体に形成されることが熱伝導の点で好ましい。突起1051が栓12に密着するような精度の高い仕上げが要求される場合には、別体で仕上げた後、蓋1050に挿入しても良い。ただし、挿入する場合には螺子部にシリコングリースを塗布する等の熱伝導効率を向上させる工夫を施すことが好ましい。本実施形態においては、突起1051の先端は栓12の中空部の突き当たりに密着するように、やや長めに作ってあり隙間がないようになっている。蓋1050は栓12が反応容器本体11に勘合された状態で閉めても良いし、蓋1050の突起1051に予め栓12を嵌めておき、栓12を加温した状態で蓋1050を閉めることで、複数の反応容器本体11に栓12を一括して勘合させることもできる。

40

【0031】

蓋1050に突起1051を設けることで、栓12の凹部12aの突き当たり(第1容室110を封止した場合に第1容室110に近い領域)及びその近傍を加熱できる。したがって、第1の液体30をより近い位置から加熱できる。

50

【0032】

本実施形態によれば、第2加熱部1052は栓12に設けられた凹部12aに挿入される突起1051を通じて第2の液体40と混和しない第1の液体30をより近い位置で加熱することができるので、突起1051がない場合と比較して、第1の液体30をより短時間で適温に加熱することができ、結果、第2の配置で第2の液体40を速やかに加熱することができる。

【0033】

また、凹部12aの突き当たりの肉厚を栓12の他の位置よりも薄くしておけば、より効率よく第1の液体30を加熱できる。本実施形態においては、第2の温度領域1112は10秒程度で適温に加熱される。蓋1050の上面と側面は第2加熱部1052の熱によって高温となるので、加熱中不用意にさわって、火傷を負わないように断熱材から成るカバー1053に覆われている。

10

【0034】

反応容器1の栓12側にPCRの熱変性に必要な温度95 前後の第2加熱部1052及び第3加熱部1013、先端側に伸張反応に必要な60 前後の第1加熱部1012をセットすることで、第1容室110内の第1の液体30に異なる温度帯を設けることができる。このとき第1容室110が細長く粘性抵抗により対流が妨げられることから、第1容室110の長さが15mm前後でも充分な温度差が得られる。

【0035】

第2の液体40は第1の液体30より比重が重いので、反応容器1の軸方向を含む面で全体を回転させると第2の液体40が第1容室110内の異なる温度帯を往復しPCR反応が生じる。増幅中及び増幅後のDNAの定量は反応容器1先端側から蛍光検出器70より励起光を第2の液体40に照射し、第2の液体40内の蛍光物質の発するDNA量に応じた蛍光を蛍光検出器70で測定することで行っている。

20

【0036】

第1加熱部1012、第3加熱部1013、及び蓋1050（第2加熱部1052）の温度は、図示しない温度センサー及び後述される制御部によって制御されてもよい。

【0037】

駆動機構1020は、装着部1011及び温度勾配形成部1030を、水平成分を有する方向の軸である同一の回転軸Rで回転させる機構である。「水平成分を有する方向」は、垂直成分（重力の作用する方向に対して平行な成分）と水平成分（重力の作用する方向に対して垂直な成分）とのベクトル和で表した場合に、水平成分を有する方向である。本実施形態においては、駆動機構1020は軸受1021と図示しないモーター及び駆動軸を含み、駆動軸と本体1010のフランジ1016とが接続されて構成されている。軸受1021は軸受1021側のフランジ1016の外周を摺動面として支えている。駆動機構1020のモーターを動作させると、駆動軸を回転軸Rとして本体1010が回転される。

30

【0038】

図5(A)に示されるように、第1の配置は、反応容器1の第1容室110のうち蓋1050に相対的に遠い側の端部が重力の作用する方向における最下点となる配置である。すなわち、第1の配置は、装着部1011に反応容器1を装着した場合に、第1容室110の第1の温度領域1111を、重力の作用する方向における第1容室110の最下部に位置させる配置である。図5(A)に示される例では、第1の配置において、第1の液体30よりも比重が大きい第2の液体40は第1の温度領域1111に存在する。したがって、第2の液体40は第1の温度の下に置かれる。

40

【0039】

図5(B)に示されるように、第2の配置は、反応容器1の第1容室110のうち蓋1050に相対的に近い側の端部が重力の作用する方向における最下点となる配置である。すなわち、第2の配置は、装着部1011に反応容器1を装着した場合に、第1容室110の第2の温度領域1112を、重力の作用する方向における第1容室110の最下部に

50

位置させる配置である。図 5 (B) に示される例では、第 2 の配置において、第 1 の液体 3 0 よりも比重が大きい第 2 の液体 4 0 は第 2 の温度領域 1 1 1 2 に存在する。したがって、第 2 の液体 4 0 は第 2 の温度の下に置かれる。

【 0 0 4 0 】

このように、駆動機構 1 0 2 0 が、装着部 1 0 1 1 及び温度勾配形成部 1 0 3 0 を、第 1 の配置と、第 1 の配置とは異なる第 2 の配置との間で回転させることによって、第 2 の液体 4 0 に対して熱サイクルを施すことができる。

【 0 0 4 1 】

本実施形態の熱サイクル装置 1 0 0 0 は、反応液（本実施形態においては第 2 の液体 4 0 ）と混和せず反応液とは比重が異なる液体（本実施形態においては第 1 の液体 3 0 ）を充填した反応容器 1 の中に液滴の状態で含まれる反応液を、反応容器 1 中のある温度領域と、温度の異なる他の温度領域とを往復移動させることによって熱サイクルを実現する装置である。

【 0 0 4 2 】

本実施形態によれば、第 1 及び第 2 加熱部 1 0 1 2 , 1 0 5 2 並びに装着部 1 0 1 1 の配置を切り換えることで、反応容器 1 が第 1 の配置に保持された状態と、反応容器 1 が第 2 の配置に保持された状態とを切り換えることができる。第 1 の配置は、反応容器 1 を構成する第 1 容室 1 1 0 の第 1 の温度領域 1 1 1 1 が、重力の作用する方向における第 1 容室 1 1 0 の最下部に位置する配置である。第 2 の配置は、反応容器 1 を構成する第 1 容室 1 1 0 の第 2 の温度領域 1 1 1 2 が、重力の作用する方向における第 1 容室 1 1 0 の最下部に位置する配置である。すなわち、例えば第 2 の液体 4 0 の比重が相対的に大きい場合には、重力の作用によって第 1 の配置においては第 2 の液体 4 0 を第 1 の温度領域 1 1 1 1 に、第 2 の配置においては第 2 の液体 4 0 を第 2 の温度領域 1 1 1 2 に保持できる。第 1 の温度領域 1 1 1 1 は第 1 加熱部 1 0 1 2 によって加熱されるので、第 1 の温度領域 1 1 1 1 と第 2 の温度領域 1 1 1 2 とを異なる温度とすることができます。したがって、第 1 の配置又は第 2 の配置に反応容器 1 を保持する間、第 2 の液体 4 0 を所定の温度に保持できるので、加熱時間を容易に制御可能な熱サイクル装置 1 0 0 0 を提供できる。また、反応容器 1 の栓 1 2 を第 2 加熱部 1 0 5 2 が加熱するので、熱サイクル装置 1 0 0 0 が第 2 加熱部 1 0 5 2 を含まない場合と比較して、相対的に栓 1 2 に近い反応容器 1 の領域をより短い時間で所望の温度に加熱することができる熱サイクル装置 1 0 0 0 を実現できる。

【 0 0 4 3 】

図 6 は、比較の実施形態に係る反応容器 1 と第 3 加熱部 1 0 1 3 との断面図、図 7 は、比較の実施形態に係る別の構成の反応容器 1 と加熱部 1 0 1 2 , 1 0 1 3 , 1 0 5 2 との断面図である。

図 6 に示す例は、比較として、断熱性の高い材料からなる蓋 1 0 5 0 をした場合を示している。図 6 の蓋 1 0 5 0 は第 2 ヒーター 1 0 5 2 a を含まない。この場合、成型時の肉引け防止の為に凹部 1 2 a が形成された栓 1 2 が冷却フインとして働き、第 1 の液体 3 0 の熱を蓋 1 0 5 0 側に逃がすので、第 1 の液体 3 0 の温度が適温に達するのに 1 分程度を要することが確認されている。第 1 容室 1 1 0 の第 1 の温度領域 1 1 1 1 と第 2 の温度領域 1 1 1 2 との間で反応液を移動させる方式の熱サイクル装置を用いて P C R を行う場合、一連の熱サイクルは 1 5 分程度で行われる。そのため、反応時間を短縮する上では 1 分はロスタイルムとしては許容し難い長さである。これに対し、図 7 に示す例では、蓋 1 0 5 0 に温度センサー付のカートリッジヒーターからなる第 2 加熱部 1 0 5 2 を組み込み、栓 1 2 を加熱する。蓋 1 0 5 0 はアルミ等の熱伝導率の高い金属から成り、火傷を負わないよう断熱材から成るカバー 1 0 5 3 に覆われている。第 2 加熱部 1 0 5 2 を組み込むことで、栓 1 2 を加熱することができるので図 6 に示す方式に比べると栓 1 2 からの放熱を抑えることができる。ただし、反応容器 1 に第 2 の液体 4 0 を封入する作業の作業性を良好にするには、スナップ 1 3 より出ている栓 1 2 の長さを 8 mm 程度以上とすることが好みしい。この場合、栓 1 2 の熱容量が大きいことから、時間短縮のためにはより近い距離から加熱することができる凸部を設けた構成とすることが好みしい。

10

20

30

40

50

【0044】

熱サイクル装置 1000 は、図示しない制御部を含んでいてもよい。制御部は、駆動機構 1020 及び温度勾配形成部 1030 のうち、少なくとも 1 つを制御する。制御部は、専用回路により実現して後述される制御を行うように構成されていてもよい。また、制御部は、例えば C P U (Central Processing Unit) が R O M (Read Only Memory) や R A M (Random Access Memory) 等の記憶装置に記憶された制御プログラムを実行することによりコンピューターとして機能し、後述される制御を行うように構成されていてもよい。

【0045】

なお、上述した実施形態及び変形例は一例であって、これらに限定されるわけではない。例えば各実施形態及び各変形例は、複数を適宜組み合わせることが可能である。

10

【0046】

本発明は、上述した実施形態に限定されるものではなく、さらに種々の変形が可能である。例えば、本発明は、実施形態で説明した構成と実質的に同一の構成（例えば、機能、方法及び結果が同一の構成、あるいは目的及び効果が同一の構成）を含む。また、本発明は、実施形態で説明した構成の本質的でない部分を置き換えた構成を含む。また、本発明は、実施形態で説明した構成と同一の作用効果を奏する構成又は同一の目的を達成することができる構成を含む。また、本発明は、実施形態で説明した構成に公知技術を附加した構成を含む。

【符号の説明】

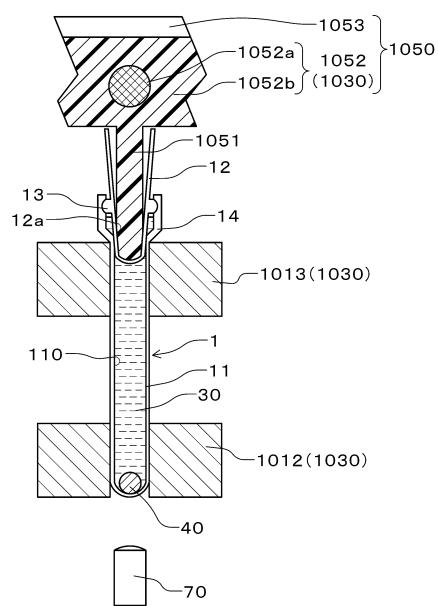
【0047】

20

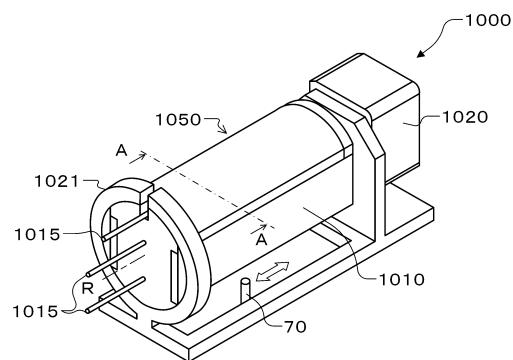
1 ... 反応容器 11 ... 反応容器本体 12 ... 栓（封止部） 12a ... 凹部 13 ... スナップ 14 ... リザーバー 30 ... 第 1 の液体（液体） 40 ... 第 2 の液体（反応液） 70 ... 蛍光検出器 110 ... 第 1 容室（流路） 1000 ... 熱サイクル装置 1010 ... 本体 1011 ... 装着部 1012 ... 第 1 加熱部 1012a ... 第 1 ヒーター 1012b ... 第 1 ヒートブロック 1013 ... 第 3 加熱部 1013a ... 第 3 ヒーター 1013b ... 第 3 ヒートブロック 1015 ... 導線 1016 ... フランジ 1019 ... 固定板 1020 ... 駆動機構 1021 ... 軸受 1030 ... 温度勾配形成部 1050 ... 蓋 1051 ... 突起 1052 ... 第 2 加熱部 1052a ... 第 2 ヒーター 1052b ... 第 2 ヒートブロック 1053 ... カバー 1111 ... 第 1 の温度領域（第 1 領域） 1112 ... 第 2 の温度領域（第 2 領域）。

30

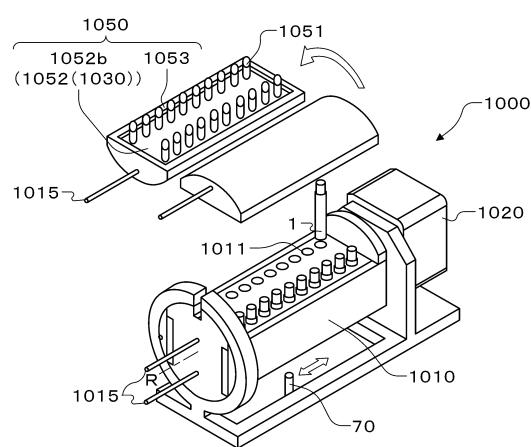
【図1】



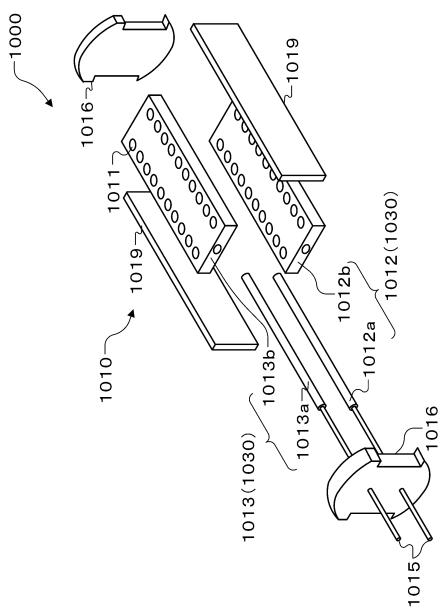
【図2】



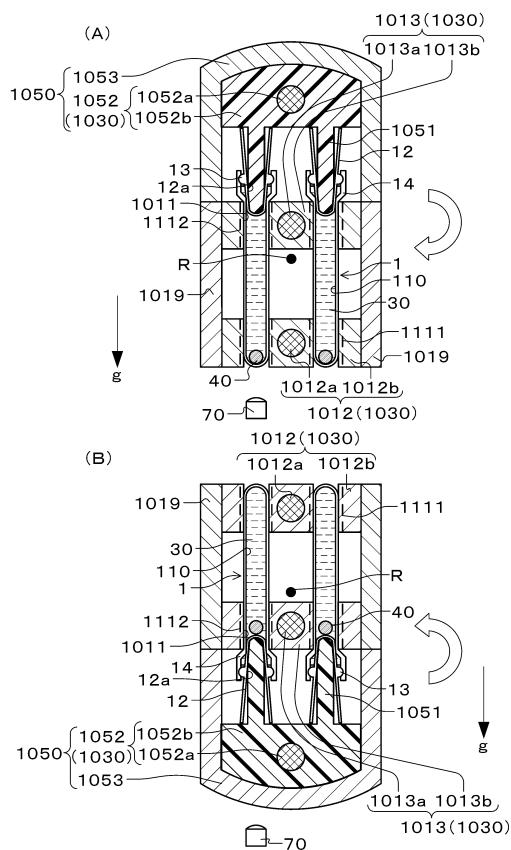
【図3】



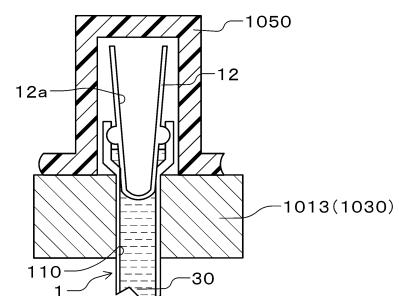
【図4】



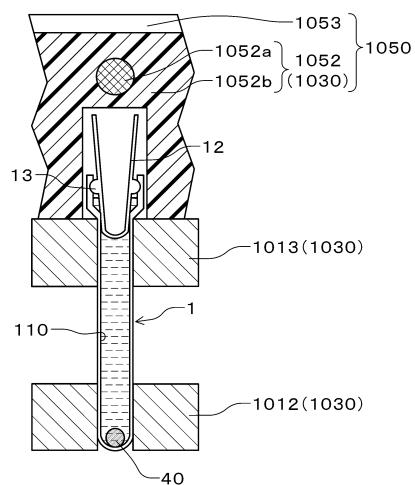
【図5】



【図6】



【図7】



フロントページの続き

(56)参考文献 特開2009-136250(JP,A)
特開2007-143406(JP,A)
特開2008-157932(JP,A)
特開2011-174734(JP,A)
特開2009-118798(JP,A)
特表2008-543316(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C12M 1/00 - 3/10
CA/MEDLINE/BIOSIS/WPI/DS(STN)
JSTPlus/JMEDPlus(JDreamIII)
PubMed