

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4753107号  
(P4753107)

(45) 発行日 平成23年8月24日(2011.8.24)

(24) 登録日 平成23年6月3日(2011.6.3)

(51) Int. Cl. F I  
**C 3 O B 29/58 (2006.01)** C 3 O B 29/58  
**B O 1 D 9/02 (2006.01)** B O 1 D 9/02 G O 1 L  
**C 3 O B 7/00 (2006.01)** C 3 O B 7/00

請求項の数 20 (全 11 頁)

(21) 出願番号	特願2000-598269 (P2000-598269)	(73) 特許権者	501318372
(86) (22) 出願日	平成12年2月9日(2000.2.9)		キアゲン カナダ インコーポレイテッド
(65) 公表番号	特表2002-536255 (P2002-536255A)		カナダ, ケベック エイチ3ケイ 2ジー
(43) 公表日	平成14年10月29日(2002.10.29)		6 モントリアル, ビュアロウ 6101
(86) 国際出願番号	PCT/CA2000/000119		, 1751 リチャードソン
(87) 国際公開番号	W02000/047323	(74) 代理人	100066267
(87) 国際公開日	平成12年8月17日(2000.8.17)		弁理士 白浜 吉治
審査請求日	平成18年12月20日(2006.12.20)	(74) 代理人	100134072
審査番号	不服2010-22002 (P2010-22002/J1)		弁理士 白浜 秀二
審査請求日	平成22年9月30日(2010.9.30)	(72) 発明者	ヴィオラ, ジャン-パスカル
(31) 優先権主張番号	2, 261, 326		カナダ, ケベック エイチ1ケイ 1エル
(32) 優先日	平成11年2月9日(1999.2.9)		3, ヴィルダンジュ, 7601 ウィルフ
(33) 優先権主張国	カナダ(CA)		リッド ベルチエ

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 懸滴結晶化方法のための実験室用キャップおよびウェル

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

蒸気拡散によって結晶を形成する装置であって、前記装置が、底壁および前記底壁から延びる垂直な周壁を有するトレー、前記トレー内に配置されて沈澱溶液を受容すべく上端において開口する多数のウェル、ならびに前記多数のウェルのそれぞれを別々に且つ独立的にカバーするための個別に取外し自在なキャップを含み、前記個別に取外し自在なキャップのそれぞれが、結晶化すべき分子または高分子を含有する溶液の小滴を、前記多数のウェルのうちで、連携しているウェル内に含まれる沈澱溶液上に懸垂させるための支持面を囲む突条を有する下面を有し、前記支持面が、結晶の生長を検査およびモニターできるように少なくとも部分的に透明であり、前記個別に取外し自在なキャップのそれぞれが、オペレーターが取外し自在なキャップと多数のウェルとの間に外部的な密封材を塗布しなくても、前記個別に取り外し自在なキャップを前記多数のウェルに解放自在に密封状態にロックするように、前記多数のウェルのそれぞれと連携している対応の第2ロック部材に対して構造的に係合可能な一体的第1ロック部材を、前記突条によって囲まれた領域の外において有することを特徴とする前記装置。

【請求項2】

ウェルおよびキャップが円筒状である、請求項1に記載の装置。

【請求項3】

ウェルの縁がトレー頂面より上方に延びている、請求項1に記載の装置。

【請求項4】

キャップが管状であり、前記第1ロック部材のそれぞれがウェルの縁近傍においてトレーの面に設けられた対応の孔にロック挿入可能な、等間隔に設けられたロック素子を有する、請求項3に記載の装置。

【請求項5】

キャップがその外面周りに管状部を有することによって頂部において閉鎖されるスロットを画成し、このスロットが連携しているウェルの縁を受容し、管状部が縁と協働するロック素子を含む、請求項4に記載の装置。

【請求項6】

各ロック素子がキャップの頂部から底部まで延びる舌状部から成り、舌状部がキャップ外面の外側に対して垂直に延びている、請求項4または5に記載の装置。

10

【請求項7】

ウェルを密封するため、各キャップとトレー頂面との間にエラストマー材を挿入した、請求項1に記載の装置。

【請求項8】

ウェルの縁とスロット頂部との間でスロットにエラストマー材を挿入した、請求項5に記載の装置。

【請求項9】

各キャップが連携ウェルの底面と向き合う面に、分子または高分子含有溶液滴を受容する空洞を含む、請求項1に記載の装置。

【請求項10】

空洞が平坦な底面を有する、請求項9に記載の装置。

20

【請求項11】

空洞が平坦な底面に対して垂直に延びる周壁を含む、請求項10に記載の装置。

【請求項12】

各キャップがその外面に縁を含み、縁が等間隔に設けられたスロットを含む、請求項2に記載の装置。

【請求項13】

トレーの上部および周囲に配置されたカバーをも含む、請求項1に記載の装置。

【請求項14】

周壁に、等間隔に設けられたフィンガーグリップ面をも含む、請求項1に記載の装置。

30

【請求項15】

トレーおよびキャップが透明または半透明材から成る、請求項1に記載の装置。

【請求項16】

材料を、ポリスチレン、ポリプロピレン、ポリカーボネート、ポリアクリレート、ポリメタクリレート、アクリロニトリル-スチレン共重合体、ニトリル-アクリロニトリル-スチレン共重合体、ポリフェニレンオキシド、フェノキシ樹脂、およびこれらの混合物から成る群から選択する、請求項15に記載の装置。

【請求項17】

前記第1ロック部材および第2ロック部材が、解放位置とロック位置の間で漸次的に係合可能である、請求項1～16のいずれかに記載の装置。

40

【請求項18】

前記第1および第2ロック部材が、前記解放位置と前記ロック位置の間で互いに回転自在に係合可能である、請求項17に記載の装置。

【請求項19】

前記第1および第2ロック部材が、前記キャップのそれぞれと前記ウェルのそれぞれに、互いに螺合するねじを含む、請求項18に記載の装置。

【請求項20】

蒸気拡散によって結晶を形成する装置であって、

底壁および前記底壁から延びてトレー上面を支える垂直な周壁を有するトレー、

沈澱溶液を保持するための、上部開口および光透過性の底を有し且つ前記トレー上面に

50

よって支持されている多数のウェル、

前記ウェルそれぞれの前記上部開口をカバーして密閉しそして前記ウェルそれぞれの内部における結晶化を支持するための個別に取外し自在なキャップであって、それぞれが、結晶化すべき分子または高分子を含有する溶液の小滴をそれぞれのウェル内に含まれる前記沈殿溶液上に懸垂させるための前記ウェルに面する透明な支持面を内側に有する空洞を形成する前記キャップ、ならびに

前記キャップそれぞれと前記ウェルそれぞれとの間を密封する手段を含み、

前記キャップは、オペレーターが前記キャップと前記ウェルとの間に外部的な密封材を塗布しなくても、前記空洞の外側の位置において、前記キャップを前記ウェルに解放自在に密封状態にロックするように、前記ウェルのそれぞれの内面が有する対応の第2のネジ式ロック部材に対して構造的に係合可能な一体的第1ネジ式ロック部材を外面に有し、

前記光透過性の底と前記透明な支持面との組み合わせが、前記ウェル内の結晶の生長を顕微鏡下で前記支持面を通して観察およびモニタリングすることを可能とすることを特徴とする前記装置。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の分野】

本発明は、分子および高分子結晶化装置に係る。具体的には、この装置は、公知の蒸気拡散技術による蛋白質結晶を生長させるウェルとキャップとの集合体から成る。この装置は、搬送およびハンドリングのため、オペレーターが利用する前に、予めウェルに溶液を充填し易いという点で特に有益である。

【0002】

【発明の背景】

結晶学は科学者にとって極めて有用な手段であり、研究の分野で多大の関心を持たれている。分子の立体構造の正確且つ詳細な記述を可能にし、分子の機能を理解する上で大きい助けとなる。蛋白質のような高分子の結晶学は、学術的にも工業的にも今日広く利用されている。

【0003】

簡単な蛋白質の立体構造は既に結晶化法によって得られているが、高分子から結晶を得ることは必ずしも容易ではない。例えば、所与の分子の結晶化に好ましい条件は、数千とはいわないまでも、数百回の実験を必要とする。その結果、懸滴および座滴法 (hanging-drop and sitting-drop methods) など多数の実験をできるだけ迅速に行うための手段や方法が開発されて来た。これらの方法は、いずれも結晶を得るのに蒸気拡散を利用している。

【0004】

蛋白質のような高分子の種々の結晶化条件を探求する技術として、今日もっとも広く利用されているのが懸滴法である。この方法は結晶化すべき高分子と沈殿剤を含有する約2～20 $\mu$ Lの溶液の小滴を、タンクまたはウェル中に含まれる、公知のポリエチレン・グリコール20%または硫酸アンモニウム40%のような沈殿溶液上に懸垂させる。次いで、この系を密封する。しばらくすると、小滴とタンク内の溶液との間で、溶剤または溶剤混合物の蒸気拡散が平衡状態に達する。最終的に、小滴中の水分が減少し、高分子と沈殿剤の濃度が増大し、高分子を最適条件で結晶化させる。懸滴または座滴実験を実施する技術は手間のかかる作業であり、熟練したオペレーターの手で行わねばならない。

【0005】

従来は、多数のタンクまたはウェルを有する不活性熱可塑性材から成る市販のトレーが用意され、各タンクまたはウェルに手作業で沈殿液を注入する。次いで、高分子溶液を、ガラス板 (カバーガラス) 上で沈殿剤と混合し、全体を裏返しにしてウェルに重ねることによって、高分子溶液をウェル上に懸垂させる。ガラス板をウェルに重ねる前に、確実に密封するため、各ウェルの縁にグリースを塗布する。グリースは高分子溶液を汚染し易いから

10

20

30

40

50

、各ウェルにガラス板を重ねる際には注意が必要である。結晶化法は顕微鏡を利用して行なわれる。結晶が得られたら、ガラス板を取り除く。この時にも、結晶化した高分子のグリースによる汚染および/またはガラス板の破損を防止するよう充分の注意が必要である。しかも、グリースを除去するのは困難であり、ガラス板の一部が残留するから、実験の種類に関係なく、ガラス板の再利用は困難である。

【0006】

懸滴および座滴法の利点は、結晶化条件のスクリーニングを可能にし、文字通り微結晶技術であるという点にある。懸滴または座滴法における蒸気拡散が広範囲に亙る条件のスクリーニングを可能にするから、比較的少量の高分子で実験できる。しかも、実験結果を比較的明確に可視化でき、得られる結晶は全く制約されない、即ち、いかなる面にも付着したり、接着したりしない。

10

【0007】

多くの場合、高品質の結晶を生成させる適正な結晶化条件を発見するには、数百回の実験が必要である。即ち、懸滴および座滴実験は、熟練したオペレーターを必要とする、極めて手間のかかる方法である。例えば、成分を何回にも互って吸引したり、注入したりするステップ、グリース塗布ステップなどを実験中に行なう必要がある。さらに、ウェルごとに別々のカバーガラスを手作業で裏返して重ねる必要がある。ステップ数が多く、複雑であるため、実験結果のばらつきが大きくなる。

【0008】

上述したように、従来は、ウェルとカバーガラスとの間を密封するため、グリースが使用される。系を密封する上記以外の方法も提案されている。例えば、グリースの代わりに浸漬油または接着テープを使用する。グリースの場合と同様に、これらの密封手段にも難点がある。グリースをウェルの上縁に施すのは必ずしも容易ではなく、時間のかかる作業である。この作業を数千回繰り返すオペレーターは、その手に肉体的苦痛を生ずることがある。他の重大な問題やリスクは、グリースで汚れたカバースライド上で結晶を操作する場合に起こる。作業中にカバースライドが破損することがあり、結晶を失うだけでなく、オペレーターが負傷することにもなりかねない。浸漬油にも問題がある。即ち、一定量の浸漬油を使用しなければならない。使用量が多すぎると、ウェル内部を汚染し、不足すれば、密封状態が得られず、沈澱溶液が蒸発することになる。接着テープは手早く、簡単に扱うことができるが、実験はすべてセットアップの終わりに密封されるから、第1滴と第24滴との間で、実験結果にばらつきを生ずることになる。また、結晶がテープに付着して、結晶の回収を不可能にし、滴を回収する作業にも問題がある。

20

30

【0009】

これらの問題は、方法の自動化を促進した。このような自動結晶化装置は既に存在する。公知の Cyberlab-200 (商品名) 装置はウェルに溶液を注入し、各ウェルの上縁にグリースを塗布し、真空アームによって保持されているカバースライド上に小滴を滴下し、ウェル上にカバースライドを配置する。しかし、この装置にもいくつかの欠点がある。即ち、実験設備の組立が複雑であり、グリースの使用が避けられない。しかも、この装置は極めて高価である。

【0010】

関連文献としては、次のものがある。米国特許第2,366,886号;米国特許第3,107,204号;米国特許第3,297,184号;米国特許第3,537,956号;米国特許第3,597,326号;米国特許第3,649,464号;米国特許第3,692,498号;米国特許第3,729,382号;米国特許第3,745,091号;米国特許第3,907,505号;米国特許第4,038,149号;米国特許第4,154,795号;米国特許第4,495,289号;米国特許第4,917,707号;米国特許第5,271,795号。

40

【0011】

従って、上記欠点を克服する高分子結晶化装置の開発が切望されている。この装置は、ウェルおよびカバーを密封するのに、グリース、浸漬油、接着テープのような外部的な手段

50

を必要とせず、手動でも自動でも容易に操作できるものであることが好ましい。究極的には、装置の組立てが著しく容易に且つ迅速化されると同時に、得られた結晶が汚染される恐れもなくなることが好ましい。最後に、この装置は懸滴または座滴法のような種々の結晶化方法に利用できるものでなければならない。

#### 【0012】

##### 【発明の概要】

本発明は、頂面、底面、頂面から底面へ延びる直立周壁、および頂面から下方へ延びて沈殿溶液を受容すべく頂面において開口する複数のウェルから成るトレート；各ウェルに対応するように設けられ、それぞれが密封状態でウェルにロックするためのロック部材を有するキャップとを提供する。このようなトレートは、分子および高分子結晶を生長させるのに特に有益である。

10

#### 【0013】

##### 【発明の実施の形態】

本発明の目的は、蒸気拡散方法を利用する結晶形成装置を提供することにある。この装置は、ウェルと、ウェルを閉鎖して密封空間を形成する透明なキャップとから成り、キャップとの間にグリース、オイル、接着テープなどのような密封材を加えることなくウェルが密封される。キャップは、顕微鏡下での結晶生長の観察モニターと、結晶の操作を可能にする透明材料で形成される。従って、この装置は、高分子の結晶生長法、特に懸滴培養(hanging-drop)および座滴培養(sitting-drop)において有利である。

20

#### 【0014】

装置が簡単なので、ウェルに沈殿用溶液を充填し、キャップに高分子溶液滴を付着させ、ウェルにキャップを嵌着させることによってウェルを密封する作業は、熟練者でなくても有資格のオペレーターなら充分こなすことができる。

#### 【0015】

本発明の好ましい実施態様においては、各トレートに複数の、例えば4×6個のウェルを成形し、これと対応する個数の透明キャップをウェルに嵌着する。得られたトレートおよびキャップを、必要に応じて、シリコン処理剤のような疎水剤で処理してもよい。

#### 【0016】

キャップとウェル底面が透明であるから、最小限のハンドリングで、しかも各ウェル内の蒸気平衡を乱すことなく、結晶化を追跡できる。さらにまた、キャップは透明または半透明な材料、すなわちクリアな材料で形成されているから、顕微鏡下での結果の可視化が簡単である。

30

#### 【0017】

トレートとキャップの材料は同じであって、且つ適正なコストで容易に成形できる材料であることが好ましい。材料は、ウェル内およびキャップ上に存在する種々の化学物質に対して、長期間に亘って安定でなければならない。材料は水を吸収せず、顕微鏡下における作業と観察を容易にするような優れた光学特性を有することも望ましい。好適な材料としては、ポリスチレン、ポリプロピレン、ポリカーボネート、ポリアクリレート、ポリメタクリレート、アクリロニトリル-スチレン共重合体、ニトリル-アクリロニトリル-スチレン共重合体、ポリフェニレンオキシド、フェノキシ樹脂などがあり、なかでも、最も好ましい材料はポリスチレンである。

40

#### 【0018】

本発明の他の目的は、生長結晶を、キャップから移さずに顕微鏡下で操作でき、結晶を移さずに、グリースの存在しない環境において、溶液を直接添加できる結晶形成装置を提供することにある。

#### 【0019】

本発明装置の他の重要な利点は、一連の実験が終了したら、結晶化すべき高分子を含有する溶液滴を含む別のキャップ群を取出し、これをウェルに取付けるだけで、トレートを再利用できる。また、所与のキャップを最初のウェルから取り外し、異なる沈殿溶液を含む別のウェルにロックすることもできる。

50

## 【 0 0 2 0 】

本発明はまた、ウェルに沈殿溶液を注入し；ウェルにキャップをロックするロック部材を含むキャップ内に小滴を形成し；ウェルをロックし、密封するステップから成る、高分子結晶形成方法にも係る。好ましい実施態様では、キャップとウェルの間に、ポリプロピレン、エチレン - プピレン共重合体、テフロン（商品名）などのようなエラストマー材から成るリングを介在させることが好ましい。他の好ましい実施態様では、予め充填、密封したウェルを製造しておき、“直ぐ使用できる”ようにトレーをオペレーターに提供する。

## 【 0 0 2 1 】

本発明の人間工学特性に鑑み、キャップの嵌着が容易であり、従来 of 薄く、脆い顕微鏡カバーガラスの使用に伴うような特殊な器用さを必要としない。ウェル底面と向き合うキャップ面に凹部が存在するから、キャップをテーブル上に逆さに配置した後、結晶を別のウェルに移さなくても、滴上に直接液を添加することができ、従って、脆い結晶の破壊につながるような操作は不要である。

10

## 【 0 0 2 2 】

本発明のキャップとウェルとの集合体の使用を、自動アームの端部に簡単な把持素子を設け、これにキャップを解放自在に把持できる構造を設けることによって、簡単に自動化できる。グリースを塗布したり、脆いカバーガラスを操作する必要はない。把持素子は、後述するように、オペレーターが手動で操作することもできる。

## 【 0 0 2 3 】

本発明のキャップとウェルとの集合体は、細胞培養、分子生物学または細胞生物学などの分野にも利用できる。

20

## 【 0 0 2 4 】

本発明の最も好ましい実施態様では、ウェルを予め充填し、キャップで密封する。したがって、オペレーターは“直ちに使用できる”集合体を受取ることになり、個々のウェルに適当な沈殿溶液を充填するという手間の掛かる作業が省かれる。即ち、購入者は所要数の集合体を、一種類の、または数種類の沈殿溶液と共に発注すればよい。出荷に際しては、沈殿溶液がキャップに接触するのを防止するため、集合体のキャップの代わりにフィルムを使用すればよい。このような接触が起こると、使用に先立ち、キャップを洗浄する必要が生ずる。出荷専用のキャップを使用し、実験には別のキャップを使用するという方法も可能である。予め充填済みのウェルを出荷する際にも、実験する際にも、沈殿溶液が蒸発したりこぼれたりするのを防止するため、ウェルを確実に密封することが重要である。

30

## 【 0 0 2 5 】

本発明の好ましい実施態様を示す添付図面のうち、図 1 は、複数のウェル 14 を形成したトレーまたはベースプレートと、対応のキャップ 16 とから成るキャップとウェルとの集合体 10 の斜視図である。集合体 10 は、出荷または貯蔵用のカバー 18 をも含む。カバー 18 の好ましい形態としては、キャップに触れずにカバーを固定できるように、カバー 18 の各隅部に挿入部（図示しない）を設ける。カバー 18 を使用すれば、数枚の実験トレーを重ねて貯蔵することができる。トレー 12 はその 4 つの側壁に沿って延設された縁 20 を有し、対向する 2 つの側壁には、オペレーターがトレーを取り扱い易いように、米国特許第 4,038,149 号に記載されているようなフィンガーグリップ面 22 をも有する。フィンガーグリップ面 22 は事故を避け、カバーされている状態でも、カバーを外された状態でも、トレーの取り扱いを著しく容易にする。カバー 18 は、フィンガーグリップ面 22 と係合して正しく集合体 10 に嵌着する切欠き 24 を有する。

40

## 【 0 0 2 6 】

図 2 は、キャップ 16 の断面図である。図示のように、キャップ 16 は、弾性材から成る O - リング素子 28 が挿入される円筒状スロット 26 を有する。この弾性材は、特に規定はないが、キャップ 16 をウェル 14 の上縁 30 に嵌着する際に適当な密封効果を発揮する。スロット 26 の内面 32 は、平坦面 36 を越えて突出して空洞部 38 を形成する部分または突条 34 を有する。面 36 は、凸面または凹面でもよいが、図 2 に示されるような平坦な構造であることが好ましい。上述のように、キャップ 16 の材質は、結晶の観察お

50

よび/または操作のため、顕微鏡下に直接置くことができる、十分に透明または半透明である。

#### 【0027】

各キャップ16は、直径を挟んで対向し、突条部41を含む1対のロック素子40を有する。キャップ16は下方に一連のスペーサー45を設けた縁46をも含む。沈殿溶液がウェル14に注入されると、オペレーターは平坦面の上でキャップ16を逆さにし、高分子含有溶液滴を面36に配置する。次いで、キャップ16を慎重に操作して、トレー12の頂面44に設けた対応の孔42に各ロック素子40を、ウェル14の上縁30がスロット26内のO-リング28と当接するまで挿入する。次いで、キャップ16を回動し、孔42の幅より狭く、ウェル14の周縁の一部に沿って形成されているスロット43内へ各ロック素子40を、部分41の頂面全体が頂面44の下に来てウェルを密封し、キャップ16を位置固定するまで摺動させる。最も好ましい実施態様としては、突条部41の部分47をテーパすることによって、頂面44の下へ摺動し易くする。キャップのロックと位置固定をさらに確実にするため、突条部41が面44の下へ完全に挿入された後、面44の下に存在する(図示しない)対応の凹部に嵌入する(図示しない)小突起を部分49に設ける。

10

#### 【0028】

ウェル14に対するキャップ16の着脱には、図3および4に示すような工具48を使用すればよい。工具48は、オペレーターまたは自動アームが把持し易いように形成された部分52と、縁46の円周よりもやや大きい円周の外面57と縁46の円周よりもやや小さい円周の内面59とを有する円筒部54とから成る本体50を有する。工具48は、直径を挟んで対向する2つのキャップ把持素子60をも含み、各把持素子60は把持フィンガー62を具備する。把持素子60は内面59に、または縁66に直接、または外面57に設けることができる。使用に際しては、各フィンガー62を縁46に形成されているスロット64へ、少なくとも各素子60の部分65が縁46と当接するまで挿入して工具48をキャップ16に重ね合わせる。次いで、把持フィンガー62が縁46の下面と完全に係合するまで工具48を回動し、ロック素子40がスロット42と整列するまで回動し続ける。ここでキャップ16を引き上げる。キャップ16を元の位置に戻すには、上記手順を逆の順序で行なえばよい。部分52の外面53は、テーブルまたは顕微鏡の下に安定状態に置き、オペレーターが結晶を観察および/または操作できるように、平坦でなければならない。顕微鏡下で直接観察および/操作できるためには、面53に、好ましくは円筒部54の内径に対応する開口を設けねばならない(図4参照)。

20

30

#### 【0029】

図5は、本発明の他の実施態様を示す。キャップとウェルとの集合体100は、複数のウェル112を形成したトレーまたはベースプレート(図示しない)と、弾性材から成るO-リング素子118が挿入されるおよび円筒状スロット116を有する対応のキャップ114から成る。先に述べた実施態様と同様に、任意ではあるが、適正な密封効果を得るため、O-リングを設ける。

#### 【0030】

各キャップ114は、直径を挟んで対向し、且つ突条部122を有する1対のロック素子120を含む。トレーの頂面126に設けた対応の孔124にそれぞれのロック素子120を、キャップ114の底面128がトレー頂面126と重なるまで挿入することによって、キャップ114をトレーに位置固定する。次いで、キャップ114を回動して、ロック素子120を、孔124の幅よりも小さく、且つウェル112の周縁の一部に沿って延設されているスロット130内へ、突条部122の頂面全体が頂面126の下に来るまで摺動させることにより、ウェルを有効に密封すると共にキャップ114を位置固定する。

40

#### 【0031】

図6は、本発明の他の簡単な実施態様を示し、この実施態様では、ウェル150の頂面152が円周方向にスロット154を有し、キャップ158に結合されたO-リング素子156がこのスロット154に嵌着される。スロット154の断面積は素子156の断面積

50

よりも小さいから、素子156をスロットに挿入すると、接着剤やグリースを使用しなくても、キャップ158をウェル150にロックするだけで密封状態が得られる。

【0032】

図7は、キャップ170をウェル172に螺着するように構成された、本発明のさらに他の実施態様を示す。この構成もまた、図1、2および5の構成と同様に、解放位置とロック位置との間を移動できるように、キャップのロック機構とウェルとが漸次係合する。

【0033】

本発明のキャップとウェルとの集合体は、特に懸滴結晶化方法にも座滴結晶化方法にも好適である。座滴結晶化方法については、具体的に図示しないが、当業者には周知のように、ウェルに公知の滴支持手段を挿入するか、または成形すればよい。このような座滴支持手段の例としては、Hampton Research (Lguna Hills, California) 社が製造販売するガラス製座滴支持ロッド Micro-Bridges (商品名) がある。

10

【0034】

各ウェルに任意の平衡溶液を慎重に充填する。次に、任意の蛋白質滴をキャップに付着させる。結晶化すべき特定の蛋白質溶液、例えば、清浄剤を含有する低表面張力溶液を使用する場合、最善の結果を得るためには、底面の形状や組織を適宜に変更すればよい。装置への平衡溶液および蛋白質滴添加は手動でも、市販の自動ピペット装置でも行うことができ、溶液に対するキャップの密閉も手動または自動で行なうことができる。

【0035】

本発明を特定の実施態様に関して説明したが、さらなる変更実施態様も可能であり、本願は、本発明の原理に基づく本発明の変更、利用または適応の他、本発明が属する分野において公知または慣用的な手段の範囲ないである限り、且つ上述した必須構成要件に該当する限り、さらには後記する請求の範囲を逸脱しない限り、本明細書の記述とは異なる実施態様をも包含するものである。

20

【図面の簡単な説明】

【図1】 本発明の第1のキャップとウェルとの集合体の斜視図。

【図2】 キャップの好ましい実施例の断面図。

【図3】 ウェルに対するキャップ着脱手段の斜視図。

【図4】 図3に示した手段の断面図。

【図5】 本発明のキャップとウェルとの集合体の他の実施例の斜視図。

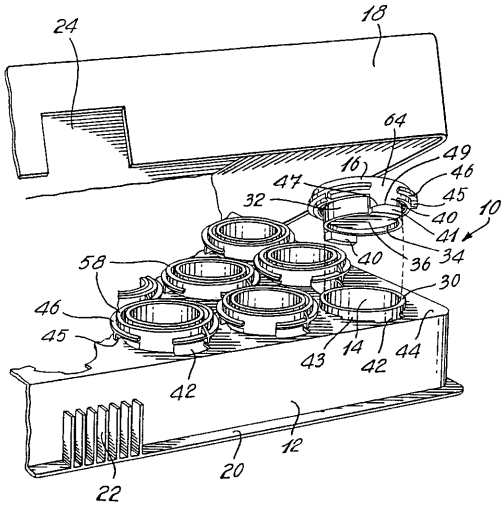
30

【図6】 キャップとウェルとの集合体のその他の実施例の斜視図。

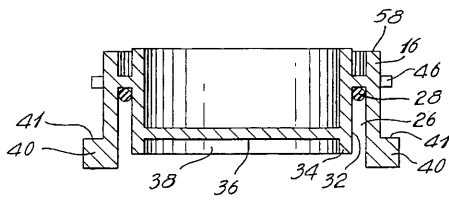
【図7】 キャップとウェルとの集合体のその他の実施例の斜視図。



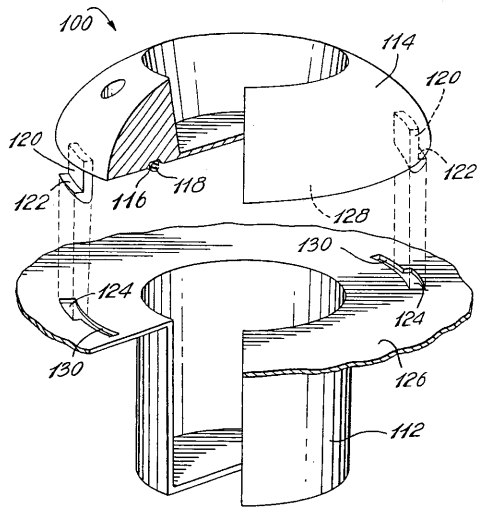
【図1】



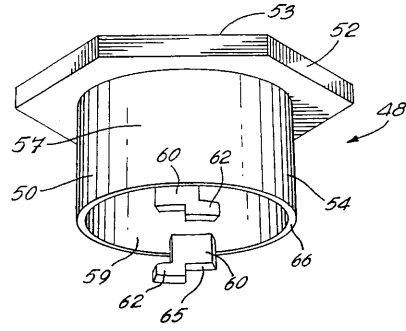
【図2】



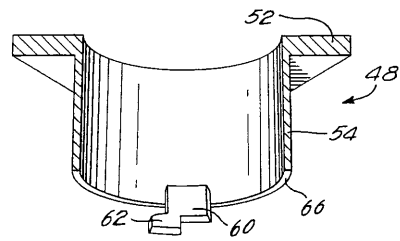
【図5】



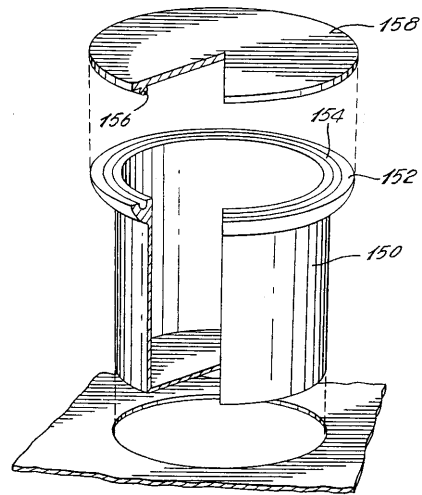
【図3】



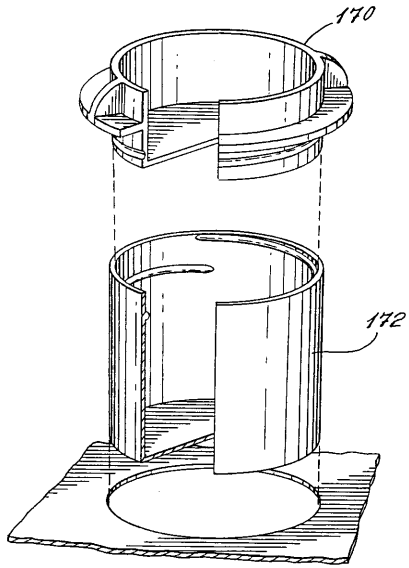
【図4】



【図6】



【図7】



## フロントページの続き

(72)発明者 オード, クリスチャン  
カナダ, ケベック エイチ3ティ 1イー3, モントリアル, # 10, 4120 シュマン - ドウ  
- ラ - コート - サント - カテリーヌ

## 合議体

審判長 栗林 敏彦

審判官 亀田 貴志

審判官 鳥居 稔

(56)参考文献 特開昭47-011988(JP, A)  
特開昭47-011989(JP, A)  
特開昭50-022694(JP, A)  
特開昭60-075278(JP, A)  
特開昭60-183362(JP, A)  
特開昭62-106000(JP, A)  
特開平01-056400(JP, A)  
特表平01-501060(JP, A)  
特開平04-124082(JP, A)  
特開平06-172381(JP, A)  
特開平06-233670(JP, A)  
特開平07-287019(JP, A)  
特表平07-500806(JP, A)  
特開平08-034699(JP, A)  
特開2001-213699(JP, A)  
米国特許第4599314(US, A)  
米国特許第4829006(US, A)  
米国特許第5846489(US, A)  
国際公開第93/07311(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C30B 7/00, 29/58

B01D 9/02

G01N35/00-37/00

B01L35/44-35/54

B65D39/00-55/16